



**UNICAMP**



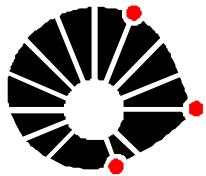
DANILO PEREIRA DE SANT'ANA

**SÍNTESE DO FRAGMENTO C1-C9 DA (–)-DICTIOSTATINA E  
ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE TOTAL DA  
(+)-TAUTOMICETINA**

CAMPINAS

2014





**UNICAMP**



**UNIVERSIDADE ESTATUAL DE CAMPINAS  
INSTITUTO DE QUÍMICA**

**ECOLE NATIONALE SUPÉRIEURE DE CHIMIE DE MONTPELLIER**

**DANILO PEREIRA DE SANT'ANA**

**SÍNTESE DO FRAGMENTO C1-C9 DA (–)-DICTIOSTATINA E ESTUDOS  
VISANDO A SÍNTESE TOTAL DA (+)-TAUTOMICETINA**

**ORIENTADOR : PROF. DR. LUIZ CARLOS DIAS (UNICAMP)  
CO-ORIENTADOR: PROF.DR. JEAN-MARC CAMPAGNE (ENSCM)**

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

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA  
POR DANILo PEREIRA DE SANT'ANA ORIENTADA PELO PROF. DR. LUIZ CARLOS DIAS**

---

**Assinatura do Orientador**

**CAMPINAS**

**2014**

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

Sa59s Sant'ana, Danilo Pereira de, 1980-  
Síntese do fragmento C1-C9 da (-)-dictiostatina e estudos visando a síntese total da (+)-tautomicetina / Danilo Pereira de Sant'Ana. – Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador: Luiz Carlos Dias.

Coorientador: Jean-Marc Campagne.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Policetídeos. 2. Síntese assimétrica. 3. Anticâncer. I. Dias, Luiz Carlos. II. Campagne, Jean-Marc. III. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Synthesis of the C1-C9 fragment of (-)dictyostatin and studies toward the total synthesis of (+)-tautomycetin

**Palavras-chave em inglês:**

Polyketide

Asymmetric synthesis

Anticancer

**Área de concentração:** Química Orgânica

**Titulação:** Doutor em Ciências

**Banca examinadora:**

Luiz Carlos Dias [Orientador]

Damien Prim

Vitor Francisco Ferreira

Paulo Cesar Muniz de Lacerda Miranda

Paulo José Samenho Moran

**Data de defesa:** 17-11-2014

**Programa de Pós-Graduação:** Química

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Luiz Carlos Dias (Orientador no Brasil)

Prof. Dr. Jean-Marc Campagne (Orientador na França)

Prof. Dr. Damien Prim (Université de Versailles St Quentin-em-Yvelines)

Prof. Dr. Vitor Francisco Ferreira (IQ-UFF)

Prof. Dr. Paulo Cesar Muniz Lacerda Miranda (IQ-UNICAMP)

Prof. Dr. Paulo José Samenho Moran (IQ-UNICAMP)

Este exemplar corresponde à redação final da Tese de Doutorado defendida pelo aluno **DANILO PEREIRA DE SANT'ANA**, aprovada pela Comissão Julgadora em 17 de novembro de 2014.

Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

(Presidente da Banca)



*Dedico este trabalho a minha esposa Carolina  
por estar ao meu lado durante toda esta  
jornada*



## Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Dias pela oportunidade de fazer parte do seu grupo de pesquisa, pelos ensinamento, ideias e discussões ao longo deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Jean Marc Campagne por me acolher tão calorosamente em seu grupo, pelos incentivos, ideias e todas as “tequila time”.

A Dr<sup>a</sup> Renata Marcia de Figueiredo por me oferecer a oportunidade de trabalhar no projeto da tautomicetina, me ajudar lado à lado com as reações, me ajudar nos momentos iniciais em um pais estrangeiro e sobretudo, por conviver com sua família, Vincent e Alice.

A minha esposa que esteve ao meu lado nos momentos de euforia e decepções, sou muito grato as nossas longas e prazerosas conversas.

Aos meus pais Guaracira Pereira de Sant'Ana e Djair José de Sant'Ana pela dedicação e o apoio incondicional

A toda minha família

Aos Amigos de laboratório: Adriano, Airton, Barbara, Brian, Carla, Caroline, Dessoys, Dimas, Ellen, Emílio, Fernanda, Gustavo, João, Leila, Maitia, Marco, Pablo, Patrícia, Paula, Ricardo, Robson, Sávio, Suzann, Thiago, Ygor. Obrigado pelo convívio, pela ajuda, pelas alegria.

À mês amis du coté français: Araceli, Baptiste, Emmanuel Vrancken, Eric Gayon, Eric Leclerc, Eve, Gilles, Jean-Simon, Mathieu, Mélanie, Monika, Pascal. Je vous remercie pour tous les moments de joie que j'ai passé en France.

Aos amigos de longa data: Christian, Fabiano, Jeferson e Vagner

A todos os professores do departamento de química orgânico por terem contribuído com a minha formação.

Aos amigos do IQ.

Aos funcionários do IQ pelo ótimo trabalho, em especial a Izabel da CPG por ter tornado esta cotutela possível

À FAPESP pelas bolsas de estudos ao longo do meu doutorado (bolsa regular: 2009/09176-9 e BEPE: 2012/11220-9 )

À Capes e ao CNPQ pelo apoio financeiro.

x

## ***Curriculum vitae***

### **Formação acadêmica**

**2009-2014** Instituto de Química – Unicamp – Brasil.

Doutorado em Ciência

Projeto: SÍNTESE DO FRAGMENTO C1-C9 DA (–)-DICTIOSTATINA E ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE TOTAL DA (+)-TAUTOMICETINA.

**2010-2014** Ecole Nationale Supérieure De Chimie De Montpellier - França

Doutorado em Ingénierie Moléculaire

Projeto: ÉTUDES VER LA SYNTHESE TOTALE DE LA (+)-TAUTOMYCETINE

**2006-2008** Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais – UFRJ – Brasil.

Mestrado em Química de Produtos Naturais

Projeto: SÍNTESE DE PTEROCARPANOS E CUMESTANOS.

**2003-2006** Faculdade de Farmácia – UFRJ

Graduação em Farmácia

### **Publicações em Periódicos**

1. Suppo, J.; **Sant'Ana, D. P.**; Marcia de Figueiredo, R. M.; Dias, L. C.; Campagne, J. M. Efficient and practical procedure for the esterification of the free  $\alpha$ -carboxylic acid of amino acid residues with  $\beta$ -(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride and triisopropylsilyl chloride. *Synthesis*. **2014**, 6153–6163
2. Marcia de Figueiredo, R.; Mazziotta, A.; **Sant'Ana, D. P.**; Palumbo, C.; Gasperi, T. Active Methylene Compounds in Asymmetric Organocatalytic Synthesis of Natural Products and Pharmaceutical Scaffolds. *Curr. Org. Chem.* **2012**, 2231-2289.
3. Dias, L. C.; **Sant'Ana, D. P.**; VIEIRA, Y. W.; Gonçalves, C.C.S.; Lima, D.J.P. Synthesis of the C1-C9 fragment of the potent antitumor agent dictyostatin. *J. Braz. Chem. Soc.*

**2012**, 23, 344-348.

4. Desmarchelier, A.; **Sant'Ana, D. P.**; Terrasson, V.; Campagne, J. M.; Moreau, X.; Greck, C.; Marcia de Figueiredo, R. Organocatalyzed Aziridination of  $\alpha$ -Branched Enals: Enantioselective Synthesis of Aziridines with a Quaternary Stereocenter. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4046-4052.
5. Sant'Ana, D.P.; Pinho, V. D.; Maior, M.C.L.S.; Costa, P.R.R. Synthesis of 5-deoxypterocarpens, pterocarpens, and coumestans by intramolecular Heck reaction. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3753-3755.

## Resumo

SÍNTESE DO FRAGMENTO C1-C9 DA (–)-DICTIOSTATINA: A (–)-dictiostatina é uma macrolactona de origem marinha que apresenta uma potente atividade antitumoral, inibindo a proliferação de células cancerígenas em concentrações na ordem de nanomolar. Propusemos desenvolver uma nova rota sintética para o fragmento C1-C9 deste produto natural. Conseguimos sintetizar o fragmento C1-C9 da (–)-dictiostatina em 15 etapas a partir do 1,3-propanodiol com 3,57% de rendimento global. Nossa rota sintética utilizou como etapas chaves a epoxidação assimétrica de Sharpless e a abertura de epóxido nas condições de Myashita para formar os centros estereogênicos. Este fragmento compreende os carbonos C1-C9 da (–)-dictiostatina, no qual está contido o dieno 2Z,4E e dois centros estereogênicos (C6R, C7S do produto natural).

ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE TOTAL DA (+)-TAUTOMICETINA: A (+)-tautomicetina é um policetídeo natural isolado em 1989 a partir de *Streptomyces griseochromogenes* como um antifúngico. Atualmente, TTN é mais conhecida pela sua atividade em proteínas serina/treonina fosfatas. Propusemos desenvolver uma rota sintética convergente para este produto natural. Conseguimos sintetizar dois fragmentos da tautomicetina, sendo o fragmento B2 correspondendo a parte C1-C12 e o composto **260** que consiste na parte C7'-C13 da (+)-tautomicetina. A síntese do fragmento B2 teve como etapa chave a abertura estereoseletiva de epóxido quiral, o que consiste uma estratégia inédita para construir a parte desoxipropionato da TTN. A síntese do composto **260** teve como etapa chave, uma metodologia inédita de bis-esterificação de anidridos desenvolvida em nosso grupo de pesquisa.



## Abstract

SYNTHESIS OF THE C1-C9 FRAGMENT OF (–)-DICTYOSTATIN: (–)-Dictyostatin is a marine macrolactone with potent antitumor activity. Herein, we report the development of a new synthetic route for the C1-C9 fragment of this natural product. The C1-C9 fragment of (–)-dictyostatin was synthesized in 15 steps and 3.57% overall yield from 1,3-propanediol. Our synthetic route employed Sharpless asymmetric epoxidation and epoxide opening under Myashita's conditions as key steps to form the stereogenic centers. The C1-C9 fragment contains the 2Z,4E diene and two stereogenic centers (C6R, C7S) contained in the natural product.

STUDIES TOWARD THE TOTAL SYNTHESIS OF (+)-TAUTOMYCETIN: (+)-Tautomycetin is a polyketide natural product isolated in 1989 from *Streptomyces griseochromogenes* with antifungal activity. Currently, TTN is best known for its activity in serine/threonine phosphatase proteins. We developed a convergent synthetic route to this natural product. Two key fragments of (+)-tautomycetin were synthesized, the B2 fragment containing the C1-C12 chain and the compound **260**, corresponding to the C7'-C13 fragment of (+)-tautomycetin. The synthesis of fragment B2 employed a stereoselective chiral epoxide opening reaction as a key step, which consist of a novel strategy to prepare the desoxypropionate moiety of TTN. The synthesis of **260** employed a novel method for bis-esterification of anhydrides developed in the Dias-Campagne groups.



# Sumário

Lista de Abreviaturas.....	xix
Lista de Tabelas.....	xxiii
Lista de Figuras.....	xxv
Lista de Esquemas.....	xxvii
Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina .....	1
1.1 Introdução.....	2
1.1.1 (–)-Dictiostatina .....	4
1.1.2 Atividade biológica da (–)-dictiostatina .....	8
1.1.3 Sínteses totais da (–)-dictiostatina .....	11
1.2 Objetivos.....	29
1.3 Resultados e Discussão .....	30
1.3.1 1 <sup>a</sup> Análise retrossintética .....	30
1.3.2 Abertura de epóxidos .....	35
1.3.3 2 <sup>a</sup> Análise retrossintética .....	40
1.4 Conclusões e Perspectivas .....	44
Capítulo 2: Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina.....	47
2.1 Introdução.....	48
2.1.1 Atividades Biológica .....	54
2.1.2 Biossíntese.....	57
2.1.3 Estudos visando a síntese total da (+)-tautomicetina .....	59
2.2 Objetivos.....	68
2.3 Resultados e Discussão .....	68
2.3.1 Análise retrossintética .....	68

2.3.2 Síntese do fragmento B.....	70
2.3.2.1 Síntese do iodeto <b>197</b> .....	70
2.3.2.2 Síntese do aldeído <b>198</b> .....	75
2.3.2.3 Síntese do aldeído <b>194</b> (fragmento C1-C12).....	78
2.3.2.4 Reação aldólica <i>1,4-anti</i> e <i>1,2-anti</i> seletiva, tentativa de finalizar o fragmento B.84	
2.3.3 2 <sup>a</sup> Análise retrossintética.....	87
2.3.4 Síntese do fragmento B2.....	88
2.3.5 Síntese do fragmento A2.....	91
2.3.5.1 Síntese do álcool <b>157</b> .....	91
2.3.5.2 Síntese do ácido <b>226</b> .....	93
2.3.5.3 Últimas etapas para a síntese do fragmento A2 .....	104
2.3.6 Últimas etapas visando a síntese da (+)-tautomicetina .....	110
2.4 Conclusões e Perspectivas .....	114
Résumé du chapitre 2 : Études Ver la Synthèse Totale de la (+)-Tautomycétine.....	119
Parte experimental.....	145
Anexos.....	193

## Lista de Abreviaturas

**2,4,6-TCBC:** cloreto de 2,4,6 de triclorobenzoila

**Ac:** acetila

**AcOEt:** acetado de Etila

**Ar:** arila

**BAIB:** (biasacetoxi)iodobenzeno

**Bn:** benzila

**BuLi ou nBuli:** Butillítio

**tBu:** *terc*-butila

**Bz:** benzoila

**CBS:** reagente de Corey-Bakshi-Shibata

**CCD:** cromatografia em camada delgada

**COSY:** *Correlation spectroscopy*

**mCPBA:** ácido metacloroperbenzoíco

**CSA:** ácido-( $\pm$ )-10-canforsulfônico

**CuTC:** tiofeno-2-carboxilato de cobre (I)

**Cy:** cicloexila

**DBU:** 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno

**DCC:** *N,N'*-dicicloexilcarbodiimida

**DDQ:** 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

**(DHQ)<sub>2</sub>PHAL:** hidroquinidina 1,4-ftalazinediil dieter

**DIBAL-H:** hidreto de diisobutilalumínio

**DIPA:** diisopropialmina

**(+)-DIPCI:** (+)-B-clorodiisopinocanfeilborana

**DIPT:** tartarato de diisopropila

**DMAP:** 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina

**DMF:** *N,N*-dimetilformamida

**DMP:** periodinana de Dess Martin

**DMPU:** *N,N'*-dimetilpropilenourea

**DMS:** dimetilsulfeto

**DMSO:** dimetilsulfóxido

**Dppf:** 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

**Hex:** hexila

**HMBC:** *heteronuclear multiple bond correlation*

**HMDS:** hexametildisilazano

**HPLC:** cromatografia líquida de alta eficiência

**HSQC:** *heteronuclear single quantum coherence spectroscopy*

**HWE:** Horner-Wadsworth-Emmons

**iPr:** isopropila

**iPr<sub>2</sub>NEt ou DIPEA:** *N,N*-diisopropiletilamina

**LDA:** diisopropilamideto de lítio

**MOM:** metoximetila

**MS:** *molecular sieve* (peneira molecular)

**MsCl:** cloreto de mesila

**MTPA:**  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluormetilfenilacetila

**NMO:** *N*-óxido de *N*-metilmorfolina

**NMP:** *N*-metil-2-pirrolidinona

**NOE e NOESY:** *Nuclear Overhauser effect spectroscopy*

**PCC:** clorocromato de piridínio

**Ph:** fenila

**PMB:** parametoxibenzila

**PMBO(=NH)CCl<sub>3</sub>:** tricloroacetimidato de parametoxibenzila

**PMP:** parametoxifenila

**PPTS:** paratoluenosulfonato de piridínio

**p-TSA:** ácido paratoluenossulfônico

**Py:** piridina

**RMN:** ressonância magnética nuclear

**SEM:** 2-(trimetilsilil)-etoximetila

**t.a.** temperatura ambiente

**TASF:** difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfônio

**TBAF:** fluoreto de tetra-*n*-butilamônio

**TBDPS:** *terc*-butildifenilsilila

**TBS:** *terc*-butildimetilsilila

**TEMPO:** 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi radical

**TES:** trietilsilila

**TfO:** trifluormetanossulfonato

**TfOH:** ácido trifluormetanossulfônico

**THF:** tetraidrofurano

**TIPS:** triisopropilsilila

**TMS:** trimetilsilila

**TMSE:** 2-(trimetilsilil)etila

**TPAP:** perrutanato de tetra-*n*-propilamônio

**VO(acac)<sub>2</sub>:** bis(acetylacetonato) de vanadila

**TTN:** (+)-tautomicetina



## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b> Citotoxicidade da (–)-dictiostatina e do paclitaxel em cultura de células cancerígenas humanas.....	9
<b>Tabela 2</b> Oxidação com MnO <sub>2</sub> .....	77
<b>Tabela 3</b> Influência na temperatura na reação de redução de alcino.....	80
<b>Tabela 4</b> Estudos das condições de proteção do oxigênio em C5.....	81
<b>Tabela 5</b> Tentativas de proteção do ácido acetilenodicarbonílico.....	95
<b>Tabela 6</b> Otimização da bis-esterificação mista.....	96
<b>Tabela 7</b> Análise dos deslocamentos químicos de <b>248</b> e <b>249</b> .....	102



## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> Exemplo da aplicação do estudo de um produto natural na descoberta de fármacos.	3
<b>Figura 2</b> Produtos naturais objetos da tese.	4
<b>Figura 3</b> (-)-Dictiostatina dividida em 3 subunidades para aplicar o método de Murata.	5
<b>Figura 4</b> Correlação dos valores de $J$ com os ângulos diedros para os acoplamentos ( $^3J_{H,H}$ ) e ( $^{2,3}J_{C,H}$ ).	5
<b>Figura 5</b> Análise das constantes de acoplamento e correlação NOESY da subunidade C5-C10	6
	.....
<b>Figura 6</b> Análise das constantes de acoplamento e correlação NOESY da subunidade C11-C16.	7
	.....
<b>Figura 7</b> Análise das constantes de acoplamento e correlação NOESY da subunidade C16-C26.	8
<b>Figura 8</b> Estrutura do paclitaxel	8
<b>Figura 9</b> Principais fases do ciclo celular.	10
<b>Figura 10</b> Tubulinas constituindo os microtúbulos.	10
<b>Figura 11</b> Estrutura do catalisador obtida por raio X (A) e em solução (B).	33
<b>Figura 12</b> Regiosseletividade na abertura de 2,3 epoxiálcoois.	35
<b>Figura 13</b> Efeito quelante na abertura de epóxido.	36
<b>Figura 14</b> Fragmentos preparados.	111
<b>Figura 15</b> Espectrometria de massa que demonstra a presença da massa da TTN.	114
<b>Figura 16</b> Cromatograma obtido do bruto reacional (direita) nas mesmas condições daquele obtido por Shen colaboradores.	114



## Lista de Esquemas

<b>Esquema 1</b> Desconexão da (–)-dictiostatina proposta por Paterson e colaboradores .....	12
<b>Esquema 2</b> Preparo do aldeído <b>11</b> (C11-C17).....	13
<b>Esquema 3</b> Preparo do fosfonato <b>16</b> .....	13
<b>Esquema 4</b> Preparo do fragmento C11-C26 ( <b>4</b> ) .....	14
<b>Esquema 5</b> Síntese do fragmento C10-C4 ( <b>5</b> ).....	15
<b>Esquema 6</b> Últimas etapas da síntese da (–)-dictiostatina.....	16
<b>Esquema 7</b> Desconexão proposta por Ramachandran e colaboradores.....	17
<b>Esquema 8</b> Síntese do fragmento C1-C9 ( <b>27</b> ).....	18
<b>Esquema 9</b> Síntese do fragmento C11-C17 ( <b>28</b> ).....	19
<b>Esquema 10</b> Síntese do fragmento C18-C23 ( <b>29</b> ).....	19
<b>Esquema 11</b> Últimas etapas da síntese da (–)-dictiostatina.....	21
<b>Esquema 12</b> Desconexão proposta por Leighton e colaboradores .....	22
<b>Esquema 13</b> Preparo do fragmento C11-C17 ( <b>48</b> ) .....	23
<b>Esquema 14</b> Preparo do fragmento C18-C26 ( <b>49</b> ) .....	24
<b>Esquema 15</b> Preparo do fragmento C1-C10 ( <b>50</b> ) .....	25
<b>Esquema 16</b> Últimas etapas da síntese da (–)-dictiostatina.....	26
<b>Esquema 17</b> Desconexão proposta por Dias e colaboradores.....	27
<b>Esquema 18</b> Preparo de C11-C17 ( <b>83</b> ) .....	27
<b>Esquema 19</b> Preparo de C18-C23 ( <b>87</b> ) .....	28
<b>Esquema 20</b> Finalização da síntese do fragmento C11-C26 ( <b>75</b> ) .....	29
<b>Esquema 21</b> 1 <sup>a</sup> análise retrossintética para o fragmento C1-C9 .....	30
<b>Esquema 22</b> Preparo do álcool <b>101</b> .....	31
<b>Esquema 23</b> Preparo do álcool <b>98</b> .....	31
<b>Esquema 24</b> Mecanismo da reação de Horner-Wadsworth-Emmons.....	32
<b>Esquema 25</b> Mecanismo da reação de Sharpless do ponto de vista cinético.....	33
<b>Esquema 26</b> Modelo para escolha do tartarato a ser usado na epoxidação assimétrica.....	34
<b>Esquema 27</b> Preparo do epóxido e seu derivado.....	35
<b>Esquema 28</b> Preparo do diol <b>107</b> .....	36

<b>Esquema 29</b> Formação do complexo de alumínio favorecendo a abertura em C2.....	36
<b>Esquema 30</b> Comparação dos espetro RMN de $^1\text{H}$ do bruto reacional.....	37
<b>Esquema 31</b> Sequência de proteção e desproteção para obtenção de <b>94</b> .....	38
<b>Esquema 32</b> Abertura esteroespecífica de epoxiacrilato.....	38
<b>Esquema 33</b> Mecanismo proposta para abertura do epoxiacrilato.....	39
<b>Esquema 34</b> 2 <sup>a</sup> análise retrossintética para fragmento C1-C9.....	40
<b>Esquema 35</b> Preparo do epoxiacrilato <b>117</b> .....	40
<b>Esquema 36</b> Síntese do aldeído <b>115</b> .....	41
<b>Esquema 37</b> Síntese do fosfonato <b>123</b> .....	42
<b>Esquema 38</b> Síntese do fosfonato <b>116</b> .....	43
<b>Esquema 39</b> Finalização da síntese do fragmento C1-C9.....	44
<b>Esquema 40</b> Nova rota sintética para o C1-C9 da (–)-dictiostatina.....	45
<b>Esquema 41</b> Rota sintética possível para as etapas finais da (–)-dictiostatina.....	46
<b>Esquema 42</b> Elucidação estrutural da (+)-tautomicetina por degradação química.....	49
<b>Esquema 43</b> Síntese do fragmento <b>131</b> para estabelecer a configuração absoluta do centro quiral C3' da Tautomicetina.....	50
<b>Esquema 44</b> Preparo do fragmento C1-C10 de <b>132</b> para a determinação da estereoquímica da (+)-tautomicetina.....	51
<b>Esquema 45</b> Finalização da síntese de <b>132</b> .....	53
<b>Esquema 46</b> Papel da PP1 e PP2a na divisão celular.....	55
<b>Esquema 47</b> Exemplo do funcionamento da policetídeo sintase (PKS) para a construção de cadeia de poliacetato.....	57
<b>Esquema 48</b> Proposta mecanística para biossíntese do <b>TTN F-1</b> .....	58
<b>Esquema 49</b> Etapas finais na biossíntese da (+)-tautomicetina.....	59
<b>Esquema 50</b> Desconexão proposta por Oikawa e colaboradores.....	60
<b>Esquema 51</b> Síntese do fragmento C7'-C17 <b>154</b> .....	61
<b>Esquema 52</b> Síntese do fragmento C1-C15 <b>155</b> .....	63
<b>Esquema 53</b> Tentativa de finalizar a síntese da (+)-tautomicetina.....	64
<b>Esquema 54</b> Desconexão proposta por Chamberlin e colaboradores.....	65
<b>Esquema 55</b> Síntese do fragmento C7'-C17 <b>171</b> .....	66
<b>Esquema 56</b> Síntese do fragmento C5-C15 <b>172</b> .....	67

<b>Esquema 57</b> Síntese de <b>173</b> e últimas etapas do estudo para síntese da TTN.	68
<b>Esquema 58</b> Análise retrossintética para (+)-tautomicetina.	69
<b>Esquema 59</b> Análise retrossintética para o fragmento B.	70
<b>Esquema 60</b> Síntese do álcool <b>203</b> .	71
<b>Esquema 61</b> Mecanismo proposto para a reação de ZACA.	72
<b>Esquema 62</b> Síntese do iodeto <b>197</b> .	72
<b>Esquema 63</b> Preparo do epóxido <b>206</b> .	73
<b>Esquema 64</b> Uma nova rota sintética para o iodeto <b>197</b> .	75
<b>Esquema 65</b> Síntese do composto <b>208</b> .	75
<b>Esquema 66</b> Redução com DIBAL-H para fornecer o álcool alílico <b>209</b> .	76
<b>Esquema 67</b> Mecanismos propostos para a oxidação com MnO <sub>2</sub> .	78
<b>Esquema 68</b> Troca halogênio metal seguida da adição no aldeído <b>198</b> .	78
<b>Esquema 69</b> Remoção do grupo TMS.	79
<b>Esquema 70</b> Redução da tripla ligação nas condições de Lindlar.	79
<b>Esquema 71</b> Ciclo catalítico para diidroxilação com OsO <sub>4</sub> e NMO.	82
<b>Esquema 72</b> Diidroxilação com [Fe(CN) <sub>6</sub> ] <sup>3-</sup> .	83
<b>Esquema 73</b> Diidroxilação seguida da clivagem oxidativa.	84
<b>Esquema 74</b> Reação aldólica 1,4- <i>anti</i> e 1,2- <i>anti</i> seletiva.	85
<b>Esquema 75</b> Preparo da etilcetona <b>194</b> .	85
<b>Esquema 76</b> Reação aldólica com excesso da etilcetona <b>195</b> .	86
<b>Esquema 77</b> Reação aldólica com aldeído <b>194</b> .	86
<b>Esquema 78</b> 2 <sup>a</sup> análise retrossintética.	88
<b>Esquema 79</b> Estratégia sintética para o fragmento B2.	89
<b>Esquema 80</b> Preparo da amida <b>220</b> .	89
<b>Esquema 81</b> Intermediário formado a adição na amida Weinreb.	90
<b>Esquema 82</b> Formação do fragmento B2.	91
<b>Esquema 83</b> Planejamento sintético para o fragmento A2.	91
<b>Esquema 84</b> Preparo do álcool <b>157</b> .	92
<b>Esquema 85</b> Ataque nucleofílico controlado pela quelação.	92
<b>Esquema 86</b> Formação do cetal <b>229</b> para a determinação de estereoquímica.	93
<b>Esquema 87</b> Planejamento sintético para o ácido <b>226</b> .	94

<b>Esquema 88</b> Bis-esterificação de anidridos .....	96
<b>Esquema 89</b> Síntese do diéster <b>241</b> .....	97
<b>Esquema 90</b> Remoção do SEM e regeneração do grupamento anidrido.....	98
<b>Esquema 91</b> Desconexão para o ácido <b>242</b> .....	98
<b>Esquema 92</b> Proposta explicando a formação estereosseletiva de <b>246</b> .....	99
<b>Esquema 93</b> Síntese do diéster <b>245</b> .....	100
<b>Esquema 94</b> Mecanismo para redução assimétrica mediada por (+)-DIP-Cl. ....	100
<b>Esquema 95</b> Modelo proposto para diferenças de deslocamento químico de hidrogênio....	101
<b>Esquema 96</b> Formação dos ésteres <b>248</b> e <b>249</b> .....	102
<b>Esquema 97</b> Preparação dos anidridos <b>250</b> e <b>244</b> .....	103
<b>Esquema 98</b> Bis-esterificação de anidridos mais complexos.....	103
<b>Esquema 99</b> Nova abordagens para o preparo de <b>243</b> .....	104
<b>Esquema 100</b> Conversão de <b>243</b> no ácido <b>242</b> .....	104
<b>Esquema 101</b> Mecanismo da esterificação de Yamagushi.....	105
<b>Esquema 102</b> Preparação do álcool.....	105
<b>Esquema 103</b> Preparo do álcool <b>256</b> .....	106
<b>Esquema 104</b> Reação aldólica de Mukaiyama.....	106
<b>Esquema 105</b> Mecanismo para reação aldólica de Mukaiyama .....	107
<b>Esquema 106</b> Modelos de Felkin-Ahn e Evans. ....	108
<b>Esquema 107</b> Formação do cetal <b>258</b> .....	109
<b>Esquema 108</b> Reação aldólica de Mukaiyama.....	110
<b>Esquema 109</b> Tentativas de proteção da hidroxila em C16 de <b>259</b> com TBS.....	110
<b>Esquema 110</b> Preparo do composto <b>260</b> .....	111
<b>Esquema 111</b> Estados de transição Zimmerman-Traxler.....	112
<b>Esquema 112</b> Tentativa de finalizar a síntese da (+)-tautomicetina. ....	113
<b>Esquema 113</b> Resumo do preparo do fragmento B2.....	115
<b>Esquema 114</b> Resumo preparo de <b>260</b> .....	116
<b>Esquema 115</b> Proposta para finalizar a síntese da (+)-tautomicetina.....	117

# Primeiro Capítulo

## Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina

## 1.1 Introdução

Produtos naturais são uma fonte inesgotável de inspiração para ciência, seja desafiando os químicos orgânicos a tentar construir suas complexas estruturas, ou contemplando os químicos medicinais com estruturais inéditas com grande potencial na descoberta de novos fármacos.

Diante de algum problema, aparentemente sem solução, não há outro modo de resolvê-lo, senão criando novas ferramentas para tal propósito. Desta maneira, a natureza vêm contribuindo no desenvolvimento da síntese orgânica apresentando produtos naturais estruturalmente complexos que estimulam os químicos orgânicos a criarem novas ferramentas sintéticas. Estas ferramentas podem ser representadas tanto como novas reações química, como novas abordagens que se valem de reações já existentes, mas que são escolhidas numa sequência nunca antes pensada.<sup>1</sup>

Além do mais, os produtos naturais são ótimas fontes para a descoberta de fármacos.<sup>2</sup> O estudo cuidadoso de suas atividades biológicas e o mecanismo de ação por de trás dessas atividades, levaram à identificação de novos modos de ação e alvos moleculares que se tornaram altamente relevantes para o tratamento de doenças.

Um excelente exemplo de aplicação de conhecimentos adquiridos no estudo de produtos naturais é a descoberta do fármaco mesilato de eribulina (Halaven®) (Figura 1). Este fármaco foi aprovado pelo FDA (do inglês “Food and Drug Administration”) para o tratamento do câncer de mama metastático, ou seja, multiplicação desordenada de células mamárias, seguido da migração de algumas destas células cancerígenas para regiões diversas à da mama, onde o processo de multiplicação se perpetua. Halaven® foi capaz de aumentar a sobrevida dos pacientes.<sup>3</sup> O princípio ativo deste fármaco é o mesilato de eribulina, um análogo do produto natural halicondrina B (Figura 1). Este exemplo é interessante porque a halicondrina B, como pode ser notado, é uma molécula extremamente complexa do ponto de vista estrutural, o que acarreta em um grande desafio para a sua obtenção por síntese química. Entretanto, esta

<sup>1</sup> Trauner, D. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 411.

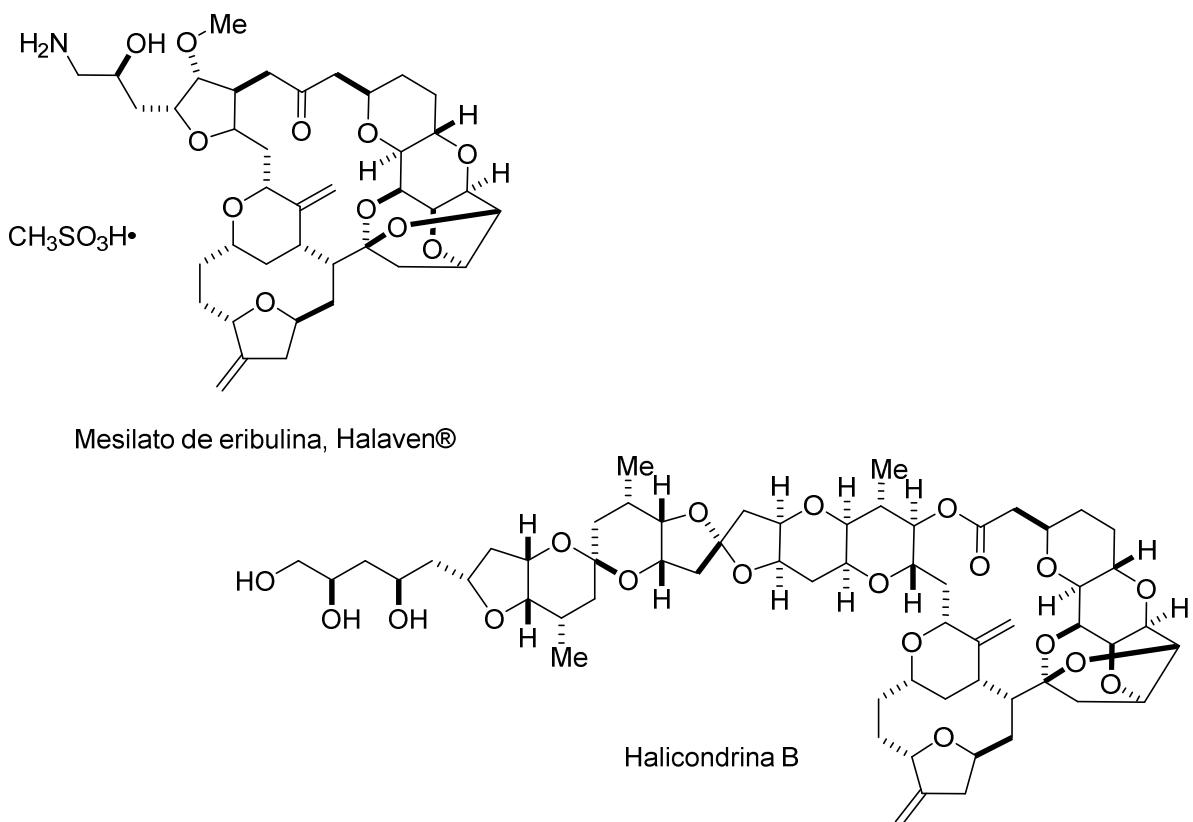
<sup>2</sup> a) Bauer, A.; Brönstrup, M. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, 31, 35; b) Li, J. W.-H.; Vedera, J. C. *Science* **2009**, 325, 161.

<sup>3</sup> Huyck, T. K.; Gradishar, W.; Manuguid, F.; Kirkpatrick, P. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2011**, 10, 173.

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina

complexidade estrutural não foi um empecilho para que alguns grupos de pesquisa em síntese orgânica tentassem preparar esta molécula no laboratório.<sup>4</sup>

A este exemplo poderiam se somar outros exemplos bem sucedidos de síntese químicas de produtos naturais com uma arquitetura molecular desafiadora. Entretanto, neste caso, inspirado num intermediário avançado da primeira síntese total descrita, e modificações na estrutura deste intermediário, culminou na descoberta do mesilato de erubilina.<sup>4</sup>

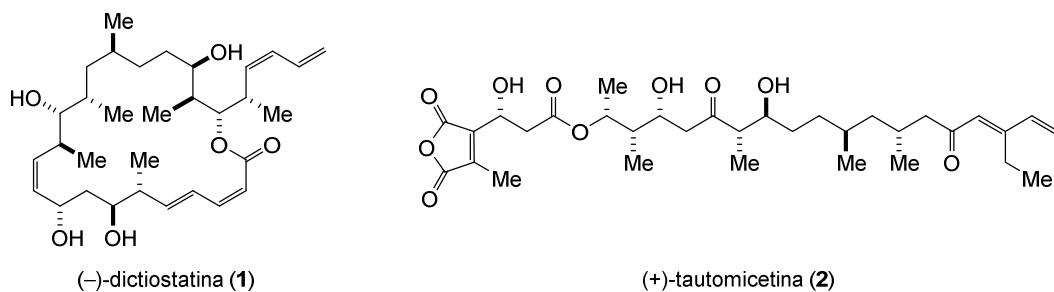


**Figura 1** Exemplo da aplicação do estudo de um produto natural na descoberta de fármacos.

Tendo em vista a importância dos produtos naturais como objeto de pesquisa, a presente tese abordará o estudo de intermediários visando a síntese de dois produtos naturais de alta complexidade estrutural, a (-)-dictiostatina (**1**) e a (+)-tautomicetina (**2**) (Figura 2).

<sup>4</sup> Jackson, K. L.; Henderson, J. A.; Phillips, A. J. *J. Chem. Rev.* **2009**, 109, 3044.

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina



**Figura 2** Produtos naturais objetos da tese.

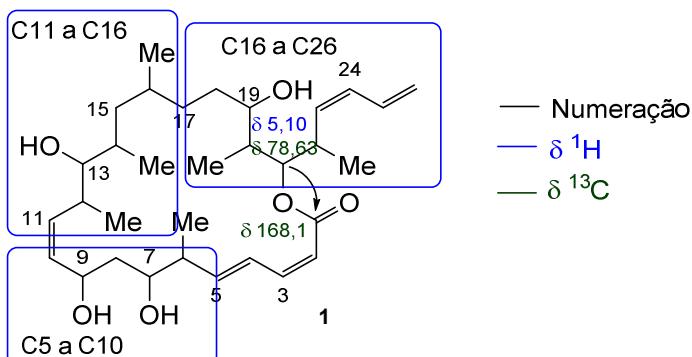
### 1.1.1 (-)-Dictiostatina

A (-)-dictiostatina (1) (Figura 2) é uma macrolactona de origem marinha. O seu isolamento foi inicialmente descrito por Pettit e colaboradores em 1994 a partir de esponja *Spongia* sp, recolhidas na república das Maldivas.<sup>5</sup> Estes pesquisadores coletaram 400 Kg (peso seco) desta esponja no intuito de extraírem espongistatinas, moléculas de uma mesma família, conhecidas na época por suas capacidades de inibir a proliferação de células cancerígenas.<sup>6</sup> Investigações adicionais levaram a descoberta de uma mistura de compostos, presente numa fração ativa do extrato, no qual 1,35 mg de um deles foi isolado após uma série de técnicas cromatográficas. Este composto viria ser designado daqui por diante como a (-)-dictiostatina.

Este grupo de pesquisa determinou a estrutura da (-)-dictiostatina através de técnicas de RMN,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , APT,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, HMBC e NOE. Os sinais no espectro de RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$  5,21 (d,  $J$  17 Hz),  $\delta$  5,11 (d,  $J$  11Hz) e  $\delta$  6,67 (dt,  $J$  17 e 11 Hz) indicavam uma dupla terminal. Um singuleto largo em  $\delta$  5,10 correlacionando-se com o sinal de  $^{13}\text{C}$   $\delta$  78,63 e o sinal de carbonila  $\delta$  168,10 no HBMC indica a presença do macrolídeo (Figura 3). A relação de sinais H2, H3, H4 e H5 foi estabelecida e estendida até H13, o mesmo foi feito de H13 a H19 estendida até H26. Análises complementares de HMQC e HMBC suportam a estrutura 1. A geometria das duplas ligações em C2, C10 e C23 foi estabelecida como sendo Z, baseado no  $J$  11 Hz encontrado nos respectivos hidrogênios. A geometria na dupla em C4 foi estabelecida como E, baseado na constante de acoplamento de 16 Hz.

<sup>5</sup> Pettit, G. R.; Cichacz, Z. A.; Gao, F.; Boyd, M. R.; Schmidt, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1111.

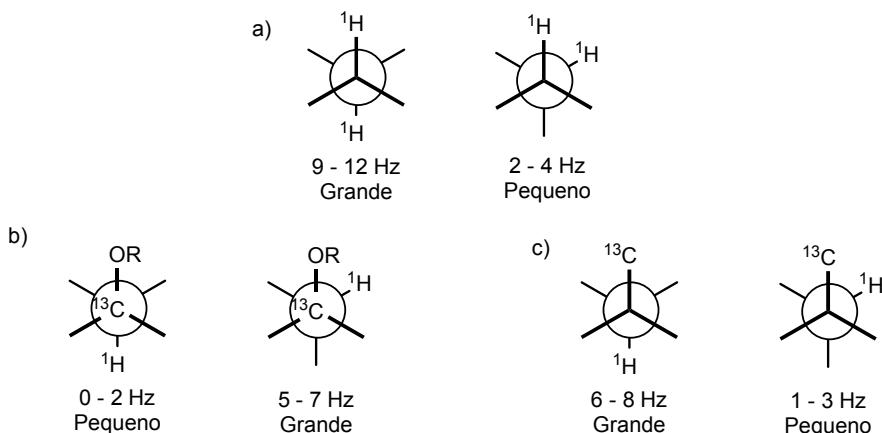
<sup>6</sup> Gerber-Lemaire, S.; Vogel, P. *C. R. Chim.* **2008**, 11, 1382.



**Figura 3** (-)-Dictiostatina dividida em 3 subunidades para aplicar o método de Murata.

A determinação da configuração relativa só viria a ser apresentada mais tarde por Patterson e Wright.<sup>7</sup> As correlações NOESY isoladas se mostraram insuficientes para a determinação inequívoca da estereoquímica relativa, então, os autores empregaram o método descrito por Murata e colaboradores<sup>8</sup>

O método se baseia na análise das constantes de acoplamento do tipo carbono-hidrogênio ( $^{2,3}J_{C,H}$ ) e hidrogênio-hidrogênio ( $^3J_{H,H}$ ). A Figura 4 apresenta uma faixa de valores de  $J$  dos dois principais ângulos diedros,  $180^\circ$  (*anti*) e  $60^\circ$  (*gauche*), para cada tipo de acoplamento. Isto facilitará a análise apresentada subsequentemente.



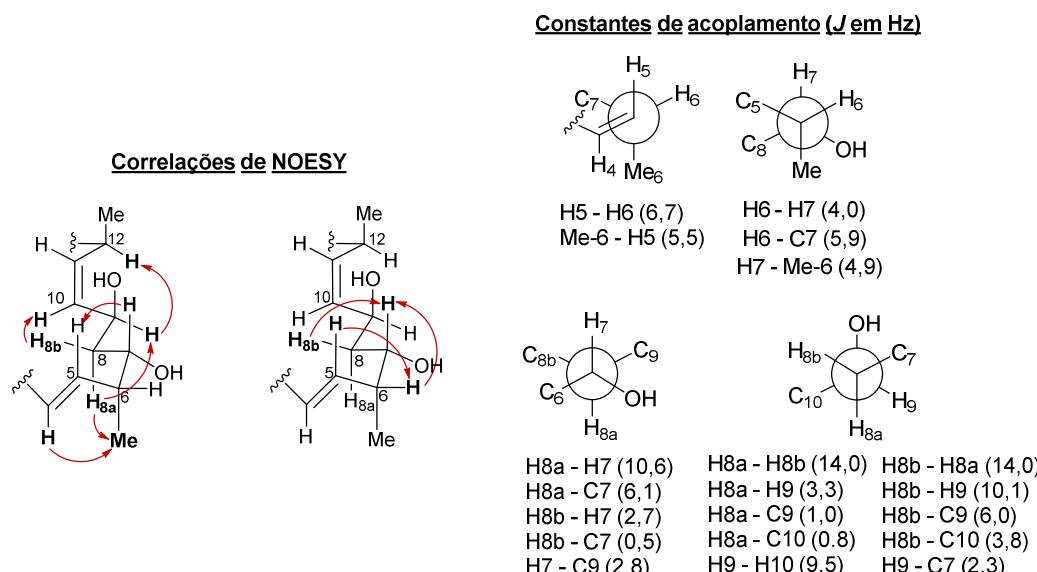
**Figura 4** Correlação dos valores de  $J$  com os ângulos diedros para os acoplamentos ( $^3J_{H,H}$ ).e ( $^{2,3}J_{C,H}$ ).

<sup>7</sup> Paterson, I.; Britton, R.; Delgado, O.; Wright, A. E. *Chem. Commun.* **2004**, 632.

<sup>8</sup> Matsumori, N.; Kaneno, D.; Murata, M.; Nakamura, H.; Tachibana, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 866.

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina

Para a análise, a molécula foi dividida em 3 subunidades, C5-C10, C11-C16 e C16-C26 (Figura 3). Como demonstrado na Figura 5, para a subunidade C5-C10, as configurações relativa 6,7-*anti* e 7,9-*anti* foram estabelecidas. O valor de *J* pequeno H6-H7 sugere uma disposição *gauche* entre estes hidrogênios, enquanto um valor de *J* grande H6-C7 e um valor relativamente grande entre H7-Me-6, indicam uma relação *anti* entre a metila e a hidroxila. Esta relação foi confirmada pelas correlações NOESY. Os valores de *J* alto para H8a-C7, e pequeno para H8a-C9, estabeleceu a correlação entre H8a e os dois estereocentros carbinólicos. Valores de acoplamentos da mesma magnitude foram observados entre H8b-C9 em H8b-C7, respectivamente, assegurando a relação 7,9-*anti* do diol.

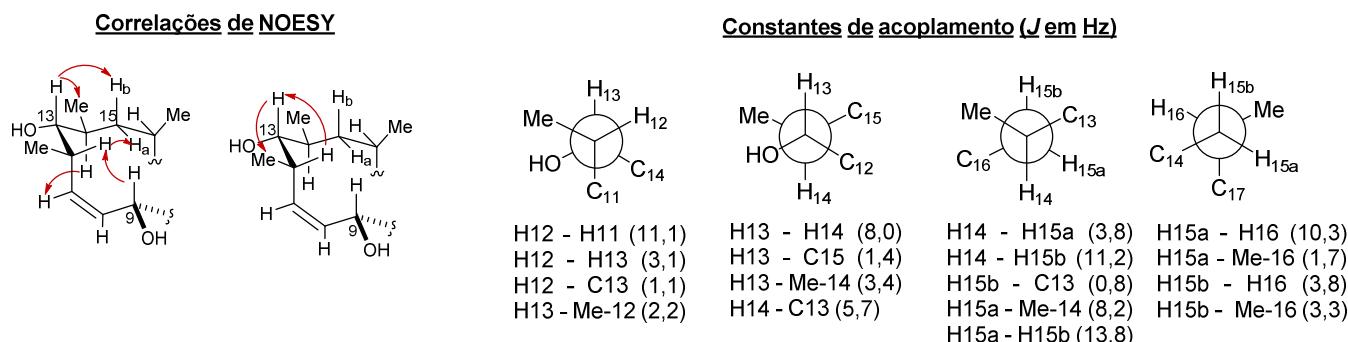


**Figura 5** Análise das constantes de acoplamento e correlação NOESY da subunidade C5-C10

Os assinalamentos da subunidade C11-C16 estão apresentados na Figura 6. O estabelecimento da relação *anti* entre os substituintes metila e a hidroxila adjacentes em C12 e C13, foi determinado pelo *J* pequeno H12-C13, H12-H13 e H13-Me-12. O valor alto de *J* H13-H14 sugeriu uma relação antiperiplanar entre estes hidrogênios, corroborado com *J* pequenos de H13-C5 e H13-Me14. O experimento de NOESY demonstrou várias correlações, H12-H15a, H13,H15b e H13-Me-14, confirmando a configuração 13,14-*syn*. A configuração relativa dos estereocentros em C14 e C16 podem ser determinadas, seguramente, através do assinalamento dos hidrogênios diastereotópicos em C15. Valores de *J* altos, 15a-H16 e H15b-H14, e pequenos para H15a-H14 e H15b, somados com pequenos acoplamentos heteronuclear

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina

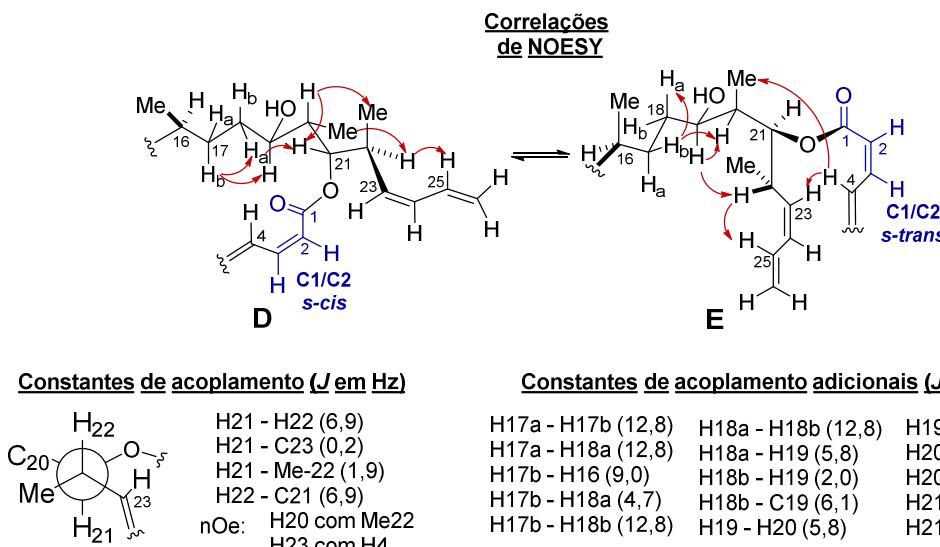
H13a-Me16 e H13b-Me16, corroboram a configuração relativa Me-14,Me16-*syn*. Análises de NOESY demonstraram várias correlações, H14-H11, H11-H10 e H-10-H8b, indicando que estes hidrogênios estão orientados na mesma face do anel macrolídeo. Correlações adicionais H15a-H12, H15b-H13 e H12-H9, combinados com a estereoquímica relativa determinada pelos valores de *J*, estabeleceu a conectividade entre os estereocentros isolados, C6-C9 e C12-C16.



**Figura 6** Análise das constantes de acoplamento e correlação NOESY da subunidade C11-C16.

Como apresentado na Figura 7, ambos os acoplamentos homo- e heteronuclear observado para o segmento C17-C21 sugeriram a contribuição de dois ou mais confôrmeros, rapidamente interconversíveis. Acoplamentos médios, H19-H18a, H19-H20, H19-Me-20 e H20-H21, indicam um grau de flexibilidade conformacional. O valor alto de *J* homonuclear H21-H22 e valores pequenos H21-C23 e H21-Me-22, atestam uma relação antiperiplanar. Duas correlações NOESY chaves entre H20 e Me-22, e entre H23-H4, asseguram a configuração como representado na Figura 7. A análise de modelos que representam estereoisomeros potenciais em C19 e C20 sugeriu configuração relativa *syn* para os substituintes em C19, C20 e C21. Correlação NOESY de H17b-H20 e H18a-H21, junto com acoplamentos observados nessa região, foram racionalizados pela reorganização conformacional acomodando tanto C1/C2 *s-trans* e *s-cis* **D** e **E** (Figura 7). Devido a impossibilidade de se correlacionar esta subunidade com o grupo de estereocentros C1-C16, modelagem molecular das duas permutações possíveis favoreceu o assinalamento da estrutura 1 (Figura 2).

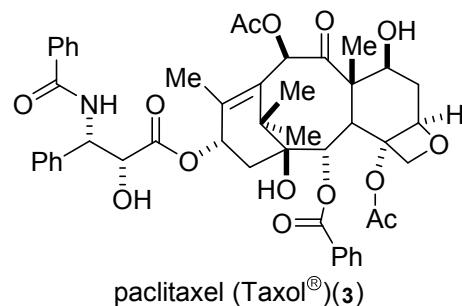
Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina



**Figura 7** Análise das constantes de acoplamento e correlação NOESY da subunidade C16-C26.

### **1.1.2 Atividade biológica da (-)-dictiostatina**

Como foi relatado por Pettit e Colaboradores, na ocasião do isolamento da (–)-dictiostatina, esta molécula possui a capacidade de inibir o crescimento de uma linhagem de célula leucêmica linfocitica, P388, com a ED<sub>50</sub> 3,8x10<sup>-4</sup> µg/mL.<sup>5</sup> Após este estudo preliminar Wright e colaboradores, num estudo rotineiro de triagem de agentes citotóxicos para linhagens de células cancerígenas humanas, identificaram extratos oriundos da esponja marinha da família *Corallistidae* como altamente potente. Purificação guiada por bioensaio levou o isolamento da (–)-dictiostatina. Os autores investigaram a ação de **1** em outras linhagens de células cancerígenas e compararam estas atividades com aquelas produzida pelo paclitaxel (Taxol®) (**3**), que é um fármaco utilizado no combate dos câncer de mama, de pulmão e de ovário (Tabela 1).<sup>9</sup> A (–)-dictiostatina possui atividade citotóxica comparável ao paclitaxel para linhagens de carcinoma pulmonar, A549. O mesmo pode ser observado para as linhagens de adenocarcinoma de mama, MCF-7 e sarcoma uterino, MES-SA. Por outro lado, para linhagens de adenocarcinoma de mama e sarcoma



## **Figura 8 Estrutura do paclitaxel**

<sup>9</sup> Isbrucker, R. A.; Cummins, J.; Pomponi, S. A.; Longley, R. E.; Wright, A. E. *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *66*, 75.

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina

uterino multi-resistentes, a (-)-dictiostatina se mostrou, extremante, mais citotóxica que o paclitaxel.

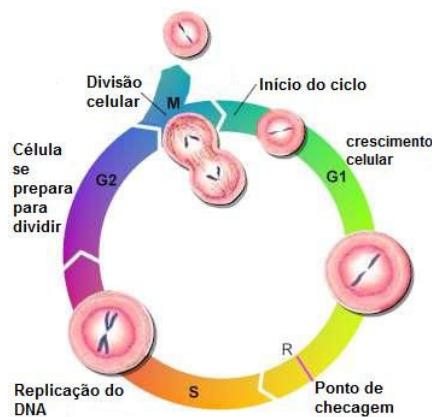
**Tabela 1** Citotoxicidade da (-)-dictiostatina e do paclitaxel em cultura de células cancerígenas humanas

Linhagem Celular	IC <sub>50</sub> (nM)	
	Dictiostatina	Paclitaxel
A549	0,95 ± 0,25	5,13 ± 2,9
MCF-7	1,5 ± 0,9	2,5 ± 0,7
NCI/ADR-RES	20 ± 4,2	33331 ± 652
MES-SA	4,1 ± 1,4	3,3 ± 0,6
MES-AS/DX5	11 ± 2,4	1654 ± 230

Além do mais, Wright e colaboradores também investigaram o mecanismo de ação de **1**. O ciclo celular necessário a divisão celular pode ser dividido em dois eventos principais (Figura 9)<sup>10</sup>: Fase S, na qual ocorre a duplicação do cromossomo que é uma sequênciade DNA contendo os genes da célula e a Fase M, na qual ocorre a divisão celular e a segregação dos cromossomos. A maioria das células necessita de muito mais tempo para crescerem e duplicarem suas massas do que para duplicarem seus cromossomos. Para dar mais tempo para o crescimento, a maioria dos ciclos celulares tem fases extras, fase G<sub>1</sub> entra a fase M e S e a fase G<sub>2</sub> entre S e a mitose (conjunto de eventos que culminam na divisão celular).<sup>11</sup> Os autores puderam verificar que há o acumulo de células na fase G<sub>2</sub>/M, concluindo que **1** atuava diretamente em algum evento da mitose, igualmente como ocorre para o paclitaxel.

<sup>10</sup> <http://www.qieducacao.com/2011/05/ciclo-celular.html> acessado em (15/07/2014).

<sup>11</sup> Alberts, B.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Walter, P. *Molecular Biology of the Cell*; 5 ed.; Garland Science: New York, 2007; p 1053.



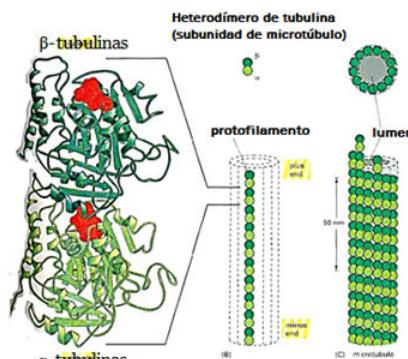
**Figura 9** Principais fases do ciclo celular.<sup>10</sup>

Estudos de microscopia revelaram que a (-)-dictiostatina modifica a morfologia da célula, um efeito similar ao do paclitaxel.<sup>9</sup> A morfologia da célula é sustentada principalmente por seu citoesqueleto. Os microtubulos são um tipo de filamento que constitui o citoesqueleto celular, tendo como uma das principais funções o transporte dos componentes celulares. Os filamentos que constituem o citoesqueleto têm como característica marcante sua dinâmica e adaptabilidade, ou seja, os filamentos não são estruturas estáticas, mas se organizam e desorganizam de acordo com as necessidades da célula. Um exemplo ilustrativo dessa dinâmica, é o papel dos microtubulos na divisão celular. Após a duplicação dos cromossomos na fase S, os microtubulos se reorganizam para possibilitar a segregação dos cromossomos na mitose. As células constroem os microtubulos através da agregação de um grande número de pequenas subunidades chamadas de tubulinas (Figura 10)<sup>12</sup>, que por sua vez é um heterodímero formado por duas proteínas globulares,  $\alpha$ -tubulina e a  $\beta$ -tubulina.<sup>13</sup>

Wright e colaboradores estudando células com  $\alpha$ -tubulina marcadas, observaram que quando estas foram tratadas com a (-)-dictiostatina, ocorreu a reorganização de seus microtubulos, revelando assim, o alvo celular deste produto natural.<sup>9</sup>

Além da possível aplicação da (-)-dictiostatina na terapia do câncer, demonstrou-se recentemente, uma possível aplicação desta molécula para desordens neurodegenerativas.<sup>14</sup> Evidências apontam a dificuldade na estabilização dos microtubulos como uma das causas dessas doenças, sugeriu-se então, que moléculas que estabilizem os microtubulos, como

Estudos de microscopia revelaram que a (-)-dictiostatina modifica a morfologia da célula, um efeito similar ao do paclitaxel.<sup>9</sup> A morfologia da célula é sustentada principalmente por seu citoesqueleto. Os microtubulos são um tipo de filamento que constitui o citoesqueleto celular, tendo como uma das principais funções o transporte dos componentes celulares. Os filamentos que constituem o citoesqueleto têm como característica marcante sua dinâmica e adaptabilidade, ou seja, os filamentos não são estruturas estáticas, mas se organizam e desorganizam de acordo com



**Figura 10** Tubulinas constituindo os microtúbulos.<sup>12</sup>

<sup>12</sup> <http://biologiadelatorta.blogspot.com.br/2012/11/el-citoesqueleto-i-los-microtubulos.html> acessado em (16/07/2014).

<sup>13</sup> Alberts, B.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Walter, P. *Molecular Biology of the Cell*; 5 ed.; Garland Science: New York, 2007; p 965.

<sup>14</sup> Brunden, K. R.; Gardner, N. M.; James, M. J.; Yao, Y.; Trojanowski, J. Q.; Lee, V. M.-Y.; Paterson, I.; Ballatore, C.; Smith, A. B. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, 4, 886.

paclitaxel, poderiam ser úteis no tratamento dessas doenças.<sup>15</sup> Demonstrou-se em camundongos que a (-)-dictiostatina atravessa a barreira hematoencefálica, uma estrutura membranosa que impede a entrada de certas substâncias no sistema nervoso central. Uma vez no sistema nervoso central, **1** causa estabilização prolongada dos microtubulos nas células neuronais.<sup>14</sup>

### 1.1.3 Sínteses totais da (-)-dictiostatina

A (-)-dictiostatina possui uma elevada complexidade estrutural, consistindo em uma macrolactona de 21 carbonos (anel de 22 membros), 11 centros estereogênicos, dois sistemas com duplas conjugadas, sendo duas duplas Z (C2-C3 e C23-C24), uma dupla E (C4-C5) e uma dupla terminal C25-C26. A (-)-dictiostatina foi então um excelente alvo para que os químicos orgânicos sintéticos pudessem aplicar suas habilidades para estudar a obtenção deste produto natural. Além disso, após o estudo conduzido por Patterson e Wright<sup>7</sup> para determinar a estereoquímica relativa de **1** (pag. 5), restava ainda confirmar esta estrutura, preparando-se este composto, além de se estabelecer a estereoquímica absoluta. Outro fator relevante ao preparo de **1** é a sua potente atividade antiproliferativa, o que atraiu atenção de vários pesquisadores a aprofundarem os estudos biológicos, porém eles contavam com um suprimento escasso deste produto através da extração de fontes naturais.

#### 1.1.3.1 Síntese descrita por Paterson e colaboradores<sup>16</sup>

Os grupos do professor Paterson<sup>16</sup> e do professor Curran<sup>17</sup> foram os primeiros a concretizar a síntese total da (-)-dictiostatina. Descreveremos na sequência os principais resultados do estudo conduzido por Paterson e colaboradores. Erro! Indicador não definido. Em sua proposta sintética, eles propõem a desconexão de **1** em 3 fragmentos (Esquema 1), fragmento C11-C26 (**4**), C4-C10 (**5**) e o fragmento C1-C3 (**6**). Descreveremos aqui a síntese total com

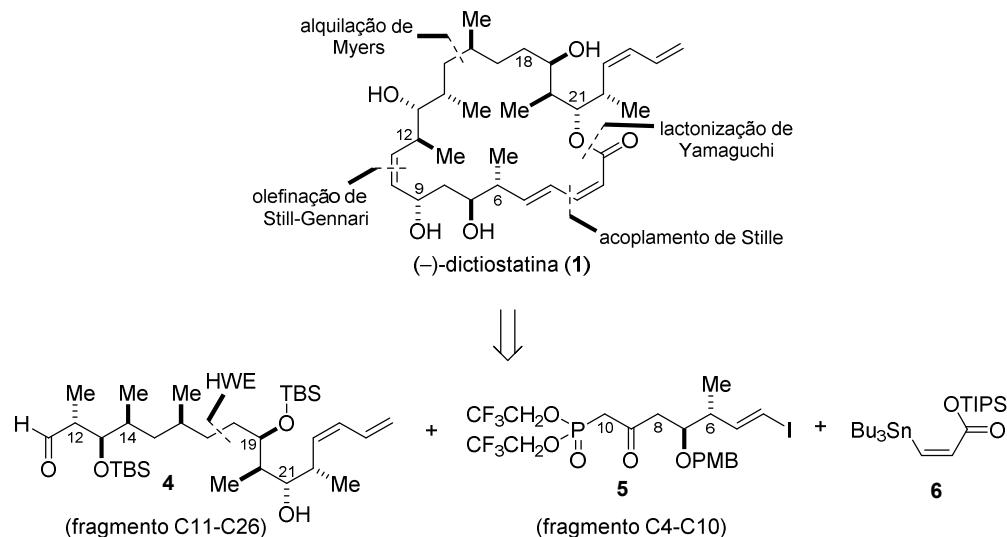
<sup>15</sup> Zhang, B.; Maiti, A.; Shively, S.; Lakhani, F.; McDonald-Jones, G.; Bruce, J.; Lee, E. B.; Xie, S. X.; Joyce, S.; Li, C.; Toleikis, P. M.; Lee, V. M.-Y.; Trojanowski, J. Q. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, 102, 227.

<sup>16</sup> a) Paterson, I.; Britton, R.; Delgado, O.; Meyer, A.; Poullennec, K. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4629; b) Paterson, I.; Britton, R.; Delgado, O.; Gardner, N. M.; Meyer, A.; Naylor, G. J.; Poullennec, K. G. *Tetrahedron* **2010**, 66, 6534.

<sup>17</sup> Shin Y.; Fournier, J.; Fukui, Y.; Brückner, A. M.; Curran, D. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4634.

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina

algumas otimizações publicada mais recentemente.<sup>18</sup> Esta rota é bem similar a rota original usada pelos autores que lhes permitiu estabelecer as configurações relativa e a absoluta da (–)-dictiostatina.



**Esquema 1** Desconexão da (–)-dictiostatina proposta por Paterson e colaboradores.

Para construção do fragmento C11-C26, os autores partiram do diol **7**, preparado pelo mesmo grupo em trabalhos prévios (Esquema 2).<sup>18</sup> Após uma sequência de bisproteção com TBS das duas hidroxilas e remoção do TBS do oxigênio em C15, seguido da reação de Garegg-Samuelsson,<sup>19</sup> eles obtiveram o iodeto **8**. Alquilação assimétrica de **8** com o propionato de Myers **9**,<sup>20</sup> efetuou a homologação de 3 carbonos conduzindo ao composto **10**. Remoção da pseudoefedrina em condição redutiva, seguida de oxidação usando periodinana de Dess-Martin (DMP)<sup>21</sup> forneceu o aldeído **11**.

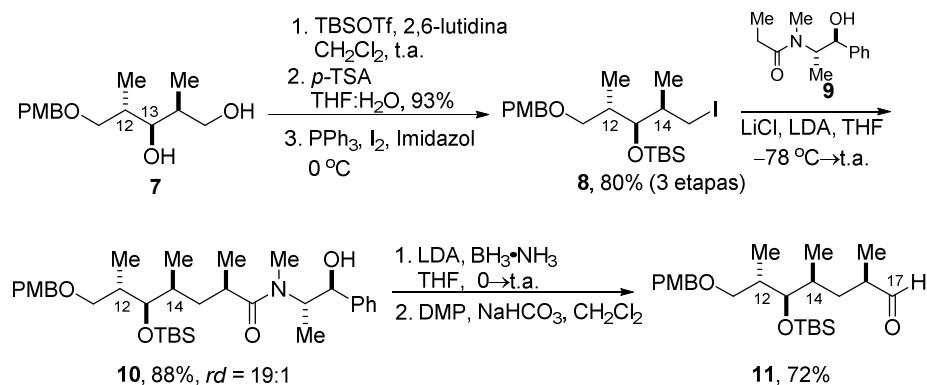
<sup>18</sup> Paterson, I.; Delgado, O.; Florence, G. J.; Lyothier, I.; Scott, J. P.; Sereinig, N. *Org. Lett.* **2003**, 5, 35.

<sup>19</sup> a) Garegg, P. J.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 978; b) Garegg, P. J.; Johansson, R.; Ortega, C.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 681.

<sup>20</sup> Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6496.

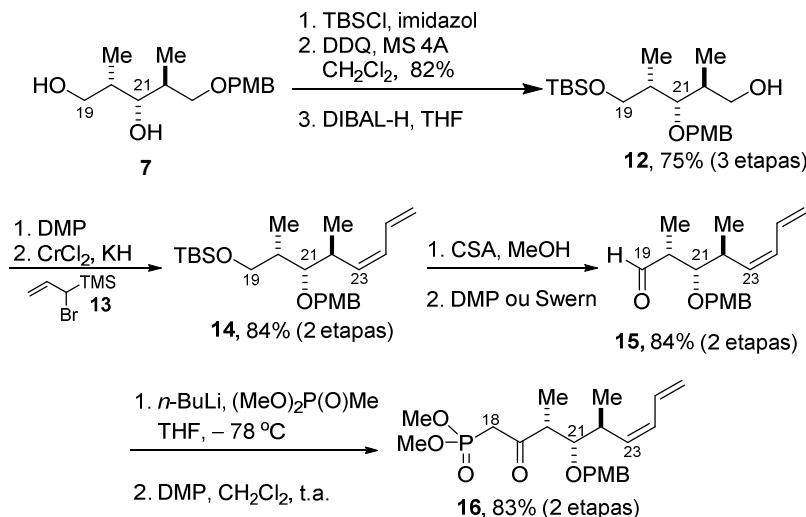
<sup>21</sup> a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155; b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277.

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina



**Esquema 2** Preparo do aldeído **11** (C11-C17).

Igualmente, os autores usaram o diol **7** para preparar a outra metade do fragmento C11-C26 (**4**) (Esquema 3). Mais uma vez, uma sequência de manipulação de grupos protetores foi necessária. A hidroxila primária de **7** foi protegida com TBS, o cetal de PMB foi formado através do tratamento com DDQ. Então, abertura desse cetal pelo seu lado menos impedido levou ao álcool **12**, em que o PMB foi transposto para o oxigênio em C21. Oxidação usando DMP, seguido da instalação do dieno (*Z*), usando um protocolo desenvolvido pelos próprios autores<sup>22</sup> forneceu o produto **14**. Remoção do protetor de TBS, seguido de oxidação com DMP ou Swern<sup>23</sup> levou ao aldeído **15**, que foi tratado com o ânion de lítio, (MeO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>Li, para enfim, após oxidação com DMP fornecer o fosfonato desejado **16**.

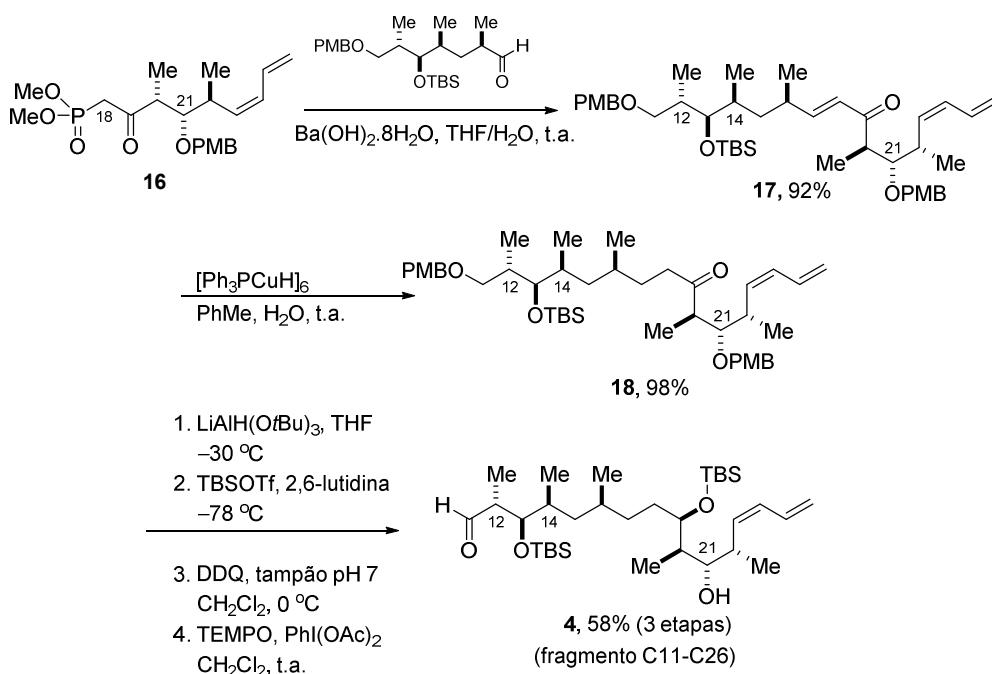


**Esquema 3** Preparo do fosfonato **16**.

<sup>22</sup> Paterson, I.; Schlapbach, A. *Synlett* **1995**, 498; b) Paterson, I.; Florence, G. J.; Gerlach, K.; Scott, J. P.; Sereinig, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9535.

<sup>23</sup> Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, 34, 1651.

Para a conclusão da síntese do fragmento C11-C26 (**4**), o aldeído **11**, foi reagido com o fosfonato **16** através da olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)<sup>24</sup> usando como base Ba(OH)<sub>2</sub>, um protocolo desenvolvido pelos autores,<sup>25</sup> fornecendo a enona **17** (Esquema 4). Esta enona foi submetida a redução com reagente de Stryker ([Ph<sub>3</sub>PCuH]<sub>6</sub>)<sup>26</sup> para a formação da cetona **18**. Redução estereoseletiva usando LiAlH(O*t*Bu)<sup>27</sup> formou a hidroxila secundária em C12. Proteção dessa hidroxila, remoção dos dois grupamentos PMB e oxidação seletiva da hidroxila primária, usando 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi radical (TEMPO) e bis-acetoxiodobenzeno (BAIB),<sup>28</sup> conduziu ao fragmento C11-C26 (**4**).



**Esquema 4** Preparo do fragmento C11-C26 (**4**).

Para a construção do fragmento C4-C10 (**5**), os autores usaram a reação de aldol mediada por boro para construir os centros C6 e C7.<sup>29</sup> A etilcetona **19** foi enolizada com (cHex)<sub>2</sub>BCl e Et<sub>3</sub>N e, em seguida adicionou-se o aldeído **20** à solução do enolato, seguido de

<sup>24</sup> Wadsworth, W. S., Jr., Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733.

<sup>25</sup> Paterson, I.; Yeung, K.-S.; Smail, J. B. *Synlett* **1993**, 774.

<sup>26</sup> Mahoney, W. S.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291.

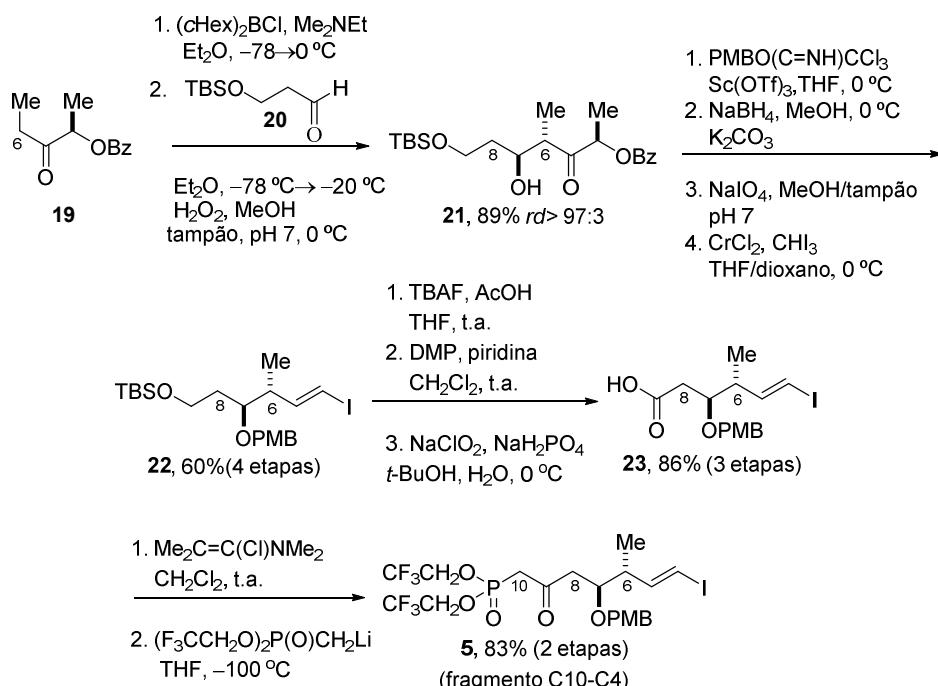
<sup>27</sup> Hung, D. T.; Nerenberg, J. B.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11054.

<sup>28</sup> De Mico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974.

<sup>29</sup> Wallace, D. J.; Velazquez, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9083.

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina

tratamento oxidativo, obtendo-se o aduto de aldol **21**. A hidroxila secundária de **21** foi protegida com PMB, o grupamento cetona deste composto foi reduzido com NaBH<sub>4</sub> e o grupamento Bz foi removido por hidrólise, formando o diol correspondente. Este diol foi convertido no aldeído correspondente através de sua clivagem oxidativa. Este aldeído, por sua vez, foi utilizado na reação de Takai para formar o iodeto vinílico **22**.<sup>30</sup> Remoção do grupo TBS de **22**, seguido das oxidações do álcool correspondente com DMP e Pinnick,<sup>31</sup> conduziu ao ácido **23**. O ácido **23** foi convertido no seu correspondente cloreto de ácido e este cloreto foi adicionado a uma solução do (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>Li, para fornecer o fragmento C10-C14 (**5**).



**Esquema 5** Síntese do fragmento C10-C4 (**5**).

Com os fragmentos chave em mãos, (**4**) e (**5**), foi aplicado uma olefinação de HWE do tipo Still–Gennari<sup>32</sup> para obter-se o intermediário avançado **24** (Esquema 6). O grupamento PMB foi removido de **24**, seguido da redução assimétrica da cetona usando o protocolo de Corey-Bashi-Shibata (CBS).<sup>33</sup> Em seguida o diol, resultante foi protegido na forma de cetal, conduzindo ao composto **25**. Acoplamento cruzado de Stille-Liebeskind<sup>34</sup> mediado por cobre

<sup>30</sup> Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408.

<sup>31</sup> Bal, B. S.; Childers, W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091.

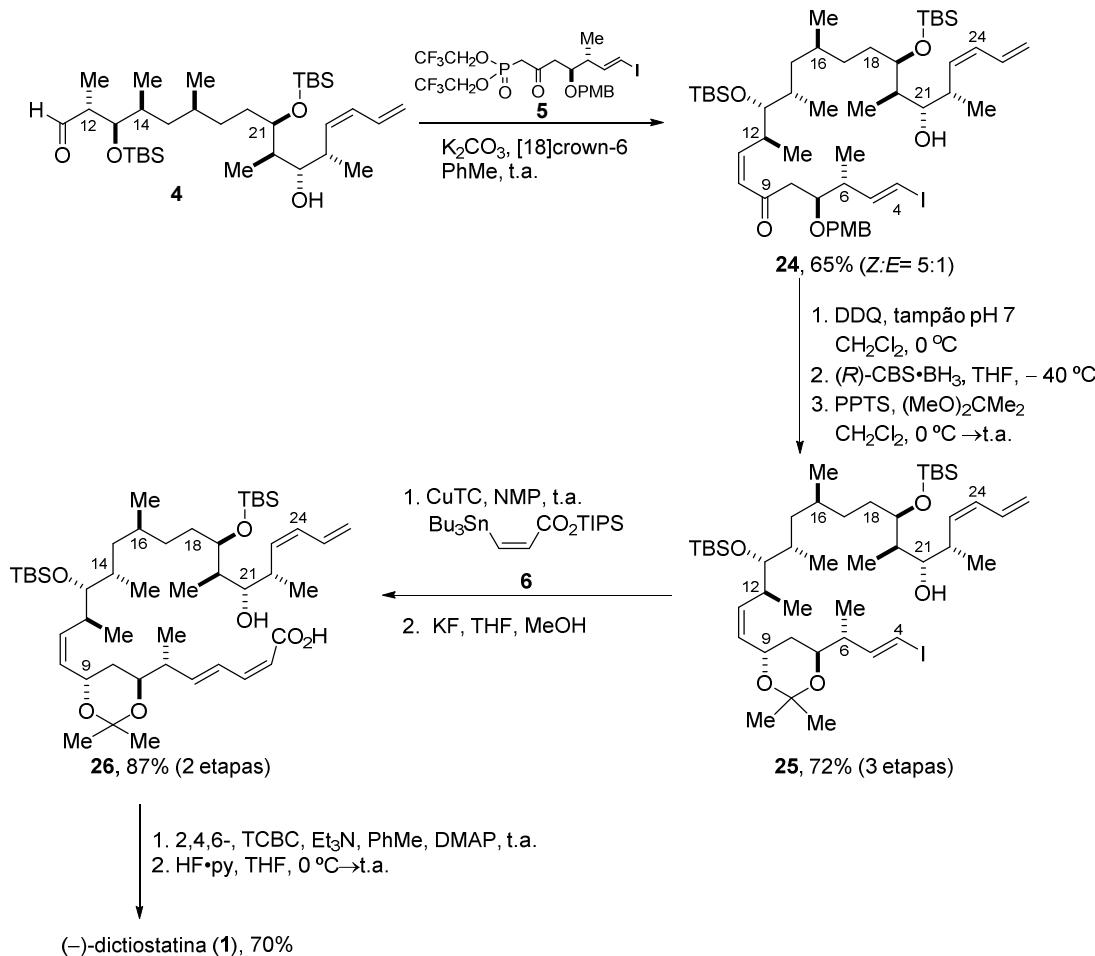
<sup>32</sup> a) Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405; b) Yu, W.; Su, M.; Jin, Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6725.

<sup>33</sup> Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551.

<sup>34</sup> Allred, G. D.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2748.

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina

forneceu o intermediário avançado **26**, que contém todos os carbonos da (-)-dictiostatina. Enfim, macrolactonização nas condições de Yamaguchi<sup>35</sup> e remoção dos grupos protetores forneceram a (-)-dictiostatina. A (-)-dictiostatina foi sintetizada em 27 etapas, levando em conta a rota linear mais longa, com rendimento global de 4,6%.

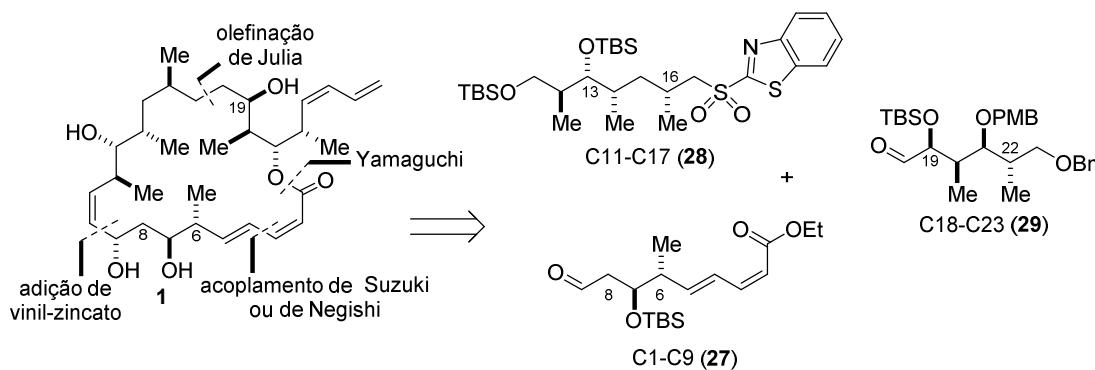


**Esquema 6** Últimas etapas da síntese da (-)-dictiostatina.

<sup>35</sup> Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989.

### 1.1.3.2 Síntese de Ramachandran e colaboradores<sup>36</sup>

Uma síntese total de eficiência comparável, 26 etapas e 4% de rendimento global, àquela descrita anteriormente foi descrita por Ramachandran e colaboradores. Eles propuseram a desconexão de **1** em 3 fragmentos de mais ou menos o mesmo tamanho (Esquema 7), fragmento C1-C9 (**27**), fragmento C11-C17 (**28**) e fragmento C18-C23 (**29**).



**Esquema 7** Desconexão proposta por Ramachandran e colaboradores.

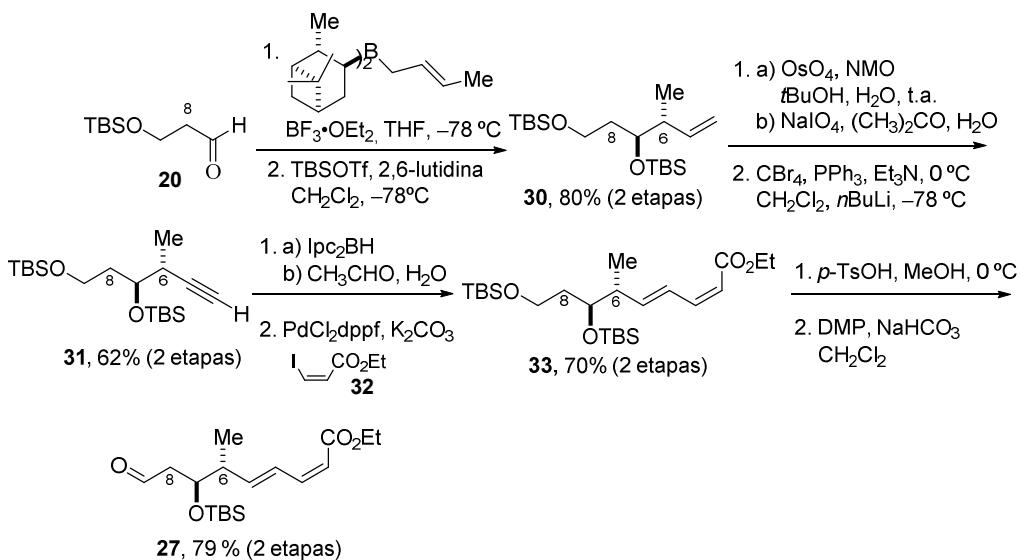
A síntese do Fragmento C1-C9 (**27**), começa pela *E*-crotilação<sup>37</sup> do aldeído **20**, para fornecer o álcool homoalílico, o qual foi protegido como um éter de TBS **30** (Esquema 8). O composto **30**, foi convertido no seu correspondente aldeído pela clivagem oxidativa de sua dupla ligação e este aldeído foi transformado no alcino **31**, através da reação de Corey-Fuchs.<sup>38</sup> O dieno **33**, pôde ser preparado pela conversão do alcino **31**, em um ácido boronico vinílico, seguido de acoplamento de Suzuki com o iodeto vinílico *Z* **32**. Por último, remoção seletiva do TBS primário e oxidação com DMP, levou ao fragmento C1-C9 (**27**).

<sup>36</sup> Ramachandran, P. V.; Srivastava, A.; Hazra, D. *Org. Lett.* **2007**, 9, 157.

<sup>37</sup> Brown, H. C.; Bhat, K. S.; Randad, R. S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3701.

<sup>38</sup> Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 36, 3769.

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina

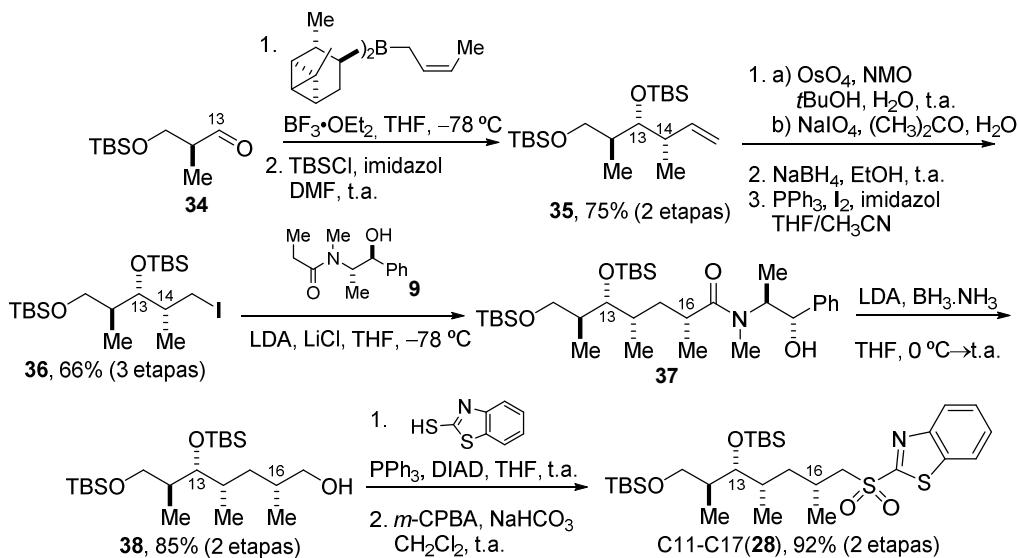


**Esquema 8** Síntese do fragmento C1-C9 (27).

Para o fragmento C11-C17 (28), a síntese começa com a crotilação *syn* do aldeído 34,<sup>39</sup> seguido da proteção da hidroxila secundária com o grupo TBS, formando 35 (Esquema 9). A olefina foi convertida no aldeído após clivagem oxidativa, que foi transformado no iodeto 36, via seu álcool correspondente, através da reação de Garegg-Samuelsson.<sup>19</sup> Este iodeto foi convertido na amida 37 pelo protocolo de Myers,<sup>20</sup> introduzindo estereosseletivamente a metila em C16. A amida foi reduzida utilizando aminoboridreto de lítio e o álcool 38 foi convertido na sulfona 28, através da reação de Mitsunobu, seguido de oxidação com *m*CPBA, concluindo o fragmento C11-C17.

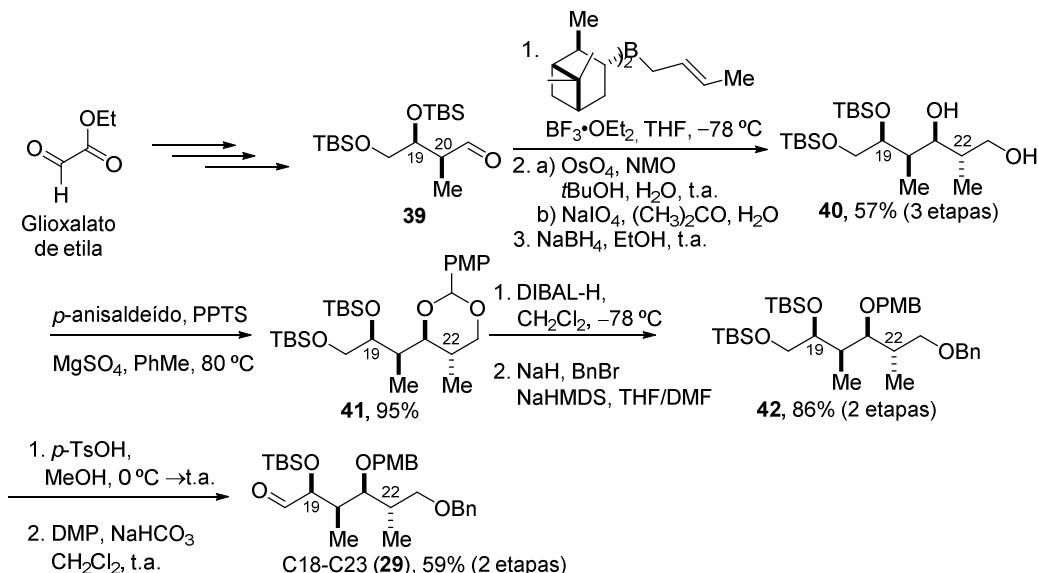
<sup>39</sup> Brown, H. C.; Bhat, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 293.

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina



**Esquema 9** Síntese do fragmento C11-C17 (28).

O aldeído **39** pode ser preparado a partir do gioxalato de etila, através de uma sequência de crotilação *anti*, redução, proteção e clivagem oxidativa (Esquema 10).<sup>39</sup> Uma outra sequência de reações aplicada em **39**, crotilação *anti*, clivagem e redução, dá origem ao 1,3-diol **40**, o qual foi convertido no cetal de PMP **41**. Abertura regiosseletiva do cetal, seguido da reoproteção da hidroxila primária produz **42**. Remoção seletiva do TBS primário, seguida da oxidação com DMP forneceu o aldeído **29**.



**Esquema 10** Síntese do fragmento C18-C23 (29).

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina

Com os 3 fragmentos prontos, bastava acoplá-los. Olefinação de Julia<sup>40</sup> entra a sulfona **28** e o aldéido **29** deu origem à olefina **43**. Hidrogenação desta olefina e concomitante remoção do grupo benzil, foi realizada com alta pressão (500 psi), porém com a remoção indesejada do grupamento PMB. A reintrodução do grupo PMB foi realizada com a mesma sequência de reações anteriormente utilizada (**41**→**42**, Esquema 10). O álcool primário foi oxidado usando DMP e o aldeído formado foi convertido no dieno terminal dando origem ao composto **44**.<sup>22</sup> O TBS primário de **44** foi removido seletivamente, o álcool primário resultante foi oxidado, seguido da conversão do aldeído resultante no Z-viniliodeto **45**.

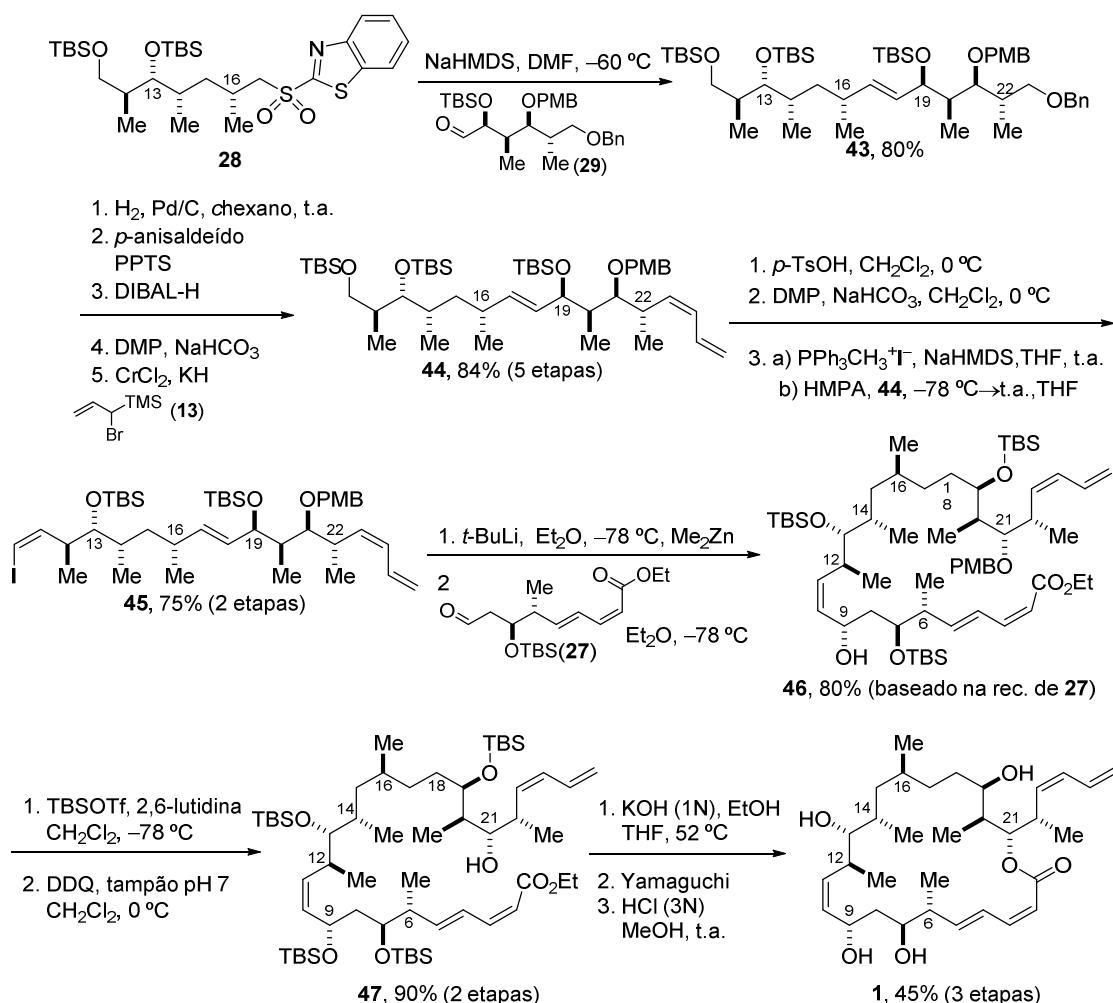
Uma troca-halogênio metal de **45**, seguido pela transmetalação com dimetilzinc, deu origem ao zíncato de vinila Z,<sup>41</sup> o qual foi adicionado a uma solução de **27** para fornecer somente o epímero desejado **46**. Finalmente, proteção da hidroxila formada com grupamento TBS, remoção do grupamento PMB, hidrólise do grupamento éster, macrolactonização de Yamaguchi<sup>35</sup> e a remoção de todos os grupos TBS levou à (-)-dictiostatina.

---

<sup>40</sup> Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1175.

<sup>41</sup> Williams, D. R.; Kissel, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11198.

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina



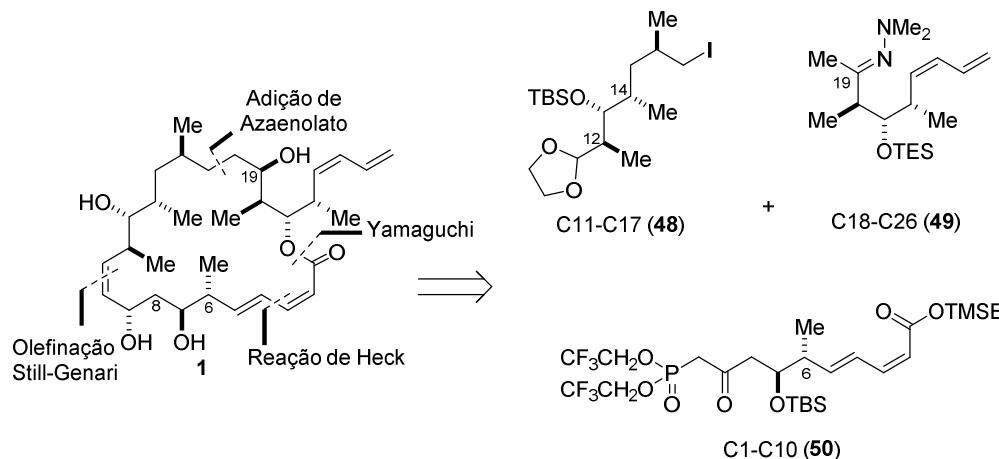
**Esquema 11** Últimas etapas da síntese da (-)-dictiostatina.

### 1.1.3.2 Síntese de Leighton e colaboradores.<sup>42</sup>

Recentemente Leighton e colaboradores descreveram a última e mais eficiente síntese total da (-)-dictiostatina. Similarmente às outras síntese, eles propuseram a desconexão em 3 fragmentos, C11-C17 (**48**), C18-C26(**49**) e C1-C10 (**50**).

<sup>42</sup> Ho, S.; Bucher, C.; Leighton, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 6757.

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina



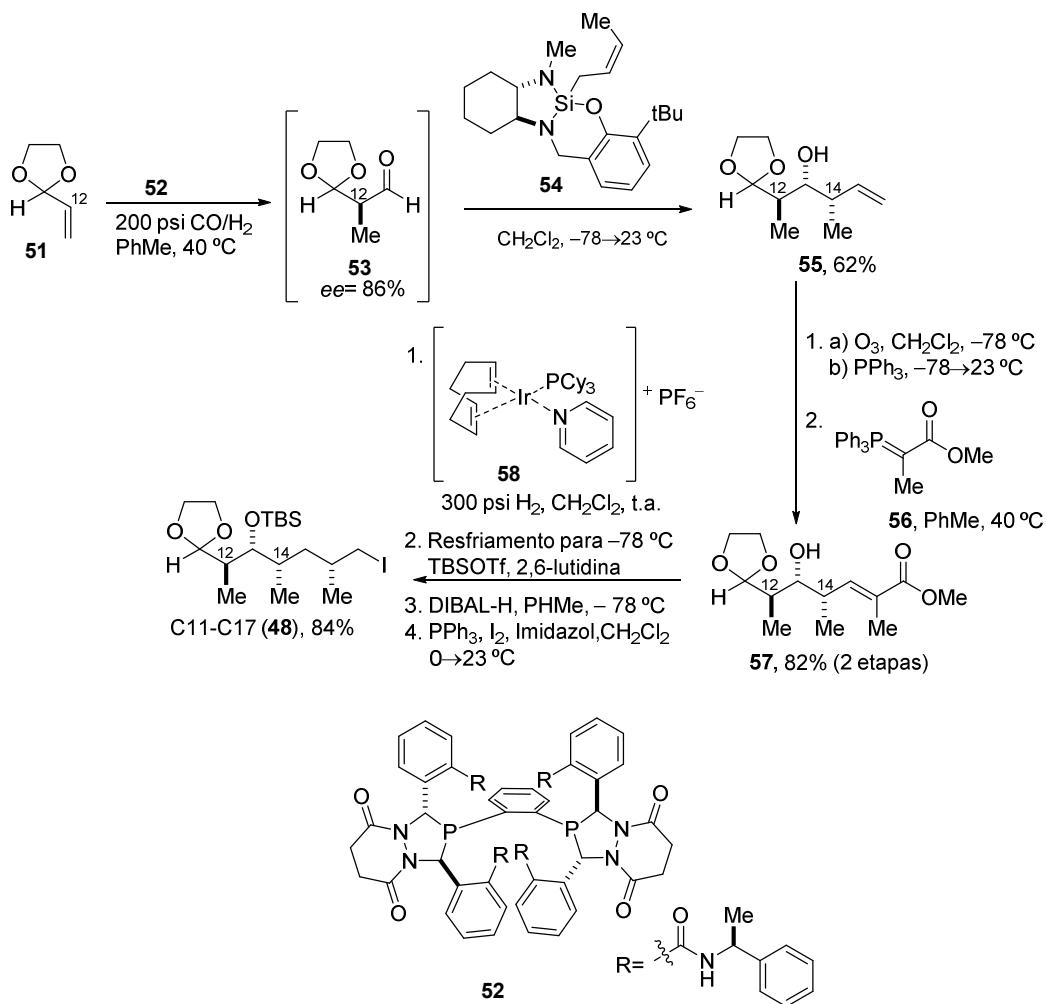
**Esquema 12** Desconexão proposta por Leighton e colaboradores.

A síntese do fragmento C11-C17 (**48**) começou com a hidroformilação enantiosseletiva de **51**<sup>43</sup> para fornecer o aldeído **53** (Esquema 13). Este aldeído foi tratado, *in situ*, com o reagente de Leighton **54** para realizar a crotilação e fornecer o composto **55**. Ozonólise de **55** e subsequente reação de Wittig com o ílide estabilizado **56**, em um procedimento *one-pot*, deu origem ao éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **57**. Hidrogenação dirigida pela hidroxila de **57**, com o catalisador de Crabtree (**58**),<sup>44</sup> procedeu com alta diastereosseletividade (>20:1). Proteção da hidroxila secundária com TBS, redução do grupamento éster e por fim, conversão da hidroxila primária no iodeto correspondente, forneceu o fragmento C11-C17 (**48**).

<sup>43</sup> McDonald, R. I.; Wong, R. P.; Neupane, G. W.; Stahl, S. S.; Landis, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14027.

<sup>44</sup> Crabtree, R. H.; Morris, G. E. *J. Organomet. Chem.* **1977**, 135, 395.

Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina

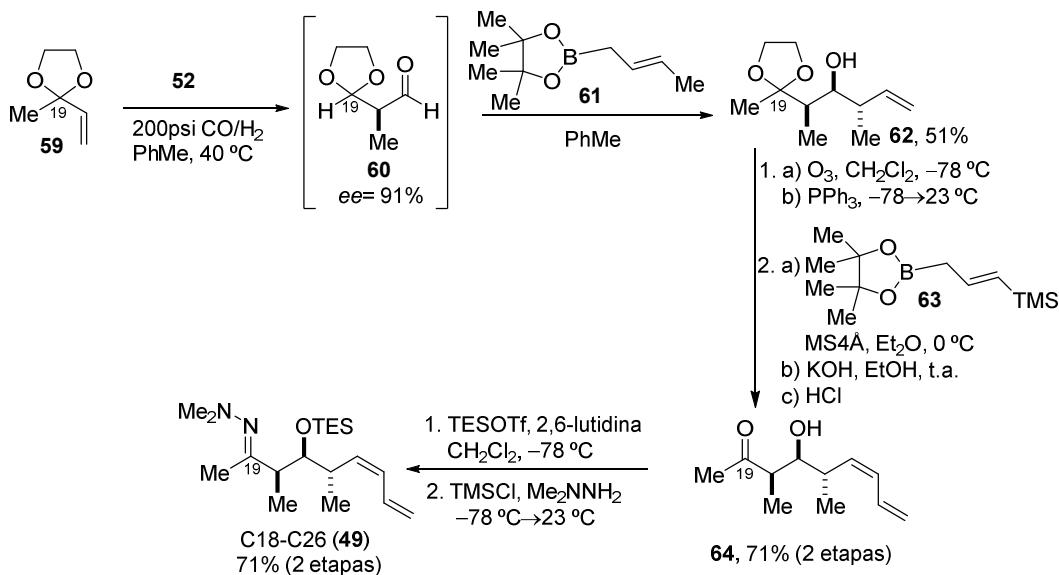


**Esquema 13** Preparo do fragmento C11-C17 (**48**).

A síntese da hidrazona **49** teve início de maneira similar, com hidroformilação assimétrica de **59** (Esquema 14). Esta condição resultou no aldeído **60**, que após crotilação com *trans*-crotilpinacolborana **61**, também realizada *one-pot*, produziu **62**.<sup>45</sup> O composto **62** foi sujeito a condição de ozonólise e o aldeído resultante foi tratado com reagente de Matteson **63**, seguido pela eliminação de Peterson mediada por base, fornecendo **64**. Proteção da hidroxila secundária com TES, seguido da conversão, *in situ*, do grupamento cetona em hidrazona, forneceu o fragmento C18-C26 (**49**).

<sup>45</sup> Wong, G. W.; Adint, T. T.; Landis, C. R. *Org. Synth.* **2012**, 89, 243.

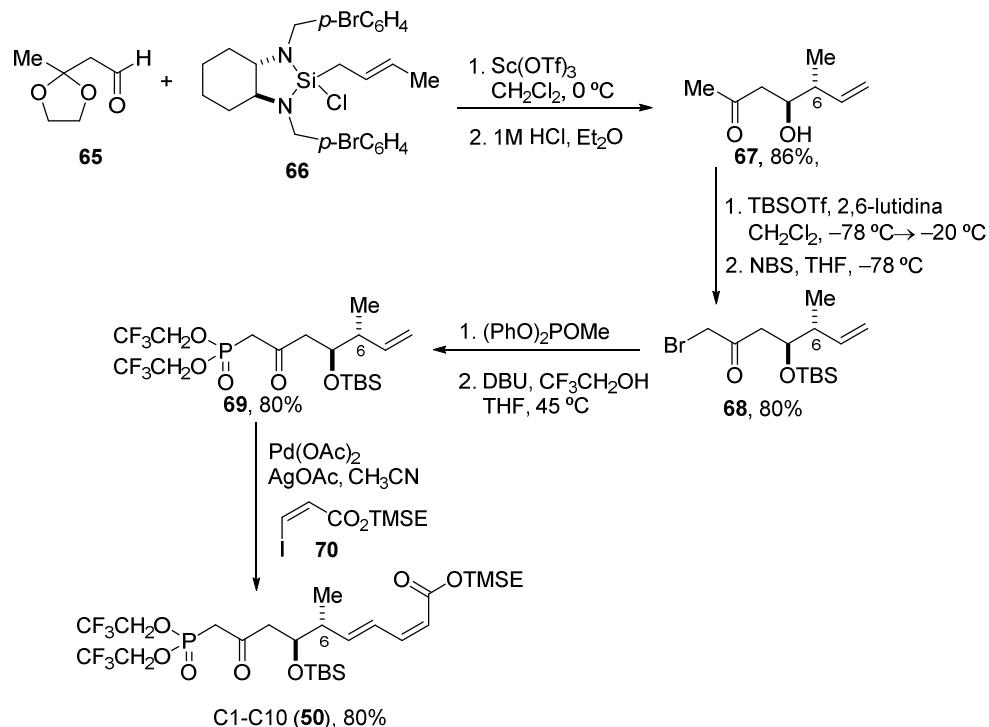
## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina



**Esquema 14** Preparo do fragmento C18-C26 (**49**).

Crotilação catalisada por  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  do aldeído **65** com o reagente **66**, e concomitante adição de HCl, deu origem à cetona **67** (Esquema 15). O composto **67** foi tratado com 2,1 equiv. do TBSOTf com intuito de proteger a hidroxila secundária e formar o enolsilano de TBS. Este enol foi tratado com NBS para dar origem à bromocetona **68**, a qual foi tratada com  $(\text{PhO})_2\text{POMe}$  resultando no difenilfosfonato, o qual foi tratado *in situ*, com trifluoroetanol e DBU para fornecer o fosfonato do tipo Still-Gennari **69**. Finalmente, reação de Heck entre **24** e o iodo acrilato **70**, forneceu o fragmento C1-C10 (**50**).

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina

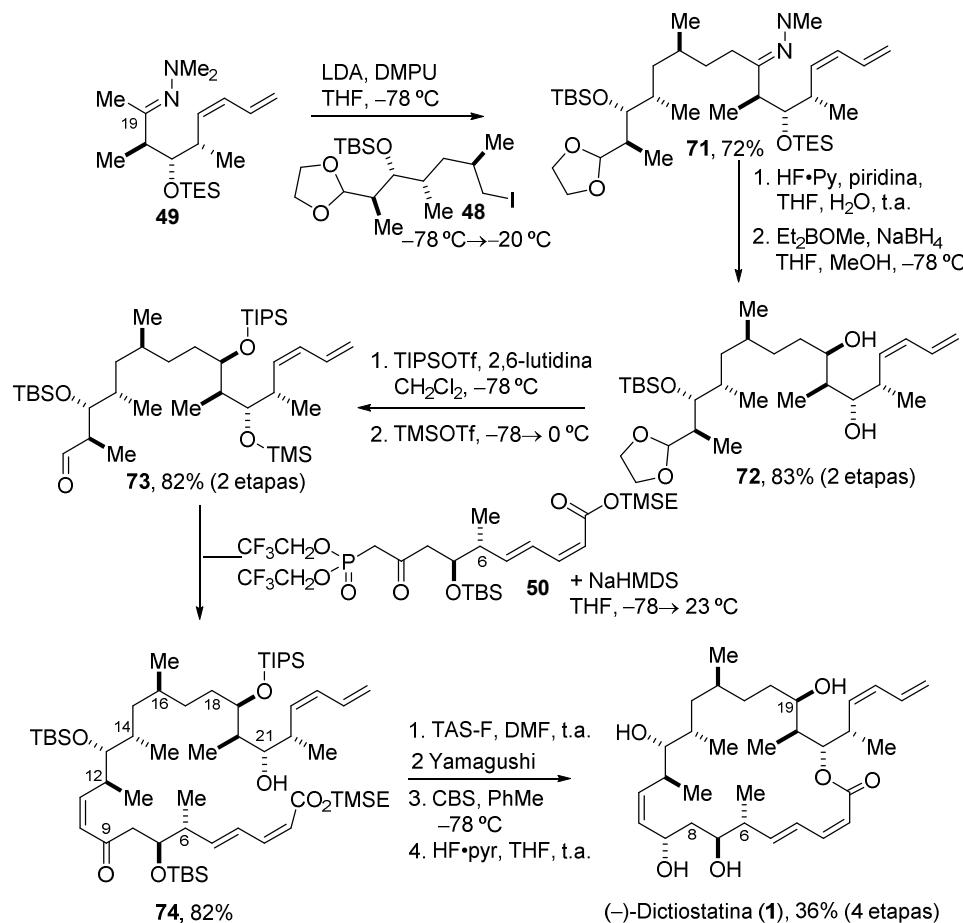


**Esquema 15** Preparo do fragmento C1-C10 (**50**).

Acoplamento dos fragmentos e a finalização da síntese procederam como descrito no (Esquema 16). Desprotonação da hidrazona **49** com LDA e alquilação do metaloenidrazida com o iodedo **48** levaram ao composto **71**. Tratamento de **71** com HF-piridina em THF levou à remoção do TES e hidrólise da hidrazona, redução de Narasaka *syn* seletiva usando o protocolo de Prasad<sup>46</sup> forneceu o diol **72**. Sililação seletiva da hidroxila em C19 com TIPSOTf, foi seguida, *in situ*, pela sililação da hidroxila em C21 com TMSEOTf, a qual resultou na hidrólise do cetal para formar o aldeído **73**. Olefinação de Still-Gennari de **73** com o fosfonato **50** forneceram o intermediário avançado **74**, contendo todos os carbonos da (-)-dictiostatina. Finalmente, remoção do TMSE, macrolactonização de Yamaguchi,<sup>35</sup> redução assimétrica da cetona usando o protocolo de Corey-Bashi-Shibata (CBS)<sup>33</sup> e remoção dos grupos de silício forneceram a (-)-dictiostatina. Leighton e colaboradores realizaram a síntese da (-)-dictiostatina em 14 etapas (rota linear mais longa) e 4,4% de rendimento global.

<sup>46</sup> Chen, K.-M.; Hardtmann, G. E.; Prasad, K.; Repic, O.; Shapiro, M.J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155.

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina



**Esquema 16** Últimas etapas da síntese da (-)-dictiostatina.

Além das sínteses totais, diversos grupos de pesquisa relataram a síntese de fragmentos da dictiostatina.<sup>47</sup> Como veremos na próxima seção nosso grupo de pesquisa também vem estudando a síntese total deste produto natural.

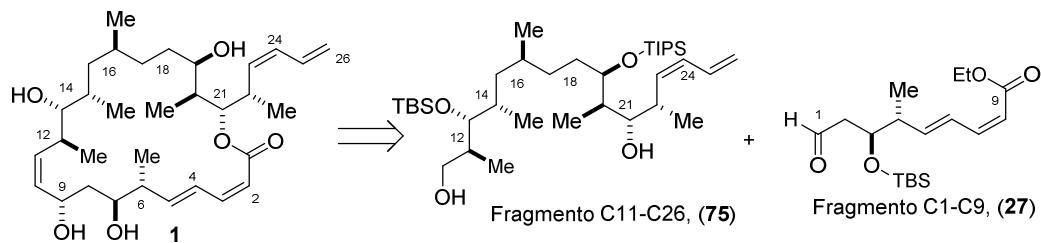
### Síntese do fragmento C11-C26 por Dias e colaboradores<sup>48</sup>

A desconexão proposta para a síntese de **1** está apresentada no Esquema 17, sendo o produto natural viria do acoplamento de dois fragmentos grandes, C11-C26 (**75**) e C1-C9 (**27**).

<sup>47</sup> a) Prusov, E.; Röhm, H.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1025; b) Jägel, J.; Maier, M. E. *Synlett* **2006**, 693; c) Shaw, S. J.; Zhang, D.; Sunderman, K. F.; Myles, D. C. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 1735; d) Sai Baba, V.; Das, P.; Mukkanti, K.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7927; e) Sharon, O.; Monti, C. Gennari, C. *Tetrahedron* **2007**, 63, 5873; f) Saibaba, V.; Sampath, A.; Mukkanti, K.; Iqbal, J.; Das, P. *Synthesis* **2007**, 2797; g) Dilger, A. K.; Gopalsamuthiram, V. Burke, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 16273; h) Yadav, J. S.; Rajender, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2148; i) Ferreiro-Mederos, L.; Vila-Gisbert, S.; Urbano, A.; Carreño, M. S.; Colobert, F. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 758.

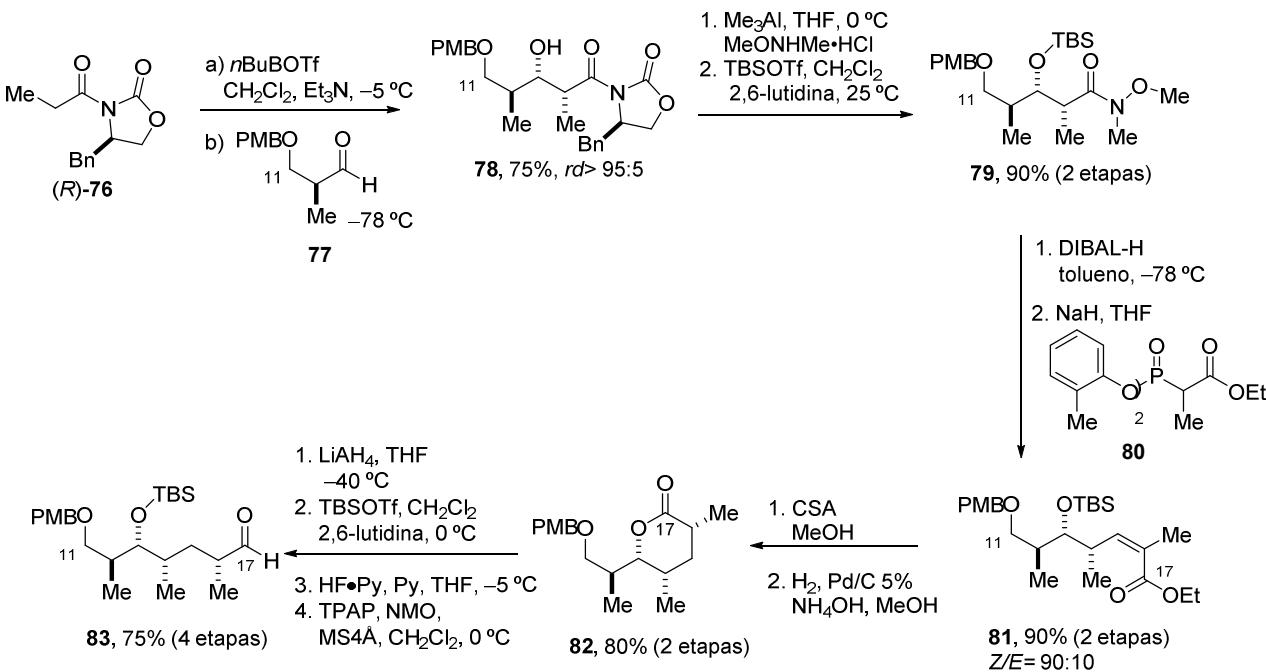
<sup>48</sup> a) Dias, L. C.; Lima, D. J. P.; Gonçalves, C. C. S.; Andricopulo, A. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 1491; b) Lima, D. J., P. Tese de Doutorado: Síntese do fragmento C11-C26 do potente agente antitumoral (-)-dictiostatina- IQ-UNICAMP **2010**.

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina



**Esquema 17 Desconexão proposta por Dias e colaboradores.**

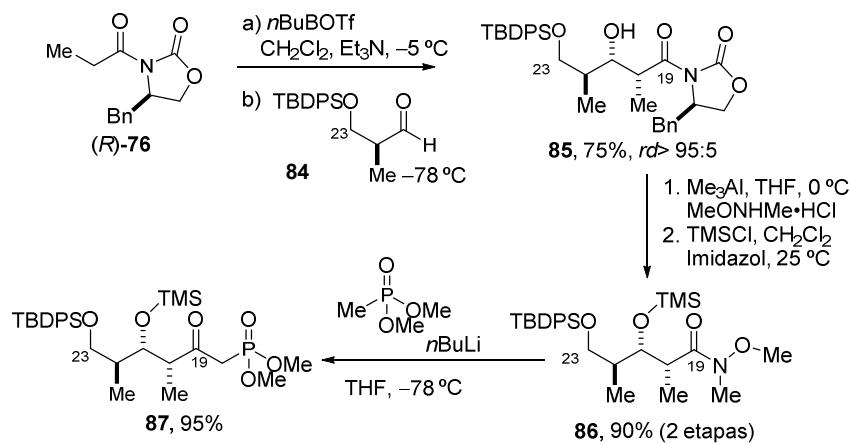
A síntese do fragmento C11-C26 começou com a reação aldólica assimétrica, entre enolato de boro derivado da oxazolidona *R*-76 com o aldeído 77, para fornecer o aduto de aldol 78 (Esquema 18). Troca do auxiliar quiral oxazolidona com *N,O*-dimetilidroxiamina, promovida por AlMe<sub>3</sub>, deu origem à amida de Weinreb e proteção da hidroxila secundária com TBS forneceu o composto 79. A amida foi reduzida a aldeído utilizando DIBAL-H e o aldeído formado foi utilizado sem prévia purificação na reação de HWE com o fosfonato 80 fornecendo o Z-éster  $\alpha,\beta$ -insaturado 81. Remoção do TBS na posição em C13 levou a formação da lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada e redução da dupla ligação deu origem a lactona 82. Uma sequência de abertura da lactona 82, completa proteção do diol com TBS, remoção seletiva do TBS primário e oxidação do álcool levou ao aldeído 83.



**Esquema 18 Preparo de C11-C17 (83).**

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina

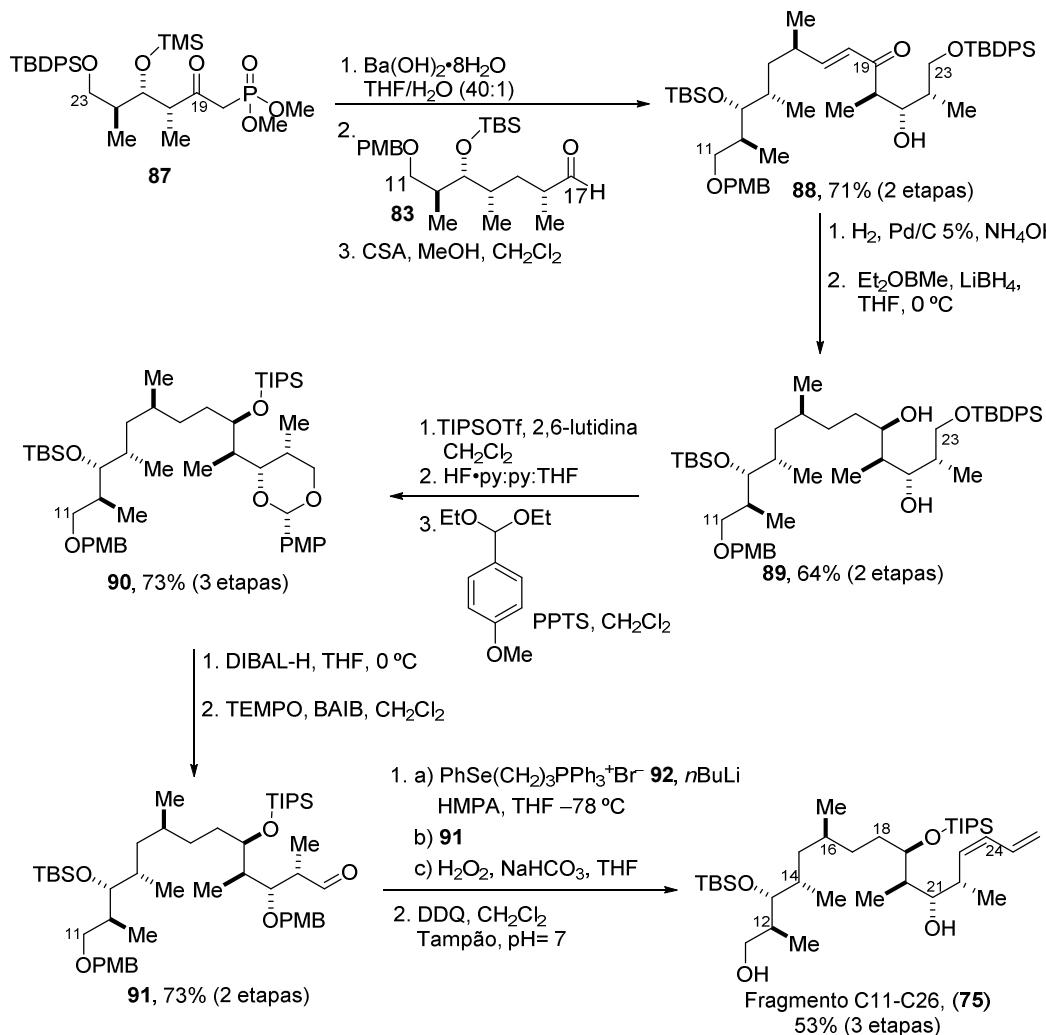
Para a preparação do fosfonato **87** (Esquema 19), a amida de Weinreb **86** foi obtida usando a mesma estratégia para a amida **79**. Tratamento da amida **79** com  $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{Li}$  forneceu o fosfonato **87**.



**Esquema 19** Preparo de C18-C23 (**87**).

Com os fragmentos C11-C17 (**83**) e C18-C23 (**87**) em mãos, o acoplamento foi realizado pela reação de HWE formando o composto **88**. Hidrogenação da dupla ligação, seguido da redução 1,3-*syn* seletiva da carbonila forneceu o diol **89**. Proteção seletiva da hidroxila em C19, remoção do grupo TBDPS e formação do cetal PMP conduziu o composto **90**. A abertura regiosseletiva do cetal dá origem à formação do grupo protetor PMB no oxigênio em C21 e oxidação da hidroxila livre deu origem ao aldeído **91**. A reação de Wittig, entre a fosforana não estabilizada formada a partir do sal de fósforo **92** com  $n\text{BuLi}$  a  $-78^\circ\text{C}$ , com o aldeído **91** forneceu a olefina (*Z*). Finalmente remoção dos grupamentos PMB conduziu ao fragmento C11-C26 (**75**).

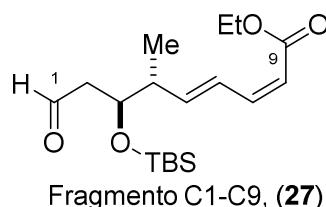
## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina



**Esquema 20** Finalização da síntese do fragmento C11-C26 (75).

## 1.2 Objetivos

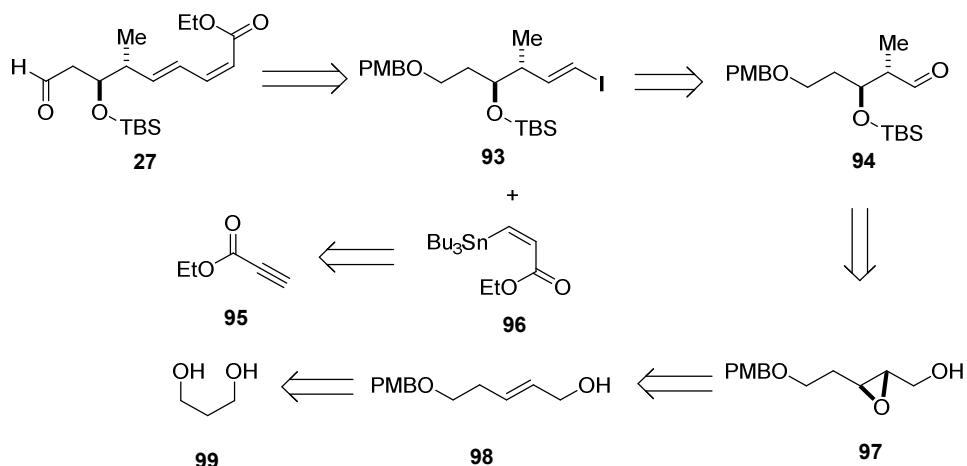
Tendo em vista que o nosso grupo de pesquisa vem trabalhando na síntese total da dictiostatina (**1**) (Esquema 17, pag. 27),<sup>48</sup> tendo concluído a síntese do composto **75**, que corresponde o fragmento C11-C26 desta molécula, propomos desenvolver uma nova rota sintética para o intermediário **27**, que corresponde ao fragmento C1-C9.



## 1.3 Resultados e Discussão

### 1.3.1 1<sup>a</sup> Análise retrossintética<sup>49</sup>

O fragmento C1-C9 (**27**) seria originado a partir do iodeto vinílico **93** e do organoestanho **96** através do acoplamento de Stille (Esquema 21). O organoestanho **96**, por sua vez viria do alcino comercial **95** e o iodeto vinílico poderia ser preparado pela reação de Takai aplicada no aldeído **94**. O aldeído **94** poderia ser preparado a partir do epóxido **97** através de olefinação de HWE *E*-seletiva. O epóxido **97** seria preparado pela epoxidação assimétrica de Sharpless em **98**, que por sua vez, seria originado da monopretação do propanodiol comercial **99**, seguida da oxidação e olefinação de HWE *E*-seletiva.

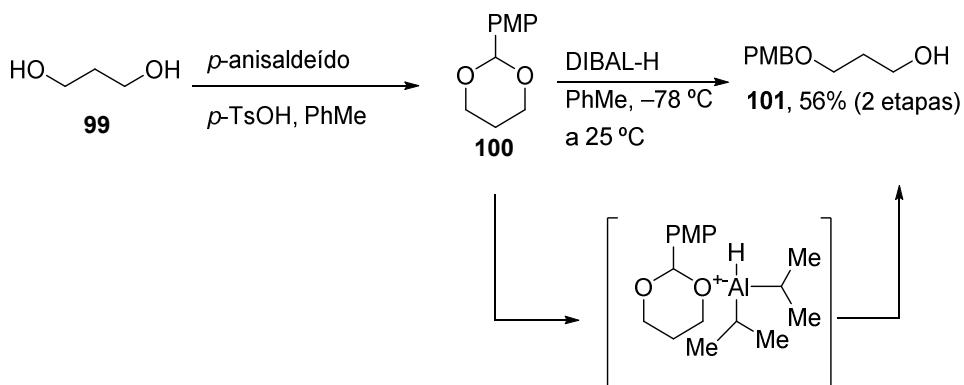


**Esquema 21** 1<sup>a</sup> análise retrossintética para o fragmento C1-C9.

A síntese do fragmento C1-C9 (**27**), começou pela condensação do diol comercial com *p*-anisaldeído, catalisada pelo ácido *p*-toluenossulfônico em tolueno, levando à formação do cetal **100**, o qual, após tratamento com DIBAL-H, que promoveu abertura do cetal, conduziu ao álcool **101** em 56% de rendimento para 2 etapas (Esquema 22).

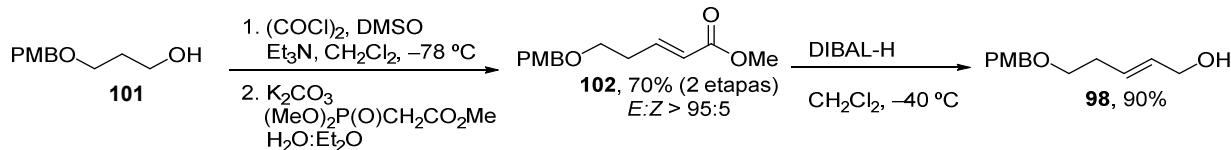
<sup>49</sup> Corey, E. J.; Cheng, X.-M. The Basis for Retrosynthetic Analysis. in *The Logic of Chemical Synthesis*; 1St Ed; Wiley-Interscience: New York, 1995; p 1.

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina



**Esquema 22** Preparo do álcool **101**.

Para homologar o composto **101** em dois carbonos no intuito de sintetizarmos o álcool alílico **98**, (Esquema 21) nós utilizamos a reação de HWE. Oxidação do álcool **101** sob as condições de Swern,<sup>23</sup> seguido de reação de HWE com o dimetilfosfonoacetato de metila, conduziu ao éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **102** em 70% de rendimento (duas etapas) e em uma seletividade *E*:*Z* > 95:5. Redução do éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **102** com DIBAL-H em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> forneceu o álcool alílico **98** em 90% de rendimento.



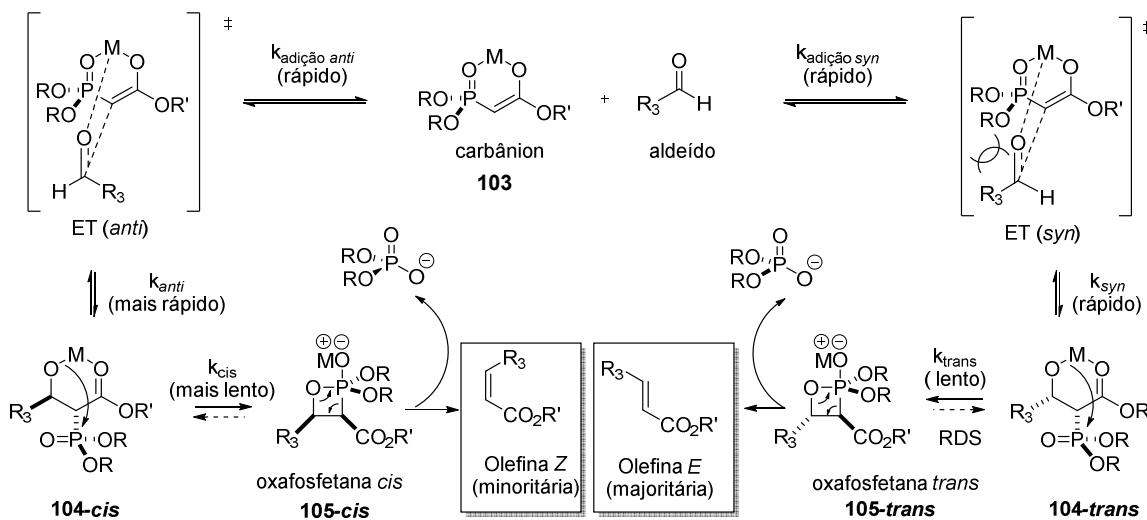
**Esquema 23** Preparo do álcool **98**.

A reação HWE utiliza carbâniós de fósforos estabilizados para a preparação de olefinas a partir de aldeídos e cetonas. Esta metodologia é amplamente usada em síntese orgânica desde a década de 60, tornando-se o método de escolha para a síntese de alcenos de geometria *E*.<sup>50</sup>

Algumas evidências espectroscópicas e cinéticas apontam para o seguinte mecanismo (Esquema 24): o carbânion de fósforo estabilizado **103** adiciona-se a carbonila e o oxiânião formado **104** adiciona-se no fósforo para formar o intermediário **105**, então ocorre a ruptura das ligações C-O e P-C deste intermediário, dando origem a olefina.

<sup>50</sup> Prunet, J. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2003**, *42*, 2826.

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina



**Esquema 24** Mecanismo da reação de Horner-Wadsworth-Emmons.

A estereoquímica da dupla ligação é determinada pela combinação da estereoseletividade na ligação carbono-carbono e a reversibilidade dos intermediários **104** e **105**.<sup>51</sup>

A formação predominante das olefinas *E* é consequência da formação da oxofosfetana **105-trans** ser 2,2 kcal/mol mais estável comparada com a **105-cis**.<sup>52</sup>

A próxima etapa envolveu a reação de epoxidação enantiosseletiva do álcool alílico **98** nas condições de Sharpless.<sup>53</sup> Esta reação foi o primeiro método prático de epoxidação assimétrica descrito em 1980 por Sharpless e Katsuki. Eles relataram que a combinação de  $\text{Ti(O-iPr)}_4$ , tartarato de dietila (DEPT) ou diisopropila (DIPT) opticamente ativos e  $t\text{BuOOH}$ , foi capaz de epoxidar uma ampla gama de álcoois alílicos em altos rendimentos e razão enantioméricas.

Deste sua descoberta, esta reação vem sendo usada amplamente em síntese de produtos naturais, o que demonstra a sua versatilidade.<sup>54</sup>

Sharpless e colaboradores estudaram o mecanismo desta reação do ponto de vista cinético.<sup>55</sup> Primeiramente, ocorre uma mudança rápida de ligante do  $\text{Ti(O-iPr)}_4$  formando o

<sup>51</sup> Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863.

<sup>52</sup> Ando, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6815.

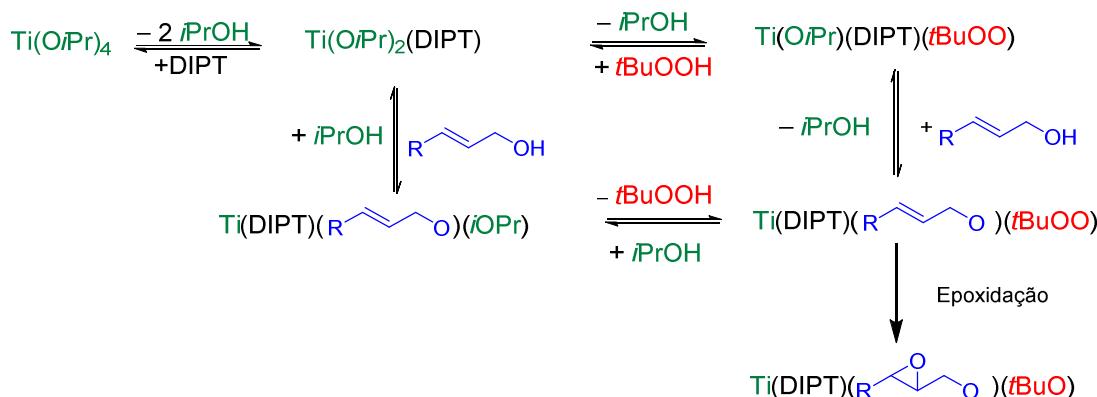
<sup>53</sup> a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974; b) Kumar, P.; Bodas, M. S. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 360.

<sup>54</sup> Riera, A.; Moreno, M. *Molecules* **2010**, 15, 1041.

<sup>55</sup> a) Sharpless, K. B.; Woodard, S. S. *Pure Appl. Chem.* **1983**, 55, 1823; b) Woodard, S. S.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 106.

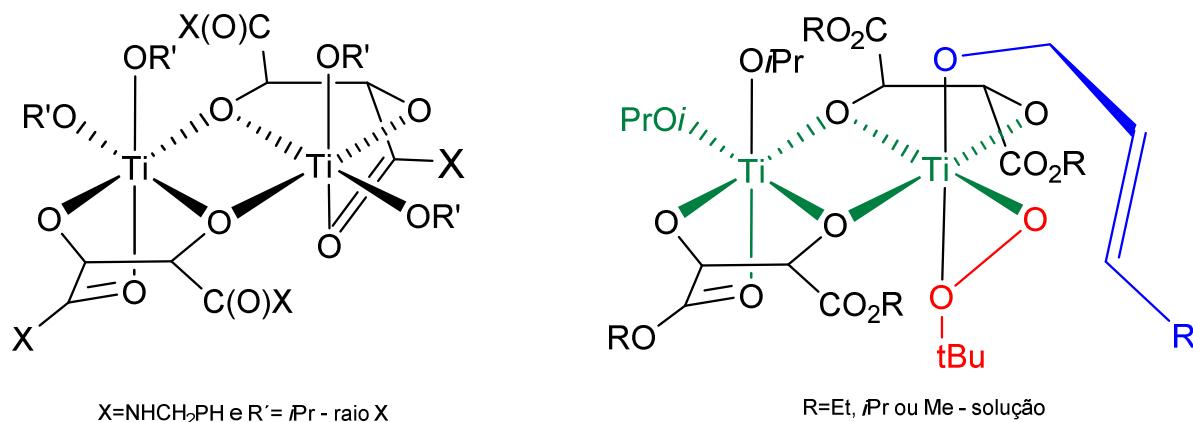
## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina

$\text{Ti(OiPr)}_2(\text{DIPT})$  (Esquema 25). Adição do  $t\text{BuOOH}$  e do álcool alílico estabelece um equilíbrio com as espécies  $\text{Ti(OiPr)(DIPT)(}t\text{BuOO)}$  e  $\text{Ti(DIPT)(álcool alílico)(}t\text{BuOO)}$ . Quando  $t\text{BuOO}$  e álcool alílico estão justapostos na esfera de coordenação do Ti, ocorre a transferência do oxigênio para fornecer o  $t\text{BuO}$  e o epóxido quiral como alcóxido. Estes alcóxidos são trocados por mais álcool alílico e  $t\text{BuOOH}$ , e o ciclo catalítico é completado.



**Esquema 25** Mecanismo da reação de Sharpless do ponto de vista cinético.

Um estudo para determinar a estrutura ativa do catalisador também foi conduzido por Sharpless e colaboradores (Figura 11 **B**).<sup>56</sup> Eles puderam concluir, através de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{17}\text{O}$  e infravermelho, que a estrutura do catalisador em solução corresponde com aquela da tartaramida de titânio obtida previamente por Raio X (Figura 11 **A**).<sup>57</sup>



**Figura 11** Estrutura do catalisador obtida por raio X (**A**) e em solução (**B**).

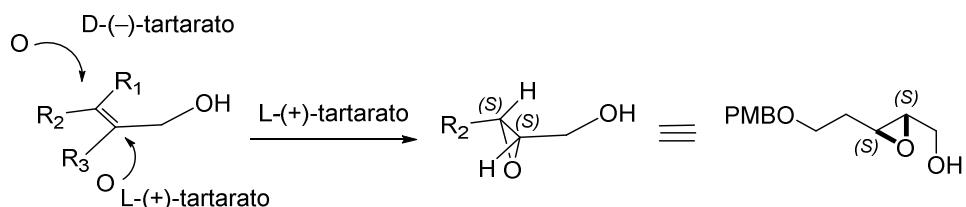
<sup>56</sup> a) Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 113; b) A estrutura foi determinada sem a presença do álcool alílico. O álcool foi acrescentado somente com fins ilustrativo.

<sup>57</sup> Williams, I. D.; Pedersen, S. F.; Sharpless, K. B.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6430.

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina

Os experimentos corroboram para uma estrutura dimérica como apresentado na Figura 11 A. Através desta estrutura pode-se imaginar  $Ti(DIPT)(\text{álcool alílico})(tBuOO}^{\cdot}\text{)$  como sendo representado na Figura 11 B, sendo que o álcool alílico e o  $tBuOO}^{\cdot}$  estão próximos para que ocorra a transferência de oxigênio.

Para a escolha da configuração absoluta do tartarato, Sharpless e colaboradores em seu artigo seminal elaboraram um modelo empírico como demonstrado no Esquema 26.

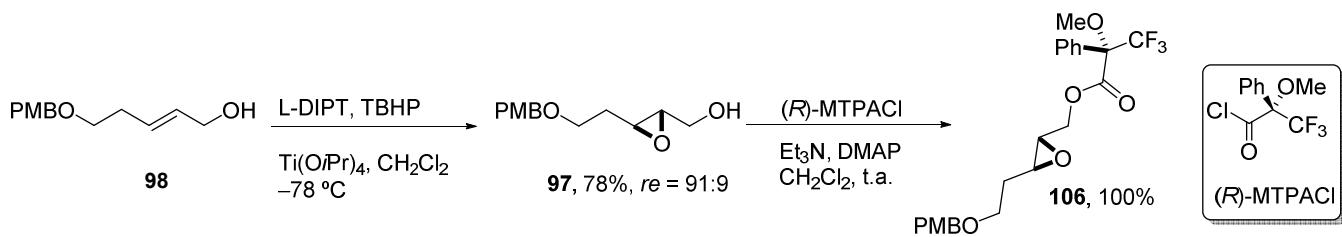


**Esquema 26** Modelo para escolha do tartarato a ser usado na epoxidação assimétrica.

Para a escolha, o álcool alílico é disposto como no Esquema 26 sendo que o D-(--)-tartarato promoverá a adição na face superior da olefina e o L-(+)-tartarato na face inferior. No nosso caso, como desejávamos o epóxido na configuração disposta no Esquema 26, o L-(+)-tartarato foi o ligante de escolha.

Executamos a reação preparando o catalisador *in situ* através da adição do L-(+)-DIPT a uma solução do  $Ti(OiPr)_4$ . Após a adição do  $tBuOOH$ , adicionou-se o álcool alílico **98** para fornecer o epóxido **97** desejado em 78% de rendimento. Para podermos saber a razão enantiomérica, derivatizamos o epóxido **97** no seu correspondente éster de Mosher **106**. A análise de RMN de  $^1H$  deste composto evidenciou a presença de dois diastereoisômeros em uma proporção de 91:9 [RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 500 MHz), isômero majoritário  $\delta$  4,62 ppm (dd,  $J$  3,1 e 12,2 Hz), isômero minoritário  $\delta$  4,57 ppm (dd,  $J$  3,2 e 12,2 Hz)]. A configuração absoluta do epóxido **97** foi confirmada por comparação com dados descritos na literatura ( $[\alpha]_D^{25} = -22,0$ ;  $c$  1,15;  $CHCl_3$ ), (lit.  $[\alpha]_D^{26} = -25,3$ ;  $c$  1,09;  $CHCl_3$ ).<sup>58</sup>

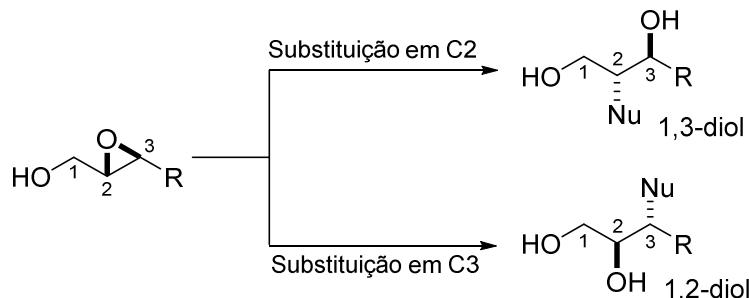
<sup>58</sup> a) Oka, T.; Murai, A. *Tetrahedron* **1998**, 54, 1; b) Hatakeyama, S.; Okano, T.; Maeyama, J.; Esumi, T.; Hiyamizu, H.; Iwabuchi, Y.; Nakagawa, K.; Ozono, K.; Kawase, A.; Kubodera, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 403.



**Esquema 27** Preparo do epóxido e seu derivado.

### 1.3.2 Abertura de epóxidos

De posse do epóxido **97**, teríamos que realizar sua abertura regiosseletiva. Substituição nucleofílica de 2,3-epoxiálcoois, facilmente obtidos de forma enantiopura, é um poderoso método para construção de cadeia carbônica. A utilidade desse tipo de reação é dependente da regiosseletividade (Figura 12).

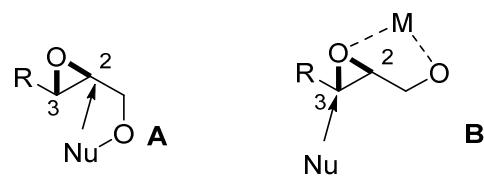


**Figura 12** Regiosseletividade na abertura de 2,3 epoxiálcoois.

Assim, o uso de um reagente organoalumínio leva ao 1,2-diol, através da substituição no carbono C3. Isso ocorre devido a quelação do alumínio nos dois oxigênios, favorecendo a substituição nucleofílica intermolecular (Figura 13 B).<sup>59</sup> Quando se usa o reagente de Gilman ( $\text{Me}_2\text{CuLi-LiCN}$ ), ocorre uma coordenação preferencial do cobre no oxigênio da hidroxila. Nesse caso, ocorre a substituição nucleofílica intramolecular no carbono C2 devido a coordenação do nucleófilo com a hidroxila livre, o que leva a formação de 1,3 diol (Figura 13 A).

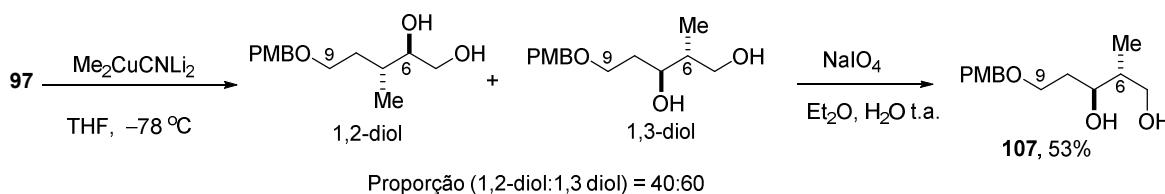
<sup>59</sup> Righi, G.; Pescatore, G.; Bonadies, F.; Bonini, C. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5649.

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina



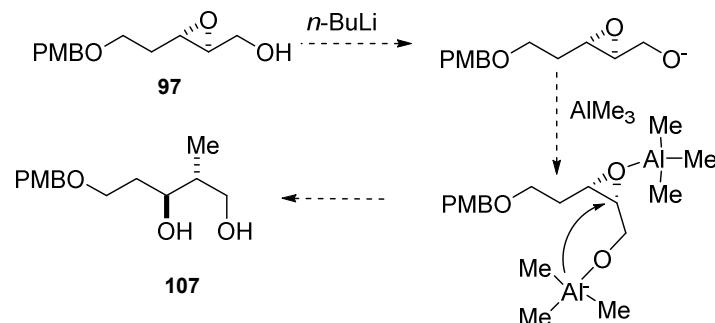
**Figura 13** Efeito quelante na abertura de epóxido.

Então, para que conseguíssemos o produto com a abertura na posição desejada adicionamos o epóxido **97**, numa solução do reagente de Gilman ( $\text{Me}_2\text{CuLi}\cdot\text{LiCN}$ ). Conseguimos com esta reação, o diol em uma razão isomérica de 1,3-diol:1,2 diol de 60:40, determinada via análise de RMN de  $^1\text{H}$  do bruto reacional (Esquema 30, *vide infra*). O isômero secundário (1,2-diol) foi removido por cromatografia, após tratamento do bruto reacional com  $\text{NaIO}_4$  em  $\text{Et}_2\text{O}$  e  $\text{H}_2\text{O}$ , fornecendo o produto **107** em 53% de rendimento.



**Esquema 28** Preparo do diol **107**.

Com o objetivo de se tentar melhorar esta regiosseletividade, usamos uma outra abordagem em que o epóxido **97** seria tratado com  $n\text{-BuLi}$  e, em seguida, adicionar-se-ia, trimetilalumínio. Esperava-se com isso a formação de um complexo de alumínio, que favoreceria a substituição em C2 (Esquema 29).<sup>60</sup>



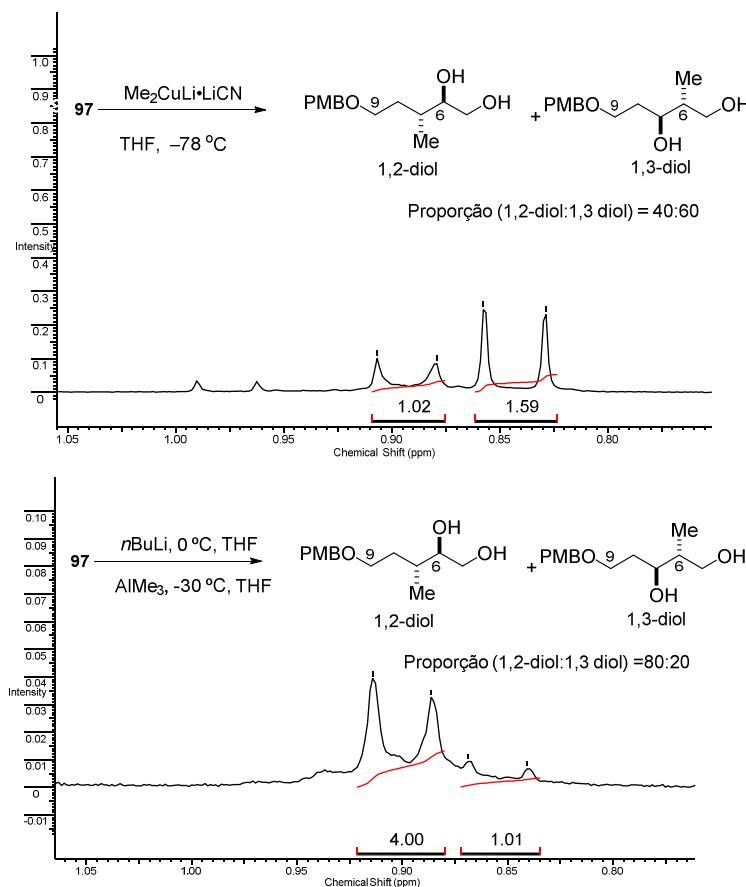
**Esquema 29** Formação do complexo de alumínio favorecendo a abertura em C2.

<sup>60</sup> Sasaki, M.; Tanino, K.; Miyashita, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1765.

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina

Quando realizamos o experimento, exatamente como descrito por Miyashita e colaboradores, não obtivemos o resultado esperado. A reação foi realizada da seguinte forma: a uma solução do epóxido **97** em diclorometano, foi adicionado *n*-BuLi a 0 °C. Depois de 30 min, adicionou-se uma solução de trimetilalumínio em diclorometano a –30 °C e deixou-se agitando por 30 min. Outros experimentos em que o trimetilalumínio foi adicionado a 0 °C e à temperatura ambiente foram realizados. Após isolamento, a reação foi analisada por RMN de <sup>1</sup>H.

Comparando-se essas análises com o espectro de RMN de <sup>1</sup>H do bruto da reação de substituição com o reagente de Gilman, que leva ao produto majoritário 1,3 diol, pôde-se averiguar que o melhor resultado foi aquele que forneceu uma mistura 80:20 para o produto não desejado, o 1,2 diol (Esquema 30).



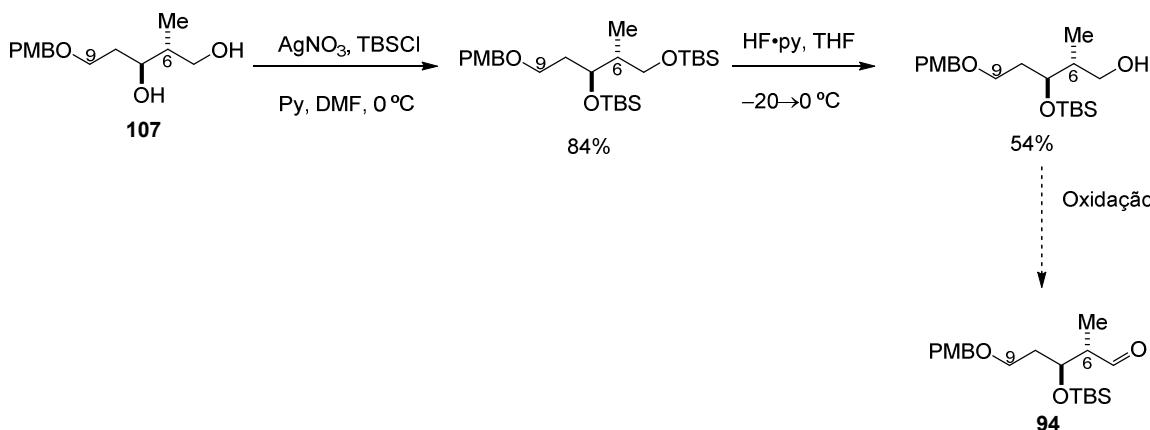
**Esquema 30** Comparação dos espectro RMN de <sup>1</sup>H do bruto reacional.

Embora a regiosseletividade da reação tenha se mostrado um problema difícil de contornar, a obtenção do diol **107** em 53% de rendimento, ainda possibilitaria continuar a rota

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina

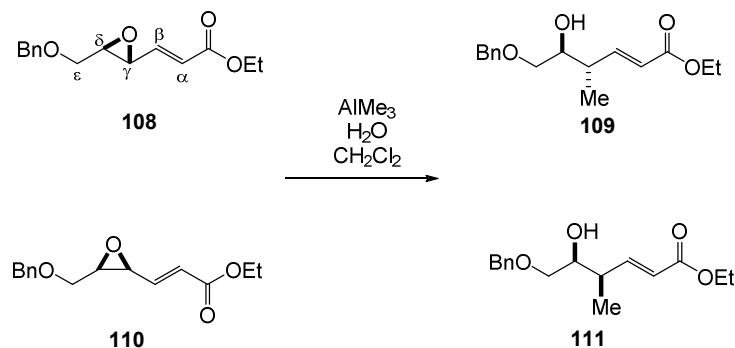
sintética para conseguir o fragmento C1-C9, não obstante a manipulação de grupo protetores necessária para a obtenção do aldeído **94** (Esquema 31)<sup>61</sup> fez com que repensássemos a nossa rota sintética.

Em uma busca bibliográfica encontramos uma reação desenvolvida por Miyashita e colaboradores no início da década de 90, a qual promove a abertura regio- e estereoespecífica de  $\gamma,\delta$ -epoxiacrilatos **108** e **110** por trimetilalumínio na presença de água (Esquema 32).<sup>62</sup>



**Esquema 31** Sequência de proteção e desproteção para obtenção de **94**.

Como pode ser visto no Esquema 32, o composto *anti* (**109**) é obtido a partir de *trans*-epoxiacrilatos (**108**), enquanto o composto *syn* (**111**) é derivado de *cis*-epoxiacrilatos (**110**).



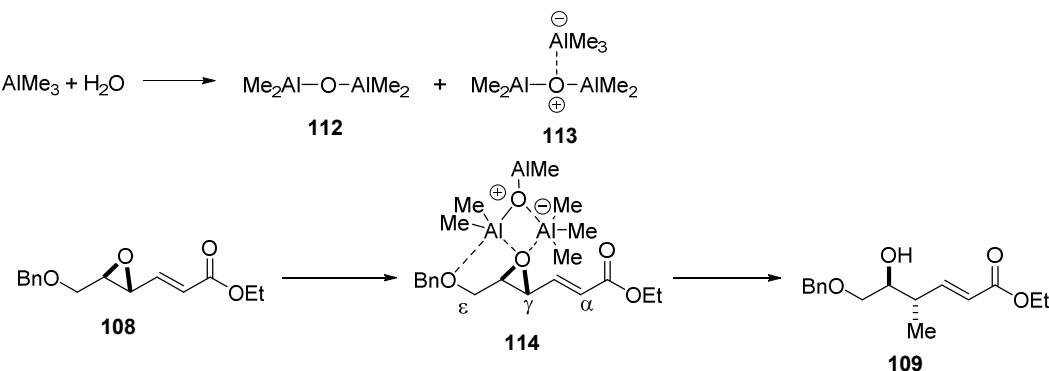
**Esquema 32** Abertura estereoespecífica de epoxiacrilato.

<sup>61</sup> Gonçalvez, C., C. C. Tese de Doutorado: Síntese total das basiliskamidas A e B e do fragmento C1-C9 da dictiostatina.- IQ-UNICAMP 2010.

<sup>62</sup> Miyashita, M.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. J. Org. Chem. 1991, 56, 6483.

Os resultados relatados por Miyashita e colaboradores demonstram que a adição de água na reação é extremamente importante, pois em algumas reações em que água não foi usada houve baixa conversão do epóxido no produto alquilado, ou até mesmo recuperou-se completamente o material de partida.

A importância da água é explicada pela formação de óxidos de alumínio **112** e **113** (Esquema 33) e estes óxidos possuem a capacidade de dupla ativação de epóxidos como demonstrado por Sasaki e Miyashita.<sup>63</sup> Estes autores, através de estudos da mudança de deslocamentos químicos de RMN <sup>13</sup>C e <sup>1</sup>H provocados por estas espécies no THF, comprovaram esta dupla quelação.



**Esquema 33** Mecanismo proposta para abertura do epoxiacrilato.

Miyashita e colaboradores, em seu artigo original, também demonstraram a importância de oxigênio na posição  $\epsilon$  e  $\zeta$  para o bom funcionamento desta reação, o que lhes fez sugerir a participação destes oxigênios também no complexo entre as espécies de alumínio e o epoxiacrilato (Esquema 33).<sup>62</sup> Outro fato digno de nota é a capacidade de espécies de alumínio pentacoordenadas na abertura de epóxido,<sup>64</sup> o que poderia sugerir um arranjo como o esboçado no Esquema 33 (**114**). Neste arranjo, o alumínio pentacoordenado ficaria do lado  $\gamma$  do epóxido, o que explicaria a regioseletividade.

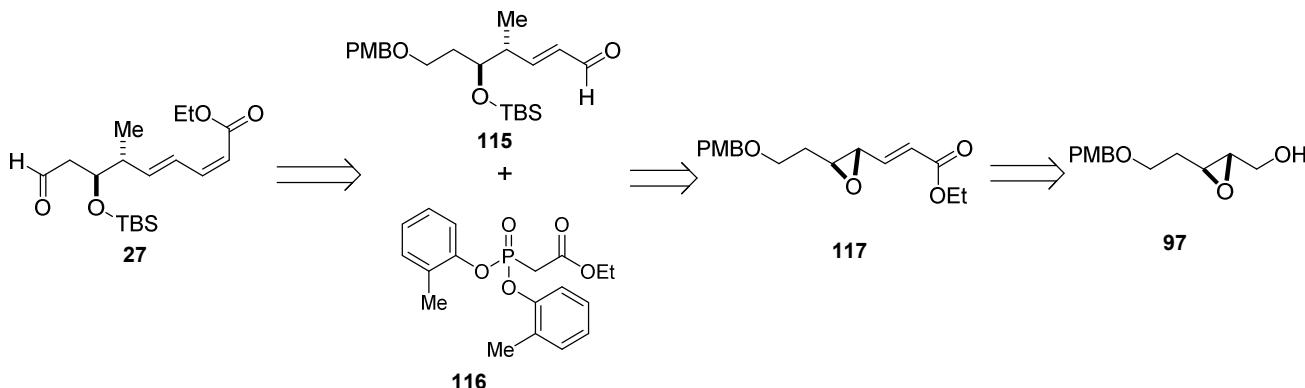
Com esta reação em mente, uma nova análise retrossintética foi elaborada).

<sup>63</sup> Abe, N.; Hanawa, H.; Maruoka, K.; Sasaki, M.; Miyashita, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5369.

<sup>64</sup> Ooi, T.; Kagoshima, N.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5754.

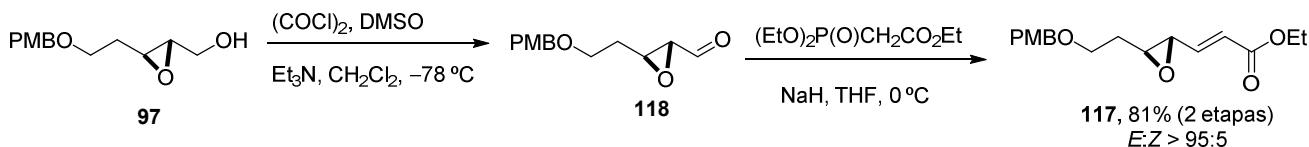
### 1.3.3 2<sup>a</sup> Análise retrossintética

O fragmento C1-C9 (**27**) seria originado a partir de **115** e **116** através da olefinação de reação de HWE com modificação de Ando, para formar a dupla Z-seletiva (Esquema 34). O composto **115**, por sua vez, viria da abertura do epoxiacrilato **117**. O composto **117** poderia ser preparado a partir do epóxido **97** através de olefinação de HWE-*E* seletiva



Esquema 34 2<sup>a</sup> análise retrossintética para fragmento C1-C9.

Para sintetizarmos o epoxiacrilato **117**, utilizamos um procedimento já descrito na literatura.<sup>65</sup> Primeiramente, convertemos a hidroxila primária do epóxido **97** no aldeído. Para isso usamos a oxidação nas condições de Swern e o aldeído obtido foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. Em seguida, aplicamos a reação de HWE para formar a parte acrilato de **117**.



Esquema 35 Preparo do epoxiacrilato **117**.

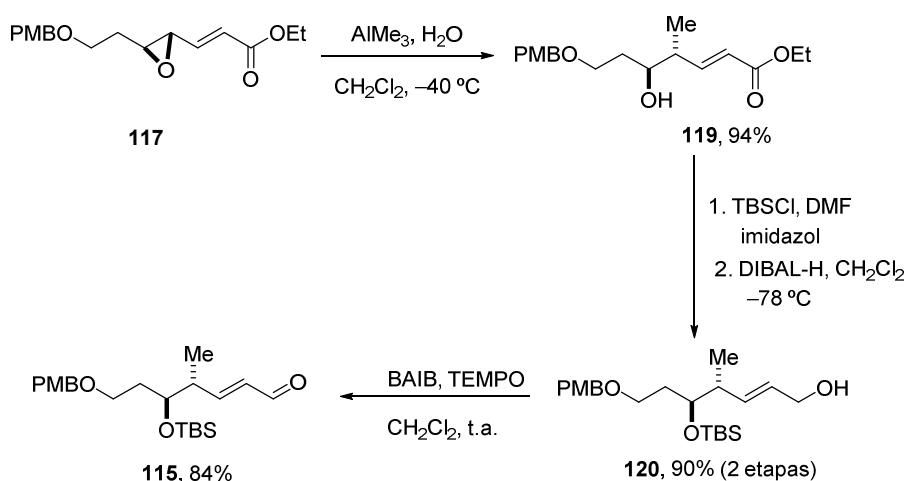
De posse do epoxiacrilato **117**, utilizamos a substituição nucleofílica neste epóxido, segundo as condições de Miyashita, mencionada anteriormente (pag. 38), obtendo o álcool acrilato **119** em 94% de rendimento (Esquema 36).

<sup>65</sup> Nakamura, R.; Tanino, K.; Miyashita, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3579.

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina

Pela análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , assim como a de cromatografia de camada delgada, foi possível concluir que a reação forneceu somente um produto.

Esse resultado animador nos motivou a prosseguir com o estudo dessa rota. O álcool **119** foi protegido com grupo TBS por uma reação que utilizou TBSCl em DMF, seguido da redução do grupamento éster com DIBAL-H que forneceu o álcool alílico **120** em 68% de rendimento para 2 etapas. Oxidação deste álcool com BAIB e TEMPO, levou ao aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado (**46**) em 84% de rendimento.



**Esquema 36** Síntese do aldeído **115**.

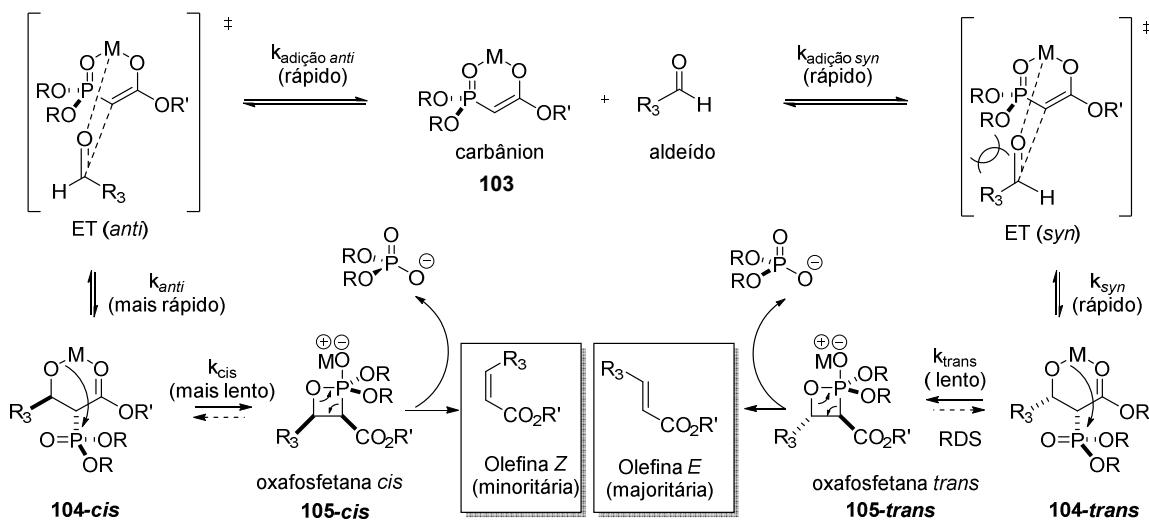
A próxima etapa envolveu a formação do dieno  $2Z,4E$ . Para isso, realizaríamos a reação de HWE utilizando o protocolo de Ando.<sup>66</sup>

Para as reações de HWE altamente Z-seletivas, pode-se assumir que a eletrofilicidade do fósforo nos adutos intermediários é aumentada devido ao caráter retirador de elétrons dos grupos substituintes presentes nos fosfonatos (Z)-seletivos, como os diarilfosfonoacetatos de Ando ou os bis(trifluoroetil)fosfonoésteres de Still-Gennari ( $\text{pK}_a(\text{PhOH}) = 10,0$  vs  $\text{pK}_a(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}) = 12$ ). Consequentemente, a adição inicial do carbânio de fósforo ao aldeído formando **104-cis**, poderia ser irreversível levando a **105-cis** e determinar a estereoquímica das olefinas (Esquema 24).<sup>67</sup>

<sup>66</sup> Ando, K.; Oishi, T.; Hirama, M.; Ohno, H.; Ibuka, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4745.

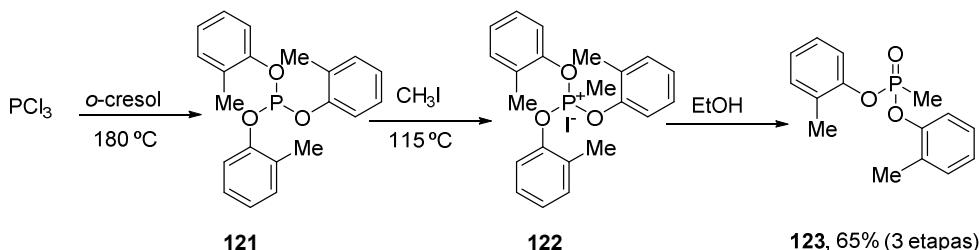
<sup>67</sup> Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1934.

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina



**Esquema 24** Mecanismo da reação de Horner-Wadsworth-Emmons.

Para a síntese do fosfonato **116**, começamos pela reação do  $\text{PCl}_3$  com *o*-cresol para dar origem ao fosfito **121**.<sup>68</sup> Na sequência, reação deste fosfito com o iodeto de metila, forneceu o sal **123**. Por último, tratou-se este sal com etanol para fornecer o fosfonato **123** em 65% de rendimento para as 3 etapas.<sup>69</sup>



**Esquema 37** Síntese do fosfonato **123**.

No final de década de 90, Ando e colaboradores desenvolveram uma metodologia para síntese de vários fosfonatos a partir do fosfonato **123**, dentre eles o fosfonato que nos interessava **116**.<sup>70</sup> Essa metodologia consiste na geração do anion do fosfonato **123** e posterior ataque deste ânion em cloroformiato, que no nosso caso foi o cloroformiato de etila. Para gerar

<sup>68</sup> Pandey, R. K.; Wakharkar, R. D.; Kumar, P. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 2795.

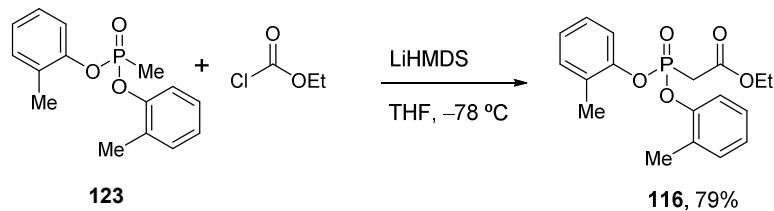
<sup>69</sup> Landauer, S. R.; Rydon, H. N. *J. Chem. Soc.* **1953**, 2224

<sup>70</sup> Ando, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8406.

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina

esse ânion, Ando e colaboradores testaram várias bases, sendo a hexametildisilazida de lítio (LiHMDS) a que forneceu os melhores resultados, mas a reação só ocorreu quando a base foi adicionada numa mistura do fosfonato **123** com cloroformiato de etila. Nessa condição, o carbânio de lítio que é instável mesmo a baixas temperaturas, é capturado no momento da sua formação.<sup>71</sup>

Realizamos esta reação sem maiores problemas e obtivemos o fosfonato (**49**) em 79% de rendimento.



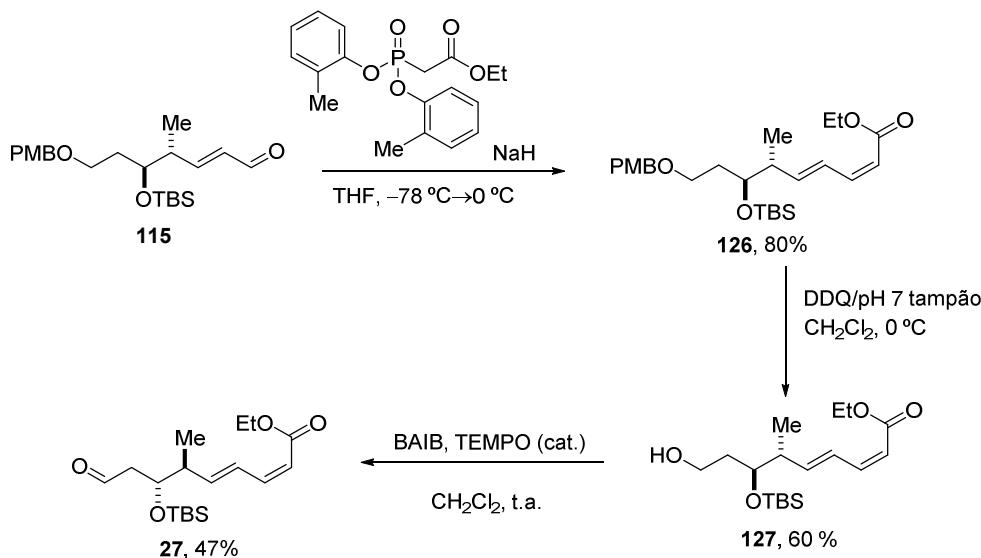
**Esquema 38** Síntese do fosfonato **116**.

De posse do fosfonato **116** realizamos a reação de HWE nas condições de Ando, na qual o carbânio de fósforo foi gerado com NaH e em seguida o aldeído foi adicionado (Esquema 39). A reação funcionou prontamente, fornecendo o intermediário avançado **124** em 70% de rendimento, onde se confirma a formação do dieno pela análise do valor da constante de acoplamento  $J = 11$  Hz (de dupla *Z*) e  $J = 15$  Hz (de dupla *E*).

Finalmente, remoção do grupamento PMB deu origem ao álcool primário **125**. Na sequência oxidação da hidroxila livre levou ao aldeído desejado **27** em 50% de rendimento. Os dados espectroscópicos de **27** estão de acordo com os descritos por Ramachandran e colaboradores (Esquema 7, pag. 17).

<sup>71</sup> Patois, C.; Savignac, P.; About-Jaudet, E.; Collignon, N. *Synthetic Commun.* **1991**, 21, 2391

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina



**Esquema 39** Finalização da síntese do fragmento C1-C9.

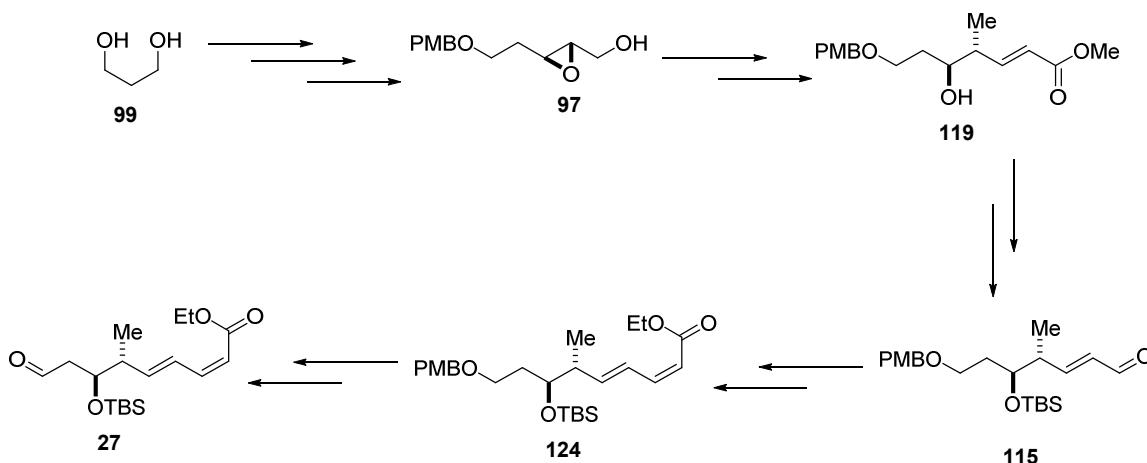
## 1.4 Conclusões e Perspectivas

Neste parte do trabalho conseguimos sintetizar o fragmento C1-C9 da (-)-dictiostatina em 15 etapas a partir do diol **99** com 3,57% de rendimento global. Este fragmento compreende os carbonos C1-C9 da (-)-dictiostatina, no qual está contido o dieno 2Z,4E e dois centros estereogênicos (C6R, C7S do produto natural).

Nessa nova rota partimos do epóxido **97** e sintetizamos o epoxiacrilato **117**. Usamos a reação de Miyashita para abertura regioespecífica e estereoespecífica do epoxiacrilato **117** e a partir do álcool **119** realizamos algumas reações conhecidas de interconversão de grupos funcionais para chegarmos ao aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado **115**. Aplicamos a reação de HWE utilizando o protocolo de Ando para construirmos o dieno 2Z,4E referentes aos carbonos C2-C5 da (-)-dictiostatina. Finalmente, remoção do grupo PMB e oxidação levou ao fragmento C1-C9 da (-)-dictiostatina. É digno de nota que os centros estereogênicos gerados vieram de uma reação catalítica, a epoxidação assimétrica de Sharpless, o que torna esta rota única para este fragmento. Estes resultados foram publicados no *Journal Brazilian of the Chemical Society*<sup>72</sup>

<sup>72</sup> Dias, L. C.; Santana, D. P.; Vieira, Y. W.; Gonçalves, C. C. S.; Lima, D. J. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, 23, 344.

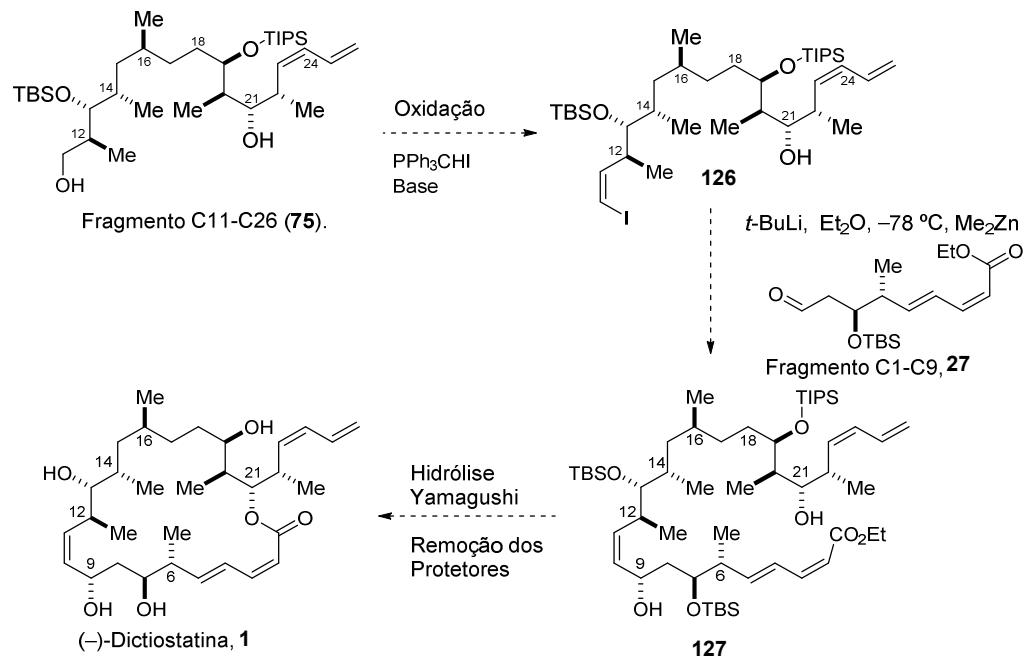
Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina



**Esquema 40** Nova rota sintética para o C1-C9 da (-)-dictiostatina.

Como perspectivas para este projeto nosso grupo de pesquisa ainda pretende finalizar a síntese da (-)-dictiostatina, tendo em vista o conhecimento adquirido na síntese de dois fragmentos. Para isso, o álcool primário de **75** seria oxidado no correspondente aldeído e este seria convertido no iodeto vinílico **126**, este iodeto vinílico seria transformado no seu correspondente organozinco que seria adicionado no fragmento C1-C9 (**27**) para o formar o intermediário avançado **127** (Esquema 40). O intermediário **127** seria hidrolisado ao seu correspondente ácido e este seria submetido as condições de macrolactonização de Yamagushi para o macrociclo, que após a remoção completa dos grupos protetores daria origem ao alvo desejado (-)-dictiostatina.

## Capítulo 1: Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina



**Esquema 41** Rota sintética possível para as etapas finais da (-)-dictiostatina.

## **Segundo Capítulo**

# **Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina**

## 2.1 Introdução

Isono e colaboradores divulgaram em 1989 a descoberta de uma nova substância que foi extraída de uma cepa de bactérias *Streptomyces griseochromogenes* (RS-1223) e possuía toxicidade para diversas células eucarióticas, incluindo fungos.<sup>73</sup>

O composto foi obtido através da fermentação dessas bactérias. Após extração e vários processos de purificação cromatográfica deste extrato, obteve-se o composto puro. Nos processos iniciais de isolamento, observava-se dois picos no cromatograma de HPLC. Quando estes picos eram isolados e reinjetados no HPLC, foi possível observar para cada composto isolado o surgimento de um segundo pico que crescia gradualmente e alcançando o equilíbrio após uma noite à 0 °C. Os autores pensaram que se tratava de uma mistura tautomérica, e nomearam o composto como tautomicetina, TTN. Embora alguns dados espectroscópicos tenham sido relatados no trabalho inicial, a elucidação estrutural só viria a ser apresentada um ano após por Isono e colaboradores.<sup>74</sup>

Análises de massas ( $m/z$  607 ( $M+H^+$ )) e o número total de carbonos conhecidos através de RMN de  $^{13}C$ , estabeleceram a fórmula molecular como  $C_{33}H_{50}O_{10}$ . Bandas de infravermelho em 1825 e 1760  $cm^{-1}$  sugeriram a presença do grupamento 2,3-diaquimaléico e bandas em 1730 e 1700  $cm^{-1}$  sugeriram a presença de éster e cetona. UV com máximo em 268 nm (MeOH) indicou a presença do grupamento dienona.

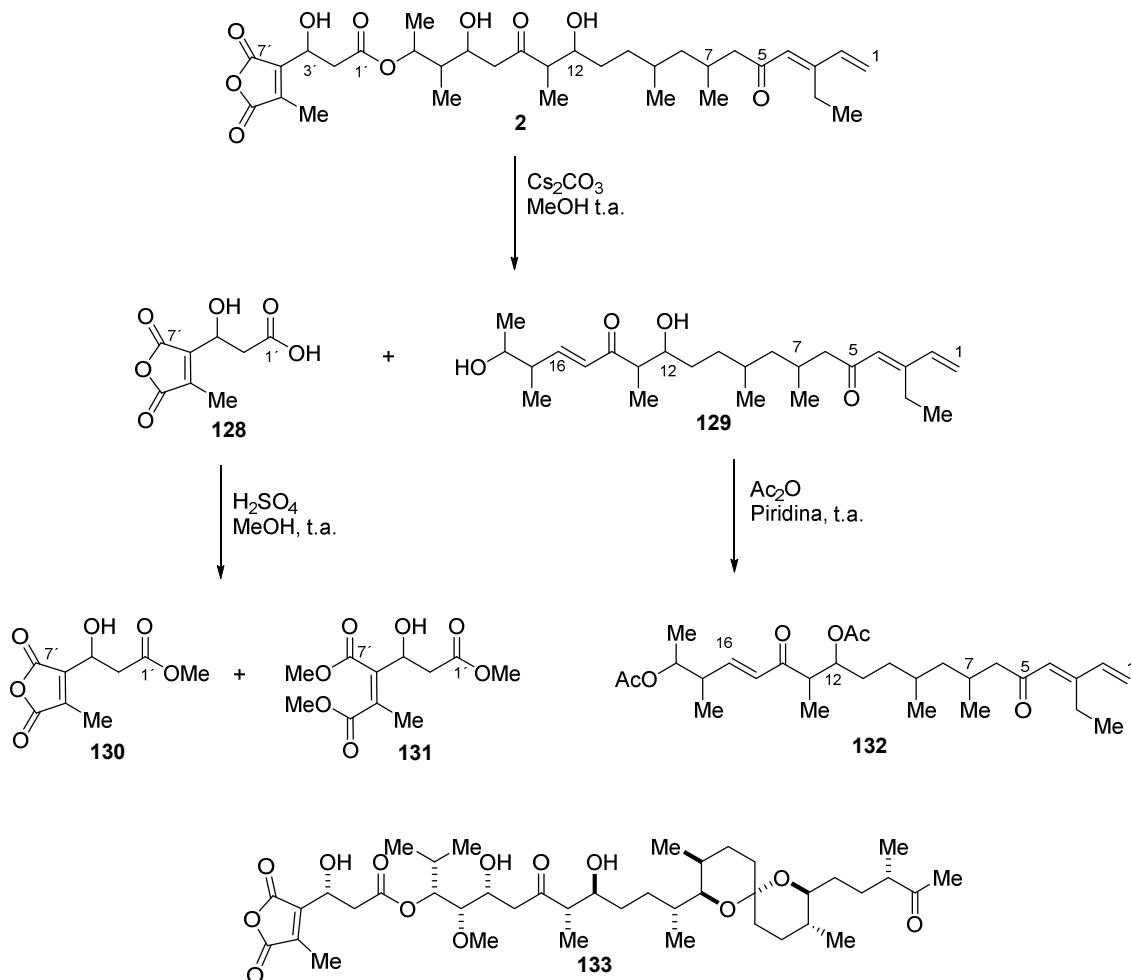
Tratamento deste composto com 20% de  $Cs_2CO_3$  em MeOH (pH = 9) resultou na hidrólise da ligação éster e desidratação entre C15-C16, fornecendo o ácido **128** e o composto **129** (Esquema 42). A espectrometria de massa de **129** mostrou  $m/z$  407 ( $M+H$ ), este fato juntamente com o RMN de carbono, sugeriu a fórmula molecular como  $C_{25}H_{42}O_4$ , contendo 5 insaturações. Acetilação de **129** forneceu o diacetato **132** que possui massa  $m/z$  491 ( $M+H^+$ ), este fato juntamente com o número de carbonos, indicam fórmula molecular  $C_{29}H_{46}O_6$ . Experimentos de desacoplamento homonuclear de próton e HMBC revelaram a conectividade de **132**, como mostrada no Esquema 42. O acoplamento de 15,2 Hz entre H15 em 6,19 ppm e H16 em 6,88 ppm sugeriu configuração *E* da dupla ligação. Estudo de NOE indicou configuração *E* para ligação dupla em C3-C4.

<sup>73</sup> Kobayashi, Y.; Ko, K.; Yamaguchi, I.; Snen, Y.; Isono, K. *J. Antibiot.* **1989**, 42, 141.

<sup>74</sup> Cheng, X.-C.; Ubukata, M.; Isono, K. *J. Antibiot.* **1990**, 43, 890.

## Capítulo 2: Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

Tratamento do ácido **128** com  $\text{H}_2\text{SO}_4$  em metanol, forneceu o monometilester **130** ( $m/z$  215 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )) e o trimetilester **131** ( $m/z$  261 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )). Os espectros de RMN destes compostos foram comparados com aqueles obtidos para tautomicina **133**,<sup>75</sup> molécula estruturalmente similar a (+)-tautomicetina. Com estes dados, os autores puderam inferir a estrutura da (+)-tautomicetina como representada no Esquema 42, (2).



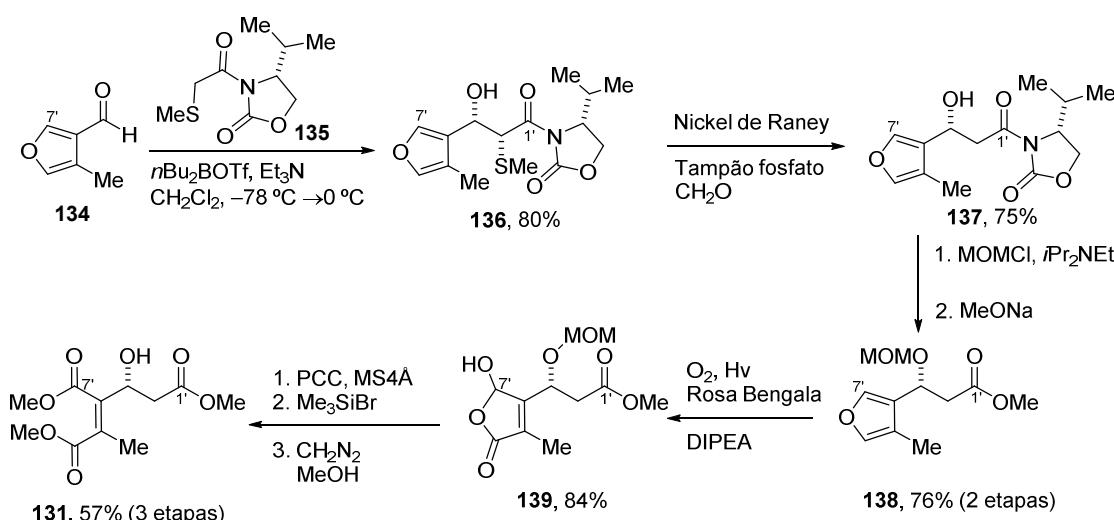
**Esquema 42** Elucidação estrutural da (+)-tautomicetina por degradação química.

A configuração absoluta do centro quiral em C3' de **131** pode ser determinada pela síntese deste fragmento.<sup>76</sup> Isobe e colaboradores realizaram esta síntese utilizando como

<sup>75</sup> Ubukata, M.; Cheng, X.-C.; Isono, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 244.

<sup>76</sup> Ichikawa, Y.; Tsuboi, K.; Naganawa, A.; Isobe, M. *Synlett* **1993**, 1993, 907.

material de partida o furanaldeído **134**, que foi submetido a reação com o enolato de boro da oxazolidinona **135**, formando o aduto de aldol **136**. A remoção do grupamento SMe foi realizada usando níquel de Raney para fornecer o composto **137**. O centro quiral formado em C3' teve a sua configuração absoluta estabelecida pela método de Mosher, *vide supra*, como sendo *R*. Proteção da hidroxila com metoximetil-éter (MOM), seguido de metanolise forneceu o éster **138**. Oxidação do anel furânico de **138** com lâmpada incandescente de tungstênio 500W sob atmosfera de oxigênio na presença de rosa de bengala, formou o butenolído **139**. Por fim, oxidação, remoção do protetor MOM e tratamento do andrido formado com  $\text{CH}_2\text{N}_2$  em metanol, deu origem ao fragmento **131**.



**Esquema 43** Síntese do fragmento **131** para estabelecer a configuração absoluta do centro quiral C3' da tautomicetina.

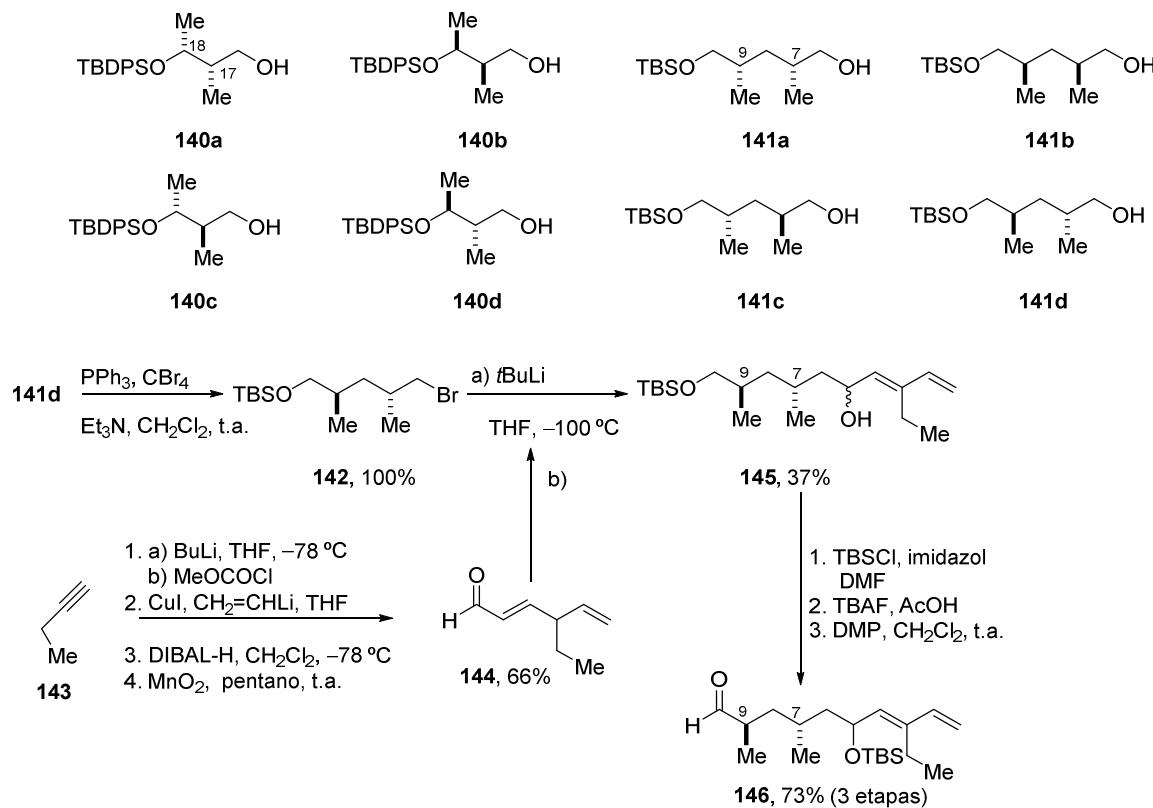
Através do valor da rotação óptica específica deste composto sintético ( $[\alpha]_D -16,7$  (*c* 0,49 em  $\text{CHCl}_3$ )) comparado com o do fragmento obtido pela fragmentação da (+)-tautomicetina ( $[\alpha]_D -15,9$  (*c* 0,93 em  $\text{CHCl}_3$ )), pôde-se estabelecer a configuração absoluta de C3'.

Shibasaki e colaboradores através da síntese de vários diastereoisômeros de **132**, conseguiram estabelecer a configuração absoluta dos centros em C7,9,12,13,17 e 18 da TTN.<sup>77</sup> A estratégia foi agrupar os 6 centros estereogênicos em 3 pares, C7 e C9; C12 e C13; 17 e C18. O primeiro e terceiro pares, foram introduzidos usando fragmentos conhecidos, **140a-d** e

<sup>77</sup> Dai, J.-P.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 491.

**141a-d** (Esquema 44). O segundo par pôde ser introduzido usando reação aldólica de Evans a qual constrói os centros C13 e C14, e o centro em C14 induz a formação do centro em C12. Através desta estratégia eles sintetizaram quatorze diastereoisômeros e após análise dos espectros, os autores concluíram que **132** possuía os centros com a configuração *7R,9S,12S,13S,17S,18R*.

A síntese dos diastereoisômeros é demonstrada com um exemplo representativo no Esquema 44. O dienal **144** foi sintetizado pela adição do ânion de lítio de **143** no MeOCOCl, seguido da adição do organo cobre vínilico no inoato. Na sequência, redução do grupamento éster e oxidação do álcool, deu origem ao dienal **144**. O acoplamento de **144** com dimetilpentano **142**, formou o dienol **145**. Para simplificar a análise dos espectros de RMN os epímeros C5 foram separados. A hidroxila secundária em C5 foi protegido com o grupo TBS. Remoção do TBS primário e oxidação com DMP deu origem ao aldeído **146**.

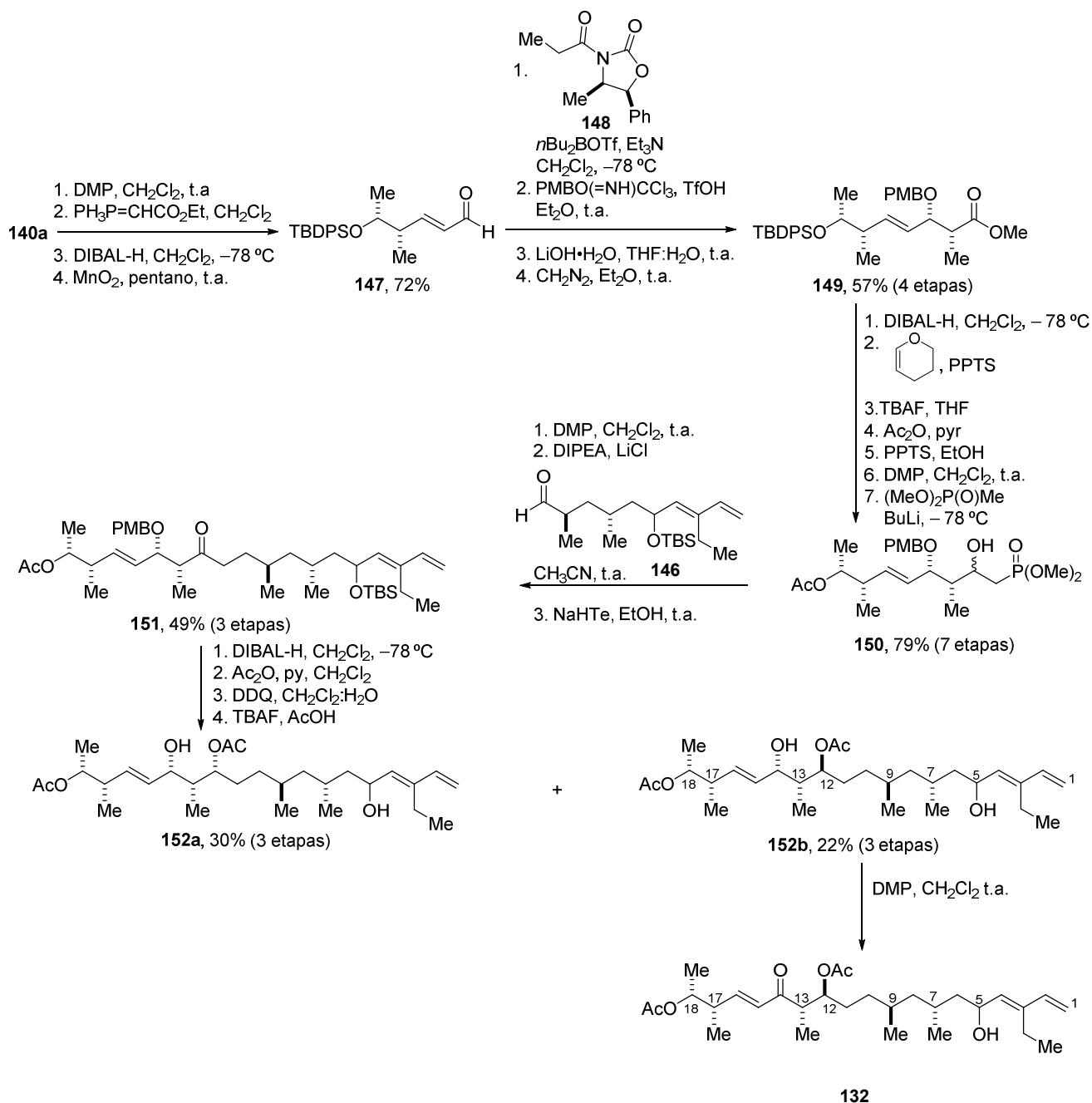


**Esquema 44** Preparo do fragmento C1-C10 de **132** para a determinação da estereoquímica da (+)-tautomicetina.

## Capítulo 2: Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

O enal **147** foi construído a partir de **140a** através da homologação de 2 dois carbonos, utilizando a reação de Wittig, seguido da redução do grupamento éster e oxidação (Esquema 45). Este enal foi adicionado ao enolado de boro da oxazolidinona **148**, para formar o correspondente aduto de aldol. Este aduto teve sua hidroxila protegida com o grupamento PMB e a oxazolidinona foi removida para dar origem ao éster **149**. Este éster foi convertido ao fosfonato **150** através de sua conversão ao correspondente aldeído e adição do ânion de lítio de  $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{Me}$ . Neste momento da rota foi preciso trocar o grupo protetor TBDPS por Ac, e para este intento foi necessário uma sequência de instalação e remoção de grupos protetores. O fosfonato **150** teve sua hidroxila oxidada utilizando DMP e o fosfonato resultante foi acoplado com o aldeído **146** através da olefinação HWE, sendo a enona formada reduzida para dar origem ao intermediário avançado **151**. O grupamento cetona de **151** foi reduzido utilizando DIBAL-H, que forneceu uma mistura epimérica em C12. Após proteção com  $\text{Ac}_2\text{O}$ , piridina em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , remoção do PMB e do TBS, o diol **152** foi formado (nesta etapa os dióis puderam ser separados). A estereoquímica do centro em C12 pôde ser estabelecida preparando-se os cetais cíclicos derivados de **152a** e **152b**. Por fim, o diol **152b** foi convertido no composto alvo **132** através da oxidação das hidroxilas livres.

## Capítulo 2: Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina



**Esquema 45** Finalização da síntese de **132**.

A análise dos RMN de <sup>1</sup>H dos vários diastereoisômeros, revelou algumas características marcantes para cada par de estereocentros. Os deslocamentos químicos do hidrogênio olefínico em C16 e do hidrogênio do metino em C12 para os isômeros C12,C13-*anti*, aparecem em 6,87-6,89 e 5,07-5,10 ppm, respectivamente. Para os isômeros C12,C13-*syn*, os deslocamentos químicos aparecem em 6,75-6,81 e 5,16-5,17 ppm. Estes deslocamentos

químicos sugerem fortemente que a (+)-tautomicetina (**2**) tem a relação 12,13-*anti* como é encontrada em **132**. Os hidrogênios metilênicos em C6 para C7,C9-*syn* são encontrados em 2,18 e 2,43 ppm, enquanto aqueles para o isômero C7,C9-*anti* são encontrados em 2,28 e 2,38 ppm, sugerindo que **2** tem relação C7,C9-*anti*. Os hidrogênios metínicos de C17 e C18 no isômero C17,C18-*syn* aparecem em 2,53 e 4,93 ppm, respectivamente, enquanto aqueles do C17,C18-*anti* aparecem 2,58 e 4,90 ppm, respectivamente. Estas observações sugeriram que a (+)-tautomicetina tem relação C12,C13-*anti*, C7,C9-*anti* e C17,C18-*syn*. A combinação destas relações produziria 8 estereoisômeros possíveis, como a metade destes possuem uma relação enatiomérica com a outra metade, somente quatro diastereoisômeros entre os quatorze sintetizados poderiam corresponder ao composto **132**. Os espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e o infravermelho de 7*R*,9*S*,12*S*,13*S*,17*S*,18*R* foram totalmente de acordo com aqueles obtidos por degradação química da (+)-tautomicetina (Esquema 42, **132**). O valor da rotação óptica específica de **132** sintético ( $[\alpha]_D^{26} = +36,6$ ;  $c$  0,24; CHCl<sub>3</sub>)) foi similar ao reportado para o produto natural ( $[\alpha]_D^{25} = +46$ ;  $c$  2,0; CHCl<sub>3</sub>)),<sup>74</sup> indicando que a configuração absoluta do **132** sintético é mesma do composto derivado diretamente da TTN.

### 2.1.1 Atividades Biológica

No trabalho inicial em que relatam a descoberta da (+)-tautomicetina (TTN, **2**), Isomo e colaboradores já observaram sua atividade em diversos tipos de fungos, como por exemplo, *Botrytis cinerea* 5365 (MIC 12,5 µq/mL) e *Cochliobolus myabeanus* (MIC 25 µq/mL).<sup>73</sup> Entretanto, atualmente a (+)-tautomicetina é mais conhecida pela sua capacidade de inibir as proteínas serina/treonina fosfatases. A seletividade da TTN para proteína serina/treonina fosfatase tipo 1 (PP1) (IC<sub>50</sub> 1,6 nM) frente a serina/treonina fosfatase tipo 2A (PP2A) (IC<sub>50</sub> 62 nM) é de aproximadamente 40 vezes. TTN é o inibidor mais seletivo para PP1 conhecido atualmente.<sup>78</sup>

As células utilizam reações de fosforilação e desfosforilação como “sinais” para ativar ou desativar uma determinada enzima, daí a importância das proteínas fosfatases ao lado das proteínas cinases para os eventos de sinalização celular. Estes eventos regulam componentes

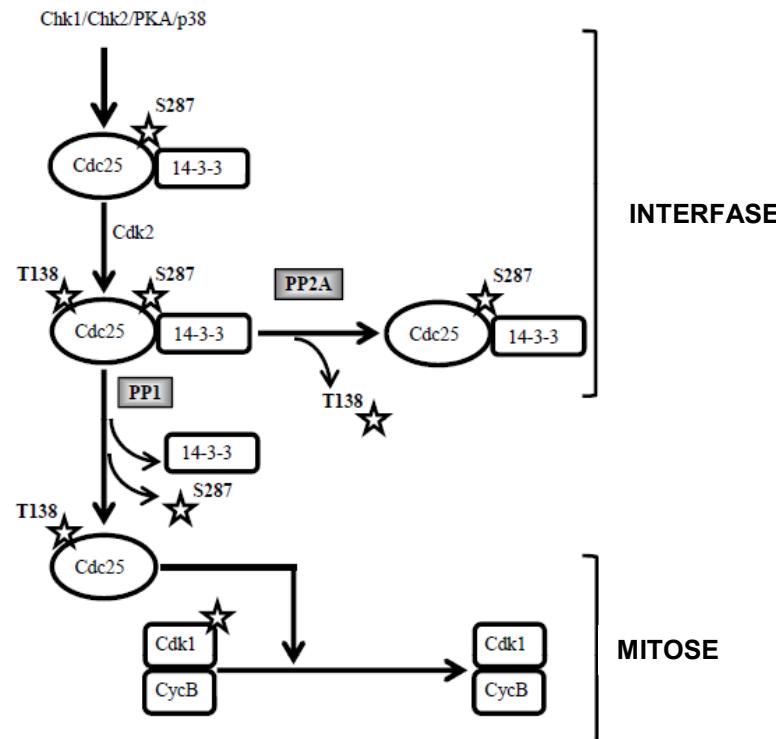
<sup>78</sup> Mitsuhashi, S.; Matsuura, N.; Ubukata, M.; Oikawa, H.; Shima, H.; Kikuchi, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2001**, 287, 328

responsáveis pelas propriedades fenotípicas da célula. Propriedades fenotípicas como crescimento celular e divisão celular são de suma importância para a célula, como já mencionado no capítulo anterior (pag.10). Estes eventos vêm atraindo a atenção sob estas proteínas, devido ao potencial que elas proporcionam para a desenvolvimento de novas estratégias para terapia do câncer.<sup>79</sup>

O Esquema 46 ilustra como as fosfatases PP1 e PP2A regulam a divisão celular. As estrelas no esquema representam o grupamento fosfato. Como mencionado anteriormente, a presença deste grupamento pode ativar ou desativar uma determinada enzima. A Cdc25 é uma fosfatase responsável, quando ativada, pelo início da mitose (conjunto de eventos que culminam

na divisão celular).<sup>11</sup> A remoção do grupamento fosfato da serina 238, presente na Cdc25, promovida pela PP1 culmina na ativação da Cdc25. Por outro lado, remoção do fosfato da tirosina 138, presente na Cdc25, mantém a Cdc25 inativa. Então, como a (+)-tautomicetina possui a capacidade de inibir seletivamente a PP1, teoricamente, ela teria a capacidade de inibir o ciclo celular. Por esta característica peculiar, a TTN vem sendo utilizada para desvendar o papel fisiológico e patológico da PP1.

Demonstrou-se que a TTN inibe a proliferação e transformação de células de câncer colorretal. O mecanismo proposto para tal efeito, está correlacionado com a inibição da PP1.<sup>80</sup> Uma das vias de sinalização celular mais bem estudada, por estar envolvida na oncogênese, é



**Esquema 46** Papel da PP1 e PP2a na divisão celular  
Reimpresso com permissão de Bentham Science Publishers. Copyright (2014) Bentham Science Publishers.

<sup>79</sup> Jailkhani, N.; Chaudhri, V. K. R.; Rao, K. V. S. *Anti. Canc. Agents. Med Chem.* **2011**, *11*, 64.

<sup>80</sup> Lee, J.-H.; Lee, J.-S.; Kim, S.-E.; Moon, B.-S.; Kim, Y.-C.; Lee, S.-K.; Lee, S.-K.; Choi, K.-Y. *Mol Cancer Ther* **2006**, *5*, 3222.

a ERK do inglês “*extracellular-signal-regulated kinase*”. Em resposta a uma gama de sinais extracelulares, a ERK é ativada por uma série de fosforilação e este evento culmina em diversas funções celulares, como crescimento e progressão do ciclo celular.<sup>81</sup> Algumas vezes, a ativação da ERK interrompe o ciclo celular<sup>82</sup> e este efeito é mediado por uma proteína cinase chamada Raf-1 que é inibida quando ligada com a PP1.<sup>83</sup> Os autores demonstraram que a inibição da proliferação das células de câncer colorretal promovida pela TTN atuava nesse nível da cascata da ERK, correlacionando-se a observação bioquímica<sup>78</sup> de inibição da PP1, com efeito antiproliferativo.

Recentemente demonstrou-se que a TTN inibe a proliferação e migração de células de câncer de mama por um mecanismo independente da PP1. Este achado ressalta o potencial anticancer da TTN, considerando os dois mecanismos de ação a serem explorados.<sup>84</sup>

Ao lado do seu potencial anticancer, é digno de nota, a atividade imunossupressora da TTN demonstrada tanto *in vitro* quanto *in vivo*. A TTN inibe a proliferação de células T numa potência 100 vezes maior que a ciclosporina, fármaco imunossupressor amplamente utilizado como imunossupressor em transplante de órgãos. Além do mais, a TTN, quando administrada junto com a ciclosporina, potencializa a ação desta no transplante de ilhota de pâncreas, um modelo de rejeição. Estes dados em conjunto com outros fizeram da TTN um protótipo para imunossupressão.<sup>85</sup>

Recentemente, demonstrou-se que a TTN também é um inibidor potente da proteína tirosina fosfatase-2 (SHP2) ( $IC_{50}$  2,9  $\mu M$ ) frente a outras fosfatases. Este achado fornece um mecanismo plausível para a atividade imunossupressora e a atividade anticancer deste produto natural.<sup>86</sup>

<sup>81</sup> Ebisuya, M.; Kondoh, K.; Nishida, E. *J Cell Sci* **2005**, 118, 2997.

<sup>82</sup> Coleman, M. L.; Marshall, C. J.; Olson, M. F. *The EMBO Journal* **2003**, 22, 2036.

<sup>83</sup> Mitsuhashi, S. *J. Biol. Chem.* **2003**, 278, 82.

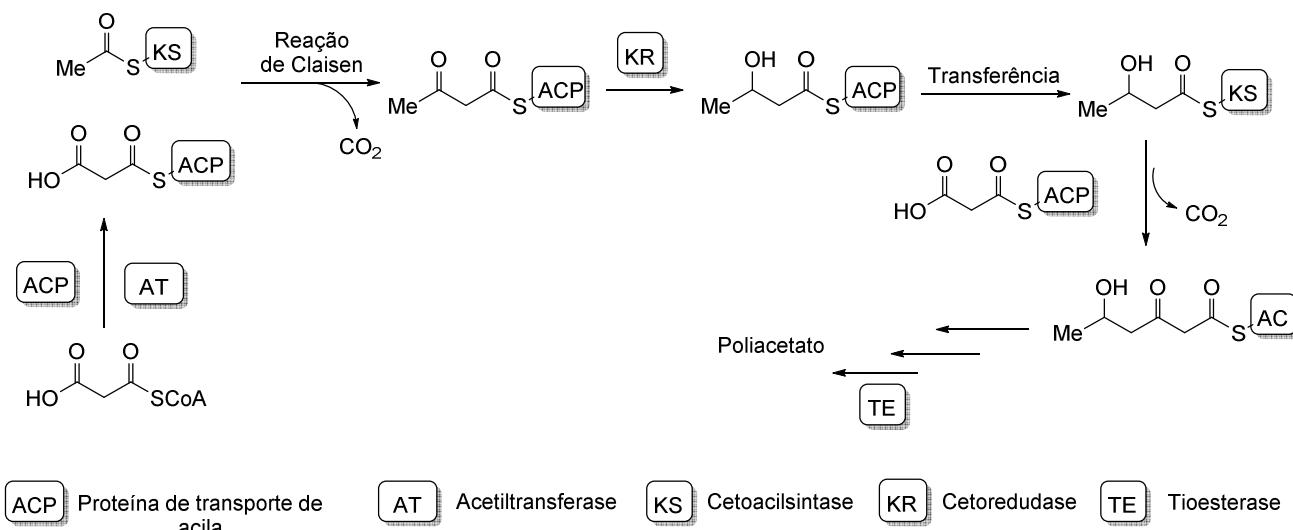
<sup>84</sup> Niu, M.; Sun, Y.; Liu, X.; Tang, L.; Qiu, R. *J. Pharmacol. Sci.* **2013**, 121, 17.

<sup>85</sup> a) Shim, J.-H.; Lee, H.-K.; Chang, E.-J.; Chae, W.-J.; Han, J.-H.; Han, D.-J.; Morio, T.; Yang, J.-J.; Bothwell, A.; Lee, S.-K. *Proc Natl Acad Sci USA* **2002**, 99, 10617; b) Han, D.; Jeong, Y.; Wee, Y.; Lee, A.; Lee, H.; Ha, J.; Lee, S.; Kim, S. *Transplant Proc* **2003**, 35, 547.

<sup>86</sup> Liu, S.; Yu, Z.; Yu, X.; Huang, S.-X.; Luo, Y.; Wu, L.; Shen, W.; Yang, Z.; Wang, L.; Gunawan, A. M.; Chan, R. J.; Shen, B.; Zhang, Z.-Y. *Chem. Biol.* **2011**, 18, 101.

## 2.1.2 Biossíntese

A biossíntese de policetídeos complexos ocorre por um mecanismo semelhante a uma linha de montagem, este evento é promovido pela policetídeo sintase do tipo I (PKSs). Por exemplo, para a montagem de uma cadeia de poliacetato ocorre uma reação malônica entre a unidade acetil, presente no domínio cetoacil sintase (KS), e o malonil, presente no domínio proteína de transporte de acetil (ACP) (Esquema 47). Logo, esta reação fornece o  $\beta$ -cetocetato que é reduzido pela cetoredutase (KR). Na sequência, o  $\beta$ -hidroxiacetato é transferido para o domínio KS, estando pronto para reagir com outra unidade malonilACP, e assim, aumentando a cadeia do poliacetato. Este processo pode-se repetir várias vezes até que por fim uma tioesterase (TE) libera o resíduo acil como um ácido carboxílico. Neste exemplo ilustrativo foi considerado somente o malonil CoA como unidade de construção. Entretanto, considerando outras unidades, tais como metil malonil CoA e etilmalonil CoA, além de outras transformações químicas enzimáticas, pode-se ter uma ideia da possibilidade que esta via oferece para construção de policetídeos complexos.<sup>87</sup>



**Esquema 47** Exemplo do funcionamento da policetídeo sintase (PKS) para a construção de cadeia de poliacetato.

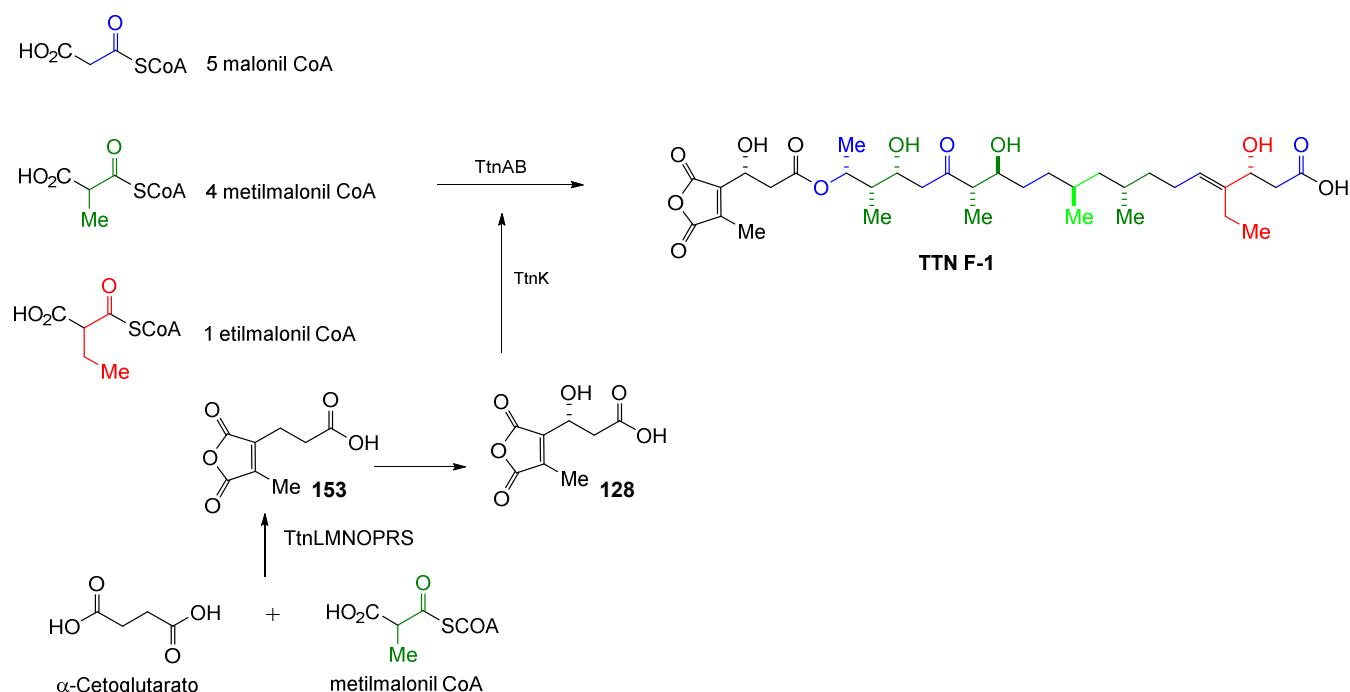
<sup>87</sup> Katz, L. *Chem. Rev.* 1997, 97, 2557.

## Capítulo 2: Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

O *cluster* de genes da (+)-tautomicetina, denominado *ttn*, foi克隆ado e sequenciado,<sup>88</sup> e com base na caracterização funcional dos genes de *Streptomyces griseochromogenes*, as principais etapas da biossíntese puderam ser estabelecidas.

A biossíntese da cadeia lateral da TTN **128** é oriunda de uma molécula de  $\alpha$ -acetoglutarato e malonil CoA. Condensação de Claisen entre estas unidades produz o anidrido **153** (Esquema 48), que é oxidado levando ao composto **128**.<sup>88a</sup> Estes eventos são promovidos por 7 proteínas denominadas TtnLMNOPRS. Uma oitava proteína, a TtnK promove a incorporação da cadeia lateral na cadeia principal, quando esta ainda está sendo construída.

A cadeia principal policetídica da TTN é montada pelas proteínas da policetídeo sintase do tipo 1(PKS) TtnAB, a partir de 5 malonil CoA (parte acetato), 4 metilmalonato CoA (parte propionato ou desoxipropionato) e 1 etilmalonil CoA (parte dupla e etila terminal), fornecendo **TTN F-1** (Esquema 48).

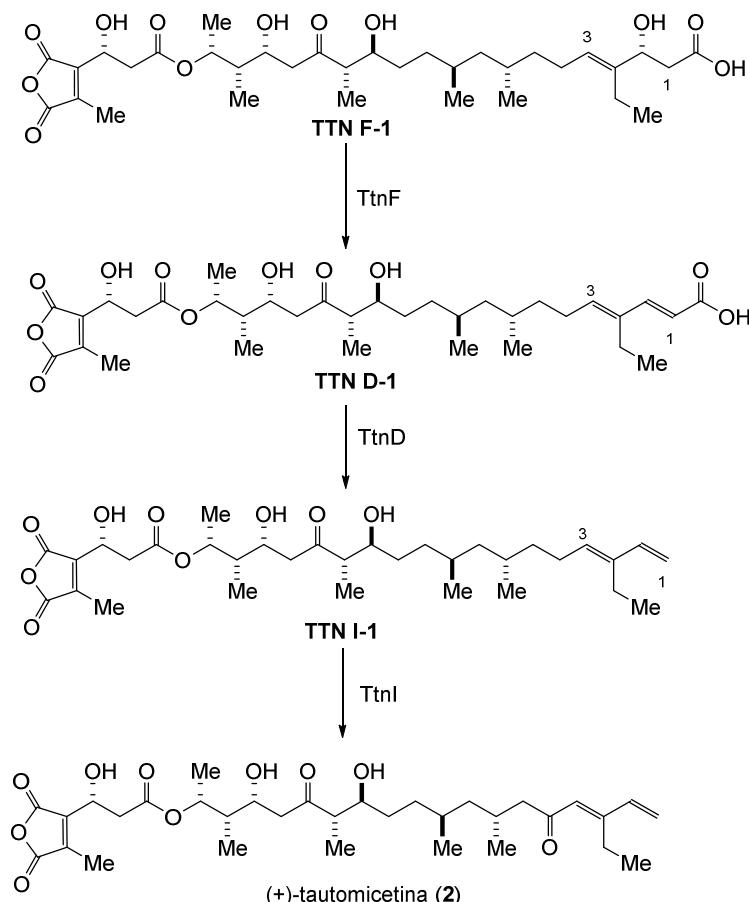


**Esquema 48** Proposta mecanística para biossíntese do **TTN F-1**.

<sup>88</sup> a) Li, W.; Luo, Y.; Ju, J.; Rajski, S. R.; Osada, H.; Shen, B. *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 450; b) Luo, Y.; Li, W.; Ju, J.; Yuan, Q.; Peters, N. R.; Hoffmann, F. M.; Huang, S.-X.; Bugni, T. S.; Rajski, S.; Osada, H.; Shen, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 666; c) Scaglione, J. B.; Akey, D. L.; Sullivan, R.; Kittendorf, J. D.; Rath, C. M.; Kim, E.-S.; Smith, J. L.; Sherman, D. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5726.

## Capítulo 2: Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

Nas etapas finais da biossíntese da (+)-tautomicetina, o intermediário **TTN F-1** é convertido no **TTN D-1**, através da eliminação da hidroxila em C2, mediada por uma desidratase, a TtnF (Esquema 49). Em seguida, TtnD promove a descarboxilação de **TTN D-1**, formando **TTN I-1**.<sup>87b</sup> Finalmente a TtnI, uma oxigenasse P-450, promove a oxidação em C5 e conclui a biossíntese da (+) tautomicetina.<sup>89</sup>



**Esquema 49** Etapas finais na biossíntese da (+)-tautomicetina.

### 2.1.3 Estudos visando a síntese total da (+)-tautomicetina

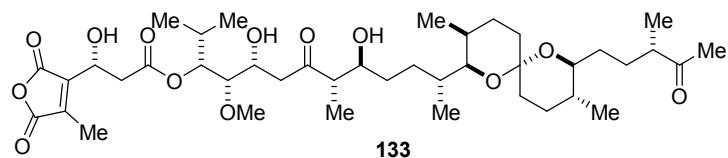
A importância tanto do ponto de vista bioquímico quanto farmacológico aliada a uma estrutura desafiadora, estimulou alguns grupos de pesquisas a estudarem a síntese da (+)-

<sup>89</sup> Yang, D.; Li, W.; Huang, S.-X.; Shen, B. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1302.

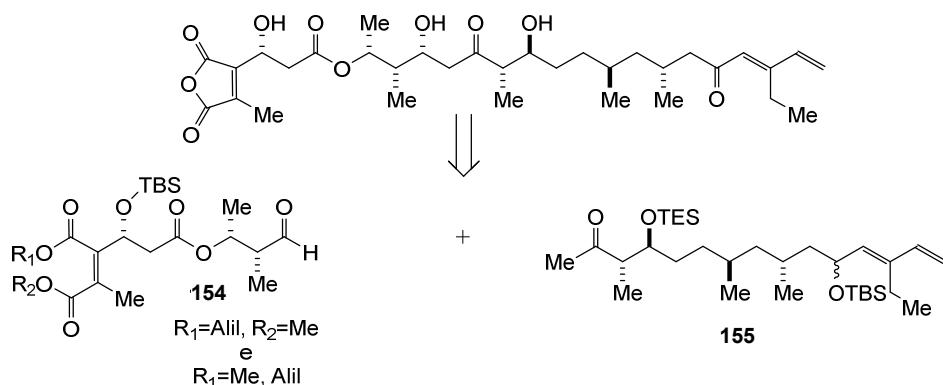
tautomicetina.<sup>90</sup> Embora esforços venham sendo despendidos para tal propósito, até o momento nenhum destes grupos conseguiu concluir a síntese total desde produto natural.

### 2.1.3.1 Estudos de Oikawa e colaboradores<sup>90a,b</sup>

Okaiwa é colaboradores foram os primeiros a estudar a síntese da (+)-tautomicetina. Este grupo de pesquisas já



vinha estudado e completado a síntese total da (+)-tautomicina **133**,<sup>91</sup> molécula que compartilha alguma similaridade com a TTN, sobretudo, possuindo a mesma cadeia lateral. Nos estudos para **133**, eles obtiveram sucesso na união de dois fragmentos complexos, utilizando a reação aldólica. Por este motivo eles decidiram desconectar a TTN em dois grandes fragmentos com esta reação em mente (Esquema 50).



**Esquema 50** Desconexão proposta por Oikawa e colaboradores.

A síntese do fragmento C7'-C16 **154**, começou com a proteção da hidroxila primária do (S)-éster de Roche com o grupo PMB e redução do grupamento éster para fornecer o álcool **156** (Esquema 51). Oxidação desde álcool seguido da adição do aldeído correspondente a uma solução de Me<sub>2</sub>CuLi, deu origem ao álcool secundário **157**. Para construção da cadeia lateral, eles utilizaram como material de partida o triéster **139**, que é oriundo da degradação da TTN

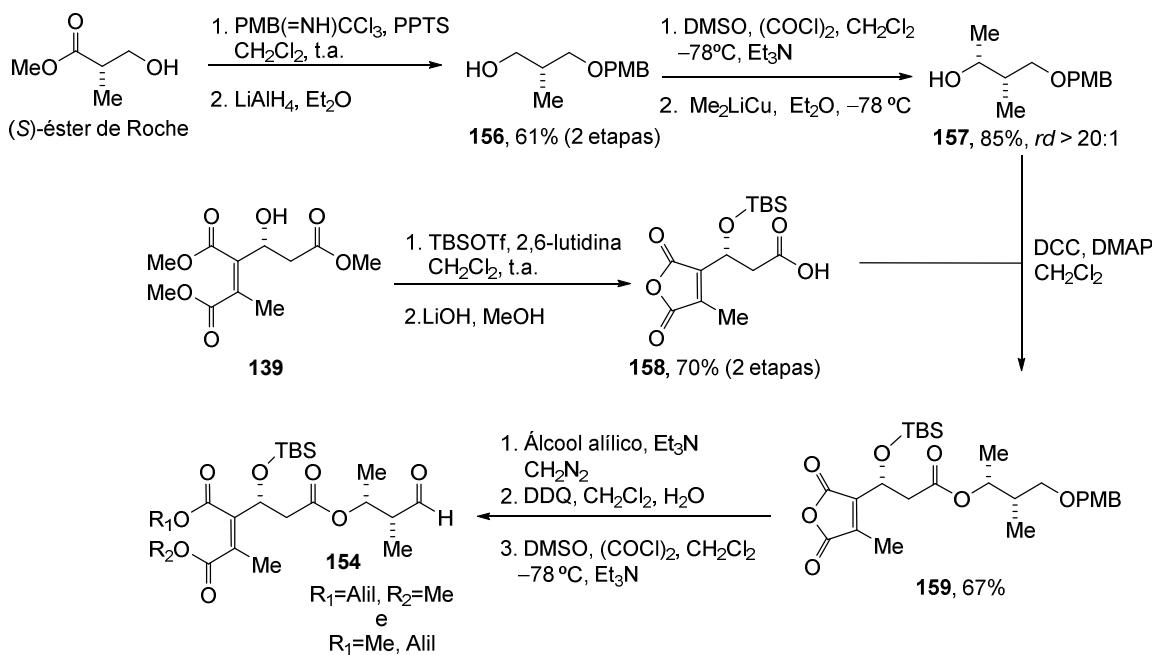
<sup>90</sup> a) Oikawa, H.; Yoneta, Y.; Ueno, T.; Oikawa, M.; Wakayama, T.; Ichihara, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7897; b) Oikawa, H. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 2033; c) Zaharia, C., Tese de Doutorado. University of California: Irvine, 2006; d) Carroll, C. L. Tese de Doutorado. University of California: Irvine, 2010.

<sup>91</sup> Oikawa, M.; Ueno, T.; Oikawa, H.; Ichihara, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5048.

## Capítulo 2: Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

(Esquema 43).<sup>74a</sup> A partir deste triéster, eles promoveram a proteção de sua hidroxila secundária com o grupo TBS, em seguida hidrolisaram todos os grupamentos éster, o que promoveu a formação do anidrido **158**. Esterificação do ácido **158** com o álcool secundário **157**, levou ao composto **159**.

Devido a incompatibilidade com as reações subsequentes o grupamento anidrido precisou ser mascarado na forma de um diéster. Inicialmente, os autores escolheram transformar o grupo anidrido no diéster *t*butílico e etílico, devido a experiência que eles possuíam na regeneração do anidrido a partir deste diéster, na síntese de **133**.<sup>91</sup> Entretanto, ao final da síntese da TTN, os autores não conseguiram realizar o mesmo feito, então escolheram construir o diéster alil e metil, que poderia ser regenerado ao anidrido em condições mais brandas. A partir do anidrido **159**, utilizando álcool alílico, Et<sub>3</sub>N e CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, este foi convertido no seu correspondente diéster. Remoção do grupo PMB e oxidação nas condições Swern deu origem ao fragmento C7'-C16 **154**.



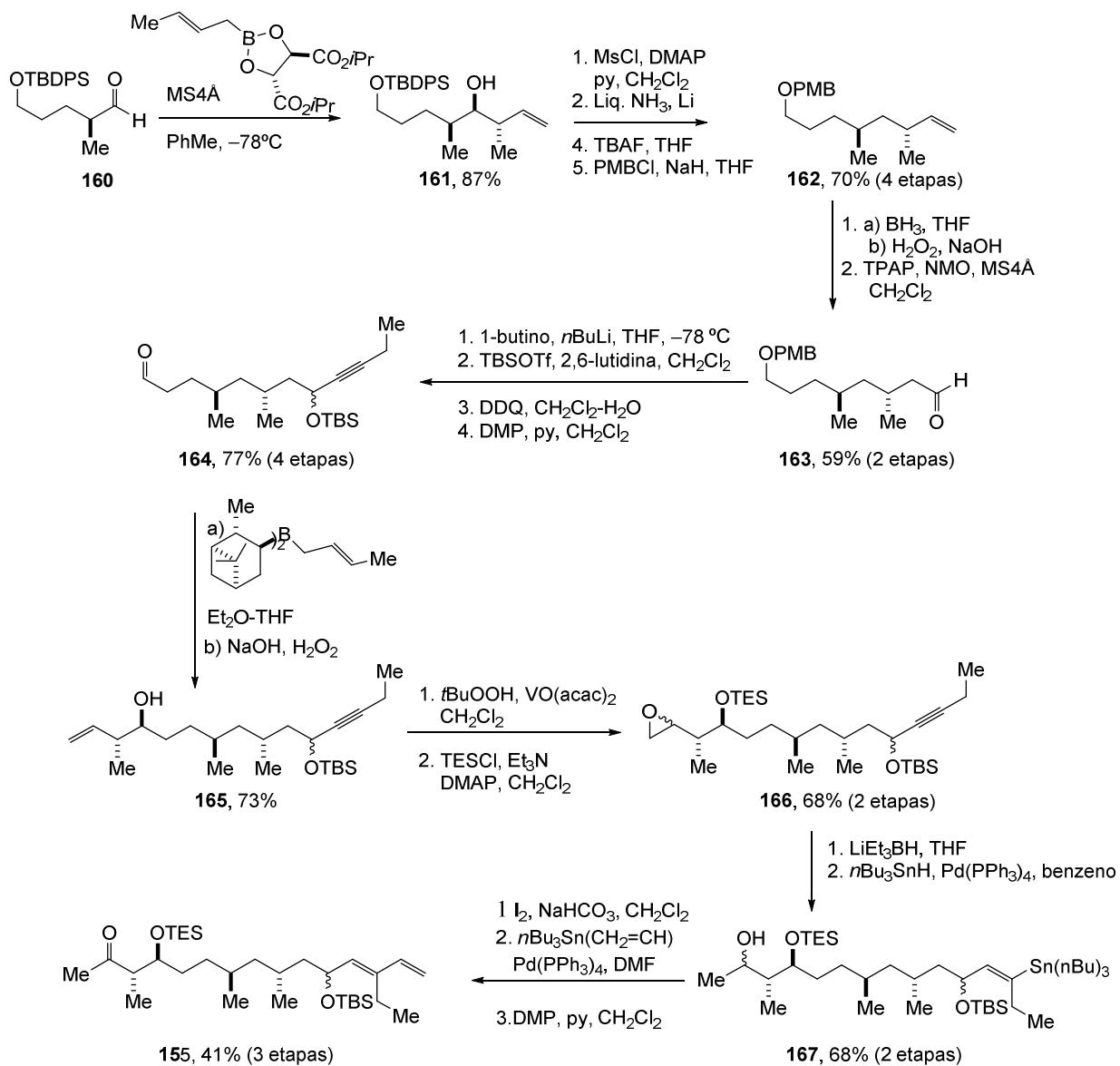
**Esquema 51** Síntese do fragmento C7'-C17 **154**.

A síntese do fragmento C1-C15, começou com o aldeído **160**,<sup>91</sup> que forneceu o álcool alílico **161** após reação de crotilação (Esquema 52). Remoção do oxigênio em C8 foi alcançada pela redução mediada por lítio em amônia líquida, em seguido, remoção do grupo TBDPS e

## Capítulo 2: Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

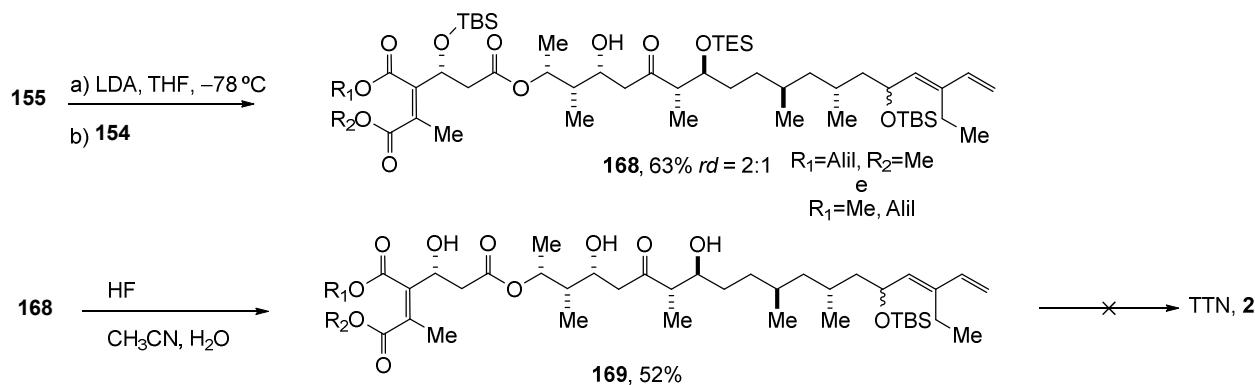
reproteção com PMB da hidroxila primária livre, deu origem ao composto **162**. Esta troca de grupo de proteção foi necessária considerando uma etapa posterior de desproteção seletiva. Hidroboração da dupla terminal, seguido da oxidação do boro e oxidação do álcool primário formado, levou ao aldeído **163**. O acetileno de lítio derivado do 1-butino foi adicionado no aldeído **163**,<sup>91</sup> fornecendo o álcool secundário que teve sua hidroxila protegida com TBS, o grupo PMB foi removido e a hidroxila primária livre foi oxidada para fornecer o aldeído **164**. Crotilação deste aldeído forneceu o aduto **165**. Epoxidação da dupla terminal de **165**, seguido da proteção da hidroxila secundária, deu origem ao epóxido **166**. Redução do epóxido, seguido da hidroestanilação do alcino, forneceu o composto **167**. Finalmente, troca do estanho por iodo, seguido do acoplamento de Stille com vinilestanana e por fim oxidação com DMP levou ao fragmento desejado **155**.

## Capítulo 2: Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina



**Esquema 52** Síntese do fragmento C1-C15 **155**.

Com os dois fragmentos em mãos, os autores realizaram o acoplamento gerando o enolato de lítio de **155** e em seguida adicionaram o aldeído **154**, o que deu origem ao intermediário avançado **168**. Por fim, na etapa de remoção dos grupos protetores, o grupo TBS do oxigênio em C5 persistiu formando **169** e tentativas de usar condições mais drásticas levou a degradação de **169**. Até o momento, não há nenhum relato de que os autores conseguiram superar este problema e tenham finalizado a síntese da (+)-tautomicetina.

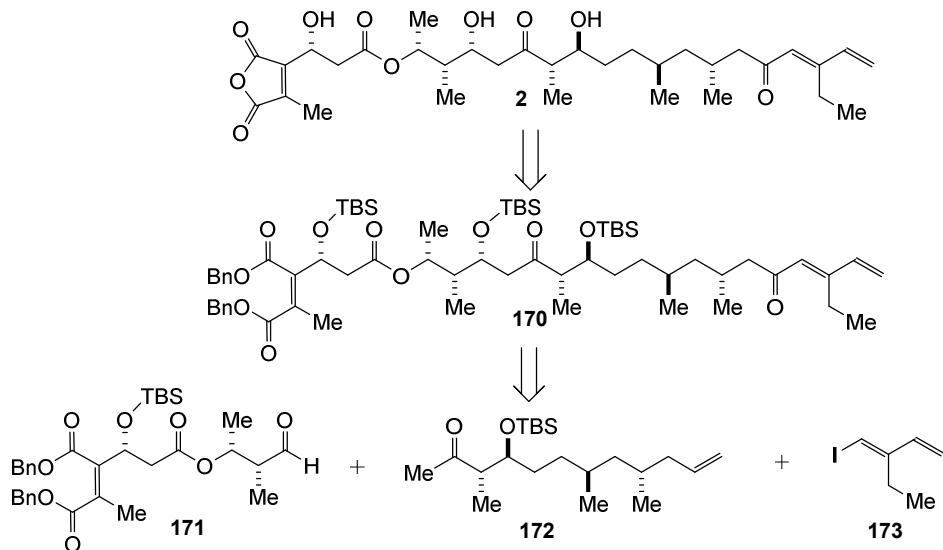


**Esquema 53** Tentativa de finalizar a síntese da (+)-tautomicetina.

### 2.1.3.2 Estudos de Chamberlin e colaboradores<sup>90c,d</sup>

O grupo do professor Chamberlin também concluiu a síntese da (+)-tautomicina **133**.<sup>92</sup> Além do mais, seu grupo também estudou a síntese da TTN, porém até o momento não há relatos que eles tenham obtido sucesso na conclusão da síntese. Em sua proposta sintética Chamberlin e colaboradores imaginaram que a TTN poderia vir do intermediário avançado **170** (Esquema 54), através da remoção dos grupos protetores. Este intermediário seria sintetizado a partir de 3 fragmentos apresentados no esquema Esquema 54.

<sup>92</sup> Sheppeck, J. E.; Liu, W.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 387.

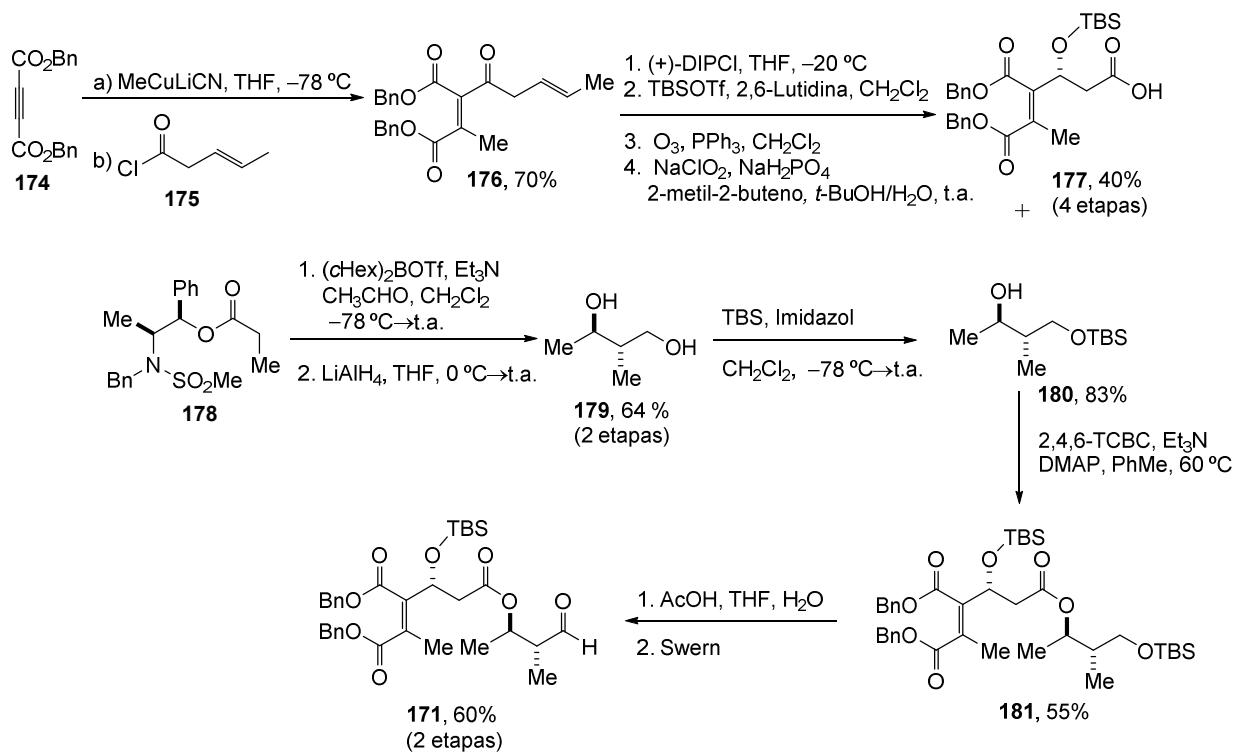


**Esquema 54** Desconexão proposta por Chamberlin e colaboradores.

A síntese do fragmento C7'-C16, começa pela síntese da cadeia lateral, sendo que os autores utilizaram a mesma estratégia descrita para (+)-tautomicina (**133**).<sup>92</sup> A olefina tetrasubstituída **176** foi obtida de maneira *syn*-seletiva através da carbocupratação do acetileno **174**, seguida da adição do cloreto de ácido **175** (Esquema 55). Redução assímetrica da cetona foi realizada utilizando (+)-DIPCI. Em seguida, a hidroxila secundária foi protegida com TBS, clivagem oxidativa e oxidação nas condições de Pinnick conduziu ao ácido **177**.

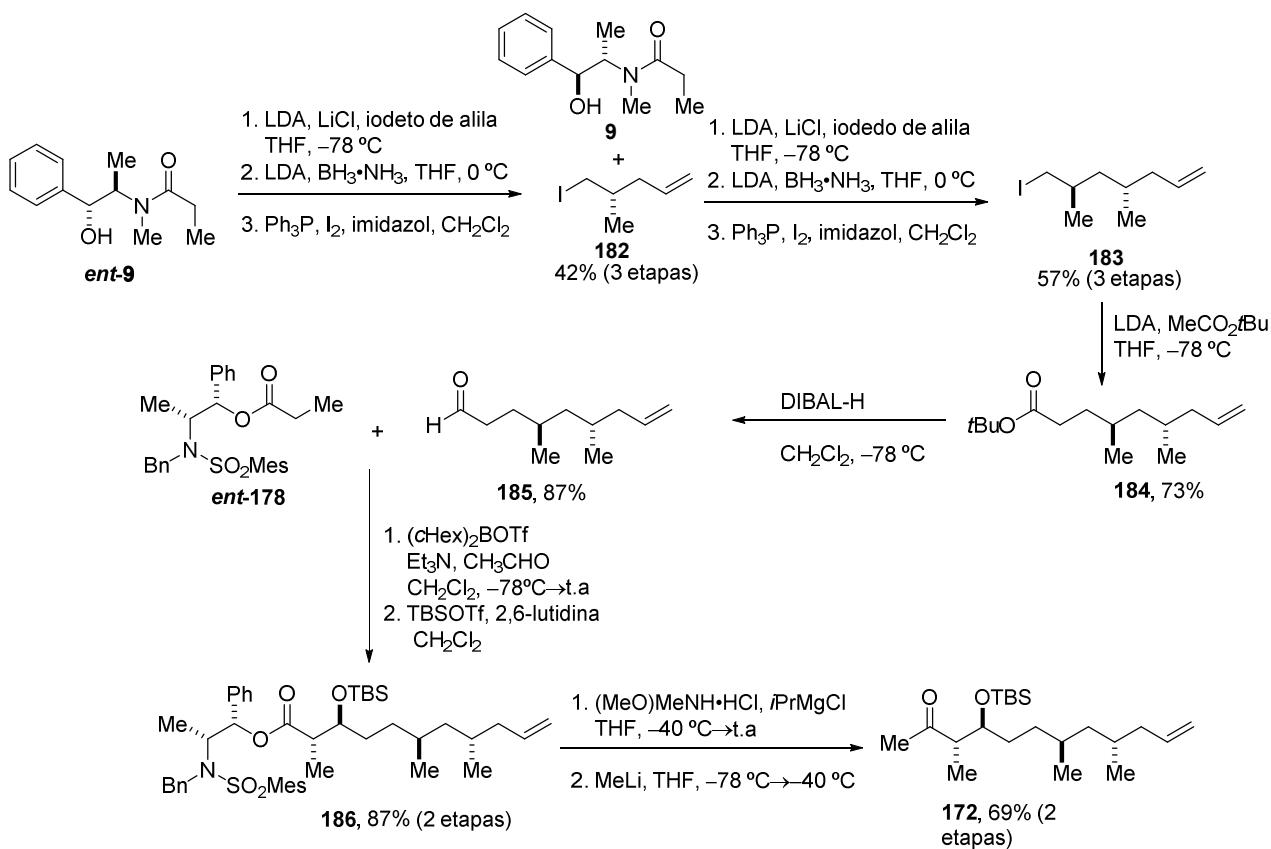
Para a construção do álcool secundário **180**, necessário para esterificação com **177**, o enolato de boro de **178** foi tratado com acetaldeído, fornecendo o aduto de aldol *anti*. Este aduto quando tratado com LiAlH<sub>4</sub>, conduziu ao diol **179**. Proteção seletiva da hidroxila primária de **179**, levou ao álcool secundário **180**. Estereificação de **177** e **180** nas condições de Yamagushi deu origem ao triéster **181**. Finalmente, desproteção seletiva do éter de TBS primário e oxidação da hidroxila livre, conduziu ao fragmento **171**.

Capítulo 2: Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina



Esquema 55 Síntese do fragmento C7'-C17 **171**.

A síntese do fragmento C5-C15 (**172**) começou pela alquilação nas condições de Myers,<sup>20</sup> utilizando o propionato de Myers **ent-9** e iodeto alílico. Remoção do auxiliar quiral e conversão da álcool resultante ao correspondente iodeto forneceu **182** (Esquema 56). A mesma sequência de reações foi utilizada sobre este iodeto para formar o iodeto **183**, contendo a parte desoxipropionato da TTN. Homologação de 2 carbonos foi conseguida através da alquilação do iodeto **183** com o enolato de lítio do acetato de *t*butila, dando origem ao composto **184**. Redução do éster **184** com DIBAL-H, forneceu o aldeído **185**. Reação aldólica mediada por enolato de boro do derivado da norefedrina **ent-178** com o aldeído **185**, resultou no aduto *anti* que teve sua hidroxila secundária protegida com TBS para fornecer o composto **186**. Finalmente, conversão de **186** na correspondente amida de Weinreb, seguido da adição MeLi, deu origem ao fragmento desejado **172**.

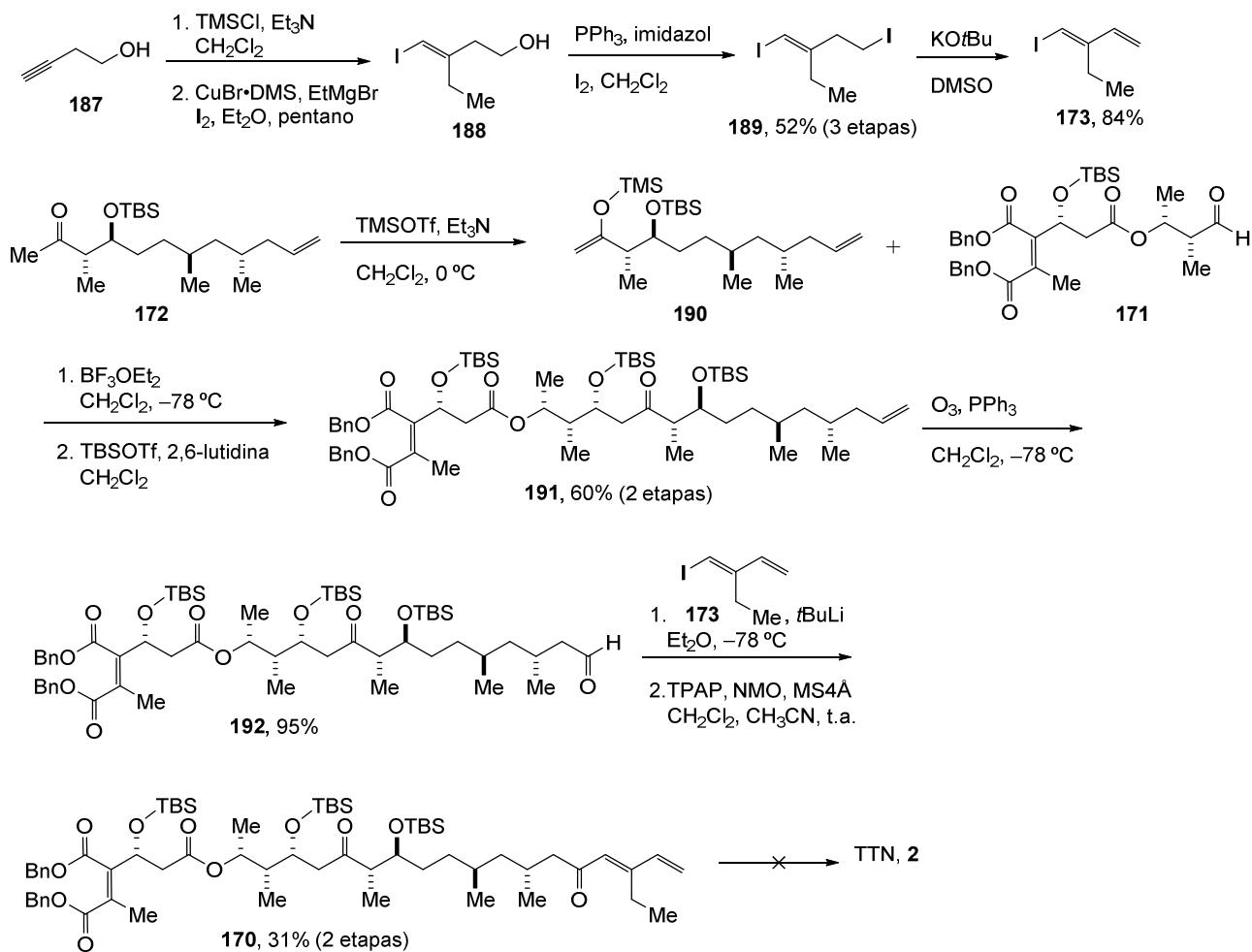


**Esquema 56** Síntese do fragmento C5-C15 **172**.

O último fragmento foi preparado utilizando como material de partida o acetileno **187** que foi transformado no correspondente éter de TMS. Na sequência, o grupamento acetileno foi convertido no iodeto vinílico **188**, através da adição de EtMgBr e CuBr·DMS, seguido da adição de I<sub>2</sub>. Então, a hidroxila livre foi convertida no iotodo para dar origem ao diiodeto **189** (Esquema 57). Eliminação na presença de KOtBu, formou o fragmento desejado **173**.

Com os fragmentos preparados, os autores passaram para etapa de acoplamento. A cetona **172** foi convertida no enolsilano **190**, que foi reagido com o aldeído **171**, através da reação aldólica de Mukayama, formando o aduto **191** (Esquema 57). Clivagem oxidativa da dupla terminal dá origem ao aldeído **192**. Este aldeído foi adicionado ao organolítio derivado de **173**, que após oxidação do álcool secundário deu origem ao intermediário avançado **170**. A completa remoção dos grupos protetores não pôde ser realizada pelos autores. Embora eles tenham conseguido remover completamente os grupos de silício, eles não conseguiram remover os grupos Bn, mesmo usando condições não hidrogenativas.

## Capítulo 2: Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina



**Esquema 57** Síntese de 173 e últimas etapas do estudo para síntese da TTN.

## 2.2 Objetivos

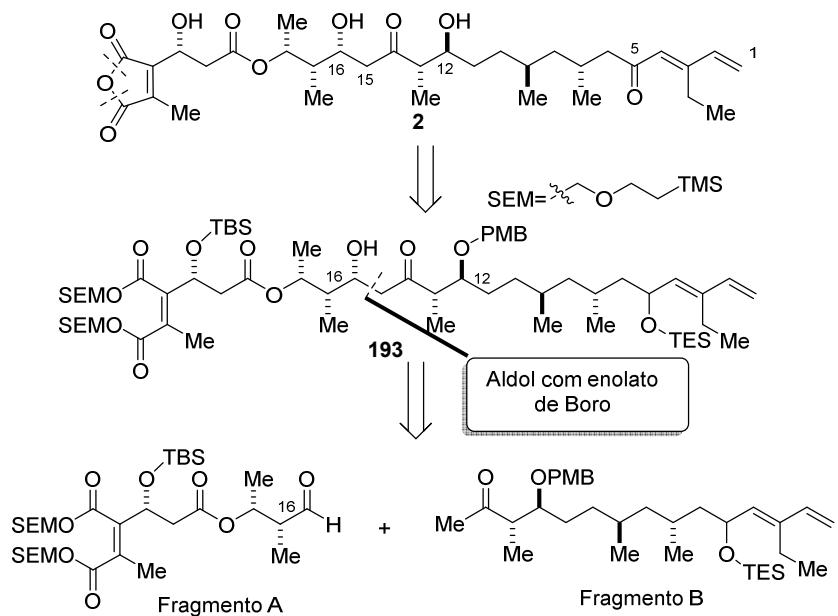
Tendo em vista a importância do ponto de vista biológico e uma estrutura química desafiadora, propomos um estudo aprofundado de uma rota sintética para preparar quimicamente a (+)-tautomicetina.

## 2.3 Resultados e Discussão

### 2.3.1 Análise retrossintética<sup>49</sup>

Com base nos estudos mostrados anteriormente, elaboramos um novo planejamento sintético para TTN (2). Nesta estratégia, a TTN viria da completa remoção dos grupamentos

protetores do intermediário avançado **193**. A escolha dos grupos protetores foi feita com o intuito de superar as dificuldades apresentadas anteriormente. O grupo TES foi selecionado para proteger o oxigênio em C5, pois sua remoção seria mais favorecida que a remoção do TBS, dificuldade encontrada por Okaiwa e colaboradores (Esquema 53, pag. 64). O SEM (2-(trimetilsilil)-etoximetil) foi adotado para mascarar o grupo andrido na forma de diéster, porque sua remoção também poderia ser mais fácil que a remoção do grupo Bn, dificuldade encontrada por Chamberlin e colaboradores (Esquema 57, pag. 68). Por fim, o PMB foi escolhido porque este é necessário para controlar a formação do novo centro estereogênico formado em C16, através da reação aldólica entre o enolato de boro do fragmento B com o fragmento A.<sup>93</sup> Descreveremos a seguir os resultados para a obtenção destes dois fragmentos.

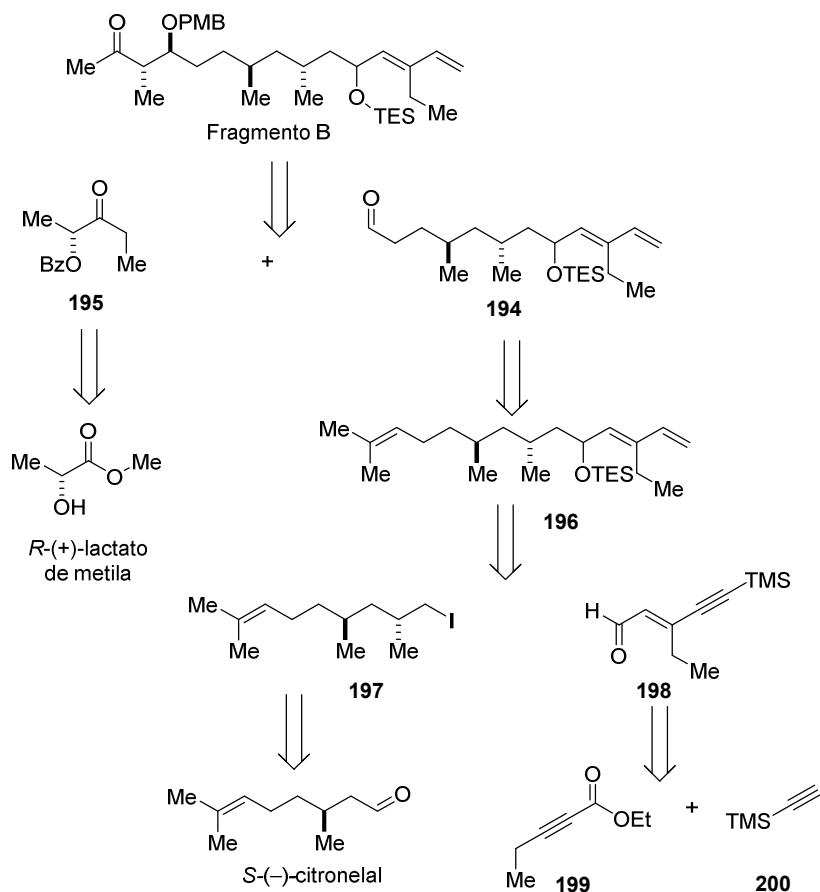


**Esquema 58** Análise retrossintética para (+)-tautomicetina.

<sup>93</sup> a) Dias, L. C.; Baú, R. Z.; de Souza, M. A.; Zukerman-Schpector, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4325; b) Dias, L. C.; Aguilar, A. M.; Salles, A. G.; Steil, L. J.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10461; c) Dias, L. C.; Salles Jr., A. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2213; d) Dias, L. C.; Aguilar, A. M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4629; e) Dias, L. C.; de Marchi, A. A.; Ferreira, M. A. B.; Aguilar, A. M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4869; f) Dias L. C. Aguilar, A. M. *Quím. Nova* **2007**, 30, 2007; g) Dias, L. C.; de Marchi, A. A.; Ferreira, M. A. B.; Aguilar, A. M. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6299; h) Dias, L. C.; Aguilar, A. M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 451; i) Dias, L. C.; Pinheiro, S. M.; de Oliveira, V. M.; Ferreira, M. A. B.; Tormena, C. F.; Aguilar, A. M.; Zukerman-Schpector, J.; Tiekkink, E. R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8714; j) Dias, L. C.; de Lucca, E. C.; Ferreira, M. A. B.; Garcia, D. C.; Tormena, C. F. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5056; k) Dias, L. C.; de Lucca, E. C.; Ferreira, M. A. B.; Garcia, D. C.; Tormena, C. F. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1765; l) Dias, L. C.; Polo, E. C.; Ferreira, M. A. B.; Tormena, C. F. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3766.

### 2.3.2 Síntese do fragmento B

O fragmento B viria da reação aldólica entre a etilcetona **195** e o aldeído **194** (Esquema 59). Esta etilcetona pode ser obtida a partir do produto comercial, *R*-(+)-lactato de metila e o aldeído **194** a partir da clivagem oxidativa quimiosseletiva do polieno **196**. Este polieno por sua vez poderia ser originado da adição do ânion de lítio oriundo do iodeto **197** no aldeído **198**. O iodeto **197** viria do (*S*)-citronelal, produto comercial, enquanto o aldeído **198** é visto como oriundo dos alcinos **199** e **200**, ambos produtos comercialmente disponíveis.

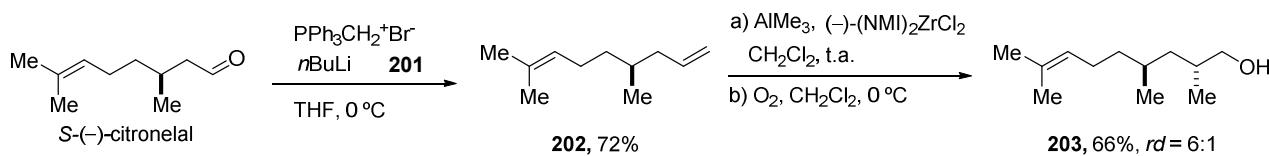


**Esquema 59** Análise retrossintética para o fragmento B.

#### 2.3.2.1 Síntese do iodeto 197

O *S*-(-)-citronelal foi submetido a olefinação de Wittig com a fosforana oriunda do sal comercial **201**, fornecendo a olefina terminal **202** (Esquema 60). Para a próxima etapa, com o objetivo de se construir uma ligação C-C de forma assimétrica, utilizamos uma reação

desenvolvida por Negishi conhecida como ZACA (do inglês *Zirconium-catalyzed asymmetric carboalumination of alkenes*), a qual nos forneceu o composto **203** em 66% de rendimento e razão diastereoisomérica de 6:1.<sup>94</sup>



Negishi e colaboradores publicaram seus primeiros resultados em 1995.<sup>95</sup> Antes deste trabalho seminal o grupo vinha estudando o mecanismo das reações de carboaluminação em olefinas, e foi a partir do entendimento desta reação que eles conseguiram traçar algumas linhas gerais para o desenvolvimento da reação ZACA. O ligante do zircônio deveria ter um grande volume para evitar a  $\beta$  eliminação de hidreto, uma reação colateral à reação ZACA, visto que esta passa por uma etapa de carbometalação (Esquema 62). Solventes polares como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  são importantes, porque solventes apolares levam a formação de produtos laterais oriundos da carbometalação cíclica. O uso de organoalanos é imperativo, porque o uso de organolíticos e organomagnésios também levaram a formação de produtos laterais oriundos da carbometalação cíclica.<sup>96</sup>

O mecanismo proposto para esta reação passa pela formação do complexo bimetálico **202.4** (Esquema 61), formado entre o trimetilalumínio e o catalisador de zircônio. Após a alquilação do zircônio, o complexo **202.5** é formado, que por sua vez dará origem ao complexo **202.6**, liberando uma valência para a complexação da olefina **202.1**. A próxima etapa consiste na carbometalação, a qual leva a formação da ligação carbono-carbono e carbono-zircônio, ambos inseridos na mesma face da olefina. Como o catalisador é quiral, é nesta etapa que ocorrerá a seleção da face da olefina. A próxima etapa é a transmetalização, na qual a ligação carbono-zircônio dará lugar a ligação carbono-alumínio, formando o complexo **202.8**. Este último complexo formará o composto **202.2** e o catalisador de zircônio que volta para o ciclo.

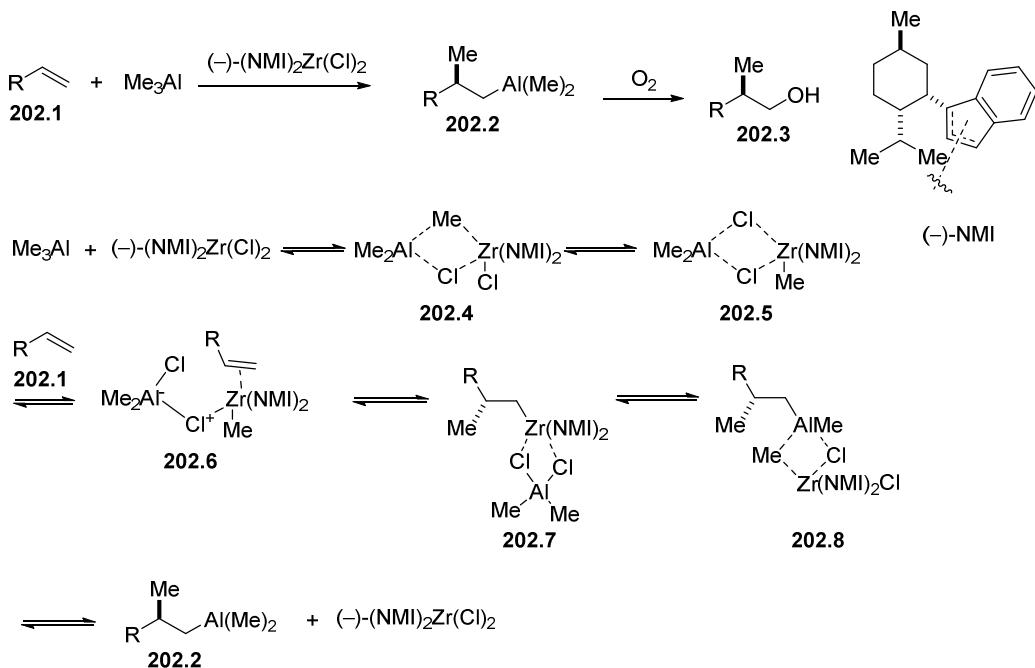
<sup>94</sup> Zhu, G.; Liang, B.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1099.

<sup>95</sup> Kondakov, D. Y.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10771.

<sup>96</sup> Negishi, E. *ARKIVOC* **2011**, 34.

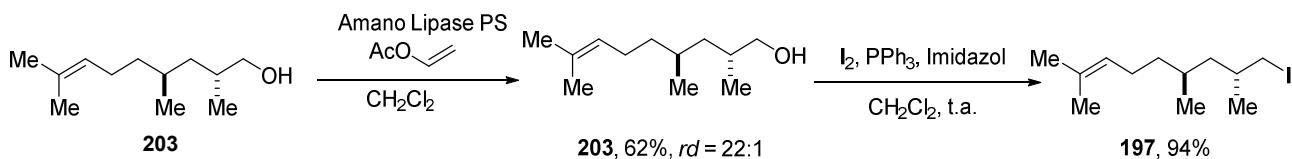
## Capítulo 2: Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

catalítico. Formado o organoalano **202.2**, com a simples adição de oxigênio, a ligação carbono-alumínio será oxidada, formando a hidroxila.<sup>96</sup>



**Esquema 61** Mecanismo proposto para a reação de ZACA.

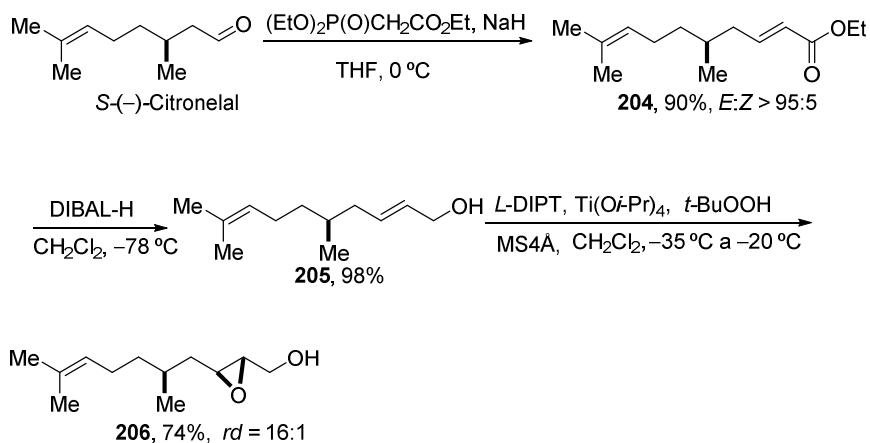
Após tratamento de **203** com acetato de vinila e a enzima Amano Lipase PS, recuperamos 62% do produto em uma proporção de 22:1 em favor do isomero desejado. O composto **203** já fora usado por Negishi e colaboradores para a síntese do (*S,R,R,S,R,S*)-4,6,8,10,16,18-hexametildocosano. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para **203** coincidem com os dados obtidos por Negishi e colaboradores. Utilizando a reação de Garegg-Samuelsson,<sup>19</sup> convertemos **203** no seu correspondente iodeto **197** em 94% de rendimento.<sup>94</sup>



**Esquema 62** Síntese do iodeto **197**.

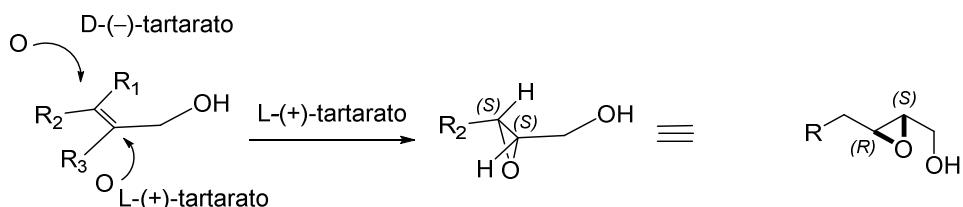
Embora com bons rendimentos, esta rota sintética se mostrou problemática, sobretudo, no que diz respeito a reação ZACA. Não conseguimos resultados reproduzíveis a cada vez que

a executávamos, devido a utilização de diferente lotes do catalisador. Tentativas de se preparar o catalisador se mostraram infrutíferas. Diante deste obstáculo, elaboramos uma abordagem sintética completamente nova para **203**. Nesta nova abordagem, utilizamos novamente o (S)-citronelal como material de partida. A reação de HWE envolvendo o (S)-citronelal levou ao éster **204** em 90% de rendimento e uma seletividade *E*:*Z* maior que 95:5 (Esquema 63). Este éster foi reduzido com DIBAL-H, fornecendo o álcool alílico **205**, que por sua vez, foi submetido à epoxidação assimétrica de Sharpless, fornecendo o epóxido **206** em 74% de rendimento e uma razão diastereoisomérica de 16:1.



**Esquema 63** Preparo do epóxido **206**.

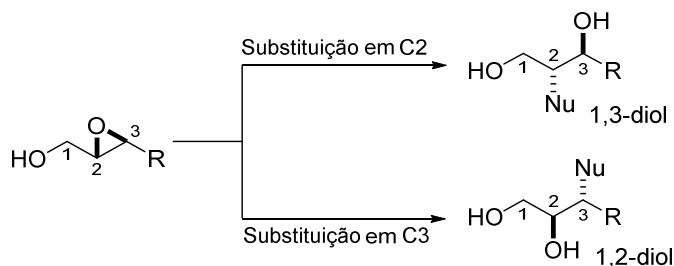
Assim como para a síntese do fragmento C1-C9 da dictiostatina (**1**), a configuração absoluta do tartarato foi escolhida baseando-se no modelo proposto por Sharpless (Esquema 26).<sup>53</sup> Discussão sobre a escolha do modelo e o mecanismo da epoxidação de Sharpless está presente no capítulo 1, pag. 33.



**Esquema 26** Modelo para escolha do tartarato a ser usado na epoxidação assimétrica.

Já fora mencionado também no capítulo 1, a regiosseletividade da abertura de 2,3 epoxiálcoois (Figura 12).<sup>60</sup> Naquela ocasião, o objetivo era a formação do 1,3 diol pela abertura

do epóxido na posição 3, sendo que agora queremos a formação do 1,2 diol. Como naquela ocasião tivemos problemas em obter o 1,3 diol, formando principalmente 1,2 diol, achamos que a estratégia seria bastante pertinente.



**Figura 12** Regiosseletividade na abertura de 2,3 epoxiálcoois.

Na primeira tentativa, utilizamos  $\text{AlMe}_3$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , condição já descrita para abertura de epóxidos em C2,<sup>97</sup> contudo obtivemos um produto que não conseguimos caracterizar como sendo o diol **207** (Esquema 64). A simples troca do  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  pelo hexano foi suficiente para que conseguíssemos o produto desejado. Possivelmente, no primeiro caso obtivemos uma mistura de diastereoisômeros, isto ocasionado pela abertura do epóxido com inversão e retenção de configuração, o que foi contornado pela troca do solvente, favorecendo a inversão.<sup>98</sup> Posteriormente, o diol **207** foi submetido a clivagem oxidativa com  $\text{NaIO}_4$ , seguido da redução com  $\text{NaBH}_4$  para fornecer o álcool **203** em 87% para 2 etapas e uma razão diastereoisomérica 10:1.

Até onde nós sabemos, esta é a primeira vez que esta abordagem é usada para se preparar o sistema 1,3-dimetila *anti*, a parte desoxipropionato de um policetídeo.<sup>99</sup> Como visto anteriormente, a metodologia de escolha e a alquilação de Myers, então, apresentamos uma nova alternativa para se preparar de maneira diastereoseletiva este tipo de fragmento. Lembrando que a simples troca do tartarato usado na epoxidação de Sharpless pode levar também ao sistema 1,3-dimetila *syn*, esta abordagem também poderia ser estendida a estes sistemas.

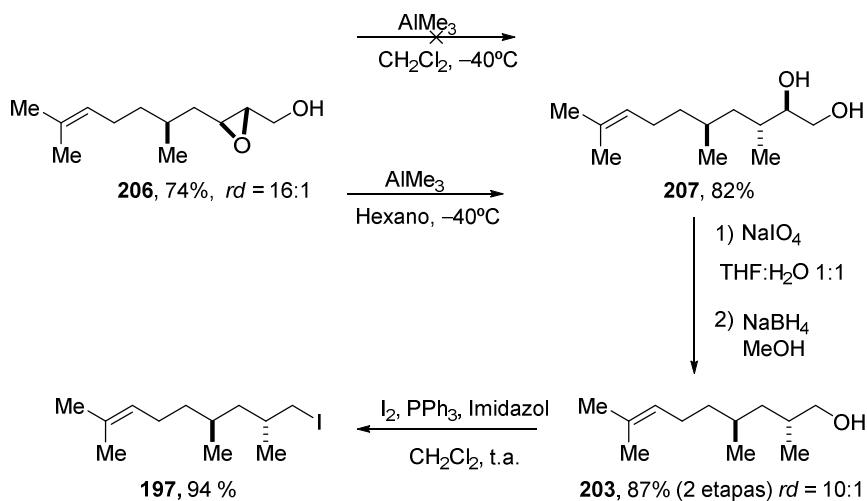
Por fim, novamente, utilizando a reação de Garegg-Samuelsson obtivemos o iodeto **197**.

<sup>97</sup> Roush, W. R.; Adam, M. A.; Peseckis, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1377.

<sup>98</sup> Fukumasa, M.; Furuhashi, K.; Umezawa, J.; Takahashi, O.; Hirai, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1059.

<sup>99</sup> Horst, B. ter; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2535.

## Capítulo 2: Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

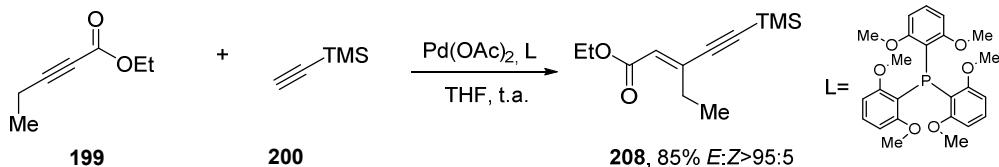


**Esquema 64** Uma nova rota sintética para o iodeto **197**.

Com esta nova abordagem conseguimos facilmente acumular o iodeto **197** em escala de gramas.

### 2.3.2.2 Síntese do aldeído **198**

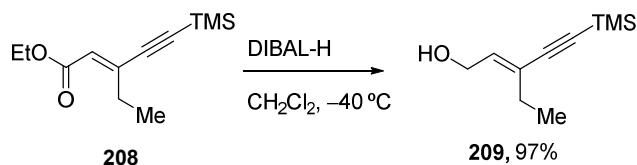
A estratégia para a construção dessa parte da molécula foi imaginada de maneira a formar a ligação carbono-carbono através de um acoplamento de alcinos. Uma metodologia desenvolvida por Trost e colaboradores foi pensada para realizar essa reação (Esquema 65).<sup>100</sup> O composto **199** foi adicionado a uma solução do  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  em tris(2,6-dimetoxifenil)fosfina em THF. Após 5 minutos, o composto **200** foi adicionado e a reação foi submetida à agitação por uma noite, fornecendo **208** em 85% de rendimento para o produto desejado com uma seletividade *E*:*Z* maior que 95:5.



**Esquema 65** Síntese do composto **208**.

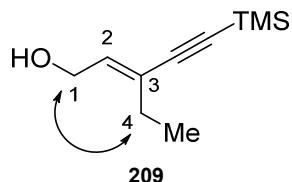
<sup>100</sup> Trost, B. M.; Sorum, M. T.; Chan, C.; Rühter, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 698.

Com o enino éster **208** em mãos realizamos a sua redução usando DIBAL-H a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Com esta metodologia, o álcool **209** pôde ser obtido em 97% de rendimento (Esquema 66).



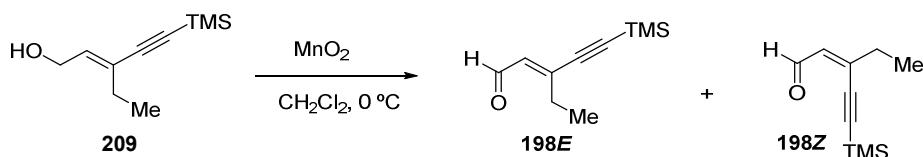
**Esquema 66** Redução com DIBAL-H para fornecer o álcool alílico **209**.

Nesse momento, decidimos realizar um experimento NOESY (do inglês *Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy*) para certificarmos que a estereoquímica do composto **209** era aquela que desejávamos, dupla ligação em sua configuração *E*. Com este experimento, foi possível observar a interação no espaço dos hidrogênios dos carbonos 1 e 4, levando-nos a concluir a geometria da dupla ligação era a desejada.



A próxima etapa consistiu na oxidação do álcool **209** ao aldeído **198**. Pensamos em realizá-la utilizando protocolo de oxidação no qual  $\text{MnO}_2$  é o oxidante. É bem conhecido na literatura que o  $\text{MnO}_2$  é um ótimo oxidante para se obter sistemas carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados a partir de álcoois alílicos, sendo seletivo para esta função mesmo frente a outros álcoois.<sup>101</sup> Contudo, ao aplicarmos esta reação usando o protocolo convencional, obtivemos uma mistura de diastereoisômeros *E* e *Z* numa razão diastereoisomérica de 1:1,2. Tentamos outra metodologia de oxidação com PCC, mas esta nos forneceu uma mistura complexa de produtos (Tabela 2).

<sup>101</sup> Tojo, G.; Fernandez, M. I. *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones*, 1st ed.; Springer, 2006.

**Tabela 2** Oxidação com MnO<sub>2</sub>.

Ent.	Condições	Rend.(%)	r.d. E:Z <sup>a</sup>
<b>1</b>	MnO <sub>2</sub> (12 eq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	60	1:1,2
<b>2</b>	PCC, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	--- <sup>b</sup>	--- <sup>b</sup>
<b>3</b>	MnO <sub>2</sub> (12 eq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 eq)	90	10:1
<b>4</b>	MnO <sub>2</sub> (12 eq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3 eq)	95	22:1
<b>5</b>	MnO <sub>2</sub> (12 eq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (4 eq)	87	34:1
<b>6</b>	MnO <sub>2</sub> (12 eq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (6 eq)	93	17:1

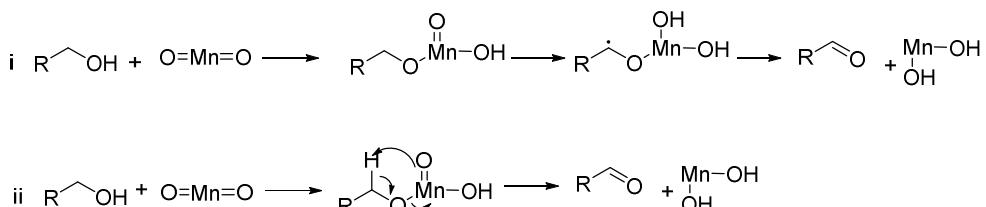
<sup>a</sup> Determinada por <sup>1</sup>H RMN 400 MHz; <sup>b</sup> Mistura complexa de produtos

Em raros casos, a oxidação com MnO<sub>2</sub> leva a isomerização da dupla ligação. Para estes casos, Xiao e colaboradores demonstraram que a simples utilização de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e temperatura de 0 °C, são suficientes para contornar este problema.<sup>102</sup> Para o nosso caso este protocolo funcionou como descrito. Testamos várias quantidades de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e constatamos que com 4 equivalentes de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> obtivemos a melhor razão diastereoisomérica, sendo que esta razão diminui se usarmos maior ou menor quantidade de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Tabela 2).

Evidências experimentais apontam para dois tipos de mecanismos para esta reação. Uma das possibilidade é o mecanismo radicalar, (Esquema 67i) no qual é formado um intermediário éster manganês que recebe um hidrogênio radical. No outro mecanismo, é proposto que a transferência de hidreto aconteça de forma concertada num estado de transição de 5 membros (Esquema 67ii).<sup>101</sup>

Acreditamos que o uso do Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> favoreça o segundo mecanismo e com isso a retirada do hidreto de forma concertada leva a formação preferencial de um isômero.

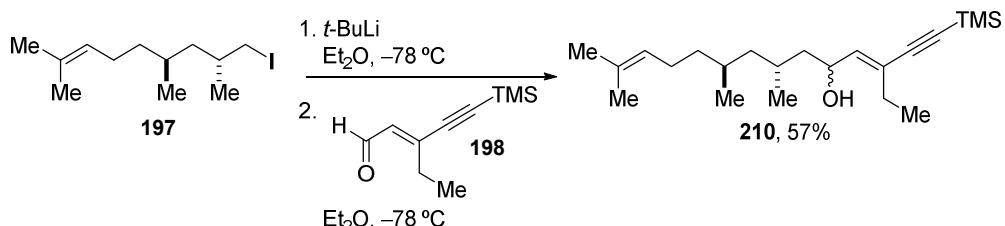
<sup>102</sup> Xiao, X.-Y.; Prestwich, G. D. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 3125.



**Esquema 67** Mecanismos propostos para a oxidação com  $\text{MnO}_2$ .

### 2.3.2.3 Síntese do aldeído 194 (fragmento C1-C12)

Com o iodeto **197** e o aldeído **198** em mãos passamos para etapa de acoplamento. O iodeto **197** foi submetido às condições clássicas de troca halogênio<sup>103</sup> metal com *terc*-butilílio em éter, gerando o organolítio *in situ*. Após 15 min, adicionou-se o aldeído **198** e a reação foi conduzida por mais 40 min. Conseguimos obter **210** em 57% de rendimento (Esquema 68).

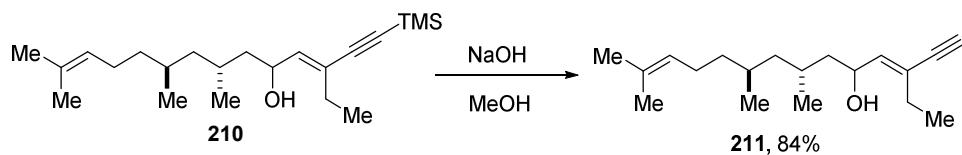


**Esquema 68** Troca halogênio metal seguida da adição no aldeído **198**.

O composto **210** foi obtido como uma mistura de dois epímeros no carbono 5. Isso não é relevante para a nossa síntese pois esse carbono será oxidado ao final para gerar a cetona em C5. Contudo, decidimos separar os epímeros e conduzir os estudos com eles separadamente com o intuito de facilitar a análise dos espectros.

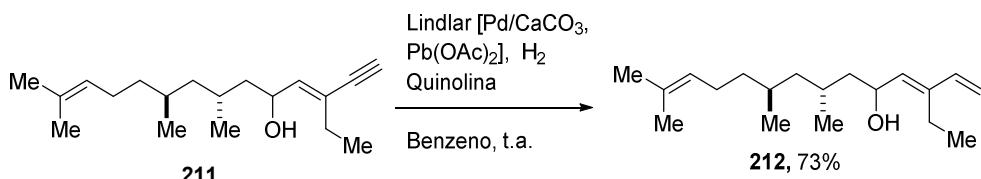
A próxima etapa consistiu na retirada do grupo trimetilsilil (TMS) ligado ao alcino de **210**. Esta etapa foi conduzida sem maiores problemas, simplesmente adicionando-se NaOH a uma solução metanólica do composto **210**. O composto **211** pôde ser obtido em 84% de rendimento (Esquema 69).

<sup>103</sup> Bailey, W. F.; Punzalan, E. R. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5404.



**Esquema 69** Remoção do grupo TMS.

A próxima etapa também nos parecia um desafio, pois, consistia na redução do alcino à dupla ligação. Como o composto **211** possui um alcino e duas dupla ligações, temíamos reduzir, involuntariamente, as duplas ligações. Ao investigarmos exemplos na literatura constatamos que o solvente exerce bastante influência na seletividade desta reação.<sup>104</sup> Decidimos aplicar um protocolo em que o catalisador de Lindlar foi usado em benzeno ao invés de metanol. Sem maiores problemas conseguimos com este protocolo, 73% de **212** (Esquema 70).



**Esquema 70** Redução da tripla ligação nas condições de Lindlar.

Embora obtivéssemos um resultado positivo na primeira tentativa, logo percebemos que esse protocolo não era reproduzível. Ocasionalmente, as duplas ligações também eram reduzidas, o que nos dava misturas reacionais difíceis de purificar e rendimentos mais baixos.

Decidimos então investigar uma metodologia alternativa onde o alcino seria reduzido por zinco ativado.

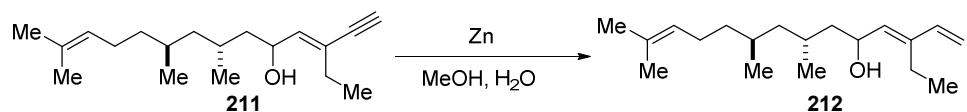
No primeiro experimento, realizamos a ativação do zinco como descrito na literatura (ver parte experimental).<sup>105</sup> Conseguimos com sucesso o produto em 66%, porém, quando realizamos a reação pela segunda vez só recuperamos o material de partida **211**. Imaginamos diante desses resultados conflitantes (Tabela 3, ent. 1 e 2), que a temperatura estaria exercendo alguma influência. Realizamos um terceiro experimento a 40 °C e obtivemos **212** em 38% de rendimento. Concluímos que a alta temperatura, poderia estar levando a degradação do produto

<sup>104</sup> Avignon-Tropis, M.; Treilhou, M.; Pougny, J. R.; Fréchard-Ortuno, I.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7279.

<sup>105</sup> Avignon-Tropis, M.; Pougny, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4951.

(Tabela 3, ent. 3). Realizamos um quarto experimento onde a temperatura foi mantida a 25 °C e conseguimos então, 57% de rendimento (Tabela 3, ent. 4).

**Tabela 3** Influência na temperatura na reação de redução de alcino



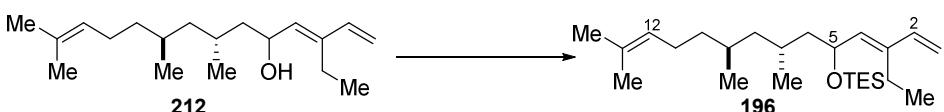
Ent.	Temp.	Rendimento
1	t.a.	66%
2	t.a. (diferente dia)	0%
3	40 °C	38%
4	25 °C	57%

t.a. significa que a temperatura não foi verificada.

Diante da dificuldade de se encontrar a temperatura ideal para realizar esta reação, decidimos reinvestigar a redução com reagente de Lindlar. Observamos que quando controlamos o tempo reacional até o consumo quase completo do material de partida, conseguimos rendimentos em torno de 75%. Decidimos, então, escolher o método de redução com o catalisador de Lindlar.

A próxima etapa foi a proteção da hidroxila C5 com trietilsilil (TES). A escolha desse protetor, como já fora discutido antes, foi baseada nos estudos precedentes visando a síntese da (+)-tautomicetina.<sup>90a,b</sup> Algumas condições descritas foram estudadas,<sup>106</sup> sendo que a que apresentou melhor resultado, foi quando usamos TESCl em piridina e DMAP, obtendo nesta condição, 82% do polieno **196** (Tabela 4, ent. 3).

<sup>106</sup> Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; 4º ed.; Wiley-Interscience, 2006; p. 178.

**Tabela 4** Estudos das condições de proteção do oxigênio em C5.

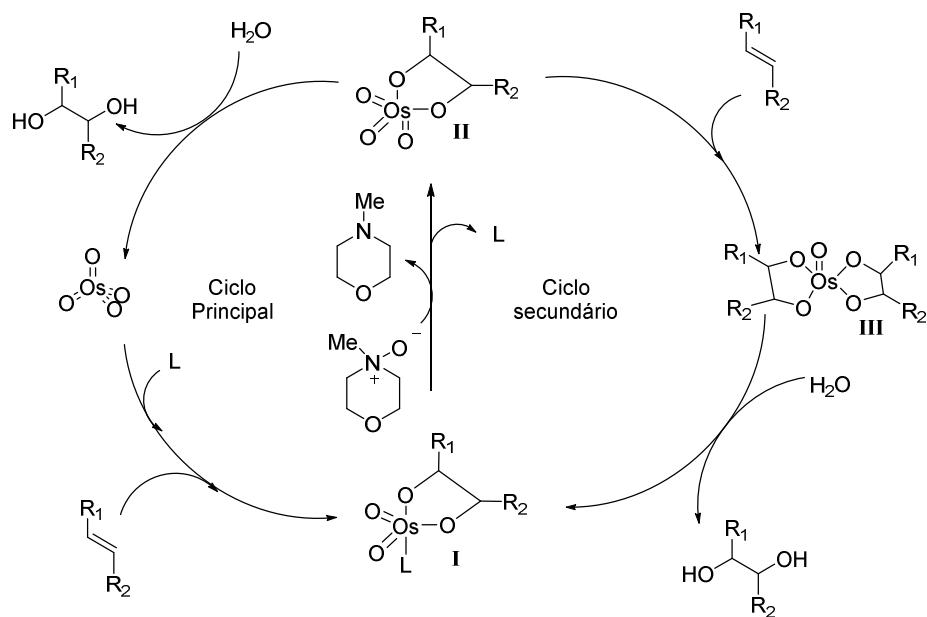
Ent.	Condições	Rend .
1	TESCI (15 eq.), imidazol (14 eq.), DMF, t.a. 18 h	76%
2	TESOTf (2 eq.), 2,6-lutidina (3 eq.) 1 h, 0 °C	53%
3	TESCI (3 eq.), DMAP (20 mol%), piridina, t.a. 1h	82%

De posse do composto **196**, deveríamos realizar a clivagem oxidativa quimiosseletiva na dupla em C12. Relatos demonstram que a diidroxilação de polienos com OsO<sub>4</sub>, usando ferricianato de potássio [K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>]] como cooxidante, acontece passo a passo, uma dupla ligação por vez, enquanto que a diidroxilação com OsO<sub>4</sub>, usando NMO como cooxidante, leva a poliidroxilação. Além do mais, a quimiosseletividade da diidroxilação com ferricianato favorece duplas eletrônicamente mais ricas.<sup>107</sup>

O mecanismo proposto para a diidroxilação com NMO como cooxidante, começa pela formação do intermediário **I** entre a dupla ligação em questão, OsO<sub>4</sub> e o ligante. O intermediário **I** sofre oxidação pelo MNO formando **II**, hidrólise de **II** leva a formação do diol e a regeneração do OsO<sub>4</sub> no meio reacional (Esquema 71). Ocasionalmente, um ciclo catalítico secundário pode ocorrer onde o intermediário **II**, incorporará um segundo equivalente de olefina, formando intermediário **III**. Após hidrólise de **III**, o diol é liberado e **I** é regenerado. (Esquema 71).<sup>108</sup>

<sup>107</sup> a) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483; b) Noe, M. C.; Letavic, M. A.; Snow, S. L. Asymmetric Dihydroxylation of Alkenes. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., **2005**; Vol. 66; p. 152.

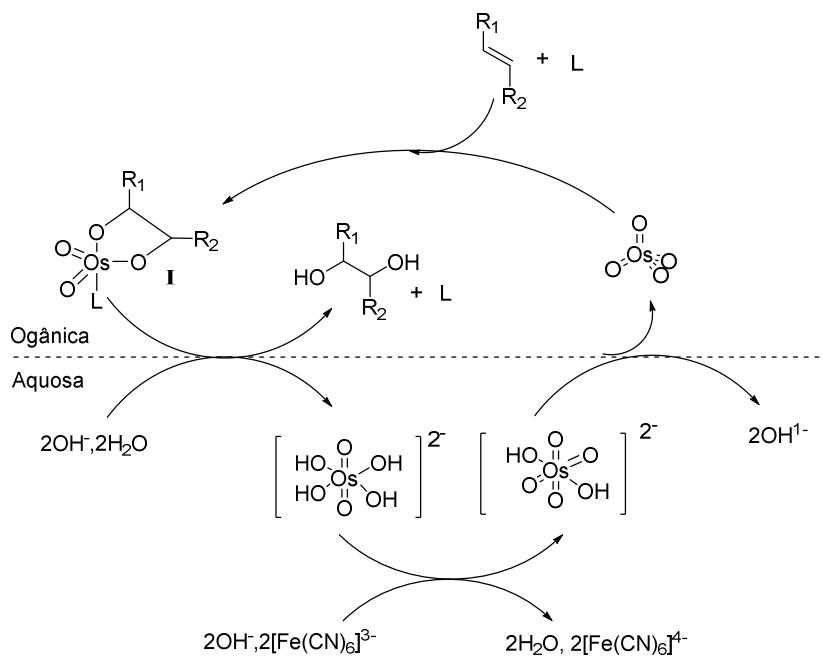
<sup>108</sup> Noe, M. C.; Letavic, M. A.; Snow, S. L. Asymmetric Dihydroxylation of Alkenes. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., **2005**; Vol. 66; p. 113.



**Esquema 71** Ciclo catalítico para diidroxilação com  $\text{OsO}_4$  e NMO.

O mecanismo proposto para a diidroxilação com  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ , passa também pela formação do intermediário I entre a olefina,  $\text{OsO}_4$  e o ligante. Contudo, estudos mecanísticos demonstram que a hidrólise deste intermediário ocorre antes de sua oxidação para o intermediário II, visto que ele está na fase orgânica e o cooxidante está na fase aquosa. Sem a oxidação do intermediário I para II, o ciclo catalítico secundário não acontecerá (Esquema 72).<sup>109</sup>

<sup>109</sup> Noe, M. C.; Letavic, M. A.; Snow, S. L. Asymmetric Dihydroxylation of Alkenes. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., **2005**; Vol. 66; p. 119.

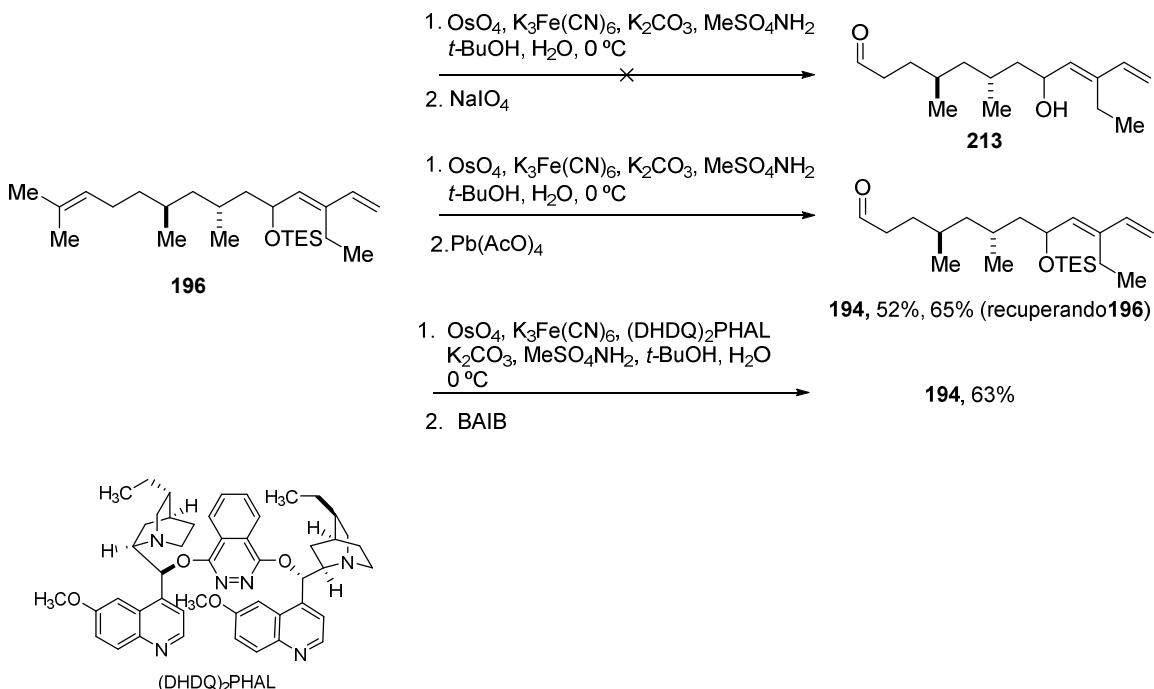


**Esquema 72** Diidroxilação com  $[Fe(CN)_6]^{3-}$ .

Acredita-se que o ciclo catalítico secundário provocaria a polidiidroxilação em polienos e como ele está presente nas condições com MNO, esta condição forneceria produtos poliidroxilados. Por outro lado, a ausência do ciclo catalítico secundário nas condições com  $[Fe(CN)_6]^{3-}$  possibilita a diidroxilação de uma dupla de cada vez em polienos.

Realizamos a diidroxilação quimiosseletiva a 0 °C, adicionamos 2 mol% de OsO<sub>4</sub> em 2 porções, uma no início da reação e outra 26 h depois do início. O composto diidroxilado pôde ser obtido em 60% de rendimento. A clivagem oxidativa foi executada utilizando NaIO<sub>4</sub> (Esquema 73) e embora tenhamos conseguido realizar a reação, ocorreu também a remoção do grupo de proteção TES, fornecendo o produto **213**. Tentamos então utilizar o Pb(AcO)<sub>4</sub> como oxidante e conseguimos obter o aldeído **194** em 52% de rendimento para as duas etapas (65% se considerarmos que recuperamos um pouco de **196**) (Esquema 73). Enfim, utilizando o ligante (DHDQ)<sub>2</sub>PHAL, apenas 1 mol% de OsO<sub>4</sub> e BAIB para clivagem oxidativa, conseguimos otimizar a conversão da dupla em C12 para 65% de rendimento para duas etapas.

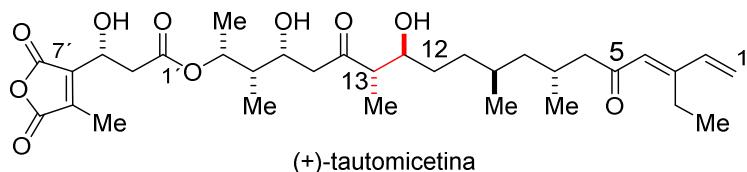
## Capítulo 2: Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina



**Esquema 73** Diidroxilação seguida da clivagem oxidativa.

### 2.3.2.4 Reação aldólica 1,4-*anti* e 1,2-*anti* seletiva, tentativa de finalizar o fragmento B.

De posse do aldeído **194**, prosseguimos com a rota sintética com o objetivo de sintetizar o fragmento B da (+)-tautomicetina. Para isto, deveríamos realizar uma reação aldólica para construirmos os centros estereogênicos em C12 e C13 da tautomicetina. Os centros estão em uma relação *anti*, então, para a sua construção nos pareceu conveniente a metodologia desenvolvida por Paterson e colaboradores, que usa como indutor quiral uma etilcetona derivada do lactato.<sup>110,109b,111</sup>

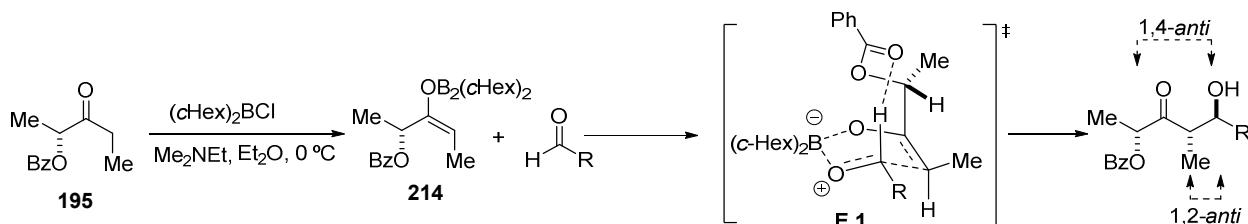


Nas reações aldólicas, a geometria do enolato está diretamente relacionada com a estereoquímica do aduto de aldol formado. Enolatos Z conduzem ao aduto de aldol 1,2-*syn* e o

<sup>110</sup> a) Paterson, I.; Wallace, D. J.; Velázquez, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9083; b) Cowden, C. J.; Paterson, I. Asymmetric Aldol Reactions Using Boron Enolates. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., 1997; Vol. 51; p. 26.

<sup>111</sup> Li, P.; Li, J.; Arıkan, F.; Ahlbrecht, W.; Dieckmann, M.; Menche, D. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2429.

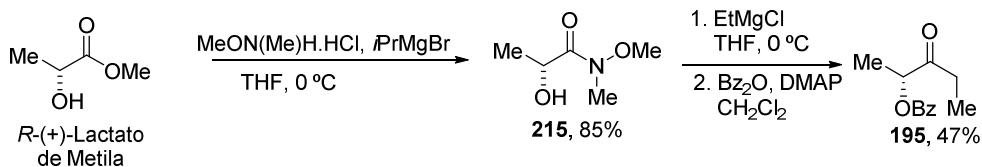
enolatos *E* conduzem ao aduto 1,2-*anti*.<sup>112</sup> Como no nosso caso desejamos o aduto 1,2-*anti*, temos que necessariamente formar o enolato *E* **214** (Esquema 74). Para obter este enolato, utiliza-se cloreto de dicicloexilborana ((c-Hex)<sub>2</sub>BCl). Após a sua formação, o aldeído é adicionado ao meio reacional e a reação passa pelo estado de transição **E.1**. Neste estado de transição, a seletividade 1,4-*anti* é assegurada por causa da ligação de hidrogênio estabilizante formada entre o hidrogênio formílico e o oxigênio do benzoato, a qual minimiza as interações 1,3 alílicas entre as duas metilas do enolato.<sup>113</sup>



**Esquema 74** Reação aldólica 1,4-*anti* e 1,2-*anti* seletiva.

Na maioria dos relatos da literatura, usa-se excesso do aldeído para se obter bons rendimentos.<sup>110,111,114</sup> Como no nosso caso o aldeído é valioso, porque sua síntese requer grande número de etapas como foi mostrado ao longo deste capítulo, achamos por bem estudar uma modificação do protocolo corrente usando excesso da etilcetona.

Precisaríamos, para realizar a reação, sintetizar a etilcetona **195** exatamente como descrito na literatura.<sup>114</sup> O *R*-lactato de metila foi tratado com hidrocloreto de *N,O*-dimetilidroxilamina e brometo de isopropil Grignard em THF para fornecer a amida de Weinreb **215** em 85% de rendimento. A amida **215** foi subsequentemente tratada com excesso de cloreto de etil Grignard. Sem purificação, o material obtido foi tratado com anidrido benzoico em diclorometano para fornecer a etilcetona **195** em 47% de rendimento.



**Esquema 75** Preparo da etilcetona **194**.

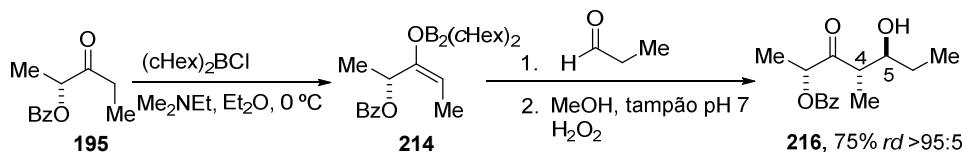
<sup>112</sup> Cowden, C. J.; Paterson, I. Asymmetric Aldol Reactions Using Boron Enolates. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., 1997; Vol. 51; p. 5.

<sup>113</sup> Paterson, I.; Britton, R.; Delgado, O.; Gardner, N. M.; Meyer, A.; Naylor, G. J.; Poullennec, K. G. *Tetrahedron* **2010**, 66, 6534.

<sup>114</sup> Wang, S.-Y.; Chin, Y.-J.; Loh, T.-P. *Synthesis* **2009**, 3557.

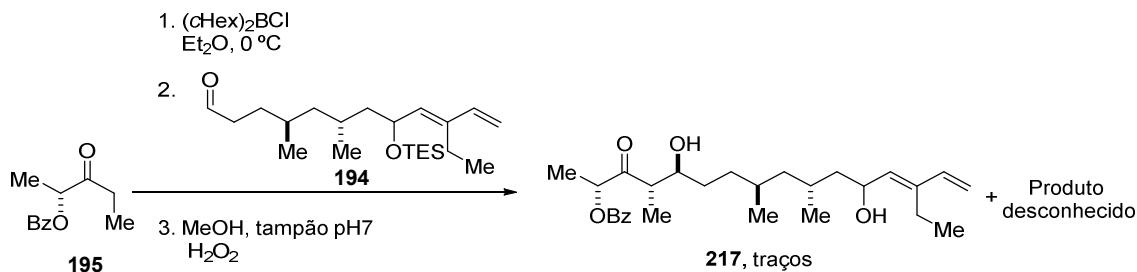
## Capítulo 2: Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

De posse da etilcetona **195**, realizamos um estudo modelo com uma reação já descrita na literatura<sup>115</sup> para verificarmos se o excesso de etilcetona levaria a um bom rendimento (Esquema 76). A etilcetona **195** foi tratada com dimetiletilamina ( $\text{Me}_2\text{NEt}$ ) e  $(\text{cHex})_2\text{BCl}$  a  $0^\circ\text{C}$  para se formar o enolato de boro **214** e em seguida propanaldeído foi adicionado a  $-78^\circ\text{C}$ . Ao final da reação, a mistura foi submetida ao tratamento oxidativo com  $\text{H}_2\text{O}_2$  para converter o boro aldolato no respectivo aduto de aldol. Obtivemos o produto **216** com 75% de rendimento e razão diastereoisomérica maior que 95:5. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  foram idênticos aos descritos na literatura. A configuração *anti* é assegurada pela constante de acoplamento de 7,2 Hz entre C4 e C5 e o deslocamento químico de  $^{13}\text{C}$  de 14,4 ppm para metila ligada a C4.<sup>116</sup> A estereoquímica absoluta de **216** é assegurada pela comparação dos valores de rotação óptica específica:  $[\alpha]_D - 43$  ( $c$  1,0  $\text{CHCl}_3$ ), sendo o valor da literatura igual a  $-47$  ( $c$  1,0  $\text{CHCl}_3$ ).<sup>115</sup>



**Esquema 76** Reação aldólica com excesso da etilcetona **195**.

Frente a este resultado animador decidimos aplicar este protocolo ao nosso substrato, mas quando realizamos a reação exatamente como descrito anteriormente, obtivemos somente traços do produto **217** (Esquema 77), que consiste no aduto de aldol com a hidroxila no carbono C5 desprotegida. Obtivemos também um produto que não pudemos caracterizar até o momento. Provavelmente, no processo oxidativo o produto tenha sido degradado, explicando este resultado.



**Esquema 77** Reação aldólica com aldeído **194**.

<sup>115</sup> Crossman, J. S.; Perkins, M. V. *J. Org. Chem.* **2005**, 71, 117.

<sup>116</sup> Heathcock, C.H. em *Asymmetric Synthesis*; Morrison, R.T., Estados Unidos, Orlando: Elsevier Academic Press, **1984**, 3, p. 111.

### 2.3.3 2<sup>a</sup> Análise retrossintética.

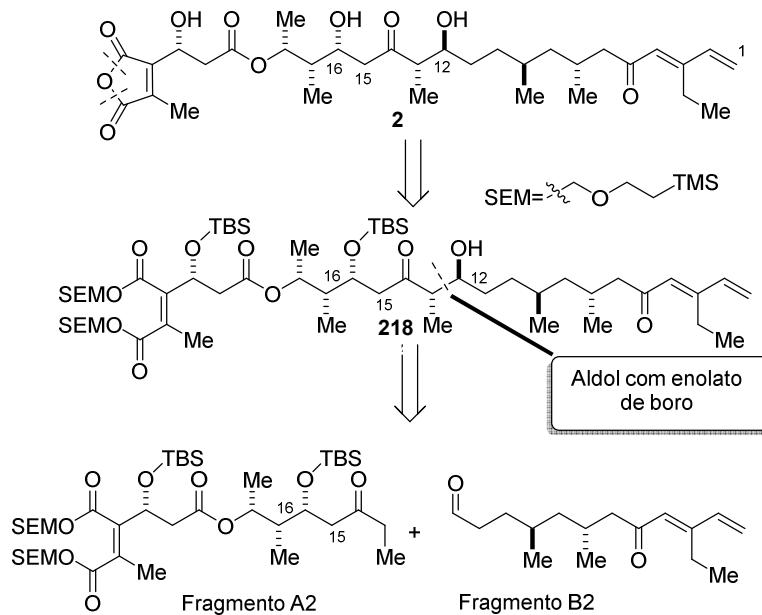
A partir dos resultados obtidos para o estudo da síntese do fragmento B, decidimos realizar algumas modificações no nosso planejamento sintético.

Semelhante a proposta anterior, a (+)-tautomicetina viria da completa remoção dos grupos protetores do intermediário **218** (Esquema 78). O composto **218** seria sintetizado através de uma reação aldólica entre enolato de boro do fragmento A2 e o aldeído no fragmento B2. Diferentemente da proposta anterior, transponemos 4 unidades de carbonos do fragmento B para o fragmento A, isto nos permitiria tornar a estratégia mais convergente e evitaria muitas manipulações para a formação da metilcetona, o que poderia se mostrar problemático, já que o grupamento TES não se mostrou resistente (Esquema 77). Além do mais, devido a seletividade das reações aldólicas para aldeídos frente a cetonas,<sup>117</sup> poderíamos realizar o acoplamento dos fragmentos com a cetona em C-5, previamente formada e evitaríamos a etapa de desproteção e oxidação para formação desta cetona. A desvantagem desta estratégia é que a reação aldólica para o acoplamento não está bem investigada. Esperamos obter uma mistura 1:1 para os dois adutos *anti* possíveis e depois separá-los.<sup>118</sup> Acreditamos que mesmo com este ponto negativo, a estratégia é atraente pelo número de etapas reduzido (15 etapas) que ela proporciona.

---

<sup>117</sup> Paterson, I.; Hulme, A. N. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7513; b) Paterson, I.; Hulme, A. N. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3288.

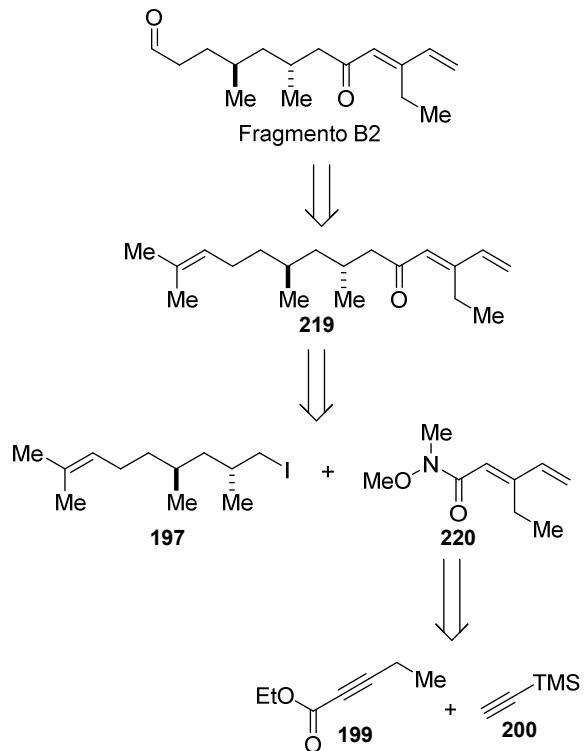
<sup>118</sup> Paterson, I.; Ward, R. A.; Smith, J. D.; Cumming, J. G.; Yeung, K.-S. *Tetrahedron* **1995**, 51, 9437.



**Esquema 78** 2<sup>a</sup> análise retrossintética.

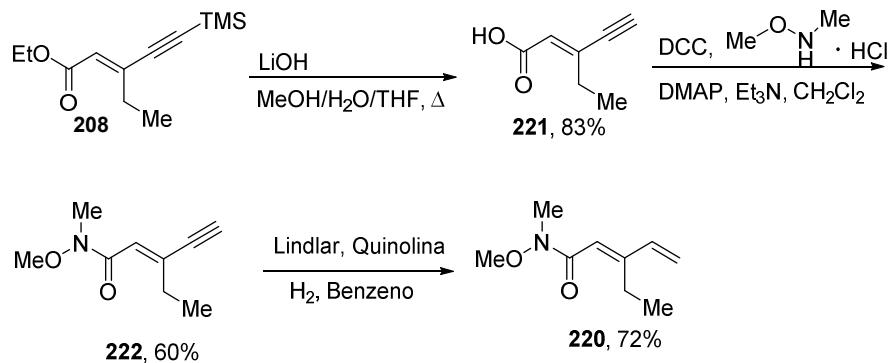
### 2.3.4 Síntese do fragmento B2

Pensamos em preparar este fragmento B2 (Esquema 79), a partir do polieno **219**, usando a clivagem oxidativa seletiva, já estudada anteriormente (Esquema 73, pag. 84). Para a síntese do polieno **219**, decidimos utilizar a mesma estratégia relatada anteriormente, gerando o ânion de lítio a partir do iodeto **197** e adição na amida **220**. O composto **220** viria dos alcinos comerciais **199** e **200**.



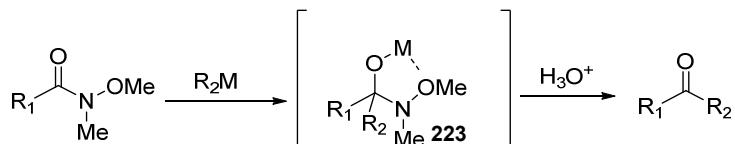
**Esquema 79** Estratégia sintética para o fragmento B2.

Para a síntese da amida **220**, partimos do éster **208**, cujo preparo foi descrito anteriormente (Esquema 65, pag. 75). O éster foi hidrolisado em condições básicas para fornecer o ácido **221** em 83% de rendimento, sendo que nesta etapa também ocorre a remoção do TMS (Esquema 80). Na próxima etapa a amida **222** foi formada a partir do ácido **221**, utilizando DCC para a ativação da carboxila, seguida da adição da amina gerada *in situ*. Finalmente, redução da tripla ligação com catalisador de Lindlar, levou à amida desejada **220**, em 72% de rendimento.



**Esquema 80** Preparo da amida **220**.

A particularidade da amida de Weinreb, se deve ao fato de se poder adicionar organolítios e organomagnésios a estes tipo de compostos, levando à correspondentes cetonas. A formação do intermediário **223**, proposto inicialmente por Weinreb, é suficiente estável para evitar a adição de um segundo equivalente de organometálico, evitando a formação do álcool terciário (Esquema 81).<sup>119</sup> Este método é tão eficaz que vem sendo usado em diversas sínteses.<sup>120</sup>



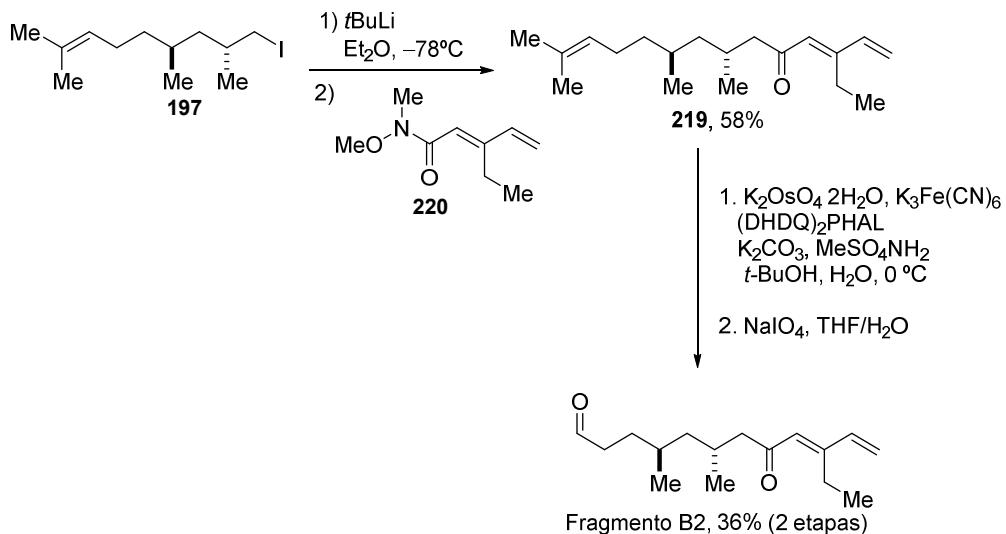
**Esquema 81** Intermediário formado a adição na amida Weinreb.

Realizamos a troca halogênio metal do iodeto **197**, utilizando *t*BuLi para formar o organolítio correspondente. Na sequência, adicionamos uma solução da amida **220** ao organolítio formado, para obter o polieno **219** em 58% de rendimento (Esquema 82). Este substrato se mostrou muito instável, tendo que ser submetido a próxima etapa imediatamente. Usamos o mesmo protocolo usado anteriormente (Esquema 73, pag. 84) para clivagem oxidativa quimiosseletiva e obtivemos o fragmento B2 desejado em 36% para 2 etapas. O rendimento foi inferior neste caso, comparado ao anterior devido, sobretudo, a instabilidade do fragmento B2.

<sup>119</sup> Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815.

<sup>120</sup> Balasubramaniam, S.; Aidhen, I. *Synthesis* **2008**, 3707.

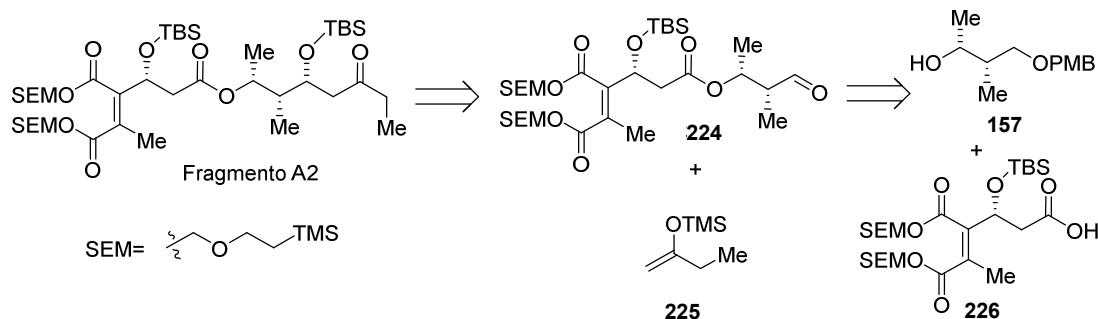
## Capítulo 2: Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina



**Esquema 82** Formação do fragmento B2.

### 2.3.5 Síntese do fragmento A2

O fragmento A2 é visto como proveniente da reação aldólica entre o aldeído **224** e o enolsilano **225** (Esquema 83). O aldeído **224** seria preparado pela esterificação do ácido **226** com o álcool **157**.

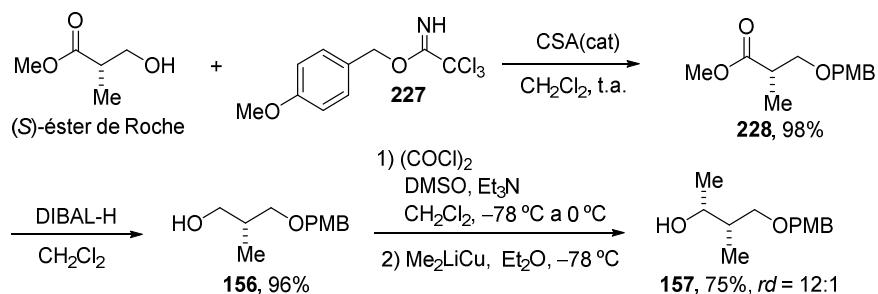


**Esquema 83** Planejamento sintético para o fragmento A2.

#### 2.3.5.1 Síntese do álcool 157

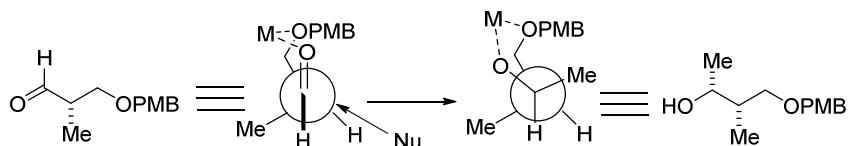
Começamos pelo preparo do álcool **157**, utilizando como material de partida o (S)-éster de Roche. A hidroxila do (S)-éster de Roche foi protegida, sem maiores problemas, com tricloroacetimidado de PMB **227** em 98% de rendimento. Redução do grupamento éster com

DIBAL-H, conduziu ao álcool **156** em 96% de rendimento. O álcool **156** foi oxidado nas condições de Swern e o aldeído correspondente foi adicionado, sem prévia purificação, a uma solução do reagente de Gilman,  $\text{Me}_2\text{LiCu}$  em éter etílico. O álcool secundário **157** foi obtido em 75% de rendimento e com uma razão diastereoisomérica de 12:1.<sup>121</sup>



**Esquema 84** Preparo do álcool **157**.

A diastereosseletividade desta reação é assegurada pela quelação do metal com a carbonila e com o oxigênio do OPMB, que mantém uma conformação rígida e permite o ataque do nucleófilo na face menos impedida (Esquema 85).<sup>122</sup>



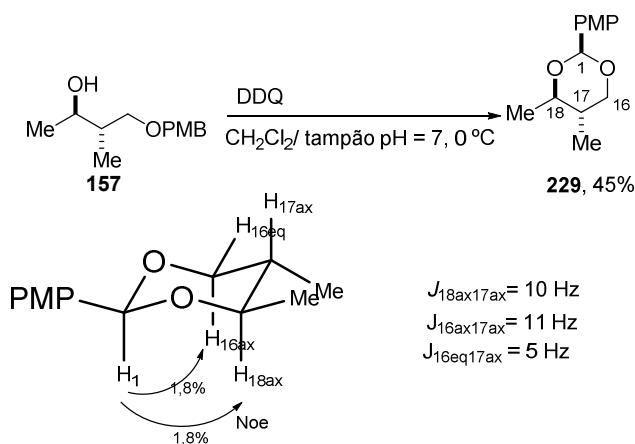
**Esquema 85** Ataque nucleofílico controlado pela quelação.

Para confirmar a estereoquímica do novo centro estereogênico formado, tratamos o álcool **157** com DDQ para obtermos o cetal **229** (Esquema 86).

<sup>121</sup> Tsuda, M.; Hatakeyama, A.; Kobayashi, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. **1998**, 149.

<sup>122</sup> a) Cram, D. J.; Wilson, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1245.; b) Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, 23, 556.

## Capítulo 2: Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

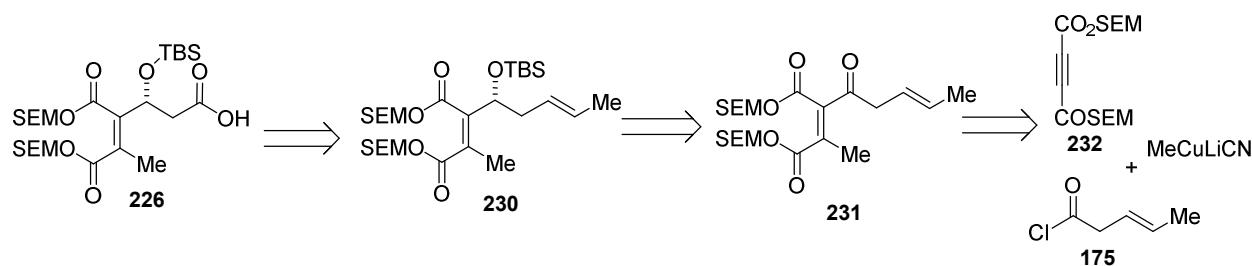


**Esquema 86** Formação do cetal **229** para a determinação de estereoquímica.

As análises de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C do cetal **229** sugerem sua conformação como sendo cadeira, com o grupamento PMP, a metila ligada a C17 e a metila ligada a C18 ocupando a posição equatorial (Esquema 86). Observou-se o acoplamento entre H<sub>18ax</sub> e H<sub>17ax</sub> de 10 Hz e H<sub>17ax</sub> e H<sub>16ax</sub> de 11 Hz, sugerindo a disposição axial-axial entre estes hidrogênios. Além do mais, experimentos de NOE seletivo mostraram incrementos de 1,88% de H<sub>18ax</sub> e H<sub>16ax</sub> quando H<sub>1</sub> foi irradiado, demonstrando acoplamento dipolar entre H<sub>1</sub> e H<sub>18ax</sub> e H<sub>1</sub> e H<sub>16ax</sub>. A partir do composto **229** foi possível determinar a estereoquímica relativa entre os centros estereogênicos C18 e C17 como sendo *trans* e, consequentemente, a estereoquímica relativa entre os centros estereogênicos C18 e C17 do álcool **157** como sendo *anti*. Como a estereoquímica absoluta de C17 é conhecida (*S* oriunda do (*S*)-éster de Roche) podemos afirmar que a estereoquímica absoluta de C18 é *R*.

### 2.3.5.2 Síntese do ácido **226**

O ácido **226** é visto como proveniente da clivagem oxidativa da olefina em **230**. Esta olefina, por sua vez, viria da redução da cetona **231**. Esta cetona pode ser preparada pela adição do metilcuprato na tripla ligação do diéster **232**, seguida da adição do cloreto de ácido **175** (Esquema 87).



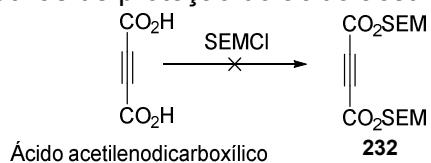
**Esquema 87** Planejamento sintético para o ácido **226**.

Inicialmente, deveríamos sintetizar o diéster **232**, contendo dois grupos SEM ((2-(trimetilsilil)-etoximetil) (Esquema 87). O SEM é muito utilizado como grupo protetor de ácidos carboxílicos na síntese de pepitídeos.<sup>123</sup> Escolhemos este grupo protetor porque a sua remoção pode ser executada em condições reacionais brandas compatíveis com intermediários polifuncionalizados.

Então, para levar a cabo o planejamento sintético apresentado no Esquema 87, precisaríamos preparar o diéster **232** a partir do ácido acetilenodicarboxílico. Surpreendentemente, não conseguimos executar esta etapa, mesmo tentando diversas condições descritas na literatura,<sup>123</sup> assim como outras condições (Tabela 5).

<sup>123</sup> a) Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; 4th ed.; Wiley Interscience, 2006; p 565;  
b) Suppo, J.-S.; de Sant'Ana, D.; Dias, L.; de Figueiredo, R.; Campagne, J.-M. *Synthesis* **2014**.

**Tabela 5** Tentativas de proteção do ácido acetilenodicarbonílico.



Entrada	Condições <sup>a</sup>
1	Et <sub>3</sub> N, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C
2	DMAP, piridina, 0 °C
3	DIPEA, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C
4	DIPEA, THF, 0 °C
5	DIPEA, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a.
6	NaHMDS, THF, 0 °C
7	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , DMF, MS4Å, t.a.
8	LDA, THF, 0 °C
9	NaH, THF, 0 °C
10	NaI, NaH, THF, 0 °C

<sup>a</sup> As reações foram monitoradas por cromatografia de camada delgada durante 6 h. Após esse tempo, a mistura reacional foi deixada agitando durante a noite e monitorada no dia seguinte, sendo em seguida agitadas por um período adicional de 24 h sob aquecimento.

Para que pudéssemos continuar nossos esforços para a construção do fragmento A, imaginamos desenvolver uma metodologia na qual pudéssemos funcionalizar grupamentos anidridos de forma a adicionar o grupo protetor desejado.

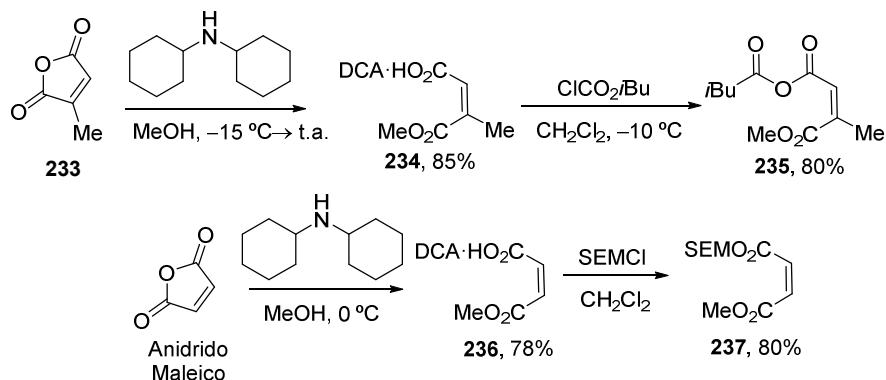
Encontramos na literatura um exemplo em que o anidrido **233** foi convertido no correspondente sal de dicicloexilamina **234** em 80% de rendimento (Esquema 88). Em seguida, este sal era tratado com cloroformiato de isobutila, formando o diéster **235**.<sup>124</sup>

Preparamos o sal do anidrido maléico **236** e testamos a adição com SEMCl e para a nosso contentamento, conseguimos o composto **237** em 62% de rendimento para duas etapas

<sup>124</sup> Nefkens, G. H. L.; Thuring, J. W. J. F.; Zwanenburg, B. *Synthesis* **1997**, 290.

## Capítulo 2: Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

a partir do anidrido maleico. Até onde sabemos, este é um dos poucos relatos descritos de bis-esterificação mista de anidridos cíclicos em condições brandas (Esquema 88).<sup>125</sup>



**Esquema 88** Bis-esterificação de anidridos .

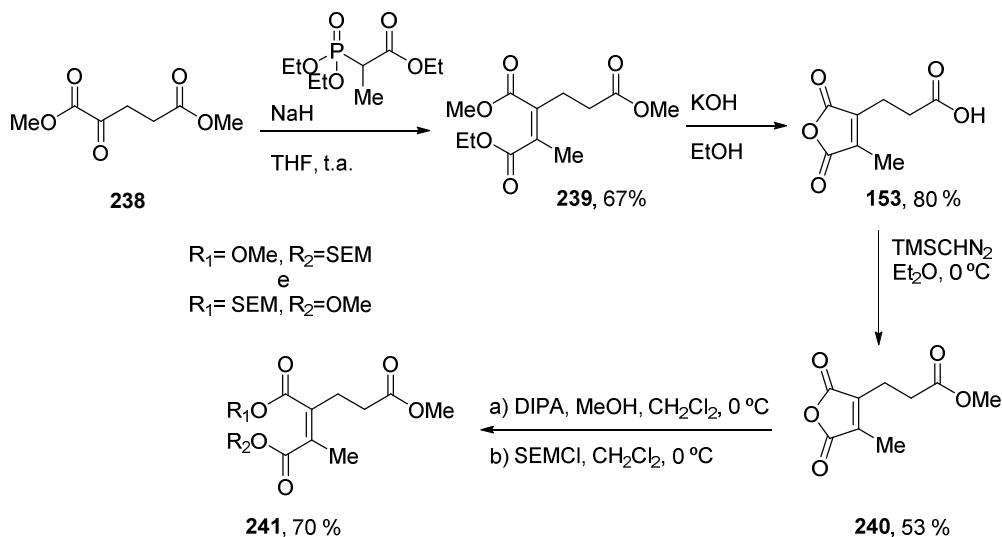
Fizemos algumas modificações no protocolo para que pudéssemos realizar as duas etapas em apenas uma operação (Tabela 6).

**Tabela 6** Otimização da bis-esterificação mista.

	Material de Partida	Condições	Produto/rendimento
1		MeOH (solvente 1,3 M); DCA (1,1 eq) - 1ª etapa CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0,3 M), SEM-Cl (1,1 eq) - 2ª etapa	 62%
2		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0,5 M); MeOH (1,05 eq.); DIPA (1,2 eq.); SEMCI (1 eq.) <i>One pot</i>	 67%
3		DCM (0,5 M); MeOH (2 eq); DIPA (2,5 eq.); SEMCI (1,5 eq.) <i>One pot</i>	 87%

<sup>125</sup> a) Luo, F.; Pan, C.; Qian, P.; Cheng, J. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5379; b) Jana, A.; Karmakar, R.; Dinda, B.; Mitra, P.; Ghosh, K.; Karmakar, R.; Mal, D. *J. Indian Chem. Soc.* **2012**, 89, 975.

Para validarmos esta estratégia de mascarar o grupo anidrido como um diéster e regenerá-lo posteriormente. Sintetizamos o anidrido **240**, já descrito na literatura.<sup>126</sup> Aplicamos nossa metodologia neste anidrido, um pouco mais complexo que o maléico e obtivemos o diéster **241** em 70% de rendimento.

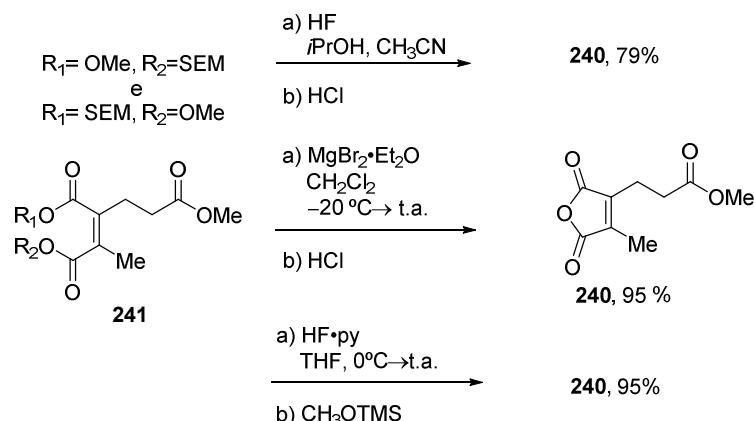


**Esquema 89** Síntese do diéster **241**.

Então, testamos neste substrato, algumas condições descritas de remoção do grupamento SEM.<sup>123</sup> Na primeira condição utilizamos HF em *i*PrOH e CH<sub>3</sub>CN durante 24 h e ao final deste tempo, tivemos que adicionar HCl para regenerar **240** em 79% de rendimento. Na segunda condição, utilizamos MgBr<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, durante 3 h e mais uma vez tivemos que utilizar HCl no final do processo para regenerar **240** em 95% de rendimento. A última condição se mostrou um pouco mais vantajosa. Utilizando HF piridina em THF por 48 h, sem acidificar o meio reacional, conseguimos regenerar **240**, em 95 % de rendimento.

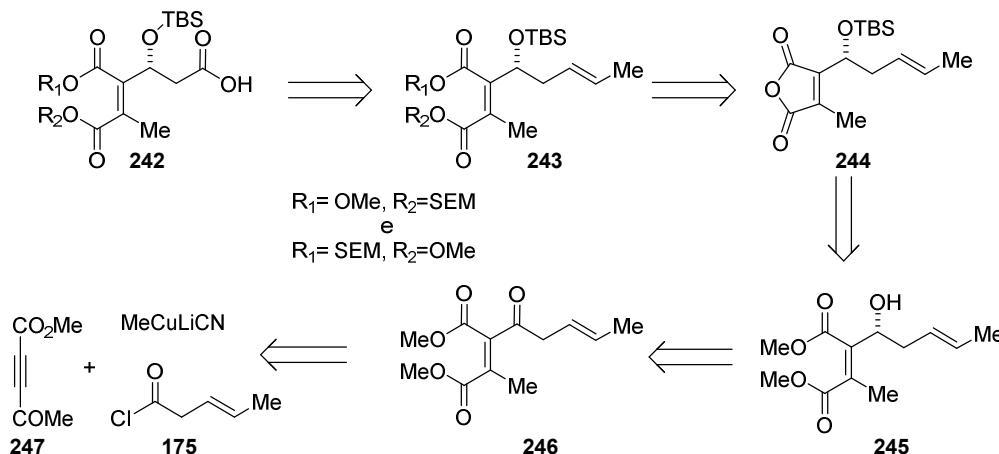
<sup>126</sup> Naganawa, A.; Ichikawa, Y.; Isobe, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8969.

Capítulo 2: Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina



**Esquema 90** Remoção do SEM e regeneração do grupamento anidrido.

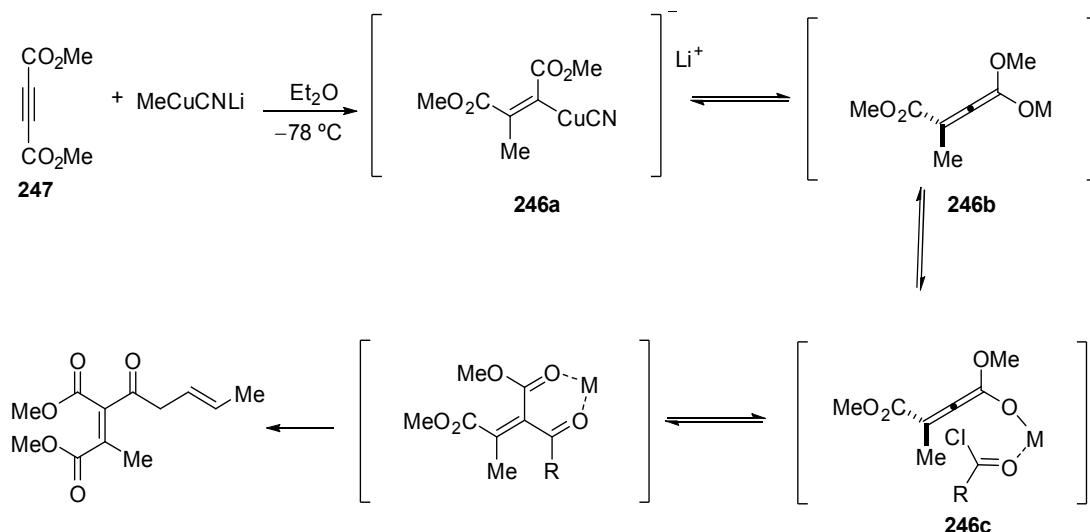
Agora de posse de uma metodologia de bis-esterificação, a desconexão para o ácido **242**, análogo ao **226**, seria como demonstrada no Esquema 91. O ácido **242** viria da clivagem oxidativa da olefina **243**, que por sua vez seria preparada a partir do anidrido **244**, utilizando nossa metodologia de bis-esterificação. O anidrido **244** seria preparado a partir do diéster metílico **245**, cuja hidroxila secundária teria origem na redução assimétrica da cetona **247**. Finalmente, a cetona **246** seria preparada pela adição do metilcuprato na tripla ligação do acetileno comercial **247**, seguido da adição do cloreto de ácido **175**.



**Esquema 91** Desconexão para o ácido **242**.

Portanto, a cetona **246** foi preparada pela adição do acetileno **247** a uma solução de MeCuLiCN em THF, seguido da adição do cloreto ácido **175**.

Essa reação, já fora bem estudada,<sup>127</sup> sendo que evidências apontam para o mecanismo demonstrado no Esquema 92. O MeCuLiCN adiciona-se no acetileno formando o complexo **246a**, que por sua vez se converte no alenoato **246b**. O oxigênio do cloreto de ácido se coordena com o metal do alenoato, formando o complexo **246c**. A coordenação ajuda a orientação do cloreto de ácido para a sua adição na face menos impedida do alenoato, assegurando a estereosseletividade (Esquema 92).



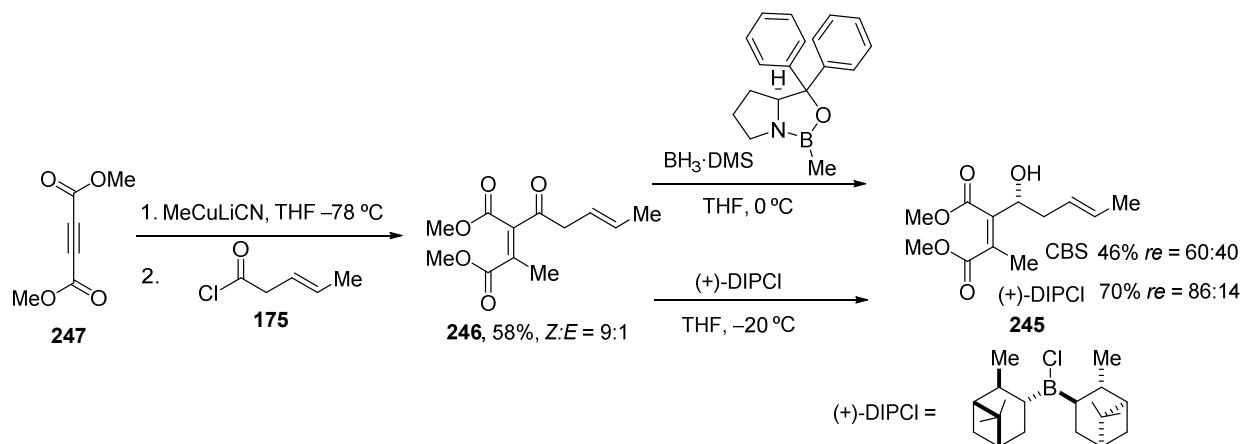
**Esquema 92** Proposta explicando a formação estereosseletiva de **246**.

De posse da cetona **246** prosseguimos para o estudo da redução enantiosseletiva da sua carbonila. Pensamos, inicialmente, em usar a redução enantiosseletiva de Corey-Bakshi-Shibata (CBS), por ser amplamente empregada em síntese orgânica.<sup>33</sup> Contudo, no nosso caso, obtivemos o produto desejado em 46% de rendimento e uma razão enantiomérica de 60:40<sup>128</sup> (Esquema 93). Tentamos outra metodologia usando (+)-B-clorodiisopinocanfeilborana, ((+)-DIPCI). Obtivemos o diéster **245** em 70% de rendimento e uma razão enantiomérica de 86:14.<sup>129</sup>

<sup>127</sup> a) Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Maruyama, K. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1744. b) Marino, J. P.; Linderman, R. J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3696. c) Marino, J. P.; Linderman, R. J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4621.

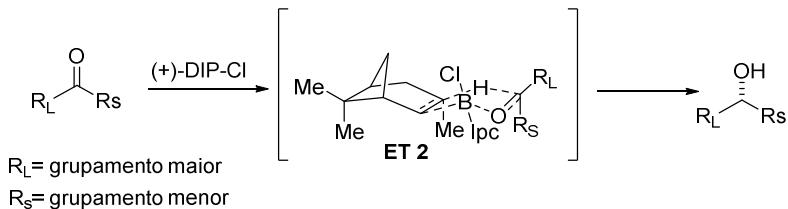
<sup>128</sup> Razão determinada pela derivatização do álcool ao seu correspondente éster de Mosher.

<sup>129</sup> Razão determinada por HPLC.



**Esquema 93** Síntese do diéster **245**.

O mecanismo da reação de redução mediada por  $(+)$ -DIP-Cl passa pela coordenação da carbonila da cetona com o boro da  $(+)$ -DIP-Cl, dando origem ao **ET 2**, o que explica a seletividade. Podemos notar que em **ET 2**, a interação desfavorável de  $R_L$  (maior grupamento da molécula) com a metila axial do grupamento canfoila, explica a seleção da face da cetona (Esquema 94).<sup>130</sup>



**Esquema 94** Mecanismo para redução assimétrica mediada por  $(+)$ -DIP-Cl.

Embora o modelo apresentado no Esquema 94 fosse bem confiável, determinamos a estereoquímica do novo centro formado para termos certeza de sua configuração absoluta.

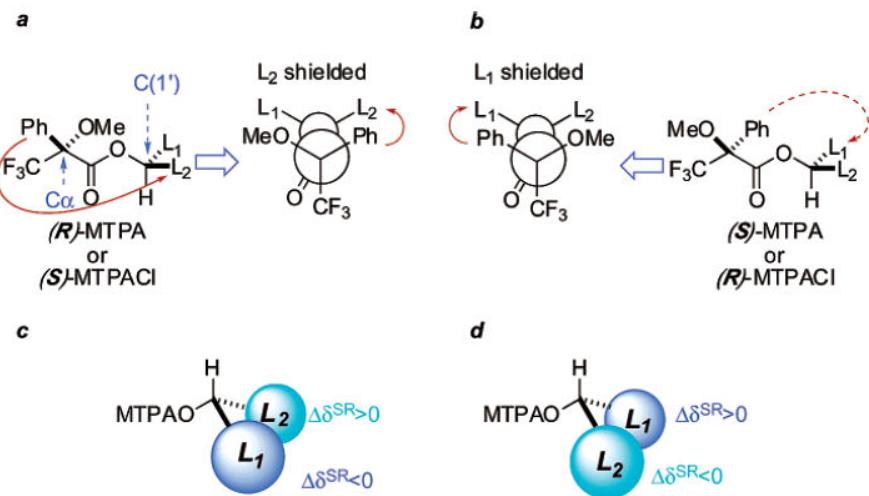
Para isso utilizamos o método de Mosher,<sup>131</sup> que consiste na derivatização do álcool quiral em dois ésteres diastereoisoméricos. Os ésteres são oriundos da reação do álcool com cloreto de (*R*) e (*S*)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoila, para formar os ésteres (*S*)-MTPA e (*R*)-MTPA, respectivamente. Através da diferença de deslocamentos químicos de hidrogênios

<sup>130</sup> Brown, H. C.; Veeraraghavan Ramachandran, P. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *500*, 1.

<sup>131</sup> a) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512; b) Seco, J. M.; Quiñóá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17.

destes ésteres e usando um modelo empírico, pode-se determinar a estereoquímica absoluta do álcool original.

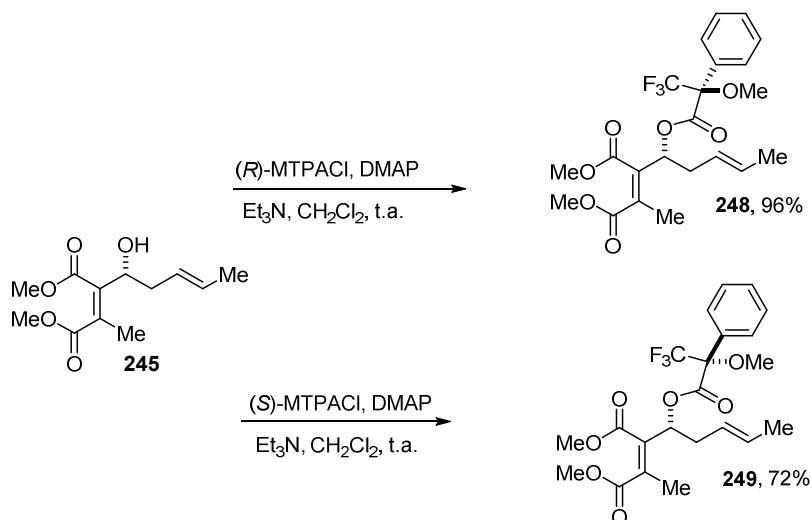
O modelo se baseia no efeito anisotrópico que o grupamento fenila do MTPA exerce nos substituintes do álcool em questão ( $L_1/L_2$ ). Os hidrogênios do substituinte  $L_2$  são blindados pelo anel aromático do éster (*R*)-MTPA, enquanto aqueles em  $L_1$  não são afetados (Esquema 95a). Por outro lado, no (*S*)-MTPA é  $L_1$  que é afetado (Esquema 95b).



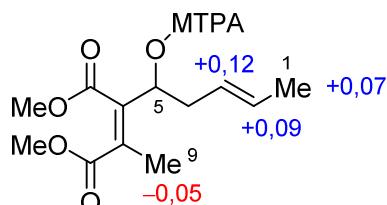
**Esquema 95** Modelo proposto para diferenças de deslocamento químico de hidrogênio. Reimpresso com permissão de Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* 2004, 104, 17. Copyright (2014) Americam Chemical Society.

A blindagem seletiva é expressa usando o parâmetro  $\Delta\delta^{SR}$ , que representa a diferença entre os deslocamentos químicos de um hidrogênio nos ésteres (*S*)-MTPA e (*R*)-MTPA. Todos os hidrogênios mais blindados em (*R*)-MTPA em relação ao (*S*)-MTPA terão  $\Delta\delta^{SR}$  positivo, enquanto os hidrogênios mais blindados (*S*)-MTPA em relação ao (*R*)-MTPA terão  $\Delta\delta^{SR}$  negativo.

Para realizar esta análises, reagimos o álcool **245**, separadamente, com (*R*)-MTPA-Cl e com (*S*)-MTPA-Cl, para fornecer o éster (*S*)-MTPA **248** e o éster (*R*)-MTPA **249**, respectivamente (Esquema 96).

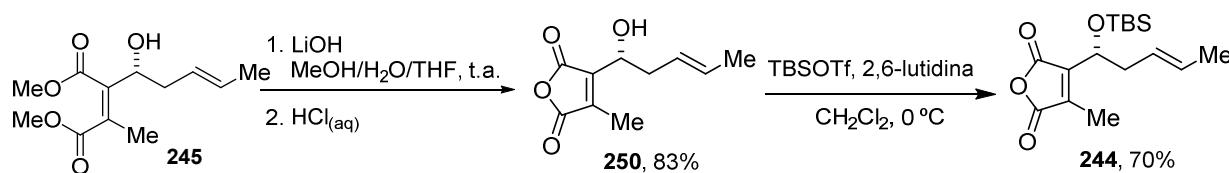

 Esquema 96 Formação dos ésteres **248** e **249**.

A análise de RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, DEPT 135 e H<sup>1</sup>-H<sup>1</sup> COSY destes compostos nos possibilitou o cálculo do  $\Delta\delta^{SR}$  dos hidrogênios listados na Tabela 7. Como os hidrogênios em C1 a C3 possuem  $\Delta\delta^{SR} > 0$ , estes hidrogênios são considerados L2. Além do mais, o hidrogênio em C9 possui  $\Delta\delta^{SR} < 0$ , sendo que o hidrogênio é considerado L1. Se posicionarmos nossa estrutura de acordo com a figura c do Esquema 95, podemos verificar que a estereoquímica absoluta do álcool **245** é *R*.


 Tabela 7 Análise dos deslocamentos químicos de **248** e **249**.

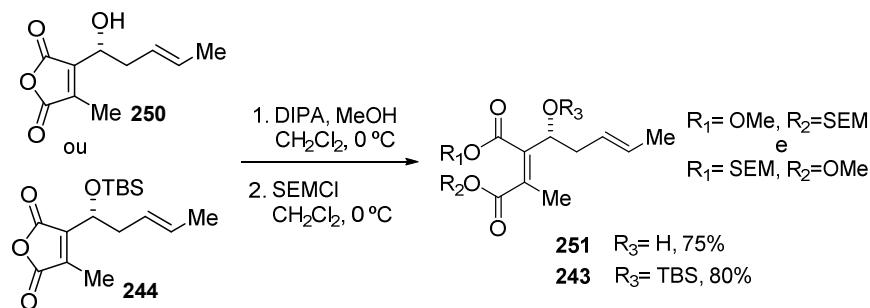
(S)-MTPA-éster <b>248</b>			(R)-MTPA-éster <b>249</b>			$\Delta\delta^{SR}$
Posição	$\delta$ H (ppm)	Mult. J	Posição	$\delta$ H (ppm)	Mult. J	
1	1,67	d ( <i>J</i> 6,4)	1	1,60	d ( <i>J</i> 6,4)	+ 0,07
2	5,64	dd (1H, <i>J</i> 15,2 e 6,5 Hz);	2	5,55	dd (1H, <i>J</i> 15,1 e 6,6 Hz)	+ 0,09
3	5,38	m	3	5,26	m	+ 0,12
9	2,01	s	9	2,06	s	- 0,05

De posse do diéster **245**, prosseguimos com o planejamento, realizando a hidrólise dos dois grupamentos ésteres presentes na molécula. A hidrólise, usando LiOH levou ao anidrido **250** em 83% de rendimento. De posse do anidrido **250**, protegemos sua hidroxila secundária com um grupamento TBS. Para isso, usamos TBSOTf e 2,6-lutidina em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Obtivemos o produto **244** em 70% de rendimento. Entretanto, descobrimos que este produto era instável, sendo que o grupo TBS era eliminado espontaneamente regenerando **250** (Esquema 97).



Esquema 97 Preparação dos anidridos **250** e **244**.

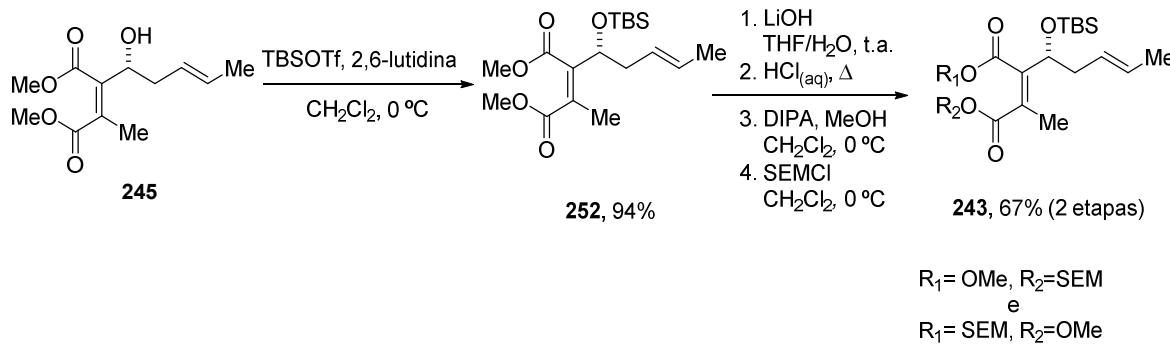
Com os dois anidridos, **250** e **244** em mãos, testamos nossa metodologia nos dois substratos (Esquema 98).



Esquema 98 Bis-esterificação de anidridos mais complexos.

Embora tenhamos obtido bons rendimentos para esta etapa, tentamos uma outra abordagem. Nessa nova abordagem, o diéster **245** foi protegido com TBS, usando TBSOTf e 2,6-lutidina. Neste caso obtivemos o produto protegido **252** em 94% de rendimento (Esquema 99). Na sequência, realizamos a hidrólise de **252** e em seguida o produto foi isolado e submetido a bis-esterificação. Conseguimos obter **243** em 67% para as duas etapas (Esquema 99)

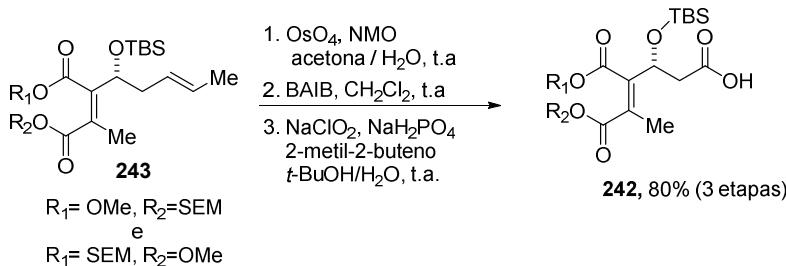
## Capítulo 2: Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina



**Esquema 99** Nova abordagens para o preparo de **243**.

Então, a partir do diéster **245** conseguimos obter **243** em 63% de rendimento global. No procedimento anterior conseguimos **243** a partir de **245** em 45% de rendimento. A última abordagem se mostrou mais vantajosa.

De posse de **243**, realizamos a clivagem oxidativa da dupla ligação seguida de oxidação nas condições de Pinnick. Conseguimos o ácido **242** em 80% de rendimento para 3 etapas (Esquema 100).



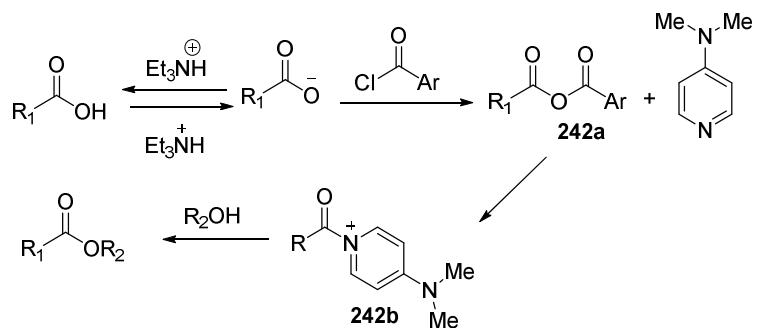
**Esquema 100** Conversão de **243** no ácido **242**.

### 2.3.5.3 Últimas etapas para a síntese do fragmento A2

Tendo preparado o ácido **242** e o álcool **157**, passamos agora para a etapa de acoplamento. Para esta etapa escolhemos a esterificação de Yamagushi.<sup>35,132</sup>

O mecanismo mais aceito para a reação de Yamagushi é demonstrado no Esquema 101. O ácido carboxílico é convertido no seu respectivo anidrido misto **242a**. DMAP se adiciona a carbonila menos impedida de **242a**, formando o intermediário **242b**. Finalmente, o álcool adiciona-se ao intermediário **242b**, formando o éster desejado.<sup>132</sup>

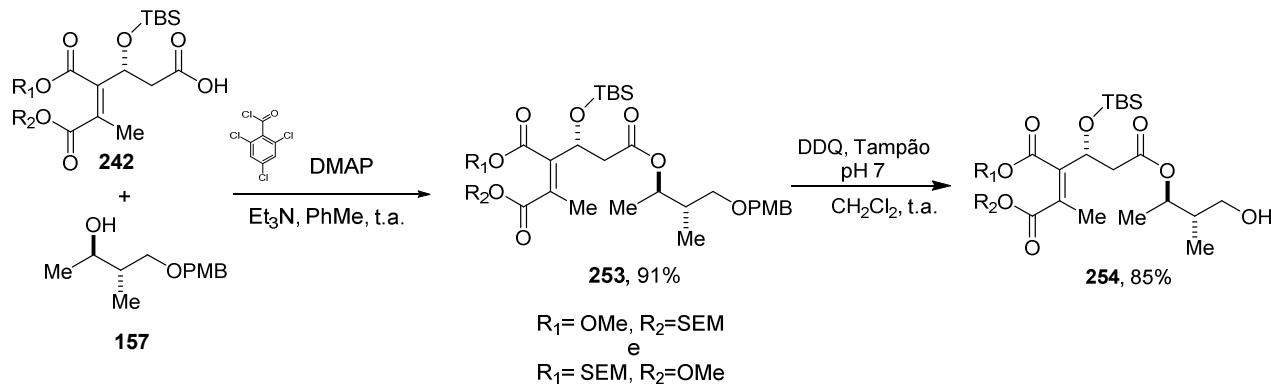
<sup>132</sup> Yu, X.; Sun, D. *Molecules* **2013**, *18*, 6230.



**Esquema 101** Mecanismo da esterificação de Yamagushi.

Recentemente, Santa Lucia, Jr e Dhimitruka baseados em experimentos reacionais, propuseram um mecanismo alternativo, no qual um anidrido simétrico alquílico seria um intermediário reativo ao invés do anidrido misto.<sup>133</sup>

Realizamos a reação de Yamagushi e obtivemos o triéster **253** em 91% de rendimento (Esquema 102), que após remoção do grupamento PMB, utilizando DDQ, conduziu ao álcool **254** em 85% de rendimento.



**Esquema 102** Preparação do álcool.

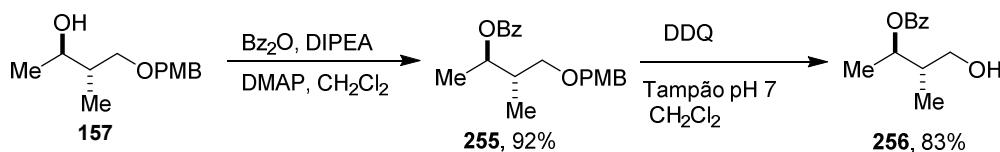
Para continuarmos o preparo do fragmento A, deveríamos oxidar sua hidroxila livre e executar a reação aldólica de Mukaiyama.

Entretanto, como o preparo do substrato **254** requer várias etapas, decidimos realizar um estudo modelo para esta etapa da síntese.

Para o estudo modelo, preparamos o álcool **256** a partir do álcool **157**. Submetemos **157** à reação de esterificação, utilizando Bz<sub>2</sub>O, DIPEA e DMAP em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Obtivemos o éster **255**

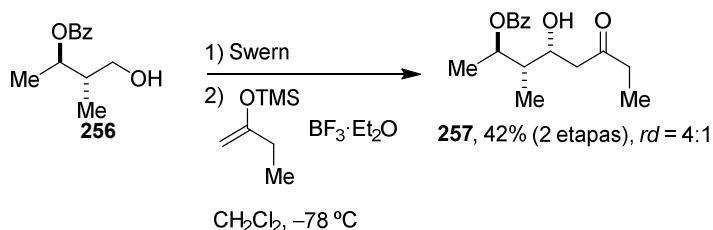
<sup>133</sup> Dhimitruka, I.; SantaLucia, Jr, J. Org. Lett. **2006**, 8, 47.

em 92% de rendimento. Em seguida, submetemos o éster **255** a condição oxidativa com DDQ para a remoção do grupamento PMB e formação do álcool **256** desejado em 83% (Esquema 103).



**Esquema 103** Preparo do álcool **256**.

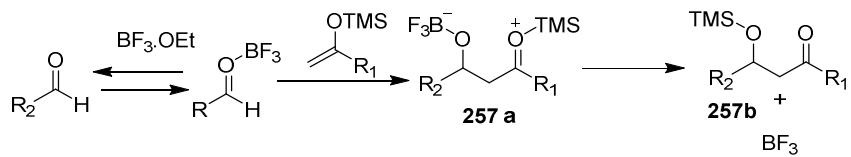
Realizamos a oxidação de Swern no substrato **256** para obtermos o seu respectivo aldeído. Após isolado, este substrato foi solubilizado em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , junto com o enol silano da butanona, preparado de acordo com procedimento da literatura.<sup>134</sup> Na sequência o aldeído foi tratado com  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}$  para fornecer o produto **257** em 42% de rendimento para duas etapas e uma razão diastereoisomérica de 4:1 (Esquema 104).



**Esquema 104** Reação aldólica de Mukaiyama.

O mecanismo da reação de Mukaiyama começa pela ativação da carbonila do aldeído pelo ácido de Lewis. Em seguida, o enolsilano adiciona-se nesta carbonila, formando o aduto **257a**. Após, ocorre a migração do TMS dando origem ao aduto **257b**. Normalmente, o TMS é removido de **257a**, espontaneamente, no meio reacional ou no isolamento, havendo casos que **257a** pode ser isolado intacto (Esquema 105).

<sup>134</sup> Muratake, H.; Watanabe, M.; Goto, K.; Natsume, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4179. O preparo do enolilano está detalhado na parte experimental.

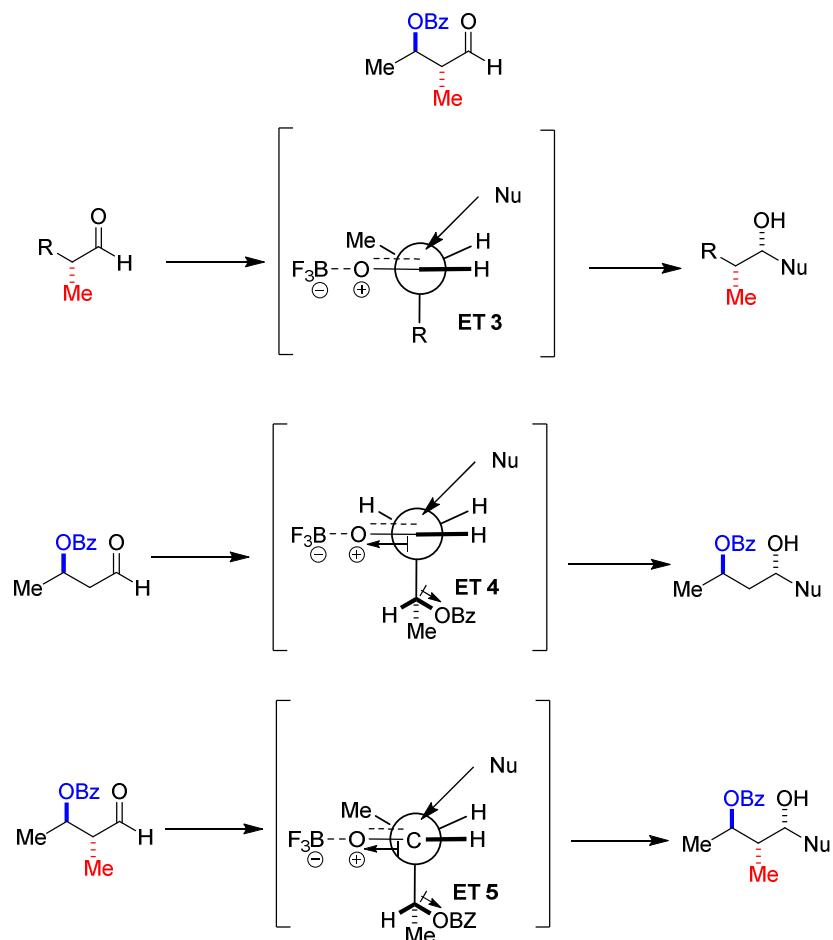


**Esquema 105** Mecanismo para reação aldólica de Mukaiyama.

A seletividade do novo centro obtido é controlada pelos dois centros estereogênicos presentes no aldeído. Para cada um destes centros, existe um modelo que explica a indução do novo centro formado. Nas condições usando um ácido de Lewis monodentado como  $\text{BF}_3$  a indução é oriunda da metila alfa à carbonila e o modelo de Felkin-Ahn pode ser utilizado para explicar a indução. Este modelo parte da premissa que a conformação alternada é preferida no estado de transição, para minimizar as repulsões estéreas (Esquema 106, ET 3). Embora o grupamento metila esteja próximo do oxigênio, o que poderia levar a uma interação desfavorável destes grupamentos, essa conformação permite o ataque do nucleófilo na face menos impedida, levando em consideração a trajetória de Burgi-Dunitz, portanto, originando o produto 1,2-syn. Já para o grupo beta alcóxido, como no modelo anterior, a conformação alternada também minimiza os efeitos estéreos. Além disso, a minimização do momento dipolo entre o OBz e a carbonila, contribui para a formação do produto 1,3-anti (Esquema 106, ET 4).

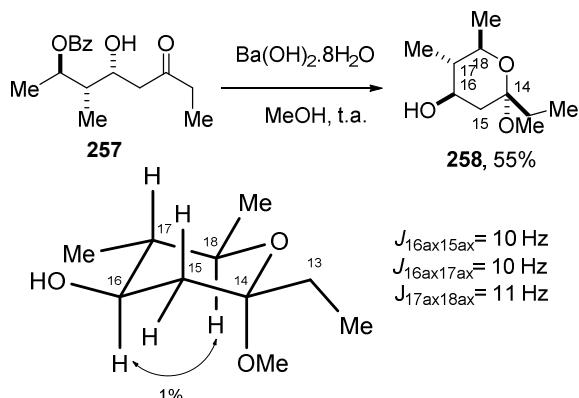
Evans e colaboradores propuseram um modelo, no qual os dois centros estereogênicos em alfa e beta, numa configuração anti, possam atuar conjuntamente para induzir o novo centro formado, numa relação 1,2-syn e 1,3-anti (Esquema 106, ET 5)<sup>135</sup>

<sup>135</sup> Dias, L. C.; Polo, E. C.; de Lucca Jr, E. C.; Ferreira, M. A. B. Asymmetric Induction in Aldol Additions. In *Modern Methods in Stereoselective Aldol Reactions*; Mahrwald, R., Ed.; 1st ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2013; p 342; b) Evans, D. A. et. al. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4322.



**Esquema 106** Modelos de Felkin-Ahn e Evans.

Para determinarmos a estereoquímica do novo centro formado, removemos o grupamento Bz através de uma hidrólise básica. Após a remoção, a molécula sofre uma ciclização espontânea pela adição da hidroxila, recém desprotegida, na carbonila cetônica, seguida da formação do cetal **258**. A escolha da base foi crucial nesta etapa, devido ao fato que a hidroxila beta carbononílica tende a eliminar em meio básico. Após testarmos algumas condições, conseguimos a remoção do Bz em condições brandas usando  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  em metanol, a temperatura ambiente.

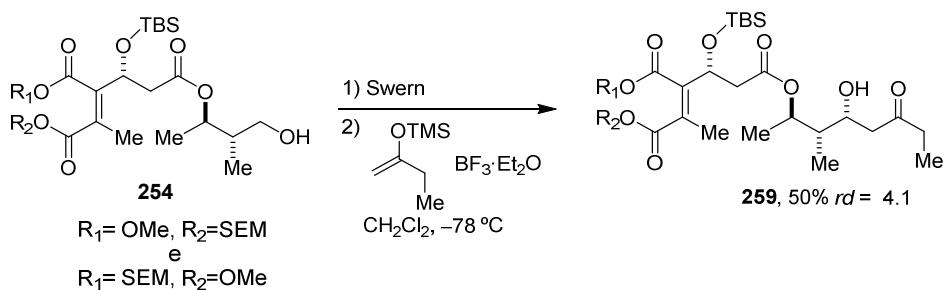


**Esquema 107** Formação do cetal **258**.

As análises de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do cetal **258** sugerem sua conformação como sendo cadeira, com o OMe na posição axial sendo que o efeito anomérico contribui para esta conformação. Observou-se o acoplamento do H<sub>16ax</sub> com H<sub>15ax</sub> e H<sub>17ax</sub> de 10 Hz. Observou-se também acoplamento entre H<sub>17ax</sub> e H<sub>18ax</sub> de 11 Hz, sugerindo a disposição axial-axial entre estes hidrogênios. Além do mais, o experimento de NOE seletivo mostrou incremento de 1 % de H<sub>16ax</sub> quando H<sub>18ax</sub> foi irradiado, demonstrando acoplamento dipolar entre estes hidrogênios. A partir do composto **258** foi possível determinar a estereoquímica relativa entre os centros estereogênicos C16 e C17 como sendo *trans* e C17 e C18 *trans*. Consequentemente, a estereoquímica relativa entre os centros estereogênicos C16 e C17 do aduto **257** é *syn*. Como já havíamos determinado a estereoquímica absoluta e a relativa dos centros em C18 e C17, anteriormente (Esquema 86, pag. 93), podemos seguramente estabelecer a estereoquímica do novo centro como sendo *R* (Esquema 107).

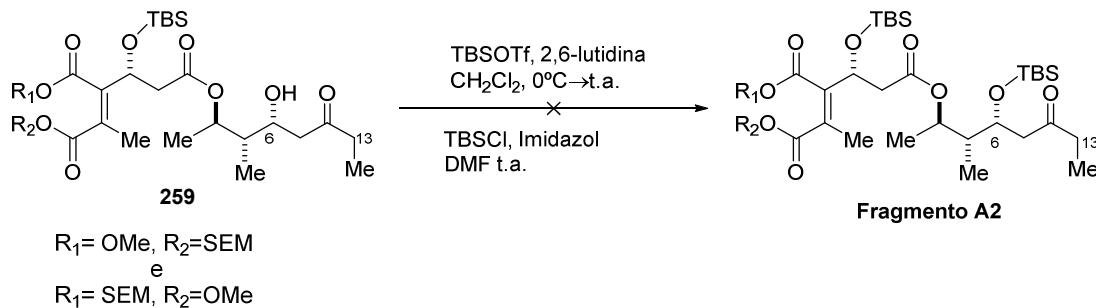
Com a reação aldólica de Mukaiama estudada, seguimos aplicando no substrato de interesse. O álcool **254** foi oxidado utilizando as condições de Swern, para obtermos o seu respectivo aldeído. Após isolado, este substrato foi solubilizado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, junto com o mesmo enol silano e foi tratado com BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> para fornecer o produto **259** em 50% de rendimento para duas etapas (Esquema 108).

## Capítulo 2: Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina



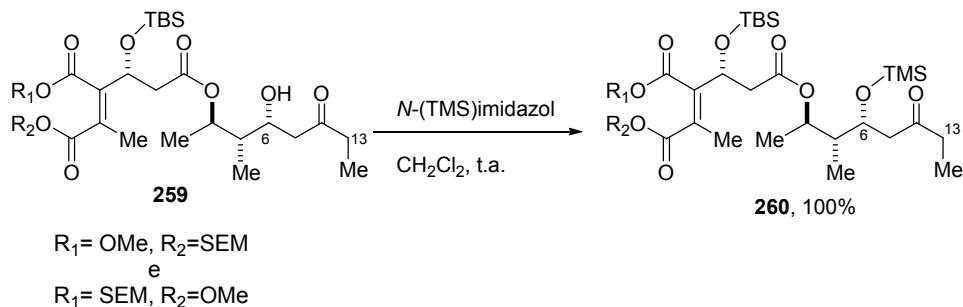
**Esquema 108** Reação aldólica de Mukaiyama.

A última etapa para finalizar o fragmento A2 consistiu a proteção da hidroxila livre em C16 com grupo TBS, porém encontramos muita dificuldade para realizar esta reação. Condição clássica de proteção com TBSOTf e 2,6-lutidina, não foi capaz de proteger a hidroxila secundária e quando utilizamos excesso dos reagentes observamos degradação do material de partida (Esquema 109). Uma condição mais branda, utilizando TBSCl, imidazol em DMF não formou o produto desejado, recuperando-se o material de partida.



**Esquema 109** Tentativas de proteção da hidroxila em C16 de **259** com TBS.

Uma solução encontrada, foi tentar adicionar um grupo protetor menos volumoso, como o TMS. Então, tratamos o produto **259** em uma solução de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  com *N*-(TMS)-imidazol e conseguimos o produto **260** em rendimento quantitativo. O produto **260** constitui um análogo do fragmento A2.



**Esquema 110** Preparo do composto **260**.

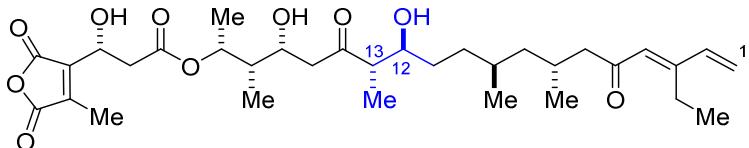
### 2.3.6 Últimas etapas visando a síntese da (+)-tautomicetina

Com os 2 grandes fragmentos preparados, **260** (C7'-C13) e fragmento B2 (C1-C12), passamos para a etapa de acoplamento (Figura 14).



**Figura 14** Fragmentos preparados.

Para esta etapa, escolhemos a reação aldólica com enolato de boro, por causa da possibilidade de se controlar a estereoquímica relativa dos centros em C13 e C12.



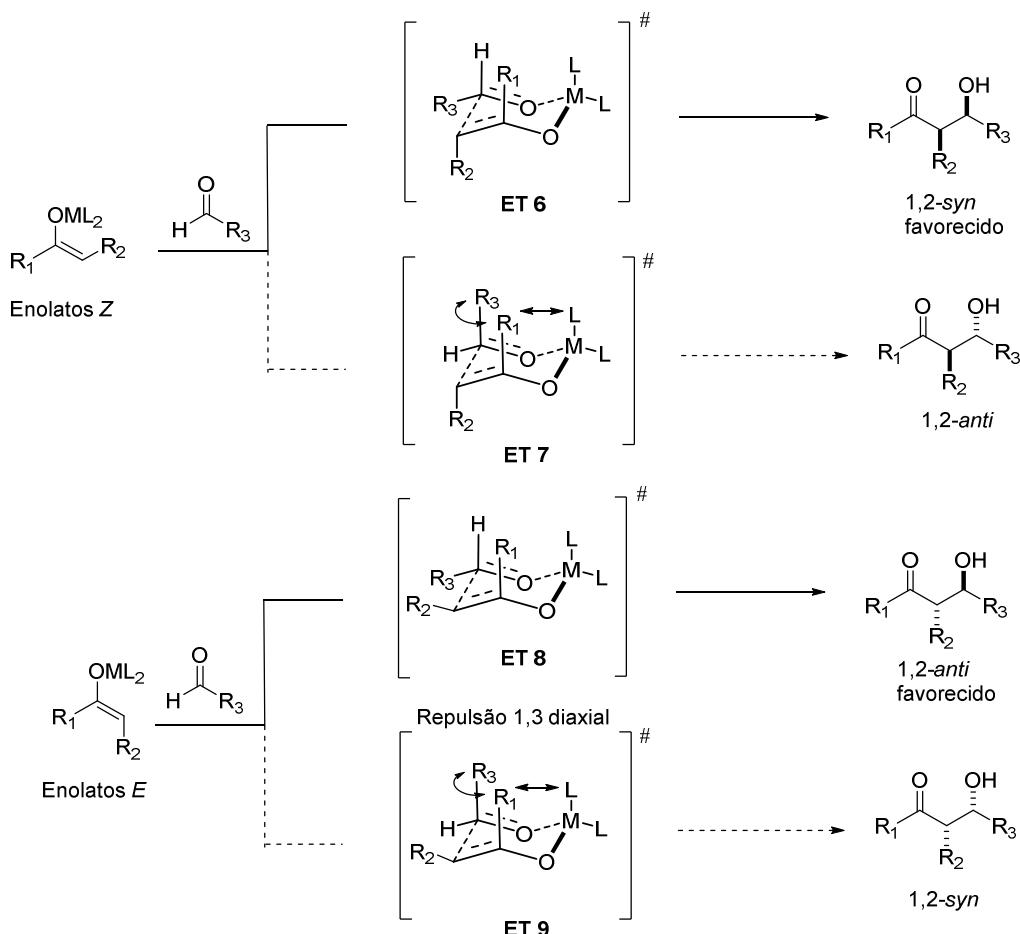
É conhecido que reações aldólicas com enolatos de boro, ocorrem através de um estado de transição cíclico de 6 membros.<sup>136</sup> Os enolatos *Z* formam os adutos *1,2-syn*, ao passo que os enolatos *E* formam os adutos *1,2-anti*. A racionalização para esta observação foi proposta

<sup>136</sup> Cowden, C. J.; Paterson, I. Asymmetric Aldol Reactions Using Boron Enolates. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., 1997; Vol. 51; p. 4.

## Capítulo 2: Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

por Zimmerman e Traxler (Esquema 111).<sup>137</sup> Para os enolatos *Z*, o estado de transição **ET 7** é mais desestabilizado que o **ET 6**, por causa das repulsões 1,3 diaxiais entre R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e o ligante do boro. Portanto, o enolato *Z* preferencialmente conduz ao aduto 1,2-*syn*.

Para os enolatos *E*, repulsões 1,3 diaxiais entre os substituintes R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> e o ligante do boro estão presente no estado de transição **ET 9**. Portanto, o aduto 1,2-*anti* é obtido do estado de transição de mais baixa energia **ET 8**.



**Esquema 111** Estados de transição Zimmerman-Traxler.

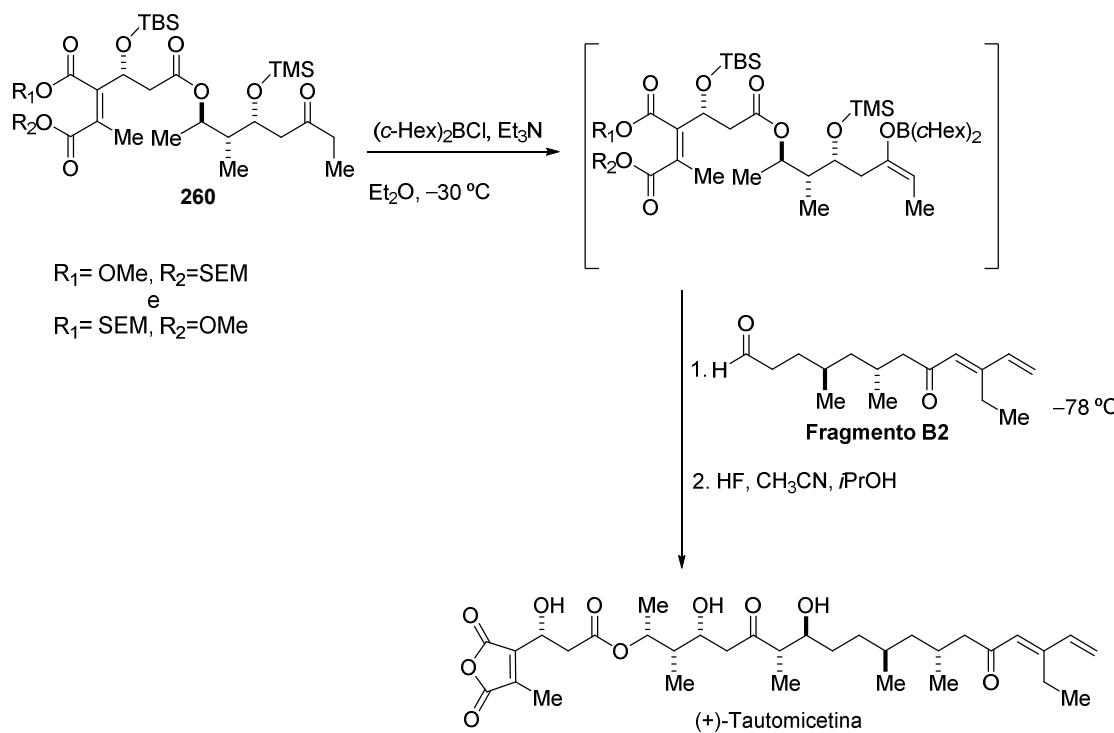
No caso dos enolatos de boro, a formação do enolato *Z* ou *E* é condicionada a escolha do reagente. Por exemplo, *n*Bu<sub>2</sub>BOTf conduz ao enolato *Z*, ao passo que (cHex)<sub>2</sub>BCl conduz ao enolato *E*. Os centros estereogênicos que agora queremos formar C13 e C12, possuem uma relação *anti*. Para construí-los, deveríamos empregar o (cHex)<sub>2</sub>BCl como reagente para a

<sup>137</sup> Dias, L. C.; Polo, E. C.; de Lucca Jr, E. C.; Ferreira, M. A. B. Asymmetric Induction in Aldol Additions. In *Modern Methods in Stereoselective Aldol Reactions*; Mahrwald, R., Ed.; 1st ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2013; p. 293

## Capítulo 2: Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

enolização da etilcetona **260**. Como mencionado anteriormente, esperávamos uma mistura 1:1 dos dois adutos *anti* possíveis. Não há relato de qualquer tipo de indução assimétrica por parte do centro em beta deste tipo de etilcetona.<sup>118</sup>

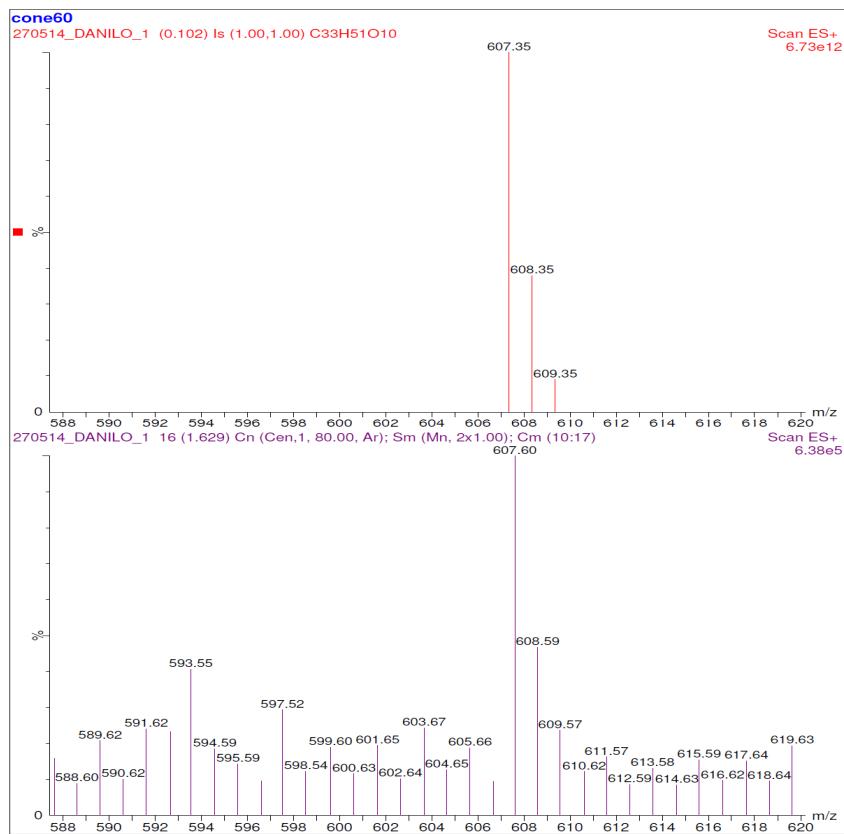
Executamos a reação, promovendo a enolização de **260** com  $(c\text{-Hex})_2\text{BCl}$  e  $\text{Et}_3\text{N}$  a  $-30^\circ\text{C}$  e adicionamos o fragmento B2  $-78^\circ\text{C}$ . Não realizamos o tratamento oxidativo para finalizar a reação, devido à experiência que tivemos quando realizamos este tratamento na reação aldólica do aldeído **194**, análogo do fragmento B2, com a etilcetona **195** (Esquema 77, pag.86). Com isso obtivemos um bruto reacional com muitos derivados de borana e decidimos executar a etapa seguinte de remoção dos grupos protetores no intuito de isolar o produto final.



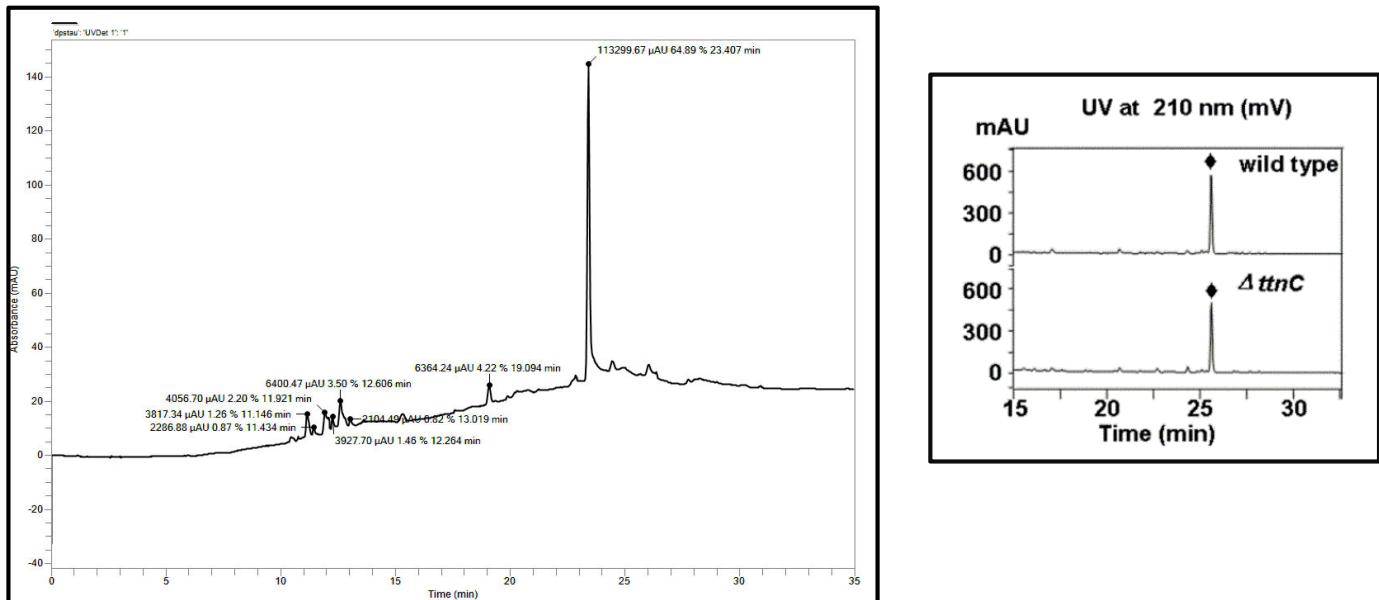
**Esquema 112** Tentativa de finalizar a síntese da (+)-tautomicetina.

Embora possuíssemos evidências que o produto estava no bruto reacional, tais como: Espectrometria de massa (Figura 15) e análise de HPLC (Figura 16), comparando com cromatograma obtido na literatura,<sup>89</sup> não conseguimos até o momento obter a TTN de forma pura.

## Capítulo 2: Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina



**Figura 15** Espectrometria de massas que demonstra a presença da massa da TTN.



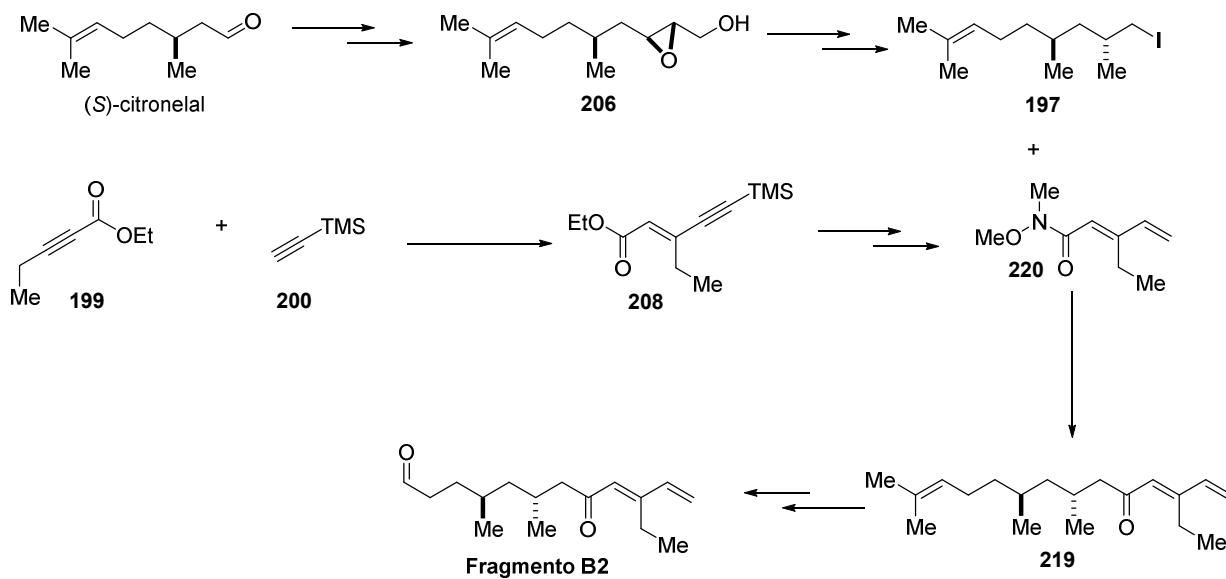
**Figura 16** Cromatograma obtido do bruto reacional (direita) nas mesmas condições daquele obtido por Shen colaboradores.<sup>89</sup>

## 2.4 Conclusões e Perspectivas

Conseguimos sintetizar dois grandes fragmentos da tautomicetina, fragmento B2 correspondendo a parte C1-C12 e o composto **260**, que consiste na parte C7'-C13 da (+)-tautomicetina. Os dois fragmentos constituem todos os carbonos da TTN.

Para sintetizar o Fragmento B, elaboramos uma abordagem na qual o sistema 1,3-*anti* dimetila foi construído a partir do epóxido **206**, que por sua vez é oriundo do produto comercial S-citronelal (Esquema 113)

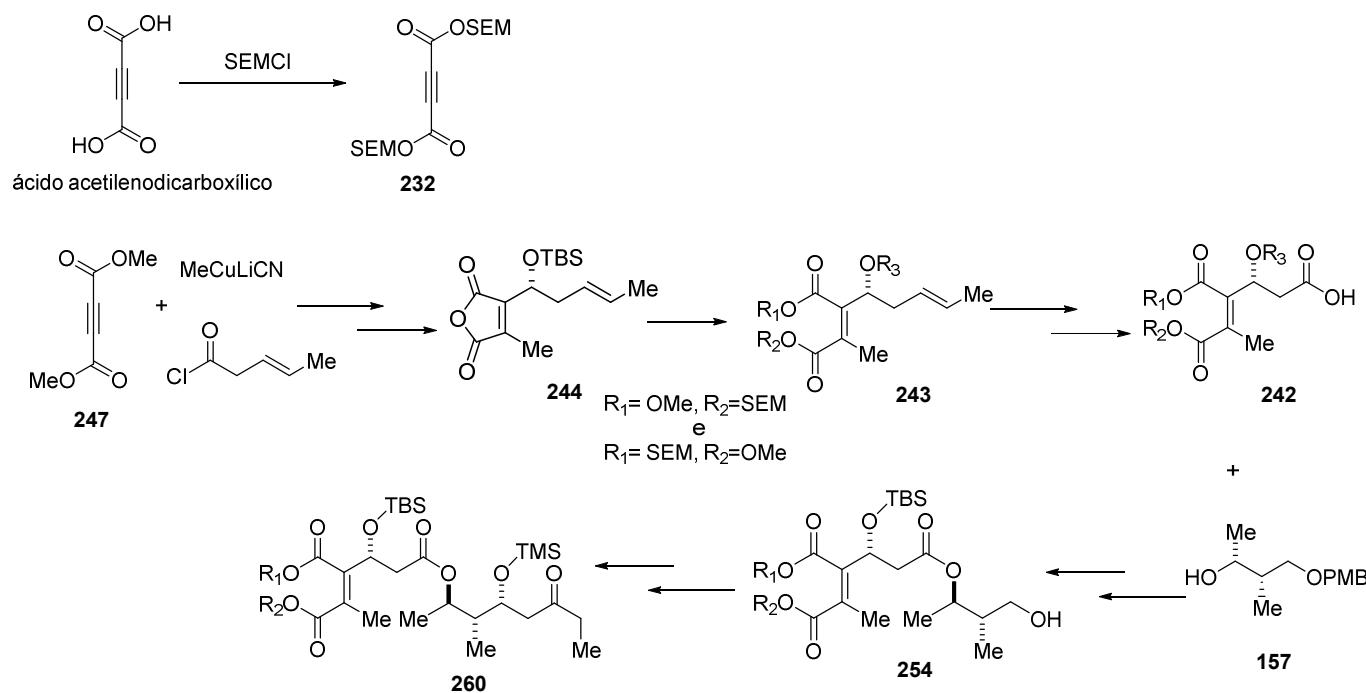
O dieno terminal foi produzido a partir dos alcinos comerciais **199** e **200**, através de uma reação de acoplamento de alcinos. Reações de interconvergência de grupos funcionais conduziram à amida **220**, contendo o dieno terminal da TTN. Acoplamento, entre o iodeto **197** e a amida **220**, levou ao polieno **219**. Finalmente, através de uma clivagem quimioseletiva conseguimos sintetizar o fragmento B2.



**Esquema 113** Resumo do preparo do fragmento B2.

Para a síntese do fragmento **260**, análogo ao fragmento A2, elaboramos uma metodologia de bis-esterificação de anidridos, após tentativas infrutíferas de construir o acetileno **232** bis-esterificado com SEM (Esquema 114). Após sintetizar o anidrido **244**, aplicamos nossa metodologia de bis-esterificação e conseguimos sintetizar o diéster metil e

**SEM 243.** Clivagem oxidativa de **243** nos forneceu o ácido **242**. O álcool **254** pôde ser preparado a partir do ácido **242** e o álcool **157**, então, **254** por sua vez pôde ser convertido no composto **260**.

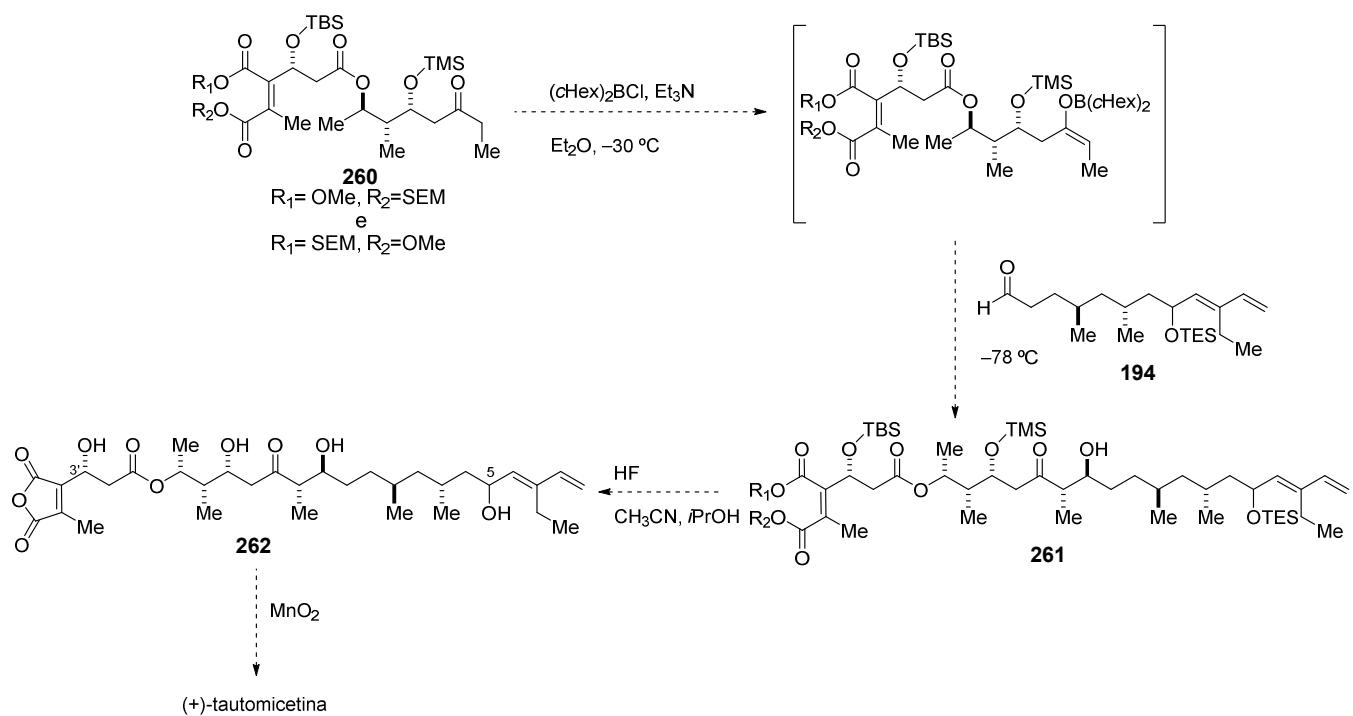


**Esquema 114** Resumo preparo de **260**.

Atribuímos o insucesso de se obter a (+)-tautomicetina a partir destes fragmentos à instabilidade do fragmento B2 possuindo uma cetona conjugada. Então, como perspectiva propomos uma nova rota sintética em que o fragmento B2 seria substituído pelo aldeído **194**, cuja a síntese foi apresentada nesta tese (Esquema 73, pag. 84). Através da reação aldólica entre o enolato de boro **260** e o aldeído **194**, poderíamos preparar o intermediário avançado **261**, remoção de todos os grupos de proteção levaria ao composto **262**. Finalmente oxidação seletiva do oxigênio em C5 com dióxido de manganês, concluiria a síntese da (+)-tautomicetina. Embora haja a possibilidade de se oxidar a hidroxila em C3', precedente da literatura demonstrou que esta hidroxila, não é facilmente oxidada com  $MnO_2$ .<sup>138</sup>

<sup>138</sup> Deshpande, A. M.; Natu, A. A.; Argade, N. P. *Synthesis* **2001**, 2001, 0702.

Capítulo 2: Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

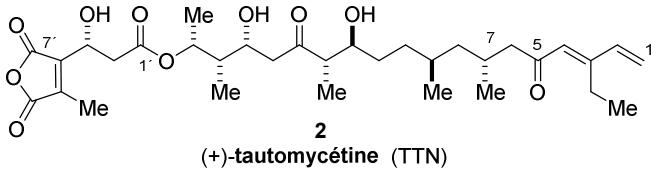


**Esquema 115** Proposta para finalizar a síntese da (+)-tautomicetina.

Capítulo 2: Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

## Résumé du chapitre 2

### 2.1 Introduction



$IC_{50} = 1,6 \text{ nM}$  (PP1)

$IC_{50} = 62 \text{ nM}$  (PP2A)

$IC_{50} = 2,9 \mu\text{M}$  (SHP2)

La (+)-tautomycétine (**2**, TTN), polyketide naturel isolé en 1989 à partir de souches *Streptomyces griseochromogenes* possède, en plus de sa structure chimique unique, des activités biologiques prometteuses. Initialement reconnue comme étant un agent antifongique, la TTN a été identifiée, plus récemment, comme étant un inhibiteur spécifique des sérine/thréonine phosphatases de type 1 (PP1) et 2A (PP2A).<sup>1</sup>

L'importance des protéines phosphatases et des protéines kinases est associée à des événements de signalisation cellulaire, qui régulent les composants responsables des propriétés phénotypiques de la cellule. La croissance cellulaire et la division cellulaire sont les événements qui ont attiré l'attention sur ces protéines en raison du potentiel qu'ils offrent pour le développement de nouvelles stratégies pour le traitement du cancer.<sup>2</sup>

A côté de son potentiel anticancéreux, il convient de noter l'activité immunosuppressive de la TTN, démontrée à la fois *in vitro* et *in vivo*. La TTN inhibe la prolifération des cellules T et est 100 fois plus puissant que la cyclosporine, immunosuppresseur largement utilisé dans la transplantation d'organes. En outre, lorsqu'elle est administrée avec la cyclosporine, la TTN renforce l'action de la cyclosporine sur l'îlot pancréatique, un modèle de rejet de greffe. Ces données, ont fait de la TTN un outil de choix pour l'étude de l'immunosuppression.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> a) Kobayashi, Y.; Ko, K.; Yamaguchi, I.; Snen, Y.; Isono, K. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 141; b) Cheng, X.-C.; Ubukata, M.; Isono, K. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 890.

<sup>2</sup> Jailkhani, N.; Chaudhri, V. K. R.; Rao, K. V. S. *Anti. Canc. Agents. Med. Chem.* **2011**, *11*, 64.

<sup>3</sup> a) Shim, J.-H.; Lee, H.-K.; Chang, E.-J.; Chae, W.-J.; Han, J.-H.; Han, D.-J.; Morio, T.; Yang, J.-J.; Bothwell, A.; Lee, S.-K. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 10617; b) Han, D.; Jeong, Y.; Wee, Y.; Lee, A.; Lee, H.; Ha, J.; Lee, S.; Kim, S. *Transpl P.* **2003**, *35*, 547.

## Chapitre 2: Études Ver la Synthèse Totale de la (+)-Tautomycétine

Récemment, il a été démontré que la (+)-tautomycétine est aussi un puissant inhibiteur de la protéine tyrosine phosphatase-2, cible qui peut être impliquée dans l'activité immunsuppressive (SHP2) mentionnée dans le paragraphe précédent.<sup>4</sup>

La (+)-tautomycétine est une molécule complexe possédant :

- un diène terminal conjugué avec un carbonyle: la double liaison étant de configuration *E*.
- une partie desoxypropionate (système 1,3-diméthyle *anti*).
- une séquence de cinq centres stéréogènes contenant un groupe hydroxyle et un groupe méthyle séparés des trois autres centres par un carbonyle.
- un groupement anhydride.

L'importance pharmacologique de la TTN, associée à une structure chimique complexe, a conduit différents groupes de recherche à entreprendre une synthèse totale de la TTN. Toutefois, aucune synthèse totale de la (+)-tautomycétine n'a été décrite à ce jour.

## 2.2 Objectifs

Compte-tenu de ses propriétés biologiques et de sa structure chimique stimulante, nous nous sommes intéressés au développement d'une voie de synthèse pour accéder à la (+)-tautomycétine.

## 2.3 Résultats et discussion

### 2.3.1 Rétrosynthèse.<sup>5</sup>

La rétrosynthèse imaginée de façon à élaborer une voie de synthèse efficace et convergente est illustrée dans le Schéma 1. La (+)-tautomycétine pourrait être obtenue à partir de l'élimination de tous les groupements protecteurs présents sur la molécule **218**.<sup>6</sup> Le choix

<sup>4</sup> Liu, S.; Yu, Z.; Yu, X.; Huang, S.-X.; Luo, Y.; Wu, L.; Shen, W.; Yang, Z.; Wang, L.; Gunawan, A. M.; Chan, R. J.; Shen, B.; Zhang, Z.-Y. *Chem. Biol.* **2011**, *18*, 101.

<sup>5</sup> Corey, E. J.; Cheng, X.-M. The Basis for Retrosynthetic Analysis. in *The Logic of Chemical Synthesis*; 1St Ed; Wiley-Interscience: New York, 1995; p 1.

<sup>6</sup> a) Oikawa, H.; Yoneta, Y.; Ueno, T.; Oikawa, M.; Wakayama, T.; Ichihara, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7897; b) Oikawa, H. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 2033; c) Zaharia, C., Thèse de doctorat. University of California: Irvine, 2006; d) Carroll, C. L. Thèse de doctorat. University of California: Irvine, 2010.

des groupes protecteurs s'est appuyé sur des travaux précédents autour de la synthèse de la TTN. Le composé **218** pourra être préparé par une réaction d'aldolisation entre l'énolate de bore provient du fragment A2 et l'aldéhyde B2. Les résultats pour obtenir les deux fragments sont décrits ci-dessous.

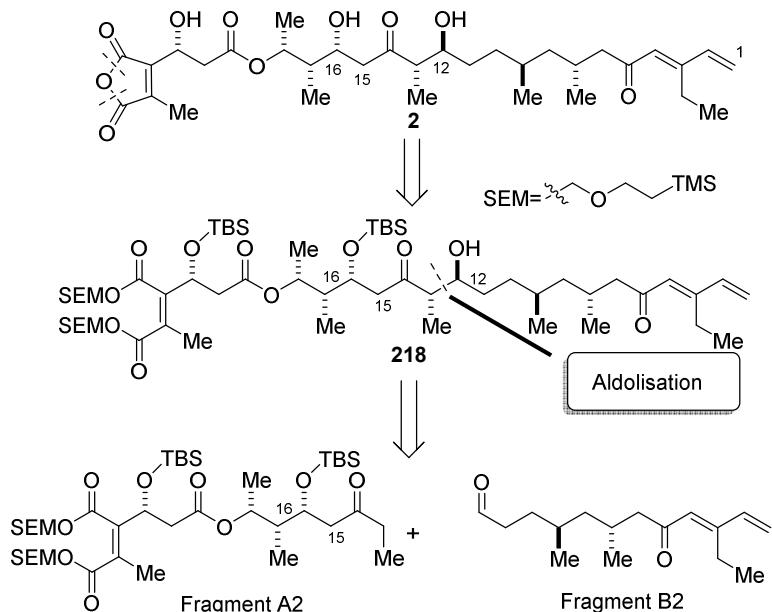
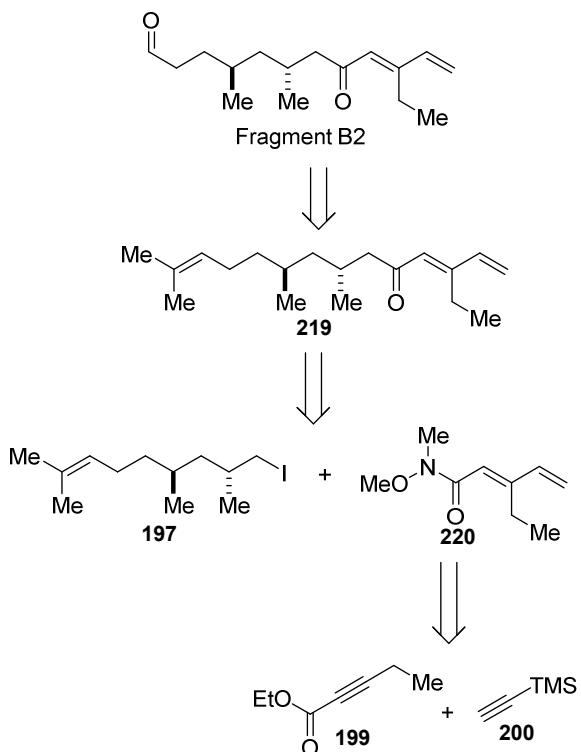


Schéma 1 Rétrosynthèse

### 2.3.2 Synthèse du fragment B2

Nous avons imaginé préparer le fragment B2 (Schéma 2), à partir du polyène **219**, en utilisant une coupure oxydante sélective. La synthèse du polyène **221**, a été imaginée via l'addition du lithié dérivé de l'iodure **197** sur l'amide de Weinreb **220**. L'iodure **197** pourrait être à son tour préparé à partir (*S*)-citronellal commercial. L'amide de Weinreb **220** pourrait être synthétisé à partir des alcynes commerciaux **199** et **200**



**Schéma 2** Stratégie de synthèse pour le fragment B2.

Le (*S*)-citronellal a été soumis à oléfination de Wittig avec le phosphorane dérivé du sel commercial **201**, pour conduire à l'oléfine terminale **202** (Schéma 3). Pour l'étape suivante, dans l'objectif de construire le deuxième centre stéréogène, nous avons utilisé une réaction développée par Negishi, connue sous le nom de ZACA (*Zirconium-catalyzed asymmetric carboalumination of alkenes*), qui a donné le composé **203** avec 66% de rendement avec un rdt de 6:1. Le traitement de ce produit avec de l'acétate de vinyle et de lipase PS Amano, nous a permis de récupérer 62% du produit **203** avec rapport de 22:1 en faveur de l'isomère désiré. Le composé **203** avait déjà été décrit par Negishi dans la synthèse du (*S, R, R, S, R, S*) - 4,6,8,10,16,18- hexaméthyle docosane.<sup>7</sup> Les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C de **203** coïncident avec les données obtenues par Negishi. L'utilisation de la réaction de Garegg-Samuelsson, dans des conditions légèrement modifiées, nous a permis de convertir **203** en l'iodure **197** correspondant, avec un rendement de 94%.<sup>7,8</sup>

<sup>7</sup> Zhu, G.; Liang, B.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1099.

<sup>8</sup> a) Garegg, P. J.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 978; b) Garegg, P. J.; Johansson, R.; Ortega, C.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 681.

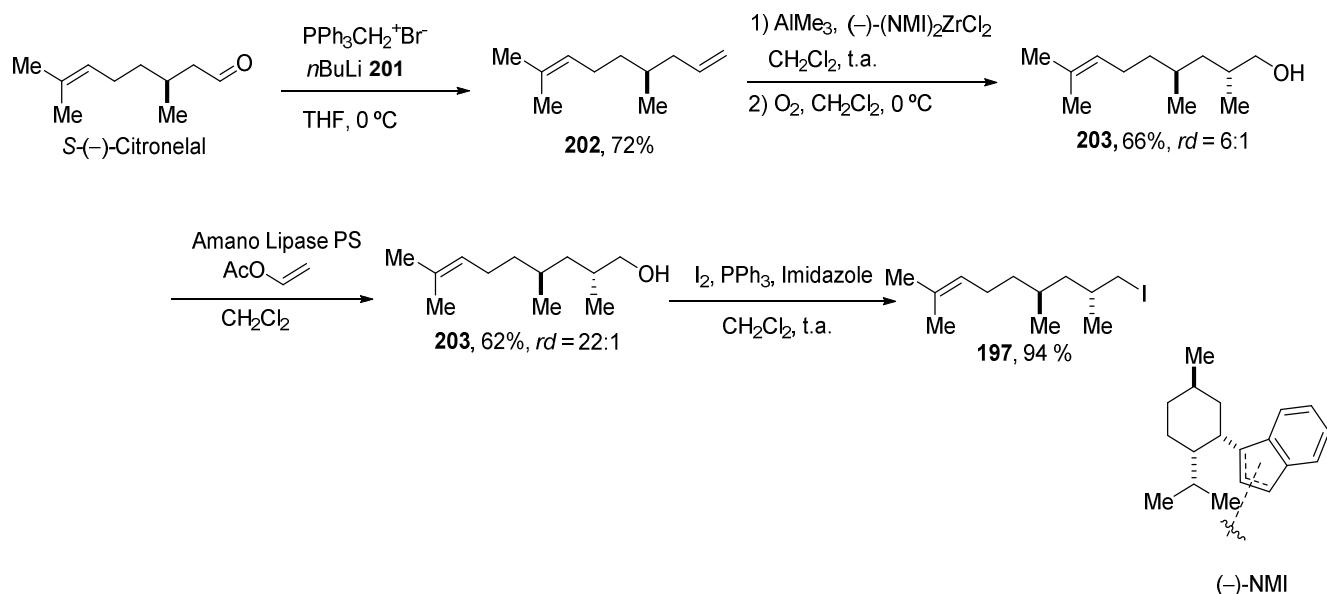


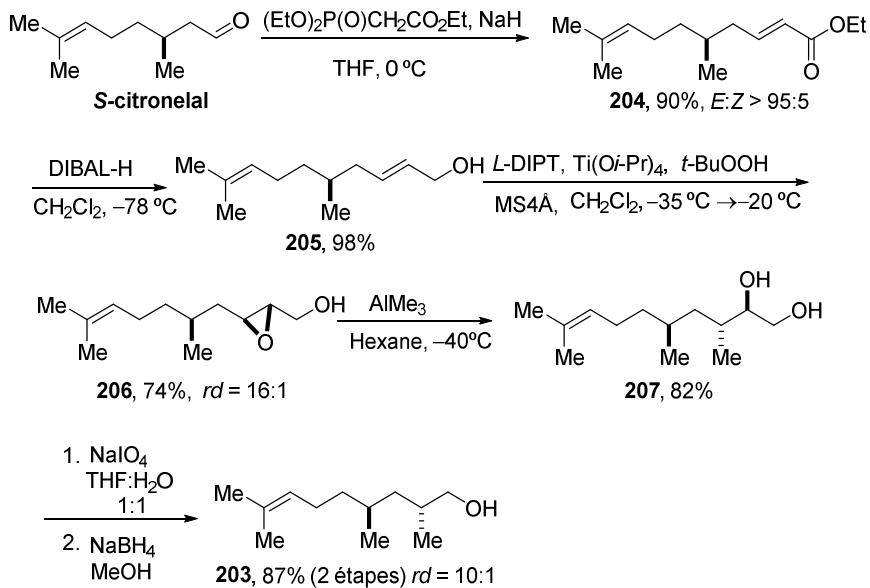
Schéma 3 Synthèse de l'iodure 197.

Bien que de bons rendements aient été obtenus, cette voie de synthèse s'est avérée problématique. En effet, nous avons eu des problèmes de reproductibilité de la réaction ZACA. Face à cet obstacle, nous avons développé une nouvelle approche synthétique pour obtenir **203**. Dans cette nouvelle approche, le (S)-citronellal est à nouveau utilisé comme produit de départ. La réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)<sup>9</sup> sur ce composé a conduit à l'ester **204** avec 90% de rendement et une sélectivité *E*:*Z* supérieur à 95:5 (Schéma 4). Cet ester a été réduit avec du DIBAL-H pour fournir de l'alcool allylique **205**, qui à été soumis à son tour à une époxydation asymétrique de Sharpless pour conduire à l'époxyde de **206** avec 74% de rendement et un rapport diastéréomérique de 16:1.<sup>10</sup> L'ouverture de l'époxyde **206**, en présence d'AlMe<sub>3</sub> dans l'hexane à -40 °C,<sup>11</sup> a conduit au diol **207** avec un rendement de 82%. Ce diol est finalement soumis à des conditions de coupure oxydante, suivi d'une réduction pour donner l'alcool **203** avec un rendement de 87% pour les deux étapes, et un rapport diastéréoisomérique de 10:1.

<sup>9</sup> Prunet, J. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2003**, 42, 2826.

<sup>10</sup> a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974; b) Kumar, P.; Bodas, M. S. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 360.

<sup>11</sup> a) Roush, W. R.; Adam, M. A.; Peseckis, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1377; b) Fukumasa, M.; Furuhashi, K.; Umezawa, J.; Takahashi, O.; Hirai, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1059.



**Schéma 4** Voie alternative pour l'alcool **203**.

### Synthèse de l'amide **220**

La stratégie pour la construction de cette partie de la molécule a été imaginée de façon à former une liaison carbone-carbone par un couplage d'alcynes selon une méthodologie développée par Trost (Schéma 5).<sup>12</sup>

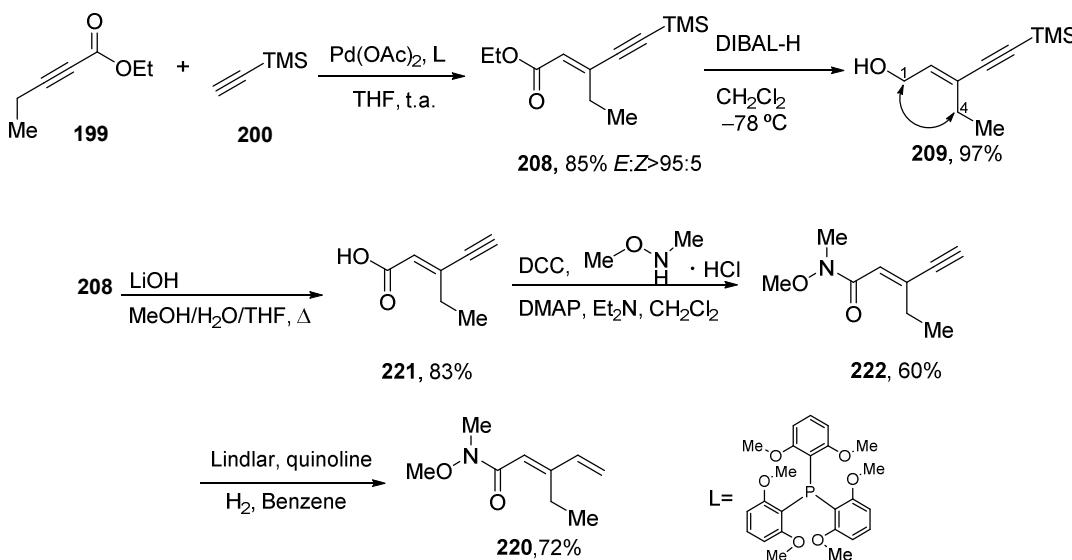
Comme décrit dans la littérature, le composé **199** a été ajouté à une solution de Pd(OAc)<sub>2</sub> et tris(2,6-diméthoxyphényl)phosphine dans le THF. Après 5 min, le composé **200** a été ajouté et la mélange réactionnel a été soumis à agitation pendant une nuit, pour conduire à **208** avec 85% de rendement et une sélectivité *E*:*Z* supérieure à 95:5. A fin d'établir la géométrie de la double liaison, l'ester **208** a été réduit pour former l'alcool **209**, avec un rendement de 97%. Une étude NOESY a ainsi permis de confirmer la stéréochimie *E* de la double liaison.

Par la suite, l'ester **208** a été hydrolysé dans des conditions basiques pour fournir l'acide **221** avec un rendement de 83%. Lors de cette étape, l'élimination du TMS est aussi observée.

<sup>12</sup> Trost, B. M.; Sorum, M. T.; Chan, C.; Rühter, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 698.

## Chapitre 2: Études Ver la Synthèse Totale de la (+)-Tautomycétine

Dans l'étape suivante l'amide **222** a été formé à partir de l'acide **221** et de l'amine de Weinreb en présence de DCC. Enfin, la réduction de la triple liaison avec un catalyseur de Lindlar a conduit à l'amide souhaité **220** avec un rendement de 72%.



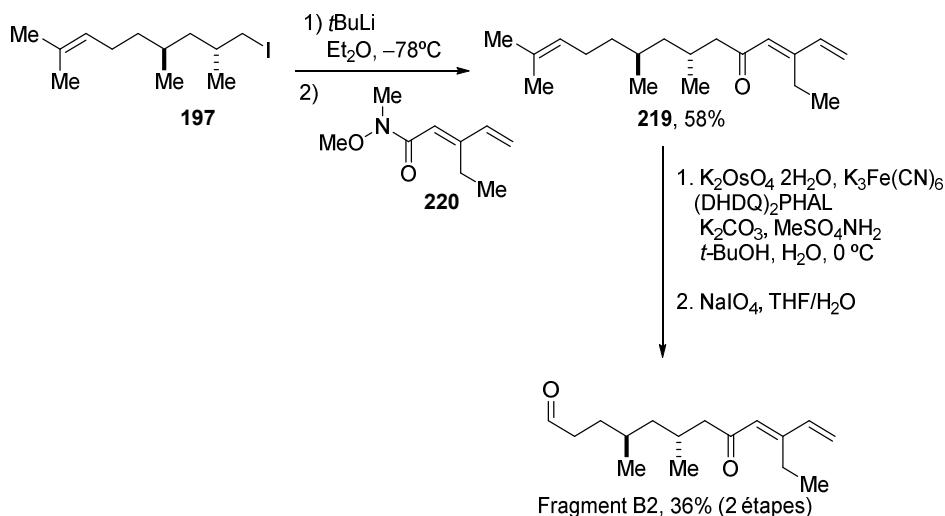
**Schéma 5** Synthèse de l'amide **220**.

Une échange halogéné-métal sur l'iodure **197**, en présence de *t*BuLi au conduit au dérivé lithié correspondant, qui a pu être piégé par l'amide de Weinreb **220** pour conduire au polyène **220** avec un rendement de 58% (Schéma 6).<sup>13</sup> Ce substrat s'étant avéré très instable, il a été immédiatement engagé dans l'étape suivante de coupure oxydante de la double liaison (en présence d'un diène). Pour s'assurer d'une bonne sélectivité, nous avons utilisé la dihydroxylation de Sharpless car cette méthode est connue pour être très sélective des doubles liaisons les plus riches en électrons.<sup>14</sup> Nous avons appliqué cette méthode sur le substrat **219** et, le diol ainsi formé a été soumis à coupure oxydant, pour conduire au fragment B2 avec un rendement de 36 % pour les 2 étapes. Le faible rendement observé est essentiellement lié à l'instabilité du fragment B2.

<sup>13</sup> Bailey, W. F.; Punzalan, E. R. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5404.

<sup>14</sup> a) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483; b) Noe, M. C.; Letavic, M. A.; Snow, S. L. Asymmetric Dihydroxylation of Alkenes. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., **2005**; Vol. 66; p. 152.

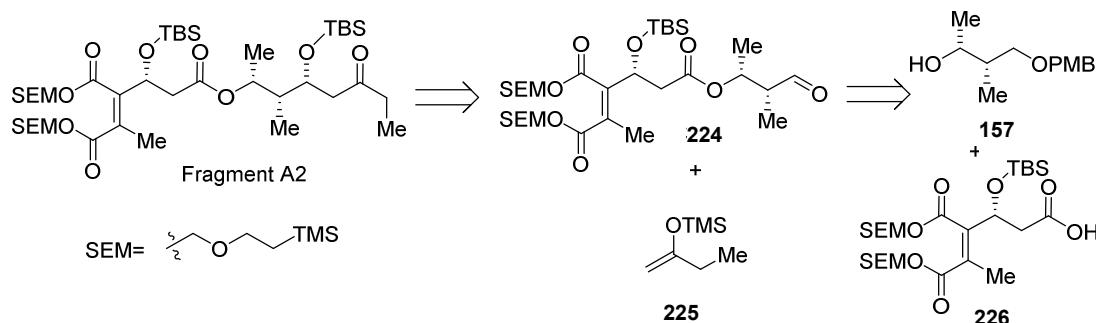
## Chapitre 2: Études Vers la Synthèse Totale de la (+)-Tautomycétine



**Schéma 6** Formation du fragmente B2.

### 2.3.3 Synthèse du fragment A2

Le fragment A2 pourrait être obtenu par une réaction d'aldolisation entre l'aldéhyde **224** et l'énol d'éther silylé **225** (Schéma 7). L'aldéhyde **224** serait préparé par estérification de l'acide avec **226** avec l'alcool **157**.



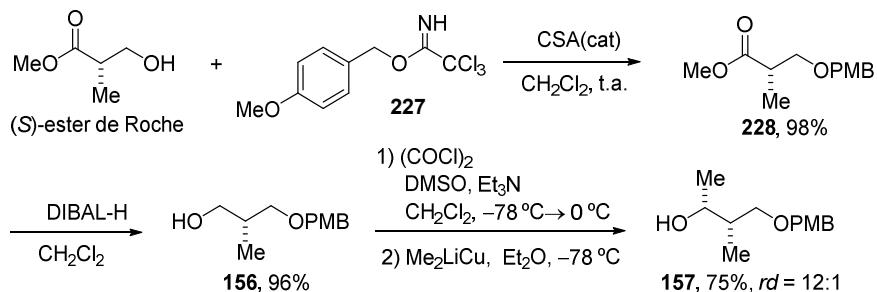
**Schéma 7** Stratégie de synthèse pour le fragment A2.

#### 2.3.3.1 Synthèse de l'alcool 157

Nous avons commencé par la préparation de l'alcool **157**. Pour cela nous avons utilisé comme produit de départ l'ester de Roche de configuration (*S*). Le groupe hydroxyle de cet ester a été protégé, avec trichloroacetamide de PMB **227**, pour conduire au composé **229** avec un rendement de 98 %. La réduction du groupement ester avec DIBAL-H, a conduit à l'alcool **156**

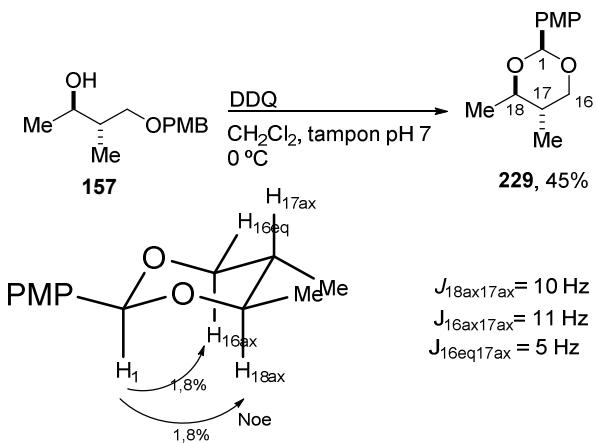
## Chapitre 2: Études Ver la Synthèse Totale de la (+)-Tautomycétine

avec un rendement de 96%. L'alcool **156** a été oxydé dans les conditions de Swern et l'aldéhyde correspondant a été ajouté, sans purification, à une solution du réactif Gilman ( $\text{Me}_2\text{LiCu}$ ) dans l'éther éthylique. L'alcool secondaire **157** a été obtenu avec un rendement de 75% et un rapport diastéréomérique de 12:1.<sup>15</sup>



**Schéma 8** Préparation de l'alcool **157**.

Pour confirmer la stéréochimie du ce nouveau centre stéréogène, l'alcool **157** a été traité avec du DDQ pour donner l'acétal **229** (Schéma 9). En s'appuyant sur des analyses NOE et sur les constantes de couplage observées par RMN  $^1\text{H}$ , nous avons pu établir une stéréochimie *trans* pour le cétal cyclique **229**. Par conséquent, la stéréochimie relative de **157** est *anti*. Comme la stéréochimie absolue de C17, provenant de l'ester de Roche (S), est connue, nous pouvons affirmer que la stéréochimie absolue de C18 est *R*.

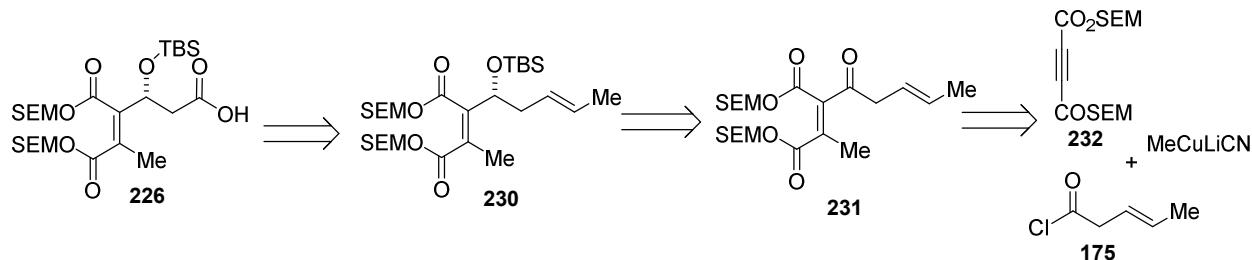


**Schéma 9** Formation du cétal **229** pour la détermination de la stéréochimie de C-17.

<sup>15</sup> Tsuda, M.; Hatakeyama, A.; Kobayashi, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. **1998**, 149.

### 2.3.3.2 Synthèse de l'acide 226

L'acide **226** pourrait provenir de la coupure oxydante de l'oléfine **230**. Cette oléfine, pourrait à son tour être préparerée de la cétone **231** provenant de l'addition du cuprate de méthyle sur la triple liaison du diester **232**, et piégeage de l'anion par le chlorure d'acide **175**.

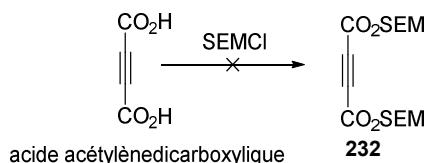


**Schéma 10** Stratégie de synthèse pour l'acide **226**.

Initialement, nous avions envisagé de synthétiser le diester **232** contenant deux groupes SEM ((2 (triméthylsilyle) éthoxyméthyl). Le SEM est couramment utilisé comme groupe protecteur des acides carboxyliques, et nous l'avons récemment utilisé pour la protection d'acides aminés.<sup>16</sup> Nous avons choisi ce groupement protecteur parce que son élimination peut être réalisée dans des conditions réactionnelles douces, compatibles avec des intermédiaires polyfonctionnalisés.

De façon étonnante, nous n'avons pas réussi à préparer le diester **232** à partir de l'acide acétylènedicarboxylique. Les différentes conditions décrites dans la littérature, ainsi que d'autres conditions se sont toutes soldées par un échec (Table 1).

<sup>16</sup> a) Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; 4th ed.; Wiley Interscience, 2006; p 565;  
b) Suppo, J.-S.; de Sant'Ana, D.; Dias, L.; de Figueiredo, R.; Campagne, J.-M. *Synthesis* **2014**.

**Table 1** Les tentatives visant à protéger l'acide acétylènedicarboxylique.

Entrée	Conditions
1	Et <sub>3</sub> N, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C
2	DMAP, Pyridine, 0 °C
3	DIPEA, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C
4	DIPEA, THF, 0 °C
5	DIPEA, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a.
6	NaHMDS, THF, 0 °C
7	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , DMF, MS4Å, t.a.
8	LDA, THF, 0 °C
9	NaH, THF, 0 °C
10	Nal, NaH, THF, 0 °C

Pour pouvoir accéder au fragment A, nous nous sommes donc tournés vers une voie alternative. Nous nous sommes appuyés sur un exemple de la littérature où l'anhydride mixte **235** est obtenu à partir de l'ouverture de l'anhydride (Schéma 11).<sup>17</sup>

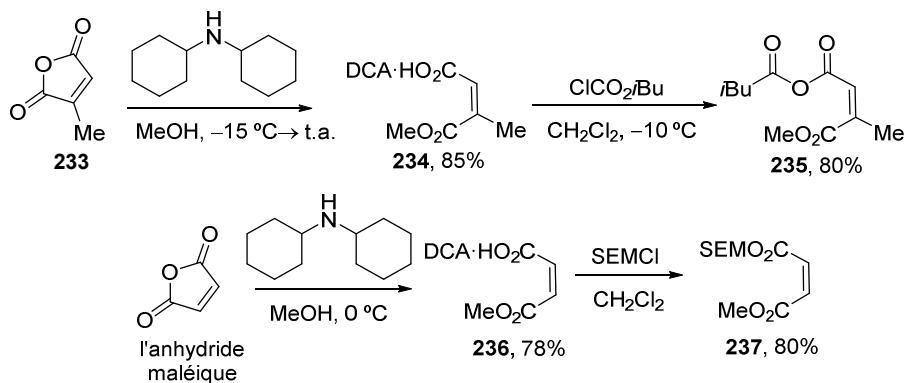
Nous avons préparé le sel de l'anhydride maléique **236** et nous avons traité ce sel avec du SEMCl, pour obtenir le composé **237** avec un rendement de 62% pour deux étapes à partir de l'anhydride maléique.

À notre connaissance, cette méthodologie est l'un des rares rapports décrits pour la bis-estérisification mixte d'anhydrides cycliques dans des conditions douces.<sup>18</sup>

<sup>17</sup> Nefkens, G. H. L.; Thuring, J. W. J. F.; Zwanenburg, B. *Synthesis* **1997**, 290.

<sup>18</sup> a) Luo, F.; Pan, C.; Qian, P.; Cheng, J. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5379.; b) Jana, A.; Karmakar, R.; Dinda, B.; Mitra, P.; Ghosh, K.; Karmakar, R.; Mal, D. *J. Indian Chem. Soc.* **2012**, 89, 975.

## Chapitre 2: Études Ver la Synthèse Totale de la (+)-Tautomycétine



**Schéma 11** Bisestérification des anhydrides.

Quelques modifications ont été apportées au protocole initial pour réaliser les deux étapes en une seule opération (Table 2).

**Table 2** Optimisation de la bis-esterification mixte.

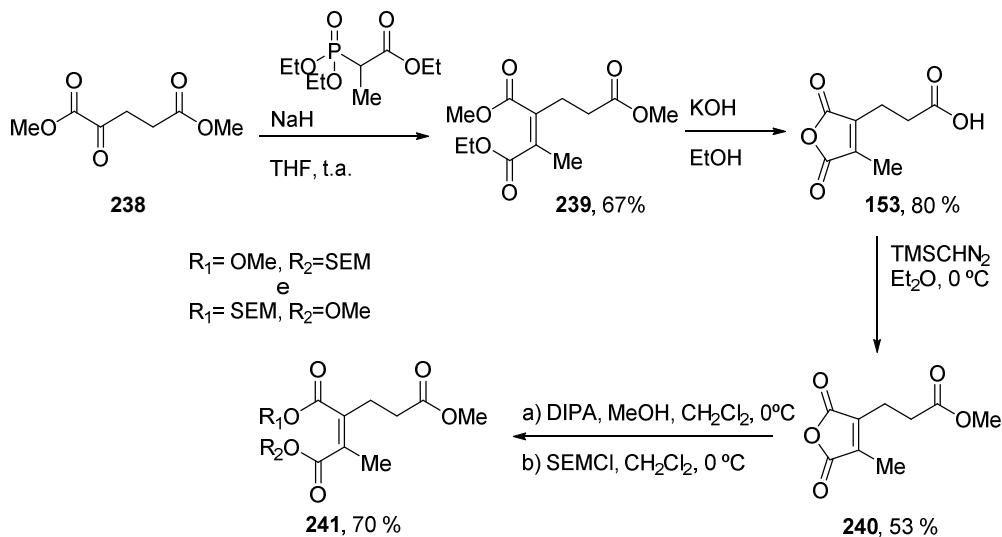
	Produit de départ	Conditions	Produit/rendement
1		MeOH (solvent 1,3 M); DCA (1,1 eq) - 1 <sup>a</sup> étape CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0,3 M), SEMCl (1,1 eq) - 2 <sup>a</sup> étape	62%
2		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0,5 M); MeOH (1,05 eq.); DIPA (1,2 eq.); SEMCl (1 eq.) <i>One pot</i>	67%
3		DCM (0,5 M); MeOH (2 eq.); DIPA (2,5 eq.); SEMCl (1,5 eq.) <i>One pot</i>	87%

Pour valider cette stratégie de masquage des anhydrides sous forme de di-esters mixtes, nous avons préparé l'anhydride **240** déjà décrit dans la littérature.<sup>19</sup> En appliquant notre

<sup>19</sup> Naganawa, A.; Ichikawa, Y.; Isobe, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8969.

## Chapitre 2: Études Ver la Synthèse Totale de la (+)-Tautomycétine

méthodologie sur ce substrat, le diester **241** a été obtenu avec un rendement de 70% (Schéma 12).

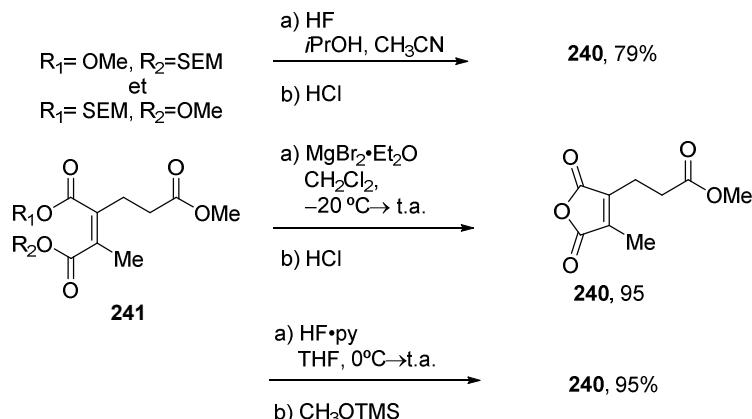


**Schéma 12** Synthèse du diester **241**.

La régénération de l'anhydride **240** à partir du diester **241** a alors été testée, en utilisant différentes conditions décrites pour l'élimination du SEM.<sup>16</sup> Nous avons dans un premier temps utilisé du HF dans *i*PrOH et CH<sub>3</sub>CN pendant 24 h. Ces conditions ont toutefois nécessité l'ajout de HCl pour régénérer **240**, qui a été obtenu avec un rendement de 79% (Schéma 13).

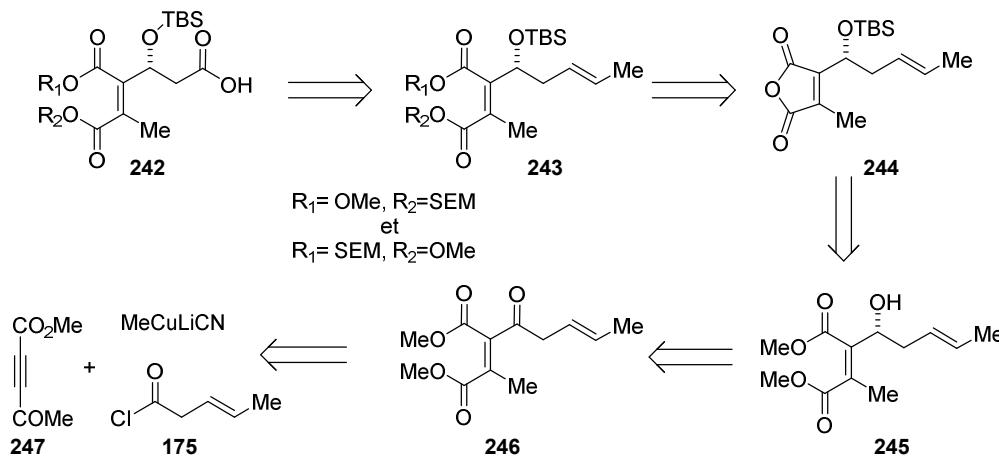
L'utilisation de MgBr<sub>2</sub>•Et<sub>2</sub>O dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> pendant 3h a également nécessité l'emploi d'HCl à la fin de la procédure, et **240** a été obtenu avec un rendement de 95%. Les dernières conditions testées sont avérées plus avantageuses. En utilisant du HF•pyridine dans le THF pendant 48 heures, et sans acidification du milieu réactionnel, **240** a été obtenu avec rendement de 95%.

## Chapitre 2: Études Vers la Synthèse Totale de la (+)-Tautomycétine



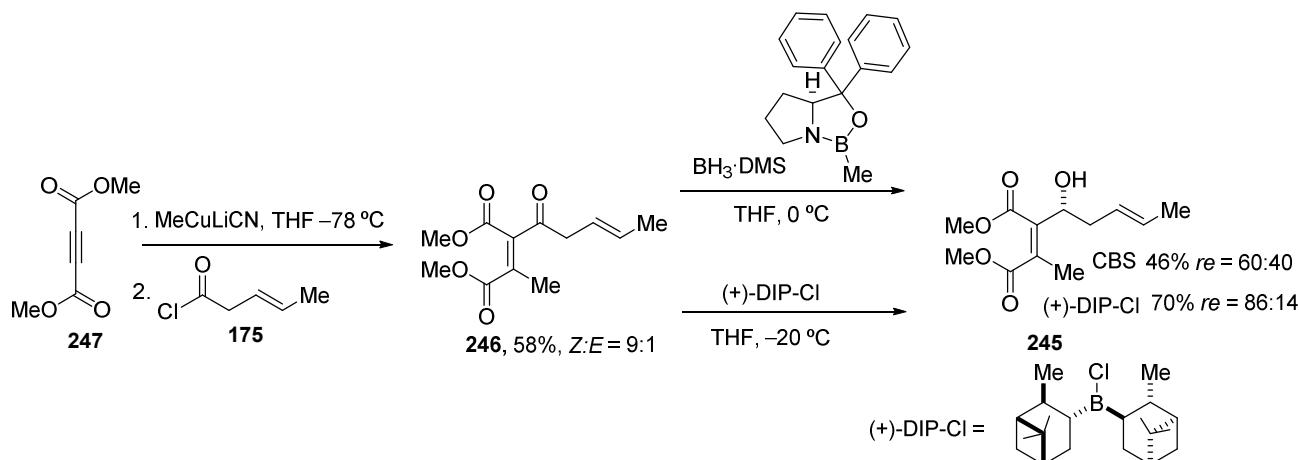
**Schéma 13** Elimination de SEM et la régénération du groupement anhydride.

Maitrisant dorénavant une méthode de bis-estérification, nous avons modifié notre schéma rétrosynthétique (Schéma 14). L'acide **242** (anologue de **226**) pourrait provenir de la coupure oxydante de l'oléfine **243**, qui à son tour pourrait être préparé à partir de l'anhydride **244**, en utilisant notre méthodologie de bisestérification. L'anhydride **244** pourrait être préparé à partir du diester de di-méthyle **245** dont la stéréochimie de l'hydroxyle secondaire pourrait être contrôlée par la réduction énantiomélique de la cétone **246**. Finalement, la cétone **246** serait préparée par l'addition du cuprate de méthyle sur la triple liaison du dérivé acétylénique **247** commercial, suivie par l'addition du chlorure d'acide **175**.



**Schéma 14** Stratégie de synthèse pour l'acide **242**.

Selon cette stratégie, la cétone **246** a été obtenue, avec un rendement de 58%, par addition du diester **247** à une solution de MeCuLiCN dans le THF, et l'anion ainsi formé est piégé par l'addition du chlorure d'acide **175** (Schéma 15). La réduction énantiomérisée du carbonyle a ensuite entreprise. La réduction énantiomérisée de Corey-Bakshi-Shibata (CBS), largement utilisée en synthèse organique, a été dans un premier temps testée.<sup>20</sup> Néanmoins, le produit désiré a été obtenu avec un rendement modeste de 46% et un rapport énantiomérique médiocre de 1:1,5.<sup>21</sup> Nous nous sommes donc tournés vers l'utilisation du (+)-B-chloro diisopinocampheylborane, ((+)-DIPCl),<sup>22</sup> qui a conduit à **245** avec un rendement de 70% et un rapport énantiomérique de 86:14.<sup>23</sup>



**Schéma 15** Synthèse du diester **245**.

Pour établir la stéréochimie du nouveau centre formé, nous avons utilisé la méthode de Mosher. Pour cela, l'alcool **245** a été dérivatisé en 2 ester diastéromériques (Schéma 16).

En utilisant la différence de déplacement chimique de certains protons en RMN <sup>1</sup>H, et selon le modèle établi par Mosher, nous avons pu établir la stéréochimie du nouveau centre formé qui s'avère être *R* (Table 3 et Schéma 17).

<sup>20</sup> Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551.

<sup>21</sup> Rapport déterminé par dérivation de l'alcool à son ester de Mosher correspondant.

<sup>22</sup> Brown, H. C.; Veeraraghavan Ramachandran, P. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *500*, 1.

<sup>23</sup> Rapport déterminé par HPLC.

Chapitre 2: Études Ver la Synthèse Totale de la (+)-Tautomycétine

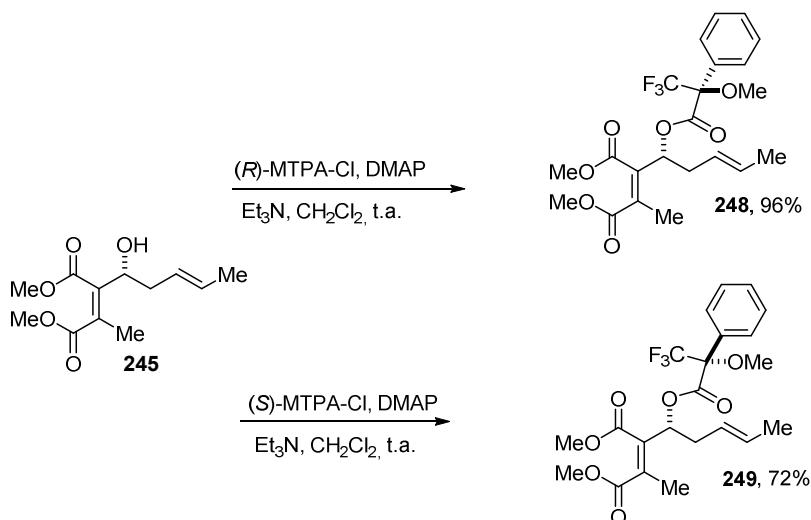


Schéma 16 Préparation des ester **248** e **249**.

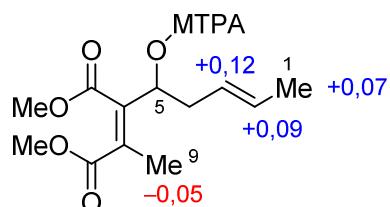
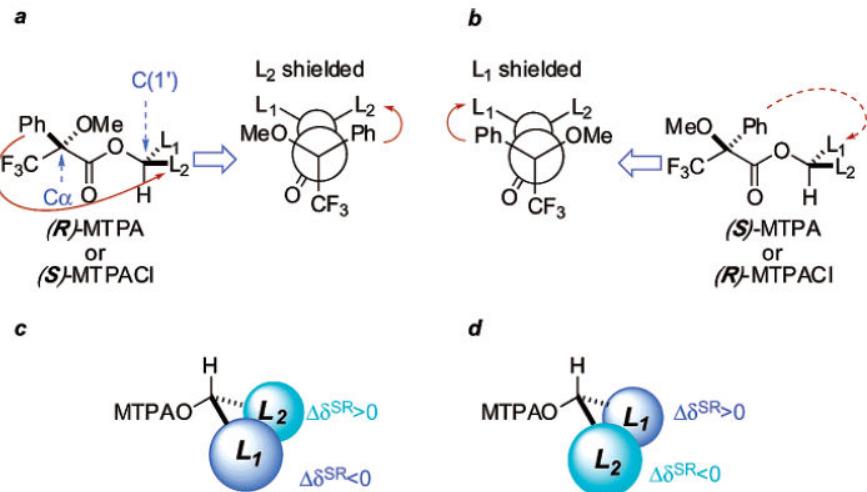


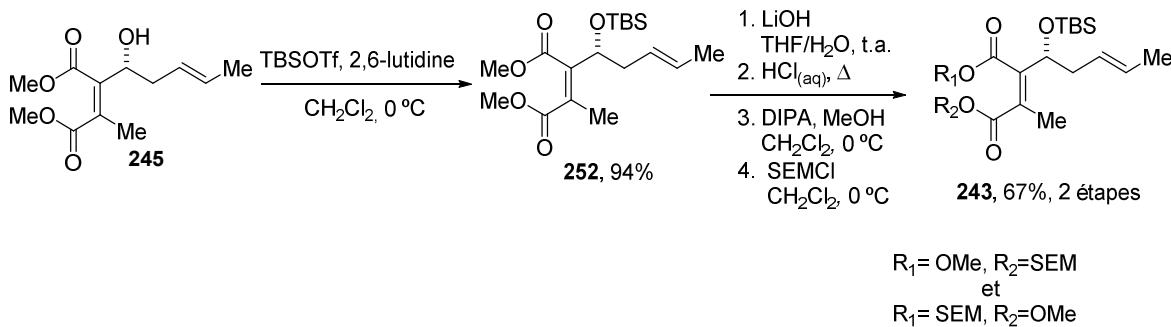
Table 3 Déplacement chimique de **248** e **249**.

(S)-MTPA-ester <b>248</b>			(R)-MTPA-ester <b>249</b>			
Proton	$\delta$ H (ppm)	Mult. <i>J</i>	Proton	$\delta$ H (ppm)	Mult. <i>J</i>	$\Delta\delta^{SR}$
1	1,67	d ( <i>J</i> 6,4)	1	1,60	d ( <i>J</i> 6,4)	+ 0,07
2	5,64	dd (1H, <i>J</i> 15,2 e 6,5 Hz);	2	5,55	dd (1H, <i>J</i> 15,1 e 6,6 Hz)	+ 0,09
3	5,38	m	3	5,26	m	+ 0,12
9	2,01	s	9	2,06	s	- 0,05



**Schéma 17** Modèle de Mosher. Reproduit avec la permission de Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* 2004, 104, 17. Copyright (2014) American Chemical Society.

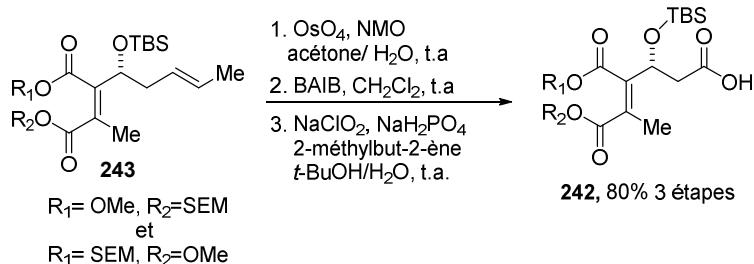
L'alcool du diester **245** a été protégé par un TBS, en utilisant le TBSOTf en présence de 2,6-lutidine. Nous avons obtenu le produit protégé **252** avec un rendement de 94% (Schéma 18). Par la suite, l'hydrolyse de **252** a été réalisée et le produit a été ensuite soumis à une réaction de bis-estérification. Le diester **243** a été ainsi obtenu avec un rendement de 67% pour les deux étapes (Schéma 18).



**Schéma 18** Synthèse de **243**.

## Chapitre 2: Études Ver la Synthèse Totale de la (+)-Tautomycétine

La coupure oxydante de la double liaison de **243**, suivie d'une oxydation dans les conditions de Pinnick,<sup>24</sup> a conduit à l'acide **242** avec un rendement de 80% pour les 3 étapes (Schéma 19).

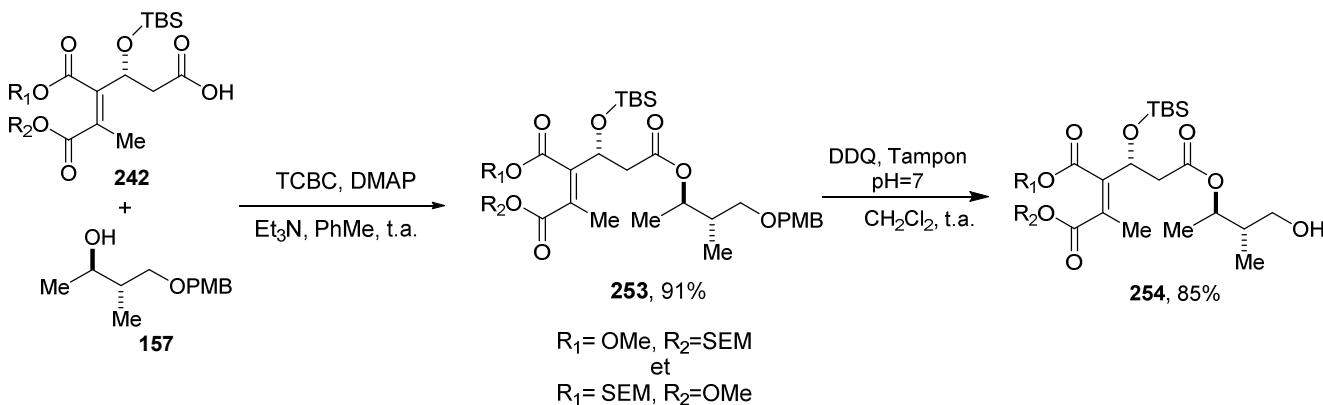


**Schéma 19** La conversion de **243** dans l'acide **242**.

### 2.3.3.2 Les dernière étapes de la synthèse du fragment A2

L'acide **244** et l'alcool **157** ayant été obtenus, nous nous sommes ensuite intéressés à leur couplage pour obtenir le fragment A2. Pour cette étape, nous avons choisi une estérisation de Yamaguchi<sup>25</sup>

Cette réaction s'est révélée efficace et le triester **253** a été obtenu avec un rendement de 91% (Schéma 20). Le PMB a pu être ensuite éliminé, en utilisant DDQ, et l'alcool **254** a été obtenu avec un rendement de 85%.



**Schéma 20** Préparation d'alcool **254**.

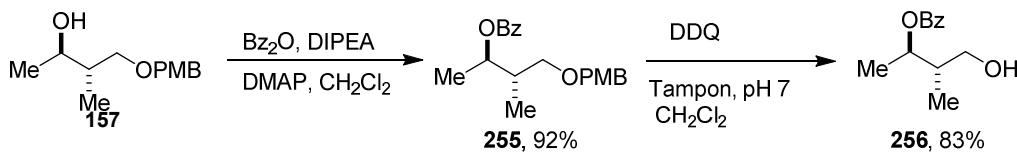
<sup>24</sup> Bal, B. S.; Childers, W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091.

<sup>25</sup> a) Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989; b) Yu, X.; Sun, D. *Molecules* **2013**, 18, 6230.

## Chapitre 2: Études Ver la Synthèse Totale de la (+)-Tautomycétine

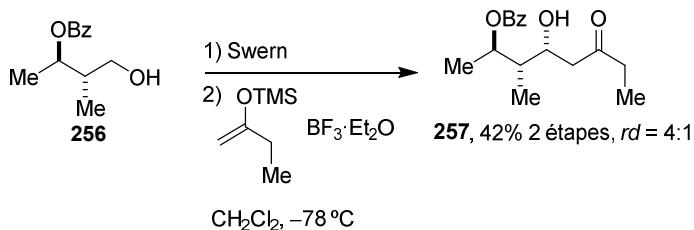
Pour compléter la synthèse du fragment A, il était nécessaire d'oxyder l'alcool en aldéhyde et de procéder à la réaction de Mukaiyama-aldol. Avant de tester cette stratégie sur le composé cible (qui nécessite un grand nombre d'étapes de synthèse), nous avons réalisé une étude sur un composé modèle.

Lors de cette étude modèle, l'alcool **256** a été obtenu en deux étapes à partir de l'alcool **157**. L'alcool **157** a été estérifié, avec un rendement de 92%, par le  $\text{Bz}_2\text{O}$  en présence de DIPEA et de DMAP dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Schéma 21). Le groupement PMB de l'ester **255** a ensuite été éliminé, en utilisant du DDQ, pour accéder à l'alcool **256** avec un rendement de 83%.



**Schéma 21** Synthèse de **256**.

Une oxydation de Swern sur le substrat **256** a conduit à l'aldéhyde correspondant qui a été solubilisé dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et traité avec l'éther d'énol silylé dérivé de la butanone,<sup>26</sup> en présence de  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ . Le produit **257** a été obtenu avec un rendement de 42% pour les deux étapes et un rapport diastéréoisomérique de 4:1 (Schéma 20).



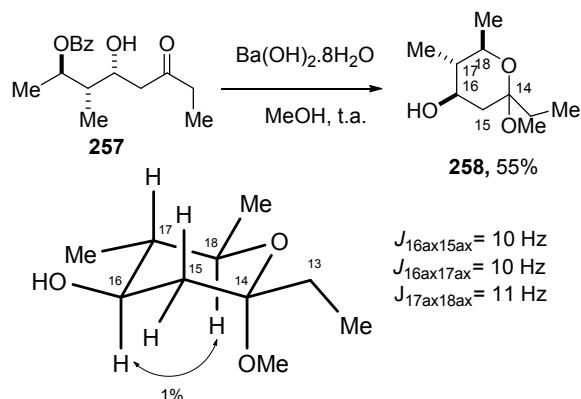
**Schéma 22** Réaction d'aldolisation de Mukaiyama.

Pour confirmer la stéréochimie du nouveau centre stéréogénique formé, l'alcool **257** a été traité avec du  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  pour donner l'acétal **258**. A partir des analyses NOE et des constantes de couplages observées par RMN  $\text{H}^1$ , nous avons donc pu établir une stéréochimie relative *trans* pour les centres C18, C17 et C16 du cétal **258**. Par conséquent, la stéréochimie relative

<sup>26</sup> Muratake, H.; Watanabe, M.; Goto, K.; Natsume, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4179. La préparation est détaillée dans la partie expérimentale.

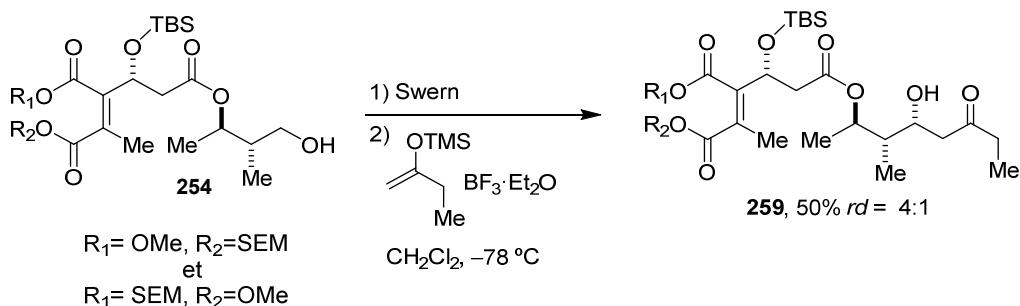
## Chapitre 2: Études Vers la Synthèse Totale de la (+)-Tautomycétine

des C17 et C16 est *syn*. Comme la stéréochimie absolue de C17 est connue, (*S*), la stéréochimie du nouveau centre est donc (*R*).



**Schéma 23** Formation du cetal 258.

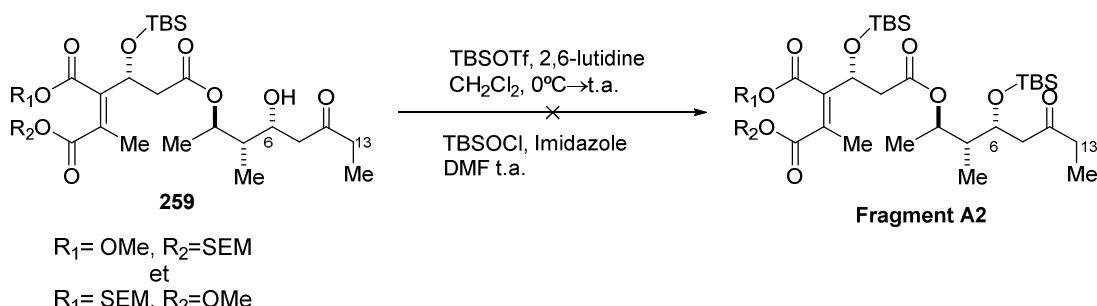
La stratégie Mukaiyama-aldol ayant été validée sur le composé modèle, nous nous sommes tournés vers le véritable substrat. L'alcool **254** a été oxydé dans les conditions de Swern, et selon les conditions préalablement établies, la Mukaiyama-aldol a conduit à **259** avec 50% de rendement pour les deux étapes (Schéma 24).



**Schéma 24** Réaction d'aldolisation de Mukaiyama.

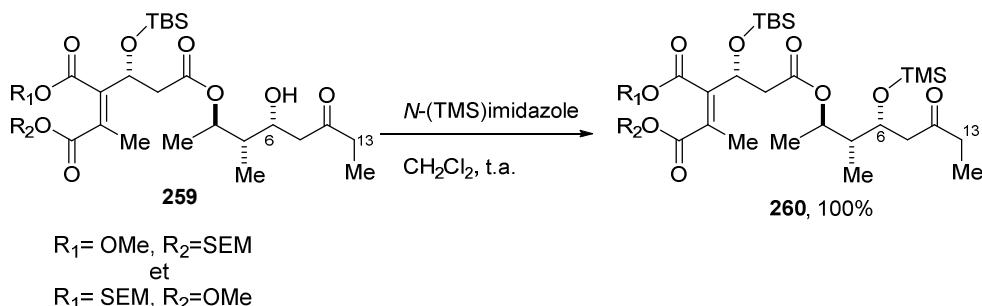
La dernière étape pour compléter la synthèse du fragment A2, consistait en la protection du groupe hydroxyle libre en C16 sous forme d'un TBS. Cette réaction s'est révélée, dans nos mains, difficile. Les conditions classiques de protection, en présence de TBSOTf et de 2,6-lutidine, n'ont pas conduit au produit désiré. En présence d'un excès de réactifs, la dégradation du produit de départ a été observée (Schéma 25). Dans des conditions plus douces, en utilisant le couple TBSCl/imidazole dans du DMF, le produit de départ inchangé est récupéré.

## Chapitre 2: Études Ver la Synthèse Totale de la (+)-Tautomycétine



**Schéma 25** Les tentatives visant à protéger l'hydroxyle en C16 de **259** avec du TBS.

L'introduction d'un groupe moins encombrant, tel que le TMS, a donc été envisagée. L'alcool **259** a été traité par du *N*-(TMS)-imidazole dans une solution  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , pour conduire au produit **260** avec un rendement quantitatif. Avec le produit **260**, nous avons donc obtenu un analogue du fragment A2..

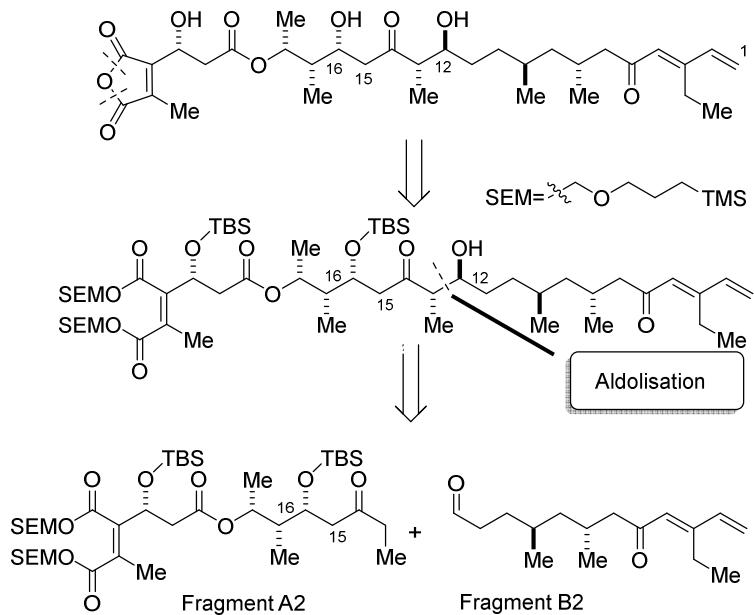


**Schéma 26** Synthèse de **260**.

### 2.3.4 Les dernières étapes visant la synthèse de la (+)-tautomycétine

Les 2 fragments principaux A2 (13 étapes) et B2 (10 étapes), tel que définis dans notre analyse rétrosynthétique, ont ainsi été obtenus. L'assemblage final de ces deux fragments a été envisagé via l'utilisation d'un énolate de Bore afin de pouvoir contrôler les stéréochimies relatives des centres C13 et C12.

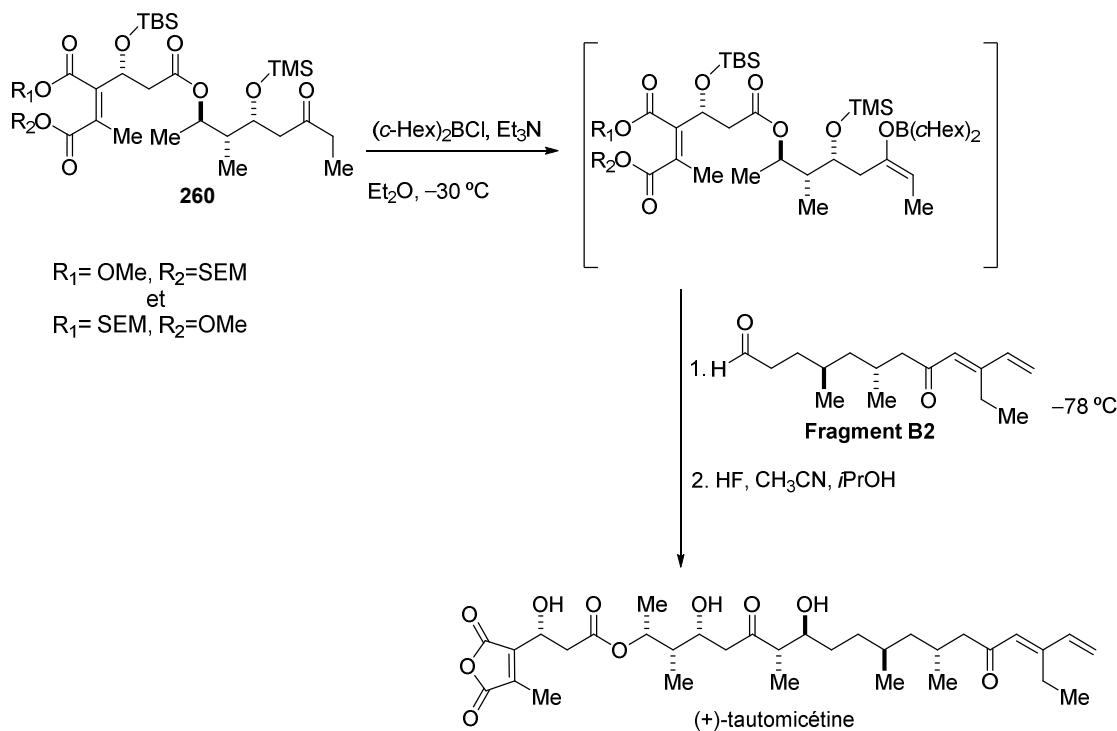
## Chapitre 2: Études Ver la Synthèse Totale de la (+)-Tautomycétine



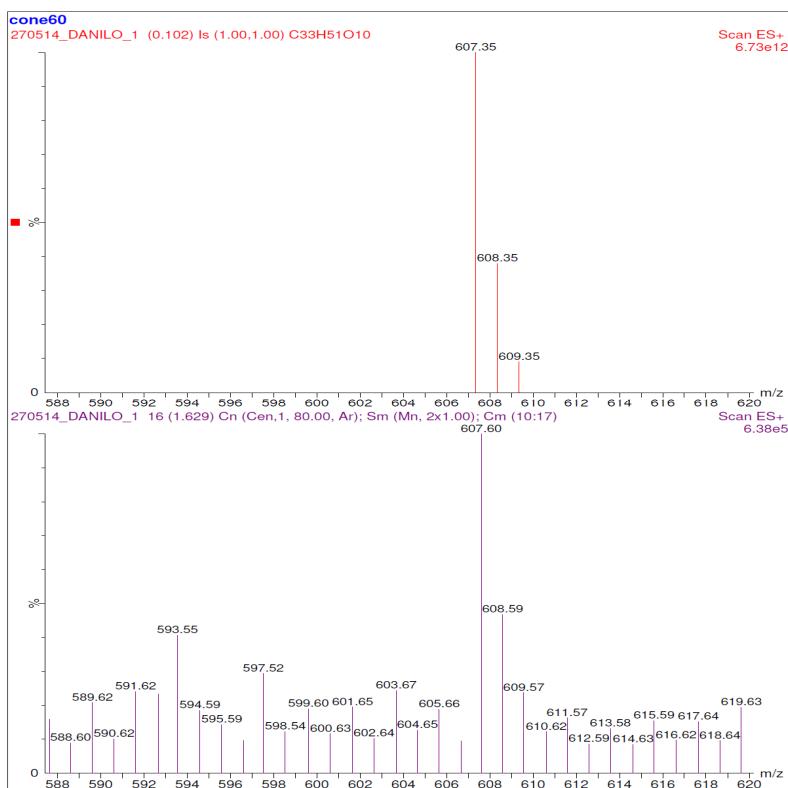
La réaction de couplage a été réalisée, via l'énolisation de **260** avec de  $(c\text{Hex})_2\text{BCl}$  et  $\text{Et}_3\text{N}$  à  $-30^\circ\text{C}$ , suivie de l'ajout du fragment B2 à  $-78^\circ\text{C}$ . Le traitement 'oxydant' généralement effectué en fin de réaction, n'a pas été réalisé en raison de la sensibilité à l'oxydation des doubles liaisons présentes sur le substrat. Nous avons décidé d'effectuer l'ultime étape d'élimination des différents groupes protecteurs, sur ce produit brut.

Bien que nous possédions des évidences sur la formation du produit, tels que la spectrométrie de masse du brut relationnel (Figure 1) et l'analyse par HPLC (Figure 2), nous n'avons pas encore été en mesure d'isoler la TTN.

## Chapitre 2: Études Vers la Synthèse Totale de la (+)-Tautomycétine



**Schéma 27** Ultimes étapes vers la synthèse de la (+)-tautomicétine.



**Figure 1** Spectre de masse du produit brut.

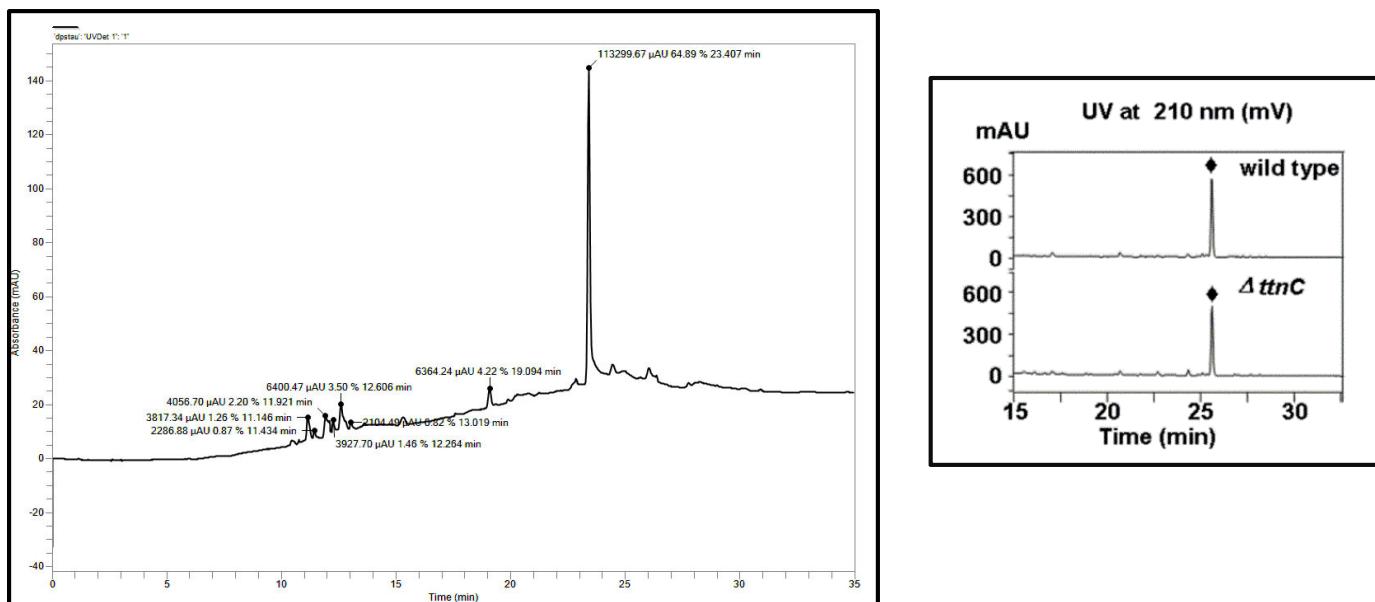


Figure 2 Profil HPLC du brut réactionnel. A droite, profil HPLC par Shen (dans les mêmes conditions).<sup>27</sup>

## 2.4 Conclusions et perspectives

Nous avons réussi à synthétiser les deux fragments principaux de la tautomycétine, le fragment B2 correspondant à partie C1-C12 et composé **260**, qui constitue la partie C7'-C13. Ces deux fragments contiennent tous les carbones de la TTN.

La synthèse de ces deux fragments a nécessité le développement d'approches synthétiques originales. Pour les besoins de la synthèse de la (+)-tautomycétine, nous avons ainsi développé de nouvelles approches pour préparer:

La partie désoxypropionate (système 1,3-diméthyl) à partir d'époxydes chiraux.

La bis-estérification d'anhydride, qui nous a permis de masquer ce groupe.

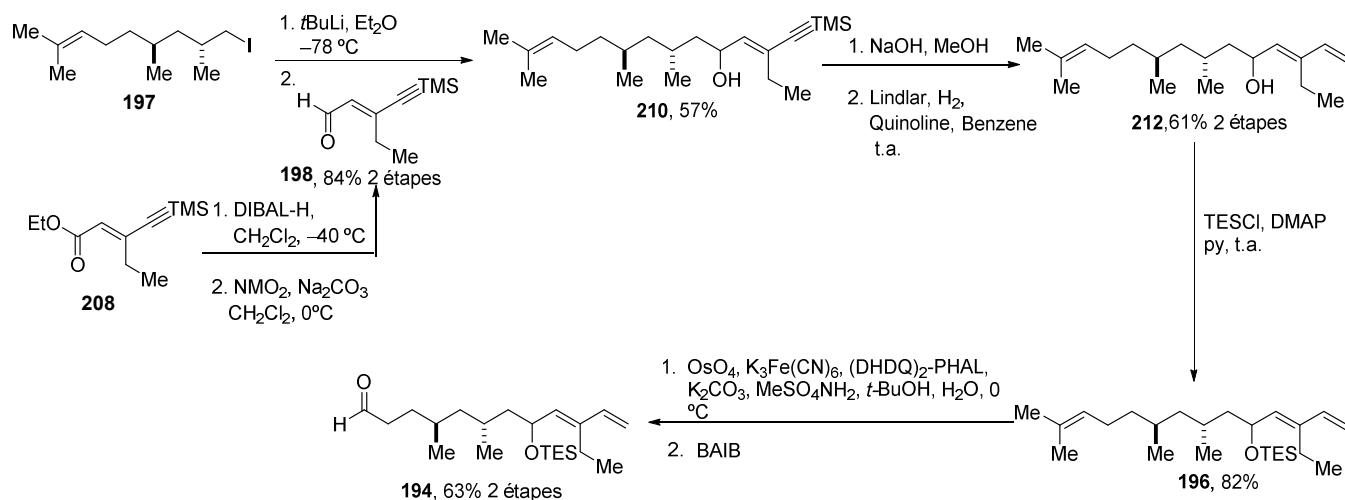
L'impossibilité d'obtenir la (+)-tautomycétine à partir de ces fragments pourrait être liée à l'instabilité du fragment B2 en raison de la présence de la cétone conjuguée.

En perspective, nous proposons, en lieu et place de du fragment B2, une nouvelle voie de synthèse de l'aldéhyde **194** selon la stratégie illustrée dans le Schéma 28. Une échange

<sup>27</sup> Yang, D.; Li, W.; Huang, S.-X.; Shen, B. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1302.

## Chapitre 2: Études Ver la Synthèse Totale de la (+)-Tautomycétine

halogène-métal sur l'iodure **197**, en présence de *t*BuLi au conduit au dérivé lithié correspondant, qui a pu être piégé par l'aldéhyde **198** pour conduire au polyène **210** avec un rendement de 57%. Le TMS de **210** a été déprotégé en utilisant de la soude, puis la triple liaison a été réduite sélectivement pour conduire au composé **212**, avec un rendement de 61% en 2 étapes. La protection de l'hydroxyle libre, par un TES, a ensuite conduit au polyène **196**. Enfin, la coupure oxydante sélective de la double liaison plus riche en électrons nous a donné l'aldéhyde **194**, avec un rendement de 63% en 2 étapes (Schéma 26).

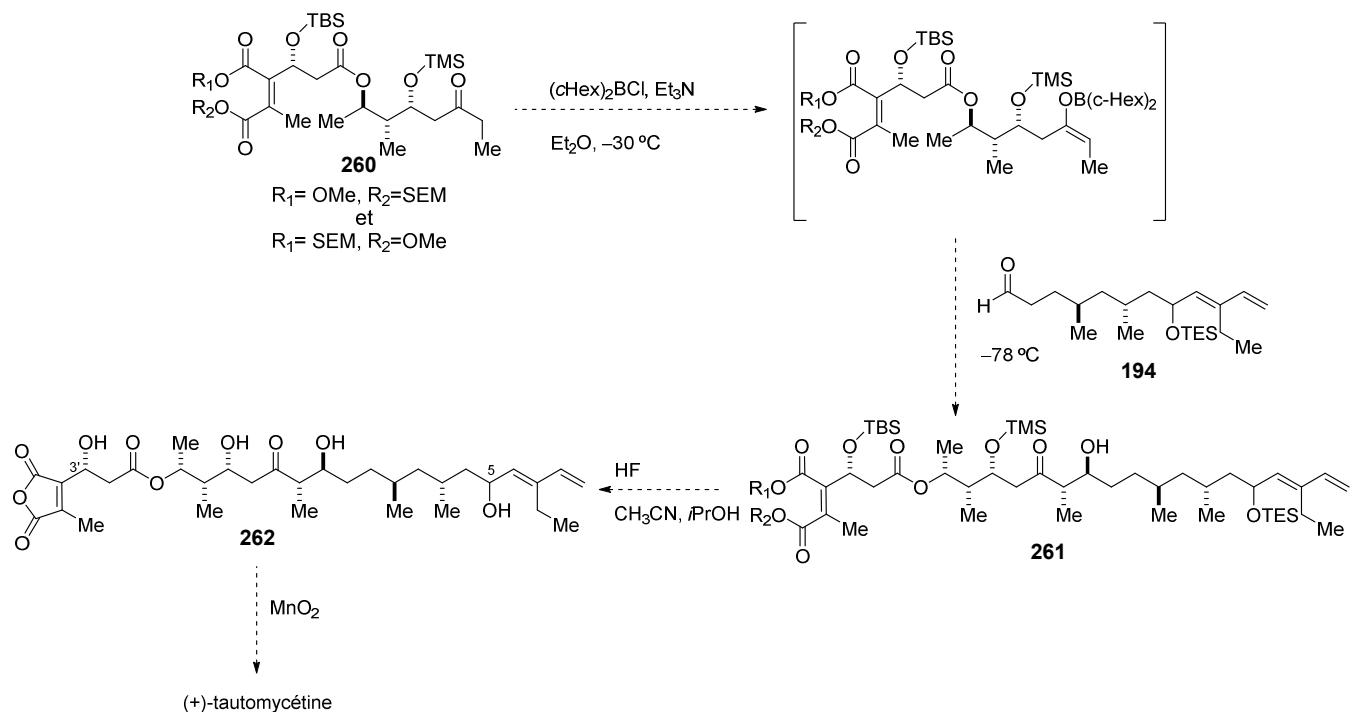


**Schéma 28** Synthèse d'aldéhyde **194**.

La réaction d'aldolisation entre l'enolate de bore **260** et l'aldéhyde **194**, pourrait donner l'intermédiaire **261**, qui après élimination de tous les groupes protecteurs conduirait au composé **262**. Enfin, l'oxydation sélective de l'oxygène en C5 avec du dioxyde de manganèse, conclurait la synthèse de la (+)-tautomycétine. Bien qu'il y ait une possibilité d'oxyder le groupe hydroxyle en C3', un précédent de la littérature a montré que ce groupe n'est pas facilement oxydé par  $MnO_2$ .<sup>28</sup>

<sup>28</sup> Deshpande, A. M.; Natu, A. A.; Argade, N. P. *Synthesis* **2001**, 2001, 0702.

## Chapitre 2: Études Vers la Synthèse Totale de la (+)-Tautomycétine



**Schéma 29** Proposition pourachever la synthèse de la (+)-tautomycétine.

# Parte

# Experimental

## Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

Se não mencionado contrariamente, todas as reações foram realizadas em condições anidas sob atmosfera de argônio e a remoção do solvente foi feita utilizando rotaevaporador. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, DIPEA, 2,6-lutidina, hexano e tolueno foram tratados com hidreto de cálcio por 1 h e destilados antes do uso. Butanona foi tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> por 1 h e destilada antes do uso. O MeOH (50 mL) foi tratado com Mg (5 g) e I<sub>2</sub> (0,5 g) sob refluxo até o desaparecimento do I<sub>2</sub>, seguido da adição de 1 L de MeOH e aquecimento à temperatura de refluxo por mais 3 h, após este tempo, o MeOH foi destilado e armazenado em frasco com peneira molecular até o uso. THF e Et<sub>2</sub>O foram tratados com sódio metálico, benzofenona e destilados imediatamente antes do uso. Quinolina foi tratada com hidreto de cálcio por 1 h e destilada sob pressão reduzida. Ti(iOPr)<sub>4</sub> foi destilado sob pressão reduzida um pouco antes do seu uso. Trifenilfosfina foi recristalizada com hexano. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio.

### **1. Métodos cromatográficos**

As cromatografias de adsorção em coluna foram realizadas utilizando-se sílica-gel Aldrich [70 - 230 mesh (*flash*) e 230 - 400 mesh]. Os eluentes empregados estão descritos nas respectivas preparações.

As análises por cromatografia em camada delgada foram realizadas utilizando-se placas obtidas a partir de cromatofolhas de alumínio impregnadas com sílica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck) e reveladas em luz UV<sub>254nm</sub> e/ou por imersão em solução de permanganato de potássio, ácido fosfomolibídínico ou vanilina.

### **2. Métodos espectroscópicos**

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de <sup>1</sup>H) e de carbono 13 (RMN de <sup>13</sup>C) foram obtidos nos aparelhos Bruker 250, Bruker 400 MHz, Bruker 500 e Bruker 600.

Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados pelo sinal de clorofórmio deuterado em 7,27 ppm para RMN de <sup>1</sup>H e 77 ppm para o RMN de <sup>13</sup>C ou pelo sinal do benzeno deuterado em 7,16 ppm para RMN de <sup>1</sup>H e 128,62 ppm para o RMN de <sup>13</sup>C. A multiplicidade dos sinais dos hidrogênios nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H

## Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

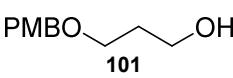
foi indicada segundo a convenção: s (simpleto), sl (sinal largo), d (dupliceto), t (triplete), td (triplo duplo), q (quarteto), dd (duplo duplo), ddd (duplo duplo duplo), dt (duplo triplo), ddt (duplo duplo triplo), quin (quinteto), st (sexteto), dst (duplo sexteto), sp (septeto), dsp (duplo septeto), oct (octeto) e m (multipleto).

Os espectros de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) foram obtidos usando o equipamento Perkin-Elmer Spectrometer 100.

Os valores de rotação ótica específica foram medidos a 25 °C em um polarímetro Perkin-Elmer modelo 341 ou ADP 440 Polarimeter (Bellingham + Stanley), com lâmpada de Na, utilizando celas de 1 cm, sendo descritos como segue:  $[\alpha]_D$  (c (g/100 mL), solvente).

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

### 3-*Compostos preparados.*

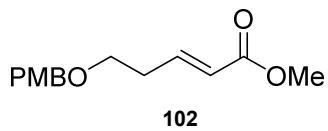
**3-(4-Metoxibenziloxi)propan-1-ol:** Uma solução de 1,3-propanodiol **99** (2,4 mL, 3,3 mmol) e  *p*-anisaldeído (4,0 mL, 3,3 mmol) em tolueno (4,1 mL) foi tratada com quantidade catalítica de TsOH (10 mg). A mistura reacional foi mantida sob refluxo com um sistema de Dean-Stark por 18 h. O solvente foi então evaporado e o acetal de PMP bruto foi levado para a próxima etapa sem prévia purificação.

O acetal de PMP (**100**) bruto da etapa anterior (3,3 mmol) foi dissolvido em tolueno (10 mL), a mistura reacional foi resfriada a –78 °C sendo então adicionado DIBAL-H (17,6 mL, solução 1 M em tolueno) gota a gota. A temperatura reacional foi deixada alcançar a temperatura ambiente, sendo mantida sob agitação a esta temperatura por uma noite. A mistura reacional foi então diluída com tolueno (8,0 mL) e resfriada a 0 °C. Metanol (4,5 mL) e água (4,0 mL) foram adicionados gota a gota, sendo a mistura reacional mantida sob agitação à temperatura ambiente por 3 h. A mistura reacional foi diluída com Et<sub>2</sub>O (10 mL), as fases foram separadas, sendo a fase aquosa extraída com Et<sub>2</sub>O (3 X 20 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash usando como eluente hexano:AcOEt 60:40 para fornecer 3,17 g de **101**, correspondendo a um rendimento de 56%, referente a 2 etapas.

Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

**R<sub>f</sub>** = 0,1 (hexano:AcOEt 80:20). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)** δ 1,78 (quint, 2H, *J* 5,7 Hz); 2,21 (sl, 1H); 3,57 (t, 2H, *J* 5,7 Hz); 3,70 (t, 2H, *J* 5,7 Hz); 3,74 (s, 3H); 4,39 (s, 2H); 6,87 (d, 2H, *J* 8,4 Hz); 7,25 (d, 2H, *J* 8,4 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz)** δ 33,1; 56,2; 62,8; 70,0; 73,9; 114,7; 130,2; 131,0; 160,1. **IV (filme)** 3456; 2939; 1612; 1514 cm<sup>-1</sup>.

**(E)-5-(4-Metoxibenziloxi)pent-2-enoato de metila:** A uma solução de cloreto de oxalila (1,7



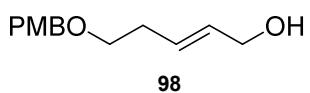
mL, 19,8 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,8 mL) a –78 °C, foi adicionado DMSO (3,3 mL, 46,3 mmol). Após 5 min uma solução do álcool **101** (3,17 g, 16,2 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13,5 mL) foi transferida via cânula para a mistura reacional. Após 20 min adicionou-se Et<sub>3</sub>N (11,5 mL, 82,7 mmol). Deixou-se a temperatura reacional alcançar a temperatura ambiente, sendo então diluída com água (10 mL). As fases foram separadas, sendo a fase aquosa extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL). O extrato orgânico foi seco com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O aldeído foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação

Fosfonoacetato de dimetila (4 mL, 21,5 mmol) foi adicionado a uma solução de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,4 g, 43 mmol) em H<sub>2</sub>O (6,4 mL). A solução foi então resfriada a 0 °C e mantida sob agitação por 15 min. Após este período adicionou-se uma solução do aldeído bruto (16,2 mmol) em Et<sub>2</sub>O (4,8 mL) via cânula. A mistura heterogênea foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 18 h. Após este período as fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL). O extrato orgânico concentrado foi seco com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 80:20 para fornecer 2,8 g do éster **102**, correspondente a um rendimento de 70% (2 etapas).

**R<sub>f</sub>** = 0,34 (hexano:AcOEt 80:20). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)** δ 2,5 (qd, 2H, *J* 6,6 e 1,5 Hz); 3,55 (t, 2H, *J* 6,5 Hz); 3,73 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 4,45 (s, 2H); 5,89 (dt, 1H, *J* 15,7 e 1,5 Hz), 6,9 (d, 2H, *J* 8,6 Hz); 6,98 (dt, 1H, *J* 15,7 e 6,9 Hz); 7,25 (d, 2H, *J* 8,5 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz)** δ 32,7 (CH<sub>2</sub>); 51,4 (CH<sub>3</sub>); 55,3 (CH<sub>3</sub>); 67,9 (CH<sub>2</sub>); 72,7 (CH<sub>2</sub>); 113,8 (CH); 122,4 (CH); 129,3 (CH); 130,1 (C); 146 (CH); 159,2 (C); 159,23 (CH); 166,9 (C). **IV (filme)** 2953; 2906; 2858; 1724; 1659; 1612; 1514 cm<sup>-1</sup>.

Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

**(E)-5-(4-Metoxibenziloxi)pent-2-en-1-ol:** A uma solução do éster **102** (5,22 g, 19,8 mmol) em

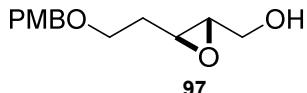


$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 mL) a  $-40^\circ\text{C}$ , foi adicionado uma solução 1,2 M, recém preparada de DIBAL-H (50 mL, 59,4 mmol), sendo

mantida sob agitação a  $-40^\circ\text{C}$  por 4 h. Após este período a mistura reacional foi canulada para uma solução 1:1 de  $\text{Et}_2\text{O}:\text{tartarato de sódio}$  (solução aquosa saturada) (200 mL), sendo mantida sob agitação à temperatura ambiente por aproximadamente 1,5 h. Após este período as fases foram separadas e a fase aquosa extraída com  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 100 mL). O extrato orgânico foi seco com  $\text{MgSO}_4$ , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 60:40 para fornecer 3,83 g de **98** que corresponde a 87% de rendimento.

$R_f = 0,43$  (hexano:AcOEt 60:40). **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)**  $\delta$  1,49 (s, 1H); 2,36 (m, 2H); 3,49 (t, 2H,  $J$  7,5 Hz); 3,8 (s, 3H); 4,09 (m, 2H); 4,45 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 5,71 (m, 2H); 6,83 (d, 2H,  $J$  8,7 Hz); 7,25 (d, 2H,  $J$  8,7 Hz). **RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz)**  $\delta$  33,6 ( $\text{CH}_2$ ); 56,2 ( $\text{CH}_3$ ); 64,6 ( $\text{CH}_2$ ); 70,2 ( $\text{CH}_2$ ); 73,5 ( $\text{CH}_2$ ); 114,7 (CH); 130,3 (CH); 131,0 (C); 131,9 (CH); 160,1 (C). **IV (filme)** 3418; 2996; 2933; 2858; 1743; 1612  $\text{cm}^{-1}$ .

**((2*S*,3*S*))-3-(2-(4-Metoxibenziloxi)etil)oxiran-2-il)metanol:** A uma solução de  $\text{Ti}(\text{iOPr})_4$  (4,86



mL, 16,2 mmol) e 6 g de peneira molecular 4 Å, em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (104 mL) a  $-78^\circ\text{C}$ , foi adicionado (*L*)-DIPT (4,1 mL, 19,4 mmol). Após 40 min

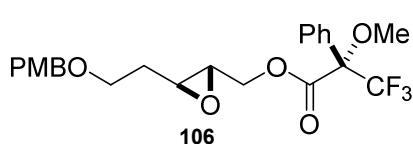
de agitação adicionou-se uma solução do álcool alílico **98** (7,2 g, 32,4 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (32,4 mL), via cânula. A mistura reacional foi mantida sob agitação por mais 40 min a  $-78^\circ\text{C}$ , sendo então, adicionado *t*BuOOH (15,6 mL, 77,8 mmol, solução 5-6 M em decano) e a mistura reacional foi mantida por agitação a  $-78^\circ\text{C}$  por mais 20 h. A reação foi então finalizada pela adição de  $\text{H}_2\text{O}$  (3,4 mL) e filtrada sob Celite®. As fases foram separadas e fase aquosa extraída com AcOEt (3 x 5 mL). O extrato orgânico foi seco com  $\text{MgSO}_4$ , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 20:80 para fornecer 6 g de **97** (78% de rendimento).

$R_f = 0,19$  (hexano:AcOEt 50:50).  $[\alpha]_D^{25} = -22$  (*c* 1,15;  $\text{CHCl}_3$ ). **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)**  $\delta$  1,85 (m, 3H); 2,97 (m, 1H); 3,09 (m, 1H); 3,60 (m, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,89 (dd, 1H,  $J$  2,4 e 12,5 Hz); 4,44 (s, 2H); 6,85 (d, 2H,  $J$  8,4 Hz); 7,23 (d, 2H,  $J$  8,4 Hz). **RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz)**

Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

$\delta$  32 (CH<sub>2</sub>); 53,7 (CH); 55,3 (CH<sub>3</sub>); 58,3 (CH); 61,7 (CH<sub>2</sub>); 66,5 (CH<sub>2</sub>); 72,7 (CH<sub>2</sub>); 113,8 (CH); 129,3 (CH); 130,3 (C); 159,2 (C). **IV (filme)** 3433; 2935; 2864; 1606; 1514 cm<sup>-1</sup>.

**(R)-((2*R*,3*R*))-3-(2-(4-Metoxibenziloxi)etil)oxiran-2-il)metil-3,3,3-trifluoro-2-fenilpropanoato:**

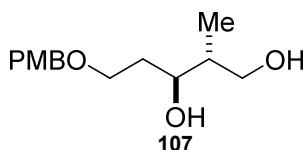


A uma solução do álcool **97** (30 mg, 0,13 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,55 mL), foi adicionado Et<sub>3</sub>N (0,11 mL, 0,78 mmol), DMAP (16 mg, 0,13 mmol) e (S)-MTPACl (0,026 mL; 0,14 mmol). Após 15

min de agitação, a mistura reacional foi aplicada diretamente em uma coluna de sílica gel (hexano:AcOEt 60:40), foi recuperado 59 mg do éster de Mosher **106**, em rendimento quantitativo.

**Rf** = 0,61 (hexano:AcOEt 60:40).  $[\alpha]_D^{25} = -40$  (c 1,0; CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)**  $\delta$  1,78 (m, 1H); 1,9 (m, 1H); 3,01 (m, 1H); 3,08 (m, 1H); 3,54 (m, 5H); 3,80 (s, 3H); 4,18 (dd, 1H, J 12,2 e 5,8 Hz); 4,35 (d, 2H, J 1,2 Hz); 4,62 (dd, 1H, J 12,2 e 3,1 Hz); 6,9 (d, 2H, J 8,4 Hz); 7,23 (d, 2H, J 8,4 Hz); 7,4 (m, 3H); 7,53 (m, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz)**  $\delta$  31,9 (CH<sub>2</sub>); 54,2 (CH); 54,6 (CH); 55,3 (CH<sub>3</sub>); 55,5 (CH<sub>3</sub>); 65,9 (CH<sub>2</sub>); 66,2 (CH<sub>2</sub>); 72,8 (CH<sub>2</sub>); 113,8 (CH); 127,3 (CH); 128,5 (CH); 129,3 (CH); 129,7 (C); 159,2 (C); 166,7 (C); 199,4 (C). **IV (filme)** 3055; 2989; 2955; 2863; 1753; 1612; 1514 cm<sup>-1</sup>.

**(2*S*,3*R*)-5-(4-Metoxibenziloxi)-2-metilpentano-1,3-diol:** A uma suspensão de CuCN (2,26 g,



25,2 mmol) em THF (13 mL) a -78 °C, foi adicionado MeLi (16,8 mL, 53,8 mmol; solução 3 M) gota a gota. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 30 min sendo então adicionada, via cânula, uma

solução do epóxido **97** (2,0 g, 8,4 mmol) em THF (17 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 24 h a -30 °C, sendo então finalizada pela adição de 64 mL de uma solução 1:2 de NH<sub>4</sub>OH:NH<sub>4</sub>Cl. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. Após este período as fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). O extrato orgânico foi seco com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi solubilizado em Et<sub>2</sub>O (24 mL) e a essa solução foi adicionado uma solução de NaIO<sub>4</sub> (1,1 g, 5,1 mmol) em H<sub>2</sub>O (6,3 mL). A mistura foi agitada por 18 h à temperatura ambiente. Após este tempo, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). O extrato orgânico foi seco com

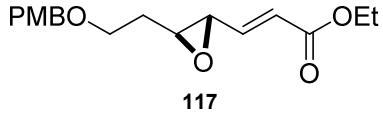
Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

MgSO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 60:40 para fornecer 1,14 g diol **107**, correspondente a um rendimento de 53% (2 etapas).

**Rf** = 0,19 (hexano:AcOEt 50:50). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)** δ 0,85 (d, 3H, J 7,0 Hz); 1,73 (m, 1H); 1,81 (m, 2H); 3,47 (sl, 2H); 3,66 (m, 5H); 3,80 (s, 3H); 4,45 (s, 2H); 6,88 (d, 2H, J 8,8 Hz); 7,24 (d, 2H, J 8,8 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz)** δ 13,9 (CH<sub>3</sub>); 34,2 (CH<sub>2</sub>); 40,1 (CH); 55,2 (CH<sub>3</sub>); 67,7 (CH<sub>2</sub>); 69,3 (CH<sub>2</sub>); 73,1 (CH<sub>2</sub>); 78,0 (CH); 113,9 (CH); 129,4 (CH); 129,7 (C) 130,6 (C). **IV (filme)** 3431; 2961; 2872; 1612; 1514; 1466 cm<sup>-1</sup>.

**(E)-3-((2S,3S)-3-(2-(4-Metoxibenziloxi)etyl) oxiran-2-il) acrilato de etila:** A uma solução do cloreto de oxalila (0,78 mL, 9,24 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), foi adicionado gota a gota DMSO (1,31 mL, 8,29 mmol) a -78 °C. Após 15 minutos, uma solução do álcool **97** (1,10 g, 4,62 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) foi adicionada, via cânula, na primeira solução. A mistura reacional foi agitada por 30 min a -78 °C. Após este período, Et<sub>3</sub>N (3,21 mL, 23 mmol) foi adicionada e a solução resultante foi agitada por mais 20 min a -78 °C e mais 10 min à temperatura ambiente. Adicionou-se H<sub>2</sub>O (30 mL) e a mistura foi transferida para um funil de adição, onde as fases foram separadas, sendo a aquosa extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL). O extrato orgânico foi seco com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O aldeído **118** formado foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.

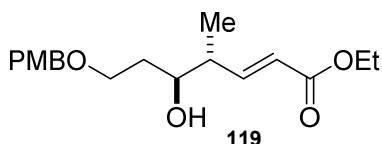
A uma suspensão contendo NaH (0,14 g, 6,0 mmol; 60% massa/massa) em THF (17 mL), foi adicionado fosfonoacetato de trietila (1,18 mL, 6,0 mmol) a 0 °C. A reação foi agitada a esta temperatura por 10 min. Após este tempo uma solução do aldeído **118** (1,09 g, 4,62 mmol) em THF (7,7 mL) foi adicionada, gota a gota, na mistura reacional. A reação foi agitada por 30 min. Ao final deste período, adicionou-se uma solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) a 0 °C e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). O extrato orgânico foi lavado com uma solução saturada de NaCl (10 mL), seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 90:10 para fornecer 1,15 g de **117**, correspondendo a 81% de rendimento (2 etapas).



Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

**Rf** = 0,39 (hexano:AcOEt 80:20).  $[\alpha]_D^{25} = -8$  (c 1,1; CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)** δ 1,29 (t, 3H, J 7 Hz); 1,9 (m, 2H); 3,03 (m, 1H); 3,26 (d, 1H, J 7 Hz); 3,58 (t, 2H, J 6 Hz); 3,8 (s, 3H); 4,2 (q, 2H, J 7); 4,44 (s, 2H); 6,11 (d, 1H, J 16 Hz); 6,66 (dd, 1H, J 16 e 7 Hz); 6,87 (d, 2H, J 8 Hz); 7,25 (d, 2H, J 8 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz)** δ 14,2; 32,4; 55,3; 56,4; 59,2; 60,6; 66,2; 72,8; 113,8; 123,8; 129,3; 130,2; 144,6; 159,7; 165,7. **IV (filme)** 3055; 2982; 2959; 2937; 2839; 1718 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF)**: m/z para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na] calculado 329,1365, encontrado 329,1380.

**(4R,5S,E)-7-(4-Metoxibenziloxi)-5-hidroxi-4-metilept-2-enoato de etila:** A uma solução do

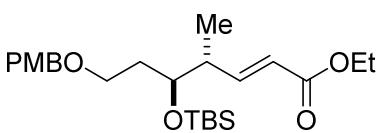


epoxiacrilato **117** (0,92 g, 3,0 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) a –40 °C, foi adicionada uma solução 2 M de AlMe<sub>3</sub> (15 mL, 30 mmol) gota a gota. Após 15 min foi adicionado, cuidadosamente, H<sub>2</sub>O (0,32 mL,

18 mmol) e a reação foi agitada por 1,5 h a –40 °C. A reação foi interrompida pela adição de uma solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). As fases foram separadas, sendo que a fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). O extrato orgânico foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 70:30 para fornecer 906 mg de **119**, 94% de rendimento.

**Rf** = 0,23 (hexano:AcOEt 80:20).  $[\alpha]_D^{25} = -6$  (c 1,1; CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250MHz)** δ 1,09 (d, 3H, J 7 Hz); 1,28 (t, 3H, J 7 Hz); 1,71 (m, 2H); 2,41 (m, 1H); 3,66 (m, 2H); 3,81 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 4,18 (q, 2H, J 7 Hz); 4,45 (s, 2H); 5,84 (d, 1H, J 15 Hz); 6,88 (d, 2H, J 9 Hz); 6,99 (dd, 1H, J 15 Hz e 8 Hz); 7,24 (d, 2H, J 9 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz)** δ 14,3 (CH<sub>3</sub>); 15,4 (CH<sub>3</sub>); 33,6 (CH<sub>2</sub>); 42,6 (CH); 55,3 (CH<sub>3</sub>); 60,3 (CH<sub>2</sub>); 69,1 (CH<sub>2</sub>); 73,1 (CH<sub>2</sub>); 74,5 (CH<sub>3</sub>); 113,9 (CH); 121,8 (CH); 129,4 (CH); 129,8 (C); 150,6 (CH); 159,3 (C), 166,6 (C). **IV (filme)** 3482 (largo); 3054; 2964; 2871; 1714 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF)**: m/z para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na] calculado 345,1678, encontrado 345,1712.

**(4R,5S,E)-5-(terc-Butildimetilsililoxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-4-metilept-2-enoato de etila:** A



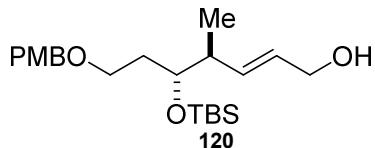
uma solução de álcool **119** (720 mg, 2,24 mmol) em DMF (5,5 mL), foram adicionados imidazol (1523 mg, 22,4 mmol) e uma solução de TBSCl (2025 mg, 13,44 mmol) em DMF (3 mL). A mistura foi

Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

agitada à temperatura ambiente por 15 h. Ao final deste tempo adicionou-se AcOEt (8 mL), a fase orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O (5 x 15 mL), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo resultante foi purificado por coluna flash, utilizando como eluente hexano:AcOEt 90:10 para fornecer 899 mg do éter de silício de **119**, 95% de rendimento.

**Rf** = 0,43 (hexano:AcOEt 80:20). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +25 (c 1,1; CHCl<sub>3</sub>). **RMN** <sup>1</sup>H (**C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 250 MHz**) δ 0,026 (d, 6H, J 6 Hz); 0,92 (d, 3H, J 7 Hz); 0,95 (s, 9H); 0,99 (t, 3H, J 7 Hz); 1,66 (q, 2H, J 6 Hz); 2,4 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 3,39 (m, 2H); 3,82 (m, 1H); 4,0 (q, J 7 Hz); 4,26 (d, 1H, J 12 Hz); 4,33 (d, 1H, J 12 Hz); 5,93 (d, 1H, J 16 Hz); 6,81 (d, 2H, J 9 Hz); (7,16 m, 1H); 7,22 (d, 2H, J 9 Hz). **RMN** <sup>13</sup>C (**C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 62,9 MHz**) δ 4,0 (CH<sub>3</sub>); 4,1 (CH<sub>3</sub>); 14,7 (CH<sub>3</sub>); 15,1 (CH<sub>3</sub>); 18,7 (C); 26,5 (CH<sub>3</sub>); 34,8 (CH<sub>2</sub>); 42,8 (CH); 55,1 (CH<sub>3</sub>); 60,4 (CH<sub>2</sub>); 66,8 (CH<sub>2</sub>); 72,9 (CH); 73,1 (CH<sub>2</sub>); 114,4 (CH), 122,5 (CH); 129,8 (CH); 131,4 (C); 151,1 (CH); 160,1 (C); 166,5 (C). **IV (filme)** 2957; 2930; 2856; 1718 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF)**: *m/z* para C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>SiNa [M+Na] calculado 459,2543, encontrado 459,2539.

**(4R,5S,E)-5-(terc-Butildimethylsilioxi)-7-(4-metoxibenziloxi)-4-metilept-2-en-1-ol:** A uma



solução de éter de silício **119** (830 mg, 1,9 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (19 mL) a –78 °C, foi adicionado, gota a gota, uma solução 1 M, recém preparada, de DIBAL-H (5,5 mL, 5,5 mmol) a –78 °C. A reação foi

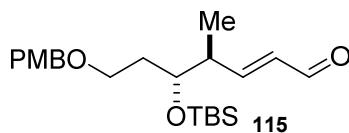
agitada por 1 h a –78 °C até o consumo completo do material de partida. A mistura reacional foi adicionada cuidadosamente a uma solução de tartarato de sódio e potássio concentrado (20 mL) a 0 °C e em seguida a mistura foi agitada por 1 h. A mistura foi filtrada em Celite®® e em seguida as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). O extrato orgânico foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 80:20 para fornecer 730 mg de **120**, 97% de rendimento.

**Rf** = 0,36 (hexano:AcOEt 80:20). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +10 (c 1,0; CHCl<sub>3</sub>). **RMN** <sup>1</sup>H (**CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz**) δ 0,04 (d, 6H, J 3Hz); 0,88 (s, 9H); 1,0 (d, 3H, J 7 Hz), 1,66 (m, 3H); 2,31 (m, 1H), 3,46 (m, 2H); 3,76 (m, 1H); 3,8 (s, 3H); 4,07 (m, 2H); 4,42 (d, 2H, 12Hz); 5,6 (m, 2H); 6,88 (d, 2H, J 8 Hz); 7,25 (d, 2H, J 8 Hz). **RMN de** <sup>13</sup>C (**CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz**) δ –4,6 (CH<sub>3</sub>); –4,4 (CH<sub>3</sub>); 14,8 (CH<sub>3</sub>); 18,1 (C); 25,9 (CH<sub>3</sub>); 32,3 (CH<sub>2</sub>); 42,0 (CH); 55,2 (CH<sub>3</sub>); 63,8 (CH<sub>2</sub>); 67,0 (CH<sub>2</sub>); 72,6 (CH); 72,6 (CH<sub>2</sub>); 113,7

Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

(CH); 129,2 (CH); 129,3 (CH); 130,6 (C); 134,8 (CH), 159,1 (C). **IV (filme)** 3416 (larco); 2957; 2930; 2856; 1612; 1097 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF)**: *m/z* para C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>SiNa [M+Na] calculado 417,2437, encontrado 417,2576.

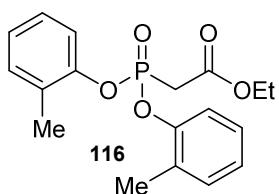
**(4R,5S,E)-7-(4-Metoxibenziloxi)-5-(terc-butildimethylsiloxy)-4-metilept-2-enal:** A uma



solução do álcool **120** (730 mg, 1,85 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (19 mL), foram adicionados BAIB (734 mg, 2,28 mmol) e TEMPO (60 mg, 0,38 mmol). A reação ficou sob agitação por 3 h. Adicionou-se uma solução saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (40 mL) e deixou-se agitando por 1 h. As fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL) e o extrato orgânico foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 80:20, para fornecer 617 mg de **115**, 84% de rendimento.

R<sub>f</sub> = 0,29 (hexano:AcOEt 90:10). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +18 (c 0,9; CHCl<sub>3</sub>). **RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 0,06 (s, 6H); 0,89 (s, 9H); 1,11 (d, 3H, *J* 7 Hz); 1,69 (m, 2H); 2,58 (m, 1H); 3,47 (t, 2H, *J* 6 Hz); 3,81 (s, 3H); 3,88 (m, 1H); 4,4 (d, 2H, *J* 11 Hz); 6,08 (dd, 1H, *J* 16 Hz e 8 Hz); 6,89 (d, 2H, *J* 9 Hz); 6,82 (dd, *J* 16 e 8 Hz); 7,24 (d, 2H, *J* 9 Hz); 9,5 (d, 1H, *J* 8 Hz). **RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz) δ -4,5 (CH<sub>3</sub>); 15,1 (CH<sub>3</sub>); 18,1 (C); 25,8 (CH<sub>3</sub>); 34,6 (CH<sub>2</sub>); 42,5 (CH); 55,7 (CH<sub>3</sub>), 66,2 (CH<sub>2</sub>); 72,2 (CH); 72,7 (CH<sub>2</sub>); 113,8 (CH); 129,3 (CH); 130,4 (C); 132,9 (CH); 159,2 (C); 160,3 (CH); 194,1 (CH). **IV (filme)** 3055; 2957; 2932; 2858; 1514; 1689 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF)**: *m/z* para C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>SiNa [M+Na] calculado 415,2281, encontrado 415,2372.

**2-((bis(*o*-Toliloxi))fosforil)acetato de etila:** Uma mistura do do-cresol (20 g, 195 mmol) e PCl<sub>3</sub>



(10 g, 59,14 mmol) foi aquecida a 180 °C por 18 h e submetida a destilação a vácuo (2 mmHg 70-80 °C). O resíduo da destilação foi tratado com iodeto de metila (3,5 mL, 56,22 mmol), destilado imediatamente antes do uso, e agitado por 36 h a 115 °C. Em seguida, EtOH (30 mL) foi adicionado e a reação foi agitada por 2 h. Após este tempo a mistura reacional foi concentrada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 90:10, fornecendo 10 g do metilfosfonato **123**, 65% de rendimento.

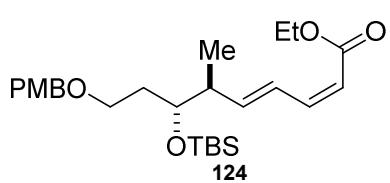
Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

**Rf** = 0,43 (hexano:AcOEt 80:20). **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)**  $\delta$  1,84 (d, 3H, *J* 18 Hz); 2,27 (s, 6H); 7,16 (m, 8H).

A uma solução do cloroformiato de etila (0,5 mL, 4,34 mmol) e de **123** (1 g, 3,62 mmol) em THF (10 mL), foi adicionado uma solução 1M de LiHMDS (8,32 mL, 8,32 mmol), gota a gota, a -78 °C. A reação foi agitada nesta temperatura por 1 h. A reação foi interrompida pela adição de uma solução concentrada de NH<sub>4</sub>Cl (6 mL), as fases foram separadas, sendo que a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 5 mL). O resíduo resultante do isolamento foi purificado por coluna flash, usando como eluente hexano:AcOEt 80:20 para fornecer 995 mg de **116**, 79% de rendimento.

**Rf** = 0,43 (hexano:AcOEt 80:20). **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)**  $\delta$  1,26 (t, 3H, *J* 7 Hz); 2,26 (s, 6H); 3,33 (d, 2H, *J* 22 Hz); 4,22 (q, 2H, *J* 7 Hz); 7,17 (m, 8H). **( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz)**  $\delta$  14,1(CH<sub>3</sub>); 16,3 (CH<sub>3</sub>); 34,7 (d, *J* 134 Hz) (CH<sub>2</sub>); 62,0 (CH<sub>2</sub>); 120,3 (d, *J* 2 Hz) (CH); 125,4 (CH); 127,1 (CH); 129,5 (d, *J* 3 Hz) (C); 131,5 (CH); 148,8 (d, 9Hz)(C); 164,9 (7 Hz) (C).

**(2Z,4E,6R,7S)-7-(terc-Butildimetilsiloxi)-9-(4-metoxibenziloxi)-6-metilnona-2,4-dienoato**



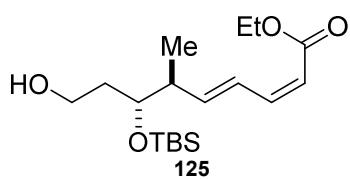
**de etila:** A uma suspensão contendo NaH (60% massa/massa) (73 mg, 1,8 mmol) em THF (36 mL), foi adicionado uma solução de **116** (757 mg, 2,18 mmol) em THF (7 mL) a 0 °C. A reação foi agitada por 10 min. A mistura foi resfriada a -78 °C e adicionou-se uma solução de **115** (569 mg, 1,45 mmol) em THF (7 mL), gota a gota. A temperatura foi elevada para 0 °C e a reação agitada por mais 1 h. Adicionou-se na reação uma solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) a 0 °C, transferiu-se a mistura para um funil de separação, onde as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL) e o estrato orgânico foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:hexano 90:10, para fornecer 537 mg do **124**, 80% de rendimento.

**Rf** = 0,42 (hexano:AcOEt 90:10).  $[\alpha]_D^{25} = + 25$  (c 0,6; CHCl<sub>3</sub>). **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)**  $\delta$  0,08 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,93 (s, 9H); 1,1 (d, 3H, *J* 7 Hz); 1,33 (t, 3H, *J* 7 Hz); 1,72 (m, 2H); 2,50 (m, 1H); 3,51 (t, 2H, 6 Hz); 3,8 (4s, 3H); 3,85 (m, 1H); 4,22 (q, 2H, *J* 7 Hz); 4,44 (d, 2H *J* 11 Hz); 5,62 (d, 1H, *J* 11Hz); 6,05 (dd, 1H *J* 15 Hz 8 Hz); 6,54 (t, 1H, 11 Hz); 6,92 (d, 2H, *J* 8 Hz); 7,29( d, 2H, *J* 8Hz); 7,4 (dd, 1H, *J* 15 Hz *J* 11 Hz). **RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz)**  $\delta$  -4,4

Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

(CH<sub>3</sub>); 14,3 (CH<sub>3</sub>); 15,1 (CH<sub>3</sub>); 18,1 (C); 25,9 (CH<sub>3</sub>); 33,9 (CH<sub>2</sub>); 42,9 (CH); 55,3 (CH<sub>3</sub>); 59,8 (CH<sub>2</sub>); 66,8 (CH<sub>2</sub>); 72,5 (CH); 72,6 (CH<sub>2</sub>); 113,8 (CH); 115,9 (CH); 126,9 (CH); 129,2 (CH); 130,6 (C); 145,3 (CH); 147,1 (CH); 159,1 (C); 166,5 (C). **IV (filme)** 3055; 2985; 2959; 2932; 2858; 1709 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-TOF):** *m/z* para C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>SiNa [M+Na] calculado 485,2699, encontrado 485,2725.

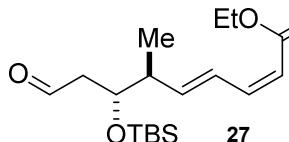
**(2Z,4E,6S,7R)-7-((terc-Butildimetsilsilil)oxi)-9-hidroxi-6-metilnona-2,4-dienoato de etila:** A



uma solução de **124** (60 mg, 0,12 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) e tampão fosfato pH 7 (0,4 mL) a 0 °C, foi adicionado DDQ (190 mg, 0,84 mmol). Após 15 min a mistura reacional foi diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) e tampão fosfato pH 7 (20 mL) e a temperatura elevada a temperatura ambiente. As fases foram separadas e a aquosa extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL). O extrato orgânico foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado em cromatografia de camada delgada preparativa, usando como eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:AcOEt:hexano 80:10:10, para fornecer 24 mg do álcool **125**, 60% de rendimento.

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)** δ 0,07 (s, 3H); 0,09 (s, 3H); 0,90 (s, 9 H); 1,07 (d, 3H, *J* 6,9 Hz); 1,30 (t, 3H, *J* 7,1 Hz); 1,68 (m, 2H); 1,83 (sl, 1H), 2,54 (m, 1H); 3,72 (m, 2H); 3,86 (m, 1H); 4,18 (q, 2H, *J* 7,1 Hz); 5,59 (d, 1H, *J* 11,3 Hz); 5,99 (dd, 1H, *J* 15,5, 7,7 Hz), 6,54 (t, 1H, *J* 11,3 Hz); 7,37 (dd, 1H, *J* 15,5 e 11,3 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz)** δ –4,6; –4,4; 14,3; 14,6; 18,0; 25,8; 35,4; 42,6; 59,9; 60,2; 73,8; 116,2; 127,0; 145,0; 146,7; 166,5.

**(2Z,4E,6S,7R)-7-((terc-Butildimetsilsilil)oxi)-6-metil-9-oxonona-2,4-dienoato de etila:** A uma



solução do álcool **125** (35 mg, 0,1 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) a 0 °C, foram adicionados BAIB (65 mg, 0,2 mmol) e TEMPO (6,5 mg, 0,04 mmol). Permitiu-se que a temperatura alcançasse a temperatura ambiente e a mistura reacional foi agitada por 16 h, então diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). A mistura foi tratada com Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5 mL) e agitada por 30 min. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL) e o extrato orgânico foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:hexano 9:1 para fornecer 16 mg de **27**, 47% de rendimento.

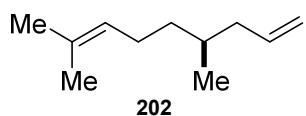
Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)**  $\delta$  0,04 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,87 (s, 9H); 1,09 (d, 3H,  $J$  6,9 Hz); 1,30 (t, 3H,  $J$  7,1 Hz); 2,50 (m, 3H); 4,19 (m, 3H); 5,62 (d, 1H,  $J$  11,3 Hz); 5,96 (dd, 1H,  $J$  15,4 e 7,9 Hz); 6,53 (t, 1H,  $J$  11,3 Hz); 7,39 (dd, 1H,  $J$  15,4, 11,3 Hz), 9,77 (s, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz)**  $\delta$  -4,6; 14,3; 14,9; 18,0; 25,7; 43,3; 48,2; 59,9; 70,9; 116,8; 127,6; 144,6; 145,3; 166,4; 201,6.

**(S)-4,8-Dimetilnona-1,7-dieno:** A uma mistura do brometo de metiltrifenilfosfina **201** (22,1 g, 64,3 mmol) em THF (81 mL), foi adicionado  $n\text{BuLi}$  1,6 M (40,2 mL, 64,3 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada a esta temperatura por 30 min, quando uma solução do (S)-citronelal (5,0 g, 32,75 mmol) em THF (50 mL) foi adicionada. A mistura reacional foi agitada por 3,5 h a 0 °C e interrompida pela adição de uma solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL). Esta mistura foi extraída com  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 25 mL). O extrato orgânico combinado foi seco com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano: $\text{Et}_2\text{O}$  95:5 para fornecer 3,1 g de **202**, 72% de rendimento.

$R_f$  = 0,88 (hexano: $\text{Et}_2\text{O}$  99:1).  $[\alpha]_D^{25} = -2$  (c 1,2;  $\text{CHCl}_3$ ). **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)**  $\delta$  0,88 (d, 3H  $J$  6,5 Hz); 1,14 (m, 1H); 1,35 (m, 1H); 1,49 (m, 1H); 1,61 (s, 3H); 1,68 (s, 3H); 1,99 (m, 4H); 4,96 (s, 1H); 5,01 (m, 1H); 5,1 (t, 1H,  $J$  6,4 Hz); 5,79 (m, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz)**  $\delta$  17,6 ( $\text{CH}_3$ ); 19,3 ( $\text{CH}_3$ ); 25,6 ( $\text{CH}_2$ ) 25,7 ( $\text{CH}_3$ ); 32,4 (CH); 36,6 ( $\text{CH}_2$ ); 41,4 ( $\text{CH}_2$ ); 115,4 ( $\text{CH}_2$ ); 124,8 (CH); 131,1 (C); 137,6 (CH). **IV (Filme)** 3076; 2966; 2914; 2874; 2854; 1641  $\text{cm}^{-1}$ .

**(2R,4S)-2,4,8-Trimetilnon-7-en-1-ol** A uma solução de  $\text{AlMe}_3$  (1,8 mL, 18,6 mmol) e (S)-diclorobis(1-neomentilindenil)-zircônio (250 mg, 0,372 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (18 mL), foi adicionada uma solução da olefina **202** (1,42 g, 9,3 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , a temperatura ambiente. A reação foi agitada por 18 h a esta temperatura. A reação foi resfriada a 0 °C e um fluxo intenso de  $\text{O}_2$  foi borbulhado na solução durante 1,5 h. A reação foi mantida sob atmosfera de  $\text{O}_2$  à temperatura ambiente por 5 h e interrompida pela adição de uma solução 0,5 M de  $\text{HCl}$  (15 mL), as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 mL). O extrato orgânico foi seco com  $\text{MgSO}_4$ , filtrado e

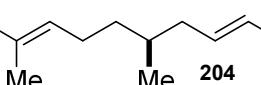


Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 80:20 para fornecer 1,13 g de **203**, 66% de rendimento *rd* = 6:1.

1,1 g desse material (6,02 mmol) foi solubilizado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). Então, Amano Lipase PS (180 mg, 30 mg/mmol) e acetato de vinila (2,8 mL, 30,11 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada por 3 h. A pós este tempo o meio reacional foi filtrado em Celite®, o solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel, usando como eluente hexano:AcOEt 80:20 para fornecer 684 mg de **203**, 40% de rendimento a partir de **202** *rd* = 22:1.

**Rf** = 0,57 (hexano:AcOEt 80:20). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +23 (c 1,3; CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 0,86 (d, 3H, *J* 7 Hz); 0,89 (d, 3H, 6,6 Hz); 1,18 (m, 4H); 1,48 (m, 1H); 1,59 (s, 3H); 1,66 (s, 3H); (s), 1H); 1,96 (m, 2H); 3,41 (dd, 1H, 10,5 e 6,6 Hz); 3,45 (dd, 1H, 10,5 e 5,7 Hz); 5,08 (t, *J* 7,1 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125,7 MHz)** δ 16,3 (CH<sub>3</sub>); 17,6 (CH<sub>3</sub>); 19,3 (CH<sub>3</sub>); 25,5 (CH<sub>2</sub>); 25,7 (CH<sub>3</sub>); 29,6 (CH); 29,6 (CH); 33,2 (CH); 38,0 (CH<sub>2</sub>); 40,5 (CH<sub>2</sub>); 69,0 (CH<sub>2</sub>); 124,80 (CH); 131,10 (C). **IV (Filme)** 3340 (largo); 2962; 2914; 2874; 2872; 2853; 1454; 1377 cm<sup>-1</sup>.

**(S,E)-5,9-Dimetildeca-2,8-dienoato de etila:** A uma suspensão de NaH (60% massa/massa) Me  (1,58 g, 39,61 mmol) em THF (112 mL) foi adicionado fosfonoacetato de trietila (8 mL, 39,61 mmol), gota a gota, a 0 °C e a suspensão foi agitada por 30 min nesta temperatura. Uma solução do (S)-citronelal (4,7 g, 30,47 mmol) em THF (51 mL) foi adicionada, gota a gota e a mistura foi agitada nesta temperatura por 1 h. Permitiu-se que a temperatura alcançasse a temperatura ambiente e a reação foi agitada por mais 18 h. Uma solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl foi adicionada (100 mL), as fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 mL). O extrato orgânico foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia, usando como eluente hexano:AcOEt 95:5 para fornecer 6,2 g de **204**, 90% de rendimento.

**Rf** = 0,5 (hexano:AcOEt 95:5). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = – 2 (c 1,3; CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)** δ 0,89 (d, 3H, *J* 6,7 Hz); 1,17 (m, 1H); 1,29 (t, 3H, *J* 7,2 Hz); 1,37 (m, 1H); 1,59 (s, 3H); 1,67 (s, 3H); 1,6 (m, 1H); 1,67 (s, 3H); 2,0 (m, 3H); 2,21 (m, 1H); 4,17 (q, 2H, *J* 7,2 Hz); 5,07 (m, 1H); 5,8 (d, 1H *J* 15,4 Hz); 6,93 (dt, 1H *J* 15,4 e 7,5). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz)** δ 14,2 (CH<sub>3</sub>); 17,6

Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

(CH<sub>3</sub>); 19,4 (CH<sub>3</sub>); 25,4 (CH<sub>2</sub>); 25,6 (CH<sub>3</sub>); 32,0 (CH); 36,6 (CH<sub>2</sub>); 39,6 (CH<sub>2</sub>); 60,0 (CH<sub>2</sub>); 122,4 (CH); 124,4 (CH); 131,4 (C); 148,1 (CH); 166,6 (C). **IV (Filme)** 2964; 2915; 2874; 2854; 1722 cm<sup>–1</sup>. **HMRS (ESI TOF-MS)**: *m/z* para C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub> [M+H] calculado 225,1855, observado 225,1964.

**(S,E)-5,9-Dimetildeca-2,8-dien-1-ol:** A uma solução do éster **204** (6,12 g, 27,3 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (270 mL) foi adicionado DIBAL-H 1 M (65 mL, 65 mmol), gota a gota, a –78 °C (a solução de DIBAL-H foi preparada imediatamente antes do uso). Depois de agitada a –78 °C por 2 h, foram adicionados MeOH (50 mL) e tartarato de potássio (220 mL) e a mistura foi agitada por 18 h. As fases foram separadas sendo a fase aquosa extraída com AcOEt (3 x 50 mL). O extrato orgânico foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 70:30 para fornecer 4,9 g de **205**, 98% de rendimento.

R<sub>f</sub> = 0,45 (hexano:AcOEt 80:20). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)** δ 0,89 (d, 3H J 6,6 Hz); 1,16 (m, 1H); 1,33 (m, 2H); 1,49 (m, 1H); 1,61 (s, 3H); 1,69 (s, 3H); 2 (m, 4H); 4,1 (d, 2H, J 4,3 Hz); 5,1 (td, 1H J 6,4 e 1,3 Hz); 5,67 (m, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz)** δ 17,6; 19,4; 25,5; 25,7; 32,5; 36,6; 39,6; 63,8; 124,7; 130,1; 131,2; 131,9. **IV (filme)** 3377 (largo); 3016; 2964; 2914; 2874; 2856; 1456; 1439; 1377; 1215 cm<sup>–1</sup>.

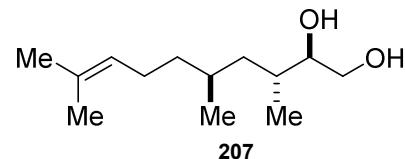
**((2S,3S)-3-((S)-2,6-Dimetilept-5-enil)oxiran-2-il)metanol:** A uma suspensão do L(+)-DIPT (3,9 mL, 19,01 mmol), MS4Å (3,5 g) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL), foi adicionado Ti(iOPr)<sub>4</sub> (6,04 mL, 20 mmol) a –35 °C e a mistura foi agitada por 20 min. *t*BuOOH (8,4 mL, 41,82 mmol) foi adicionado e a suspensão foi agitada por mais 40 min a –35 °C. Uma solução do álcool **205** (3,47 g, 19,01 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 mL) foi adicionada, gota a gota. A suspensão foi deixada no freezer a aproximadamente –20 °C por 18 h. A mistura foi filtrada em Celite® e eluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. À esta solução foi adicionado uma solução de tartarato de sódio e potássio (100 mL) e a mistura foi agitada por 18 h. As fases foram separadas, sendo a fase aquosa extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 mL). O extrato orgânico foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica

Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

gel, usando como eluente hexano:AcOEt (70:30) para fornecer 2,79 g de **204**, 74% de rendimento.

**Rf** = 0,54 (hexano:AcOEt 60:40).  $[\alpha]_D^{25} = -19$  (c 1,3; CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)** δ 0,97 (d, 3H, J 6,6 Hz); 1,19 (m, 1H); 1,39 (m, 2H); 1,52 (m, 1H); 1,59 (s, 3H); 1,66 (m, 1H); 1,67 (s, 3H); 1,96 (m, 2H); 2,1 (t, 1H, J 5,9 Hz); 2,87 (dt, 1H J 4,5 e 2,4 Hz); 2,96 (m, 1H); 3,36 (m, 1H); 3,9 (m, 1H); 5,7 (t, 1H J 7 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz)** δ 17,6 (CH<sub>3</sub>); 19,9 (CH<sub>3</sub>); 25,4 (CH<sub>2</sub>); 25,6 (CH<sub>3</sub>); 30,9 (CH); 36,8 (CH<sub>2</sub>); 38,8 (CH<sub>2</sub>); 54,8 (CH); 58,4 (CH); 61,6 (CH<sub>2</sub>); 124,4 (CH); 131,4 (C). **IV (Filme)** 3418 (largo), 2964; 2918; 2872; 2856; 1454; 1379 cm<sup>-1</sup>. **HMRS (ESI TOF-MS)**: m/z para C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub> [M+H] calculado 199,1698, observado 199,1699.

**(2R,3R,5S)-3,5,9-Trimetildec-8-en-1,2-diol:** A uma solução do epóxido **204** (3,9 g, 19,67



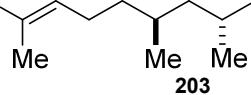
mmol) em hexano (100 mL) foi adicionado, gota a gota, uma solução, recém preparada, de AlMe<sub>3</sub> (5,66 mL, 59,0 mmol) em hexano (30 mL) a –40 °C. Depois da reação ter sido agitada por

1 h a –40 °C, adicionou-se uma solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), o banho foi removido e uma solução concentrada de tartarato de sódio e potássio foi adicionada (50 mL). Esta mistura foi agitada por 4 h. As fases foram separadas e o extrato orgânico foi lavado com uma solução aquosa saturada de NaCl (100 mL). Esta fase orgânica foi extraída com AcOEt (3 x 50 mL). O extrato orgânico foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt (70:30). Após a purificação, obteve-se 3,65 g de **207**, 86% de rendimento.

**Rf** = 0,46 (hexano:AcOEt 60:40).  $[\alpha]_D^{25} = +20$  (c 0,86; CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)** δ 0,85 (d, 3H J 6,6 Hz); 0,87 (d, 3H, J 7 Hz); 1,22 (m, 4H); 1,49 (m, 1H); 1,61 (s, 3H); 1,66 (m, 1H); 1,69 (s, 3H); 1,99 (m, 2H); 2,81 (s, 1H); 2,91 (sl, 1H); 3,5 (ddd, 1H J 8,5, 6,2 e 2,4 Hz); 3,55 (dd, 1H, J 10,7 e 8,5 Hz); 3,72 (dd, 1H, 10,7 e 2,4 Hz); 5,52 (t, 1H, J 7). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz)** δ 15,0 (CH<sub>3</sub>); 17,6 (CH); 18,9 (CH<sub>3</sub>); 25,5 (CH<sub>2</sub>); 25,6 (CH); 29,6 (CH<sub>3</sub>); 33,6 (CH<sub>3</sub>); 38,3 (CH<sub>2</sub>); 39,6 (CH<sub>2</sub>); 64,5 (CH<sub>2</sub>); 76,5 (CH); 124,8 (CH); 131,0 (C). **IV (ATR)** 3362 (largo); 2960; 2813; 2874; 1672; 1454; 1377; 1216 cm<sup>-1</sup>. **HMRS (ESI TOF-MS)**: m/z para C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub> [M+H] calculado 215,2011, observado 215,1998.

Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

**(2R,4S)-2,4,8-Trimetilnon-7-en-1-ol:** A uma solução do diol **207** (3,5 g, 16,36 mmol) em THF (131,0 mL) e água (32,8 mL) à temperatura ambiente, foi adicionado NaIO<sub>4</sub> (21 g, 98 mmol) em uma única porção. Depois da reação ter sido agitada por 5 h, ela foi interrompida adicionando-



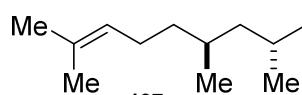
se uma solução aquosa saturada de NaCl (150 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 60 mL). O extrato orgânico foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo resultante foi usado na próxima etapa sem purificação prévia.

O material oriundo da etapa anterior foi solubilizado em metanol (164 mL) e resfriado a 0 °C. A esta solução foi adicionado NaBH<sub>4</sub> (0,93 g, 24,54 mmol) em pequenas porções durante 5 minutos. A reação foi agitada por 15 min quando uma solução 0,5 M de ácido cítrico (100 mL) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) foram adicionados. As fases foram separadas sendo a fase aquosa extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL). O extrato orgânico foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt (80:20). Após a purificação obteve-se 2,64 g de **203**, 87% de rendimento para as duas etapas.

**Rf** = 0,57 (hexano:AcOEt 80:20). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +23 (c 1,3; CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 0,86 (d, 3H, *J* 7 Hz); 0,89 (d, 3H, 6,6 Hz); 1,18 (m, 4H); 1,48 (m, 1H); 1,59 (s, 3H); 1,66 (s, 3H); (sI, 1H); 1,96 (m, 2H); 3,41 (dd, 1H, 10,5 e 6,6 Hz); 3,45 (dd, 1H, 10,5 e 5,7 Hz); 5,08 (t, *J* 7,1 Hz). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125,7 MHz)** δ 16,3 (CH<sub>3</sub>); 17,6 (CH<sub>3</sub>); 19,3 (CH<sub>3</sub>); 25,5 (CH<sub>2</sub>); 25,7 (CH<sub>3</sub>); 29,6 (CH); 29,6 (CH); 33,2 (CH); 38,0 (CH<sub>2</sub>); 40,5 (CH<sub>2</sub>); 69,0 (CH<sub>2</sub>); 124,80 (CH); 131,10 (C).

**IV (Filme)** 3340 (largo); 2962; 2914; 2874; 2872; 2853; 1454; 1377 cm<sup>-1</sup>.

**(6S,8R)-9-Iodo-2,6,8-trimetilnon-2-eno:** A uma suspensão de PPh<sub>3</sub> (2,7 g, 10,32 mmol) e



imidazol (0,76 g, 11,18 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), adicionou-se I<sub>2</sub> (2,62 g, 10,32 mmol) a 0 °C. Após 10 min de agitação, a suspensão

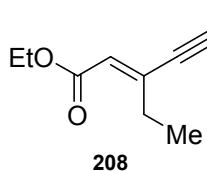
tornou-se vermelha escura, então, uma solução do álcool **203** (1,6 g, 8,60 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) foi adicionada e a reação foi agitada por 18 h à temperatura ambiente. Após esse tempo, a reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:Et<sub>2</sub>O 99:1. Após a purificação obteve-se 2,38 g de **197**, 94% de rendimento.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 10 (c 0,8; CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)** δ 0,87 (d, 3H *J* 6,5 Hz); 0,96 (d, 3H *J* 6,5 Hz); 1,18 (t, 3H, *J* 7,1 Hz); 1,28 (m, 1H); 1,49 (m, 2H); 1,62 (s, 3H); 1,69 (s, 3H); 1,99 (m, 2H); 3,3 (dd, 1H, *J* 9,5 e 6,2 Hz); 3,22 (dd, *J* 9,5 e 4,9 Hz); 5,09 (t, 1H *J* 7 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C**

Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

**(CDCl<sub>3</sub> 62,9 MHz)** δ 17,7 (CH); 18,5 (CH<sub>2</sub>); 19,5 (CH<sub>3</sub>); 20,4 (CH<sub>3</sub>); 25,4 (CH<sub>2</sub>); 25,7 (CH); 29,8 (CH<sub>3</sub>); 32,4 (CH<sub>3</sub>); 37,48 (CH<sub>2</sub>); 44,0 (CH<sub>2</sub>); 124,7 (CH); 131,2 (C). **IV (Filme)** 2960; 2913; 2869; 2850; 1455; 1377; 817 cm<sup>−1</sup>. **HMRS (EI TOF-MS)**: m/z para C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>I [M+H] calculado 294,0844, observado 294,0873.

**(E)-3-Etil-5-(trimetilsilil)pent-2-en-4-inoate de etila.** Uma mistura de Pd(AcO)<sub>2</sub> (337 mg, 1,5

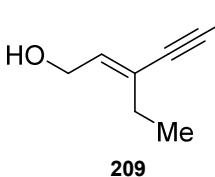


mmol) e tris(2,6-dimetoxifenil)fosfina (664 mg, 1,5 mmol) in THF (50 mL) foi agitada por 30 min. Então, **199** (6,6 mL, 50 mmol) foi adicionado na primeira mistura e esta foi agitada por mais 10 mim. Após este tempo, **200** (7 mL, 50 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada por 18 h. O

solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente pentano:AcOEt 90:10 para fornecer 9,36 g de **208**, 85% de rendimento.

R<sub>f</sub> = 0,72 (hexano:AcOEt 95:05). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ 0,2 (s, 9H); 1,15 (t, 3H, J 7,6 Hz); 1,28 (t, 3H, J 7,1 Hz); 2,74 (qd, 2H, J 7,6 Hz, 1Hz); 4,16 (q, 2H J 7,1Hz); 6,06 (t, 1H, J 1Hz). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100,6 MHz)** δ 0,3 (CH<sub>3</sub>); 12,8 (CH<sub>3</sub>); 14,2 (CH<sub>3</sub>); 25,4 (CH<sub>2</sub>); 60,0 (CH<sub>2</sub>); 100,1 (C); 105, 2 (C); 124,2 (CH); 143,9 (C); 165,7 (C). **IV (Filme)** 2996; 2932; 2878; 2147; 1718; 1612 cm<sup>−1</sup>. **HMRS (ESI TOF-MS)**: m/z para C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H] calculado 225,1311, observado 225,1329.

**(E)-3-etil-5-(trimetilsilil)pent-2-en-4-in-1-ol:** A uma solução do éster **208** (3,0 g, 13,36 mmol)



em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL), foi adicionado, gota a gota, uma solução 1 M de DIBAL-H (29,4 mL, 29,4 mmol) a –40 °C, e a reação foi agitada por 30 min. Metanol (12 mL) foi adicionado, seguido pela adição de H<sub>2</sub>O (24 mL) e uma solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio (80 mL)

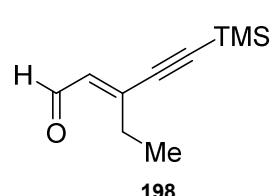
e a mistura foi agitada por 1 h. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 mL). O extrato orgânico foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente pentano:AcOEt 70:30 para fornecer 2,36 g de **209**, 97% de rendimento.

R<sub>f</sub> = 0,5 (pentano:AcOEt 80:20). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ 0,2 (s, 9H); 1,11 (t, 3H, J 7,6 Hz); 1,35 (sl, 1H); 2,17 (q, 2H, J 7,6 Hz ); 4,23 (d, 2H, J 6,8 Hz); 6,4 (t, 1H, J 6,9 Hz). **RMN de**

Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

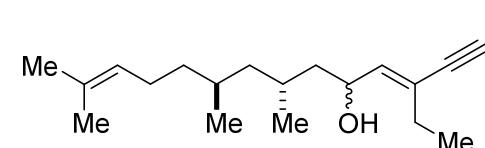
**$^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100,6 MHz)**  $\delta$  –0,1 ( $\text{CH}_3$ ); 13,1 ( $\text{CH}_2$ ); 24,1 ( $\text{CH}_2$ ); 58,6 ( $\text{CH}_3$ ); 93,2 (C); 106,1 (C); 127,4 (C); 135,6 (CH). **IV (Filme)** 3328 (largo); 2965; 2944; 2937; 2883; 2899; 2877; 2141; 1626  $\text{cm}^{-1}$ . **HMRS (EI TOF-MS)**:  $m/z$  para  $\text{C}_9\text{HO}_{15}\text{Si}$  [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ] calculado 167,0892, observado 167,0919.

**(E)-3-etyl-5-(Trimetilsilil)pent-2-en-4-inal:** A uma solução do álcool **209** (2,44 g, 13,37 mmol)

 em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (133 mL), foi adicionado  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5,65 g, 53,3 mmol) e  $\text{MnO}_2$  (13,9 g, 160 mmol) a 0 °C. A reação foi agitada a esta temperatura por 18 h. Após este tempo, a mistura reacional foi filtrada sob Celite® para fornecer 2,10 g do aldeído **198**, 87% de rendimento.

**Rf** = 0,75 (pentano:AcOEt 90:10). **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)**  $\delta$  0,24 (s, 9H); 1,25 (t, 3H,  $J$  7,6 Hz); 2,68 (q, 2H,  $J$  7,6 Hz); 6,19 (d, 1H,  $J$  7,8 Hz); 10,05 (d, 1H,  $J$  7,8 Hz). **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100,6 MHz)**  $\delta$  –0,4 ( $\text{CH}_3$ ); 13,6 ( $\text{CH}_3$ ); 24,8 ( $\text{CH}_2$ ); 104,4 (C); 106,1 (C); 133,4 (CH); 146,7 (C); 190,0 (CH). **IV (Filme)** 2962; 2901; 2820; 2747; 2143; 1667  $\text{cm}^{-1}$ . **HMRS (EI TOF-MS)**:  $m/z$  para  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{OSi}$  [M] calculado 180,0970, observado 180,0990.

**(7*R*,9*S*,*E*)-3-Etil-7,9,13-trimetil-1-(trimetilsilil)tetradeca-3,12-dien-1-in-5-ol:** A uma solução

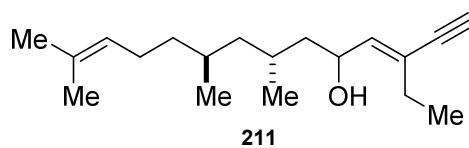
 do iodeto **197** (2,2 g, 7,20 mmol) em  $\text{Et}_2\text{O}$  (36 mL), foi adicionado uma solução 1,7 M de  $t\text{BuLi}$  (9,00 mL, 14,76 mmol) a –78 °C. A reação foi agitada nesta temperatura por 15 min, quando uma solução do aldeído **198** (1,02 g, 5,69 mmol) em  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 mL) foi adicionada, gota a gota. A reação foi agitada por 40 min. Após este tempo uma solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL) foi adicionada e o banho foi retirado. Após alcançar a temperatura ambiente, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 25 mL). O extrato orgânico foi lavado com solução aquosa saturada de  $\text{NaCl}$  (20 mL), seco com  $\text{MgSO}_4$ , filtrado e concentrado. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt:Et<sub>2</sub>O 95:2:3. Após a purificação obteve-se 1,04 g de **210**, 57% de rendimento

**Rf** = 0,32 (2 corridas com hexano:AcOEt 95:5).  $[\alpha]_D^{25} = + 2$  ( $c$  1,0;  $\text{CHCl}_3$ ). **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)**  $\delta$  0,79 (s, 9H); 0,87 (d, 3H,  $J$  6,6 Hz); 0,85 (d, 3H,  $J$  6,8 Hz); 1,12 (m, 5H); 1,15 (m, 1H);

**Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina**

1,26 (m, 1H); 1,35 (m, 2H); 1,48 (m, 2H); 1,62 (s, 3H); 1,69 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 2,2 (m, 2H); 4,5 (m, 1H); 5,11 (t, 1H,  $J$  7,7 Hz); 5,8 (d, 1H  $J$  8,8 Hz). **RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz)**  $\delta$  –0,0 (CH<sub>3</sub>); 13,3 (CH<sub>3</sub>); 17,6 (CH<sub>3</sub>); 19,4 (CH<sub>3</sub>); 20,0 (CH<sub>3</sub>); 24,3 (CH<sub>2</sub>); 25,5 (CH<sub>2</sub>); 25,7 (CH<sub>3</sub>); 26,8 (CH); 29,6 (CH); 37,9 (CH<sub>2</sub>); 44,6 (CH<sub>2</sub>); 45,5 (CH<sub>2</sub>); 66,1 (CH); 99,3 (C); 106,2 (C); 124,9 (CH); 126,8 (C); 131,0 (C); 139,7 (CH). **IV (Filme)** 3316 (largo); 2962; 2925; 2140; 1626; 1461,14; 1377,46; 1249; 842 cm<sup>–1</sup>. **HMRS (EI TOF-MS)**:  $m/z$  para C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>Si [M–H<sub>2</sub>O] calculado 330,2743, observado 330,2704.

**(7*R*,9*S*,*E*)-3-etil-7,9,13-trimetiltetradeca-3,12-dien-1-in-5-ol:** Esta reação não foi conduzida

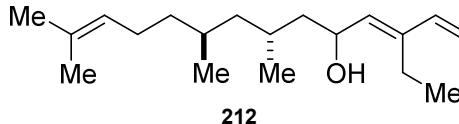


em condição anidra. A uma solução de **210** (290 mg, 0,832 mmol) em metanol (3 mL) foi adicionado hidróxido de sódio (66,5 mg, 1,66 mmol), e a reação foi agitada por 4 h. Após

este tempo o metanol foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 90:10. Após a purificação obteve-se 194 mg do alcino **211**, 84% de rendimento.

$\text{Rf} = 0,3$  (2 corridas com hexano:AcOEt 95:5).  $[\alpha]_D^{25} = +8$  (c 1,1 ; CHCl<sub>3</sub>). **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)** 0,86 (d, 3H,  $J$  6,6 Hz); 0,88 (d, 3H,  $J$  6,6 Hz); 1,14 (m, 6H); 1,28 (m, 2H); 1,34 (m, 2H); 1,5 (m, 2H); 1,62 (s, 3H); 1,69 (s, 3H); 1,98 (m, 2H); 2,22 (q, 2H); 2,85 (s, 1H); 4,53 (m, 1H), 5,11 (t, 1H,  $J$  7,2 Hz); 5,8 (d, 1H  $J$  9 Hz). **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz)** 13,2 (CH<sub>3</sub>); 17,6 (CH<sub>3</sub>); 19,3 (CH<sub>3</sub>); 20,0 (CH<sub>3</sub>); 24,3 (CH<sub>2</sub>); 25,5 (CH<sub>2</sub>); 25,6 (CH<sub>3</sub>); 26,7 (CH); 29,6 (CH); 37,9 (CH<sub>2</sub>); 44,6 (CH<sub>2</sub>); 45,4 (CH<sub>2</sub>); 66,0 (CH); 76,1 (CH) 84,6 (C); 124,9 (CH); 125,7 (C); 130,1 (C); 140,5 (CH). **IV (Filme)** 3313; 2963; 2925; 2062; 1458; 1377; 837,94 cm<sup>–1</sup>. **HMRS (EI TOF-MS)**:  $m/z$  para C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O [M] calculado 276,2473, observado 276,2504.

**(7*R*,9*S*,*E*)-3-Etil-7,9,13-trimetiltetradeca-1,3,12-trien-5-ol:** Estas reações não foram



conduzidas em condições anidras.

**Método 1:** A uma suspensão de zinco metálico (507 mg, 7,75 mmol) em H<sub>2</sub>O (3 mL) foi adicionado Cu(AcO)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (55,2 mg, 0,277 mmol) e a mistura foi agitada por 15 min. Após esse tempo, AgNO<sub>3</sub> (47,0 mg, 0,277 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por mais 15 min. A suspensão resultante foi

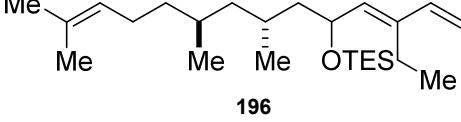
Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

filtrada e lavada sucessivamente com H<sub>2</sub>O (3 mL), MeOH (3 mL), (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO (3 mL) e Et<sub>2</sub>O (3 mL). O resíduo foi ressuspensionado em MeOH-H<sub>2</sub>O (1 mL 1:1) e uma solução do alcino **211** (51 mg, 0,184 mmol) em MeOH (0,5 mL) foi adicionada na suspensão. A mistura foi agitada por 18 h a 25 °C. Depois de diluída com MeOH (2 mL), a mistura foi filtrada em Celite®. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel, usando como eluente hexano:AcOEt 95:5. Após a purificação obteve-se 29 mg de **212**, 57% de rendimento

**Método 2:** A uma solução de **211** (280 mg, 1,013 mmol) em benzene (5 mL) foi adicionado catalisador de Lindlar (108 mg, 0,051 mmol) e quinolina (18,00 µl, 0,152 mmol) e a reação foi agitada sob atmosfera de H<sub>2</sub>. Após verificar que houve o consumo quase completo do alcino **211** por CCD, a mistura foi filtrada através de uma pequena coluna de sílica e eluida com AcOEt. O consumo completo acontece aproximadamente após 15 min de reação, porém a cada 5 min verificou-se o andamento da reação por CCD. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 95:5. Após a purificação obteve-se 205 mg de **212**, 73% de rendimento.

R<sub>f</sub>= 0,3 (2 corridas com hexano:AcOEt 95:5). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +12 (c 1,05 ; CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 0,88 (d, 3H, J 6,6 Hz); 0,91 (d, 3H, J 6,6 Hz); 1,09 (t, 3H, J 7,6Hz); 1,17 (m, 3H); 1,31 (m, 2H); 1,41 (m, 2H); 1,52 (m, 2H); 1,63 (s, 3H); 1,71 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 2,23 (m, 2H); 4,59 (m, 1H); 5,09 (d, 1H, J 11 Hz); 5,14 (t, 1H, J 7,0 Hz); 5,28 (d, 1H J 17,5 Hz); 5,4 (d, 1H J 9 Hz); 6,27 (dd, 1H, J 17,5 e 11 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz)** δ 14,3 (CH<sub>3</sub>); 17,6 (CH<sub>3</sub>); 19,4 (CH<sub>3</sub>); 19,80 (CH<sub>2</sub>); 20,2 (CH<sub>3</sub>); 25,5 (CH<sub>2</sub>); 25,7 (CH<sub>3</sub>); 26,8 (CH); 29,7 (CH); 37,9 (CH<sub>2</sub>); 44,6 (CH<sub>2</sub>); 45,9 (CH<sub>2</sub>); 66,4 (CH); 113,0 (CH<sub>2</sub>) 124,9 (CH); 131,0 (C); 134,2 (CH); 139,3 (CH); 141,9 (C). **IV (Filme)** 3340; 2963; 2925; 1603,25; 1455; 1377; 834 cm<sup>-1</sup>.

**Trietyl((7*R*,9*S*,*E*)-3-etyl-7,9,13-trimetiltetradeca-1,3,12-trienil-5-oxi)silano:** A uma solução de **211** (37 mg, 0,133 mmol) em piridina (2,7 mL) foram adicionados DMAP (3,25 mg, 0,027 mmol), TESCI (67,5 µl, 0,399 mmol) e a reação foi agitada por 1h. Após esse tempo a piridina foi removida pela co-evaporação com heptano (3 x 5 mL) seguido da remoção do resíduo de solvente em bomba de alto vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 95:5. Após a purificação obteve-se 43 mg de **196**, 84% de rendimento.



Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

$[\alpha]_D^{25} = + 20$  (*c* 0,7;  $\text{CHCl}_3$ ). **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)**  $\delta$  0,6 (q, 6H, *J* 7,9 Hz); 0,86 (d, 3H, *J* 6,6 Hz); 0,89 (d, 3H, *J* 6,6 Hz); 0,97 (t, 9H, *J* 7,9 Hz); 1,0 (t, 3H, *J* 7,6 Hz); 1,11 (m, 1H); 1,18 (m, 3H); 1,32 (m, 3H); 1,5 (m, 1H); 1,64 (s, 3H); 1,72 (s, 3H); 2,25 (m, 2H); 2,43 (m, 2H); 4,57 (m, 1H); 5,05 (d, 1H, *J* 11 Hz); 5,13 (t, 1H, *J* 7,2 Hz); 5,21 (d, 1H, *J* 17,5 Hz); 5,39 (d, 1H, *J* 9 Hz); 6,24 (dd, 1H, *J* 17,5 e 11 Hz). **RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125,7 MHz)**  $\delta$  5,1 ( $\text{CH}_2$ ); 6,9 ( $\text{CH}_3$ ); 13,7 ( $\text{CH}_3$ ); 17,7 ( $\text{CH}_3$ ); 19,25 ( $\text{CH}_3$ ); 19,82 ( $\text{CH}_2$ ); 20,3 ( $\text{CH}_3$ ); 25,5 ( $\text{CH}_2$ ); 25,7 ( $\text{CH}_3$ ); 26,4 ( $\text{CH}$ ); 29,6 ( $\text{CH}$ ); 38,0 ( $\text{CH}_2$ ); 44,4 ( $\text{CH}_2$ ); 47,1 ( $\text{CH}_2$ ); 67,2 ( $\text{CH}$ ); 112,1 ( $\text{CH}_2$ ); 125,0 ( $\text{CH}$ ); 131,0 (C); 136,0 ( $\text{CH}$ ); 138,7 (C); 139,7 ( $\text{CH}$ ). **IV (Filme)** 2957; 2915; 2876; 1603; 1458; 1377. **(EI TOF-MS):** *m/z* para  $\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{OSi}$  [M] calculado 392,3474, observado 392,3463.

**(4*S*,6*R*,*E*)-10-Etil-4,6-dimetil-8-(triethylsilioxi)dodeca-9,11-dienal:** A uma solução de **196** (16

mg, 0,041 mmol) em  $t\text{BuOH}$  (204  $\mu\text{l}$ ) e  $\text{H}_2\text{O}$  (204  $\mu\text{l}$ ), foram adicionados,  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  (40,2 mg, 0,122 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (16,89 mg, 0,122 mmol),  $\text{MeSO}_4\text{NH}_2$  (3,88 mg, 0,041 mmol),  $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$  (1,587 mg, 2,037  $\mu\text{mol}$ ) e uma solução 4% de  $\text{OsO}_4$  em  $\text{H}_2\text{O}$  (2,59  $\mu\text{l}$ , 0,407  $\mu\text{mol}$ ), sendo que a reação foi agitada a 0 °C por 48 h. Após este tempo foi adicionado a mistura reacional  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (57 mg) e  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL). As fases foram separadas sendo a aquosa extraída com  $\text{AcOEt}$  (5 x 2 mL). O extrato orgânico foi seco com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrado e concentrado. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia, usando como eluente hexano: $\text{AcOEt}$  60:40. Após a purificação obteve-se 12 mg do diol.

A solução do diol (12 mg, 0,027 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (469  $\mu\text{L}$ ) foi adicionado BAIB (17 mg, 0,032 mmol). A reação foi agitada por 2 h, após este tempo o solvente foi removido e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia, usando como eluente hexano: $\text{AcOEt}$  90:10. Após a purificação obteve-se 9,5 mg de **194**, 63% rendimento (2 etapas).

$\text{Rf} = 0,43$  (hexano: $\text{Et}_2\text{O}$  95:5).  $[\alpha]_D^{25} = + 22$  (*c* 0,9;  $\text{CHCl}_3$ ). **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)**  $\delta$  0,56 (q, 6H, *J* 8,9 Hz); 0,86 (d, 3H, *J* 6,4 Hz); 0,88 (d, 3H, *J* 6,6 Hz); 0,97 (m, 9H); 1,04 (t, 3H, *J* 7,6 Hz); 1,11 (m, 2H); 1,46 (m, 1H); 1,6 (m, 4H); 1,78 (m, 1H); 2,01 (m, 2H); 2,29 (m, 2H); 4,54 (m, 1H); 5,01 (d, 1H, *J* 11 Hz); 5,18 (d, 1H, *J* 17,5 Hz); 5,4 (d, 1H, *J* 8,5 Hz); 6,21 (dd, 1H, *J* 17,5 e 11 Hz); 9,77 (s, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125,7 MHz)**  $\delta$  5,0 ( $\text{CH}_2$ ); 6,8 ( $\text{CH}_3$ ); 13,7 ( $\text{CH}_3$ ); 19,0 ( $\text{CH}_3$ ); 19,1 ( $\text{CH}_3$ ); 19,7 ( $\text{CH}_2$ ); 26,1 ( $\text{CH}$ ); 29,1 ( $\text{CH}$ ); 29,6 ( $\text{CH}_2$ ); 41,7 ( $\text{CH}_2$ ); 45,1 ( $\text{CH}_2$ ); 46,8

Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

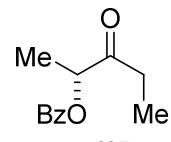
(CH<sub>2</sub>); 69,9 (CH); 112,00 (CH<sub>2</sub>); 136,3 (CH); 138,0 (C); 139,6 (CH); 203,0 (CH). **IV (filme)** 2958; 2928; 2876; 2713; 1758; 1459 cm<sup>–1</sup>. (**ESI TOF-MS**): *m/z* para C<sub>23</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub>NaSi [M+Na+MeOH] calculado 421,31139, observado 421,31043.

**Benzoato de (R)-3-oxopentan-2-ila:** A uma solução do (R)-lactato de metila (2,0 g, 19,21

mmol) em THF (50 mL) foi adicionado MeON(Me)H·HCl (4,66 g, 47,74 mmol) e a mistura foi mantida a 20 °C. A esta solução foi adicionado, gota a gota durante 30 min, uma solução 2,9 M de *i*PrMgBr (33 mL, 95,48 mmol). Após agitação por 30 min a esta temperatura, a mistura foi resfriada a 0 °C e agitada por um período adicional de 30 min. A reação foi interrompida pela adição de uma solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (125 mL). A mistura foi extraída com Et<sub>2</sub>O (4 x 40 mL) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 40 mL). O extrato orgânico foi seco com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente pentano:AcOEt 1:1. Após a purificação obteve-se 2,17 g da amida de Weinreb **215**, 85%.

A uma solução da amida de Weinreb **215** (2,0 g, 15 mmol) em THF (30 mL) a 0 °C foi adicionado, gota a gota, uma solução de 3,0 M de EtMgCl (16 mL, 48 mmol). Após a adição, o banho foi retirado, deixou-se a reação alcançar a temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 1 h a esta temperatura. A reação foi resfriada novamente a 0 °C e interrompida pela adição lenta de uma solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (80 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et<sub>2</sub>O (40 mL) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 40 mL). O extrato orgânico foi seco com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado, o resíduo obtido foi usado na próxima etapa sem prévia purificação.

O produto bruto obtido foi solubilizado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) e a esta solução foram adicionados Bz<sub>2</sub>O (5,11 g, 22,6 mmol), DMAP (200 mg, 1,64 mmol), DIPEA (5,0 mL, 28,6 mmol). Após 14 h, o excesso de Bz<sub>2</sub>O foi eliminado pela adição de etilenodiamina (10 mL). A reação foi interrompida pela adição de H<sub>2</sub>O (80 mL). As fases foram separadas e a aquosa foi extraída com Et<sub>2</sub>O (4 x 40 mL). O extrato orgânico foi seco com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente pentano:AcOEt 90:1. Após a purificação obteve-se 1,4 g da etilcetona **195**, 47% para duas etapas.

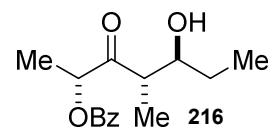


Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

**Rf** = 0,52 (hexano:AcOEt 80:20).  $[\alpha]_D^{25} = -21$  (c 0,85; CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)** 1,11 (t, 3H, *J* 7,3 Hz); 1,54 (d, 3H *J* 7,0); 2,6 (m, 2H); 5,37 (q, 1H *J* 7,0 Hz); 7,46 (dd, 2H, *J* 7,5 e 7,3 Hz); 7,6 (t, 1H, *J* 7,5 Hz); 8,09 (d, 2H, *J* 7,3 Hz).

**Dicicloexilcloroborana (cHex)<sub>2</sub>BCl:** A uma solução de 3,7 mL de cicloexeno em 12 mL de Et<sub>2</sub>O a 0 °C, adicionou-se, gota a gota, 2 mL do complexo monocloroboranadimetilsulfeto. A mistura reacional foi mantida sob agitação a t.a. por 2 h, sendo o Et<sub>2</sub>O removido por destilação a pressão atmosférica. Destilação sob pressão reduzida (110-120 °C, 0,3 mmHg) forneceu a (cHex)<sub>2</sub>BCl como um líquido incolor.

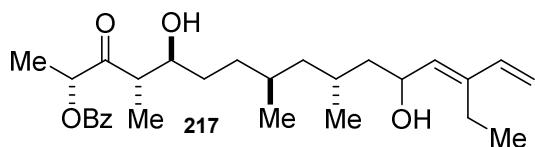
**Benzoato de (2*R*,4*S*,5*S*)-5-hidroxi-4-metil-3-oxoheptan-2-ila:** A uma solução da etilcetona **195**

  
(159 mg, 0,771 mmol) em Et<sub>2</sub>O (3,85 mL) foram adicionadas, gota a gota, (cHex)<sub>2</sub>BCl (0,167 mL, 0,771 mmol) e Me<sub>2</sub>N*E*t (0,111 mL, 1,028 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada por 40 min e resfriada a –78 °C quando propionaldeído (0,037 mL, 0,514 mmol) foi adicionado de uma única vez. Depois de 2 h a reação foi mantida no freezer (–20 °C) por 14 h. A mistura foi mantida a 0 °C quando adicionou-se, lentamente, MeOH (1,25 mL), tampão fosfato pH 7 (1,25 mL) e uma solução 30% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1,25 mL) e a mistura foi agitada por 2 h a 0 °C. Adicionou-se H<sub>2</sub>O (4,5 mL) e as fases foram separadas sendo a aquosa extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 4,0 mL). O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente Et<sub>2</sub>O:AcOEt 6:4. Após a purificação obteve-se 102 mg do aduto de aldol 216, 75%.

$[\alpha]_D^{25} = -43$  (c 1,0; CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 0,98 (t, 3H, *J* 7,4 Hz); 1,26 (d, 3H *J* 7,2); 1,41 (m, 1H); 1,57 (d, 3H; *J* 7,1); 1,61 (m, 1H); 2,51 (d, 1H, *J* 5,8Hz ); 2,89 (ap. q, 1H *J* 7,2 Hz); 3,69 (m, 1H); 5,44 (q, 1H *J* 7,1 Hz); 7,46 (m, 2H); 7,59 (m, 1H); 8,08 (m, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 9,8 (CH<sub>3</sub>); 14,4 (CH<sub>3</sub>); 15,8 (CH<sub>3</sub>); 27,3 (CH<sub>2</sub>); 47,9 (CH); 74,6 (CH); 74,7 (CH); 128,4 (CH); 129,5 (C); 129,78 (CH); 133,3 (CH); 165,8 (C); 211,9 (C).

Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

**Benzoato de (2*R*,4*S*,5*S*,8*S*,10*R*,*E*)-14-etil-5,12-diidroxi-4,8,10-trimetil-3-oxoexadeca-13,15-dien-2-ila:**

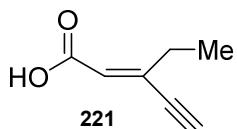


A uma solução da etilcetona **195** (28,0 mg, 0,136 mmol) a 0 °C em Et<sub>2</sub>O (1 mL) foram adicionadas, gota a gota, (cHex)<sub>2</sub>BCl (0,027 mL, 0,123 mmol) e

Me<sub>2</sub>NEt (0,018 mL, 0,164 mmol). A mistura foi agitada por 40 min e resfriada a –78 °C quando uma solução do aldeído **194** (30 mg, 0,082 mmol) em Et<sub>2</sub>O (0,25 mL) foi adicionada em uma única vez. Depois de 2 h, a reação foi mantida no freezer (–20 °C) por 14 h. A mistura foi mantida a 0 °C, quando adicionou-se, lentamente, MeOH (0,2 mL), tampão fosfato pH 7 (0,2 mL) e uma solução 30% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,2 mL) e a mistura foi agitada por 2 h a 0 °C. Adicionou-se H<sub>2</sub>O (2 mL) e as fases foram separadas sendo a fase aquosa extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 2,0 mL). O extrato orgânico foi seco Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:Et<sub>2</sub>O:AcOEt 40:20:40. Uma outra purificação por cromatografia flash se fez necessária, usando como eluente hexano:AcOEt 80:20 para fornecer 4 mg do produto **217**.

**Rf** = 0,38 (hexano:AcOEt 70:30). **RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 0,85 (d, 3H, J 6,4 Hz); 0,91 (d, 3H, J 6,4 Hz); 0,95 (m, 1H); 1,0 (t, 3H, J 7,6 Hz); 1,1 (m, 4H); 1,14 (d, 3H, J 7,2 Hz); 1,48 (m, 4H); 1,61 (m, 1H); 1,9 (m, 1H); 2,16 (q, 2H, J 7,6 Hz); 2,64 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 4,41 (td, 1H, 9 Hz e 3,2 Hz); 5,0 (d, 1H, J 11 Hz); 5,16 (d, 1H, J 17,5 Hz); 5,32 (q, 1H, J 7 Hz); 5,4 (d, 1H, J 8,7 Hz); 6,22 (dd, 1H, J 17,5 e 11 Hz); 7,1 (m, 2H); 7,02 (m, 1H); 8,17 (m, 2H). **RMN** de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 14,7 (CH<sub>3</sub>); 16,0 (CH<sub>3</sub>); 20,3 (CH<sub>2</sub>); 20,5 (CH<sub>3</sub>); 27,0 (CH); 30,0 (CH); 30,6 (CH<sub>2</sub>); 30,8 (CH<sub>3</sub>); 32,4 (CH<sub>3</sub>); 32,7 (CH<sub>2</sub>); 46,0 (CH<sub>2</sub>); 46,4 (CH<sub>2</sub>); 49,2 (CH); 66,6 (CH); 73,4 (CH); 75,5 (CH); 112,9 (CH<sub>2</sub>); 128,89(C); 128,95 (CH) 130,5 (CH); 133,5 (CH); 136,1 (CH); 139,8 (C); 141,0 (CH); 166,28 (C); 211,1 (C).

**Ácido (*E*)-3-etilpent-2-en-4-inoico:** Esta reação não foi realizada em condições anidras. A uma

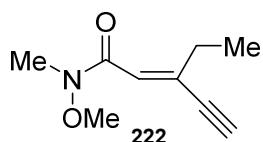


solução de **208** (3 g, 13,37 mmol) em THF (111,00 mL) e MeOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (22,20 mL), foi adicionado LiOH (6,4 g, 267 mmol). A reação foi mantida a temperatura de refluxo por 18 h. Então, a mistura foi vertida em uma mistura de Et<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O 1:1 (100 mL) pH 1, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et<sub>2</sub>O (4 x 25 mL). O extrato orgânico foi lavado com uma solução aquosa saturada de NaCl (25

Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

mL), seco com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente Hexano:AcOEt 6:4 para fornecer 1,38 g do ácido **221**, 83% de rendimento. **Rf** = 0,15 (hexano:AcOEt 80:20). **PF** 80-82 °C. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)** δ 1,17 (t, 3H, *J* 7 Hz); 2,77 (q, 2H, *J* 7 Hz); 3,29 (s, 1H); 6,13 (s, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,9 MHz)** δ 12,7 (CH<sub>3</sub>); 25,8 (CH<sub>2</sub>); 83,4 (CH); 83,7 (C); 124,4 (CH); 145,9 (C) 171,1 (C). **IV (ATR)** 3295; 2969; 2936; 2878; 2095; 1686; 1606 cm<sup>-1</sup>. **(ESI TOF-MS)**: *m/z* para C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M-H] calculado 123,0452, observado 123,0456.

**(E)-3-Etil-N-metoxi-N-metilpent-2-en-4-inamida:** A uma solução do ácido **221** (1,96 g, 15,79



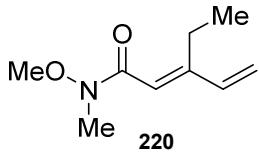
mmol) e MeON(Me)H·HCl (3080 mg, 31,6 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (78,900 mL), foram adicionados DMAP (386 mg, 3,16 mmol) e DCC (6515 mg, 31,6 mmol). Em seguida, adicionou-se Et<sub>3</sub>N (4,40 mL, 31,6 mmol), gota a gota.

A reação foi agitada por 18 h à temperatura ambiente. A mistura foi lavada com H<sub>2</sub>O (30 mL) e uma solução 1M HCl (2 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada cuidadosamente (o produto é volátil). O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 80:20, para fornecer 1,6 g da amida **222**, 60% de rendimento.

**Obs.** Não utilizou-se bomba de alto vácuo para a retirada de resíduo de solventes. O resíduo foi removido por coevaporação com CHCl<sub>3</sub>.

**Rf** = 0,28 (hexano:AcOEt 80:20). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)** δ 1,17 (t, 3H, *J* 7,5 Hz); 2,71 (q, 2H, *J* 7,5 Hz); 3,17 (s, 1H); 3,22 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 6,58 (s, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz)** δ 12,8 (CH<sub>3</sub>); 25,5 (CH<sub>2</sub>); 32,1 (CH<sub>3</sub>); 61,6 (CH<sub>3</sub>); 80,3 (CH); 84,5 (C); 123,9 (CH); 139,8 (C); 166,2 (C). **IV (ATR)** 3287; 3238; 2971; 2938; 2878; 2838; 2091; 1643; 1607 cm<sup>-1</sup>. **(ESI TOF-MS)**: *m/z* para C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [M+H] calculado 168,1025, observado 168,1054.

**(E)-3-etyl-N-metoxi-N-metilpenta-2,4-dienamida:** A uma solução do acetileno **222** (806 mg,



4,82 mmol) em benzeno (24,10 mL), foi adicionado quinolina (0,142 mL, 0,964 mmol) e catalisador de Lindlar (718 mg, 0,241 mmol). A reação foi agitada sob atmosfera de H<sub>2</sub> por 30 min. A mistura reacional foi filtrada sob Celite® e eluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O solvente foi evaporado cuidadosamente (o produto é volátil). O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando

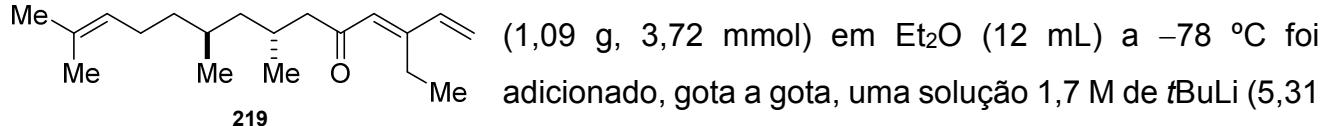
Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

como eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Hexano 60:40 para fornecer 600 mg do dieno **220**, 72% de rendimento.

**Obs.** Não utilizou-se bomba de alto vácuo para a retirada de resíduo de solventes. O resíduo foi removido por coevaporação com CHCl<sub>3</sub>.

**Rf** = 0,28 (hexano:AcOEt 80:20). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)** δ 1,7 (t, 3H, J 7,5 Hz); 2,71 (q, 2H, J 7,5 Hz); 3,17 (s, 1H); 3,22 (s, 3H); 6,48 (s, 1H); 5,27 (d, 1H J 10,7); 5,4 (d, 1H, J 17,4 Hz); 6,15 (s, 1H); 6,29 (dd, J 17,5 e 10,7 Hz); **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz)** δ 13,94 (CH<sub>3</sub>); 20,33 (CH<sub>2</sub>); 32,13 (CH<sub>3</sub>); 61,36 (CH<sub>3</sub>); 117,43 (CH); 117,72 (CH<sub>2</sub>); 139,11 (CH); 155,41 (C); 167,44 (C). **IV (filme)** 3093; 2970; 2937; 2877; 2819; 2091; 1651; 1619; 1599 cm<sup>-1</sup> (**ESI TOF-MS**): *m/z* para C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> [M+H] calculado 170,1181, observado 170,1162.

**(7*R*,9*S*,*E*)-3-Etil-7,9,13-trimetiltetradeca-1,3,12-trien-5-ona:** A uma solução do iodeto **197**

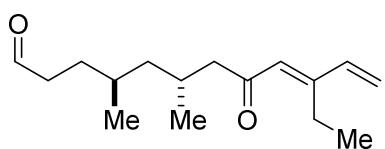


(1,09 g, 3,72 mmol) em Et<sub>2</sub>O (12 mL) a –78 °C foi adicionado, gota a gota, uma solução 1,7 M de *t*BuLi (5,31 mL, 7,44 mmol). A reação foi agitada a esta temperatura por 30 min. Após este tempo permitiu-se a temperatura alcançar a temperatura ambiente por 2 h. Após este tempo a reação foi resfriada novamente a –78 °C e uma solução da amida **220** (538 mg, 3,18 mmol) em Et<sub>2</sub>O (3,9 mL) foi adicionada, gota a gota. A reação foi agitada por 1h nesta temperatura. Retirou-se o banho e esperou a temperatura alcançar a temperatura ambiente. Então, adicionou-se NH<sub>4</sub>Cl (15 mL), as fases foram separadas e aquosa foi extraída com Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). O extrato orgânico foi lavado com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), seco com MgSO<sub>4</sub> e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 95:5 para fornecer 510 mg do polieno **219** em 58% de rendimento.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 0,86 (d, 3H, J 4,0 Hz); 0,87 (d, 3H, J 4 Hz); 1,08 (t, 3H, J 7,5 Hz); 1,15 (m, 3H); 1,5 (m, 1H); 1,6 (s, 3H); 1,68 (s, 3H); 1,96 (m, 2H); 2,28 (dd, 1H, J 15 Hz e 8 Hz); 2,4 (dd, 1H, J 15 Hz e 6 Hz); 2,75 (q, 2H, 7,5 Hz); 5,09 (td, 1H, J, 6,5 e 1,2 Hz); 5,44 (d, J 11 Hz); 5,86 (d, 1H, J 17 Hz); 6,07 (s, 1H); 6,3 (dd, 1H, J 17 e 11 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 13,9 (CH<sub>3</sub>); 17,6 (CH<sub>3</sub>); 19,3 (CH<sub>3</sub>); 20,5 (CH<sub>2</sub>); 25,5 (CH<sub>2</sub>); 25,7(CH<sub>3</sub>); 27,3 (CH); 29,2 (CH<sub>3</sub>); 29,7 (CH); 37,8 (CH<sub>2</sub>); 44,5 (CH<sub>2</sub>); 53,0 (CH<sub>2</sub>); 120,0 (CH<sub>2</sub>); 124,9 (CH); 126,3 (CH); 131,0 (C); 139,2 (CH); 156,1 (C); 201,2 (CH).

Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

**(4S,6R,E)-10-Etil-4,6-dimetil-8-oxododeca-9,11-dienal:** A uma solução do polieno **219** (92



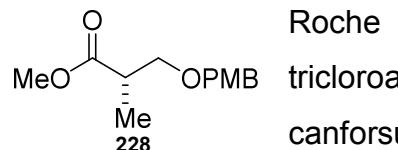
mg, (0,333 mmol) em *t*BuOH (1,7 mL) e H<sub>2</sub>O (1,7 mL) foram adicionados, K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> (329 mg, 0,998 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (138 mg, 0,998 mmol), MeSO<sub>4</sub>NH<sub>2</sub> (31,7 mg, 0,333 mmol), (DHQ)<sub>2</sub>PHAL

(12,96 mg, 0,017 mmol) e K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (1,2 mg, 3,3 μmol). A reação foi agitada por 20 h a 0 °C. Após este tempo foi adicionado à mistura reacional, Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (460 mg) e H<sub>2</sub>O (10 mL). As fases foram separadas sendo a fase aquosa extraída com AcOEt (5 x 10 mL). O extrato orgânico foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 60:40. Após a purificação obteve-se 41 mg do diol.

À solução do diol (41 mg, 0,132 mmol) em H<sub>2</sub>O (260 μL) e THF (1,06 mL) foi adicionado NaIO<sub>4</sub> (151,2 mg, 0,792 mmol) e a reação foi agitada por 2 h. Após este tempo, a reação foi interrompida pela adição de uma solução aquosa concentrada de NaCl (0,5 mL), as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 0,5 mL). O extrato orgânico foi seco com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia flash usando como eluente hexano:AcOEt 90:10. Após a purificação obteve-se 30 mg do fragmento B2, 36% rendimento (2 etapas).

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 0,87 (3 H, d, *J* 3,7 Hz); 0,89 (3 H, d, *J* 3,5 Hz); 1,09 (3 H, t, *J* 7,6 Hz); 1,13 (2 H, m); 1,48 (2 H, m); 1,63 (1 H, m); 2,13 (1 H, m); 2,30 (1 H, m); 2,42 (3 H, m); 2,73 (2 H, q, *J* 7,6); 5,45 (1 H, d, *J* 10,7 Hz); 5,69 (1 H, d, *J* 17,4 Hz); 6,07 (1 H, s); 6,27 (1 H, dd, *J* 17,4 e 10,8 Hz); 9,77 (1 H, t, *J* 1,8 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 13,9 (CH<sub>3</sub>); 18,9 (CH<sub>3</sub>); 19,5 (CH<sub>3</sub>); 20,5 (CH<sub>2</sub>); 27,1 (CH); 29,5 (CH<sub>2</sub>); 29,7 (CH); 41,6 (CH<sub>2</sub>); 44,2 (CH<sub>2</sub>); 52,8 (CH<sub>2</sub>); 120,1 (CH<sub>2</sub>); 126,2 (CH); 139,1 (CH); 156,4 (C); 201,0 (C); 202,8 (C).

**(2S)-3-(4-Metoxibenziloxi)-2-metilpropionato de metila:** A uma solução do (S)-éster de



Roche (2,6 g, 22,1 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) foram adicionados tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila (9,36 g, 33,2 mmol) e ácido canforsulfônico (0,5 g, 1,14 mmol). A mistura reacional foi mantida a

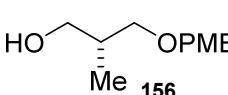
temperatura ambiente e agitada por 18 h. Após este tempo a mistura foi diluída com de Et<sub>2</sub>O (200 mL) e lavada com soluções aquosas saturadas de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 45 mL) e NaCl (45 mL), seguido de H<sub>2</sub>O (2 x 45 mL). O extrato orgânico foi seco com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O

Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente pentano:AcOEt 90:10 para fornecer 5,9 g da éster protegido **228**, 98% de rendimento.

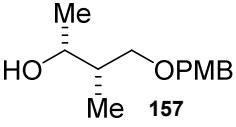
$[\alpha]_D^{25} = +11$  (c 1,1; CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1,18 (d, 3 H, J 7,1 Hz); 2,78 (m, 1 H); 3,47 (dd, 1 H, J 9,2 e 5,8 Hz); 3,64 (dd, 1 H, J 9,0 e 7,3 Hz); 3,69 (s, 3 H); 3,80 (s, 3 H); 4,46 (s, 2 H), 6,88 (d, 2 H, J 8,5 Hz); 7,24 (d, 2 H, J 8,5 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 13,9 (CH<sub>3</sub>); 40,1 (CH<sub>3</sub>); 51,6 (CH<sub>3</sub>); 55,1 (CH<sub>3</sub>); 71,5 (CH<sub>2</sub>); 72,6 (CH<sub>2</sub>); 113,6 (CH); 129,1 (CH); 130,1 (C); 159,1 (C); 175,2 (C). **IV (filme)** 3054; 2953; 2862; 1736 cm<sup>-1</sup>.

**(2R)-3-(4-Metoxibenzoíloxi)-2-metilpropan-1-ol:** A uma solução do éster **228** (5,8 g, 24,38

 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (190 mL), foi adicionado uma solução de 1 M de DIBAL-H (61 mL, 61 mmol) a –78 °C . A reação foi agitada por 1h. Adicionou-se MeOH (40 mL), seguido da adição de H<sub>2</sub>O (24 mL) e a solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio (160 mL) e a mistura agitada até a completa homogeneização da fase orgânica. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 mL). O extrato orgânico foi seco com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente pentano:AcOEt 80:20 para fornecer 4,92 g do álcool **156**, 96% de rendimento.

$[\alpha]_D^{25} = +14,8$  (c 1,15; CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 0,87 (d, 3H, J 7,0 Hz); 2,02 (m, 1H); 2,72 (sl, 1H); 3,37 (dd, 1H, J 9,0 e 7,6 Hz); 3,47 (1H, dd, J 9,0 e 4,7 Hz); 3,56 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 4,42 (s, 2H); 6,87 (d, 2H, J 9,5 Hz); 7,24 (d, 2H, J 9,5 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 13,4 (CH<sub>3</sub>); 35,4 (CH); 55,1 (CH<sub>3</sub>); 67,3 (CH<sub>2</sub>); 72,8 (CH<sub>2</sub>); 74,7 (CH<sub>2</sub>); 113,7 (CH); 129,1 (CH); 130,1 (C); 159,1 (C). **IV (filme)**.3455 (largo); 3016; 2960; 2864 cm<sup>-1</sup>.

**(2R,3S)-4-(4-Metoxibenzoíloxi)-3-metilbutan-2-ol:** A uma solução do cloreto de oxalila (4 mL,

 46,28 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL), foi adicionado DMSO (4,8 mL, 68,8 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), lentamente, a –78 °C. A mistura foi agitada por 10 min.

Após este tempo, foi adicionado uma solução do álcool **157** (4,8 g, 22,82 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (48 mL). Após agitação por 1 h a –78 °C, a mistura foi tratada com Et<sub>3</sub>N (15,84 mL, 113,6 mmol). A reação foi interrompida pela adição de uma solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (70 mL) e a temperatura da reação foi deixada subir até a temperatura ambiente. A mistura foi extraída com

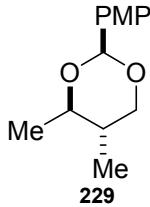
Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL). O extrato orgânico foi lavado com uma solução aquosa saturada de NaCl (50 mL), seco com MgSO<sub>4</sub> e concentrado para fornecer o aldeído bruto que foi utilizado imediatamente na etapa seguinte sem purificação.

Uma solução de CuI (8,24 g, 43,36 mmol) em Et<sub>2</sub>O (24 mL), foi tratada com uma solução 1,6 M de MeLi (54,1 mL, 86,6 mmol) a –20 °C por 15 min. Após este tempo a solução foi resfriada a –78 °C e tratada com o aldeído em Et<sub>2</sub>O (32 mL). A agitação continuou por 12 h e após este tempo uma solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) foi adicionada e a temperatura da reação foi deixada subir à temperatura ambiente. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et<sub>2</sub>O (2 x 30 mL). O extrato orgânico foi lavado com uma solução aquosa saturada de NaCl (20 mL), seco com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente pentano:AcOEt 3:1 para fornecer 3,8 g de **157**, 75% de rendimento para as 2 etapas.

**Rf** = 0,13 (hexano:AcOEt 8:2). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +18 (c 0,9; CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ 0,85 (d, 3H, J 7,1 Hz); 1,17 (d, 3H, J 6,1); 1,78 (m, 1H); 3,42 (dd, 1H, J 9,3 e 8,3 Hz); 3,57 (dd, 1H, J 9,2 e 4,2 Hz), 3,67 (1H, m); 3,81 (s, 3H); 4,47 (s, 2H); 6,89 (d, 2H, J 8,7 Hz); (d, 2H, J 8,7 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100,6 MHz)** δ 13,5 (CH<sub>3</sub>); 20,9 (CH<sub>3</sub>); 39,9 (CH); 55,1 (CH<sub>3</sub>); 72,4 (CH); 72,9 (CH<sub>2</sub>); 75,1 (CH<sub>2</sub>); 113,7 (CH); 129,2 (CH); 129,7 (C); 159,1 (C). **IV (filme)** 3432 (larco), 2966; 2932; 2902; 2876; 2837 cm<sup>-1</sup>. **(ESI TOF-MS)** *m/z* para C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na] calculado 247,13101, observado 247,13025.

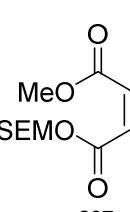
**(4R,5S)-2-(4-Metoxifenil)-4,5-dimetil-1,3-dioxano:** A uma solução do álcool **157** (54 mg, 0,241 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) e tampão fosfato pH 7 (0,24 mL) a 0 °C, foi adicionado DDQ (82 mg, 0,361 mmol). A reação foi agitada por 1 h sem atmosfera de Argônio. Então, solução aquosa saturada NaHCO<sub>3</sub> (2 mL) foi adicionada à mistura reacional. A mistura foi filtrada sobre Celite® com auxílio de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Em seguida a fase orgânica foi concentrada e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 90:10. Após a purificação obteve-se 24 mg do cetal **229**, 45% de rendimento.



Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

**Rf** = 0,39 (hexano:AcOEt 80:20).  $[\alpha]_D^{25} = -10$  (*c* 1,0; CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ 0,85 (d, 3H, *J* 7 Hz); 1,33 (d, 3H, *J* 6 Hz); 1,78 (m, 1H); 3,5 (t, 1H, *J* 11 Hz); 3,54 (dd, 1H, *J* 10 e 6 Hz); 3,8 (s, 3H); 4,1 (dd, *J* 11 e 5 Hz); 5,5 (s, 1H); 6,89 (d, 1H, *J* 9 Hz); 7,4 (d, 1H, *J* 9 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100,6 MHz)** δ 12,5 (CH<sub>3</sub>); 19,1 (CH<sub>3</sub>); 35,9 (CH); 55,3 (CH<sub>3</sub>); 73,0 (CH<sub>2</sub>); 79,5 (CH); 101,2 (CH); 113,6 (CH); 127,4 (CH); 131,32 (C); 159,9(C). **IV (Filme)** 2962; 2917; 2849; 1614; 1518; 1250 cm<sup>-1</sup>. **(ESI TOF-MS)** *m/z* para C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub> [M+H] calculado 223,1334, observado 223,1364.

**(2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)maleato de metila:** A uma solução do anidrido maléico (100 mg,

 1,020 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL), foi adicionado MeOH anidro (0,083 mL, 2,040 mmol) a 0 °C, seguido de DIPA (0,360 mL, 2,55 mmol) que foi adicionada gota a gota. Após 50 min, não observou-se por CCD a presença do material de partida, então SEMCI (0,271 mL, 1,530 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por uma 1 h a 0 °C. A mistura reacional foi lavada com H<sub>2</sub>O (3 x 1 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 80:20 para fornecer 231 mg de **237**, 87% de rendimento.

**Rf** = 0,37 (hexano:AcOEt 80:20). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)** δ -0,03 (s, 9H); 0,98 (m, 2H); 3,76 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 5,40 (s, 2H); 6,27 (s, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz)** δ -1,5 (CH<sub>3</sub>); 18,0 (CH<sub>2</sub>); 52,2 (CH<sub>3</sub>); 68,2 (CH<sub>2</sub>); 90,0 (CH<sub>2</sub>); 129,6 (CH); 130,0 (CH); 164,8 (C). **IV (filme)** 2955; 2899; 1737; 1646 cm<sup>-1</sup>. **(ESI TOF-MS)** *m/z* para C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>NaSi [M+Na] calculado 283,09777, observado 283,09703.

**(Z)-Pent-3-eno-1,3,4-tricarboxilato de 4-etil-1,3-dimetila:** A uma suspensão de hidreto de sódio (60% massa/massa) (523 mg, 13,08 mmol) em THF (65 mL), foi adicionado, gota a gota, uma solução do 2-(dietoxifosforil)propanoato de etila (3,24 mL, 15,09 mmol). Após 10 min uma solução da cetona **238** (1752 mg, 22,83 mmol) em THF (15 mL) foi adicionada, gota a gota.

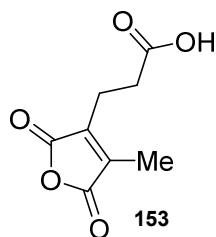
A reação foi agitada por 18 h à temperatura ambiente. Após este tempo uma solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL). O extrato orgânico foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por

Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

cromatografia flash, usando como eluente pentano:Et<sub>2</sub>O 2:1 para fornecer 1752 mg da olefina **239**, 67% de rendimento .

**Rf** = 0,3 (hexano:AcOEt 75:25). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)** δ 1,30 (t, 3 H, *J* 7,1 Hz); 2,00 (s, 3 H); 2,48 (m, 2 H); 2,67 (m, 2 H); 3,69 (s, 3 H); 3,76 (s, 3 H); 4,22 (q, 2 H, *J* 7,2 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)** δ 14,0; 15,5; 24,9; 32,0; 51,7; 52,1; 61,2; 135,1; 135,2; 168,4; 168,7; 172,6. (**ESI TOF-MS**) *m/z* para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>Na [M+Na] calculado 281,10011, observado 281,09939.

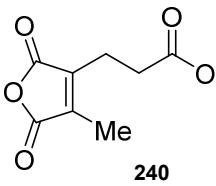
**Ácido 3-(4-metil-2,5-dioxo-2,5-diidrofuran-3-il)propanóico:** Dissolveu-se **239** (2,1 g, 8,13



mmol) em uma solução 2 M de KOH (20,33 mL, 47,0 mmol) e EtOH (67,8 mL) e esta solução foi aquecida sob refluxo por 1h. A solução resultante foi diluída em água (30 mL) e o EtOH foi removido por evaporação. A fase aquosa resultante foi lavada com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 15 mL) e acidificada com 1 M HCl até pH 1. Esta fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 30 mL). O extrato orgânico foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. Obteve-se 1,19 g do ácido **153**, 80% de rendimento. Este é suficientemente puro para ser utilizado sem purificação.

**Rf** = 0,18 (Hexano:AcOEt:ácido fórmico 64:34:2). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz)** δ 2,13 (s, 3H); 2,78 (s, 4H). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz)** δ 9,7 (CH<sub>3</sub>); 19,5 (CH<sub>2</sub>); 30,7 (CH<sub>2</sub>); 141,7 (C); 142,4 (C); 165,5 (C); 165,7 (C); 177,8 (C).

**3-(4-Metil-2,5-dioxo-2,5-diidrofuran-3-il)propanionato de metila:** A uma solução do ácido

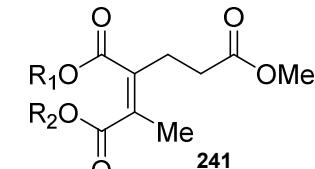


**153** (208 mg, 1,130 mmol) em Et<sub>2</sub>O (11,3 mL) foi adicionado uma solução 2 M de TMS-diazometano (1,36 mL, 2,71 mmol). A reação foi agitada por 1h. Após este tempo uma gota de ácido fórmico foi adicionado e o solvente foi removido. O resíduo foi purificado em cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 80:20 para fornecer 117 mg de **240**, 53% de rendimento.

**Rf** = 0,2 (hexano:AcOEt 80:20). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)** δ 2,16 (m, 3H); 2,72 (m, 4H); 3,69 (s, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz)** δ 9,7; 19,9; 30,8; 52,0; 142,2; 142,3; 165,6; 172,1.

Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

**(Z)-Pent-3-eno-1,3,4-tricarboxilato de 1,3-dimetil-4-((2-(trimetilsill)etoxi)metila e (Z)-pent-3-eno-1,3,4-tricarboxilato de 1,4-dimetil-2-((2-(trimetilsill)etoxi)metila:** A uma solução de



R<sub>1</sub>=OMe, R<sub>2</sub>=SEM  
e  
R<sub>1</sub>=SEM, R<sub>2</sub>=OMe

**240** (117 mg, 0,590 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,9 mL) foi adicionado MeOH anidro (0,048 mL, 1,18 mmol) a 0 °C, então, DIPA (0,210 mL, 1,48 mmol) foi adicionada gota a gota. Após 50 min, não observou-se por CCD a presença do material de partida, então SEMCl (0,271 mL, 1,530 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por uma 1 h a 0 °C. A mistura reacional foi lavada com H<sub>2</sub>O (3 x 2 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 8:2 para fornecer 147 mg de **241**, 70% de rendimento.

R<sub>f</sub> = 0,26 (hexano:AcOEt 80:20). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)** δ –0,02 (s, 9H); 0,93 (m, 2H); 1,97 (s, 3H); 2,46 (m, 2H); 2,63 (m, 2H); 3,68 (m, 8H); 5,32 (s, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C do regioisomero principal (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz)** δ –1,6 (CH<sub>3</sub>); 15,5 (CH<sub>3</sub>); 17,9 (CH<sub>2</sub>); 24,6 (CH<sub>2</sub>); 31,8 (CH<sub>2</sub>); 51,6 (CH<sub>3</sub>); 52,1 (CH<sub>3</sub>); 68,0 (CH<sub>2</sub>); 89,9 (CH<sub>2</sub>); 134,9 (C); 135,4 (C); 167,2 (C); 169,0 (C); 172,4 (C). **IV (filme)** 2996; 2954; 2899; 1740; 1645 cm<sup>-1</sup>. **(ESI TOF-MS) m/z** para C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>7</sub>NaSi [M+Na] calculado 383,15020, observado 383,14965.

### Experimentos de remoção do SEM regenerando 240.

**Método 1:** A uma solução de **241** (30 mg, 0,083 mmol) em iPrOH (18,9 mL) e CH<sub>3</sub>CN (18,9 mL) foi adicionado HF (7,57 mL, 211 mmol) e a reação foi agitada por 18 h à temperatura ambiente. Após este tempo a mistura reacional foi vertida em uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 mL). O solvente orgânico foi removido e a fase aquosa resultante foi acidificada com HCl até pH de aproximadamente 1. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (4 x 30 mL), o extrato orgânico foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 80:20 para fornecer 13 mg de **240**, 79% de rendimento.

**Método 2:** A uma solução de **241** (23 mg, 0,064 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,5 mL) a –20 °C, foi adicionado MgBr<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O (49,4 mg, 0,191 mmol). Após 30 min a temperatura foi elevada à temperatura ambiente e a reação agitada por mais 3 h. Após este tempo uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 mL) foi adicionada e as fases separadas, sendo a fase aquosa acidificada com HCl até pH 1. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (4 x 5 mL) e o extrato

Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

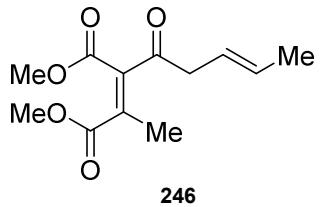
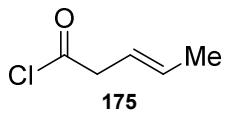
orgânico foi seco com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado como descrito no método 1 para fornecer 12 mg de **240**, 95% de rendimento.

**Método 3:** A uma solução de **241** (27 mg, 0,075 mmol) em THF (1,5 mL) a 0 °C, foi adicionado HF·piridina (14 gotas). A temperatura foi elevada à temperatura ambiente e a reação foi agitada por 48 h. Após este tempo a reação foi resfriada a 0 °C, MeOTMS (7 mL) foi adicionado ao meio reacional, a temperatura foi elevada à temperatura ambiente e a reação foi agitada por 30 min. Após este tempo, o solvente foi removido e o resíduo purificado como no método 1 para fornecer 14 mg de **240**, 95% de rendimento.

**Cloreto de (*E*)-pent-3-enoila:** Cloreto de oxalila (15,61 mL, 182 mmol), recém destilado, foi adicionado, lentamente, a uma solução do ácido (*E*)-pent-3-enoico (9,24 mL, 91 mmol) em benzeno (83 mL) a 45 °C. A reação foi agitada a 45 °C por 3 h e em seguida a 70 °C por 30 min. O excesso de cloreto de oxilalila foi removido à baixa pressão e o resíduo foi purificado através de destilação para fornecer 4,56 g do cloreto **175**, 42% de rendimento.

**RMN de  $^1\text{H}$  de ( $\text{CDCl}_3$  250 MHz)**  $\delta$  1,73 (dd, 3H, *J* 6 e 1,2 Hz); 3,54 (dt, 2H, *J* 6,6 e 1,1 Hz); 5,52 (m, 1H); 5,7 (m, 1H).

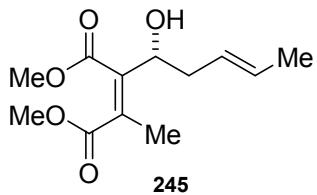
**2-Metil-3-(*E*)-pent-3-enoilmaleate de dimetila:** A uma suspensão do CuCN (2,8 g, 32,2 mmol) em THF (117 mL) a -40 °C, foi adicionado uma solução 1,6 M de MeLi (20,1 mL, 32,2 mmol), gota a gota. Após 30 min, a mistura foi resfriada a -78 °C. A esta solução, foi adicionado o diéster **247** (3,59 mL, 29,2 mmol) durante 5 min. Após 2,5 h, o cloreto **175** (6,75 g, 43,9 mmol) foi adicionado de uma vez e a reação agitada por 2 h a -78 °C. Então a temperatura foi permitida subir até 0 °C por 30 min. A reação foi interrompida pela adição de  $\text{H}_2\text{O}$  (14 mL), filtrada sob Celite® e eluída com  $\text{Et}_2\text{O}$ . O filtrado foi lavado com solução aquosa saturada de NaCl (70 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 50 mL). O extrato orgânico foi seco com  $\text{MgSO}_4$ , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel, usando como eluente hexano:AcOEt 85:15 para fornecer 4,1 g da cetona **246**, 58% de rendimento.



Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

**Rf** = 0,36 (hexano:AcOEt 80:20). **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)**  $\delta$  1,71 (d, 3H, *J* 4,9 Hz); 2,02 (s, 3H); 3,33 (d, 2H, *J* 5,7 Hz); 3,79 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 5,57 (m, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz)**  $\delta$  17,0 ( $\text{CH}_3$ ); 17,8 ( $\text{CH}_3$ ); 46,3 ( $\text{CH}_2$ ); 52,4 ( $\text{CH}_3$ ); 52,4 ( $\text{CH}_3$ ); 121,3 (CH); 130,6 (CH); 134,8 (C); 142,3 (C); 164,1 (C); 168,3 (C); 199,2. **IV (ATR)** 2955; 1704; 1729  $\text{cm}^{-1}$ . **(ESI TOF-MS)**: m/z para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{Na}$  [M+Na] calculado 263,0895, observado 263,0884.

**2-((*R,E*)-1-Hidroxipent-3-enil)-3-metilmaleato de dimetila:** A uma solução da cetona **246**



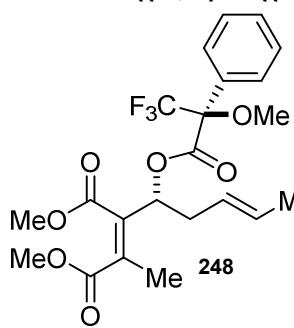
(3,17 g, 13,20 mmol) em THF (66,0 mL) foi adicionado uma solução de (+)-DIPCI (11,0 mL, 19,80 mmol) a –78 °C. Permitiu-se a temperatura alcançar –20 °C e a reação foi agitada por 3 dias a esta temperatura.

Então a temperatura foi elevada a 0 °C. À mistura reacional, foram adicionados, gota a gota,  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1,7 mL, 30%) e MeOH (30 mL). A mistura foi agitada por 2 h, os solventes foram removidos e a fase aquosa foi extraída com  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 10 mL). O extrato orgânico foi seco com  $\text{MgSO}_4$ , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 6:4 para fornecer 2,24 g do álcool **245**, 70% de rendimento.

**Rf** = 0,33 (hexano:AcOEt 3:2).  $[\alpha]_D^{25} = -17$  (c 1,1;  $\text{CHCl}_3$ ). **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)**  $\delta$  1,65 (d, 3H, *J* 6,2 Hz); 1,92 (s, 3H); 2,31 (m, 1H); 2,45 (m, 1H); 2,74 (s, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 4,54 (m, 1H); 5,41 (m, 1H); 5,56 (m, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz)**  $\delta$  14,6 ( $\text{CH}_3$ ); 17,9 ( $\text{CH}_3$ ); 39,0 ( $\text{CH}_2$ ); 52,1 ( $\text{CH}_3$ ); 52,2 ( $\text{CH}_3$ ); 69,5 (CH); 125,8 (CH); 129,5 (CH); 130,5 (C); 141,9 (C); 167,98 (C); 168,26 (C). **IV (Filme)** 3477 (largo); 3026; 3001; 2953; 2919; 2857  $\text{cm}^{-1}$ . **(ESI TOF-MS)**: m/z para  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Na}$  [M+Na] calculado 265,1052, observado 265,1021. Razão enantiomérica 86:14 **S-245**,  $t_R$  11 min. e **R-245**  $t_R$  9 min. (Chiralpak IC®, hexano:isopropanol 80:20, 1.0 mL/min, 254 nm).

Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

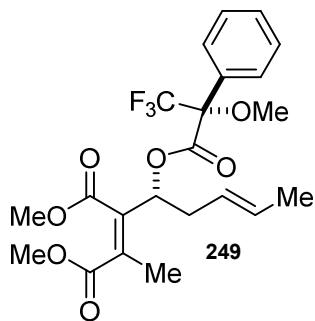
**2-Metil-3-((R,E)-1-((S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoiloxy)pent-3-enil)maleato de dimetila:**



**dimetila:** A uma solução do álcool **245** (16 mg, 0,066 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,3 mL) foi adicionado Et<sub>3</sub>N (0,064 mL, 0,636 mmol), cloreto de (*R*)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoila (0,93 µl, 0,495 mmol) e DMAP (1 mg). A reação foi agitada por 30 min. A reação foi filtrada sob sílica gel com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O solvente foi evaporado para fornecer 29 mg do éster **248**, 96% de rendimento.

**Rf** = 0,27 (hexano:AcOEt 80:20). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = –32 (c 0,7, CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H do diastereoisômero principal (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 1,67 (d, 3H, *J* 6,4 Hz); 2,01 (s, 3H), 2,57 (m, 1H); 2,76 (m, 1H); 3,55 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 5,38 (m, 1H); 5,64 (dd, 1H, *J* 15,2 e 6,5 Hz); 5,82 (dd, 1H, *J* 9,1 e 5,7 Hz), 7,4 (m, 3H); 7,51 (m, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C do diastereoisômero principal (CDCl<sub>3</sub>, 125,7 MHz)** δ 15,2 (CH<sub>3</sub>); 18,0 (CH<sub>3</sub>); 29,7 (C); 36,1 (CH<sub>2</sub>); 52,1 (CH<sub>3</sub>); 54,5 (CH<sub>3</sub>); 55,6 (CH<sub>3</sub>); 73,7 (CH) 124,6 (CH); 127,4 (CH); 128,4 (CH); 129,6 (CH); 130,5 (CH); 132,1 (C); 134,7 (C); 136,2 (C); 166,0 (C); 166,5 (C); 166,5 (C); 168,0 (C). **IV (filme):** 3029; 3001; 2954; 2923; 2853; 1754; 1740; 1731 cm<sup>–1</sup>. **(ESI TOF-MS):** *m/z* para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>O<sub>7</sub>Na [M+Na] calculado 481,1450, observado 481,1412.

**2-Metil-3-((R,E)-1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoiloxy)pent-3-enil)maleato de dimetila:**



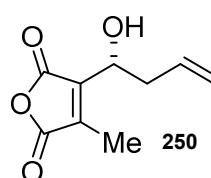
**dimetila:** A uma solução do álcool **245** (22 mg, 0,091 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,9 mL) foi adicionado Et<sub>3</sub>N (0,09 mL, 0,636 mmol), cloreto de (*S*)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoila (0,43 µl, 0,227 mmol) e DMAP (1 mg). A reação foi agitada por 30 min. A reação foi filtrada sob silica gel com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O solvente foi evaporado para fornecer 30 mg do éster **249**, 72% de rendimento.

**Rf** = 0,27 (hexano:AcOEt 80:20). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +23 (c 1,5; CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H do diastereoisômero principal (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 1,60 (d, 3H, *J* 6,4 Hz); 2,06 (s, 3H); 2,5 (m, 1H); 2,67 (m, 1H), 3,50 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 5,26 (m, 1H); 5,55 (dd, 1H, *J* 15,1 e 6,6 Hz); 5,88 (dd, 1H, *J* 8,9 e 5,8 Hz); 7,4 (m, *J* 2 Hz); 7,5 (m, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C do diastereoisômero principal (CDCl<sub>3</sub>, 125,7 MHz)** δ 15,1 (CH<sub>3</sub>); 17,9 (CH<sub>3</sub>); 29,7 (C); 36,2 (CH<sub>2</sub>); 52,2 (CH); 52,5 (CH); 55,3 (CH); 73,5 (CH); 124,2 (CH); 127,6 (CH); 128,3 (CH); 129,6 (CH); 130,3 (CH); 131,8 (C); 133,9

Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

(C); 136,8 (C); 165,9 (C); 166,91 (C); 166,7 (C); 167,8 (C); **IV (filme)** 3064; 3027; 2954; 2924; 2853; 1748; 1743; 1731;  $\text{cm}^{-1}$ . (**ESI TOF-MS**)  $m/z$  para  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{O}_7$  [M+H] calculado 459,1631, observado 459,1638.

**(R,E)-3-(1-Hidroxipent-3-en-1-il)-4-metilfuran-2,5-diona:** A uma solução do diéster **245** (217



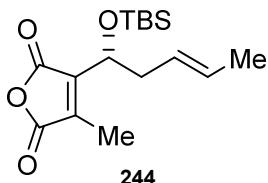
mg, 0,896 mmol) em THF (6,70 mL) e  $\text{H}_2\text{O}$  (2,2 mL) foi adicionado LiOH (215 mg, 8,96 mmol) a 0 °C. A temperatura foi permitida alcançar a temperatura ambiente e a reação foi agitada a esta temperatura por 18 h. Após este tempo adicionou-se HCl 1M (9 mL) até pH de aproximadamente

1. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (5 x 10 mL). O extrato orgânico foi seco com  $\text{MgSO}_4$ , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 60:40 para fornecer 135 mg do anidrido **250**, 83% de rendimento.

$\text{Rf} = 0,44$  (hexano:AcOEt 60:40).  $[\alpha]_D^{25} = +36$  (c 1,1;  $\text{CHCl}_3$ ). **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)**  $\delta$  1,7 (d, 3H  $J$  6 Hz); 2,18 (s, 3H); 2,49 (m, 2H); 4,71 (t, 1H,  $J$  6,4 Hz); 5,38 (m, 1H); 5,63 (m, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz)**  $\delta$  9,8 ( $\text{CH}_3$ ); 18,0 ( $\text{CH}_3$ ); 39,3 ( $\text{CH}_2$ ); 66,7 (CH); 124,3 (CH); 131,2 (CH); 141,7 (C); 143,4 (C); 164,9 (C); 165,1 (C). **IV (filme)** 3508 (largo); 3057; 3028; 2966; 2920; 2856; 1847; 1764  $\text{cm}^{-1}$ . (**ESI TOF-MS**):  $m/z$  para  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_4$  [M+H] calculado 197,0814, observado 197,0849.

**(R,E)-3-(1-((terc-Butildimethylsilyl)oxi)pent-3-en-1-il)-4-metilfuran-2,5-diona:** A uma solução



do álcool **250** (136,0 mg, 0,693 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6,90 mL) foram adicionados 2,6-lutidina (0,242 mL, 2,08 mmol) e TBSOTf (0,300 mL, 1,386 mmol) a 0 °C. A reação foi agitada a esta temperatura por 1 h. Após este tempo a reação foi interrompida pela adição de solução aquosa saturada

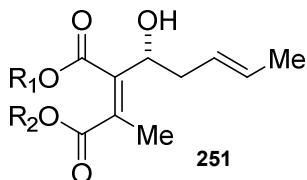
de  $\text{NaHCO}_3$  (4 mL). A mistura foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 4 mL). O extrato orgânico foi seco com  $\text{MgSO}_4$ , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 90:10 para fornecer 151 mg do anidrido **244**, 70% de rendimento.

$\text{Rf} = 0,53$  (hexano:AcOEt 90:10).  $[\alpha]_D^{25} = +5$  (c 1,0;  $\text{CHCl}_3$ ). **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)**  $\delta$  0,02 (s, 3H); 0,09 (s, 3H); 0,9 (s, 9H); 1,64 (d, 3H  $J$  6 Hz); 2,19 (s, 3H); 2,40 (m, 2H); 4,79 (t, 1H,  $J$  5,8 Hz); 5,4 (m, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz)**  $\delta$  -5,1 ( $\text{CH}_3$ ); 5,0 ( $\text{CH}_3$ ); 10,2 ( $\text{CH}_3$ ); 17,9

Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

(C); 18,1 (CH<sub>3</sub>); 25,7 (CH<sub>3</sub>); 40,1 (CH<sub>2</sub>); 67,5 (CH); 124,7 (CH); 129,8 (CH); 142,0 (C); 144,6 (C); 164,8 (C); 166,2 (C). I.V. (**filme**) 2956; 2929; 2857; 1851; 1770; 1673 cm<sup>-1</sup>. (**ESI TOF-MS**): *m/z* para C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>NaSi [M+Na+MeOH] calculado 365,17602, observado 365,17549.

**1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metill)2-((R,E)-1-hidroxipent-3-en-1-il)-3-metilmaleato de metila e  
4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metill) 2-((R,E)-1-hidroxipent-3-en-1-il)-3-metilmaleato de metila:** A

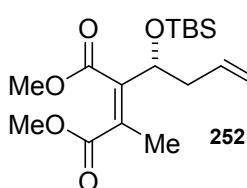


R<sub>1</sub>=OMe, R<sub>2</sub>=SEM  
e  
R<sub>1</sub>=SEM, R<sub>2</sub>=OMe

uma solução do anidrido **250** (314 mg, 1,6 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,2 mL) foi adicionado MeOH (0,13 mL, 3,2 mmol) a 0 °C. Então, DIPA (0,57 mL, 4,0 mmol) foi adicionada, gota a gota. Após 50 min adicionou-se SEMCI (426 µL, 2,401 mmol) e a reação foi agitada por 1 h a 0 °C. A mistura reacional foi lavada com H<sub>2</sub>O (3 x 2 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 70:30 para fornecer 416 mg do diéster **251**, 75% de rendimento.

R<sub>f</sub> = 0,34 (hexano:AcOEt 7:3). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -14 (c 1,3; Et<sub>2</sub>O). **RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 0,02 (s, 9H); 0,99 (m, 2H); 1,69 (d, 3H, *J* 5,8 Hz); 1,96 (s, 3H); 2,42 (m, 3H); 3,74 (m, 5H); 4,57 (m, 1H); 5,42 (m, 3H); 5,6 (m, 1H). **RMN** de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz) -1,6 (CH<sub>3</sub>); 14,6 (CH<sub>3</sub>); 17,8 (CH<sub>2</sub>); 17,9 (CH<sub>3</sub>); 39,0 (CH<sub>2</sub>); 52,1 e 52,2 (CH); 68,0 e 68,1 (CH<sub>2</sub>); 69,5 (CH<sub>3</sub>); 89,9 e 90,0 (CH<sub>2</sub>); 125,8 (CH); 129,4 e 129,5 (CH); 130,2 e 130,62 (C); 142,3 (C) e 141,6 (C); 166,9 (C) e 167,4 (C); 167,9 (C) e 168,17 (C). **IV (filme)** 3487 (largo); 3017; 2954; 2927; 2907; 2866; 1731 cm<sup>-1</sup>. (**ESI TOF-MS**): *m/z* para : C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>NaO<sub>6</sub>Si [M+Na] calculado 381,17093, observado 381,17003.

**2-((R,E)-1-((tert-Butildimetilsilil)oxi)pent-3-en-1-il)-3-metilmaleato de dimetila:** A



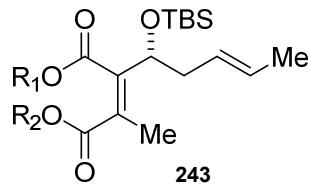
uma solução do álcool **245** (1005 mg, 4,15 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (41,50 mL) foi adicionado 2,6-lutidina (1,45 mL, 12,44 mmol) e TBSOTf (1,78 mL, 8,30 mmol) a 0 °C, sendo a reação mantida a esta temperatura por 1h. A reação foi interrompida pela adição de uma solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub> (15 mL). Esta mistura foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 30 mL). O extrato orgânico foi seco

Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel, usando como eluente hexano:AcOEt 90:10 para fornecer 1385 mg do diéster **252**, 94% de rendimento.

**Rf** = 0,29 (hexano:AcOEt 9:1).  $[\alpha]_D^{25} = -7$  (c 1,1; CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)** δ –0,02 (s, 3H); –0,01 (s, 3H); 0,83 (s, 9H); 1,61 (d, 3H, *J* 6 Hz); 1,89 (s, 3H); 2,32 (m, 1H); 2,49 (m, 1H); 3,71 (3H, s); 3,73 (s, 3H); 4,52 (dd, 1H, *J* 8,1 e 5,6 Hz); 5,35 (m, 1H); 5,39 (m, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz)** δ –5,2 (CH<sub>3</sub>); –5,0 (CH<sub>3</sub>); 14,4 (CH<sub>3</sub>); 17,8 (CH<sub>3</sub>); 18,0 (C); 25,6 (CH<sub>3</sub>); 39,9 (CH<sub>2</sub>); 51,7 (CH<sub>3</sub>); 52,2 (CH<sub>3</sub>); 71,4 (CH); 126,8 (CH); 127,3 (C); 128,4 (CH); 145,0 (C); 167,8 (C); 168,1 (C). **IV (filme)** 3025; 2952; 2930; 2857; 1731 cm<sup>-1</sup>. **(ESI TOF-MS)**: *m/z* de C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>O<sub>5</sub>Si [M+H] calculado 357,2097, observado 357,2094.

**1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil) 2-((R,E)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)pent-3-en-1-il)-3-metilmaleato de metila e 4-((2-trimetilsilil)etoxi)metil 2-((R,E)-1-((terc-**



R<sub>1</sub>= OMe, R<sub>2</sub>=SEM  
e  
R<sub>1</sub>= SEM, R<sub>2</sub>=OMe

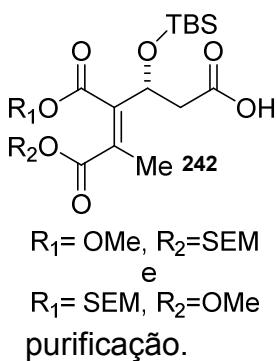
**butildimetilsilil)oxi)pent-3-en-1-il)-3-metilmaleato de metila:** A uma solução do diéster **252** (751 mg, 2,106 mmol) em THF (15,80 mL) e H<sub>2</sub>O (5,30 mL) foi adicionado LiOH (757 mg, 31,6 mmol) a 0 °C. Permitiu-se a temperatura alcançar a temperatura ambiente e a reação foi agitada a esta temperatura por 18 h. Após este tempo, análise por CCD(hexane:AcOEt 80:20) mostrou uma mancha na base, indício da presença do dicarboxilato. Então, adicionou-se HCl 1M (29 mL) até pH aproximadamente 3 e a mistura foi aquecida a 60 °C até que análise de CCD mostrasse o desaparecimento da mancha na base e o aparecimento de uma mancha com Rf de 0,3. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (5 x 20 mL). O extrato orgânico foi seco com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi usado imediatamente na próxima etapa sem mais purificações.

A uma solução do produto da reação anterior em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,2 mL) foi adicionado MeOH anidro (0,204 mL, 5,05 mmol) a 0 °C. Então, DIPA (0,825 mL, 5,79 mmol) foi adicionada gota a gota. Após 50 min não observou-se a presença do material de partida, então SEMCI (0,560 mL, 3,16 mmol) foi adicionado e a reação agitada por 1 h a 0 °C. A mistura reacional foi lavada com H<sub>2</sub>O (3 x 2 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel, usando como eluente hexano:AcOEt 80:20 para fornecer 642 mg do diéster **243**, 67% de rendimento para duas etapas.

Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

**Rf** = 0,43 (hexano:AcOEt 80:20). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = –6 (*c* 1,4; CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)** δ 0,03 (s, 9H); 0,04 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,88 (s, 9H); 0,99 (m); 1,65 (d, 3H, *J* 6Hz); 1,95 (s, 3H); 2,38 (m, 1H); 2,52 (m, 1H); 3,75 (m, 5H); 4,56 (dd, 8,2 e 5,6 Hz); 5,33 (m, 4H). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)** –5,2 (CH<sub>3</sub>); –4,9 (CH<sub>3</sub>); –1,4 (CH<sub>3</sub>); 14,7 (CH<sub>3</sub>); 17,9 (CH<sub>3</sub>); 18,03 (CH<sub>2</sub>); 18,2 (C); 25,7 (CH<sub>3</sub>); 40,1 (CH<sub>2</sub>); 52,2 (CH<sub>3</sub>); 68,0 (CH<sub>2</sub>); 71,4 (CH); 90,0 (CH<sub>2</sub>); 126,9 (CH); 128,3 (C) 128,5 (CH); 144,3 (C); 167,2 (C); 168,0 (C). **IV (filme)** 2954; 2927; 1730 cm<sup>–1</sup>. **(ESI TOF-MS):** *m/z* para C<sub>23</sub>H<sub>44</sub>NaO<sub>6</sub>Si [M+H] calculado 495,2574, esperado 495,2581.

**Ácido (R,Z)-3-((terc-butildimethylsilioxi)-4-(metoxicarbonil)-5-metil-6-oxo-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)hex-4-enóico e ácido (R,Z)-3-((terc-butildimethylsilioxi)-4-(metoxicarbonil)-5-metil-6-oxo-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)hex-4-enóico:** A uma



solução do diéster **243** (588 mg, 1,244 mmol) em (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO (11,30 mL) e H<sub>2</sub>O (1,130 mL) foram adicionados NMO (219 mg, 1,866 mmol) e OsO<sub>4</sub> 4% (0,237 mL, 0,037 mmol). Após 2 h a reação foi interrompida pela adição de solução aquosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (30 mL). A mistura foi extraída com AcOEt (3 x 50 mL). O extrato orgânico foi seco com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo resultante foi usada na próxima etapa sem purificação.

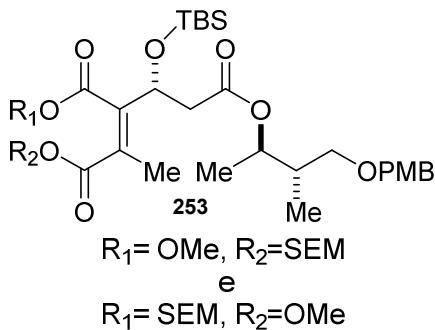
A uma solução do produto da reação anterior em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12,4 mL) foi adicionado BAIB (441 mg, 1,37 mmol) à temperatura ambiente. A reação foi agitada por 2 h. A mistura reacional foi vertida diretamente em sílica gel e eluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O solvente foi removido e o resíduo foi utilizado na próxima etapa sem purificação.

A uma solução do produto da reação anterior em tBuOH (12,1 mL) e H<sub>2</sub>O (12,1 mL) foram adicionados NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (383 mg, 3,19 mmol), 2-metilbut-2-eno (0,507 mL, 4,79 mmol) e NaClO<sub>2</sub> (125 mg, 1,383 mmol). A reação foi agitada por 18 h e interrompida pela adição de uma solução aquosa saturada de NaCl (15 mL). A mistura reacional foi extraída com AcOEt (4 x 15 mL). O extrato orgânico foi seco com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel, usando como eluente hexano:AcOEt:ácido fórmico 75:24:1 para fornecer 474 mg do ácido **242**, 80% de rendimento para 3 etapas.

Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

**Rf** = 0,37 (hexano:AcOEt:ácido fórmico 75:24:1).  $[\alpha]_D^{25} = +2$  (c 1,4; CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)** δ 0,03 (s, 9H); 0,06 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,86 (s, 9H); 0,99 (m, 2H); 2,04 (s, 3H); 2,68 (m, 1H); 3,02 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,77 (m, 2H); 5,13 (dd, 1H, *J* 9 e 4 Hz); 5,37 (m, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100,26 MHz)** δ –5,5 (CH<sub>3</sub>); –4,9 (CH<sub>3</sub>); –1,5 (CH<sub>3</sub>); 14,6 e 14,9 (CH<sub>3</sub>); 17,91 e 17,96 (C); 18,0 (CH<sub>2</sub>); 25,6 (CH<sub>3</sub>); 41,66 (CH<sub>2</sub>); 52,0 e 52,3 (CH<sub>3</sub>); 67,3 e 67,0 (CH); 68,2 (CH<sub>2</sub>); 90,2 (CH<sub>2</sub>); 129,6 e 130,7 (C); 141,6 e 141,7 (C); 166,8 e 166,9 (C); 167,6 e 168,0 (C); 175,70 (C). **IV (filme)** 3446; 2954; 2929; 2907; 2857; 1738; 1715 cm<sup>–1</sup>. **(ESI TOF-MS):** *m/z* para C<sub>21</sub>H<sub>40</sub>O<sub>8</sub>NaSi<sub>2</sub> [M+Na] calculado 499,21594, esperado 499,21486.

**(*R,Z*)-2-((terc-Butildimetilsilil)oxi)pent-3-eno-1,3,4-tricarboxilato de 1-((2*R*,3*S*)-4-((4-metoxibenzoil)oxi)-3-metibutan-2-il)-4-meti-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metila) e (*R,Z*)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)pent-3-eno-1,3,4-tricarboxilato de 1-((2*R*,3*S*)-4-((4-metoxibenzoil)oxi)-3-metibutan-2-il)-3-meti-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metila):** A uma



solução do ácido **242** (329 mg, 0,69 mmol) em tolueno (22,4 mL) foram adicionados o álcool **157** (141 mg, 0,627 mmol) em tolueno (9 mL), cloreto de 2,4,6-triclorobenzoila (0,108 mL, 0,690 mmol) e DMAP (230 mg, 1,882 mmol). Então, Et<sub>3</sub>N (0,262 mL, 1,882 mmol) foi adicionada gota a gota. A reação foi agitada por 4 h à temperatura ambiente. A reação foi

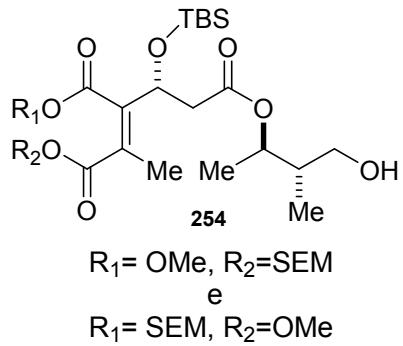
interrompida com a adição de uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (28 mL) e a mistura foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). O extrato orgânico foi seco com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 80:20 para fornecer 390 mg do triéster **253**, 91% de rendimento.

**Rf** = 0,36 (hexano:AcOEt: 80:20).  $[\alpha]_D^{25} = –2$  (c 1,4; CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 0,02 (s, 9H); 0,06 (s, 3H); 0,09 (s, 3H); 0,84 (s, 9H); 0,93 (d, 3H, *J* 6,9 Hz); 0,97 (m, 2H); 1,17 (d, 3H, *J* 6,3); 2,03 (m, 4H); 2,55 (m, 1H); 2,92 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 3,38 (ddd, 1H, *J* 9,6, 6,1 e 2,4); 3,73 (m, 5H); 3,8 (s, 3H); 4,4 (s, 2H); 4,98 (quint, 1H, *J* 6 Hz); 5,16 (m, 1H); 5,35 (m, 2H); 6,9 (d, 2H, *J* 8,5 Hz); 7,24 (d, 2H, *J* 8,5 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100,26 MHz)** δ –5,4 (CH<sub>3</sub>); –5,0 (CH<sub>3</sub>); –1,5 (CH<sub>3</sub>); 12,7 (CH<sub>3</sub>); 14,5 e 14,8 (CH<sub>3</sub>); 16,4 (CH<sub>3</sub>); 17,9 (C); 17,9 (CH<sub>2</sub>); 25,3 (CH<sub>3</sub>); 37,8

Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

(CH); 42 (CH<sub>2</sub>); 51,9 e 52,2 (CH); 55,2 (CH<sub>3</sub>); 67,3 (CH<sub>3</sub>); 67,3 e 67,4 (CH<sub>2</sub>); 71,6 (CH<sub>2</sub>); 72,4 (CH); 72,6 (CH<sub>2</sub>); 90,1 (CH<sub>2</sub>); 113,6 (CH); 129,1 (CH); 130,5 (C); 142,42 e 143,54 (C); 159,1 (C); 166,8 e 166,9 (C); 167,90 (C) e 168 (C); 170,3 (C). **IV (filme)** 2953; 2942; 2898; 2857; 1738; 1732 cm<sup>–1</sup>. (**ESI TOF-MS**): *m/z* para C<sub>34</sub>H<sub>58</sub>O<sub>10</sub>NaSi<sub>2</sub> [M+Na] calculado 705,34662, esperado 705,34662.

**(R,Z)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)pent-3-eno-1,3,4-tricarboxilato de 1-((2R,3S)-4-hidroxi-3-metibutan-2-il)-4-meti-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metila) e (R,Z)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)pent-3-eno-1,3,4-tricarboxilato de 1-((2R,3S)-4-hidroxi-3-metibutan-2-il)-3-meti-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metila):** A uma solução de **253** (126 mg, 0,184 mmol) em

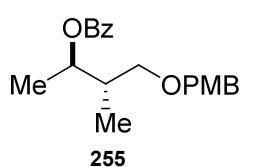


CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,6 mL) e tampão fosfato pH 7 (0,18 mL) a 0 °C, foi adicionado DDQ (84 mg, 0,37 mmol). A reação foi agitada por 4 h a esta temperatura, quando adicionou-se NaHCO<sub>3</sub> (2 mL). A mistura foi filtrada sob Celite® e eluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 75:25, para fornecer 88 mg de **254**, 85% de rendimento.

R<sub>f</sub> = 0,3 (hexano:AcOEt: 70:30). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +2 (c 0,7; CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 0,03 (s, 9 H); 0,06 (s, 3 H); 0,09 (s, 3H); (s, 9 H); 0,96 (d, 3H, *J*, 7 Hz); 0,98 (m, 2H); 1,23 (d, 3 H, *J* 6 Hz); 1,77 (m, 1H); 2,04 (3H, s); 2,72 (1H, m); 2,92 (1H, m); 3,51 (2H, m); 3,75 (5H, m); 4,92 (1 H, m); 5,15 (1H, m); 5,36 (2H, m). **RMN de <sup>13</sup>C do principal regiosômero (CDCl<sub>3</sub>, 100,26 MHz)** δ –5,4 (CH<sub>3</sub>); –4,9 (CH<sub>3</sub>); –1,4 (CH<sub>3</sub>); 13,1 (CH<sub>3</sub>); 14,9 (CH<sub>3</sub>); 17,5 (CH<sub>3</sub>); 17,9 (C); 18,0 (CH<sub>2</sub>); 25,3 (CH<sub>3</sub>); 40,51 (CH); 42,0 (CH<sub>2</sub>); 51,3 (CH<sub>3</sub>); 64,2 (CH<sub>2</sub>); 67,3 (CH); 68,2 (CH<sub>2</sub>); 72,56 (CH); 90,2 (CH<sub>2</sub>); 130,7 (C); 141,6 (C); 166,9 (C); 168,2 (C); 170,8 (C). **IV (filme)** 3486 (largo); 3018; 2954; 2925; 2852; 1731; 1644 cm<sup>–1</sup>. (**ESI TOF-MS**): *m/z* para C<sub>26</sub>H<sub>50</sub>O<sub>9</sub>NaSi<sub>2</sub> [M+Na] calculado 585,28911, esperado 585,28916.

Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

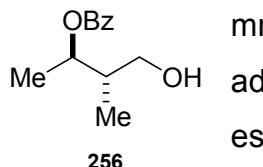
**Benzoato de (2R,3S)-4-((4-metoxibenzil)oxi)-3-metilbutan-2-ila:** A uma solução do álcool

  
**255**

**157** (360 mg, 1,605 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10,40 mL), foram adicionados Bz<sub>2</sub>O (1089 mg, 4,81 mmol), DIPEA (1,121 mL, 6,42 mmol) e DMAP (39,2 mg, 0,321 mmol). A reação foi agitada por 18 h. Após este tempo, Bz<sub>2</sub>O foi eliminado pela adição de etilenodiamina (1,8 mL) e H<sub>2</sub>O (5 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 15 mL) e Et<sub>2</sub>O (15 mL). O extrato orgânico foi seco com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 80:20 para fornecer 485 mg do éster **252**, 92% de rendimento.

**Rf** = 0,53 (hexano:AcOEt 80:20). [α]<sub>D</sub> = – 32 (c 1,4; CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)** δ 1,06 (d, 3H, J 7 Hz); 1,33 (d, 3H, J 6 Hz); 0,97 (spt, 1H, J 6 Hz); 3,4 (dd, 1H, J 9 e 5,4 Hz); 3,52 (dd, 1H, J 9 e 6,5); 3,78 (s, 3H); 4,44 (s, 2H); 5,2 (quin, 1H, J 6 Hz); 6,85 (d, 2H, J 8 Hz); 7,25 (d, 2H, J 8 Hz); 7,4 (t, 2H, J 7 Hz); 7,55 (t, 1H, J 7 Hz); 8,3 (d, 2H, J 7 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz)** δ 13,0 (CH<sub>3</sub>); 16,6 (CH<sub>3</sub>); 38,2 (CH); 55,1 (CH<sub>3</sub>); 71,6 (CH<sub>2</sub>); 72,6 (CH<sub>2</sub>); 72,6 (CH) 113,6 (CH); 128,2 (CH); 129,1 (CH); 129,4 (CH); 130,4 (C); 130,8 (C); 132,6 (CH); 159,0 (C); 165,8 (C). **IV (ATR)** 3063; 3033; 2972; 2935; 2855; 1712; 1613 cm<sup>–1</sup>. **(ESI TOF-MS):** *m/z* para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na] calculado 351,15723, esperado 351,15636.

**Benzoato de (2R,3S)-4-hidroxi-3-metilbutan-2-ila:** A uma solução do **252** (464 mg, 1,41

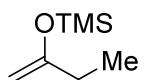
  
**256**

mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13,80 mL) e tampão fosfato pH 7 (1,53 mL) a 0 °C, foi adicionado DDQ (522 mg, 2,297 mmol). A reação foi agitada por 3,5 h. Após este tempo uma solução de NaHCO<sub>3</sub> (7,9 mL) foi adicionada ao meio reacional e a mistura foi filtrada sobre Celite® e eluída CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 70:30 para fornecer 250 mg do éster **256**, 83% de rendimento.

**Rf** = 0,32 (hexano:AcOEt: 7:3). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = –22 (c 0,8; CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)** δ 1,08 (d, 3H, J 7 Hz); 1,38 (d, 3H, J 6,3); 1,95 (m, 1H); 5,01 (quin, 1H, J, 7 Hz); 3,62 (d, 2H, J 5Hz); 7,4 (t, 2H, J 7 Hz); 7,6 (t, 1H, J 7 Hz); 8,0 (d, 2H, J 7 Hz). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz)** δ 13,1 (CH<sub>3</sub>); 17,5 (CH<sub>3</sub>); 40,8 (CH); 64,4 (CH<sub>2</sub>); 72,8 (CH); 128,3 (CH); 129,6 (CH); 133,0 (C); 166,6 (C). **IV (ATR)** 3437 (largo); 2978; 2935; 2882; 1715; 1698; 1602; 1585 cm<sup>–1</sup>. **(ESI TOF-MS):** *m/z* para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na] calculado 231,09971, esperado 231,09906.

Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

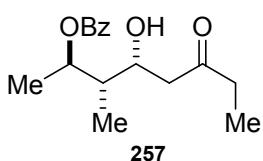
**(But-1-en-2-iloxi)trimetilsilano:** A um balão contendo DIPA (29,6 mL, 208 mmol) em THF (154



mL), foi adicionado, lentamente, *n*BuLi (72,1 mL, 180 mL mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada por 10 min. Após este tempo resfriou-se o sistema para –78 °C e TMSCl (35,5 mL, 277 mmol) foi adicionado. Então, butanona (12,42 mL, 139 mmol) foi adicionada por 15 min. Após este tempo Et<sub>3</sub>N (38,7 mL, 277 mmol) foi adicionada e a reação agitada por 30 min. Permitiu-se a temperatura alcançar a temperatura ambiente. Em seguida, solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) foi adicionada, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com pentano (3 x 60 mL). O extrato orgânico foi lavado com solução aquosa concentrada de CuSO<sub>4</sub> (2 x 30 mL). A mistura reacional foi concentrada por destilação à pressão atmosférica, usando coluna de vigreux (20 cm). O resíduo foi purificado por destilação à pressão atmosférica para fornecer 8,3 g do enolsilano, 41% de rendimento.

**RMN de<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)** δ 0,2 (s, 9H); 1,03 (t, 3H, *J* 8 Hz); 2,01 (q, 2H, *J* 8 Hz); 4,04 (d, 3,9 Hz).

**Benzoato de (2*R*,3*S*)-4-hidroxi-3-metil-6-oxooctan-2-ila:** A uma solução de DMSO (0,074



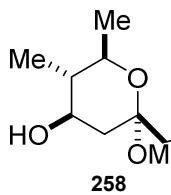
mL, 1,037 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL), foi adicionado cloreto de oxalila (0,068 mL, 0,778 mmol), gota a gota, a –78 °C. A solução foi agitada por 15 min. Após este tempo, adicionou-se o álcool **256** (108 mg, 0,519 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,8 mL) a esta solução. A solução foi agitada por 1 h, quando Et<sub>3</sub>N (0,290 mL, 2,074 mmol) foi adicionada, gota a gota. Deixou-se a temperatura alcançar a 0 °C. Em seguida, uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) foi adicionada e a reação foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 mL). O extrato orgânico foi vertido, diretamente, na coluna de sílica gel e em seguida usou-se como eluente hexano:AcOEt 80:20. O produto resultante desta etapa foi usado diretamente na próxima etapa sem mais purificações.

A uma solução contendo o produto da etapa anterior e o (but-1-en-2-iloxi)trimetilsilano (0,14 mL, 0,780 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,5 mL), foi adicionado BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (0,072 mL, 0,571 mmol), gota a gota, a –78°C. A reação foi agitada por 1 h. Então, uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (8 mL) foi adicionada, as fases orgânicas foram separadas e a fase aquosa extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 8 mL). O extrato orgânico foi seco com MgSO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt 70:30 para fornecer 60 mg do aduto de aldol **257**, 42% de rendimento para as duas etapas.

Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

**Rf** = 0,37 (hexano:AcOEt 7:3).  $[\alpha]_D^{25} = -15$  (*c* 1,0; CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H do diastereoisômero principal (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 1,04 (d, 3H, *J* 7 Hz); 1,07 (t, 3H, *J* 7 Hz); 1,4 (d, 3H, *J* 6 Hz); 1,8 (quint, 1H, *J* 7 e 3 Hz); 2,5 (m, 3H); 2,74 (dd, 1H, *J* 16 e 9 Hz); 4,3 (dt, 1H, *J* 9 e 3 Hz); 5,22 (quin, 1H, *J* 6 Hz); 7,47 (m, 2H); 7,6 (m, 1H); 8,06 (m, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C do diastereoisômero principal (CDCl<sub>3</sub>, 125,7 MHz)** 7,5 (CH<sub>3</sub>); 9,3 (CH<sub>3</sub>); 17,8 (CH<sub>3</sub>); 36,8 (CH<sub>2</sub>); 42,9 (CH); 46,7 (CH<sub>2</sub>); 66,5 (CH); 73,0 (CH); 128,3 (CH); 129,6 (CH); 130,6 (C); 133 (CH); 166,5 (C); 211,6 (C). **IV (filme)** 3505 ; 2979; 2938; 1713; 1602; 1585 cm<sup>-1</sup>. **(ESI TOF-MS):** *m/z* para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na] calculado 301,14158, esperado 301,14088.

**(2S,4R,5S,6R)-2-Eill-2-metoxi-5,6-dimetiltetraidro-2H-piran-4-ol:** A uma solução do álcool

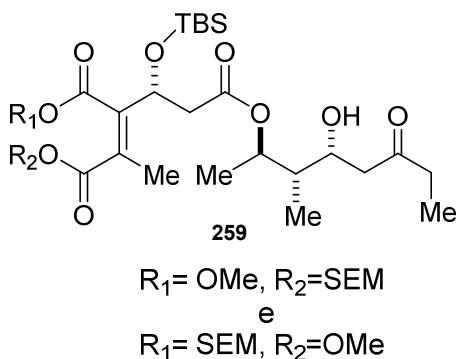


**257** (38 mg, 0,137 mmol) em MeOH (19,5 mL), foi adicionado Ba(OH)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O (431 mg, 1,36 mmol) e a reação foi agitada por 30 min. Após este tempo a reação foi concentrada e filtrada em sílica gel, usando como eluente AcOEt para fornecer 14 mg de **258**, 55% de rendimento.

**Rf** = 0,45 (hexano:AcOEt: 70:30).  $[\alpha]_D^{25} = -3$  (*c* 0,3; CHCl<sub>3</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 0,97 (d, 3H, *J* 6,5 Hz , 17-CMe); 0,97 (t, 3H, *J* 7,6 Hz, 13-CMe); 1,18 (d, 3H, *J* 6,3 Hz, 18-CMe); 1,21 (m, 1H, 17-CH); 1,28 (m, 1H, 15-CHax); 1,65 (qd, 2H, *J* 7,5 e 2,7 Hz, 13-CH<sub>2</sub>); 1,82 (s, 1H, C16-OH); 2,23 (dd, 1H, 12,5 e 4,7 Hz, 15-CHeq); 3,23 (td, 1H, *J* 10,6 e 4,7 HZ, 16-CH); 3,37 (s, 3H, 14-COMe); 3,68 (dq, 1H, *J* 10,6 e 6,2 Hz, 18-CH). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125,7 MHz)** δ 7,4 (CH<sub>3</sub>); 13,00 (CH<sub>3</sub>); 19,3 (18-CMe); 36,1 (13-CH<sub>2</sub>); 37,00 (15-CH<sub>2</sub>); 43,7 (17-CH); 56,5 (14-COMe); 70,5 (18-CH); 79,00 (16-CH); 98,36 (14-C). **IV (filme)** 3590; 3412; 3012; 3005; 2971; 2929; 2851 cm<sup>-1</sup>. **(ESI TOF-MS):** *m/z* para C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na] calculado 211,1310, esperado 211,13054.

Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

**(R,Z)-2-((terc-Butildimetsil)oxi)pent-3-eno-1,3,4-tricarboxilato de 1-((2R,3S,4R)-4-hidroxi-3-metil-6-oxooctan-2-il)-3-metil-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metila) e (R,Z)-2-((terc-butildimetsil)oxi)pent-3-eno-1,3,4-tricarboxilato de 1-((2R,3S,4R)-4-hidroxi-3-metil-6-oxooctan-2-il)-4-metil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metila):** A uma solução de DMSO (0,080 mL,



1,126 mmol) em  $CH_2Cl_2$  (2 mL), foi adicionado cloreto de oxalila (0,084 mL, 0,965 mmol), gota a gota, a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . A solução foi agitada por 15 min. Após este tempo, foi adicionado o álcool **254** (181 mg, 0,322 mmol) em  $CH_2Cl_2$  (1,2 mL). A solução foi agitada por 1 h, quando adicionou-se  $Et_3N$  (0,269 mL, 1,93 mmol), gota a gota. Deixou-se a temperatura alcançar a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Em seguida, uma solução

aquosa saturada de  $NaHCO_3$  (5 mL) foi adicionada e a reação foi extraída com  $CH_2Cl_2$  ( $2 \times 10$  mL). O extrato orgânico foi vertido, diretamente, na coluna de sílica gel e em seguida usou-se como eluente hexano:AcOEt 80:20. O produto resultante desta etapa foi usado diretamente na próxima etapa sem mais purificações.

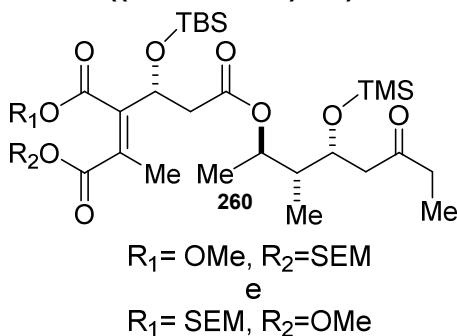
A uma solução contendo o produto da etapa anterior e o (but-1-en-2-iloxy)trimetilsilano (0,086 mL, 0,47 mmol) em  $CH_2Cl_2$  (2,79 mL), foi adicionado  $BF_3\cdot OEt_2$  (0,03 mL, 0,245 mmol), gota a gota, a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . A reação foi agitada por 1h. Então, uma solução aquosa saturada de  $NaHCO_3$  (5 mL) foi adicionada, as fases orgânicas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com  $CH_2Cl_2$  ( $3 \times 8$  mL). O extrato orgânico foi seco com  $MgSO_4$ , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano:AcOEt: 75:25 para fornecer 102 mg do aduto de aldol **259**, 50% de rendimento para as duas etapas.

$R_f = 0,29$  (hexano:AcOEt 70:30).  $[\alpha]_D^{25} = +9$  ( $c$  0,8;  $CHCl_3$ ). **RMN de  $^1H$  do diastereoisômero principal ( $CDCl_3$ , 500 MHz)**  $\delta$  0,02 (s, 15H); 0,04 (3H, s); 0,83 (s, 9H); 0,90 (3H, d,  $J$  7,0 Hz); 0,96 (2H, m); 1,05 (t, 3H,  $J$  7 Hz); 1,23 (d, 3H,  $J$  6,4 Hz); 1,59 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,45 (m, 3H); 2,65 (m, 2H); 2,94 (m, 1H); 3,71 (m, 5H); 4,17 (m, 1H); 4,92 (m, 1H); 5,14 (dd, 1 H,  $J$  8,7 e 4,3 Hz); 5,33 (2H, m). **RMN de  $^{13}C$  do diastereoisômero principal ( $CDCl_3$ , 125,7 MHz)**  $\delta$  -5,4 ( $CH_3$ ); -4,9 ( $CH_3$ ); -1,4 ( $CH_3$ ); 7,5 ( $CH_3$ ); 9,1 ( $CH_3$ ); 14,9 ( $CH_3$ ); 17,91 ( $CH_3$ ); 17,96 (C); 17,98 ( $CH_2$ ); 25,6 ( $CH_3$ ); 36,8 ( $CH_2$ ); 42,0 ( $CH_2$ ); 42,6 (CH); 46,8 ( $CH_2$ ); 52,3 ( $CH_3$ ); 66,2 (CH); 67,3 (CH); 68,1 ( $CH_2$ ); 72,8 (CH); 90,2 ( $CH_2$ ); 127,6 (C); 141,8 (C); 166,9 (C); 168,2 (C); 170,7 (C);

Síntese do Fragmento C1-C9 da (–)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

211,7 (C). **IV (filme)** 3528; 2954 ; 2930; 2858; 1732; 1644 cm<sup>-1</sup>. (**ESI TOF-MS**): *m/z* para C<sub>30</sub>H<sub>56</sub>O<sub>10</sub>NaSi<sub>2</sub> [M+Na] calculado 655,33097, esperado 655,33105.

**(R,Z)-2-((terc-Butildimetsil)oxi)pent-3-eno-1,3,4-tricarboxilato de 1-((2R,3S,4R)-3-metil-6-oxo-4-((trimetilsilil)oxi)octan-2-il)-3-metil-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metila) e (R,Z)-2-((terc-butildimetsil)oxi)pent-3-eno-1,3,4-tricarboxilato de 1-((2R,3S,4R)-3-metil-6-oxo-4-((trimetilsilil)oxi)octan-2-il)-4-metil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metila)**



**(R,Z)-2-((terc-butildimetsil)oxi)pent-3-eno-1,3,4-tricarboxilato de 1-((2R,3S,4R)-3-metil-6-oxo-4-((trimetilsilil)oxi)octan-2-il)-4-metil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metila):** A uma solução de **259** (26 mg, 0,041 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,4 mL) foi adicionado TMS-imidazol (0,06 mL, 0,411 mmol). A reação foi agitada por 2 h e após este tempo o meio reacional foi vertido diretamente e

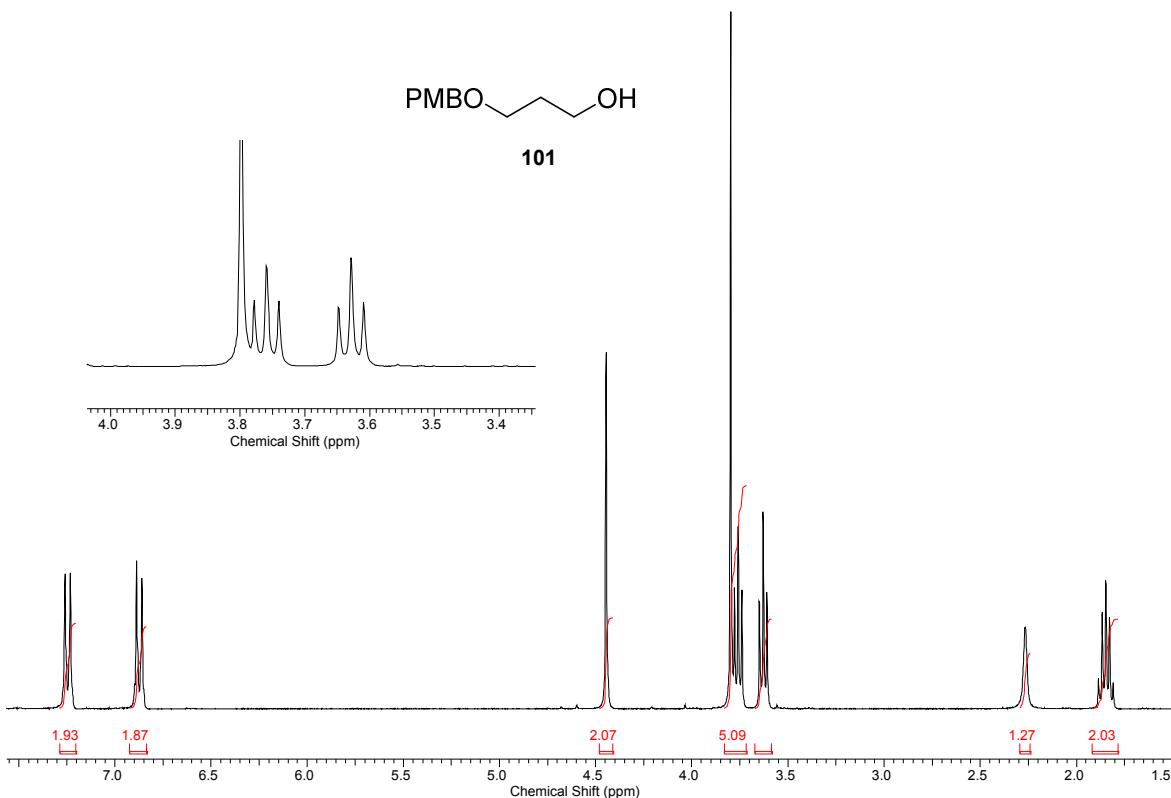
uma coluna de sílica gel. Em seguida foi usado como eluente hexano:AcOEt 90:10 para fornecer 29 mg de **260**, em rendimento quantitativo.

Rf = 0,26 (hexano:AcOEt 90:10). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +6 (c 0,5; CHCl<sub>3</sub>). **RMN de<sup>1</sup>H do diastereoisômero principal (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 0,07 (m, 25H); 0,85 (9H, s); 0,86 (3H, d, *J* 7,0 Hz); 0,98 (2H, m); 1,06 (t, 3H, *J* 7,2 Hz); 1,19 (3H, *J* 6,4 Hz); 1,59 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,44 (m, 3H); 2,66 (d, 1H, *J* 16 e 7,6 Hz); 2,98 (dd, 1H, *J* 16,3 e 9,2 Hz); 3,73 (m, 5H); 4,33 (m, 1H); 4,77 (m, 1H); 5,16 (dd, 1H, *J* 8,7 e 4,3 Hz); 5,35 (2H, m). **RMN de<sup>13</sup>C do diastereoisômero principal (CDCl<sub>3</sub>, 125,7 MHz)** δ -5,3 (CH<sub>3</sub>); -5,0 (CH<sub>3</sub>); -1,4 (CH<sub>3</sub>); 0,2 (CH<sub>3</sub>); 7,5 (CH<sub>3</sub>); 9,5 (CH<sub>3</sub>); 14,6 (CH<sub>3</sub>); 17,5 (CH<sub>3</sub>); 17,9 (C); 18,0 (CH<sub>2</sub>); 25,6 (CH<sub>3</sub>); 37,3 (CH<sub>2</sub>); 42,1 (CH<sub>2</sub>); 43,3 (CH); 48,4 (CH<sub>2</sub>); 51,9 (CH<sub>3</sub>); 67,4 (CH); 68,0 (CH); 68,1 (CH<sub>2</sub>); 72,6 (CH); 90,1 (CH<sub>2</sub>); 128,9 (C); 143,6 (C); 167,0 (C); 167,6 (C); 170,5 (C); 209,6 (C). **IV (filme)** 2954; 2930; 2858; 1731; 1644 cm<sup>-1</sup>. (**ESI TOF-MS**): *m/z* para C<sub>33</sub>H<sub>64</sub>O<sub>10</sub>NaSi<sub>3</sub> [M+Na] calculado 727,37050, esperado 727,36996.

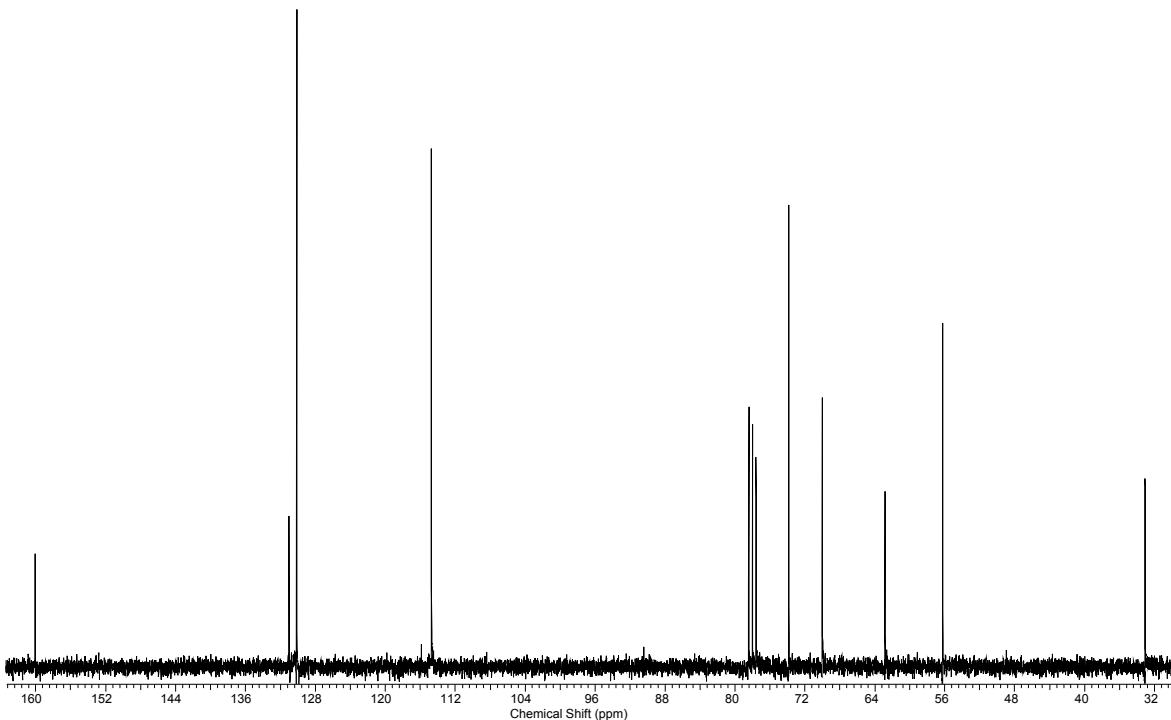
Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictiostatina e  
Estudos Visando a Síntese Total da (+)-Tautomicetina

## Anexos

## Anexos

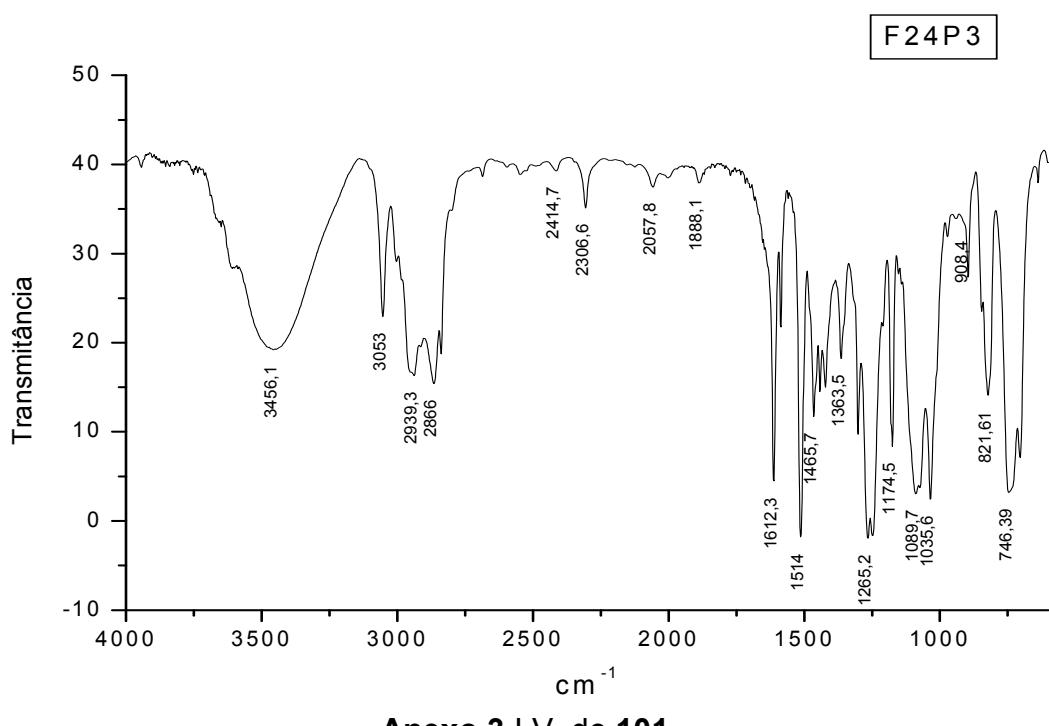


**Anexo 1** RMN de  $^1\text{H}$  de **101** ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz).



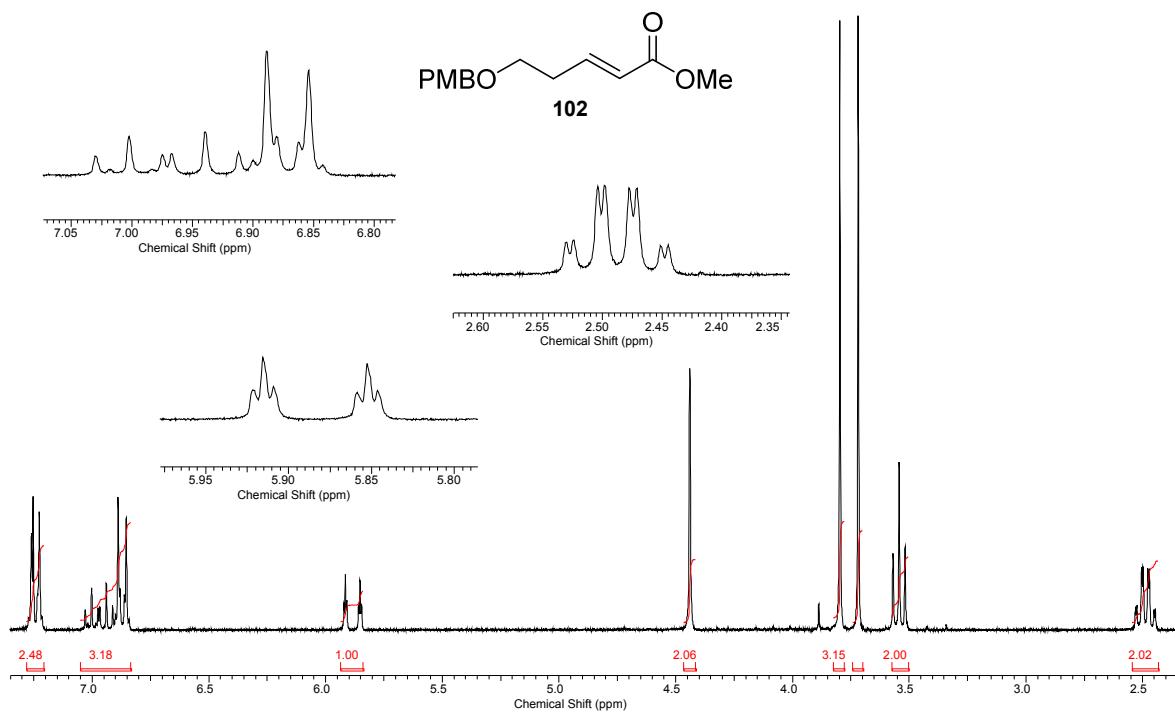
**Anexo 2** RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 MHz) de **101**.

## Anexos

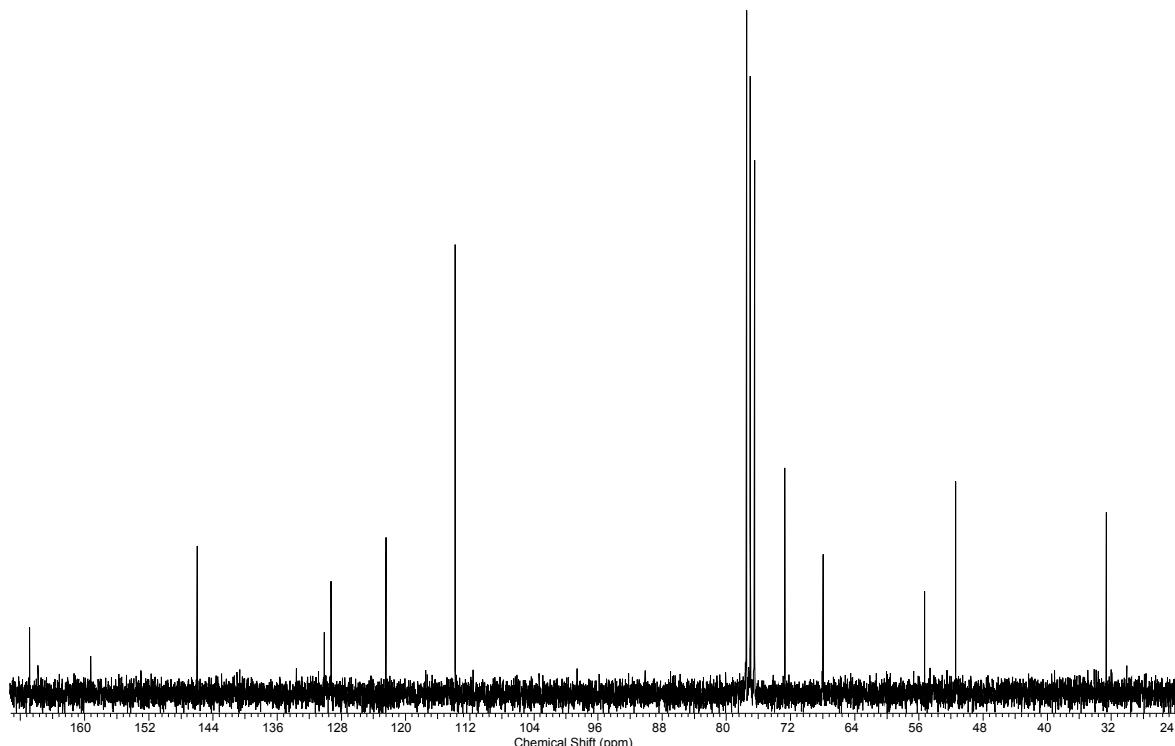


**Anexo 3 I.V. de 101**

## Anexos

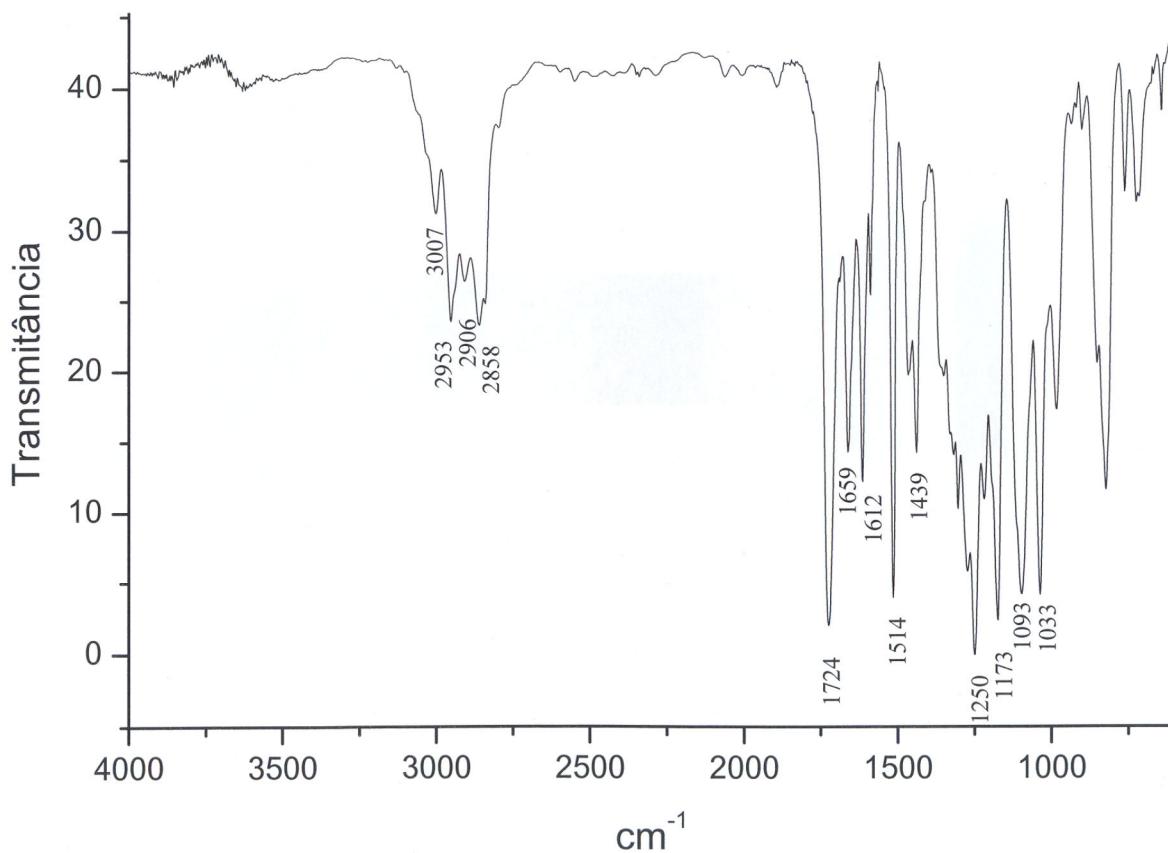


**Anexo 4 RMN de  $^1\text{H}$  de **102** ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz).**



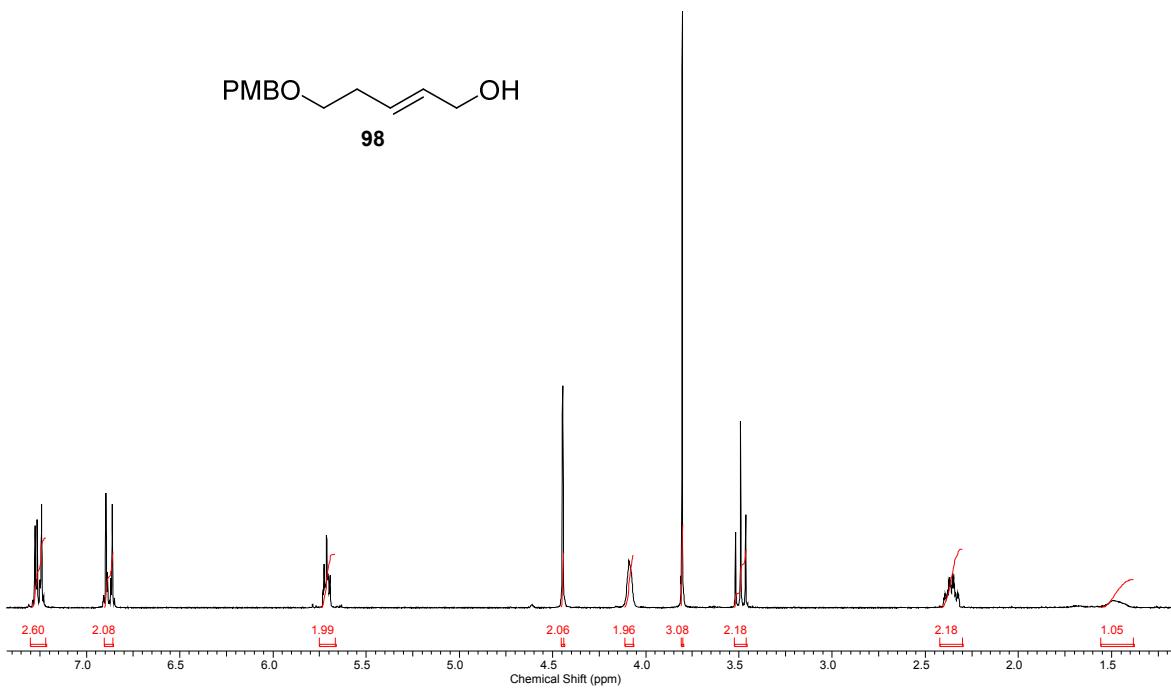
**Anexo 5 RMN de  $^{13}\text{C}$  de **102** ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz).**

## Anexos

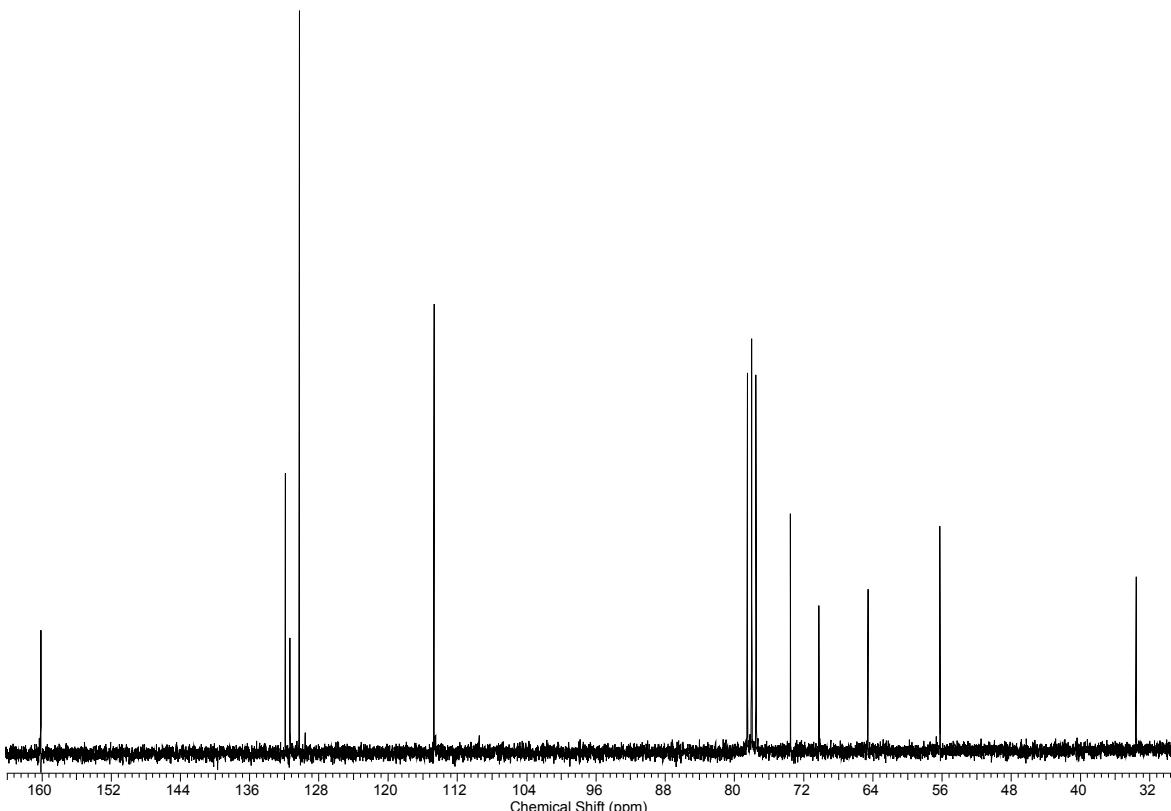


**Anexo 6 I.V. de 102**

## Anexos

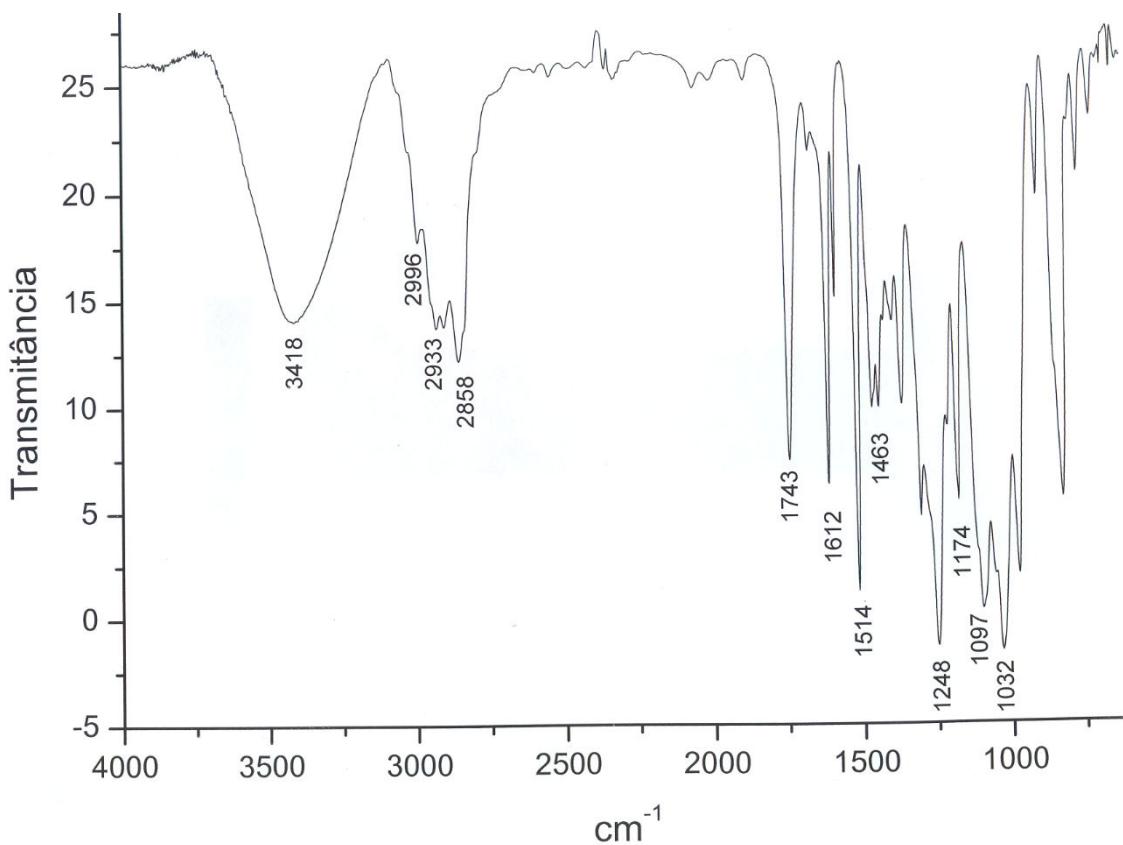


**Anexo 7 RMN de  $^1\text{H}$  de **98** ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz).**



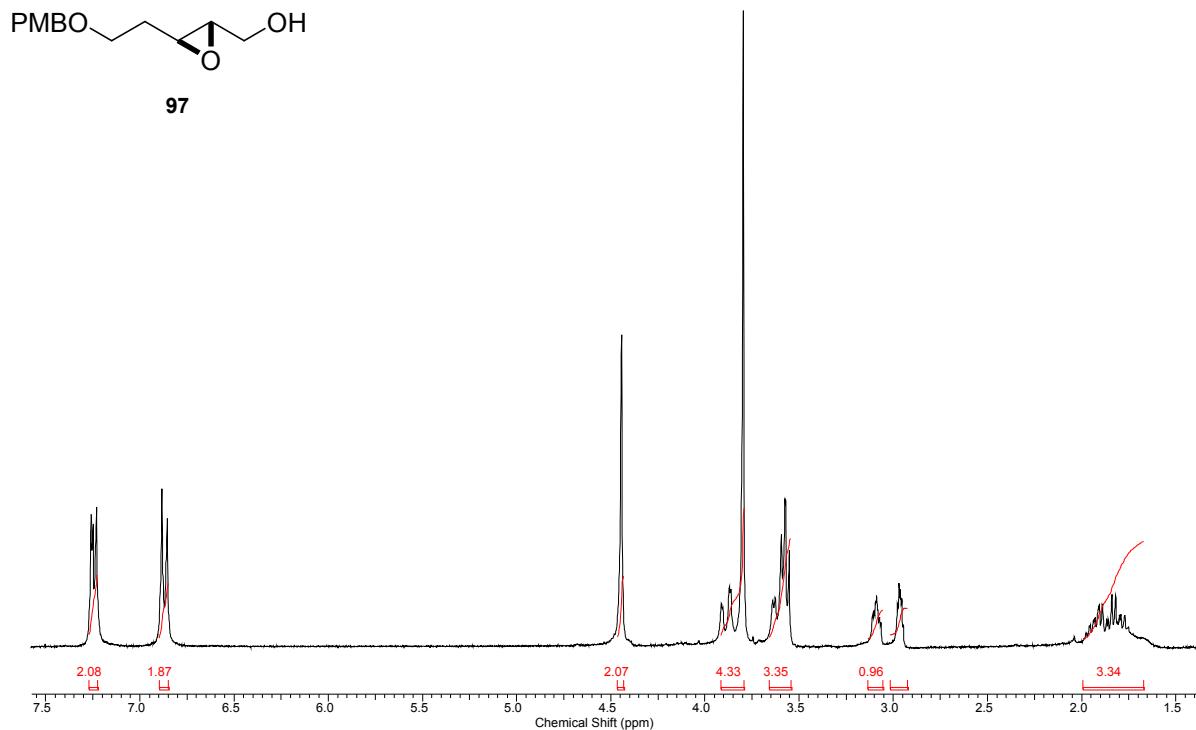
**Anexo 8 RMN de  $^{13}\text{C}$  de **98** ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz).**

## Anexos

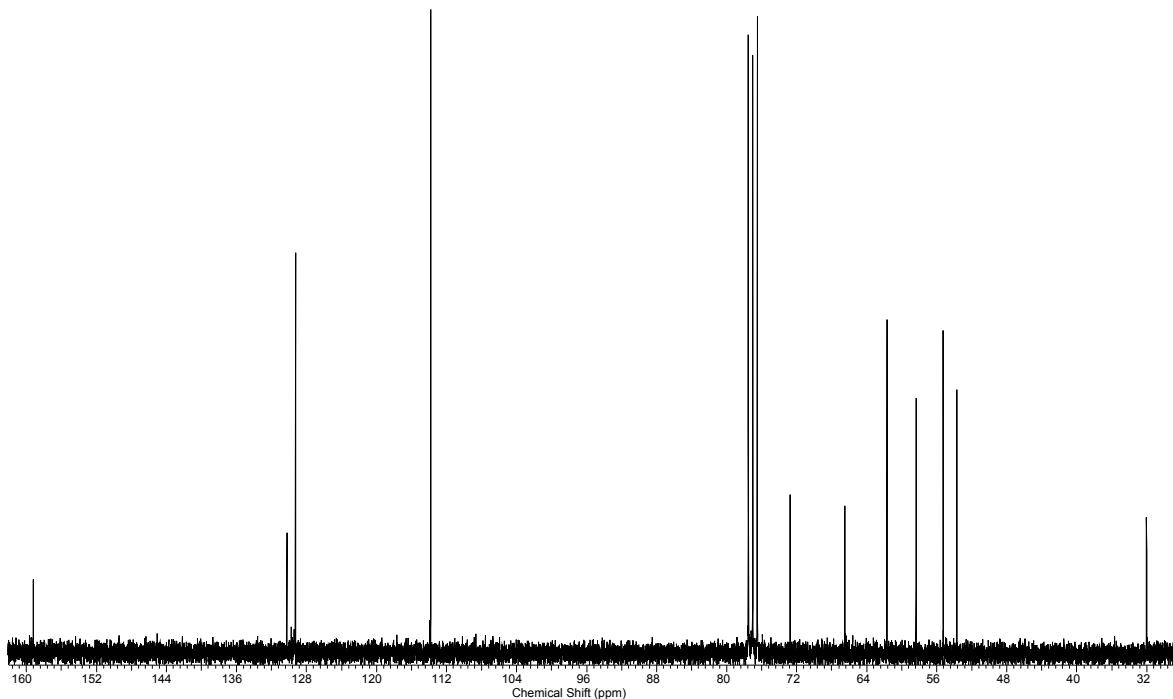


**Anexo 9 I.V. de 98.**

## Anexos

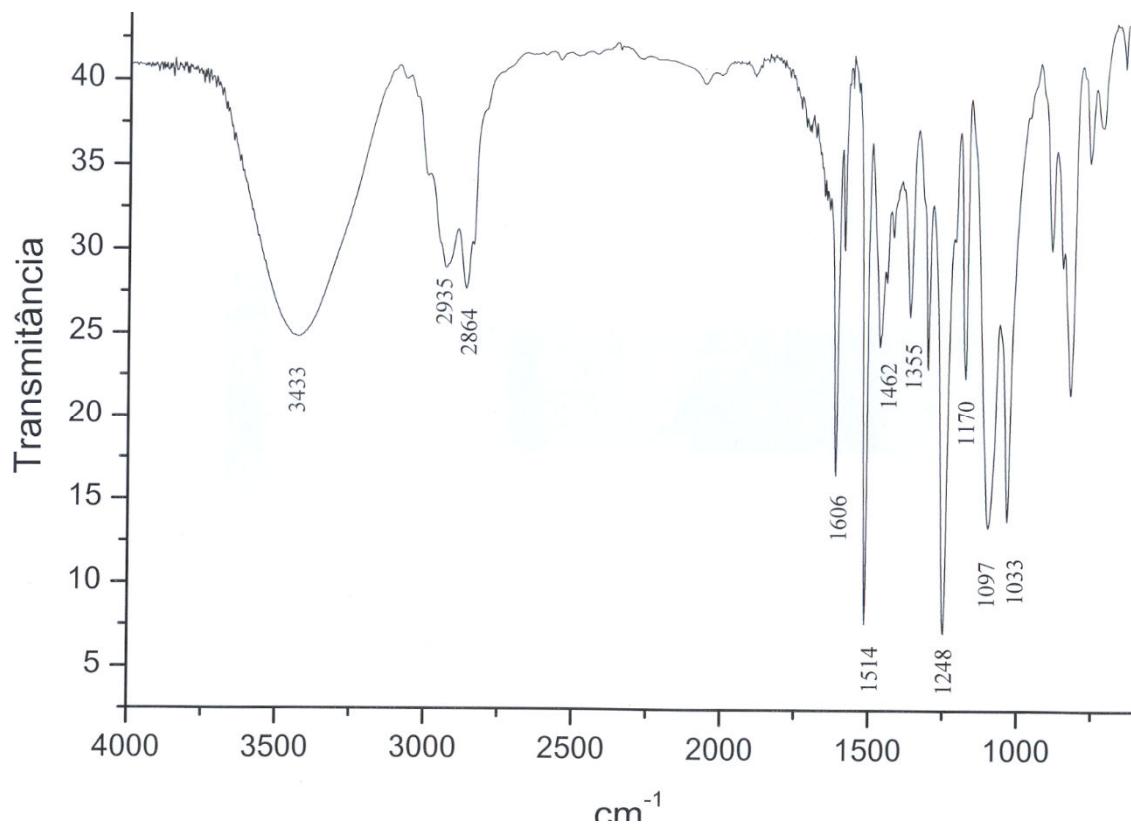


**Anexo 10** RMN de  $^1\text{H}$  de **97** ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz).



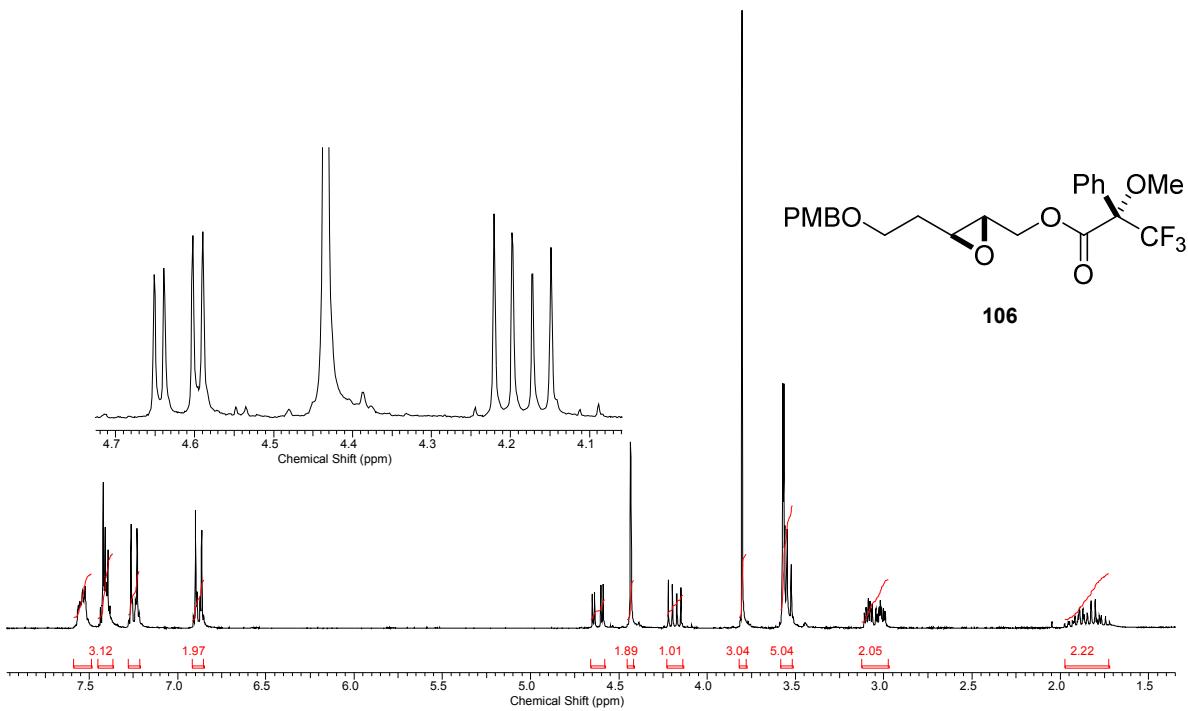
**Anexo 11** RMN de  $^{13}\text{C}$  de **97** ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz).

## Anexos

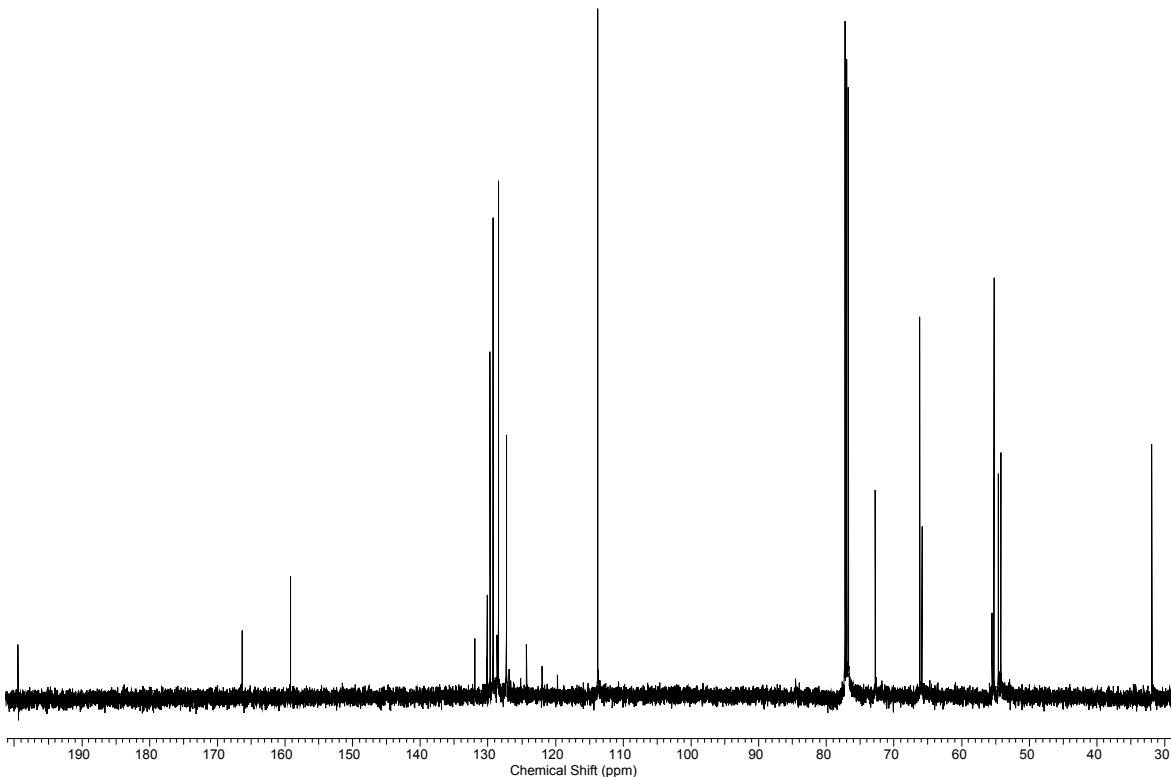


**Anexo 12 I.V. de 97.**

## Anexos

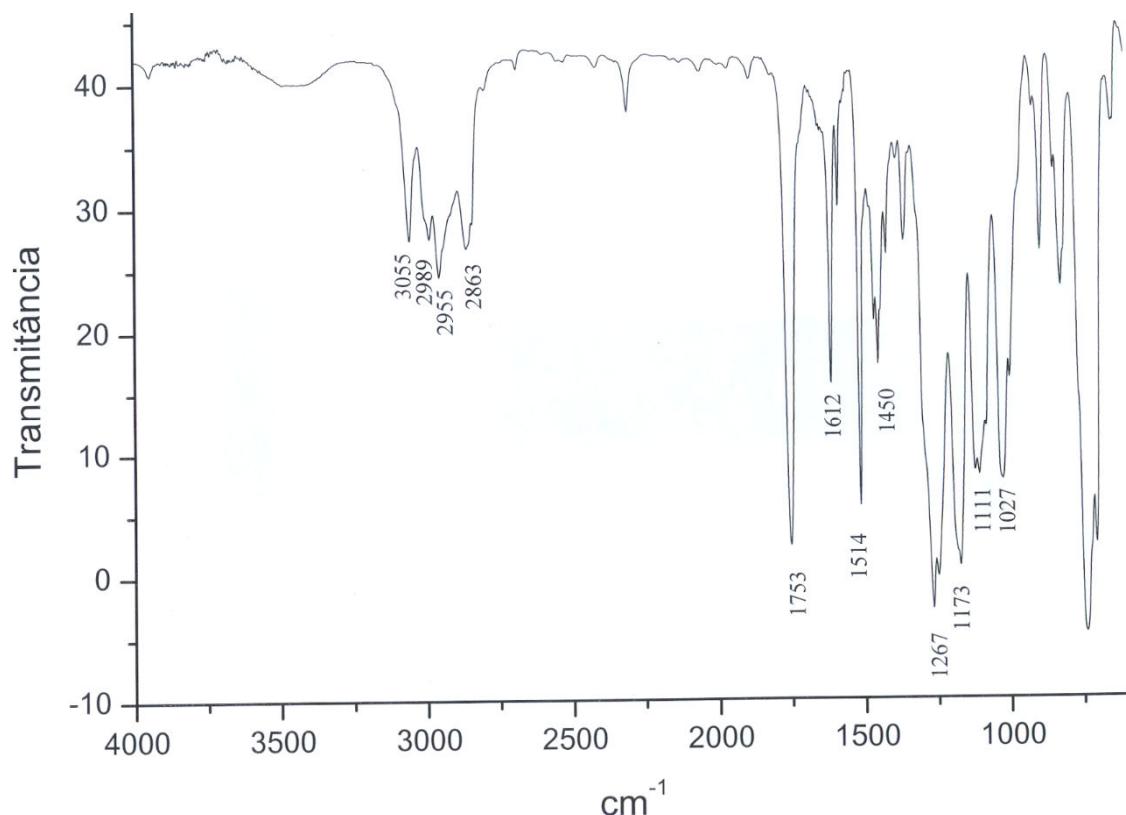


**Anexo 13** RMN de  $^1\text{H}$  de **106** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



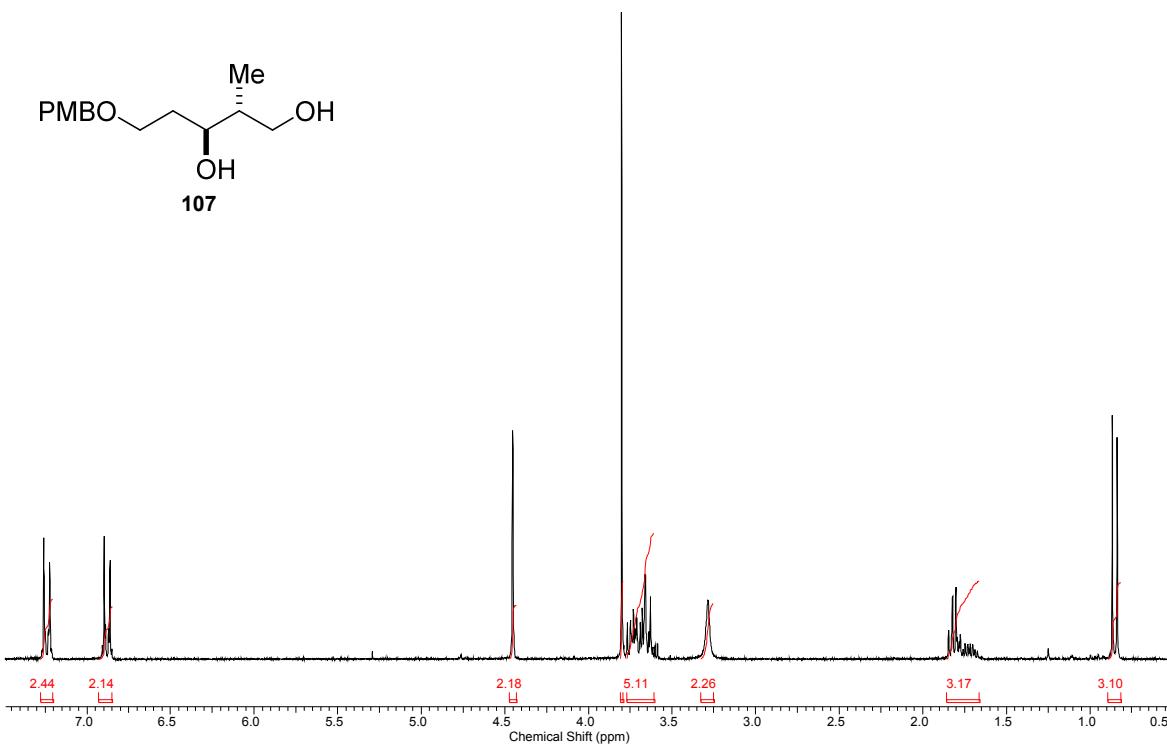
**Anexo 14** RMN de  $^{13}\text{C}$  de **106** ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz).

## Anexos

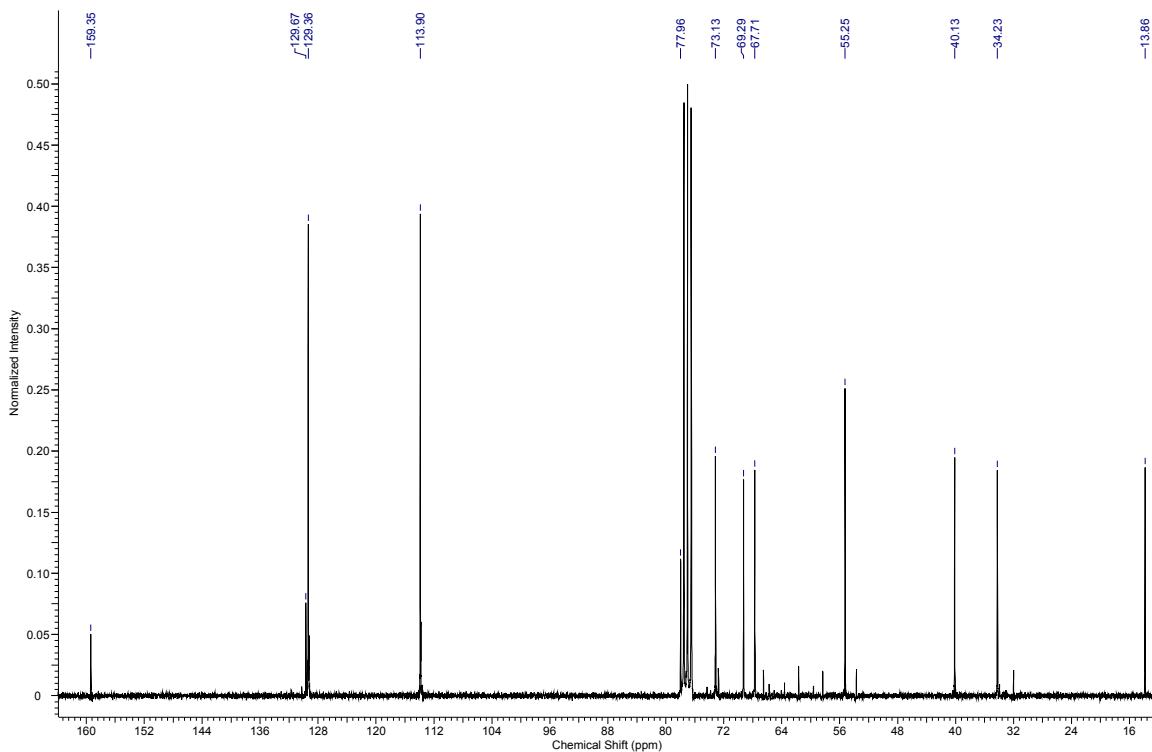


**Anexo 15 I.V. de 106.**

## Anexos

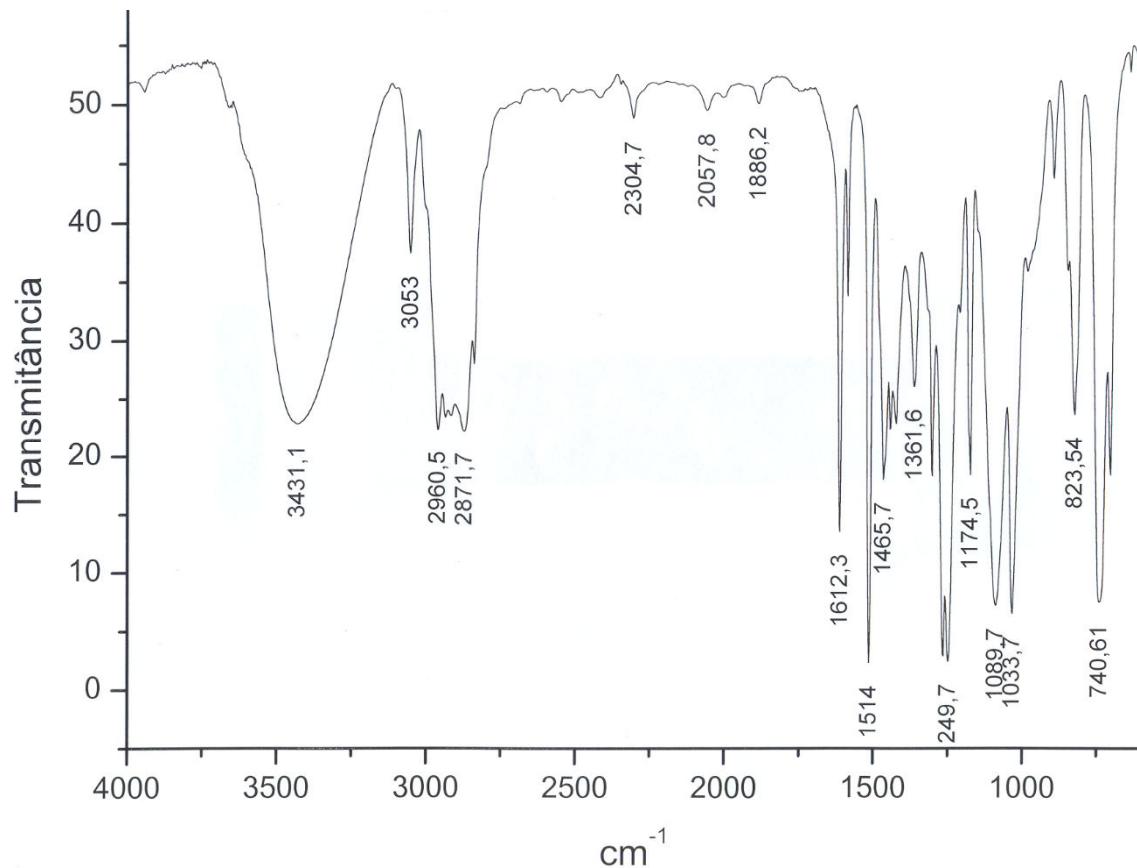


**Anexo 16** RMN de  $^1\text{H}$  de **107** ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz).



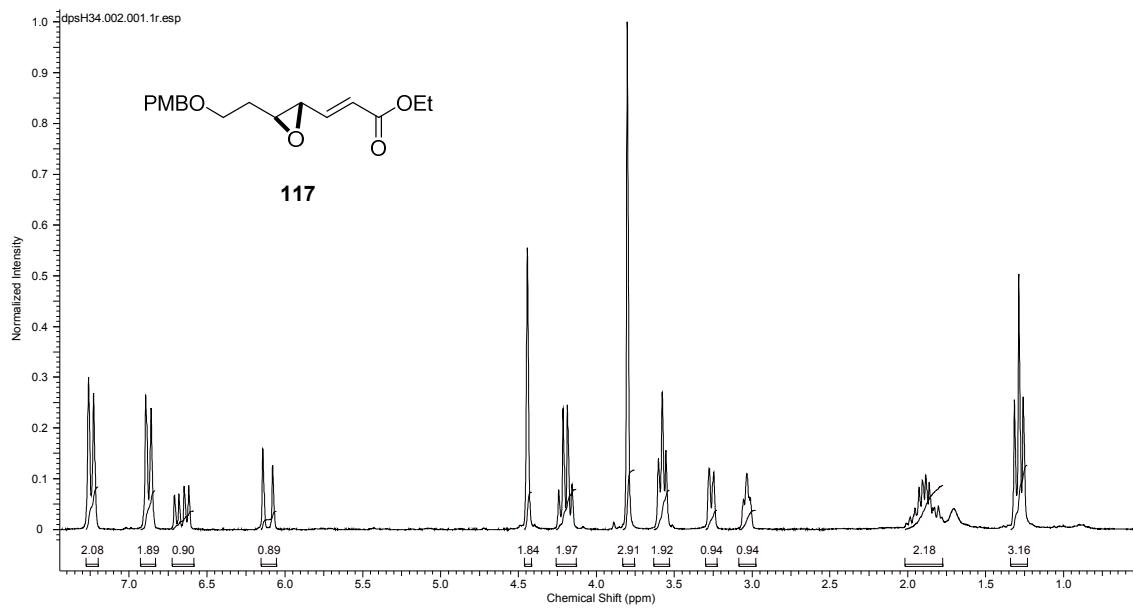
**Anexo 17** RMN de  $^{13}\text{C}$  de **107** ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz).

## Anexos

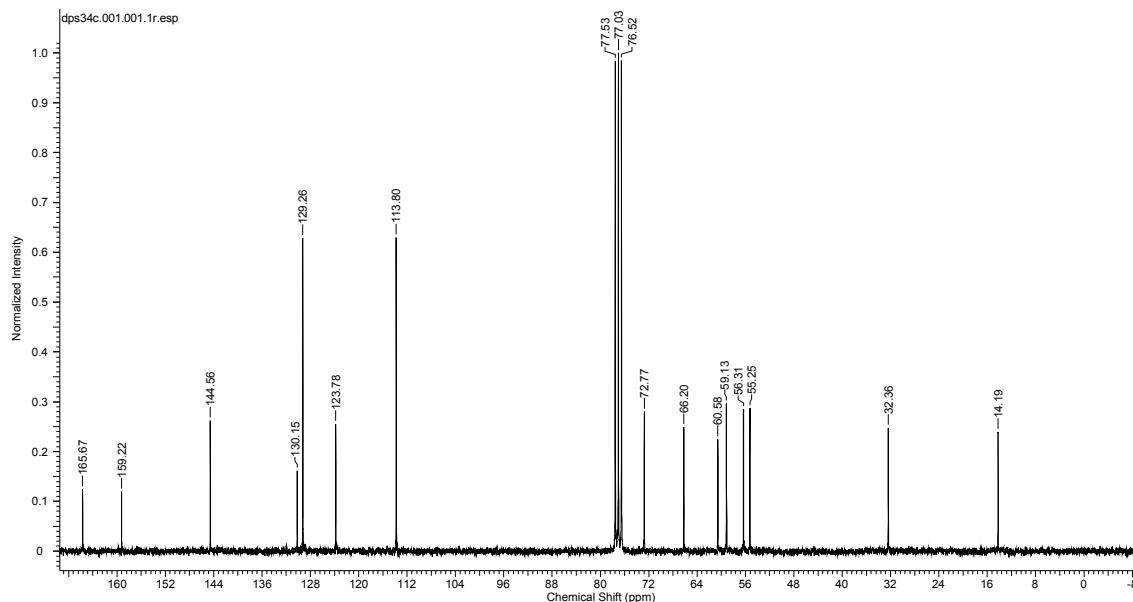


**Anexo 18 I.V. de 107.**

## Anexos

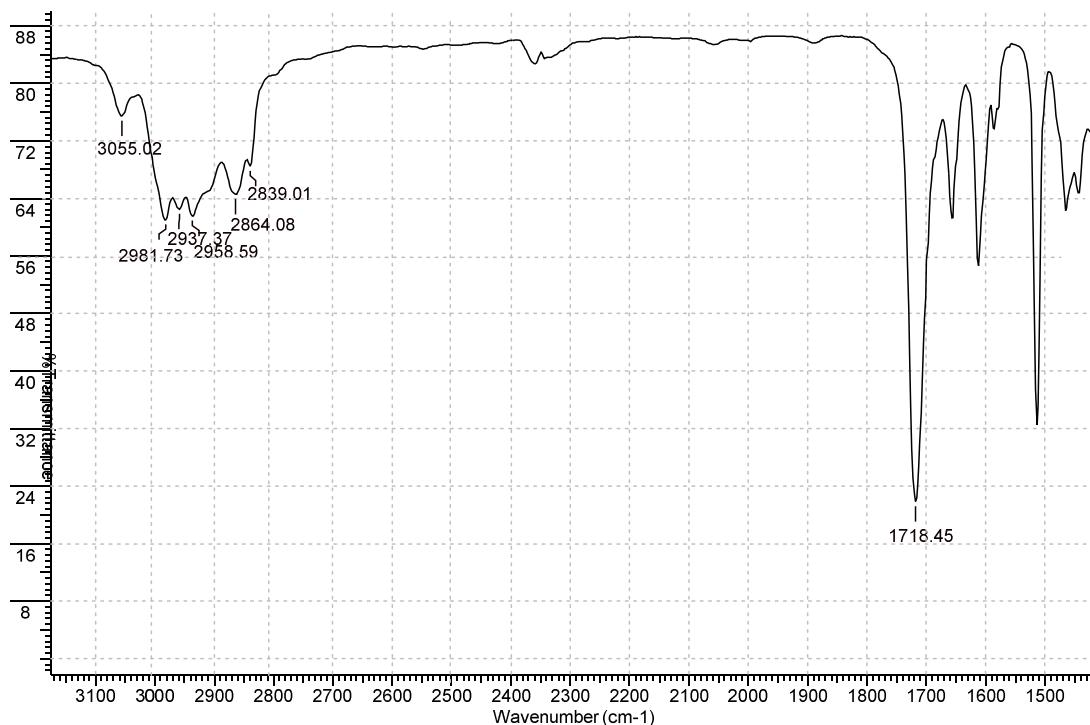


**Anexo 19** RMN de  $^1\text{H}$  de **117** ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz).

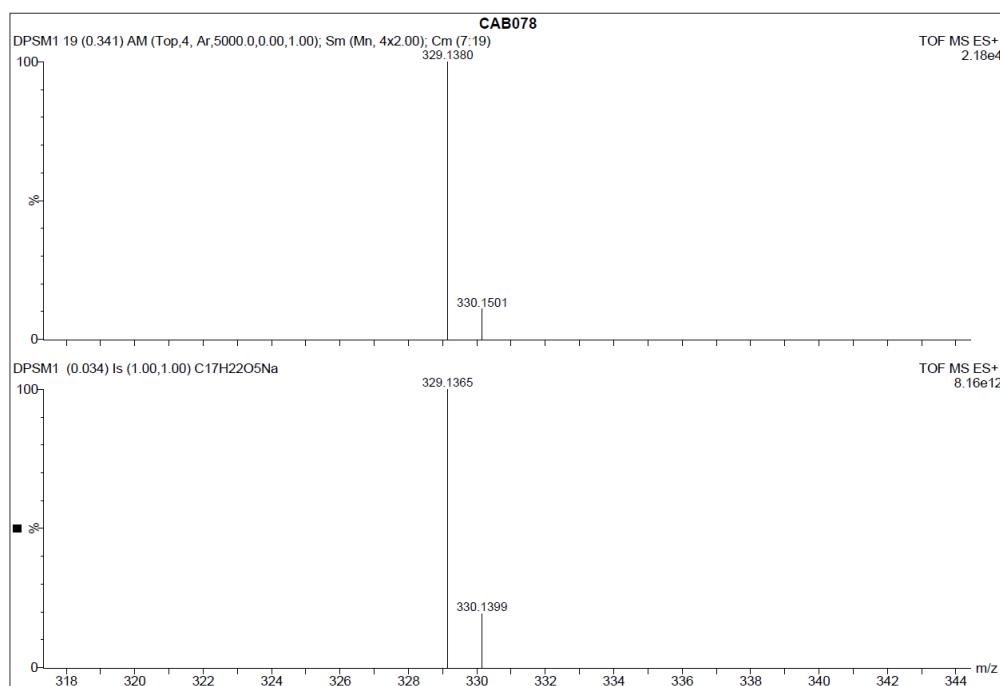


**Anexo 20** RMN de  $^{13}\text{C}$  de **117** ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz).

## Anexos

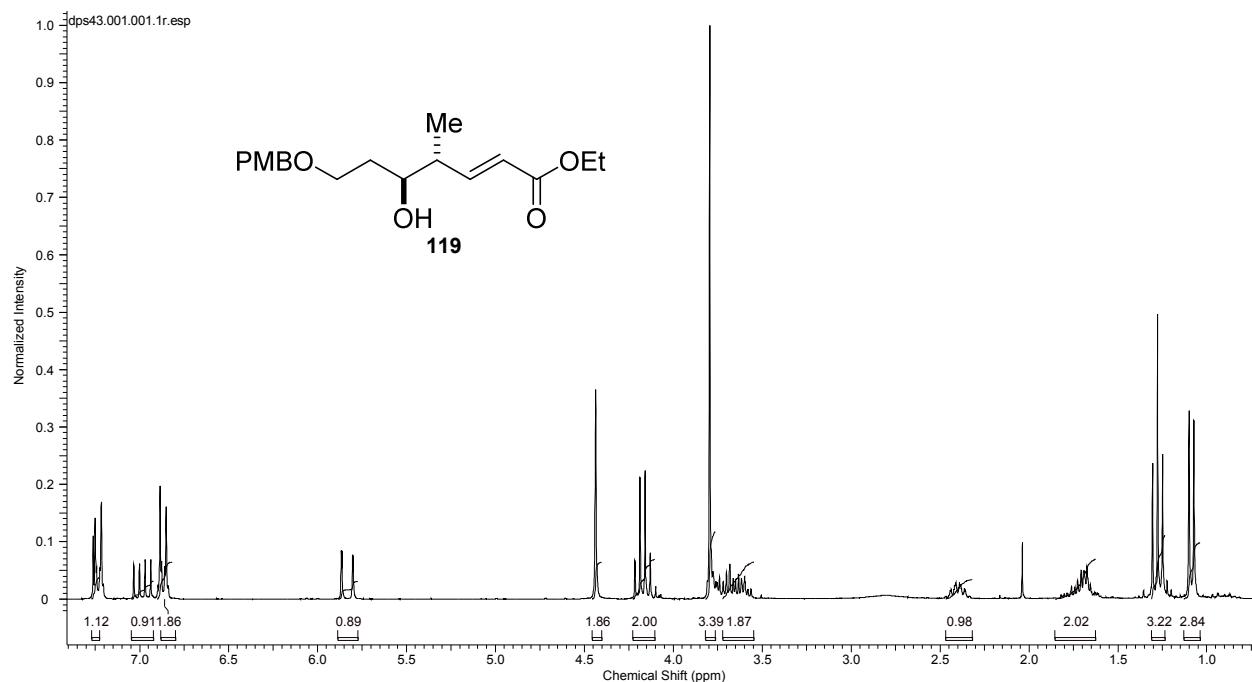


**Anexo 21 I.V. de 117.**

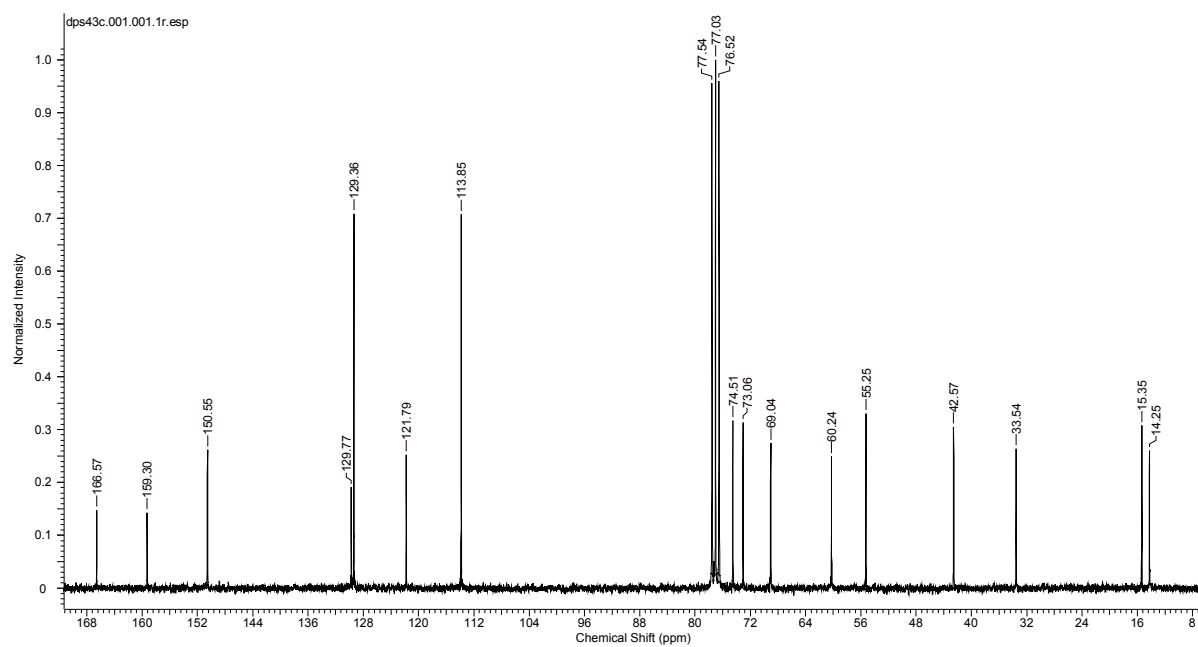


**Anexo 22 HRMS (ESI-TOF): *m/z* para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na] calculado 329,1365.**

## Anexos

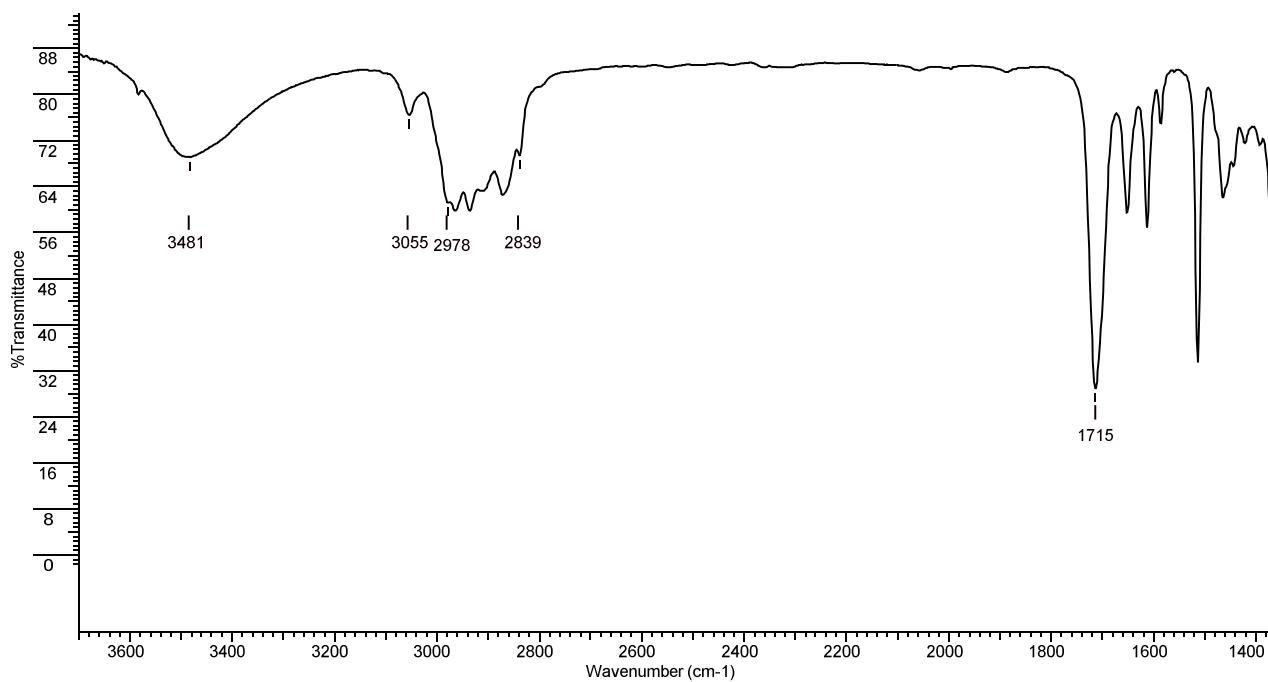


**Anexo 23** RMN de  $^1\text{H}$  de **119** ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz).

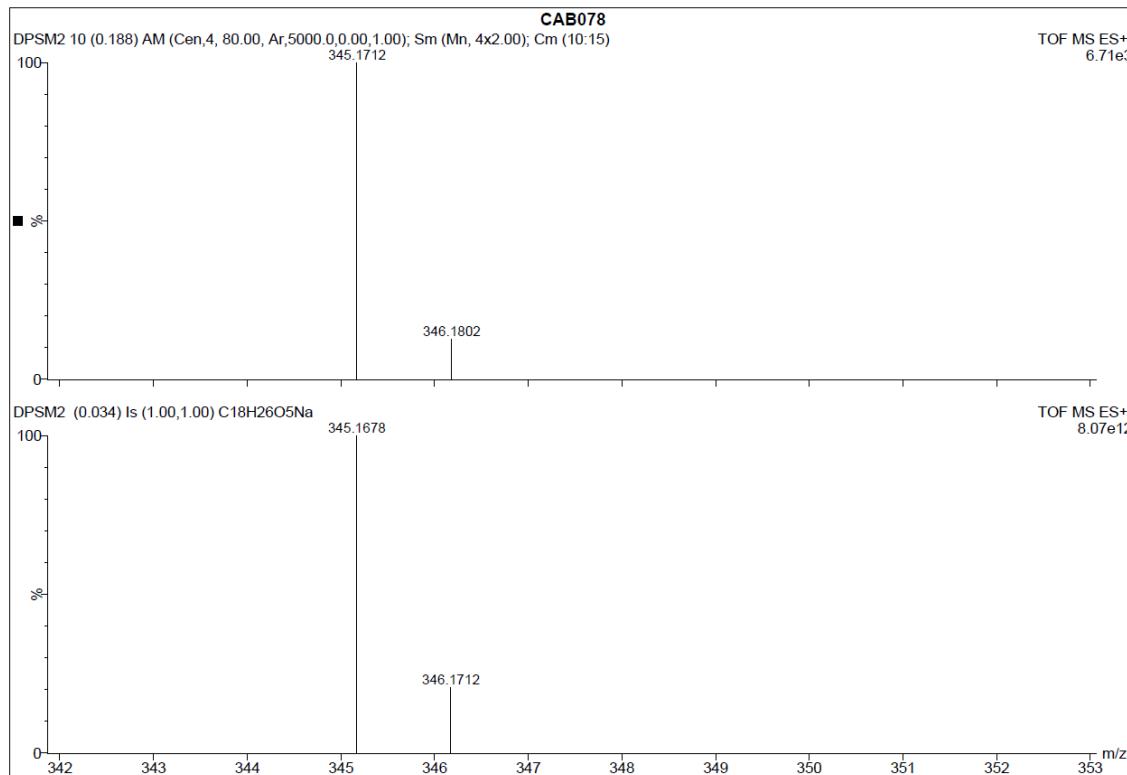


**Anexo 24** RMN de  $^{13}\text{C}$  de **119** ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz).

## Anexos

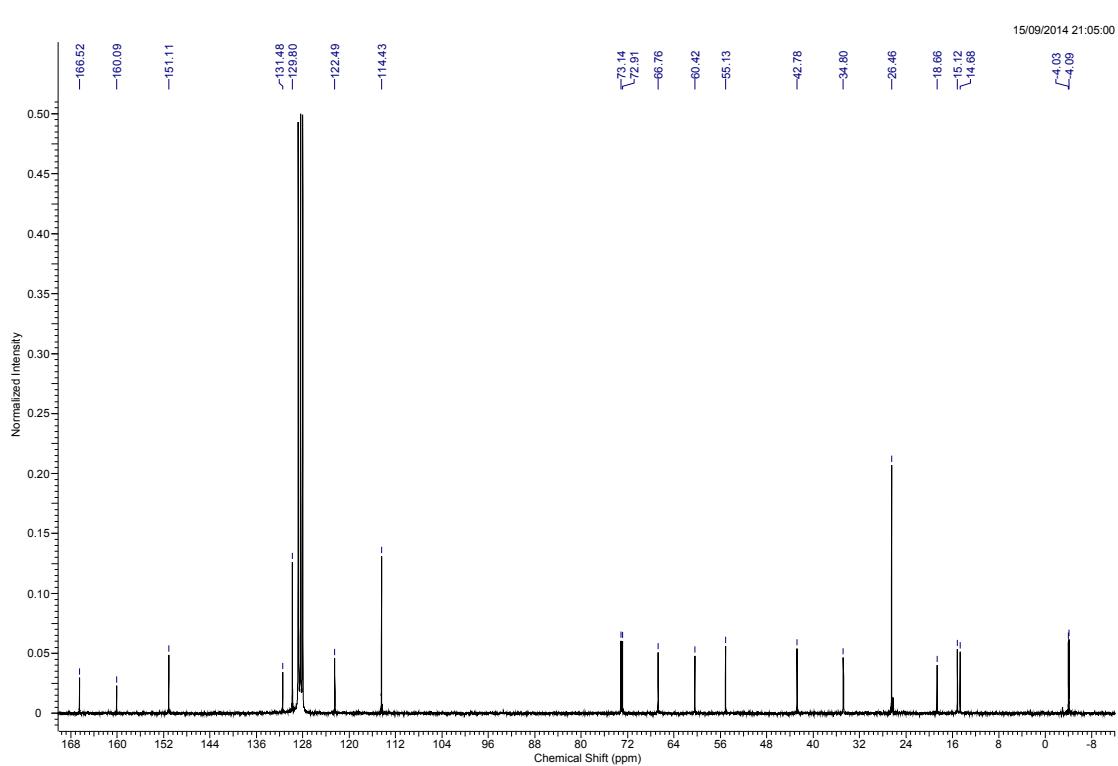
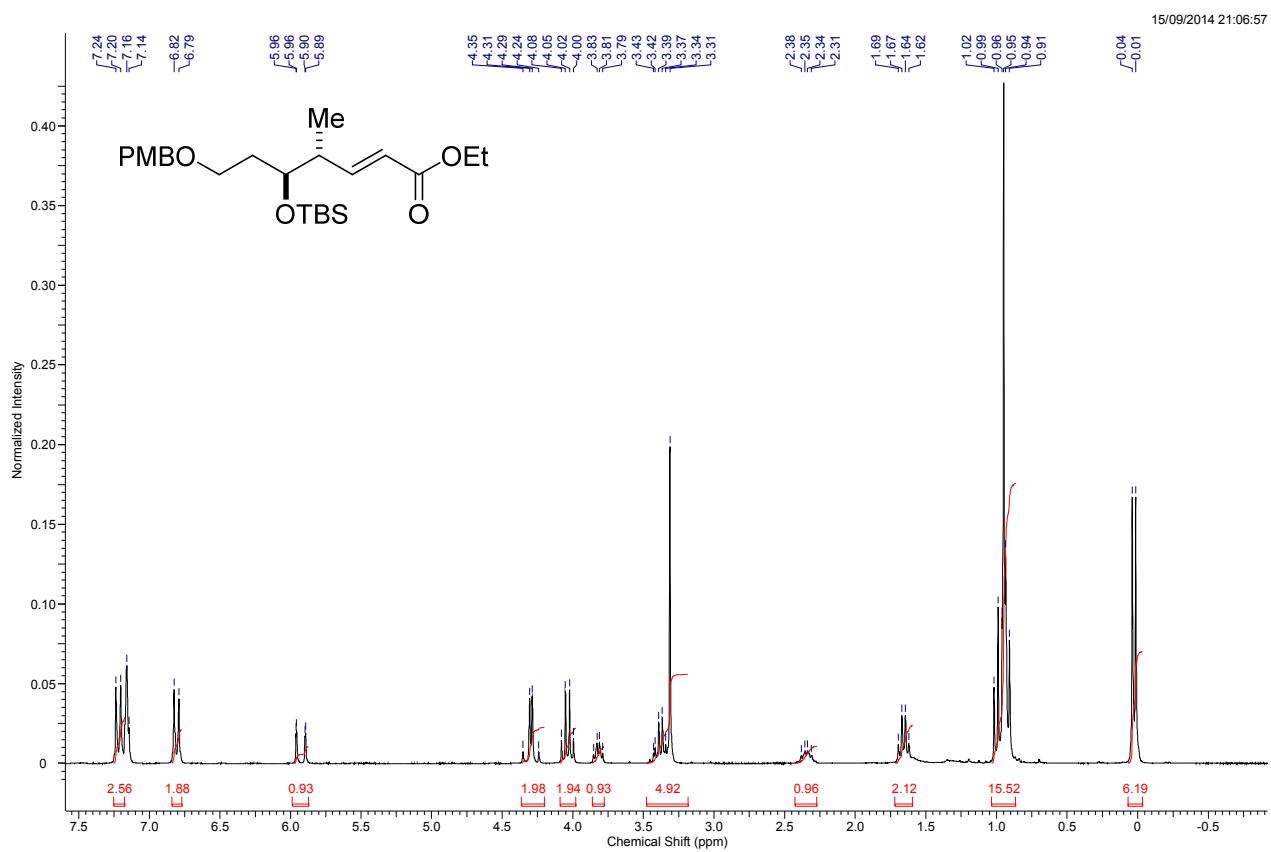


**Anexo 25 I.V. de 119.**

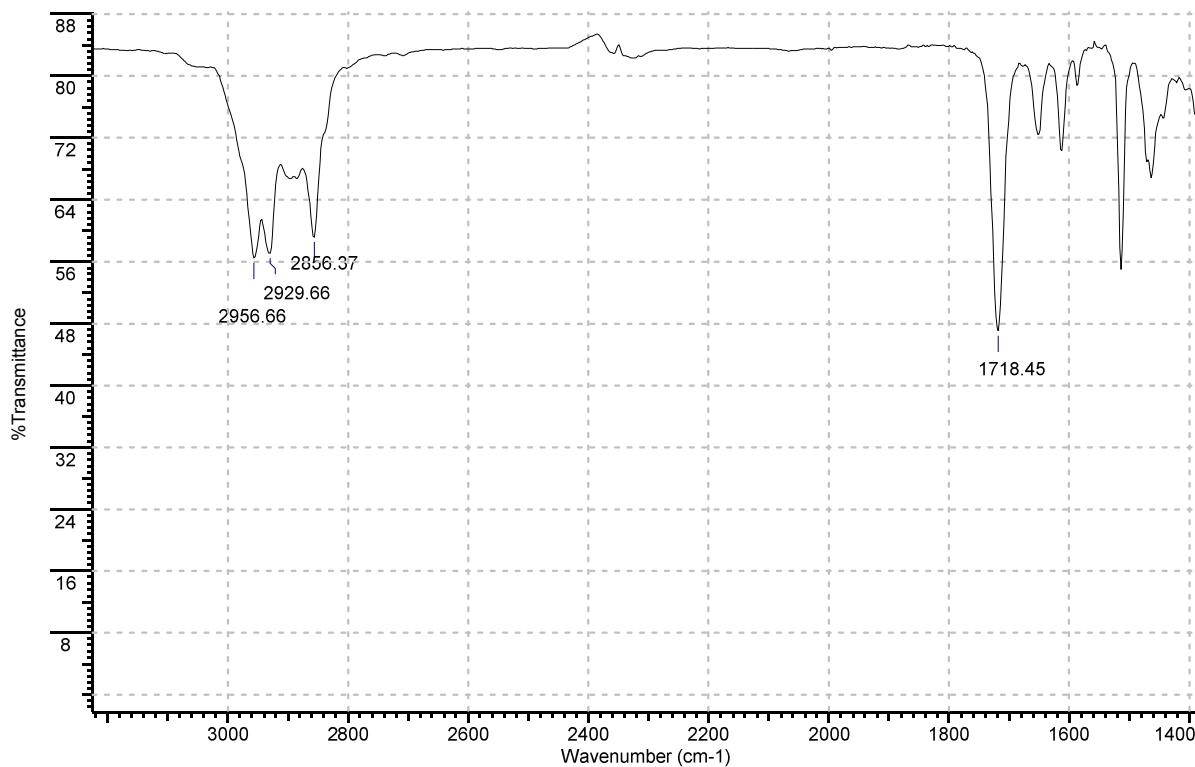


**Anexo 26 HRMS (ESI-TOF):  $m/z$  para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na] calculado 345,1678.**

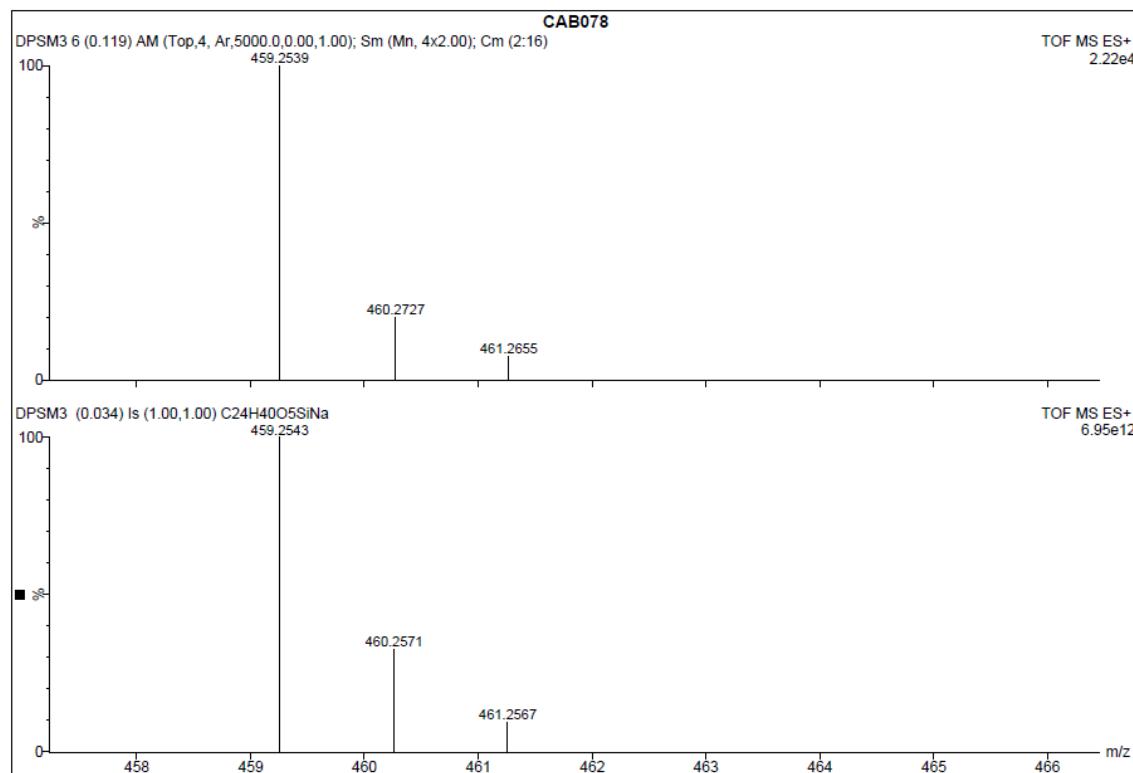
## Anexos



## Anexos

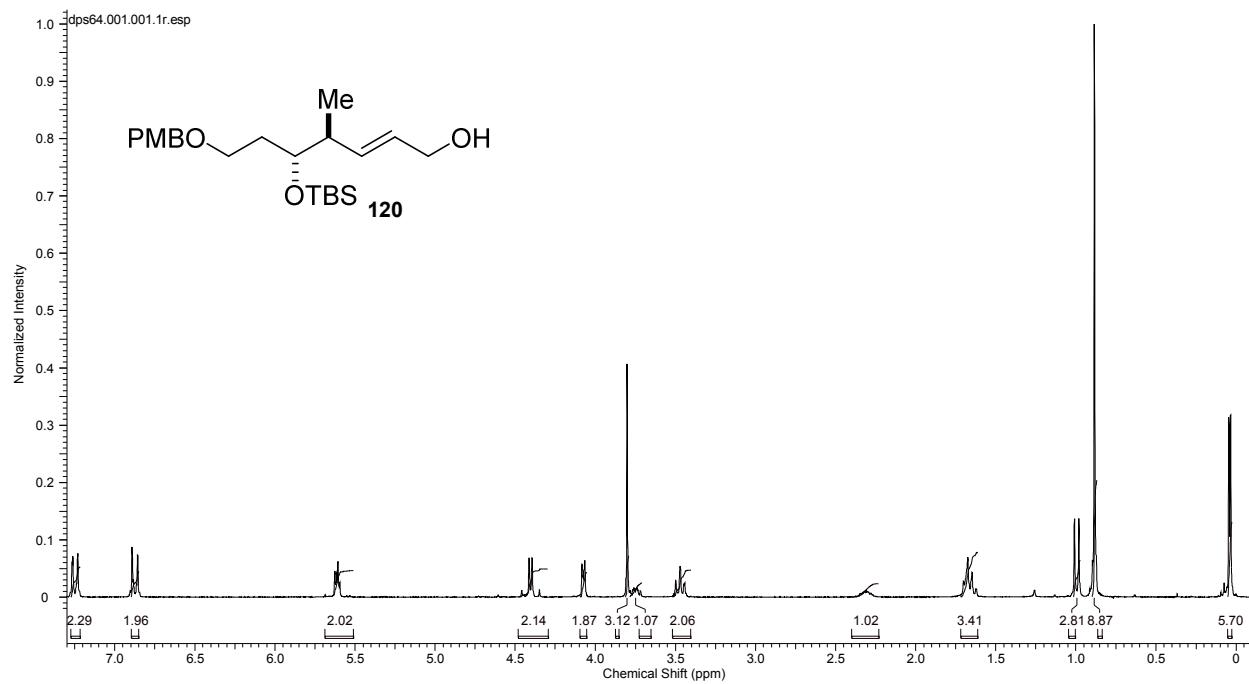


**Anexo 29 I.V.**

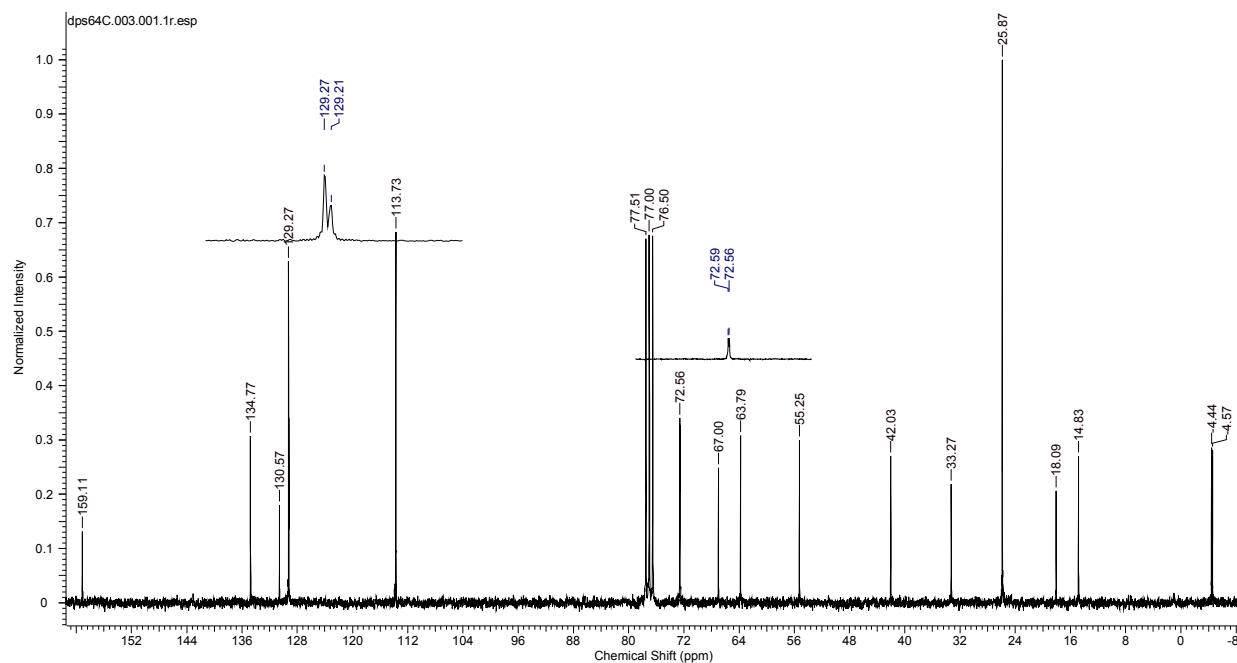


**Anexo 30 HRMS (ESI-TOF): *m/z* para C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>SiNa [M+Na] calculado 459,2543.**

## Anexos

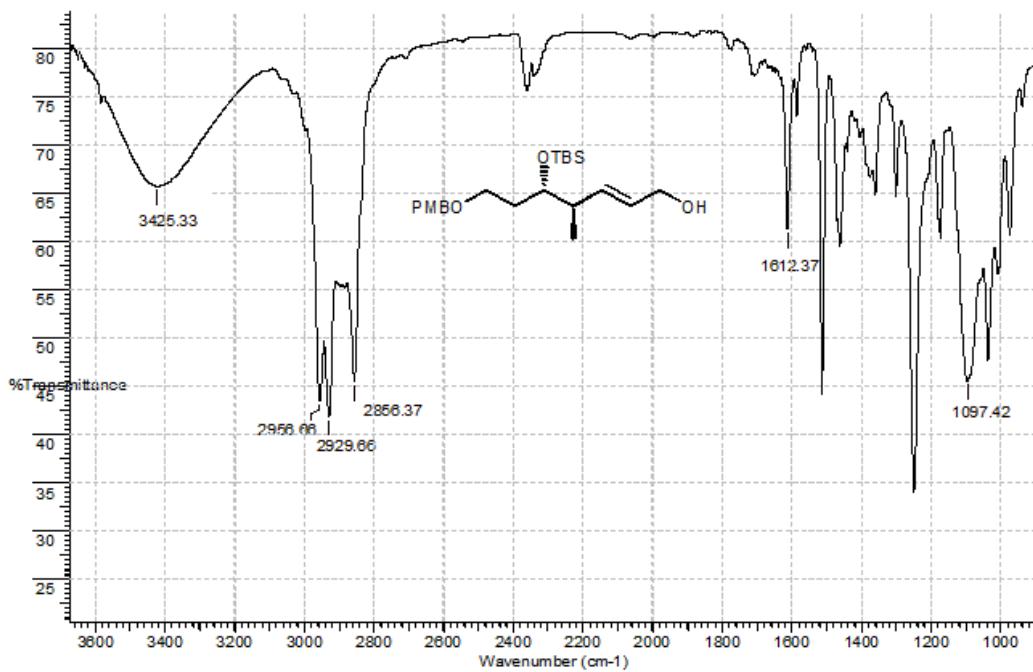


**Anexo 31 RMN de  $^1\text{H}$  de **120** ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz).**

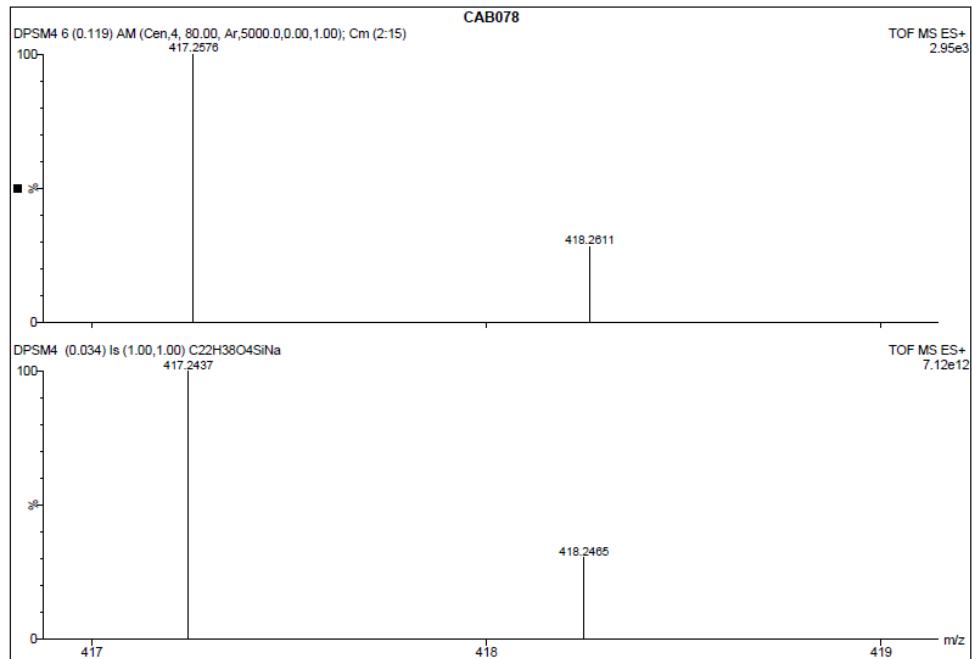


**Anexo 32 RMN de  $^{13}\text{C}$  de **120** ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz).**

## Anexos

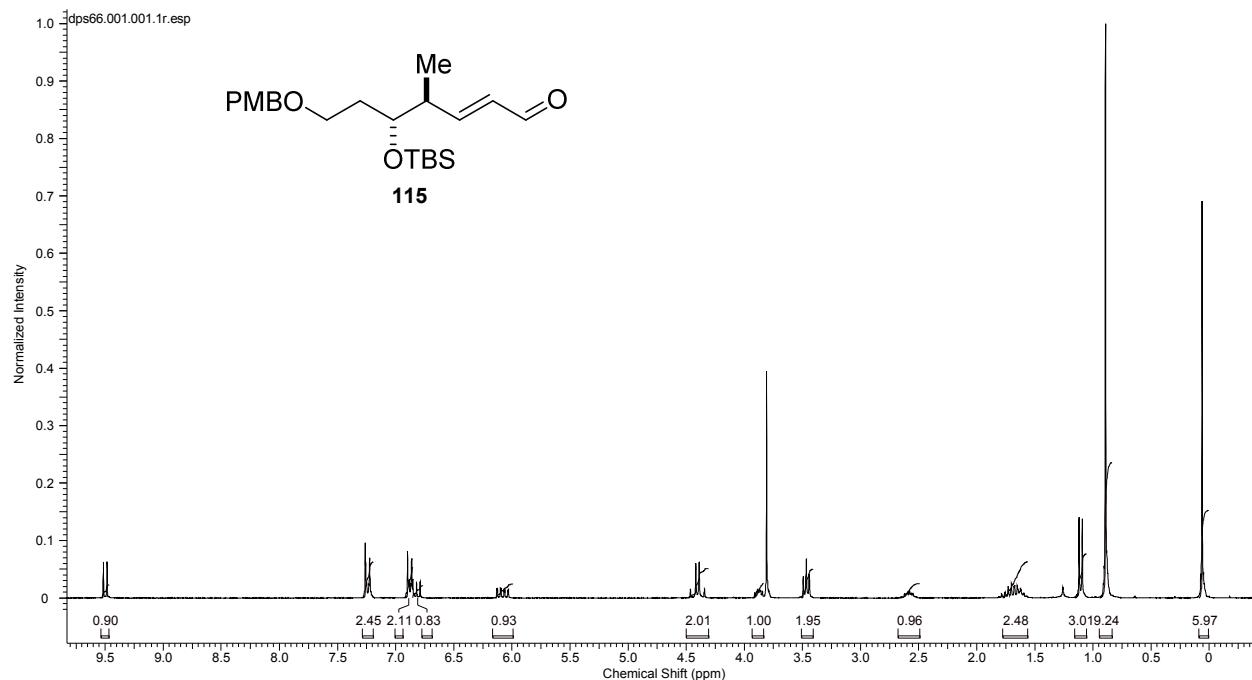


**Anexo 33 I.V. de 120.**

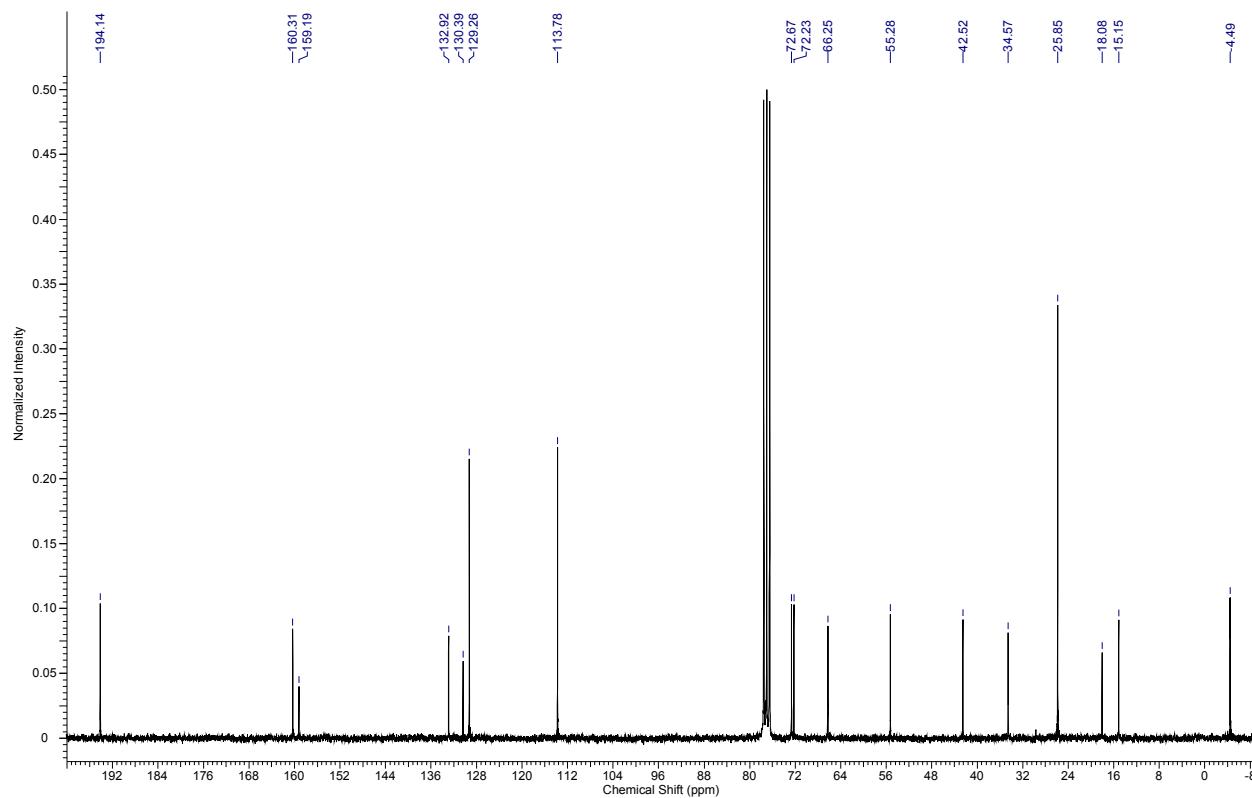


**Anexo 34 HRMS (ESI-TOF):  $m/z$  para C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>SiNa [M+Na] calculado 417,2437.**

## Anexos

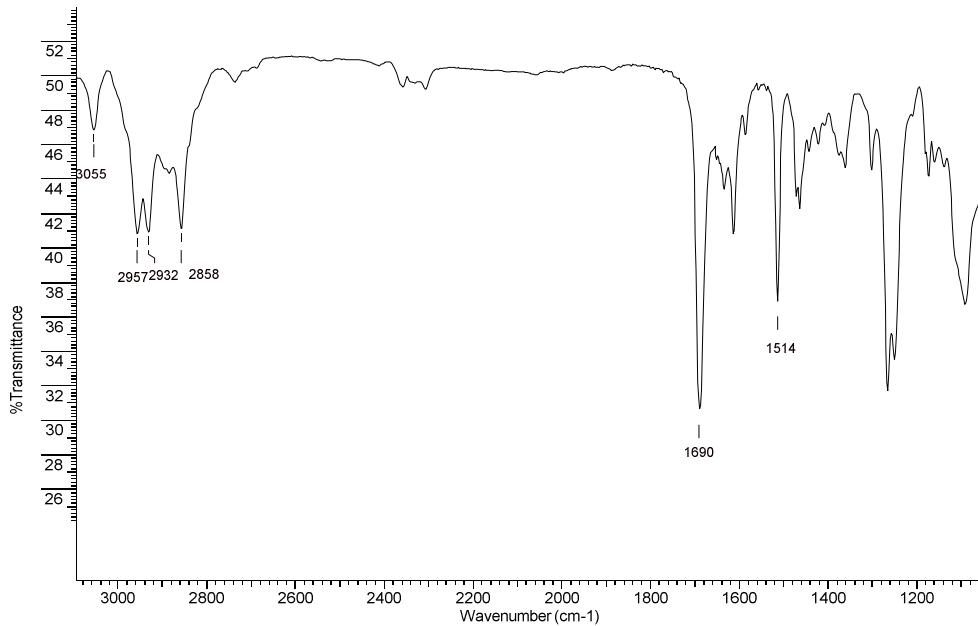


**Anexo 35 RMN de  $^1\text{H}$  de **115** ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz).**

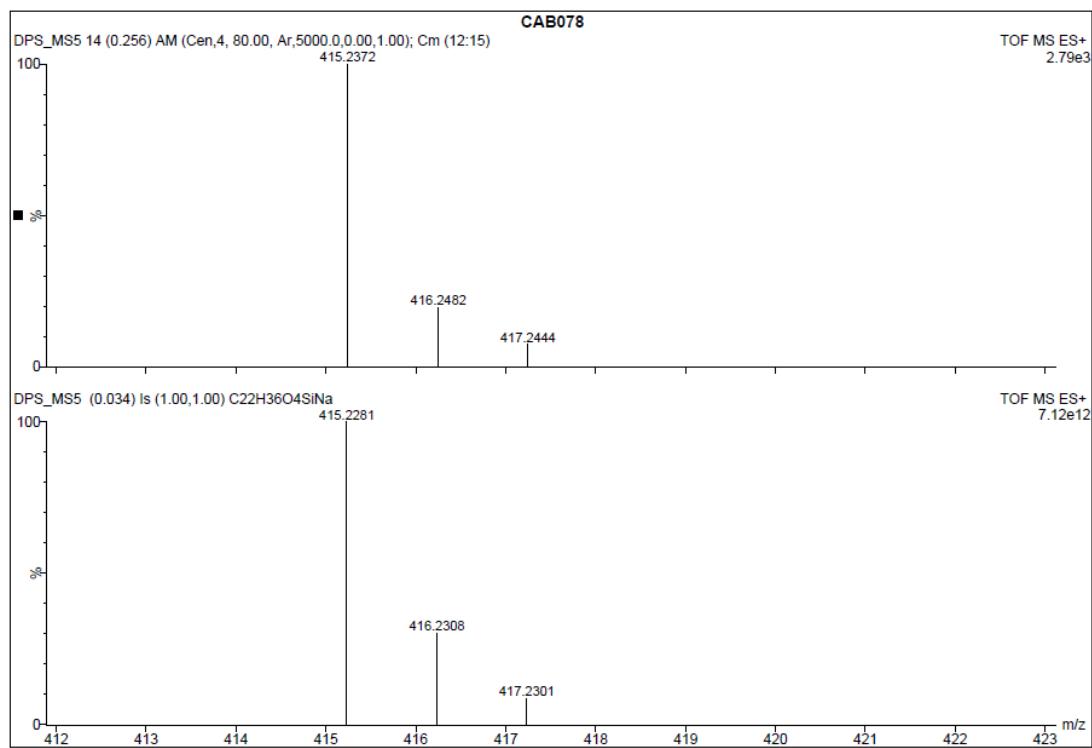


**Anexo 36 RMN de  $^{13}\text{C}$  de **115** ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz).**

## Anexos

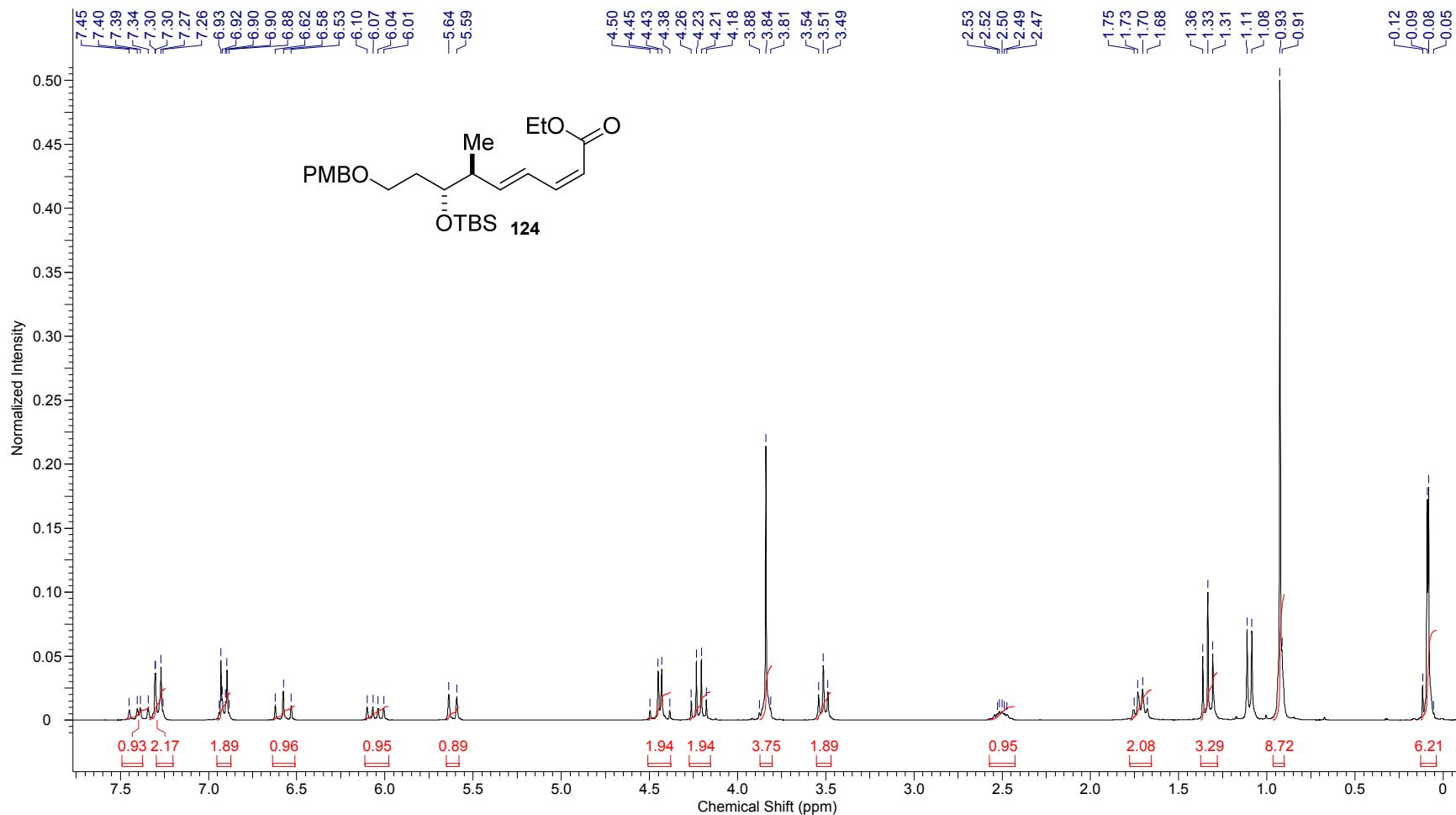


**Anexo 37 I.V. de 115.**



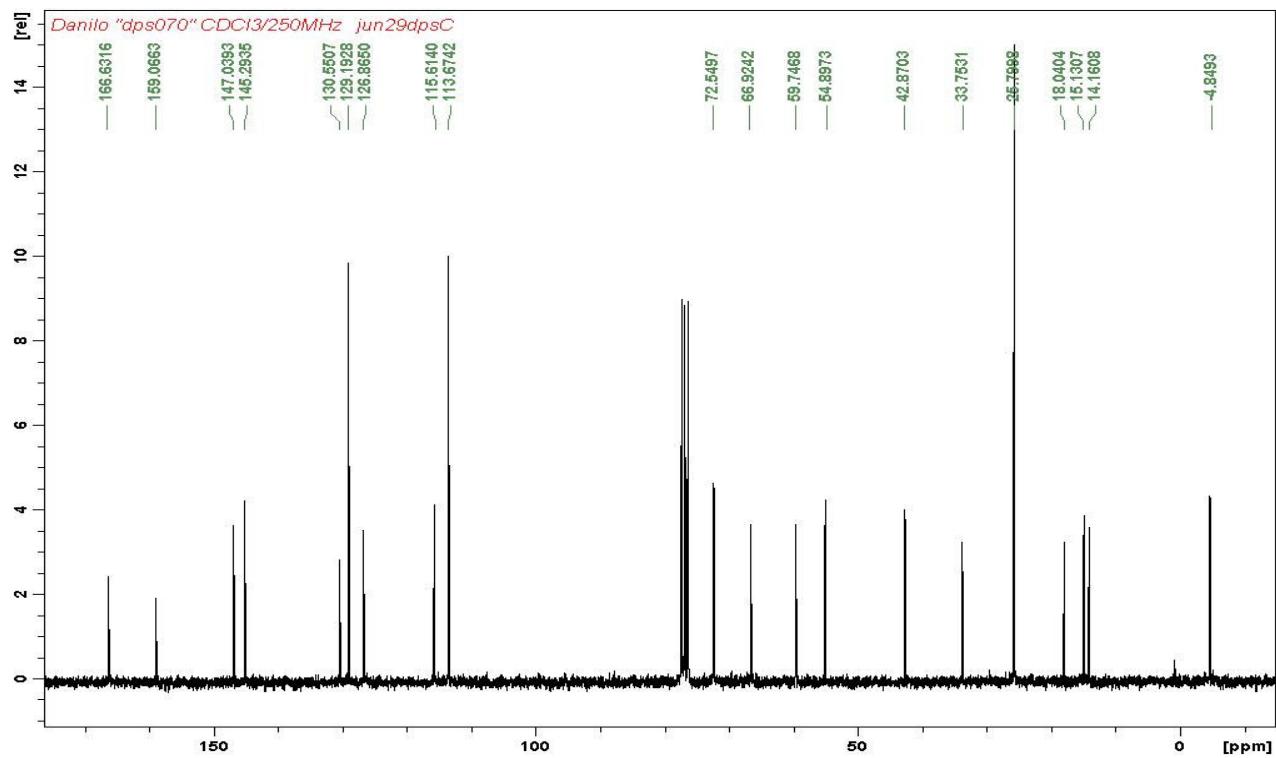
**Anexo 38 HRMS (ESI-TOF):  $m/z$  para  $C_{22}H_{36}O_4SiNa$  [M+Na] calculado 415,2281.**

## Anexos

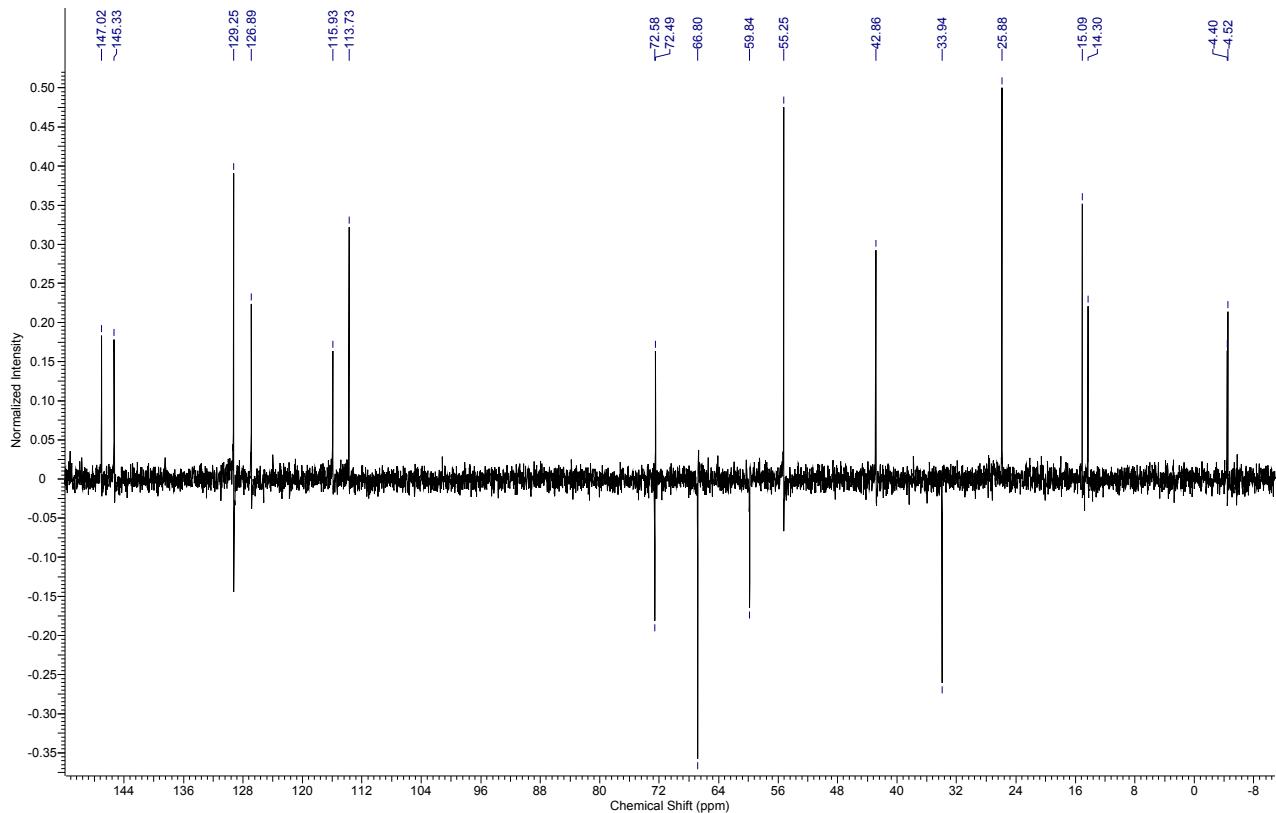


Anexo 39 RMN de  $^1\text{H}$  de 124 ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz).

## Anexos

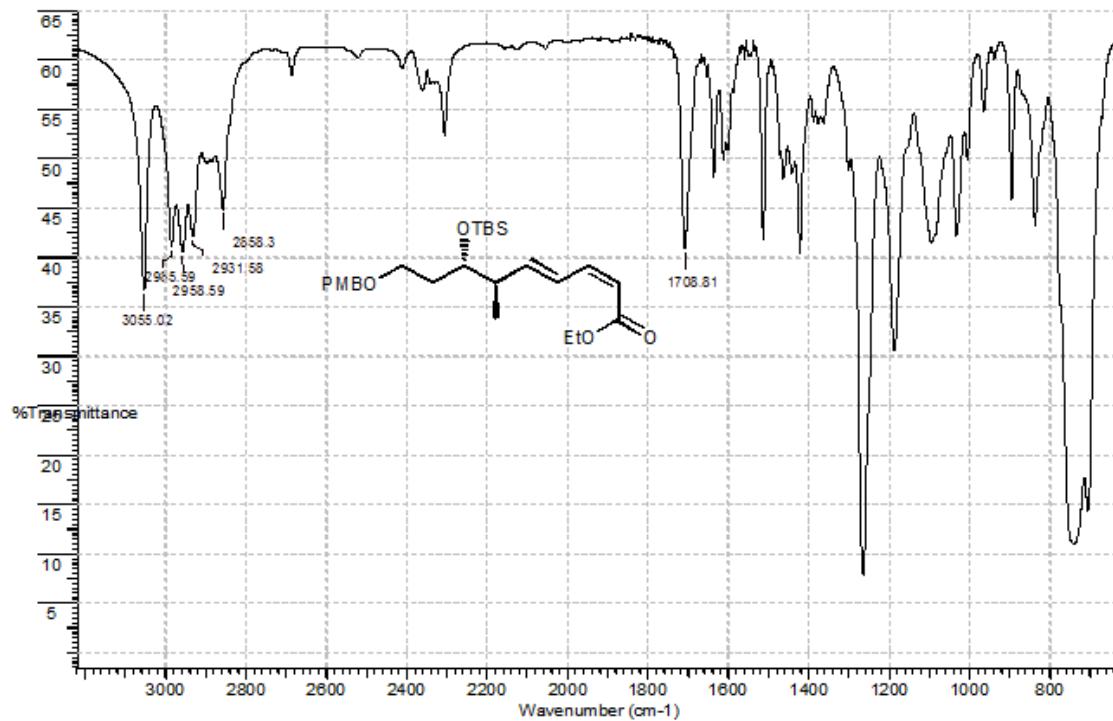


**Anexo 40 RMN de  $^{13}\text{C}$  de **124** ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz).**

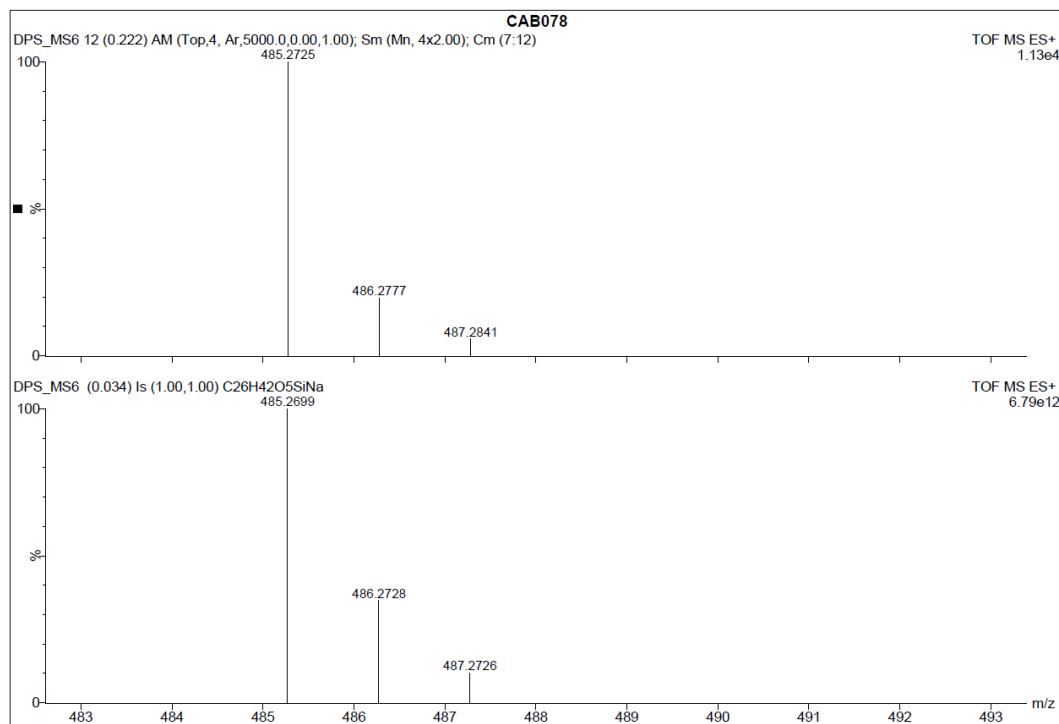


**Anexo 41 RMN de  $^{13}\text{C}$  (DEPT 135) de **124** ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz).**

## Anexos

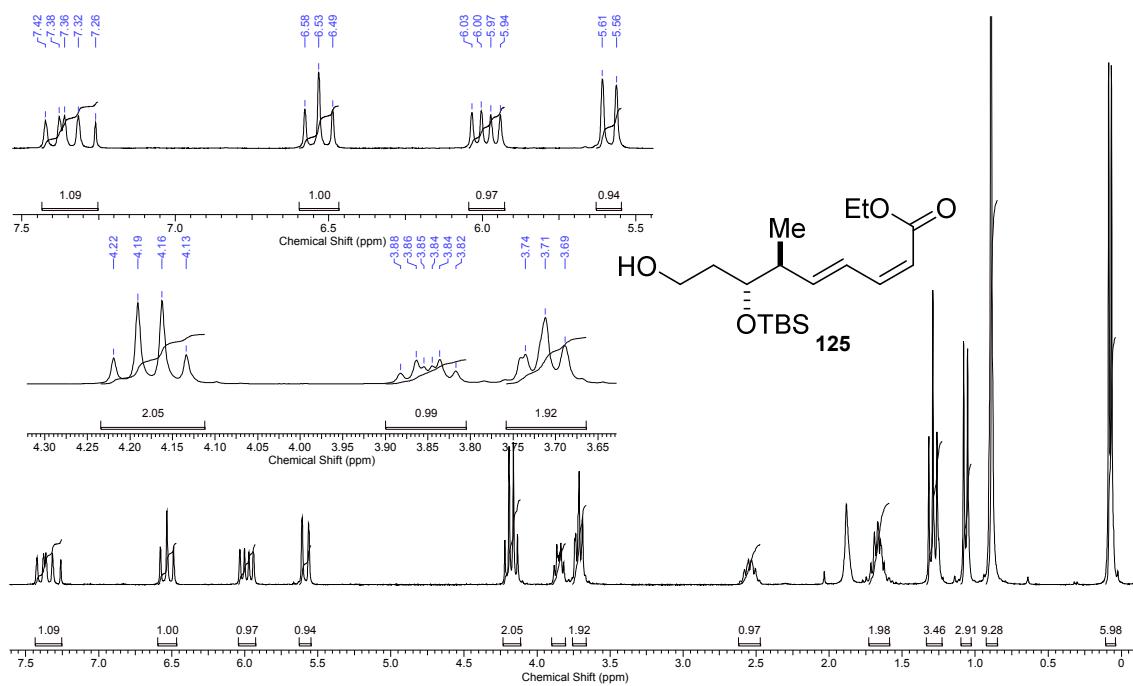


**Anexo 42 I.V. de 124.**

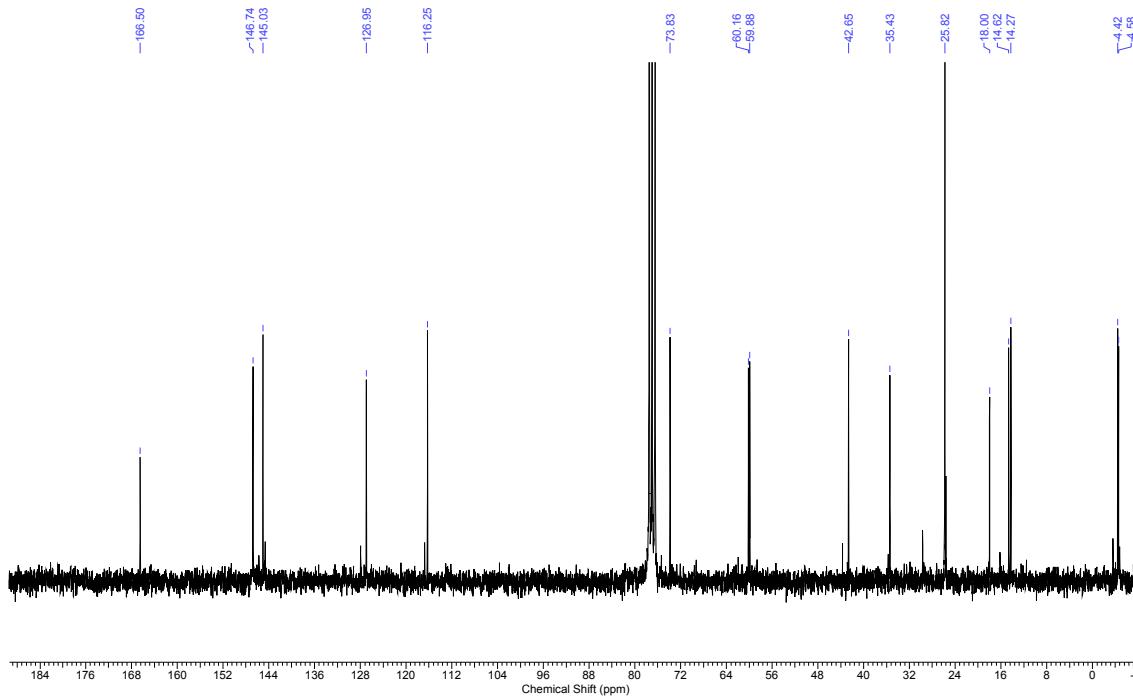


**Anexo 43 HRMS (ESI-TOF): *m/z* para C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>SiNa [M+Na] calculado 485,2699.**

## Anexos

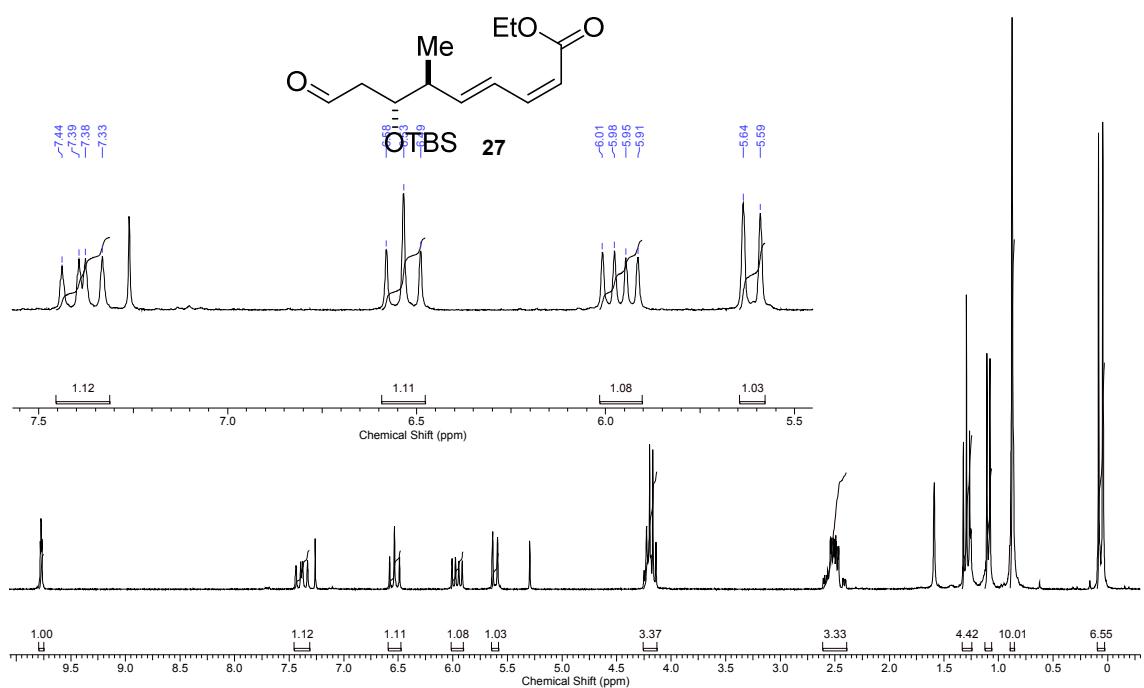


**Anexo 44 RMN de  $^1\text{H}$  de **125** ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz).**

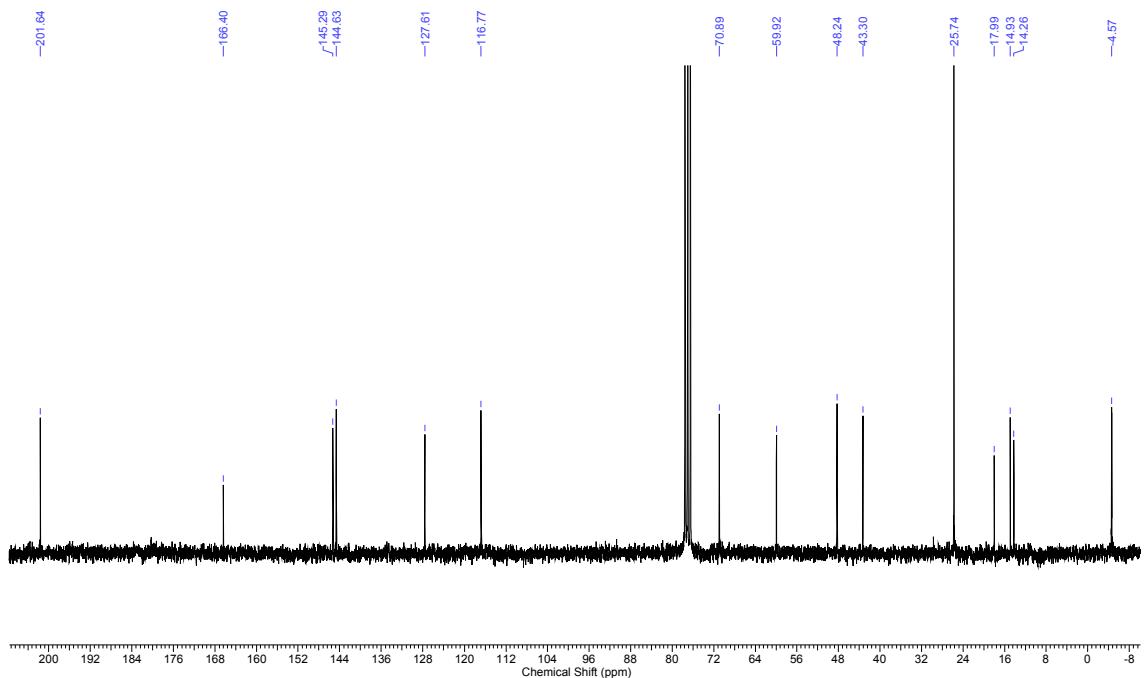


**Anexo 45 RMN de  $^{13}\text{C}$  de **125** ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz).**

Anexos



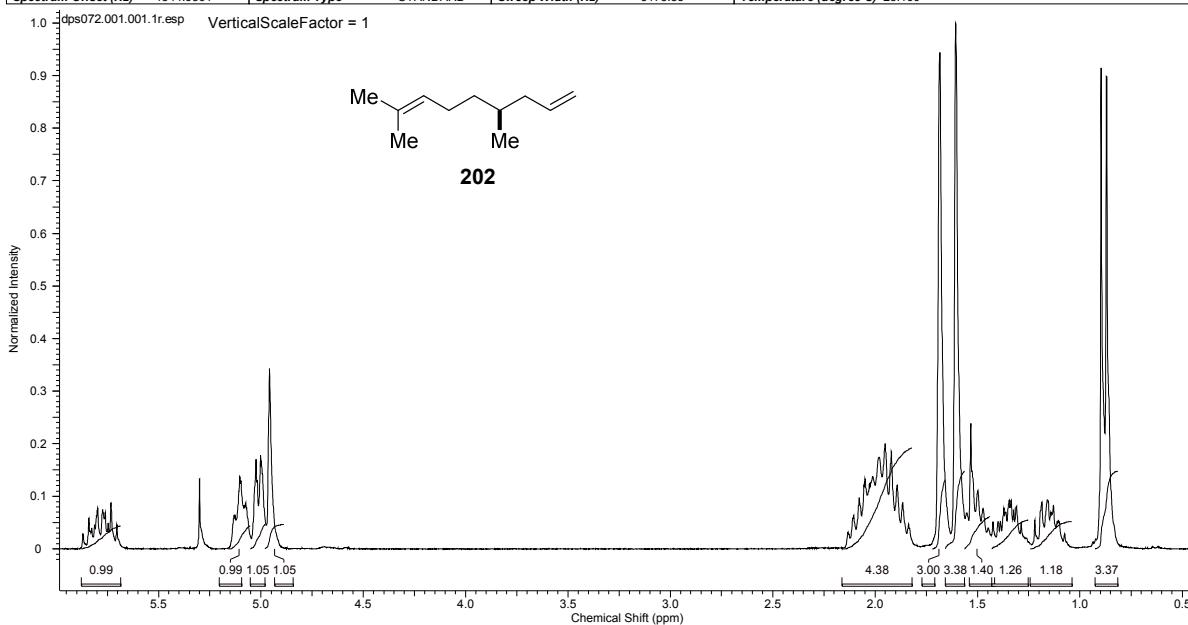
**Anexo 46 RMN de  $^1\text{H}$  de 27 ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz).**



**Anexo 47 RMN de  $^{13}\text{C}$  de 27 ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz).**

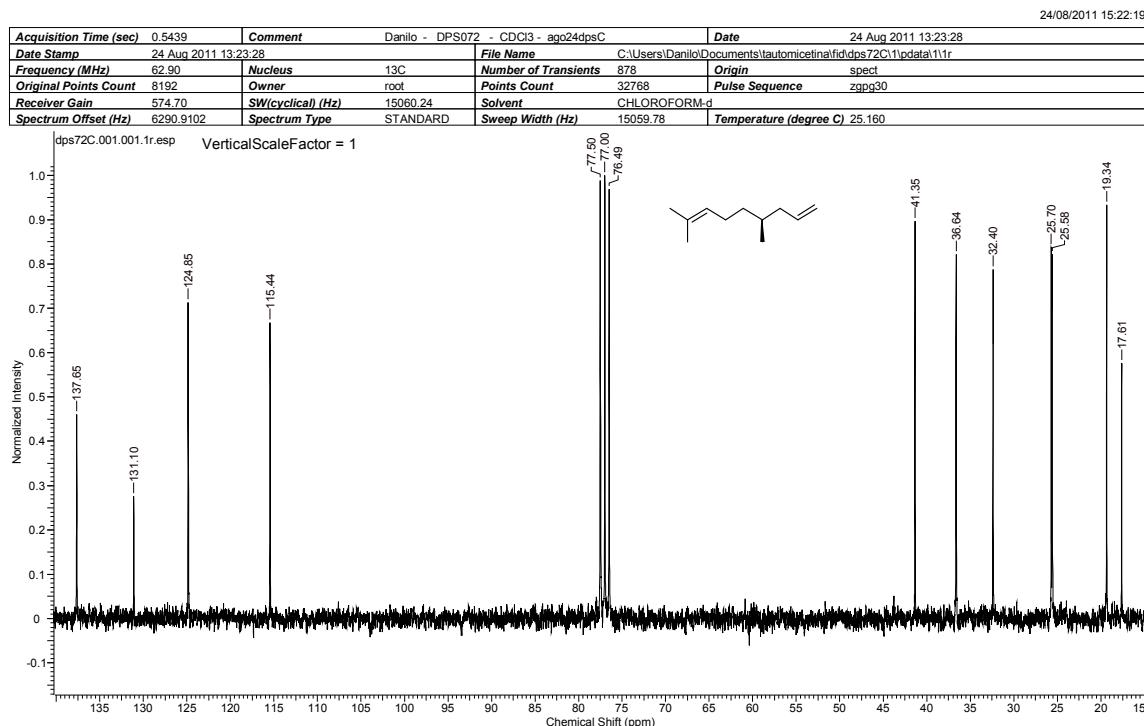
## Anexos

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Danilo - DPS072 - CDCl <sub>3</sub> - 250MHz - jul27dpsH	Date	27 Jul 2011 12:10:56
Date Stamp	27 Jul 2011 12:10:56	File Name	C:\Users\Danilo\Documents\tautomicetina\dps072\1pdata\11r		
Frequency (MHz)	250.13	Nucleus	1H	Number of Transients	32
Original Points Count	16384	Owner	root	Points Count	32768
Receiver Gain	812.70	SW(cyclical) (Hz)	5175.98	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	1544.6561	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	5175.83
				Temperature (degree C)	25.160



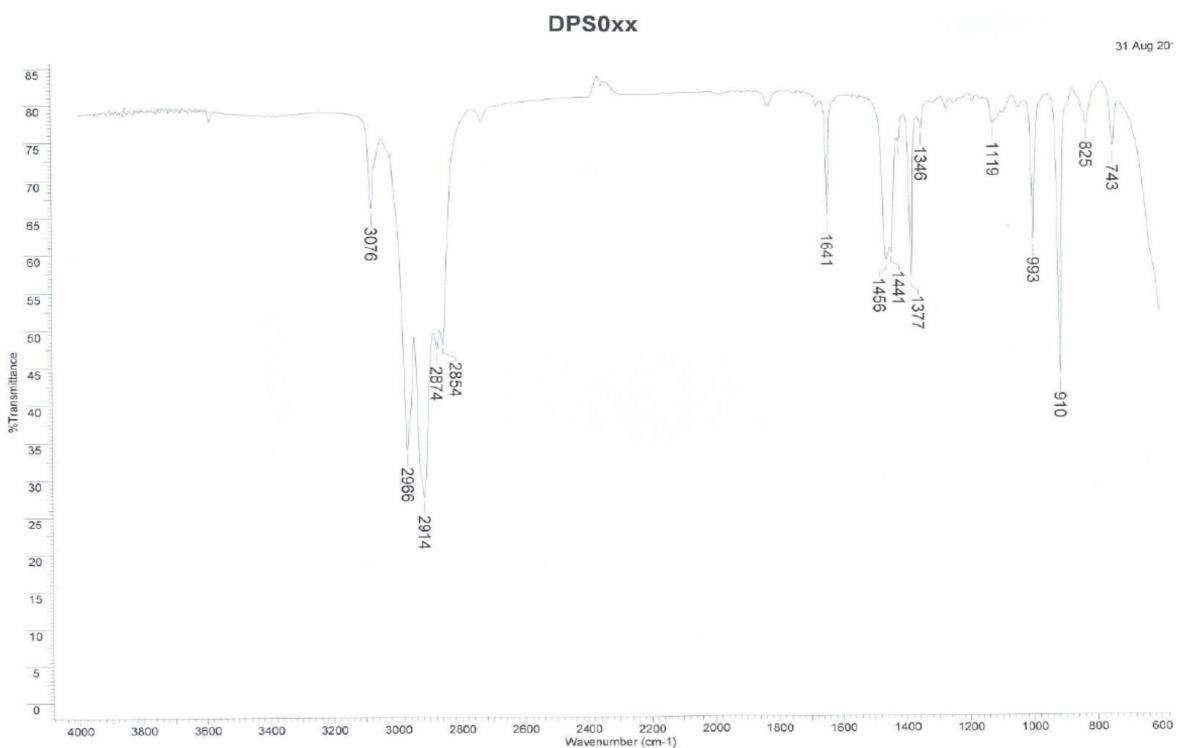
**Anexo 48 RMN de <sup>1</sup>H de 202 (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz).**

(S)-4,8-dimetilnona-1,7-dieno



**Anexo 49 RMN de <sup>13</sup>C de 202 (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz).**

## Anexos

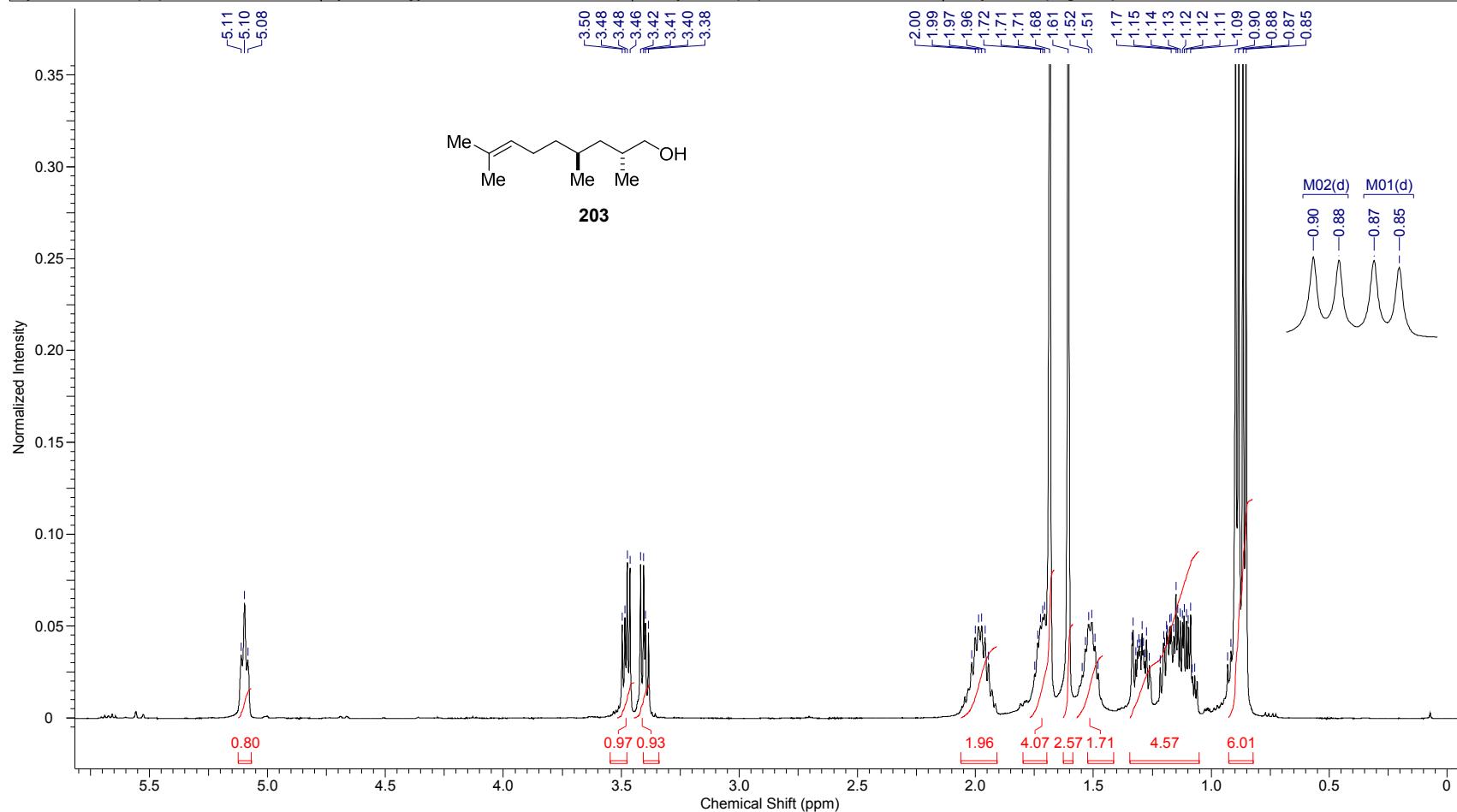


**Anexo 50 I.V. 202.**

## Anexos

05/04/2014 18:38:32

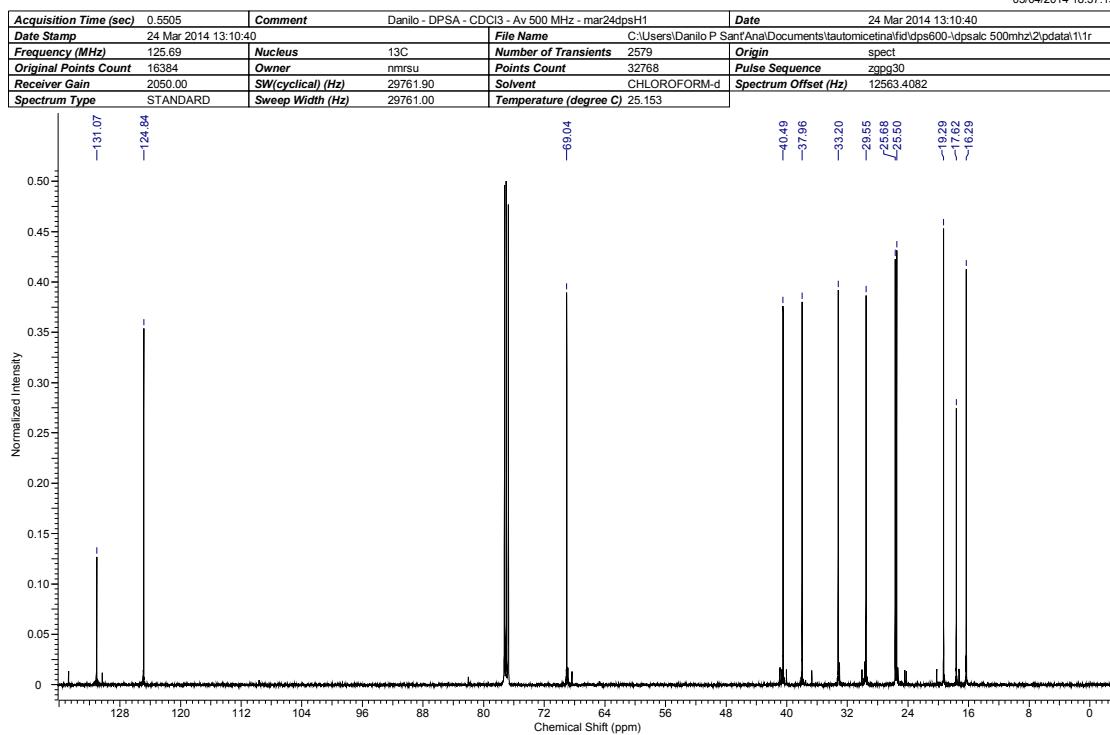
<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.6384	<b>Comment</b>	Danilo - DPSA - CDCl <sub>3</sub> - Av 500 MHz - mar24dpsH1	<b>Date</b>	24 Mar 2014 11:28:16
<b>Date Stamp</b>	24 Mar 2014 11:28:16	<b>File Name</b>	C:\Users\Danilo P Sant'Ana\Documents\tautomicetina\fid\dps600-\dpsalc 500mhz\1\pdata\1\1r	<b>Origin</b>	spect
<b>Frequency (MHz)</b>	499.87	<b>Nucleus</b>	1H	<b>Number of Transients</b>	16
<b>Original Points Count</b>	16384	<b>Owner</b>	nmrsu	<b>Points Count</b>	65536
<b>Receiver Gain</b>	32.00	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	10000.00	<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-d
<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	3074.5913	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	9999.85
				<b>Temperature (degree C)</b>	25.149



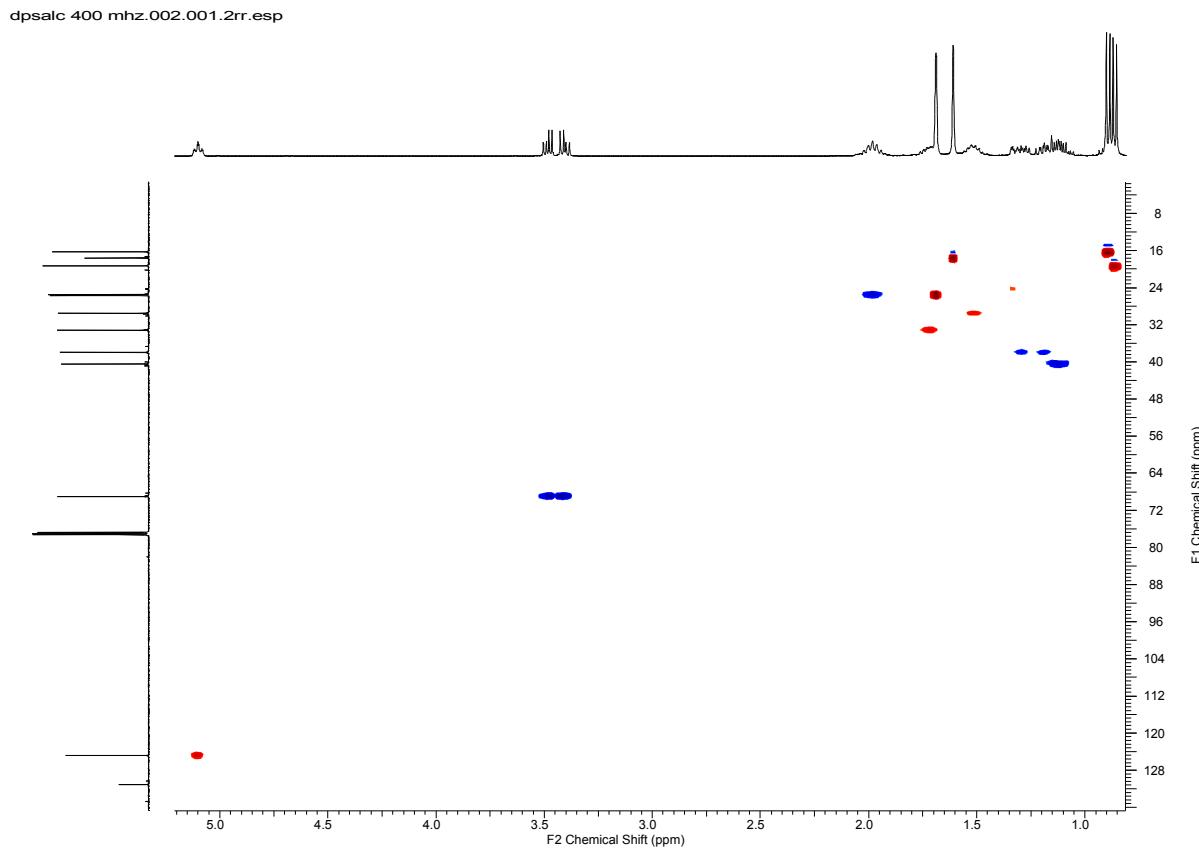
Anexo 51 RMN de <sup>1</sup>H de **203** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).

## Anexos

05/04/2014 18:37:19

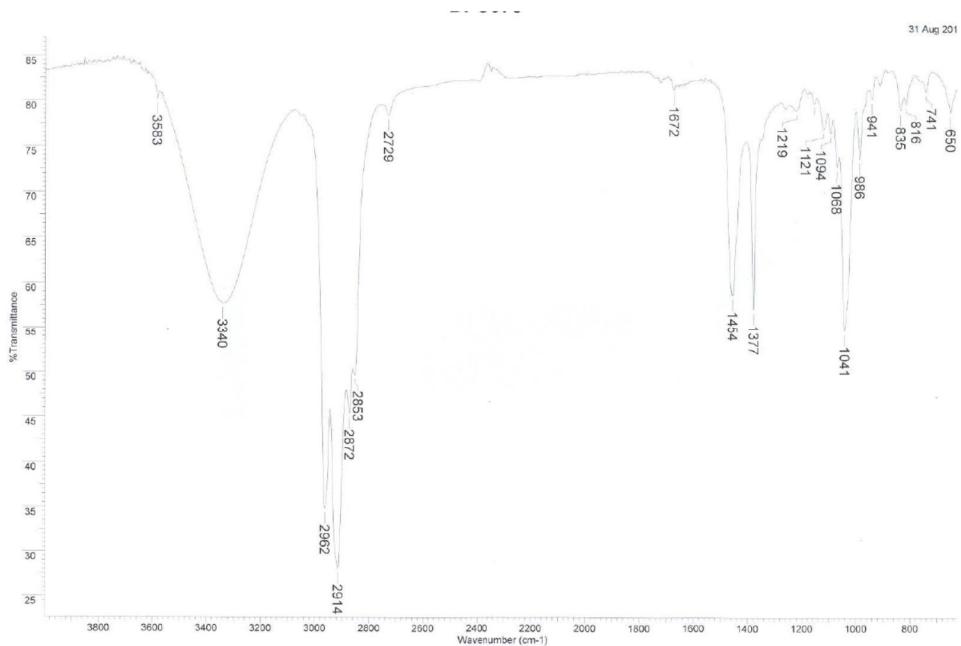


**Anexo 52 RMN de <sup>13</sup>C de 203 (CDCl<sub>3</sub>, 125,7 MHz).**



**Anexo 53 HSQC de 203**

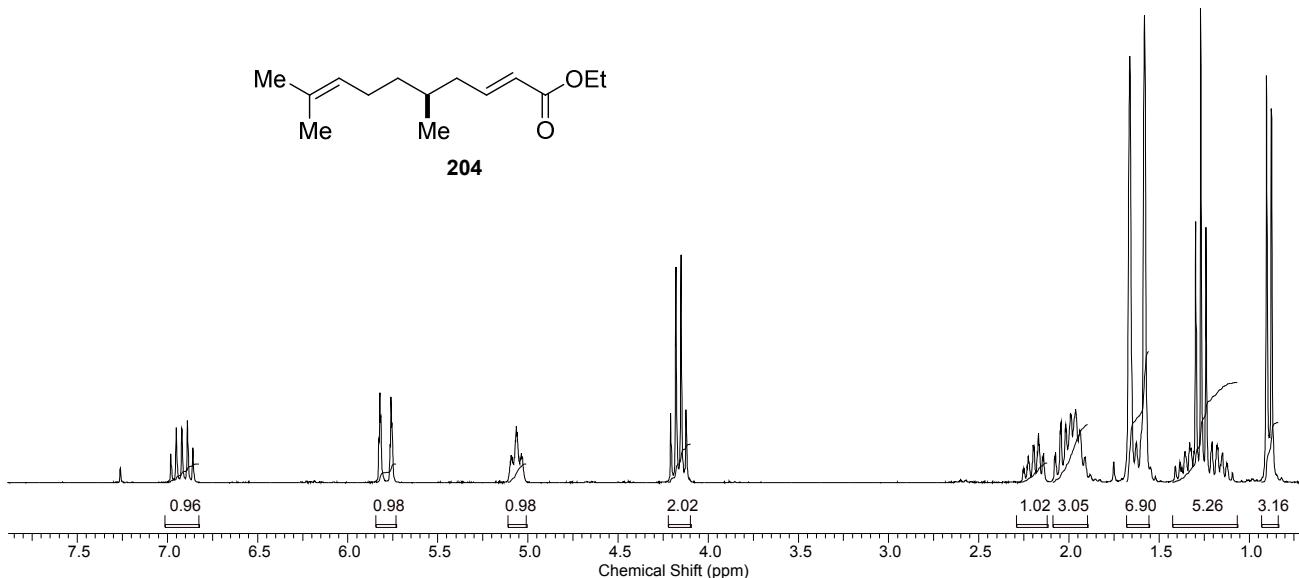
## Anexos



**Anexo 54 I.V de 203.**

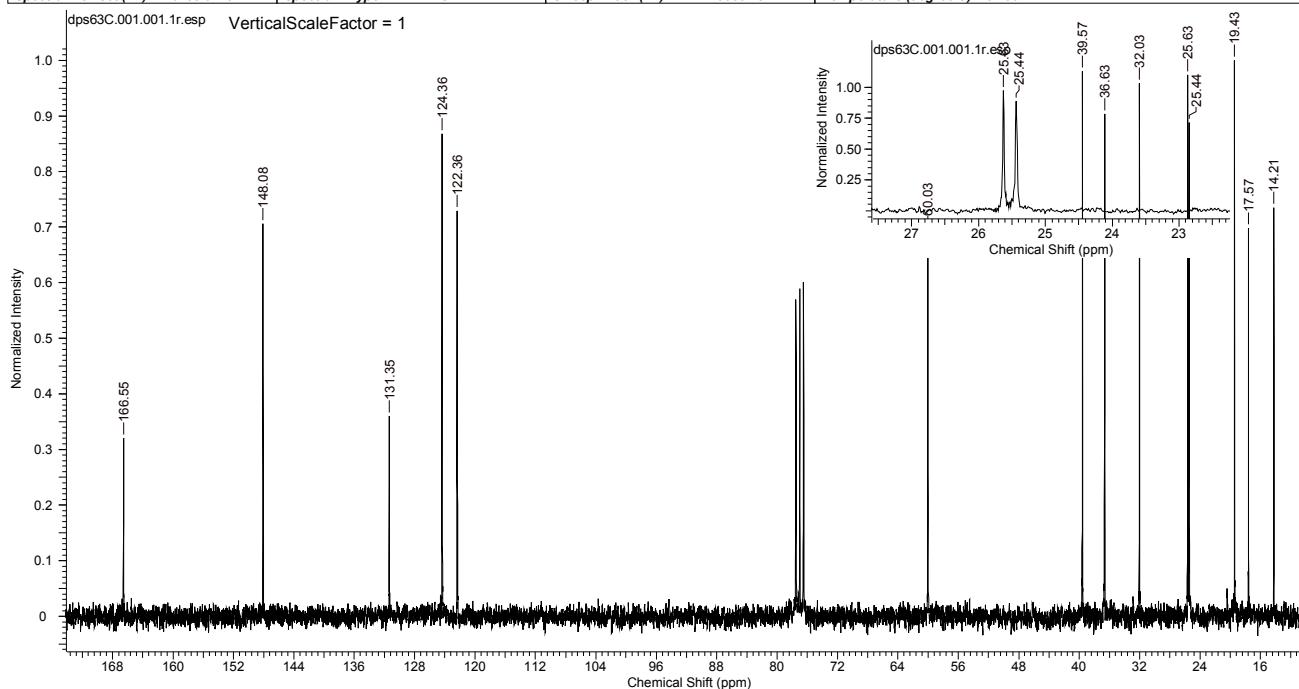
## Anexos

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Danilo - DPS063 250 MHz CDCl <sub>3</sub> jun29dpsH	Date	29 Jun 2011 16:29:52
File Name	F:\Danilo\tautomicetina\fid\dps63\dps63_001000fid	Frequency (MHz)	250.13	Nucleus	1H
Number of Transients	8	Original Points Count	16384	Points Count	16384
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98	Pulse Sequence	zg30

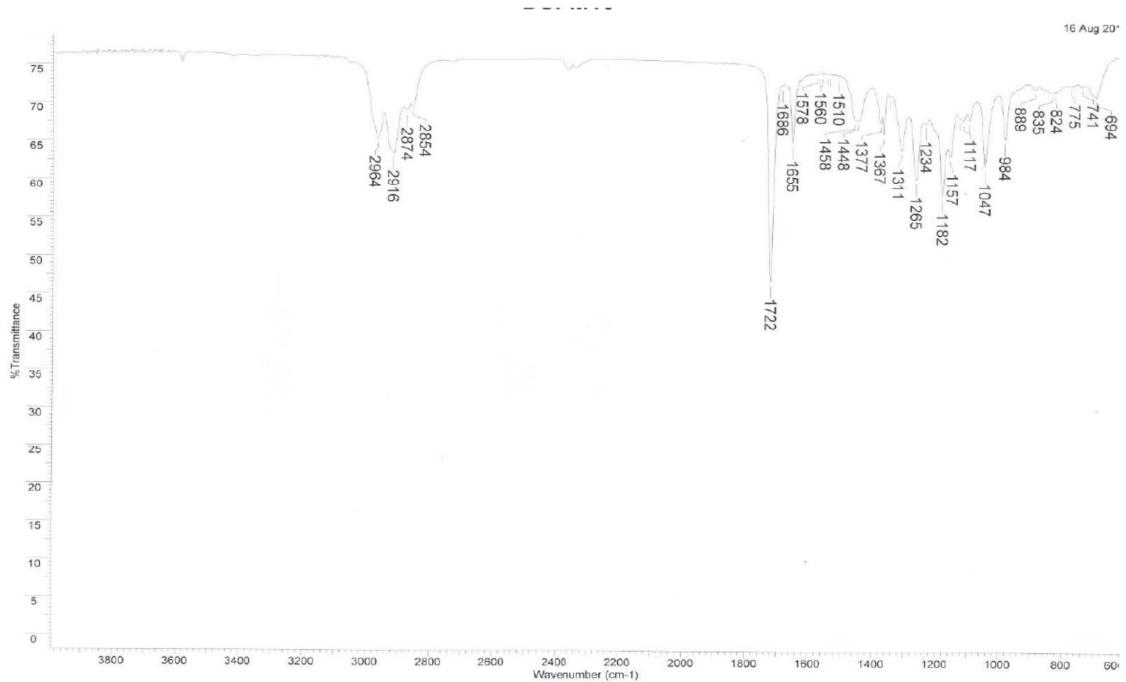


**Anexo 55 RMN de <sup>1</sup>H de 204 (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz).**

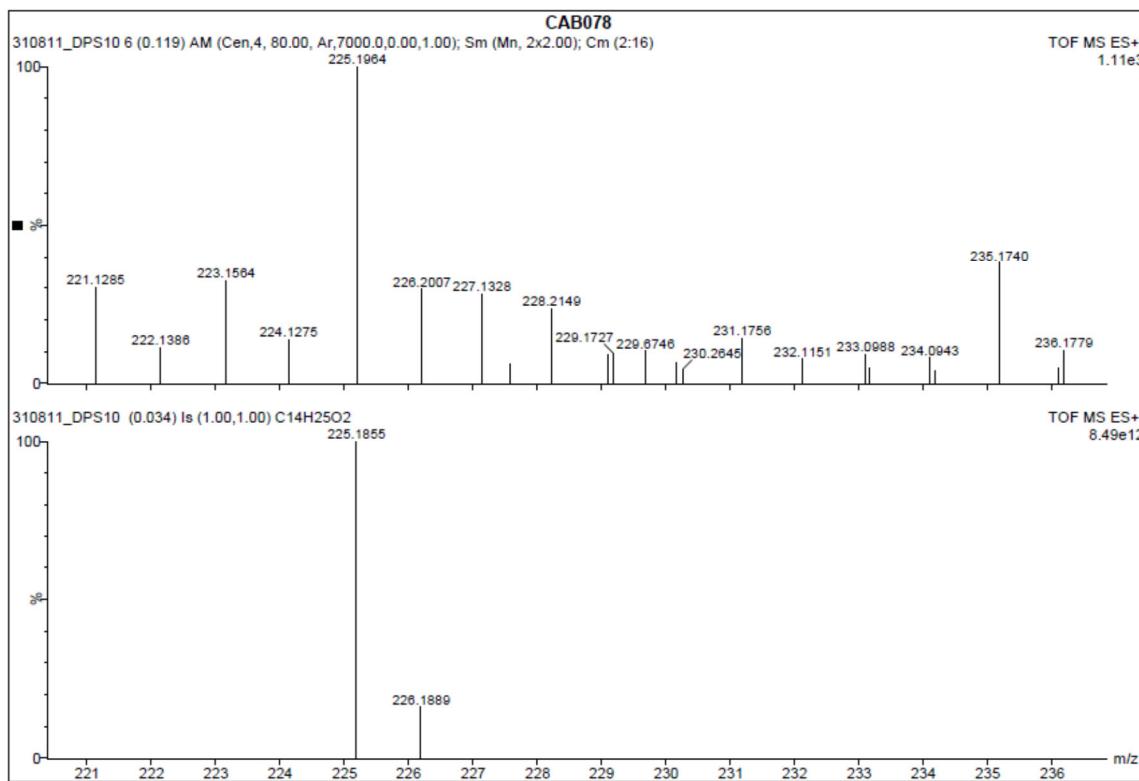
Acquisition Time (sec)	0.5439	Comment	Danilo - DPS063 250 MHz CDCl <sub>3</sub> jun29dpsC	Date	29 Jun 2011 13:32:00
Date Stamp	29 Jun 2011 13:32:00	File Name	C:\Users\Danilo\Documents\tautomicetina\fid\dps63C\1\pdata\1\1r		
Frequency (MHz)	62.90	Nucleus	<sup>13</sup> C	Number of Transients	267
Original Points Count	8192	Owner	root	Points Count	32768
Receiver Gain	32768.00	SW(cyclical) (Hz)	15060.24	Pulse Sequence	zgpg30
Spectrum Offset (Hz)	6288.6118	Spectrum Type	STANDARD	Solvent	CHLOROFORM-d



## Anexos



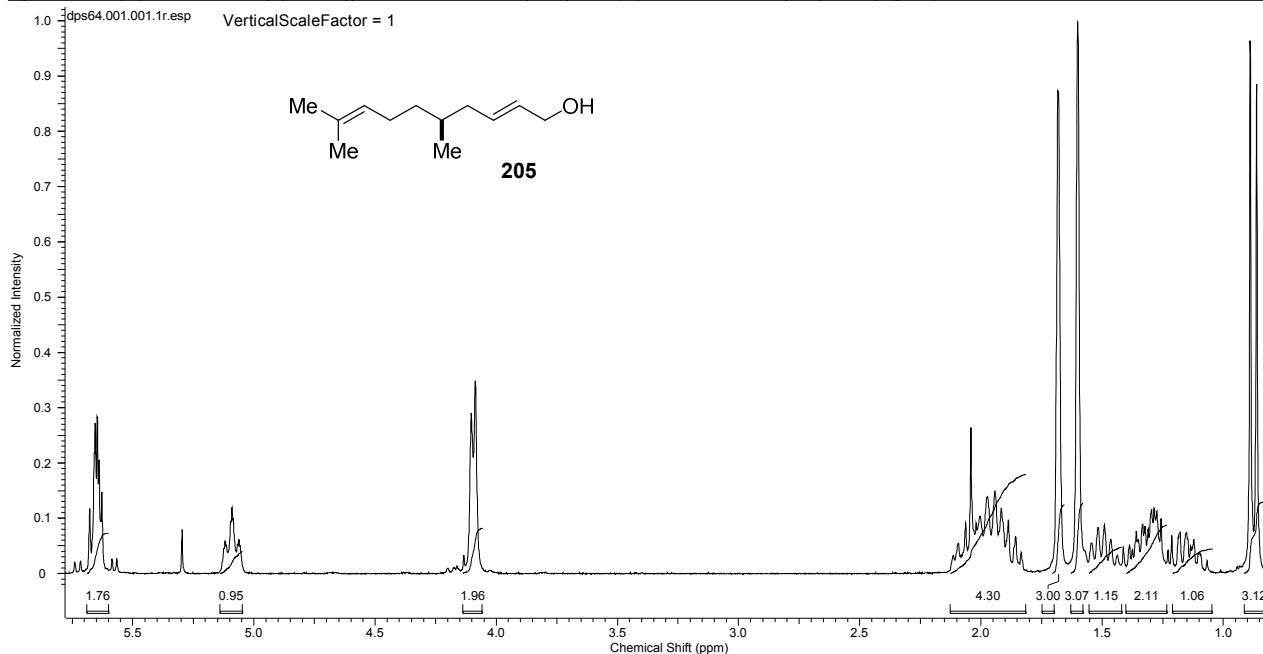
**Anexo 57 I.V. de 204.**



**Anexo 58 HMRS (ESI TOF-MS):  $m/z$  para  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] calculado 225,1855.**

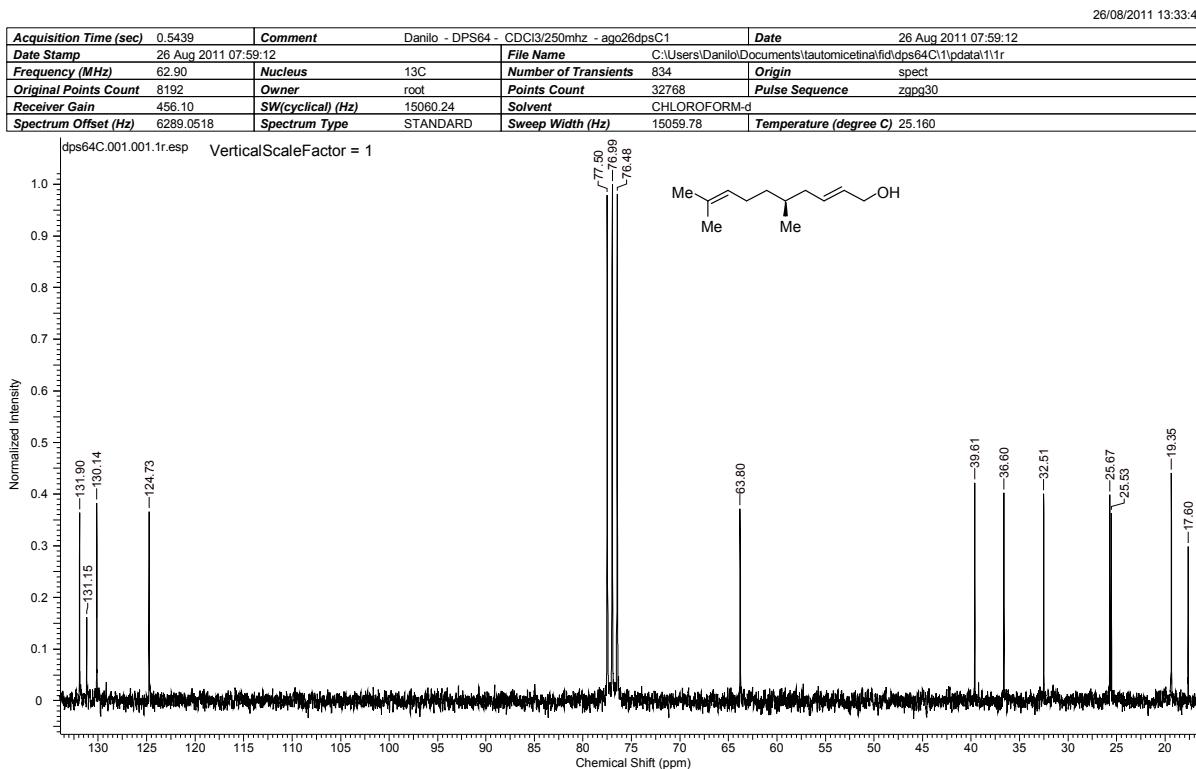
## Anexos

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Danilo - DPS064 - CDCl3 - 250MHz - jun30dpsH	Date	30 Jun 2011 18:24:16
Date Stamp	30 Jun 2011 18:24:16	File Name	C:\Users\Danilo\Documents\tautomicetina\fidi\dps64\1\pdata\11r		
Frequency (MHz)	250.13	Nucleus	1H	Number of Transients	16
Original Points Count	16384	Owner	root	Points Count	32768
Receiver Gain	1024.00	SW(cyclical) (Hz)	5175.98	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	1544.6561	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	5175.83
				Temperature (degree C)	25.160



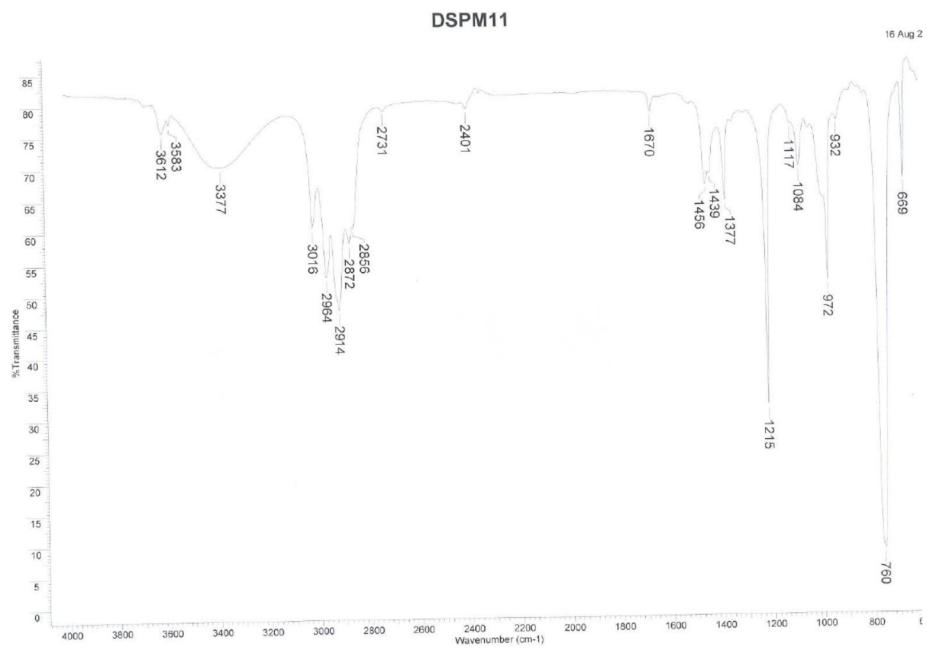
**Anexo 59 RMN de  $^1\text{H}$  de **205** ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz).**

(*S,E*)-5,9-dimetildeca-2,8-dien-1-ol



**Anexo 60 RMN de  $^{13}\text{C}$  de **205** ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz).**

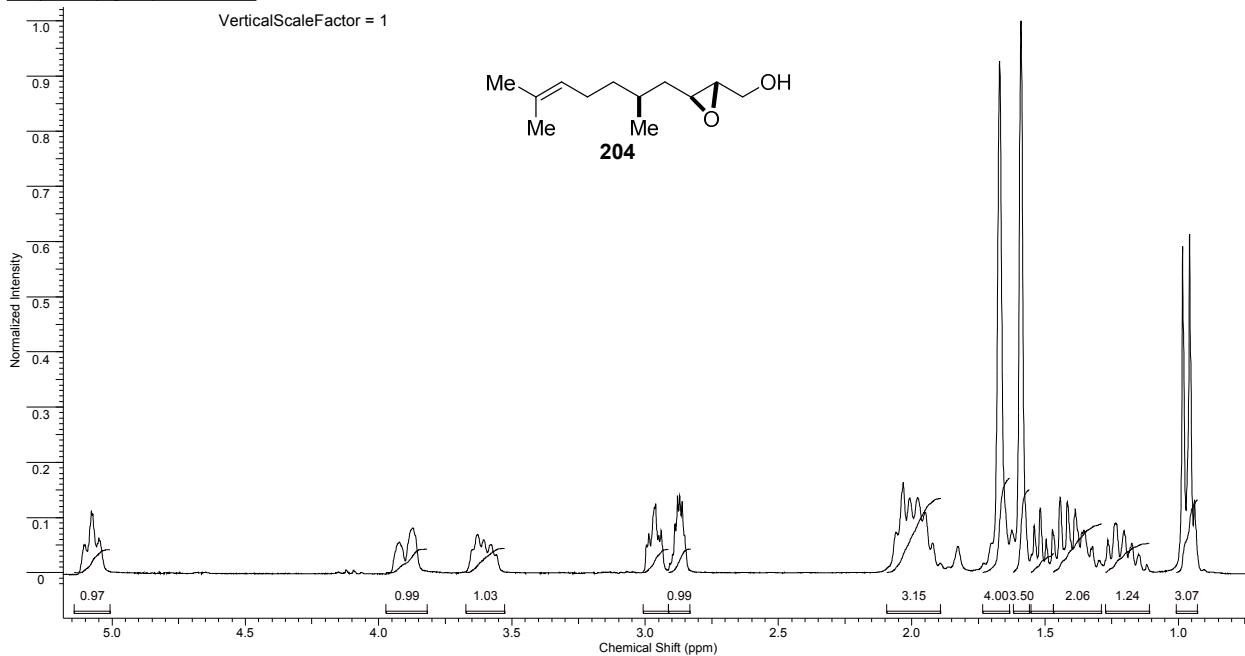
## Anexos



**Anexo 61 I.V. de 205**

## Anexos

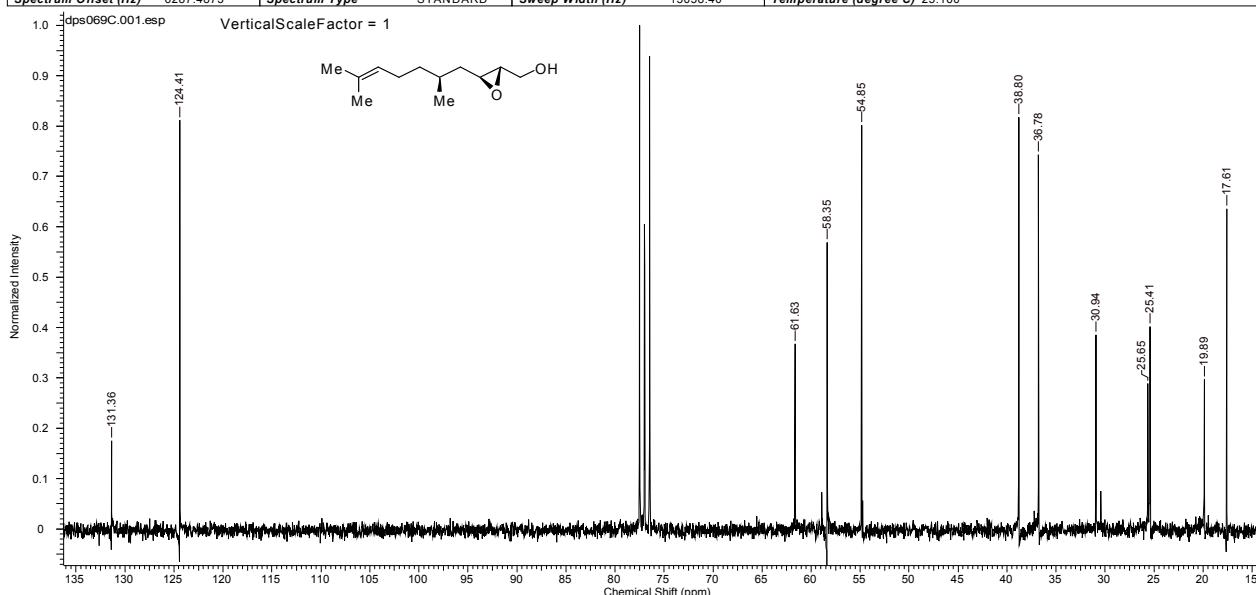
Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	jul02dpsH dps65 CDCl <sub>3</sub> 250MHz	Date	02 Jul 2011 18:15:44
Date Stamp	02 Jul 2011 18:15:44	File Name	C:\Users\Danilo\Documents\tautomicetina\fid\dps65\1\pdata\11r		
Frequency (MHz)	250.13	Nucleus	1H	Number of Transients	8
Owner	root	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	1544.6561	Origin	spect
Temperature (degree C)	25.160	Spectrum Type	STANDARD	Original Points Count	16384
		SW(cyclical) (Hz)	5175.98	Sweep Width (Hz)	5175.83



**Anexo 62 RMN de <sup>1</sup>H de 204 (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz).**

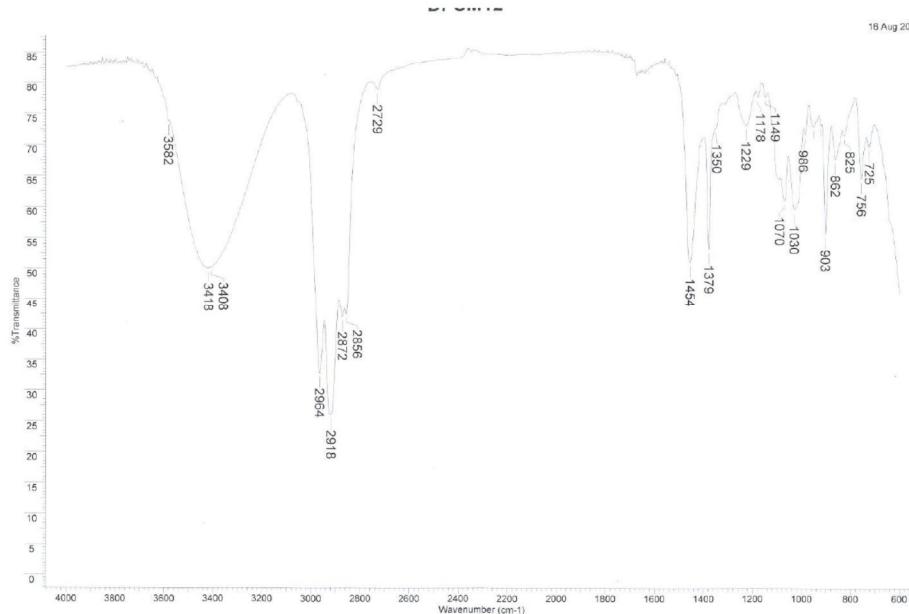
((2S,3S)-3-((S)-2,6-dimethylept-5-enil)oxiran-2-il)methanol

Acquisition Time (sec)	0.5439	Comment	jul23dpsC mhz 75mhz dps069 C13	Date	23 Jul 2011 13:34:08
Date Stamp	23 Jul 2011 13:34:08	File Name	C:\Users\Danilo\Documents\tautomicetina\fid\dps069C11fid		
Frequency (MHz)	62.90	Nucleus	13C	Number of Transients	2048
Original Points Count	8192	Owner	root	Points Count	8192
Receiver Gain	32768.00	SW(cyclical) (Hz)	15060.24	Pulse Sequence	zgpg30
Spectrum Offset (Hz)	6287.4873	Solvent	CHLOROFORM-d	Temperature (degree C)	25.160
		Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	15058.40



**Anexo 63 RMN de <sup>13</sup>C de 204 (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz).**

## Anexos



### Anexo 64 I.V. de 204.

#### Elemental Composition Report

Page 1

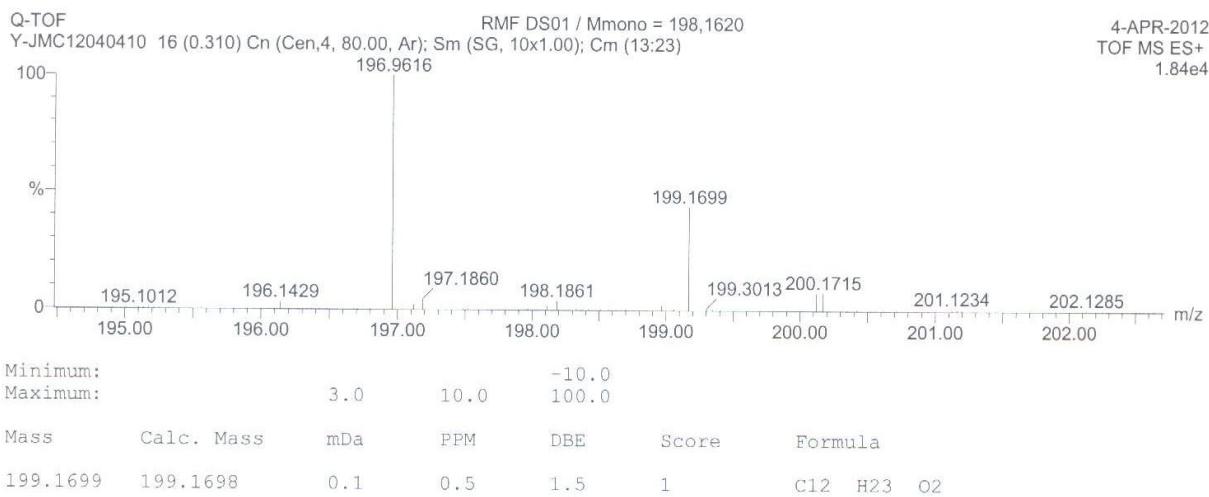
##### Single Mass Analysis

Tolerance = 3.0 mDa / DBE: min = -10.0, max = 100.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

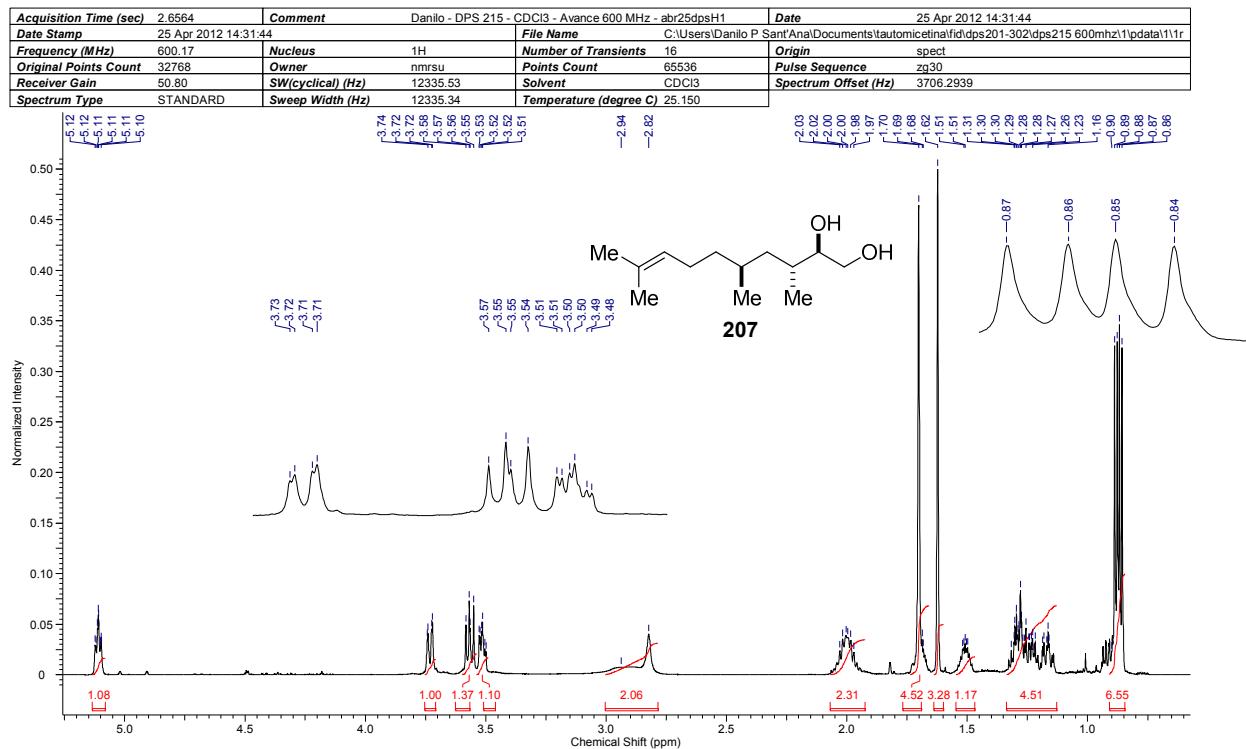
Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

35 formula(e) evaluated with 1 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

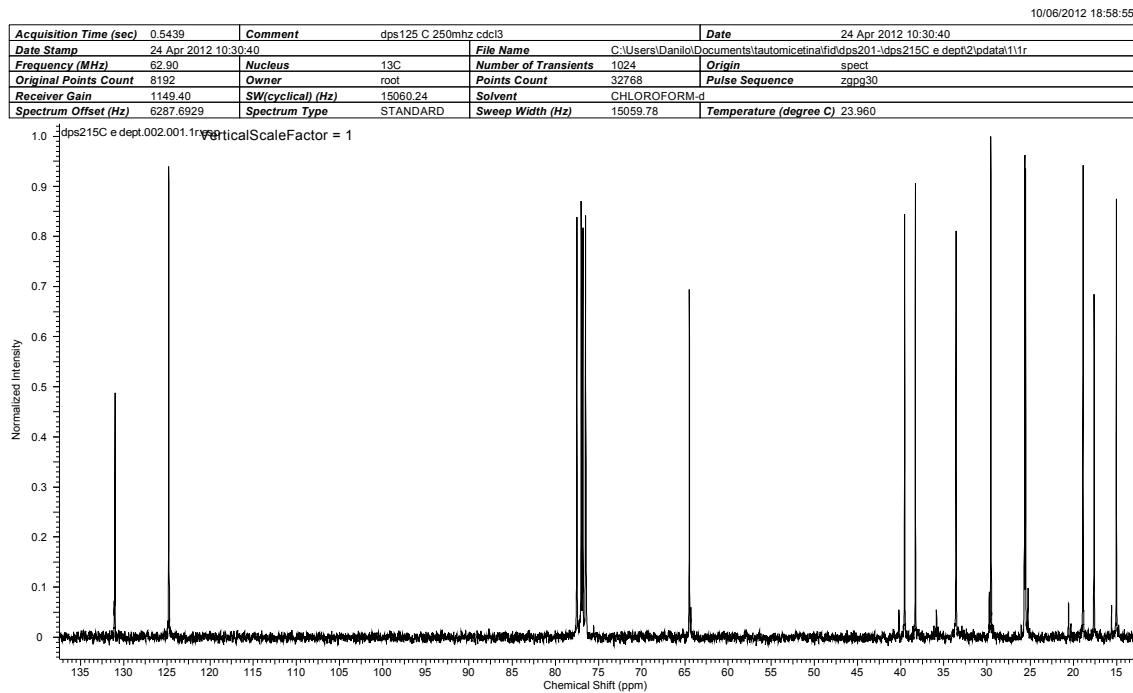


**Anexo 65 HMRS (ESI TOF-MS): *m/z* para C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub> [M+H] calculado 199,1698.**

## Anexos

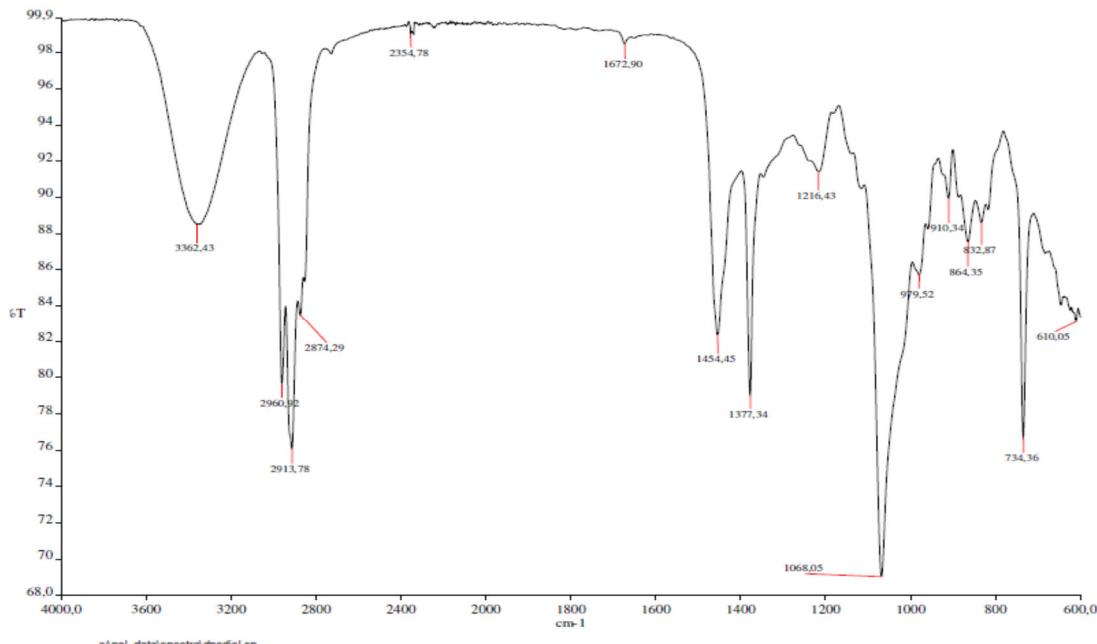


**Anexo 66 RMN de <sup>1</sup>H de 207 (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz).**



**Anexo 67 RMN de <sup>13</sup>C de 207 (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz).**

## Anexos



**Anexo 68 I.V. de 207**

### Elemental Composition Report

Page 1

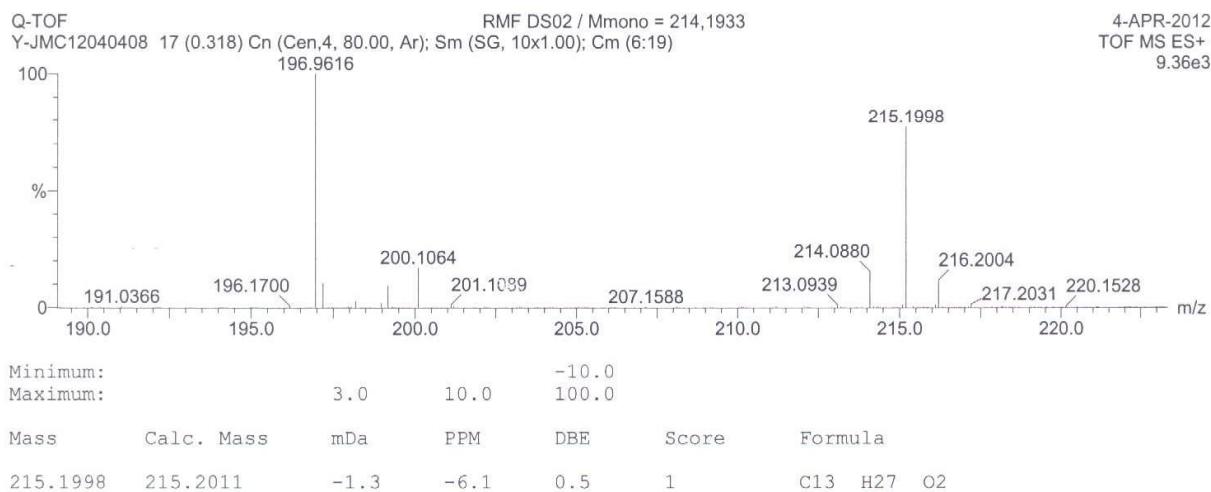
#### Single Mass Analysis

Tolerance = 3.0 mDa / DBE: min = -10.0, max = 100.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

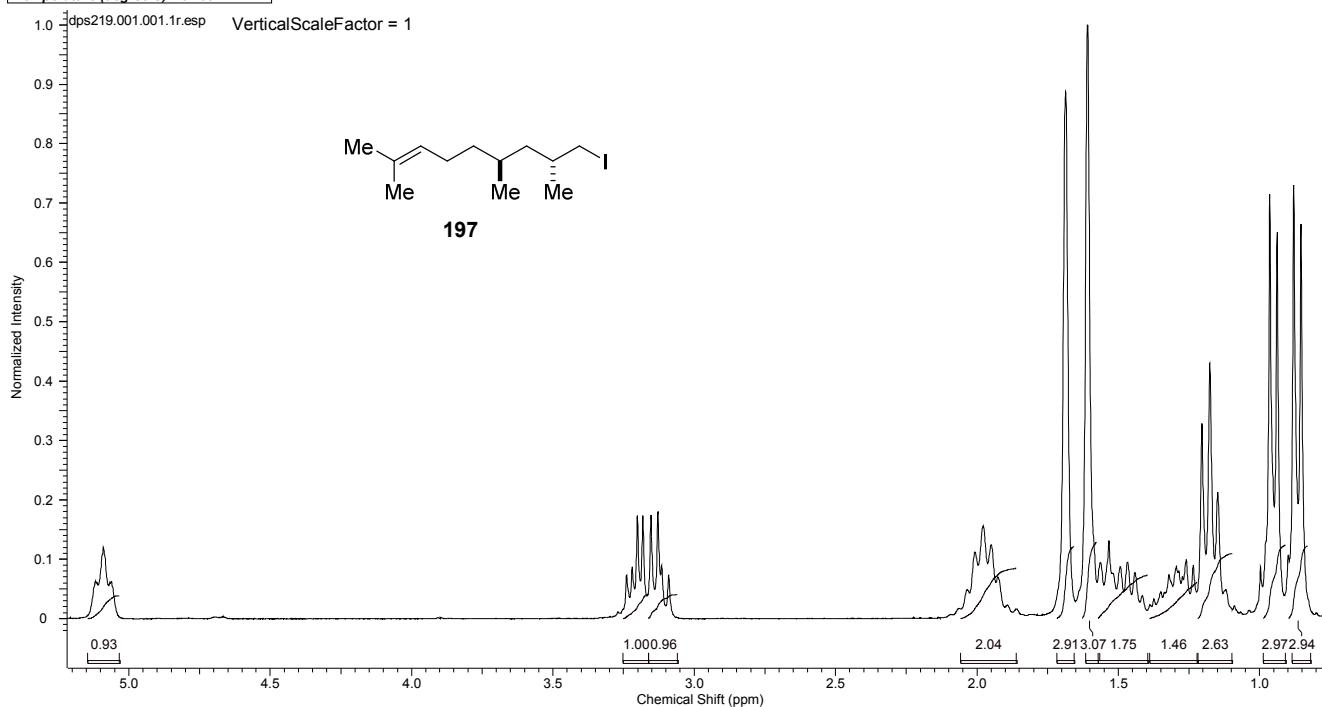
35 formula(e) evaluated with 1 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)



**Anexo 69 HMRS (ESI TOF-MS): *m/z* para C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub> [M+H] calculado 215,2011**

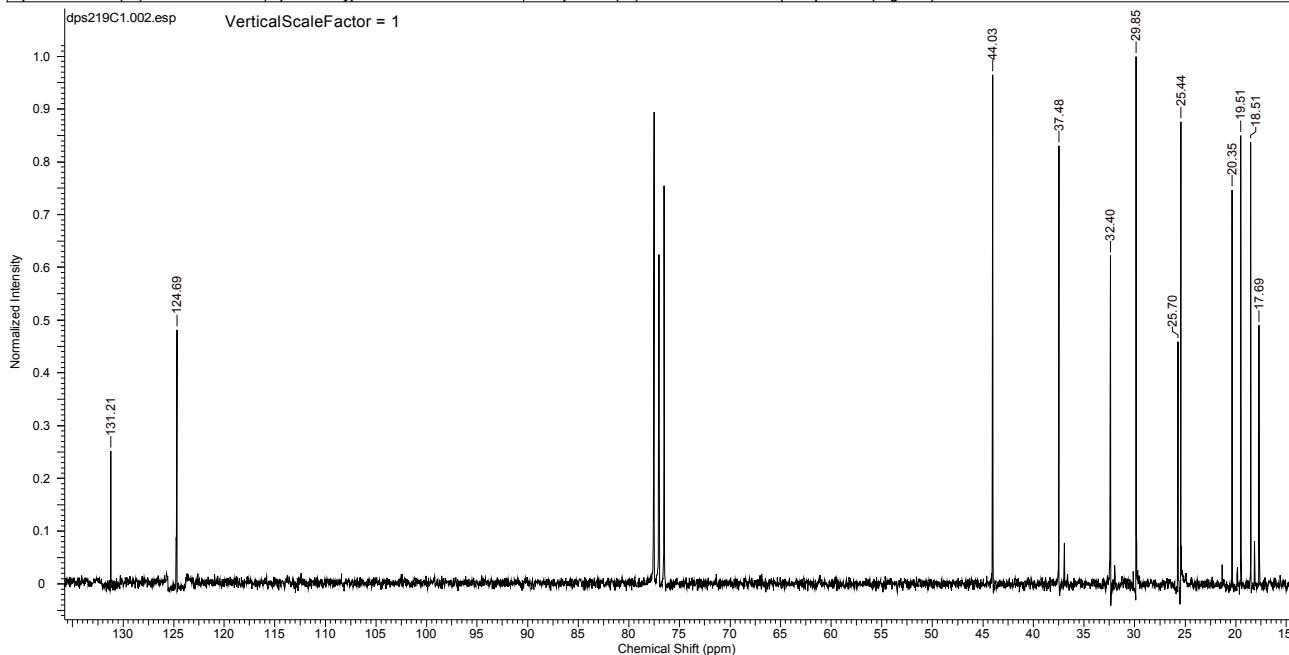
## Anexos

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	dps219 250mhz cdcl3	Date	13 Jun 2012 12:25:52
Date Stamp	13 Jun 2012 12:25:52	File Name	C:\Users\Danilo\Documents\tautomicetina\fid\dps201\dps2191\pdata\11r		
Frequency (MHz)	250.13	Nucleus	1H	Number of Transients	8
Owner	root	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	1750.9110	Origin	spect
Temperature (degree C)	25.160	Receiver Gain	181.00	Original Points Count	16384
		Spectrum Type	STANDARD	SW(cyclical) (Hz)	5175.98
				Sweep Width (Hz)	5175.83



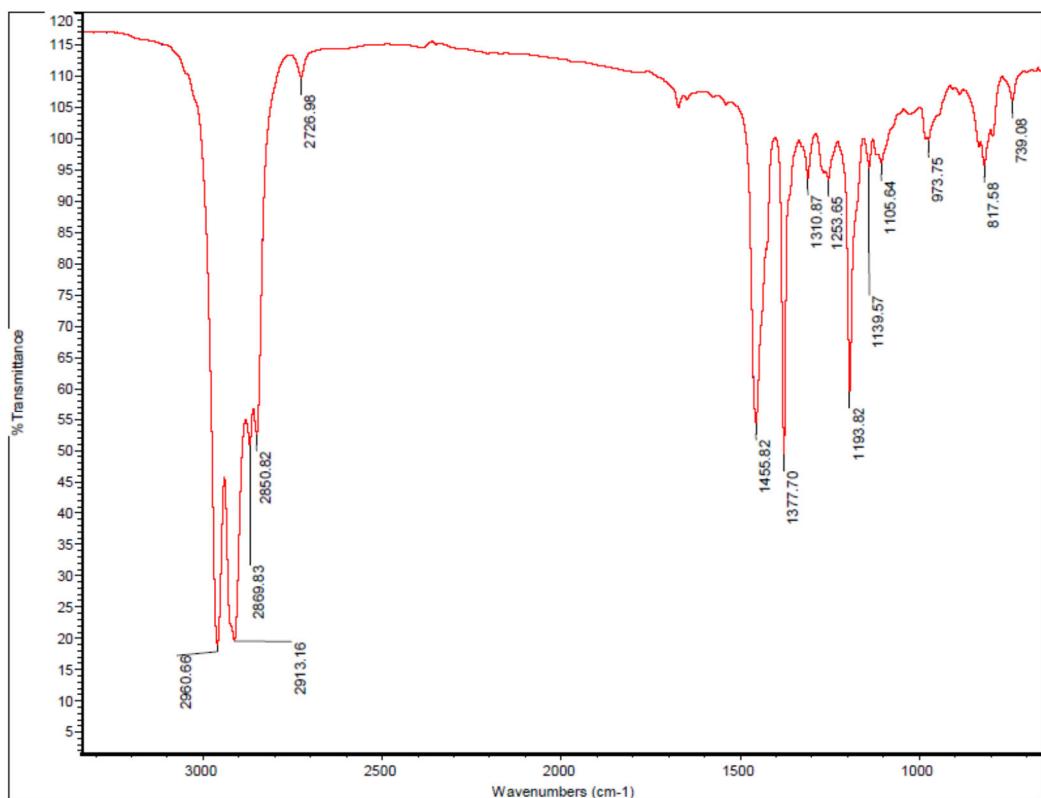
**Anexo 70 RMN de  $^1\text{H}$  197 ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz).**

Acquisition Time (sec)	0.5439	Comment	dps219 dC 250mhz cdcl3	Date	13 Jun 2012 14:08:16
Date Stamp	13 Jun 2012 14:08:16	File Name	C:\Users\Danilo\Documents\tautomicetina\fid\dps219C12\fid		
Frequency (MHz)	62.90	Nucleus	$^{13}\text{C}$	Number of Transients	1500
Original Points Count	8192	Owner	root	Points Count	8192
Receiver Gain	512.00	SW(cyclical) (Hz)	15060.24	Pulse Sequence	zgpg30
Spectrum Offset (Hz)	6289.0498	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Type	STANDARD
				Sweep Width (Hz)	15058.40
				Temperature (degree C)	25.160

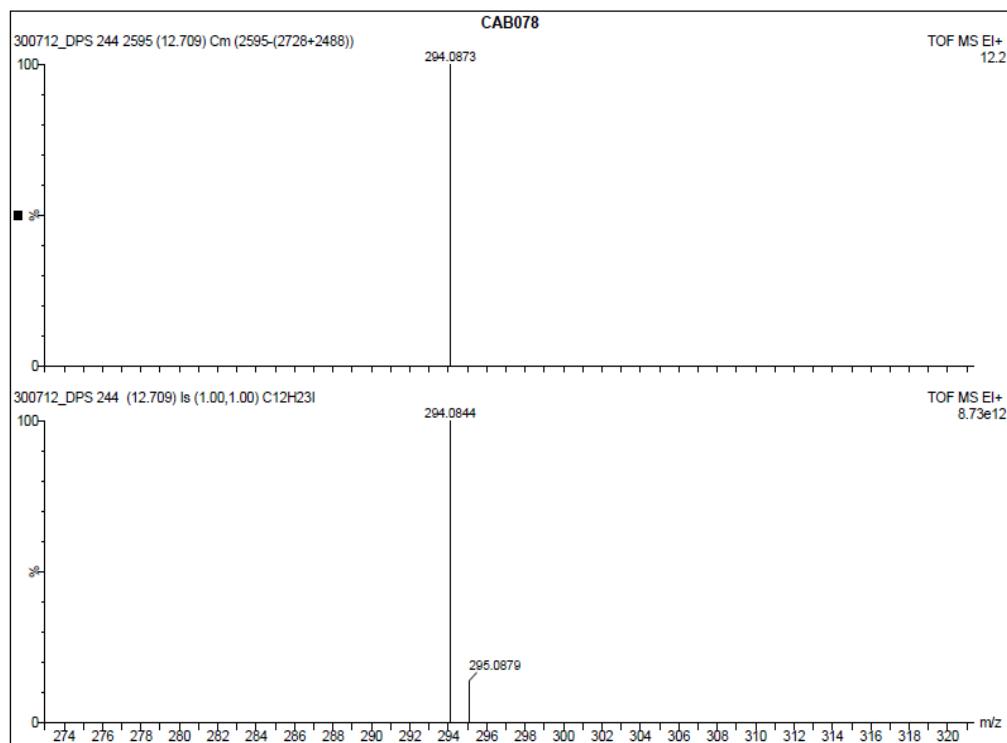


**Anexo 71 RMN de  $^{13}\text{C}$  de 197 ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz).**

## Anexos

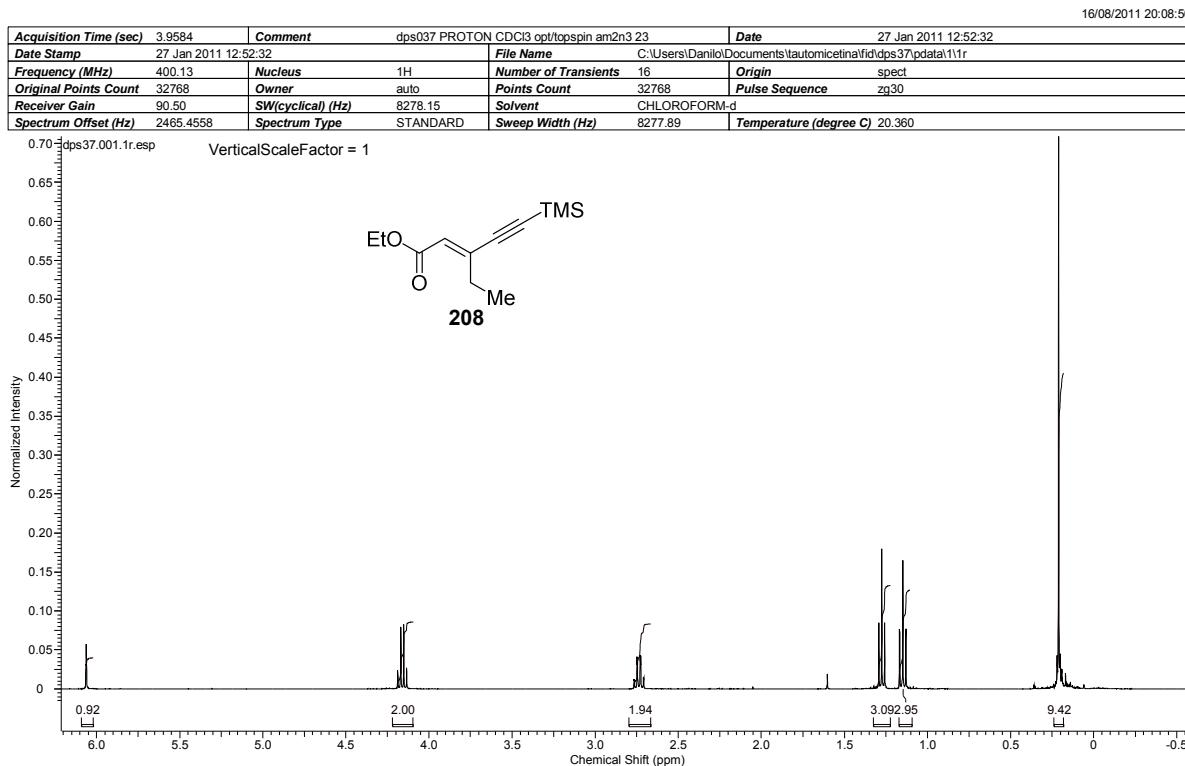


**Anexo 72 I.V. de 197**



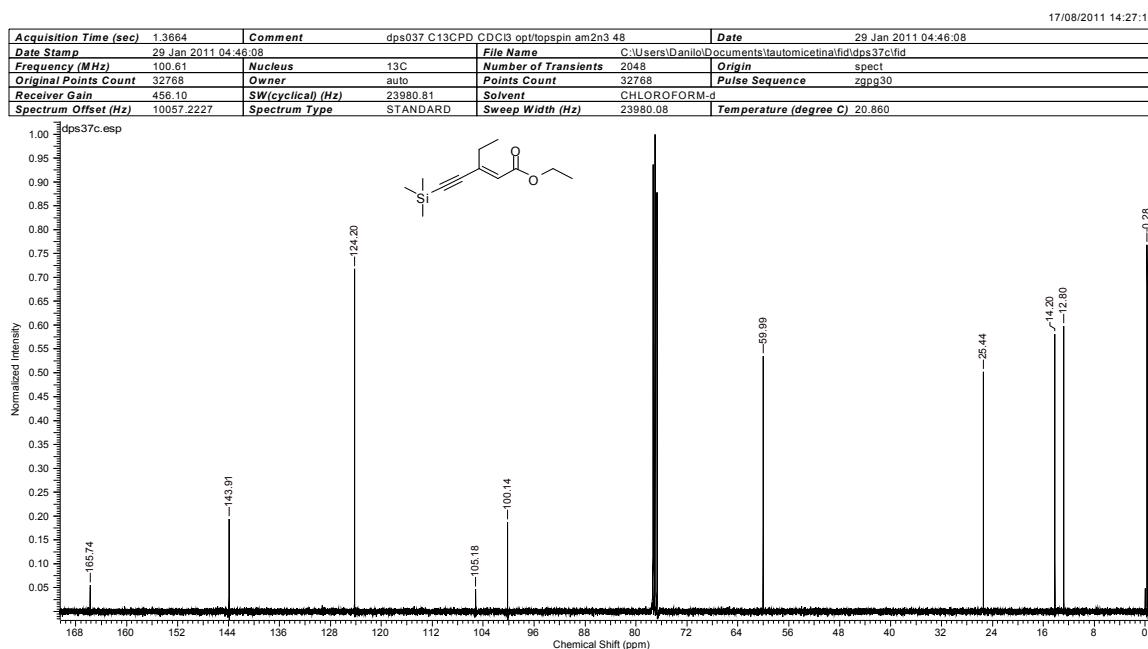
**Anexo 73 HMRS (EI TOF-MS):  $m/z$  para C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>I [M+H] calculado 294,0844.**

## Anexos



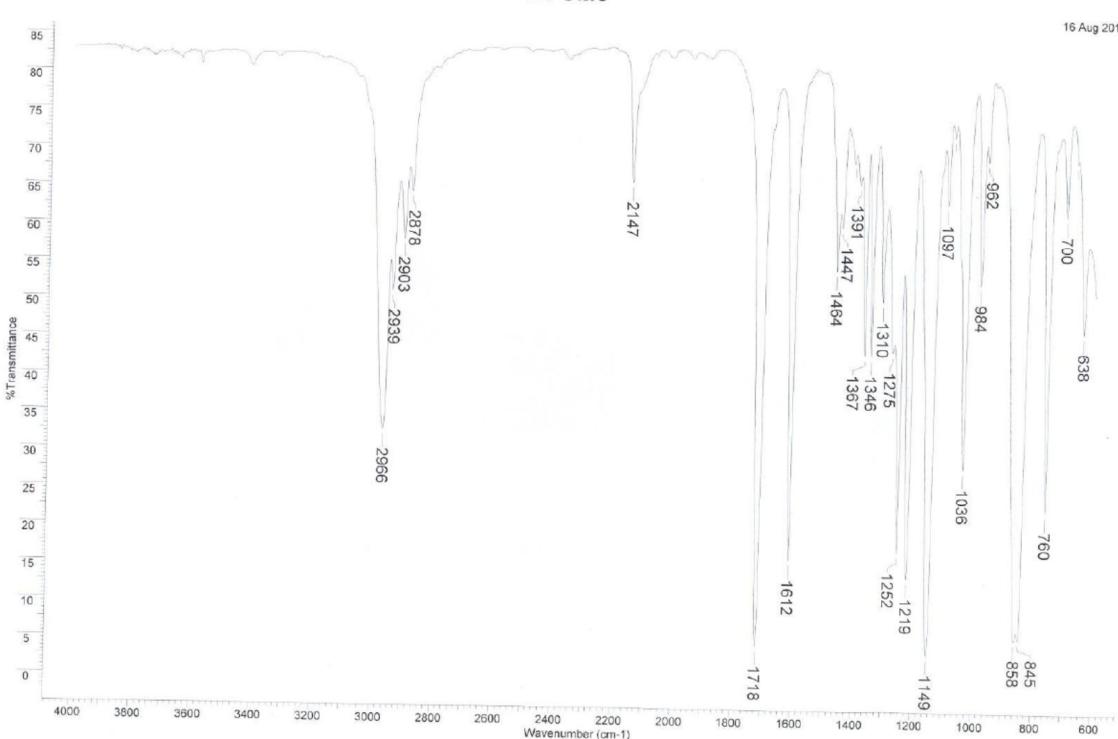
**Anexo 74 RMN de <sup>1</sup>H 208 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).**

pent-2-inoato de etila

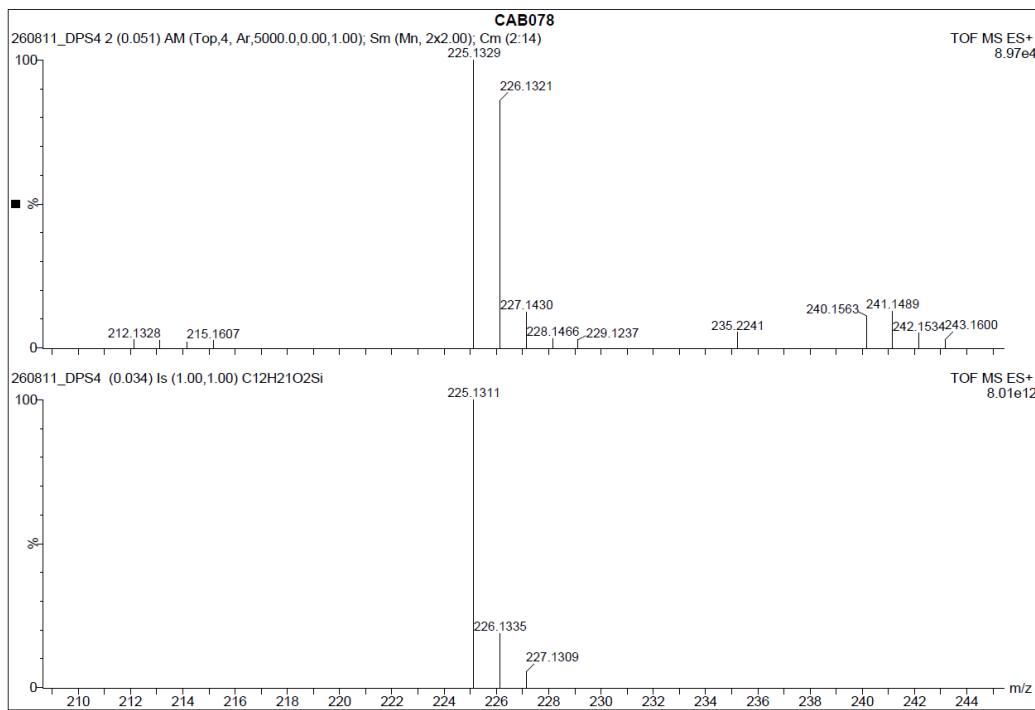


**Anexo 75 RMN de <sup>13</sup>C de 208 (CDCl<sub>3</sub>, 100,6 MHz).**

## Anexos



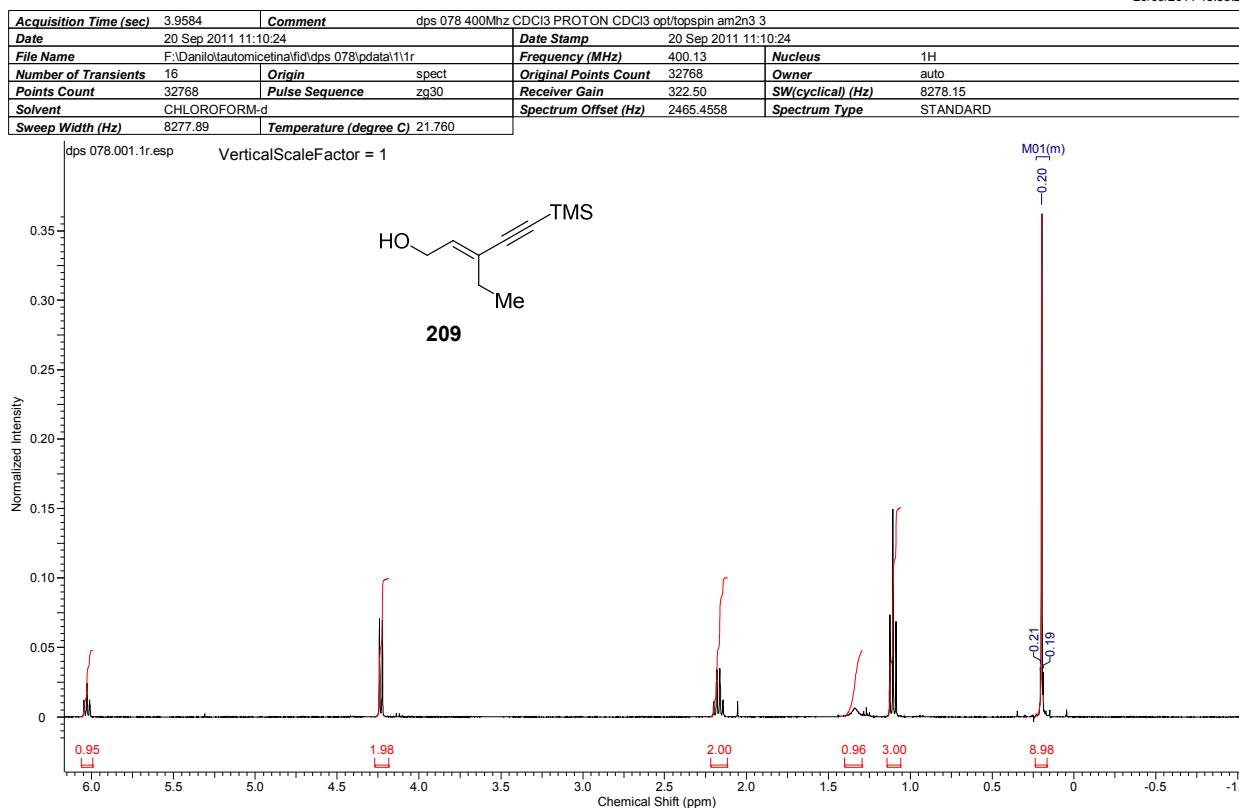
**Anexo 76 I.V. de 208.**



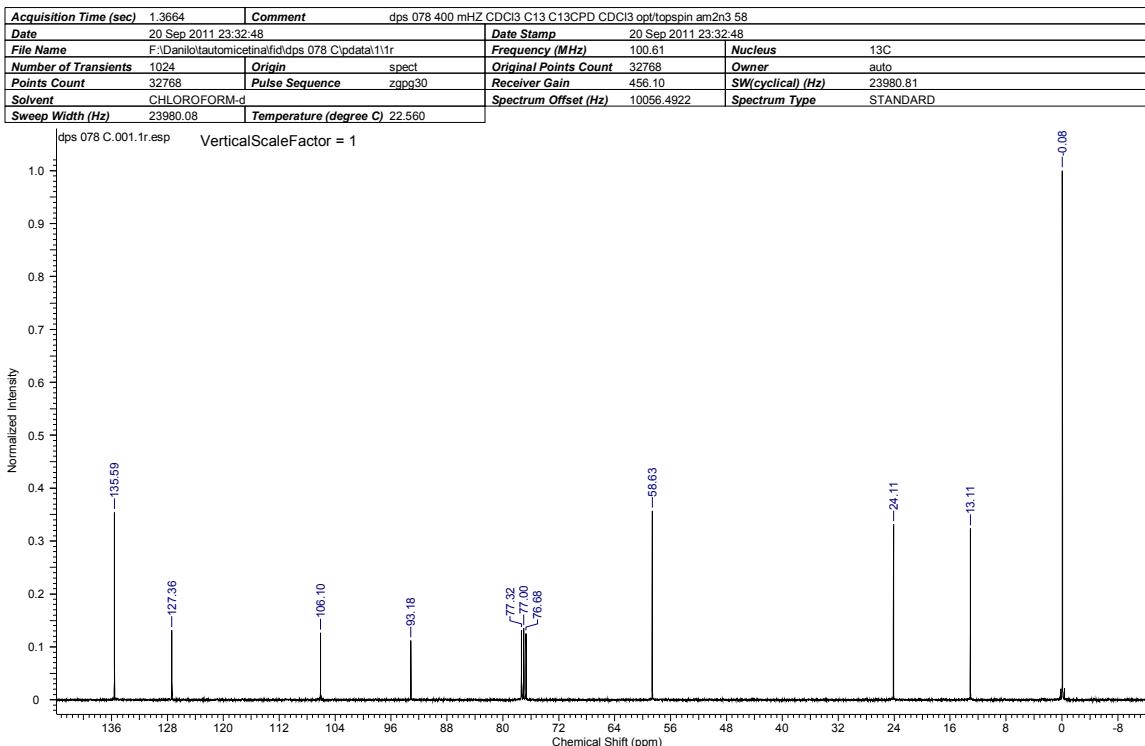
**Anexo 77 HMRS (ESI TOF-MS):  $m/z$  para C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H calculado 225,1311].**

## Anexos

20/09/2011 13:55:26



Anexo 78 RMN de <sup>1</sup>H 209 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

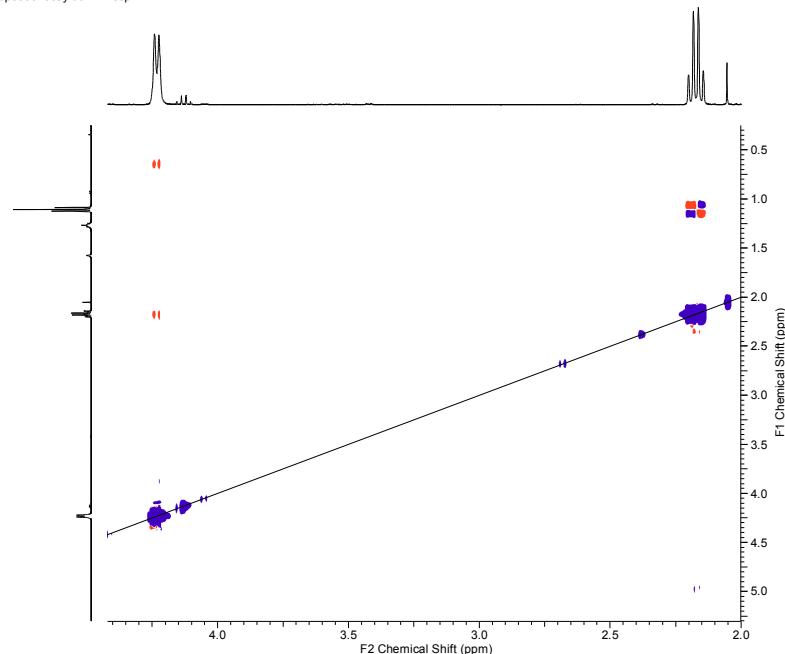


Anexo 79 RMN de <sup>13</sup>C de 209 (CDCl<sub>3</sub>, 100,6 MHz).

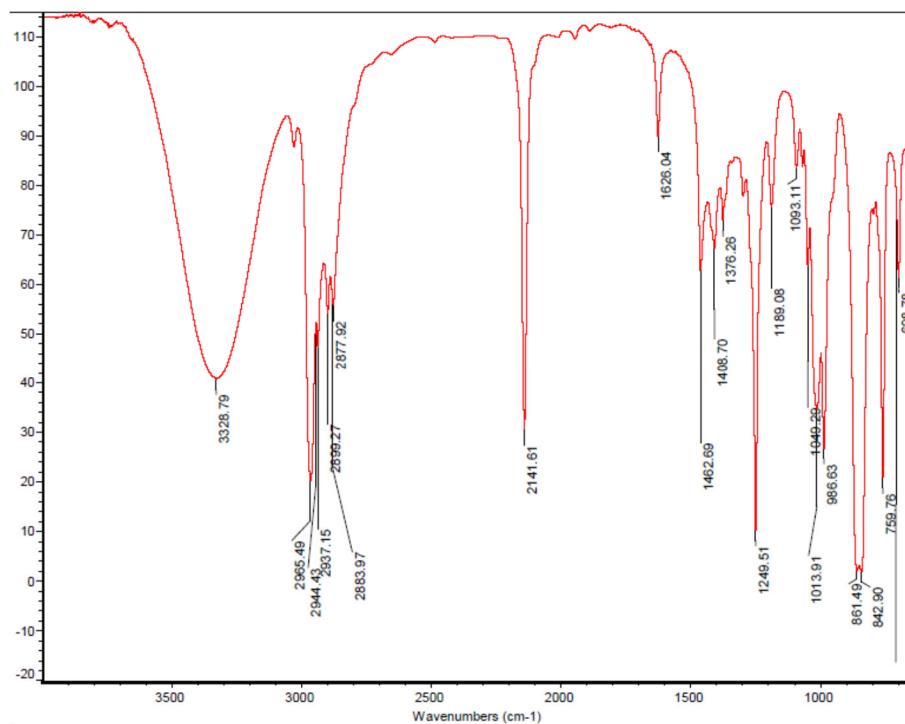
## Anexos

Acquisition Time (sec)	(0.3047, 0.0595)	Comment	5 mm PAQNP Switch-1H Z-GRD Z840001/0004	Date	04 Oct 2011 21:29:20
File Name	C:\Users\Danilo P Sant'Ana\Documents\tautomicetinalfid\dps001-dps100\dps088noesy\pdata1\2rr			Frequency (MHz)	(400.13, 400.13)
Nucleus	(1H, 1H)	Number of Transients	8	Origin	spect
Owner	auto	Points Count	(1024, 1024)	Pulse Sequence	noesypnh
Spectrum Type	NOESY	Sweep Width (Hz)	(3356.93, 3356.93)	Temperature (degree C)	25.560
Title	DP5088 NOESYPHSW CDCI3 opt\topspin am2n3 59			Solvent	CDCI3

dps088noesy.001.2rr.esp

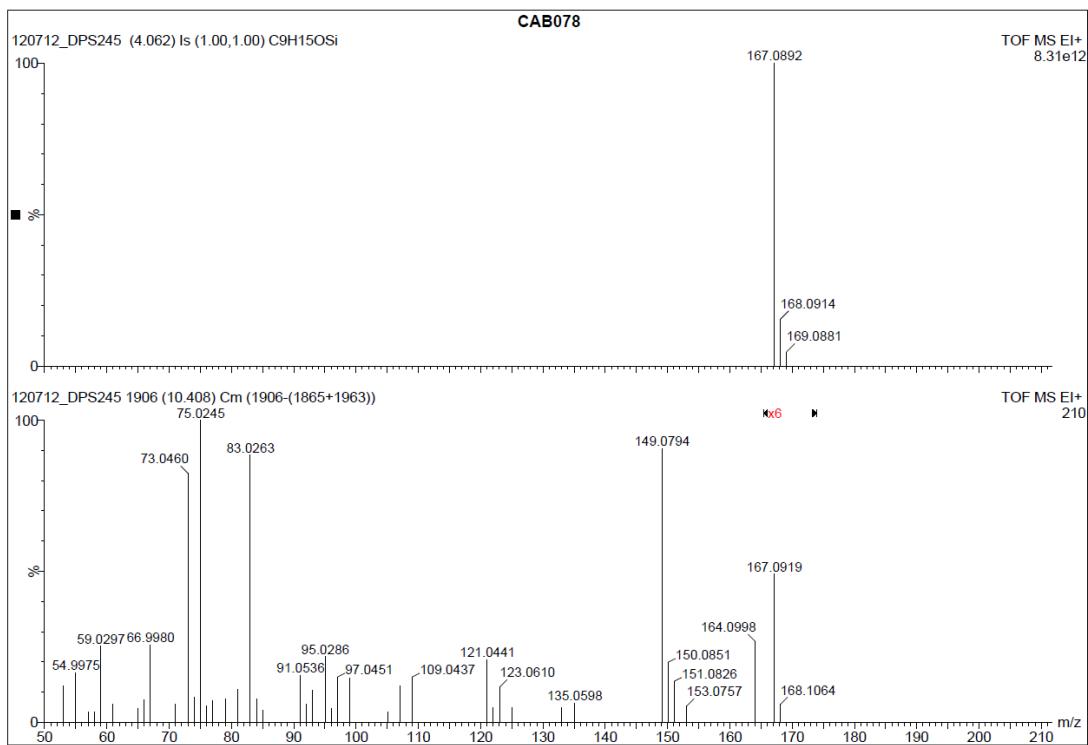


**Anexo 80 NOESY de 209.**



**Anexo 81 I.V de 209.**

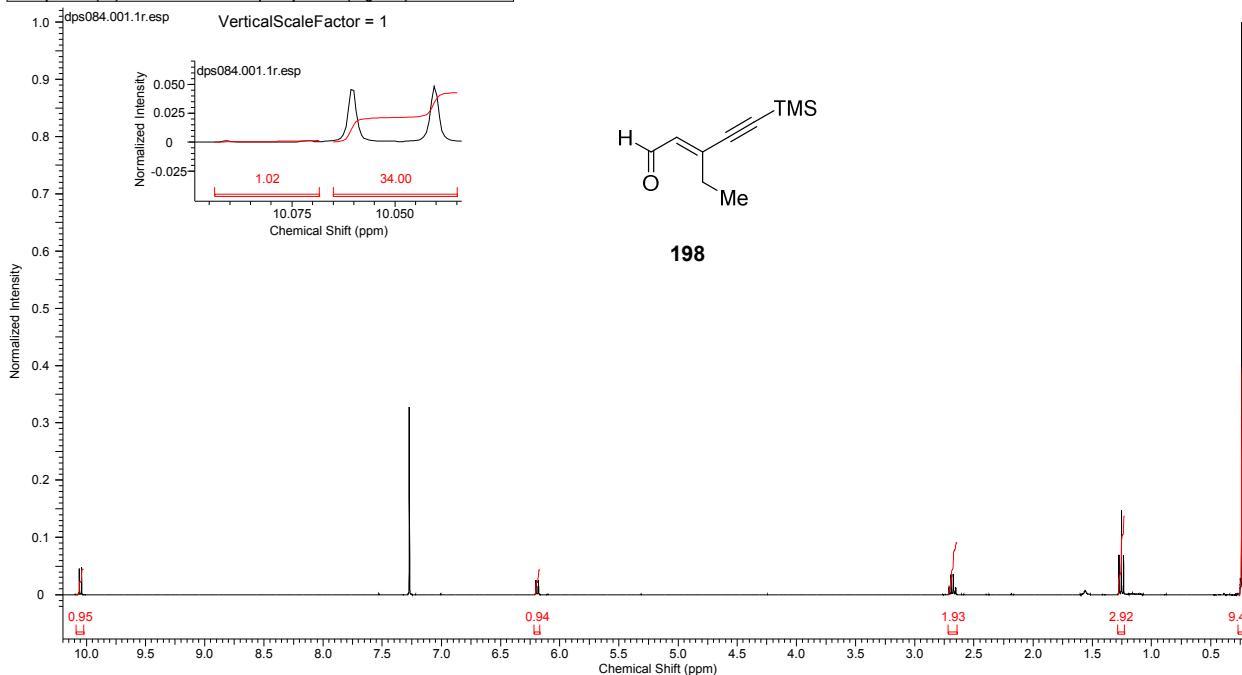
## Anexos



**Anexo 82 HMRS (EI TOF-MS):  $m/z$  para  $C_9H_{15}OSi [M-CH_3]$  calculado 167,0892.**

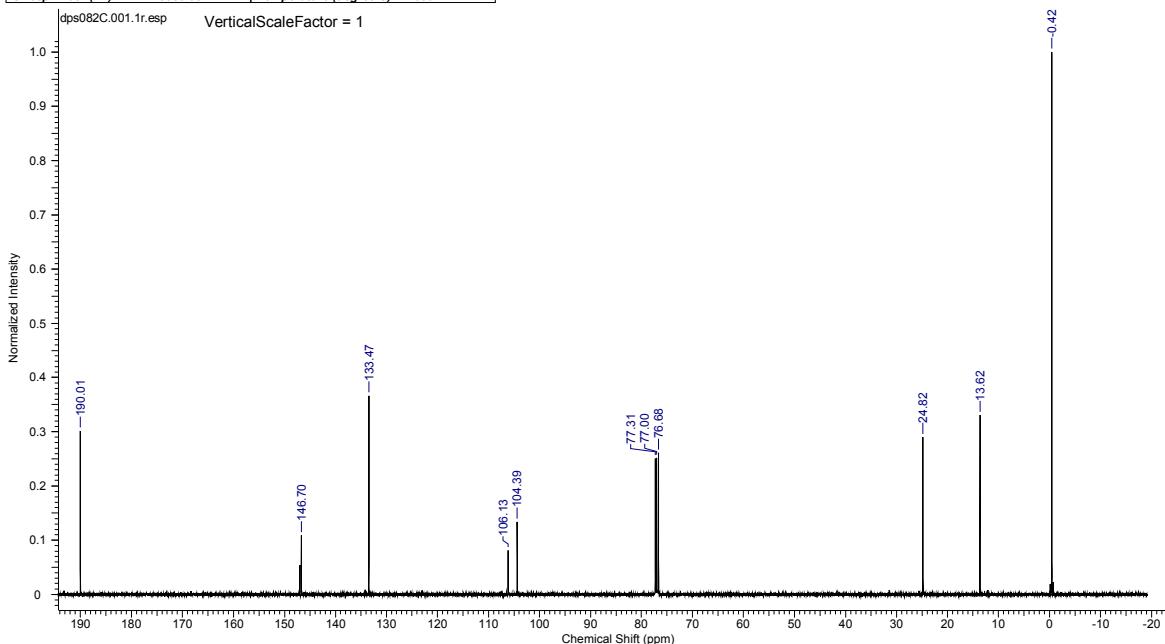
## Anexos

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	dps084 400 Mhz CDCl <sub>3</sub> PROTON CDCl <sub>3</sub> opt/topspin am2n3 6
Date	28 Sep 2011 09:30:08	Date Stamp	28 Sep 2011 09:30:08
File Name	F:\Danilo\tautomicetina\f1\dps084\pdata\1\1r	Frequency (MHz)	400.13
Number of Transients	16	Origin	spect
Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30
Solvent	CHLOROFORM-d	Receiver Gain	456.10
Sweep Width (Hz)	8277.89	Spectrum Offset (Hz)	2465.4551
		Spectrum Type	STANDARD



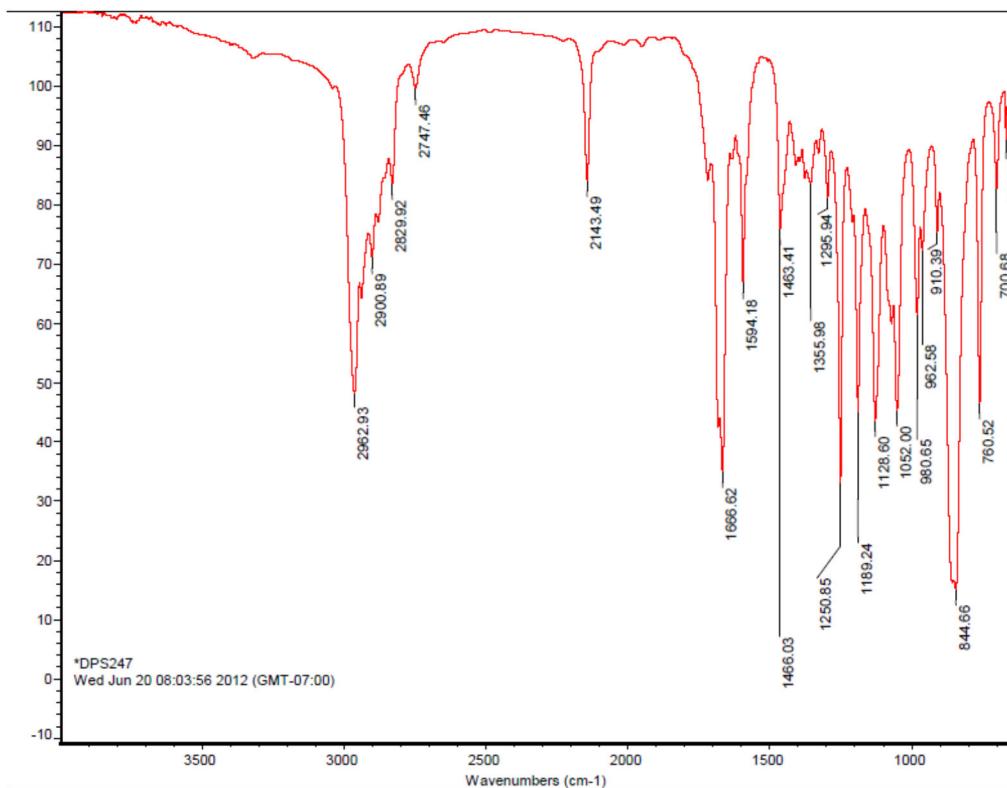
**Anexo 83 RMN de <sup>1</sup>H 198 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).**

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	dps 082 400 MHz CDCl <sub>3</sub> dept 135 C13CPD CDCl <sub>3</sub> opt/topspin am2n3 9
Date	23 Sep 2011 21:41:52	Date Stamp	23 Sep 2011 21:41:52
File Name	F:\Danilo\tautomicetina\f1\dps082C\pdata\1\1r	Frequency (MHz)	100.61
Number of Transients	1024	Origin	spect
Points Count	32768	Pulse Sequence	zpg30
Solvent	CHLOROFORM-d	Receiver Gain	406.40
Sweep Width (Hz)	23980.08	Spectrum Offset (Hz)	10058.6855
		Spectrum Type	STANDARD

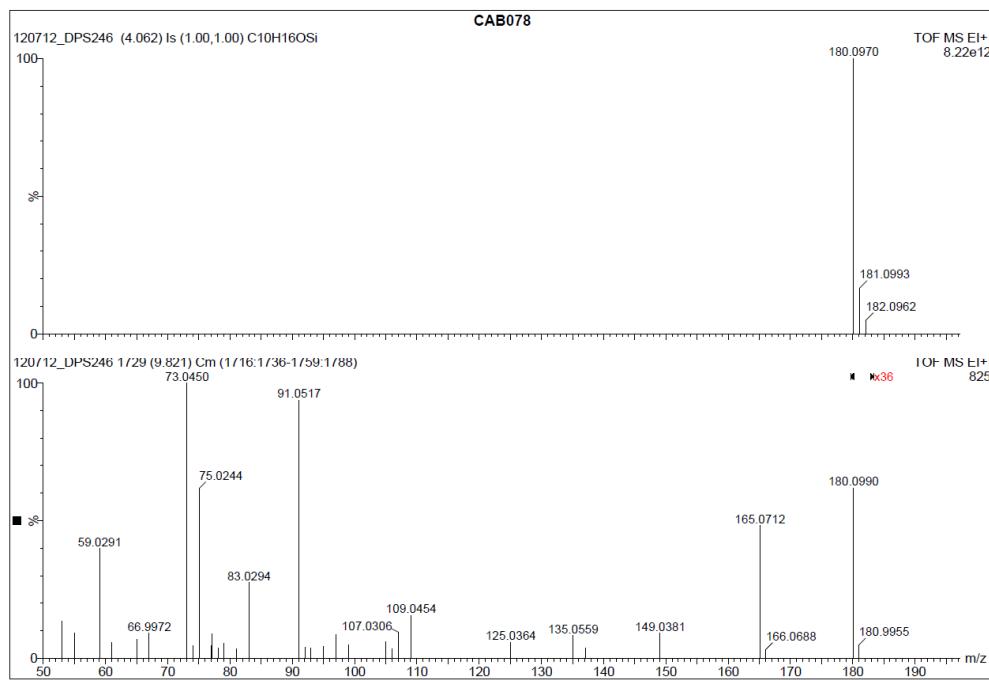


**Anexo 84 RMN de <sup>13</sup>C 198 (CDCl<sub>3</sub>, 100,9 MHz).**

## Anexos

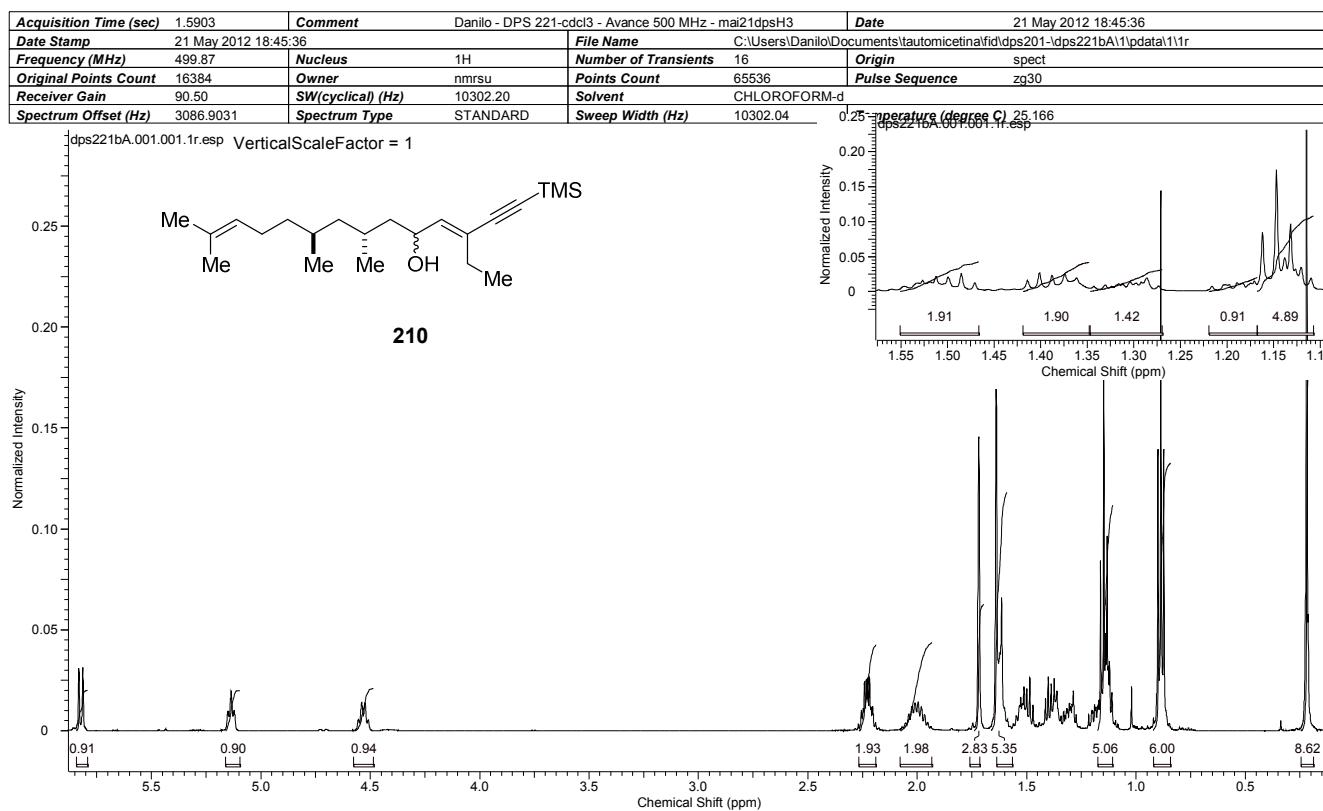


**Anexo 85 I.V. de 198**

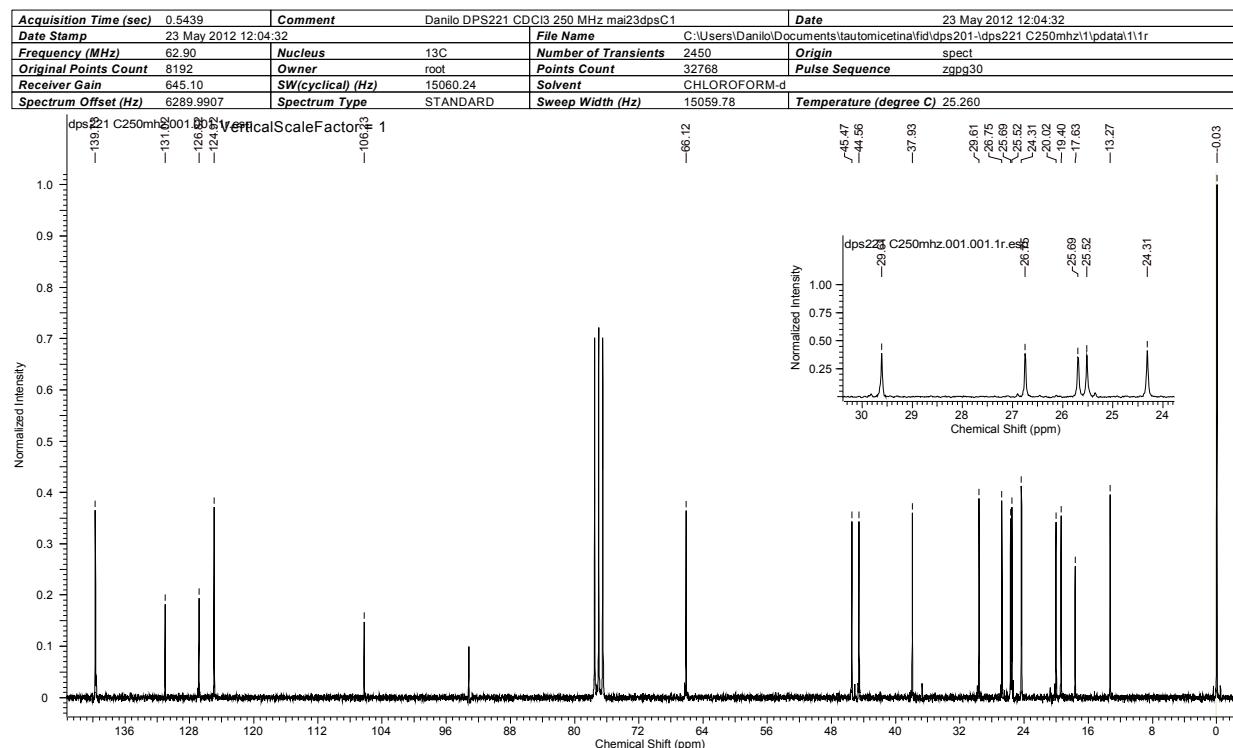


**Anexo 86 HMRS (ESI TOF-MS):  $m/z$  para  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{OSi}$  [M] calculado 180,0970.**

## Anexos

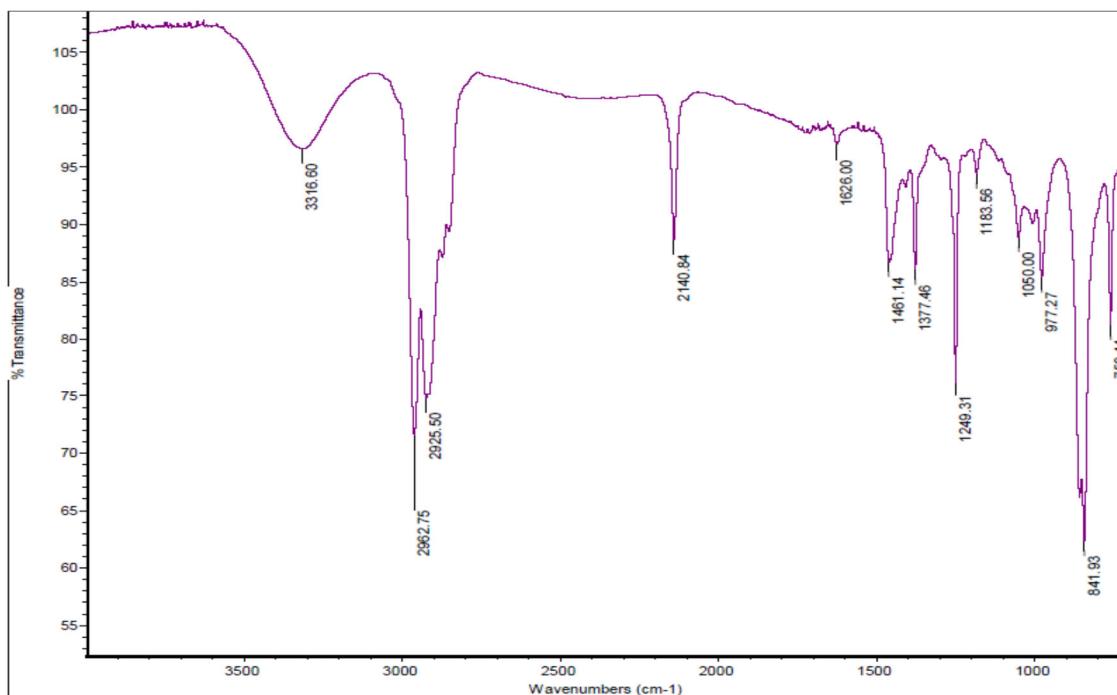


**Anexo 87 RMN de  $^1\text{H}$  210 ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).**

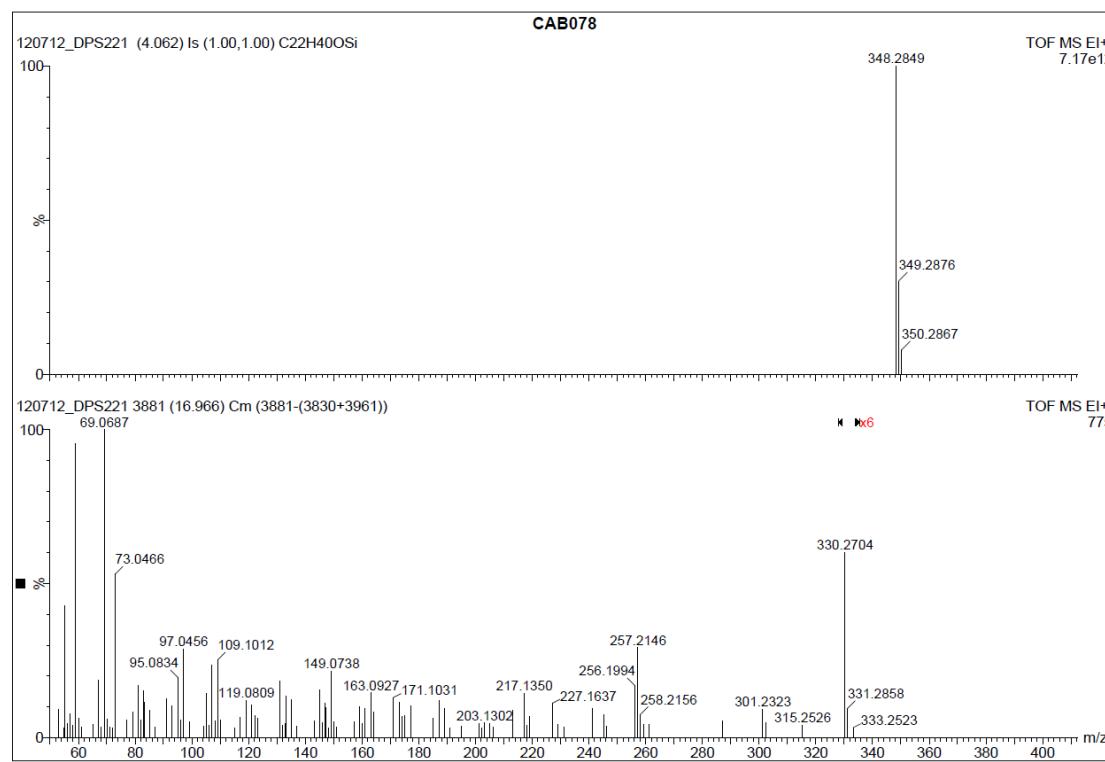


**Anexo 88 RMN de  $^{13}\text{C}$  210 ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz).**

## Anexos



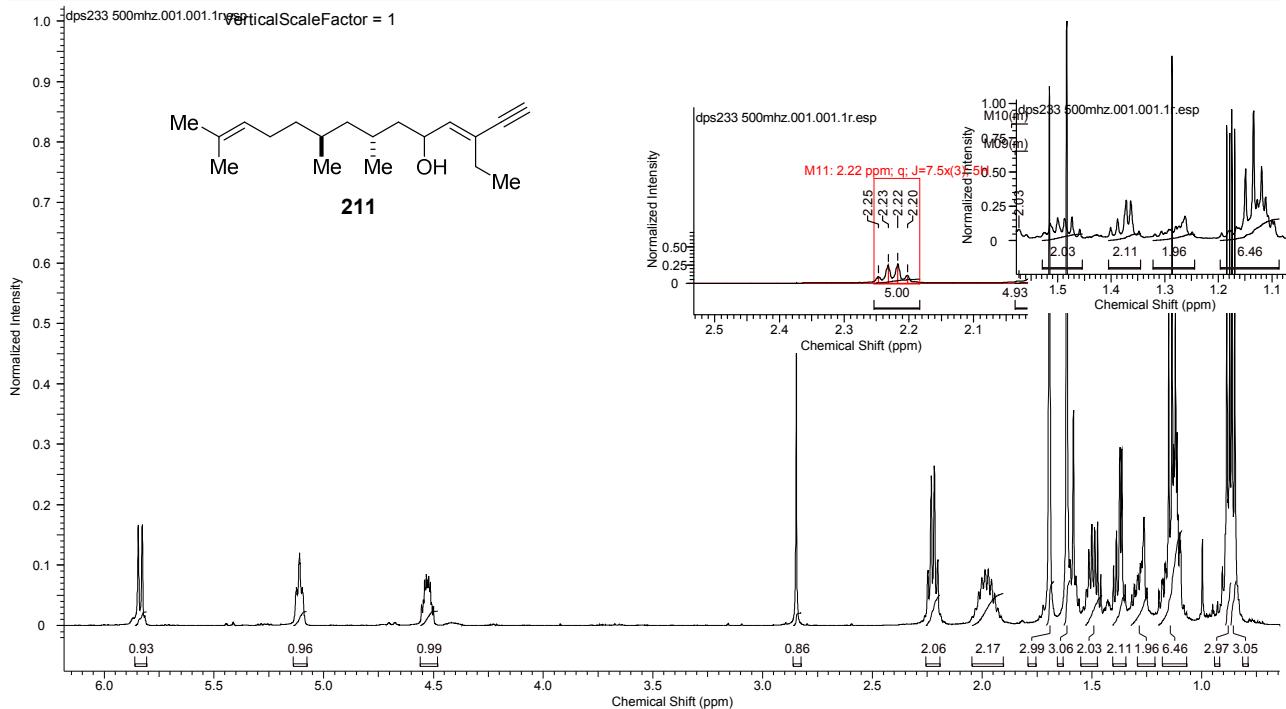
**Anexo 89 I.V. de 210.**



**Anexo 90 HMRS (EI TOF-MS):  $m/z$  para  $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{Si} [\text{M}-\text{H}_2\text{O}]$  calculado 330,2743.**

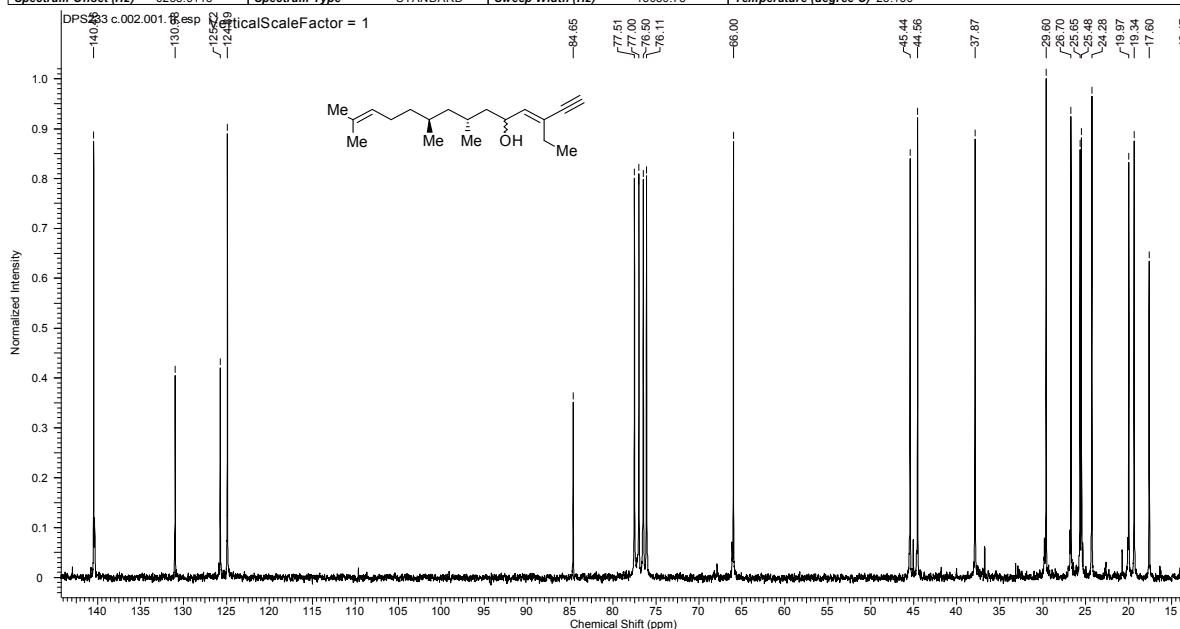
## Anexos

<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.6384	<b>Comment</b>	Danilo -DPS233 - cdcI3 - avance500_jun11dpsH1	<b>Date</b>	11 Jun 2012 17:11:44
<b>Date Stamp</b>	11 Jun 2012 17:11:44	<b>File Name</b>	C:\Users\Danilo\Documents\lautomicetina\fid\dps201-dps233_500mhz\1\pdata\1\1r		
<b>Frequency (MHz)</b>	499.87	<b>Nucleus</b>	1H	<b>Number of Transients</b>	128
<b>Original Points Count</b>	16384	<b>Owner</b>	nmrslu	<b>Points Count</b>	65536
<b>Receiver Gain</b>	90.50	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	10000.00	<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-d
<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	3075.0491	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	9999.85
					<b>Temperature (degree C)</b> 25.149



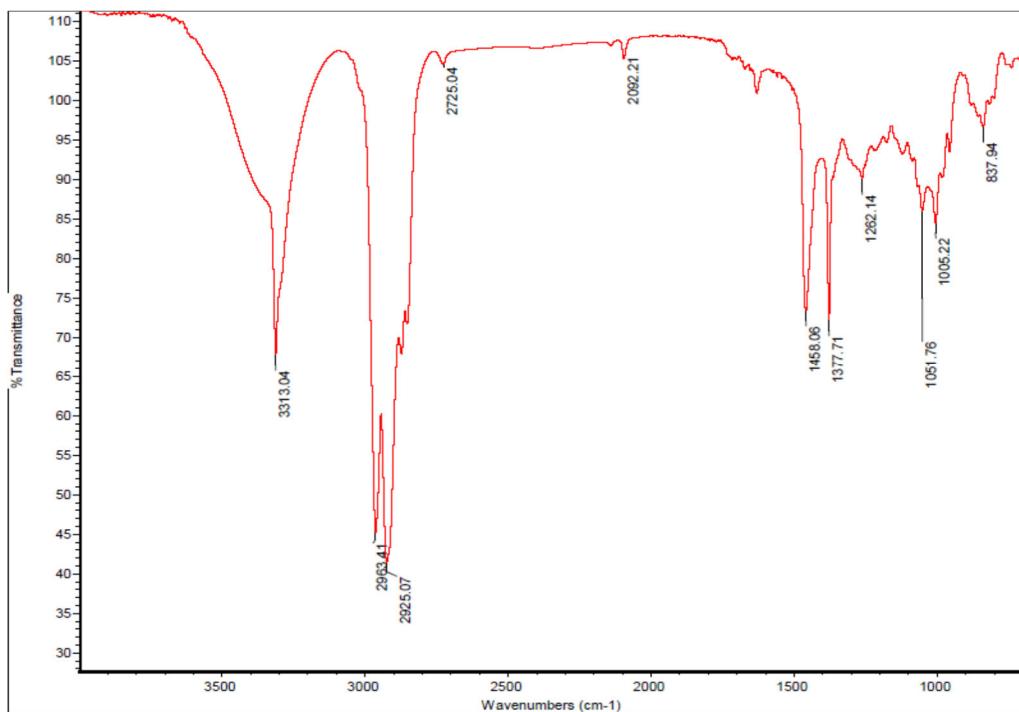
**Anexo 91 RMN de  $^1\text{H}$  211 ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).**

<b>Acquisition Time (sec)</b>	0.5439	<b>Comment</b>	dps233 C 250mhz cdcl3	<b>Date</b>	07 Jun 2012 20:38:40
<b>Date Stamp</b>	07 Jun 2012 20:38:40	<b>File Name</b>	C:\Users\Danilo\Documents\tautomicetina\fid\dps233\c\data\1\1r	<b>Origin</b>	spect
<b>Frequency (MHz)</b>	62.90	<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	2048
<b>Original Points Count</b>	8192	<b>Owner</b>	root	<b>Points Count</b>	32768
<b>Receiver Gain</b>	512.00	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	15060.24	<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-d
<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	6288.6118	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	15059.78
			<th><b>Temperature (degree C)</b></th> <td>25.160</td>	<b>Temperature (degree C)</b>	25.160

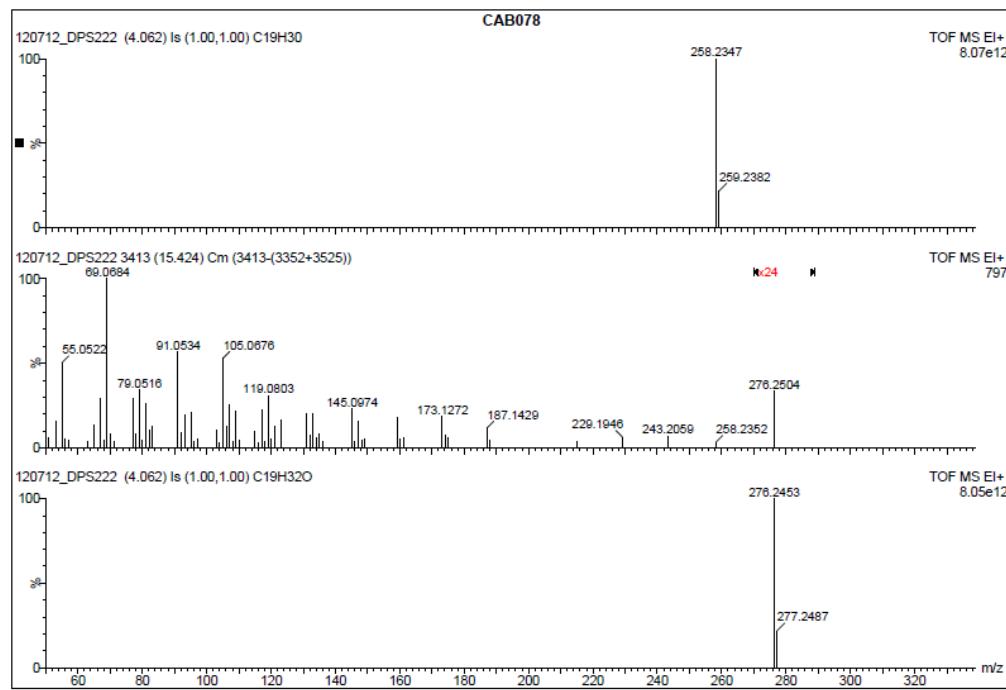


**Anexo 92 RMN de  $^{13}\text{C}$  211 ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz).**

## Anexos



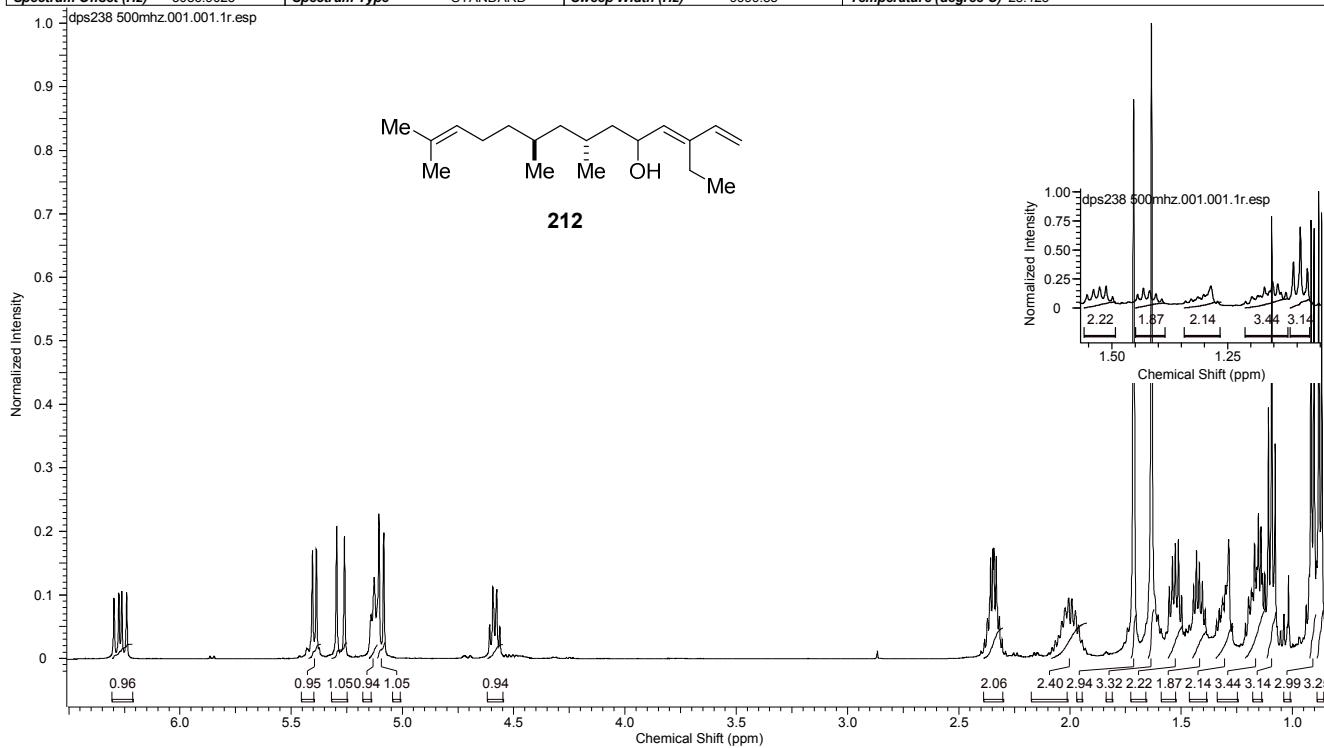
**Anexo 93 I.V. de 211.**



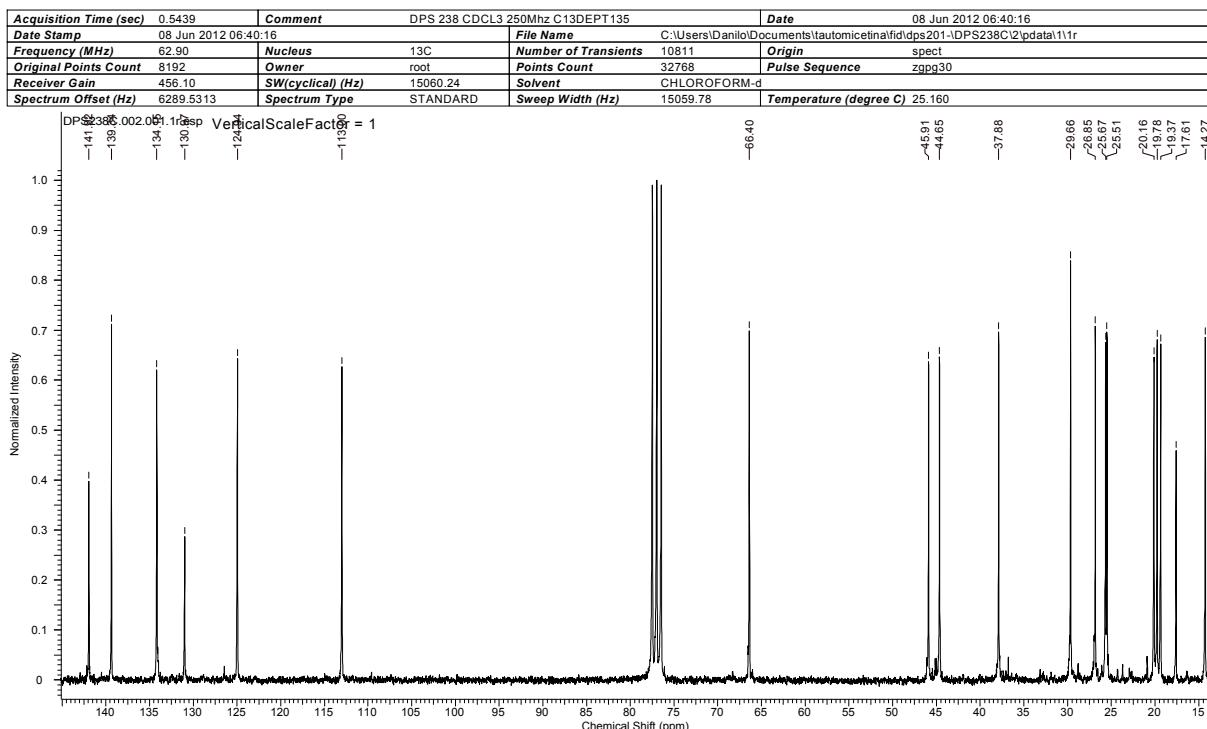
**Anexo 94 HMRS (EI TOF-MS):  $m/z$  para C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O [M] calculado: 276,2473.**

## Anexos

Acquisition Time (sec)	1.6384	Comment	Danilo -DPS238 - cdcl3 - avance500 jun11dpsH2	Date	11 Jun 2012 17:20:16
Date Stamp	11 Jun 2012 17:20:16	File Name	C:\Users\Danilo\Documents\tautomicetina\fid\dps201\dps238 500mhz\1\pdata\11r		
Frequency (MHz)	499.87	Nucleus	1H	Number of Transients	128
Original Points Count	16384	Owner	nmrssu	Points Count	65536
Receiver Gain	32.00	SW(cyclical) (Hz)	10000.00	Pulse Sequence	zg30
Spectrum Offset (Hz)	3086.9023	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	9999.85
				Temperature (degree C)	25.125

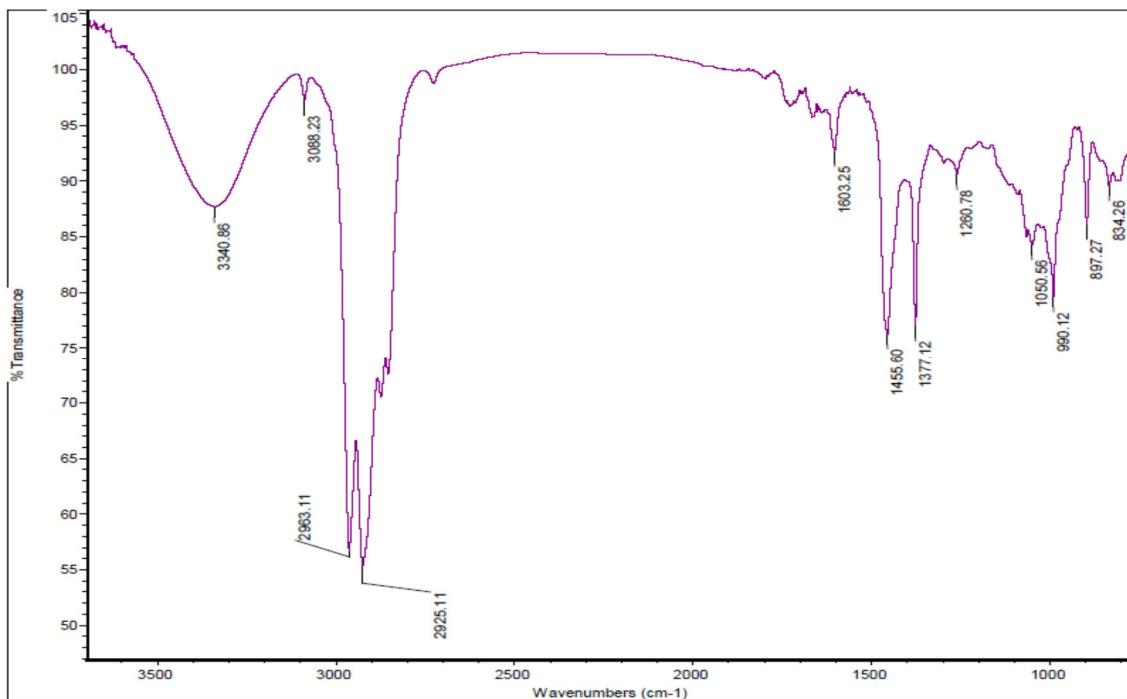


**Anexo 95 RMN de  $^1\text{H}$  212 (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).**



**Anexo 96 RMN de  $^{13}\text{C}$  212 (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz).**

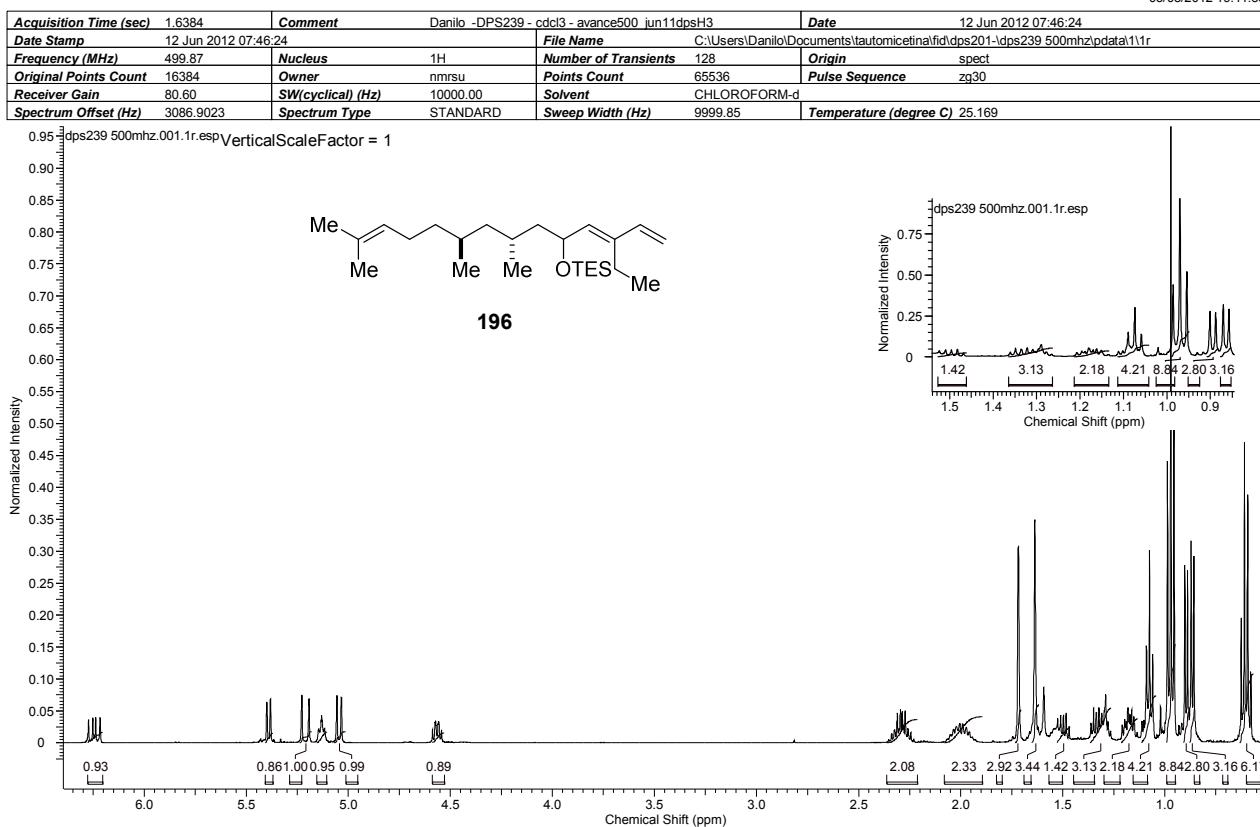
## Anexos



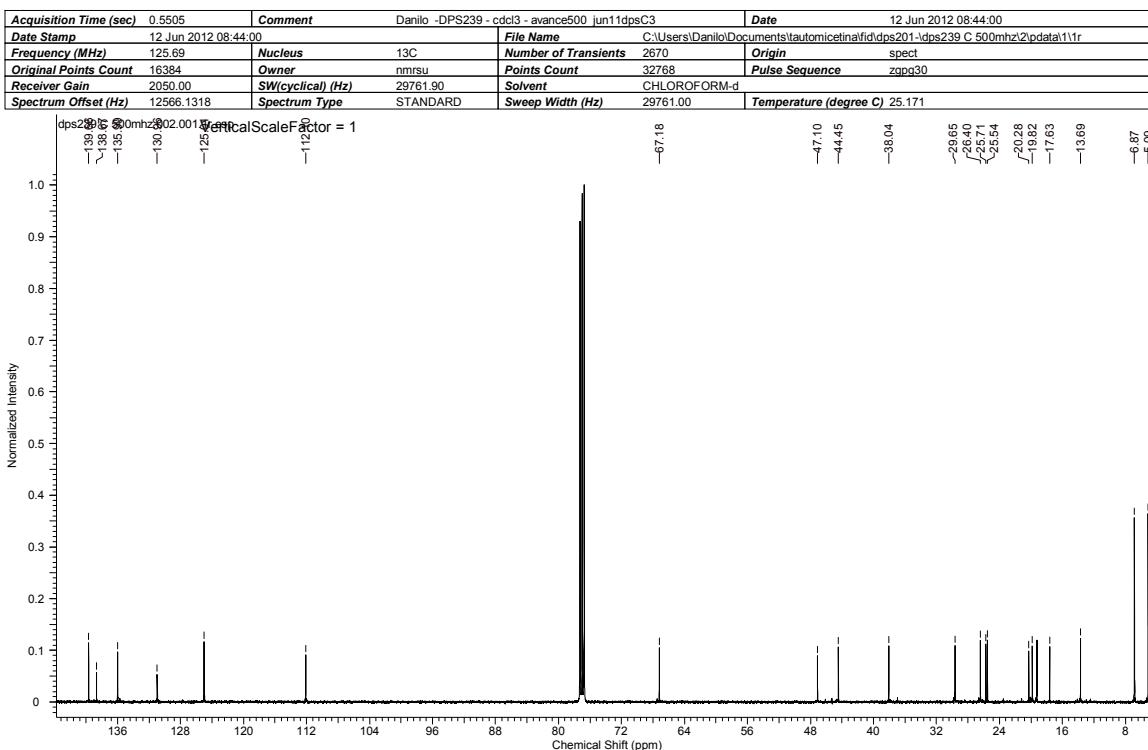
**Anexo 97 I.V. de 212.**

## Anexos

05/08/2012 19:41:53

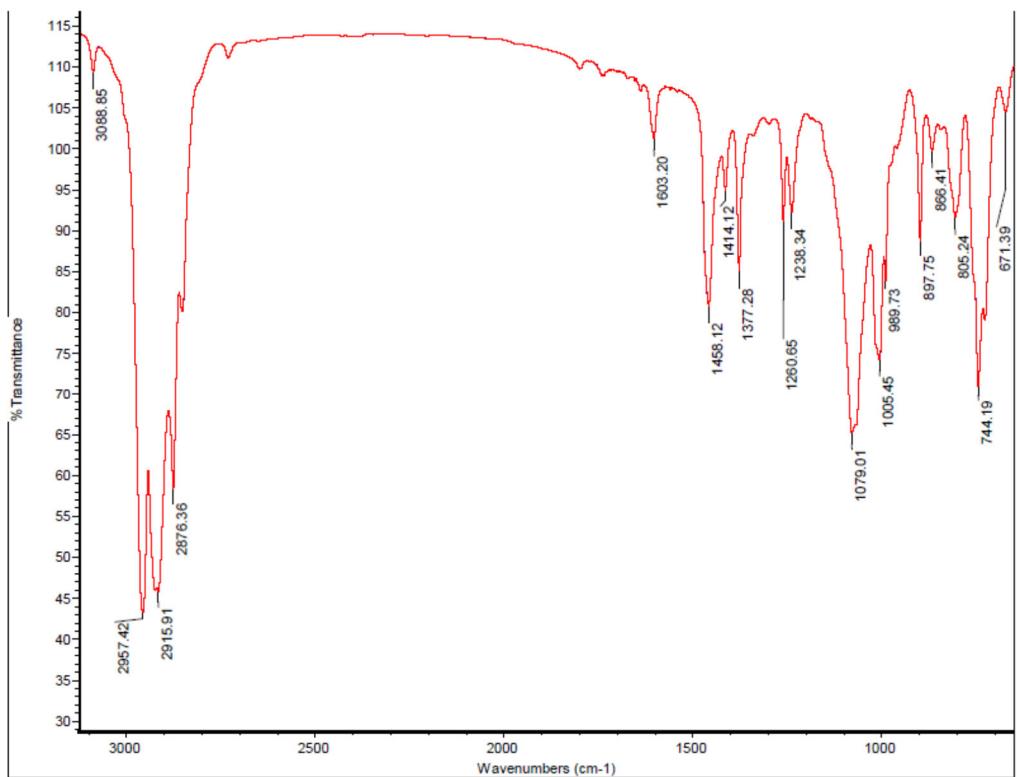


**Anexo 98 RMN de  $^1\text{H}$  196 ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).**

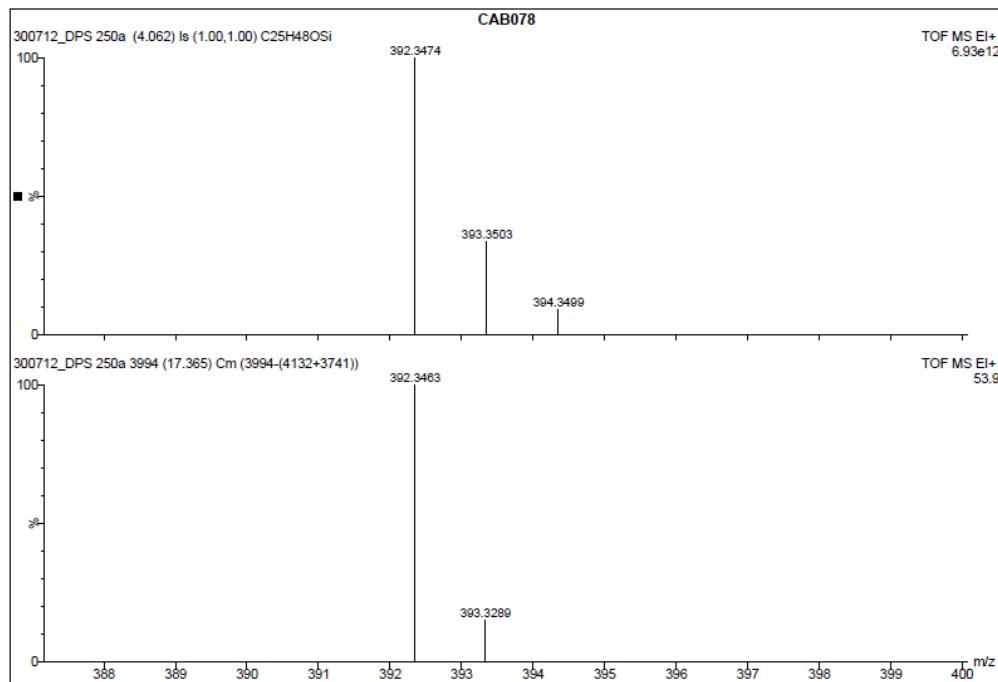


**Anexo 99 RMN de  $^{13}\text{C}$  196 ( $\text{CDCl}_3$ , 125,7 MHz).**

## Anexos



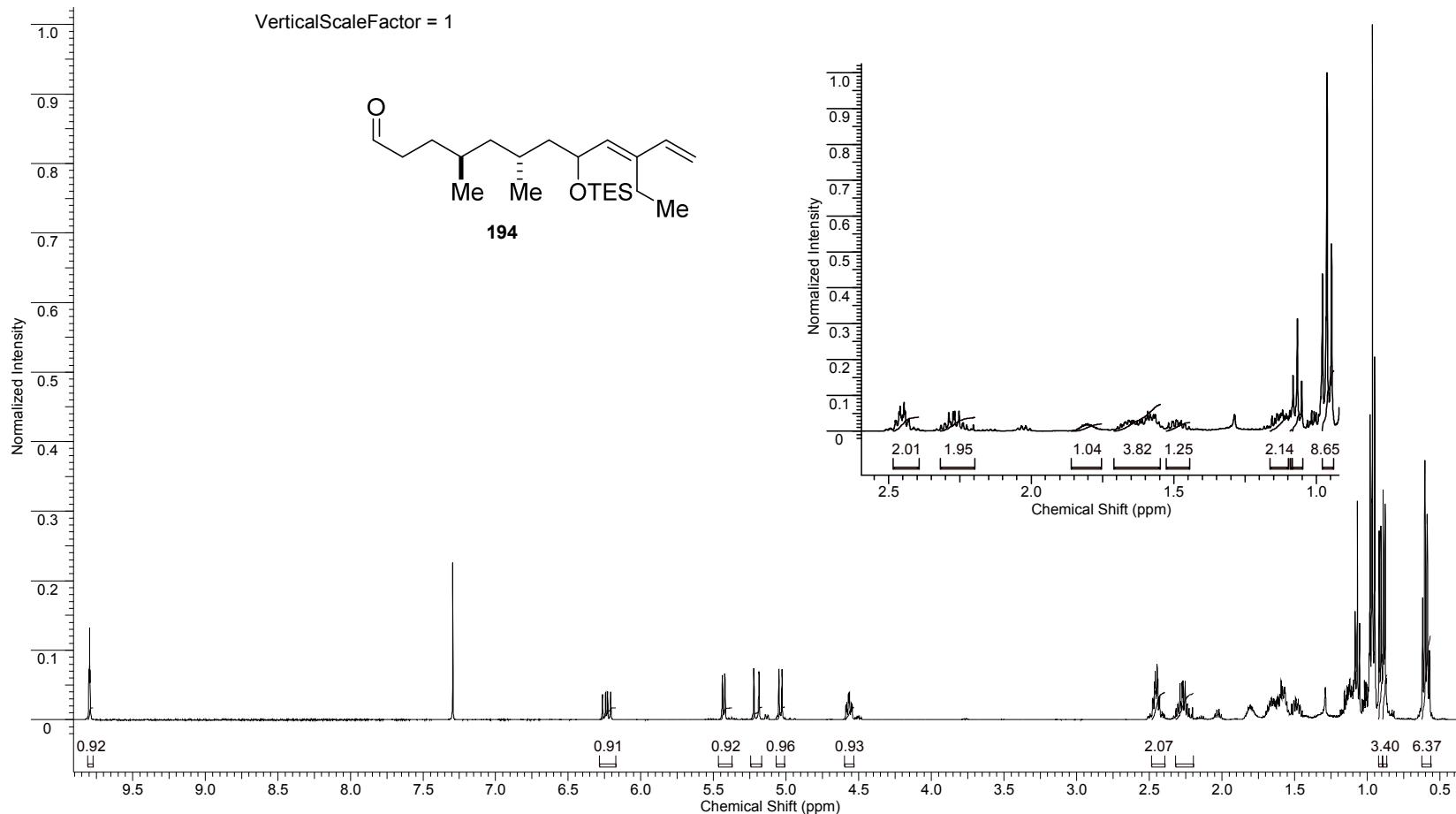
**Anexo 100 I.V. de 196.**



**Anexo 101 (EI TOF-MS):  $m/z$  para C<sub>25</sub>H<sub>48</sub>OSi [M] calculado: 392,3474.**

## Anexos

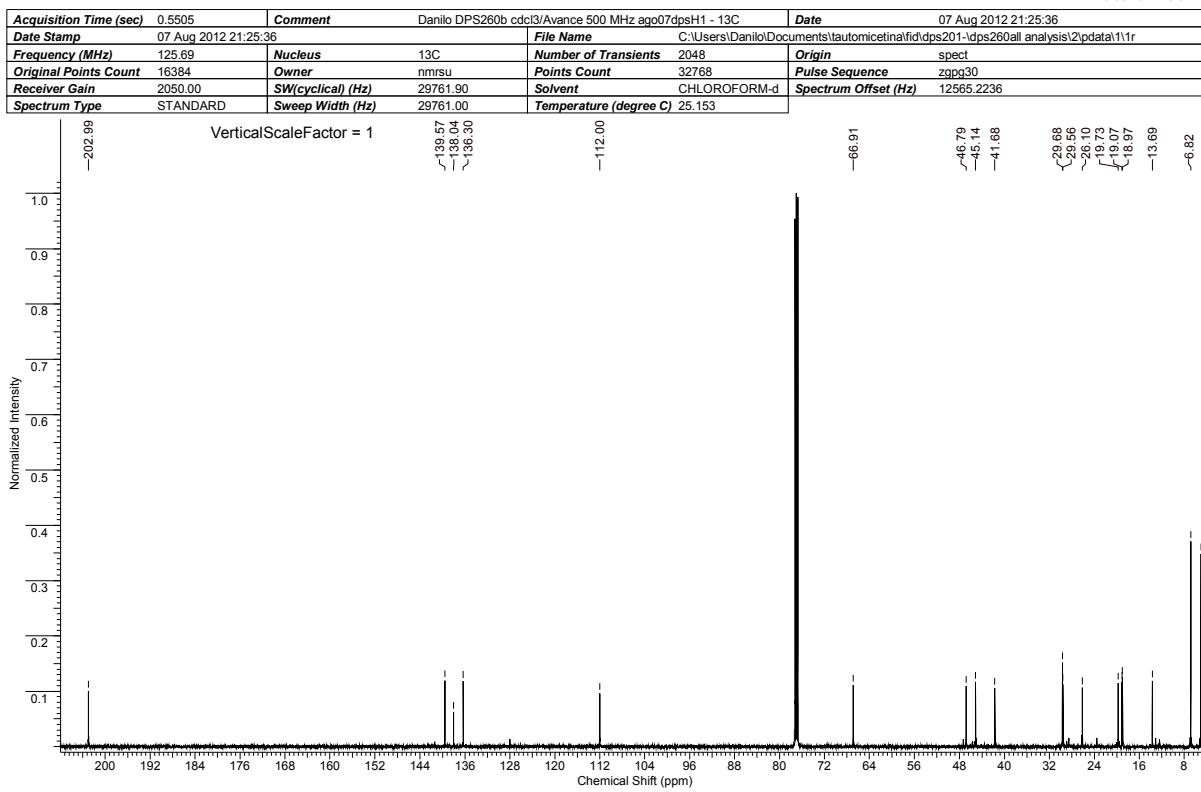
<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.6384	<b>Comment</b>	Danilo DPS260b cdcl3/Avance 500 MHz ago07dpsH1	<b>Date</b>	07 Aug 2012 19:56:00
<b>Date Stamp</b>	07 Aug 2012 19:56:00	<b>File Name</b>	C:\Users\Danilo\Documents\tautomicetinal\fid\dps201\dps260all analysis\1\pdata\1\1r	<b>Origin</b>	spect
<b>Frequency (MHz)</b>	499.87	<b>Nucleus</b>	1H	<b>Number of Transients</b>	16
<b>Original Points Count</b>	16384	<b>Owner</b>	nmrslu	<b>Points Count</b>	65536
<b>Receiver Gain</b>	71.80	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	10000.00	<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-d
<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	3086.9023	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	9999.85
				<b>Temperature (degree C)</b>	25.140



**Anexo 102 RMN de  $^1\text{H}$  194 ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).**

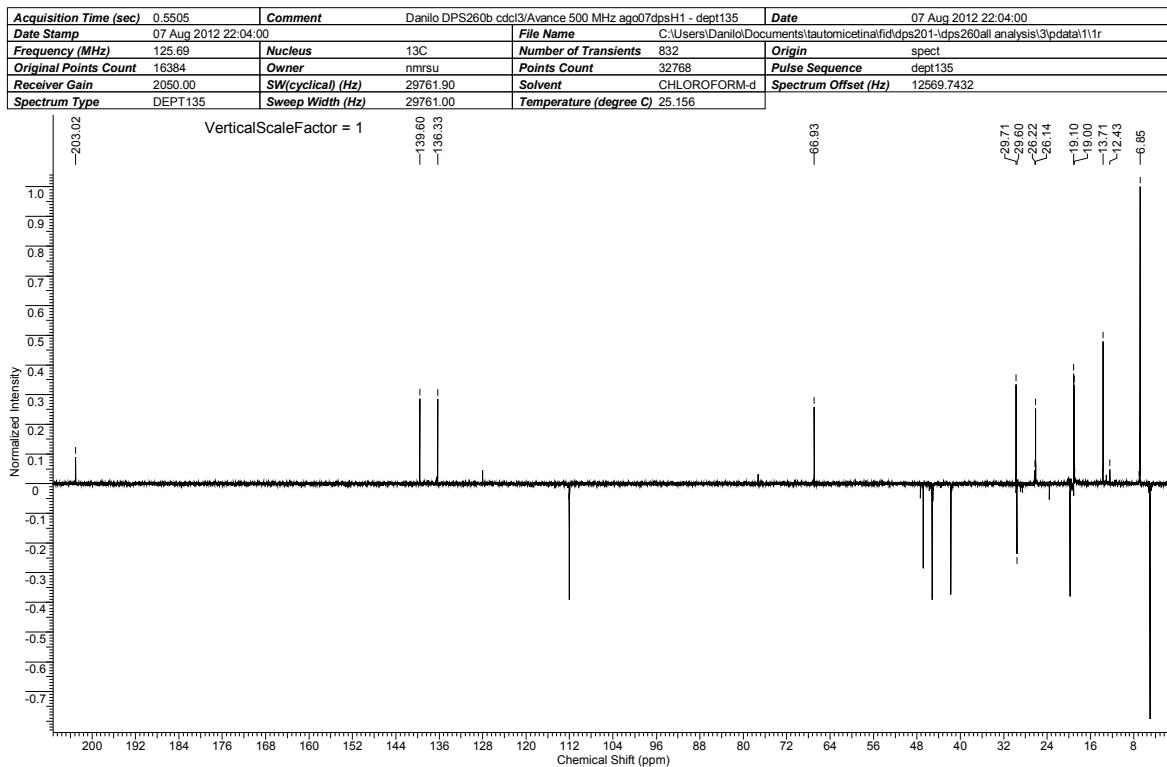
## Anexos

10/08/2012 15:01:48



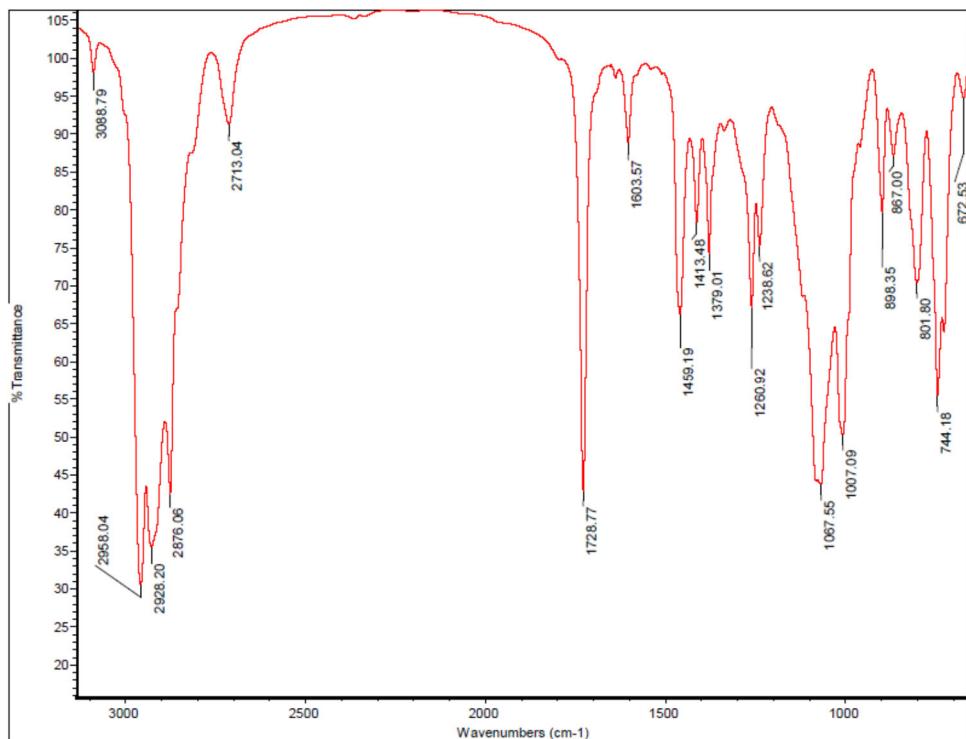
**Anexo 103 RMN de  $^{13}\text{C}$  194 (CDCl<sub>3</sub>, 125,7 MHz).**

10/08/2012 15:03:09



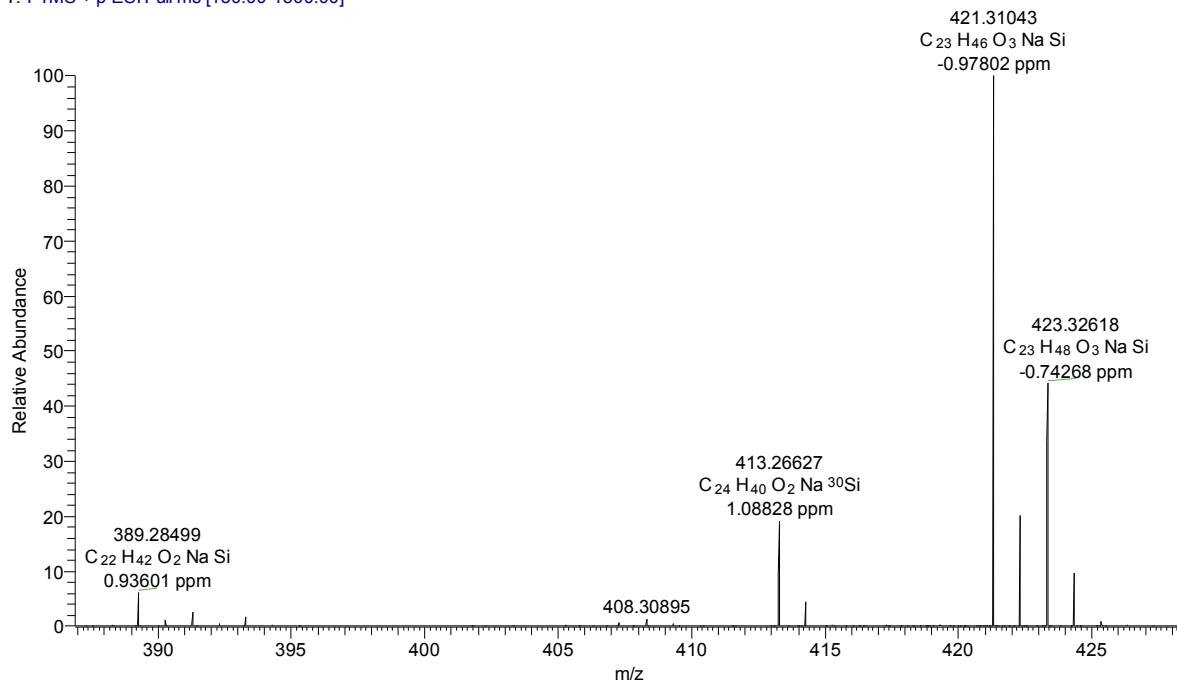
**Anexo 104 DEPT 135 194 (CDCl<sub>3</sub>, 125,7 MHz).**

## Anexos



**Anexo 105 I.V. de 194.**

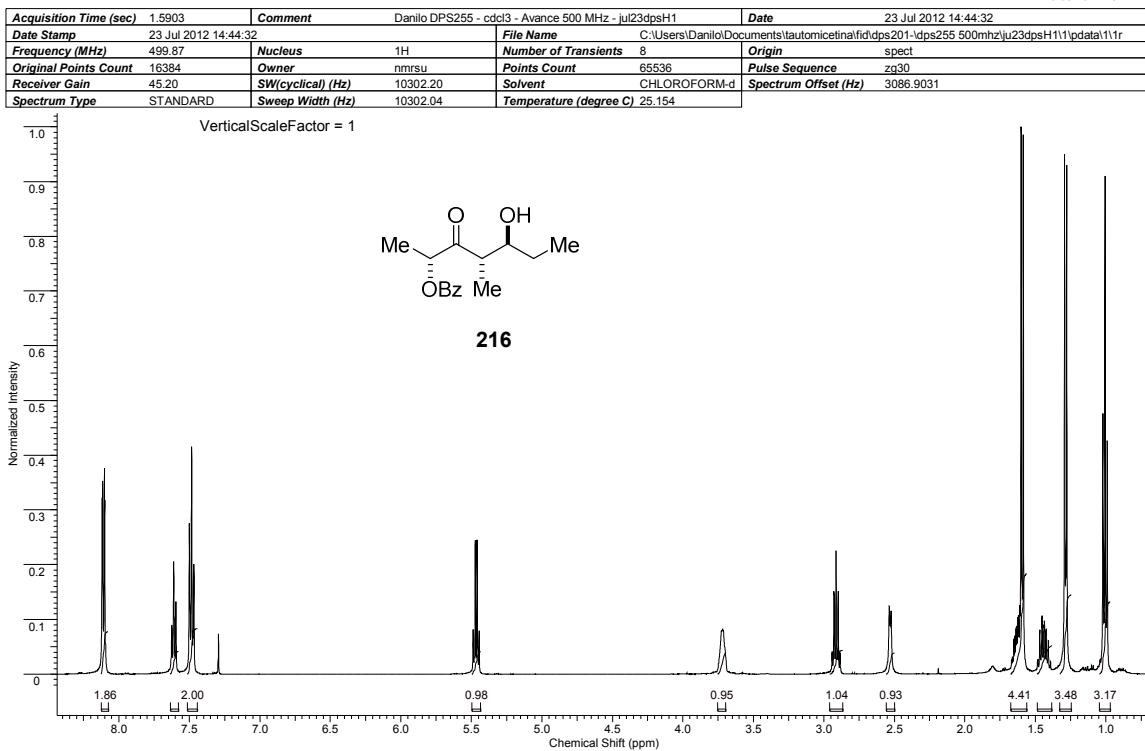
D016 #26 RT: 0.39 AV: 1 NL: 5.67E7  
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-1500.00]



**Anexo 106 (ESI TOF-MS):  $m/z$  para  $C_{23}H_{46}O_2NaSi$  [ $M+Na+MeOH$ ] calculado 421,31139.**

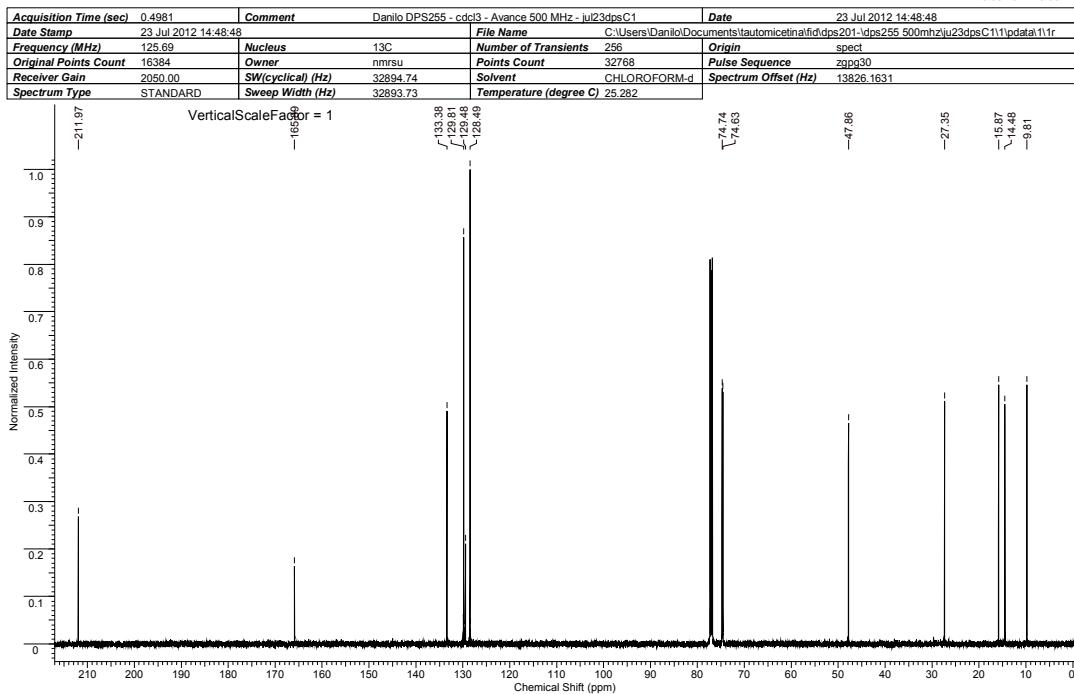
## Anexos

10/08/2012 16:44:46



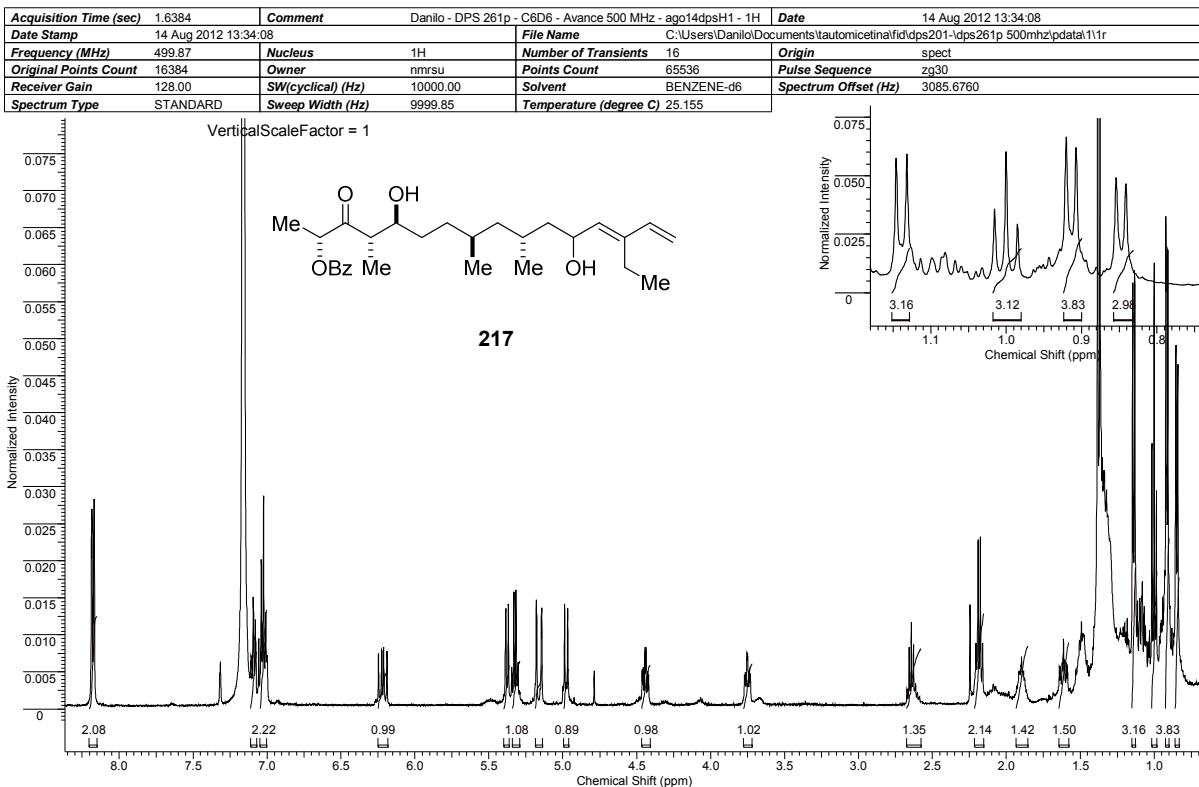
**Anexo 107 RMN de <sup>1</sup>H 216 (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).**

10/08/2012 16:36:42

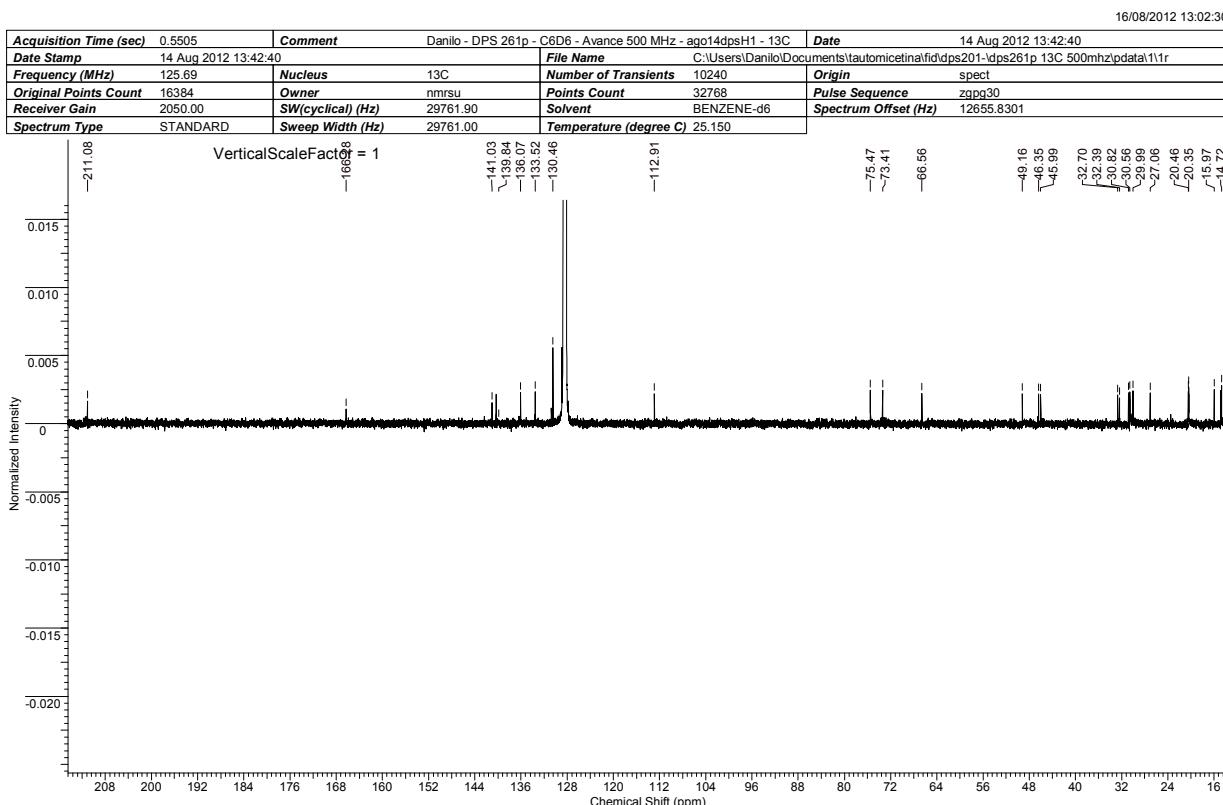


**Anexo 108 RMN de <sup>13</sup>C 216 (CDCl<sub>3</sub>, 125,7 MHz).**

## Anexos



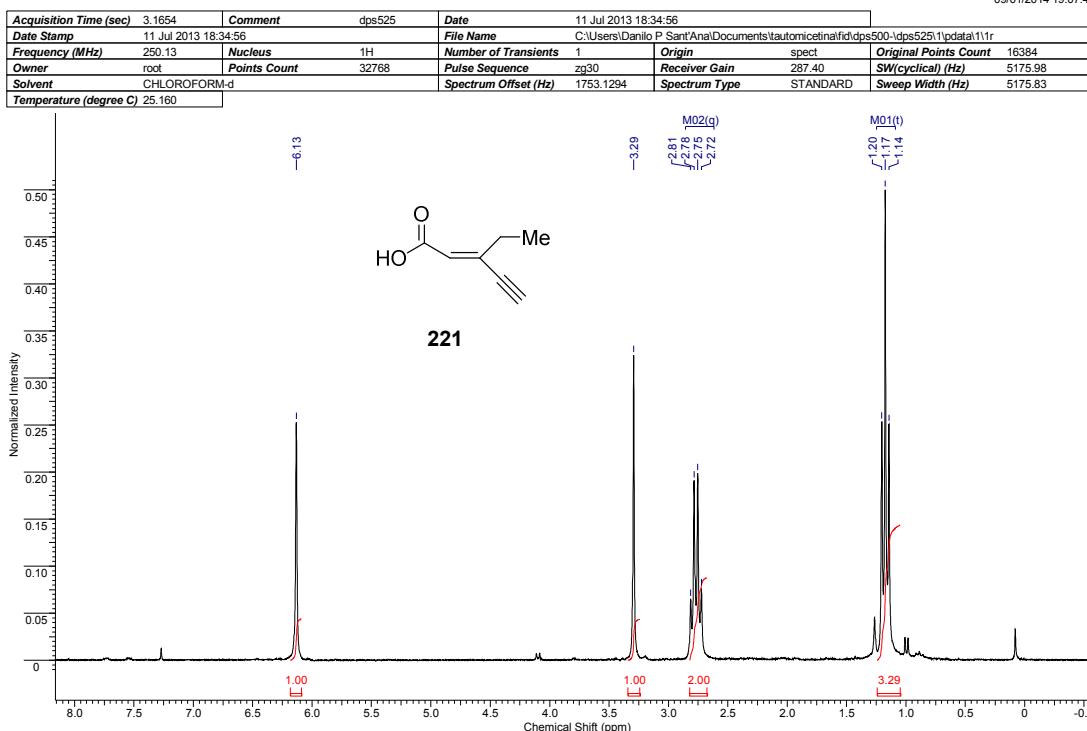
**Anexo 109 RMN de  $^1\text{H}$  217 ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).**



**Anexo 110: RMN de  $^{13}\text{C}$  217 ( $\text{CDCl}_3$ , 125,7 MHz).**

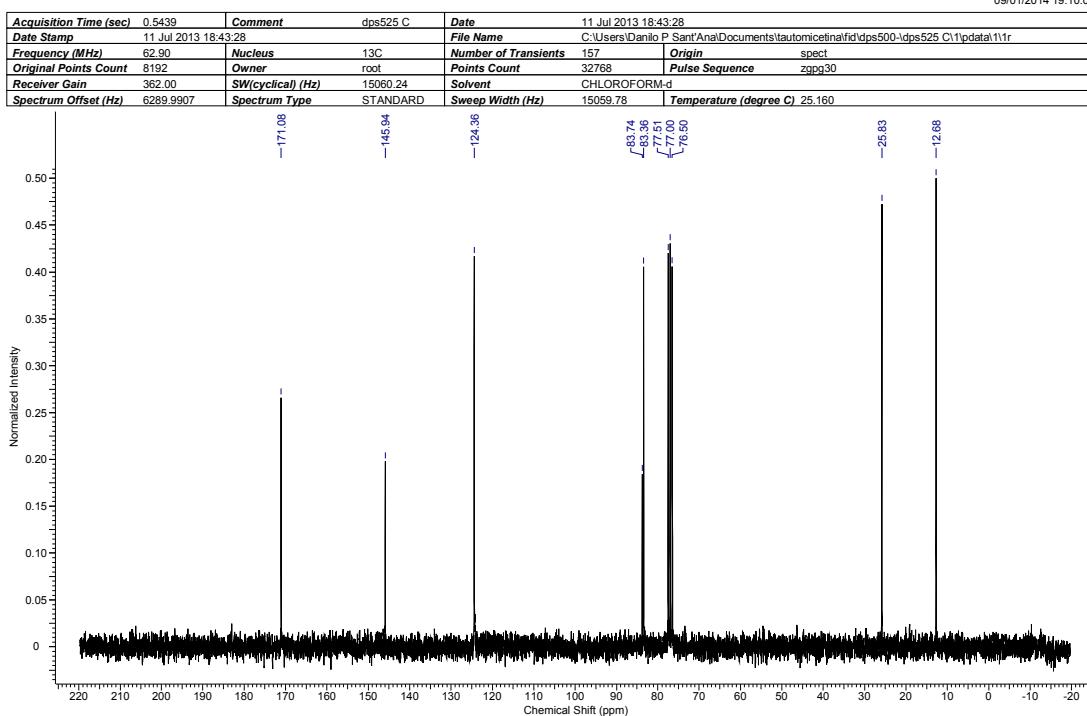
## Anexos

09/01/2014 19:07:47



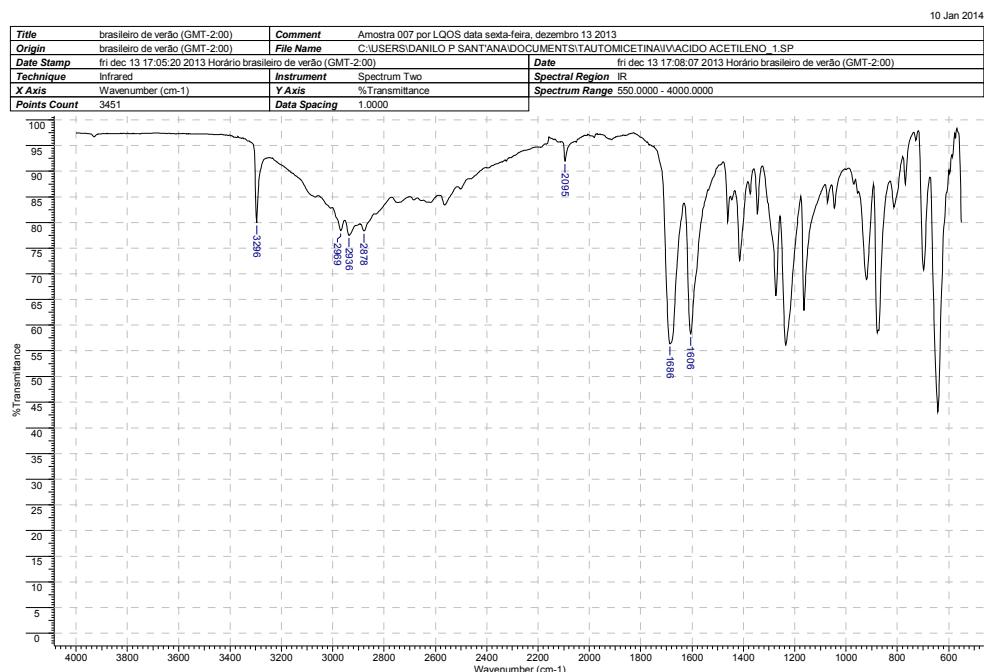
Anexo 111 RMN de  $^1\text{H}$  221 ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz).

09/01/2014 19:10:04

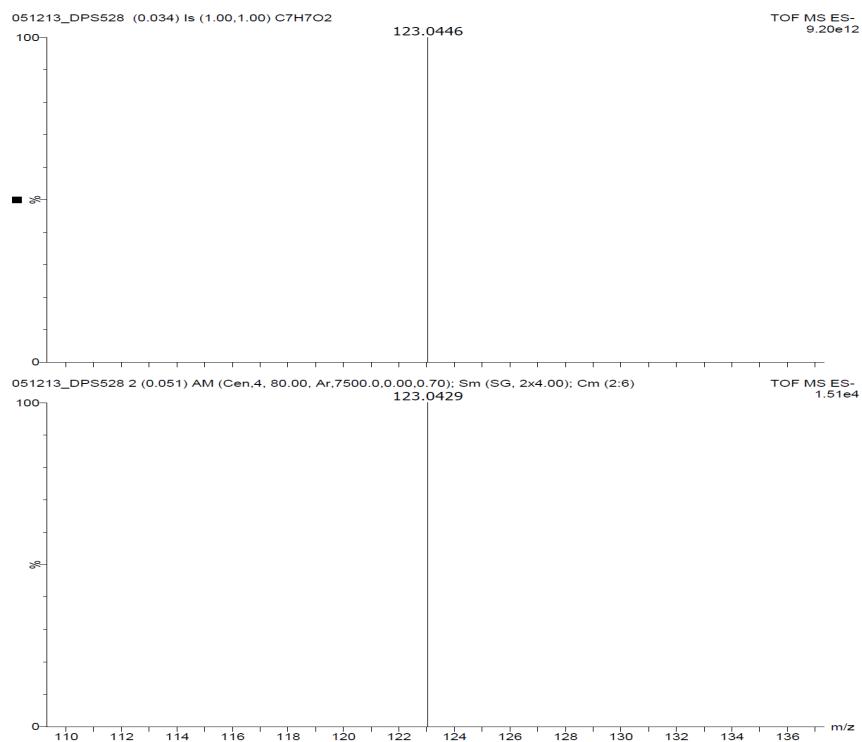


Anexo 112 RMN de  $^{13}\text{C}$  221 ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz).

## Anexos



**Anexo 113 I.V. de 221.**

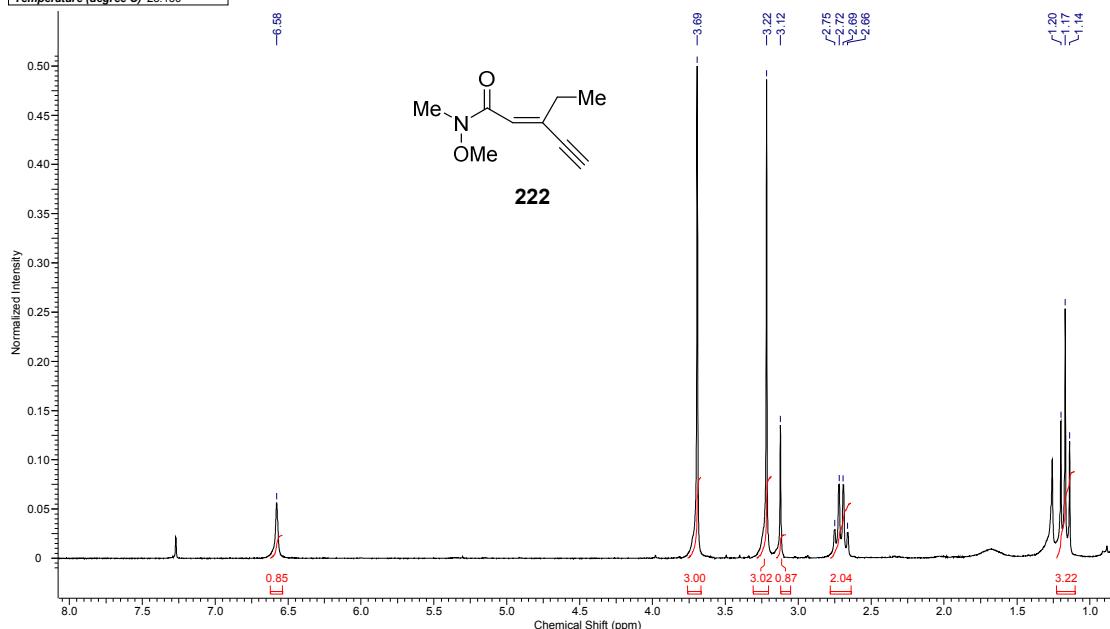


**Anexo 114 (ESI TOF-MS):  $m/z$  para  $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2$  [M-H] calculado 123,0452.**

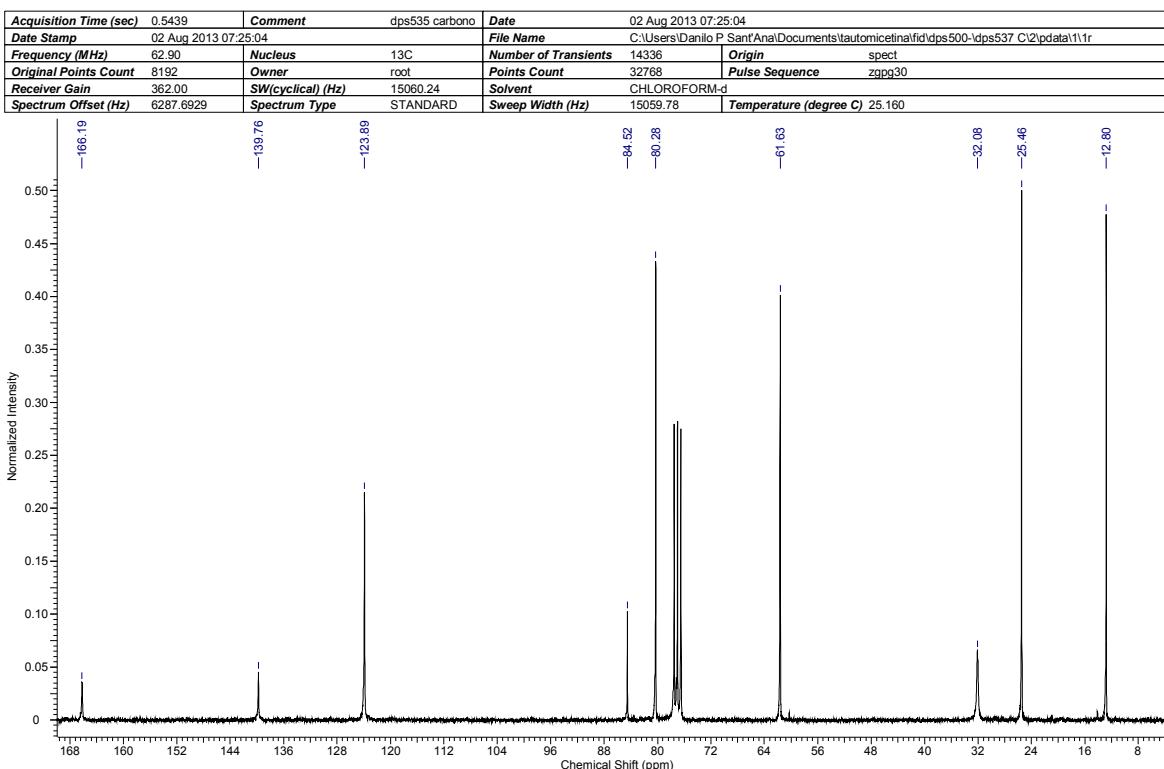
## Anexos

10/01/2014 17:09:13

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	dps528	Date	17 Jul 2013 11:34:40
Date Stamp	17 Jul 2013 11:34:40	File Name	C:\Users\Danilo P Sant'Ana\Documents\tautomicetina\fid\dps500-\dps528\1\pdata\11r		
Frequency (MHz)	250.13	Nucleus	1H	Number of Transients	16
Owner	root	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	1753.1294	Receiver Gain	912.30
Temperature (degree C)	25.160	Spectrum Type	STANDARD	SW(cyclical) (Hz)	5175.98
				Sweep Width (Hz)	5175.83

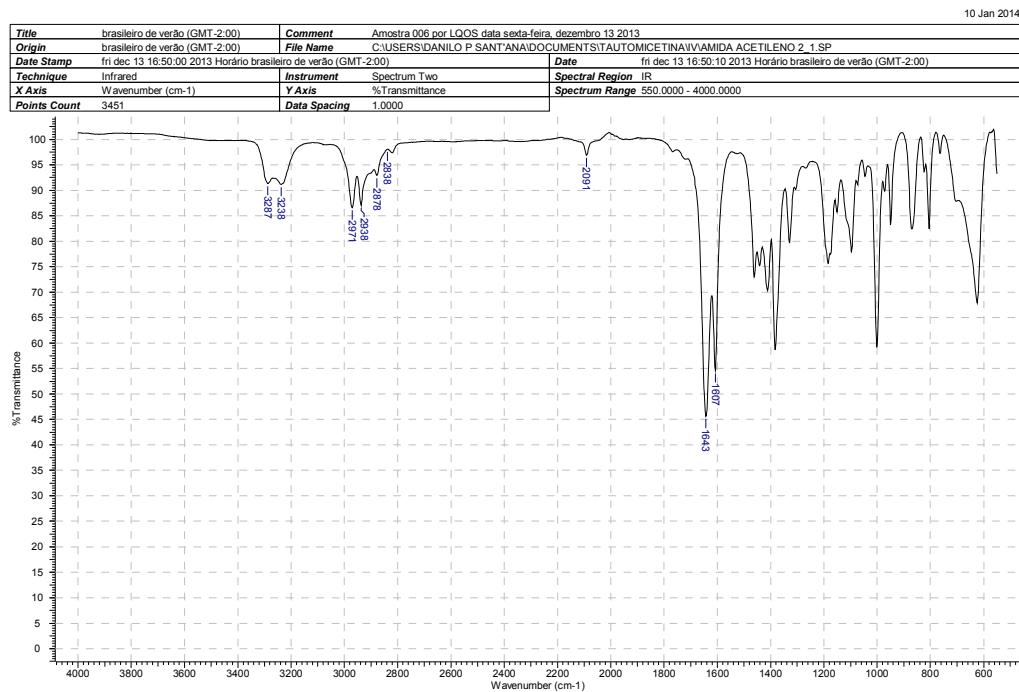


**Anexo 115 RMN de  $^1\text{H}$  222 ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz).**

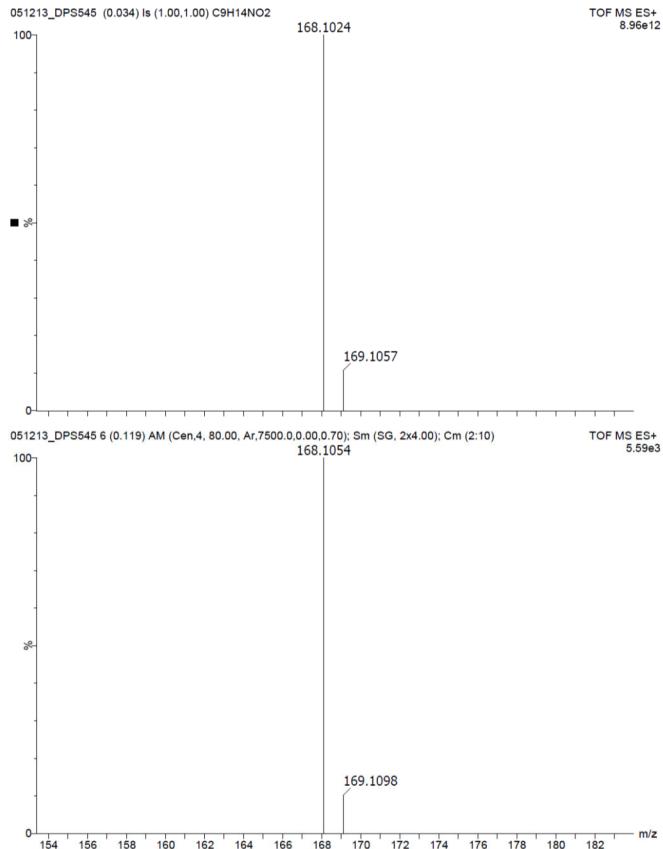


**Anexo 116 RMN de  $^{13}\text{C}$  222 ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz).**

## Anexos

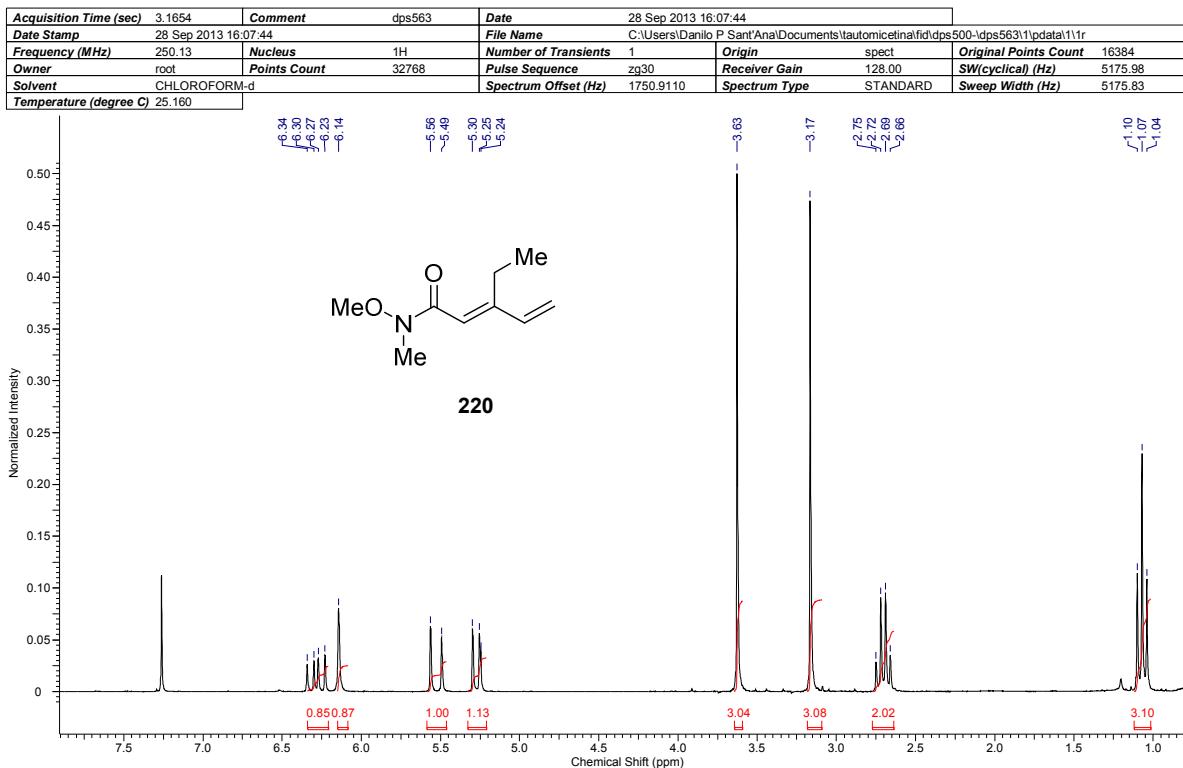


**Anexo 117 I.V. de 222.**

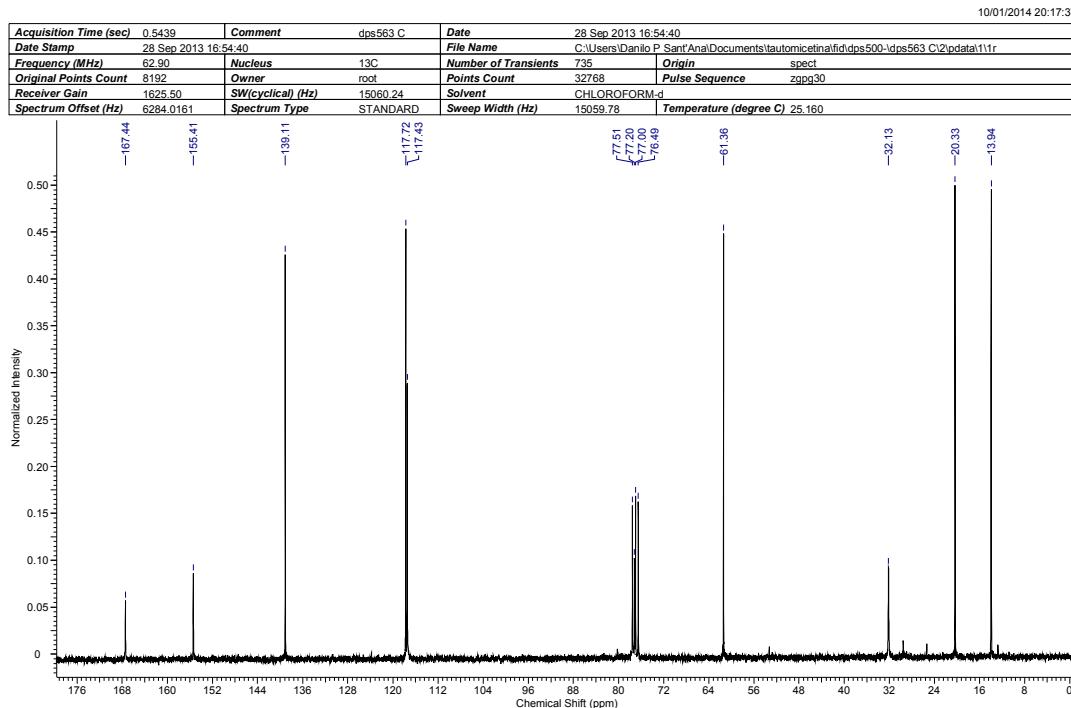


**Anexo 118 (ESI TOF-MS):  $m/z$  para  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] calculado 168,1025.**

## Anexos



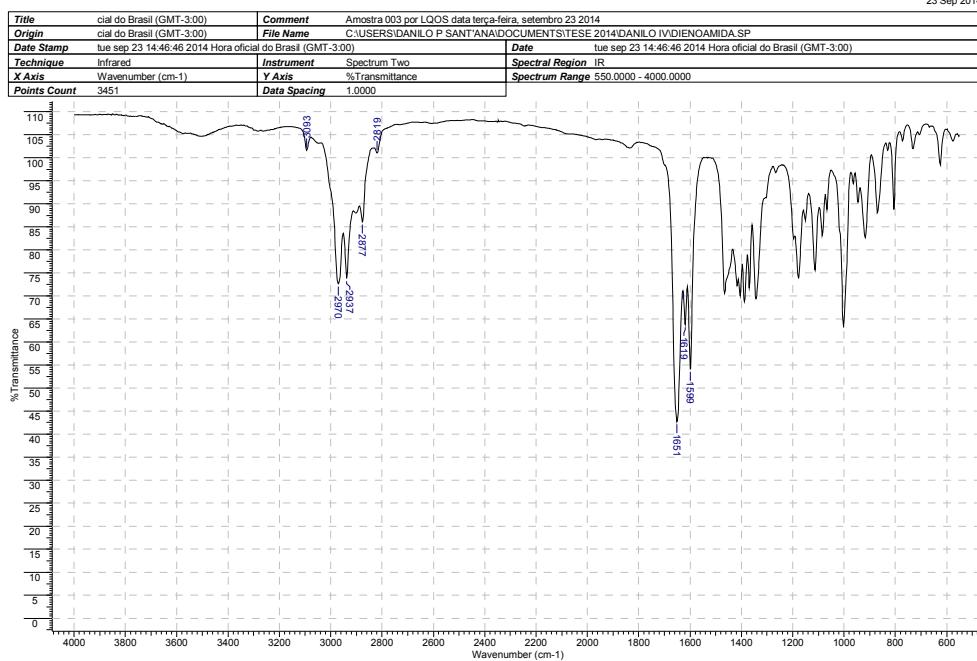
**Anexo 119 RMN de  $^1\text{H}$  220 ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz).**



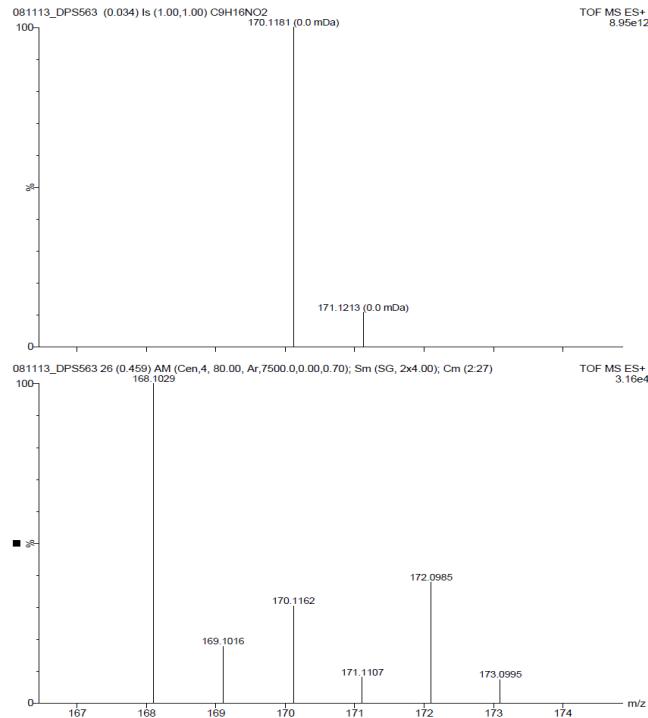
**Anexo 120 RMN de  $^{13}\text{C}$  220 ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz).**

## Anexos

23 Sep 2014



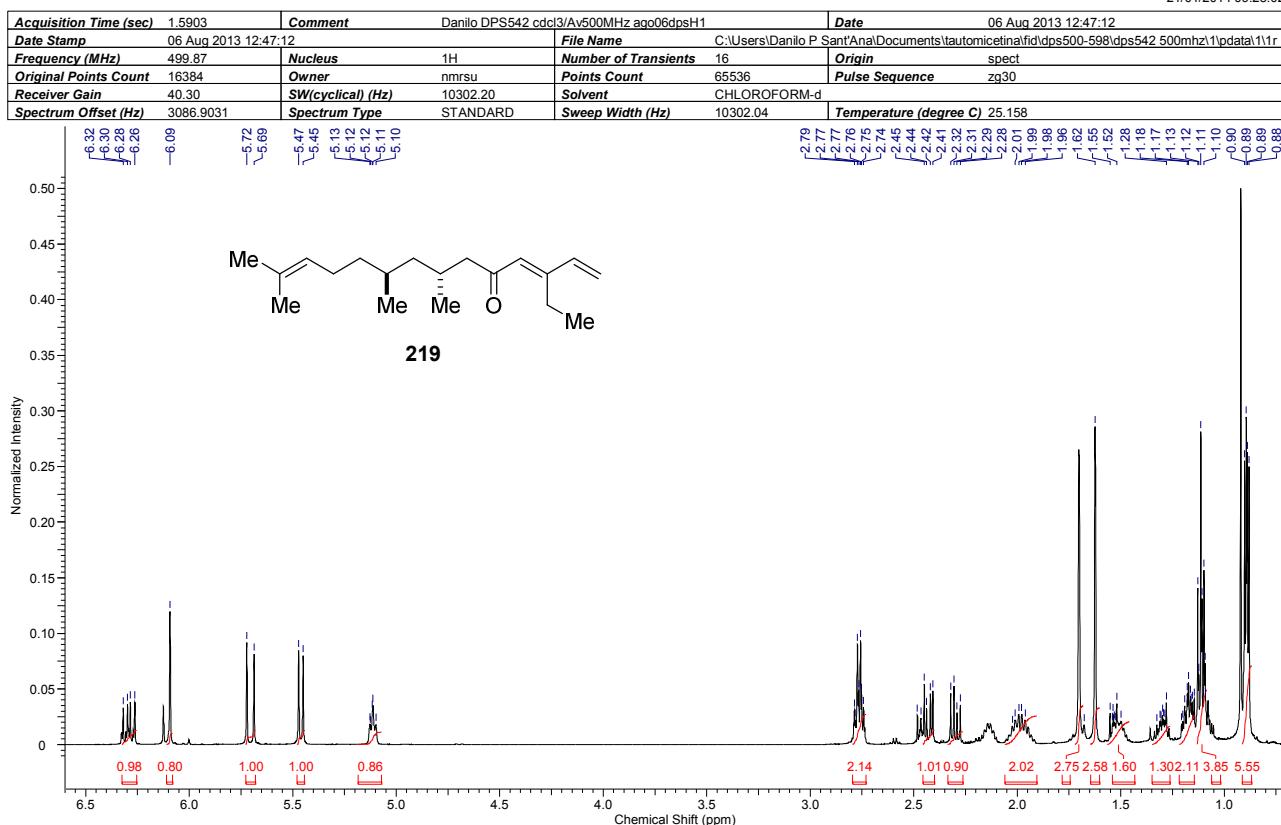
**Anexo 121 I.V. de 220.**



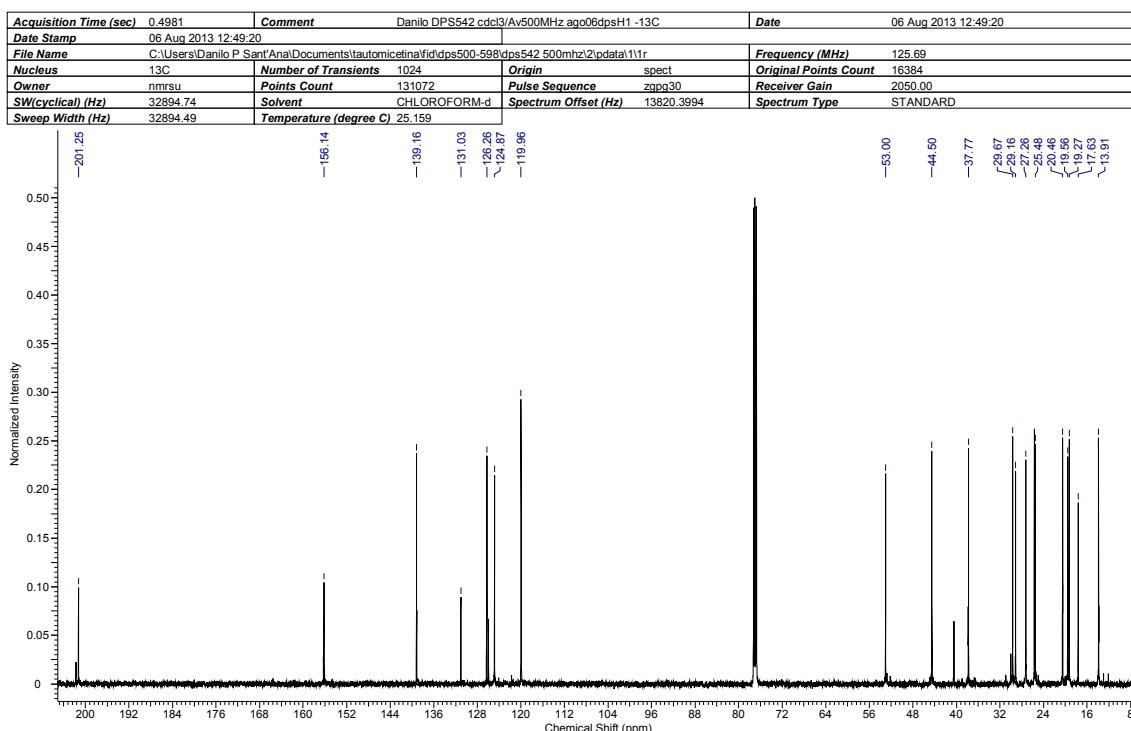
**Anexo 122 (ESI TOF-MS):  $m/z$  para  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_2 [\text{M}+\text{H}]$  calculado 170,1181.**

## Anexos

21/01/2014 09:28:02



**Anexo 123 RMN de  $^1\text{H}$  219 ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).**

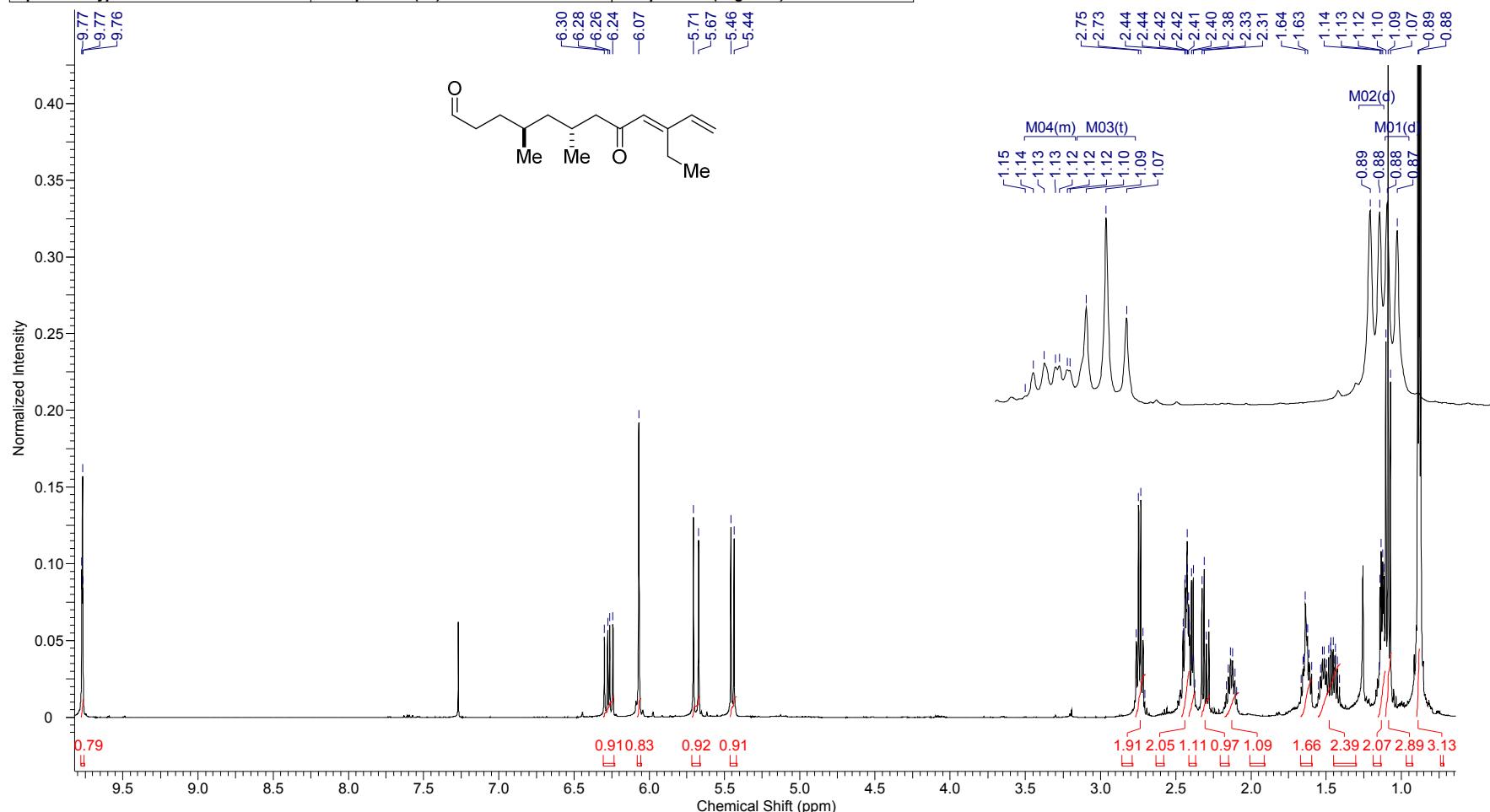


**Anexo 124 RMN de  $^{13}\text{C}$  219 ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz).**

## Anexos

18/09/2014 18:30:46

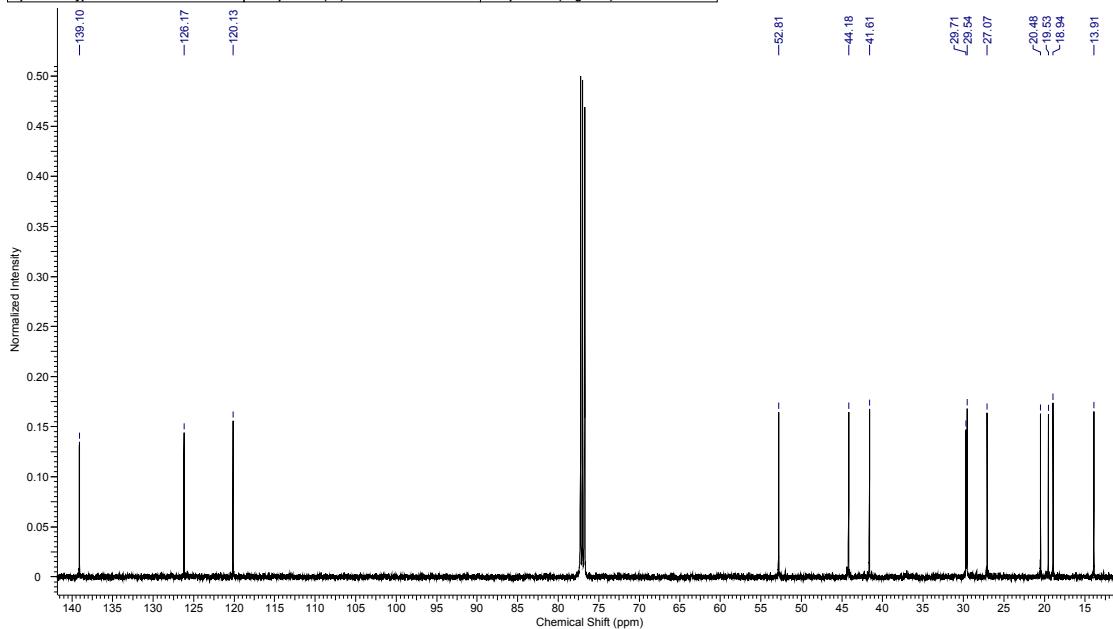
<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.6384	<b>Comment</b>	Danilo "DPS-612" ccdl3/ Av500MHz fev12dpsH2	<b>Date</b>	12 Feb 2014 17:01:20
<b>Date Stamp</b>	12 Feb 2014 17:01:20			<b>File Name</b>	C:\Users\Danilo P Sant'Ana\Documents\tautomicetinalfid\dps600\dps612\1\pdata\1\1r
<b>Frequency (MHz)</b>	499.87	<b>Nucleus</b>	1H	<b>Number of Transients</b>	16
<b>Original Points Count</b>	16384	<b>Owner</b>	nmrslu	<b>Points Count</b>	65536
<b>Receiver Gain</b>	80.60	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	10000.00	<b>Solvent</b>	CDCI3
<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	9999.85	<b>Temperature (degree C)</b>	25.142



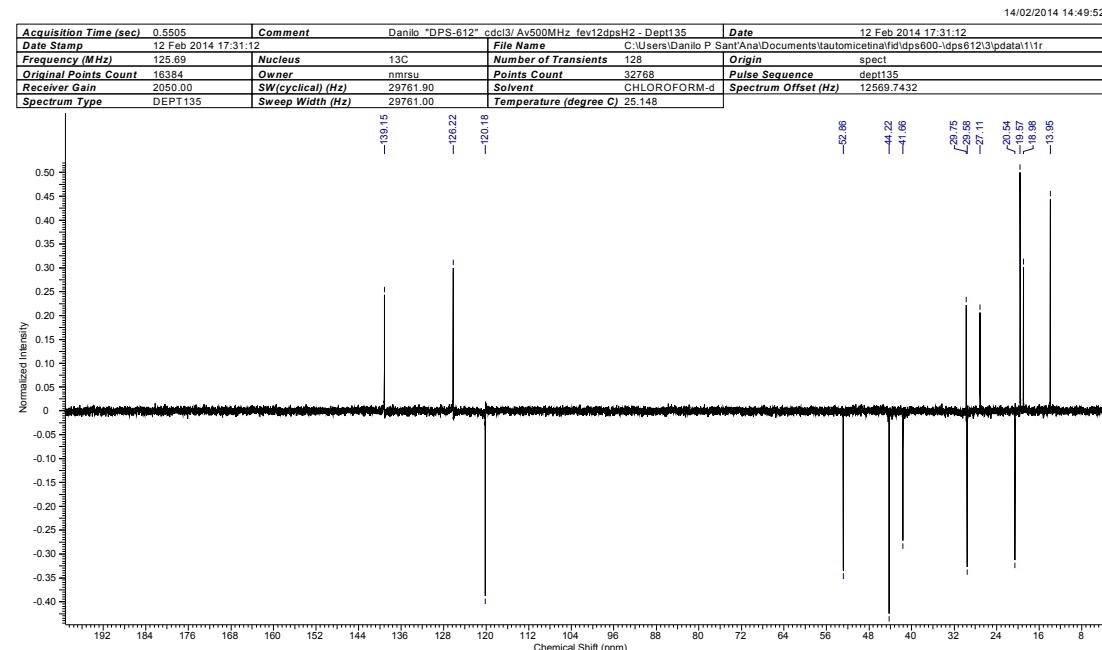
**Anexo 125** RMN de  $^1\text{H}$  do fragmento B2 ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).

## Anexos

Acquisition Time (sec)	0.5505	Comment	Danilo "DPS-612" cdc13/Av500MHz_fev12dpsH2 - 13C	Date	12 Feb 2014 17:07:44
Date Stamp	12 Feb 2014 17:07:44		File Name	C:\Users\Danilo P Sant'Ana\Documents\automatina\fid\dps600\dps612\b\pdata\11r	
Frequency (MHz)	125.69	Nucleus	13C	Number of Transients	512
Original Points Count	16384	Owner	nmrslu	Points Count	32768
Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	29761.90	Solvent	CDCl3
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	29761.00	Temperature (degree C)	25.159

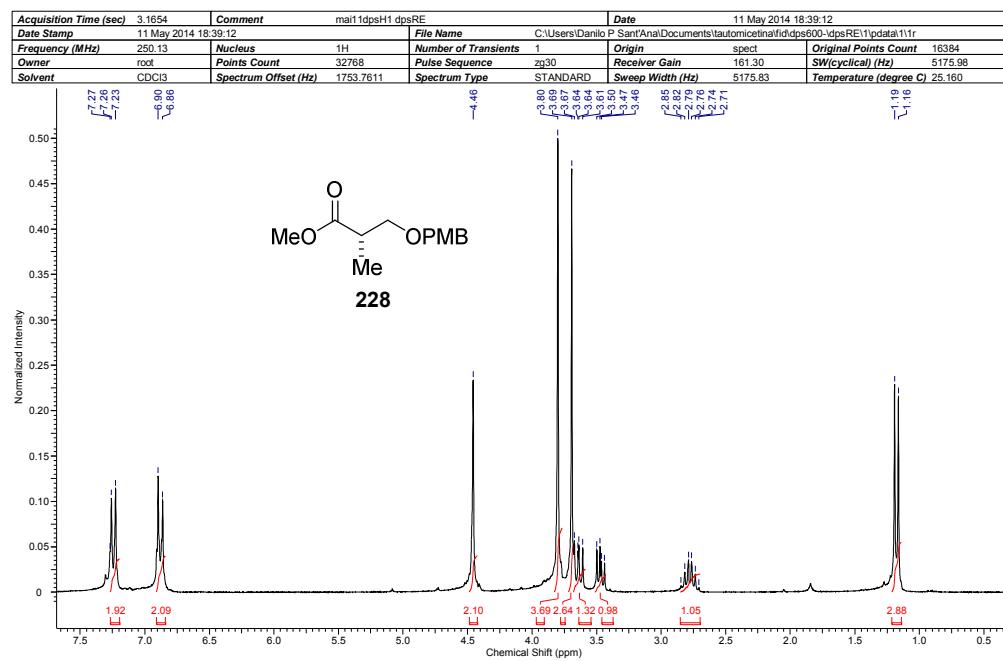


**Anexo 126** RMN de  $^{13}\text{C}$  do fragmento B2 (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz).

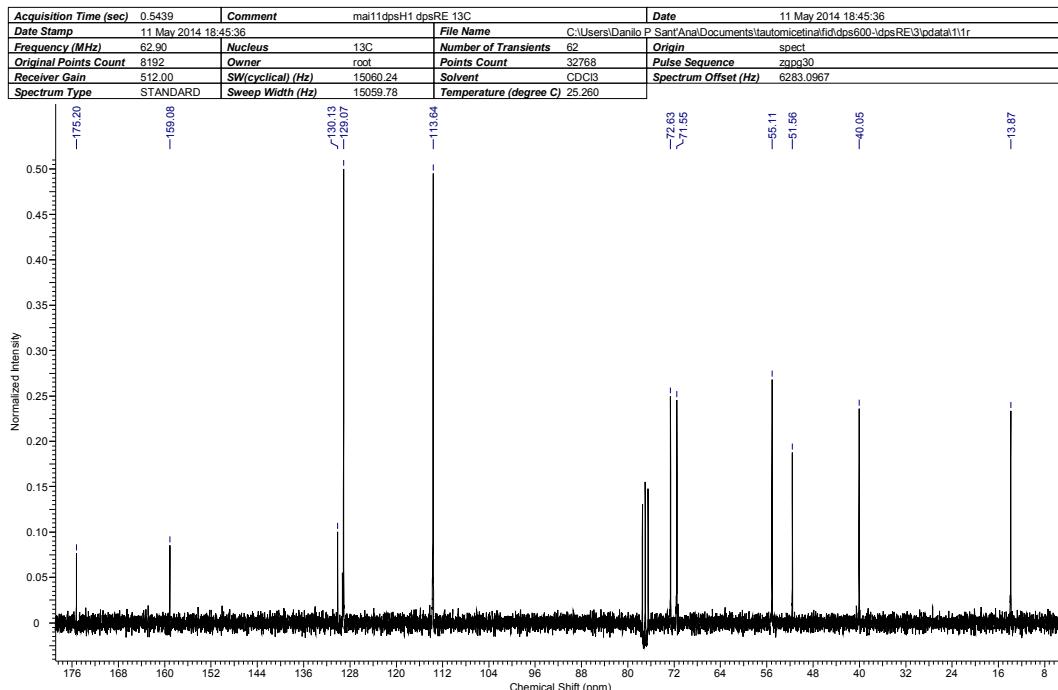


**Anexo 127** DEPT 135 fragmento B2 (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz).

## Anexos

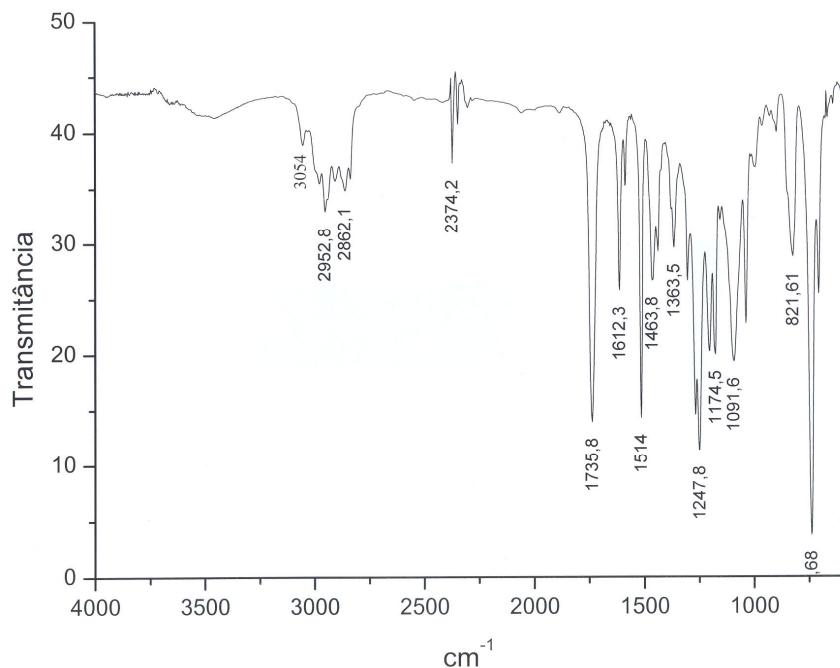


**Anexo 128 RMN de <sup>1</sup>H do 228 (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz).**



**Anexo 129 RMN de <sup>13</sup>C 228 (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz).**

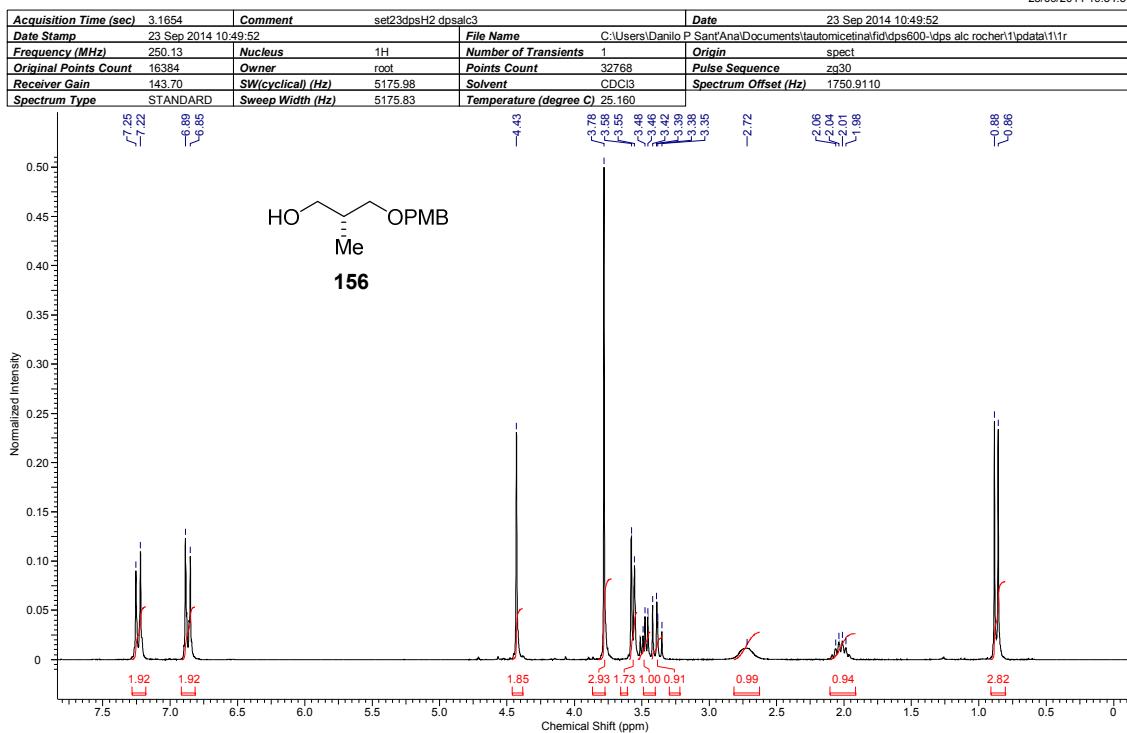
## Anexos



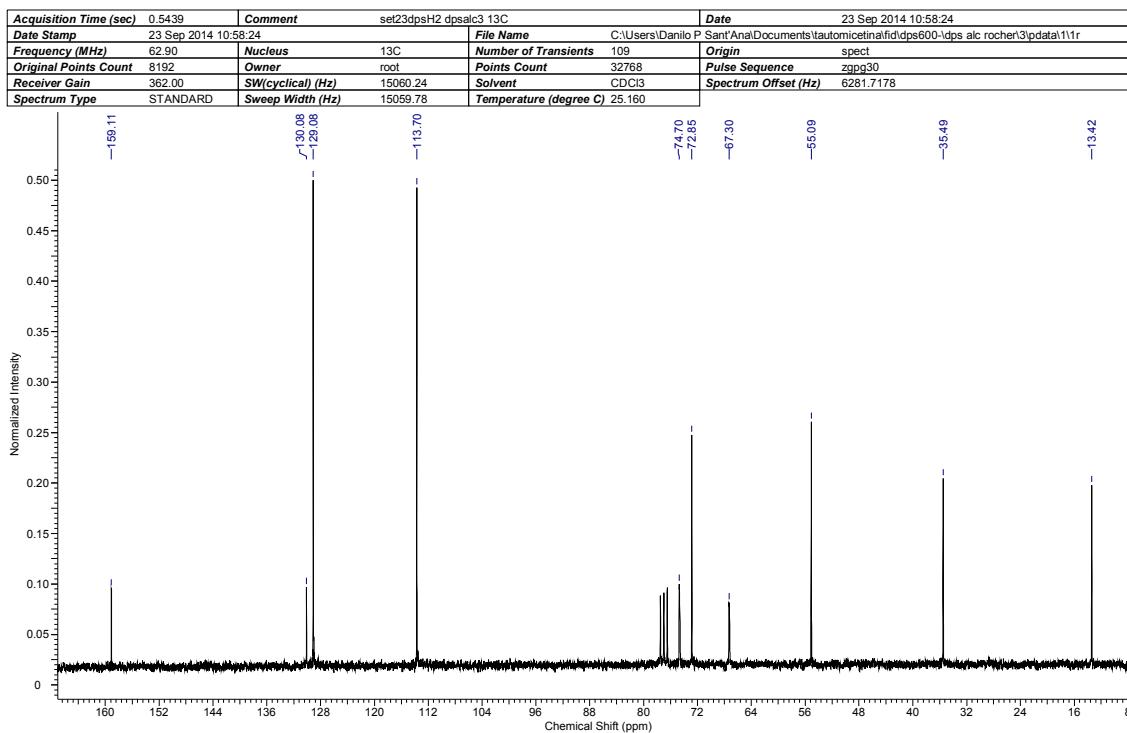
**Anexo 130 I.V. de 228.**

## Anexos

23/09/2014 19:34:31

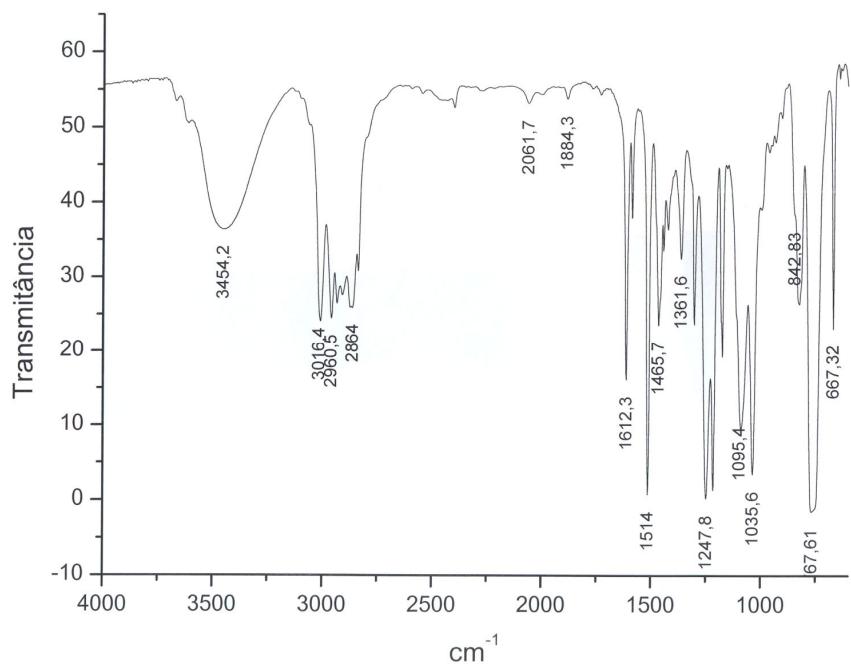


**Anexo 131 RMN de <sup>1</sup>H de 156 (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz).**



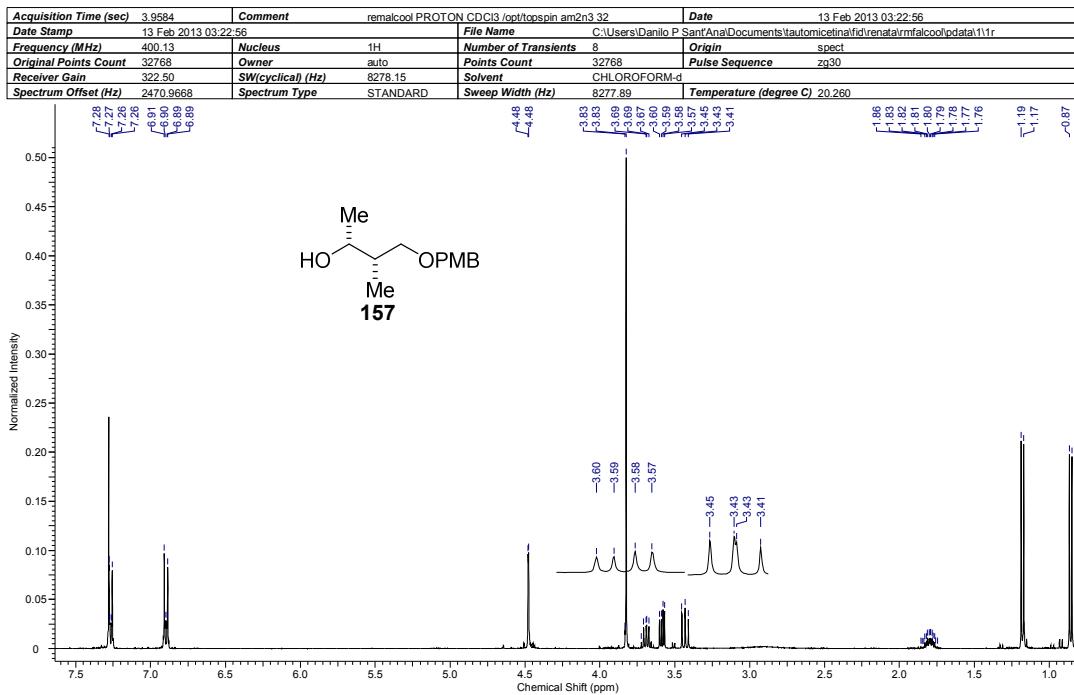
**Anexo 132 RMN de <sup>13</sup>C de 156 (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz).**

## Anexos

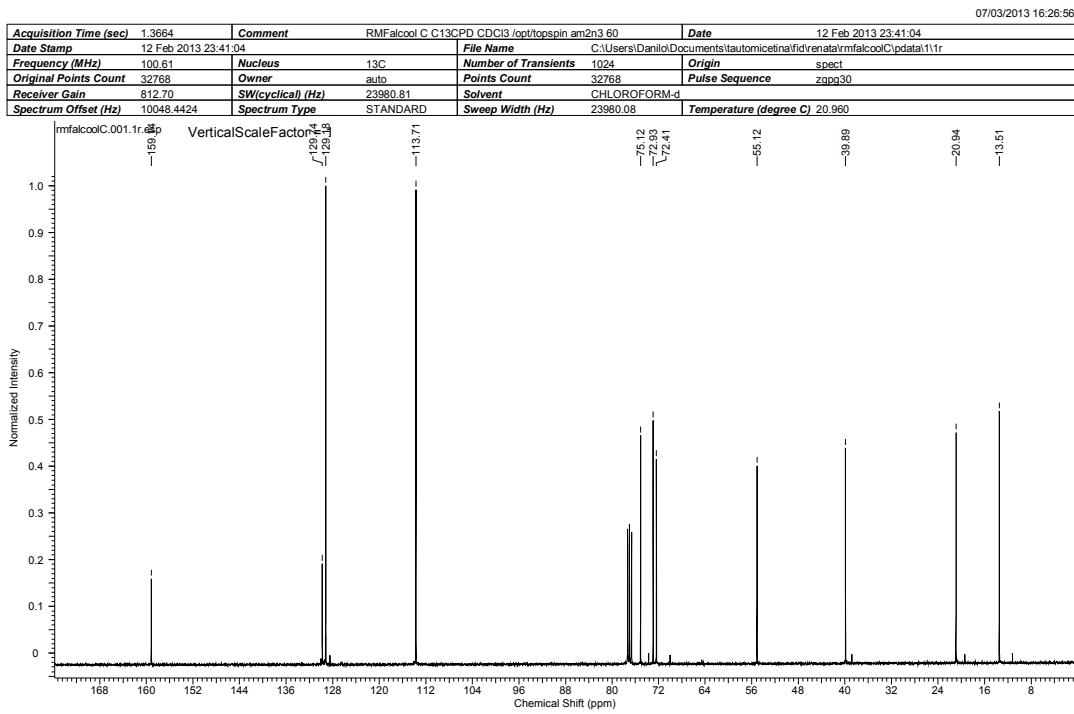


**Anexo 133 I.V. de 156.**

## Anexos

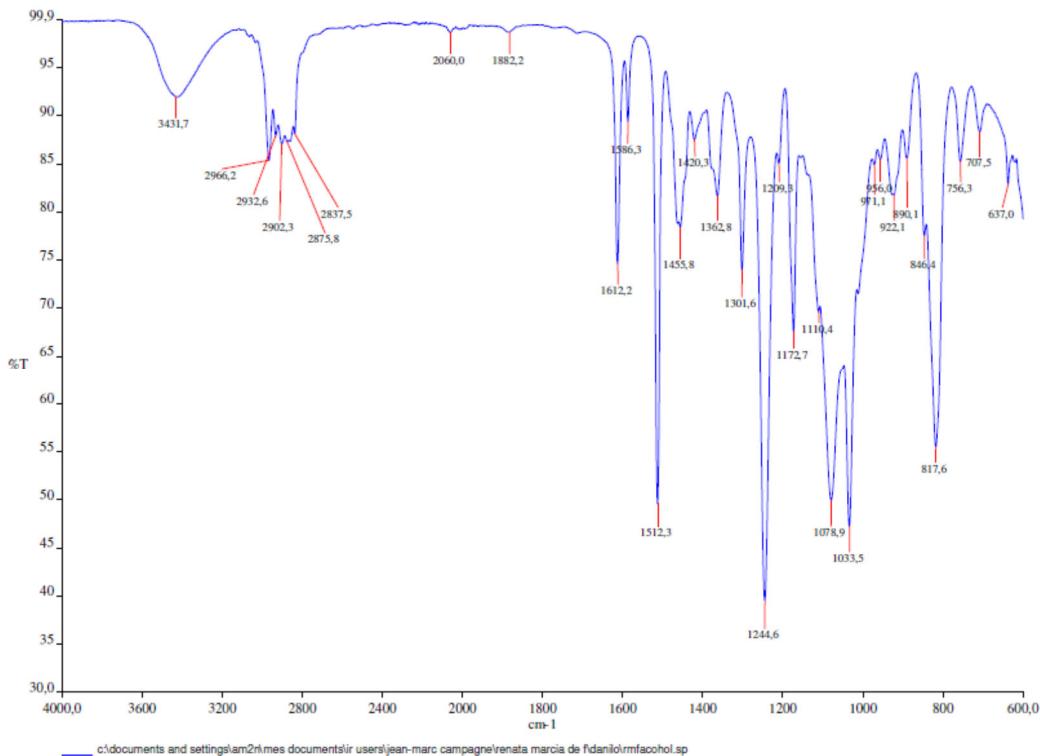


**Anexo 134 RMN de <sup>1</sup>H do 157 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).**

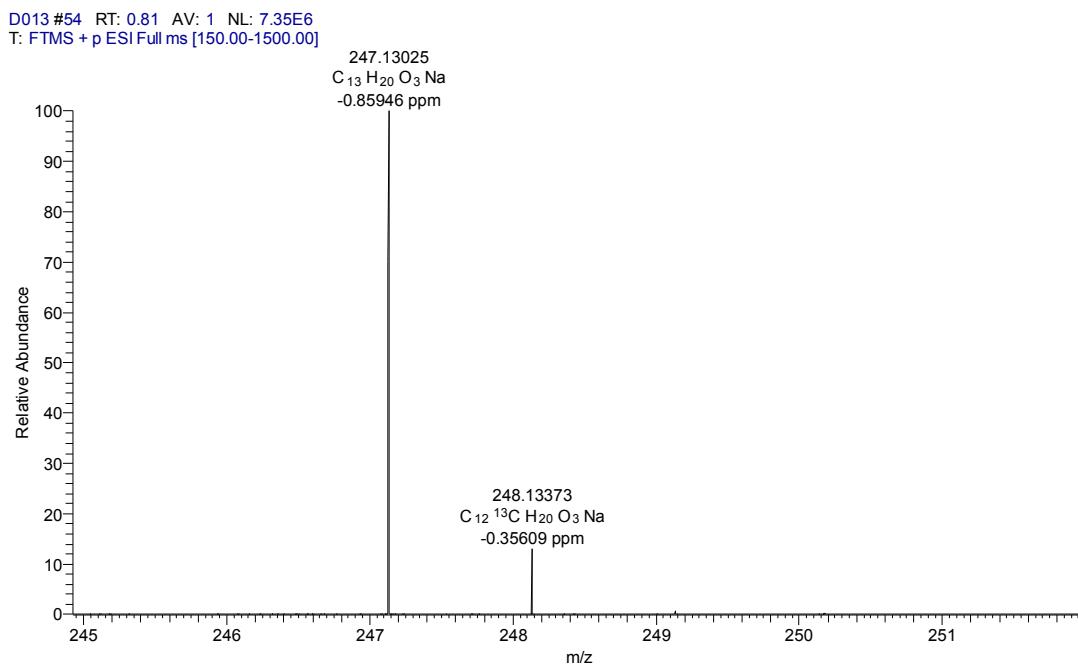


**Anexo 135 RMN de <sup>13</sup>C 157 (CDCl<sub>3</sub>, 100,7 MHz).**

## Anexos



**Anexo 136 I.V. de 157.**

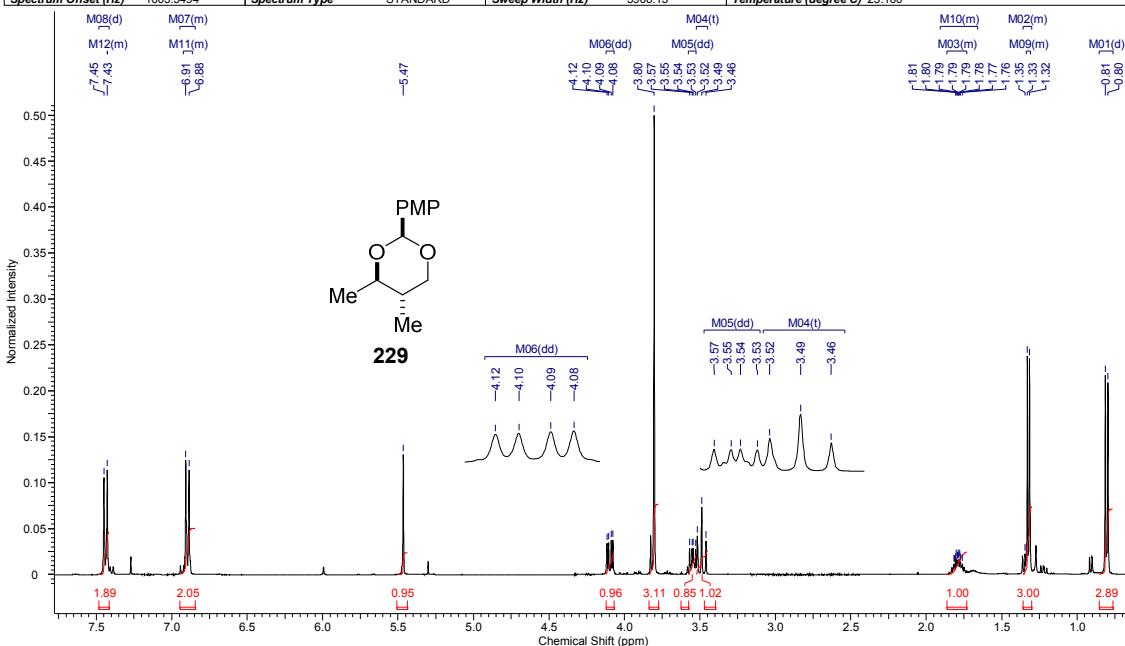


**Anexo 137:** (ESI TOF-MS)  $m/z$  para  $C_{13}H_{20}O_3Na$  [M+Na] calculado 247,13101.

## Anexos

10/01/2014 14:16:57

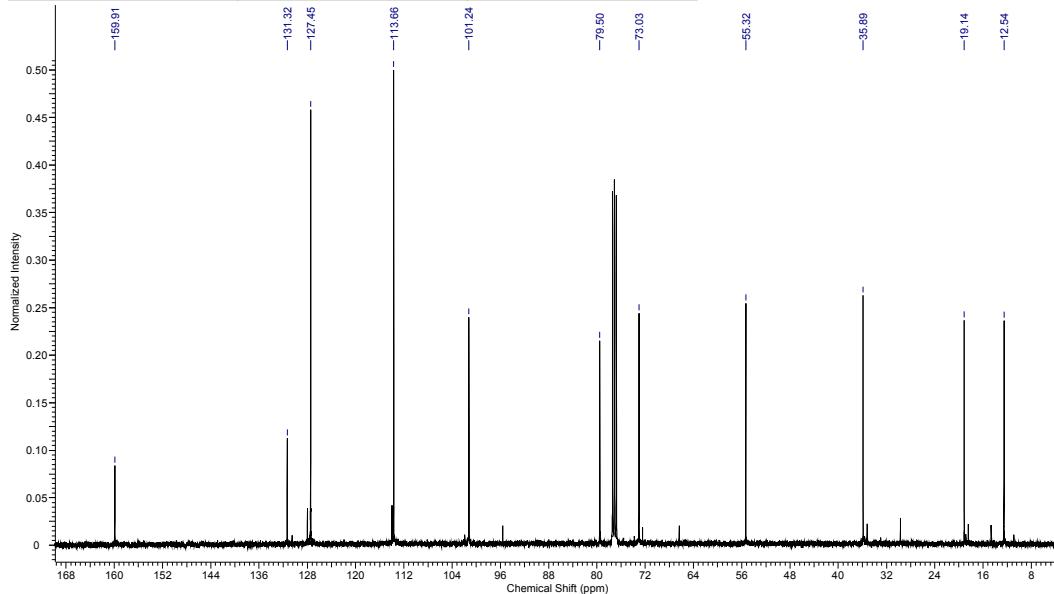
<b>Acquisition Time (sec)</b>	4.1943	<b>Comment</b>	Danilo DPS551 - CDC13 - Avance 400 MHz - set12dpH1	<b>Date</b>	12 Sep 2013 10:13:36
<b>Date Stamp</b>	12 Sep 2013 10:13:36		<b>File Name</b>	C:\Users\Danilo\P\Anal\Documents\tautomicetina\ldps500\ldps551 noel1\pdps111r	
<b>Frequency (MHz)</b>	400.18	<b>Nucleus</b>	1H	<b>Number of Transients</b>	8
<b>Original Points Count</b>	16384	<b>Owner</b>	avance	<b>Points Count</b>	32768
<b>Receiver Gain</b>	57.00	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	3906.25	<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-d
<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	1602.5494	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	3906.13
					<b>Temperature (degree C)</b> 25.160



**Anexo 138 RMN de  $^1\text{H}$  do **229** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).**

10/01/2014 15:18:34

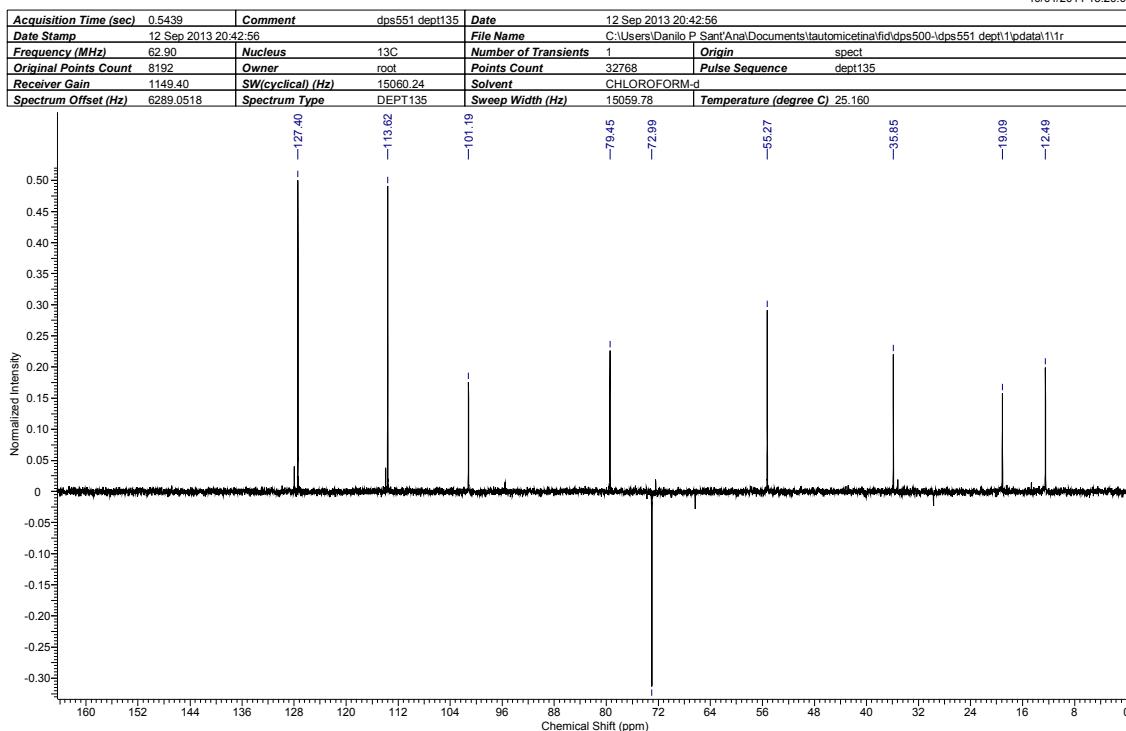
<b>Acquisition Time (sec)</b>	0.6816	<b>Comment</b>	Danilo DPS551 - CDCI3 - Avance 400 MHz - set12dpsH1-13C	<b>Date</b>	12 Sep 2013 13:00:00
<b>Date Stamp</b>	12 Sep 2013 13:00:00			<b>File Name</b>	C:\Users\Danilo\P\San\Ana\Documents\automatice\lifid\ds550-1\dps551\ne6\pdata11.r
<b>Frequency (MHz)</b>	100.63	<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	3200
<b>Original Points Count</b>	16384	<b>Owner</b>	avance	<b>Points Count</b>	32768
<b>Receiver Gain</b>	203.00	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	24038.46	<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-d
<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	24037.73	<b>Temperature (degree C)</b>	25.160



**Anexo 139 RMN de  $^{13}\text{C}$  229 ( $\text{CDCl}_3$ , 100,6 MHz).**

## Anexos

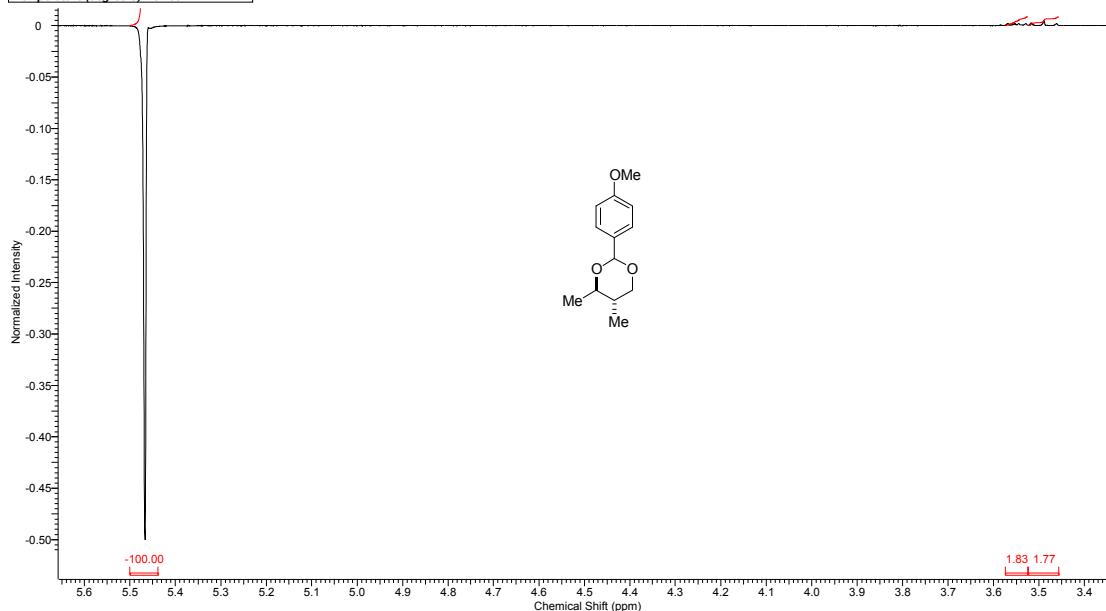
10/01/2014 15:26:04



**Anexo 140 DEPT 135 de 229 (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz).**

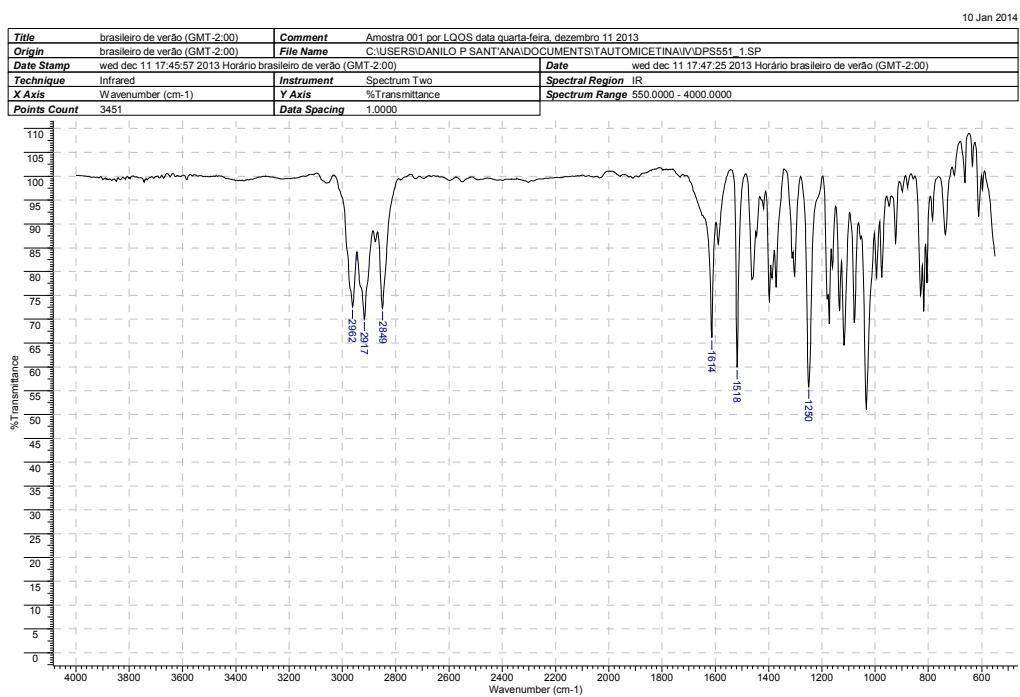
10/01/2014 17:06:12

Acquisition Time (sec)	4.1943	Comment	Danilo DPS551 - CDCl <sub>3</sub> - Avance 400 MHz - set12dpsH1 - NOE-Seleitivo
Date	12 Sep 2013 11:19:44	Date Stamp	12 Sep 2013 11:19:44
File Name	C:\Users\Danilo P Sant'Ana\Documents\tautomicetina\fid\dps500\dps551\ noe4\p\data111r	Frequency (MHz)	400.18
Nucleus	<sup>1</sup> H	Number of Transients	320
Owner	avance	Points Count	32768
SW(cyclical) (Hz)	3906.25	Pulse Sequence	selnsep
Spectrum Offset (Hz)	1603.5298	Solvent	CHLOROFORM-d
Temperature (degree C)	25.160	Sweep Width (Hz)	3906.13

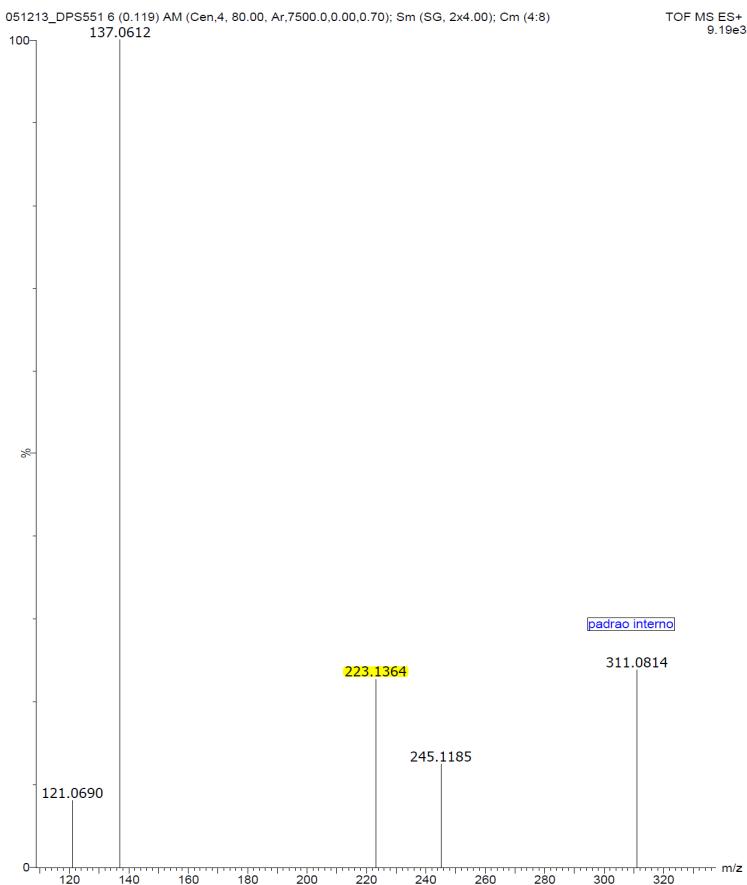


**Anexo 141 Noe seletivo de 229.**

## Anexos

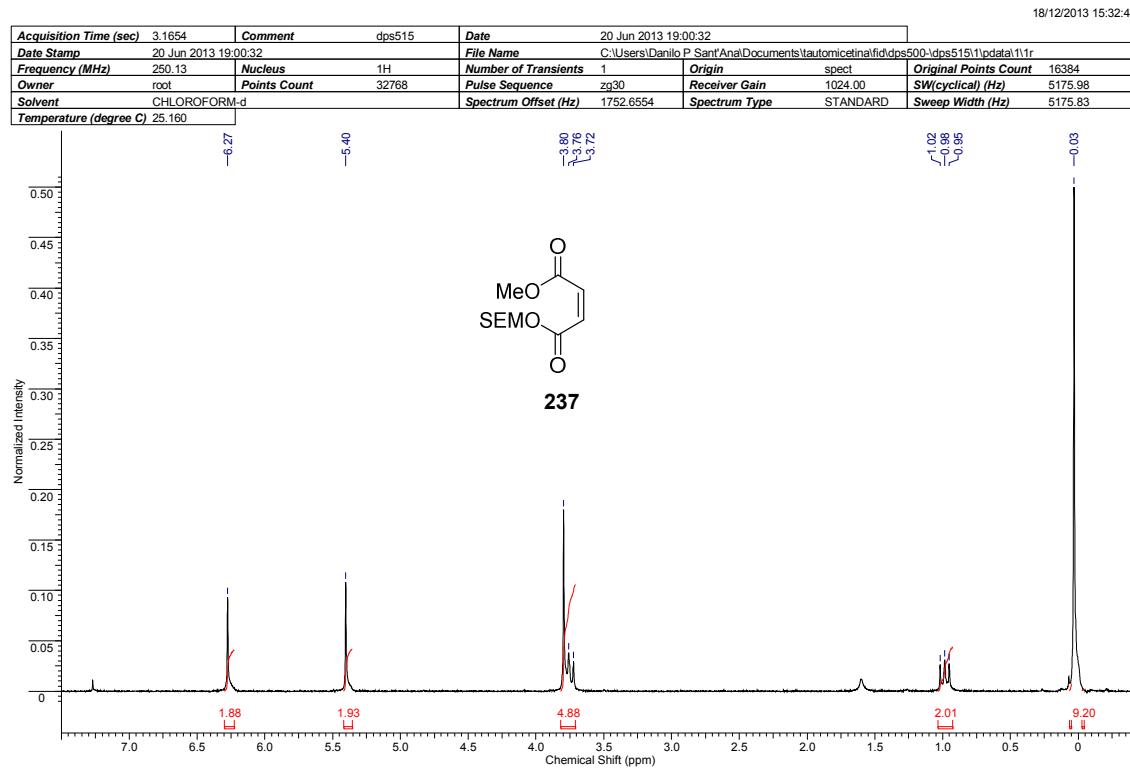


### Anexo 142 I.V. de 229.

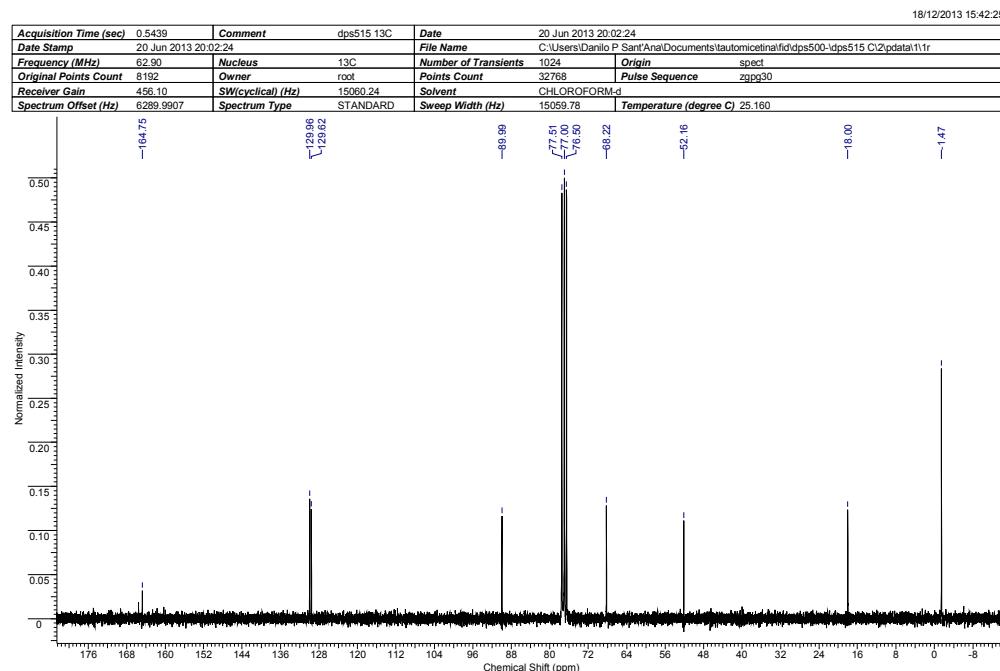


**Anexo 143 (ESI TOF-MS):  $m/z$  para  $C_{13}H_{19}O_3$ , [M+H] calculado 223,1334.**

## Anexos

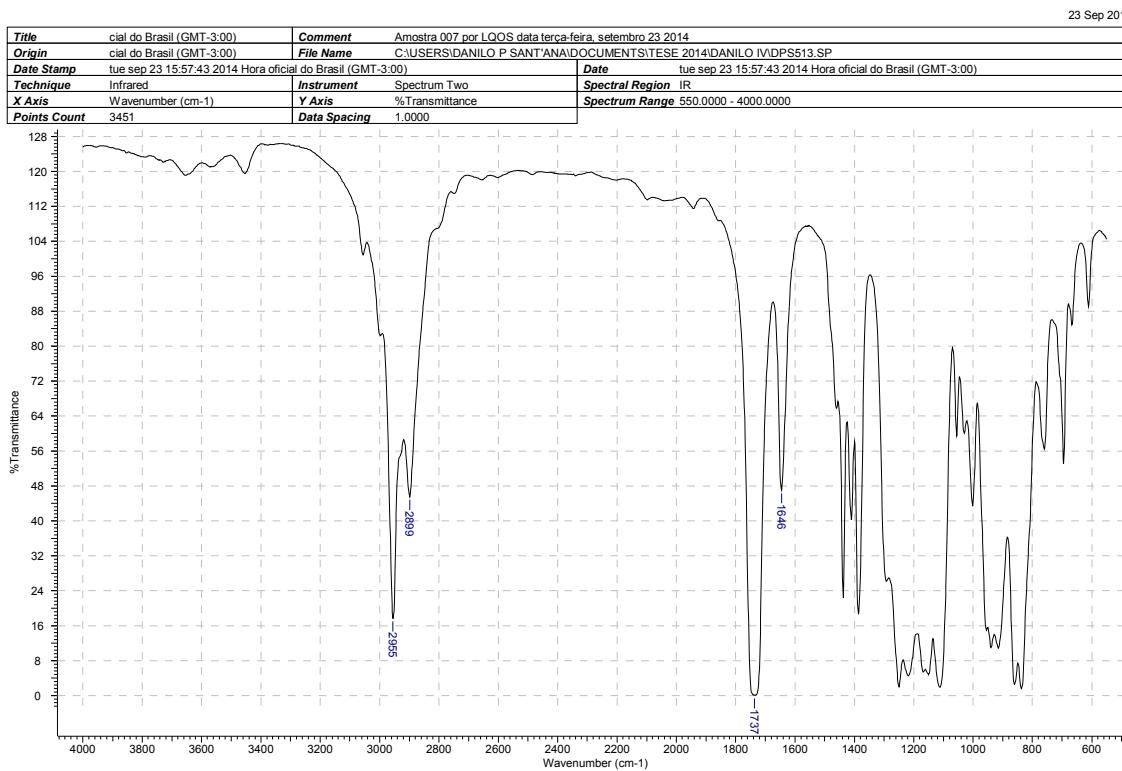


**Anexo 144 RMN de  $^1\text{H}$  237 ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz).**

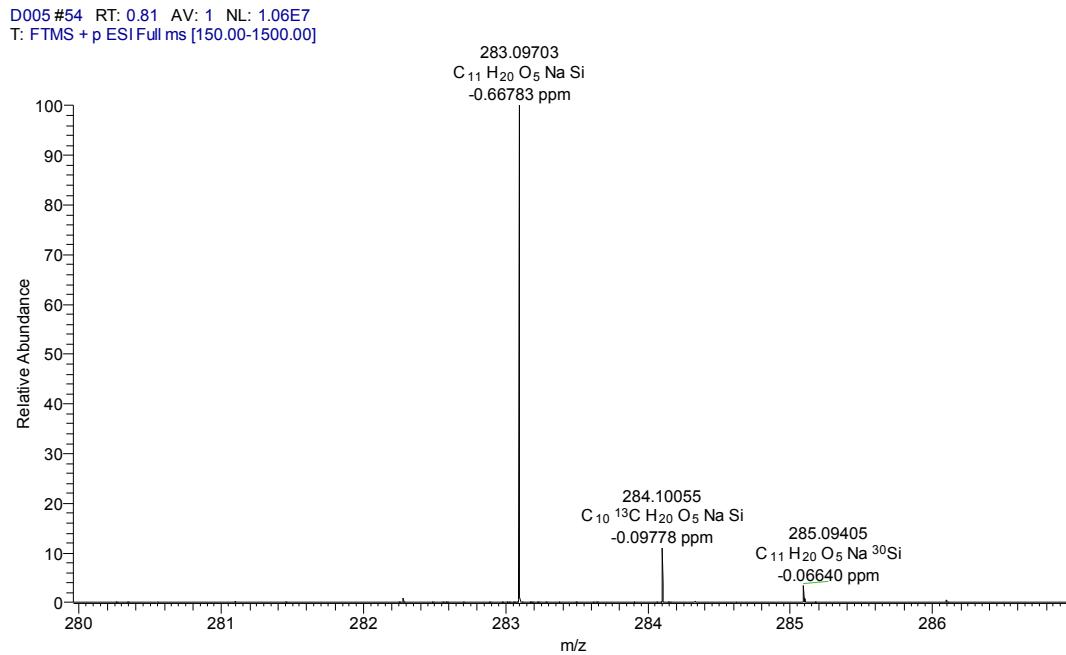


**Anexo 145 RMN de  $^{13}\text{C}$  237 ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz).**

## Anexos



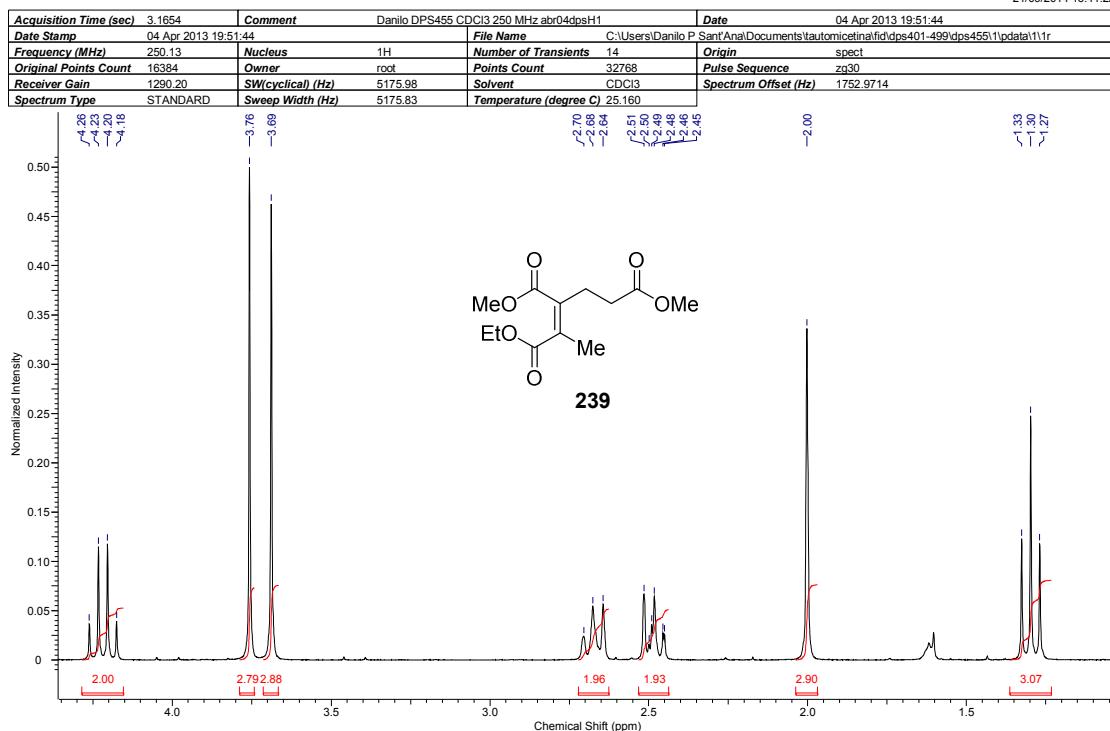
**Anexo 146 I.V. de 237.**



**Anexo 147 (ESI TOF-MS)  $m/z$  para  $C_{11}H_{20}O_5NaSi$  [M+Na] calculado 283,09777**

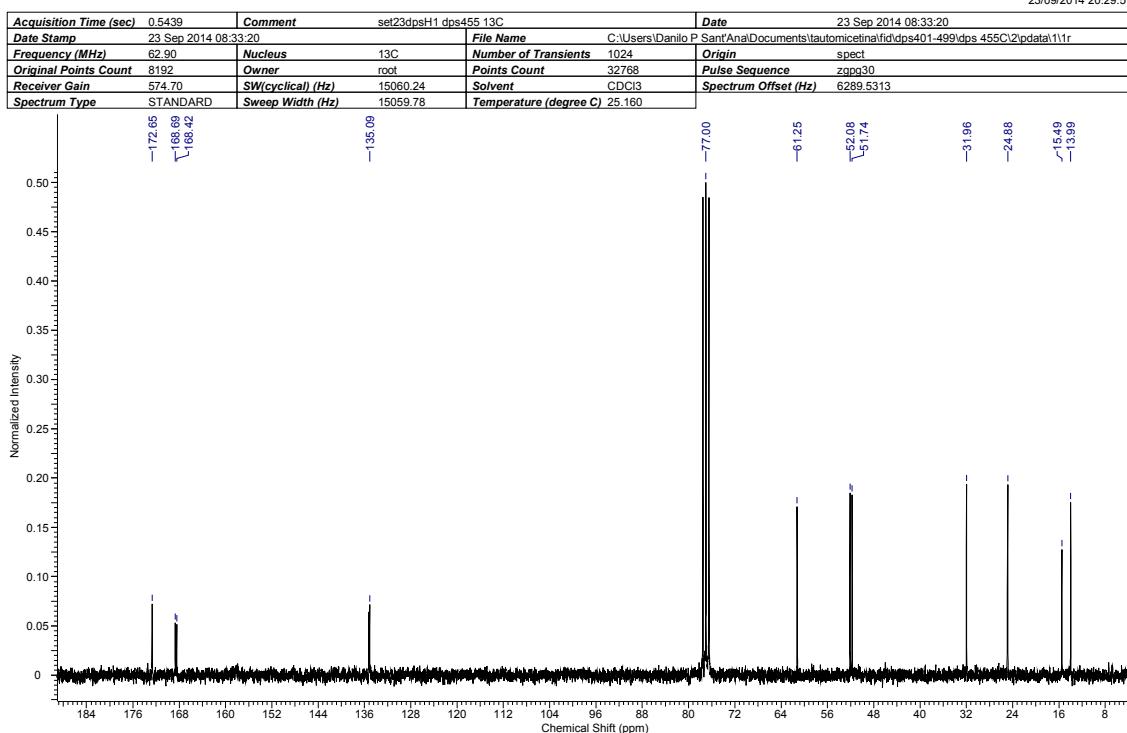
## Anexos

21/09/2014 16:41:22



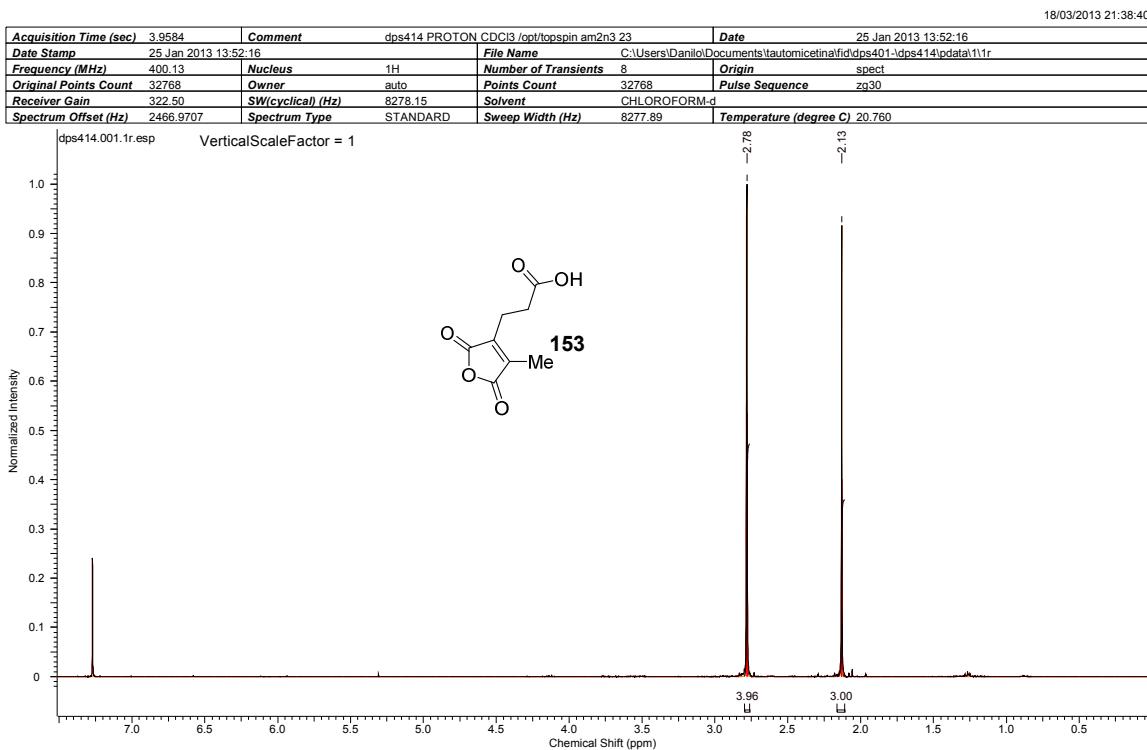
Anexo 148 RMN de <sup>1</sup>H 239 (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz).

23/09/2014 20:29:51

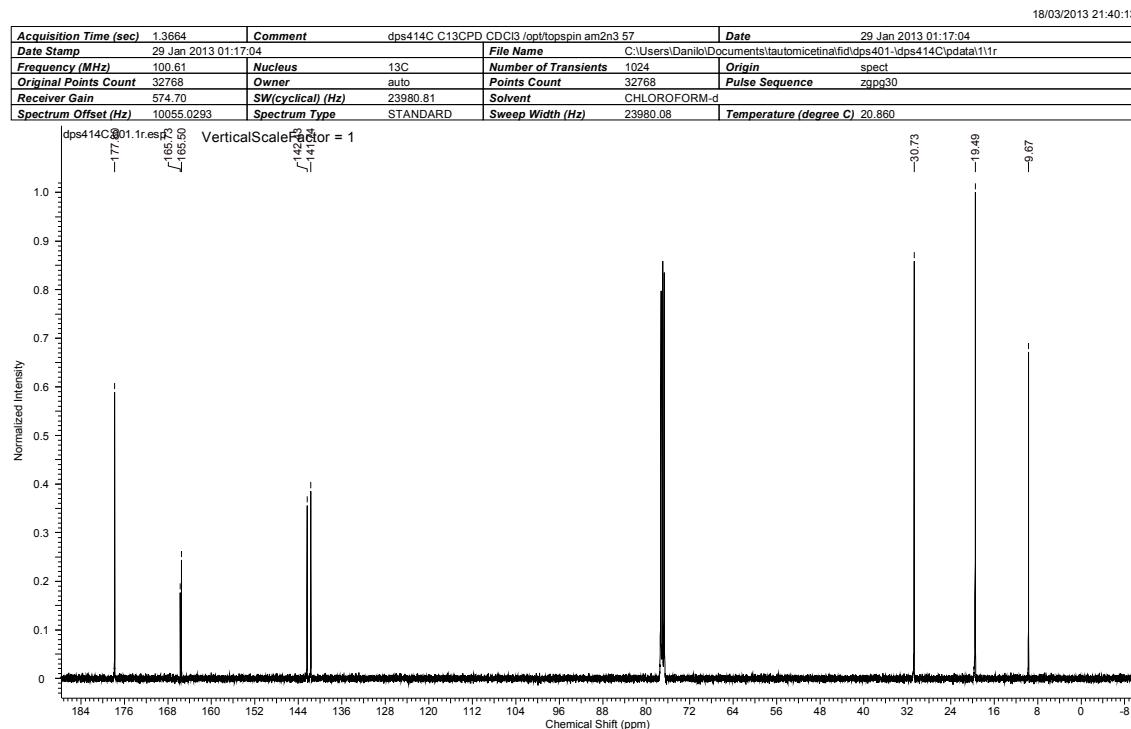


Anexo 149 RMN de <sup>13</sup>C 239 (CDCl<sub>3</sub>, 62,9MHz).

## Anexos



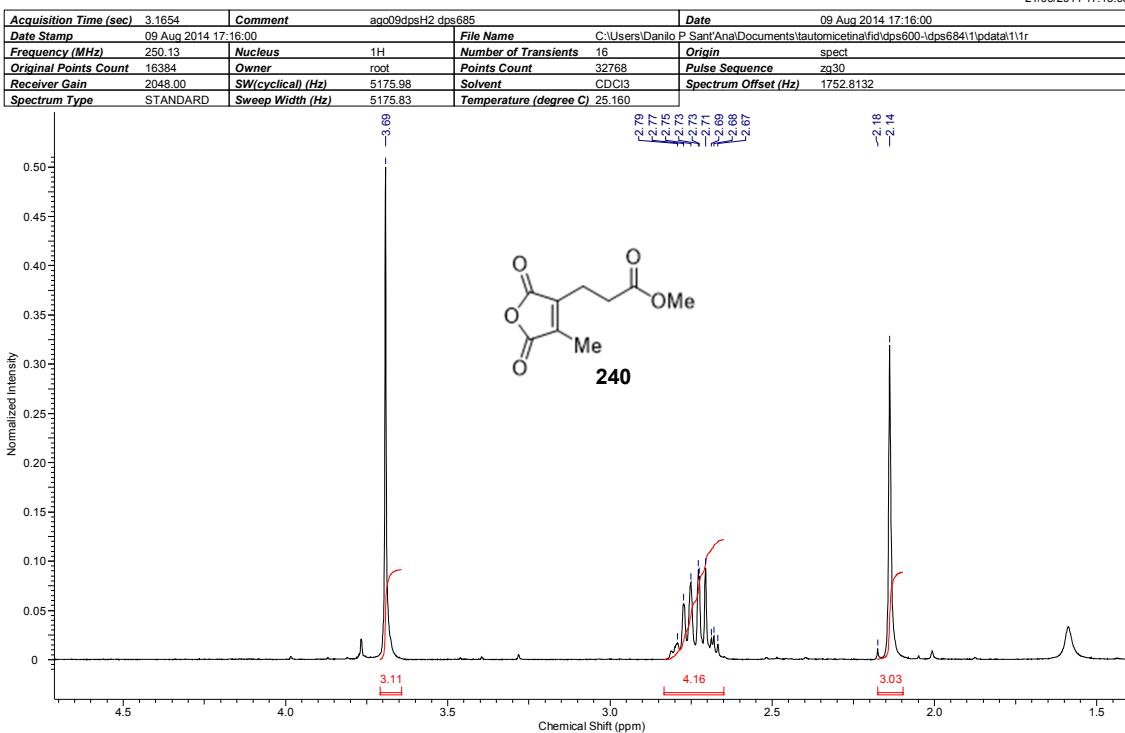
**Anexo 150 RMN de <sup>1</sup>H 153 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).**



**Anexo 151 RMN de <sup>13</sup>C 153 (CDCl<sub>3</sub>, 100,6 MHz).**

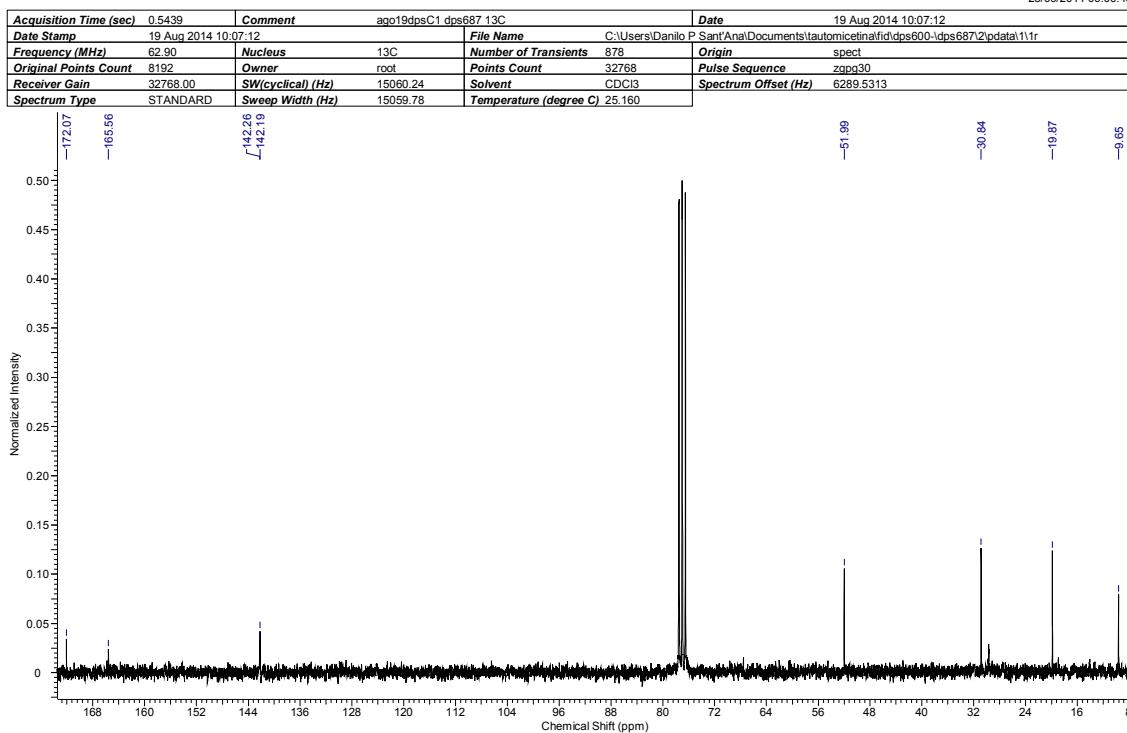
## Anexos

21/09/2014 17:13:08



**Anexo 152 RMN de <sup>1</sup>H 240 (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz).**

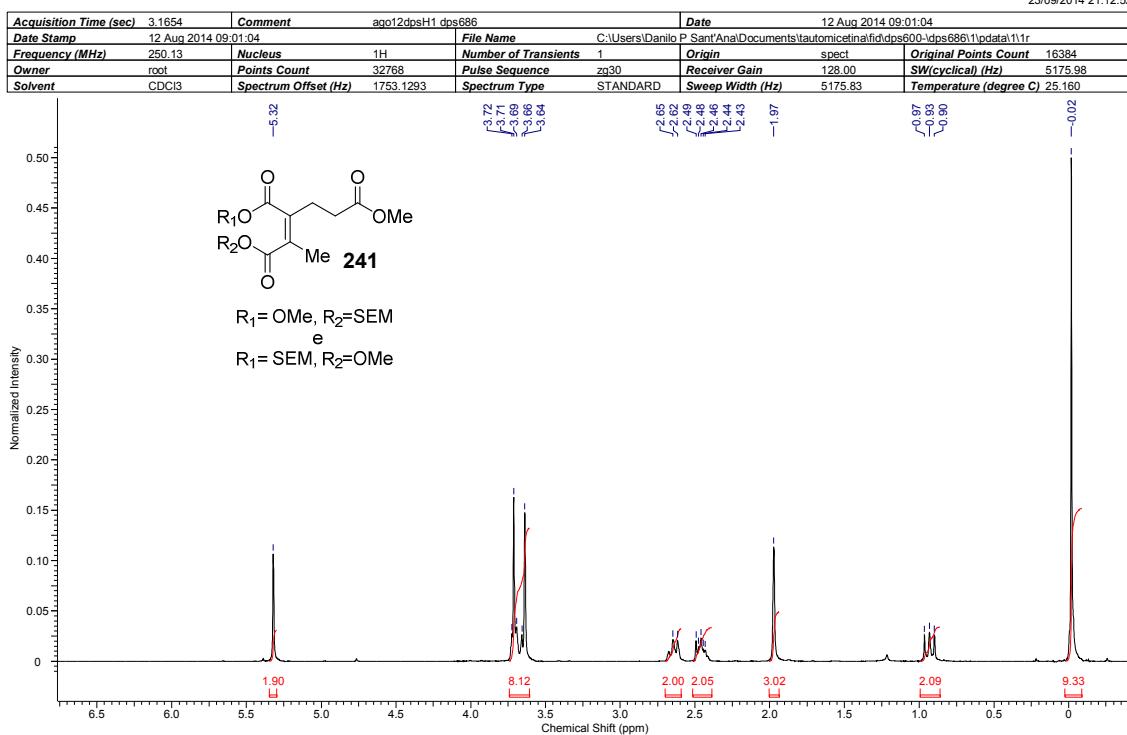
23/09/2014 09:06:48



**Anexo 153 RMN de <sup>13</sup>C 240 (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz).**

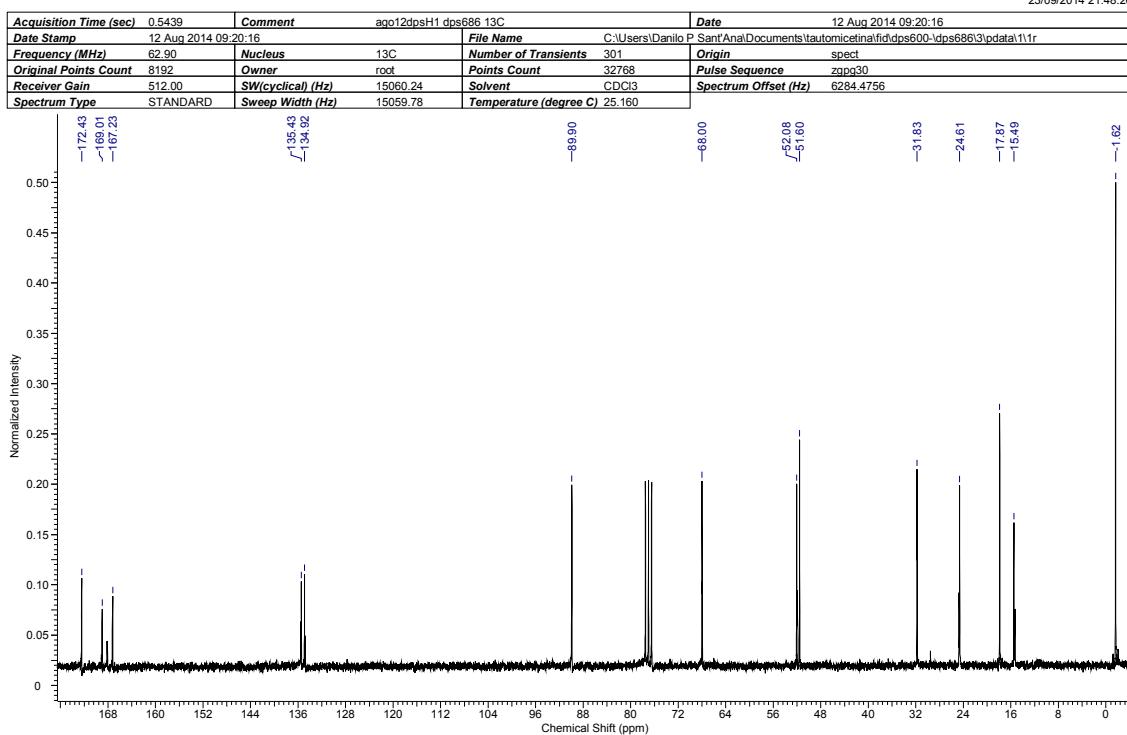
## Anexos

23/09/2014 21:12:52



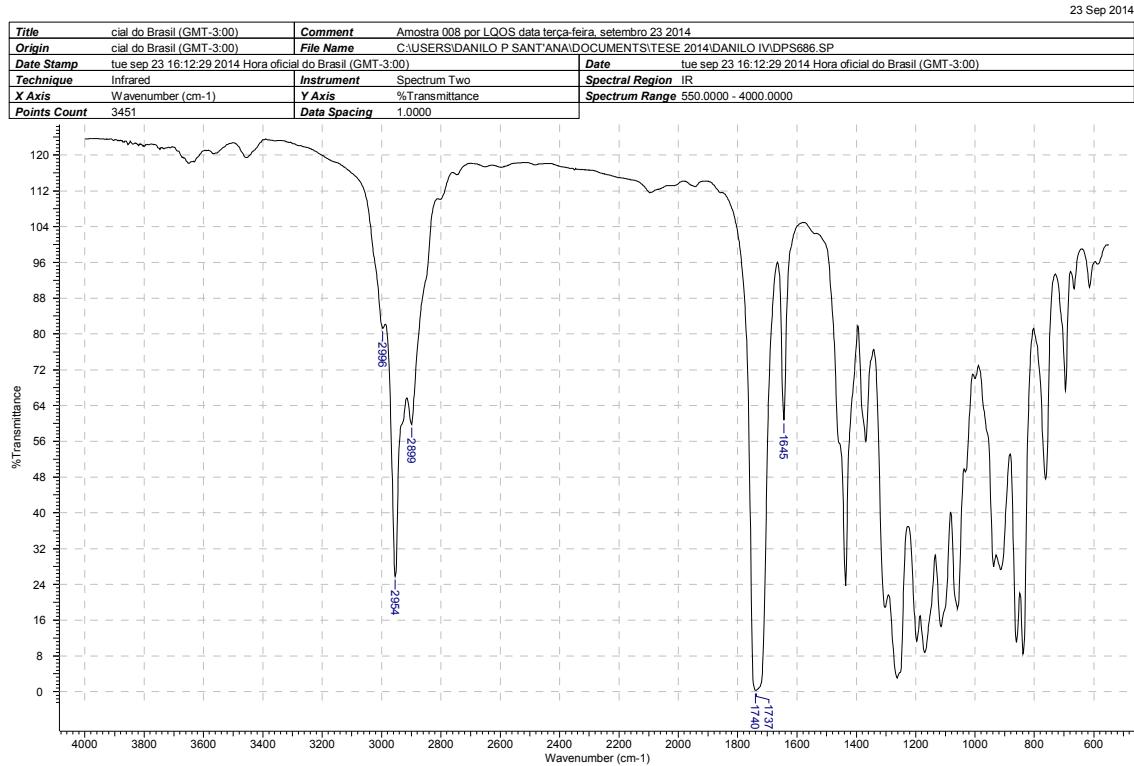
**Anexo 154 RMN de <sup>1</sup>H 241 (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz).**

23/09/2014 21:48:26

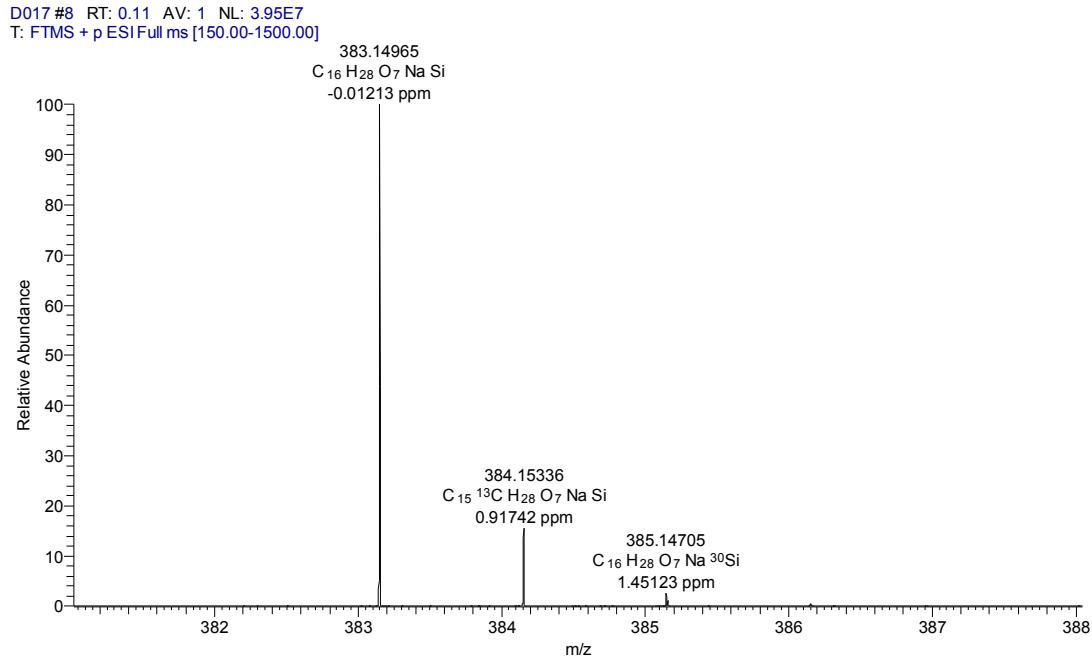


**Anexo 155 RMN de <sup>13</sup>C 241 (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz).**

## Anexos



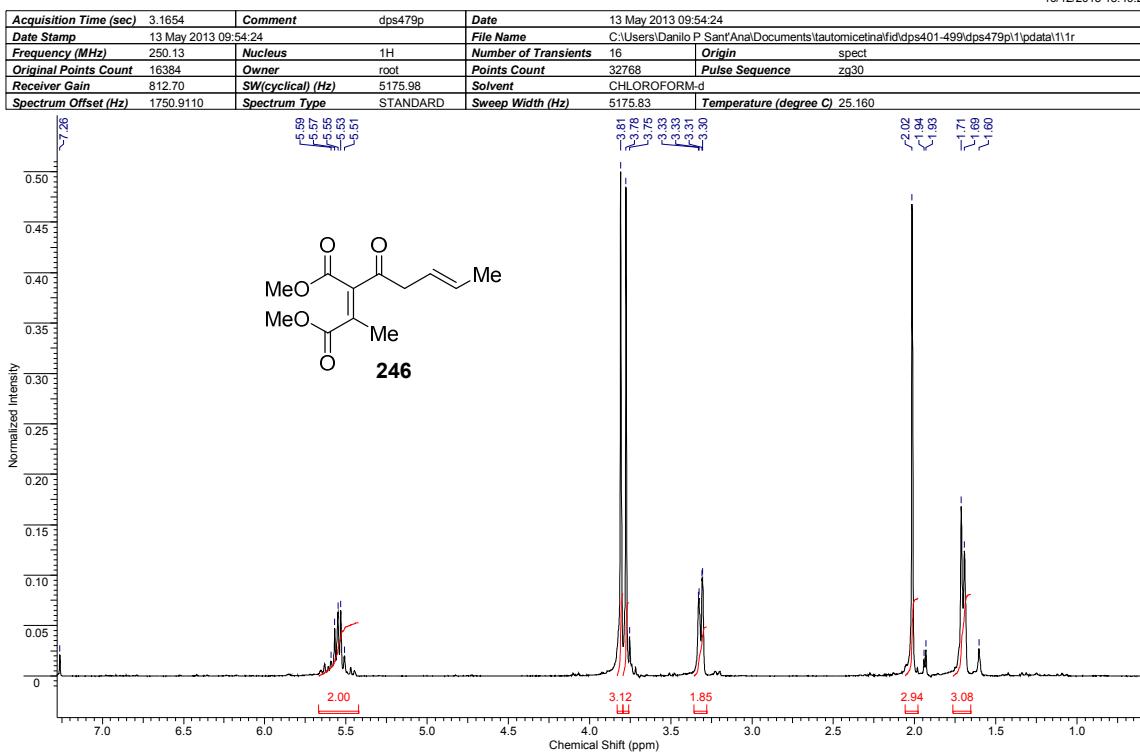
**Anexo 156 I.V. de 241.**



**Anexo 157(ESI TOF-MS) m/z para C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>7</sub>NaSi [M+Na] calculado 383,15020**

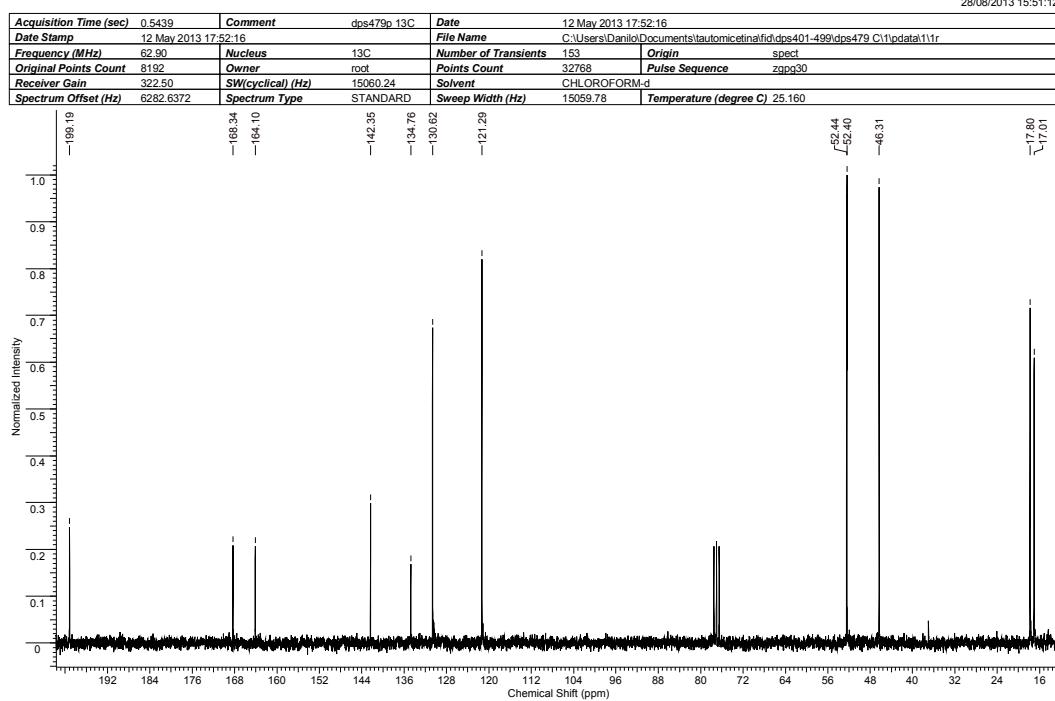
## Anexos

16/12/2013 18:49:25



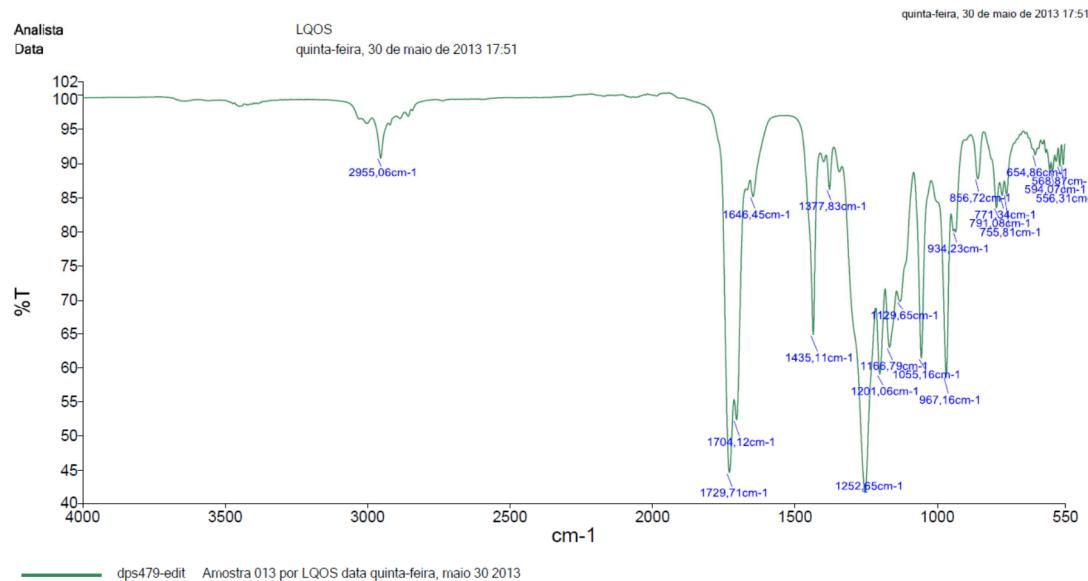
**Anexo 158 RMN de  $^1\text{H}$  246 ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz).**

28/08/2013 15:51:12

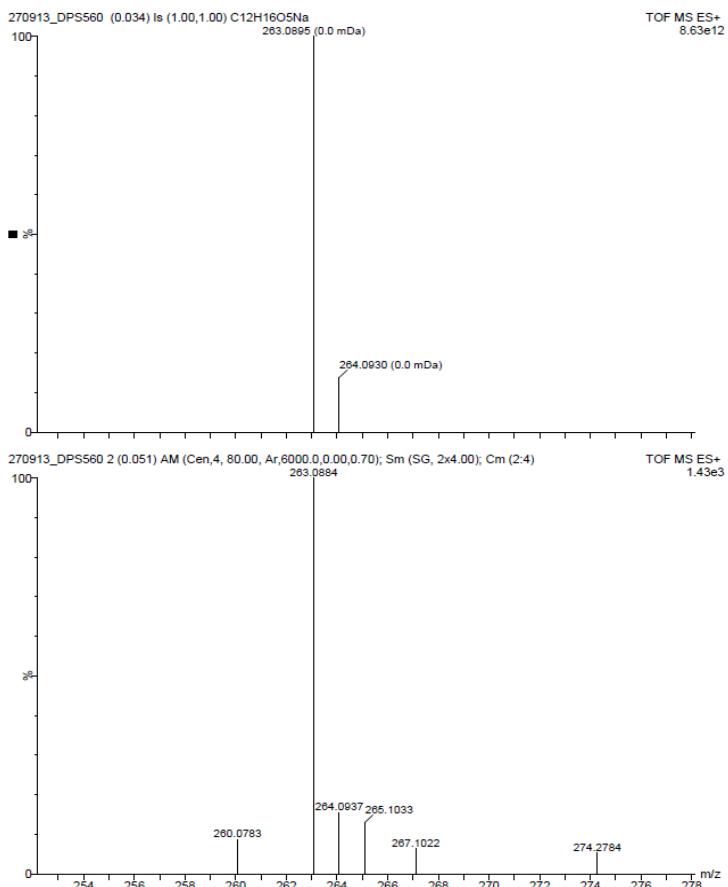


**Anexo 159 RMN de  $^{13}\text{C}$  246 ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz).**

## Anexos



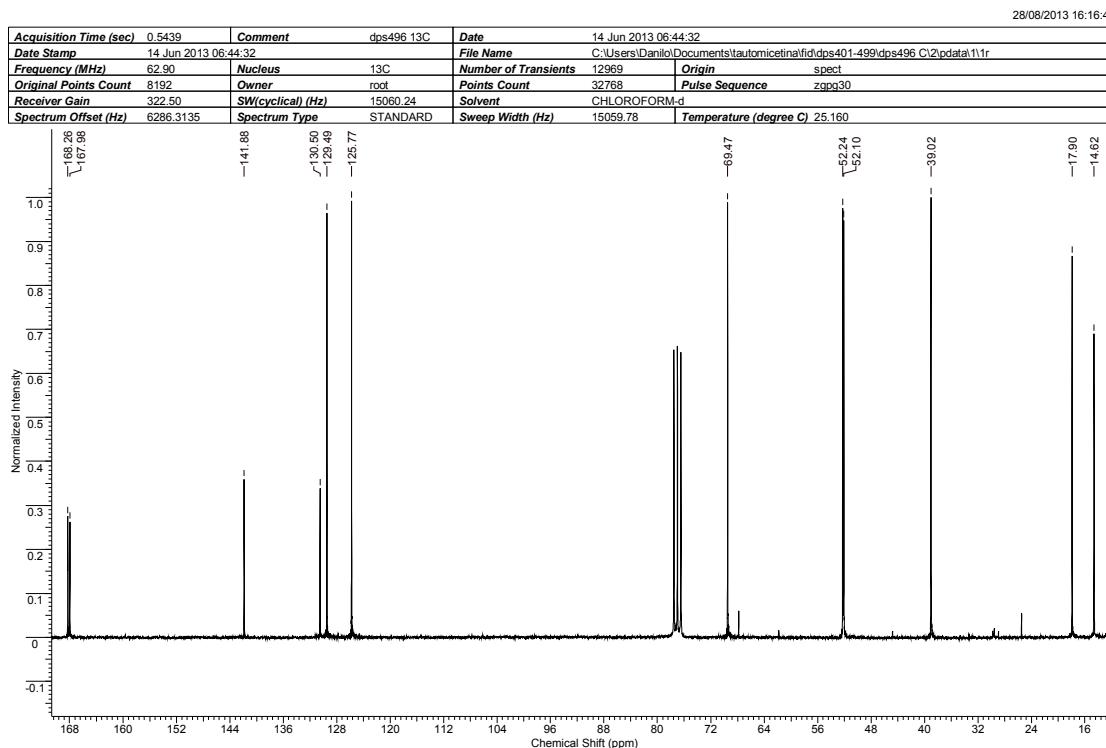
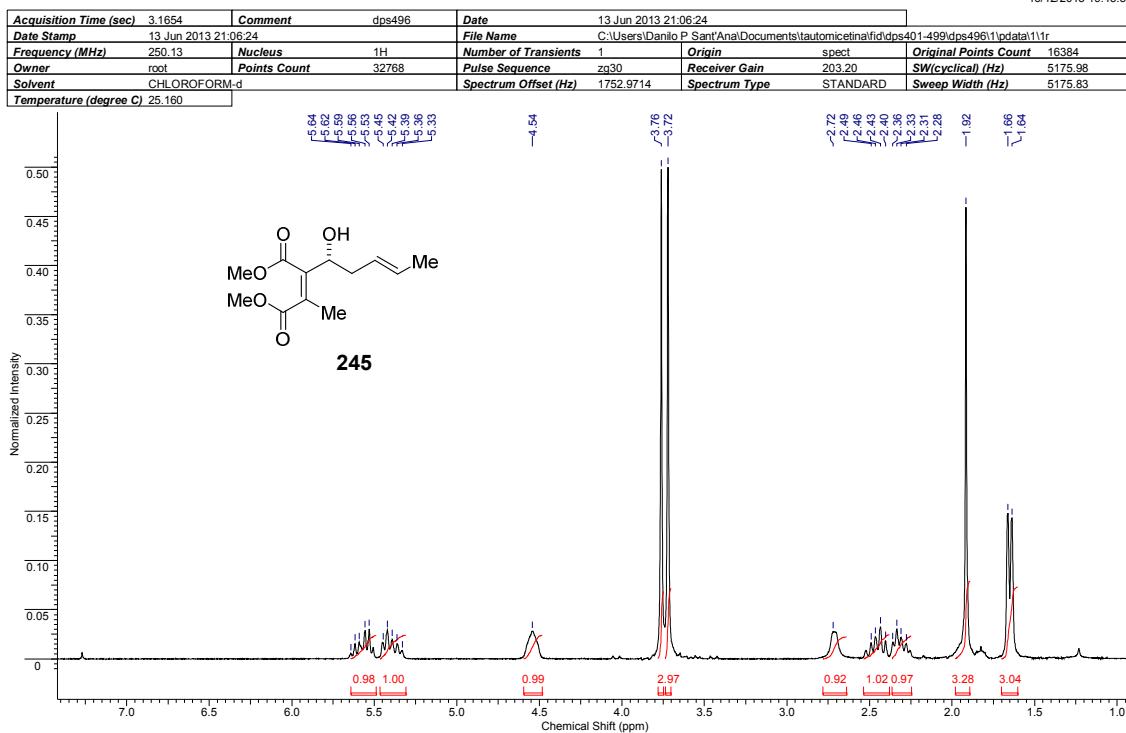
### Anexo 160 I.V. de 246.



Anexo 161 (ESI TOF-MS): m/z para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na] calculado 263,0895.

## Anexos

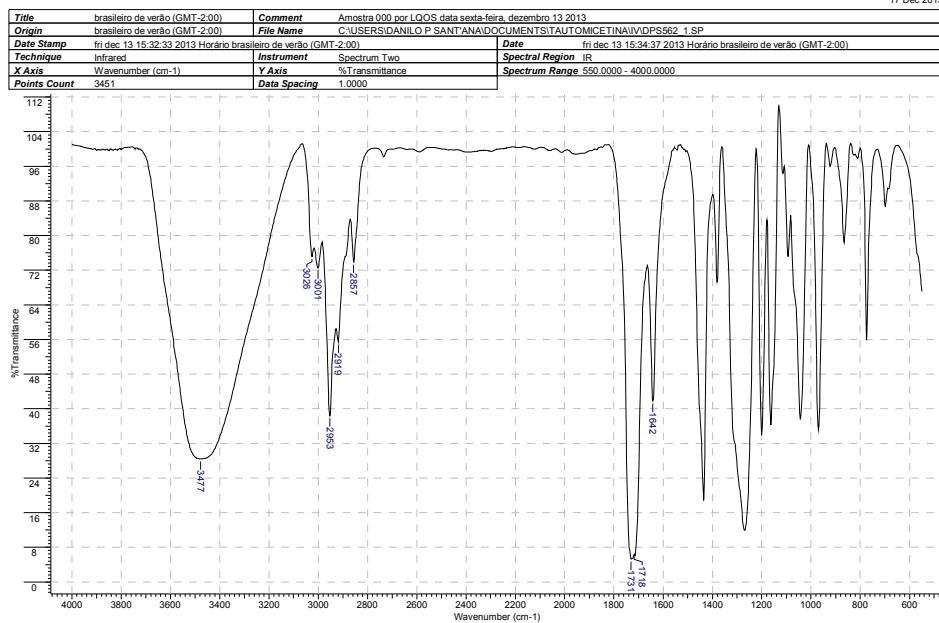
16/12/2013 19:45:59



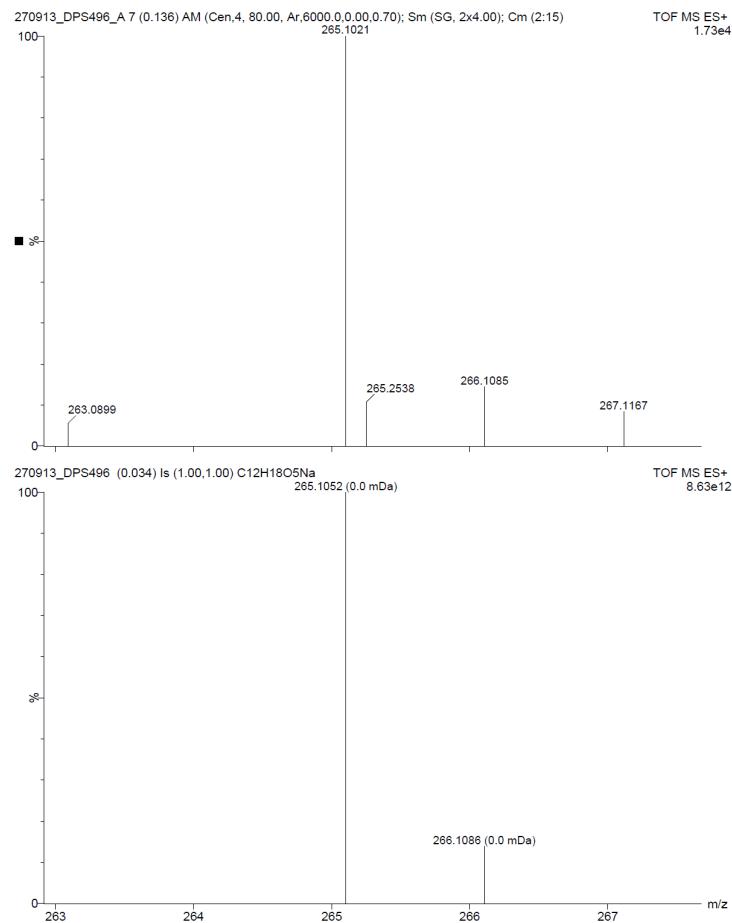
**Anexo 163 RMN de  $^{13}\text{C}$  245 ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 MHz).**

## Anexos

17 Dec 2013

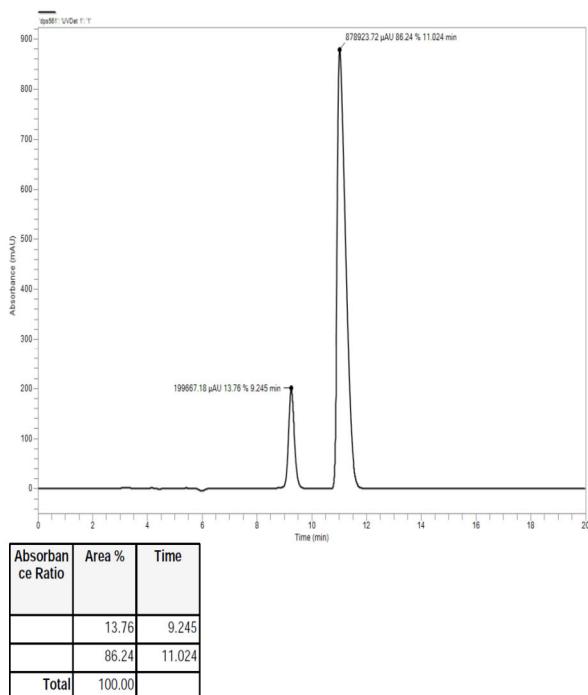
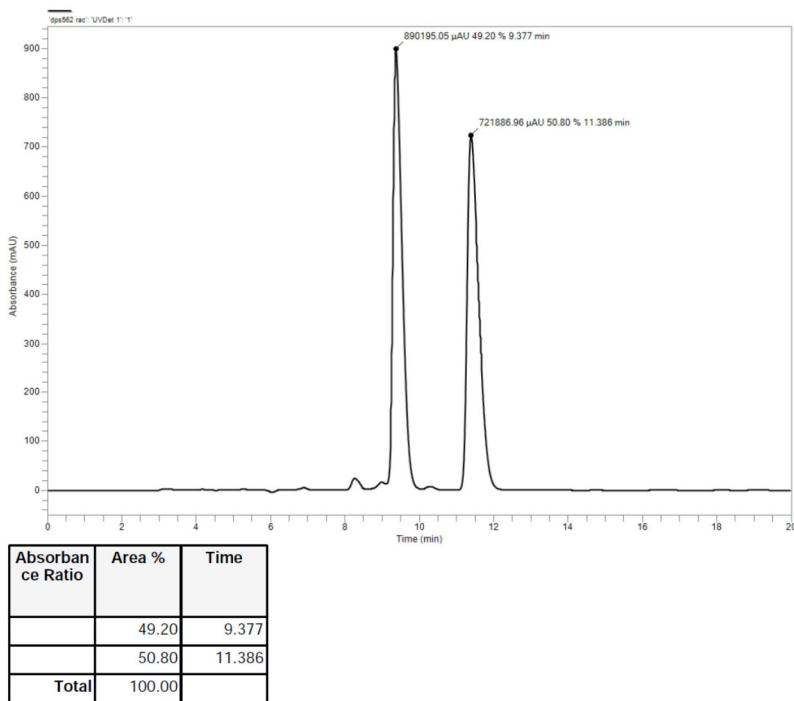


**Anexo 164 I.V. de 245.**



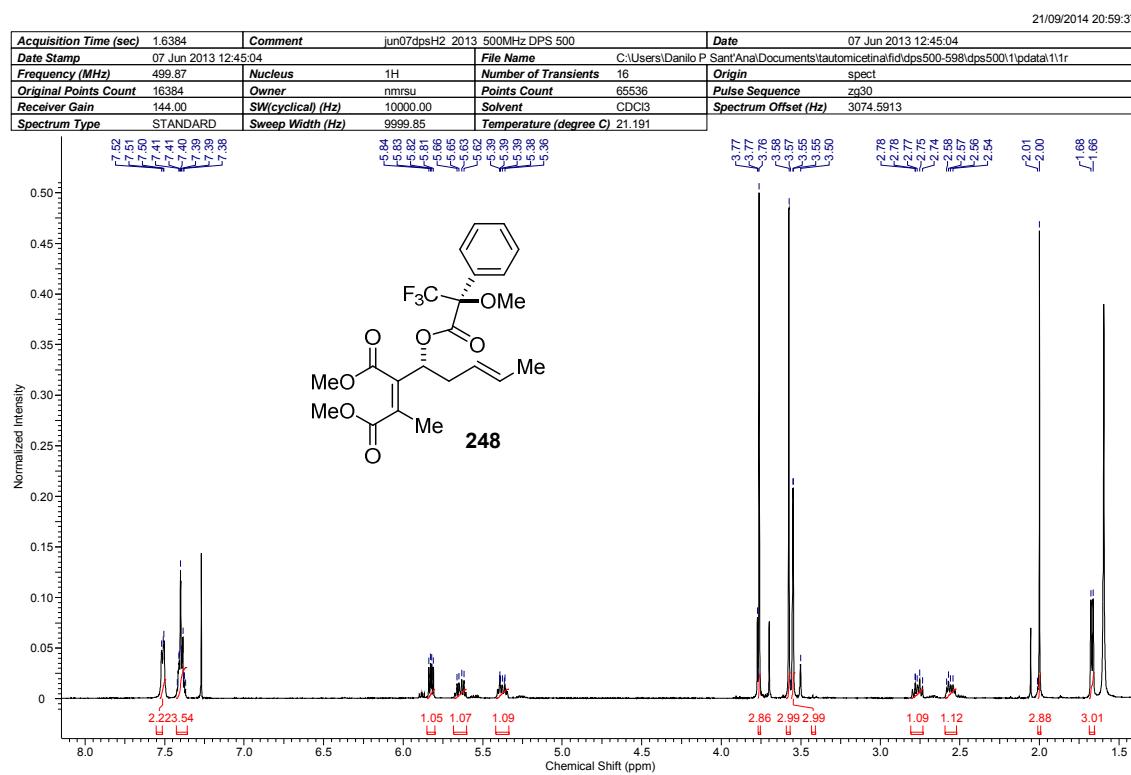
**Anexo 165 (ESI TOF-MS): m/z para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na] calculado 265,1052.**

## Anexos

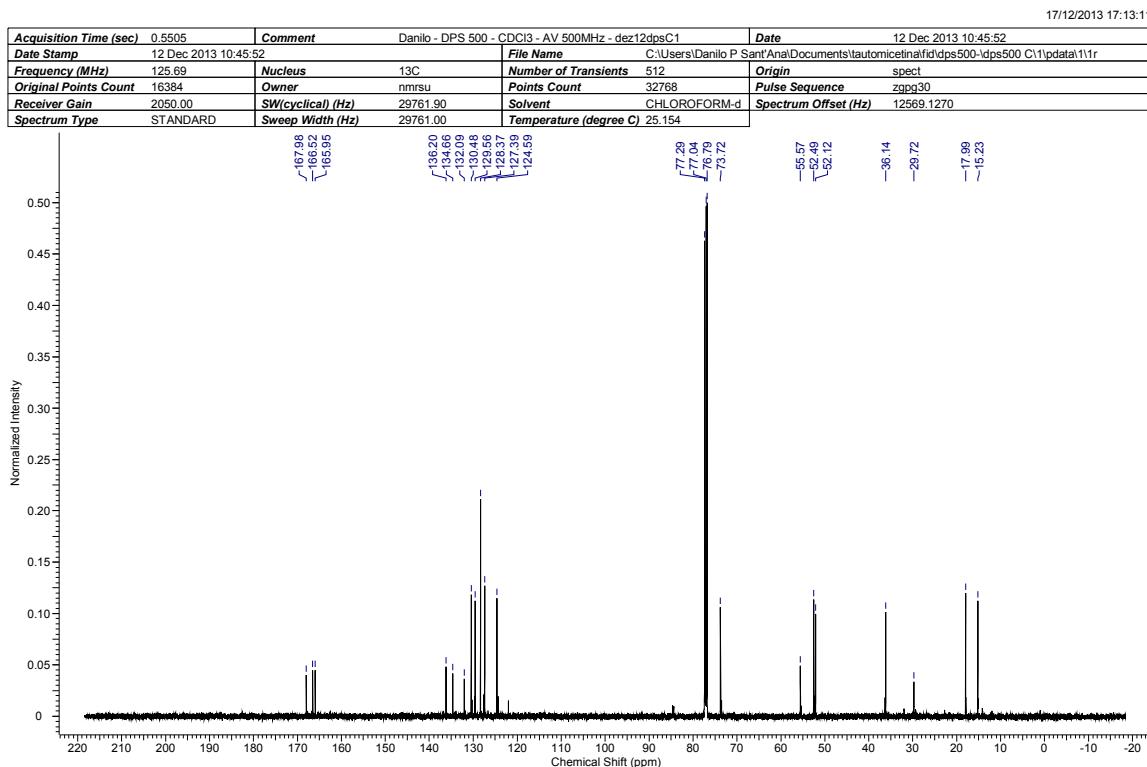


**Anexo 166 Cromatograma de 245.**

## Anexos

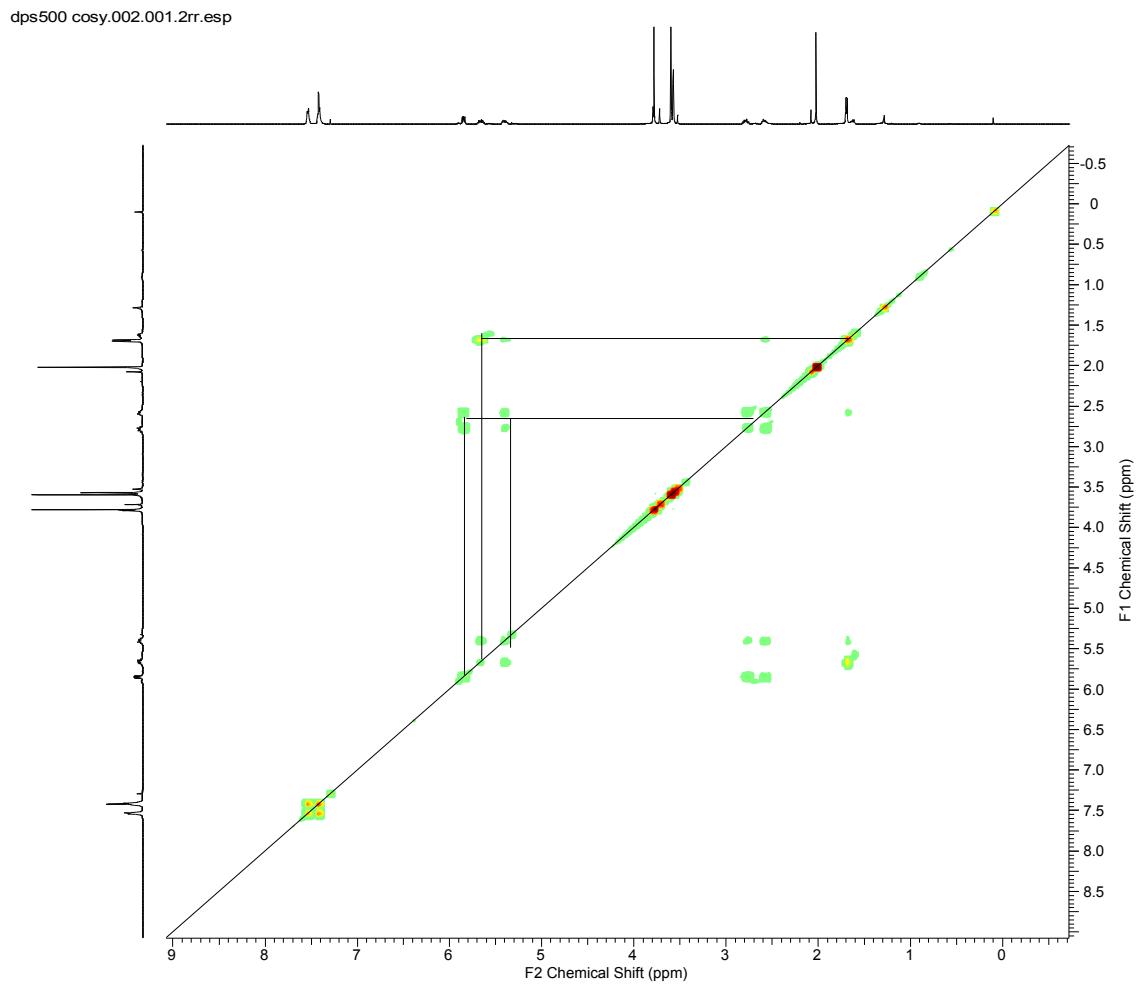


Anexo 167 RMN de <sup>1</sup>H 248 (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).



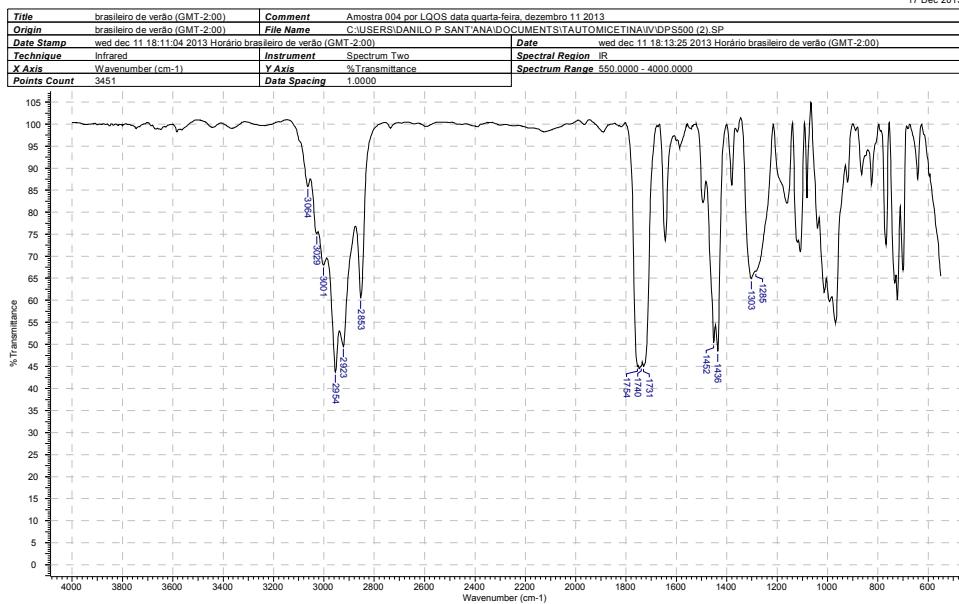
Anexo 168 RMN de <sup>13</sup>C 248 (CDCl<sub>3</sub>, 125,7 MHz).

## Anexos

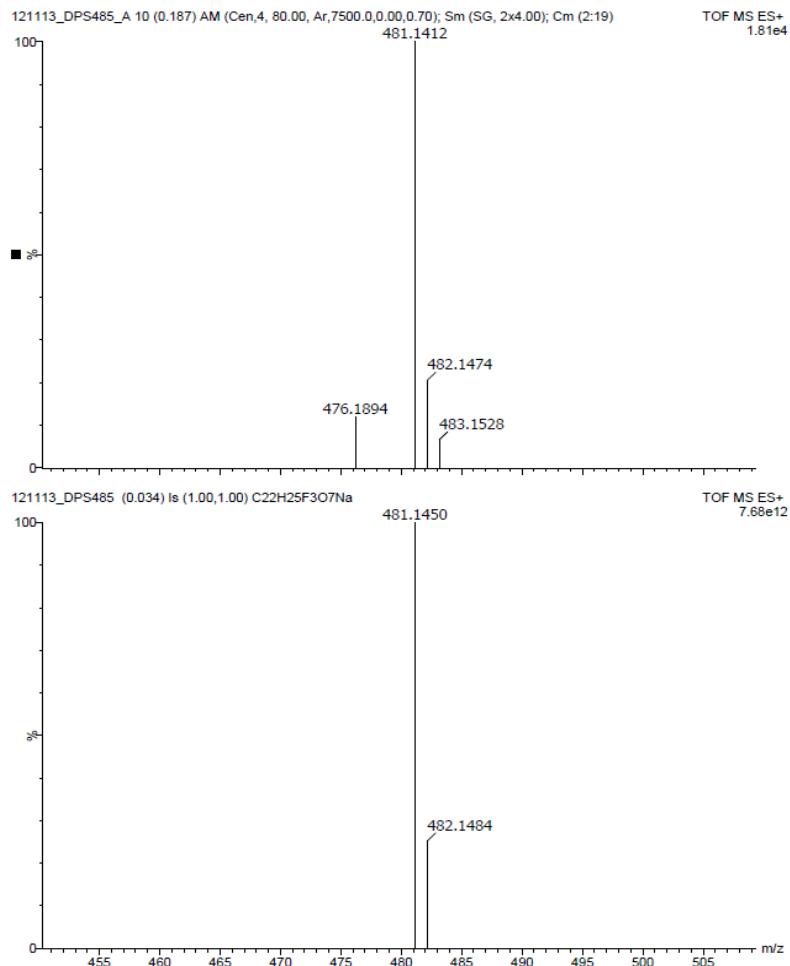


## Anexos

17 Dec 2013

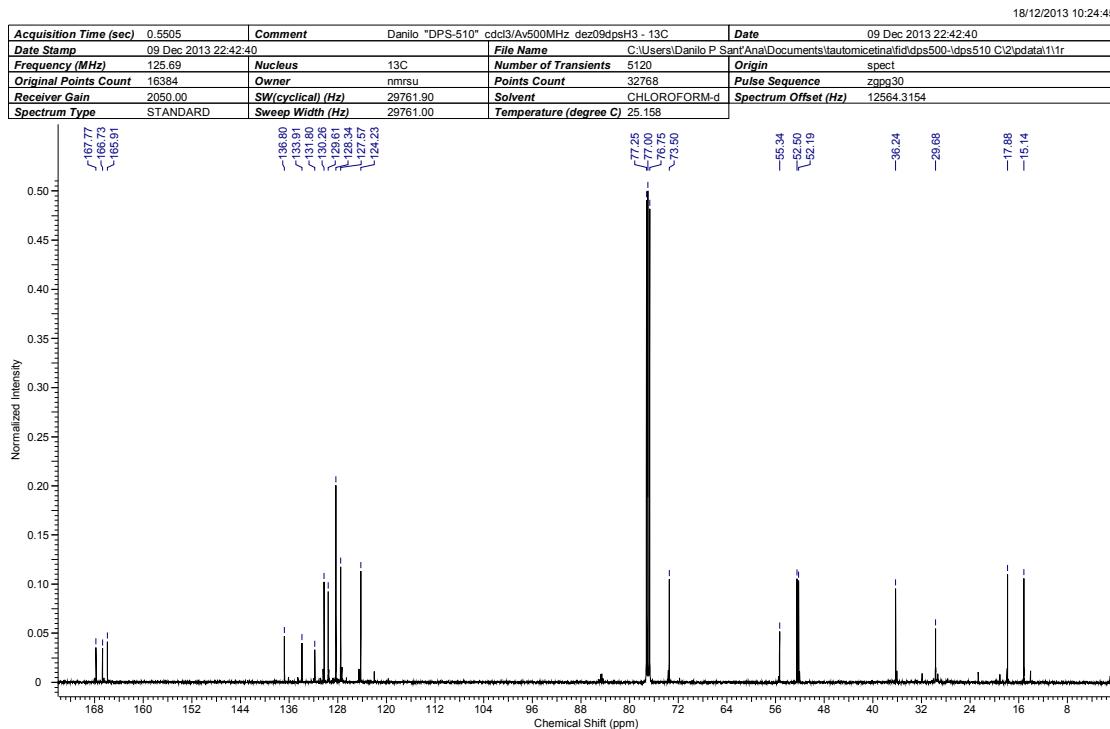
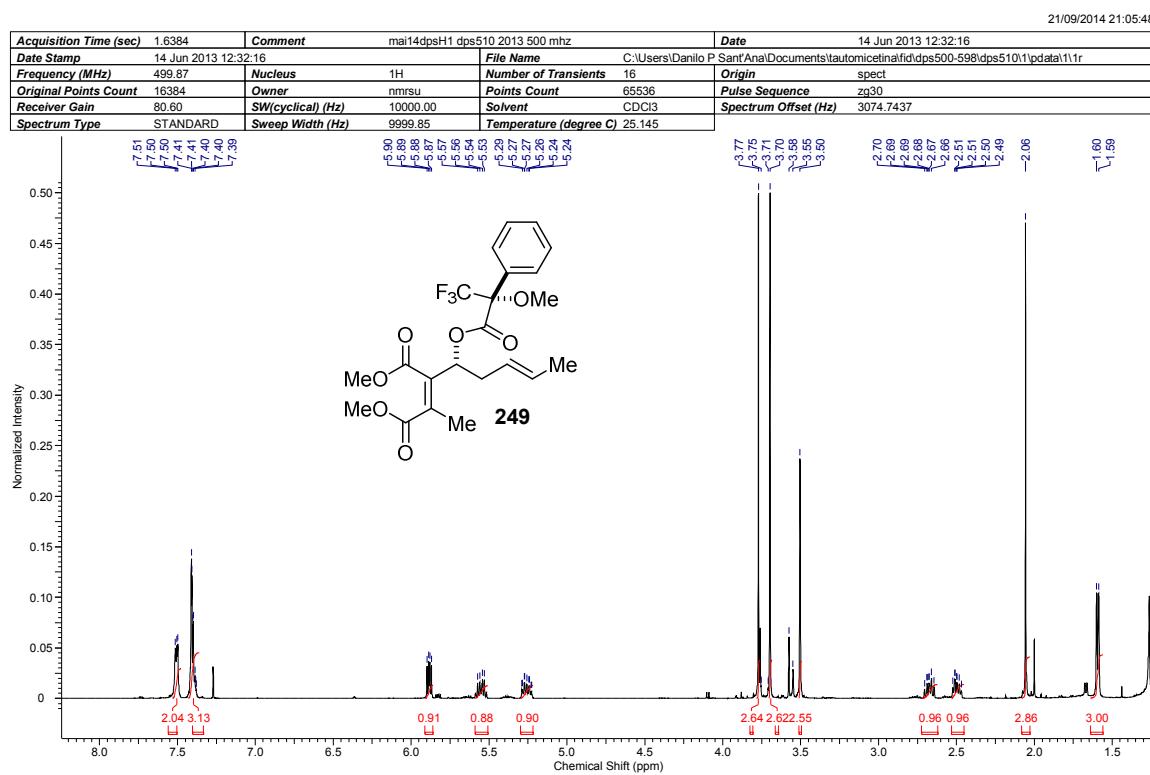


**Anexo 170 I.V. de 248.**



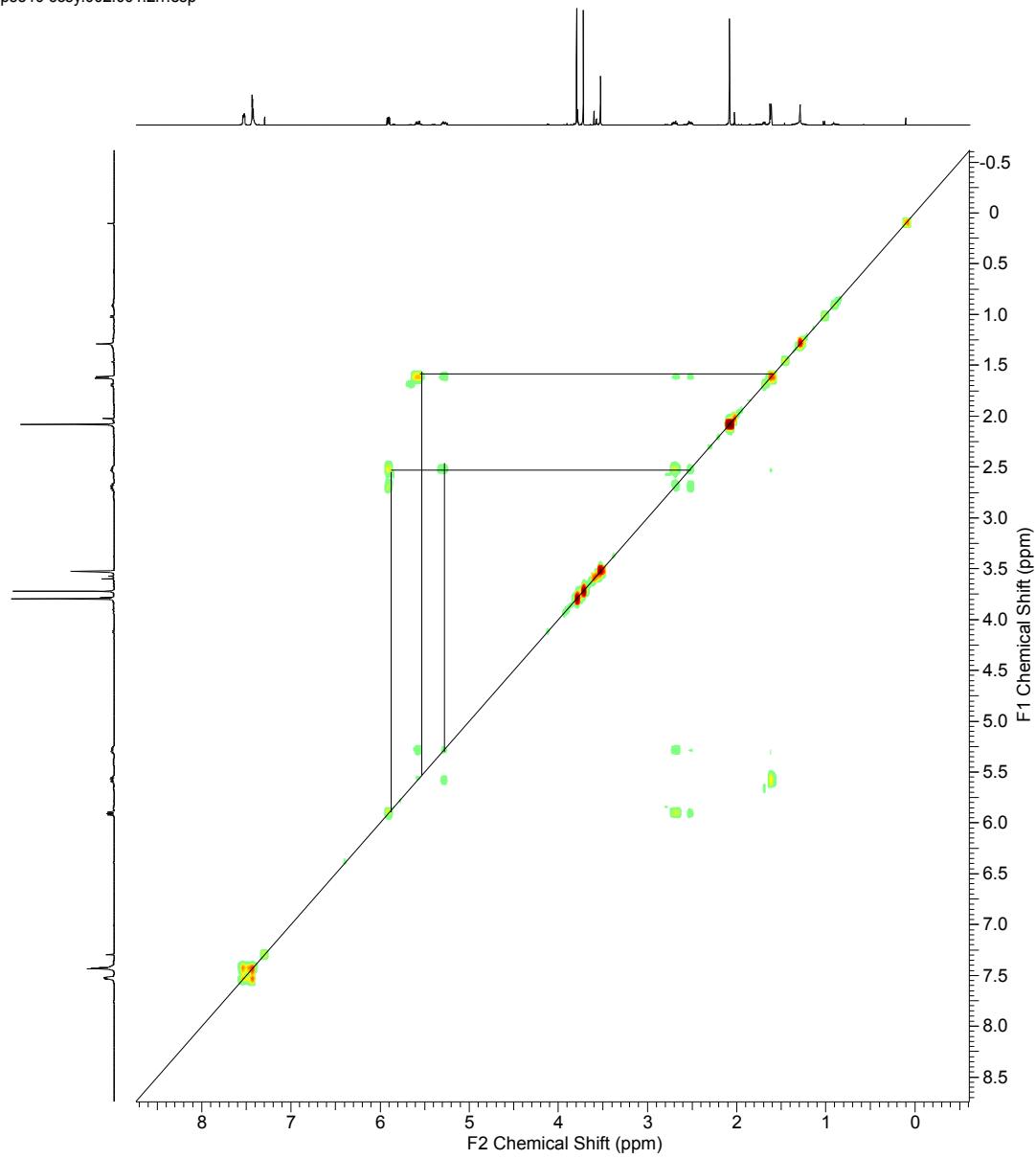
**Anexo 171 (ESI TOF-MS): m/z para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>O<sub>7</sub>Na [M+Na] calculado 481,1450**

## Anexos



## Anexos

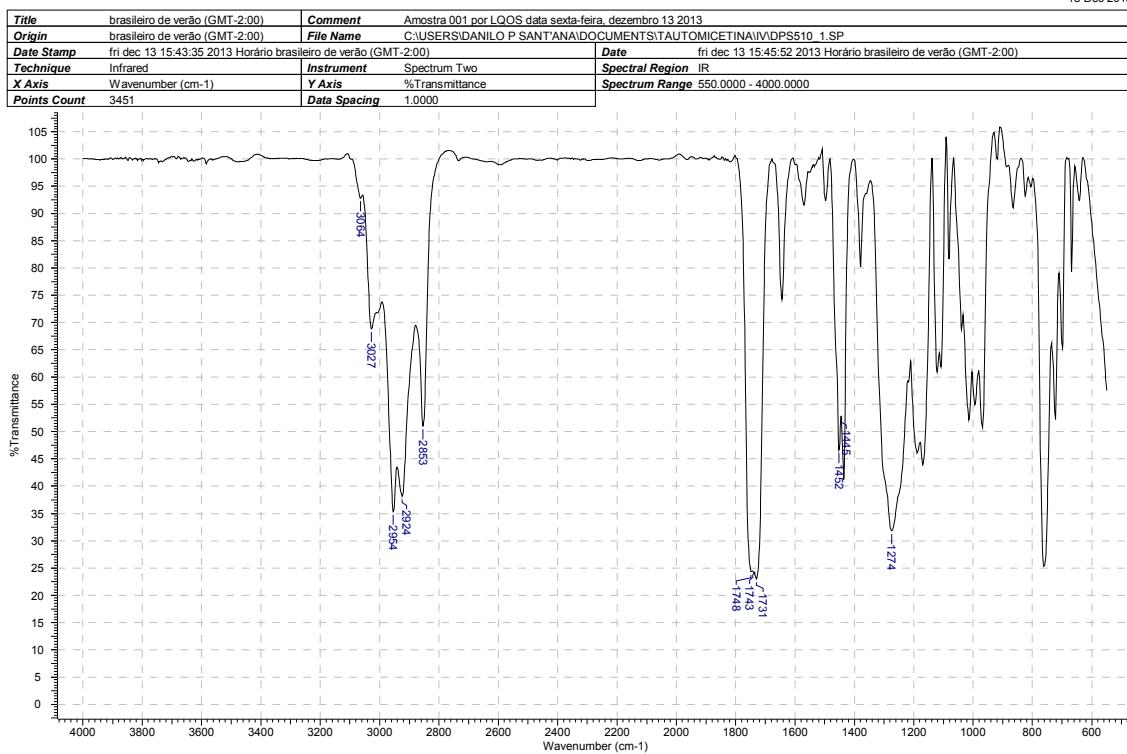
dps510 cosy.002.001.2rr.esp



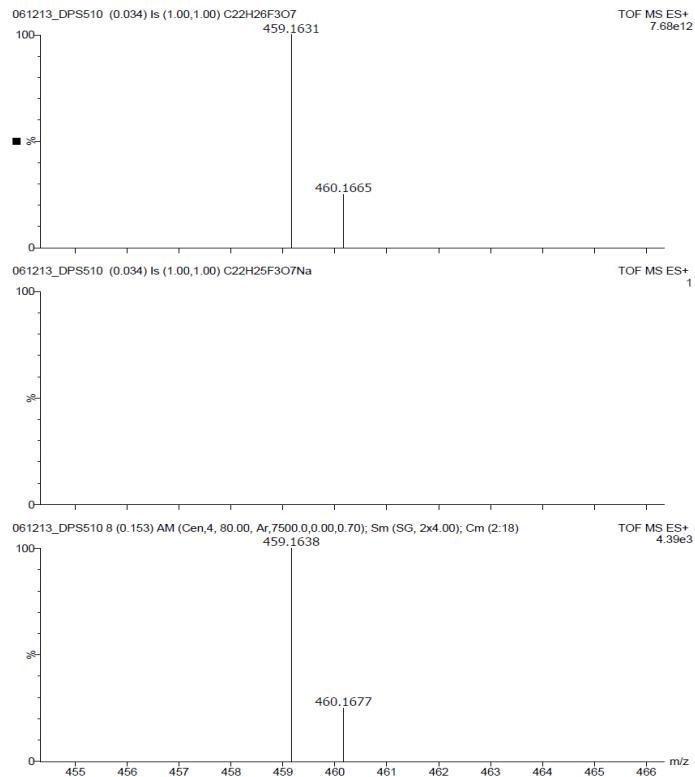
**Anexo 174 COSY de 249.**

## Anexos

18 Dec 2013

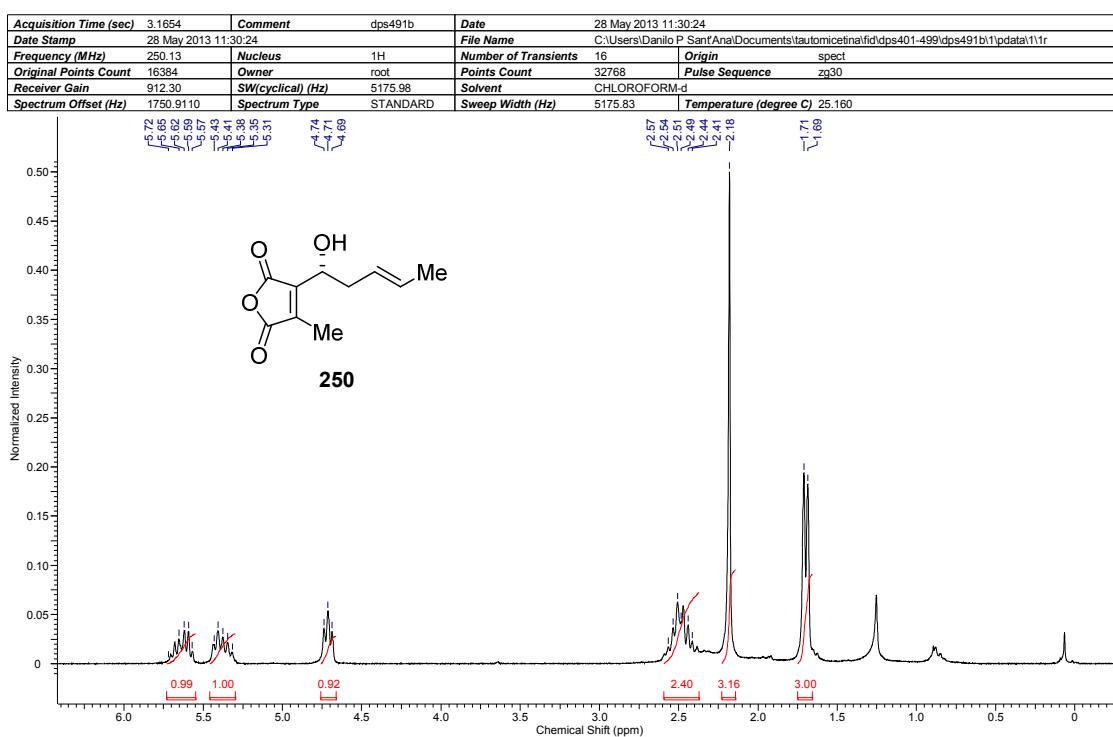


Anexo 175 I.V. de 249

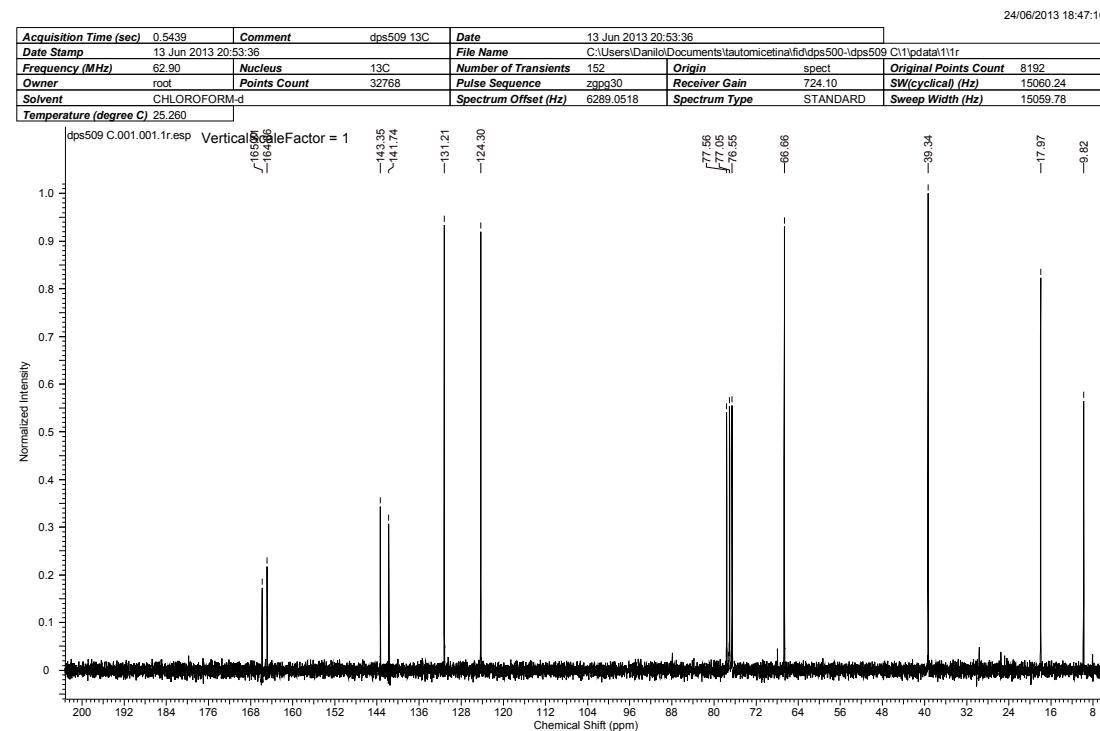


Anexo 176 (ESI TOF-MS)  $m/z$  para  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{O}_7$  [M+H] calculado 459,1631.

## Anexos

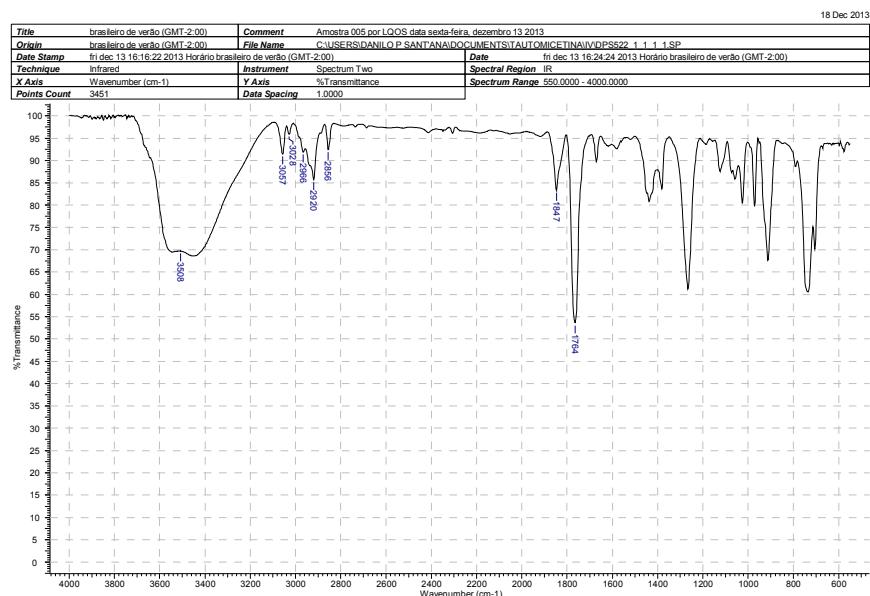


**Anexo 177 RMN de  $^1\text{H}$  250 ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz).**

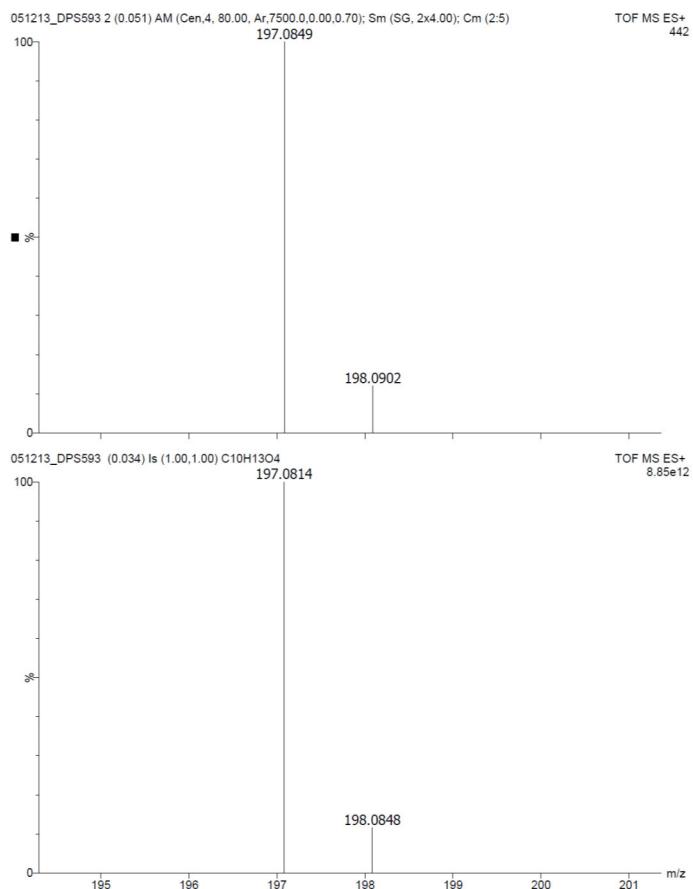


**Anexo 178 RMN de  $^{13}\text{C}$  250 ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz).**

## Anexos



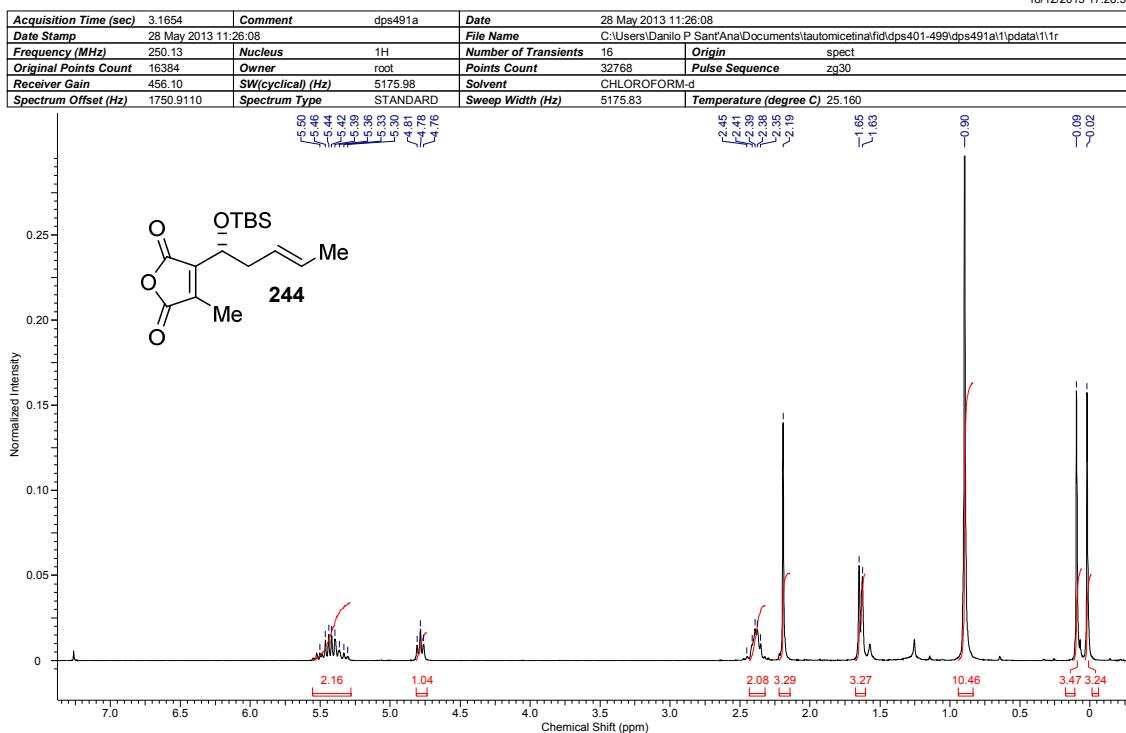
**Anexo 179 I.V. de 250.**



**Anexo 180 (ESI TOF-MS):  $m/z$  para  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_4$  [M+H] calculado 197,0814.**

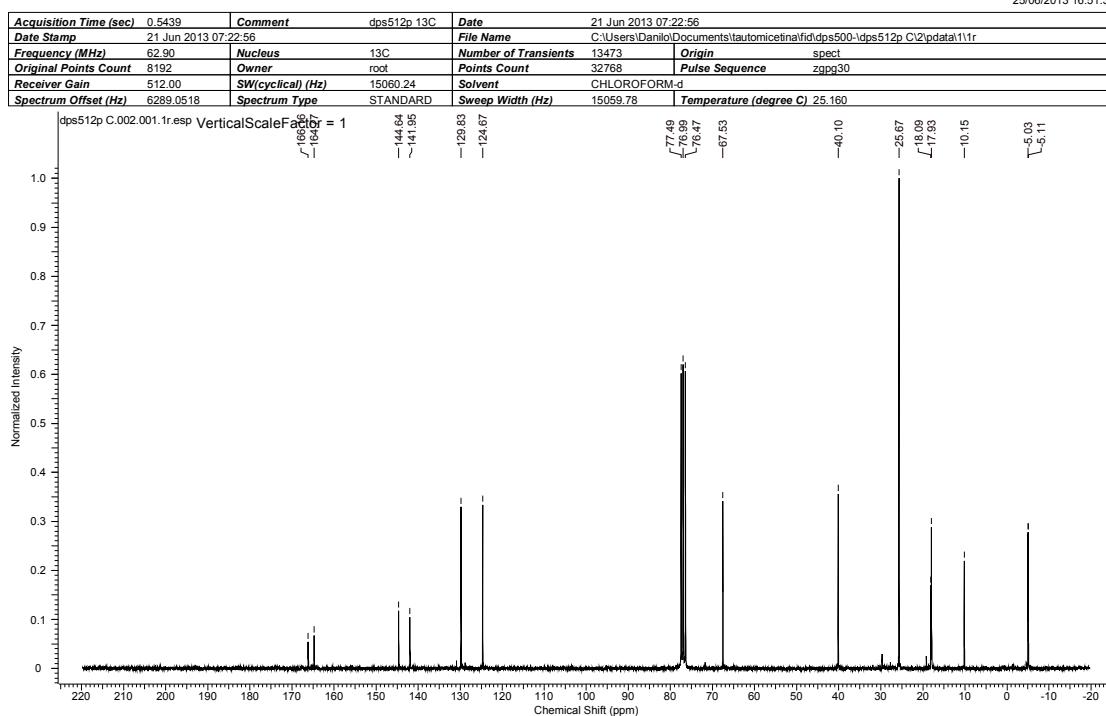
## Anexos

18/12/2013 17:28:59



**Anexo 181 RMN de  $^1\text{H}$  244 ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz).**

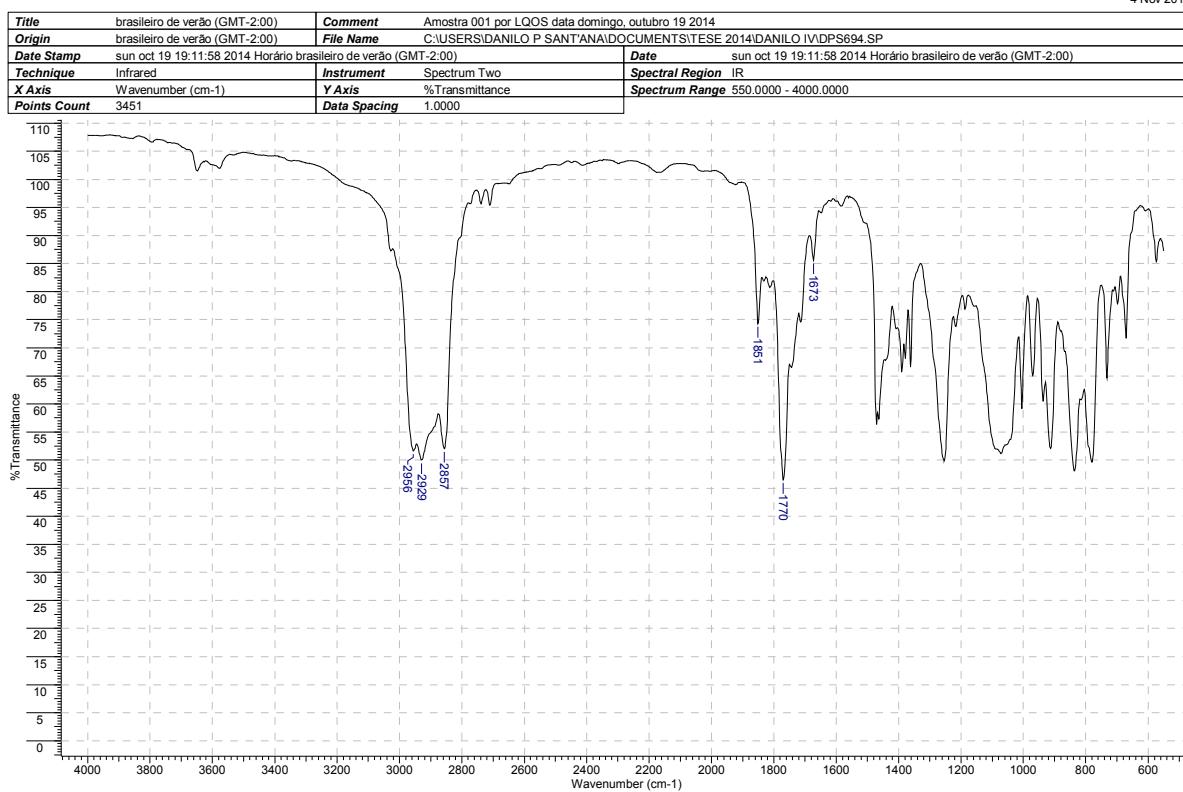
25/06/2013 16:51:36



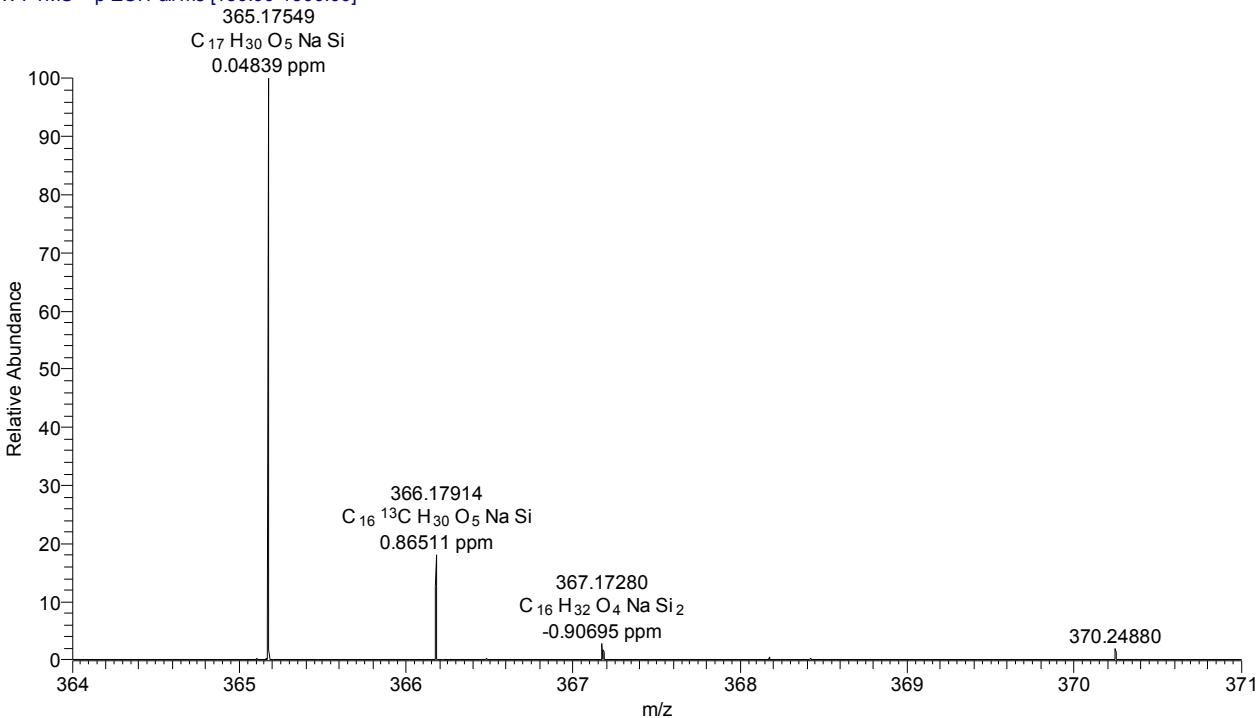
**Anexo 182 RMN de  $^{13}\text{C}$  244 ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9MHz).**

## Anexos

4 Nov 2014



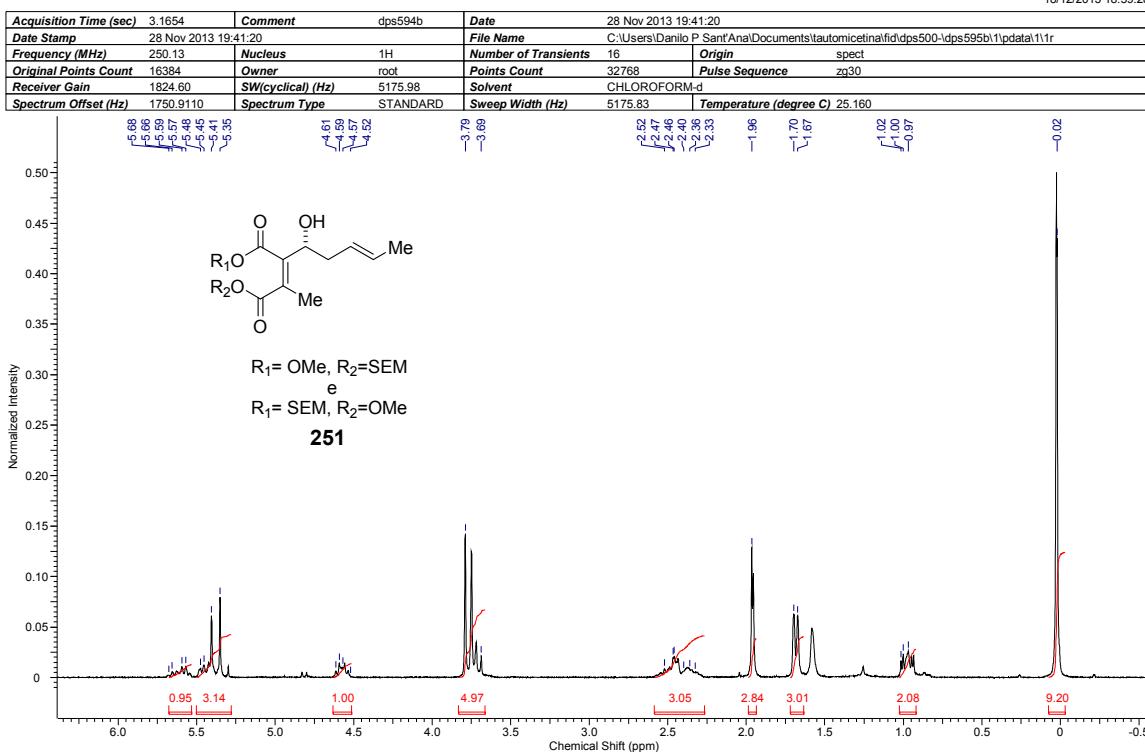
D020\_141020162121 #32 RT: 0.48 AV: 1 NL: 4.75E6  
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-1500.00]



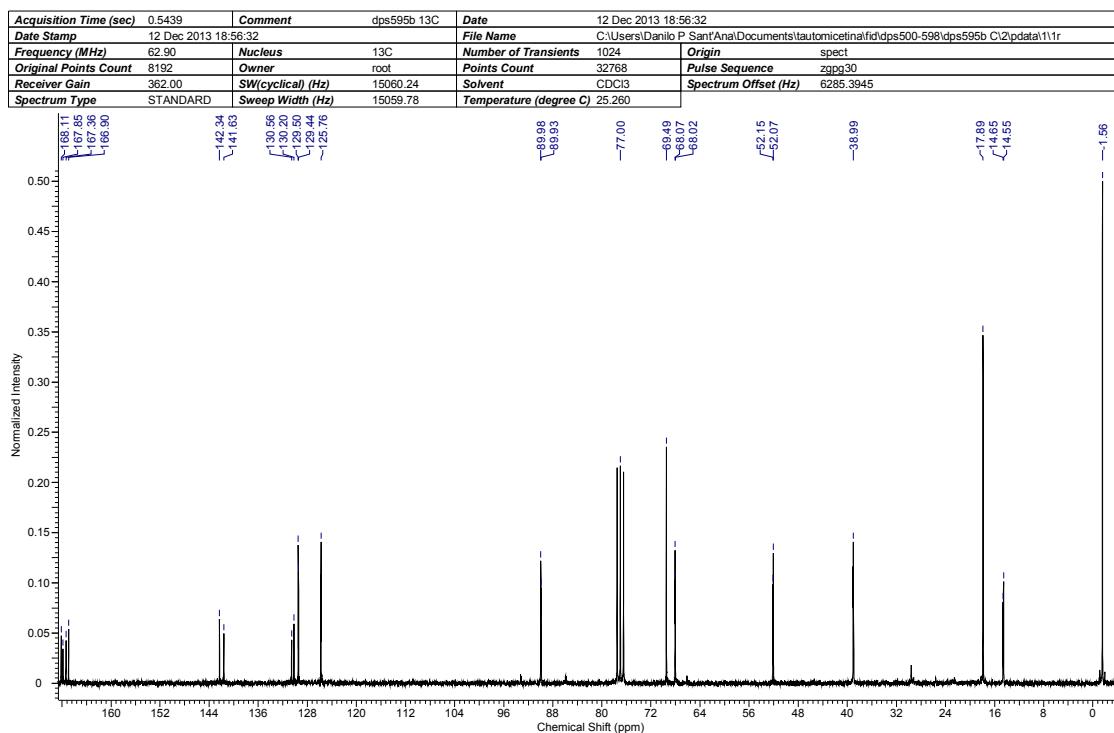
**Anexo 183**  $m/z$  para  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{NaSi}$  [ $\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}$ ] calculado 365,17602.

## Anexos

18/12/2013 18:59:28

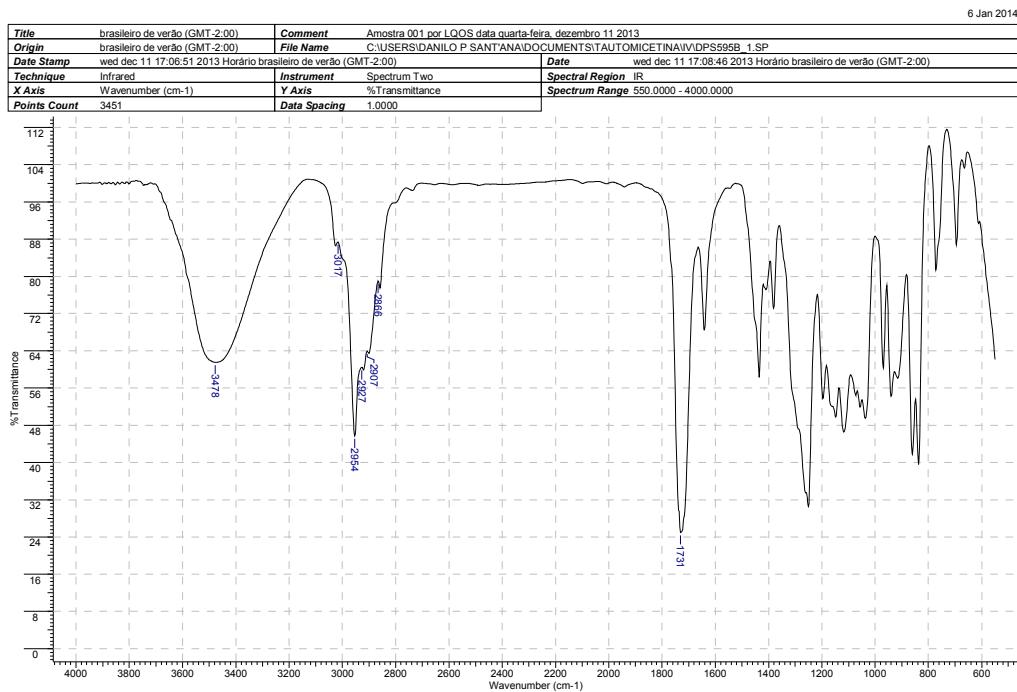


Anexo 184 RMN de  $^1\text{H}$  251 ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz).



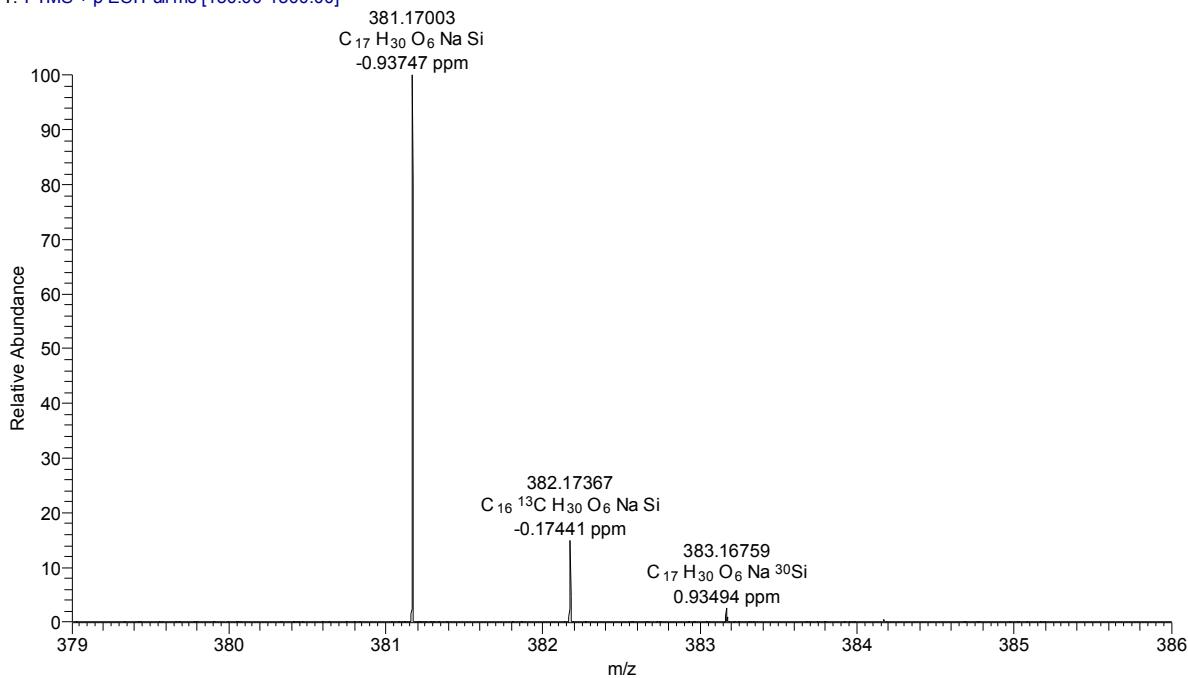
Anexo 185 RMN de  $^{13}\text{C}$  251 ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 MHz).

## Anexos



**Anexo 186 I.V. de 251.**

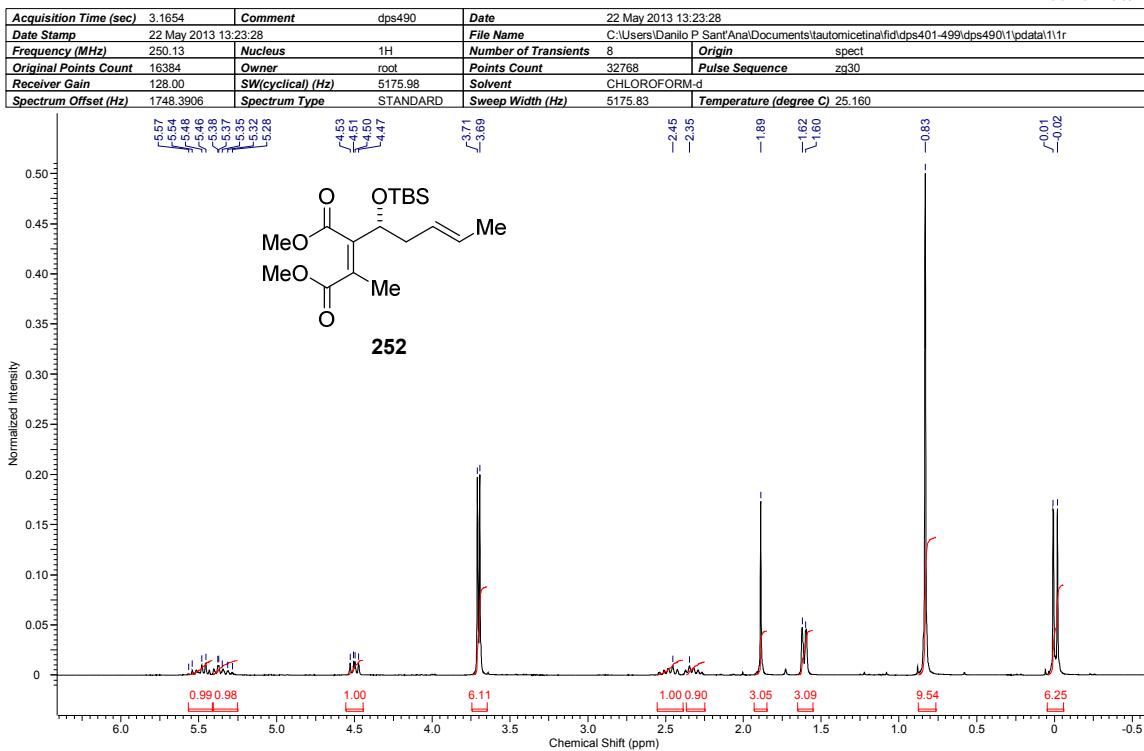
D006 #49 RT: 0.73 AV: 1 NL: 4.35E7  
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-1500.00]



**Anexo 187 (ESI TOF-MS):  $m/z$  para :  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{NaO}_6\text{Si} [\text{M}+\text{Na}]$  calculado 381,17093**

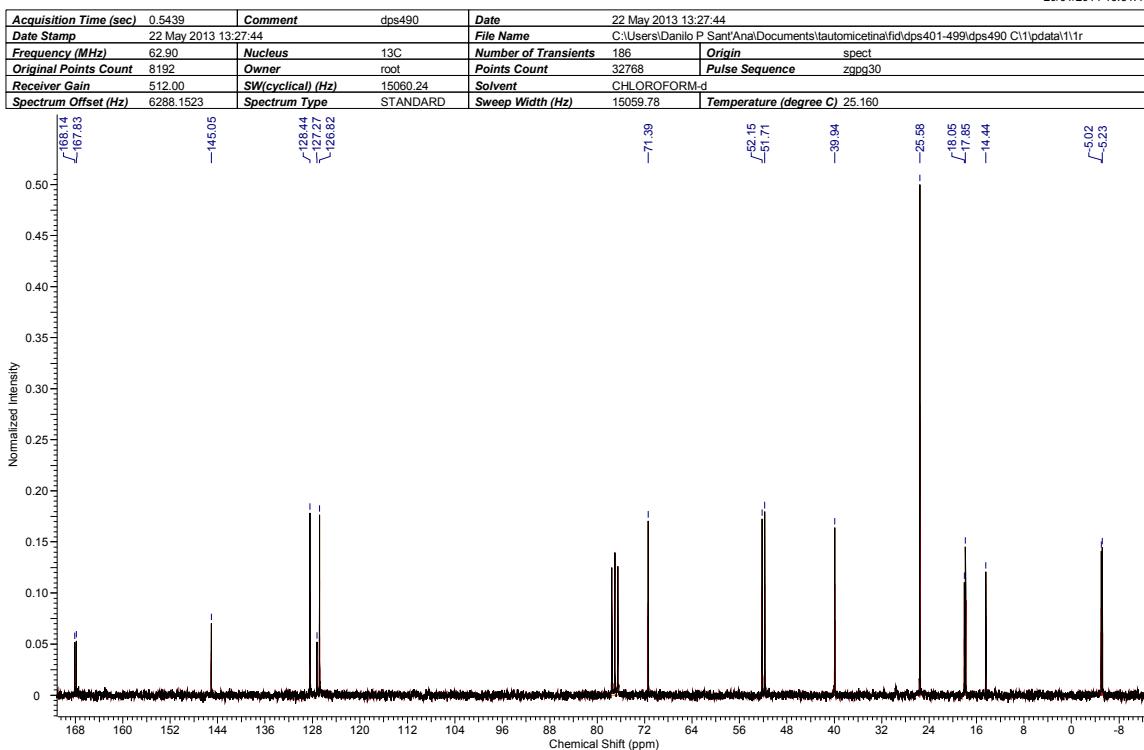
## Anexos

20/01/2014 16:05:23



Anexo 188 RMN de  $^1\text{H}$  252 ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz).

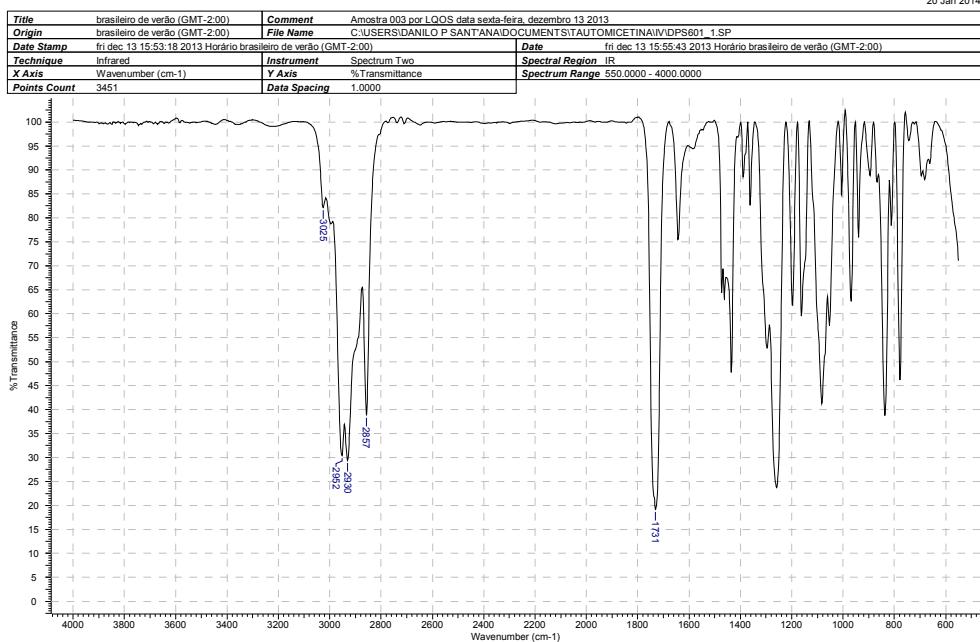
20/01/2014 16:31:49



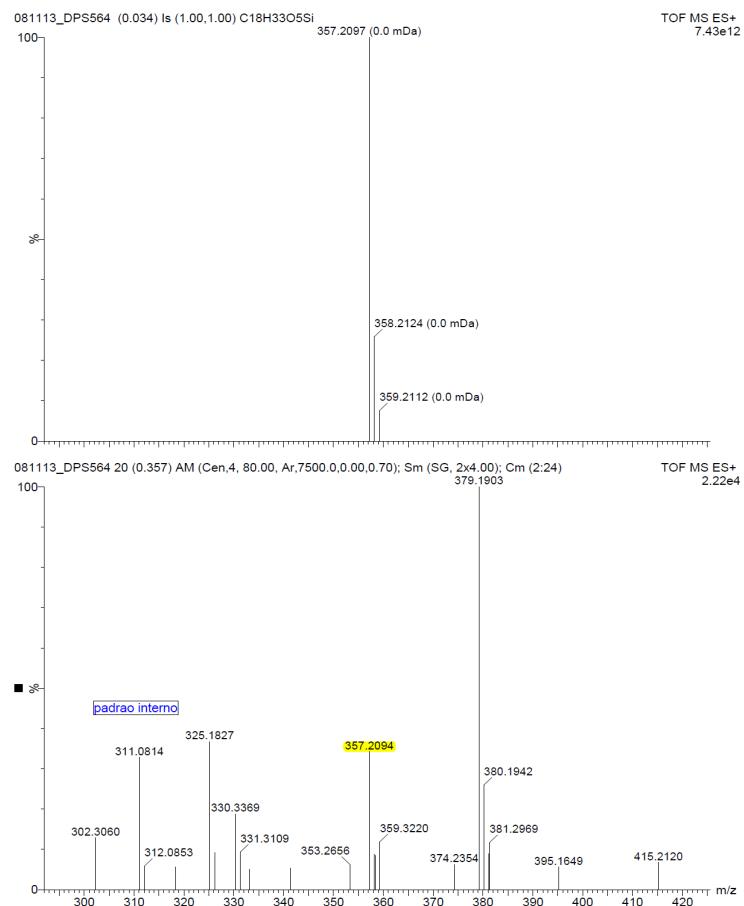
Anexo 189 RMN de  $^{13}\text{C}$  252 ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz).

## Anexos

20 Jan 2014



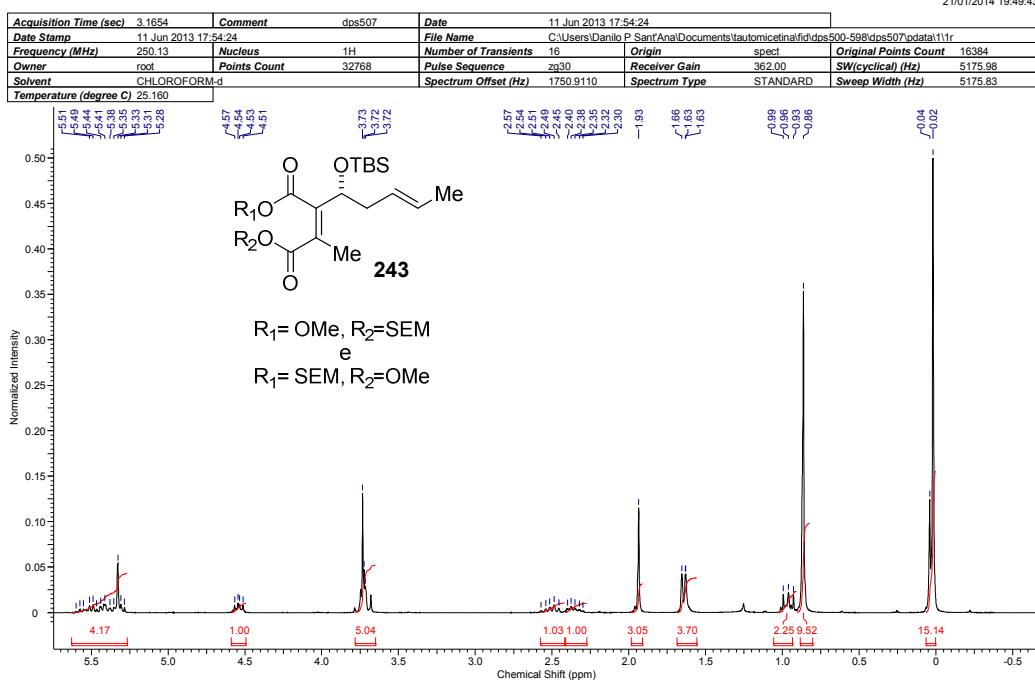
### Anexo 190 I.V. de 252.



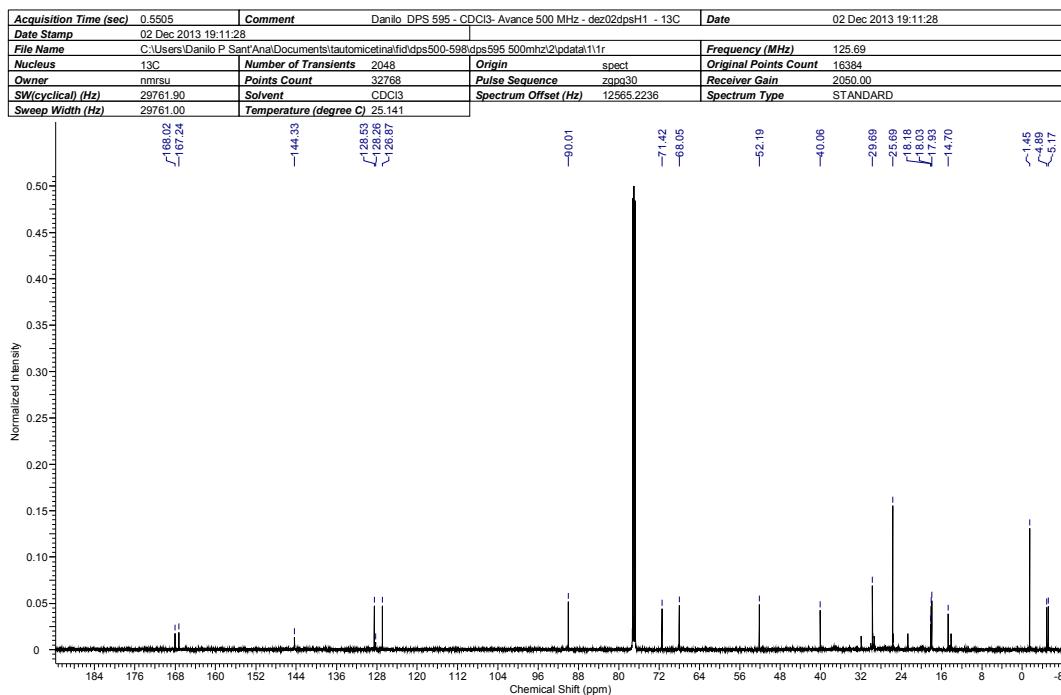
**Anexo 191: (ESI TOF-MS):  $m/z$  de  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{Si}$  [M+H] calculado 357,2097.**

## Anexos

21/01/2014 19:49:43



**Anexo 192 RMN de  $^1\text{H}$  243 ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz).**



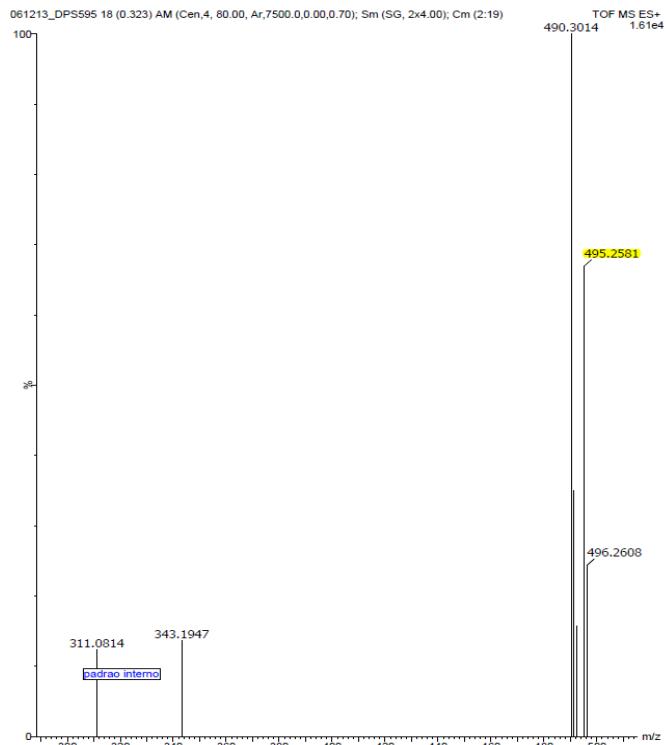
**Anexo 193 RMN de  $^{13}\text{C}$  243 ( $\text{CDCl}_3$ , 100,26 MHz).**

## Anexos

6 Jan 2014

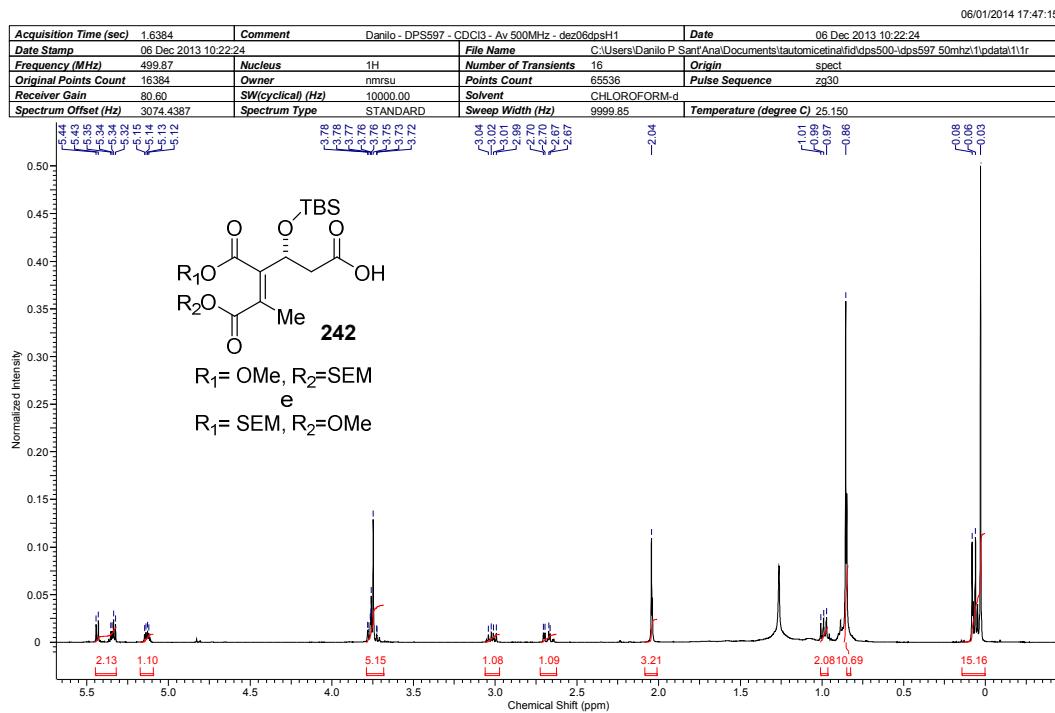


**Anexo 194 I.V. 243.**

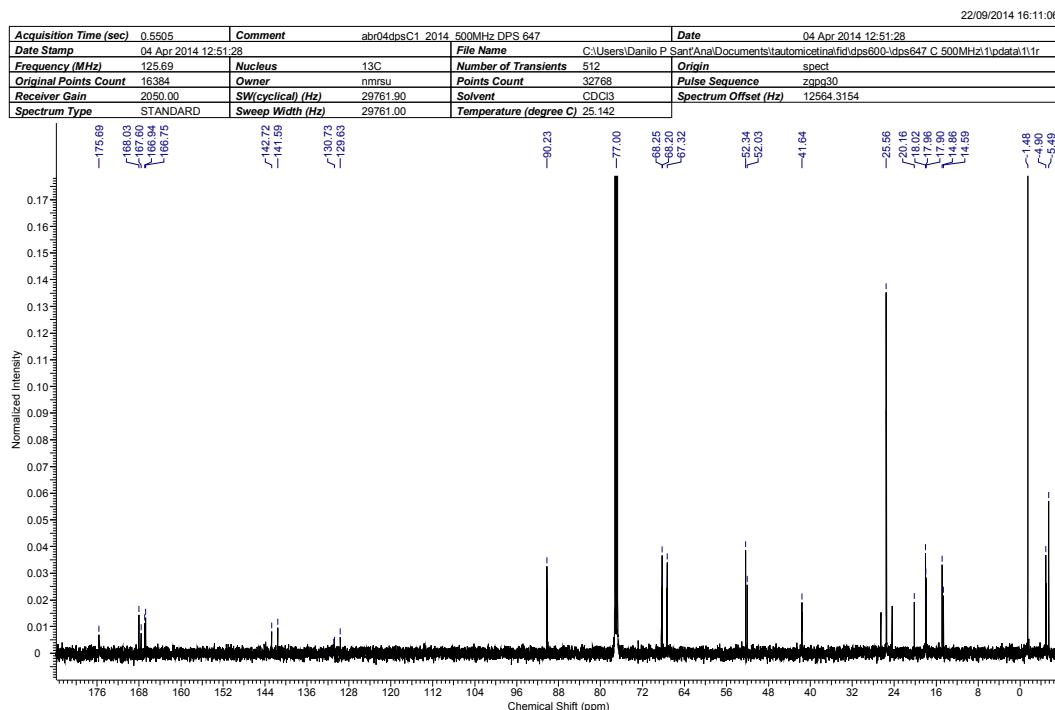


**Anexo 195 (ESI TOF-MS): m/z para C<sub>23</sub>H<sub>44</sub>NaO<sub>6</sub>Si [M+H] calculado 495,2574.**

## Anexos



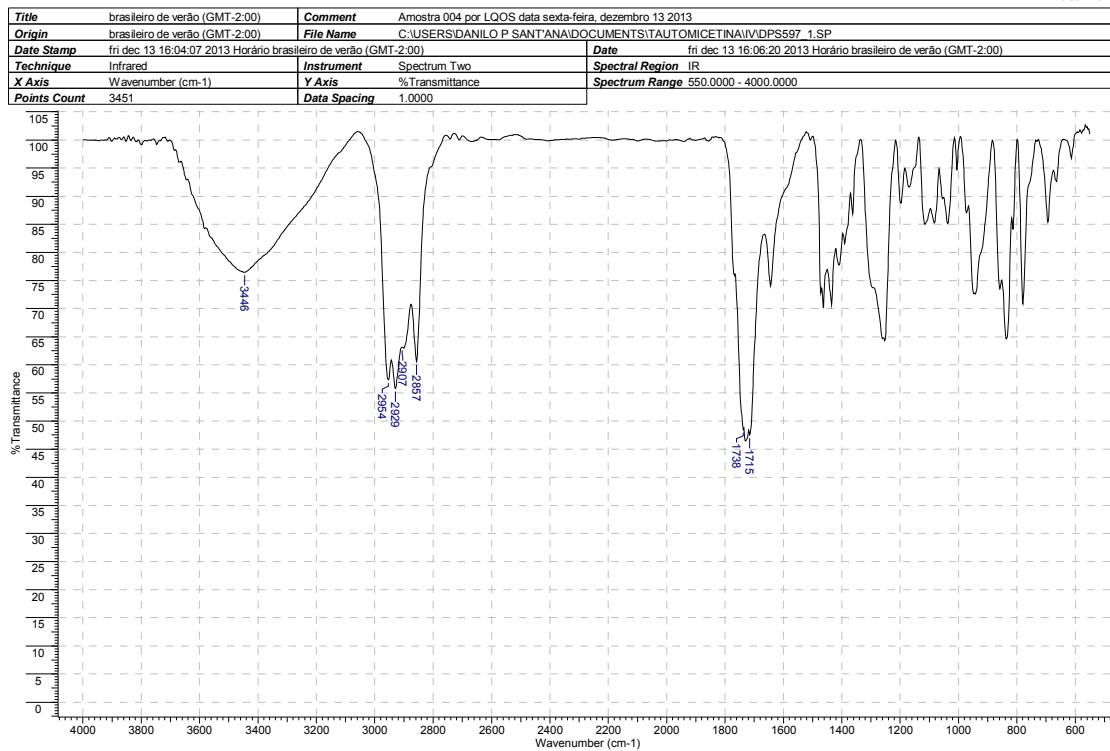
Anexo 196 RMN de <sup>1</sup>H 242 (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz).



Anexo 197 RMN de <sup>13</sup>C 242 (CDCl<sub>3</sub>, 100.26 MHz).

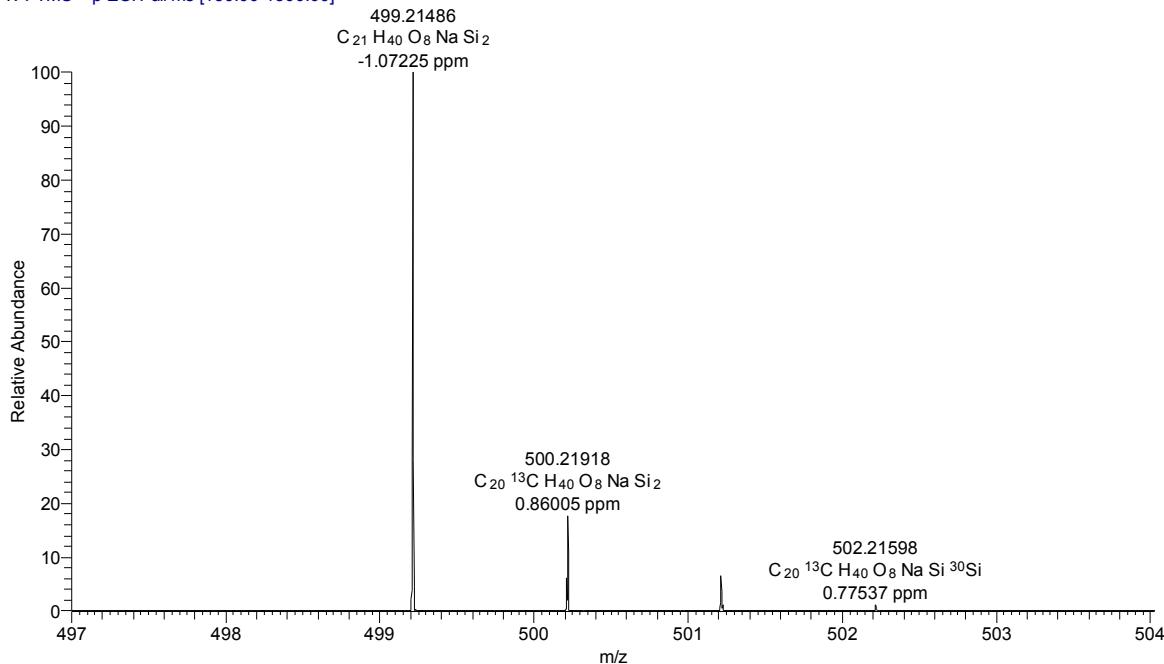
## Anexos

6 Jan 2014



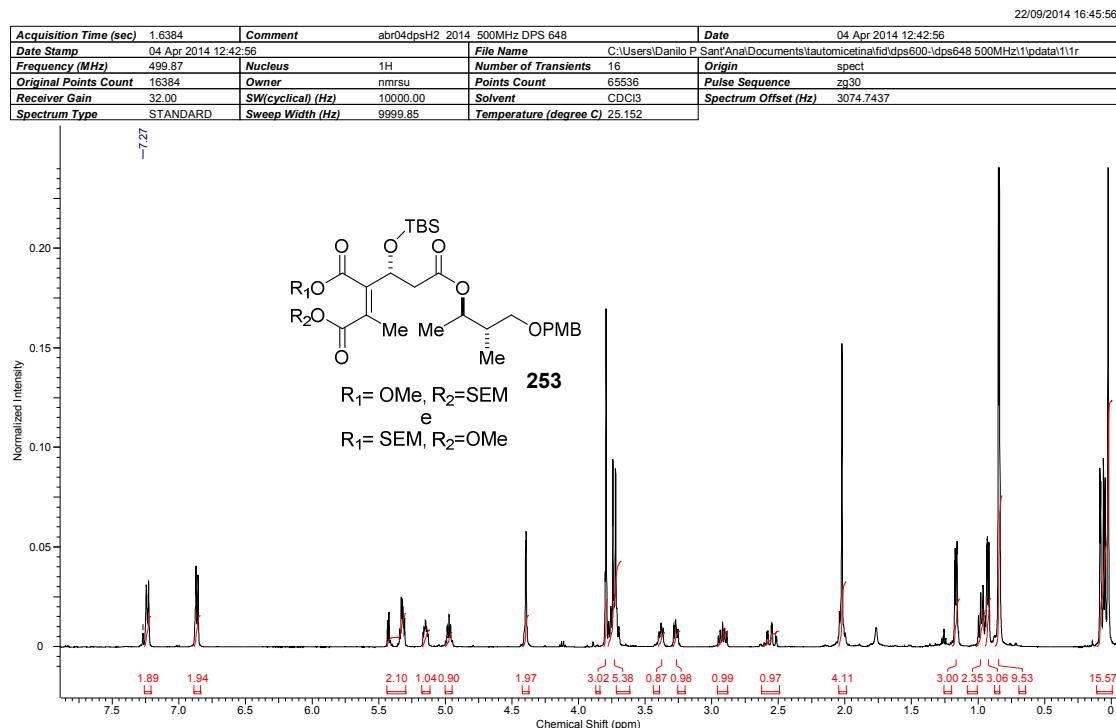
### Anexo 198 I.V. de 242.

D003 #54 RT: 0.82 AV: 1 NL: 1.07E7  
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-1500.00]

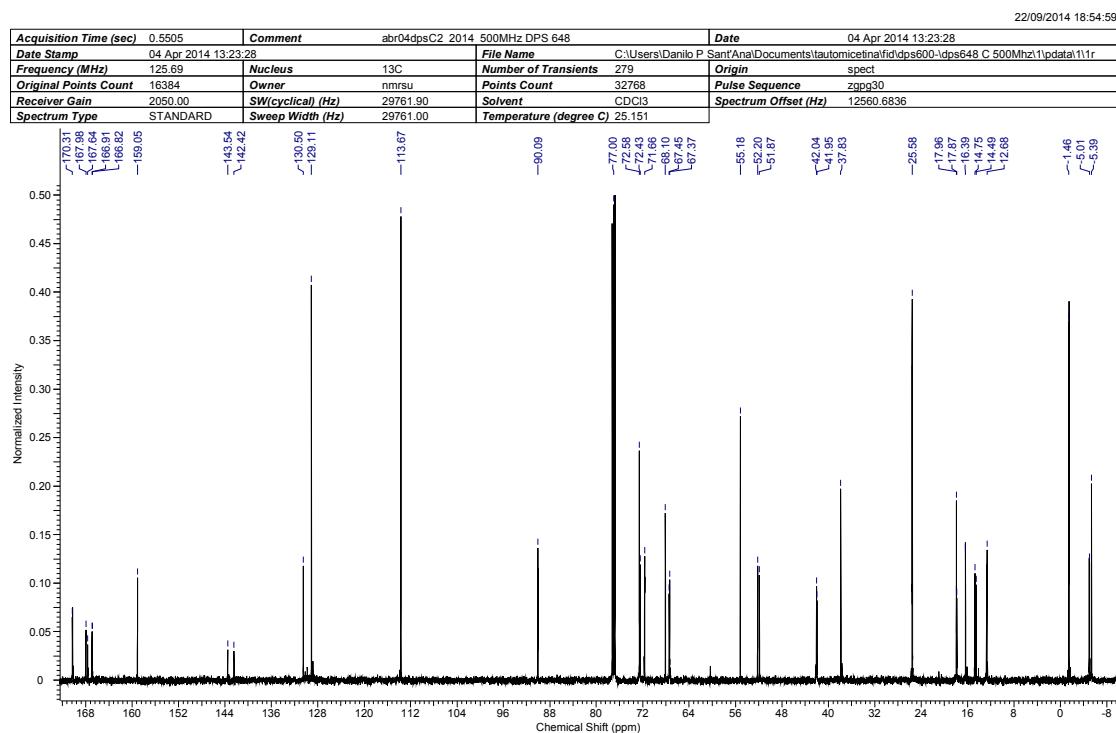


**Anexo 199 (ESI TOF-MS):  $m/z$  para  $C_{21}H_{40}O_8NaSi_2$  [M+H] calculado 499,21594**

## Anexos



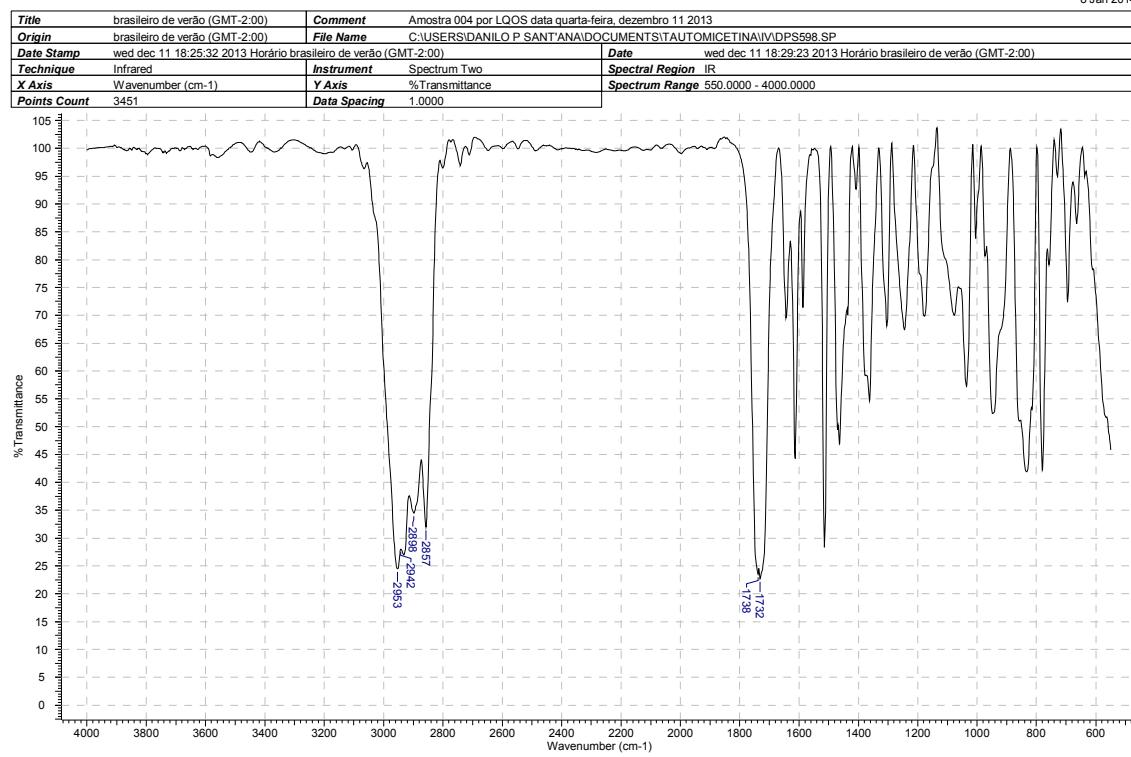
**Anexo 200 RMN de <sup>1</sup>H 253 (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).**



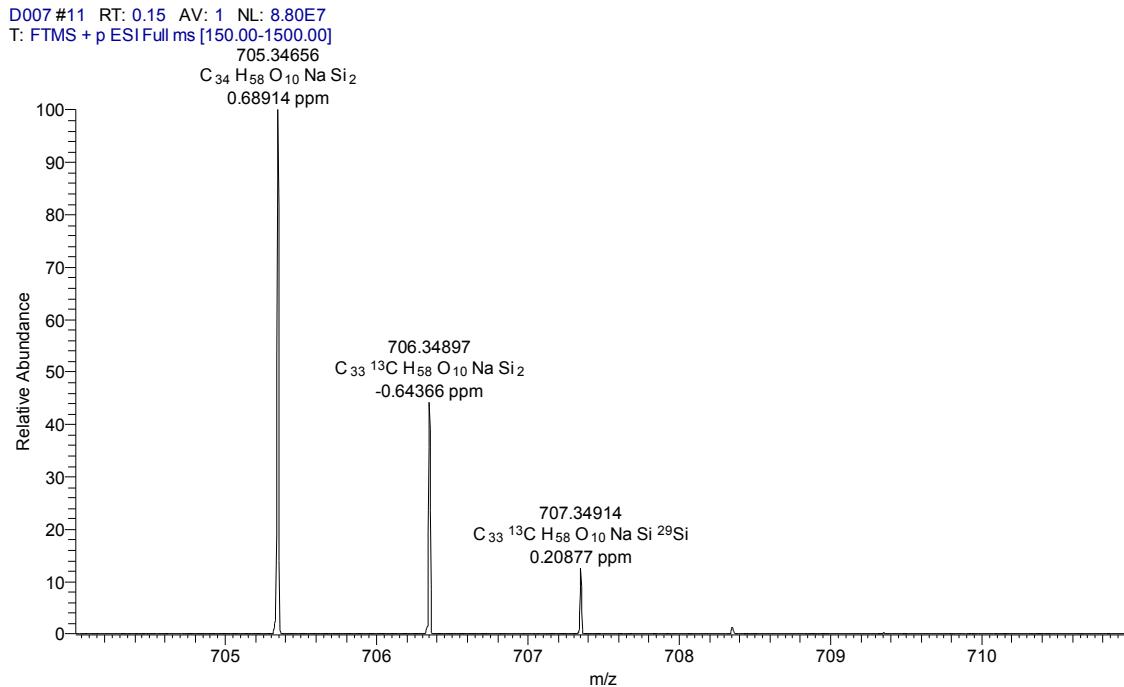
**Anexo 201 RMN de <sup>13</sup>C 253 (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).**

## Anexos

8 Jan 2014



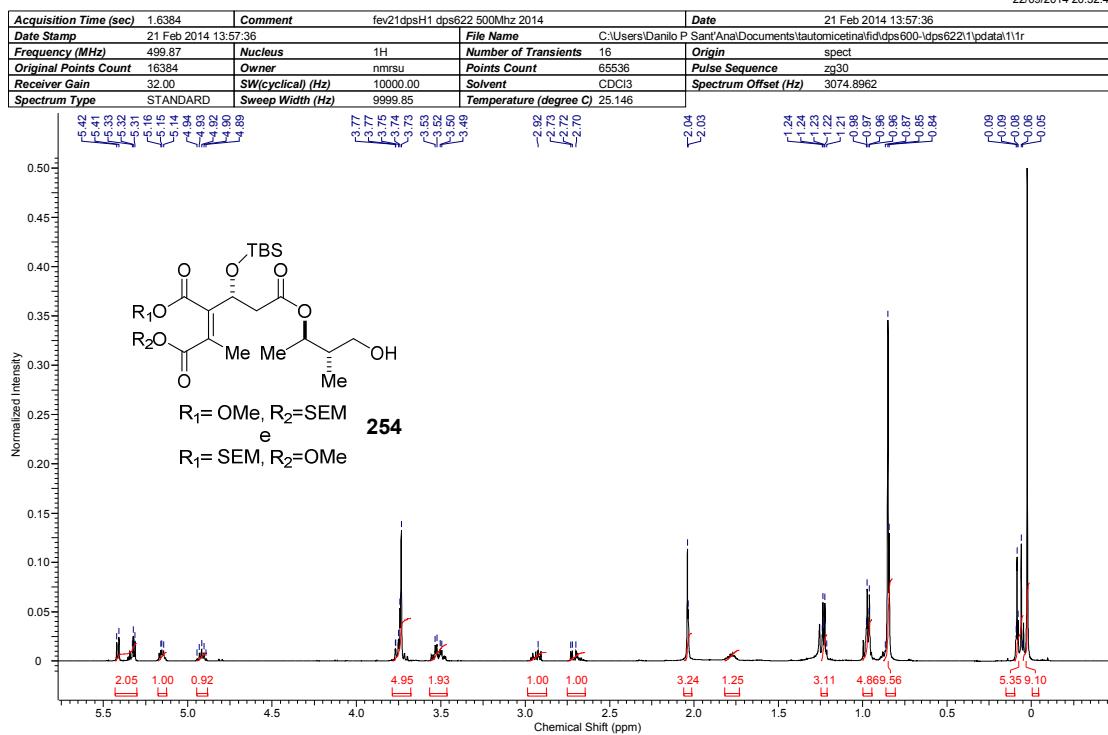
### Anexo 202 I.V. de 253.



Anexo 203 (ESI TOF-MS):  $m/z$  para  $C_{34}H_{58}O_{10}NaSi_2$  [M+Na] calculado 705,34662.

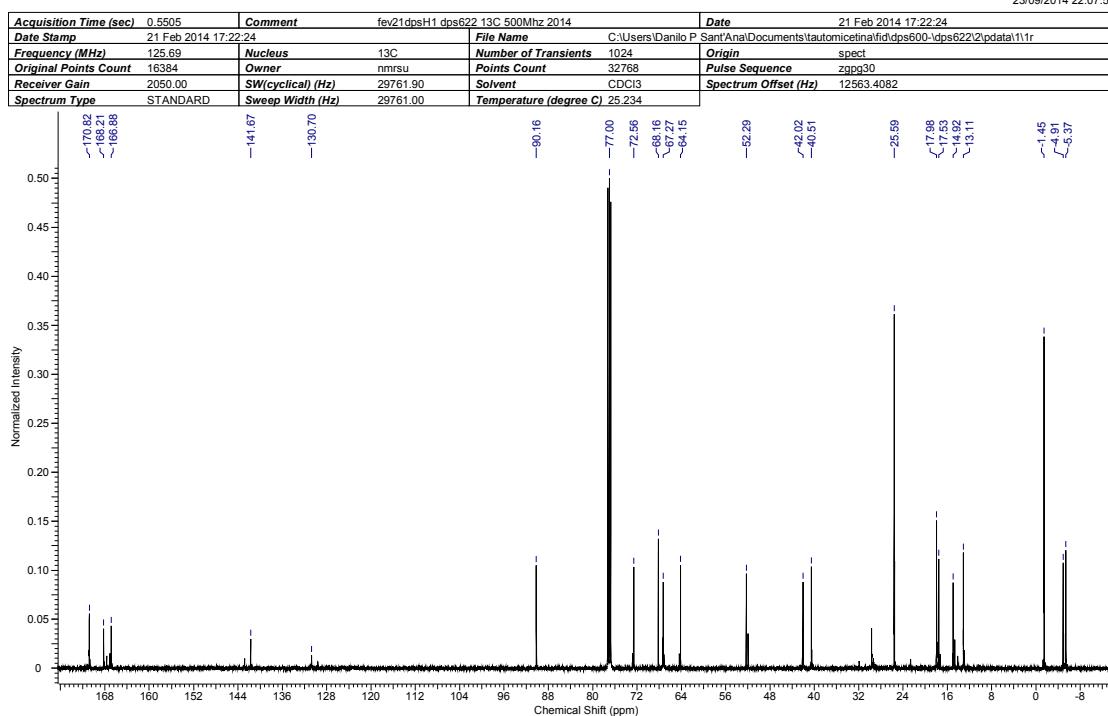
## Anexos

22/09/2014 20:32:47



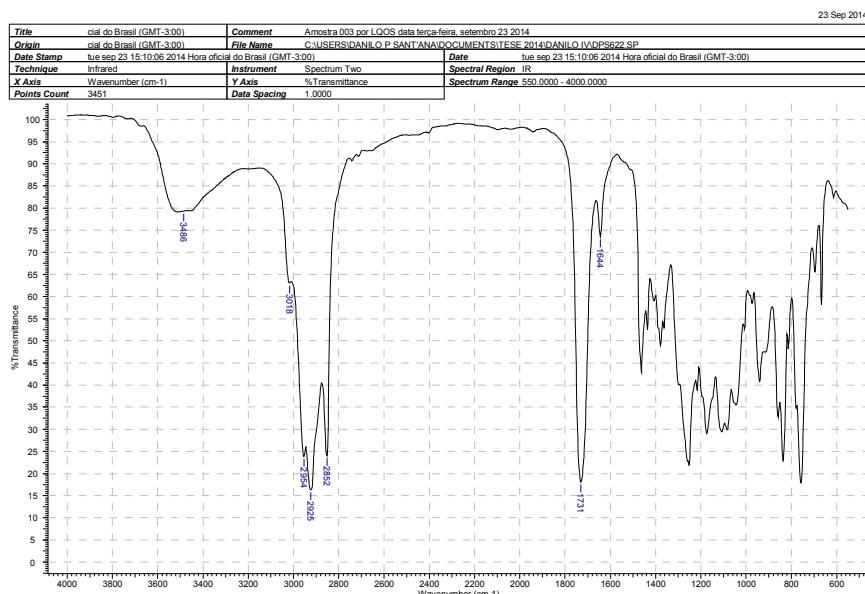
Anexo 204 RMN de <sup>1</sup>H 254 (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).

23/09/2014 22:07:59



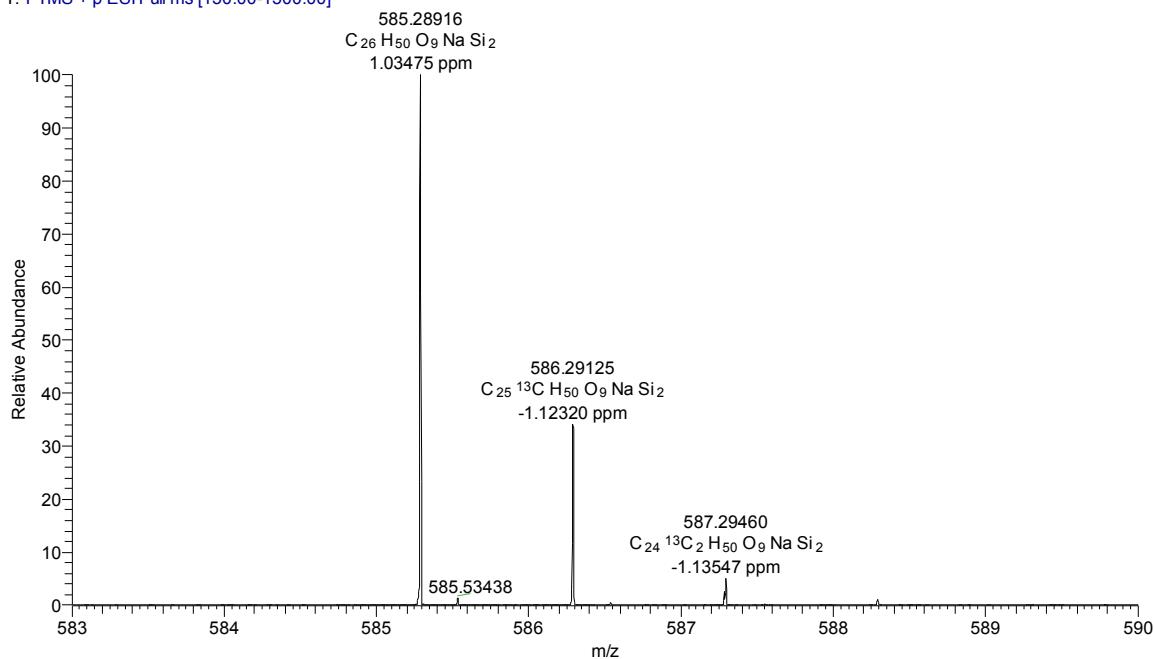
Anexo 205 RMN de <sup>13</sup>C 254 (CDCl<sub>3</sub>, 125,7 MHz).

## Anexos



### Anexo 206 I.V. de 254.

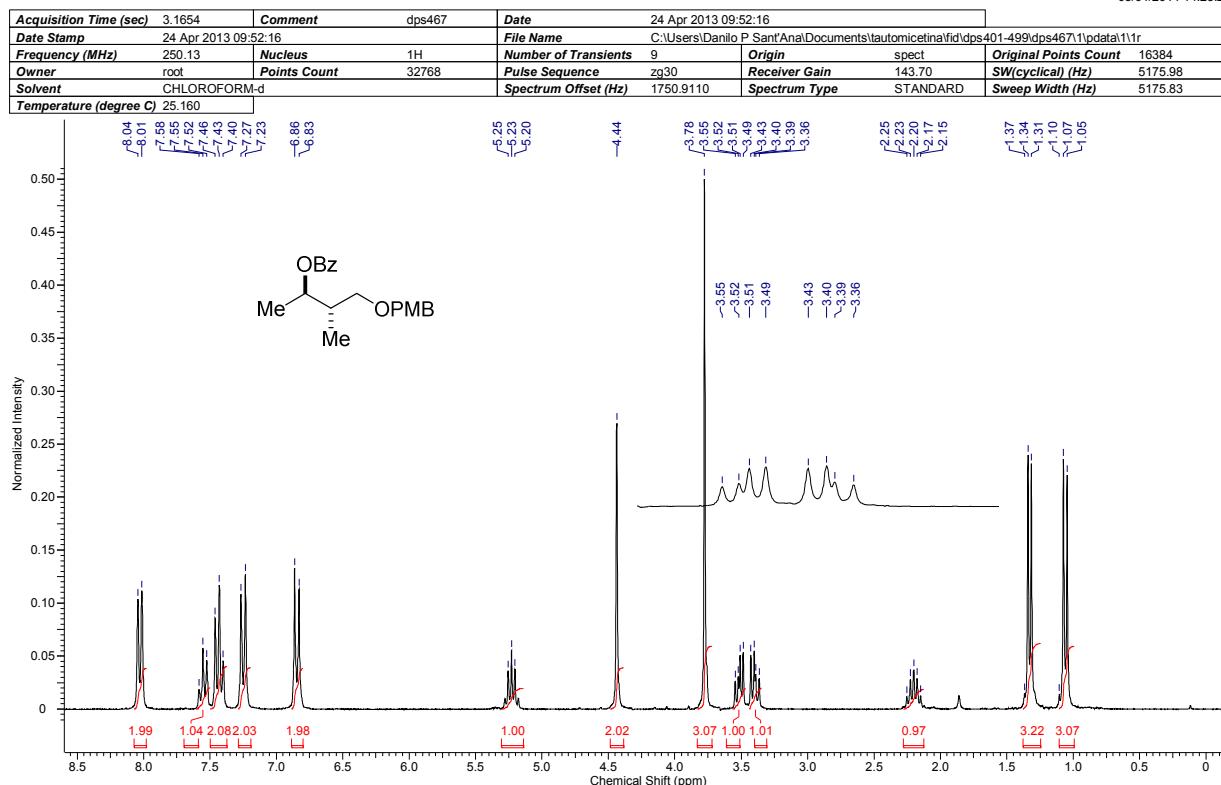
D001 #7 RT: 0.10 AV: 1 NL: 6.68E7  
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-1500.00]



**Anexo 207 (ESI TOF-MS):  $m/z$  para C<sub>26</sub>H<sub>50</sub>O<sub>9</sub>NaSi<sub>2</sub> [M+Na] calculado 585,28911.**

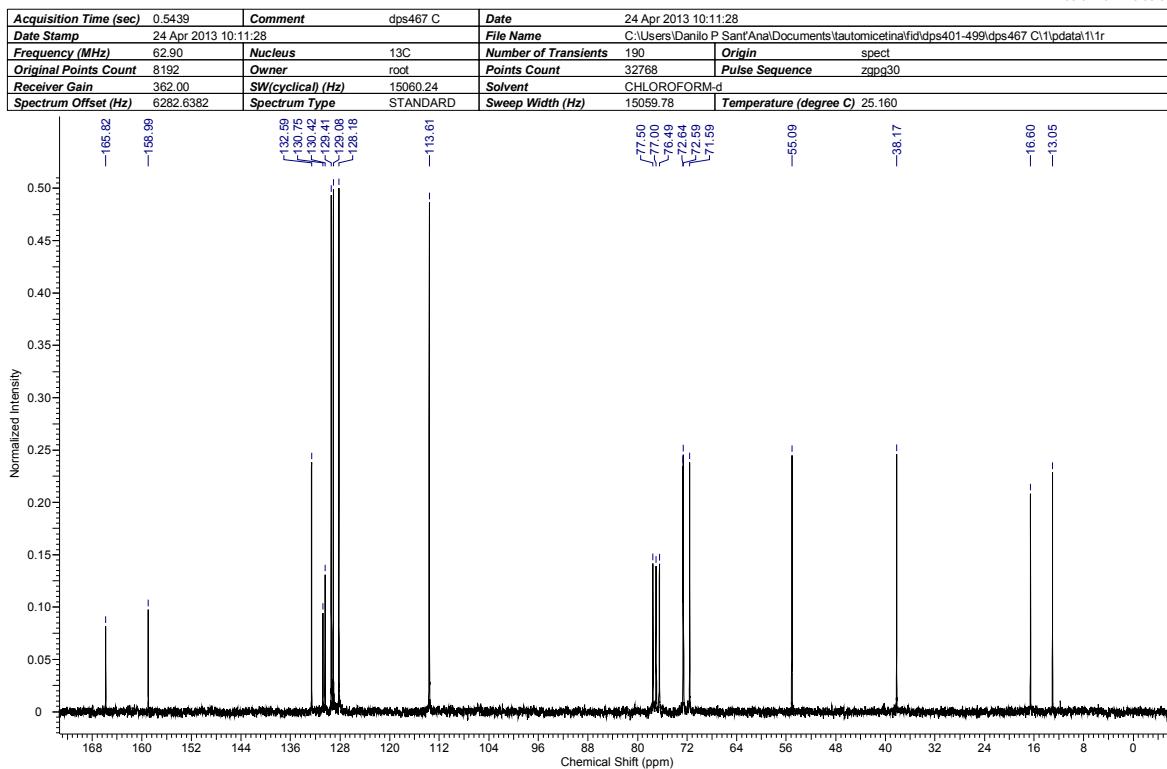
## Anexos

08/01/2014 14:23:29



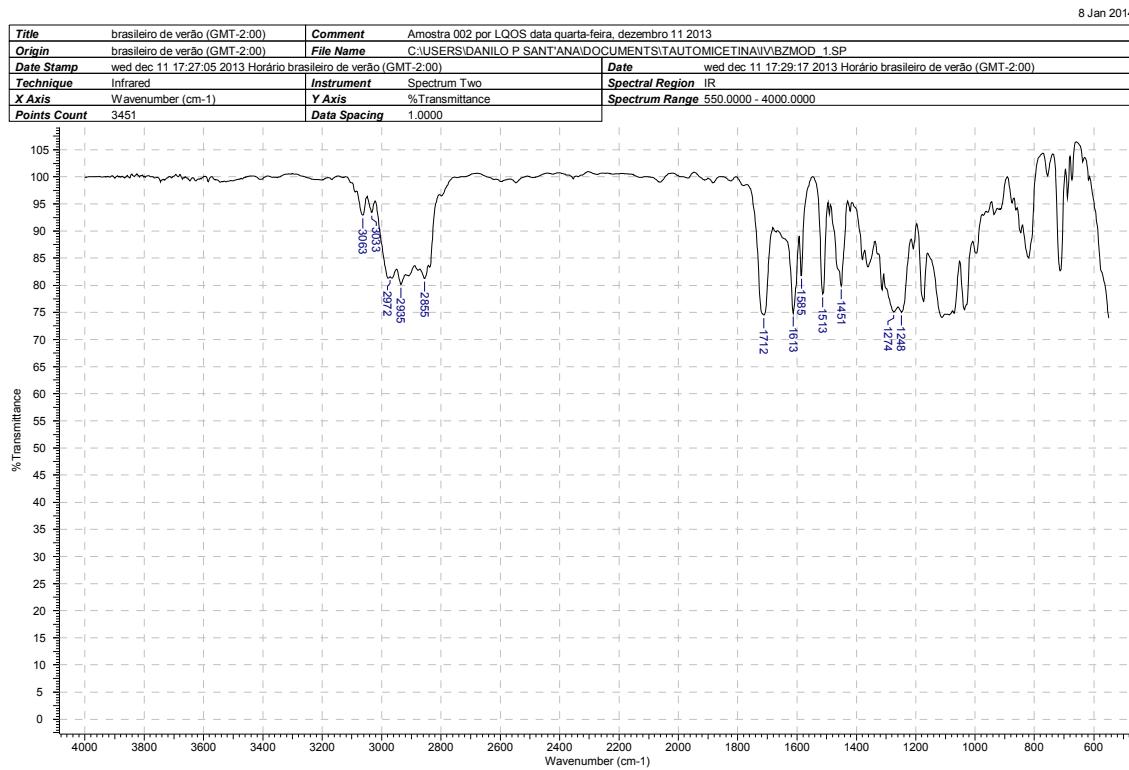
**Anexo 208 RMN de  $^1\text{H}$  255 ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz).**

08/01/2014 15:03:09

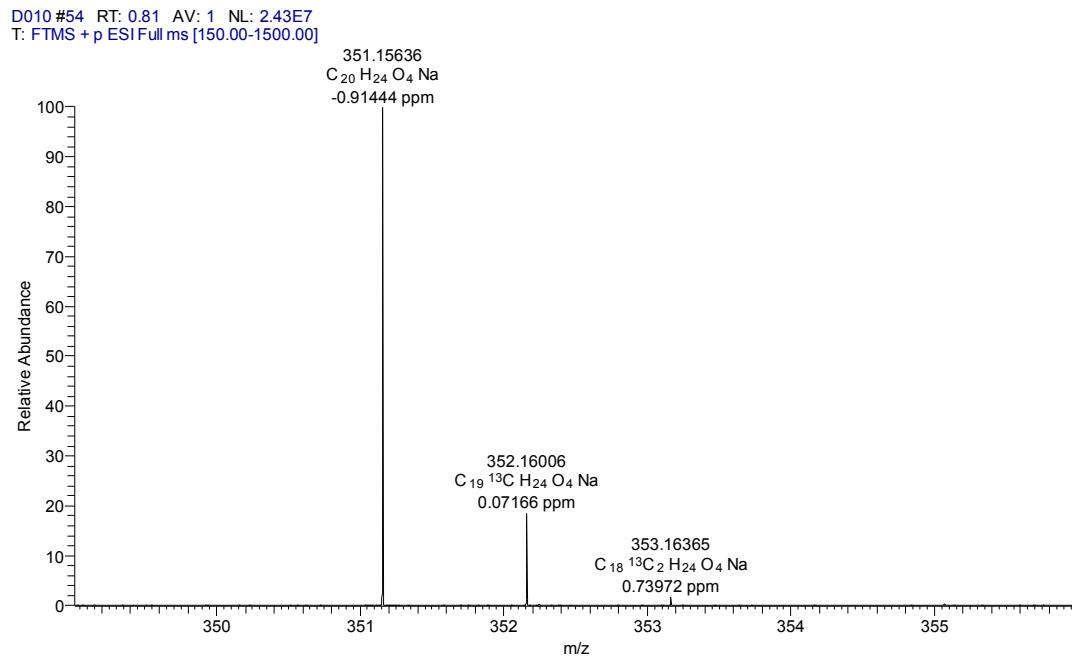


**Anexo 209 RMN de  $^{13}\text{C}$  255 ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz).**

## Anexos



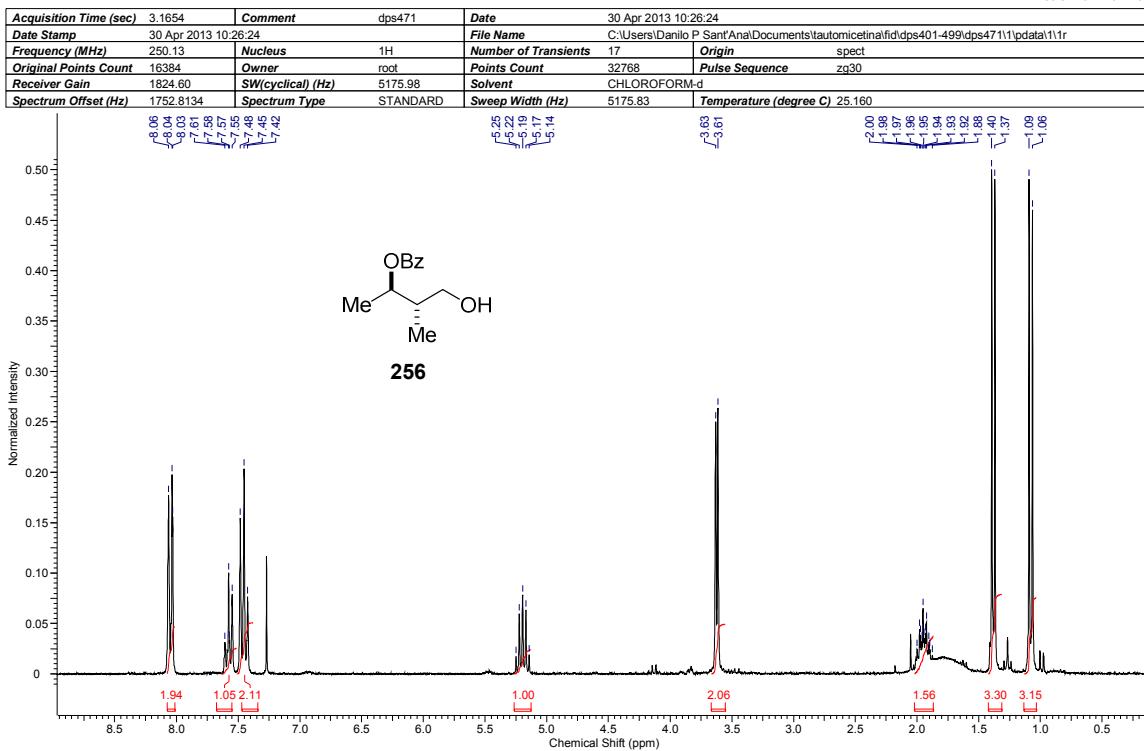
**Anexo 210 I.V. de 252.**



**Anexo 211 (ESI TOF-MS):  $m/z$  para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na] calculado 351,15723.**

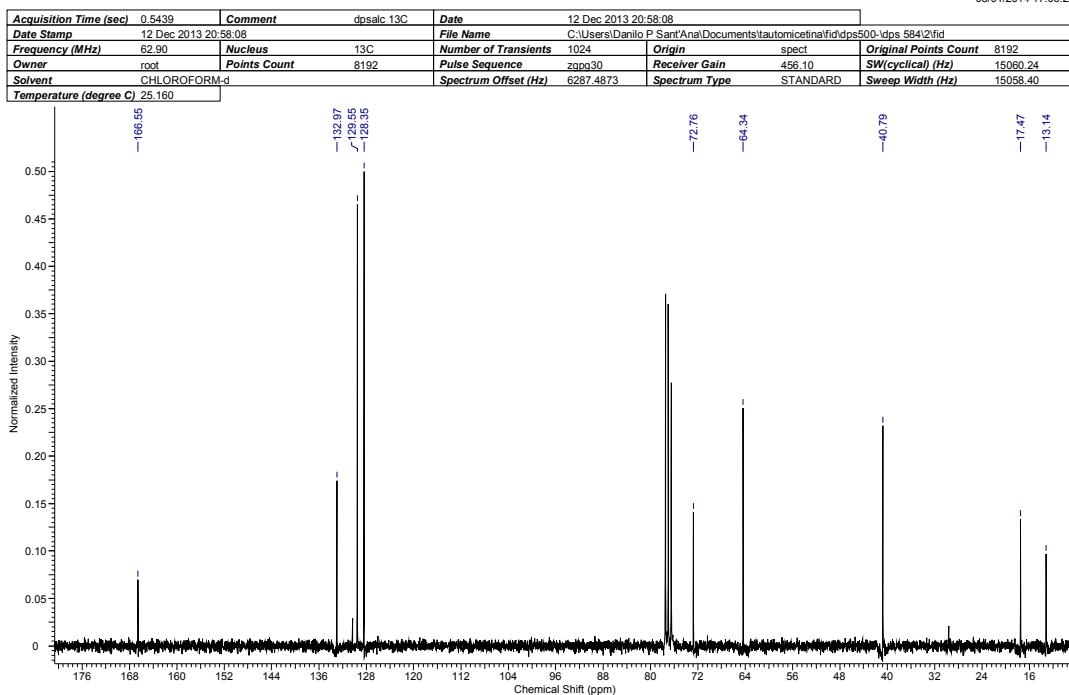
## Anexos

08/01/2014 16:24:57



**Anexo 212 RMN de  $^1\text{H}$  256 ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz).**

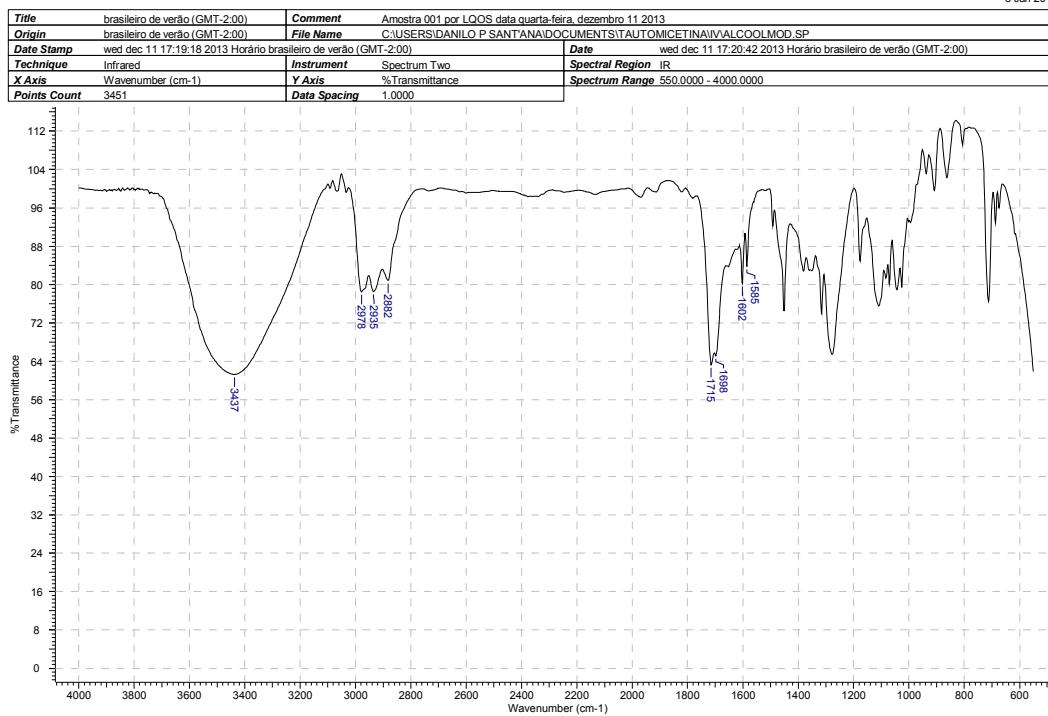
08/01/2014 17:00:22



**Anexo 213 RMN de  $^{13}\text{C}$  256 ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz).**

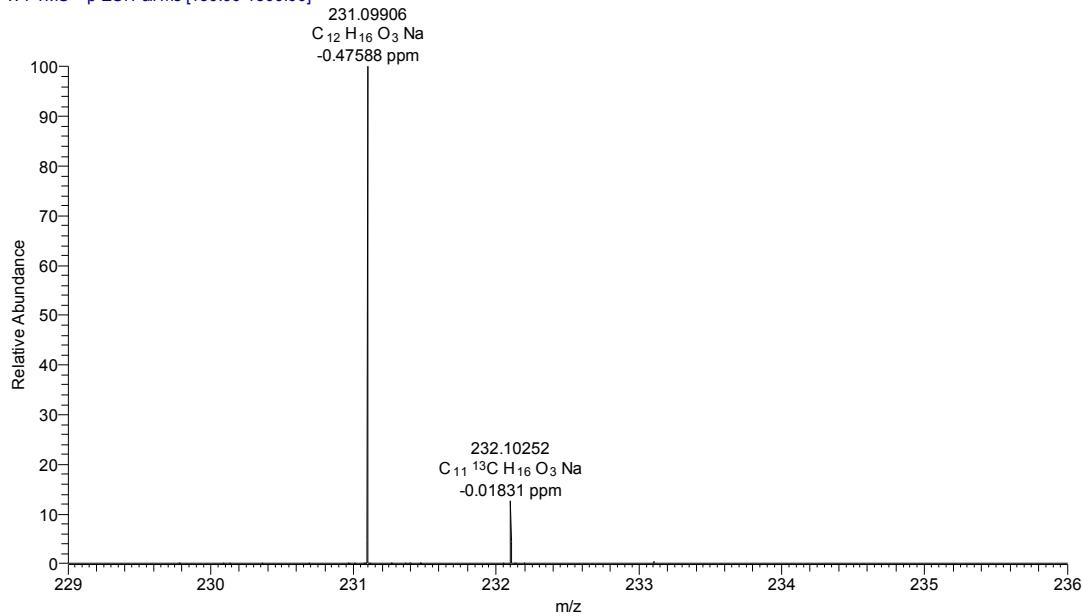
## Anexos

8 Jan 2014



**Anexo 214 I.V. de 256.**

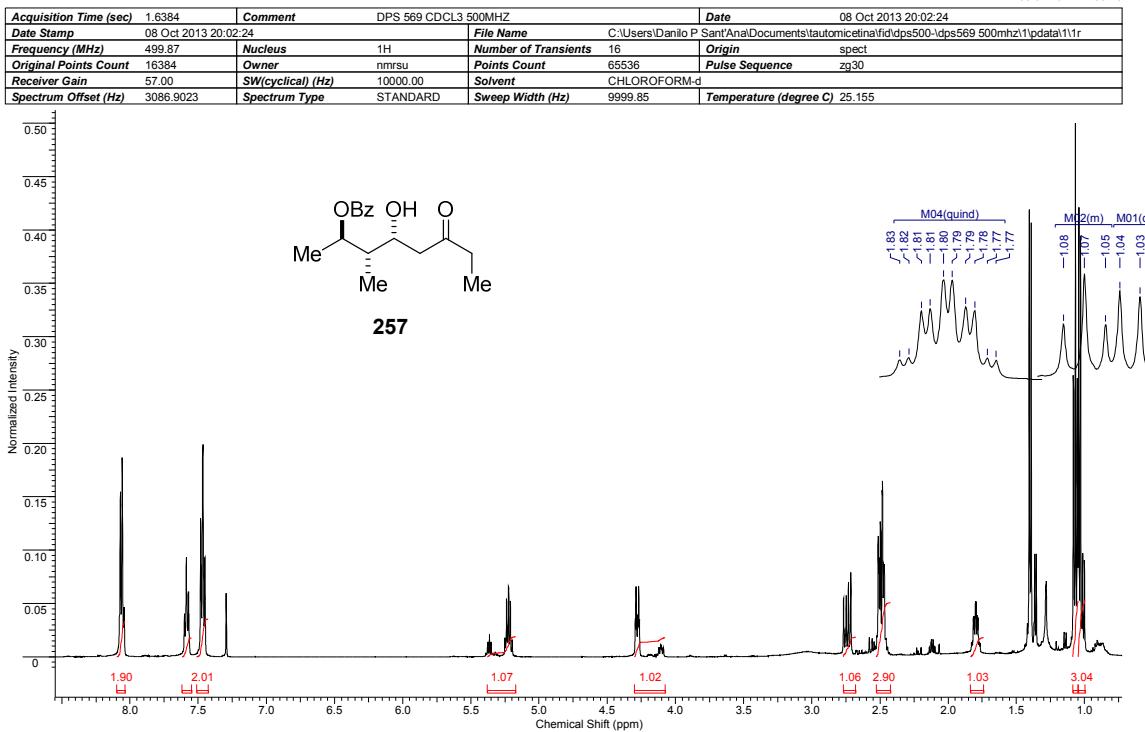
D011 #53 RT: 0.80 AV: 1 NL: 7.90E6  
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-1500.00]



**Anexo 215 (ESI TOF-MS): *m/z* para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na] calculado 231,09971.**

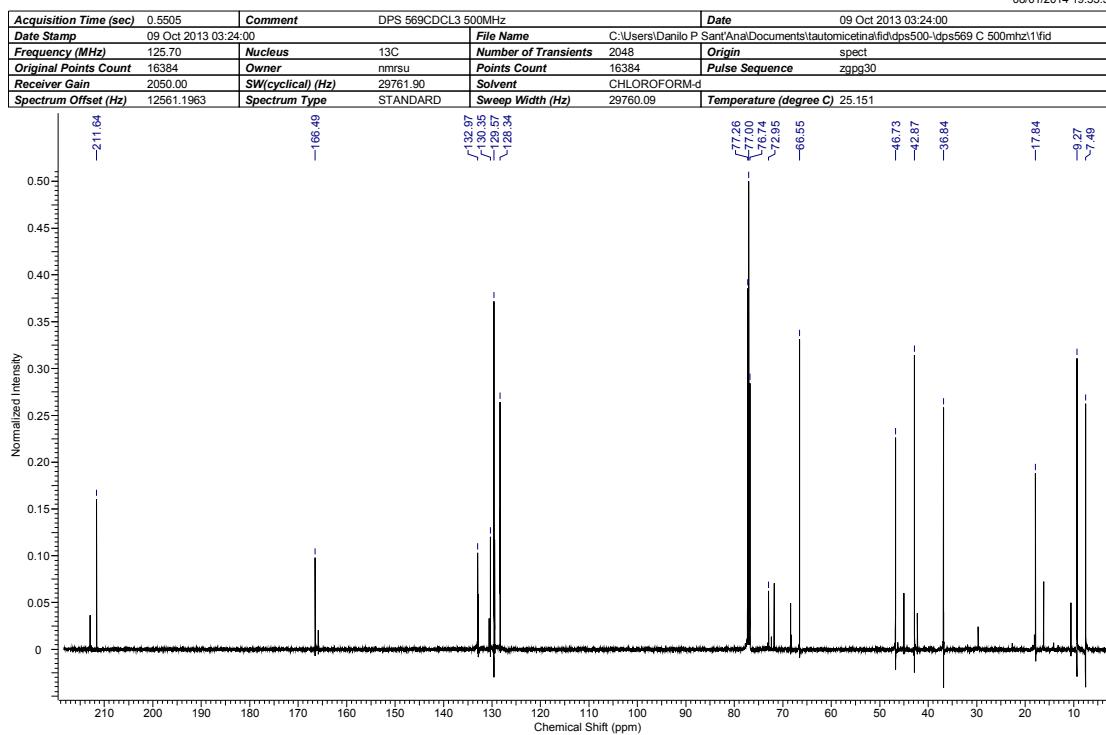
## Anexos

08/01/2014 17:39:28



**Anexo 216 RMN de  $^1\text{H}$  257 (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).**

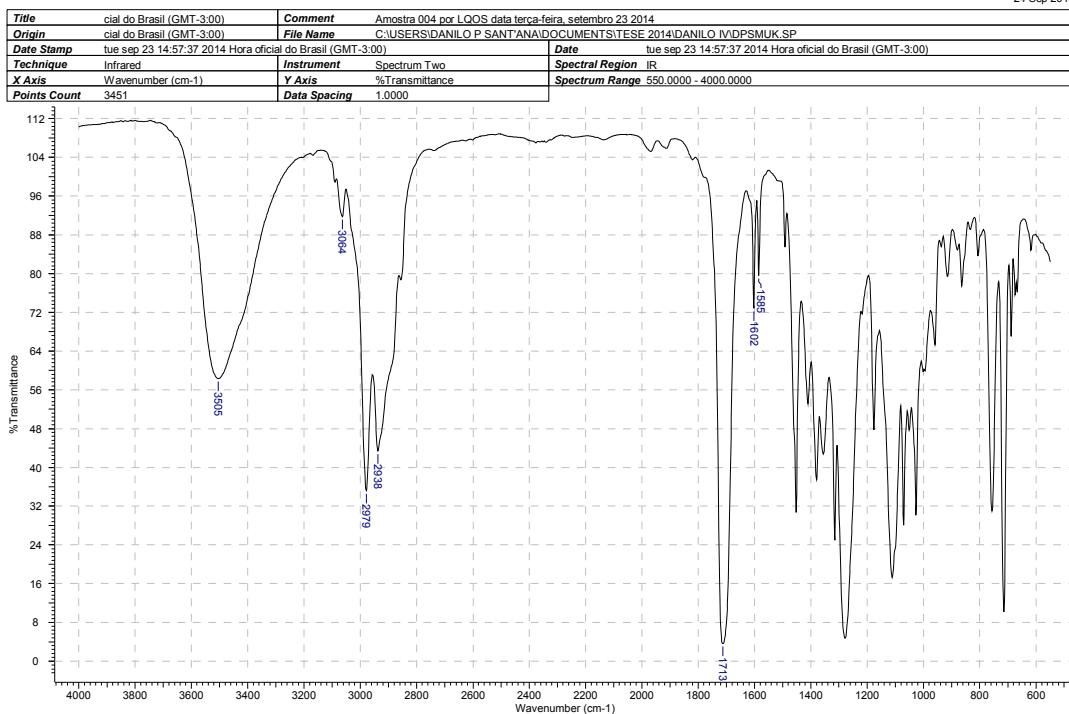
08/01/2014 19:53:37



**Anexo 217 RMN de  $^{13}\text{C}$  257 (CDCl<sub>3</sub>, 125,7 MHz).**

## Anexos

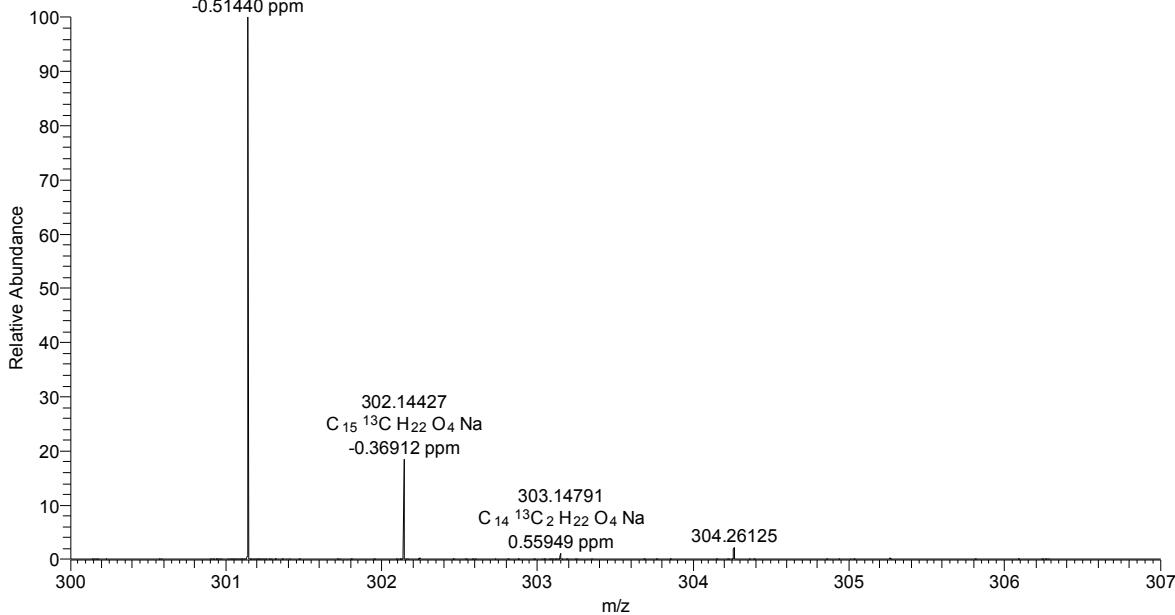
24 Sep 2014



**Anexo 218 I.V. de 257.**

D008 #53 RT: 0.81 AV: 1 NL: 4.47E7  
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-1500.00]

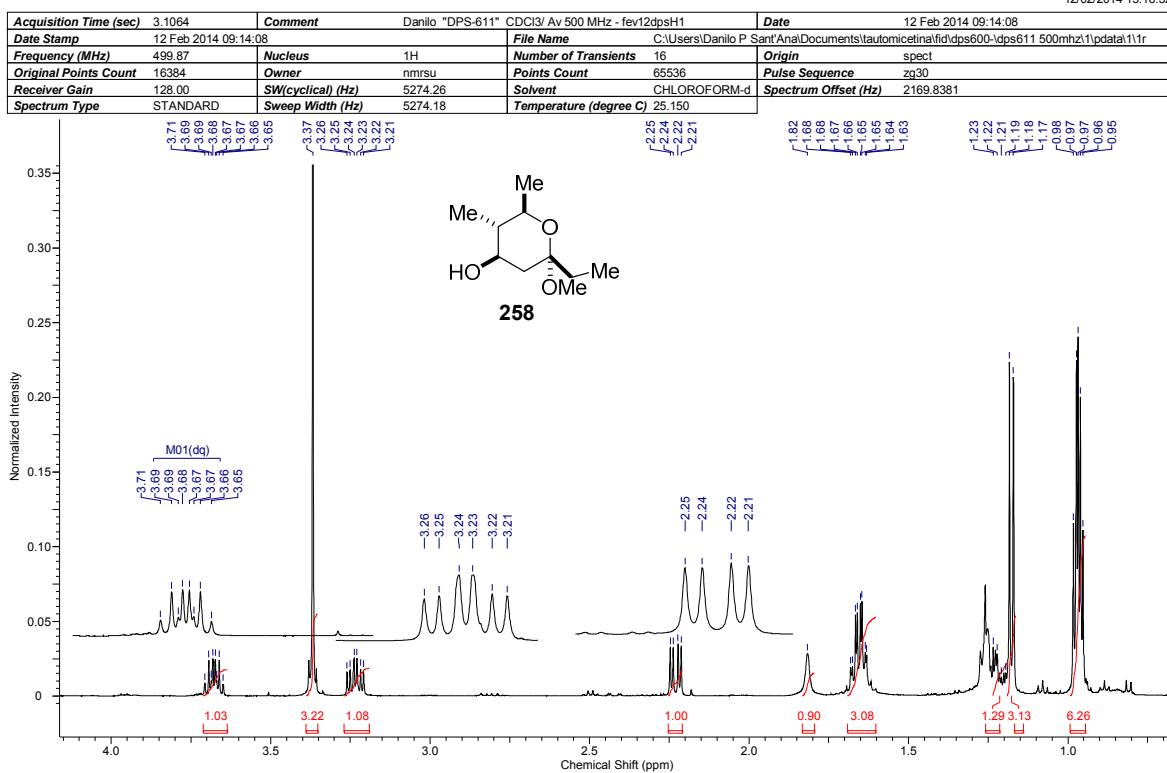
301.14088  
C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>Na  
-0.51440 ppm



**Anexo 219 (ESI TOF-MS): m/z para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na] calculado 301,14158.**

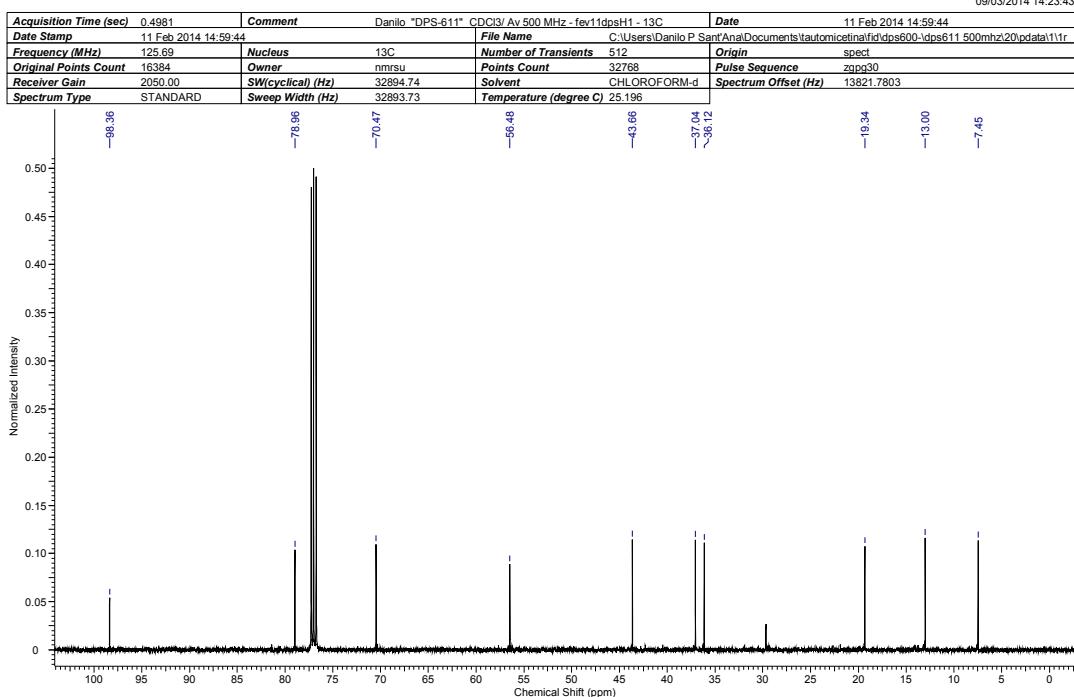
## Anexos

12/02/2014 15:16:32



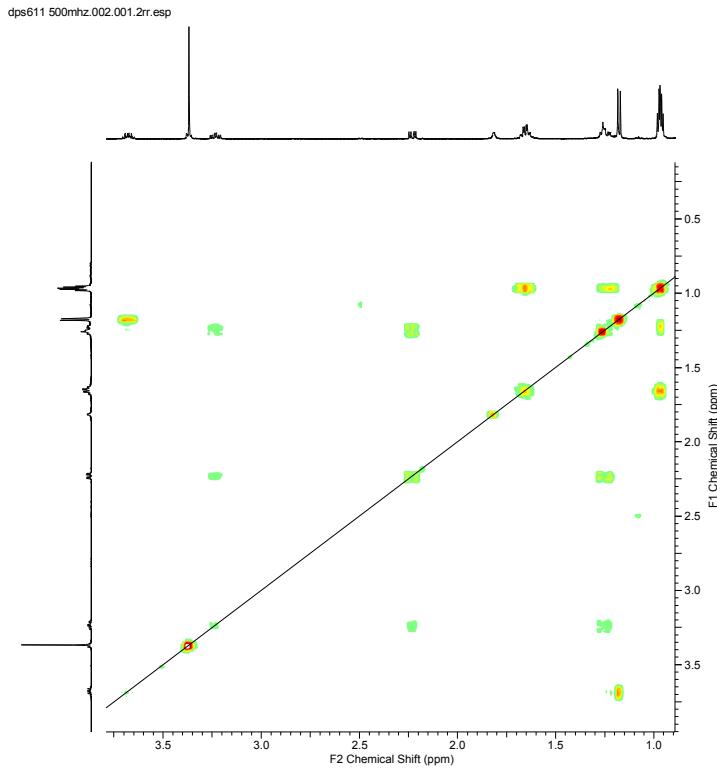
**Anexo 220 RMN de <sup>1</sup>H 258 (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).**

09/03/2014 14:23:43

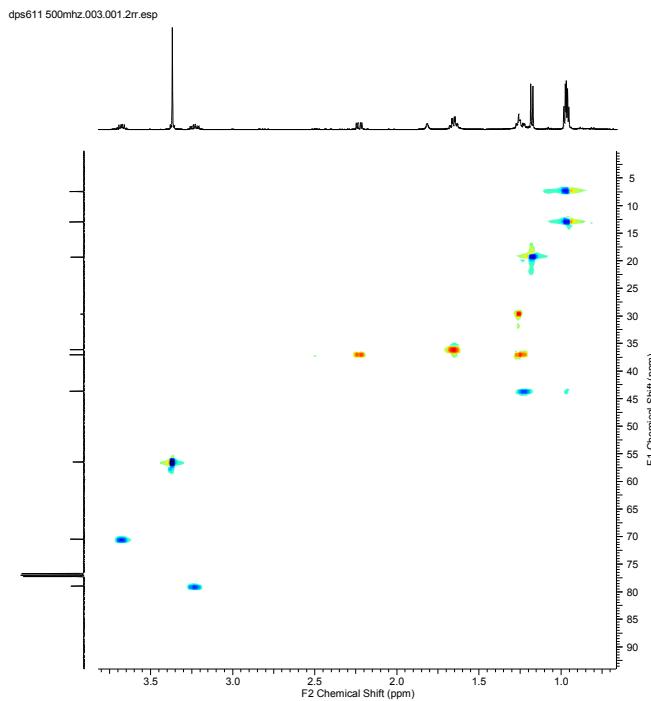


**Anexo 221 RMN de <sup>1</sup>H 258 (CDCl<sub>3</sub>, 125.7 MHz).**

## Anexos



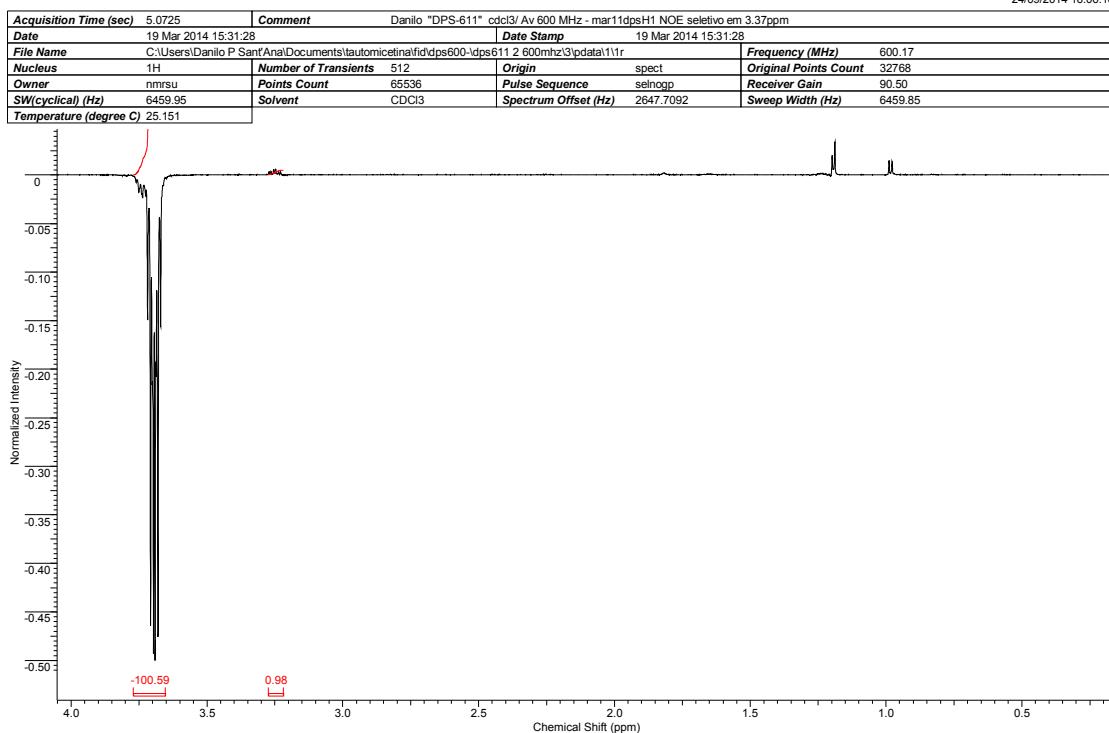
**Anexo 222 COSY de 258.**



**Anexo 223 HSQC de 258.**

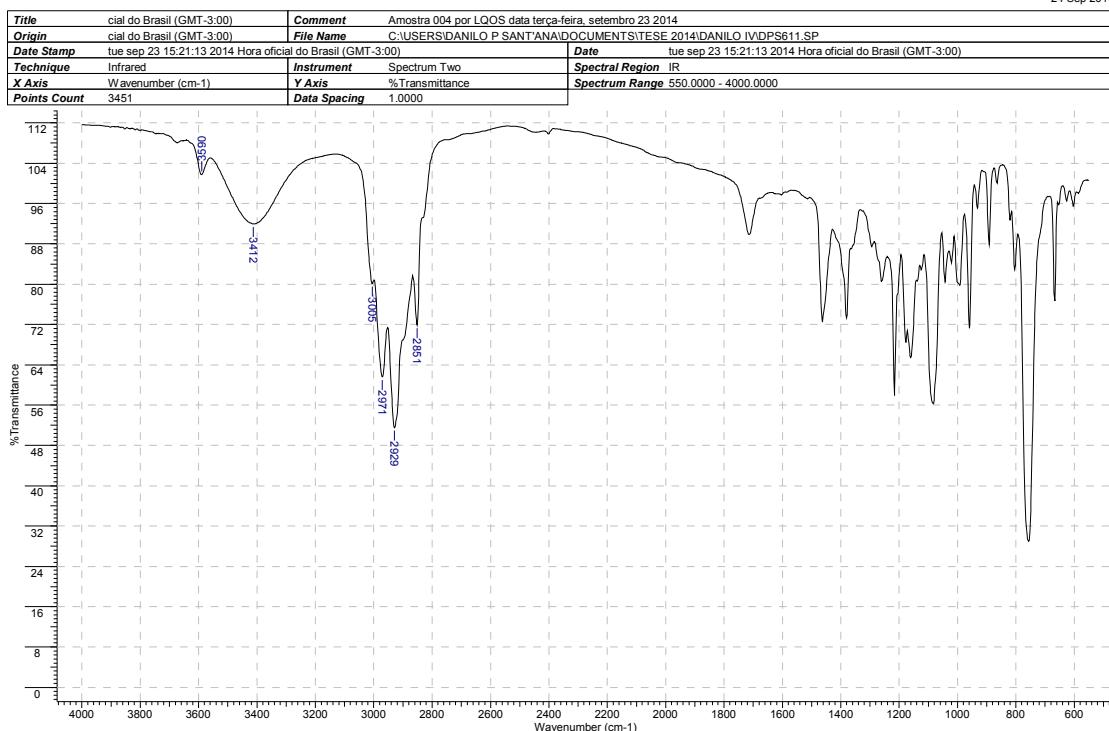
## Anexos

24/09/2014 16:06:16



**Anexo 224 NOE de 258.**

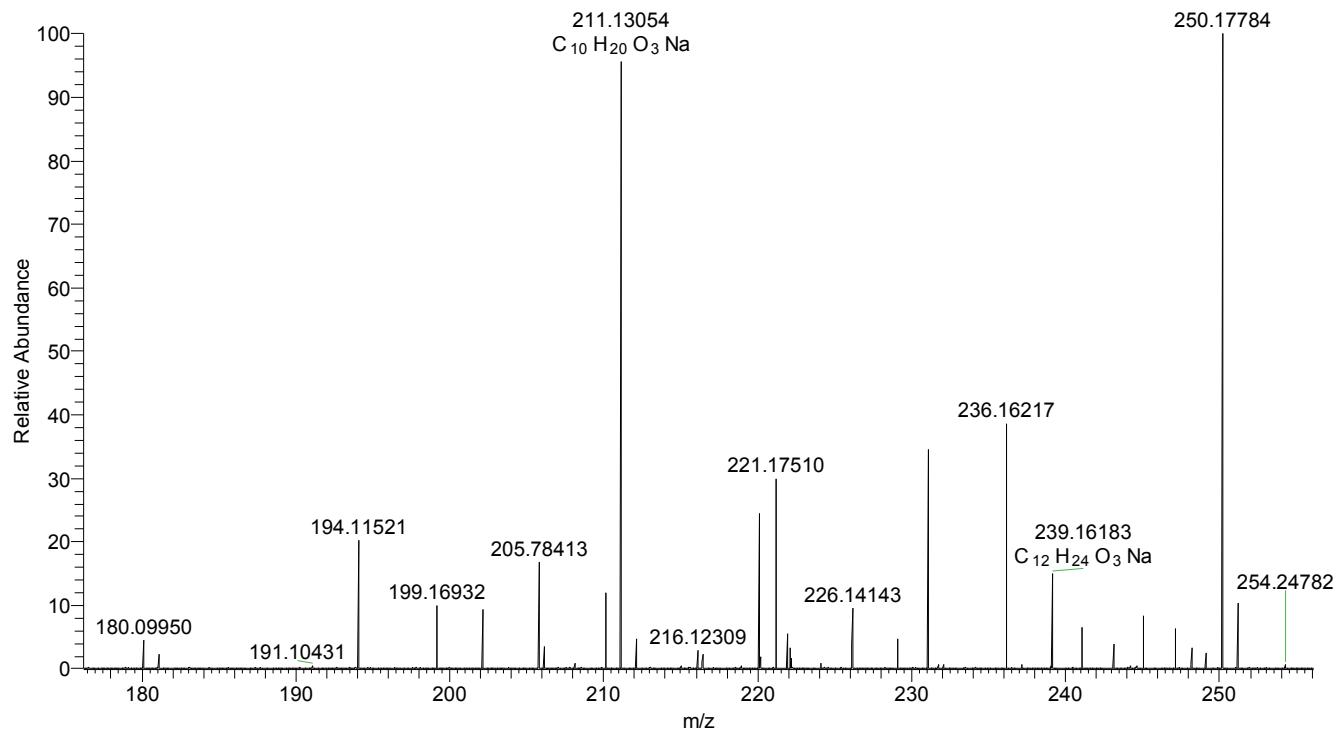
24 Sep 2014



**Anexo 225 I.V. de 258.**

## Anexos

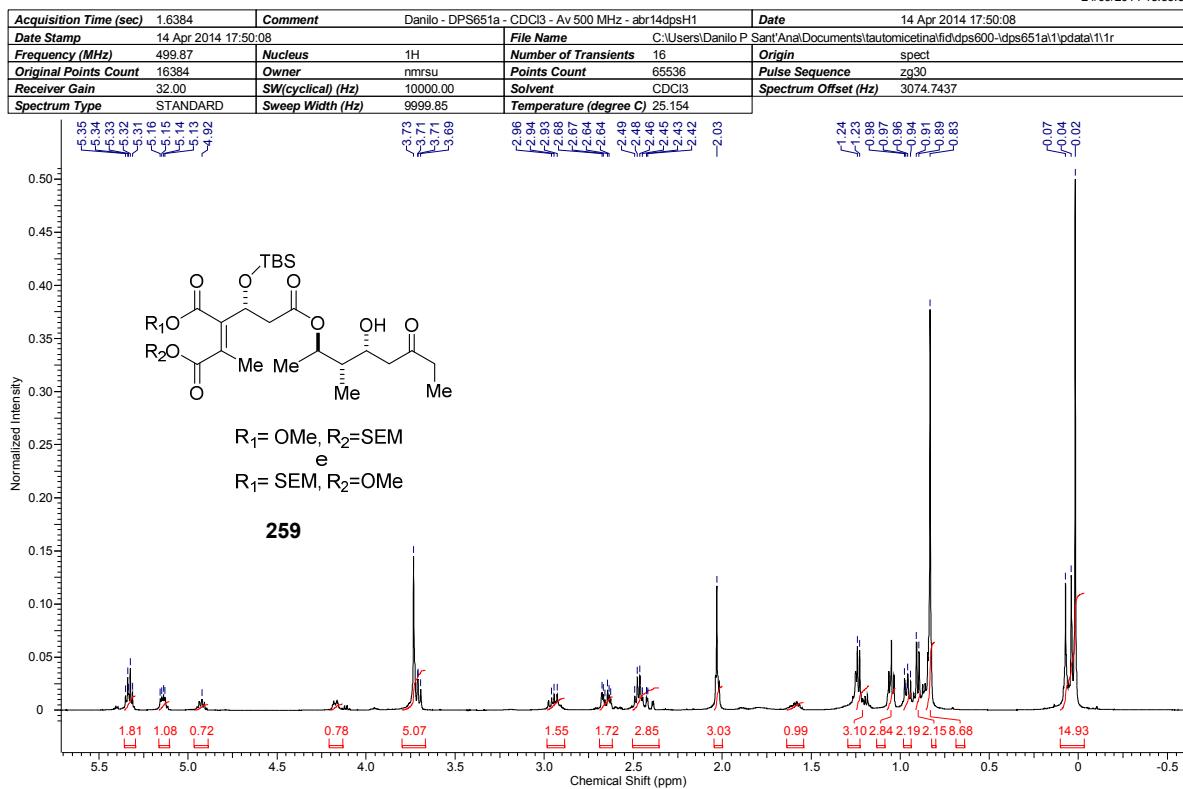
D012#7-65 RT: 0.10-0.98 AV: 59 NL: 7.38E4  
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-1500.00]



**Anexo 226 (ESI TOF-MS):  $m/z$  para  $C_{10}H_{20}O_3Na$  [ $M+Na$ ] calculado 211,1310.**

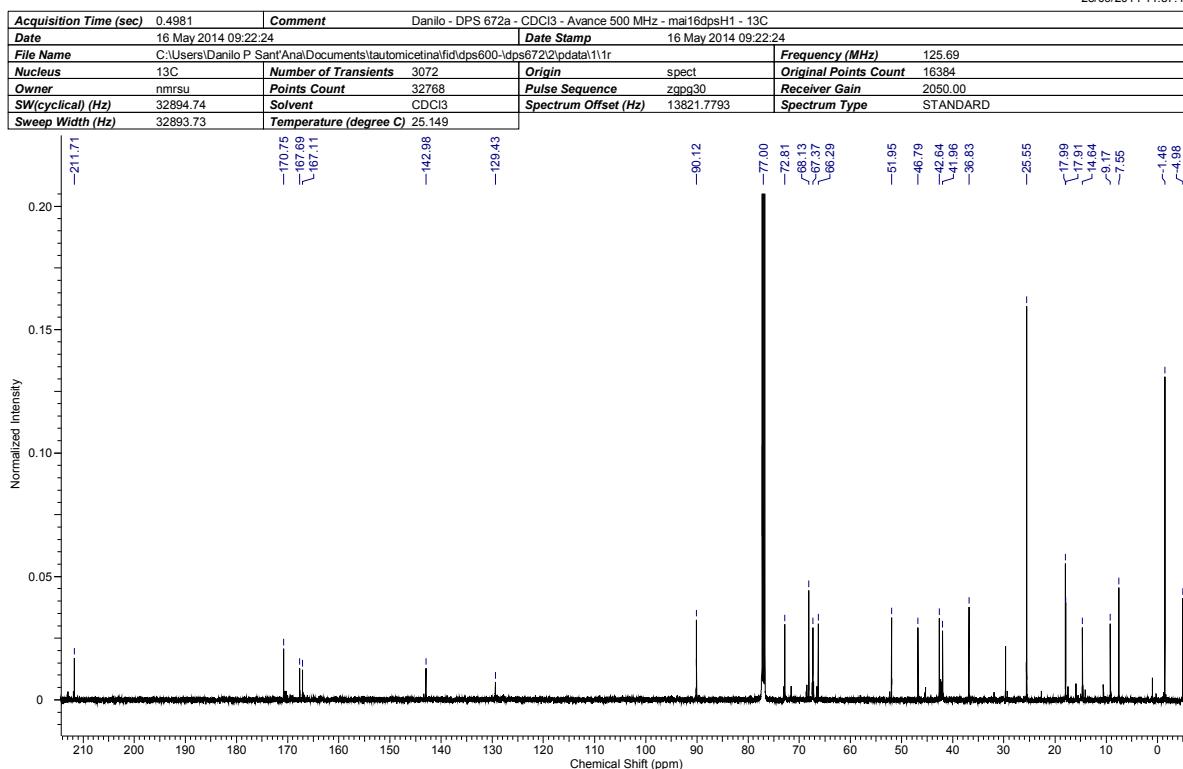
## Anexos

24/09/2014 18:35:31



**Anexo 227 RMN de <sup>1</sup>H 259 (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).**

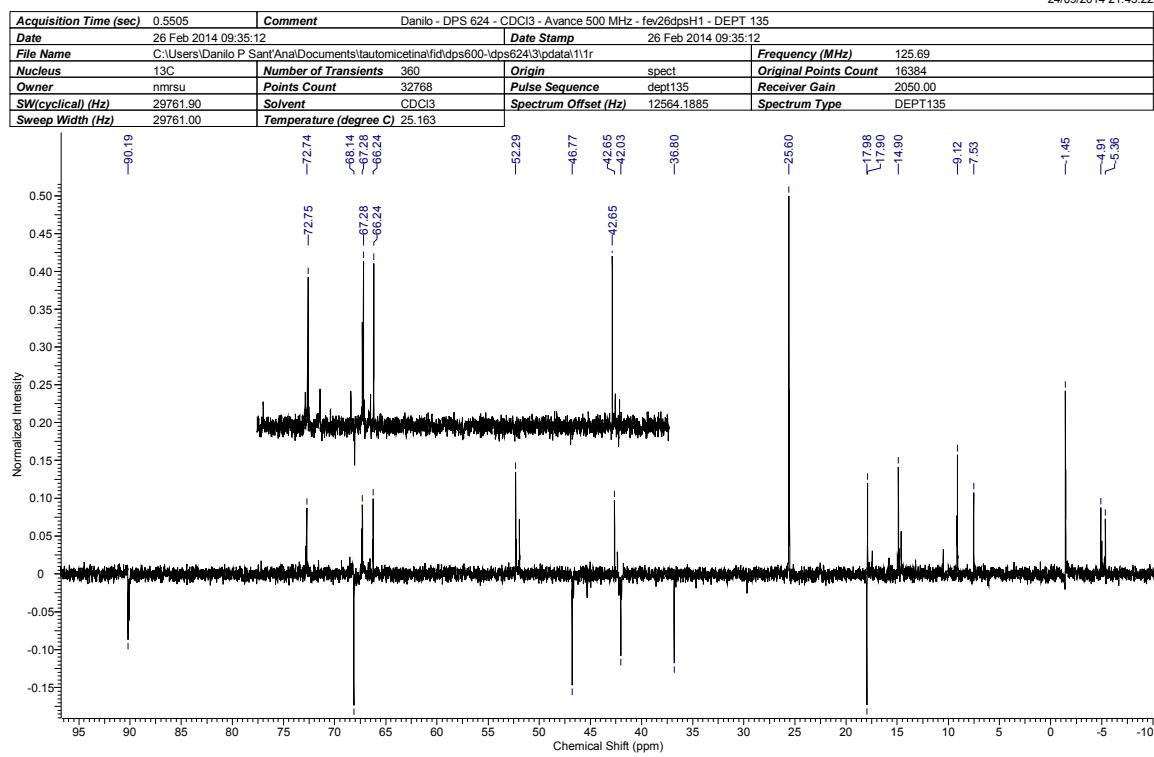
25/09/2014 11:57:10



**Anexo 228 RMN de <sup>13</sup>C 259 (CDCl<sub>3</sub>, 125,7 MHz).**

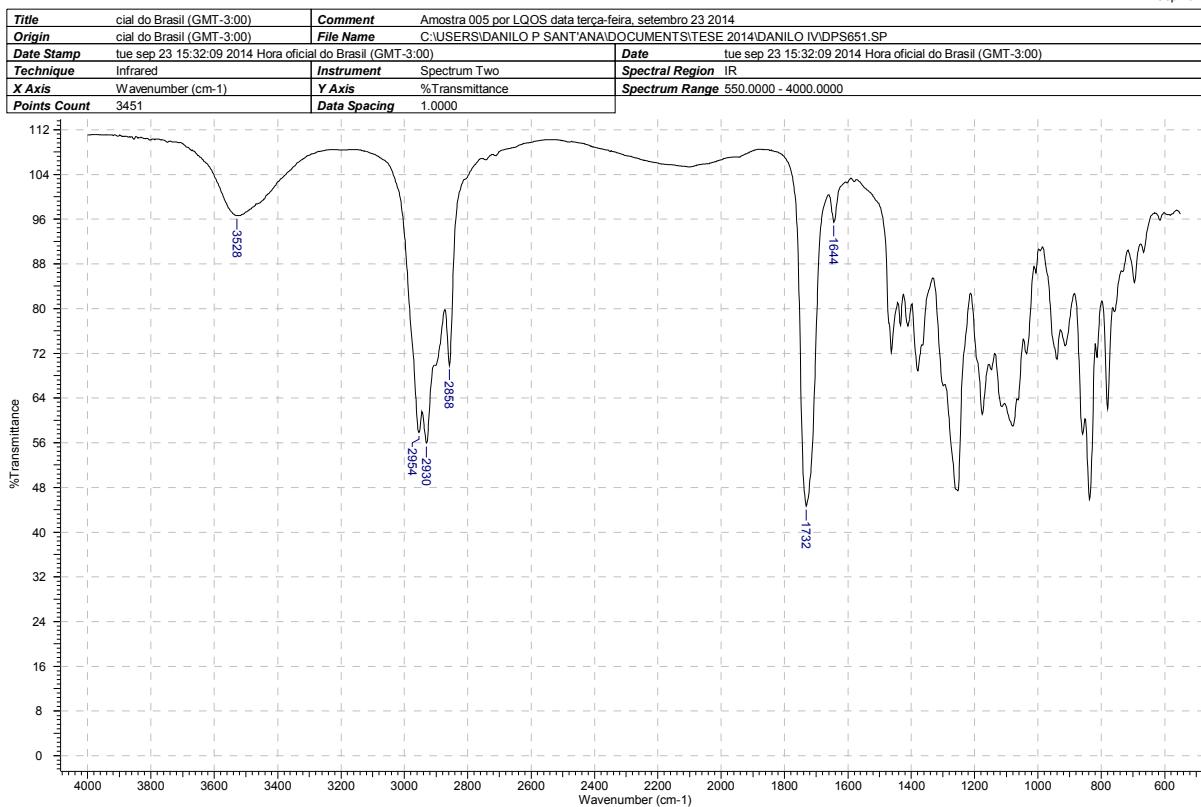
## Anexos

24/09/2014 21:45:22



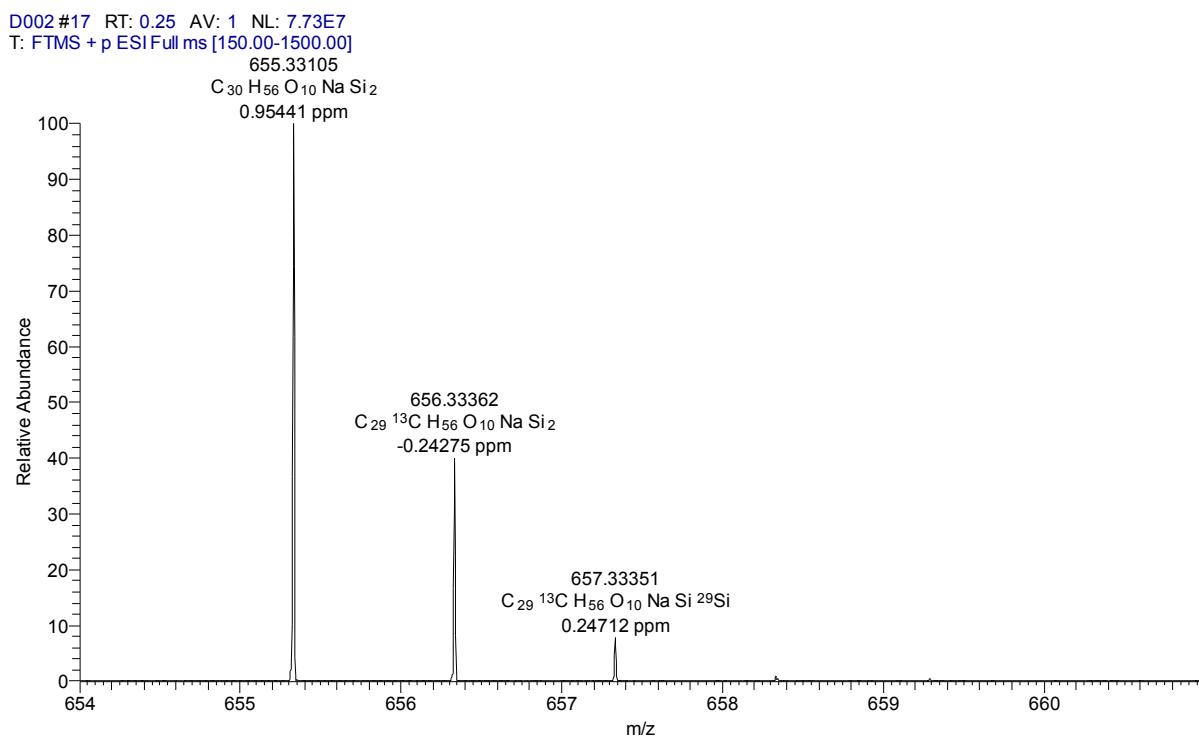
Anexo 229 DEPT 90 e 135 de 259.

24 Sep 2014



Anexo 230 I.V. de 259.

## Anexos

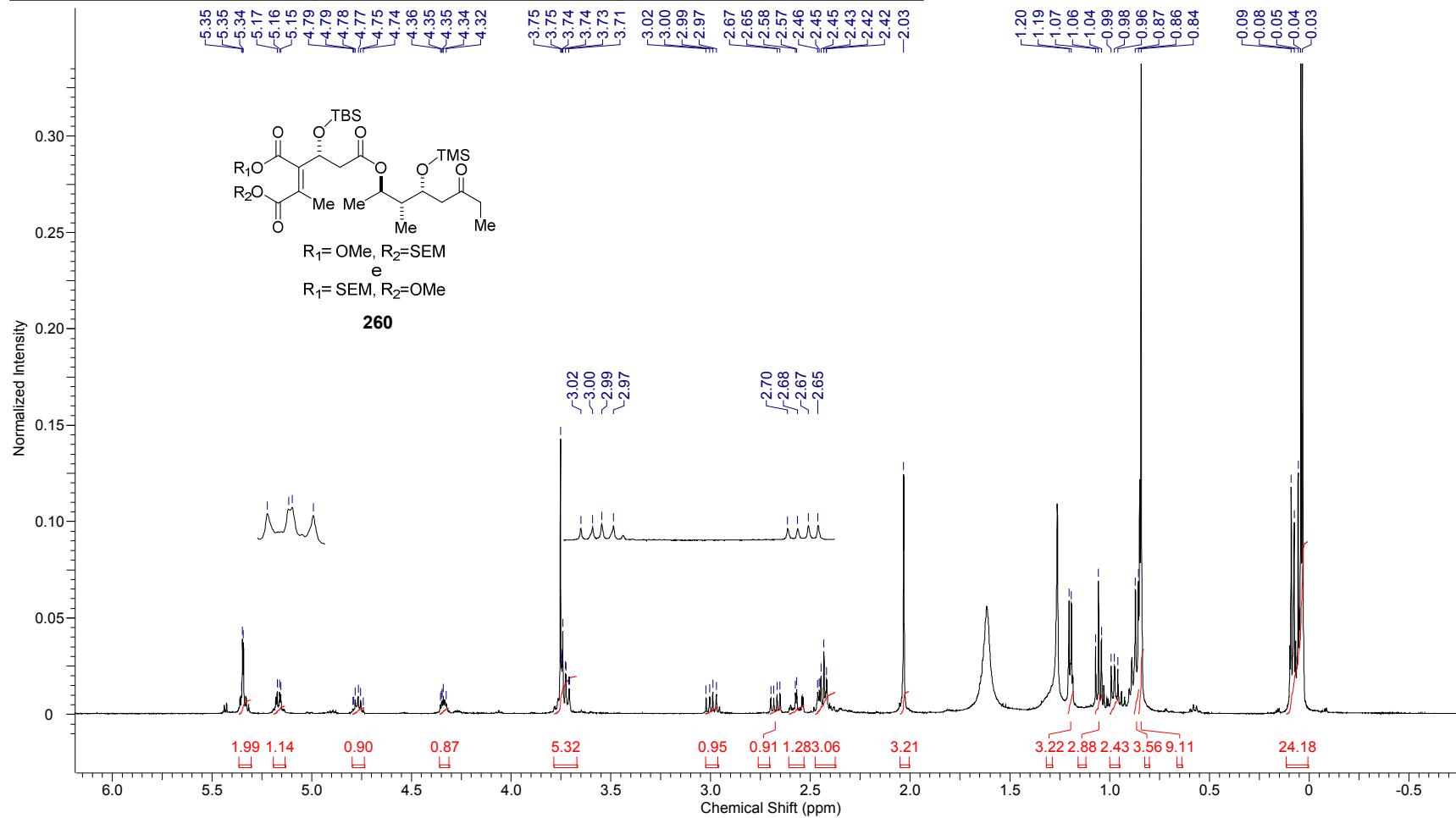


**Anexo 231 (ESI TOF-MS):  $m/z$  para  $C_{30}H_{56}O_{10}NaSi_2$  [M+Na] calculado 655,33097.**

## Anexos

25/09/2014 12:31:01

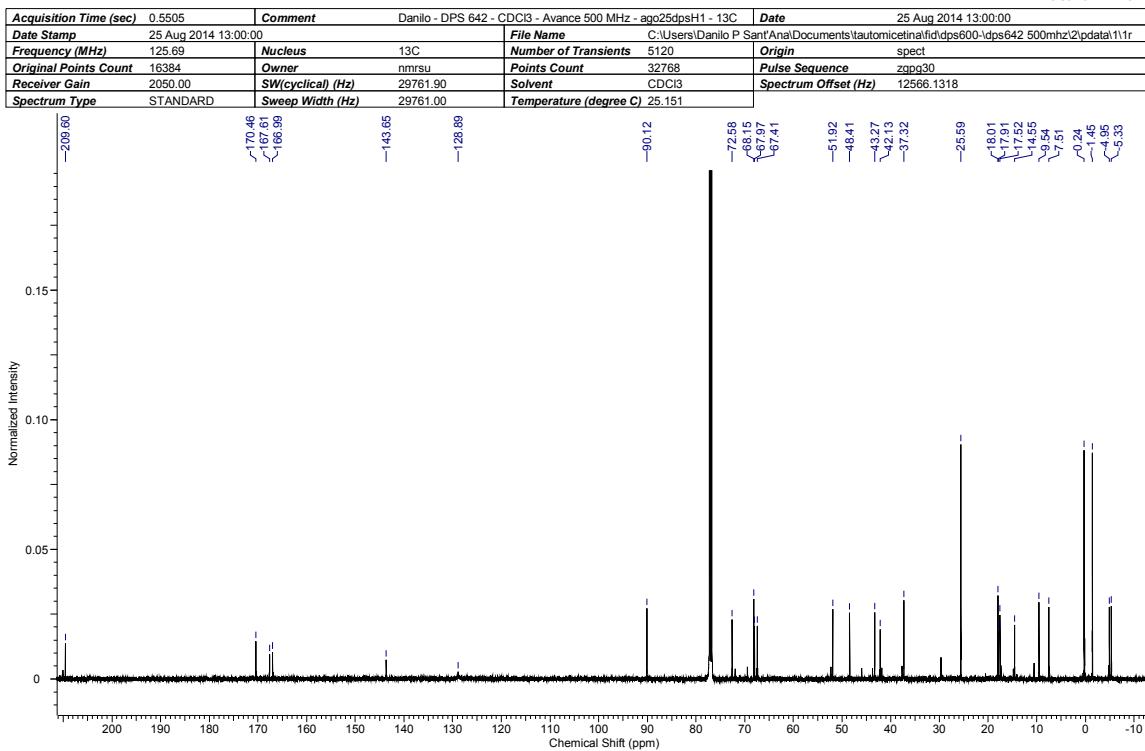
<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.6384	<b>Comment</b>	Danilo - DPS690 - CDCl <sub>3</sub> - Av 500MHz - set01dpsH1	<b>Date</b>	01 Sep 2014 13:40:32
<b>Date Stamp</b>	01 Sep 2014 13:40:32	<b>File Name</b>	C:\Users\Danilo P Sant'Ana\Documents\tautomicetina\f1d\dps600\dps690\1\pdata\1\1r	<b>Origin</b>	spect
<b>Frequency (MHz)</b>	499.87	<b>Nucleus</b>	1H	<b>Number of Transients</b>	16
<b>Original Points Count</b>	16384	<b>Owner</b>	nmsru	<b>Points Count</b>	65536
<b>Receiver Gain</b>	144.00	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	10000.00	<b>Solvent</b>	CDCl <sub>3</sub>
<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	9999.85	<b>Temperature (degree C)</b>	25.138



**Anexo 232 RMN de <sup>1</sup>H 260 (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).**

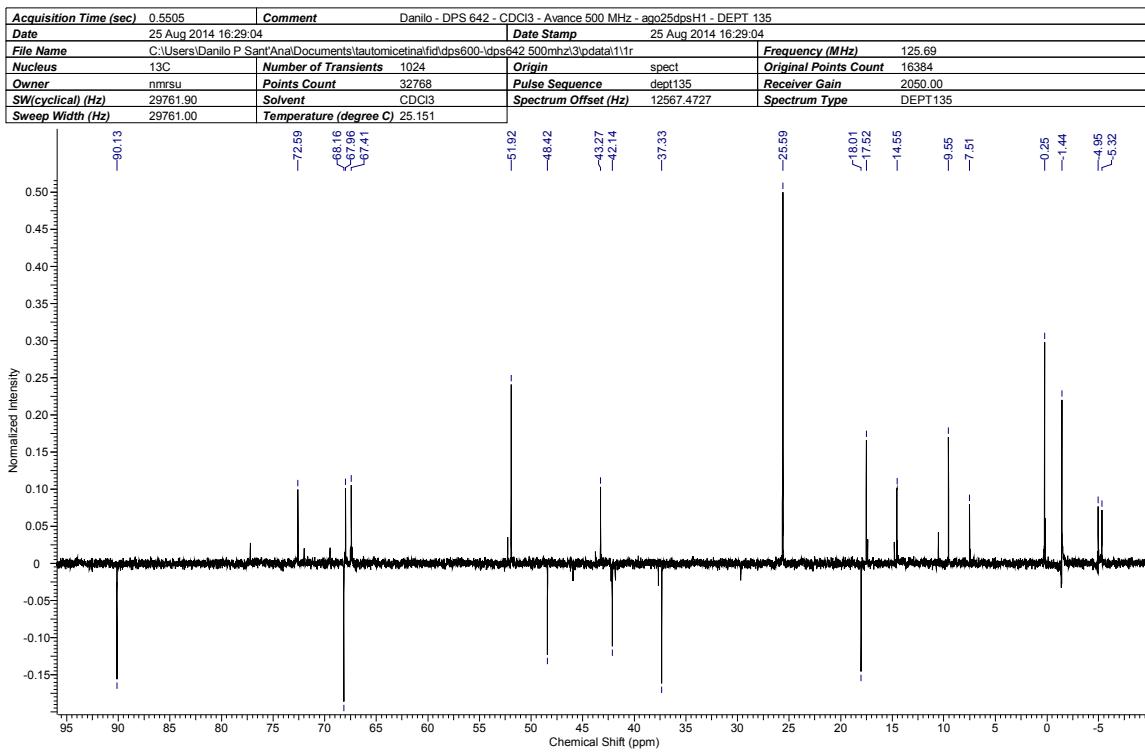
## Anexos

25/09/2014 14:20:15



**Anexo 233 RMN de <sup>13</sup>C 260 (CDCl<sub>3</sub>, 125,7 MHz).**

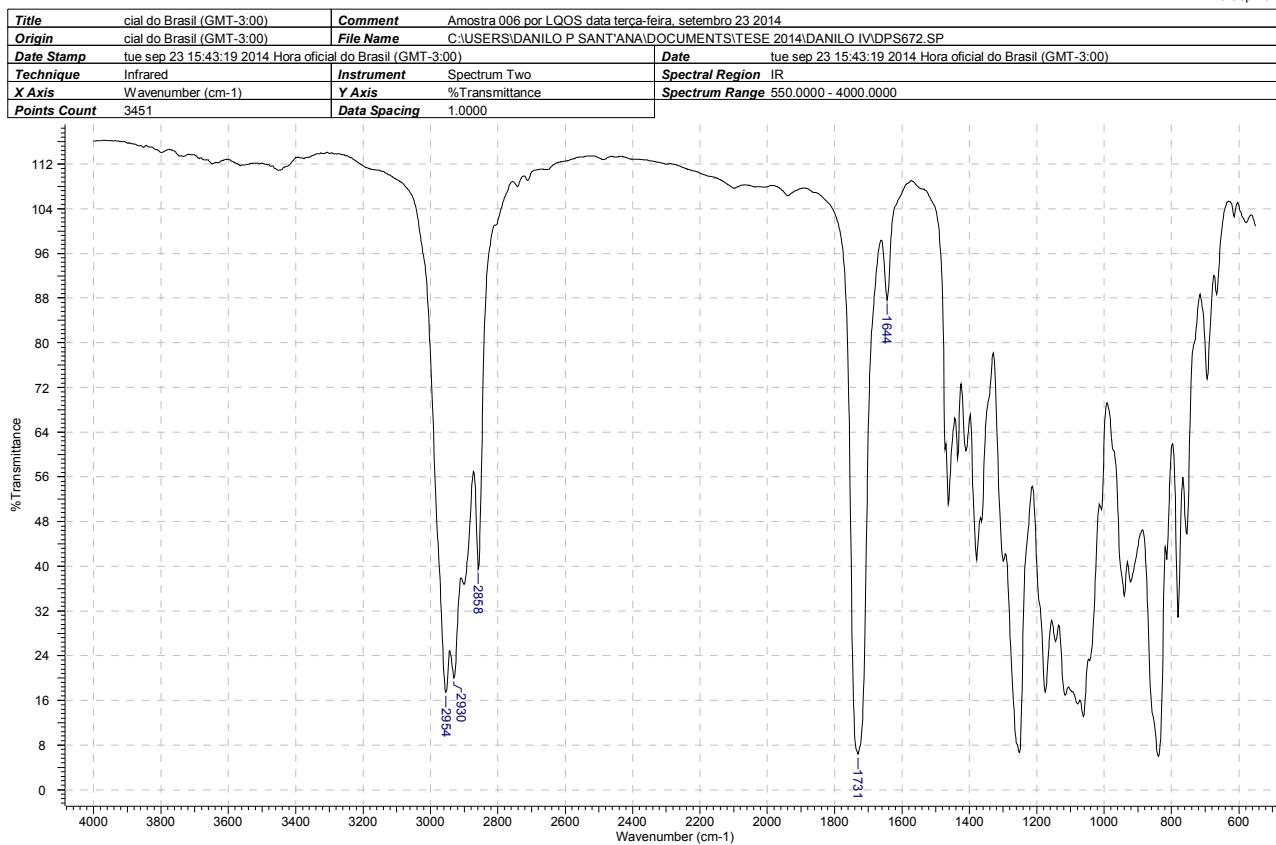
25/09/2014 14:23:33



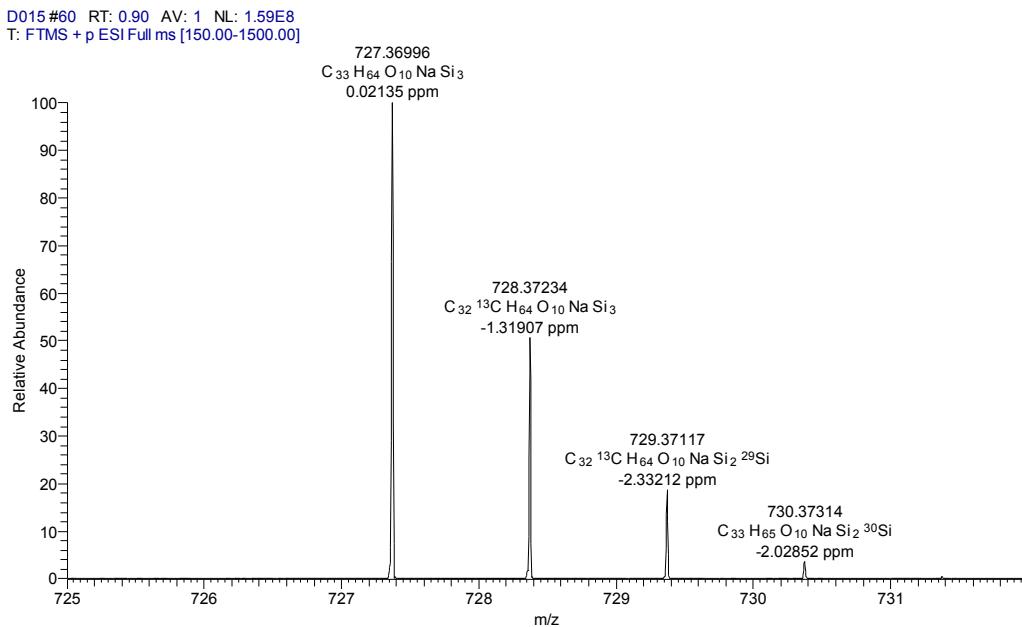
**Anexo 234 DEPT 135 de <sup>13</sup>C 260 (CDCl<sub>3</sub>, 125,7 MHz).**

## Anexos

25 Sep 2014



**Anexo 235 I.V. de 260.**



**Anexo 236 (ESI TOF-MS):  $m/z$  para  $C_{33}H_{64}O_{10}NaSi_3$  [M+Na] calculado 727,37050.**