

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Instituto de Ciências Exatas**

**Departamento de Química**

Suélen Karine Sartori

**ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE ESTEREOSSELETIVA DE  
DERIVADOS DE PIRAN-2-ONAS COM MARCANTES ATIVIDADES  
BIOLÓGICAS**

Belo Horizonte

2021

UFMG/ICEX/DQ. 1.442

T. 657

Suélen Karine Sartori

**ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE ESTEREOSSELETIVA DE DERIVADOS DE  
PIRAN-2-ONAS COM MARCANTES ATIVIDADES BIOLÓGICAS**

Tese apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Ciências - Química.

Orientador: Dr. Gaspar Diaz Muñoz

Belo Horizonte  
2021

Ficha Catalográfica

S251 Sartori, Suélen Karine  
2021 Estudos visando a síntese estereosseletiva de  
T derivados de piran-2-onas com marcantes atividades  
biológicas [manuscrito] / Suélen Karine Sartori. 2021.  
[xxiii], 236 f. : il.

Orientador: Gaspar Diaz Muñoz.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais - Departamento de Química.

Inclui bibliografia.

1. Química orgânica - Teses. 2. Lactonas - Teses. 3. Compostos orgânicos - Síntese - Teses. 4. Polióis - Teses. 5. Produtos naturais - Teses. 6. Olefinas - Teses. 7. Nitrilas - Teses. 8. Compostos bioativos - Teses. I. Diaz Muñoz, Gaspar, Orientador. II. Título.

CDU 043



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



**"Estudos Visando a Síntese Estereosseletiva de Derivados de Piran-2-onas com Marcantes Atividades Biológicas"**

**Suélen Karine Sartori**

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. Gaspar Diaz Muñoz - Orientador  
UFMG

Prof. Ricardo José Alves  
UFMG

Prof. Antonio Jacinto Demuner  
UFV

Profa. Luciana Gonzaga de Oliveira  
UNICAMP

Profa. Amanda Silva de Miranda  
UFMG



Documento assinado eletronicamente por **Gaspar Diaz Munoz, Professor do Magistério Superior**, em 30/04/2021, às 18:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Amanda Silva de Miranda, Professora do Magistério Superior**, em 30/04/2021, às 18:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Gonzaga de Oliveira, Usuário Externo**, em 30/04/2021, às 19:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Jacinto Demuner, Usuário Externo**, em 04/05/2021, às 14:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ricardo Jose Alves, Professor do Magistério Superior**, em 04/05/2021, às 22:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0684572** e o código CRC **52265466**.

*Dedico este trabalho aos meus pais, Juarez e Fátima, e aos meus irmãos, Cláudia e Marcus, por todo o amor, carinho, ajuda e incentivo na realização de mais uma etapa da minha vida.*

## AGRADECIMENTOS

A Deus em primeiro lugar, por sempre ter me iluminado, guiado e principalmente por me dar saúde e sabedoria para enfrentar os desafios encontrados.

Aos meus pais, Juarez e Fátima, por todo amor, carinho, conselhos, suporte e apoio incondicional.

A minha irmã e amiga Cláudia pelo carinho, força, conselhos e ajuda nos momentos difíceis.

Ao meu irmão Marcus pelo carinho, amizade, confiança, apoio e suporte nos momentos difíceis.

Aos meus tios e familiares que sempre torceram por mim.

Ao meu cunhado Alexandre pela amizade.

A D. Tereza pela amizade, conselhos e apoio desde os tempos da minha graduação.

Ao professor Gaspar pela orientação, amizade, paciência e pela oportunidade de trabalharmos em conjunto.

Aos membros da banca, os professores: Ricardo (Fafar-UFMG), Demuner (UFV), Luciana (UNICAMP), Amanda Miranda (UFMG), Lucienir Pains (UFMG) e Róbson Teixeira (UFV) por aceitarem participar dessa avaliação e por todas as correções e sugestões fornecidas para a melhoria desse manuscrito.

A todos os professores que contribuíram para a minha formação.

Aos colegas de laboratório Izabel, Gabriel, Daniele, Ítala, Paulo, Nayara, Davi, Pedro, Thaís e Alix por me receberem no grupo e na vida laboratorial. Agradeço pela amizade, parceria, incentivo, companhia no laboratório e inúmeras conversas. Agradeço também a Nayara e a Alix pela realização das análises de cromatografia gasosa. E agradeço aos alunos Davi, Pedro e Thaís pelos aprendizados pessoais e por toda a ajuda no desenvolvimento dessa tese.

Aos amigos e colegas do Departamento de Química, em especial ao Mozart pela amizade, conversas no corredor e companhia na espera dos RMNs noturnos. Agradeço também a Karen pela companhia no DQ durante a quarentena provocada pela covid-19 e também pela solidariedade em relação aos RMNs em overnight e ao Jesus, por me ajudar com a ativação do catalisador de paládio e com as reações de hidrogenação sob alta pressão.

A minha amiga Betânia pela amizade de tantos anos, conselhos, apoio, incentivos e torcida.

A Cibele e o Bruno pela amizade, parceria, gordices e descontração no bloco M.

A Gabriella e a Rilza pela amizade.

Aos amigos do DQ pela amizade e ajuda com alguns reagentes.

Aos amigos da UFV, Kariny, Dayanne, Danielle, Cristiane e José Luiz pela amizade.

Em especial, agradeço a Day e a Kariny pela ajuda na aquisição de alguns espectros no IV. A Lorena e ao Jaderson, meus afilhados, pela amizade e torcida.

Aos meus amigos de Visconde do Rio Branco pela amizade e torcida.

Aos técnicos e funcionários do DQ, em especial ao Sr. Luiz e demais porteiros e as senhoras que realizam a limpeza, pelas conversas, conselhos e por toda a ajuda durante o doutorado.

Ao técnico Márcio do Departamento de Química da UFV pela realização de alguns espectros no infravermelho.

A Raquel e ao prof. Ricardo da Faculdade de Farmácia da UFMG por toda a ajuda prestada com o desenvolvimento das reações de hidrogenação e aquisição de alguns espectros no IV.

A Betânia e ao Ezequias, pesquisadores do Instituto René Rachou, Fiocruz-MG, pela ajuda com a aquisição dos valores de alfa-D.

Ao CNPq pela concessão da bolsa de estudos e da taxa de bancada e a FAPEMIG pelo suporte financeiro.

Por fim, agradeço a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse trabalho e também pelos aprendizados pessoais e profissionais.



## RESUMO

Lactonas são ésteres cíclicos e seu grupo funcional está presente na estrutura de diversos produtos naturais. Elas são uma classe de compostos orgânicos de grande importância, devido às suas atividades biológicas, sendo seus principais expoentes as  $\delta$ -lactonas. Dentre essas, as  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, também conhecidas como 5,6-di-hidro-2*H*-piran-2-onas, são as que mais se destacam. A (-)-cleistenolida (**1**), (-)-argenticlactona (**92**) e (-)-massoialactona (**93**) são exemplos importantes dessa classe de compostos com marcantes atividades biológicas, tais como, antibacteriana e antifúngica. Diante disso, o presente trabalho teve como objetivo desenvolver uma nova rota sintética visando a obtenção dessas  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, empregando o D-manitol, um poliol natural, como precursor quiral. Esses estudos estão relatados em dois capítulos: o primeiro aborda o desenvolvimento de rotas sintéticas para a obtenção de (-)-**1**, e o segundo as sínteses de (-)-**92** e (+)-**93**, o enantiômero do produto natural. As sínteses dessas lactonas foram planejadas empregando o D-manitol como fonte dos centros estereogênicos presentes nessas moléculas. Os estudos envolvendo a síntese de (-)-**1** levaram a obtenção de 27 compostos, dentre os quais, quinze são inéditos. A olefina *Z* **55**, um intermediário-chave e inédito para síntese de (-)-**1**, foi obtida com 89% de rendimento empregando a reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons, modificada por Ando, a partir do aldeído **54** e o fosfonato **58**. Essa olefina proporcionou a obtenção de 11 derivados sintéticos, dentre os quais, quatro são  $\gamma$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas inéditas **64**, **70**, **71** e **79**, obtidas com rendimentos que variaram de 63 a 91%. A obtenção dessas é de grande valia, uma vez que os anéis  $\gamma$ -lactônicos podem ser convertidos em anéis  $\delta$ -lactônicos. Além dessas, obteve-se também um produto inédito contendo anel furano proveniente da reação de adição 1,4 ao sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado. Com os estudos realizados para a obtenção de (-)-**92** e (+)-**93** foram obtidos mais 14 compostos, dentre os quais, treze são inéditos. Dentre eles, as nitrilas **143** e **150** são intermediários sintéticos avançados para a síntese de (-)-**92** e (+)-**93** e foram obtidas com 75% de rendimento. Esses compostos foram obtidos a partir de suas respectivas olefinas **128** e **129**, provenientes de reação de olefinação de Wittig entre o (*R*)-gliceraldeído cetálico **34** e os sais de Wittig **130** e **131**, empregando metodologia aprimorada durante o desenvolvimento desse trabalho.

**Palavras-chave:** 5,6-Di-hidropiran-2-onas. D-Manitol. Reação de Wittig. Reação de Horner-Wadsworth-Emmons.

## ABSTRACT

Lactones are cyclic esters that are found in the chemical structures of several natural products. It is a class of organic compounds of great importance due to its biological activities, their main exponent being the  $\delta$ -lactones. Among these,  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactones, also known as 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ones, are the ones that stand out the most. The (-)-cleistenolide (**1**), (-)-argenticlactone (**92**) and (+)-massoialactone (**93**) are important members of this class of compounds with marked biological activities, such as antibacterial and antifungal. In view of this, the present work aimed to develop a new synthetic route aiming at obtaining these  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactones, using D-mannitol, a natural polyol, as a synthetic precursor. These studies were distributed in two chapters: the first portrays the development of synthetic routes aiming at the synthesis of (-)-**1**, and the second for the syntheses of (-)-**92** and (+)-**93**, the enantiomer of the natural product. The syntheses of these lactones were envisaged using D-mannitol as the source of the stereogenic centers present in these molecules. In studies involving the synthesis of (-)-**1**, twenty-seven compounds were obtained, of which 15 have not been described in the literature. Among these, olefin *Z* **55**, a key and unprecedented intermediary for the synthesis of (-)-**1**, obtained with 89% yield using Horner-Wadsworth-Emmons olefination reaction, modified by Ando, from aldehyde **54** and phosphonate **58**. With this olefin, it was possible to prepare 11 synthetic derivatives, four of them (compounds **64**, **70**, **71** and **79**) are  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactones that have not been previously reported and they were obtained with yields ranging from 63 to 91%. Obtaining these is of great value, since  $\gamma$ -lactonic rings can be converted into  $\delta$ -lactonic rings. In addition to these, one unpublished, product containing furan ring was obtained from 1,4-addition reaction to the  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl system. With the studies carried out to obtain (-)-**92** and (+)-**93**, more 14 compounds were obtained, among which, thirteen are unpublished. Among them, nitriles **143** and **150** are advanced synthetic intermediates for the synthesis of (-)-**92** and (+)-**93** and were obtained with 75% yield. These products were obtained from their respective olefins **128** and **129**, from Wittig's olefin reaction between (*R*)-glyceraldehyde ketal **34** and Wittig's salts **130** and **131**, using improved methodology during the development of this work.

**Keywords:** 5,6-Dihydropyran-2-ones. D-Mannitol. Wittig reaction. Horner-Wadsworth-Emmons reaction.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estruturas químicas da espironolactona, natamicina e anfotericina B .....	2
Figura 2 – Estruturas químicas da artemisinina, mefloquina e halofantrina .....	2
Figura 3 – Estruturas químicas das $\alpha$ -, $\beta$ -, $\gamma$ -, $\delta$ e $\omega$ -lactonas .....	3
Figura 4 – Estruturas químicas de alguns produtos naturais contendo o anel $\gamma$ ou $\delta$ lactônico $\alpha,\beta$ -insaturado .....	3
Figura 5 – Representação geral da estrutura de uma 5,6-di-hidropiran-2-ona 6-substituída .....	4
Figura 6 – Estruturas químicas da (-)-calistatina A, (+)-citostatina, fostriecina e (-)-pironetina .....	5
Figura 7 – Estruturas químicas da (+)-asperlina, (+)-epoxigoniotalamina, (-)-argetilactona, (+)-goniotalamina, (-)-massoialactona e (+)-di-hidrokaivaína .....	6
Figura 8 – Estruturas químicas da (-)-cleistenolida e (-)-anamarina .....	6
Figura 9 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do diacetal <b>37</b> .....	16
Figura 10 – Classificação dos ilídeos empregados na reação de olefinação de Wittig	18
Figura 11 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>33</b> .....	20
Figura 12 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>33</b> .....	20
Figura 13 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>40</b> .....	21
Figura 14 – Mapa de contornos NOESY (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>40</b> .....	22
Figura 15 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da $\gamma$ -lactona <b>41</b> .....	25
Figura 16 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da $\gamma$ -lactona <b>41</b> .....	25
Figura 17 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da mistura dos diastereoisômeros <b>38</b> e <b>43</b> .....	29
Figura 18 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da mistura dos diastereoisômeros <b>38</b> e <b>43</b> .....	30
Figura 19 – Estruturas químicas dos ligantes quirais $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ e $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ .....	31
Figura 20 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da mistura de compostos <b>44</b> e <b>45</b> .....	33
Figura 21 – Espectro no IV (ATR) do álcool <b>48</b> .....	35
Figura 22 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>49</b> .....	36

Figura 23 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>53</b> .....	38
Figura 24 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>22</b> .....	39
Figura 25 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>22</b> .....	40
Figura 26 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da mistura de olefinas <b>55</b> e <b>57</b> .....	44
Figura 27 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do fosfonato <b>58</b> .....	45
Figura 28 – Cromatograma obtido na análise de CG de alíquota do bruto da reação de olefinação de HWE modificada contendo a mistura das olefinas <b>55</b> e <b>57</b> .....	47
Figura 29 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do bruto da reação de olefinação de HWE modificada (compostos <b>55</b> e <b>57</b> ) .....	47
Figura 30 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>55</b> .....	48
Figura 31 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) da $\gamma$ -lactona <b>61</b> .....	49
Figura 32 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) da $\gamma$ -lactona <b>61</b> .....	50
Figura 33 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>64</b> .....	52
Figura 34 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do diol <b>66</b> .....	54
Figura 35 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da $\gamma$ -lactona <b>70</b> .....	56
Figura 36 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da $\gamma$ -lactona <b>70</b> .....	57
Figura 37 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>67</b> .....	58
Figura 38 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do ácido carboxílico <b>68</b> ....	59
Figura 39 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da $\gamma$ -lactona <b>71</b> .....	60
Figura 40 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da $\gamma$ -lactona <b>71</b> .....	61
Figura 41 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da amida <b>72</b> .....	62
Figura 42 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>78</b> .....	64
Figura 43 – Subespectro DEPT (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>78</b> .....	65
Figura 44 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da silil $\gamma$ -lactona <b>79</b> .....	66
Figura 45 – Espectro no IV (ATR) da mistura de ésteres alílicos <b>89</b> , <b>90</b> e <b>91</b> .....	69
Figura 46 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da mistura de ésteres alílicos <b>89</b> , <b>90</b> e <b>91</b> .....	70
Figura 47 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da mistura de ésteres alílicos <b>89</b> , <b>90</b> e <b>91</b> .....	71
Figura 48 – Estruturas químicas da (-)-argetilactona ( <b>92</b> ) e (-)-massoialactona ( <b>93</b> ).....	73

Figura 49 – Cromatograma das olefinas <b>128</b> e <b>135</b> obtido da alíquota da reação de olefinação.....	84
Figura 50 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da olefina <b>128</b> .....	85
Figura 51 – Mapa de contornos NOESY (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da olefina <b>128</b> .....	85
Figura 52 – Mapa de contornos COSY (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da olefina <b>128</b> .....	86
Figura 53 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da mistura de olefinas <b>128</b> e <b>135</b> .....	86
Figura 54 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do diol <b>132</b> .....	87
Figura 55 – Mapa de contornos NOESY (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do diol <b>132</b> .....	88
Figura 56 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do tosilato <b>133</b> .....	89
Figura 57 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do trimetilsilil tosilato <b>134</b>	90
Figura 58 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da cianoidrina <b>136</b> .....	91
Figura 59 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) dos acetais <b>140</b> .....	94
Figura 60 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) dos acetais <b>140</b> .....	94
Figura 61 – Espectro no IV (ATR) do álcool <b>141</b> .....	95
Figura 62 – Espectro no IV (ATR) da nitrila <b>143</b> .....	96
Figura 63 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da nitrila <b>143</b> .....	97
Figura 64 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da mistura diastereoisomérica de <b>129</b> .....	99
Figura 65 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da mistura diastereoisomérica de <b>129</b> .....	100
Figura 66 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do diol <b>146</b> .....	101
Figura 67 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) dos acetais <b>147</b> .....	102
Figura 69 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) dos acetais <b>147</b> .....	102
Figura 69 – Espectro no IV (ATR) do álcool <b>148</b> .....	104
Figura 70 – Espectro no IV (ATR) da nitrila <b>150</b> .....	105
Figura 71 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da nitrila <b>150</b> .....	105
Figura 72 – Estruturas químicas dos compostos inéditos sintetizados a partir do D-manitol .....	108

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Primeira síntese total da (–)-cleistenolida ( <b>1</b> ) relatada por Schmidt e colaboradores.....	8
Esquema 2 – Sínteses totais relatadas na literatura para a obtenção de (–)- <b>1</b> .....	9
Esquema 3 – Síntese da (–)-cleistenolida ( <b>1</b> ) relatada por Cai e colaboradores.....	10
Esquema 4 – Síntese de (–)- <b>1</b> relatada por Reddy e colaboradores.....	11
Esquema 5 – Rotas sintéticas realizadas por Babu e colaboradores, à esquerda, e por Ramesh e Meshram, à direita, para a obtenção de (–)- <b>1</b> .....	12
Esquema 6 – Síntese de (–)- <b>1</b> relatada por Kumar e colaboradores.....	13
Esquema 7 – Análise retrossintética da (–)-cleistenolida ( <b>1</b> ).....	15
Esquema 8 – Primeira proposta sintética para a obtenção da (–)-cleistenolida ( <b>1</b> ).....	15
Esquema 9 – Reação de olefinação de Wittig entre o aldeído <b>34</b> e o sal <b>35</b> .....	17
Esquema 10 – Representação geral da reação de olefinação de Wittig.....	17
Esquema 11 – Mecanismo da reação de olefinação de Wittig proposto por Vedejs empregando ilídeo estabilizado.....	19
Esquema 12 – Tentativa de obtenção de <b>33</b> a partir de <b>40</b> .....	24
Esquema 13 – Síntese da $\gamma$ -lactona <b>41</b> a partir do alceno <b>40</b> .....	24
Esquema 14 – Reação de olefinação de HWE do aldeído <b>34</b> com o fosfonato <b>42</b> .....	26
Esquema 15 – Mecanismo da reação de olefinação de HWE empregando o fosfonato <b>42</b> e o aldeído <b>34</b> .....	27
Esquema 16 – Ciclo catalítico da reação de di-hidroxilação de alcenos empregando OsO <sub>4</sub> como agente de oxidação e NMO como co-oxidante.....	28
Esquema 17 – Dispositivo mnemônico empregado para a previsão dos produtos formados na reação de di-hidroxilação assimétrica de Sharpless.....	31
Esquema 18 – Esquema reacional da reação de di-hidroxilação assimétrica de Sharpless para a obtenção preferencial do diol <b>38</b> .....	32
Esquema 19 – Nova proposta sintética para a obtenção de (–)- <b>1</b> a partir dos dióis <b>38</b> e <b>43</b> .....	33
Esquema 20 – Proposta sintética para a obtenção da (–)-cleistenolida ( <b>1</b> ) a partir do alceno <b>33</b> .....	34

Esquema 21 – Nova proposta sintética para a obtenção da (–)-cleistenolida ( <b>1</b> ) partindo do D-manitol.....	37
Esquema 22 – Reação de olefinação de HWE modificada por Ando.....	44
Esquema 23 – Preparo do fosfonato <b>58</b> a partir do PCl <sub>3</sub> .....	45
Esquema 24 – Preparo do fosfonato <b>58</b> a partir de PCl <sub>5</sub> .....	46
Esquema 25 – Preparo do fosfonato <b>58</b> a partir de PCl <sub>3</sub> e <i>t</i> -BuOH.....	46
Esquema 26 – Nova proposta sintética para (–)- <b>1</b> a partir de <b>55</b> .....	51
Esquema 27 – Proposta sintética para a obtenção de (–)- <b>1</b> a partir de <b>61</b> .....	51
Esquema 28 – Nova proposta sintética para a obtenção da (–)-cleistenolida ( <b>1</b> ) a partir de <b>55</b> .....	53
Esquema 29 – Síntese da $\gamma$ -lactona <b>61</b> e <b>70</b> a partir do éster diacetil <b>55</b> .....	56
Esquema 30 – Nova proposta para a síntese de (–)- <b>1</b> partindo de <b>68</b> .....	62
Esquema 31 – Proposta sintética para a obtenção da (–)-cleistenolida ( <b>1</b> ) a partir de <b>71</b> .....	63
Esquema 32 – Obtenção do intermediário <b>69</b> a partir de <b>71</b> .....	64
Esquema 33 – Proposta sintética para a obtenção de (–)- <b>1</b> a partir de <b>70</b> .....	66
Esquema 34 – Proposta sintética para a obtenção de (–)- <b>1</b> a partir de <b>79</b> pelo emprego de metodologia relatada por Babu <i>et al.</i> .....	67
Esquema 35 – Proposta sintética para a obtenção de (–)- <b>1</b> a partir de <b>70</b> pelo método de expansão de anel.....	68
Esquema 36 – Proposta sintética para a obtenção de (–)- <b>1</b> a partir de <b>79</b> pelo método de abertura de anel com LiOH.....	68
Esquema 37 – Formação de mistura dos ésteres alílicos <b>89</b> , <b>90</b> e <b>91</b> a partir de <b>79</b> .....	70
Esquema 38 – Síntese da (–)-argetilactona ( <b>92</b> ) realizada por O'Connor e Just.....	74
Esquema 39 – Síntese da (–)-argetilactona ( <b>92</b> ) realizada por Carretero e Ghosez....	75
Esquema 40 – Síntese da (–)-argetilactona ( <b>92</b> ) relatada por Hansen.....	76
Esquema 41 – Síntese de (–)- <b>92</b> relatada por de Fátima e Pilli.....	76
Esquema 42 – Síntese da (–)-massoialactona ( <b>93</b> ) relatada por Touati <i>et al.</i> .....	77
Esquema 43 – Síntese de (–)- <b>93</b> relatada por Harbindu e Kumar.....	78
Esquema 44 – Síntese de (–)- <b>93</b> relatada por Reddy e Singh.....	79
Esquema 45 – Síntese da (+)-massoialactona ( <b>93</b> ) relatada por Pais <i>et al.</i> .....	80
Esquema 46 – Síntese da (+)- <b>93</b> relatada por Mineeva.....	80

Esquema 47 – Análise retróssintética para as sínteses da (–)-argetilactona ( <b>92</b> ) e (+)-massoialactona ( <b>93</b> ).....	82
Esquema 48 – Proposta sintética para a obtenção de (–)- <b>92</b> a partir do aldeído <b>34</b> .....	82
Esquema 49 – Preparação das olefinas <b>128</b> e <b>135</b> por meio de reação de olefinação de Wittig entre o aldeído <b>34</b> e o sal de Wittig <b>130</b> .....	83
Esquema 50 – Proposta sintética para a obtenção de <b>137</b> a partir de <b>133</b> .....	91
Esquema 51 – Proposta de síntese da (–)-argetilactona ( <b>92</b> ) a partir da cianidrina <b>136</b> .....	92
Esquema 52 – Mecanismo da reação de Blaise.....	92
Esquema 53 – Segunda rota sintética proposta para a obtenção de (–)- <b>92</b> .....	93
Esquema 54 – Proposta sintética para a obtenção da (+)-massoialactona ( <b>93</b> ).....	98



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Reação de olefinação de Wittig do ( <i>R</i> )-gliceraldeído cetal <b>34</b> com o sal de fosfônio <b>35</b> empregando diferentes condições.....	24
Tabela 2 – Estudos de desproteção seletiva empregando para o triacetonídeo <b>53</b> .....	41
Tabela 3 – Estudos para a desproteção seletiva de acetal em <b>55</b> .....	55

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Ac	Acetila
AD-mix- $\alpha$	AD-mix-alfa
AD-mix- $\beta$	AD-mix-beta
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ApoE <sup>-/-</sup>	Apolipoproteína E
ATR	Reflectância total atenuada
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonano
BINOL	1,1'-Bis-2-naftol
Bn	Benzila
Bu	Butila
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butila
Bz	Benzoíla
cat.	Catalítica
CCD	Cromatografia em camada delgada
CG	Cromatografia gasosa
Conc.	Concentrado
COSY	Espectroscopia de correlação
CSA	Ácido canforsulfônico
Cy	Ciclohexila
d	Dupleto
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
dd	Dupleto duplo
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano- <i>p</i> -benzoquinona
ddt	Duplo dupleto triplo
DEPT	Intensificação sem distorção por transferência de polarização
DET	Tartarato de dietila
DIBAL-H	Hidreto de di-isopropilbutilalumínio
DIPEA	Di-isopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMP	Periodinana de Dess-Martin

2,2-DMP	2,2-Dimetoxipropano
DMSO	Dimetilsulfóxido
dq	Dupleto quádruplo
dt	Dupleto triplo
dtd	Duplo tripleto duplo
EC <sub>50</sub>	Concentração da substância para 50% do seu efeito ser observado
ED <sub>50</sub>	Dose efetiva para 50% da população
EDCI	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida
ee	Excesso enantiomérico
equiv.	Equivalente
EM	Espectrometria de massas
ESI-QTOF	Espectroscopia de massa de tempo de voo de quadrupolo por ionização por electrospray
Et	Etila
ET <sub>cis</sub>	Estado de transição <i>cis</i>
ET <sub>trans</sub>	Estado de transição <i>trans</i>
g	Gramas
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HMPA	Hexametilfosforamida
HMQC	Correlção heteronuclear múltipla quântica
HRMS	Espectrometria de massas de alta resolução
HTPLC	Cromatografia líquida de alta performance
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	Hertz
IBX	Ácido iodoxibenzóico
IC <sub>50</sub>	Metade da concentração inibitória máxima
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
kg	Kilograma
LC <sub>50</sub>	Concentração letal para atingir 50% da população
LDA	Di-isopropilamideto de lítio
m	Multiplete
Me	Metila

Mes	Mesitila
mg	Miligrama
MIC	Concentração inibitória mínima
mL	Mililitro
MOM	Metoximetil éter
Ms	Mesila
m/v	Razão massa/volume
N	Normalidade
nd	Noneto duplo
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
NOESY	Espectroscopia nuclear de efeito overhauser
OMS	Organização mundial da saúde
PCC	Clorocromato de piridínio
pg	Picograma
Ph	Fenila
PMB	<i>para</i> -Metoxibenzila
PP2A	Proteína fosfatase 2
ppm	Partes por milhão
PPTS	<i>para</i> -Toluenossulfonato de piridínio
<sup><i>i</i></sup> Pr	<i>iso</i> -Propila
q	Quarteto
qt	Quinteto
r.d.	Razão diastereoisomérica
Red-Al	Hidreto de bis-(2-metoxietoxi)alumínio
R <sub>f</sub>	Fator de retenção
RMN de <sup>1</sup> H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN de <sup>13</sup> C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
s	Simpleto
SARS-COV-2	Síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2
t	Tripleto
T	Temperatura
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoreto de tetrabutílamônio

TBAI	Iodeto de tetrabutílamônio
TBDPS	<i>tert</i> -Butildifenilsilila
TBHP	<i>tert</i> -Butil hidroperóxido
TBS	<i>tert</i> -Butildimetilsilila
td	Tripleto duplo
TES	Trietilsilila
Tf	Triflato
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsilila
TNF- $\alpha$	Fatores de necrose tumoral alfa
Ts	Tosila
Tr	Tritila
Triton B	Hidróxido de benziltrimetilamônio
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>para</i> -toluenossulfônico
UHPLC	Cromatografia líquida de ultra eficiência
W	Watts
$[\alpha]_D$	Rotação específica
$\lambda$	Comprimento de onda
$\delta$	Deslocamento químico
$\bar{\nu}$	Número de onda
$\mu\text{L}$	Microlitro
)))	Ultrassom
$\triangle$	Aquecimento

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO GERAL .....	1
CAPÍTULO 1: ESTUDOS PARA A SÍNTESE TOTAL DA (-)-CLEISTENOLIDA ...	7
1.1 INTRODUÇÃO .....	7
1.2 OBJETIVOS.....	14
1.2.1 Objetivo Geral .....	14
1.2.2 Objetivos Específicos .....	14
1.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	14
1.3.1 Análise Retrossintética .....	14
1.3.2 Primeira tentativa para a obtenção da (-)-cleistenolida ( <b>1</b> ) .....	15
1.3.3 Segunda tentativa para a obtenção da (-)-cleistenolida ( <b>1</b> ) .....	37
1.3.4 Terceira tentativa para a obtenção da (-)-cleistenolida ( <b>1</b> ).....	53
1.3.5 Quarta tentativa para a obtenção da (-)-cleistenolida ( <b>1</b> ) .....	65
4 CONCLUSÕES.....	71
CAPÍTULO 2: ESTUDOS PARA AS SÍNTESES TOTAIS DA (-)-ARGENTILACTONA E DA (+)-MASSOIALACTONA .....	73
2.1 INTRODUÇÃO .....	73
2.1.1. ( <i>R</i> )-(-)-Argentilactona ( <b>92</b> ).....	73
2.1.2 ( <i>R</i> )-(-)-Massoialactona ( <b>93</b> ).....	76
2.2 OBJETIVOS.....	81
2.2.1 Objetivos Gerais .....	81
2.2.2 Objetivos Específicos .....	81
2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	81
2.3.1 Tentativas de síntese da (-)-argentilactona ( <b>92</b> ) .....	82
2.3.1.1 Primeiro estudo sintético.....	82
2.3.1.2 Segundo estudo sintético.....	93
2.3.2 Tentativa de síntese da (+)-massoialactona ( <b>93</b> ) .....	98
2.5 CONCLUSÕES.....	106
CONCLUSÃO GERAL .....	107
PARTE EXPERIMENTAL.....	109
1 Técnicas Experimentais.....	109
1.1 Cromatografia em Camada Delgada .....	109
1.2 Cromatografia em coluna .....	109

2	Caracterização das substâncias.....	109
2.1	Espectroscopia no Infravermelho.....	109
2.2	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear .....	109
2.3	Espectrometria de Massas de Alta Resolução.....	110
2.4	Temperatura de fusão .....	110
2.5	Rotação Específica ( $[\alpha]_D$ ) .....	110
2.6	Cromatografia Gasosa .....	110
3	Tratamento dos solventes.....	111
3.1	Secagem da acetona .....	111
3.2	Secagem do acetato de etila .....	111
3.3	Secagem da acetonitrila.....	111
3.4	Secagem do diclorometano .....	111
3.5	Secagem da dimetilformamida.....	111
3.6	Secagem do metanol/etanol/ <i>t</i> -butanol.....	111
3.7	Secagem do tetrahydrofurano/éter etílico .....	112
3.8	Tratamento do hexano .....	112
4	Tratamento dos reagentes.....	112
4.1	Ativação de Pd/C.....	112
4.2	Ativação do zinco em pó (Dust).....	112
4.3	Recristalização do PPTS .....	112
4.4	Secagem do K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> .....	112
4.5	Titulação do BuLi.....	113
4.6	Tratamento da sílica gel .....	113
4.7	Tratamento do KCN .....	113
5	Procedimentos Sintéticos .....	114
5.1	Preparo do 3,3-dimetoxipentano ( <b>36</b> ).....	114
5.2	Preparo do (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-1,2-bis-[(4 <i>R</i> )-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il]-etano-1,2-diol ( <b>37</b> ) .....	114
5.3	Preparo do (4 <i>R</i> )-(4-formil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano ( <b>34</b> ).....	115
5.4	Preparo do brometo de (2-etoxi-2-oxoetil)-trifenilfosfônio ( <b>35</b> ) .....	116
5.5	Síntese da (2 <i>E</i> ,4 <i>S</i> )-3-(2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)acrilato de etila ( <b>33</b> ) e (2 <i>Z</i> ,4 <i>S</i> )- 3-(2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)acrilato de etila ( <b>40</b> ) .....	117
5.6	Síntese da ( <i>S</i> )-5-(hidroximetil)furan-2( <i>5H</i> )-ona ( <b>41</b> ).....	119

5.7 Síntese dos dióis (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3-(( <i>R</i> )-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etila ( <b>38</b> ) e (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-3-(( <i>R</i> )-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)-2,3-dihidroxiopropanoato de etila ( <b>43</b> ).....	120
5.8 Síntese dos (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3-(( <i>R</i> )-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)-3-hidroxi-2-(tritoloxi)propanoato de etila ( <b>44</b> ) e (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-3-(( <i>R</i> )-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)-3-dihidroxiopropanoato de etila ( <b>45</b> ).....	121
5.9 Preparo de (2 <i>E</i> ,4 <i>S</i> )-3-(2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)prop-2-en-1-ol ( <b>48</b> ).....	122
5.10 Síntese do (4 <i>S</i> ,2 <i>E</i> )- <i>terc</i> -butil((3-(2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)alil)oxi)dimetilsilano ( <b>49</b> ).....	123
5.11 Preparo do (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-4,5-bis[(4 <i>R</i> )-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxolano ( <b>53</b> ).....	124
5.12 Preparo do (1 <i>R</i> )-1-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-5-[(4 <i>R</i> )-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etano-1,2-diol ( <b>22</b> ) e do (1 <i>R</i> )-1-[(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-5-[(1 <i>R</i> )-1,2-dihidroxi-etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etano-1,2-diol ( <b>56</b> ).....	125
5.13 Preparo do (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-4-formil-5-[( <i>R</i> )-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxolano ( <b>54</b> ).....	129
5.14 Síntese do ( <i>Z</i> )-3-((4 <i>S</i> ,4' <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bis(1,3-dioxolan)]-5-il)acetato de etila ( <b>55</b> ) e ( <i>E</i> )-3-((4 <i>S</i> ,4' <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bis(1,3-dioxolan)]-5-il)acetato de etila ( <b>57</b> ).....	130
5.15 Preparo do 2-(bis( <i>o</i> -toluiloxi)fosforil)acetato de etila ( <b>58</b> ).....	131
5.16 Síntese da ( <i>R</i> )-5-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1,2,3-tri-hidroxi-propil)furan-2(5 <i>H</i> )-ona ( <b>61</b> )....	133
5.17 Síntese ( <i>R</i> )-5-((5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-3,3,9,9-tetraetil-6-((trietilsilil)oxi)-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-5-il)furan-2(5 <i>H</i> )-ona ( <b>64</b> ).....	134
5.18 Síntese do ( <i>Z</i> )-3-((4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-5-(( <i>R</i> )-1,2-di-hidroxi-etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)acrilato de etila ( <b>66</b> ).....	135
5.19 Síntese do ( <i>Z</i> )-3-((4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-5-(( <i>R</i> )-2-(( <i>terc</i> -butildifenilsilil)oxi)-1-hidroxi-etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)acrilato de etila ( <b>67</b> ).....	137
5.20 Síntese do ácido ( <i>Z</i> )-3-((4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-5-(( <i>R</i> )-2-(( <i>terc</i> -butildifenilsilil)oxi)-1-hidroxi-etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)acrílico ( <b>68</b> ).....	137
5.21 Síntese da ( <i>R</i> )-5-(( <i>S</i> )-(( <i>R</i> )-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)(hidroxi)metil)furan-2(5 <i>H</i> )-ona ( <b>70</b> ).....	138
5.22 Síntese do ( <i>R</i> )-5-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-3-(( <i>terc</i> -butildifenilsilil)oxi)-1,2-dihidroxi-propil)furan-2(5 <i>H</i> )-ona ( <b>71</b> ).....	139



5.23 Síntese da (Z)-3-((4R,5R)-5-((R)-2-(( <i>terc</i> -butildifenilsilil)oxi)-1-hidroxi- <i>etil</i> )-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)- <i>N</i> -metoxi- <i>N</i> -metilacrilamida ( <b>72</b> ).....	140
5.24 Síntese do ácido 2-((3S,4S,5R)-5-((( <i>terc</i> -butildifenilsilil)oxi)metil)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)acético ( <b>78</b> ) .....	141
5.25 Síntese da (R)-5-((S)-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)((trimetilsilil)oxi)metil)furan-2(5 <i>H</i> )-ona ( <b>79</b> ) .....	142
5.26 Obtenção dos ésteres (4R,5S,Z)-5-(aliloxi)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-hidroxi-pent-2-enoato de alila ( <b>89</b> ), (4R,5S,Z)-(aliloxi)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-hidroxi-pent-2-enoato de alila ( <b>90</b> ) e (4R,5S,Z)-4,5-bis(aliloxi)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)pent-2-enoato de alila ( <b>91</b> ) .....	144
5.27 Preparo do brometo de trifenil-hexilfosfônio ( <b>130</b> ) e brometo de butiltrifenilfosfônio ( <b>131</b> ).....	145
5.28 Sínteses das olefinas (S,Z)-2,2-dietil-4-heptenil-1,3-dioxolano ( <b>128</b> ), (S,Z)- e (S,E)-2,2-dietil-4-pentenil-1,3-dioxolano ( <b>129</b> ) e (S,E)-2,2-dietil-4-heptenil-1,3-dioxolano ( <b>135</b> ) .....	146
5.29 Síntese do (S,Z)-non-3-eno-1,2-diol ( <b>132</b> ) .....	149
5.30 Síntese do 4-metilbenzenossulfonato de (S,Z)-2-hidroxi-non-3-enila ( <b>133</b> )	150
5.31 Síntese do 4-metilbenzenossulfonato de (S,Z)-2-((trimetilsilil)oxi)non-3-enila ( <b>134</b> ) .....	151
5.32 Síntese da (R,Z)-3-hidroxi-dec-4-enonitrila ( <b>136</b> ).....	152
5.33 Síntese do do (S)-heptano-1,2-diol ( <b>146</b> ) .....	153
5.34 Sínteses dos (2S,4S) e (2R,4S)-4-((Z)-heptenil)-2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxolano ( <b>140</b> ) e dos (2S,4S) e (2R,4S)-2-(4-metoxifenil)-4-pentil-1,3-dioxolano ( <b>147</b> ) ..	154
5.35 Sínteses do (S,Z)-2-((4-metoxibenzil)oxi)non-3-enol ( <b>141</b> ) e do (S)-2-((4-metoxibenzil)oxi)heptanol ( <b>148</b> ).....	156
5.36 Sínteses da (R,Z)-3-((4-metoxibenzil)oxi)dec-4-enonitrila ( <b>143</b> ) e da (S)-3-((4-metoxibenzil)oxi)octanonitrila ( <b>150</b> ) .....	157
REFERÊNCIAS .....	159
ANEXOS .....	170

## INTRODUÇÃO GERAL

O câncer é uma das doenças que mais causam mortes no mundo. Cerca de 8 milhões de pessoas morrem todos os anos acometidos por essa enfermidade (CAMPBELL *et al.*, 2020). Devido a isso, muitos estudos têm focado no descobrimento de fármacos para a cura dessa doença (PUCCI *et al.*, 2019), bem como o desenvolvimento de compostos que minimizem os efeitos colaterais (náuseas, vômito, diarreia, perda de cabelo, entre outros) ocasionados pelos quimioterápicos já existentes, mas que mantenham a eficácia desses medicamentos (NURGALI *et al.*, 2018).

Além dessa morbidade, os vírus também têm sido um dos vilões dos seres humanos. Um exemplo recente é o surgimento do coronavírus SARS-CoV-2, causador da síndrome respiratória aguda, popularmente conhecida como covid-19, que já ocasionou a morte de mais de 3,9 milhões de pessoas no mundo (WHO, 2021) e paralisou as atividades da população em diversos países no ano de 2020–2021 (WU *et al.*, 2020; NATURE, 2021).

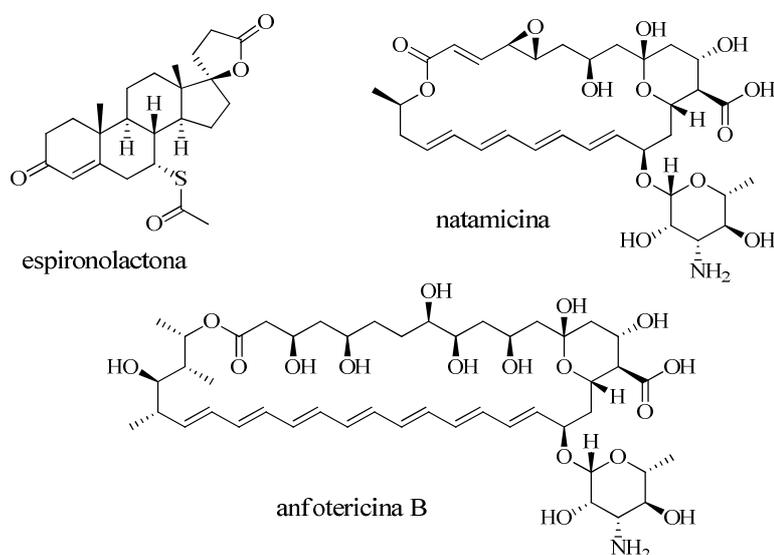
As doenças infecciosas tropicais são classificadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como doenças tropicais negligenciadas e englobam as enfermidades causadas por vírus (Ebola, AIDS/HIV, dengue, zika e chikungunya), bactérias (tuberculose, lepra, tifo, peste bubônica e as doenças causadas por bactérias Gram-negativas resistentes aos fármacos), protozoários (malária, doença de Chagas e leishmaniose) e fungos (criptococcosis) (RYCKER *et al.*, 2018).

Dentre essas, as doenças bacterianas e parasitárias têm se destacado nas pesquisas científicas, devido a presença de perfil de resistência de algumas bactérias e protozoários observado dentro da microbiologia médica, uma vez que alguns organismos se tornaram resistentes aos tratamentos já existentes (ZAMAN *et al.*, 2017; LI e WEBSTER, 2018; CALDAS *et al.*, 2019) e ao grande número de pessoas infectadas por parasitas, bem como pela falta de medicamentos mais eficazes para o tratamento das enfermidades causadas por eles, ou por apresentarem elevada toxicidade (CALDAS *et al.*, 2019).

Nesse contexto, as lactonas, que são ésteres cíclicos (IUPAC, 2019), se destacam como um padrão estrutural presente em compostos bioativos, incluindo fármacos utilizados na clínica médica (SARTORI, DIAZ *et al.*, 2021). Por exemplo, a espirolactona (Figura 1), comercializada com o nome de Aldolactone<sup>®</sup>, que é empregada no tratamento da hipertensão, edema refratário de insuficiência cardíaca congestiva e ascites (SARTORI, DIAZ *et al.*, 2021; RESENDE *et al.*, 2016); a natamicina (Figura 1), comercializada como uma solução oftálmica

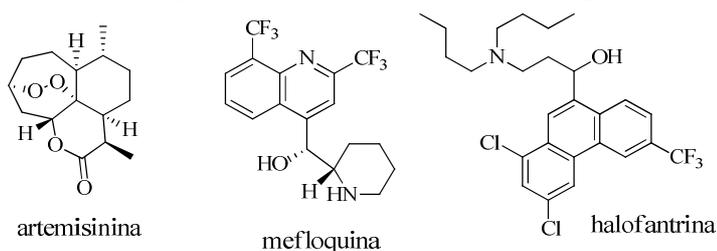
(Natacyn<sup>®</sup>), que é utilizada para o tratamento de conjuntivite (inflamação da conjuntiva – camada exterior da parte branca dos olhos) e queratite (inflamação das córneas), e doenças causadas por fungos (SARTORI, DIAZ *et al.*, 2021; MÜLLER *et al.*, 2013; THOMAS e KALIAMURTHY, 2013); e a anfotericina B (Figura 1), comercializada como fármaco Fungizone<sup>®</sup>, que é usada para o tratamento de infecções causadas por fungos do gênero *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Candida*, entre outros (SARTORI, DIAZ *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2018; HAMIL, 2013).

**Figura 1 – Estruturas químicas da espironolactona, natamicina e anfotericina B**



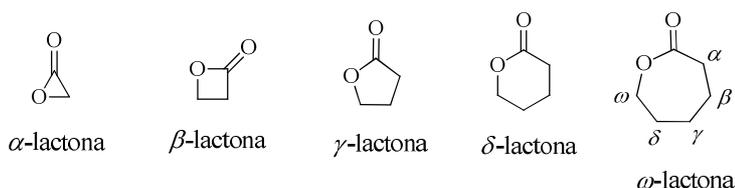
A artemisinina pura (Figura 2), uma lactona sesquiterpênica extraída de *Artemisia annua*, tem sido empregada pela medicina no leste da Ásia e na África como fármaco antimalárico para o tratamento da malária em regiões onde o protozoário, causador da doença, apresenta resistência aos fármacos mefloquina e halofantrina (Figura 2) (SARTORI, DIAZ *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2019).

**Figura 2 – Estruturas químicas da artemisinina, mefloquina e halofantrina**



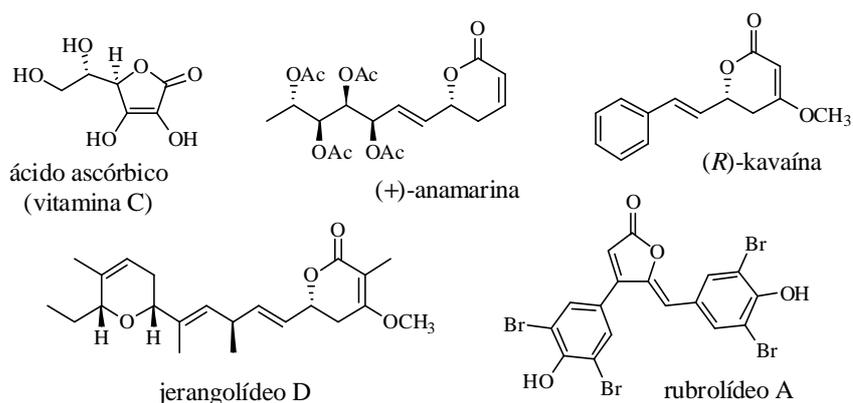
O anel lactônico está presente na estrutura de diversos produtos naturais, desde os mais simples, classificados em  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ - e  $\omega$ -lactonas (Figura 3) (RICHERS *et al.*, 2016; SCHULZ e HÖLTLING, 2016; TISSERAND e YOUNG, 2014), até as estruturas mais complexas como as macrolactonas (Figura 1). Os compostos com anéis de cinco e de seis membros são os mais abundantes na natureza, devido às suas estabilidades (CARDONA *et al.*, 2014; SARDAN *et al.*, 2012). Já as  $\alpha$ -lactonas são obtidas apenas sinteticamente (SARTORI, DIAZ *et al.*, 2021).

**Figura 3 – Estruturas químicas das  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ - e  $\omega$ -lactonas**



Dos representantes naturais das  $\gamma$  e  $\delta$ -lactonas, podem-se destacar o ácido ascórbico (vitamina C), (+)-anamarina, (*R*)-kavaína, jerangolídeo D e rubrolídeo A (Figura 4), que possuem porções  $\gamma$  ou  $\delta$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturadas e exibem valiosas atividades biológicas. Algumas  $\gamma$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas foram verificadas como potentes agentes antitumorais, inibidores da ciclo-oxigenase ou da fosfolipase A2 e como antibióticos (SARTORI, DIAZ *et al.*, 2021; CARDONA *et al.*, 2014).

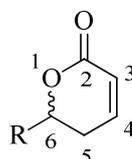
**Figura 4 – Estruturas químicas de alguns produtos naturais contendo o anel  $\gamma$  ou  $\delta$ -lactônico  $\alpha,\beta$ -insaturado**



As  $\delta$ -lactonas também se destacam pela inibição do crescimento de insetos e por suas propriedades antifúngicas e antitumorais (PEED *et al.*, 2011; GEIBEL *et al.*, 2016; PRATAP e RAM, 2017; GHOSH e BRINDISI, 2016). As 5,6-di-hidro-2*H*-piran-2-onas (Figura 5) são os principais representantes das  $\delta$ -lactonas e estão amplamente distribuídas em todas as partes das

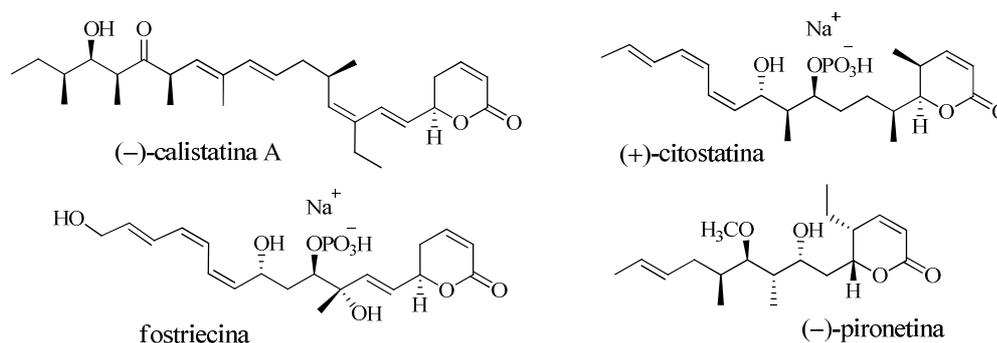
plantas (famílias Lamiaceae, Piperaceae, Lauraceae e Annonaceae), incluindo as folhas, os caules, as flores e os frutos (JULIAWATY *et al.*, 2000). Elas também estão presentes em alguns organismos marinhos (BARROS *et al.*, 2014) e se destacam, dentre as outras classes de lactonas, devido ao fato de apresentarem atividades anti-inflamatória, antibacteriana, anticancerígena, antituberculose (ESKANDARI e RAFIEIAN-KOPAEI, 2016) e atuarem como inibidoras de proteínas fosfatase (KOSZELEWSKI *et al.*, 2019). A presença da carbonila  $\alpha,\beta$ -insaturada na estrutura desses compostos faz com que eles atuem como aceptores de Michael em sistemas biológicos, conferindo assim, em alguns casos, as propriedades farmacológicas (KOSZELEWSKI *et al.*, 2019).

**Figura 5 – Representação geral da estrutura de uma 5,6-di-hidropirran-2-ona 6-substituída**



Elas apresentam vários tipos de substituições na posição C-6 do anel pirona, sendo elas poliacetoxialquila, poli-hidroxiálquila, uma combinação de ambas, ou mesmo um simples grupo alquila (BARROS *et al.*, 2014). Como exemplos relevantes desses compostos têm-se a calistatina A (Figura 6), isolada da esponja marinha *Callyspongia truncata*, que possui potente atividade citotóxica contra as células tumorais KB ( $IC_{50} = 10 \text{ pg mL}^{-1}$ ) e as células L1210 ( $IC_{50} = 20 \text{ pg mL}^{-1}$ ) (RAGHAVAN e RAJENDAR, 2015; YADAV *et al.*, 2011); a citostatina (Figura 6), produzida por bactérias do gênero *Streptomyces* sp. MJ654-Nf4, que também apresenta atividade citotóxica, sendo uma potente e seletiva inibidora da proteína fosfatase 2 (PP2A) (GHOSH e BRINDISI, 2016; KAWADA *et al.*, 1999); a fostriecina (Figura 6), produzida por *Streptomyces pulveraceus* (PEED *et al.*, 2011), que apresenta atividade antibiótica e anticâncer *in vitro* contra um amplo espectro de células tumorais (leucêmicas, pulmonares, mamárias e dos ovários), possuindo excelente atividade *in vivo* contra as células das leucemias P388 e L1210 (GAO *et al.*, 2019; TROST *et al.*, 2016); e a pironetina (Figura 6), originalmente isolada de caldos da fermentação de espécies de *Streptomyces*, que possui atividade antitumoral. Em ratos, uma injeção intravenosa na dose de  $6,3 \text{ mg kg}^{-1}$  inibiu o crescimento do tumor de um modelo de leucemia (YANG *et al.*, 2016). Além disso, ela é um potente inibidor do ciclo celular, inibindo o crescimento das células na fase G2/M ( $IC_{50} = 1,5 - 26 \text{ nmol L}^{-1}$ ) (ROLDÁN *et al.*, 2017; HUANG *et al.*, 2018).

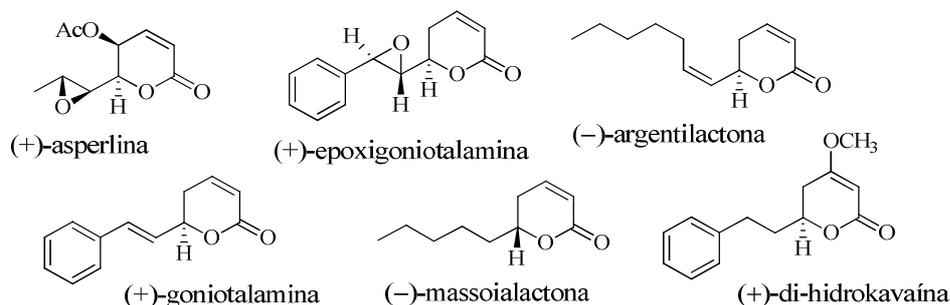
**Figura 6 – Estruturas químicas da (-)-calistatina A, (+)-citostatina, fostriecina e (-)-pironetina**



Além dessas substâncias previamente mencionadas, algumas  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas encontradas na natureza se destacam por sua simplicidade estrutural e atividades biológicas. Alguns exemplos são: a (+)-goniotalamina (Figura 7), que apresenta atividade antimicrobiana, larvicida, anti-inflamatória, antiproliferativa (NARASIMHULU *et al.*, 2018; NAHRA e RIANT, 2015; SOPHONNITHIPRASERT e MHABUSARAKAM, 2017; SEMPREBON *et al.*, 2015) e citotóxica *in vitro* contra linhagens de células cancerígenas do cérebro (MDA-MB-231) e leucêmicas (HL-60), carcinoma cervical (células HeLa), gástrico (HGC-27) e de ovários (Caov-3) (KHAW-ON *et al.*, 2019); a (+)-epoxigoniotalamina (Figura 7), que possui elevada toxicidade contra as larvas do mosquito *Aedes aegypti* ( $LC_{50} = 50-100 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) (MARQUISSOLO *et al.*, 2009); a (+)-di-hidrokaivaína (Figura 7), que promove a inibição da formação dos fatores de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), sendo empregada para o tratamento de doenças relacionadas a essa citocina (WANG e YUE, 2005; ESKICI *et al.*, 2018); e a (+)-asperlina (Figura 7), que apresenta propriedades antifúngica e anti-inflamatória *in vitro*, além de prevenção da aterosclerose por suprimir a inflamação em camundongos deficientes de apolipoproteína E (ApoE<sup>-/-</sup>) alimentados com dieta rica em gordura (WU *et al.*, 2019).

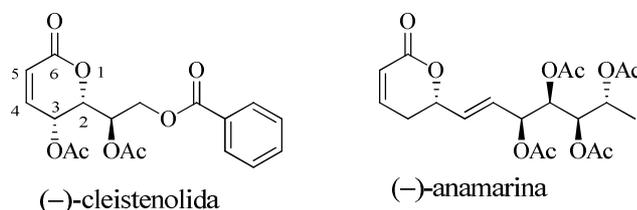
Outros expoentes são a (-)-argetilactona (Figura 7), que possui atividade leishmanicida contra *Leishmania panamensis* ( $ED_{50} = 51,5 \mu\text{mol L}^{-1}$ ) e *L. amazonensis* ( $ED_{50} = 51,5 \mu\text{mol L}^{-1}$ ) (SAEED *et al.*, 2001), citotóxica contra as células leucêmicas de ratos P-388 ( $IC_{50} = 21,4 \mu\text{mol L}^{-1}$ ) e antiprotozoária contra o *Plasmodium falciparum* ( $ED_{50} = 0,5 \mu\text{mol L}^{-1}$ ) (SILVA *et al.*, 2018), e a (-)-massoialactona (Figura 7), que apresenta atividade citotóxica *in vitro* contra a linhagem de células tumorais A375 ( $IC_{50} = 7,3 \text{ mg mL}^{-1}$ ) e Caco-2 ( $IC_{50} = 6,0 \text{ mg mL}^{-1}$ ), e células de câncer de pulmão A549 ( $IC_{50} = 2,0 \text{ mg mL}^{-1}$ ) e de ovário A2780 ( $IC_{50} = 4,9 \text{ mg mL}^{-1}$ ) resistentes ao paclitaxel, fármaco comercial empregado no tratamento dessa doença (SANG *et al.*, 2020).

**Figura 7 – Estruturas químicas da (+)-asperlina, (+)-epoxigoniotalamina, (-)-argentilactona, (+)-goniotalamina, (-)-massoialactona e (+)-di-hidrokaavaína**



A (-)-cleistenolida e a (-)-anamarina (Figura 8) também são outras 5,6-di-hidropiran-2-onas que se destacam por suas atividades biológicas. A (-)-cleistenolida apresenta atividade antiplasmódica contra as cepas de *P. falciparum* 3D7 ( $IC_{50} = 15,2 \mu\text{mol L}^{-1}$ ) e citotóxica contra linhagem de células de câncer de mama MDA-MB-231 ( $IC_{50} = 18,6 \mu\text{mol L}^{-1}$ ) (MAROYI, 2020; NYANDORO *et al.*, 2019), e a (-)-anamarina possui atividade anticancerígena, antileucêmica e anti-HIV (protease), além de induzir a apoptose (REDDY *et al.*, 2016; RAJENDER *et al.*, 2016).

**Figura 8 – Estruturas químicas da (-)-cleistenolida e (-)-anamarina**



Diante das atividades biológicas apresentadas pelas  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas e no intuito de obter esses expoentes naturais em maior quantidade, o presente trabalho teve como objetivo realizar estudos a fim de desenvolver uma nova rota sintética, eficiente e estereosseletiva para a síntese de derivados de piran-2-onas, principalmente aquelas que contêm as estruturas mais simples (Figuras 7 e 8). Cabe ressaltar, que a construção do anel 5,6-di-hidropiran-2-ona ainda é uma área de grandes desafios da síntese orgânica (SARDAN *et al.*, 2012; GHOSH e BRINDISI, 2016).

Esse manuscrito está dividido em dois capítulos. O primeiro descreve os estudos realizados para o desenvolvimento de uma nova rota sintética para a obtenção da (-)-cleistenolida, e o segundo aborda os estudos desenvolvidos para a síntese da (-)-argentilactona e da (+)-massoialactona, produtos naturais importantes da família das 5,6-di-hidropiran-2-onas.

## CAPÍTULO 1: ESTUDOS PARA A SÍNTESE TOTAL DA (-)-CLEISTENOLIDA

### 1.1 INTRODUÇÃO

A (-)-cleistenolida (**1**), benzoato de (2*R*)-2-acetoxi-2-((2*S*,3*R*)-3-acetoxi-6-oxo-3,6-dihidro-2*H*-piran-2-il)etila (Figura 8), nomenclatura IUPAC, é uma 5,6-di-hidropiran-2-ona isolada em 2007 da oliveira *Cleistochlamys kirkii*, uma espécie de planta *Annonaceae* encontrada na Tanzânia e Moçambique, por Nkunya e colaboradores (NKUNYA, 2005; SAMWEL *et al.*, 2007; SARTORI, MIRANDA, MATOS *et al.*, 2021).

Extratos dessa oliveira eram empregados na medicina tradicional como remédio para o tratamento de infecções, tuberculose e reumatismo (SAMWEL *et al.*, 2007; NKUNYA, 2005). Esse conhecimento tradicional foi corroborado por Nkunya e colaboradores. (SAMWEL *et al.*, 2007) através dos estudos biológicos, nos quais o produto natural (-)-**1**, isolado dessa planta, apresentou atividade antibacteriana *in vitro* contra *Bacillus anthracis* e *Staphylococcus aureus*, e atividade antifúngica contra *Candida albicans* (SAMWEL *et al.*, 2007; MAHAJAN *et al.*, 2014).

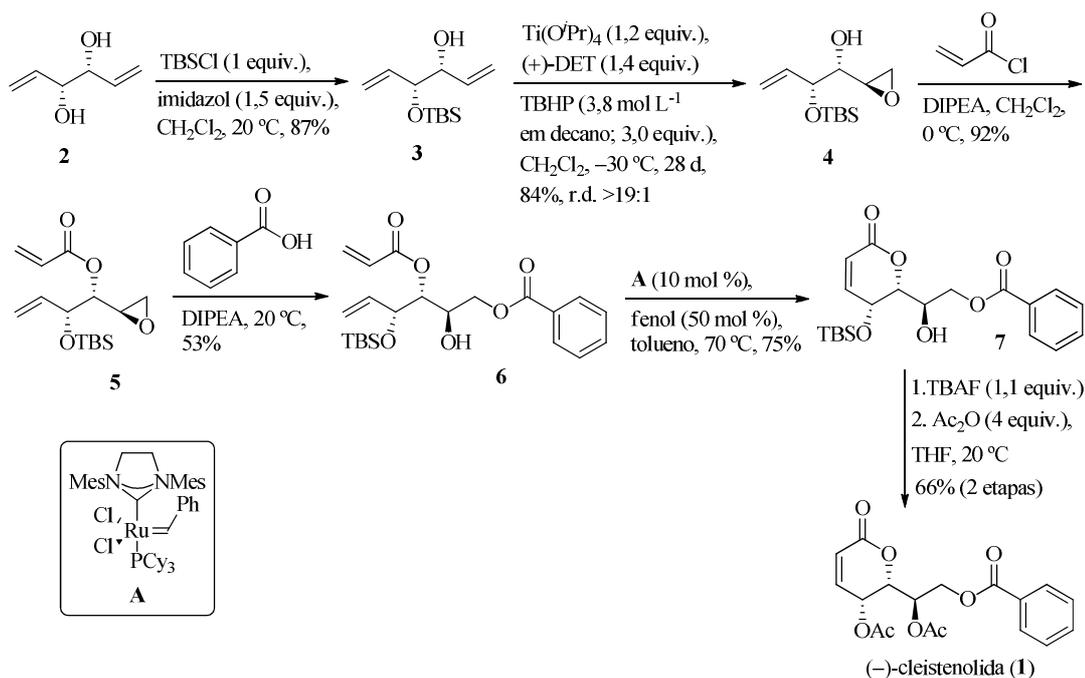
Devido ao potencial farmacológico da (-)-cleistenolida (**1**) e da sua baixa disponibilidade na natureza (apenas 200 mg dessa lactona foi extraída de 1 kg de planta seca), diversos pesquisadores da área de síntese orgânica têm voltado a atenção à sua estrutura química, a fim de estabelecer um método eficiente e estereosseletivo para a sua síntese total (MAHAJAN *et al.*, 2014).

Em 2010, Schmidt e colaboradores (SCHMIDT *et al.*, 2010) relataram a primeira síntese total desse produto natural (Esquema 1) a partir de um derivado enantiomericamente puro do D-manitol **2**. Inicialmente, os autores realizaram a reação de monoproteção de **2** com o grupo *t*-butildimetilsilila (TBS) gerando o monosilil éter **3**, promovendo assim, a dessimetrização de **2**. A epoxidação assimétrica de Sharpless do álcool alílico **3**, pelo emprego do catalisador tetraisopropóxido de titânio [Ti(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>4</sub>] e (+)-DET (tartarato de dietila) como indutor de quiralidade (SARTORI, MIRANDA, DIAZ *et al.*, 2021), propiciou a obtenção do epóxido **4**. A proteção da hidroxila livre em **4** com cloreto de acrilóila gerou o éster **5**, o qual foi submetido a etapa de abertura de anel epóxido empregando o ácido benzoico em presença de *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) para formar o novo éster benzoato **6**. A etapa de fechamento de anel do dieno terminal **6** com o emprego de pré-catalisador de Grubbs de 2ª geração (**A**) propiciou a construção do anel  $\delta$ -lactônico  $\alpha,\beta$ -insaturado presente em **7**. Por fim, as etapas de



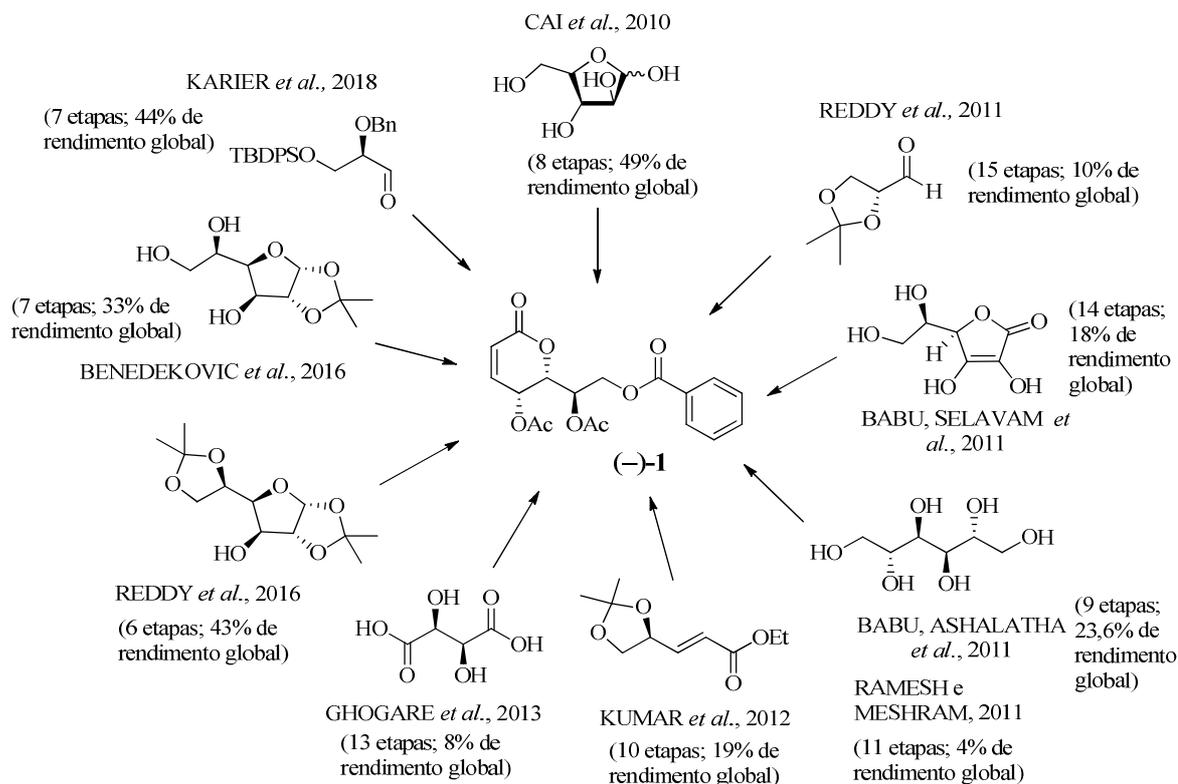
remoção do grupo silila com TBAF e acetilação das hidroxilas com anidrido acético possibilitaram a obtenção de (-)-**1** com 18% de rendimento global, após seis etapas reacionais. Essa síntese permitiu confirmar a configuração absoluta dessa  $\delta$ -lactona atribuída por Nkunya *et al.* em 2007 (SAMWEL *et al.*, 2007).

**Esquema 1 – Primeira síntese total da (-)-cleistenolida (1) relatada por Schmidt e colaboradores (SCHMIDT *et al.*, 2010)**



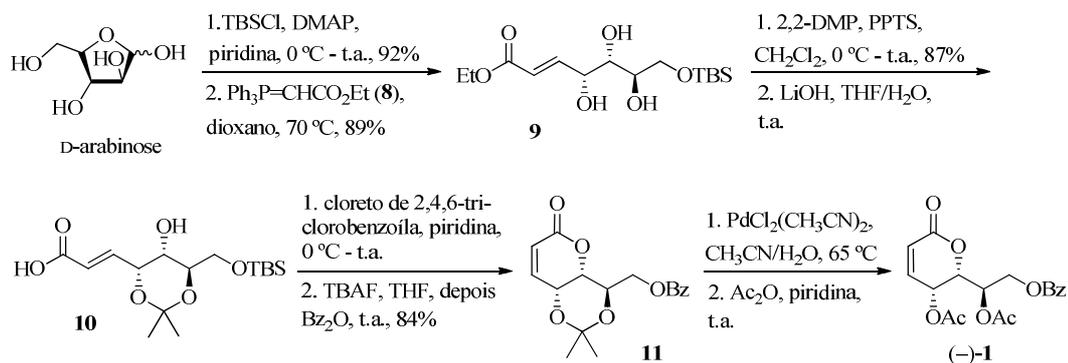
Atualmente, existem na literatura outras rotas sintéticas, além da realizada por Schmidt e colaboradores (SCHMIDT *et al.*, 2010) para a síntese de (-)-**1**, das quais três empregaram o D-manitol como material de partida e uma empregou um éster etílico derivado desse poliálcool como fonte dos centros estereogênicos (Esquema 2).

## Esquema 2 – Sínteses totais relacionadas na literatura para a obtenção de (-)-1



Cai e colaboradores (CAI *et al.*, 2010) também relataram a síntese de (-)-1 no ano de 2010. Os autores empregaram a D-arabinose como material de partida, a qual inicialmente teve a hidroxila primária protegida com o grupo *t*-butildimetilsilila (TBS) seguido por reação de olefinação de Wittig, empregando o ílideo **8**, gerando o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **9** com configuração relativa *E*. A acetalização do 1,3-diol presente em **9** com 2,2-dimetoxipropano (2,2-DMP) em presença de *p*-toluenossulfonato de piridínio (PPTS) e concomitante hidrólise básica do respectivo éster propiciaram a obtenção do ácido carboxílico **10**. Esse foi então submetido a etapa de lactonização de Yamaguchi pelo emprego de cloreto de 2,4,6-triclorobenzoíla em presença de piridina para a construção do anel  $\delta$ -lactônico  $\alpha,\beta$ -insaturado, seguido pela reação de desproteção do grupo silila e reprotção com grupo benzoíla (Bz), para gerar a lactona **11**. A desacetalação de **11** com complexo bis(acetonitrilo)dicloropaládio(II) em mistura de acetonitrila/água e acetilação das hidroxilas livres promoveram a obtenção de (-)-1 com 49% de rendimento global, após oito etapas (Esquema 3).

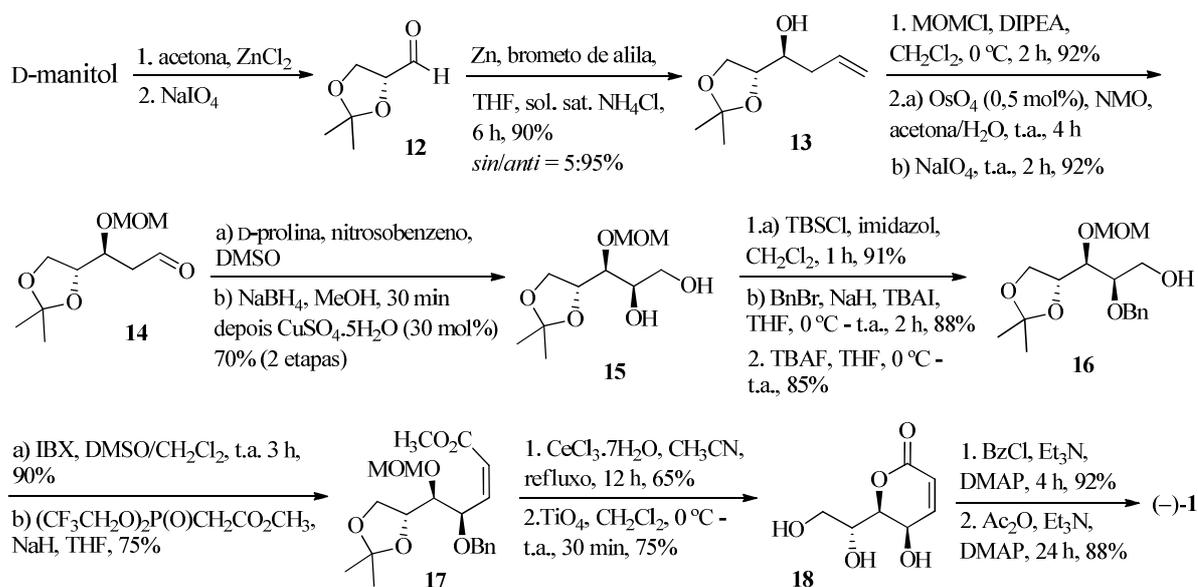
**Esquema 3 – Síntese da (-)-cleistenolida (1) relatada por Cai e colaboradores (CAI *et al.*, 2010)**



Reddy e colaboradores (REDDY *et al.*, 2011) relataram a síntese dessa lactona natural empregando o (*R*)-gliceraldeído acetonídeo (**12**) como material de partida (Esquema 4). Esse é obtido a partir do D-manitol pelo emprego de reações de diacetalização com acetona e clivagem oxidativa do respectivo diacetonídeo (KUSZMANN *et al.*, 1984; TAKANO *et al.*, 1986). A alilação de Barbier do aldeído **12** com o brometo de alila, mediada por zinco, gerou o álcool alílico **13** com 90% de rendimento. Posterior proteção da hidroxila secundária com grupo MOM (metoximetil éter), seguido por etapas de di-hidroxilação pelo emprego de tetróxido de ósmio e *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO), em mistura de acetona e água, e clivagem oxidativa com NaIO<sub>4</sub> geraram o aldeído **14**. A  $\alpha$ -amino-oxilação do aldeído **14** com nitrosobenzeno, em presença de D-prolina, e redução com boroidreto de sódio em metanol propiciou a formação do respectivo amino-oxi álcool, que após tratamento com CuSO<sub>4</sub> gerou o diol **15** (REDDY *et al.*, 2011).

A reação de monosililação do diol **15** com o grupo TBS, seguido por benzilação da hidroxila secundária e dessililação com fluoreto de tetrabutílamônio (TBAF) geraram o álcool primário **16**. A oxidação desse com o ácido iodoxibenzóico (IBX), seguido por etapa de reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) modificada, sob condições de Still-Gennari, pelo emprego de (bistrifluoroetil)fosfonoacetato de metila em presença de NaH e tetrahidrofurano (THF), formaram o correspondente éster metílico *Z*  $\alpha,\beta$ -insaturado **17**. A remoção do grupo MOM com concomitante  $\delta$ -lactonização e a remoção do grupo acetal, pelo emprego de CeCl<sub>3</sub>.7H<sub>2</sub>O, geraram a respectiva  $\delta$ -lactona. O tratamento dessa com TiO<sub>4</sub>, para a remoção do grupo benzila, promoveu a obtenção da  $\delta$ -lactona triol **18** com 75% de rendimento. As etapas de monobenzoilação e acetilação de **18** finalizaram a síntese de (-)-**1** com 10% de rendimento global, após quinze etapas partindo do aldeído **12** (Esquema 4) (REDDY *et al.*, 2011).

**Esquema 4 – Síntese de (-)-1 relatada por Reddy e colaboradores (REDDY *et al.*, 2011)**



Babu e colaboradores (BABU, ASHALATHA *et al.*, 2011), Ramesh e Meshram (RAMESH e MESHRAM, 2011) e Kumar *et al.* (KUMAR *et al.*, 2012) também relataram a síntese de (-)-1 empregando o D-manitol ou um derivado desse como materiais de partida.

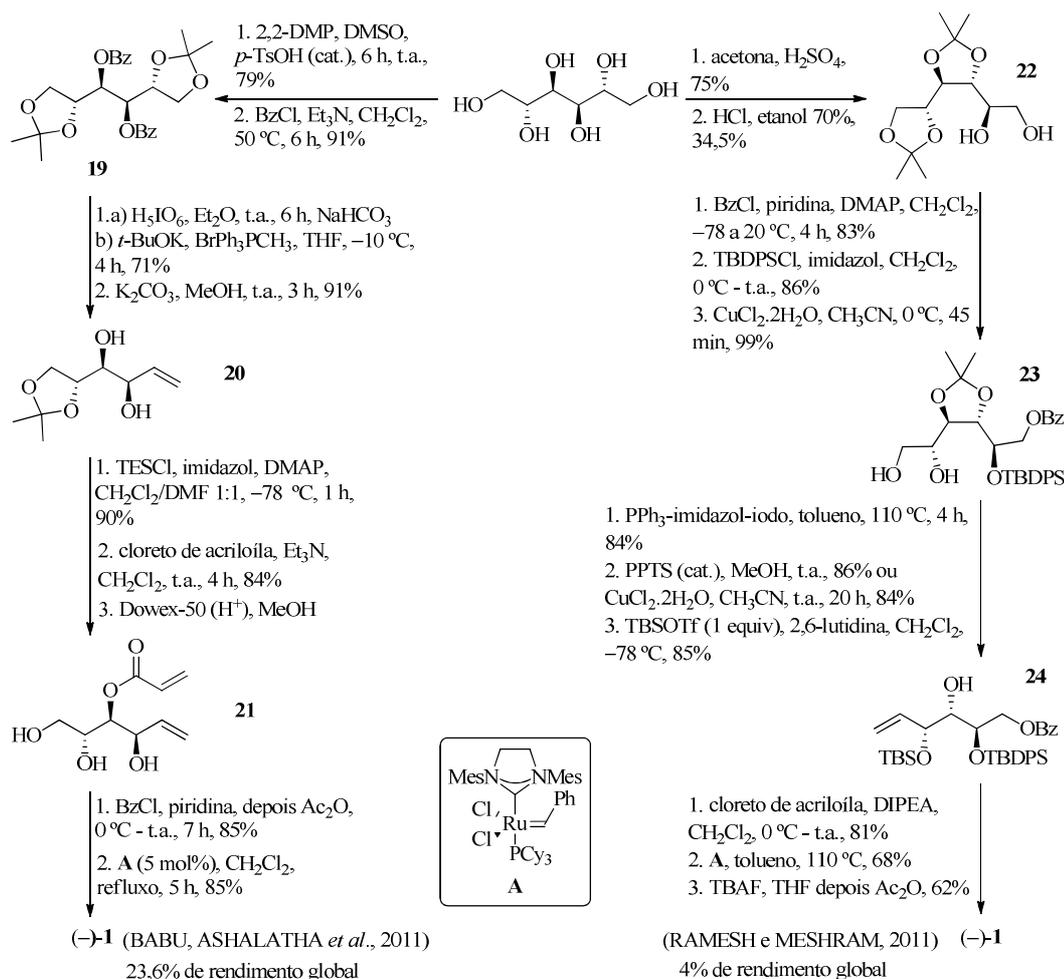
Babu e colaboradores (BABU, ASHALATHA *et al.*, 2011) converteram o D-manitol em seu respectivo diacetoneídeo (Esquema 5) pelo uso de 2,2-DMP em presença de ácido canforsulfônico (CSA). Em seguida, as hidroxilas secundárias foram protegidas com grupo Bz para a formação de **19**. O diacetal **19** foi então tratado com o ácido periódico, para a promoção da desproteção seletiva de acetal e clivagem oxidativa, em uma única etapa, seguido por reação de olefinação de Wittig do aldeído formado com o brometo de trifenilmetilfosfônio gerando o respectivo alceno. Subsequente hidrólise dos ésteres benzoílas dessa olefina com  $\text{K}_2\text{CO}_3$  em metanol propiciaram a formação do diol **20**. Esse teve a hidroxila alílica protegida com o grupo trietilsilila (TES), seguido por proteção da hidroxila secundária com grupo acríloíla e remoção do grupo isopropilideno e TES com a resina ácida Dowex-50 formando o triol **21**. A benzoilação regioseletiva de **21**, seguido por reações de acetilação e metátese de fechamento de anel com o pré-catalisador de Grubbs de segunda geração (**A**) concluíram a síntese de (-)-1 com 23,6% de rendimento global (6 etapas).

Já Ramesh e Meshram (RAMESH e MESHRAM, 2011) iniciaram a síntese de (-)-1 com a conversão do D-manitol no seu respectivo triacetoneídeo, seguido por etapa de desproteção seletiva com solução de HCl em etanol, formando o diol **22**. Esse teve então a hidroxila primária protegida com o grupo benzoíla e a secundária com o *t*-butildifenilsilila (TBDPS), seguido por nova etapa de desproteção de acetal terminal com o  $\text{CuCl}_2$  formando o

álcool **23**. O diol **23** foi então tratado com PPh<sub>3</sub>, imidazol e iodo molecular em tolueno para a conversão direta do diol vicinal no respectivo alceno. A remoção do acetal interno com o PPTS e proteção da hidroxila alílica com o grupo TBS geraram o diéter de silila **24**. Da mesma forma que Babu e colaboradores (BABU, ASHALATHA *et al.*, 2011), esses autores protegeram a hidroxila secundária de **24** com cloreto de acrilóila e empregaram protocolo de metátese de fechamento de anel com o pré-catalisador de Grubbs de 2<sup>a</sup> geração (**A**). A etapa de desproteção dos grupos sililas com concomitante reprotção dessas hidroxilas com grupo acetila permitiram a obtenção da lactona de interesse com 4% de rendimento global após 11 etapas (Esquema 5).

Nessas sínteses, todos os centros estereogênicos presentes na estrutura de (-)-**1** foram mantidos do material de partida.

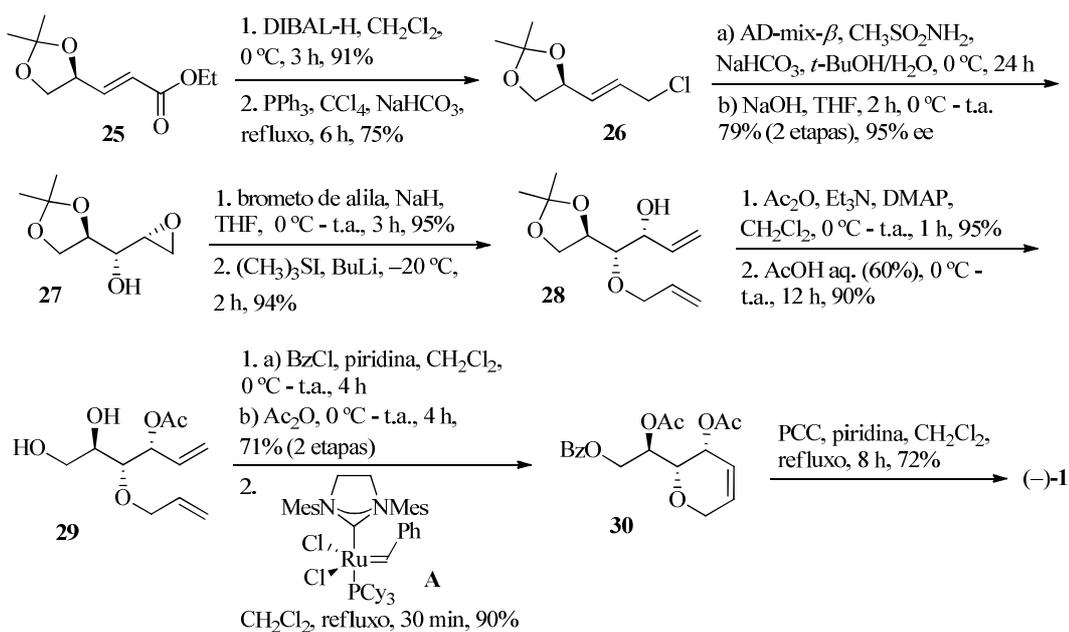
**Esquema 5 – Rotas sintéticas realizadas por Babu e colaboradores (BABU, ASHALATHA *et al.*, 2011), à esquerda, e por Ramesh e Meshram (RAMESH e MESHAM, 2011), à direita, para a obtenção de (-)-1**



Em 2012, Kumar e colaboradores (KUMAR *et al.*, 2012) realizaram a síntese de (-)-**1** (Esquema 6) empregando o (*S,E*)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)acrilato de etila (**25**), obtido

a partir do D-manitol. Inicialmente, o éster **25** foi reduzido ao seu respectivo álcool com DIBAL-H e tratado com PPh<sub>3</sub> e CCl<sub>4</sub> para a formação do respectivo cloreto **26**. O emprego da metodologia de di-hidroxilação assimétrica de Sharpless em **26**, seguido por tratamento básico geraram o epóxido **27**. O tratamento desse com brometo de alila, seguido por abertura regioseletiva do anel epóxido com metilídeo de dimetilsulfônio (formado a partir do tratamento de Me<sub>3</sub>SI com BuLi) geraram **28**. A posterior proteção da hidroxila de **28** com anidrido acético, seguido por desproteção da função acetal com solução aquosa de ácido acético 60% geraram o diol **29**. A proteção regioseletiva desse com cloreto de benzoíla e anidrido acético, seguido por etapa de metátese de fechamento de anel com o pré-catalisador de Grubbs de 2<sup>a</sup> geração (**A**) produziram o pirano **30**. Por fim, o emprego de etapa de oxidação alílica com PCC (clorocromato de piridínio) do anel pirano **30** propiciou a obtenção de (-)-**1** com 19% de rendimento global após 10 etapas.

**Esquema 6 – Síntese de (-)-1 relatada por Kumar e colaboradores (KUMAR *et al.*, 2012)**



Diante dos trabalhos relatados para a síntese de (-)-**1**, envolvendo diversas etapas reacionais, da comprovada atividade biológica dessa lactona e da necessidade de se obter esse produto natural em maior quantidade, o presente estudo visa o desenvolvimento de uma rota sintética eficiente para a obtenção de (-)-**1** a partir do D-manitol, uma matéria-prima de baixo custo e que possui centros estereogênicos definidos em sua estrutura.

O grande diferencial da proposta consiste na construção do anel  $\delta$ -lactônico  $\alpha,\beta$ -insaturado através da reação de olefinação de Wittig intramolecular do cloroacetato, um

intermediário avançado na proposta sintética. Essa abordagem evita o emprego do protocolo convencional, utilizado na maioria dos trabalhos supracitados, de metátese de fechamento de anel com o catalisador de Grubbs de primeira/segunda geração, catalisadores de rutênio que possuem elevado valor aquisitivo, para a construção desse anel.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivo Geral

Desenvolver uma nova rota sintética, a partir do D-manitol, para a obtenção de produtos naturais contendo o anel 5,6-di-hidropiran-2-ona.

### 1.2.2 Objetivos Específicos

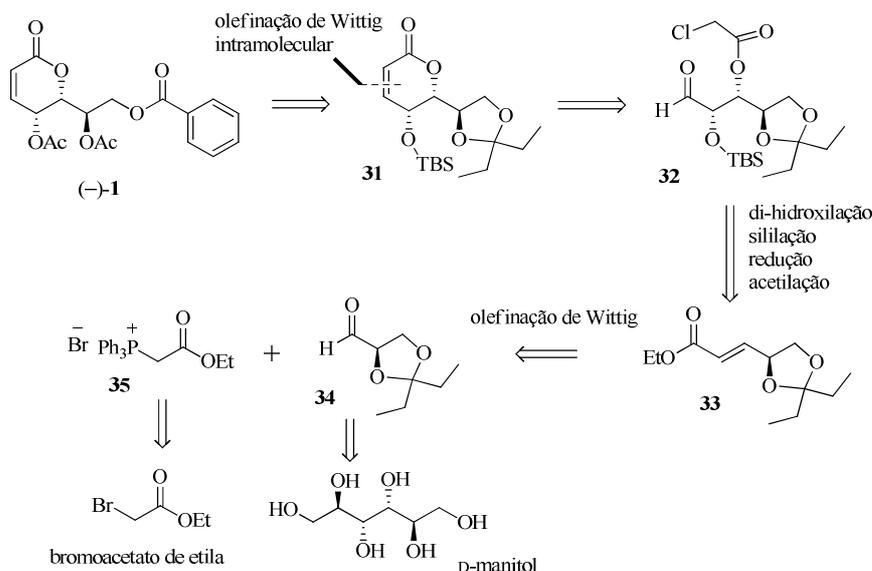
Desenvolver uma nova rota sintética estereosseletiva e eficiente para a preparação da (-)-cleistenolida (**1**) por meio do controle dos estereocentros provenientes do D-manitol.

## 1.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 1.3.1 Análise Retrossintética

A análise retrossintética, estratégia desenvolvida por Elias J. Corey (COREY, 1988), para a (-)-cleistenolida (**1**), Esquema 7, apresenta dois pontos principais de desconexão. O primeiro envolve a preparação do alceno cetálico éster **33** com configuração relativa *E* e a segunda, a obtenção do anel  $\delta$ -lactônico presente em **31**. Esse pode ser obtido pelo uso da reação de olefinação de Wittig intramolecular em **32** para a formação do anel lactônico, metodologia não usada pelos outros autores. O éster **33** pode ser obtido a partir da reação de olefinação de Wittig entre o (*R*)-gliceraldeído cetálico **34**, proveniente do D-manitol, e o sal de Wittig **35**, preparado a partir do bromoacetato de etila, disponíveis comercialmente.

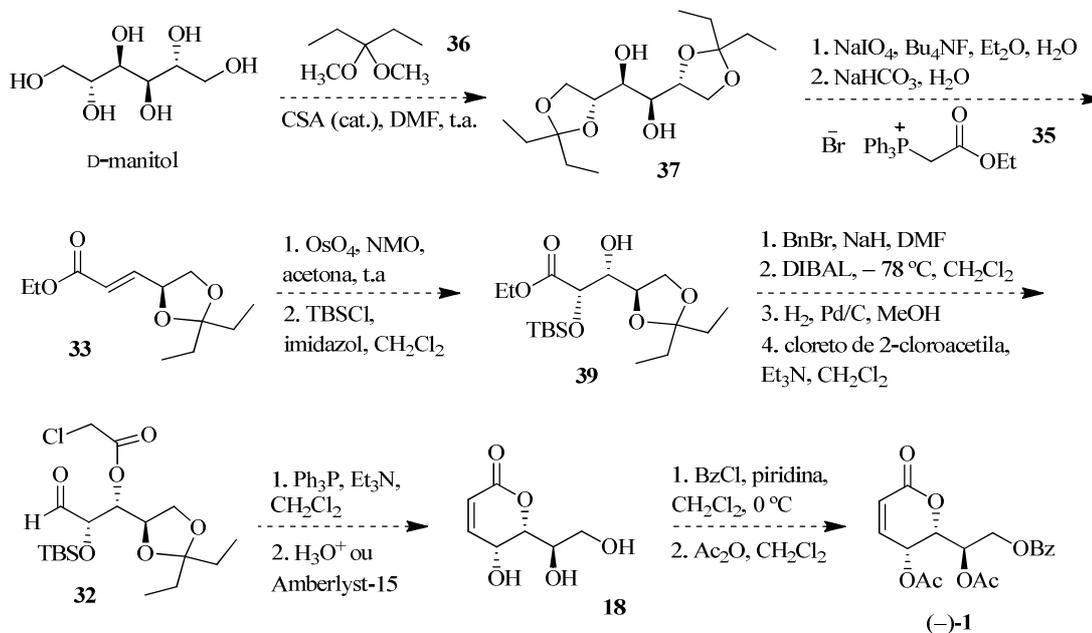
### Esquema 7 – Análise retrossintética da (-)-cleistenolida (1)



### 1.3.2 Primeira tentativa para a obtenção da (-)-cleistenolida (1)

Conforme apresentada na análise retrossintética (Esquema 7), (-)-1 pode ser sintetizada a partir do D-manitol através das etapas apresentadas no Esquema 8.

### Esquema 8 – Primeira proposta sintética para a obtenção da (-)-cleistenolida (1)



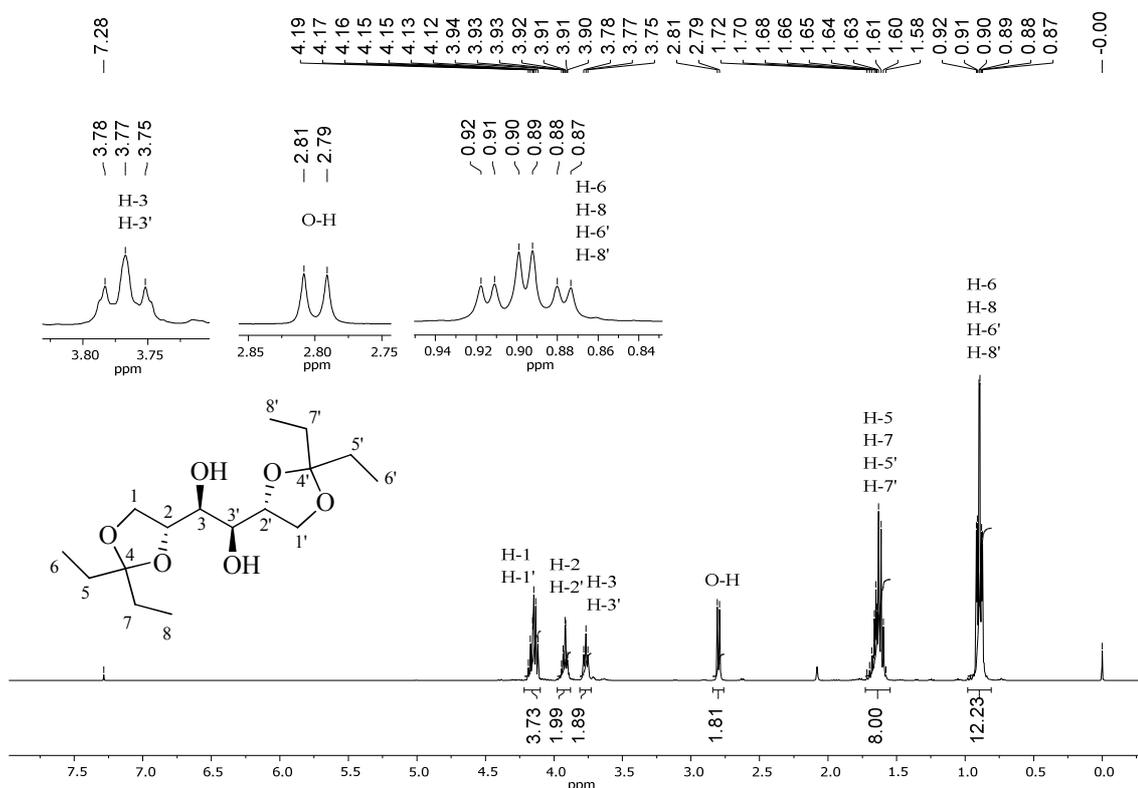
A tentativa de síntese da (-)-cleistenolida (1) iniciou-se com a preparação de 1,2:5,6-di-O-3-pentilideno-D-manitol (37) a partir do D-manitol (Esquema 8), pelo tratamento deste com 3,3-dimetoxipentano (36), preparado previamente a partir da reação de acetalização da pentan-



3-ona com metanol e ortoformato de trimetila, em presença de quantidade catalítica de CSA em DMF anidra, protocolo estabelecido em nosso laboratório (MIRANDA *et al.*, 2019), fornecendo o diacetal **37** com 90% de rendimento, valor superior aos relatados por Schmid e Bradley (SCHIMID e BRADLEY, 1992) (75%) e Powell *et al.* (POWELL *et al.*, 2002) (83%).

A estrutura de **37** foi confirmada por meio de análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 9), no qual verificou-se a presença de multipletos em  $\delta$  4,20–4,10 e 4,00–3,85, integrados para quatro e dois hidrogênios, referentes aos H-1 e H-1', e H-2 e H-2', respectivamente. O tripleto e o duplete observados em 3,77 e 2,80 ppm, ambos integrados para dois hidrogênios cada, foram atribuídos aos H-3 e H-3', e O-H, respectivamente. O multipletto em 1,75–1,55 ppm, integrado para oito hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios metilênicos H-5, H-7, H-5' e H-7'. E por fim, os sinais dos hidrogênios metílicos foram verificados como um duplete triplo em 0,90 ppm, integrado para doze hidrogênios, com constantes de acoplamento ( $J$ ) iguais a 8,0 e 4,0 Hz. Os dados obtidos são condizentes com os relatados na literatura (POWELL *et al.*, 2002).

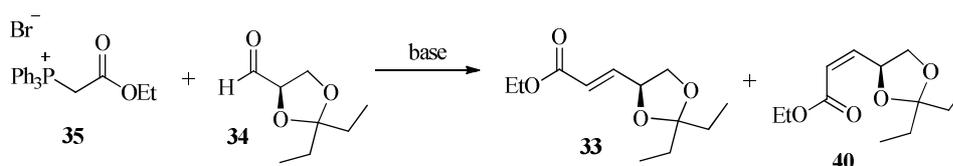
Figura 9 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do diacetal **37**



Posteriormente, **37** foi submetido a etapa de clivagem oxidativa, também sob protocolo otimizado pelo nosso grupo de pesquisa (MIRANDA *et al.*, 2019), no qual empregou-se periodato de sódio, como agente oxidante, em solução de éter etílico/água na proporção de

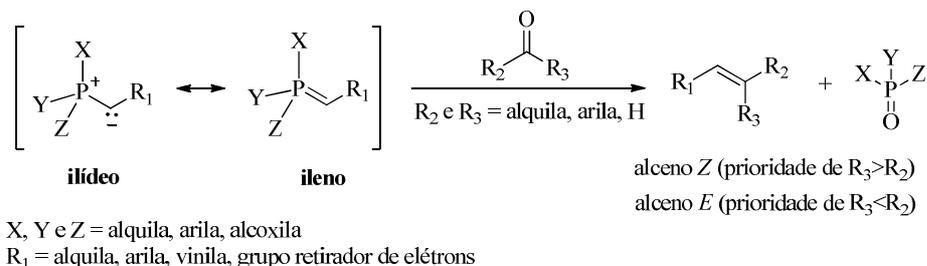
1,83:1 e presença de quantidade catalítica de TBAF como catalisador de transferência de fase. O gliceraldeído cetal **34** foi imediatamente submetido à etapa de olefinação de Wittig para evitar a sua racemização. Essa foi realizada pelo tratamento de **34** com o brometo de (2-etoxi-2-oxoetil)trifenilfosfônio (**35**) em presença de base (Esquema 9), conforme será discutido posteriormente (Tabela 1, p. 23).

**Esquema 9 – Reação de olefinação de Wittig entre o aldeído 34 e o sal 35**



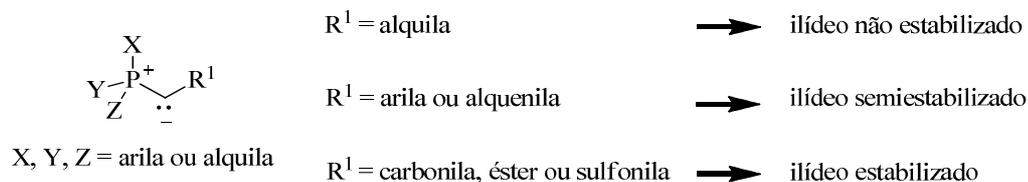
A reação de olefinação de Wittig ocorre entre um composto carbonílico e um ílideo de fósforo, gerado a partir da reação de uma base com um sal de fosfônio, o qual pode ser representado pela estrutura do ílideo completamente iônico ou pela sua forma ileno (Esquema 10), fornecendo a olefina e o óxido de fosfina como produtos (MAERCKER, 1965; HOFFMANN, 2001; BYRNE e GILHEANY, 2013).

**Esquema 10 – Representação geral da reação de olefinação de Wittig (BYRNE e GILHEANY, 2013)**



Os ílideos de fósforo são classificados de acordo com a natureza do substituinte ligado ao carbono- $\alpha$  ( $\text{R}^1$  na Figura 10). Se  $\text{R}^1$  é um grupo alquila, o ílideo é referido como não estabilizado ou reativo. Mas, se  $\text{R}^1$  é um grupo fenila ou alquenila, o ílideo é chamado de semiestabilizado. Entretanto, se  $\text{R}^1$  é um grupo carbonila, éster, nitrila, sulfonila ou outro grupo retirador de elétrons, os ílideos gerados são tipicamente estáveis e com isso, são referidos como estabilizados (Figura 10) (HOFFMANN, 2001; BYRNE e GILHEANY, 2013).

**Figura 10 – Classificação dos íldeos empregados na reação de olefinação de Wittig (BYRNE e GILHEANY, 2013)**

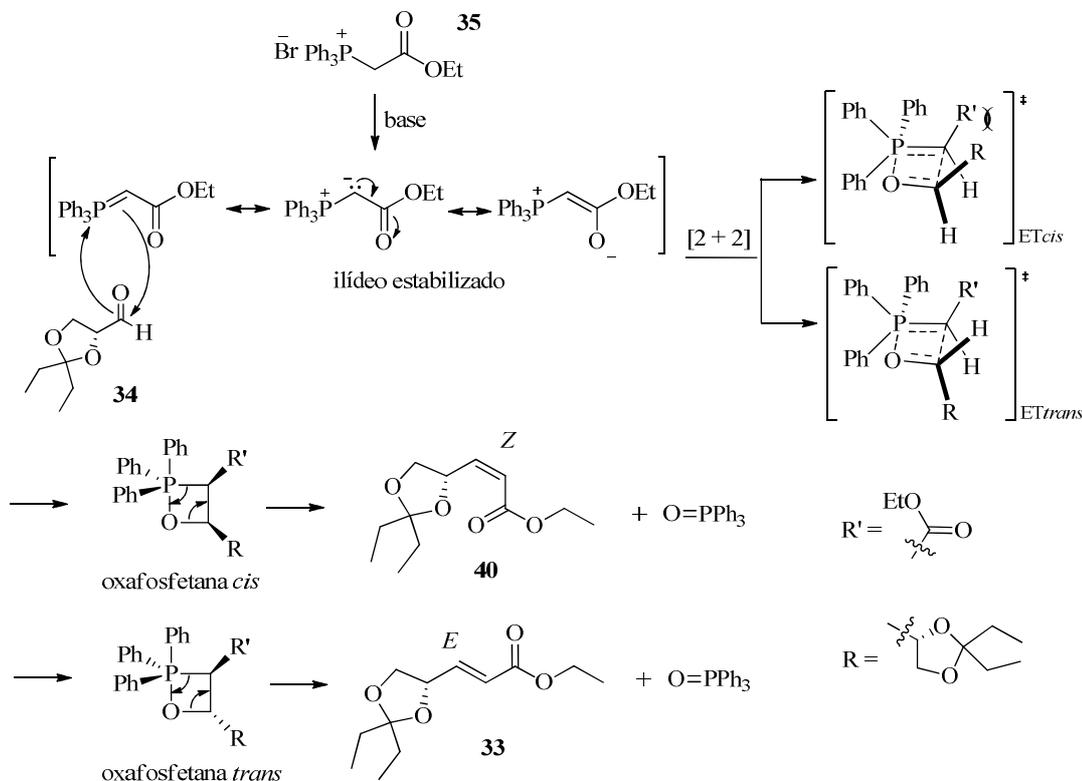


O emprego desses diferentes íldeos gera a formação preferencial de um dos alcenos, *E* ou *Z*. Em reações de olefinação de Wittig empregando íldeos não estabilizados, observa-se a formação preferencial do alceno *Z*, em ausência de sal de lítio. Em reações envolvendo íldeo semiestabilizado, não é verificada uma alta seletividade para um isômero ou para o outro, exceto no emprego de íldeos semiestabilizados derivados de alquildifenilfosfina, que apresentam moderadas e em alguns casos, elevada seletividade *E* para o alceno formado. Contudo, os íldeos semiestabilizados com dois ou mais grupos fenílicos ligados ao átomo de fósforo substituídos por grupos alquila, demonstram excepcional seletividade para o isômero *E*. Da mesma forma, as reações envolvendo o emprego de íldeos estabilizados, sendo eles derivados de trifenilfosfinas e trialkilfosfinas, também apresentam elevada seletividade *E* em reações com solvente polar aprótico (BYRNE e GILHEANY, 2013; HERAVI, ZADSIRJAN, DARAIE *et al.*, 2020).

Ao empregar o sal de Wittig **35**, o íldeo gerado pelo tratamento com uma base é classificado como estabilizado, o qual apresenta a formação de estruturas de ressonância que estabilizam o carbânion formado, conforme representado no Esquema 11.

Após a formação do íldeo, ele reage com o (*R*)-gliceraldeído cetal **34**, por meio de reação de cicloadição [2+2], proposto por Vedejs, levando à formação de um intermediário de quatro membros denominado oxafosfetana. Essa reação se processa pela formação de dois estados de transição possíveis, um chamado de estado de transição *cis* (ET*cis*), no qual os grupos *R* e *R'* estão no mesmo lado (Esquema 11), e outro chamado de *trans* (ET*trans*), uma vez que os grupos *R* e *R'* estão em lados opostos. Como *R* e *R'* são grupos volumosos, causam maior tensão estérica no ET*cis*, devido à interação 1,2-eclipsada, tornando-o instável. Já no ET*trans*, essa interação entre *R'* e H é pouco significativa, o que torna esse estado de transição mais estável, proporcionando a formação preferencial da oxafosfetana *trans*, que após quebra do anel de quatro membros, leva à formação do alceno *E* e do óxido de trifenilfosfina. Esse último é a força motriz dessa reação por ser um produto estável (BYRNE e GILHEANY, 2013; HERAVI, ZADSIRJAN, HAMIDI *et al.*, 2020).

**Esquema 11 – Mecanismo da reação de olefinação de Wittig proposto por Vedejs empregando ílideo estabilizado**



O tratamento do aldeído **34** com a solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e o sal de Wittig **35** a temperatura ambiente (EL-BATTA *et al.*, 2007) (entrada 1 – Tabela 1, p. 23) proporcionou a obtenção dos diastereoisômeros das olefinas **33** e **40**, separados após a purificação cromatográfica, em 36 e 50% de rendimento, respectivamente. Cabe ressaltar que essas olefinas apresentam elevada volatilidade e, com isso, foi imprescindível o emprego de rotaevaporador sob baixo vácuo para a remoção do solvente. Os produtos **33** e **40** foram caracterizados por espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (Figuras 11-13, p. 20–21) e mapa de contornos NOESY (Figura 14, p. 22).

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **33** (Figura 11), observa-se a presença de sinais dos hidrogênios olefínicos como dois dupletos duplos em 6,88 e 6,10 ppm, respectivamente, ambos integrados para um hidrogênio cada, sendo o primeiro sinal com  $J = 15,6$  e  $5,6$  Hz e o outro com  $J = 15,6$  e  $1,6$  Hz. Eles foram atribuídos aos H-3 e H-2, respectivamente. Esse valor de  $J = 15,6$  Hz é correspondente ao acoplamento entre os hidrogênios com configuração relativa *E* (PAVIA *et al.*, 2012), o que confirma a obtenção de **33**. O multipletto em 4,30–4,10 ppm e integrado para três átomos de hidrogênios corresponde aos hidrogênios H-5a e H-1''. Os hidrogênios H-2'' foram observados como um tripleto em 1,29 ppm ( $J = 8,0$  Hz). Os demais sinais são provenientes do grupo 2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il presente em **37**.

Figura 11 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 33

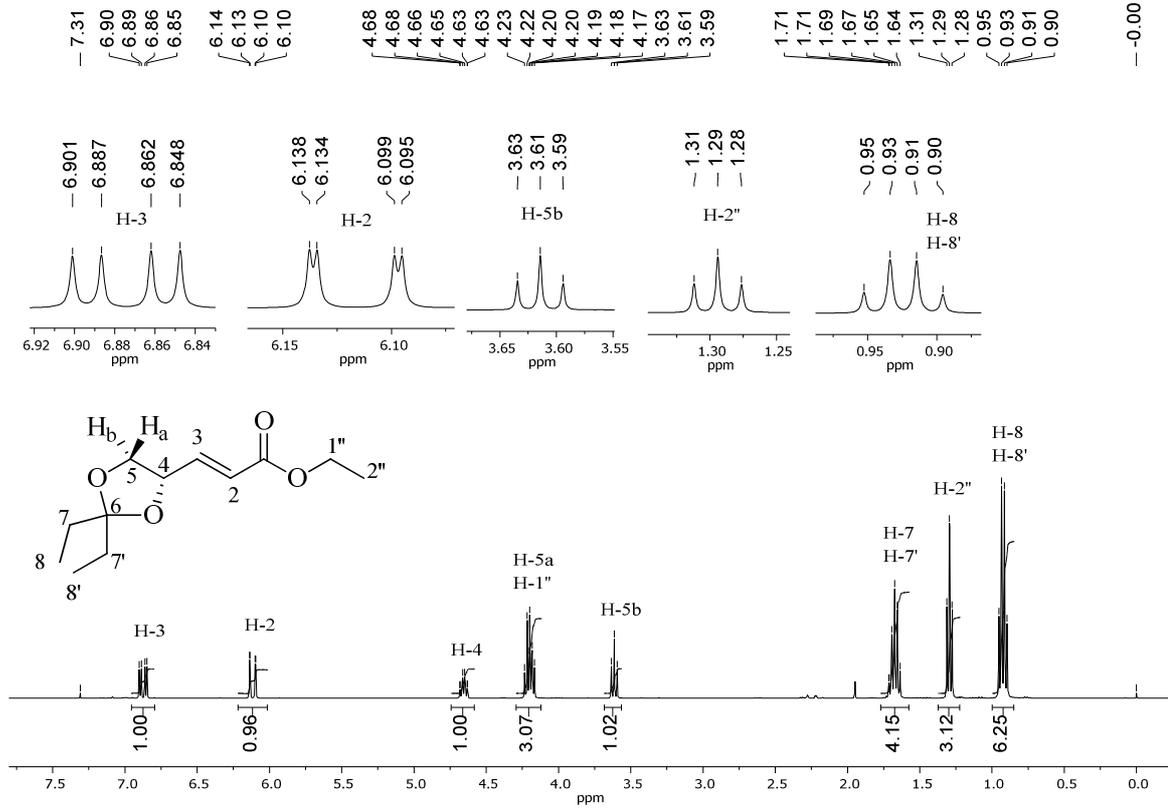
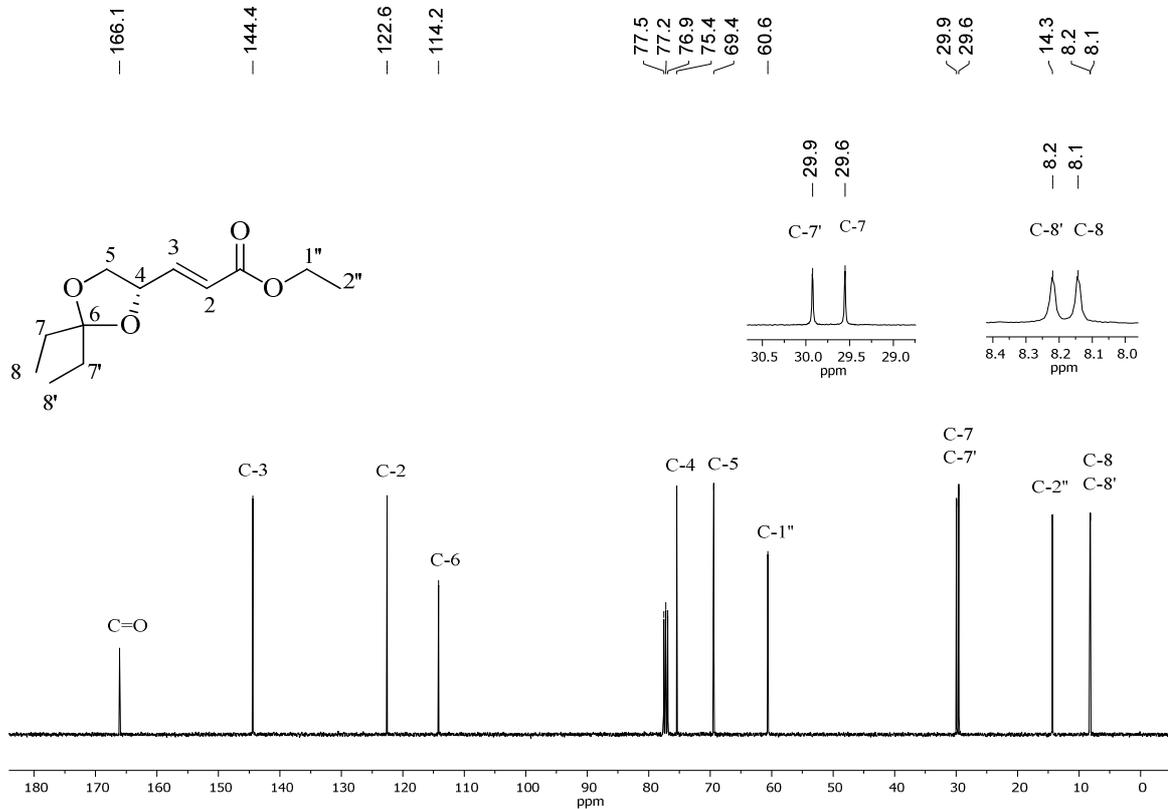


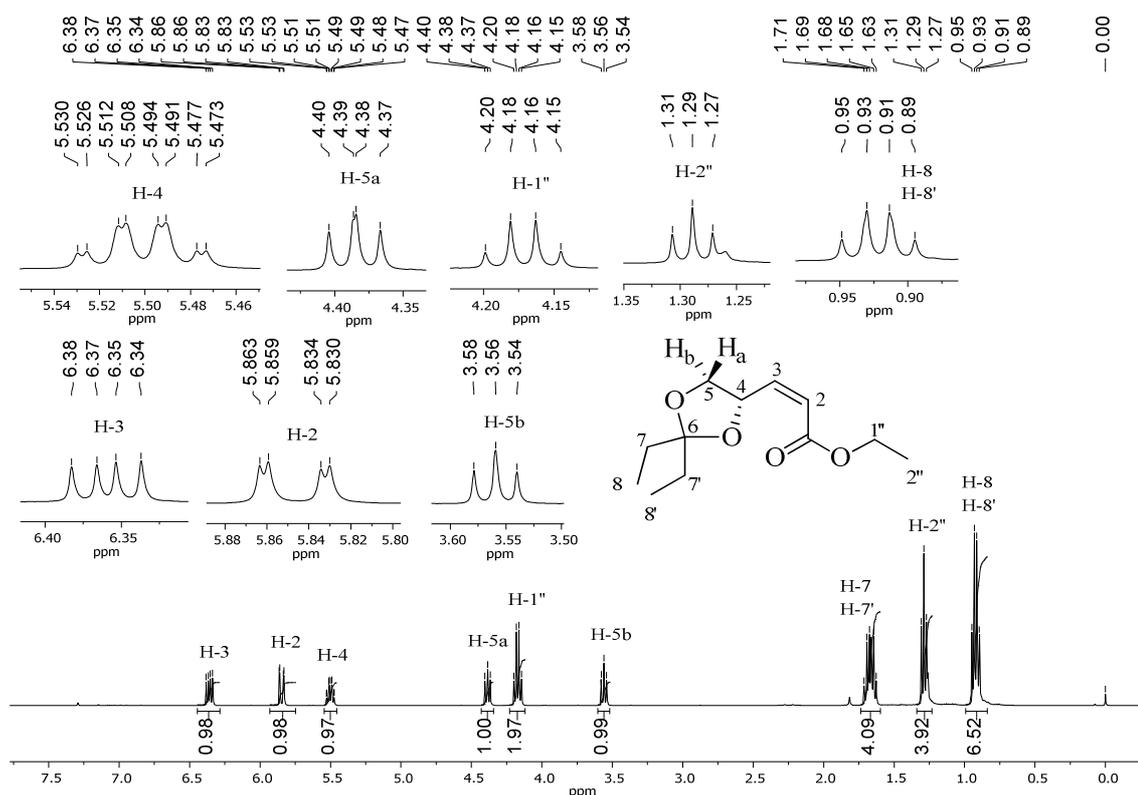
Figura 12 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 33



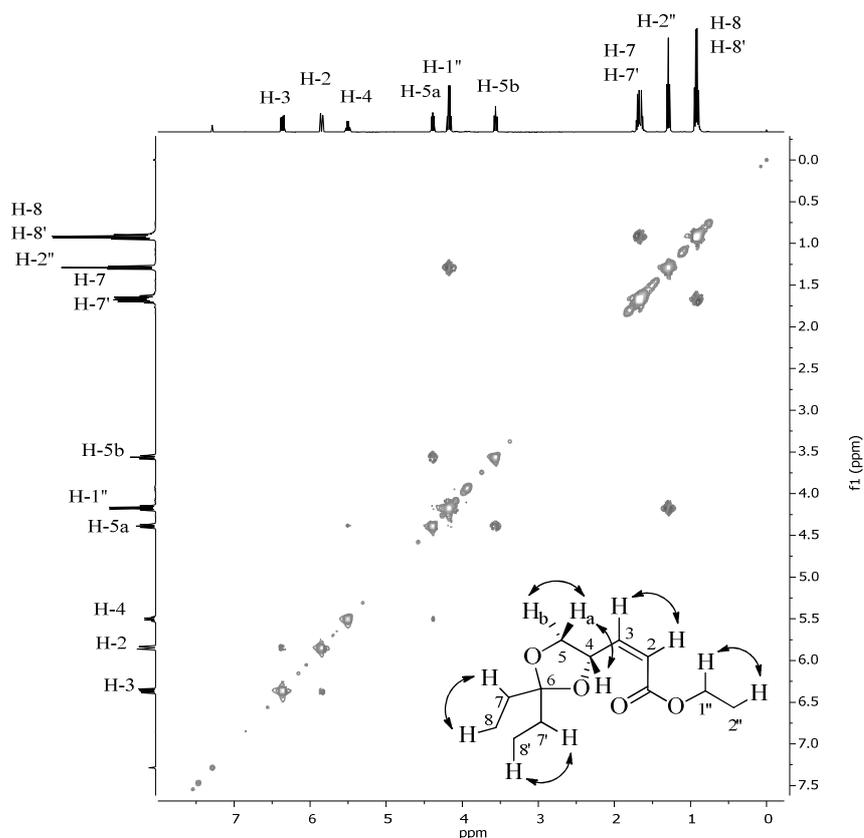
A análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **33** (Figura 12) permitiu confirmar a presença dos sinais dos carbonos olefínicos C-3 e C-2 em 144,4 e 122,6 ppm, respectivamente. Os sinais dos carbonos carboxílico, metilênico (C-1'') e metílico (C-2'') foram verificados em 166,1; 60,6 e 14,3 ppm, respectivamente. Os demais sinais observados são provenientes do grupo 2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il presente em **37**. Os dados dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  de **33** são condizentes com os apresentados na literatura (POWELL *et al.*, 2002).

A estrutura do alceno **Z 40** foi confirmada por análise do RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 13) pela presença dos sinais de hidrogênios olefínicos H-3 e H-2 em 6,36 e 5,85 ppm, respectivamente, como dois dupletos duplos, sendo o primeiro com  $J = 11,6$  e  $8,0$  Hz e o segundo, com  $J = 11,6$  e  $1,6$  Hz. O valor de  $J = 11,6$  Hz é correspondente ao acoplamento de hidrogênios com configuração relativa *Z* (PAVIA *et al.*, 2012), caracterizando assim, a formação de **40**. Essa configuração pode ser confirmada por meio da observação do mapa de contornos NOESY (Figura 14), no qual verifica-se a presença de uma mancha de correlação entre os sinais desses hidrogênios, devido ao acoplamento deles no espaço (por estarem do mesmo lado da dupla olefínica). Além dessas análises, a estrutura do alceno inédito **40** foi confirmada por espectro no IV (ANEXO L), RMN de  $^{13}\text{C}$  (ANEXO M) e massas de alta resolução (ANEXO N), sendo obtido também o valor de rotação específica,  $[\alpha]_D^{25,5} = +127,73$  ( $c$  1,19,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Figura 13 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **40****



**Figura 14 – Mapa de contornos NOESY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 40**



O emprego de solvente polar prático favoreceu a formação preferencial da olefina *Z* (**40**) em detrimento do alceno *E* (**33**) de interesse. Isso pode ser explicado devido à elevada solubilidade da base inorgânica e do sal de Wittig em meio aquoso. Como a água solvata esses reagentes, ela acelera a reação química, favorecendo a formação da oxafosfetana *cis*. Que consequentemente, leva a obtenção preferencial do alceno **40**, produto cinético da reação (BYRNE e GILHEANY, 2013; HERAVI, ZADSIRJAN, HAMIDI *et al.*, 2020).

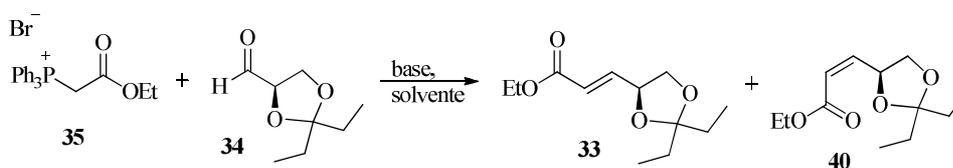
O uso de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro como solvente e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base à temperatura ambiente (entrada 2 – Tabela 1) propiciaram a formação preferencial da olefina *E* com razão diastereoisomérica (r.d.) *E/Z* de 2,4:1 (relação determinada através da separação dos alcenos). Entretanto, **33** foi obtido com apenas 41% de rendimento.

Visando melhorar a estereosseletividade e o rendimento de **33**, repetiu-se essas condições, porém, agora, empregando refluxo (40 °C), entrada 3 – Tabela 1. Haja vista que o emprego de maior temperatura reacional promove a formação do produto termodinâmico, o alceno *E*. Com essas condições, **33** foi obtido com 55% de rendimento e r.d. *E/Z* igual a 1,7:1.

Diante disso, optou-se por empregar DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno) como base, haja vista que o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> é uma base inorgânica pouco solúvel em diclorometano, o que

dificulta a reação com o sal **35**. O uso de DBU em diclorometano à temperatura ambiente (entrada 4) proporcionou a maior estereosseletividade de **33** em detrimento a **40** (*E/Z* igual a 3,5:1). Entretanto, **33** foi obtido com apenas 38% de rendimento. A tentativa de adição de sal de lítio a essas condições (entrada 5), modificação estabelecida por Schlösser (SCHLÖSSER e CHRISTMANN, 1966) para a promoção de alcenos *E*, possibilitou a obtenção de **33** com somente 13% de rendimento. Valor muito inferior às demais condições avaliadas.

**Tabela 1 – Estudos da reação de olefinação de Wittig do (*R*)-gliceraldeído cetal **34** com o sal de fosfônio **35** empregando diferentes condições**



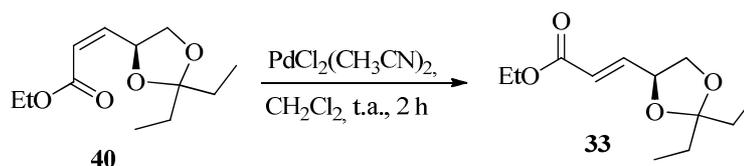
Entrada	Base	Solvente	T/°C	Tempo/h	Rendimento (%)	Proporção de <i>E/Z</i> *
1	NaHCO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O	t.a.	24	<b>33</b> (36) <b>40</b> (50)	1:1,4
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> anidro	t.a.	22	<b>33</b> (41) <b>40</b> (17)	2,4:1
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> anidro	40	2	<b>33</b> (55) <b>40</b> (33)	1,7:1
4	DBU	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> anidro	t.a.	19	<b>33</b> (38) <b>40</b> (11)	3,5:1
5	DBU + LiCl	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> anidro	t.a.	19	<b>33</b> (13) <b>40</b> (11)	1,2:1

\*determinada após a purificação cromatográfica.

Devido aos baixos rendimentos obtidos para a olefina *E* **33** e a baixa r.d. de *E/Z* na maioria das condições utilizadas (Tabela 1), optou-se por empregar a metodologia de isomerização de alcenos para a obtenção de **33** a partir de **40** (Esquema 12). Para isso, o alceno **40** foi tratado com PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN) (10 mol%) em diclorometano à temperatura ambiente (YU *et al.*, 2002) por 2 horas a fim de obtenção de **33**.

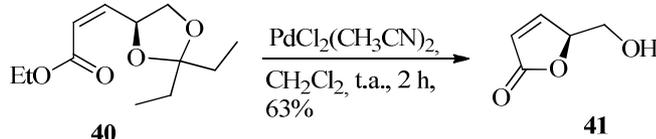


**Esquema 12 – Tentativa de obtenção de 33 a partir de 40**



Entretanto, após a caracterização do produto isolado por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (Figuras 15 e 16), verificou-se a formação da  $\gamma$ -lactona **41** (Esquema 13) com 63% de rendimento. Isso ocorreu devido ao fato do catalisador atuar como um ácido de Lewis promovendo, preferencialmente, a desproteção do grupo cetil com concomitante ciclização do  $\gamma$ -hidroxi éster *Z* formado *in situ*, gerando assim, a  $\gamma$ -lactona **41**.

**Esquema 13 – Síntese da  $\gamma$ -lactona 41 a partir do alceno 40**



No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **41** (Figura 15) observou-se a presença de dupletos duplos em 7,53 e 6,19 ppm, ambos integrados para um hidrogênio cada, característicos de hidrogênios olefínicos presentes em  $\gamma$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, também conhecidas como butenolídeos ( $J = 5,6$  e  $1,6$  Hz). Esses foram atribuídos aos H-3 e H-2, respectivamente. O multiplete em 5,20–5,13 ppm, integrado para um hidrogênio, foi atribuído ao H-4 e os dupletos duplos em 3,99 e 3,79 ppm, ambos integrados para um hidrogênio cada, foram atribuídos aos hidrogênios diastereotópicos H-5b ( $J = 12,4$  e  $4,0$  Hz) e H-5a ( $J = 12,4$  e  $4,8$  Hz), respectivamente. Já o simpleto largo observado em 3,10 ppm é referente ao O-H.

A análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **41** (Figura 16) também forneceu a confirmação da formação desse butenolídeo, devido a presença do sinal de C=O em 173,5 ppm, valor característico para as  $\gamma$ -lactonas (PAVIA *et al.*, 2012). Os sinais dos carbonos olefínicos, C-3 e C-2, foram observados em 153,9 e 122,8 ppm, respectivamente. E os sinais em 84,3 e 62,2 ppm foram atribuídos aos C-4 e C-5, respectivamente, confirmando assim, a estrutura dessa  $\gamma$ -lactona.

Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de **41** são condizentes com os relatados na literatura (NI *et al.*, 2020).

Figura 15 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da  $\gamma$ lactona 41

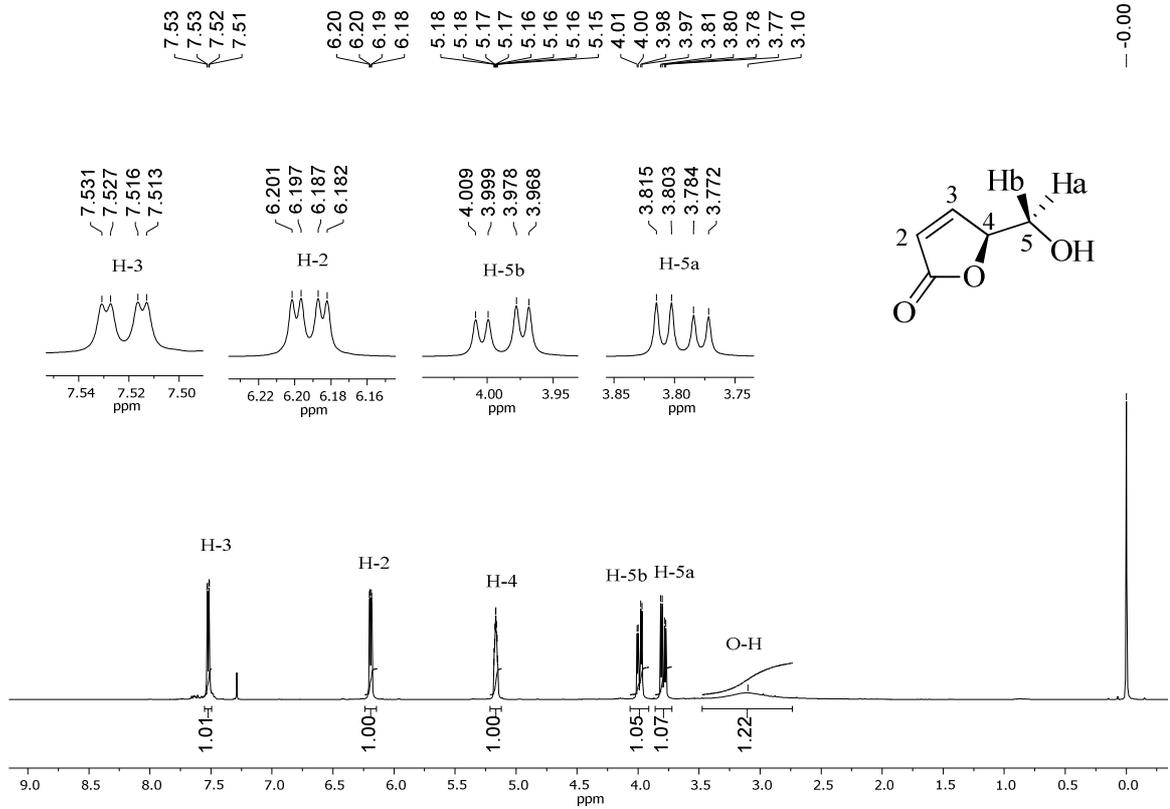
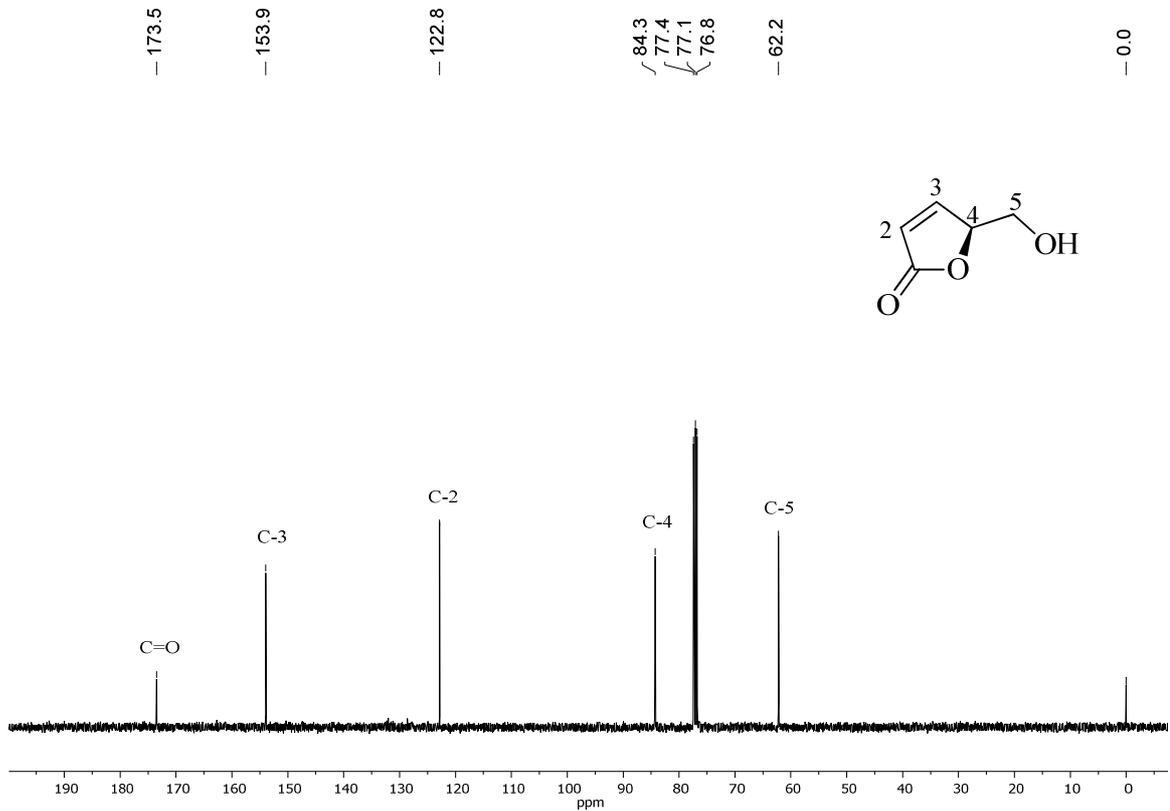


Figura 16 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da  $\gamma$ lactona 41

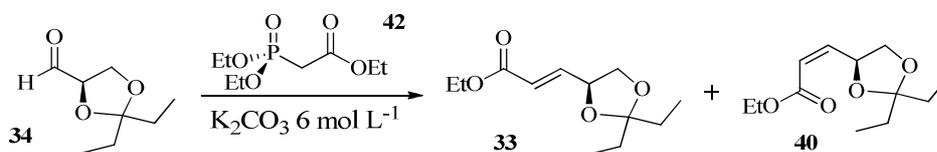


Diante da formação indesejada de **41** pelo método de isomerização com o complexo de Pd(II), optou-se então por utilizar a reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) (BISCEGLIA e ORELLI, 2012) para a obtenção majoritária de **33**, uma vez que essa também favorece a formação preferencial dos alcenos com configuração *E*.

A reação de olefinação de HWE, descoberta inicialmente em 1958 por Horner e depois modificada por W. S. Wadsworth e W. D. Emmons, é uma modificação da reação de Wittig e é um método amplamente empregado para a obtenção de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados. A vantagem desse método é o emprego de condições brandas, uma vez que após a formação dos ânions fosfônicos, eles reagem prontamente com os compostos carbonílicos, uma vez que são nucleófilos fortes, para a formação dos alcenos correspondentes com bons rendimentos (ANDO e YAMADA, 2010).

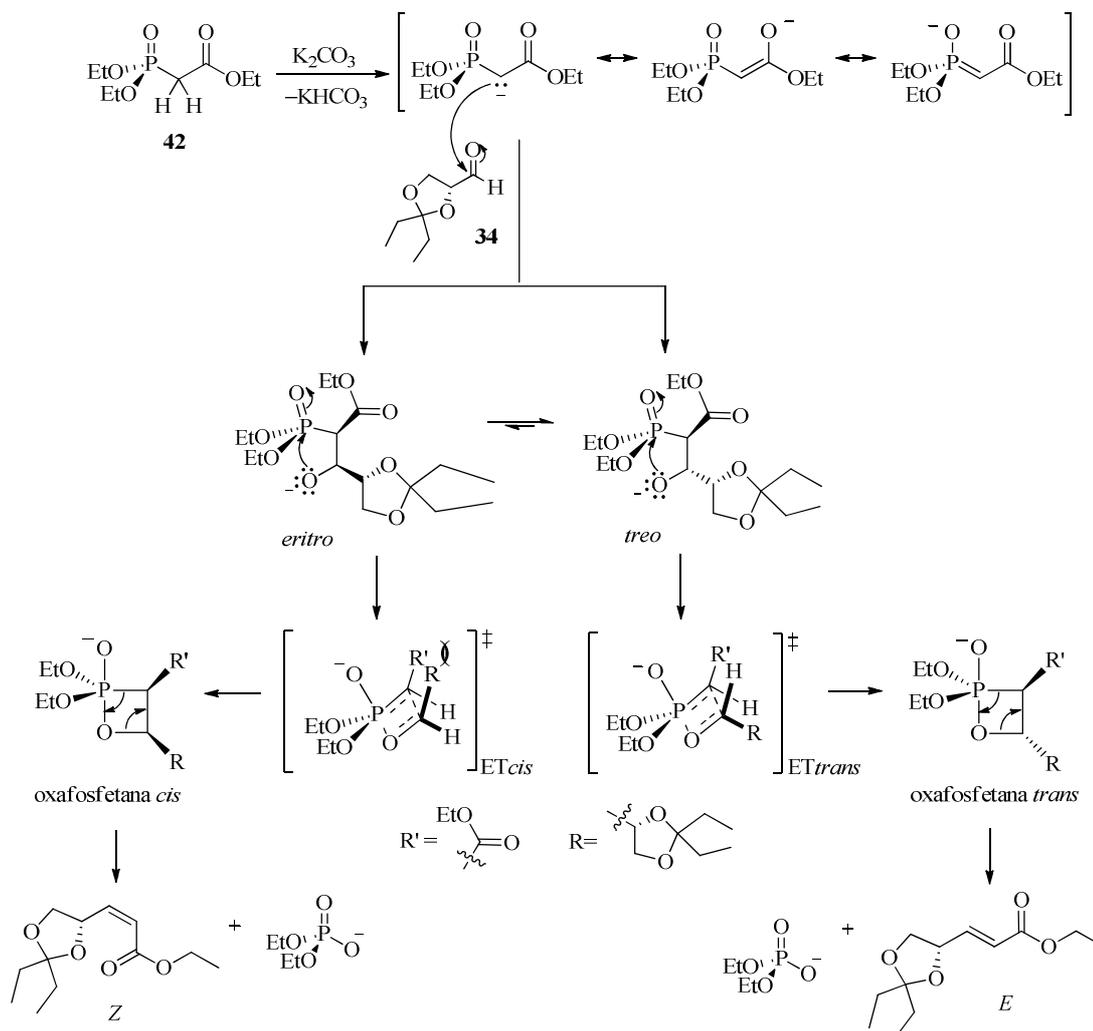
No nosso estudo, o aldeído **34** foi tratado com o fosfonato 2-(dietoxifosforil)acetato de etila (**42**) e solução de  $K_2CO_3$  6 mol L<sup>-1</sup> (Esquema 14), seguindo procedimento descrito por Marshall e colaboradores (MARSHALL *et al.*, 1989).

**Esquema 14 – Reação de olefinação de HWE do aldeído 34 com o fosfonato 42**



Essa reação inicia-se pela formação do carbânion fosforil estabilizado (Esquema 15), formado após a desprotonação com  $K_2CO_3$  do hidrogênio- $\alpha$  do fosfonato **42**. Esse carbânion, reage com o aldeído **34** formando intermediários acíclicos, *eritro* e *treo*, em equilíbrio químico e após a ciclização levam à formação da oxafosfetana *cis* e *trans*, respectivamente. Da mesma forma que na reação de Wittig (Esquema 11, p. 19), a oxafosfetana *trans* é mais estável do que a *cis*, pois os grupos R e R' estão em lados opostos o que diminui a tensão do anel de quatro membros em relação à oxafosfetana *cis*, no qual esses grupos estão do mesmo lado no espaço. A quebra do anel de quatro membros gera os alcenos correspondentes.

**Esquema 15 – Mecanismo da reação de olefinação de HWE empregando o fosfonato 42 e o aldeído 34 (WADSWORTH JR., 2005)**



Os produtos obtidos foram purificados e separados por coluna cromatográfica de sílica gel e após a evaporação dos solventes, primeiro pelo emprego de rotaevaporador sob baixo vácuo e depois à temperatura ambiente, verificou-se a formação preferencial de **33** com 85% de rendimento. O alceno **40** foi obtido com 3% de rendimento e r.d. de *E/Z* igual a 31:1, sendo essa determinada a partir da obtenção das massas dos produtos **33** e **40**.

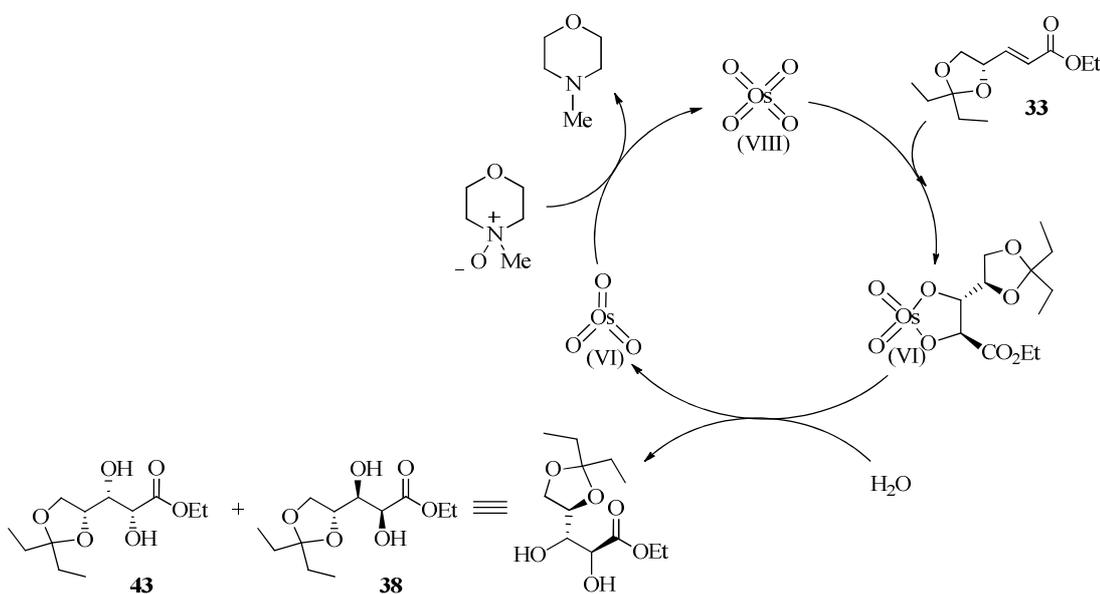
Além de promover a elevada diastereosseletividade na formação de **33** em detrimento a **40**, com essa condição, pode-se substituir o diclorometano, solvente empregado nos estudos envolvendo o protocolo de Wittig (Tabela 1), por água, o que torna a reação mais ambientalmente correta, segundo os conceitos da química verde (BADAMI, 2008).

Dando prosseguimento à rota sintética proposta no Esquema 8 (p. 15), a próxima etapa envolveu a aplicação da reação de di-hidroxilação *sin* empregando  $OsO_4$  como agente oxidante, de acordo com o estudo realizado por Cha e colaboradores (CHA *et al.*, 1983). Nesse trabalho,

os autores verificaram que a presença de grupos volumosos vizinhos à ligação C=C, tal como o grupo 2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il presente em **33**, promovem a indução da quiralidade nesse tipo de reação. A presença desse grupo volumoso dificulta a aproximação do OsO<sub>4</sub> por uma das faces da ligação C=C, promovendo assim, a diastereosseletividade na formação dos produtos da reação de di-hidroilação, atuando como um indutor de quiralidade, e no nosso caso, favorecendo a formação do produto **38**, conforme almejado.

A reação foi realizada empregando **33** como substrato em presença de quantidade catalítica de OsO<sub>4</sub> em meio de acetona/água e NMO como agente co-oxidante (CHA *et al.*, 1983). A reação de di-hidroilação se processa conforme o ciclo catalítico apresentado no Esquema 16. Inicialmente, o OsO<sub>4</sub> se adiciona ao alceno **33** por meio de uma reação de cicloadição [3+2] (DEUBEL e FRENKING, 2003) formando um intermediário metalociclo de cinco membros, o qual após hidrólise, produz o respectivo diol vicinal. A reoxidação do Os(VI) pelo NMO regenera o catalisador a OsO<sub>4</sub> que reinicia o ciclo catalítico.

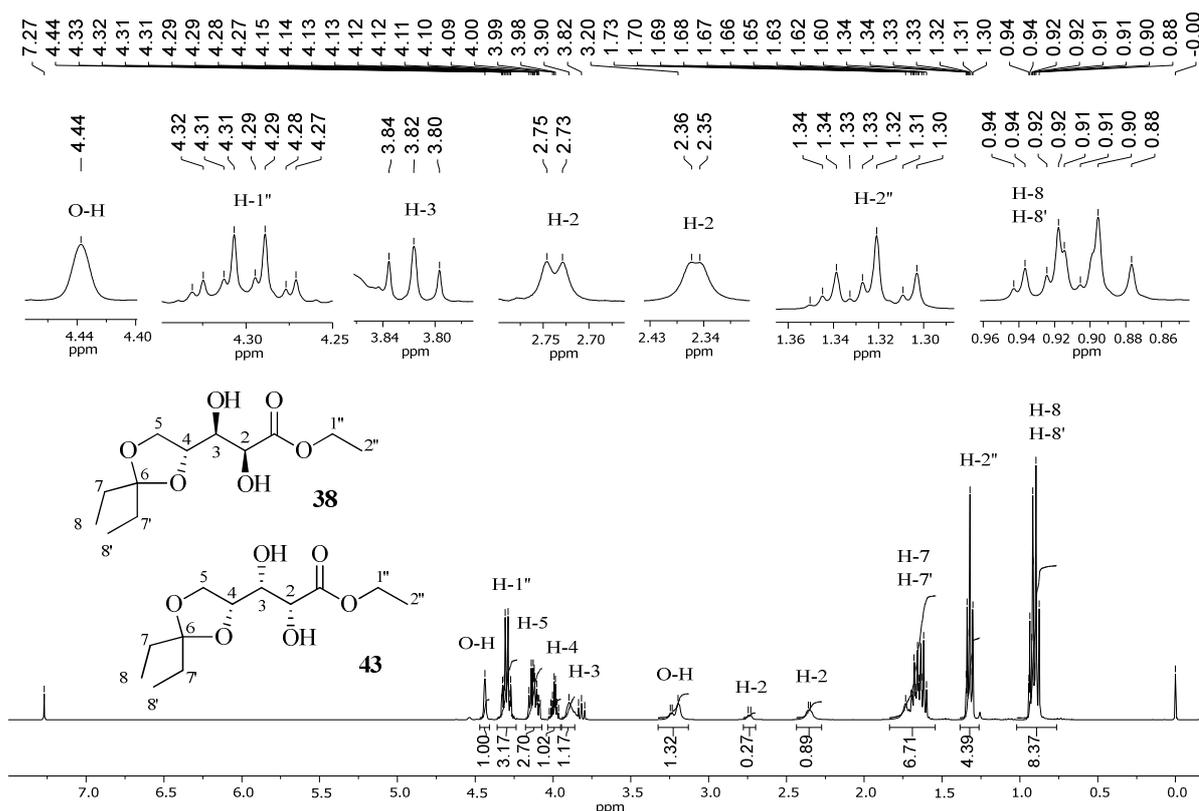
**Esquema 16 – Ciclo catalítico da reação de di-hidroilação de alcenos empregando OsO<sub>4</sub> como agente de oxidação e NMO como co-oxidante**



A análise por CCD ( $R_f = 0,59$  e  $0,48$ , hexano/AcOEt 1:1), permitiu observar a formação de dois produtos di-hidroilados **38** e **43**, conforme previsto. Entretanto, após várias tentativas de purificação por coluna cromatográfica de sílica gel, empregando diferentes proporções de solventes orgânicos, não obteve-se êxito na separação desses diastereoisômeros. A análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H da mistura dos dióis **38** e **43** (Figura 17) permitiu verificar que a reação de di-hidroilação ocorreu, uma vez que não se observa a presença de sinais de hidrogênios

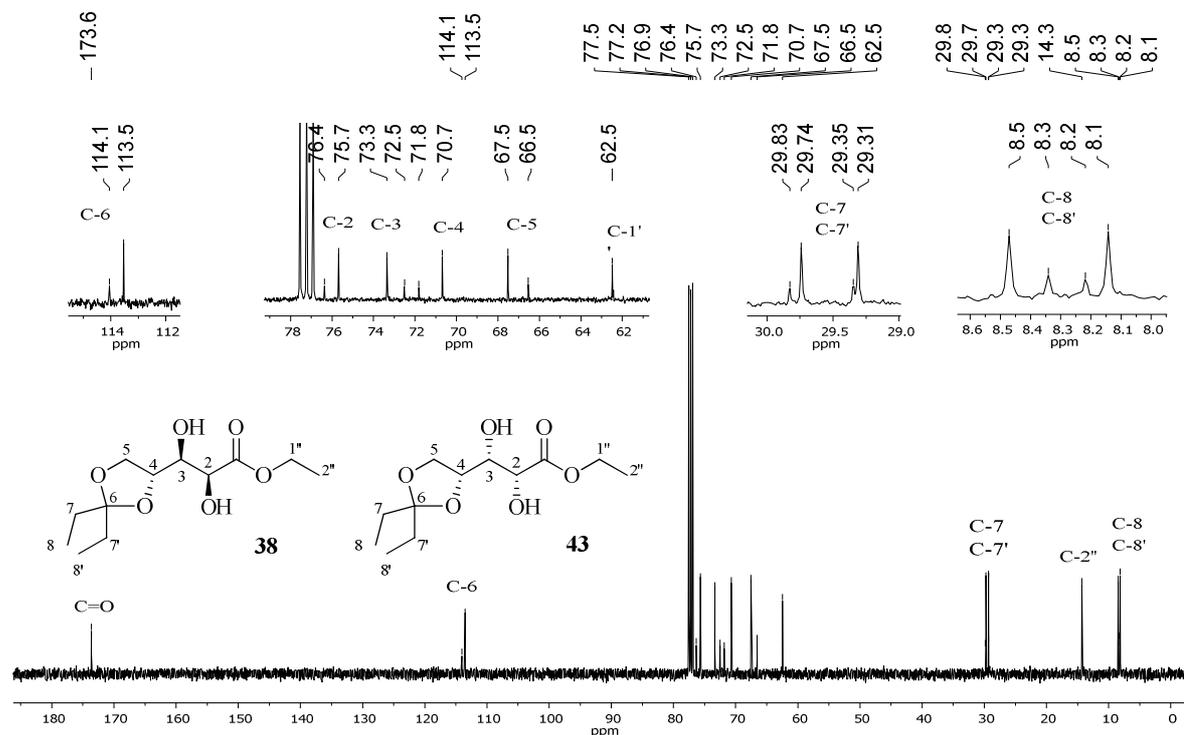
ligados a  $Csp^2$  na região de 7,0 a 5,7 ppm, presentes no espectro de RMN de  $^1H$  de **33** (Figura 11, p. 20). Também verifica-se a presença de dois simpletos largos, característicos dos hidrogênios das hidroxilas em 3,90 e 4,44 ppm. Além disso, foi verificada r.d. de **38:43** igual a 77:23 por meio da análise das integrais de H-2 (HOLZGRABE, 2010).

**Figura 17 – Espectro de RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) da mistura dos diastereoisômeros **38** e **43****



Pelo espectro de RMN de  $^{13}C$  desses dióis (Figura 18) também foi possível observar a formação da mistura de **38** e **43**, haja vista que os sinais referentes aos carbonos do diol estão duplicados. Entretanto, pode-se observar a formação preferencial de um isômero frente ao outro devido à diferença de intensidade de um sinal para o outro. Isso está em consonância com o trabalho de Cha e colaboradores (CHA *et al.*, 1983). Podemos supor que **38** foi formado preferencialmente em detrimento a **43**, devido ao fato do  $OsO_4$  se aproximar mais facilmente pela face contrária à do grupo acetal, promovendo assim, a formação majoritária de **38**. Entretanto, a mesma não pode ser confirmada visto que não foi possível isolar esses dióis e, conseqüentemente, obter, separadamente os espectros de RMN desses compostos, haja vista que são moléculas inéditas.

Figura 18 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da mistura dos diastereoisômeros **38** e **43**



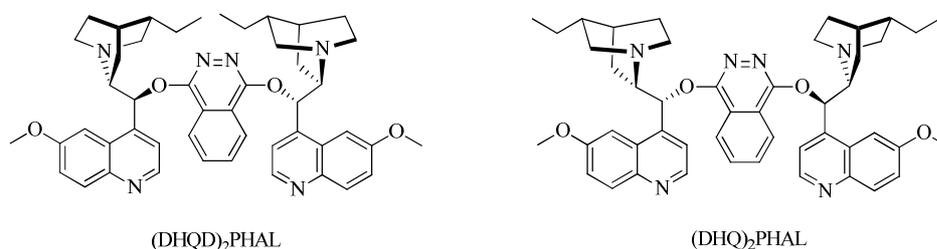
Visando contornar o problema de separação dos dióis **38** e **43**, optou-se por empregar a metodologia de di-hidroxilação assimétrica de Sharpless, a fim de promover a formação preferencial do diol **38**, o que poderia facilitar a sua separação por cromatografia.

A reação de di-hidroxilação assimétrica de Sharpless de olefinas foi descrita por Sharpless e Hentges em 1980. Ela envolve o emprego de quantidade catalítica de  $\text{OsO}_4$  e compostos de quinidina ou quinina como ligantes quirais (SHARPLESS *et al.*, 1992; PILLI, 2001). O emprego de quantidade catalítica do metal só foi possível com o uso de NMO como agente co-oxidante, estratégia essa incorporada no processo Upjohn de di-hidroxilação de olefinas (DEUBEL e FRENKING, 2003; KOLB *et al.*, 1994).

O uso de ligantes quirais é necessário, pois é esse quem promove a diferenciação das faces do alceno, para assim ocorrer a doação *sin* dos oxigênios pelo metal a uma face, preferencialmente. Dentre os inúmeros derivados de quinina e quinidina descritos na literatura, os que atualmente usufruem de maior popularidade, em razão de seu desempenho e disponibilidade, são os derivados ftalazínicos da di-hidroquinidina [(DHQD) $_2$ PHAL] e da di-hidroquinina [(DHQ) $_2$ PHAL] apresentados na Figura 19 (SHARPLESS *et al.*, 1992). Esses são comercializados como AD-mix- $\alpha$  e AD-mix- $\beta$  e contêm quantidades catalíticas do reagente de ósmio na forma do sal de potássio [ $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ ], agente oxidante de ferro [ $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ ], os quais promovem a formação do catalisador  $\text{OsO}_4$  *in situ*, base ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) para tamponar o meio

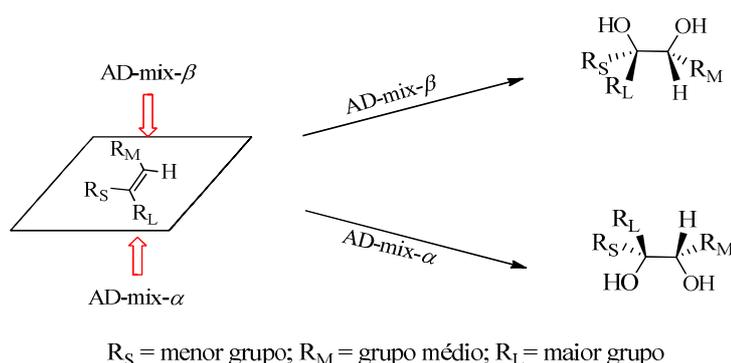
e o ligante para a indução da quiralidade. O AD-mix- $\alpha$  possui (DHQD)<sub>2</sub>PHAL como ligante quiral e o AD-mix- $\beta$  possui (DHQD)<sub>2</sub>PHAL.

**Figura 19 – Estruturas químicas dos ligantes quirais (DHQD)<sub>2</sub>PHAL e (DHQ)<sub>2</sub>PHAL**



Algumas vantagens desse métodos são o emprego da mistura estável como reagente e a previsibilidade da configuração absoluta do diol vicinal a ser obtido, por meio de um dispositivo mnemônico (Esquema 17) desenvolvido por Sharpless e seus colaboradores (KOLB *et al.*, 1994). Para a previsão do diol a ser formado é necessário desenhar o alceno no plano de forma que o maior substituinte deve estar no canto inferior direito do plano. Dessa maneira, se for empregado a mistura AD-mix- $\beta$ , os átomos de oxigênio serão adicionados pela face- $\beta$  (face superior do plano) por adição *sin*, levando à obtenção do respectivo diol. Entretanto, se a mistura a ser empregada for a AD-mix- $\alpha$ , a oxidação da ligação C=C ocorrerá pela face- $\alpha$  (face inferior do plano) (JACOBSEN *et al.*, 1988).

**Esquema 17 – Dispositivo mnemônico empregado para a previsão dos produtos na reação de di-hidroxição assimétrica de Sharpless (JACOBSEN *et al.*, 1988)**

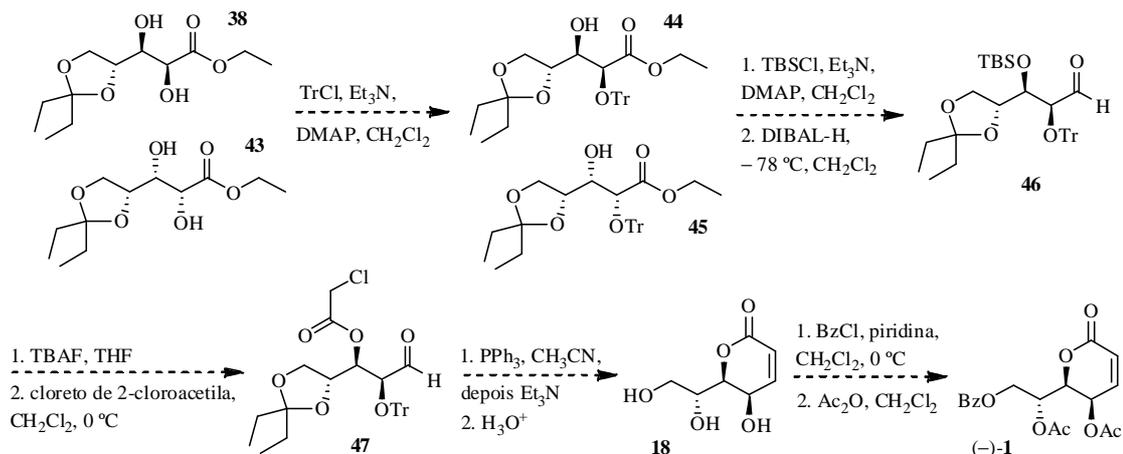


Em razão da simplicidade operacional, da previsibilidade quanto à configuração absoluta do diol vicinal a ser obtido e dos excelentes rendimentos e excessos enantioméricos relatados na literatura, principalmente a di-hidroxição de alcenos *trans*-1,2-dissubstituídos (PILLI, 2001; KOLB *et al.* 1994), a reação de di-hidroxição assimétrica de Sharpless foi empregada nesse trabalho a fim de obtenção majoritária do diol **38** em detrimento a **43**. Para



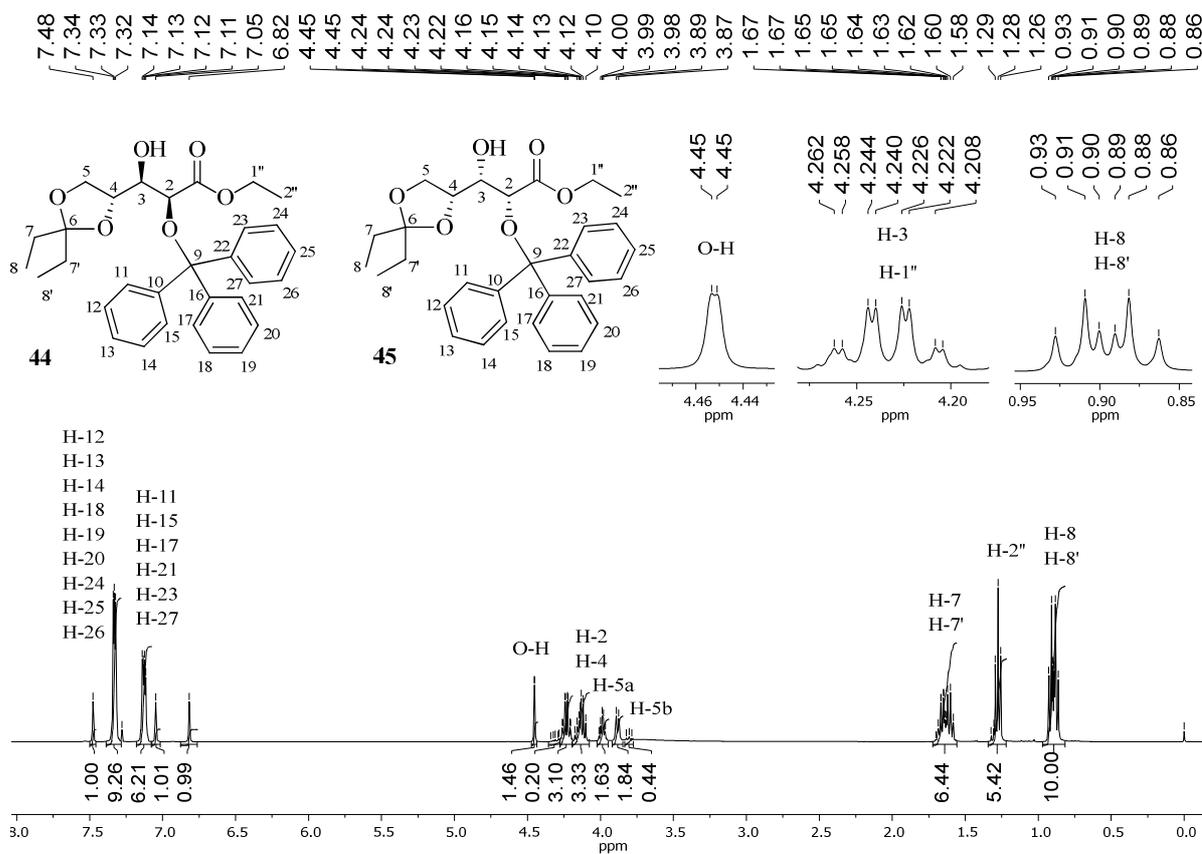


**Esquema 19 – Nova proposta sintética para a obtenção de (-)-1 a partir dos dióis 38 e 43**



A formação da mistura de **44** e **45** foi verificada por espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 20) e <sup>13</sup>C (ANEXO Q).

**Figura 20 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da mistura de compostos 44 e 45**

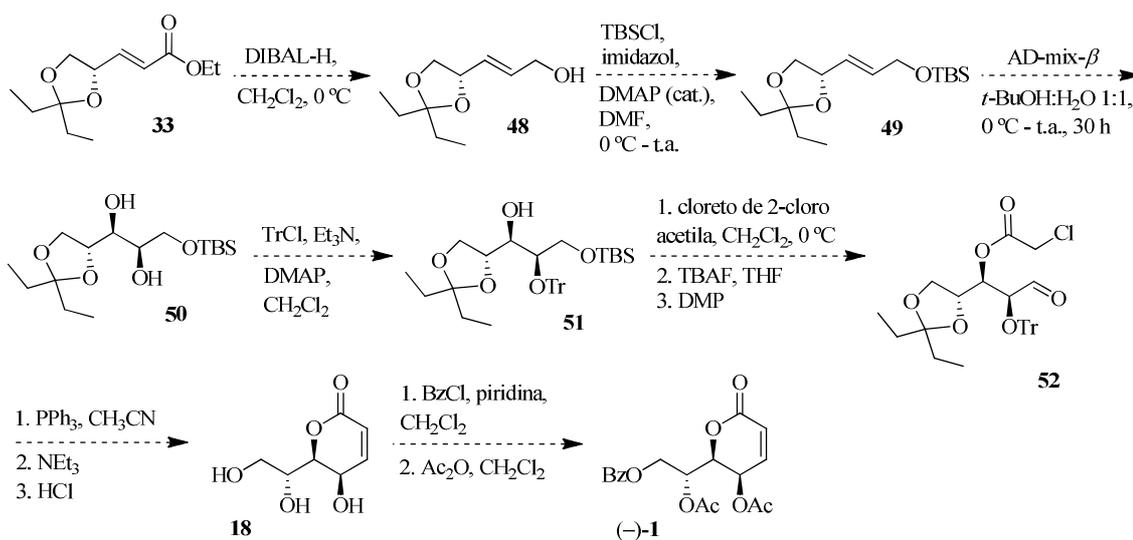


Pela análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H da mistura de **44** e **45** (Figura 20) foi possível verificar a presença de sinais dos hidrogênios fenílicos do grupo protetor como multipletos em

7,37–7,30 e 7,18–7,09 ppm, integrados para nove e seis hidrogênios, respectivamente. Os sinais em 7,48; 7,05 e 6,82 ppm são provenientes do diastereoisômero **45**, que está em menor proporção. A presença do simpleto em 4,45 ppm, referente ao O-H, confirma a monoproteção dos diastereoisômeros. Os demais sinais observados são semelhantes com os sinais do material de partida.

Com a obtenção da mistura dos compostos inéditos **44** e **45**, fez-se necessário modificar a proposta sintética inicial para a obtenção de (–)-**1** (Esquema 8, p. 15), no qual esses compostos foram submetidos a uma nova etapa de proteção empregando TBSCl (Esquema 19). Entretanto, não foi observado a formação dos produtos de proteção da OH secundária remanescente. Uma nova tentativa de proteção das hidroxilas na posição beta foi realizada com BnBr, porém não foi observado a formação dos produtos benzilados. Diante disso, foi necessário realizar uma nova alteração à proposta inicial para a obtenção de (–)-**1** (Esquema 8, p. 15), no qual o éster **33** será, primeiramente, reduzido ao álcool alílico **48**, seguido por proteção desse ao seu respectivo silil éter **49** para a posterior aplicação do protocolo de di-hidroilação assimétrica de Sharpless (Esquema 20). Esta alteração, permitirá o posterior emprego do cloreto de 2-cloroacetila para a proteção da hidroxila na posição beta em **51** (Esquema 20), haja vista que a função éster presente em **33** já terá sido reduzida a álcool.

#### Esquema 20 – Proposta sintética para a obtenção da (–)-cleistenolida (**1**) a partir do alceno **33**

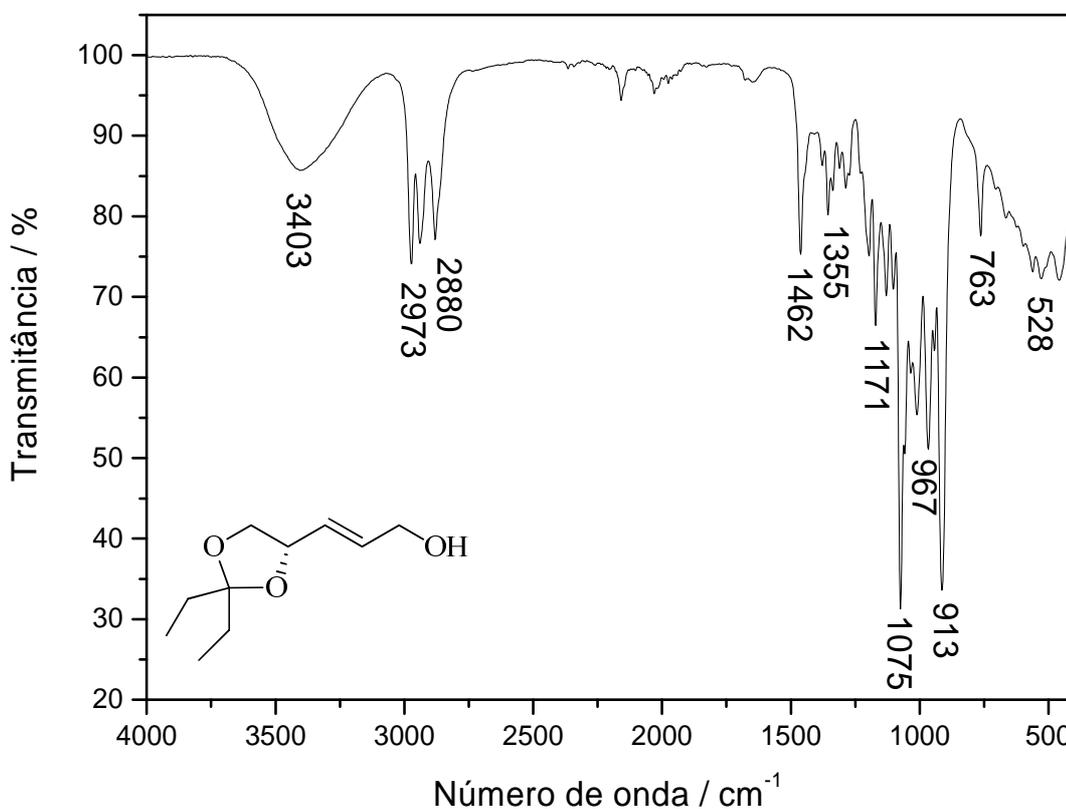


O álcool alílico **48** foi obtido a partir do éster de **33** empregando solução de DIBAL-H em tolueno  $1 \text{ mol L}^{-1}$  com 76% de rendimento após a purificação cromatográfica. A redução da função éster de **33** foi verificada por meio de análise do espectro no infravermelho (IV) do

composto **48** (Figura 21), no qual observa-se a presença de uma banda larga em  $3403\text{ cm}^{-1}$  característica do estiramento da ligação O-H de álcool. Além disso, verifica-se a ausência de banda em  $1719\text{ cm}^{-1}$  característica do estiramento da ligação C=O de éster (BARBOSA, 2008).

Além da análise do espectro no IV (Figura 21), **48** foi caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$  (ANEXO R) e  $^{13}\text{C}$  (ANEXO S) e espectrometria de massas (EM) de alta resolução (ANEXO T). Esse não é inédito, entretanto, é a primeira vez que os seus dados espectroscópicos e espectrométricos e o valor de rotação específica ( $[\alpha]_{\text{D}}^{24,9} = +25,00$  ( $c$  0,92,  $\text{CHCl}_3$ )) são relatados.

Figura 21 – Espectro no IV (ATR) do álcool **48**

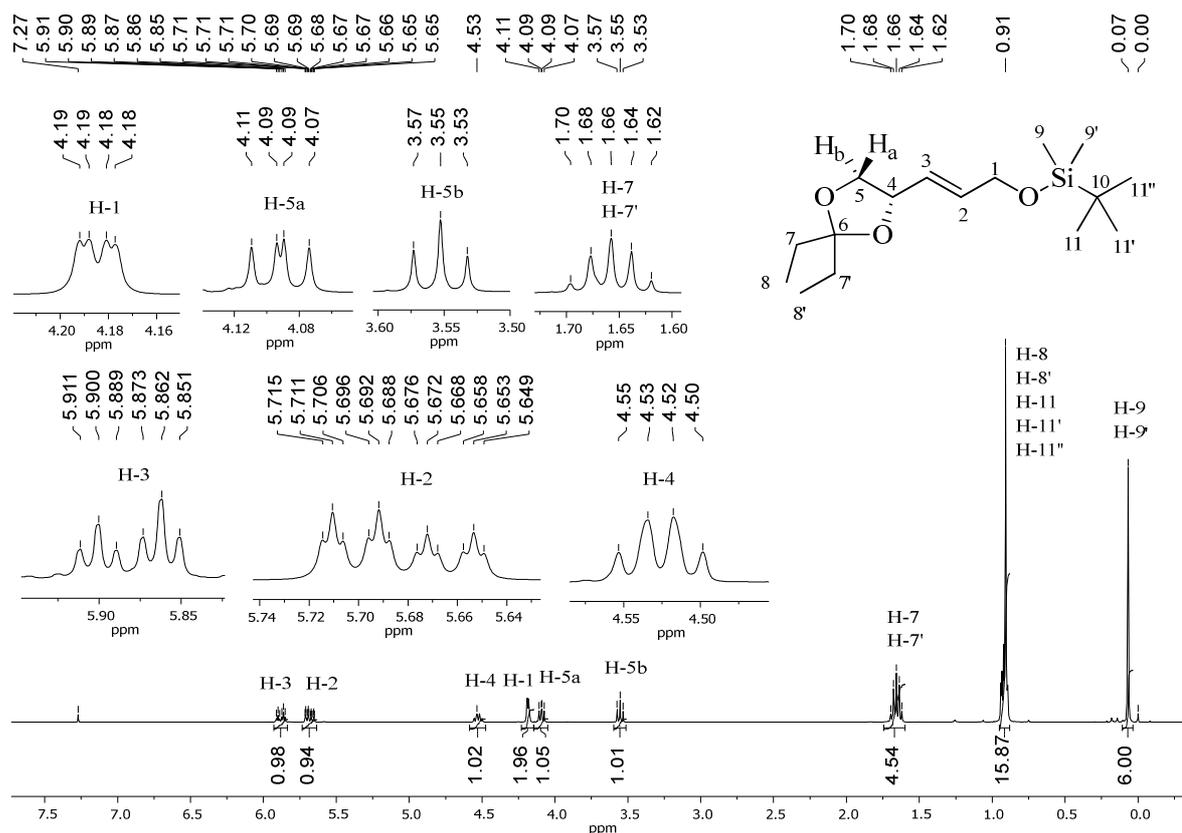


O álcool alílico **48** foi submetido a etapa de proteção dessa hidroxila pelo tratamento com TBSCl, imidazol, DMAP e DMF anidra, para a obtenção do éter de silila **49** (Esquema 20). A purificação do produto inédito por coluna cromatográfica e evaporação do solvente em rotaevaporador sob baixo vácuo, devido a sua volatilidade, forneceu o éter **49** com 54% de rendimento. Esse foi caracterizado por análise de espectroscopias no IV (ANEXO U) e RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 22) e  $^{13}\text{C}$  (ANEXO V) e rotação específica ( $[\alpha]_{\text{D}}^{25,8} = +16,90$  ( $c$  1,42,  $\text{CHCl}_3$ )).

Pela análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **49** (Figura 22) foi possível verificar a presença de um simpleto em 0,91 ppm, integrado para quinze hidrogênios, referentes aos

hidrogênios metílicos do grupo *t*-butila e as metilas presentes no cetala 3,3-pentilideno. E em 0,07 ppm, foi observado a presença de outro simpleto, integrado para seis hidrogênios, referentes aos hidrogênios metílicos (H-9 e H-9') do grupo protetor TBS. Os demais sinais presentes nesse espectro são semelhantes com os sinais do material de partida.

**Figura 22 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **49****



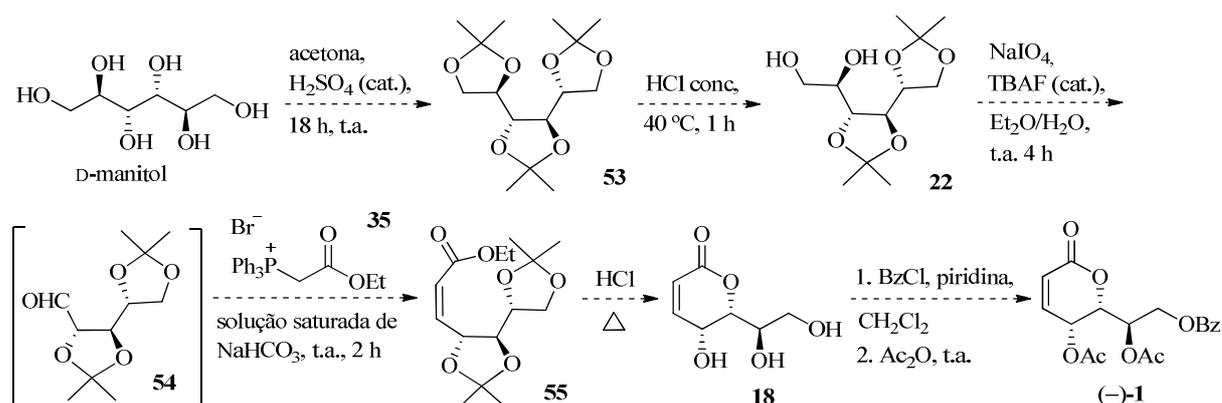
Apesar da obtenção de rendimento moderado para a síntese de **49**, essa metodologia não mostrou-se viável devido à dificuldade de reprodutibilidade desse resultado. Haja vista que nas demais repetições desse protocolo obteve-se rendimentos que variaram de 30–40%. Devido a isso, optou-se por trocar o solvente empregado inicialmente por  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , uma vez que Takano e colaboradores (TAKANO *et al.*, 1992) relataram o emprego desse solvente para a reação de silição de um álcool alílico secundário. Contudo, o rendimento dessa reação foi ainda menor, 10%, sendo recuperado uma parte do álcool de partida **48**.

Devido ao baixo rendimento obtido para o produto **49** empregando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , da baixa reprodutibilidade para a formação desse produto pelo emprego de DMF e diante da dificuldade de manipulação desse composto, proporcionada por sua volatilidade, vislumbrou-se uma nova abordagem sintética para a obtenção de (-)-**1**, também partindo do D-manitol. Essa será abordada em item posterior para facilitar a leitura.

### 1.3.3 Segunda tentativa para a obtenção da (–)-cleistenolida (1)

Diante das dificuldades apresentadas nas abordagens preliminares, *vide supra*, vislumbrou-se uma nova rota sintética a fim de preparar a (–)-cleistenolida (1) empregando também o D-manitol como material de partida (Esquema 21). Essa proposta apresenta algumas vantagens em relação às outras já discutidas, tais como, o menor número de etapas sintéticas e o aproveitamento dos estereocentros presentes na estrutura do D-manitol, não sendo necessário a criação de novos. Propõe-se o uso de proteções e desproteções criteriosas das hidroxilas do poliol para a obtenção de (–)-1.

**Esquema 21 – Nova proposta sintética para a obtenção da (–)-cleistenolida (1) partindo do D-manitol**

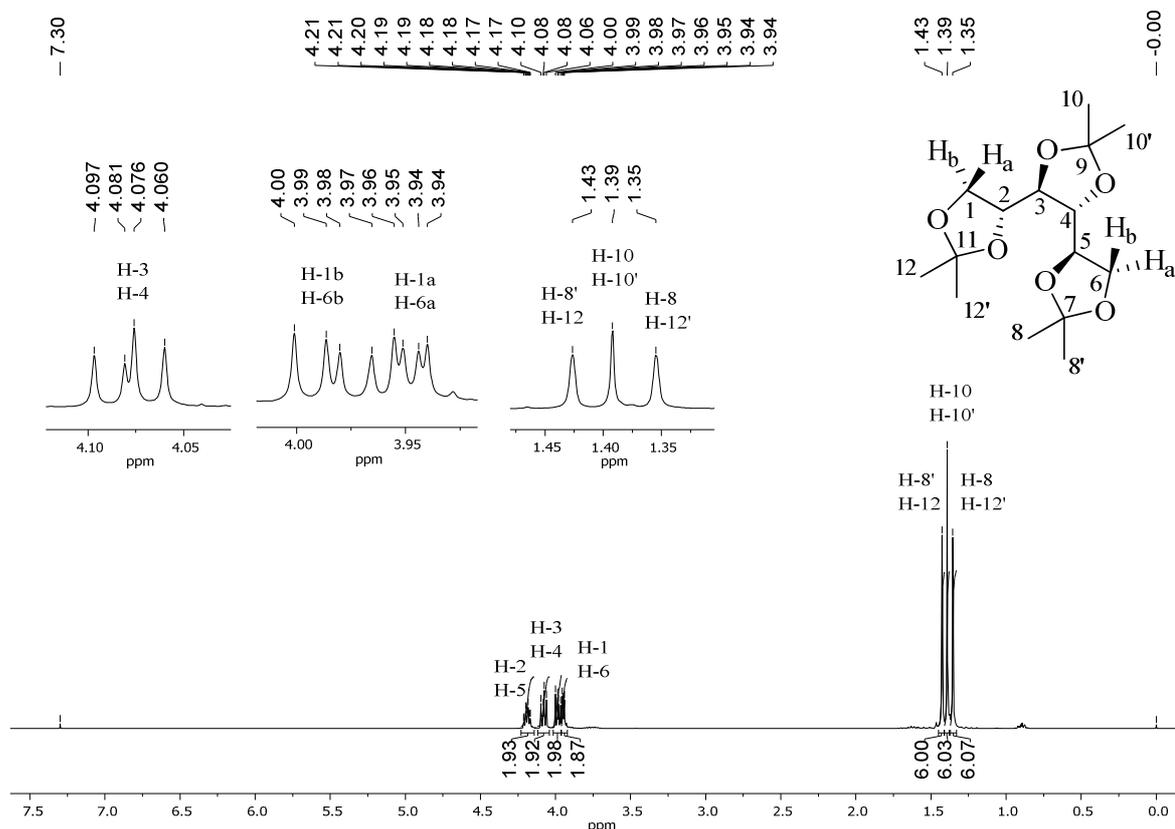


Inicialmente, o D-manitol foi protegido na forma do triacetonídeo **53** empregando acetona e quantidade catalítica de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (Esquema 21), conforme procedimento descrito por Onorato e colaboradores (ONORATO *et al.*, 2011). O triacetonídeo **53** foi obtido com 76% de rendimento, após a recristalização em acetona a baixa temperatura e tendo a sua estrutura confirmada por análise dos espectros no IV (ANEXO W), RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 23) e  $^{13}\text{C}$  (ANEXO X), EM de alta resolução (ANEXO Y) e rotação específica ( $[\alpha]_{\text{D}}^{25,4} = +15,69$  (*c* 1,02,  $\text{CHCl}_3$ )).

Pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **53** (Figura 23) foi possível observar a presença de um multiplete em 4,22–4,15 ppm, integrado para dois hidrogênios, referente aos H-2 e H-5, e três dupletos duplos em 4,08; 3,99 e 3,95 ppm, ambos integrados para dois hidrogênios cada, atribuídos aos H-3 e H-4, H-1b e H-6b, e H-1a e H-6a, respectivamente. Verificou-se, também, a presença de três simpletos em 1,43; 1,39 e 1,32 ppm, todos integrados

para seis hidrogênios cada, atribuídos aos hidrogênios metílicos do grupo protetor, H-8' e H-12, H-10 e H-10', e H-8 e H-12', respectivamente. Os sinais foram concordantes com os relatados na literatura (ONORATO *et al.*, 2011).

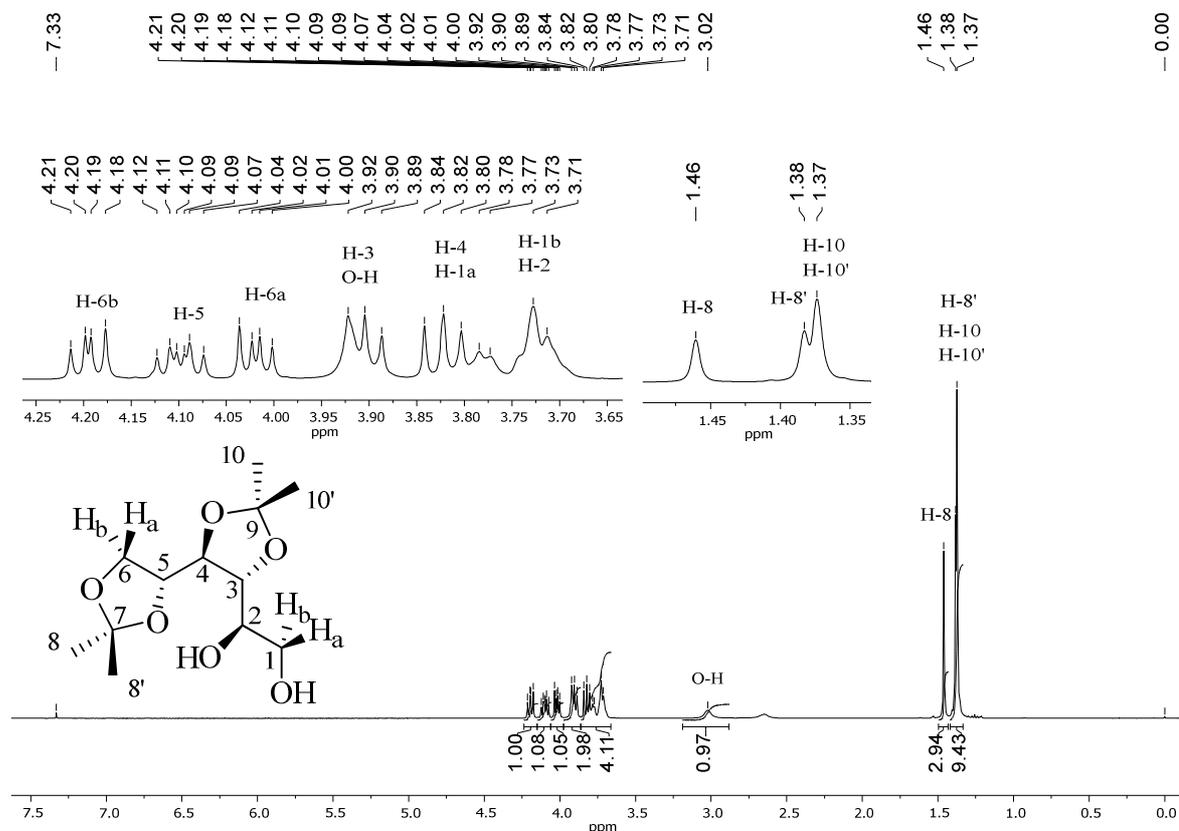
**Figura 23 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **53****



Com o triacetônio **53** em mãos, realizou-se a desproteção seletiva do grupo acetal empregando HCl concentrado em etanol 70% a 40 °C por 1 hora (WIGGINS, 1946). O diol **22** foi obtido com 27% de rendimento, valor menor do que o relatado por L. F. Wiggins (34,5%) (WIGGINS, 1946). Além disso, os autores relataram a recuperação de **53** em 44%. Entretanto, em nosso estudo, foi observado o completo consumo do material de partida. Além de **22**, também foi verificado a formação do tetrol **56** em 30% de rendimento, produto obtido da reação de desproteção dos dois grupos acetais externos de **53**.

A estrutura de **22** pode ser confirmada por meio de análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 24) e  $^{13}\text{C}$  (Figura 25), EM de alta resolução (ANEXO Z), espectroscopia no IV (ANEXO AA) e mapas de contornos COSY (ANEXO AB) e HSQC (ANEXO AC) e rotação específica ( $[\alpha]_{\text{D}}^{24,9} = +21,18$  ( $c$  1,28,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )).

Figura 24 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **22**



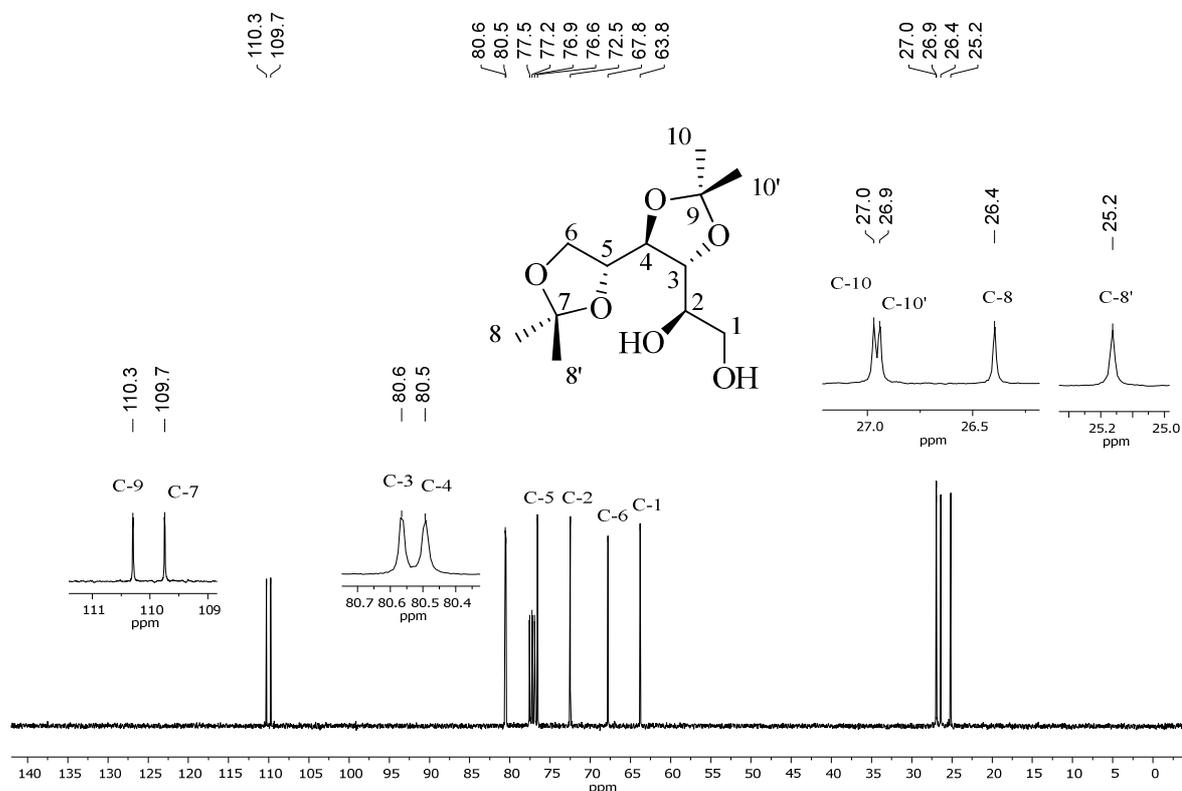
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **22** (Figura 24) verifica-se a presença de dupletos duplos em  $\delta$  4,20 e 4,02, integrados para um hidrogênio cada, atribuídos aos hidrogênios diastereotópicos H-6a ( $J = 12$  e 8 Hz) e H-6b ( $J = 12$  e 4 Hz), respectivamente. Observa-se também a presença de multipletos em  $\delta$  4,14–4,06; 3,95–3,87 e 3,85–3,65, ocasionados pela sobreposição dos sinais dos H-5, H-3 e O-H, H-4 e H-1a, H-1b e H-2, na devida ordem. Além desses, verifica-se a presença de um simpleto largo em 3,02 ppm, referente ao hidrogênio da hidroxila, e simpletos em 1,46; 1,38 e 1,37 ppm, atribuídos aos H-8, H-8', e H-10 e H-10', respectivamente.

Pelo espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **22**, Figura 25, foi possível verificar a presença dos sinais dos carbonos quaternários C-9 e C-7 em 110,3 e 109,7 ppm, respectivamente. Os sinais dos carbonos metínicos C-3, C-4, C-5 e C-2 foram observados em  $\delta$  80,6; 80,5; 76,6 e 72,5; nessa ordem. Os sinais dos carbonos metilênicos C-6 e C-1 foram verificados em 67,8 e 63,8 ppm, respectivamente e, por fim, os sinais dos carbonos metálicos C-10, C-10', C-8 e C-8' foram observados em  $\delta$  27,0; 26,9; 26,4 e 25,2; respectivamente. A presença desses sinais confirma a desproteção seletiva do grupo acetal externo em detrimento ao interno, uma vez que a molécula não possui eixo de simetria  $\text{C}_2$ , diferente de **53**.



Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de **22** são condizentes com os relatados na literatura (BHASKAR *et al.*, 2008).

Figura 25 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **22**

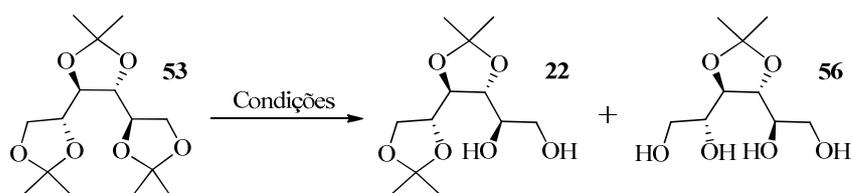


Devido ao baixo rendimento obtido para **22**, tentou-se aplicar a metodologia relatada por Chandrasekhar e colaboradores (CHANDRASKHAR *et al.*, 2002) para a desproteção seletiva de um análogo a **53**, o éter benzílico do diacetoneídeo do D-manitol, que produziu o produto em alto rendimento, a fim de obtenção do diol **22** em maior quantidade. O triacetoneídeo **53** foi tratado com 5 equivalentes de cloreto de acetila em metanol a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  por 5 minutos, uma vez que cloretos de ácidos são muito reativos e após reação com álcoois, geram  $\text{HCl}$  *in situ*, promovendo a desproteção do grupo acetal, fornecendo assim, o diol **22**. Contudo, **22** foi obtido com apenas 29% de rendimento, após a purificação em coluna cromatográfica, sendo recuperado parte do material de partida (41%). Além desse, verificou-se também a formação do tetrol **56** com 5% de rendimento, o qual também foi caracterizado por espectroscopia no infravermelho (ANEXO AD) e RMN de  $^1\text{H}$  (ANEXO AE) e  $^{13}\text{C}$  (ANEXO AF), EM de alta resolução (ANEXO AG) e rotação específica ( $[\alpha]_{\text{D}}^{22,0} = +23,43$  ( $c$  1,28,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )). Todos os dados são condizentes com os relatados na literatura (ONORATO *et al.*, 2011).

Devido a esses desapontamentos, realizou-se uma nova tentativa de obtenção de **22** utilizando o protocolo relatado por Reddy e colaboradores (REDDY *et al.*, 2016) para a desproteção seletiva do diacetônídeo da D-glicose. Dessa vez, o triacetônídeo **53** foi tratado com solução aquosa de ácido acético 60% sob agitação magnética à temperatura ambiente por 4 horas. Após o tratamento básico e purificação por coluna cromatográfica, obteve-se **22** com 13% de rendimento com recuperação de 34% do material de partida. Novamente, a quantidade do diol obtida foi muito inferior à relatada pelos autores para a obtenção do monoacetônídeo da D-glicose (85%). Além disso, o tetrol **56** foi obtido com 11% de rendimento.

Diante das frustrantes tentativas para a obtenção de **22**, em maior rendimento, fez-se necessário realizar novos estudos para a promoção da desproteção seletiva do triacetônídeo **53**. Esses estão especificados na Tabela 2.

**Tabela 2 – Estudos de desproteção seletiva empregados para o triacetônídeo 53**



Entrada	Reagente	Equiv.	Solvente	T/°C	Tempo	M.P. recuperado (%)	Rendimento (%)
1	HCl conc.	–	EtOH	40	30'	9	<b>22</b> (40) <b>56</b> (33)
2	HCl 2 mol L <sup>-1</sup>	–	H <sub>2</sub> O	t.a.	4 h	56	<b>22</b> (28) <b>56</b> (25)
3	HCl 2 mol L <sup>-1</sup>	–	H <sub>2</sub> O	t.a.	5 h	28	<b>22</b> (28) <b>56</b> (30)
4	HCl 2 mol L <sup>-1</sup>	–	H <sub>2</sub> O	t.a.	7 h	19	<b>22</b> (34) <b>56</b> (45)
5	PPTS	1,2	MeOH	t.a.	30'	87	<b>22</b> (11) <b>56</b> (NO)
6	PPTS	1,2	MeOH	t.a.	1 h	82	<b>22</b> (11) <b>56</b> (NO)
7	PPTS	1,2	MeOH	t.a.	18 h	9	<b>22</b> (29) <b>56</b> (30)
8	PPTS	1,2	MeOH	35	1 h	54	<b>22</b> (27) <b>56</b> (2)
9	PPTS	1,2	MeOH	35	1 h 20'	21	<b>22</b> (34)

							<b>56</b> (16)
10	PPTS	0,2	MeOH	t.a.	2 h 30'	75	<b>22</b> (16)
							<b>56</b> (2)
11	PPTS	0,2	MeOH	t.a.	6 h	43	<b>22</b> (20)
							<b>56</b> (2)
12	PPTS	0,2	MeOH	35	3 h	47	<b>22</b> (39)
							<b>56</b> (5)
13	PPTS	0,2	MeOH	35	6 h	32	<b>22</b> (31)
							<b>56</b> (13)
14	FeCl <sub>3</sub>	0,01	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	10'	100	NR
15	FeCl <sub>3</sub>	0,01	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	35'	43	<b>22</b> (30)
							<b>56</b> (7)
16	FeCl <sub>3</sub>	0,01	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	1 h 20'	40	<b>22</b> (15)
							<b>56</b> (10)
17	BiCl <sub>3</sub>	0,05	MeCN	t.a.	10'	4	<b>22</b> (23)
							<b>56</b> (20)
18	Amberlite IR-120	0,2	Acetona/ H <sub>2</sub> O	t.a.	6 h	100	NR
19	Amber- lyst-15	0,2	Acetona/ H <sub>2</sub> O	t.a.	48 h	79	<b>22</b> (15)
							<b>56</b> (NO)

NO = não observado; NR = não reagiu.

Inicialmente, optou-se por repetir a metodologia empregada por Wiggins (WIGGINS, 1946), entretanto, diminuindo o tempo reacional. Haja vista que empregando o protocolo desse autor, não foi recuperado o material de partida e houve maior formação do tetrol **56**. O emprego dessas condições por 30 minutos proporcionou a obtenção de **22** em 40% de rendimento com apenas 9% de recuperação do material de partida. Porém, observou-se ainda grande quantidade do tetrol **56** (33%). Diante disso, preferiu-se modificar o emprego de HCl concentrado (conc.) por solução aquosa de HCl 2 mol L<sup>-1</sup> à temperatura ambiente. Após 4 horas reacionais (entrada 2, Tabela 2), o diol **22** foi obtido com 28%, sendo recuperado 56% do material de partida. Emprego de maior tempo reacional de 5 e 7 horas (entradas 3 e 4) proporcionaram **22** com 28 e 34%, respectivamente.

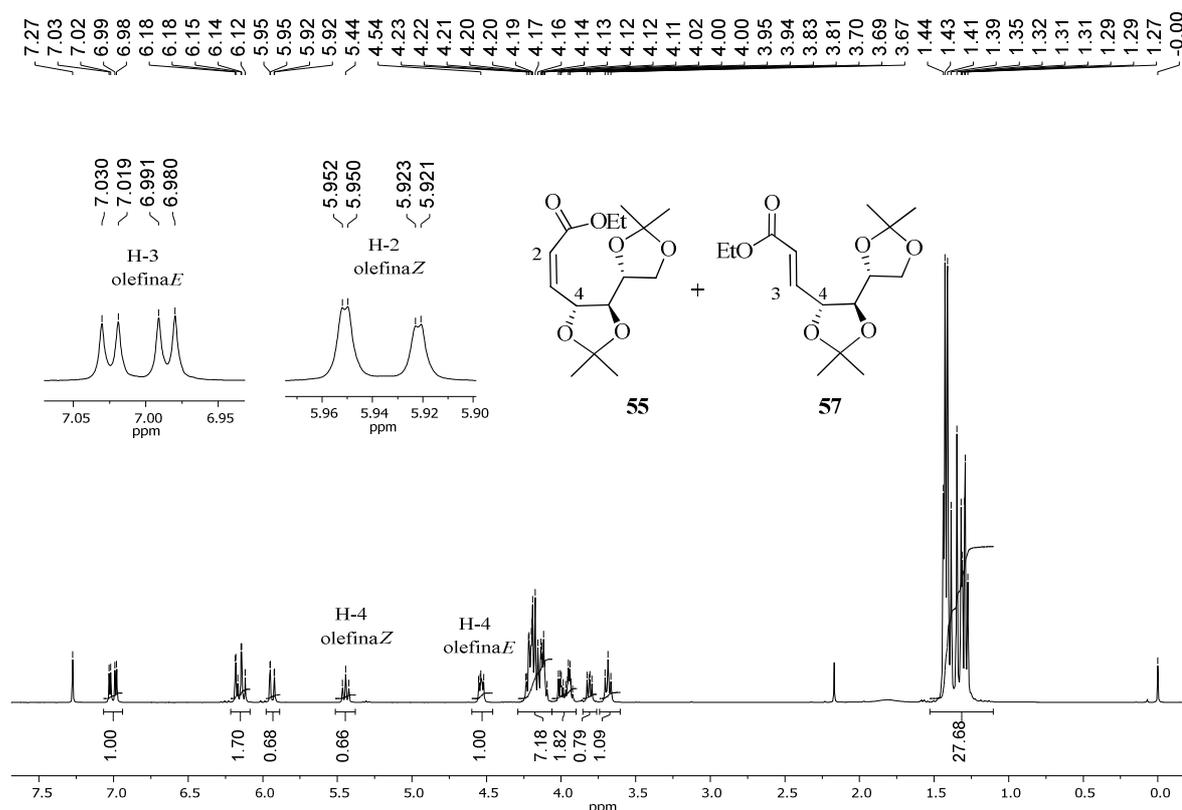
Diante desses resultados, optou-se por realizar a reação de desproteção seletiva de **53** com PPTS (WHITE *et al.*, 2001) empregando 1,2 equivalentes em metanol, no qual variou-se a temperatura, sendo empregado nas três primeiras, temperatura ambiente e nas demais, temperatura de 35 °C (entradas 5 – 9, Tabela 2). O emprego de menor tempo reacional à temperatura ambiente (entradas 5 e 6) proporcionou baixa conversão dos produtos, uma vez

que recuperou-se grande quantidade do material de partida **53**. Entretanto, quando foi aplicado um maior tempo reacional nessas condições, entrada 7, obteve-se maior quantidade do tetrol **56**, produto não desejado. O emprego da temperatura a 35 °C e 1,2 equivalentes de PPTS (entradas 8 e 9) também não proporcionaram resultados satisfatórios. Devido a isso, optou-se por empregar menor quantidade de PPTS (0,2 equiv.) e manteve-se a temperatura ambiente (entradas 10 e 11). Porém, novamente obteve-se menor quantidade do produto **22**. Mantendo-se a solução a 35 °C por 3 h (entrada 12), obteve-se 39% de rendimento para **22**, melhor rendimento comparado com os anteriores. Entretanto, com esse protocolo recuperou-se 47% do triacetônio **53**. Com isso, resolveu-se aplicar o dobro do tempo reacional, mas mantendo o emprego de 0,2 equivalentes de PPTS e temperatura de 35 °C (entrada 13). Nessas condições, ocorreu o maior consumo de **53**, contudo houve maior formação do tetrol **56**.

Além de PPTS como reagente de desproteção, utilizou-se FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O (SEN *et al.*, 1997) (entradas 14–16), BiCl<sub>3</sub> 5 mol% (SWAMY e VENKATESWARLU, 2002) (entrada 17), Amberlite IR-120 (entrada 18) e Amberlyst-15 (COPPOLA, 1984) (entrada 19), todos à temperatura ambiente, porém não forneceram resultados satisfatórios. Diante disso, concluiu-se que a melhor condição para a obtenção de **22** foi o emprego de PPTS (0,2 equiv.) em metanol a 35 °C por 3 horas (entrada 12), haja vista que houve formação de menor quantidade de subproduto, além do que, o material de partida recuperado pode ser submetido ao mesmo protocolo outras vezes.

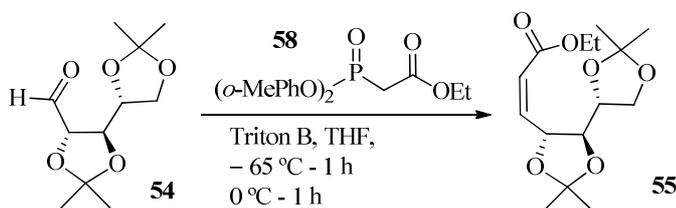
De posse do diol **22**, esse foi submetido a etapa de clivagem oxidativa com periodato de sódio para a formação do respectivo aldeído **54**. Após a secagem em bomba de alto vácuo por 1 hora, ele foi submetido a etapa de olefinação de Wittig, sem a prévia purificação, a fim de evitar a sua racemização, pelo tratamento com o sal de fosfônio **35** e solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> visando a obtenção preferencial da olefina *Z* **55**, conforme estudo anterior (entrada 1 – Tabela 1, p. 23). Entretanto, a análise de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 26) de uma fração obtida após a purificação cromatográfica revelou a presença da mistura de olefinas *Z* e *E*. Essa mistura foi verificada através dos valores de *J* referentes aos hidrogênios olefínicos H-2 da olefina **55** em 5,94 ppm (*J*<sub>cis</sub> = 11,6 Hz) e H-3 da olefina **57** em 7,01 ppm (*J*<sub>trans</sub> = 15,6 Hz) (PAVIA *et al.*, 2012). Sendo, porém, formado a mistura das olefinas com razão diastereoisomérica (r.d) de *Z*:*E* de 40:60 (cálculo realizado por meio de análise das integrais dos sinais de H-4 no espectro de RMN de <sup>1</sup>H – Figura 26) (HOLZGRABE 2010).

**Figura 26 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da mistura de olefinas **55** e **57****



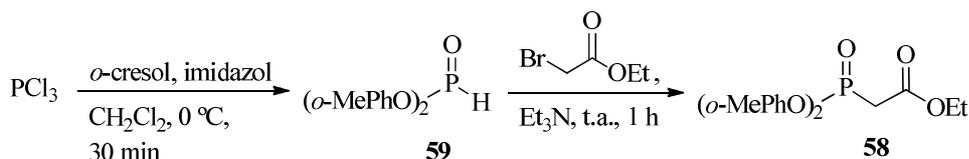
Visando à formação preferencial da olefina **Z** **55**, optou-se por empregar a reação de olefinação de HWE modificada por Ando (ANDO, 1997), no qual, o emprego do fosfonato modificado com grupos *O*-arila (**58**) favorece a formação do éster *Z*  $\alpha,\beta$ -insaturado (Esquema 22).

**Esquema 22 – Reação de olefinação de HWE modificada por Ando (ANDO, 1997)**



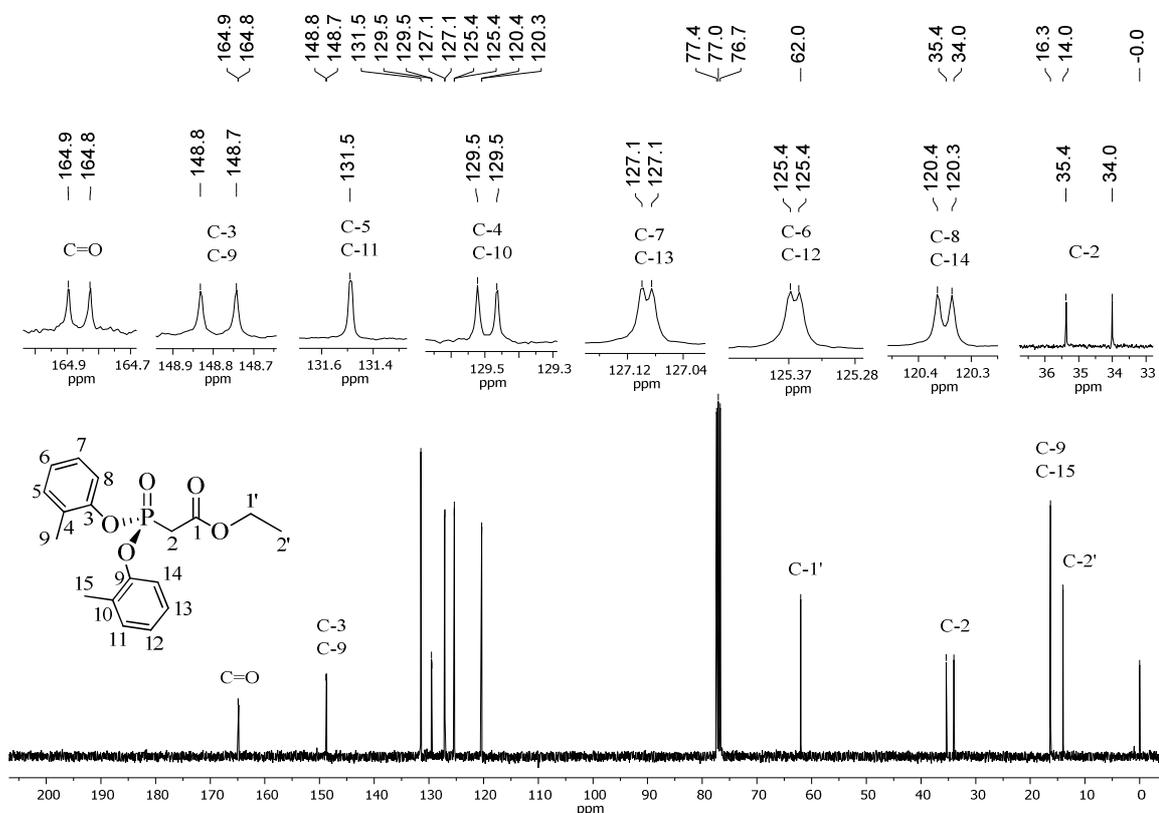
Para isso, inicialmente foi necessário preparar o fosfonato **58**. O tricloreto de fósforo, previamente destilado, foi tratado com *o*-cresol em presença de imidazol em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para a formação do hidrogenofosfito **59**. Esse foi imediatamente reagido com o bromoacetato de etila em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e presença de trietilamina para a formação do fosfonato **58** (Esquema 23) (MEIRA, 2004) com 5% de rendimento (2 etapas), após a purificação cromatográfica.

**Esquema 23 – Preparo do fosfonato 58 a partir do  $\text{PCl}_3$**



O fosfonato **58** foi caracterizado por EM de alta resolução (ANEXO AI), espectroscopia no IV (ANEXO AJ) e RMN de  $^1\text{H}$  (ANEXO AK) e  $^{13}\text{C}$  (Figura 27). Todos os dados são condizentes com os relatados na literatura (MEIRA, 2004).

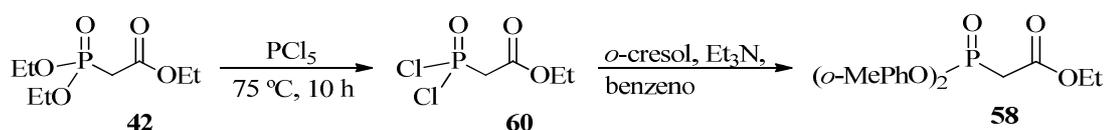
**Figura 27 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do fosfonato **58****



A análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **58** (Figura 27), permitiu verificar a presença de dupletos em  $\delta$  164,9 ( $J = 10$  Hz), 148,8 ( $J = 10$  Hz), 129,5; 127,1; 125,4 e 120,4 ( $J = 10$  Hz), atribuídos aos C=O, C-3 e C-9, C-4 e C-10, C-7 e C-13, C-6 e C-12, C-8 e C-14, respectivamente. Verificou-se também a presença de simpleto em 131,5 ppm referente aos C-5 e C-11. O duplete em 34,7 ppm com  $J = 140$  Hz, valor correspondente ao acoplamento C-P com  $^1J$ , foi atribuído ao C-2 e os sinais em 16,3 e 14,0 ppm, foram atribuídos aos C-9 e C-15, e C-2', respectivamente.

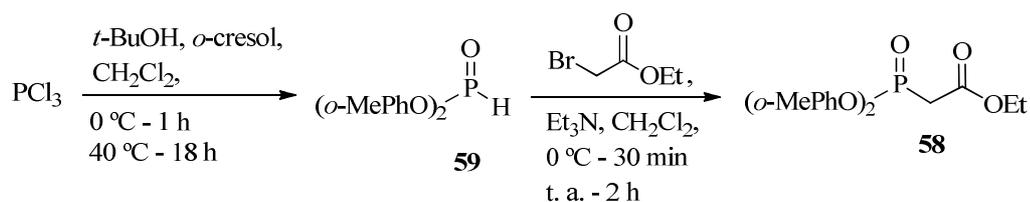
Devido ao baixo rendimento obtido para o fosfonato **58** a partir do  $\text{PCl}_3$  (Esquema 23), realizou-se uma nova tentativa de obtenção desse em maior rendimento, empregando agora como reagente o  $\text{PCl}_5$ , conforme protocolo relatado por Ando (ANDO, 1997; MEIRA, 2004) (Esquema 24). O trietilfosfonoacetato de etila **42** foi tratado com  $\text{PCl}_5$  sob refluxo por 10 h para a formação de **60**. Esse foi então tratado com *o*-cresol em presença de trietilamina e benzeno, inicialmente a 0 °C e depois à temperatura ambiente para a obtenção de **58** em 15% de rendimento (2 etapas), após a purificação cromatográfica.

**Esquema 24 – Preparo do fosfonato 58 a partir de  $\text{PCl}_5$**



Novamente, não foi possível obter **58** em maiores rendimentos, apesar de ser relatado por Meira (MEIRA, 2004) um rendimento de 75% para essas duas metodologias. Diante disso, utilizou-se um novo protocolo modificado (ROSSET, 2015; ALLEN *et al.*, 2012; BARBOZA *et al.*, 2009) empregando novamente o  $\text{PCl}_3$  como reagente, porém agora, sendo tratado com *t*-BuOH e *o*-cresol para gerar o hidrogenofosfito **59** (Esquema 25). Esse foi então tratado com bromoacetato de etila e trietilamina para a formação do fosfonato **58** com 43% de rendimento (2 etapas), após a purificação cromatográfica.

**Esquema 25 – Preparo do fosfonato 58 a partir de  $\text{PCl}_3$  e *t*-BuOH**

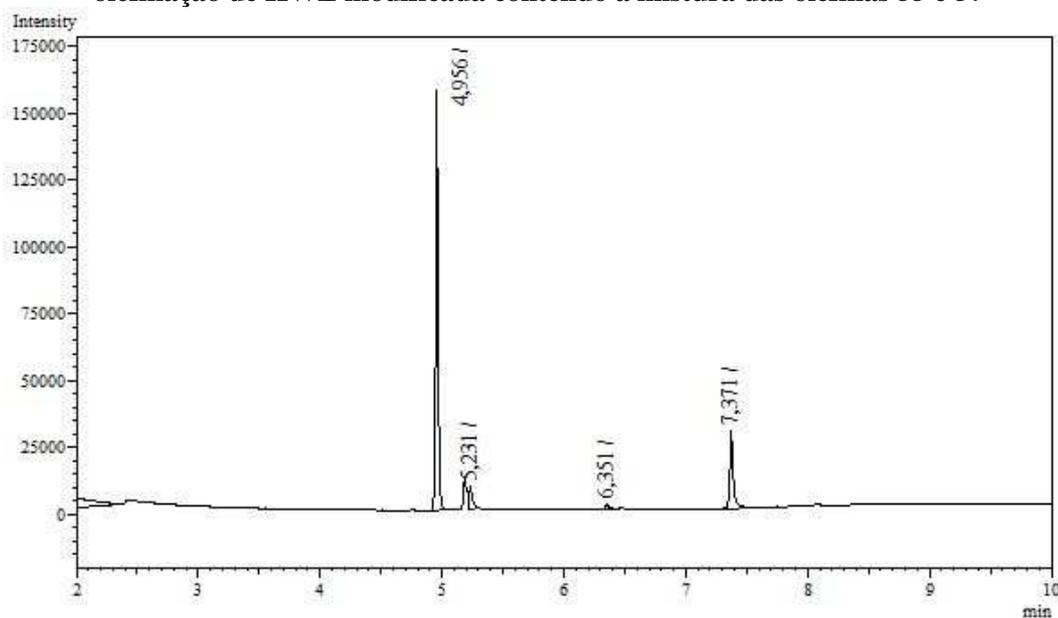


De posse de **58**, realizou-se a reação de olefinação de HWE modificada por Ando (ANDO, 1997), no qual uma solução desse em THF a -65 °C foi tratada com Triton B<sup>®</sup> (hidróxido de benziltrimetilamônio) e com o aldeído **54**. Uma alíquota dessa reação foi submetida a análise por cromatografia gasosa (CG) (CERCEAU *et al.*, 2020) e RMN de <sup>1</sup>H (HOLZGRABE, 2010) para a determinação da r.d. de **55:57**.

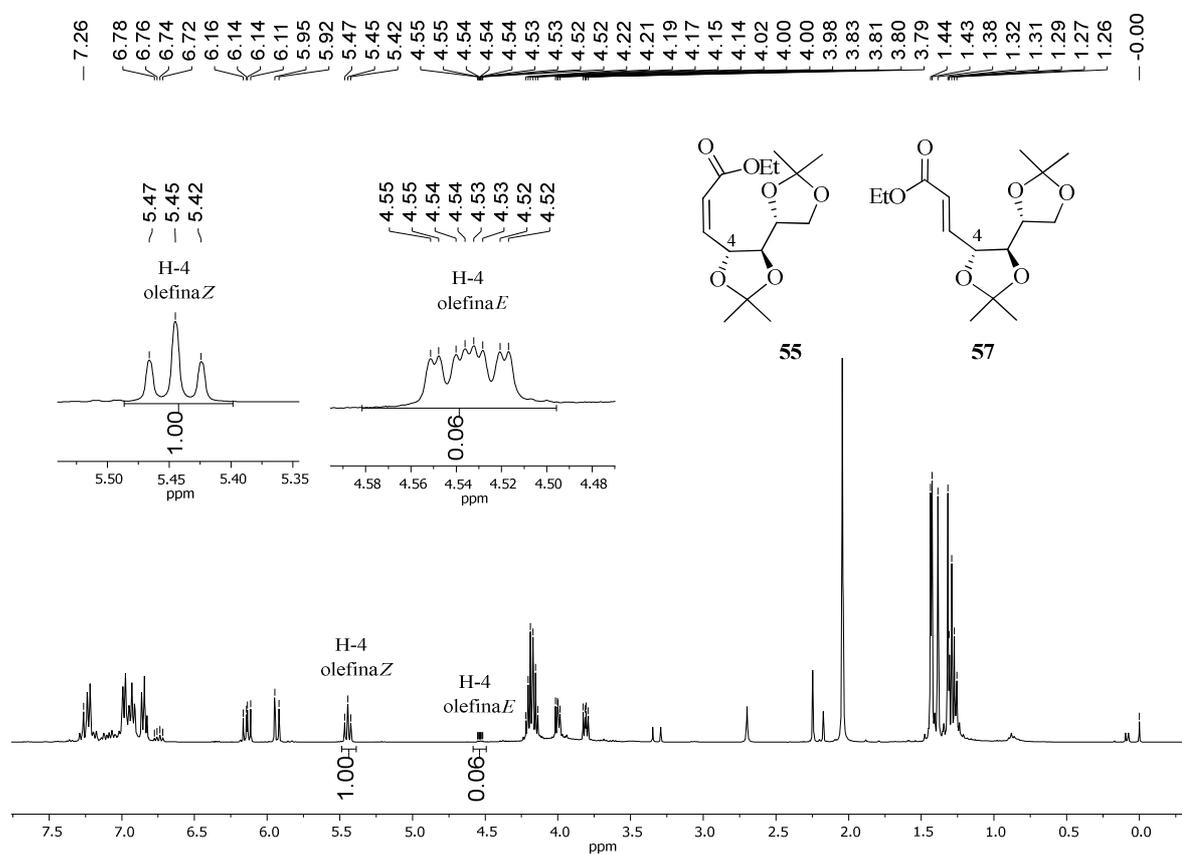
Pela análise do cromatograma obtido da alíquota do bruto dessa reação de olefinação (Figura 28), verificou-se a presença de picos com tempo de retenção igual a 4,96 minutos (área = 209793) e 5,23 minutos (área = 16479), referentes às olefinas **55** e **57**, respectivamente e r.d.

de *Z:E* de 93:7. A atribuição desses picos foi confirmada por meio de análise do cromatograma do produto obtido após a purificação cromatográfica (ANEXO AL).

**Figura 28 – Cromatograma obtido na análise de CG de alíquota do bruto da reação de olefinação de HWE modificada contendo a mistura das olefinas 55 e 57**



**Figura 29 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do bruto da reação de olefinação de HWE modificada (compostos 55 e 57)**



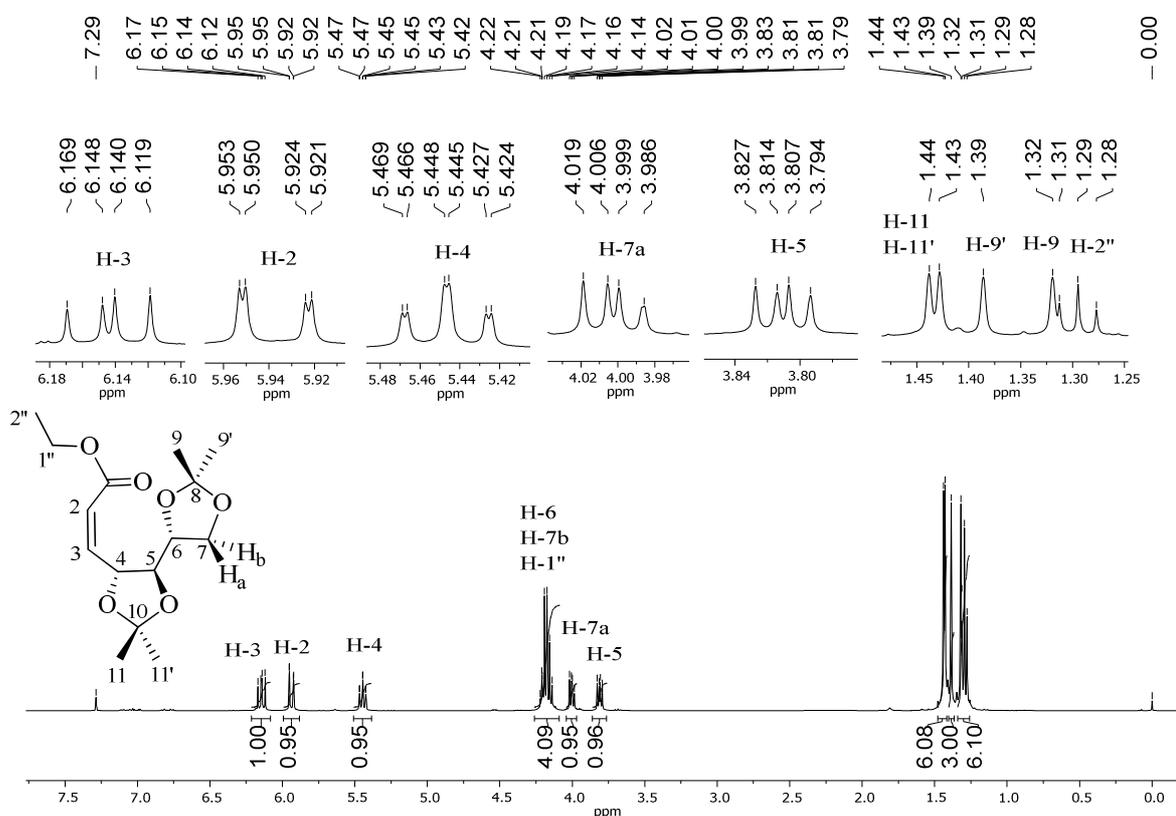


A análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  dessa alíquota da reação de olefinação (Figura 29) permitiu verificar a presença de mistura das olefinas **55** e **57** em proporção de *Z:E* igual a 94:6.

O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de alumina neutra, empregando mistura de hexano/AcOEt 98:2 como eluente, para a obtenção da inédita olefina **55** com 89% de rendimento. Essa foi caracterizada por espectroscopia no IV (ANEXO AM), RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 30) e  $^{13}\text{C}$  (ANEXO AN), mapa de contornos COSY (ANEXO AO), EM de alta resolução (ANEXO AP) e rotação específica ( $[\alpha]_{\text{D}}^{24,8} = -29,51$  (*c* 2,07,  $\text{CHCl}_3$ )).

Pela análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **55** (Figura 30) foi possível observar a presença dos sinais dos hidrogênios olefinícos H-3 e H-2 como dupletos duplos em 6,14 e 5,93 ppm, respectivamente. O sinal de H-3 encontra-se mais desblindado, devido à presença do sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado. A configuração desses hidrogênios foi confirmada pelo cálculo de  $J = 11,6$  Hz, valor correspondente ao acoplamento de hidrogênios olefinícos com configuração relativa *Z* (PAVIA *et al.*, 2012). Observa-se também a presença dos sinais do grupo etoxila da função éster como um multipletto em 4,25–4,10 ppm e um tripletto em 1,30 ppm ( $J = 7,2$  Hz), atribuídos aos H-6, H-7b e H-1'', e H-2'', respectivamente. Os demais sinais observados são semelhantes com os sinais dos grupos isopropilídenos presentes em **54**.

Figura 30 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **55**



Após a obtenção estereocontrolada de **55**, essa foi tratada com solução de HCl 2 mol L<sup>-1</sup> sob aquecimento para a remoção dos grupos acetais e concomitante ciclização na  $\delta$ -lactona **18** esperada (Esquema 21, p. 39), uma vez que é conhecido que o anel de seis membros é formado preferencialmente em elevada temperatura. Após o tratamento básico e purificação do resíduo em coluna cromatográfica de sílica gel, obteve-se um sólido branco como produto com 37% de rendimento. Esse foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (Figuras 31 e 32), EM de alta resolução (ANEXO AQ), IV (ANEXO AR) e rotação específica ( $[\alpha]_D^{22,4} = +71,43$  (*c* 2,17, CH<sub>3</sub>OH)).

A análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 31) demonstrou a presença dos sinais dos hidrogênios olefínicos como dupletos duplos em 7,67 e 6,17 ppm, com *J* = 5,6 e 1,2 Hz e 5,6 e 2,0 Hz, atribuídos aos H-3 e H-2, respectivamente. Esse valor é característico de hidrogênios presentes em anéis  $\gamma$ -lactônicos  $\alpha,\beta$ -insaturados (PAVIA *et al.*, 2012), o que confirmou a formação da  $\gamma$ -lactona **61** indesejada, ao invés da  $\delta$ -lactona **18**. Os demais multipletos em 5,51–5,47 ppm, 3,85–3,73 ppm e 3,72–3,52 ppm foram atribuídos aos H-4, H-5 e H-6, e H-7 e O-H, respectivamente.

**Figura 31 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) da  $\gamma$ -lactona 61**

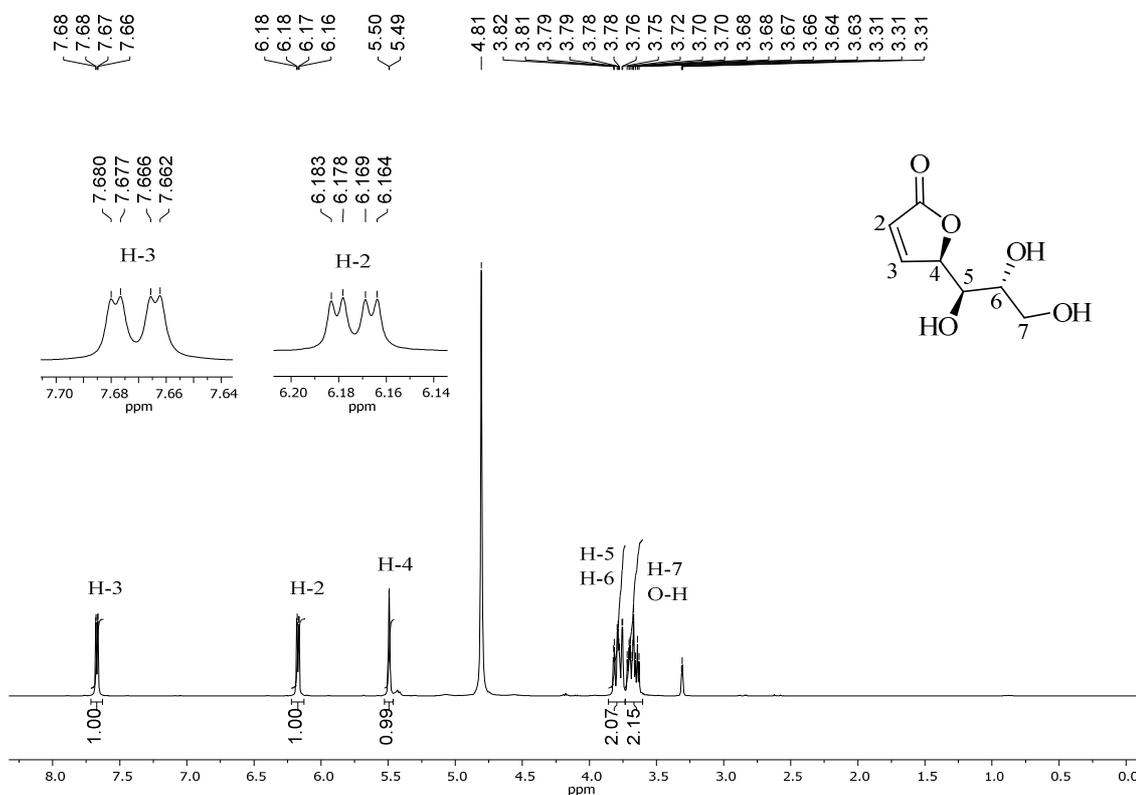
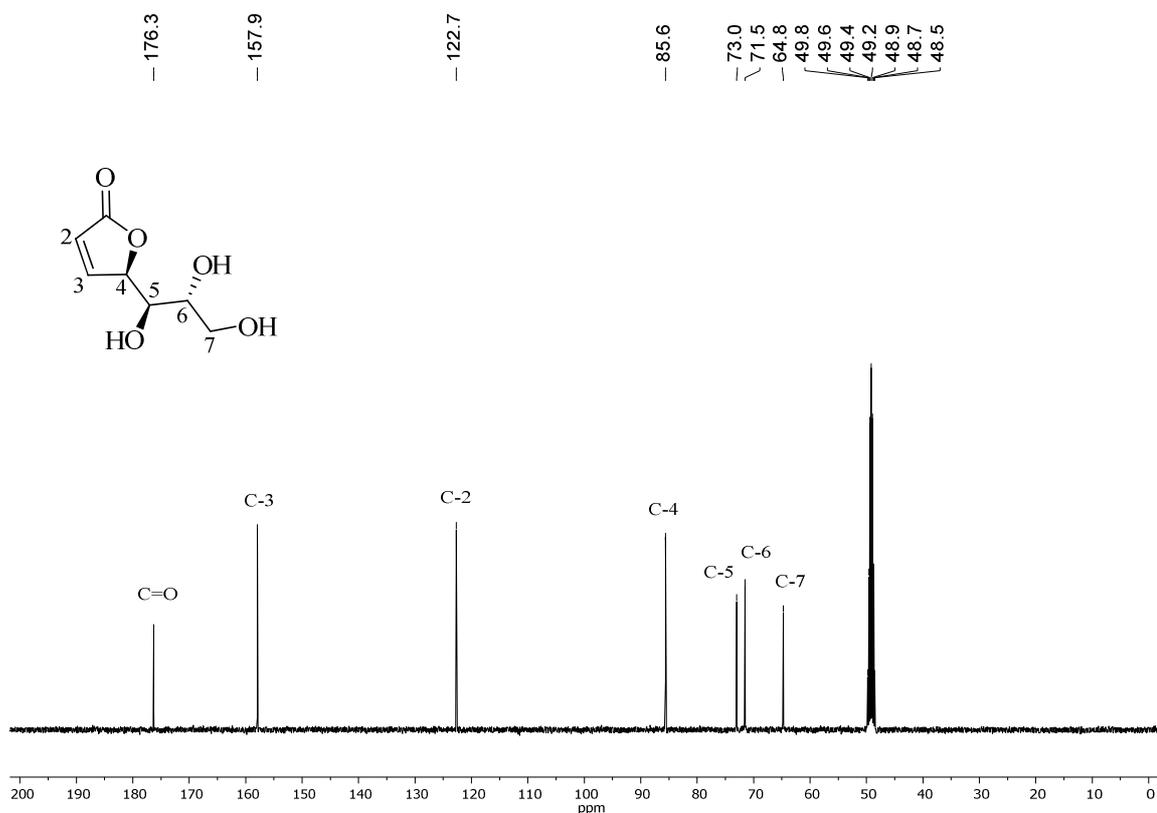


Figura 32 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) da  $\gamma$ lactona **61**



A estrutura de **61** também pode ser confirmada por meio de análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 32), onde o sinal referente ao carbono da carbonila da lactona foi observado em 176,3 ppm, valor característico de carbonila de anel  $\gamma$ lactônico (PAVIA *et al.*, 2012). Além desse, o sinal de carbono olefínico em 157,9 ppm, referente ao C-3, também caracterizou a formação do anel  $\gamma$ lactônico  $\alpha,\beta$ -insaturado presente em **61**. Os demais sinais em 122,7; 85,6; 73,0; 71,5 e 64,8 ppm foram atribuídos aos C-2, C-4, C-5, C-6 e C-7, respectivamente.

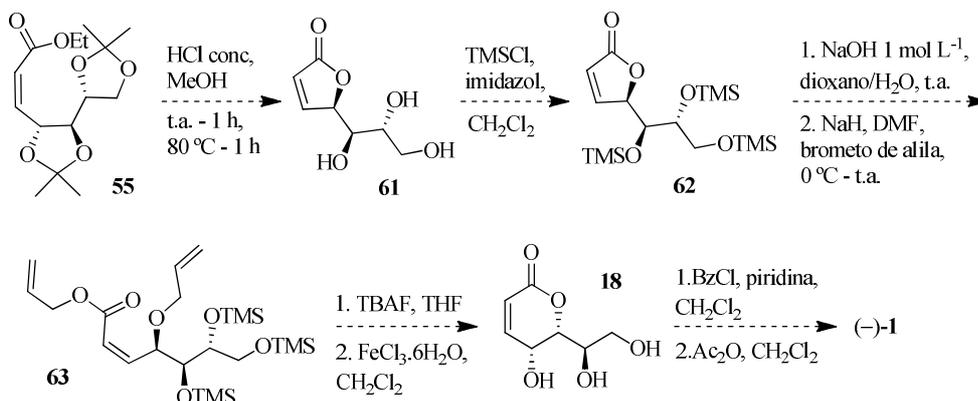
A  $\gamma$ lactona **61** já foi relatada na literatura (CASIRAGHI, 1989), entretanto, essa é a primeira vez que os seus dados espectroscópicos e espectrométricos foram obtidos.

Uma vez confirmada a estrutura de **61** e visando realizar a conversão dessa  $\gamma$ lactona em  $\delta$ -lactona, fez-se necessário otimizar este processo. Para isso, modificou-se a metodologia de desproteção de **55** empregando agora, solução de HCl conc. em presença de metanol. Essa alteração propiciou a formação de **61** com 74% de rendimento.

Um dos métodos descritos na literatura para a conversão do anel  $\gamma$ lactônico em  $\delta$ -lactônico sugere a hidrólise básica do primeiro (DIAS *et al.*, 2003), seguido pela proteção do carboxilato e grupo  $\gamma$ alcoxila formados e posterior ciclização da função éster com o grupo  $\delta$ -hidroxil (Esquema 26). Para a aplicação dessa metodologia, inicialmente necessitou-se realizar

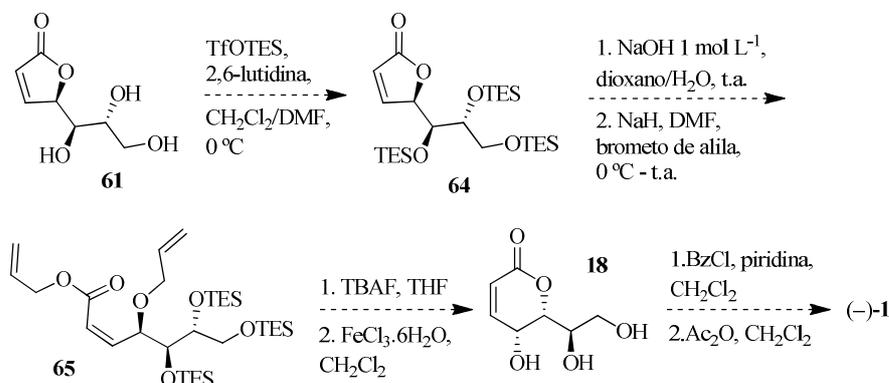
a proteção das hidroxilas presentes em **61** com os grupos trimetilsililas para, posteriormente, aplicar o protocolo de conversão da  $\gamma$ -lactona **62** na  $\delta$ -lactona **18**, conforme representado no Esquema 26.

**Esquema 26 – Nova proposta sintética para (-)-1 a partir de 55**



A  $\gamma$ -lactona **61** foi tratada com TMSCl em presença de imidazol e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , inicialmente a  $0^\circ\text{C}$  e depois, à temperatura ambiente (KOCIENSKI, 1994). Entretanto, o produto de sililação não foi verificado, sendo recuperado todo o material de partida. Essa metodologia foi então repetida, porém, acrescentando quantidade catalítica de DMAP, uma vez que essa é mais básica do que o imidazol. Contudo, o produto **62** não foi formado. Uma nova tentativa de proteção dessas hidroxilas foi realizada com o emprego de TMSCl solubilizado em 1,2-dicloroetano em presença de quantidade catalítica de iodo sob radiação de micro-ondas (90 W) (SAXENA *et al.*, 2003). Porém, novamente, o produto de interesse não foi formado, sendo verificado a degradação do material de partida.

**Esquema 27 – Proposta sintética para a obtenção de (-)-1 a partir de 61**

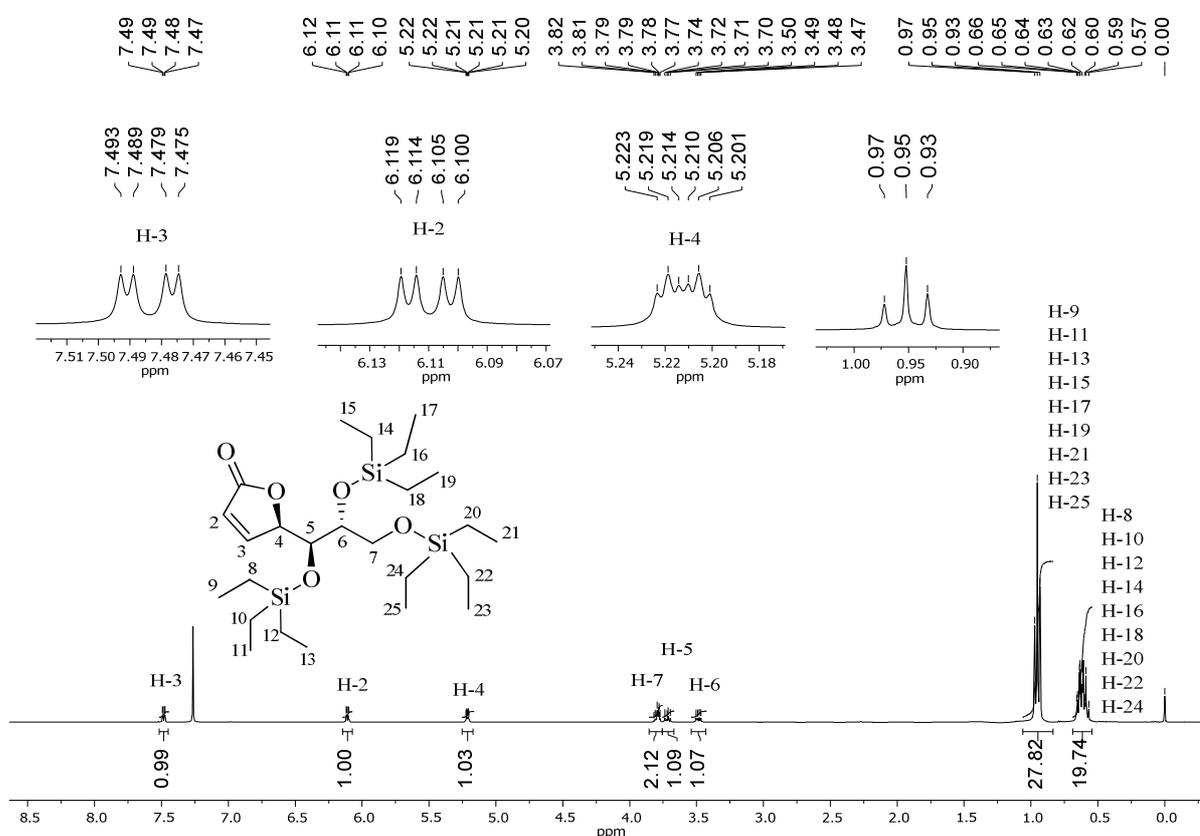


Diante disso, optou-se por realizar a proteção dessas hidroxilas com o grupo trietilsilila (TES) para posterior tentativa de conversão do anel  $\gamma$ lactônico em delta pelo emprego de base. Para isso, a  $\gamma$ lactona **61** foi tratada com TfOTES em presença de 2,6-lutidina e mistura de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e DMF como solvente para a promoção de **64** (Esquema 27), produto inédito, com 91% de rendimento. O emprego de DMF foi imprescindível para a solubilização de **61**, haja vista que esse triol não é solúvel em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Além disso, cabe ressaltar que o emprego dessa mistura de solventes para essa metodologia de proteção foi relatada pela primeira vez nesse trabalho.

Pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da  $\gamma$ lactona **64** (Figura 33) foi observado a presença dos sinais do grupo protetor trietilsilila em 0,95 ppm, como um tripleto integrado para 27 hidrogênios, referente aos hidrogênios metílicos desse grupo e em 0,70–0,50 ppm, como um multipletto integrado para 18 hidrogênios, atribuídos aos hidrogênios metilênicos do grupo protetor. Os demais sinais observados são semelhantes com os sinais do material de partida.

Além de análise por RMN de  $^1\text{H}$ , o composto **64** também foi caracterizado por IV (ANEXO AS), RMN de  $^{13}\text{C}$  (ANEXO AT), EM de alta resolução (ANEXO AU) e rotação específica ( $[\alpha]_D^{22,6} = +56,67$  ( $c$  0,30,  $\text{CHCl}_3$ )).

**Figura 33 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **64****



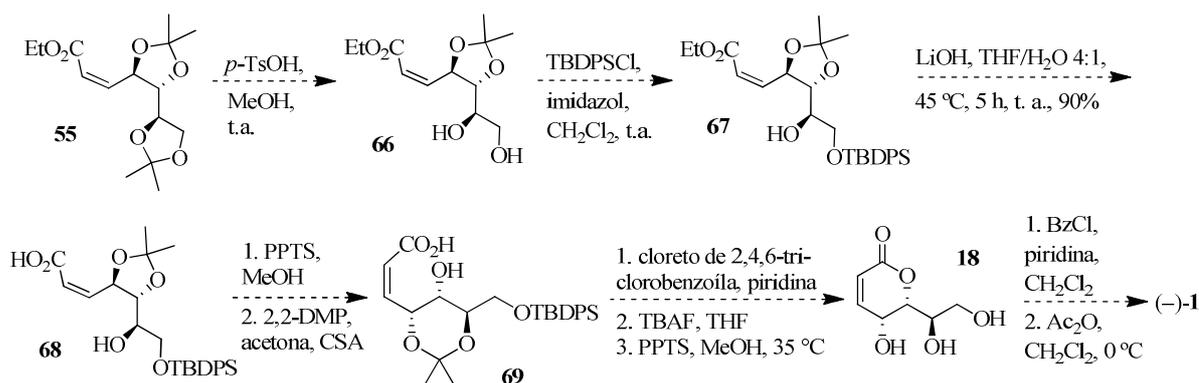
Após a obtenção da  $\gamma$ -lactona **64**, ela foi submetida a etapa de abertura do anel lactônico com NaOH, seguido pela reação de proteção com brometo de alila em presença de NaH e DMF para a obtenção do éster **65** (Esquema 27). Entretanto, a formação desse não foi observada sendo verificado a degradação do material de partida.

Diante das frustrantes tentativas de proteção das hidroxilas presentes em **61** com o grupo TMS e do insucesso na reação de abertura de anel com base em **64**, seguido por proteção do grupo  $\gamma$ -hidroxil, optou-se por realizar manipulações do composto **55**, antes de realizar a etapa de lactonização. Essa nova proposta visionada será discutida a seguir.

### 1.3.4 Terceira tentativa para a obtenção da (-)-cleistenolida (1)

Nessa nova abordagem, vislumbrou-se realizar manipulações químicas a partir do intermediário **55** para tentar evitar a formação do anel  $\gamma$ -lactônico indesejado. Essas novas modificações devem envolver: desproteção seletiva de acetal, monosililação, reacetalação do anel de 5 membros para de seis, e posterior ciclização e formação do anel  $\delta$ -lactônico de interesse, conforme representado na nova proposta sintética (Esquema 28).

**Esquema 28 – Nova proposta sintética para a obtenção da (-)-cleistenolida (1) a partir de 55**

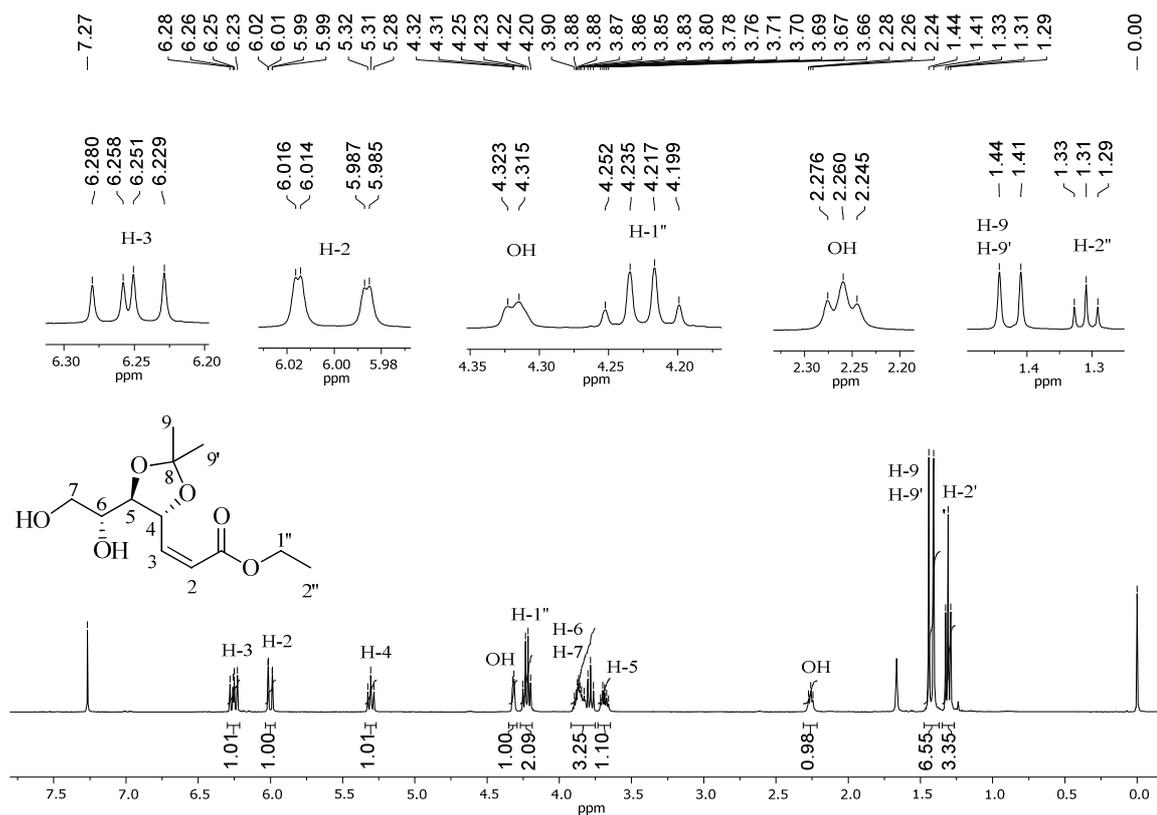


Nessa proposta, optou-se por realizar a reação de desproteção seletiva de **55** empregando  $p$ -TsOH (0,01 equiv.) em metanol à temperatura ambiente (CHARTTERJEE *et al.*, 2019) para a formação do diol éster **66** com 33% de rendimento, após a purificação cromatográfica. Esse rendimento é muito inferior ao relatado por Chatterjee e colaboradores (CHARTTERJEE *et al.*, 2019) (85%) para um diacetil com estrutura química próxima a **55**. Além disso, recuperou-se 16% do material de partida.

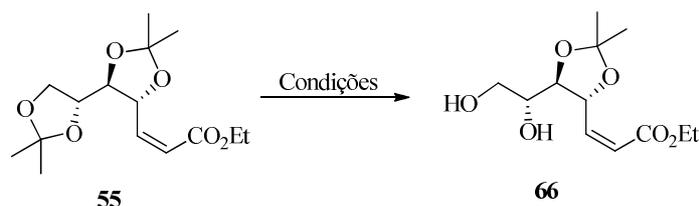
A estrutura do diol **66** pode ser confirmada por análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 34), no qual verificou-se a presença de duplete largo em 4,32 ppm, integrado para um hidrogênio, referente ao O-H ligado ao C-6 ( $J = 3,2$  Hz) e um triplete em 2,26 ppm, integrado para um hidrogênio, atribuído ao O-H ligado ao C-7, devido ao acoplamento desse com os hidrogênios metilênicos. Além desses, os simpletos em 1,44 e 1,41 ppm característicos de hidrogênios metílicos do acetal isopropilideno também comprovam a monodesproteção do grupo acetal externo. Os demais sinais observados no espectro são semelhantes aos sinais do material de partida **55**.

Além de análise por RMN de  $^1\text{H}$  (figura 34), o composto inédito **66** foi caracterizado por EM de alta resolução (ANEXO AV), IV (ANEXO AW), RMN de  $^{13}\text{C}$  (ANEXO AX) e rotação específica ( $[\alpha]_D^{22,6} = -70,62$  ( $c$  4,88,  $\text{CHCl}_3$ )).

**Figura 34 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do diol **66****



A fim de melhorar o rendimento obtido para **66**, realizou-se um novo estudo de desproteção seletiva do acetal isopropilideno de **55**, Tabela 3.

Tabela 3 – Estudos para a desproteção seletiva de acetal em **55**

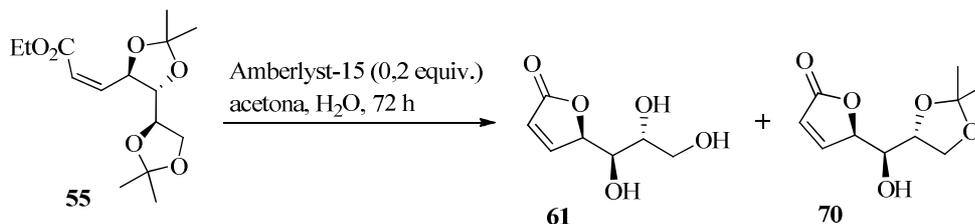
Entrada	Reagente	Equivalente	Solvente	T/°C	Tempo	M.P. recuperado (%)	Rendimento (%)
1	PPTS	0,2	MeOH	35	36 h	23	33
2	PPTS	0,2	MeOH	35	24 h	35	47
3	BiCl <sub>3</sub>	0,05	CH <sub>3</sub> CN	t.a.	2 h 20'	20	57
4	HCl 2 mol L <sup>-1</sup>	3 gotas	EtOH	t.a.	6 h	24	60
5	HCl 2 mol L <sup>-1</sup>	3 gotas	EtOH	t.a.	9 h	21	68

O tratamento do diacetal **55** com PPTS (0,2 equiv.) em metanol a 35 °C (WHITE *et al.*, 2001) por 36 e 24 horas (entradas 1 e 2) geraram o diol **66** com 33 e 47%, respectivamente. O emprego de BiCl<sub>3</sub> 98% (entrada 3), em quantidade catalítica (5 mol%), e acetonitrila (SWAMY e VENKATESWARLU, 2002), propiciou a formação de **66** em 57% de rendimento com recuperação de 20% do material de partida. A posterior utilização de solução aquosa de HCl 2 mol L<sup>-1</sup> em etanol à temperatura ambiente por 6 e 9 horas (entradas 4 e 5) geraram **66** com 60 e 68% de rendimento, respectivamente. Esse último resultado, além de superar o rendimento de 57% obtido pelo emprego de 5 mol% de BiCl<sub>3</sub> em acetonitrila (SWAMY e VENKATESWARLU, 2002) (entrada 3), possui o adicional de vantagem de dispensar o uso de catalisador metálico tóxico.

Além dos métodos relatados na Tabela 3, empregou-se também como reagente de desproteção a resina ácida Amberlyst-15 (0,2 equiv.) em presença de mistura de acetona:água (6,6:3,4) (COPPOLA, 1984). Essa mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 72 horas, sendo obtido a  $\gamma$ -lactona **61** em 16% e a  $\gamma$ -lactona cetal **70**, uma molécula inédita, inesperada, com 63% de rendimento (Esquema 29).

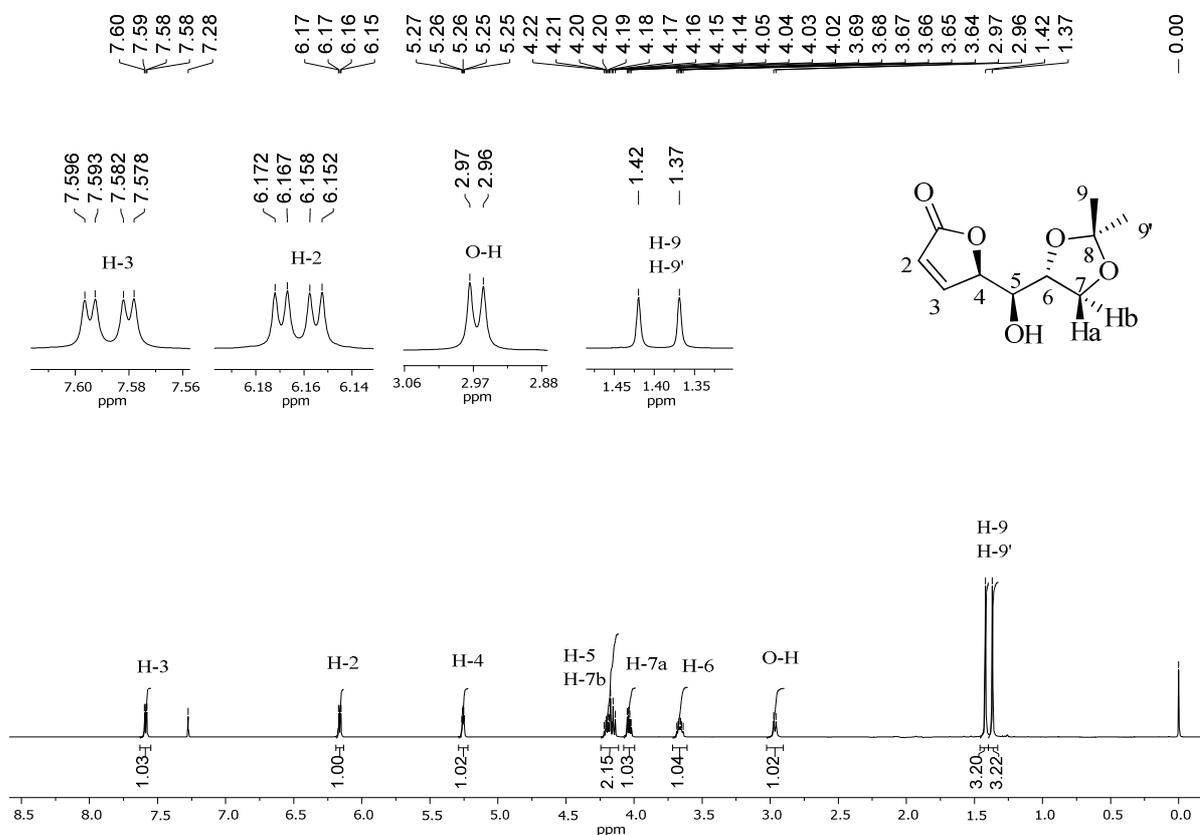


**Esquema 29 – Síntese das  $\gamma$ lactonas **61** e **70** a partir do éster diacetal **55****



A completa desacetilização de **55** e concomitante fechamento do anel, geraram o intermediário  $\gamma$ lactônico triol **61**. A sua posterior acetilização *in situ*, pela presença da acetona (solvente da reação), das hidroxilas primária e secundária vizinhas, gerou a  $\gamma$ lactona cetal **70**, em uma única etapa. Cabe ressaltar que o uso dessa metodologia para a formação de **70** em uma única etapa, a partir de **55**, é um protocolo novo na literatura para a obtenção dessa interessante  $\gamma$ lactona. A estrutura de **70** foi elucidada pela análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 35) e <sup>13</sup>C (Figura 36), IV (ANEXO AY) e EM de alta resolução (ANEXO AZ). Além dessas análises, também foi obtido o valor de rotação específica ( $[\alpha]_D^{22,6} = -70,62$  (*c* 4,88, CHCl<sub>3</sub>)).

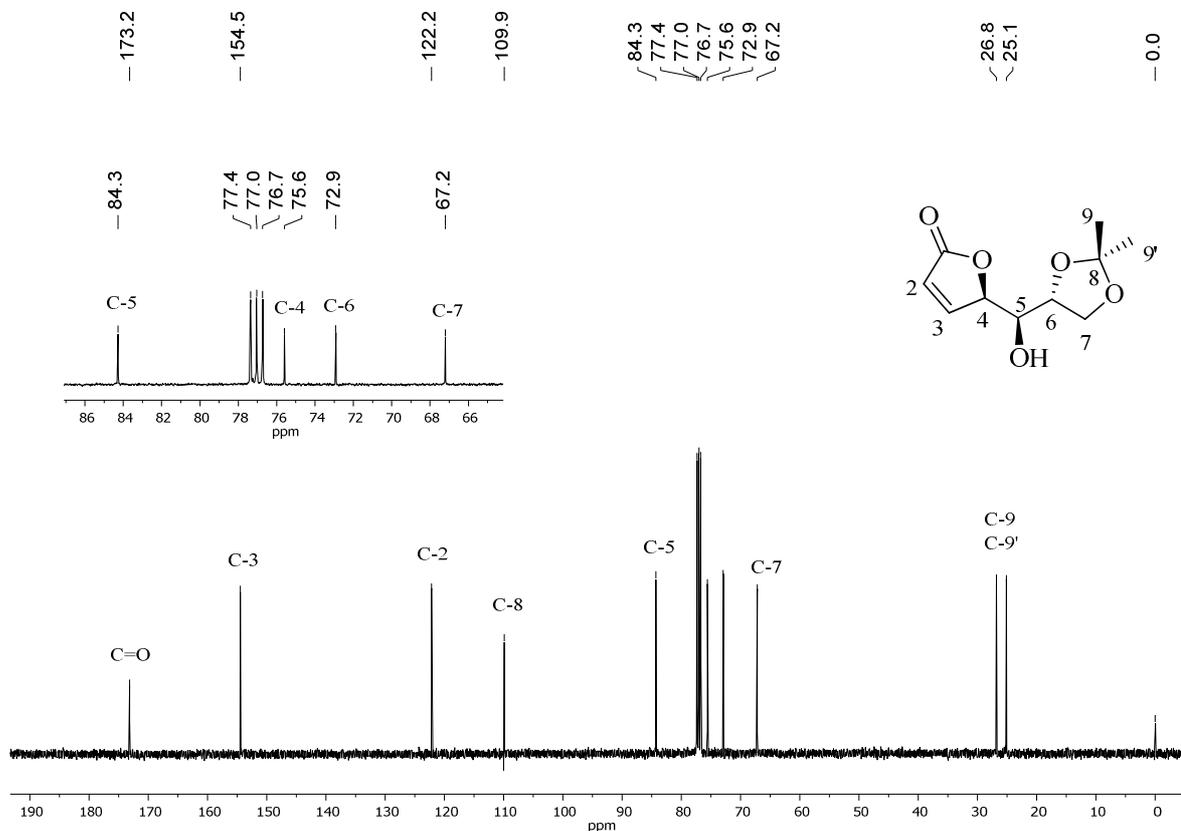
**Figura 35 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da  $\gamma$ lactona **70****



A análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **70** (Figura 35) permitiu verificar a presença dos sinais de hidrogênios olefínicos H-3 e H-2 como dupletos duplos em 7,59 e 6,16 ppm, integrados para um hidrogênio cada, com  $J = 5,6$  e  $1,2$  Hz e  $5,6$  e  $2,0$  Hz, atribuídos aos H-3 e H-2, respectivamente. Além desses, observou-se a presença de multipletos em 5,28–5,22 ppm, 4,25–4,11 ppm, 4,08–4,00 e 3,72–3,60 ppm atribuídos aos H-4, H-5 e H-7b, H-7a, e H-6, nessa ordem. O sinal de O-H foi verificado como um duplete, com  $J = 4,0$  Hz, em 2,97 ppm. Por fim, os simpletos verificados em 1,42 e 1,37 ppm foram atribuídos aos hidrogênios metílicos H-9 e H-9'.

Pelo espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da  $\gamma$ -lactona **70** (Figura 36) verificou-se a presença do sinal de C=O de butenolídeos em 173,2 ppm. Os sinais dos carbonos olefínicos, C-3 e C-2, foram observados em 154,5 e 122,2 ppm, respectivamente. O sinal referente ao carbono quaternário do grupo acetal, C-8, foi verificado em 109,9 ppm. Além desses, verificou-se a presença dos sinais dos carbonos metínicos C-5, C-4 e C-6 em 84,3; 75,6 e 72,9 ppm, respectivamente. Por fim, os sinais do carbono metilênico C-7 e dos carbonos metílicos, C-9 e C-9', foram observados em 67,2; 26,8 e 25,1 ppm, nessa ordem.

Figura 36 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da  $\gamma$ -lactona **70**

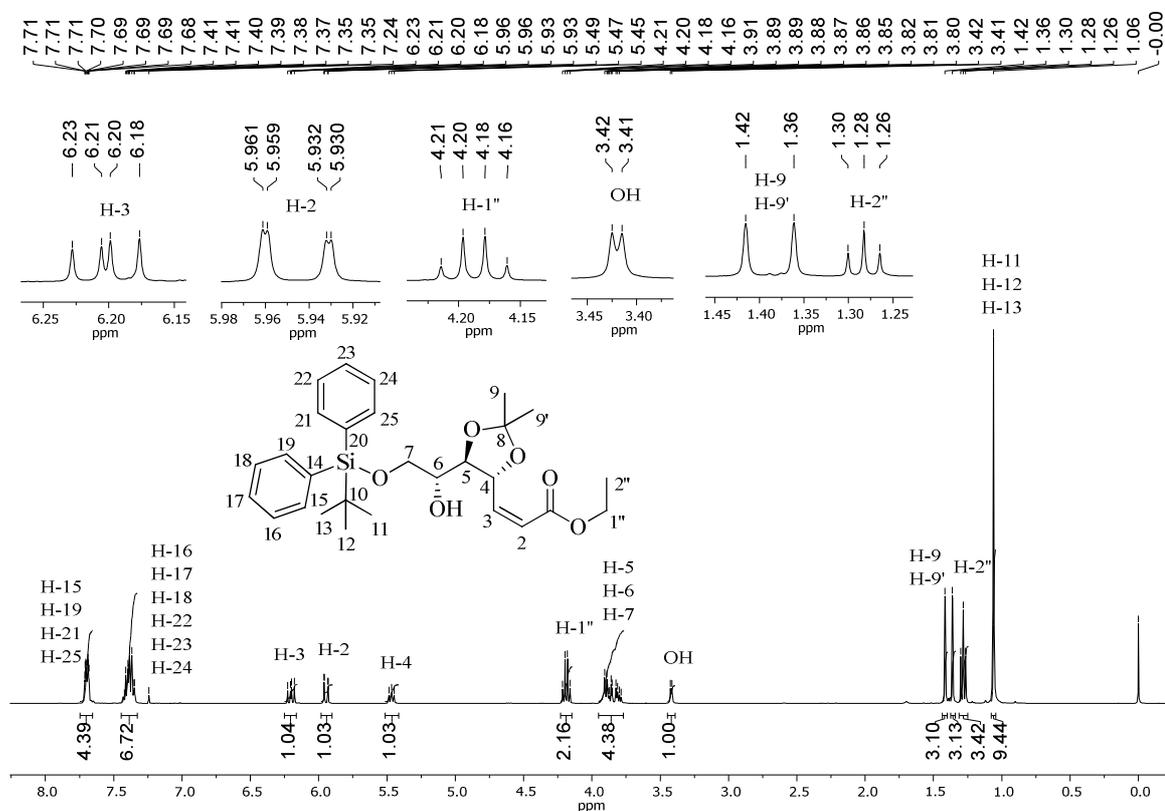


Voltando a nossa discussão prévia, após a otimização das condições para a obtenção do diol **66** (Tabela 3, p. 55), esse foi então submetido à reação de monosilação com TBDPSCI em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e imidazol (ALDRICH *et al.*, 2013), para a obtenção do éster monosililado **67** com 78% de rendimento, após a purificação cromatográfica.

A estrutura do éster **67** pode ser confirmada pela análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 37), no qual verificou-se a presença dos sinais dos hidrogênios fenílicos do grupo protetor TBDPS como multipletos em 7,75–7,65 ppm e 7,50–7,30 ppm, integrados para quatro e seis hidrogênios, respectivamente. O sinal dos hidrogênios metílicos do grupo *t*-butila foi observado como um simpleto em 1,06 ppm. Já o duplete em 3,42 ppm, integrado para um hidrogênio, foi atribuído à hidroxila secundária. A presença desses sinais comprova a proteção da OH primária do diol **66**. Os demais sinais verificados no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **67** são semelhantes aos sinais do material de partida.

O éster inédito **67** também foi caracterizado por EM de alta resolução (ANEXO BA), espectroscopias no IV (ANEXO BB) e RMN de  $^{13}\text{C}$  (ANEXO BC) e rotação específica ( $[\alpha]_D^{22,7} = -31,11$  (*c* 2,74,  $\text{CHCl}_3$ )).

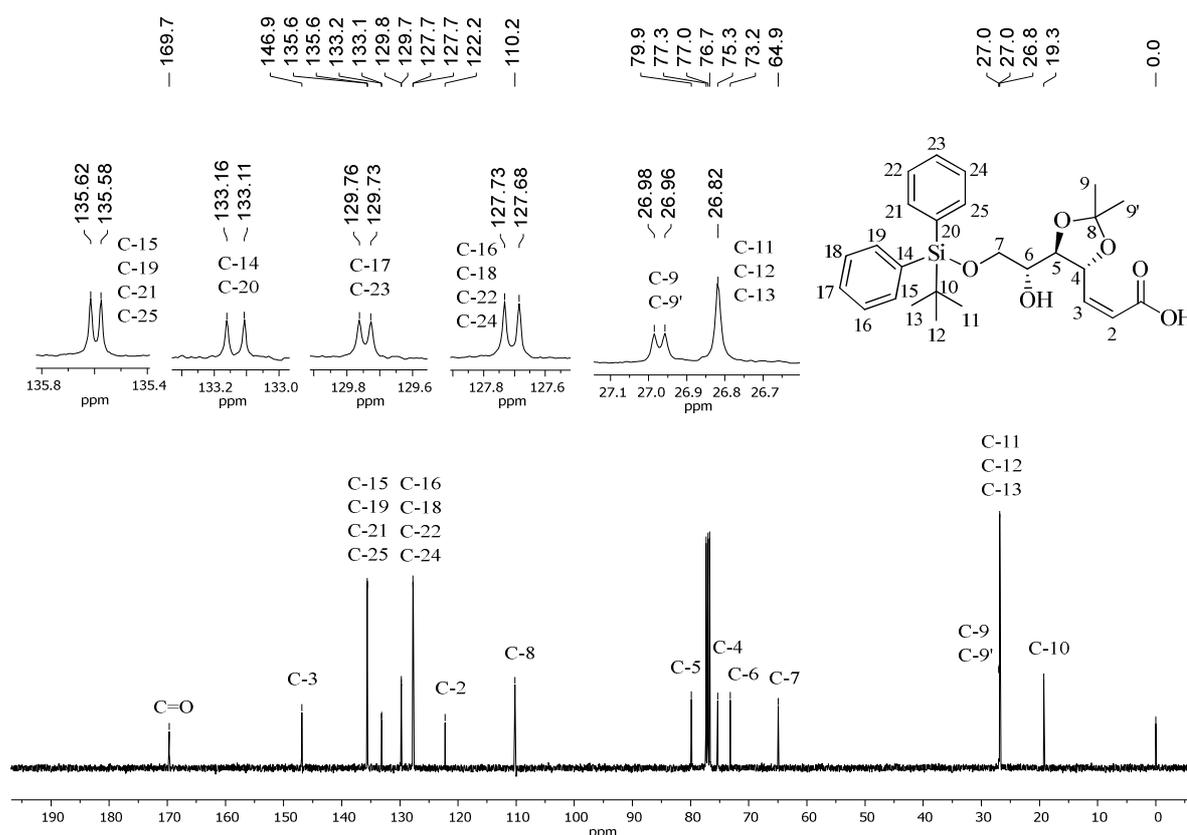
Figura 37 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **67**



Posteriormente, o monosilil éster **67** foi convertido no respectivo ácido carboxílico **68**, um derivado considerado menos reativo, que permita realizar a desproteção do grupo cetil isopropilideno (Esquema 28, p. 56), evitando a formação do anel  $\gamma$ lactônico nessa etapa. A hidrólise básica de **67** foi feita com LiOH em presença de mistura de THF e H<sub>2</sub>O (4:1) sob aquecimento a 45 °C (CHATTERJEE *et al.*, 2019) para a formação do respectivo ácido carboxílico **68** com 90% de rendimento. Esse composto inédito, opticamente ativo ( $[\alpha]_D^{23} = -57,14$  (*c* 3,29, CHCl<sub>3</sub>)), foi caracterizado por espectros no IV (ANEXO BD), RMN de <sup>1</sup>H (ANEXO BE) e <sup>13</sup>C (Figura 38) e EM de alta resolução (ANEXO BF).

Pelo espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Figura 38) foi possível verificar a presença do sinal de C=O de ácido carboxílico em 169,7 ppm e a ausência dos sinais do grupo etoxila presentes no éster de partida, os quais permitiram confirmar a hidrólise do éster **67**. Os demais sinais presentes nesse espectro são semelhantes com os sinais do material de partida.

**Figura 38 – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do ácido carboxílico **68****

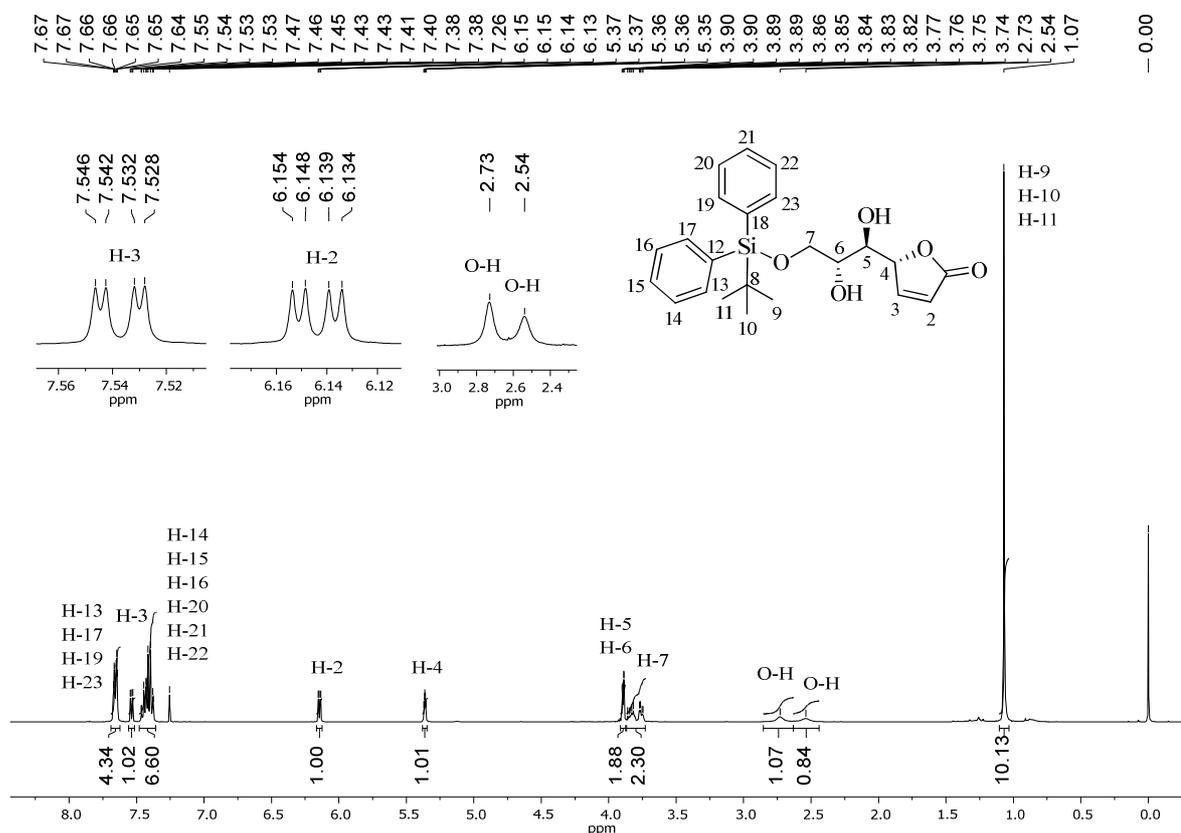


O ácido **68** foi então submetido a etapa de desproteção de acetal empregando PPTS em metanol (WHITE *et al.*, 2001) à temperatura ambiente, porém sem sucesso. Com isso, optou-se por realizar a reação a 35 °C. Porém, novamente sem sucesso, recuperando-se o material de

partida. A posterior tentativa de desacetilização com Amberlyst-15 (0,2 equiv.) em mistura de acetona:água (COPPOLA, 1984) também foi infrutífera, sendo recuperado todo o material de partida. Uma nova tentativa de desproteção desse grupo foi realizada empregando, agora, um ácido de Lewis ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) (SEN *et al.*, 1997). Com essa metodologia obteve-se a desproteção do acetal isopropilideno e subsequente ciclização do  $\gamma$ -hidroxi ácido formado *in situ* (BABU *et al.*, 2012), gerando assim, a inesperada  $\gamma$ -lactona (*R*)-5-((1*R*,2*R*)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-1,2-di-hidroxiopropil)furan-2(5*H*)-ona (**71**), inédita, com 78% de rendimento, pois esperava-se preparar o intermediário **69**, de acordo com o Esquema 28 (p. 53). A estrutura química de **71** foi confirmada por análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (Figuras 39 e 40), EM de alta resolução (ANEXO BG) e IV (ANEXO BH).

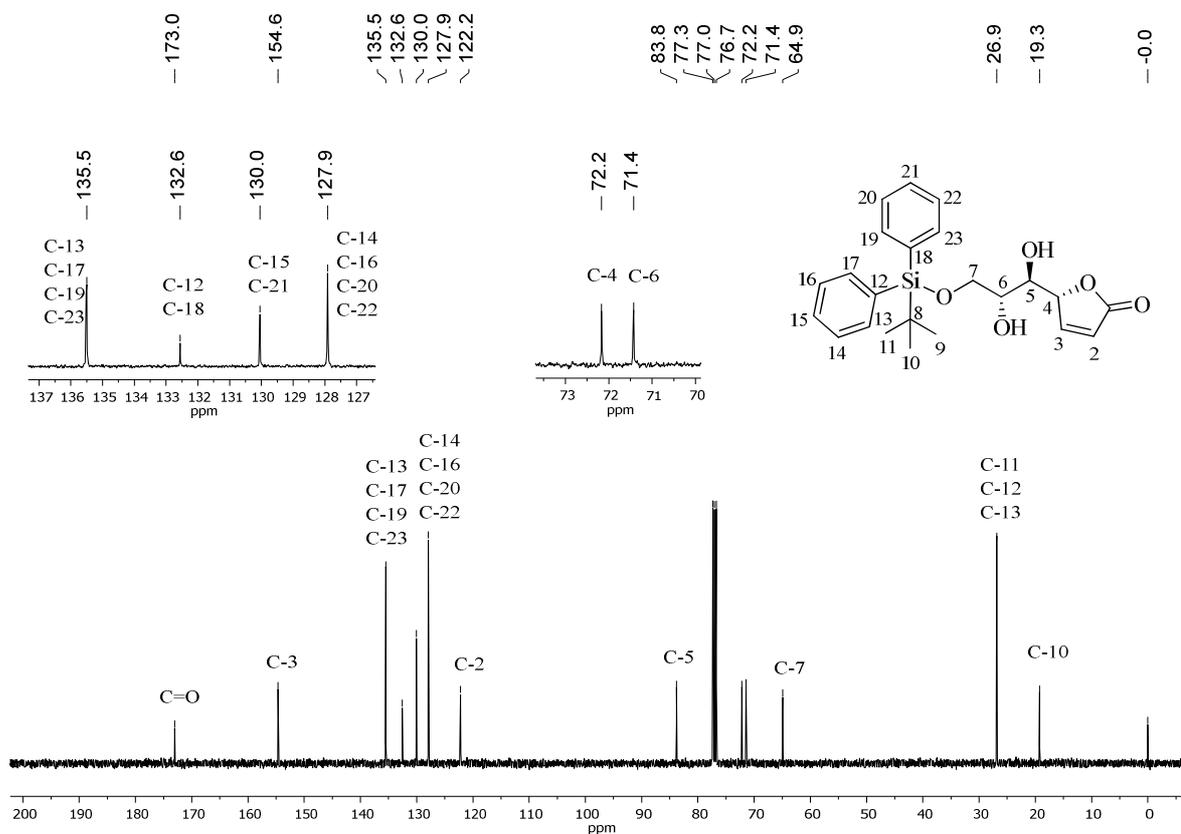
Analisando o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **71** (Figura 39) foi possível observar a presença de dois dupletos duplos em 7,54 ppm e 6,15 ppm, ambos integrados para um hidrogênio cada, característicos de hidrogênios olefínicos presentes nos butenolídeos ( $J = 5,6$  e  $1,6$  Hz e  $5,6$  e  $2,4$  Hz). Esses sinais foram atribuídos aos H-3 e H-2, respectivamente. Os singletos largos em 2,73 e 2,54 ppm referentes às hidroxilas presentes em **71** confirmaram a desproteção do grupo acetal presente em **68**. Os demais sinais são semelhantes com os de **68**.

Figura 39 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da  $\gamma$ -lactona **71**



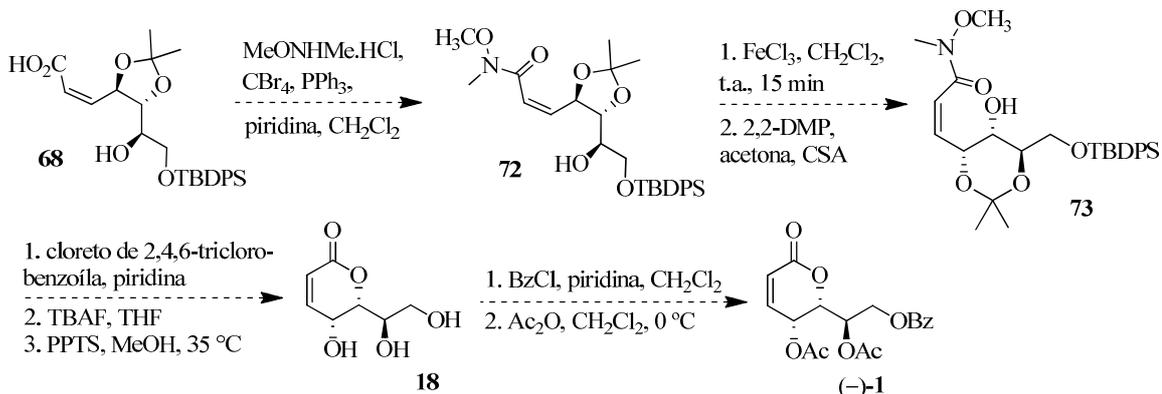
A análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **71** (Figura 40) também permitiu confirmar a formação dessa  $\gamma$ lactona, devido à presença do sinal de carbono carbonílico em 173,0 ppm, deslocamento químico característico de butenolídeos (PAVIA *et al.*, 2012). Além disso, verifica-se a desblindagem do sinal de C-3 frente ao mesmo sinal presente no material de partida. Haja vista que anéis de cinco membros possuem pequena tensão torsional de anel, o que promove a desblindagem desse átomo de carbono.

Figura 40 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da  $\gamma$ lactona **71**



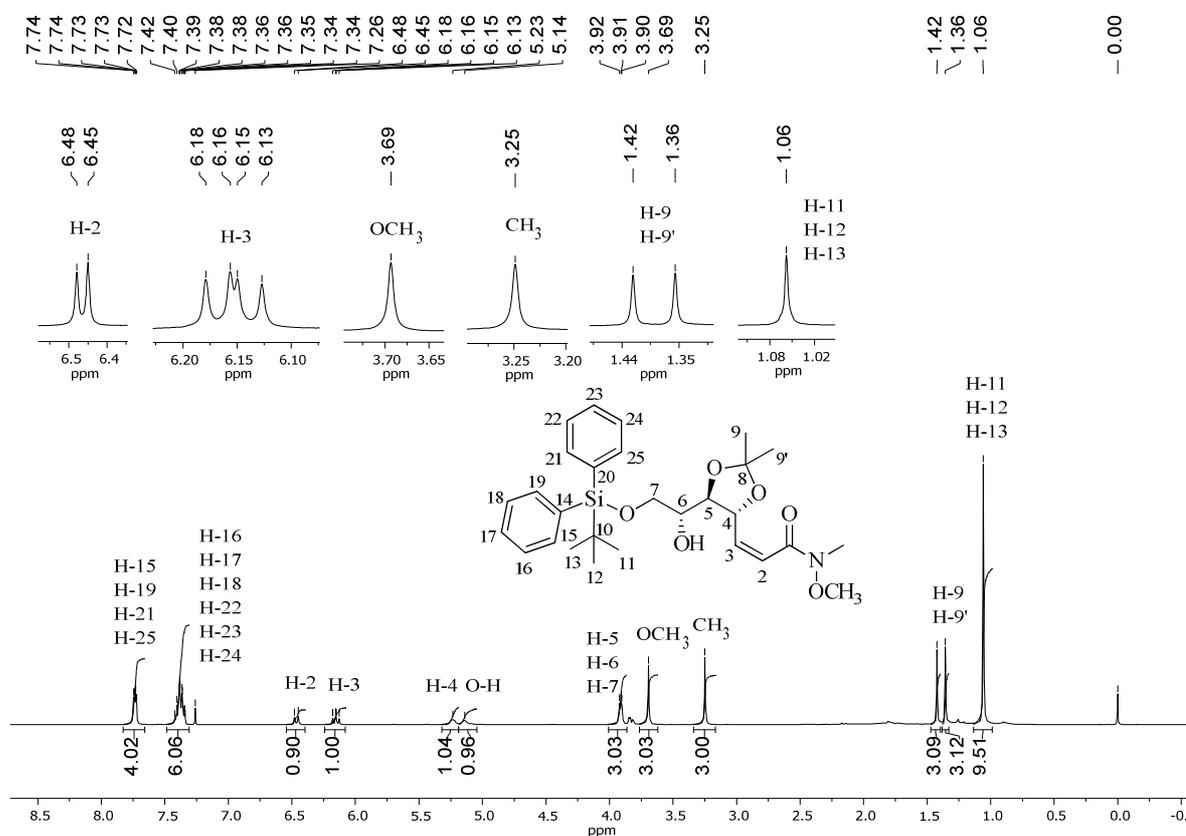
Diante da formação inesperada da  $\gamma$ lactona **71**, optou-se por realizar uma mudança sutil da abordagem anterior, desta vez, convertendo o ácido carboxílico **68** na respectiva amida **72**, um derivado considerado menos reativo, a fim de evitar a ciclização para o anel  $\gamma$ lactônico (Esquema 30).

**Esquema 30 – Nova proposta para a síntese de (-)-1 partindo de 68**



O ácido **68** foi tratado com hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina, CBr<sub>4</sub>, piridina e PPh<sub>3</sub> em diclorometano para a formação da correspondente amida de Weinreb **72** com 85% de rendimento. A formação da amida pode ser confirmada por meio de análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 41), no qual é possível observar a presença de simpletos em 3,69 e 3,25 ppm, ambos integrados para três hidrogênios cada, referentes aos hidrogênios metoxílicos e metílicos provenientes da amida.

**Figura 41 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da amida 72**

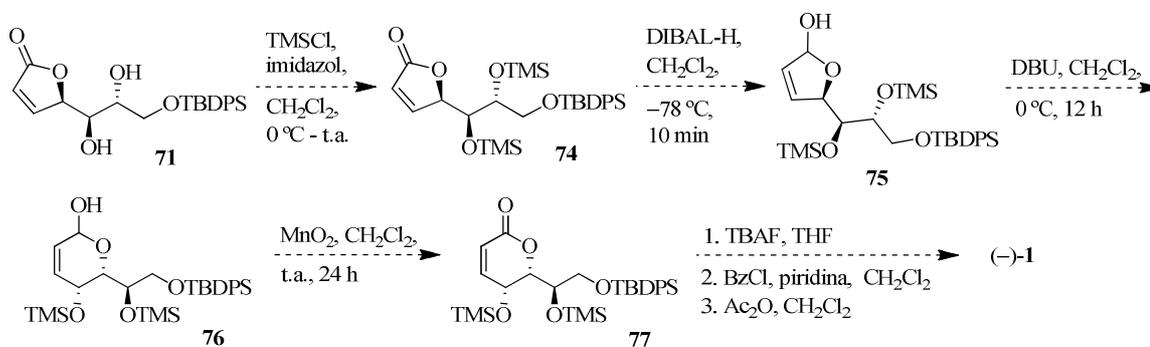


A amida **72**, inédita e opticamente ativa ( $[\alpha]_D^{26,6} = -50,78$  ( $c$  3,12,  $\text{CHCl}_3$ )), também foi caracterizada por IV (ANEXO BI), RMN de  $^{13}\text{C}$  (ANEXO BJ) e EM (ANEXO BK).

Após a obtenção da amida **72**, essa foi tratada com  $\text{FeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (SEN *et al.*, 1997) em presença de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para a remoção do grupo acetal. A análise de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do produto isolado permitiu verificar, novamente, a formação indesejada da  $\gamma$ -lactona **71** com 77% de rendimento.

Diante da desacetalação promovida por esse ácido de Lewis e concomitante ciclização da  $\gamma$ -hidroxi amida, visionou-se uma nova proposta empregando o protocolo de *trans*-silação (BOECKMAN *et al.*, 2006) para a conversão da  $\gamma$ -lactona **74** na correspondente  $\delta$ -lactona **77** (Esquema 31). Inicialmente, o anel  $\gamma$ -lactônico de **74** será reduzido ao lactol **75** pelo tratamento com DIBAL-H, seguido por tratamento com DBU para a promoção do rearranjo do furanol com concomitante transferência 1,4 do grupo silila. A posterior reoxidação do novo lactol formado **76** com  $\text{MnO}_2$  promoverá a formação da  $\delta$ -lactona **77**. Para isso, inicialmente foi necessário realizar a proteção das hidroxilas secundárias de **71** com grupo silila para em seguida, aplicar o protocolo de transferência de grupo [1,4]-silila (BOECKMAN *et al.*, 2006).

### Esquema 31 – Proposta sintética para a obtenção da (-)-cleistenolida (**1**) a partir de **71**

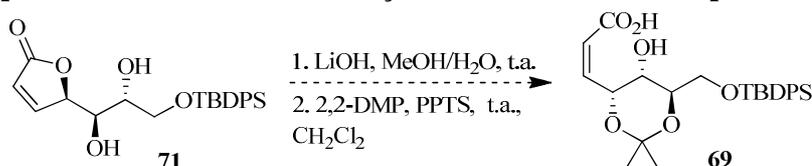


Primeiramente, tentou-se realizar a proteção de **71** com  $\text{TMSCl}$  em presença de imidazol e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (BARBOZA *et al.*, 2009). Entretanto, a mesma não ocorreu, sendo recuperado todo o material de partida. Nova tentativa de proteção dessas hidroxilas com o reagente  $\text{TMSOTf}$  empregando piridina e mistura de acetonitrila/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-40^\circ\text{C}$  (NISHIKAWA *et al.*, 2002), também não propiciou a obtenção de **74**, verificando-se, no entanto, a degradação de **71**. A posterior tentativa de proteção dessas hidroxilas com  $\text{TMSOTf}$  usando agora 2,6-lutidina como base e apenas diclorometano como solvente a  $-65^\circ\text{C}$  (WHITE *et al.*, 2001) também não possibilitou a formação do produto **74**, sendo novamente verificado a degradação de **71**.



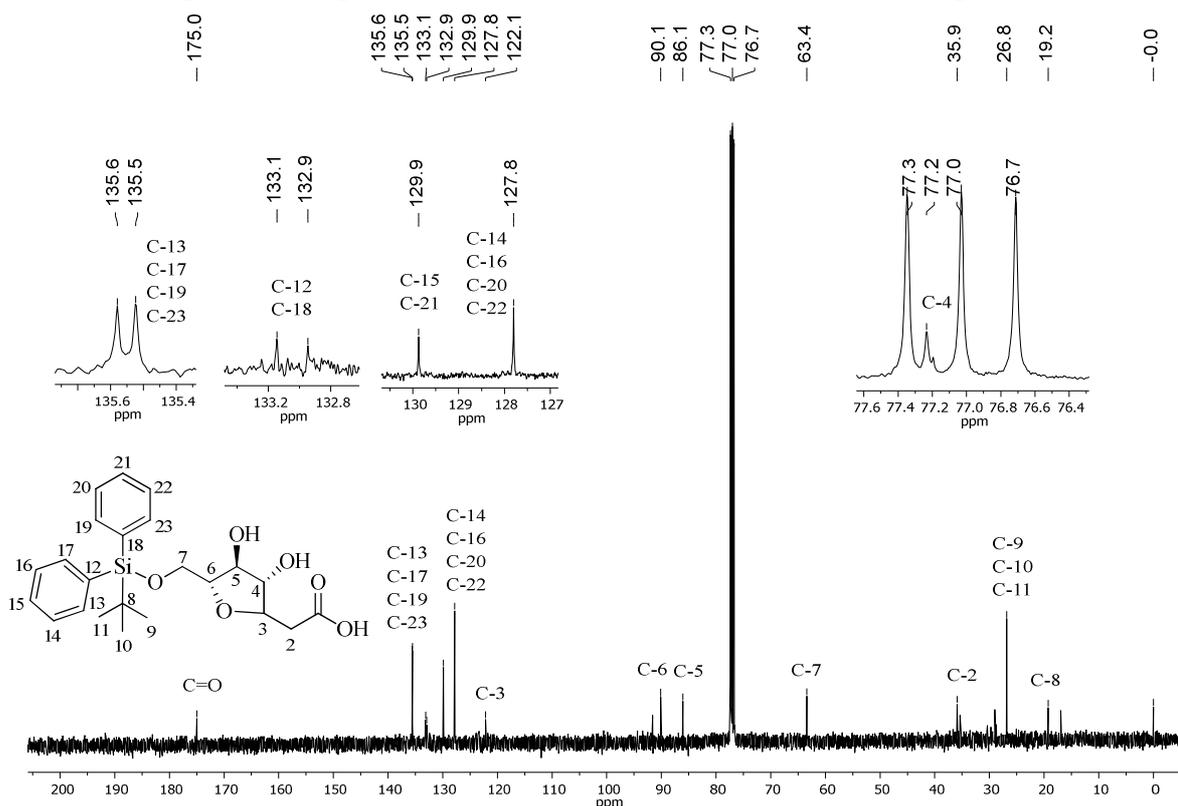
Diante das dificuldades apresentadas para a obtenção de **74** e consequente degradação do material de partida, optou-se por fazer uma modificação na abordagem inicial. Dessa vez, utilizou-se LiOH (MORITA e KOBAYASHI, 2018) para a abertura desse anel, a partir de **71**, seguido de acetalização do 1,3-diol com 2,2-DMP para a formação do acetal de 6 membros **69** (Esquema 32). A posterior aplicação das sequências de etapas reacionais descritas no Esquema 28 (p. 53) promoverão a síntese da (-)-cleistenolida (**1**).

**Esquema 32 – Tentativa de obtenção do intermediário 69 a partir de 71**



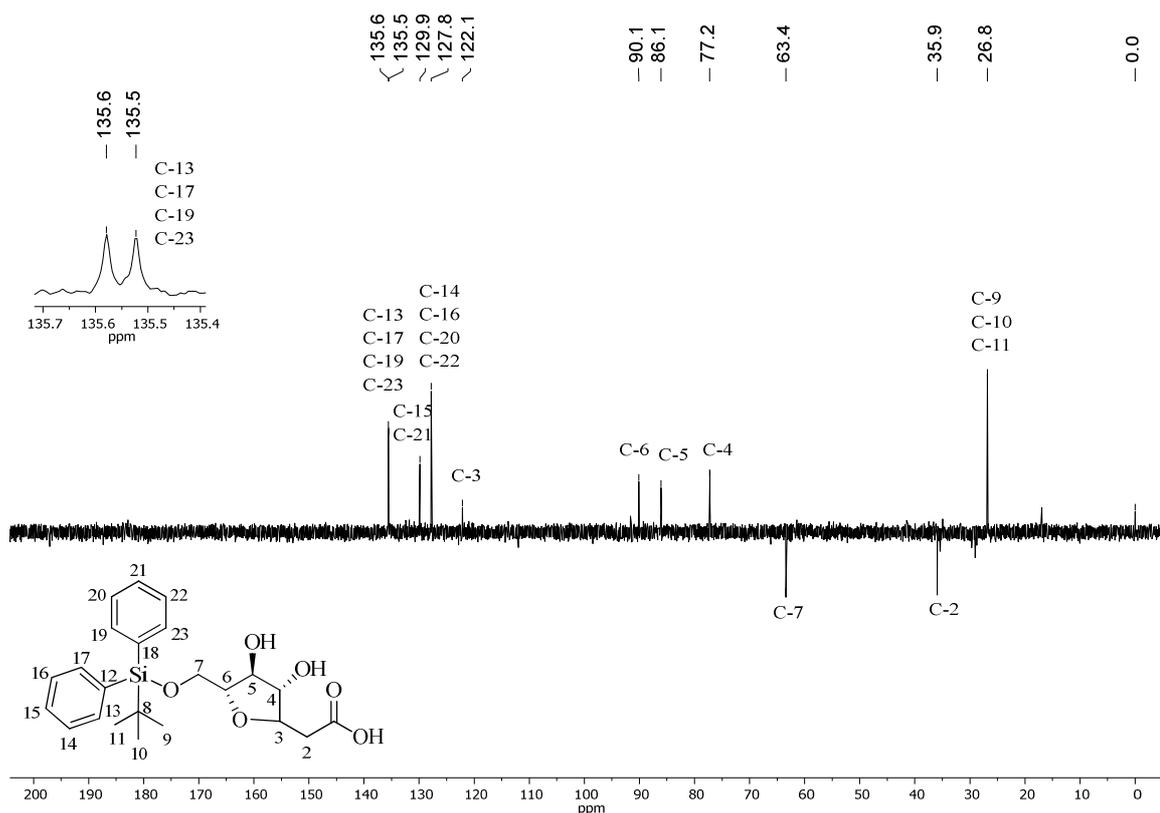
A análise de RMN de  $^1\text{H}$  (ANEXO BL) e  $^{13}\text{C}$  (Figura 42) e subspectro DEPT (Figura 43) do produto isolado permitiu verificar a formação de um novo composto contendo um anel furano (**78**), proveniente do ataque do grupo  $\omega$ -hidroxil ao carbono  $\beta$ -carbonílico. Essa ciclização segue as regras de Baldwin (ALABUGIN e GILMORE, 2013), sendo a ciclização 5-exo-trig favorecida frente a 6-endo-trig. Isso explica a formação preferencial do anel furano ao invés do pirano com 87% de rendimento.

**Figura 42 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 78**



No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 42), os sinais referentes aos C-3 e C-2 foram observados em 122,1 e 35,9 ppm, respectivamente, sendo o sinal de C-2 observado como um pico negativo (fase inversa) no subspectro DEPT (Figura 43), conferindo a presença de um grupo  $\text{CH}_2$ .

**Figura 43 – Subspectro DEPT (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 78**

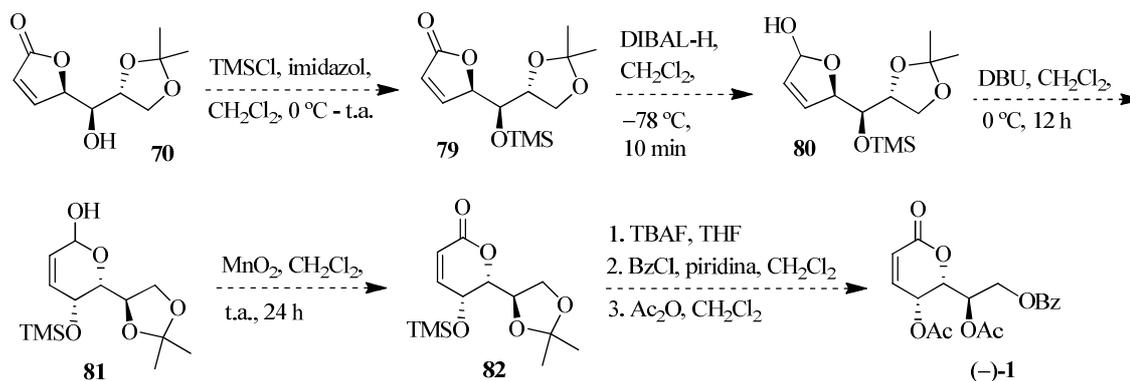


Devido a formação inesperada do furano ácido **78**, bem como a limitação do tempo ocasionada pela pandemia da covid-19, não foi possível concluir a síntese da (-)-cleistenolida (**1**) a partir da  $\gamma$ -lactona **71**.

### 1.3.5 Quarta tentativa para a obtenção da (-)-cleistenolida (**1**)

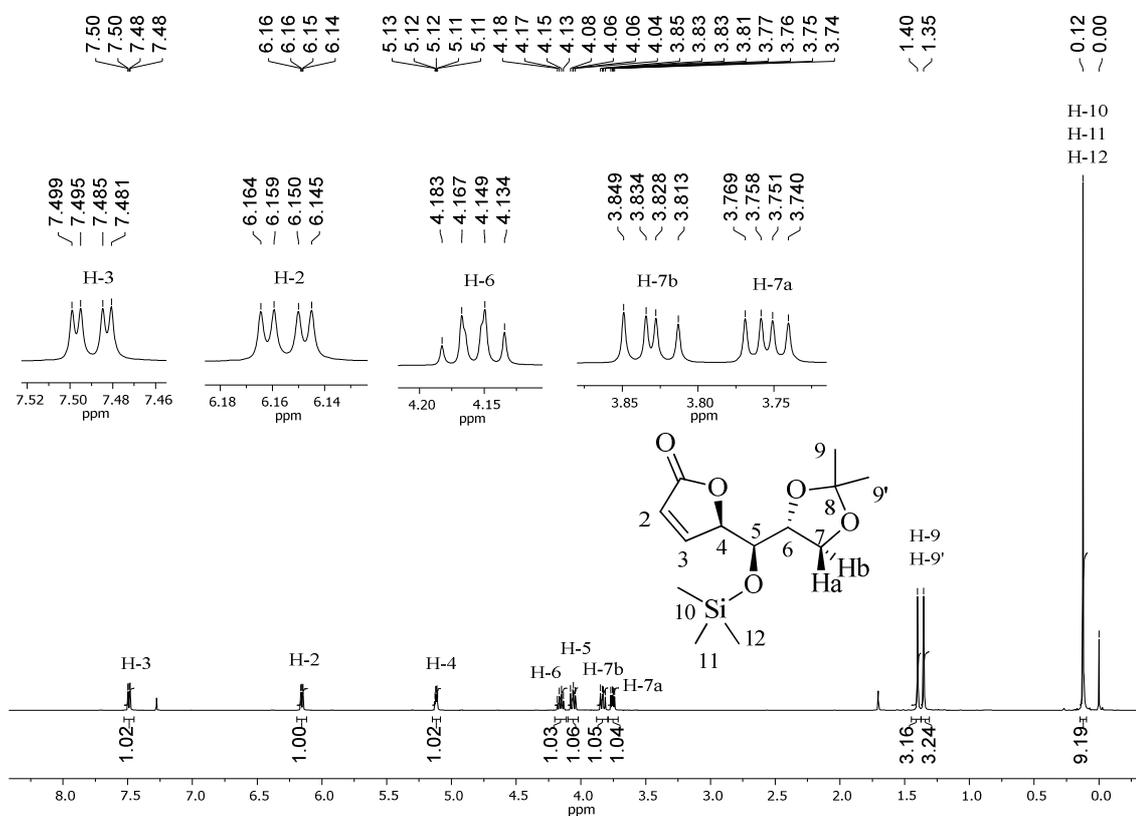
Paralelamente ao desenvolvimento da terceira proposta (Esquema 28, p. 56), optou-se por aplicar novamente o protocolo de *trans*-sililação (BOECKMAN *et al.*, 2006) à  $\gamma$ -lactona **79**, a partir do intermediário **70**, a fim de obtenção da (-)-cleistenolida (**1**), uma vez que esse também possui todos os centros estereogênicos presentes no produto de interesse (Esquema 33).

**Esquema 33 – Proposta sintética para a obtenção de (-)-1 a partir de 70**



Inicialmente, realizou-se a proteção da hidroxila secundária de **70** com TMSCl em presença de imidazol e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (DIAS *et al.*, 2003), sendo **79** obtido com 27% de rendimento e recuperação de 12% do material de partida após a purificação em coluna cromatográfica de sílica gel. O silil éter **79**, inédito e opticamente ativo ( $[\alpha]_{\text{D}}^{26,9} = +65,28$  ( $c$  0,72,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )), foi caracterizado por técnicas de espectroscopia no IV (ANEXO BM), RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 44) e  $^{13}\text{C}$  (ANEXO BN) e EM de alta resolução (ANEXO BO).

**Figura 44 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da silil  $\gamma$ -lactona **79****

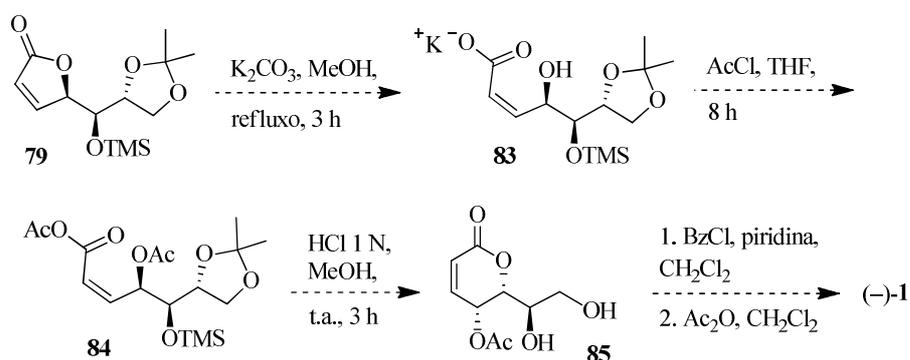


A análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **79** (Figura 44) permitiu verificar a presença de um simpleto, integrado para nove hidrogênios, característico do grupo protetor TMS em 0,12 ppm confirmando assim, a proteção da hidroxila presente em **70**. Os demais sinais verificados no espectro são semelhantes com os sinais do material de partida.

Visando aumentar o rendimento reacional para a obtenção de **79**, modificou-se a metodologia de proteção de **70** com o reagente TMSCl pelo uso de trietilamina e DMAP em quantidade catalítica, obtendo-se **79** com 59% de rendimento e recuperação de 25% do material de partida. O emprego de TMSOTf (NISHIKAWA *et al.*, 2002) como reagente de proteção, em presença de piridina e  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , gerou **79** com 35% de rendimento e em presença de DIPEA e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , **79** foi obtido com o melhor rendimento, 76%.

Após o estabelecimento dessas condições, a trimetilsilil  $\gamma$ -lactona **79** foi submetida ao protocolo de *trans*-sililação (BOECKMAN *et al.*, 2006) pelo tratamento com DIBAL-H para a formação do respectivo lactol **80**, seguido por tratamento com DBU para a promoção do rearranjo do furanol com concomitante transferência 1,4 de grupo silila. A posterior reoxidação do novo lactol formado (**81**) com  $\text{MnO}_2$  promoverá a formação da  $\delta$ -lactona **82** (Esquema 33, p. 66). Esta é uma metodologia do tipo *one-pot*, no qual as reações são realizadas em sequência e sem isolamento dos intermediários, apenas o produto final é isolado. Entretanto, após a purificação cromatográfica não foi observada a formação de **82**, mas sim, a degradação da  $\gamma$ -lactona de partida.

**Esquema 34 – Proposta sintética para a obtenção de (-)-1 a partir de 79 pelo emprego de metodologia relatada por Babu *et al.* (BABU *et al.*, 2012)**

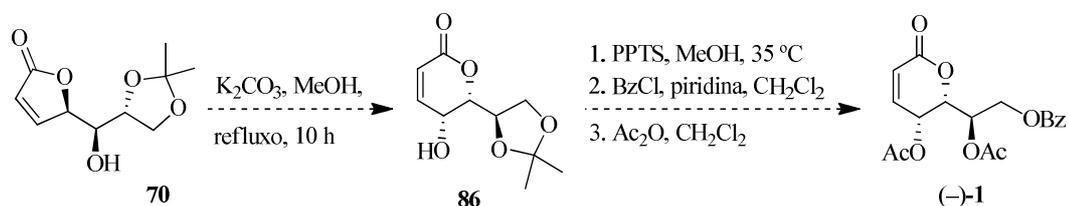


Outra abordagem de conversão do anel  $\gamma$  em  $\delta$ -lactônico (BABU *et al.*, 2012) foi empregada pelo tratamento de **79** com  $\text{K}_2\text{CO}_3$  em metanol sob refluxo, para a abertura do anel  $\gamma$ -lactônico e concomitante formação do  $\gamma$ -hidróxi carboxilato **83**, seguido por reação de acetilação da hidroxila e grupo carboxilato com  $\text{AcCl}$ , desproteção dos grupos TMS e acetal

com HCl, e consequente ciclização do  $\delta$ -hidroxi ácido, formado *in situ*, para a promoção da  $\delta$ -lactona **85** (Esquema 34). Essa também é uma metodologia *one-pot* que não mostrou-se promissora, pois não foi observado a formação de **85**, sendo verificado novamente a degradação da  $\gamma$ -lactona de partida.

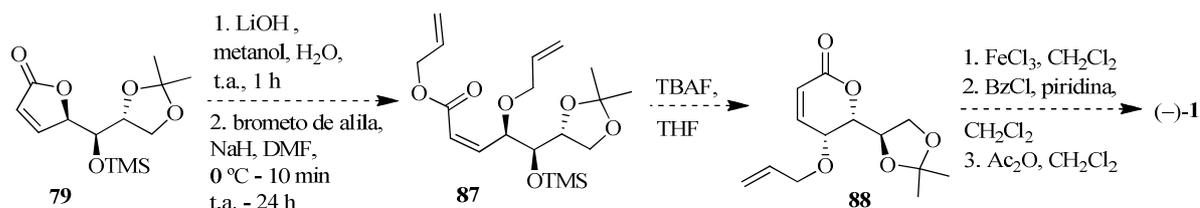
Além dessa tentativa com o intermediário **79**, empregou-se também a  $\delta$ -hidroxi  $\gamma$ -lactona **70** que foi tratada com  $K_2CO_3$  em presença de metanol sob refluxo (Esquema 35) por 10 horas (MARKAD e ARGADE, 2018) para a formação da respectiva  $\gamma$ -hidroxi  $\delta$ -lactona **86**. Essa reação se processa por meio da etapa de abertura do anel lactônico, seguido por relactonização, porém pelo ataque da hidroxila na posição delta, formando assim, o composto termodinâmico **86**. Entretanto, na primeira hora de reação verificou-se um escurecimento da coloração da solução, antes incolor, depois tornando-se amarronzada, indicando uma possível degradação do material de partida. Essa previsão foi confirmada após a análise de RMN do produto obtido, no qual não foram verificados os sinais do produto de interesse.

**Esquema 35 – Proposta sintética para a obtenção de (-)-1 a partir de 70 pelo método de expansão de anel**



Devido aos insucessos obtidos empregando os protocolos anteriores, optou-se por realizar a reação de abertura desse anel com LiOH (MORITA e KOBAYASHI, 2018), seguido por proteção com brometo de alila, a fim de obtenção do éster **87** (Esquema 36).

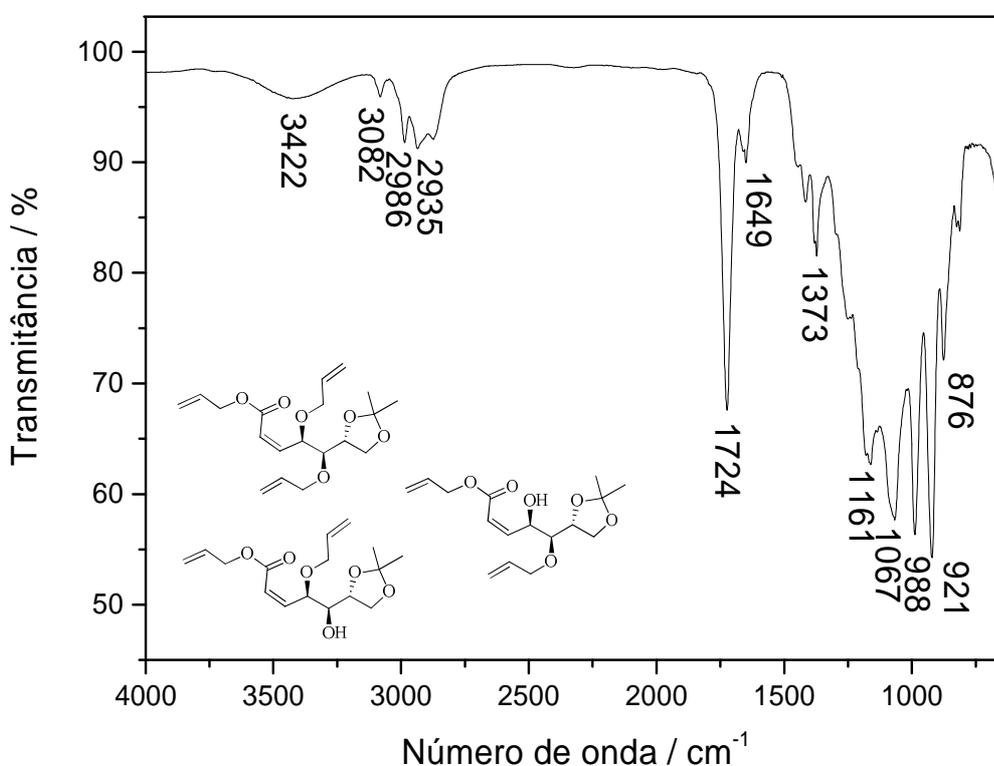
**Esquema 36 – Proposta sintética para a obtenção de (-)-1 a partir de 79 pelo método de abertura de anel com LiOH**



A análise qualitativa dessa reação, pelo uso de CCD, permitiu a verificação da formação de vários produtos. Dentre esses, foi possível isolar, por cromatografia em coluna, uma mistura

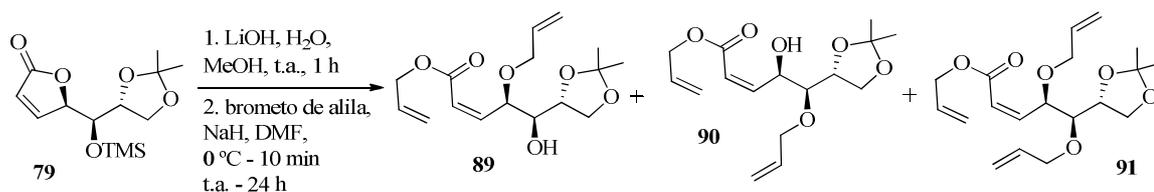
de produtos com fator de retenção igual a 0,67 (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 80:20). A análise do espectro no IV dessa mistura (Figura 45) permitiu verificar a presença de uma banda larga em 3422 cm<sup>-1</sup>, característica do estiramento da ligação O-H, indicando a presença de hidroxila livre no produto obtido. Além, de uma banda intensa em 1724 cm<sup>-1</sup>, característica do estiramento da ligação C=O de éster e banda aguda em 1649 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento das ligações C=C (BARBOSA, 2008), levando-nos a propor tratar-se da mistura de ésteres alílicos **89**, **90** e **91** (Esquema 37).

Figura 45 – Espectro no IV (ATR) da mistura de ésteres alílicos **89**, **90** e **91**

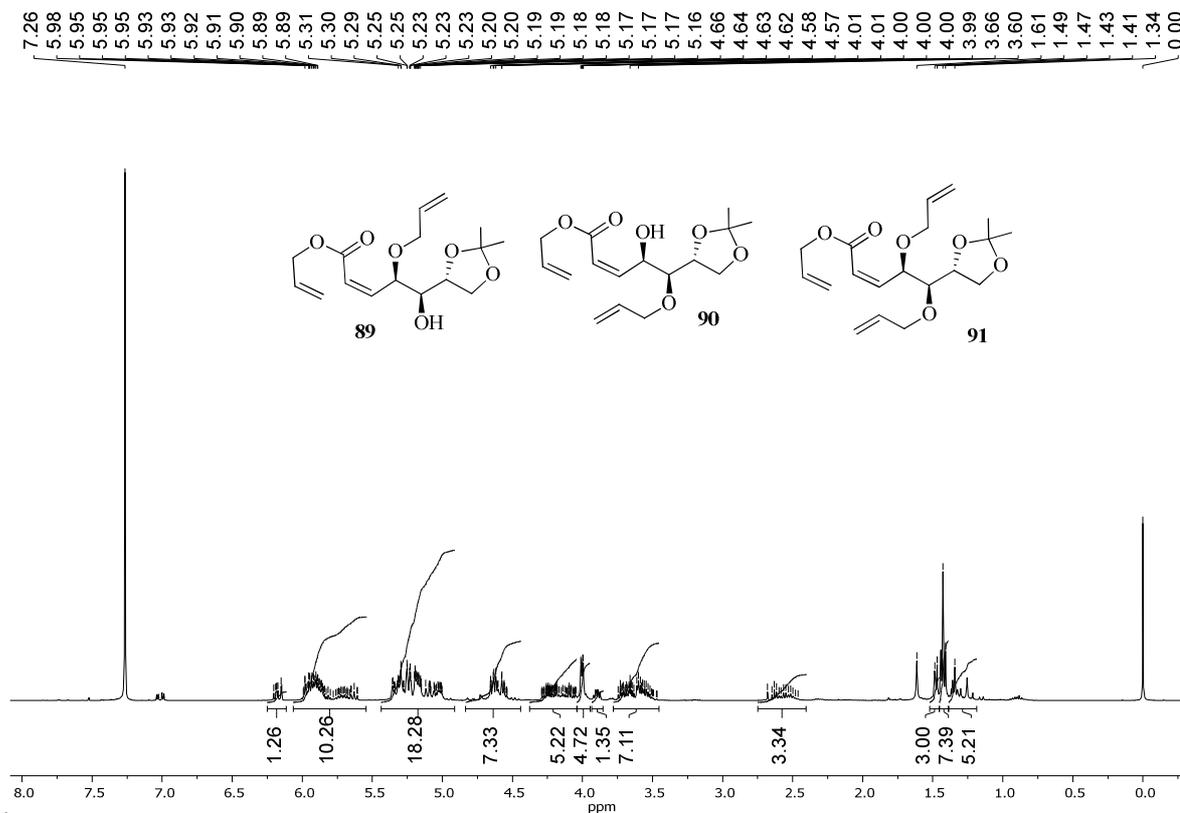


O espectro de RMN de <sup>1</sup>H dessa amostra (Figura 46) apresentou sinais dos hidrogênios olefínicos como multipletos em 6,05–5,55 ppm e 5,45–4,95 ppm, integrados para dez e dezoito hidrogênios, respectivamente, indicando a presença de mistura de produtos provenientes da completa proteção do carboxilato, gerado na etapa de abertura do anel de **77** com LiOH, e dos grupos  $\gamma$  e  $\delta$ -alcóxido (**91**), e da proteção parcial do carboxilato formado e do grupo  $\gamma$  ou  $\delta$ -alcóxido, **89** e **90**, respectivamente (Esquema 37). O grupo  $\gamma$ -alcóxido foi gerado a partir da abertura do anel com LiOH e o  $\delta$ -alcóxido, provavelmente, pela desproteção do grupo TMS, devido à sua elevada labilidade, na etapa de remoção de água, no qual foi necessário o uso de rotaevaporador com banho de aquecimento a 45 °C.

**Esquema 37 – Formação da mistura dos ésteres alílicos 89, 90 e 91 a partir de 79**



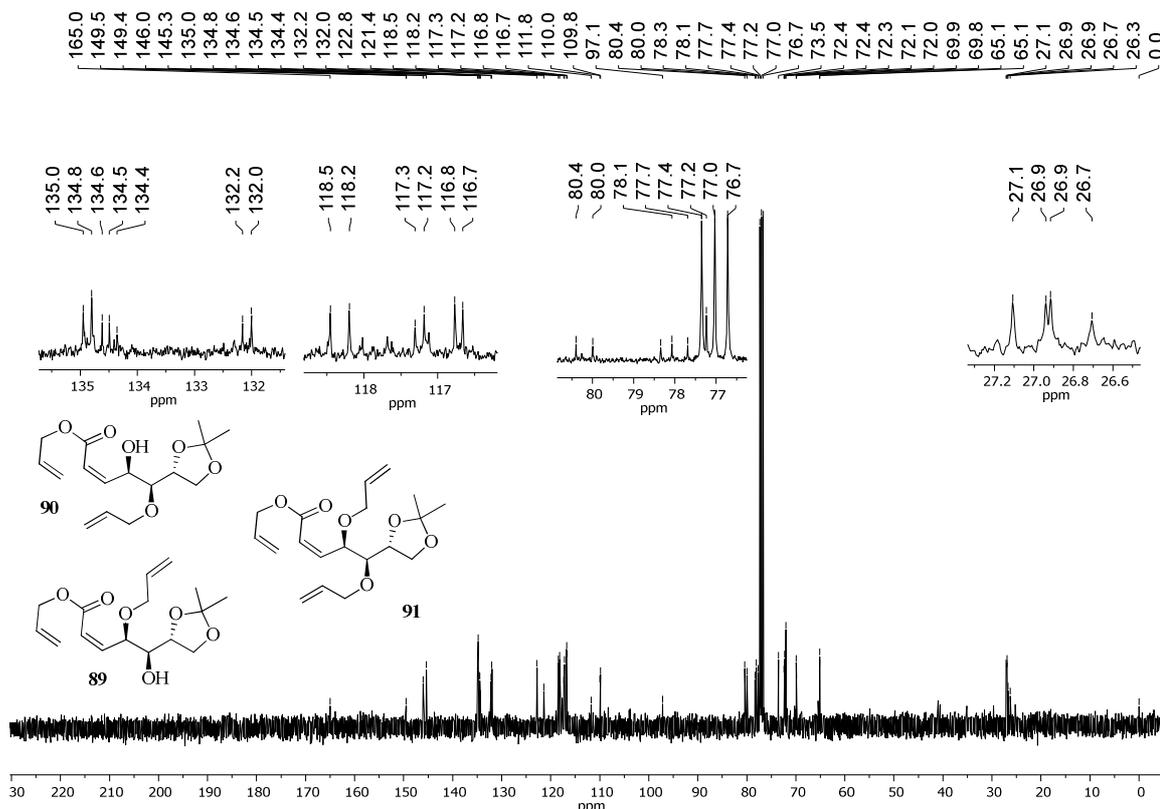
**Figura 46 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da mistura de ésteres alílicos 89, 90 e 91**



A presença da mistura de produtos também foi observada por meio de análise do espectro de RMN de <sup>13</sup>C desse produto (Figura 47), no qual verificou-se a presença de sinais na região de Csp<sup>2</sup> condizentes com os grupos alila, em 136–130 ppm e 120–116 ppm.

Além dessas análises, a mistura desses ésteres alílicos também foi verificada pelos espectros de massas de alta resolução desses compostos (ANEXOS BP e BQ).

Figura 47 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da mistura de ésteres alílicos **89**, **90** e **91**



Devido aos insucessos nas etapas de abertura do anel  $\gamma$ -lactônico de **71**, da degradação de **70** e **79**, pelo emprego de metodologias de *trans*-sililação e do insucesso na tentativa de abertura de anel  $\gamma$ -lactônico, seguido pela reação de alilação, associados à limitação de tempo e outras consequências em decorrência da pandemia da covid-19, não foi possível realizar a síntese total da (-)-cleistenolida (**1**). Contudo, cabe ressaltar que os estudos para a obtenção de (-)-**1** permitiram alguns avanços importantes: otimizações das condições para a obtenção do diol **22** a partir do triacetônio **53**, formação preferencial da olefina *Z* **55**, inédita, e a obtenção das  $\gamma$ -lactonas inéditas **70** e **71**, as quais foram publicadas em importante revista da área (SARTORI, MIRANDA, MATOS *et al.*, 2021).

Além do mais, o presente trabalho também possibilitou a publicação de um artigo de revisão sobre a classe das lactonas, alvo dos estudos da tese, em outra importante revista internacional (SARTORI, DIAZ *et al.*, 2021).

#### 4 CONCLUSÕES

O presente estudo envolveu a aplicação de diversas abordagens sintéticas, no intuito de tentar estabelecer uma sequência de reações, inédita, para a síntese da (-)-cleistenolida (**1**). Elas



propiciaram a síntese de 27 compostos, sendo 15 inéditos: a olefina **Z 40**, os dióis **38** e **43**, os trítill ésteres **44** e **45**, o silil éter **49**, a olefina **Z 55**, o diol éster **Z 66**, o monosilil éster **Z 67** e o seu respectivo ácido carboxílico **68**, a monosilil amida **Z 72**, as  $\gamma$ -lactonas **70**, **71** e **79** e o furano ácido **78**. Vale destacar que os butenolídeos **70** e **71** são intermediários-chaves para a síntese total da (-)-cleistenolida (**1**).

Além da obtenção desses produtos, foi desenvolvido estudos de desproteção seletiva de diacetais para a obtenção do diol **22** (Tabela 2, p. 41), em maior rendimento do que o descrito por L. F. Wiggins, e para a promoção do diol **66** (Tabela 3, p. 55). Para esses casos, o emprego de PPTS em metanol a 35 °C por 3 horas promoveu a formação de **22** em 39% de rendimento, valor superior ao obtido (27%) pelo método relatado por Wiggins, e o emprego de solução de HCl 2 mol L<sup>-1</sup> em etanol à temperatura ambiente por 9 horas propiciou a obtenção do monodiol **66** em 68% de rendimento.

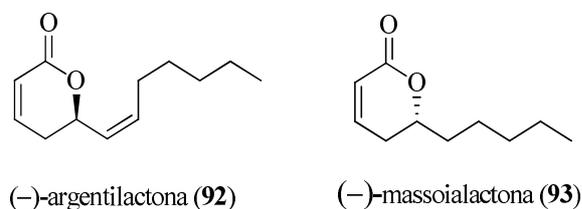
Nesse trabalho também foi desenvolvida uma metodologia reprodutível para a obtenção do fosfonato **58**, um importante reagente de olefinação para a obtenção de olefinas **Z**, o qual forneceu o alceno **55**, a partir de **22**, em elevado rendimento (89%) e relação diastereoisomérica (**Z:E** 94:6).

## CAPÍTULO 2: ESTUDOS PARA AS SÍNTESES TOTAIS DA (-)- ARGENTILACTONA E DA (+)-MASSOIALACTONA

### 2.1 INTRODUÇÃO

A (-)-argentilactona (**92**) e a (-)-massoialactona (**93**) (Figura 48) são exemplos de 5,6-di-hidro-2*H*-piran-2-onas naturais que também se destacam devido às suas diversas atividades biológicas. Em razão disso, o presente capítulo aborda os estudos realizados visando a síntese dessas  $\delta$ -lactonas.

**Figura 48** – Estruturas químicas da (-)-argentilactona (**92**) e (-)-massoialactona (**93**)



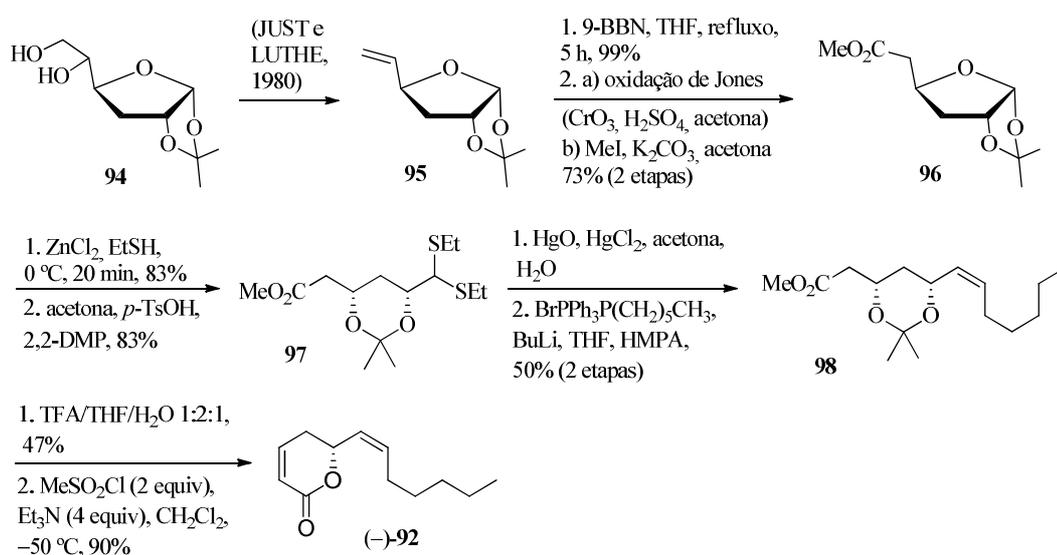
#### 2.1.1. (R)-(-)-Argentilactona (**92**)

A (-)-argentilactona [(*R,Z*)-6-(heptenil)-5,6-di-hidro-2*H*-piran-2-ona], Figura 48, foi isolada pela primeira vez por Rúveda e colaboradores em 1977 da planta de *Aristolochia argentinia* (de FÁTIMA e PILLI, 2003), sendo encontrada posteriormente em *Annona haematantha* (Annonaceae), *Chorisia crispiflora* (Bombaceae) (de FÁTIMA *et al.*, 2004; SABITHA *et al.*, 2006), e em *Hyptis ovalifolia* (Lamiaceae) (SILVA *et al.*, 2018), plantas presentes na flora brasileira.

Silva *et al.* (SILVA *et al.*, 2018) e Prado *et al.* (PRADO *et al.*, 2014), grupos de pesquisadores brasileiros, avaliaram a atividade antifúngica da argentilactona contra diferentes espécies de *Paracoccidioides*, fungo dimórfico causador de paracoccidioidomicose. Ela apresentou valores de MIC (concentração mínima inibitória) para a *P. lutzi* (Pb01) igual a 18  $\mu\text{g mL}^{-1}$  (PRADO *et al.*, 2014); *P. brasiliensis* (Pb18) igual a 36  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ; *P. americana* foram avaliadas duas linhagens Pb02 e Pb03 com valores de MIC encontrados iguais a 9 e 18  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ; e *P. restrepiensis*, cepas PbEPM83, Pb339 e Pb60855, de 4,5; 4,5 e 18  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , respectivamente (SILVA *et al.*, 2018).

A síntese dessa  $\delta$ -lactona foi relatada em 1986 por O'Connor e Just (O'CONNOR e JUST, 1986) utilizando o deoxidiol **94** como material de partida (Esquema 38). Os autores obtiveram a olefina **95** a partir do diol **94** empregando protocolo descrito por Just e Luthe (JUST e LUTHE, 1980). Posteriormente, essa foi submetida a etapa de hidroboração com 9-BBN (9-borabicyclo[3.3.1]nonano), oxidação de Jones e metilação para a obtenção do éster metílico **96**. Em seguida, esse foi convertido no respectivo tioacetal pelo tratamento com etanotiol em presença de cloreto de zinco, seguido por etapa de acetalização das hidroxilas internas com 2,2-DMP em presença de *p*-TsOH para a formação do acetal **97** com 83% de rendimento. O grupo dietílico de **97** foi então removido pelo emprego de óxido de mercúrio e cloreto de mercúrio formando o respectivo aldeído, o qual foi submetido a etapa de olefinação de Wittig com o uso do sal brometo de hexiltrifenilfosfônio em presença de BuLi para a formação da olefina **98** com 50% de rendimento, após duas etapas. Em seguida, os autores realizaram a etapa de desproteção do acetal com ácido trifluoroacético (TFA) com concomitante ciclização do  $\delta$ -hidroxi éster formando o anel  $\delta$ -lactônico. A conversão da hidroxila na posição beta carbonílica em mesilato, pelo emprego de cloreto de mesila, seguido por sua eliminação pelo uso de trietilamina promoveu a obtenção de (-)-**92** com 11% de rendimento global, a partir de **95**.

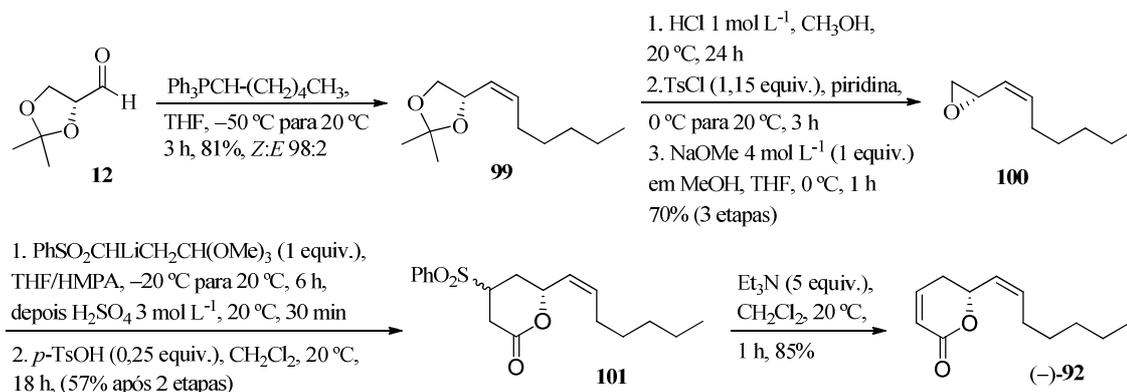
**Esquema 38 – Síntese da (-)-argentilactona (92) realizada por O'Connor e Just (O'CONNOR e JUST, 1986)**



Carretero e Ghosez (CARRETERO E GHOSEZ, 1988) relataram a síntese dessa  $\delta$ -lactona em 1988 (Esquema 39). Eles empregaram o (*R*)-gliceraldeído acetonídeo (**12**) como material de partida, o qual foi submetido a reação de olefinação de Wittig empregando o ilídeo

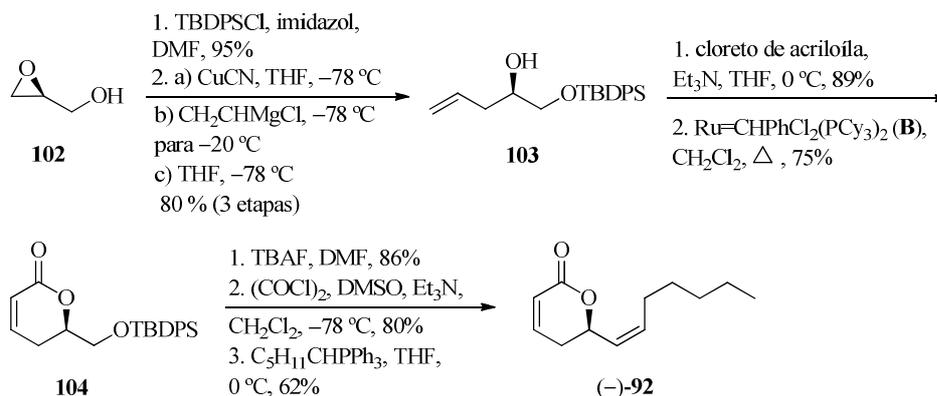
hexilidenotrifenílfosforano gerando a olefina **99** em elevada estereosseletividade (*Z:E* 98:2). Posteriormente, essa foi convertida no vinil epóxido quiral **100** por meio de etapas de desacetalação com solução de HCl 1 mol L<sup>-1</sup>, monotosilação e epoxidação pelo tratamento com metóxido de sódio. O epóxido **100** foi reagido com o derivado de lítio de 3-fenilsulfonilortopropionato de metila, seguido por tratamento com H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 3 mol L<sup>-1</sup> e *p*-TsOH para a ciclização do respectivo  $\delta$ -hidroxi éster e concomitante formação da  $\beta$ -sulfonil  $\delta$ -lactona **101** com 57% de rendimento. Por fim, os autores realizaram o tratamento básico de **101** para a eliminação do grupo sulfonila e assim, formar a  $\delta$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada de interesse com 27,5% de rendimento global após 7 etapas.

**Esquema 39 – Síntese da (-)-argetilactona (92) realizada por Carretero e Ghosez (CARRETERO e GHOSEZ, 1988)**



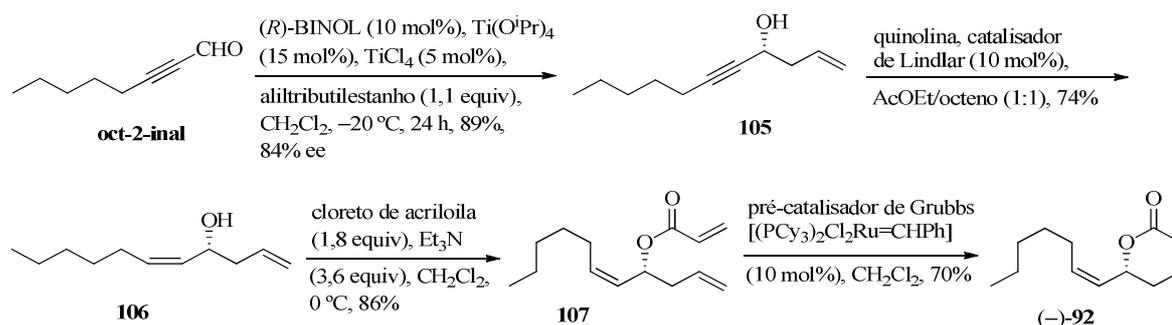
Trond V. Hansen (HANSEN, 2002) realizou a síntese de (-)-**92** empregando o (*S*)-glicidol (**102**) como material de partida. Esse foi submetido a etapa de proteção do álcool primário com grupo TBDPS, seguido pela abertura do epóxido com o reagente organocuprato  $[(\text{CH}_2\text{CH})_2\text{Cu}(\text{CN})(\text{MgCl})_2]$  para a obtenção do álcool homoalílico **103**. O tratamento desse com o cloreto de acrilóila em THF na presença de trietilamina gerou o respectivo éster contendo o dialceno. A reação de metátese de fechamento de anel, empregando o pré-catalisador de Grubbs de 1<sup>a</sup> geração (**B**) produziu **104**. A desproteção do grupo silila com TBAF, seguido por oxidação de Swern e reação de olefinação de Wittig forneceu (-)-**92** com 22% de rendimento global em 7 etapas e 97% ee (Esquema 40).

**Esquema 40 – Síntese da (-)-argentilactona (92) relatada por Hansen (HANSEN, 2002)**



De Fátima e Pilli (de FÁTIMA e PILLI, 2003) também relataram a síntese da (-)-argentilactona (**92**) (Esquema 41). Eles realizaram a síntese partindo do oct-2-inal, o qual foi submetido a etapa de adição enantiosseletiva com o reagente alitributilestanho empregando um complexo de titânio, formado *in situ*, como catalisador, para gerar **105** com 89% de rendimento e 84% ee. O álcool propargílico **105** foi então convertido no seu respectivo álcool alílico **106** empregando o catalisador de Lindlar. Esse foi tratado com cloreto de acrilóila para a proteção da hidroxila alílica gerando **107** com 86% de rendimento. A posterior aplicação do protocolo de metátese de fechamento de anel em **107** possibilitou a obtenção de (-)-**92** com 39% de rendimento global (4 etapas) e 84% ee.

**Esquema 41 – Síntese de (-)-92 relatada por de Fátima e Pilli (de FÁTIMA e PILLI, 2003)**



**2.1.2 (R)-(-)-Massoialactona (93)**

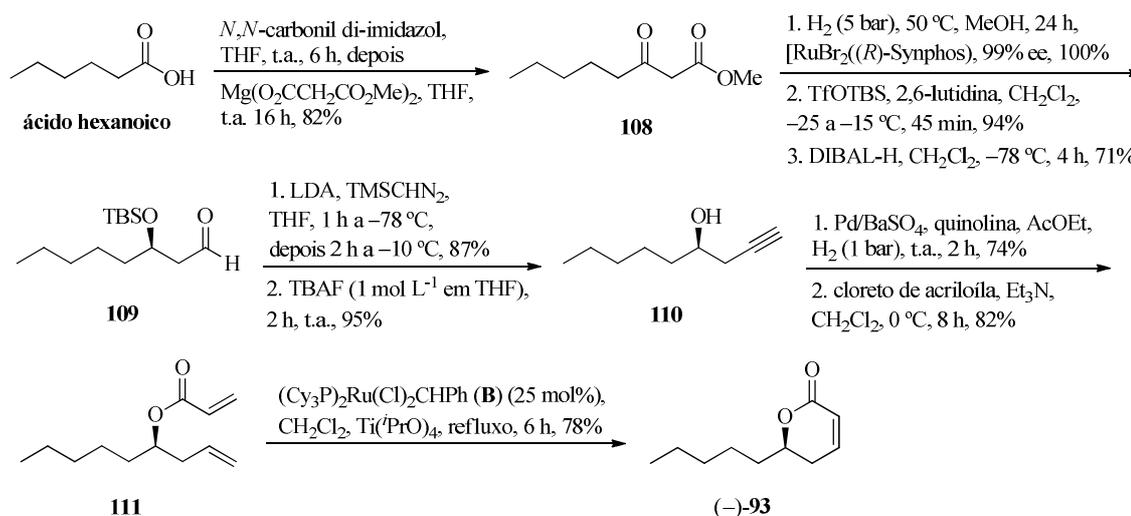
A (-)-massoialactona [(*R*)-6-pentil-5,6-di-hidro-2*H*-piran-2-ona], Figura 48, foi isolada pela primeira vez de *Cryptocarya massoia* por Abe e colaboradores em 1937. Ela também está presente no melão de cana-de-açúcar (*Saccharum officinarum* var. NCo 310) e nas flores de

jasmim como o componente saporífero (HARBINDU e KUMAR, 2011), e foi isolada dessas plantas por Hashizume *et al.* (HASHIZUME *et al.*, 1968) e Kaiser e Lamparsky (KAISER e LAMPARSKY, 1976), respectivamente. Ela também foi obtida da secreção de duas espécies de formigas do gênero *Componotus*, coletadas no oeste da Austrália, em 1968 (HARBINDU e KUMAR, 2011; CAVILL *et al.*, 1968). Recentemente, a massoialactona foi encontrada como um dos componentes do óleo essencial obtido da parte aérea de *Lavandula atriplicifolia*, planta presente na Arábia Saudita, por Oueslati e colaboradores (OUESLATI *et al.*, 2020).

A configuração absoluta do estereocentro da massoialactona foi determinada como sendo *R* através da síntese estereosseletiva do seu isômero *S*, um produto não natural (YOSHIKAWA e KITAHARA, 2008). A (*R*)-(-)-massoialactona é caracterizada por um odor doce e agradável de coco, sendo por isso, usada como aromatizante em perfumaria e nas fábricas de bebidas e tinturas alcoólicas (REDDY e SINGH, 2015). É irritante para a pele e produz parada sistólica no músculo cardíaco de sapos (HARBINDU e KUMAR, 2011), mas também se destaca por suas diversas atividades biológicas, principalmente como antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* e *Escherichia coli* (BARROS *et al.*, 2014).

Devido às suas promissoras atividades biológicas e aplicações industriais, a (-)-**93** e o seu enantiômero não natural (+)-**93** têm atraído a atenção dos químicos orgânicos sintéticos (YOSHIKAWA e KITAHARA, 2008). Diante disso, cabe aqui destacar alguns trabalhos desenvolvidos para as suas sínteses.

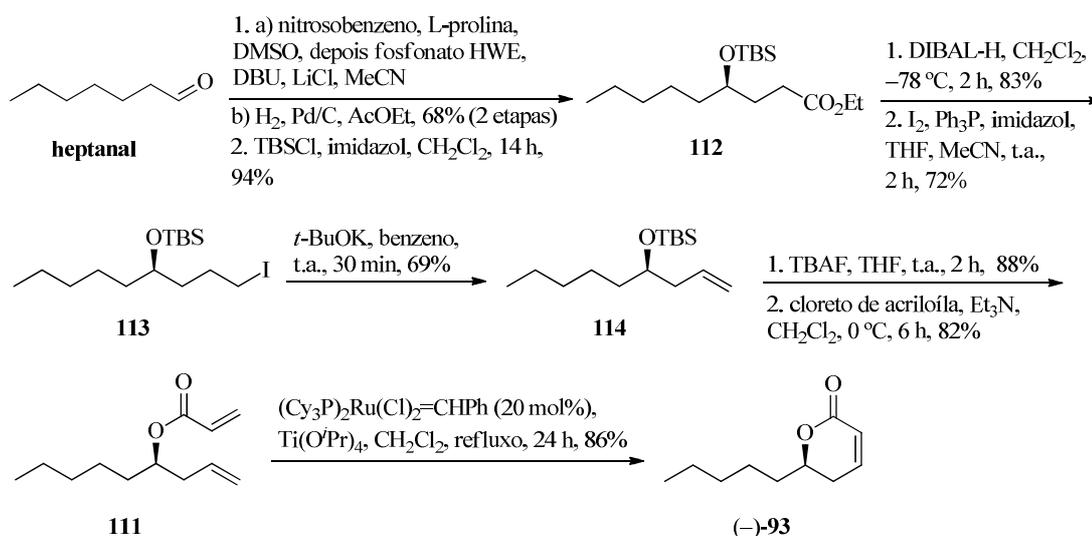
#### Esquema 42 – Síntese da (-)-massoialactona (**93**) relatada por Touati *et al.* (TOUATI *et al.*, 2006)



Touati e colaboradores (TOUATI *et al.*, 2006) relataram a síntese de (-)-**93** em 2006 empregando o ácido hexanóico como material de partida (Esquema 42). Inicialmente, esse foi

convertido no  $\beta$ -ceto éster **108** por meio do tratamento do ácido carboxílico com *N,N*-carbonil di-imidazol e sal de magnésio do ácido monomentilmalônico. Em seguida, **108** foi convertido no seu respectivo  $\beta$ -hidroxi éster seguido por reação de redução assimétrica pelo uso de um catalisador quiral de rutênio com 99% ee. Esse teve então a sua hidroxila protegida com grupo TBS pelo emprego de TfOTBS, seguido por redução da função éster a aldeído com DIBAL-H a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . O aldeído **109** foi então convertido no respectivo alcino pelo método de Ohira-Shioiri, no qual o aldeído **109** foi tratado com trimetilsilil diazometano, seguido por remoção do grupo silila com TBAF para a promoção do álcool **110** com 95% de rendimento. A hidrogenação da ligação tripla presente em **110** com o catalisador de Lindlar, seguido por acetilação da hidroxila homoalílica com cloreto de acrilóila geraram o dialceno terminal **111**. A reação de metátese de fechamento de anel desse dieno, pelo emprego do pré-catalisador de Grubbs de 1ª geração (**B**), propiciou a formação de (-)-**93** com 20% de rendimento global (ee > 90%).

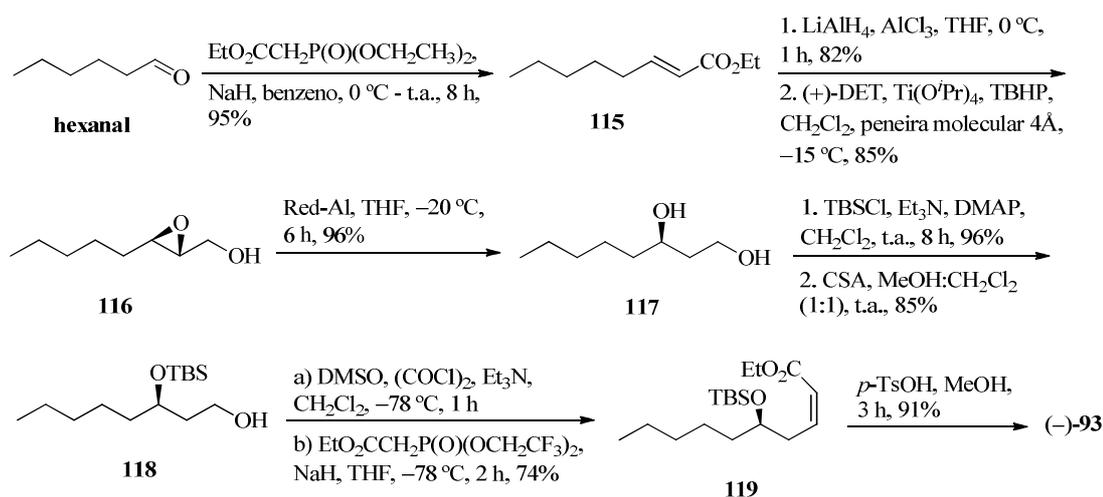
**Esquema 43 – Síntese de (-)-93 relatada por Harbindu e Kumar (HARBINDU e KUMAR, 2011)**



Em 2011, Harbindu e Kumar (HARBINDU e KUMAR, 2011) publicaram a síntese de (-)-**93** partindo do heptanal (Esquema 43). Inicialmente, os autores realizaram a reação de  $\alpha$ -amino-oxilação usando nitrosobenzeno como fonte de oxigênio e L-prolina como catalisador quiral. A reação de olefinação de HWE com trietilfosfonoacetato e hidrogenação catalítica para a obtenção do respectivo  $\gamma$ -hidroxi éster e proteção da hidroxila com grupo TBS produziram o éster **112**. A função éster de **112** foi reduzida ao respectivo álcool pelo emprego de DIBAL-H, seguido por conversão desse no iodeto **113** por tratamento com  $\text{I}_2$ ,  $\text{PPh}_3$  e imidazol. O tratamento de **113** com *t*-butóxido de potássio (*t*-BuOK) em benzeno gerou o alceno terminal

**114** com 69% de rendimento. A desproteção do grupo TBS de **114** com TBAF e a esterificação da função álcool com cloreto de acrilóila geraram o dialceno terminal **117**. A subsequente etapa de metátese de fechamento de anel de **111** possibilitou a conclusão da síntese de (-)-**93** com 16% de rendimento global (8 etapas).

**Esquema 44 – Síntese de (-)-93 relatada por Reddy e Singh (REDDY e SINGH, 2015)**



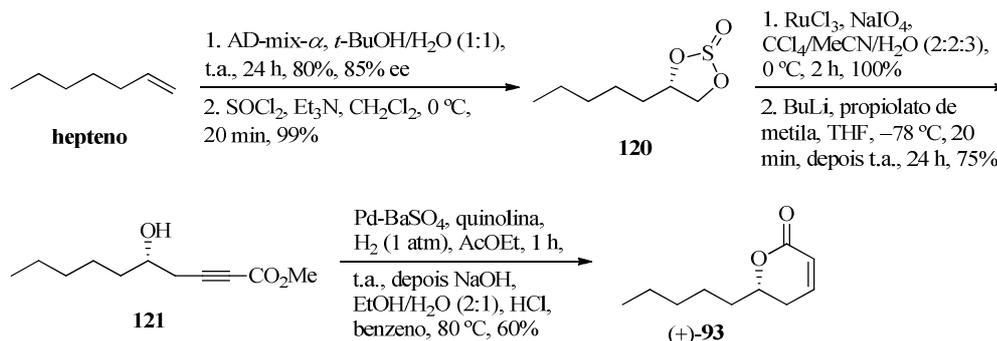
Reddy e Singh (REDDY e SINGH, 2015) publicaram em 2015 a síntese de (-)-**93** em 10 etapas partindo do hexanal (Esquema 44). A reação de HWE do hexanal com o fosfonato 2-(dietoxifosforil)acetato de etila (**42**) propiciou a obtenção do éster  $\alpha,\beta$ -insaturado *E* **115**. Subsequente redução de **115** com  $\text{LiAlH}_4$ , seguido por reação de epoxidação assimétrica de Sharpless (SARTORI, MIRANDA, DIAZ *et al.*, 2021) do álcool alílico formado pelo emprego de (+)-DET como indutor de quiralidade promoveram a formação do epóxi álcool **116**. A abertura regioseletiva desse epóxido com o reagente Red-Al propiciou a obtenção do 1,3-diol **117**. Proteção das hidroxilas desse diol com o grupo TBS e desproteção regioseletiva com CSA geraram o silil álcool **118**, o qual foi submetido a etapas de oxidação de Swern e reação de olefinação de HWE modificada pelo emprego de reagente de Still-Gennari, formando o correspondente éster  $\alpha,\beta$ -insaturado *Z* **119**. O tratamento desse com o *p*-TsOH propiciou a construção do anel  $\delta$ -lactônico, por meio de etapa de desproteção do grupo TBS e concomitante ciclização do  $\delta$ -hidroxi éster formado, concluindo assim, a síntese de (-)-**93** com 35% de rendimento global e 98% ee.

Pais e colaboradores (PAIS *et al.*, 1999) relataram a síntese de (+)-**93** a partir do hept-1-eno (Esquema 45). Esse foi convertido no (*S*)-(-)-heptano-1,2-diol por reação de di-hidroxilação assimétrica de Sharpless, o qual foi tratado com o  $\text{SOCl}_2$  em presença de



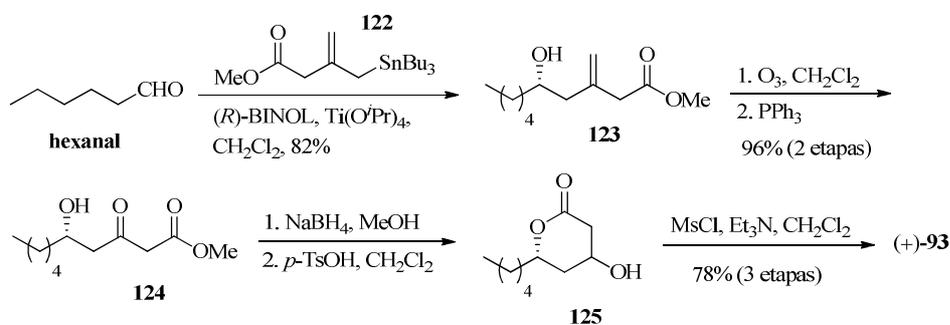
triethylamina para a formação do sulfito cíclico **120**. A oxidação desse sulfito a sulfato pelo emprego de  $\text{RuCl}_3$  em presença de  $\text{NaIO}_4$ , seguido por tratamento com  $\text{BuLi}$  e propiolato de metila gerou o álcool **121**. A reação de hidrogenação catalítica do alcino com  $\text{Pd-BaSO}_4$ , em presença de quinolina, e lactonização do respectivo  $\delta$ -hidróxi éster forneceram (+)-**93** com 36% de rendimento global (5 etapas).

**Esquema 45 – Síntese da (+)-massoialactona relatada por Pais *et al.* (PAIS *et al.*, 1999)**



Mineeva (MINEEVA, 2013) realizou a síntese de (+)-**93** partindo do hexanal. O tratamento desse aldeído com a estanana **122** em presença de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  e (*R*)-BINOL propiciou a formação do éster metílico **123**. Esse éster foi então convertido no hidróxi  $\beta$ -ceto éster **124** por meio de ozonólise. A reação de redução do  $\beta$ -ceto éster **124** com  $\text{NaBH}_4$ , seguido por lactonização do respectivo  $\delta$ -hidróxi éster com *p*-TsOH geraram a  $\delta$ -lactona **125**. A proteção da  $\beta$ -hidroxila com grupo mesila, seguido por sua eliminação pelo emprego de  $\text{Et}_3\text{N}$  produziram a  $\delta$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada de interesse (+)-**93** com 61% de rendimento global (Esquema 46).

**Esquema 46 – Síntese da (+)-93 relatada por Mineeva (MINEEVA, 2013)**



Diante das diversas atividades biológicas apresentadas por esses importantes representantes da classe das 5,6-di-hidro-2*H*-piran-2-onas, esse trabalho teve como objetivo desenvolver novas rotas sintéticas para a obtenção da (-)-argentilactona e da (+)-

massoialactona a partir do D-manitol, envolvendo apenas manipulações químicas a partir desse poliol natural que já possui em sua estrutura o centro estereogênico com a estereoquímica presente nas estruturas dos produtos de interesse. Haja vista que em trabalhos anteriores foram relatados o emprego de reagentes tóxicos, que incluem, em alguns casos, metais pesados altamente contaminantes ao meio ambiente ( $\text{CrO}_3$ ,  $\text{HgO}$ ,  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ ,  $\text{RuCl}_3$ , entre outros) e catalisadores quirais de elevado valor aquisitivo.

## 2.2 OBJETIVOS

### 2.2.1 Objetivos Gerais

Desenvolver uma nova rota sintética para a obtenção da (-)-argetilactona (**92**) e da (+)-massoialactona (**93**) a partir do D-manitol.

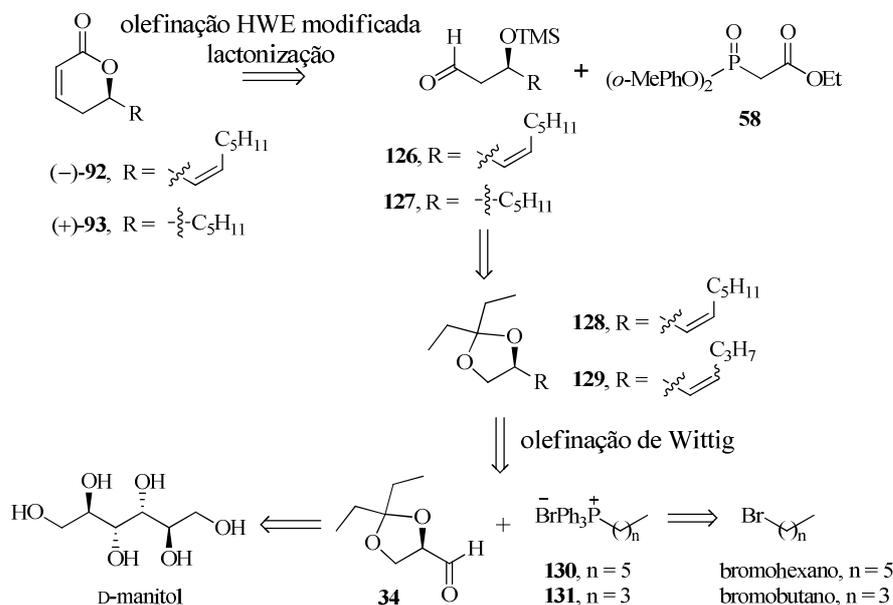
### 2.2.2 Objetivos Específicos

Desenvolver uma nova rota sintética estereosseletiva para a preparação das  $\delta$ -lactonas (-)-argetilactona (**92**) e (+)-massoialactona (**93**) a partir do D-manitol, aproveitando um estereocentro proveniente desse poliol.

## 2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise retrossintética para as sínteses de (-)-**92** e (+)-**93** (Esquema 47) mostra que essas  $\delta$ -lactonas podem ser obtidas a partir do (*R*)-gliceraldeído cetal **34**. Esse já traz em sua estrutura o centro estereogênico presente nas estruturas dessas lactonas. A reação de olefinação de Wittig entre o aldeído **34** e os íldeos dos sais de Wittig **130** e **131** propiciará a formação dos adutos **128** e **129**, respectivamente. Após algumas manipulações químicas: remoção de grupo cetal, proteção das hidroxilas, homologação de um átomo de carbono na cadeia lateral, seguida por redução das nitrilas derivadas fornecerão os aldeídos **126** e **127**, respectivamente. Por fim, a reação de olefinação de HWE modificada pelo emprego do fosfonato **58**, seguido de etapa de lactonização *in situ*, proverá (-)-**92** e (+)-**93**, respectivamente.

**Esquema 47 – Análise retrossintética para as sínteses da (–)-argentilactona (92) e (+)-massoialactona (93)**

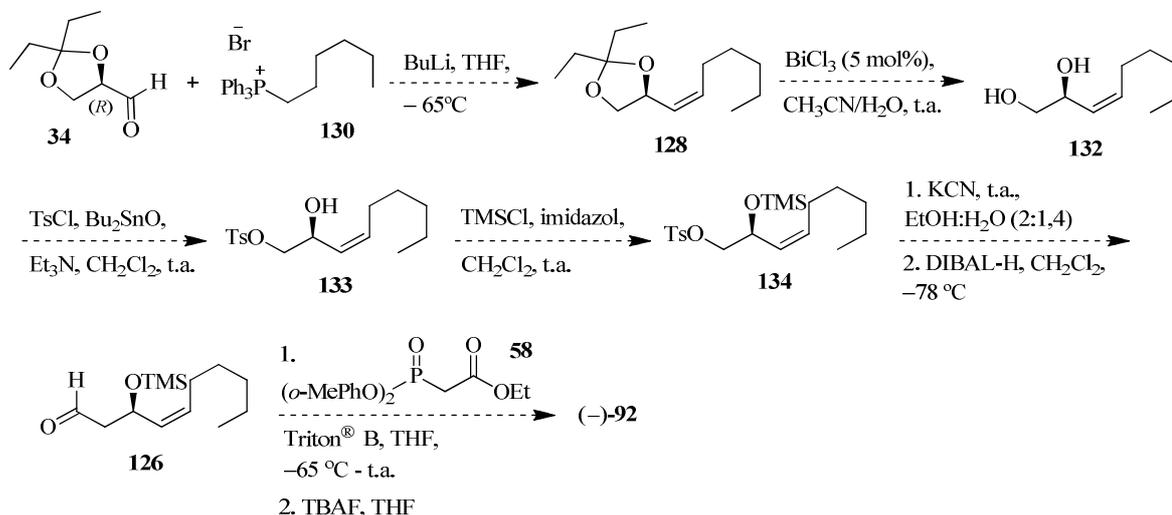


### 2.3.1 Tentativas de síntese da (–)-argentilactona (92)

#### 2.3.1.1 Primeiro estudo sintético

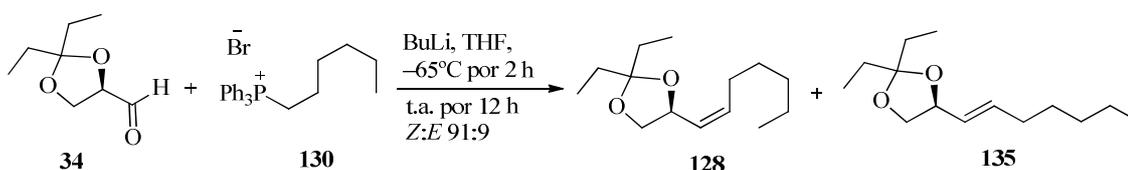
Os estudos da síntese da (–)-argentilactona (92) (Esquema 48) iniciaram com a preparação do (R)-gliceraldeído cetal **34** derivado do D-manitol, conforme discutido no capítulo 1, item 1.3.2 (p. 15).

**Esquema 48 – Proposta sintética para a obtenção de (–)-92 a partir do aldeído 34**



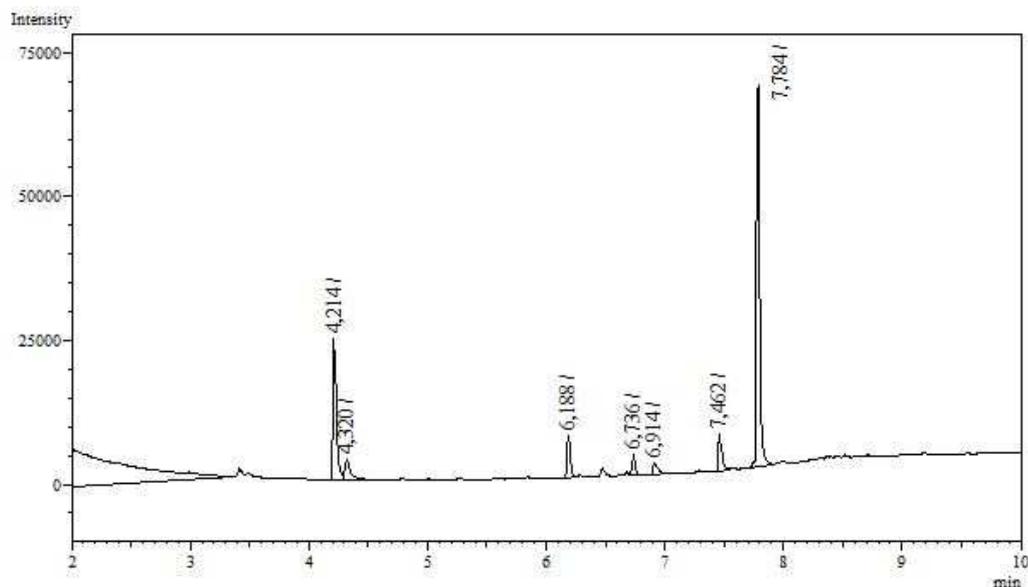
O aldeído **34** foi submetido, sem a prévia purificação, à etapa de olefinação de Wittig empregando o sal brometo de trifenil-hexilfosfônio (**130**) e BuLi em THF a  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a fim de favorecer a formação preferencial da olefina *Z* **128** (produto cinético) frente ao seu isômero *E* (**135**) (Esquemas 48 e 49). Para isso, foram utilizados protocolos relatados por Overs *et al.* (OVERS *et al.*, 2000), Yu *et al.* (YU *et al.*, 2002) e Gharpure *et al.* (GHARPURE *et al.*, 2014) no qual propiciaram a obtenção dessas olefinas com baixo rendimento para os dois últimos e nenhum produto empregando o primeiro protocolo. Entretanto, o emprego dessas metodologias, modificadas pelo nosso grupo de pesquisa, propiciaram a obtenção de uma mistura *Z:E* na proporção de 91:9, determinada por CG (CERCEAU *et al.*, 2020) a partir de uma alíquota do bruto dessa reação (Figura 49). Após a separação, obteve-se a olefina *Z* **128** pura com 93% de rendimento e 3% de uma mistura de **128** e **135**. Cabe ressaltar que esses compostos apresentam elevada volatilidade, tornando imprescindível o emprego de baixo vácuo durante a remoção do solvente com o rotaevaporador.

**Esquema 49 – Preparação das olefinas 128 e 135 por meio da reação de olefinação de Wittig entre o aldeído 34 e o sal de Wittig 130**



A análise do cromatograma de CG (Figura 49), mostrou o tempo de retenção igual a 4,21 minutos (área = 49050) da olefina **128** e de 4,32 minutos (área = 5093) para a olefina **135** e r.d. de *Z:E* de 91:9. A atribuição desses picos foi confirmada por meio de análise do cromatograma do produto puro obtido após a purificação cromatográfica (ANEXO BR).

**Figura 49 – Cromatograma das olefinas 128 e 135 obtido da alíquota de reação de olefinação**



A olefina inédita **128** foi caracterizada por espectroscopia no IV (ANEXO BS) e RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 50) e  $^{13}\text{C}$  (ANEXO BT), subespectro DEPT (ANEXO BU), mapas de contornos NOESY (Figura 51) e COSY (Figura 52) e rotação específica ( $[\alpha]_{\text{D}}^{26,3} = -3,84$  ( $c$  3,91,  $\text{CHCl}_3$ )).

Pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da olefina **128** (Figura 50), verifica-se a presença dos sinais dos hidrogênios olefínicos H-4 e H-3 como um duplo duplo triplo em 5,63 ppm, com  $J = 11,2$ ; 7,6 e 0,8 Hz, e um multipletto em 5,42–5,37 ppm, respectivamente. O valor de  $J = 11,2$  Hz é característico de acoplamento de hidrogênios com configuração relativa Z, o que caracteriza a formação de **128** (PAVIA *et al.*, 2012). A configuração Z dos H-3 e H-4 foi confirmada por meio de análise do mapa de contornos NOESY (Figura 51), no qual verifica-se a presença de uma mancha de correlação entre os sinais desses hidrogênios, indicando que eles estão no mesmo lado da dupla ligação. Observa-se também a presença do sinal de H-2 como um multipletto em 4,86–4,80 ppm. Os sinais dos hidrogênios diastereotópicos H-1b e H-1a foram verificados como um duplo duplo em 4,05 ppm,  $J = 7,6$  e 6,0 Hz, e um triplo em 3,47 ppm,  $J = 8,0$  Hz, respectivamente. Os multiplettos em 2,17–2,02 ppm, 1,75–1,55 ppm e 1,45–1,25 ppm foram atribuídos aos H-5; H-11 e H-11'; H-6, H-7 e H-8, nessa ordem. Por fim, os hidrogênios metílicos H-9, H-12 e H-12' foram observados em 1,05–0,80 ppm como um multipletto integrado para nove hidrogênios.

Cabe ressaltar, que a atribuição dos sinais de H-3 e H-4 foi confirmada por meio de análise do mapa de contornos COSY (Figura 52), no qual verifica-se a presença de manchas de correlação entre os sinais de H-3 com o sinal de H-2, e de H-4 com o sinal de H-3.

Figura 50 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da olefina 128

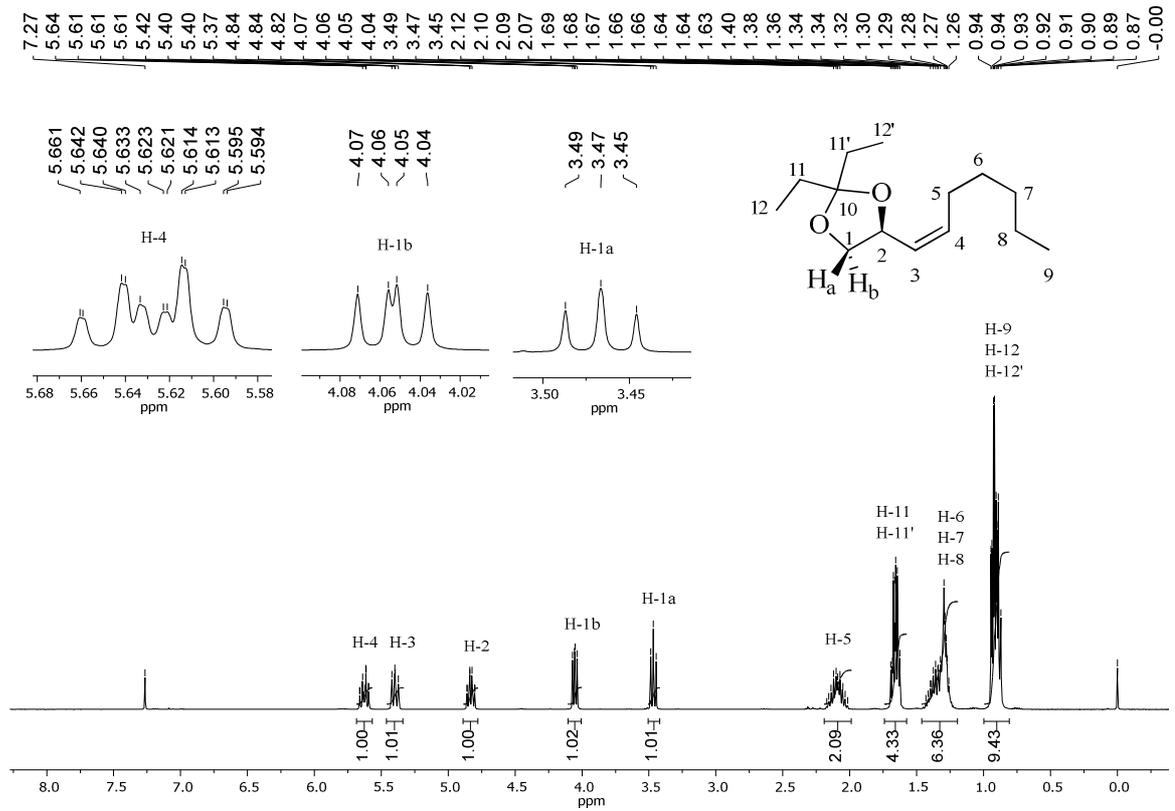


Figura 51 – Mapa de contornos NOESY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da olefina 128

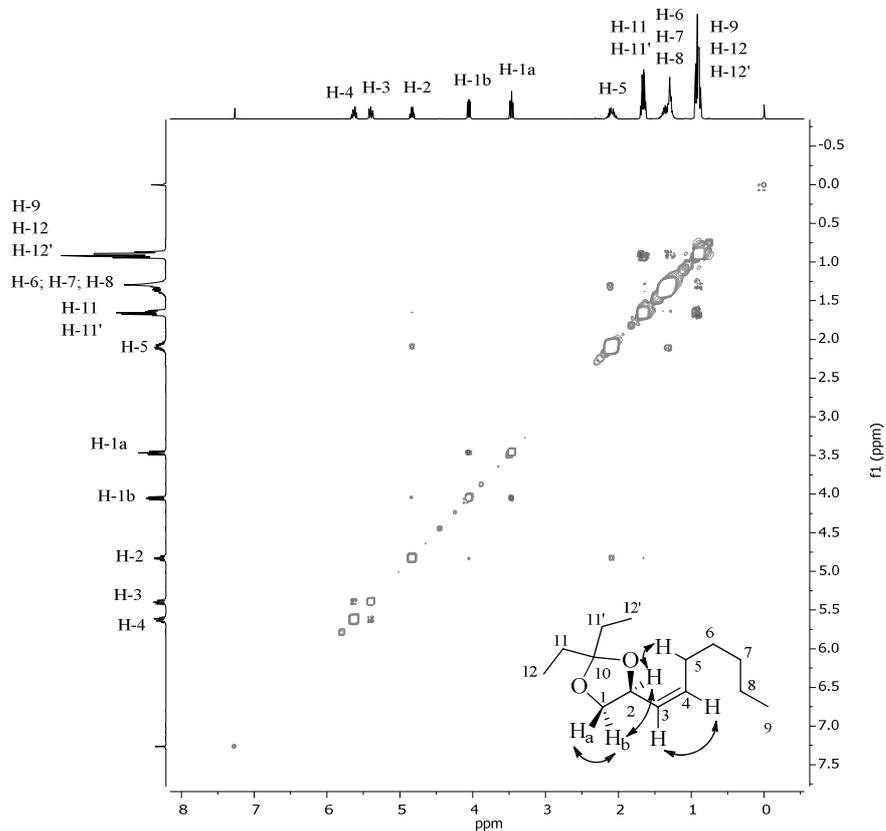


Figura 52 – Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da olefina 128

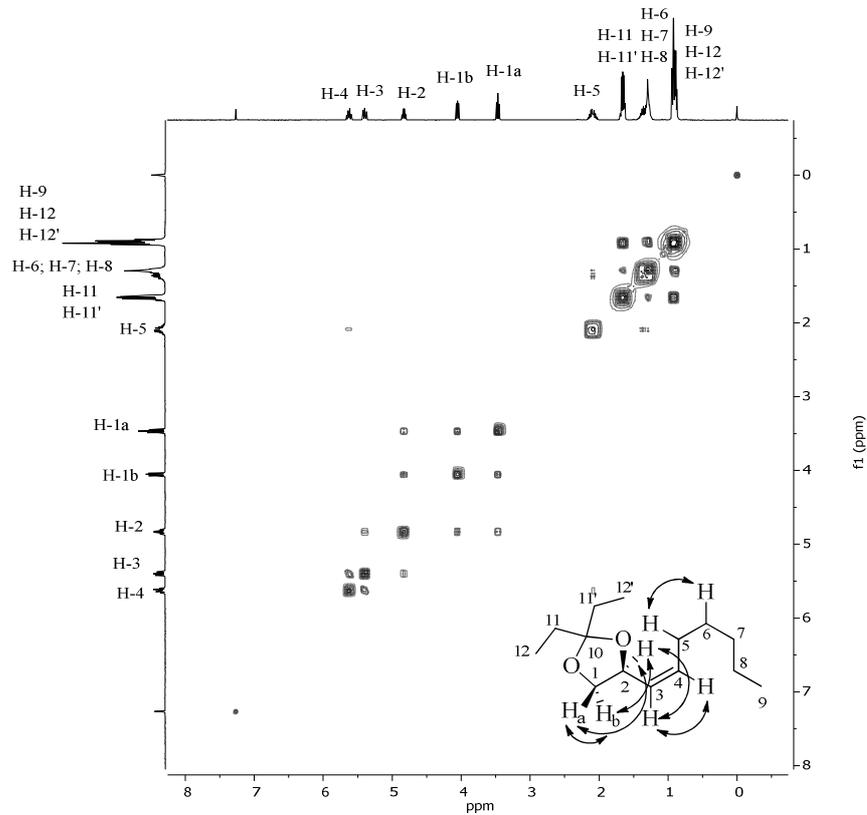
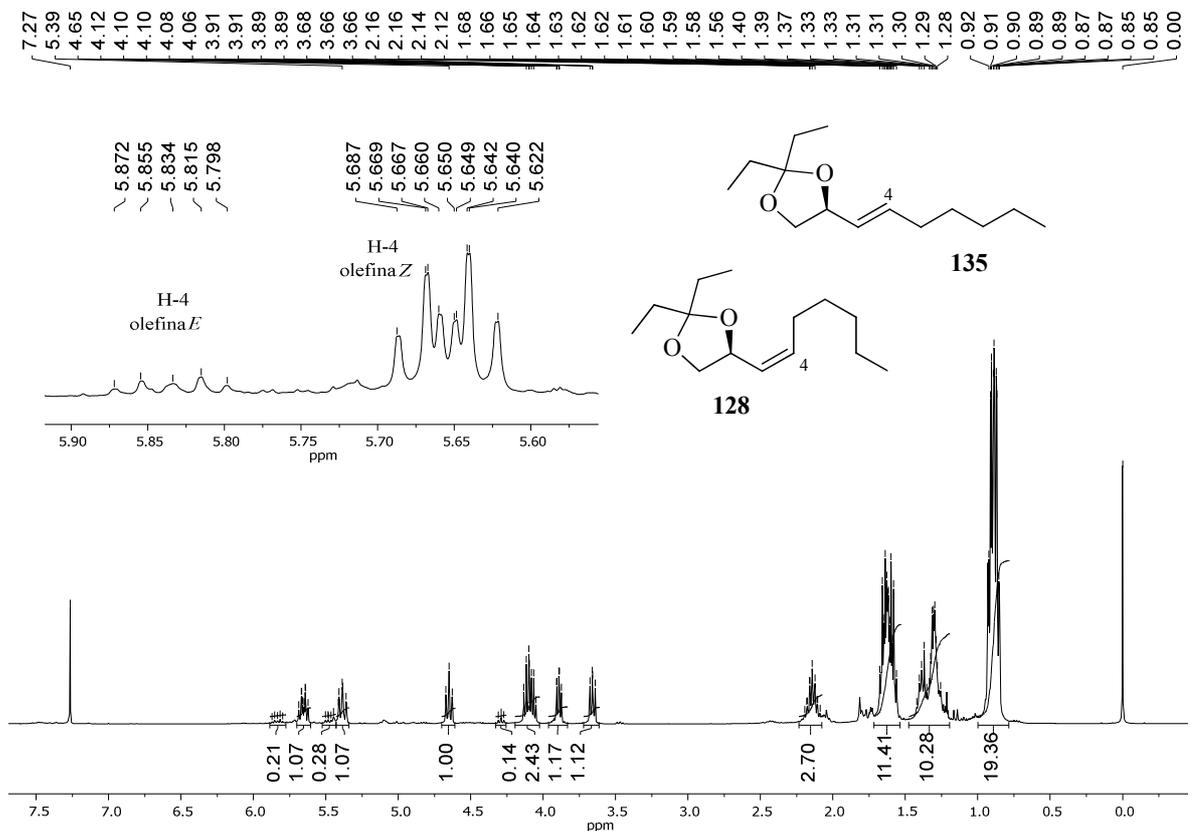


Figura 53 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da mistura de olefinas 128 e 135



A formação da olefina **E 135** foi confirmada por meio de análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  contendo a mistura das olefinas (Figura 53), no qual observa-se a presença do sinal de H-4 como um multipletto em 5,90–5,78 ppm.

Posteriormente, a olefina **Z 128** foi tratada com  $\text{BiCl}_3$  em  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (SWAMY e VENKATESWARLU, 2002) para a desproteção do cetil 3,3-pentilideno e consequente formação do diol **Z 132** com 95% de rendimento.

A análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **132** (Figura 54) permitiu verificar a presença dos sinais dos hidrogênios olefínicos H-4 e H-3 como duplo duplete triplo em 5,57 ppm,  $J = 10,8; 7,6$  e  $0,8$  Hz, e um multipletto em 5,40–5,30 ppm, respectivamente. A configuração **Z** desses hidrogênios foi mantida e confirmada por análise do mapa de contornos NOESY (Figura 55), no qual observa-se a presença de manchas de correlação entre os sinais desses hidrogênios. Observa-se também a presença de simpletos largos em 3,24 e 3,22 ppm, integrado para dois hidrogênios, referente aos hidrogênios das hidroxilas do diol. Os demais sinais observados nesse espectro são semelhantes com os sinais do material de partida.

Figura 54 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do diol **132**

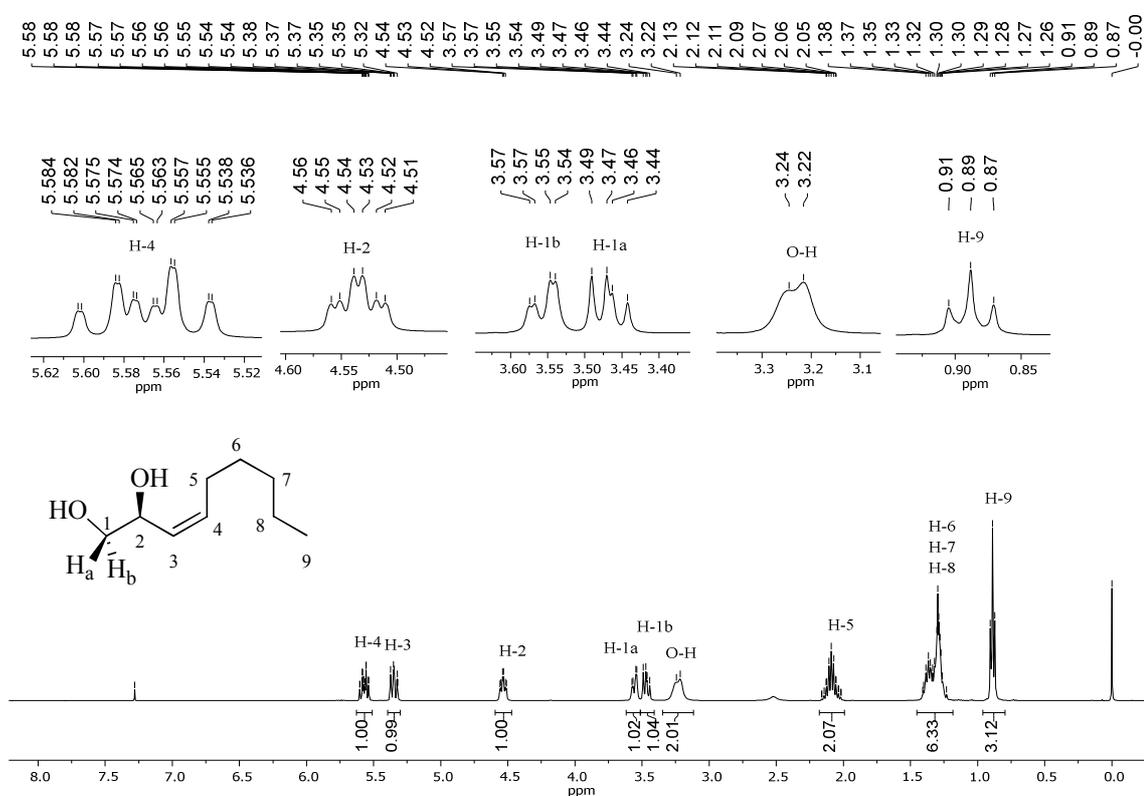
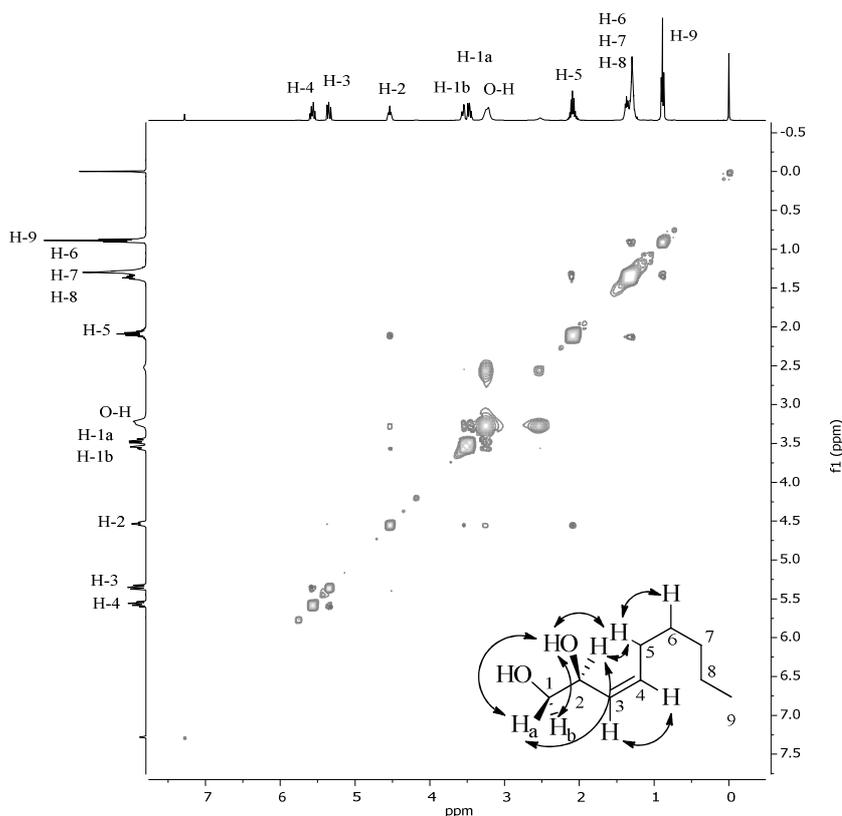




Figura 55 – Mapa de contornos NOESY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do diol **132**

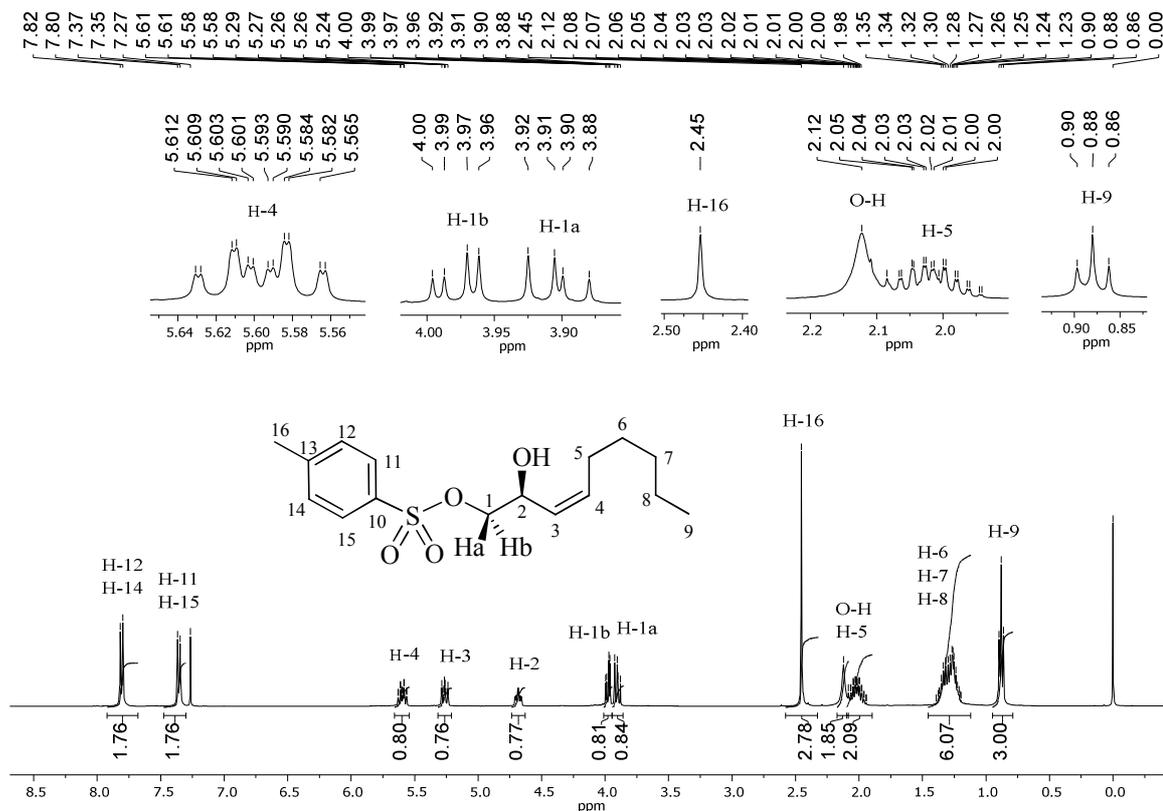


O diol **132** não é inédito, mas essa é a primeira vez que os seus dados espectroscópicos (ANEXOS CD, CE e CF), espectrométrico (ANEXO CG) e rotação específica ( $[\alpha]_D^{24,3} = -5,56$  ( $c$  1,98, CHCl<sub>3</sub>)) foram relatados.

De posse de **132**, ele foi então submetido à etapa de tosilação regioselectiva pelo emprego de cloreto de tosila (TsCl) e quantidade catalítica de Bu<sub>2</sub>SnO (MARTINELLI *et al.*, 1999) para a formação do monotosilato **133** com 78% de rendimento. O composto inédito **133** foi caracterizado por espectrometria de massas de alta resolução (ANEXO CH), espectroscopia no IV (ANEXO CI) e RMN de <sup>1</sup>H (Figura 56) e <sup>13</sup>C (ANEXO CJ) e rotação específica ( $[\alpha]_D^{24,2} = +63,21$  ( $c$  2,8, CHCl<sub>3</sub>)).

A estrutura de **133** foi confirmada por análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 56), no qual verifica-se a presença de dois dupletos em 7,81 e 7,36 ppm, integrados para dois hidrogênios cada, referentes aos hidrogênios H-11 e H-15, e H-12 e H-14, respectivamente, e um simpleto referente aos hidrogênios metílicos do grupo tosila em 2,45 ppm. A presença desses sinais confirma a monoproteção do diol **132**. Os demais sinais presentes nesse espectro são semelhantes com os sinais do diol **132**.

Figura 56 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do tosilato **133**

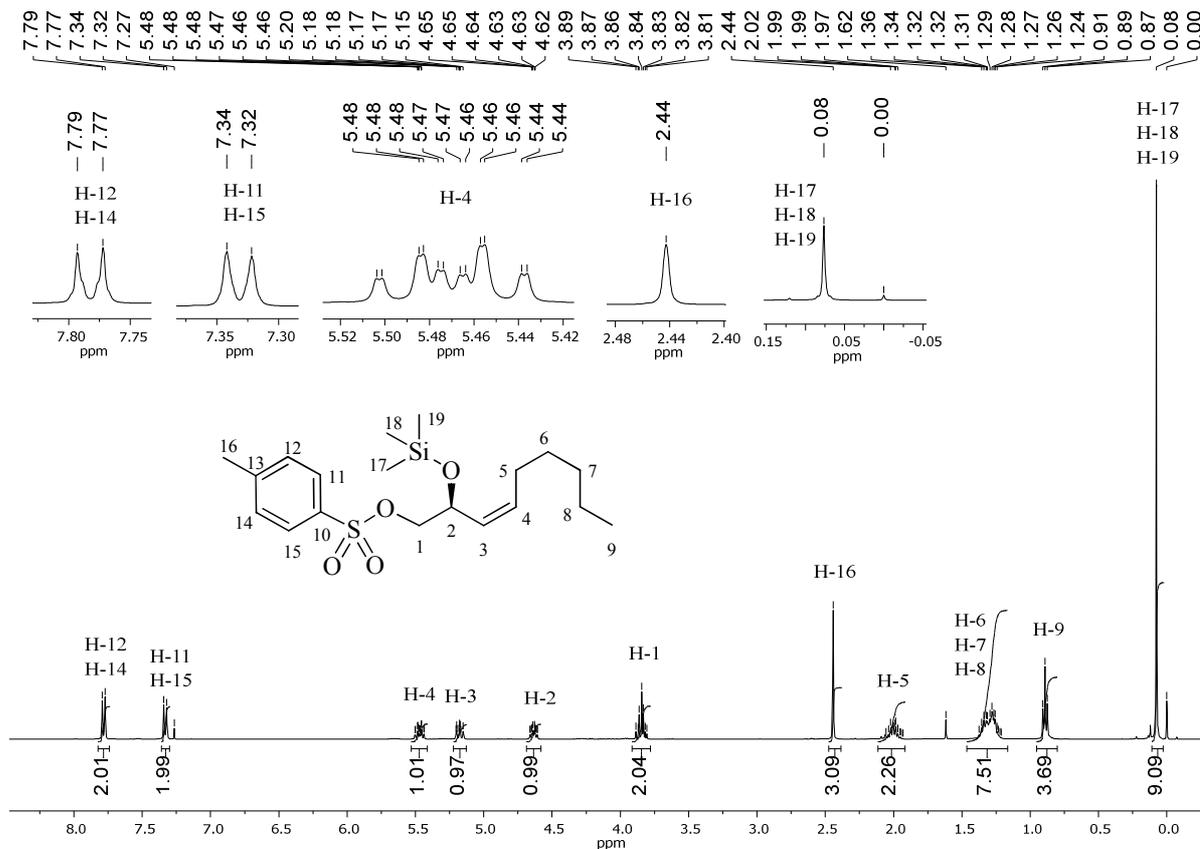


O tosilato **133** foi submetido a etapa de proteção da hidroxila alílica com  $\text{TMSCl}$  em presença de imidazol, seguindo o protocolo descrito por Narasimhulu e colaboradores (NARASIMHULU *et al.*, 2018), para a formação do trimetilsilil tosilato **134** em 5% de rendimento, após 17 horas reacionais. O produto inédito e opticamente ativo ( $[\alpha]_{\text{D}}^{24,7} = +19,56$  ( $c$  3,63,  $\text{CHCl}_3$ )) foi caracterizado por análise de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 57), no qual foi possível observar a presença dos sinais dos hidrogênios metílicos do grupo protetor como um simpleto em 0,08 ppm, integrado para nove hidrogênios, referentes aos H-17, H-18 e H-19. Os demais sinais são semelhantes com os do material de partida **133**.

Devido ao baixo rendimento obtido para **134**, optou-se por empregar uma adaptação da metodologia de proteção de álcoois alílicos relatada por Brasholz e Reißig (BRASHOLZ e REIßIG, 2009), no qual utilizou-se quantidade catalítica de DMAP, trietilamina e  $\text{TMSCl}$ , sob a ausência de luz, e agitado por um período de uma hora. O composto **134** foi obtido com 80% de rendimento após a purificação por cromatografia em coluna.

Além de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 57), a estrutura de **134** também foi confirmada por análise dos espectros no IV (ANEXO CK), RMN de  $^{13}\text{C}$  (ANEXO CL) e EM de alta resolução (ANEXO CM).

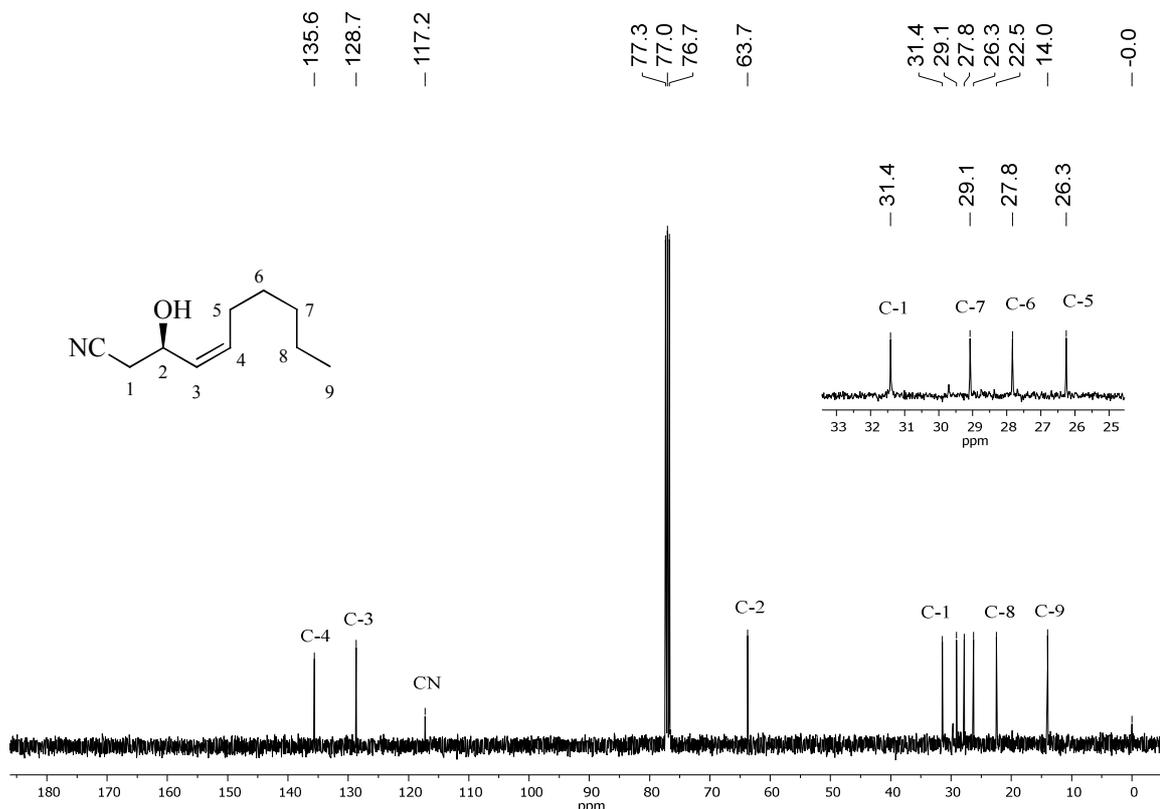
**Figura 57 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do trimetilsilil tosilato **134****



Em seguida, **134** foi submetido a etapa de substituição nucleofílica bimolecular empregando NaCN e DMF (ZHANG *et al.*, 2015) sob aquecimento a 40 °C por 10 horas. Após a purificação em coluna cromatográfica, obteve-se a cianoidrina **136** com 15% de rendimento. A sua estrutura foi caracterizada por espectrometria de massas de alta resolução (ANEXO CN), espectroscopias no IV (ANEXO CO) e RMN de  $^1\text{H}$  (ANEXO CP) e  $^{13}\text{C}$  (Figura 58), e rotação específica ( $[\alpha]_D^{24,2} = +51,30$  ( $c$  1,54,  $\text{CHCl}_3$ )).

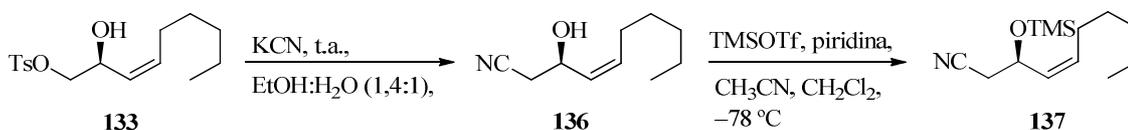
A formação da cianoidrina **136** pode ser confirmada por meio de análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 58), no qual verifica-se a presença do sinal característico de carbono do grupo funcional nitrila em 117,3 ppm (PAVIA *et al.*, 2012). Além disso, verifica-se a ausência dos sinais dos carbonos metílicos do grupo trimetilsilila, o que comprova a desproteção do grupo TMS presente na estrutura de **134**. Os demais sinais observados são semelhantes com os sinais do material de partida.

Figura 58 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da cianoidrina **136**



Devido ao baixo rendimento obtido, além da desproteção do grupo trimetilsilila nas condições empregadas, optou-se por realizar a etapa de adição de cianeto ao composto hidróxi tosilato **133** empregando protocolo relatado por Zhang e colaboradores (ZHANG *et al.*, 2003). E posteriormente, realizar a proteção da hidroxila alílica (Esquema 50).

Esquema 50 – Proposta sintética para a obtenção de **137** a partir de **133**

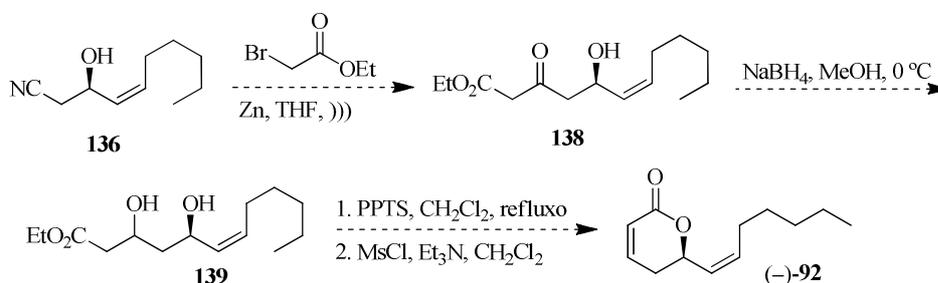


Com o emprego de KCN em solução de etanol:H<sub>2</sub>O (1,4:1) à temperatura ambiente (ZHANG *et al.*, 2003) por 15 horas obteve-se a cianoidrina **136** com 67% de rendimento, a partir do tosilato **133**. Posteriormente, **136** foi submetida a etapa de proteção da hidroxila alílica seguindo o protocolo relatado por Brasholz e Reißig (BRASHOLZ e REIßIG, 2009). Entretanto, não foi observado a formação do composto sililado de interesse (**137**), sendo recuperado todo o material de partida. Devido isso, optou-se por modificar o emprego de TMSCl como reagente de proteção por TMSOTf, em presença de piridina e CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a

$-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  (NISHIKAWA *et al.*, 2002). A adição de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à mistura foi realizada, a fim de evitar o congelamento da acetonitrila a baixa temperatura. Contudo, a adição desse solvente não impediu o congelamento da acetonitrila, sendo recuperado todo o material de partida. Logo, optou-se por empregar apenas diclorometano e 2,6-lutidina a  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  (CHANDRASEKHAR *et al.*, 2002). Porém, novamente, não obteve-se o produto de proteção almejado.

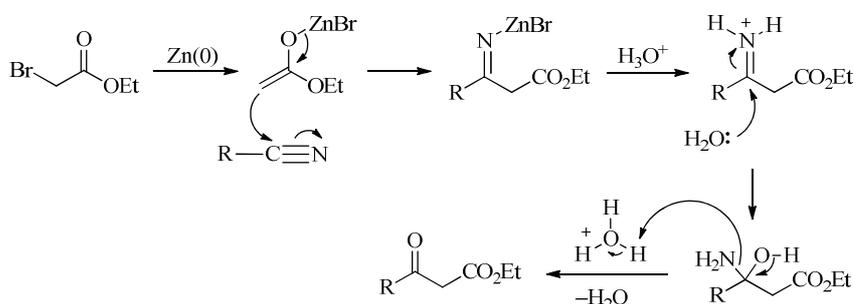
Diante das frustrantes tentativas de proteção da hidroxila alílica de **136** com o triflato, optou-se então por realizar a reação de Blaise (Esquema 51), uma reação de adição de organozinco a uma nitrila para a obtenção do correspondente  $\beta$ -ceto éster.

**Esquema 51 – Proposta de síntese da (-)-argetilactona (92) a partir da cianoidrina 136**



Essa reação foi relatada por Edmond Blaise em 1901 e se processa pelo tratamento de um  $\alpha$ -halo éster com zinco metálico ativado gerando um enolato de zinco. Esse se adiciona à nitrila formando um iminoéster de zinco, o qual após hidrólise ácida, fornece o correspondente  $\beta$ -ceto éster, conforme apresentado no Esquema 52 (RAO *et al.*, 2008).

**Esquema 52 – Mecanismo da reação de Blaise**



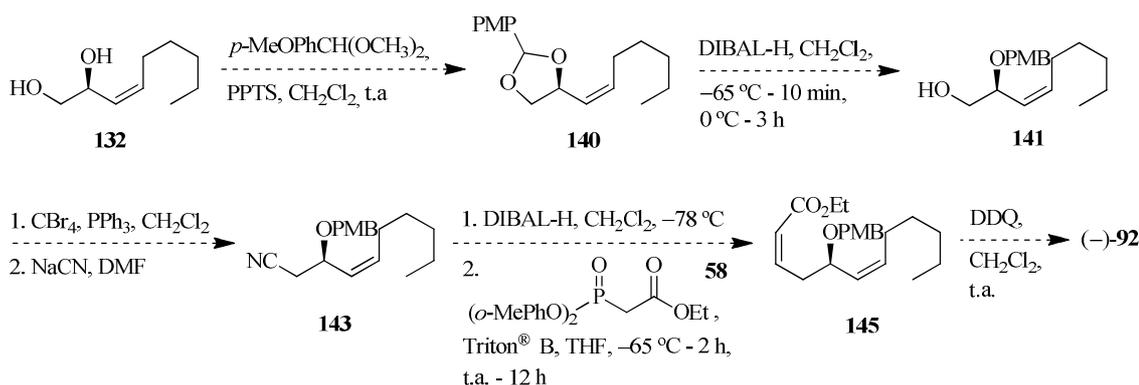
A nitrila **136** foi tratada com zinco ativado em THF sob radiação ultrassônica e bromoacetato de etila. Após a tentativa de hidrólise ácida e purificação cromatográfica, verificou-se a recuperação da cianoidrina de partida. Nova tentativa feita sob aquecimento em refluxo propiciou a obtenção de produtos indesejados de autocondensação.

Diante das frustrantes tentativas de síntese da (-)-argentilactona (**92**) a partir do tosilato **133** e posteriormente da cianoidrina **136**, além do insucesso do emprego da metodologia de Blaise utilizando a nitrila **136**, vislumbrou-se uma nova rota sintética no qual a hidroxila alílica do diol **132** estivesse protegida desde as primeiras etapas reacionais.

### 3.1.2 Segundo estudo sintético

A fim de obter a hidroxila alílica de **132** protegida nas primeiras etapas reacionais, realizou-se, em paralelo à rota anterior, um novo estudo sintético a fim da obtenção da (-)-argentilactona (**92**) partindo do diol **132** (Esquema 53).

**Esquema 53 – Segunda rota sintética proposta para a obtenção de (-)-92**



Inicialmente, o diol **132** foi submetido a etapa de acetalização empregando o dimetil acetal do *p*-anisaldeído em presença de PPTS à temperatura ambiente (SHIINA, 2001) para a formação da mistura de diastereoisômeros **140**. Porém, não foi observada a formação desse composto. Logo, optou-se por realizar o aquecimento da solução a 45 °C (CHANDRASEKHAR *et al.*, 2002) e após 10 horas foi constatado a formação do produto de interesse. A mistura dos *p*-anisaldeídos acetais **140**, inéditos, foi obtida com 89% de rendimento após a purificação por coluna cromatográfica de sílica gel, sendo caracterizado por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 59) e  $^{13}\text{C}$  (Figura 60) e IV (ANEXO CQ) e espectrometria de massas de alta resolução (ANEXO CR).

Figura 59 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) dos acetais 140

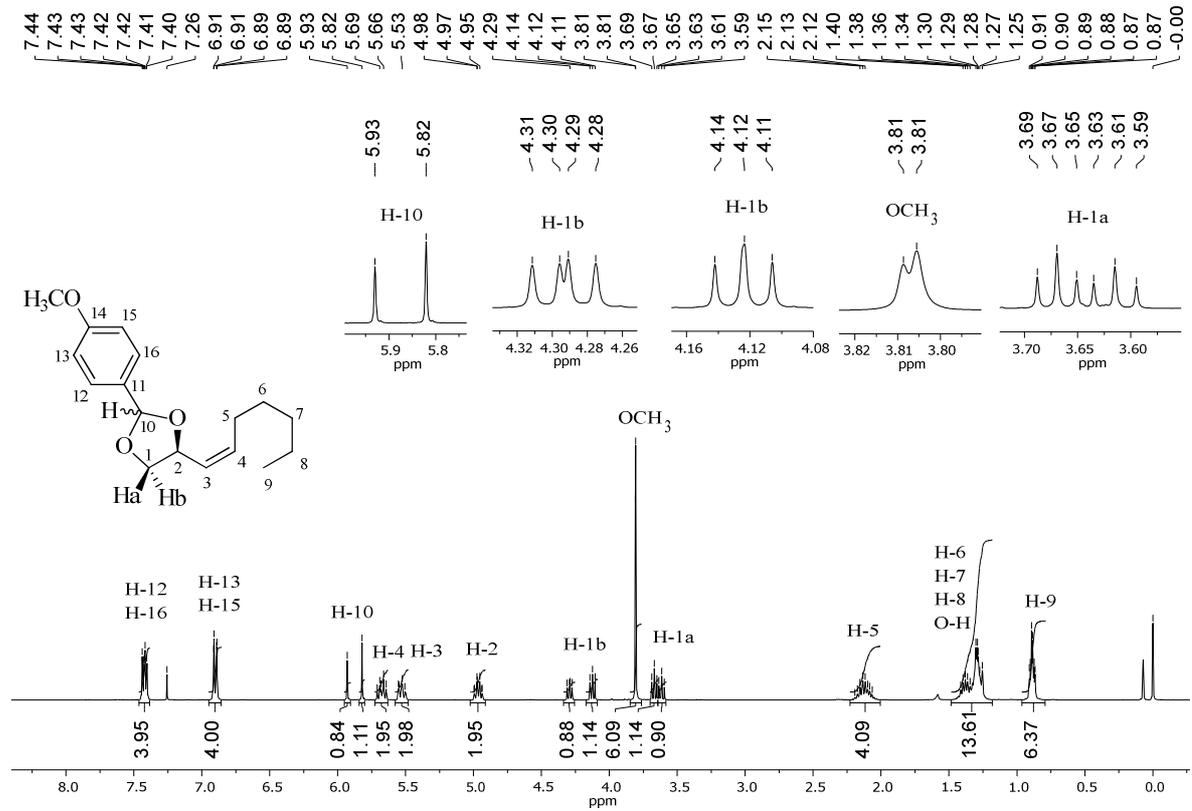
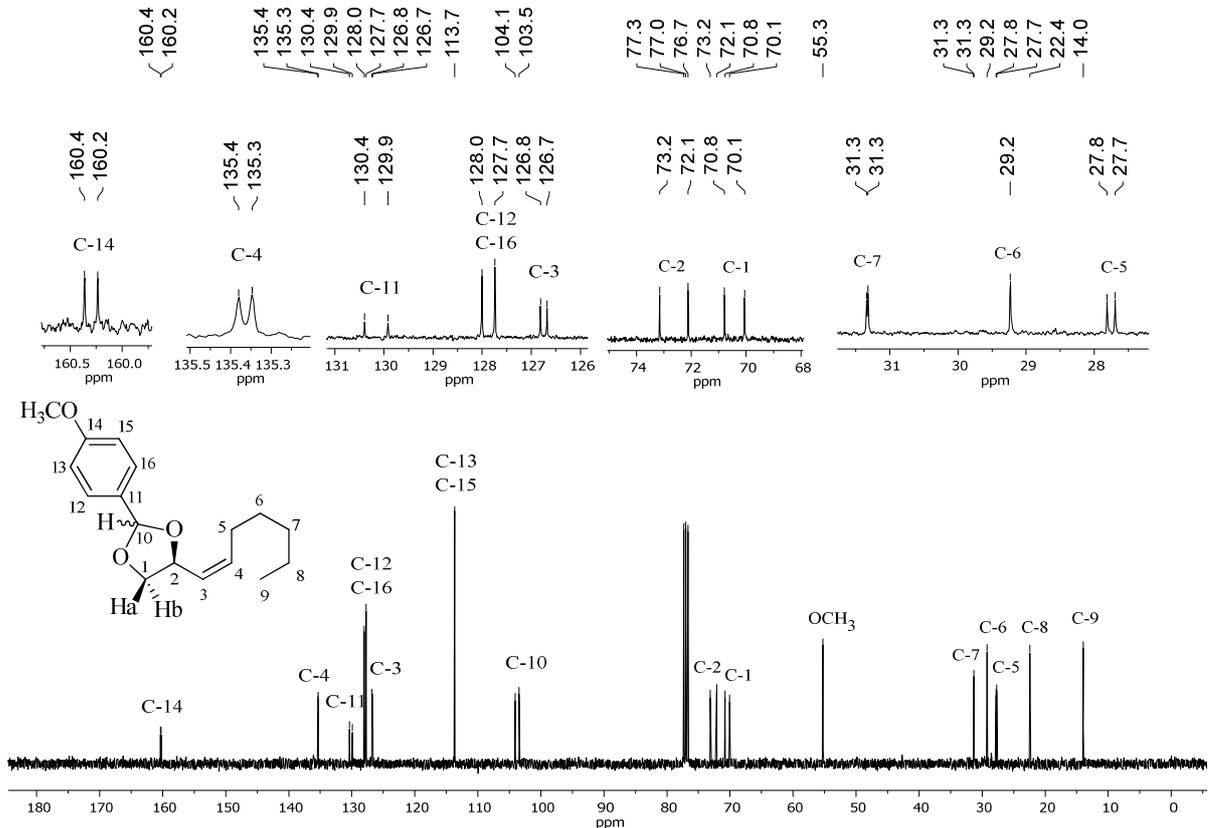


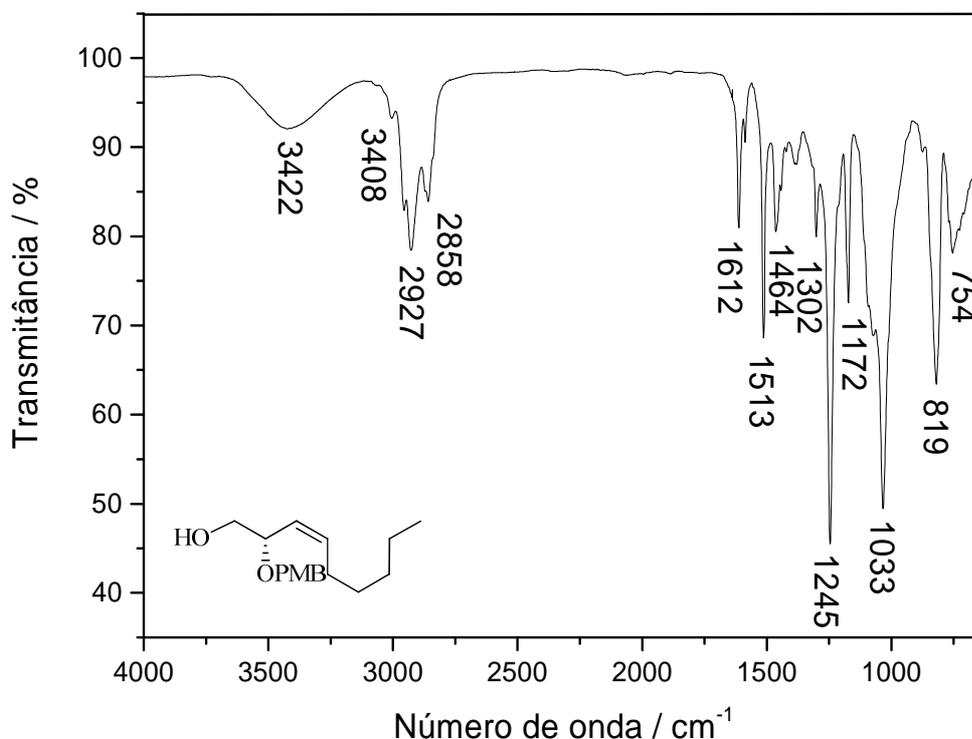
Figura 60 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) dos acetais 140



Pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura diastereoisomérica dos acetais **140** (Figura 59), verifica-se a presença dos sinais do grupo protetor como dois multipletos em 7,47–7,37 ppm e 6,94–6,86 ppm, integrados para quatro hidrogênios cada, referentes aos hidrogênios fenílicos H-12 e H-16 e, H-13 e H-15, respectivamente, dois simpletos em 5,93 e 5,82 ppm, integrados para um hidrogênio cada, atribuídos aos H-10 dos diastereoisômeros de **140**, e dois simpletos, quase superpostos em 3,81 ppm, referentes aos hidrogênios metoxílicos do grupo *p*-metoxifenila, confirmando a geração dos acetais **140**. Os demais sinais observados são semelhantes com os sinais do material de partida.

A formação dos acetais **140** também pode ser confirmada por meio da análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 60), no qual verificou-se a presença dos sinais dos carbonos fenílicos em 160,4 e 160,2 ppm, 130,4 e 129,9 ppm, 128,0 e 127,7 ppm, e 113,7 ppm, atribuídos aos C-14, C-11, C-12 e C-16, e C-13 e C-15, respectivamente. Os demais sinais desse grupo protetor, C-10 e carbono metoxílico, foram observados em 104,1 e 103,5; e 55,3 ppm, respectivamente.

Figura 61 – Espectro no IV (ATR) do álcool **141**



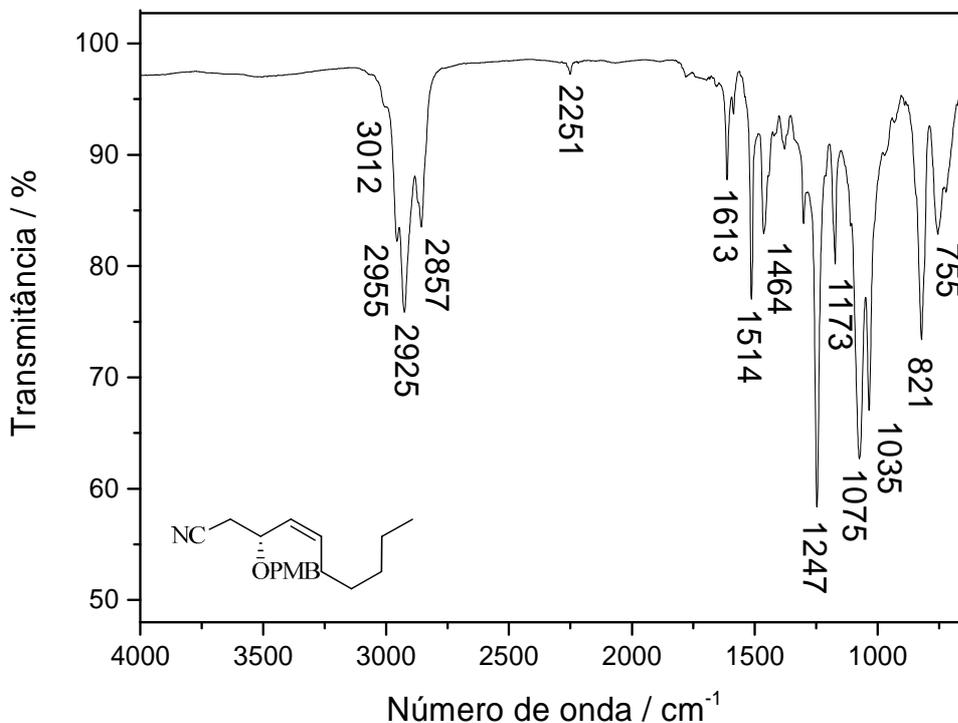
A mistura dos acetais **140** foi submetida à etapa de abertura regioseletiva com DIBAL-H e diclorometano, seguindo o protocolo descrito por Kamal e colaboradores (KAMAL *et al.*, 2014), gerando o álcool primário **141**, inédito, com 83% de rendimento após a purificação



cromatográfica. A formação desse álcool foi confirmada por meio de análise do espectro no IV (Figura 61), no qual observa-se a presença de uma banda larga em  $3422\text{ cm}^{-1}$  proveniente do estiramento da ligação O-H (BARBOSA, 2008). Além dessa análise, o álcool **141** foi caracterizado por espectrometria de massas de alta resolução (ANEXO CS), espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  (ANEXO CT) e  $^{13}\text{C}$  (ANEXO CU), subespectro DEPT (ANEXO CV) e rotação específica ( $[\alpha]_{\text{D}}^{24,3} = +23,33$  ( $c$  1,8,  $\text{CHCl}_3$ )).

Posteriormente, o álcool **141** foi convertido em seu respectivo brometo **142** pelo emprego de  $\text{CBr}_4$  e  $\text{PPh}_3$  (ZHANG *et al.*, 2015) com 90% de rendimento após a purificação por cromatografia em coluna, sendo então, submetido à etapa de adição de cianeto empregando  $\text{NaCN}$  em DMF sob aquecimento a  $60\text{ }^\circ\text{C}$  por 2 h (ZHANG *et al.*, 2015). A nitrila **143** foi obtida com 75% de rendimento após a purificação cromatográfica. A presença da função nitrila pode ser confirmada por meio de análise do espectro no IV (Figura 62), no qual verifica-se a presença de uma banda aguda em  $2251\text{ cm}^{-1}$  proveniente do estiramento da ligação  $\text{C}\equiv\text{N}$  (BARBOSA, 2008), e pelo espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 63), onde foi possível observar a presença de um sinal em 117,3 ppm característico de carbono nitrílico (PAVIA *et al.*, 2012). Os demais sinais observados no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  são semelhantes com os sinais do material de partida.

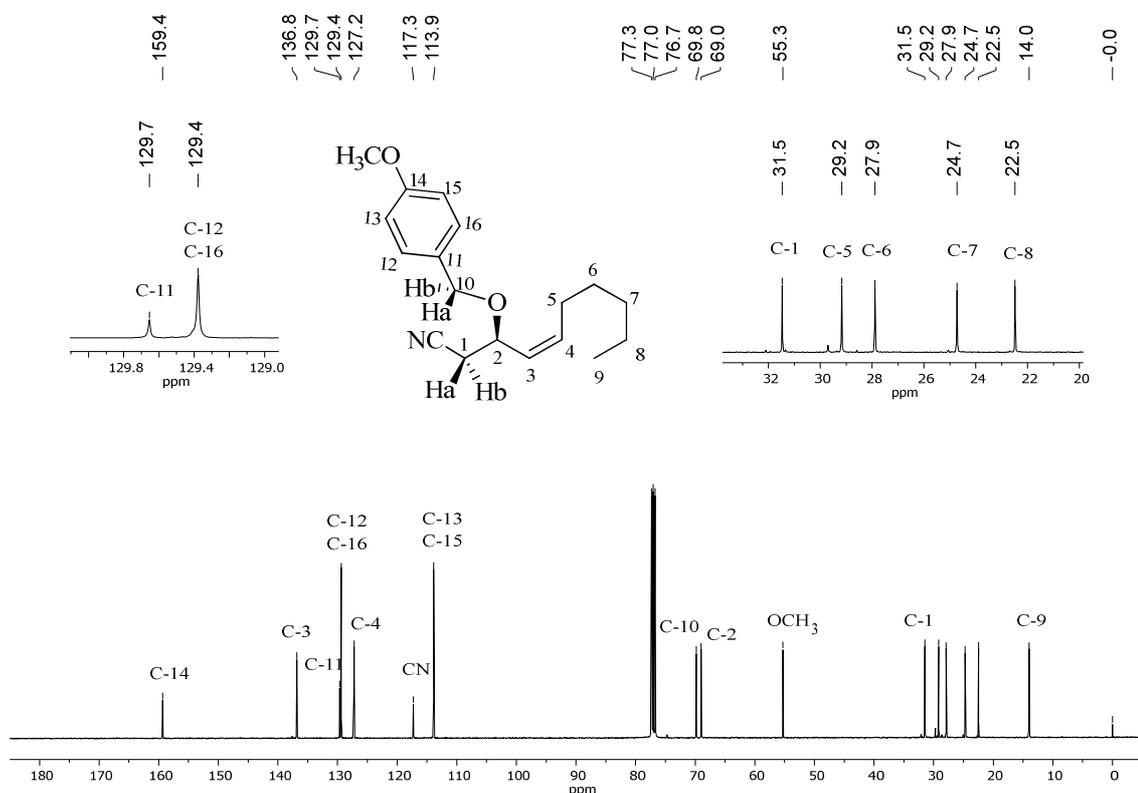
Figura 62 – Espectro no IV (ATR) da nitrila **143**



Além da análise por IV (Figura 62) e RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 63), a estrutura da nitrila **143** também pode ser confirmada por meio dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (ANEXO CW), subspectro DEPT (ANEXO CX) e espectro de massas de alta resolução (ANEXO CY). Além dessas análises, também foi obtido a leitura de rotação específica ( $[\alpha]_{\text{D}}^{24,7} = +48,48$  ( $c$  0,66,  $\text{CHCl}_3$ )).

A tentativa de redução da nitrila **143** no respectivo aldeído **144** com DIBAL-H em diclorometano por 15 minutos a  $-65$  °C (NARASIMHULU *et al.*, 2018), seguida do seu tratamento, sem a prévia purificação, com o fosfonato **58** em presença de Triton B<sup>®</sup> a  $-65$  °C para a formação do respectivo éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **145** com configuração relativa *Z* desejada (olefinação de HWE modificada) (ANDO, 1997) mostrou-se infrutífera. Após a purificação cromatográfica e análise por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , verificou-se a presença de maior quantidade da nitrila de partida e ausência do éster **145**. Devido a isso, repetiu-se o protocolo de redução da nitrila com DIBAL-H, porém empregando maior tempo reacional (1 hora) (SHIINA, 2001). Após a etapa de olefinação e purificação do produto, não foi observada a formação do éster **145**.

Figura 63 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da nitrila **143**

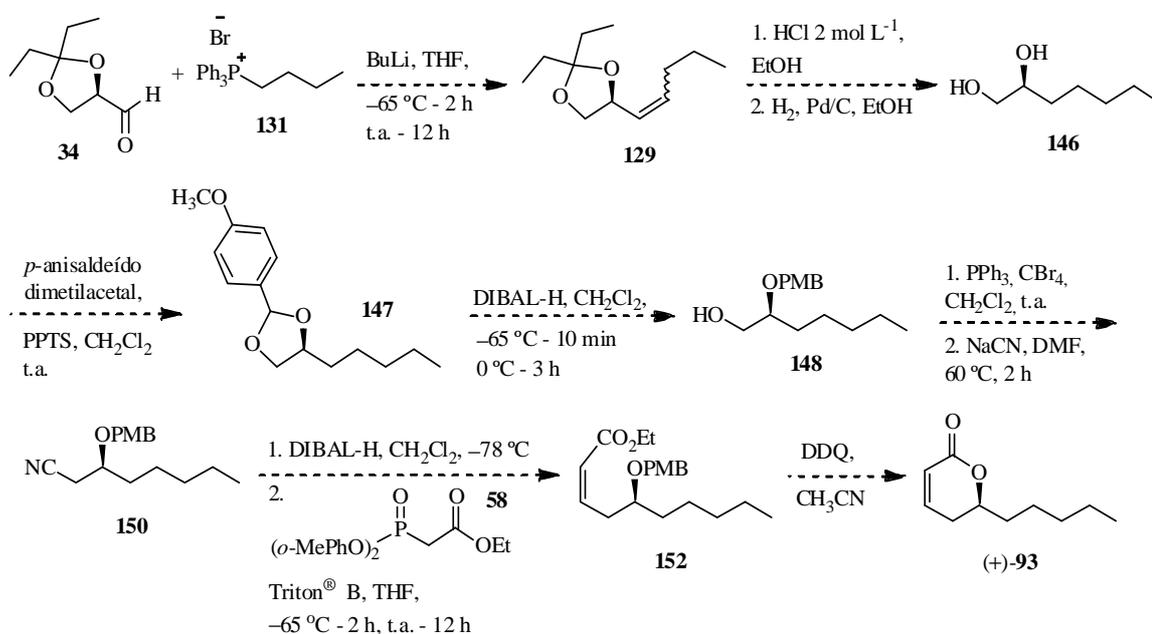


Devido à não formação do éster **145** na etapa anterior, da ausência da nitrila **143** para dar prosseguimento à rota sintética e da limitação do tempo ocasionada pela pandemia da covid-19, não foi possível concluir a síntese da (-)-argetilactona (**92**) empregando esse protocolo.

### 2.3.2 Tentativa de síntese da (+)-massoialactona (**93**)

O estudo para a síntese da (+)-massoialactona (**93**) (Esquema 54) iniciou a partir da reação de olefinação de Wittig entre o (*R*)-gliceradeído cetal **34** e o sal brometo de butiltrifenilfosfônio (**131**). O tratamento desses em presença de BuLi em THF gerou uma mistura diastereoisomérica das olefinas *Z* e *E* (**129**) (Esquema 54) com 80% de rendimento e r.d de *Z*:*E* igual a 94:6. Essa proporção diastereoisomérica foi determinada por meio de análise do cromatograma de uma alíquota do bruto da reação (ANEXO CZ), no qual o pico da olefina *Z* foi observado em 3,38 minutos (área = 317233) e o pico da olefina *E* foi verificado em 3,46 minutos (área = 20434). Os picos das olefinas foram determinados por análise do cromatograma da mistura **129** pura (ANEXO DA).

#### Esquema 54 – Proposta sintética para a obtenção da (+)-massoialactona (**93**)

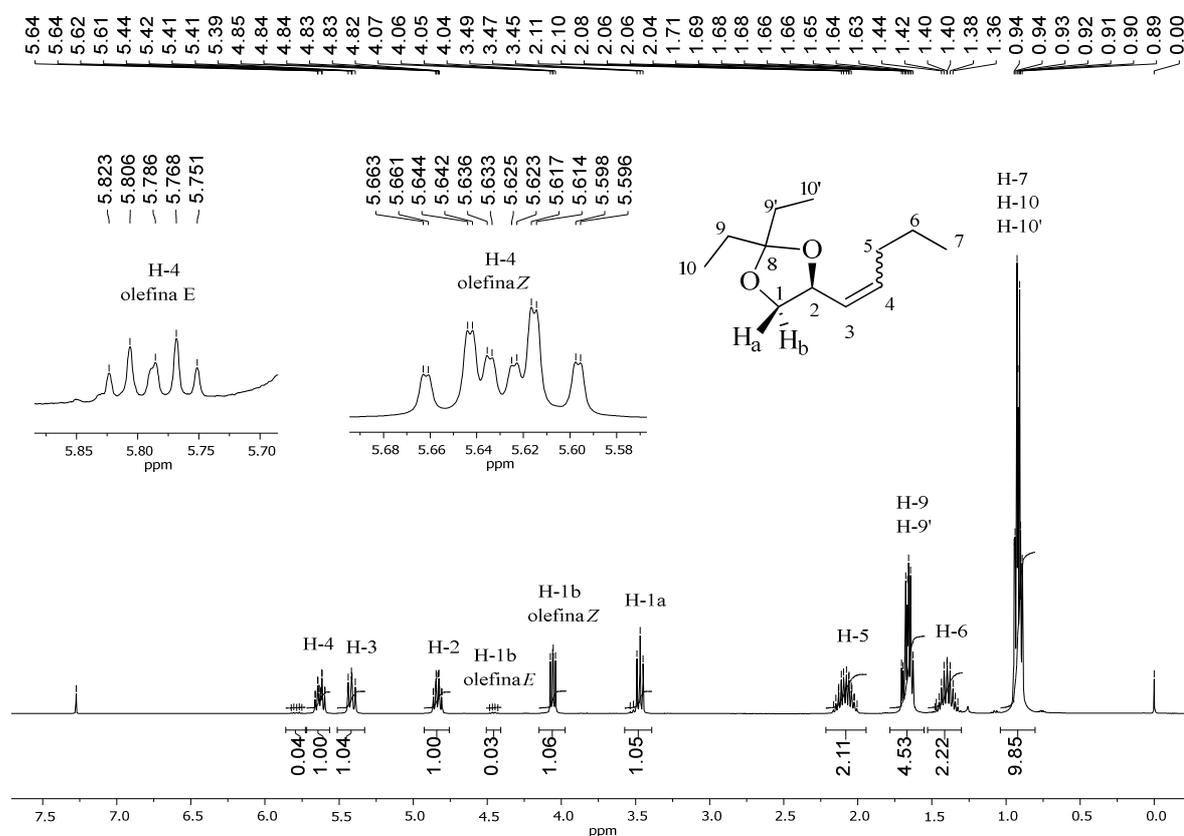


A mistura diastereoisomérica das olefinas **129** também apresenta elevada volatilidade, sendo novamente, imprescindível o emprego de baixo vácuo para a remoção do solvente da reação e da coluna cromatográfica. A formação dessa mistura pode ser confirmada por meio de

análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  dos diastereoisômeros de **129** (Figura 64), no qual foi possível observar a presença de dois sinais referentes aos H-4. O sinal de H-4 presente na olefina *E* foi verificado em 5,79 ppm, como um tripleto duplo com  $J = 15,2$  Hz, valor correspondente ao acoplamento dos hidrogênios olefínicos com configuração relativa *E* (PAVIA *et al.*, 2012). E o sinal de H-4 referente à olefina *Z* foi observado como um duplo duplo triplo em 5,63 ppm com  $J = 10,8; 7,6$  e  $0,8$  Hz.

Os sinais de H-3 e H-2 foram observados como multipletos em 5,50–5,33 ppm e 4,92–4,76 ppm, respectivamente. Os sinais dos hidrogênios diastereotópicos H-1b da olefina *E*, H-1b da olefina *Z* e H-1a foram observados como um multipletto, duplo duplo e triplo em 4,52–4,40 ppm, 4,06 ppm ( $J = 8,0$  e  $4,0$  Hz) e 3,47 ppm ( $J = 8,0$  Hz), nessa ordem. Os sinais de H-5, H-9 e H-9', e H-6 foram verificados como multipletos em  $\delta$  2,20–1,95; 1,80–1,55 e 1,52–1,30, respectivamente. Por fim, os sinais dos hidrogênios metílicos H-7, H-10 e H-10' foram observados como um multipletto em 1,05–0,80 ppm.

**Figura 64 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da mistura diastereoisomérica de **129****

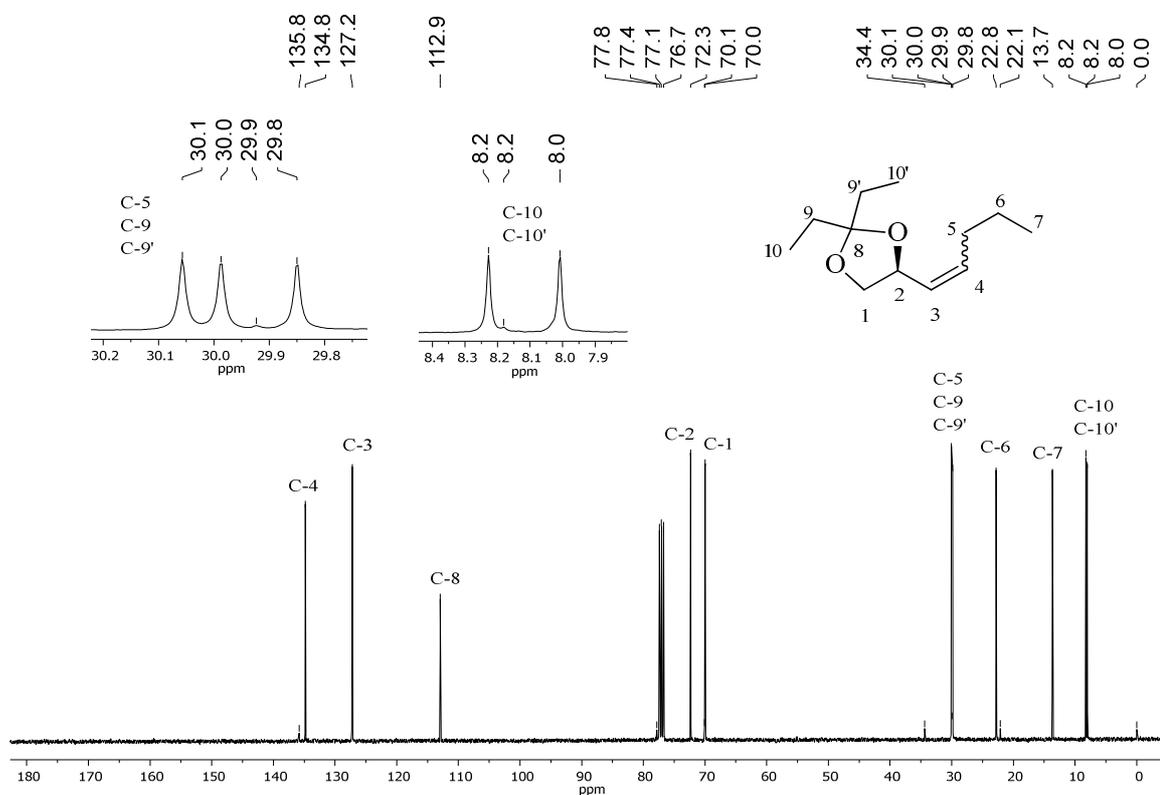


A presença da mistura diastereoisomérica de **129** também pode ser corroborada por meio da análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 65), no qual foi possível observar os sinais

dos carbonos olefínicos C-4 e C-3 em 135,8 e 134,8 ppm, e 127,2 ppm, respectivamente. O sinal do carbono quaternário C-8 foi verificado em 112,9 ppm e os sinais dos carbonos metínicos C-2 das olefinas *E* e *Z* foram verificados em 77,8 e 72,3 ppm, respectivamente. Em 70,1 e 70,0 ppm foram observados os sinais de C-1 da olefina *E* e *Z*, nessa ordem, e em 34,4; 30,1; 30,0; 29,9 e 29,8 ppm foram verificados os sinais de C-5, C-9 e C-9'. Os demais sinais em 22,8 e 22,1; 13,7; 8,2 e 8,0 ppm foram atribuídos aos C-6, C-7, e C-10 e C-10', respectivamente.

As olefinas **129**, inéditas, também foram caracterizadas por espectroscopia no IV (ANEXO DB).

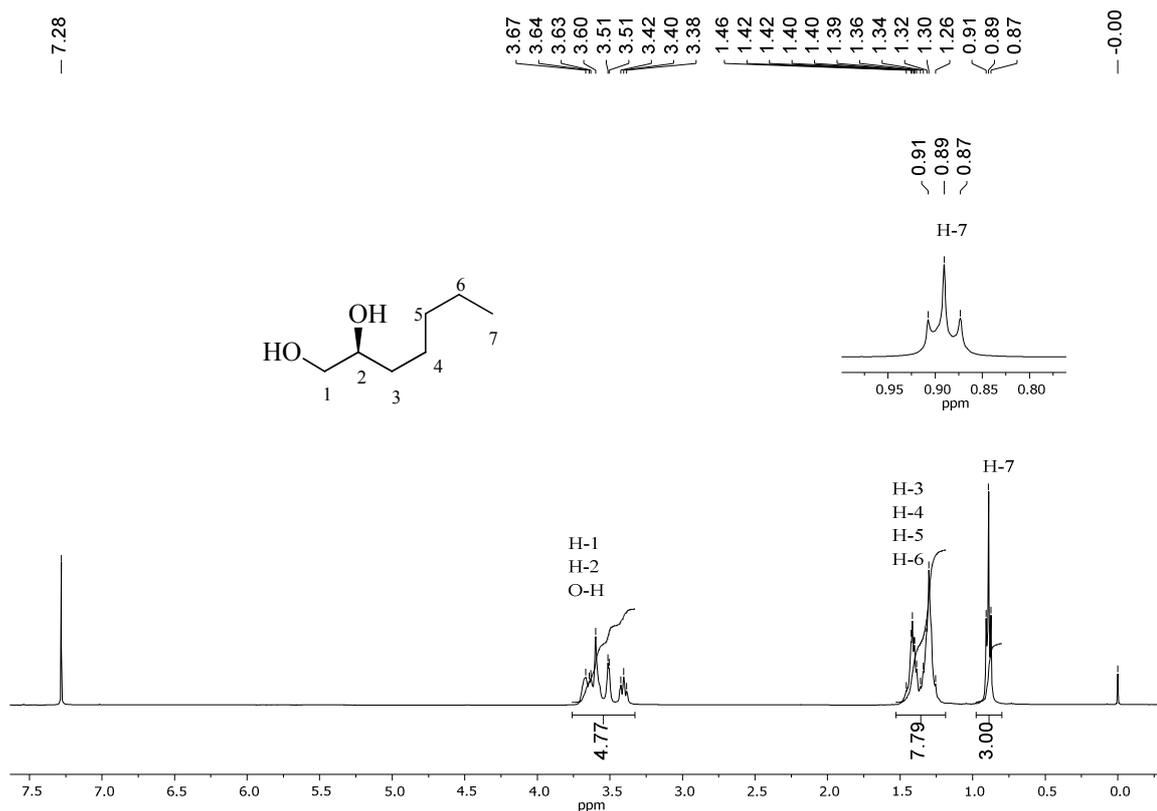
**Figura 65 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da mistura diastereoisomérica de **129****



Posteriormente, a mistura **129** foi submetida a etapa de desproteção do cetal 3,3-pentilideno empregando solução de  $\text{HCl}$   $2 \text{ mol L}^{-1}$  para a obtenção do respectivo diol. Esse foi então submetido a etapa de hidrogenação catalítica sob pressão de 10 bar em reator de aço empregando Pd/C e etanol anidro (modificado de TEIXEIRA *et al.* 2015) para a obtenção do diol **146** com 63% de rendimento, após 2 etapas. A estrutura de **146** pode ser confirmada por meio de análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 66), no qual foi possível observar a presença dos sinais de OH como um multipeto em 3,80–3,30 ppm, sendo esses também atribuídos aos

H-1 e H-2, o que confirma a desproteção dos grupos acetais presentes em **129**. Em 1,55–1,15 ppm verificou-se a presença dos sinais de H-3, H-4, H-5 e H-6 como um multipletto integrado para 8 hidrogênios, confirmando assim, a hidrogenação da ligação C=C. Em 0,89 ppm, foi verificado a presença de sinal triplete com  $J = 8,0$  Hz referente ao H-7.

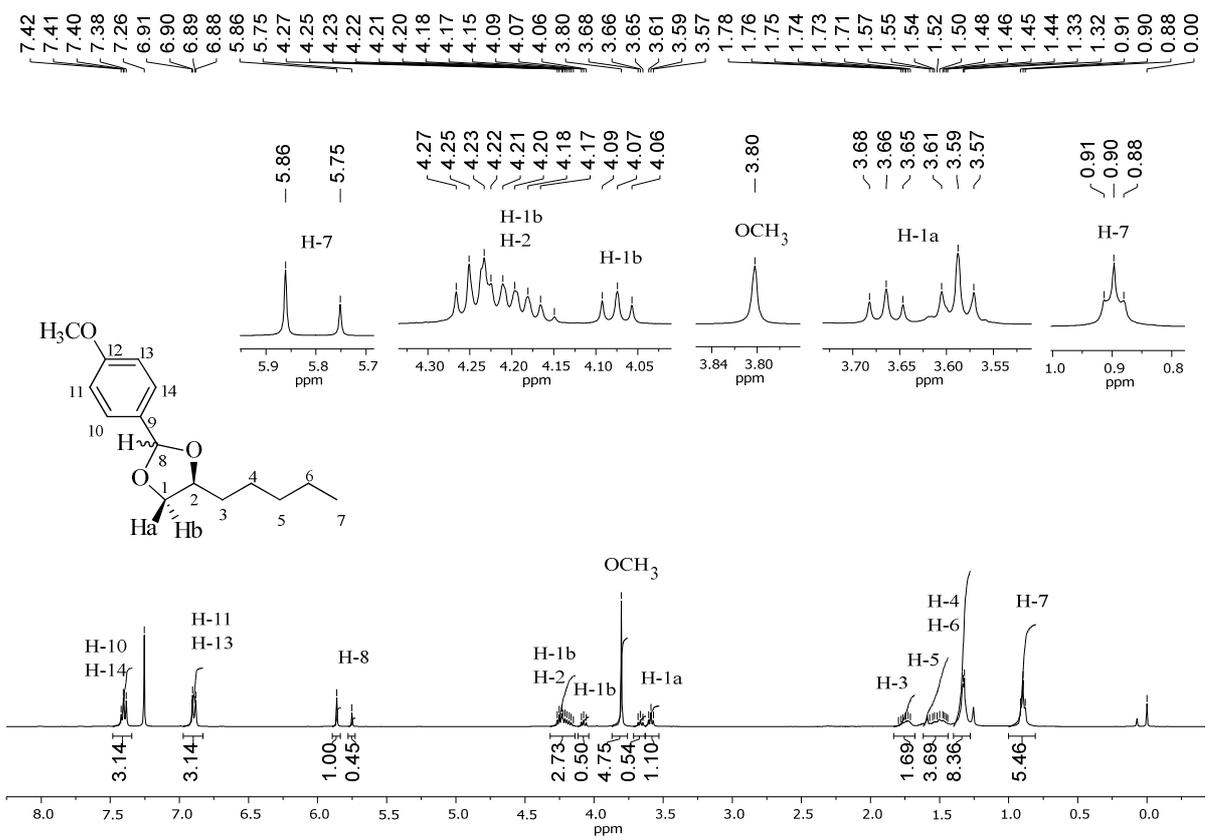
**Figura 66 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do diol **146****



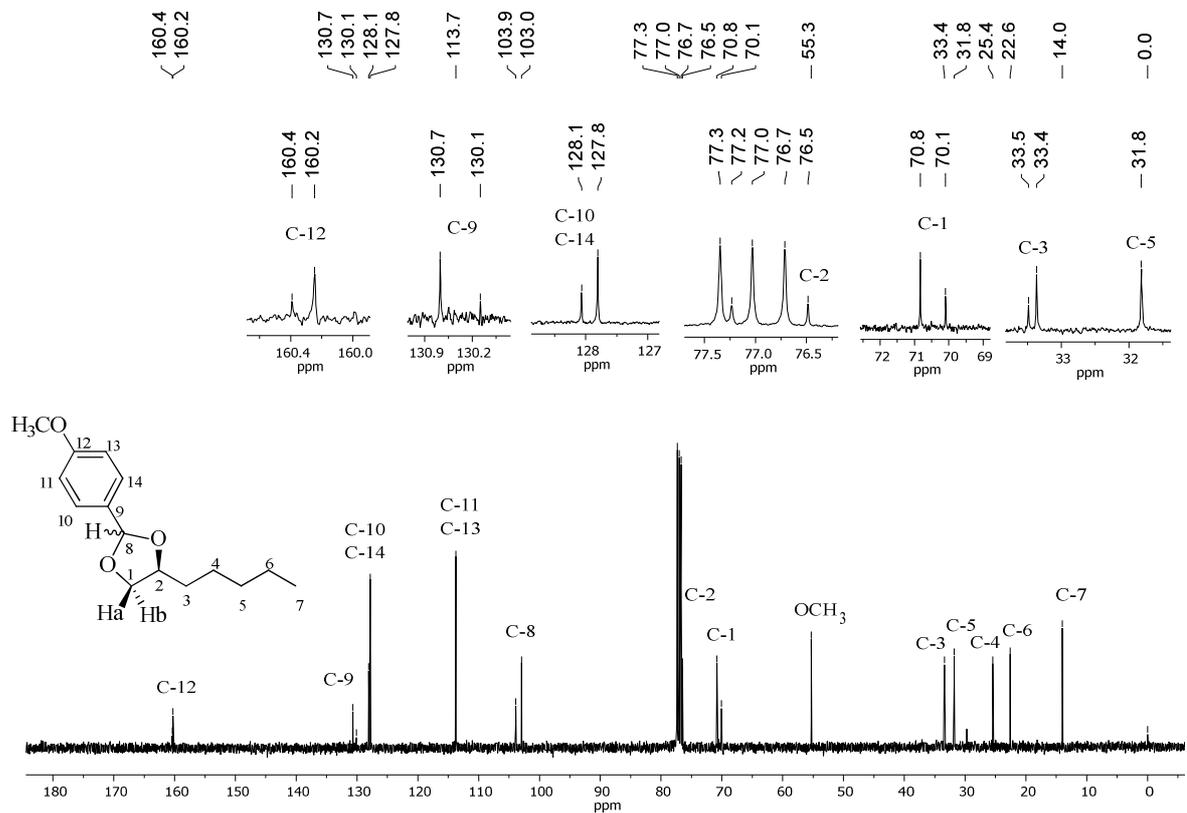
O diol **146** também foi caracterizado por espectroscopia no IV (ANEXO DC) e RMN de  $^{13}\text{C}$  (ANEXO DD), EM de alta resolução (ANEXO DE) e rotação específica ( $[\alpha]_{\text{D}}^{24,6} = -6,06$  ( $c$  2,64,  $\text{CHCl}_3$ )), sendo os seus dados concordantes com os dados da literatura (KADYROV *et al.*, 2009).

Posteriormente, **146** foi convertido nos respectivos acetais *p*-metoxifenílicos **147** por tratamento com o *p*-anisalaldeído dimetilacetal em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e quantidade catalítica de PPTS à temperatura ambiente (SHIINA, 2001). A mistura diastereoisomérica de **147**, inédita, foi obtida com 38% de rendimento com recuperação de 60% de **146**. As estruturas dos compostos dessa mistura foram confirmadas por meio de análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 67) e  $^{13}\text{C}$  (Figura 68), EM de alta resolução (ANEXO DF) e IV (ANEXO DG).

**Figura 67 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) dos acetais 147**



**Figura 68 – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) dos acetais 147**



A análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura de **147** (Figura 67) permitiu verificar a formação da mistura diastereoisomérica dos acetais **147**, devido à presença de dois multipletos em 7,50–7,30 e 7,00–6,80 ppm, ambos integrados para três hidrogênios cada, atribuídos aos hidrogênios fenílicos H-10 e H-14, e H-11 e H-13, respectivamente. A presença de dois simpletos em 5,86 e 5,75 ppm, referentes aos H-8, na proporção de 1:0,5 e um sinal simpleto, integrado para cinco hidrogênios, referente aos hidrogênios metoxílicos confirmam a proteção de **146** na forma dos acetais **147**. Os demais sinais verificados no espectro são semelhantes com os sinais do material de partida.

Pelo espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **147** (Figura 68) também foi possível observar a presença da mistura diastereoisomérica dos acetais *p*-metoxifenílicos **147**, devido à presença de sinais duplicados em  $\delta$  160,4 e 160,2; 130,7 e 130,1; 128,1 e 127,8; 103,9 e 103,0; 77,2 e 76,5; 70,8 e 70,1; e 33,5 e 33,4 atribuídos aos C-12, C-9, C-10 e C-14, C-8, C-2, C-1 e C-3, respectivamente. Os demais sinais de carbono presentes nesse acetal foram observados em  $\delta$  113,7; 55,3; 31,8; 25,4; 22,6 e 14,0 referentes aos C-11 e C-13,  $\text{OCH}_3$ , C-5, C-4, C-2 e C-7, respectivamente.

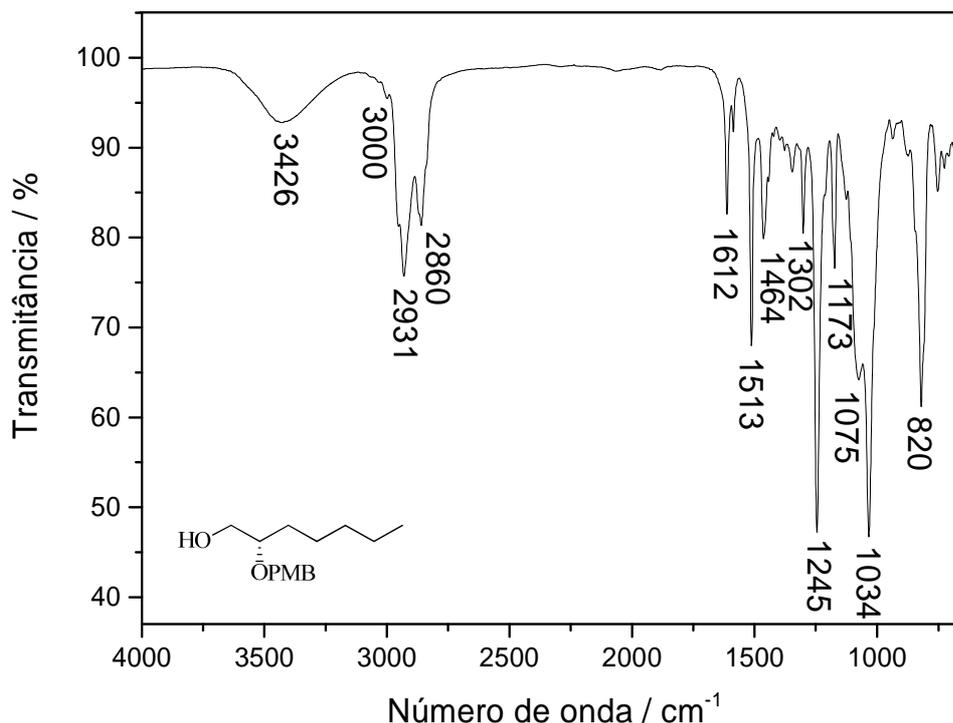
Diante do baixo rendimento obtido, o diol **146** foi submetido ao protocolo de acetalização com aquecimento a 45 °C (CHANDRASEKHAR *et al.*, 2002) por 10 horas, mudança que permitiu a obtenção de **147** com 91% de rendimento.

De posse da mistura desses acetais obtida por condições otimizadas, ela foi submetida a etapa de abertura regioseletiva com DIBAL-H em presença  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (KAMAL *et al.*, 2014) para a obtenção do álcool **148** com 70% de rendimento. A formação de **148** foi confirmada por meio de análise do espectro no infravermelho (Figura 69), no qual observou-se a presença de uma banda larga em  $3426\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação O-H de álcool (BARBOSA, 2008).

O álcool **148**, inédito, também foi caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$  (ANEXO DH) e  $^{13}\text{C}$  (ANEXO DI), EM de alta resolução (ANEXO DJ) e rotação específica ( $[\alpha]_{\text{D}}^{24,4} = +21,85$  (c 3,02,  $\text{CHCl}_3$ )).

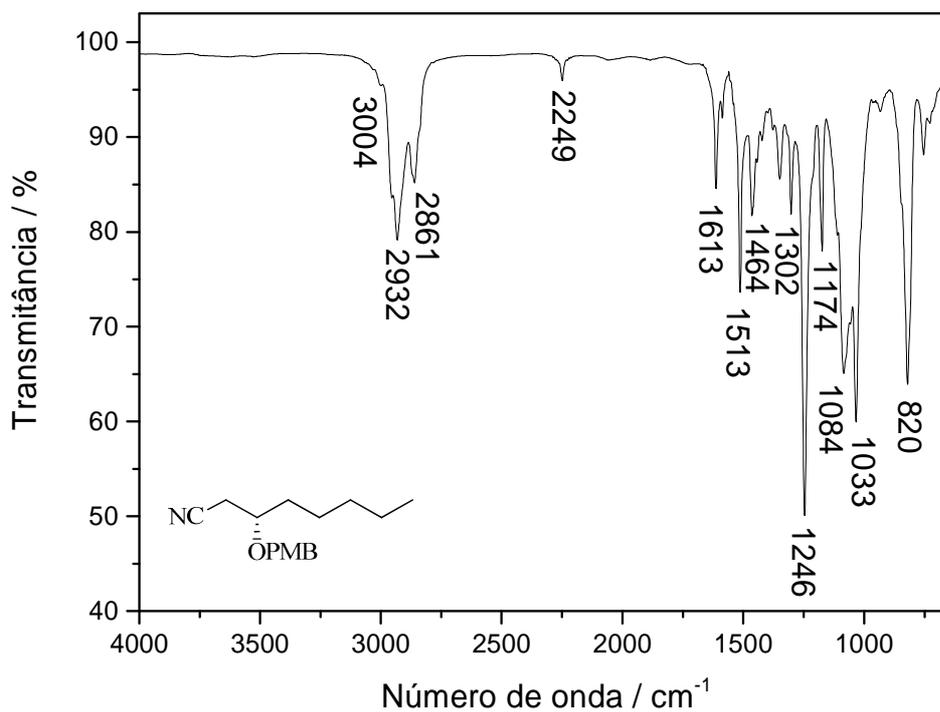
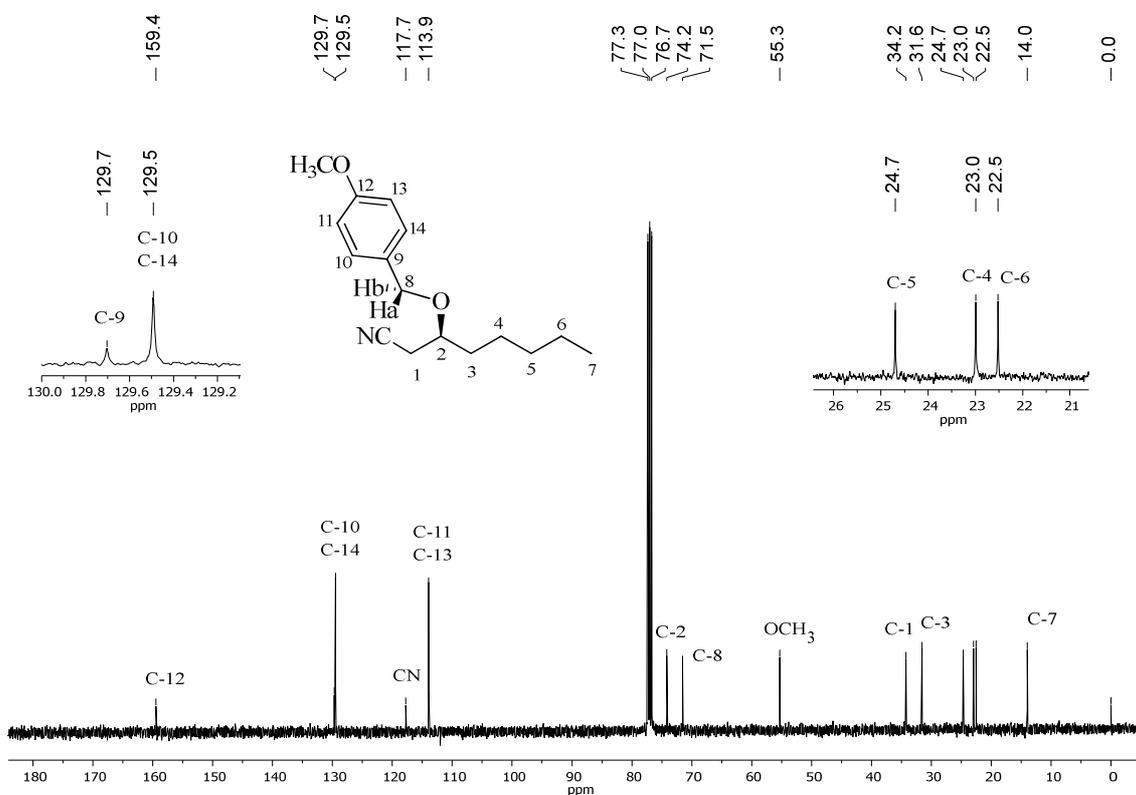


Figura 69 – Espectro no IV (ATR) do álcool 148



O álcool **148** foi convertido na respectiva nitrila **150**. Inicialmente, **148** foi tratado com trifetilfosfina e tetrabrometo de carbono em presença de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à temperatura ambiente (ZHANG *et al.*, 2015) para a formação do respectivo brometo **149** com 90% de rendimento, após a purificação cromatográfica. O brometo **149** foi submetido à reação de substituição nucleofílica bimolecular empregando NaCN em DMF à temperatura de 60 °C (ZHANG *et al.*, 2015) para a obtenção da nitrila **150** com 84% de rendimento. A função nitrila de **150** pode ser confirmada por meio de análise do espectro no IV (Figura 70), no qual verificou-se a presença de uma banda aguda em 2249 cm<sup>-1</sup> proveniente do estiramento da ligação C≡N (BARBOSA, 2008), e pelo espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Figura 71), onde é possível observar a presença de um sinal em 117,7 ppm característico de C≡N (PAVIA *et al.*, 2012). Os demais sinais observados no espectro de RMN de <sup>13</sup>C são semelhantes com os sinais do material de partida.

Além desses espectros, a estrutura da inédita nitrila **150** foi caracterizada por EM de alta resolução (ANEXO DK), RMN de <sup>1</sup>H (ANEXO DL) e rotação específica ( $[\alpha]_D^{24,6} = +44,44$  (c 0,54, CHCl<sub>3</sub>)).

Figura 70 – Espectro no IV (ATR) da nitrila **150**Figura 71 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da nitrila **150**

Posteriormente, a tentativa da sequência de redução da nitrila **150** ao respectivo aldeído **151** pelo emprego de DIBAL-H em diclorometano por 15 minutos a  $-65\text{ }^\circ\text{C}$  (NARASIMHULU

*et al.*, 2018), e etapa de olefinação de HWE modificada por Ando (ANDO, 1997), empregando Triton B<sup>®</sup> e o fosfonato **58** a  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ , para a formação do éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **152**, mostrou-se ineficaz. Após a purificação cromatográfica e análise por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , verificou-se a presença de maior quantidade da nitrila de partida e ausência do éster **152**. Devido a isso, repetiu-se o protocolo de redução de nitrila com DIBAL-H, porém empregando maior tempo reacional (1 hora) (SHIINA, 2001). Após a etapa de olefinação e purificação do produto, não verificou-se a formação do éster **152**.

Diante da dificuldade de obtenção do éster **152** e à limitação do tempo, decorrente dos problemas associados à pandemia da covid-19, não foi possível concluir a síntese de (+)-**93**.

## 2.5 CONCLUSÕES

A primeira rota desenvolvida visando a síntese da (–)-argentilactona (**92**) proporcionou a obtenção de 5 compostos, sendo quatro inéditos, a olefina *Z* **128**, o tosilato **133**, o trimetilsililoxi **134** e a cianoidrina **136**. Esses foram obtidos com rendimentos reacionais que variaram entre 87–96%, exceto **136**, que foi obtido com 67% de rendimento reacional. Já a segunda rota desenvolvida nesse trabalho, produziu mais 3 compostos inéditos: os acetais **140**, o álcool **141** e a nitrila **143**. Esses foram obtidos com 89, 83 e 75% de rendimento reacional, respectivamente. Vale salientar, que a sequência de etapas proposta para a obtenção desses compostos nunca foi relatada para a síntese de 5,6-di-hidropiran-2-onas.

No estudo para o desenvolvimento de uma nova rota sintética para a formação da (+)-massoialactona (**93**) foram sintetizados outros cinco compostos, sendo quatro inéditos, as olefinas **129**, os acetais **147**, o álcool **148** e a nitrila **150**. Esses foram obtidos com rendimentos reacionais que variaram de 70–91%.

A obtenção desses compostos, bem como o aprimoramento das metodologias de olefinação de Wittig descritas na literatura para o emprego de sais alifáticos, são uma grande contribuição para a química orgânica sintética. As modificações realizadas nessa reação, permitiram a obtenção das olefinas **128** e **129** com 93 e 80% de rendimento, respectivamente, em elevada estereosseletividade e com reprodutibilidade satisfatória, muitas vezes, em desacordo com as metodologias descritas na literatura. Além do fato de termos as nitrilas **143** e **150** como intermediários avançados para a síntese de (–)-**92** e (+)-**93**, respectivamente. Entretanto, vale salientar que não foi possível concluir a síntese dos compostos, por vários fatores envolvidos, principalmente pela limitação do tempo disponível a partir da retomada dos trabalhos de bancada por causa da interrupção desses devido à pandemia da covid-19.

## CONCLUSÃO GERAL

No presente trabalho foi possível desenvolver diversos estudos empregando o D-manitol como material de partida visando a síntese estereosseletiva das 5,6-di-hidropiran-2-onas: (-)-cleistenolida (**1**), (-)-argentilactona (**92**) e (+)-massoialactona (**93**).

Nos estudos visando a síntese da (-)-cleistenolida (**1**), primeira parte desse trabalho, foram obtidos 27 compostos, sendo quinze inéditos: as olefinas **Z 40** e **55**, os dióis **38** e **43**, os trítol ésteres **44** e **45**, o silil éter **49**, o diol **Z 66**, o éster **Z 67**, o ácido carboxílico **68**, a amida **72**, o furano ácido **78** e as  $\gamma$ -lactonas **64**, **70**, **71** e **79**, com rendimentos globais que variaram de 8–45% (Figura 72). Cabe destacar, que os butenolídeos **70** e **71** são os intermediários-chave para a nossa proposta de síntese desse produto natural e suas sínteses foram relatadas em importante revista da área.

Além disso, durante o desenvolvimento dos estudos sintéticos para a obtenção de (-)-**1** foram realizadas investigações para desproteger seletivamente o triacetonídeo do D-manitol (**53**) e da olefina **Z 55**, nos quais, o emprego de PPTS em metanol a 35 °C por 3 horas promoveu a formação do 1,2:3,4-diacetonídeo do D-manitol (**22**) em 39% de rendimento, valor superior ao obtido empregando o método relatado na literatura (27%). Já o uso da solução de HCl 2 mol L<sup>-1</sup> em etanol à temperatura ambiente por 9 horas propiciou a obtenção do monodiol **66** em 68% de rendimento. Também foi desenvolvida uma metodologia reprodutível para a obtenção do fosfonato **58**, um reagente específico para a obtenção de alcenos **Z** em reações de olefinação de HWE, o qual forneceu o alceno **55** em 89% de rendimento e razão diastereoisomérica **Z:E** de 94:6, a partir de **22**.

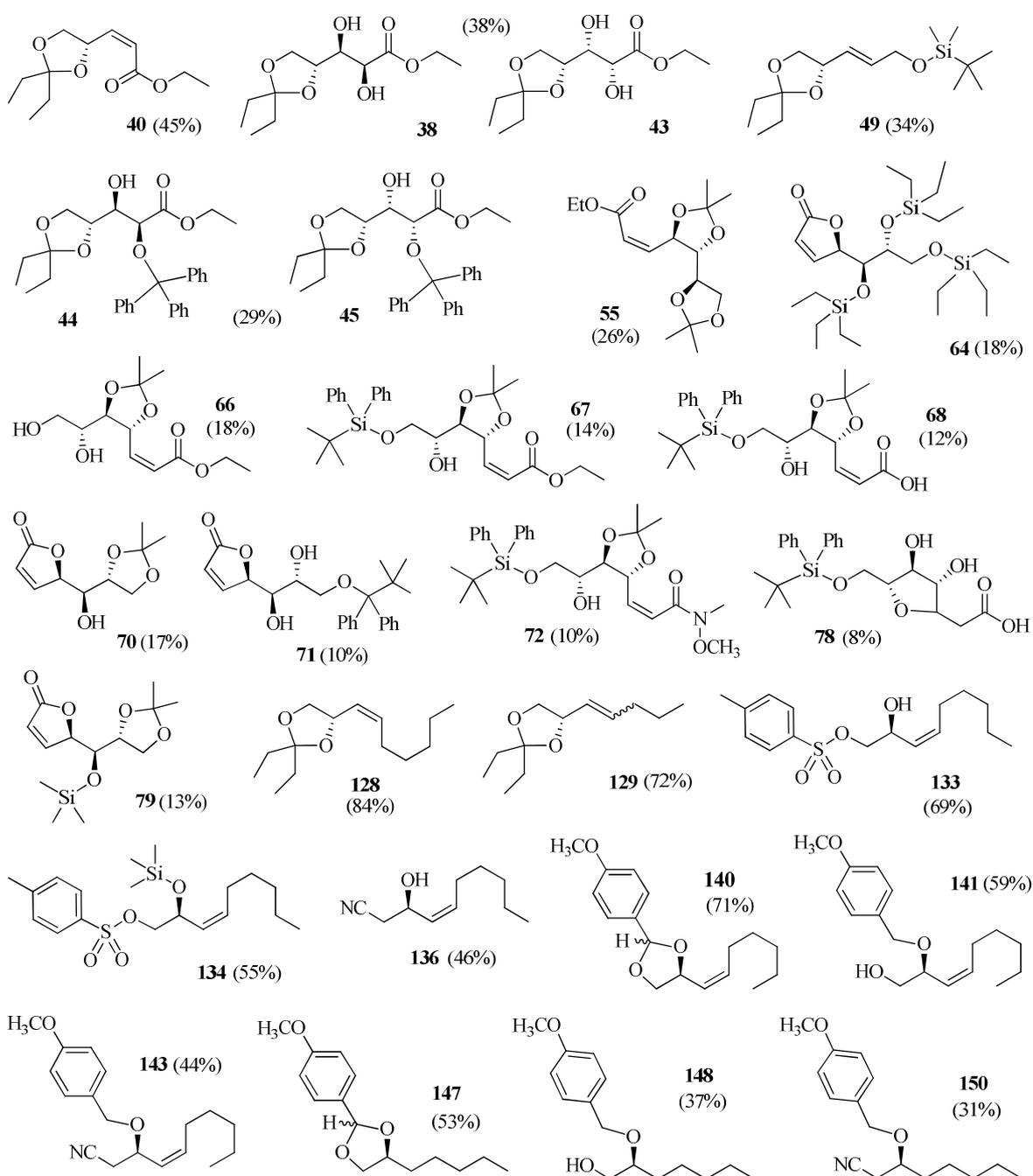
A segunda parte desse trabalho realizada a fim de obtenção das  $\delta$ -lactonas (-)-**92** e (+)-**93**, propiciou a obtenção de mais treze compostos, dos quais onze são inéditos: a olefina **Z 128**, o tosilato **133**, o trimetilsililoxi **134**, a cianoidrina **136**, os acetais **140**, o álcool **141**, a nitrila **143**, as olefinas **129**, os acetais **147**, o álcool **148** e a nitrila **150** (Figura 72). Esses compostos foram obtidos com rendimentos globais que variaram de 31–84%, sendo as nitrilas **143** e **150**, intermediários-chaves para a síntese de (-)-**92** e (+)-**93**.

Ademais, para a obtenção das olefinas **128** e **129**, foi necessário realizar aprimoramentos das metodologias descritas na literatura para a reação de olefinação de Wittig usando sais alifáticos, devido as dificuldades de reprodutibilidade desses protocolos. As modificações realizadas permitiram a obtenção das olefinas **128** e **129** com 93 e 80% de rendimento, respectivamente e com reprodutibilidade. Essa é uma grande contribuição para a química

orgânica sintética, haja vista que muitas vezes, as metodologias descritas na literatura não são reprodutíveis.

Por fim, cabe ressaltar que não foi possível concluir as sínteses dos compostos (-)-**1**, (-)-**92** e (+)-**93**, devido a alguns insucessos reacionais e também à limitação do tempo e outras consequências ocasionadas pela pandemia da covid-19. Entretanto, esse trabalho também possibilitou a publicação de um artigo de revisão sobre a classe das lactonas, foco dos estudos da tese, em uma prestigiosa revista internacional.

**Figura 72 – Estruturas químicas dos compostos inéditos sintetizados a partir do D-manitol**



## PARTE EXPERIMENTAL

### 1 Técnicas Experimentais

#### 1.1 Cromatografia em Camada Delgada

Para a realização de cromatografia em camada delgada (CCD) foram empregadas placas WHATMAN AL/SIL G/UV254. Após a eluição, as placas foram observadas em câmara sob luz ultravioleta ( $\lambda = 254$  nm) e foram reveladas com solução de ácido fosfomolibdico (12 g de  $\text{H}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{MoO}_3 \cdot 48\text{H}_2\text{O}$ ) em 250 mL de etanol), solução de vanilina (4 g de vanilina em 100 mL de etanol e 0,5 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado), solução de permanganato de potássio (3 g de  $\text{KMnO}_4$ , 20 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e 5 mL de  $\text{KOH}$  5 % em 300 mL de água) e iodo molecular (ARMAREGO e PERRIN, 1996).

#### 1.2 Cromatografia em coluna

As separações empregando coluna de adsorção foram realizadas com sílica gel (70-230 Mesh, Sigma Aldrich), sílica flash (230-400 Mesh, Sigma Aldrich) e alumina neutra (Sigma Aldrich) como fases estacionárias e eluentes apropriados como fases móveis. As amostras foram inicialmente incorporadas à sílica em evaporador rotatório e adicionadas pelo topo da coluna previamente empacotada com o eluente adequado para cada separação. As frações coletadas foram analisadas por meio de CCD.

### 2 Caracterização das substâncias

#### 2.1 Espectroscopia no Infravermelho

Os espectros no infravermelho foram obtidos em espectrofotômetro FT-IR VARIAN 660 equipado com GladiATR (Departamento de Química – UFV), Perkin Elmer FTIR BX (Departamento de Química – UFMG) e Perkin Elmer FT-IR Spectrum One (Laboratório de Química Farmacêutica e Medicinal, Faculdade de Farmácia – UFMG)

#### 2.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ , 200 e 400 MHz) e de carbono-13 (RMN de  $^{13}\text{C}$ , 50 e 100 MHz) foram obtidos em equipamento BRUKER 200 MHz e BRUKER Nanobay e Onebay de 400 MHz (LAREMAR, Departamento de Química

– UFMG). Como solvente foram utilizados clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ), empregando como padrão de referência interna  $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$  nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00$  nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , e metanol deuterado ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ), com emprego dos sinais de metanol residual como padrão interno de referência,  $\delta = 3,31$  nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $\delta = 49,15$  para os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ . As constantes de acoplamento escalar ( $J$ ) foram expressas em Hertz (Hz).

### 2.3 Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Os espectros de massas de alta resolução (LC-MS/MS) foram obtidos em equipamento Shimadzu Nexera UHPLC acoplado a espectrômetro de massas de alta resolução Bruker maXis ETD ESI-QTOF do Laboratório de Química de Produtos Naturais Bioativos (QPNB) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) - Instituto René Rachou (IRR), Belo Horizonte – MG.

### 2.4 Temperatura de fusão

As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelho MQAPF-302 MICROQUÍMICA e não foram corrigidas.

### 2.5 Rotação Específica ( $[\alpha]_D$ )

Os valores de  $[\alpha]_D$  foram medidos usando polarímetro Anton Paar MCP 300 equipado com lâmpada de vapor de sódio com comprimento de onda igual a 589 nm do Laboratório de Produtos Naturais (laboratório 610) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) - Instituto René Rachou (IRR), Belo Horizonte – MG. A concentração da solução foi denotada como  $c$  e foi calculada como grama por mililitro (g/100 mL), no qual o solvente foi indicado em ( $c$ , solvente).

### 2.6. Cromatografia Gasosa

Os cromatogramas foram obtidos em um cromatógrafo a gás SHIMADZU, modelo 2010-Plus, do Laboratório de Catálise Organometálica do Departamento de Química – UFMG usando uma coluna capilar RTx® (30 m x 0,25 mm) e detector de ionização de chama (FID). O método de análise utilizado foi injeção de 1,0  $\mu\text{L}$  de amostra, split 1:50, fluxo de  $\text{H}_2$  de 40 mL/min (pressão de 162,6 kPa), temperatura do injetor e detector a 320 °C e da coluna a 80 °C com rampa de aquecimento de 20 °C/min, variação de temperatura de 80–310 °C e tempo total de análise de 18 min.

### 3 Tratamento dos solventes

#### 3.1 Secagem da acetona

A acetona (100 mL) foi tratada com  $\text{CaH}_2$  (2,5 g) e o sistema foi agitado e refluxado por 3 horas. Em seguida, o solvente foi destilado e armazenado com peneira molecular 3 Å (ARMAREGO e PERRIN, 1996; FERREIRA, 1992).

#### 3.2 Secagem do acetato de etila

Ao acetato de etila (300 mL) foi acrescentado  $\text{CaH}_2$  (3 g) e o sistema foi agitado e refluxado por 3 horas. Em seguida, o solvente foi destilado e armazenado com peneira molecular 4 Å (ARMAREGO e PERRIN, 1996).

#### 3.3 Secagem da acetonitrila

A acetonitrila foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada, destilada e armazenada em frasco de vidro âmbar com peneira 3 Å (ARMAREGO e PERRIN, 1996).

#### 3.4 Secagem do diclorometano

Ao diclorometano (300 mL) foi adicionado  $\text{CaH}_2$  (3,0 g) e o sistema foi agitado e refluxado por 3 horas. Em seguida, o solvente foi destilado e armazenado com peneira molecular 4 Å (ARMAREGO e PERRIN, 1996).

#### 3.5 Secagem da dimetilformamida

A dimetilformamida (100 mL) foi acrescentado  $\text{MgSO}_4$  (2,5 g) e o sistema foi agitado por 48 horas. O solvente foi destilado sob vácuo e armazenado com peneira molecular 3 Å (ARMAREGO e PERRIN, 1996).

#### 3.6 Secagem do metanol/etanol/*t*-butanol

Ao álcool (300 mL) foram acrescentados  $\text{Mg}^0$  (1,5 g) e  $\text{I}_2$  (0,5 g) e o sistema foi agitado e refluxado até a completa descoloração da solução e consumo do  $\text{Mg}^0$ . Em seguida, o solvente foi destilado e armazenado com peneira molecular 3 Å (ARMAREGO e PERRIN, 1996).



### 3.7 Secagem do tetrahidrofurano/éter etílico

Ao THF/Et<sub>2</sub>O (300 mL) foram acrescentados sódio metálico em pedaços e benzofenona. A solução foi agitada e refluxada até aquisição de coloração azul persistente. O solvente foi destilado e usado imediatamente (ARMAREGO e PERRIN, 1996).

### 3.8 Tratamento do hexano

O solvente hexano das marcas Synth, Êxodo e CRQ (Cromato Produtos Químicos Ltda) foi purificado por destilação fracionada e armazenado em frasco de vidro âmbar.

## 4 Tratamento dos reagentes

### 4.1 Ativação de Pd/C

O Pd/C Charcoal Sigma Aldrich (2,0 g) e isopropanol (5 mL) foram adicionados a um reator de aço inoxidável de alta pressão. Esse foi pressurizado a 80 bar com atmosfera de H<sub>2</sub>. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 21 horas. O sistema foi despressurizado e o catalisador foi filtrado sob papel de filtro, lavado com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 x 5 mL), e após secagem natural, ele foi seco em estufa a 100 °C por 16 horas. O catalisador foi resfriado em dessecador sob vácuo, armazenado em frasco de vidro âmbar e mantido em dessecador.

### 4.2 Ativação do zinco em pó (Dust)

O zinco em pó Dust (3,3 g; 50 mmol) foi lavado com solução de HCl 2% (3 x 20 mL), água destilada (20 mL), etanol (20 mL) e éter etílico (20 mL). O reagente foi seco em estufa a 100 °C por 24 horas, resfriado em dessecador, armazenado em frasco de vidro âmbar e mantido em dessecador (ARMAREGO e PERRIN, 1996).

### 4.3 Recristalização do PPTS

O reagente oleoso PPTS 98% Sigma Aldrich foi recristalizado à temperatura ambiente pelo emprego de acetona da marca Synth para a obtenção de cristais incolores.

### 4.4 Secagem do K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

O K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> Sigma Aldrich foi seco em mufla a 300 °C por 3 horas. Após o resfriamento, ele foi armazenado em frasco de vidro âmbar e mantido em dessecador (ARMAREGO e PERRIN, 1996).

#### 4.5 Titulação do BuLi

A uma solução de mentol Sigma Aldrich (96,9 mg; 0,62 mmol) e 2,2'-bipiridil Sigma Aldrich em THF anidro (10 mL) foi adicionado, gota a gota, uma solução comercial de BuLi em hexano até aquisição de coloração vermelha persistente da solução (ARMAREGO e PERRIN, 1996).

#### 4.6 Tratamento da sílica gel

A sílica gel usada nas purificações (70,0 g) foi recuperada por tratamento com H<sub>2</sub>O (75 mL), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% Synth (20 mL) e HNO<sub>3</sub> 53% FMaia (5 mL). A mistura foi deixada em repouso por 12 horas, colocado em coluna e lavada com H<sub>2</sub>O até obtenção de teste negativo para o resíduo de peróxido (5 mL de solução de Fe(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O a 1% (m/v); 0,5 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,5 mol L<sup>-1</sup>; 0,5 mL de NH<sub>4</sub>SCN 0,1 mol L<sup>-1</sup> e 5 mL do efluente. A coloração marrom da solução indica teste positivo para H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e pH neutro do efluente da coluna (ARMAREGO e PERRIN, 1996).

#### 4.7 Tratamento do KCN

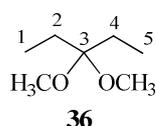
Uma solução saturada de KCN em H<sub>2</sub>O/etanol (1:3) a 60 °C foi filtrada e resfriada à temperatura ambiente. Ao filtrado foi adicionado etanol absoluto até a completada cristalização do reagente. A solução foi resfriada para a temperatura ambiente (2–3 h), filtrada e os cristais lavados com EtOH absoluto, e seco, primeiro a 70–80 °C por 2-3 h, depois a 105 °C por 2 h. Após o resfriamento, ele foi armazenado em frasco de vidro âmbar (ARMAREGO e PERRIN, 1996).

Obs. 1: Os resíduos gerados no tratamento e nas reações envolvendo esse reagente foram tratados com sulfato ferroso amoniacal (1,0 g de FeSO<sub>4</sub> para cada 0,2 g de cianeto empregado), para a conversão do íon CN<sup>-</sup> em um complexo de ferrocianeto [Fe(CN)<sub>6</sub>]<sup>4-</sup>, um precipitado azulado. A formação desse indica a neutralização do íon cianeto. Esse tratamento é de fundamental importância para a posterior realização do descarte do resíduo pela empresa responsável, além de garantir a segurança dos usuários do laboratório, pois impedi a formação de HCN(g), um gás tóxico e letal.

## 5 Procedimentos Sintéticos

Obs. 2: A numeração apresentada nas estruturas químicas dos compostos correspondem à numeração utilizada para a atribuição dos sinais nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , subespectros DEPT e mapas de contornos COSY, NOESY e HSQC, e não da numeração dos mesmos segundo a nomenclatura IUPAC.

### 5.1 Preparo do 3,3-dimetoxipentano (**36**)



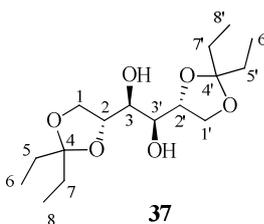
A uma solução de pentan-3-ona Sigma Aldrich (9,4 mL; 89,0 mmol) foram adicionados MeOH anidro (20,0 mL; 494 mmol), *p*-TsOH Sigma Aldrich (12,0 mg; 69,7 mmol) e ortoformato de trimetila Sigma Aldrich (10,2 mL; 61,1 mmol), lentamente. A mistura foi agitada e refluxada a 64 °C por 4 horas. Hexano (10,0 mL) e NaOH (50,0 mg) foram adicionados e o sistema foi agitado por 30 minutos. O produto foi purificado por destilação fracionada, sendo **36** recolhido a 120 °C como um óleo incolor com 73% de rendimento (18,3 g).

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 3,15 (6H, s, O- $\text{CH}_3$ ), 1,60 (4H, q,  $J = 8,0$  Hz, H-2 e H-4), 0,82 (6H, t,  $J = 8,0$  Hz, H-1 e H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (atribuição) 104,2 (C-3), 47,2 (O- $\text{CH}_3$ ), 24,4 (C-2 e C-4), 8,0 (C-1 e C-5).

**RMN de  $^1\text{H}$  literatura (GIERSH e FARRIS, 2004) (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,15; 1,60; 0,82.

### 5.2 Preparo do (1*S*,2*S*)-1,2-bis-[(4*R*)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il]-etano-1,2-diol (**37**)



A uma suspensão do D-manitol Sigma Aldrich (5,00 g; 27,4 mmol) e CSA Fluka (291,8 mg; 0,261 mmol) em DMF anidra (24,0 mL) foi adicionado **36** (11,3 mL; 68,6 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente e atmosfera inerte por 24 horas. Éter etílico (100

mL) e solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (25,0 mL) foram adicionados e a fase aquosa foi extraída com  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 50 mL). A fase orgânica foi reunida e lavada com solução aquosa saturada de  $\text{NaCl}$ , seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e o solvente foi removido em evaporador rotatório sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica ( $\text{SiO}_2$ , hexano/ $\text{AcOEt}$  90:10, 80:20 e 60:40) para a obtenção do produto **37** como um sólido branco com 90% de rendimento (7,9 g).

**CCD (Sílica gel HPTLC):**  $R_f = 0,71$  (hexano: $\text{AcOEt}$  1:1)

$[\alpha]_D^{26,7} = +7,60$  ( $c$  5,0,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) experimental

+7,80 ( $c$  5,0,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) literatura (SCHMID e BRADLEY, 1992)

**Temperatura de fusão:** 90,2 – 91,3 °C experimental

94,1 – 95,3 °C literatura (SCHMID e BRADLEY, 1992)

**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  / $\text{cm}^{-1}$ ):** 3392, 3291, 2972, 2938, 2882, 1461, 1357, 1272, 1175, 1077, 914, 649.

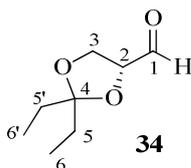
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 4,20–4,10 (4H, m, H-1 e H-1'), 4,00–3,85 (2H, m, H-2 e H-2'), 3,77 (2H, t,  $J = 6,0$  Hz, H-3 e H-3'), 2,80 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz, O-H), 1,75–1,55 (8H, m, H-5, H-7, H-5', H-7'), 0,90 (12H, dt,  $J = 8,0$  e 4,0 Hz, H-6 e H-8, H-6' e H-8').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (atribuição) 113,3 (C-4 e C-4'), 76,2 (C-3 e C-3'), 71,6 (C-2 e C-2'), 67,4 (C1 e C1'), 29,6 e 29,0 (C-5, C-7, C-5' e C-7'), 8,2 e 8,1 (C-6, C-8, C-6' e C-8').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  literatura (POWELL *et al.*, 2002) (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  113,2; 76,1; 67,3; 29,5; 28,9; 8,2; 8,0.

**HRMS (ESI-QTOF):**  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{Na}$ : 341,1935; encontrado: 341,1938.

### 5.3 Preparo do (4*R*)-(4-formil)-2,2-dietil-1,3-dioxolano (**34**)



A uma solução do diol **37** (1,00 g; 3,14 mmol) em  $\text{Et}_2\text{O}$  (11 mL) foram adicionados TBAF Sigma Aldrich (18,0 mg; 0,069 mmol),  $\text{H}_2\text{O}$  (6 mL) e  $\text{NaIO}_4$  Sigma Aldrich (1,45 g; 6,28 mmol) em pequenas porções. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. Solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) foi adicionada e a fase aquosa foi extraída com

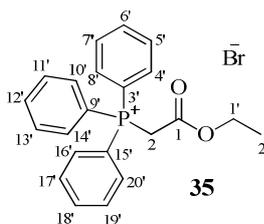
AcOEt (3 x 15 mL). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NaCl, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente foi removido em rotaevaporador sob pressão reduzida para a obtenção do aldeído **34**. O aldeído foi seco sob bomba de alto vácuo por 1 hora, para a obtenção de um óleo amarelado, e submetido à próxima etapa sem a prévia purificação.

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,65 (hexano/AcOEt 60:40)

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 9,74 (2H, d, J = 4,0 Hz, H-1), 4,30–3,80 (3H, m, H-2 e H-3), 1,80–1,50 (4H, m, H-5 e H-5'), 1,00–0,80 (6H, m, H-6 e H-6').

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (atribuição) 201,8 (C=O), 115,5 (C-4), 80,2 (C-2), 65,9 (C-3), 29,5 e 29,0 (C-5 e C-5'), 8,3 e 8,1 (C-6 e C-6').

#### 5.4 Preparo do brometo de (2-etoxi-2-oxoetil)-trifenilfosfônio (35)



A uma solução de PPh<sub>3</sub> 99% Lancaster (4,07 g; 15,5 mmol) em AcOEt anidro (10 mL) foi adicionado uma solução de bromoacetato de etila Sigma Aldrich (1,7 mL) em AcOEt anidro (8 mL), gota a gota. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 12 horas. A solução foi filtrada sob vácuo e o produto foi lavado com porções de Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL) para a obtenção de **35** como um sólido branco com 91% de rendimento (6,03 g).

**Temperatura de fusão:** 147,0 – 148,8 °C experimental

151 – 154 °C literatura (MANONI e CONNON, 2014)

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,11 (hexano/AcOEt 70:30)

**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3495, 3426, 2813, 2745, 1730, 1438, 1291, 1110, 684, 508.

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 8,00–7,35 (15H, m, H-4', H-5', H-6', H-7', H-8', H-10', H-11', H-12', H-13', H-14', H-16', H-17', H-18', H-19' e H-20'), 5,40 (2H, d, J = 14,0 Hz, H-2), 4,03 (2H, q, J = 6,0 Hz, H-1'), 1,05 (3H, t, J = 6,0 Hz, H-2').

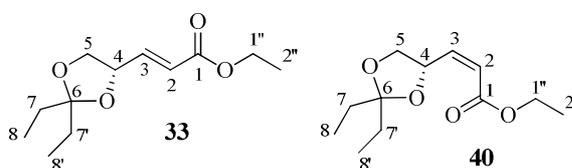
**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (atribuição) 164,2 (C=O), 135,2 (C-6', C-12' e C-18'), 133,8 (J = 10,5 Hz, C-5', C-7', C-11', C-13', C-17' e C-19'), 130,2 (J = 13,0 Hz, C-4', C-8', C-10',

C-14', C-16', C-20'), 117,6 ( $J = 90,0$  Hz, C-3', C-9' e C-15'), 62,7 (C-1'), 32,9 ( $J = 55,0$  Hz, C-2), 13,6 (C-2').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  literatura (ALVAREZ-SÁNCHEZ *et al.*, 2003) (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  164,6; 135,1; 133,9; 130,2; 117,8; 33,2; 13,6.

**HRMS (ESI-QTOF):**  $m/z$   $[\text{M}-\text{Br}]^+$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{OP}$ : 349,1352; encontrado: 349,1355.

### 5.5 Síntese da (2*E*,4*S*)-3-(2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)acrilato de etila (33) e (2*Z*,4*S*)-3-(2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)acrilato de etila (40)



#### 5.5.1 Experimentos para a reação de olefinação de Wittig

Metodologias especificadas na Tabela 1 (p. 23):

**Entrada 1:** Ao aldeído **34** (0,992 g; 6,28 mmol) foram adicionados solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (68 mL) e o sal **35** (3,61 g; 8,41 mmol), em pequenas porções. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas e o produto foi extraído com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e evaporada em rotaevaporador sob baixo vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica ( $\text{SiO}_2$ , hexano/ $\text{AcOEt}$  95:5) para a obtenção de **33** e **40** como óleos incolores com 36 e 50% de rendimento, respectivamente.

**Entrada 2:** Ao aldeído **34** (199,7 mg; 1,26 mmol) foi adicionado o sal de Wittig **35** (812,4 mg; 1,90 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (873,4 mg; 6,32 mmol) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 22 horas. A solução foi filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador sob baixo vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica ( $\text{SiO}_2$ , hexano/ $\text{AcOEt}$  95:5) para a obtenção de **33** e **40** como óleos incolores com 41 e 17% de rendimento, respectivamente.

**Entrada 3:** Ao sal **35** (1,93 g; 4,48 mmol) foram adicionados  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,07 g; 15,0 mmol) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL). A mistura foi aquecida a  $40^\circ\text{C}$  e adicionado, gota a gota, uma solução do aldeído **34** (236,6 mg; 1,50 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL). A mistura foi agitada sob refluxo por 2 horas. A solução foi resfriada, filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador sob baixo

vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 95:5) para a obtenção de **33** e **40** com 55 e 33% de rendimento, respectivamente.

**Entrada 4:** A uma solução do sal **35** (543,2 mg; 1,27 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) foram adicionados DBU 98% (0,3 mL; 1,90 mmol) e uma solução do aldeído **34** (100,2 mg; 0,63 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL), gota a gota. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 19 horas. Depois, H<sub>2</sub>O (15 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e evaporada em rotaevaporador sob baixo vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 95:5) para a obtenção de **33** e **40** com 38 e 11% de rendimento, respectivamente.

**Entrada 5:** A uma solução do sal **35** (543,0 mg; 1,27 mmol) e LiCl (68,0 mg; 1,60 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) foram adicionados DBU 98% (0,3 mL; 1,90 mmol) e uma solução do aldeído **34** (100,0 mg; 0,633 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL), gota a gota. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 19 horas. Depois, H<sub>2</sub>O (15 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e evaporada em rotaevaporador sob baixo vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 95:5) para a obtenção de **33** e **40** com 13 e 11% de rendimento, respectivamente.

### 5.5.2 Experimento para a reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons

Ao aldeído **34** (0,892 g; 5,65 mmol) foram adicionados 2-(dietoxifosforil)acetato de etila 98% Sigma Aldrich (**42**) (1,5 mL; 8,78 mmol) e solução de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 6 mol L<sup>-1</sup> (28 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas. A fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL), sendo a fase orgânica reunida, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e evaporada em rotaevaporador sob baixo vácuo. O resíduo foi purificado em cromatografia em coluna (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 95:5) para a obtenção de **33** e **40** com 85 e 3% de rendimento, respectivamente.

Dados do composto **33**:

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,18 (hexano/AcOEt 95:5)

[α]<sub>D</sub><sup>25,2</sup> = +43,90 (c 1,03, CHCl<sub>3</sub>)

**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 2975, 2940, 2882, 1719, 1662, 1463, 1260, 1169, 1077, 1035, 915.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 6,87 (1H, dd, J = 15,6 e 5,6 Hz, H-3), 6,12 (1H, dd, J = 15,6 e 1,6 Hz, H-2), 4,70–

4,60 (1H, m, H-4), 4,30–4,10 (3H, m, H-5a e H-1''), 3,61 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz, H-5b), 1,80–1,60 (4H, m, H-7 e H-7'), 1,29 (3H, t,  $J = 8,0$  Hz, H-2''), 0,92 (6H, q,  $J = 8,0$  Hz, H-8 e H-8').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (atribuição) 166,1 (C=O), 144,4 (C-2), 122,6 (C-3), 114,2 (C-6), 75,4 (C-4), 69,4 (C-5), 60,6 (C-1''), 29,9 e 29,6 (C-7 e C-7'), 14,3 (C-2''), 8,2 e 8,1 (C-8 e C-8').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  literatura (POWELL *et al.*, 2002) (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  165,9; 144,2; 122,4; 114,1; 75,3; 69,3; 60,5; 53,4; 29,7; 29,4; 14,1; 8,0.

**HRMS (ESI-QTOF):**  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$ : 251,1254; encontrado: 251,1258.

Dados do composto **40**:

**CCD (Sílica gel HPTLC):**  $R_f = 0,36$  (hexano/AcOEt 95:5)

$[\alpha]_D^{25,5} = +127,73$  ( $c$  1,19,  $\text{CHCl}_3$ )

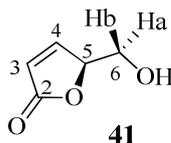
**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  / $\text{cm}^{-1}$ ):** 2975, 2940, 1716, 1645, 1411, 1186, 1074, 1027, 917, 821.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 6,36 (1H, dd,  $J = 11,6$  e 8 Hz, H-3), 5,85 (1H, dd,  $J = 11,6$  e 1,6 Hz, H-2), 5,51 (1H, dq,  $J = 8,0$  e 1,6 Hz, H-4), 4,38 (1H, dd,  $J = 6,0$  e 4,0 Hz, H-5a), 4,17 (2H, q,  $J = 8,0$  Hz, H-1''), 3,56 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz, H-5b), 1,80–1,60 (4H, m, H-7 e H-7'), 1,29 (3H, t,  $J = 8,0$  Hz, H-2''), 0,92 (6H, q,  $J = 8,0$  Hz, H-8 e H-8').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (atribuição) 165,8 (C=O), 149,0 (C-2), 121,0 (C-3), 113,9 (C-6), 73,9 (C-4), 69,8 (C-5), 60,6 (C-1''), 29,8 e 29,6 (C-7 e C-7'), 14,3 (C-2''), 8,3 e 8,1 (C-8 e C-8').

**HRMS (ESI-QTOF):**  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$ : 251,1254; encontrado: 251,1255.

### 5.6 Síntese da (S)-5-(hidroximetil)furan-2(5H)-ona (**41**)



A uma solução da olefina **40** (106,4 mg; 0,47 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro (1 mL) foi adicionado o  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$  99% Sigma Aldrich (12,4 mg; 0,48 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas e a solução foi filtrada sob Celite® Fluka. O adsorvente foi lavado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 x 10 mL) e o solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo. O



resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 1:1, 30:70) para a obtenção de **41** como um óleo incolor com 63% de rendimento (53,20 mg).

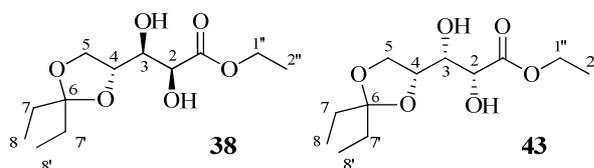
**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,39 (hexano/AcOEt 1:1)

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 7,53 (1H, dd, *J* = 5,6 e 1,6 Hz, H-4), 6,19 (1H, dd, *J* = 5,6 e 1,6 Hz, H-3), 5,20–5,13 (1H, m, H-5), 3,99 (1H, dd, *J* = 12,4 e 4,0 Hz, H-6b), 3,79 (1H, dd, *J* = 12,4 e 4,8 Hz, H-6a), 3,10 (1H, s, O-H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (atribuição) 173,5 (C=O), 153,9 (C-4), 122,8 (C-3), 84,3 (C-5), 62,2 (C-6).

**RMN de <sup>13</sup>C literatura (NI *et al.*, 2020) (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 172,2; 158,6; 122,9; 84,1; 62,3.

**5.7 Síntese dos dióis (2*S*,3*S*)-3-((*R*)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)-2,3-di-hidroxiopropanoato de etila (**38**) e (2*R*,3*R*)-3-((*R*)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)-2,3-di-hidroxiopropanoato de etila (**43**)**



#### 5.7.1 Primeira tentativa (reação de di-hidroxilação empregando OsO<sub>4</sub>)

Ao alceno **33** (0,100 g; 0,43 mmol) foram adicionados NMO (59,3 mg; 0,51 mmol), acetona (3,75 mL), H<sub>2</sub>O (0,50 mL) e solução de OsO<sub>4</sub> 0,15 mol L<sup>-1</sup> (5,4 mg) em H<sub>2</sub>O (0,87 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 27 horas. Solução aquosa saturada de bissulfito de sódio (10 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e evaporada em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 70:30, 1:1) para a obtenção de **38** e **43** como um óleo incolor com 46% de rendimento (51,8 mg) e r.d. de **38:43** igual a 77:23.

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>fS</sub> = 0,59 e 0,48 (hexano/AcOEt 1:1)

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 4,44 (1H, s, O-H), 4,35–4,25 (3H, m, H-1''), 4,18– 4,07 (3H, m, H-5), 4,05–3,95 (1H, m, H-4), 3,94–3,75 (2H, m, H-3), 3,82 (1H, t, *J* = 8,0 Hz, H-3), 3,30–3,10 (1H, m, O-H),

2,74 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-2), 2,36 (1H, d,  $J = 4,0$  Hz, H-2), 1,71–1,58 (7H, m, H-7 e H-7'), 1,36–1,28 (4H, m, H-2''), 1,00–0,80 (8H, m, H-8 e H-8').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (atribuição) 173,6 (C=O), 114,1 e 113,5 (C-6); 76,4 e 75,7 (C-2), 73,5 e 72,5 (C-3), 71,8 e 70,7 (C-4), 67,5 e 66,5 (C-5), 62,5 (C-1''), 29,8, 29,7, 29,4 e 29,3 (C-7 e C-7'), 14,3 (C-2''), 8,5, 8,3, 8,2 e 8,1 (C-8 e C-8').

### 5.7.2 Segunda tentativa (reação de di-hidroxilação assimétrica de Sharpless)

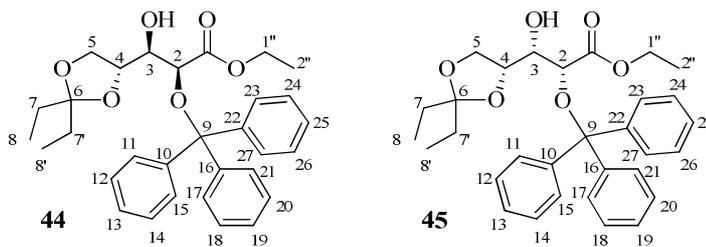
Ao AD-mix- $\beta$  Sigma Aldrich (725,8 mg) foi adicionado uma solução de *t*-BuOH/ $\text{H}_2\text{O}$  na proporção de 1:1 (14 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos, resfriada a 0 °C e adicionado, gota a gota, uma solução do alceno **33** (117,5 mg; 0,515 mmol) em *t*-BuOH/ $\text{H}_2\text{O}$  1:1 (1 mL). A mistura foi agitada a 0 °C por 10 minutos e à temperatura ambiente por 30 horas. A solução foi resfriada a 0 °C, acrescentado  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (769,2 mg; 6,10 mmol) e agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. O produto foi extraído com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 mL) e a fase orgânica foi reunida, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica ( $\text{SiO}_2$ , hexano/AcOEt 70:30, 1:1) para a obtenção de **38** e **43** como um óleo incolor com 50% de rendimento (66,9 mg) e r.d de **38:43** igual a 93:7.

**CCD (Sílica gel HPTLC):**  $R_{fS} = 0,60$  e  $0,50$  (hexano/AcOEt 1:1)

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 4,44 (1H, dd,  $J = 4,8$  e  $1,2$  Hz, O-H), 4,29 (2H, q,  $J = 8,0$  Hz, H-1''), 4,18–4,06 (2H, m, H-5), 4,04–3,94 (1H, m, H-4), 3,89 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz, H-3), 3,31 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, O-H), 2,83 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-2), 2,52 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-2), 1,80–1,55 (4H, m, H-7 e H-7'), 1,32 (3H, t,  $J = 8,0$  Hz, H-2''), 0,91 (6H, q,  $J = 8,0$  Hz, H-8 e H-8').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (atribuição) 173,6 e 172,6 (C=O), 114,0 e 113,5 (C-6), 76,4 e 75,6 (C-2), 73,4 e 72,6 (C-3), 71,8 e 70,7 (C-4), 67,5 e 66,5 (C-5), 62,4 (C-1''), 29,8 e 29,3, 29,7 e 29,3 (C-7 e C-7'), 14,3 (C-2''), 8,4 e 8,1, 8,3 e 8,2 (C-8 e C-8').

**5.8 Síntese dos (2*S*,3*S*)-3-((*R*)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)-3-hidroxi-2-(tritoloxi)propanoato de etila (**44**) e (2*R*,3*R*)-3-((*R*)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)-3-dihidroxiopropanoato de etila (**45**)**



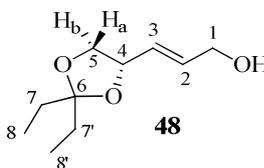
A uma mistura dos dióis **38** e **43** (66,9 mg; 0,26 mmol), obtida no item 5.7.2, foram adicionados DMAP 99% Sigma Aldrich (2,8 mg; 0,02 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) e trietilamina Sigma Aldrich (0,1 mL; 0,72 mmol). A mistura foi resfriada a 0 °C e acrescentado  $\text{TrCl}$  98% Sigma Aldrich (78,0 mg; 0,28 mmol). A solução foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas. Depois, solução aquosa saturada de  $\text{NaCl}$  (10 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica ( $\text{SiO}_2$ , hexano/ $\text{AcOEt}$  70:30, 1:1) para a obtenção de **44** e **45** como um óleo incolor com 77% de rendimento (99,0 mg).

**CCD (Sílica gel HPTLC):**  $R_{fS} = 0,45$  e  $0,39$  (hexano/ $\text{AcOEt}$  3:2)

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 7,48 (1H, s), 7,37–7,30 (9H, m, H-12, H-13, H-14, H-18, H-19, H-20 e H-24), 7,18–7,09 (6H, m, H-11, H-15, H-17, H-21, H-23 e H-27), 7,05 (1H, s), 6,82 (1H, s), 4,45 (1H, s, O-H), 4,23 (3H, dq,  $J = 7,2$  e  $1,6$  Hz, H-1''), 4,19–4,07 (3H, m, H-2 e H-4), 4,03–3,95 (2H, m, H-5a), 3,93–3,85 (2H, m, H-5b), 1,73–1,55 (6H, m, H-7 e H-7'), 1,40–1,22 (5H, m, H-2''), 0,95–0,84 (10H, m, H-8 e H-8').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (atribuição) 173,6 (C=O), 142,5 (C-10, C-16 e C-22), 139,0 (C-10, C-16 e C-22), 129,9 (C-11, C-15, C-17, C-21, C-23 e C-27), 128,2 (C-12, C-14, C-18, C-20, C-24 e C-26), 128,0 (C-12, C-14, C-18, C-20, C-24 e C-26), 121,9 (C-13, C-19 e C-25), 113,4 (C-6), 76,5 e 75,5 (C-2), 73,5 e 72,6 (C-3), 71,8 e 70,9 (C-4), 67,5 e 66,5 (C-5), 62,0 (C-1''), 29,7 e 29,3 (C-7 e C-7'), 14,3 (C-2''), 8,4, 8,3 e 8,1 (C-8 e C-8').

### 5.9 Preparo de (2*E*,4*S*)-3-(2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)prop-2-en-1-ol (**48**)



A uma solução do éster **33** (170,3 mg; 0,75 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) a 0 °C foi adicionado solução de DIBAL-H em tolueno 1 mol L<sup>-1</sup> (1,8 mL), gota a gota. A mistura foi agitada a 0 °C por 1 hora. Depois, a solução de Rochelle (solução saturada de tartarato de sódio e potássio) (2 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A solução foi filtrada sob Celite<sup>®</sup> e o resíduo foi lavado com porções de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 x 10 mL). O solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo e o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 95:5; 90:10; 80:20) para a obtenção de **48** como um óleo incolor com 76% de rendimento (67,20 mg).

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,13 (hexano/AcOEt 4:1)

[α]<sub>D</sub><sup>24,9</sup> = +25,00 (c 0,92, CHCl<sub>3</sub>)

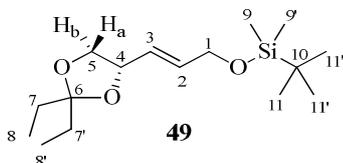
**IV (ATR, ν̄ /cm<sup>-1</sup>):** 3403, 2973, 2880, 1462, 1355, 1171, 1075, 967, 913, 763, 528.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 5,98 (1H, td, J = 15,6 Hz, 5,2 Hz, H-3), 5,71 (1H, dtd, J = 15,2; 7,6 e 1,6 Hz, H-2), 4,53 (1H, q, J = 8,0 Hz, H-4), 4,18 (1H, d, J = 4,0 Hz, H-1), 4,11 (1H, dd, J = 8,0 e 4,0 Hz, H-5a), 3,56 (1H, t, J = 8,0 Hz, H-5b), 1,79 (1H, s, O-H), 1,66 (4H, qt, J = 8,0 Hz, H-7 e H-7'), 0,93 (6H, dt, J = 8,0 e 4,0 Hz, H-8 e H-8').

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (atribuição) 133,5 (C-3), 128,5 (C-2), 113,5 (C-6), 77,0 (C-4), 70,1 (C-1), 62,9 (C-5), 30,1 (C-7'), 29,9 (C-7), 8,3 (C-8'), 8,2 (C-8).

**HRMS (ESI):** m/z [M+Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>Na: 251,1254; encontrado: 251,1255.

## 5.10 Síntese do (4S,2E)-*tert*-butil((3-(2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il)alil)oxi)dimetilsilano (**49**)



### 5.10.1 Primeira tentativa

Ao álcool **48** (82,9 mg; 0,46 mmol) foram adicionados imidazol 99% Sigma Aldrich (126,1 mg; 1,82 mmol), DMAP 99% Sigma Aldrich (2,84 mg; 5 mol%), TBSCl 95% Fluka (144,7 mg; 0,92 mmol) e DMF (2 gotas), para a formação de uma pasta. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas. Solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador sob baixo vácuo. O resíduo foi

purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 95:5) para gerar **49** como um óleo incolor volátil com 54% de rendimento (72,1 mg) e recuperação de 9% de **48**.

### 5.10.2 Segunda tentativa

Ao álcool **48** (44,9 mg; 0,24 mmol) foram adicionados imidazol 99% Sigma Aldrich (47,0 mg; 0,60 mmol), DMAP 99% Sigma Aldrich (1,48 mg; 0,01 mmol) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (0,3 mL). O sistema foi resfriado a 0 °C e adicionado uma solução de TBSCl (45,0 mg) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (0,4 mL), gota a gota. A mistura foi agitada a 0 °C por 5 minutos e a temperatura ambiente por 43 horas. Solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). A fase orgânica foi recolhida, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador sob baixo vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 97:3, 95:5) para gerar **49** com 10% de rendimento (7,2 mg).

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,79 (hexano/AcOEt 4:1)

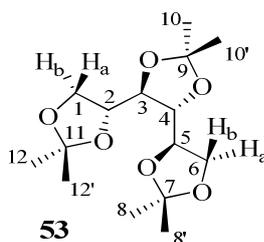
[α]<sub>D</sub><sup>25,8</sup> = +16,90 (c 1,42, CHCl<sub>3</sub>)

**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 2931, 2858, 1698, 1463, 1253, 1127, 1076, 916, 834, 766, 668.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 5,89 (1H, td, J = 15,2 Hz e 4,4 Hz, H-3), 5,69 (1H, dtd, J = 15,6; 7,66 e 1,6 Hz, H-2), 4,53 (1H, dd, J = 8,0 e 4,0 Hz, H-4), 4,18 (2H, dd, J = 4,4 e 1,6 Hz, H-1), 4,09 (1H, dd, J = 8,0 e 6,0 Hz, H-5a), 3,55 (1H, t, J = 8,0 Hz, H-5b), 1,66 (4H, qt, J = 8,0 Hz, H-7 e H-7'), 0,91 (15H, s, H-8 e H-8', H-11, H-11' e H-11''), 0,07 (6H, s, H-9 e H-9').

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (atribuição) 133,7 (C-3), 126,9 (C-2), 113,1 (C-6), 76,9 (C-4), 70,0 (C-5), 62,9 (C-1), 30,0 e 29,8 (C-7 e C-7'), 25,9 (C-11, C-11' e C-11''), 18,4 (C-10), 8,1 e 8,0 (C-8 e C8'), 5,3 (C-9 e C-9').

### 5.11 Preparo do (4R,5R)-4,5-bis[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (53)



A uma solução de acetona anidra (75,0 mL) e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> Synth (0,50 mL) foi adicionado D-manitol Sigma Aldrich (5,05 g; 27,8 mmol), em porções. O sistema foi agitado à temperatura ambiente por 18 horas e neutralizado pela adição de solução aquosa de NH<sub>4</sub>OH Merck (1,75 mL) e Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> Sigma Aldrich (3,13 g; 29,5 mmol). A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado em rotaevaporador sob vácuo para a redução do volume a 20 mL. O sistema foi resfriado a 0 °C para a precipitação do produto como um sólido branco. Esse foi recolhido e recristalizado em acetona para a obtenção de **53** na forma de cristais incolores com 76% de rendimento (6,37 g).

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,68 (hexano/AcOEt 80:20)

**Temperatura de fusão:** 65,5 – 66,4 °C experimental

67,1 – 68 °C literatura (ONORATO *et al.*, 2011)

[α]<sub>D</sub><sup>25,4</sup> = +15,69 (c 1,02, CHCl<sub>3</sub>)

**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 2990, 2957, 2880, 1368, 1211, 1064, 969, 844, 787, 508.

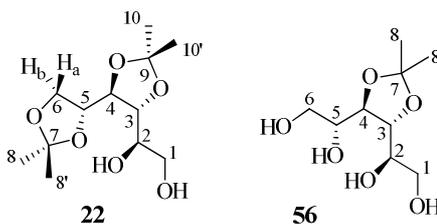
**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 4,22–4,15 (2H, m, H-2 e H-5), 4,08 (2H, dd, J = 8,4 e 6,4 Hz, H-3 e H-4), 3,99 (2H, dd, J = 8,0 e 4,0 Hz, H-1b e H-6b), 3,95 (2H, dd, J = 8,0 e 4,0 Hz, H-1a e H-6a), 1,43 (6H, s, H-8' e H-12), 1,39 (6H, s, H-10 e H-10'), 1,35 (6H, s, H-8 e H-12').

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (atribuição) 110,3 (C-9), 109,7 (C-1' e C-5'), 79,6 (C-2 e C-5), 76,5 (C-3 e C-4), 66,5 (C-1 e C-6), 27,6 (C-8 e C-12'), 26,7 (C-10 e C-10'), 25,5 (C-8' e C-12).

**RMN de <sup>13</sup>C literatura (ONORATO *et al.*, 2011) (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 110,1; 109,6; 79,5; 76,37; 66,31; 27,5; 26,5; 25,3.

**HRMS (ESI-QTOF):** m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub>: 303,1802; encontrado: 303,1813.

**5.12 Preparo do (1R)-1-[(4R,5R)-5-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etano-1,2-diol (22) e do (1R)-1-[(4R,5R)-5-[(1R)-1,2-di-hidroxi-etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etano-1,2-diol (56)**



### 5.12.1 Primeira tentativa

Ao triacetonídeo **53** (504,4 mg; 1,68 mmol) foi adicionado uma solução de HCl conc. CRQ (33  $\mu$ L) em etanol 70% (10 mL). A mistura foi agitada 40 °C por 1 hora e neutralizada pela adição de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro Merck (500 mg). A mistura foi agitada até a completa neutralização do ácido. A solução foi filtrada, lavada com AcOEt (6 x 20 mL) e o solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 90:10; 60:40, 1:1 e AcOEt puro) para gerar **22** como um óleo incolor com 27% de rendimento (120,2 mg) e **56** como um sólido branco 30% de rendimento (110,6 mg).

### 5.12.2 Segunda tentativa

A uma solução de **53** (1,96 g; 6,85 mmol) em metanol anidro (78 mL) a 0 °C foi adicionado, gota a gota, cloreto de acetila Sigma Aldrich (2,0 mL; 28,0 mmol), previamente destilado e resfriado a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C por 5 minutos e interrompida pela adição de solução aquosa saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 mL). O produto foi extraído com AcOEt (3 x 80 mL) e a fase orgânica foi reunida, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 90:10; 60:40, 1:1 e AcOEt) para obtenção de **22** com 29% de rendimento (520,4 mg), **56** com 5% de rendimento (76,1 mg) e recuperação de 41 % (802,9 mg) de **53**.

### 5.12.3 Terceira tentativa

Ao triacetonídeo **53** (2,83 g; 9,34 mmol) foi adicionado uma solução de AcOH 60% (20 mL) em H<sub>2</sub>O (10 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas e neutralizada pela adição de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. O produto foi extraído com AcOEt (4 x 50 mL) e a fase orgânica foi reunida, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 90:10; 60:40, 1:1 e AcOEt) para a obtenção de **22** com 13% de rendimento (319,3 mg), **56** com 11% de rendimento (229,2 mg) e recuperação de 34 % (962,6 mg) do material de partida.

Metodologias especificadas na Tabela 2 (p. 41):

**Entrada 1:** Ao triacetonídeo **53** (576,2 mg; 1,91 mmol) foi adicionado uma solução de HCl conc. (33 mL) em etanol 70% (10 mL). A mistura foi agitada magneticamente a 40 °C por 30 minutos. O Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro Merck (200 mg) foi adicionado e a mistura foi agitada até a completa neutralização do ácido. A solução foi filtrada, lavada com AcOEt (6 x 20 mL) e o solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica

(SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 90:10; 60:40, 1:1 e AcOEt puro) para gerar **22** com 40% de rendimento (202,4 mg), **56** com 33% (139,3 mg) e recuperação de **53** em 9% (50,3 mg).

**Entradas 2–4:** A uma solução de **53** (538,8 mg; 1,78 mmol) em etanol anidro (7 mL) foi acrescentado solução de HCl 2 mol L<sup>-1</sup> (3 gotas). A mistura foi agitada por um período e temperatura especificados na Tabela 2 (entradas 2–4). Trietilamina Sigma Aldrich (4 gotas) foi adicionada e o solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 90:10; 60:40, 1:1 e AcOEt puro) para gerar **22** e **56** conforme especificados na Tabela 2 (p. 41), com recuperação do material de partida.

**Entradas 5–13:** A uma solução de **53** (3,80 g; 12,6 mmol) em metanol anidro (73 mL) foi adicionado PPTS 98% Sigma Aldrich (1,2 ou 0,2 equiv.). A solução foi agitada por um período e temperatura especificados na Tabela 2 (entradas 5–13). A mistura foi neutralizada pela adição de NaHCO<sub>3</sub> (15,1 mmol), filtrada e o filtrado foi concentrado em rotaevaporador sob vácuo. Depois, H<sub>2</sub>O (70 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com AcOEt (3 x 70 mL). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução saturada de NaCl (70 mL), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 90:10; 60:40, 1:1 e AcOEt puro) para gerar **22** e **56** com recuperação do material de partida **53**, conforme especificado na Tabela 2.

**Entradas 14–16:** A uma solução do triacetonídeo **53** (2,01 g; 6,67 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (100 mL) foi adicionado FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O Sigma Aldrich (1 mol%). A solução foi agitada por um período de tempo e temperatura especificados na Tabela 2 (entradas 14–16). A mistura foi neutralizada pela adição de NaHCO<sub>3</sub>. Depois, H<sub>2</sub>O (60 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 90:10; 60:40, 1:1 e AcOEt puro) para gerar **22** e **56** com recuperação de **53**, conforme especificado na Tabela 2.

**Entrada 17:** A uma solução de **53** (3,46 g; 11,5 mmol) em CH<sub>3</sub>CN anidra (114 mL) foi adicionado BiCl<sub>3</sub> 99% Sigma Aldrich (5 mol%). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos e neutralizada pela adição de NaHCO<sub>3</sub> (1,15 mmol). A solução foi filtrada e o filtrado foi concentrado em rotaevaporador sob vácuo. Depois, H<sub>2</sub>O (60 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com AcOEt (3 x 60 mL). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução



saturada de NaCl, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 90:10; 60:40, 1:1 e AcOEt puro) para gerar **22** em 23% de rendimento, com recuperação de 4% do material de partida. O tetrol **56** foi obtido com 20% de rendimento.

**Entrada 19:** A uma solução de **53** (0,500 g; 1,67 mmol) em acetona (6,6 mL) e água (0,1 mL) foi adicionado Amberlyst-15 Sigma Aldrich (0,02 equiv.). A mistura foi agitada à temperatura ambiente e acompanhada por CCD. Após 48 horas, a solução foi filtrada sob Celite® e o adsorvente foi lavado com AcOEt e acetona. O filtrado foi concentrado sob vácuo e o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 90:10; 60:40) para gerar **22** em 15% de rendimento (65 mg) e recuperação de 79% do material de partida (0,395 g).

Dados do composto **22**:

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,31 (hexano/AcOEt 1:1)

[α]<sub>D</sub><sup>24,9</sup> = +21,18 (c 1,28, CH<sub>3</sub>OH)

**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3415, 2986, 2936, 2885, 1372, 1212, 1156, 1066, 843, 511.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 4,20 (1H, dd, J = 12,0 e 4,0 Hz, H-6a), 4,14–4,06 (1H, m, H-5), 4,02 (1H, dd, J = 12,0 e 8,0 Hz, H-6b), 4,14–4,06 (1H, m, H-5), 3,95–3,87 (2H, m, H-3 e O-H), 3,85–3,65 (4H, m, H-1b, H-2, H-4, H-1a), 3,02 (1H, s, O-H), 1,46 (3H, s, H-8), 1,38 e 1,37 (9H, s, H-8', H-10 e H-10').

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (atribuição) 110,3 (C-9), 109,8 (C-7), 80,6 (C-3), 80,5 (C-4), 76,6 (C-5), 72,5 (C-2), 67,8 (C-6), 63,8 (C-1), 27,0 (C-10 e C-10'), 26,4 (C-8), 25,2 (C-8').

**RMN de <sup>13</sup>C literatura (BHASKAR *et al.*, 2008) (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 110,2 (s); 109,6 (s); 80,63 (d, C-3); 80,57 (d, C-4); 76,4 (d, C-5); 72,0 (d, C-2); 67,9 (t, C-6); 63,5 (t, C-1); 26,7; 26,3; 25,0.

**HRMS (ESI-QTOF):** m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>O<sub>36</sub>: 263,1489; encontrado: 263,1491.

Dados do composto **56**:

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,21 (AcOEt puro)

**Temperatura de fusão:** 81,2 – 83,0 °C experimental

85 – 86 °C literatura (ONORATO *et al.*, 2011)

[α]<sub>D</sub><sup>22,0</sup> = +23,43 (c 1,28, CH<sub>3</sub>OH)

**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3313, 3000, 2937, 2886, 1434, 1371, 1221, 1063, 1035, 875, 712.

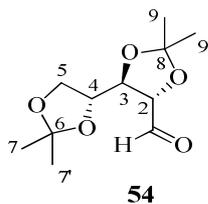
**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 5,06 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-3 e H-4), 4,45 (2H, t,  $J = 4,0$  Hz, O-H), 3,90–3,80 (2H, m, O-H), 3,63–3,42 (4H, m, H-1 e H-6), 3,37–3,30 (2H, m, H-2 e H-5), 1,28 (6H, s, H-8 e H-8').

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  (atribuição) 108,3 (C-7), 79,1 (C-3 e C4), 72,9 (C-2 e C-5), 63,0 (C-1 e C-6), 27,3 (C-8 e C-8').

**RMN de <sup>13</sup>C literatura (ONORATO *et al.*, 2011) (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  79,4; 73,1; 63,2; 25,9.

**HRMS (ESI-QTOF):**  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>6</sub>: 245,1001; encontrado: 245,0997.

### 5.13 Preparo do (4*R*,5*R*)-4-formil-5-[(*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2,2,-dimetil-1,3-dioxolano (54)



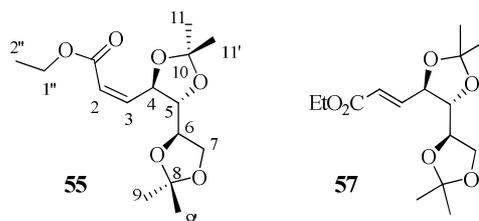
A uma solução do diol **22** (0,966 g; 3,69 mmol) em éter etílico (13,5 mL) foram adicionados TBAF Sigma Aldrich (21,3 mg; 0,081 mmol), H<sub>2</sub>O (7,0 mL) e NaIO<sub>4</sub> Sigma Aldrich (1,70 g; 7,37 mmol), em pequenas porções. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas, sendo o seu término constatado por CCD (revelação com solução de 2,4-dinitrofenilhidrazina). Solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) foi acrescentada e o produto foi extraído com AcOEt (3 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (50 mL), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo para gerar **54** como um óleo amarelado. O aldeído **54** foi seco em bomba de alto vácuo por uma hora e submetido à próxima etapa sem a prévia purificação.

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,64 (hexano/AcOEt 1:1)

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 9,76 (1H, d,  $J = 4,0$  Hz, CHO), 4,41 (1H, dd,  $J = 6,0$  e 1,2 Hz, H-2), 4,23–3,90 (4H, m, H-3, H-4 e H-5), 1,53–1,30 (12H, m, H-7, H-7', H-9 e H-9').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (atribuição) 199,8 (C=O), 111,8 (C-8), 110,0 (C-6), 83,2 e 82,0 (C-2), 77,7 (C-3), 67,7 e 66,9 (C-4), 26,9, 26,7 e 26,5 (C-9 e C-9'), 26,2 e 25,0 (C-7 e C-7').

#### 5.14 Síntese do (Z)-3-((4S,4'R,5R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bis(1,3-dioxolan)]-5-il)acetato de etila (**55**) e (E)-3-((4S,4'R,5R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bis(1,3-dioxolan)]-5-il)acetato de etila (**57**)



##### 5.14.1 Primeira tentativa

Ao aldeído **54** (3,69 mmol) foram adicionados solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (45 mL) e o sal **35** (2,06 g; 4,80 mmol), em pequenas porções. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas. O produto foi extraído com  $\text{AcOEt}$  (3 x 50 mL) e a fase orgânica foi reunida, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , hexano/ $\text{AcOEt}$  98:2) para a obtenção de uma mistura de **55** e **57** como um óleo incolor com 80% de rendimento (0,884 g).

##### 5.14.2 Segunda tentativa

A uma solução do fosfonato **58** (1,41 g; 4,05 mmol) em THF anidro (48 mL) a  $-65\text{ }^\circ\text{C}$  foi adicionada Triton B 40% Sigma Aldrich (1,6 mL; 4,054 mmol), gota a gota. A mistura foi agitada a  $-65\text{ }^\circ\text{C}$  por 15 minutos. Depois, uma solução do aldeído **54** (3,69 mmol) em THF anidro (4 mL) foi adicionada lentamente. A mistura foi agitada a  $-65\text{ }^\circ\text{C}$  por 2 horas e à temperatura ambiente por 12 horas. Solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com  $\text{AcOEt}$  (3 x 50 mL). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de  $\text{NaCl}$  (50 mL), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , hexano/ $\text{AcOEt}$  98:2) para gerar **55** como um óleo incolor com 89% de rendimento (0,986 g).

Dados do composto **55**:

**CCD (Sílica gel HPTLC):**  $R_f = 0,55$  ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , hexano/ $\text{AcOEt}$  90:10)

$[\alpha]_D^{24,8} = -29,51$  (c 2,07,  $\text{CHCl}_3$ )

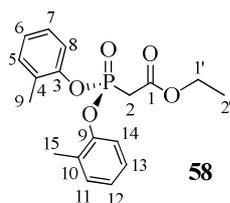
**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 2985, 2937, 2878, 2358, 2340, 1617, 1660, 1371, 1189, 1060, 1028, 878, 846, 824.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 6,14 (1H, dd,  $J$  = 11,6 e 8,8 Hz, H-3), 5,93 (1H, dd,  $J$  = 11,6 e 1,2 Hz, H-2), 5,44 (1H, dt,  $J$  = 8,4 e 1,2 Hz, H-4), 4,25–4,10 (4H, m, H-6, H-7b e H-1''), 4,00 (1H, dd,  $J$  = 8,0 e 5,2 Hz, H7-a), 3,81 (1H, dd,  $J$  = 8,0 e 5,2 Hz, H-5), 1,44 (3H, s, H-11) e 1,43 (3H, s, H-11'), 1,39 (3H, s, H-9'), 1,35–1,20 (6H, m, H-2'' e H-9).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (atribuição) 165,5 (C=O), 144,3 (C-3), 123,5 (C-2), 110,3 (C-8), 109,5 (C-10), 80,7 (C-5), 76,0 (C-4), 74,5 (C-6), 66,1 (C-7), 60,6 (C-1''), 27,3 (C-11'), 27,1 (C-11), 26,7 (C-9'), 25,5 (C-9), 14,4 (C-2'').

**HRMS (ESI-QTOF):**  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>O<sub>6</sub> 301,1646 encontrado: 301,1642.

### 5.15 Preparo do 2-(bis(*o*-toluiloxi)fosforil)acetato de etila (**58**)



#### 5.15.1 Primeira tentativa

A uma solução de imidazol 99% Sigma Aldrich (2,41 g; 35,4 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (23,0 mL) a 0°C foram adicionados PCl<sub>3</sub> Fluka (1,0 mL; 11,8 mmol), previamente destilado, e *o*-cresol Sigma Aldrich (2,36 mL; 35,3 mmol). Após agitação por 30 minutos, H<sub>2</sub>O (0,2 mL; 11,8 mmol) foi adicionada e a solução foi filtrada. Ao filtrado foram adicionados bromoacetato de etila Sigma Aldrich (1,01 mL; 9,10 mmol) e trietilamina Sigma Aldrich (1,93 mL; 13,7 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e adicionado H<sub>2</sub>O (10 mL). A solução resultante foi lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 mL), H<sub>2</sub>O (30 mL) e solução saturada de NaCl (30 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 90:10; 75:25) para gerar o fosfonato **58** como um óleo incolor com 2% de rendimento (61,2 mg).

#### 5.15.2 Segunda tentativa

Ao trietilfosfonoacetato Sigma Aldrich (5,0 g; 22,3 mmol) foi adicionado PCl<sub>5</sub> Sigma Aldrich (11,6 g; 55,7 mmol), a 0 °C. Quando a reação exotérmica completou, a mistura foi

aquecida a 75 °C durante 10 horas. O resíduo foi rotaevaporado e o material isolado (4,45 g; 21,7 mmol), foi dissolvido em benzeno (30 mL) e tratado com uma solução de *o*-cresol Sigma Aldrich (4,5 mL g; 43,4 mmol) e trietilamina Sigma Aldrich (6,1 mL; 43,4 mmol) em benzeno a 0 °C. Após agitação por 1 hora à temperatura ambiente, a mistura foi filtrada e o filtrado diluído com AcOEt (20 mL), lavado sucessivamente com solução aquosa NaOH 1 N (60 mL), solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (60 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (50 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano:AcOEt 90:10; 75:25) para gerar o fosfonato **58** como um óleo incolor com 12% de rendimento (931,5 mg).

### 5.15.3 Terceira tentativa

A um balão bitubulado contendo uma solução de PCl<sub>3</sub> Sigma Aldrich (5,0 mL; 57,3 mmol), previamente destilado, em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (34 mL) a 0 °C foi adicionado por 30 minutos uma solução de *t*-BuOH (5,4 mL) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (12 mL). A mistura foi agitada a 0 °C por 1 hora com borbulhamento em água, do HCl formado, em pequenos intervalos. Depois, uma solução de *o*-cresol (11,8 mL) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (34 mL) foi adicionada, gota a gota, por 30 minutos. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1:30 h e refluxada (40 °C) por 18 horas. O solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo para a obtenção de um resíduo oleoso alaranjado. Esse foi submetido à próxima etapa sem a prévia purificação. A uma solução difenilfosfito (16,0 g), obtido na etapa anterior, em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (34 mL) a 0 °C foram adicionados bromoacetato de etila Sigma Aldrich (6,3 mL; 57,3 mmol) e trietilamina Sigma Aldrich (11,0 mL). A mistura foi agitada a 0 °C por 30 minutos e à temperatura ambiente por 2 horas. Água (100 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com uma mistura de hexano:AcOEt 3:1 (3 x 100 mL). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa de NaCl (100 mL), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 90:10; 75:25) para a obtenção do fosfonato **58** como um óleo incolor com 47% de rendimento (8,50 g).

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,27 (SiO<sub>2</sub>, hexano:AcOEt 75:25).

**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 2981, 2932, 2359, 2340, 1732, 1585, 1489, 1462, 1276, 1222, 1166, 1103, 928, 803, 756, 615.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 7,29 (2H, dt, *J* = 8,0 Hz, H-8 e H-14) 7,19 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, H-5 e H-11), 7,16–

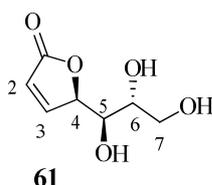
7,03 (4H, m, H-6, H-7, H-12 e H-13), 4,22 (2H, q,  $J = 8,0$  Hz, H-1'), 3,33 (2H, d,  $J = 20,0$  Hz, H-2), 2,25 (9H, s, H-9 e H-15), 1,26 (3H, t,  $J = 8,0$  Hz, H-2').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (constante de acoplamento, atribuição) 164,9 ( $J = 10,0$  Hz, C=O), 148,8 ( $J = 10,0$  Hz, C-3 e C-9), 131,5 (C-5 e C-11), 129,5 (C-4 e C-10), 127,1 (C-7 e C-13), 125,4 (C-6 e C-12), 120,4 ( $J = 10,0$  Hz, C-8 e C-14), 62,0 (C-1'), 34,7 ( $J = 140,0$  Hz, C-2), 16,3 (C-9 e C-15), 14,0 (C-2').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  literatura (MEIRA, 2004) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  164,5; 148,6; 146,5; 131,3; 129,0; 126,9; 125,2; 120,1; 85,6; 61,9; 34,7 (d,  $J_{\text{C-P}} = 136,7$  Hz); 14,1.

**HRMS (ESI-QTOF):**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NaO}_5\text{P}$ : 371,1019; encontrado: 371,1026.

### 5.16 Síntese da (R)-5-((1R,2R)-1,2,3-tri-hidroxiopropil)furan-2(5H)-ona (61)



#### 5.16.1 Primeira tentativa

Ao éster **55** (103,8 mg; 0,35 mmol) foi adicionado uma solução aquosa de HCl 2 mol L<sup>-1</sup> (2,0 mL). A mistura foi aquecida a 80 °C por 1 hora e agitada à temperatura ambiente por 21 horas. A reação foi interrompida pela adição de NaHCO<sub>3</sub> (50,0 mg). Depois, H<sub>2</sub>O (5 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com AcOEt (3 x 10 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi removido em rotevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, AcOEt puro) para gerar **61** como um sólido branco com 44% de rendimento (26,2 mg).

#### 5.16.2 Segunda tentativa

A uma solução do éster **55** (693,5 mg; 2,31 mmol) em metanol Synth (10 mL) foi acrescentado HCl conc. da marca Synth (1 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e a 80 °C por 1 hora. NaHCO<sub>3</sub> Êxodo (700,0 mg) foi adicionado e o solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 2:98, AcOEt puro) para obter **61** com 74% de rendimento (298,9 mg).

**CCD (Sílica gel HPTLC):**  $R_f = 0,35$  (SiO<sub>2</sub>, AcOEt/MeOH 9:1)

**Temperatura de fusão:** 108,0 – 108,5 °C experimental

108 °C literatura (CASIRAGHI, 1989)

$[\alpha]_D^{22,4} = +71,43$  (*c* 2,17, CH<sub>3</sub>OH)

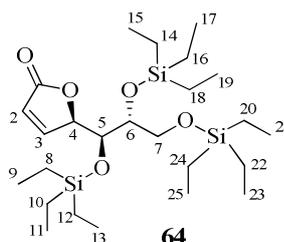
**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3446, 3334, 2921, 2360, 2339, 1694, 1410, 1354, 1242, 1178, 1073, 1014, 868, 830, 640, 608.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 7,68 (1H, dd, *J* = 5,6 e 1,2 Hz, H-3), 6,17 (1H, dd, *J* = 5,6 e 2,0 Hz, H-2), 5,55–5,45 (1H, m, H-4), 3,85–3,73 (2H, m, H-5 e H-6), 3,72–3,52 (2H, m, H-7 e OH).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  (atribuição) 176,3 (C=O), 157,9 (C-3), 122,7 (C-2), 85,6 (C-4), 73,0 (C-5), 71,5 (C-6), 64,8 (C-7).

**HRMS (ESI-QTOF):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>O<sub>5</sub>: 175,0601; encontrado: 175,0601.

### 5.17 Síntese (R)-5-((5S,6R)-3,3,9,9-tetraetil-6-((trietilsilil)oxi)-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-5-il)furan-2(5H)-ona (64)



A uma solução de **61** (62,0 mg; 0,36 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (1,5 mL) e DMF anidra (0,5 mL) foi adicionado 2,6-lutidina Sigma Aldrich (416  $\mu$ L; 0,38 mmol). A mistura foi agitada, resfriada a 0 °C e adicionado TfOTES Sigma Aldrich (483  $\mu$ L; 0,57 mmol), gota a gota. A mistura foi agitada a 0 °C por 1 hora e adicionado H<sub>2</sub>O (15 mL). O produto foi extraído com Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL) e a fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NaCl, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 95:5) para gerar **64** como um óleo incolor com 91% de rendimento (168,0 mg).

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,70 (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 1:1)

$[\alpha]_D^{23,2} = +56,67$  (*c* 0,30, CH<sub>3</sub>OH)

**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 2954, 2877, 1759, 1458, 1415, 1239, 1087, 1004, 811, 724.

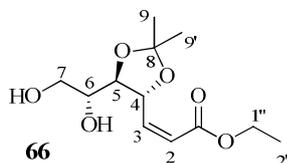
**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 7,49 (1H, dd, *J* = 5,6 e 1,6 Hz, H-3), 6,11 (1H, dd, *J* = 5,6 e 2,0 Hz, H-2), 5,24–5,18 (1H, m, H-4), 3,86–3,76 (2H, m, H-7), 3,75–3,67 (1H, m, H-5), 3,55–3,42 (1H, m, H-6), 0,95

(28, t,  $J = 8,0$  Hz, H-9, H-11, H-13, H-15, H-17, H-19, H-21, H-23 e H-25), 0,75–0,50 (20H, m, H-8, H-10, H-12, H-14, H-16, H-18, H-20, H-22 e H-24).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (atribuição) 173,0 (C=O), 153,9 (C-3), 122,4 (C-2), 85,5 (C-4), 75,8 (C-5), 75,2 (C-6), 63,6 (C-7), 6,9 (C-9, C-11 e C-13), 6,8 (C-15, C-17 e C-19), 6,8 (C-21, C-23 e C-25), 5,0 (C-8, C-10 e C-12), 4,9 (C-14, C-16 e C-18), 4,3 (C-20, C-22 e C-24).

**HRMS (ESI-QTOF):**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{53}\text{O}_5\text{Si}$ : 517,3201; encontrado: 517,3714.

### 5.18 Síntese do (Z)-3-((4R,5R)-5-((R)-1,2-di-hidroxi-etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)acrilato de etila (**66**)



A uma solução do diacetal **55** (552,0 mg; 1,84 mmol) em metanol anidro (5 mL) foi adicionado o *p*-TsOH Sigma Aldrich (1 mol%). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas e neutralizada pela adição de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  Sigma Aldrich (0,20 mmol). O solvente removido em rotaevaporador sob vácuo. Depois,  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com AcOEt (3 x 30 mL). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NaCl (30 mL), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica ( $\text{SiO}_2$ , hexano/AcOEt 90:10; 60:40) para gerar **66** como um óleo incolor com 33% de rendimento e recuperação de **55** em 16%

Metodologias especificadas na Tabela 3 (p. 55):

**Entradas 1–2:** A uma solução do diacetal **55** (0,375 g; 1,25 mmol) em metanol anidro (7,3 mL) foi adicionado PPTS 98% Sigma Aldrich (0,2 equiv.). A mistura foi agitada e mantida a 35 °C por 36 e 24 horas, conforme especificado na Tabela 3. A mistura foi neutralizada pela adição de  $\text{NaHCO}_3$  (1,5 mmol), filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo. Depois,  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com AcOEt (3 x 15 mL). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NaCl (15 mL), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica ( $\text{SiO}_2$ , hexano/AcOEt 90:10; 60:40) para gerar **66** com recuperação de **55**, conforme especificado na Tabela 3.



**Entrada 3:** A uma solução do diacetal **55** (0,256 g; 0,85 mmol) em CH<sub>3</sub>CN anidra (48 mL) foram adicionados BiCl<sub>3</sub> 98% Sigma Aldrich (14,0 mg; 0,43 mmol) e H<sub>2</sub>O (2 gotas). A mistura foi agitada por 2:20 h e neutralizada pela adição de NaHCO<sub>3</sub> (50 mg). O resíduo foi concentrado sob vácuo, adicionado H<sub>2</sub>O (10 mL) e o produto foi extraído com AcOEt (3 x 20 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano:AcOEt 90:10; 60:40) para gerar **66** em 57% de rendimento (0,195 g) e recuperação de **55** em 20%.

**Entradas 4–5:** A uma solução do diacetal **55** (0,100 g; 0,33 mmol) em etanol anidro (2 mL) foi adicionada uma solução aquosa de HCl 2 mol L<sup>-1</sup> (3 gotas). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 6 e 9 horas, conforme especificado na Tabela 3, e neutralizada pela adição de trietilamina (3 gotas). O solvente foi concentrado sob vácuo. Depois, H<sub>2</sub>O (30 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com AcOEt (3 x 30 mL). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NaCl (30 mL), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 90:10; 60:40) para gerar **66** com recuperação de **55**, conforme especificado na Tabela 3.

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,21 (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 1:1)

[α]<sub>D</sub><sup>22,6</sup> = -70,62 (*c* 4,88, CHCl<sub>3</sub>)

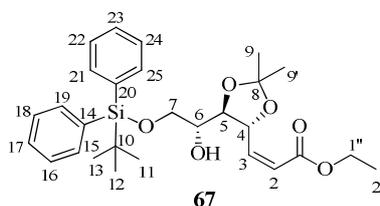
**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3418, 2986, 2936, 2358, 2342, 1715, 1694, 1372, 1193, 1162, 1053, 1024, 872, 809.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 6,26 (1H, dd, *J* = 11,6 e 8,8 Hz, H-3), 6,00 (1H, dd, *J* = 11,6 e 1,2 Hz, H-2), 5,34–5,26 (1H, m, H-4), 4,32 (1H, d, *J* = 3,2 Hz, O-H), 4,23 (2H, q, *J* = 7,2 Hz, H-1''), 4,00–3,60 (4H, m, H-5, H-6 e H-7), 2,26 (1H, t, *J* = 4,0 Hz, O-H), 1,44 e 1,41 (6H, s, H-9 e H-9'), 1,31 (3H, t, *J* = 8,0 Hz, H-2'').

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (atribuição) 168,0 (C=O), 146,9 (C-3), 122,0 (C-2), 110,5 (C-8), 80,6 (C-5), 76,3 (C-4), 72,8 (C-6), 64,2 (C-7), 61,5 (C-1''), 27,0 (C-9), 26,9 (C-9'), 14,1 (C-2'').

**HRMS (ESI-QTOF):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>O<sub>6</sub>: 301,1646; encontrado: 301,1642.

### 5.19 Síntese do (Z)-3-((4R,5R)-5-((R)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-1-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)acrilato de etila (67)



A uma solução do diol **66** (183,1 mg; 0,70 mmol) e imidazol 99% Sigma Aldrich (96,9 mg; 1,41 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro (3 mL) foi adicionado TBDPSCI 98% Sigma Aldrich (205  $\mu\text{L}$ ; 0,77 mmol), gota a gota. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 6 horas. Depois,  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica ( $\text{SiO}_2$ , hexano/AcOEt 90:10) para gerar **67** como um óleo incolor com 76% de rendimento (266,6 mg).

**CCD (Sílica gel HPTLC):**  $R_f = 0,30$  ( $\text{SiO}_2$ , hexano/AcOEt 80:20)

$[\alpha]_D^{22,7} = -31,11$  ( $c$  2,74,  $\text{CHCl}_3$ )

**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  / $\text{cm}^{-1}$ ):** 3471, 2932, 2857, 2359, 2341, 1716, 1695, 1427, 1371, 1206, 1111, 1057, 875, 822, 700, 613.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 7,75–7,65 (4H, m, H-15, H-19, H-21 e H-25), 7,50–7,30 (6H, m, H-16, H-17, H-18, H-22, H-23 e H-24), 6,20 (1H, dd,  $J = 11,6$  e 8,8 Hz, H-3), 5,95 (1H, dd,  $J = 11,6$  e 0,8 Hz, H-2), 5,47 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz, H-4), 4,19 (2H, q,  $J = 8,0$  Hz, H-1''), 4,00–3,70 (4H, m, H-5, H-6 e H-7), 3,42 (1H, d,  $J = 4,0$  Hz, O-H), 1,42 (3H, s, H-9), 1,36 (3H, s, H-9'), 1,28 (3H, t,  $J = 8,0$  Hz, H-2''), 1,06 (9H, s, H-11, H-12 e H-13).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (atribuição) 166,7 (C=O), 146,0 (C-3), 135,6 (C-15, C-19, C-21 e C-25), 133,5 (C-20), 133,4 (C-14), 129,6 (C-17 e C-23), 127,7 e 127,6 (C-16, C-18, C-22 e C-24), 122,5 (C-2), 109,8 (C-8), 80,0 (C-5), 75,0 (C-4), 73,0 (C-6), 65,1 (C-7), 60,9 (C-1''), 27,0 e 26,8 (C-11, C-12 e C-13), 19,3 (C-10), 14,1 (C-2'').

**HRMS (ESI-QTOF):**  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{NaO}_6\text{Si}$ : 521,2330; encontrado: 521,2336.

### 5.20 Síntese do ácido (Z)-3-((4R,5R)-5-((R)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-1-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)acrilico (68)



A uma solução do diacetal éster **55** (558,5 mg; 1,86 mmol) em acetona Synth (7,4 mL) e H<sub>2</sub>O (0,1 mL) foi adicionado Amberlyst-15 Sigma Aldrich (0,4 equiv.; 123,7 mg; 0,39 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas. Maior quantidade de Amberlyst-15 (0,4 equiv.) e H<sub>2</sub>O (0,2 equiv.) foram adicionados. A mistura foi agitada e monitorada por CCD. Após 72 horas, a mistura foi filtrada sob Celite® Fluka, lavada com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, AcOEt e acetona. O filtrado foi concentrado em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 80:20; 60:40 e AcOEt puro) para gerar **61** e **70** como sólidos brancos com 16% (53,3 mg; 0,19 mmol) e 63% de rendimento (250,0 mg; 1,17 mmol), respectivamente.

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,39 (SiO<sub>2</sub>, hexano:AcOEt 1:1).

**Temperatura de fusão:** 121,2 – 122,2 °C

$[\alpha]_D^{22,9} = +30,89$  (*c* 3,14, CHCl<sub>3</sub>)

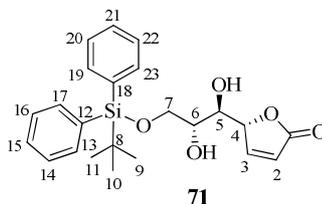
**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3341, 3110, 2989, 2906, 2863, 2359, 2341, 1715, 1377, 1210, 1177, 1065, 1026, 835, 663, 529.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 7,59 (1H, dd, *J* = 5,6 e 1,2 Hz, H-3), 6,16 (1H, dd, *J* = 5,6 e 2,0 Hz, H-2), 5,28–5,22 (1H, m, H-4), 4,26–4,10 (2H, m, H-5 e H-7b), 4,08–3,98 (1H, m, H-7a), 3,72–3,60 (1H, m, H-6), 2,97 (1H, d, *J* = 4,0 Hz, O-H), 1,42 (3H, s, H-9), 1,37 (3H, s, H-9').

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (atribuição) 173,2 (C=O), 154,5 (C-3), 122,2 (C-2), 109,9 (C-8), 84,3 (C-5), 75,6 (C-4), 72,9 (C-6), 67,2 (C-7), 26,8 (C-9), 25,1 (C-9').

**HRMS (ESI-TOF):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>: 215,0914; encontrado: 215,0915.

## 5.22 Síntese do (R)-5-((1R,2R)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-1,2-di-hidroxi-propil)furan-2(5H)-ona (71)



A uma solução do ácido **68** (132,0 mg; 0,28 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (4 mL) foi adicionado FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O Sigma Aldrich (76,0 mg; 0,28 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos e adicionado NaHCO<sub>3</sub> (0,100 g). Depois, H<sub>2</sub>O (10 mL) foi acrescentada e o produto foi extraído com AcOEt (3 x 10 mL). A fase orgânica foi reunida,

seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 80:20; 70:30; 60:40) para gerar **71** como um óleo incolor com 78% de rendimento (132,9 mg).

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,32 (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 1:1)

[α]<sub>D</sub><sup>22,7</sup> = +22,76 (c 3,12, CHCl<sub>3</sub>)

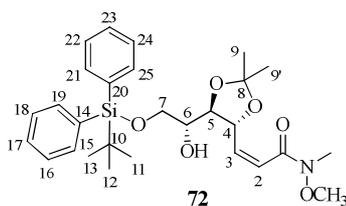
**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3418, 3071, 2930, 2856, 2359, 1742, 1471, 1427, 1110, 822, 700, 610.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 7,70–7,60 (4H, m, H-15, H-19, H-21 e H-25), 7,54 (1H, dd, J = 5,6 e 1,6 Hz, H-3), 7,48–7,33 (6H, m, H-16, H-17, H-18), 6,15 (1H, dd, J = 5,6 e 2,4 Hz, H-2), 5,40–5,30 (1H, m, H-4), 3,92–3,88 (2H, m, H-5 e H-6), 3,87–3,70 (2H, m, H-7), 2,73 (1H, s, O-H), 2,54 (1H, s, O-H), 1,07 (9H, s, H-9, H-10 e H-11).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (atribuição) 173,0 (C=O), 154,6 (C-3), 135,5 (C-13, C-17, C-19 e C-23), 132,6 (C-12 e C-18), 130,0 (C-15 e C-21), 127,9 (C-14, C-16, C-20 e C-22), 122,2 (C-2), 83,8 (C-5), 72,2 (C-4), 71,4 (C-6), 64,9 (C-7), 26,9 (C-11, C-12 e C13), 19,3 (C-10).

**HRMS (ESI-QTOF):** m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>O<sub>5</sub>Si: 413,1784; encontrado 413,2682.

### 5.23 Síntese da (Z)-3-((4R,5R)-5-((R)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-1-hidroxietil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-N-metoxi-N-metilacrilamida (**72**)



Ao ácido **68** (20,5 mg; 0,043 mmol) foram acrescentados MeONMe.HCl 98% Sigma Aldrich (7 mg; 0,048 mmol), CBr<sub>4</sub> 99% Sigma Aldrich (16 mg; 0,048 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (1 mL), piridina (10 mL; 0,050 mmol) e PPh<sub>3</sub> 99% Lancaster (19 mg; 0,050 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos, evaporado o solvente e o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 90:10, 70:30) para gerar a amida **72** como um óleo incolor com 85% de rendimento (19,0 mg).

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,28 (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 70:30)

$[\alpha]_D^{26,6} = -50,78$  (*c* 3,12,  $\text{CHCl}_3$ )

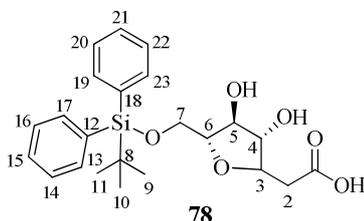
**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  / $\text{cm}^{-1}$ ):** 3362, 2933, 2857, 1650, 1618, 1428, 1371, 1111, 1057, 998, 878, 741, 702.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 7,80–7,67 (4H, m, H-15, H-19, H-21 e H-25), 7,50–7,30 (6H, m, H-16, H-17, H-18, H-22, H-23, H-24), 6,47 (1H, d,  $J = 12,0$  Hz, H-2), 6,16 (1H, dd,  $J = 12,0$  e 8,0 Hz, H-3), 5,35–5,19 (1H, m, H-4), 5,18–5,05 (1H, m, O-H), 3,69 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3,25 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1,42 (3H, s, H-9), 1,36 (3H, s, H-9'), 1,06 (9H, s, H-11, H-12 e H-13).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (atribuição) 167,3 (C=O), 144,1 (C-3), 135,7 (C-15, C-19, C-21 e C-25), 133,9 e 133,7 (C-14 e C-20), 129,4 (C-17 e C-23), 127,5 (C-16, C-18, C-22 e C-24), 120,9 (C-2), 109,6 (C-8), 79,5 (C-5), 76,6 (C-4), 73,6 (C-6), 65,6 (C-7), 61,8 ( $\text{OCH}_3$ ), 32,2 ( $\text{CH}_3$ ), 27,0, 26,9 e 26,8 (C-11, C-12 e C13), 19,3 (C-10).

**HRMS (ESI-QTOF):**  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NNaO}_6\text{Si}$ : 536,2444; encontrado 536,2456.

#### 5.24 Síntese do ácido 2-((3*S*,4*S*,5*R*)-5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3,4-dihidroxitetrahydrofuran-2-il)acético (**78**)



A uma solução da  $\gamma$ -lactona **71** (31,7 mg; 0,08 mmol) em MeOH Synth (210  $\mu\text{L}$ ) e  $\text{H}_2\text{O}$  (210  $\mu\text{L}$ ) foi adicionado LiOH 98% Merck (4,1 mg; 0,16 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente e acompanhada por CCD. Após 4 horas, LiOH 98% merck (8,4 mg; 0,35 mmol) foi adicionado e a solução agitada por mais 1 hora. O solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo e o resíduo foi submetido à próxima etapa sem a prévia purificação. A uma solução do carboxilato em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro (7 mL) foi adicionado 2,2-DMP Sigma Aldrich (100  $\mu\text{L}$ ). A mistura foi resfriada a 0 °C e acrescentado PPTS 98% Sigma Aldrich (6,0 mg; 0,02 mmol) e DMF anidra (1 mL). A solução foi agitada por 21 horas. Depois, solução aquosa saturada de NaCl (10 mL) e solução aquosa de HCl 2 mol  $\text{L}^{-1}$  (2 gotas) foram adicionadas e o produto foi extraído com AcOEt (3 x 20 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo

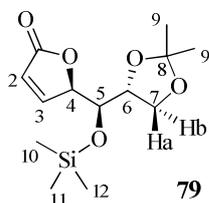
foi purificado em coluna cromatográfica para gerar **78** como um óleo incolor com 87% de rendimento (29,9 mg).

**CCD (Sílica gel HPTLC):**  $R_f = 0,11$  (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 70:30)

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 7,75–7,60 (4H, m, H-13, H-17, H-19 e H-23), 7,50–7,33 (6H, m, H-14, H-15, H-16, H-20, H-21, H-22), 4,84 (1H, dd,  $J = 4,4$  e  $0,8$  Hz, H-4), 4,81–4,75 (1H, m, H-5), 4,50–4,37 (1H, m, H-6), 3,95–3,70 (3H, m, H-2 e H-3), 2,96 (1H, s, O-H), 2,88 (1H, s, O-H), 2,73–2,63 (2H, m, H-7), 1,06 (9H, s, H-9, H-10, H-11).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (atribuição) 175,0 (C=O), 135,6 e 135,5 (C-13, C-17, C-19 e C-23), 133,1 e 132,9 (C-12 e C-18), 129,9 (C-15 e C-21), 127,8 (C-14, C-16, C-20 e C-22), 122,1 (C-3), 90,1 (C-6), 86,1 (C-5), 77,2 (C-4), 63,4 (C-7), 35,9 (C-2), 26,8 (C-9, C-10 e C-11), 19,2 (C-8).

### 5.25 Síntese da (*R*)-5-((*S*)-((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)((trimetilsilil)oxi)metil)furan-2(5*H*)-ona (**79**)



#### 5.25.1 Primeira tentativa

A  $\gamma$ -lactona cetal **70** (218,8 mg; 1,02 mmol) foram adicionados imidazol 99% Sigma Aldrich (99,7 mg; 1,47 mmol) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (5,0 mL). A mistura foi resfriada a 0 °C e acrescentado TMSCl 98% Sigma Aldrich (145  $\mu$ L; 1,13 mmol), gota a gota. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas. Depois, uma solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (15 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 70:30, 1:1, AcOEt puro) para gerar **79** como um sólido branco com 27% de rendimento (79,0 mg) e recuperação de 12% de **70** (26,2 mg).

#### 5.25.2 Segunda tentativa

A uma solução de **70** (242,9 mg; 1,14 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (15,3 mL) a 0 °C foram adicionados DMAP 99% Sigma Aldrich (30,9 mg; 0,25 mmol), Et<sub>3</sub>N Sigma Aldrich (500 μL; 3,50 mmol) e TMSCl 98% Sigma Aldrich (440 μL; 3,40 mmol), gota a gota. A mistura foi agitada a 0 °C por 30 minutos e à temperatura ambiente por 2:30 h. Depois, solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 40 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 90:10, 80:20, 1:1) para gerar **79** como um sólido branco com 59% de rendimento (160,5 mg) e recuperação de 25% de **70** (59,9 mg).

### 5.25.3 Terceira tentativa

A uma solução de **70** (164,3 mg; 0,77 mmol) em CH<sub>3</sub>CN anidra (10,5 mL) foi adicionado piridina Sigma Aldrich (252 μL; 0,98 mmol). A mistura foi resfriada a -65 °C e foram acrescentados CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (5 mL) e TfOTMS 99% Sigma Aldrich (424 μL; 1,23 mmol), gota a gota. A mistura foi agitada a -65 °C por 1 hora, a 40 °C por 1 hora e à temperatura ambiente por 24 h. Depois, metanol (8 mL) foi adicionado e o solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 95:5, 90:10, 80:20, 1:1) para gerar **79** como um sólido branco com 35% de rendimento (75,9 mg) e recuperação de 54% de **70** (89,3 mg).

### 5.25.4 Quarta tentativa

A uma solução de **70** (89,3 mg; 0,42 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (7 mL) foi adicionado DIPEA Sigma Aldrich (400 μL; 2,10 mmol). A mistura foi resfriada a -65 °C e acrescentado TfOTMS (155 μL; 0,84 mmol), gota a gota. A solução foi agitada a -65 °C por 2 horas e à temperatura ambiente por 24 horas. O solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo e o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 95:5, 90:10, 80:20, 1:1) para gerar **79** como um sólido branco com 76% de rendimento (90,3 mg) e recuperação de 18% de **70** (15,7 mg).

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,67 (SiO<sub>2</sub>, hexano:AcOEt 1:1).

**Temperatura de fusão:** 123,1 – 124,1 °C

**[α]<sub>D</sub><sup>26,9</sup>** = +65,28 (c 0,72, CH<sub>3</sub>OH)

**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3342, 2982, 2359, 2340, 1731, 1380, 1252, 1151, 1069, 905, 835, 668.

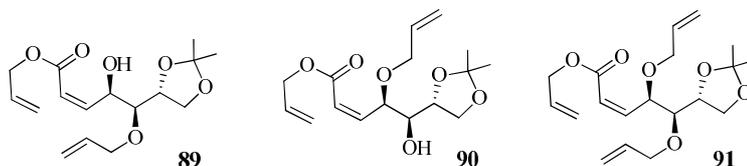


**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 7,50 (1H, dd,  $J = 5,6$  e  $1,6$  Hz, H-3), 6,16 (1H, dd,  $J = 5,6$  e  $2,0$  Hz, H-2), 5,15–5,07 (1H, m, H-4), 4,16 (1H, q,  $J = 6,4$  Hz, H-6), 4,10–4,00 (1H, m, H-5), 3,83 (1H, dd,  $J = 8,4$  e  $6,0$  Hz, H-7b), 3,76 (1H, dd,  $J = 7,2$  e  $4,4$  Hz, H-7a), 1,40 (3H, s, H-9), 1,35 (3H, s, H-9'), 0,12 (9H, s, H-10, H-11 e H-12).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (atribuição) 172,6 (C=O), 153,5 (C-3), 122,5 (C-2), 109,7 (C-8), 84,5 (C-5), 76,1 (C-4), 73,7 (C-6), 66,9 (C-7), 26,7 e 25,3 (C-9 e C-9'), 0,5 (C-10, C-11 e C-12).

**HRMS (ESI-TOF):**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NaO}_5\text{Si}$ : 308,1056; encontrado: 309,1128.

**5.26 Obtenção dos ésteres (4*R*,5*S*,*Z*)-5-(aliloxi)-5-((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-hidroxipent-2-enoato de alila (89), (4*R*,5*S*,*Z*)-5-(aliloxi)-5-((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-hidroxipent-2-enoato de alila (90) e (4*R*,5*S*,*Z*)-4,5-bis(aliloxi)-5-((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)pent-2-enoato de alila (91)**



A uma solução da  $\gamma$ -lactona **79** (133,5 mg; 0,47 mmol) em MeOH (1,5 mL) foram adicionados  $\text{H}_2\text{O}$  (1,5 mL) e LiOH 98% Merck (44,7 mg; 1,87 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo obtendo-se um resíduo oleoso e amarelado. Esse foi lavado e rotaevaporado várias vezes com acetona, para a completa remoção da água, para gerar o carboxilato como um sólido alaranjado e o produto foi submetido à próxima etapa sem a prévia purificação. A uma solução do carboxilato em DMF anidra (3 mL) a  $0^\circ\text{C}$  foi adicionado NaH 95% Sigma Aldrich (64,0 mg; 2,67 mmol). A mistura foi agitada a  $0^\circ\text{C}$  por 30 minutos. Brometo de alila 99% Sigma Aldrich (250  $\mu\text{L}$ ; 2,89 mmol), previamente destilado, foi adicionado e a mistura foi agitada a  $0^\circ\text{C}$  por 10 minutos e depois, à temperatura ambiente por 2:30 h. Maior quantidade de brometo de alila (150  $\mu\text{L}$ ) foi acrescentada e a solução foi agitada por 24 h. Solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (25 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com AcOEt (3 x 25 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica ( $\text{SiO}_2$ , hexano/AcOEt 95:5) para gerar uma mistura de **89**, **90** e **91** como um óleo incolor com 39% de rendimento (64,6 mg).

**CCD (Sílica gel HPTLC):**  $R_f = 0,67$  (hexano/AcOEt 80:20)

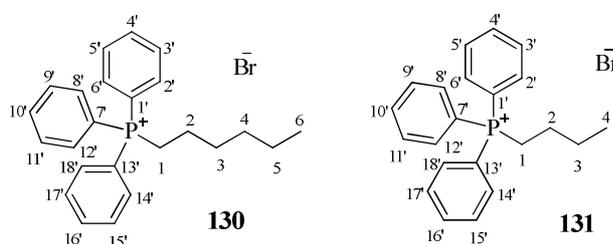
**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  / $\text{cm}^{-1}$ ):** 3322, 3082, 2986, 2935, 1724, 1649, 1373, 1161, 1067, 988, 921, 876.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ (integração, multiplicidade) 6,25–6,11 (15H, m), 6,05–5,55 (8H, m), 5,45–4,95 (14H, m), 4,70–4,50 (5H, m), 4,32–4,04 (4H, m), 4,03–3,96 (4H, m), 3,94–3,85 (1H, m), 3,77–3,45 (6H, m), 2,73–2,43 (3H, m), 1,61 (2H, s), 1,53–1,38 (9H, m), 1,36–1,18 (4H, m).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  165,0; 149,5; 149,4; 146,0; 145,3; 135,0; 134,8; 134,6; 134,5; 134,4; 132,2; 132,0; 122,8; 121,4; 118,5; 118,2; 117,3; 117,2; 117,1; 116,8; 116,7; 111,8; 110,0; 109,8; 97,1; 80,4; 78,3; 78,1; 77,7; 77,4; 73,5; 72,4; 72,3; 72,1; 72,0; 69,9; 69,8; 65,1; 27,1; 26,9; 26,7; 26,3.

**HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$  para **89** e **90**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NaO}_6$ : 335,1471; encontrado: 335,1468; e  $m/z$  para **91**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NaO}_6$ : 375,1784; encontrado: 375,1785.**

### 5.27 Preparo do brometo de trifenil-hexilfosfônio (**130**) e brometo de butiltrifenilfosfônio (**131**)



Bromohexano ou bromobutano Sigma Aldrich (21,37 mmol) foi adicionado a uma solução de  $\text{PPh}_3$  99% Lancaster (23,51 mmol) em  $\text{CH}_3\text{CN}$  anidra (50 mL) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada e refluxada por 24 horas. O solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo e o resíduo foi lavado com éter etílico (4 x 40 mL). O sal **130** foi recristalizado em EtOH/AcOEt (1:1) à temperatura ambiente para a obtenção de um sólido amarelado com 85% de rendimento e o sal **131** foi recristalizado em EtOH/ $\text{Et}_2\text{O}$  (1:1) à temperatura ambiente para a obtenção de cristais incolores com 79% de rendimento.

Dados do composto **130**:

**CCD (Sílica gel HPTLC):**  $R_f = 0,16$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**Temperatura de fusão:** 195,2 – 196,2 °C experimental

195 – 198 °C literatura (CVENGROS, 2004)

**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3007, 2930, 2855, 2790, 1587, 1434, 1157, 1112, 996, 745, 723, 691.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 7,86–7,71 (15H, m, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6', H-8', H-9', H-10', H-11', H-12', H-14', H-15', H-16', H-17' e H-18'), 3,80–3,60 (2H, m, H-1), 1,70–1,55 (4H, m, H-2 e H-3), 1,30–1,15 (4H, m, H-4 e H-5), 0,82 (3H, t,  $J = 8,0$  Hz, H-6).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (atribuição) 135,1 (C-4', C-10' e C-16'), 133,6 ( $J = 10,0$  Hz, C-3', C-5', C-9', C-11', C-15' e C-17'), 130,6 ( $J = 10,0$  Hz, C-2', C-6', C-8', C-12', C-14' e C-18'), 118,2 ( $J = 80,0$  Hz, C-1', C-7' e C-13'), 31,2 (C-3); 30,1 ( $J = 10,0$  Hz, C-1), 23,1 (C-4), 22,6 ( $J = 40$  Hz, C-2), 22,2 (C-5), 13,9 (C-6).

**RMN de <sup>13</sup>C literatura (DICKSCHAT *et al.*, 2005) (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  134,8; 133,2; 130,2; 117,9; 30,9; 29,7; 22,5; 22,2; 21,8; 13,6.

**HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$  [M–Br]<sup>+</sup> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>P:** 347,1923; encontrado: 347,1942.

Dados do composto **131**:

**CCD (Sílica gel HPTLC):**  $R_f = 0,49$  (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5).

**Temperatura de fusão:** 235,3 – 236,2 °C experimental

241 – 243 °C literatura (ANSELL e THOMAS, 1961)

**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3054, 2961, 2886, 2798, 1587, 1436, 1112, 998, 744, 689.

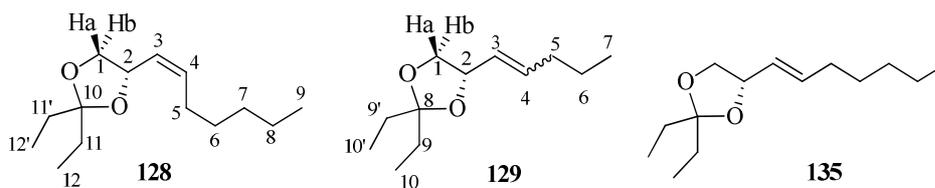
**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 7,90–7,70 (15H, m, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6', H-8', H-9', H-10', H-11', H-14', H-15', H-16', H-17', H-18'), 3,78–3,60 (2H, m, H-1), 1,78–1,55 (4H, m, H-2 e H-3), 0,91 (3H, t,  $J = 8,0$  Hz, H-4).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (atribuição) 134,7 (C-4', C-10' e C-16'), 133,2 ( $J = 10,0$  Hz, C-3', C-5', C-9', C-11', C-15' e C-17'), 130,2 ( $J = 10,0$  Hz, C-2', C-6', C-8', C-12', C-14' e C-18'), 117,8 ( $J = 90,0$  Hz, C-1', C-7' e C-13'), 24,2 ( $J = 10,0$  Hz, C-3), 23,3 ( $J = 20,0$  Hz, C-2), 22,2 ( $J = 50,0$  Hz, C-1), 13,3 (C-4).

**RMN de <sup>13</sup>C literatura (ANSELL e THOMAS, 1961) (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  135,0; 133,6; 130,5; 118,4; 24,7; 23,7; 22,6; 13,8.

**HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$  [M–Br]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>P:** 319,1610; encontrado: 319,1614.

**5.28 Sínteses das olefinas (*S,Z*)-2,2-dietil-4-heptenil-1,3-dioxolano (128), (*S,Z*)- e (*S,E*)-2,2-dietil-4-pentenil-1,3-dioxolano (129) e (*S,E*)-2,2-dietil-4-heptenil-1,3-dioxolano (135)**



### 5.28.1 Primeira tentativa

A uma suspensão do sal de Wittig **130** ou **131** (6,44 mmol) em THF anidro (32 mL) a  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  foi adicionado uma solução de BuLi em hexano  $1,6\text{ mol L}^{-1}$  Sigma Aldrich (4,0 mL; 6,44 mmol), previamente titulada. A mistura foi agitada a  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 30 minutos. Depois, uma solução do aldeído **34** (0,504 g; 3,19 mmol) em THF anidro (1,0 mL) foi adicionada lentamente. A mistura foi agitada  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 2 horas e à temperatura ambiente por 15 horas. Depois, uma solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 50 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e evaporada em rotaevaporador sob baixo vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica ( $\text{SiO}_2$ , hexano, hexano/ $\text{AcOEt}$  99:1, 98:2, 95:5, 90:10), não sendo observado a formação dos produtos.

### 5.28.2 Segunda tentativa

A uma suspensão do sal de Wittig **130** ou **131** (6,44 mmol) foi adicionado THF anidro (32 mL). A mistura foi resfriada a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  e adicionado lentamente uma solução de BuLi em hexano  $1,6\text{ mol L}^{-1}$  Sigma Aldrich (4,0 mL; 6,44 mmol), previamente titulada. A mistura foi agitada a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 1 hora, resfriada a  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  e adicionado, gota a gota, uma solução do aldeído **34** (0,504 g; 3,19 mmol) em THF anidro (1,0 mL). A mistura foi agitada a  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 2 horas e à temperatura ambiente por 15 horas. Depois, uma solução aquosa gelada de  $\text{HCl}$   $0,5\text{ mol L}^{-1}$  (50 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com hexano (3 x 50 mL). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 50 mL), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador sob vácuo ( $-400\text{ mmHg}$  e banho a  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) para a obtenção de um líquido alaranjado. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (sílica gel e sílica flash, hexano e hexano/ $\text{AcOEt}$  99:1) para gerar a olefina como um óleo incolor. As olefinas **128** e **129** foram obtidas com 49 e 50% de rendimento, respectivamente. E uma mistura de **128** e **135** foi obtida com 1% de rendimento.

### 5.28.3 Terceira tentativa

A uma suspensão do sal de Wittig **130** ou **131** (4,21 mmol) foi adicionado  $\text{Et}_2\text{O}$  anidro (10 mL). A mistura foi resfriada a  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  e adicionado, gota a gota, uma solução de BuLi em hexano  $0,8\text{ mol L}^{-1}$  Sigma Aldrich (5,40 mL; 4,32 mmol), previamente titulada. A mistura foi

agitada a  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 15 minutos e adicionado uma solução do aldeído **34** (0,248 g; 1,57 mmol) em  $\text{Et}_2\text{O}$  anidro (10,0 mL), gota a gota. A mistura foi agitada a  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 1 hora, a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 30 minutos e à temperatura ambiente por 21 horas. Depois, uma solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 x 20 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e evaporada em rotaevaporador sob baixo vácuo para a obtenção de um líquido avermelhado. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (sílica gel e sílica flash, hexano e hexano/ $\text{AcOEt}$  99:1) para a obtenção de **128** como um óleo incolor com 71% (251,3 mg; 1,11 mmol), **129** como um óleo incolor com 32% e uma mistura de **128** e **135** com 1% de rendimento (5,2 mg).

#### 5.28.4 Quarta tentativa

A uma suspensão do sal de Wittig **130** ou **131** (10,5 mmol) foi adicionado THF anidro (30 mL). A mistura foi resfriada a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  e adicionado, gota a gota, uma solução de BuLi em hexano  $0,7\text{ mol L}^{-1}$  Sigma Aldrich (15,0 mL; 10,5 mmol), previamente titulada. A mistura foi agitada a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 10 minutos e à temperatura ambiente por 30 minutos. A solução foi resfriada a  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  e adicionado uma solução do aldeído **34** (4,77 mmol) em THF anidro (9,63 mL), lentamente. A mistura reacional foi agitada a  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 2 horas e à temperatura ambiente por 12 horas. Depois, um solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 100 mL). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de  $\text{NaCl}$  (80 mL), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador sob baixo vácuo ( $-100$  a  $-360\text{ mmHg}$  e banho de  $33$  a  $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) para a obtenção de um líquido avermelhado. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (sílica gel e sílica flash, hexano e hexano/ $\text{AcOEt}$  99:1) para a obtenção de **128** como um óleo incolor com 93% de rendimento, **129** como um óleo incolor com 80% de rendimento e uma mistura de **128** e **135** com 3% de rendimento.

Dados do composto **128**:

**CCD (Sílica gel HPTLC):**  $R_f = 0,41$  (hexano/ $\text{AcOEt}$  98:2 – eluído duas vezes)

$[\alpha]_D^{26,3} = -3,84$  ( $c$  3,91,  $\text{CHCl}_3$ )

**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  / $\text{cm}^{-1}$ ):** 3015, 2968, 2930, 2861, 1464, 1355, 1172, 1075, 918, 734.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 5,63 (1H, ddt,  $J = 11,2$ ; 7,6 e 0,8 Hz, H-4), 5,46–5,32 (1H, m, H-3), 4,88–4,78 (1H, m, H-2), 4,06 (1H, dd,  $J = 8,0$  e 4,0 Hz, H-1b), 3,47 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz, H-1a), 2,17–2,02 (2H,

m, H-5), 1,75–1,55 (4H, m, H-11 e H-11'), 1,45–1,25 (6H, m, H-6; H-7 e H-8), 1,05–0,80 (9H, m, H-9; H-12 e H-12').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (atribuição) 135,2 (C-4), 126,9 (C-3), 112,9 (C-10), 72,3 (C-2), 70,0 (C-1), 31,4 (C-5), 30,0 (C-11 e C-11'), 29,3 (C-6), 27,8 (C-7), 22,5 (C-8), 14,0 (C-9), 8,2 (C-12), 8,0 (C-12').

Dados de **129**:

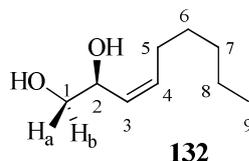
**CCD (Sílica gel HPTLC):**  $R_f Z = 0,40$  e  $R_f E = 0,21$  (hexano/AcOEt 98:2 – eluído duas vezes)

**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  / $\text{cm}^{-1}$ ):** 3016, 2968, 2936, 2875, 1464, 1355, 1196, 1172, 1075, 918, 733.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 5,79 (1H, td,  $J = 15,2$  e  $6,8$  Hz, H-4 olefina *E*), 5,63 (1H, ddt,  $J = 10,8$ ;  $7,6$  e  $0,8$  Hz, H-4 olefina *Z*), 5,50–5,33 (1H, m, H-3), 4,92–4,76 (1H, m, H-2), 4,52–4,40 (1H, m, H-1b olefina *E*), 4,06 (1H, dd,  $J = 8,0$  e  $4,0$  Hz, H-1b olefina *Z*), 3,47 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz, H-1a), 2,20–1,95 (2,11H, m, H-5), 1,80–1,55 (4,53H, m, H-9 e H-9'), 1,52–1,30 (2,22H, m, H-6), 1,05–0,80 (9,85H, m, H-7, H-10 e H-10').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (atribuição) 135,8 e 134,8 (C-4), 127,2 (C-3), 112,9 (C-8), 77,8 (C-2 olefina *E*), 72,3 (C-2 olefina *Z*), 70,1 (C-1 olefina *E*), 70,0 (C-1 olefina *Z*), 34,4 (C-5 olefina *E*), 30,1 (C-5 olefina *Z*), 30,0, 29,9 e 29,6 (C-9 e C-9'), 22,8 e 22,1 (C-6), 13,7 (C-7), 8,2 e 8,0 (C-12 e C-12').

### 5.29 Síntese do (*S,Z*)-non-3-eno-1,2-diol (**132**)



O  $\text{BiCl}_3$  99% Sigma Aldrich (5 mol%; 21,2 mg; 0,07 mmol) e  $\text{H}_2\text{O}$  (3 gotas) foram adicionados a uma solução da olefina **128** (0,297 g; 1,31 mmol) em  $\text{CH}_3\text{CN}$  anidra. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas. O  $\text{NaHCO}_3$  (81,2 mg; 0,97 mmol) foi adicionado e o solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo.  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com AcOEt (4 x 20 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica ( $\text{SiO}_2$ , hexano/AcOEt 1:1) para a obtenção de **132** como um óleo incolor com 95% de rendimento (0,197 g).

**CCD (Sílica gel HPTLC):**  $R_f = 0,41$  (hexano/AcOEt 1:1)

$[\alpha]_D^{24,3} = -5,56$  ( $c$  1,98,  $\text{CHCl}_3$ )

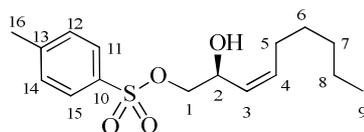
**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  / $\text{cm}^{-1}$ ):** 3350, 3012, 2956, 2925, 2858, 1655, 1457, 1379, 1314, 1072, 1022, 869, 723.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 5,57 (1H, ddt,  $J = 10,8$ ; 7,6 e 0,8 Hz, H-4), 5,40–5,30 (1H, m, H-3), 4,54 (1H, td,  $J = 8,0$  e 4,0 Hz, H-2), 3,56 (1H, dd,  $J = 8,0$  e 4,0 Hz, H-1b), 3,47 (1H, dd,  $J = 12,0$  e 8,0 Hz, H-1a), 3,23 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, O-H), 2,20–1,98 (2H, m, H-5), 1,45–1,20 (6H, m, H-6; H-7 e H-8), 0,89 (3H, t,  $J = 8,0$  Hz, H-9).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (atribuição) 134,5 (C-4), 127,8 (C-3), 68,7 (C-2), 66,4 (C-1), 31,5 (C-5) 29,3 (C-6), 27,9 (C-7), 22,5 (C-8), 14,0 (C-9).

**HRMS (ESI-QTOF):**  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{O}_2$ : 181,1204; encontrado: 181,1199.

### 5.30 Síntese do 4-metilbenzenossulfonato de (*S,Z*)-2-hidroxinon-3-enila (**133**)



**133**

Ao diol **132** (0,207 g; 1,31 mmol) foram adicionados  $\text{Bu}_2\text{SnO}$  (6,4 mg; 0,02 mmol),  $\text{TsCl}$  98% Sigma Aldrich (0,210 g; 1,09 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro (2 mL) e  $\text{Et}_3\text{N}$  Sigma Aldrich (200  $\mu\text{L}$ ; 1,57 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas e interrompida por filtração sob Celite® Fluka. O adsorvente foi lavado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 x 10 mL) e o filtrado foi concentrado em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica ( $\text{SiO}_2$ , hexano/AcOEt 90:10, 80:20, 1:1) para gerar **133** como um óleo incolor com 87% de rendimento (0,355 g).

**CCD (Sílica gel HPTLC):**  $R_f = 0,48$  (hexano/AcOEt 70:30)

$[\alpha]_D^{24,2} = +63,21$  ( $c$  2,8,  $\text{CHCl}_3$ )

**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  / $\text{cm}^{-1}$ ):** 3305, 3015, 2928, 2859, 1598, 1453, 1358, 1174, 1096, 964, 812, 665.

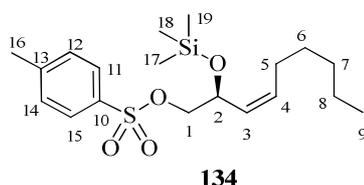
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 7,81 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-12 e H-14), 7,36 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-11 e H-15), 5,60 (1H, ddt,  $J = 10,8$ ; 7,6 e 0,8 Hz, H-4), 5,32–5,20 (1H, m, H-3), 4,74–4,62 (1H, m, H-2), 3,98 (1H, dd,  $J = 12,0$  e 4,0 Hz, H-1b), 3,91 (1H, dd,  $J = 8,0$  e 4,0 Hz, H-1a), 2,45 (3H, s, H-16),

2,12 (1H, s, OH), 2,10–1,80 (2H, m, H-5), 1,45–1,10 (6H, m, H-6; H-7 e H-8), 0,88 (3H, t,  $J = 8,0$  Hz, H-9).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (atribuição) 145,0 (C-10), 135,9 (C-4), 132,8 (C-13), 129,9 (C-12 e C-14), 128,0 (C-11 e C-15), 125,8 (C-3), 73,1 (C-1), 66,1 (C-2), 31,4 (C-7), 29,1 (C-5), 27,9 (C-6), 22,5 (C-8), 21,7 (C-16), 14,0 (C-9).

**HRMS (ESI-QTOF):**  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NaO}_4\text{S}$ : 335,1295; encontrado: 335,1286.

### 5.31 Síntese do 4-metilbenzenossulfonato de (*S,Z*)-2-((trimetilsilil)oxi)non-3-enila (**134**)



#### 5.31.1 Primeira tentativa

A uma solução de **133** (80,2 mg; 0,26 mmol) e imidazol 99% Sigma Aldrich (27,1 mg; 0,40 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro (2 mL) foi adicionado  $\text{TMSCl}$  99% Sigma Aldrich (40  $\mu\text{L}$ ; 0,31 mmol), gota a gota. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 21 horas. Depois,  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com  $\text{AcOEt}$  (3 x 20 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica ( $\text{SiO}_2$ , hexano/ $\text{AcOEt}$  80:20) para gerar **134** como um óleo incolor com 5% de rendimento (4,9 mg).

#### 5.31.2 Segunda tentativa

A uma solução de **133** (108,8 mg; 3,49 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro (2 mL) foram adicionados DMAP 99% Sigma Aldrich (9,0 mg; 0,08 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  Sigma Aldrich (147  $\mu\text{L}$ ; 1,06 mmol) e  $\text{TMSCl}$  98% Sigma Aldrich (132  $\mu\text{L}$ ; 1,04 mmol), gota a gota. A mistura foi agitada à temperatura ambiente e sob ausência de luz por 1 hora. Depois, uma solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com  $\text{AcOEt}$  (3 x 20 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna ( $\text{SiO}_2$ , hexano/ $\text{AcOEt}$  80:20) para gerar **134** como um óleo incolor com 80% de rendimento (88,9 mg).

**CCD (Sílica gel HPTLC):**  $R_f = 0,59$  (hexano/ $\text{AcOEt}$  70:30)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24,7} = +19,56$  ( $c$  3,63,  $\text{CHCl}_3$ )



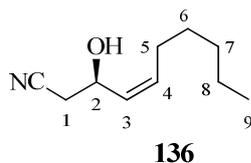
**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 2958, 2928, 2863, 1722, 1599, 1359, 1174, 1123, 968, 813, 683, 666.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 7,78 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-12 e H-14), 7,33 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-11 e H-15), 5,47 (1H, ddt,  $J = 11,2; 7,6$  e  $0,8$  Hz, H-4), 5,23–5,10 (1H, m, H-3), 4,69–4,59 (1H, m, H-2), 3,91–3,78 (2H, m, H-1), 2,44 (3H, s, H-16), 2,13–1,90 (2H, m, H-5), 1,45–1,15 (8H, m, H-6; H-7 e H-8), 0,89 (3H, t,  $J = 8,0$  Hz, H-9), 0,08 (9H, s, H-17; H-18 e H-19).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ (atribuição) 144,6 (C-10), 133,8 (C-4), 133,2 (C-13), 129,7 (C-12 e C-14), 128,0 (C-11 e C-15), 127,9 (C-3), 73,0 (C-1), 66,7 (C-2), 31,5 (C-7), 29,1 (C-6), 27,9 (C-5), 22,5 (C-8), 21,6 (C-16), 14,0 (C-9), 0,1 (C-17, C-18 e C-19).

**HRMS (ESI-QTOF):**  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>NaO<sub>4</sub>SSi: 407,1688; encontrado: 407,1690.

### 5.32 Síntese da (*R,Z*)-3-hidroxi-4-enonitrila (**136**)



#### 5.32.1 Primeira tentativa

A uma solução de **134** (53,3 mg; 0,17 mmol) em DMF anidra (1 mL) foi adicionado NaCN 95% Sigma Aldrich (52,1 mg; 1,06 mmol). A mistura foi agitada a 40 °C por 10 horas. Depois, H<sub>2</sub>O (10 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano:AcOEt 90:10, 80:20) para a obtenção de **136** como um óleo incolor com 15% de rendimento (42,0 mg).

#### 5.32.2 Segunda tentativa

A uma solução de **133** (200,0 mg; 0,64 mmol) em etanol (1,4 mL) e H<sub>2</sub>O (1 mL) a 0 °C foi adicionado KCN (208,6 mg; 3,21 mmol), previamente tratado. A mistura foi agitada a 0 °C por 10 minutos e à temperatura ambiente por 15 horas. Depois, H<sub>2</sub>O (10 mL) foi adicionada e o produto extraído com AcOEt (3 x 20 mL). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano:AcOEt 90:10, 80:20) para gerar **136** como um óleo incolor com 67% de rendimento (71,7 mg).

**CCD (Sílica gel HPTLC):**  $R_f = 0,25$  (hexano/AcOEt 80:20)

$[\alpha]_D^{24,2} = +51,30$  ( $c$  1,54,  $\text{CHCl}_3$ )

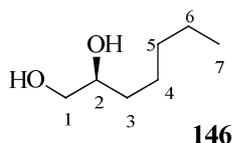
**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  / $\text{cm}^{-1}$ ):** 3422, 3013, 2959, 2928, 2858, 2255, 1658, 1458, 1415, 1290, 1042, 751.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 5,66 (1H, ddt,  $J = 10,4; 7,6$  e  $0,8$  Hz, H-4), 5,52–5,42 (1H, m, H-3), 4,85–4,73 (1H, m, H-2), 2,57 (2H, d,  $J = 4,0$  Hz, H-1), 2,22–2,05 (3H, m, H-5 e O-H), 1,55–1,15 (6H, m, H-6, H-7 e H-8), 0,90 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz, H-9).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (atribuição) 135,6 (C-4), 128,7 (C-3), 117,3 (CN), 63,7 (C-2), 31,4 (C-1), 29,1 (C-7), 27,8 (C-6), 26,3 (C-5), 22,5 (C-8), 14,0 (C-9).

**HRMS (ESI-QTOF):**  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NNaO}$ : 190,1208; encontrado: 190,1209.

### 5.33 Síntese do do (*S*)-heptano-1,2-diol (**146**)



A uma solução de **129** (833,9 mg; 5,12 mmol) em EtOH anidro (23 mL) foi adicionado solução aquosa de HCl 2 mol  $\text{L}^{-1}$  (8 gotas). A solução foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas. Depois,  $\text{Et}_3\text{N}$  Sigma Aldrich (8 gotas) foi adicionada e o solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica ( $\text{SiO}_2$ , hexano e hexano/AcOEt 90:10, 80:20 e 1:1) para gerar o respectivo diol com 78% de rendimento. Esse foi submetido à reação de hidrogenação. A um reator de aço inoxidável de alta pressão foram acrescentados uma solução do diol (375,0 mg; 2,89 mmol), obtido na etapa anterior, em etanol anidro (13,12 mL) e Pd/C Charcoal Sigma Aldrich ativado (20 mol%, 62,0 mg). O reator foi pressurizado com atmosfera de hidrogênio a 10 bar e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi filtrada sob Celite® e  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e o adsorvente foi lavado com etanol (8 x 20 mL). O filtrado foi concentrado em rotaevaporador sob vácuo e o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica ( $\text{SiO}_2$ , hexano/AcOEt 80:20, 1:1) para gerar **146** como um óleo incolor com 81% de rendimento (309,8 mg).

**CCD (Sílica gel HPTLC):**  $R_f = 0,33$  (hexano/AcOEt 1:1)

$[\alpha]_D^{24,6} = -6,06$  ( $c$  2,64,  $\text{CHCl}_3$ )

IV (ATR,  $\bar{\nu}$  / $\text{cm}^{-1}$ ): 3349, 2929, 2860, 1460, 1379, 1133, 1068, 1026, 869.

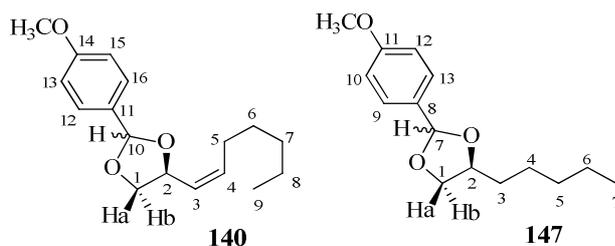
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 3,80–3,30 (5H, m, H-1, H-2 e O-H), 1,55–1,15 (8H, m, H-3, H-4, H-5 e H-6), 0,89 (3H, t,  $J = 8,0$  Hz, H-7).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (atribuição) 72,4 (C-2), 66,7 (C-1), 33,1 (C-3), 31,9 (C-5), 25,3 (C-4), 22,6 (C-6), 14,0 (C-7).

RMN de  $^{13}\text{C}$  literatura (KADYROV *et al.*, 2009) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  72,3; 66,8; 33,1; 31,8; 25,2; 22,5; 13,9.

HRMS (ESI-QTOF):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NaO}_2$ : 155,1048; encontrado: 155,1044.

### 5.34 Sínteses dos (2*S*,4*S*) e (2*R*,4*S*)-4-((*Z*)-heptenil)-2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxolano (140) e dos (2*S*,4*S*) e (2*R*,4*S*)-2-(4-metoxifenil)-4-pentil-1,3-dioxolano (147)



#### 5.34.1 Primeira tentativa

A uma solução do diol **132** ou **146** (0,48 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro (2 mL) foram adicionados dimetil acetal *p*-anisaldeído Fluka (0,71 mmol) e PPTS 98% Sigma Aldrich (0,10 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente e acompanhada por CCD. Após 24 horas, o solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica ( $\text{SiO}_2$ , hexano, hexano/ $\text{AcOEt}$  95:5, 90:10, 70:30) para a obtenção dos acetais **147** com 38% de rendimento (47,8 mg) e recuperação de 60% do material de partida. Não foi observada a formação dos acetais **140**.

#### 5.34.2 Segunda tentativa

A uma solução do diol **132** ou **146** (0,54 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro (4 mL) foram adicionados dimetil acetal *p*-anisaldeído Fluka (0,70 mmol) e PPTS 98% Sigma Aldrich (0,11 mmol). A mistura foi agitada a 45 °C por 10 horas. Após o resfriamento, o solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica ( $\text{SiO}_2$ , hexano; hexano/ $\text{AcOEt}$  95:5; 90:10) para a obtenção de **140** e **147** como óleos incolores com 89% e 91% de rendimento, respectivamente.

Dados dos compostos **140**:

**CCD (Sílica gel HPTLC):**  $R_f = 0,40$  (hexano/AcOEt 90:10)

**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  / $\text{cm}^{-1}$ ):** 3011, 2928, 2858, 1615, 1516, 1303, 1247, 1170, 1074, 1032, 962, 827, 728.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 7,48–7,38 (4H, m, H-12 e H-16), 6,94–6,86 (4H, m, H-13 e H-15), 5,93 (1H, s, H-10); 5,82 (1H, s, H-10), 5,75–5,62 (2H, m, H-4), 5,58–5,47 (2H, m, H-3), 5,05–4,90 (2H, m, H-2), 4,30 (1H, dd,  $J = 8,0$  e  $4,0$  Hz, H-1b), 4,12 (1H, t,  $J = 4,0$  Hz, H-1b), 3,81 (6H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3,67 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz, H-1a), 3,61 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz, H-1a), 2,25–2,00 (4H, m, H-5), 1,50–1,20 (14H, m, H-6, H-7, H-8 e O-H), 0,94–0,84 (6H, m, H-9).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (atribuição) 160,4 e 160,2 (C-14), 135,4 e 135,3 (C-4), 130,4 e 129,9 (C-11), 128,0 e 127,7 (C-12 e C-16), 126,8 e 126,7 (C-3), 113,7 (C-13 e C-15), 104,1 e 103,5 (C-10), 73,2 e 72,1 (C-2), 70,8 e 70,1 (C-1), 55,3 ( $\text{OCH}_3$ ), 31,3 (C-7), 29,2 (C-6), 27,8 e 27,7 (C-5), 22,4 (C-8), 14,0 (C-9).

**HRMS (ESI-QTOF):**  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$ : 299,1623; encontrado: 299,1614.

Dados dos compostos **147**:

**CCD (Sílica gel HPTLC):**  $R_f = 0,36$  (hexano/AcOEt 90:10)

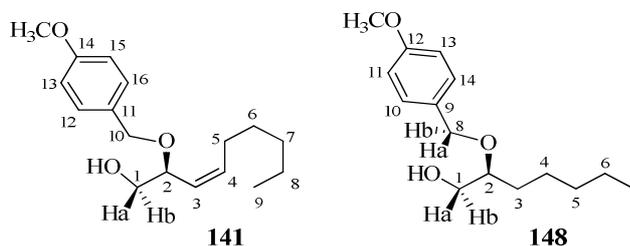
**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  / $\text{cm}^{-1}$ ):** 3004, 2930, 2859, 1615, 1516, 1464, 1303, 1246, 1170, 1077, 1033, 971, 826.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 7,50–7,30 (3H, m, H-10 e H-14), 7,00–6,80 (3H, m, H-11 e H-13), 5,86 (1H, s, H-8), 5,75 (1H, s, H-8), 4,33–4,13 (3H, m, H-1b e H-2), 4,07 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz, H-1b), 3,80 (5H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3,66 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz, H-1a), 3,59 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz, H-1a), 1,85–1,67 (2H, m, H-3), 1,65–1,43 (3H, m, H-5), 1,41–1,28 (8H, m, H-4 e H-6), 0,90 (5H, t,  $J = 8,0$  Hz, H-7).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (atribuição) 160,4 e 160,2 (C-12), 130,7 e 130,1 (C-9), 128,1 e 127,8 (C-11 e C-13), 113,7 (C-11 e C-13), 103,9 e 103,0 (C-8), 77,2 e 76,5 (C-2), 70,8 e 70,1 (C-1), 55,3 ( $\text{OCH}_3$ ), 33,5 e 33,4 (C-3), 31,8 (C-5), 25,4 (C-4), 22,6 (C-6), 14,0 (C-7).

**HRMS (ESI-QTOF):**  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$ : 273,1467; encontrado: 273,1458.

### 5.35 Sínteses do (*S,Z*)-2-((4-metoxibenzil)oxi)non-3-enol (**141**) e do (*S*)-2-((4-metoxibenzil)oxi)heptanol (**148**)



A uma solução dos acetais **140** ou **147** (0,50 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro (3 mL), sob atmosfera de argônio, a  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  foi adicionado uma solução de DIBAL-H em tolueno  $1\text{ mol L}^{-1}$  Sigma Aldrich (0,80 mL; 0,64 mmol), gota a gota. A mistura foi agitada a  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  por 10 minutos e a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  por 4 horas. Metanol (1 mL) e solução de Rochelle (2 mL) foram adicionados e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas. Depois, a solução foi filtrada sob Celite® Fluka e  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, e o adsorvente foi lavado com porções de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 x 20 mL). O filtrado foi concentrado em rotaevaporador sob vácuo e o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica ( $\text{SiO}_2$ , hexano/AcOEt 1:1) para a obtenção de **141** e **148** como óleos incolores com 83% e 70% de rendimento, respectivamente. Além de **148**, foi recuperado 23% do material de partida (**147**).

Dados do composto **141**:

**CCD (Sílica gel HPTLC):**  $R_f = 0,22$  (hexano/AcOEt 85:15)

$[\alpha]_D^{24,3} = +23,33$  ( $c$  1,8,  $\text{CHCl}_3$ )

**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  / $\text{cm}^{-1}$ ):** 3422, 3008, 2927, 2858, 1612, 1513, 1464, 1302, 1245, 1172, 1033, 819, 754.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 7,25 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-12 e H-16), 6,88 (2H, d,  $J = 12,0$  Hz, H-13 e H-15), 5,72 (1H, ddt,  $J = 10,4$ ; 7,6 e 0,8 Hz, H-3), 5,35–5,22 (1H, m, H-4), 4,57 (1H, d,  $J = 12,0$  Hz, H-2), 4,31 (2H, d,  $J = 12,0$  Hz, H-10), 3,80 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3,57 (1H, dd,  $J = 12,0$  e 8,0 Hz, H-1b), 3,49 (1H, dd,  $J = 12,0$  e 4,0 Hz, H-1a), 2,23 (1H, s, O-H), 2,07 (2H, nd,  $J = 7,2$  e 1,6 Hz, H-5), 1,45–1,20 (6H, m, H-6, H-7 e H-8), 0,89 (3H, t,  $J = 8,0$  Hz, H-9).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (atribuição) 159,2 (C-14), 136,2 (C-3), 130,3 (C-11), 129,5 (C-12 e C-16), 126,5 (C-4), 113,8 (C-13 e C-15), 75,1 (C-2), 69,9 (C-10), 65,2 (C-1), 55,3 ( $\text{OCH}_3$ ), 31,5 (C-5), 29,4 (C-6), 27,9 (C-7), 22,5 (C-8), 14,0 (C-9).

**HRMS (ESI-QTOF):**  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NaO}_3$ : 301,1780; encontrado: 301,1786.

Dados do composto **148**:

**CCD (Sílica gel HPTLC):**  $R_f = 0,15$  (hexano/AcOEt 85:15)

$[\alpha]_D^{24,4} = +21,85$  ( $c$  3,02,  $\text{CHCl}_3$ )

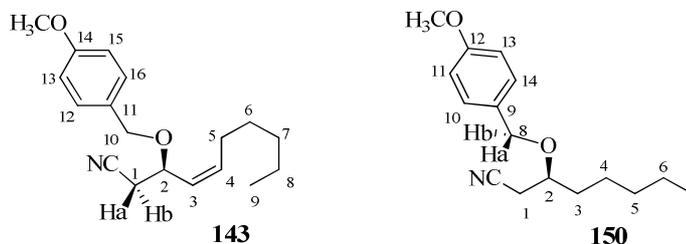
**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  / $\text{cm}^{-1}$ ):** 3426, 3000, 2931, 2860, 1612, 1513, 1464, 1302, 1245, 1173, 1075, 820.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 7,27 (2H, d,  $J = 8$  Hz, H-10 e H-14), 6,88 (2H, d,  $J = 8$  Hz, H-11 e H-13), 4,56 (1H, d,  $J = 12$  Hz, H-8a), 4,47 (1H, d,  $J = 12$  Hz, H-8b), 3,80 (5H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3,75–3,60 (1H, m, H-1b), 3,57–3,40 (1H, m, H-1a), 2,04 (1H, s, O-H), 1,70–1,42 (2H, m, H-3), 1,40–1,15 (6H, m, H-4, H-5 e H-6), 0,89 (3H, t,  $J = 8,0$  Hz, H-7).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (atribuição) 159,3 (C-12), 130,6 (C-9), 129,4 (C-10 e C-14), 113,9 (C-11 e C-13), 79,5 (C-2), 71,2 (C-8), 64,3 (C-1), 55,3 ( $\text{OCH}_3$ ), 32,0 (C-3), 30,8 (C-5), 25,1 (C-4), 22,6 (C-6), 14,0 (C-7).

**HRMS (ESI-QTOF):**  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$ : 275,1623; encontrado: 275,1623.

### 5.36 Sínteses da (*R,Z*)-3-((4-metoxibenzil)oxi)dec-4-enonitrila (**143**) e da (*S*)-3-((4-metoxibenzil)oxi)octanonitrila (**150**)



A uma solução do álcool **141** ou **148** (0,29 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro (3 mL) foram acrescentados  $\text{PPh}_3$  99% Lancaster (0,32 mmol) e  $\text{CBr}_4$  99% Sigma Aldrich (0,40 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 horas. O solvente foi removido em rotaevaporador sob vácuo e o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica ( $\text{SiO}_2$ , hexano/AcOE 95:5, 90:10, 80:20) para a obtenção dos brometos **142** ( $R_f = 0,75$  hexano/AcOEt 80:20) e **149** ( $R_f = 0,73$  hexano/AcOEt 80:20) como óleos incolores com 90% de rendimento. A uma solução do brometo **142** ou **149** (0,26 mmol) em DMF anidra (1,5 mL) foi acrescentado  $\text{NaCN}$  95% Sigma Aldrich (0,80 mmol) e a mistura foi agitada a  $60^\circ\text{C}$  por 2 horas. Após o resfriamento, a mistura foi diluída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) e  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) e a fase aquosa foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 mL). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de  $\text{NaCl}$  (20 mL), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e o solvente foi removido em

rotaevaporador sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 97:3, 95:5; 90:10, 80:20) para a obtenção de **143** e **150** como óleos incolores com 75% e 84% de rendimento, respectivamente.

Dados do composto **143**:

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,32 (hexano/AcOEt 80:20)

[α]<sub>D</sub><sup>24,7</sup> = +48,48 (c 0,66, CHCl<sub>3</sub>)

**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3012, 2955, 2925, 2857, 2251, 1613, 1514, 1464, 1247, 1173, 1075, 1035, 821, 755.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 7,28–7,20 (3H, m, H-12 e H-16), 6,88 (2H, d, J = 8,0 Hz, H-13 e H-15), 5,78 (1H, td, J = 10,8 e 8,0 Hz, H-3), 5,42–5,28 (1H, m, H-4), 4,56 (1H, d, J = 12,0 Hz, H-10a), 4,48–4,36 (1H, m, H-2), 4,32 (1H, d, J = 12,0 Hz, H-10b), 3,81 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2,55 (2H, dq, J = 8,0 Hz, H-1), 2,15–1,90 (2H, m, H-5), 1,50–1,15 (6H, m, H-6, H-7 e H-8), 0,89 (3H, t, J = 8,0 Hz, H-9).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (atribuição) 159,4 (C-14), 136,8 (C-3), 129,7 (C-11), 129,4 (C-12 e C-16), 127,2 (C-4), 117,3 (CN), 113,9 (C-13 e C-15), 69,8 (C-10), 69,0 (C-2), 55,3 (OCH<sub>3</sub>), 31,5 (C-1), 29,2 (C-5), 27,9 (C-6), 24,7 (C-7), 22,5 (C-8), 14,0 (C-9).

**HRMS (ESI-QTOF):** m/z [M+Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NNaO<sub>2</sub>: 310,1783; encontrado: 310,1786.

Dados do composto **150**:

**CCD (Sílica gel HPTLC):** R<sub>f</sub> = 0,42 (hexano/AcOEt 80:20)

[α]<sub>D</sub><sup>24,6</sup> = +44,44 (c 0,54, CHCl<sub>3</sub>)

**IV (ATR,  $\bar{\nu}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3004, 2932, 2861, 2249, 1613, 1513, 1464, 1302, 1246, 1174, 1084, 1033, 820.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição) 7,28 (2H, d, J = 8,0 Hz, H-10 e H-14), 6,89 (2H, d, J = 8,0 Hz, H-11 e H-13), 4,57 (1H, d, J = 12,0 Hz, H-8a), 4,50 (1H, d, J = 12,0 Hz, H-8b), 3,81 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,75–3,58 (1H, m, H-2), 2,52 (2H, d, J = 4,0 Hz, H-1), 1,83–1,51 (2H, m, H-3), 1,49–1,15 (6H, m, H-4, H-5 e H-6), 0,88 (3H, t, J = 8,0 Hz, H-7).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (atribuição) 159,4 (C-12), 129,7 (C-9), 129,5 (C-10 e C-14), 117,7 (CN), 113,9 (C-11 e C-13), 74,2 (C-2), 71,5 (C-8), 55,3 ( $\text{OCH}_3$ ), 34,2 (C-1), 31,6 (C-3), 24,7 (C-5), 23,0 (C-4), 22,5 (C-6), 14,0 (C-7).

**HRMS (ESI-QTOF):**  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{234}\text{NNaO}_2$ : 284,1626; encontrado: 284,1623.

## REFERÊNCIAS

ALABUGIN, I. V.; GILMORE, K. Finding the right path: Baldwin “Rules for ring closure” and stereoelectronic control of cycizations. **Chemical Communications**, v. 49, p. 11246–11250, 2013.

ALDRICH, L. N. *et al.* Towards the total synthesis of marineosin A: construction of the macrocyclic pyrrole and an advanced, functionalized spiroaminal model. **European Journal of the Organic Chemistry**, v. 20, p. 4215–4218, 2013.

ALLEN, K. J. H. *et al.* Lanthanide complexes of the Kläui metalloligand,  $\text{CpCo}(\text{P}=\text{O}(\text{OR})_2)_3$ : an examination of ligand exchange kinetics between isotopomers by electrospray mass spectrometry. **Inorganic Chemistry**, v. 51, p. 12436–12443, 2012.

ALVAREZ-SÁNCHEZ, R. *et al.* Studies of chemical selectivity of hapten, reactivity, and skin sensitization potency. 3. Synthesis and studies on the reactivity toward model nucleophiles of the  $^{13}\text{C}$ -labeled skin sensitizers, 5-chloro-2-methylisothiazol-3-one (MCI) and 2-methylisothiazol-3-one (MI). **Chemical Research in Toxicology**, v. 16, p. 627–636, 2013.

ANDO, K. Highly selective synthesis of Z-unsaturated esters by using new Horner-Emmons reagents, ethyl (diarylphosphono)acetates. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 62, p. 1934–1939, 1997.

ANDO, K.; YAMADA, K. Solvent-free Horner-Wadsworth-Emmons reaction using DBU. **Tetrahedron Letters**, v. 51, p. 3297–3299, 2010.

ANSELL, M. F.; THOMAS, D. A. The preparation of the geraniolenes. **Journal of the Chemical Society**, p. 539–542, 1961.

ARMAREGO, W. L. F.; PERRIN, D. D. **Purification of Laboratory Chemicals**. Oxford: Pergamon Press, 4<sup>th</sup> ed., 1996.

BABU, D. C., ASHALATHA, K. *et al.* Total synthesis of (–)-cleistenolide. **Helvetica Chimica Acta**, v. 94, p. 2215–2220, 2011.

BABU, D. C.; SELAVAM, J. P. *et al.* Stereoselective total synthesis of (–)-cleistenolide. **Tetrahedron**, v. 67, 3815–3819, 2011.



- BABU, D. C. *et al.* Total synthesis of the aromatase inhibitor dihydroisocoumarin via protective opening of lactones. **Tetrahedron Letters**, v. 53, p. 3633–3636, 2012.
- BADAMI, B. V. Concept of green chemistry. **Resonance**, v. 13, p. 1041–1048, 2008.
- BARBOSA, L. C. A. **Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos**. Viçosa: Ed. UFV, 2008.
- BARBOZA, H. T. G.; SOARES, A. G.; COSTA, J. B. N. **Síntese de compostos organofosforados com potencial ação fungicida na cultura de mamão (*Carica papaya* L.)**. Rio de Janeiro: Comunicado Técnico 157, MAPA (ISSN 0103-5231), 2009.
- BARROS, M. E. S. B. *et al.* Synthesis and evaluation of (–)-massoialactone and analogues as potential anticancer and anti-inflammatory agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 76, p. 291–300, 2014.
- BENEDEKOVIĆ, G. *et al.* New antitumor agents with  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactone scaffold: synthesis and antiproliferative activity of (–)-cleistenolide and analogues. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, p. 3318, 2016.
- BHASKAR, P. Muni; MATHISELVAM, M.; LOGANATHAN, D. Zeolite catalyzed selective deprotection of di- and tri-O-isopropylidene sugar acetals. **Carbohydrate Research**, v. 343, p. 1801–1807, 2008.
- BISCEGLIA, J. A.; ORELLI, L. R. Recent applications of the Horner-Wadsworth-Emmons reaction to the synthesis of natural products. **Current Organic Chemistry**, v. 16, p. 2206–2230, 2012.
- BOECKMAN, R. K.; PERO, J. E.; BOEHLER, D. J. Toward the development of a general chiral auxiliary. Enantioselective alkylation and a new catalytic asymmetric addition of silyloxyfurans: application to a total synthesis of (–)-rasfonin. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, p. 11032–11033, 2006.
- BRASHOLZ, M.; REIßIG, H.-U. Alkoxyallene-based *de novo* synthesis of rare deoxy sugars: new routes to L-cymarose, L-sarmentose, L-diginose and L-oleandrose. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 3595–3604, 2009.
- BYRNE, Peter A.; GILHEANY, Declan G. The modern interpretation of the Wittig reaction mechanism. **Chemical Society Reviews**, v. 42, p. 6670–6696, 2013.
- CAI, C. *et al.* Stereoselective total synthesis of (–)-cleistenolide. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, p. 5754–5756, 2010.
- CALDAS, L. A. *et al.* Antileishmanial activity and ultrastructural changes of sesquiterpene lactones isolated from *Calea pinnatifida* (Asteraceae). **Bioorganic Chemistry**, v. 83, p. 348–353, 2019.
- CAMPBELL, P. J. *et al.* Pan-cancer analysis of whole genomes. **Nature**, v. 578, p. 82–93, 2020.

CARDONA, W.; GUERRA, D.; RESTREPO, A. Reactivity of  $\delta$ -substituted  $\alpha,\beta$ -unsaturated cyclic lactones with antileishmanial activity. **Molecular Simulation**, v. 40, p. 477–484, 2014.

CARRETERO, J. C.; GHOSEZ, L. A practical route towards  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactones based on a [3+3] strategy. Synthesis of (–)-argentilactone. **Tetrahedron Letters**, v. 29, p. 2059–2062, 1988.

CASIRAGHI, G. Synthesis of enantiomerically pure 2,3-dideoxy-hept-2-enono-1,4-lactone derivatives via diastereoselective addition of 2-(trimethylsiloxy)furan to D-glyceraldehyde and D-serinal-based three-carbon synthons. **Tetrahedron Letters**, v. 30, p. 5325–5328, 1989.

CAVILL, G. W. K.; CLARK, D. V.; WHITEFIELD, F. B. Insect venoms, attractants, and repellents. XI. Massoialactone from two species of formicine ants, and some observations on constituents of the bark oil of *Cryptocarya massoia*. **Australian Journal of Chemistry**, v. 21, p. 2819–2823, 1968.

CERCEAU, C. I. *et al.*  $^1\text{H-NMR}$  and GC for detection of adulteration in commercial essential oils of *Cymbopogon* spp. **Phytochemical Analysis**, v. 31, p. 88–97, 2020.

CHA, J. K.; CHRIST, W. J.; KISHI, Y. On stereochemistry of osmium tetroxide oxidation of allylic alcohol systems: empirical rule. **Tetrahedron Letters**, v. 24, p. 3943–3946, 1983.

CHANDRASEKHAR, M.; CHANDRA, K. L.; SINGH, V. K. An efficient strategy for the synthesis of 5-hydroxyalkylbutan-4-olides from D-mannitol: total synthesis of (–)-muricatacin. **Tetrahedron Letters**, v. 43, p. 2773–2775, 2002.

CHATTERJEE, S. *et al.* Chiron approach from D-mannitol to access a diastereomer of the reported structure of an acetogenin, an amide alkaloid and a sex pheromone. **Carbohydrate Research**, v. 473, p. 5–11, 2019.

COPPOLA, G. M. Amberlyst-15, a superior acid catalyst for the cleavage of acetals. **Synthesis**, v. 12, p. 1021–1023, 1984.

COREY, E. J. Robert Robinson lecture. Retrosynthetic thinking – essentials and examples. **Chemical Society Reviews**, v. 17, p. 111–133, 1988.

CVENGROS, J. *et al.* Synthesis of phosphonium salts under microwave activation – leaving group and phosphine substituents effects. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 82, p. 1365–1371, 2004.

DEUBEL, D. V.; FRENKING, G. [3+2] *versus* [2+2] addition of metal oxides across C=C bonds reconciliation of experiment and theory. **Accounts of Chemical Research**, v. 36, p. 645–651, 2003.

de FÁTIMA, Â. *et al.* Enantioselective synthesis of (R)- and (S)-argentilactone and their cytotoxic activities against cancer cell lines. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 12, p. 5437–5442, 2004.

de FÁTIMA, Â.; PILLI, R. A. Enantioselective approach to the asymmetric synthesis of (6*R*)-hydroxymethyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one. A formal synthesis of (*R*)-argenilactone and total synthesis of (*R*)-goniothalamine. **Arkivoc**, p. 118–126, 2003.

DIAS, L. C. *et al.* Allyltrichlorostannane additions to  $\alpha$ -amino aldehydes: application to the total synthesis of the aspartyl protease inhibitors *I*-682,679, *I*-684,414, *I*-685,434, and *I*-685,458. **Synthesis**, v. 4, p. 603–622, 2003.

DICKSCHAT, J. S.; HELMEKE, E.; SCHULZ, S. Volatile organic compounds from arctic bacteria of the cytophaga-flavobacterium-bacteroids group: a retrobiosynthetic approach investigations. **Chemistry & Biodiversity**, v. 2, p. 318–353, 2005.

EL-BATTA, A. *et al.* Wittig reactions in water media employing stabilized ylides with aldehydes. Synthesis of  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters from mixing aldehydes,  $\alpha$ -bromoesters, and  $\text{Ph}_3\text{P}$  in aqueous  $\text{NaHCO}_3$ . **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, p. 5244–5259, 2007.

ESKANDARI, K.; RAFIEIAN-KOPAEI, M. Synthesis of 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ones (microreview). **Chemistry Heterocyclic Compounds**, v. 52, p. 158–160, 2016.

ESKICI, M. *et al.* Asymmetric synthesis of (*S*)-dihydrokavain from L-malic acid. **Synthetic Communications**, v. 48, p. 2382–2390, 2018.

FERREIRA, V. F. Alguns aspectos sobre a secagem dos principais solventes orgânicos. **Química Nova**, v. 15, p. 348–350, 1992.

GAO, D.; LI, B.; O'DOHERTY, G. A. Synthesis of dehydro-dephospho-fostriecin and formal total synthesis of fostriecin. **Organic Letters**, v. 21, p. 8334–8338, 2019.

GEIBEL, I. *et al.* Formation of  $\delta$ -lactones by cerium-catalyzed, Baeyer-Villiger-type coupling of  $\beta$ -oxoesters, enol acetates, and dioxygen. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 81, p. 7790–7798, 2016.

GHARPURE, S. J.; NANDA, L. N.; SHUKLA, M. K. Donor-acceptor substituted cyclopropane to butanolide and butenolide natural products: enantiospecific first total synthesis of (+)-hydroxyancepsenolide. **Organic Letters**, v. 16, p. 6424–6427, 2014.

GHOOGARE, R. S.; WADAVRAO, S. B.; NARSAIAH, A. V. Enantioselective construction of 6-substituted  $\alpha,\beta$ -unsaturated- $\delta$ -lactone: total synthesis of anti-bacterial agent (–)-cleistenolide. **Tetrahedron Letters**, v. 54, p. 5674–5676, 2013.

GHOSH, A. K.; BRINDISI, M. Achmatowicz reaction and its application in the syntheses of bioactive molecules. **RSC Advances**, v. 6, p. 111564–111598, 2016.

GIERSCH, W.; FARRIS, I. Methyl homologue of methyl jasmonate and methyl dihydrojasmonate (*Hedione*<sup>®</sup>) from sorbyl alcohol. **Helvetica Chimica Acta**, v. 87, p. 1601–1606, 2004.

HAMIL, R. J. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. **Drugs**, v. 73, p. 919–934, 2013.

HANSEN, T. V. Synthesis of (*R*)-(-)-argenilactone. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 13, p. 547-550, 2002.

HARBINDU, A.; KUMAR, P. Organocatalytic enantioselective approach to the synthesis of verbalactone and (*R*)-massoialactone. **Synthesis**, v. 12, p. 1954–1959, 2011.

HASHIZUME, T.; KIKUCHI, N.; SASAKI, Y. Constituents of cane molasses. Part III. Isolation and identification of (-)-2-deceno-5-lactone (massoialactone). **Agricultural and Biological Chemistry**, v. 32, p. 1306–1309, 1968.

HERAVI, M. M.; ZADSIRJAN, V.; DARAIE, M. *et al.* Applications of Wittig reactions in the total synthesis of natural macrolide. **ChemistrySelect**, v. 5, p. 9654–9690, 2020.

HERAVI, M. M.; ZADSIRJAN, V.; HAMIDI, H. *et al.* Chapter three – Recent applications of the Wittig reaction in alkaloid synthesis. **The alkaloids: Chemistry and Biology**, v. 84, p. 201–334, 2020.

HOFFMANN, R. W. Wittig and his accomplishments: Still relevant beyond his 100<sup>th</sup> birthday. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 40, p. 1411–1416, 2001.

HOLZGRABE, U. Quantitative NMR spectroscopy in pharmaceutical applications. **Progress in Nuclear Magnetic Resonance**, v. 57, p. 229–240, 2010.

HUANG, D. S.; WONG, H. L.; GEORG, G. I. Synthesis and evaluation of C2 functionalized analogs of the  $\alpha$ -tubulin-binding natural product pironetin. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 28, p. 2789–2793, 2018.

IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2<sup>a</sup> ed. (the "Gold Book"). Compilada por A. D. McNaught e A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Versão online (2019) criada por S. J. Chalk. ISBN 0-9678550-9-8. Disponível em: <<https://doi.org/10.1351/goldbook>>. Acesso em: 8 maio 2020.

JACOBSEN, E. N. *et al.* Asymmetric dihydroxylation via ligand-accelerated catalysis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 110, p. 1968–1970, 1988.

JULIAWATY, L. D. *et al.* A 6-substituted-5-6,dihydro-2-pyrone from *Cryptocarya strictifolia*. **Phytochemistry**, v. 54, p. 989–993, 2000.

JUST, G.; LUTHE, C. Oxidation products of arachidonic acid II. The synthesis of methyl 8*R*,9*S*,11*R*-trihydroxy-5*Z*,12*E*,14*Z*-eicosatrienoate. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 58, p. 1799–1805, 1980.

KADYROV, Renat *et al.* Efficient enantioselective synthesis of optically active diols by asymmetric hydrogenation with modular chiral metal catalysts. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, p. 7556–7559, 2009.

KAISER, R.; LAMPARSKY, D. Das Lacton der 5-Hydroxy-*cis*-2,*cis*-7-Decadiensäure und weitere Lactone aus dem Absolute der Blüten von *Polianthes tuberosa* L. **Tetrahedron Letters**, v. 17, p. 1659–1660, 1976.

- KAMAL, A. *et al.* First total synthesis of the *E*- and *Z*-isomers of cytospolide-D. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 25, p. 148–155, 2014.
- KARIER, P. *et al.* Total synthesis of (–)-cleistenolide and formal synthesis of herbarumin I via a diastereoselective modulable allylation. **Tetrahedron**, v. 74, p. 7242–7251, 2018.
- KAWADA, M. *et al.* Cytostatin, an inhibitor of cell adhesion to extracellular matrix, selectively inhibits protein phosphatase 2A. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 11, p. 209–217, 1999.
- KHAW-ON, P.; POMPIMON, W.; BANJERDPONGCHAI, R. Goniiothalamine induces necroptosis and alkaloids in human invasive breast cancer MDA-MB-231 cells. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, p. 3953, 2019.
- KOCIENSKI, P.J. **Protecting Groups**. New York: Thieme Verlag: Stuttgart, 1994..
- KOLB, H. C.; VANNIEUWENHEZE, M. S.; SHARPLESS, K. B. Catalytic asymmetric dihydroxylation. **Chemical Reviews**, v. 94, p. 2483–2547, 1994.
- KOSZELEWSKI, D. *et al.* Synthesis of enantiomerically pure 5,6-dihydropyran-2-ones via chemoenzymatic sequential DKR-RCM reaction. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2019, p. 1653–1658, 2019.
- KUMAR, T. V.; BABU, K. S.; RAO, J. M. A simple and efficient stereoselective synthesis of (–)-cleistenolide. **Tetrahedron Letters**, v. 53, p. 1823–1825, 2012.
- KUSZMANN, J.; TOMORI, É.; MEERWALD, I. The synthesis of 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidene-D-mannitol: a comparative study. **Carbohydrate Research**, v. 128, p. 87–99, 1984.
- LI, B.; WEBSTER, T. J. Bacteria antibiotic resistance: new challenges and opportunities for implant-associated orthopedic infections. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 36, p. 22–32, 2018.
- MAERCKER, A. Wittig reaction. **Organic Reactions**, v. 14, p. 270–490, 1965.
- MAHAJAN, P. S.; GANNADE, R. G.; MHASKE, S. B. Protecting-group-free diastereoselective total synthesis of (±)-6-*epi*-cleistenolide and chemoenzymatic synthesis of (–)-6-*epi*-cleistenolide. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 36, p. 8049–8054, 2014.
- MANONI, F.; CONNON, S. J. Catalytic asymmetric Tamura cycloadditions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 53, p. 2628–2632, 2014.
- MARKAD, S. B.; ARGADE, N. P. Solid state auto-inversion of *C*-centrochirality: enantioselective total synthesis of furocarbazolones (–)-*epi*-claulansine D and (–)-claulansine D and pyranocarbazolone (+)-*epi*-claulansine C. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, p. 382–387, 2018.

- MAROYI, A. Review of phytochemistry, biological activities and therapeutic potential of *Cleistochlamys kirkii*. **International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 11, p. 5596–5602, 2020.
- MARQUISSOLO, C. *et al.* Asymmetric total synthesis and antiproliferative activity of goniothalamine oxide isomers. **Bioorganic Chemistry**, v. 37, p. 52–56, 2009.
- MARSHALL, J. A.; TROMETER, J. D.; CLEARY, D. G. Stereoselective S<sub>N</sub>2' additions of organocuprates to homochiral acyclic vinyloxiranes. **Tetrahedron**, v. 45, p. 391–402, 1989.
- MARTINELLI, M. J. *et al.* Dibutyltin oxide catalyzed selective sulfonylation of  $\alpha$ -chelatable primary alcohols. **Organic Letters**, v. 1, p. 447–450, 1999.
- MEIRA, P. R. R. **Estudos visando a síntese total da (–)-calistatina A**. 2004. Tese – Departamento de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2004.
- MINEEVA, I. V. Asymmetric synthesis of (+)-(*S*)-massoialactone, pheromone of *Idea leuconoe*. Formal total synthesis of valilactone and lanchnelluloic acid. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v. 49, p. 1647–1654, 2013.
- MIRANDA, Izabel Luzia *et al.* New approach for the stereoselective synthesis of (+)-*epi*-cytoxazone. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 30, p. 585–591, 2019.
- MORITA, M.; KOBAYASHI, Y. Stereocontrolled synthesis of resolvin D4. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, p. 3906–3914, 2018.
- MÜLLER, G. G.; KARA-JOSÉ, N.; CASTRO, R. S. Antifungals in eye infections: drugs and routes of administration. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 72, p. 132–141, 2013.
- NAHRA, F.; RIAN, O. Recruiting the students to fight cancer: total synthesis of goniothalamine. **Journal of Chemical Education**, v. 92, p. 79–182, 2015.
- NARASIMHULU, M. *et al.* Two simple and alternative approaches for the synthesis of anticancer active goniothalamine. **Arkivoc**, p. 326–337, 2018.
- NATURE. COVID research: a year of scientific milestones. **Nature**, In press, 2021. (Doi: 10.1038/d41586-020-00502-w)
- NI, F.-Q. *et al.* Stereoselective construction of the methylcyclopentane core of peditithins B–H with five continuous stereocenters. **Organic Letters**, v. 22, p. 9360–9364, 2020.
- NISHIKAWA, T.; ASAI, M.; ISOBE, M. Asymmetric total synthesis of 11-deoxytetradotoxin, a naturally occurring congener. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, p. 7847–7852, 2002.
- NKUNYA, M. H. H. Unusual metabolites from some Tanzanian indigenous plant species. **Pure and Applied Chemistry**, v. 77, p. 1943–1955, 2005.

- NURGALI, K.; JAGOE, R. T.; ABALO, R. Editorial: adverse effects of câncer chemotherapy anything new to improve tolerance and reduce sequelae? **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 245, 2018.
- NYANDORO, S. S. *et al.* A new benzopyranyl cadenane sesquiterpene and other antiplasmodial and cytotoxic metabolites from *Cleistochlamys kirkii*. **Molecules**, v. 24, p. 2746, 2019.
- O'CONNOR, B.; JUST, G. Syntheses of argentilactone 11 and goniothalamine 15. **Tetrahedron Letters**, v.27, p. 5201–5202, 1986.
- ONORATO, A. *et al.* Polymer-mediated cyclodehydration of alditols and ketohexoses. **Carbohydrate Research**, v. 346, p. 1662–1670, 2011.
- OUESLATI, M. H. *et al.* Analysis of the chemical composition and in vitro cytotoxic activities of the essential oil of the aerial parts of *Lavandula atriplicifolia* benth. **Journal of King Saud University – Science**, v. 32, p. 1476–1481, 2020.
- OVERS, M. *et al.* Assembly of new *vic*-dihydroxyoctadecanoic acid methyl esters at the air-water interface. **Langmuir**, v. 16, p. 1141–1148, 2000.
- PAIS, G. C. G.; FERNANDES, R. A.; KUMAR, P. Asymmetric synthesis of (*S*)-massoialactone. **Tetrahedron**, v. 55, p. 13445–13450, 1999.
- PAVIA, D. L. *et al.* **Introdução à espectroscopia**. Tradução Pedro Barros. São Paulo: Ed. Cengage Learning, 4<sup>a</sup> ed., 2012.
- PEED, J. *et al.* Asymmetric synthesis of chiral d-lactones containing multiple contiguous stereocenters. **Organic Letters**, v. 13, p. 3592–3595, 2011.
- PILLI, R. A. Catálise assimétrica e o prêmio Nobel de química de 2001. Novos paradigmas e aplicações práticas. **Química Nova na Escola**, v. 14, p. 16–24, 2001.
- POWELL, S. A.; TENEBBAUM, J. M.; WOERPEL, K. A. Utilization of 1-oxa-2,2-(dimesityl)silacyclopentane acetals in the stereoselective synthesis of polyols. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, p. 12648–12649, 2002.
- PRADO, R. S. *et al.* Inhibition of *Paracoccidioides lutzii* Pb01 isocitrate lyase of the natural compound argentilactone and its semi-synthetic derivatives. **PLoS ONE**, v.9, p. e94832, 2014.
- PRATAP, R.; RAM, V. J. 2*H*-pyran-2-ones and their annelated analogs as multifaceted building blocks for the fabrication of diverse heterocycles. **Tetrahedron**, v. 73, p. 2529–2590, 2017.
- PUCCI, C.; MARTINELLI, C.; CIOFANI, G. Innovative approaches for câncer treatment: current perspectives and new challenges. **eCancer**, v. 13, p. 961, 2019.
- RAMESH, P.; MESHARAM, H. M. Total synthesis of (–)-cleistenolide. **Tetrahedron Letters**, v. 52, p. 2443–2445, 2011.

RAGHAVAN, S.; RAJENDAR, S. Stereoselective synthesis of the C1-C12 subunit of (-)-callystatin A. **Tetrahedron Letters**, v. 56, p. 4371–4373, 2015.

RAJENDER, K.; VENKATESHWARLU, R.; RAO, P. V. Stereoselective total synthesis of (-)-anamarine from D-manitol. **Organic Chemistry Current Research**, v. 5, p. 166, 2016.

RAO, H. S. P.; RAFI, S.; PADMAVATHY, K. The Blaise reaction. **Tetrahedron**, v. 64, p. 8037–8043, 2008.

REDDY, A. B.; SWAMY, B. K.; YADAV, J. S. A concise total synthesis of cleistenolide. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 27, p. 788–790, 2016.

REDDY, B. N.; SINGH, R. P. A facile enantioselective synthesis of (*R*)-massoialactone. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 7, p. 661–665, 2015.

REDDY, B. V. S. *et al.* The stereoselective total synthesis of (-)-cleistenolide. **Tetrahedron Letters**, v. 52, p. 2306–2308, 2011.

RESENDE, R. C. *et al.* Analysis of spironolactone polymorphs in active pharmaceutical ingredients and their effect on tablet dissolution. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, p. 613–621, 2016.

RICHERS, J. *et al.* Synthesis of lactones via C-H functionalization of nonactivated C(*sp*<sup>3</sup>)-H bonds. **Organic Letters**, v. 18, p. 6472–6475, 2016.

ROLDÁN, S. *et al.* Synthesis and biological evaluation of simplified pironetin analogues with modifications in the side chain and the lactone ring. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 15, p. 220–232, 2017.

ROSSET, I. G. **Diazocetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas como reagentes multifuncionais: aplicação na síntese de alcalóides piperidínicos e pirrolidínicos**. 2015. Tese – Departamento de Química, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2015.

RYCKER, M. *et al.* Challenges and recent progress in drug discovery for tropical diseases. **Nature**, v. 559, p. 498–506, 2018.

SABITHA, G.; FÁTIMA, N.; YADAV, S. J. S. Asymmetric total synthesis of (*R*)-(-)-argetilactone and (*S*)-5-hexadecanolide. **Synthesis**, v. 17, p. 2879–2884, 2006.

SAEED, M. *et al.* Total synthesis and anti-leishmanial activity of (*R*)-(-)-argetilactone. **Tetrahedron Letters**, v. 42, p. 7401–7403, 2001.

SAMWEL, S. *et al.* Cleistenolide and cleistodienol: novel bioactive constituents of *Cleistochlamys kirkii*. **Natural Product Communications**, v. 2, p. 737–741, 2007.

SANG, Q. *et al.* HPLC determination of massoia lactone in fermented *Cordyceps sinensis* mycelium Cs-4 and its anticancer activity *in vitro*. **Journal of Food Biochemistry**, v. 44, p. e13336, 2020.



- ŞARDAN, M. *et al.* Synthesis and biological evaluation of optically active conjugated  $\gamma$  and  $\delta$ -lactone derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, p. 5814–5818, 2012.
- SARTORI, S. K.; DIAZ, M. A. N.; DIAZ-MUÑOZ, G. Lactones: classification, synthesis, biological activities, and industrial applications. **Tetrahedron**, v.84, p. 132001, 2021.
- SARTORI, S. K.; MIRANDA, I. L.; MATOS, D. A. *et al.* Synthetic studies toward (–)-cleistenolide: highly stereoselective synthesis of new  $\gamma$ -lactone subunits. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 32, p. 757–766, 2021.
- SARTORI, S. K.; MIRANDA, I. L.; DIAZ, M. A. N. *et al.* Sharpless asymmetric epoxidation: applications in the synthesis of bioactive natural products. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, v. 18, p. 606–620, 2021.
- SAXENA, I. *et al.* A convenient method for protection and deprotection of alcohols and phenols as alkylsilyl ethers catalyzed by iodine under microwave irradiation. **Synthetic Communications**, v. 33, p. 4185–4191, 2003.
- SCHLÖSSER, M.; CHRISTMANN, K. F. *Trans*-selective olefin syntheses. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 5, p. 126, 1996.
- SCHIMID, C. R.; BRADLEY, D. A. 2,3-*O*-(3-pentylidene)-D-glyceraldehyde and 2,3-*O*-(3-pentylidene)-L-glyceraldehyde: convenient glyceraldehyde surrogates obtained via a novel periodate-based oxidation system. **Synthesis**, v. 1992, p. 587–590, 1992.
- SCHMIDT, B.; KUNZ, O.; BIERNAT, A. Total synthesis of (–)-cleistenolide. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, p. 2389–2394, 2010.
- SCHULZ, S.; HÖTLING, S. The use of the lactone motif in chemical communication. **Natural Product Reports**, v. 32, p. 1042–1066, 2015.
- SEMPREBON, S. C. *et al.* Antiproliferative activity of goniothalamin enantiomers involves DNA damage, cell cycle arrest and apoptosis induction in MCF-7 and HB4a cells. **Toxicology in Vitro**, v. 30, p. 250–263, 2015.
- SEN, S. E. *et al.* Ferric chloride hexahydrate: a mild hydrolytic agent for the deprotection of acetals. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 62, p. 6684–6686, 1997.
- SHARPLESS, K. B. *et al.* The osmium-catalyzed asymmetric dihydroxylation: a new ligand class and a process improvement. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 57, p. 2768–2771, 1992.
- SHIINA, I. An effective method for the preparation of chiral polyoxy 8-membered ring enone corresponding to the B ring of taxol. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 74, p. 113–122, 2001.
- SILVA, L. C. *et al.* Argentilactone molecular targets in *Paracoccidioides brasiliensis* identified by chemoproteomics. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 62, p. e00737-18, 2018.

SOPHONNITHIPRASERT, T.; MHABUSARAKAM, W. Goniiothalamine induces mitochondria-mediated apoptosis associated with endoplasmic reticulum stress-induced activation of JNK in HeLa cells. **Oncology Letters**, v. 13, p. 119–128, 2017.

SWAMY, N. R.; VENKATESWARLU, Y. A mild and efficient method for chemoselective deprotection of acetonides by bismuth(III) trichloride. **Tetrahedron Letters**, v. 43, p. 7549–7552, 2002.

TAKANO, S. *et al.* Efficient chiral route to a key building block of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> via lipase-mediated resolution. **Synlett**, v. 5, p. 410–412, 1992.

TAKANO, S. *et al.* Practical synthesis of some versatile chiral building blocks from (D)-mannitol. **Synthesis**, p. 403–406, 1986.

TEIXEIRA, M. G. *et al.* Synthesis and insecticidal activity of lactones derived from furan-2(5H)-one. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.26, p. 2279–2289, 2015.

THOMAS, P. A.; KALIAMURTHY, J. Mycotic keratitis: epidemiology, diagnosis and management. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 19, p. 210–220, 2013.

TISSERAND, R.; YOUNG, R. **Essential oil composition**. In: Robert Tisserand and Rodney Young (Org.). *Essential Oil Safety*. Londres: Churchill Livingstone, 2<sup>nd</sup> ed., 2014.

TOUATI, R. *et al.* Synthesis of enantiopure (*R*)-(-)-massoialactone through ruthenium-SYNPHOS<sup>®</sup> asymmetric hydrogenation. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 17, p. 3400–3405, 2006.

TROST, B. M.; KNOPF, J. D.; BRINDLE, C. S. Synthetic strategies employed for the construction of fostriecin and related natural products. **Chemical Reviews**, v. 116, p. 15035–15088, 2016.

WADSWORTH JR., W. S. **Synthetic Applications of Phosphoryl-Stabilized Anions**. In: Scott E. Denmark (Org.). *Organic Reactions*. Nova Jersey: John Wiley & Sons, 2005.

WANG, F.-D.; YUE, J.-M. A total synthesis of (+)- and (-)-dihydrokavain with a sonochemical Blaise reaction as the key step. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2005, p. 2575–2579, 2005.

WANG, J. *et al.* Artemisinin, the magic drug discovered from traditional Chinese medicine. **Engineering**, v. 5, p. 32–39, 2019.

WHITE, J. D. *et al.* Total synthesis of the marine toxin polycavernoside A via selective macrolactonization of a trihydroxy carboxylic acid. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, p. 8593–8595, 2001.

WIGGINS, L. F. The acetone derivatives of hexahydric alcohols. Part I. Triacetone mannitol and its conversion into *D*-arabinose. **Journal of the Chemical Society**, p. 13–14, 1946.

WHO. World Health Organization Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2021. Disponível em: <<https://covid19.who.int>>. Acesso em: 28 junho 2021.

WU, C. *et al.* Asperlin stimulates energy expenditure and modulates gut microbiota in HFD-fed mice. **Marine Drugs**, v. 17, p. 38, 2019.

WU, F. *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. **Nature**, v. 579, p. 265–269, 2020.

YADAV, J. S. *et al.* Studies towards the total synthesis of (–)-callystatin A. **Tetrahedron Letters**, v. 52, p. 4269–4272, 2011.

YANG, J. *et al.* Pironetin reacts covalently with cysteine-316 of  $\alpha$ -tubulin to destabilize microtubule. **Nature Communications**, v. 7, p. 12103, 2016.

YOSHIKAWA, K.; KITAHARA, T. A short asymmetric synthesis of massoialactone. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 23, p. 441–443, 2008.

YU, J.; GAUNT, M. J.; SPENCER, J. B. Convenient preparation of *trans*-arylalkenes via palladium(II)-catalyzed isomerization of *cis*-arylalkenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 67, p. 4627–4629, 2002.

ZAMAN, S. B. *et al.* A review on antibiotic resistance: alarm bells are ringing. **Cureus**, v. 9, p. e1403, 2017.

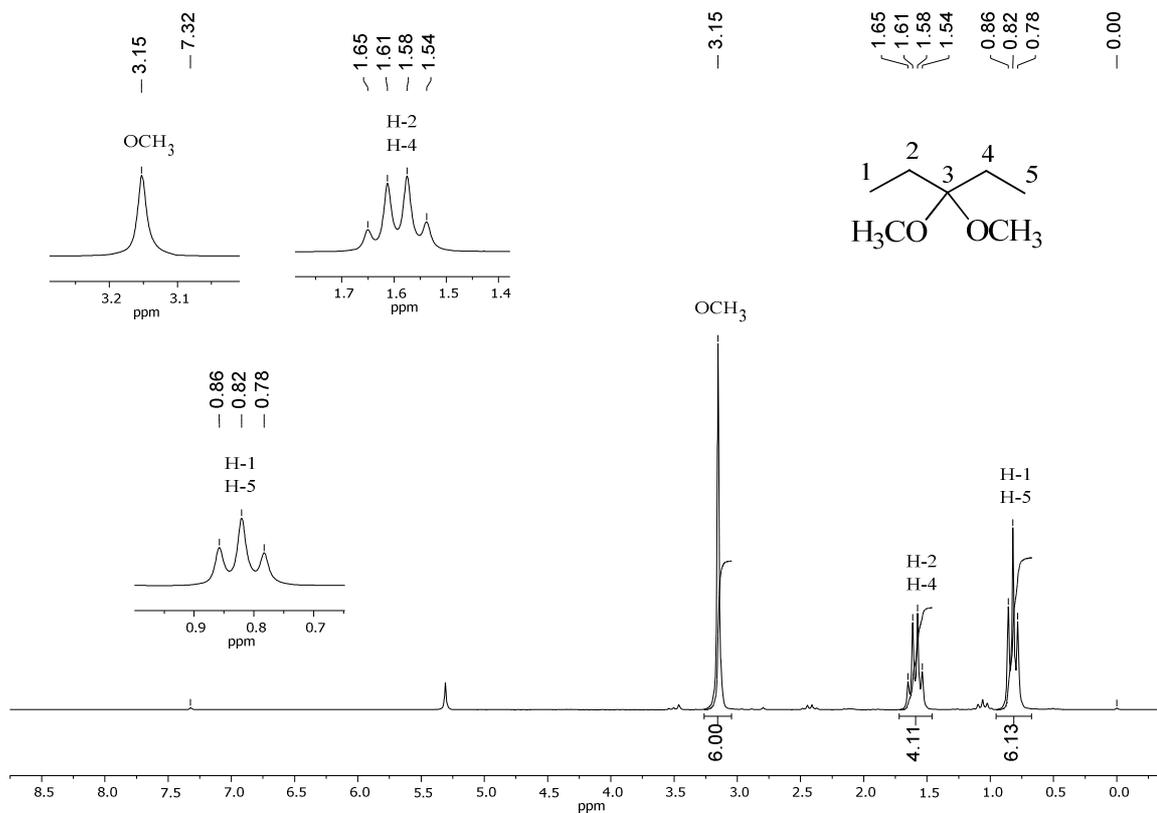
ZHANG, B. *et al.* Improvement of amphotericin B production by a newly isolated *Streptomyces nodosus* mutant. **Biotechnology and Applied Biochemistry**, v. 65, p. 188–194, 2018.

ZHANG, C. *et al.* Alkenyl carbonyl derivatives in enantioselective redox relay Heck reactions: accessing  $\alpha,\beta$ -unsaturated systems. **Journal of the American Chemical Society**, v. 137, p. 7290–7293, 2015.

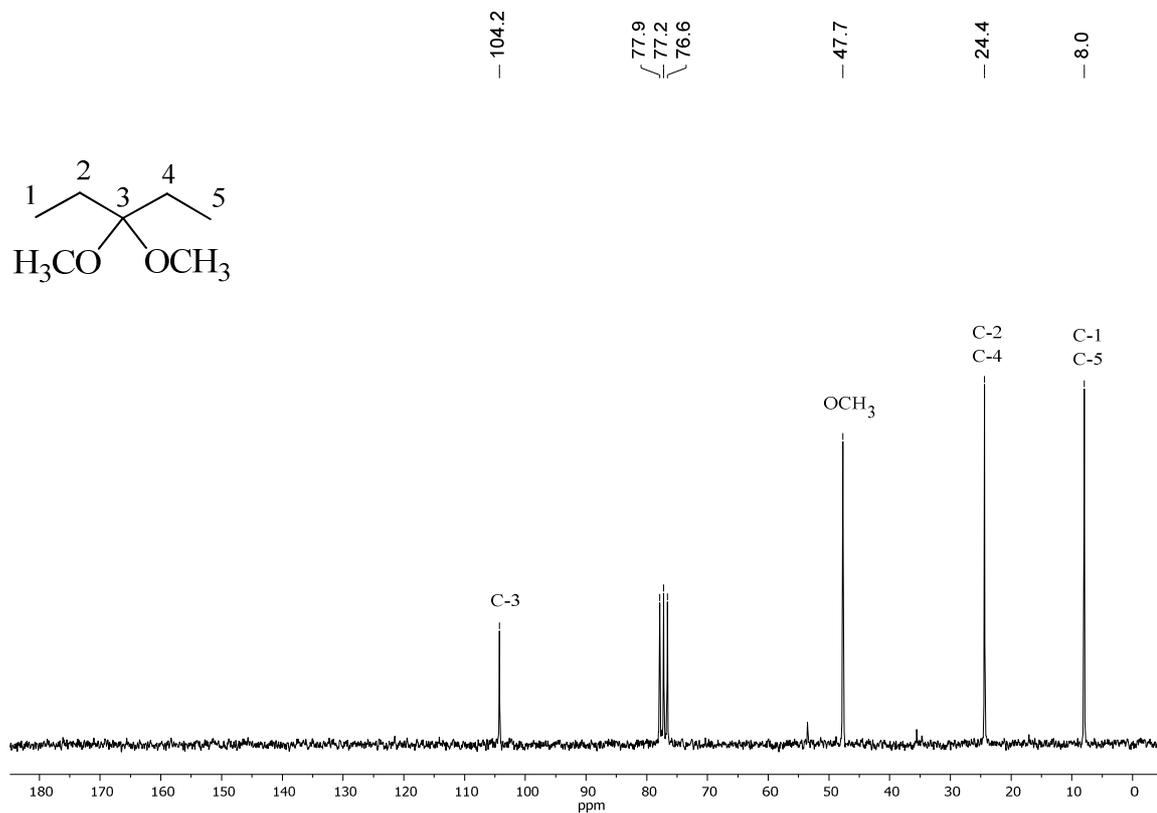
ZHANG, H.-X.; XIA, P.; ZHOU, W.-S. Novel asymmetric total synthesis of the natural (+)-6-epicastanospermine. **Tetrahedron**, v. 59, p. 2015–2020, 2003.

## ANEXOS

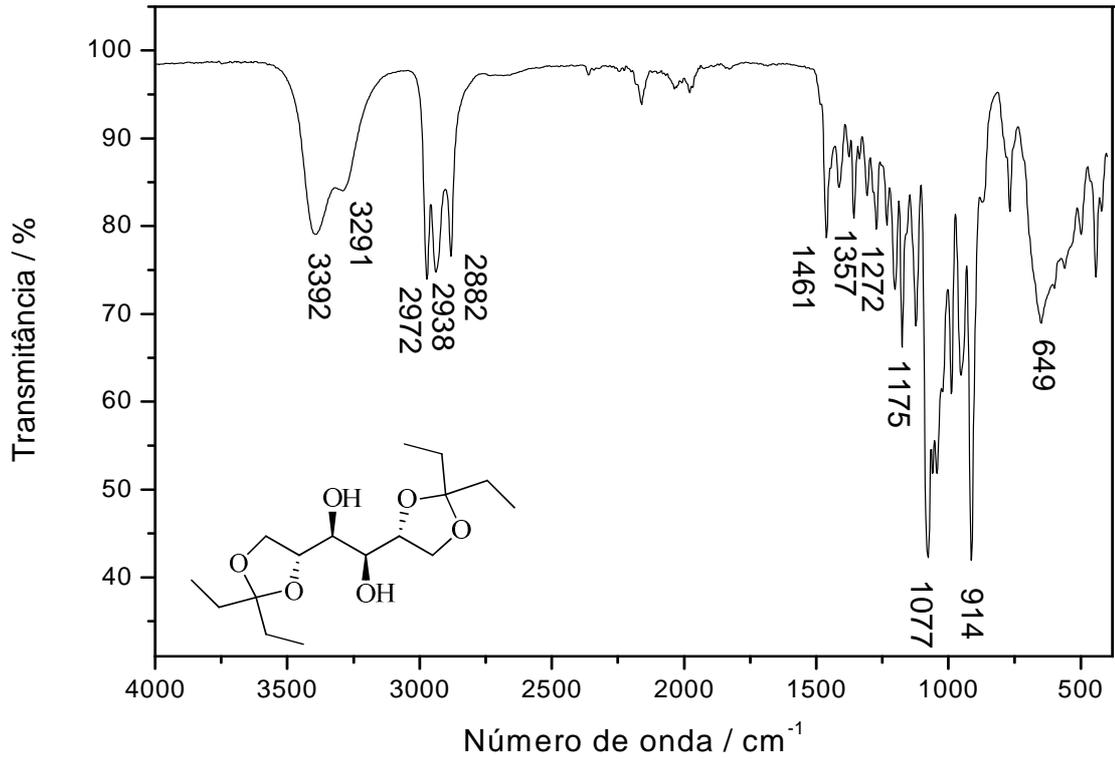
### ANEXO A – ESPECTRO DE RMN DE $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) DO COMPOSTO 36



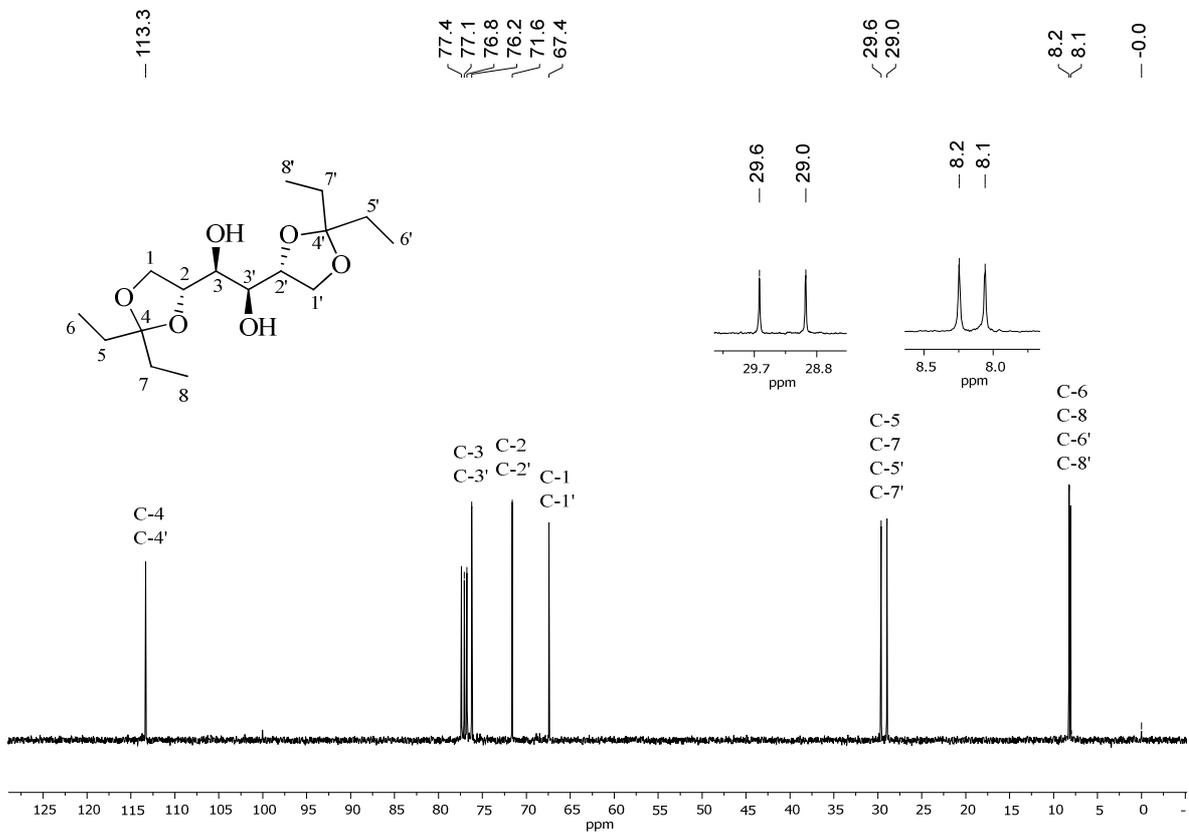
### ANEXO B – ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) DO COMPOSTO 36



**ANEXO C – ESPECTRO NO IV (ATR) DO COMPOSTO 37**

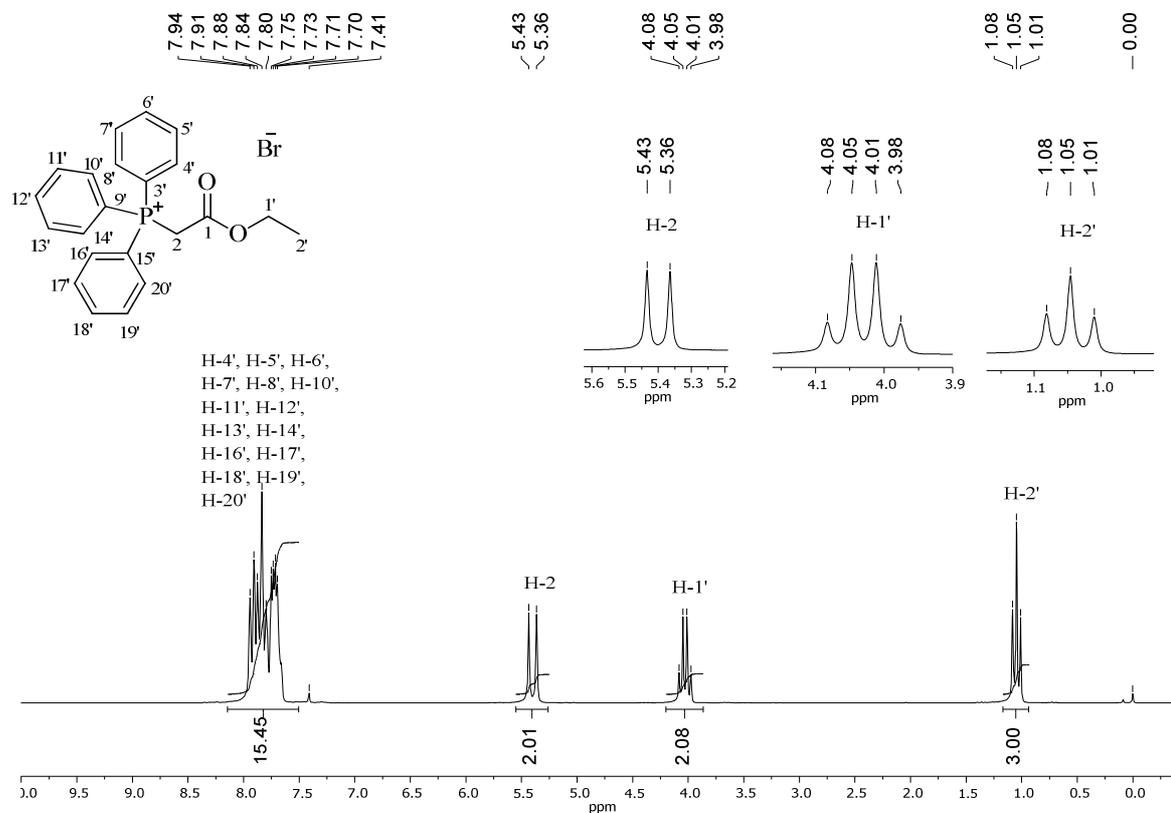


**ANEXO D – ESPECTRO DE RMN DE <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) DO COMPOSTO 37**

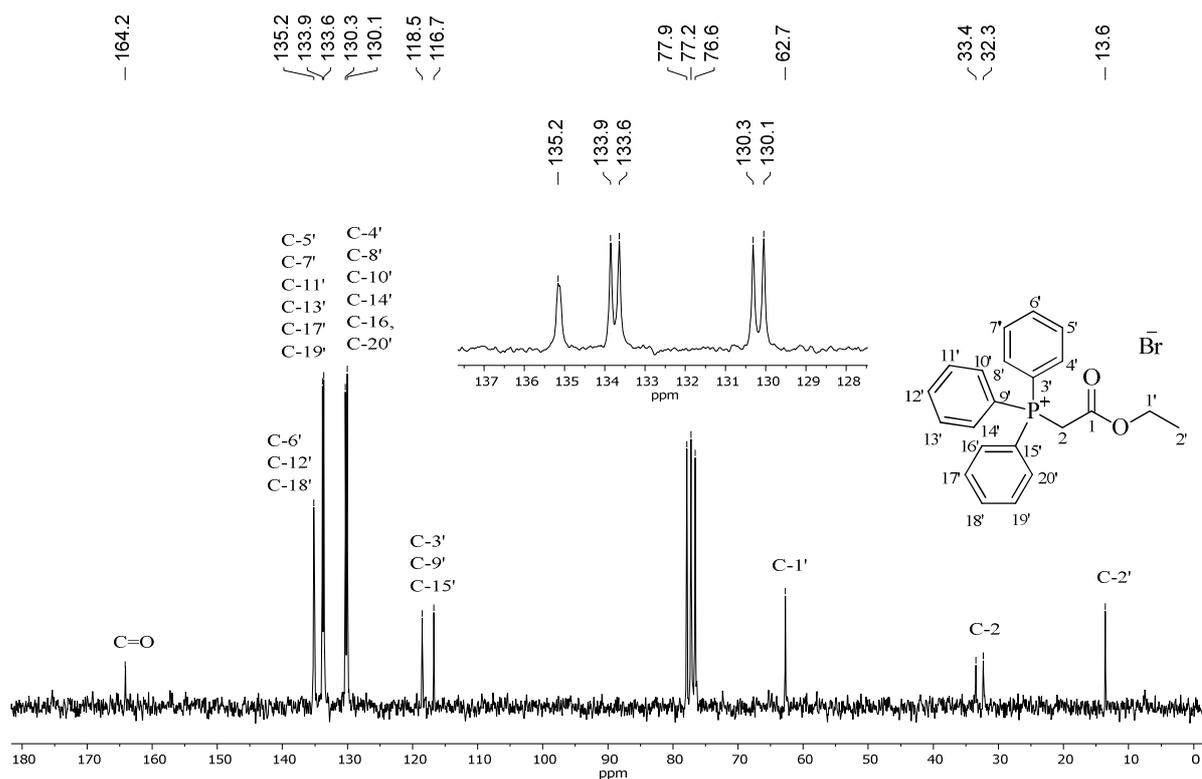




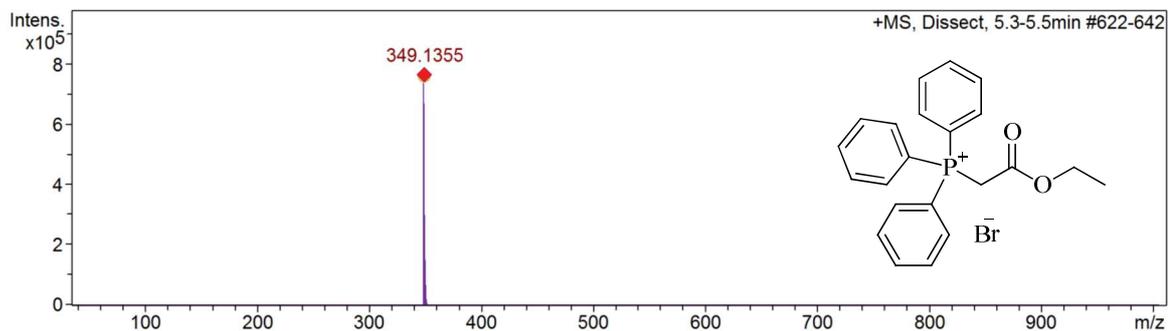
### ANEXO G – ESPECTRO DE RMN DE $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) DO COMPOSTO 35



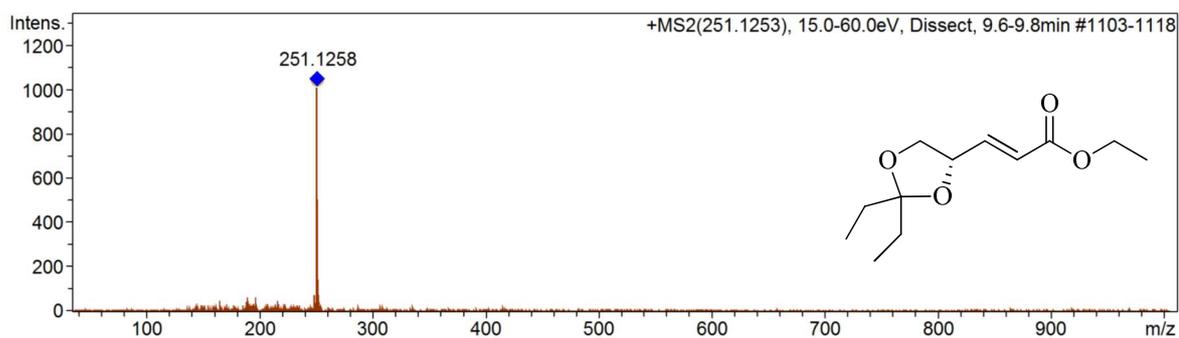
### ANEXO H – ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) DO COMPOSTO 35



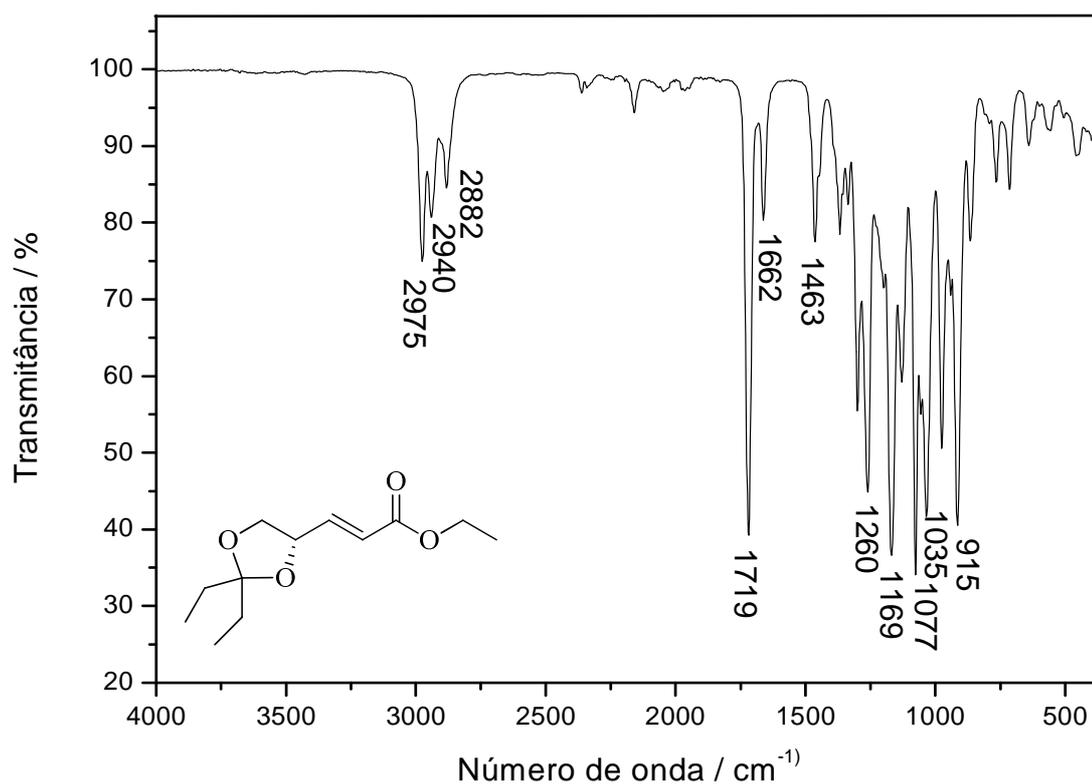
### ANEXO I – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DO COMPOSTO 35



### ANEXO J – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DO COMPOSTO 33

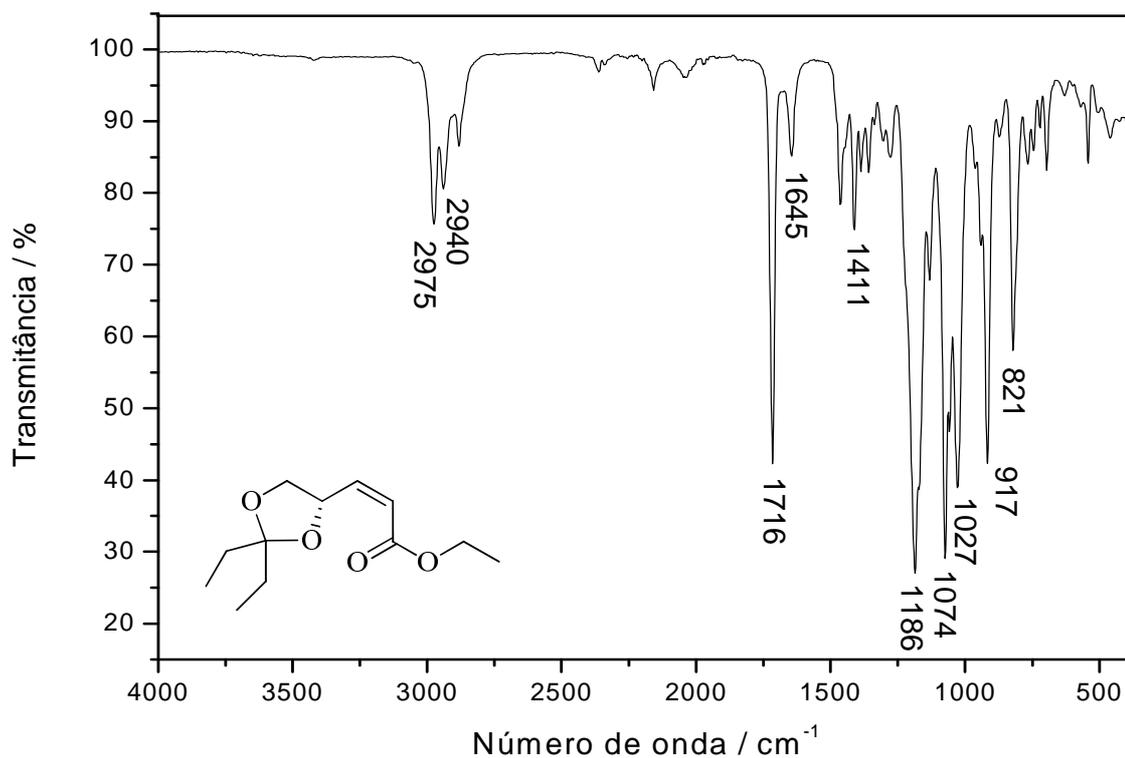
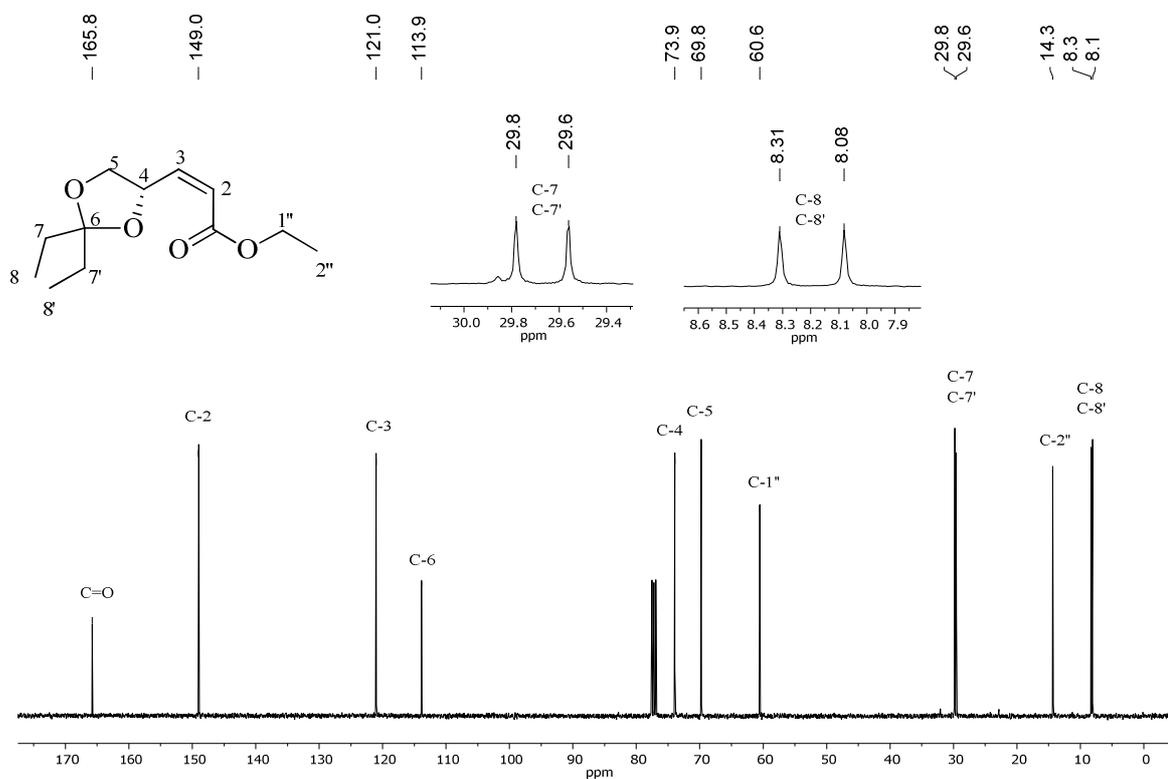


### ANEXO K – ESPECTRO NO IV (ATR) DO COMPOSTO 33

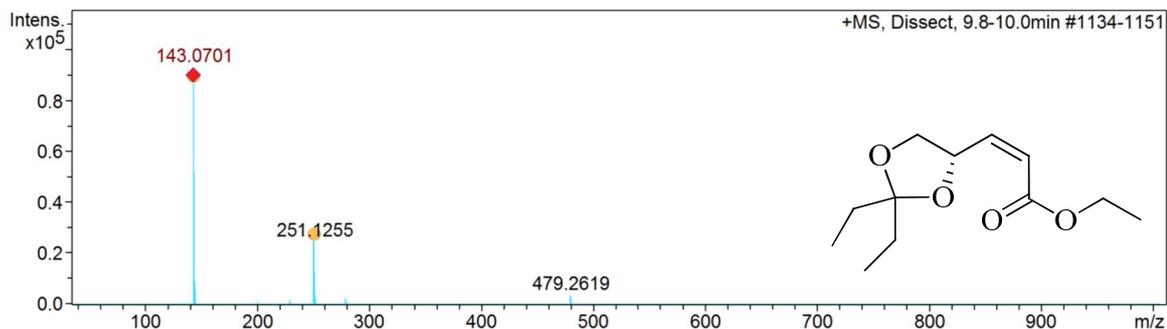




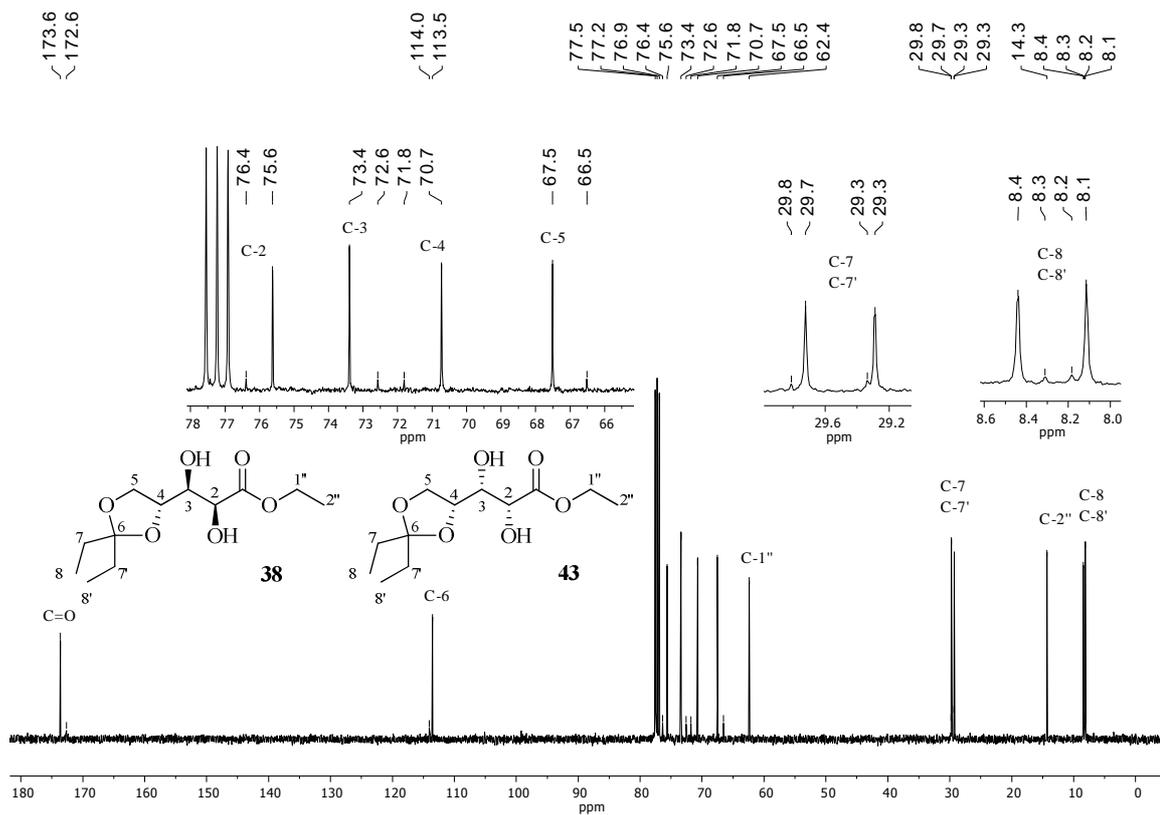
## ANEXO L – ESPECTRO NO IV (ATR) DO COMPOSTO 40

ANEXO M – ESPECTRO DE RMN DE  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DO COMPOSTO 40

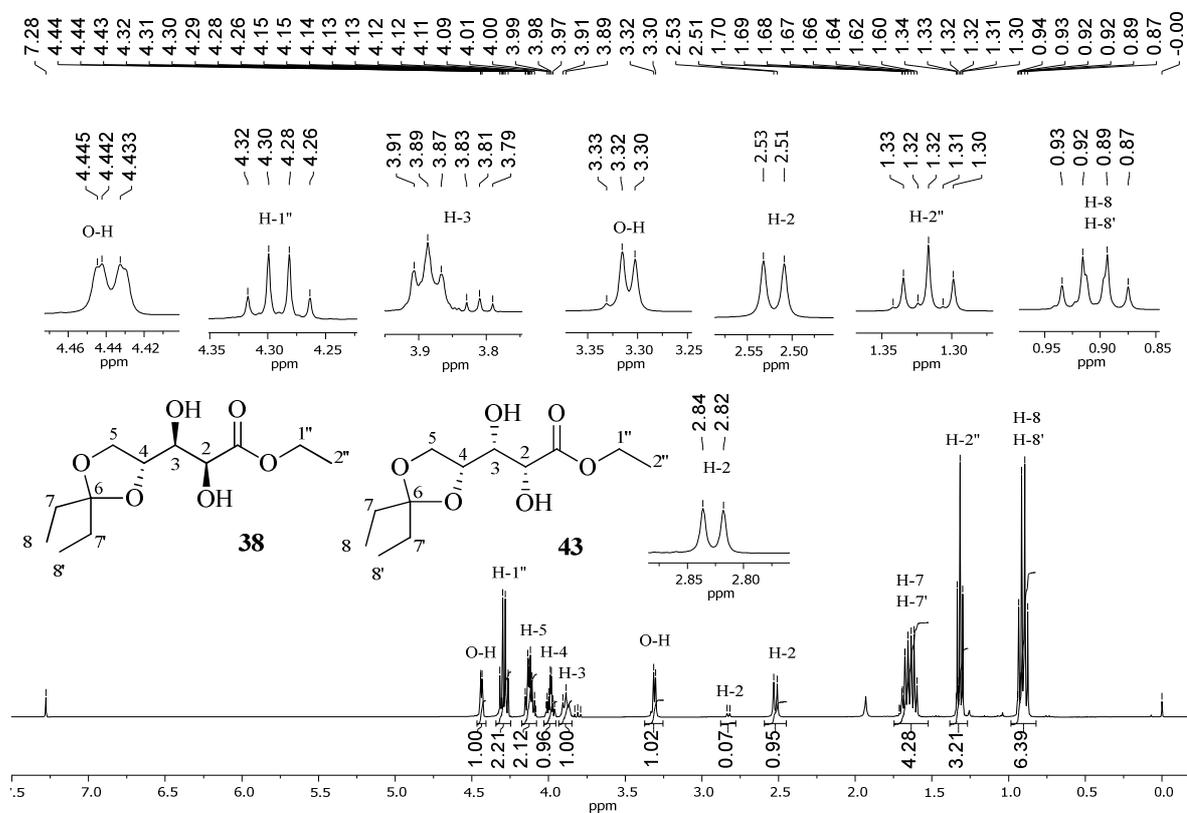
ANEXO N – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DO  
COMPOSTO 40



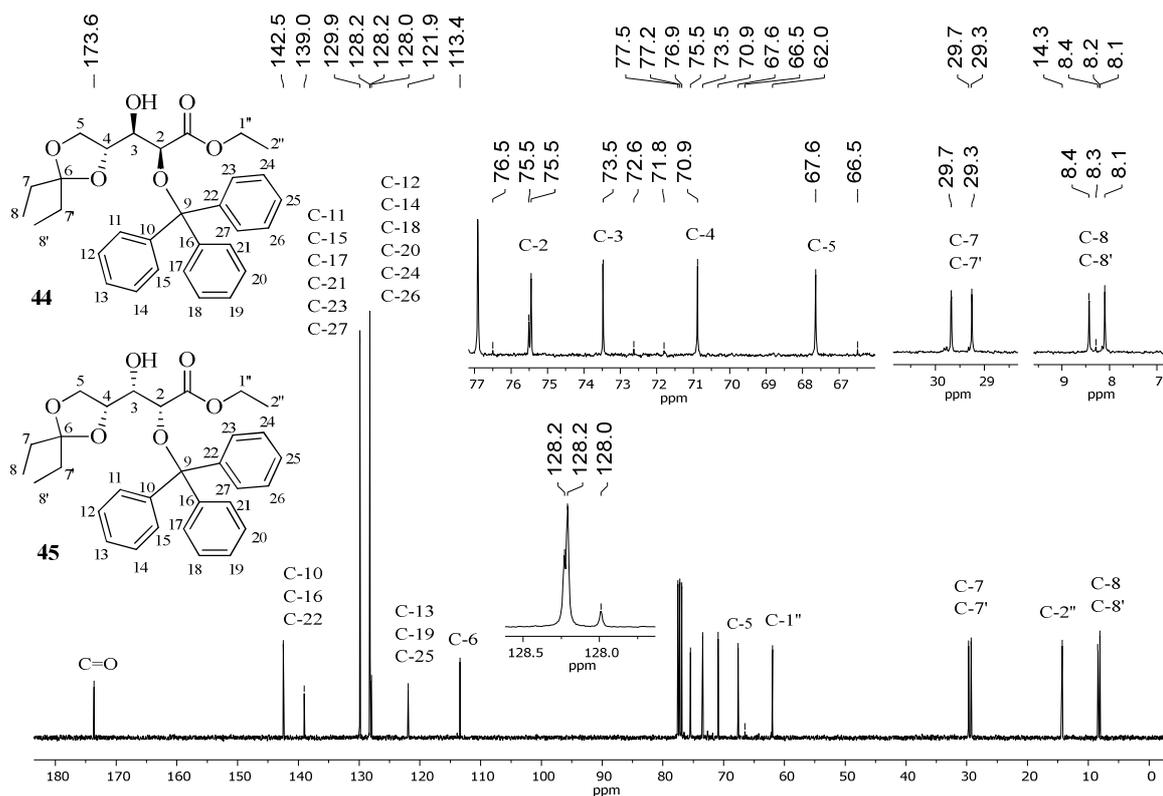
ANEXO O – ESPECTRO DE RMN DE  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DOS COMPOSTOS 38  
E 43 OBTIDOS PELA REAÇÃO DE DI-HIDROXILAÇÃO DE SHARPLESS

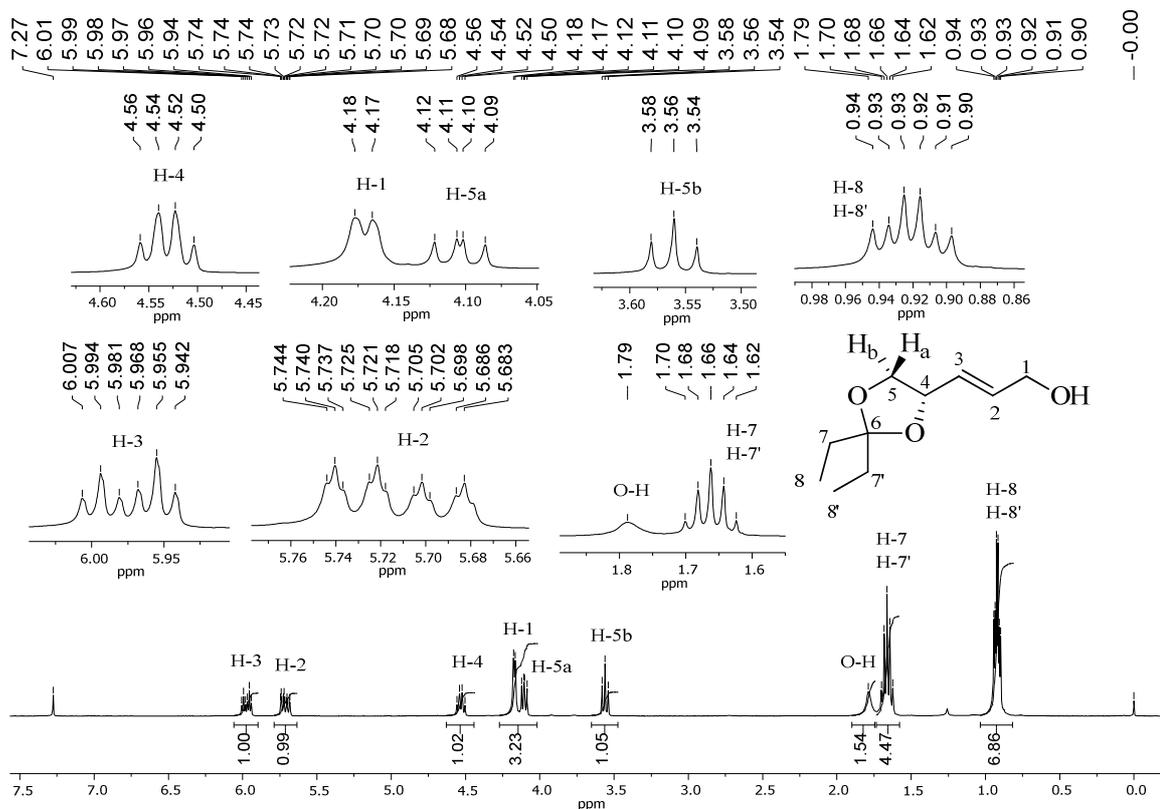
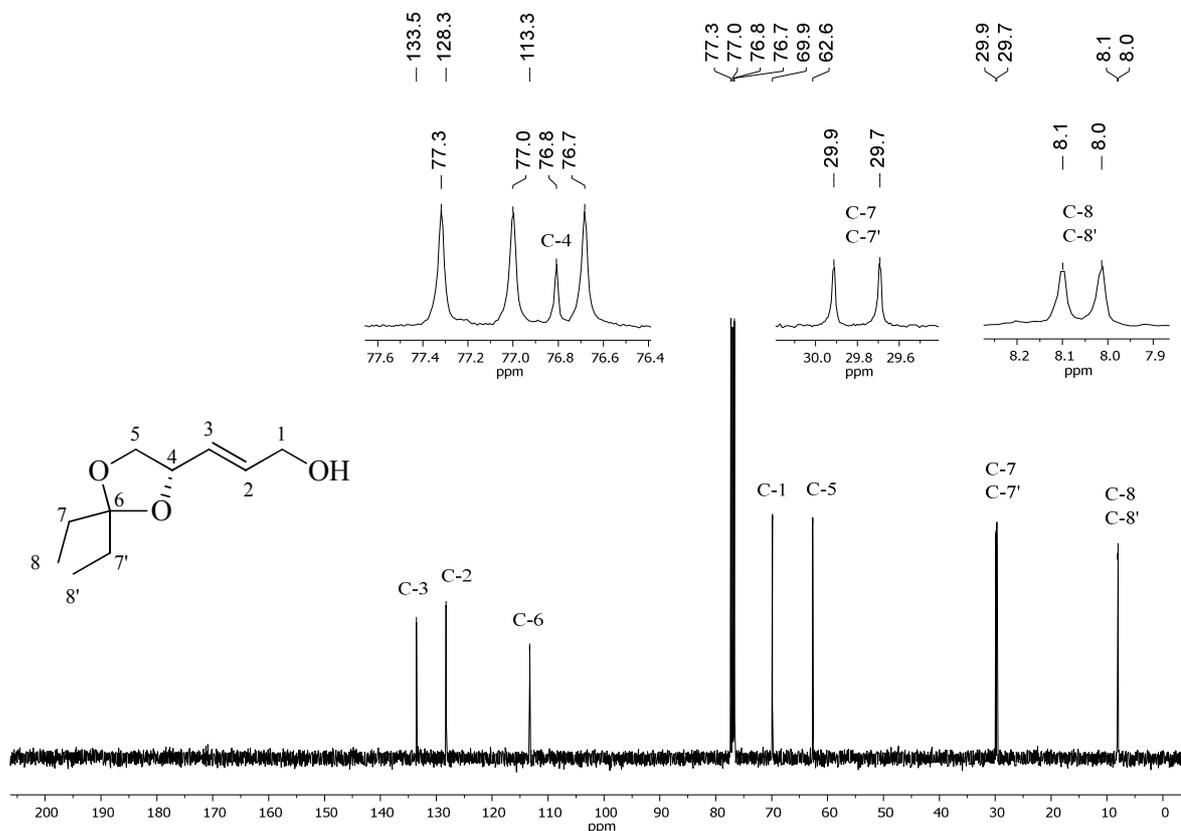


## ANEXO P – ESPECTRO DE RMN DE $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) DOS COMPOSTOS 38 E 43 OBTIDOS PELA REAÇÃO DE DI-HIDROXILAÇÃO DE SHARPLESS

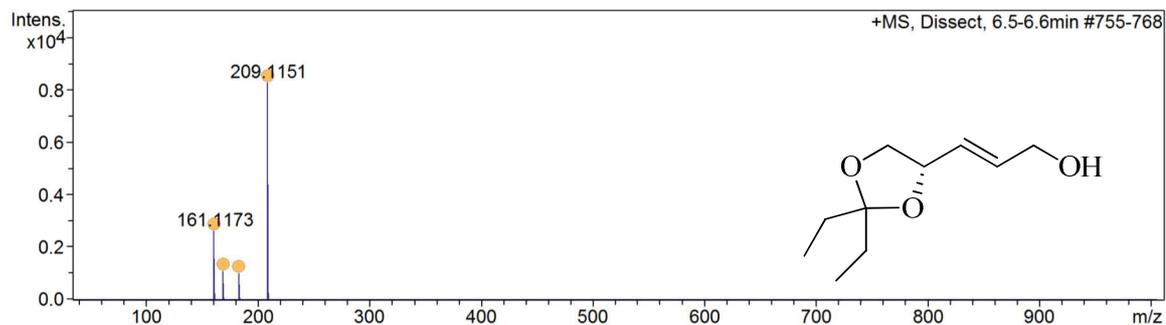


## ANEXO Q – ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) DOS COMPOSTOS 44 E 45

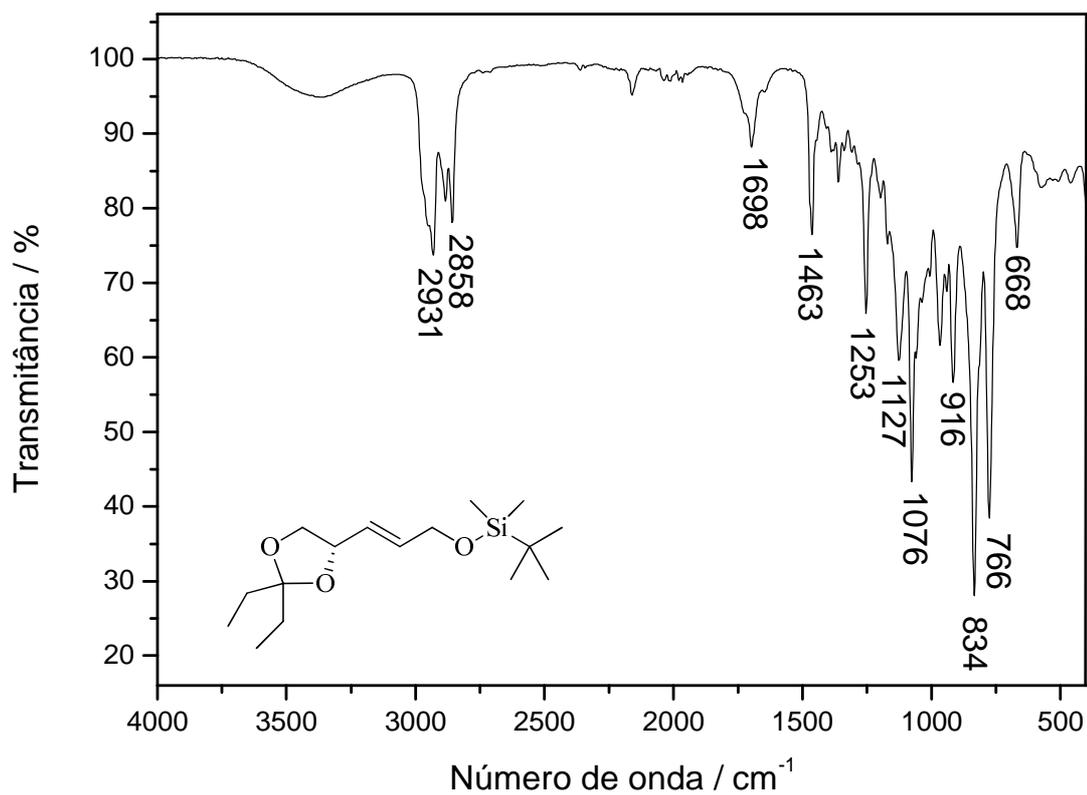


**ANEXO R – ESPECTRO DE RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DO COMPOSTO 48**

**ANEXO S – ESPECTRO DE RMN DE  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DO COMPOSTO 48**


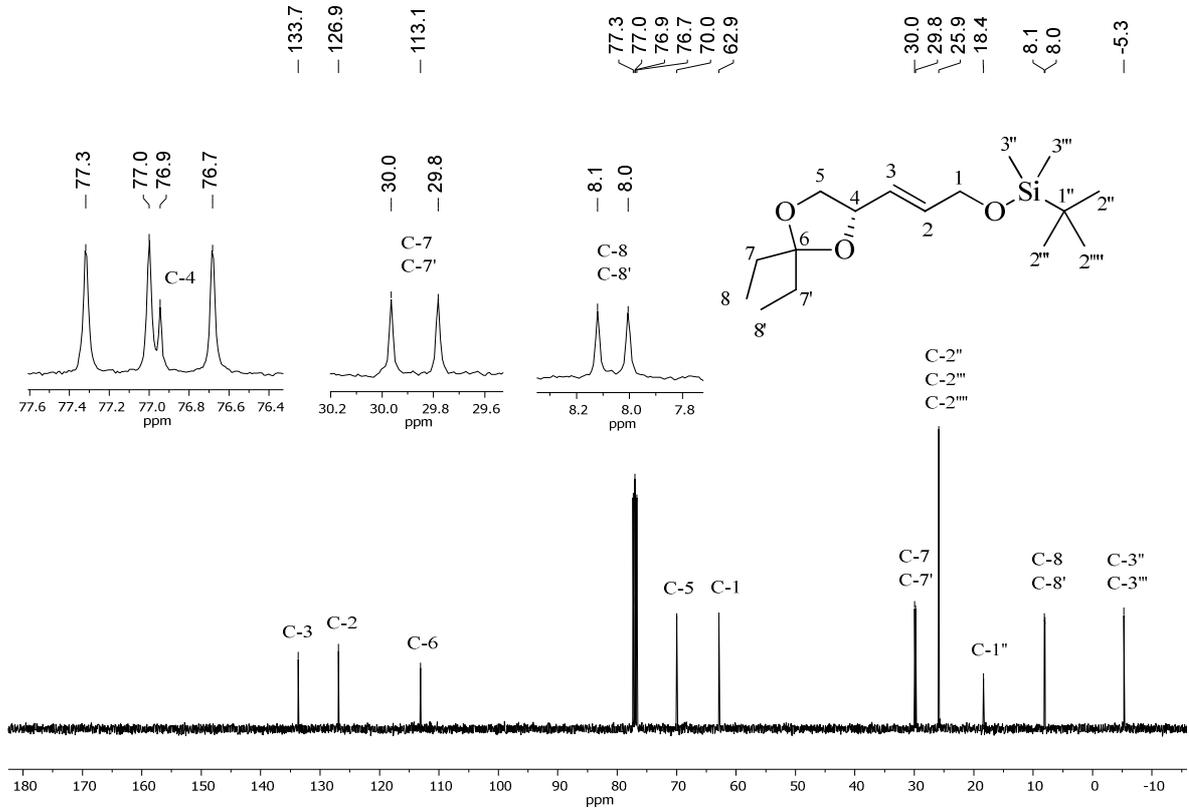
**ANEXO T – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DO COMPOSTO 48**



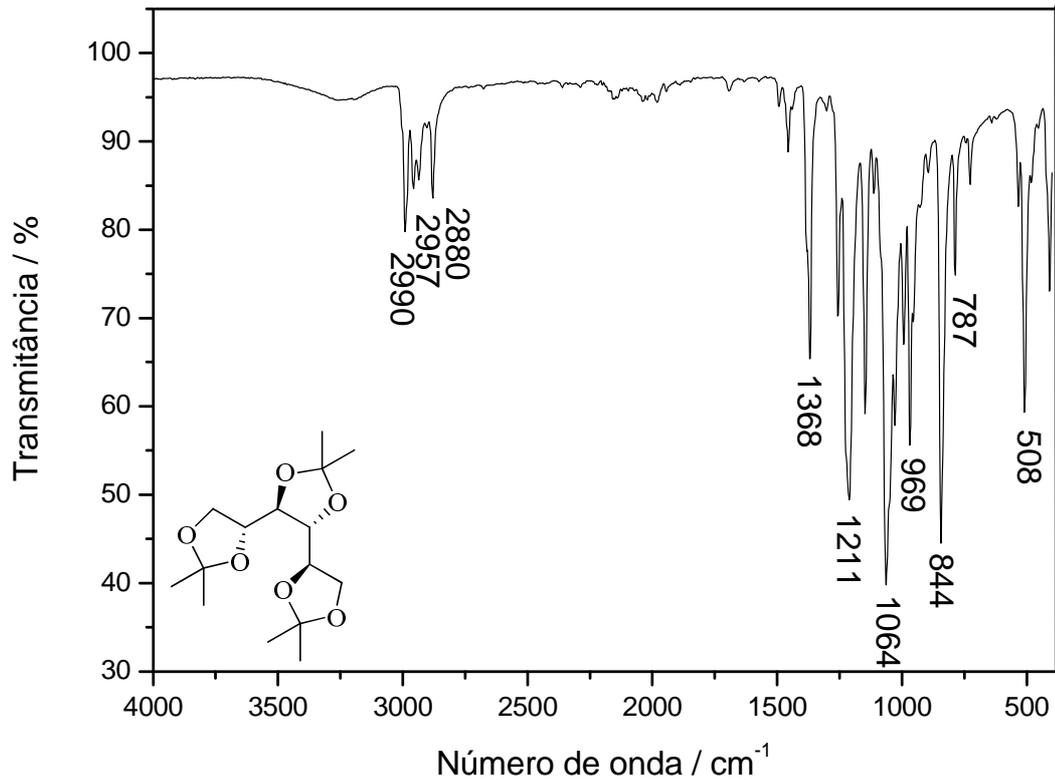
**ANEXO U – ESPECTRO NO IV (ATR) DO COMPOSTO 49**



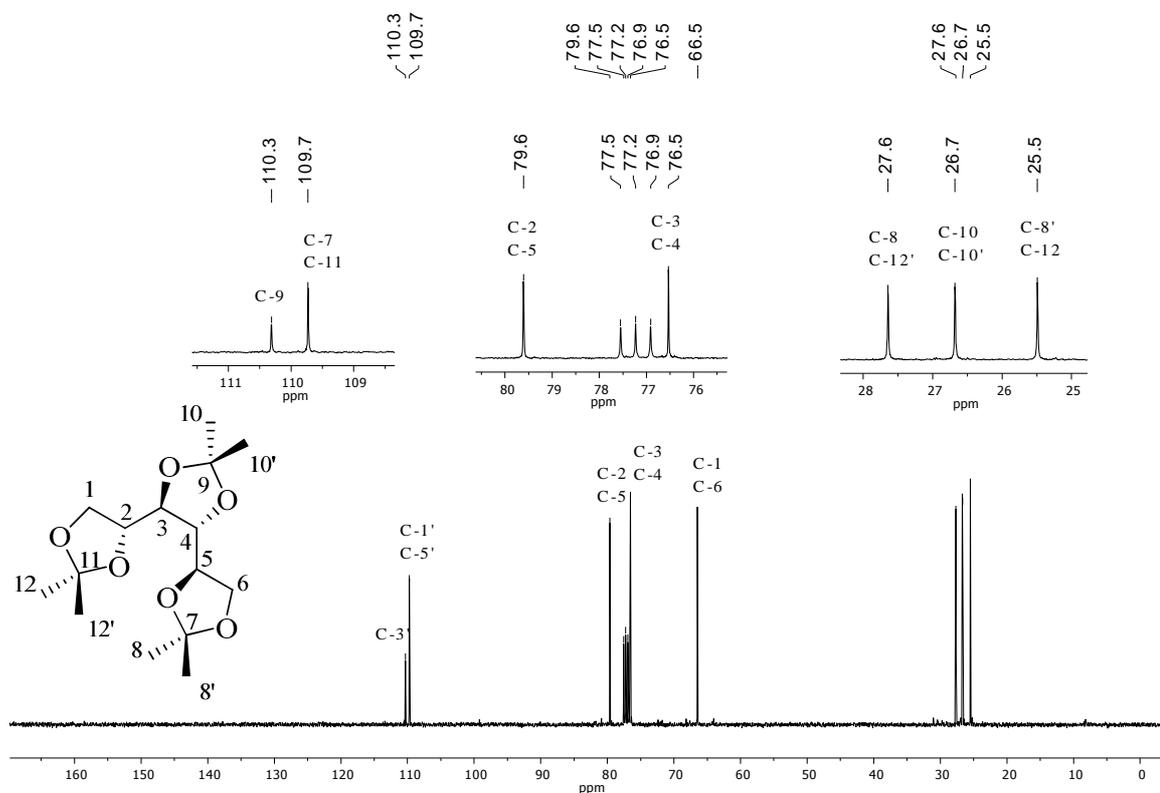
**ANEXO V – ESPECTRO DE RMN DE  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DO COMPOSTO 49**



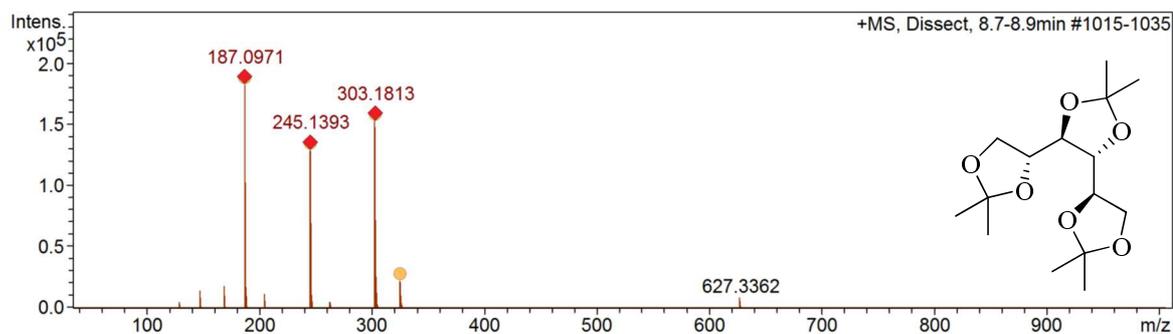
**ANEXO W – ESPECTRO NO IV (ATR) DO COMPOSTO 53**



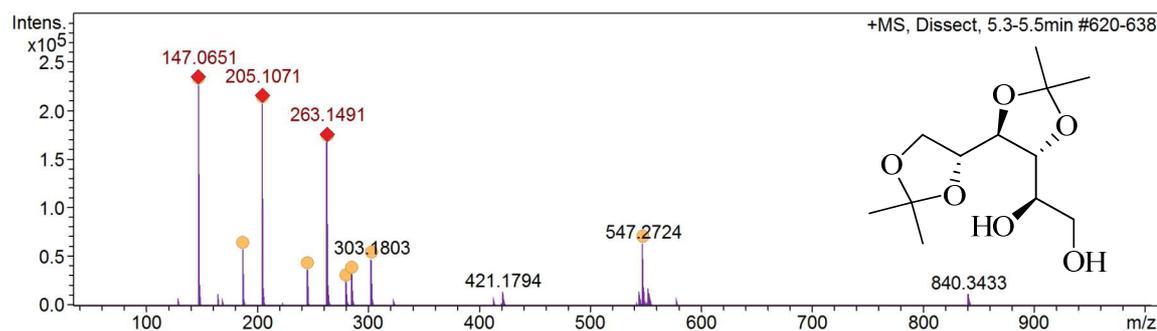
### ANEXO X – ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) DO COMPOSTO 53



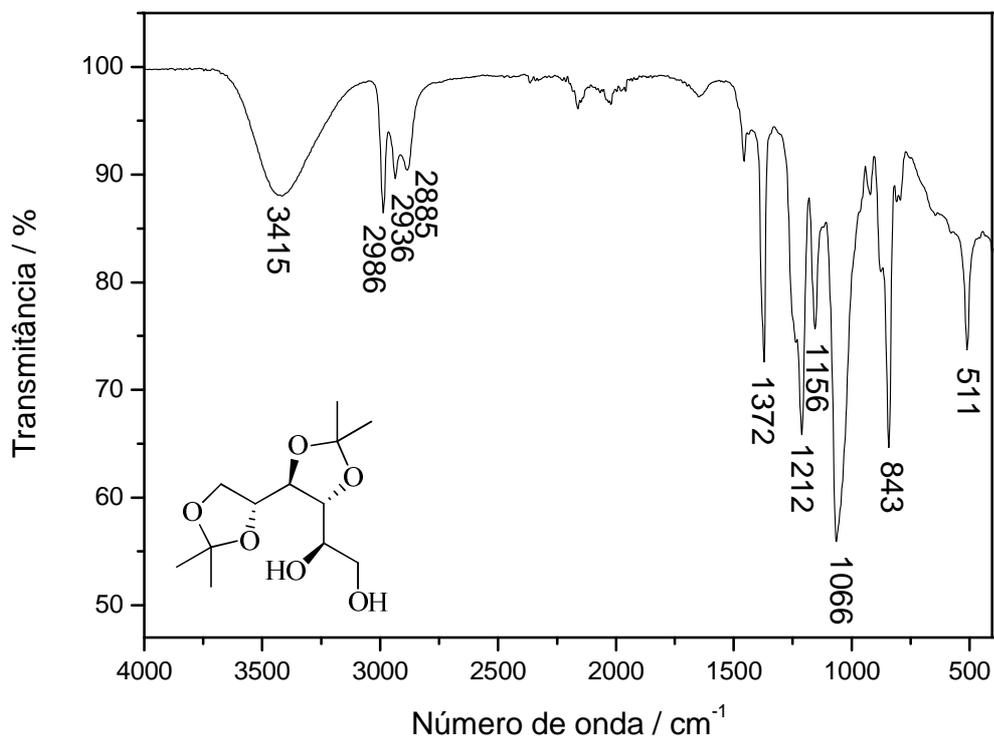
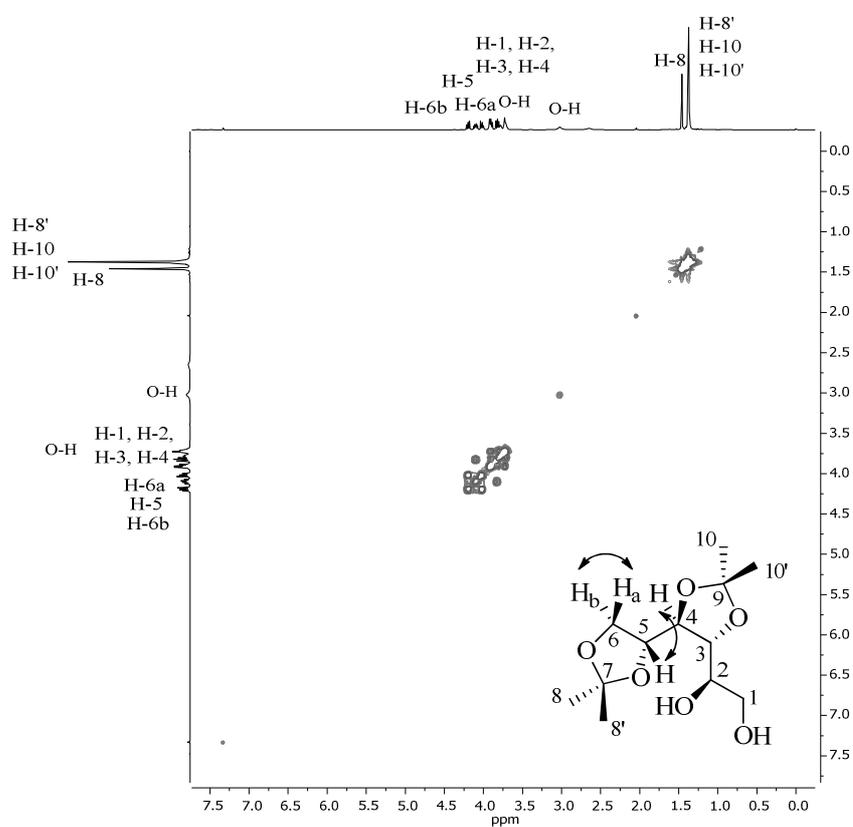
### ANEXO Y – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DO COMPOSTO 53



### ANEXO Z – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DO COMPOSTO 22

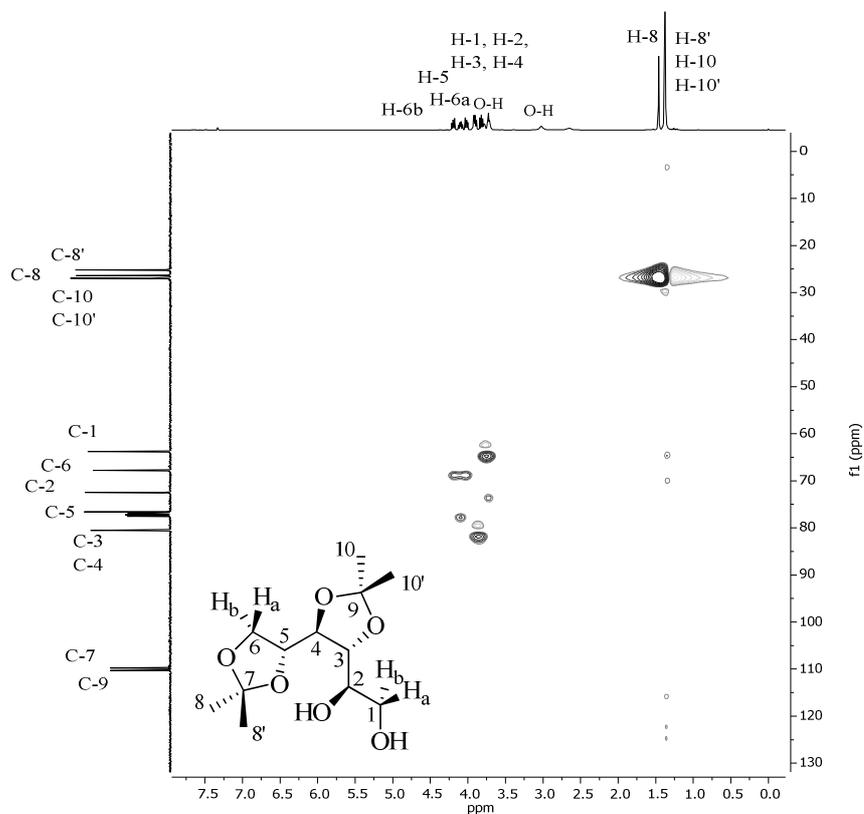


## ANEXO AA – ESPECTRO NO IV (ATR) DO COMPOSTO 22

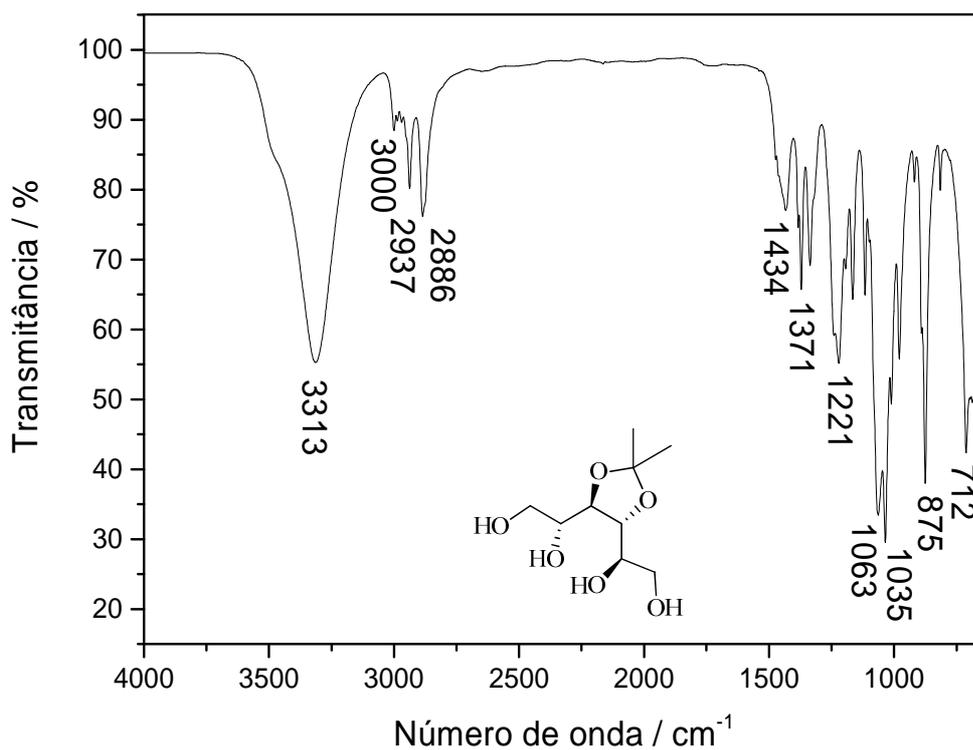
ANEXO AB – MAPA DE CONTORNOS COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) DO COMPOSTO 22



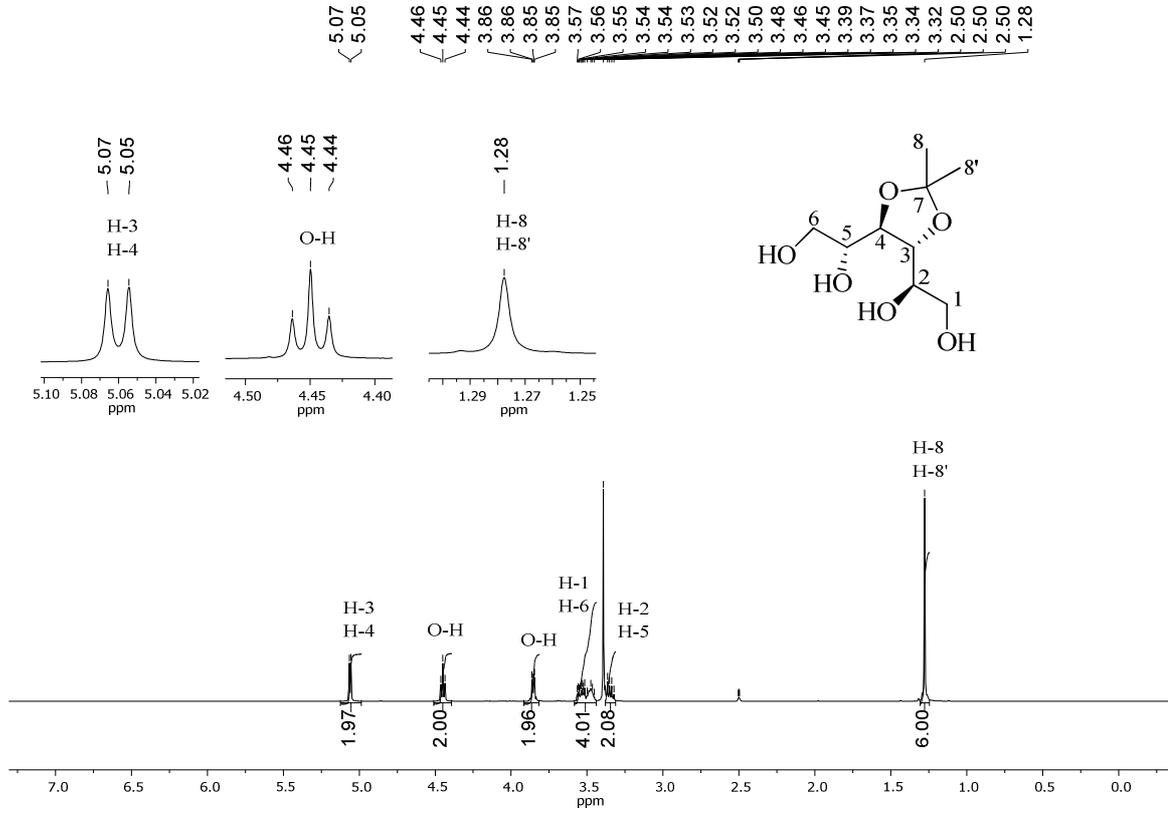
ANEXO AC – MAPA DE CONTORNOS HSQC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) DO COMPOSTO 22



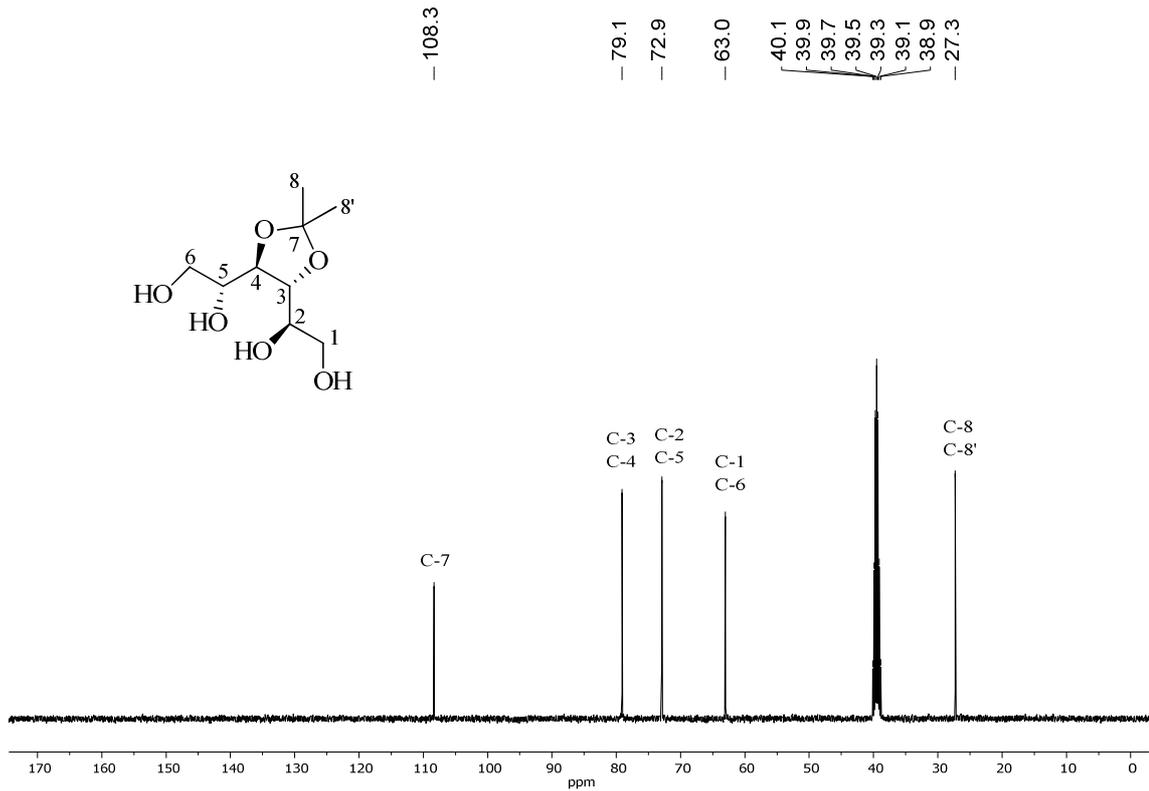
ANEXO AD – ESPECTRO NO IV (ATR) DO COMPOSTO 56



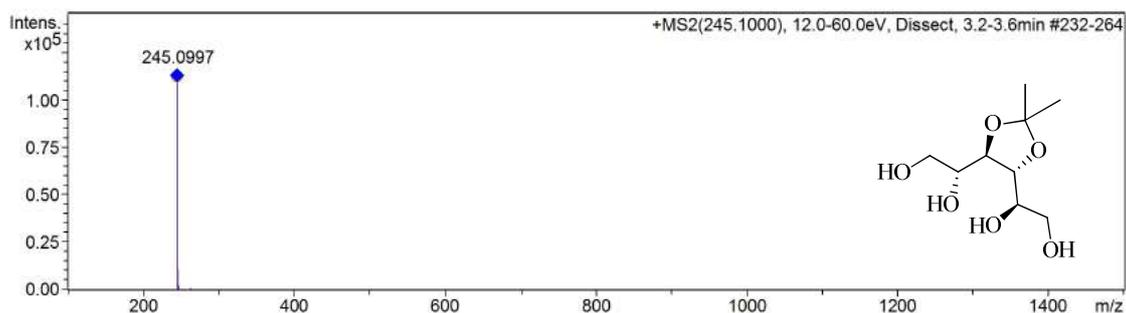
**ANEXO AE – ESPECTRO DE RMN DE <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) DO COMPOSTO 56**



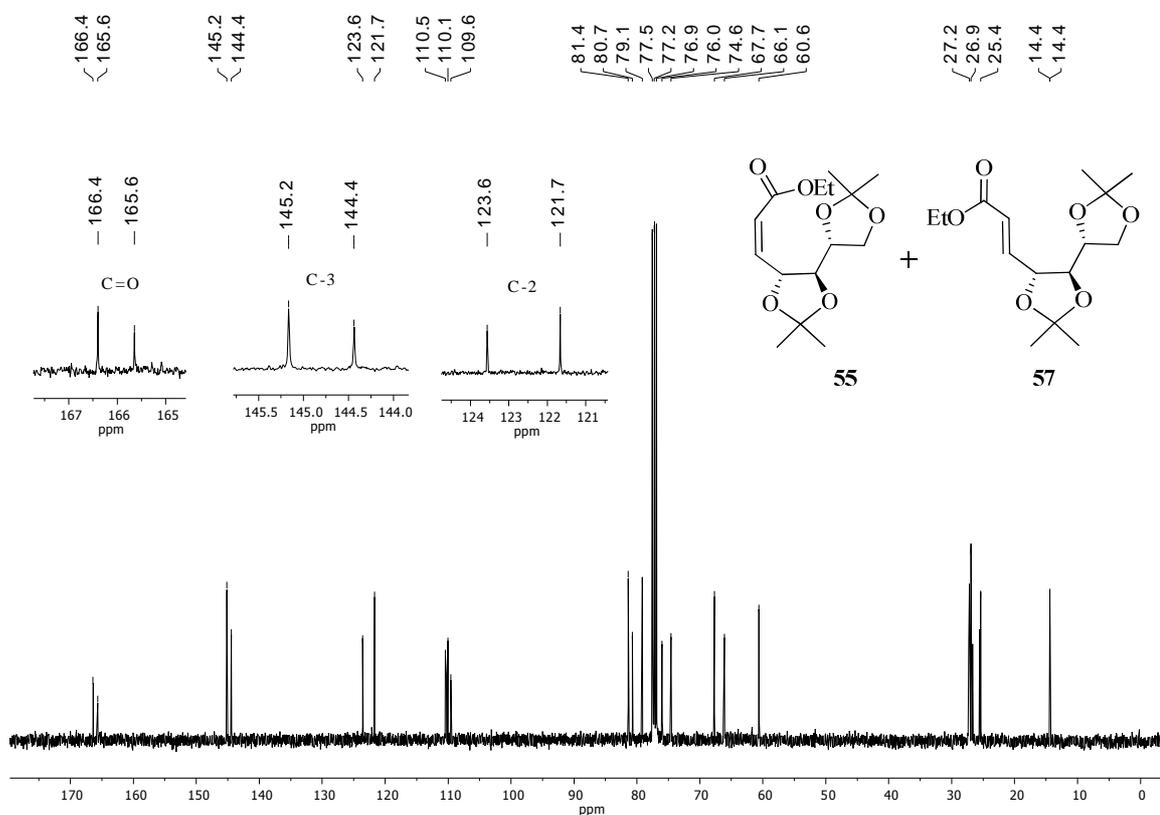
**ANEXO AF – ESPECTRO DE RMN DE <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) DO COMPOSTO 56**



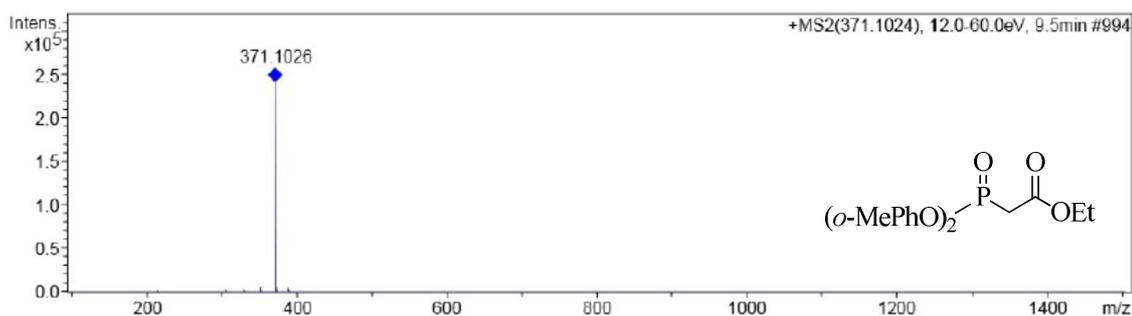
### ANEXO AG – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DO COMPOSTO 56



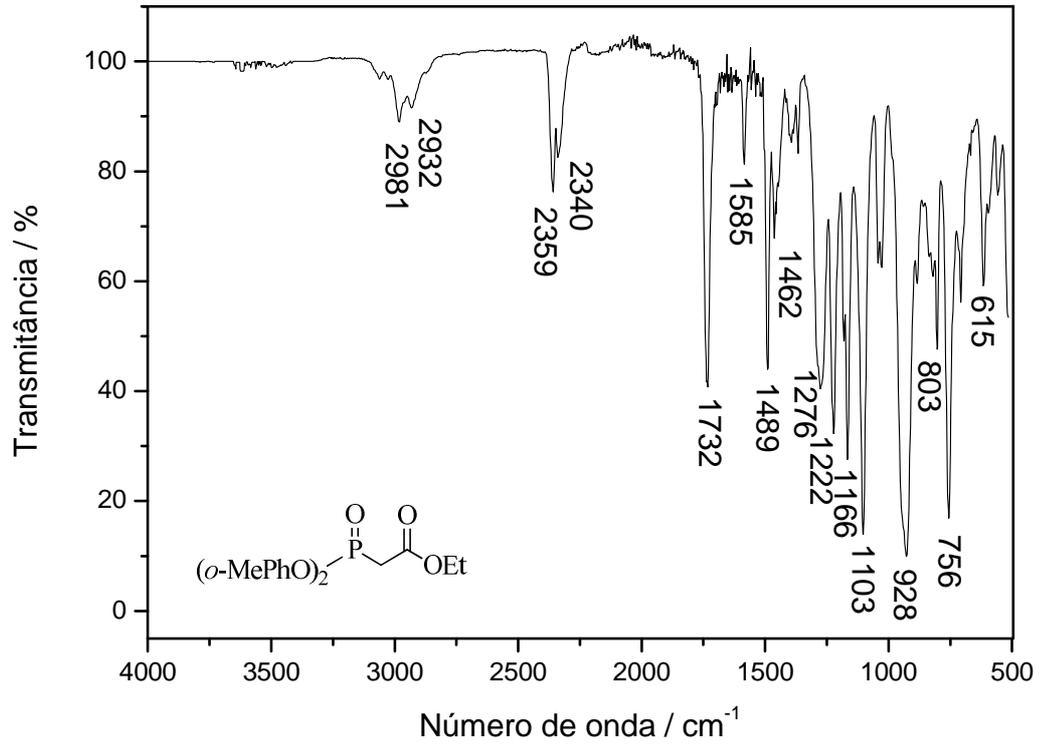
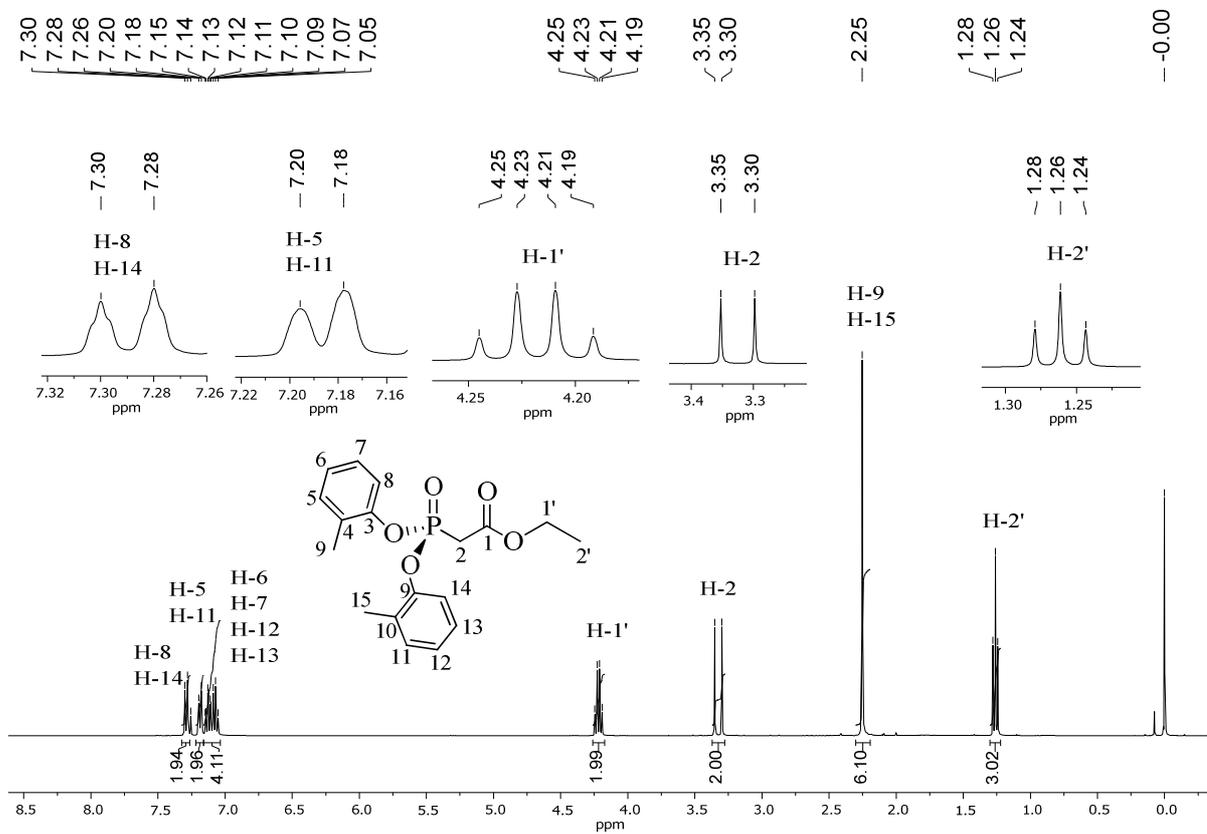
### ANEXO AH – ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) DOS COMPOSTOS 55 E 57 OBTIDOS A PARTIR DE REAÇÃO ENTRE 34 E 35



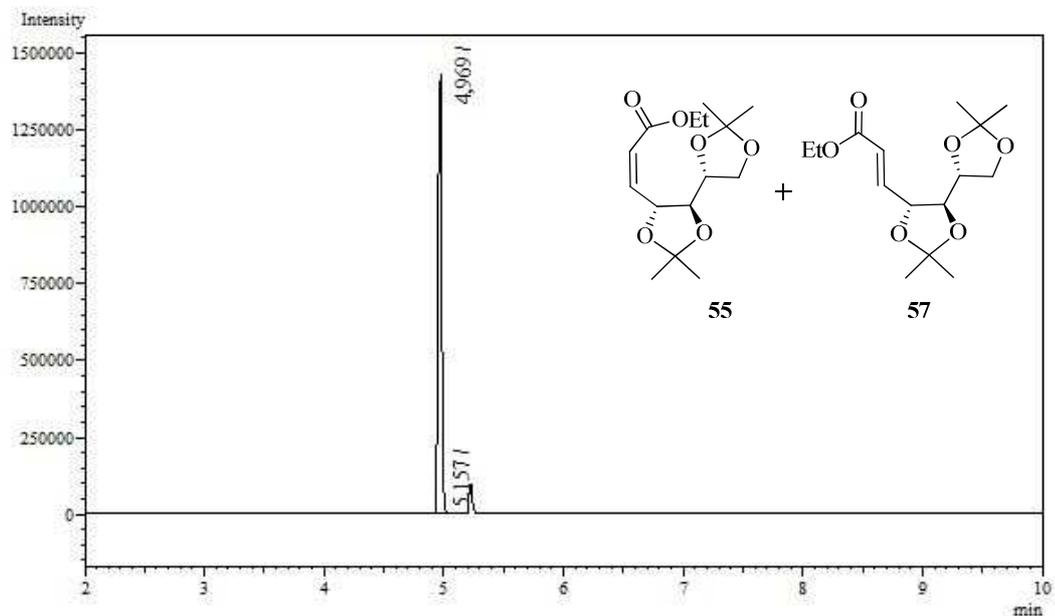
### ANEXO AI – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DO COMPOSTO 58



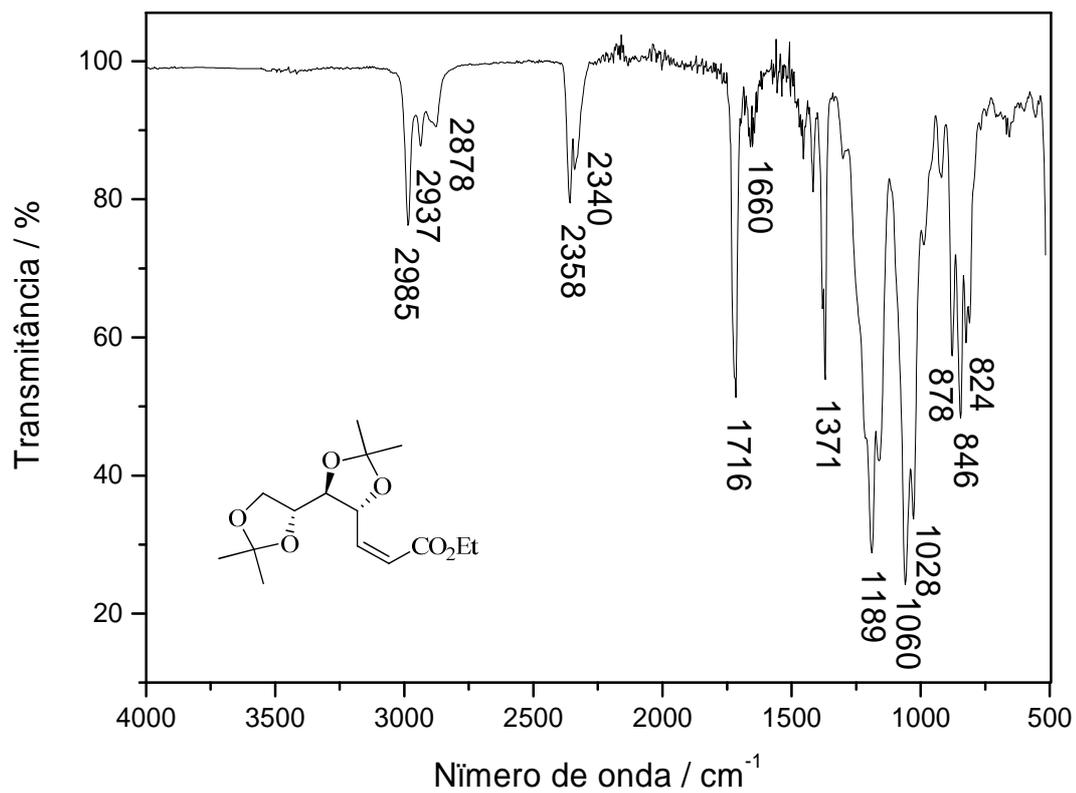
## ANEXO AJ – ESPECTRO NO IV (ATR) DO COMPOSTO 58

ANEXO AK – ESPECTRO DE RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DO COMPOSTO 58

**ANEXO AL – CROMATOGRAMA DA MISTURA DE OLEFINAS 55 E 57 OBTIDO APÓS A PURIFICAÇÃO CROMATOGRÁFICA E CARACTERIZADA POR RMN DE  $^1\text{H}$  DA REAÇÃO DE OLEFINAÇÃO DE HWE MODIFICADA POR ANDO**

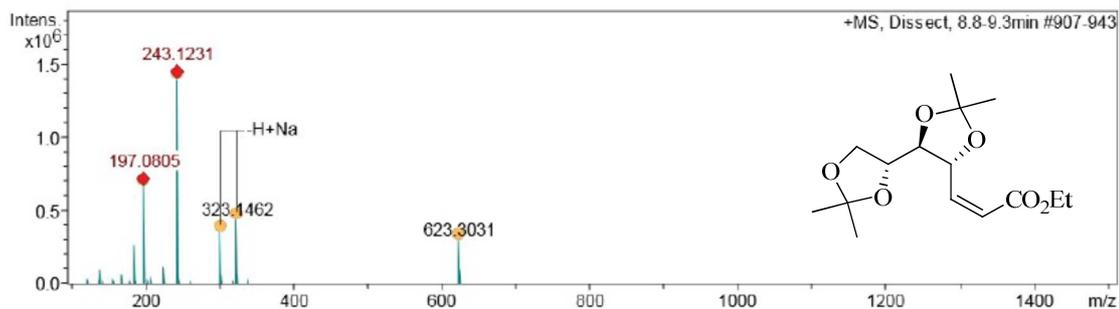


**ANEXO AM – ESPECTRO NO IV (ATR) DO COMPOSTO 55**

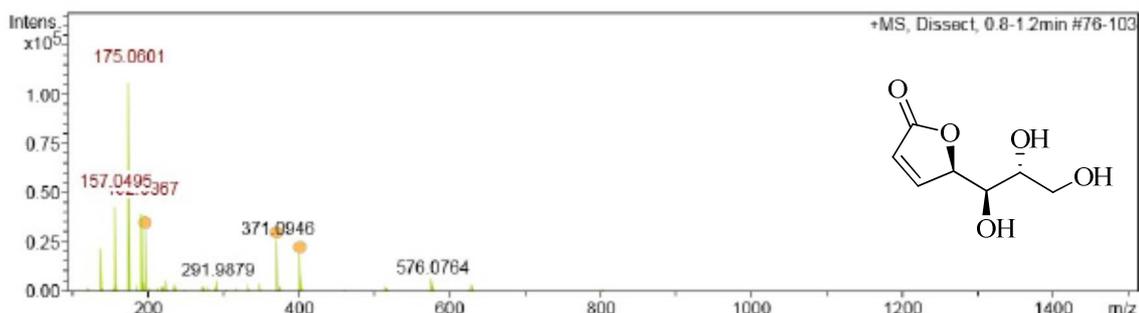




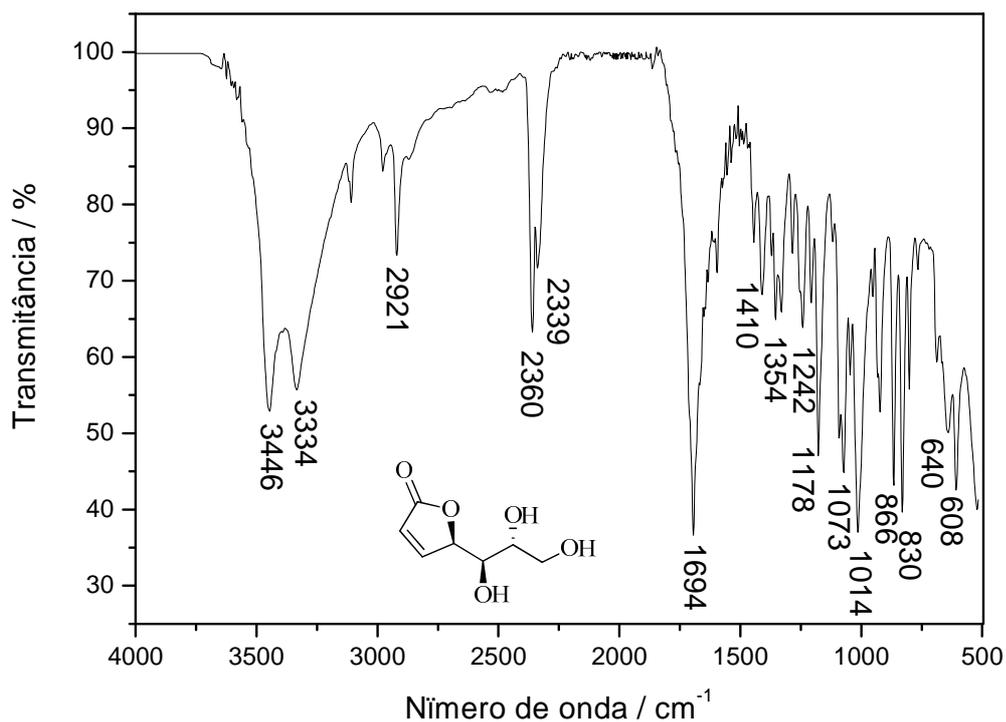
### ANEXO AP – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DO COMPOSTO 55



### ANEXO AQ – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DO COMPOSTO 61



### ANEXO AR – ESPECTRO NO IV (ATR) DO COMPOSTO 61

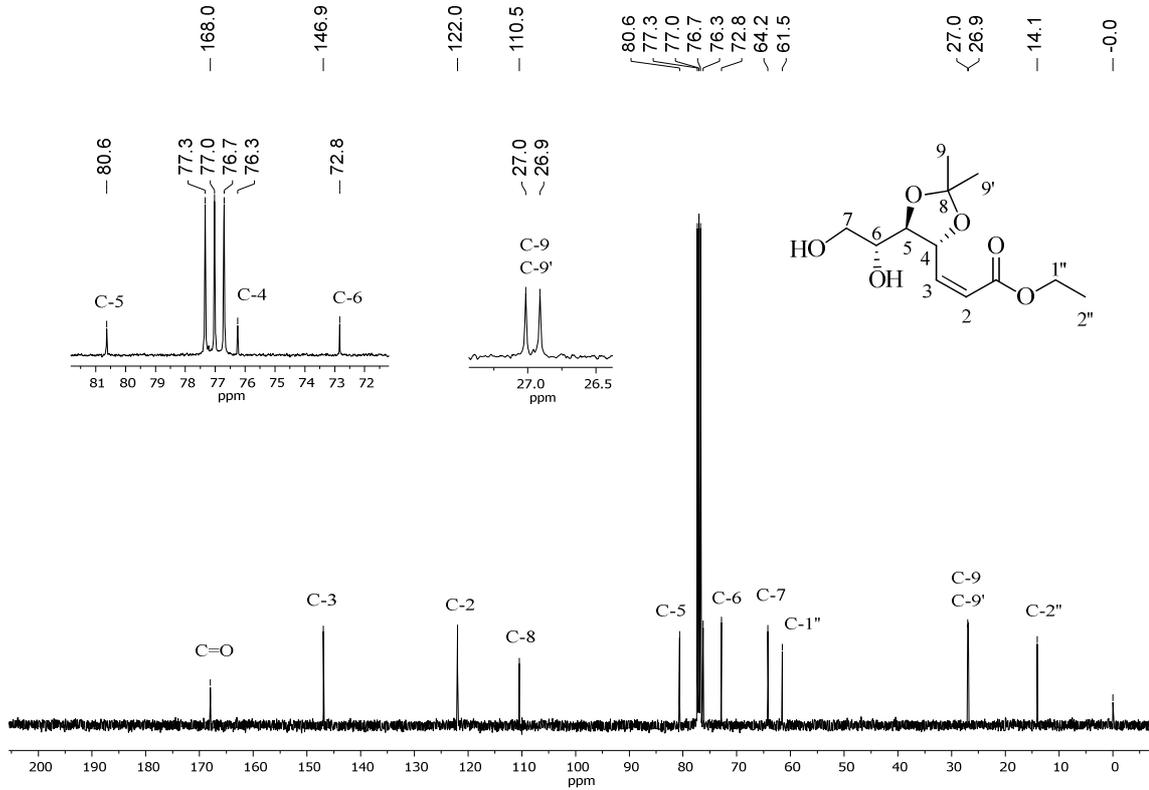




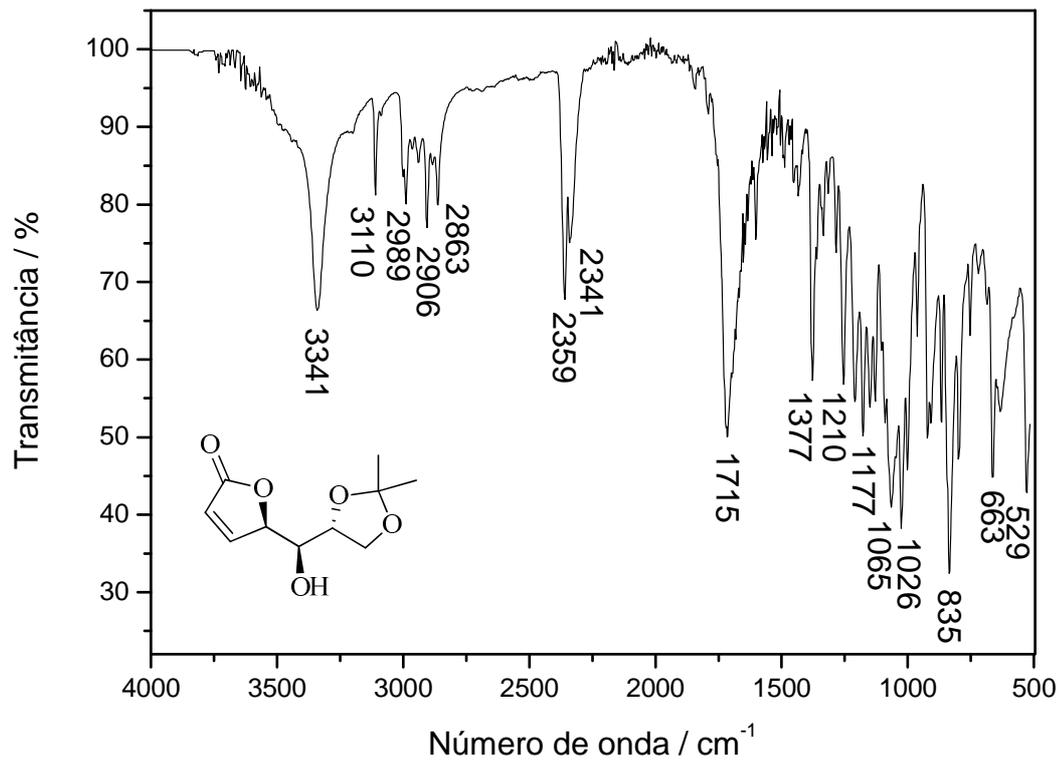




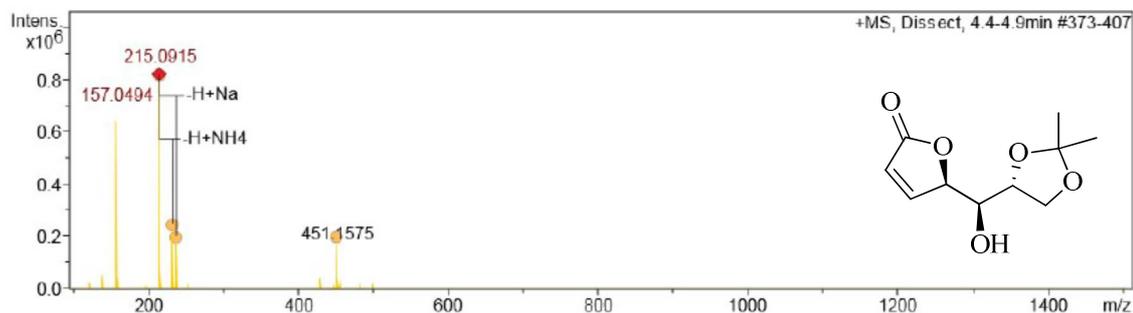
**ANEXO AX – ESPECTRO DE RMN DE  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DO COMPOSTO 66**



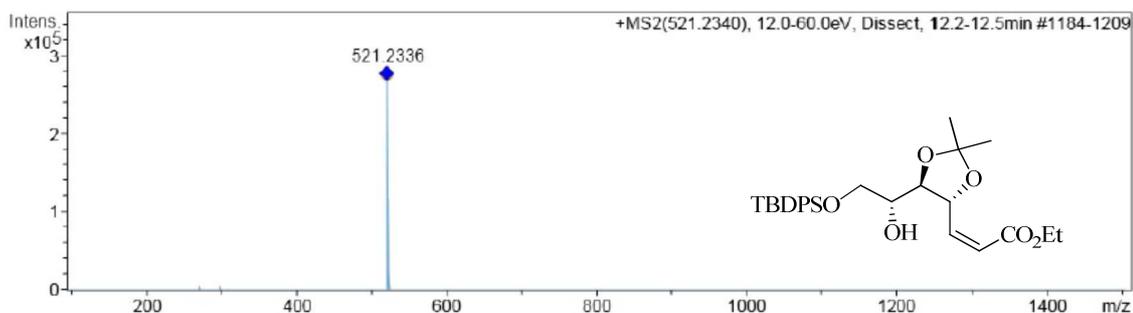
**ANEXO AY – ESPECTRO NO IV (ATR) DO COMPOSTO 70**



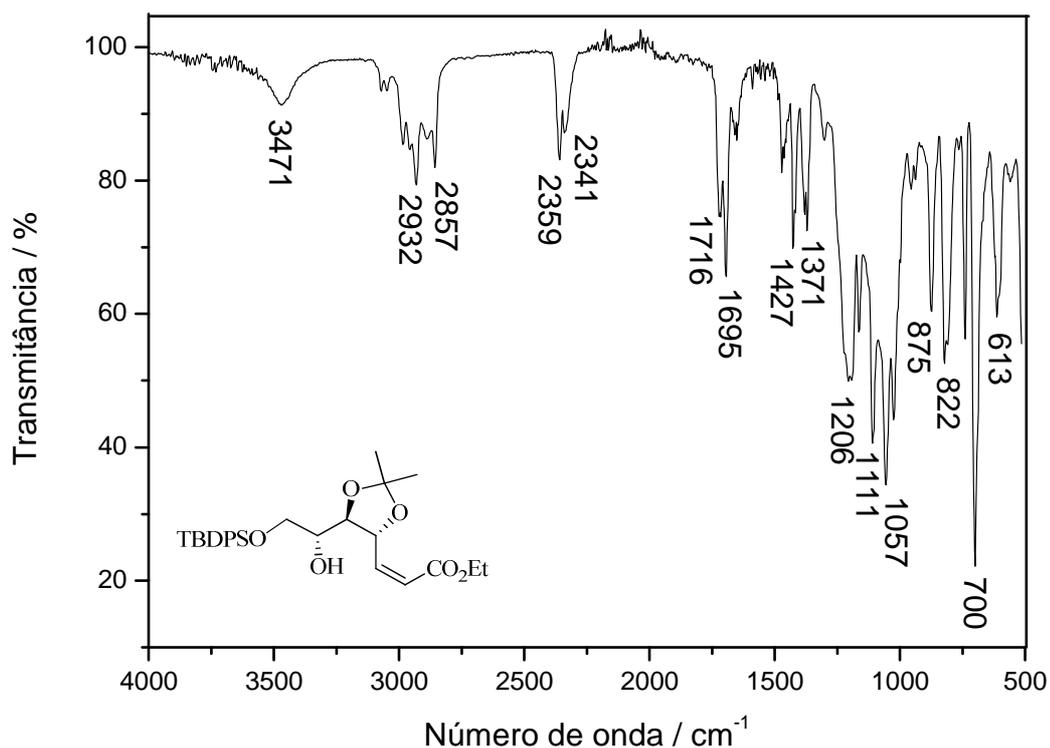
### ANEXO AZ – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DO COMPOSTO 70



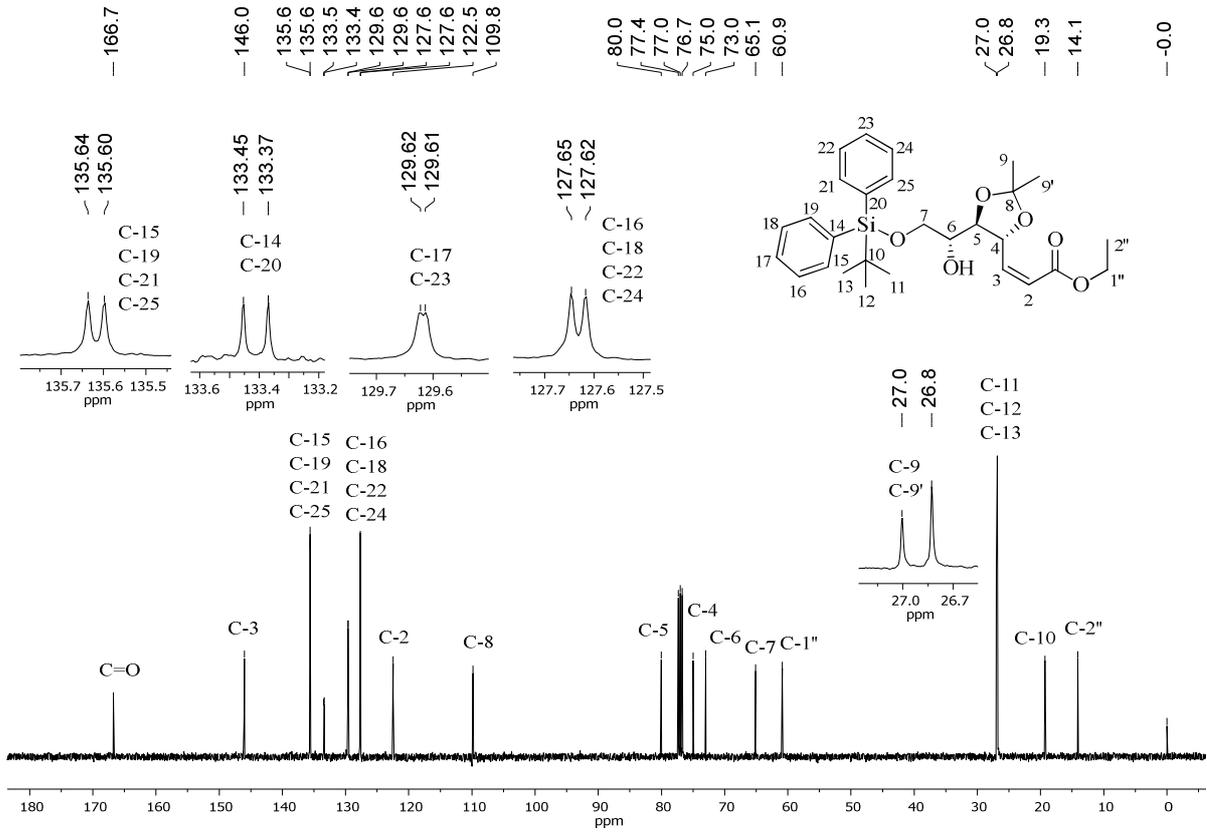
### ANEXO BA – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DO COMPOSTO 67



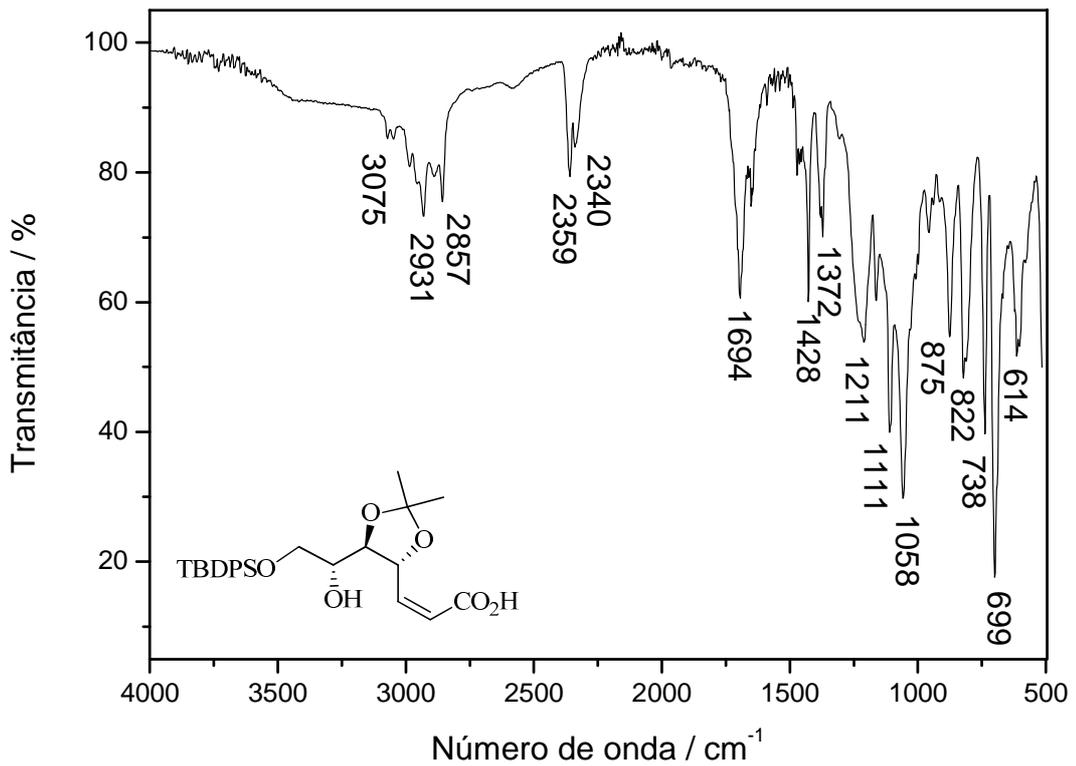
### ANEXO BB – ESPECTRO NO IV (ATR) DO COMPOSTO 67



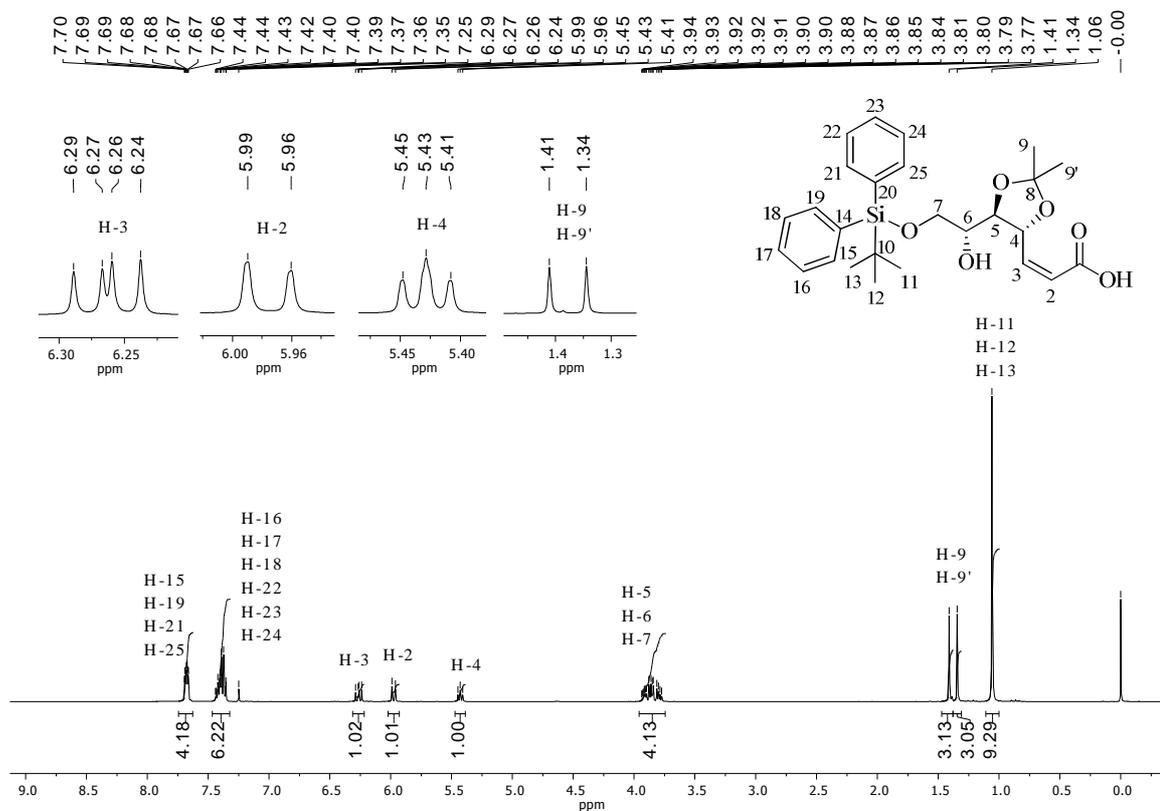
**ANEXO BC – ESPECTRO DE RMN DE <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) DO COMPOSTO 67**



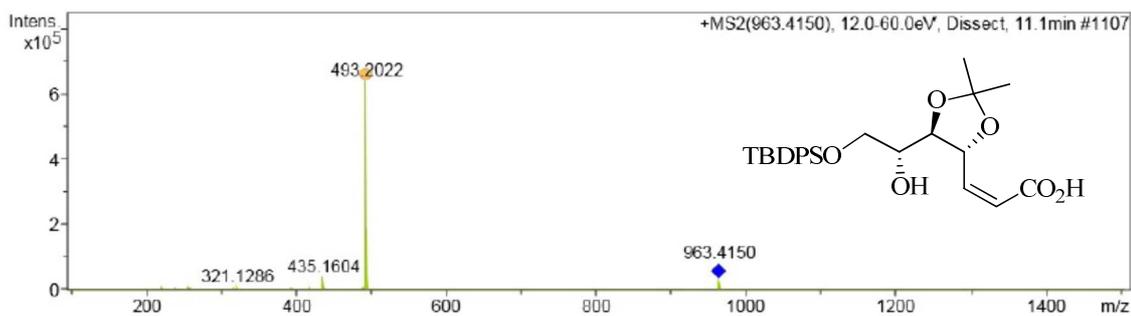
**ANEXO BD – ESPECTRO NO IV (ATR) DO COMPOSTO 68**



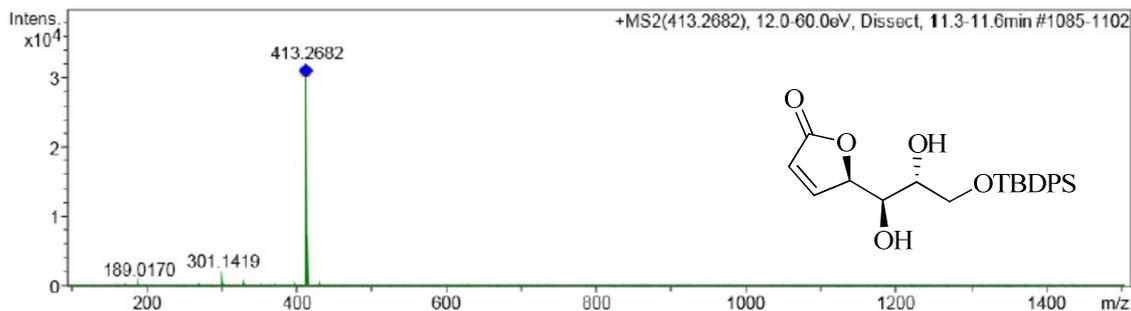
### ANEXO BE – ESPECTRO DE RMN DE $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) DO COMPOSTO 68



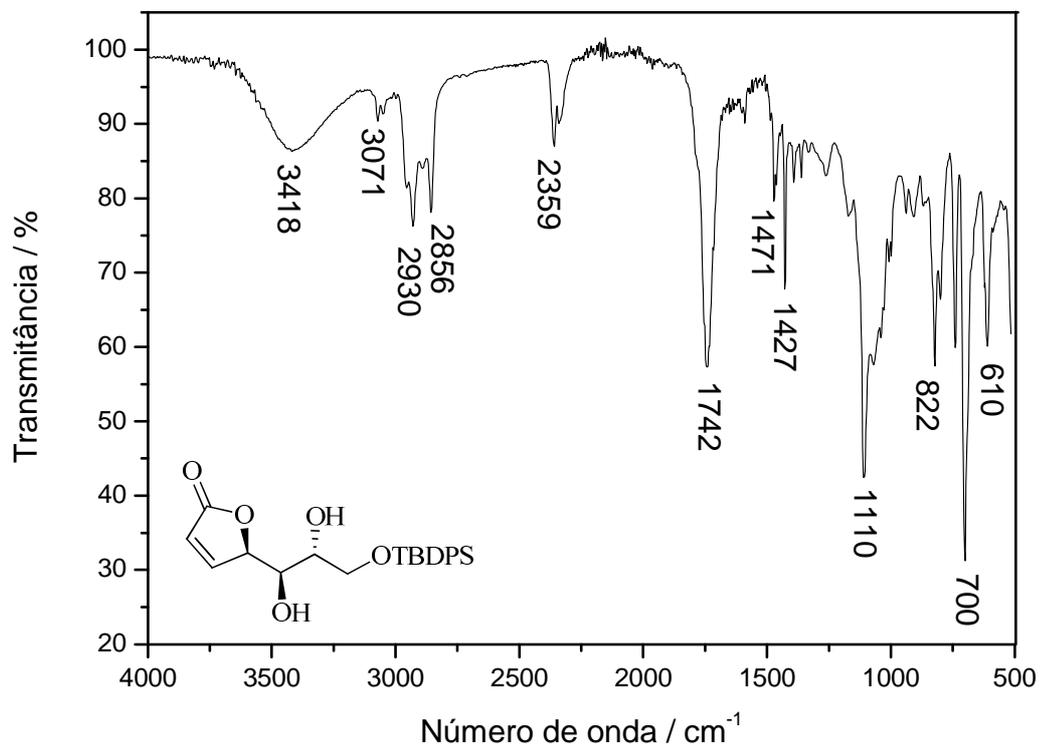
### ANEXO BF – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DO COMPOSTO 68



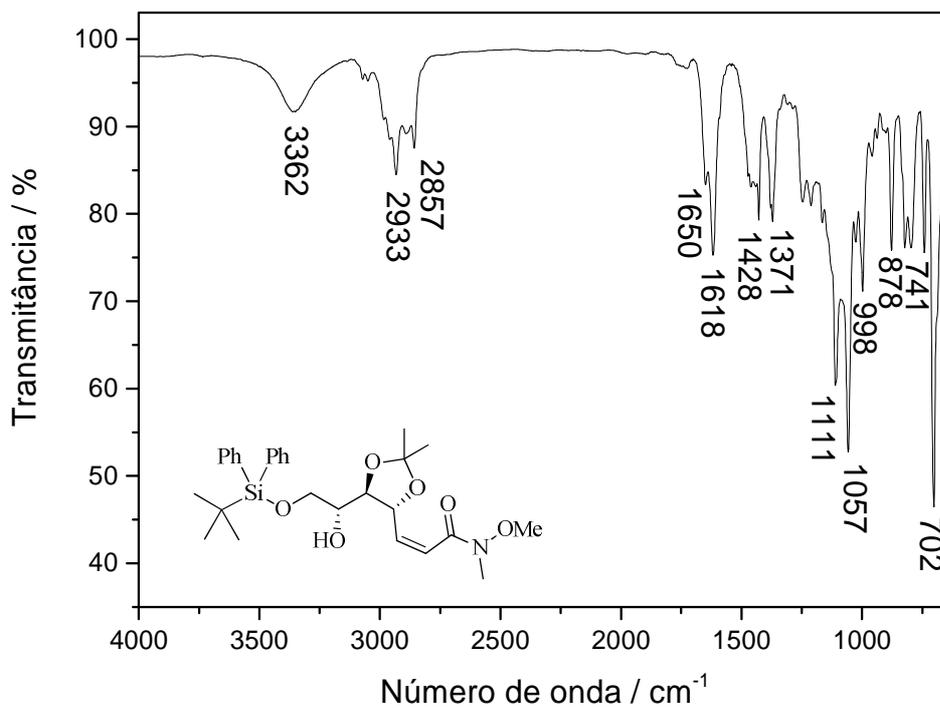
### ANEXO BG – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DO COMPOSTO 71



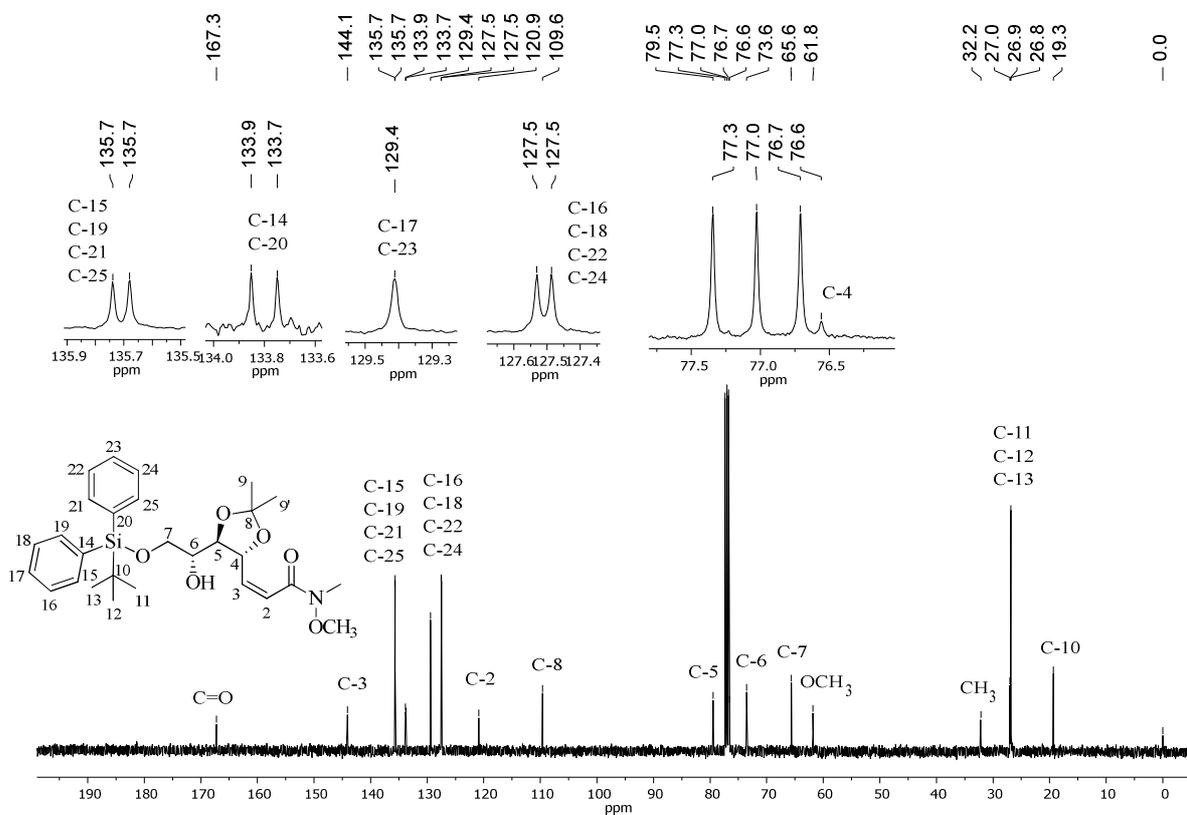
## ANEXO BH – ESPECTRO NO IV (ATR) DO COMPOSTO 71



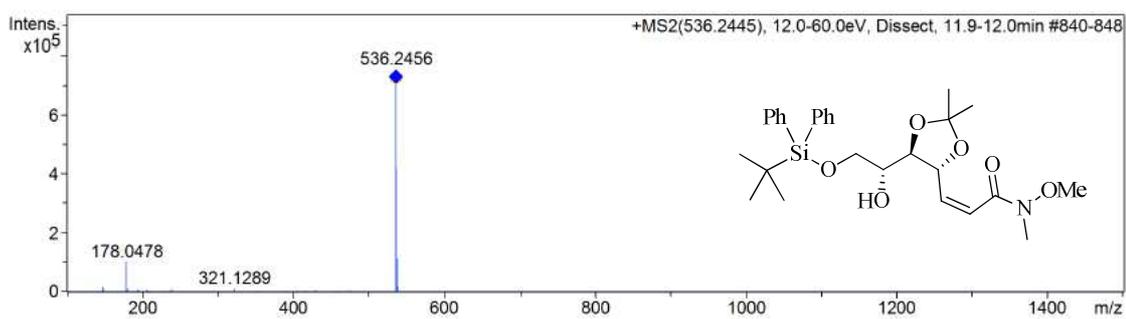
## ANEXO BI – ESPECTRO NO IV (ATR) DO COMPOSTO 72



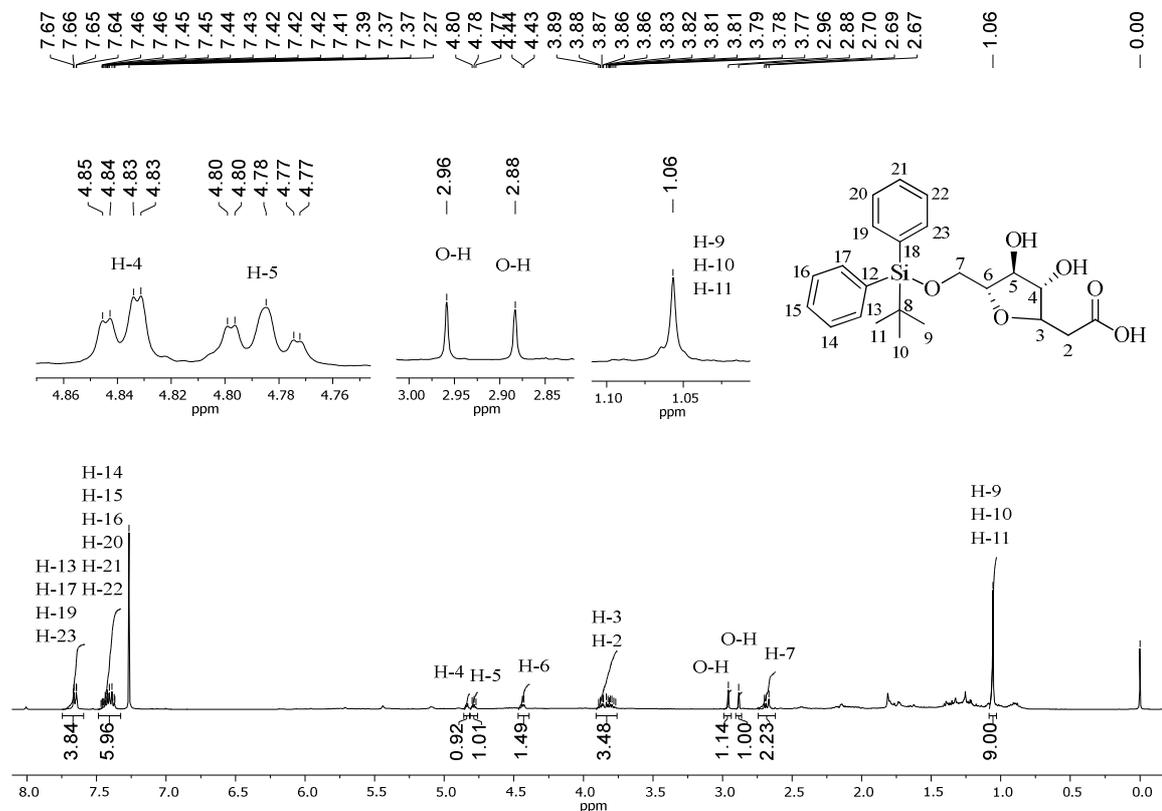
### ANEXO BJ – ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) DO COMPOSTO 72



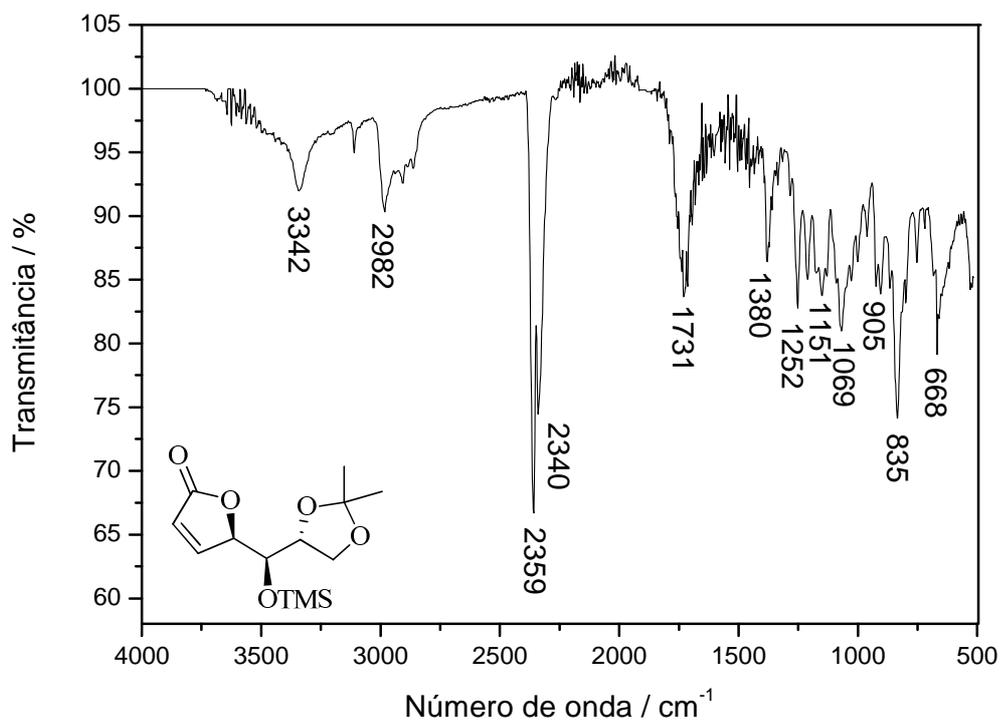
### ANEXO BK – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DO COMPOSTO 72



### ANEXO BL – ESPECTRO DE RMN DE $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) DO COMPOSTO 78

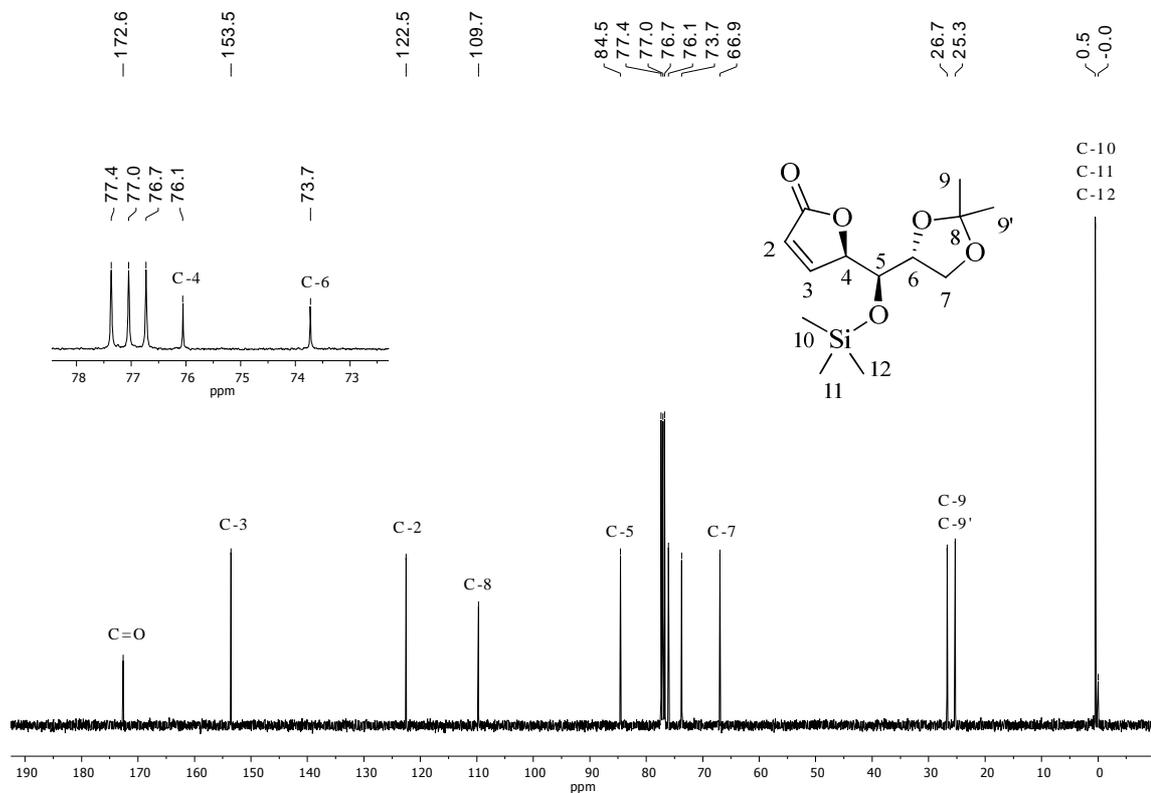


### ANEXO BM – ESPECTRO NO IV (ATR) DO COMPOSTO 79

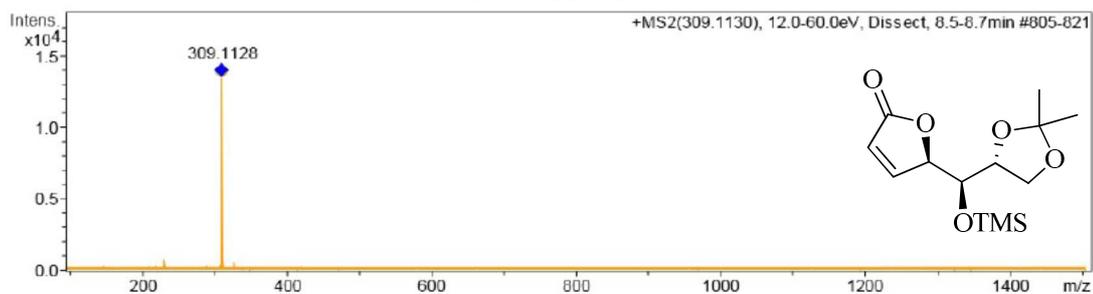




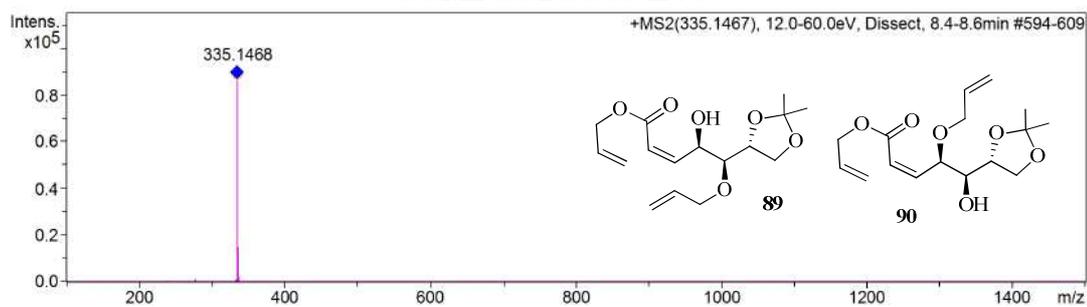
### ANEXO BN – ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) DO COMPOSTO 79



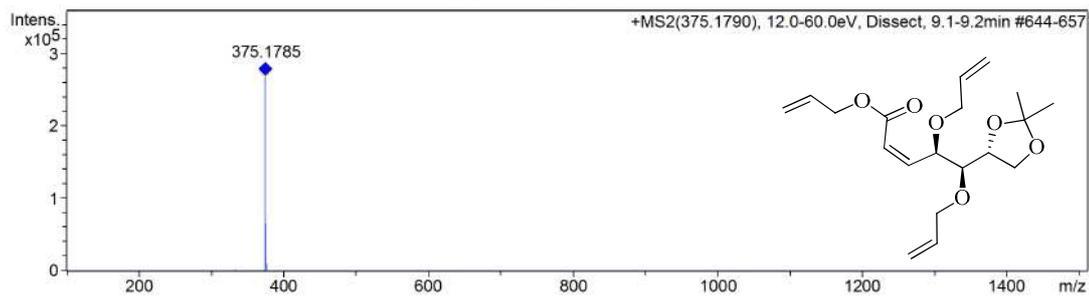
### ANEXO BO – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DO COMPOSTO 79



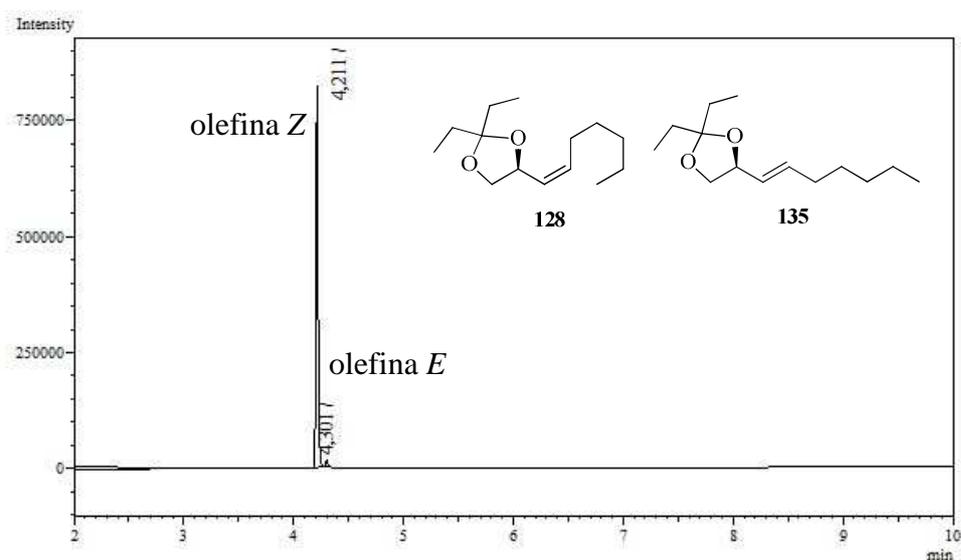
### ANEXO BP – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DOS COMPOSTOS 89 E 90



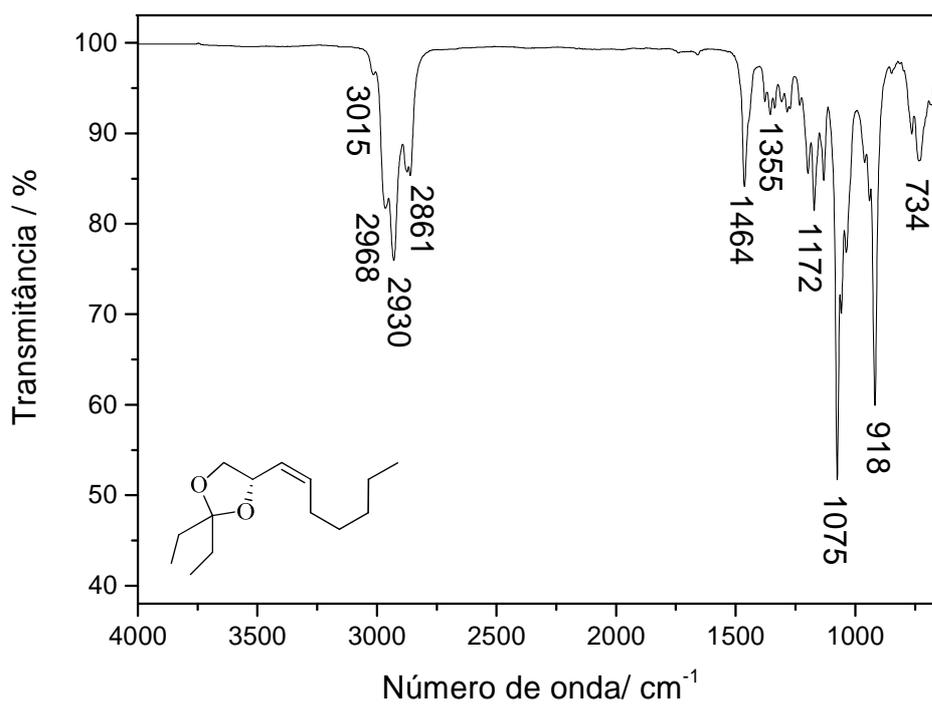
### ANEXO BQ – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DO COMPOSTO 91



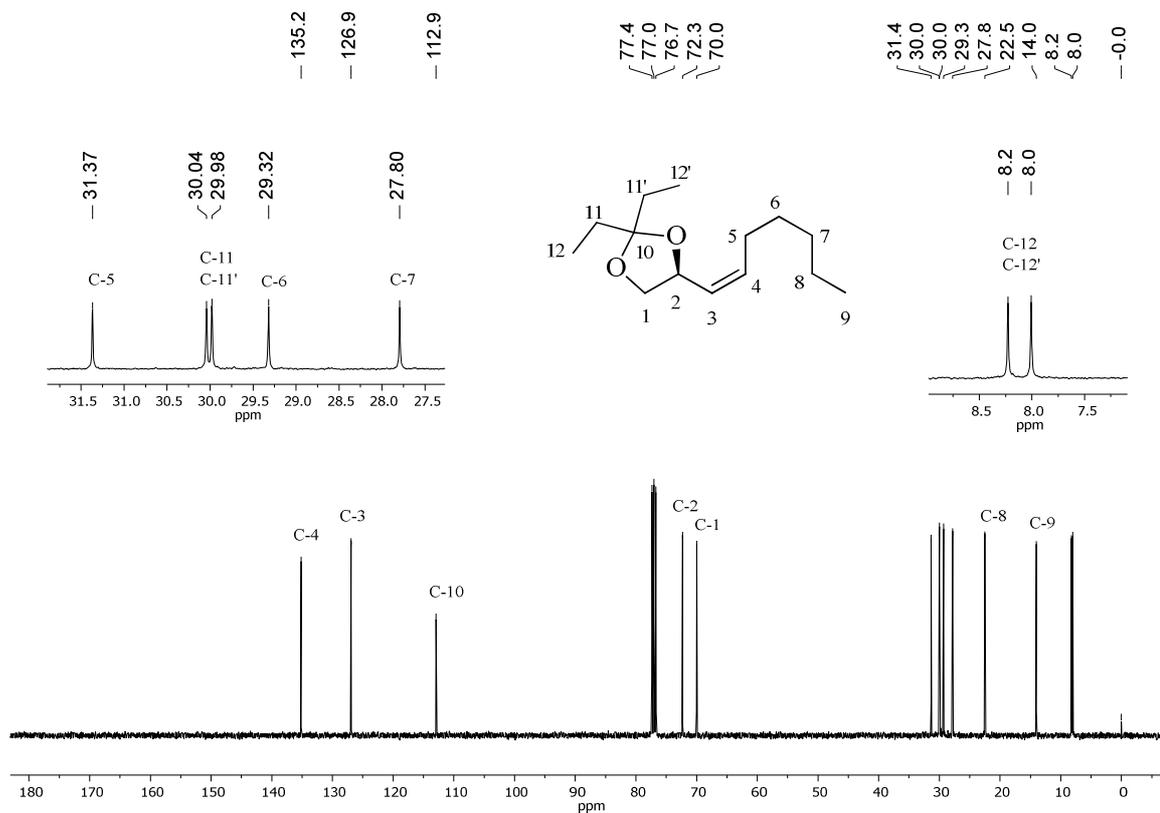
### ANEXO BR – CROMATOGRAMA DA MISTURA DE 128 E 135 OBTIDO APÓS A PURIFICAÇÃO CROMATOGRÁFICA E CARACTERIZAÇÃO POR RMN DE $^1\text{H}$



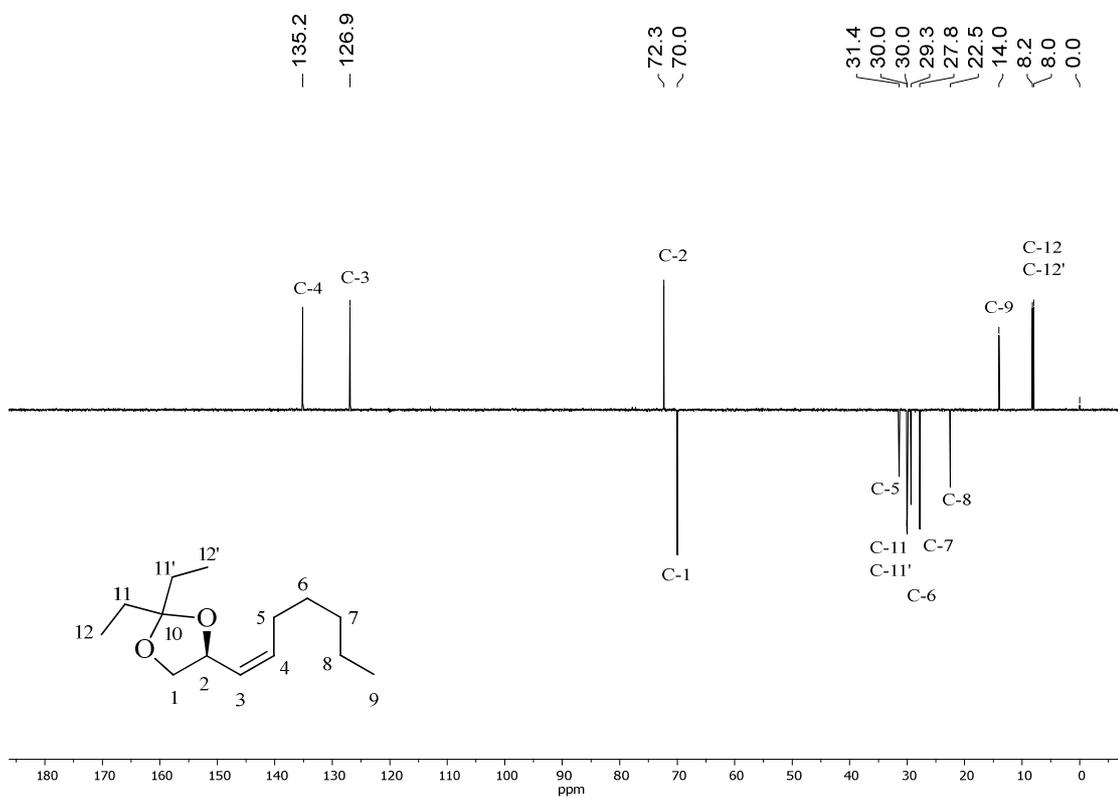
### ANEXO BS – ESPECTRO NO IV (ATR) DO COMPOSTO 128



### ANEXO BT – ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) DO COMPOSTO 128

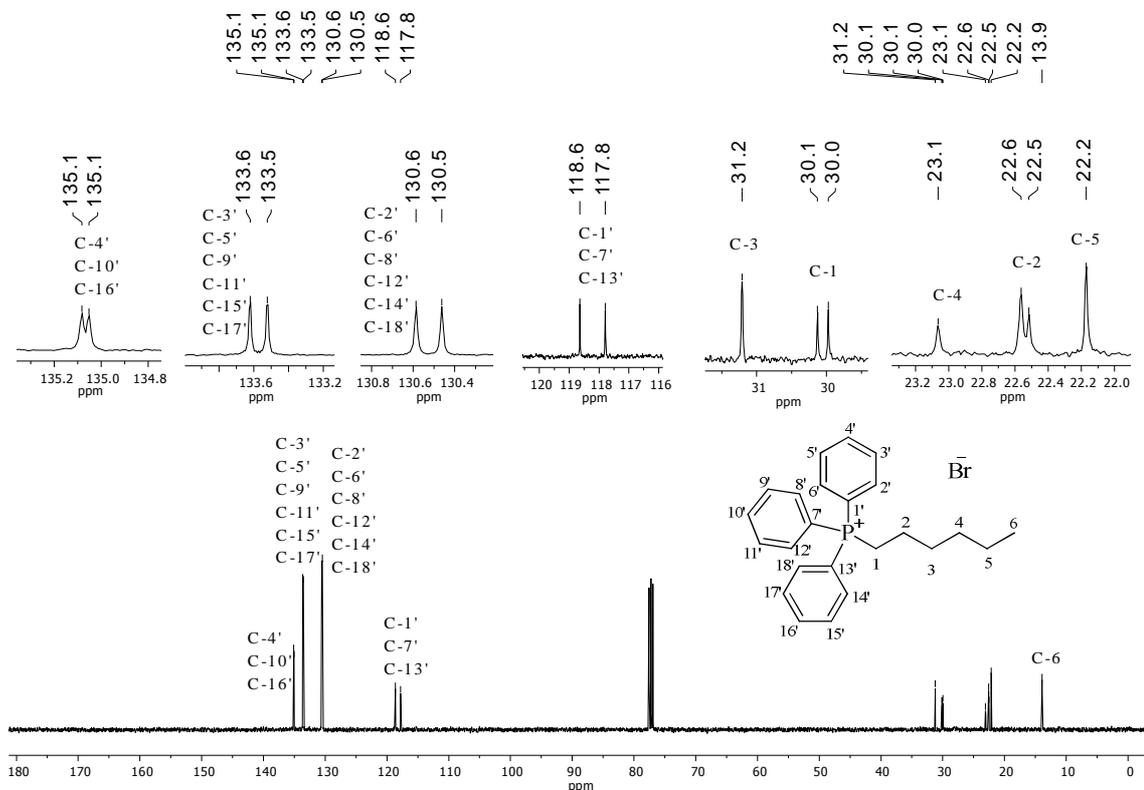


### ANEXO BU – SUBESPECTRO DEPT (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) DO COMPOSTO 128

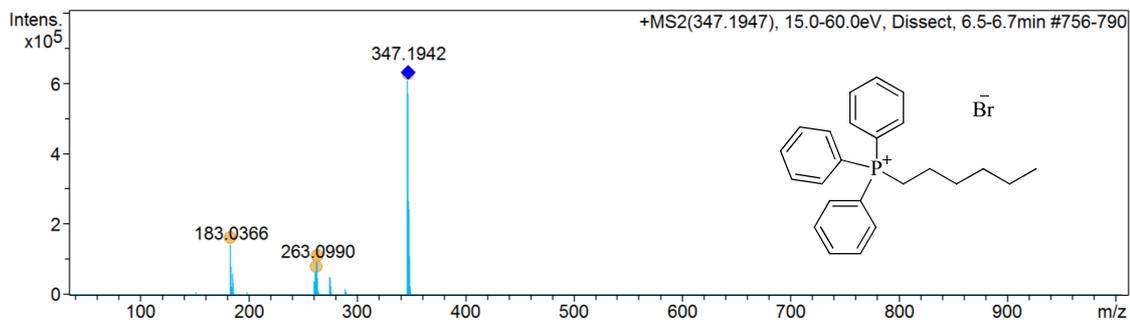




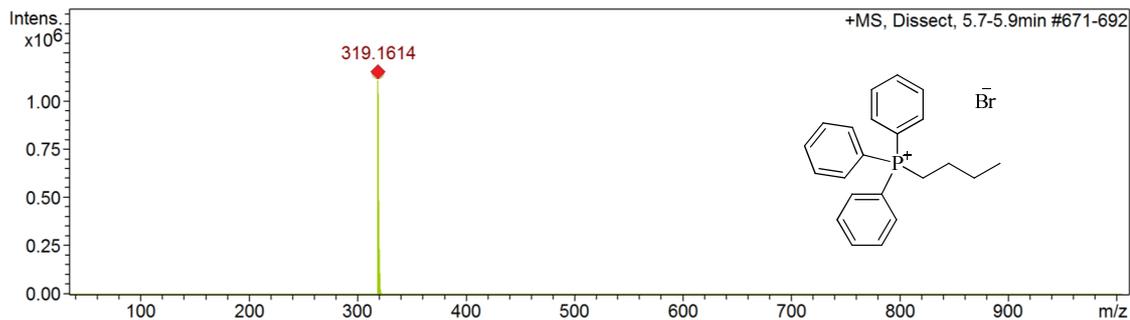
### ANEXO BX – ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) DO COMPOSTO 130



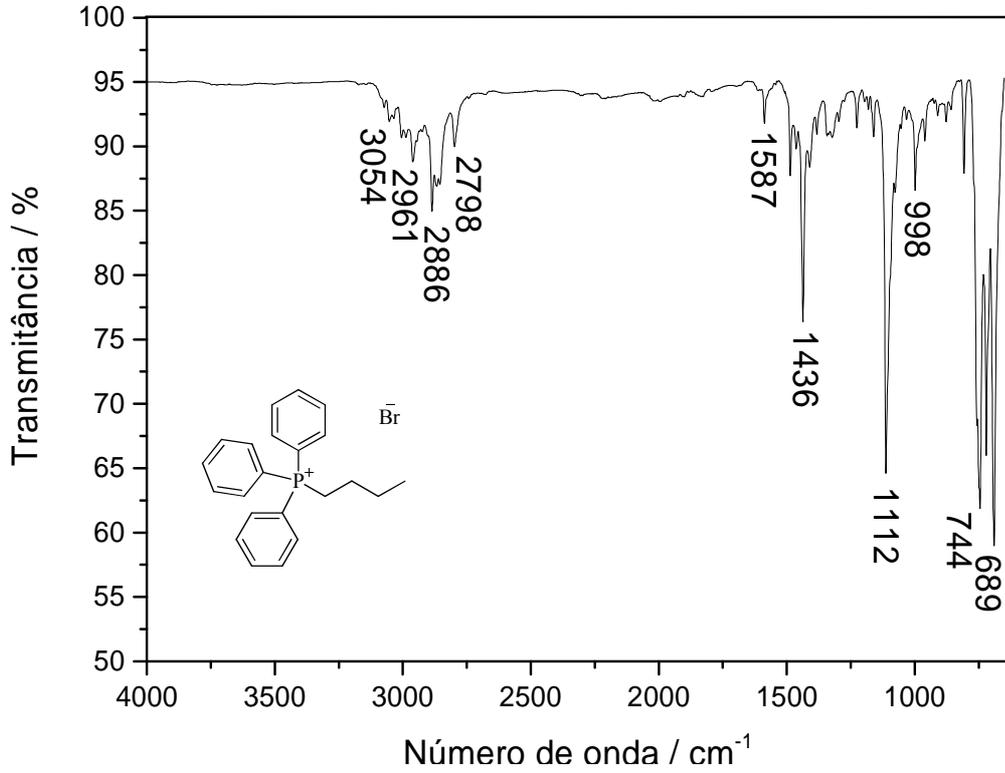
### ANEXO BY – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DO COMPOSTO 130



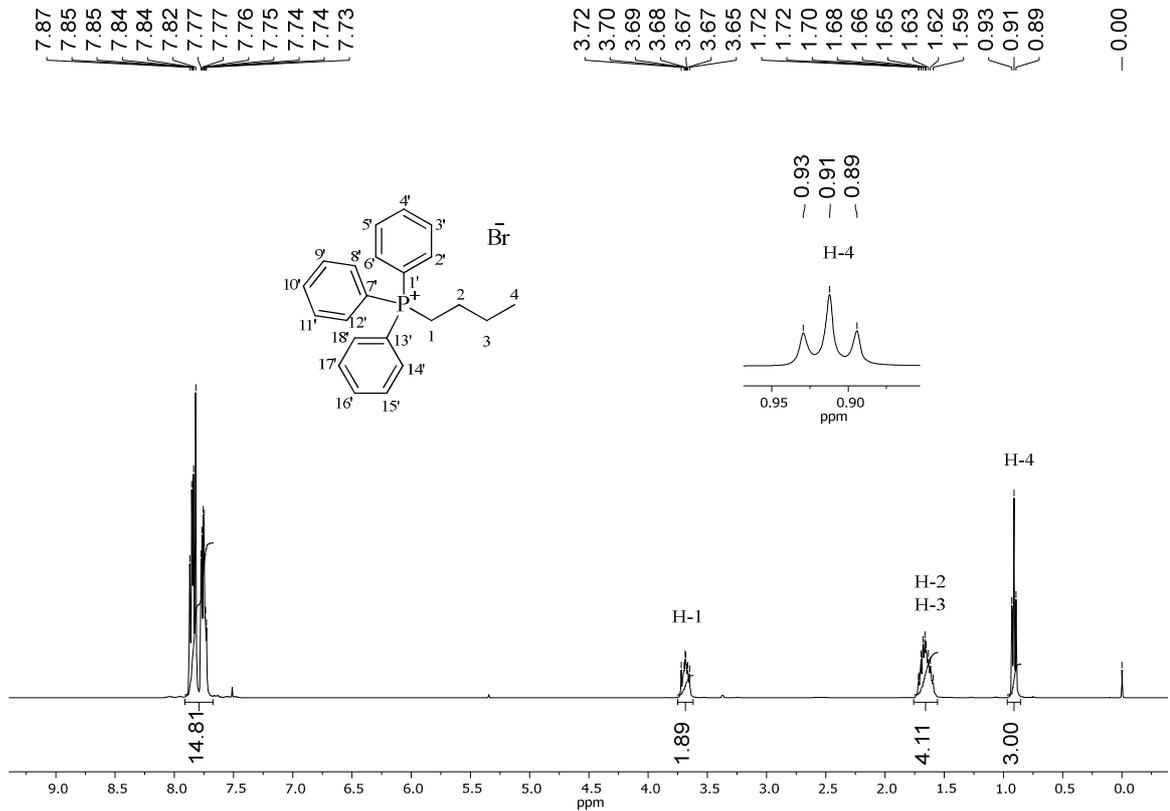
### ANEXO BZ – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DO COMPOSTO 131



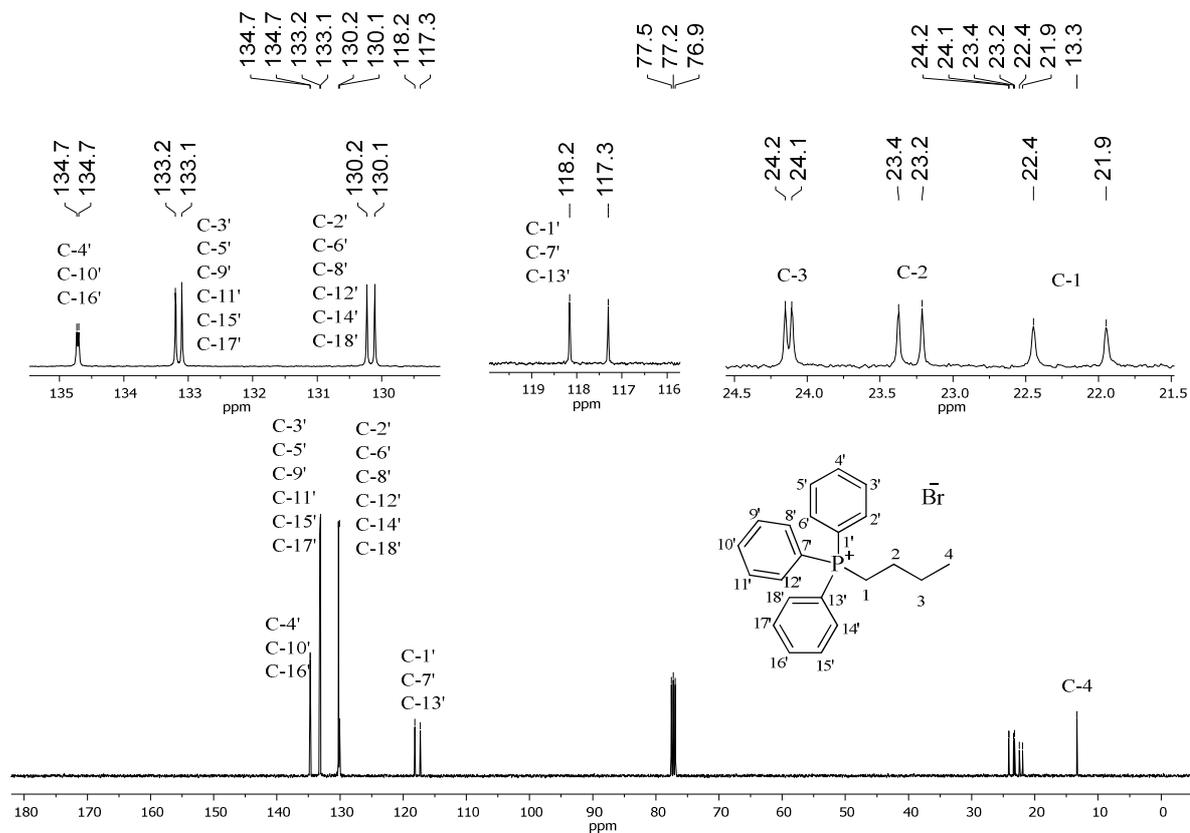
**ANEXO CA – ESPECTRO NO IV (ATR) DO COMPOSTO 131**



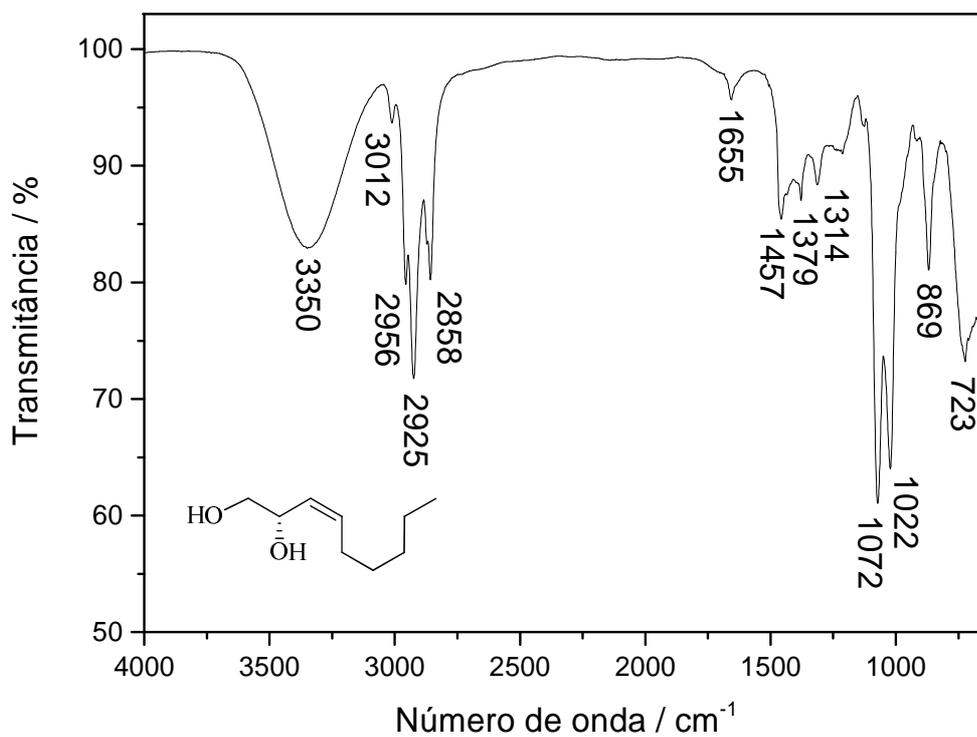
**ANEXO CB – ESPECTRO DE RMN DE <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) DO COMPOSTO 131**



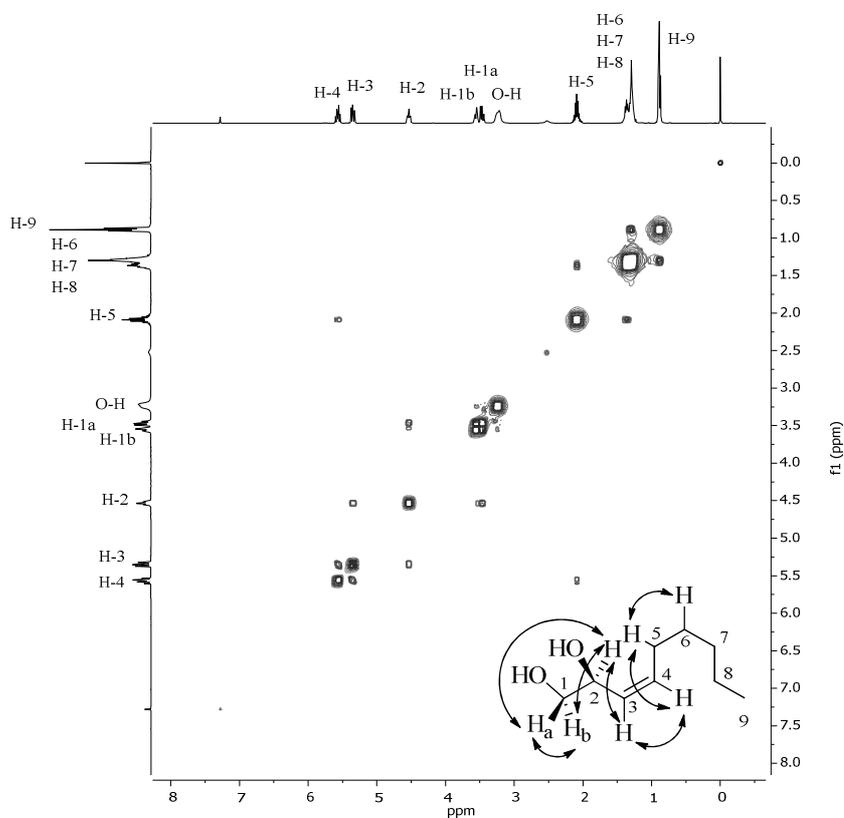
### ANEXO CC – ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) DO COMPOSTO 131



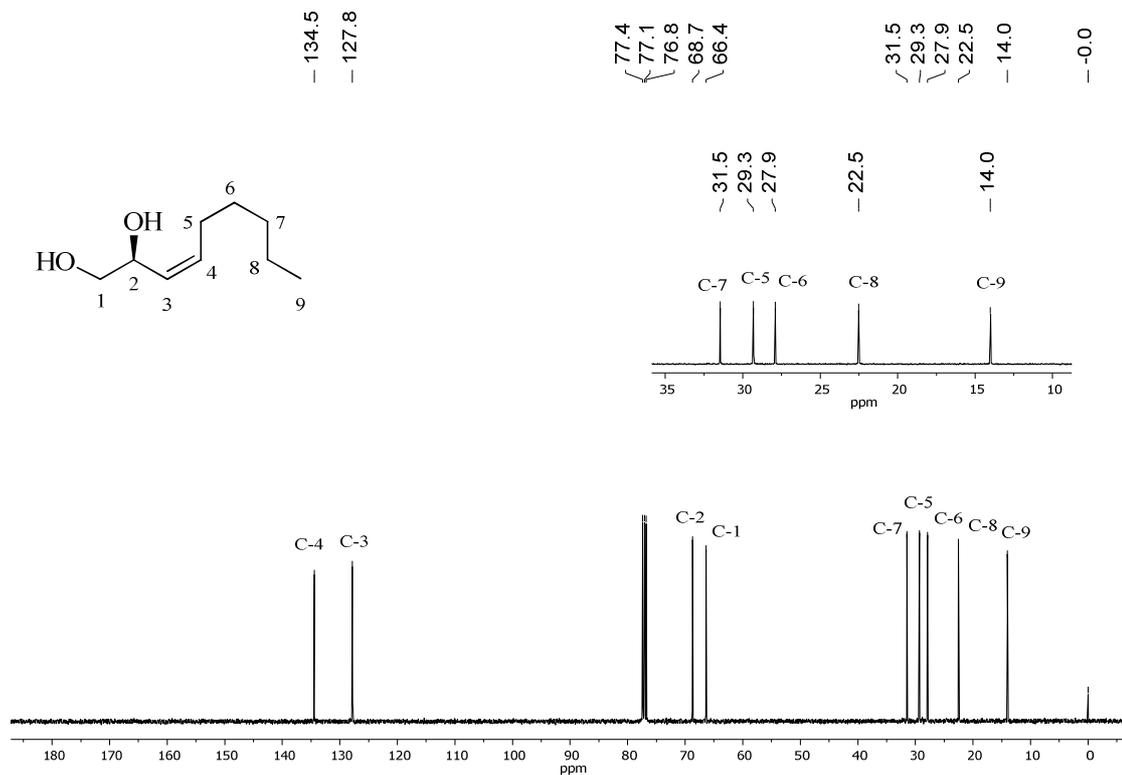
### ANEXO CD – ESPECTRO NO IV (ATR) DO COMPOSTO 132



ANEXO CE – MAPA DE CONTORNOS COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) DO COMPOSTO 132

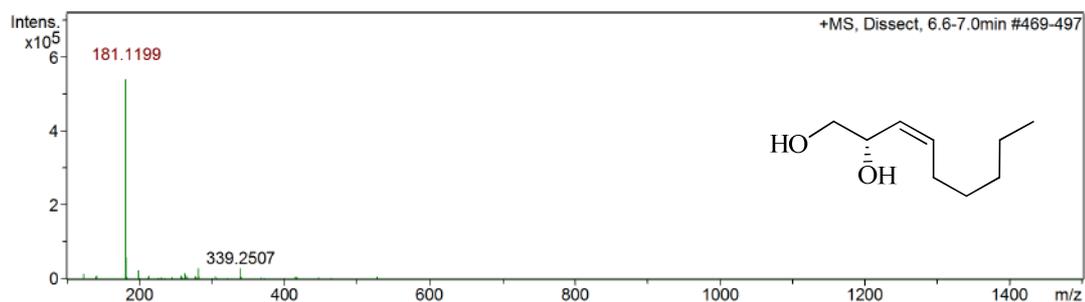


ANEXO CF – ESPECTRO DE RMN DE <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) DO COMPOSTO 132

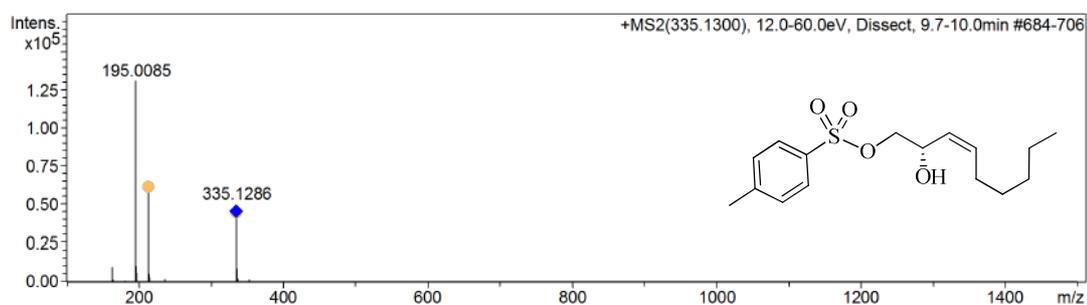




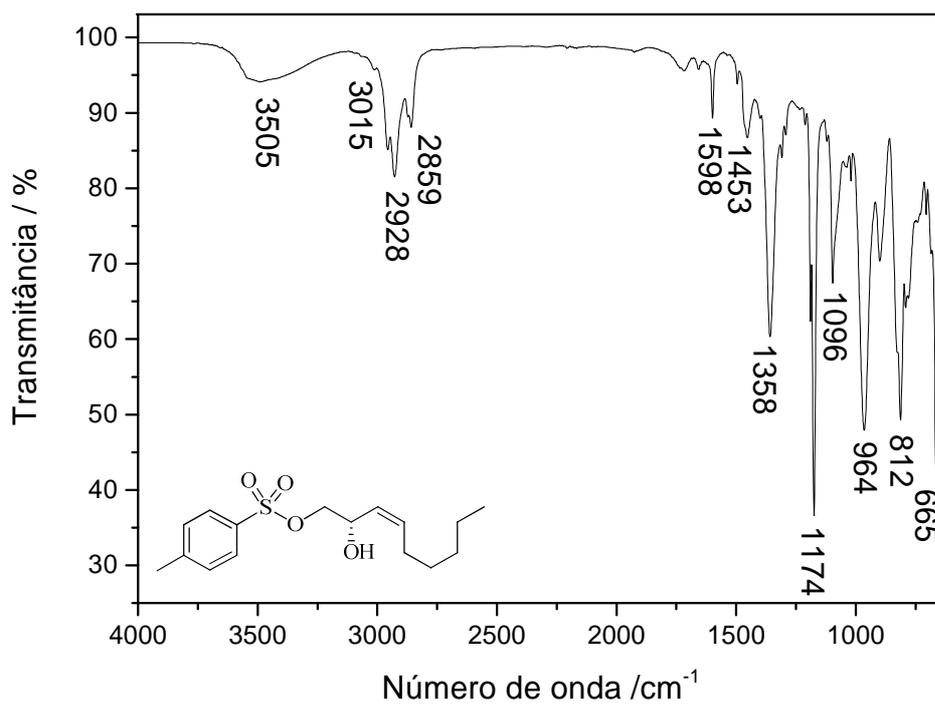
### ANEXO CG- ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DO COMPOSTO 132



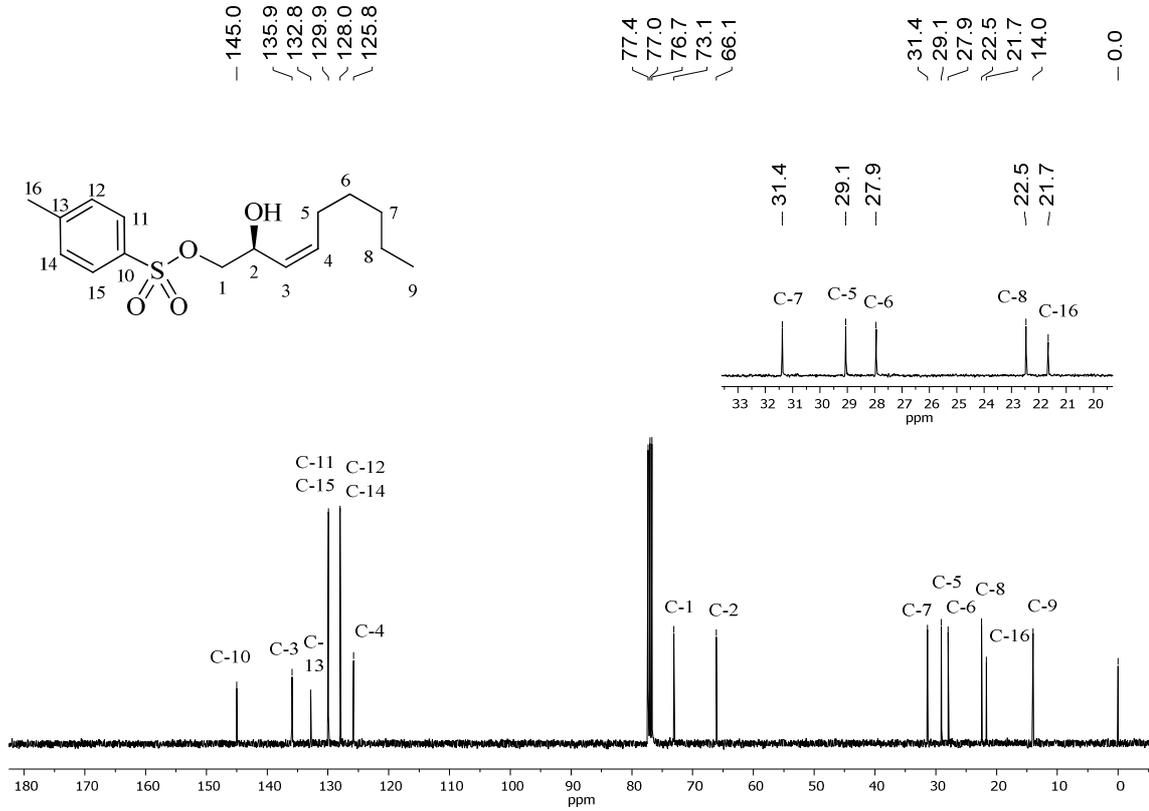
### ANEXO CH- ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DO COMPOSTO 133



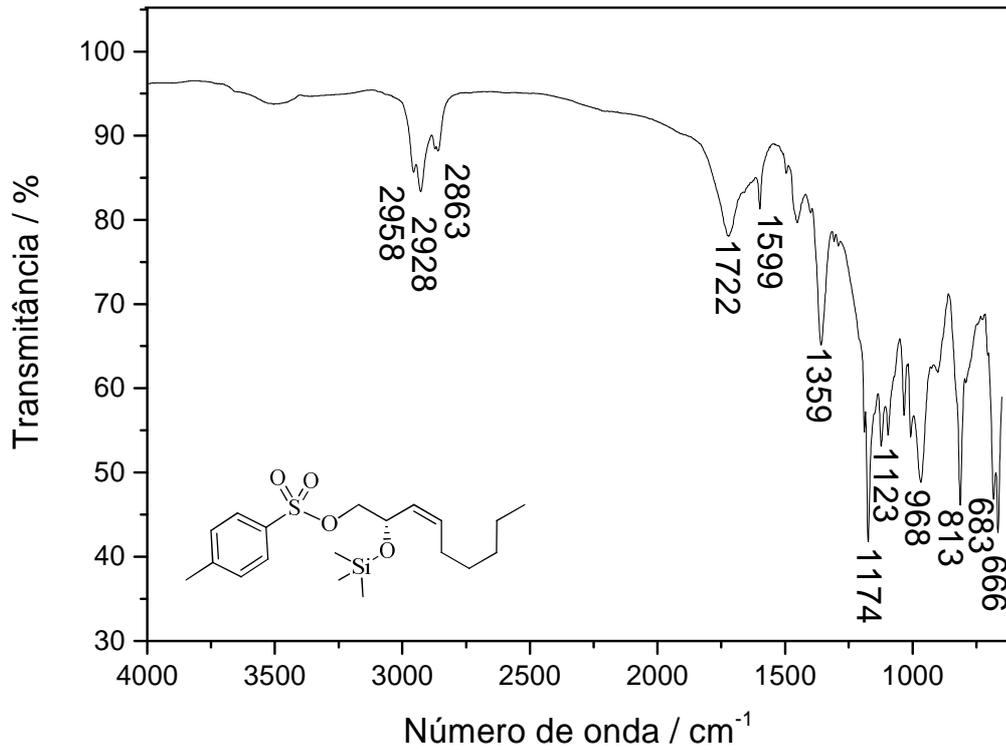
### ANEXO CI – ESPECTRO NO IV (ATR) DO COMPOSTO 133



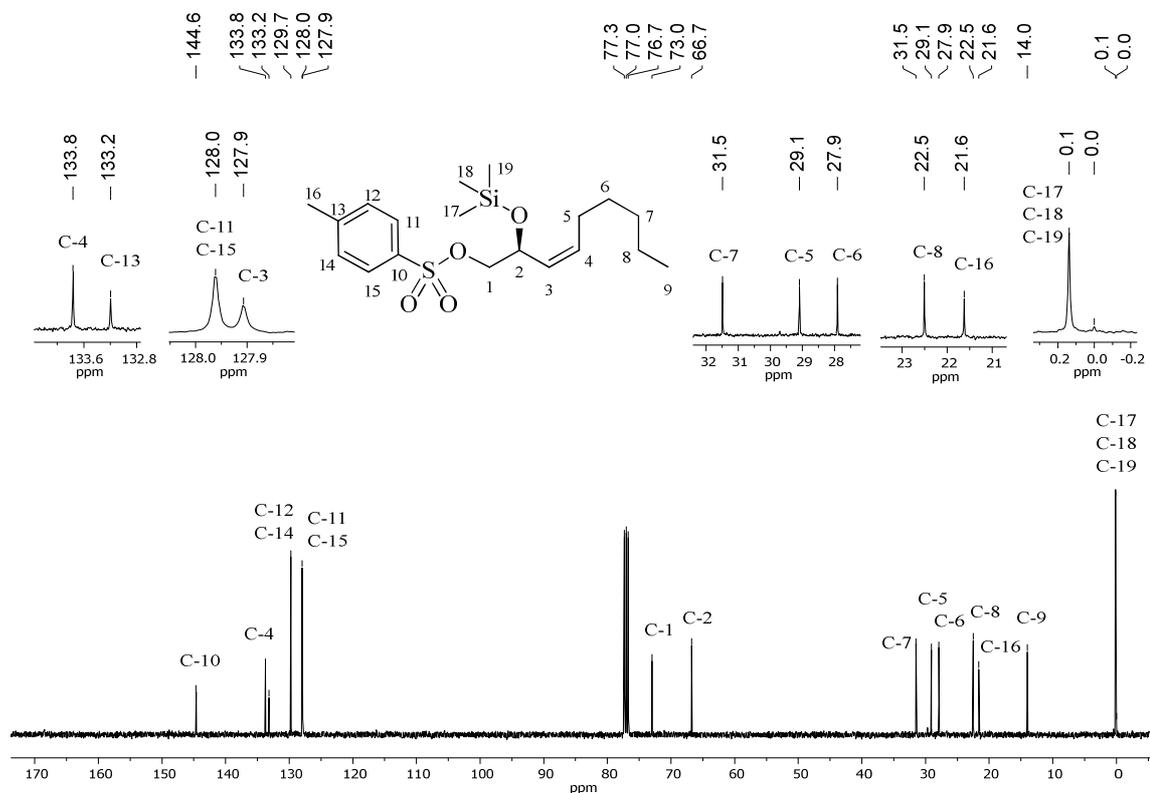
**ANEXO CJ – ESPECTRO DE RMN DE <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) DO COMPOSTO 133**



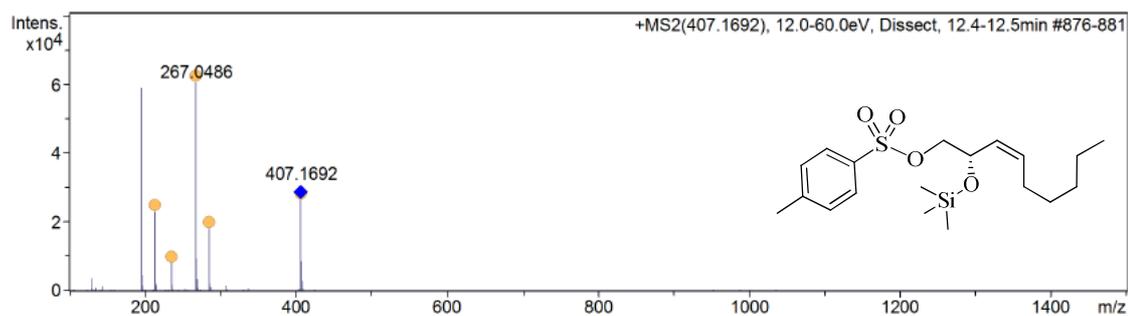
**ANEXO CK – ESPECTRO NO IV (ATR) DO COMPOSTO 134**



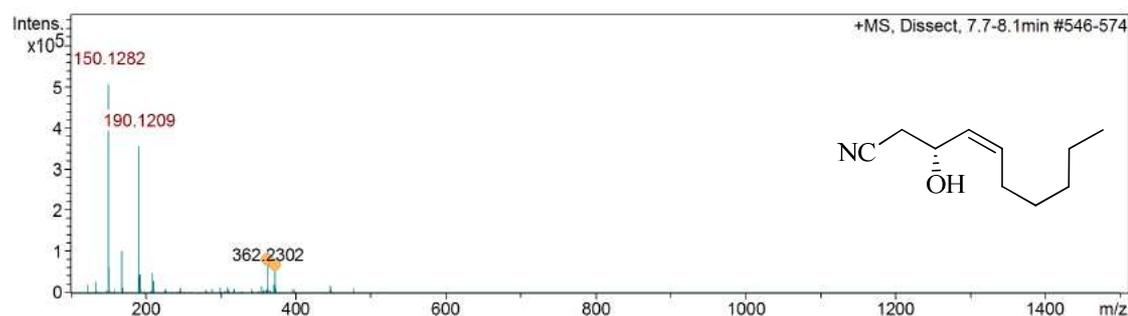
### ANEXO CL – ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) DO COMPOSTO 134



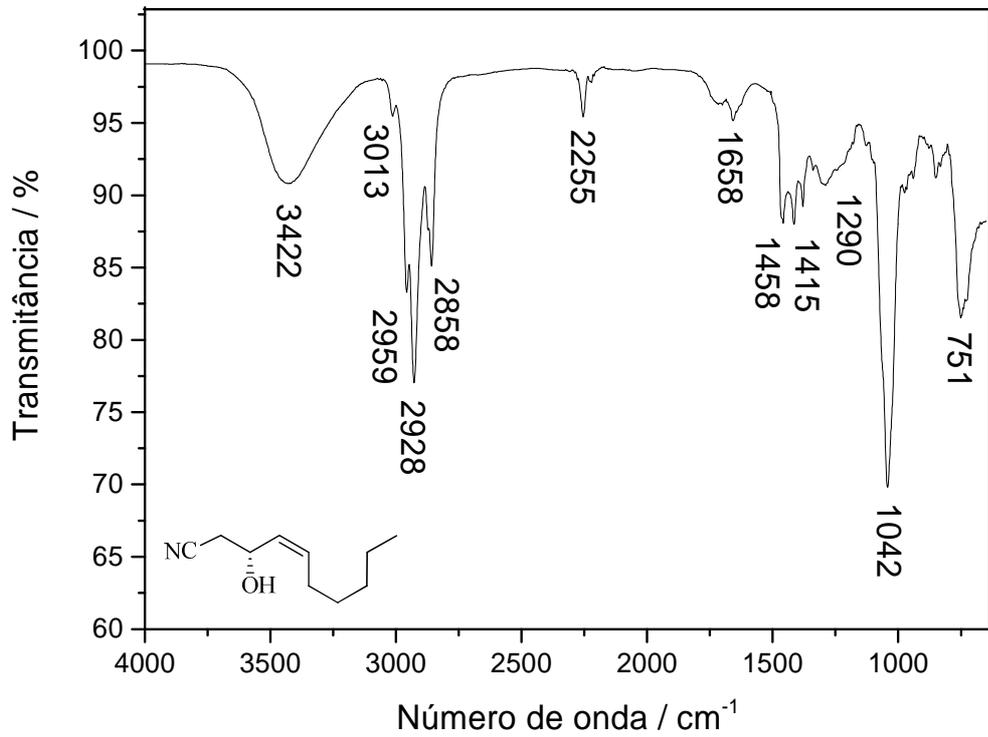
### ANEXO CM – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI – QTOF) DO COMPOSTO 134



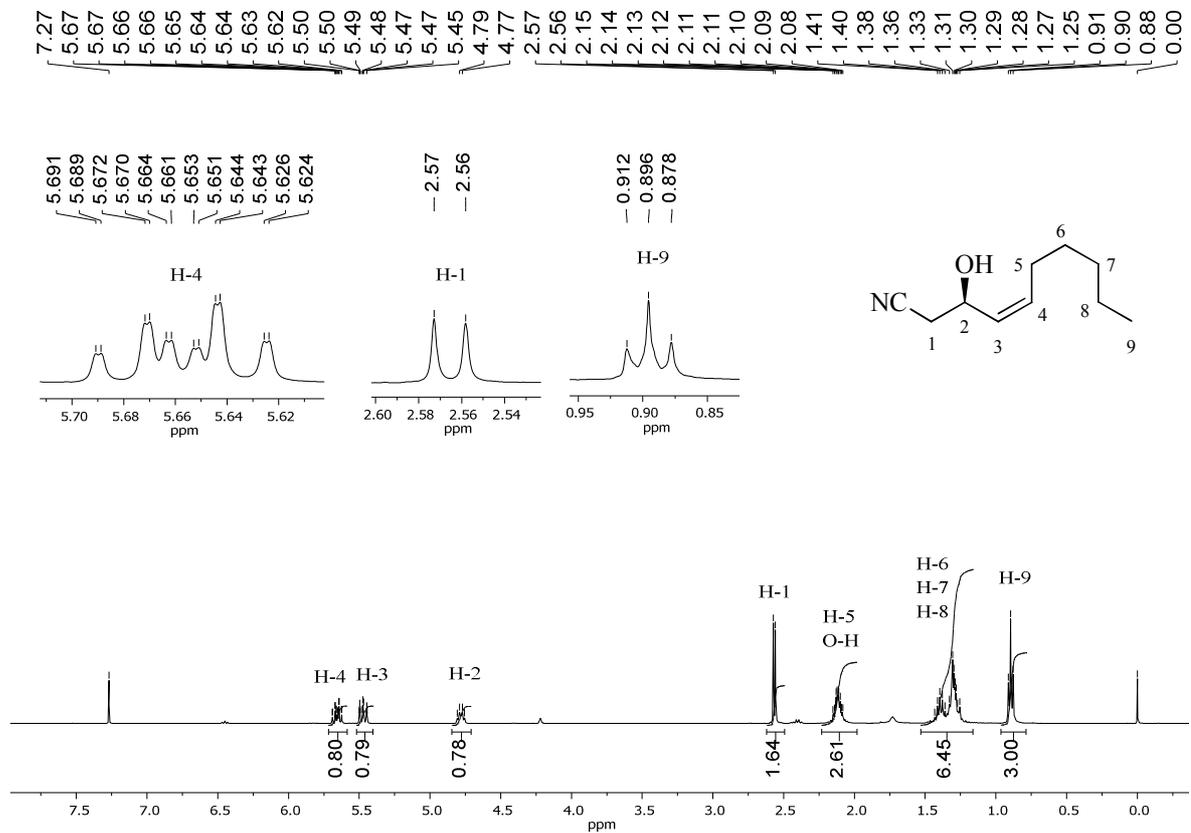
### ANEXO CN – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI – QTOF) DO COMPOSTO 136



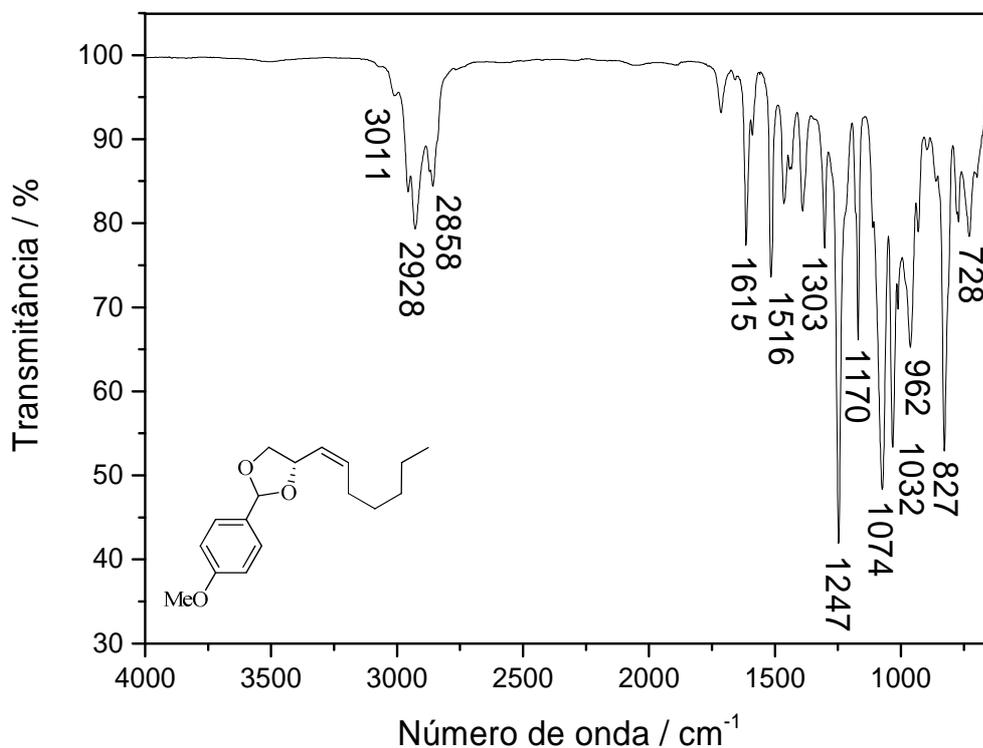
ANEXO CO – ESPECTRO NO IV (ATR) DO COMPOSTO 136



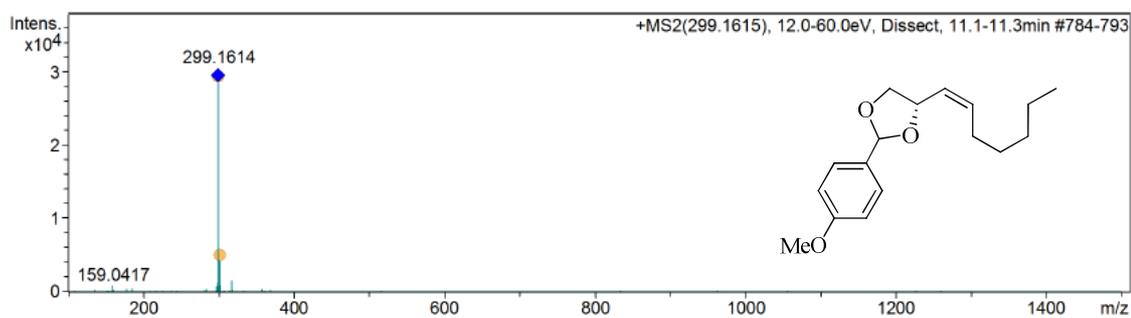
ANEXO CP – ESPECTRO DE RMN DE <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) DO COMPOSTO 136



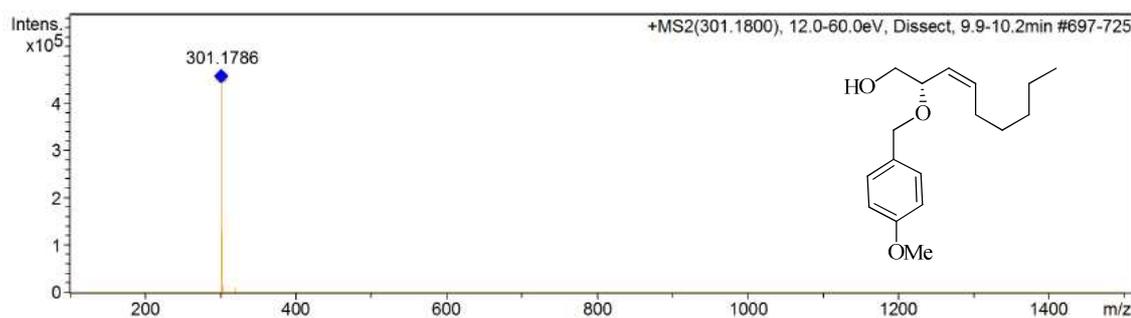
### ANEXO CQ – ESPECTRO NO IV (ATR) DOS COMPOSTOS 140



### ANEXO CR – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DOS COMPOSTOS 140

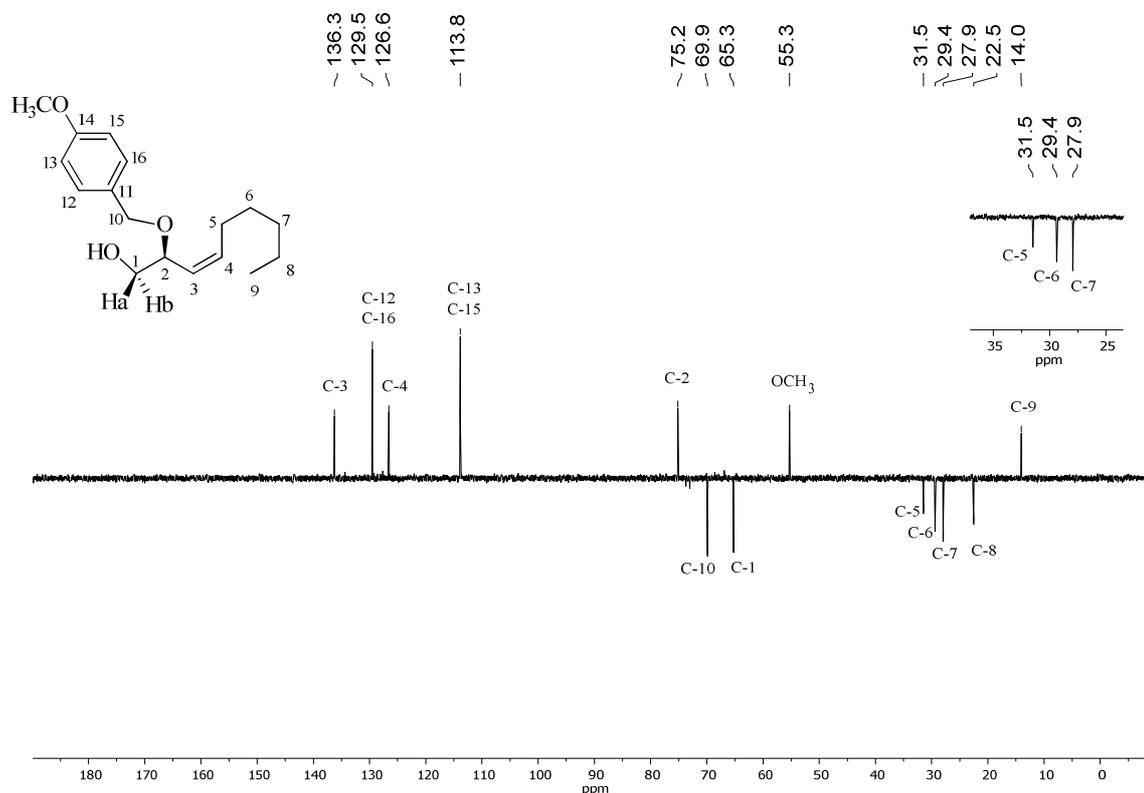


### ANEXO CS – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DO COMPOSTO 141

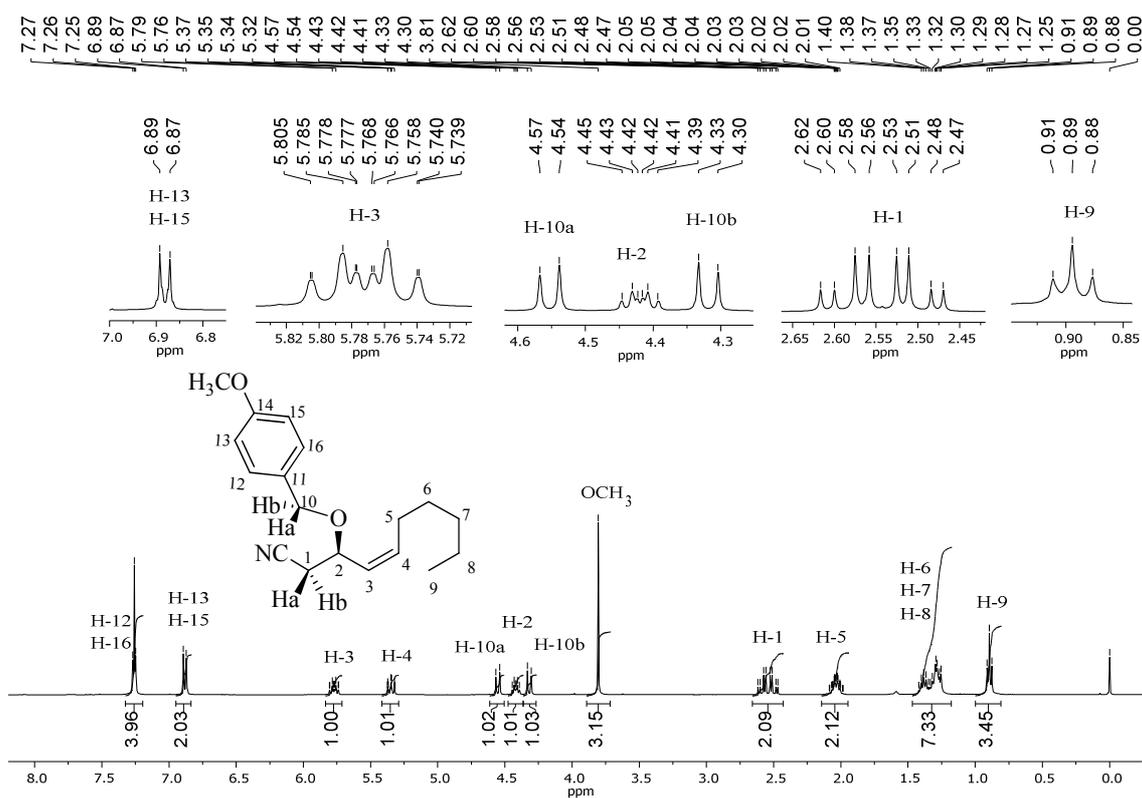




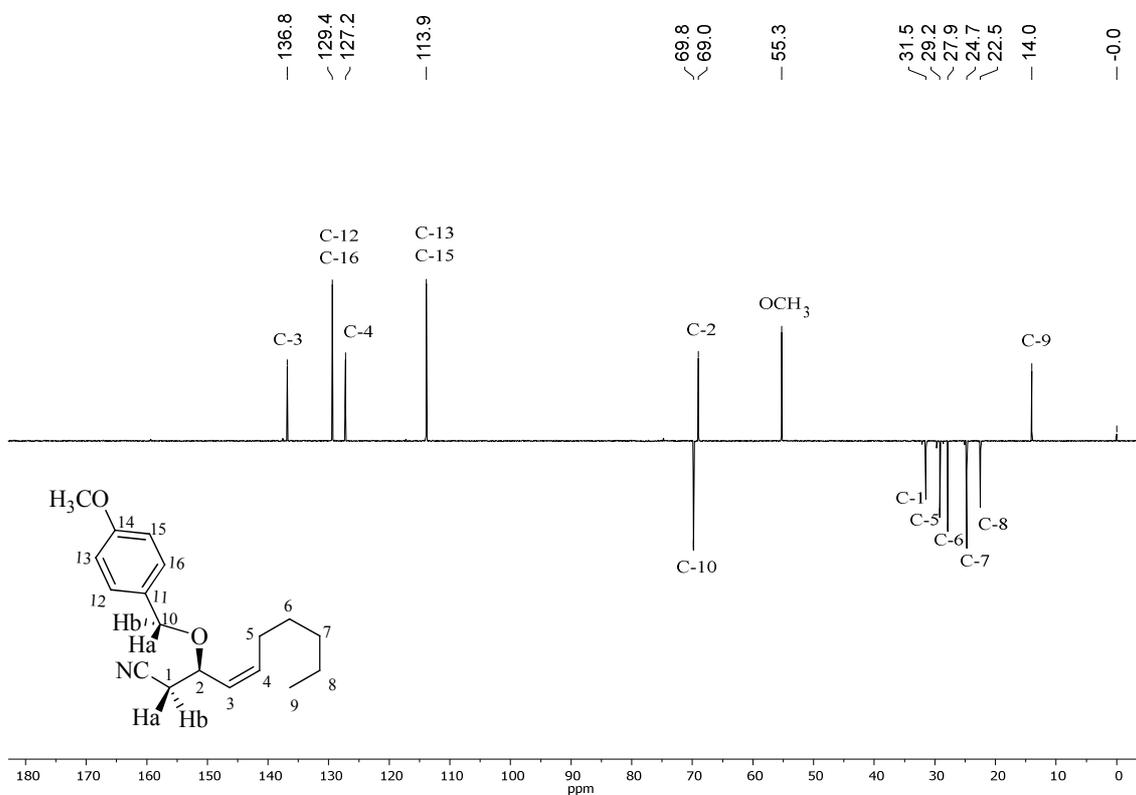
### ANEXO CV – SUBESPECTRO DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) DO COMPOSTO 141



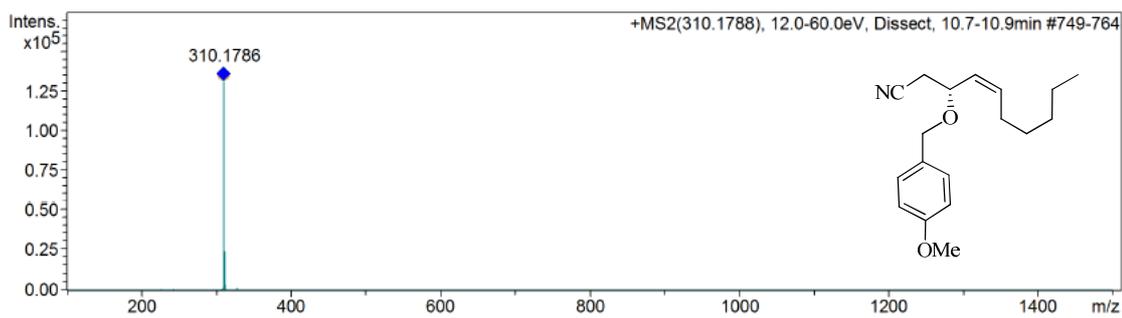
### ANEXO CW – ESPECTRO DE RMN DE <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) DO COMPOSTO 143



### ANEXO CX – SUBESPECTRO DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) DO COMPOSTO 143

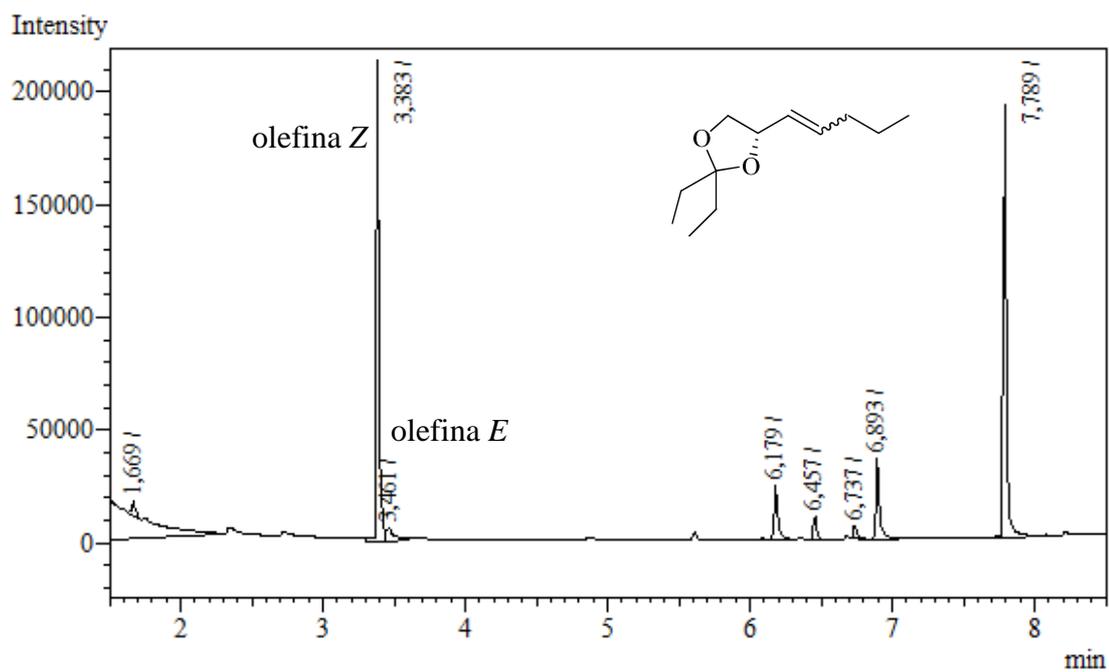


### ANEXO CY – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DO COMPOSTO 143

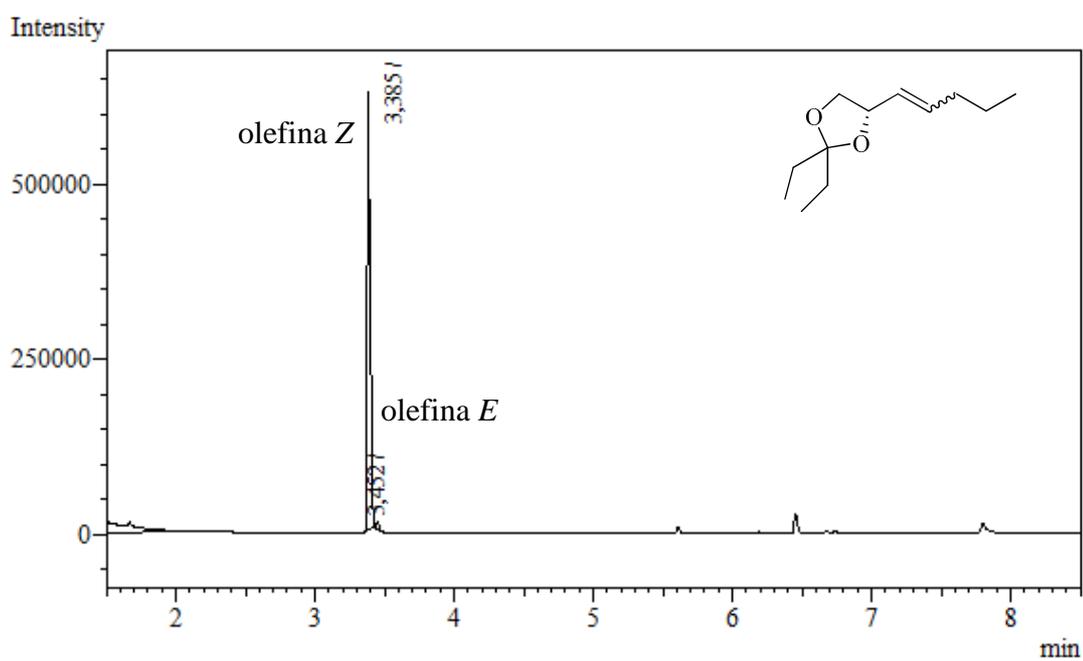




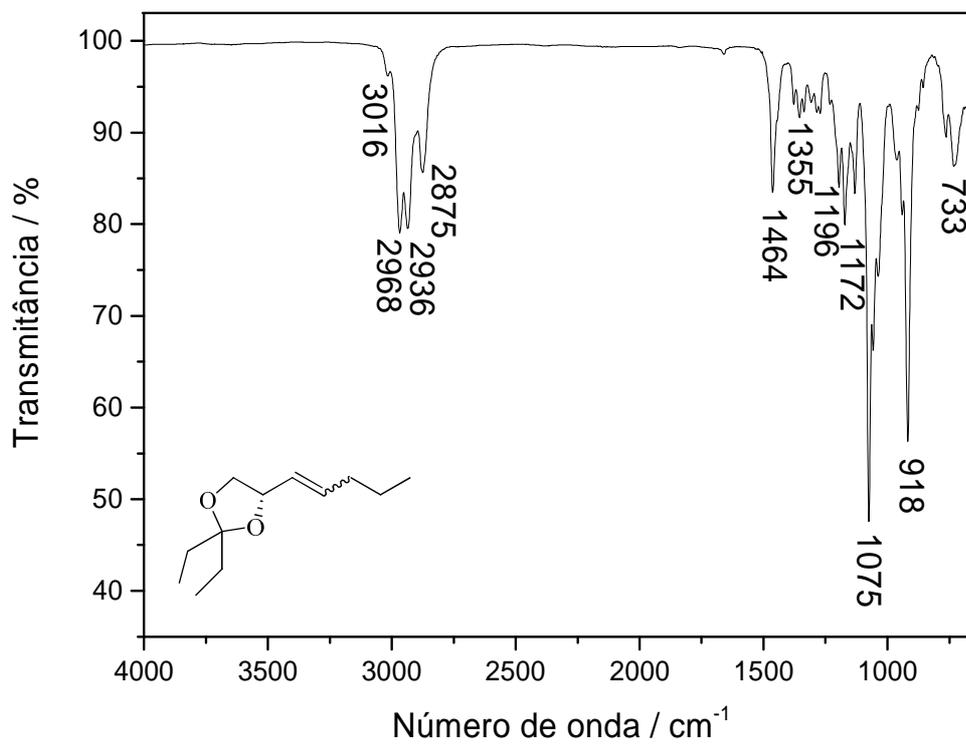
**ANEXO CZ – CROMATOGRAMA OBTIDO DO BRUTO DA MISTURA DAS OLEFINAS 129**



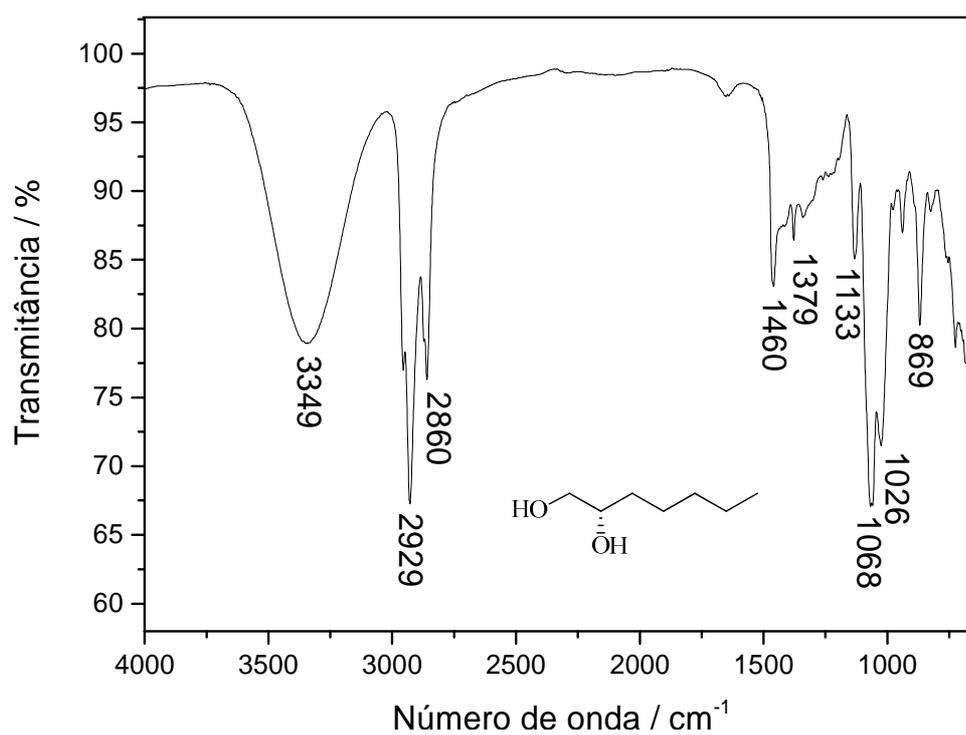
**ANEXO DA – CROMATOGRAMA DAS OLEFINAS 129 OBTIDO APÓS A PURIFICAÇÃO CROMATOGRÁFICA E CARACTERIZAÇÃO POR RMN DE  $^1\text{H}$**

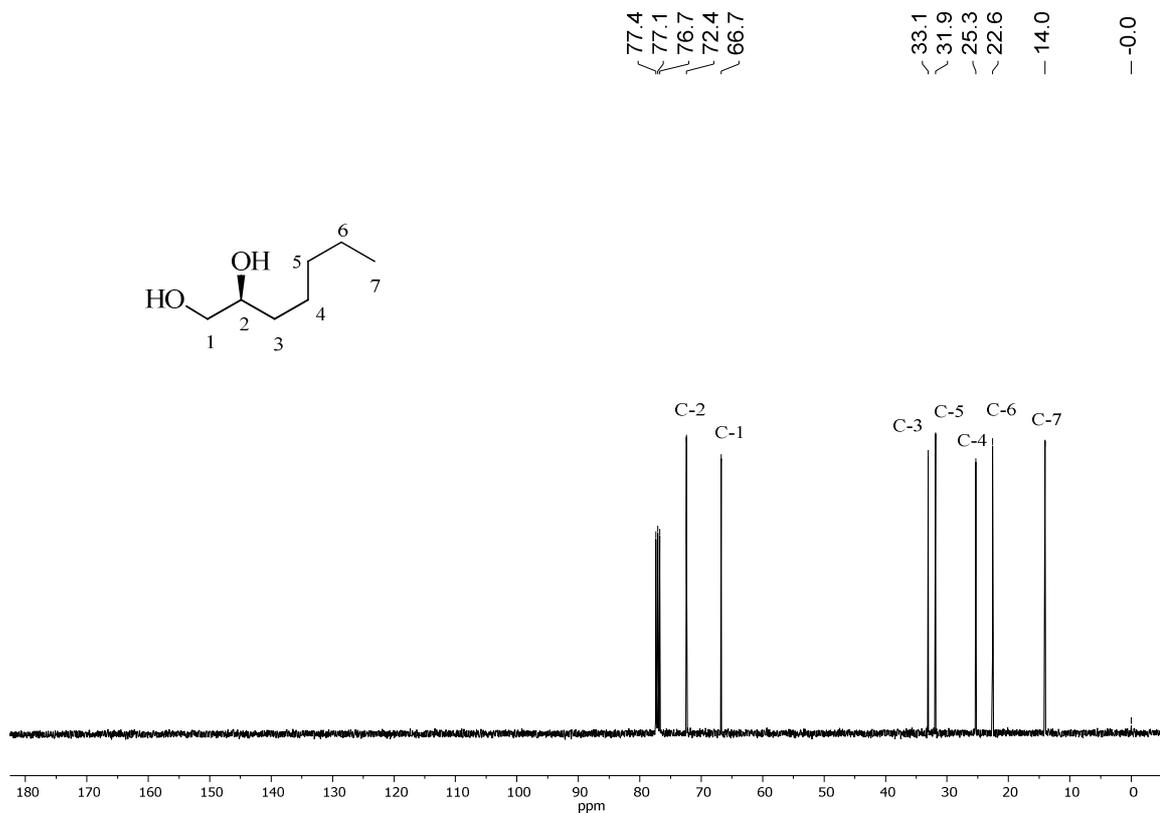
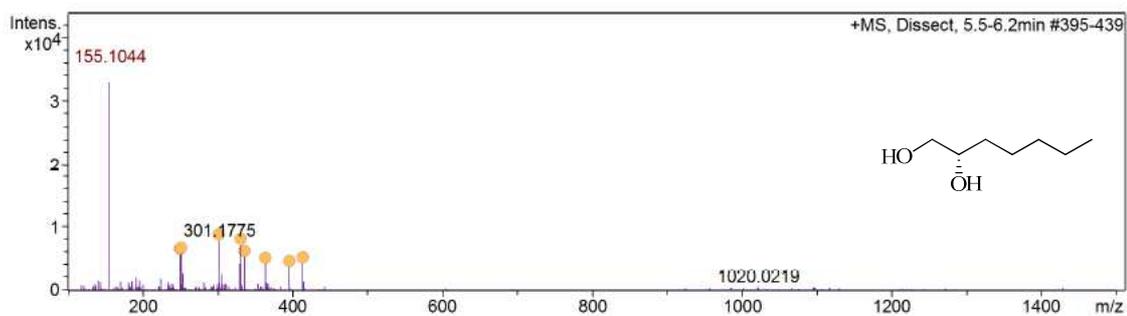
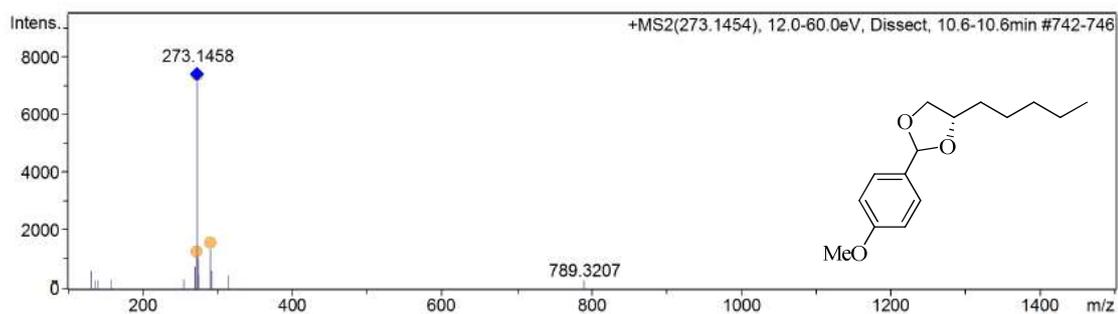


**ANEXO DB – ESPECTRO NO IV (ATR) DOS COMPOSTOS 129**



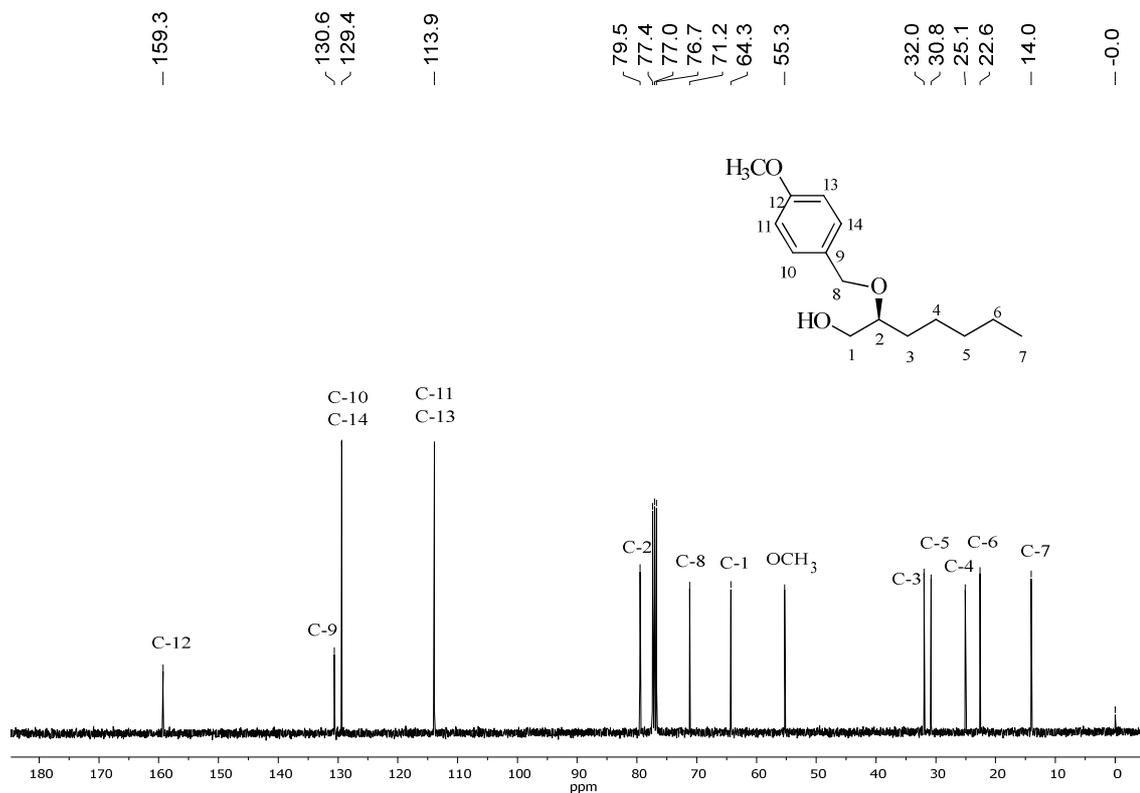
**ANEXO DC – ESPECTRO NO IV (ATR) DO COMPOSTO 146**



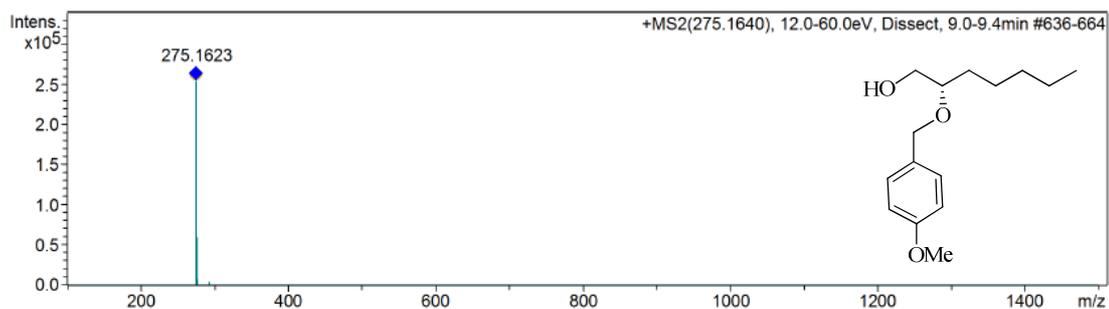
**ANEXO DD – ESPECTRO DE RMN DE  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DO COMPOSTO 146**

**ANEXO DE – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DO COMPOSTO 146**

**ANEXO DF – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DOS COMPOSTOS 147**




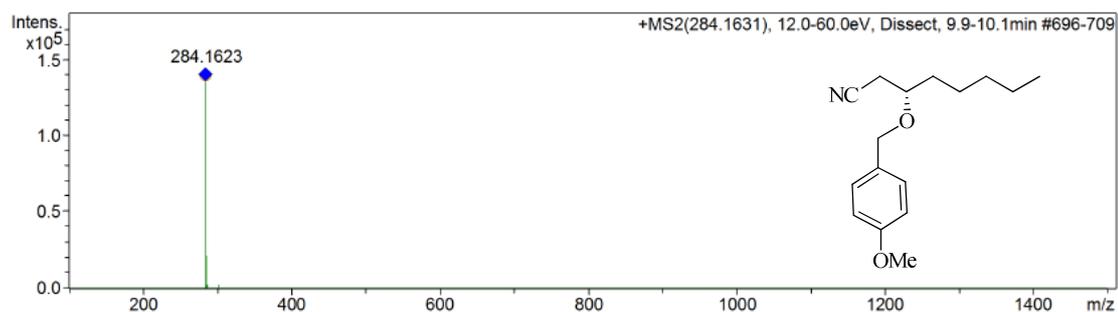
### ANEXO DI – ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) DO COMPOSTO 148



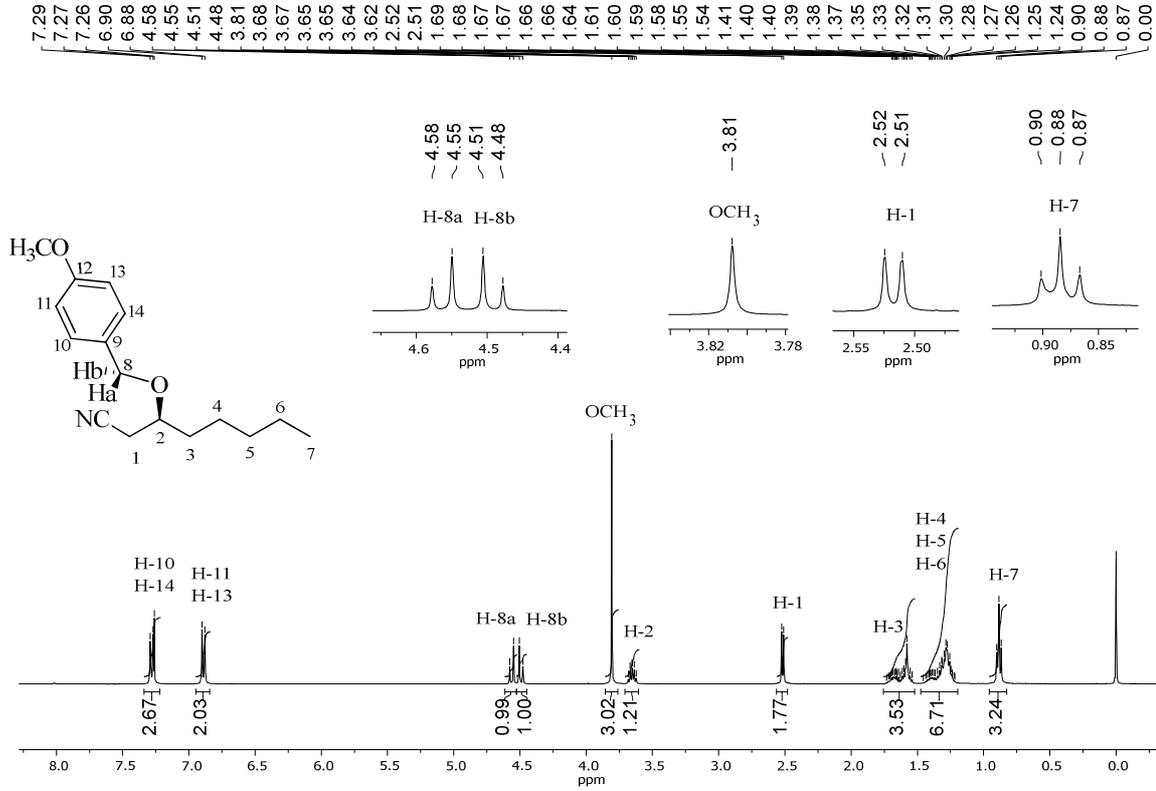
### ANEXO DJ – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DO COMPOSTO 148



### ANEXO DK – ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO (ESI-QTOF) DO COMPOSTO 150



**ANEXO DL – ESPECTRO DE RMN DE <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) DO COMPOSTO 150**



## ANEXO DM – CERTIFICADO DE APRESENTAÇÃO DE TRABALHO NO XXXIII ENCONTRO REGIONAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA

XXXIII Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química



"Elementos Químicos das Minas Gerais"  
22 a 24 de Novembro de 2019  
Uberaba - MG

### CERTIFICADO

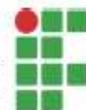
Certificamos que o trabalho "Estudos para a síntese estereosseletiva da (-)-cleistenolida por controle de estereocentros provenientes do D-manitol" da autoria de *Suelen K. Sartori, Marisa A. N. Diaz, Gaspar Diaz-Muñoz* foi apresentado na modalidade Pôster durante o XXXIII Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química – "Elementos Químicos das Minas Gerais" realizado em Uberaba – MG entre os dias 22 e 24 de Novembro de 2019.

*Bruno Pereira Garcês*  
Bruno Pereira Garcês

Comissão de Divulgação e Certificação



Universidade Federal  
do Triângulo Mineiro



INSTITUTO FEDERAL  
Triângulo Mineiro  
Campus Uberaba

Trabalho registrado sob o código DRG024



Uniube

ANEXO DN – CERTIFICADO DE APRESENTAÇÃO DE TRABALHO NA 43ª REUNIÃO ANUAL VIRTUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA





# ANEXO DO – ARTIGO CIENTÍFICO PUBLICADO NO JOURNAL OF THE BRAZILIAN CHEMICAL SOCIETY

## Article

<https://doi.org/10.21577/0103-5053.20200227>

J. Braz. Chem. Soc., Vol. 32, No. 4, 757-766, 2021  
Printed in Brazil - ©2021 Sociedade Brasileira de Química

### Synthetic Studies toward (–)-Cleistenolide: Highly Stereoselective Synthesis of New $\gamma$ -Lactone Subunits

Suelen K. Sartori,<sup>a</sup> Izabel L. Miranda,<sup>a</sup> Davi A. de Matos,<sup>a</sup> Markus Kohlhoff,<sup>b</sup>  
Marisa A. N. Diaz,<sup>c</sup> and Gaspar Diaz-Muñoz<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais,  
31270-901 Belo Horizonte-MG, Brazil

<sup>b</sup>Química de Produtos Naturais, Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz,  
30190-002 Belo Horizonte-MG, Brazil

<sup>c</sup>Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Federal de Viçosa,  
36570-900 Viçosa-MG, Brazil

This study describes the stereoselective synthesis of two new  $\gamma$ -lactones in 6 and 3 steps and 19 and 32% yield, respectively, directed toward the total synthesis of the natural product (–)-cleistenolide. The starting material was an enantiomerically pure diacetone diol, derived from *D*-mannitol with the required stereocenters for (–)-cleistenolide synthesis.  $\gamma$ -Lactone syntheses were based on highly selective protection and deprotection of hydroxyls from *D*-mannitol. The formation of  $\gamma$ -lactone rings was the culmination of this approach, made possible by a Horner-Wadsworth-Emmons *Z*-olefination between diacetal aldehyde and ethyl 2-(*o*-tolylloxy)phosphorylacetate to produce an unsaturated ester. The *Z*-isomer ester was highly favored in relation to the *E*-isomer (*Z/E* ratio of 94:6), allowing the formation of the  $\gamma$ -lactone ring under acid catalysis. This strategy precluded the use of chiral auxiliaries or catalysts for the control of stereocenters in the novel  $\gamma$ -lactones.

**Keywords:** (–)-cleistenolide,  $\gamma$ -lactone, diacetone diol, *D*-mannitol

### Introduction

(–)-Cleistenolide (**1**) is an exponent of the class of 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ones.<sup>1,2</sup> It contains a  $\delta$ -lactone ring, a moiety found in the structure of several natural products with expressive antibiotic properties and anticancer activity against a broad spectrum of tumor cells.<sup>3-14</sup> (–)-**1** and the polyoxygenated compound cleistodienol (Figure 1) were isolated by Samwel *et al.*,<sup>15</sup> in 2007 from *Cleistochlamys kirkii* (Benth.) Oliv. The plant species belongs to the family Annonaceae and originated from Tanzania and Mozambique. The use of *C. kirkii* extract in traditional medicine to treat infections, tuberculosis, and rheumatism<sup>15-21</sup> motivated researchers to investigate the phytochemical properties of the plant. (–)-**1** showed *in vitro* antibacterial activity against *Bacillus anthracis* and *Staphylococcus aureus* and antifungal activity against *Candida albicans*.<sup>15,17</sup>

\*e-mail: gaspardm@qui.ufmg.br

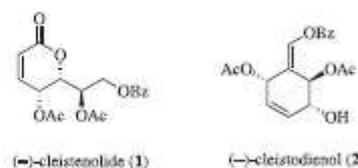


Figure 1. Chemical structures of (–)-cleistenolide and (–)-cleistodienol.

Because of the pharmacological potential of (–)-**1**, its interesting chemical architecture, and its low availability in nature (only 200 mg can be extracted from 1 kg dry weight of plant material),<sup>22</sup> several researchers around the world have focused on its synthesis. Some studies<sup>17,23</sup> indicated that the  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactone ring of (–)-**1** can act as a Michael acceptor, which further enhances its biological action.

The first total synthesis of (–)-**1** was performed in 2010 by Schmidt *et al.*<sup>16</sup> using a mannitol-derived compound as starting material. The researchers obtained

(-)-**1** in an overall yield of 18% by applying a ring-closing metathesis protocol to prepare the basic component of the  $\delta$ -lactone ring.<sup>19</sup> In the same year, Cai *et al.*<sup>22</sup> reported the stereoselective synthesis of (-)-**1** in eight steps and 49% overall yield. The reaction started from the natural sugar D-arabinose. The authors<sup>22</sup> used Wittig olefination to form the  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl unit, and Yamaguchi lactonization to afford the  $\delta$ -lactone ring.

In the studies of Babu *et al.*,<sup>20,21</sup> Ramesh and Meshram,<sup>24</sup> and Karier *et al.*,<sup>23</sup> the  $\delta$ -lactone ring of (-)-**1** was also obtained by ring-closing metathesis. Ghogare *et al.*<sup>26</sup> and Reddy *et al.*<sup>27</sup> used the Still-Gennari protocol to obtain *cis*-olefin, a key intermediate that facilitated obtaining the lactone ring of (-)-**1**. Benedekovic *et al.*<sup>28</sup> carried out Wittig olefination at a low temperature to favor the formation of *Z*-alkenes, followed by lactonization under acid catalysis to form the piran-2-one ring.

In the above-mentioned synthetic studies,<sup>19,21,24-28</sup> several interesting conventional methodologies were applied, alone or in combination, to obtain the stereogenic centers found in the natural product. The current study reports an unprecedented approach for the stereoselective synthesis of two  $\gamma$ -lactones whose stereocenters originated from D-mannitol. The  $\gamma$ -lactones are considered advanced intermediates in the total synthesis of (-)-**1**. Their synthesis was made possible by using highly selective steps for protection and deprotection of hydroxyl groups in the starting material.

## Experimental

### General

<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded on a Bruker Avance spectrometer at 400 and 100 MHz, respectively, using CDCl<sub>3</sub> and CD<sub>3</sub>OD as solvents. Chemical shifts ( $\delta$ ) are given in ppm and coupling constants (*J*) in Hz. <sup>1</sup>H NMR chemical shifts are reported relative to tetramethylsilane (TMS) in CDCl<sub>3</sub>, and using the residual signal of CD<sub>2</sub>HOD ( $\delta$  = 2.50 ppm) in CD<sub>3</sub>OD as a reference. <sup>13</sup>C NMR chemical shifts were recorded using CDCl<sub>3</sub> ( $\delta$  = 77.2 ppm) and CD<sub>3</sub>OD ( $\delta$  = 49.2 ppm) signals as references. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra of compounds can be found in the Supplementary Information (SI) section. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) analyses were performed on a Nexera UHPLC system (Shimadzu) hyphenated to a maXis ETD high-resolution (HR) electrospray ionization-quadrupole time-of-flight (ESI-QTOF) mass spectrometer (Bruker). Infrared (IR) spectra were recorded on a Varian 660 FTIR spectrometer equipped with a diamond

attenuated total reflectance (ATR) accessory as a thin film. Melting points were determined on an MQAPF-302 Microchemical apparatus and uncorrected.  $[\alpha]_D$  values were measured using an Anton Paar MCP 300 polarimeter equipped with a 589 nm wavelength sodium vapor lamp at the Natural Products Laboratory 610 of the Oswaldo Cruz Foundation, Instituto René Rachou, Belo Horizonte City, Minas Gerais State, Brazil. Solution concentrations are denoted as *c* (g per 100 mL), followed by the solvent used. Purifications were performed by conventional or flash column chromatography on silica gel or neutral alumina. Tetrahydrofuran (THF) was distilled from sodium metal and benzophenone ketyl under nitrogen. Dimethylformamide (DMF) and dichloromethane were distilled from CaH<sub>2</sub>. Acetonitrile was dried with anhydrous MgSO<sub>4</sub>, distilled, and stored under 3 Å molecular sieves. Methanol and ethanol were dried over Mg<sup>0</sup> and I<sub>2</sub> (cat.) under reflux until total consumption of Mg<sup>0</sup>, distilled, and stored under 3 Å molecular sieves. Thin layer chromatography (TLC) visualization was achieved under ultraviolet light (254 nm) or by spraying with KMnO<sub>4</sub> solution (1.0 g KMnO<sub>4</sub>, 6.66 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, and 1.66 mL 5% KOH in 100 mL distilled water) and heating and/or resublimed iodine. All chemicals were used as received unless otherwise stated.

### Syntheses

(4*R*,4'*R*,4''*R*,5*R*)-2,2,2',2'',2'''-Hexamethyl-4,4',5',4''-tert-(1,3-dioxolane) (**10**)

To a mixture of acetone (75 mL) and sulfuric acid (0.5 mL) was added D-mannitol (5.052 g, 27.77 mmol) in portions and stirred for 18 h at room temperature. The mixture was neutralized by addition of aqueous NH<sub>4</sub>OH (1.75 mL) and then Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.125 g, 29.48 mmol). The residue was filtered, and the filtrate was concentrated to a volume of 20 mL under vacuum. Then, the solution was immersed in an ice bath to precipitate the product as a white solid. The solid product was collected and recrystallized from acetone to give **10** as crystals in 76% yield, mp 65.5–66.4 °C; Rf 0.68 (SiO<sub>2</sub>, hexane/EtOAc 80:20);  $[\alpha]_D^{25}$  +15.69 (*c* 1.02, CHCl<sub>3</sub>); IR (ATR)  $\bar{\nu}$  / cm<sup>-1</sup> 2990, 2957, 2880, 1368, 1211, 1064, 969, 844, 787, 508; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.25–4.15 (m, 2H), 4.12–4.05 (m, 2H), 4.03–3.90 (m, 4H), 1.43 (s, 6H), 1.39 (s, 6H), 1.36 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  110.2, 109.6, 79.4, 76.3, 66.3, 27.5, 26.5, 25.3; HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 303.1808, found 303.1813.

(*R*)-1-((4*R*,4'*R*,5*S*)-2,2,2',2''-Tetramethyl-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5-yl)ethane-1,2-diol (**9**)

To a solution of triacetone **10** (1.958 g, 6.85 mmol) in

anhydrous methanol (78 mL) under an argon atmosphere and in an ice bath (0 °C) was added previously distilled acetyl chloride (28.03 mmol, 2.0 mL) dropwise. The mixture was stirred for 5 min at 0 °C, saturated aqueous K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 mL) was added, and the residue was extracted with EtOAc (3 × 80 mL). The combined EtOAc layers were washed with brine, dried with anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/EtOAc 90:10 → 60:40) to give **9** as a colorless oil in 29% yield and 41% (806.3 mg) of recovered starting material (**10**).

#### Study of the selective deprotection of triacetoneide **10** (Table 1)

##### Entries 1-9

Pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS) (1.2 or 0.2 equiv) was added to a solution of triacetoneide **10** (3.795 g, 12.57 mmol) in anhydrous methanol (73 mL) and stirred under the time and temperature conditions specified in entries 1-9 of Table 1. The mixture was neutralized by addition of NaHCO<sub>3</sub> (15.14 mmol), filtered, and the filtrate

concentrated in vacuum. Then, water was added (70 mL), and the product extracted with EtOAc (3 × 70 mL). The combined EtOAc layers were washed with brine, dried with anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/EtOAc 90:10 → 60:40) to give **9** as a colorless oil in 39% and recover 47% of the starting material (**10**) (entry 8). Rf 0.31 (SiO<sub>2</sub>, hexane/EtOAc 1:1); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +21.18 (*c* 1.28, CH<sub>2</sub>OH); IR (ATR)  $\bar{\nu}$  / cm<sup>-1</sup> 3415, 2986, 2936, 2885, 1372, 1212, 1156, 1066, 843, 511; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.25-4.16 (m, 1H), 4.14-4.06 (m, 1H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 2H), 3.86-3.65 (m, 4H), 3.02 (s, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.37 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 110.3, 109.8, 80.6, 80.5, 76.6, 72.5, 67.8, 63.8, 27.0, 26.9, 26.4, 25.2; HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 263.1495, found: 263.1491.

##### Entries 10-12

Iron(III) chloride hexahydrate (1 mol%) was added to a solution of triacetoneide **10** (2.014 g, 6.67 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) and stirred under the time and

Table 1. Studies of selective deprotection of triacetoneide **10**



entry	Reagent	Equiv	Solvent	Temperature / °C	time / h	Yield / %
1	PPTS	1.2	CH <sub>2</sub> OH	rt	0.5	11 (21) <sup>a</sup>
2	PPTS	1.2	CH <sub>2</sub> OH	rt	1	11 (20) <sup>a</sup>
3	PPTS	1.2	CH <sub>2</sub> OH	rt	18	29 (32) <sup>a</sup>
4	PPTS	1.2	CH <sub>2</sub> OH	35	1	27 (42) <sup>a</sup>
5	PPTS	1.2	CH <sub>2</sub> OH	35	1.5	34 (41) <sup>a</sup>
6	PPTS	0.2	CH <sub>2</sub> OH	rt	2.5	16 (28) <sup>a</sup>
7	PPTS	0.2	CH <sub>2</sub> OH	rt	6	20 (29) <sup>a</sup>
8	PPTS	0.2	CH <sub>2</sub> OH	35	3	39 (57) <sup>a</sup>
9	PPTS	0.2	CH <sub>2</sub> OH	35	6	31 (41) <sup>a</sup>
10	FeCl <sub>3</sub>	0.01	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	0.1	NR
11	FeCl <sub>3</sub>	0.01	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	0.35	30 (43) <sup>a</sup>
12	FeCl <sub>3</sub>	0.01	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	1.2	15 (21) <sup>a</sup>
13	BtCl <sub>3</sub>	0.05	MeCN	rt	0.1	23 (24) <sup>a</sup>
14	Amberlite-IR120	0.02	acetone/H <sub>2</sub> O	rt	6	NR
15	Amberlyst-15	0.02	acetone/H <sub>2</sub> O	rt	48	15 (27) <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Yield of **9** based on recovered starting material. PPTS: pyridinium *p*-toluenesulfonate; rt: room temperature; NR: did not react.

temperature conditions shown in entries 10–12 of Table 1. The mixture was neutralized by addition of saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ . The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 100$  mL), and the combined EtOAc layers dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/EtOAc 90:10  $\rightarrow$  60:40) to give **9** and recover the starting material (**10**).

#### Entry 13

Bismuth(III) chloride (5 mol%) was added to a solution of triacetone **10** (3.457 g, 11.45 mmol) in anhydrous  $\text{CH}_3\text{CN}$  (114 mL) and stirred for 10 min. The mixture was neutralized by addition of  $\text{NaHCO}_3$  (1.145 mmol), filtered, and the filtrate was concentrated in vacuum. Then, water (60 mL) was added, and the product extracted with EtOAc ( $3 \times 60$  mL). The combined EtOAc layers were washed with brine, dried with anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under vacuum. The yellowish residue was purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/EtOAc 90:10  $\rightarrow$  60:40) to give **9** in 23% yield and recover 4% of the starting material **10**.

#### Ethyl 2-(bis(*o*-toluoyloxy)phosphoryl)acetate (**8**)

To a two-port flask containing 5 mol L<sup>-1</sup>  $\text{PCl}_5$  (5 mL, 57.21 mmol), freshly distilled, in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6.44 mL) at 0 °C was added 10 mol L<sup>-1</sup> *t*-BuOH (5.72 mL, 57.21 mmol) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.29 mL), dropwise. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 1 h, producing bubbles of HCl gas as a byproduct, which was purged (bubbling in water) at short intervals. Then, a 5 mol L<sup>-1</sup> solution of *o*-cresol (11.74 mL, 114 mmol) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (11.06 mL) was added dropwise over 30 min. The mixture was stirred at 0 °C for 30 min and at ambient temperature for a further 12 h. The solvent was removed by rotary evaporation under vacuum, generating diphenylphosphite as a yellowish residue. It was used for the next step without previous purification.

To a solution containing 1 mol L<sup>-1</sup> diphenylphosphite (34.1 mmol) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (34.1 mL) at 0 °C was added ethyl bromoacetate (3.77 mL, 34.1 mmol) and triethylamine (6.70 mL, 47.7 mmol). The mixture was stirred at 0 °C for 15 min and at ambient temperature for 1 h, and reaction completion was monitored by TLC. Water (30 mL) was added and the product extracted with a 3:1 (v/v) mixture of hexane/EtOAc ( $3 \times 50$  mL). The combined organic layers were washed with water (50 mL) and brine (50 mL), dried with anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under vacuum to obtain a yellowish residue. The residue was purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/EtOAc 90:10  $\rightarrow$  75:25) to provide phosphonate **8** as

a colorless oil in 27% yield, Rf 0.27 ( $\text{SiO}_2$ , hexane/EtOAc 75:25); IR (ATR)  $\bar{\nu}$  / cm<sup>-1</sup> 2981, 2932, 2359, 2340, 1732, 1585, 1489, 1462, 1276, 1222, 1166, 1103, 928, 803, 756, 615; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33–7.27 (m, 2H), 7.19 (d, *J* 8.0 Hz, 2H), 7.16–7.05 (m, 4H), 4.22 (q, *J* 8.0 Hz, 2H), 3.33 (d, *J* 20.0 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.26 (t, *J* 8.0 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.8, 148.8, 131.5, 129.5 (*J* 6.0 Hz), 127.1, 125.4, 120.4 (*J* 2.0 Hz), 62.0, 34.7 (*J* 137.0 Hz), 16.3, 14.0; HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NaO}_5\text{P}$  [*M* + Na]<sup>+</sup>: 371.1019, found: 371.1026.

#### Ethyl (*Z*)-3-((4*S*,4'*R*,5'*R*)-2,2,2',2'-tetramethyl-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5-yl)acetate (**6**)

Diol **9** (0.9655 g, 3.6851 mmol) was solubilized in ethyl ether (13.5 mL) and mixed with  $\text{Bu}_4\text{NF}$  (21.3 mg, 0.0812 mmol), water (7.0 mL), and  $\text{NaIO}_4$  (1.7031 g, 7.37 mmol), added in small portions. The mixture was kept under stirring for 2 h at room temperature throughout the reaction, which was monitored by TLC using 2,4-dinitrophenylhydrazine solution as visualizing agent. The reaction was stopped by addition of saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL), and the mixture extracted with EtOAc ( $3 \times 50$  mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried with anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under vacuum to give aldehyde **5** as a colorless oil. Rf 0.64 ( $\text{SiO}_2$ , hexane/EtOAc 1:1). The product (**5**) was subjected to the next step without previous purification. Triton B (1.6 mL, 40%, 4.054 mmol) was added dropwise to a solution of phosphonate **8** (1.415 g, 4.054 mmol) in anhydrous THF (48 mL) at -66 °C. The mixture was stirred at -66 °C for 15 min. Then, a solution of aldehyde **7** (3.69 mmol) in anhydrous THF (4 mL) was added slowly. The mixture was stirred at -66 °C for 2 h and at room temperature for 12 h. Saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (50 mL) was added, and the mixture extracted with EtOAc ( $3 \times 50$  mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography ( $\text{AlO}_2$ , hexane/EtOAc 98:2) to give **6** as colorless oil in 89% yield (0.986 g). Rf 0.55 ( $\text{AlO}_2$ , hexane/EtOAc 90:10);  $[\alpha]_D^{25}$  -29.51 (*c* 2.07,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (ATR)  $\bar{\nu}$  / cm<sup>-1</sup> 2985, 2937, 2878, 2358, 2340, 1617, 1660, 1371, 1189, 1060, 1028, 878, 846, 824; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.15 (dd, *J* 11.6, 8.4 Hz, 1H), 5.94 (dd, *J* 11.6, 1.2 Hz, 1H), 5.45 (dt, *J* 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.25–4.10 (m, 4H), 4.01 (dd, *J* 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* 8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.35–1.20 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.6, 144.4, 123.5, 110.3, 109.5, 80.7, 76.0, 74.5, 66.1, 60.6, 27.3, 27.1, 26.7, 25.5, 14.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NaO}_6$  [*M* + Na]<sup>+</sup>: 323.1465, found: 323.1462.

Ethyl (Z)-3-((4*R*,5*R*)-5-((*R*)-1,2-dihydroxyethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)acrylate (**11**)

To a solution of diacetal ester **6** (0.256 g, 0.854 mmol) in anhydrous CH<sub>3</sub>CN (48 mL) under an argon atmosphere was added BiCl<sub>3</sub> (14.0 mg, 0.427 mmol) and water (2 drops). The mixture was stirred for 2 h 20 min and neutralized by addition of NaHCO<sub>3</sub> (50 mg). The residue was concentrated under vacuum, mixed with water (10 mL), and extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried with anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/EtOAc 90:10 → 60:40) to give **11** as a colorless oil in 57% yield (0.195 g) and recover 20% of the starting material (**6**).

#### Study of the selective deprotection of **6** (Table 2)

##### Entries 1-2

PPTS (0.2 equiv) was added to a solution of diacetal ester **6** (0.375 g, 1.25 mmol) in anhydrous methanol (7.3 mL) and stirred at 35 °C under the conditions described in entries 1 and 2 of Table 2. The mixture was neutralized by addition of NaHCO<sub>3</sub> (1.5 mmol), filtered, and the filtrate concentrated in vacuum. Then, water (15 mL) was added, and the product extracted with EtOAc (3 × 15 mL). The combined EtOAc layers were washed with brine, dried with anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/EtOAc 90:10 → 60:40) to give **11** and recover **6**.

##### Entry 3

*p*-Toluenesulfonic acid (1 mol%) was added to a solution of diacetal ester **6** (0.552 g, 1.84 mmol) in anhydrous methanol

(5 mL) and stirred at room temperature for 16 h. The mixture was neutralized by addition of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.20 mmol) and concentrated under vacuum. Then, water (30 mL) was added, and the product extracted with EtOAc (3 × 30 mL). The combined EtOAc layers were washed with brine, dried with anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/EtOAc 90:10 → 60:40) to give **11** in 33% yield and recover 16% of **6**.

##### Entries 4-5

To a solution of diacetal ester **6** (0.10 g, 0.33 mmol) in anhydrous ethanol (2 mL) was added 2 mol L<sup>-1</sup> HCl (3 drops). The mixture was stirred at room temperature for 6 h, neutralized by addition of triethylamine (3 drops), and concentrated under vacuum. Then, water (30 mL) was added, and the product extracted with EtOAc (3 × 30 mL). The combined EtOAc layers were washed with brine, dried with anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/EtOAc 90:10 → 60:40) to give **11** in 60 and 68% yield and recover **6** in 24 and 21% yield for entries 4 and 5, respectively. R<sub>f</sub> 0.21 (SiO<sub>2</sub>, hexane/EtOAc 1:1); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -70.62 (c 4.88, CHCl<sub>3</sub>); IR (ATR)  $\bar{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> 3418, 2986, 2936, 2358, 2342, 1715, 1694, 1372, 1193, 1162, 1053, 1024, 872, 809; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.25 (dd, *J* 11.6, 8.8 Hz, 1H), 6.00 (dd, *J* 11.6, 1.2 Hz, 1H), 5.30 (t, *J* 8 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* 3.2 Hz, 1H), 4.23 (q, *J* 8.0 Hz, 2H), 3.93-3.75 (m, 3H), 3.73-3.63 (m, 1H), 2.26 (t, *J* 4.0 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.31 (t, *J* 8.0 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.0, 146.9, 122.0, 110.5, 80.6, 76.3, 72.8, 64.2, 61.5, 27.0, 26.9, 14.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>4</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 283.1152, found: 283.1149.

Table 2. Selective deprotection studies from diacetonide **6**



entry	Reagent	Equiv	Solvent	Temperature / °C	time / h	Yield / %
1	PPTS	0.2	CH <sub>3</sub> OH	35	36	33 (41) <sup>a</sup>
2	PPTS	0.2	CH <sub>3</sub> OH	35	24	47 (63) <sup>a</sup>
3	<i>p</i> -TsOH	0.01	CH <sub>3</sub> OH	rt	16	33 (38) <sup>a</sup>
4	2 mol L <sup>-1</sup> HCl	3 drops	EtOH	rt	6	60 (74) <sup>a</sup>
5	2 mol L <sup>-1</sup> HCl	3 drops	EtOH	rt	9	68 (82) <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Yield of **11** based on recovered starting material. PPTS: pyridinium *p*-toluenesulfonate; rt: room temperature.

(Z)-Ethyl-3-((4*R*,5*R*)-5-((*R*)-2-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1-hydroxyethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)acrylate (**12**)

To a solution of diol acetal ester **11** (0.183 g, 0.704 mmol) and imidazole (96.86 mg, 1.41 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) was added *t*-butyldiphenylsilyl chloride (205 μL, 0.775 mmol) dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 6 h and quenched by addition of water (10 mL). The product was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 20 mL), dried with anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under vacuum. The residue was purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/EtOAc 90:10) to give **12** as a colorless oil in 78% yield (0.27 g). Rf 0.30 (SiO<sub>2</sub>, hexane/EtOAc 80:20); [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> -31.11 (c 2.74, CHCl<sub>3</sub>); IR (ATR)  $\bar{\nu}$  / cm<sup>-1</sup> 3471, 2932, 2857, 2359, 2341, 1716, 1695, 1427, 1371, 1206, 1111, 1057, 875, 822, 700, 613; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75-7.63 (m, 4H), 7.50-7.30 (m, 6H), 6.20 (dd, *J* 11.6, 8.8 Hz, 1H), 5.95 (dd, *J* 11.6, 0.8 Hz, 1H), 5.47 (t, *J* 8.0 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* 8.0 Hz, 2H), 4.00-3.70 (m, 4H), 3.42 (d, *J* 4.0 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.28 (t, *J* 8.0 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.7, 146.0, 135.6, 135.6, 133.5, 133.4, 129.6, 129.6, 127.7, 127.6, 122.5, 109.8, 80.0, 75.0, 73.0, 65.1, 60.9, 27.0, 26.8, 19.3, 14.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>6</sub>Si [M + Na]<sup>+</sup>: 521.2330, found: 521.2336.

(Z)-3-((4*R*,5*R*)-5-((*R*)-2-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1-hydroxyethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)acrylic acid (**13**)

To a solution of monosilylated acetal ester **12** (0.171 g, 0.344 mmol) in 4:1 THF/H<sub>2</sub>O (6.4 mL) was added LiOH (72.8 mg, 3.03 mmol) and the reaction mixture heated at 45 °C for 5 h. After this period, the mixture was cooled to room temperature and, after the addition of cold 0.5 mol L<sup>-1</sup> HCl (10 mL), extracted with EtOAc (3 × 10 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under vacuum to obtain a yellowish oil. The residue was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/EtOAc 80:20 → 70:30) to give **13** as a colorless oil in 90% yield (0.133 g). Rf 0.29 (SiO<sub>2</sub>, hexane/EtOAc 70:30); [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> -57.14 (c 3.29, CHCl<sub>3</sub>); IR (ATR)  $\bar{\nu}$  / cm<sup>-1</sup> 3075, 2931, 2857, 2359, 2340, 1694, 1428, 1372, 1211, 1111, 1058, 875, 822, 699, 614; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75-7.62 (m, 4H), 7.50-7.30 (m, 6H), 6.27 (dd, *J* 12.0, 8.0 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* 12.0 Hz, 1H), 5.43 (t, *J* 8.0 Hz, 1H), 4.00-3.70 (m, 4H), 1.41 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.06 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.7, 146.9, 135.6, 135.6, 133.2, 133.1, 129.8, 129.7, 127.7, 127.7, 122.2, 110.2, 79.9, 75.4, 73.2, 64.9, 27.0, 26.9, 26.8, 19.3; HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>NaO<sub>6</sub>Si [M + Na]<sup>+</sup>: 493.2017, found: 493.2022.

(*R*)-5-((1*R*,2*R*)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1,2-dihydroxypropyl)furan-2(5*H*)-one (**3**)

To a solution of monosilylated acetal acid **13** (0.132 g, 0.28 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) was added FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (76.0 mg, 0.28 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 15 min and quenched by the addition of saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (6 mL). The mixture was extracted with EtOAc (3 × 10 mL), the organic layers dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under vacuum to give a yellowish oil. The residue was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/EtOAc 80:20 → 70:30 → 60:40) to give **3** as a colorless oil in 78% yield (0.133 g). Rf 0.32 (SiO<sub>2</sub>, hexane/EtOAc 1:1); [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> +22.76 (c 3.12, CHCl<sub>3</sub>); IR (ATR)  $\bar{\nu}$  / cm<sup>-1</sup> 3418, 3071, 2930, 2856, 2359, 1742, 1471, 1427, 1110, 822, 700, 610; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70-7.60 (m, 4H), 7.54 (dd, *J* 5.6, 1.6 Hz, 1H), 7.48-7.33 (m, 6H), 6.15 (dd, *J* 5.6, 2.4 Hz, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.87-3.70 (m, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.54 (s, 1H), 1.07 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.0, 154.6, 135.5, 132.6, 130.1, 127.9, 122.2, 83.8, 72.2, 71.4, 64.9, 26.9, 19.3; HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>6</sub>Si [M + H]<sup>+</sup>: 413.1784, found: 413.2682.

(*R*)-5-((1*R*,2*R*)-1,2,3-Trihydroxypropyl)furan-2(5*H*)-one (**14**) and (*R*)-5-((*S*)-((*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)(hydroxy)methyl)furan-2(5*H*)-one (**15**)

To a solution of diacetal ester **6** (0.559 g, 1.86 mmol) in acetone (7.4 mL) and water (0.1 mL) was added Amberlyst-15 (0.4 equiv, 123.7 mg, 0.3935 mmol), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 24 h. Then, additional amounts of Amberlyst-15 (0.4 equiv) and water (0.2 equiv) were added, the mixture was stirred, and the reaction progress was monitored by TLC. After 72 h, the reaction mixture was filtered through Celite® and washed with dichloromethane, EtOAc, and acetone. The filtrate was concentrated under vacuum, giving a white solid. The residue was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/EtOAc 80:20 → 60:40 → 0:100) to give **14** and **15** as white solids in 16% (0.053 g, 0.19 mmol) and 63% yield (0.25 g, 1.17 mmol), respectively.

#### Data for **14**

mp 108.0-108.5 °C; Rf 0.11 (SiO<sub>2</sub>, hexane/EtOAc 1:1); [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +71.43 (c 2.17, CH<sub>2</sub>OH); IR (ATR)  $\bar{\nu}$  / cm<sup>-1</sup> 3446, 3334, 2921, 2360, 2339, 1694, 1410, 1354, 1242, 1178, 1073, 1014, 868, 830, 640, 608; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.68 (dd, *J* 5.6, 1.2 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* 5.6, 2.0 Hz, 1H), 5.55-5.45 (m, 1H), 3.85-3.73 (m, 2H), 3.72-3.52 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 176.3, 157.9, 122.7, 85.6, 73.0, 71.5, 64.8; HRMS

(ESI-TOF)  $m/z$ , calcd. for  $C_7H_{11}O_5$  [ $M + H$ ] $^+$ : 175.0601, found: 175.0601.

#### Data for 15

mp 121.2–122.2 °C; Rf 0.39 ( $SiO_2$ , hexane/EtOAc 1:1);  $[\alpha]_D^{25} +30.89$  (c 3.14,  $CHCl_3$ ); IR (ATR)  $\bar{\nu}$  /  $cm^{-1}$ : 3341, 3110, 2989, 2906, 2863, 2359, 2341, 1715, 1377, 1210, 1177, 1065, 1026, 835, 663, 529;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.59 (dd,  $J$  5.6, 1.2 Hz, 1H), 6.16 (dd,  $J$  5.6, 2.0 Hz, 1H), 5.28–5.22 (m, 1H), 4.26–4.10 (m, 2H), 4.08–3.98 (m, 1H), 3.72–3.60 (m, 1H), 2.97 (d,  $J$  4.0 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.37 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  173.2, 154.5, 122.2, 109.9, 84.3, 75.6, 72.9, 67.2, 26.8, 25.1; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ , calcd. for  $C_{10}H_{14}O_5$  [ $M + H$ ] $^+$ : 215.0914, found: 215.0915.

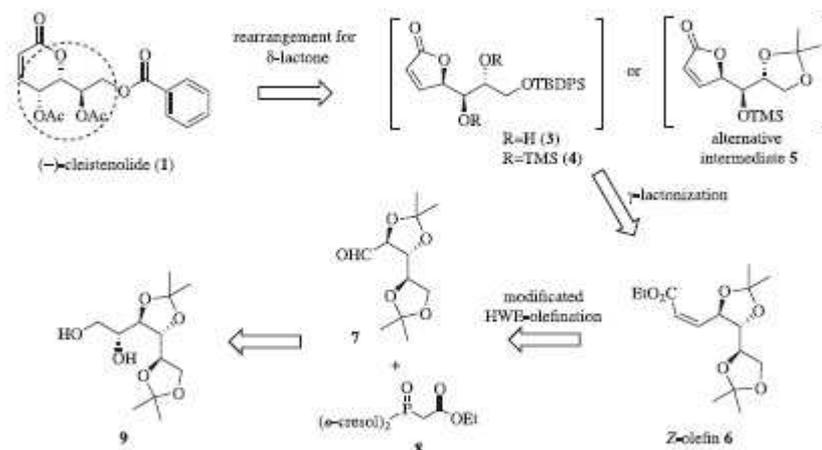
## Results and Discussion

Retrosynthetic analysis<sup>29</sup> revealed that (–)-**1** is derived from  $\gamma$ -lactone **4** or, alternatively,  $\gamma$ -lactone **5** (Scheme 1). Rearrangement of  $\gamma$ -lactone **4** to  $\delta$ -lactone (–)-**1** should be achieved by a three-step, one-pot sequence: reduction of the carbonyl with diisobutylaluminum hydride (DIBAL-H), treatment of the respective lactol with 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) and concomitant [1,4]-silyl transfer, and oxidation of the lactol, followed by disilylation and the respective esterifications.  $\gamma$ -Lactone **4** can be prepared from  $Z$ -olefin **6** by a five-step sequence. A Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) olefination between aldehyde **7** and an Ando<sup>30</sup> phosphonate (**8**) should provide  $Z$ -olefin **6**. Phosphonate **8**

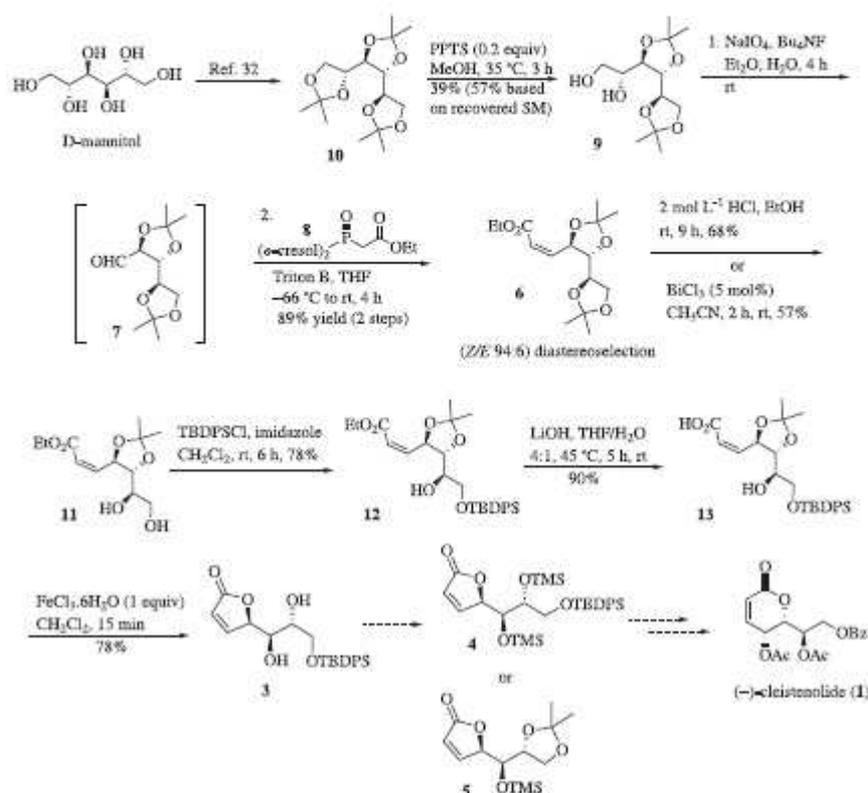
can be easily prepared at the laboratory. Oxidative cleavage of diol **9** should provide aldehyde **7**. However, selective deacetylation of the *D*-mannitol-derived triacetone **10** should provide diol **9**. Diol **9** would be the starting chiral precursor containing all required stereocenters for the synthesis of the target molecule.

In the present study, the synthesis of  $\gamma$ -lactone **3** began with the preparation of diol-diacetonide **9** as starting material. This compound (**9**) was synthesized for the first time from *D*-mannitol by L. F. Wiggins<sup>31</sup> in 1946 (Scheme 2). Several attempts were made to obtain diacetal diol **9** by selective deprotection of triacetone **10** using the Wiggins method; however, results were unsatisfactory. Wiggins described obtaining a mixture of monoacetylated and diacetylated products in addition to the recovered starting material, which, in practice, constitutes a protocol that is difficult to reproduce, as evidenced by our results. Subsequently, we attempted an alternative procedure, described by Chandrasekhar *et al.*,<sup>32</sup> for the selective deacetylation of a benzyl ether diacetone using acetyl chloride (5 equiv and 5 min) in methanol at 0 °C. Acetal diol **9** was obtained in 29% yield after chromatographic purification, and 41% of the starting material was recovered. The method described by Reddy *et al.*,<sup>1,27</sup> in which 60% AcOH is used, was also tested, but no satisfactory results were obtained.

Given the disappointing results of the preparation of diacetal diol **9**, we found that additional studies with other deprotection reagents and different reaction conditions were necessary (Table 1). To the best of our knowledge, at present, there are no effective methods for obtaining diacetone **9** from its triacetone other than that reported by Wiggins.<sup>31</sup>



Scheme 1. Retrosynthetic analysis of (–)-cleistenolide (**1**) from  $\gamma$ -lactone **4** or **5**.



Scheme 2. Stereoselective synthesis of  $\gamma$ -lactone 3, a key intermediate in the total synthesis of (-)-cleistenolide (1).

Investigations started with the use of pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS)<sup>24</sup> (1.2 equiv) in methanol. Reactions were carried out at room temperature and 35 °C (entries 1–5, Table 1). The highest yield was 34% (entry 5). The use of PPTS (0.2 equiv) at room temperature did not improve the results (entries 6 and 7). When the reaction was carried out at 35 °C for 3 h (entry 8), 9 was obtained in 39% yield (57% based on the recovered starting material). However, when this same reaction was extended to 6 h (entry 9), the yield decreased to 31%. The use of FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O<sup>25</sup> (entries 10–12), 5 mol% BiCl<sub>3</sub> (entry 13),<sup>26</sup> and Amberlyst-15 (entry 15)<sup>27</sup> at room temperature did not substantially improve the results. The conditions used to obtain 9 in 57% yield (entry 8) were selected as the most efficient, as the yield was much higher than that reported by Wiggins (28% yield based on recovered starting material).

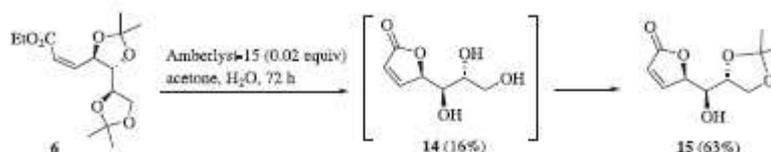
After obtaining diol 9, the compound was treated with sodium periodate to afford the corresponding

aldehyde (7) (Scheme 2). Compound 7 was then immediately subjected to HWE olefination with Ando<sup>30</sup> phosphonate 8 (ethyl 2-(bis(*o*-tolylxy)phosphoryl)acetate), prepared in our laboratory, affording the expected *Z*-olefin ester 6 with high diastereoselectivity (*Z/E*, 94:6), as verified by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy of a crude aliquot of the reaction (Figure S10, SI section). After purification by neutral alumina column chromatography, diacetone ester 6 was subjected to another step of selective deprotection using BiCl<sub>3</sub> in catalytic quantity (5 mol%) in acetonitrile<sup>24</sup> to form diol ester 11 in 57% yield with 20% of recovered starting material.

For improvements in the yield of 7, we carried out a new study of the selective deacetylation of substrate 6 (Table 2).

Table 2 shows that the best condition for selective deacetylation from 6 was the use of a 2 mol L<sup>-1</sup> HCl aqueous solution in ethanol at room temperature for 9 h, affording diol 11 in 68% yield (82% based on recovered starting material) (entry 5). This result was slightly higher than that





Scheme 3. Synthesis of  $\gamma$ -lactone **15** from diacetal ester **6**.

obtained with 5 mol%  $\text{BiCl}_3$  in acetonitrile<sup>26</sup> (57% yield, Scheme 2), with the additional advantage of precluding the use of a toxic metal catalyst.

In possession of diol **11**, we subjected the compound to primary hydroxyl monosylation by treatment with *tert*-butyl(chloro)diphenylsilane (TBDPSCI) in dichloromethane in the presence of imidazole.<sup>28</sup> Monosylated ester **12** was obtained in 78% yield (Scheme 2) and then hydrolyzed using LiOH in a mixture of THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (4:1) under heating at 45 °C,<sup>29</sup> resulting in the respective carboxylic acid **13**. The crude residue of the acid was subjected to further deacetylation using 1 equiv of  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ <sup>40</sup> for 15 min. The reaction generated, in a single step, the respective  $\gamma$ -lactone, (*R*)-5-((1*R*, 2*R*)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-1,2-dihydroxypropyl)furan-2(5*H*)-one (**3**), in 70% yield (2 steps).

Unexpectedly, when diacetal **6** was treated with Amberlyst-15<sup>37</sup> (0.02 equiv) for 72 h in acetone/distilled water (6.6:3.4), it provided  $\gamma$ -lactone **15** in 63% yield (Scheme 3). We believe that total deacetylation of **6** and concomitant closure of the ring generated the intermediate  $\gamma$ -lactone triol **14** *in situ* was possible because of the presence of acetone (used as solvent) between the neighboring primary and secondary hydroxyls, thus forming the ketal  $\gamma$ -lactone **15** in a single step.

Subsequent steps in the total synthesis of (–)-**1** should be aimed at the silylation of hydroxyl groups in **3** and **15** to obtain the advanced trisilylated and monosylated intermediates **4** and **5**, respectively (Scheme 1). Some attempts have already been made in this regard by using TMSCl and TMSOTf; however, the yields of the silylated products were very low and catalysts caused the degradation of the starting intermediates. Additional investigations of experimental procedures are necessary to assess the effects of changes in reaction temperature and reagent quantity and optimize reaction times. Further studies aimed at the total synthesis of  $\delta$ -lactone (–)-**1** are ongoing in our laboratory.

## Conclusions

A new approach to stereoselective synthesis allowed obtaining  $\gamma$ -lactones **3** and **15** in 19 and 32% overall yield, respectively. These lactones are key intermediates

in the total synthesis of (–)-**1** from diacetonide diol **9** (derived from *D*-mannitol, which is abundant in nature, commercially available, and low cost). The approach consisted of highly selective chemical manipulations that enabled the use of polyol **9** as a source of stereocenters for  $\gamma$ -lactones **3** and **15**, which can then be transferred to (–)-**1**. Studies in this direction are ongoing in our laboratory, and the results will be published later.

## Supplementary Information

Supplementary data ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR, and mass spectra) are available free of charge at <http://jbcbs.sbq.org.br> as PDF file.

## Acknowledgments

We thank the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) for awarding a doctoral fellowship to S. K. S. We are also grateful for the financial support provided by the Minas Gerais Research Foundation (FAPEMIG).

## Author Contributions

S. K. S., I. L. M., and D. A. M. were responsible for experimental syntheses and compound characterization; M. K. recorded HRMS spectra and analyzed HRMS data; M. A. N. D. analyzed the experimental results and revised the manuscript; G. D.-M. conceptualized the research, analyzed the results, and revised the manuscript. All authors contributed to the writing of the manuscript.

## References

- Reddy, A. B.; Swamy, B. K.; Yadav, J. S.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 788.
- Eskandari, K.; Rafieian-Kopaei, M.; *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 158.
- Barros, M. E. S. B.; Freitas, J. C. R.; Oliveira, J. M.; da Cruz, C. H.; da Silva, P. B.; de Araújo, L. C.; Militão, G. C.; da Silva, T. G.; Oliveira, R. A.; Menezes, P. H.; *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 291.

4. Kamizella, A.; Gawdzik, B.; Urbaniak, M.; Lechowicz, E.; Białońska, A.; Gónciarczyk, W.; Chmiela, M.; *ChemistryOpen* **2018**, *7*, 543.
5. Marco, J. A.; Carda, M.; Murga, J.; Falomir, E.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2929.
6. Peed, J.; Domínguez, I. P.; Davies, I. R.; Cheeseman, M.; Taylor, J. E.; Kociok-Kohn, G.; Bull, S. D.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3592.
7. Geibel, I.; Dierks, A.; Schmidmann, M.; Christoffers, J.; *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7790.
8. Pratap, R.; Ram, V. J.; *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2529.
9. Ghosh, A. K.; Brindisi, M.; *RSC Adv.* **2016**, *6*, 111564.
10. Raghavan, S.; Rajendar, S.; *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4371.
11. Yadav, J. S.; Yadagiri, K.; Madhuri, Ch.; Sabitha, G.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4269.
12. Lewy, D. S.; Gauss, C.-M.; Soenen, D. R.; Boger, D. L.; *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 2005.
13. Trost, B. M.; Knopf, J. D.; Brindle, C. S.; *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 15035.
14. Siedle, B.; Cisielski, S.; Murillo, R.; Löser, B.; Castro, V.; Klass, C. A.; Hocke, O.; Lahahn, A.; Melzing, M. F.; Merfort, I.; *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2855.
15. Samwel, S.; Mdachi, S. J. M.; Nkunya, M. H. H.; Irangu, B. N.; Moshi, M. J.; Moulton, B.; Luisi, B. S.; *Nat. Prod. Commun.* **2007**, *2*, 737.
16. Rajender, K.; Venkateswarlu, R.; Rao, P. V.; *Org. Chem. Curr. Res.* **2016**, *5*, 166.
17. Mahajan, P. S.; Gannade, R. G.; Mhaske, S. H.; *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *36*, 8049.
18. Nkunya, M. H. H.; *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1943.
19. Schmidt, B.; Kunz, O.; Biernat, A.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2389.
20. Babu, D. C.; Ashalatha, K.; Rao, C. B.; Jundoss, J. P. S.; Venkateswarlu, Y.; *Heb. Chim. Acta* **2011**, *94*, 2215.
21. Babu, D. C.; Selavam, J. J. P.; Reddy, D. K.; Shekar, V.; Venkateswarlu, Y.; *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3815.
22. Cai, C.; Liu, J.; Du, Y.; Linhardt, R. J.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5754.
23. Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 94.
24. Ramesh, P.; Meshram, H. M.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2443.
25. Karier, P.; Catrinescu, G. C.; Diercxsens, N.; Robeyns, K.; Singleton, M. L.; Markó, I. E.; *Tetrahedron* **2018**, *74*, 7242.
26. Gbogare, R. S.; Wadavrao, S. H.; Narasiah, A. V.; *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5674.
27. Reddy, B. V. S.; Reddy, B. P.; Panduram, T.; Yadav, J. S.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2306.
28. Benedekovic, G.; Kovatević, I.; Popravin, M.; Francuz, J.; Kojić, V.; Bogdanović, G.; Popravin, V.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 3318.
29. Corey, E. J.; *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 111.
30. Ando, K.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934.
31. Wiggins, L. F.; *J. Chem. Soc.* **1946**, 13.
32. Onorato, A.; Pavlik, C.; Invernale, M. A.; Berghorn, I. D.; Sotzing, G. A.; Morton, M. D.; Smith, M. B.; *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1662.
33. Chandrasekhar, M.; Chandra, K. L.; Singh, V. K.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2773.
34. White, J. D.; Blakemore, P. R.; Browder, C. C.; Hong, J.; Lincoln, C. M.; Nagorny, P. A.; Robarge, L. A.; Wardrop, D. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8593.
35. Sen, S. E.; Roach, S. L.; Hoggs, J. K.; Ewing, G. J.; Magrath, J.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6684.
36. Swamy, N. R.; Venkateswarlu, Y.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7549.
37. Coppola, G. M.; *Synthesis* **1984**, *12*, 1021.
38. Aldrich, L. N.; Berry, C. B.; Bates, B. S.; Konkol, L. C.; So, M.; Lindsley, C. W.; *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *20*, 4215.
39. Chatterjee, S.; Manna, A.; Chakraborty, I.; Bhattachik, T.; *Carbohydr. Res.* **2019**, *473*, 5.
40. Babu, D. C.; Rao, Ch. B.; Ramesh, D.; Swamy, S. R.; Venkateswarlu, Y.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3633.

Submitted: August 14, 2020

Published online: November 17, 2020



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.

## ANEXO DP – ARTIGO DE REVISÃO PUBLICADO NA REVISTA TETRAHEDRON

Tetrahedron 84 (2021) 132001



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/tat](http://www.elsevier.com/locate/tat)

Tetrahedron report 1226

## Lactones: Classification, synthesis, biological activities, and industrial applications

Suélen Karine Sartori<sup>a</sup>, Marisa Alves Nogueira Diaz<sup>b</sup>, Gaspar Diaz-Muñoz<sup>a,\*</sup><sup>a</sup> Department of Chemistry, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, 31270-900, Brazil<sup>b</sup> Department of Biochemistry and Molecular Biology, Federal University of Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, 36570-900, Brazil

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 10 September 2020

Received in revised form

28 January 2021

Accepted 3 February 2021

Available online 13 February 2021

## Keywords:

Lactone family

Butenolide

5,6-dihydropyran-2-one

Bioactivity

Macrolactone

## ABSTRACT

This review summarizes the current knowledge on lactones, a class of biologically active natural products isolated from a wide range of living organisms. Butenolide, 5,6-dihydropyran-2-one, and sesquiterpene lactones display an impressive variety of bioactivities and are the most abundant in nature. This paper provides a compilation of ring construction strategies for the synthesis of small, medium, and macrolactones and discusses their biological activities and industrial, pharmaceutical, and agrochemical applications.

© 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## Contents

1. Introduction	2
2. Major classes of lactones	2
2.1. $\gamma$ -Lactones	2
2.2. $\delta$ -lactones	2
2.3. Medium-sized lactones	3
2.4. Phthalides	4
2.5. Coumarins	4
2.6. Sesquiterpene lactones	5
2.7. Spirolactones	7
2.8. Strigolactones	7
2.9. Macrolactones	8
3. Synthetic approaches for the construction of lactone rings	9
3.1. Lactonization of hydroxy esters	9
3.1.1. Lactonization in acidic medium	9
3.1.2. Lactonization in basic medium	11
3.2. Iodo-lactonization	11
3.3. Yamaguchi lactonization	14
3.4. Shiina macrolactonization	15
3.5. Boden–Keck lactonization	16
3.6. Corey–Nicolaou macrolactonization	18
3.7. Other strategies for lactone formation	19
3.7.1. HWE olefination	20
3.7.2. Ring-closing metathesis	21

\* Corresponding author.

E-mail address: [gsardor@ufmg.br](mailto:gsardor@ufmg.br) (G. Diaz-Muñoz).<https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132001>

0040-4020/© 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

3.7.3.	Stille reaction	23
3.7.4.	Diels-Alder reaction	25
4.	Biological activities of lactones	25
4.1.	Antimicrobial	25
4.2.	Anti-inflammatory	25
4.3.	Antitumor	25
4.4.	Leishmanicidal	27
4.5.	Trypanocidal	29
5.	Industrial applications	30
5.1.	Pharmaceutical applications	30
5.1.1.	Antihypertensive drugs	30
5.1.2.	Antibiotic drugs	31
5.1.3.	Antifungal drugs	32
5.1.4.	Antiparasitic drugs	32
5.1.5.	Anticancer drugs	33
5.1.6.	Dermatological drugs	34
5.2.	Cosmetics and perfume industry	35
5.3.	Food industry	35
5.4.	Agrochemicals	35
6.	Conclusions	36
	Consent for publication	36
	Funding	36
	Declaration of competing interest	36
	Acknowledgements	36
	List of abbreviations	36
	References	37

## 1. Introduction

Natural products, or secondary metabolites, are key players in the discovery and development of novel bioactive substances [1,2]. Lactones are outstanding exponents of secondary metabolites because of their remarkable biological activities and chemical architectures. These compounds are produced by plants, bacteria, fungi, marine sponges, and other organisms [3,4].

Lactones are defined by IUPAC as "cyclic esters of hydroxy carboxylic acids, containing a 1-oxacycloalkan-2-one structure, or analogs having unsaturation or heteroatoms replacing one or more carbon atoms of the ring." [5] The smallest compounds of the class,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -, and  $\omega$ -lactones, contain 3-, 4-, 5-, 6-, and 7-membered rings, respectively (Fig. 1) [6].  $\gamma$ - and  $\delta$ -Lactones are the most abundant in nature because of the high stability of their lactone rings [7,8]. It is estimated that more than 3000  $\gamma$ -lactones occur in nature [4].  $\alpha$ -Lactones can only be obtained synthetically. Medium-

sized lactones are 8- to 11-membered, and macrolactones contain rings with 12 or more members [9–13].

Other variants of this family of compounds include aliphatic or  $\alpha,\beta$ -unsaturated lactones and lactones fused with aromatic systems (e.g. coumarins, sesquiterpene lactones, spiro-lactones, and phthalide) (Fig. 2).

In this review, we focus on the major classes of lactones and address the main synthetic methods, biological activities, and industrial applications of this remarkable family of organic compounds.

## 2. Major classes of lactones

### 2.1. $\gamma$ -Lactones

$\gamma$ -Lactones are present in the structure of several natural products, such as the  $\gamma$ -saturated butyrolactone and the  $\alpha,\beta$ -unsaturated butenolides. Butenolides exhibit fascinating biological activities (Fig. 3) [14]. 3-Methyl-2H-furo[2,3-c]pyran-2-one show potent herbicidal activity [15–17]. flupradifurone is an effective insecticide [18,19], rubrolide M and basidalin show anticancer properties [20,21] and 5-octylfuran-2(5H)-one exhibits antifouling activity [22].

Butenolides and butyrolactones are also known for their fragrance and, thus, have great applicability in the food and perfume industries [4,23].

### 2.2. $\delta$ -Lactones

$\delta$ -Lactones, or 5,6-dihydropyran-2-ones, have wide representativeness in nature (Fig. 4) like  $\gamma$ -lactones,  $\delta$ -lactones can be divided into saturated and  $\alpha,\beta$ -unsaturated lactones, the latter being the most frequent. The  $\delta$ -lactone moiety is common in several natural compounds with diverse biological activities [24–26], such as HIV protease inhibition [27,28], apoptosis induction (goniothalamin and rasfonin) [29,30], antileukemic

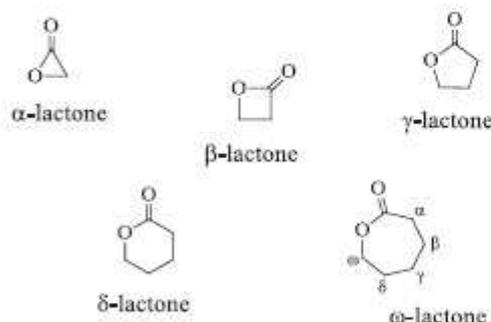


Fig. 1. Structural representation of  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -, and  $\omega$ -lactones.

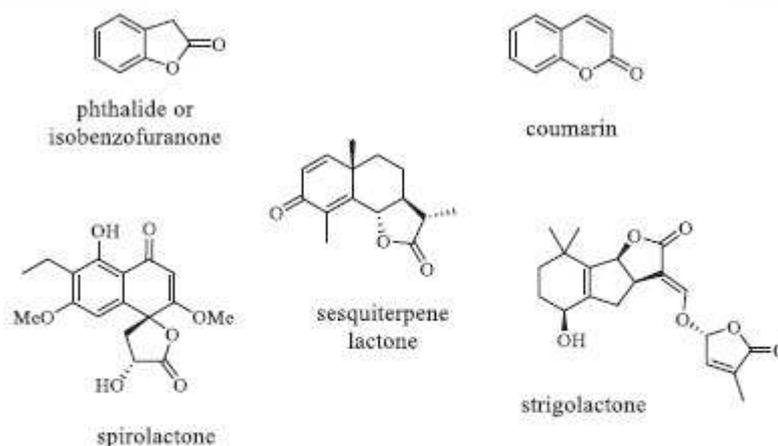


Fig. 2. Chemical structures of other types of lactones.

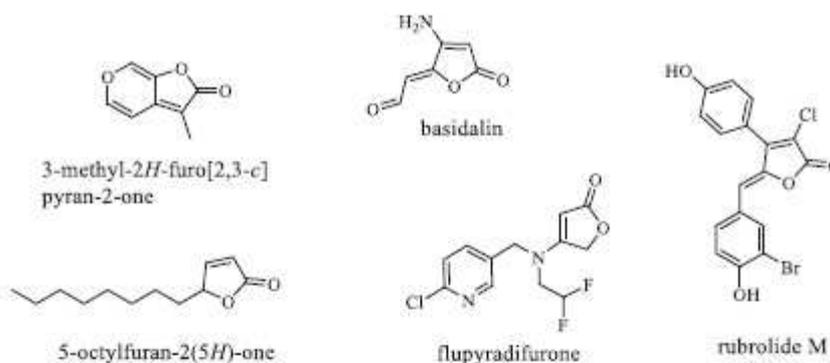


Fig. 3. Chemical structures of biologically active butenolides.

(dictyopyrone C) [29], antitumor (pironetin) [31,32], leishmanicidal, trypanocidal, antifungal (argentilactone) [33], antibacterial, anti-inflammatory, and anticancer [7].

### 2.3. Medium-sized lactones

Medium-sized lactones contain 8- to 11-membered rings. The most abundant in nature are the 10-membered decalactones [34].

Among natural 8-membered lactones, we highlight octalactins A and B (Fig. 5). These compounds were first isolated from actinomycetes of the genus *Streptomyces* collected from corals of the Mexican coast. Octalactins A and B have potential cytotoxic activity against melanoma and colon tumor cells [10,34]. Cephalaxporolides and solandelactones are other examples of naturally occurring 8-membered lactones (Fig. 5) [34].

Oxylipins, halicholactone, neohalicholactone, and topsentolides are some representatives of 9-membered lactones (Fig. 6). Neo- and halicholactone were isolated from the marine sponge *Halichondria*

*okadaei*, found on the coast of Japan, and topsentolides from marine sponges of the genus *Topsentia* [10,34]. Seven topsentolides ( $A_1$ ,  $A_2$ ,  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_3$ ,  $C_1$  and  $C_2$ ) were found to have moderate cytotoxic activity against human tumor cell lines. Antimycin dilactones are known for their antibiotic and antifungal properties and their ability to induce cancer cell apoptosis [34].

Decalactones, or nonanolides, are the best-known natural medium-sized lactones (Fig. 7) and show a variety of biological properties. Decarestrictin was isolated from the fermentation broth of *Penicillium* and stands out for its inhibitory effect on cholesterol biosynthesis [10,35,36]. Herbarumins, isolated from the fungus *Phoma herbarum*, showed phytotoxic activity against *Amaranthus hypochondriacus*, inhibiting seed germination and plant growth. Diplodialide A, isolated from *Diplodia pinea*, can inhibit the steroidal enzyme hydroxylase. Phoracantholides were isolated from metasternal gland secretion of *Phoracantha synonyma* [35–37]. Phoracantholides I and J, because of their simple structure, are used as synthetic models to obtain more complex representatives of this