



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0510113-1 B1



* B R P I 0 5 1 0 1 1 3 B 1 *

(22) Data do Depósito: 20/05/2005

(45) Data de Concessão: 27/09/2022

(54) Título: COMPOSTOS DE TETRACICLINAS E ANÁLOGOS DAS MESMAS

(51) Int.Cl.: C07C 233/26; A61K 31/65.

(30) Prioridade Unionista: 11/03/2005 US 60/660,947; 21/05/2004 US 60/573,623.

(73) Titular(es): PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE.

(72) Inventor(es): ANDREW G. MYERS; MARK G. CHAREST; CHRISTIAN D. LERNER; JASON D. BRUBACKER; DIONICIO R. SIEGEL.

(86) Pedido PCT: PCT US2005017831 de 20/05/2005

(87) Publicação PCT: WO 2005/112945 de 01/12/2005

(85) Data do Início da Fase Nacional: 21/11/2006

(57) Resumo: SÍNTESE DE TETRACICLINAS E ANÁLOGOS DA MESMA. A presente invenção refere-se à classe tetraciclina de antibióticos tem desempenhado um grande papel no tratamento de doenças infecciosas nos últimos 50 anos. No entanto, o grande uso de tetraciclinas na medicina humana e veterinária levou à resistência entre muitos organismos anteriormente suscetíveis a antibióticos tetraciclina. A síntese modular de tetraciclinas e análogos de tetraciclina descritos provê uma via eficiente e enantioseletiva para uma variedade de análogos de tetraciclina e policiclinas anteriormente inacessíveis através de sínteses e métodos semisintéticos de tetraciclina anteriores. Esses análogos podem ser usados como agentes antimicrobianos ou agentes antiproliferativos no tratamento de doenças de seres humanos ou outro animais.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS DE TETRACICLINAS E ANÁLOGOS DAS MESMAS**".

Pedidos Relacionados

O presente pedido reivindica prioridade sob 35 U.S.C. § 119(e) 5 para os pedidos de patente provisórios U.S., USSN 60/660.947 depositado em 11 de março, 2005 e USSN 60/573.623 depositado em 21 de maio, 2004, cada um deles é aqui incorporado a título de referência.

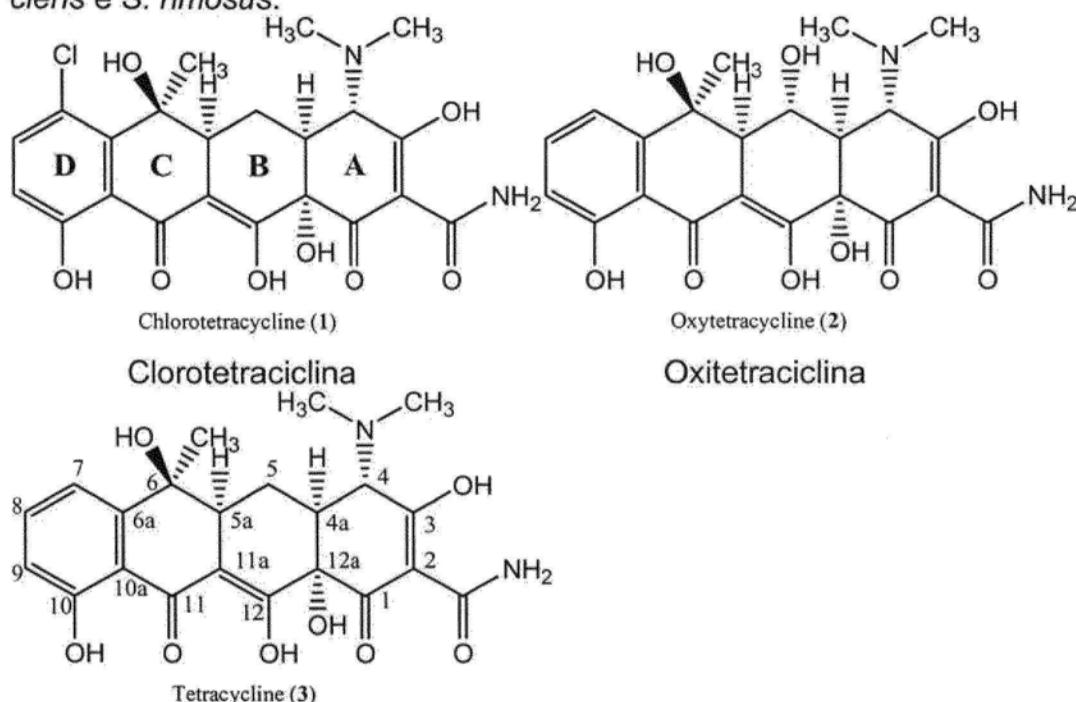
Patrocínio do Governo

O trabalho descrito aqui foi patrocinado, em parte, por doações 10 do National Institutes of Health (R01 AI48825) e da National Science Foundation (sociedade pré-doutoral R10964). O governo dos Estados Unidos pode ter certos direitos na invenção.

Antecedentes da Invenção

As tetraciclinas são agentes antimicrobianos de espectro amplo 15 que são amplamente usadas em medicina humana e veterinária (Schappinger e outros, "Tetracyclines: Antibiotic Action, Uptake and Resistance Mechanisms" *Arch. Microbiol.* 165:359-69, 1996; Mitscher, *Medicinal Research Series*, Vol. 9, The Chemistry of the Tetracycline Antibiotics, Marcel Dekker Inc. New York, 1978). A produção total de tetraciclinas através de fermentação ou semi-síntese é medida nas milhares de toneladas métricas por ano. A primeira tetraciclina, clorotetraciclina (1) (Aureomicina®), foi isolada da bactéria do solo *Streptomyces aureofaciens* pelo Lederle Laboratories (Wyeth-Ayerst Research) em 1945 (Duggar, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 51:177-181, 1948; Duggar, *Aureomycin and Preparation of Some.. Patente U.S 2,482,055, 20 1949; incorporada aqui a título de referência). A oxitetraciclina (2) foi isolada logo depois da *S. rimosus* por cientistas nos Laboratórios da Pfizer (Finlay e outros *Science* 111:85, 1950). As estruturas de clorotetraciclina e oxitetraciclina foram elucidadas por cientistas na Pfizer em colaboração com R.B. Woodward e outros na Harvard University (Hochstein e outros *J. Am. Chem. Soc.* 74:3708-3709, 1952; Hochstein e outros *J. Am. Chem. Soc.* 75:5455-30 75, 1953; Stephens e outros *J. Am. Chem. Soc.* 74:4976-77, 1952; Stephens e outros *J. Am. Chem. Soc.* 76:3568-75, 1954). A tetraciclina (3) foi por*

último preparada através da hidrogenólise de clorotetraciclina e foi verificada reter atividade antimicrobiana de clorotetraciclina e oxitetraciclina e tinha estabilidade aumentada (Boothe e outros *J. Am. Chem. Soc.* 75:4621, 1953; Conover e outros *J. Am. Chem. Soc.* 75:4622-23, 1953). A tetraciclina foi 5 mais tarde verificada ser um produto natural de *S. aureofaciens*, *S. viridofaciens* e *S. rimosus*.

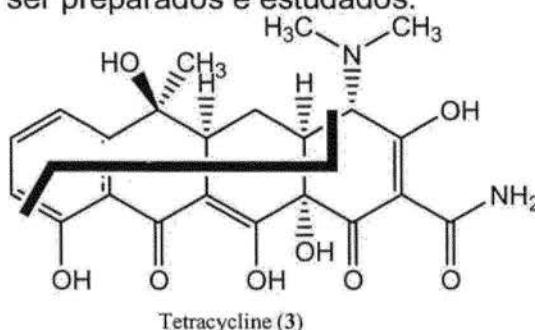


Tetraciclina

As tetraciclinas primárias de importância clínica hoje incluem 10 tetraciclina (3) (Boothe e outros *J. Am. Chem. Soc.* 75:4621, 1953), oxitetraciclina (2, Terramicina®) (Finlay e outros *Science* 111:85, 1950), doxiciclina (Stephens e outros *J. Am. Chem. Soc.* 85:2643, 1963) e minociclina (Martell e outros *J. Med. Chem.* 10:44, 1967; Martell e outros *J. Med. Chem.* 10:359, 1967). As tetraciclinas exercem sua atividade antimicrobiana através da iniciativa da síntese de proteína bacteriana (Bentley e O'Hanlon, Eds., *Anti-Infectives: Recent Advances in Chemistry and Structure-Activity Relationships* The Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 1997). A maioria das tetraciclinas é bacteriostática ao invés de bactericida (Rasmussen e outros *Antimicrob. Agents Chemother.* 35:2306-11, 1991; Primrose and Wardlaw, 15 20 Ed. "The Bacteriostatic and Bacteriocidal Action of Antibiotics" *Sourcebook of Experiments for the Teaching of Microbiology* Society for General

Microbiology, Academic Press Ltd., London, 1982). Foi proposto que após a tetraciclina passar pela membrana citoplasmática de uma bactéria ela quelate Mg^{2+} e este complexo de tetraciclina- Mg^{2+} se liga à subunidade 30S do ribossoma bacteriano (Goldman e outros *Biochemistry* 22:359-368, 1983). A ligação do complexo ao ribossoma inibe a ligação de aminoacil-tRNAs, resultando em inibição da síntese de proteína (Wissmann e outros *Forum Mikrobiol.* 292-99, 1998; Epe e outros *EMBO J.* 3:121-26, 1984). As tetraciclinas foram também verificadas se ligar à subunidade 40S de ribossoma eucariótico; no entanto, elas não atingem concentrações suficientes em células eucarióticas para realizar a síntese de proteína porque elas não são ativamente transportadas em células eucarióticas (Epe e outros *FES AMPLOLett.* 213:443-47, 1987).

Relações de estrutura-atividade para os antibióticos de tetraciclina foram determinadas empiricamente desde 50 anos de modificação semi-sintética da presente estrutura (Sum e outros *Curr. Pharm. Design* 4:119-32, 1998). Permutações com a porção esquerda superior do produto natural, também conhecida como o domínio hidrofóbico, proveram novos agentes terapeuticamente ativos, enquanto modificações do domínio hidrofóbico polar resultam em uma perda de atividade. No entanto, semi-síntese por sua natureza absoluta limitou o número de análogos de tetraciclina que podem ser preparados e estudados.



Tetraciclina

As tetraciclinas são compostas de quatro anéis de seis membros linearmente fundidos com uma densidade alta de funcionalidade polar e complexidade estereoquímica. Em 1962, Woodward e outros descreveram a primeira síntese total de 6-desmetil-6-desoxitetraciclina racêmica (sanciclina, 4), a tetraciclina biologicamente ativa mais simples (Conover e outros *J. Am.*

Chem. Soc. 84:3222-24, 1962). A via sintética foi uma conquista notável para o momento e progrediu através da construção em etapas dos anéis em uma seqüência linear de 22 etapas (rendimento geral ~0,003%). A primeira síntese enantioseletiva de (-)-tetraciclina (3) da D-glicosamina precursora do anel A (34 etapas, 0,002% de rendimento geral) foi descrita por Tatsuda e outros em 2000 (Tatsuta e outros, *Chem. Lett.*, 646-47, 2000). Outras abordagens para a síntese de antibióticos de tetraciclina, que também prosseguiram através da montagem em etapas do sistema de anel ABCD começando com precursores D ou CD, incluem a síntese de Shemyakin de (\pm)-12a-desóxi-5a,6-anidrotetraciclina (Gurevich e outros *Tetrahedron Lett.* 8:131, 1967; incorporado aqui a título de referência) e a síntese Muxfeldt de (\pm)-5-oxitetraciclina (terramicina, 22 etapas, 0,06% de rendimento) (Muxfeldt e outros *J. Am. Chem. Soc.* 101:689, 1979; incorporado aqui a título de referência). Devido ao comprimento e eficiência pobre das poucas vias existentes para tetraciclinas, que nunca foram designadas quanto à variabilidade sintética, as síntese de análogos de tetraciclina é ainda limitada.



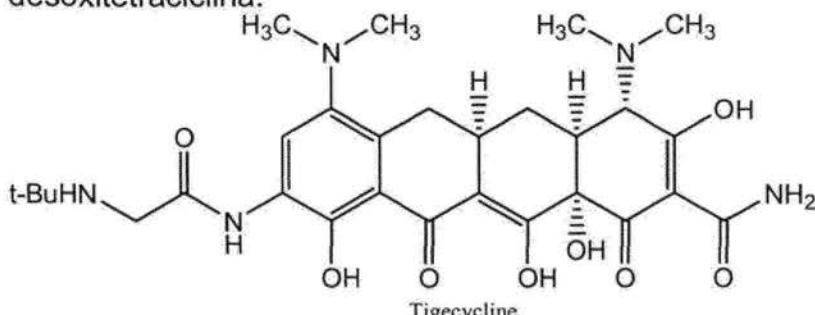
Sanciclina

Permanece a necessidade de uma via sintética prática e eficiente para análogos de tetraciclina, que seja cômoda para a preparação rápida de análogos específicos que possam ser testados quanto à atividade antibacteriana aperfeiçoada e potencialmente antitumor. Tal via permitiria a preparação de análogos de tetraciclina que não foram preparados antes.

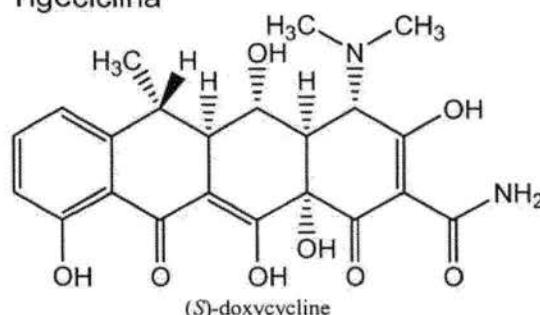
Sumário da Invenção

A presente invenção refere-se a abordagens sintéticas para preparação de análogos de tetraciclina. Essas abordagens sintéticas são particularmente úteis na preparação de 6-desoxitetraciclínas, que são mais estáveis com relação a ácido e base do que 6-hidroxitetraciclínas. Doxiciclina e

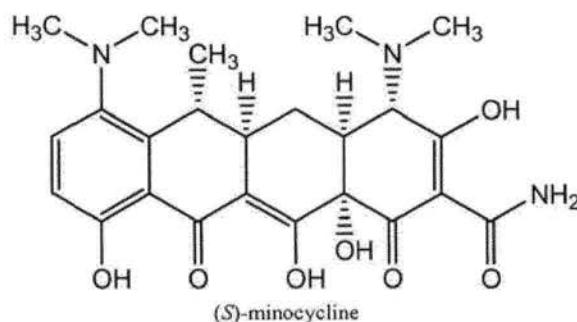
minociclina, as duas tetraciclinas mais clinicamente importantes, bem como tigeciclina, um candidato clínico avançado, são membros da classe 6-desoxitetraciclina.



Tigeciclina



5 (S)-doxiciclina



(S)-minociclina

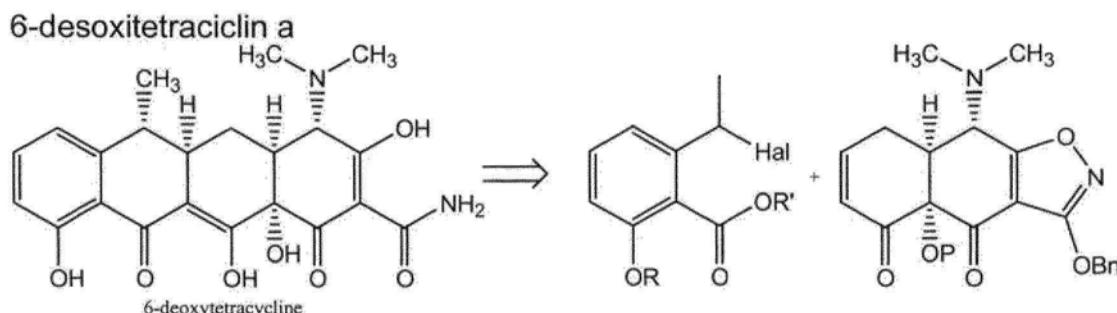
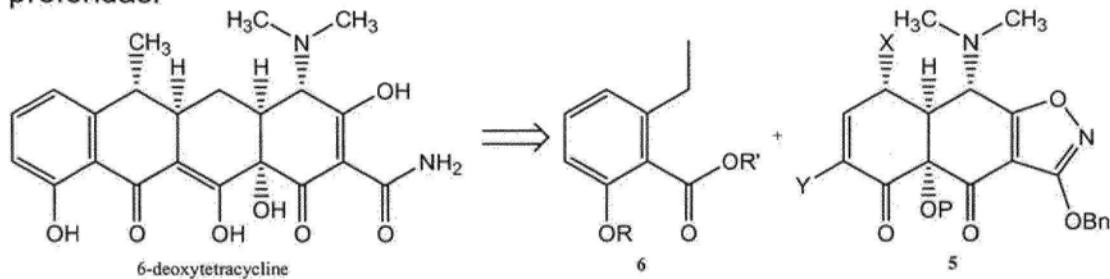
As abordagens são também úteis na preparação de 6-hidroxitetraciclinas, pentaciclinas, hexaciclinas, tetraciclinas C5-substituídas, tetraciclinas C5-não-substituídas, tetraciclinas com anéis D heterocíclicos e outros

10 análogos de tetraciclina.

Essas novas abordagens sintéticas para análogos de tetraciclina envolvem uma síntese convergente do sistema de anel tetracilina usando uma enona quiral altamente funcionalizada (5) como um intermediário-chave. A primeira abordagem envolve a reação da enona com um ânion formado através da desprotonação de um toluato (6) ou metalação de um

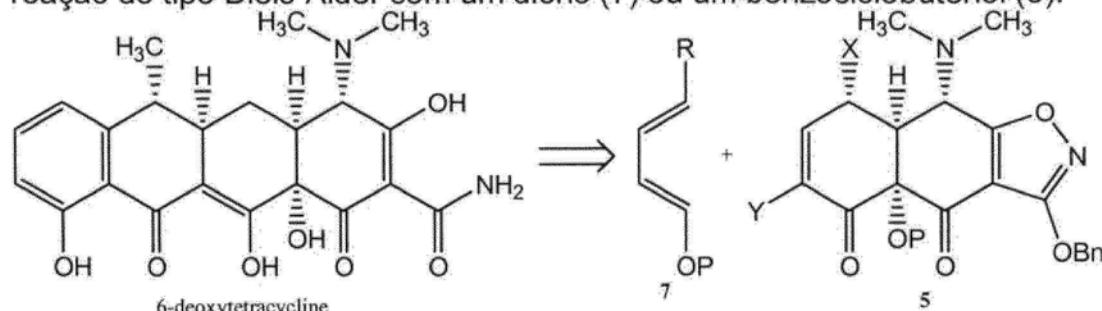
15

haleto benzílico conforme mostrado abaixo. A desprotonação de um toluate é particularmente útil na preparação de 6-desoxitetraciclinas com ou sem um substituinte C5. A metalação (por exemplo, troca de metal-halogênio (por exemplo, troca de lítio-halogênio), troca de metal-metalóide (por exemplo, troca de lítio-metalóide)) é particularmente útil na preparação de 6-desoxite-traciclinas com ou sem um substituinte C5 bem como pentaciclinas. Qualquer reagente organometálico pode ser usado no processo de ciclização. Reagentes particularmente úteis podem incluir reagentes de lítio, reagentes Grignard, reagentes de metal valente zero e complexos ato. Em certas modalidades, condições mais suaves para a reação de ciclização podem ser preferidas.

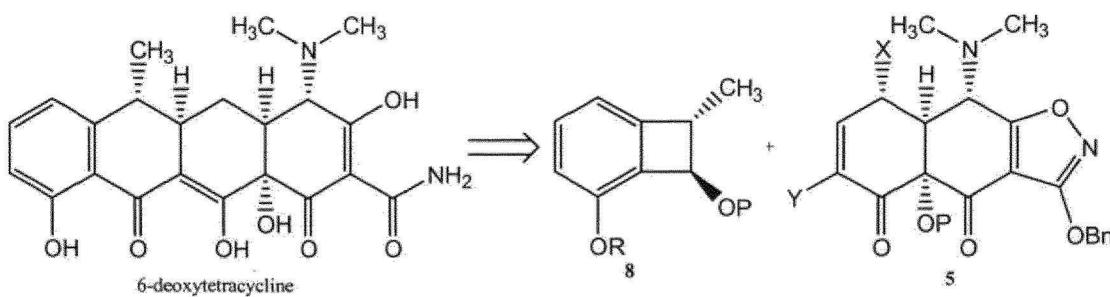


6-desoxitetraciclina

A segunda abordagem envolve reação da enona (5) em uma reação do tipo Diels-Alder com um dieno (7) ou um benzociclobuteno (8).



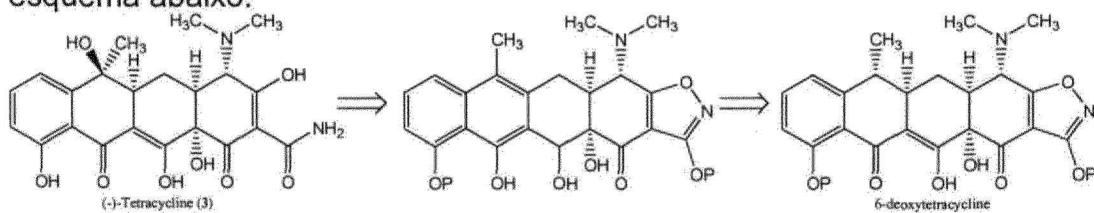
6-desoxitetraciclina



6-desoxitetracyclina

Em ambas abordagens, a enona quiral provê os anéis A e B funcionalizados do núcleo tetraciclina e o anel D é derivado do toluato (6), haleto benzílico ou benzociclobutenol (8). Ao pôr essas duas porções da molécula juntas de uma maneira enantiosseletiva o anel C é formado. Essas abordagens não apenas permitem a síntese estereosseletiva e eficiente de uma ampla variedade de análogos de tetraciclina nunca antes preparados, mas também permitem a preparação de análogos de tetraciclina onde o anel D é substituído com um anel de 5 membros, heterociclo, ou outro sistema de anel. Elas também permitem a preparação de várias pentaciclinas ou ciclinas superiores contendo carbociclos e heterociclos aromáticos e não-aromáticos.

Através da oxidação em C6 de análogos de 6-desoxitetraciclina, análogos de 6-oxitetraciclina podem ser preparados conforme mostrado no esquema abaixo:



15 (-)-Tetracyclina (3)

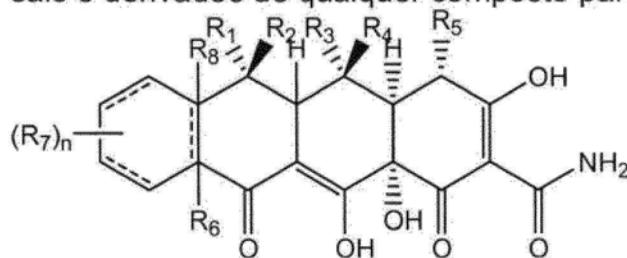
6-desoxitetracyclina

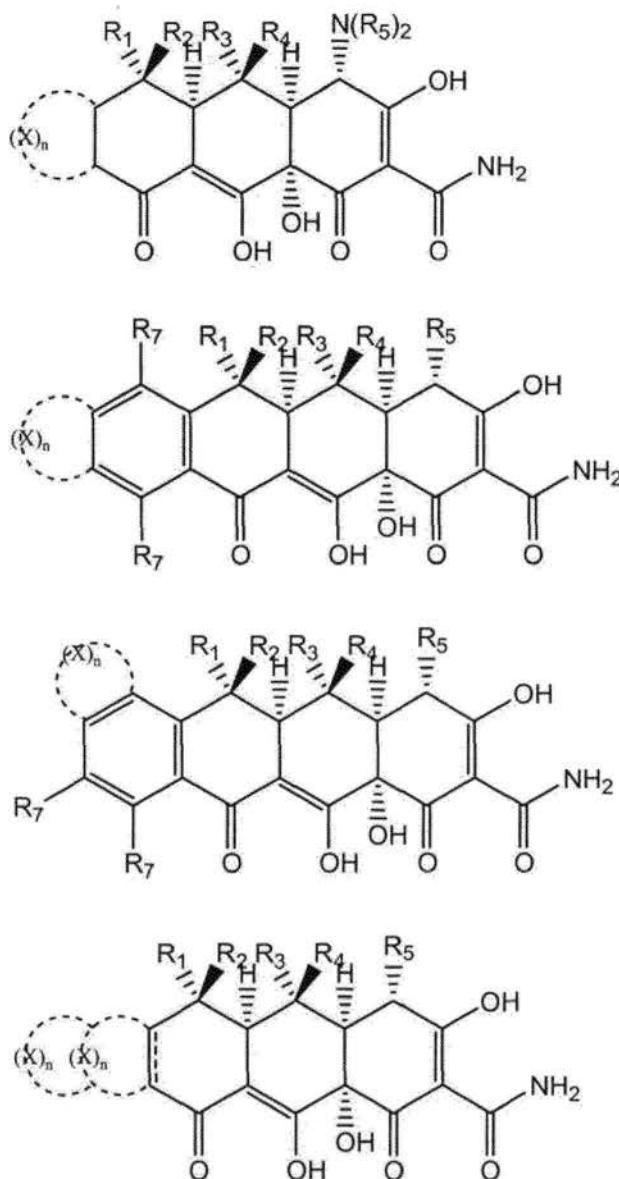
A 6-desoxitetraciclina é transformada em um intermediário naftol aromático que sofre auto-oxidação espontânea para formar o hidroperóxido. Hidrogenólise do hidroperóxido resulta na 6-oxitetraciclina. Esta oxidação de análogos de 6-desoxitetraciclina pode ser usada para preparar tetraciclinas onde o anel D é substituído com um anel de 5 membros, heterociclo, ou outros sistemas de anel bem como pentaciclinas e outras policiclinas contendo carbociclos e heterociclos aromáticos e não-aromáticos.

A presente invenção não apenas provê métodos sintéticos para preparação desses análogos de tetraciclina mas também os intermediários,

incluindo enonas quirais (5), toluatos (6), dienos (7), haletos benzílicos e benzociclobutenol (8), usados nessas sínteses, e novos derivados acessados através deles.

Algumas das classes amplas de compostos disponíveis através dessas novas abordagens e consideradas ser uma parte da presente invenção incluem tetraciclinas e vários análogos. Subclasses importantes de tetraciclinas incluem 6-desoxitetraciclinas com ou sem um grupo hidroxila C5 e 6-hidroxitetraciclinas com ou sem um grupo hidroxila C5. Muitos dos análogos disponíveis através dessas novas abordagens nunca foram sintetizados antes dadas as limitações de abordagens semi-sintéticas e sínteses totais anteriores. Por exemplo, certas substituições no anel D se tornam acessíveis usando as novas metodologias da presente invenção. Em certas classes de compostos da invenção, o anel D do análogo tetraciclina, que é geralmente um anel fenila, é substituído com uma porção heterocíclica, que pode ser bicíclica ou tricíclica. Em outras classes, o anel D é substituído com um anel não-aromático. O tamanho do anel D não é também limitado a anéis de seis membros, mas do contrário ele pode ser de três membros, quatro membros, cinco membros, seis membros, sete membros ou maior. No caso de pentaciclinas, os anéis de cinco membros podem ou não ser lineares em disposição. Cada um dos anéis D e E pode ser heterocíclico ou carbocíclico, pode ser aromático ou não-aromático e pode conter qualquer número de átomos variando de três a dez átomos. Ainda, ciclinas superiores tal como hexaciclinas podem ser preparadas. Em certas classes, o anel C pode não ser completamente formado, levando a diciclinas com o sistema de anel A-B fundido intacto. Os compostos da invenção incluem isômeros, estereoisômeros, enantiômeros, diastereômeros, tautômeros, formas protegidas, pró-fármacos, sais e derivados de qualquer composto particular.





A presente invenção inclui também intermediários úteis na síntese de compostos da presente invenção. Esses intermediários incluem enonas quirais, toluatos, haletos benzílicos e benzociclobutenol. Os intermediários incluem várias formas substituídas, isômeros, tautômeros, estereoisômeros, sais e seus derivados.

Em um outro aspecto, a presente invenção provê métodos de tratamento e composição farmacêutica incluindo os compostos da presente invenção. As composições farmacêuticas podem também incluir um excipiente farmaceuticamente aceitável. Os métodos e composições farmacêuticas podem ser usados para tratar qualquer infecção incluindo cólera, influenza, bronquite, acne, malária, infecções do trato urinário, doenças sexual-

mente transmitidas incluindo sífilis e gonorréia, doença de Legionnaires, doença de Lyme, febre pintada da Montanha Rochosa, febre Q, tifo, peste bubônica, gangrena gasosa, leptospirose, coqueluche e anthrax. Em certas modalidades, as infecções são causadas por organismos resistentes à tetraciclina. Em certos casos, os compostos da invenção exibem atividade anti-neoplásica ou antiproliferativa, caso onde os compostos podem ser úteis no tratamento de doenças tal como câncer, doença autoimune, doenças inflamatórias e retinopatia diabética. Os métodos e composições podem ser usados para tratar doença em seres humanos e outros animais incluindo animais domésticos. Qualquer modo de administração incluindo administração oral e parenteral da composição farmacêutica pode ser usado.

Dado trabalho passado na síntese de tetraciclinas, as estratégias da presente invenção representam um avanço, provendo novas vias sintéticas para tetraciclinas e vários análogos. A habilidade em preparar uma ampla variedade de análogos de tetraciclina e o uso de alguns desses compostos no tratamento de doenças tal como câncer e doenças infecciosas marcam um avanço não apenas na química orgânica sintética mas também na medicina. A classe de antibióticos tetraciclina tem desempenhado um papel principal no tratamento de doenças infecciosas em medicina humana e veterinária nos últimos 50 anos; no entanto, com o grande uso de antibióticos por muitos anos resistência se tornou um problema grande. A presente invenção felizmente permite o desenvolvimento de análogos de tetraciclina com atividade contra organismos resistentes à tetraciclina. Deste modo, os desenvolvimentos descritos aqui vão permitir que a classe de tetraciclina de antibióticos permaneça parte de um armamento médico contra doenças infecciosas.

Definições

Definições de grupos funcionais específicos e termos químicos são descritas em mais detalhes abaixo. Para propósitos da presente invenção, os elementos químicos são identificados de acordo com a Tabela Periódica de Elementos, versão CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75^a Ed., capa interna, e grupos funcionais específicos são geralmente definidos

conforme aqui descrito. Ainda, princípios gerais de química orgânica, bem como porções funcionais específicas e reatividade, são descritos em "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, cujos conteúdos em sua totalidade são aqui incorporados a título de referência.

5 cia.

Certos compostos da presente invenção podem existir em formas geométricas ou estereoisoméricas particulares. A presente invenção compreende todos tais compostos, incluindo isômeros *cis*- e *trans*-, enantiômeros *R*- e *S*-, diastereômeros, isômeros(D), isômeros (L), suas misturas 10 racêmicas e outras suas misturas, que se encaixem no escopo da invenção. Átomos de carbono assimétricos adicionais podem estar presentes em um substituinte tal como um grupo alquila. Todos tais isômeros, bem como suas misturas, pretendem ser incluídos na presente invenção.

Misturas isoméricas contendo qualquer uma de uma variedade 15 de razões de isômero podem ser utilizadas de acordo com a presente invenção. Por exemplo, onde apenas dois isômeros forem combinados, misturas contendo razões de isômero de 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1 ou 100:0 são todas compreendidas pela presente invenção. Aqueles versados na técnica vão compreender imediatamente que 20 razões análogas são compreendidas para misturas de isômero mais complexas.

Se, por exemplo, um enantiômero particular de um composto da presente invenção for desejado, ele pode ser preparado através de síntese assimétrica, ou através de derivação com um auxiliar quiral, onde a mistura 25 estereoisomérica resultante é separada e o grupo auxiliar clivado para prover os enantiômeros puros desejados. Alternativamente, onde a molécula contém um grupo funcional básico, tal como amino, ou um grupo funcional ácido, tal como carboxila, sais diastereoméricos são formados com um ácido ou base opticamente ativo apropriado, seguido por separação dos diastereômeros então formados através de cristalização fracional ou meios cromatográficos bem conhecidos na técnica, e subsequente recuperação dos enantiômeros puros.

Uma pessoa versada na técnica vai compreender que os métodos sintéticos, conforme aqui descrito, utilizam uma variedade de grupos de proteção. Com o termo "grupo de proteção", conforme aqui usado, se quer dizer que uma porção funcional particular, por exemplo, O, S ou N, é temporariamente bloqueada de modo que a reação pode ser realizada seletivamente em um outro sítio reativo em um composto multifuncional. Em modalidades preferidas, um grupo de proteção reage seletivamente em bom rendimento para dar um substrato protegido que é estável para as reações projetadas; o grupo de proteção deve ser seletivamente removível em bom rendimento por reagentes não-tóxicos de preferência, prontamente disponíveis, que não atacam os outros grupos funcionais; o grupo de proteção forma um derivado facilmente separado (com mais preferência sem a geração de novos centros estereogênicos); e o grupo de proteção tem um mínimo de funcionalidade adicional para evitar sítios de reação adicionais. Conforme aqui detalhado, grupos de proteção de oxigênio, enxofre, nitrogênio e carbono podem ser utilizados. Grupos de proteção hidroxila incluem metila, metoximetila (MOM), metiltiometila (MTM), *t*-butiltiometila, (fenildimetilsilil)metoximetila (SMOM), benziloximetila (BOM), *p*-metoxibenziloximetila (PMBM), (4-metoxifenóxi)metila (*p*-AOM), guaiacolmetila (GUM), *t*-butoximetila, 4-penteniloximetila (POM), siloximetila, 2-metoxietoximetila (MEM), 2,2,2-tricloroetoximetila, bis(2-cloroetóxi)metila, 2-(trimetilsilil)etoximetila (SEMR), tetraidropiranila (THP), 3-bromotetraidropiranila, tetraidrotiopiranila, 1-metoxicicloexila, 4-metoxitetraidropiranila (MTHP), 4-metoxitetraidro-tiopiranila, S,S-dióxido de 4-metoxitetraidrotiopiranila, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ila (CTMP), 1,4-dioxan-2-ila, tetraidrofuranila, tetraidrotiofuranila, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ila, 1-etoxietila, 1-(2-cloroetóxi)etila, 1-metil-1-metoxietila, 1-metil-1-benziloxietila, 1-metil-1-benzilóxi-2-fluoretila, 2,2,2-tricloroetila, 2-trimetilsililetila, 2-(fenilselenil)etila, *t*-butila, alila, *p*-clorofenila, *p*-metoxifenila, 2,4-dinitrofenila, benzila, *p*-metoxibenzila, 3,4-dimetoxibenzila, *o*-nitrobenzila, *p*-nitrobenzila, *p*-halobenzila, 2,6-diclorobenzila, *p*-cianobenzila, *p*-fenilbenzila, 2-picolila, 4-picolila, *N*-óxido de 3-metil-2-picolila, difenilmetila, *p,p'*-dinitrobenzidrila,

5-dibenzossuberila, trifenilmetila, α -naftildifenilmetila, *p*-metoxifenildifenilmetila, di(*p*-metoxifenil)fénilmétila, tri(*p*-metoxifenil)metila, 4-(4'-bromofenaciloxifenil)difenilmetila, 4,4',4"-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metila, 4,4',4"-tris(levuliniloxifenil)metila, 4,4',4"-tris(benzoiloxifenil)metila, 3-(imidazol-1-il)bis(4',4"-dimetoxifenil)metila, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetila, 9-antrila, 9-(9-fenil)xantenila, 9-(9-fenil-10-oxo)antrila, 1,3-benzoditiolan-2-ila, S,S-dióxido de benzisotiazolila, trimetilsilila (TMS), trietilsilila (TES), triisopropilsilila (TIPS), dimetilisopropilsilila (IPDMS), dietilisopropilsilila (DEIPS), dimetiltexilsilila, *t*-butildimetsilila (TBDMS), *t*-butildifenilsilila (TBDPS), tribenzilsilila, tri-*p*-xililsilila, trifenilsilila, difenilmetilsilila (DPMS), *t*-butilmétoxifenilsilila (TBMPs), formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, *p*-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etilenoditio)pentanoato (levulinoilditioacetal), pivaloato, adamantoato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, *p*-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato), alquil metil carbonato, carbonato de 9-fluorenilmetila (Fmoc), alquil etil carbonato, alquil 2,2,2-tricloroetil carbonato (Troc), carbonato de 2-(trimetilsilil)etila (TMSEC), carbonato de 2-(fenilsulfonil) etila (Psec), carbonato de 2-(trifenilfosfônio) etila (Peoc), alquil isobutil carbonato, alquil vinil carbonato, alquil alil carbonato, alquil *p*-nitrofenil carbonato, alquil benzil carbonato, alquil *p*-metoxibenzil carbonato, alquil 3,4-dimetoxibenzil carbonato, alquil *o*-nitrobenzil carbonato, alquil *p*-nitrobenzil carbonato, alquil S-benzil tiocarbonato, carbonato de 4-etóxi-1-naftila, ditiocarbonato de metila, 2-iodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, *o*-(dibromo-metil)benzoato, 2-formilbenzenossulfonato, 2-(metiltiometóxi)etila, 4-(metiltiometóxi)butirato, 2-(metiltiometoximetil)benzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetil-propil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monossuccinoato, (*E*)-2-metil-2-butenoato, *o*-(metoxicarbonil)benzoato, α -naftoato, nitrato, *N,N,N',N'*-tetrametilfosforodiamidato de alquila, *N*-fenilcarbamato de alquila, borato, dimetilfosfinotioíla, 2,4-dinitrofenilsulfenato de alquila, sulfato, metanossulfonato (mesilato), benzilsulfonato e tosilato (Ts). Para proteção de 1,2- ou 1,3-

dióis, os grupos de proteção incluem metileno acetal, etilideno acetal, 1-*t*-butiletildeno cetal, 1-feniletildeno cetal, (4-metoxifenil)etilideno acetal, 2,2,2-tricloroetilideno acetal, acetonida, ciclopentilideno cetal, cicloexilideno cetal, cicloheptilideno cetal, benzilideno acetal, *p*-metoxibenzilideno acetal, 2,4-dimetoxibenzilideno cetal, 3,4-dimetoxibenzilideno acetal, 2-nitrobenzilideno acetal, metoximetileno acetal, etoximetileno acetal, dimetoximetileno orto éster, 1-metoxietildeno orto éster, 1-etoxietildina orto éster, 1,2-dimetoxietildeno orto éster, α -metoxibenzilideno orto éster, derivado de 1-(*N,N*-dimetilamino)etilideno, derivado de α -(*N,N*'-dimetilamino)benzilideno, 2-oxaciclopentilideno orto éster, grupo di-*t*-butilsilileno (DTBS), derivado de 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildissiloxanilideno) (TIPDS), derivado de tetra-*t*-butoxidissiloxano-1,3-diilideno (TBDS), carbonatos cílicos, boronatos cílicos, boronato de etila e boronato de fenila. Grupos de proteção amino incluem carbamato de metila, carbamato de etila, carbamato de 9-fluorenilmelila (Fmoc), carbamato de 9-(2-sulfo)fluorenilmelila, carbamato de 9-(2,7-dibromo)fluoroenilmelila, carbamato de 2,7-di-*t*-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetraidrotioxantil)]melila (DBD-Tmoc), carbamato de 4-metoxifenacila (Fenoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetila (Troc), carbamato de 2-trimetilsililetila (Teoc), carbamato de 2-feniletila (hZ), carbamato de 1-(1-adamantil)-1-metiletila (Adpoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetila, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetila (DB-*t*-BOC), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetila (TCBOC), carbamato de 1-metil-1-(4-bifenilil)etila (Bpoc), carbamato de 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletila (*t*-Bumeoc), carbamato de 2-(2'- e 4'-piridil)etila (Pioc), carbamato de 2-(*N,N*-dicicloexilcarboxamido)etila, carbamato de *t*-butila (BOC), carbamato de 1-adamantila (Adoc), carbamato de vinila (Voc), carbamato de alila (Alloc), carbamato de 1-isopropilalila (Ipaoc), carbamato de cinamila (Coc), carbamato de 4-nitrocinnmila (Noc), carbamato de 8-quinolila, carbamato de *N*-hidroxipiperidinila, carbamato de alquilditio, carbamato de benzila (Cbz), carbamato de *p*-metoxibenzila (Moz), carbamato de *p*-nitrobenzila, carbamato de *p*-bromobenzila, carbamato de *p*-clorobenzila, carbamato de 2,4-diclorobenzila, carbamato de 4-metilsulfinilbenzila (Msz), carbamato de 9-antrilmelila, carbamato de difenil-

metila, carbamato de 2-metiltioetila, carbamato de 2-metilsulfoniletila, carbamato de 2-(*p*-toluenossulfônil)etila, carbamato de [2-(1,3-ditianil)]metila (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenila (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenila (Bmpc), carbamato de 2-fosfonioetila (Peoc), carbamato de 5-trifenilfosfonioisopropila (Ppoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetila, carbamato de *m*-cloro-*p*-aciloxibenzila, carbamato de *p*-(diidroxiboril)benzila, carbamato de 5-benzisoxazolilmetila, carbamato de 2-(trifluormetil)-6-cromonilmetila (Tcroc), carbamato de *m*-nitrofenila, carbamato de 3,5-dimetoxibenzila, carbamato de *o*-nitrobenzila, carbamato de 3,4-dimetóxi-6-nitrobenzila, carbamato de fenil(*o*-nitrofenil)metila, derivado de fenotiazinil-(10)-carbonila, derivado de *N'*-*p*-toluenossulfonilaminocarbonila, derivado de *N'*-fenilaminotiocarbonila, carbamato de *t*-amilia, tiocarbamato de *S*-benzila, carbamato de *p*-cianobenzila, carbamato de ciclobutila, carbamato de cicloexila, carbamato de ciclopentila, carbamato de ciclopropilmetila, carbamato de *p*-deciloxibenzila, carbamato de 2,2-dimetoxicarbonilvinila, carbamato de *o*-(*N,N*-dimetilcarboxamido)benzila, carbamato de 1,1-dimetil-3-(*N,N*-dimetilcarboxamido)propila, carbamato de 1,1-dimetilpropinila, carbamato de di(2-piridil)metila, carbamato de 2-furanilmetila, carbamato de 2-iodoetila, carbamato de isoborinila, carbamato de isobutila, carbamato de isonicotinila, carbamato de *p*-(*p*'-metoxifenilazo)benzila, carbamato de 1-metilciclobutila, carbamato de 1-metilcicloexila, carbamato de 1-metil-1-ciclopropilmetila, carbamato de 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etila, carbamato de 1-metil-1-(*p*-fenilazofenil)etila, carbamato de 1-metil-1-feniletila, carbamato de 1-metil-1-(4-piridil)etila, carbamato de fenila, carbamato de *p*-(fenilazo)benzila, carbamato de 2,4,6-tri-*t*-butilfenila, carbamato de 4-(trimetilamônio)benzila, carbamato de 2,4,6-trimetilbenzila, formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoracetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, derivado de *N*-benzoilfenilalanila, benzamida, *p*-fenilbenzamida, *o*-nitofenilacetamida, *o*-nitrofenoxiacetamida, acetoacetamida, (*N*'-ditiobenziloxicarbonilamino)acetamida, 3-(*p*-hidroxifenil)propanamida, 3-(*o*-nitrofenil)propanamida, 2-metil-2-(*o*-nitrofenóxi)propanamida, 2-metil-2-(*o*-fenilazofenóxi)propanamida, 4-cloro-

butanamida, 3-metil-3-nitrobutanamida, o-nitrocinamida, derivado de *N*-acetilmetionina, o-nitrobenzamida, o-(benzoiloximetil)benzamida, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-ditiassuccinimida (Dts), *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, aduto de *N*-1,1,4,4-tetrametildisililaza-5-ciclopentano (STABASE), 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-substituída, 1,3-dibenzil-1,3,5-triazacicloexan-2-ona 5-substituída, 3,5-dinitro-4-piridona 1-substituída, *N*-metilamina, *N*-alilamina, *N*-[2-(trimetilsilil)etóxi]-metilamina (SEM), *N*-3-acetoxipropilamina, *N*-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-piroolin-3-il)amina, sais de amônio quaternário, *N*-benzilamina, *N*-di(4-metoxifenil)metilamina, *N*-5-dibenzossuberilamina, *N*-trifenilmetilamina (Tr), *N*-[(4-metoxifenil)difenilmetil]amina (MMTr), *N*-9-fenilfluorenilamina (FF), *N*-2,7-dicloro-9-fluorenilmetilenoamina, *N*-ferrocenilmetilamina (Fcm), *N*-óxido de *N*-2-picolilamina, *N*-1,1-dimetiltiometilenoamina, *N*-benzilidenoamina, *N*-*p*-metoxibenzilidenoamina, *N*-difenilmetilenoamina, *N*-[(2-piridil)mesitil]metilenamina, *N*-(*N'*,*N'*-dimetilaminometileno)amina, *N,N*'-isopropilidenodiamina, *N*-*p*-nitrobenzilidenoamina, *N*-salicilidenoamina, *N*-5-clorossalicilidenoamina, *N*-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetilenoamina, *N*-cicloexilidenoamina, *N*-(5,5-dimetil-3-oxo-1-cicloexenil)amina, derivado de *N*-borano, derivado e ácido *N*-difenilborônico, *N*-[fenil(pentacarbonilcromo ou tungstênio)carbonil]amina, 20 quelato de *N*-cobre, quelato de *N*-zinco, *N*-nitroamina, *N*-nitrosoamina, *N*-óxido de amina, difenilfosfinamida (Dpp), dimetiltiofosfinamida (Mpt), difeniltiofosfinamida (Ppt), dialquil fosforamidatos, dibenzil fosforamidato, fosforamidato de difenila, benzenossulfenamida, o-nitrobenzenossulfenamida (Nps), 2,4-dinitrobenzenossulfenamida, pentaclorobenzenossulfenamida, 2-nitro-4-metoxibenzenossulfenamida, trifenilmetilsulfenamida, 3-nitropiridinossulfenamida (Npis), *p*-toluenossulfonamida (Ts), benzenossulfonamida, 2,3,6,trimetil-4-metoxibenzenossulfonamida (Mtr), 2,4,6-trimetoxibenzenossulfonamida (Mtb), 2,6-dimetil-4-metoxibenzenossulfonamida (Pme), 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibenzenossulfonamida (Mte), 4-metoxibenzenossulfonamida (Mbs), 2,4,6-trimetilbenzenossulfonamida (Mts), 2,6-dimetóxi-4-metilbenzenossulfonamida (iMds), 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonamida (Pmc), metanossulfonamida (Ms), β -trimetilsililetanossulfonamida (SES),

9-antracenossulfonamida, 4-(4',8'-dimetoxinaftilmetyl)benzenossulfonamida (DNMBS), benzilsulfonamida, trifluormetilsulfonamida e fenacilsulfonamida. Grupos de proteção exemplares são detalhados aqui, no entanto, será compreendido que a presente invenção não pretende ser limitada a esses grupos de proteção; pelo contrário, uma variedade de grupos de proteção equivalentes adicionais pode ser prontamente identificada usando os critérios acima e utilizada no método da presente invenção. Ainda, uma variedade de grupos de proteção é descrita em *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Ed. Greene, T.W. e Wuts, P.G., Eds., John Wiley & Sons, New York: 1999, cujos conteúdos em sua totalidade são aqui incorporados a título de referência.

Será compreendido que os compostos, conforme aqui descrito, podem ser substituídos com qualquer número de substituintes ou porções funcionais. Em geral, o termo "substituído" seja precedido pelo termo "opcionalmente" ou não e substituintes contidos nas fórmulas da presente invenção referem-se à substituição de radicais hidrogênio na estrutura dada com o radical de um substituinte especificado. Quando mais de uma posição em qualquer dada estrutura pode ser substituída com mais de um substituinte selecionado de um grupo especificado, o substituinte pode ser igual ou diferente em cada posição. Conforme aqui usado, o termo "substituído" pretende incluir todos os substituintes permissíveis de compostos orgânicos. Em um aspecto amplo, os substituintes permissíveis incluem substituintes acíclicos e cíclicos, ramificados e não-ramificados, carbocíclicos e heterocíclicos, aromáticos e não-aromáticos de compostos orgânicos. Para propósitos da presente invenção, heteroátomos tal como nitrogênio podem ter substituintes hidrogênio e/ou quaisquer substituintes permissíveis de compostos orgânicos descritos aqui que satisfaçam as valências dos heteroátomos. Ainda, a presente invenção não pretende ser limitada de modo algum aos substituintes permissíveis de compostos orgânicos. Combinações de substituintes e variáveis pretendidas pela presente invenção são de preferência aquelas que resultam na formação de compostos estáveis úteis no tratamento, por exemplo, de doenças infecciosas ou distúrbios proliferativos. O termo "está-

"vel", conforme aqui usado, refere-se de preferência a compostos que possuem estabilidade suficiente para permitir fabricação e que mantenham a integridade do composto por um período de tempo suficiente para que sejam detectados e de preferência por um período de tempo suficiente para que 5 sejam úteis para os propósitos detalhados aqui.

O termo "alifático", conforme aqui usado, inclui ambos hidrocarbonos saturados e insaturados, de cadeia reta (isto é, não-ramificados), ramificados, acíclicos, cílicos ou policílicos, que são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos funcionais. Como será compreendido por uma 10 pessoa versada na técnica, "alifático" pretende incluir aqui, mas não está limitado a, porções alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila e cicloalquinila. Deste modo, conforme aqui usado, o termo "alquila" inclui grupos alquila retos, ramificados e cílicos. Uma convenção análoga se aplica a outros termos genéricos tal como "alquenila", "alquinila" e similar. Ainda, 15 conforme aqui usado, os termos "alquila", "alquenila", "alquinila" e similar compreendem ambos grupos substituídos e não-substituídos. Em certas modalidades, conforme aqui usado, "alquila inferior" é usado para indicar aqueles grupos alquila (cílicos, acíclicos, substituídos, não-substituídos, ramificados ou não-ramificados) tendo 1-6 átomos de carbono.

20 Em certas modalidades, os grupos alquila, alquenila e alquinila empregados na invenção contêm 1-20 átomos de carbono alifáticos. Em certas outras modalidades, os grupos alquila, alquenila e alquinila empregados na invenção contêm 1-10 átomos de carbono alifáticos. Em ainda outras modalidades, os grupos alquila, alquenila e alquinila empregados na invenção 25 contêm 1-8 átomos de carbono alifáticos. Em ainda outras modalidades, os grupos alquila, alquenila e alquinila empregados na invenção contêm 1-6 átomos de carbono alifáticos. Em ainda outras modalidades, as porções alquila, alquenila e alquinila empregadas na invenção contêm 1-4 átomos de carbono. Grupos alifáticos ilustrativos incluem então, mas não estão limitados a, por exemplo, porções metila, etila, *n*-propila, isopropila, ciclopropila, -CH₂-ciclopropila, vinila, alila, *n*-butila, sec-butila, isobutila, terc-butila, ciclobutila, -CH₂-ciclobutila, *n*-pentila, sec-pentila, isopentila, terc-pentila, ciclopenti-

la, -CH₂-ciclopentila, *n*-hexila, sec-hexila, cicloexila, -CH₂-cicloexila e similar, que novamente, pode carregar um ou mais substituintes. Grupos alquenila incluem, mas não estão limitados a, por exemplo, etenila, propenila, butenila, 1-metil-2-buten-1-ila e similar. Grupos alquinila representativos incluem, mas 5 não estão limitados a, etinila, 2-propinila (propargila), 1-propinila e similar.

O termo "alcóxi" ou "tioalquila" conforme aqui usado refere-se a um grupo alquila, conforme anteriormente definido, ligado à molécula de origem através de um átomo de oxigênio ou através de um átomo de enxofre. Em certas modalidades, os grupos alquila, alquenila e alquinila contêm 1-20 10 átomos de carbono alifáticos. Em certas outras modalidades, os grupos alquila, alquenila e alquinila contêm 1-10 átomos de carbono alifáticos. Em ainda outras modalidades, os grupos alquila, alquenila e alquinila empregados na invenção contêm 1-8 átomos de carbono alifáticos. Em ainda outras modalidades, os grupos alquila, alquenila e alquinila contêm 1-6 átomos de 15 carbono alifáticos. Em ainda outras modalidades, os grupos alquila, alquenila e alquinila contêm 1-4 átomos de carbono alifáticos. Exemplos de grupos alcóxi incluem, mas não estão limitados a, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, *n*-butóxi, terc-butóxi, neopentóxi e *n*-hexóxi. Exemplos de tioalquila incluem, mas não estão limitados a, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, *n*-butiltio e 20 similar.

O termo "alquilamino" refere-se a um grupo tendo a estrutura -NHR', onde R' é alifático, conforme aqui definido. Em certas modalidades, o grupo alifático contém 1-20 átomos de carbono alifáticos. Em certas outras modalidades, o grupo alifático contém 1-10 átomos de carbono alifáticos. Em 25 ainda outras modalidades, o grupo alifático empregado na invenção contém 1-8 átomos de carbono alifáticos. Em ainda outras modalidades, o grupo alifático contém 1-6 átomos de carbono alifáticos. Em ainda outras modalidades, o grupo alifático contém 1-4 átomos de carbono alifáticos. Exemplos de grupos alquilamino incluem, mas não estão limitados a, metilamino, etilamino, *n*-propilamino, iso-propilamino, ciclopropilamino, *n*-butilamino, terc-butilamino, neopentilamino, *n*-pentilamino, hexilamino, cicloexilamino e similar. 30

O termo "dialquilamino" refere-se a um grupo tendo a estrutura – NRR', onde R e R' são, cada um, um grupo alifático, conforme aqui definido. R e R' podem ser iguais ou diferentes em uma porção dialquilamino. Em certas modalidades, os grupos alifáticos contêm 1-20 átomos de carbono alifáticos. Em outras modalidades, os grupos alifáticos contêm 1-10 átomos de carbono alifáticos. Em ainda outras modalidades, os grupos alifáticos empregados na invenção contêm 1-8 átomos de carbono alifáticos. Em ainda outras modalidades, os grupos alifáticos contêm 1-6 átomos de carbono alifáticos. Em ainda outras modalidades, os grupos alifáticos contêm 1-4 átomos de carbono alifáticos. Exemplos de grupos dialquilamino incluem, mas não estão limitados a, dimetilamino, metil etilamino, dietilamino, metilpropilamino, di(*n*-propil)amino, di(isopropil)amino, di(ciclopropil)amino, di(*n*-butil)amino, di(terc-butil)amino, di(neopentil)amino, di(*n*-pentil)amino, di(hexil)amino, di(cicloexil)amino e similar. Em certas modalidades, R e R' são ligados para formarem uma estrutura cíclica. A estrutura cíclica resultante pode ser aromática ou não-aromática. Exemplos de grupos diaminoalquila cílicos incluem, mas não estão limitados a, aziridinila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, pirrolila, imidazolila, 1,3,4-trianolila e tetrazolila.

Alguns exemplos de substituintes das porções alifáticas acima descritas (e outras) de compostos da invenção incluem, mas não estão limitados a alifáticos; heteroalifático; heteroarila; arilalquila; heteroarilalquila; alcóxi; arilóxi; heteroalcóxi; heteroarilóxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x onde cada ocorrência de R_x inclui independentemente, mas não está limitado a, alifático, heteroalifático, arila, heteroarila, arilalquila ou heteroarilalquila, onde qualquer um dos substituintes alifáticos, heteroalifáticos, arilalquila ou heteroarilalquila descritos acima e aqui podem ser substituídos ou não-substituídos, ramificados ou não-ramificados, cílicos ou acílicos, e onde qualquer um dos substituintes arila ou heteroarila descritos acima e aqui podem ser substituídos ou não-substituídos. Exemplos adicionais de substituin-

tes geralmente aplicáveis são ilustrados pelas modalidades específicas mostradas nos Exemplos que são descritos aqui.

Em geral, os termos "arila" e "heteroarila", conforme aqui usado, referem-se a porções insaturadas mono- ou policíclicas, heterocíclicas, polícíclicas e poli-heterocíclicas estáveis tendo de preferência 3-14 átomos de carbono, cada um dos quais pode ser substituído ou não-substituído. Os substituintes incluem, mas não estão limitados a, qualquer um dos substituintes anteriormente mencionados, isto é, os substituintes mencionados para porções alifáticas, ou para outras porções conforme aqui descrito, resultando na formação de um composto estável. Em certas modalidades da presente invenção, "arila" refere-se a um sistema de anel carbocíclico mono- ou bicíclico tendo um ou dois anéis aromáticos incluindo, mas não limitado a, fenila, naftila, tetraidronaftila, indanila, indenila e similar. Em certas modalidades da presente invenção, o termo "heteroarila", conforme aqui usado, refere-se a um radical aromático cíclico tendo de a partir de cinco a dez átomos do anel dos quais um átomo no anel é selecionado de S, O e N; zero, um ou dois átomos no anel são heteroátomos adicionais independentemente selecionados de S, O e N; e os átomos no anel restantes são carbono, o radical sendo unido ao resto da molécula através de qualquer um dos átomos no anel, tal como, por exemplo, piridila, pirazinila, pirimidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, tiazolila, oxazolila, isoxazolila, tiadiazolila, oxadiazolila, tiofenila, furanila, quinolinila, isoquinolinila e similar.

Será compreendido que grupos arila e heteroarila podem ser não-substituídos ou substituídos, onde a substituição inclui substituição de um, dois, três ou mais dos átomos de hidrogênio neles independentemente com qualquer uma ou mais das porções que seguem incluindo, mas não limitado a: alifático; heteroalifático; arila; heteroarila; arilalquila; heteroarilalquila; alcóxi; arilóxi; heteroalcóxi; heteroarilóxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x, onde cada ocorrência de R_x inclui independentemente, mas

não está limitado a, alifático, heteroalifático, arila, heteroarila, arilalquila ou heteroarilalquila, onde qualquer um dos substituintes alifáticos, heteroalifáticos, arilalquila ou heteroarilalquila descritos acima e aqui pode ser substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado, cíclico ou acíclico, e 5 onde qualquer um dos substituintes arila ou heteroarila descritos acima e aqui pode ser substituído ou não-substituído. Exemplos adicionais de substituintes geralmente aplicáveis são ilustrados pelas modalidades específicas mostradas nos Exemplos que são descritos aqui.

O termo "cicloalquila", conforme aqui usado, refere-se especificamente a grupos tendo três a sete, de preferência três a dez átomos de carbono. Cicloalquila adequada inclui, mas não está limitada a ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloheptila e similar, que, como no caso de outras porções alifáticas, heteroalifáticas ou heterocíclicas, pode ser opcionalmente substituída com substituintes incluindo, mas não limitado a, alifático; heteroalifático; arila; heteroarila; arilalquila; heteroarilalquila; alcóxi; arilóxi; heteroalcóxi; heteroarilóxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; F; -Cl; -Br; -I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x, onde cada ocorrência de R_x inclui independentemente, mas não está limitado a, alifático, heteroalifático, arila, heteroarila, arilalquila ou heteroarilalquila, onde qualquer um dos substituintes alifáticos, heteroalifáticos, arilalquila ou heteroarilalquila descritos acima e aqui pode ser substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado, cíclico ou acíclico, e onde qualquer um dos substituintes arila ou 20 heteroarila descritos acima e aqui pode ser substituído ou não-substituído. Exemplos adicionais de substituintes geralmente aplicáveis são ilustrados pelas modalidades específicas mostradas nos Exemplos que são descritos aqui.

O termo "heteroalifático", conforme aqui usado, refere-se a porções alifáticas que contêm um ou mais átomos de oxigênio, enxofre, nitrogênio, fósforo ou silício, por exemplo, no lugar de átomos de carbono. Porções heteroalifáticas podem ser ramificadas, não-ramificada, cíclicas ou acíclicas 30

e incluem heterociclos saturados e insaturados tal como morfolino, pirrolidinila, etc. Em certas modalidades, porções heteroalifáticas são substituídas através de substituição independente de um ou mais átomos de hidrogênio nelas com uma ou mais porções incluindo, mas não limitado a; heteroalifáticas; arila; heteroarila; arilquila; heteroarilalquila; alcóxi; arilóxi; heteroalcóxi; heteroarilóxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; F; -Cl; -Br; -I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x, onde cada ocorrência de R_x inclui independentemente, mas não está limitado a, alifático, heteroalifático, arila, heteroarila, arilquila ou heteroarilalquila, onde qualquer um dos substituintes alifáticos, heteroalifáticos, arilquila ou heteroarilalquila descritos acima e aqui pode ser substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado, cíclico ou acíclico, e onde qualquer um dos substituintes arila ou heteroarila descritos acima e aqui pode ser substituído ou não-substituído. Exemplos adicionais de substituintes geralmente aplicáveis são ilustrados pelas modalidades específicas mostradas nos Exemplos que são descritos aqui.

Os termos "halo" e "halogênio" conforme aqui usado referem-se a um átomo selecionado de flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "haloalquila" significa um grupo alquila, conforme aqui definido, tendo um, dois ou três átomos de halogênio ligados a ele e é exemplificado por grupos tal como clorometila, bromoetila, trifluormetila e similar.

O termo "heterocicloalquila" ou "heterociclo", conforme aqui usado, refere-se a um anel de 5-, 6- ou 7-membros não-aromático ou um grupo policíclico, incluindo mas não limitado a um grupo bi- ou tri-cíclico compreendendo anéis de seis membros fundidos tendo entre um e três heteroátomos independentemente selecionados de oxigênio, enxofre e nitrogênio, onde (i) cada anel de 5 membros tem 0 a 1 ligação dupla e cada anel de 6 membros tem 0 a 2 ligações duplas, (ii) os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados, (iii) o heteroátomo de nitrogênio

pode ser opcionalmente quaternizado e (iv) qualquer um dos anéis heterocíclicos acima pode ser fundido a um anel benzeno. Heterociclos representativos incluem, mas não estão limitados a, pirrolidinila, pirazolinila, pirazolidinila, imidazolinila, imidazolidinila, piperidinila, piperazinila, oxazolidinila, isoxazolidinila, morfolinila, tiazolidinila, isotiazolidinila e tetraidrofurila. Em certas modalidades, um grupo "heterocicloalquila ou heterociclo substituído" é utilizado e conforme aqui usado, refere-se a um grupo heterocicloalquila ou heterociclo, conforme acima definido, substituído pela substituição independente de um, dois ou três dos átomos de hidrogênio nele mas não está limitado a alifático; heteroalifático; arila; heteroarila; arilalquila; heteroarilalquila; alcóxi; arilóxi; heteroalcóxi; heteroarilóxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; F; -Cl; -Br; -I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; 15 -NR_x(CO)R_x, onde cada ocorrência de R_x inclui independentemente, mas não está limitado a, alifático, heteroalifático, arila, heteroarila, arilalquila ou heteroarilalquila, onde qualquer um dos substituintes alifáticos, heteroalifáticos, arilalquila ou heteroarilalquila descritos acima e aqui pode ser substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado, cíclico ou acíclico, e 20 onde qualquer um dos substituintes arila ou heteroarila descritos acima e aqui pode ser substituído ou não-substituído. Exemplos adicionais de substituintes geralmente aplicáveis são ilustrados pelas modalidades específicas mostradas nos Exemplos que são descritos aqui.

"Carbociclo": O termo "carbociclo", conforme aqui usado, refere-se a um anel aromático ou não-aromático onde cada átomo do anel é um átomo de carbono.

"Independentemente selecionado": O termo "independente mente selecionado" é usado aqui para indicar que os grupos R podem ser idênticos ou diferentes.

"Rotulado": Conforme aqui usado, o termo "rotulado" pretende significar que um composto tem pelo menos um elemento, isótopo ou composto químico ligado para permitir a detecção do composto. Em geral, os

rótulos tipicamente se encaixam em três classes: a) rótulos isotópicos, que podem ser isótopos radioativos ou pesados, incluindo, mas não limitado a, ^2H , ^3H , ^{32}P , ^{35}S , ^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Tc-99m), ^{111}In , ^{123}I , ^{125}I , ^{169}Ib e ^{186}Re ; b) imunorrótulos, que podem ser anticorpos ou抗原s, que podem ser ligados a 5 enzimas (tal como peroxidase de rábano silvestre) que produzem agentes detectáveis; e c) corantes coloridos, luminescentes, fosforescentes ou fluorescentes. Será compreendido que os rótulos podem ser incorporados ao composto em qualquer posição que não interfira com a atividade biológica ou característica do composto que está sendo detectado. Em certas modalidades, átomos de hidrogênio no composto são substituídos com átomos de deutério (^2H) para deixar mais lenta a degradação de composto *in vivo*. Devido a efeitos de isótopo, a degradação enzimática das tetraciclínas deutera-das pode ser deixada mais lenta deste modo aumentando a meia-vida do composto *in vivo*. Em certas modalidades da invenção, rotulação de fotoafinidade é utilizada para a elucidação direta de interações intermoleculares em sistemas biológicos. Uma variedade de fotóforos conhecidos pode ser empregada, a maioria se apoiando em fotoconversão de compostos diazo, azidas ou diazirinas a nitrenos ou carbenos (vide, Bayley, H., *Photogenerated Reagents in Biochemistry and Molecular Biology* (1983), Elsevier, Amsterdam.), cujos conteúdos em sua totalidade são aqui incorporados a título de referência. Em certas modalidades da invenção, os rótulos de fotoafinidade empregados são *o*-, *m*- e *p*-azidobenzóis, substituídos com uma ou mais porções halogênio, incluindo, mas não limitado a, ácido 4-azido-2,3,5,6-tetrafluorobenzóico.

25 "Tautômeros": conforme aqui usado, o termo "tautômeros" são isômeros particulares de um composto onde um hidrogênio e ligação dupla mudaram a posição com relação aos outros átomos da molécula. Para um par de tautômeros existir deve haver um mecanismo para interconversão. Exemplos de tautômeros incluem formas ceto-enol, formas imina-enamina, 30 formas de amida-álcool imino, formas amidina-aminidina, formas nitroso-oxima, formas de cetona-enotiol, formas *N*-nitroso-hidroxiazó, formas nitroaci-nitro e formas piridinona-hidroxipiridina.

Definições de termos não-químicos usados no pedido incluem:

"Animal": O termo animal, conforme aqui usado, refere-se a seres humanos bem como animais não-humanos, incluindo, por exemplo, mamíferos, aves, répteis, anfíbios e peixe. De preferência, o animal não-humano é um mamífero (por exemplo, um roedor, um camundongo, um rato, um coelho, um macaco, um cachorro, um gato, um primata ou um porco). Um animal não-humano pode ser um animal transgênico.

"Associado com": Quando duas entidades estão "associadas uma com a outra" conforme aqui descrito, elas estão ligadas por uma interação covalente ou não-covalente direta ou indireta. De preferência, a associação é covalente. Interações não-covalentes desejáveis incluem ligação de hidrogênio, interações van der Waals, interações hidrofóbicas, interações magnéticas, interações eletrostáticas, etc.

"Quantidade eficaz": Em geral, a "quantidade eficaz" de um agente ativo ou das micropartículas refere-se a uma quantidade suficiente para eliciar a resposta biológica desejada. Como será compreendido por aqueles versados na técnica, a quantidade eficaz de um composto da invenção pode variar dependendo de fatores tal como o ponto final biológico desejado, os farmacocinéticos do composto, a doença sendo tratada, o modo de administração e o paciente. Por exemplo, a quantidade eficaz de um antibiótico análogo de tetraciclina é quantidade que resulta em uma concentração suficiente no local da infecção para matar o microorganismo causador da infecção (bactericida) ou inibir a reprodução de tais microorganismos (bacteriostático). Em um outro exemplo, a quantidade eficaz de antibiótico análogo de tetraciclina é a quantidade suficiente para reverter sinais e sintomas clínicos da infecção, incluindo febre, vermelhidão, calor, dor, calafrios, culturas e produção de pus.

Breve Descrição do Desenho

A Figura 1 mostra a síntese modular de tetraciclina e análogos de tetraciclina partindo de ácido benzóico.

A Figura 2 mostra a síntese total de (-)-tetraciclina partindo de ácido benzóico e envolvendo uma reação Diels-Alder de o-quinona dimetida

entre a enona quiral 10 e o benzociclobuteno 11. O rendimento geral da síntese da etapa 17 era 1,1%.

A Figura 3 é a síntese total de (-)-doxiciclina em 18 etapas (rendimento geral 8,2%). A síntese inclui a reação da enona quiral 23 com o ânion 24 para dar o núcleo tetraciclina. As primeiras sete etapas são idênticas às primeiras sete etapas na síntese de (-)-tetraciclina mostrada na Figura 2.

A Figura 4 mostra uma síntese de isoxazol 4 de primeira e segunda gerações usado na síntese de (-)-tetraciclina e (-)-doxiciclina conforme mostrado na Figura 2.

A Figura 5 mostra a síntese de benzociclobuteno 11 usado na síntese de (-)-tetraciclina conforme mostrado na Figura 2.

A Figura 6 mostra a síntese de diciclinas. As diciclinas preservam a região hidrofílica imaginada ser importante para a atividade antimicrobiana das tetraciclinas.

A Figura 7 mostra a síntese de triciclinas via uma reação Diels-Alder com a enona quiral 10 e um dieno (41). As triciclinas preservam a região hidrofílica imaginada ser importante para atividade antimicrobiana.

A Figura 8 mostra a síntese de pentaciclinas.

A Figura 9 mostra a síntese de pentaciclinas em ponte através de reação de ânion 47 com uma enona quiral.

A Figura 10 mostra cinco compostos que podem ser usados como plataformas análogas para a síntese de análogos de tetraciclina.

A Figura 11 é um esquema mostrando a síntese de um análogo de piridona/hidroxipiridina de sanciclina.

A Figura 12 mostra a síntese total de 6-desoxitetraciclina a partir de ácido benzóico nas 14 etapas (rendimento geral 8%). As primeiras etapas são idênticas às primeiras 10 etapas na síntese de (-)-tetraciclina mostrada na Figura 2.

A Figura 13A mostra a síntese de análogos de piridina de sanciclina, 7-aza-10-desoxissanciclina. A Figura 13B mostra a síntese de 10-desoxissanciclina.

As Figuras 14A e 14B mostram vários exemplos de heterocicli-

nas, análogos de tetraciclina, pentaciclinas e policiclinas potencialmente acessíveis através do método da invenção.

A Figura 15 mostra as estruturas químicas de vários antibióticos de tetraciclina. (-)-Tetraciclina (1) foi primeiro produzida semi-sinteticamente, 5 através de hidrogenólise do produto de fermentação aureomicina (7-clorotetraciclina), mas mais tarde foi verificada ser um produto natural e é agora produzida através de fermentação (M. Nelson, W. Hillen, R. A. Greenwald, Eds., *Tetracyclines in Biology, Chemistry and Medicine* (Birkhauser Verlag, Boston, 2001); incorporado aqui a título de referência).
10 (-)-Doxiciclina (2) e minociclina (3) são antibióticos não-naturais clinicamente importantes e são ambos fabricados através de transformações químicas multietapa de produtos de fermentação (semi-síntese) (M. Nelson, W. Hillen, R. A. Greenwald, Eds., *Tetracyclines in Biology, Chemistry and Medicine* (Birkhauser Verlag, Boston, 2001); incorporado aqui a título de referência).
15 As estruturas 4-6 são representativas de moléculas do tipo tetraciclina que não podem ser preparadas através de qualquer curso semi-sintético conhecido, mas que são agora acessíveis através da montagem convergente mostrada na Figura 15B. A Figura 15B mostra uma seqüência de reação Michaelis-Dieckman generalizada que forma o anel C de tetraciclinas a partir do acoplamento de precursores de anel D carbaniônico estruturalmente variados com qualquer um dos precursores AB 7 ou 8.
20

A Figura 16 mostra a transformação de ácido benzóico em 7 etapas no intermediário 14 bicíclico-chave. Este produto é então usado para preparar o precursor enona AB 7 através da seqüência de 4 etapas mostrada, ou para enona 8, precursor AB para derivados de 6-desóxi-5-hidroxitetraciclina, através da seqüência de 8 etapas mostrada.

A Figura 17 mostra a síntese de antibiótico clinicamente importante (-)-desoxiciclina (2) através do acoplamento convergente do ânion de o-toluato derivado de 18 e do precursor AB enona 8.

30 A Figura 18 mostra a síntese de 6-desoxitetraciclinas estruturalmente diversas através de acoplamento de precursores de anel D estruturalmente diversos e precursores AB 7 ou 8. O número de etapas e rendimen-

tos gerais de ácido benzóico são mostrados em parênteses abaixo de cada estrutura sintetizada. Valores MIC ($\mu\text{g/mL}$) são também mostrados para teste antibacteriano de célula integral de cada análogo contra microorganismos 5-Gram-positivos e 5-Gram-negativos. MICs correspondentes para tetraciclina (1), um controle de teste, aparecem na parte inferior.

A Figura 19 mostra um aduto Michael cristalino como o produto de um ânion de lítio e uma enona quiral.

A Figura 20 mostra a síntese de pentaciclina através de uma seqüência de reação Michael-Dieckman.

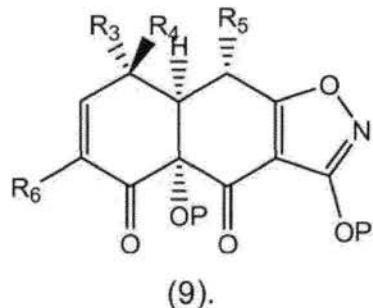
A Figura 21 mostra a síntese de vários novos análogos de tetraciclina e seu precursor de anel D correspondente. Esses compostos representam lacunas significantes nos campos de tetraciclina, da mesma maneira havendo falta na literatura de síntese viável.

A Figura 22 mostra seqüências alternativas para precursores enona AB a partir de ácido 1S,2R-cis-diidroxibenzóico.

A Figura 23 mostra novas vias para precursores AB. Essas vias não envolvem a diidroxilação microbiana de ácido benzóico.

Descrição Detalhada de Certas Modalidades Preferidas da Invenção

A presente invenção provê uma estratégia para a síntese de análogos de tetraciclina através de uma síntese convergente usando um intermediário, a enona quiral altamente funcionalizada 9 conforme mostrado abaixo:



onde R_3 é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou alicílico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída

ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; $-OR_C$; $=O$; $-C(=O)R_C$; $-CO_2R_C$; $-CN$; $-SCN$; $-SR_C$; $-SOR_C$; $-SO_2R_C$; $-NO_2$; $-N(R_C)_2$; $-NHC(O)R_C$; ou $-C(R_C)_3$; onde cada ocorrência de R_C é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma 5 porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou o heteroariltio;

R_4 é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico 10 ou alicíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; $-OR_D$; $=O$; $-C(=O)R_D$; $-CO_2R_D$; $-CN$; $-SCN$; $-SR_D$; $-SOR_D$; $-SO_2R_D$; $-NO_2$; $-N(R_D)_2$; 15 $-NHC(O)R_D$; ou $-C(R_D)_3$; onde cada ocorrência de R_D é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou heteroariltio;

20 R_5 é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou alicíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; $-OR_E$; $-CN$; 25 $-SCN$; $-SR_E$; ou $-N(R_E)_2$; onde cada ocorrência de R_E é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou heteroariltio;

30 R_6 é selecionado do grupo consistindo em grupos hidrogênio, halogênio, alifático substituído ou não-substituído, heteroalifático substituído

ou não-substituído, alcóxi substituído ou não-substituído, -OH, -CN, -SCN, -SH, alquiltio, ariltio, -NO₂, amino, alquilamino e dialquilamino;

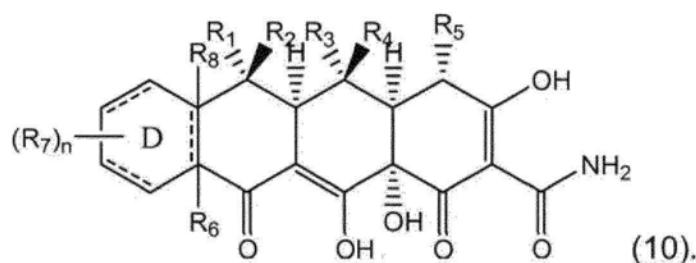
P é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio ou um grupo de proteção. A enona quiral 9 pode ser reagida com 5 ânions de ftalaldeído, ânions de toluatos, benzociclobutenol ou dienos para dar análogos de tetraciclina incluindo tetraciclinas, diciclinas, triciclinas, pentaciclinas heterocíclicas, pentaciclinas, policiclinas heterocíclicas e policiclinas heterocíclicas. Esses novos compostos são testados quanto à atividade antimicrobiana contra micróbios incluindo organismos tradicionalmente sensíveis à tetraciclina bem como organismos sabidos ser resistentes à tetraciclina. Os compostos verificados ser bacteriocidas ou bacteriostáticos são usados em formulação de agente farmacêutico para o tratamento de infecções em medicina humana e veterinária. Os compostos são também testados quanto à atividade antiproliferativa. Tais compostos são úteis no tratamento de doenças antiproliferativas incluindo câncer, doenças antiinflamatórias, doenças autoimunes, neoplasmas benignos e retinopatia diabética. A abordagem da invenção para a síntese de análogos de tetraciclina permite 10 a síntese eficiente de muitos compostos nunca antes preparados ou disponíveis usando vias anteriores e técnicas semi-sintéticas.

20 Compostos

Os compostos da presente invenção incluem análogos de tetraciclina, análogos de tetraciclina heterocíclicos, diciclinas, triciclinas, pentaciclinas, pentaciclinas heterocíclicas, pentaciclinas em ponte, policiclinas heterocíclicas, policiclinas em ponte e outras policiclinas. Compostos particularmente úteis da presente invenção incluem aqueles com atividade biológica. Em certas modalidades, os compostos da invenção exibem atividade antimicrobiana. Por exemplo, o composto pode ter uma concentração inibidora média, com relação a uma bactéria particular, de menos do que 50 µg/mL, de preferência menos do que 25 µg/mL, com mais preferência menos do que 5 µg/mL e com mais preferência menos do que 1 µg/mL. Por exemplo, a infecção causada pelos organismos que seguem pode ser tratada com compostos antimicrobianos da invenção. Gram-positivos—*Staphylococcus*

aureus, *Streptococcus* Grupo A, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*; Gram-negativos—*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, outros *Bacteróides*; e Outros—*Mycoplasma pneumoniae*, *Treponema pallidum*, *Rickettsia* e *Chlamydia*. Em outras modalidades, os compostos da invenção exibem atividade antiproliferativa.

Em certas modalidades, os análogos de tetraciclina da presente invenção são representados pela fórmula:



O anel D de 10 pode incluir uma, duas ou três ligações duplas.

- 10 Em certas modalidades, o anel D é aromático. Em outras modalidades, o anel D inclui apenas uma ligação dupla, e em ainda outras modalidades, o anel D inclui duas ligações duplas que podem ou não estar em conjugação. O anel D pode ser substituído com vários grupos R₇, R₆ e R₈ conforme definido abaixo.
- 15 Em 10, R₁ pode ser hidrogênio; halogênio; alifático cílico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cílico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; -OR_A; =O; -C(=O)R_A; -CO₂R_A; -CN; -SCN; -SR_A; -SOR_A; -SO₂R_A; -NO₂; -N(R_A)₂; -NHC(O)R_A; ou -C(R_A)₃; onde cada ocorrência de R_A é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou porção heteroariltio. Em certas modalidades, R₁ é hidrogênio. Em outras modalidades, R₁ é alquila, alquenila ou alquinila inferior. Em

ainda outras modalidades, R_1 é metila, etila, *n*-propila, ciclopropila ou isopropila. Em ainda outras modalidades, R_1 é metila.

R_2 pode ser hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático 5 cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; $-OR_B$; $=O$; $-C(=O)R_B$; $-CO_2R_B$; $-CN$; $-SCN$; $-SR_B$; $-SOR_B$; $-SO_2R_B$; 10 $-NO_2$; $-N(R_B)_2$; $-NHC(O)R_B$; ou $-C(R_B)_3$; onde cada ocorrência de R^B é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou porção heteroariltio. Em certas modalidades, R_2 é hidrogênio. Em outras modalidades, R_2 é hidroxila ou um grupo hidroxila protegido. 15 Em certas modalidades, R_2 é alcóxi. Em ainda outras modalidades, R_2 é um grupo alquila, alquenila ou alquinila inferior. Em certas modalidades, R_1 é metila e R_2 é hidroxila. Em outras modalidades, R_1 é metila e R_2 é hidrogênio. Em certas modalidades, R_1 e R_2 são tomados juntos para formarem um 20 sistema de anel carbocíclico ou heterocíclico espiro-ligado a 10.

R_3 é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; $-OR_C$; $=O$; 25 $-C(=O)R_C$; $-CO_2R_C$; $-CN$; $-SCN$; $-SR_C$; $-SOR_C$; $-SO_2R_C$; $-NO_2$; $-N(R_C)_2$; $-NHC(O)R_C$; ou $-C(R_C)_3$; onde cada ocorrência de R_C é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; 30 ou porção heteroariltio. Em certas modalidades, R_3 é hidrogênio. Em outras

modalidades, R₃ é um grupo hidroxila ou um grupo hidroxila protegido. Em ainda outras modalidades, R₃ é alcóxi. Em modalidades ainda adicionais, R₃ é alquila, alquenila ou alquinila inferior.

R₄ é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; -OR_D; =O; -C(=O)R_D; -CO₂R_D; -CN; -SCN; -SR_D; -SOR_D; -SO₂R_D; -NO₂; -N(R_D)₂; -NHC(O)R_D; ou -C(R_D)₃; onde cada ocorrência de R_D é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou porção heteroariltio. Em certas modalidades, R₄ é hidrogênio. Em outras modalidades, R₄ é um grupo hidroxila ou um grupo hidroxila protegido. Em ainda outras modalidades, R₄ é alcóxi. Em modalidades ainda adicionais, R₄ é alquila, alquenila ou alquinila inferior. Em certas modalidades, ambos R₃ e R₄ são hidrogênio. Em outras modalidades, R₃ e R₄ são tomados juntos para formarem um sistema de anel carbocíclico ou heterocíclico espiro-ligado ao anel B de 10.

R₅ pode ser hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; -OR_E; -CN; -SCN; -SR_E; ou -N(R_E)₂; onde cada ocorrência de R_E é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou porção heteroariltio. Em certas modalidades,

R_5 é amino, alquilamino ou dialquilamino; de preferência dimetilamino, dietilamino, metil(etil)amino, dipropilamino, metil(propil)amino ou etil(propil)amino. Em outras modalidades, R_5 é hidroxila, hidroxila protegida, ou alcóxi. Em ainda outras modalidades, R_5 é sulfidrila, sulfidrila protegida ou 5 alquiltóxi.

R_7 é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; $-OR_G$; $=O$; $-C(=O)R_G$; $-CO_2R_G$; $-CN$; $-SCN$; $-SR_G$; $-SOR_G$; $-SO_2R_G$; $-NO_2$; $-N(R_G)_2$; $-NHC(O)R_G$; ou $-C(R_G)_3$; onde cada ocorrência de R_G é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou porção heteroariltio. Em certas modalidades, R_7 é hidroxila, hidroxila protegida, alcóxi, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior ou halogênio.

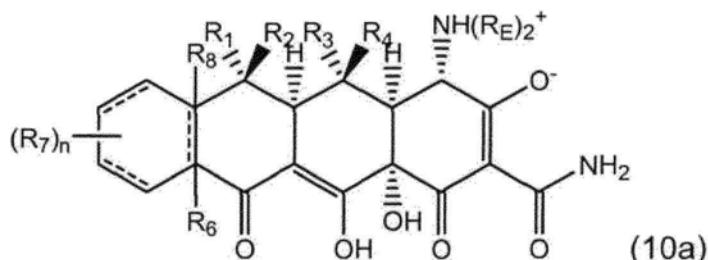
20 R_6 e R_8 estão ausentes se a linha pontilhada entre os átomos de carbono aos quais R_6 e R_8 estão ligados representar uma ligação, ou são, cada um, selecionados independentemente do grupo consistindo em grupos hidrogênio, halogênio, alifático substituído ou não-substituído, heteroalifático substituído ou não-substituído, alcóxi substituído ou não-substituído, $-OH$, 25 $-CN$, $-SCN$, $-SH$, alquiltio, $-NO_2$, amino, alquilamino e dialquilamino. Em certas modalidades, R_6 e R_8 estão ausentes. Em outras modalidades, R_6 ou R_8 está ausente.

A variável n é um inteiro na faixa de 0 a 8, inclusive. Como será compreendido por um versado na técnica, quando o anel D é aromático n é 30 um inteiro entre 0 e 4, de preferência entre 1 e 3, com mais preferência entre 1 e 2. Em certas modalidades, quando n é 2, os substituintes R_7 estão na configuração orto. Em outras modalidades, quando n é 2, os substituintes R_7

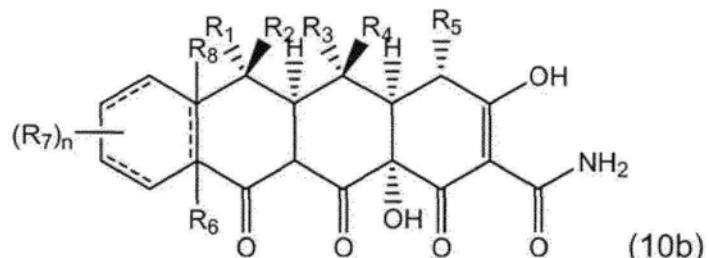
estão na configuração para. E em ainda outras modalidades, quando n é 2, os substituintes R₇ estão na configuração meta.

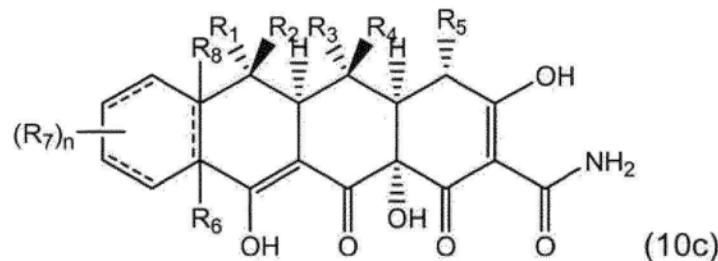
Uma linha pontilhada na fórmula 10 pode representar uma ligação ou a ausência de uma ligação.

- 5 Como será compreendido por um versado na presente técnica, compostos da fórmula 10 incluem seus derivados, formas rotuladas, sais, pró-fármacos, isômeros e tautômeros. Os derivados incluem formas protegidas. Os sais incluem quaisquer sais farmaceuticamente aceitáveis incluindo sais de HCl, HBr, HI, acetato e ácido graxo (por exemplo, lactato, citrato, 10 miristoleato, oleato, valerato). Em certas modalidades, o composto da invenção existe em forma zwitteriônica em pH neutro com R₅ sendo um grupo amino protonado e o grupo C-3 hidroxila desprotonado conforme mostrado na fórmula 10a.



- 15 Isômeros incluem isômeros, diastereômeros e enantiômeros geométricos. Tautômeros incluem ambas formas ceto e enol de porções carbonila bem como várias formas tautoméricas de heterociclos substituídos e não-substituídos. Por exemplo, o anel B conforme mostrado na fórmula 10 inclui uma porção enol conforme desenhado, mas o enol pode existir como a forma ceto em certos compostos conforme mostrado abaixo nas fórmulas 20 10b e 10c:

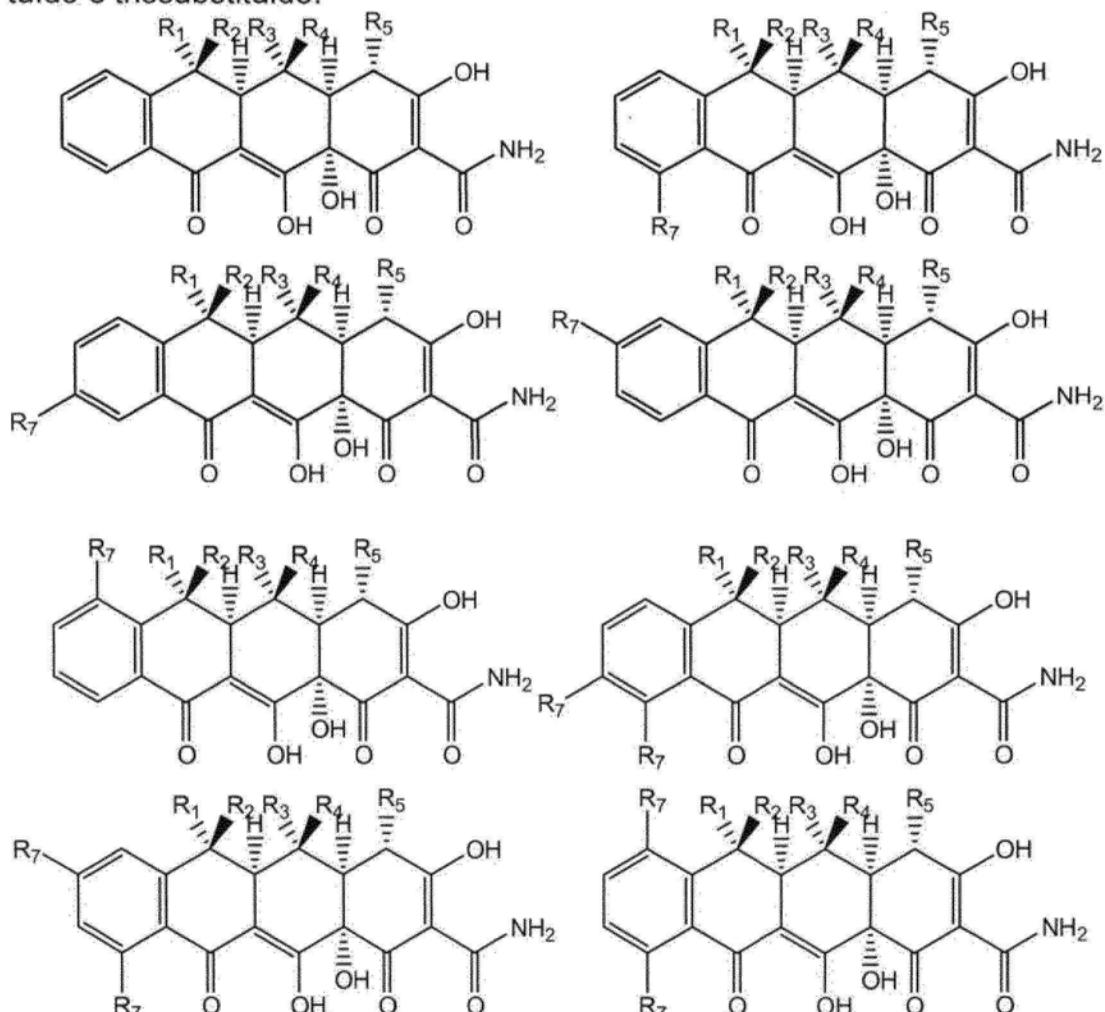


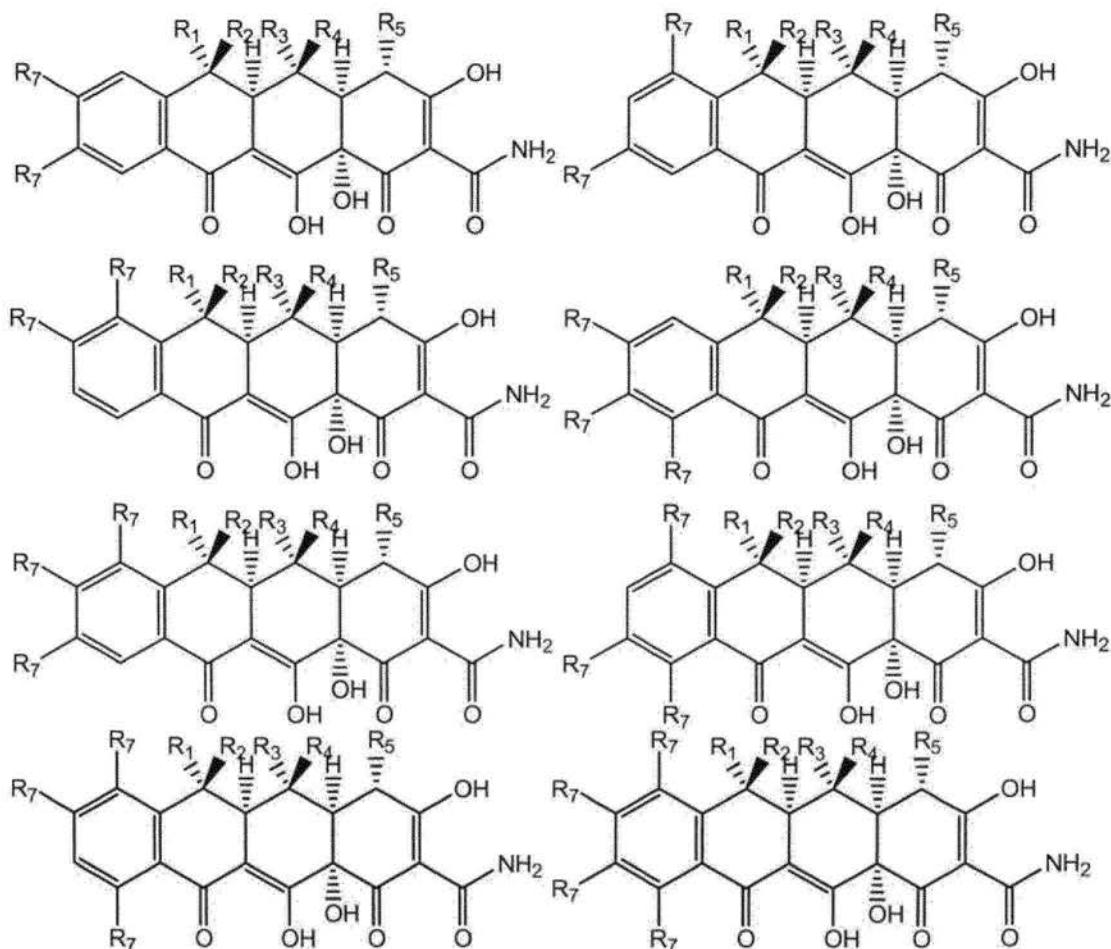


Outras formas tautoméricas serão compreendidas por um verso
do na técnica e vão depender do padrão de substituição da estrutura de anel
no núcleo. As fórmulas desenhadas são apenas dadas como exemplos e
não de modo a representarem a faixa completa de tautômeros que podem
existir para um composto particular.

5

Várias subclasses de compostos da fórmula 10 que incluem um
anel D aromático substituído ou não-substituído são mostradas abaixo. Es-
sas subclasses incluem anel D não-substituído, monossubstituído, dissustitu-
uído e trissubstituído.



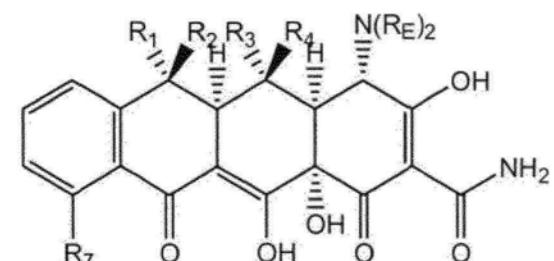
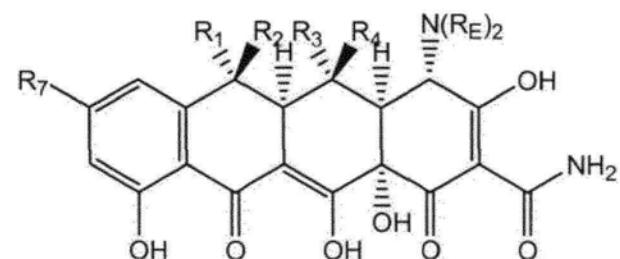
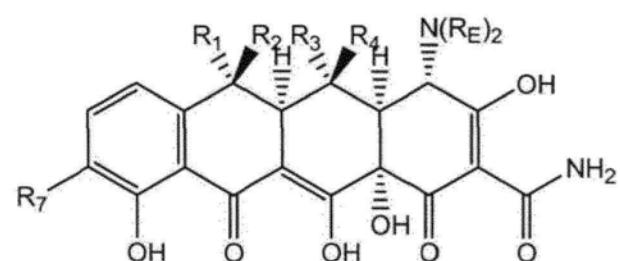
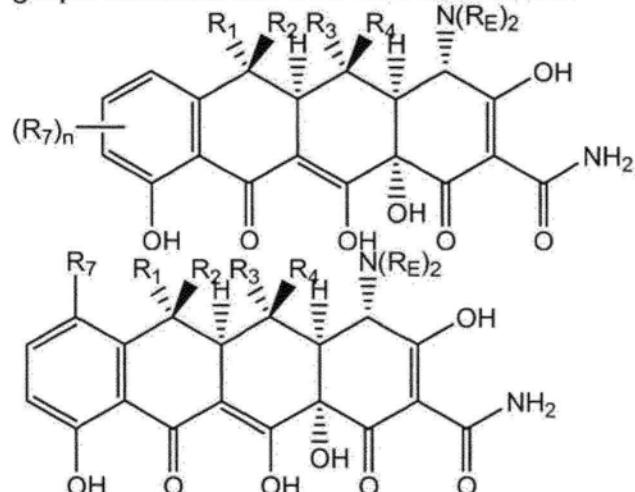


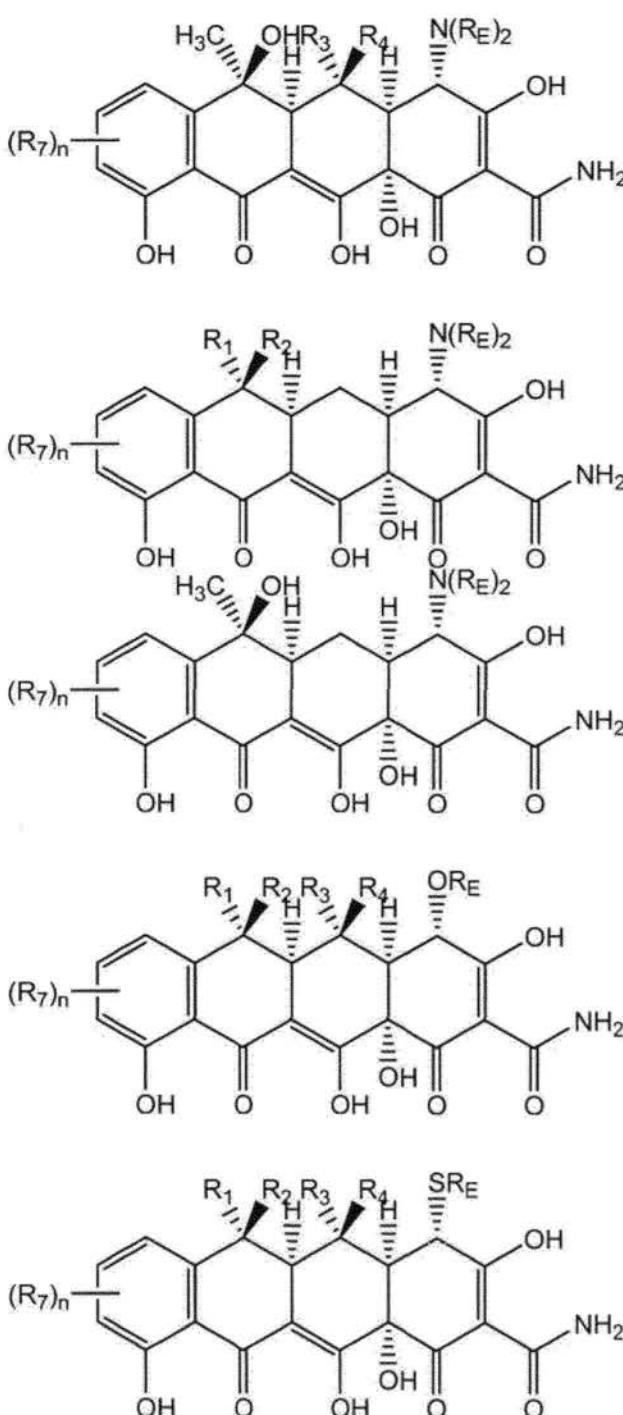
onde as definições de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 são conforme acima descrito, e R_7 é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; $-OR_G$; $=O$; $-C(=O)R_G$; $-CO_2R_G$; $-CN$; $-SCN$; $-SR_G$; $-SOR_G$; $-SO_2R_G$; $-NO_2$; $-N(R_G)_2$; $-NHC(O)R_G$; ou $-C(R_G)_3$; onde cada ocorrência de R_G é independentemente um hidrogênio, 5 um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; alcóxi; arilóxi; alquilóxi; arilitio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou porção heteroarilitio. Em certas modalidades, R_7 é hidroxila, hidroxila protegida, alcóxi, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior ou halogênio. Em outras modalidades, R_7 é alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído,

ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado. Em ainda outras modalidades, R₇ é amino, alquilamino ou dialquilamino. Em outras modalidades, R₇ é cíclico, heterocíclico, arila ou heteroarila substituída ou não-substituída.

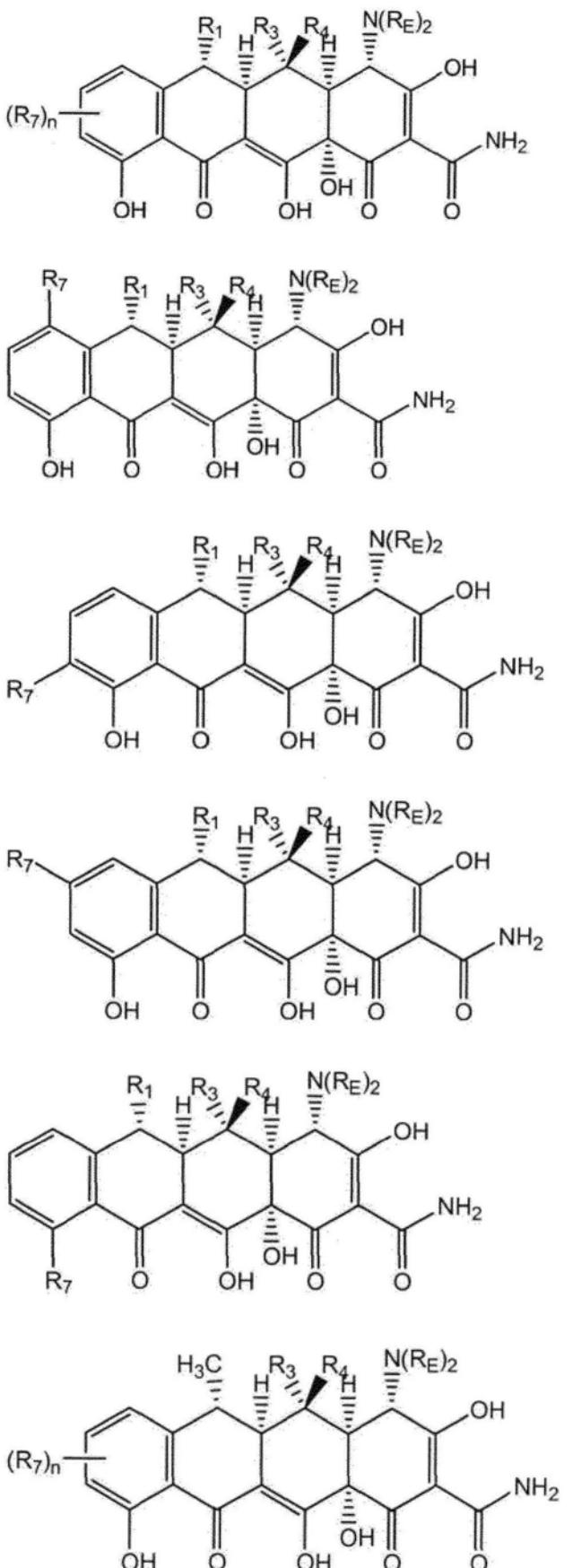
- 5 Em certas modalidades, R₇ é acila ramificada ou não-ramificada.

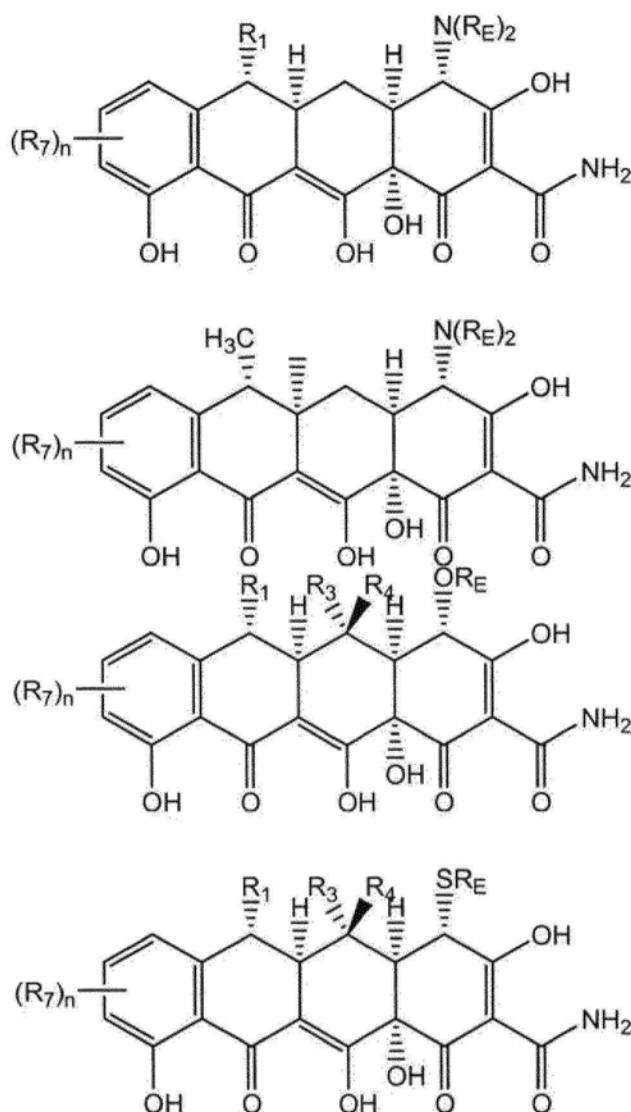
Várias subclasses de compostos da fórmula 10 que incluem um grupo hidroxila em C10 são mostradas:





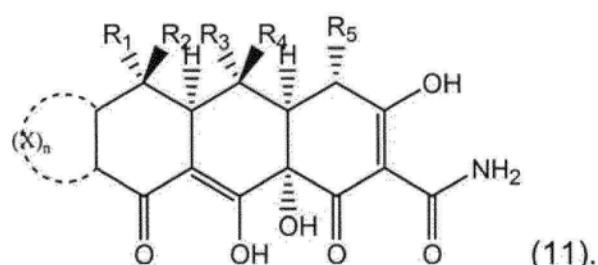
onde as definições de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_E e R_7 são conforme acima descrito. Em certas modalidades, os compostos são 6-desoxitetraciclinas conforme mostrado nas fórmulas abaixo:



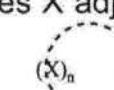
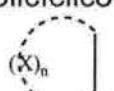
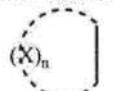
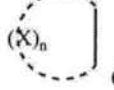
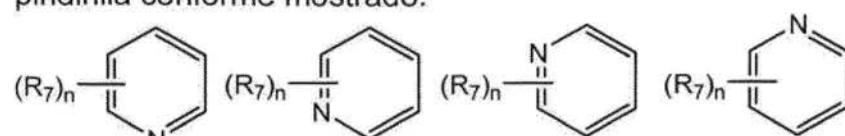
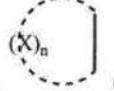
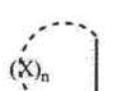
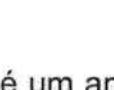


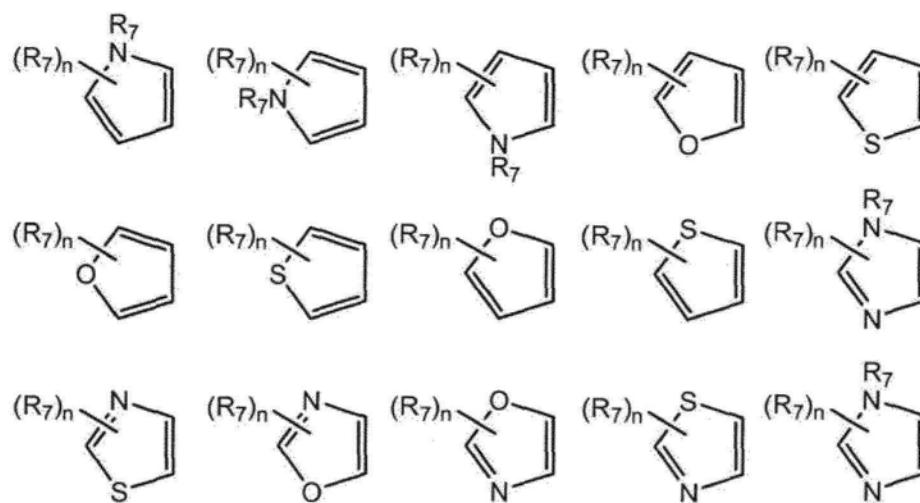
onde R₂ é hidrogênio, e as definições de R₁, R₃, R₄, R₅, R_E e R₇ são conforme acima descrito.

Em um outro aspecto da invenção, o anel D carbocíclico de tetraciclina é substituído com uma porção heterocíclica ou carbocíclica conforme mostrado na fórmula (11):



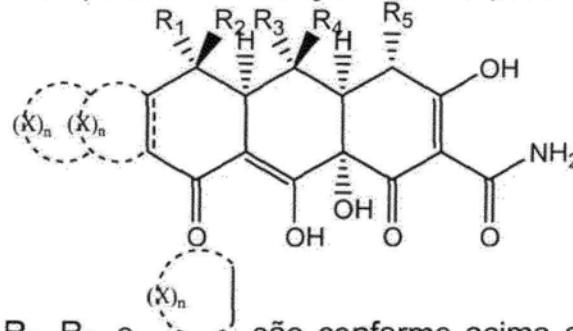
As definições de R₁, R₂, R₃, R₄ e R₅ são conforme acima descrito para a

- fórmula 10. O anel D representado por  pode ser uma porção arila, heteroarila, carbocíclica ou heterocíclica substituída ou não-substituída, onde cada ocorrência de X é selecionada do grupo consistindo em -O-, -S-, -NR₇-, -C(R₇)₂-; n é um inteiro na faixa de 1 a 5, inclusive; e as ligações entre porções X adjacentes são ou ligações simples ou duplas. Em certas modalidades,  é um sistema de anel policíclico tal como uma porção bicíclica ou tricíclica. Em outras modalidades,  é uma porção monocíclica. Em outras modalidades,  é uma porção heterocíclica substituída ou não-substituída. Em certas modalidades,  não é um anel fenila substituído ou não-substituído. Em outras modalidades,  é uma porção piridinila conforme mostrado:
- 
- Em uma outra modalidade,  é selecionado do grupo consistindo em
- 
- Em ainda uma outra modalidade,  é um anel heterocíclico de cinco membros selecionado do grupo consistindo em:

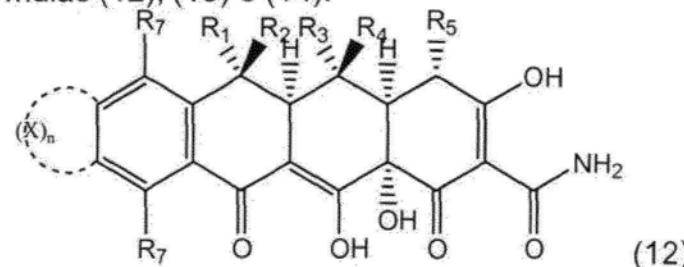


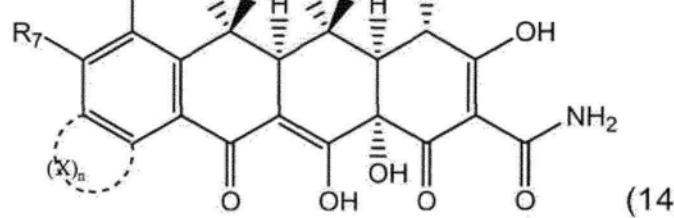
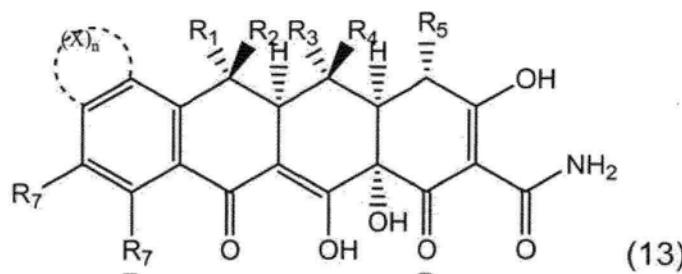
Várias tetraciclinas (heterociclinas) da invenção são também mostradas na Figura 14.

Outros compostos da invenção incluem pentaciclinas da fórmula:



onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e sistema de anel não é linear. Cada ocorrência do anel modalidades, é um sistema de anel monocíclico. Cada ocorrência de é um heterocíclico ou carbocíclico. é de três membros, quatro membros, cinco membros, seis membros ou sete membros; de preferência cinco membros ou seis membros. Outras classes de pentaciclinas incluem compostos das fórmulas (12), (13) e (14):





onde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 e R_7 são conforme acima definido. Nas fórmulas 12,

13, e 14, representa uma porção arila, heteroarila, carbocíclica ou heterocíclica substituída ou não-substituída, onde cada ocorrência de X é selecionada do grupo consistindo em $-O-$, $-S-$, $-NR_8-$, $-C(R_8)_2-$; n é um inteiro

5 na faixa de 1 a 5, inclusive; e as ligações entre porções X adjacentes são ou

ligações simples ou duplas. Em certas modalidades, é um sistema de anel policíclico tal como uma porção bicíclica ou tricíclica. Em outras modalidades,

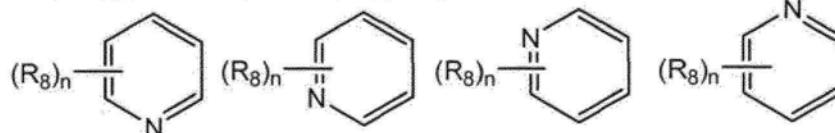
10 é uma porção monocíclica. Em outras modalidades, é uma porção carbocíclica substituída ou não-substituída, aromática ou não-

aromática, por exemplo, um anel fenila. Em ainda outras modalidades,

é uma porção heterocíclica substituída ou não-substituída. Em certas

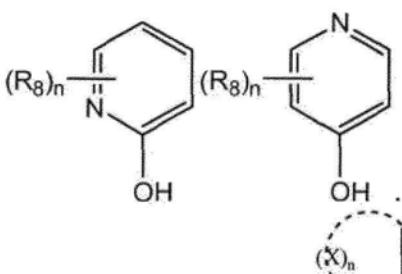
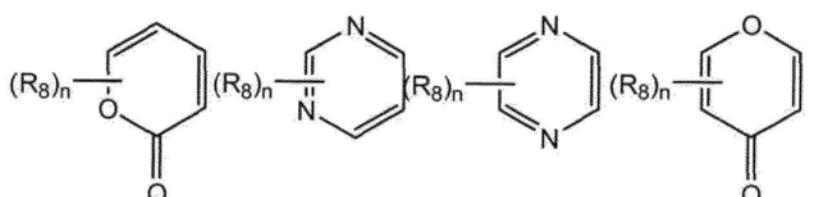
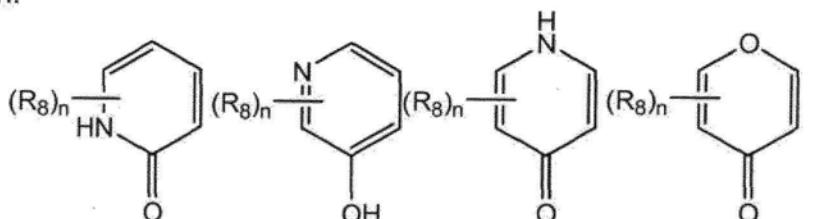
modalidades, é um anel fenila substituído ou não-substituído. Em ou-

tras modalidades, é uma porção piridinila conforme mostrado:



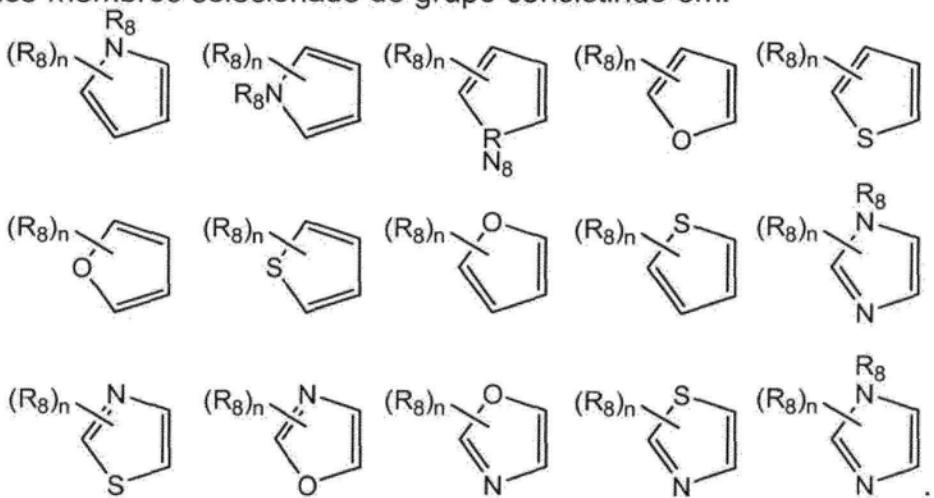
Em uma outra modalidade, é selecionado do grupo con-

sistindo em:

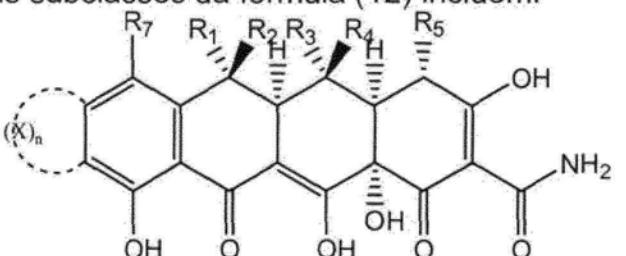


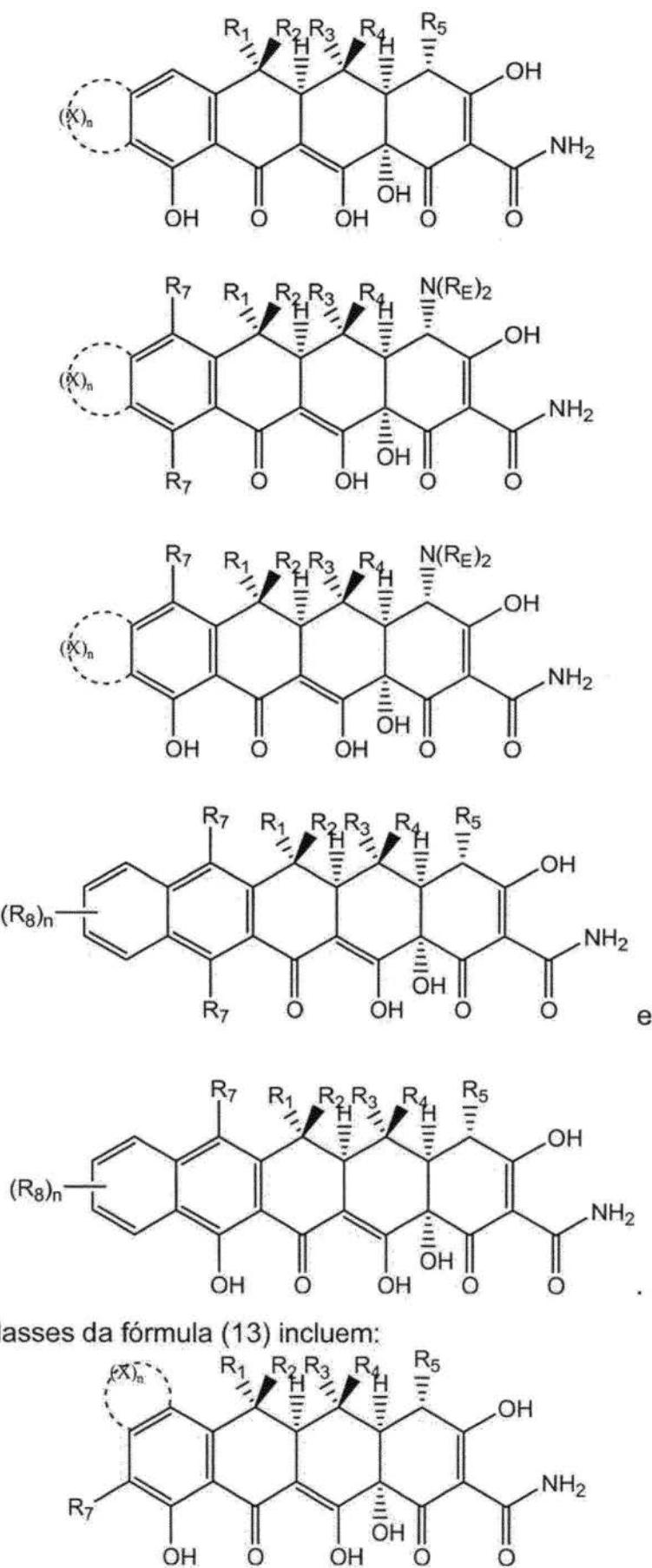
Em ainda uma outra modalidade, é um anel heterocíclico

de cinco membros selecionado do grupo consistindo em:

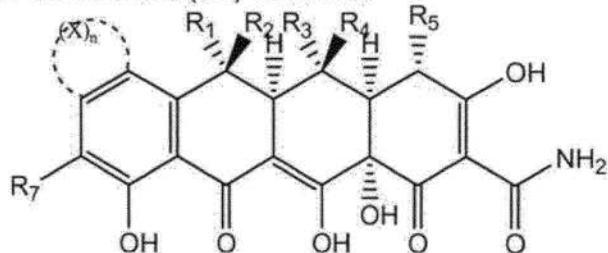


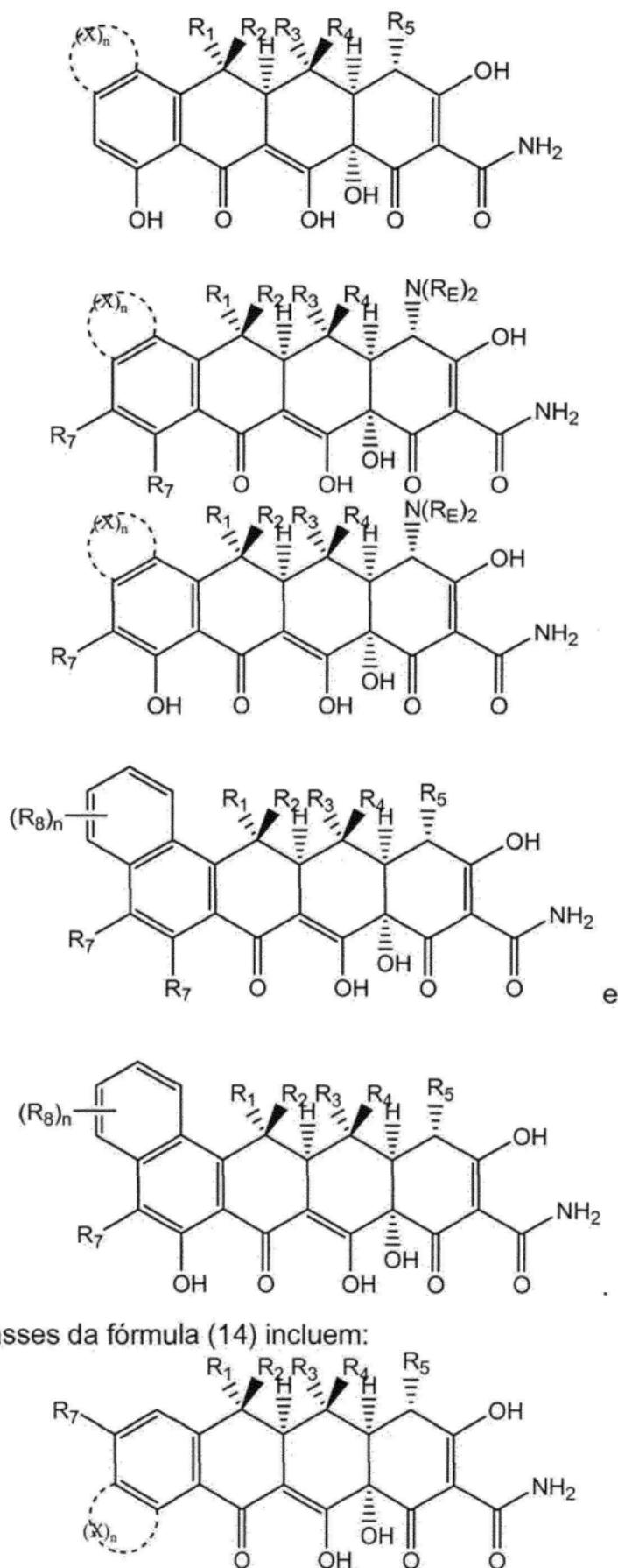
Várias subclasses da fórmula (12) incluem:



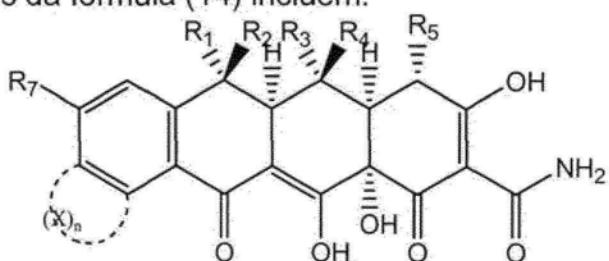


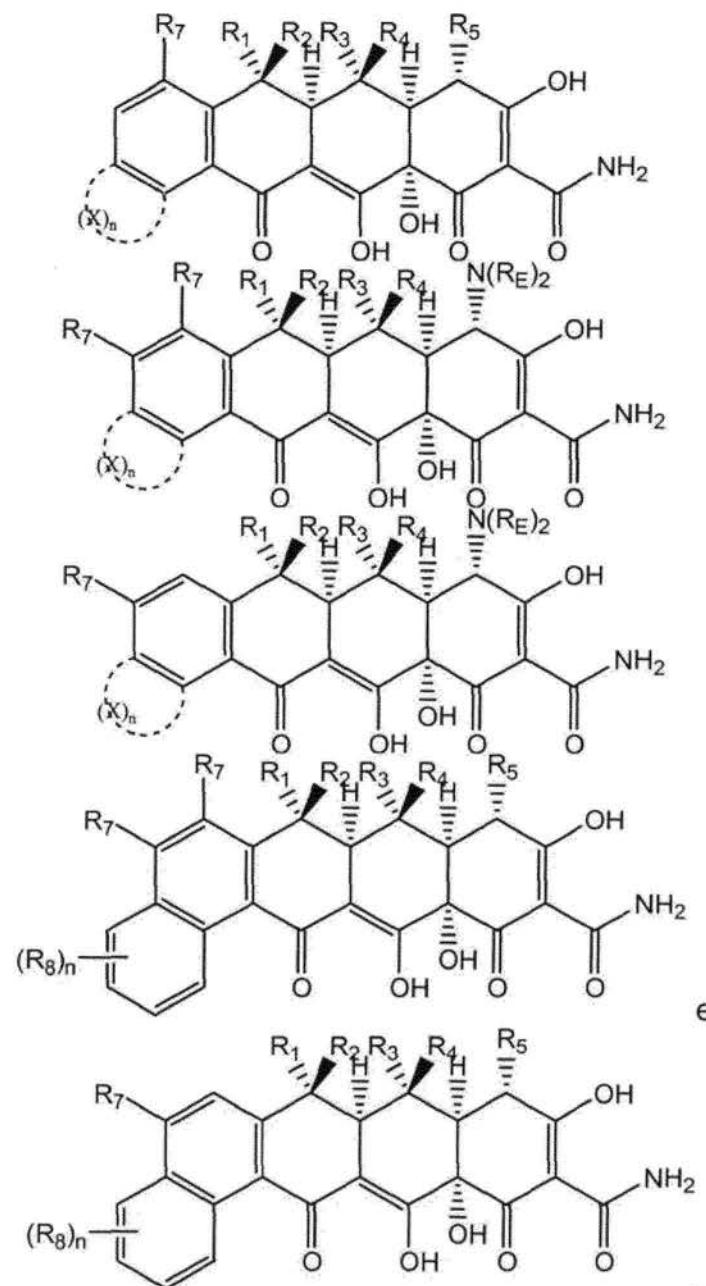
Várias subclasses da fórmula (13) incluem:





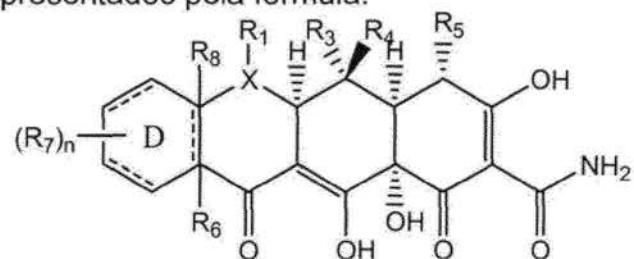
Várias subclasses da fórmula (14) incluem:





Várias pentaciclinas da invenção são também mostradas na *Figura 14.*

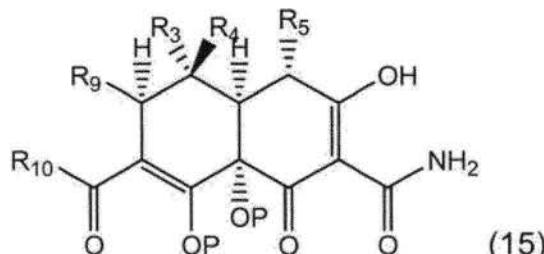
Em certas modalidades, os análogos de tetraciclina da presente invenção são representados pela fórmula:



5 onde X é nitrogênio, enxofre e oxigênio, e R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, e n são

conforme acima definido com a advertência de que quando X for S ou O, R₁ esteja ausente.

Outras classes de compostos da invenção incluem diciclinas da fórmula (15):



- 5 onde R₃, R₄ e R₅ são conforme acima definido. P é hidrogênio ou um grupo de proteção. R₉ é hidrogênio; alifático cíclico ou alicíclico; substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou alicíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou
 10 não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; -OR₁; -CN; -SCN; -SR₁; ou -N(R₁)₂; onde cada ocorrência de R₁ é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; alcóxi; arilóxi; alquil-
 15 tio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou porção heteroariltio. Em certas modalidades, R₉ é hidrogênio ou (C₁-C₆)alquila, alquenila ou alquinila inferior. Em outras modalidades, R₉ é um grupo vinila. Em ainda outras modalidades, R₉ é um grupo arila substituído ou não-substituído. Em
 20 ainda outras modalidades, R₉ é um grupo heterocíclico substituído ou não-substituído;

R₁₀ é um alifático cíclico ou alicíclico; substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou alicíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; porção heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada. Em certas modalidades, R₁₀ é um anel fenila substituído ou não-substituído. Em certas modalidades, R₁₀ é um anel heterocíclico substituído ou não-substituído. Em certas modalidades, R₁₀ é um anel arila substituído ou não-substituído. Em

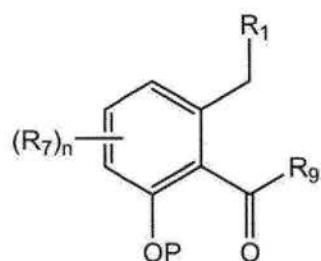
outras modalidades, R₁₀ é (C₁-C₆)alquila, alquenila ou alquinila inferior.

Métodos de Síntese

A presente invenção também inclui todas as etapas de metodologias usadas na preparação dos compostos da invenção bem como intermediários junto com a via sintética. A presente invenção provê a síntese modular de tetraciclinas e seus vários análogos ao unir uma enona quiral altamente funcionalizada, que vai se tornar os anéis A- e B- do núcleo tetraciclina, com uma molécula que vai se tornar o anel D do núcleo tetraciclina. A união desses dois intermediários resulta na formação do anel C, de preferência de uma maneira enantioseletiva. Esta metodologia também permite a síntese de pentaciclinas, hexaciclinas ou sistemas de anel superiores bem como a incorporação de heterociclos no sistema de anel. Em particular, a união desses dois fragmentos inclui várias reações de adição nucleofílica e reações de cicloadição com enona (9) conforme acima descrito.

A síntese começa com a preparação da enona (9) partindo de ácido benzóico. Conforme mostrado na Figura 2, a primeira etapa da síntese envolve a diidroxilação microbiana de ácido benzóico usando *Alcaligenes eutrophus*. O diol (1 na Figura 2), que é de preferência opticamente puro, então sofre epoxidação direcionada a hidroxila para dar o epóxido alifático (2 na Figura 2). Proteção e rearranjo de epóxido alílico 2 deram o epóxido alílico isomérico (3 na Figura 2). O isoxazol metalado (4 na Figura 2) foi adicionado ao epóxido alílico isomérico para dar 5 (Figura 2), que foi subsequentemente metalado para fechar o anel de seis membros através de ataque nucleofílico do epóxido. O intermediário 6 (Figura 2) foi então rearranjado, desprotegido e oxidado para dar a enona quiral 9 (Figura 2). Como será compreendido por uma pessoa versada na técnica, funcionalização e rearranjo dos intermediários 6, 7, 8 e 9 na Figura 2 vão permitir a preparação de classes diferentes de compostos da invenção.

Em uma modalidade, enona (9) é reagida com um ânion resultante da desprotonação de toluato (6). O toluato da fórmula:



onde R₁ é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; -OR_A; =O; -C(=O)R_A; -CO₂R_A; -CN; -SCN; -SR_A; -SOR_A; -SO₂R_A; -NO₂; -N(R_A)₂; -NHC(O)R_A; ou -C(R_A)₃; onde cada ocorrência de R_A é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma 5 porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou heteroaril-tio;

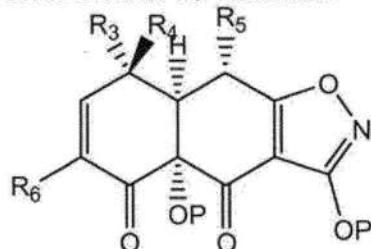
R₇ é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico 15 ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; -OR_G; =O; -C(=O)R_G; -CO₂R_G; -CN; -SCN; -SR_G; -SOR_G; -SO₂R_G; -NO₂; -N(R_G)₂; 20 -NHC(O)R_G; ou -C(R_G)₃; onde cada ocorrência de R_G é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou heteroaril-tio; e

25 n é um inteiro na faixa de 0 a 3, inclusive;

R₉ é -OR_I; -CN; -SCN; -SR_I; ou -N(R_I)₂; onde cada ocorrência de R_I é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática cíclica ou acíclica, substituída ou não-substituída; uma porção hete-

roalifática cíclica ou acíclica, substituída ou não-substituída; uma porção arila substituída ou não-substituída; uma porção heteroarila substituída ou não-substituída; e

- P é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, grupo (C₁-C₆)alquila inferior, um grupo acila e um grupo de proteção;
 5 é desprotonado sob condições básicas (por exemplo, LDA, HMDS) e o ânion resultante é reagido com uma enona da fórmula:



- onde R₃ é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acílico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; -OR_C; =O; -C(=O)R_C; -CO₂R_C; -CN; -SCN; -SR_C; -SOR_C; -SO₂R_C; -NO₂; -N(R_C)₂; -NHC(O)R_C; ou
 10 -C(R_C)₃; onde cada ocorrência de R_C é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou heteroaril-tio;
- 15

- 20 R₄ é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; -OR_D; =O; -C(=O)R_D; -CO₂R_D; -CN; -SCN; -SR_D; -SOR_D; -SO₂R_D; -NO₂; -N(R_D)₂; -NHC(O)R_D; ou -C(R_D)₃; onde cada ocorrência de RD é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção he-
- 25

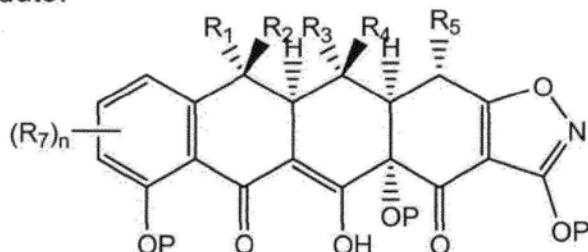
teroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou heteroariltio;

R_5 é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; $-OR_E$; $-CN$; $-SCN$; $-SR_E$; ou $-N(R_E)_2$; onde cada ocorrência de R_E é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou o heteroariltio;

R_6 é selecionado do grupo consistindo em grupos hidrogênio, halogênio, alifático substituído ou não-substituído, heteroalifático substituído ou não-substituído, alcóxi substituído ou não-substituído, $-OH$, $-CN$, $-SCN$, $-SH$, alquiltio, ariltio, $-NO_2$, amino, alquilamino e dialquilamino; e

P é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio ou um grupo de proteção:

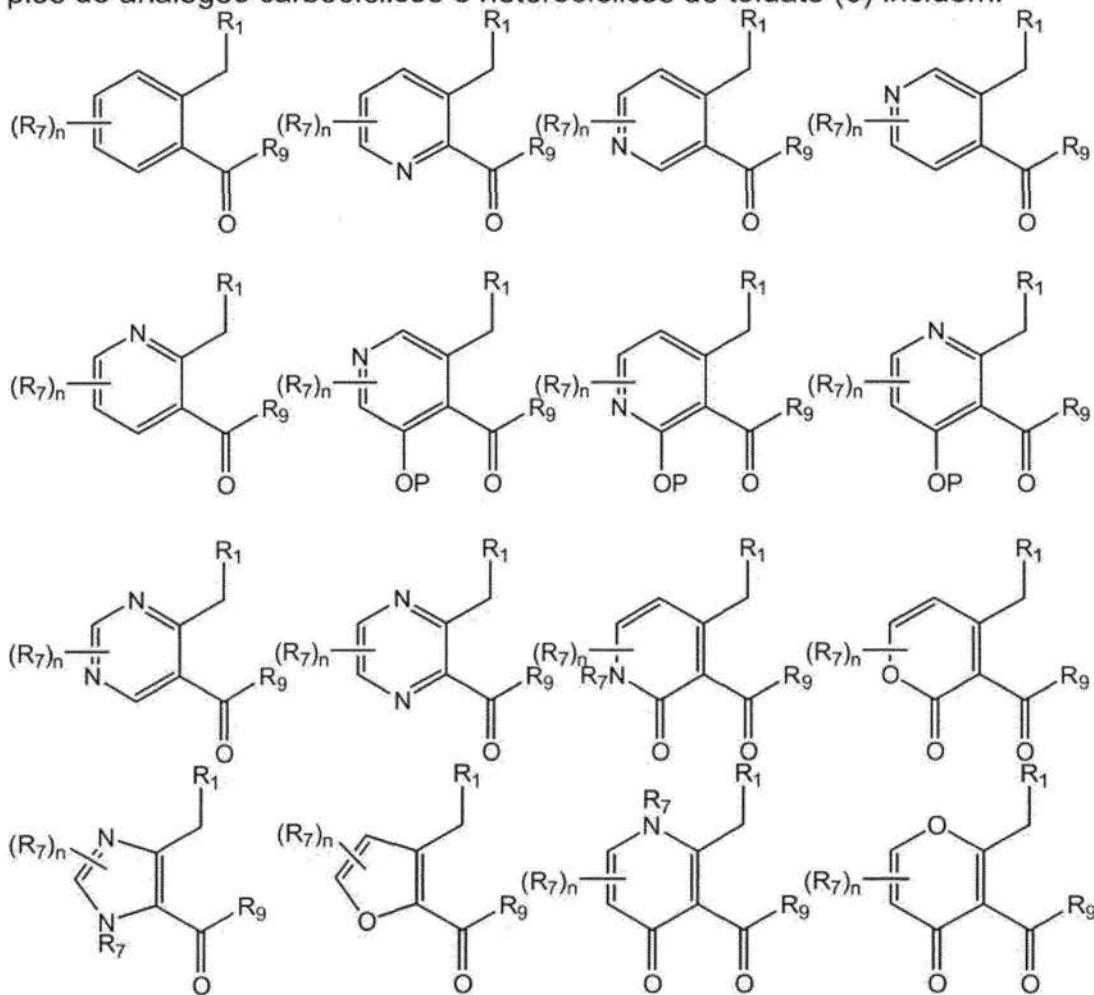
para formar o produto:



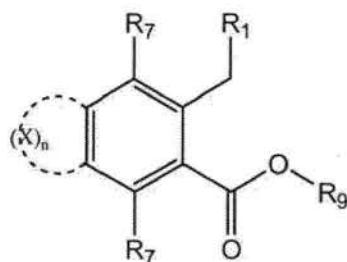
onde R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , P e n são conforme acima definido;

R_2 é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; $-OR_B$; $=O$;

- C(=O)R_B; -CO₂R_B; -CN; -SCN; -SR_B; -SOR_B; -SO₂R_B; -NO₂; -N(R_B)₂; -NHC(O)R_B; ou -C(R_B)₃; onde cada ocorrência de R_B é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; 5 porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou heteroariltio. Como será compreendido por um versado nesta técnica, o toluato pode ser substituído mais em certas modalidades. Ainda, o anel fenila do toluato pode substituir um anel heterocíclico aromático tal como um anel piridina conforme mostrado nas Figuras 11 e 13. Outros exemplos de análogos carbocíclicos e heterocíclicos de toluato (6) incluem:



- Outros toluatos são mostrados na Figura 21. Em certas modalidades, toluatos policíclicos são usados na seqüência da reação Michael-Dieckman para formar pentaciclinas, hexaciclinas ou ciclinas superiores. To-15 luatos úteis na preparação de pentaciclinas são exemplificados pela fórmula:



onde R₁ é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não substituído, ramificado ou não ramificado; heteroalifáticos cílicos ou acílicos.

cílico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituí-

- 5 da ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; -OR_A; =O; -C(=O)R_A; -CO₂R_A; -CN; -SCN; -SR_A; -SOR_A; -SO₂R_A; -NO₂; -N(R_A)₂; -NHC(O)R_A; ou -C(R_A)₃; onde cada ocorrência de R_A é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma
10 porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou heteroariltio;

R_7 é independentemente hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado;

- 15 heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; -OR_G; =O; -C(=O)R_G; -CO₂R_G; -CN; -SCN; -SR_G; -SOR_G; -SO₂R_G;

20 -NO₂; -N(R_G)₂; -NHC(O)R_G; ou -C(R_G)₃; onde cada ocorrência de R_G é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou heteroariltio;

25 representa uma porção arila, heteroarila, carbocíclica ou heterocíclica substituída ou não-substituída, onde cada ocorrência de X é selecionada do grupo consistindo em -O-, -S-, -NR₈-, -C(R₈)₂-;

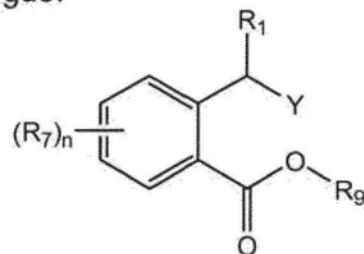
R_8 é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acílico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acílico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; $-OR_H$; $=O$; $-C(=O)R_H$; $-CO_2R_H$; $-CN$; $-SCN$; $-SR_H$; $-SOR_H$; $-SO_2R_H$; $-NO_2$; $-N(R_H)_2$; $-NHC(O)R_H$; ou $-C(R_H)_3$; onde cada ocorrência de R_H é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou porção heteroariltio;

n é um inteiro na faixa de 1 a 5, inclusive; e

as ligações entre as porções X adjacentes ou são ligações simples ou duplas; e

R_9 é selecionado do grupo consistindo em grupos arila ou heteroarila substituídos ou não-substituídos.

Em uma outra modalidade, enona (9) é reagida com um ânion, que é gerado através de metalação (por exemplo, troca de metal-halogênio, 20 troca de metal-metalóide, troca de lítio-halogênio, troca de lítio-estanho, etc, através de reação do toluato com um reagente de metal apropriado) de um toluato da fórmula que segue:



onde R_1 é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acílico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acílico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; $-OR_A$; $=O$; $-C(=O)R_A$;

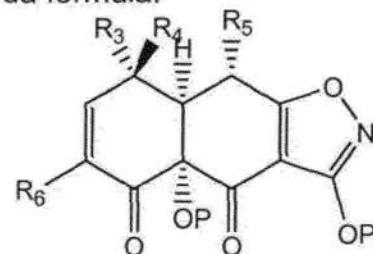
- CO₂R_A; -CN; -SCN; -SR_A; -SOR_A; -SO₂R_A; -NO₂; -N(R_A)₂; -NHC(O)R_A; ou -C(R_A)₃; onde cada ocorrência de R_A é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; 5 alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou heteroaril-tio;

R₇ é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; 10 acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; -OR_G; =O; -C(=O)R_G; -CO₂R_G; -CN; -SCN; -SR_G; -SOR_G; -SO₂R_G; -NO₂; -N(R_G)₂; -NHC(O)R_G; ou -C(R_G)₃; onde cada ocorrência de R_G é independentemente 15 um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou o heteroariltio;

n é um inteiro na faixa de 0 a 3, inclusive;

20 R₉ é selecionado do grupo consistindo em grupos arila ou heteroarila substituídos ou não-substituídos; e

Y é halogênio ou Sn(R_Y)₃, onde R_Y é alquila. O ânion gerado é reagido com uma enona da fórmula:



onde R₃ é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, 25 substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-

- ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; $-OR_C$; $=O$; $-C(=O)R_C$; $-CO_2R_C$; $-CN$; $-SCN$; $-SR_C$; $-SOR_C$; $-SO_2R_C$; $-NO_2$; $-N(R_C)_2$; $-NHC(O)R_C$; ou $-C(R_C)_3$; onde cada ocorrência de R_C é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática,
 5 uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou o heteroariltio;

R_4 é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; $-OR_D$; $=O$; $-C(=O)R_D$; $-CO_2R_D$; $-CN$; $-SCN$; $-SR_D$; $-SOR_D$; $-SO_2R_D$; $-NO_2$; $-N(R_D)_2$; $-NHC(O)R_D$; ou $-C(R_D)_3$; onde cada ocorrência de R_D é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou heteroariltio;

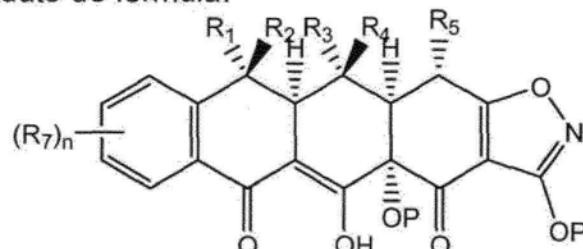
R_5 é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; $-OR_E$; $-CN$; $-SCN$; $-SR_E$; ou $-N(R_E)_2$; onde cada ocorrência de R_E é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou heteroariltio;

R_6 é selecionado do grupo consistindo em grupos hidrogênio, halogênio, alifático substituído ou não-substituído, heteroalifático substituído

ou não-substituído, alcóxi substituído ou não-substituído, -OH, -CN, -SCN, -SH, alquiltio, ariltio, -NO₂, amino, alquilamino e dialquilamino; e

P é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio ou um grupo de proteção;

- 5 para formar o produto de fórmula:



onde R₁, R₃, R₄, R₅, R₇, P e n são conforme acima definido;

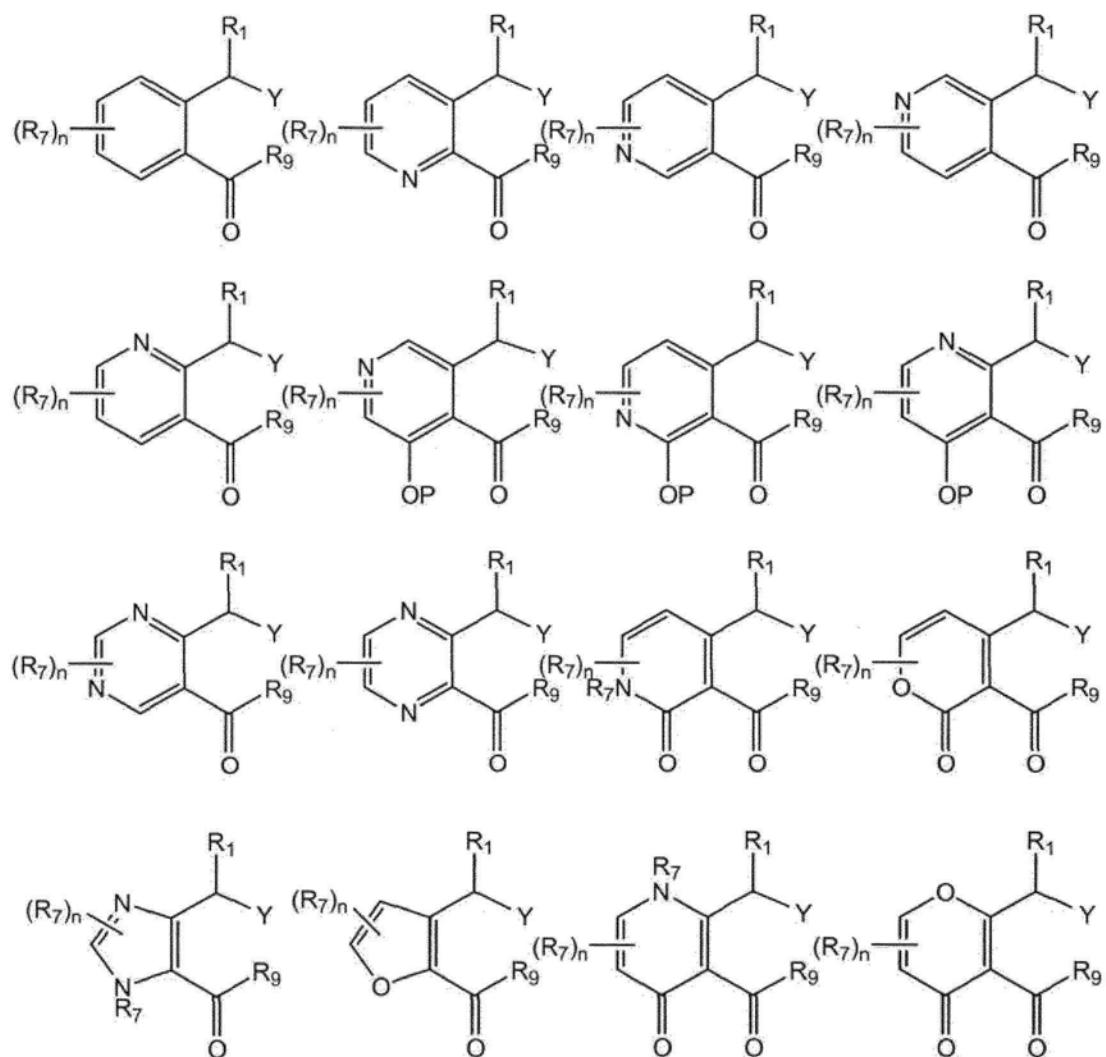
R₂ é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado;

- 10 acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; -OR_B; =O; -C(=O)R_B; -CO₂R_B; -CN; -SCN; -SR_B; -SOR_B; -SO₂R_B; -NO₂; -N(R_B)₂; -NHC(O)R_B; ou -C(R_B)₃; onde cada ocorrência de R_B é independentemente
- 15 um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou heteroariltio.

- Qualquer metal pode ser usado na reação de metalação para gerar o reagente aniônico de metal a ser reagido com a enona. Em certas modalidades, o metal é um elemento do Grupo I na tabela periódica. Em outras modalidades, o metal é um elemento do Grupo II na tabela periódica. Em outras modalidades, o metal é um metal de transição. Metais exemplares úteis na reação de metalação incluem sódio, lítio, cálcio, alumínio, cádmio, cobre, berílio, arsênico, antimônio, estanho, magnésio, titânio, zinco, manganes, ferro, cobalto, níquel, zinco, platina, paládio, mercúrio e rutênio. Em certas modalidades preferidas, o metal é escolhido de lítio, magnésio, titânio, zinco e cobre. Em ainda outras modalidades, o metal é magnésio, lítio, só-

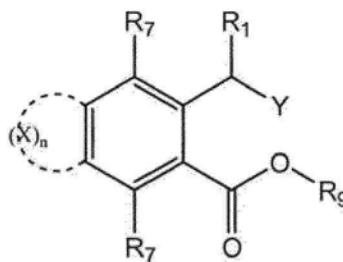
dia, berílio, zinco, mercúrio, arsênico, antimônio ou estanho. Em certas modalidades particulares, uma troca de lítio-halogênio é usada. A troca de lítio-halogênio pode ser realizada *in situ* na presença da enona. A troca de lítio-halogênio pode ser realizada usando qualquer reagente de lítio incluindo, por 5 exemplo, reagentes de alquillítio, *n*-butillítio, *t*-butillítio, fenillítio, mesitillítio e metillítio. Em certas modalidades, outros reagentes organometálicos são gerados e reagidos com a enona. Exemplos incluem reagentes Grignard, complexos de metal zero-valente, complexos ate, etc. Em certas modalidades, o reagente metal é um reagente de magnésio incluindo, mas não limitado a, metal de magnésio, antraceno de magnésio, giros de magnésio ativo, etc. Em certas modalidades, o reagente é à base de zinco. O reagente pode ser gerado *in situ* na presença da enona, ou o reagente pode ser gerado separadamente e mais tarde contatado com a enona. Em certas modalidades, condições mais suaves para a ciclização são usadas (por exemplo, um reagente de zinco).
10
15

Como será compreendido por um versado na técnica, o toluato pode ser substituído mais em certas modalidades. Ainda, o anel fenila do toluato pode substituir um anel heterocíclico aromático ou sistema de anel tal como um anel piridina. Exemplos de análogos carbocíclicos e heterocíclicos 20 de toluato incluem:



Em certas modalidades, o halogênio Y é bromo. Em outras modalidades, Y é iodo. Em ainda outras modalidades, Y é cloro. Em certas modalidades, Y é um metalóide (por exemplo, estanho, selênio, telúrio, etc). Em certas modalidades Y é $-SnR_3$, onde cada ocorrência de R é independentemente alquila (por exemplo, $-Sn(CH_3)_3$). Após a reação de metalação, Y é um metal tal como lítio, magnésio, zinco, cobre, antimônio, sódio, etc. Em certas modalidades, R₁ é hidrogênio ou (C₁-C₆)alquila inferior. Em certas modalidades particulares, R₁ é hidrogênio. Outros toluatos são mostrados na Figura 21.

10 Em outras modalidades, os toluatos policíclicos podem ser usados para preparar pentaciclinas, hexaciclinas ou ciclinas superiores. Toluatos úteis na preparação de tais ciclinas são da fórmula:



onde R_1 é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; $-\text{OR}_A$; $=\text{O}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_A$; $-\text{CO}_2\text{R}_A$; $-\text{CN}$; $-\text{SCN}$; $-\text{SR}_A$; $-\text{SOR}_A$; $-\text{SO}_2\text{R}_A$; $-\text{NO}_2$; $-\text{N}(\text{R}_A)_2$; $-\text{NHC(O)}\text{R}_A$; ou $-\text{C}(\text{R}_A)_3$; onde cada ocorrência de R_A é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou heteroariltio;

cada R_7 é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; $-\text{OR}_G$; $=\text{O}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_G$; $-\text{CO}_2\text{R}_G$; $-\text{CN}$; $-\text{SCN}$; $-\text{SR}_G$; $-\text{SOR}_G$; $-\text{SO}_2\text{R}_G$; $-\text{NO}_2$; $-\text{N}(\text{R}_G)_2$; $-\text{NHC(O)}\text{R}_G$; ou $-\text{C}(\text{R}_G)_3$; onde cada ocorrência de R_G é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou porção heteroariltio;

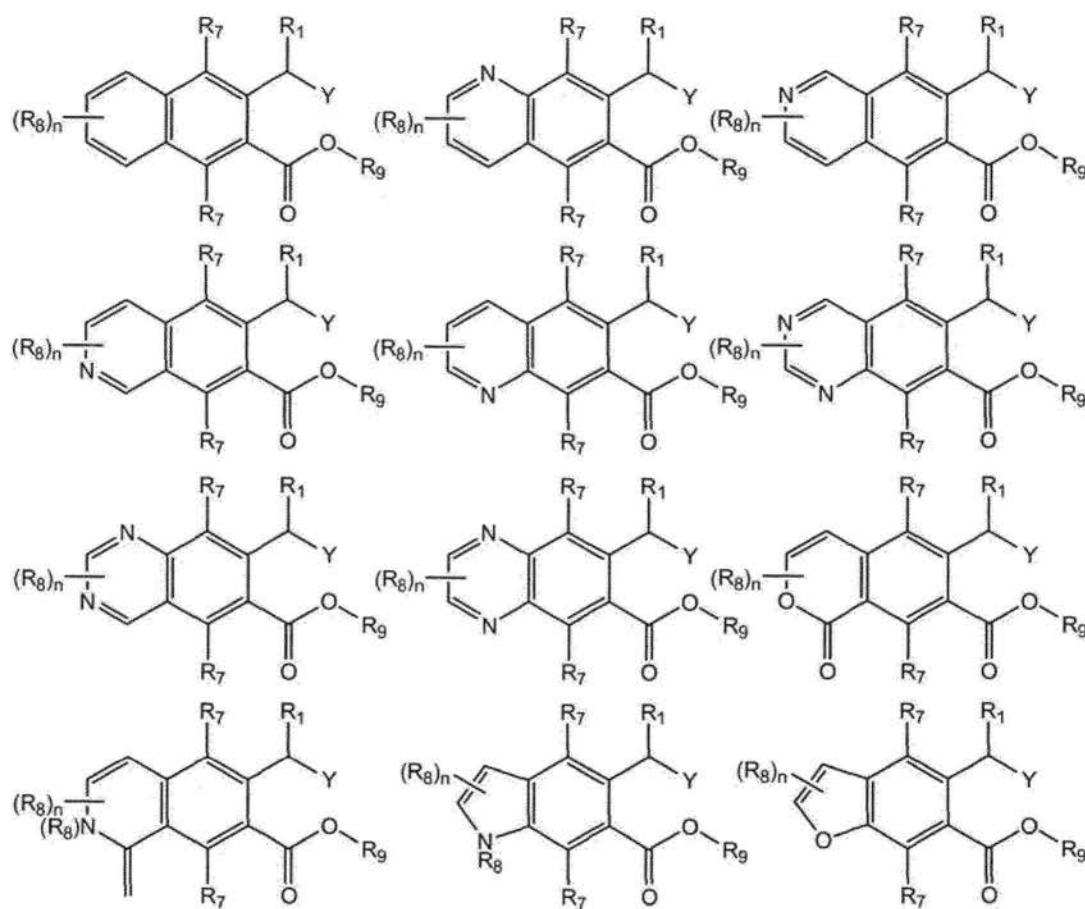
25 representa uma porção arila, heteroarila, carbocíclica ou heterocíclica substituída ou não-substituída, onde cada ocorrência de X é selecionada do grupo consistindo em $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}_8-$, $-\text{C}(\text{R}_8)_2-$;

R_8 é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; $-OR_H$; $=O$; $-C(=O)R_H$; $-CO_2R_H$; $-CN$; $-SCN$; $-SR_H$; $-SOR_H$; $-SO_2R_H$; $-NO_2$; $-N(R_H)_2$; $-NHC(O)R_H$; ou $-C(R_H)_3$; onde cada ocorrência de R_H é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou porção heteroariltio;

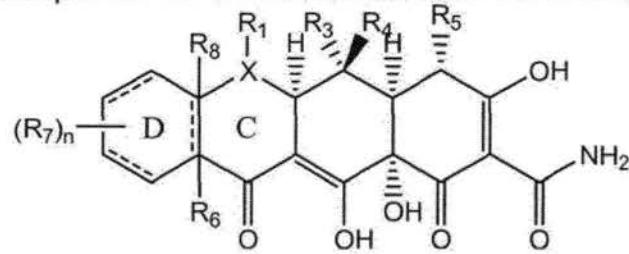
15 n é um inteiro na faixa de 1 a 5, inclusive; e
 as ligações entre as porções X adjacentes ou são ligações simples ou duplas; e

R_9 é selecionado do grupo consistindo em grupos arila ou heteroarila substituídos ou não-substituídos; e

20 Y é um halogênio ou $Sn(R_Y)_3$, onde R_Y é alquila. Em certas modalidades, o halogênio Y é bromo. Em outras modalidades, Y é iodo. Em ainda outras modalidades, Y é cloro. Em certas modalidades, Y é um metáloide (por exemplo, estanho, selênio, telúrio, etc). Em certas modalidades, Y é $-SnR_3$, onde cada ocorrência de R é independentemente alquila (por exemplo, $-Sn(CH_3)_3$). Após a reação de metalação, Y é um metal tal como lítio, magnésio, zinco, cobre, sódio, mercúrio, antimônio, etc. Em certas modalidades, R_1 é hidrogênio ou $(C_1-C_6)alquila$ inferior. Em certas modalidades particulares, R_1 é hidrogênio. Em certas modalidades, R_9 é fenila ou fenila substituída. Em certas modalidades, orto- R_7 é alcóxi tal como metóxi. Em outras modalidades, R_7 é hidrogênio. Toluatos policíclicos exemplares incluem:



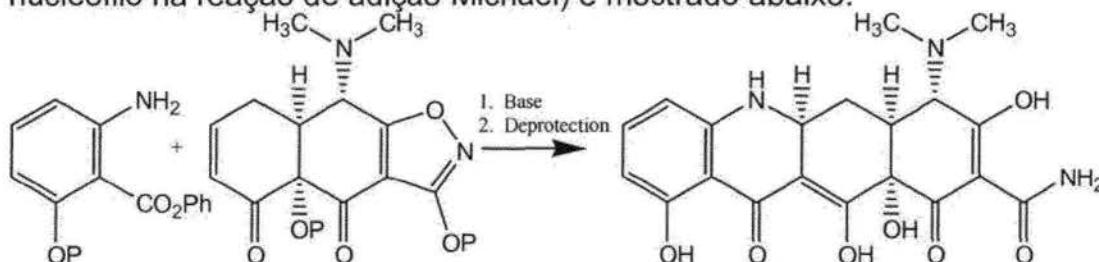
Os compostos da fórmula abaixo com um anel heterocíclico C:



podem ser preparados através de fechamento Michael-Dieckman de um precursor de anel D derivado da anilida, fenol ou tiofenol correspondente.

Um exemplo representativo usando ácido antranílico (isto é, anilida como o

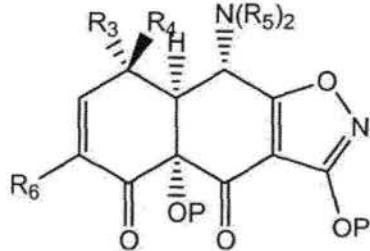
- 5 nucleófilo na reação de adição Michael) é mostrado abaixo:



1. Base

2. Desproteção

Em uma outra modalidade, a enona (9) é reagida com um benzociclobutenol em uma reação Diels-Alder de o-quinona dimetida. A enona da fórmula:



- onde R_3 é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; -OR_C; =O; -C(=O)R_C; -CO₂R_C; -CN; -SCN; -SR_C; -SOR_C; -SO₂R_C; -NO₂; -N(R_C)₂; -NHC(O)R_C; ou -C(R_C)₃; onde cada ocorrência de R_C é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou heteroariltio;

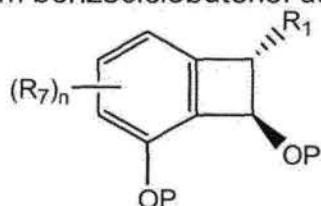
- R_4 é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; -OR_D; =O; -C(=O)R_D; -CO₂R_D; -CN; -SCN; -SR_D; -SOR_D; -SO₂R_D; -NO₂; -N(R_D)₂; -NHC(O)R_D; ou -C(R_D)₃; onde cada ocorrência de R_D é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou porção heteroariltio;

R_5 é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituí-

do ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; -OR_E; -CN; -SCN; -SR_E; ou -N(R_E)₂; onde cada ocorrência de R_E é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou heteroariltio;

R₆ é selecionado do grupo consistindo em grupos hidrogênio, halogênio, alifático substituído ou não-substituído, heteroalifático substituído ou não-substituído, alcóxi substituído ou não-substituído, -OH, -CN, -SCN, -SH, alquiltio, ariltio, -NO₂, amino, alquilamino e dialquilamino; e

P é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio ou um grupo de proteção; é reagido sob condições adequadas (por exemplo, calor) com um benzociclobuteno da fórmula:



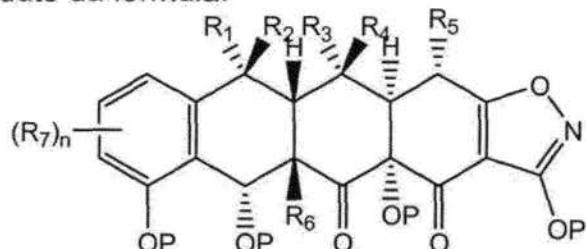
onde R₁ é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; -OR_A; =O; -C(=O)R_A; -CO₂R_A; -CN; -SCN; -SR_A; -SOR_A; -SO₂R_A; -NO₂; -N(R_A)₂; -NHC(O)R_A; ou -C(R_A)₃; onde cada ocorrência de R_A é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou heteroariltio;

R_7 é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; $-OR_G$; $=O$; $-C(=O)R_G$; $-CO_2R_G$; $-CN$; $-SCN$; $-SR_G$; $-SOR_G$; $-SO_2R_G$; $-NO_2$; $-N(R_G)_2$; $-NHC(O)R_G$; ou $-C(R_G)_3$; onde cada ocorrência de R_G é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou heteroariltio;

Cada P é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio ou um grupo de proteção; e

15 n é um inteiro na faixa de 0 a 3, inclusive;

para formar o produto da fórmula:

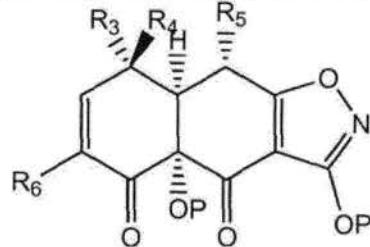


onde R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 e P são conforme acima definido; e

R_2 é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; $-OR_B$; $=O$; $-C(=O)R_B$; $-CO_2R_B$; $-CN$; $-SCN$; $-SR_B$; $-SOR_B$; $-SO_2R_B$; $-NO_2$; $-N(R_B)_2$; $-NHC(O)R_B$; ou $-C(R_B)_3$; onde cada ocorrência de R_B é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou heteroariltio;

roarilóxi; ou heteroariltio. Como será compreendido por um versado nesta técnica, os reagentes podem ser substituídos mais e ainda se encaixarem na invenção reivindicada. Por exemplo, o anel fenila do anel benzociclobutenol pode ser substituído mais.

- 5 Em uma outra modalidade, a enona é reagida com um dieno em uma reação Diels-Alder para dar uma triciclina. A enona da fórmula:



onde R_3 é hidrogênio; halogênio; alifático cílico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cílico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; $-OR_C$; $=O$; $-C(=O)R_C$; $-CO_2R_C$; $-CN$; $-SCN$; $-SR_C$; $-SOR_C$; $-SO_2R_C$; $-NO_2$; $-N(R_C)_2$; $-NHC(O)R_C$; ou $-C(R_C)_3$; onde cada ocorrência de R_C é independentemente um hidrogênio, 10 um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou heteroariltio;

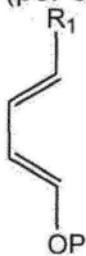
R_4 é hidrogênio; halogênio; alifático cílico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cílico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; $-OR_D$; $=O$; $-C(=O)R_D$; $-CO_2R_D$; $-CN$; $-SCN$; $-SR_D$; $-SOR_D$; $-SO_2R_D$; $-NO_2$; $-N(R_D)_2$; $-NHC(O)R_D$; ou $-C(R_D)_3$; onde cada ocorrência de R_D é independentemente um hidrogênio, 20 um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila;

porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou heteroariltio;

R₅ é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; -OR_E; -CN; -SCN; -SR_E; ou -N(R_E)₂; onde cada ocorrência de R_E é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou heteroariltio;

R₆ é selecionado do grupo consistindo em grupos hidrogênio, halogênio, alifático substituído ou não-substituído, heteroalifático substituído ou não-substituído, alcóxi substituído ou não-substituído, -OH, -CN, -SCN, -SH, alquiltio, ariltio, -NO₂, amino, alquilamino e dialquilamino; conforme acima definido; e

P é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio ou um grupo de proteção; é reagido sob condições adequadas (por exemplo, calor) com um dieno da fórmula:

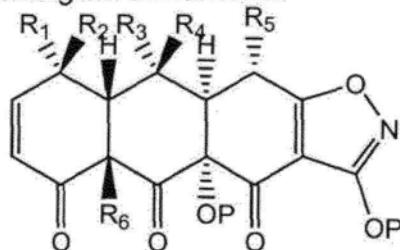


onde R₁ é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; -OR_A; =O; -C(=O)R_A; -CO₂R_A; -CN; -SCN; -SR_A; -SOR_A; -SO₂R_A; -NO₂; -N(R_A)₂; -NHC(O)R_A; ou

- C(R_A)₃; onde cada ocorrência de R_A é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou porção heteroariltio;
- 5 ariltio;

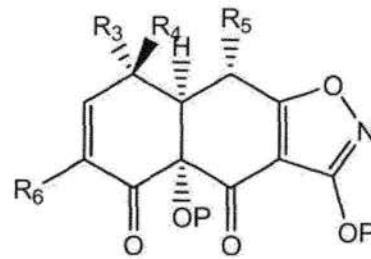
Cada P é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e grupos de proteção;

Para dar uma triciclina protegida da fórmula:



- onde R₂ é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, 10 substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; -OR_B; =O; -C(=O)R_B; -CO₂R_B; -CN; -SCN; -SR_B; -SOR_B; -SO₂R_B; -NO₂; -N(R_B)₂; -NHC(O)R_B; ou -C(R_B)₃; onde cada ocorrência de R_B é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, 15 uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilmíno, heteroarilóxi; ou heteroariltio. Como será compreendido por um versado nesta técnica, a enona e o dieno podem ser substituídos mais e ainda ser compreendidos dentro da presente invenção.
- 20

Em ainda uma outra modalidade, a enona é reagida com um ânion de uma ftalida ou ciano-ftalida. A enona da fórmula:



onde R_3 é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acílico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acílico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; $-OR_C$; $=O$; $-C(=O)R_C$; $-CO_2R_C$; $-CN$; $-SR_C$; $-SOR_C$; $-SO_2R_C$; $-NO_2$; $-N(R_C)_2$; $-NHC(O)R_C$; ou $-C(R_C)_3$; onde cada ocorrência de R_C é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou heteroariltilo;

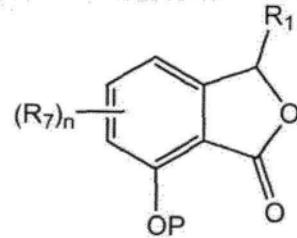
R_4 é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acílico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acílico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; $-OR_D$; $=O$; $-C(=O)R_D$; $-CO_2R_D$; $-CN$; $-SR_D$; $-SOR_D$; $-SO_2R_D$; $-NO_2$; $-N(R_D)_2$; $-NHC(O)R_D$; ou $-C(R_D)_3$; onde cada ocorrência de R_D é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou heteroariltilo;

R_5 é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acílico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acílico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila

- substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; -OR_E; -CN; -SCN; -SR_E; ou -N(R_E)₂; onde cada ocorrência de R_E é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou heteroariltio;

R₆ é selecionado do grupo consistindo em grupos hidrogênio, halogênio, alifático substituído ou não-substituído, heteroalifático substituído ou não-substituído, alcóxi substituído ou não-substituído, -OH, -CN, -SCN, -SH, alquiltio, ariltio, -NO₂, amino, alquilamino e dialquilamino; conforme acima definido; e

P é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio ou um grupo de proteção; é reagido sob condições adequadas (por exemplo, LDA, Ph₃CLi) com o ânion da ftalida da fórmula:



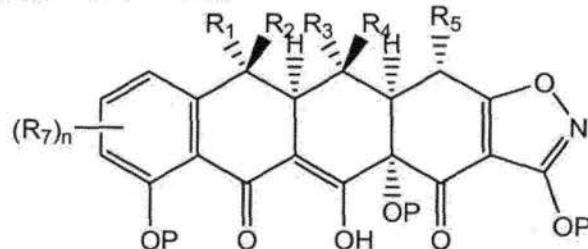
onde R₁ é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acílico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; -OR_A; =O; -C(=O)R_A; -CO₂R_A; -CN; -SCN; -SR_A; -SOR_A; -SO₂R_A; -NO₂; -N(R_A)₂; -NHC(O)R_A; ou -C(R_A)₃; onde cada ocorrência de R_A é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou heteroariltio;

R₇ é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituí-

- do ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; $-OR_G$; $=O$; $-C(=O)R_G$; $-CO_2R_G$; $-CN$; $-SCN$; $-SR_G$; $-SOR_G$; $-SO_2R_G$; $-NO_2$; $-N(R_G)_2$; $-NHC(O)R_G$; ou $-C(R_G)_3$; onde cada ocorrência de R_G é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila;
- 5 alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou porção heteroariltio;
- 10

Cada P é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, grupo alquila inferior, grupo acila ou um grupo de proteção; e n é um inteiro na faixa de 0 a 3, inclusive;

- 15 para formar o produto da fórmula:



- onde R_2 é hidrogênio; halogênio; alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; heteroalifático cíclico ou acíclico, substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado; acila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; arila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; heteroarila substituída ou não-substituída, ramificada ou não-ramificada; $-OR_B$; $=O$; $-C(=O)R_B$; $-CO_2R_B$; $-CN$; $-SCN$; $-SR_B$; $-SOR_B$; $-SO_2R_B$; $-NO_2$; $-N(R_B)_2$; $-NHC(O)R_B$; ou $-C(R_B)_3$; onde cada ocorrência de R_B é independentemente um hidrogênio, um grupo de proteção, uma porção alifática, uma porção heteroalifática, uma porção acila; uma porção arila; uma porção heteroarila; porção alcóxi; arilóxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilóxi; ou heteroariltio.

Os produtos das reações acima são então funcionalizados, re-

duzidos, oxidados, rearranjados, protegidos e desprotegidos mais para dar o produto desejado final. Várias reações exemplares usadas nas sínteses finais dos compostos da invenção são mostradas nas Figuras 2, 3, 11, 12 e 13. Como será compreendido por um versado na técnica, várias técnicas de
5 isolamento e purificação incluindo cromatografia instantânea, cristalização, destilação, HPLC, cromatografia de camada fina, extração, filtragem, etc. podem ser usadas durante a sintetização de compostos da invenção. Essas técnicas podem ser usadas na preparação ou purificação de intermediários, reagentes, produtos, materiais de partida ou solventes.

10 Composições Farmacêuticas

A presente invenção também provê uma preparação farmacêutica compreendendo pelo menos um dos compostos conforme acima descrito e aqui, ou um seu derivado farmaceuticamente aceitável, compostos que inibem o crescimento de ou matam microorganismos, e, em certas modalidades, de interesse especial são aqueles que inibem o crescimento de ou matam os organismos resistentes à tetraciclina incluindo organismos resistentes à clortetraciclina, organismos resistentes à oxitetraciclina, organismos resistentes à demeclociclina, organismos resistentes à desoxiciclina, organismos resistentes à minociclina ou quaisquer organismos resistentes a antibióticos da classe tetraciclina usados em medicina humana ou veterinária.
15 Em outras modalidades, os compostos mostram atividade citostática ou citotóxica contra células neoplásicas tal como células de câncer. Em ainda outras modalidades, os compostos inibem o crescimento ou morte de células em divisão rápida tal como células inflamatórias estimuladas.

20 Conforme acima discutido, a presente invenção provê compostos tendo atividade antimicrobiana e antiproliferativa, e então os compostos da invenção são úteis para o tratamento de uma variedade de condições médicas incluindo doenças infecciosas, câncer, doenças autoimunes, doenças inflamatórias e retinopatia diabética. Deste modo, em um outro aspecto
25 da presente invenção, as composições farmacêuticas são providas, onde essas composições compreendem qualquer um dos compostos conforme aqui descrito, e opcionalmente compreendem um veículo farmaceuticamente

aceitável. Em certas modalidades, essas composições compreendem ainda opcionalmente um ou mais agentes terapêuticos adicionais, por exemplo, um outro agente antimicrobiano ou um outro agente antiproliferativo. Em outras modalidades, essas composições compreendem ainda um agente antiinflamatório tal como aspirina, ibuprofeno, acetaminofeno, etc, aliviador de dor ou antipirético.

Será também compreendido que certos dos compostos da presente invenção podem existir na forma livre para tratamento, ou, onde apropriado, como um seu derivado farmaceuticamente aceitável. De acordo com a presente invenção, um derivado farmaceuticamente aceitável inclui, mas não está limitado a, sais, ésteres, sais de tais ésteres, farmaceuticamente aceitáveis ou qualquer outro aduto ou derivado que quando da administração a um paciente com necessidade seja capaz de prover, diretamente ou indiretamente, um composto conforme de outro modo aqui descrito, ou um seu metabólito ou resíduo, por exemplo, um pró-fármaco.

Conforme aqui usado, o termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se àqueles sais que são, dentro do escopo do julgamento médico importante, adequados para uso em contato com os tecidos humanos e animais inferiores sem toxidez, irritação, resposta alérgica e similar indevida, e são proporcionados com uma razão de benefício/risco razoável. Os sais farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, S.M. Berge, e outros descreve sais farmaceuticamente aceitáveis em detalhes em *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19, 1977; incorporado aqui a título de referência. Os sais podem ser preparados *in situ* durante isolamento e purificação finais dos compostos da invenção ou separadamente através de reação da funcionalidade de base livre com um ácido orgânico ou inorgânico adequado. Exemplos de sais de adição de ácidos não-tóxicos, farmaceuticamente aceitáveis, são sais de um grupo amino formado com ácidos inorgânicos tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e ácido perclórico ou com ácidos orgânicos tal como ácido acético, ácido oxálico, ácido malélico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico ou ácido malônico ou usando outros métodos usados na técnica tal como troca

de íon. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bissulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, di-gluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, formiato, fumarato, glucoceptonato, glicerofosfato, gluconato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, iodrato, 2-hidróxi-etanossulfonato, lactobionato, lacatato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenossulfonato, undecanoato, valerato e similar. Sais de metal alcalino ou alcalino-terroso representativos incluem sais de sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio e similar. Sais farmaceuticamente aceitáveis adicionais incluem, quando apropriado, cátions de amônio, amônio quaternário e amina não-tóxicos formados usando contra-íons tal como haleto, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquila inferior e sulfonato de arila.

Ainda, conforme aqui usado, o termo "éster farmaceuticamente aceitável" refere-se a ésteres que hidrolisam *in vivo* e inclui aqueles que quebram prontamente no corpo humano para deixar o composto de origem ou um seu sal. Os grupos éster adequados incluem, por exemplo, aqueles derivados de ácidos carboxílicos farmaceuticamente aceitáveis, particularmente, ácidos alcanoicos, alquenoicos, cicloalcanoicos e alcanoícos, onde cada porção alquila ou alquenila vantajosamente não tem mais do que 6 átomos de carbono. Exemplos de ésteres particulares incluem formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos e etilsuccinatos. Em certas modalidades, os ésteres são clivados por enzimas tal como estearases.

Ainda, o termo "pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis" conforme aqui usado refere-se àqueles pró-fármacos dos compostos da presente invenção que são, dentro do escopo do julgamento médico importante, adequadas para uso em contato com os tecidos de humanos e animais inferiores com toxidez, irritação, resposta alérgica e similar indevida, proporcionada com uma razão de benefício/risco razoável e eficaz para seu uso pre-

tendido, bem como as formas zwitteriônicas, onde possível, dos compostos da invenção. O termo "pró-fármaco" refere-se a compostos que são rapidamente transformados *in vivo* para dar o composto de origem da fórmula acima, por exemplo, através de hidrólise em sangue. Uma discussão integral é
5 provida em T. Higuchi e V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 do A.C.S. Symposium Series e em Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association e Pergamon Press, 1987, ambos aqui incorporados a título de referência.

Conforme acima descrito, as composições farmacêuticas da
10 presente invenção compreendem ainda um veículo farmaceuticamente aceitável, que, conforme usado aqui, inclui qualquer um e todos os solventes, diluentes ou outros veículos líquidos, auxiliares de dispersão ou suspensão, agentes tensoativos, agentes isotônicos, agentes de espessamento ou emulsificantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubrificantes e similar, conforme adequado para a forma de dosagem particular desejada. Remington's
15 *Pharmaceutical Sciences*, Décima Quinta Edição, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975) descreve vários veículos usados na formulação de composições farmacêuticas e técnicas conhecidas para sua preparação. Exceto enquanto qualquer meio veículo convencional for incompatível
20 com os compostos anticâncer da invenção, tal como através de produção de qualquer efeito biológico indesejado ou outra interação de uma maneira prejudicial com qualquer outro(s) componente(s) da composição farmacêutica, seu uso é compreendido estar dentro do escopo da presente invenção. Alguns exemplos de materiais que podem servir como veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, açúcares tal como lactose, glicose e sacarose; amidos tal como amido de milho e amido de batata;
25 celulose e seus derivados tal como carboximetil celulose de sódio, etil celulose e acetato de celulose; tragacanto em pó; malte; gelatina; talco; Cremophor; Solutol; excipientes tal como manteiga de cacau e ceras de supositório; óleos tal como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão; óleo de açafrão; óleo de sésamo; óleo de oliva; óleo de milho e óleo de soja; glicóis; tal como propileno glicol; ésteres tal como oleato de etila e laurato de etila;

ágar; agentes de tamponamento tal como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água livre de pirogênio; solução salina isotônica; solução de Ringer; álcool etílico e soluções de tampão de fosfato, bem como outros lubrificantes compatíveis não-tóxicos tal como lauril sulfato de sódio e estearato de magnésio, bem como agentes de coloração, agentes de liberação, agentes de revestimento, adoçante, agentes de aromatização e perfume, conservantes e antioxidantes podem também estar presente na composição, de acordo com o julgamento do formulador.

Usos de Compostos e Composições Farmacêuticas

10 A invenção provê ainda um método de tratamento de infecções e inibição de crescimento de tumor. O método envolve a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto ou um seu derivado farmaceuticamente aceitável a um indivíduo (incluindo, mas não limitado a, humano ou animal) com necessidade dele.

15 Os compostos e composições farmacêuticas da presente invenção podem ser usados no tratamento ou prevenção de quaisquer doença ou condições incluindo infecções (por exemplo, infecções da pele, infecção do GI, infecções do trato urinário, infecções genito-urinárias, infecções sistêmicas), doenças proliferativas (por exemplo, câncer) e doenças autoimunes
20 (por exemplo, artrite reumatóide, lúpus). Os compostos e composições farmacêuticas podem ser administrados a animais, de preferência mamíferos (por exemplo, animais domesticados, gatos, cachorros, camundongos, ratos) e com mais preferência seres humanos. Qualquer método de administração pode ser usado para aplicar o composto de composições farmacêuticas ao
25 animal. Em certas modalidades, o composto ou composição farmacêutica é administrado oralmente. Em outras modalidades, o composto ou composição farmacêutica é administrado parenteralmente.

Em um outro aspecto, de acordo com os métodos de tratamento da presente invenção, bactérias são mortas ou seu crescimento é inibido
30 através de contato das bactérias com um composto ou composição da invenção, conforme aqui descrito. Deste modo, em ainda um outro aspecto da invenção, um método para o tratamento de infecção é provido, compreen-

dendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, ou uma composição farmacêutica compreendendo um composto da invenção a um indivíduo com necessidade dele, em tais quantidades e por tempo tal conforme necessário para atingir o resultado desejado. Em 5 certas modalidades da presente invenção, uma "quantidade terapeuticamente eficaz" do composto ou composição farmacêutica da invenção é aquela quantidade eficaz para matar ou inibir o crescimento de bactérias. Os compostos e composições, de acordo com o método da presente invenção, podem ser administrados usando qualquer quantidade e qualquer via de administração eficaz para matar ou inibir o crescimento de bactérias. A quantidade exata requerida vai variar de indivíduo para indivíduo, dependendo da espécie, idade e condição geral do indivíduo, da severidade da infecção, do composto particular, seu modo de administração, seu modo de atividade e similar. Os compostos da invenção são de preferência formulados em forma 10 de unidade de dosagem para facilidade de administração e uniformidade da dosagem. Será compreendido, no entanto, que o uso diário total dos compostos e composições da presente invenção será decidido pelo médico acompanhante dentro do escopo do julgamento médico importante. O nível de dose terapeuticamente eficaz específico para qualquer paciente ou organismo 15 particular vai depender de uma variedade de fatores incluindo o distúrbio sendo tratado e a severidade do distúrbio; a atividade do composto específico empregado; a composição específica empregada; a idade, peso do corpo, saúde geral, sexo e dieta do paciente; o tempo de administração, via de administração e taxa de excreção do composto específico empregado; a duração 20 do tratamentos; fármacos usados em combinação ou coincidentes com o composto específico empregado; e fatores similares bem conhecidos nas técnicas médicas.

Ainda, após formulação com um veículo farmaceuticamente apropriado em uma dosagem desejada, as composições farmacêuticas da 25 presente invenção podem ser administradas a seres humanos e outros animais oralmente, retalmente, parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, topicalmente (como através de pós, ungüen-

tos ou gotas), bucalmente, como um spray oral ou nasal, ou similar, dependendo da severidade da infecção sendo tratada. Em certas modalidades, os compostos da invenção podem ser administrados oralmente ou parenteralmente em níveis de dosagem suficientes para aplicar de a partir de 0,001
5 mg/kg a cerca de 100 mg/kg, de a partir de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 50 mg/kg, de preferência de a partir de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 40 mg/kg, de preferência de a partir de cerca de 0,5 mg/kg a cerca de 30 mg/kg, de a partir de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 10 mg/kg, de a partir de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg e com mais preferência de a partir de cer-
10 ca de 1 mg/kg a cerca de 25 mg/kg, de peso do corpo do indivíduo por dia, uma ou mais vezes por dia, para se obter o efeito terapêutico desejado. A dosagem desejada pode ser aplicada três vezes por dia, duas vezes por dia, uma vez por dia, dia-sim-dia-não, a cada três dias, semanalmente, a cada duas semanas, a cada três semanas ou a cada quatro semanas. Em
15 certas modalidades, a dosagem desejada pode ser aplicada usando administrações múltiplas (por exemplo, duas, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, novo, dez, onze, doze, treze, quatorze ou mais administrações).

As formas de dosagem líquidas para administração oral e parenteral incluem, mas não estão limitadas a, emulsões, microemulsiões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmaceuticamente aceitáveis. Em adição aos compostos ativos, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes geralmente usados na técnica tal como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes de solubilização e emulsificantes tal como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, dimetil-formamida, óleos (em particular óleo de semente de algodão, amendoim, milho, germe, oliva, rícino e sésamo), glicerol, álcool de tetraidrofurfurila, polietileno glicóis e ésteres de ácido graxo de sorbitano e suas misturas. Além de diluentes inertes, as composições orais podem também incluir adjuvantes
25 tal como agentes umectantes, agentes emulsificantes e de suspensão, adoçante, aromatizante e agentes de perfume. Em certas modalidades para administração parenteral, os compostos da invenção são misturados com
30

agentes solubilizantes tal como Cremophor, álcoois, óleos, óleos modificados, glicóis, polissorbatos, ciclodextrinas, polímeros e suas combinações.

Preparações injetáveis, por exemplo, suspensões aquosas ou oleaginosas injetáveis estéreis podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida usando agentes de dispersão ou umectantes e agentes de suspensão adequados. A preparação injetável estéril pode ser também uma solução, suspensão ou emulsão injetável estéril em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável não-tóxico, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Dentre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer, U.S.P. e solução de cloreto de sódio isotônica. Em adição, óleos estéreis, fixos, são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para este propósito, qualquer óleo fixo suave pode ser empregado, incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Ainda, ácidos graxos tal como ácido oléico são usados na preparação de injetáveis.

As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, através de filtragem em um filtro de retenção bacteriana ou através de incorporação de agentes de esterilização na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outro meio injetável estéril antes do uso.

A fim de prolongar o efeito de um fármaco, é muitas vezes desejável deixar mais lenta a absorção do fármaco a partir de injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser realizado através do uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com solubilidade pobre em água. A taxa de absorção do fármaco depende então de sua taxa de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho de cristal e da forma cristalina. Alternativamente, a absorção retardada de uma forma de fármaco parenteralmente administrado é realizada através de dissolução ou suspensão do fármaco em um veículo oleoso. Formas depósito injetáveis são feitas através da formação de matrizes de microencapsulação do fármaco em polímeros biodegradáveis tal como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da razão de fármaco para polímero e da natureza do polímero particular empregado, a

taxa de liberação de fármaco pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). Formulações injetáveis depósito são também preparadas aprisionando o fármaco em lipossomas ou emulsões que são compatíveis com tecidos do corpo.

5 As composições para administração retal ou vaginal são de preferência supositórios que podem ser preparados através de mistura dos compostos da presente invenção com excipientes ou veículos não-irritantes adequados tal como manteiga de cacau, polietileno glicol ou uma cera de supositório que são sólidos em temperatura ambiente mas líquidos na temperatura do corpo e então derretem no reto ou cavidade vaginal e liberam o composto ativo.

10 As formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, o composto ativo é misturado com pelo menos um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável, inerte, tal como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio e/ou a) cargas ou extensores tal como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol e ácido silícico, b) ligantes, tal como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose e acácia, c) umectantes tal como glicerol, d) agentes de desintegração tal como ágar-20 ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos e carbonato de sódio, e) agentes de retardo de solução tal como parafina, f) aceleradores de absorção tal como compostos de amônio quaternário, g) agentes umectantes tal como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol, h) absorventes tal como caulim e bentonita; e i) lubrificantes tal como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio e suas misturas. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem pode também compreender agentes de tamponamento.

30 Composições sólidas de um tipo similar podem ser também empregadas como cargas em cápsulas de gelatina enchidas macias e duras usando excipientes tal como lactose ou açúcar de leite bem como polietileno glicóis de alto peso molecular e similar. As formas de dosagem sólidas de

comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e cascas tal como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Elas podem conter opcionalmente agentes opacificantes e podem ser também de 5 uma composição que elas liberam o(s) ingrediente(s) ativo(s) apenas, ou de preferência, em uma certa parte do trato intestinal, opcionalmente, de uma maneira retardada. Exemplos de composições de embebimento que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras. As composições sólidas de um tipo similar podem ser também empregadas como cargas em 10 cápsulas de gelatina enchidas macias ou duras usando excipientes tal como lactose ou açúcar de leite bem como polietileno glicóis de alto peso molecular e similar.

Os compostos ativos podem estar também em forma microencapsulada com um ou mais excipientes conforme acima mencionado. As 15 formas de dosagem sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e cascas tal como revestimentos entéricos, revestimentos de controle de liberação e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Em tais formas de dosagem sólidas o composto ativo pode ser misturado com pelo 20 menos um diluente inerte tal como sacarose, lactose ou amido. Tais formas de dosagem podem também compreender, como é prática normal, substâncias adicionais outras que não diluentes inertes, por exemplo, lubrificantes de formação de comprimido e outros auxiliares de formação de comprimido tal como estearato de magnésio e celulose microcristalina. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem podem também compreender agentes de tamponamento. Elas podem conter opcionalmente agentes de opacificação e podem também ser de uma composição que elas liberam o(s) ingrediente(s) ativo(s) apenas, ou de preferência, em uma certa parte do trato intestinal, opcionalmente, de uma maneira retardada. Exemplos de composições de embebimento que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras.

As formas de dosagem para administração tópica ou transdérmica

ca de um composto da presente invenção incluem ungüentos, pastas, creme, loções, géis, pós, soluções, sprays, inalantes ou emplastros. O componente ativo é misturado sob condições estéreis com um veículo farmaceuticamente aceitável e quaisquer conservantes ou tampões necessários conforme requerido. Formulações oftálmicas, gotas para o ouvido e colírios são também compreendidos como estando dentro do escopo da presente invenção. Adicionalmente, a presente invenção compreende o uso de emplastros transfermais, que têm a vantagem adicional de prover aplicação controlada de um composto ao corpo. Tais formas de dosagem podem ser feitas dissolvendo ou aplicando o composto no meio apropriado. Aumentadores de absorção podem ser também usados para aumentar o fluxo do composto através de pele. A taxa pode ser controlada ou provendo uma membrana de controle de taxa ou através de dispersão do composto na matriz de polímero ou gel.

Será também compreendido que os compostos e composições farmacêuticas da presente invenção podem ser empregados em terapias de combinação, isto é, os compostos e composições farmacêuticas podem ser administrados concomitantemente com, antes de ou subsequente a um ou mais outros agentes terapêuticos ou procedimentos médicos desejados.

A combinação particular de terapias (agentes terapêuticos ou procedimentos) para empregar em um regime de combinação vai levar em consideração a compatibilidade dos agentes terapêuticos e/ou procedimentos desejados e o efeito terapêutico desejado a ser atingido. Será também compreendido que as terapias empregadas podem atingir um efeito desejado para o mesmo distúrbio (por exemplo, um composto da invenção pode ser administrado concomitantemente com um outro agente anticâncer) ou eles podem atingir efeitos diferentes (por exemplo, controle de efeitos adversos).

Em ainda um outro aspecto, a presente invenção também provê um pacote ou estojo farmacêutico compreendendo um ou mais recipientes enchidos com um ou mais dos ingredientes das composições farmacêuticas da invenção, e em certas modalidades inclui um agente terapêutico aprovado adicional para uso como uma terapia de combinação. Opcionalmente as-

sociada com tal(ais) recipiente(s) pode estar uma nota na forma prescrita por uma agência do governo que regula a fabricação, uso ou venda de produtos farmacêuticos, nota que reflete a aprovação pela agência da fabricação, uso ou venda para administração humana.

5 Esses e outros aspectos da presente invenção serão compreendidos mais quando da consideração dos Exemplos que seguem, que pretendem ilustrar certas modalidades particulares da invenção mas não pretendem limitar seu escopo, conforme definido pelas reivindicações.

Exemplos

10 Exemplo 1 – Síntese de (-)-Tetraciclina

Procedimentos gerais. Todas as reações foram realizadas em frascos Schlenk (formato Kjeldah) modificados ou de fundo redondo secos com chama equipados com separações de borracha sob uma pressão positiva de argônio, a menos que de outro modo indicado. Líquidos e soluções sensíveis a ar e umidade foram transferidos através de seringa ou cânula de aço inoxidável. Onde necessário (então mencionado), as soluções foram desoxigenadas através de ciclos de congelamento (nitrogênio líquido)/evacuação/descongelamento alternativos (\geq três interações). As soluções orgânicas foram concentradas através de evaporação giratória a \sim 25 Torr (vácuo de alojamento). Cromatografia de coluna instantânea foi realizada em sílica-gel (60 Å, grau padrão) conforme descrito por Still e outros (Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. J. Org. Chem. 1978, 43, 2923-2925; incorporado aqui a título de referência). Cromatografia de camada fina analítica foi realizada usando placas de vidro pré-revestidas com 0,25 mm de sílica-gel de 230-400 mesh impregnada com um indicador fluorescente (254 nm). Placas de cromatografia de camada final foram visualizadas através de exposição à luz ultravioleta e/ou exposição a molibdato de amônio cérico ou uma solução ácida de p-anisaldeído seguido por aquecimento em uma placa quente.

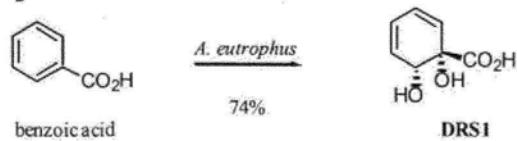
30 Materiais. Reagentes e solventes comerciais foram usados conforme recebido com as exceções que seguem. Clorotrimetilsilano, trietilamina, diisopropilamina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, *N,N,N',N'*-tetrametilelenodiamina, DMPU, HMPA e *N,N*-diisopropiletilamina foram destilados a partir

de hidreto de cálcio sob atmosfera de dinitrogênio. Benzeno, diclorometano, éter de etila, metanol, piridina, tetraidrofurano hexana, acetonitrila, *N,N*-dimetilformamida e tolueno foram purificados através do método de Pangborn e outros (Pangborn, A. B.; Giardello, M. A.; Grubbs, R. H.; Rosen, R. K.; 5 Timmers, F. J. *Organometallics* 1996, 15, 1518-1520; incorporados aqui a título de referência). A molaridade de *n*-butillídio, *s*-butillídio e *t*-butillídio foi determinada através de titração com uma solução de tetraidrofurano de 2-butanol usando trifenilmetano como um indicador (Duhamel, L.; Palquevent, J.C. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 3404-3405; incorporado aqui a título de 10 referência).

Instrumentação. Espectros de ressonância magnética nuclear de próton (^1H RMN) e ressonância magnética nuclear de carbono (^{13}C RMN) foram registrados com espectrômetros de RMN Varian Unity/Inova 600 (600 MHz), Varian Uniti/Inova 500 (500 MHz/125 MHz) ou Varian Mercury 400 (400 MHz/100 MHz). As mudanças químicas para prótons são descritas em escala de partes por milhão (escala δ) a jusante a partir de tetrametilsilano e 15 são referidas como protium residual nos solventes de RMN (CHCl_3 : δ 7,26, $\text{C}_6\text{D}_5\text{H}$: δ 7,15, D_2HCOD : δ 3,31, CDHCl_2 : δ 5,32, $(\text{CD}_2\text{H})\text{CD}_3\text{SO}$: δ 2,49). As mudanças químicas para carbono são descritas em partes por milhão (escala δ) a jusante a partir de tetrametilsilano e são referidas a ressonâncias de 20 carbono do solvente (CDCl_3 : δ 77,0, C_6D_6 : δ 128,0, D_3COD : δ 44,9, CD_2Cl_2 : δ 53,8, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: δ 39,5). Os dados são representados como segue: mudança química, multiplicidade (s = singuleto, d = duploeto, t = triploeto, q = quarteto, m = multiploeto, br = amplo), integração, constante de acoplamento em Hz e 25 determinação. Espectros infravermelho (IR) foram obtidos usando um espectrofotômetro Perkin-Elmer 1600 FT-IR referido a um padrão de poliestireno. Os dados são representados como segue: freqüência da absorção (cm^{-1}), intensidade de absorção (s = forte, sb = amplo forte, m = média, w = fraca, br = ampla) e determinação (onde apropriado). Os giros ópticos foram determinados em um polarímetro digital JASCO DIP-370 equipado com uma fonte de lâmpada de sódio usando uma pilha de solução de 200 μL ou 2 mL. Espectros de massa de alta resolução foram obtidos nas Instalações da Har-

vard University Mass Spectrometry.

Produto de Diidroxilação Microbiana DRS1:



ácido benzóico

Preparação de Soluções Estoque de Glicerol

Células B9 de *Alcaligenes eutrophus* (pó liofilizado, 20 mg, genericamente fornecidas pela Prof. George D. Hegeman (Indiana University); Reiner, A. M.; Hegeman, G. D. *Biochemistry* 1971, 10, 2530.) foram suspen-sas em caldo nutritivo (5 mL, preparado dissolvendo 8 g de Difco Bacto® Nutrient Broth em 1 L de água nanopura seguido por esterilização em um autoclave a 125°C) em um tubo de cultura estéril de 20 mL. Solução de suc-
cinato de sódio aquosa (16,7 µL de uma solução 2,5M aquosa, 5 mM de concentração final) foi adicionada e o tubo da cultura foi agitado a 250 rpm a 30°C até que o crescimento de célula se tornasse aparente (3 d). Uma alí-
quota (250 µL) da suspensão celular foi então transferida para 5 mL de meio de base mineral de Hunter (HMB, vide parágrafo abaixo) contendo succinato
de sódio (16,7 µL de uma solução aquosa de 2,5M, 5 mM de concentração final) em um tubo de cultura estéril de 20 mL. O tubo de cultura foi agitado a 250 rpm por 2 d a 30°C, com o que uma alíquota (250 µL) da solução de fermentação foi subculturada em um frasco Erlenmeyer estéril contendo 50 mL de HMB e solução de succinato de sódio aquosa (167 µL de uma solu-
ção 2,5M, 5 mM de concentração final). O frasco foi agitado a 250 rpm por 24 h a 30°C. A solução resultante foi usada diretamente para a preparação de soluções estoque de glicerol. Deste modo, uma porção da suspensão celular subclonada (5 mL) foi diluída com um volume igual de glicerol estéril e a solução resultante foi dividida igualmente em dez tubos Eppendorf esté-
reis de 2 mL. As soluções estoque individuais foram então armazenadas a -
80°C.

Meio de Base Mineral de Hutner

Meio de base mineral de Hutner (HMB) foi preparado como se-gue. Hidróxido de potássio sólido (400 mg) foi dissolvido em 500 mL de água

nanopura em um frasco Erlenmeyer de 2 L. Ácido nitrilotriacético (200 mg), sulfato de magnésio (283 mg), biidrato de cloreto de cálcio (67 mg), molibdato de amônio (0,2 mg), sulfato de ferro (II) (2,0 mg), solução de Metais de Hutner 44 (1 mL, vide parágrafo abaixo), sulfato de amônio (1,0 g), diidrogênio fosfato de potássio (2,72 g) e heptaidrato de monoidrogeno fosfato de sódio (5,36 g) foram adicionados seqüencialmente. A solução foi diluída para um volume total de 1 L e o pH foi ajustado para 6,8 com ácido clorídrico concentrado. O meio foi esterilizado através de filtragem ou através de aquecimento em um autoclave.

Solução de Metais de Hutner 44 foi preparada como segue. Ácido sulfúrico concentrado (100 µL) foi adicionado à água nanopura (50 mL) em um frasco Erlenmeyer de 250 mL. EDTA sólido (0,50 g), heptaidrato de sulfato de zinco (2,20 g), heptaidrato de sulfato de ferro (II) (1,0 g), sulfato de cobre (I) (0,39 g), hexaidrato de nitrato de cobalto (II) (50 mg) e decaidrato de tetraborato de sódio (36 mg) foram então adicionados em seqüência, seguido por 50 mL de água nanopura.

Diidroxilação Celular de Benzoato de Sódio

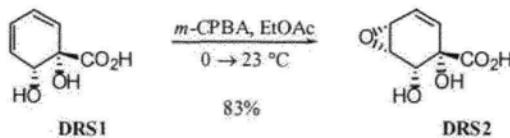
Uma ponta de pipeta estéril foi passada rapidamente através da superfície de uma solução estoque de glicerol congelada para produzir pequenos cacos (cerca de 10 mg). Os cacos congelados foram adicionados a um frasco Erlenmeyer de 125 mL estéril contendo HMB (25 mL) e solução de succinato de sódio aquosa (140 µL de uma solução 1,5M, 5 mM de concentração final). O frasco foi agitado a 250 rpm por 2 dias a 30°C. Uma alíquota (10 mL) da solução branca, heterogênea, foi transferida usando uma pipeta estéril para uma jarra de crescimento de célula de mamífero contendo HMB (6 L) e solução de succinato de sódio aquosa (20 mL de uma solução 1,5 M, concentração final 5 mM). A jarra foi aquecida em uma placa quente para uma temperatura interna de 30°C; ar filtrado em algodão foi espalhado no meio. Após 2 dias, a solução heterogênea, branca, foi tratada com solução de benzoato de sódio aquosa (18 mL de uma solução 1,0M) e uma solução de succinato de sódio aquosa (10 mL de uma solução 1,5M), induzindo hidroxilação. A mistura resultante foi aerada vigorosamente por 6 horas em

424

uma temperatura interna de 30°C. Após indução, solução de benzoato de sódio aquosa suficiente (24 a 48 mL de uma solução 1,0M, dependendo da taxa de consumo) foi adicionada de hora em hora para manter uma concentração de 10-20 mM (determinada através de absorbância de UV a 225 nm).

- 5 Solução de succinato de sódio aquosa (10 mL de uma solução 1,5M) foi adicionada a cada quatro horas. Essas adições prosseguiram durante 18 horas, então a solução foi aerada da noite para o dia em uma temperatura interna de 30°C, para assegurar conversão completa. O caldo de fermentação foi centrifugado, em porções, a 6000 rpm (rotor Sorvall GS-3, modelo SLA-
10 3000) para remover material celular. O sobrenadante foi concentrado para um volume de 400 mL usando um evaporador giratório (temperatura do banho <45°C). O concentrado foi esfriado para 0°C e então acidificado para pH 3,0 usando ácido clorídrico aquoso concentrado. A solução aquosa acidificada foi extraída repetidamente com acetato de etila (8 x 500 mL, 4 x 800 mL,
15 8 x 1 L). Os extratos de acetato de etila foram secos sem sulfato de sódio antes da concentração, usando um evaporador giratório (temperatura do banho <45°C), provendo um resíduo sólido amarelo pálido. Trituração do resíduo com diclorometano (2 x 200 mL) seguido por secagem a vácuo deu ácido (1S,2R)-1,2-diidroxicicloexa-3,5-dieno-1-carboxílico (DRS1) puro como
20 um pó branco, p.f.: 95-96°C dec. (38 g, 74%, $[\alpha]_D$ -114.8 (c 0,5 em EtOH), lit., $[\alpha]_D$ -106 (c 0,5 em EtOH) Jenkins, G. N.; Ribbons, D. W.; Widdowson, D. A.; Slawin, A. M. Z.; Williams, D. J. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1995, 2647.).

Epóxido DRS2:

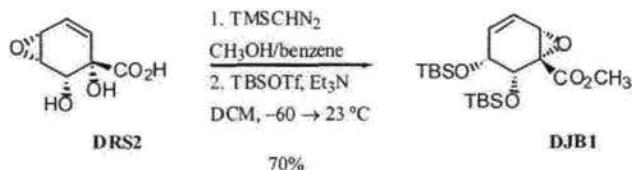


- 25 Ácido *m*-cloroperoxibenzóico (mCPBA) foi purificado como se-
 gue: 50 g de mCPBA 77% (Aldrich) foram dissolvidos em benzeno (1 L), a
 solução de benzeno foi então lavada com tampão de fosfato pH 7,4 (3 x 1 L)
 e seca em Na₂SO₄ por 3 horas e concentrada (<40°C, perigo de detonação
 térmica) para prover mCPBA puro como um sólido branco; 10,7 g, 62,3
 30 mmoles, 1,2 equivalente) foram adicionados em três porções iguais durante

30 minutos a uma suspensão do produto de diidroxilação microbiana DRS1 (8,10 g, 51,9 mmoles, 1,0 equiv.) em acetato de etila (400 mL) a 23°C. A solução heterogênea foi agitada por 10 horas, então foi diluída com benzeno (80 mL) e agitada por uma hora. O sobrenadante foi decantado e o resíduo sólido foi triturado com benzeno (2 x 15 mL). O sólido pastoso resultante foi seco a vácuo para prover o epóxido DRS2 como um pó branco amorfó (7,36 g, 83%).

5 p.f. 87-91°C; ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 6,23 (dd, 1H, *J* = 9,6, 3,9 Hz, =CHC(OCH)), 5,92 (dd, 1H, *J* = 9,6, 1,9 Hz, =CHC(CO₂H)), 4,40 (d, 1H, *J* = 1,3 Hz, CHOH), 3,58 (dd, 1H, *J* = 4,4, 1,3 Hz, CHCHOH), 3,49 (m, 1H, =CCHO); ^{13}C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 175,8, 135,1, 128,8, 75,4, 70,9, 57,5, 50,3; FTIR (puro), cm⁻¹ 3381 (s, OH), 1738 (s, C=O), 1608 (m), 1255 (m), 1230 (m), 1084 (m, C-O); HRMS (CI) *m/z* calc. para (C₇H₈O₅+NH₄)⁺ 190,0715, encontrado 190,0707.

10 15 **Epóxido DJB1:**



benzeno

Uma solução de trimetilsilildiazometano em hexano (2,0M, 25,5 mL, 51,0 mmoles, 1,2 equiv.) foi adicionada a uma solução do epóxido DRS2 (7,36 g, 42,8 mmoles, 1,0 equiv.) em metanol-benzeno (1:3, 160 mL) a 23°C.

20 Evolução de gás extensiva foi observada quando da adição. A solução amarela foi agitada por 5 min, então ela foi concentrada, dando um sólido amarelo-claro. O sólido foi seco através de destilação azeotrópica a partir de benzeno (2 x 25 mL) e o sólido seco foi suspenso em diclorometano (200 mL).

25 Trietilamina (20,8 mL, 149 mmoles, 3,5 equiv.) e terc-butildimetsilsil trifluorometanossulfonato (29,4 mL, 128 mmoles, 3,0 equiv.) foram então adicionados em seqüência, provendo uma solução homogênea. A solução de reação foi agitada a 23°C por 30 min. Uma solução de tampão de fosfato de potássio aquosa (pH 7,0, 0,2M, 300 mL) foi adicionada seguido por diclorometano

(100 ml). A fase orgânica foi separada e seca em sulfato de sódio anidro.

A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo um óleo marrom. O produto foi purificado através de cromatografia de coluna instantânea (5:95 de acetato de etil-hexanos), dando o epóxido DJB1 como um

5 óleo amarelo-claro (12,4 g, 70% em duas etapas).

R_f 0,50 (1:4 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,95 (dd,

1H, $J = 9,8, 3,4$ Hz, $=\text{CHCOTBS}$), 5,89 (ddd, 1H, $J = 9,8, 2,9, 1,5$ Hz, $=\text{CHCHOCCO}_2$), 4,63 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz, $\text{O}_2\text{CCCHOTBS}$), 4,42 (m, 1H, $=\text{CCHOTBS}$), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 3,31 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz, CHOCCO_2), 0,90

10 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,89 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,09 (s, 3H, SiCH_3), 0,08 (s, 6H, $\text{Si-$

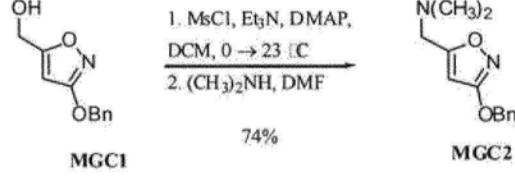
CH_3), 0,07 (s, 3H, SiCH_3); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 170,2, 138,7, 122,6,

69,3, 68,4, 59,7, 52,5, 52,0, 25,9, 25,7, 18,3, 18,2, -4,18, -4,27, -4,45, -5,21;

FTIR (puro), cm^{-1} 1759 (m, C=O), 1736 (s, C=O), 1473 (m), 1256 (w), 1253 (s), 1150 (s, C-O), 1111 (m, C-O), 1057 (s, C-O), 940 (m); HRMS (ES) m/z

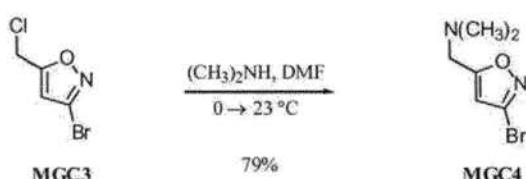
15 calc. para $(\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Si}_2)^+$ 414,2258, encontrado 414,2239.

Isoxazol MGC2 (Método A):



Trietilamina (37,5 mL, 0,269 mmol, 1,15 equiv.), 4-(dimetilamino)piridina (289 mg, 2,34 mmoles, 0,01 equiv.) e cloreto de metanossulfonila (20,8 mL, 0,269 mmol, 1,15 equiv.) foram adicionados em sequência a uma solução do álcool MGC1 (preparado em duas etapas a partir de 3-hidróxi-5-isoxazolcarboxilato de metila comercialmente disponível conforme anteriormente descrito por Reiss, R.; Schön, M.; Laschat, S.; Jäger, V. *Eur. J. Org. Chem.* 1998, 473-479) (48,0 g, 0,234 mol, 1,0 equiv) em diclorometano (450 mL) a 0°C. A mistura de reação foi agitada a 0°C por 2,5 h, então foi concentrada, dando um óleo laranja. Dimetilamina fria (condensada usando um dedo frio com gelo seco/acetona, 26,2 mL, 0,480 mol, 2,0 equiv) foi adicionada a uma mistura do óleo laranja preparado acima e N,N-dimetilformamida (150 mL) a 0°C, provendo uma solução homogênea.

- A solução foi agitada a 0°C por duas horas, então foi deixada aquecer para 23°C; a agitação foi continuada nesta temperatura por 24 horas. A solução foi dividida entre solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada-salmoura (2:1, 300 mL) e acetato de etil-hexanos (1:1, 500 mL). A fase orgânica foi separada e lavada com salmoura (2 x 200 mL) e seca em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, dando um resíduo marrom. O produto foi purificado através de cromatografia de coluna instantânea (1:4 a 1:1 de acetato de etil-hexanos), dando o isoxazol MGC2 como um óleo amarelo-claro (40,1 g, 74%).
- 5 R_f 0,34 (1:1 acetato de etil-hexanos); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,43-7,31 (m, 5H, ArH), 5,82 (s, 1H, =CH), 5,23 (s, 2H, OCH₂Ar), 3,48 (s, 2H, CH₂N(CH₃)₂), 2,27 (s, 6H, N(CH₃)₂); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 171,9, 171,2, 136,1, 128,8, 128,5, 128,7, 94,8, 71,7, 55,1, 45,3; FTIR (puro), cm⁻¹ 2950 (s, CH), 1615 (s), 1494 (s), 1452 (s), 1136 (m); HRMS (ES) m/z calc.
- 10 para (C₁₃H₁₆N₂O₂)⁺ 232,1212, encontrado 232,1220.
- 15 Isoxazol MGC4:



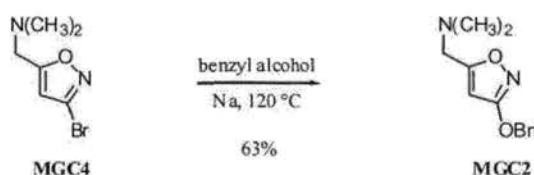
- Dimetilamina fria (condensada em um recipiente de reação submerso em um banho a 0°C usando um dedo frio com gelo seco/acetona, 106 mL, 1,94 mol, 2,2 equiv.) foi adicionada em gotas através de cânula a uma solução do isoxazol MGC3 (preparado em duas etapas a partir de ácido glicoxílico conforme descrito por: Pevarello, P.; Varasi, M. *Synth. Commun.* 1992, 22, 1939,) (174 g, 0,884 mol, 1,0 equiv) em acetonitrila (2 L) a 0°C. A mistura de reação foi agitada a 0°C por duas horas, então o banho de esfriamento foi removido. A mistura de reação foi deixada aquecer para 23°C; a agitação foi continuada nesta temperatura por 8 horas. A mistura foi dividida entre solução de salmoura-bicarbonato de sódio aquoso saturado (1:1, 1,5 L) e acetato de etila (1,5 L). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída mais com acetato de etila (3 x 400 mL). As fases orgânicas

foram combinadas e secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado para um volume de 500 mL, resultando na formação de um precipitado branco. O concentrado foi filtrado e o filtrado foi concentrado, provendo o isoxazol MGC4 como um óleo laranja (143 g, 79%).

- 5 Uma amostra analítica foi preparada através de cromatografia de coluna instantânea (1:9 a 2:8 de acetato de etil-hexanos), dando o isoxazol MGC4 como um óleo amarelo-claro.

R_f 0,30 (1:4 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,26 (s, 1H, vinil), 3,63 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,30 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 172,1, 140,5, 106,8, 54,5, 45,3; FTIR (puro), cm^{-1} 3137 (w), 2945 (m), 2825 (m), 2778 (m), 1590 (s), 1455 (m), 1361 (m), 1338 (s), 1281 (s), 1041 (m); HRMS (ES) m/z calc. para $(\text{C}_6\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}+\text{H})^+$ 204,9976, encontrado 204,9969.

Ioxazol MGC2 (Método B):



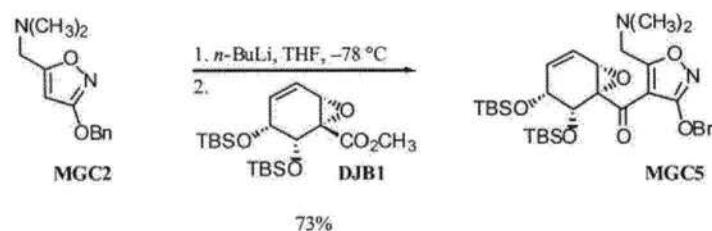
álcool benzílico

15 Metal de sódio (32,63 g, 1,42 mol, 2,03 equiv.) foi adicionado em porções durante 8 horas a álcool benzílico (1L) a 23°C. A mistura resultante foi agitada vigorosamente por 24 horas, então foi transferida através de cânula de furo grande para o isoxazol puro MGC4 (143 g, 0,700 mol, 1,0 equiv.) a 23°C. A mistura marrom-clara resultante foi posta em um banho de óleo preaquecido para 120°C e foi agitada por 20 horas nesta temperatura. Acetato de etila (2 L) foi adicionado e a mistura de reação esfriada e a agitação foi continuada por 15 min. Ácido clorídrico aquoso (1,0M, 2L) foi adicionado e a fase aquosa foi separada. A fase orgânica foi extraída mais com duas porções de 300 mL de ácido clorídrico aquoso 1,0M. As fases aquosas 20 foram combinadas e o pH ajustado para 9 através da adição lenta de hidróxido de sódio aquoso (6,0M, aprox. 350 mL). A mistura resultante foi extraída com diclorometano (3 x 500 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e 25

secos em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, dando o isoxazol MGC2 como um óleo amarelo (102 g, 63%). Uma amostra analítica foi preparada através de cromatografia de coluna instantânea (3:7 de acetato de etil-hexanos, então 5:95 de metanol em acetato

- 5 de etila) dando o isoxazol MGC2 como um óleo amarelo-claro (os dados espectroscópicos eram idênticos àqueles obtidos para material preparado através do Método A).

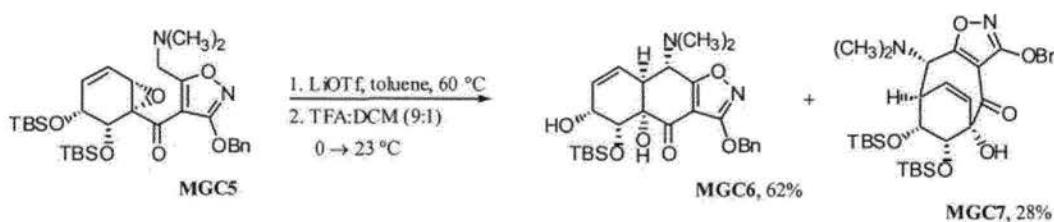
Cetona MGC5:



- Uma solução de *n*-butillítio em hexanos (2,47 M, 16,0 mL, 39,5
10 mmoles, 1,0 equiv.) foi adicionada a uma solução do isoxazol MGC2 (9,16 g, 39,5 mmoles, 1,0 equiv.) em tetraidrofurano (150 mL) a -78°C. A solução de cor de ferrugem resultante foi agitada a -78°C por uma hora, com o que uma solução do éster de metila DJB1 (9,82 g, 23,7 mmoles, 0,6 equiv.) em tetra-
15 hidrofurano (6 mL) foi adicionada em gotas através de cânula. A transferência foi quantificada com duas porções de 1 mL de tetraidrofurano. A solução marrom resultante foi agitada a -78°C por uma hora, então uma solução tampão de fosfato de potássio aquosa (pH 7,0, 0,2 M, 250 mL) foi adicionada. A mistura bifásica foi deixada aquecer para 23°C, então foi extraída com diclorometano (2 x 300 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e secos em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo um óleo amarelo. O produto foi purificado através de cromatografia de coluna instantânea (1:9 a 1:3 de acetato de etil-hexanos), dando a cetona MGC5 como um sólido amarelo-claro (10,6 g,
20 73%).
25 R_f 0,59 (1:3 de acetato de etil-hexanos); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,44-7,35 (m, 5H, ArH), 5,90 (ddd, 1H, J = 9,8, 5,9, 2,0 Hz, =CHCHOSi), 5,82 (dd, 1H, J = 9,8, 3,4 Hz, =CHCHOCC), 5,31 (m, 2H, OCH₂Ar), 4,58 (d, 1H, J = 4,2

Hz, (O)CCCHOSi), 4,27 (m, 1H, =CHCHOSi), 3,94 (d, 1H, J = 15,6 Hz, C-HH'N), 3,77 (d, 1H, J = 15,6 Hz, CHH'N), 3,17 (dd, 1H, J = 3,4, 1,5 Hz, HCOCC(O)), 2,35 (s, 6H, N(CH₃)₂), 0,89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0,83 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0,06 (s, 3H, SiCH₃), 0,05 (s, 3H, SiCH₃), 0,04 (s, 3H, SiCH₃), -0,07 (s, 3H, SiCH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 191,8, 176,3, 168,9, 136,5, 135,5, 128,8, 128,7, 125,0, 106,9, 72,4, 69,6, 67,8, 67,4, 55,3, 52,6, 45,9, 26,2, 26,0, 18,5, 18,3, -3,1, -3,8, -3,8, -5,1; FTIR (puro), cm⁻¹ 2952 (s, CH), 1682 (s, C=O), 1594 (s), 1502 (s), 1456 (m), 1097 (s, C-O), 774 (s); HRMS (FAB) *m/z* calc. para (C₃₂H₅₀N₂O₆Si₂+Na)⁺ 637,3105, encontrado 637,3097.

10 Cetonas MGC6 e MGC7:



tolueno

Trifluormetanossulfonato de lítio sólido (76,0 mg, 0,490 mmol, 0,05 equiv.) foi adicionado a uma solução da cetona MGC5 (6,02 g, 9,80 mmoles, 1,0 equiv.) em tolueno (500 mL) a 23°C. A mistura amarelo-clara heterogênea resultante foi posta em um banho de óleo preaquecido para 65°C e foi agitada nesta temperatura por 3 horas. A mistura de reação foi esfriada para 23°C e foi filtrada. Os sólidos foram lavados com tolueno (50 mL) e o filtrado foi concentrado, provendo um óleo amarelo. O óleo foi coberto com diclorometano-ácido trifluoracético (10:1, 165 mL) e a mistura resultante foi agitada a 23°C por 18 horas. Solução de bicarbonato de sódio aquosa (300 mL) foi adicionada e evolução de gás extensiva foi observada quando da adição. A mistura bifásica foi extraída com éter de dietila (4 x 300 mL) e os extratos orgânicos foram combinados e secos em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo um óleo marrom. O produto foi purificado através de cromatografia de coluna instantânea (1:9 a 1:5 de acetato de etil-hexanos), dando a cetona MGC6 como uma espuma branca (3,20 g, 62%) e cetona MGC7 como um óleo a-

marelo viscoso (1,68 g, 28%).

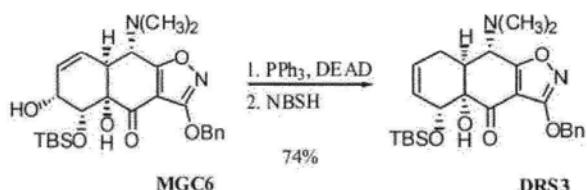
Cetona MGC6:

R_f 0,52 (1:3 acetato de etil-hexanos); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (m, 2H, ArH), 7,36-7,30 (m, 3H, ArH), 5,96 (s amplio, 1H, =CH), 5,45 (s amplio, 1H, =CH), 5,32 (m, 2H, OCHH'Ar), 5,33 (s amplio, 1H, CHOSi), 4,15 (d, 1H, J = 8,8 Hz, CHOSi), 3,59 (d, 1H, J = 3,9 Hz, CHN(CH₃)₂), 3,34 (s amplio, 1H, C₃CH), 2,57 (s amplio, 1H, OH), 2,39 (s, 6H, N(CH₃)₂), 0,90 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0,16 (s, 3H, SiCH₃), 0,11 (s, 3H, SiCH₃); ¹³C RMN (100 MHz, C₆D₆) δ 189,2, 178,3, 168,6, 135,3, 128,5, 128,4, 128,3, 125,4, 106,4, 79,8, 72,3, 72,2, 67,1, 63,6, 42,9, 26,1, 18,5, -4,0, -4,8; FTIR (puro), cm⁻¹ 3549 (s amplio, OH), 3455 (s amplio, OH), 2942 (s, CH), 1698 (s, C=O), 1617 (m), 1508 (s), 1032 (s, C-O), 906 (s); HRMS (ES) *m/z* calc. para (C₂₆H₃₆N₂O₆Si+H)⁺ 501,2421, encontrado 501,2422.

Cetona MGC7:

15 R_f 0,64 (1:5 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (d, 2H, J = 1,5 Hz, ArH), 7,40-7,32 (m, 3H, ArH), 5,94 (dd, 1H, J = 9,7, 6,4 Hz, =CHCHCHOSi), 5,76 (d, 1H, J = 9,7 Hz, =CHCOH), 5,37 (d, 1H, J = 12,2 Hz, OCHH'Ph) 5,32 (d, 1H, J = 12,2 Hz, OCHH'Ph) 4,09 (d, 1H, J = 2,9 Hz, HOCCHOsi), 4,03 (s, 1H, OH), 3,88 (m, 1H, NCHCHCHOSi), 3,74 (d, 1H, J = 3,9 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}$), 2,46 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 0,91 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,87 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,06 (s, 3H, SiCH₃), 0,05 (s, 3H, SiCH₃), 0,04 (s, 3H, SiCH₃), 0,03 (s, 3H, SiCH₃); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 194,9, 173,9, 170,5, 135,8, 132,6, 128,8, 128,5, 128,3, 127,9, 106,2, 81,6, 74,8, 72,0, 71,7, 69,5, 44,6, 43,2, 26,1, 25,9, 18,7, 18,2, -3,6, -4,1, -4,3, -4,3; FTIR (puro), cm^{-1} 25 3461 (s amplo, OH), 2940 (s, CH), 1693 (s, C=O), 1663 (s), 1647 (m), 1503 (m), 1080 (s, C-O), 774 (s); HRMS (ES) m/z calc. para ($\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}_2 + \text{H}$)⁺ 615,3285, encontrado 615,3282.

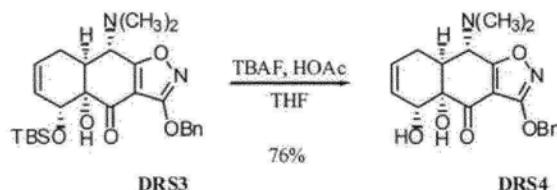
Alceno DRS3:



Azodicarboxilato de dietila (472 μ L, 3,00 mmoles, 3,0 equivalentes) foi adicionado a uma solução da cetona MGC6 (500 mg, 1,00 mmol, 1,0 equiv.) e trifenilfosfina (789 mg, 3,00 mmoles, 3,0 equiv.) em tolueno (6,0 mL) a 0°C. A mistura foi agitada a 0°C por 90 minutos com o que uma solução de 2-nitrobenzenossulfonil hidrazina (651 mg, 3,0 mmoles, 3,0 equiv.) em tetraidrofurano (3 mL) foi adicionada em gotas através de cânula. A mistura resultante foi agitada a 0°C por 10 minutos, então foi deixada aquecer para 23°C; a agitação foi continuada nesta temperatura por 23 horas. Uma solução tampão de fosfato de potássio aquosa (pH 7,0, 0,2 M, 30 mL) foi adicionada e a mistura bifásica resultante foi extraída com diclorometano (2 x 50 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e secos em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo um sedimento amarelo. O produto foi purificado através de cromatografia de coluna instantânea (95:5 a 1:9 de acetato de etil-hexanos, dando o alceno DRS3 como um sólido branco (356 mg, 74%).

R_f 0,65 (1:3 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (d, 2H, J = 6,8 Hz, ArH), 7,39-7,34 (m, 3H, ArH), 5,81 (m, 1H, =CHCH₂), 5,55 (dd, 1H, J = 10,3, 2,0 Hz, =CHCOSi), 5,39 (d, 1H, J = 12,2 Hz, OCHH'Ph) 5,35 (d, 1H, J = 12,2 Hz, OCHH'Ph) 4,15 (s, 1H, CHOSi), 4,04 (s amplo, 1H, OH), 3,76 (d, 1H, J = 10,7 Hz, CHN(CH₃)₂), 2,58 (dd, 1H, J = 10,7, 3,9 Hz, C₃CH), 2,47 (m, 8H, N(CH₃)₂, =CCH₂), 0,86 (s, 9H, C(CH₃)₃), -0,05 (s, 3H, SiCH₃), -0,13 (s, 3H, SiCH₃); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 191,5, 183,3, 167,9, 135,3, 128,8, 128,7, 128,5, 127,4, 106,8, 78,3, 72,6, 72,0, 67,9, 60,7, 43,0, 42,1, 26,0, 25,8, 23,6, 18,2, -4,6, -5,0; FTIR (puro), cm^{-1} 3528 (w, OH), 2933 (s, CH), 1702 (s, C=O), 1600 (m), 1507 (s), 1092 (s, C-O), 1061 (s, C-O); HRMS (ES) m/z calc. para $(\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}+\text{H})^+$ 485,2472, encontrado 485,2457.

Diol DRS4:

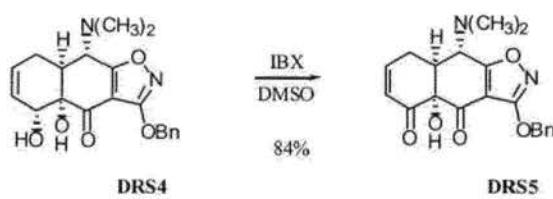


Ácido acético (83,0 μ L, 1,44 mmol, 2,0 equiv.) e uma solução de fluoreto de tetrabutilamônio em tetraidrofuranô (1,0 M, 1,44 mL, 1,44 mmol, 2,0 equiv.) foram adicionados em seqüência a uma solução da olefina DRS3 (350 mg, 0,723 mmol, 1,0 equiv.) em tetraidrofuranô (7,0 mL) a 0°C.

5 A solução cinza-claro resultante foi agitada a 0°C por 30 min, então deixada aquecer para 23°C; a agitação foi continuada nesta temperatura por 5 horas. Então a mistura de reação foi concentrada, provendo um óleo marrom. O produto foi purificado através de cromatografia de coluna instantânea (1:4 a 1:1 de acetato de etil-hexanos), dando o diol DRS4 como um sólido branco ceroso (202 mg, 76%).

R_f 0,38 (1:1 acetato de etil-hexanos); 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51-7,48 (m, 2H, ArH), 7,42-7,36 (m, 3H, ArH), 5,84 (m, 1H, =CHCH₂), 5,55 (m, 1H, =CHCOH), 5,36 (m, 2H, OCH₂F), 4,15 (d, 1H, J = 8,1 Hz, CHOH), 3,69 (d, 1H, J = 8,8 Hz, CHN(CH₃)₂), 2,67 (m, 1H, C₃CH), 2,47 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2,43 (dd, 1H, J = 7,7, 1,5 Hz, =CCHH'), 2,36 (m, 1H, =CCHH'); FTIR (puro), cm^{-1} 3492 (w, OH), 3272 (s, OH), 1703 (s, C=O), 1606 (m), 1509 (s), 1008 (s, C-O), 732 (s); HRMS (ES) *m/z* calc. para ($C_{20}H_{22}N_2O_5+H$)⁺ 371,1607, encontrado 371,1601.

Cicloexenona DRS5:



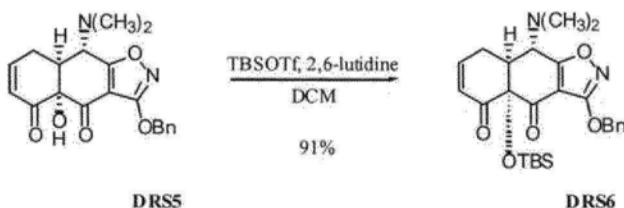
20 Ácido o-iodoxibenzóico sólido (558 mg, 1,99 mmol, 3,0 equiv.) foi adicionado a uma solução do diol DRS4 (246 mg, 0,665 mmol, 1,0 equiv.) em sulfóxido de dimetila (5,0 mL) a 23°C. A mistura heterogênea resultante foi agitada por 5 minutos com o que ela ficou homogênea. A mistura de reação marrom foi agitada a 23°C por 36 horas. Água (10 mL) foi adicionada resultando na precipitação de ácido o-iodoxibenzóico em excesso. A mistura foi filtrada e o filtrado foi dividido entre solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada-salmoura (1:1, 20 mL) e acetato de etil-hexanos (2:1, 45 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída mais com

uma porção de 45 mL de acetato de etil-hexanos (2:1). Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com solução de sulfeto de sódio aquosa (2,0 M, 50 mL), salmoura (50 mL) e seca em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo a cicloexenona

5 DRS5 como uma espuma marrom-clara (206 mg, 84%).

R_f 0,15 (1:3 acetato de etil-hexanos); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, 2H, J = 7,3 Hz, ArH), 7,40-7,34 (m, 3H, ArH), 6,98 (m, 1H, =CHCH₂), 6,12 (ddd, 1H, J = 12,2, 2,0, 2,0 Hz, =CHC(O)), 5,35 (m, 2H, OCH₂Ar), 4,75 (s amplo, 1H, OH), 3,85 (d, 1H, J = 9,8 Hz, CHN(CH₃)₂), 2,82 (m, 3H, C₃CH, =CCH₂), 2,48 (s, 6H, N(CH₃)₂); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 192,8, 188,2, 182,8, 167,6, 149,7, 135,0, 128,9, 128,8, 128,6, 128,3, 107,9, 79,7, 72,8, 60,4, 45,5, 42,4, 25,4; FTIR (puro), cm⁻¹ 3447 (w, OH), 1707 (s, C=O), 1673 (s, C=O), 1600 (m), 1512 (s), 1018 (s, C-O), 730 (s); HRMS (ES) m/z calc. para (C₂₀H₂₀N₂O₅+H)⁺ 369,1450, encontrado 369,1454.

15 Silil-cicloexenona DRS6:



lutidina

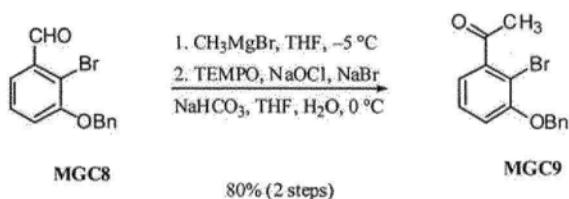
2,6-Lutidina (75,0 μ L, 0,640 mmol, 5,0 equiv.) e terc-butildimetilsilil trifluorometanossulfonato (88,0 μ L, 0,380 mmol, 3,0 equiv.) foram adicionados em seqüência a uma solução da cicloexanona DRS5 (47,0 mg, 0,130 mmol, 1,0 equiv.) em diclorometano (3 mL) a 23°C. A mistura foi agitada a 23°C por 3 horas, então uma solução tampão de fosfato de potássio aquosa (pH 7,0, 0,2M , 15 mL) foi adicionada. A mistura bifásica foi extraída com diclorometano (2 x 20 mL) e os extratos orgânicos foram combinados e secos em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, dando a silil-cicloexenona DRS6 como um sólido cristalino branco (56,0 mg, 91%).

P.f. 157-158°C (dec); R_f 0,54 (1:3 acetato de etil-hexanos); 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (d, 2H, J = 1,5 Hz, ArH), 7,50-7,34 (m, 3H, ArH), 6,94

435

(m, 1H, =CHCH₂), 6,10 (ddd, 1H, *J* = 10,3, 1,5, 1,5 Hz, =CHC(O)), 5,36 (m, 2H, OCH₂Ar), 3,79 (d, 1H, *J* = 10,7 Hz, CHN(CH₃)₂), 2,83 (m, 2H, =CCH₂), 2,78 (m, 1H, C₃CH), 2,46 (s, 6H, N(CH₃)₂), 0,84 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0,27 (s, 3H, SiCH₃), 0,06 (s, 3H, SiCH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 193,4, 187,9,
 5 181,6, 167,7, 149,5, 135,2, 128,8, 128,8, 128,8, 128,6, 108,6, 83,5, 72,8,
 59,8, 48,1, 42,2, 26,3, 25,8, 19,3, -2,2, -3,8; FTIR (puro), cm⁻¹ 2942 (s),
 1719 (s, C=O), 1678 (s, C=O), 1602 (m), 1510 (s), 1053 (s, C-O), 733 (s);
 HRMS (ES) *m/z* calc. para (C₂₆H₃₄N₂O₅Si+H)⁺ 483,2315, encontrado
 483,2321.

10 Cetona MGC9:



Uma solução de brometo de metilmagnésio em éter (3,15 M, 11,6 mL, 36,7 mmoles, 1,07 equiv.) foi adicionada a uma solução do aldeído MGC8 (sintetizado em duas etapas a partir de álcool benzil 3-benzilóxi comercialmente disponível conforme descrito por: Hollinshed, S. P.; Nichols, J. B.; Wilson, J. W. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 6703,) (10,0 g, 34,3 mmoles, 1,0 equiv) em tetraidrofurano (90 mL) a -5°C (NaCl/banho frio). A solução marrom-clara foi agitada a -5°C por 60 minutos, então foi dividida entre solução de cloreto de amônio aquosa saturada (400 L) e acetato de etila (400 mL). A fase orgânica foi separada e seca em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo um óleo amarelo-claro (10,1 g, 95% bruto). O produto foi usado sem purificação adicional.

Brometo de sódio (846 mg, 8,22 mmoles, 0,25 equiv.) e 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxila (51,0 mg, 0,329 mmol, 0,01 equiv.) foram adicionados em seqüência a uma solução do óleo amarelo-claro preparado acima (10,1 g, 32,8 mmoles, 1,0 equiv.) em tetraidrofurano (30 mL) a 0°C. Uma solução recém-preparada de bicarbonato de sódio (690 mg, 8,22 mmoles, 0,25 equiv.) em alvejante Clorox comercial (90 mL) foi esfriada para 0°C e foi adicionada em porção à mistura preparada acima a 0°C. A mistura amarelo-

clara resultante foi agitada vigorosamente a 0°C por 1,5 h, com o que sulfito de sódio (1,0 g) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada por 15 minutos a 23°C, então foi dividida entre água (400 mL) e acetato de etila (400 mL). A fase orgânica foi separada e seca em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo um óleo marrom-claro. O produto foi cristalizado a partir de etanol, dando a cetona MGC9 como um sólido branco (8,08 g, 80% em duas etapas).

5 R_f 0,80 (3:7 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26-7,48 (m, 6H, ArH), 6,98 (m, 2H, ArH), 5,19 (s, 2H, OCH_2F), 2,62 (s, 3H, C(=O)CH₃); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 202,4, 155,5, 144,4, 136,3, 128,9, 128,7, 128,3, 127,2, 120,3, 115,2, 109,1, 71,3, 30,9; FTIR (puro), cm^{-1} 3065 (w), 3032 (w), 2918 (m), 1701 (s, C=O), 1565 (m), 1426 (m), 1300 (s), 1271 (s), 1028 (m); HRMS (ES) m/z calc. para $(\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Br}+\text{H})^+$ 304,0099, encontrado 304,0105.

10 15 Epóxido MGC10:



Sulfóxido de dimetila (90 mL) foi adicionado em gotas através de seringa a uma mistura de iodeto de trimetilsulfoxônio sólido (694 mg, 3,15 mmoles, 1,3 equiv.) e hidreto de sódio sólido (60% em óleo, 126 mg, 3,15 mmoles, 1,3 equiv., lavado com três porções de 2 mL de *n*-hexano) a 23°C.

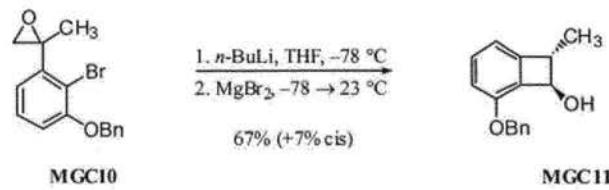
20 Evolução de gás vigorosa foi observada quando da adição. A mistura cinza nebulosa resultante foi agitada a 23°C por 40 min, então uma solução da cetona MGC9 (8,08 g, 26,5 mmoles, 1,0 equiv.) em sulfóxido de dimetila (30 mL) foi adicionada em gotas através de cânula. A transferência foi quantificada com uma porção de 2 mL de sulfóxido de dimetila. A mistura laranja resultante foi agitada a 23°C por 35 h, então foi dividida entre salmoura (1 L) e éter (500 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída mais com uma porção de 500 mL de éter. As fases orgânicas foram combinadas e secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o fil-

25

trado foi concentrado, provendo um óleo amarelo. O produto foi purificado através de cromatografia flash (5:95 de acetato de etil-hexanos), dando o epóxido MGC10 como um óleo transparente (7,94 g, 94%).

R_f 0,90 (3:7 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,20-7,52 (m, 6H, ArH), 7,10 (dd, 1H, J = 7,5, 1,2 Hz, *o*-ArH), 6,88 (dd, 1H, J = 8,1, 1,2 Hz, *o*-ArH), 5,16 (s, 2H, OCH_2F), 3,03 (d, 1H, J = 4,8 Hz, $\text{CHH}'\text{OCCH}_3$), 2,87 (d, 1H, J = 4,8 Hz, $\text{CHH}'\text{OCCH}_3$), 1,67 (s, 3H, COCH_3); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 155,0, 143,4, 136,7, 128,8, 128,4, 128,2, 127,2, 121,2, 112,8, 112,3, 71,2, 59,7, 55,9, 22,9; FTIR (puro), cm^{-1} 3034 (w), 2981 (w), 2925 (w), 1595 (w), 1567 (s), 1469 (s), 1423 (s), 1354 (s), 1300 (s), 1266 (s), 1028 (s); HRMS (ES) m/z calc. para $(\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{Br}+\text{H})^+$ 318,0255, encontrado 318,0254.

Benzociclobutenol MGC11:



Uma solução de *n*-butillítio em hexanos (1,60 M, 8,25 mL, 13,6 mmoles, 1,4 equiv.) foi adicionada em gotas através de seringa pelo lado de um recipiente de reação contendo uma solução do epóxido MGC10 (3,11 g, 9,74 mmoles, 1,0 equiv.) em tetraidrofuranô (90 mL) a -78°C. A solução amarela resultante foi agitada a -78°C por 20 min com o que uma suspensão de brometo de magnésio (3,95 g, 21,4 mmoles, 2,2 equiv.) em tetraidrofurano (25 mL) foi adicionada em gotas através de cânula. A transferência foi quantificada com duas porções de 2,5 mL de tetraidrofuranô. A mistura nebulosa resultante foi agitada a -78°C por 60 min, então o banho de esfriamento foi removido e a mistura de reação foi deixada aquecer para 23°C. A mistura ficou clara quando do aquecimento e foi agitada a 23°C por uma hora. A mistura de reação foi vertida em solução salina de Rochelle aquosa (10% peso/peso, 1L) e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (2 x 400 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo

438

um sólido esbranquiçado. O produto foi purificado através de cromatografia de coluna instantânea (1:9 a 2:9 de acetato de etil-hexanos), dando o trans-benzociclobuteno (MGC11 como um sólido branco (1,57 g, 67%).

R_f 0,50 (3:7 acetato de etil-hexanos); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (d amplio, 2H, J = 7,5 Hz, ArH), 7,38 (t amplio, 2H, J = 7,5 Hz, ArH), 7,22-7,34 (m, 2H, ArH), 6,82 (d, 1H, J = 8,5 Hz, o-ArH), 6,75 (d, 1H, J = 7,5 Hz, o-ArH), 5,35 (d, 1H, J = 12,0 Hz, OCHH'Ph) 5,25 (d, 1H, J = 12,0 Hz, OCHH'Ph)), 4,71 (d amplio, 1H, J = 5,5 Hz, CHOH), 3,31 (q amplio, 1H, J = 7,0 Hz, CH-CH₃), 2,21 (d amplio, 1H, J = 7,0 Hz, OH), 1,38 (d, 3H, J = 7,0 Hz, CHCH₃); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 154,0, 148,9, 137,4, 131,5, 128,5, 128,4, 127,8, 127,3, 115,2, 114,6, 77,6, 71,2, 50,6, 16,5; FTIR (puro), cm⁻¹ 3249 (m, OH), 2958 (w), 1602 (m), 1580 (s), 1453 (s), 1261 (s), 1039 (s); HRMS (ES) m/z calc. para (C₁₆H₁₆O₂+H)⁺ 240,1150, encontrado 240,1154.

Benzociclobutenol MGC12:



etapas

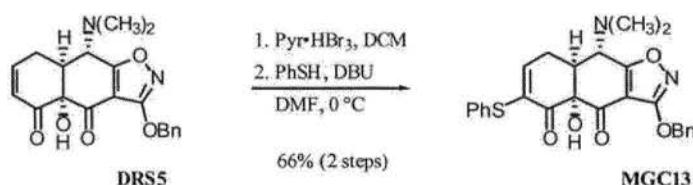
15 Trietilamina (336 µL, 2,41 mmoles, 1,4 equiv.) e trifluormetanossulfonato de trietilsilila (468 µL, 2,07 mmoles, 1,2 equiv.) foram adicionados em seqüência a uma solução do benzociclobutenol MGC11 (500 mg, 1,72 mmol, 1,0 equiv.) em diclorometano (10 mL) a 23°C. A solução amarelo-clara foi agitada a 23°C por 15 minutos, então foi dividida entre água (30 mL) 20 e diclorometano (30 mL). A fase orgânica foi separada e seca em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo um óleo amarelo. O produto foi purificado através de cromatografia de coluna instantânea (5:95 de acetato de etil-hexanos), dando o benzociclobutenol <GC12 (609 mg, 99%) como um óleo transparente.

25 R_f 0,85 (1:4 acetato de etil-hexanos); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,32 (m, 5H, ArH), 7,24 (m, 2H, ArH), 6,82 (d, 1H, J = 8,4 Hz, o-ArH), 6,74 (d, 1H,

439

Hz, CHH'Ph) 4,87 (d, 1H, J = 1,6 Hz, CHOTES), 3,45 (dq, 1H, J = 7,2, 1,6 Hz, CHCH₃), 1,42 (d, 3H, J = 7,2 Hz, CHCH₃), 0,98 (t, 9H, J = 7,6 Hz, TES), 0,56 (q, 6H, J = 7,6 Hz, TES); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 154,2, 148,8, 137,6, 131,3, 129,0, 128,7, 128,1, 127,8, 115,1, 114,7, 71,7, 49,9, 16,9, 7,1,
5 5,2, 5,1; FTIR (puro), cm⁻¹ 2952 (w), 2923 (w), 2854 (w), 1606 (w), 1469 (w), 1371 (m), 1265 (s), 1086 (s), 1057 (s), 1048 (s); HRMS (ES) *m/z* calc. para (C₂₂H₃₀O₂Si+H)⁺ 354,2015, encontrado 354,2006.

Sulfeto de Vinila MGC13:



Perbrometo de bromidrato de piridínio sólido (293 mg, 0,917 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado a uma solução da cicloexenona DRS5 (135 mg, 0,367 mmol, 1,0 equiv.) em diclorometano (4 mL) a 23°C. A solução marrom foi agitada vigorosamente a 23°C por 17 horas com o que sulfeto de sódio (150 mg, 1,19 mmol, 3,25 equiv.) foi adicionado. A mistura resultante foi dividida entre uma solução tampão de fosfato de potássio aquosa (pH 7,0, 0,2 M, 30 mL) e diclorometano (30 mL). A fase orgânica foi separada e seca em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo um sólido espumante marrom-claro. O produto foi usado imediatamente sem purificação adicional.

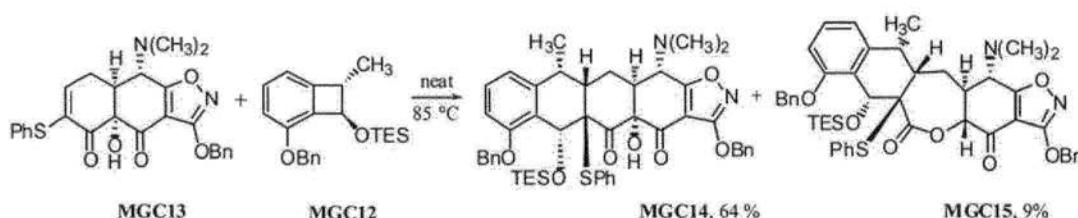
R_f 0,45 (2:3 acetato de etil-hexanos); ¹H RMN (500 MHz, C₆D₆) δ 7,24 (d, 2H, J = 7,0 Hz, o-ArH), 7,02 (t, 2H, J = 7,0 Hz, m-ArH), 6,99 (d, 1H, J = 7,0 Hz, p-ArH), 6,42 (ddd, 1H, J = 6,0, 3,5, 2,0 Hz, CH=CB_r), 5,12 (d, 1H, J = 12,5 Hz, CHH'Ph)), 5,03 (d, 1H, J = 12,5 Hz, CHH'Ph) 4,00 (s amplo, 1H, OH), 3,25 (d, 1H, J = 11,0 Hz, CHN(CH₃)₂), 2,28-2,22 (m, 2H, CH₂CH, CH₂CH), 2,16 (dd, 1H, J = 18,0, 6,0 Hz, CH₂CH), 1,83 (s, 6H, N(CH₃)₂); FTIR (puro), cm⁻¹ 3397 (m, OH), 3063 (m), 2943 (m), 1714 (s, C=O), 1606 (s), 1514 (s), 1477 (s), 1371 (m), 1022 (m); HRMS (ES) m/z calc. para (C₂₀H₁₉O₅BrN₂)⁺ 447,0555, encontrado 447,0545.

Benzenotiol (39.0 μ L, 0.378 mmol, 1.03 equiv) e 1,8-

diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (56,0 μ L, 0,378 mmol, 1,03 equiv) foram adicionados em seqüência a uma solução do produto preparado acima (164 mg, 0,367 mmol, 1,0 equiv.) em N,N-dimetilformamida (4 mL) a 0°C. A mistura marrom escura resultante foi agitada vigorosamente a 0°C por 25 min, 5 então foi dividida entre acetato de etil-hexanos (1:1, 30 mL) e uma solução de tampão de fosfato de potássio aquosa (pH 7,0, 0,2 M, 30 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída mais com duas porções de 15 mL de acetato de etil-hexanos (1:1). As fases orgânicas foram combinadas e secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado 10 foi concentrado, provendo um óleo marrom. O produto foi purificado através de cromatografia de coluna instantânea (15:85 a 1:4 de acetato de etil-hexanos), dando o sulfeto de vinila MGC13 como uma espuma branca (116 mg, 66% em duas etapas).

R_f 0,47 (2:3 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (500 MHz, C_6D_6) δ 7,34 (dd, 2H, J = 7,0, 1,0 Hz, o-ArH), 7,23 (d, 2H, J = 6,5 Hz, o-ArH), 6,85-7,04 (m, 6H, ArH), 6,27 (ddd, 1H, J = 6,0, 3,0, 1,0 Hz, CH=CSF), 5,11 (d, 1H, J = 12,0 Hz, OCHH'Ph) 5,02 (d, 1H, J = 12,0 Hz, OCHH'Ph) 4,62 (s amplo, 1H, OH), 3,42 (d, 1H, J = 10,5 Hz, CHN(CH₃)₂), 2,44 (ddd, 1H, J = 20,0, 5,5, 3,0 Hz, CH₂CH), 2,27-2,34 (m, 2H, CH₂CH, CH₂CH), 1,87 (s, 6H, N(CH₃)₂); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 188,9, 187,4, 182,5, 167,6, 145,4, 135,3, 135,2, 132,8, 132,6, 129,5, 128,6, 128,4, 128,3, 128,0, 127,8, 108,1, 80,3, 72,5, 59,8, 45,7, 41,4, 25,9; FTIR (puro), cm^{-1} 3445 (w, OH), 3056 (w), 2943 (m), 2800 (w), 1711 (s, C=O), 1682 (s), 1600 (m), 1507 (s), 1471 (s), 1451 (m), 1333 (m), 1020 (m); HRMS (ES) m/z calc. para (C₂₆H₂₄O₅N₂S+H)⁺ 477,1484, encontrado 447,1465.

Produção de Adição de Diels-Alder MGC14 e Lactona MGC15:



neat = calor

Um recipiente de reação contendo uma mistura de sulfeto de vinila MGC13 (131 mg, 0,275 mmol, 1,0 equiv.) e o benzociclobutenol MGC12 (750 mg, 2,11 mmoles, 7,7 equiv.) foi posto em um banho de óleo preaquecido para 85°C. A solução amarelo-clara foi agitada a 85°C por 48 horas, então foi deixada esfriar para 23°C. A mistura esfriada foi purificada através de cromatografia de coluna instantânea (1:19 a 1:4 de acetato de etil-hexanos), dando o produto de adição de Diels-Alder MGC14 como um sólido espumante esbranquiçado (145 mg, 64%), a lactona MGC15 como um óleo transparente (20,0 mg, 9%) e o benzociclobutenol recuperado MGC12 como um óleo claro (650 mg).

Produto de Adição de Diels-Alder MGC14:

p.f. 178-179 °C; R_f 0,55 (2:3 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (600 MHz, C_6D_6) δ 7,27 (d, 2H, J = 7,2 Hz, o-ArH), 7,06-7,22 (m, 8H, ArH), 6,92-6,96 (m, 3H, ArH), 6,85 (d, 1H, J = 7,2 Hz, ArH), 6,70-6,75 (m, 3H, ArH), 6,55 (d, 1H, J = 8,4 Hz, o-ArH), 5,75 (s, 1H, CHOTES), 5,29 (s amplo, 1H, OH), 5,16 (d, 1H, J = 12,0 Hz, OCHH'Ph) 5,10 (d, 1H, J = 12,0 Hz, OCHH'Ph) 4,66 (d, 1H, J = 10,8 Hz, OCHH'Ph'), 4,63 (d, 1H, J = 10,8 Hz, OCHH'Ph'), 4,36 (d, 1H, J = 6,6 Hz, CHN(CH_3)₂), 3,02 (dq, 1H, J = 7,8, 6,0 Hz, CH_3CH), 2,77 (ddd, 1H, J = 6,6, 6,0, 4,2 Hz, CHCHN(CH_3)₂), 2,41-2,52 (m, 2H, CHC-HH'CH, $\text{CH}_3\text{CHCHCH}_2$), 2,08 (s, 6H, N(CH_3)₂), 1,83 (ddd, 1H, J = 13,2, 4,2, 4,2 Hz, CHCHH'CH), 1,34 (d, 3H, J = 7,8 Hz, CH_3CH), 0,70 (t, 9H, J = 7,8 Hz, Si(CH_2CH_3)₃), 0,48 (d, 6H, J = 7,8 Hz, Si(CH_2CH_3)₃); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 196,3, 186,1, 181,4, 168,3, 156,3, 143,9, 137,6, 136,6, 135,4, 130,6, 129,8, 129,3, 128,6, 128,5, 128,4, 128,2, 128,0, 127,8, 125,4, 121,1, 109,3, 108,4, 80,6, 72,4, 70,2, 66,0, 62,5, 61,7, 43,2, 42,0, 38,1, 37,2, 27,4, 20,5, 6,9, 4,9; FTIR (puro), cm^{-1} 3490 (w, OH), 3063 (w), 3023 (w), 2951 (m), 2871 (m), 1715 (s, C=O), 1602 (m), 1589 (m), 1513 (s), 1457 (s), 1366 (m), 1260 (s), 1065 (s), 1012 (s); HRMS (FAB) m/z calc. para ($\text{C}_{48}\text{H}_{54}\text{O}_7\text{N}_2\text{SSi+Na}$)⁺ 853,3318, encontrado 853,3314.

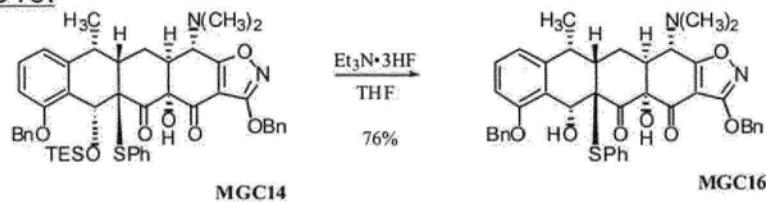
30 Lactona MGC15:

R_f 0,55 (3:7 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (600 MHz, C_6D_6) δ 7,34 (d, 2H, J = 7,2 Hz, o-ArH), 7,02-7,18 (m, 11H, ArH), 6,72-6,84 (m, 4H, ArH), 6,54 (d,

442

1H, $J = 7,8$ Hz, σ -ArH), 5,73 (s, 1H, CHOTES), 5,49 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, (C=O)OCHC=O), 5,20 (s, 2H, OCH₂F), 4,60 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz, OCHH'Ph'), 4,57 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz, OCHH'Ph'), 3,49 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz, CHN(CH₃)₂), 3,23 (dq, 1H, $J = 9,0, 7,2$ Hz, CH₃CH), 2,49 (m, 1H, CH₃CHCHCHH'), 2,30-
 5 2,40 (m, 2H, CHCHN(CH₃)₂, CH₃CHCHCH₂), 2,16 (dd, 1H, $J = 12,0, 0,6$ Hz, CH₃CHCHCHH'), 1,96 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1,33 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH₃CH), 0,73 (t, 9H, $J = 7,8$ Hz, Si(CH₂CH₃)₃), 0,46-0,62 (m, 6H, Si(CH₂CH₃)₃); ¹³C
 RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 196,4, 176,0, 170,0, 157,9, 156,0, 144,0, 136,6,
 136,5, 135,6, 129,8, 129,7, 129,4, 128,9, 128,6, 128,4, 128,3, 128,2, 128,1,
 10 127,8, 125,1, 121,2, 108,8, 101,9, 75,9, 72,1, 70,1, 64,7, 64,6, 62,9, 41,4,
 36,7, 35,6, 27,7, 21,7, 6,9, 4,9; FTIR (puro), cm⁻¹ 3062 (w), 3033 (w), 2950
 (m), 2874 (m), 1731 (s, C=O), 1599 (m), 1590 (m), 1514 (s), 1453 (s), 1365
 (m), 1259 (s), 1120 (s), 1059 (s), 1010 (s); HRMS (ES) *m/z* calc. para
 (C₄₈H₅₄O₇N₂SSi+H)⁺ 831,3499, encontrado 831,3509.

15 Álcool MGC16:



Trifluoreto de trietilamina (200 µL, 1,23 mmol, 8,5 equiv.) foi adicionado a uma solução do produto de adição de Diels-Alder MGC14 (120 mg, 0,144 mmol, 1,0 equiv.) em tetraidrofurano (6 mL) a 23°C. A mistura foi agitada vigorosamente a 23°C por 12 horas, então foi dividida entre uma solução tampão de fosfato de potássio aquosa (pH 7,0, 0,2 M, 30 mL) e acetato de etila (30 mL). A fase orgânica foi separada e seca em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo um sólido marrom-claro. O produto foi purificado através de cromatografia de coluna instantânea (1:4 a 1:1 de acetato de etil-hexanos), dando o álcool MGC16 como um óleo incolor (78,3 mg, 76%).

R_f 0,20 (2:3 acetato de etil-hexanos); 1H RMN (600 MHz, C_6D_6) δ 7,69 (dd, 2H, J = 7,2, 0,6 Hz, o-ArH), 7,24 (d, 2H, J = 7,2 Hz, ArH), 6,92-7,06 (m, 12H, ArH), 6,76 (d, 1H, J = 7,8 Hz, ArH), 6,47 (d, 1H, J = 8,4 Hz, o-ArH), 5,44 (s amplio, 1H, CHOH), 5,18 (d, 1H, J = 12,0 Hz, OCHH'Ph) 5,16 (d, 1H, J = 12,0

Hz, OCHH'Ph) 4,57 (d, 1H, J = 12,6 Hz, OCHH'Ph'), 4,52 (d, 1H, J = 12,6 Hz, OCHH'Ph'), 3,44 (dq, 1H, J = 6,6, 5,4 Hz, CH₃CH), 2,98 (d, 1H, J = 3,0 Hz, CHN(CH₃)₂), 2,90 (m, 1H, CHCHN(CH₃)₂), 2,76 (s amplio, 1H, OH), 2,32 (m, 1H, CH₃CHCHCH₂), 1,94 (m, 1H, CH₃CHCHCH₂), 1,79 (s, 6H, N(CH₃)₂), 5 1,07 (m, 1H, CH₃CHCHCH₂), 0,84 (d, 3H, J = 6,6 Hz, CH₃CH); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 202,5, 185,6, 179,2, 168,9, 156,9, 139,4, 139,1, 137,1, 136,5, 135,3, 130,5, 129,6, 128,8, 128,7, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3, 127,8, 126,9, 124,7, 119,3, 110,0, 106,8, 82,3, 72,5, 69,9, 66,4, 64,2, 59,3, 43,0, 39,1, 37,8, 32,6, 25,3, 16,8; FTIR (puro), cm⁻¹ 3435 (w, OH), 3066 (w), 2964 (w), 10 2933 (w), 2871 (w), 1738 (s, C=O), 1698 (s, C=O), 1614 (m), 1583 (m), 1513 (s), 1471 (s), 1453 (s), 1369 (m), 1263 (m), 1035 (m), 1014 (m); HRMS (ES) *m/z* calc. para (C₄₂H₄₀O₇N₂S+H)⁺ 717,2634, encontrado 717,2631.

Tricetona MGC17:

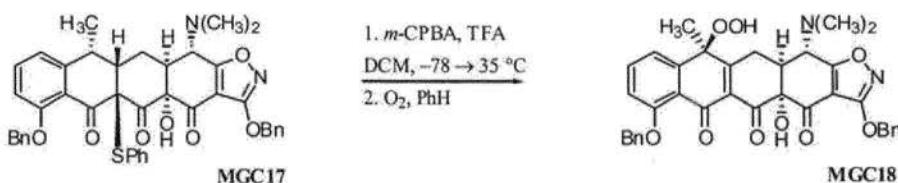


Ácido o-iodoxibenzóico sólido (459 mg, 1,64 mmol, 15,0 equiv.)

15 foi adicionado em uma porção a uma solução do álcool MGC16 (78,3 mg, 0,109 mmol, 1,0 equiv) em sulfóxido de dimetila (3,0 mL) a 23°C. A mistura heterogênea resultante foi agitada por 5 min, com o que ela se tornou homogênea. O recipiente de reação foi protegido da luz e foi posto em um banho de óleo preaquecido par 35°C. A solução marrom foi agitada vigorosamente
 20 a 35°C por 18 horas, então foi dividida entre solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada-salmoura-água (2:1:1, 75 mL) e acetato de etila-éter (1:2, 35 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída mais com duas porções de 25 mL de acetato de etila-éter (1:2). As fases orgânicas foram combinadas e secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca
 25 foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo um óleo amarelo. O produto foi purificado através de cromatografia de coluna instantânea (1:2 de acetato de etil-hexanos), dando a cetona MGC17 como um óleo amarelo (61,7 mg, 79%).

R_f 0,45 (2:3 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (600 MHz, C_6D_6) δ 7,57 (d, 2H, J = 7,2 Hz, *o*-ArH), 7,40 (d, 2H, J = 7,2 Hz, ArH), 7,18-7,23 (m, 3H, ArH), 6,94-7,06 (m, 6H, ArH), 6,76-6,84 (m, 3H, ArH), 6,59 (d, 1H, J = 7,8 Hz, ArH), 6,53 (d, 1H, J = 8,4 Hz, *o*-ArH), 5,09 (d, 1H, J = 12,6 Hz, OCHH'Ph) 4,96
 5 (d, 1H, J = 12,6 Hz, OCHH'Ph) 4,77 (d, 1H, J = 12,0 Hz, OCHH'Ph'), 4,72 (d, 1H, J = 12,0 Hz, OCHH'Ph'), 4,48 (s amplo, 1H, OH), 4,06 (dq, 1H, J = 7,2, 3,0 Hz, CH_3CH), 3,15 (d, 1H, J = 12,0 Hz, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 2,20 (ddd, 1H, J = 12,6, 5,4, 3,0 Hz, $\text{CH}_3\text{CHCHCH}_2$), 2,13 (ddd, 1H, J = 12,0, 3,0, 0,6 Hz, CH- $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 1,81-1,88 (m, 7H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_3\text{CHCHCHH}'$), 1,78 (ddd, 1H, J = 13,8, 5,4, 0,6 Hz, $\text{CH}_3\text{CHCHCHH}'$), 1,01 (d, 3H, J = 7,2 Hz, CH_3CH); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 200,3, 187,5, 183,1, 167,8, 160,6, 146,4, 138,2, 137,1, 135,3, 134,3, 131,7, 129,6, 128,9, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3, 127,7, 126,7, 121,3, 118,0, 112,8, 108,3, 82,9, 77,5, 72,4, 70,3, 58,1, 47,0, 44,1, 32,4, 18,7, 18,0, 16,3; FTIR (puro), cm^{-1} 3457 (w, OH), 3063 (w), 2939 (w),
 10 2878 (w), 2795 (w), 1727 (s, C=O), 1704 (s, C=O), 1667 (m, C=O), 1593 (s), 1513 (s), 1471 (s), 1453 (s), 1371 (m), 1276 (m), 1044 (m); HRMS (ES) m/z calc. para ($\text{C}_{42}\text{H}_{38}\text{O}_7\text{N}_2\text{S}+\text{H}$)⁺ 715,2478, encontrado 715,2483.

Peróxido MGC18:



Uma solução de ácido trifluoracético em diclorometano (1,0 M,
 20 0,189 mL, 0,189 mmol, 2,5 equiv) e uma solução de ácido *m*-cloroperroxibenzóico em diclorometano (0,5 M, 0,228 mL, 0,114 mmol, 1,5 equiv) foram adicionadas em seqüência a uma solução do sulfeto MGC17 (54,2 mg, 0,0758 mmol, 1,0 equiv.) em diclorometano (4,0 mL) a -78°C. A mistura nebulosa resultante foi agitada a -78°C por 10 min, então o banho
 25 de -78°C foi substituído com um banho a 0°C. A mistura se tornou homogênea quando do aquecimento. A solução foi agitada a 0°C por 30 min, então foi dividida entre uma solução tampão de fosfato de potássio aquosa (pH 7,0, 0,2 M, 10 mL) e diclorometano (10 mL). A fase orgânica foi separada e

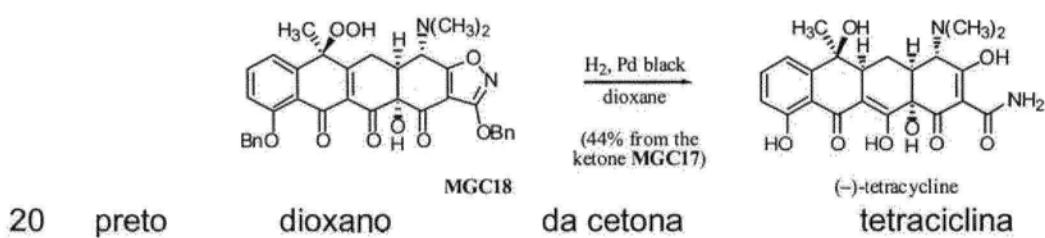
seca em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo um óleo amarelo brilhante. O óleo foi tomado em tolueno (1 mL) e seco através de destilação azeotrópica a 40°C sob vácuo alto. O óleo amarelo resultante foi dissolvido em clorofórmio (2 mL) e o recipiente de reação foi exposto a oxigênio atmosférico. A mistura foi deixada descansar até oxidação estar completa conforme evidenciado através de espectrometria de ^1H RMN. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo o peróxido MGC18 como um óleo marrom. O produto foi reduzido imediatamente à tetraciclina.

O peróxido MGC18 pode ser também preparado seguindo o procedimento descrito por Wasserman (*J. Am. Chem. Soc.* 1986, **108**, 4237-4238):

Uma solução de ácido trifluoracético em diclorometano (1,0M, 24,5 μL , 0,0245 mmol, 2,5 equiv.) e uma solução de ácido *m*-cloroperoxibenzócio em diclorometano (0,5 M, 29,4 μL , 0,0147 mmol, 1,5 equiv.) foram adicionadas seqüencialmente a uma solução do sulfeto MGC17 (7,00 mg, 0,00979 mmol, 1,0 equiv.) em diclorometano (0,5 mL) a -78°C. A mistura nebulosa resultante foi agitada a -78°C por 10 min, então o banho de -78°C foi substituído com um banho a 0°C. A mistura se tornou homogênea quando sob aquecimento. A solução foi agitada a 0°C por 30 min, então foi dividida entre uma solução tampão de fosfato de potássio aquosa (pH 7,0, 0,2 M, 8 mL) e diclorometano (8 mL). A fase orgânica foi separada e seca em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo um óleo amarelo brilhante. O óleo foi tomado em tolueno (1 mL) e seco através de destilação azeotrópica a 40°C sob vácuo alto. O óleo amarelo resultante foi dissolvido em clorofórmio (2 mL) e meso-tetrafenilporfina (0,6 mg, 0,979 μmol , 0,10 equiv.) foi adicionado em uma porção. Gás oxigênio foi borbulhado na mistura resultante sob irradiação de UV (lâmpada de Hg de 200W) por 10 min. A mistura foi concentrada para 0,5 mL e foi diluída com metanol (5 mL) resultando em precipitação de meso-tetrafenilporfina. A mistura resultante foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo peróxido MGC18 como um sólido amarelo-claro.

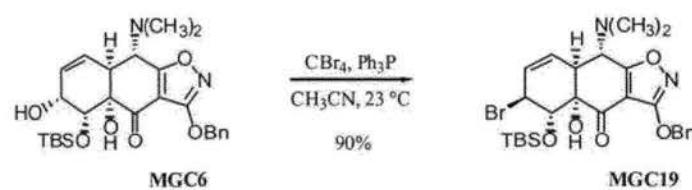
R_f 0,10 (2:3 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (500 MHz, C_6D_6 , tautômero ceto descrito) δ 8,95 (s amplo, 1H, OOH), 7,48 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz, *o*-ArH), 7,28 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz, ArH), 6,96-7,16 (m, 8H, ArH), 6,53 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, ArH), 5,14 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz, OCHH'Ph) 5,03 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz, OCHH'-Ph) 4,83 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz, OCHH'Ph'), 4,74 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz, OCHH'-Ph'), 4,60 (s amplo, 1H, OH), 3,54 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz, CHCHN(CH_3)₂), 3,12 (dd, 1H, $J = 18,0, 0,5$ Hz, CHCHH'CH), 2,82 (dd, 1H, $J = 18,0, 4,5$ Hz, CHC-HH'CH), 2,44 (ddd, 1H, $J = 11,0, 4,5, 0,5$ Hz, CHCHN(CH_3)₂), 1,86 (s, 6H, N(CH_3)₂), 1,01 (s, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (100 MHz, C_6D_6 , tautômeros ceto e enol descritos) δ 194,4, 188,6, 187,8, 187,2, 182,3, 178,4, 171,9, 167,7, 165,6, 159,5, 158,4, 147,9, 145,9, 137,0, 136,8, 136,6, 135,4, 135,3, 134,5, 134,3, 133,5, 133,4, 133,1, 132,9, 131,0, 130,8, 130,2, 129,9, 129,7, 129,2, 128,9, 126,8, 126,7, 124,5, 124,3, 122,2, 118,6, 116,9, 116,5, 113,4, 113,3, 113,2, 108,2, 107,9, 103,3, 83,7, 81,7, 80,1, 79,1, 72,4, 70,7, 70,4, 63,9, 59,1, 46,1, 44,9, 41,4, 40,8, 31,5, 30,0, 26,8, 22,9, 21,4; FTIR (película pura), cm^{-1} 3035 (w), 2946 (w), 1907 (w), 1731 (s, C=O), 1410 (s), 1379 (m), 1235 (m), 1170 (m), 1136 (m); HRMS (ES) *m/z* calc. para ($\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{O}_9\text{N}_2+\text{H}$)⁺ 637,2186, encontrado 637,2190.

(-)-Tetraciclina (MGC29):



Negro de Pd (14,1 mg, 0,133 mmol, 1,75 equiv.) foi adicionado em uma porção a uma solução do peróxido MGC18 (48,2 mg, 0,0758 mmol, 1,0 equiv.) em dioxana (3 mL) a 23°C. Uma atmosfera de hidrogênio foi introduzida através de evacuação rápida do frasco, então enchimento com hidrogênio puro (1 atm). O catalisador de Pd estava inicialmente presente como uma dispersão fina, mas agregou em grumos dentro de 5 minutos. A mistura heterogênea amarela foi agitada a 23°C por duas horas, então foi filtrada em uma almofada de algodão. O filtrado foi concentrado, dando um

- sólido amarelo. O produto foi purificado através de HPLC preparativa em uma coluna Phenomenex Polymerx DVB (10 μ M, 250 x 10 mm, taxa de fluxo de 4,0 mL/min, Solvente A: metanol-0,005 N aq. HCl (1:4), Solvente B: acetona) usando um volume de injeção de solvente A (500 μ L) contendo ácido oxálico (10 mg) e uma eluição isocrática de 5% de B por 2 min, então uma eluição de gradiente de 5-50% de B por 20 min. A eluição de pico a 11-16 min foi coletada e concentrada, dando cloridrato de (-)-tetraciclina como um pó amarelo (16,0 mg, 44% de tricetona MGC17), que era idêntica a cloridrato de (-)-tetraciclina natural em todos os aspectos.
- 10 ^1H RMN (600 MHz, CD₃OD, cloridrato) δ 7,50 (dd, 1H, J = 8,4, 7,8 Hz, ArH), 7,13 (d, 1H, J = 7,8 Hz, ArH), 6,91 (d, 1H, J = 8,4 Hz, ArH), 4,03 (s, 1H, CHN(CH₃)₂), 2,96-3,04 (m, 7H, HOC(CH₃)CH, N(CH₃)₂), 2,91 (amplo dd, 1H, J = 12,6, 2,4 Hz, (CH₃)₂NCHCH), 2,18 (ddd, 1H, J = 12,6, 6,0, 2,4 Hz, CHC-HH'CH), 1,90 (ddd, 1H, J = 12,6, 12,6, 12,0 Hz, CHCHH'CH), 1,60 (s, 3H, CH₃); ^{13}C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 195,4, 174,5, 163,8, 148,3, 137,8, 118,7, 116,4, 116,0, 107,5, 96,5, 74,7, 71,2, 70,1, 43,5, 43,0, 35,9, 27,8, 22,9; UV max (0,1 N HCl), nm 217, 269, 356; $[\alpha]_D$ = -251° (c = 0,12 em 0,1 M HCl); lit. (*Te Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*, 12^a ed. Budavari, S.; O'Neal, M. J.; Smith, A.; Heckelman, P. E.; Kinneary, J. F., Eds.; Merck & Co.: Whitehouse Station, NJ, 1996; entrada 9337), UV max (0,1 N HCl), nm 220, 268, 355; $[\alpha]_D$ = -257,9° (c = 0,5 em HCl 0,1 M); HRMS (ES) *m/z* calc. para (C₂₂H₂₄O₈N₂+H)⁺ 445,1611, encontrado 445,1608.
- 25 Exemplo 2 – Síntese de (-)-Doxiciclina
- Brometo Alílico MGC19:

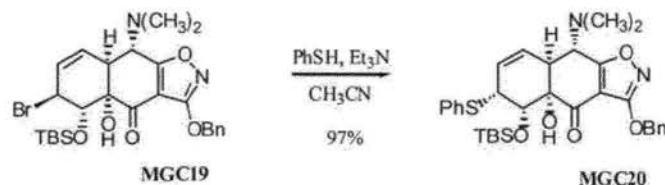


Trifenilfosfina (297 mg, 1,13 mmol, 3,5 equiv.) e tetrabrometo de carbono (376 mg, 1,13 mmol, 3,5 equiv.) foram adicionados em seqüência a uma solução do álcool alílico MGC6 (162 mg, 0,324 mmol, 1,0 equiv.) em

acetonitrila (2,5 mL) a 0°C. A suspensão marrom resultante foi agitada a 0°C por 10 min, então o banho de esfriamento foi removido. A mistura foi deixada aquecer para 23°C e a agitação foi continuada nesta temperatura por 10 min. A mistura foi dividida entre acetato de etila (50 mL) e solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (40 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída mais com uma porção adicional de 50 mL de acetato de etila. As fases orgânicas foram combinadas e secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo um sólido oleoso marrom. O produto foi purificado através de cromatografia de coluna instantânea (1:9 a 2:8 de acetato de etil-hexanos), dando o brometo alílico MGC19 (164 mg, 90%) como um sólido branco.

R_f 0,30 (3:7 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (500 MHz, C_6D_6) δ 7,30 (d, 2H, J = 7,0, *o*-ArH), 7,06 (dd, 2H, J = 7,0, 6,0 Hz, *m*-ArH), 7,01 (d, 1H, J = 6,0, *p*-ArH), 5,75 (dd, 1H, J = 10,5, 2,5 Hz, =CHCHBr), 5,71 (m, 1H, CH=CHCHBr), 5,17 (d, 1H, J = 11,5 Hz, OCHH'Ph) 5,07 (d, 1H, J = 11,5 Hz, OCHH'Ph) 4,69 (m, 1H, =CHCHBr), 4,43 (s amplo, 1H, OH), 4,24 (d, 1H, J = 7,0 Hz, CHOTBS), 3,57 (d, 1H, J = 10,0 Hz, CHN(CH₃)₂), 2,69 (ddd, 1H, J = 10,0, 4,5, 0,5 Hz, CHCHN(CH₃)₂), 1,92 (s, 6H, N(CH₃)₂), 0,99 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0,22 (s, 3H, SiCH₃), -0,02 (s, 3H, SiCH₃); ^{13}C RMN (125 MHz, C_6D_6) δ 189,3, 181,3, 167,8, 135,2, 129,5, 128,6, 128,6, 128,5, 128,2, 127,6, 107,3, 80,8, 76,9, 72,4, 64,8, 54,6, 46,3, 41,5, 26,2, 18,4, -2,9, -4,2; FTIR (puro), cm^{-1} 3499 (m, OH), 2930 (m), 2856 (m), 2799 (w), 1704 (s, C=O), 1605 (s), 1514 (s), 1471 (s), 1362 (s), 1255 (s), 1144 (s), 1053 (s); HRMS (ES) *m/z* calc. para ($\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{Si}+\text{H}$)⁺ 563,1577, encontrado 563,1575.

25 Sulfeto Alílico MGC20:

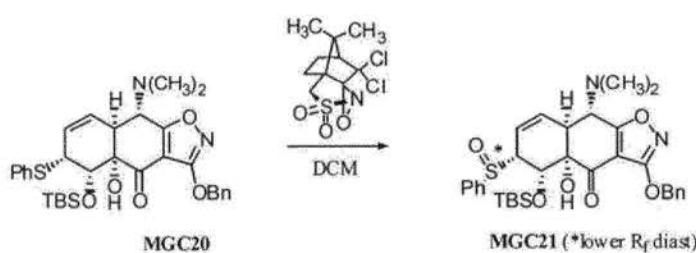


Trietilamina (0,229 mL, 1,64 mmol, 1,3 equiv.) e benzenotiol (0,150 mL, 1,45 mmol, 1,15 equiv.) foram adicionados em seqüência a uma solução do brometo alílico MGC19 (712 mg, 1,26 mmol, 1,0 equiv.) em ace-

tonitrila (17 mL) a 0°C. A mistura foi agitada a 0°C por 20 min, então o banho de esfriamento foi removido. A mistura de reação foi deixada aquecer para 23°C e a agitação foi continuada nesta temperatura por 10 min. A mistura de reação foi dividida entre acetato de etila (100 mL) e uma solução tampão de fosfato de potássio aquosa (pH 7,0, 0,2 M, 100 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída mais com uma porção adicional de 30 mL de acetato de etila. As fases orgânicas foram combinadas e secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, dando um óleo claro. O produto foi purificado através de cromatografia de coluna instantânea (0,01:2:8 a 0,013:7 de trietilamina-acetato de etilhexanos), dando o sulfeto alílico MGC20 como um sólido espumante branco (728 mg, 97%).

R_f 0,65 (3:7 acetato de etil-hexanos); ¹H RMN (400 MHz, C₆D₆) δ 7,35 (d, 2H, J = 7,2 Hz, o-ArH), 7,19 (m, 2H, o-ArH), 6,95 (m, 3H, p,m-ArH), 6,89 (m, 2H, p,m-ArH), 6,83 (d, 1H, J = 7,2 Hz, p-ArH), 5,51 (m, 1H, CH=CHCHSF), 5,12 (m, 2H, CHOTBS, OCHH'Ph) 5,05 (d, 1H, J = 12,4 Hz, OCHH'Ph) 4,73 (dt, 1H, J = 10,0, 2,0 Hz, CH=CHCHSF), 4,38 (m, 1H, CH=CHCHSF), 3,47 (m, 1H, CHCHN(CH₃)₂), 2,92 (d, 1H, J = 2,0 Hz, CHCHN(CH₃)₂), 1,75 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1,14 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0,35 (s, 3H, SiCH₃), 0,31 (s, 3H, SiCH₃); ¹³C RMN (125 MHz, C₆D₆) δ 189,9, 177,0, 168,9, 136,7, 135,2, 131,3, 130,3, 129,2, 128,5, 128,4, 128,3, 126,2, 124,0, 106,2, 79,2, 72,4, 71,7, 63,2, 49,8, 43,4, 39,0, 26,6, 19,1, -2,9, -4,5; FTIR (puro), cm⁻¹ 3310 (m, OH), 2927 (m), 2854 (m), 2792 (w), 1697 (s, C=O), 1621 (s), 1505 (s), 1470 (s), 1365 (s), 1254 (s), 1145 (s), 1089 (s); HRMS (ES) m/z calc. para (C₃₂H₄₀N₂O₅SSi+H)⁺ 593.2505. encontrado 593.2509.

Sulfóxido R₁ Inferior MGC21:

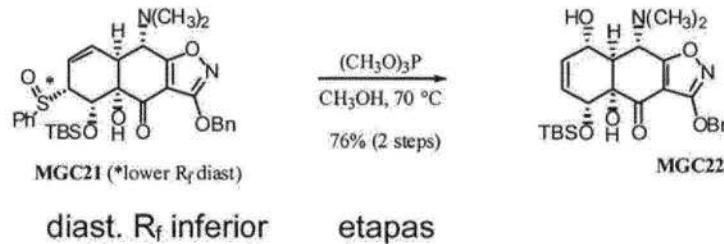


diast. R_f inferior

(-)-[(8,8)-(Diclorocanforil)sulfonil]oxaziridina (118 mg, 0,395 mmol, 1,5 equiv) foi adicionado a uma solução do sulfeto alílico MGC20 (156 mg, 0,263 mmol, 1,0 equiv.) em diclorometano (2 mL) a 23°C. A mistura foi agitada a 23°C por 20 horas, então foi concentrada, provendo um sólido marrom-claro. O produto foi purificado através de cromatografia de coluna instantânea (0,001:2:8 a 0,001:3:7 de trietilamina-acetato de etil-hexanos), dando o sulfóxido alílico Rf inferior MGC21 como um sólido branco (165 mg, 99%).

R_f 0,18 (3:7 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6) δ 7,43 (dd, 2H, J = 8,0, 1,5 Hz, o-ArH), 7,16 (m, 2H, o-ArH), 6,92 (m, 6H, p,m-ArH), 5,43 (m, 1H, CH=CHCHS(O)F), 5,33 (d, 1H, J = 5,0 Hz, CHOTBS), 5,09 (d, 1H, J = 11,5 Hz, OCHH'Ph) 5,02 (m, 2H, CH=CHCHS(O)F, OCHH'Ph) 3,73 (m, 1H, CH=CHCHS(O)F), 3,41 (m, 1H, CHCHN(CH₃)₂), 2,85 (d, 1H, J = 2,5 Hz, CHCHN(CH₃)₂), 1,70 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1,12 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0,39 (s, 3H, SiCH₃), 0,36 (s, 3H, SiCH₃); ^{13}C RMN (125 MHz, C_6D_6) δ 189,5, 176,9, 168,8, 145,5, 135,2, 130,2, 129,9, 129,0, 128,5, 128,4, 128,3, 127,8, 124,3, 122,9, 106,1, 79,3, 72,4, 70,6, 67,8, 63,1, 43,4, 38,5, 26,6, 19,2, -2,6, -4,7; FTIR (puro), cm⁻¹ 3310 (m, OH), 2927 (m), 2854 (m), 2792 (w), 1697 (s, C=O), 1621 (s), 1505 (s), 1470 (s), 1365 (s), 1254 (s), 1145 (s), 1089 (s); HRMS (ES) m/z calc. para (C₃₂H₄₀N₂O₆SSi+H)⁺ 609,2455, encontrado 609,2452.

Álcool Alílico Rearranjado MGC22:



Trimetilfosfito (0,620 mL, 5,26 mmoles, 20,0 equiv.) foi adicionado a uma solução do sulfóxido alílico Rf inferior MGC21 (160 mg, 0,263 mmol, 1,0 equiv.) em metanol (5 mL) a 23°C. A solução foi posta em um ganho de óleo preaquecido para 65°C e foi agitada nesta temperatura por 36 h. A solução foi concentrada, provendo um óleo amarelo-claro. O produto foi

purificado através de cromatografia de coluna instantânea (0,001:1:9 a 0,001:2:8 de trietilamina-acetato de etil-hexanos), dando o álcool alílico MGC22 como um sólido branco (100 mg, 76%).

R_f 0,40 (3:7 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (500 MHz, C_6D_6) δ 7,30 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz, *o*-ArH), 7,06 (dd, 2H, $J = 7,5, 7,0$ Hz, *m*-ArH), 7,00 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, *p*-ArH), 5,85 (m, 1H, =CHCHOH), 5,42 (d amplo, 1H, $J = 10,5$ Hz, =CHCHOTBS), 5,16 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz, OCHH'Ph) 5,06 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz, OCHH'Ph) 4,44 (m, 1H, =CHCHOH), 4,31 (s amplo, 1H, OH), 4,07 (s amplo, 1H, =CHCHOTBS), 3,34 (s amplo, 1H, OH), 3,33 (d, 1H, $J = 11,5$ Hz, CH-CHN(CH₃)₂), 2,75 (d amplo, 1H, $J = 11,5$ Hz, CHCHN(CH₃)₂), 2,03 (s, 6H, N(CH₃)₂), 0,89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), -0,11 (s, 3H, SiCH₃), -0,13 (s, 3H, SiCH₃); ^{13}C RMN (100 MHz, C_6D_6) δ 189,7, 182,2, 167,7, 135,2, 129,2, 128,8, 128,3, 128,2, 106,6, 78,6, 71,9, 68,1, 64,1, 59,6, 48,8, 41,2, 25,5, 17,8, -5,2, -5,6; FTIR (puro), cm⁻¹ 3515 (m, OH), 2917 (m), 2852 (m), 1708 (s, C=O), 1601 (s), 1511 (s), 1471 (m), 1369 (m), 1254 (m), 1100 (m), 1022 (m); HRMS (ES) *m/z* calc. para (C₂₆H₃₆N₂O₆Si+H)⁺ 501,2421, encontrado 501,2424.

Carbonato de Benzila MGC23:



Cloroformiato de benzila (120 μL , 0,841 mmol, 2,95 equiv.) e 4-(dimetilamino)piridina (104 mg, 0,852 mmol, 3,0 equiv.) foram adicionados em seqüência a uma solução do álcool alílico MGC22 (142 mg, 0,284 mmol, 1,0 equiv.) em diclorometano (3 mL) a 23°C. A mistura de reação foi agitada a 23°C por duas horas, então foi dividida entre acetato de etila (50 mL) e solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (50 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída mais com uma porção de 30 mL adicional de acetato de etila. As fases orgânicas foram combinadas e secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo um óleo claro (180 mg, 99%). O produto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. Uma amostra analítica foi preparada a-

través de purificação da mistura de reação bruta através de cromatografia de coluna instantânea (0,001:2:8 a 0,001:3:7 de trietilamina-acetato de etil-hexanos), dando o carbonato de benzila MGC23 como um sólido branco.

R_f 0,60 (3:7 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (500 MHz, C_6D_6) δ 7,26 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz, o-ArH), 7,02 (m, 8H, ArH), 5,75 (d amplod, 1H, $J = 10,5, 3,0$ Hz, =CHCHOCO₂Bn), 5,70 (d amplod, 1H, $J = 10,5, 2,5$ Hz, =CHCHOTBS), 5,37 (m, 1H, =CHCHOCO₂Bn), 5,10 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz, OCHH'Ph) 5,06 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz, OCHH'Ph) 4,91 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz, OCHH'Ph'), 4,88 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz, OCHH'Ph'), 4,41 (m, 1H, =CHCHOTBS), 3,38 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, CHCHN(CH₃)₂), 3,11 (m, 1H, CHCHN(CH₃)₂), 1,92 (s, 6H, N(CH₃)₂), 0,92 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0,02 (s, 3H, SiCH₃), -0,02 (s, 3H, SiCH₃); ^{13}C RMN (100 MHz, C_6D_6) δ 188,9, 179,9, 168,3, 155,2, 135,6, 135,4, 133,2, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3, 127,7, 124,9, 107,0, 77,3, 72,2, 71,6, 69,6, 66,6, 60,3, 44,4, 42,2, 25,9, 18,2, -4,8, -4,8; FTIR (puro), cm⁻¹ 3532 (w, OH), 2948 (m), 2842 (m), 1738 (s, C=O), 1708 (s, C=O), 1608 (s), 1512 (s), 1471 (m), 1383 (m), 1258 (s), 1101 (m); HRMS (ES) m/z calc. para (C₃₄H₄₂N₂O₈Si+H)⁺ 635,2789.

Diol MGC24:



etapas

Ácido acético (40,0 μL , 0,709 mmol, 2,5 equiv.) e uma solução 20 de fluoreto de tetrabutilâmônio em tetraidrofuranô (1,0 M, 0,709 mL, 0,709 mmol, 2,5 equiv.) foram adicionados em seqüência a uma solução do carbonato de benzila MGC23 (180 mg, 0,284 mmol, 1,0 equiv.) em tetraidrofuranô (3 mL) a 23°C. A solução amarela resultante foi agitada a 23°C por 4 horas, então foi dividida entre acetato de etila (50 mL) e uma solução tampão de 25 fosfato de potássio aquosa (pH 7,0, 0,2 M, 50 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída mais com duas porções de 20 mL de acetato de etila. As fases orgânicas foram combinadas e secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi

concentrado, provendo um óleo marrom. O produto foi purificado através de cromatografia de coluna instantânea (2:8 a 1:1 de acetato de etil-hexanos), dando o diol MGC24 como um sólido branco (135 mg, 92% em duas etapas).

- 5 R_f 0,15 (3:7 acetato de etil-hexanos); ¹H RMN (500 MHz, C₆D₆) δ 7,24 (d, 2H, J = 7,0 Hz, o-ArH), 7,02 (m, 8H, ArH), 5,68 (amplo dd, 1H, J = 10,5, 2,5 Hz, =CHCHOCO₂Bn), 5,63 (d amplod, 1H, J = 10,5, 3,0 Hz, =CHCHOH), 5,26 (m, 1H, =CHCHOCO₂Bn), 5,09 (d, 1H, J = 12,0 Hz, OCHH'Ph) 5,05 (d, 1H, J = 12,0 Hz, OCHH'Ph) 4,89 (d, 1H, J = 12,0 Hz, OCHH'Ph'), 4,86 (d, 1H, J = 12,0 Hz, OCHH'Ph'), 4,16 (m, 1H, =CHCHOH), 3,24 (d, 1H, J = 6,5 Hz, CH-CHN(CH₃)₂), 2,94 (m, 1H, CHCHN(CH₃)₂), 2,25 (s amplo, 1H, OH), 1,82 (s, 6H, N(CH₃)₂); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 168,1, 154,8, 135,1, 134,9, 132,2, 128,9, 128,9, 128,8, 128,7, 128,6, 126,4, 106,7, 76,6, 72,9, 71,3, 70,3, 64,9, 60,3, 44,4, 43,3; FTIR (puro), cm⁻¹ 3468 (m, OH), 3034 (w), 2949 (m), 2798 (m), 1738 (s, C=O), 1705 (s, C=O), 1606 (s), 1513 (s), 1475 (m), 1379 (m), 1261 (s), 1022 (m); HRMS (ES) m/z calc. para (C₂₈H₂₈N₂O₈+H)⁺ 521,1929, encontrado 521,1926.

Cicloexenona MGC25:



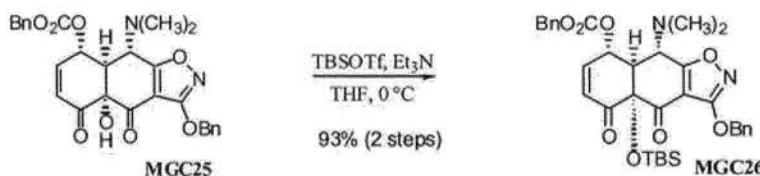
Ácido o-iodoxibenzóico sólido (79,0 mg, 0,281 mmol, 6,5 equiv.)

- 20 foi adicionado em uma porção a uma solução do diol MGC24 (22,5 mg, 0,0433 mmol, 1,0 equiv.) em sulfóxido de dimetila (0,7 mL) a 23°C. A mistura de reação era inicialmente heterogênea, mas ficou homogênea dentro de 5 min. A mistura de reação marrom foi protegida da luz e foi agitada vigorosamente a 23°C por 12 horas. A mistura de reação laranja resultante 25 foi dividida entre éter (20 mL) e água (20 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída mais com duas porções de 10 mL de éter. As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (8 mL, contendo 30 mg de bissulfeto de sódio) e

salmoura (10 mL). A solução lavada foi seca em sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado, dando a cicloexanona MGC25 como um sólido oleoso branco (22,2 mg, 99%).

R_f 0,33 (2:3 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6) δ 7,22 (d, 2H, 5 J = 6,8 Hz, o-ArH), 6,99 (m, 8H, ArH), 6,12 (ddd, 1H, J = 10,4, 4,0, 1,2 Hz, $\text{CH}=\text{CHCHOCO}_2\text{Bn}$), 5,74 (dd, 1H, J = 10,4, 1,2 Hz, $\text{CH}=\text{CHCHOCO}_2\text{Bn}$), 5,41 (ddd, 1H, J = 4,0, 1,2, 1,2 Hz, $\text{CH}=\text{CHCHOCO}_2\text{Bn}$), 5,18 (s amplo, 1H, OH), 5,08 (d, 1H, J = 12,0 Hz, $\text{OCHH}'\text{Ph}$) 5,01 (d, 1H, J = 12,0 Hz, $\text{OCHH}'\text{Ph}$) 4,89 (d, 1H, J = 12,4 Hz, $\text{OCHH}'\text{Ph}'$), 4,83 (d, 1H, J = 12,4 Hz, $\text{OCHH}'\text{Ph}'$), 3,28 (d, 1H, J = 8,4 Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2,85 (ddd, 1H, J = 8,4, 4,0, 1,2 Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 1,92 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C RMN (100 MHz, C_6D_6) δ 192,3, 186,2, 180,5, 167,8, 154,8, 141,8, 135,3, 135,2, 129,9, 128,6, 128,6, 128,5, 128,4, 127,8, 107,7, 78,9, 72,5, 69,9, 59,9, 48,4, 41,9; FTIR (puro), cm^{-1} 3442 (m, OH), 3030 (w), 2948 (m), 2793 (m), 1742 (s, C=O), 1711 (s, C=O), 1608 (s), 1510 (s), 1448 (m), 1376 (m), 1258 (s), 1056 (m); HRMS (ES) m/z calc. para ($\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8+\text{H}$) $^+$ 519,1767, encontrado 519,1773,

Silil-cicloexenona MGC26:

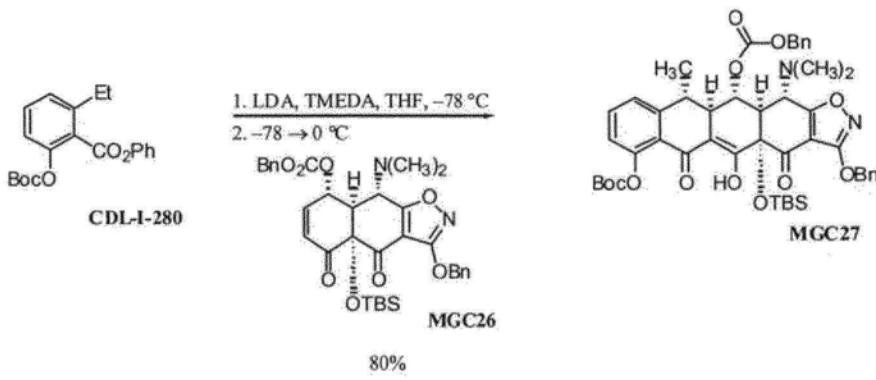


Trietilamina (172 μL , 1,24 mmol, 3,5 equiv.) e terc-butildimetilsilil trifluormetanossulfonato (243 μL , 1,06 mmol, 3,0 equiv.) foram adicionados em seqüência a uma solução da cicloexanona MGC25 (183 mg, 0,353 mmol, 1,0 equiv.) em tetraidrofurano (8 mL) a 0°C. A mistura de reação foi agitada a 0°C por 40 min, então foi dividida entre acetato de etila (50 mL) e uma solução tampão de fosfato de potássio aquosa (pH 7,0, 0,2 M, 50 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída mais com uma porção de 25 25 mL de acetato de etila. As fases orgânicas foram combinadas e secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo um sólido oleoso amarelo. O produto foi purificado através de cromatografia de coluna instantânea (1:9 a 2:8 de acetato de etil-hexanos)

dando a silil-cicloexanona MGC26 como um óleo transparente (207 mg, 93%).

R_f 0,50 (3:7 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6) δ 7,21 (dd, 2H, J = 7,5, 1,0 Hz, *o*-ArH), 7,15 (d, 2H, J = 8,0 Hz, *o*-ArH), 7,05 (t, 2H, J = 8,0 Hz, *m*-ArH), 6,98 (m, 4H, *m,p*-ArH), 6,30 (ddd, 1H, J = 10,5, 5,0, 2,0 Hz, $\text{CH}=\text{CHCHOCO}_2\text{Bn}$), 5,68 (dd, 1H, J = 10,5, 1,0 Hz, $\text{CH}=\text{CHCHOCO}_2\text{Bn}$), 5,65 (d amplo, 1H, J = 5,0 Hz, $\text{CH}=\text{CHCHOCO}_2\text{Bn}$), 5,10 (d, 1H, J = 12,5 Hz, OCHH'Ph) 5,01 (d, 1H, J = 12,5 Hz, OCHH'Ph) 4,95 (d, 1H, J = 12,5 Hz, OCHH'Ph'), 4,82 (d, 1H, J = 12,5 Hz, OCHH'Ph'), 3,11 (d, 1H, J = 11,0 Hz, CHCHN(CH₃)₂), 2,94 (d amplo, 1H, J = 11,0 Hz, CHCHN(CH₃)₂), 1,96 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1,08 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0,59 (s, 3H, SiCH₃), 0,29 (s, 3H, SiCH₃); ^{13}C RMN (100 MHz, C_6D_6) δ 193,3, 186,7, 180,3, 167,8, 154,9, 140,9, 135,6, 135,3, 129,9, 128,6, 128,5, 128,5, 128,4, 128,0, 127,8, 108,6, 82,4, 72,4, 69,6, 69,3, 59,7, 50,2, 41,4, 26,5, 19,6, -1,9, -3,4; FTIR (puro), cm⁻¹ 2930 (m), 2855 (m), 1745 (s, C=O), 1722 (s, C=O), 1691 (m), 1613 (m), 1513 (s), 1473 (m), 1455 (m), 1378 (m), 1264 (s), 1231 (s), 1046 (m); HRMS (ES) *m/z* calc. para (C₃₄H₄₀N₂O₈+H)⁺ 633,2632, encontrado 633,2620.

Produto de Adição de Michael-Dieckmann MGC27:



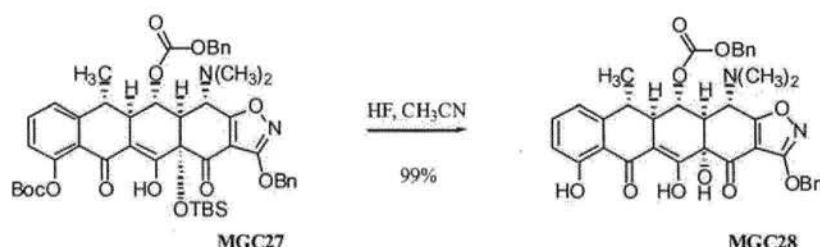
Uma solução de *n*-butillítio em hexanos (1,55 M, 155 μL , 0,241 mmol, 5,1 equiv.) foi adicionada a uma solução de N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (39,0 μL , 0,261 mmol, 5,5 equiv.) e diisopropil amina (34,0 μL , 0,249 mmol, 5,25 equiv.) em tetraidrofurano (1 mL) a -78°C. A mistura resultante foi agitada vigorosamente a -78°C por 30 min, com o que uma solução do éster CDL-I-280 (73,0 mg, 0,213 mmol, 4,5 equiv.) em tetraidrofurano (1 mL) foi adicionada em gotas através de cânula. A mistura vermelho-

escura resultante foi agitada vigorosamente a -78°C por 75 minutos, então uma solução da sili-cicloexenona MGC26 (30,0 mg, 0,0474 mmol, 1,0 equiv.) em tetraidrofurano (1 mL) foi adicionada em gotas através de cânula. A mistura vermelho-clara resultante foi deixada aquecer lentamente para 0°C 5 durante duas horas, então foi dividida entre uma solução tampão de fosfato de potássio aquosa (pH 7,0, 0,2 M, 10 mL) e diclorometano (10 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída mais com duas porções de 10 mL de diclorometano. As fases orgânicas foram combinadas e secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo um óleo amarelo. O produto foi purificado através de HPLC 10 preparativa em uma coluna Coulter Ultrasphere ODS (10 µM, 250 x 10 mm, taxa de fluxo de 3,5 mL/min, Solvente A: metanol, Solvente B: água) usando um volume de injeção de 400 µL (metanol) e uma eluição isocrática de 10% de B por 75 min. A eluição pico a 36-42 min foi coletada e concentrada, dando 15 o produto de adição de Michael-Dieckman MGC27 (33,0 g, 80%) como um sólido amarelo-claro.

R_f 0,35 (1:4 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (500 MHz, C_6D_6) δ 16,55 (s amplo, 1H, enol), 7,26 (d, 2H, J = 7,0 Hz, o-ArH), 7,14 (d, 2H, J = 7,5 Hz, ArH), 6,85-7,05 (m, 6H, ArH), 6,66-6,74 (m, 2H, ArH), 6,51 (dd, 1H, J = 9,0, 20 1,5 Hz, ArH), 5,73 (d amplo, 1H, J = 4,0 Hz, BnOCO_2CH), 5,17 (d, 1H, J = 12,5 Hz, OCHH'Ph) 5,03 (d, 1H, J = 12,5 Hz, OCHH'Ph) 4,99 (d, 1H, J = 12,5 Hz, OCHH'Ph'), 4,93 (d, 1H, J = 12,5 Hz, OCHH'Ph'), 3,58 (d, 1H, J = 11,5 Hz, CHCHN(CH₃)₂), 3,35 (dd, 1H, J = 12,5, 4,0 Hz, CH₃CHCH), 2,99 (d, 1H, J = 11,5 Hz, CHCHN(CH₃)₂), 2,56 (dq, 1H, J = 12,5, 7,0 Hz, CH₃CH), 2,18 (s, 25 6H, N(CH₃)₂), 1,33 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,16 (d, 3H, J = 7,0 Hz, CH₃CH), 1,11 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0,61 (s, 3H, CH₃), 0,36 (s, 3H, CH₃); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 189,7, 186,3, 180,9, 178,4, 167,9, 154,7, 152,1, 150,8, 145,9, 136,1, 135,5, 133,9, 128,7, 128,6, 128,5, 127,3, 123,8, 122,7, 122,6, 108,9, 105,5, 83,0, 82,9, 74,8, 72,4, 69,2, 60,8, 52,7, 43,2, 38,4, 27,5, 26,6, 19,5, 30 16,3, -1,8, -2,7; FTIR (película pura), cm⁻¹ 2974 (w), 2933 (w), 2851 (w), 1760 (s, C=O), 1748 (s, C=O), 1723 (s, C=O), 1606 (m), 1513 (m), 1471 (m), 1370 (m), 1260 (s), 1232 (s), 1148 (s); HRMS (ES) *m/z* calc. para

$(C_{48}H_{56}O_{12}N_2Si)^+$ 881,3681, encontrado 881,3684.

Desproteção inicial de Produto de Adição de Michale-Dieckman MGC28:

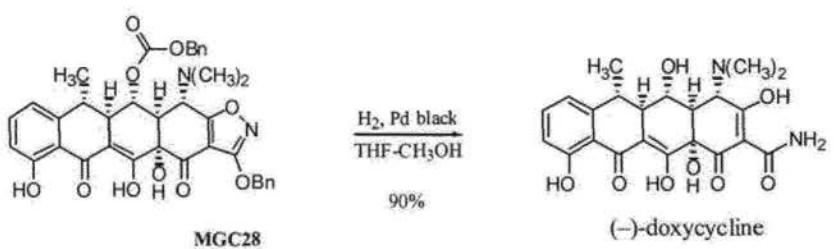


Ácido fluorídrico (1,2 mL, 48% aquoso) foi adicionado a um recipiente de reação de polipropileno contendo uma solução do produto de adição de Michael-Dieckman MGC27 (33,0 mg, 0,0375 mmol, 1,0 equiv.) em acetonitrila (7,0 mL) a 23°C. A mistura resultante foi agitada vigorosamente a 23°C por 60 horas, então foi vertida em água (50 mL) contendo K₂HPO₄ (7,0 g). A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, dando o fenol pentacíclico MGC28 como um óleo amarelo (25,0 mg, 99%). O produto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

R_f 0,05 (1:4 acetato de etil-hexanos); ¹H RMN (600 MHz, C₆D₆, bruto) δ 14,86 (s amplo, 1H, enol), 11,95 (s, 1H, fenol), 7,23 (d, 2H, J = 7,8 Hz, o-ArH), 7,14 (d, 2H, J = 7,2 Hz, o-ArH), 6,94-7,02 (m, 6H, ArH), 6,86 (t, 1H, J = 8,4 Hz, ArH), 6,76 (d, 1H, J = 8,4 Hz, ArH), 6,28 (d, 1H, J = 7,8 Hz, ArH), 5,46 (dd, 1H, J = 3,6, 3,0 Hz, BnOCO₂CH), 5,12 (d, 1H, J = 12,0 Hz, OCHH'-Ph) 5,04 (d, 1H, J = 12,0 Hz, OCHH'Ph) 4,92 (s, 2H, OCH₂F), 3,41 (d, 1H, J = 9,6 Hz, CHCHN(CH₃)₂), 2,82 (dd, 1H, J = 9,6, 3,0 Hz, CHCHN(CH₃)₂), 2,65 (dd, 1H, J = 13,2, 3,6 Hz, CH₃CHCH), 2,78 (dq, 1H, J = 13,2, 7,2 Hz, CH₃CH), 2,05 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1,04 (d, 3H, J = 7,2 Hz, CH₃CH); ¹³C RMN (100 MHz, C₆D₆, bruto) δ 193,4, 186,2, 181,3, 172,3, 167,9, 163,3, 154,6, 145,8, 136,6, 135,8, 128,6, 128,4, 127,2, 116,8, 116,0, 115,6, 107,6, 104,7, 76,8, 73,9, 72,5, 69,5, 60,3, 48,7, 43,0, 41,8, 37,5, 15,3; FTIR (película pura), cm⁻¹ 3424 (m, OH), 3059, 3030, 2925, 2857, 1744 (s, C=O), 1713 (s, C=O), 1614 (s), 1582 (s), 1455 (s), 1252 (s); HRMS (ES) m/z calc. para (C₃₇H₃₄O₁₀N₂+H)⁺ 667,2292, encontrado 667,2300.

458

(-)-Doxiciclina (MGC30):



Negro de Pd

doxiciclina

Negro de Pd (7,00 mg, 0,0657 mmol, 1,75 equiv.) foi adicionado em uma porção a uma solução do fenol pentacíclico MGC28 (25,0 mg, 0,0375 mmol, 1,0 equiv.) em tetraidrofurano-metanol (1:1, 2,0 mL) a 23°C.

- 5 Uma atmosfera de hidrogênio foi introduzida através de evacuação rápida do frasco, então enchimento com hidrogênio puro (1 atm). O catalisador de Pd estava inicialmente presente como uma dispersão fina, mas agregou em grumos dentro de 5 min. A mistura heterogênea amarela foi agitada a 23°C por 2 h, então foi filtrada em uma almofada de algodão. O filtrado foi concentrado, dando um óleo amarelo (>95% de doxiciclina baseado em análise de 1H RMN). O produto foi purificado através de HPLC preparativa em uma coluna Phenomenox Polimerx DVB (10 µM, 250 x 10 mm, taxa de fluxo 4,0 mL/min, Solvente A: metanol- HCl aq. 0,005 N (1:4), Solvente B: acetonitrila) usando um volume de injeção de solvente A (400 µL) contendo ácido oxálico (10 mg) e uma eluição isocrática de B 5% por 2 minutos, então uma eluição de gradiente de B 5-50% por 20 min. A eluição pico a 12-17 min foi coletada e concentrada, dando cloridrato de (-)-doxicilina como um pó amarelo (16,2 mg, 90%) que era idêntico ao cloridrato de (-)-doxiciclina natural em todos os aspectos.

10

15

20

25

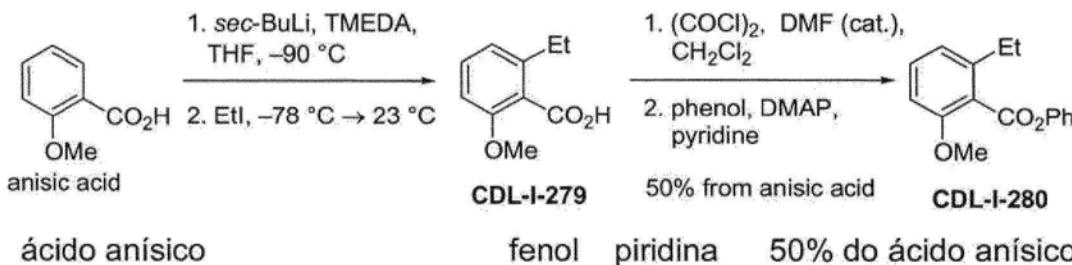
¹H RMN (600 MHz, CD₃OD, cloridrato) δ 7,47 (t, 1H, J = 8,4 Hz, ArH), 6,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz, ArH), 6,83 (d, 1H, J = 8,4 Hz, ArH), 4,40 (s, 1H, (CH₃)₂NCH), 3,53 (dd, 1H, J = 12,0, 8,4 Hz, CHOH), 2,95 (s, 3H, N(CH₃)CH₃'), 2,88 (s, 3H, N(CH₃)CH₃'), 2,80 (d, 1H, J = 12,0 Hz, CH-CHN(CH₃)₂), 2,74 (dq, 1H, J = 12,6, 6,6 Hz, CH₃CH), 2,58 (dd, 1H, J = 12,6, 8,4 Hz, CH₃CHCH), 1,55 (d, 3H, J = 6,6 Hz, CH₃CHCH); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 195,3, 188,2, 173,8, 172,1, 163,2, 149,0, 137,7, 117,1, 116,9,

116,6, 108,4, 96,0, 74,5, 69,8, 66,9, 47,5, 43,4, 43,0, 41,9, 40,0, 16,3; UV max (HCl metanólico 0,01 N), nm 218, 267, 350; $[\alpha]_D = -109^\circ$ ($c = 0,16$ em HCl metanólico 0,01 M); lit. (*The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*, 12^t ed. Budavari, S.; O'Neal, M. J.; Smith,

- 5 A.; Heckelman, P. E.; Kinneari, J. F., Eds.; Merck & Co.: Whitehouse Station, NJ, 1996; entrada 3496,) UV max (HCl metanólico 0,01 N), nm 267, 351; $[\alpha]_D = -110^\circ$ ($c = 1$ em HCl metanólico 0,01 M); HRMS (ES) m/z calc. para $(C_{22}H_{24}O_8N_2+H)^+$ 445,1611, encontrado 445,1603.

Exemplo 3 – Síntese de 6-Desoxitetraciclina

- 10 Éster CDL-I-280:

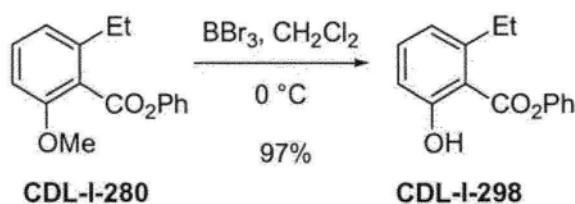


Uma solução de sec-butillítio em cicloexano (1,40 M, 24,0 mL, 33,6 mmoles, 2,6 equiv.) foi adicionada a uma solução de N,N,N',N'-tetrametilelenodiamina (4,9 mL, 33 mmoles, 2,5 equiv.) em tetraidrofurano (25 mL) a -78°C. A solução amarela resultante foi esfriada para -90°C (temperatura interna) em um banho de nitrogênio líquido-ethanol. Uma solução de ácido o-anísico (2,00 g, 13,1 mmoles, 1,0 equiv.) em tetraidrofurano (10 mL) foi adicionada em gotas através de cânula durante um período de 30 min à solução amarela. A suspensão laranja resultante foi agitada por mais 30 min a -90°C, então foi deixada aquecer para -78°C durante 15 min, com o que iodoetano (4,2 mL, 52 mmoles, 4,0 equiv.) foi adicionado. A mistura foi deixada aquecer para 23°C durante 15 min, então foi dividida entre água (50 mL) e éter (50 mL). A camada aquosa foi separada e diluída com ácido clorídrico aquoso (1,0M, 100 mL). A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (4 x 80 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e então secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo um óleo marrom (1,8 g). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) análise do produto bruto mostrou uma razão 8:2 do ácido carboxílico CDL-I-279 (δ

3,89, OCH₃) e ácido anísico não-reagido (δ 4,07, OCH₃). Cloreto de oxalila (1,0 mL, 11 mmoles, 0,8 equiv.) e N,N-dimetilformamida (100 μ L) foram adicionados em seqüência a uma solução do resíduo em diclorometano (20 mL) a 23°C. Evolução de gás vigorosa foi observada quando da adição de N,N-dimetilformamida. A mistura de reação foi agitada por duas horas a 23°C, com o que fenol (1,4 g, 15 mmoles, 1,1 equiv.), piridina (2,4 mL, 30 mmoles, 2,3 equiv.) e 4-(dimetilamino)piridina (10 mg, 0,081 mmol, 0,006 equiv.) foram adicionados em seqüência a 23°C. A mistura de reação marrom resultante foi então agitada por duas horas a 23°C. Ácido clorídrico aquoso (1 M, 50 mL) foi adicionado e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, então lavadas com uma solução de hidróxido de sódio aquosa (0,1 M, 50 mL), seguido por salmoura (50 mL) e foram então secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo um óleo transparente. O produto foi purificado através de cromatografia de coluna instantânea (5:95 de acetato de etil-hexanos), dando o éster CDL-I-280 como um óleo incolor (1,7 g, 50%).

R_f 0,28 (5:95 acetato de etil-hexanos); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (t, 2H, J = 7,8 Hz, ArH), 7,37 (t, 1H, J = 7,8 Hz, ArH), 7,31-7,26 (m, 3H, ArH), 6,93 (d, 1H, J = 7,8 Hz, ArH), 6,85 (d, 1H, J = 8,3 Hz, ArH), 3,91 (s, 3H, O-CH₃), 2,79 (q, 2H, J = 7,8 Hz, CH₂CH₃), 1,33 (t, 3H, J = 7,8 Hz, CH₂CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 166,9, 156,5, 150,8, 142,8, 130,9, 129,5, 125,9, 122,5, 121,6, 120,9, 108,5, 55,9, 26,6, 15,6; FTIR (película pura), cm⁻¹ 2970 (m), 1740 (s, C=O), 1583 (s), 1488 (s), 1471 (s), 1438 (m), 1298 (w), 1270 (s), 1236 (s), 1186 (s), 1158 (m), 1091 (m), 1046 (s), 1001 (w); HRMS (ES) *m/z* calc. para (C₁₆H₁₆O₃+H)⁺ 257,1178, encontrado 257,1183.

Fenol CDL-I-298:



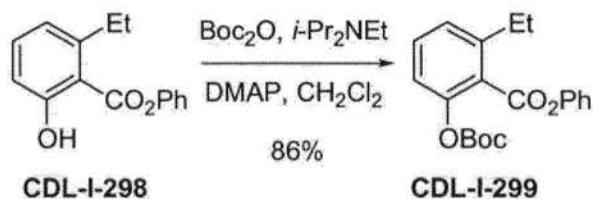
Uma solução de tribrometo de boro em diclorometano (1,0 M,

5,2 mL, 5,2 mmoles, 2,0 equiv.) foi adicionada a uma solução do éster CDL-I-280 (662 mg, 2,58 mmoles, 1,0 equiv.) em diclorometano (10 mL) a 0°C. A solução amarela resultante foi agitada por 70 minutos a 0°C, com o que a solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (50 mL) foi adicionada.

- 5 A mistura bifásica resultante foi agitada por 20 minutos a 0°C, diclorometano (50 mL) foi adicionado, as camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída mais com diclorometano (50 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e então secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo o fenol CDL-I-298 como um óleo incolor (605 mg, 97%).

R_f 0,47 (5:95 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 10,94 (s, 1H, OH), 7,49 (t, 2H, J = 7,8 Hz, ArH), 7,41 (t, 1H, J = 7,8 Hz, ArH), 7,35 (t, 1H, J = 7,3 Hz, ArH), 7,24 (d, 2H, J = 7,8 Hz, ArH), 6,93 (d, 1H, J = 8,3 Hz, ArH), 6,85 (d, 1H, J = 8,3 Hz, ArH), 3,13 (q, 2H, J = 7,8 Hz, CH_2CH_3), 1,34 (t, 3H, J = 7,8 Hz, CH_2CH_3); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 170,3, 163,2, 149,8, 147,8, 135,1, 129,7, 126,4, 122,0, 121,6, 115,9, 111,1, 29,8, 16,4; FTIR (película pura), cm^{-1} 2973 (w), 1670 (s, C=O), 1609 (m), 1588 (m), 1490 (w), 1444 (m), 1311 (m), 1295 (m), 1234 (m), 1187 (s), 1162 (s), 1105 (m); HRMS (ES) m/z calc. para ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3+\text{H}^+$) 243,1021, encontrado 243,1014.

20 Éster CDL-I-299:



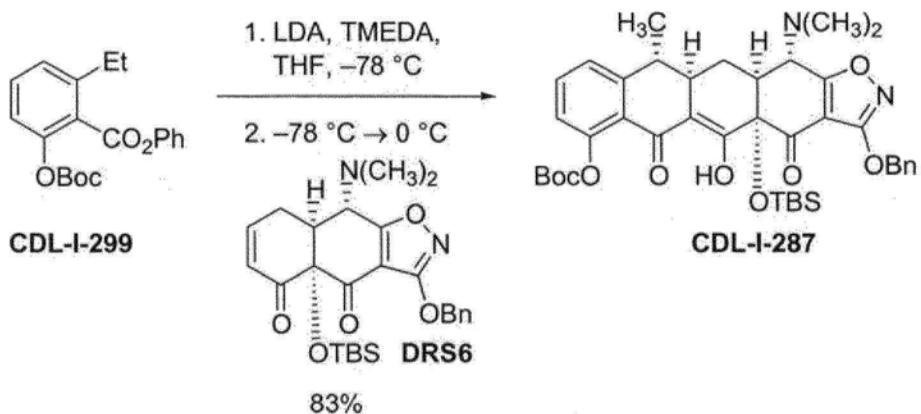
- N,N-diisopropiletilamina (520 μL , 2,99 mmoles, 1,2 equiv.), di-carbonato de di-t-butila (645 mg, 2,96 mmoles, 1,2 equiv.) e 4-(dimetil-amino)piridina (31 mg, 0,25 mmol, 1,5 equiv.) foram adicionados em sequência a uma solução do fenol CDL-I-298 (605 mg, 2,50 mmoles, 0,1 equiv.) em diclorometano (10 mL) a 23°C. A mistura de reação foi agitada por uma hora a 23°C, com o que solução de cloreto de amônio aquosa saturada (50 mL) foi adicionada. Diclorometano (50 mL) foi adicionado, as camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (50 mL).

As camadas orgânicas foram combinadas e então secas em sulfato de sódio. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo um óleo marrom. O produto foi purificado através de cromatografia de coluna instantânea (1:9 de éter-hexanos), dando o éster CDL-I-299 como um óleo incolor,

5 que cristalizou quando descansando a -14°C (733 mg, 86%), p.f. 58°C.

R_f 0,23 (1:9 éter-hexanos); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,46-7,42 (m, 3H, ArH), 7,31-7,26 (m, 3H, ArH), 7,22 (d, 1H, J = 7,3 Hz, ArH), 7,15 (d, 1H, J = 7,3 Hz, ArH), 2,86 (q, 2H, J = 7,3 Hz, CH_2CH_3), 1,46 (s, 9H, Boc), 1,31 (t, 3H, J = 7,3 Hz, CH_2CH_3); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 165,1, 151,6, 150,6, 10 148,7, 144,5, 131,3, 129,4, 126,8, 126,1, 125,4, 121,7, 120,5, 83,8, 27,5, 26,8, 15,6; FTIR (película pura), cm^{-1} 2964 (w), 1754 (s, C=O), 1586 (w), 1491 (w), 1467 (w), 1457 (w), 1368 (w), 1278 (s), 1234 (s), 1190 (s), 1145 (s), 1051 (m); HRMS (ES) m/z calc. para $(\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_5+\text{NH}_4)^+$ 360,1811, encontrado 360,1808.

Produto de Adição de Michale-Dieckman CDL-I-287:

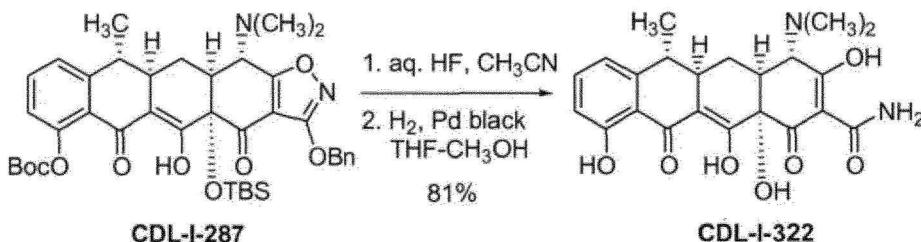


15 Uma solução de *n*-butillito em hexanos (1,45 M, 47 μL , 0,068 mmol, 6,8 equiv.) foi adicionada a uma solução de diisopropilamina (10 μL , 0,071 mmol, 7,1 equiv.) e N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (10 μL , 0,066 mmol, 6,6 equiv.) em tetraidrofuranô (300 μL) a -78°C. A solução resultante foi agitada a -78°C por 30 minutos, com o que uma solução do éster CDL-I-299 (17 mg, 0,050 mmol, 5,0 equiv.) em tetraidrofuranô (200 μL) foi adicionada, formando uma solução vermelho-escura. A solução foi agitada a -78°C por 75 minutos, então uma solução da enona DRS6 (5,0 mg, 0,010 mmol, 1,0 equiv.) em tetraidrofuranô (100 μL) foi adicionada a -78°C. A cor da mistura de reação permaneceu vermelho-escura seguindo a adição. A mistura

foi deixada aquecer para 0°C durante 150 minutos. Quando atingiu 0°C, uma solução tampão de fosfato de potássio aquosa (pH 7,0, 0,2 M, 15 mL) foi adicionada. A mistura amarela resultante foi extraída com diclorometano (3 x 15 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e então secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo um óleo amarelo. O produto foi purificado através de HPLC preparativa em uma coluna Coulter Ultrasphere ODS (5 µm, 250 × 10 mm, taxa de fluxo 3,5 mL/min, Solvente A: águar, Solvente B: metanol, detecção de UV a 350 nm) usando um volume de injeção de 500 µL de metanol com uma eluição isocrática de 89,5% de B. A eluição pico a 31-40 min foi coletada e concentrada dando o produto Michael-Dieckman CDL-I-287 como um sólido amarelo-claro (6,1 mg, 83%), p.f. 114°C.

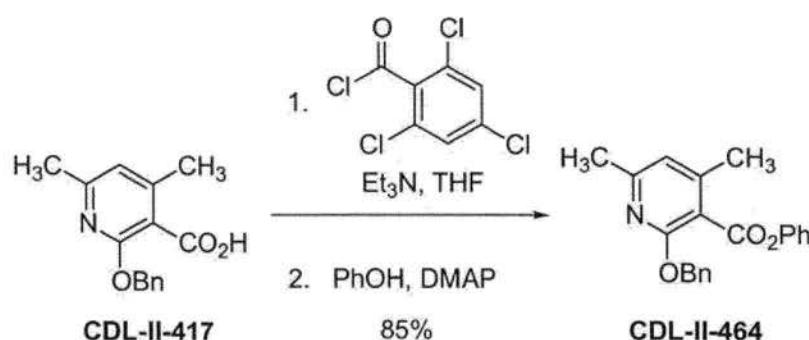
R_f 0,37 (2:8 tetraidrofurano-hexanos); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (s, 1H, 16,24, enol-OH), 7,55-7,50 (m, 3H, ArH), 7,40-7,35 (m, 4H, ArH), 7,10 (d, 1H, J = 7,8 Hz, ArH), 5,39-5,34 (m, 2H, OCH_2F), 3,92 (d, 1H, J = 10,7 Hz, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 2,81-2,71 (m, 2H, CH_3CH , CH_3CHCH), 2,55 (dd, 1H, J = 10,7, 5,7 Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2,48 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,40 (d, 1H, J = 14,7 Hz, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2,31 (ddd, 1H, J = 14,7, 9,3, 5,7, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 1,56 (s, 3H, CH_3), 1,55 (s, 9H, Boc), 0,84 (s, 9H, TBS), 0,27 (s, 3H, TBS), 0,13 (s, 3H, TBS); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 187,4, 183,1, 182,8, 181,6, 167,6, 151,7, 150,2, 147,4, 135,0, 134,0, 128,5, 128,5, 123,4, 123,0, 122,4, 108,3, 107,4, 94,8, 83,9, 81,5, 72,5, 61,5, 46,4, 41,9, 39,5, 34,9, 27,7, 26,0, 20,7, 19,0, 16,0, -2,6, -3,7; FTIR (película pura), cm^{-1} 2923 (m), 2841 (m), 1759 (s, C=O), 1718 (s, C=O), 1605 (s), 1508 (s), 1467 (m), 1456 (m), 1369 (m), 1277 (s), 1262 (m), 1231 (s), 1144 (s), 1005 (w); HRMS (ES) m/z calc. para $(\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_9\text{Si}+\text{H})^+$ 731,3364, encontrado 731,3370.

6-Desoxitetraciclina CDL-I-322



Ácido fluorídrico (0,6 mL, 48% aquoso) foi adicionado a um recipiente de reação de polipropileno contendo uma solução de produto de adição de Michael-Dieckman CDL-I-287 (15 mg, 0,021 mmol, 1,0 equiv.) em acetonitrila (3,5 mL) a 23°C. A mistura de reação foi agitada a 23°C por 55 horas, então foi vertida em água (20 mL) contendo K₂HPO₄ (4,0 g). A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (4 x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas e então secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo um óleo amarelo-claro. Negro de Pd (7,6 mg, 0,071 mmol, 3,4 equiv.) foi adicionado em uma porção a uma solução do resíduo em metanol-tetraidrofurano (1:1, 2 mL). Uma atmosfera de gás hidrogênio foi introduzida através de evacuação rápida do frasco, então enchimento com hidrogênio puro (1 atm). A mistura foi agitada a 23°C por duas horas. Dentro de 5 min, a cor mudou de amarelo-claro para amarelo escuro. A mistura de reação foi filtrada em uma almofada de algodão. O filtrado foi concentrado, dando um óleo amarelo (10 mg). O produto foi purificado através de HPLC preparativa em uma coluna Phenomenex Polimerx DVB (10 µm, 250 × 10 mm, taxa de fluxo 5 mL/min, Solvente A: metanol-HCl 0,02 N (1:4), Solvente B: acetonitrila, detecção UV a 365 nm) usando um volume de injeção de 400 µL de metanol contendo monoidrato de ácido oxálico (10 mg) e uma eluição isocrática de 18% de B por 15 min, então uma eluição de gradiente linear de 18-60% de B em 15 min. A eluição pico a 17,5-22,5 min foi coletada e concentrada para dar cloridrato de 6-desoxitetraciclina (DCL-I-322·HCl) como um pó amarelo (8,1 mg 81%).

¹H RMN (500 MHz, CD₃OD, cloridrato) δ 7,49 (t, 1H, J = 7,8 Hz, ArH), 6,95 (d, 1H, J = 7,8 Hz, ArH), 6,84 (d, 1H, J = 7,8 Hz, ArH), 4,09 (s, 1H, CHN(CH₃)₂), 3,03 (s amplo, 3H, N(CH₃)), 2,97 (s amplo, 3H, N(CH₃)), 2,90 (d amplo, 1H, J = 12,7 Hz, CHCHN(CH₃)₂), 2,67 (ddd, 1H, J = 12,7, 12,7, 5,2 Hz, CH₃CHCH), 2,61-2,56 (m, 1H, CH₃CH), 2,30 (ddd, J = 13,7, 5,2, 2,9 Hz, CHH'CHCHN(CH₃)₂), 1,54 (ddd, J = 13,7, 12,7, 12,7 Hz, CHH'CH-CHN(CH₃)₂), 1,38 (d, 3H, J = 6,8 Hz, CH₃CH). HRMS (ES) *m/z* calc. para (C₂₂H₂₄N₂O₇+H)⁺ 429,1662, encontrado 429,1660.

Exemplo 4 – Síntese de Análogo de Piridona SanciclinaFenil Éster CDL-II-464:

Cloreto de 2,4,6-triclorobenoíla (365 μL , 2,28 mmoles, 1,1 equiv.) foi adicionado a uma solução do ácido carboxílico CDL-II-417 (descrito

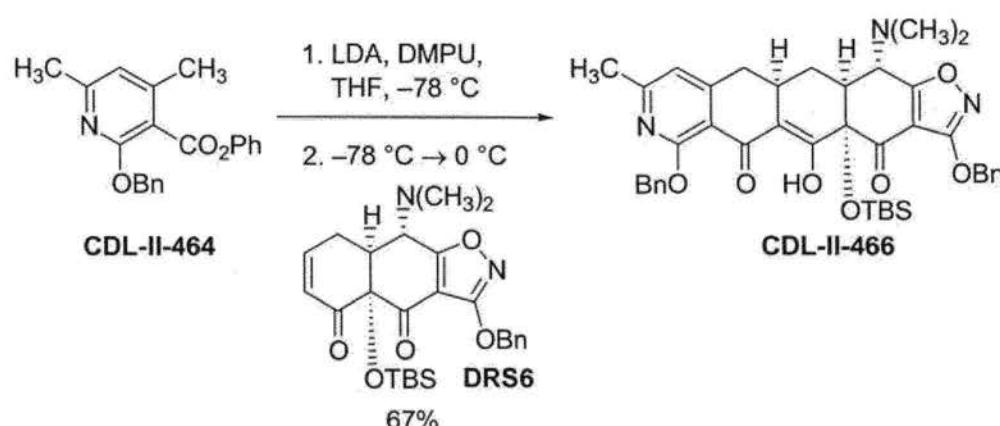
5 por A.N. Osman, M.M Ismail, M.A. Barakat, *Revue Roumaine de Chimie* 1986, 31, 615-624) (534 mg, 2,08 mmoles, 1,0 equiv.) e trietilamina (320 μL , 2,28 mmoles, 1,1 equiv.) em tetraidrofuran (25 mL) a 23°C. Um precipitado branco foi formado quando da adição. A mistura de reação foi agitada por 30 min a 23°C. Uma solução de fenol (489 mg, 5,20 mmoles, 2,5 equiv.) e 4-10 (dimetilamino)piridina (583 mg, 5,20 mmoles, 2,5 equiv.) em tetraidrofuran (10 mL) foram adicionados através de cânula à mistura de reação preparada acima a 0°C. A mistura resultante foi deixada aquecer para 23°C durante 10 min e foi agitada por 90 min nesta temperatura. Uma solução tampão de fosfato de potássio aquosa (pH 7,0, 0,2 M, 30 mL) foi então adicionada e a mistura resultante foi extraída com diclorometano (3 x 30 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e então secos em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado concentrado, provendo um óleo incolor. O produto foi purificado através de cromatografia de coluna instantânea (6:94 de acetato de etil-hexanos), dando o fenil éster CDL-II-464 como um sólido 15 branco (590 mg, 85%), p.f. 65°C.

R_f 0,33 (1:9 acetato de etil-hexanos); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (d, 2H, J = 7,3 Hz, ArH), 7,40-7,24 (m, 6H, ArH), 7,14 (d, 2H, J = 7,3 Hz, ArH), 6,69 (s, 1H, pir-H), 5,49 (s, 2H, CH₂F), 2,47 (s, 3H, CH₃), 2,43 (s, 3H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 165,9, 160,1, 157,8, 150,7, 148,5, 137,3,

25 129,4, 128,3, 127,7, 127,6, 125,9, 121,7, 118,1, 113,4, 67,8, 24,1, 19,2; FTIR

(película pura), cm^{-1} 1738 (s, C=O), 1600 (s), 1569 (s), 1492 (m), 1441 (m), 1400 (m), 1333 (s), 1272 (s), 1185 (s), 1159 (m), 1097 (m), 1051 (s); HRMS (ES) m/z calc. para ($\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{+H}$)⁺ 334,1443, encontrado 334,1442.

Produto de Adição de Michael-Dieckmann CDL-II-466:

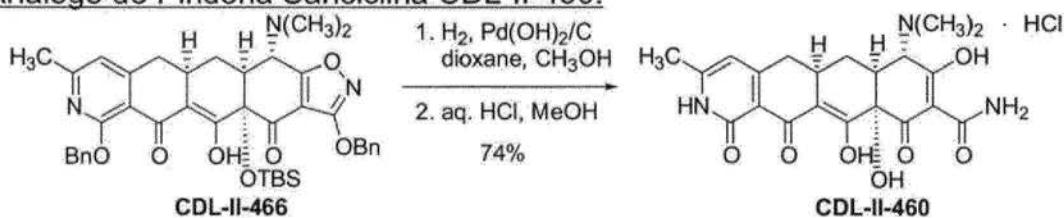


Uma solução de *n*-butillítio em hexanos (1,67 M, 80 μL , 0,13 mmol, 4,2 equiv.) foi adicionada a uma solução de diisopropilamina (20 μL , 0,14 mmol, 4,5 equiv.) em tetraidrofurano (2,5 mL) a -78°C. A solução resultante foi deixada aquecer para 0°C durante 15 min. N,N'-dimetilpropilenouréia (17 μL , 0,14 mmol, 4,5 equiv.) foi adicionado à mistura preparada acima a 0°C, com o que a mistura foi esfriada para -78°C. Uma solução do éster CDL-II-464 (31 mg, 0,093 mmol, 3,0 equiv.) em tetraidrofurano (250 μL) foi então adicionada a -78°C. A solução amarela resultante foi agitada por 5 min a -78°C, então uma solução da enona DRS6 (15 mg, 0,031 mmol, 1,0 equiv.) em tetraidrofurano (250 μL) foi adicionada a -78°C. A mistura vermelho-escura resultante foi deixada aquecer para 0°C durante 4 horas. Ácido acético (40 μL) foi adicionado à mistura vermelho-escura a 0°C, seguido por uma solução tampão de fosfato de potássio aquosa (pH 7,0, 0,2 M, 15 mL). A mistura amarela resultante foi extraída com diclorometano (3 x 15 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e então secos em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo um óleo amarelo. O produto foi purificado através de HPLC preparativa em uma coluna Coulter Ultrasphere ODS (5 μm , 250 x 10 mm, taxa de fluxo 3,5 mL/min, Solvente A: água, Solvente B: metanol, detecção de UV a 350 nm) usando um volume de injeção de 500 μL de DMSO e uma

eluição de gradiente de 92-100% de B durante 30 min. O pico eluindo a 21-29 min foi coletado e concentrado para dar enol CDL-II-466 como um sólido amarelo-claro (15,0 mg, 67%).

R_f 0,55 (3:7 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (600 MHz, CD_2Cl_2) δ 16,05 (s, 5 1H, enol-OH), 7,52-7,26 (m, 10H, ArH), 6,66 (s, 1H, pir-H), 5,57 (d, 1H, J = 12,7 Hz, OCHH'Ph), 5,43 (d, J = 12,7 Hz, 1H, OCHH'Ph), 5,33-5,28 (m, 2H, OCH₂F), 3,99 (d, 2H, J = 10,5 Hz, CHN(CH₃)₂), 3,04-3,00 (m, 1H, CH-CH₂CHCHN(CH₃)₂), 2,84 (dd, 1H, J = 16,1, 4,9 Hz, CHH'CH-CH₂CHCHN(CH₃)₂), 2,74 (dd, 1H, J = 16,1, 16,1 Hz, CHH'CH-CH₂CHCHN(CH₃)₂), 2,53 (dd, 1H, J = 10,5, 3,9 Hz, CHCHN(CH₃)₂), 2,51-2,43 (m, 10H, N(CH₃)₂, Ar-CH₃, CHH'CHCHN(CH₃)₂), 2,07 (d, 1H, J = 14,2 Hz, CHH'CHCHN(CH₃)₂), 0,82 (s, 9H, TBS), 0,22 (s, 3H, TBS), 0,10 (s, 3H, TBS); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 187,9, 185,2, 182,5, 178,8, 167,9, 161,9, 161,8, 154,8, 137,9, 135,6, 129,1, 129,0, 129,0, 128,7, 127,9, 127,9, 116,4, 111,6, 108,6, 107,5, 82,0, 73,0, 68,1, 61,7, 46,9, 42,0, 39,2, 28,6, 26,1, 24,6, 23,0, 19,3, -2,4, -3,5; FTIR (película pura), cm^{-1} 2939 (m), 2857 (w), 1720 (s, C=O), 1593 (s), 1510 (s), 1469 (m), 1449 (m), 1326 (s), 1254 (m), 1187 (w), 1157 (m), 1090 (m), 1064 (m), 1007 (m); HRMS (ES) *m/z* calc. para ($\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_7\text{Si}+\text{H}$)⁺ 722,3262, encontrado 722,3261.

20 Análogo de Piridona Sanciclina CDL-II-460:



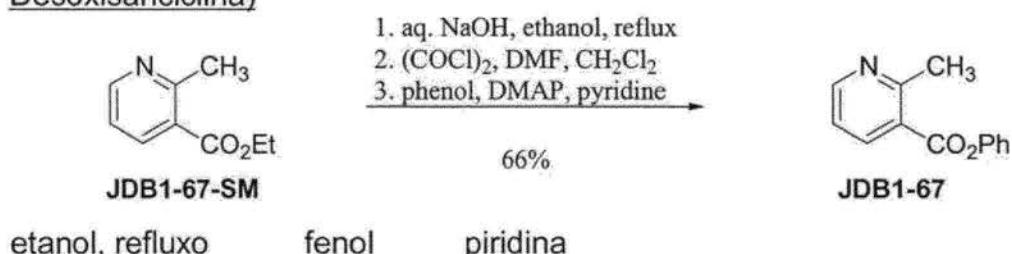
dioxane = dioxana

Hidróxido de paládio sobre carbono (20% em peso de Pd, máx. de água 50%, 10 mg, 0,0094 mmol, 0,7 equiv.) foi adicionado a uma solução o produto de adição de Michael-Dieckman CDL-II-466 (10 mg, 0,014 mmol, 1,0 equiv.) em dioxana-metanol (1:1, 10 mL) a 23°C. Uma atmosfera de gás hidrogênio foi introduzida através de evacuação rápida do frasco, então enchi-mento com hidrogênio puro (1 atm). A mistura resultante foi agitada a 23°C por duas horas. A cor ficou verde após 5 min e então gradualmente para ama-

relo dentro do tempo de reação. A mistura foi filtrada em uma almofada de algodão e então concentrada para um óleo amarelo. Ácido clorídrico aquoso (37%, 100 µL) foi adicionado a uma solução do resíduo em metanol (10 mL) a 23°C. A reação foi monitorada através de HPLC preparativa em uma coluna Coulter Ultrasphere ODS (5 µm, 250 x 4,6 mm, taxa de fluxo 1 mL/min, Solvente A: água, Solvente B: TFA 0,1% em acetonitrila, detecção de UV a 395 nm) com uma eluição de gradiente de 10-100% de B durante 15 min. O pico em 7,0 min indicou o produto desejado. Após agitar por 3 h a 23°C a desproteção foi completada e a mistura foi concentrada para dar um óleo amarelo. A mistura bruta foi purificada através de HPLC preparativa em uma coluna Phenomenex Polymerx DVB (10 µm, 250 x 10 mm, taxa de fluxo de 4 mL/min, Solvente A: ácido clorídrico aquoso 0,01 N, Solvente B: acetonitrila, detecção de UV a 365 nm) usando um volume de injeção de 500 µL de metanol contendo monoidrato de ácido oxálico (30 mg) e um gradiente linear de 0-20% de B durante 40 minutos. O pico eluindo a 20-29 minutos foi coletado e concentrado para dar o cloridrato de CDL-II-460 como um pó amarelo (4,8 mg, 74%).

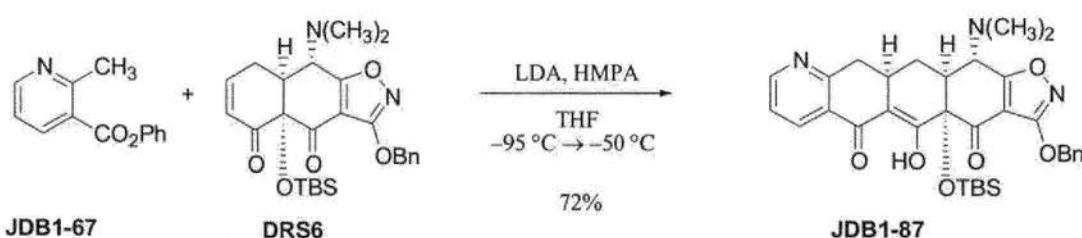
¹H RMN (500 MHz, CD₃OD, cloridrato) δ 6,37 (s, 1H, ArH), 4,06 (s, 1H, CHN(CH₃)₂), 3,05-2,95 (m, 8H, N(CH₃)₂, CHCHN(CH₃)₂, CH-CH₂CHCHN(CH₃)₂), 2,79 (dd, 1H, J = 16,1, 3,9 Hz, CHH'CH-CH₂CHCHN(CH₃)₂), 2,55 (dd, 1H, J = 16,1, 16,1 Hz, CHH'CH-CH₂CHCHN(CH₃)₂), 2,40 (s, 3H, Ar-CH₃), 2,18 (br. d, 1H, J = 12,7 Hz, C-HH'CHCHN(CH₃)₂), 1,59 (ddd, 1H, J = 12,7, 12,7, 12,7 Hz, CHH'CH-CHN(CH₃)₂); ¹³C RMN (100 MHz, (CD₃)₂SO) δ 187,3, 183,5, 177,8, 172,1, 160,6, 159,8, 153,3, 115,3, 107,2, 106,9, 95,6, 74,2, 68,4, 41,5, 35,7, 34,5, 33,9, 31,0, 19,2; HRMS (ES) *m/z* calc. para (C₂₁H₂₃N₃O₇+H)⁺ 430,1614, encontrado 430,1607.

Exemplo 5 – Síntese de Análogo de Piridino Sanciclina (7-Aza-10-Desoxisanciclina)



Uma solução de etil éster do ácido 2-metil-nicotínico JDB1-67-SM (0,589 g, 3,56 mmoles, 1,0 equiv.), hidróxido de sódio aquoso (1,0 M, 3,9 mL, 3,9 mmoles, 1,1 equiv.) e etanol (5 mL) foi aquecida em refluxo por 18 horas. A mistura de reação foi deixada esfriar para 23°C e foi concentrada, dando o sal de carboxilato (710 mg) como um sólido branco. Cloreto de oxalila (357 μ L, 4,09 mmoles, 1,15 equiv.) foi adicionado a uma mistura do sal de carboxilato em diclorometano (20 mL) a 23°C. Evolução de gás vigorosa foi observada quando da adição. A mistura de reação foi agitada a 23°C por 30 min, então *N,N*-dimetilformamida (20 μ L) foi adicionada. Após agitar por mais 30 min a 23°C, fenol (837 mg, 8,90 mmoles, 2,5 equiv.), piridina (864 μ L, 10,7 mmoles, 3,0 equiv.) e dimetilaminopiridina (3 mg) foram adicionados em seqüência. A solução resultante foi agitada por 90 min a 23°C, com o que uma solução tampão de fosfato de potássio aquosa (pH 7,05, 0,2 M, 5,0 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi dividida entre água (30 mL) e acetato de etila (50 mL). A fase aquosa foi extraída com uma porção adicional de 50 mL de acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e lavada com uma solução de hidróxido de sódio aquosa (50 mL, 1 M), salmoura (50 mL) e então secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi decantada e concentrada, dando um óleo incolor (900 mg). O produto foi purificado através de cromatografia de coluna instantânea (25:75 de acetato de etil-hexanos), provendo o éster JDB1-67 como um óleo incolor (500 mg, 66%).

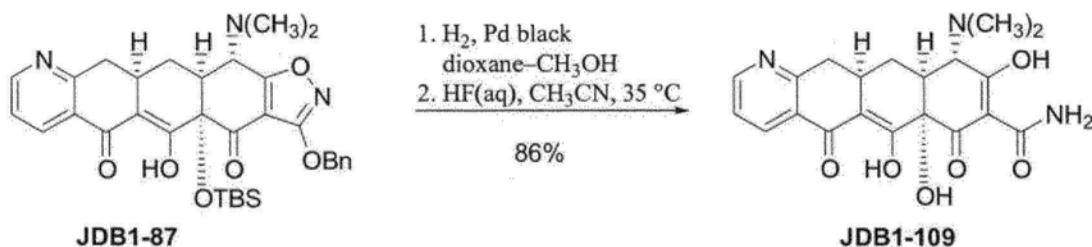
R_f 0,15 (3:7 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (dd, 1H, J = 1,7, 4,95 Hz, pir-H), 8,44 (dd, 1H, J = 1,7, 7,8 Hz, pir-H), 7,48-7,43 (m, 2H, ArH), 7,33-7,20 (m, 4H, ArH, pir-H), 2,93 (s, 1H, CH_3); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 164,8, 160,8, 152,4, 150,5, 138,9, 129,5, 126,1, 124,5, 121,6, 121,0, 25,0; FTIR (película pura), cm^{-1} 3406 (m), 1948 (w), 1747 (s), 1578 (s), 1487 (s), 1435 (s), 1273 (s), 1237 (s), 1191 (s), 1046 (s), 915 (m), 822 (m), 749 (s), 689 (s); HRMS (ES) m/z calc. para ($\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2+\text{H}$) $^+$ 214,0868, encontrado 214,0866.



Uma solução de *n*-butillíto em hexanos (1,47 M, 136 μ L, 0,200 mmol, 8,03 equiv.) foi adicionada a uma solução de diisopropilamina (26,5 μ L, 0,202 mmol, 8,05 equiv.) em tetraidrofuran (0,750 mL) a -78°C. A mistura de reação foi rapidamente (10 min) transferida para um banho frio, com agitação, então foi esfriada para -78°C. Hexametilfosforoamida (49,0 μ L, 0,399 mmol, 16,0 equiv.) foi adicionada à mistura preparada acima a -78°C. A mistura resultante foi agitada por 5 minutos com o que uma solução incolor se formou. A solução resultante foi adicionada em gotas através de cânula a uma solução do éster JDB1-67 (36,0 mg, 0,169 mmol, 6,97 equiv.) e a enona DRS6 (12,2 mg, 0,0249 mmol, 1,00 equiv.) em tetraidrofuran (1 mL) a -95°C em gotas através de cânula. A mistura vermelho-claro foi deixada aquecer para -50°C durante 50 min e foi então dividida entre uma solução tampão de fosfato de potássio aquosa (pH 7,0, 0,2 M, 5,0 mL) e diclorometano (25 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída mais com diclorometano (3 x 15 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi decantada e concentrada, dando um sólido amarelo. O produto foi purificado através de HPLC preparativa em uma coluna Coulter Ultrasphere ODS (5 μ m, 250 x 10 mm, 3,5 mL/min, Solvente A: água, Solvente B: metanol, detecção de UV a 350 nm) usando um volume de injeção de 500 μ L de metanol e uma eluição de gradiente linear de 85-100% de B durante 30 min. O pico em 21-17 min foi coletado e concentrado para dar JDB1-87 como um sólido branco (11,0 mg, 72%).

R_f 0,07 (3:7 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 15,21 (s, 1H, enol), 8,63 (d, 1H, J = 4,5 Hz, pir-H), 8,19 (d, 1H, J = 7,5 Hz, pir-H), 7,54-7,43 (m, 5H, ArH), 7,34 (d, 1H, J = 4,5, 7,5 Hz, pir-H), 5,36 (d, 1H, J = 12,0 Hz, OCHH'Ph), 5,33 (d, 1H, J = 12,0 Hz, OCHH'Ph), 4,03 (d, 1H, J = 10,7 Hz, CHN(CH₃)₂), 3,36-3,31 (m, 1H, CHCH₂CHCHN(CH₃)₂), 3,23 (dd, 1H, J =

16,3, 5,6 Hz, CHH'CHCH₂CHCHN(CH₃)₂), 2,99 (dd, 1H, *J* = 16,3, 16,3 Hz, CHH'CHCH₂CHCHN(CH₃)₂), 2,63 (ddd, 1H, *J* = 1,6, 4,4, 10,7 Hz, CH-CHN(CH₃)₂), 2,54-2,48 (m, 7H, N(CH₃)₂, CHH'CHCHN(CH₃)₂), 2,19 (dd, 1H, *J* = 1,6, 14,5 Hz, CHH'CHCHN(CH₃)₂), 0,87 (s, 9H, TBS), 0,26 (s, 3H, TBS), 5 0,13 (s, 3H, TBS); ¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂) δ 187,7, 183,5, 182,6, 182,2, 167,9, 161,2, 153,4, 137,6, 134,1, 129,2, 129,1, 129,1, 126,8, 123,0, 108,7, 106,9, 82,2, 73,0, 61,8, 47,0, 42,1, 41,4, 30,1, 28,4, 26,1, 23,2, 19,3, -2,4, -3,5; HRMS (ES) *m/z* calc. para (C₃₃H₃₉N₃O₆Si+H)⁺ 602,2686, encontrado 602,2686.



10 negro de Pd dioxana

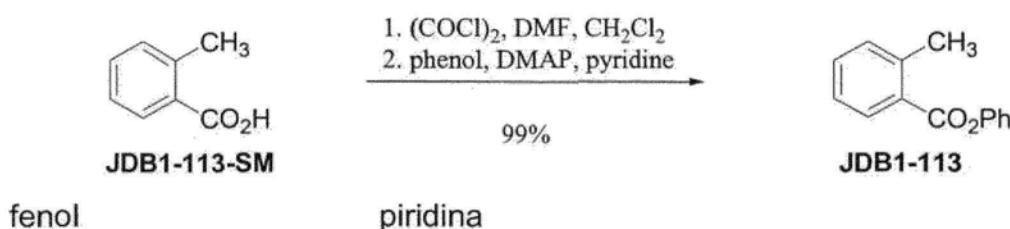
Negro de Pd (3,0 mg, 0,028 mmol, 2,6 equiv.) foi adicionado em uma porção a uma solução do enol JDB1-87 (6,5 mg, 0,11 mmol, 1,0 equiv.) em dioxana-metanol (7:2, 9,0 mmoles) a 23°C. Uma atmosfera de hidrogênio foi introduzida através de evacuação rápida do frasco, então enchimento com hidrogênio puro (1 atm). A mistura verde foi agitada por 7 h e então filtrada em uma almofada de algodão. O nitrato foi concentrado, provendo a carboxamida como um óleo amarelo (7,0 mg). Ácido fluorídrico aquoso (48%, 0,5 mL) foi adicionado a um recipente de reação de polipropileno contendo uma solução da carboxamida em acetonitrila (4,5 mL) a 23°C. A mistura de reação foi aquecida para 35°C e foi agitada nesta temperatura por 27 horas. O ácido fluorídrico em excesso foi extinto com metoxitrimetilsilano (3,5 mL, 25 mmoles). A mistura de reação foi concentrada, dando um sólido amarelo. O produto foi purificado através de HPLC preparativa em uma coluna Phenomenex Polymerx DVB (10 µm, 250 x 10 mm, 4 mL/min, Solevnte A: ácido trifluoracético 0,5% em água, Solvente B: ácido trifluoracético 0,5% em metanol-acetonitrila (1:1), detecção de UV a 350 nm) usando um volume de injeção de 500 µL de metanol em um gradiente linear de 0-20% de B du-

670

rante 40 min. O pico a 35-45 minutos foi coletado e concentrado para dar um óleo amarelo. O óleo foi dissolvido em 1 mL de metanol, tratado com ácido clorídrico concentrado (20 μ L) e então concentrado para dar o cloridrato de JDB1-109 como um pó amarelo (3.7 mg, 86%).

- 5 ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD, cloridrato) δ 8,79-8,77 (m, 2H, pir-H)
 7,91 (dd, 1H, *J* = 6,8, 6,8 Hz, pir-H), 4,12 (s, 1H, CHN(CH₃)₂), 3,41-3,22 (m,
 2H, CHH'CHCH₂CHCHN(CH₃)₂, CHCH₂CHCHN(CH₃)₂), 3,11-3,00 (m, 8H,
 CHH'CHCH₂CHCHN(CH₃)₂, CHCHN(CH₃)₂, N(CH₃)₂), 2,34 (ddd, 1H, *J* =
 12,9, 4,4, 2,4 Hz, CHH'CHCHN(CH₃)₂), 1,77 (ddd, 1H, *J* = 12,9, 12,9, 12,9
 10 Hz, CHH'CHCHN(CH₃)₂); HRMS (ES) *m/z* calc. para (C₂₀H₂₁N₃O₆+H)⁺
 400.1508 encontrado 400.1504

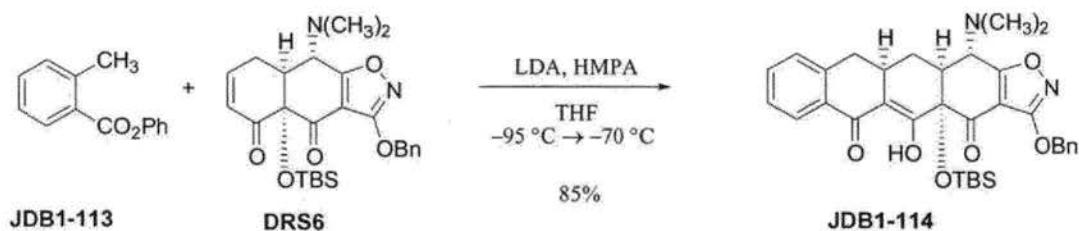
Exemplo 6. Síntese de 10-Desoxisanciclina



N,N-Dimetilformamida (20 µL) foi adicionada a uma solução do ácido carboxílico JDB1-113-SM 500 mg, 3,67 mmoles, 1,0 equiv.) e cloreto de oxalila (367 µL, 4,22 mmoles, 1,15 equiv.) em diclorometano (20 mL) a 23°C. Evolução de gás vigorosa foi observada. Após agitar por 80 minutos a 23°C, fenol (863 mg, 9,18 mmoles, 2,5 equiv.), piridina (890 µL, 11,0 mmoles, 3,0 equiv.) e dimetilaminopiridina (3 mg) foram adicionados em seqüência. A solução resultante foi agitada por 90 minutos a 23°C, com o que uma solução tampão de fosfato de potássio aquosa (pH 7,05, 0,2 M, 5,0 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi dividida entre água (30 mL) e acetato de etila (50 mL). A fase aquosa foi extraída com uma porção adicional de 50 mL de acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com uma solução de hidróxido de sódio aquosa (50 mL, 1M), salmoura (50 mL) e então secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi decantada e concentrada, dando um óleo incolor (850 mg). O produto foi purificado através de cromatografia de coluna instantânea (25:75 de acetato de etil-hexanos).

provendo o éster JDB1-113 como um óleo incolor (774 mg, 99%).

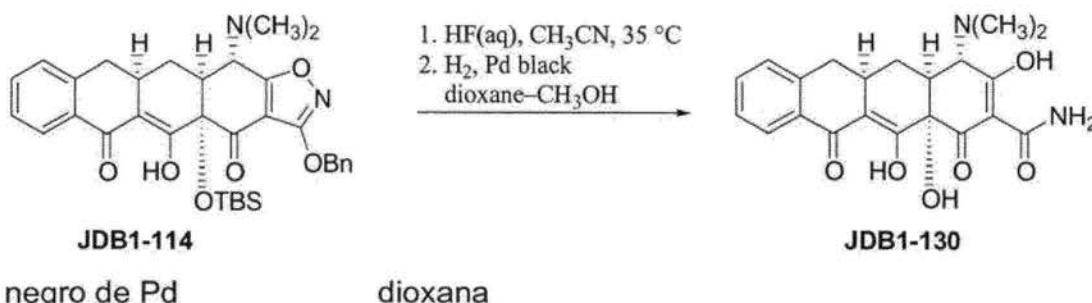
R_f 0,43 (3:7 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,18 (d, 1H, J = 8,1 Hz, ArH), 7,49-7,20 (m, 8H, ArH, OArH), 2,69 (s, 3H, ArCH₃); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 165,8, 150,9, 141,3, 132,7, 132,0, 5 131,2, 129,5, 128,5, 125,9, 125,8, 121,8, 22,0; FTIR (película pura), cm^{-1} 3046 (w), 2923 (w), 1739 (s), 1594 (m), 1487 (m), 1287 (m), 1241 (s), 1189 (s), 1159 (m), 1041 (s), 733 (s); HRMS (ES) m/z calc. para ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2+\text{NH}_4$)⁺ 230,1181, encontrado 230,1187.



Uma solução de *n*-butillítio em hexanos (1,47 M, 38,0 μL , 0,0565 mmol, 8,26 equiv.) foi adicionada a uma solução de diisopropilamina (7,4 μL , 0,057 mmol, 8,3 equiv.) em tetraidrofurano (0,50 mL) a -78°C. A mistura de reação foi rapidamente (10 min.) transferida para um banho frio, com agitação, então foi esfriada para -78°C. Hexametilfosforamida (13,9 μL , 0,113 mmol, 16,5 equiv.) foi adicionada à mistura preparada acima a -78°C. A mistura resultante foi agitada por 5 minutos com o que uma solução incolor se formou. A solução resultante foi adicionada em gotas através de cânula a uma solução do éster JDB1-113 (10,0 mg, 0,0471 mmol, 6,88 equiv.) e a enona DRS6 (3,3 mg, 0,00684 mmol, 1,00 equiv.) em tetraidrofurano (0,50 mL) a -95°C em gotas através de cânula. A mistura vermelho-clara foi deixada aquecer para -70°C durante 30 min e foi então dividida entre uma solução tampão de fosfato de potássio aquosa (pH 7,0, 0,2 M, 5,0 mL) e diclorometano (20 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída mais com uma porção adicional de 20 mL de diclorometano. As fases orgânicas foram combinadas e secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi decantada e concentrada, dando um sólido amarelo. O produto foi purificado através de HPLC preparativa em uma coluna Coulter Ultrasphere ODS (10 μm , 250 x 10 mm, 3,5 mL/min, Solvente A: água, Solvente B: metanol, de-

tecção de UV a 350 nm) usando um volume de injeção de 500 µL de metanol e uma eluição de gradiente linear de 85-100% de B durante 30 minutos. O pico em 25-30 min foi coletado e concentrado para dar enol JDB1-87 como um sólido branco (3,5 mg, 85%).

- 5 R_f 0,46 (3:7 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 15,53 (s, 1H, enol), 7,94 (d, 1H, J = 7,9 Hz, ArH), 7,54 - 7,28 (m, 8H, ArH, OCH_2ArH), 5,37-5,34 (m, 2H, OCH_2F), 4,05 (d, 1H, J = 10,7 Hz, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 3,24-3,18 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2,99 (dd, 1H, J = 15,5, 5,6 Hz, $\text{CHH}'\text{CH}-\text{CH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2,88 (dd, 1H, J = 15,5, 15,5 Hz, $\text{CHH}'\text{CH}-\text{CH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2,61 (dd, 1H, J = 4,4, 10,7 Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2,54-
10 2,44 (m, 7H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2,14 (d, 1H, J = 14,3 Hz, $\text{CHH}'-\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 0,86 (s, 9H, TBS), 0,25 (s, 3H, TBS), 0,12 (s, 3H, TBS); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 187,8, 183,0, 182,8, 182,4, 167,7, 141,7, 135,4, 133,4, 130,9, 129,0, 128,9, 128,9, 128,1, 127,5, 126,5, 108,5, 106,8, 82,1,
15 72,8, 61,5, 58,5, 46,9, 41,9, 38,6, 29,0, 25,9, 23,1, 19,1, -2,6, -3,7; HRMS (ES) m/z calc. para $(\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_6\text{Si}+\text{H})^+$ 601,2734, encontrado 601,2730.



Ácido fluorídrico (1,1 mL, 48% aquoso) foi adicionado a um recipiente de reação de polipropileno contendo uma solução do enol JDB1-114 (15,1 mg, 0,0251 mmol, 1,0 equiv.) em acetonitrila (10 mL) a 23°C. A mistura resultante foi agitada vigorosamente a 23°C por 12 horas, então foi vertida em água (50 mL) contendo K₂HPO₄ (4,7 g). A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 25 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, dando um álcool intermediário como um sólido amarelo (12,2 mg, 99%). O negro de Pd foi adicionado em uma porção a uma solução do resíduo em metanol-dioxana (1:1, 3,0 mL). Uma atmosfera de hidrogênio foi

introduzida através de evacuação rápida do frasco, então enchimento com hidrogênio puro (1 atm). A mistura foi agitada a 23°C por 20 minutos. Dentro de 5 minutos, a cor mudou de amarelo-claro para verde. A mistura de reação foi filtrada em uma almofada de algodão. O filtrado foi concentrado para um sólido amarelo (13 mg). O produto foi purificado através de HPLC preparativa em uma coluna Phenomenex Plymerx DVB (10 µm, 250 x 10 mm, taxa de fluxo de 5 mL/min, Solvente A: HCl 0,01N; Solvente B: acetonitrila, detecção de UV a 350 nm) usando um volume de injeção de 450 µL de metanol contendo monoidrato de ácido oxálico (10 mg) em duas injeções e uma eluição de gradiente linear de 5-50% de B em 30 minutos. O pico eluindo em 16-22 minutos foi coletado e concentrado para dar cloridrato de 10-desoxisanciclina (JDB1-130-HCl) como um pó branco (9,1 mg, 91%).

¹H RMN (500 MHz, CD₃OD, cloridrato) δ 7,96 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz, ArH) 7,51 (dd, 1H, *J* = 7,3, 7,3 Hz, ArH), 7,39 (dd, 1H, *J* = 7,3, 7,3 Hz, ArH), 7,30 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz, ArH), 4,04 (s, 1H, CHN(CH₃)₂), 3,31-2,99 (m, 8H, CH-CH₂CHCHN(CH₃)₂, CHCHN(CH₃)₂, N(CH₃)₂), 2,87 (dd, 1H, *J* = 15,4, 4,3 Hz, CHH'CHCH₂CHCHN(CH₃)₂), 2,61 (dd, 1H, *J* = 15,4, 15,4 Hz, CHH'CH-CH₂CHCHN(CH₃)₂), 2,21 (ddd, *J* = 12,8, 5,0, 2,5 Hz, CHH'CHCHN(CH₃)₂), 1,66 (ddd, 1H, *J* = 12,8, 12,8, 12,8 Hz, CHH'CHCHN(CH₃)₂).

20 Exemplo 7: Uma Via Sintética Convergente, Enantiosseletiva, para Anticorpos Desoxitetraciclina Estruturalmente Diversos

Dentre as tetraciclinas, abordagens semi-sintéticas levaram ao encontro da 6-desoxitetraciclina desoxiciclina (2 na Figura 15A) e minociclina (3 na Figura 15A), clinicamente os agentes mais importantes na classe. A 6-desoxitetraciclina exibe estabilidade química consideravelmente aperfeiçoada comparado com seus contrapartes 6-hidróxi e mostra potências iguais ou maiores em ensaios antibacterianos (Stephens e outros, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 2643 (1963); M. Nelson, W. Hillen, R. A. Greenwald, Eds., *Tetracyclines in Biology, Chemistry and Medicine* (Birkhauser Verlag, Boston, 2001); cada um deles aqui incorporado a título de referência). É evidente que no momento nenhuma semi-síntese nem biossíntese modificada é capaz de se direcionar à maioria das novas estruturas que um químico poderia desejar explorar

em busca de uma estrutura importante tal como tetraciclina; estruturas tal como os análogos heterocíclicos 4 e 5 de anel D na Figura 15A ou novos sistemas de anel tal como a pentaciclina 6 (Figura 15A) são exemplos. Ausente um curso sintético de laboratório viável, essas estruturas e regiões de espaço químico complexo que elas representam devem ser renunciadas na pesquisa por novos antibióticos. Aqui é descrita uma via curta e eficiente para a síntese de membros enantiometricamente puros de 6-desoxitetraciclinas a partir de ácido benzóico. A via descrita permite a síntese de 6-desoxitetraciclinas (ambos com ou sem um grupo hidroxila em C5) através de uma reação de acoplamento de último estágio dos precursores AB 7 ou 8 (Figura 15B) com uma variedade de precursores de anel D diferentes e proveu compostos tal como doxiciclina (2 na Figura 15A), os análogos heterocíclicos 4 e 5 (Figura 15A), a pentaciclina (Figura 15A), bem como outros análogos de 6-desoxitetraciclina.

A vantagem estratégica de uma abordagem sintética envolvendo uma construção de anel C de último estágio ($AB + D \rightarrow ABCD$, Figura 15B) é que muito da funcionalidade polar sabida desempenhar um papel na ligação de tetraciclinas ao ribossoma bacteriano se encontra dentro do fragmento AB (D. E. Brodersen e outros, *Cell* 103, 1143 (2000); M. Pioletti e outros, *EMBO J.* 20, 1829 (2001); cada um deles é aqui incorporado a título de referência), enquanto variação estrutural enorme no ou próximo do anel D não é apenas permitível, mas foi citada com um meio de superar a resistência bacteriana. O candidato clínico avançado tigeciclina (P.E. Sum, P. Petersen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9, 1459 (1999); incorporado aqui a título de referência), um derivado de aminociclina com um substituinte no anel D, é exemplar, e é descrito ser um dos novos antibióticos mais promissores sob avaliação pela FDA (K. Bush, M. Macielag, M. Weidner-Wells, *Curr. Opin. Microbiol.* 7, 466 (2004); incorporada aqui a título de referência). Clasicamente, abordagens para a síntese de antibióticos de tetraciclina foram realizadas através da montagem em etapas do sistema de anel ABCD e começa com precursores D ou CD, conforme exemplificado pela síntese Woodward de (\pm)-6-desóxi-6-demetiltetraciclina (sanciclina, 25 etapas, ~0,002% de ren-

dimento) (J. J. Korst e outros, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 439 (1968); incorporado aqui a título de referência), a síntese Shemyakin de (\pm)-12a-desóxi-5a,6-anidrotetraciclina (A.I. Gurevich e outros, *Tetrahedron Lett.* 8, 131 (1967); incorporado aqui a título de referência) e a síntese Muxfeldt de (\pm)-5-oxitetraciclina (terramicina, 22 etapas, 0,06% de rendimento) (H. Muxfeldt e outros, *J. Am. Chem. Soc.* 101, 689 (1979); incorporado aqui a título de referência). Apenas a síntese publicada de (-)-tetraciclina apareceu, isto a partir de D-glucosamina (um precursor do anel A, 34 etapas, 0,002% de rendimento) (K. Tatsuta e outros, *Chem. Lett.* 646 (2000); incorporado aqui a título de referência), enquanto a construção mais eficiente do sistema de anel tetraciclina é sem dúvida a síntese de (\pm)-12a-desoxitetraciclina pelo laboratório Stork (16 etapas, 18-25% de rendimento) (G. Stork e outros, *J. Am. Chem. Soc.* 118, 5304 (1996); incorporado aqui a título de referência). A última pesquisa serviu para identificar oxigenação de C12a como talvez o maior desafio na síntese de tetraciclina (ela não poderia ser conseguida com 12a-tetraciclina como substrato), uma conclusão apoiada pelos resultados dos esforços sintéticos anteriores (J. J. Korst e outros, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 439 (1968); A.I. Gurevich e outros, *Tetrahedron Lett.* 8, 131 (1967); H. Muxfeldt e outros, *J. Am. Chem. Soc.* 101, 689 (1979); cada um deles aqui incorporado a título de referência. O problema é significante porque a oxigenação de C12a parece aumentar muito a atividade antimicrobiana (W. Rogalski, in *Handbook of Experimental Pharmacology*, J. J. Hlavka, J. H. Boothe, Eds. (Springer-Verlag, New York, 1985), vol. 78, cap. 5; incorporado aqui a título de referência). Uma característica-chave da abordagem sintética para 6-desoxitetraciclinas que foi desenvolvida é que ela introduz o grupo C12a hidroxila na primeira etapa da seqüência (Figura 16) e usa o centro estereogênico produzido nesta etapa para elaborar todos os outros na molécula alvo. Para proteger a função vinilógo de ácido carbâmico do anel A foi usado o grupo 5-benziloxiisoxazol desenvolvido por Stork e Hagedorn para este propósito (G. Stork, A. A. Hagedorn, III, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 3609 (1978); incorporado aqui a título de referência), uma inovação que provou ser criticamente permissível no presente trabalho, enquanto o grupo dimetilamino

do anel A foi incorporado sem modificação.

A síntese de 6-desoxitetraciclinas da requerente foi iniciada através de diidroxilação microbiana, de célula integral, de ácido benzóico com uma cepa mutante de *Alcaligenes eutrophus* (A.M. Reiner, G. D. Hegeman, 5 *Biochemistry* 10, 2530 (1971); A.G. Miers e outros, *Org. Lett.* 3, 2923 (2001); cada um dos quais é aqui incorporado a título de referência), produzindo o diol 9(Figura 16) com >95% de ee em 79% de rendimento (90-g batelada, ~13 g/L, Figure 16). Epoxidação direcionada por hidroxila do produto microcristalino (9, *m*-CPBA, EtOAc) proveu o epóxido α -orientado 10 (Figura 16) 10 em 83% de rendimento; a esterificação deste produto (trimetilsilildiazometano) seguido por bis-sililação e isomerização de epóxido concomitante na presença de triflato de terc-butildimetilsilila (3 equiv.), deu o epóxi éster 11 (Figura 16) em 70% de rendimento (A.G. Miers e outros, *Org. Lett.* 3, 2923 (2001); incorporado aqui a título de referência). Separadamente, 3-benzilóxi- 15 5-dimetilaminometilisoxazol, preparado na escala em mol através de uma seqüência de quatro etapas simples a partir de ácido glioxílico (D. M. Vyas, I. Chiang, T. W. Doyle, *Tetrahedron Lett.* 25, 487 (1984); P. Pevarello, M. Varasi, *Synth. Commun.* 22, 1939 (1992); cada um dos quais é aqui incorporado a título de referência), foi desprotonado com C4 com *n*-butillítio, e o reagente organolítio resultante (12 na Figura 16) foi então adicionado ao epóxi éster 11 (Figura 16), formando a cetona 13 (73%) (Figura 16). Em uma transformação notável, uma etapa chave da síntese, exposição da cetona 13 (Figura 16) a triflato de lítio (5% em mol) a 60°C, seguido por remoção seletiva do silil éter alílico do produto rearranjado (TFA), deu o precursor de AB 20 tricíclico 14 (Figura 16) em 62% de rendimento após purificação através de cromatografia de coluna instantânea. A transformação de 13 em 14 (Figura 16) é acreditada envolver abertura de primer-S_N inicial do epóxido alílico pelo grupo N,N-dimetilamino através de formação de ilídeo e rearranjo [2,3]-sigmatrópico, um processo que é remanescente do rearranjo Sommelet- 25 Hauser (S. H. Pine, *Organic Reactions*, 18, 403 (1970); incorporado aqui a título de referência). O composto 14 (Figura 16) possui o requisito de estereoquímica *cis* da fusão AB bem como um substituinte N,N-dimetilamino α - 30

orientado (confirmado através de análise cristalográfica de raio-X de um derivado) e serve como um intermediário comum para a síntese de ambos pre-cursor enona AB 7 (4 etapas, 49% de rendimento, Figura 16) e o precursor AB de 5- α -hidróxi-6-desoxitetraciclinas, enona 8 (8 etapas, 56% de rendi-
5 mento, Figura 16) conforme detalhado na seqüência abaixo.

Para sintetizar o precursor AB de enona 7 (Figura 15), o inter-mediário 14 foi submetido a uma transposição redutiva (A. G. Myers, B. Zheng, *Tetrahedron Lett.* 37, 4841 (1996); incorporado aqui a título de refe-rencia) na presença de trifenilfosfina, dietil azodicarboxilato e hidrazida de o-nitrobenzenossulfonila (adicionada por último, uma variante de procedimen-to), dando o cicloalcano transposto 15 em 74% de rendimento. Hidrólise do grupo silil éter dentro de 15 (HCl, metanol), oxidação do álcool alílico resul-tante (IBX, DMSO) (M. Frigerio, M. Santagostino, *Tetrahedron Lett.* 35, 8019
10 (1994); incorporado aqui a título de referência) e proteção do carbinol restan-te (terciário) (TBSOTf, 2,6-lutidina) (E.J. Corey e outros, *Tetrahedron Lett.* 22, 3455 (1981); incorporado aqui a título de referência) então provê a enona
15 7 (Figura 15) em 66% de rendimento (3 etapas) após cromatografia de colu-na instantânea. Através de uma seqüência um pouco mais longa mas ligei-ramente mais eficiente o intermediário 14 (Figura 15) poderia ser também
20 transformado na enona 8 (Figura 15), o precursor AB para 5- α -hidróxi-6-desoxitetraciclinas. Esta seqüência envolvia a transformação de 14 (Figura 15) em feniltio éter 16 (com retenção líquida), sulfoxidação diastereosseleti-va usando um oxidante quiral (F.A. Davis e outros, *J. Org. Chem.* 57, 7274
25 (1992); incorporado aqui a título de referência) (99:1 de seletividade) e rear-ranjo Mislow-Evans (E. N. Prilezhaeva, *Russ. Chem. Rev.* 70, 897 (2001);
incorporado aqui a título de referência), produzindo álcool alílico 17 em 66%
30 de rendimento (4 etapas). Diastereosseletividade alta na etapa de sulfoxida-ção foi essencial, porque apenas um diastereômero (o isômero principal sob as condições especificadas) sofreu rearranjo térmico eficiente. Após prote-ção do álcool alílico 17 (Figura 15) usando cloroformiato de benzila, uma seqüência quase idêntica às três etapas finais da síntese de 7 (Figura 15) foi empregada para transformar o carbonato de benzila resultante em enona 8

(Figura 15) em 85% de rendimento (56% de rendimento e 8 etapas de 14).

6-Desoxitetraciclinas foram montadas com todo requisito de funcionalidade e estereoquímica em uma única operação. Neste processo os precursores AB 7 ou 8 (Figura 15) são acoplados com uma faixa de precursores de anel D carbaniônicos diferentes em uma seqüência de reação Michael-Dieckman (T.L. Ho, *Tandem Organic Reactions* (Wiley, New York, 1992); incorporado aqui a título de referência) que forma duas ligações carbono-carbono e o anel C das 6-desoxitetraciclinas (Figuras 15B, 17 e 18). O processo talvez seja melhor ilustrado em detalhes pela síntese de 3 etapas de (-)-doxiciclina do precursor AB 8 (Figura 17). Desprotonação do precursor de anel D 18 (4,5 equiv., LDA, TMEDA, THF, -78°C), sintetizado em 5 etapas (42% de rendimento) a partir de ácido anísico, seguido pela adição da enona 8 (1 equiv., -78 → 0°C), proveu o produto de acoplamento de tetraciclina 19 (Figura 17) em forma diastereometricamente pura em 79% de rendimento após purificação através de rp-HPLC. Remoção dos grupos de proteção (2 etapas 90% de rendimento) e purificação (rp-HPLC) deram cloridrato de (-)-doxiciclina (18 etapas, 8,3% de rendimento a partir de ácido benzóico). Uma característica notável da reação de acoplamento convergente que produz o produto tetracíclico 19 (Figura 17) é sua estereosseletividade. Embora na teoria quatro produtos diastereoméricos possam ser formados, abundantemente um foi produzido, correspondendo em configuração (5aR, 6R) àquela de 6-desoxitetraciclinas biologicamente ativas. Uma impureza diastereomérica menor, acreditada ser 6-epi-19 (Figura 17), foi isolada em frações de rp-HPLC separadas (<7% de rendimento). Seqüências de ciclização de Michael-Dieckmann (T.L. Ho, *Tandem Organic Reactions* (Wiley, New York, 1992); incorporado aqui a título de referência) e condensação de ânions de o-toluato em particular (F. J. Leeper, J. Staunton, *J.C.S. Chem. Comm.*, 406 (1978); F. M. Hauser, R. P. Rhee, *J. Org. Chem.* 43, 178, (1978); J. H. Dodd, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* 20, 3593 (1979); cada um dos quais aqui incorporado a título de referência) são extensivamente precedentes em síntese, mas não se tem ciência de nenhum exemplo exibindo o alto grau de diastereosseletividade do presente caso. Ativação de

fenil éster em condensações de toluato é também precedente, embora em um sistema que forma um produto de ciclização completamente aromatizado (White e outros, *J. Org. Chem.* 51, 1150 (1986); incorporado aqui a título de referência). Foi observado que a presença do grupo fenil éster do precursor 5 18 do anel D (Figura 17) era essencial para ciclização bem sucedida acontecer; ânions derivados de alquil ésteres simples e ânions derivados de ftalida sofreram adição Michael, mas os adutos resultantes não ciclizaram. Talvez ainda mais notável do que a condensação que produziu 19 (Figura 17) seja 10 a transformação paralela de 18 com a enona 7 (Figura 18, entrada 1), que forma (-)-6-desoxitetraciclina em forma protegida com >20:1 de diastereoseletividade, em 81% de rendimento após purificação através de rp-HPLC (diastereomericamente pura; um diastereômero menor, epimérico em C6, foi também isolado separadamente). Parece que as adições 7 e 8 prosseguem 15 quase que exclusivamente através da adição à face de "topo" de cada enona (conforme descrito), produzindo estereoquímica de C5 correspondendo às tetraciclinas naturais, embora porque esse seria o caso não seja óbvio.

Como os exemplos de entradas 2-5 (Figura 18) mostram, condensações eficientes e estereosseletivas não são restritas ao ânion de o-toluato derivado do substrato de anel D 18 (Figura 17); os novos análogos 20 heterocíclicos do anel D 4 e 5 (Figura 18) foram sintetizados através de uma seqüência relacionada de ânions de o-toluato de estruturas muito diferentes, como foi o derivado de pentaciclina 6 (Figura 18). Em cada caso foi necessário otimizar as condições específicas para a geração e aprisionamento de ânion de o-toluato. Para as entradas 3-5 (Figura 18) a geração de ânion foi 25 melhor conduzida *in situ*, na presença da enona 7, ou através de desprotonação seletiva (entrada 3) ou através de troca de litio-halogênio (entradas 4 e 5). Várias seqüências de reação não-produtivas potencialmente de competição (por exemplo, enolização de 7) podem ter ocorrido durante a geração de ânion *in situ*; as eficiências observadas das transformações são surpreendentes à luz disto. É também notável que geração de ânion *in situ* permite o uso de o-toluatos sem um substituinte o-alcóxi (entradas 3 e 4), substratos sabidos ser problemáticos a partir dos estudos anteriores (F. M.

Hauser e outros, *Synthesis* 72 (1980); incorporado aqui a título de referência). Finalmente, a formação de ânion de o-toluato *in situ* ou troca de halogênio-metal em etapas (entradas 4 e 5) é não-procedente.

As eficiências das seqüências sintéticas permitiram a preparação de quantidades suficientes de cada análogo de tetraciclina para teste antibacteriano usando técnicas de diluição serial padrão (quantidades de 5-20 mg). Concentrações de inibição mínimas (MICs) são descritas para cada análogo em ensaios antimicrobianos de célula integral usando cinco organismos Gram-positivos e cinco organismos Gram-negativos (Figura 18). Até agora, o derivado de pentaciclina 6 (Figura 18) mostrou as propriedades antibacterianas mais promissoras, com atividade igual a ou maior do que a tetraciclina em cada uma das cepas Gram-positivas examinadas, incluindo cepas com resistência à tetraciclina, meticilina e vancomicina.

Experimentos

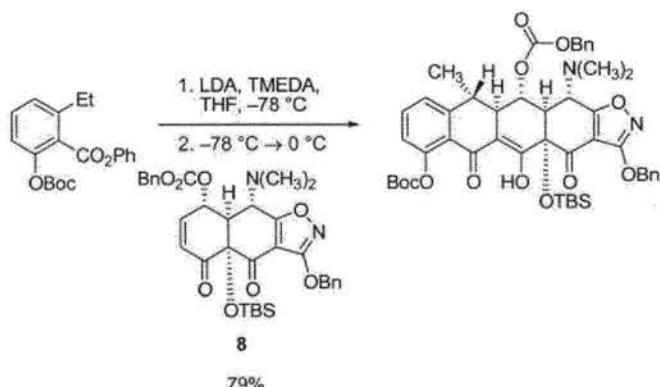
Procedimentos Gerais. Todas as reações foram realizadas em frascos Schlenk de fundo redondo ou modificados (formato Kjeldahl) secos com chama equipados com uma separação de borracha sob uma pressão positiva de argônio, a menos que de outro modo mencionado. Líquidos e soluções sensíveis a ar e umidade foram transferidos através de seringa ou cânula de aço inoxidável. As soluções orgânicas foram concentradas através de evaporação giratória a ~25 Torr (vácuo de alojamento). Cromatografia de coluna instantânea foi realizada em sílica-gel (60 Å, grau padrão) conforme descrito por (Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. J. Org. Chem. 1978, 43, 2923-2925; incorporado aqui a título de referência). Cromatografia de camada fina analítica foi realizada usando placas de vidro pré-revestidas com 0,25 mm de sílica-gel de 230-400 mesh impregnada com um indicador fluorescente (254 nm). As placas de cromatografia de camada fina foram visualizadas através de exposição à luz ultravioleta e/ou exposição a molibdato de amônio célico e/ou uma solução ácida de p-anisaldeído seguido por aquecimento em uma placa quente.

Materiais. Reagentes e solventes comerciais foram usados conforme recebido com as exceções que seguem. Trietilamina, diisopropilamina,

N,N,N',N'-tetrametileno-diamina, DMPU, HMPA e N,N-diisopropiletilamina foram destiladas a partir de hidreto de cálcio sob uma atmosfera de dinitrogênio. Diclorometano, metanol, tetraidrofurano, acetonitrila e tolueno foram purificados através do método de (Pangborn, A.B.; Giardello, M.A.; Grubbs, 5 R. H.; Rosen, R. K.; Timmers, F. J. *Organometallics* 1996, 15, 1518-1520; incorporado aqui a título de referência).

Instrumentação. Espectros de ressonância magnética nuclear de próton (^1H RMN) e espectros de ressonância magnética nuclear de carbono (^{13}C RMN) foram registrados com espectrômetros de RMN Varian 10 Unity/Inova 600 (600 MHz), Varian Unity/Inova 500 (500 MHz/125 MHz) ou Varian Mercury400 (400 MHz/100 MHz) RMN. As mudanças químicas para prótons são descritas em partes por milhão (escala δ) e são referidas como prótio residual nos solventes de RMN (CHCl_3 : δ 7,26, $\text{C}_6\text{D}_5\text{H}$: δ 7,15, D_2HCOD : δ 3,31, CDHCl_2 : δ 5,32, $(\text{CD}_2\text{H})\text{CD}_3\text{SO}$: δ 2,49). As mudanças 15 químicas para carbono são descritas em partes por milhão (escala δ) e são referidas às ressonâncias de carbono do solvente (CDCl_3 : δ 77,0, C_6D_6 : δ 128,0, CD_3OD : δ 44,9, CD_2Cl_2 : δ 53,8, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: δ 39,5). Os dados são representados como segue: mudança química, multiplicidade (s = singuleto, d = duploeto, t = triploeto, q = quarteto, m = multipleto, br = amplo), integração, 20 constante de acoplamento em Hz e avaliação. Espectros de absorbância infravermelha (IR) foram obtidos usando um espectrofotômetro FT-IR Perkin-Elmer 1600 referido como padrão poliestireno. Os dados são representados como segue: freqüência da absorção (cm^{-1}), intensidade da absorção (s = forte, m = média, w = fraca, br = ampla) e avaliação (onde apropriado). As 25 rotações ópticas foram determinadas usando um polarímetro digital JASCO DIP-370 equipado com uma fonte de lâmpada de sódio. Espectros de massa de alta resolução foram obtidos nas Instalações de Espectrometria de Massa da Harvard University.

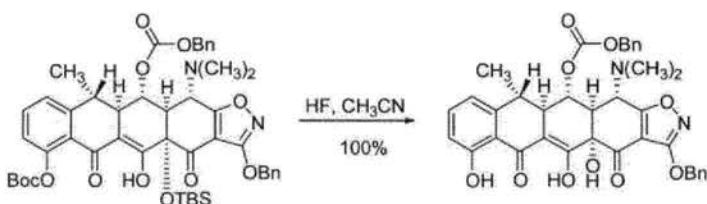
Síntese de (-)-Doxiciclina

Etapa de Ciclização:

Uma solução de *n*-butillítio em hexanos (1,55 M, 155 µL, 0,240 mmol, 5,1 equiv.) foi adicionada a uma solução de *N,N,N',N'*-tetrametiletilenodiamina (39 µL, 0,26 mmol, 5,5 equiv.) e diisopropilamina (34 µL, 0,25 mmol, 5,1 equiv.) em tetraidrofuranô (1 mL) a -78°C. A mistura resultante foi agitada vigorosamente a -78°C por 30 minutos, com o que uma solução de 2-(fenoxicarbonil)-3-etylfenil *t*-butil carbonato (73,0 mg, 0,213 mmol, 4,5 equiv.) em tetraidrofuranô (1 mL) foi adicionada em gotas através de cânula. A mistura vermelho-escura resultante foi agitada vigorosamente a -78°C por 75 min, então uma solução de enona 8 (30,0 mg, 0,0474 mmol, 1 equiv.) em tetraidrofuranô (1 mL) foi adicionada em gotas através de cânula. A mistura vermelho-claro resultante foi deixada lentamente aquecer para 0°C durante 2 h. A solução de produto gelada foi então dividida entre solução tampão de fosfato de potássio aquosa (pH 7,0, 0,2 M, 10 mL) em diclorometano (10 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída mais com duas porções de 10 mL de diclorometano. As fases orgânicas foram combinadas e secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo um óleo amarelo. O produto foi purificado através de HPLC preparativa em uma coluna Coulter Ultrasphere ODS [10 µm, 250 x 10 mm, detecção UV a 350 nm, volume de injeção: 400 µL (metanol), eluição isocrática com metanol-água (9:1), taxa de fluxo: 3,5 mL/min]. Frações eluindo a 36-42 minutos foram coletadas e concentradas, dando o produto de adição pentaciclico mostrado em forma diastereomericamente pura (33,0 mg, 79%, um sólido amarelo-claro).

R_f 0,35 (1:4 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (500 MHz, C_6D_6) δ 16,55 (s amplo, 1H, enol), 7,26 (d, 2H, J = 7,0 Hz, *o*-ArH), 7,14 (d, 2H, J = 7,5 Hz, ArH), 6,85-7,05 (m, 6H, ArH), 6,66-6,74 (m, 2H, ArH), 6,51 (dd, 1H, J = 9,0, 1,5 Hz, ArH), 5,73 (d amplo, 1H, J = 4,0 Hz, BnOCO_2CH), 5,17 (d, 1H, J = 12,5 Hz, $\text{OCHH}'\text{Ph}$) 5,03 (d, 1H, J = 12,5 Hz, $\text{OCHH}'\text{Ph}$) 4,99 (d, 1H, J = 12,5 Hz, $\text{OCHH}'\text{Ph}'$), 4,93 (d, 1H, J = 12,5 Hz, $\text{OCHH}'\text{Ph}'$), 3,58 (d, 1H, J = 11,5 Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 3,35 (dd, 1H, J = 12,5, 4,0 Hz, CH_3CHCH), 2,99 (d, 1H, J = 11,5 Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2,56 (dq, 1H, J = 12,5, 7,0 Hz, CH_3CH), 2,18 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1,33 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,16 (d, 3H, J = 7,0 Hz, CH_3CH), 1,11 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,61 (s, 3H, CH_3), 0,36 (s, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 189,7, 186,3, 180,9, 178,4, 167,9, 154,7, 152,1, 150,8, 145,9, 136,1, 135,5, 133,9, 128,7, 128,6, 128,5, 127,3, 123,8, 122,7, 122,6, 108,9, 105,5, 83,0, 82,9, 74,8, 72,4, 69,2, 60,8, 52,7, 43,2, 38,4, 27,5, 26,6, 19,5, 16,3, -1,8, -2,7; FTIR (película pura), cm^{-1} 2974 (w), 2933 (w), 2851 (w), 1760 (s, C=O), 1748 (s, C=O), 1723 (s, C=O), 1606 (m), 1513 (m), 1471 (m), 1370 (m). 1260 (s), 1232 (s), 1148 (s); HRMS (ES) m/z calc. para ($\text{C}_{48}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{Si}$) $^+$ 881,3681, encontrado 881,3684.

Etapa de Desproteção 1:

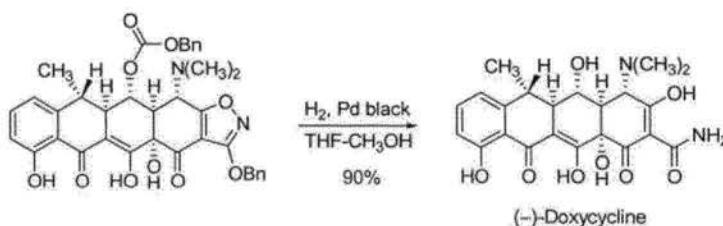


$\text{Ácido fluorídrico aquoso concentrado (48% em peso, 1,2 mL)}$ foi adicionado a um recipiente de reação de polipropileno contendo uma solução do produto de adição pentacíclico purificado do experimento acima (33,0 mg, 0,0375 mmol, 1 equiv.) em acetonitrila (7,0 mL) a 23°C. A mistura resultante foi agitada vigorosamente a 23°C por 60 horas, então foi vertida em água (50 mL) contendo hidrogenofosfato de dipotássio (7,0 g). A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas em sulfato de sódio anidro. As fases orgânicas foram combinadas e secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, dando o produto mostrado como um óleo

amarelo (25,0 mg, 100%). Este produto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

R_f 0,05 (1:4 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (600 MHz, C_6D_6 , bruto) δ 14,86 (s amplo, 1H, enol), 11,95 (s, 1H, fenol), 7,23 (d, 2H, J = 7,8 Hz, o-ArH), 7,14 (d, 2H, J = 7,2 Hz, o-ArH), 6,94-7,02 (m, 6H, ArH), 6,86 (t, 1H, J = 8,4 Hz, ArH), 6,76 (d, 1H, J = 8,4 Hz, ArH), 6,28 (d, 1H, J = 7,8 Hz, ArH), 5,46 (dd, 1H, J = 3,6, 3,0 Hz, BnOCO_2CH), 5,12 (d, 1H, J = 12,0 Hz, OCHH'-Ph) 5,04 (d, 1H, J = 12,0 Hz, OCHH'Ph) 4,92 (s, 2H, OCH_2F), 3,41 (d, 1H, J = 9,6 Hz, CHCHN(CH_3)₂), 2,82 (dd, 1H, J = 9,6, 3,0 Hz, CHCHN(CH_3)₂), 2,65 (dd, 1H, J = 13,2, 3,6 Hz, CH_3CHCH), 2,78 (dq, 1H, J = 13,2, 7,2 Hz, CH_3CH), 2,05 (s, 6H, N(CH_3)₂), 1,04 (d, 3H, J = 7,2 Hz, CH_3CH); ^{13}C RMN (100 MHz, C_6D_6 , bruto) δ 193,4, 186,2, 181,3, 172,3, 167,9, 163,3, 154,6, 145,8, 136,6, 135,8, 128,6, 128,4, 127,2, 116,8, 116,0, 115,6, 107,6, 104,7, 76,8, 73,9, 72,5, 69,5, 60,3, 48,7, 43,0, 41,8, 37,5, 15,3; FTIR (película pura), cm^{-1} 3424 (m, OH), 3059, 3030, 2925, 2857, 1744 (s, C=O), 1713 (s, C=O), 1614 (s), 1582 (s), 1455 (s), 1252 (s); HRMS (ES) m/z calc. para ($\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_{10}+\text{H}$)⁺ 667,2292, encontrado 667,2300.

Etapa de Desproteção 2:



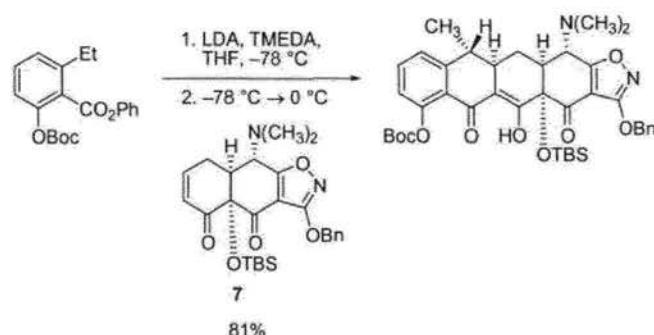
doxiciclina

Negro de Pd (7,00 mg, 0,0657 mmol, 1,75 equiv.) foi adicionado em uma porção a uma solução do produto do procedimento acima (25,0 mg, 0,0375 mmol, 1 equiv.) em tetraidrofurano-metanol (1:1, 2,0 mL) a 23°C. Uma atmosfera de hidrogênio foi introduzida através de evacuação rápida do frasco, então enchimento com hidrogênio puro (1 atm). O catalisador de paládio foi inicialmente observado ser uma dispersão fina, mas agregou em grumos dentro de 5 minutos. A mistura heterogênea amarela foi agitada a 23°C por duas horas, então foi filtrada em uma almofada de algodão. O fil-

trado foi concentrado, dando um óleo amarelo. O produto foi purificado através de HPLC preparativa em uma coluna Phenomenex Polymerx DVB (10 µm, 250 x 10 mm, detecção de UV a 350 nm, Solvente A: metanol-HCl aq. 0,005 N (1:4). Solvente B: acetonitrila, volume de injeção: 400 µL (solvente A contendo 10 mg de ácido oxálico), eluição isocrática com 5% de B por 2 minutos, então eluição de gradiente com 5→50% de B por 20 minutos, taxa de fluxo: 4,0 mL/min]. As frações eluindo a 12-17 minutos foram coletadas e concentradas, dando cloridrato de (-)-doxiciclina como um pó amarelo (16,2 mg, 90%), que era idêntico ao cloridrato de (-)-doxiciclina natural [HPLC de fase reversa (co-injeção), ^1H RMN (incluindo medição de uma mistura de doxiciclina sintética e natural), ^{13}C RMN, $[\alpha]_D$, UV).

^1H RMN (600 MHz, CD₃OD, cloridrato) δ 7,47 (t, 1H, J = 8,4 Hz, ArH), 6,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz, ArH), 6,83 (d, 1H, J = 8,4 Hz, ArH), 4,40 (s, 1H, (CH₃)₂NCH), 3,53 (dd, 1H, J = 12,0, 8,4 Hz, CHOH), 2,95 (s, 3H, N(CH₃)CH₃'), 2,88 (s, 3H, N(CH₃)CH₃'), 2,80 (d, 1H, J = 12,0 Hz, CH-CHN(CH₃)₂), 2,74 (dq, 1H, J = 12,6, 6,6 Hz, CH₃CH), 2,58 (dd, 1H, J = 12,6, 8,4 Hz, CH₃CHCH), 1,55 (d, 3H, J = 6,6 Hz, CH₃CHCH); ^{13}C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 195,3, 188,2, 173,8, 172,1, 163,2, 149,0, 137,7, 117,1, 116,9, 116,6, 108,4, 96,0, 74,5, 69,8, 66,9, 47,5, 43,4, 43,0, 41,9, 40,0, 16,3; UV max (0,01 M HCl metanólico), nm 218, 267, 350; $[\alpha]_D$ = -109° (c = 0,16 em HCl metanólico 0,01 M); HRMS (ES) m/z calc. para (C₂₂H₂₄N₂O₈+H)⁺ 445,1611, encontrado 445,1603.

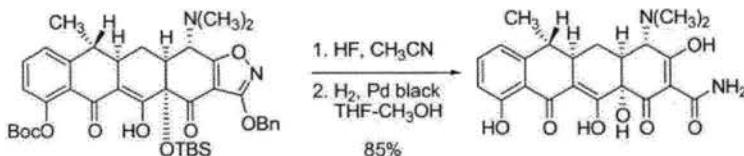
Valores da literatura (*The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*, 12^a ed. Budavari, S.; O'Neal, M. J.; Smith, A.; Heckelman, P. E.; Kinneary, J. F., Eds.; Merck & Co.: Whitehouse Station, NJ, 1996; entrada 3496,): UV máx (HCl metanólico 0,01), nm 267, 351; $[\alpha]_D$ = -110° (c = 1 em HCl metanólico 0,01 M).

Síntese de (-)-6-DesoxitetraciclinaEtapa de Ciclização:

Uma solução de *N*-butillito em hexanos (1,65 M, 75 μL, 0,12 mmol, 3,9 equiv.) foi adicionada a uma solução de diisopropilamina (17 μL, 0,12 mmol, 3,9 equiv.) e *N,N,N',N'*-tetrametilelenodiamina (19 μL, 0,13 mmol, 4,1 equiv.) em tetraidrofurano (1 mL) a -78°C. A solução resultante foi agitada a -78°C por 30 minutos, com o que uma solução de 2-(fenoxicarbonil)-3-etilfenil *t*-butil carbonato (31,8 mg, 0,093 mmol, 3,0 equiv.) em tetraidrofurano (250 μL) foi adicionada em gotas através de uma seringa. A mistura vermelho-escura resultante foi agitada a -78°C por 90 minutos, então uma solução de enona 7 (15,0 mg, 0,031 mmol, 1 equiv.) em tetraidrofurano (250 μL) foi adicionada em gotas através de seringa. A mistura vermelho-escura resultante foi deixada aquecer lentamente para 0°C durante 3 horas. A solução de produto gelado foi então dividida entre solução tampão de fosfato de potássio aquosa (pH 7,0, 0,2 M, 15 mL) e diclorometano (15 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída mais com duas porções de 15 mL de diclorometano. As fases orgânicas foram combinadas e secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo um óleo amarelo. O produto foi purificado através de HPLC preparativa em uma coluna Coulter Ultrasphere ODS [5 μm, 250 x 10 mm, detecção UV a 350 nm, volume de injeção: 500 μL (metanol), eluição isocrática com metanol-água (89:11), taxa de fluxo: 3,5 mL/min]. Frações eluindo a 39-60 min foram coletadas e concentradas, dando o produto de adição pentaciclico mostrado em forma diastereometricamente pura (18,5 mg, 81%, uma espuma amarelo-clara).

R_f 0,37 (2:8 tetraidrofurano-hexanos); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (s, 1H, 16,24, enol-OH), 7,55-7,50 (m, 3H, ArH), 7,40-7,35 (m, 4H, ArH), 7,10 (d, 1H, J = 7,8 Hz, ArH), 5,39-5,34 (m, 2H, OCH_2F), 3,92 (d, 1H, J = 10,7 Hz, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 2,81-2,71 (m, 2H, CH_3CH , CH_3CHCH), 2,55 (dd, 1H, J = 10,7, 5,7 Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2,48 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,40 (d, 1H, J = 14,7 Hz, C-HH'CHCHN($\text{CH}_3)_2$), 2,31 (ddd, 1H, J = 14,7, 9,3, 5,7, CHH'CHCHN($\text{CH}_3)_2$), 1,56 (s, 3H, CH_3), 1,55 (s, 9H, Boc), 0,84 (s, 9H, TBS), 0,27 (s, 3H, TBS), 0,13 (s, 3H, TBS); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 187,4, 183,1, 182,8, 181,6, 167,6, 151,7, 150,2, 147,4, 135,0, 134,0, 128,5, 128,5, 123,4, 123,0, 122,4, 108,3, 107,4, 94,8, 83,9, 81,5, 72,5, 61,5, 46,4, 41,9, 39,5, 34,9, 27,7, 26,0, 20,7, 19,0, 16,0, -2,6, -3,7; FTIR (película pura), cm^{-1} 2923 (m), 2841 (m), 1759 (s, C=O), 1718 (s, C=O), 1605 (s), 1508 (s), 1467 (m), 1456 (m), 1369 (m), 1277 (s), 1262 (m), 1231 (s), 1144 (s), 1005 (w); HRMS (ES) m/z calc. para ($\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_9\text{Si}+\text{H}$) $^+$ 731,3364, encontrado 731,3370.

15 Desproteção:



negro de Pd

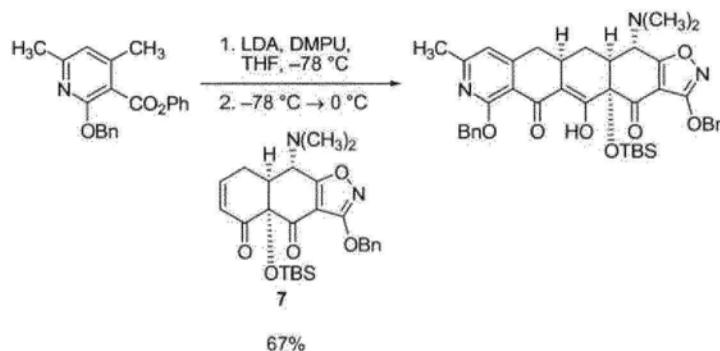
Solução de ácido fluorídrico aquosa concentrada (48% em peso, 0,6 mL) foi adicionada a um recipiente de reação de polipropileno contendo uma solução do produto de adição pentacíclico purificado do experimento acima (15,0 mg, 0,0205 mmol, 1 equiv.) em acetonitrila (3,5 mL) a 23°C. A mistura de reação foi agitada a 23°C por 55 h, então foi vertida em água (20 mL) contendo hidrogenofosfato de potássio (4,0 g). A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (4 x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtro foi concentrado, dando um óleo amarelo-claro. O resíduo foi dissolvido em metanol-tetraidrofurano (1:1, 2 mL) e à solução resultante foi adicionado negro-de-paládio (7,6 mg, 0,071 mmol, 3,5 equiv.) em uma porção. Uma atmosfera de gás hidrogênio foi introduzida através de evacuação rápida do

frasco, então enchimento com hidrogênio puro (1 atm). A mistura amarela foi agitada a 23°C por 2 h, então foi filtrada em uma almofada de algodão. O filtrado foi concentrado, dando um óleo amarelo (10 mg). O produto foi purificado através de HPLC preparativa em uma coluna Phenomenex Polymerx DVB [10 µm, 250 x 10 mm, detecção UV a 365 nm, Solvente A: metanol-HCl 0,02 N (1:4), Solvente B: acetonitrila, volume de injeção: 400 µL (metanol contendo 10 mg de ácido oxálico), eluição isocrática com 18% de B por 15 min, então eluição de gradiente com 18→60% de B durante 15 min, taxa de fluxo: 5 mL/min]. Frações eluindo a 17,5-22,5 min foram coletadas e concentradas, dando cloridrato de 6-desoxitetraciclina como um pó amarelo (8,1 mg, 85%).

¹H RMN (500 MHz, CD₃OD, cloridrato) δ 7,49 (t, 1H, J = 7,8 Hz, ArH), 6,95 (d, 1H, J = 7,8 Hz, ArH), 6,84 (d, 1H, J = 7,8 Hz, ArH), 4,09 (s, 1H, CHN(CH₃)₂), 3,03 (s amplo, 3H, N(CH₃)), 2,97 (s amplo, 3H, N(CH₃)), 2,90 (d amplo, 1H, J = 12,7 Hz, CHCHN(CH₃)₂), 2,67 (ddd, 1H, J = 12,7, 12,7, 5,2 Hz, CH₃CHCH), 2,61-2,56 (m, 1H, CH₃CH), 2,30 (ddd, 1H, J = 13,7, 5,2, 2,9 Hz, CHH'CHCHN(CH₃)₂), 1,54 (ddd, 1H, J = 13,7, 12,7, 12,7 Hz, CHH'CH-CHN(CH₃)₂), 1,38 (d, 3H, J = 6,8 Hz, CH₃CH); UV máx (HCl metanólico 0,01 M), nm 269, 353; [α]_D = -142° (c = 0,20 em HCl metanólico 0,01 M); HRMS (ES) m/z calc. para (C₂₂H₂₄N₂O₇+H)⁺ 429,1662, encontrado 429,1660.

Síntese de Análogo de Piridona de Anel (-)-D de Tetraciclina

Etapa de Ciclização:



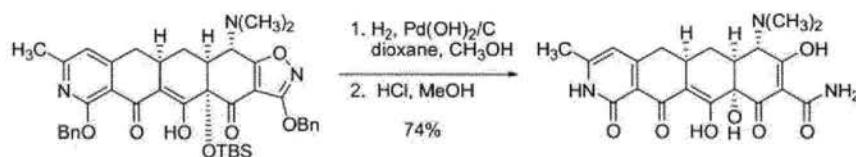
Uma solução de *n*-butillito em hexanos (1,67 M, 80 µL, 0,13 mmol, 4,3 equiv.) foi adicionada a uma solução de diisopropilamina (20 µL, 0,14 mmol, 4,6 equiv.) em tetraidrofuran (2,5 mL) a -78°C. A solução resul-

tante foi deixada aquecer para 0°C durante 15 minutos. *N,N'*-Dimetilpropilenouréia (17 µL, 0,14 mmol, 4,5 equiv.) foi adicionada e a solução resultante foi esfriada para -78°C. Uma solução de 2-(benzilóxi)-4,6-dimetilpiridino-3-carboxilato (31,0 mg, 0,0930 mmol, 2,99 equiv.) em tetraidrofurano (250 µL) foi então adicionada através de seringa à solução de reação esfriada. A solução amarela resultante foi agitada por 5 minutos a -78°C, então uma solução de enona 7 (15,0 mg, 0,0311 mol, 1 equiv.) em tetraidrofurano (250 µL) foi adicionada através de seringa. A mistura vermelho-escura resultante foi deixada aquecer para 0°C durante 4 h. Ácido acético (40 µL) foi adicionado à mistura vermelho-escura a 0°C. A solução de produto gelado foi então dividida entre solução tampão de fosfato de potássio aquosa (pH 7,0, 0,2 M, 15 mL) e diclorometano (15 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída mais com duas porções de 15 mL de diclorometano. Os extratos orgânicos foram combinados e então secos em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, provendo um óleo amarelo. O produto foi purificado através de HPLC preparativa em uma coluna Coulter Ultrasphere ODS [5 µm, 250 x 10 mm, detecção UV a 350 nm, Solvente A: água, Solvente B: metanol, volume de injeção: 500 µL (metanol), gradiente de eluição com 92→100% de B durante 30 min, taxa de fluxo: 3,5 mL/min]. As frações eluindo em 21-29 min foram coletadas e concentradas, dando o produto de adição pentacíclico mostrado em forma diastereometricamente pura (15,0 mg, 67%, um sólido amarelo-claro).

R_f 0,55 (3:7 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (600 MHz, CD_2Cl_2) δ 16,05 (s, 1H, enol-OH), 7,52-7,26 (m, 10H, ArH), 6,66 (s, 1H, pir-H), 5,57 (d, 1H, J = 12,7 Hz, OCHH'Ph), 5,43 (d, J = 12,7 Hz, 1H, OCHH'Ph), 5,33-5,28 (m, 2H, OCH_2F), 3,99 (d, 2H, J = 10,5 Hz, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 3,04-3,00 (m, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2,84 (dd, 1H, J = 16,1, 4,9 Hz, $\text{CHH}'\text{CH}-\text{CH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2,74 (dd, 1H, J = 16,1, 16,1 Hz, $\text{CHH}'\text{CH}-\text{CH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2,53 (dd, 1H, J = 10,5, 3,9 Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2,51-2,43 (m, 10H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, Ar- CH_3 , $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2,07 (d, 1H, J = 14,2 Hz, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 0,82 (s, 9H, TBS), 0,22 (s, 3H, TBS), 0,10 (s, 3H,

TBS); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 187,9, 185,2, 182,5, 178,8, 167,9, 161,9, 161,8, 154,8, 137,9, 135,6, 129,1, 129,0, 129,0, 128,7, 127,9, 127,9, 116,4, 111,6, 108,6, 107,5, 82,0, 73,0, 68,1, 61,7, 46,9, 42,0, 39,2, 28,6, 26,1, 24,6, 23,0, 19,3, -2,4, -3,5; FTIR (película pura), cm^{-1} 2939 (m), 2857 (w), 1720 (s, C=O), 1593 (s), 1510 (s), 1469 (m), 1449 (m), 1326 (s), 1254 (m), 1187 (w), 1157 (m), 1090 (m), 1064 (m), 1007 (m); HRMS (ES) m/z calc. para ($\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_7\text{Si}+\text{H}$)⁺ 722,3262, encontrado 722,3261.

Desproteção:



dioxana

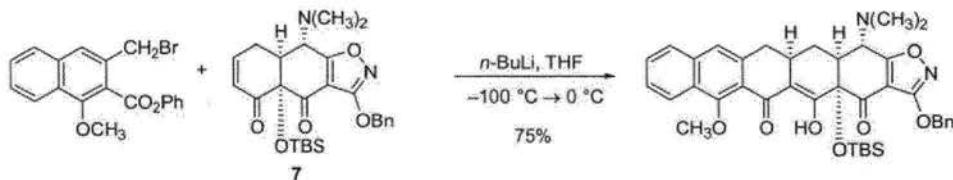
- 10 Catalisador de Pearlman (10 mg, 0,0094 mmol, 0,68 equiv.) foi adicionado a uma solução do produto de adição pentacíclico purificado do experimento acima (10 mg, 0,014 mmol, 1 equiv.) em dioxana-metanol (1:1, 10 mL) a 23°C. Uma atmosfera de gás hidrogênio foi introduzida através de evacuação rápida do frasco, então enchimento com hidrogênio puro (1 atm).
- 15 A mistura de reação foi observada para formar uma cor verde dentro de 10 minutos. Após agitar a 23°C por 2 h, a mistura de reação foi filtrada em uma almofada de algodão e o filtrado foi concentrado. O resíduo amarelo oleoso foi dissolvido em metanol (10 mL) e à solução resultante foi adicionada solução de ácido clorídrico aquosa concentrada (37% em peso, 100 μL) a 23°C.
- 20 A mistura de reação foi agitada a 23°C por 3 h, então foi concentrada. O produto foi purificado através de HPLC preparativa em uma coluna Phenomenex Polymerx DVB [10 μm , 250 x 10 mm, detecção UV a 365 nm, Solvente A: ácido clorídrico aquoso 0,01N, Solvente B: acetonitrila, volume de injeção: 500 μL (metanol contendo 30 mg de ácido oxálico), gradiente linear com 0→20% de B durante 40 min., taxa de fluxo: 4 ml/min]. As frações eluindo a 20-29 min foram coletadas e concentradas, dando o cloridrato de piridona do anel D como um pó amarelo (4,8 mg, 74%).

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD , cloridrato) δ 6,37 (s, 1H, ArH), 4,06 (s, 1H,

CHN(CH₃)₂, 3,05-2,95 (m, 8H, N(CH₃)₂, CHCHN(CH₃)₂, CH-CH₂CHCHN(CH₃)₂, 2,79 (dd, 1H, *J* = 16,1, 3,9 Hz, CHH'CH-CH₂CHCHN(CH₃)₂, 2,55 (dd, 1H, *J* = 16,1, 16,1 Hz, CHH'CH-CH₂CHCHN(CH₃)₂), 2,40 (s, 3H, Ar-CH₃), 2,18 (d amplo, 1H, *J* = 12,7 Hz,
5 CHH'CHCHN(CH₃)₂, 1,59 (ddd, 1H, *J* = 12,7, 12,7, 12,7 Hz, CHH'CH-CHN(CH₃)₂); ¹³C RMN (100 MHz, (CD₃)₂SO) δ 187,3, 183,5, 177,8, 172,1,
160,6, 159,8, 153,3, 115,3, 107,2, 106,9, 95,6, 74,2, 68,4, 41,5, 35,7, 34,5,
33,9, 31,0, 19,2; UV max (0,01 M HCl metanólico), nm 267, 370; [α]_D = -146°
(c = 0,43 em HCl metanólico 0,01 M); HRMS (ES) *m/z* calc. para
10 (C₂₁H₂₃N₃O₇+H)⁺ 430,1614, encontrado 430,1607.

Síntese de uma (-)-Pentaciclina

Etapa de Ciclização:

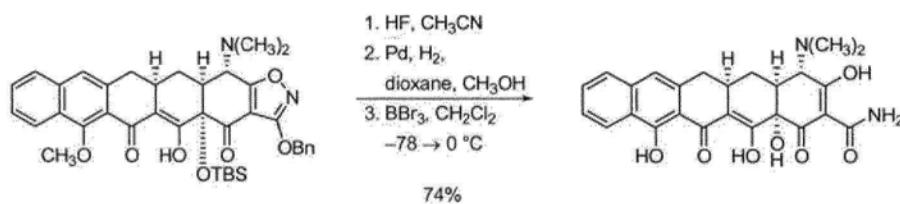


Uma solução de *n*-butillítio em hexanos (2,65 M, 107 μL, 0,284 mmol, 4,03 equiv.) foi adicionada a uma solução de 3-(bromometil)-1-metoxinaftaleno-2-carboxilato de fenila (105 mg, 0,283 mmol, 4,02 equiv.) e enona 7 (34,0 mg, 0,0705 mmol, 1 equiv.) em tetraidrofurano (2,80 mL) a -100°C. A mistura de reação vermelho-clara resultante foi deixada aquecer para 0°C durante 70 min. A solução de produto gelado foi então dividida entre solução tampão de fosfato de potássio aquosa (pH 7,0, 0,2 M, 15 mL) e diclorometano (15 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída mais com duas porções de 15 mL de diclorometano. As fases orgânicas foram combinadas e secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, dando um sólido amarelo. O produto foi purificado através de HPLC preparativa em uma coluna Coulter Ultrasphere [10 μm, 250 x 10 mm, detecção UV a 350 nm, Solvente A: água, Solvente B: metanol, duas injeções separadas (750 μL cada, acetonitrila), eluição isocrática com 94% de B por 20 minutos seguido por uma eluição de gradiente linear com 94→100% de B durante 20 min, taxa de fluxo: 3,5

mL/min]. As frações eluindo a 24-38 min foram coletadas e concentradas, dando o produto de adição hexacíclico em forma diastereomericamente pura (36,1 mg, 75%, como um sólido branco).

R_f 0,37 (3:7 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 16,25 (s, 1H, enol-OH), 8,30 (d, 1H, J = 8,3 Hz, ArH), 7,75 (d, 1H, J = 7,8 Hz, ArH), 7,59-7,34 (m, 7H, ArH), 7,26 (s, 1H, ArH), 5,38 (s, 2H, OCH_2F), 4,02 (s, 3H, OCH_3), 3,99 (d, 1H, J = 10,7 Hz, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 3,08-3,05 (m, 2H, $\text{CH}-\text{CH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CHH}'\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2,95-2,90 (m, 1H, $\text{CHH}'-\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2,58 (dd, 1H, J = 10,7, 5,9 Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2,51 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,50-2,48 (m, 1H, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2,20-2,14 (m, 1H, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 0,82 (s, 9H, TBS), 0,29 (s, 3H, TBS), 0,13 (s, 3H, TBS); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 187,9, 184,1, 183,0, 182,0, 167,8, 159,2, 137,5, 136,7, 135,3, 129,5, 128,8, 128,7, 128,5, 127,5, 126,4, 124,2, 121,8, 119,5, 108,7, 108,7, 82,4, 72,8, 63,8, 61,6, 46,8, 42,1, 40,7, 29,3, 26,2, 23,1, 19,3, -2,2, -3,5; FTIR (película pura), cm^{-1} 2934 (m), 2852 (m), 1718 (s, C=O), 1610 (s), 1513 (s), 1472 (m), 1452 (m), 1369 (m), 1339 (w), 1293 (m), 1252 (m), 1190 (w), 1159 (m), 1067 (m), 1026 (w), 1011 (w); HRMS (ES) m/z calc. para $(\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}+\text{H})^+$ 681,2996, encontrado 681,2985.

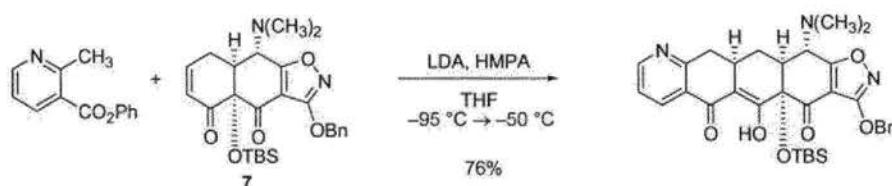
Desproteção:



Solução de ácido fluorídrico aquosa concentrada (48% em peso, 1,0 mL) foi adicionada a um recipiente de reação de polipropileno contendo uma solução do produto de adição pentacíclico purificado do experimento acima (24,0 mg, 0,035 mmol, 1 equiv.) em acetonitrila (9,0 mL) a 23°C. A mistura de reação foi agitada a 23°C por 22 horas, então foi vertida em água (50 mL) contendo hidrogenofosfato de dipotássio (12,0 g). A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, dando um óleo amarelo-claro. O resíduo

foi dissolvido em metanol-dioxana (1:1, 5 mL) e à solução resultante foi adicionado negro-de-paládio (10,0 mg, 0,0940 mmol, 2,67 equiv.) em uma porção. Uma atmosfera de gás hidrogênio foi introduzida através de evacuação rápida do frasco, então enchimento com hidrogênio puro (1 atm). A mistura amarela foi agitada a 23°C por 4 horas, então foi filtrada em uma almofada de algodão. O filtrado foi concentrado, dando um óleo amarelo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (4,5 mL) e à solução resultante foi adicionada uma solução de tribrometo de boro (1,0 M em diclorometano, 0,5 mL, 14 equiv.) a -78°C. A mistura vermelho-escura foi agitada a -78°C por 15 min, 5 então a 23°C por 3,5 h. Metanol (20 mL) foi adicionado e a solução amarela resultante foi agitada a 23°C por 1 h. A solução foi concentrada, dando um óleo amarelo. O produto foi purificado através de HPLC preparativa em uma coluna Phenomenex Polymerx DVB [7 µm, 150 x 21,2 mm, detecção UV a 365 nm, Solvente A: metanol-HCl 0,01 N (1:4), Solvente B: acetonitrila, volume de injeção: 500 µL (metanol contendo 10 mg de ácido oxálico), eluição isocrática com 25→50% de B por 60 min, taxa de fluxo: 6 mL/min]. Frações eluindo a 30-35 min foram coletadas e concentradas, dando cloridrato de pentanciclina como um pó amarelo (13,1 mg, 74%).

¹H RMN (600 MHz, CD₃OD, cloridrato) δ 8,36 (d, 1H, J = 7,7 Hz, ArH), 7,74 (d, 1H, J = 7,7 Hz, ArH), 7,64 (dd, 1H, J = 7,7, 7,7 Hz, ArH), 7,50 (dd, 1H, J = 7,7, 7,7 Hz, ArH), 7,1 (s, 1H, ArH), 4,10 (s, 1H, CHN(CH₃)₂), 3,13-2,97 (m, 9H, N(CH₃)₂, CHCHN(CH₃)₂, CHCH₂CHCHN(CH₃)₂, CHH'CH-CH₂CHCHN(CH₃)₂), 2,67 (dd, 1H, J = 14,3, 14,3 Hz, CHH'CH-CH₂CHCHN(CH₃)₂), 2,22 (ddd, 1H, J = 13,6, 4,9, 2,9 Hz, CHH'CH-CHN(CH₃)₂), 1,64 (ddd, 1H, J = 13,6, 13,6, 13,6 Hz, CHH'CHCHN(CH₃)₂); UV max (0,01 M HCl metanólico), nm 268, 345, 402; [α]_D = -113° (c = 0,18 in 20 0,01 M HCl metanólico); HRMS (ES) *m/z* calc. para (C₂₅H₂₄N₂O₇+H)⁺ 25 465,1662, encontrado 465,1656.

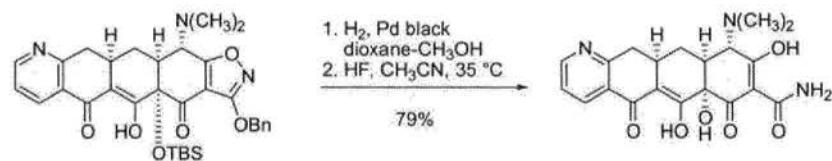
Síntese de (-)-7-Aza-10-DesoxisanciclinaEtapa de Ciclização:

Uma solução de *n*-butillítio em hexanos (2,65 M, 33,0 μL, 0,0945 mmol, 5,00 equiv.) foi adicionada a uma solução de diisopropilamina (13,2 μL,

- 5 0,0945 mmol, 5,0 equiv.) em tetraidrofurano (0,750 mL) a -78°C. A solução resultante foi rapidamente aquecida em um banho frio (10 min), então foi esfriada para -78°C. Hexametilfosforamida (33,0 μL, 0,189 mmol, 10,0 equiv.) foi adicionada, produzindo uma solução incolor, e esta solução foi então transferida (fria) em gotas através de cânula a uma solução contendo 2-metilpiridino-
10 3-carboxilato de fenila (16,0 mg, 0,0755 mmol, 4,00 equiv.) e enona 7 (9,1 mg, 0,019 mmol, 1 equiv.) em tetraidrofurano (0,750 mL) a -95°C, formando uma mistura vermelho-clara. A solução de reação foi aquecida para -50°C durante 50 min. A solução de produto foi então dividida entre solução tampão de fosfato de potássio aquosa (pH 7,0, 0,2 M, 10 mL) e diclorometano (25 mL). A
15 fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída mais com três porções de 15 mL de diclorometano. As fases orgânicas foram combinadas e secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, dando um sólido amarelo. O produto foi purificado através de HPLC preparativa em uma coluna Coulter Ultrasphere [10 μm, 250 x 10 mm, detecção UV a 350 nm, Solvente A: água, Solvente B: metanol, volume de injeção:
20 500 μL (metanol), eluição de gradiente de 85→100% de B durante 30 min, taxa de fluxo: 3,5 mL/min]. As frações eluindo a 21-27 min foram coletadas e concentradas, dando o produto de adição pentacíclico em forma diastereometricamente pura (8,6 mg, 76%, como um sólido branco).
- 25 R_f 0,07 (3:7 acetato de etil-hexanos); ¹H RMN (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 15,21 (s, 1H, enol), 8,63 (d, 1H, J = 4,5 Hz, pir-H), 8,19 (d, 1H, J = 7,5 Hz, pir-H), 7,54-7,43 (m, 5H, ArH), 7,34 (d, 1H, J = 4,5, 7,5 Hz, pir-H), 5,36 (d, 1H, J = 12,0 Hz, OCHH'Ph), 5,33 (d, 1H, J = 12,0 Hz, OCHH'Ph), 4,03 (d, 1H, J = 10,7 Hz,

CHN(CH₃)₂), 3,36-3,31 (m, 1H, CHCH₂CHCHN(CH₃)₂), 3,23 (dd, 1H, *J* = 16,3, 5,6 Hz, CHH'CHCH₂CHCHN(CH₃)₂), 2,99 (dd, 1H, *J* = 16,3, 16,3 Hz, CHH'-CHCH₂CHCHN(CH₃)₂), 2,63 (ddd, 1H, *J* = 1,6, 4,4, 10,7 Hz, CHCHN(CH₃)₂), 2,54-2,48 (m, 7H, N(CH₃)₂, CHH'CHCHN(CH₃)₂), 2,19 (dd, 1H, *J* = 1,6, 14,5 Hz, CHH'CHCHN(CH₃)₂), 0,87 (s, 9H, TBS), 0,26 (s, 3H, TBS), 0,13 (s, 3H, TBS); ¹³C RMN (100 MHz, CD₂Cl₂) δ 187,7, 183,5, 182,6, 182,2, 167,9, 161,2, 153,4, 137,6, 134,1, 129,2, 129,1, 129,1, 126,8, 123,0, 108,7, 106,9, 82,2, 73,0, 61,8, 47,0, 42,1, 41,4, 30,1, 28,4, 26,1, 23,2, 19,3, -2,4, -3,5; HRMS (ES) *m/z* calc. para (C₃₃H₃₉N₃O₆Si+H)⁺ 602,2686, encontrado 602,2686.

10 Desproteção:



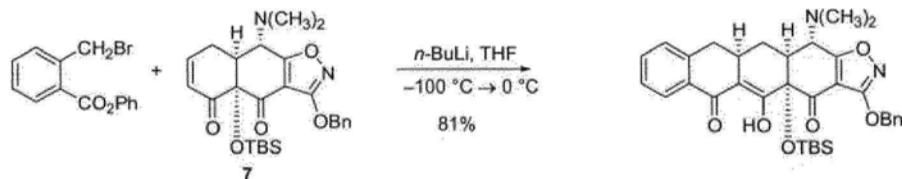
negro de Pd dioxana

Negro-de-paládio (3,0 mg, 0,028 mmol, 2,6 equiv.) foi adicionado em uma porção a uma solução de produto de adição pentacíclico purificado do experimento acima (6,5 mg, 0,011 mg, 1 equiv.) em dioxana-metanol (7:2, 15 9,0 mL) a 23°C. Uma atmosfera de hidrogênio foi introduzida através de evacuação rápida do frasco, então enchimento com hidrogênio puro (1 atm). A mistura verde resultante foi agitada a 23°C por 7 horas, então foi filtrada em uma almofada de algodão. O filtrado foi concentrado, dando um óleo amarelo (7,0 mg). O resíduo foi dissolvido em acetonitrila (4,5 mL), transferido para um recipiente de reação de polipropileno e solução de ácido fluorídrico aquosa concentrada (48% em peso, 0,5 mL) foi adicionada à solução resultante a 23°C. A mistura de reação foi aquecida para 35°C por 27 horas. Ácido fluorídrico em excesso foi extinto através da adição de metoxitrimetilsilano (3,5 mL, 25 mmoles). A mistura de reação foi concentrada, dando um sólido amarelo. O produto foi purificado através de HPLC preparativa em uma coluna Phenomenex Polymerx DVB [10 μm, 250 x 10 mm, detecção UV a 350 nm, Solvente A: ácido trifluoracético 0,5% em água, Solvente B: ácido trifluoracético 0,5% em metanol-acetonitrila (1:1), volume de injeção: 500 μL

(metanol), eluição de gradiente com 0→20% de B durante 40 min, taxa de fluxo: 4 mL/min]. Frações eluindo a 35-45 min foram coletadas e concentradas para dar um óleo amarelo. O óleo foi dissolvido em HCl metanólico (1,0 mL, 0,10 M) e concentrado, dando cloridrato de 7-aza-10-desoxisanciclina 5 como um pó amarelo (3,7 mg, 79%). ^1H RMN (500 MHz, CD₃OD, cloridrato) δ 8,79-8,77 (m, 2H, pir-H) 7,91 (dd, 1H, *J* = 6,8, 6,8 Hz, pir-H), 4,12 (s, 1H, CHN(CH₃)₂), 3,41-3,22 (m, 2H, CHH'CHCH₂CHCHN(CH₃)₂, CH-CH₂CHCHN(CH₃)₂), 3,11-3,00 (m, 8H, CHH'CHCH₂CHCHN(CH₃)₂, CH-CHN(CH₃)₂, N(CH₃)₂), 2,34 (ddd, 1H, *J* = 12,9, 4,4, 2,4 Hz, CHH'CH-10 CHN(CH₃)₂), 1,77 (ddd, 1H, *J* = 12,9, 12,9, 12,9 Hz, CHH'CHCHN(CH₃)₂); UV max (HCl metanólico 0,01 M), nm 264, 345; [α]_D = -154° (c = 0,15 em HCl metanólico 0,01 M); HRMS (ES) *m/z* calc. para (C₂₀H₂₁N₃O₆+H)⁺ 400,1508, encontrado 400,1504.

Síntese de (-)-10-Desoxisanciclina

15 Etapa de Ciclização:

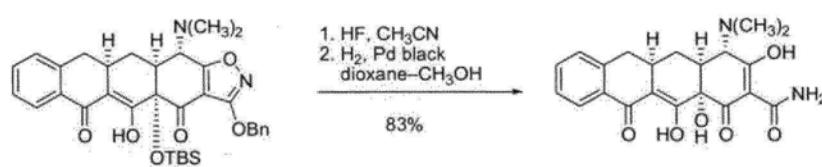


Uma solução de *n*-butillítio em hexano (2,65 M, 59 μL, 0,16 mmol, 4,0 equiv.) foi adicionada a uma solução de 2-(bromometil)benzoato de fenila (45,6 mg, 0,157 mmol, 3,97 equiv.) e enona 7 (19,0 mg, 0,0394 mmol, 1 equiv.) em tetraidrofurano (1,57 mL) a -100°C. A solução vermelho-clara resultante foi deixada aquecer para 0°C durante 30 min. A solução de produto gelado foi então dividida entre solução tampão de fosfato de potássio aquosa (pH 7,0, 0,2 M, 5 mL) e diclorometano (25 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída mais com uma porção adicional de 15 mL de diclorometano. As fases orgânicas foram combinadas e secas em 20 sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi combinado, dando um sólido amarelo. O produto foi purificado através de HPLC preparativa em uma coluna Coulter Ultrasphere [10 μm, 250 x 10 mm, Solvente A: água, Solvente B: metanol, volume de injeção: 1,0 mL (metanol), eluição de

gradiante de 85→100% de B durante 30 min, detecção de UV a 350 nm, taxa de fluxo: 3,5 mL/min]. As frações eluindo a 25-30 min foram coletadas e concentradas, dando o produto de adição pentacíclico em forma diastereomericamente pura (19,2 mg, 81%, como um sólido branco).

- 5 R_f 0,46 (3:7 acetato de etil-hexanos); ^1H RMN (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 15,53 (s, 1H, enol), 7,94 (d, 1H, J = 7,9 Hz, ArH), 7,54 - 7,28 (m, 8H, ArH, OCH_2ArH), 5,37-5,34 (m, 2H, OCH_2F), 4,05 (d, 1H, J = 10,7 Hz, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 3,24-3,18 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2,99 (dd, 1H, J = 15,5, 5,6 Hz, $\text{CHH}'\text{CH}-\text{CH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2,88 (dd, 1H, J = 15,5, 15,5 Hz, $\text{CHH}'\text{CH}-\text{CH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2,61 (dd, 1H, J = 4,4, 10,7 Hz, $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2,54-2,44 (m, 7H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 2,14 (d, 1H, J = 14,3 Hz, $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$), 0,86 (s, 9H, TBS), 0,25 (s, 3H, TBS), 0,12 (s, 3H, TBS); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 187,8, 183,0, 182,8, 182,4, 167,7, 141,7, 135,4, 133,4, 130,9, 129,0, 128,9, 128,9, 128,1, 127,5, 126,5, 108,5, 106,8, 82,1, 72,8, 61,5, 58,5, 46,9, 41,9, 38,6, 29,0, 25,9, 23,1, 19,1, -2,6, -3,7; HRMS (ES) m/z calc. para ($\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_6\text{Si}+\text{H}$) $^+$ 601,2734, encontrado 601,2730.

Desproteção:



negro de Pd

dioxana

Solução de ácido fluorídrico aquosa concentrada (48% em peso,

- 20 1,1 mL) foi adicionada a um recipiente de reação de polipropileno contendo uma solução do produto de adição de ácido pentacíclico do experimento acima (15,1 mg, 0,0251 mmol, 1 equiv.) em acetonitrila (10 mL) a 23°C. A solução resultante foi agitada vigorosamente a 23°C por 12 horas, então foi vertida em água (50 mL) contendo hidrogenofosfato de dipotássio (4,7 g) e o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 25 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas em sulfato de sódio anidro. A solução seca foi filtrada e o filtrado foi concentrado, dando um sólido amarelo (12,2 mg, 99%). O resíduo foi dissolvido em metanol-dioxana (1:1, 3,0 mL) e negro-de-

paládio (6,5 mg, 0,061 mmol, 2,4 equiv.) foi adicionado à solução resultante em uma porção. Uma atmosfera de hidrogênio foi introduzida através de evacuação rápida do frasco, então enchimento com hidrogênio puro (1 atm). A mistura amarelo-clara resultante foi agitada a 23°C por 20 minutos, então 5 foi filtrada em uma almofada de algodão. O filtrado foi concentrado, dando um sólido amarelo. O produto foi purificado através de HPLC preparativa em uma coluna Phenomenex Polymerx DVB [10 µm, 250 x 10 mm, detecção UV a 350 nm, Solvente A: HCl 0,01N, Solvente B: acetonitrila, volume de injeção: 1,0 mL (metanol contendo 10 mg de ácido oxálico), eluição de gradiente 10 com 5→50% de B durante 30 minutos, taxa de fluxo: 5 mL/min]. Frações eluindo a 16-22 minutos foram coletadas e concentradas, dando cloridrato de 10-desoxisanciclina como um pó branco (91 mg, 83%).

¹H RMN (500 MHz, CD₃OD, cloridrato) δ 7,96 (d, 1H, J = 7,3 Hz, ArH) 7,51 (dd, 1H, J = 7,3, 7,3 Hz, ArH), 7,39 (dd, 1H, J = 7,3, 7,3 Hz, ArH), 15 7,30 (d, 1H, J = 7,3 Hz, ArH), 4,04 (s, 1H, CHN(CH₃)₂), 3,31-2,99 (m, 8H, CH-CH₂CHCHN(CH₃)₂, CHCHN(CH₃)₂, N(CH₃)₂), 2,87 (dd, 1H, J = 15,4, 4,3 Hz, CHH'CHCH₂CHCHN(CH₃)₂), 2,61 (dd, 1H, J = 15,4, 15,4 Hz, CHH'CH-CH₂CHCHN(CH₃)₂), 2,21 (ddd, J = 12,8, 5,0, 2,5 Hz, CHH'CHCHN(CH₃)₂), 1,66 (ddd, 1H, J = 12,8, 12,8, 12,8 Hz, CHH'CHCHN(CH₃)₂); UV max (0,01 M HCl 20 metanólico), nm 264, 348; [α]_D = -147° (c = 0,15 em HCl metanólico 0,01 M); HRMS (ES) *m/z* calc. para (C₂₁H₂₂N₂O₆+H)⁺ 399,1556, encontrado 399,1554.

Teste Biológico

A atividade antibacteriana de célula integral foi determinada de acordo com métodos recomendados pelos NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2002. *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: approved standard-fifth edition*. document M100-S12 NCCLS, National Committee for Clinical Laboratory Standards. Waine, P.A.; incorporado aqui a título de referência). Os compostos de teste foram dissolvidos em sulfóxido de dimetila (DMSO) e 30 as soluções resultantes foram diluída em água (1:10) para produzir soluções de estoque com uma concentração final de 256 µg de análogo de tetraciclina por mL. Em uma placa de microtitulação de 96 cavidades, alíquotas de 50

μL de soluções de estoque foram diluídas serialmente em caldo de Mueller-Hinton ajustado com cátion (MHB; Becton-Dickinson, Cockeysville, MD). Os organismos de teste (alíquotas de 50 μL de soluções $\sim 5 \times 10^{-5}$ CFU/mL) foram então adicionados às cavidades apropriadas da placa de microtitulação.

- 5 Placas inoculadas foram incubadas aerobicamente a 35°C por 18-24 horas. A MIC era a concentração menor de composto determinada inibir crescimento visível. Cinco cepas de bactéria Gram-positiva e cinco Gram-negativas foram examinadas em ensaios de concentração de inibição mínima (MIC). As cepas Gram-positivas eram *Staphilococcus aureus* ATCC 29213, *Staphilococcus epidermidis* ACH-0016, *Staphilococcus haemolyticus* ACH-0013, *Enterococcus faecalis* ATCC 700802 (uma cepa de enterococcus resistente a VRE ou vancomicina) e *Staphilococcus aureus* ATCC 700699 (carregando o gene de resistência a tetM). As cepas Gram-negativas eram *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *E. coli* ATCC 10 25922, *E. coli* ACH-0095 (resistente a antibiótico múltiplo) e *E. coli* ATCC 15 53868::pBR322 (contendo uma resistência à tetraciclina codificando plasmídeo). Essas cepas são listadas novamente abaixo, junto com certos outros detalhes de suas origens e resistência conhecida a antibióticos.

Cepas bacterianas

20 Organismos Gram-Positivos:

<i>Staphilococcus aureus</i> ATCC 29213	Cepa QC para teste de MIC
<i>Staphilococcus aureus</i> ATCC 700699	Isolato clínico resistente à meticilina e tetraciclina com resistência intermediária à vancomicina
<i>Staphilococcus epidermidis</i> ACH-0018	Isolato clínico (coleta de cepa Achillion)
<i>Staphilococcus haemolyticus</i> ACH-0013	Isolato clínico (coleta da cepa Achillion)
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 700802	Isolato clínico resistente à Vancomicina

Organismos Gram-negativos

E. coli ATCC 25922 Cepa QC para teste de MIC

30 <i>E. coli</i> ATCC 53868::pBR322	Cepa de laboratório carregando plasmídeo com um rótulo de resistência à tetraciclina
<i>E. coli</i> ACH-0095	Isolato clínico multiplamente resistente (co-

Ieta de cepa Achillion)

Klebsiella pneumoniae ATCC 13883 Cepa QC para teste de MIC

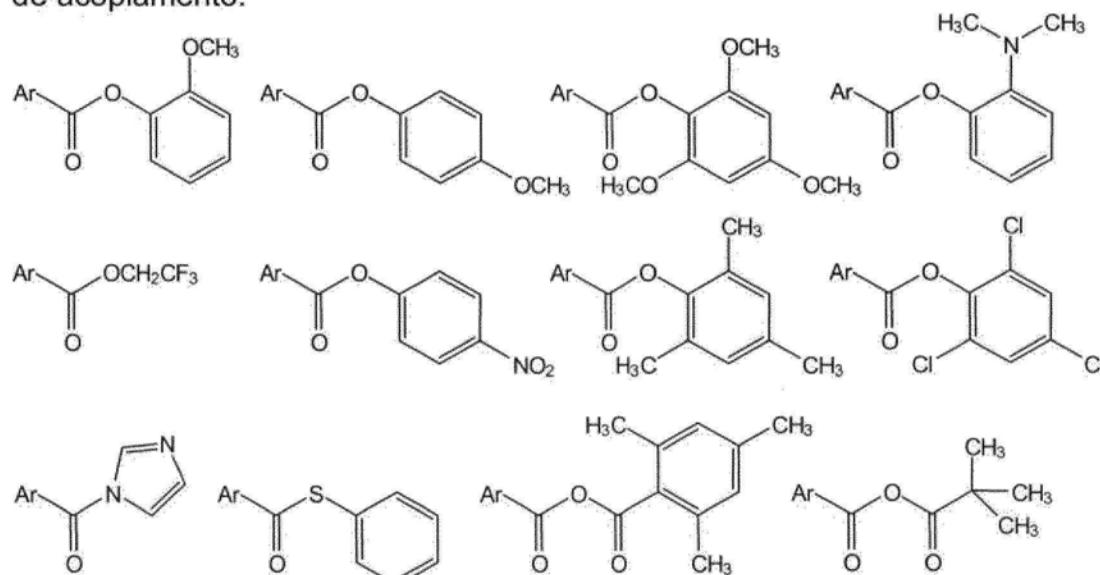
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853 Cepa QC para teste de MIC

ATCC = American Tipe Culture Collection, Manassas, VA

5 Exemplo 8 – Vias Alternativas para Análogos de Tetraciclina

Muitos dos estudos descritos acima mostram a geração do precursor de anel D carbaniônico através de metalização de fenil ésteres de derivado de *o*-toluato. As reações de autocondensação de vez em quando requereram usar até 4-5 equivalentes de um dado precursor de anel D.

- 10 A presença de um substituinte de retirada de elétron no α -carbono melhora bastante a eficiência de metalação e acoplamento conforme descrito no Exemplo 7 e em um outro ponto aqui. Troca de lítio-halogênio de brometos benzílicos conduzida *in situ* na presença do eletrófilo AB foi verificada prover produtos de acoplamento onde metalação benzílica falha (vide Exemplo 7).
- 15 Esse brometo benzílico pode ser preparados com eficiências surpreendentes (rendimentos quase quantitativos) e são surpreendentemente estáveis. Os desenvolvimentos podem levar a uma reação de acoplamento que poderia ser conduzível em uma escala multi-quilo. Muitos substituintes fenil éster diferentes (vide abaixo) podem ser usados para otimizar uma reação
- 20 de acoplamento.



O grupo ótimo para metalação benzílica, no entanto, pode não ser o mesmo grupo ótimo para troca de lítio-halogênio. Ainda, para processo

de troca de lítio-halogênio, além de modificação de éster, outros reagentes de metal podem ser usados incluindo, mas não limitado a, outros reagentes de alquillítio (por exemplo, fenillítio, mesitillítio), reagentes Grignard (por exemplo, cloreto de iso-propilmagnésio) e sistemas à base de zinco. Acoplamentos do tipo Barbier serão explorados usando uma variedade de metais valentes zero para acoplamento.

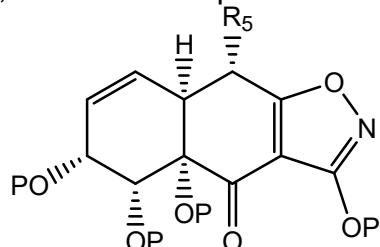
Precursors de anel AB podem ser também preparados através de vias alternativas. A etapa de contagem para a síntese da maioria dos análogos de 6-desoxitetraciclina é 14 de ácido benzóico. Onze dessas 14 etapas são dedicadas à síntese do precursor de anel AB. Quaisquer aperfeiçoamentos no comprimento ou eficiência da via desses precursores de anel AB terão um impacto substancial sobre a síntese geral. Sínteses alternativas do precursor de anel AB são mostradas nas Figuras 22 e 23. Dentre as estratégias para seqüências de fechamento de anel A alternativas estão adições Michael, processos mediados por paládio e fechamentos induzidos por íon iminio. Reagentes de iodo hipervalentes podem ser também usados ao invés de diidroxilação microbiana na síntese de precursores de anel AB conforme mostrado na Figura 23.

Outras Modalidades

O acima foi uma descrição de certas modalidades preferidas não-limitantes da invenção. Aqueles versados na técnica vão compreender que várias mudanças e modificações nesta descrição podem ser feitas sem se afastar do espírito ou escopo da presente invenção, conforme definido nas reivindicações que seguem.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é da fórmula:



e sais, isômeros e tautômeros do mesmo;

onde R_5 é hidrogênio; halogênio; alquila ou $-N(R_E)_2$; onde cada 5 ocorrência de R_E é independentemente um hidrogênio, alifático, heteroalifático, acila; arila ou heteroarila; e

P é independentemente hidrogênio, metila, metoxilmethyla (MOM), metiltiometila (MTM), *t*-butiltiometila, (fenildimethylsilyl)metoximetila (SMOM), benziloximetila (BOM), *p*-metoxibenziloximetila (PMBM), (4-10 metoxifenóxi)metila (*p*-AOM), guaiacolmetila (GUM), benzila, *p*-metoxibenzila, 3,4-dimetoxibenzila, *o*-nitrobenzila, *p*-nitrobenzila, *p*-halobenzila, 2,6-diclorobenzila, *p*-cianobenzila, *p*-fenilbenzila, trimetilsilila (TMS), trietilsilila (TES), triisopropilsilila (TIPS), dimetilisopropilsilila (IPDMS), dietilisopropilsilila (DEIPS), dimetilhexilsilila, *t*-butildimethylsilila (TBDMS), *t*-15 butildifenilsilila (TBDPS), tribenzilsilila, tri-*p*-xililsilila, trifenilsilila, difenilmetilsilila (DPMS), *t*-butilmethoxyfenilsilila (TBMPs), *p*-nitrofenil carbonato, benzil carbonato, *p*-metoxibenzil carbonato, 3,4-dimetoxibenzil carbonato, *o*-nitrobenzil carbonato ou *p*-nitrobenzil carbonato

cada exemplo de alifático, sozinho ou parte de outro grupo, 20 refere-se a alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalaquenila ou cicloalquinila contendo 1-20 átomos de carbono;

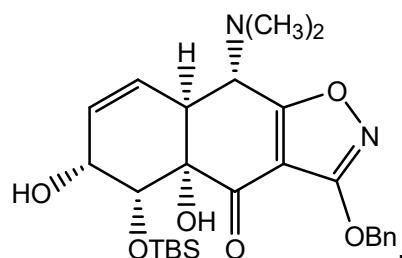
cada exemplo de heteroalifático refere-se a um grupo alifático contendo 1-20 átomos de carbono e contendo ainda um ou mais átomos de oxigênio, enxofre ou nitrogênio, no lugar de átomos de carbono;

25 cada exemplo de arila, sozinha ou parte de outro grupo, refere-se a uma arila substituída ou não substituída contendo 6-14 carbonos; e

cada exemplo de heteroarila, sozinha ou em parte de outro grupo, refere-se a uma heteroarila substituída ou não substituída contendo

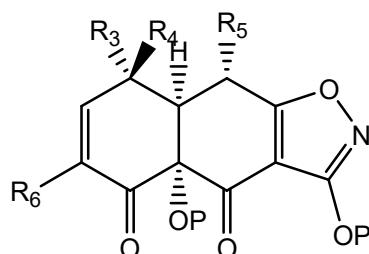
5-10 átomos no anel, dos quais pelo menos um átomo do anel é selecionado de enxofre, oxigênio e nitrogênio.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é da fórmula:



5

3. Composto, caracterizado pelo fato de que é da fórmula:



e sais, isômeros e tautômeros do mesmo;

onde R_3 é hidrogênio; halogênio; alquila ou $-OR_c$; onde cada ocorrência de R_c é independentemente um hidrogênio, alifático, heteroalifático, acila, arila ou heteroarila;

10 R_4 é hidrogênio; halogênio; alquila ou $-OR_d$; onde cada ocorrência de R_d é independentemente um hidrogênio, alifático, heteroalifático, acila, arila ou heteroarila;

R_5 é hidrogênio; halogênio; alquila ou $-N(R_e)_2$; onde cada ocorrência de R_e é independentemente um hidrogênio, alifático, heteroalifático, acila, arila, ou heteroarila;

15 R_6 é hidrogênio, halogênio ou ariltio, $-NO_2$, amino, alquilamino e dialquilamino;

P é independentemente hidrogênio, metila, metoxilmética (MOM), metiliotiomética (MTM), *t*-butiliotiomética, (fenildimetilsilil)metoximetila (SMOM),

20 benzoximetila (BOM), *p*-metoxibenzoximetila (PMBM), (4-metoxifenóxi)metila (*p*-AOM), guaiacolmetila (GUM), benzila, *p*-

metoxibenzila, 3,4-dimetoxibenzila, *o*-nitrobenzila, *p*-nitrobenzila, *p*-halobenzila, 2,6-diclorobenzila, *p*-cianobenzila, *p*-fenilbenzila, trimetilsilila (TMS), trietilsilila (TES), triisopropilsilila (TIPS), dimetilisopropilsilila (IPDMS), dietilisopropilsilila (DEIPS), dimetilhexilsilila, *t*-butildimetilsilila (TBDMS), *t*-butildifenilsilila (TBDPS), tribenzilsilil, tri-*p*-xililsilil, trifenilsilil, difenilmethylsilil (DPMS), *t*-butilmethoxifenilsilil (TBMPs), *p*-nitrofenil carbonato, benzil carbonato, *p*-metoxibenzil carbonato, 3,4-dimetoxibenzil carbonato, *o*-nitrobenzil carbonato ou *p*-nitrobenzil carbonato;

cada exemplo de alifático, sozinho ou parte de outro grupo,
10 refere-se a alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila ou cicloalquinila contendo 1-20 átomos de carbono;

cada exemplo de heteroaliftico refere-se a um grupo alifático contendo 1-20 átomos de carbono e contendo ainda um ou mais átomos de oxigênio, enxofre, nitrogênio, ou silício no lugar de átomos de carbono;

15 cada exemplo de arila, sozinha ou parte de outro grupo, refere-se a uma arila substituída ou não substituída contendo 6-14 carbonos; e

cada exemplo de heteroarila, sozinha ou em parte de outro grupo, refere-se a um heteroarila substituída ou não substituída contendo 5-10 átomos no anel, dos quais pelo menos um átomo do anel é selecionado
20 de enxofre, oxigênio e nitrogênio,

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que cada de R₃ e R₄ é independentemente hidrogênio; -OR_C ou -OR_D.

25 5. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que ambos R₃ e R₄ são hidrogênio.

6. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que R₃ é metila; e R₄ é hidrogênio.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 3, caracterizado pelo fato de que R₅ é -N(R_E)₂,

30 8. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que R_E é hidrogênio ou um grupo (C₁-C₆) alquila inferior.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado

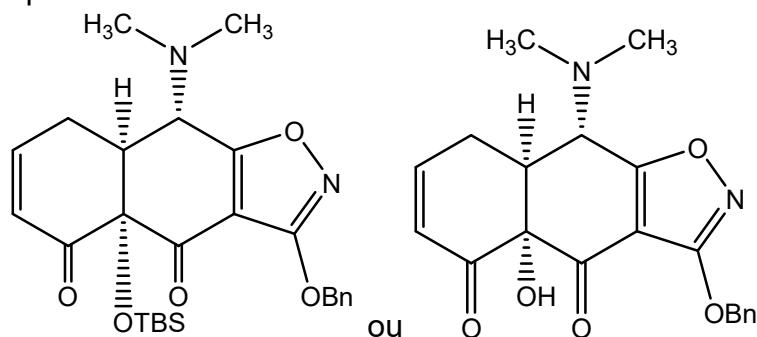
pelo fato de que ambos R_E são grupos metila.

10. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que R_6 é hidrogênio.

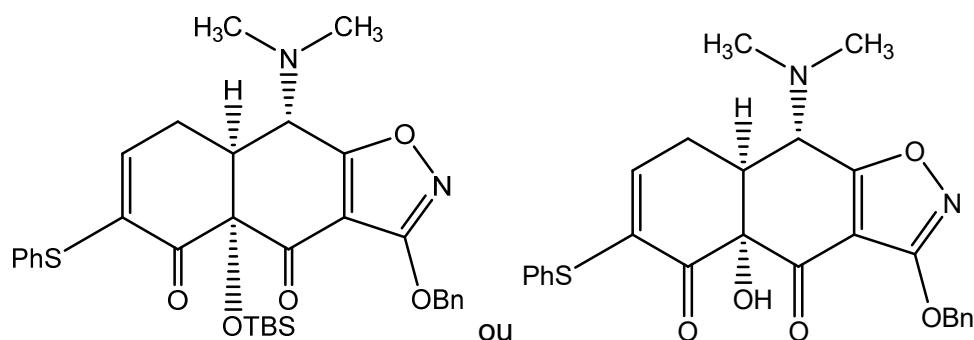
11. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado 5 pelo fato de que R_6 é $-SAr$, onde Ar é uma arila ou heteroarila não-substituída.

12. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que R_6 é $-SPh$, onde Ph é uma porção fenila não-substituída.

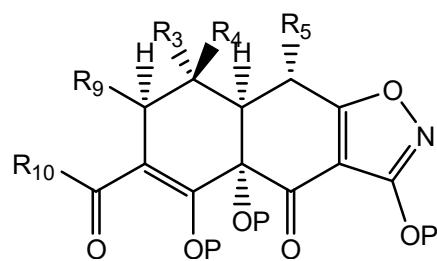
13. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado 10 pelo fato de que é da fórmula:



14. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que é da fórmula:



15. Composto, caracterizado pelo fato de que é da fórmula:



e sais, isômeros e tautômeros do mesmo;

onde R_3 é hidrogênio; halogênio; ou $-OR_C$; onde cada ocorrência de R_C é independentemente hidrogênio, alifático, heteroalifático, acila, arila ou heteroarila;

5 R_4 é hidrogênio; halogênio; ou $-OR_D$; onde cada ocorrência de R_D é independentemente um hidrogênio, alifático, heteroalifático, acila, arila ou heteroarila;

10 R_5 é hidrogênio; halogênio; ou $-N(R_E)_2$; onde cada ocorrência de R_E é independentemente hidrogênio, alifático, heteroalifático, acila, arila ou heteroarila;

15 P é hidrogênio, metila, metoxilmetila (MOM), metiltiometila (MTM), *t*-butiltiometila, (fenildimetilsilil)metoximetila (SMOM), benziloximetila (BOM), *p*-metoxibenziloximetila (PMBM), (4-metoxifenóxi)metila (*p*-AOM), guaiacolmetila (GUM), benzila, *p*-metoxibenzila, 3,4-dimetoxibenzila, *o*-nitrobenzila, *p*-nitrobenzila, *p*-halobenzila, 2,6-diclorobenzila, *p*-cianobenzila, 20 *p*-fenilbenzila, trimetilsilila (TMS), trietilsilila (TES), triisopropilsilila (TIPS), dimetilisopropilsilila (IPDMS), dietilisopropilsilila (DEIPS), dimetilhexilsilila, *t*-butildimetilsilila (TBDMS), *t*-butildifenilsilil (TBDPS), tribenzilsilil, tri-*p*-xililsilil, trifenilsilil, difenilmetilsilil (DPMS), *t*-butilmetoxifenilsilil (TBMP), *p*-nitrofenil carbonato, benzil carbonato, *p*-metoxibenzil carbonato, 3,4-dimetoxibenzil carbonato, *o*-nitrobenzil carbonato ou *p*-nitrobenzil carbonato;

25 R_9 é alquila substituída ou não-substituída, alquenila substituída ou não-substituída, heteroalifático cíclico, substituído ou não-substituído;; ou arila substituída ou não-substituída; e

30 R_{10} é alquila substituída ou não-substituída; heteroalifático cíclico, substituído ou não-substituído; arila substituída ou não-substituída;;

cada exemplo de alquila substituída, alquenila substituída, heteroalifático substituído, e arila substituída refere-se à substituição desse grupo por um ou mais grupos selecionados de alifático; heteroalifático; arila contendo 6-14 átomos de carbono; heteroarila contendo 5-10 átomos no anel, dos quais pelo menos um átomo do anel é selecionado de enxofre, oxigênio e nitrogênio; arilalquila; heteroarilalquila; alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; heteroariloxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; -F; -Cl; -Br; -I; -OH;

- NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; and -NR_x(CO)R_x, e em que cada R_x é independentemente selecionado de alifático; heteroalifático; arila contendo 6-14 átomos de carbono; heteroarila contendo 5-10 átomos no anel, dos quais pelo menos um átomo do anel é selecionado de enxofre, oxigênio e nitrogênio; arilalquila; e heteroarilalquilo; e
- 5 cada exemplo de alifático, sozinho ou parte de outro grupo, refere-se a alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila ou
- 10 cicloalquinila contendo 1-20 átomos de carbono;
- cada exemplo de heteroalifático refere-se a um grupo alifático contendo 1-20 átomos de carbono e contendo ainda um ou mais átomos de oxigênio, enxofre, nitrogênio, fósforo ou silício no lugar de átomos de carbono;
- 15 cada exemplo de alqu- ou alquil fornecido em alcoxi, alquiltio, alquilamino e dialquilamino refere-se a um alifático cíclico ou acíclico, substituído ou não substituído, ramificado ou não ramificado contendo 1-20 átomos de carbono;
- cada exemplo de arila, sozinha ou parte de outro grupo, refere-
- 20 se a uma arila substituída ou não substituída contendo 6-14 carbonos; e
- cada exemplo de heteroarila, sozinha ou em parte de outro grupo, refere-se a um heteroarila substituída ou não substituída contendo 5-10 átomos no anel, dos quais pelo menos um átomo do anel é selecionado de enxofre, oxigênio e nitrogênio.
- 25 16. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que R₅ é -N(R_E)₂, onde R_E é hidrogênio ou (C₁-C₆) alquila inferior.
17. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que R₄ é hidrogênio.
- 30 18. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que R₉ é uma (C₁-C₆) alquila, alquenila ou alquinila inferior.
19. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado

pelo fato de que R₁₀ é uma arila substituída ou não-substituída.

20. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que R₁₀ é um anel fenila substituído ou não-substituído.

Fig. 1

Síntese total modular de Tetraciclinas

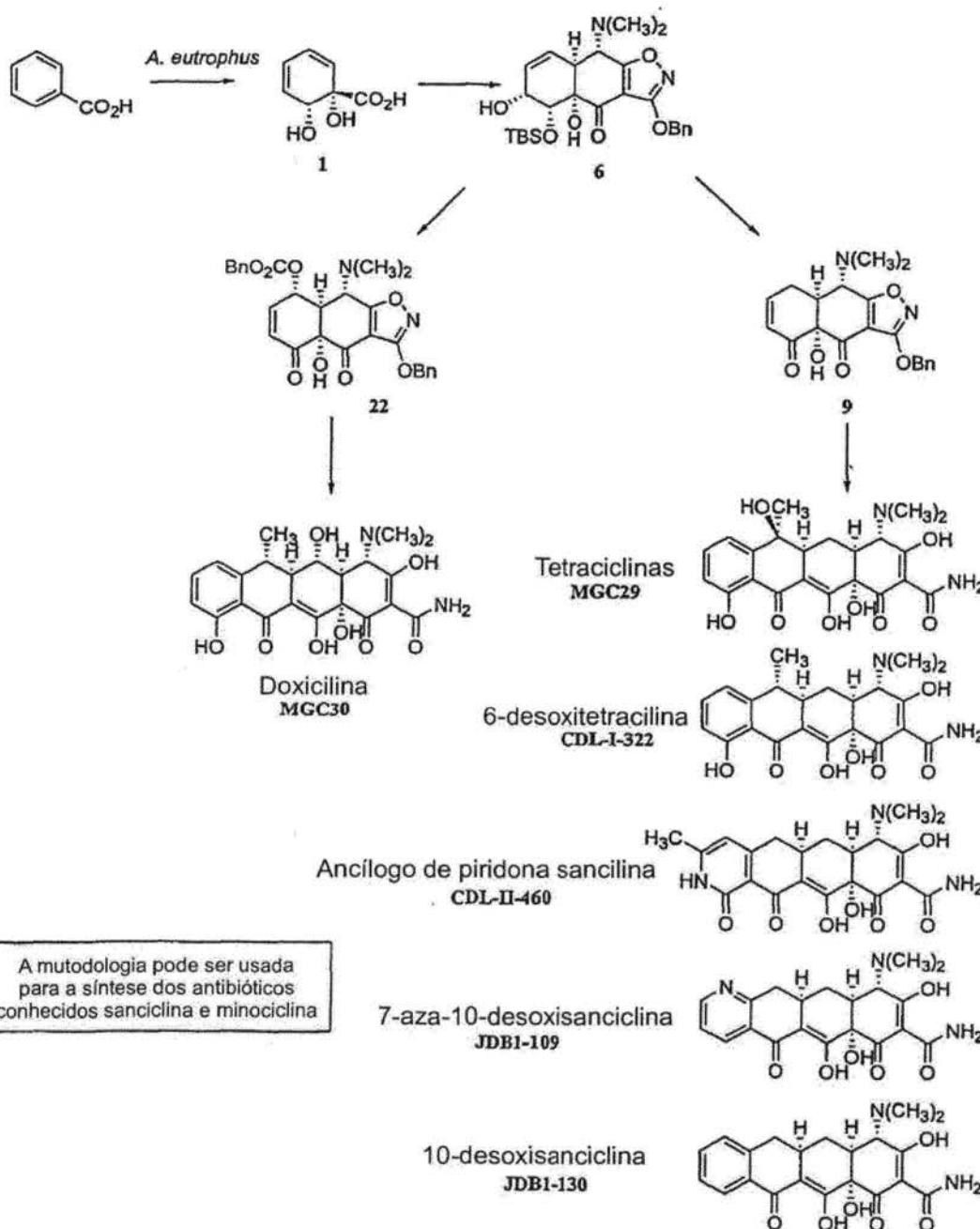
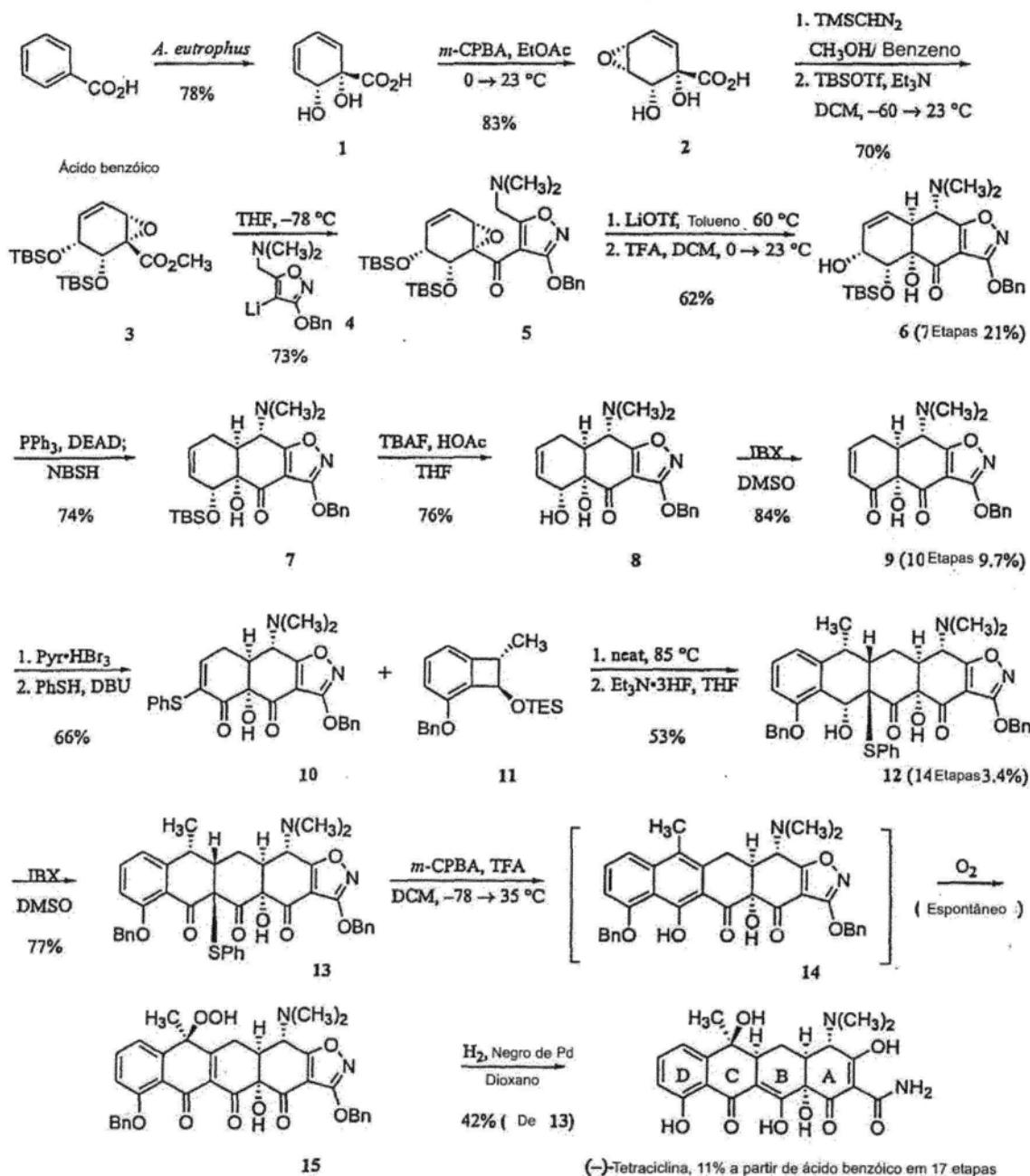


Fig. 2

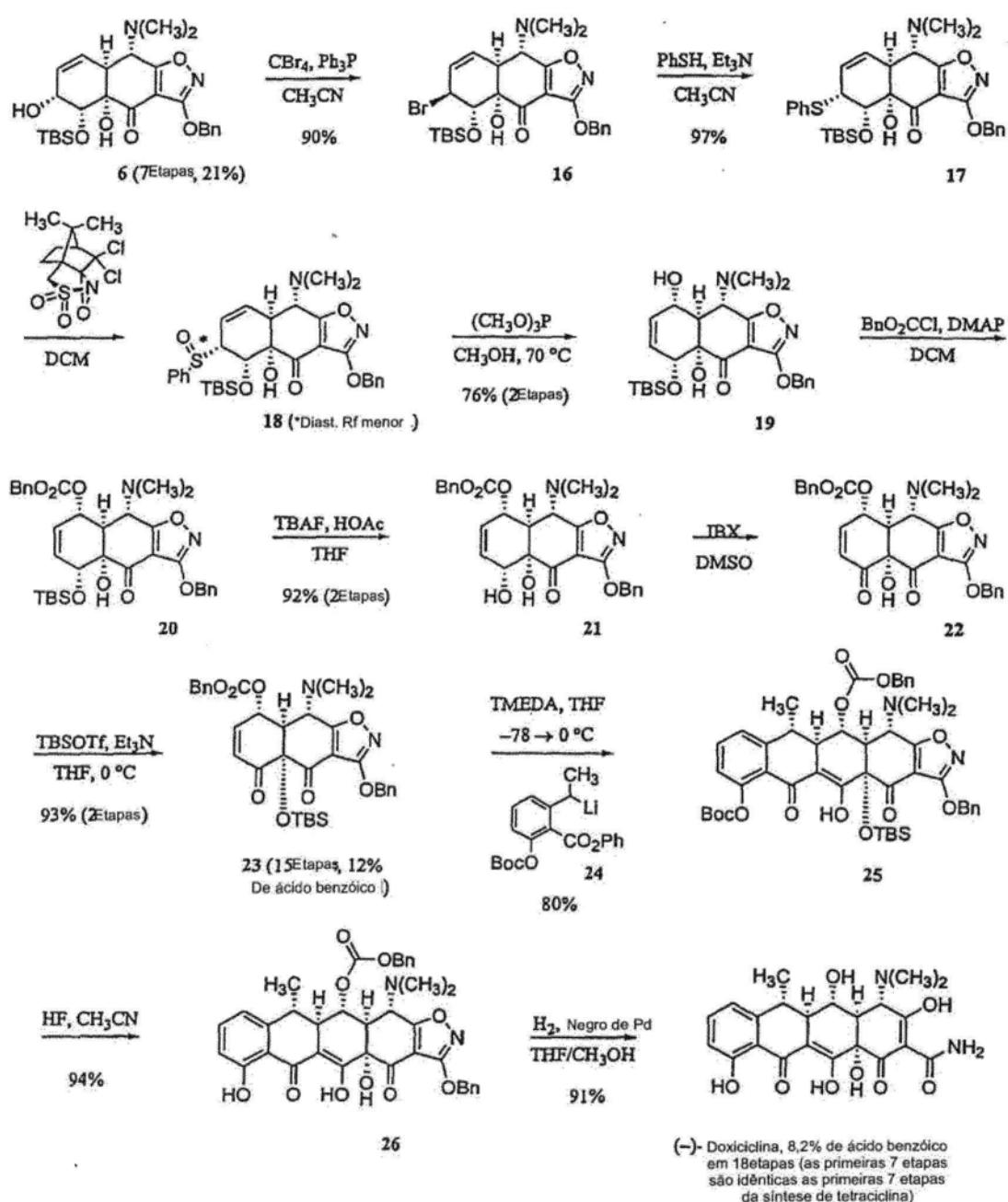
Síntese total modular de Tetraciclina



3/22

Fig.3

Síntese total modular de Doxiciclina

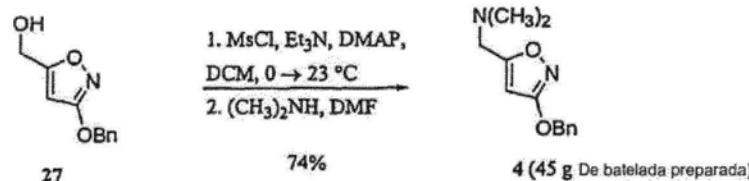


4/22

Fig.4

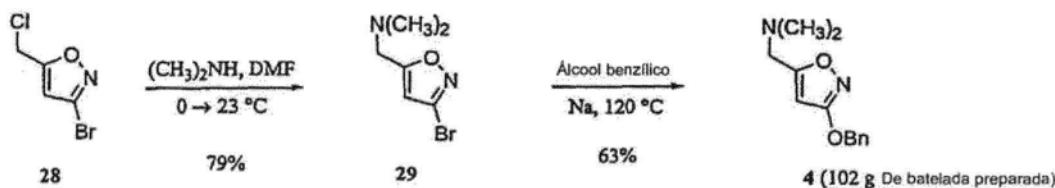
Síntese de Isoxazol 4

Primeira geração:



27: Preparado em 3 etapas a partir de dicarboxilato de dimetilacetileno e N-hidroxinréia
Synthesis 1985, 1100-1104.
Eur. J. Org. Chem. 1998, 473-479.

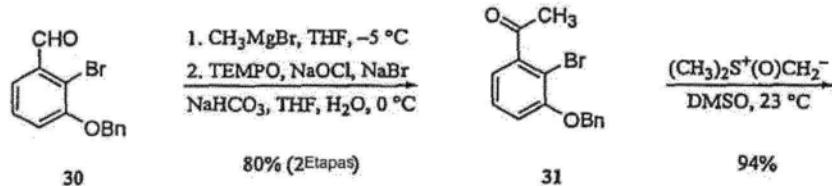
Segunda geração:



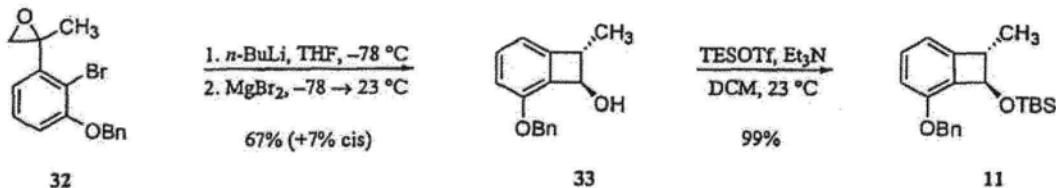
28: Preparado em 2 etapas a partir de ácido gioxílico e 2,3-dicloro-1-propeno
Synth. Commun. 1992, 22, 1939-1948.
Tetrahedron Lett. 1984, 25, 487-490.

Fig.5

Síntese de benzociclobutemol 11:



30 Preparado em 2 etapas a partir de álcool 3-(benzílico) benzílico
J. Org. Chem. 1994, 59, 6703-6709.

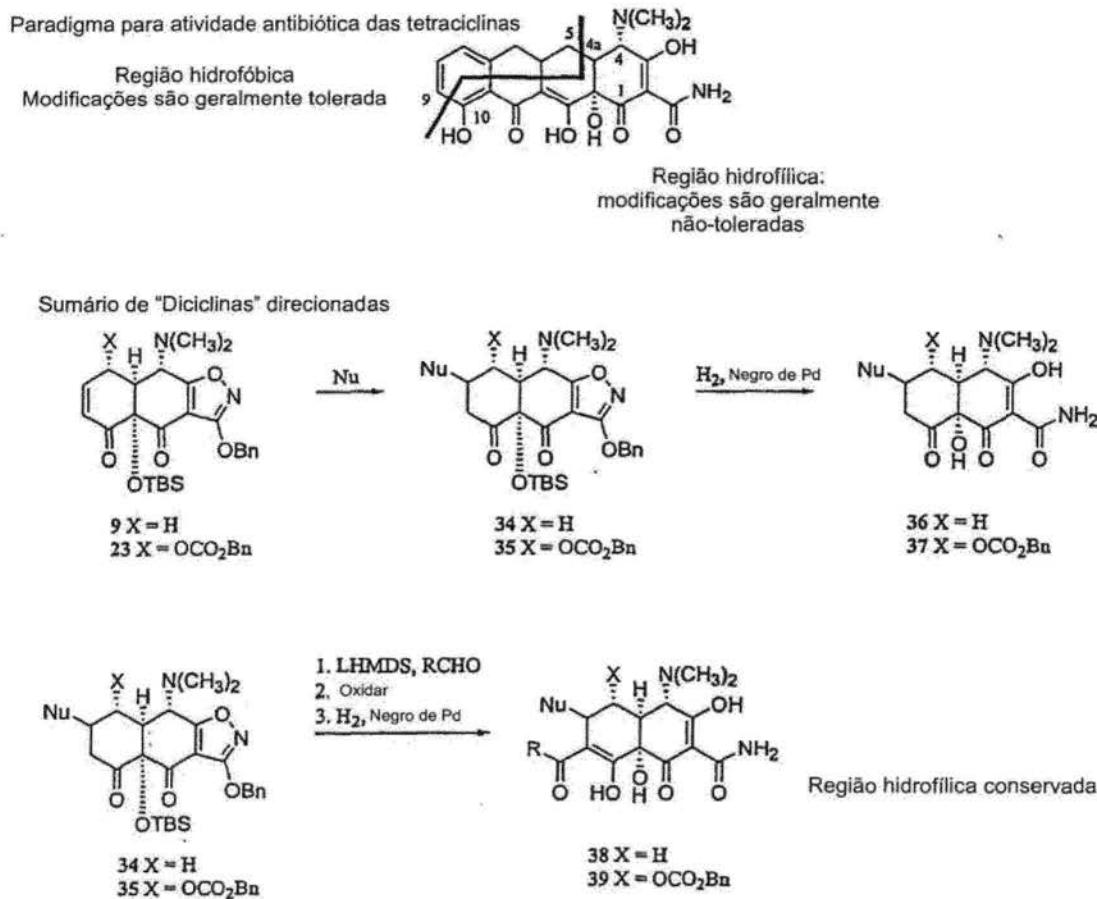


Ciclagem a partir de 32 a 33 em: (a) Akgün, E.; Glinski, M. B.; Dhawan, K. L.; Durst, T. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 2730.
(b) Dhawan, K. L.; Gowland, B. D.; Durst, T. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 922.

5/22

Fig. 6

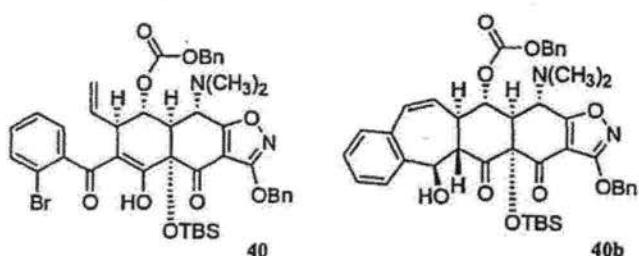
Análogos selecionados acessíveis através de síntese modular requerente



Escopo:

Nu= Qualquer nucléfilo de aquila, arila, brinila ou heterocílico suave. Por exemplo, cupratos de aquila e arila e reagentes Grignard.

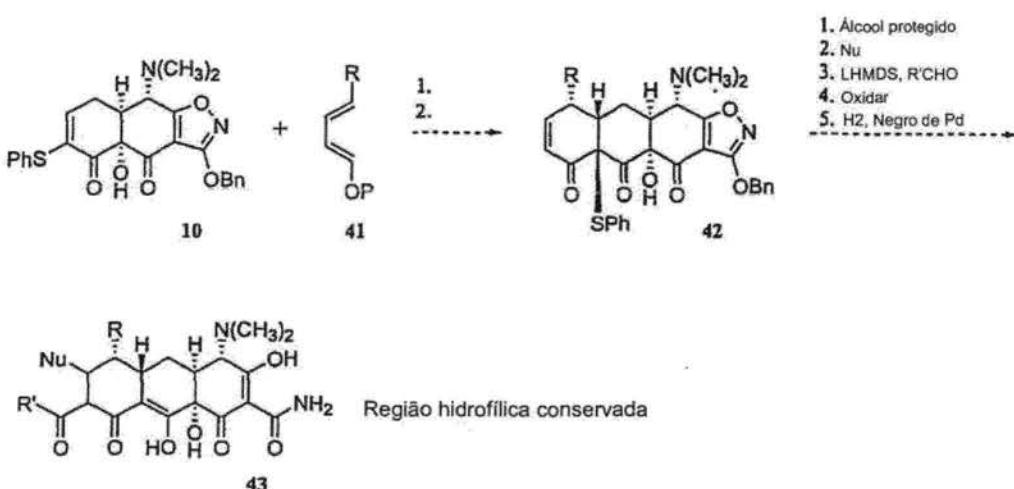
K= Qualquer estrutura alquila, arila ou heterocíclica. Basicamente qualquer coisa que não tenha prótons ácidos.



6/22

Fig.7

Sumário de "Triciclinas"



Escopo:

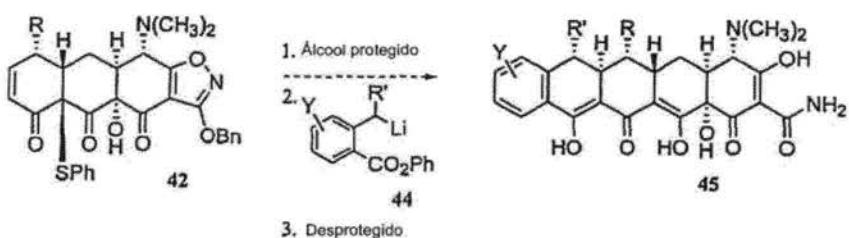
Nu= Qualquer nucléfilo de aquila, arila, vinila ou heterocílico suave. Por exemplo, cupratos de aquila e arila e reagentes Grignard.

R= Grupo aquila ou substituído estericamente não-remanescente. Arila menos aceitável.

R'= Qualquer estrutura aquila, arila ou heterocíclica. Basicamente qualquer coisa que não tenha prótons ácidos.

Fig.8

Sumário da "Pentaciclina" direcionada



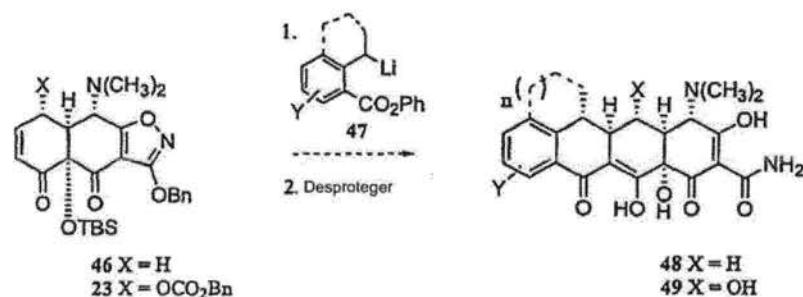
Escopo:

Igual as outras reações Michael Dieckmann

7/22

Fig.9

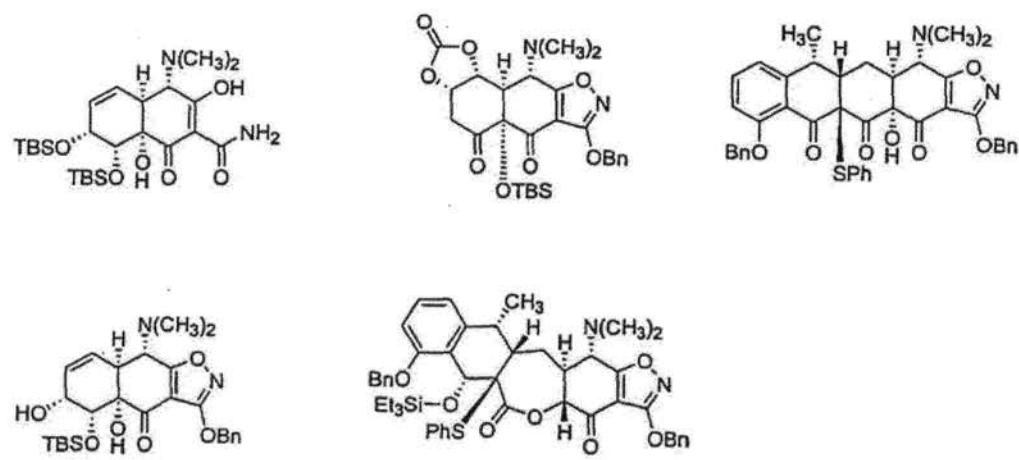
Sumário da "Pentaciclina em Ponte" direcionadas



Escopo:
Igual as outras reações Michael Dieckmann

Fig.10

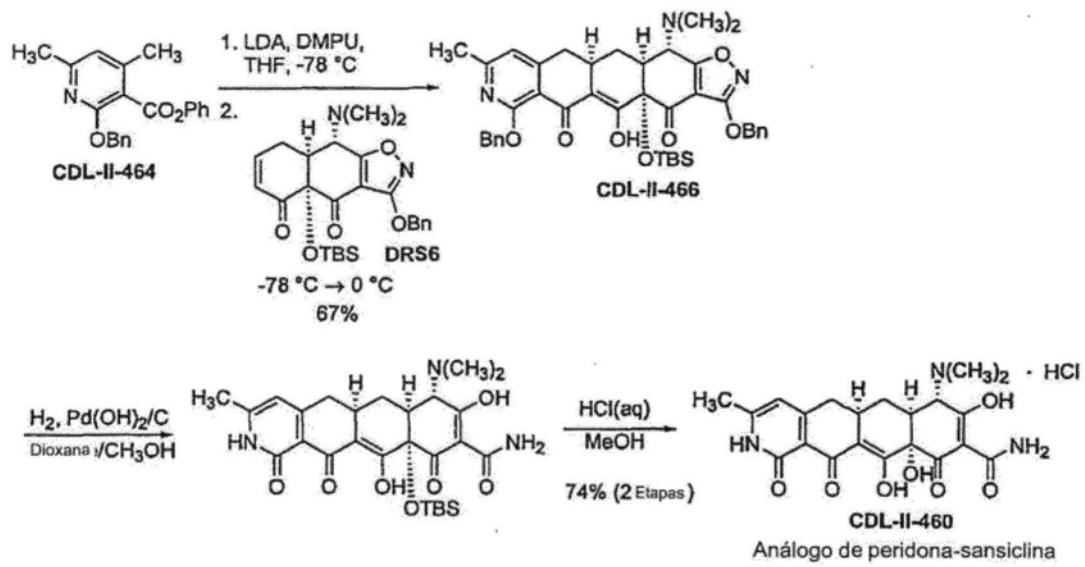
Compostos sintetizados como plataformas de análogo potenciais



8/22

Fig. 11

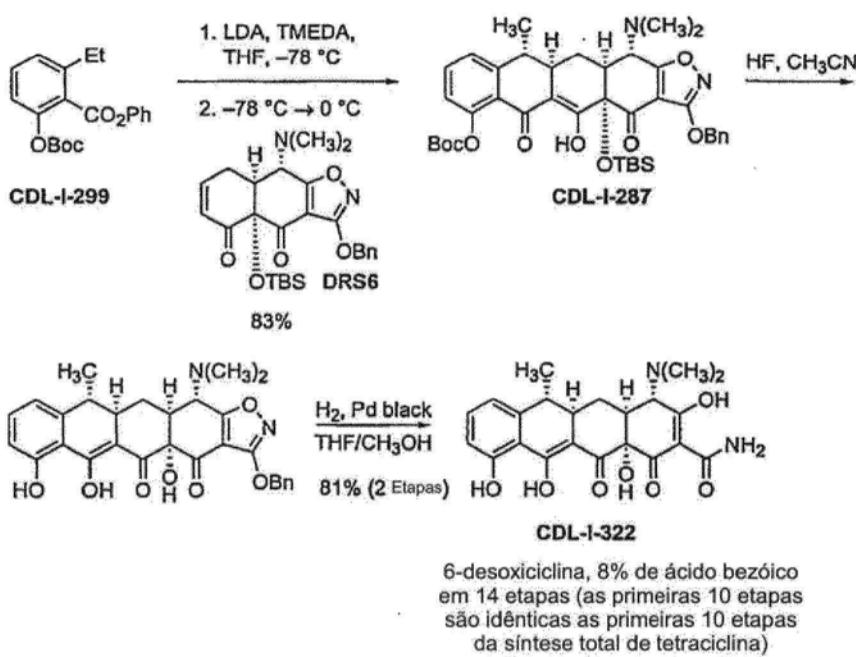
Síntese total de um análogo de pirodona sansiclina



9/22

Fig.12

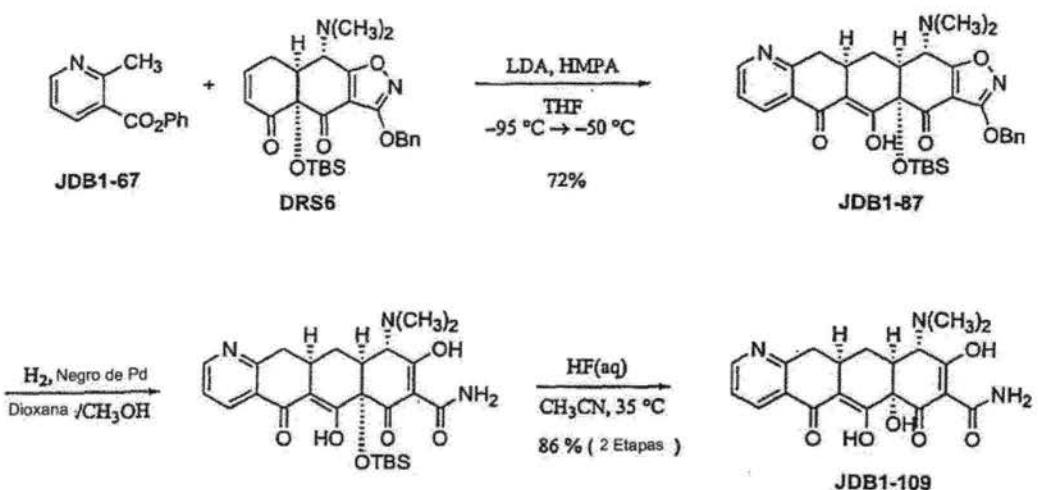
Síntese total de um análogo de pirodona sansicicina



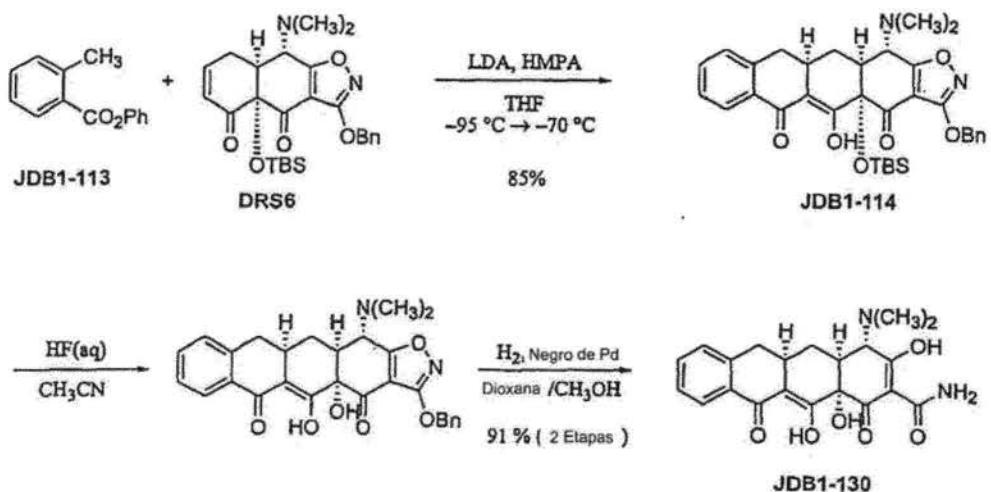
10/22

Fig. 13

A. Síntese de 7-Aza-10-desoxisanciclina



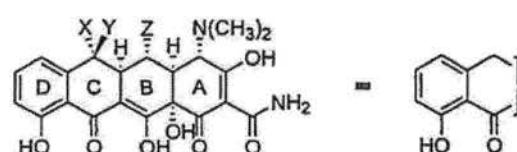
B. Síntese de 10-desoxisanciclina



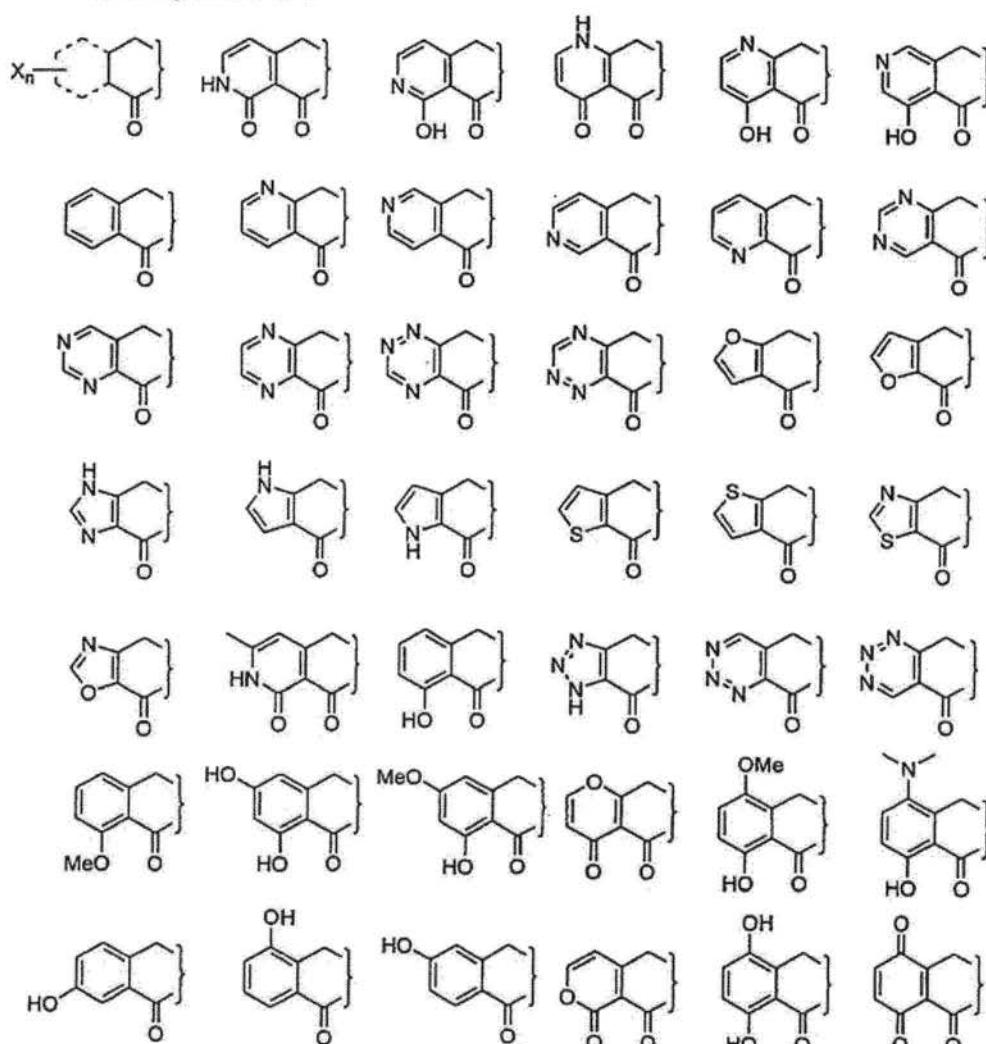
11/22

Fig. 14A

Estruturas Representativas



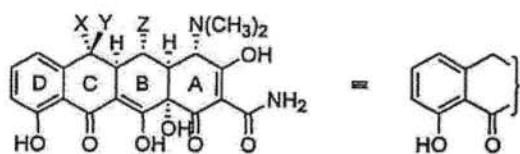
Modificações de anel-D



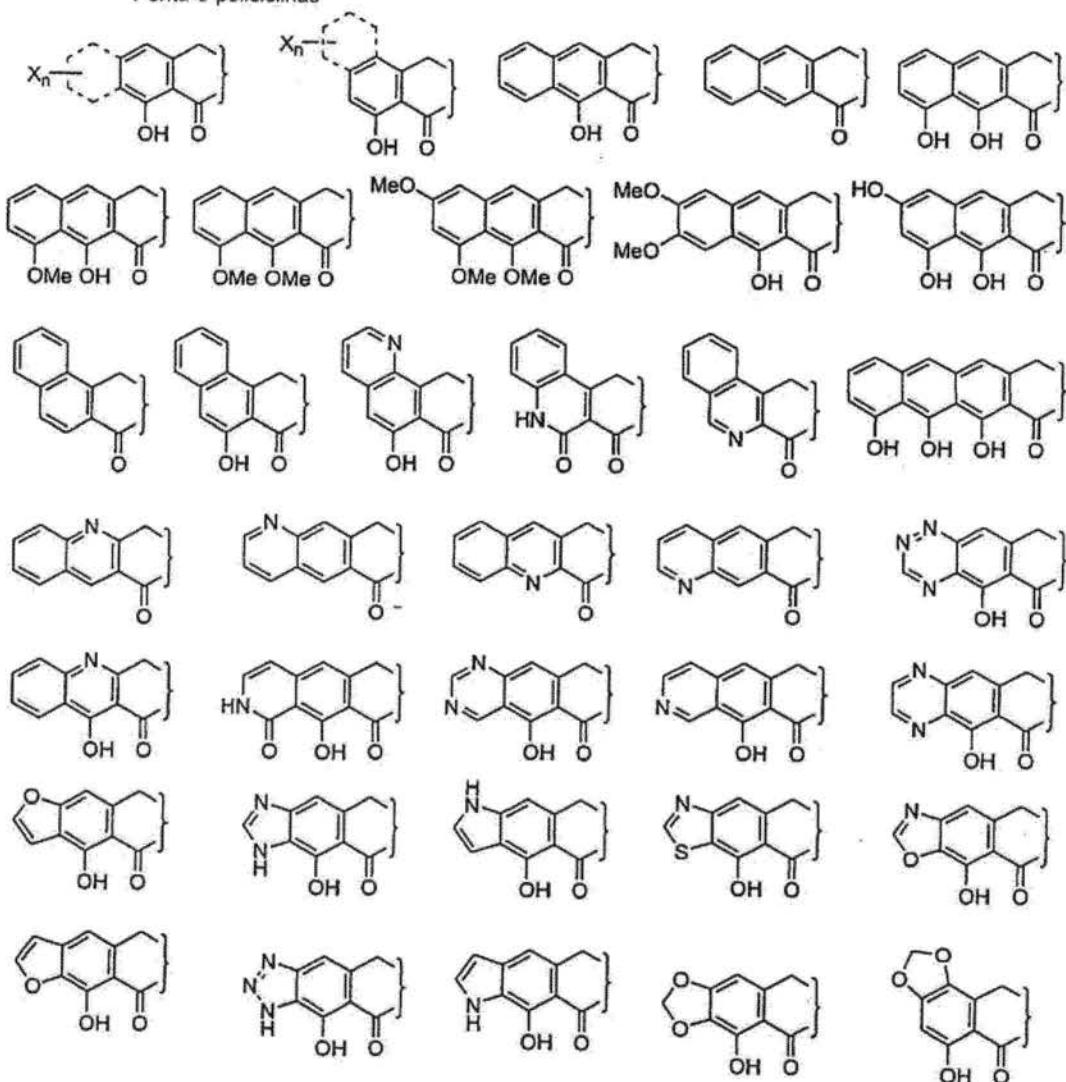
12/22

Fig. 14B

Estruturas Representativas



Penta-e-polyciclinas



13/22

Fig. 15

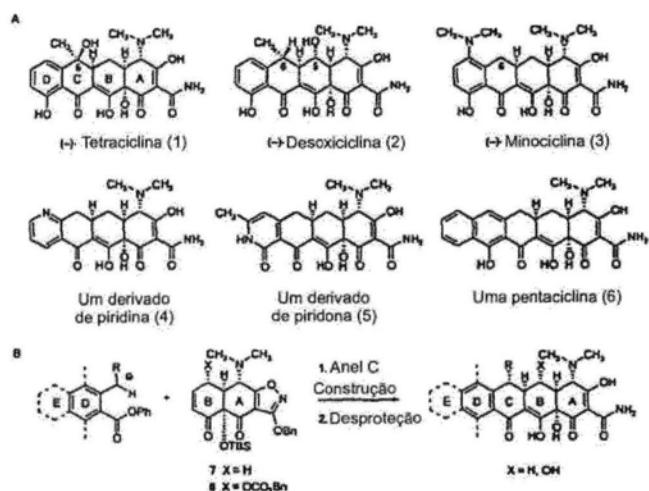
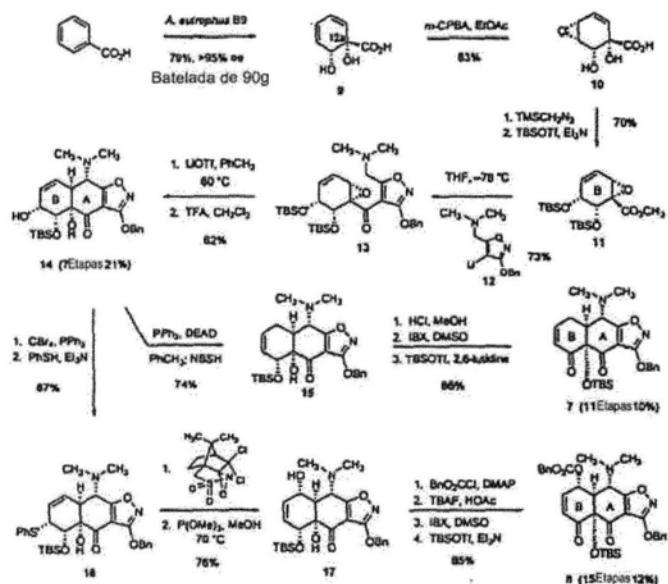
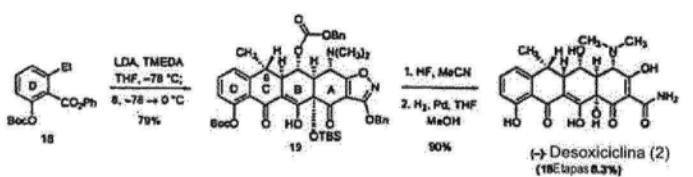


Fig. 16



14/22

Fig. 17

15/22

Fig. 18

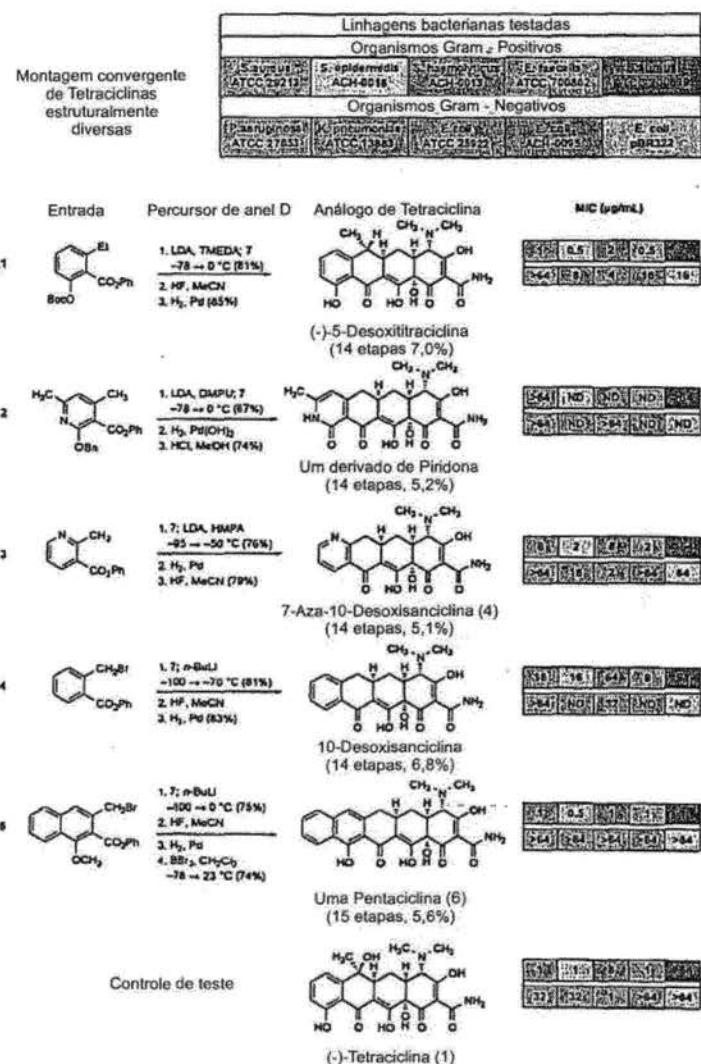


Fig. 19

Um aduto de Michael Cristalino

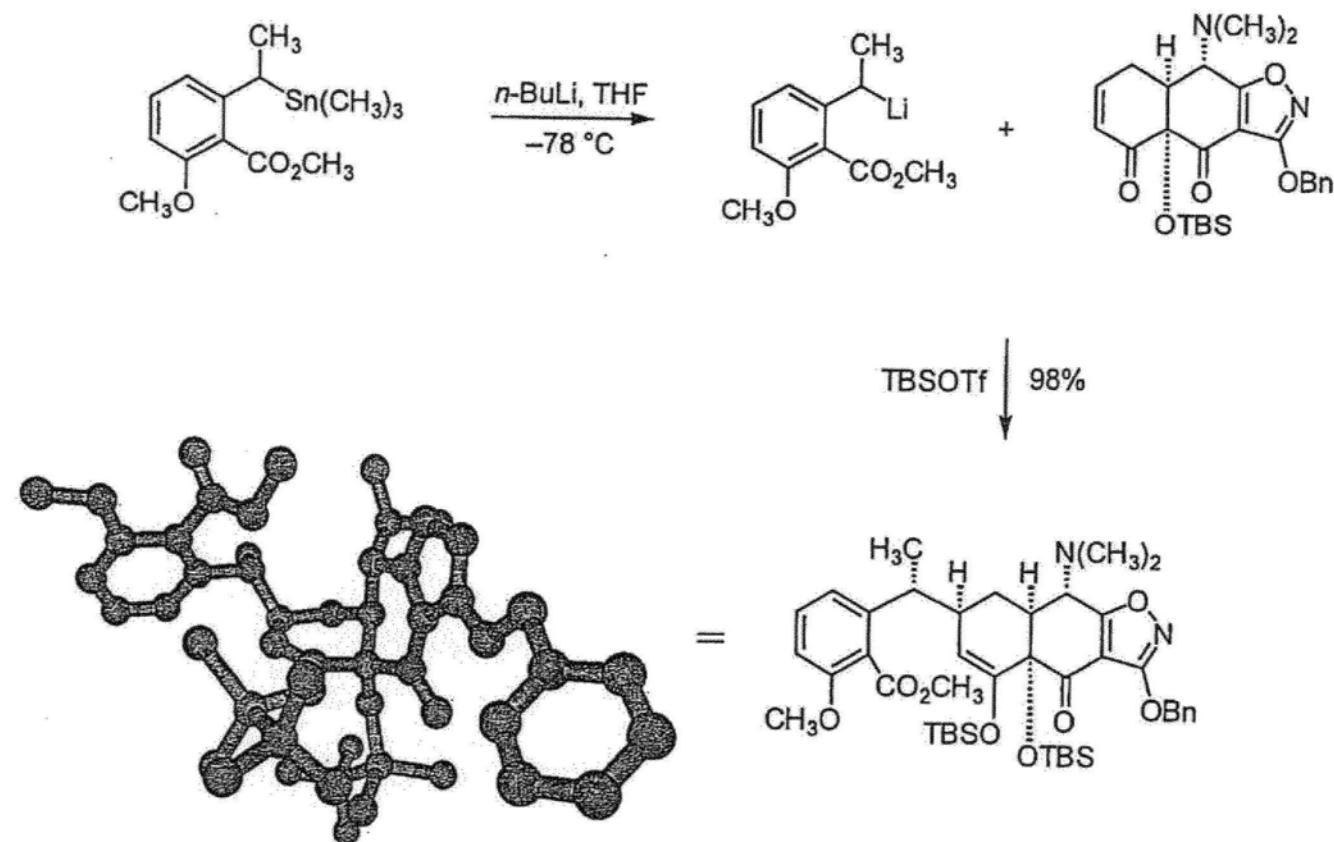
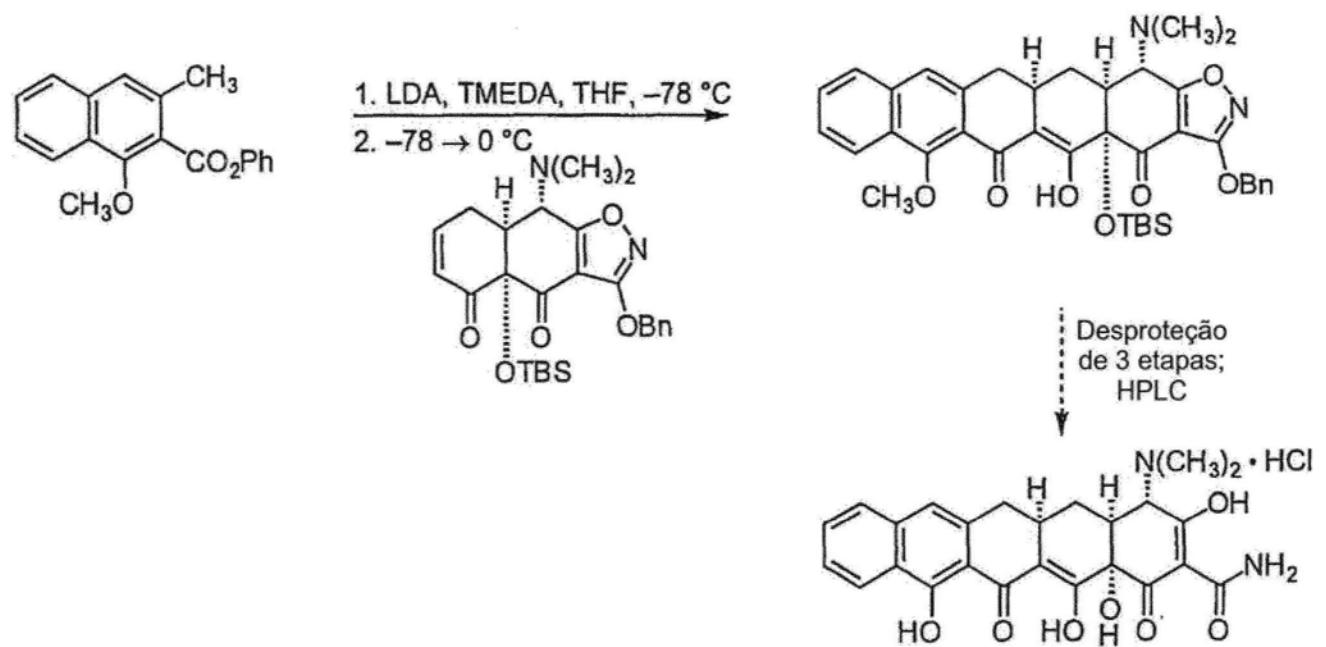


Fig. 20

Síntese de uma Pentaciclina



17/22

18/22

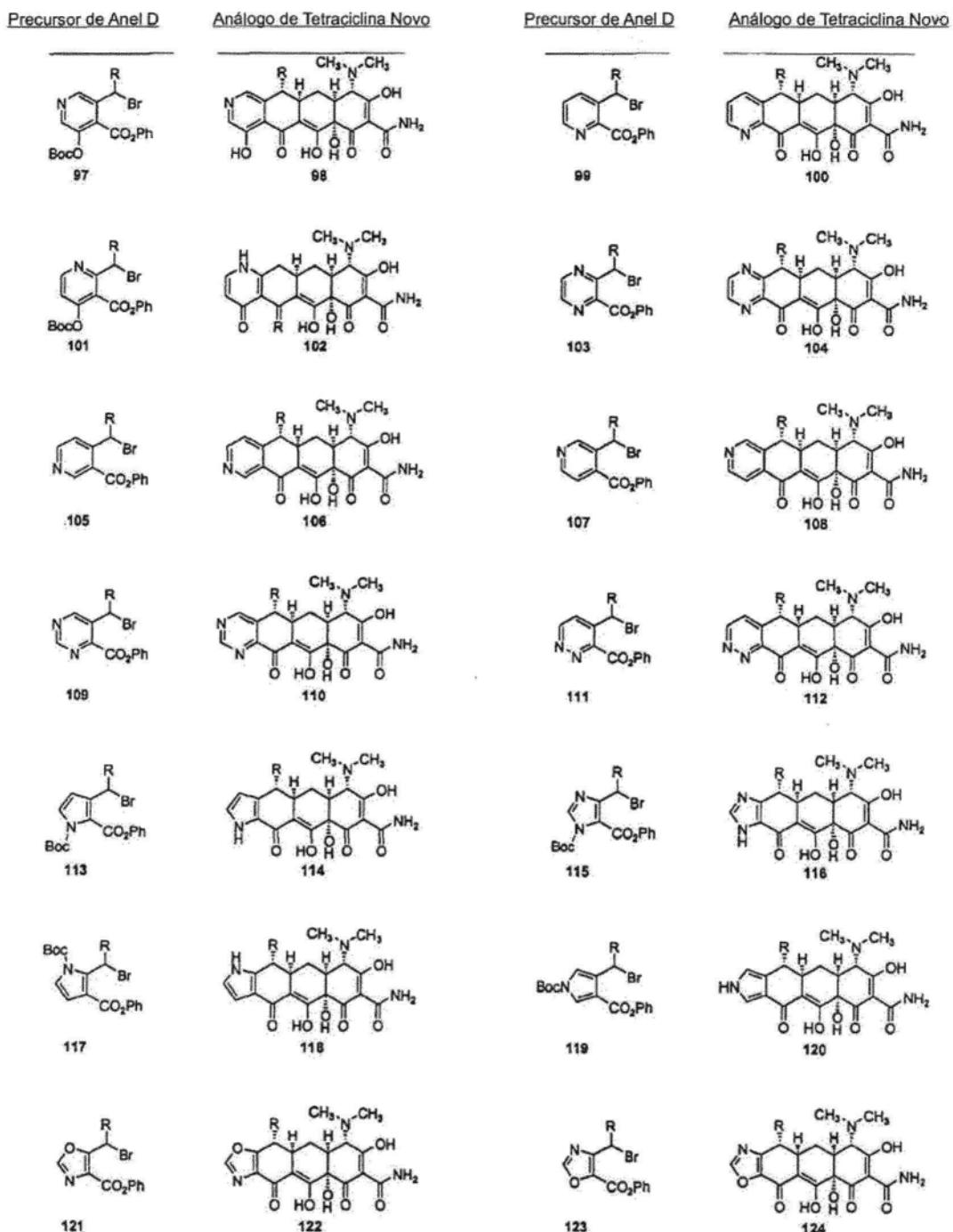


Fig.21A

19/22

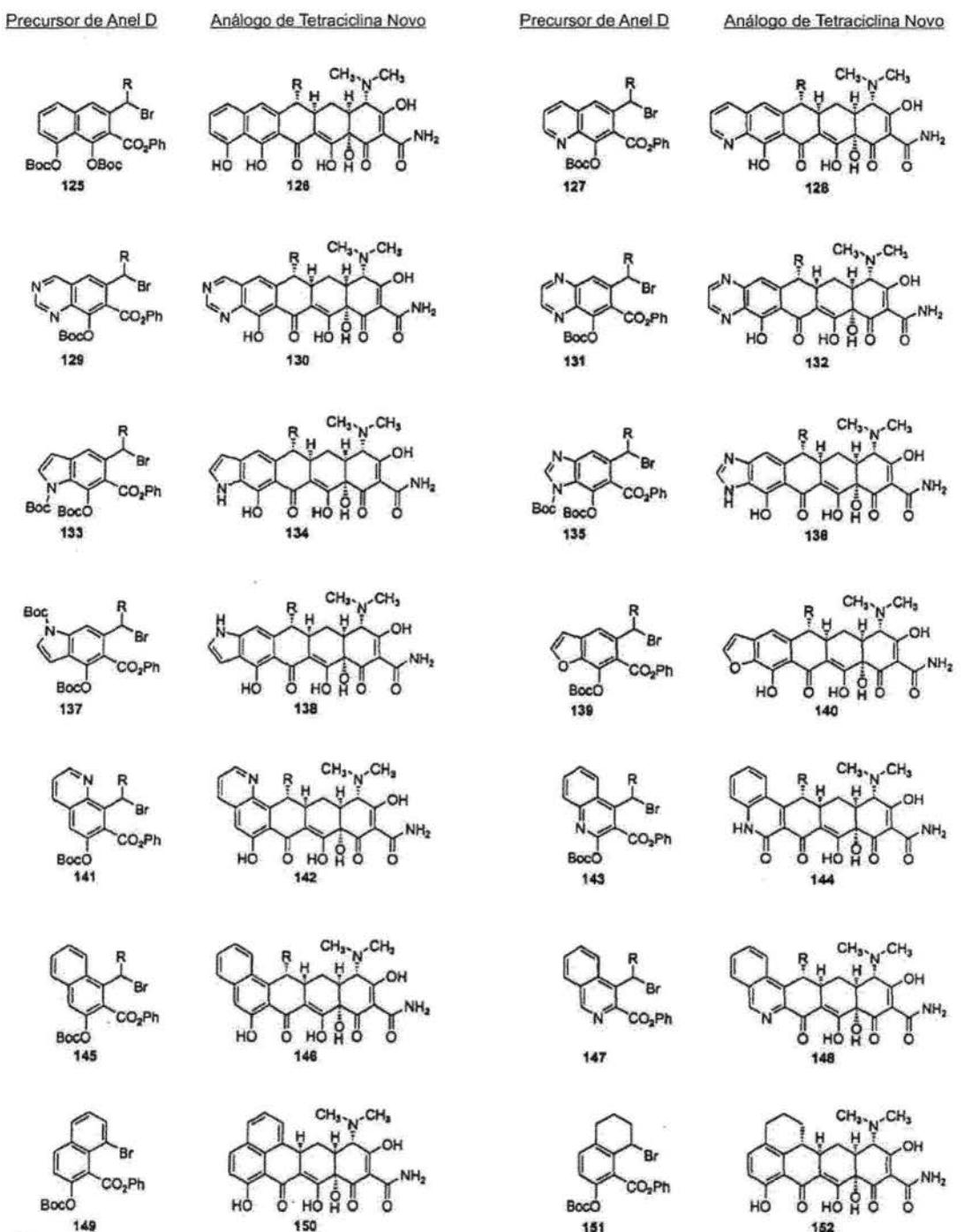


Fig.21B

20/22

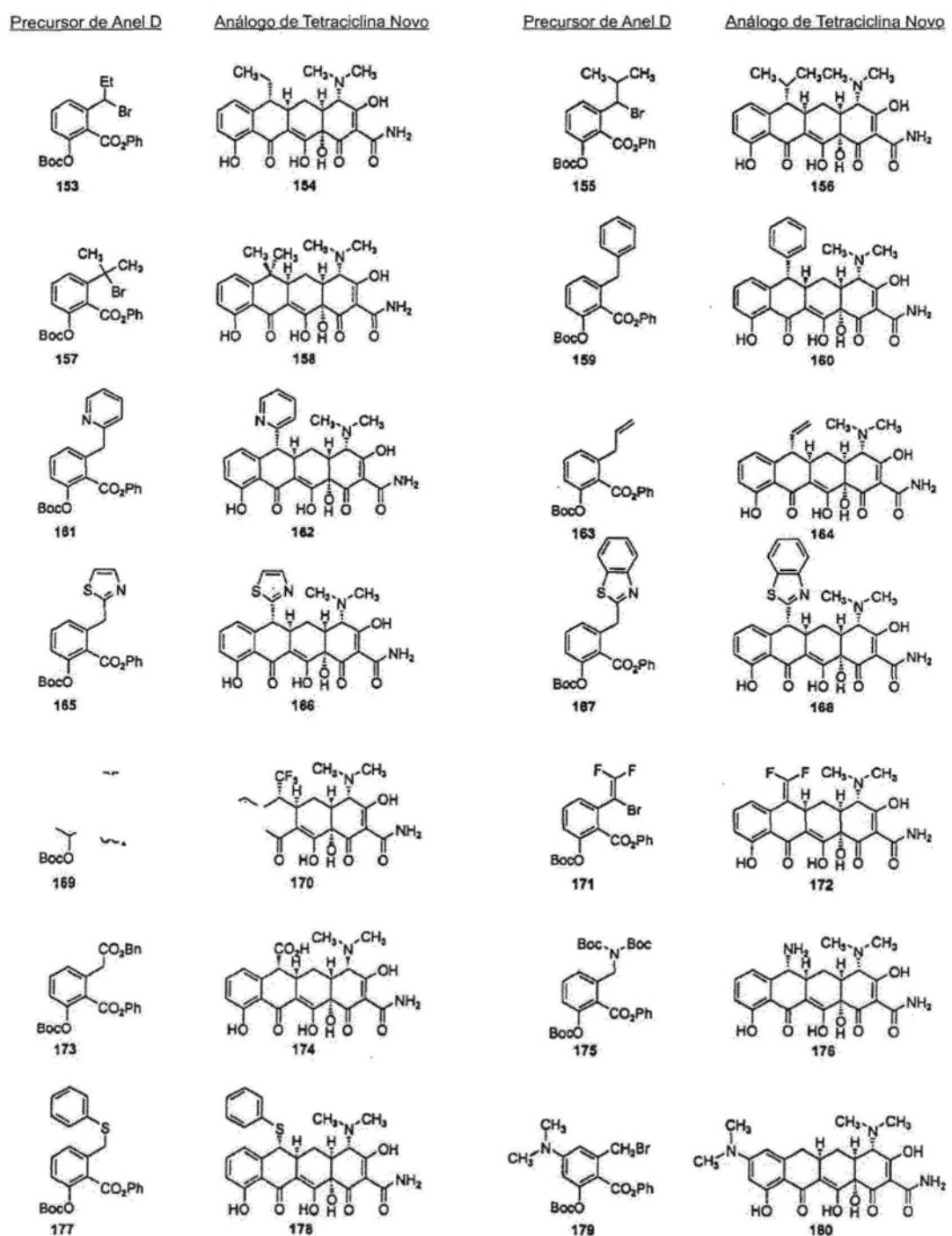
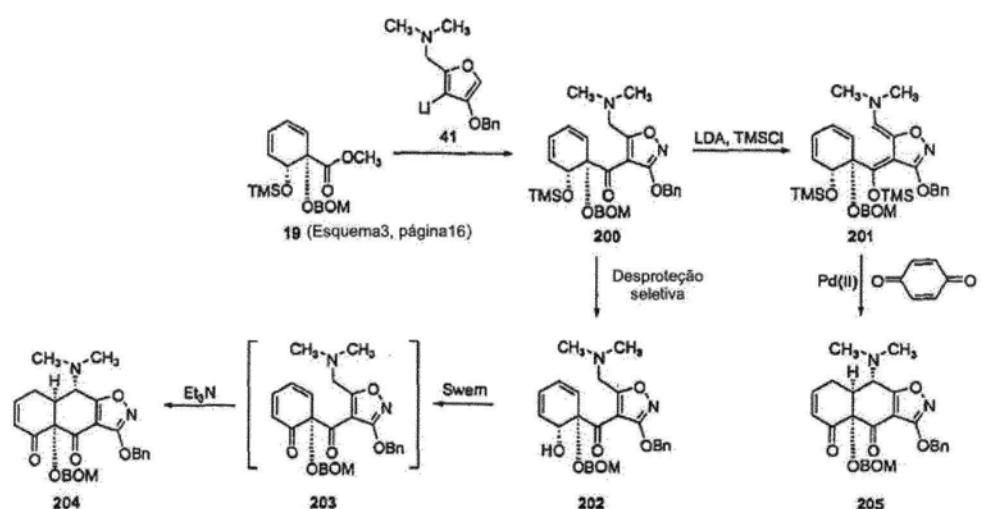
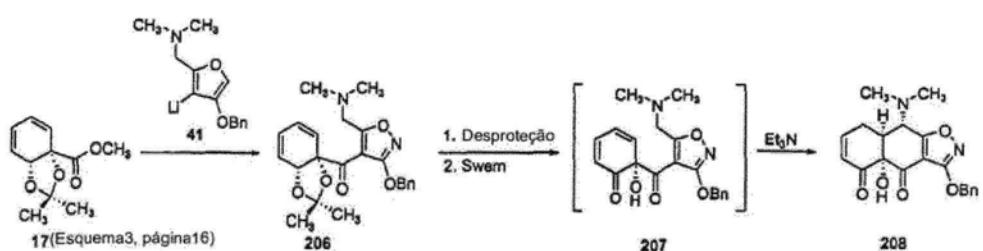
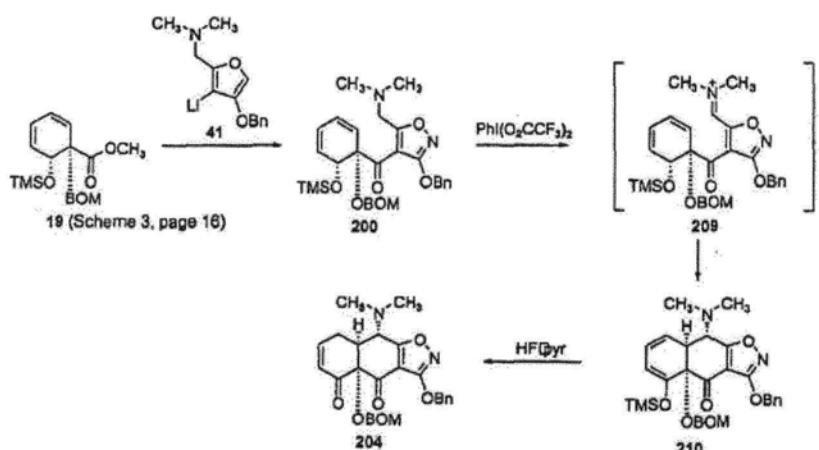


Fig.21C

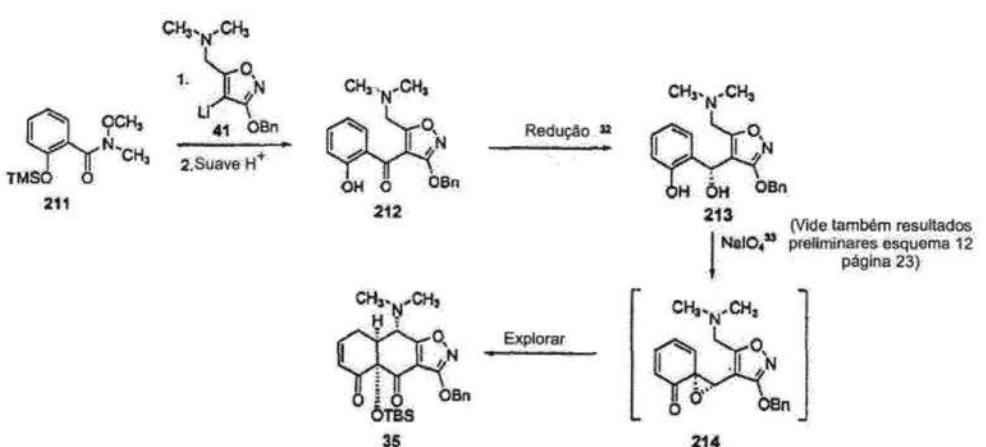
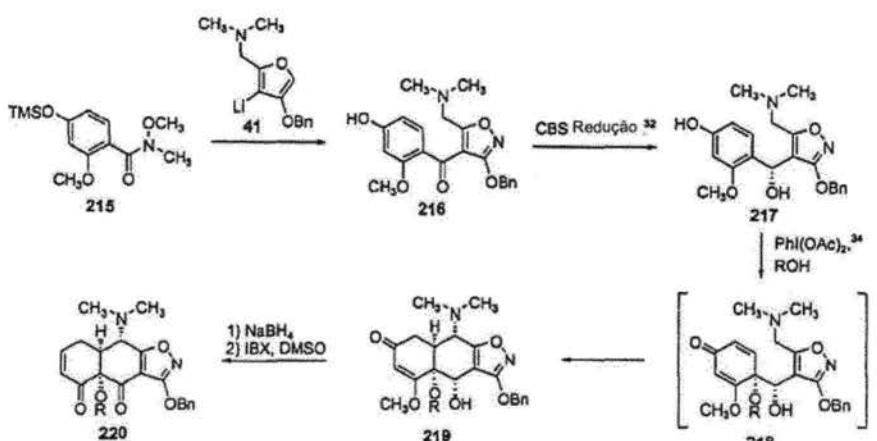
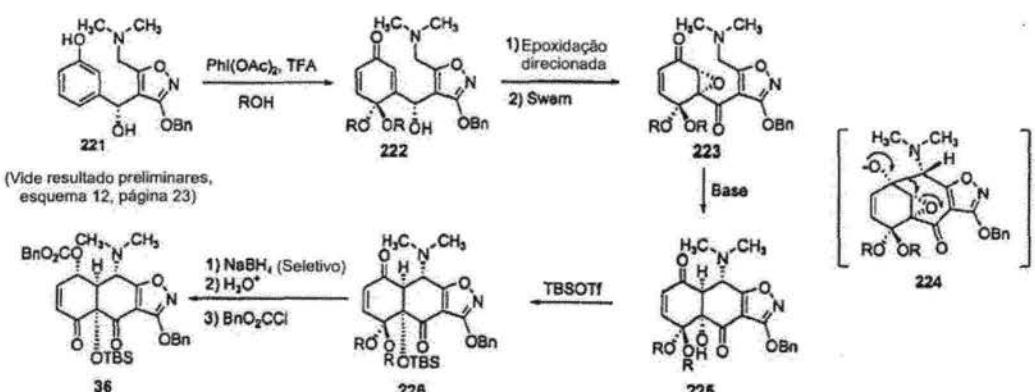
21/22

Sequências alternativas para Percursos de Enona AB a partir de ácido 15,2R-cis-Desidrox-Benzóico

A.**B.****C.****Fig.22**

22/22

Novas vias para Precursors AB que não envolvem Didroxilização Microbiana de Ácido Benzóico

A.**B.****C.****Fig.23**