

SÍNTESES TOTAIS DAS CROCACINAS A, C E D: NOVOS ANTIBIÓTICOS ISOLADOS DE *Chondromyces crocatus* E *Chondromyces pediculatus*[#]

Luciana G. de Oliveira,* Luiz C. Dias e Giovanni B. Rosso

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, CP 6154, 13084-862 Campinas – SP, Brasil

Recebido em 4/10/07; aceito em 18/2/08; publicado na web em 2/4/08

TOTAL SYNTHESIS OF CROCACINS A, C AND D: NEW ANTIBIOTICS ISOLATED FROM *Chondromyces crocatus* AND *Chondromyces pediculatus*. This review describes the endeavors that led to the total synthesis of a novel class of antibiotic compounds: the crocacinins A-D. Other aspects such as isolation, structural elucidation as well as the biological activities are also presented.

Keywords: crocacinins A-D; novel antibiotics; enantioselective total synthesis.

INTRODUÇÃO



Figura 1. *Chondromyces crocatus*: A bactéria que queria ser fungo! (Reproduzida da URL com permissão do Prof. George L. Barron (University of Guelph, Guelph, Canadá): <http://www.uoguelph.ca/~gbarron/MISCELLANEOUS/nov00.htm>)

As crocacininas A (1), B (2), C (3) e D (4), Figura 2, constituem um grupo de metabólitos isolados durante uma triagem por novos compostos antibióticos em extratos brutos de culturas pouco comuns de *myxobacterias* do gênero *Chondromyces*.¹ Estas *myxobacterias* foram isoladas em 1994 por Kunze e colaboradores, no GBF (*Gesellschaft für Biotechnologische Forschung* – Alemanha) a partir de uma amostra de solo coletada na Ilha da Madeira.^{1,2} Nesta triagem, algumas linhagens de *Chondromyces crocatus* (Cm c2, Cm c3 e Cm c5) apresentaram potente atividade inibitória sobre o crescimento de algumas bactérias Gram-positivas e uma ampla variedade de leveduras e fungos. Este potencial foi atribuído à presença de um novo grupo de compostos denominados crocacininas.

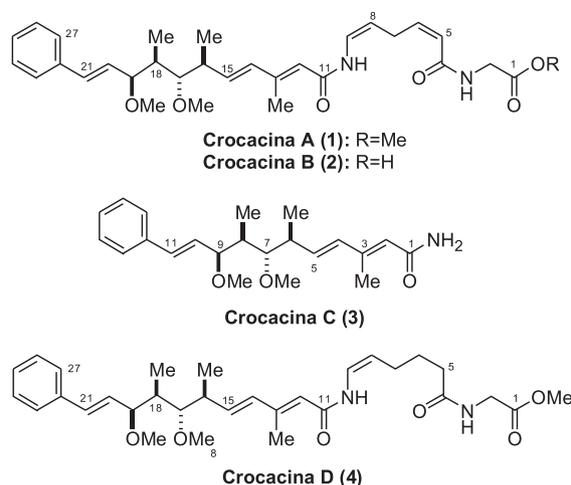


Figura 2. Estruturas das crocacininas A (1), B (2), C (3) e D (4)

As crocacininas A-C são compostos encontrados regularmente em extratos de *C. crocatus*, sendo a crocacina A (1) o principal componente em culturas agitadas, produzida em rendimentos de cerca de 20 mg/L. A crocacina D (4) foi isolada a partir de extratos de *Chondromyces pediculatus* e apresentou uma estrutura altamente relacionada à das crocacininas A (1) e B (2), além de apresentar uma atividade destacada dentre as crocacininas sobre o crescimento de microrganismos e sobre culturas de células animais.^{1,2}

As crocacininas A, B e D são dipeptídeos pouco comuns derivados de glicina e um ácido 6-aminoexadienóico ou 6-aminoexenóico, o qual possui o átomo de nitrogênio protegido por um resíduo policetídeo complexo derivado de acila. Este resíduo equivale a um ácido fenilundecatrienóico altamente substituído e encontra-se na forma de amida primária no composto crocacina C. A configuração relativa para as crocacininas foi proposta por Jansen e colaboradores¹ por estudos de modelagem molecular e por experimentos de nOe. A configuração absoluta para a crocacina C (3) foi recentemente confirmada após sua primeira síntese total³ como sendo 6*S*,7*S*,8*R*,9*S*. Até o momento foram relatadas na literatura três sínteses totais para a crocacina C (3),³⁻⁵ duas sínteses totais para a crocacina A (1)^{6,7} e três sínteses totais para a crocacina D (4),⁸⁻¹⁰ além de cinco sínteses formais para a crocacina C (3).¹¹⁻¹⁵

[#] Este artigo é dedicado à Profa. Helena M. C. Ferraz por sua valiosa contribuição para a área de síntese orgânica no Brasil.

* e-mail: luciana@iqm.unicamp.br

OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho de revisão é apresentar as diferentes estratégias sintéticas utilizadas para a construção desta classe de moléculas complexas e mostrar o quanto um trabalho de síntese total exige em termos de versatilidade e criatividade para a proposição das abordagens sintéticas. Além disto, as crocacinas representam uma classe de metabólitos peptídicos modificados, nos quais a estrutura principal é constituída por um resíduo policetídeo altamente complexo. Dentre as sínteses apresentadas encontram-se as desenvolvidas em nosso grupo de pesquisas para as crocacinas C e D.^{5,10}

ISOLAMENTO¹

As crocacinas A (1) – C (3) foram isoladas a partir do extrato de acetona da massa de células úmidas de *Chondromyces crocatus*.¹ Após partição inicial em metanol e heptano para remoção dos subprodutos lipofílicos, foram realizadas separações consecutivas em Sephadex LH-20 e sílica gel RP-18. A análise por HPLC-DAD do extrato celular proveniente de uma fermentação em larga escala da linhagem Cm c5 permitiu a detecção de uma série de metabólitos, sendo a crocacina A (1) o principal componente.

A crocacina D (4) foi detectada por CLAE-FR (cromatografia líquida de alta eficiência – fase reversa) analítico em extratos de *Chondromyces pediculatus*, linhagem Cm p17. O composto 4 foi isolado de culturas agitadas por extração simultânea da massa celular e da resina adsorvente Amberlite XAD 16, presente durante o processo de fermentação. Após os constituintes lipofílicos serem removidos por partição em uma mistura de solventes metanol-heptano, a crocacina D (4) foi purificada por CLMP-FR (cromatografia líquida de média pressão – fase reversa).¹

ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL¹

As estruturas das crocacinas foram elucidadas a partir da crocacina A (1), o principal produto de *C. crocatus*.¹ Análise por espectrometria de massas AR-IE (alta resolução – impacto de elétrons) forneceu o íon molecular m/z 538,3042 (calculado: 538,3041) e a composição elementar $C_{31}H_{42}N_2O_6$, implicando em 12 insaturações. O espectro de UV sugeriu a presença de diferentes grupos cromóforos, apresentando bandas de absorção características em 254 e 291 nm.

O espectro de infravermelho de 1 apresentou bandas de absorção intensas em 1747 e 1696 cm^{-1} indicando a presença de grupos carbonila, além de bandas largas de absorção em 3392 e 3252 cm^{-1} características da presença de grupos NH.

Os sinais dos espectros de RMN de 1H e RMN de ^{13}C foram atribuídos e correlacionados por $^1H, ^1H$ -COSY e $^1H, ^{13}C$ -HMQC levando à estrutura contendo o núcleo carbônico apresentado na Figura 3. A conectividade entre os fragmentos A, B e C através das ligações das amidas secundárias, além dos resíduos éster e éteres metílicos, foi estabelecida por espectros de correlação a longa distância (HMBC). A configuração *E* da dupla ligação trissubstituída (C12-C13) foi deduzida através de dados de nOe entre o grupo metila em C13 com H15 e entre os hidrogênios H12 e H14.² As configurações das duplas ligações dissustituídas com geometria *Z* entre C5-C6 e C8-C9 e com geometria *E* entre C14-C15 e C20-C21 foram atribuídas a partir das constantes de acoplamento vicinais $^3J_{H5-H6}$ (*Z*) 11,4 Hz [crocacinas A (1) e B (2)], $^3J_{H8-H9}$ (*Z*) 8,6 Hz [crocacinas A (1), B (2) e D (4)], $^3J_{H14-H15}$ (*E*) 15,7 Hz e $^3J_{H20-H21}$ (*E*) 16,2 Hz.

A combinação dos valores das constantes de acoplamento vicinais com as informações extraídas do espectro de NOESY e espectros de nOe permitiu propor a configuração relativa para as

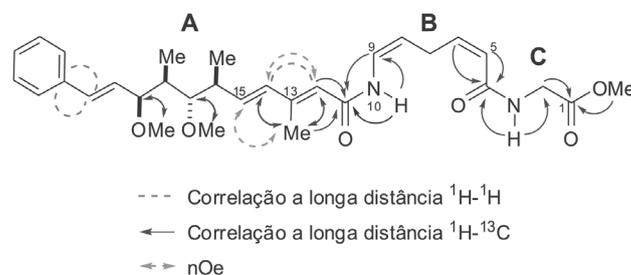


Figura 3. Núcleo da estrutura química das crocacinas¹

crocacinas como sendo a apresentada na Figura 2. Em adição, cálculos MM⁺ realizados com o método HyperChem¹⁶ forneceram o conformero de menor energia (Figura 4)¹ contendo os quatro centros estereogênicos¹⁷ das crocacinas e as suas vizinhanças.

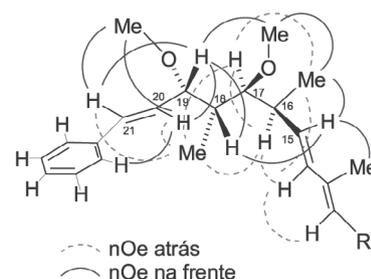


Figura 4. Vista parcial do conformero de menor energia das crocacinas e de alguns incrementos de nOe selecionados¹

De acordo com o modelo, os substituintes dos carbonos assimétricos centrais em C17 e C18 aparentemente controlam o arranjo espacial daqueles nos centros assimétricos adjacentes, evitando interações do tipo *syn*-pentano de alta energia.² Foi observada uma constante de acoplamento $^3J_{H17-H18} = 9,5$ Hz, típica de uma relação *anti*-periplanar (*anti*) de hidrogênios em cadeia carbônica saturada. Um ângulo torsional de -179° foi observado através de cálculos de minimização de energia (Tabela 1) para o conformero de menor energia, sugerindo que os substituintes nos átomos de carbono assimétricos centrais, ou seja, a metoxila em C17 e a metila em C18 apresentam uma posição relativa *anti*.

Tabela 1. Ângulos de torção calculados^a e constantes de acoplamento vicinais no segmento C15-C20 das crocacinas

Hidrogênios	15,16	16,17	17,18	18,19	19,20
φ ($^\circ$)	-175	-55	-179	64	-37
$^3J_{H,H}$ (Hz)	8.1	2.2	9.5	2.5	7.1

^a Cálculos MM⁺ realizados com HyperChem 5.1 e ChemPlus 2.0.¹⁶

Nesta conformação, a metoxila em C17 dirige tanto a metila em C16 como o substituinte em C15 para posições *syn*clinais e similarmente, a metila em C18 faz com que o grupo metila da metoxila em C19 e o substituinte em C20 ocupem posições *syn*clinais. Conseqüentemente, os hidrogênios com relação *anti* dos carbonos centrais, H17 e H18, apresentam relação *syn* com os hidrogênios vicinais, H16 e H19. Foram observados valores pequenos de constante de acoplamento $^3J_{H16-H17} = 2,2$ Hz e $^3J_{H18-H19} = 2,5$ Hz, mostrando boa concordância com os correspondentes ângulos de torção calculados para o modelo, de -55° e 64° , respectivamente. Foram calculados ângulos de torção de 175° entre H15 e H16 e -37° entre H19 e H20, apresentando novamente boa correlação

com as constantes de acoplamento vicinais observadas para os hidrogênios em questão ($^3J_{H15-H16} = 8,1$ Hz e $^3J_{H19-H20} = 7,1$ Hz).

A análise dos espectros de RMN de nOe e ROESY de **1** foi utilizada para confirmar o arranjo espacial dos hidrogênios e dos grupos metila na cadeia. Assim como esperado para o modelo, foram observados incrementos de nOe entre os pares de hidrogênios com relação *syn* (H16-H17 e H18-H19) e os outros incrementos de nOe observados (alguns omitidos na Figura 4) também permitiram uma boa correlação com a conformação de menor energia para as crocacinas. A partir das informações apresentadas, foi possível estabelecer a configuração relativa *anti-anti-syn* (16*S*,17*S*,18*R*,19*S*) para os compostos da série das crocacinas (numeração para A, B e D).

A crocacina B (**2**), componente mais polar da série, foi identificada como o ácido carboxílico livre pela análise conjunta dos espectros de RMN, do íon molecular encontrado por HR-EI (m/z 524,2849, calculado: 524,2886) e a composição elementar apresentada $C_{30}H_{40}N_2O_6$, indicando a ausência da metoxila da função éster.

A estrutura da crocacina C (**3**) foi derivada de sua composição elementar $C_{22}H_{31}NO_3$, correspondendo ao íon molecular m/z 357,2309 (calculado: 357,2304), além da ausência de todos os sinais referentes ao fragmento contendo o aminoácido insaturado e do resíduo proveniente do éster da glicina em **1**. No espectro de IV foram observadas bandas de absorção em 1655 e 1600 cm^{-1} , características de amidas primárias.

A estrutura da crocacina D (**4**), isolada de *C. pediculatus*, foi atribuída como sendo similar à estrutura **1**, entretanto foi observado um íon molecular de m/z 540,3179 (calculado: 540,3199) e composição elementar $C_{31}H_{44}N_2O_6$, indicando dois átomos de hidrogênio a mais que a crocacina A (**1**). A ausência da dupla ligação *Z* entre C5 e C6 foi confirmada por comparação entre os espectros de RMN de 1H , nos quais os sinais olefínicos foram trocados por dois novos conjuntos de sinais de hidrogênios metilênicos em 2,26 e 1,67 ppm no espectro de RMN de 1H , correspondendo aos sinais em 34,5 e 26,1, respectivamente, no espectro de RMN de ^{13}C .

As crocacinas representam um novo grupo de dipeptídeos lineares isolados a partir de *C. crocatus*. A crocacina C (**3**) é um fragmento estrutural de **1**, **2** e **4**, apesar de pequenas quantidades de **3** serem observadas regularmente no extrato de *C. crocatus*. Esta estrutura pode ser adicionalmente formada durante o processo de isolamento por clivagem da ligação enamida, sensível a condições ácidas.

PROPRIEDADES BIOLÓGICAS¹

A atividade biológica das crocacinas foi avaliada por testes de difusão em ágar, utilizando discos de papel. A crocacina A (**1**) inibiu moderadamente o crescimento de algumas bactérias *Gram*-positivas e apresentou potente inibição sobre o crescimento de várias leveduras e fungos.¹

Com um MIC (concentração inibitória mínima) de 1,4 ng/mL a crocacina D (**4**) de *C. pediculatus* apresentou uma atividade biológica bastante distinta das outras crocacinas sobre culturas de *Saccharomyces cerevisiae* (crescimento em meio livre de glicose), comparado ao MIC de 10 mg/L para **1**, 100 mg/L para **3** e 12,5 µg/mL para **2**. A ordem de toxicidade observada sobre culturas de células de fibroblasto de camundongo L929 (IC₅₀) foi de 0,06 mg/mL para **4** comparado a 0,2 mg/L para **1**, 40 mg/L para **2** e 140 mg/L para **3**.

Kunze e colaboradores¹ observaram que culturas de *S. cerevisiae* se tornaram menos sensíveis às crocacinas quando cultivadas na presença de glicose. Sabendo-se que culturas de *S. cerevisiae* são capazes de metabolizar açúcares por fermentação, o efeito antagônico da glicose sugere que as crocacinas possam interferir no mecanismo do processo respiratório. Um estudo mais detalhado sobre o metabolismo de ação das crocacinas revelou que a inibição

do crescimento de fungos e leveduras é causada pelo bloqueio do fluxo de elétrons ao longo do segmento citocrômico *b-c1* (complexo III) do sistema de transporte de elétrons da cadeia respiratória.¹

A crocacina D (**4**) mostrou-se o composto mais ativo da série das crocacinas sendo provavelmente o sistema (*Z*)-enamida responsável pela atividade biológica apresentada, já que a crocacina C (**3**) é essencialmente inativa.

O modo de ação apresentado pelas crocacinas A (**1**) e D (**4**) sobre o crescimento de fungos despertou o interesse de Crowley e colaboradores¹⁸ em sintetizar análogos nos quais a alta complexidade da cadeia lateral foi substituída por subunidades aromáticas mais simples e contendo funcionalidades que pudessem mimetizar as encontradas nas estruturas das crocacinas. Apesar dos análogos apresentarem maior estabilidade fotoquímica que os produtos naturais, eles continuaram a ter tempos de meia-vida relativamente curtos na superfície das plantas, o que provavelmente se deve à instabilidade fotoquímica da função (*Z*)-enamida e infelizmente nenhum dos compostos foi ativo o suficiente para estudos posteriores.

Alguns estudos têm mostrado que compostos que apresentam a função enamida, como a salicililamida A (Salicylilamide) (**5**)¹⁹ – (Figura 5), um produto natural isolado de esponjas marinhas que apresentou uma potente atividade anti-tumoral, tornam-se inativos quando este grupo é quimicamente modificado, por exemplo, pela saturação da dupla ligação. Algumas especulações a respeito do modo de ação indicam que ocorre a protonação do grupo enamida seguida pelo ataque nucleofílico ao íon *N*-acilímínio resultante para formar uma enzima conjugada.²⁰

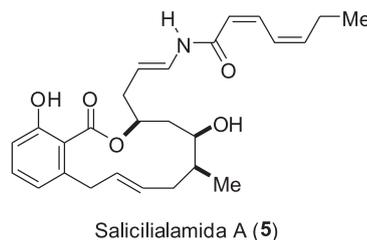


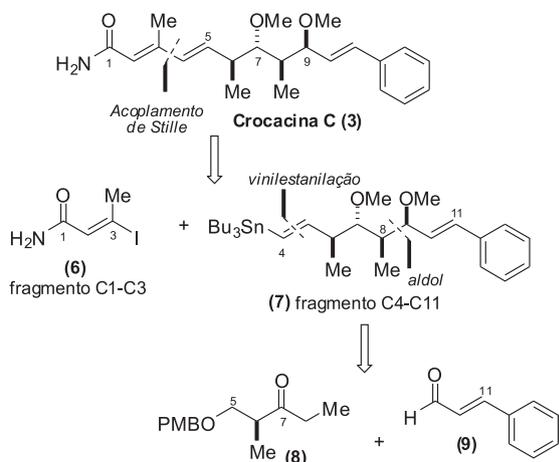
Figura 5. Estrutura da salicililamida A (**5**)

SÍNTESES TOTAIS DA (+)-CROCACINA C

Síntese de Rizzacasa e colaboradores³

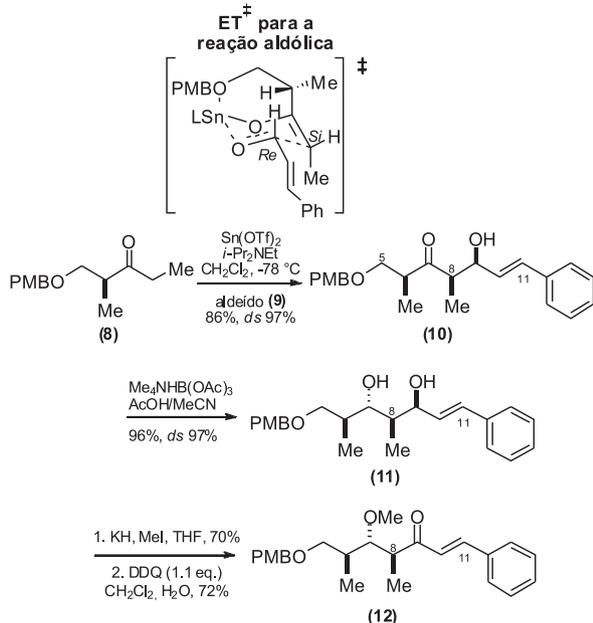
A primeira síntese total relatada na literatura para a crocacina C (**3**) foi realizada pelo grupo de Rizzacasa³ em 2000 e confirmou a estereoquímica relativa proposta para o produto natural. A análise retrossintética (Esquema 1) mostra que a porção dienamida (ligação C3-C4) de **3** pode ser construída a partir de uma reação de acoplamento cruzado de Stille²¹ entre o iodeto vinílico **6** e a vinilestanana **7**.²² A ligação C8-C9 seria introduzida através de uma reação aldólica assimétrica *syn* (controle do substrato)²³ entre a cetona quiral **8** e o cinamaldeído (**9**), com os centros estereogênicos com estereoquímica relativa *anti-anti-syn* sendo estabelecidos por uma reação de redução estereosseletiva *anti*²⁴ do aduto aldólico obtido.

A sequência foi iniciada com a reação aldólica entre o enolato de estanho gerado a partir da etilcetona **8**²⁵ e o cinamaldeído (**9**) levando ao aduto de aldol 1,2-*syn*-1,4-*syn* **10** em 86% de rendimento e 97% de excesso diastereoisomérico – *ed* (Esquema 2). Esta reação aldólica, controlada pelo substrato, ocorre via um estado de transição cíclico quelado, no qual o estanho se encontra coordenado à carbonila do aldeído, ao oxigênio do enolato e ao oxigênio protegido pelo grupo *p*-metoxibenzila (–PMB), com a face *Si* do enolato reagindo com a face *Re* do aldeído²³ e levando ao



Esquema 1. Planejamento retrosintético de Rizzacasa e colaboradores para a obtenção da crocacina C (3)³

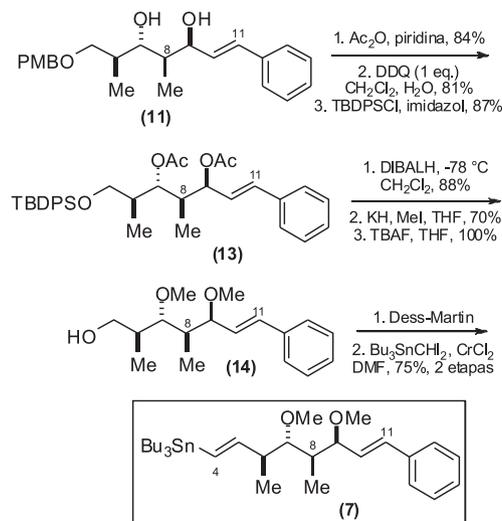
aduto aldólico **10** desejado, com excelente diastereosseletividade e rendimento. A reação de redução estereosseletiva da carbonila em **10** foi realizada utilizando-se triacetoxiboridreto de tetrabutilamônio ($\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$) fornecendo o diol 1,3-*anti* **11** em 96% de rendimento e 97% de excesso diastereoisomérico.²⁶ Metilação das hidroxilas em C7 e C9 utilizando KH como base seguida por tentativa de remoção do éter *p*-metoxibenzílico em C5 com 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ)²⁷ forneceu a cetona **12** resultante de uma reação indesejada de demetoxilação oxidativa regioseletiva. Nesta reação ocorreu a abstração de hidreto mediada pelo DDQ no sítio alílico conjugado ao invés do sítio benzílico desejado, levando à formação de um cátion alílico altamente estabilizado, o qual pode ser capturado pela água. A saída subsequente de MeOH promoveu a formação de **12**.



Esquema 2. Formação da cetona **12**

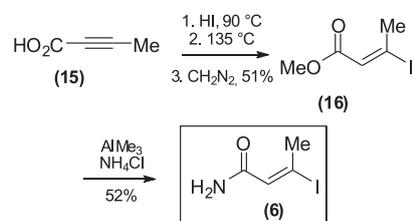
A alternativa adotada para contornar a reação de oxidação alílica indesejada foi diminuir a densidade eletrônica em C9 promovendo-se a acetilação do diol **11** (84%), conduzindo à formação do diacetato o qual pôde ser desprotegido com DDQ (81%) sem problemas (Esquema 3). A hidroxila primária resultante foi novamente protegida com

cloreto de *t*-butildifenilsilila (TBDPSCI, 87%) levando ao diacetato **13**. Após remoção dos acetatos com hidreto de di-isobutilalumínio (DIBALH, 88%), as hidroxilas secundárias foram metiladas (70%) e a hidroxila primária desprotegida utilizando fluoreto de tetra-*n*-butilamônio (TBAF) para fornecer o álcool primário **14** (100%). Reação de oxidação com a periodinana de Dess-Martin²⁸ forneceu o aldeído correspondente, o qual foi submetido à reação de vinilestanilação mediada por cromo segundo a metodologia de Hodgson,²⁹ conduzindo a vinilestanana **7** em 75% de rendimento para as duas etapas.



Esquema 3. Obtenção da estanana vinílica (7)

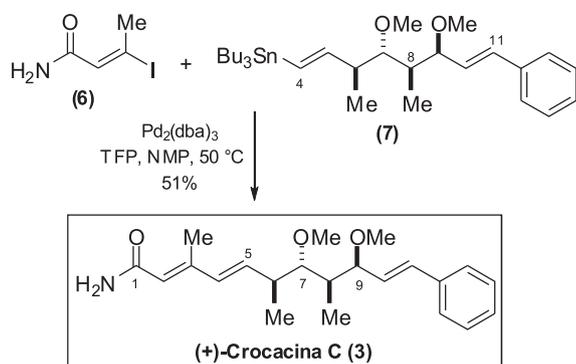
O iodeto **6**, necessário para o acoplamento de Stille, foi preparado a partir do ácido tetróico **15** – (Esquema 4). Adição de HI a 90°C levou à formação do ácido carboxílico com configuração *Z*, o qual foi isomerizado para uma mistura de isômeros *E/Z* na proporção de 70:30 após aquecimento a 135°C .³⁰ Após esterificação do ácido com diazometano, o éster **16** com configuração *E* (na sua forma pura)³¹ reagiu com AlMe_3 e NH_4Cl ³² levando a formação do iodeto vinílico desejado **6** como um sólido cristalino em 52% de rendimento.



Esquema 4. Obtenção do iodeto vinílico **6**

Finalmente, tratamento de uma solução da vinilestanana **7** e iodeto vinílico **6** em *N*-metil pirrolidiona (NMP) com quantidades catalíticas de tris-dibenzilidenoacetona dipaládio ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) e trifurilfosfina (TFP) a 50°C forneceu a (+)-crocacina C (**3**) em 51% de rendimento – (Esquema 5), que apresentou dados físicos e espectroscópicos idênticos ao produto natural.³ O valor de rotação ótica ($[\alpha]_D^{18} +61,3$ (c 0,3, MeOH)) apresentou boa concordância com o valor observado para o produto natural ($[\alpha]_D^{22} +52,2$ (c 0,3, MeOH)), confirmando a estereoquímica absoluta proposta para as crocacinas durante seu isolamento.¹

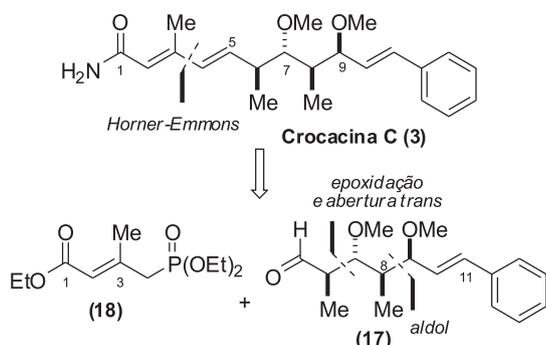
A síntese da (+)-crocacina C (**3**) por Rizzacasa e colaboradores requereu 14 etapas a partir do (*S*)-3-hidróxi-2-metilpropanoato de metila (comercialmente disponível) para a seqüência linear mais longa em 7,4% de rendimento global.³



Esquema 5. Síntese total da (+)-crocacina C (3)

Síntese de Chakraborty e colaboradores⁴

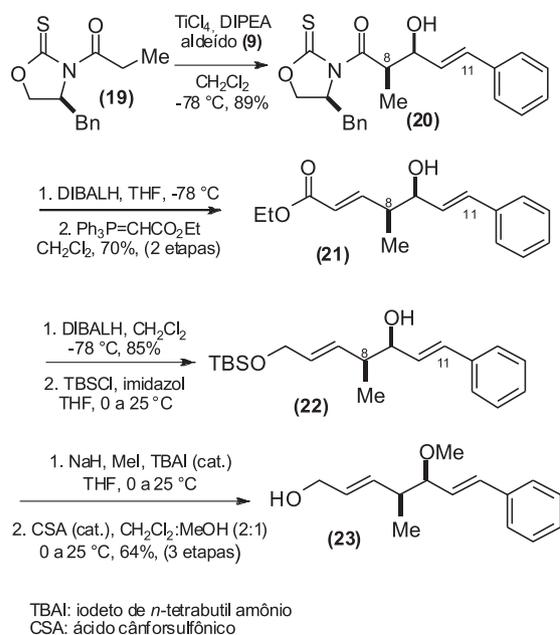
A segunda síntese total da (+)-crocacina C (3) foi relatada pelo grupo de Chakraborty,⁴ em 2001. O planejamento retrosintético mostra que a (+)-crocacina C (3) pode ser obtida a partir da união entre o aldeído 17 e o dietilfosfonato 18³³ por uma reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (Esquema 6). Os centros assimétricos em C8-C9 foram gerados por uma reação aldólica diastereosseletiva mediada por Ti(IV)³⁴ enquanto os centros estereogênicos em C6-C7 foram obtidos por uma reação de epoxidação assimétrica de Sharpless³⁵ seguida por uma reação de abertura de epóxido mediada por dimetilcuprato de lítio (Me_2CuLi).



Esquema 6. Planejamento retrosintético de Chakraborty e colaboradores para a obtenção da (+)-crocacina C (3)⁴

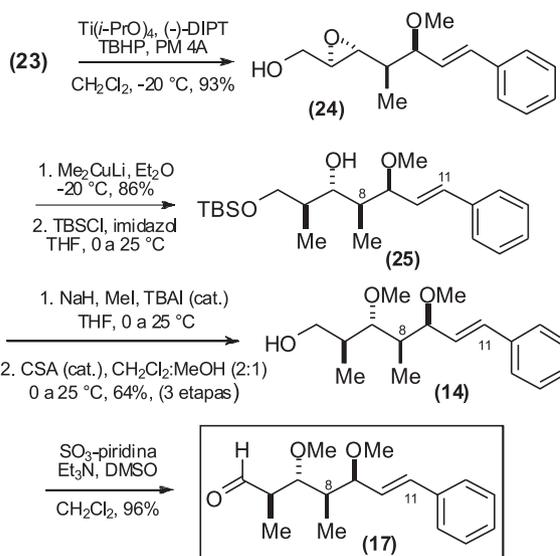
A seqüência reacional inicia-se com a reação aldólica assimétrica entre o enolato de Ti(IV) derivado da *N*-aciloxazolidinona 19³⁴ e o cinamaldeído (9), fornecendo o aduto aldólico *syn* 20 como único diastereoisômero em 89% de rendimento (Esquema 7). Redução controlada de 20 com 1 equivalente de DIBALH forneceu o aldeído intermediário,³⁶ o qual reagiu com o ílide de fósforo estabilizado conduzindo ao éster α,β -insaturado 21 (70%, 2 etapas). Redução da função éster com excesso de DIBALH (85%) seguida por proteção da hidroxila primária com cloreto de *t*-butildimetilsilila (TBSCl), forneceu o álcool homoalílico 22, no qual a hidroxila secundária foi metilada e a hidroxila primária desprotegida conduzindo ao álcool alílico 23 em 64% de rendimento para as últimas 3 etapas.

O álcool alílico 23 foi submetido à reação de epoxidação assimétrica de Sharpless³⁵ utilizando (-)-di-isopropiltartarato ((-)-DIPT), $\text{Ti}(\text{O}^i\text{PrO})_4$ e hidroperóxido de *tert*-butila (TBHP), conduzindo ao epóxi-álcool 24 como único diastereoisômero em 93% de rendimento (Esquema 8). Abertura regioseletiva de 24 utilizando Me_2CuLi forneceu o 1,3-diol como produto principal em 86% de rendimento.³⁷ A seqüência de reações de proteção, metilação e desproteção foi novamente repetida levando ao álcool 14 (64%,



Esquema 7. Obtenção do álcool alílico 23

etapas), também obtido na rota anterior, o qual foi oxidado com SO_3 -piridina fornecendo o aldeído 17 em 96% de rendimento.



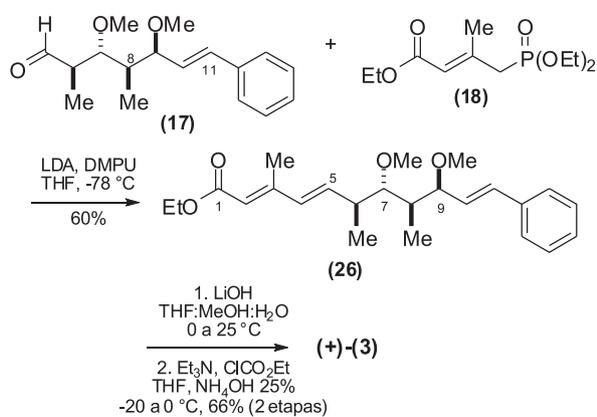
Esquema 8. Obtenção do aldeído 17

Reação de Horner-Wadsworth-Emmons³⁸ entre o aldeído 17 e o dietilfosfonato 18³⁹ (Esquema 9) forneceu a olefina 26 em 60% de rendimento (recuperação de 20% do aldeído de partida). O éster 26 foi então conduzido à (+)-crocacina C (3) após saponificação seguida por conversão do ácido carboxílico resultante na respectiva amida, através da formação do anidrido misto (66%, 2 etapas).

Fazendo-se uma comparação entre a abordagem sintética desta rota com a utilizada por Rizzacasa podemos observar que a última apresenta um caráter ligeiramente mais linear, levando à obtenção da (+)-crocacina C (3) em 6,2% de rendimento para um total de 16 etapas, a partir da *N*-aciloxazolidinona 19.⁴

Síntese de Dias e colaboradores⁵

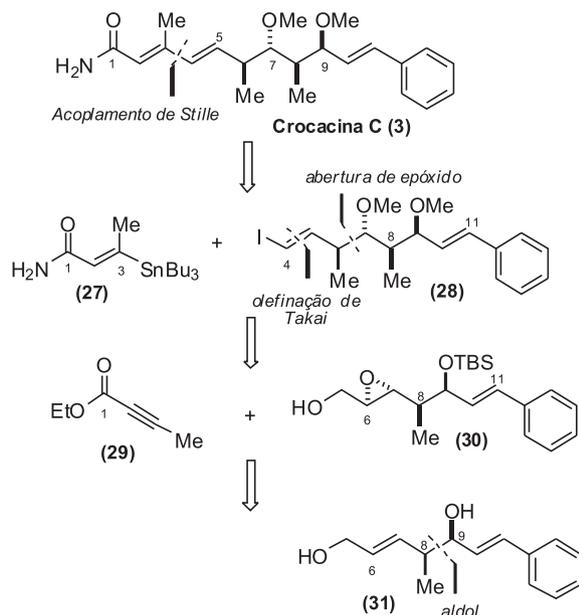
A terceira estratégia sintética para obtenção da (+)-crocacina



LDA: diisopropilamido de lítio
DMPU: 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona

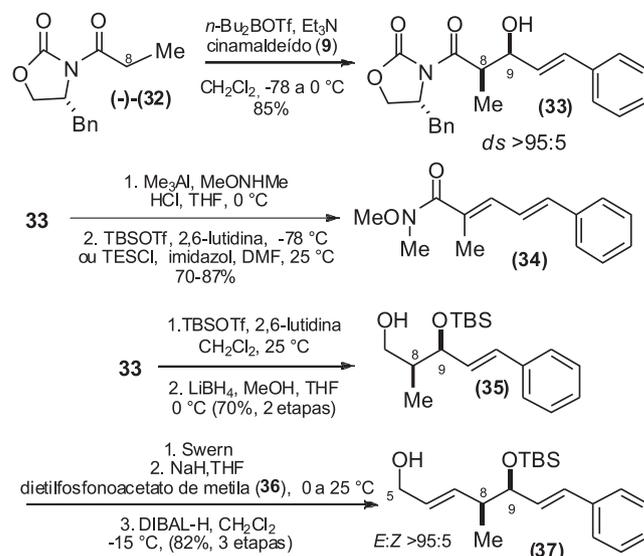
Esquema 9. Síntese total da (+)-crocacina C (3)

C (3) foi descrita por Dias e colaboradores,⁵ também em 2001. A análise retrossintética (Esquema 10) mostra que a porção dienoamida em 3 pode ser clivada, levando aos fragmentos correspondentes às porções *E*-vinilestanana 27 e iodeto vinílico 28 contendo os quatro centros estereogênicos, conectados via uma reação de acoplamento cruzado de Stille. Os centros em C6 e C7 podem ser construídos via abertura estereosseletiva do epóxido 30 com cuprato de alta ordem e os centros em C8 e C9, estabelecidos através de uma reação aldólica mediada por enolato de boro.



Esquema 10. Planejamento retrossintético de Dias e colaboradores para a obtenção da (+)-crocacina C (3)⁵

A rota sintética inicia-se com a reação aldólica assimétrica entre o enolato de boro gerado a partir da *N*-propioniloxazolidinona (*R*)-(–)- (32), (preparada por acilação da correspondente (*R*)-(+)-oxazolidinona)⁴⁰ e o cinamaldeído (9), conduzindo ao aduto aldólico 33 em 85% de rendimento e diastereosseletividade > 95,05 – (Esquema 11). Na seqüência, foi realizada uma reação de transaminação utilizando as condições descritas por Weinreb.^{32,41} Tentativas de proteção da hidroxila secundária na presença de triflato de *t*-butildimetilsilila (TBSOTf) e 2,6-lutidina ou cloreto de trietilsilila (TESCl) e imidazol levaram à formação exclusiva da amida de Weinreb $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturada



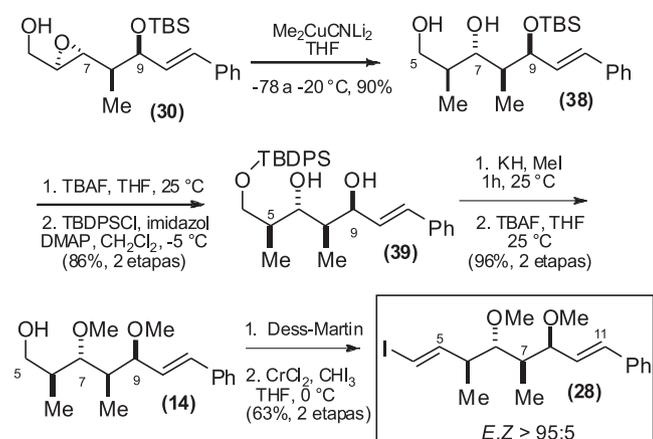
m-CPBA: ácido *m*-cloro perbenzóico

Esquema 11. Obtenção do intermediário epóxido 30

34. Alternativamente, o aduto aldólico 33 foi convertido ao álcool primário 35. Para isto a hidroxila secundária em 33 foi protegida utilizando-se TBSOTf e 2,6-lutidina e posterior clivagem reductiva do auxiliar quiral conduziu ao álcool primário 35 em 70% de rendimento para 2 etapas. A hidroxila primária em 35 foi oxidada nas condições de Swern⁴² e o aldeído bruto foi utilizado em um acoplamento de Horner-Wadsworth-Emmons com o β -cetofosfonato estabilizado, dietilfosfonoacetato de metila 36, para fornecer o éster α,β -insaturado o qual foi tratado na seqüência com 2 equivalentes de DIBALH produzindo o álcool alílico 37 em 82% de rendimento para as três etapas (Esquema 11). A etapa seguinte envolveu uma reação de epoxidação régio- e diastereosseletiva do álcool alílico 37 utilizando a metodologia descrita por Isobe e Miyashita.^{43,44} O epóxido 30 foi obtido com alta régio- e diastereosseletividade (*ed* 92:08) em 87% de rendimento.

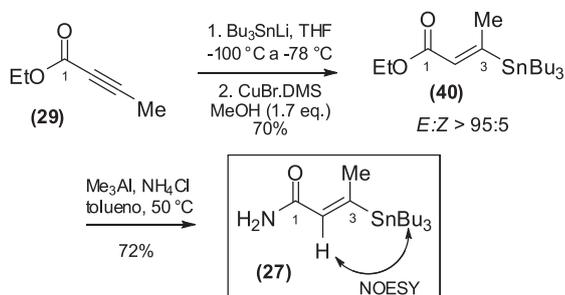
Reação de abertura *trans*-seletiva do epóxido 30, promovida pelo cuprato de alta ordem Me₂CuCNLi,⁴⁵ levou regioselectivamente ao produto desejado 38 com estereoquímica *anti-anti-syn* em 90% de rendimento (Esquema 12). Uma seqüência de desproteção e proteção seletiva da hidroxila primária forneceu 39 (86%, 2 etapas), que após metilação das hidroxilas secundárias e remoção do protetor –TBDPS na hidroxila primária forneceu o intermediário 14, comum a todas as rotas em 96% de rendimento para as últimas 2 etapas. O iodeto vinílico 28 com geometria *E* foi obtido após reação de oxidação da função álcool com a periodinana de Dess-Martin, seguido por reação de olefinação de Takai (63%, 2 etapas) (Esquema 12).

A *E*-vinilestanana 27 necessária para o acoplamento de Stille foi obtida a partir do éster acetilênico 29, seguindo a metodologia de Piers e colaboradores (Esquema 13).⁴⁶ O éster *E*-tributilestanil- α,β -insaturado 40 (obtido em 70% de rendimento a partir de 29)



DMAP: 4-dimetilamino piridina

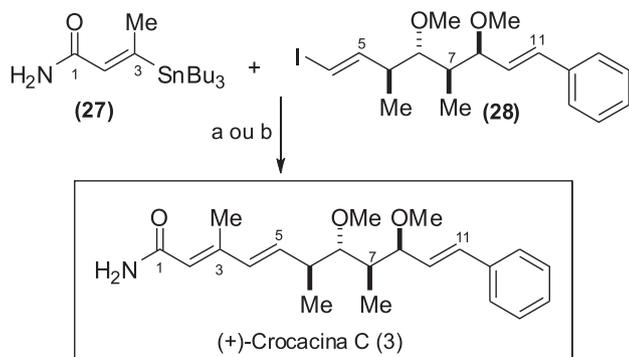
Esquema 12. Obtenção do (*E*)-iodeto vinílico **28**



Esquema 13. Obtenção da estanana vinílica **27**

foi convertido na amida **27** por tratamento com Me_3Al , NH_4Cl em tolueno a $50\text{ }^\circ\text{C}$ (72%).³²

Para concluir a síntese os fragmentos **27** e **28** foram conectados via uma reação de acoplamento cruzado de Stille^{21,47} na presença de Pd_2dba_3 , CuCl(I) , AsPh_3 em THF a $50\text{ }^\circ\text{C}$, levando à obtenção da (+)-crocacina C (**3**) em 75% de rendimento (Esquema 14). A rota sintética descrita requer 15 etapas para a seqüência linear mais longa, a partir de **32** e leva ao produto final em 17% de rendimento global.



Condições:

a. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, NMP, AsPh_3 , $60\text{ }^\circ\text{C}$, 69%

b. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, THF, CuCl(I) , AsPh_3 , $50\text{ }^\circ\text{C}$, 75%

Esquema 14. Síntese total da (+)-crocacina C (**3**)

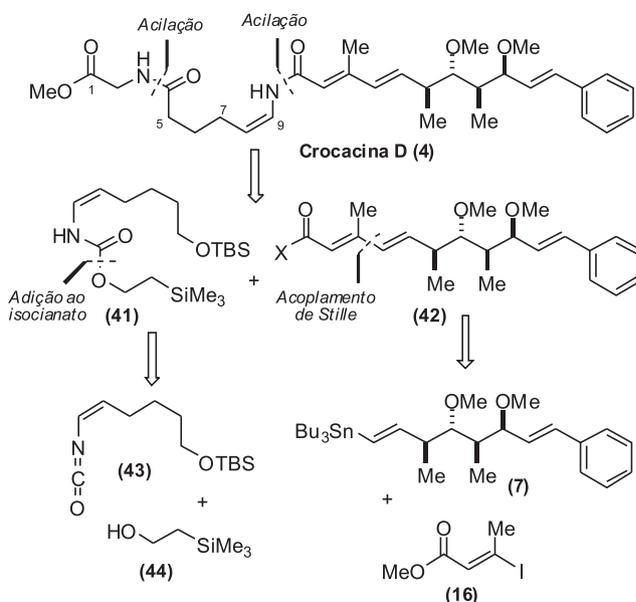
Comparando-se as três rotas relatadas, podemos observar que todos os autores utilizam reações aldólicas para a construção dos centros com estereoquímica relativa *syn* em C8-C9. Rizzacasa³ utilizou uma reação aldólica de Paterson controlada pelo substrato,

enquanto Chakraborty⁴ e Dias⁵ utilizaram auxiliares quirais para induzir a quiralidade em C8 e C9. Também nos dois últimos trabalhos, os centros em C7 e C8 foram obtidos via reação de epoxidação seguida por abertura regioseletiva do epóxido formado utilizando cuprato. Entretanto, Chakraborty faz uso da epoxidação de Sharpless, a qual utiliza um ligante quiral para gerar a seletividade desejada, que apesar de extremamente eficiente, encarece o processo. Já Dias faz uso de uma reação de epoxidação induzida pelo substrato, utilizando ácido *m*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) e garante a alta diastereosseletividade observada, tornando esta etapa uma alternativa mais viável. A utilização do acoplamento de Stille como etapa final, torna o processo geral mais convergente.⁵

SÍNTESES TOTAIS DA (+)-CROCACINA D

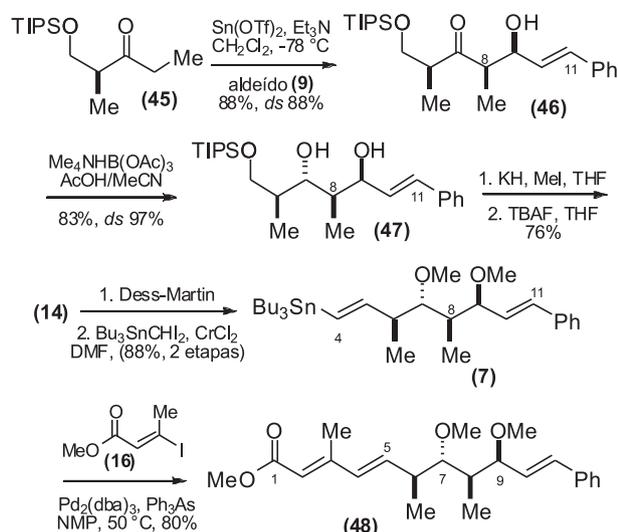
Síntese de Rizzacasa e colaboradores⁸

A primeira síntese total da crocacina D (**4**) foi relatada em 2002 por Rizzacasa e colaboradores,⁸ confirmando a configuração absoluta para o composto isolado de *C. pediculatus*. A crocacina D (**4**) apresenta como grande desafio sintético à construção do sistema (*Z*)-enamida, devido à elevada sensibilidade deste grupo funcional. O planejamento retrossintético proposto envolve a acilação⁴⁸ entre o ânion derivado do (*Z*)-enecarbamato **41** e o respectivo fragmento acil-policetíldico (Esquema 15).



Esquema 15. Planejamento retrossintético de Rizzacasa para obtenção da crocacina D (**4**)⁸

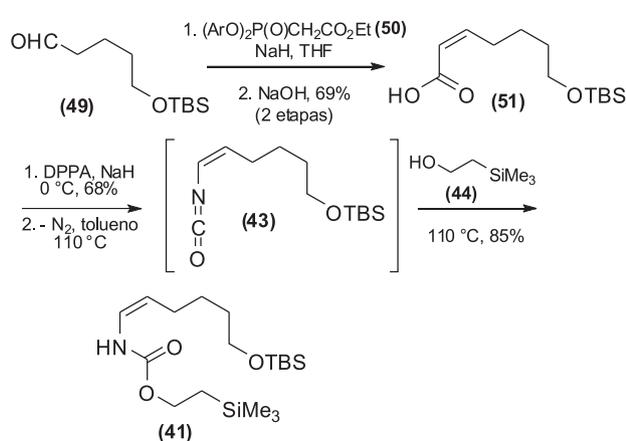
Na síntese total descrita por Rizzacasa para a crocacina C (**3**) o problema encontrado com a desproteção do éter-PMB levou à formação de **12**, ocasionando a necessidade de manipulações desnecessárias de grupos de proteção e estendendo a rota sintética (Esquema 2). Como alternativa, para a síntese total da crocacina D foi efetuada a troca do grupo protetor da etilcetona quiral de partida para triisopropilsilil (TIPS – Esquema 16).⁴⁹ Como resultado, foi observada diminuição da diastereosseletividade na reação aldólica mediada por Sn(II) e controlada pelo substrato (de 97% *ed* para 88% *ed*), com o aduto de aldol **46** sendo obtido em 88% de rendimento e 88% de diastereosseletividade.²³ No entanto, as etapas sintéticas foram reduzidas de 11 para 7 (a partir do (*S*)-3-hidróxi-2-metilpropanoato de metila) para a obtenção do intermediário **14**. O



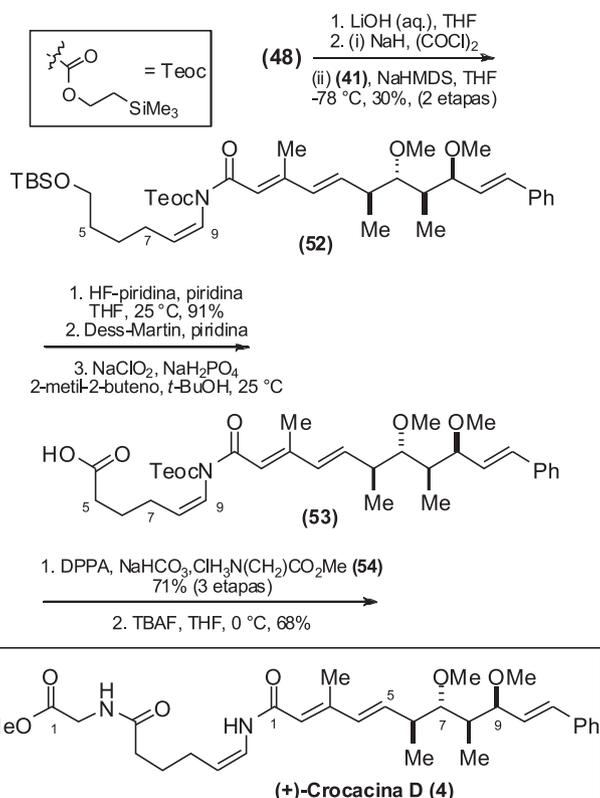
Esquema 16. Obtenção do dieno-éster 48

álcool **14** foi convertido à estanana **7** (88%, 2 etapas), a qual participou de uma reação de acoplamento de Stille^{21,47,50} com o iodeto vinílico **16**, fornecendo o dieno-éster **48** em 80% de rendimento.

O (*Z*)-enecarbamato **41** foi obtido a partir do aldeído **49** – (Esquema 17). Reação de Horner-Wadsworth-Emmons entre **49** e o fosfonato **50**⁵¹ forneceu o éster (*Z*)- α,β -insaturado que após hidrólise conduziu ao ácido carboxílico **51** em 69% de rendimento para duas etapas. Tratamento de **51** com difenilfosforilazida (DPPA) e NaH⁵² resultou na formação da *N*-acilazida intermediária (*Z*:*E* 5,7:1, 68%), que foi aquecida a 110 °C para fornecer o (*Z*)-vinilissocianato **43**, que foi tratado *in situ* com trimetilsiletano⁵³ conduzindo ao (*Z*)-enecarbamato **41** em bons rendimentos.

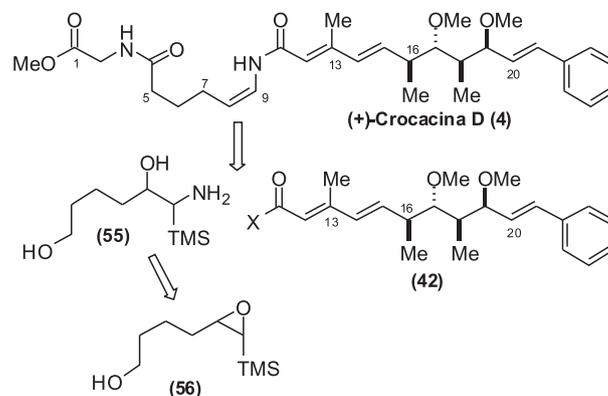
Esquema 17. Obtenção do (*Z*)-enecarbamato 41

O éster **48** foi hidrolisado para ácido carboxílico, o qual foi convertido para o respectivo sal de sódio e tratado com cloreto de oxalila (Esquema 18). Uma solução do ânion derivado de **41** foi adicionada ao cloreto de ácido fornecendo a enamida **52** (30%, 2 etapas). Reação de desproteção seletiva da hidroxila primária (91%),⁵⁴ seguida por oxidação em duas etapas (Dess-Martin²⁸ e Pinnick⁵⁵) conduziu ao ácido carboxílico **53**. Finalmente, acoplamento peptídico com o éster metílico da glicina **54**⁵⁶ e desproteção do nitrogênio forneceu a crocacina D (**4**) (48% de rendimento para a sequência de 4 etapas) que apresentou dados físicos e espectroscópicos idênticos aos descritos na literatura para o composto, confirmando a configuração absoluta proposta ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} +102,7$ (*c* 0,22, MeOH); lit.¹ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +109,6$ (*c* 0,56, MeOH)).



Esquema 18. Síntese total da (+)-crocacina D (4)

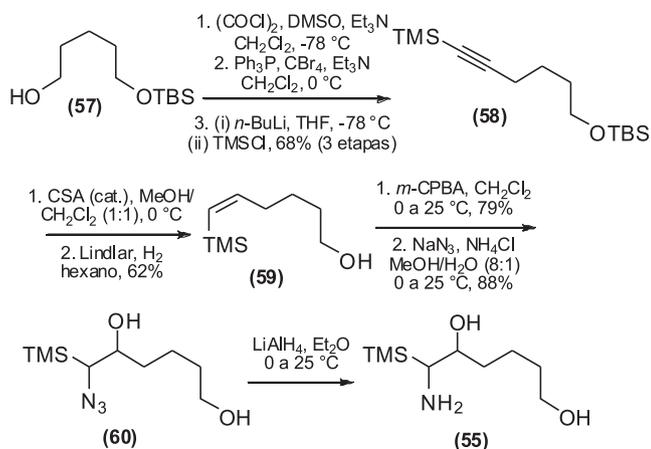
A abordagem sintética desenvolvida requereu 18 etapas a partir do (*S*)-3-hidróxi-2-metilpropanoato de metila e levou à formação da (+)-crocacina D (**4**) em 2,4% de rendimento.⁸

Esquema 19. Planejamento retrosintético de Chakraborty para obtenção da crocacina D (4)⁹

Síntese de Chakraborty e colaboradores⁹

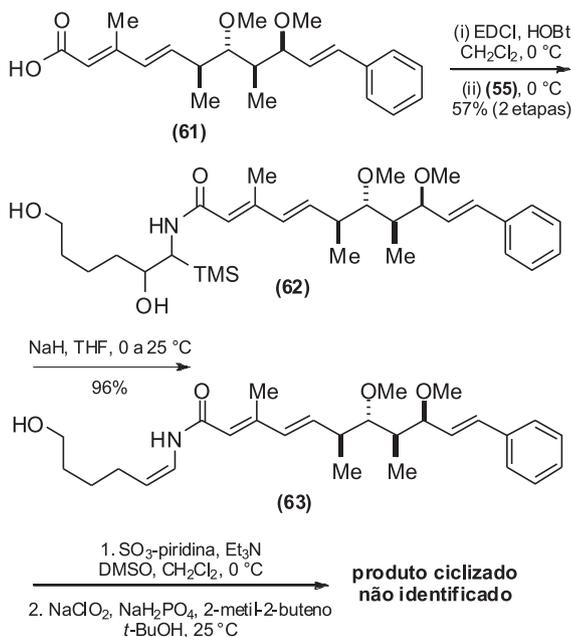
Em 2002, Chakraborty e colaboradores⁹ também relataram uma rota sintética para a obtenção da (+)-crocacina D (**4**). Nesta rota, a estratégia adotada para a construção da função (*Z*)-enamida é baseada na abertura regioselectiva do epóxido sililsubstituído **56** com um íon azida,⁵⁷ seguido por reação de eliminação de Peterson⁵⁸ do α -azido- β -hidroxialquilsilano resultante (Esquema 19).

A rota inicia-se com a transformação do álcool monoprotetido **57** ao produto acetilênico sililado **58** (Esquema 20). Nesta sequência de reações a hidroxila primária é oxidada para aldeído, seguido por olefinação utilizando PPh_3 e CBr_4 para levar à dibromolefina, a qual conduz à formação de um acetileno de Li após tratamento com

Esquema 20. Obtenção do α -amido- β -hidroxialquil-silano 55

n-BuLi, que é então siliado na presença de clortrimetilsilano (TMSCl), (68%, 3 etapas). Desproteção do grupo -TBS em MeOH/CH₂Cl₂ na presença de quantidades catalíticas de ácido canforsulfônico (CSA), seguida por hidrogenação do acetileno utilizando catalisador de Lindlar,⁵⁹ forneceu o (*Z*)-vinilsilano **59** em 62% de rendimento. Tratamento de **59** com *m*-CPBA conduziu a um epóxido intermediário (79%) que, frente à azida de sódio, forneceu regioselectivamente o α -azido- β -hidroxialquil-silano **60** (88%). Redução da azida com LiAlH₄ forneceu a amina **55** necessária para o acoplamento peptídico.

Reação de acoplamento peptídico entre o ácido carboxílico **61**, preparado na rota para obtenção da (+)-crocacina C (**3**) a partir do éster **26** (Esquema 9) e a amina **55**, forneceu o composto **62** em 57% de rendimento para 2 etapas (Esquema 21). Reação de olefinação de Peterson conduziu à (*Z*)-enamida de interesse **63** (96%), mas tentativas de oxidação da hidroxila livre para o ácido em duas etapas (Swern⁴² e Pinnick⁵⁵) não conduziram ao ácido carboxílico desejado. A formação do aldeído foi confirmada, mas o produto da segunda etapa não continha a dupla ligação entre C8-

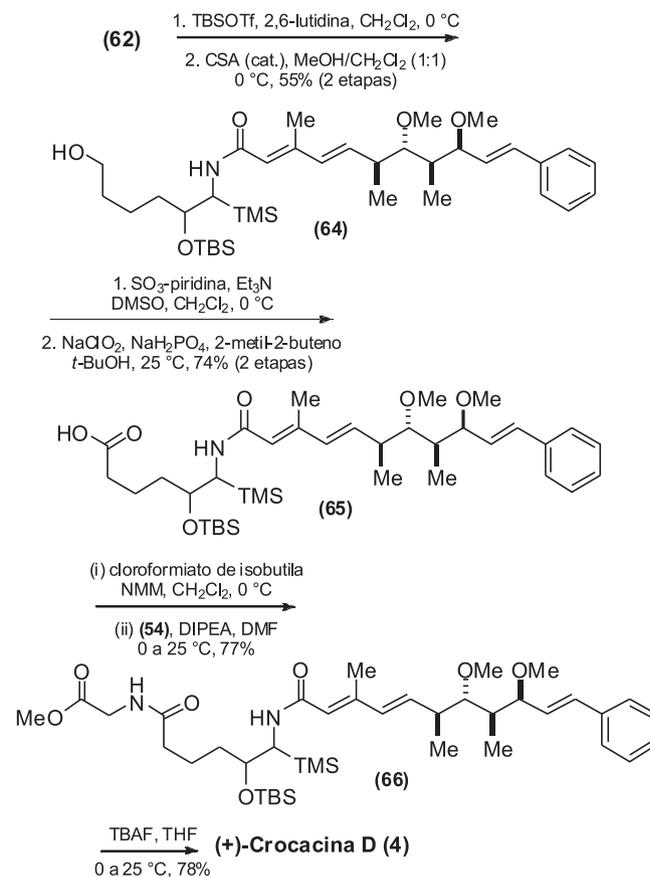


HOBT: 1-hidroxibenzotriazol

Esquema 21. Tentativa de oxidação de **63**

C9 de acordo com os dados de RMN de ¹H. Os dados preliminares sugeriram que o composto formado parecia se tratar de uma lactona resultante de reação de ciclização intramolecular.

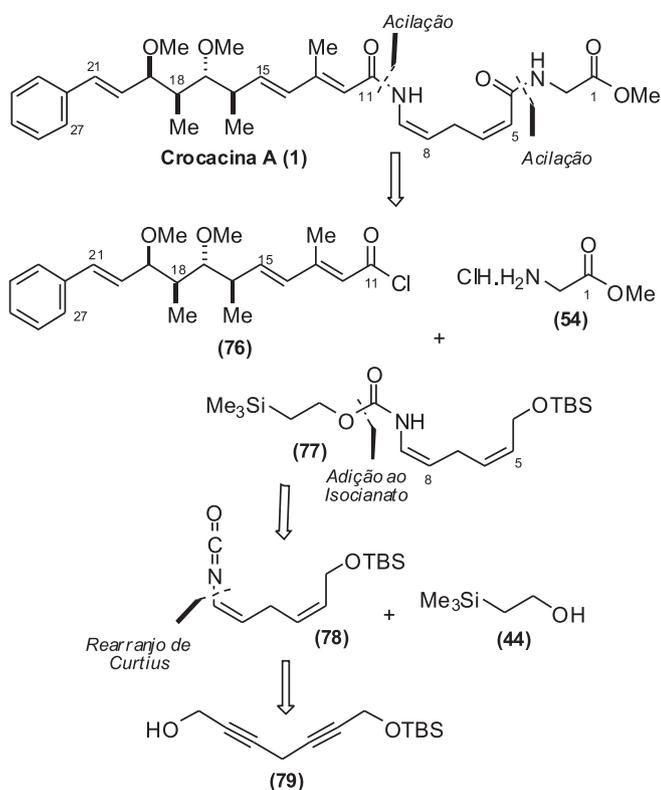
Para contornar o problema, a reação de olefinação de Peterson foi adiada para a última etapa da síntese, após incorporação do fragmento proveniente do éster metílico da glicina (**54**). Desta forma, o diol **62** foi submetido à sequência de proteção-desproteção seletiva para fornecer o álcool primário **64** em 55% de rendimento para duas etapas (Esquema 22). Oxidação em duas etapas resultou na formação do ácido carboxílico **65** (74%, 2 etapas). A reação de acoplamento peptídico foi realizada via formação do anidrido misto por tratamento do ácido carboxílico **65** com cloroformiato de isobutila na presença de *N*-metilmorfolina (NMM), seguido por adição do éster metílico da glicina (**54**) para fornecer **66** em 77% de rendimento. Desproteção da hidroxila secundária com TBAF forneceu o oxianion intermediário que promoveu a reação de olefinação de Peterson *in situ*, conduzindo à (+)-crocacina D (**4**) com o sistema (*Z*)-enamida instalado com total estereosseletividade em 78% de rendimento. A (+)-crocacina D (**4**) foi sintetizada em 22 etapas a partir da *N*-aciloxazolidinotona **19** em 1,3% de rendimento.⁹

Esquema 22. Síntese total da (+)-crocacina D (**4**) por Chakraborty e colaboradores

Síntese de Dias e colaboradores¹⁰

Em 2005, Dias e colaboradores¹⁰ divulgaram sua estratégia para a síntese total da crocacina D. A análise retró sintética mostra que a crocacina D pode ser obtida por uma reação de acoplamento cruzado mediada por Cu(I)⁶⁰ entre a crocacina C (**3**) e o (*Z*)-iodeto vinílico **67**, o qual pode ser obtido a partir do 1,3-propanodiol (Esquema 23).

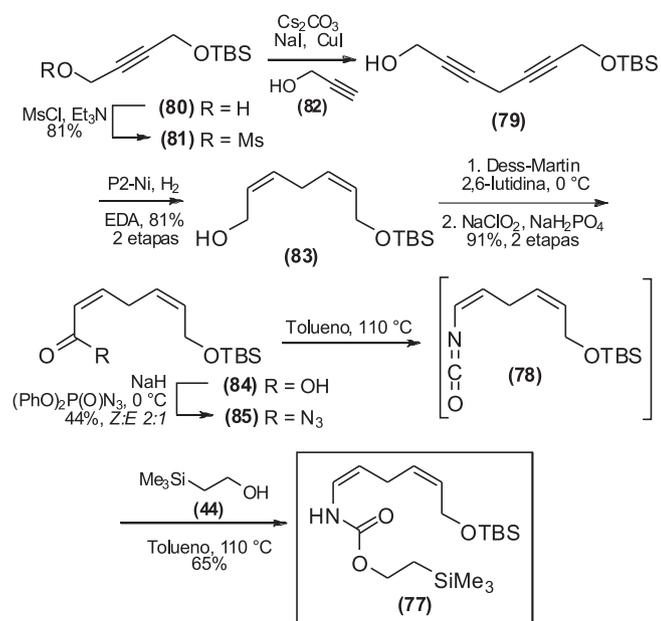
A preparação da cadeia lateral da crocacina D (**4**) foi iniciada a



Esquema 27. Planejamento retrossintético de Rizzacasa para obtenção da (+)-crocacina A (1)⁶

realizada por reação de acilação^{48,53} do ânion derivado do (*Z,Z*)-dienocarbamato **77** e o clorido de ácido **76** (formado na rota da Crocacina D(3) – Esquema 18). O dienocarbamato seria formado pela adição de trimetilsililetanol ao isocianato de vinila **78**, obtido por rearranjo de Curtius da correspondente (*Z,Z*)-*N*-acilazida, a qual por sua vez poderia ser obtida por redução parcial do 1,4-diino **79**, seguido por oxidação e formação da acilazida.

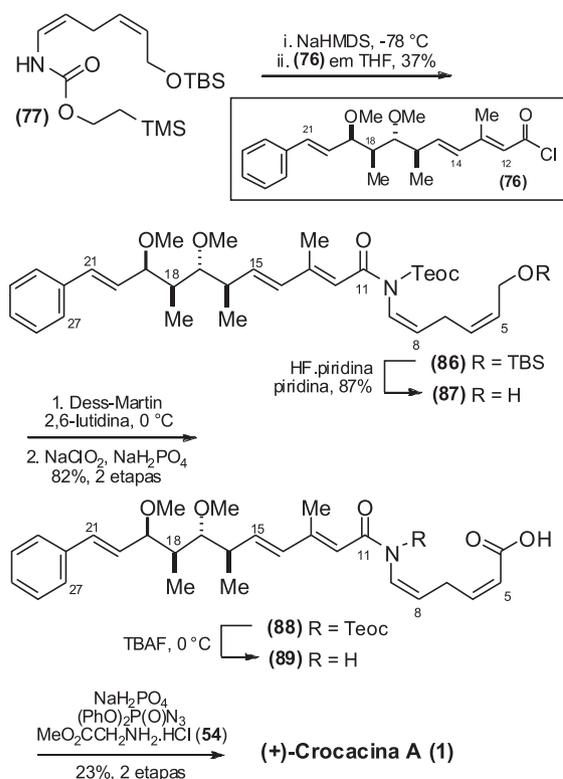
A síntese do (*Z,Z*)-dienocarbamato **77** foi realizada a partir do álcool **80**,⁶¹ o qual foi convertido ao mesilato **81** (81%) e partici-



Esquema 28. Obtenção do (*Z,Z*)-dienocarbamato **77**

pou de um acoplamento mediado por Cu(I) com o álcool propargílico (**82**) fornecendo o 1,4-diino **79**⁶² (Esquema 28). Redução parcial de **79** para o (*Z,Z*)-1,4-diino **83** (81%, 2 etapas) foi realizada utilizando o catalisador recém preparado P-2 Ni (“Ni borodireto reduzido”) sob atmosfera de hidrogênio na presença de etilenodiamina (EDA).⁶³ A hidroxila em **83** foi oxidada em duas etapas (Dess-Martin/Pinnick) para ácido carboxílico (91%, etapas) e este foi convertido à (*Z,Z*)-*N*-acilazida **85** nas condições de Kitahara⁶⁴ (44%), permitindo a minimização na isomerização da dupla ligação. Tratamento de **85** sob aquecimento forneceu o isocianato intermediário **78**, o qual foi refluxado em tolueno e reagiu *in situ* com trimetilsililetanol (**44**) para fornecer o dienocarbamato **77** em 65% de rendimento (Esquema 28).

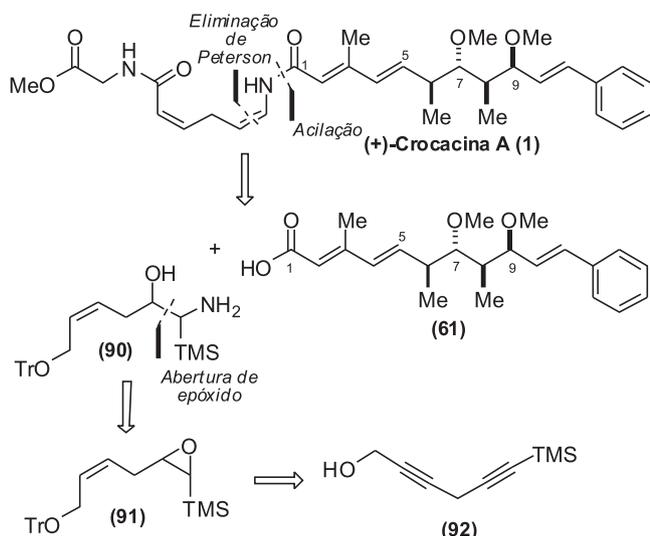
Com o dienocarbamato em mãos, o ânion de **77** foi gerado na presença de hexametildissilazida de sódio (NaHMDS) e este foi adicionado ao cloreto de ácido **76**³ em THF, a -78°C fornecendo a (*Z,Z*)-dienamida **86** protegida com 2-trimetilsililetilcarbamat (Teoc – Esquema 29). Esta reação forneceu **86** em 37% de rendimento (52% baseando-se no ácido carboxílico recuperado). O protetor –TBS foi removido seletivamente na presença do Teoc utilizando-se HF-piridina em piridina (87%)⁵⁴ e o álcool resultante foi oxidado a aldeído com Dess-Martin tamponado com 2,6-lutidina²⁸ para evitar a isomerização do alceno conjugado. Após oxidação para ácido (82%, 2 etapas), o produto **88** foi tratado com TBAF para remoção do grupo Teoc. O ácido carboxílico resultante foi acoplado ao éster metílico da glicina (**54**)⁵⁶ para fornecer a crocacina A (**1**), que apresentou dados físicos e espectroscópicos idênticos aos descritos na literatura para o produto natural ($[\alpha]_D^{19} +126,8$ (*c* 0,077, MeOH); lit.¹ $[\alpha]_D^{22} +109,6$ (*c* 1,0, MeOH)), entretanto em baixo rendimento (2,0 mg; 23% para duas etapas). Esta rota sintética permitiu a obtenção de **1** em 15 etapas a partir do (*S*)-3-hidróxi-2-metilpropanoato de metila e 2,3% de rendimento global.⁶



Esquema 29. Síntese total da (+)-crocacina A (1)

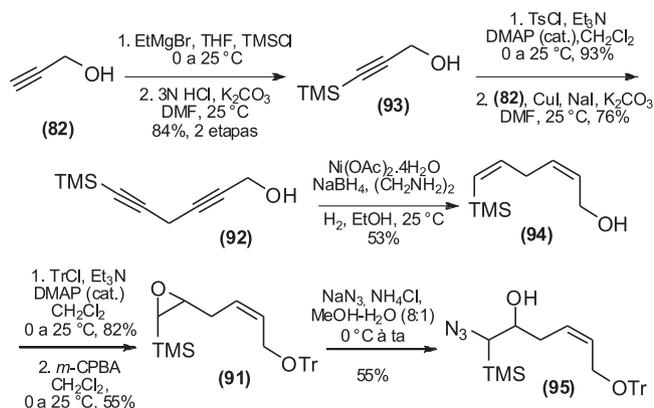
Síntese de Chakraborty e colaboradores⁷

A segunda síntese total da crocacina A (**1**) também foi relatada em 2003 por Chakraborty e Laxman.⁷ A análise retrossintética mostra que a dupla ligação (*Z*)-8,9-enamida pode ser construída a partir de reação de eliminação de Peterson de um β -hidróxi silano na etapa final (Esquema 30). O intermediário α -azido- β -hidroxialquilsilano **90** poderia ser gerado após abertura regioseletiva com íon azida do sililepóxido **91**. Este sililepóxido seria obtido a partir de um precursor (*Z*)-5,6-enoicoamida, construído por redução parcial estereosseletiva do 1,4-diino **92**.



Esquema 30. Planejamento retrossintético de Chakraborty para obtenção da crocacina A (**1**)⁷

A síntese foi iniciada a partir do álcool propargílico (**82**), o qual foi transformado no derivado acetilênico sililado **93** (84%, 2 etapas) via formação do diânion acetilídico, o qual é posteriormente sililado na presença de TMSCl para fornecer **93** (Esquema 31). A hidroxila primária em **93** foi funcionalizada para tosilato (93%) o qual foi acoplado a outra subunidade do alcino **82** via uma reação mediada por Cu(I)^{62,65} levando ao 1,4-diino **92** em 76% de rendimento. Redução parcial estereosseletiva de **92** usando P-2 Ni^{63,65} levou à formação do dieno **94** (53%). Nesta condição também foi observada a redução completa da extremidade do término álcool propargílico. A epoxidação do vinilsilano foi realizada com sucesso após promover o aumento do impedimento estereo e a diminuição da contribuição eletrônica da hidroxila alílica em **94**. Para isto a hidroxila em **94** foi protegida com TrCl (82%) e a sililvinil olefina



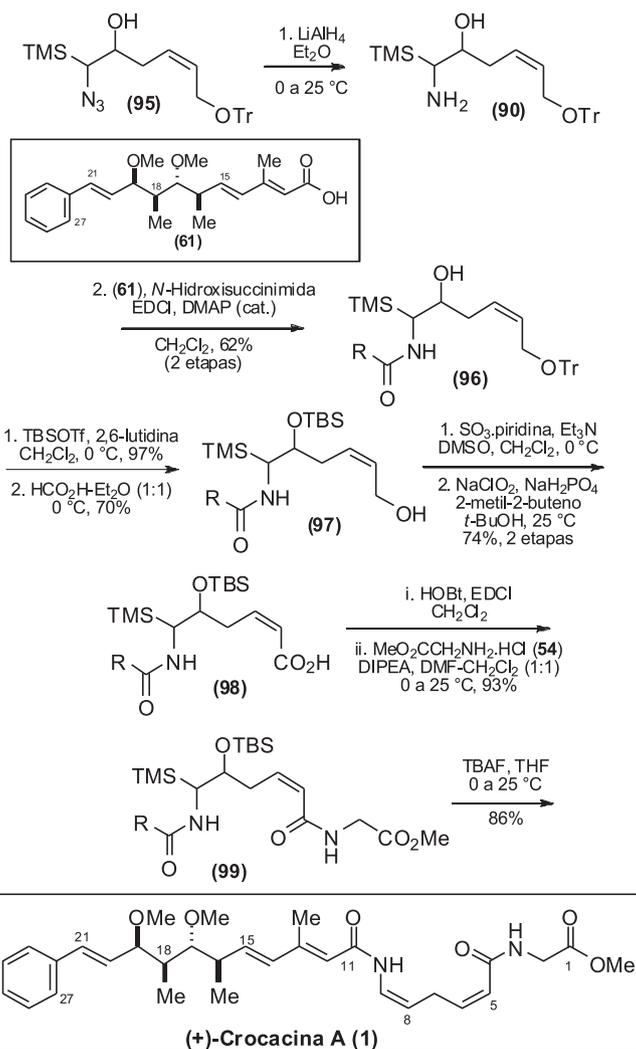
Esquema 31. Obtenção do α -azido- β -hidroxialquilsilano **90**

foi epoxidada com *m*-CPBA fornecendo **91** em 55% de rendimento (os subprodutos incluem o diepóxido e o outro epóxido). O epóxido **91** foi aberto regioseletivamente no centro sililsubstituído após tratamento com NaN₃ na presença de NH₄Cl para fornecer o α -azido- β -hidroxialquilsilano **95** em 55% de rendimento.⁵⁷

O grupo azida em **95** foi seletivamente reduzido para amina na presença de LiAlH₄ e o produto resultante **90** acoplado diretamente com o ácido **61** preparado na síntese da crocacina C⁴ (Esquema 32). Esta reação foi promovida pelo tratamento de **61** com hidrocloreto de *N*-hidroxisuccinimida usando 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) na presença de quantidades catalíticas de DMAP. Nestas condições a amida **96** foi obtida em 62% de rendimento a partir de **95**.

Seqüência de proteção e desproteção seletiva forneceu o álcool (*Z*)-alílico **97** em 68% de rendimento para duas etapas. Oxidação em duas etapas (74%) seguida por reação do ácido resultante com o éster metílico da glicina (**54**) forneceu o intermediário avançado **99** (93%) (Esquema 32).

Finalmente, desproteção da hidroxila com -TBS utilizando TBAF forneceu o intermediário oxianion que realizou uma reação de eliminação de Peterson *in situ*, permitindo a instalação da função *cis* enamida com completa estereosseletividade em 86% de



EDCI: hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

Esquema 32. Síntese total da (+)-crocacina A (**1**) por Chakraborty e colaboradores⁷

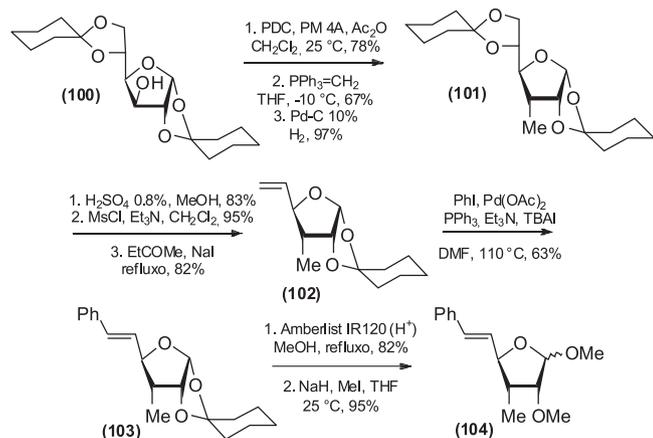
rendimento, resultando em uma aproximação muito bem sucedida para completar a síntese total da (+)-crocacina A (**1**) (Esquema 32). A estratégia explorada por Chakraborty permitiu a obtenção da crocacina A em 23 etapas a partir da *N*-aciloxazolidinona **19** e 2,4% de rendimento global.⁷

SÍNTESES FORMAIS DAS CROCACINAS

Síntese do intermediário comum **14** por Gurjar e colaboradores¹¹

Em 2003, Gurjar e colaboradores¹¹ desenvolveram uma alternativa sintética baseada na transformação de carboidratos para chegar ao fragmento **14** (Esquema 3) comum às sínteses relatadas para as crocacinas. Nesta aproximação, os centros quirais da *D*-glicose foram transformados para produzir **14** estereosseletivamente.

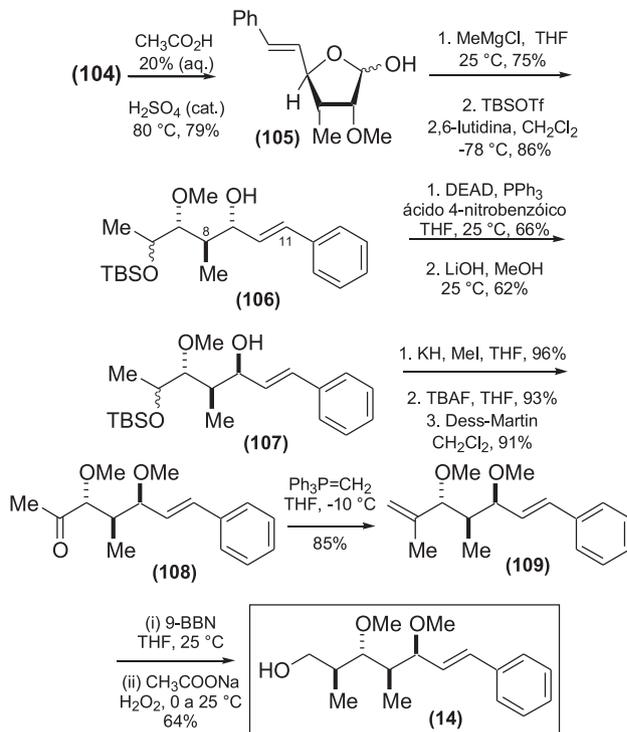
A seqüência desenvolvida parte da 1,2:5,6-Di-*O*-cicloexilideno-*D*-glucofuranose **100**⁶⁶ (Esquema 33), a qual foi submetida às reações sucessivas de oxidação (78%), Wittig (67%) e redução catalítica da dupla resultante (97%), fornecendo o derivado 3-*C*-metil-3-deoxi **101**. Tratamento de **101** com H₂SO₄ em MeOH, seguido de mesilação e refluxo com NaI em butanona, conduz à olefina **102** em bons rendimentos. A conversão de **102** para o derivado 5,6-eno **103** foi realizada utilizando condições padrão da reação de Heck,^{67,68} fornecendo o derivado *trans*-estireno **103** (63%), o qual foi tratado com Amberlyst IR120 em MeOH, conduzindo ao metilfuranosídeo intermediário, no qual a hidroxila em C2 foi metilada utilizando NaH e MeI para fornecer **104** em 78% de rendimento para a seqüência de 2 etapas.



Esquema 33. Obtenção do metilfuranosídeo **104**

Hidrólise do furanosídeo **104** (Esquema 34) resultou na formação de **105** (79%), que foi tratado com MeMgCl em THF, fornecendo o diol acíclico (79%). A hidroxila no carbono correspondente a C6 (em **3**) foi protegida com o grupo TBS fornecendo o álcool **106** (86%). A hidroxila secundária livre em C9 passou por uma reação de inversão de Mitsunobu (66%) seguida por hidrólise com LiOH em MeOH conduzindo ao composto **107** (62%). A hidroxila em C9 foi metilada (96%) e após a seqüência de desproteção, oxidação (resultando em **108**) e reação de Wittig, uma reação de hidroboração-oxidação⁶⁹ régio- e diastereosseletiva de **109** promoveu a formação exclusiva do intermediário **14** em bons rendimentos (Esquema 34).

Apesar de a rota apresentada ser bastante extensa (19 etapas a partir da *D*-glucofuranose **100**), ela parte de matéria-prima abundante e acessível e fornece o intermediário **14** para a síntese das



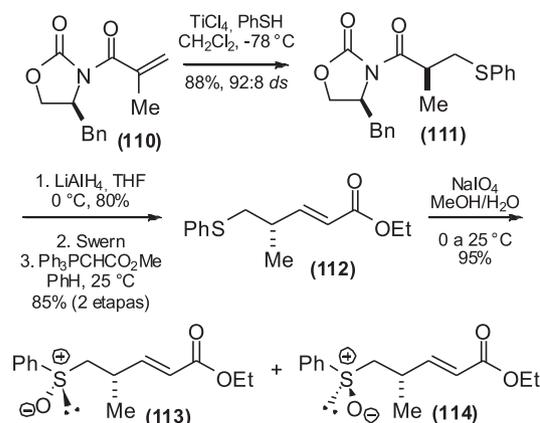
Esquema 34. Obtenção do fragmento **14** comum às rotas sintéticas

crocacinas de maneira enantiosseletiva. Um outro diferencial é a obtenção do fragmento acíclico a partir de um substrato de partida cíclico.

Síntese do enantiômero do intermediário comum **14** por Raghavan e colaboradores¹²

Nesta aproximação desenvolvida em 2004 pelo grupo de Raghavan,¹² foi realizada a síntese do enantiômero de **14**. O grupo explora uma reação de heterofuncionalização de alceno mediada por trifluoroacetato de mercúrio via participação intramolecular de um grupo sulfínil.

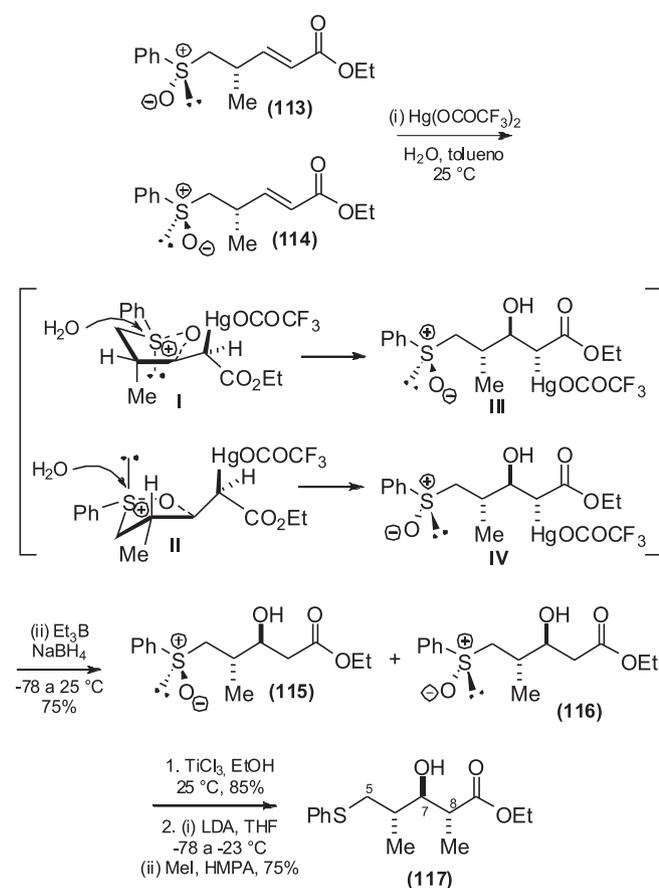
A rota inicia-se a partir da reação de adição de Michael do tiofenol à oxazolidinona **110**⁷⁰ promovida por tetracloreto de titânio, fornecendo o sulfeto **111** em 88% de rendimento e 84% de diastereosseletividade (Esquema 35).⁷¹ Clivagem reductiva do auxiliar quiral, seguida por oxidação de Swern⁴² do álcool resultante e reação de Wittig forneceu exclusivamente o éster (*E*)- α,β -insaturado **112** em 85% de rendimento (2 etapas). Oxidação do sulfeto **112**



Esquema 35. Obtenção dos sulfóxidos diastereoisoméricos **113** e **114**

com NaIO_4 ⁷² forneceu uma mistura equimolar e inseparável dos sulfóxidos **113** e **114** em 85% de rendimento.

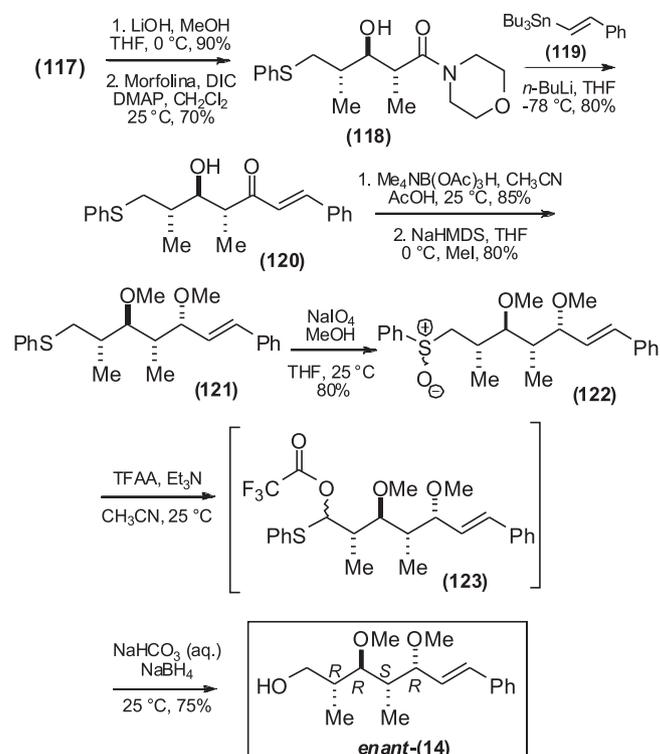
Tratamento da mistura de sulfóxidos insaturados com trifluoroacetato de mercúrio em água:tolueno forneceu os hidroxiésteres **115** e **116** (75%, 18:1 *ed*) após demercuração dos organomercúrios formados (III e IV) com NaBH_4 (Esquema 36).⁷³ A régio- e diastereosseletividade observada na reação com mercúrio pode ser atribuída à formação dos sulfoxônios intermediários I e II pelo ataque nucleofílico dos grupos sulfínica às olefinas complexadas ao íon mercurínico. Subseqüente hidrólise (resultante do ataque da água ao enxofre)⁷⁴ fornece os organomercúrio intermediários III e IV, os quais após demercuração conduzem aos produtos **115** e **116**. A indução assimétrica é influenciada pelos substituintes de forma a minimizar interação alílica A^{1,3} e a configuração no sulfóxido não exerce nenhuma influência sobre a estereoquímica resultante.



Esquema 36. Obtenção do sulfeto **117**

O grupo metila em C8 (numeração de **3**) foi introduzido via uma reação de alquilação de Frater (Esquema 36).⁷⁵ Para evitar alquilação em C5, o grupo sulfínica em **115** e **116** foi reduzido a sulfeto por tratamento com TiCl_3 ⁷⁶ (85%) e o produto resultante, tratado com LDA levando à formação do diânion que, após adição de MeI , forneceu **117**, juntamente com o diastereoisômero em uma proporção de 4:1 (75%).

Hidrólise de **117** seguida por tratamento com morfolina promoveu a formação da amida **118** (63%, 2 etapas), que foi tratada com o ânion de lítio gerado a partir da vinilestanana **119** fornecendo a cetona insaturada **120** em 80% de rendimento (Esquema 37). Redução da carbonila dirigida pelo grupo hidroxila forneceu o diol 1,3-*anti*⁷⁷ (85%), no qual as hidroxilas foram metiladas para conduzir ao dimetiléter **121** (80%). Nova oxidação do sulfeto forneceu novamente a mistura de sulfóxidos **122** (80%), que foram tratados com anidrido



Esquema 37. Obtenção do álcool enantio-**14**

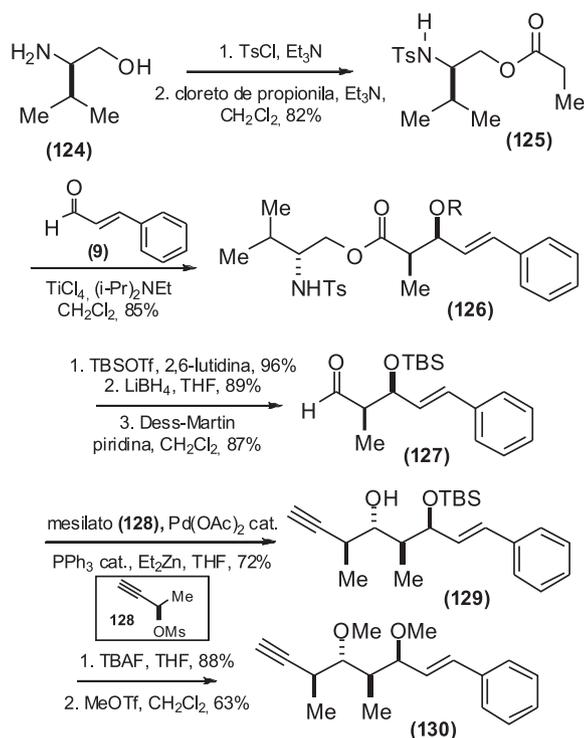
trifluoroacético (TFAA) e Et_3N e após rearranjo de Pummerer⁷⁸ forneceram o intermediário **123**, o qual sem ser isolado foi submetido à hidrólise, promovendo a formação do álcool enantio-**14**.

Síntese formal das crocacinas por Fürstner e colaboradores¹³

Em 2005, Fürstner e colaboradores¹³ relataram a síntese do fragmento policetídeo **61** e do derivado correspondente ao éster *t*-butílico, os quais podem ser convertidos aos compostos da família das crocacinas. As estratégias utilizadas envolvem a aplicação de uma reação aldólica *syn*-seletiva mediada por titânio e controlada por um auxiliar derivado do valinol, uma reação de adição *anti*-seletiva catalisada por Pd e mediada por zinco de um mesilato propargílico ao aldeído quiral derivado do álcool **35** (Esquema 11) e a utilização comparativa das condições de Stille e Suzuki para a reação de acoplamento cruzado para a instalação do dieno.

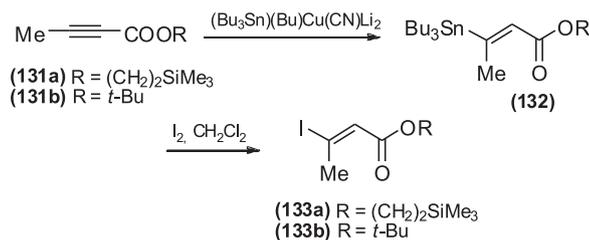
Os autores optaram por realizar a reação aldólica utilizando o éster **125** contendo um auxiliar quiral derivado do valinol,⁷⁹ o qual pode ser preparado a partir de **124** (em 82% de rendimento) por adição sucessiva de cloreto de tosilato e cloreto de propanoila na presença de excesso de trietilamina (Esquema 38). Reação aldólica mediada por titânio entre **125** e o cinamaldeído (**9**) forneceu o produto aldólico **126** em 85% de rendimento e 10:1 de diastereosseletividade. Após proteção da hidroxila secundária em **126** (–OTBS), o auxiliar foi removido por clivagem redutiva na presença de LiBH_4 (89%) e o álcool resultante oxidado pela periodinana de Dess-Martin para fornecer o aldeído **127** em 87% de rendimento.

Reação de adição do mesilato **128** ao aldeído **127** na presença de Et_2Zn e quantidades catalíticas de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e PPh_3 , de acordo com o procedimento descrito por Marshall,⁸⁰ promoveu a formação do alcino **129** (72%, *ed* > 12:1) com alta seletividade *anti* e excelente nível de controle do reagente (Esquema 38). O alcino resultante foi imediatamente tratado com TBAF em THF para desproteção da hidroxila secundária (88%) e as hidroxilas no diol resultante foram metiladas na presença de triflato de metila (MeOTf)

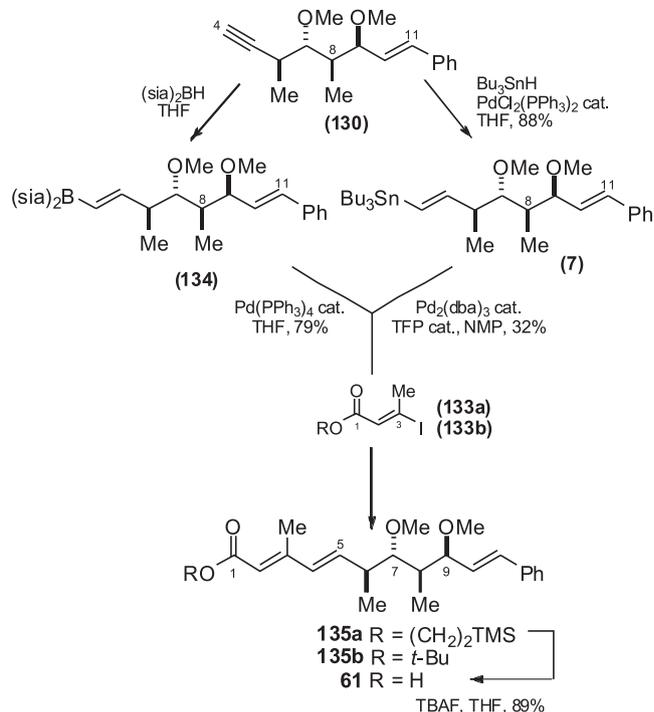
Esquema 38. Obtenção do alcino **130**

e 2,6-di-*t*-butil-metilpiridina para fornecer o alcino **130** em 63% de rendimento.

Os iodetos **133a** e **133b** (Esquema 39) foram selecionados para participar da reação de acoplamento cruzado e formação do éster $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturado no produto final. A síntese dos iodetos baseia-se na adição estereosseletiva de estanilcuprato⁸¹ ao alquinoato **131** seguido por troca Sn-I em **132** com retenção da estereoquímica da dupla ligação.

Esquema 39. Obtenção dos iodetos vinílicos **133a** e **133b**

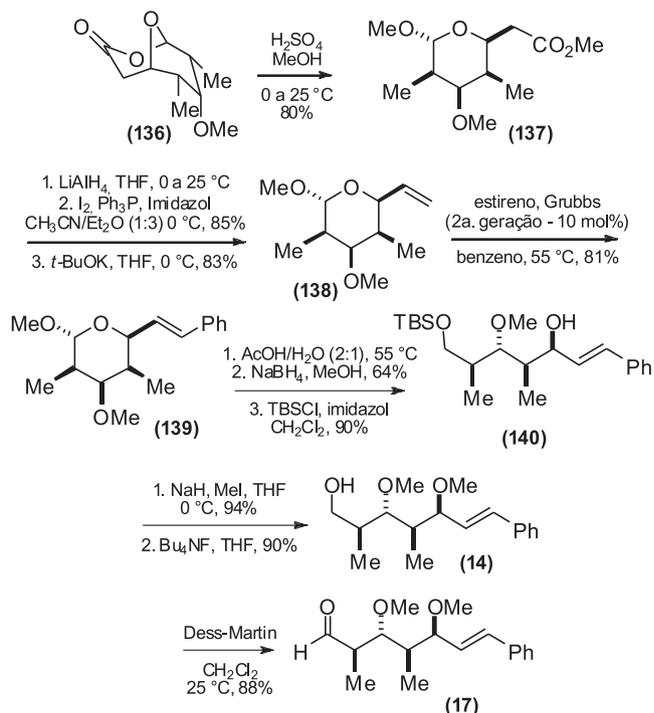
Para promover as reações de acoplamento cruzado, o alcino **130** foi hidroestanolado na presença de Bu₃SnH e quantidades catalíticas de PdCl₂(PPh₃) formando a alquenilestanana **7** em 88% de rendimento. Foram realizadas várias tentativas de acoplamento entre os fragmentos utilizando variações da condição de Stille, entretanto o produto de acoplamento desejado foi obtido apenas em baixos rendimentos (30-40%). Em uma tentativa de remediar este problema, os autores exploraram como alternativa utilizar as condições de Suzuki, fazendo-se a hidroboração de **130** com bis(siamil)borana ((Sia)₂BH) seguida por reação catalisada por paládio com os iodetos vinílicos **133a** a **133b**, o que permitiu a obtenção de **135b** em rendimentos satisfatórios (79%). Finalmente, tratamento de **135a** com TBAF em THF promove a formação do ácido carboxílico **61** em 89% de rendimento. Esta via sintética possibilitou a preparação de um intermediário viável para a aplicação na síntese dos membros da família das crocacinas e utiliza 9 etapas na seqüência linear mais longa.

Esquema 40. Obtenção dos trienoatos **61** e **135b**

Síntese formal das crocacinas por Yadav e colaboradores¹⁴

Em 2007, Yadav e colaboradores¹⁴ relataram a síntese formal da crocacinina C explorando reações de hidroboração assimétrica, metátese cruzada e reação de olefinação de Julia modificada para a obtenção do trienoato linear **26** (Esquema 9).

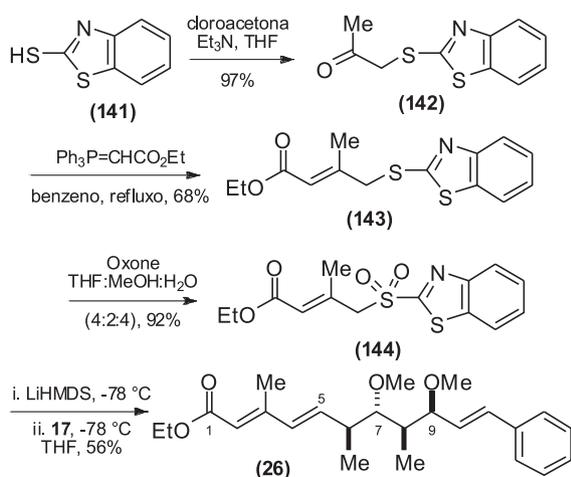
A síntese inicia-se com a metanólise catalisada por ácido da lactona bicíclica **136** para fornecer o éster **137** em 80% de rendimento (Esquema 41). Redução do éster para álcool primário na

Esquema 41. Obtenção do aldeído **17**

presença de LiAlH_4 , seguida por formação do iodeto e subsequente eliminação catalisada por base resultou na formação da olefina **138**. A olefina **138** foi utilizada em uma reação de metátese cruzada de olefinas com estireno na presença de catalisador de Grubbs de 2ª geração (10 mol% em benzeno)⁸² para fornecer o derivado *trans*-estireno **139** em 81% de rendimento (*E:Z* 98:2). Hidrólise ácida do éter-lactol **139** seguida por redução mediada por NaBH_4 resultou na formação do 1,5-diol (64% de rendimento) no qual a hidroxila primária foi seletivamente protegida na presença de TBSCl e imidazol para fornecer **140** (90%). A hidroxila secundária foi metilada (94%) e após dessililação (90%), o álcool primário **14**, comum às outras rotas, foi oxidado com Dess-Martin para fornecer o aldeído **17** em 88% de rendimento.

A sulfona **144** necessária para o acoplamento de Julia foi sintetizada a partir do mercaptobenzotriazol (MBT) **141** (Esquema 42). Tratamento de **141** com cloroacetona na presença de trietilamina forneceu a cetona **142** (97%) que participou de uma reação de Wittig com ílideo estabilizado ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$) fornecendo o éster α,β -insaturado **143** (68%), no qual o sulfeto foi oxidado com Oxone® resultando na formação de **144** (93%).

Os fragmentos **17** e **144** foram acoplados via reação de olefinação de Julia modificada, na qual a sulfona pré-litiada reagiu com o aldeído **17** para fornecer o trienoato **26** (56%), intermediário conhecido nas rotas para síntese total das crocacinas.⁴

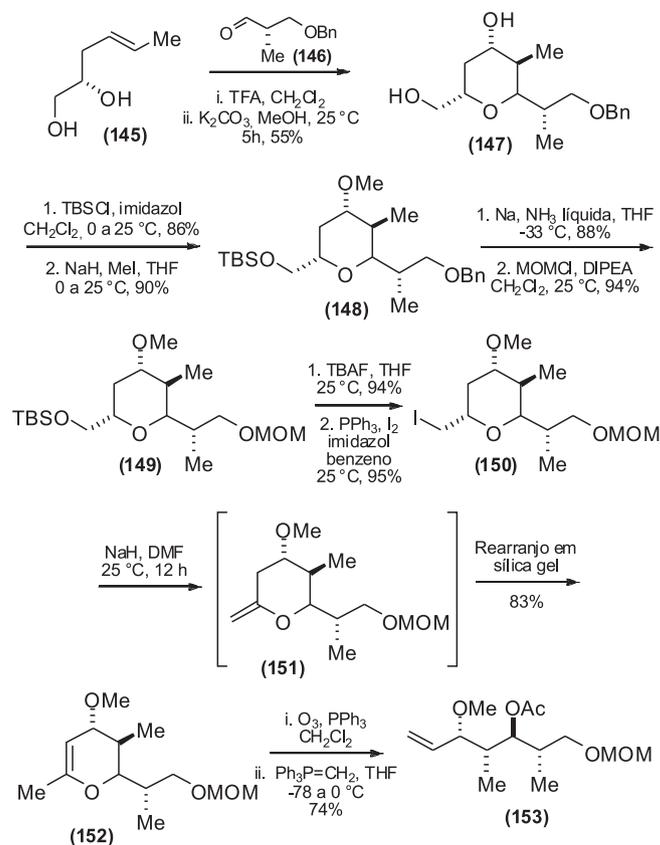


Esquema 42. Síntese formal das crocacinas por Yadav e colaboradores

Segunda síntese formal das crocacinas por Yadav e colaboradores¹⁵

Também em 2007 Yadav¹⁵ publicou uma segunda rota para a síntese formal estereosseletiva das crocacinas via reação de ciclização de Prins (Esquemas 43 e 44). A ciclização de Prins tem se tornado uma ferramenta sintética poderosa para a construção de tetraidropiranos polissubstituídos e sido amplamente aplicada na síntese de produtos naturais.⁸³

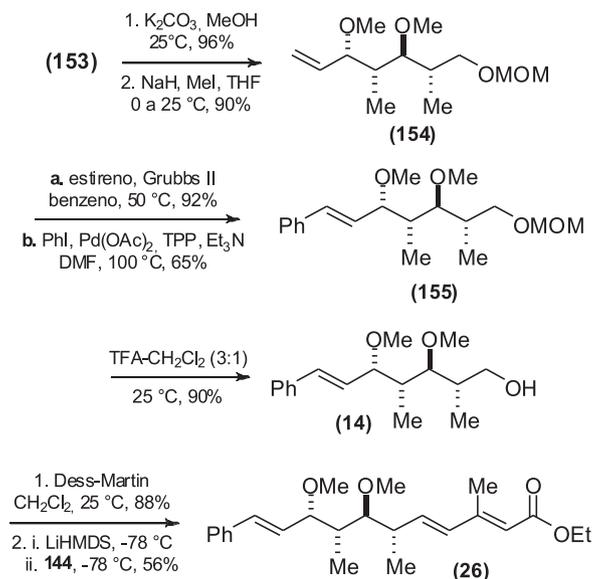
A síntese inicia-se com a reação de ciclização de Prins entre o álcool homoalílico **145** (preparado a partir do éter (*S*)-benzilglicídico)⁸⁴ e o aldeído **146**⁸⁵ na presença de TFA, a qual resultou no pirano tetrassubstituído **147** (55% de rendimento) após hidrólise do trifluoroacetato resultante com K_2CO_3 em MeOH (Esquema 43). A hidroxila primária em **147** foi seletivamente protegida na presença de TBSCl e imidazol (86%) e a hidroxila secundária metilada (MeI, NaH) para fornecer o composto **148** (90%). Debenzilação de **148** sob condição de Birch forneceu o álcool primário correspondente (88%), no qual a hidroxila foi protegida na presença de MOMCl e DIPEA para fornecer **149** em 94% de rendimento.



Esquema 43. Obtenção do intermediário acíclico **153**

Clivagem do éter de silício (TBAF, 94%) seguida por tratamento do álcool resultante com trifetilfosfina, I_2 e imidazol em benzeno levou ao iodeto **150** em 95% de rendimento, no qual foi promovida a eliminação de HI ⁸⁶ utilizando NaH em DMF, produzindo a olefina *exo*-enólica **151** que sofreu rearranjo para formar a olefina *endo*-**152** em 83% de rendimento após coluna cromatográfica. O substrato **152** foi então submetido à reação de ozonólise para fornecer o acetoxialdeído intermediário, que foi tratado sem purificação prévia com trifetilfosforana resultando no produto acíclico **153** (74%).

Hidrólise de **153** na presença de K_2CO_3 em metanol (96%) se-



Esquema 44. Obtenção do trienoato **26**

guido por metilação da hidroxila secundária resultante forneceu dimetil éter **154** em 90% de rendimento (Esquema 44). A etapa seguinte envolveu uma reação de metátese cruzada de olefinas utilizando catalisador de Grubbs de 2ª geração^{82,87} (condição **a**) que possibilitou a obtenção de **155** em 92% de rendimento. Alternativamente, foi testada a reação nas condições de acoplamento de Heck⁸⁸ (condição **b**) entre **154** e iodobenzeno na presença de Pd(OAc)₂, PPh₃ e Et₃N em DMF promovendo a formação de **155** em 65% de rendimento. Remoção do grupo protetor MOM (90%) no intermediário **155** forneceu o álcool **14**, comum às demais sínteses.³⁻¹⁰ As etapas finais envolvem a oxidação de **14** com Dess-Martin e reação de olefinação de Julia modificada com **144** para obtenção do trienoato **26** conforme descrito anteriormente,¹⁴ em 50% de rendimento para as duas etapas.

CONCLUSÕES

Nesta revisão foram apresentadas as principais abordagens sintéticas que promoveram as sínteses totais de antibióticos complexos do grupo das crocacinas. As sínteses relatadas apresentam de forma sucinta as diversas estratégias utilizadas na construção dos sistemas polipropionatos, duplas ligações conjugadas e instalação de funcionalidades do tipo enamidas com geometria *Z* entre outras reações. É possível perceber o imenso potencial que a síntese orgânica oferece para a construção de moléculas complexas e destacamos também a possibilidade de idealização e desenvolvimento no Brasil da síntese total e competitiva de moléculas complexas.

AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e ao Conselho Nacional para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro. Os autores cumprimentam a todos que lutaram em prol do fortalecimento da Sociedade Brasileira de Química e das publicações *Química Nova* e *Journal of the Brazilian Chemical Society* nestes 30 anos; a Profa. Helena Ferraz incontestavelmente faz parte deste grupo. Gostariamos de agradecer especialmente ao Prof. G. L. Barron (University of Guelph) que cordialmente nos permitiu o uso da fotografia de “*Chondromyces crocatus* - the bacterium that wanted to be a fungus!” nesta publicação.

REFERÊNCIAS E NOTAS

- Jansen, R.; Washausen, P.; Kunze, B.; Reichenbach, H.; Höfle, G.; *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1085; Kunze, B.; Jansen, R.; Höfle, G.; Reichenbach, H.; *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 881.
- A numeração adotada para os átomos segue a originalmente utilizada por Jansen e colaboradores na referência 1.
- Feutrill, J. T.; Lilly, M. J.; Rizzacasa, M. A.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3365.
- Chakraborty, T. K.; Jayaprakash, S.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 497; Chakraborty, T. K.; Jayaprakash, S.; Laxman, P.; *Tetrahedron* **2001**, *46*, 9461.
- Dias, L. C.; de Oliveira, L. G.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3951.
- Feutrill, J. T.; Rizzacasa, M. A.; *Aust. J. Chem.* **2003**, *56*, 783.
- Chakraborty, T. K.; Laxman, P.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4989.
- Feutrill, J. T.; Lilly, M. J.; Rizzacasa, M. A.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 525.
- Chakraborty, T. K.; Laxman, P.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2645.
- Dias, L. C.; de Oliveira, L. G.; Vilcachagua, J. D.; Nigsch, F.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2225; Dias, L. C.; de Oliveira, L. G.; Meira, P. R. R.; *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 163.
- Gurjar, M. K.; Khaladkar, T. P.; Borhade, R. G.; Murugan, A.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5183.
- Raghavan, S.; Reddy, R.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5593.
- Basev, M.; Brehm, C.; Fürstner, A.; *Coll. Czech. Chem. Commun.* **2005**, *70*, 1696.
- Yadav, J. S.; Reddy, P. V.; Chandraiah, L.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 145.
- Yadav, J. S.; Reddy, M. S.; Rao, P. P.; Prasad, A. R.; *Synlett* **2007**, 2049.
- Os cálculos foram realizados com a estrutura de **3**, que representa o elemento estrutural relevante para a atribuição da estereoquímica relativa. Para as buscas conformacionais, o HyperChem (versão 5.1) foi equipado com o módulo ChemPlus (versão 2.0).
- Para uma discussão sobre centros quirais e estereogênicos ver: Fujita, S.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11629; Fujita, S.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3158.
- Crowley, P. J.; Aspinall, I. H.; Gillen, K.; Godfrey, C. R. A.; Devillers, I. M.; Munns, G. R.; Sageot, O. -A.; Swanborough, J.; Worthington, P. A.; Williams, J.; *Chimia* **2003**, *57*, 685.
- Wu, Y.; Seguil, O. R.; De Brabander, J. K.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4241.
- Gentle, C. A.; Bugg, T. D. H.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1279.
- Stille, J. K.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508; Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. Em *Organic Reactions*; Paquette, L. A., ed.; J. Wiley and Sons: New York, 1997.
- Uma metodologia similar foi utilizada para introduzir o fragmento (*E,E*)-dienoácido da reveromicina B: Cuzzupe, A. N.; Hutton, C. A.; Lilly, M. J.; Mann, R. K.; Rizzacasa, M. A.; Zammit, S. C.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 191.
- Paterson, I.; Tillyer, R. D.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4233; Paterson, I.; Norcross, R. D.; Ward, R. A.; Romea, P.; Lister, M. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11287; Paterson, I.; Nowak, T.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8243; Forsyth, C. J.; Lee, C. S.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6449.
- Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.
- Preparada a partir do (*S*)-3-hidróxi-2-metilpropanoato de metila em 3 etapas (46% de rendimento).
- A estereoquímica relativa do diol **11** foi confirmada por análise dos deslocamentos químicos no espectro de RMN de ¹³C do respectivo dimetilacetona: Rychnovsky, S. D.; Rogers, B.; Yang, G.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511; Evans, D. A.; Reiger, D. L.; Gage, J. R.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099.
- Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O.; *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 885.
- Dess, D. B.; Martin, J. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277; Dess, D. B.; Martin, J. C.; *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155; Ireland, R. E.; Liu, L.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899.
- Hodgson, D. M.; Foley, A. M.; Lovell, P. J.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6419; Hodgson, D. M.; Foley, A. M.; Boulton, L. T.; Lovell, P. J.; Maw, G. N.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2911.
- LeNoble, W. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3897.
- Chen, S. -H.; Horvath, R. F.; Jöglar, J.; Fisher, M. J.; Danishefsky, S. J.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5834.
- Basha, A.; Lipton, N.; Weinreb, S. M.; *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4171; Levin, J. I.; Turos, E.; Weinreb, S. M.; *Synth. Commun.* **1982**, 989.
- Mata, E. G.; Thomas, E. J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 785.
- Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883; Delaunay, D.; Toupet, L.; Le Corre, M.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6604.
- Katsuki, S.; Sharpless, K. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974; Katsuki, T.; Martin, V. S.; *Org. React.* **1996**, *48*, 1.
- Sano, S.; Kobayashi, Y.; Kondo, T.; Takebayashi, M.; Maruyama, S.; Fujita, T.; Nagao, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2097; Nagao, Y.; Kawabata, K.; Seno, K.; Fujita, E.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2470.
- Chakraborty, T. K.; Joshi, S. P.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2043.
- Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essenfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183; Rathke, M. W.; Nowak, M.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2624.
- O dietilfosfonato **18** foi preparado em duas etapas a partir do 3-metil-2-butenolato de etila (ver ref. 33).
- Gage, J. R.; Evans, D. A.; *Org. Synth.* **1989**, *68*, 83; Dias, L. C.; de Oliveira, L. G.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2587; Dias, L. C.; de Oliveira, L. G.; Sousa, M. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 265.
- Sibi, M. P.; *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, *25*, 15.
- Mancuso, A. J.; Swern, D.; *Synthesis* **1981**, 165; Mancuso, A. J.; Huang, S. -L.; Swern, D.; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480.
- Dias, L. C.; Sousa, M. A.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5625; Dias, L. C.; Meira, P. R. R.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 185; Dias, L. C.; Giacomini, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5343.
- Maruyama, K.; Ueda, M.; Sasaki, S.; Iwata, Y.; Miyazawa, M.; Miyashita, M.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4517; Jorgensen, K. B.; Koshino, H.; Nakata, T.; *Heterocycles* **1998**, *47*, 679; Isobe, M.; Kitamura, M.; Mio, S.; Goto, T.; *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 221.
- de Araujo, M. A.; Raminelli, C.; Comasseto, J. V.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 358; Krause, N.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 79; Bertz, S. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4031; Lipshutz, B. H.; Sharma, S.; Ellsworth, E. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4032; Lipshutz, B. H.; *Synlett* **1990**, 119.
- Piers, E.; Morton, H. E.; *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4263; Brabander, J. D.; Vandewalle, M.; *Synthesis* **1994**, 855.

47. Duncton, A. J.; Pattenden, G.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1235; Stille, J. K.; Groh, B. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 813; Farina, V.; *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 73; Espinet, P.; Echavarran, A. M.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704.
48. Shimasaki, H.; Kagechika, H.; Fukasawa, H.; Kawachi, E.; Shudo, K.; *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 100; Roush, W. R.; Pfeifer, L. A.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2062; Roush, W. R.; Pfeifer, L. A.; Marron, T. G.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2064; Brettle, R.; Mosedale, A. J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1988**, 2185.
49. Paterson, I.; Chen, D. Y. -K.; Aceña, J. L.; Franklin, A. S.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1513.
50. Farina, V.; Krishnan, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585.
51. Ando, K.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934.
52. Kuramochi, K.; Watanabe, H.; Kitahara, T.; *Synlett* **2000**, 397.
53. Smith III, A. B.; Zheng, J.; *Synlett* **2001**, 1019; Smith III, A. B.; Zheng, J.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6455.
54. Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434; Cuzzupe, A. N.; Hutton, C. A.; Lilly, M. J.; Mann, R. K.; McRae, K. J.; Rizzacasa, M. A.; Zammitt, S. C.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2382.
55. Bal, B. S.; Childers, W. E.; Pinnick, H. W.; *Tetrahedron Lett.* **1981**, *37*, 2091; Kraus, G. A.; Taschner, M. J.; *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1175.
56. Shioiri, T.; Yamada, S.; *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 849; Dias, L. C.; Diaz, G.; Ferreira, A. A.; Meira, P. R. R.; Ferreira, E.; *Synthesis* **2003**, 603; Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *Synlett* **2000**, 37.
57. Chakraborty, T. K.; Reddy, G. V.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 679; Chakraborty, T. K.; Reddy, G. V.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1335; Tomoda, S.; Matsumoto, Y.; Takeuchi, Y.; Nomura, Y.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 3283; Tomoda, S.; Matsumoto, Y.; Takeuchi, Y.; Nomura, Y.; *Chem. Lett.* **1986**, 1193.
58. Ager, D. J.; *Org. React.* **1990**, *38*, 1; Ager, D. J.; *Synthesis* **1984**, 384; Hudrlik, P. F.; Peterson, D.; Rona, R.; *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2263; Hudrlik, P. F.; Peterson, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1464.
59. Rajaram, J.; Narula, A. P. S.; Chawla, H. P. S.; Dev, S.; *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2315; Ulan, J. G.; Kuo, E.; Maier, W. F.; Rai, R. S.; Thomas, G.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3126.
60. Pan, X.; Cai, Q.; Ma, D.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1809; Jiang, L.; Job, G. E.; Klapars, A.; Buchwald, S. P.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3667.
61. Najdi, S. D.; Olmstead, M. M.; Schore, N. E.; *J. Organomet. Chem.* **1992**, *431*, 335.
62. Lapitskaia, M. A.; Vasiljeva, L. L.; Pivnitsky, K. K.; *Synthesis* **1993**, 65; Spinella, A.; Caruso, T.; Martino, M.; Sessa, C.; *Synlett* **2001**, 1971.
63. Brown, C. A.; Ahuja, V. K.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 553; Brown, C. A.; Ahuja, V. K.; *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2226.
64. Ninomiya, K.; Shioiri, T.; Yamada, S.; *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2151.
65. Guiard, S.; Santelli, M.; Parrain, J. -L.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8099; Durand, S.; Parrain, J. -L.; Santelli, M.; *Synthesis* **1998**, 1015; Jeffery, T.; Gueugnot, S.; Linstumelle, G.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *22*, 5757.
66. Rosenthal, A.; Sprinzl, M.; *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 3941.
67. Jones, J. K. N.; Thompson, J. L.; *Can. J. Chem.* **1957**, *35*, 955.
68. Whitcombe, N. J.; Hii, K. K.; Gibson, S. E.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7449; Crisp, G. T.; *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 427; Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V.; *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.
69. A reação de hidroboração-oxidação utilizando-se o catalisador de Wilkinson de grupos 2-isopropilideno terminais contendo uma hidroxila adjacente quiral e fornecendo o produto *syn* foi anteriormente descrita: Still, W. C.; Barrish, J. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2487; Burgess, K.; Cassidy, M. J.; Ohlmeyer, M. J.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1020; Burgess, K.; Ohlmeyer, M. J.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5861; Evans, D. A.; Fu, G. C.; Hoveyda, A. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6917; Burgess, K.; Ohlmeyer, M. J.; *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 11791.
70. Tseng, T. -C.; Wu, M. -J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1633.
71. Raghavan, S.; Tony, K. A.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5002; Raghavan, S.; Tony, K. A.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2639.
72. Leonard, N. J.; Johnson, C. R.; *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 282.
73. Kang, S. H.; Lee, J. H.; Lee, S. B.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 59.
74. Khuddus, M. A.; Swern, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8393.
75. Frater, G.; *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2825; Frater, G.; Muller, U.; Gunther, W.; *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1269.
76. Takahashi, T.; Iyobe, A.; Arai, Y.; Koizumi, T.; *Synthesis* **1989**, 189.
77. Evans, D. A.; Ng, H. P.; Clark, J. S.; Rieger, D. L.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2127.
78. Shainyan, B. A.; Kirpichenko, S. V.; Freeman, F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11456; Brook, A. G.; *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 77; Brook, A. G.; Bassindale, A. R. *Em Rearrangements in Ground and Excited States*; de Mayo, P., ed.; Academic Press: New York, 1980, Vol. 2, p. 149; Fujita, J.; Matsuda, H.; Kazunori Yamamoto, K.; Morii, Y.; Hashimoto, M.; Okuno, T.; Hashimoto, K.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6829.
79. Ghosh, A. K.; Kim, J. -H.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5621.
80. Marshall, J. A.; *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3163; Marshall, J. A.; Grant, C. M.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 696; Marshall, J. A.; Johns, B. A.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1501; Marshall, J. A.; Adams, N. D.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5201; Marshall, J. A.; Schaaf, G. M.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7825.
81. Fleming, I. *Em Organocopper Reagents*; Taylor, R. J. K., ed.; IRL Press: Oxford, 1994, p. 257.
82. Matos, J. M. E.; Batista, N. C.; Carvalho, R. M.; S. A. A.; Puzzi, P. N.; Mário Sanches, M.; Lima-Neto, B. S.; *Quim. Nova* **2007**, *30*, 431; Grubbs, R. H.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117; Fürstner, A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3013; Gillion, L. R.; Grubbs, R. H.; *Organometallics* **1986**, *5*, 721; Novak, B. M.; Grubbs, R. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 960; Novak, B. M.; Grubbs, R. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7542.
83. Barry, C. S. J.; Crosby, St. R.; Harding, J. R.; Hughes, R. A.; King, C. D.; Parker, G. D.; Willis, C. L.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2429; Yang, X. -F.; Mague, J. T.; Li, C. -J.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 739; Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Sekhar, K. C.; Gunasekar, D.; *Synthesis* **2001**, 885; Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, M. S.; Niranjan, N.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *210*, 99; Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, M. S.; Niranjan, N.; Prasad, A. R.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1779.
84. Furrow, M. E.; Schaus, S. E.; Jacobsen, E. N.; *J. Org. Chem.* **1998**, *68*, 6776; Yadav, J. S.; Reddy, M. S.; Prasad, A. R.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2133.
85. Trost, B. M.; Kondo, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1613; Walsh, T. F.; Toupenec, R. B.; Ujjainwalla, F.; Young, J. R.; Goulet, M. T.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5233.
86. Fuwa, H.; Okamura, Y.; Natsugari, H.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5341.
87. Quinn, K. J.; Isaacs, A. K.; Christopher, B. A. D.; Szklarz, S. C.; Arvary, R. A.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1243; Connon, S. J.; Blechert, S.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *42*, 1900.
88. Whitcombe, N. J.; Hii, K. K.; Gibson, S. E.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7449; Crisp, G. T.; *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 427; Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V.; *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.