



Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Química

**ADIÇÃO DE ALILSILANO QUIRAL
A ALDEÍDOS QUIRAIS α -METIL- β -ALCOXI
SUBSTITUÍDOS**

Dissertação de Mestrado

Rosana Aparecida Giacomini

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

agosto/1998

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

UNIDADE	IA
N.º CHAMADA:	7101 CAMP
V.	9.2.1998
TCMBO BC/	37552
PROC.	229/99
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	29/04/98
N.º CPD	400.122.86.F.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP

Giacomini, Rosana

G346a Adição de ailsilano quiral a aldeídos quirais α -Metil- β -alcoxi substituídos / Rosana Giacomini. -- Campinas, [SP : s.n.], 1998.

Orientador: Luiz Carlos Dias.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química.

1. * Transmetalacão. 2. * Indução assimétrica 1,4. 3. Diastereosseletividade. I. Dias, Luiz Carlos. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Agradecimentos especiais:

- **Ao Senhor Deus por tudo.**
- **Aos meus pais Pedro e Emília por todo amor, carinho, dedicação e apoio.**

"Ainda que eu falasse as línguas dos homens e dos anjos, e não tivesse AMOR, seria como o metal que soa ou como o sino que tine.

E ainda que tivesse o dom de profecia, e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência, e ainda que tivesse toda a fé, de maneira tal que transportasse os montes, e não tivesse AMOR, nada seria.

E ainda que distribuísse toda a minha fortuna para sustento dos pobres, e ainda que entregasse o meu corpo para ser queimado, e não tivesse AMOR, nada disso me aproveitaria."

I Coríntios, 13:1-3

Agradecimentos

- Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Dias pela orientação, amizade, dedicação e compreensão.
- Às preciosas reuniões de grupo promovidas pelo Prof. Luiz que contribuíram muito para a minha formação profissional.
- A todos os companheiro de laboratório: Paulo Roberto, Luciana Gonzaga, Márcio, Helena, Andrea, Edilson, Carol, Rosana Zanetti, Aninha, Luciana Jardim, Osana, Simone, Débora, pela amizade e excelente convivência.
- Ao Paulo Roberto pela colaboração em alguns trabalhos.
- Aos Profs. Ronaldo Aloise Pilli, Carlos Roque Duarte Correia e Fernando Antonio Coelho pelo empréstimo de alguns reagentes.
- Ao Paulo César Miranda pelas preciosas discussões sobre química e amizade.
- À Silvana, Priscila e Ítalo pela amizade.
- À técnica Valéria pela ajuda.
- Às técnicas do RMN, Paula Pilli, Sonia Fanelli e Sonia Crisostomo pelos espectros.
- Ao amigo Nelson da biblioteca.
- À todas as pessoas do Instituto de Química, que de alguma forma contribuíram para a elaboração deste trabalho.
- Ao Célio, Ana, Daniel e Fernanda por cuidar de Rhyanna, Pepita e Meg-Mi para mim.
- Ao Reginaldo que me ajudou a chegar aqui.
- À Roberta que me acolheu na chegada.
- À Inez 'Dete' pela amizade sempre presente, mesmo distante.
- Ao CNPq e FAPESP pelo auxílio financeiro.

Abreviações utilizadas

Técnicas:

CG-EM - Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de Massa

COSY - Correlação homonuclear ^1H - ^1H

HOMO - orbital molecular ocupado de energia mais alta

HMQC - Correlação heteronuclear ^1H - ^{13}C

IV - Infra-vermelho

LUMO - orbital molecular desocupado de energia mais baixa

NOESY - Interação espacial ^1H - ^1H

Rf - índice de retenção

RMN ^1H - Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN ^{13}C - Ressonância magnética nuclear de carbono 13

TLC - cromatografia de camada delgada

Reagentes, solventes, grupos protetores e grupos substituintes:

Ac - Acetila

Bn - Benzila

Bu - butila

DIBALH - hidreto de di-isobutil-alumínio

DMAP - 4-dimetil amino-piridina

DMSO - dimetilsulfóxido

DDQ - 1,2-dicloro-4,5-diciano-benzoquinona

Et - etila

Et₃N - trietilamina

LiDBB - lítio-4,4'-diterc-butil-bifenil

Me - metila

Nu - nucleófilo

PCC - clorocromato de piridínio

Ph - fenila

PMB - p-metoxibenzila

TBAF - fluoreto de n-tetrabutílamônio

TBDPS - terc-butildifenilsilila

TBS - terc-butildimetilsilila

THF - tetraidrofurano

TMS - trimetilsilila

Ts - Tosila

Símbolos:

D - deutério

d - dubleto

dd - duplo dubleto

ddd - duplo duplo dubleto

ddt - duplo duplo tripleto

dt - duplo tripleto

δ - deslocamento químico

E (entgegen), *Z* (zusammen) - descritores estereoquímicos para alcenos.

²*J* - constante de acoplamento a duas ligações

³*J* - constante de acoplamento a três ligações

lk, *ul* - descritores de aproximação de uma molécula quiral a um reagente com faces diastereotópicas.

q - quarteto

quint - quinteto

R, *S* - descritores estereoquímicos no sistema CIP (Cahn-Ingold-Prelog)

Re, *Si* - descritores de faces heterotópicas.

s - singleto

sext - sexteto

sl - singleto largo

t - tripleto

td - triplo dubleto

Índice

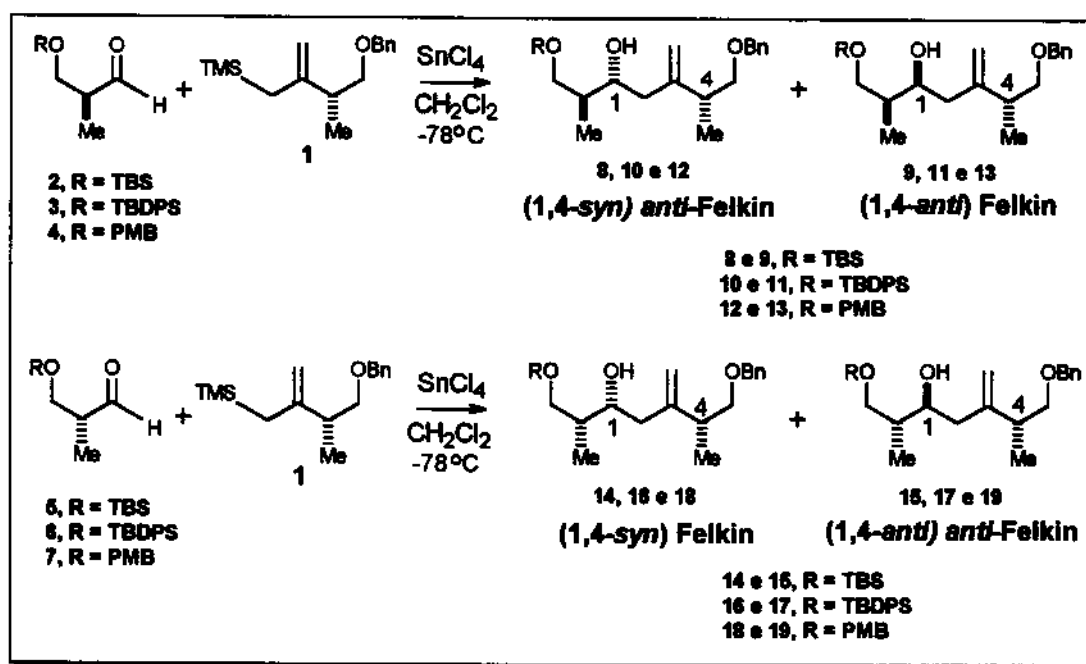
1. Resumo
2. Introdução - 1
 - 2.1. Dupla-diaстереодiferenciação - 2
 - 2.2. Indução assimétrica na construção estereosseletiva da ligação C-C - 3
 - 2.3. Ácidos de Lewis e grupos de proteção na indução assimétrica - 9
 - 2.3.1. Ácidos de Lewis - 9
 - 2.3.2. Grupos protetores - 11
 - 2.4. Aplicações da indução assimétrica na síntese estereosseletiva - 13
 - 2.5. Alilsilanos - 18
 - 2.5.1. Obtenção de alilsilanos - 19
 - 2.5.2. Reatividade dos alilsilanos - 22
3. Objetivos - 25
4. Desenvolvimento - 27
 - 4.1. Preparação do alilsilano quiral - 27
 - 4.2. Preparação dos aldeídos quirais α -metil- β -OTBS - 32
 - 4.2.1. Preparação do aldeído (*S*)-2 - 32
 - 4.2.2. Preparação do aldeído (*R*)-5 - 34
 - 4.3. Preparação dos aldeídos quirais α -metil- β -OTBDPS (*S*)-3 e (*R*)-6 - 35
 - 4.4. Preparação dos aldeídos quirais α -metil- β -OPMB - 37
 - 4.4.1. Preparação do isômero (*S*)-4 - 38
 - 4.4.2. Preparação do isômero (*R*)-5 - 39
 - 4.5. Preparação do aldeído aquiral com TBS - 40
 - 4.6. Preparação do aldeído aquiral com PMB - 41
5. Resultados e discussões - 42
 - 5.1. Estudo de diastereosseletividade simples - 43
 - 5.1.1. Reação entre alilsilano quiral e aldeídos aquirais 47 e 50 - 44
 - 5.1.1.1. Determinação da estereoquímica relativa - 46
 - 5.1.2. Reação entre alilsilano aquiral e aldeído (*S*)-2 - 47
 - 5.2. Estudo de dupla-diaстереosseletividade - 48
 - 5.2.1. Reações entre alilsilano quiral com aldeídos quirais α -metil- β -OTBS - 49

5.2.1.1. Resultados para o aldeído (<i>S</i>)-2	49
5.2.1.1.1. Reação da metacroleína com alilsilano quiral	53
5.2.1.1.2. Determinação da proporção dos diastereoisômeros 8 e 9	55
5.2.1.1.3. Determinação da estereoquímica relativa	57
5.2.1.2. Resultados para o aldeído (<i>R</i>)-5	60
5.2.1.2.1. Determinação da proporção dos diastereoisômeros 14 e 15	61
5.2.1.2.2. Determinação da estereoquímica relativa	62
5.2.2. Reações entre alilsilano quiral com os aldeídos α -metil- β -OTBDPS	65
5.2.2.1. Resultados para o aldeído (<i>S</i>)-3	66
5.2.2.1.1. Determinação da proporção dos diastereoisômeros 10 e 11	66
5.2.2.1.2. Determinação da estereoquímica relativa	67
5.2.2.2. Resultados para o aldeído (<i>R</i>)-6	69
5.2.2.2.1. Determinação da proporção dos diastereoisômeros 16 e 17	69
5.2.2.2.2. Determinação da estereoquímica relativa	70
5.2.3. Reações entre alilsilano quiral com os aldeídos α -metil- β -OPMB	71
5.2.3.1. Racemização dos aldeídos (<i>S</i>)-4 e (<i>R</i>)-7	76
5.3. Estados de transição	77
5.4. Ozonólise	80
6. Conclusão	82
7. Bibliografia	83
8. Experimental	89
9. Espectros	

1. Resumo

Reações de adição de alilsilano quiral **1** a aldeídos quirais α -metil- β -alcoxi substituídos **2-7** mediadas por SnCl_4 em CH_2Cl_2 a -78°C , fornecem os álcoois homoalílicos **8, 10, 12, 14, 16, 18** com estereoquímica relativa 1,4-*syn* diastereosseletivamente (Esquema I). Para os aldeídos **2-7** foi variado sistematicamente o grupo protetor na posição β -alcoxi com TBS, TBDPS e PMB com a finalidade de observar a influência dos efeitos estéricos e eletrônicos. As reações foram realizadas em quatro condições diferentes.*

Esquema I - Reações entre alilsilano **1 e aldeídos α -metil- β -alcoxi substituídos.**



* a - aldeído e SnCl_4 foram misturados e após 5 min foi adicionado alilsilano. b - alilsilano e SnCl_4 foram misturados 1 h antes da adição de aldeído. c - alilsilano e aldeídos foram misturados, e então adicionado SnCl_4 . d - Alilsilano e SnCl_4 foram misturados 1 h antes da adição de uma mistura pré-formada de aldeído e SnCl_4 .

Geralmente melhores seletividades são observadas quando os aldeídos reagem com uma mistura pré-formada de alilsilano e SnCl₄ (condição b). Foi observado que os resultados independem da estereoquímica absoluta dos aldeídos, e provavelmente são influenciados pela presença do intermediário cíclico alitricloroestana formado após transmetalção entre alilsilano e SnCl₄. Os resultados para os aldeídos (*S*)-2, (*S*)-3 (Esquema II) e (*R*)-5, (*R*)-6 (Esquema III) estão descritos nas Tabelas A e B respectivamente.

Esquema II - Reações de adição entre alilsilano 1 e aldeídos (*S*)-2 e (*S*)-3.

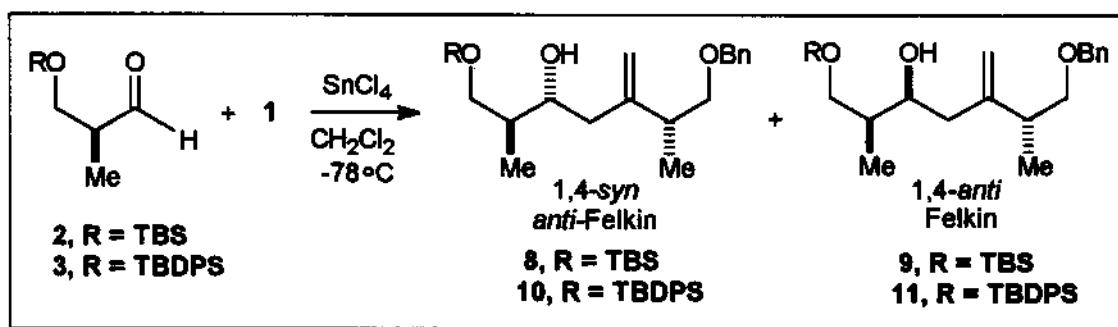


Tabela A - Resultados para os aldeídos (*S*)-2 e (*S*)-3.

Condições	R = TBS	rendimentos (%)	R = TBDPS	rendimentos (%)
	1,4-syn(8):1,4-ant(9)		1,4-syn(10):1,4-ant(11)	
a	52:48	80	85:15	61
b	90:10	70	82:18	35
c	83:17	87	90:10	72
d	84:16	75	54:46	40

Esquema III - Reações de adição entre aliilsilano 1 e aldeídos (R)-5 e (R)-6.

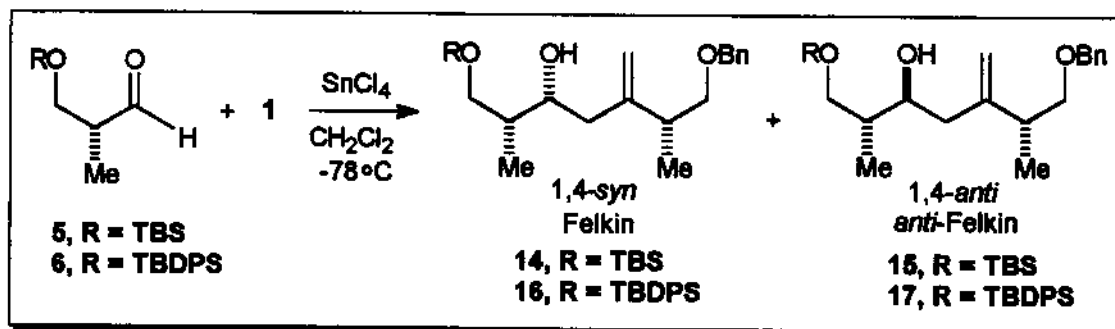
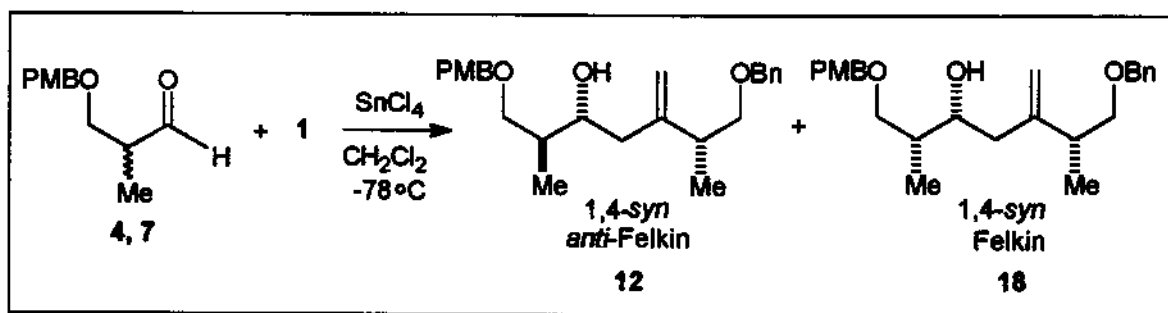


Tabela B - Resultados para os aldeídos (R)-5 e (R)-6.

Condições	R = TBS	rendimentos (%)	R = TBDPS	rendimentos (%)
	1,4-syn(14):1,4-ant(15)		1,4-syn(16):1,4-ant(17)	
a	75:25	90	91:09	54
b	90:10	92	92:08	90
c	85:15	95	89:11	83
d	68:32	66	72:28	36

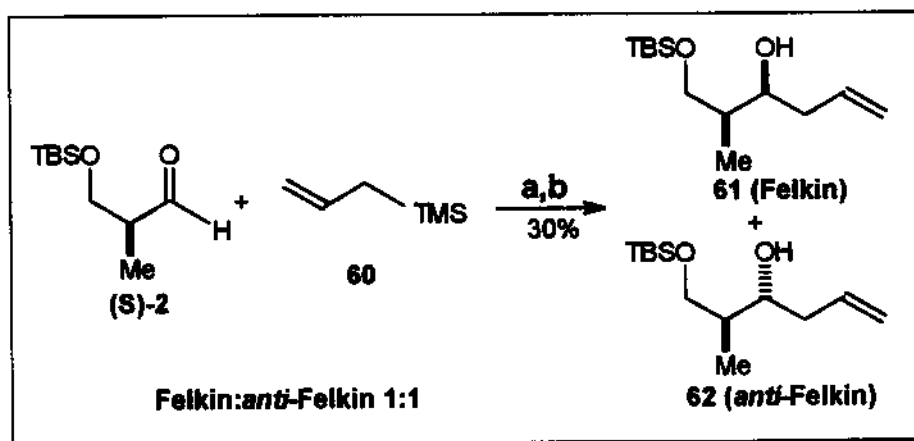
Para os aldeídos (S)-4 e (R)-7 protegidos com PMB, ocorreu racemização praticamente total nas condições utilizadas, formando uma mistura de aproximadamente 1:1 dos diastereoisômeros 12 e 18 com rendimentos entre 40 a 92% , independente do aldeído enantiomérico utilizado, Esquema IV.

Esquema IV - Reações de adição entre aliilsilano 1 e aldeídos (R)-4 e (S)-7.

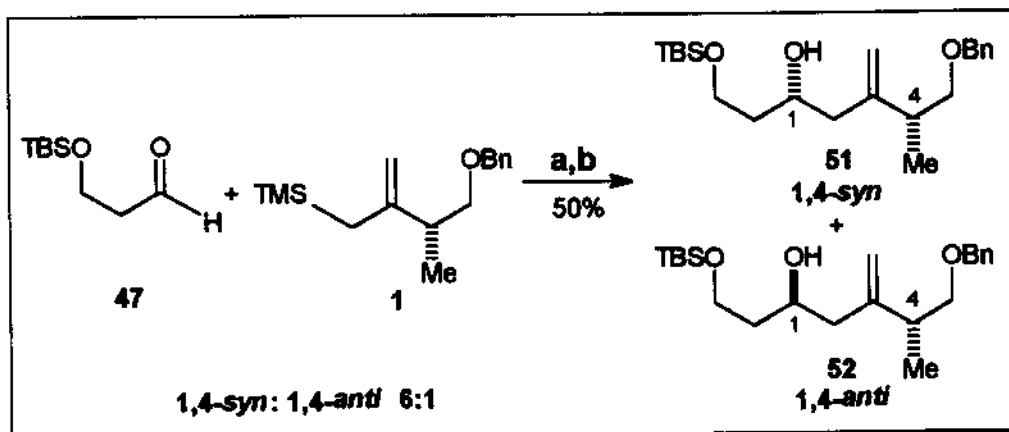


Também foram feitas reações entre o aldeído quiral (*S*)-2 com aliilsilano aquiral 60 (Esquema V) e aldeído aquiral 47 com aliilsilano 1 (Esquema VI) para verificar a influência das seletividades faciais intrínsecas de cada reagente. Para as reações entre aldeído (*S*)-2 e aliltrimetilsilano 60 a seletividade foi de aproximadamente 1:1 com baixos rendimentos (20 a 30%). Os resultados mostraram que o aldeído quiral não apresenta preferência facial para o ataque Felkin ou *anti*-Felkin. As reações entre o aldeído aquiral 47 e aliilsilano 1 forneceram os produtos 51 e 52 com seletividade 6:1 em favor do diastereoisômero 1,4-*syn* em 50% de rendimento. Estes resultados mostram que o aliilsilano prefere a adição pela face *Re* do aldeído, tornando-se um elemento chave importante no controle da diastereosseletividade.

Esquema V - Reação de adição entre aliilsilano 60 e aldeído (*S*)-2.



Esquema VI - Reação de adição entre aliilsilano 1 e aldeído 47.

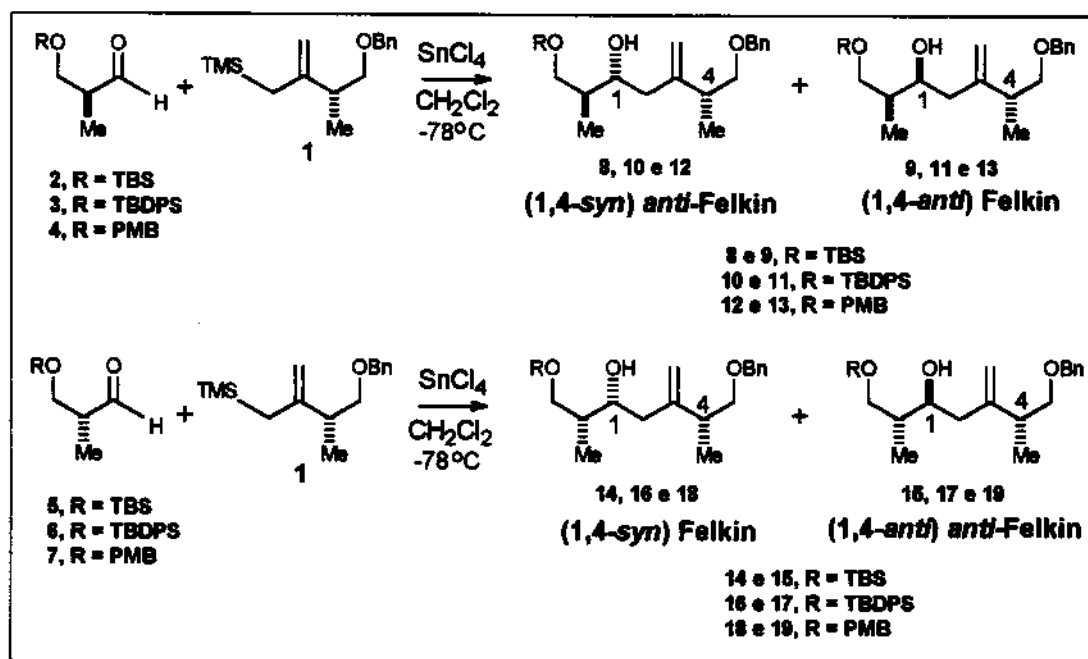


As determinações de estereoquímica relativa foram obtidas dos acetonídeos derivados das reações entre aldeídos quirais e alilsilano **1**, baseando-se em constantes de acoplamento de RMN ^1H e por interações espaciais ^1H - ^1H (NOESY). A determinação da estereoquímica relativa para a reação entre aldeído aquiral **47** e alilsilano **1** foi realizada após a obtenção de um intermediário cíclico derivado de tetraidropirano.

1. Summary

Chiral allylsilane **1** reacted with chiral α -methyl- β -alkoxy-aldehydes to afford the corresponding 1,4-*syn* homoallylic alcohols **8**, **10**, **12**, **14**, **16**, **18** with good diastereoselectivities (Scheme I). Different protecting groups (TBS, TBDPS, PMB) were used in the aldehydes in order to study the influence of steric and electronic nature of these protecting groups in the reaction selectivity. Tin (IV) chloride promoted reactions of chiral allylsilane **1** with these aldehydes were carried out at 4 different conditions: **a** - aldehyde and SnCl₄ were mixed for 5 min before the addition of allylsilane; **b** - allylsilane and SnCl₄ were mixed for 1 h before the addition of a solution of the aldehyde; **c** - SnCl₄ was added to a mixture of allylsilane and aldehyde in CH₂Cl₂ at -78 °C; **d** - allylsilane and SnCl₄ were mixed for 1 h at -78 °C before the addition of a solution of the aldehyde pre-mixed with SnCl₄ at -78 °C.

Scheme 1 - Reactions between allylsilane **1 and substituted chiral α -methyl- β -alkoxy aldehydes.**



The best selectivities are observed when the reactions were carried out by transmetalation of the allylsilane **1** using tin (IV) chloride in CH₂Cl₂ at -78 °C, before addition of the aldehydes. The examples shown that the levels of π -facial selection are independent of the absolute stereochemistry of the aldehydes. The data support the notion that the stereocenter in the allylsilane is primarily responsible for the observed diastereoselection and can be explained by invoking transmetalation of the allylsilane with SnCl₄ to generate the allyltrichlorotin intermediate in which the benzyl-protected oxygen atom is coordinated intramolecularly to the electron-deficient tin. Results of reactions of allylsilane **1** with aldehydes (*S*)-**2**, (*S*)-**3** (Scheme II) and (*R*)-**5**, (*R*)-**6** (Scheme III) are summarized in Tables A and B, respectively.

Scheme II - Addition of chiral allylsilane **1 to aldehydes (*S*)-**2** and (*S*)-**3**.**

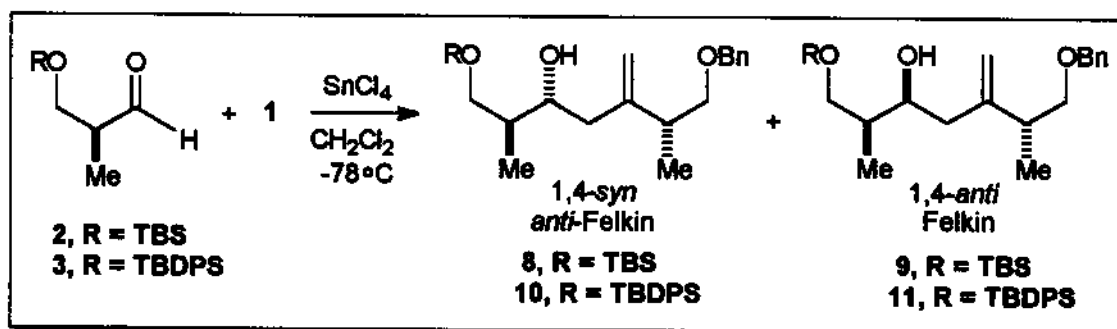


Table A - Results for the aldehydes (*S*)-2** and (*S*)-**3**.**

Conditions	R = TBS	yields (%)	R = TBDPS	yields (%)
	1,4-syn(8):1,4-anti(9)		1,4-syn(10):1,4-anti(11)	
a	52:48	80	85:15	61
b	90:10	70	82:18	35
c	83:17	87	90:10	72
d	84:16	75	54:46	40

Scheme III - Addition of chiral allylsilane 1 to aldehydes (R)-5 and (R)-6.

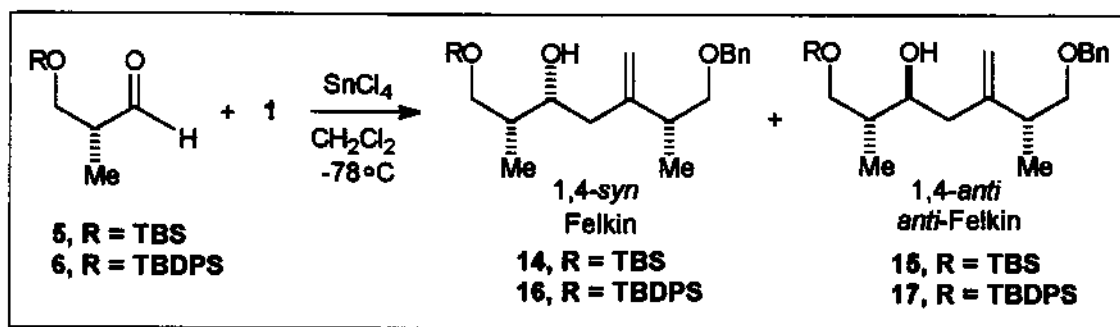
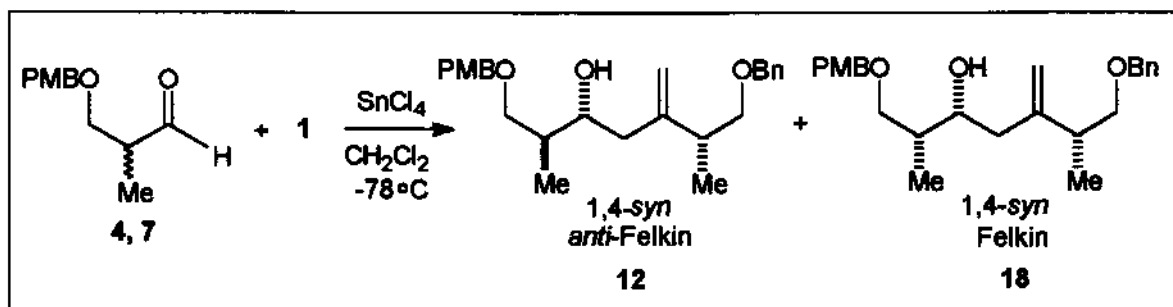


Table B - Results for the aldehydes (R)-5 and (R)-6.

Conditions	R = TBS	yields (%)	R = TBDPS	yields (%)
	1,4-syn(14):1,4-anti(15)		1,4-syn(16):1,4-anti(17)	
a	75:25	90	91:09	54
b	90:10	92	92:08	90
c	85:15	95	89:11	83
d	68:32	66	72:28	36

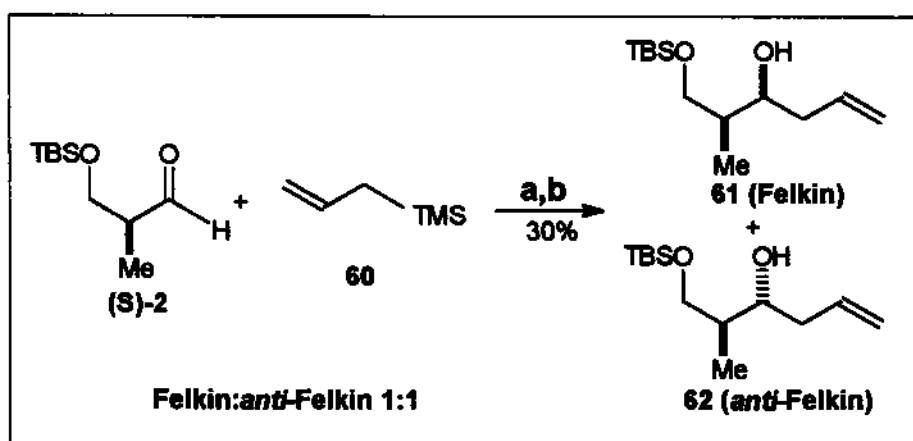
The reactions of allylsilane 1 with both aldehydes (S)-4 and (R)-7 protected with β -OPMB afforded exactly the same mixture of products 12 and 18 in a 1:1 ratio. These results can be explained by racemization of the aldehydes in the presence of SnCl₄ and selective reaction of chiral allylsilane with each enantiomer of these aldehydes, Scheme IV.

Scheme IV - Addition of chiral allylsilane 1 to aldehydes (R)-4 and (S)-7.



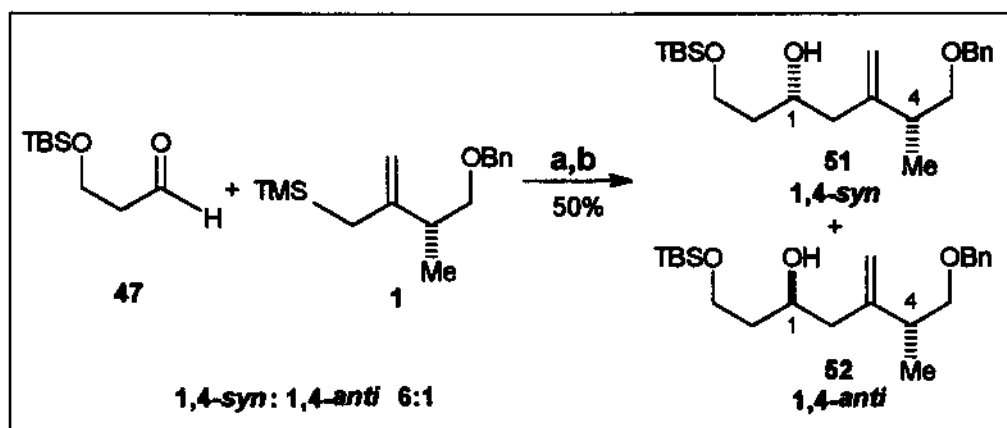
In order to check the facial selectivity of chiral α -substituted aldehydes we reacted them with commercial allyltrimethylsilane **60** under conditions **a** and **b** (Scheme V). We always isolated a 1:1 mixture of both possible diastereomers in low yields (20-30%). Based on these results we might conclude that aldehyde (*S*)-**2** has no preference for Felkin or *anti*-Felkin addition under the present reaction conditions.

Scheme V - Addition of achiral allylsilane **60 aldehyde (*S*)-**2**.**



The reaction of allylsilane **1** with achiral aldehyde **47** afforded the products **51** and **52** in 6:1 ratio (Scheme VI). Based on these results we conclude that allylsilane prefers to add to the aldehyde *Re* face affording the 1,4-*syn* product as majority.

Scheme VI - Addition of chiral allylsilane **1 to aldehyde **47**.**



The relative stereochemical assignment of the homoallylic alcohols **8/10** and **14/16** was based on the ^1H NMR coupling constant analysis of the derived cyclic p-methoxybenzylidene acetals. In some instances the relative ring stereochemistry was further supported by ^1H - ^1H NOESY measurements. The stereochemical assignment of compound **51** was determined through analysis of the coupling constants in the ^1H NMR spectrum of the corresponding tetrahydropyran derivative.

2. Introdução

Um dos maiores desafios no campo da química orgânica sintética, é o controle da estereoquímica em sistemas acíclicos. Uma alternativa promissora envolve a utilização de reagentes organometálicos alílicos. Embora muitas investigações tenham sido efetuadas e vários tipos de reações estereosseletivas foram desenvolvidas, a maioria delas visa o estudo da quiralidade e da coordenação do metal (reagente e/ou ácido de Lewis) no substrato carbonílico (aldeído). Há, no entanto, um número limitado de relatos envolvendo o uso de um sítio de coordenação no reagente alílico.

A preparação de álcoois homoalílicos através da reação de um reagente organometálico alílico com compostos carbonílicos é um dos processos mais importantes em síntese orgânica. Estes reagentes desempenham um papel complementar ao do processo envolvendo reações de condensação aldólica, e conseqüentemente estão entre os reagentes organometálicos mais importantes para a formação de ligações carbono-carbono. A incorporação de convergência na construção de moléculas complexas de produtos naturais requer que unidades de propionato e acetato devam ser unidas em algum ponto da síntese.¹ A reação de adição de alilsilanos quirais a aldeídos quirais consiste em um método atraente para a união convergente destes fragmentos.

Para prever a viabilidade de reações deste tipo, é necessário que sejam identificados os elementos chave de controle em cada um dos reagentes quirais e o entendimento de como estes fatores influenciam o controle da estereoquímica da ligação formada.

2.1. Dupla-diastereodiferenciação

É possível uma melhora significativa na diastereosseletividade quando se utiliza a síntese assimétrica dupla ou dupla-diastereodiferenciação. Quando os dois reagentes são quirais, ambos podem influenciar a estereoquímica absoluta do novo centro estereogênico formado.

Dois fatores determinantes associados com a quiralidade dos parceiros de reação individuais podem influenciar a estereoquímica do novo centro formado quando estes reagentes são combinados. Neste caso, os dois reagentes (nucleófilo e eletrófilo) quirais podem fornecer os seguintes resultados: a) quando as preferências diastereofaciais intrínsecas do eletrófilo e nucleófilo são cooperativas favorecendo o mesmo produto diastereoisomérico a reação é dita *matched*; b) quando as preferências diastereofaciais intrínsecas são diferentes, cada reagente favorecendo um produto diastereoisomérico, a reação é dita *mismatched*. É importante salientar que ambos os reagentes podem possuir mais de um elemento de controle que afeta a seletividade facial π .

Masamune e colaboradores² em um trabalho de revisão, propuseram que a dupla-diastereodiferenciação pode ser aproximadamente um multiplicativo das seletividades diastereofaciais, ou seja, o grau de indução assimétrica é aproximadamente ($a \times b$) para o par *matched* e (a / b) para o par *mismatched*, onde a e b são as seletividades diastereofaciais do substrato e do reagente. Vale salientar que este conceito é apenas qualitativo, pois as reações orgânicas são muito complexas para serem tratadas de forma simplista como apresentada acima, devido às várias interações secundárias que podem contribuir para o resultado final.

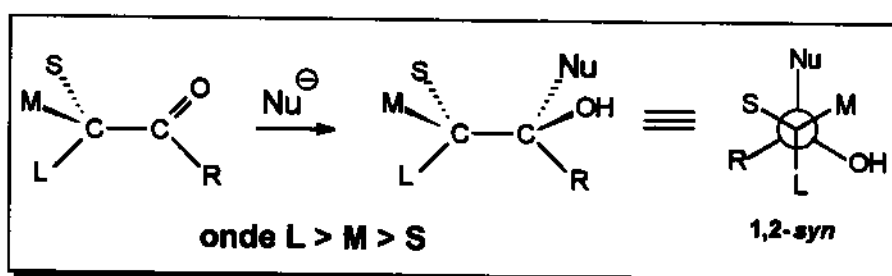
2.2. Indução assimétrica na construção estereosseletiva da ligação C-C.

O fenômeno da indução assimétrica na síntese de compostos que contém um ou mais carbonos assimétricos é conhecida a muitos anos pelo trabalho clássico de McKenzie usando sistemas acíclicos.³

Em 1952, Cram propôs uma regra que prevê a estereoquímica do produto formado em reações de indução assimétrica em sistemas acíclicos onde um novo centro estereogênico é formado na presença de um centro adjacente preexistente.⁴

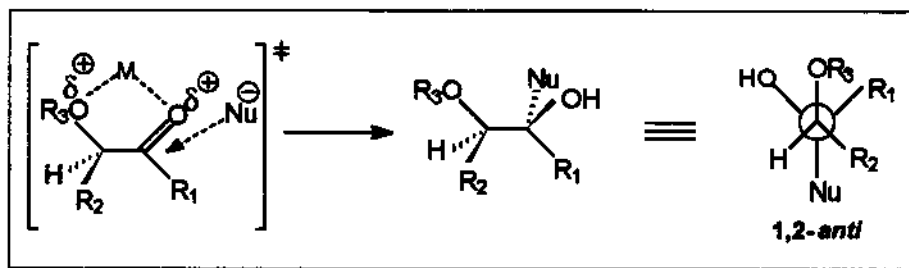
A regra diz: “em reações do tipo demonstrada no Esquema 1, o diastereoisômero predominantemente formado será aquele em que o nucleófilo se aproxima pelo lado menos impedido da carbonila, onde a conformação rotacional preferida da ligação simples C-C é tal que a ligação dupla (C=O) se posiciona entre os dois grupos de menor impedimento estérico ligados ao carbono assimétrico adjacente”.

Esquema 1 - Modelo acíclico de Cram.



Em 1959, Cram e colaboradores examinaram reações de adição de nucleófilos a α -alcoxicetonas, e encontraram que a maior parte dos resultados podiam ser racionalizados por um modelo de estado de transição cíclico quelado, em que o nucleófilo se adiciona pela face menos impedida da espécie quelada levando a formação do isômero 1,2-*anti* (modelo cíclico de Cram)⁵, Esquema 2.

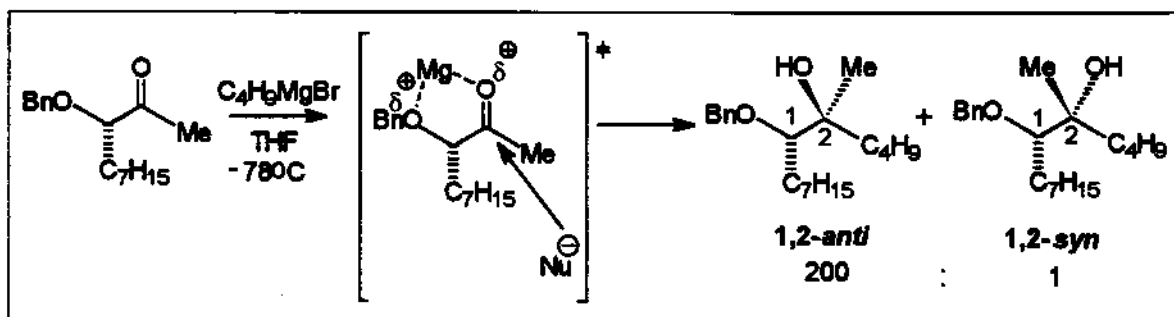
Esquema 2 - Modelo cíclico de Cram.



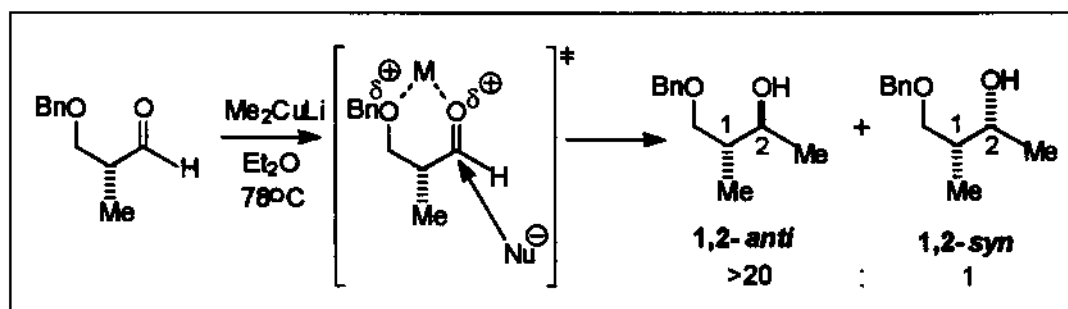
Geralmente são obtidas altas razões diastereoisoméricas quando o modelo operante no estado de transição é cíclico quelado, e assim, é mais viável obter o isômero *anti* com pureza diastereoisomérica maior do que o isômero *syn*.

Still e colaboradores em estudos sistemáticos de adição de reagentes organometálicos a α -alcoxicetonas⁶ (Esquema 3) e a β -alcoxialdeídos⁷ (Esquema 4), racionalizaram os resultados através do modelo cíclico de Cram.

Esquema 3 - Adição de reagente de Grignard a α -alcoxicetonas.

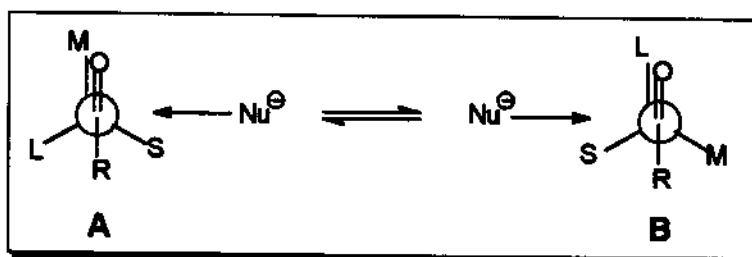


Esquema 4 - Adição de reagentes organometálicos a β -alcoxialdeídos.



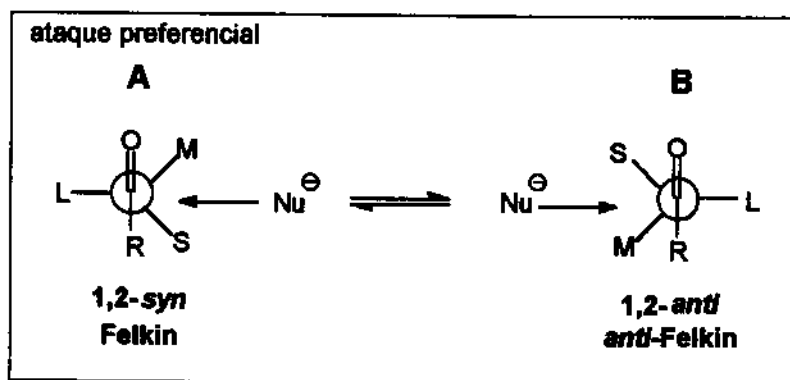
Em 1967, Karabatsos apontou algumas limitações no modelo de Cram e propôs um modelo baseado nos estados conformacionais de energia mínima para aldeídos e cetonas, onde o ligante M ou L do carbono α à carbonila fica eclipsado com a ligação C=O.⁸ O ataque neste caso, se dá pela face menos impedida dos conformêros A e B (Esquema 5).

Esquema 5 - Modelo de Karabatsos.



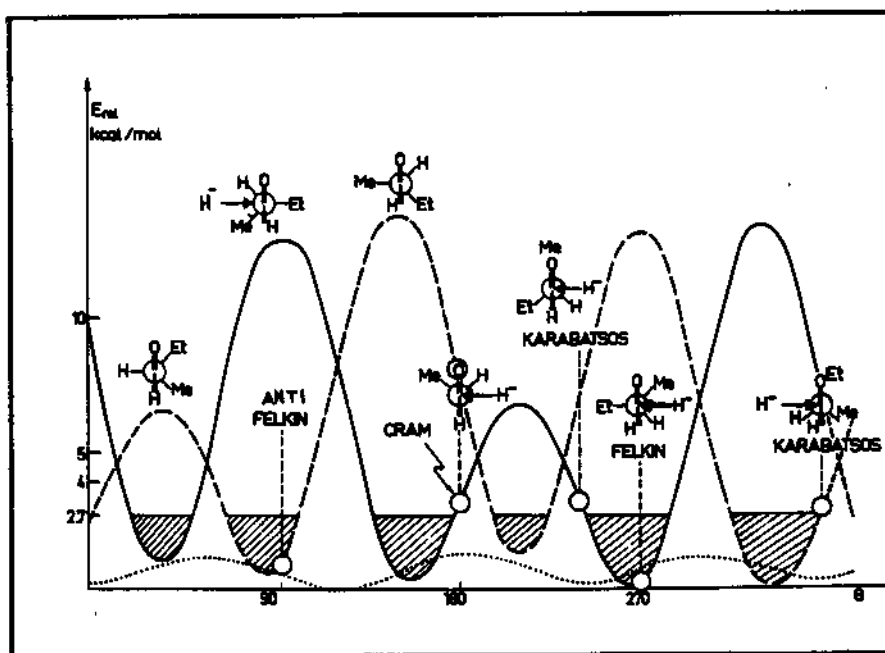
Felkin e col.⁹ notaram que os modelos de Cram e Karabatsos também não eram satisfatórios para justificar alguns resultados não considerando a magnitude de R em cetonas, e propuseram um modelo onde assume-se que o nucleófilo ataca na posição *antiperiplanar* ao ligante mais volumoso ou mais eletronegativo.⁹ As interações entre o oxigênio da carbonila com os ligantes menores (S e M) são ignoradas e a estereodiferenciação resulta de diferentes interações gauche entre R e estes ligantes. Assume-se que a interação R e M é maior que R e S, sendo a conformação A (Esquema 6) a preferencial, levando ao produto majoritário (ataque Felkin). O modelo de Felkin não considera interações entre o nucleófilo e os ligantes menores S e M, sendo esta uma limitação do modelo.

Esquema 6 - Modelo de Felkin.



Anh e Eisenstein avaliaram os modelos de Cram, Karabatsos e Felkin de estruturas hipotéticas de estado de transição através de cálculos *ab initio* (STO-3G)¹⁰ e verificaram que os conformêros de Felkin apresentavam energia significativamente mais baixa do que os conformêros de Cram e Karabatsos. Na Figura 1 estão demonstrados os níveis de energia para o ataque nucleofílico de um hidreto à face *Re* do aldeído (linha cheia) e à face *Si* do aldeído (linha pontilhada).¹¹

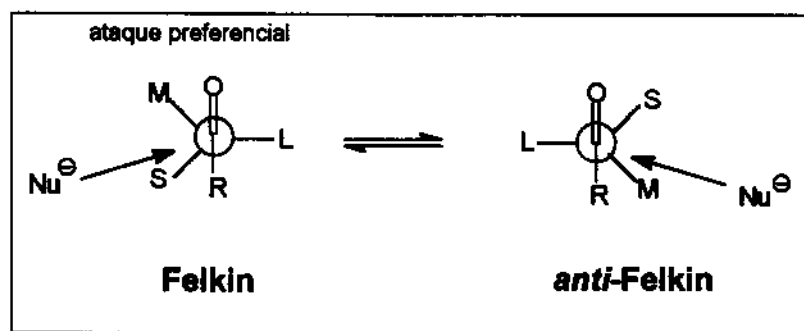
Figura 1 - Energia X ângulo de rotação para os modelos de Cram, Karabatsos e Felkin.



- _____ Ataque nucleofílico do hidreto à face *Re* do aldeído.
- Ataque nucleofílico do hidreto à face *Si* do aldeído.
- Energias conformacionais para o aldeído.

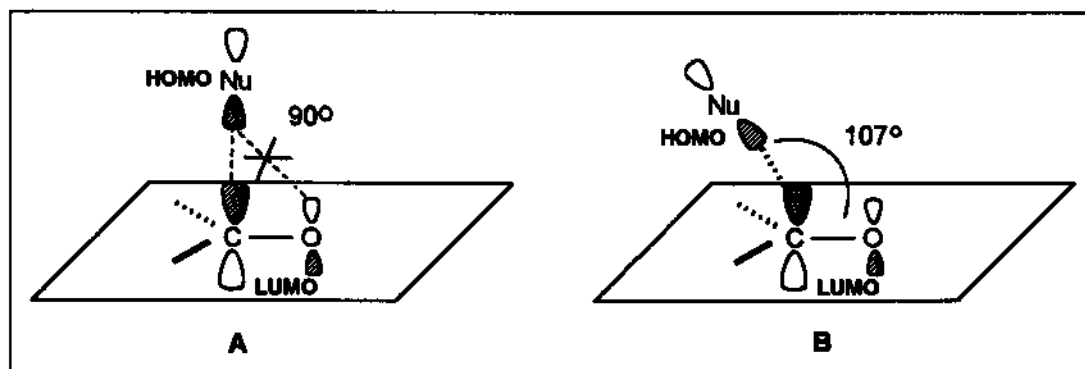
Foram duas as contribuições de Anh e Eisenstein para o modelo de Felkin. A primeira foi a incorporação da trajetória de Bürgi e Dunitz, baseando-se na análise de Raio-X de estruturas cristalinas de amino-cetonas¹² e cálculos *ab initio* (SCF-LCGO-MO) na adição do ânion hidreto ao formaldeído^{13,14}. Com estes dados, concluíram que a aproximação do nucleófilo ocorre em um plano perpendicular ao da molécula formando um ângulo de aproximadamente 107° com relação à ligação C=O (Esquema 7).

Esquema 7 - Modelo Felkin-Anh.



O ângulo de ataque do nucleófilo à carbonila também pode ser racionalizado pela teoria de orbitais moleculares de fronteira. A aproximação do nucleófilo com um ângulo de 90° em relação ao plano da carbonila mostra uma interação ligante (nucleófilo-carbono) e antiligante (nucleófilo-oxigênio), (Figura 2A).¹⁵ O ângulo de ataque 107° minimiza a interação antiligante entre o nucleófilo e o oxigênio, reforçando os resultados experimentais e teóricos (Figura 2B).

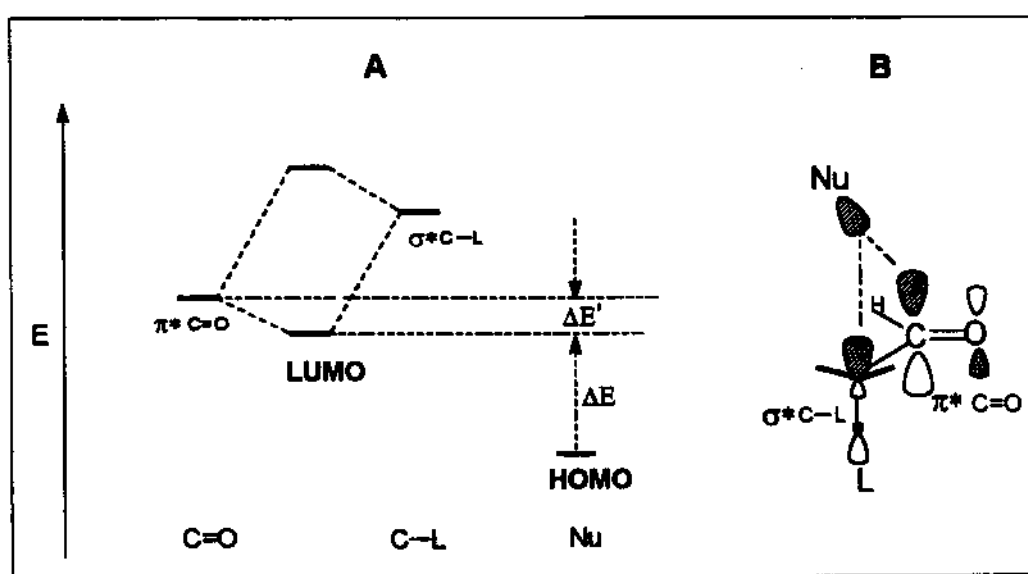
Figura 2 - Ângulo de ataque do nucleófilo à carbonila.



A segunda contribuição baseada na teoria de orbitais moleculares de fronteira, diz que o ligante com orbital σ^* de mais baixa energia deve alinhar-se ortogonal à carbonila.¹⁶ Nesta conformação várias interações HOMO e LUMO podem contribuir para a estabilização. A interação dos orbitais antiligantes π^* da carbonila com o σ^* do ligante em α reduz a energia do LUMO da carbonila em $\Delta E'$ favorecendo a reação por diminuir a diferença de energia entre o HOMO do nucleófilo e o LUMO da carbonila, (Esquema 8-A).

A conformação também favorece a aproximação *antiperiplanar* do nucleófilo, que apresenta interações ligantes com os orbitais π^* da carbonila e σ^* do substituinte mais eletronegativo. Com a aproximação *synclinal*, o nucleófilo apresentaria interação ligante com π^* da carbonila, mas antiligante com σ^* do substituinte mais eletronegativo (Esquema 8-B).

Esquema 8 - A - Diagrama de energia HOMO-LUMO no ataque do nucleófilo à carbonila. B - Aproximação antiperiplanar do nucleófilo.



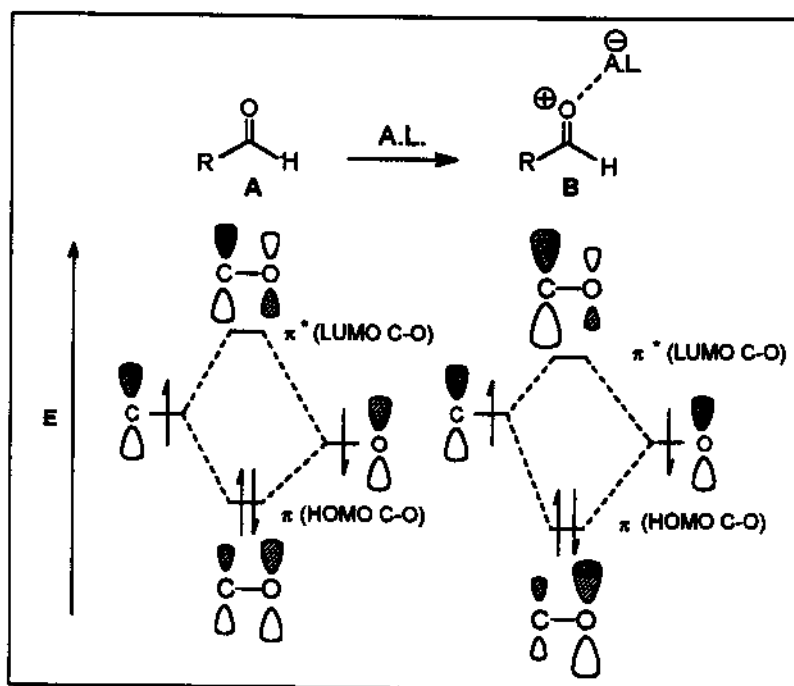
2.3. Ácidos de Lewis e Grupos de Proteção na Indução assimétrica

A possibilidade de se obter estereoisômeros com o controle dos centros estereogênicos formados, é conhecida como indução assimétrica divergente.¹⁷ Este campo é muito explorado na síntese orgânica assimétrica de compostos acíclicos, variando-se apenas condições de reação como o ácido de Lewis e grupos protetores que podem induzir ou impedir a quelação.

2.3.1. Ácido de Lewis

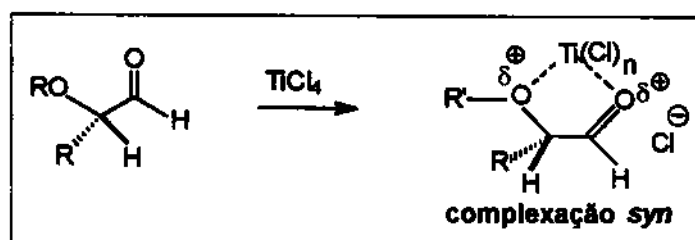
Geralmente aldeídos e cetonas não apresentam carbonos eletrofílicos em condições de reagir com nucleófilos sem ativação da carbonila, por isso normalmente as reações são mediadas por ácidos de Lewis.¹⁸ Quando o ácido de Lewis complexa com o oxigênio carbonílico, diminui a energia do HOMO e LUMO da ligação C=O tornando-o mais reativo,¹⁹ (Esquema 9).

Esquema 9 - Energias de HOMO e LUMO da ligação C-O na coordenação do ácido de Lewis com a carbonila.



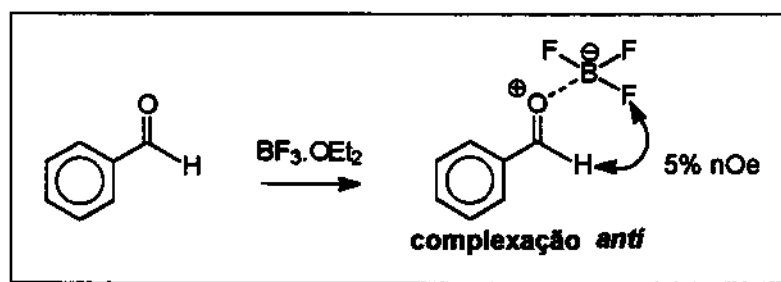
O fenômeno de complexação é importante porque permitiu o desenvolvimento de reagentes nucleofílicos que reagem em condições mais brandas, como por exemplo, organossilanos.²⁰ Vários ácidos de Lewis são usados nas reações entre aldeídos e alilsilanos, como TiCl_4 , SnCl_4 , BF_3 , etc. Dependendo do ácido de Lewis escolhido, pode-se formar um diastereoisômero em preferência a outro. Os ácidos de Lewis bidentados como TiCl_4 e SnCl_4 , podem conduzir a um estado de transição cíclico quelado, com complexação do tipo *syn*, principalmente com α - e β -alcoxialdeídos e α - e β -alcoxicetonas (Esquema 10).²¹

Esquema 10 - Complexação do tipo *syn* em α -alcoxi-aldeído.



O ácido de Lewis BF_3 , que apresenta apenas um sítio de coordenação, passa necessariamente por um estado de transição aberto. Reetz e colaboradores determinaram através de estudos de cristalografia de raio-X que a estrutura do complexo benzaldeído/ BF_3 apresenta coordenação com o BF_3 complexado *anti* ao grupo fenil. Este resultado foi confirmado para o benzaldeído/ BF_3 que apresentou um efeito nOe de 5% de aumento na absorção do hidrogênio carbonílico quando os átomos de flúor foram irradiados. Cálculos MNDO também mostram que a conformação *anti* é 2,5 kcal/mol de energia mais baixa em relação à conformação *syn*.²²(Esquema 11).

Esquema 11 - Complexação do tipo *anti* em aldeídos.



2.3.2. Grupos protetores

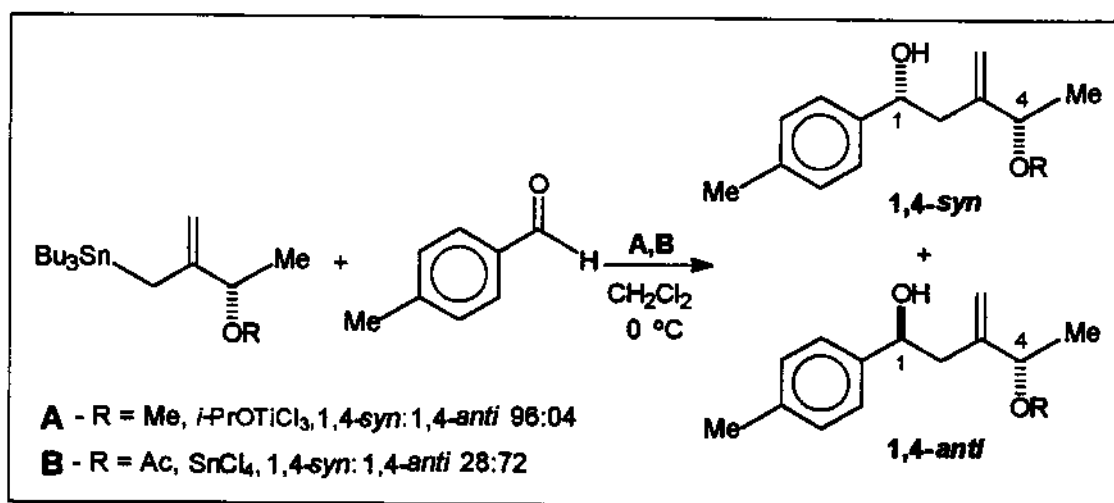
Para que o controle de quelação seja favorecido nas unidades de aldeídos e cetonas α - ou β -alcoxi substituídas, é importante a escolha do grupo protetor. É conhecido que os éteres de silício demonstram um decréscimo na basicidade de Lewis com relação aos éteres de alquila por razões estéricas e eletrônicas.

Schreiber e col.,²³ através de cálculos de orbitais moleculares *ab initio* (3-21G e 6-31G), observaram que um fator importante na diminuição da basicidade em éteres de silício é a deslocalização do par de elétrons do oxigênio para os orbitais LUMO das ligações SiR₃ que apresentam energias relativamente mais baixa que os orbitais LUMO das ligações CR₃. O resultado dessas interações, é que quando se troca um grupo alquil por um silil, a densidade eletrônica no oxigênio diminui, e conseqüentemente diminui a basicidade.

Keck e col. utilizaram experimentos de espectroscopia de RMN¹H e ¹³C para analisar compostos β -benziloxi- α -metil-aldeído e β -sililoxi- α -metil-aldeído e seus possíveis complexos com SnCl₄.²⁴ A análise dos espectros, demonstrou através dos valores de deslocamentos químicos e constantes de acoplamentos, que a formação de um anel quelado de 6 membros, é favorável apenas para o aldeído com substituinte β -OBn.

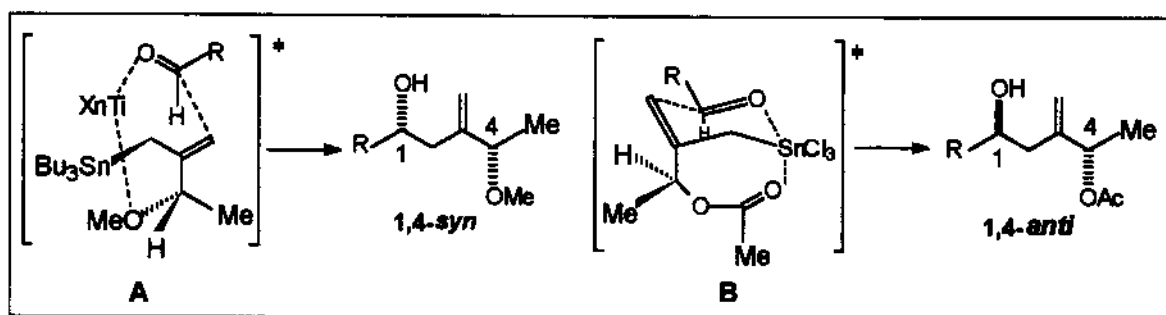
Nishigaichi e colaboradores aplicaram a indução assimétrica divergente na preparação de ambos os enantiômeros do Ipsenol, um constituinte do feromônio de besouro.¹⁷ A partir da reação de adição de alilestanana quiral a aldeído aquiral foi possível obter diastereosseletivamente os produtos com estereoquímica relativa 1,4-*anti* (72:28) em 68% de rendimento e 1,4-*syn* (96:04) em 93% de rendimento pela modificação do ácido de Lewis e do grupo protetor R na alilestanana, (Esquema 12).

Esquema 12 - Reação estereodivergente com indução 1,4.



Os estados de transição propostos estão demonstrados no Esquema 13. Quando se utiliza *i*-PrOTiCl₃ ocorre coordenação com o oxigênio da carbonila e com o oxigênio α -metoxi da alilestanana, deixando a hidroxila e metoxila do mesmo lado e levando à formação do produto *syn*, (Esquema 13-A). Quando se utiliza SnCl₄, ocorre transmetalacão com a alilestanana formando uma nova espécie reativa que favorece a coordenação intramolecular. O intermediário cíclico da alilestanana deixa uma das faces menos impedida, que reage com o aldeído levando ao produto *anti* (Esquema 13-B).

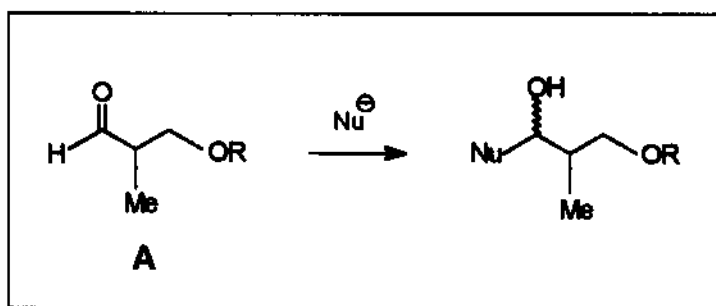
Esquema 13 - Efeitos do grupo protetor e ácido de Lewis nos estados de transição.



2.4. Aplicações da indução assimétrica na síntese estereosseletiva.

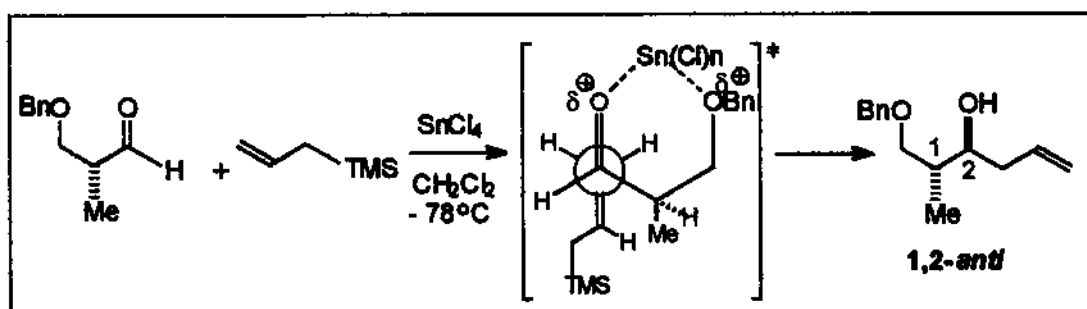
Vários grupos tem estudado a condensação de um nucleófilo à unidade 3-hidroxi-2-metilpropanal de fórmula geral A no Esquema 14, onde R é o grupo protetor. Estas reações levam à formação de unidades de polipropionatos e poliacetatos, que são muito importantes na construção de produtos naturais complexos. A indução assimétrica na reação de um nucleófilo com compostos carbonílicos possuindo um centro quiral na posição α à carbonila é usualmente racionalizada pelos modelos de Felkin-Anh ou cíclico de Cram, e prevêem a formação de diastereoisômeros com estereoquímica relativa oposta, sendo a princípio possível obter os isômeros 1,2-*syn* e 1,2-*anti* empregando condições que favorecem o estado de transição acíclico ou cíclico quelado, respectivamente.

Esquema 14 - Adição nucleofílica à aldeídos α -metil- β -alcoxi substituídos.



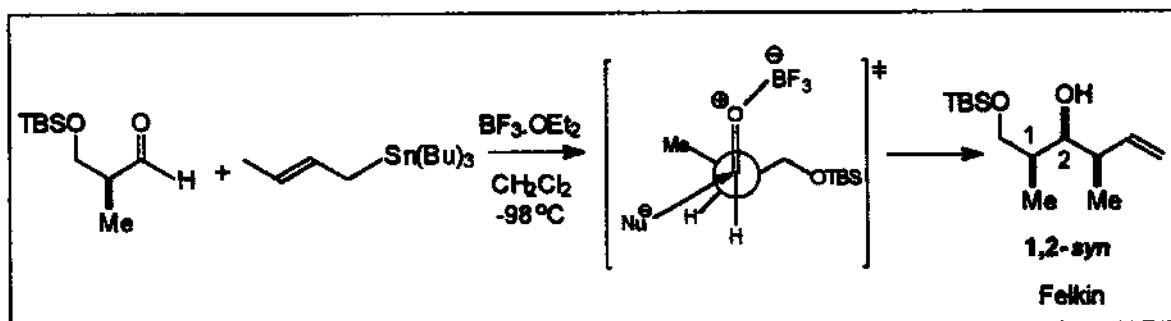
Trost e Kondo utilizaram a reação entre aliltrimetilsilano com aldeído β -alcoxi- α -metil substituído na presença de SnCl_4 como estratégia sintética para a obtenção de um intermediário na síntese do agente antitumoral (+)-filantocina.²⁵ O produto foi obtido com diastereosseletividade de 14:1 em favor do produto com estereoquímica relativa 1,2-*anti* em 93% de rendimento. Esta seletividade pode ser explicada pelo modelo cíclico de Cram com o ataque do nucleófilo pela face menos impedida no intermediário cíclico (Esquema 15).

Esquema 15 - Indução 1,2-*anti*. Modelo cíclico de Cram.



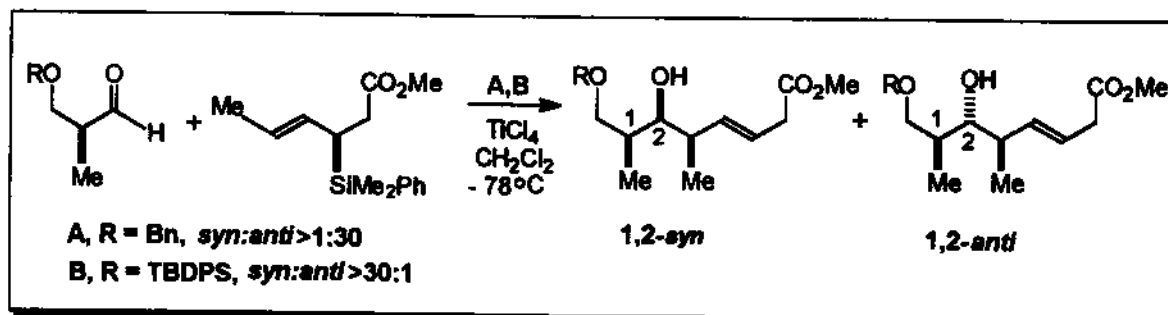
Forsyth e colaboradores prepararam o intermediário C_{28} - C_{38} na síntese total do ácido ocadaico em 10 etapas a partir da unidade (*S*)-3-hidroxi-2-metilpropionato.²⁶ A reação foi mediada com $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, o que favoreceu o estado de transição aberto fornecendo o produto com indução Felkin em 81% de rendimento e diastereosseletividade 18:1 *syn:anti*, (Esquema 16).

Esquema 16 - Indução 1,2-*syn* (Felkin).



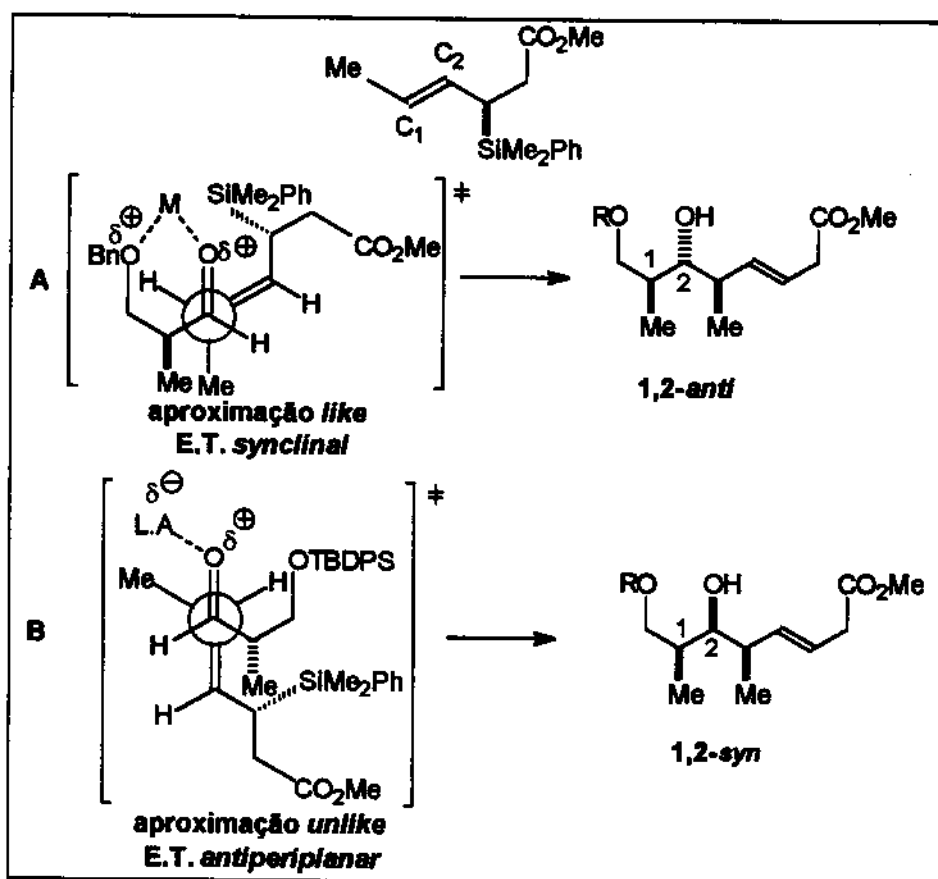
Panek e colaboradores utilizando (*E*)-crotilsilano quiral mostraram que o uso de grupos protetores que favorecem o estado de transição cíclico quelado levam a formação do produto com indução 1,2-*anti* (modelo de estado de transição cíclico de Cram), enquanto que o uso de protetores que impedem a quelação, como TBDPS, apresentam alto nível de indução Felkin 1,2-*syn*, (Esquema 17).²⁷ Estes resultados foram aplicados na síntese do segmento C_{25} - C_{42} do antifúngico Ulapualideo A pelo mesmo grupo.²⁸

Esquema 17 - Indução estereodivergente mudando o grupo protetor R.



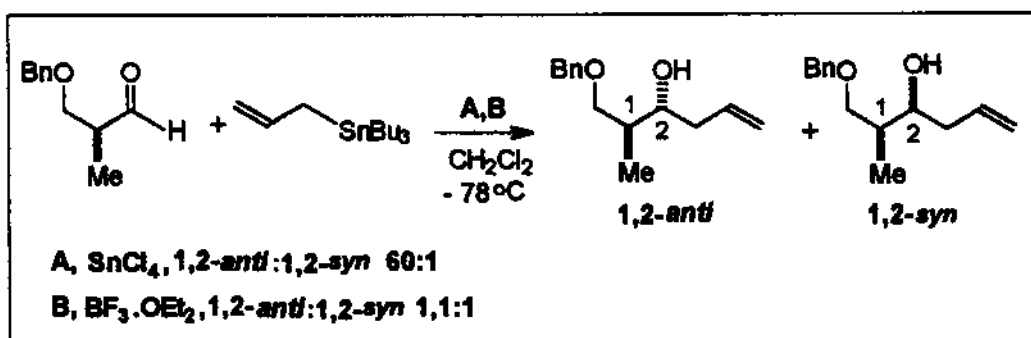
Os estados de transição que justificam os resultados acima estão demonstrados no Esquema 18. Observa-se que quando R = Bn, a complexação *syn* é favorecida. O nucleófilo se aproxima pela face C₁-*Re* e ataca a face *Re* do aldeído que é a menos impedida (aproximação *like*), por um estado de transição *synclinal* (Esquema 18-A). Quando o grupo protetor é substituído por TBDPS, a complexação *anti* é favorecida e o nucleófilo se aproxima pela face *Si* do aldeído utilizando sua face C₁-*Re* (aproximação *unlike*) por um estado de transição *antiperiplanar* (Esquema 18-B).

Esquema 18 - Estados de transição



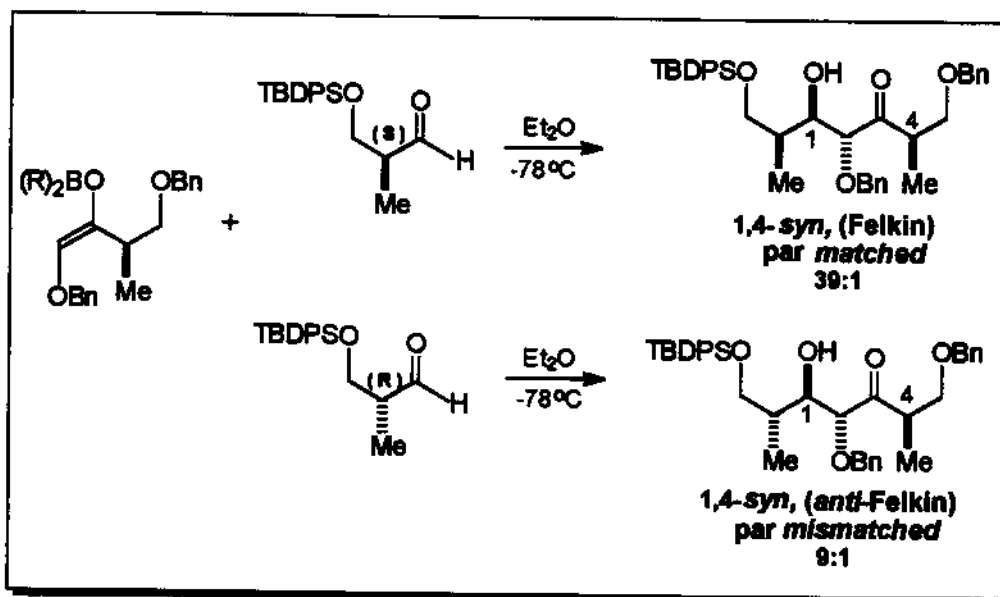
Keck mostrou que o aldeído α -metil- β -alcoxi substituído apresenta alta diastereosseletividade facial com alilestanana aquiral quando as condições favorecem a quelação pela escolha apropriada do grupo protetor e ácido de Lewis.²⁹ Quando o protetor é β -benziloxi e o ácido de Lewis SnCl_4 , a seletividade chega a 60:1 em 88% de rendimento em favor do diastereoisômero 1,2-*anti* (estado de transição cíclico de Cram). Quando o ácido de Lewis é substituído por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, a diastereosseletividade passa a ser 1,1:1 ainda em favor do diastereoisômero 1,2-*anti*, mostrando que no estado de transição aberto o aldeído quiral não apresenta nenhuma seletividade facial quando reage com alilestanana aquiral, (Esquema 19).

Esquema 19 - Influência do ácido de Lewis na diastereosseletividade



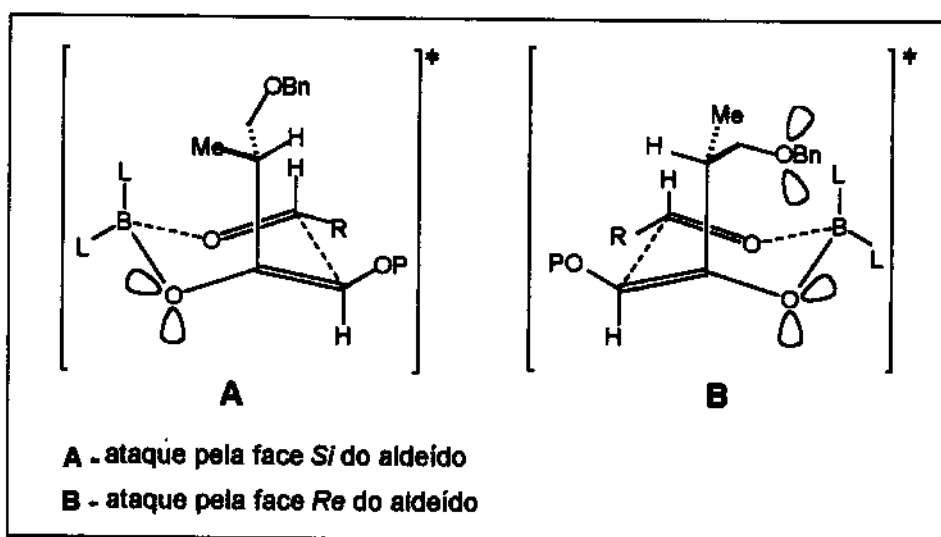
Na reação de condensação aldólica entre os aldeídos (*R*) e (*S*)- α -metil- β -alcoxi substituídos com (*E*)-enolato de uma cetona quiral, Paterson observou que o enolato apresenta um alto nível de seletividade facial π , fornecendo sempre como produto principal o diastereoisômero com indução assimétrica 1,4-*syn* (39:1 para o par *matched* e 9:1 para o par *mismatched*) independente da estereoquímica do aldeído (Esquema 20).³⁰

Esquema 20 - indução 1,4-*syn* influenciada pelo nucleófilo.



Esta seletividade pode ser explicada observando-se os estados de transição, onde o aldeído sempre prefere reagir pela face *Si* (Esquema 21-A) para minimizar a tensão alílica $A^{(1,2)}$ e evitar a repulsão eletrônica entre os dois átomos de oxigênio (Esquema 21-B). A quiralidade do aldeído influencia na formação do produto com indução Felkin. Assim, o produto obtido na reação com o aldeído-(*S*) apresenta melhor diastereosseletividade porque ele também prefere reagir pela face *Si* como o enolato, formando o par *matched*. A face *Re* é a preferencial do aldeído-(*R*), mas por razões estéricas e eletrônicas, também reage pela face *Si*, formando o par *mismatched*.

Esquema 21 - Efeitos ésterico e eletrônico nos estados de transição.

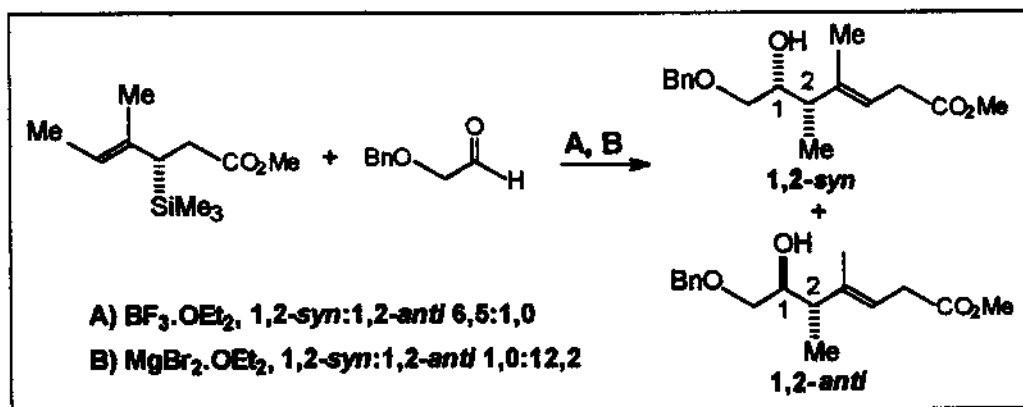


2.5. Alilsilanos

Nos últimos anos, observou-se um aumento significativo na aplicação de alilsilanos como intermediários em síntese orgânica. Este interesse motivou a pesquisa de novas metodologias de obtenção destes compostos, mas ainda é limitada a preparação de reagentes alílicos opticamente ativos visando a síntese de compostos enantiomericamente puros.

Panek mostrou a utilidade de alilsilanos quirais para o controle da estereoquímica em sistemas acíclicos em uma série de transformações.³¹ A reação de adição entre (*E*)-crotilsilano quiral e 2-(benziloxi)-propanal, variando o ácido de Lewis, forneceu os álcoois homoalílicos 1,2-*syn* e 1,2-*anti* diastereosseletivamente dependendo do ácido de Lewis utilizado. A reação mediada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (estado de transição aberto) forneceu diastereosseletivamente o isômero 1,2-*syn* na proporção de 6,5:1,0. Quando a reação foi mediada por $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (estado de transição cíclico quelado), o isômero formado preferencialmente foi 1,2-*anti* com diastereosseleção de 12,2:1,0. (Esquema 22).

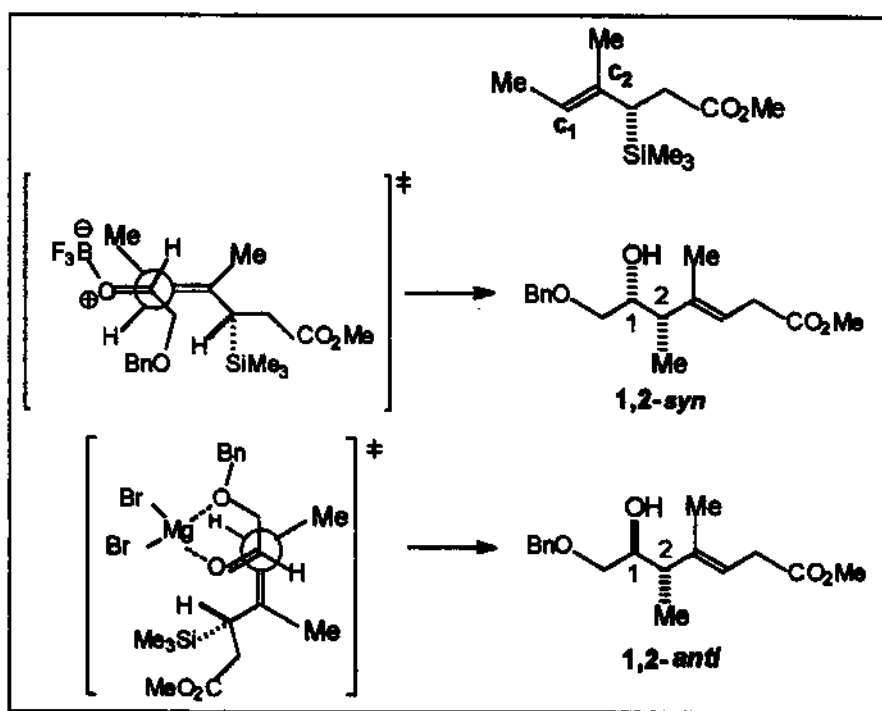
Esquema 22 - Indução 1,2 estereodivergente.



Esta diastereosseleção divergente acontece porque o aldeído quando está quelado com $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (complexação *anti*), se aproxima do crotilsilano usando sua face *Re*, e por um estado de transição *antiperiplanar*. Esta aproximação evita a interação entre o grupo $-\text{CH}_2\text{OBn}$ e os substituintes da ligação alílica. Da mesma forma, o aldeído quelado com $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (complexação *syn*) prefere se aproximar pela sua face *Si* e estado de

transição *synclinal* para evitar o mesmo tipo de interação. O alilsilano sempre usa a face C_1 - Si que é a menos impedida, (Esquema 23).

Esquema 23 - Influência dos ácidos de Lewis nos estados de transição

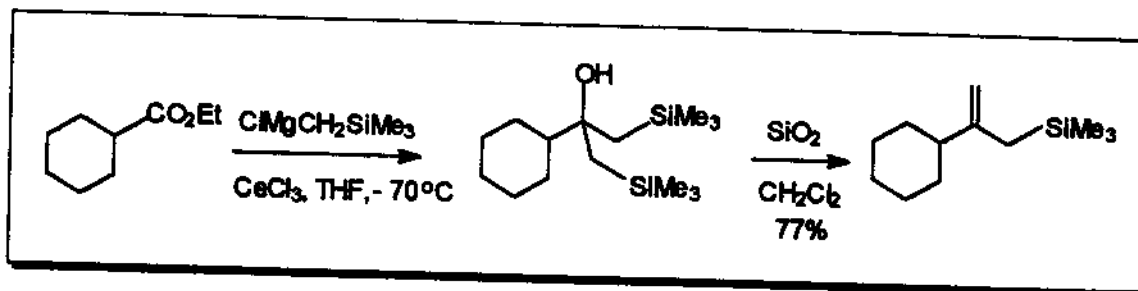


2.5.1. Obtenção de Alilsilanos

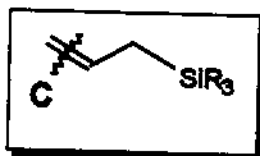
Sarkar em um trabalho de revisão, apresentou vários métodos de obtenção de alilsilanos simples e funcionalizados.³² De acordo com a classificação de Ian Fleming, esta preparação pode ser dividida em quatro categorias, dependendo de qual ligação (desconexões A - D) nas estruturas gerais I e II é construída na reação, (Figura 3).³³

A reação entre reagente de Grignard e vários substratos como ésteres, derivados de enolatos ou haletos de vinila é um método comum para se obter aliisilanos pela desconexão B. Este processo também é usado para a obtenção de compostos enantiomericamente puros e foi aplicado na preparação do aliisilano utilizado neste trabalho, (Esquema 25).³⁵

Esquema 25 - Obtenção de aliisilano pela desconexão B.

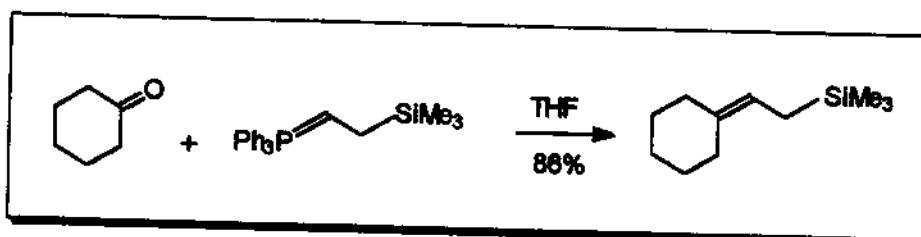


Desconexão C

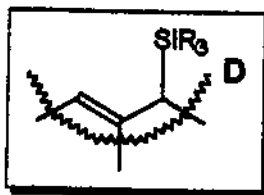


O método de desconexão C é principalmente baseado na reação de Wittig. A problemática desta metodologia está relacionada com a dificuldade de se preparar fosforanas substituídas, (Esquema 26).³⁶

Esquema 26 - Obtenção de aliisilano pela desconexão C.

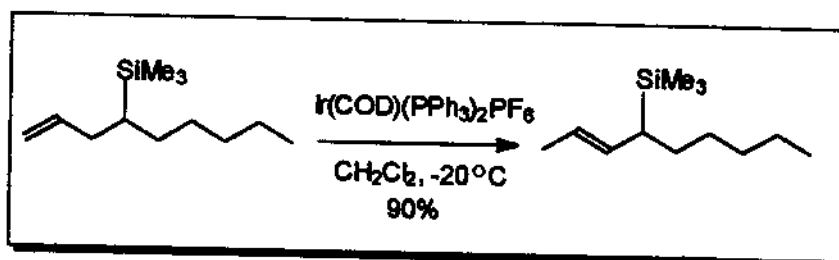


Desconexão D



No método de desconexão D o procedimento comumente usado é alquilar um sistema alílico pré-existente ou mover uma dupla também já existente na molécula para a posição alílica, (Esquema 27).³⁷

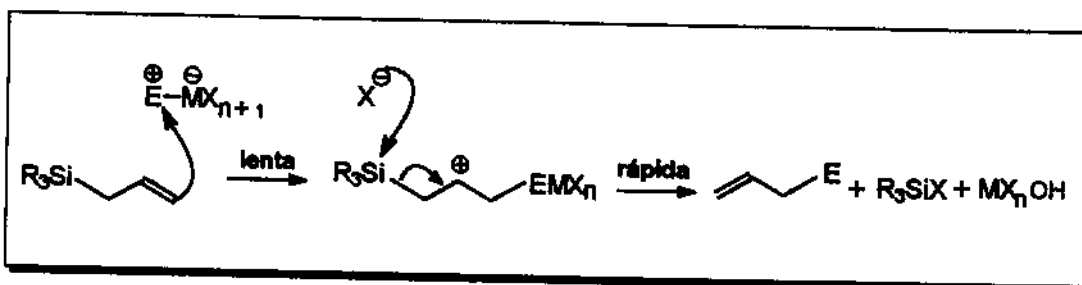
Esquema 27 - Obtenção de aliilsilano pela desconexão D.



2.5.2. Reatividade dos aliilsilanos

Os aliilsilanos na ausência de ácido de Lewis reagem somente com cetonas extremamente eletrofílicas como hexafluorocetona³⁸. Na presença de ácidos de Lewis, reagem com aldeídos e cetonas através de mecanismo de substituição eletrofílica com formação de álcoois homoalílicos³⁹ (Esquema 28).

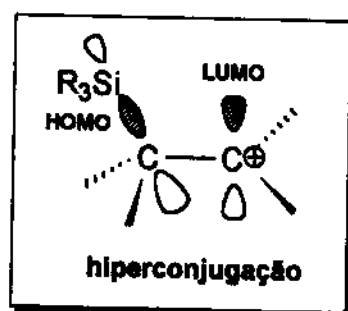
Esquema 28 - Mecanismo de substituição eletrofílica.



A utilidade de reagentes organossilício em reações de formação de ligações C-C estereosseletivas pode ser atribuída ao grande número de grupos funcionais e condições de reação que ele pode se submeter e a habilidade de funcionar como doador e acceptor de elétrons. Podemos citar como principais componentes eletrônicos do silício o efeito indutivo e o efeito de hiperconjugação.³¹

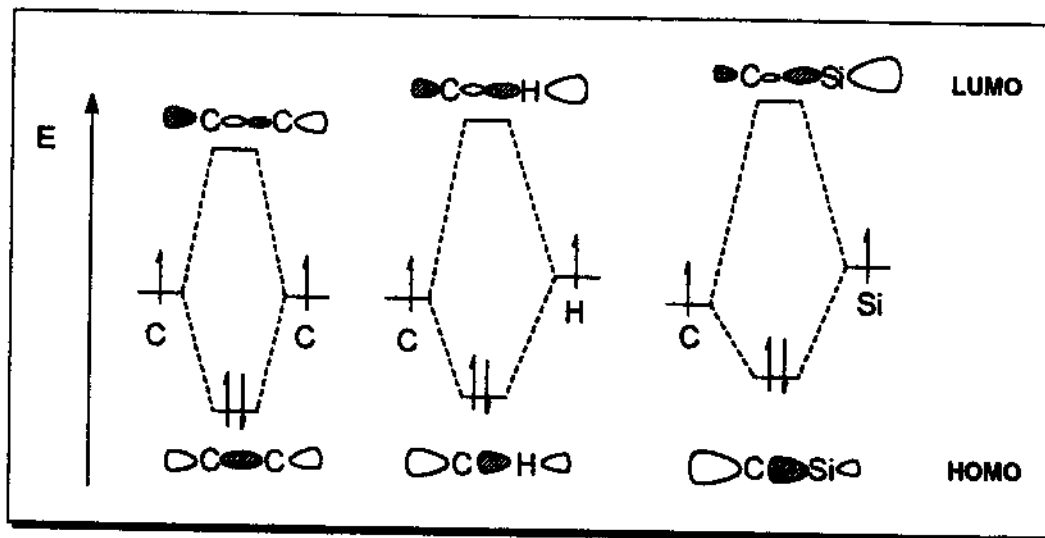
O grupo silila age nos alilsilanos através do efeito indutivo como um “super-próton” ativando a dupla ligação para um ataque eletrofílico.⁴⁰ O silício também estabiliza por hiperconjugação o intermediário carbocátion em posição β através do alinhamento do orbital HOMO da ligação C-Si com o orbital LUMO do carbocátion (Figura 4).⁴¹

Figura 4 - Hiperconjugação da ligação Si-C e C-C.



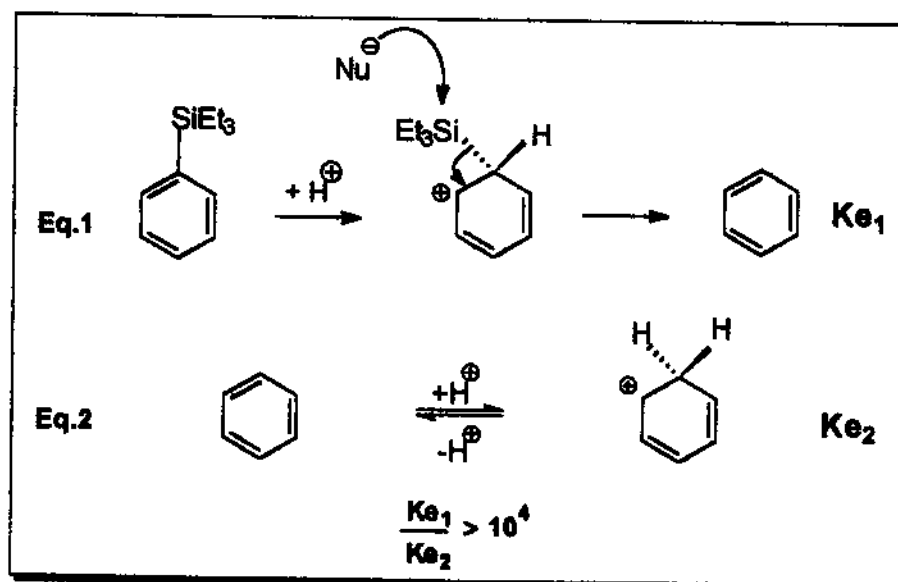
Esta sobreposição preferencial pode ser explicada pela teoria de orbitais moleculares de fronteira. Podemos ver qualitativamente no Esquema 29 que a ordem de energia dos orbitais atômicos aumenta de $C < H < Si$, fazendo com que a energia do orbital σ_{C-Si} seja maior que σ_{C-C} , interagindo mais fortemente com o orbital 'p' antiligante e contribuindo mais para a estabilização do carbocátion. É importante salientar que a ligação C-Si apresenta maior coeficiente no HOMO centrado no carbono que as respectivas ligações C-H e C-C.

Esquema 29 - Energias dos HOMO e LUMO para as ligações C-C, C-H e C-Si.



A principal evidência para a estabilização de um carbocátion pela ligação C-Si vem da observação da protodessililação de um sililbenzeno em relação à troca de um próton no benzeno. Eaborn encontrou que a protodessililação do trietilsililbenzeno (eq. 1) é cerca de 10^4 vezes mais rápida do que a troca de um próton no benzeno. A etapa determinante da velocidade da reação é a adição do próton ao anel benzênico (Eq. 2), e esta velocidade é aumentada na Eq. 1 porque o cátion produzido é estabilizado pelo efeito doador de elétrons da ligação C-Si por hiperconjugação (Esquema 30).⁴²

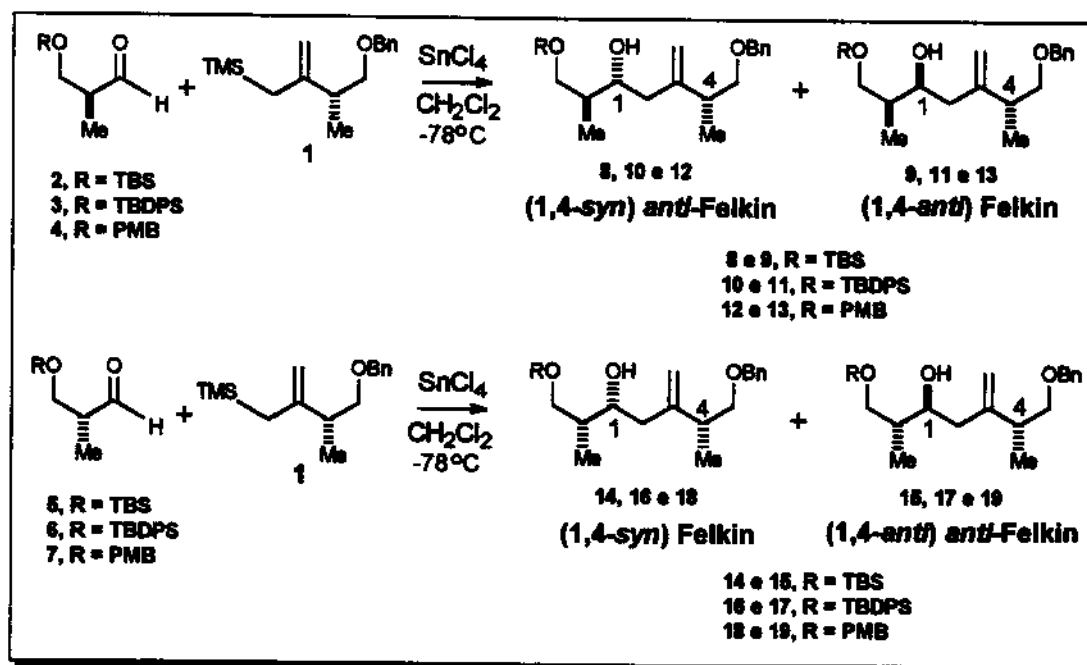
Esquema 30 - Estabilização por hiperconjugação na protodessililação.



3. Objetivo

O objetivo deste trabalho era estudar os elementos de controle que influenciam a dupladiastereodiferenciação em reações entre alilsilano quiral **1** com aldeídos quirais **2-7**, com a finalidade de se preparar as unidades **8-19** com boa diastereosseletividade, (Esquema 31).

Esquema 31 - Reações entre alilsilano **1 e aldeídos α -metil- β -alcoxi substituídos.**



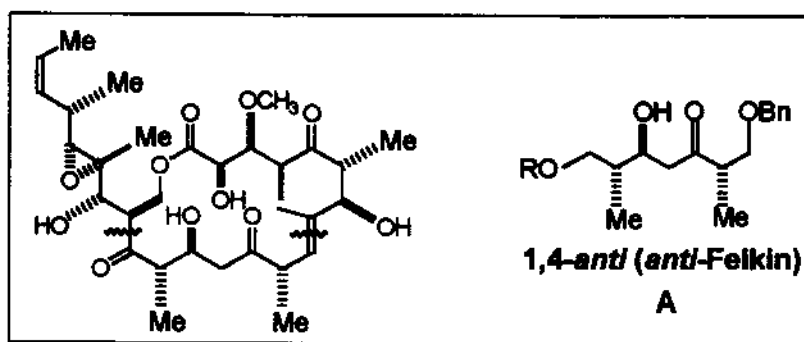
As reações foram realizadas em quatro condições diferentes e os grupos protetores (TBS, TBDPS, PMB) na posição β -alcoxi nos aldeídos quirais, foram variados sistematicamente com a finalidade de avaliar os efeitos estéricos e eletrônicos destes na seletividade da reação.

Também foram feitas reações entre o aldeído quiral com alilsilano aquiral (aliltrimetilsilano) e aldeído aquiral com alilsilano **1** para verificar a influência das seletividades faciais intrínsecas de cada reagente.

Estas unidades são muito interessantes sob o ponto de vista sintético porque derivam de poliacetatos e polipropionatos que são encontrados em vários produtos naturais. Apresentam 3 centros assimétricos e uma ligação dupla que através de uma reação de ozonólise pode ser funcionalizada para carbonila. Posteriormente a função carbonílica pode ser reduzida à unidades de diol 1,3-*syn* utilizando o redutor $Zn(BH_4)_2$,⁴³ ou diol 1,3-*anti* pelo uso de $Me_4NBH(OAc)_3$.⁴⁴ Apresentam ainda, grupos alcoxi-protetores diferenciados que podem ser trabalhados separadamente permitindo que a cadeia seja estendida em ambos os lados.

Nosso grupo de pesquisa pretende aplicar os resultados deste estudo sistemático na síntese de moléculas complexas derivadas de produtos naturais, como por exemplo o macrolídeo antitumoral tedanolídeo, cujo segmento obtido neste estudo encontra-se em destaque em A (Figura 5).

Figura 5 - Tedanolídeo



4. Desenvolvimento

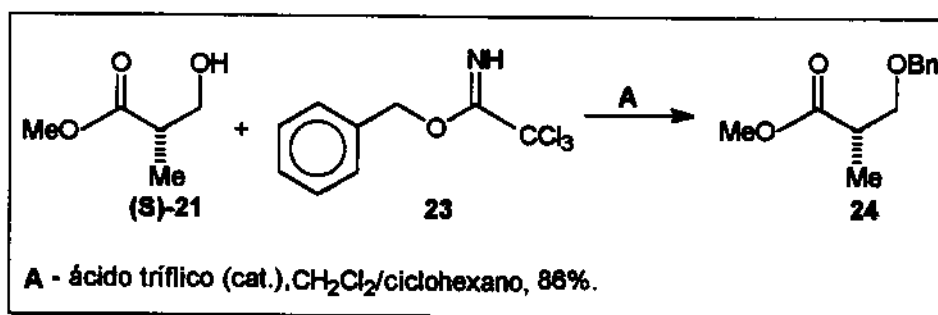
A primeira parte do trabalho envolveu a preparação dos materiais de partida como alilsilano quiral **1**, aldeídos quirais **2-7**, aldeído aquiral **47** e outro reagentes necessários para o desenvolvimento deste estudo.

4.1. Preparação do alilsilano quiral

O alilsilano **1** foi preparado a partir do éster **24**, utilizando pequena modificação do procedimento descrito por Bunnelle e Narayanan³⁵, segundo o método de desconexão B na classificação de Ian Fleming (Esquema 25, p. 21).³³

A benzilação de (*S*)- α -metil-3-hidroxi-propionato de metila **21** em diclorometano/cicloexano, na presença de 2,2,2-tricloroacetimidato de benzila **23** e quantidade catalítica de ácido trifluorometanossulfônico, forneceu o éster **24** em 86% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica. Este procedimento foi descrito por Paterson na síntese do intermediário do antibiótico oleandomicina, (Esquema 32).⁴⁵

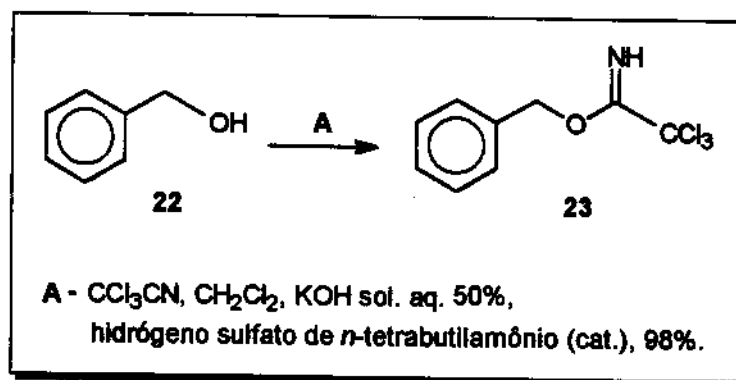
Esquema 32 - Benzilação com tricloroacetimidato.



Segundo Widmer, métodos que utilizam condições básicas e halogenetos de benzila para a proteção de compostos contendo centro assimétrico, conduzem à racemização parcial e eliminação do grupo benziloxi.⁴⁶

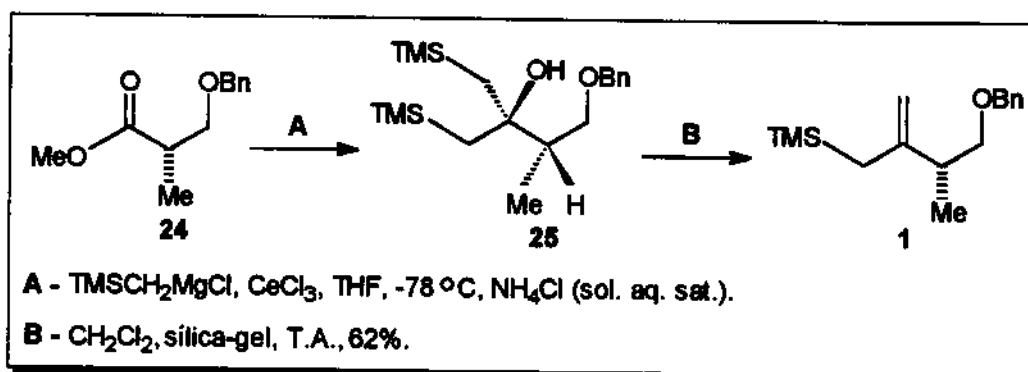
O acetimidato **23** utilizado para a proteção do éster **21** foi preparado pelo método descrito por Patil.⁴⁷ O álcool benzílico **22** em diclorometano, tratado com tricloroacetoneitrila em presença de solução aquosa de hidróxido de potássio 50% e quantidade catalítica de hidrógeno sulfato de *n*-tetrabutílamônio, forneceu o produto **23** em 98% de rendimento, (Esquema 33). Foi observado um alto grau de pureza por análise RMN ¹H, sem a necessidade de purificação prévia.

Esquema 33 - Preparação do tricloroacetimidato.



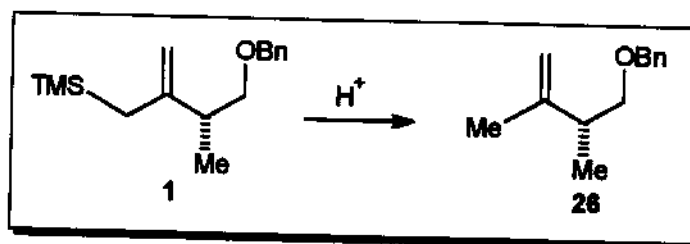
O tratamento do éster **24** com 5 eq. de cloreto de metil-trimetilsililmagnésio na presença de 5 eq. de cloreto de cério III, em THF a -78°C, forneceu o carbinol **25** após tratamento da reação com solução saturada de cloreto de amônio. Em seguida o carbinol **25** sofreu olefinação de Peterson⁴⁸ com sílica-gel em CH₂Cl₂, e após purificação por cromatografia em coluna flash, forneceu o alilsilano **1** em 62% de rendimento total, (Esquema 34).

Esquema 34 - Preparação do alilsilano 1.



Bunnelle e Narayanan, utilizam grande quantidade de ácido clorídrico (50 eq.) em lugar da solução aquosa saturada de cloreto de amônio para concluir a primeira etapa da reação (A) e levar à formação do intermediário carbinol **25**, (Esquema 34). Em nossos experimentos, observamos que o uso de grande quantidade de ácido clorídrico causou a protodessililação com formação do composto **26** em 22% de rendimento (Esquema 35).

Esquema 35 - Protodessililação.



Como é conhecido, o grupo silil apresenta efeito ativante sobre a dupla ligação por hiperconjugação, que em meio ácido pode causar a protodessililação.¹⁸ Esta suspeita foi confirmada por análise dos espectros de RMN 1H . No espectro do composto sililado **1** aparece o sinal com deslocamento químico em $\delta = 0,02$, com integração para 9 hidrogênios (Figura 6). No composto **26** onde ocorreu a protodessililação, o sinal do TMS desaparece e, um sinal com deslocamento químico em $\delta = 1,73$ integrando para 3 hidrogênios é observado, o que caracteriza uma metila sob dupla (Figura 7). Como alternativa para resolver este problema, concluímos a etapa A da reação utilizando solução saturada de cloreto de amônio como recomendado por Forsyth e colaboradores.⁴⁹

Vários problemas podem influenciar na obtenção do alilsilano, tais como, a secagem do $CeCl_3 \cdot 7H_2O$, a preparação do reagente de Grignard e o procedimento para concluir a reação. Bunnelle e Narayanan descrevem que a secagem do cloreto de cério III heptaidratado é feita a $150^\circ C/0.1$ torr por 2 horas. Segundo Evans e col., o aquecimento a $150^\circ C$ por 12 horas a 0.03 torr, resulta em um material de composição elementar $[CeCl_3(H_2O)]_n$, devendo-se considerar a presença de 1 eq. de água.⁵⁰ O reagente de Grignard deve ser de ótima qualidade, e melhores resultados são obtidos quando o mesmo é preparado imediatamente antes do uso.

Figura 6 - Espectro de RMN ^1H do alilsilano 1 em CDCl_3 , 300 MHz.

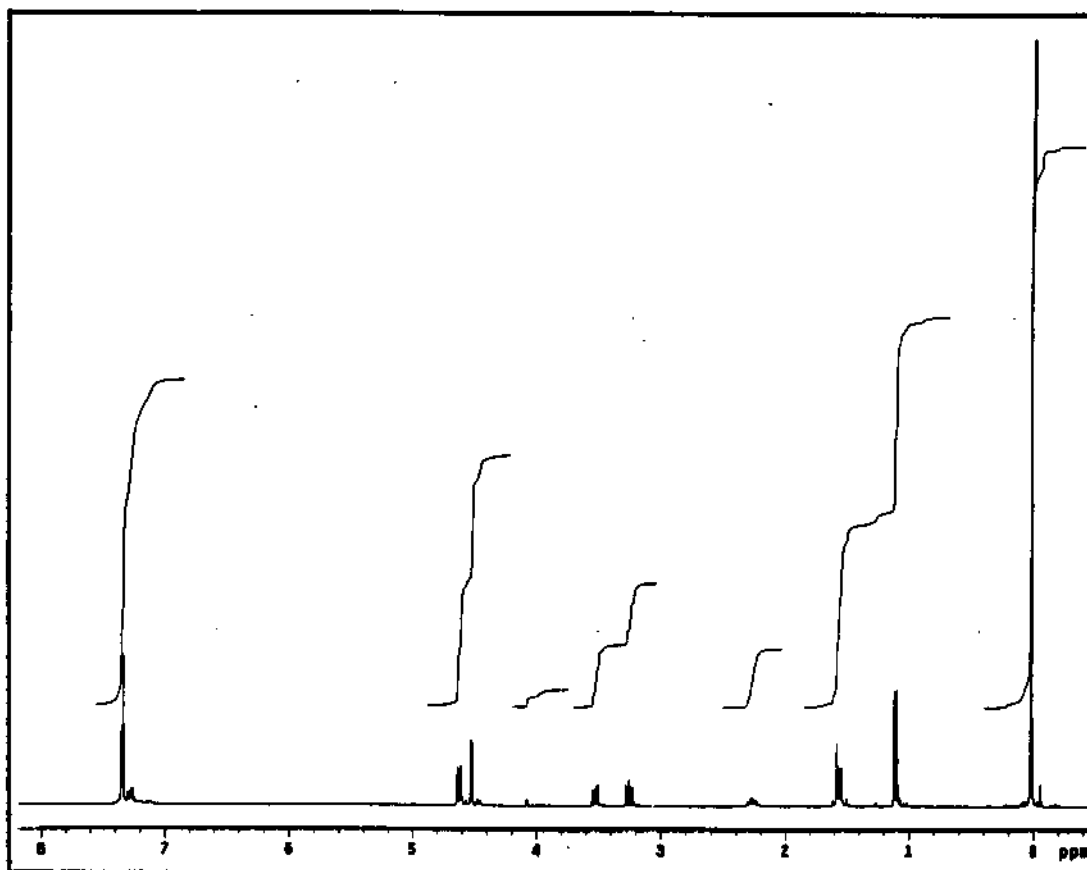
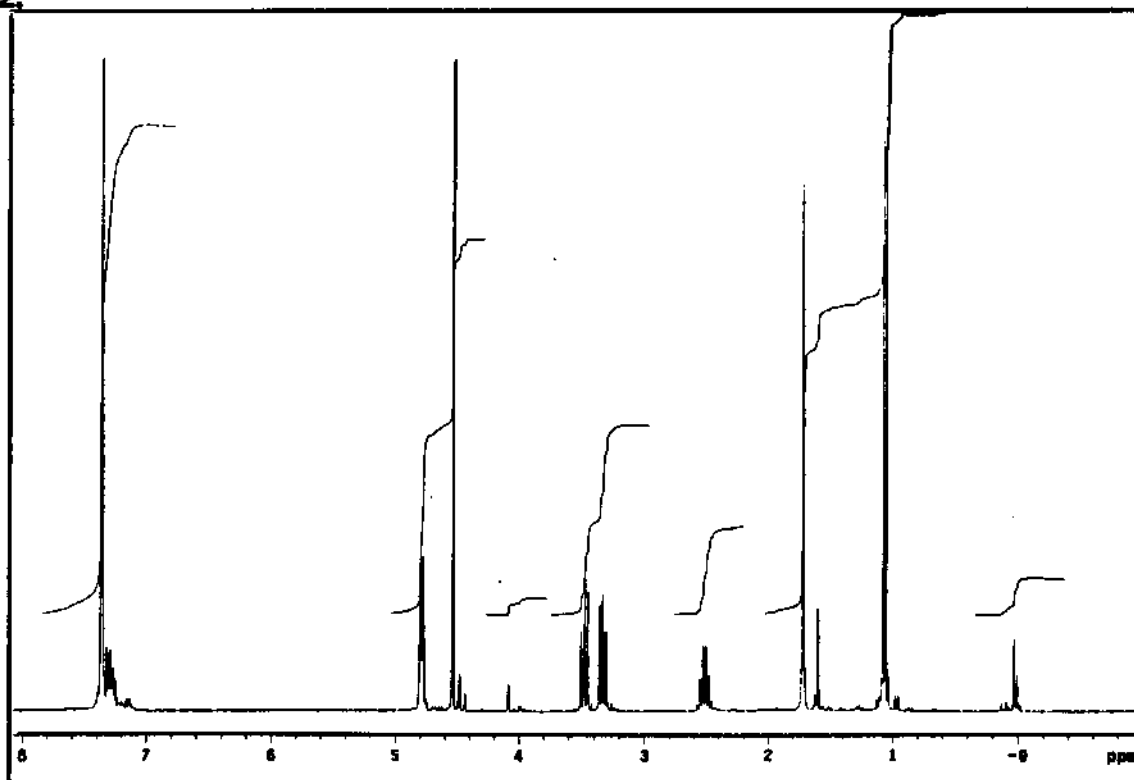
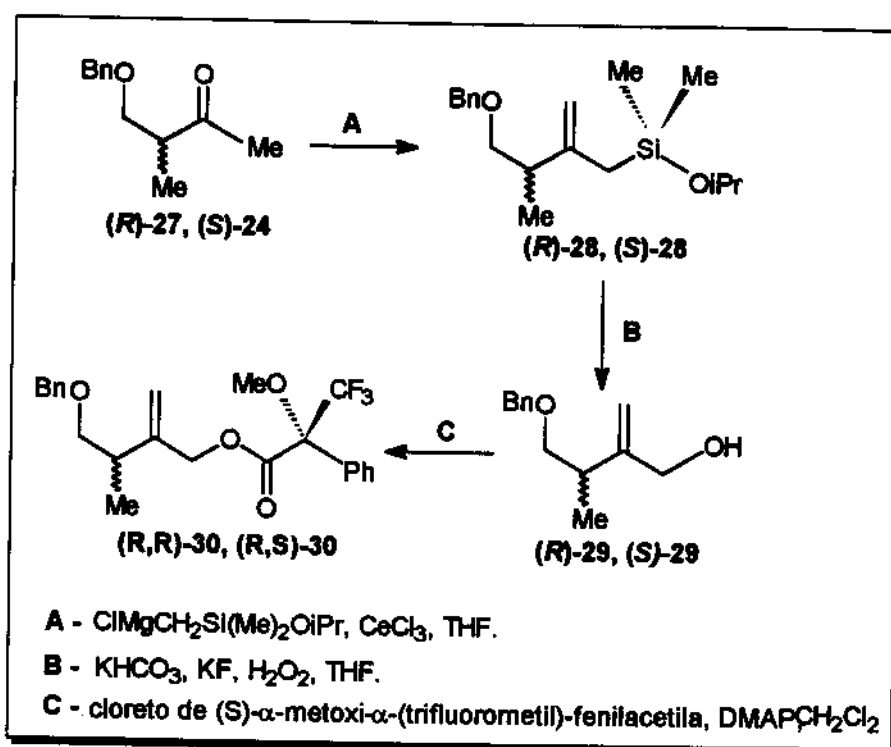


Figura 7 - Espectro de RMN ^1H do composto 26 em CDCl_3 , 300 MHz.

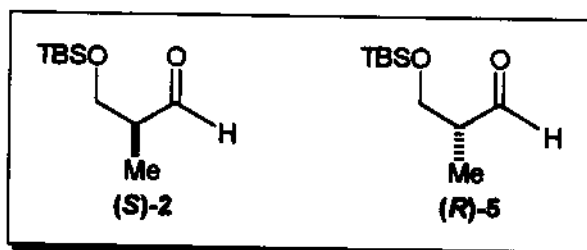


Para verificar a possibilidade de enolização e epimerização do centro estereogênico α à carbonila na preparação de alilsilanos quirais, Forsyth e col. descreveram a preparação dos compostos (*R*)-28 e (*S*)-28, derivados dos ésteres quirais (*R*)-27 e (*S*)-24.⁵¹ Os alilsilanos sofreram tratamento oxidativo com KF e H₂O₂ fornecendo os álcoois alílicos (*R*)-29 e (*S*)-29. Os álcoois após serem tratados com cloreto de (*S*)- α -(trifluorometil)-fenilacetil e DMAP em CH₂Cl₂, forneceram os ésteres de Mosher (*R,R*)-30 e (*R,S*)-30 (Esquema 36). Segundo os autores, os diastereoisômeros (*R,R*)-30 e (*R,S*)-30, não foram diferenciados por cromatografia e os espectros apresentaram um padrão único de deslocamento químico por RMN ¹H de 500 MHz, demonstrando desta forma, que nenhum traço dos correspondentes epímeros foram detectados, mantendo a integridade do centro estereogênico na preparação dos alilsilanos.

Esquema 36 - Derivatização dos ésteres (*R*)-27 e (*S*)-24.



4.2. Preparação dos aldeídos quirais α -metil- β -OTBS.



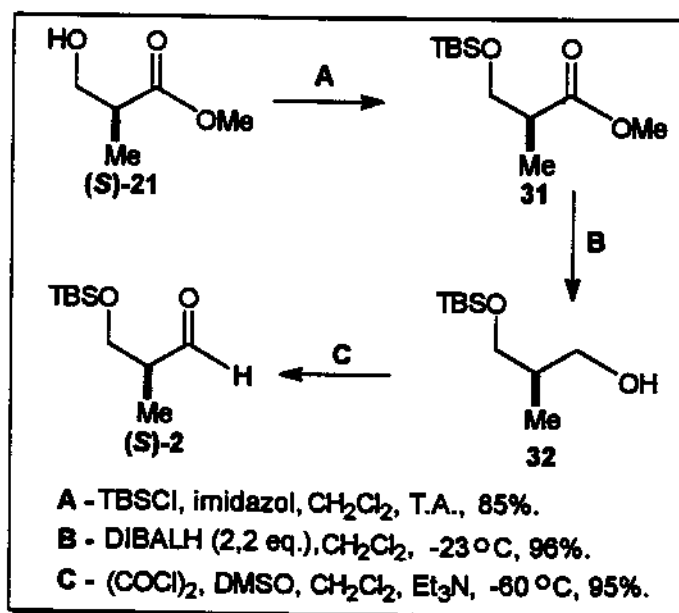
4.2.1. Preparação do aldeído (S)-2

O aldeído (S)-2 foi preparado a partir do éster comercial (S)-21 que em uma primeira etapa foi protegido com cloreto de terc-butildimetilsilila na presença de imidazol e DMAP, fornecendo o éster 31 em 85% de rendimento após cromatografia em coluna flash.⁵¹

Tentativas de obtenção do aldeído (S)-2 diretamente do éster 31 por redução com 1,0 equivalente de DIBALH foram infrutíferas, isolando-se sempre misturas do aldeído desejado com o correspondente álcool primário e material de partida. A purificação do aldeído nesta mistura por cromatografia de coluna flash, também não foi possível devido à perda do grupo protetor que demonstrou ser sensível à superfície da sílica gel, e por apresentar racemização parcial. Segundo o trabalho de Roush e col., tentativas de purificar o aldeído por este método, resultaram em 5-7% de racemização (90-85% ee).⁵²

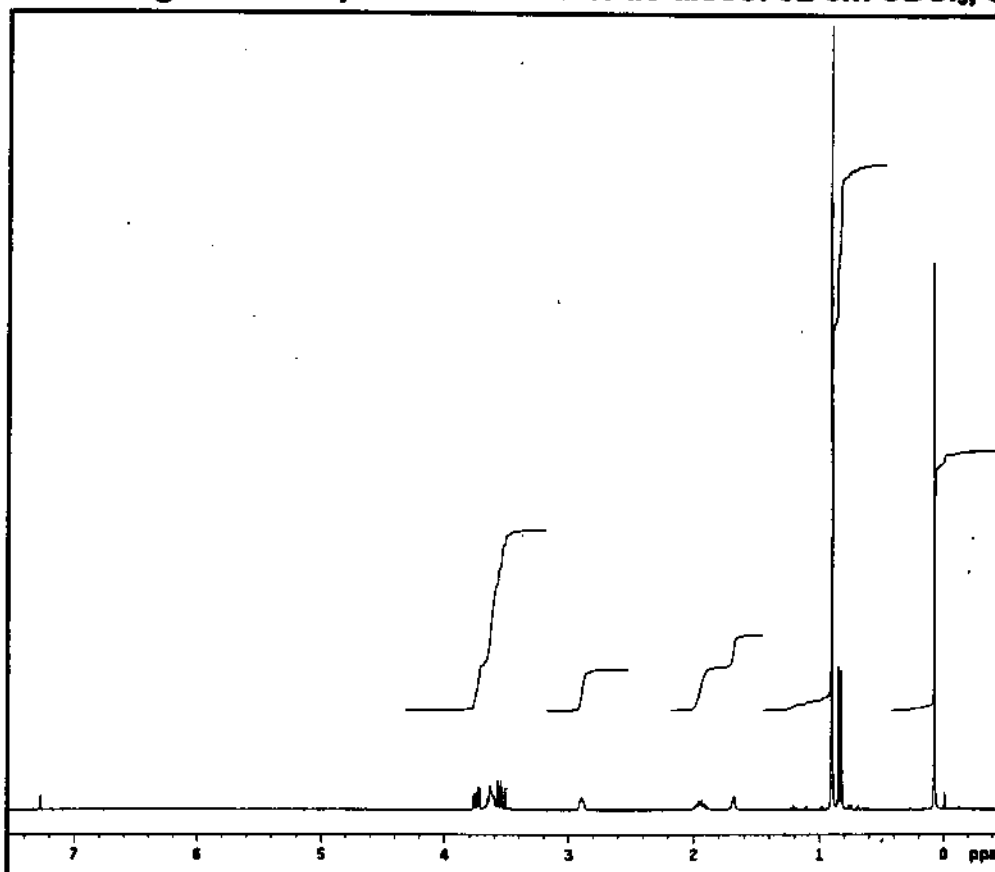
O problema foi solucionado reduzindo-se o éster 31 diretamente para o álcool primário 32, e oxidando-se este para o aldeído 2, usando o método de Swern segundo procedimento descrito por Burke na síntese da (+)-filantocina, (Esquema 37).⁵³

Esquema 37 - Preparação do aldeído (S)-2.



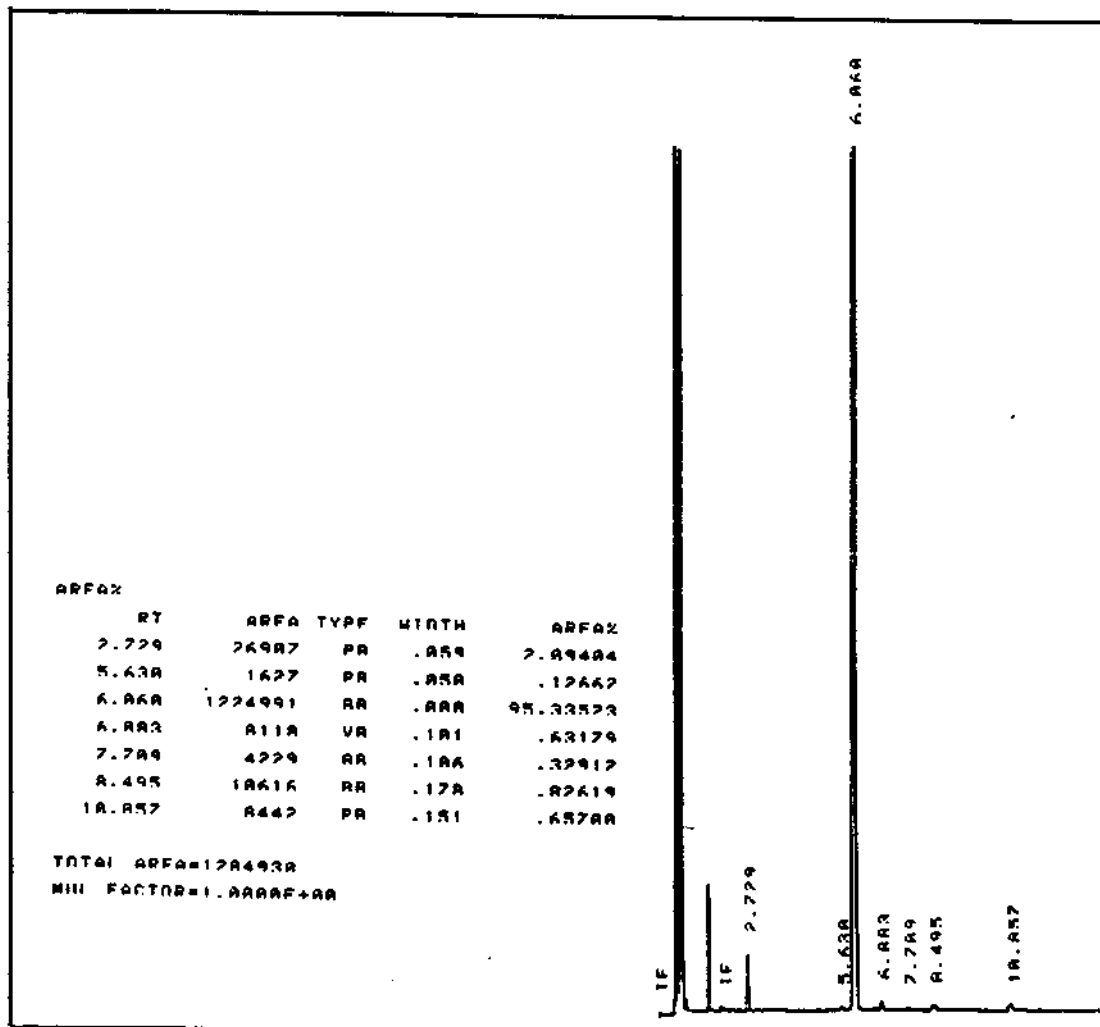
Desta maneira, o tratamento do éster 31 com 2,2 equivalentes de DIBALH a -23°C forneceu o álcool primário 32 em 96% de rendimento. O álcool também não pode ser purificado por cromatografia nem por destilação devido à perda do grupo protetor originando uma mistura do álcool com o correspondente diol, mas a análise do espectro de RMN ¹H do produto bruto apresentou alta pureza, (Figura 8).

Figura 8 - Espectro de RMN ¹H do álcool 32 em CDCl₃, 300 MHz.



A oxidação de Swern forneceu o aldeído (*S*)-2 em 95% de rendimento bruto por análise em cromatografia gasosa, (Figura 9).

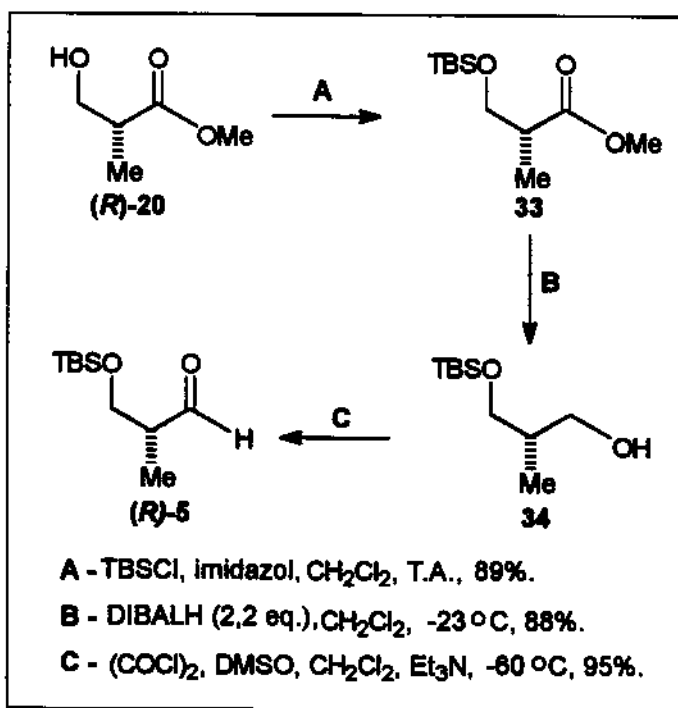
Figura 9 - Análise do aldeído (*S*)-2 por cromatografia gasosa.



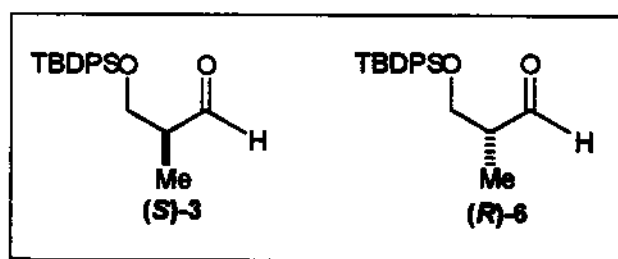
4.2.2. Preparação do aldeído (*R*)-5

O aldeído (*R*)-5 seguiu a mesmo procedimento de preparação do aldeído (*S*)-2. O éster comercial (*R*)-20 foi protegido com cloreto de terc-butildimetilsilila na presença de imidazol e DMAP, fornecendo o composto 33 em 89% de rendimento após cromatografia de coluna flash. O tratamento de 33 com 2,2 equivalentes de DIBALH a -23°C forneceu o álcool primário 34 em 88% de rendimento, que, seguido pela oxidação de Swern forneceu o aldeído (*R*)-5 em 95% de rendimento bruto. (Esquema 38).

Esquema 38 - Preparação do aldeído (*R*)-5.



4.3. Preparação dos aldeídos quirais α -metil- β -OTBDPS.

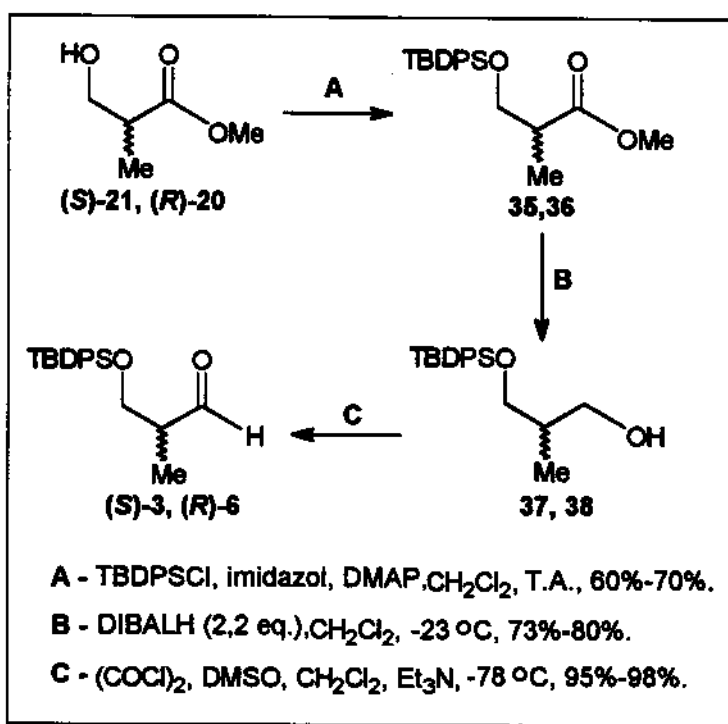


Para a preparação dos aldeídos (*S*)-3 e (*R*)-6, os ésteres (*S*)-21 e (*R*)-20 foram respectivamente protegidos com cloreto de terc-butildifenilsilila na presença de imidazol e DMAP, seguindo o mesmo procedimento para os aldeídos protegidos com TBS, para fornecer os ésteres 35 e 36 com rendimentos variando em 60 a 70% após cromatografia em coluna flash.

O tratamento dos ésteres **35** e **36** com 2,2 equivalentes de DIBALH a -23°C forneceram os álcoois primários **37** e **38** com rendimentos variando de 73% a 80% após cromatografia de coluna flash.

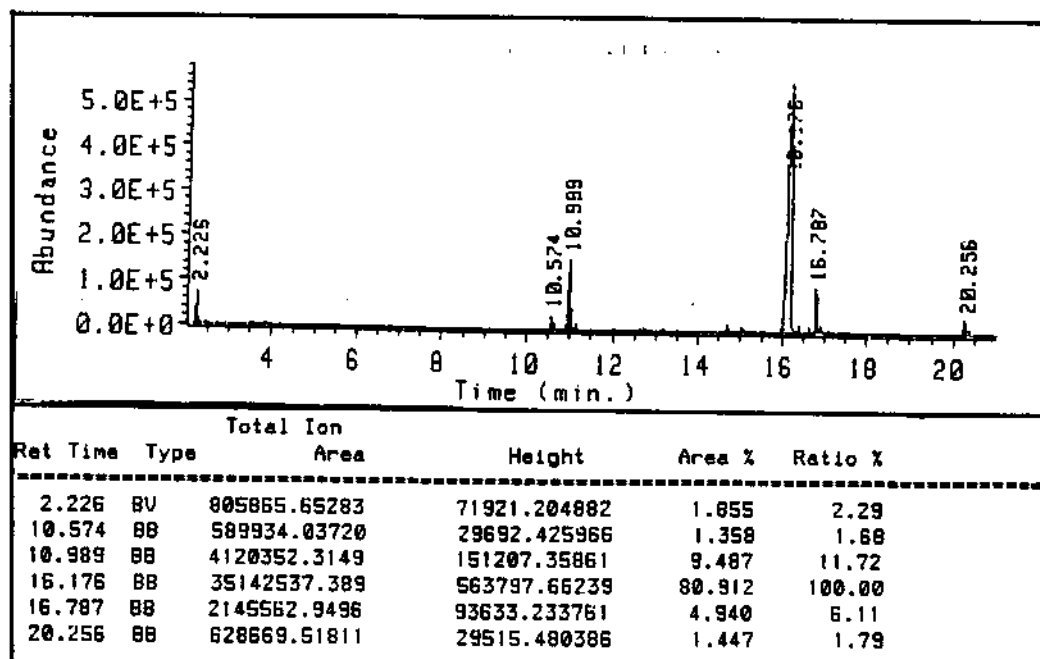
A próxima etapa consistiu na oxidação dos álcoois **37** e **38** para aldeídos (*S*)-**3** e (*R*)-**6** utilizando o método de Swern. Os produtos obtidos foram utilizados na próxima etapa sem prévia purificação para evitar racemização do centro assimétrico α à carbonila. O rendimento bruto nesta etapa ficou entre 95%-98% (Esquema 39).

Esquema 39 - Preparação do aldeídos (*S*)-**3** e (*R*)-**6**.



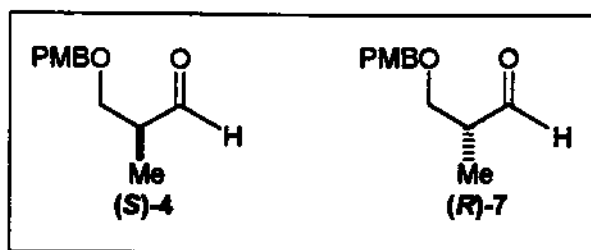
A análise por cromatografia gasosa dos aldeídos (*S*)-**3** e (*R*)-**6** mostrou rendimentos em média de 80% (Figura 10).

Figura 10 - Análise por cromatografia gasosa do aldeído (S)-3.



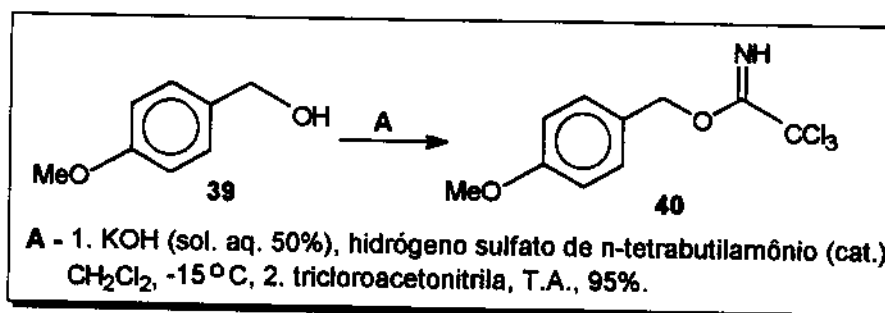
4.4. Preparação dos aldeídos quirais

α -metil- β -OPMB.



Para a preparação dos aldeídos (S)-4 e (R)-7, inicialmente foi necessário a obtenção do reagente protetor tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila 40 que foi preparado seguindo o mesmo procedimento para a obtenção do acetimidato utilizado na síntese do alilsilano 1. A partir do álcool *p*-metoxibenzílico 39, o produto foi obtido com alto grau de pureza em 95% de rendimento, (Esquema 40).

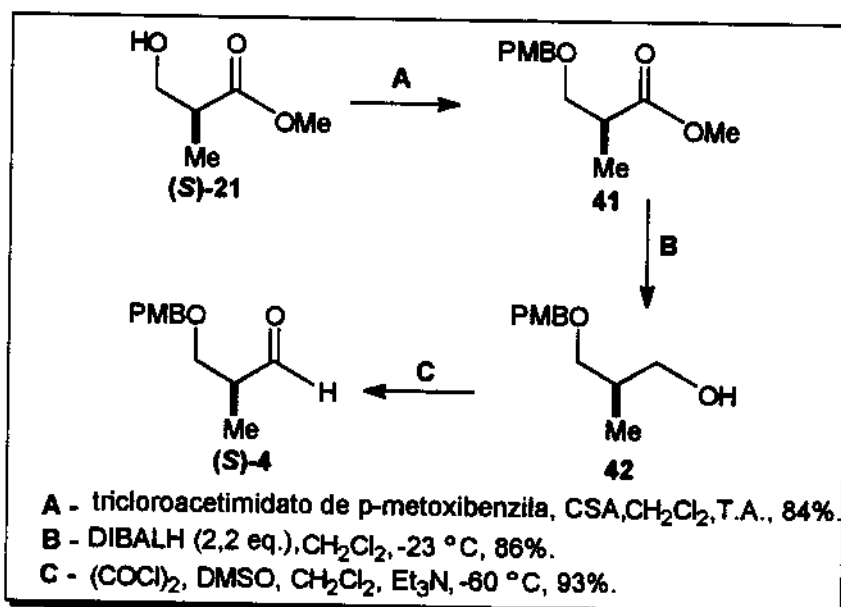
Esquema 40 - Preparação do acetimidato.



4.4.1. Preparação do isômero (S)-4

O aldeído (S)-4 foi preparado a partir do éster comercial (S)-21, segundo procedimento descrito por Nicolaou e colaboradores⁵⁴, (Esquema 41). A uma solução do éster (S)-21 em CH₂Cl₂, foi adicionado tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila 40 e quantidade catalítica de ácido canforsulfônico. A reação foi feita a temperatura ambiente, durante 18h, e resultou em 84% de rendimento de 41. A etapa B, consistiu na redução do éster 41 protegido com PMB para o álcool primário 42. A redução foi feita utilizando 2,2 eq. de DIBALH, em CH₂Cl₂, à temperatura de -23°C. O rendimento desta etapa foi de 86%. No próximo passo, a oxidação de Swern do álcool 42, forneceu o aldeído (S)-4 em 93% de rendimento bruto.

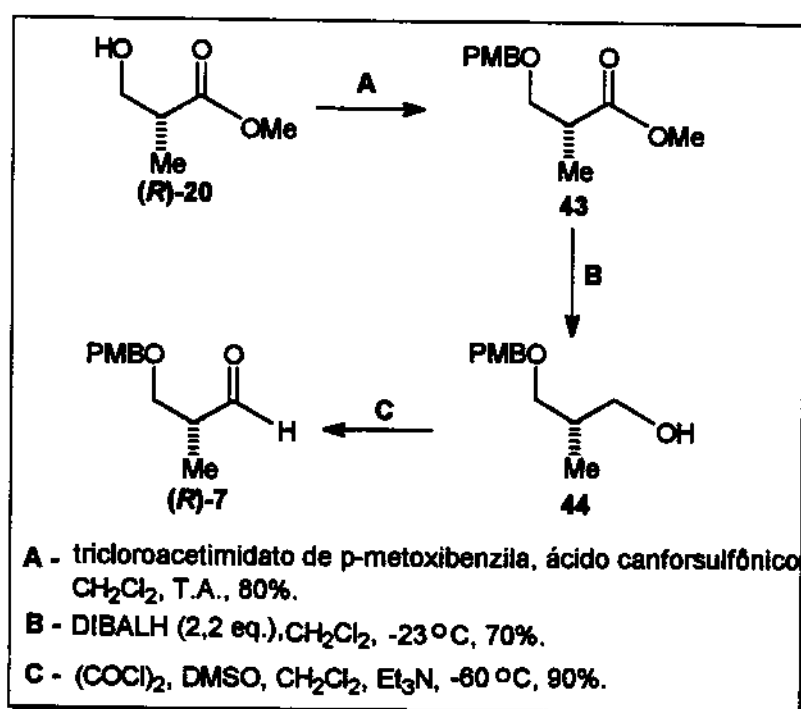
Esquema 41 - Preparação do aldeído (R)-4



4.4.2. Preparação do isômero (*R*)-7

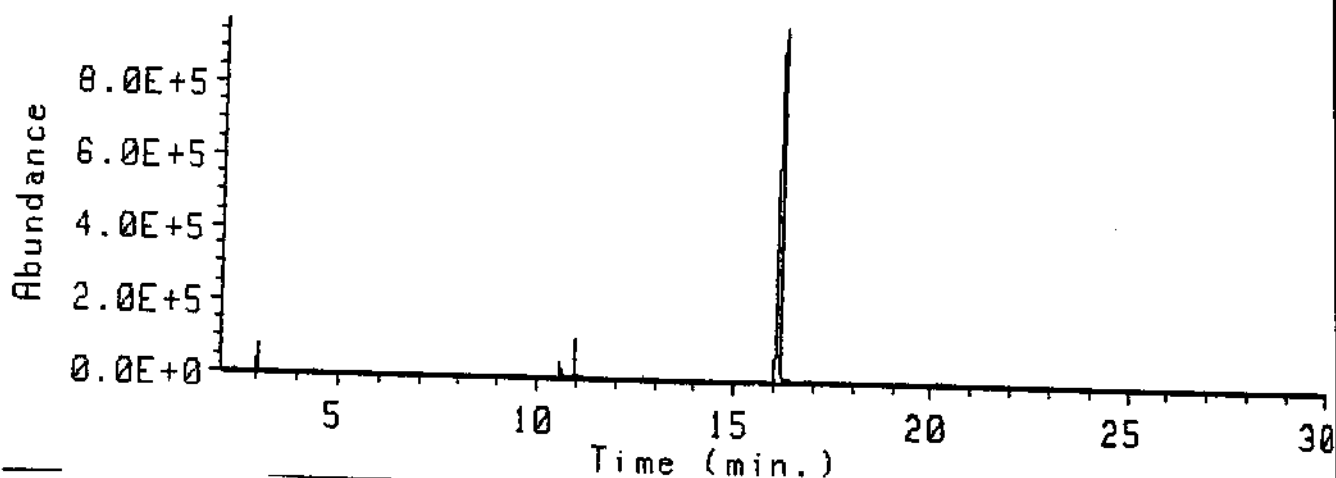
O isômero (*R*)-7 é preparado seguindo o mesmo procedimento descrito para o seu enantiômero (*S*)-4 a partir do composto comercial (*R*)-20. Os rendimentos obtidos foram de 80% para o éster 43 na etapa A, 70% para o álcool 44 na etapa B, e 90% (bruto) na oxidação de Swern fornecendo o aldeído (*R*)-7, (Esquema 42).

Esquema 42 - Preparação do aldeído (*R*)-7



A análise por cromatografia gasosa dos aldeídos (*S*)-4 e (*R*)-7 mostrou um grau de pureza entre 81 a 92%, (Figura 11).

Figura 11 - Análise do aldeído (S)-4 por cromatografia gasosa.

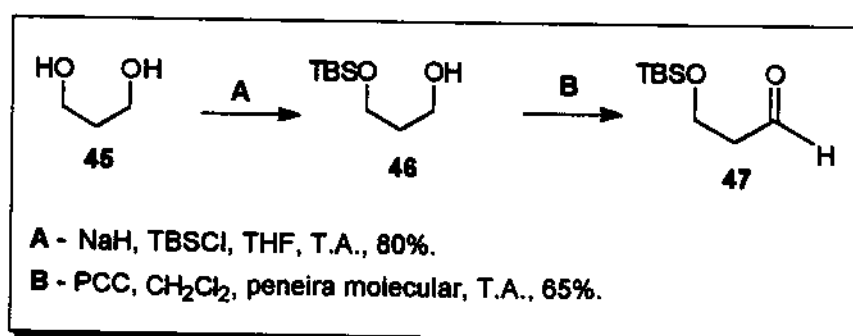


Ret Time	Type	Total Ion Area	Height	Area %	Ratio %
3.021	BB	1128833.1120	75739.098556	1.975	2.15
10.563	BV	857283.70574	39634.762931	1.500	1.63
10.951	BB	2562185.4725	97690.225420	4.484	4.87
16.146	BB	52598156.511	995442.20425	92.041	100.00

4.5. Preparação do aldeído aquiral com TBS

O aldeído 47 foi preparado a partir do 1,3-propanodiol 45. O diol 45 foi monossilado seguindo o procedimento descrito por McDougal⁵⁵, utilizando 1 eq. de hidreto de sódio e cloreto de terc-butildimetilsilila. Após a etapa de monossililação, o álcool 46 foi oxidado utilizando 1.2 eq. de PCC em CH₂Cl₂ na presença de peneira molecular 3Å, fornecendo o aldeído 47 em 65% de rendimento, (Esquema 43).

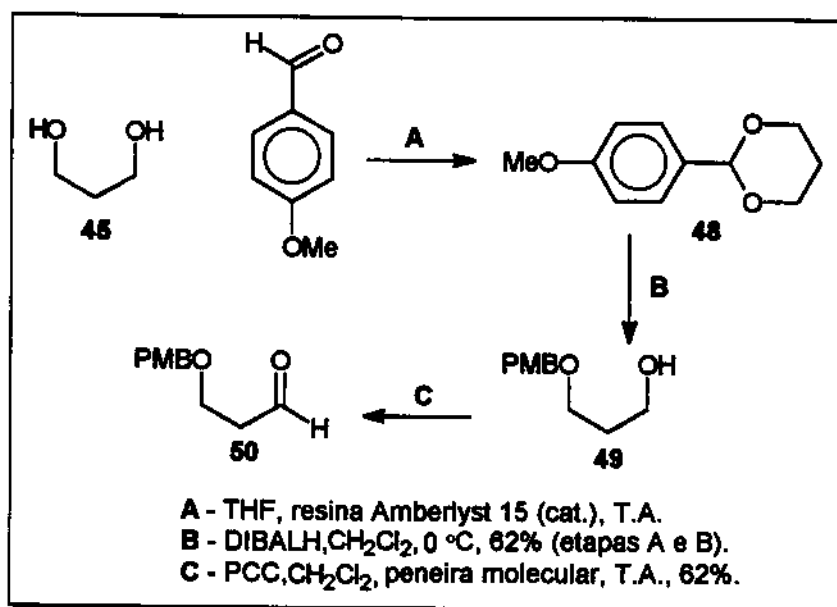
Esquema 43 - Preparação do aldeído aquiral com TBS



4.6. Preparação do aldeído aquiral com PMB

O aldeído **50** foi preparado a partir de 1,3-propanodiol **45**. O tratamento de **45** com *p*-anisaldeído na presença de resina ácida Amberlyst 15 resultou no acetonídeo **48**, que após redução com DIBALH forneceu o álcool **49** em 62% de rendimento para as duas etapas. O álcool foi então oxidado para o aldeído **50** utilizando 1,2 eq. de clorocromato de piridínio (PCC) em CH_2Cl_2 na presença de peneira molecular 3Å. Esta etapa da reação forneceu 62% de rendimento do aldeído **50** (Esquema 44).

Esquema 44 - Preparação do aldeído aquiral com PMB



5. Resultados e Discussões

Os experimentos de adição de alilsilanos a aldeídos seguiram quatro condições de reação pré-estabelecidas. Todos os experimentos foram realizados utilizando CH_2Cl_2 como solvente a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ e na proporção de 1 equivalente para todos os reagentes, com exceção da condição d que utiliza 2 eq. de SnCl_4 . As condições estão descritas a seguir e demonstradas no Esquema 45.

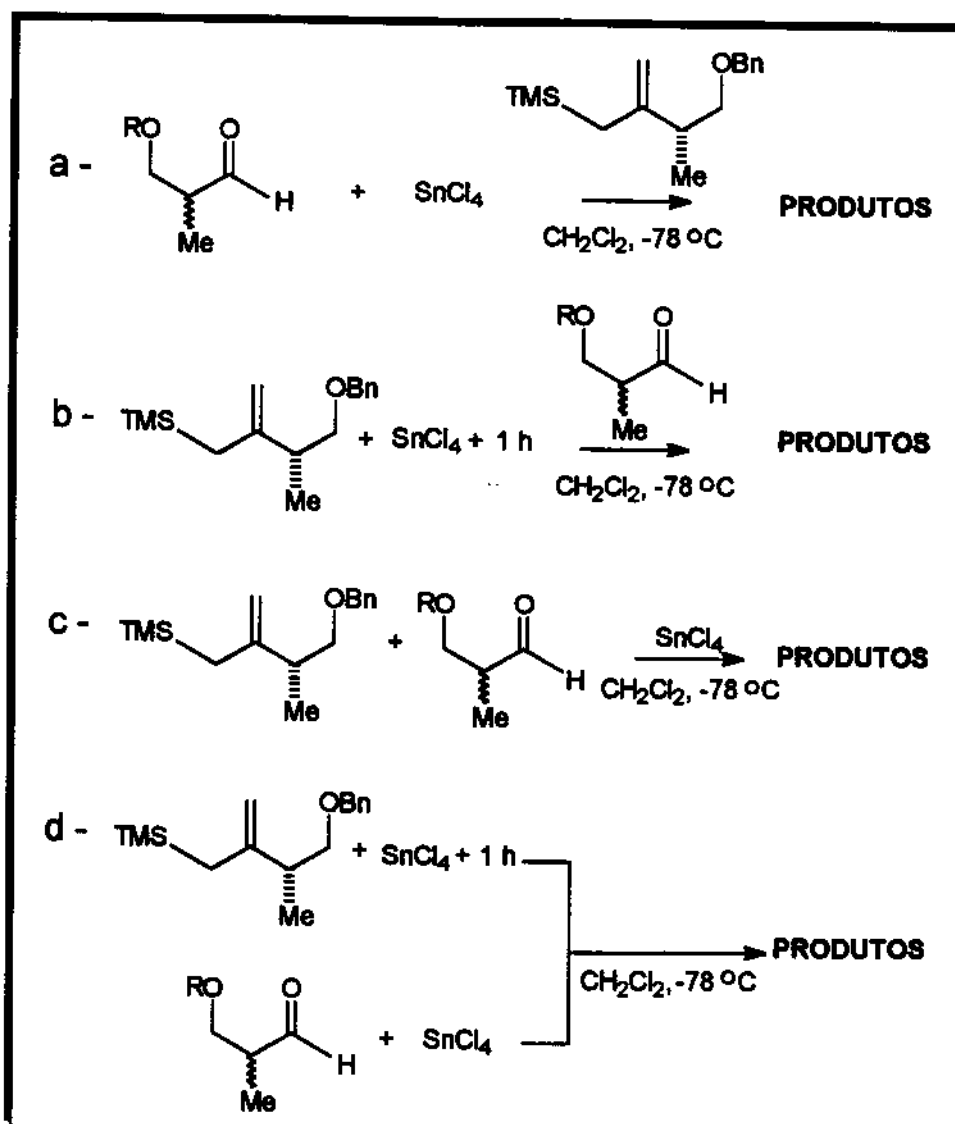
a - Aldeído e SnCl_4 foram misturados e após 5 min uma solução de alilsilano em CH_2Cl_2 foi adicionada.

b - Alilsilano e SnCl_4 foram misturados e após 1 h uma solução de aldeído em CH_2Cl_2 foi adicionada.

c - Alilsilano e aldeído foram misturados e em seguida foi adicionado SnCl_4 .

d - Alilsilano e SnCl_4 foram misturados e após 1 h uma solução de aldeído e SnCl_4 pré-misturada em CH_2Cl_2 foi adicionada.

Esquema 45 - Condições de reação na adição de aliisilanos a aldeídos.



5.1. Estudo de Diastereosseletividade Simples

Na diastereosseletividade simples apenas um dos reagentes é quiral (nucleófilo ou eletrófilo). Para verificarmos a diastereosseletividade facial intrínseca de cada reagente (aliisilano quiral e aldeídos quirais), foram feitas reações dos aldeídos aquirais 47 e 50 com o aliisilano 1 (Esquema 46 - p. 44) e do aldeído quiral (*S*)-2 com aliisilano aquiral aliltrimetilsilano (Esquema 49 - p. 47).

5.1.1. Reação entre alilsilano quiral e aldeídos aquirais 47 e 50.

As reações de adição do alilsilano **1** aos aldeídos aquirais **47** e **50** foram realizadas nas condições **a** e **b** descritas anteriormente, e forneceram misturas dos diastereoisômeros **51/52** e **53/54** respectivamente (Esquema 46). Os resultados mostraram rendimentos moderados variando de 42 a 50% para o aldeído **47** e 40 a 70% para o aldeído **50**, com diastereosseletividades entre 2,5:1 e 6,7:1 em favor do diastereoisômero com estereoquímica relativa 1,4-*syn*, (Tabela 1).

Esquema 46 - Reação entre alilsilano **1** e os aldeídos **47** e **50**.

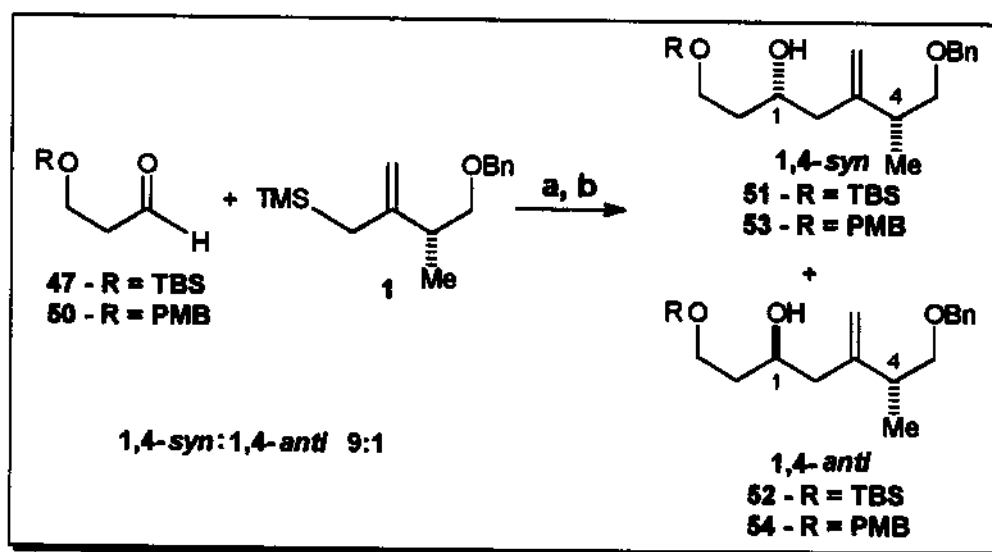


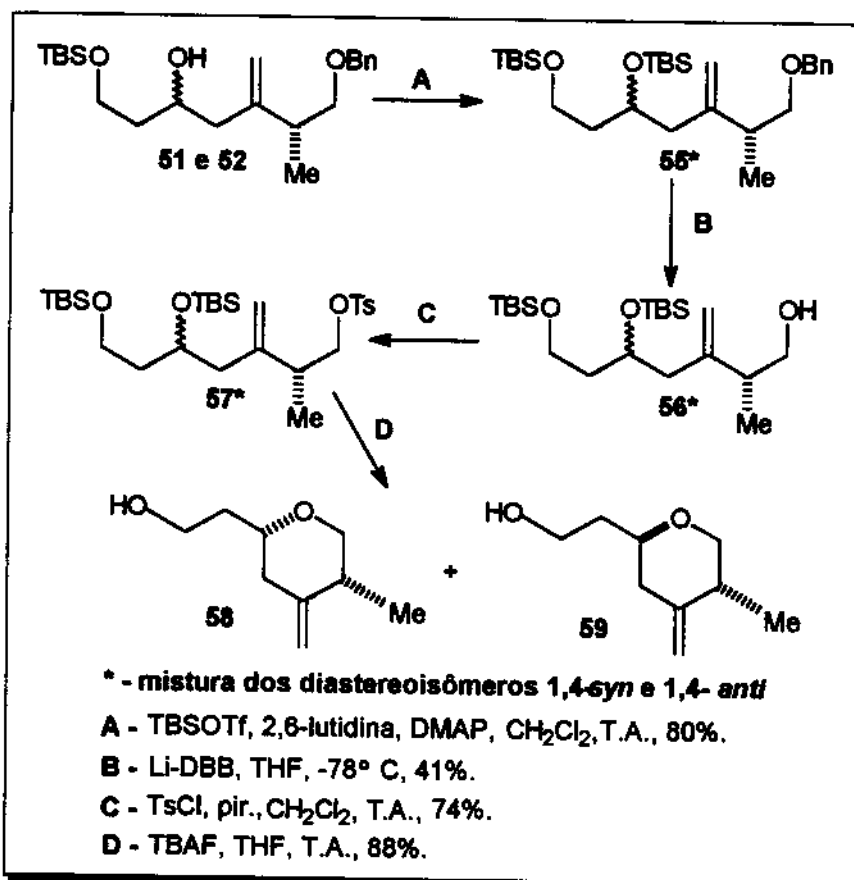
Tabela 1 - Resultados para os aldeídos **47** e **50**.

Condições	R = TBS	rendimentos (%)	R = PMB	rendimentos (%)
	1,4- <i>syn</i> (51):1,4- <i>anti</i> (52)		1,4- <i>syn</i> (53):1,4- <i>anti</i> (54)	
a	87:13	42	71:29	40
b	84:16	50	86:14	70

Para a determinação da estereoquímica relativa, a mistura dos diastereoisômeros **51** e **52** foi submetida à proteção do álcool secundário com terc-butildimetilsilil-trifluorometanossulfonato (TBSOTf) em presença de 2,6-lutidina⁵⁶ para fornecer **55*** em 80% de rendimento. Em seguida, a desproteção do éter benzílico foi feita com o ânion radical lítio-di-terc-butilbifenila em THF para fornecer o álcool **56*** em 41% de rendimento.⁵⁷ A hidrogenólise é um método mais convencional para a desproteção de éteres benzílicos, mas não pode ser utilizado neste caso porque os compostos **51** e **52** apresentam ligação dupla C=C. O álcool primário **56*** foi tosilado com cloreto de tosila em CH₂Cl₂/piridina⁵⁸ para fornecer **57*** em 74% de rendimento, que sofreu ciclização quando os alcoóis primário e secundário foram desprotegidos com TBAF em THF, fornecendo a mistura de derivados de tetraidropirano **58** e **59** em 86% de rendimento (Esquema 47).

* Mistura dos diastereoisômeros 1,4-*syn* e 1,4-*anti*.

Esquema 47 - Preparação do derivado de tetraidropirano.



Vale ressaltar que esta é uma rota alternativa para a síntese de derivados de pirano funcionalizados, anel encontrado em muitos produtos naturais com atividade farmacológica pronunciada.⁵⁹

5.1.1.1. Determinação da estereoquímica relativa.

Após a preparação dos derivados de tetraidropirano a determinação da estereoquímica relativa foi obtida pela análise de constantes de acoplamento no espectro de RMN ¹H em C₆D₆ da mistura de **58** e **59**. As constantes de acoplamento de ²J = 11,0 Hz e ³J_{ax-eq} = 3,3 Hz para **Hb**, e ²J = 11,0 Hz e ³J_{eq-eq} = 1,83 Hz para **Hc** são indicativo de uma orientação axial para o grupo metila no anel. Outra indicação que confirma a relação 1,4-*syn* são as constantes de ²J = 13,5 e ³J_{ax-eq} = 2,9 Hz para **He** e ²J = 13,5 e ³J_{ax-ax} = 11,0 Hz para **Hf** posicionando **Hd** em axial. Os resultados estão demonstrados no Esquema 48 e Tabela 2.

Esquema 48 - Determinação da estereoquímica relativa

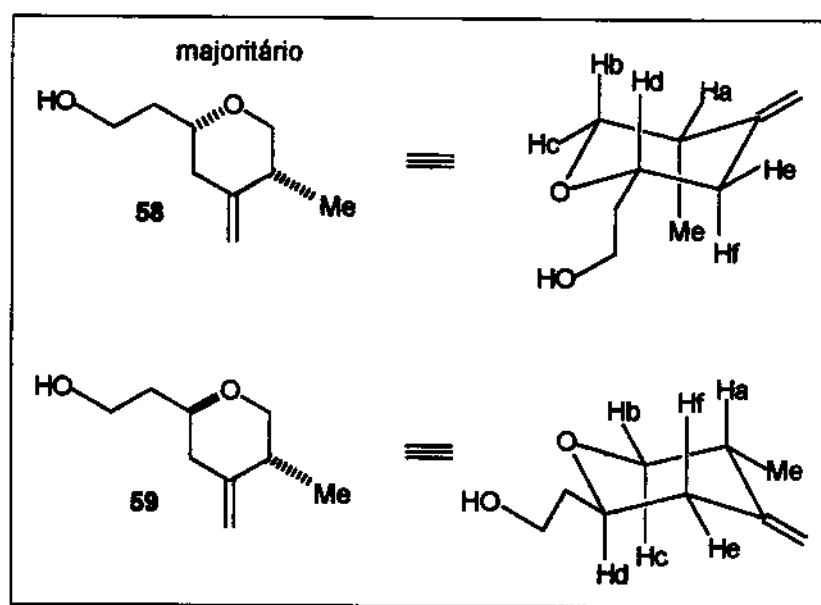


Tabela 2 - deslocamentos químicos (δ) e constantes de acoplamento (J) para Hb, Hc, He e Hf do composto 58.

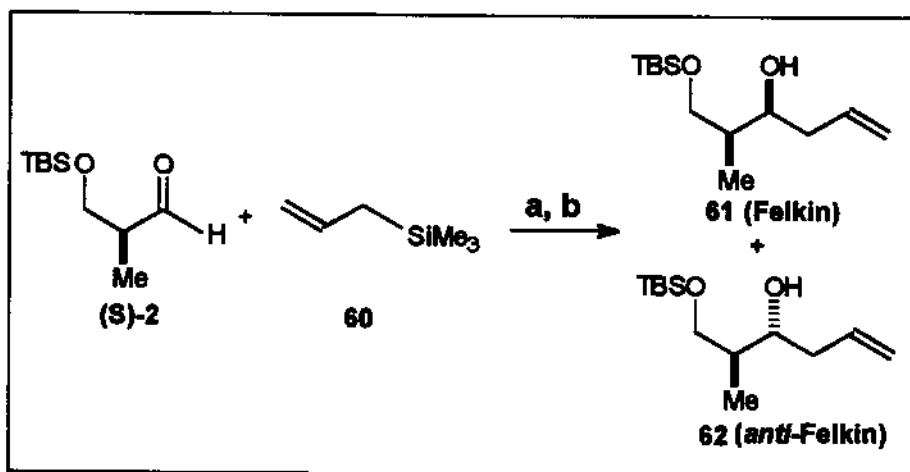
hidrogênio	δ	J (Hz)	multiplicidade
Hb	3,22	$^2J = 11,0$ $^3J = 3,3$	dd
Hc	3,41	$^2J = 11,0$ $^3J = 1,8$	dd
He	1,70	$^2J = 13,5$ $^3J = 2,9$	dd
Hf	2,05	$^2J = 13,5$ $^3J = 11,0$ $^3J = 1,8$	ddt

Baseado nestes resultados, concluímos que o alilsilano quiral **1** prefere a adição pela face *Re* do aldeído, fornecendo como produto majoritário o diastereoisômero com estereoquímica relativa 1,4-*syn* **58**.

5.1.2. Reação entre aldeído quiral (*S*)-**2** e alilsilano aquiral **60**.

As reações entre o aldeído quiral (*S*)-**2** e aliltrimetilsilano **60** nas condições a e b descritas anteriormente, forneceram uma mistura 1:1 dos diastereoisômeros **61** e **62** com rendimentos entre 20 e 30% (Esquema 49) mostrando que o aldeído (*S*)-**2** não apresenta preferência por adição Felkin ou *anti*-Felkin nas condições utilizadas.

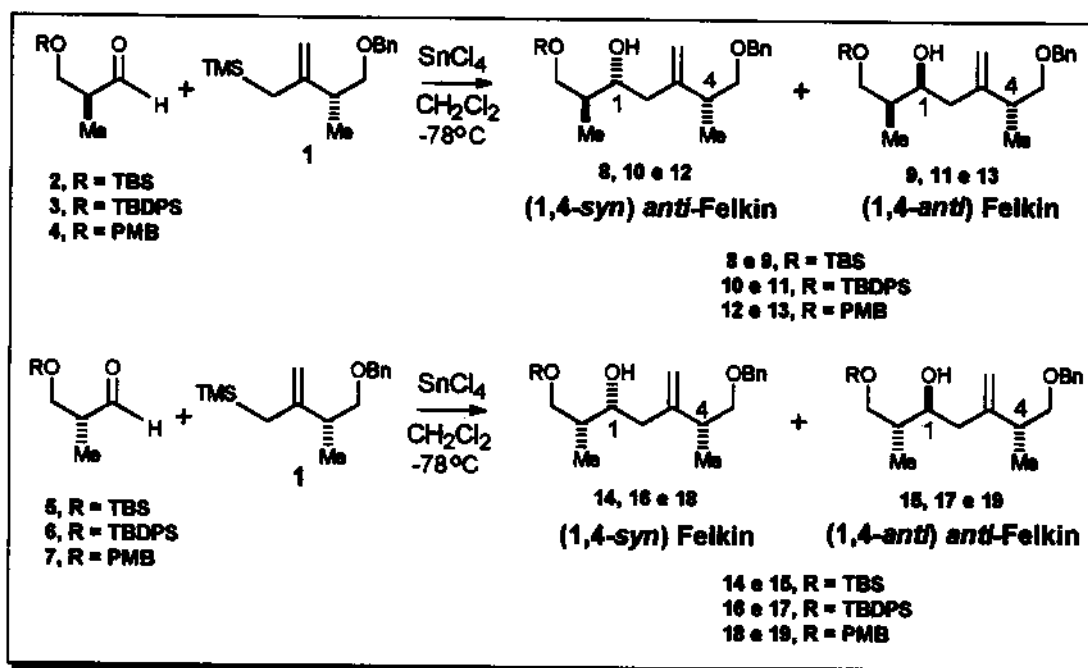
Esquema 49 - Reação entre alilsilano **60 e aldeído (*S*)-**2**.**



5.2. Estudo de dupla-diastereosseletividade

Alilsilano quiral **1** reage com aldeídos α -metil- β -alcoxi substituídos **2-7** na presença de SnCl_4 para fornecer os álcoois homoalílicos **8, 10, 12, 14, 16 e 18** com estereoquímica relativa 1,4-*syn* diastereosseletivamente (Esquema 50). Estas unidades de polipropionatos são muito interessantes na síntese de produtos naturais derivados de policetídeos com atividades farmacológicas. Apresentam 3 centros assimétricos, uma ligação dupla que pode ser funcionalizada para carbonila e posteriormente reduzida para fornecer o diol 1,3-*syn* ou 1,3-*anti* utilizando redutores específicos. Apresentam em suas extremidades grupos protetores diferenciados, permitindo desproteção seletiva.

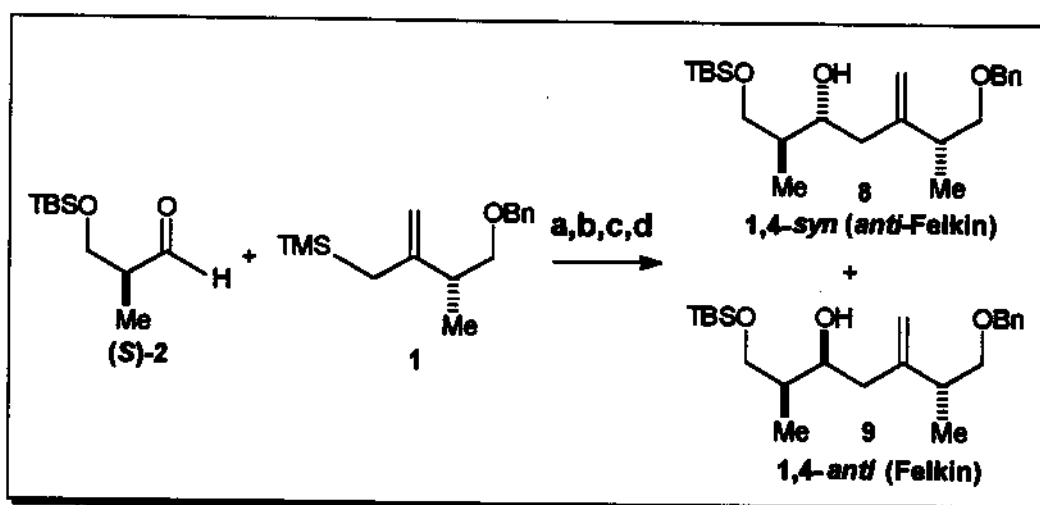
Esquema 50 - Reações entre alilsilano **1 e aldeídos α -metil- β -alcoxi substituídos.**



5.2.1. Reações entre aliilsilano quiral 1 com os aldeídos quirais α -metil- β -OTBS.

Inicialmente as reações de adição foram realizadas com o aliilsilano 1 e o aldeído (S)-2 sob as quatro condições diferentes pré-estabelecidas (a,b,c,d) para fornecer os produtos 8 e 9, (Esquema 51).

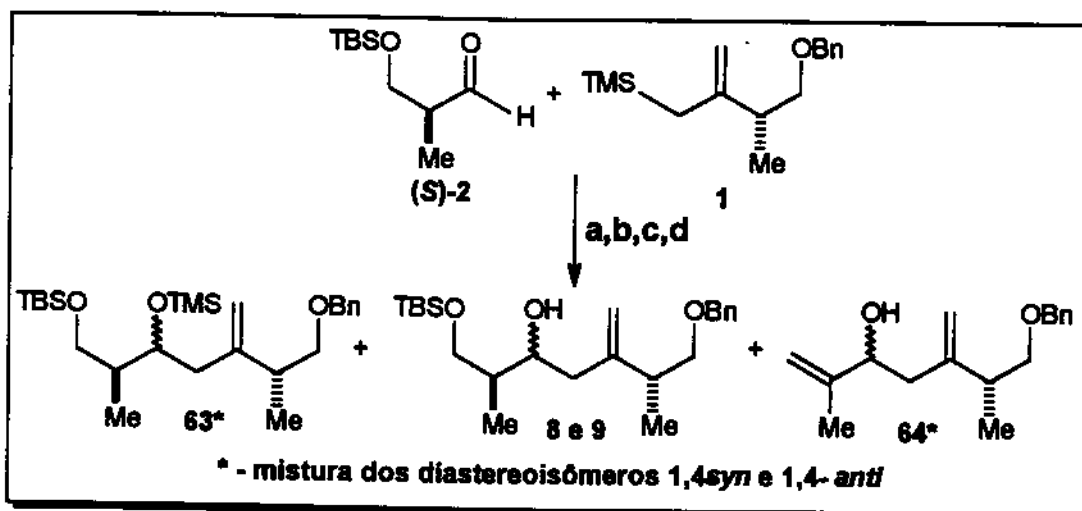
Esquema 51 - Reações entre aldeído (S)-2 e aliilsilano quiral.



5.2.1.1. Resultados para o aldeído (S)-2

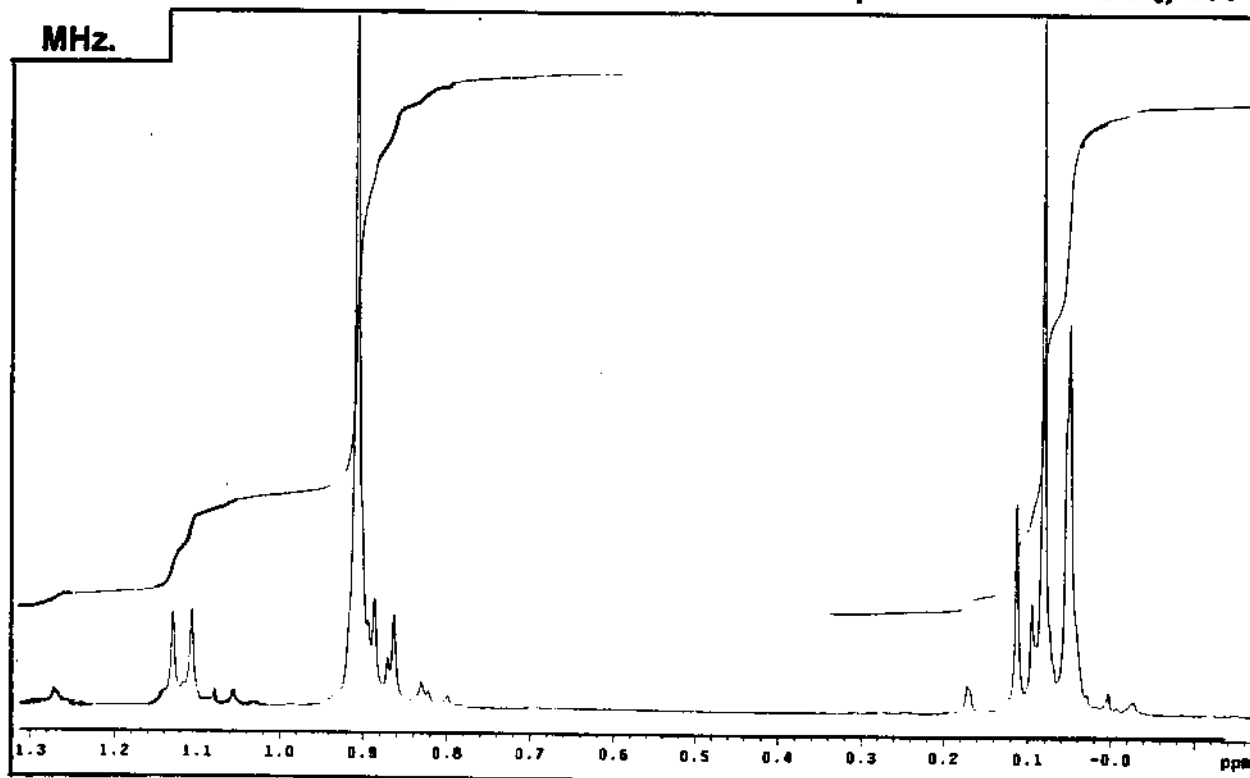
Para as quatro condições de reação, foi observado a formação de três produtos através de cromatografia de camada delgada, que caracterizamos como composto 63* ($R_f = 0,6$), compostos 8 e 9 ($R_f = 0,4$) e composto 64* ($R_f = 0,2$), utilizando-se como eluente uma mistura de solventes hexano:éter, 4:1, (Esquema 52). A proporção entre os produtos formados e os rendimentos variam de acordo com a condição da reação, geralmente favorecendo a formação de 63*. O composto 64* era isolado em aproximadamente 6%, sendo ausente em alguns experimentos. Os compostos foram purificados por cromatografia de coluna flash e caracterizados através de análise dos respectivos espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C e infravermelho.

Esquema 52 - Produtos da reação do aldeído (S)-2 com aliilsilano 1

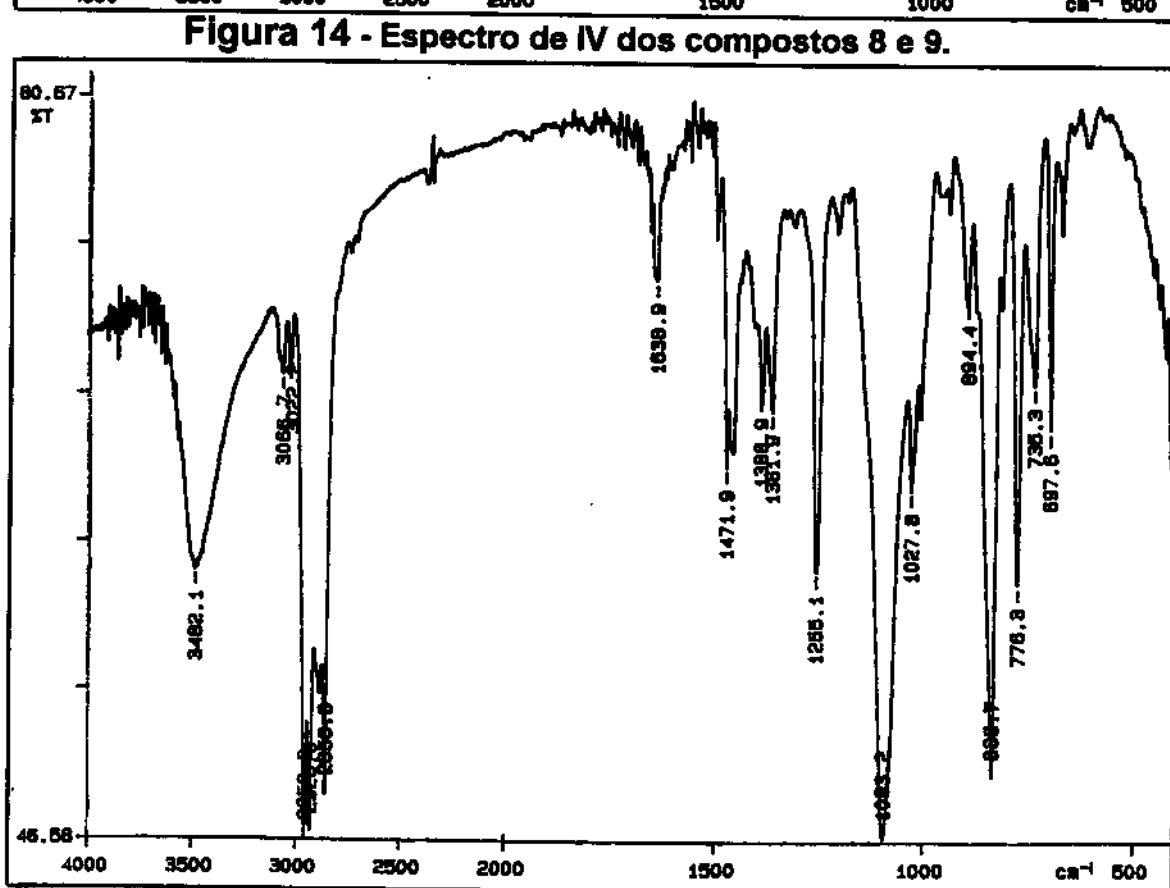
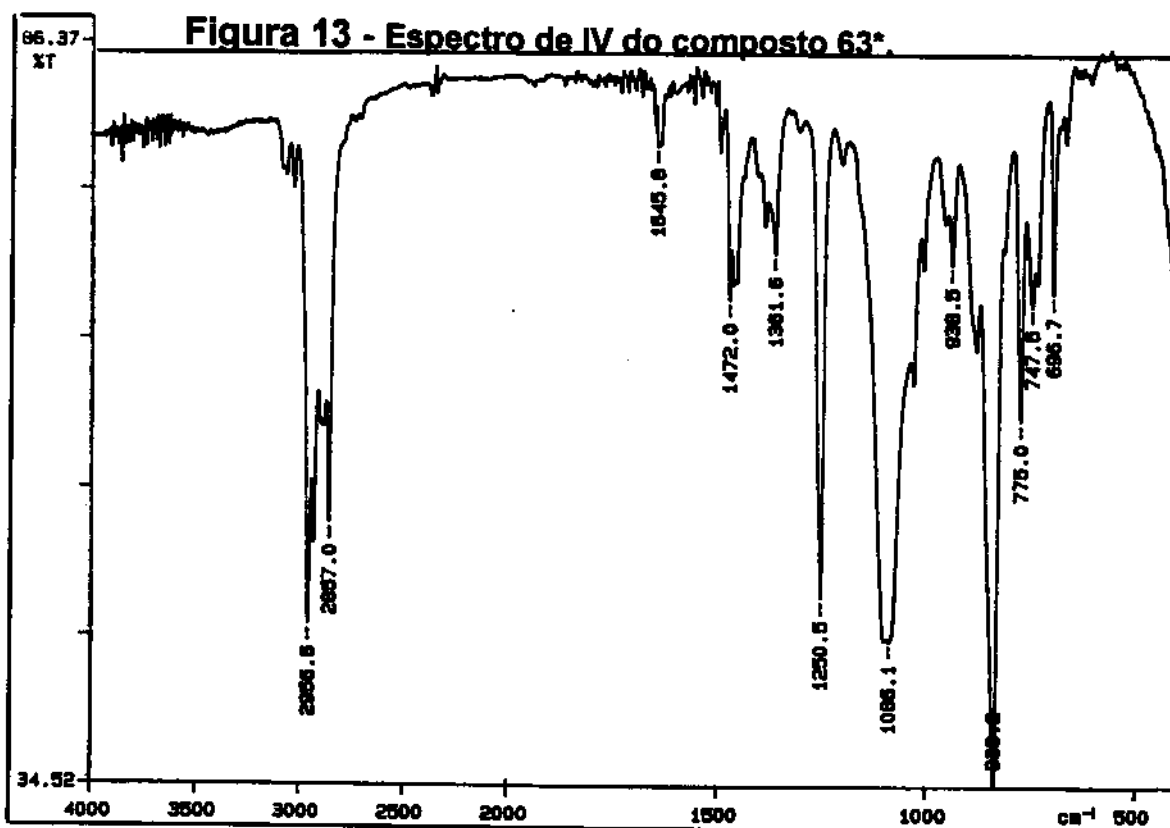


A análise dos espectros de RMN ^1H e infravermelho, mostrou que a adição nucleofílica ocorria fornecendo três produtos, onde cada um correspondia à mistura de diastereoisômeros 1,2-syn e 1,2-anti inseparáveis por cromatografia de coluna. Os produtos esperados correspondiam à mistura dos diastereoisômeros 8 e 9. O composto 63* correspondia à mistura dos diastereoisômeros com proteção do álcool secundário pelo grupo trimetilsilila eliminado na adição do aliilsilano. Esta evidência também pode ser constatada pela integração de 9 hidrogênios na região de $\delta = 0,08$ no espectro de RMN ^1H do composto 63*, (Figura 12).

Figura 12 - Espectro de RMN ^1H do composto 63* em CDCl_3 , 300



Outra evidência da proteção do álcool secundário pelo grupo TMS foi obtida pela análise dos espectros de infravermelho. Verificamos que os espectros do composto 63* e da mistura de 8 e 9 são bastante semelhantes, apresentando como diferença marcante, a região de absorção de hidroxila de álcool que está presente na mistura 8 e 9, mas ausente em 63*, (Figuras 13 e 14).



O composto **64***, mostrou através da análise do espectro de RMN ^1H a perda do protetor TBS com deslocamento químico em $\delta = 0.90$ e $\delta = 0.06$ presentes nos compostos **63*** e na mistura de **8** e **9** (Figura 15), e a presença de dois novos sinais, um com deslocamento químico em $\delta = 1,77$ integrando para três hidrogênios, o que caracteriza uma metila sob dupla, e outro em $\delta = 5,01$ indicando a presença de mais dois hidrogênios metilênicos (Figura 16). Consideramos a possibilidade de estar ocorrendo uma reação de eliminação com formação do subproduto **64*** como uma mistura de diastereoisômeros de aproximadamente 1:1.

Figura 15 - Espectro parcial de RMN ^1H dos compostos **8 e **9** em CDCl_3 , 300 MHz.**

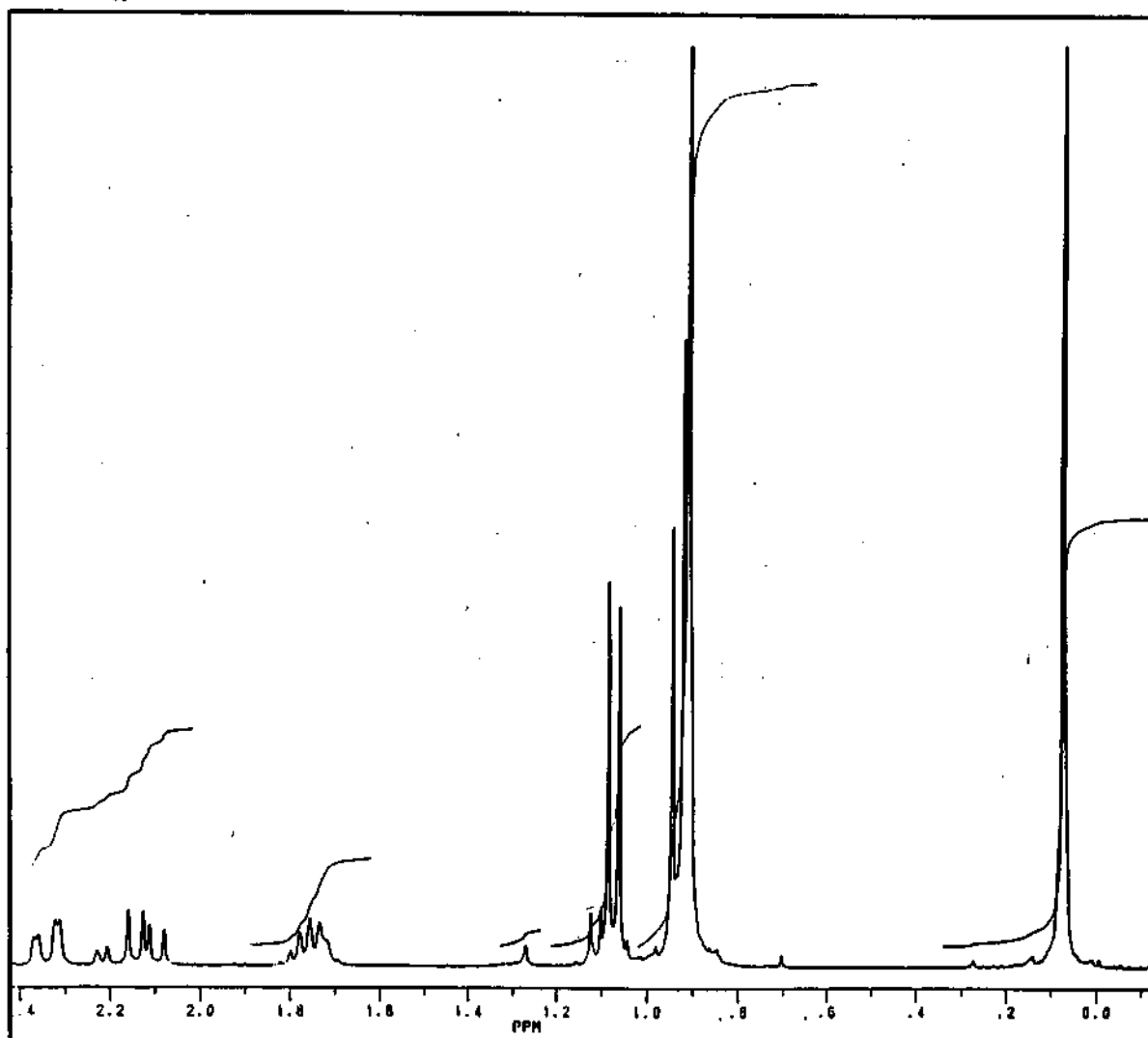
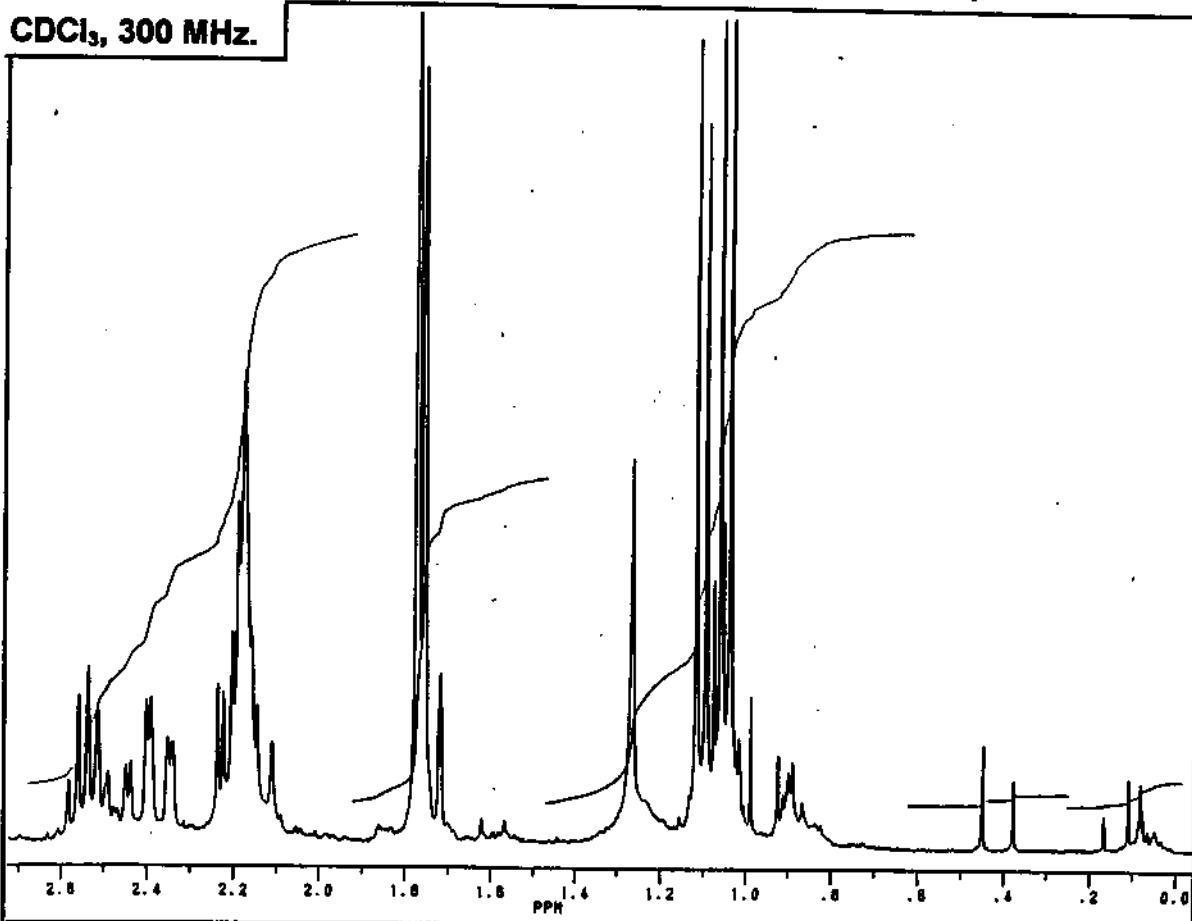


Figura 16 - Espectro parcial de RMN ^1H do compostos 64* em



5.2.1.1.1. Reação da metacroleína com aliilsilano 1

Para confirmar a possibilidade de formação do subproduto 64*, metacroleína 65 reagiu com aliilsilano 1 (condição b), fornecendo o produto 64* em 50% de rendimento com proporção de 2:1 dos diastereoisômeros, (Esquema 53). O espectro de RMN ^1H do produto obtido nesta reação (Figura 17) quando comparado com o espectro de 64* (Figura 16) confirma a formação do produto.

Esquema 53 - Reação com metacroleína e aliilsilano

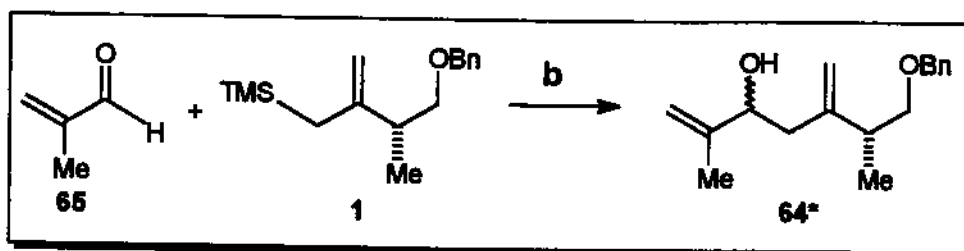
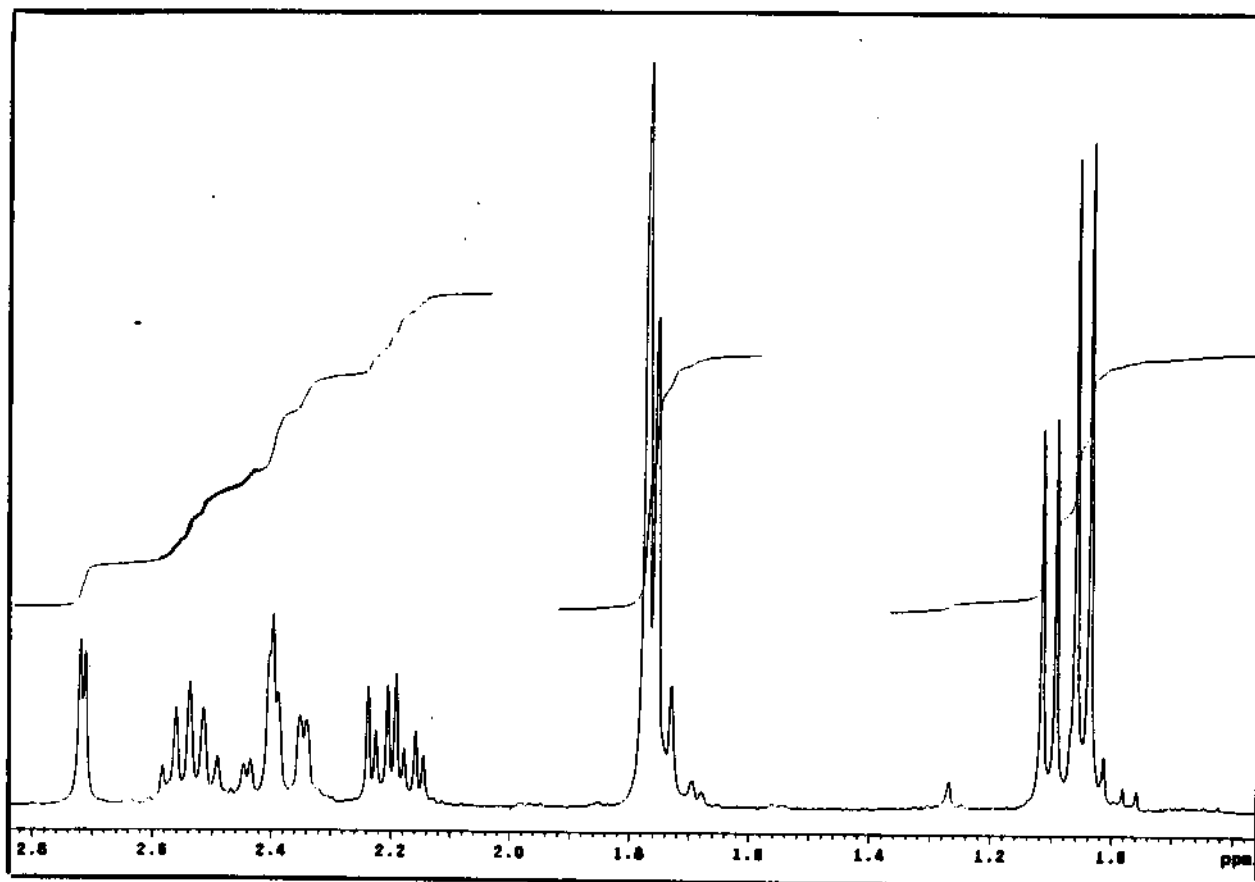


Figura 17 - Espectro parcial de RMN ^1H do produto obtido da reação com metacroleína em CDCl_3 , 300 MHz.



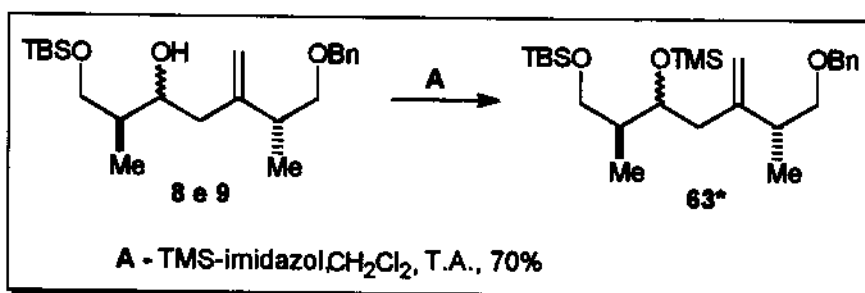
O composto **64*** formava-se em pequena quantidade (aproximadamente 6% no total dos produtos formados), sendo ausente em alguns experimentos. O que pode favorecer a sua formação é a presença de traços ácidos que pode reagir com o aldeído quiral formando metacroleína, que em seguida reage com alilsilano **1** para fornecer **64***. A presença de traços ácidos também pode favorecer a racemização parcial dos aldeídos quirais. Observa-se na região entre $\delta = 1,0$ e $\delta = 1,2$ a presença de sinais menores como indicativo de que pode estar ocorrendo pequena racemização. Para evitar este problema, foram tomados todos os cuidados para eliminar completamente a umidade do sistema, e feita destilação prévia do ácido de Lewis.

5.2.1.1.2. Determinação da proporção dos diastereoisômeros 8 e 9

A determinação da proporção dos diastereoisômeros, foi obtida do produto dissililado **63***. A primeira tentativa foi a desproteção seletiva do álcool secundário protegido com TMS em presença do álcool primário protegido com TBS. Este procedimento é descrito por Kende⁶⁰ na síntese da lancacidina C, e utiliza HCl 0.5 M em acetato de etila. Para **63***, a desproteção não foi seletiva, resultando em desproteção parcial para diol. Outra tentativa de desproteção seletiva foi utilizando o método descrito por Carreira⁶¹ na síntese total do ácido zaragósico, onde foi possível a desproteção seletiva de um álcool terciário com TMS em presença de um álcool primário protegido com TBS utilizando ácido cloroacético em metanol. Este procedimento também não apresentou desproteção seletiva para nosso produto.

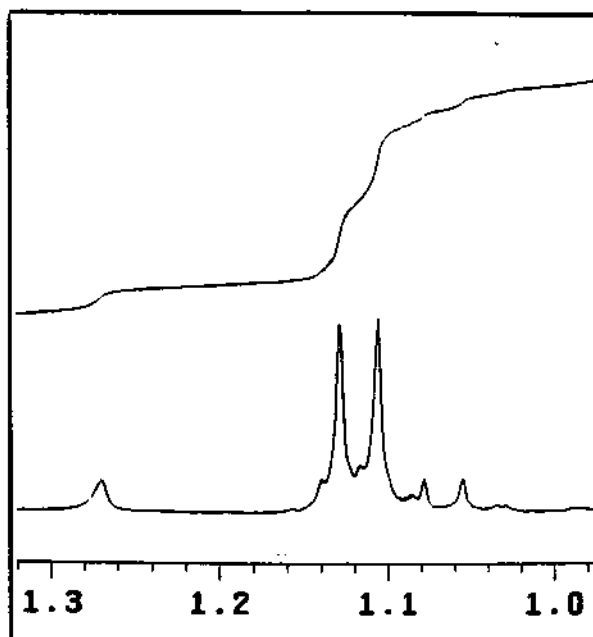
Diante da dificuldade de realizar a desproteção seletiva para obtermos apenas a espécie monossililada (mistura de **8** e **9**), decidimos realizar a proteção do álcool secundário, convertendo todo o bruto da reação para a espécie **63***, utilizando 2 eq. TMS-imidazol em CH₂Cl₂ (Esquema 54).

Esquema 54 - Sililação



A determinação da proporção dos diastereoisômeros foi obtida dos compostos dissililados que apresentam uma de suas metilas diastereotópicas com deslocamentos químicos em $\delta = 1.06$ e a outra em $\delta = 1.11$ por espectroscopia de RMN ¹H, 300 MHz (Figura 18).

Figura 18 - Espectro parcial de RMN ^1H da mistura 63* em CDCl_3 , 300 MHz.



Para o aldeído (*S*)-2, nas quatro condições de reação com o alilsilano 1, observou-se sempre a formação de um diastereoisômero preferencialmente pela análise dos espectros de RMN ^1H , após o tratamento com TMS-imidazol. Em todos os experimentos, o sinal com deslocamento químico em $\delta = 1,11$ foi mais intenso que em $\delta = 1,06$ demonstrando a formação preferencial de um diastereoisômero. O experimento que apresentou maior diastereosseletividade (90:10), foi a condição b. Os resultados para os diastereoisômeros 8 e 9 (Esquema 55) estão descritos na Tabela 3.

Esquema 55 - Reação entre alilsilano 1 e aldeído (*S*)-2

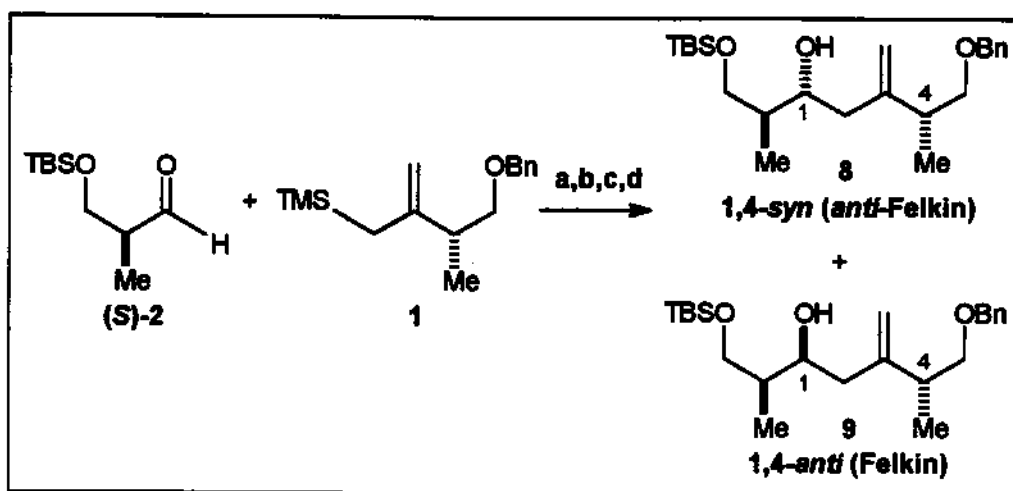


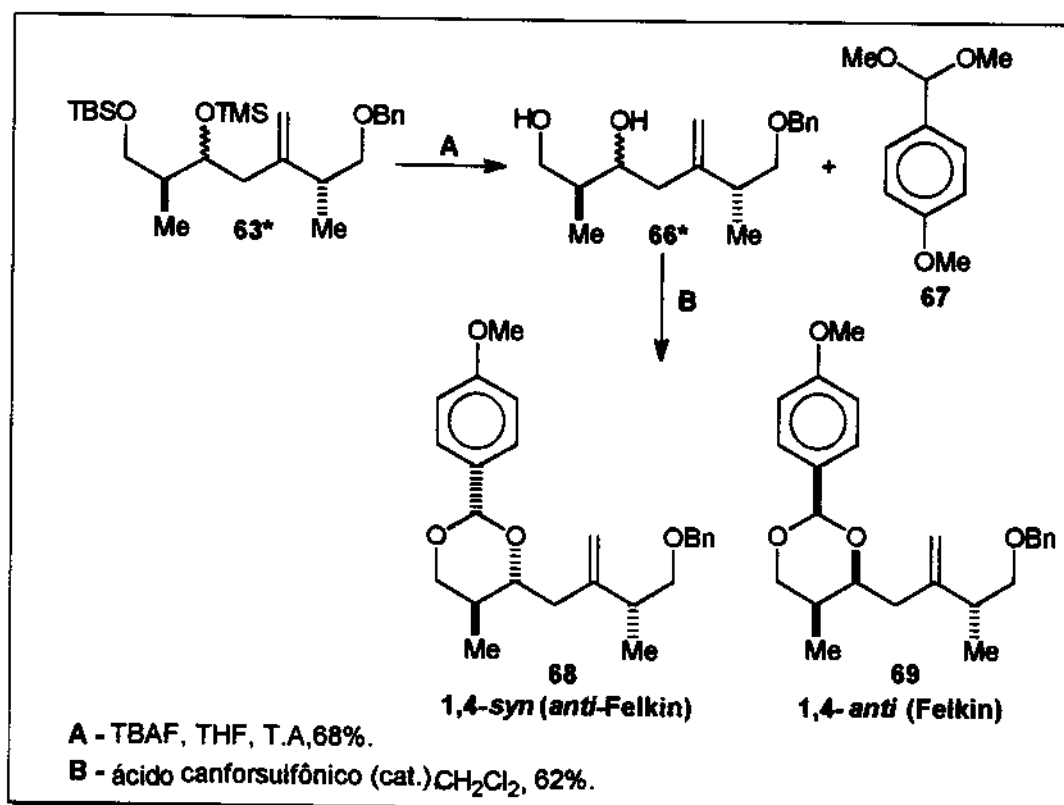
Tabela 3 - Resultados das reações entre aliilsilano 1 e aldeído (S)-2.

condições	Produtos	rendimentos (%)
	8:9	
a	52:48	80
b	90:10	70
c	83:17	87
d	84:16	75

5.2.1.1.3. Determinação da estereoquímica relativa

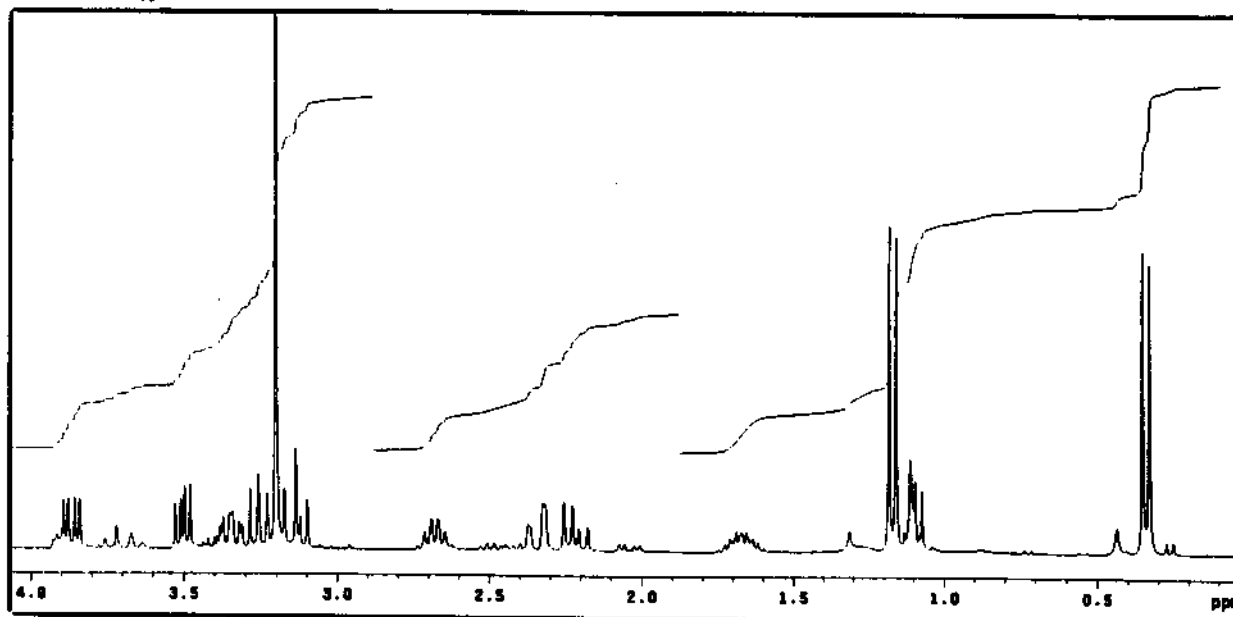
A determinação da estereoquímica relativa foi obtida após a desproteção do composto **63*** conduzindo ao diol **66***, utilizando 3 eq. de TBAF em THF, com posterior proteção de **66*** em presença de 4-metoxibenzaldeído dimetil acetal **67** e quantidade catalítica de ácido canforsulfônico em CH_2Cl_2 , fornecendo os derivados cíclicos de *p*-metoxibenzilideno acetais **68** e **69** em 62% de rendimento,⁶² (Esquema 56).

Esquema 56 - Preparação dos acetonídeos

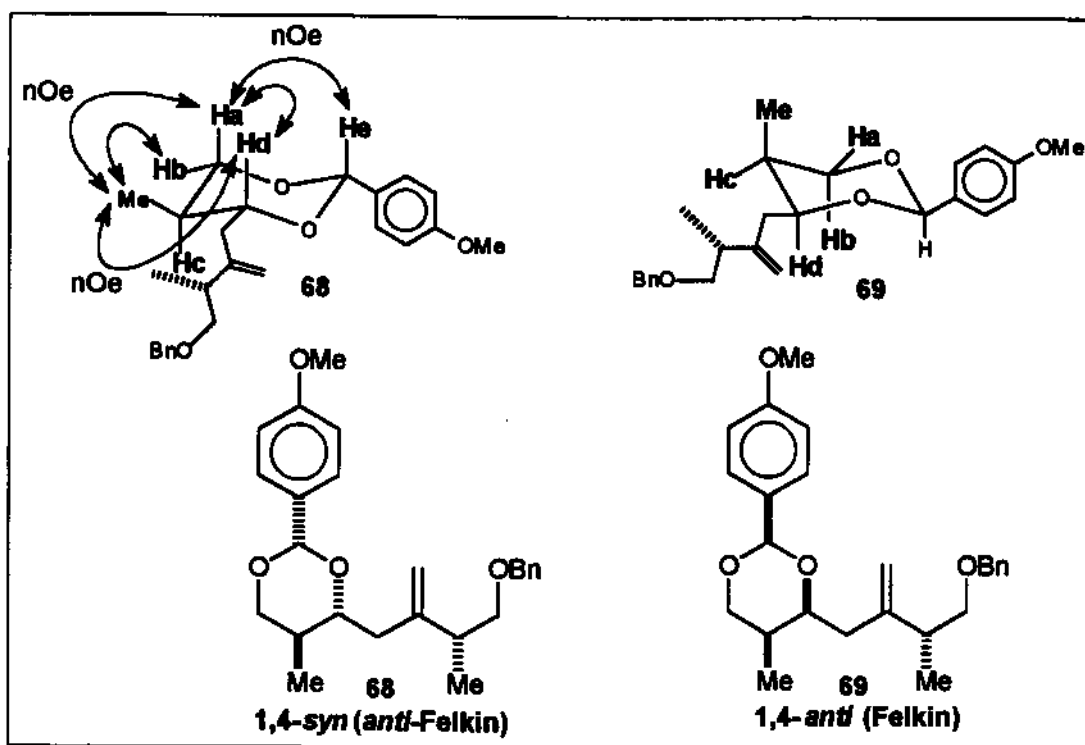


A análise do espectro de RMN ^1H da mistura de 68 e 69 (Figura 19), após identificação de todos os hidrogênios por experimentos de COSY e HMQC, mostrou que **Ha** apresentava um sinal com deslocamento químico em $\delta = 3,14$ como um aparente tripleto e constante de acoplamento $^2J = 11,35$ Hz, indicando um acoplamento geminal com **Hb** e um acoplamento *trans*-diaxial com **Hc**. O acoplamento *trans*-diaxial entre **Ha** e **Hc** deixa a metila em posição equatorial e *anti* em relação à ligação C-O (Esquema 57).

Figura 19 - Espectro parcial de RMN ^1H dos acetônídeos 68 e 69 em C_6D_6 , 300 MHz.



Esquema 57 - Determinação da estereoquímica relativa

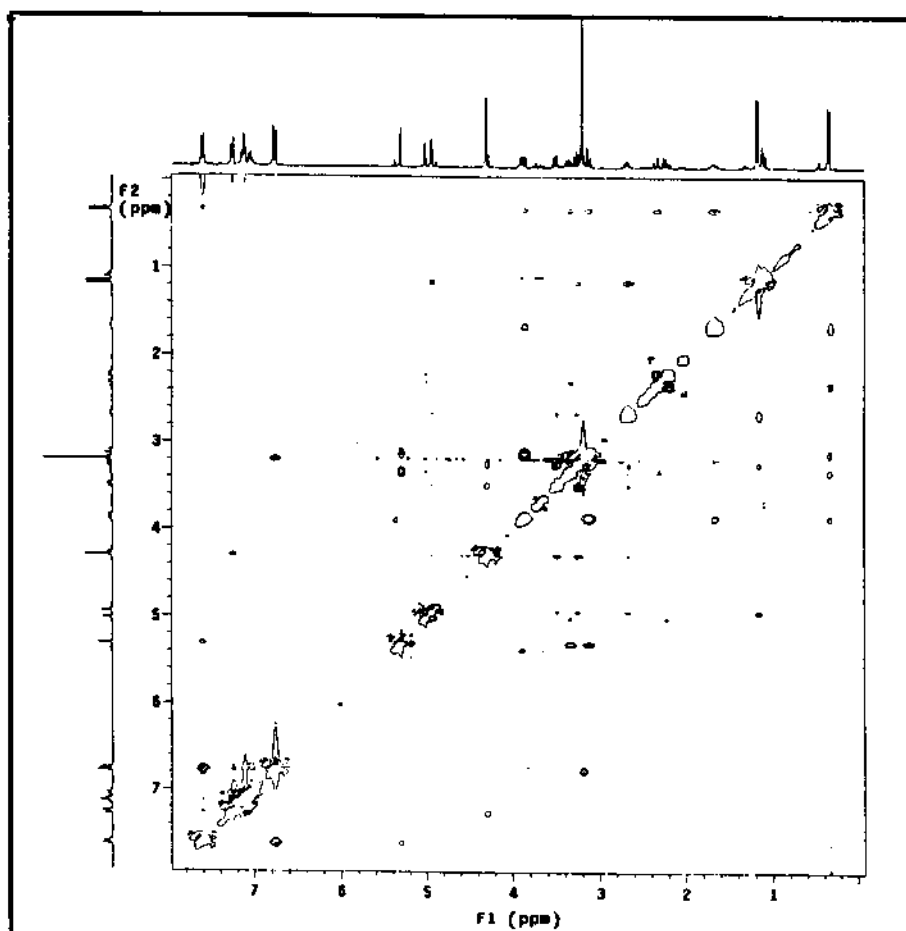


O experimento de NOESY (Figura 20) mostra que a posição equatorial para a metila é a mais favorável para justificar as interações espaciais observadas entre os hidrogênios da metila e os hidrogênios **Ha**, **Hb**, **Hc** e **Hd** (Tabela 4). Com estes dados, concluímos que a estereoquímica relativa do produto preferencialmente formado para o aldeído (*S*)-2 é 1,2-*anti* 68, pelo ataque na face *Re* do aldeído (produto *anti*-Felkin).

Tabela 4 - Deslocamentos químicos (δ) e constantes de acoplamento (J) para os hidrogênios **Ha**, **Hb**, **Hc** e **Hd** para o composto 68.

hidrogênio	δ	J (Hz)	multiplicidade
Ha	3,14	$^3J = 11,35$	t
Hb	3,86	$^2J = 11,35$ $^3J = 4,76$	dd
Hc	1,67	-	m
Hd	3,35	$^3J = 8,97$ $^3J = 2,2$	td

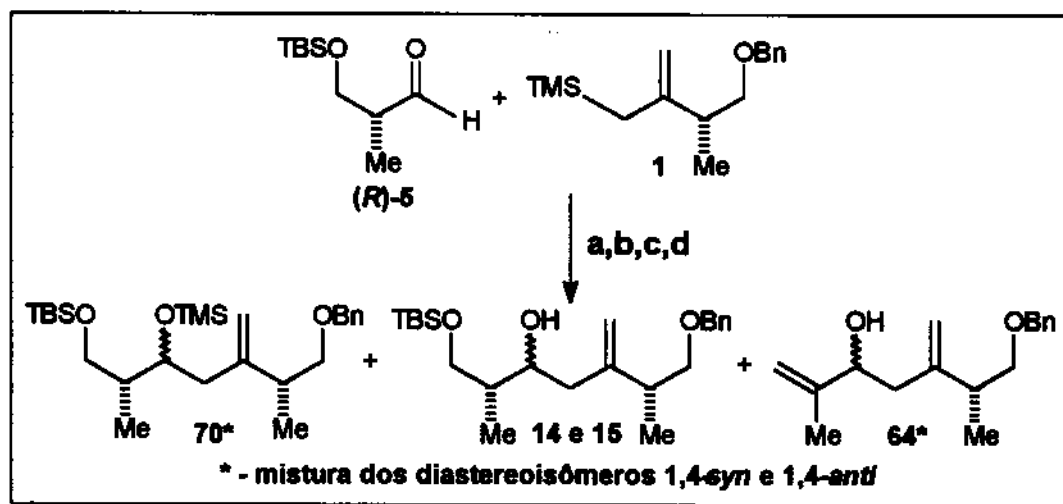
Figura 20 - Experimento de NOESY dos compostos 68 e 69.



5.2.1.2. Resultados para o aldeído (R)-5

O aldeído (R)-5, reagiu com aliilsilano 1 sob as quatro condições pré-estabelecidas (a,b,c,d) para fornecer 70* como mistura dos diastereoisômeros protegidos com TMS, 14 e 15 correspondendo à mistura dos produtos esperados, e 64* obtido provavelmente da reação do aliilsilano com a metacroleína formada no meio reacional, (Esquema 58).

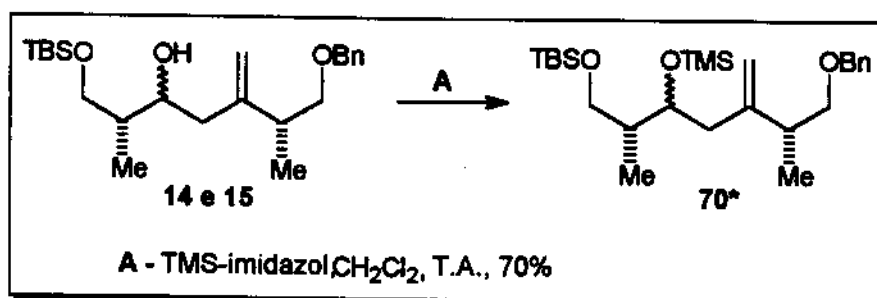
Esquema 58- Produtos da reação com aldeído (R)-2 e aliilsilano



5.2.1.2.1. Determinação da proporção dos diastereoisômeros 14 e 15

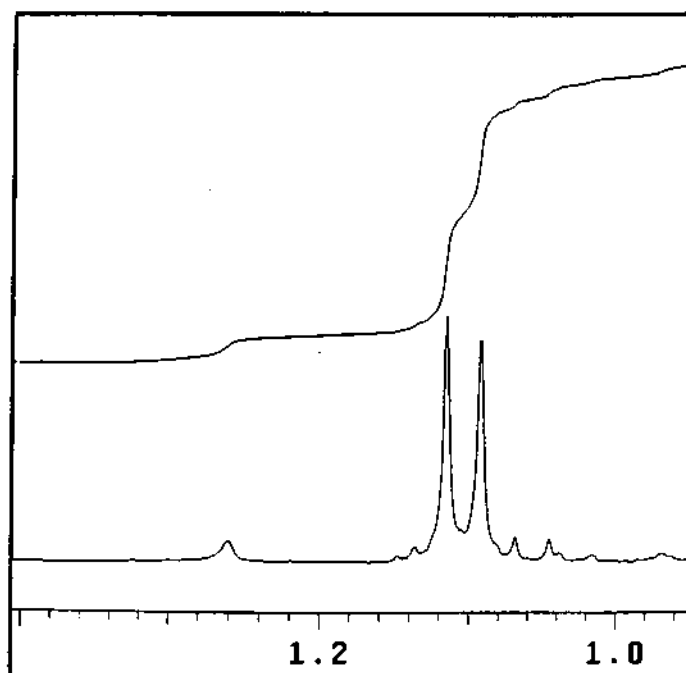
A proporção dos diastereoisômeros foi determinada pelos espectros de RMN ^1H após converter todo o bruto da reação em 70^* com TMS-imidazol (Esquema 59).

Esquema 59 - Silliação dos compostos 14 e 15.



Para o aldeído (*R*)-5, também observou-se em todos os experimentos, a formação preferencial de um diastereoisômero (Figura 21). O sinal para a metila diastereotópica com deslocamento químico $\delta = 1,11$ foi mais intenso que em $\delta = 1,06$. Os resultados para os álcoois homoalíficos 14 e 15 (Esquema 60) estão descritos na Tabela 2.

Figura 21 - Espectro parcial de RMN ^1H de 70^* em CDCl_3 , 300 MHz.



Esquema 60 - Álcoois homoalíficos 14 e 15.

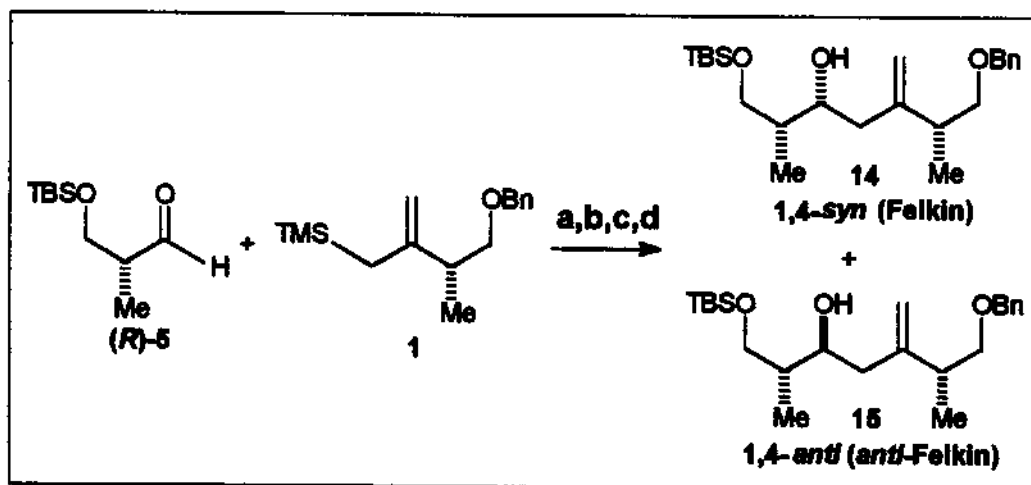


Tabela 5 - Resultados para a reação entre aliilsilano 1 e aldeído (R)-5.

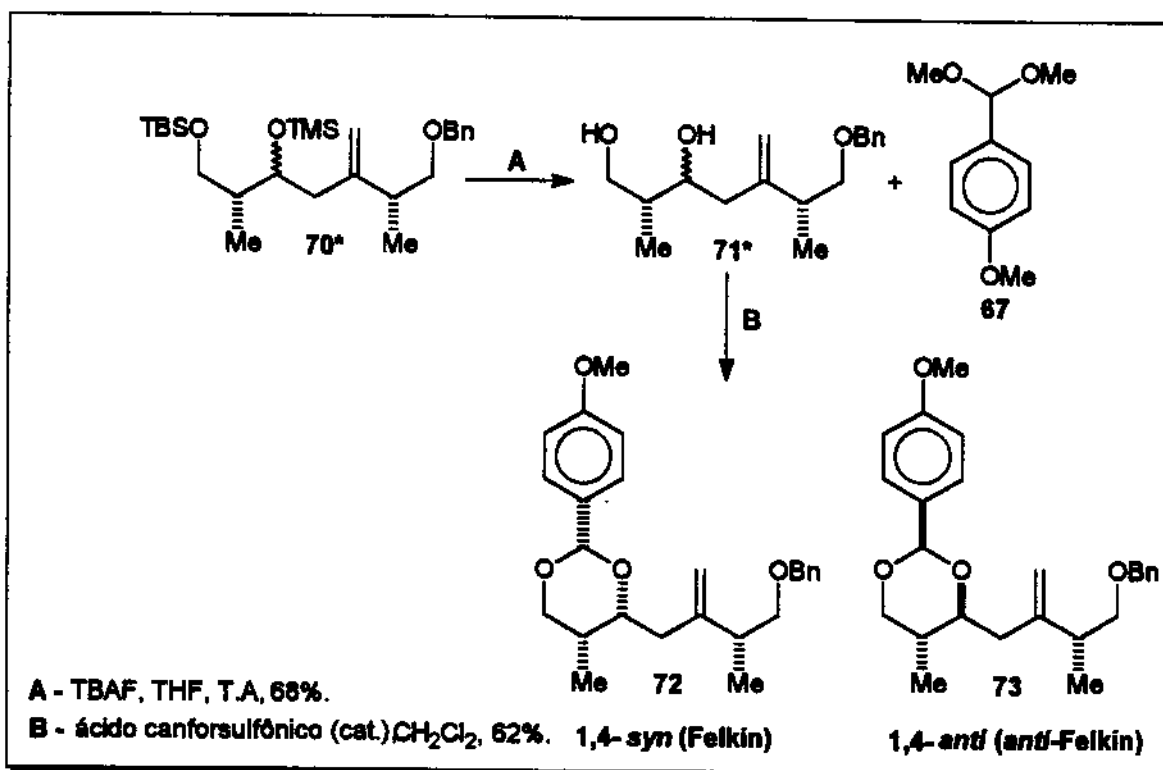
condições	produtos	rendimentos
	14:15	(%)
a	75:25	90
b	90:10	92
c	85:15	95
d	68:32	66

5.2.1.2.2. Determinação da estereoquímica relativa

A determinação da estereoquímica relativa foi obtida após desproteção para diol 71* e posterior preparação dos derivados cíclicos *p*-metoxibenzilideno acetais 72 e 73 utilizando mesmo procedimento para obtenção dos acetonídeos derivados do aldeído (S)-2 (Esquema 61). Os acetonídeos foram analisados por espectroscopia de RMN ¹H e RMN ¹³C

em CDCl_3 e C_6H_6 . Os hidrogênios foram caracterizados com o auxílio dos experimentos de COSY e HMQC.

Esquema 61 - Preparação dos acetonídeos.

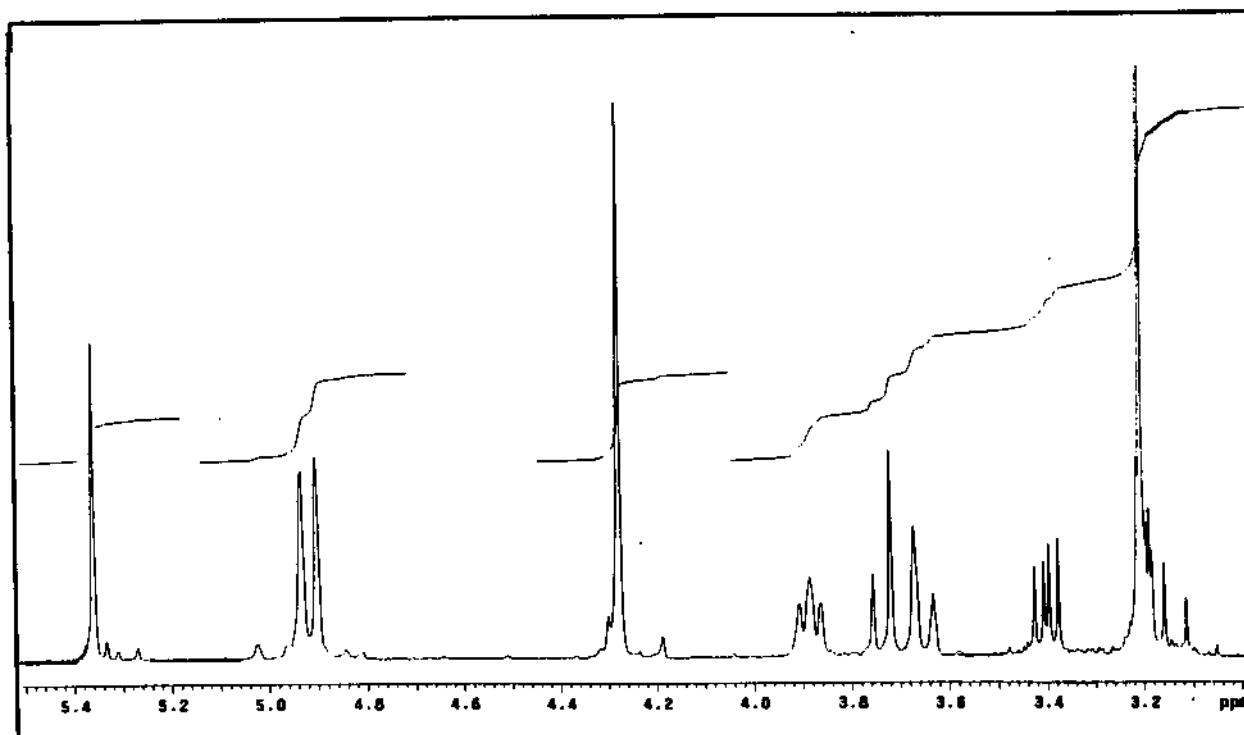


A análise do espectro de RMN ^1H em C_6H_6 mostra que H_a ($\delta = 3,65$) e H_b ($\delta = 3,74$), ambos se apresentam como dubletos largos com constantes de acoplamentos $^2J = 11,2$ Hz (Figura 22 e Tabela 5). Os sinais largos demonstram um acoplamento embutido com $^3J = 1-3$ Hz do tipo axial-equatorial entre H_a e H_c indicando que estes hidrogênios se encontram na mesma face do anel (Esquema 62). A metila posicionada em axial indica que o produto preferencialmente formado tem estereoquímica relativa 1,4-*syn* com a adição do alilsilano pela face *Re* do aldeído (adição Felkin).

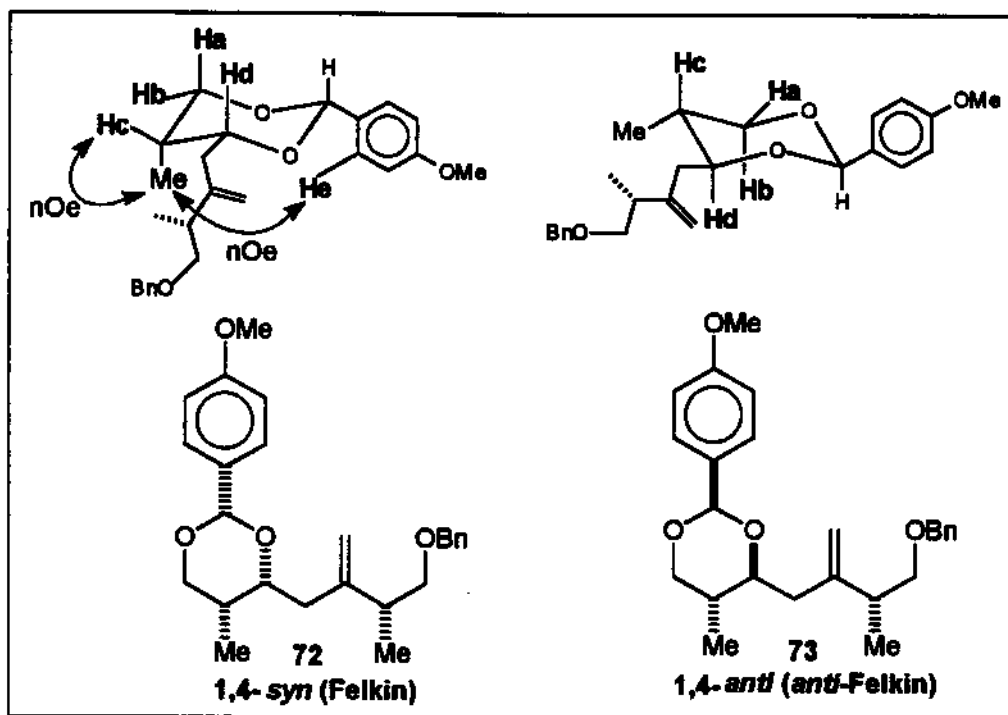
Tabela 6 - Deslocamentos químicos (δ) e constantes de acoplamentos (J) para os hidrogênios H_a , H_b e H_c do composto **72.**

hidrogênio	δ	J (Hz)	multiplicidade
H_a	3,65	$^2J = 11,17$	dl
H_b	3,74	$^2J = 11,17$	dl
H_c	3,88	$^3J = 6,59$	tl

Figura 22 - Espectro parcial de RMN ^1H dos acetônídeos 67 e 68 em C_6D_6 , 300 MHz.

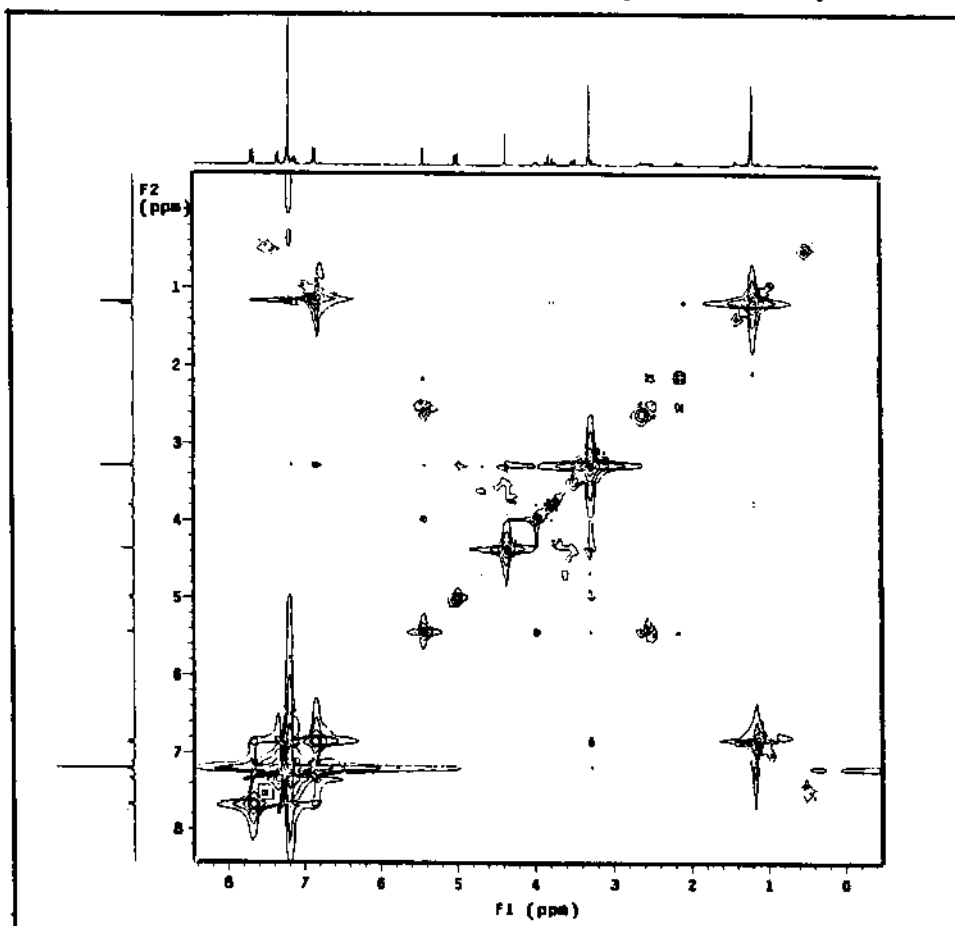


Esquema 62 - Determinação da estereoquímica relativa.



O experimento de NOESY mostra que os hidrogênios da metila apresentam interações espaciais com **H_c** e com **H_e** do anel aromático, indicando que a metila e o anel estão do mesmo lado em **72** (Figura 23).

Figura 23 - Experimento de NOESY para os compostos 67 e 68.



5.2.2. Reações entre alilsilano quiral e os aldeídos α -metil- β -OTBDPS

As reações entre o alilsilano **1** e os aldeídos (*S*)-**3** e (*R*)-**6** foram feitas seguindo as quatro condições pré-estabelecidas (a, b, c, d). Para os aldeídos protegidos com TBDPS não se observou a proteção parcial do álcool secundário com TMS nas condições de reação. O fato do protetor TBDPS ser mais volumoso pode dificultar a entrada do grupo TMS.

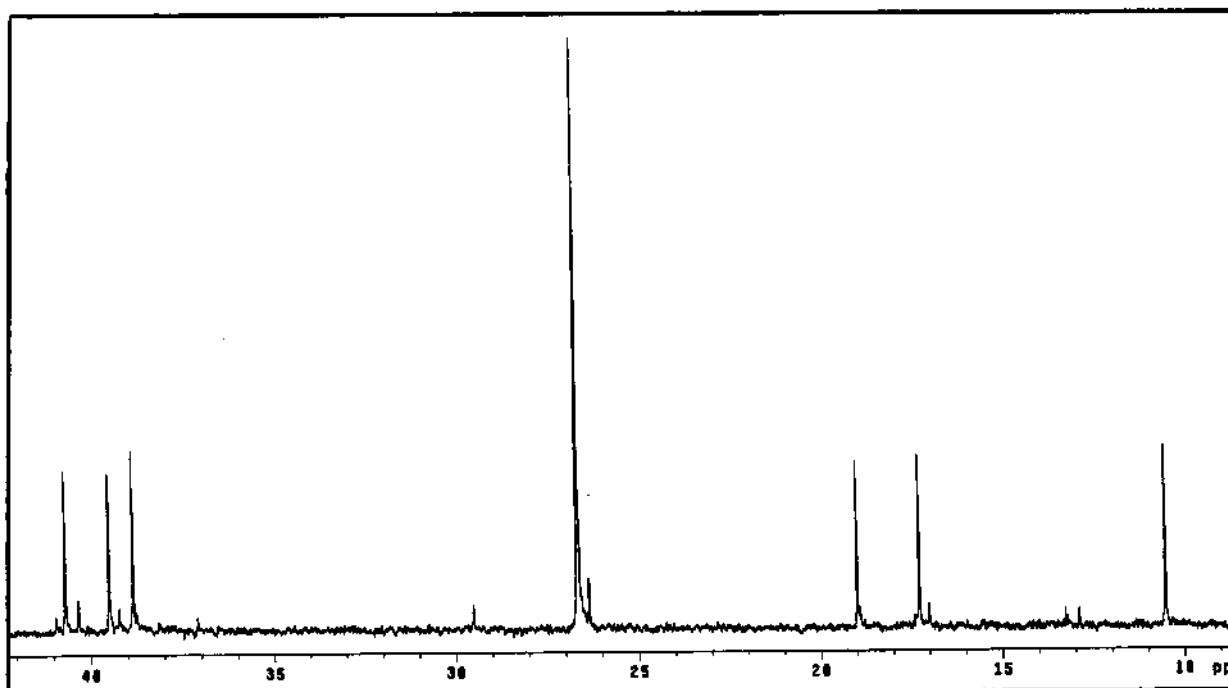
5.2.2.1. Resultados para o aldeído (S)-3

As reações do alilsilano 1 com o aldeído (S)-3 forneceram a mistura dos diastereoisômeros 10 e 11 cuja determinação da proporção foi feita pela análise do espectro de RMN ^{13}C , e a estereoquímica relativa pela análise do espectro de RMN ^1H .

5.2.2.1.1. Determinação da proporção dos diastereoisômeros 10 e 11

A proporção dos diastereoisômeros foi determinada através do espectro de RMN ^{13}C , tomando por base sinais com deslocamentos químicos em $\delta = 26,3$ para um diastereoisômero e $\delta = 26,6$ para o outro (Figura 24). Em todas as condições, o diastereoisômero 10 (Esquema 63) sempre foi o majoritário (Tabela 3).

Figura 24 - Espectro parcial de RMN ^{13}C para os compostos 10 e 11 em CDCl_3 , 300 MHz.



Esquema 63 - Álcoois homoalílicos 10 e 11.

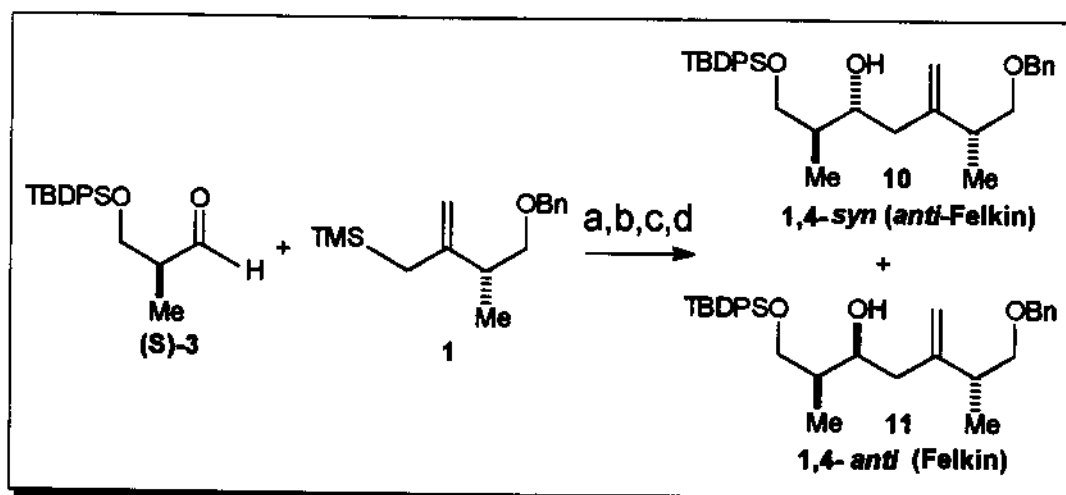


Tabela 7 - Proporções e rendimentos das reações entre aldeído (S)-3 e aliilsilano.

condições	produtos		rendimentos (%)
	10:11		
a	85:15		54
b	82:18		90
c	90:10		83
d	54:46		36

5.2.2.1.2. Determinação da estereoquímica relativa

A mistura de diastereoisômeros 10 e 11 foi conduzida a diol utilizando TBAF em THF. Posteriormente foi feita a preparação dos *p*-metoxibenzilideno acetais, em presença de quantidade catalítica de ácido canforsulfônico. Verificamos que os espectros de RMN ¹H da mistura dos acetonídeos resultante da reação entre o aldeído (S)-3 e aliilsilano e dos acetonídeos 68 e 69 obtidos na reação com aldeído (S)-2, apresentavam os mesmos padrões de deslocamentos químicos, mostrando que a estereoquímica relativa para ambos é 1,2-*anti*, como determinado anteriormente para o isômero (S)-2, (Figuras 25-A e 25-B).

Figura 25-A - Espectro de RMN ^1H dos acetonídeos derivados das reações com aldeídos (S)-2 em CDCl_3 , 300 MHz.

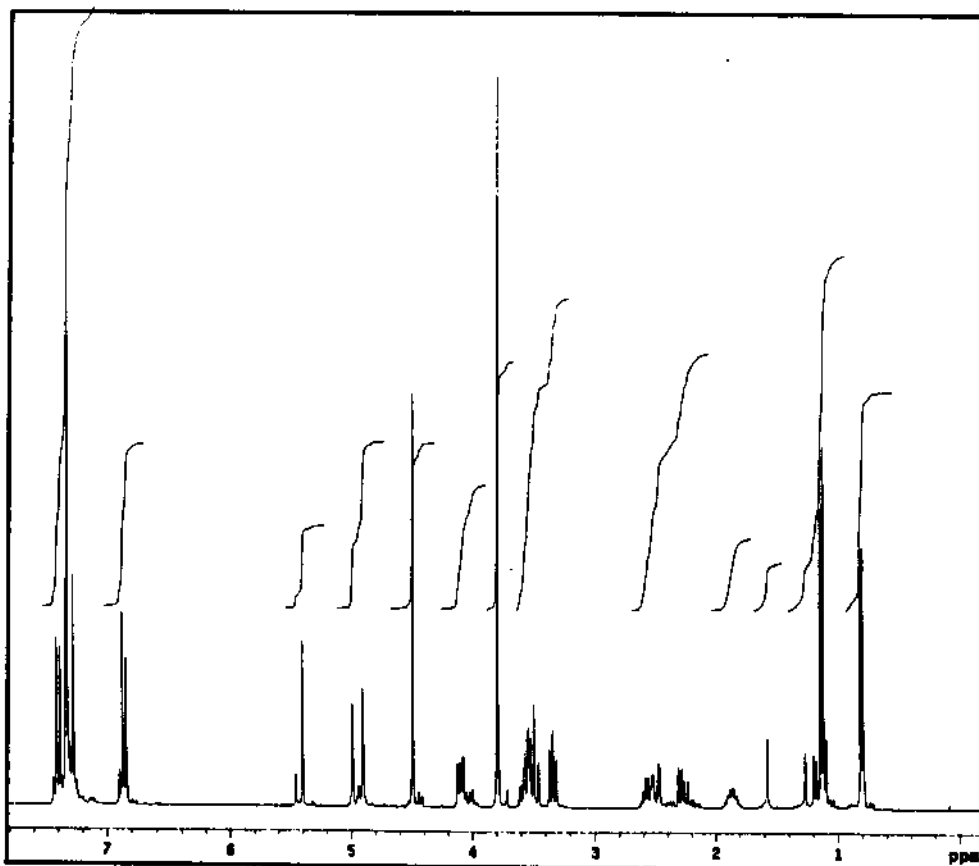
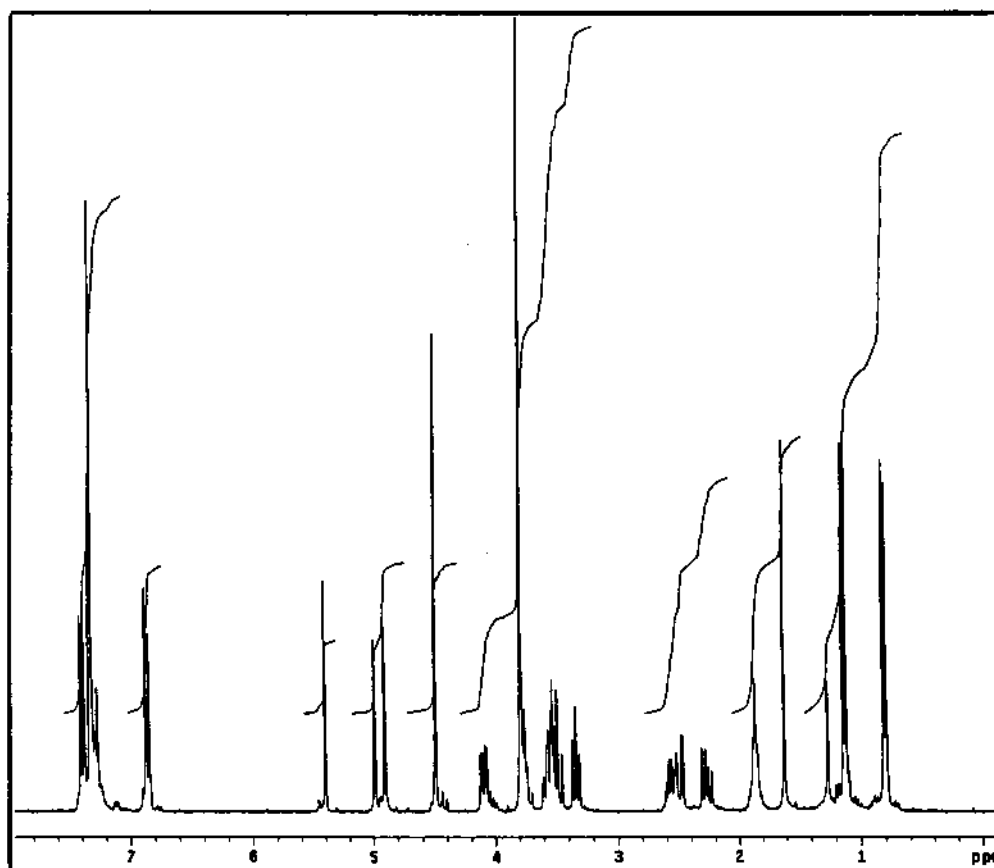


Figura 25-B - Espectro de RMN ^1H dos acetonídeos derivados das reações com aldeídos (S)-3 em CDCl_3 , 300 MHz.



5.2.2.2. Resultados para o aldeído (R)-6

As reações de adição do alilsilano 1 ao aldeído (R)-6 forneceram os produtos 16 e 17 diastereosseletivamente. O diastereoisômero 16 foi formado majoritariamente nas quatro condições de reação como observado nos espectros de RMN ^{13}C .

5.2.2.2.1. Determinação da Proporção de 16 e 17

A determinação da proporção dos diastereoisômeros foi baseada em sinais do espectro de RMN ^{13}C . Os sinais utilizados foram em $\delta = 26,3$ para um diastereoisômero e $\delta = 26,6$ para o outro diastereoisômero. Os resultados para os álcoois 16 e 17 (Esquema 64) estão relacionados na Tabela 4.

Esquema 64 - Álcoois homoalílicos 16 e 17.

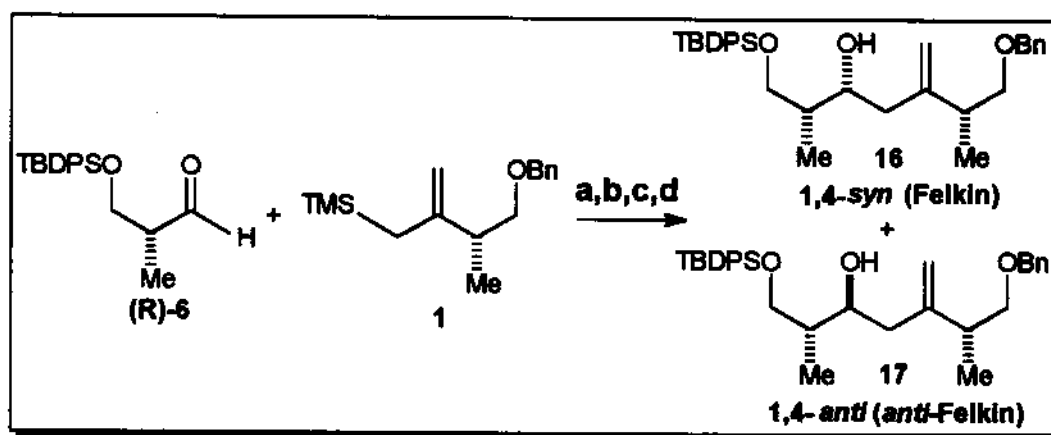


Tabela 8 - Resultados para as reações entre alilsilano 1 e aldeído (R)-6.

condição de reação	produtos 16:17	rendimentos (%)
a	91:09	61
b	92:08	35
c	89:11	72
d	72:28	40

5.2.2.2. Determinação da estereoquímica relativa

A determinação da estereoquímica relativa foi obtida comparando-se os espectros de RMN ^1H dos acetonídeos resultantes das reações dos aldeídos (*R*)-5 e (*R*)-6 com alilsilano 1. Verificamos que o produto formado majoritariamente foi o mesmo para os dois aldeídos, com estereoquímica relativa 1,2-*syn* (Figuras 26-A e 26-B).

Figura 26-A - Espectro de RMN ^1H dos acetonídeos derivados das reações com aldeídos (*R*)-5 em CDCl_3 , 300 MHz.

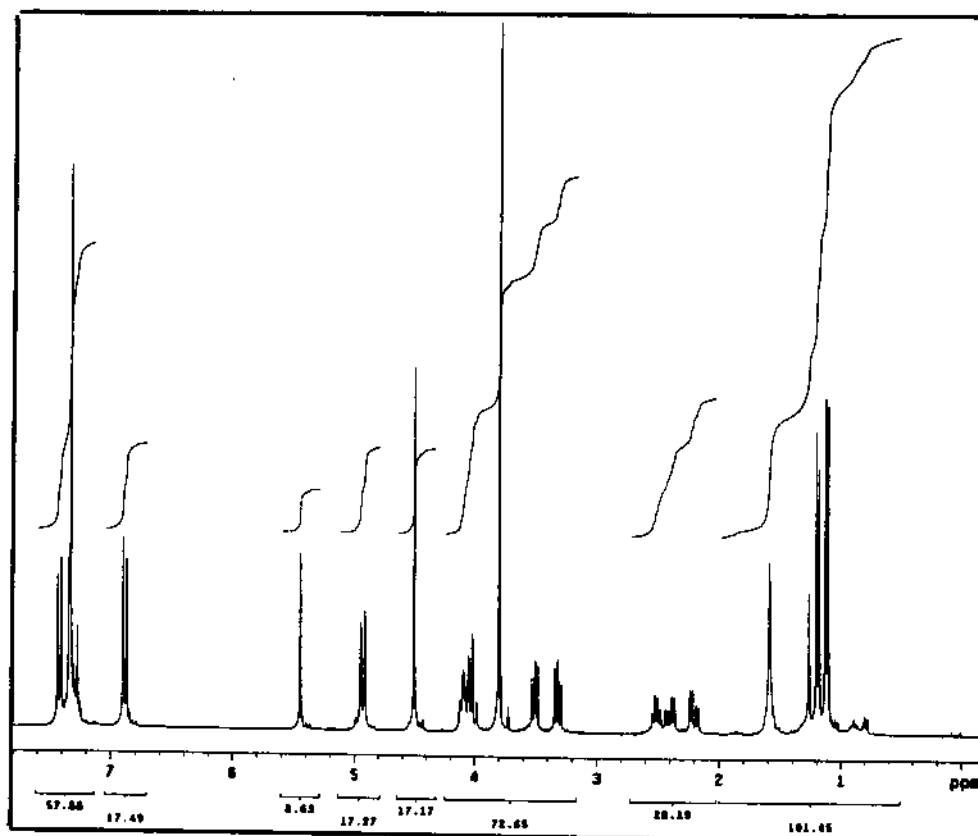
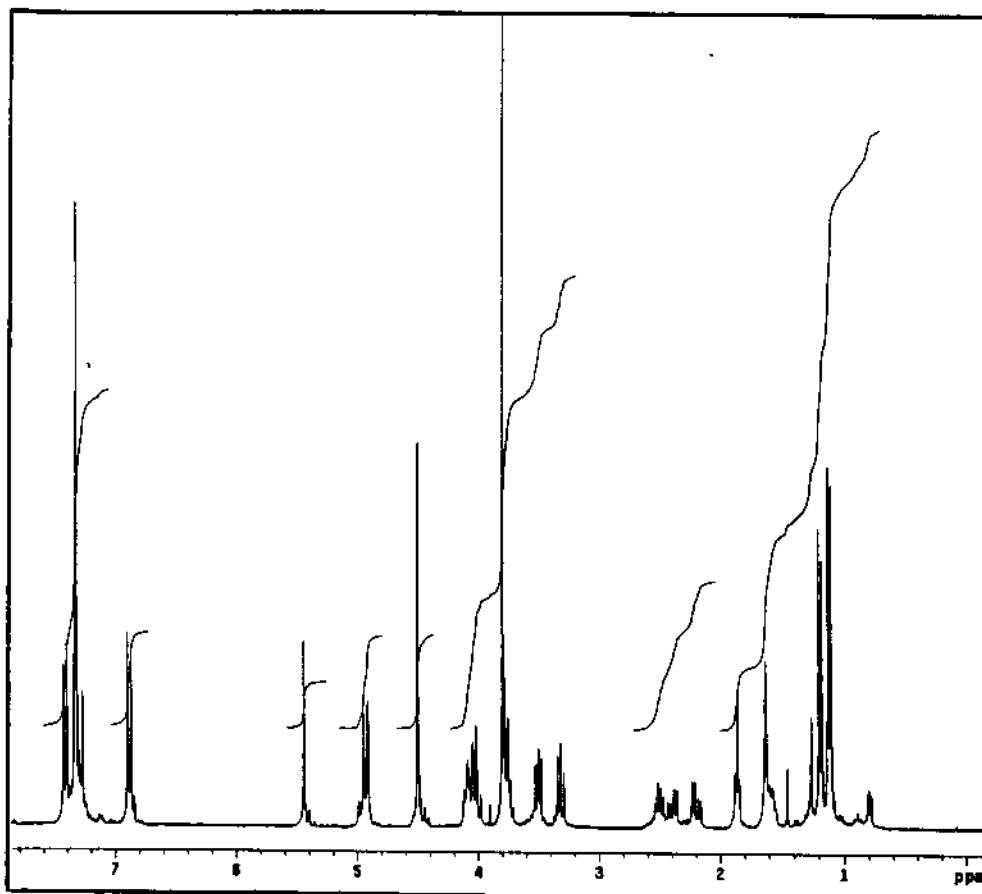


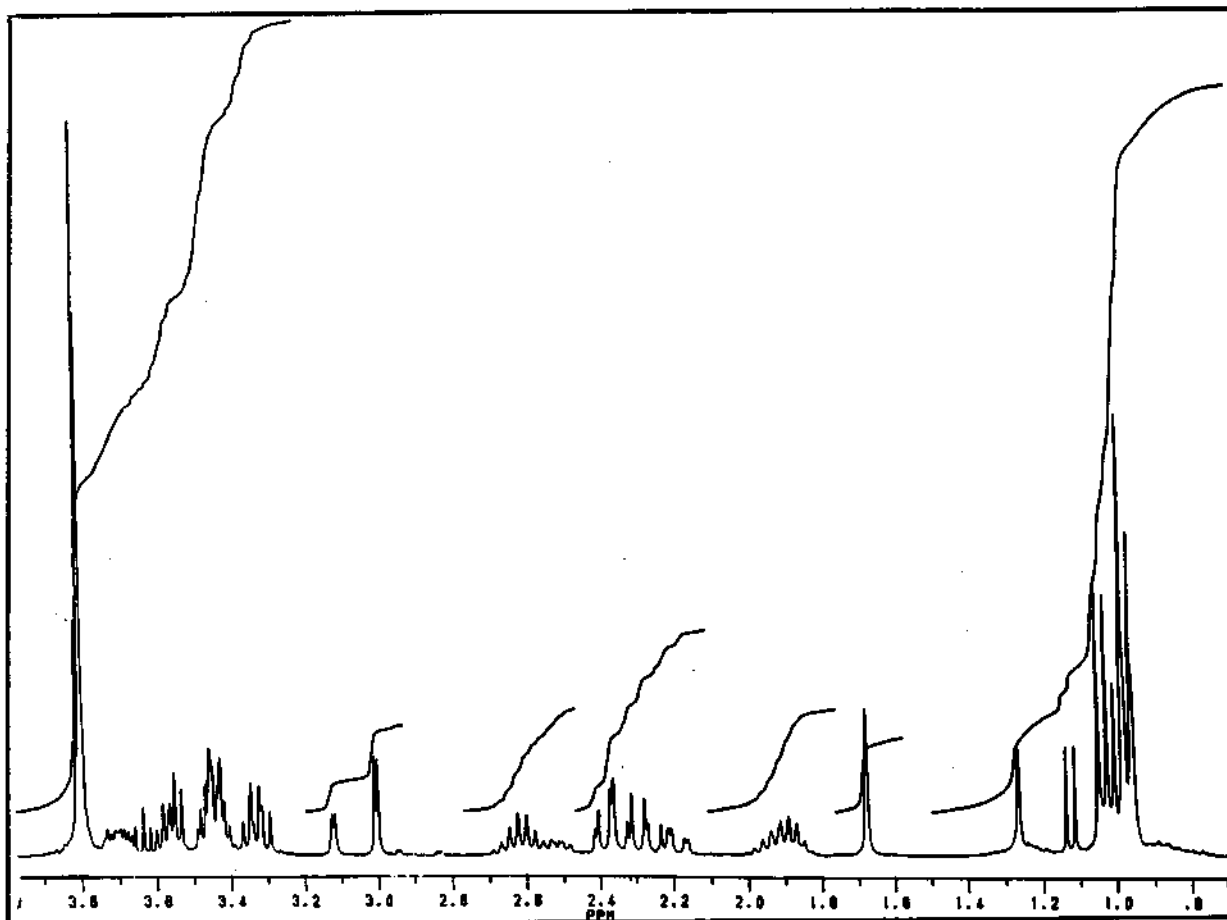
Figura 26-B - Espectro de RMN ^1H dos acetonídeos derivados das reações com aldeídos (*R*)-6 em CDCl_3 , 300 MHz.



5.2.3. Reações entre alilsilano quiral e aldeídos α -metil- β -OPMB.

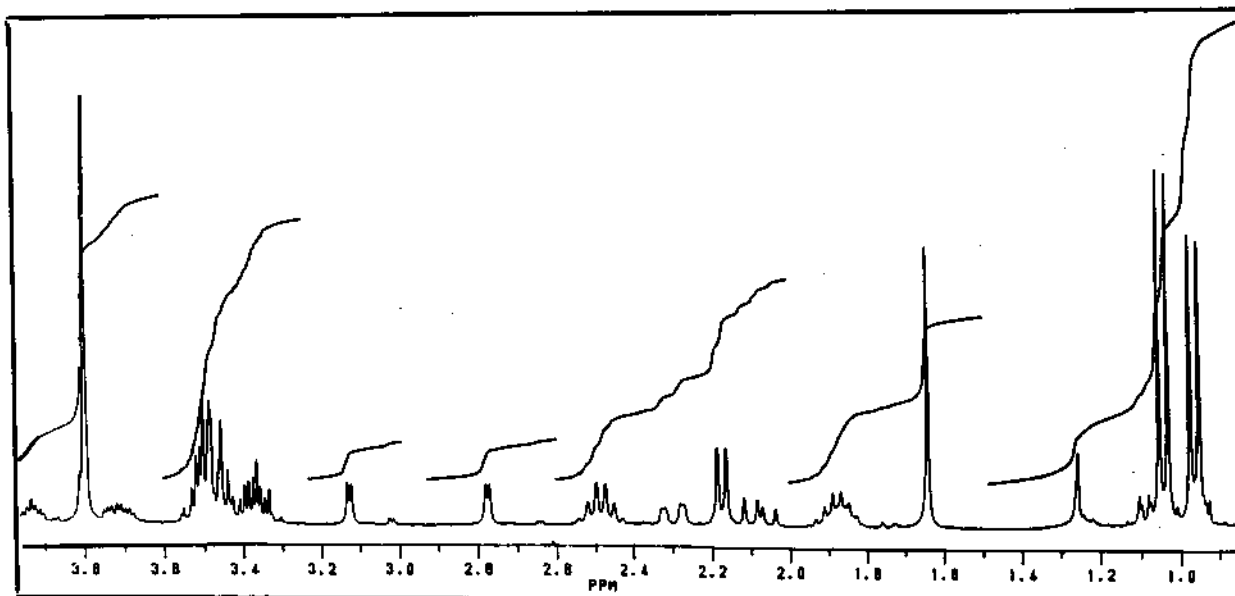
As reações entre o alilsilano 1 e o aldeído (*S*)-4 foram realizadas nas quatro condições pré-estabelecidas (a,b,c,d). Para as reações entre o aldeído (*S*)-4 e alilsilano 1, observava-se parte do produto com o álcool secundário protegido com TMS. Um fato interessante chamou a atenção nestas reações: após purificação por coluna cromatográfica dos produtos, o espectro de RMN ^1H do composto sililado apresentava na região de metilas 4 dubletos, indicando que deveria haver uma mistura de aproximadamente 1:1 dos diastereoisômeros formados (Figura 27).

Figura 27 - Espectro parcial de RMN ^1H dos produtos siliados em CDCl_3 , 300 MHz.



No entanto, a análise do espectro de RMN ^1H correspondente ao produto com hidroxila livre, mostrava dois dubletos juntamente com sinais menores, como se existisse apenas a formação de um dos diastereoisômeros predominantemente (Figura 28).

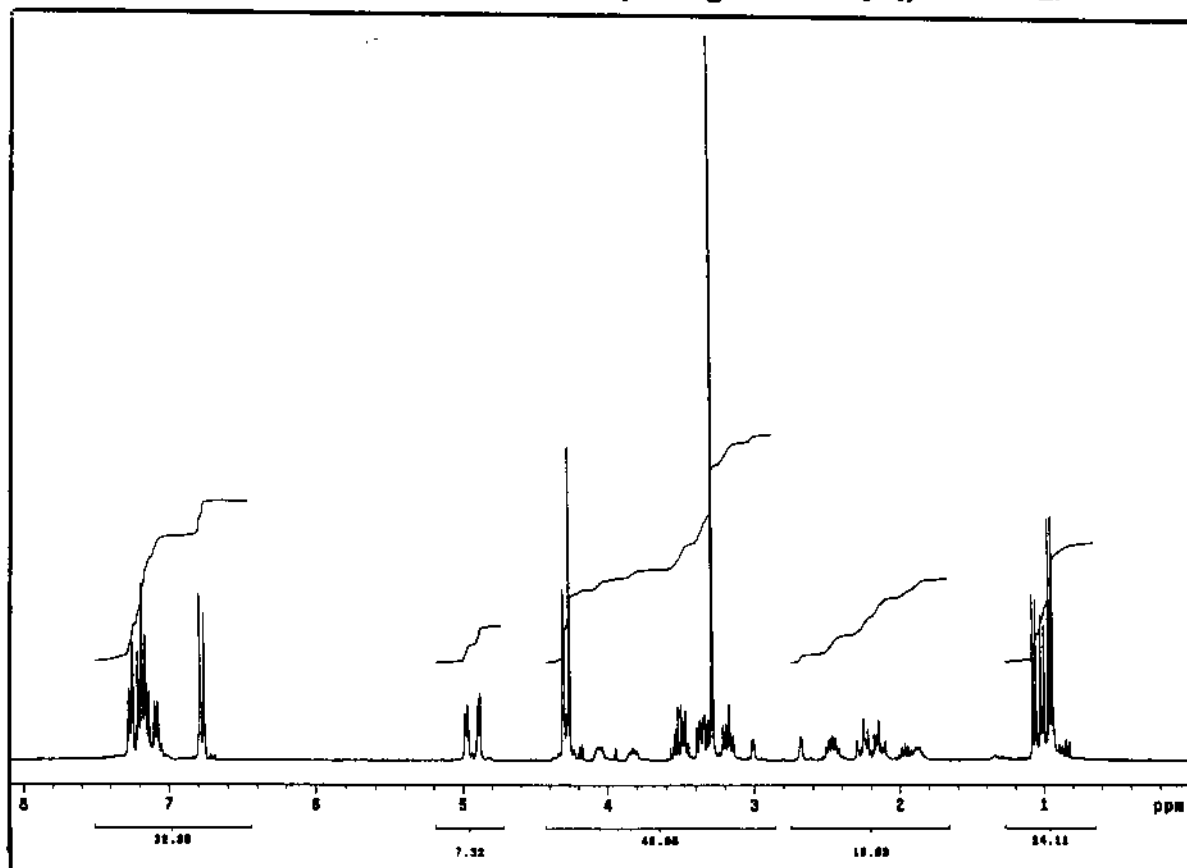
Figura - 28 - Espectro parcial de RMN ^1H para a mistura de diastereoisômeros com hidroxila desprotegida em CDCl_3 , 300 MHz.



Este fato levou inicialmente, à conclusão de que a reação mostrava boa diastereosseletividade. A análise dos espectros de RMN ^{13}C tanto do composto com a hidroxila livre como o siliado, mostrou um número de sinais muito superior ao esperado para um único isômero predominante, levando à conclusão de que havia na verdade uma mistura praticamente equimolar dos dois diastereoisômeros.

A realização de um experimento de RMN ^1H em benzeno deuterado da mistura com hidroxila livre serviu para ratificar a proporção de aproximadamente 1:1 dos diastereoisômeros, embora o espectro em CDCl_3 demonstrasse o contrário (Figura 29).

Figura 29 - Espectro parcial de RMN ^1H para a mistura de diastereoisômeros com a hidroxila desprotegida em C_6D_6 , 300 MHz.



Após os experimentos realizados com o enantiômero (*R*)-7, outro fato que chamou a atenção, foi que a comparação dos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto siliado e do composto com hidroxila livre obtidos na reação com o enantiômero (*S*)-4 apresentavam o mesmo padrão de deslocamentos químicos dos espectros obtidos na reação do seu enantiômero (*R*)-7 (Figuras 30-A e 30-B).

Figura 30-A - Espectro de RMN ^1H obtido na reação com aldeído (S)-4 em CDCl_3 , 300MHz.

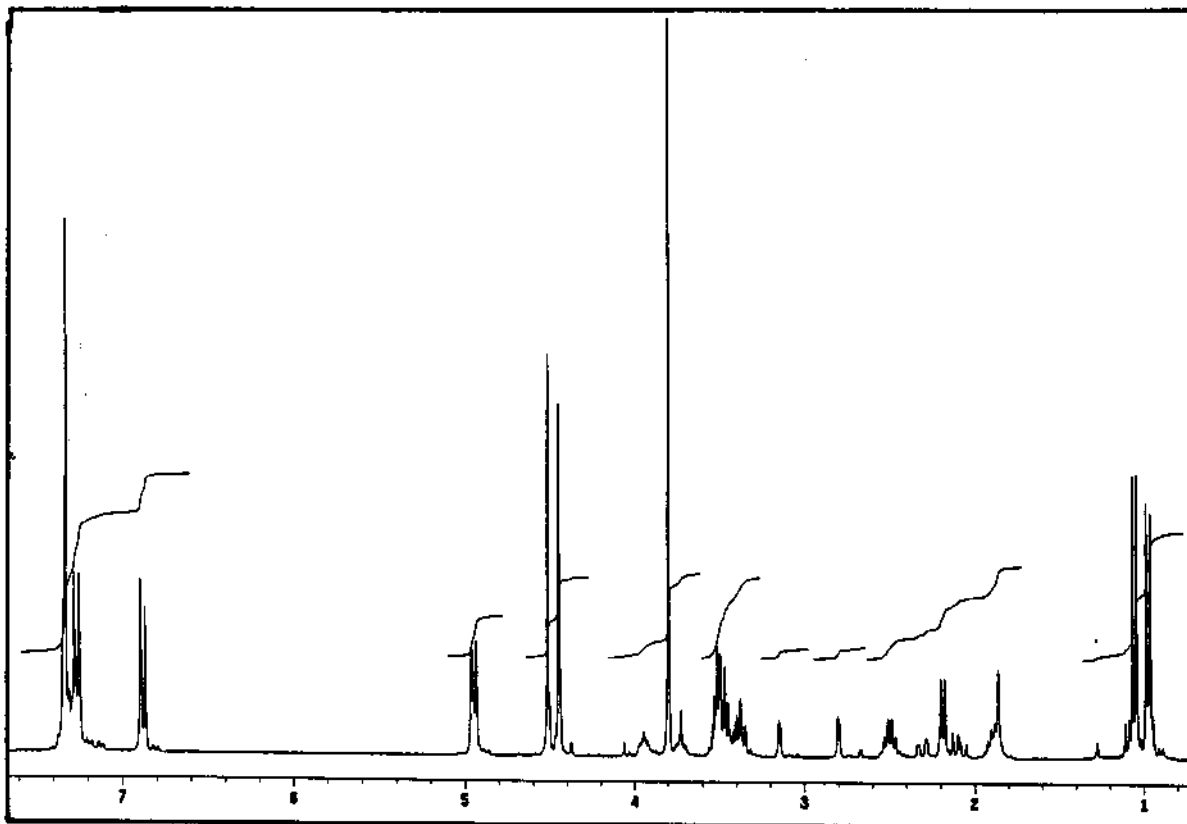
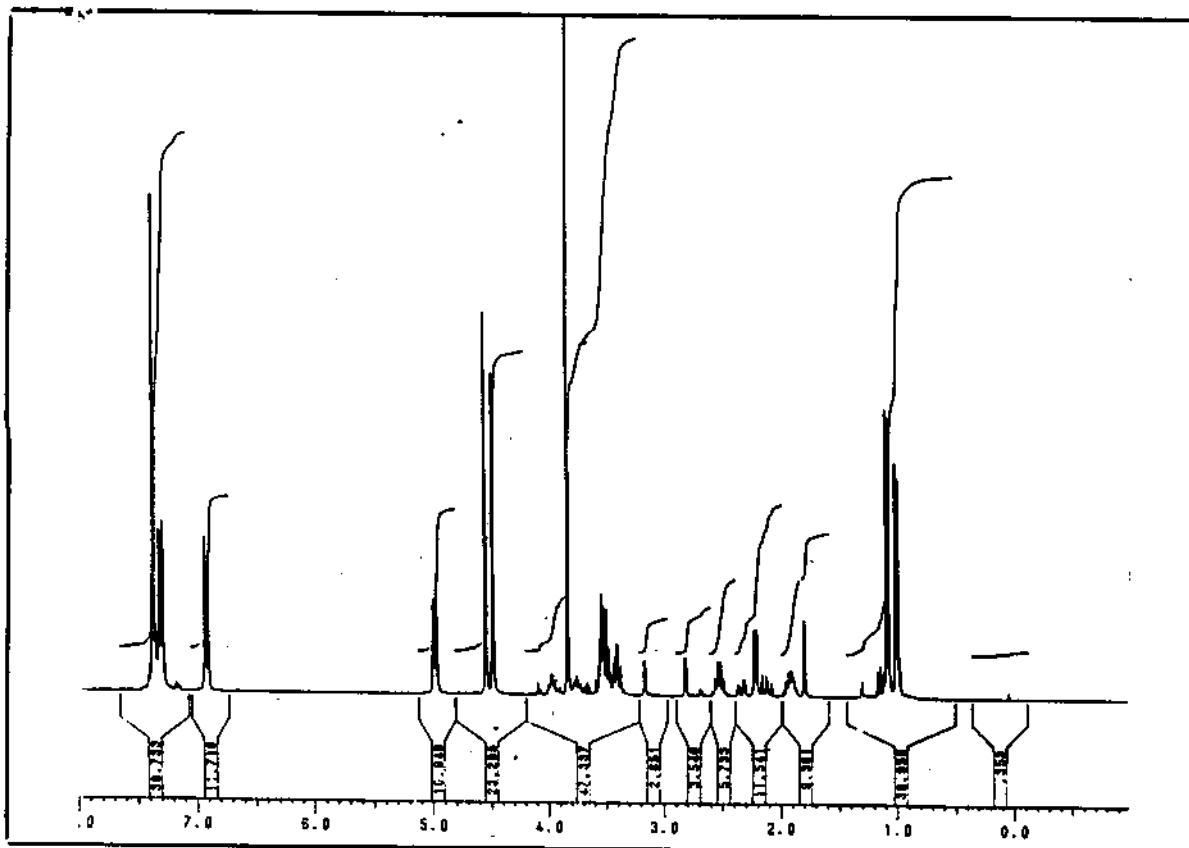


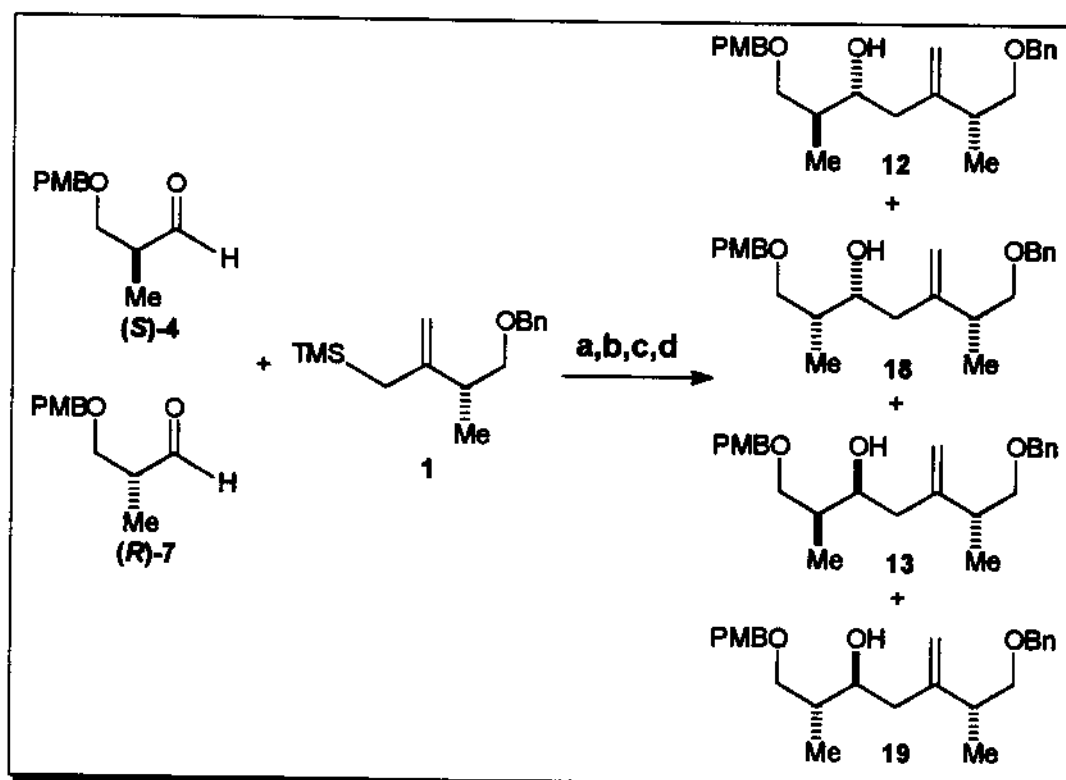
Figura 30-B - Espectro de RMN ^1H obtido na reação com aldeído (R)-7 em CDCl_3 , 300MHz.



Este fato, nos levou a acreditar que os mesmos diastereoisômeros estavam sendo formados independente do enantiômero utilizado, mostrando que estava ocorrendo racemização praticamente total dos aldeídos enantioméricos nas condições de reação utilizadas.

Os dois diastereoisômeros inseparáveis por coluna cromatográfica, correspondiam aos produtos com estereoquímica relativa 1,4-*syn* 12 e 18 (Esquema 65). A comprovação da estereoquímica dos produtos obtidos nas reações com os aldeídos (*S*)-4 e (*R*)-7 foi feita após a transformação dos álcoois homoalílicos em *p*-metoxibenzilideno acetais por oxidação intramolecular na presença de 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona (DDQ)⁶³. A comparação dos espectros de RMN ¹H dos acetonídeos derivados de (*S*)-4 e (*R*)-7 apresentavam o mesmo padrão de deslocamentos químicos como mais um prova da racemização e todos os sinais também puderam ser confirmados nos espectros de RMN ¹H dos acetonídeos derivados de (*S*)-2 e (*R*)-5. Podemos concluir que os aldeídos protegidos com PMB racemizam nas condições de reação, com posterior reação de adição do aliilsilano na face *Re* da mistura racêmica dos aldeídos (*S*)-4 e (*R*)-7, favorecendo sempre o produto com estereoquímica relativa 1,4-*syn*.

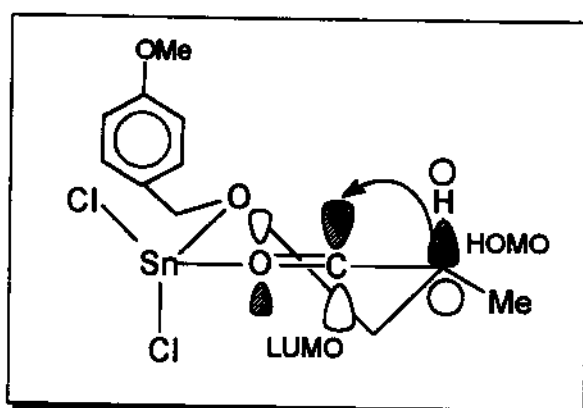
Esquema 65 - Produtos formados nas reações entre aldeídos (*S*)-4 e (*R*)-7 e aliilsilano.



5.2.3.1. Racemização dos aldeídos (S)-4 e (R)-7

A adição de SnCl_4 ao aldeído conduz à complexação de ambos os oxigênios (carbonílico e β -alcoxi) ao estanho, formando um anel de 6 membros. Neste complexo, o grupo metila prefere ocupar posição pseudo-equatorial, deixando o hidrogênio em posição pseudo-axial. Nesta posição o orbital HOMO $\sigma_{\text{C-H}}$ está quase paralelo ao orbital LUMO $\pi^*_{\text{C=O}}$. Como a energia do LUMO da carbonila é diminuída pela coordenação do oxigênio com o estanho, pode ocorrer uma interação entre o orbital HOMO da ligação C-H com o orbital LUMO da carbonila, aumentando consideravelmente a acidez do hidrogênio pelo enfraquecimento da ligação C-H e, conseqüentemente, tornando a molécula mais suscetível à racemização (Figura 31).

Figura 31 - Complexação do aldeído com SnCl_4 .

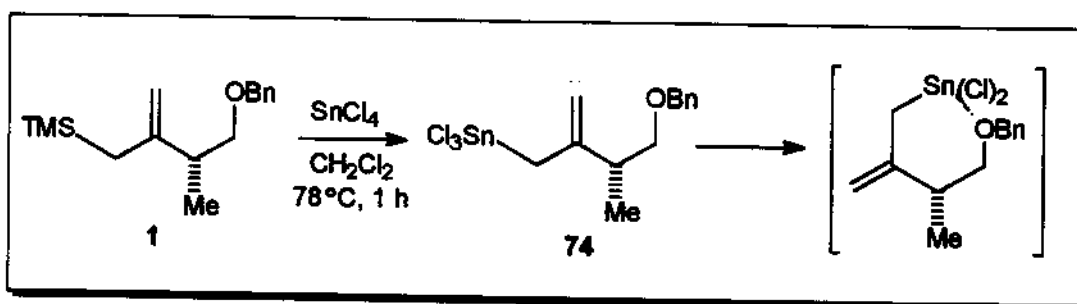


Esta complexação é favorecida quando o grupo protetor é PMB, mas desfavorecida quando o grupo protetor é TBS ou TBDPS, devido à menor basicidade do oxigênio nestes casos.²³

5.3. Estados de transição

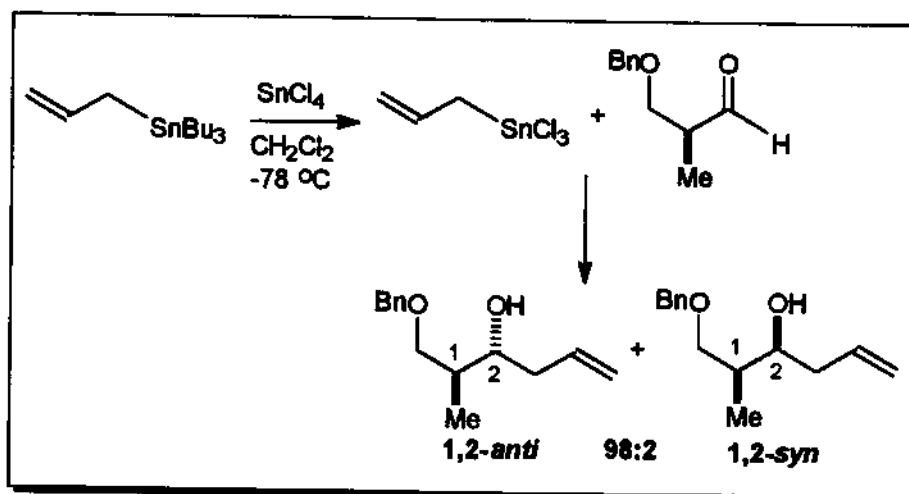
Geralmente melhores seletividades são observadas quando o aldeído é adicionado a uma mistura pré-formada do alilsilano e SnCl_4 . Neste caso, pode ocorrer transmetalção entre alilsilano e SnCl_4 para formar o intermediário aliltricloroestannano, em que o oxigênio protegido com benzila coordena intramolecularmente com o átomo de estanho deficiente de elétrons (Esquema 66).

Esquema 66 - Transmetalção entre alilsilano 1 e SnCl_4 .



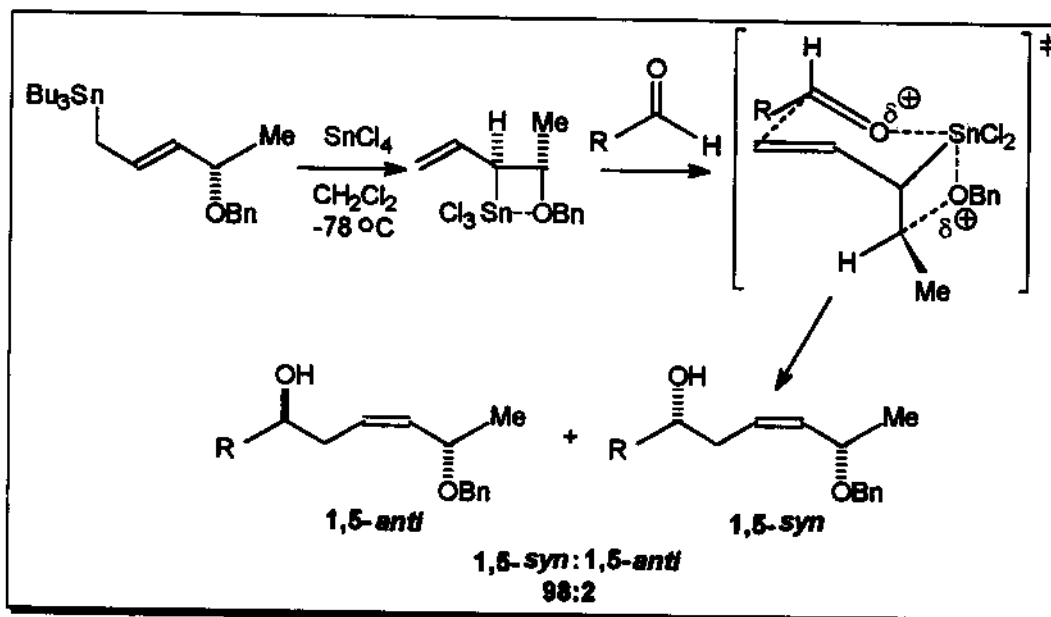
Keck considerou a formação de aliltricloroestannano quando adicionou o aldeído a uma mistura pré-formada de alitributilestannano com SnCl_4 , (Esquema 67).²⁹

Esquema 67 - Transmetalção



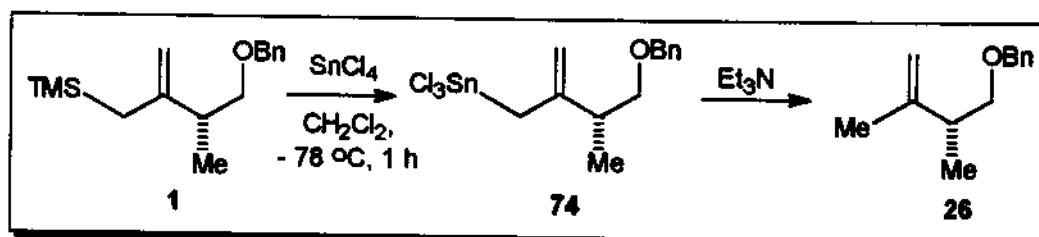
Thomas propôs que alilestananas quando reagem com SnCl_4 geram espécies mais reativas, que então se adicionam a aldeídos seletivamente, (Esquema 68).⁶⁴ Tagliavini e Peruzzo sugerem que após a transmetalção, o haleto ligado ao estanho torna-o mais ácido, facilitando a coordenação intramolecular e com o oxigênio carbonílico.⁶⁵

Esquema 68 - Seletividade influenciada pela transmetalção



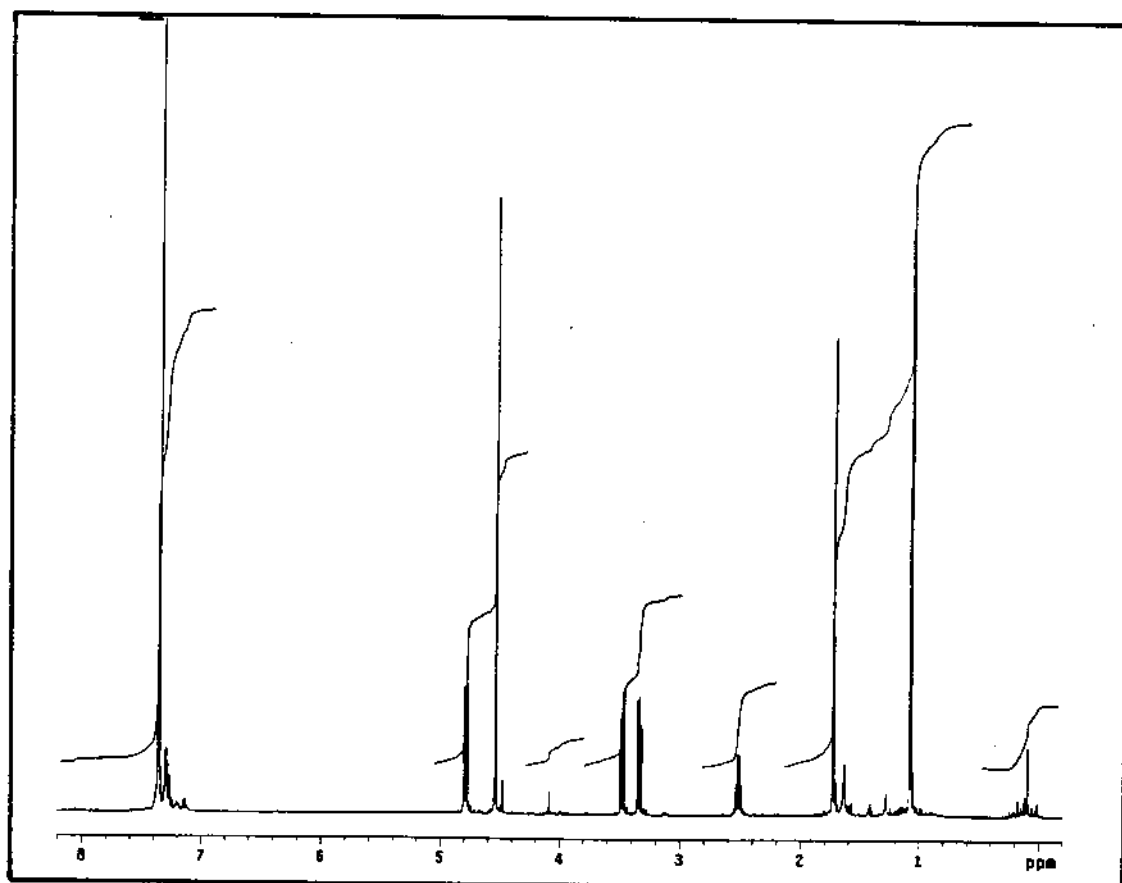
A verificação da formação *in situ* da alitricloroestannana 74, foi feita após um experimento onde uma solução 0,5 M do alilsilano 1 em CH_2Cl_2 reagiu com 1 eq. de SnCl_4 . Após 1 h, a reação foi concluída com 1 eq. de trietilamina sem adição do aldeído, fornecendo o produto 26 em 84% de rendimento. (Esquema 69).

Esquema 69 - Produto de eliminação obtido após transmetalção.



A análise dos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C mostrou a formação do produto de eliminação 26 que foi confirmado pela comparação dos espectros da Figura 7 (pag 30) com a Figura 32.

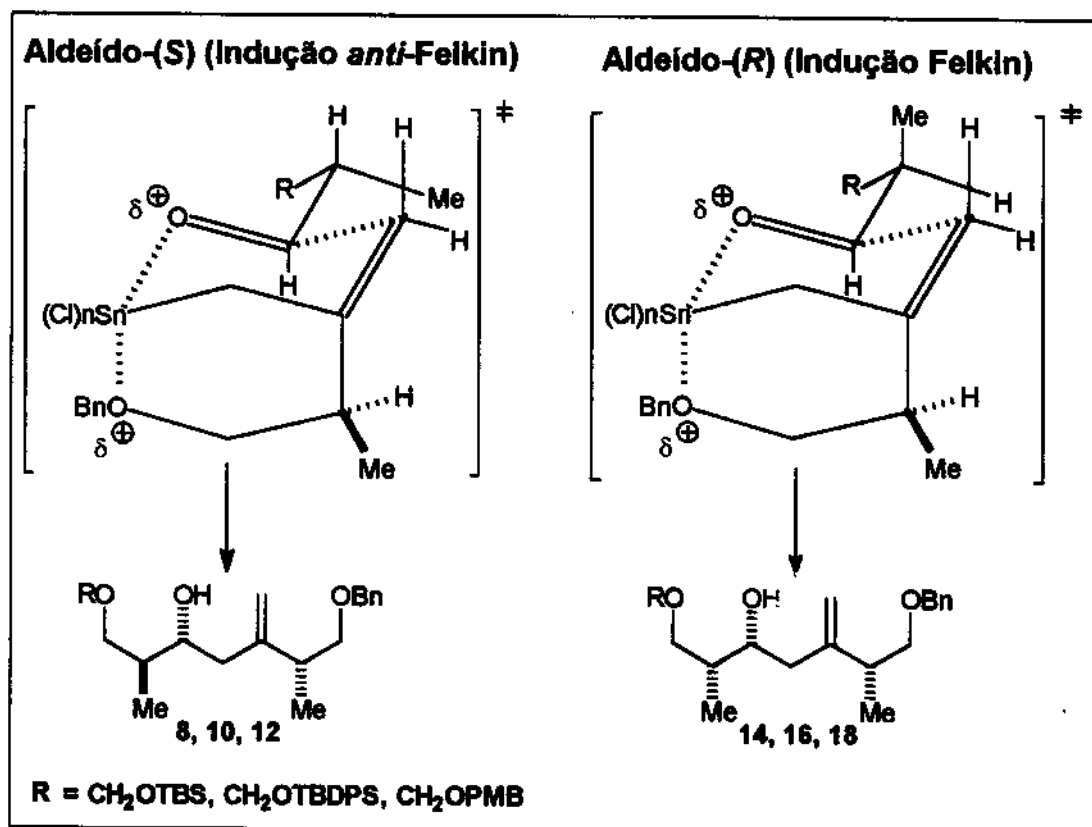
Figura 32 - Espectro de RMN ^1H do produto obtido após transmetalção entre aliilsilano e SnCl_4 .



A estereoquímica relativa 1,4-*syn* observada para os produtos da reação de adição entre aliilsilano 1 e aldeídos é consistente com a participação do intermediário aliltricloroestannano coordenado que apresenta uma das faces mais impedida. A coordenação do aldeído com o átomo de estanho não desestabiliza a coordenação intramolecular na aliltricloroestannano, e então o aldeído se adiciona pela face menos impedida (oposta à metila) por um estado de transição semelhante a um anel de 6 membros do tipo cadeira. Este fato faz da aliltricloroestannano um elemento chave importante na diastereosseletividade facial. A preferência do grupo alquila no aldeído é ocupar a posição pseudo-equatorial no estado de transição controlando a seletividade facial do aldeído, assim os aldeídos (*R*)

estado de transição controlando a seletividade facial do aldeído. Assim os aldeídos (*R*) ou (*S*) sempre preferem reagir pela face *Re* independente da configuração absoluta, favorecendo a estereoquímica relativa 1,4-*syn* no produto de adição (Esquema 70).⁶⁶

Esquema 70 - Estados de transição

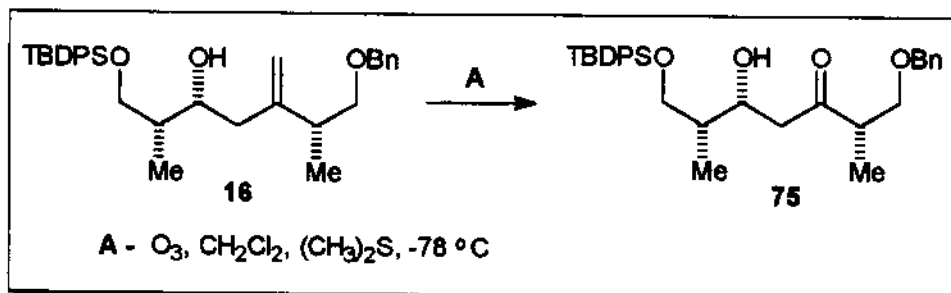


5.4. Ozonólise

Esta etapa do trabalho teve como objetivo modificações químicas nos segmentos obtidos neste estudo, visando a aplicação em futuras sínteses de moléculas de produtos naturais. Uma das propostas foi a oxidação da ligação dupla para carbonila através do método de ozonólise.

O produto **16** obtido na reação entre aldeído (*R*)-**6** e alilsilano **1** foi submetido às condições de ozonólise para fornecer **75** em 60% de rendimento com diastereosseletividade 80:20 (Esquema 71).

Esquema 71 - Ozonólise



Observa-se que após a reação de ozonólise a seletividade diminuiu, passando de 92:08 (**16**) para 80:20 no produto resultante **75**.

Para este segmento ser aplicado à síntese do produto natural Tedanolídeo, ainda é necessário realizar uma reação de inversão de Mitsunobu.⁶⁷ Este segmento é muito interessante porque apresenta grupos protetores diferenciados, permitindo que cada grupo seja removido seletivamente e a cadeia estendida em ambas extremidades.

6. Conclusão

As reações de adição do alilsilano quiral 1 aos aldeídos mostram indução assimétrica 1,4-*syn* com boa diastereosseletividade. Para explicar a diastereosseletividade consideramos a transmetalção entre alilsilano e SnCl_4 para formar aliltricloroestannano. A nova espécie reativa aliltricloroestannano possui o átomo de estanho deficiente em elétrons e por isso facilita a quelação intramolecular com $-\text{OBn}$ e a quelação intermolecular com o oxigênio carbonílico. Na coordenação intramolecular, a aliltricloroestannano deixa uma das faces mais impedidas sendo o elemento chave determinante para a diastereosseletividade observada. Os aldeídos quirais não apresentam preferência facial e sempre se aproximam da aliltricloroestannano pela face *Re*, independente da conformação absoluta e oposto ao grupo metila na aliltricloroestannano. A aproximação dos aldeídos pela face *Re* deixa sempre o grupo alquil preferencialmente em pseudo-equatorial no estado de transição cíclico do tipo cadeira levando aos produtos observados com estereoquímica relativa 1,4-*syn*.

Das condições de reação estudadas, os melhores resultados foram observados na condição **b** onde a transmetalção é favorecida. Os grupos protetores de silício como TBS e TBDPS impedem a coordenação intramolecular no aldeído, e este fato pode contribuir para a não seletividade facial nos aldeídos. O grupo protetor PMB favorece a quelação intramolecular nos aldeídos, mas nas condições de reação mostram racemização total, sendo desaconselhável o uso nestas condições.

Perspectiva do trabalho

Outros ácidos de Lewis serão utilizados com o objetivo de melhorar o rendimento das reações e diminuir a racemização observada para estes aldeídos.

7. Bibliografia

1. Roush, W. R. "Allyl Organometallics" *Comprehensive Organic Synthesis*, 1991, Vol. 2, Parte 1.1.
2. Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; Sita, L. R. "Double Asymmetric Synthesis and a New Strategy for Stereochemical Control in Organic Synthesis" *Angew. Chem.* 1985, 24, 1.
3. McKenzie, A. *J. Chem. Soc.* 1904, 85, 1249.
4. Cram, D. J.; Kopecky, K. R. "Studies in Stereochemistry. X. The Rule of Steric Control of Asymmetric Induction in the Syntheses of Acyclic Systems" *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 5828.
5. Cram, D. J.; Kopecky, K. R. "Studies in Stereochemistry. XXX. Models for Steric Control of Asymmetric Induction" *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 2748.
6. Still, W. C.; McDonald, J. H. "Chelation-Controlled Nucleophilic Additions. 1. A Highly Effective System for Asymmetric Induction in the Reaction of Organometallics with α -Alkoxyketones" *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 1031.
7. Still, W. C.; Schneider, J. A. "Chelation-Controlled Nucleophilic Additions. 2. A Highly Effective System for Asymmetric Induction in the Reaction of Organometallics with β -Alkoxyaldehydes" *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 1035.
8. Karabatsos, G. J. "Asymmetric Induction. A Model for Additions to Carbonyls Directly Bonded to Asymmetric Carbons", *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 1367.
9. Felkin, H.; Chérest, M.; Prudent, N. "Torsional Strain Involving Partial Bonds. The Stereochemistry of the Lithium Aluminium Hydride Reduction of Some Simple Open-Chain Ketones" *Tetrahedron Lett.* 1968, 18, 2199.
10. Anh, N. T. "Regio- and Stereo-Selectivities in Some Nucleophilic Reactions", *Topics in Current Chemistry*, 1980, 88, 145.
11. Anh, N. T. "Induction Asymétrique 1,2: Comparaison ab initio des modeles de Cram, Cornforth, de Karabatsos et de Felkin", *Tetrahedron, Lett.* 1976, 3, 155.
12. Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. "Geometrical Reaction Coordinates. II. Nucleophilic Addition to a Carbonyl Group", *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 5065.
13. Bürgi, H. B.; Wipff, G.; Lehn, J. M. "An *ab Initio* Study of Nucleophilic Addition to a Carbonyl Group", *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 1956.

14. Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J. M.; Wipff, G. "Stereochemistry of Reaction paths at Carbonyl Centres", *Tetrahedron*, 1974, 30, 1563.
15. Laszlo, P. "Organic Reactions - Simplicity and Logic" John Wiley & Sons, 1995, 30.
16. Coxon, J. M.; Houk, K. N.; Luibrand, R. T. "Factors Which Control π -Facial Selection in the Reduction of 5-Substituted Adamantanones", *J. Org. Chem.* 1995, 60, 418.
17. Nishigaichi, Y.; Takuwa, A.; Jodai A. "Divergently Stereocontrolled Reaction of an Allylic Silane Bearing an Asymmetric Etheral Carbon Toward Aldehydes" *Tetrahedron Letters*, 1991, 32, 2383.
18. Fleming, I.; Dunogues, J.; Smithers, R. H. "Allylsilanes and Vinylsilanes" *Org. React.*, 1989, 37, 57.
19. Dias, L. C. "Chiral Lewis Acid Catalysts in Diels-Alder Cycloadditions: Mechanistic Aspects and Synthetic Applications of Recent Systems" *J. Braz. Chem. Soc.* 1997, 8, 289.
20. Denmark, S. E.; Almstead N. G. "Spectroscopic Studies on the Structure and Conformation of Lewis Acid-Aldehyde Complexes" *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 3133.
21. Reetz, M. T. "Chelation or Non-Chelation Control in Addition Reactions of Chiral α - and β -Alkoxy Carbonyl Compounds" *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1984, 23, 556.
22. Reetz, M. T.; Hullmann, M.; Massa, W.; Berger, S.; Rademacher, P.; Heymanns, P. "Structure and Electronic Nature of the Benzaldehyde/Boron Trifluoride Adduct" *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 2405.
23. Schreiber, S. L.; Shambayati, S.; Blake, J. F.; Wierschke, S. G.; Jorgensen, W. L. "Structure and Basicity of Silyl Ethers: A Crystallographic and *ab Initio* Inquiry the Nature of Silicon-Oxygen Interactions" *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 697.
24. a) Keck G. E.; Castellino. S. "On the Origins of Stereoselectivity in Chelation Controlled Nucleophilic Additions to β -Alkoxy Aldehydes: Solution Structures of Lewis Acid Complexes via NMR Spectroscopy" *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 3847.
b) Keck G. E.; Castellino. S. "Direct Evidence for the Absence of Chelation with β -Silyloxy Aldehydes and Lewis Acids" *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 281.
c) Keck, G. E.; Andrus, M. B.; Castellino, S. of "On the Mechanism SnCl_4 -Promoted Additions of Allylstannanes to Aldehydes: A Response to Denmark, Wilson, and Willson" *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 8136.

25. Trost, B. M.; Kondo, Y. "An Asymmetric Synthesis of (+)-Phylanthocin" *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 1613.
26. Forsyth, C. J.; Urbanek, R. A.; Sabes, S. F. "Efficient Synthesis of Okadaic Acid. a. Convergent Assembly of the C₁₅-C₃₈ Domain" *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 2523.
27. Panek, J. S.; Jain, N. F.; Takenaka, N. "Double-Stereodifferentiating Crotylation Reactions with Chiral (E)-Crotylsilanes. Evaluation of a New Approach for the Synthesis of Polypropionate-Derive Natural Products", *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 12475.
28. Panek, J. S.; Beresis, R. T.; Celatka, C. A. "Studies Directed toward the Synthesis of Ulapualide A. Asymmetric Synthesis of the C₂₆-C₄₂ Fragment", *J. Org. Chem.* 1996, 61, 6494.
29. Keck G. E.; Abbott, D. E. "Stereochemical Consequences for the Lewis Acid Mediated Additions of Allyl and Crotyltri-n-Butylstannane to Chiral β -Hydroxyaldehyde Derivatives" *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 1883.
30. Paterson, I.; Tillyer, R. D. "High π -Face Selectivity in Anti Aldol Reactions of E-Enol Borinates from Chiral Alkoxyethyl-Ketones: Stereocontrolled Synthesis of a C₂₄-C₃₂ Polyol Subunit of Rapamycin", *J. Org. Chem.* 1993, 58, 4182.
31. Panek, J. S.; Masse C. E. "Diastereoselective Reactions of Chiral Allyl- and Allenylsilanes with Activated C=X π -Bonds" *Chem. Rev.* 1995, 95, 1293.
32. a) Sarkar, T. K. "Methods for the Synthesis of Allylsilanes. Part 1" *Synthesis*, 1990, 969. b) Sarkar, T. K. "Methods for the Synthesis of Allylsilanes. Part 2" *Synthesis*, 1990, 1101.
33. Fleming I. "Allylsilanes, Allylstannanes and Related Systems" *Comprehensive Organic Synthesis*, Volume 2, 563.
34. Miyoshi, H.; Sakurai, H.; Kudo, Y. "The Reaction of the Butenyl Grignard Reagent with Trimethylchlorosilane" *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 1976, 49, 1433.
35. a) Bunnelle, W. H.; Narayanan, B. A. "The Cerium Mediated Conversion of Esters to Allylsilanes" *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 6261.
- b) Bunnelle, W. H.; Narayanan, B. A. "The Conversion of Esters to Allylsilanes: Trimethyl(2-Methylene-4-Phenyl-3-Butenyl)Silane" *Org. Synth.* 1990, 69, 89.
36. a) Seyferth, D.; Wursthorn, K.R.; Wursthorn, Lim, T. F. O.; Sepelak, D. J. "The Wittig Synthesis of Allylic Organosilicon Compounds" *J. Organomet. Chem.* 1979, 181, 293.

- b) Fleming, I.; Paterson, I. "Allylsilanes in Organic Synthesis: A Method for the Introduction of Two Carbon Substituents in Place of Carbonyl Oxygen" *Synthesis*, 1979, 446.
37. Matsuda, I.; Kato, T.; Sato, S.; Izumi, Y. "Regiocontrolled Synthesis of Allylsilanes by means of Rhodium (I) or Iridium (I) Catalyzed Isomerization of Olefins" *Tetrahedron Letters*, 1986, 27, 5747.
38. Abel, E. W.; Rowley, R. J. "The Reaction of Perhalogenoketones with Allylic Derivatives of Silicon and Tin" *J. Organomet. Chem.*, 1975, 84, 199.
39. a) Fleming, I.; Dunogues, J.; Smithers, R. H. "The Electrophilic Substitution of Allylsilanes and Vinylsilanes" *Org. React.*, 1989, 37, 57.
- b) Mayr, H.; Hagen, G. "Kinetics of the Reactions of Allylsilanes, Allylgermanes, and Allylstannanes with Carbenium Ions" *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 4954.
40. Fleming, I. "Silyl-to-Hydroxy Conversion in Organic Synthesis" *Chemtracts - Organic Chemistry*, 1996, 9, 1.
41. Barton, S. D.; Ollis, W. D. *Comprehensive Organic Chemistry*, 1979, Volume 3, p 541.
42. Eaborn, C. "Influence of σ - π Conjugation on the Rate of Protodemetalation Reactions: A Comment" *J. C. S. Chem. Comm.*, 1972, 1255.
43. Nakata, T.; Tani, Y.; Hatazaki, M.; Oishi, T. "Stereoselective reduction of α -Methyl- β -Hydroxy Ketones with Zinc Borohydride" *Chem. Pharm. Bull.* 1984, 32, 1411.
44. Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. "Directed Reduction of β -Hydroxy Ketones Employing Tetramethylammonium Triacetoxyborohydride" *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 3560.
45. Paterson, I.; Norcross, R. D.; Ward, R. A.; Romea, P.; Lister, M. A. "Studies in Macrolide Synthesis: A Stereocontrolled Synthesis of Oleandolide Employing Reagent- and Substrate-Controlled Aldol Reactions of (S)-1-(Benzyloxy)-2-Methyl Pentan-3-one" *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 11287.
46. Widmer, U. "A Convenient Benzoylation Procedure for β -Hydroxy Esters" *Synthesis*, 1987, 568.
47. Patil, V. J. "A Simple Access to Trichloroacetimidates" *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 1481.
48. Fuchs, P. L.; Anderson, M. B. "An Efficient Method for Conversion of Carboxylic Acid Derivatives to Allylsilanes" *Synthetic Communications*, 1987, 17, 621.

49. Forsyth, C. J.; Michelson, T. J.; Koviach, J. L. "Carboxylate Methylenation with a Functionalized Silylmethyl Anion: A Two-Step Synthesis of 2-Substituted Allylic Alcohols from Esters" *J. Org. Chem.* 1996, 61, 9617.
50. Evans, W. J.; Feldman, J. D.; Ziller, J. W. "The Presence of Water in the Common CeCl_3/RLi Alkylation System" *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 4581.
51. Hernandez, O.; Chaudhary, S. K. "4-Dimethylaminopyridine: An Efficient and Selective Catalyst for the Silylation of Alcohols" *Tetrahedron Lett.* 1979, 20, 99.
52. Roush, W. R.; Palkowitz, A. D.; Ando, K. "Acyclic Diastereoselective Synthesis Using Tartrate Ester Modified Crotylboronates. Double Asymmetric Reactions with α -Methyl Chiral Aldehydes and Synthesis of the C_{19} - C_{29} Segment of Rifamycin S" *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 6348.
53. Burke, S. D.; Cobb, J. E.; Takeuchi, K. "Total Synthesis of (+)-Phyllanthocin. Introduction of Intramolecular Hydroformylation for Complex Molecule Functionalization" *J. Org. Chem.* 1990, 55, 2138.
54. Nicolaou, K. C.; Patron, A. P.; Ajito, K.; Richter, P. K.; Khatuya, H.; Bertinato, P.; Miller, R. A.; Tomaszewski, M. J. "Total Synthesis of Swinholide A, Preswinholide A, and Hemiswinholide A" *Chem. Eur. J.* 1996, 2, 847.
55. McDougal, P. G.; Rico, J. G.; Oh, Y.; Condon, B. D. "A Convenient Procedure for the Monosilylation of Symmetric 1,n-Diols" *J. Org. Chem.* 1986, 51, 3388.
56. Jones, D. M.; Nisson, B.; Szelke, M. "A Short Stereocontrolled Synthesis of Hydroxyethylene Dipeptide Isosteres", *J. Org. Chem.* 1993, 58, 2286.
57. Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. "Alkylolithium Reagents from Alkyl Halides and Lithium Radical Anions" *J. Org. Chem.* 1980, 45, 1924.
58. Kabalka, G. W.; Varma, M.; Varma, R. S. "Tosylation of Alcohols" *J. Org. Chem.* 1986, 51, 2386.
59. Snider, B.B.; Vo N. H.; O'Neil, S. V. "Synthesis of (\pm)-Alloxyathin B_2 and (+)-Erinacine A" *J. Org. Chem.* 1998, 63, 4732.
60. Kende, A.S.; Liu, K.; Kaldor, I.; Dorey, G.; Koch, K. "Total Synthesis of the Macrolide Antitumor Antibiotic Lankacidin C" *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 8258.
61. Carreira, E. M.; Du Bois, J. "(+)-Zaragozic Acid C: Synthesis and Related Studies" *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 8106.
62. Saito, S.; Ishikawa, T.; Kuroda, A.; Koga, K.; Moriwake, T. "A Revised Mechanism for Chemoselective Reduction of Esters with Borane-Dimethyl Sulfide Complex and

Catalytic Sodium Tetrahydroborate Directed by Adjacent Hydroxyl Group”
Tetrahedron, 1992, 48, 4067.

63. Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. **“Protection of Hydroxy Groups by Intramolecular Oxidative Formation of Methoxybenzylidene Acetals with DDQ”**
Tetrahedron Lett. 1982, 23, 889.

64. Thomas, E. J. **“Control and Applications of Remote Asymmetric Induction Using Allylmetal Reagents”** *Chem. Commun.*, 1997, 411.

65. a) Tagliavini, G.; Peruzzo, V. **“Reversible Allylstannation of Carbonyl Compounds; A new Route to Mixed Allyltins Via Allylcarbinols”** *J. Organomet. Chem.* 1978, 162, 37.

b) Tagliavini G.; Peruzzo, V.; Plazzogna G.; Gambaro, A. **“Allylbutyltin Halides (CH=CHCH₂)SnBu_{3-n}Cl_n (n = 0,1,2,3). Preparation, Carbon-13 NMR Characterization and Allylstannylation Ability Towards Ketones and Aldehydes”** *J. Organomet. Chem.* 1980, 197, 45.

66. a) Dias, L. C.; Giacomini, R. **“On 1,4-Diastereoselectivity in the Chiral Allylsilane Addition to Chiral α -Substituted Aldehydes”** *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 5343.

b) Dias, L. C.; Giacomini, R.; **“Chiral Allylsilane Additions to Chiral α -Substituted aldehydes”** *J. Braz. Chem. Soc.* 1998, 9, 357.

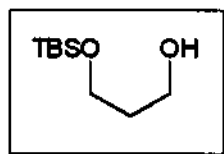
67. a) Mitsunobu, O. **“The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products”** *Synthesis*, 1981, 1.

b) Dodge, J. A.; Martin, S. F. **“Efficacious Modification of the Mitsunobu Reaction for Inversions of Sterically Hindered Secondary Alcohols”** *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 3017.

c) Dodge, J. A.; Trujillo, J. I.; Presnell, M. **“Effect of the Acidic Component on the Mitsunobu Inversion of a Sterically Hindered Alcohol”** *J. Org. Chem.* 1994, 59, 234.

8. Experimental

Todas as reações foram feitas sob condições anidras utilizando atmosfera de argônio. Diclorometano, trietilamina, cicloexano, tetracloreto de estanho foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Metanol foi seco com Mg/I_2 e destilado. Tetraidrofurano foi tratado com sódio e benzofenona e destilado antes do uso. Cloreto de metiltrimetilsilano, cloreto de oxalila foram destilados antes do uso. Peneira molecular 3 Å foi ativada a 350°C durante 4 horas. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio. Cromatografia de adsorção em coluna foram realizadas utilizando-se sílica-gel Aldrich (60-200 mesh). Cromatografia de placa analítica foi realizada utilizando sílica gel GF (5-40µm) e a visualização foi acompanhada por lâmpada de UV e por revelação com iodo. Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN 1H - 300 MHz) e de carbono (RMN ^{13}C - 75 MHz) foram obtidos nos aparelhos Bruker AC e Varian Gemini. Os deslocamentos químicos (δ) foram referenciados pelo sinal do clorofórmio ($\delta = 7,26$) para o RMN 1H e ($\delta = 77,0$) para o RMN ^{13}C . Os espectros de infravermelho foram obtidos de um Perkin-Elmer 1600 FTIR. Os espectros de massa acoplado a cromatografia gasosa foram obtidos de um GC/MS HP-5988-A. As medidas de rotações óticas foram obtidas no aparelho Polarímetro Polamat A, Carl Zeiss Jene.



3-[(*tert*-butil(dimetil)sililoxi)]-1-propanol (46)

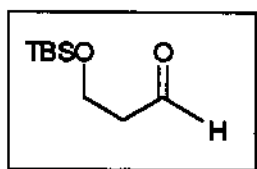
0,16 g (6,58 mmol) de NaH foi lavado com 10 mL de hexano (3 X) e então, suspenso em 6,5 mL de THF. O diol **45** (0,5 g, 6,58 mmol) foi adicionado a esta suspensão a temperatura ambiente e agitado por 45 min formando-se uma grande quantidade de precipitado branco opaco. Em seguida adicionou-se 0,99 g (6,58 mmol) de cloreto de *tert*-butildimetilsilila e a agitação vigorosa seguiu por mais 45 min. A mistura foi diluída com 50 mL de éter, lavada com 15 mL de solução aquosa de K_2CO_3 , 15 mL de solução saturada de NaCl e seca com $MgSO_4$. Após ser concentrado em rotaevaporador à pressão reduzida, o produto foi purificado através de cromatografia *flash* em coluna utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila 7:3 resultando em 1,06 g de **46** (85% de rendimento). TLC, Rf: 0,29, hexano:acetato de etila 7:3.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0,05 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,75 (2H, quint, $^3J = 5,49$), 2,83 (1H, t, $^3J = 5,49$), 3,76 (2H, t, $^3J = 5,49$), 3,81 (2H, t, $^3J = 5,49$). E-1

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : -5,9 (CH_3), 17,9 (C_0), 25,6 (CH_3), 34,0 (CH_2), 62,0 (CH_2), 62,6 (CH_2). E-2

IV (filme) 3374, 2953, 2922, 2857, 1472, 1383, 1361, 1256, 1097, 1005, 963, 836, 776, 661 cm^{-1} . E-3

EM (70eV), pico base: 75 (100%), principais fragmentos: 105 (37%), 133 (14%). E-4



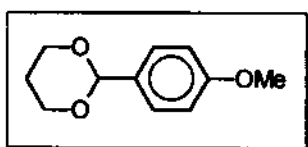
3-[(*tert*-butil(dimetil)sililoxi)propil]aldeído (47)

Em um balão de 25 mL foi adicionado 0,2 g (1,05 mmol) do álcool 46 em 10 mL de CH_2Cl_2 . A esta solução adicionou-se 0,75 g de peneira molecular 3 Å ativada e 1,2 eq. de PCC (0,27 g, 1,26 mmol). Esta mistura foi deixada em agitação por 45 min e então, filtrada em florissil com CH_2Cl_2 resultando em 0,13 g de 47 (65% de rendimento). O produto foi usado na próxima etapa sem prévia purificação. TLC, Rf: 0,42, hexano:acetato de etila 7:3.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0,05 (6H, s), 0,87 (9H, s), 2,57 (1H, t, $^3J = 6,23$), 2,60 (1H, t, $^3J = 2,2$), 3,90 (1H, t, $^3J = 6,23$), 3,98 (2H, t, $^3J = 6,23$), 9,79 (1H, t, $^3J = 2,2$). E-5

IV (filme): 2958, 2930, 2858, 2733, 1718, 1472, 1389, 1362, 1257, 1194, 1108, 1061, 1006, 940, 837, 778 cm^{-1} . E-6

EM (70eV), pico base: 101 (100%), principais fragmentos: 131 (98%), 75 (41%), 59 (17%). E-7



2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxano (48)

Em um balão de 25 mL foi adicionado 0,117 g (1,54 mmol) do diol 45 que foi dissolvido em 3 mL de THF. Em seguida

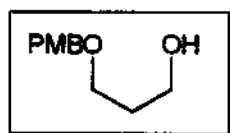
adicionou-se 2 eq. de *p*-anisaldeído (0,42 g, 3,08 mmol) e quantidade catalítica de resina ácida Amberlyst 15. Esta solução resultante foi deixada em agitação a temperatura ambiente por 2 dias. Após este tempo, a solução foi evaporada e filtrada em sílica gel (2 cm) para retenção da resina utilizando como eluente acetato de etila. O produto bruto **48** obtido nesta primeira etapa foi de 0,44 g, que foi submetido à segunda etapa sem prévia purificação. TLC, Rf: 0,61, hexano:acetato de etila 7:3.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ: 1,44 (1H, dt, ²J = 13,55, ³J = 1,46), 2,22 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,98 (2H, td, ²J = 11,90, ³J = 2,56), 4,26, (2H, ddd, ²J = 11,90, ³J = 4,94, ³J = 1,46), 5,47 (1H, s), 6,89 (2H, d, ³J = 8,79), 7,42 (³J = 8,79). E-8

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 25,6 (CH₂), 55,2 (CH₃), 67,3 (CH₂), 101,6 (CH), 113,6 (CH), 127,3 (CH), 131,4 (C₀), 160,0 (C₀). E-9

IV (filme), 3338, 2960, 2850, 2722, 1685, 1612, 1517, 1466, 1427, 1378, 1302, 1248, 1172, 1148, 1099, 1033, 989, 826, 780, 598 cm⁻¹. E-10

EM (70eV) : pico base: 135 (100%), principais fragmentos: 193 (59%), 136 (51%), 194 (29%), 77 (23%). E-11



3-(4-metoxifenoxi)-1-propanol (**49**)

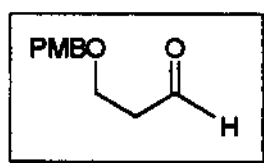
Em um balão de 100 mL sob atmosfera inerte, foi adicionado 0,44 g de **48**, dissolvido em 10 mL de CH₂Cl₂ e adicionado gota a gota 0,83 mL de DIBALH concentrado (0,66 g, 4,62 mmol). Após 1 hora de reação, adicionou-se 15 mL de acetato de etila e 30 mL de solução saturada de tartarato de sódio e potássio. Esta mistura foi deixada em agitação por aproximadamente 2 h, até a solução tornar-se clara. As fases aquosa e orgânica foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 3X de 20 mL de CH₂Cl₂. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada à pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna *flash* utilizando como eluente hexano:acetato de etila 9:1 resultando em 0,186 g de **49** (62% de rendimento a partir do diol **45**).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 1,83 (2H, quint, $^3J = 5,67$), 2,55 (1H, sl), 3,62 (2H, t, $^3J = 5,86$), 3,74 (2H, t, $^3J = 5,86$), 3,79 (3H, s), 4,44 (2H, s), 6,87 (2H, d, $^3J = 8,60$), 7,25 (2H, d, $^3J = 8,60$). E-12

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 31,8 (CH_2), 55,1 (CH_3), 61,6 (CH_2), 68,9 (CH_2), 72,8 (CH_2), 113,9 (CH), 129,4 (CH), 130,3 (C_0), 159,5 (C_0). E-13

IV (filme), 3394, 2936, 2867, 1735, 1612, 1586, 1514, 1465, 1365, 1302, 1248, 1174, 1090, 1035, 819 cm^{-1} . E-14

EM (70eV), pico base: 121 (100%), principais fragmentos: 137 (93%), 77 (15%), 196 (8%). E-15



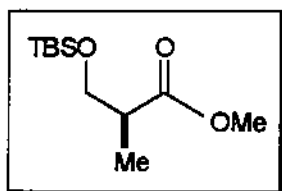
3-(4-metoxifenoxi)-propanal (50)

Em um balão de 50 mL foi adicionado 1,5 g de peneira molecular ativada de 3 Å, 20 mL de CH_2Cl_2 , 0,38 g (1,94 mmol) do álcool 49 e 0,5 g (2,32 mmol) de PCC. A reação permaneceu em agitação por 1 hora e então foi filtrada em florisil utilizando como eluente CH_2Cl_2 , resultando em 0,23 g (62% de rendimento) de 71. TLC, Rf: 0,45, hexano:acetato de etila 1:1.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 2,67 (2H, td, $^3J = 6,23$, $^3J = 1,83$), 3,78 (2H, t, $^3J = 6,23$), 3,80 (3H, s), 4,46 (2H, s), 6,89 (2H, d, $^3J = 8,79$), 7,25 (2H, d, $^3J = 8,79$), 9,78 (1H, d, $^3J = 1,83$). E-16

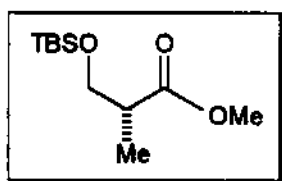
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 43,6 (CH_2), 55,1 (CH_3), 63,3 (CH_2), 72,8 (CH_2), 113,9 (CH), 129,5 (CH), 130,0 (C_0), 159,5 (C_0), 201,7 (CH). E-17

IV (filme), 2911, 2857, 2728, 1722, 1608, 1506, 1457, 1360, 1296, 1242, 1177, 1091, 1031, 821 cm^{-1} . E-18



metil (2S)-3-[terc-butil(dimetil)sililoxi]-2-metilpropionato (31)

Em um balão de 100 mL foi adicionado 1,77 g (15 mmol) do composto comercial metil (S)-(+)-3-hidroxi-2-metilpropionato **21** e 37,5 mL de CH₂Cl₂. Em seguida, 1,22 g (18 mmol) de imidazol foi adicionado sob agitação e deixado desta forma até completa dissolução, quando 3,16 g (21 mmol) de cloreto de terc-butildimetilsilila foi adicionado formando uma suspensão branca. A reação foi deixada em agitação por duas horas, e então, o sistema foi aberto e diluído com 20 mL de CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com cloreto de amônio saturado (2X de 20 mL) e esta fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (2X de 20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e então, evaporada. O produto bruto concentrado foi submetido a cromatografia *flash* utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila 97:03, resultando em 2,78 g com rendimento de 80%. $[\alpha]_D^{20} = + 19,0$ (C 2,6, CHCl₃). Rf: 0,45, hexano:acetato de etila 95:05.



metil (2R)-3-[terc-butil(dimetil)sililoxi]-2-metilpropionato (33)

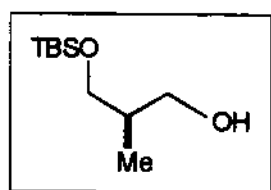
Em um balão de 50 mL foi adicionado 0,5 g (4,23 mmol) do composto comercial metil (R)-(-)-3-hidroxi-2-metilpropionato **20** e 10 mL de CH₂Cl₂. Em seguida, 0,4 g (5,92 mmol) de imidazol foi adicionado sob agitação e deixado desta forma até completa dissolução, quando 0,76 g (5,08 mmol) de cloreto de terc-butildimetilsilila foi adicionado formado uma suspensão branca. A reação foi deixada em agitação por duas horas, e então, o sistema foi aberto e diluído com 10 mL de CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com cloreto de amônio saturado (2X de 10 mL) e esta fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (2X de 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e então, evaporada. O produto bruto concentrado foi submetido a cromatografia *flash* utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila 97:03, resultando em 0,90 g com rendimento de 91%. $[\alpha]_D^{20} = - 19,0$ (C 2,3, CHCl₃). TLC, Rf: 0,45, hexano:acetato de etila 95:05.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 0,03 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,13 (3H, d, ³J = 6,96), 2,65 (1H, sext, ³J = 6,96), 3,65 (1H, dd, ²J = 9,79, ³J = 6,23), 3,67 (3H, s), 3,77 (1H, dd, ²J = 9,79, ³J = 6,96). E-19

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : -5,8 (CH_3), 13,2 (CH_3), 17,9 (C_0), 25,5 (CH_3), 42,4 (CH), 51,4 (CH_3), 65,2 (CH_2), 175,8 (C_0). E-20

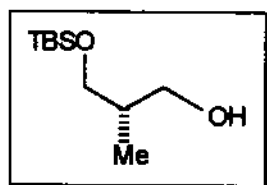
IV (filme) 2955, 2858, 1744, 1472, 1436, 1389, 1362, 1257, 1199, 1176, 1098, 837, 777, 664 cm^{-1} . E-21

EM (70eV), pico base: 89 (100%), principais fragmentos: 175 (39,5%), 119 (32,5%), 75 (18,5%), 59 (20,9%). E-22



(2R)-3-[terc-butil(dimetil)sililoxi]-2-metilpropan-1-ol (32)

Uma solução de 1,2 g (5,17 mmol) de 31 em 13 mL de CH_2Cl_2 em atmosfera inerte, foi levada à temperatura de -23°C e então, adicionado gota a gota sob agitação, 12 ml (12 mmol) de hidreto de di-isobutilalumínio em hexano. Esta solução permaneceu em agitação à temperatura de -23°C durante 90 minutos, quando foi encerrada com 10 mL de uma solução de NaOH 10%. A solução foi levada à temperatura ambiente e agitada vigorosamente até clarear a emulsão (aproximadamente 30 minutos). A fase aquosa foi extraída com 2X de 20 mL de éter etílico. A fase orgânica foi lavada com 15 mL de água destilada e seca com sulfato de magnésio anidro, e então, filtrada através de uma coluna de vidro com um disco de sílica gel (2 cm). Após a concentração em rotaevaporador, o produto da reação resultou em 1,0 g de um óleo incolor com 95% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = +11,0$ (C 5,3, CHCl_3). TLC, Rf: 0,40, hexano:acetato de etila 8:2.



(2S)-3-[terc-butil(dimetil)sililoxi]-2-metilpropan-1-ol (34)

Uma solução de 0,74 g (3,19 mmol) de 33 em 16 mL de cloreto de metileno anidro e atmosfera de argônio, foi levada à temperatura de -23°C e então, adicionado gota a gota sob agitação, 1,25 mL DIBALH concentrado. Esta solução permaneceu em agitação na temperatura de -23°C durante 2 horas, quando foi transferida para um banho a 0°C e encerrada com a adição de 10 mL de acetato de etila, permanecendo por mais 30 min em agitação. Após este tempo, a reação foi levada a temperatura ambiente e adicionou-se 15 mL de solução saturada de tartarato de sódio e potássio e a agitação permaneceu até clarear a emulsão

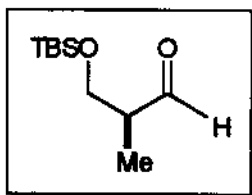
(aproximadamente 30 minutos). A fase aquosa foi extraída com 2X de 10 mL de éter etílico. A fase orgânica foi lavada com 15 mL de água destilada e seca com sulfato de magnésio anidro, e então, filtrada através de uma coluna de vidro com um disco de sílica gel (2 cm). Após a concentração em rotaevaporador, o produto da reação resultou em 0,57 g de um óleo incolor com 88% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = -11,0$ (C 2,7, CHCl_3), TLC, Rf: 0,40, hexano:acetato de etila 8:2

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 0,07 (6H, s), 0,83 (3H, d, $^3J = 6,96$), 0,90 (9H, s), 1,94 (1H, m), 2,90 (1H, m), 3,55 (1H, dd, $^2J = 9,89$, $^3J = 8,06$), 3,63 (2H, m), 3,74 (1H, dd, $^2J = 9,89$, $^3J = 4,39$). E-23

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ : -0,3 (CH_3), 12,8 (CH_3), 17,9 (C_0), 25,6 (CH_3), 36,8 (CH), 68,3 (CH_2), 68,8 (CH_2). E-24

IV (filme), 3378, 2956, 2929, 2858, 1472, 1389, 1361, 1256, 1091, 1040, 1000, 939, 837, 776, 668, 408 cm^{-1} . E-25

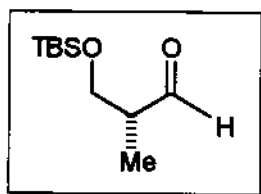
EM (70eV), pico base: 75 (100%), principais fragmentos: 145 (41,0%), 105 (31,8%), 91 (27,3%), 115 (25,0%), 203 (15,9%). E-26



(2S)-3-[terc-butil(dimetil)sililoxi]-2-metilpropanal (2)

Em um balão de 25 mL, foi adicionado 3 mL de cloreto de metileno anidro, 0,13 mL (1,5 mmol) de cloreto de oxalila previamente destilado. Esta solução foi levada à temperatura de -55°C (banho de acetonitrila/ CO_2). Neste ponto, foi adicionado 0,27 mL (3,8 mmol) de DMSO e deixado em agitação por 45 minutos. Em outro balão, foi preparado uma solução com 0,2 g (0,98 mmol) de **32** e 2 mL de cloreto de metileno anidro que foi transferida para o balão de reação com seringa. A reação foi deixada em agitação por duas horas. Neste momento foi adicionado 0,69 mL (5 mmol) de trietilamina. Após 20 minutos a reação foi levada à temperatura ambiente e, então, diluída com 5 mL de cloreto de metileno, lavada com 18 mL de solução de HCl 0,5 M gelada, e em seguida, 20 mL de H_2O destilada. A fase aquosa foi extraída com 2X de 20 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e evaporada. O produto bruto da reação foi de 0,19 g com 97% de rendimento,

sendo utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. $[\alpha]_D^{20} = + 27,4$ (C 2,2, CHCl_3), TLC, Rf: 0,61, hexano:acetato de etila 85:15



(2R)-3-[tert-butyl(dimetil)sililoxi]-2-metilpropanal (5) - Em um balão de 25 mL, foi adicionado 3 mL de cloreto de metileno anidro, 0,13 mL (1,5 mmol) de cloreto de oxalila previamente destilado. Esta solução foi levada à temperatura de -55°C (banho de

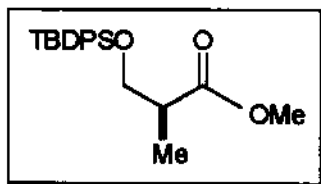
acetonitrila/ CO_2). Neste ponto, foi adicionado 0,27 mL (3,8 mmol) de DMSO e deixado em agitação por 45 minutos. Em outro balão, foi preparado uma solução com 0,2 g (0,98 mmol) de **34** e 2 mL de CH_2Cl_2 anidro que foi transferida para o balão de reação com seringa. A reação foi deixada em agitação por duas horas. Neste momento foi adicionado 0,69 mL (5 mmol) de trietilamina. Após 20 minutos a reação foi levada à temperatura ambiente e, então, diluída com 10 mL de CH_2Cl_2 , lavada com 18 mL de solução de HCl 0,5 M gelada, e em seguida, 20 mL de H_2O destilada. A fase aquosa foi extraída com 2X de 10 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e evaporada. O produto bruto da reação foi de 0,62 g com 63% de rendimento, sendo utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. $[\alpha]_D^{20} = - 27,4$ (C 2,2, CHCl_3), TLC, Rf: 0,61, hexano:acetato de etila 85:15.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 0,05 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,09 (3H, d, $^3J = 6,96$), 2,55 (1H, m), 3,80 (1H, dd, $^2J = 10,25$, $^3J = 6,23$), 3,86 (1H, dd, $^2J = 10,25$, $^3J = 5,13$), 9,74 (1H, d, $^3J = 1,83$). E-27

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ : -5,9 (CH_3), 10,0 (CH_3), 18,0 (C_0), 25,6 (CH_3), 48,7 (CH), 63,4 (CH_2), 205,2 (CH). E-28

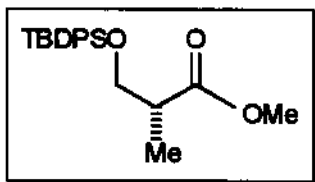
IV (filme), 3443, 2955, 2929, 2857, 2711, 1735, 1472, 1389, 1361, 1255, 1097, 1032, 1006, 938, 837, 777, 668 cm^{-1} . E-29

EM (70eV), pico base: 115 (100%), principais fragmentos: 145 (84%), 75 (58%), 59 (30%), 85 (21%), 45 (16%). E-30



metil (2S)-3-[terc-butil(difenil)sililoxi]-2-metilpropionato (35)

Em um balão de 25 mL foi adicionado 200 mg (1,69 mmol) do composto comercial metil (S)-(+)-3-hidroxi-2-metilpropionato 21 e 5 mL de CH_2Cl_2 . Em seguida, 161 mg (2,4 mmol) de imidazol foi adicionado sob agitação e deixado desta forma até completa dissolução, quando 559 mg (2,0 mmol) de cloreto de terc-butildimetilsilila foi adicionado formando uma suspensão branca. A reação foi deixada em agitação por duas horas, e então, o sistema foi aberto e diluído com 5 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com cloreto de amônio saturado (2X de 5 mL) e esta fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (2X de 5 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e então, evaporada. O produto bruto concentrado foi submetido a cromatografia *flash* utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila 95:05, resultando em 430 mg com rendimento de 72%. $[\alpha]_D^{20} = +16,5$ (C 4,1, EtOH). TLC, Rf: 0,45, hexano:acetato de etila 95:05.



metil (2R)-3-[terc-butil(difenil)sililoxi]-2-metilpropionato (36)

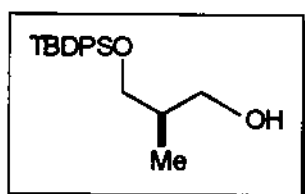
Em um balão de 25 mL foi adicionado 200 mg (1,69 mmol) do composto comercial metil (R)-(+)-3-hidroxi-2-metilpropionato 20 e 5 mL de CH_2Cl_2 . Em seguida, 161 mg (2,4 mmol) de imidazol foi adicionado sob agitação e deixado desta forma até completa dissolução, quando 559 mg (2,0 mmol) de cloreto de terc-butildimetilsilila foi adicionado formando uma suspensão branca. A reação foi deixada em agitação por duas horas, e então, o sistema foi aberto e diluído com 5 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com cloreto de amônio saturado (2X de 5 mL) e esta fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (2X de 5 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e então, evaporada. O produto bruto concentrado foi submetido a cromatografia *flash* utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila 95:05, resultando em 480 mg com rendimento de 80%. $[\alpha]_D^{20} = -16,5$ (C 4,1, EtOH). TLC, Rf: 0,45, hexano:acetato de etila 95:05.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,05 (9H, s), 1,18 (3H, d, $^3J = 7,32$), 2,74 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,75 (1H, dd, $^2J = 9,70$, $^3J = 5,86$), 3,85 (1H, dd, $^2J = 9,70$, $^3J = 6,96$), 7,43 (6H, m), 7,68 (4H, m). E-31

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13,2 (CH_3), 19,0 (C_0), 26,5 (CH_3), 42,2 (CH), 51,4 (CH_3), 65,8 (CH_2), 127,8 (CH), 129,8 (CH), 133,6 (C_0), 133,7 (C_0), 135,8 (CH), 175,7 (C_0). E-32

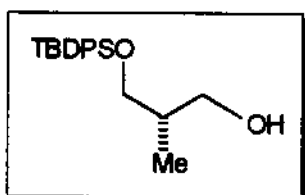
IV (filme) 3513, 3070, 3049, 2931, 2857, 1741, 1589, 1472, 1428, 1389, 1361, 1257, 1199, 1176, 1112, 1026, 1008, 998, 939, 823, 739, 613 cm^{-1} . E-33

EM (70eV), pico base: 213 (100%), principais fragmentos: 299 (89%), 183 (56%), 105 (35%). E-34



(2R)-3-[terc-butyl(difenil)sililoxi]-2-metilpropan-1-ol (37)

Uma solução de 400 mg (1,12 mmol) de metil 35 em 6 mL de cloreto de metileno anidro e atmosfera de argônio, foi levada à temperatura de -23°C e então, adicionado gota a gota sob agitação, 0,4 mL (2,5 mmol) DIBALH concentrado. Esta solução permaneceu em agitação na temperatura de -23°C durante 2 horas, quando foi transferida para um banho a 0°C e encerrada com a adição de 10 mL de acetato de etila, permanecendo por mais 30 min em agitação. Após este tempo, a reação foi levada a temperatura ambiente e adicionou-se 15 mL de solução saturada de tartarato de sódio e potássio e a agitação permaneceu até clarear a emulsão (aproximadamente 30 minutos). A fase aquosa foi extraída com 2X de 10 mL de éter etílico. A fase orgânica foi lavada com 15 mL de água destilada e seca com sulfato de magnésio anidro, e então, filtrada através de uma coluna de vidro com um disco de sílica gel (2 cm). Após a concentração em rotaevaporador, o produto da reação resultou em 0,31 g de um óleo incolor com 85% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = -2,0$ (C 4,3, EtOH). TLC, Rf: 0,40, hexano:acetato de etila 8:2.



(2S)-3-[terc-butyl(difenil)sililoxi]-2-metilpropan-1-ol (38)

Uma solução de 480 mg (1,35 mmol) de metil 36 em 7 mL de cloreto de metileno anidro e atmosfera de argônio, foi levada à temperatura de -23°C e então, adicionado gota a gota sob agitação, 0,53 mL (3 mmol) DIBALH concentrado. Esta solução permaneceu em agitação na temperatura de -23°C durante 2 horas, quando foi transferida para um banho a 0°C e encerrada com a adição de 10 mL de acetato de etila, permanecendo por mais 30 min em agitação. Após este tempo, a reação foi levada à temperatura ambiente e adicionou-se 15

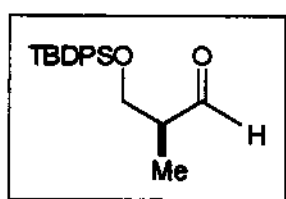
mL de solução saturada de tartarato de sódio e potássio e a agitação permaneceu até clarear a emulsão (aproximadamente 30 minutos). A fase aquosa foi extraída com 2X de 10 mL de éter etílico. A fase orgânica foi lavada com 15 mL de água destilada e seca com sulfato de magnésio anidro, e então, filtrada através de uma coluna de vidro com um disco de sílica gel (2 cm). Após a concentração em rotaevaporador, o produto da reação resultou em 0,40 g de um óleo incolor com 90% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = +2,0$ (C 4,3, EtOH). TLC, Rf: 0,40, hexano:acetato de etila 8:2.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 0,86 (3H, d, $^3J = 6,96$), 1,10 (9H, s), 2,02 (1H, m), 2,75 (1H, sl), 3,63 (1H, dd, $^2J = 9,89$, $^3J = 7,69$), 3,70 (2H, d, $^2J = 5,86$), 3,76 (1H, dd, $^2J = 9,89$, $^3J = 4,76$), 7,44 (6H, m), 7,72 (4H, m). **E-35**

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 12,9 (CH_3), 18,8 (C_0), 26,6 (CH_3), 37,0 (CH), 67,4 (CH_2), 68,5 (CH_2), 127,9 (CH), 129,9 (CH) 133,3 (C_0), 135,7 (CH). **E-36**

IV (filme), 3362, 3070, 3049, 2957, 2930, 2857, 1589, 1471, 1427, 1390, 1361, 1261, 1188, 1111, 1040, 998, 939, 823, 801, 740, 614 cm^{-1} . **E-37**

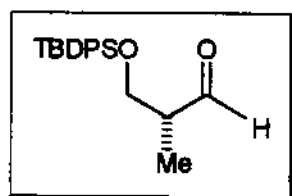
EM (70eV), pico base: 199 (100%), principais fragmentos: 139 (25%), 181 (20%), 271 (14%). **E-38**



(2S)-3-[terc-butil(difenil)sililoxi]-2-metilpropanal (3)

Em um balão de 25 mL, foi adicionado 3 mL de cloreto de metileno anidro, 0,18 mL (2,0 mmol) de cloreto de oxalila previamente destilado. Esta solução foi levada à temperatura de -55°C (acetonitrila/ CO_2). Neste ponto, foi adicionado 0,19 mL (2,7 mmol) de DMSO e deixado em agitação por 15 minutos. Em outro balão, foi preparado uma solução com 0,3 g (0,90 mmol) de 37 em 2 mL de cloreto de metileno anidro que foi transferida para o balão de reação com seringa. A reação foi deixada em agitação por 15 minutos. Neste momento foi adicionado 0,56 mL (4,0 mmol) de trietilamina. Após 20 minutos a reação foi levada à temperatura ambiente e, então, diluída com 5 mL de cloreto de metileno, lavada 2X de 5 mL de água destilada. A fase aquosa foi extraída com 2X de 10 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e evaporada. O produto bruto da reação

foi de 0,27 g com 90% de rendimento bruto, sendo utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. TLC, Rf: 0,61, hexano:acetato de etila 85:15.

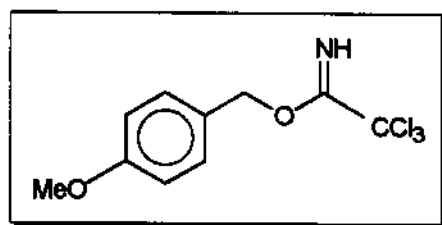


(2S)-3-[terc-butil(difenil)sililoxi]-2-metilpropanal (6)

Em um balão de 25 mL, foi adicionado 4 mL de cloreto de metileno anidro, 0,23 mL (2,7 mmol) de cloreto de oxalila previamente destilado. Esta solução foi levada à temperatura de -55°C (acetonitrila/ CO_2). Neste ponto, foi adicionado 0,26 ml (3,6 mmol) de DMSO e deixado em agitação por 15 minutos. Em outro balão, foi preparado uma solução com 0,4 g (1,2 mmol) de **38** em 2 mL de cloreto de metileno anidro que foi transferida para o balão de reação com seringa. A reação foi deixada em agitação por 15 minutos. Neste momento foi adicionado 0,75 mL (5,0 mmol) de trietilamina. Após 20 minutos a reação foi levada à temperatura ambiente e, então, diluída com 5 mL de cloreto de metileno, lavada com 2X de 10 mL de H_2O destilada. A fase aquosa foi extraída com 2X de 10 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e evaporada. O produto bruto da reação foi de 0,36 g com 92% de rendimento bruto, sendo utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. TLC, Rf: 0,61, hexano:acetato de etila 85:15.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 1,07 (9H, s), 1,12 (3H, d, $^3J = 7,08$), 2,59 (1H, m), 3,87 (1H, dd, $^2J = 10,25$, $^3J = 6,59$), 3,93 (1H, dd, $^2J = 10,25$, $^3J = 5,12$), 7,42 (6H, m), 7,68 (4H, m), 9,79 (1H, d, $^2J = 1,71$). **E-39**

EM (70eV), pico base: 191 (100%), principais fragmentos: 183 (82%), 269 (70%), 239 (60%). **E-40**



2,2,2-tricloro-1-(4-metoxibenziloxi)-1-etanimina (40)

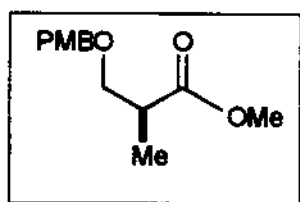
Em um balão de 50 mL foi adicionado 1,0 g (7,24 mmol) de álcool p-metoxibenzílico **39** e 10 mL de CH_2Cl_2 . A solução resultante foi levada a -15°C (banho de etilenoglicol/ CO_2) e então, adicionado 10 mL de solução aquosa de KOH 50% e 0,015 g (quantidade catalítica) de hidrogenossulfato de *n*-tetrabutilamônio. Após 5 min, adicionou-se 0,87 mL (8,68 mmol) de tricloroacetona gota a gota e a temperatura foi mantida por mais 30 min. Após este tempo, a reação foi levada a temperatura ambiente e mantida por

mais 30 min. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa lavada com 2X de 10 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , concentrada até 1/3 do volume inicial e filtrada em celite (2 cm) e concentrada novamente. O produto obtido apresentou alto grau de pureza não necessitando de purificação prévia. A massa resultante foi de 2 g com 98% de rendimento. TLC, Rf: 0,42, hexano:acetato de etila 75:25.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 3,82 (3H, s), 5,23 (2H, s), 6,92 (2H, d, $^3J = 8,79$), 7,39 (2H, d, $^3J = 8,79$), 8,74 (1H, s). E-41

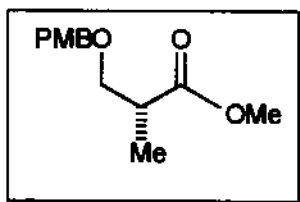
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 55,1 (CH_3), 70,6 (CH_2), 114,0 (CH), 127,6 (C_0), 129,9 (CH), 160,0 (C_0), 162,9 (C_0). E-42

IV (filme), 3340, 2956, 2836, 1664, 1614, 1586, 1515, 1463, 1378, 1302, 1249, 1176, 1078, 1035, 981, 822, 796, 648 cm^{-1} . E-43



metil (2S)-3-(4-metoxifenoxi)-2-metilpropionato (41)

Em um balão de 100 mL foi adicionado 0,56 g (4,74 mmol) do éster comercial 21 e 10 mL de CH_2Cl_2 . A esta solução a temperatura ambiente, adicionou-se 2 g (7,08 mmol) de 40 e quantidade catalítica de ácido canforsulfônico (0,056 g, 0,24 mmol), permanecendo em agitação por 18 horas. Após este tempo, a reação foi diluída com 50 mL de éter etílico, lavada com 2X de 10 mL de solução saturada de NaHCO_3 , 2X de 10 mL de água, 10 mL de solução saturada de NaCl e seca com MgSO_4 . O produto foi purificado por cromatografia em coluna *flash* utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila 95:05, resultando em 0,95 g com 84% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = -29,7$ (C 1,9, CHCl_3). TLC, Rf: 0,32, hexano:acetato de etila 85:15.



metil (2R)-3-(4-metoxifenoxi)-2-metilpropionato (43)

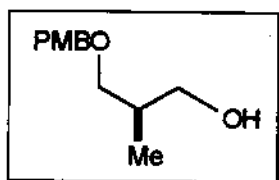
Em um balão de 100 mL foi adicionado 0,56 g (4,74 mmol) do éster comercial 20 e 10 mL de CH_2Cl_2 . A esta solução a temperatura ambiente, adicionou-se 2 g (7,08 mmol) de 40 e quantidade catalítica de ácido canforsulfônico (0,056 g, 0,24 mmol), permanecendo em

agitação por 18 horas. Após este tempo, a reação foi diluída com 50 mL de éter etílico, lavada com 2X de 10 mL de solução saturada de NaHCO_3 , 2X de 10 mL de água, 10 mL de solução saturada de NaCl e seca com MgSO_4 . O produto foi purificado por cromatografia em coluna *flash* utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila 95:05, resultando em 0,91 g com 80% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = + 29,7$ (C 1,6, CHCl_3). TLC, Rf: 0,32, hexano:acetato de etila 85:15.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 1,17 (3H, d, $^3J = 7,32$), 2,77 (1H, m,), 3,46 (1H, dd, $^2J = 9,15$, $^3J = 5,86$), 3,63 (1H, dd, $^2J = 9,15$, $^3J = 7,32$), 3,69 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,45 (2H, s), 6,88 (2H, d, $^3J = 8,42$), 7,24 (2H, d, $^3J = 8,42$). **E-44**

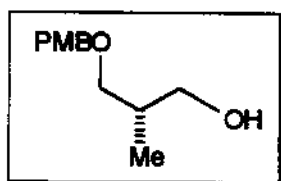
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 13,6 (CH_3), 39,9 (CH), 51,5 (CH_3), 55,0 (CH_3), 71,5 (CH_2), 72,6 (CH_2), 113,8 (CH), 129,3 (CH). 130,3 (C_0), 159,4 (C_0), 175,6 (C_0). **E-45**

IV (filme), 2951, 2859, 1738, 1613, 1586, 1514, 1462, 1363, 1302, 1248, 1200, 1175, 1090, 1035, 1090, 820, 759 cm^{-1} . **E-46**



(2R)-3-(4-metoxifenoxi)-2-metilpropan-1-ol (42)

Em um balão de 200 mL foi adicionado 0,95 g (3,99 mmol) do éster 41 e 20 mL de CH_2Cl_2 . A solução foi levada a -23°C (banho de CCl_4/CO_2) e então, adicionado gota a gota 1,57 mL (8,78 mmol) de DIBALH concentrado. Após 4 horas, a reação foi diluída com 40 mL de acetato de etila em banho de gelo 0°C permanecendo por 30 min. O banho foi retirado e adicionou-se 60 mL de solução saturada de tartarato de sódio e potássio que permaneceu em agitação até a mistura tornar-se clara. A fase orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída 3X de 20 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada em rotaevaporador a pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna flash utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila 8:2, resultando em 0,72 g com 86% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = + 15,0$ (C 1,4, CHCl_3). TLC, Rf: 0,38, hexano:acetato de etila 1:1.



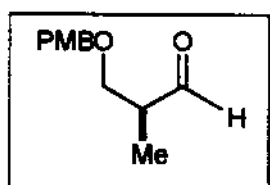
(2S)-3-(4-metoxifenoxi)-2-metilpropan-1-ol (44)

Em um balão de 200 mL foi adicionado 0,63 g (2,65 mmol) do éster **43** e 13 mL de CH_2Cl_2 . A solução foi levada a -23°C (banho de CCl_4/CO_2) e então, adicionado gota a gota 1,0 mL (5,8 mmol) de DIBALH concentrado. Após 4 horas, a reação foi diluída com 30 mL de acetato de etila em banho de gelo 0°C permanecendo por 30 min. O banho foi retirado e adicionou-se 45 mL de solução saturada de tartarato de sódio e potássio que permaneceu em agitação até a mistura tornar-se clara. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída 3X de 15 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada em rotaevaporador à pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna *flash* utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila 8:2, resultando em 0,39 g com 70% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = -15,0$ (C 1,5, CHCl_3). TLC, Rf 0,38, hexano:acetato de etila 1:1.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 0,87 (3H, d, $^3J = 6,96$), 2,05 (1H, m), 2,66 (1H, m), 3,39 (1H, dd, $^2J = 8,79$, $^3J = 8,06$), 3,53 (1H, dd, $^2J = 8,79$, $^3J = 4,57$), 3,59 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,45 (2H, s), 6,89 (2H, d, $^3J = 8,79$), 7,25 (2H, d, $^3J = 8,79$). E-47

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 13,2 (CH_3), 35,3 (CH), 55,1 (CH_3), 67,9 (CH_2), 72,9 (CH_2), 75,1 (CH_2), 113,9 (CH), 129,4 (CH). 130,2 (C_0), 159,5 (C_0). E-48

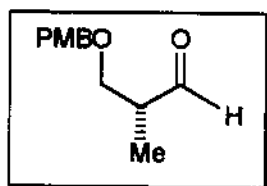
IV (filme), 3420, 2957, 1612, 1586, 1513, 1464, 1363, 1302, 1248, 1173, 1090, 1035, 820 cm^{-1} . E-49



(2S)-3-(4-metoxifenoxi)-2-metilpropanal (4)

Em um balão foi adicionado 5 mL de CH_2Cl_2 e 0,1 mL de cloreto de oxalila previamente destilado. A solução resultante foi resfriada a -60°C (banho de acetoneitrila/ CO_2). Em seguida adicionou-se 0,16 mL (2,28 mmol) de dimetilsulfóxido gota a gota. A mistura permaneceu em agitação por 15 min, quando adicionou-se uma solução do álcool **42** (0,2 g, 0,95 mmol) em 2,5 mL de CH_2Cl_2 . Após 15 min, 0,66 mL (4,76 mmol) de trietilamina foi adicionado gota a gota e a suspensão foi lentamente levada a temperatura de -25°C (banho CCl_4/CO_2) permanecendo nesta temperatura por mais 15 min. O banho foi retirado e a reação diluída com 15 mL de éter

etílico e lavada com 10 mL de água. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com 2X de 5 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada em rotaevaporador a pressão reduzida resultando em 0,16 g com 81% de rendimento. O produto foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação, apresentando 92% de pureza por cromatografia gasosa. $[\alpha]_D^{20} = + 9,2$ (C 1,8, CHCl_3). TLC, Rf: 0,38, hexano/acetato de etila 75:25.



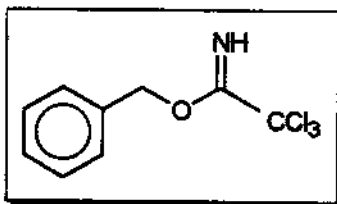
(2R)-3-(4-metoxifenoxi)-2-metilpropanal (7)

Em um balão foi adicionado 5 mL de CH_2Cl_2 e 0,1 mL de cloreto de oxalila previamente destilado. A solução resultante foi resfriada a -60°C (banho de acetonitrila/ CO_2). Em seguida adicionou-se 0,16 mL (2,28 mmol) de dimetilsulfóxido gota a gota. A mistura permaneceu em agitação por 15 min, quando adicionou-se uma solução do álcool 44 (0,2 g, 0,95 mmol) em 2,5 mL de CH_2Cl_2 . Após 15 min, 0,66 mL (4,76 mmol) de trietilamina foi adicionado gota a gota e a suspensão foi lentamente levada a temperatura de -25°C (banho CCl_4/CO_2) permanecendo nesta temperatura por mais 15 min. O banho foi retirado e a reação diluída com 15 mL de éteretílico e lavada com 10 mL de água. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com 2X de 5 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada em rotaevaporador à pressão reduzida resultando em 0,16 g com 81% de rendimento. O produto foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação, apresentando 92% de pureza por cromatografia gasosa. $[\alpha]_D^{20} = - 9,2$ (C 1,8, CHCl_3). TLC, Rf: 0,38, hexano:acetato de etila 75:25.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 1,13 (3H, d, $^3J = 7,13$), 2,66 (1H, m), 3,61 (1H, dd, $^2J = 9,45$, $^3J = 5,34$), 3,67 (1H, dd, $^2J = 9,45$, $^3J = 6,79$), 3,82 (3H, s), 4,47 (2H, s), 6,89 (2H, d, $^3J = 8,57$), 7,25 (2H, d, $^3J = 8,57$), 9,72 (1H, d, $^3J = 1,52$). **E-50**

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 10,7 (CH_3), 46,7 (CH_3), 55,2 (CH), 69,7 (CH_2), 72,9 (CH_2), 113,8 (CH), 129,2 (CH), 129,9 (C_0), 159,2 (C_0), 204,0 (C_0). **E-51**

IV (filme), 3424, 2935, 2856, 2722, 1723, 1612, 1586, 1514, 1459, 1361, 1302, 1248, 1174, 1095, 1034, 819, 756 cm^{-1} . **E-52**



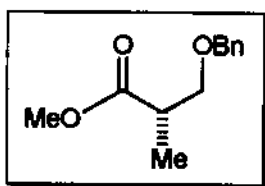
1-benziloxi-2,2,2-tricloro-1-etanimina (23)

Em um balão de 50 mL foi adicionado 1,0 g (7,24 mmol) de álcool benzílico 22 e 10 mL de CH₂Cl₂. A solução resultante foi levada a -15°C (banho de etilenoglicol/CO₂) e então, adicionado 10 mL de solução aquosa de KOH 50% e 0,015 g (quantidade catalítica) de hidrogenossulfato de *n*-tetrabutilamônio. Após 5 min, adicionou-se 0,87 mL (8,68 mmol) de tricloroacetimidato gota a gota e a temperatura foi mantida por mais 30 min. Após este tempo, a reação foi levada a temperatura ambiente e mantida por mais 30 min. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa lavada com 2X de 10 mL de CH₂Cl₂. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, concentrada até 1/3 do volume inicial e filtrada em celite (2 cm) e concentrada novamente. O produto obtido apresentou alto grau de pureza não necessitando de purificação prévia. A massa resultante foi de 2 g com 98% de rendimento. TLC, Rf: 0,42, hexano:acetato de etila 75:25.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ: 5,37 (2H, s), 7,42 (5H, m), 8,42 (1H, sl). E-53

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz), δ: 70,7 (CH₂), 91,4 (C₀), 127,7 (CH), 128,3 (CH), 128,6 (CH), 135,5 (C₀), 162,7 (C₀). E-54

IV (filme), 3340, 3090, 3066, 3034, 2949, 2885, 1666, 1586, 1498, 1455, 1379, 1291, 1212, 1073, 1029, 994, 907, 888, 827, 795, 736, 712, 695, 648 cm⁻¹. E-55



metil (2S)-3-benziloxi-2-metilpropionato (24)

Para uma solução em agitação de 5,9 g (5,5 mL, 50,0 mmol) do composto comercial metil (S)-(+)-3-hidroxi-2-metilpropionato 21 em 180 mL de cloreto de metileno, foi adicionado através de uma cânula uma solução de 2,2,2-tricloroacetimidato de benzila 23 (10,2 mL ou 55,0 mmol) em cicloexano (360 mL). Em seguida, ácido triflico (1,77 mL ou 20 mmol) foi adicionado gota a gota via seringa, formando um precipitado branco (tricloroacetamida). A reação foi deixada em agitação por 16 h à temperatura ambiente. Após este período, o sólido foi decantado e o sobrenadante transferido para um funil de separação. O sólido branco cristalino foi lavado com hexano (2X de 50 mL) e esta fase orgânica reunida ao sobrenadante. O extrato orgânico foi então lavado com 70 mL de solução aquosa saturada

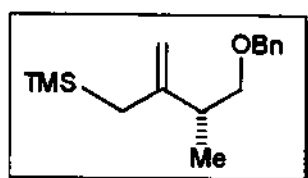
de bicarbonato de sódio e depois com 70 mL de solução saturada de NaCl e, em seguida seco com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado em um rotaevaporador sob pressão reduzida à temperatura ambiente. Um resíduo remanescente de tricloroacetamida precipitou quando o extrato foi concentrado. Este resíduo foi lavado com hexano (2X 100 mL) e concentrado novamente. O produto foi purificado por cromatografia *flash* utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila 97:03, resultando em 8,32 g de um óleo incolor com 80% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = + 13,7$ (C 1,9, CHCl₃). TLC, Rf: 0,26, hexano:acetato de etila 95:05.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1,17 (3H, d, ³J = 7,32), 2,77 (1H, m, ³J = 5,86), 3,49 (1H, dd, ²J = 9,16, ³J = 5,86), 3,65 (1H, dd, ²J = 9,16, ³J = 7,32), 3,69 (3H, s), 4,51 (2H, s), 7,32 (5H, m). **E-56**

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz), δ : 13,7 (CH₃), 40,0 (CH), 51,6 (CH₃), 71,9 (CH₂), 73,0 (CH₂), 127,7 (CH), 127,8 (CH), 128,5 (CH), 138,3 (C₀), 175,7 (C₀). **E-57**

IV (filme), 2950, 2856, 1740, 1496, 1454, 1433, 1364, 1250, 1200, 1172, 1098, 1028, 838, 738, 698 cm⁻¹. **E-58**

EM (70eV), pico base: 179 (100%), principais fragmentos: 91 (97,7%), 57 (34,9%), 165 (13,9%), 270 (9,3%). **E-59**



2-[(1R)-2-benziloxi-1-metiletil]alil(trimetil)silano (1)

Em um balão de três bocas de 500 mL, foi adicionado 17,57 g (48,07 mmol) de CeCl₃·7H₂O que foi aquecido sob vácuo (3 mmHg), com agitação à temperatura de 160°C durante 10 horas, resultando na formação de um pó branco. Este balão foi resfriado à temperatura ambiente e, sob fluxo de argônio e banho de gelo (0°C), foi adicionado 96 mL de THF anidro com forte agitação formando uma suspensão branca uniforme. Neste momento o banho de gelo foi retirado e mantida a agitação por 5 horas. Durante este tempo, em um outro balão de 3 bocas de 100 mL com um condensador e funil gotejante foi adicionado 1,17 g (48,07 mmol) de magnésio metálico e todo o sistema foi flambado sob fluxo de argônio. Uma solução de 5,9 g (48,07 mmol) de ClCH₂TMS em 48 mL de THF foi adicionada gota a gota ao

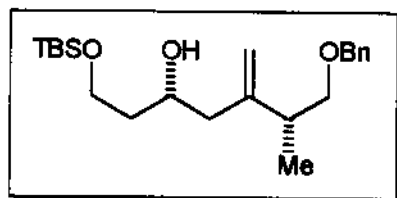
magnésio através do funil gotejante e sob agitação. Esta solução foi agitada durante 4 h até a completa dissolução do magnésio. A suspensão de cloreto de cério (III) foi resfriada à temperatura de -78°C e, o reagente de Grignard foi adicionado gota a gota via seringa. A agitação foi mantida durante 2 h nesta temperatura e, então, adicionou-se gota a gota, 2,0 g (9,61 mmol) de **24** dissolvido em 10 mL de THF. Após 1 h em agitação a -78°C , a solução resultante foi levada à temperatura ambiente e mantida em agitação até o consumo de todo material de partida. Após 3 h, a reação foi resfriada à temperatura de 0°C , diluída com 150 mL de éter etílico e adicionado 10 mL uma solução saturada de NH_4Cl a 0°C . O banho foi retirado e a mistura vertida em um funil de separação. A fase orgânica foi lavada com 100 mL de água e 100 mL de solução saturada de NaCl . A fase aquosa foi extraída com 3X de 50 mL de éter etílico. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada em rota- evaporador à pressão reduzida. O produto foi submetido a purificação por cromatografia em coluna *flash*, utilizando como eluente uma mistura de hexano:éter etílico 99:1, resultando em 1,56 g do alilsilano **1** (rendimento 62%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12,6$ (C 1,3, CHCl_3). TLC, Rf: 0,26, hexano:éter etílico 99:01.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 0,02 (9H, s), 1,10 (3H, d, $^3J = 6,59$), 1,56 (2H, m), 2,27 (1H, m), 3,25 (1H, dd, $^2J = 9,15$, $^3J = 8,06$), 3,52 (1H, dd, $^2J = 9,15$, $^3J = 4,76$), 4,53 (2H, d, $^3J = 2,56$), 4,63 (2H, d, $^3J = 6,96$), 7,36 (5H, m). **E-60**

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ : -1,5 (CH_3), 17,0 (CH_3), 26,6 (CH_2), 40,9 (CH), 72,9 (CH_2), 75,0 (CH_2), 106,5 (CH_2), 127,5 (CH), 127,6 (CH), 128,4 (CH), 138,8 (C_0), 149,9 (C_0). **E-61**

IV (filme), 3066, 3030, 2957, 2856, 1631, 1496, 1454, 1419, 1364, 1248, 1158, 1099, 1028, 958, 854, 734, 696, 634 cm^{-1} . **E-62**

EM (70eV), pico base: 73 (100%), principais fragmentos: 91 (91%), 156 (14%), 45 (13%), 179 (10%). **E-63**



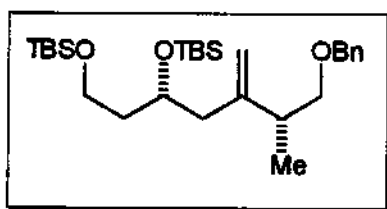
(3R)-5-[(1R)-2-benziloxi-1-metiletil]-1-[terc-butil(dimetil)sililoxi]-5-hexen-3-ol (51)

Condição a) Para uma solução de 0,26 mmol do aldeído 47 em 2 mL de CH_2Cl_2 a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionado 0,26 mmol de SnCl_4 . A solução resultante foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 5 min e então foi adicionado 0,26 mmol do alilsilano 1 em 1 mL de CH_2Cl_2 . Esta mistura foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 30 min e a reação foi concluída pela adição de 0,30 mmol of Et_3N , seguida por 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (2x5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada em rotaevaporador à pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna *flash* (hexano:acetato de etila 9:1) forneceu 42 mg do álcool homoalílico 51 em 42% de rendimento. **Condição b)** Para uma solução de 0,25 mmol do alilsilano 1 em 2 mL de CH_2Cl_2 a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionado 0,25 mmol de SnCl_4 . A solução resultante foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 1 h e então foi adicionado 0,25 mmol do aldeído 47 em 1 mL de CH_2Cl_2 . A mistura foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 30 min e então a reação foi concluída pela adição de 0,30 mmol de Et_3N , seguido por 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase orgânica extraída com CH_2Cl_2 (2x5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada, e concentrada em rotaevaporador à pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna *flash* (hexano:acetato de etila 9:1) forneceu 50 mg do álcool 51 em 50% de rendimento. TLC, $R_f = 0,46$, hexano:acetato de etila 85:15. $[\alpha]_D^{20} = +9,9$ (C 0,8, CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,04 (3H, d, $^3J = 6,96$), 1,66 (2H, m), 2,20 (2H, d, $^3J = 6,96$), 2,48 (1H, quint. $^3J = 6,96$), 3,35 (1H, dd, $^2J = 9,15$, $^3J = 6,59$), 3,49 (1H, dd, $^2J = 9,15$, $^3J = 7,32$), 3,76 (1H, dd, $^2J = 10,25$, $^3J = 5,13$), 3,86 (1H, dd, $^2J = 10,25$, $^3J = 5,86$), 3,99 (1H, m), 4,50 (2H, s), 4,92 (2H, d, $^3J = 1,46$), 7,32 (5H, m). E-64

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ : -5,8 (CH_3), 17,2 (CH_3), 18,0 (C_o), 25,7 (CH_3), 38,4 (CH_2), 38,9 (CH), 43,7 (CH_2), 61,7 (CH_2), 68,4 (CH), 73,0 (CH_2), 74,6 (CH_2), 112,0 (CH_2), 127,7 (CH), 127,8 (CH), 128,5 (CH), 138,4 (C_o), 149,3 (C_o). E-65

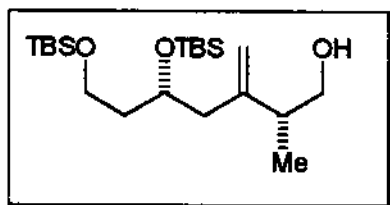
IV (filme), 3482, 2956, 2927, 2855, 1652, 1972, 1456, 1361, 1255, 1092, 1005, 897, 836, 776, 734, 697 cm^{-1} . E-66



1-(2R)-3-((2R)-2,4-di[terc-butil(dimetil)sililoxi]butil)-2-metil-3-buteniloximetilbenzeno (55)

Em um balão de 25 mL foi dissolvido 60 mg (0,16 mmol) do álcool 51 em 2 mL de CH_2Cl_2 . Esta solução foi levada a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ e então adicionou-se 43 mg (0,4 mmol) de 2,6-lutidina e 48 mg (0,2 mmol) de triflato de terc-butildimetilsilila. Após 30 min. a reação foi diluída com acetato de etila, lavada com água e seca com sulfato de magnésio. O produto (62 mg) foi obtido em 80% de rendimento após purificação por cromatografia de coluna *flash*, utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila 95:05. TLC, $R_f = 0,68$, hexano:acetato de etila 85:15.

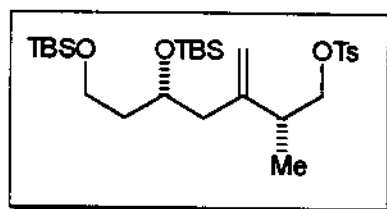
IV (filme), 2955, 2928, 2856, 1734, 1640, 1472, 1389, 1360, 1255, 1090, 1033, 965, 939, 893, 836, 774, 696 cm^{-1} . E-67



(2R)-3-((2R)-2,4-di[terc-butil(dimetil)sililoxi]butil)-2-metil-3-buten-1-ol (56).

Para uma solução de 4,4'-di-terc-butilbifenil (0,32 g, 1,2 mmol) em 5 mL de THF à temperatura ambiente, foi adicionado 0,17 g (2,4 mmol) de lítio metálico lavado em duas porções de metanol e 1 porção de THF. Após 6 h de reação no ultrassom, formou-se uma solução de cor azul escuro indicando a formação do ânion radical. Em outro balão, 60 mg do produto 55 foi dissolvido em 3 mL de THF, levado a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, e então adicionado o ânion radical gota a gota via seringa. Após 1 h a reação foi concluída pela adição 3 mL de solução saturada de NH_4Cl . As fases orgânica e aquosa foram separadas, a fase aquosa extraída com 2 X 5 mL CH_2Cl_2 , e a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e concentrada em rotaevaporador à pressão reduzida. Após purificação por cromatografia de coluna *flash*, utilizando como eluente a mistura hexano:acetato de etila 90:10, o produto (20 mg) foi obtido em 41% de rendimento. TLC, R_f 0,40, hexano:acetato de etila 85:15.

IV (filme), 3359, 3081, 2955, 2857, 1642, 1472, 1463, 1388, 1361, 1255, 1187, 1093, 1033, 1006, 984, 965, 938, 895, 836, 801, 774, 717, 663 cm^{-1} . E-68

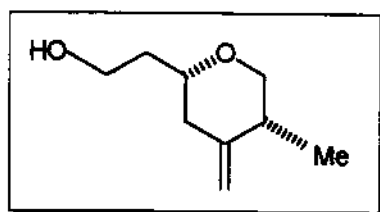


(2R)-3-((2R)-2,4-di[*tert*-butil(dimetil)siloxi]butil)-2-metil-3-butenil-4-metil-1-benzenossulfonato (57)

O álcool 56 (20 mg, 0,05 mmol) foi dissolvido em 1 mL de CH_2Cl_2 . A solução foi levada a 0 °C e então, adicionado 2 eq. de piridina e 14 mg (0,07 mmol) de cloreto de tosila. O banho de gelo foi removido e a reação permaneceu em agitação por 18 horas. Após a conclusão da reação monitorada por cromatografia de placa analítica, a reação foi diluída com éter etílico, lavada com água e seca com sulfato de magnésio. O solvente foi removido em rotaevaporador à pressão reduzida e então, purificado por cromatografia de coluna flash utilizando como eluente a mistura de hexano:acetato de etila 95:05 para fornecer 20 mg do produto em 74% de rendimento. TLC, Rf. = 0,60, hexano:acetato de etila 85:15.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 0,00 (6H, d, $^3J = 7,69$), 0,02 (6H, s), 0,85 (9H, s), 0,87 (9H, s), 1,04 (3H, d, $^3J = 6,96$), 1,48 (1H, m), 1,65 (1H, m), 2,11 (2H, d, $^3J = 6,59$), 2,44 (2H, s), 3,61 (1H, d, $^3J = 5,86$), 3,64 (1H, d, $^3J = 5,86$), 3,74 (1H, m), 3,81 (1H, dd, $^2J = 9,15$, $^3J = 7,69$), 3,91 (1H, m), 4,00 (1H, dd, $^2J = 9,15$, $^3J = 5,12$), 4,82, (2H, d, $^2J = 17,9$), 7,33 (2H, d, $^3J = 8,06$), 7,77 (2H, d, $^3J = 8,06$). E-69

IV (filme), 2955, 2928, 2856, 1735, 1642, 1598, 1472, 1363, 1256, 1189, 1178, 1097, 1034, 968, 900, 836, 775, 666 cm^{-1} . E-70



2-[(2R,5R)-5-metil-4-metilenetetrahydro-2H-2-piraniil]-1-etanol (58).

Foi preparado uma solução de 57 (20 mg, 0,04 mmol) em 1 mL de THF. A solução foi levada a 0 °C e então adicionado 4 eq. de TBAF. O banho de gelo foi removido e a reação permaneceu em agitação por 18 h. Após este tempo a reação foi diluída com 2 mL de éter etílico, lavada com solução saturada

de NH_4Cl , seca em sulfato de magnésio e concentrada em rotaevaporador à pressão reduzida. A purificação foi feita por cromatografia de coluna *flash* utilizando misturas de hexano:acetato variando de 95:05 até 1:1 para fornecer 5 mg do produto em 88% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = +30,4$ (C 0,1, CHCl_3). TLC, Rf: 0,1, hexano:acetato de etila 85:15.

RMN ^1H (C_6D_6 , 300 MHz), δ : 1,00 (3H, d, $^3J = 6,96$), 1,61 (2H, m), 1,70 (1H, dd, $^2J = 13,55$, $^3J = 2,93$) 1,93 (1H, m), 2,05 (1H, ddt, $^2J = 13,55$, $^3J = 11,0$, $^3J = 1,46$), 3,22 (1H, dd, $^2J = 11,0$, $^3J = 3,29$), 3,23 (1H, m), 3,41 (1H, dd, $^2J = 11,0$, $^3J = 1,83$), 3,61 (2H, m), 4,57 (1H, dt, $^2J = 22,7$, $^3J = 1,83$). E-71

RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz), δ : 17,5 (CH_3), 37,2 (CH_2), 38,0 (CH_2), 38,4 (CH), 60,6 (CH_2), 73,1 (CH_2), 78,6 (CH), 107,7 (CH_2), 148,3 (C_0). E-72

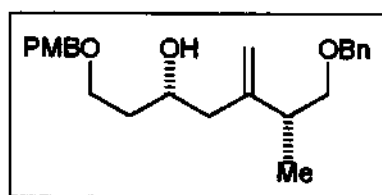
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 1,18 (3H, d, $^3J = 6,96$), 1,63 (1H, sl), 1,71 (1H, m), 1,85 (1H, m), 2,07 (1H, dd, $^2J = 13,0$, $^3J = 2,56$) 2,29 (1H, dl, $^2J = 13,0$), 2,35 (1H, m), 3,50 (1H, m), 3,57 (1H, dd, $^2J = 10,6$, $^3J = 3,29$), 3,77 (1H, dl, $^2J = 10,6$), 3,81 (2H, d, $^3J = 5,13$), 4,72 (2H, d, $^2J = 27,1$). E-73

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 17,7 (CH_3), 37,2 (CH_2), 37,5 (CH_2), 38,2 (CH), 61,3 (CH_2), 73,5 (CH_2), 79,3 (CH), 108,2 (CH_2), 148,3 (C_0). E-74

IV (filme), 3407, 3071, 2928, 2853, 1724, 1651, 1461, 1430, 1382, 1258, 1178, 1112, 1055, 992, 963, 890 cm^{-1} . E-75

COSY - E-76

HMQC - E-77



5-[(1R)-2-benziloxi-1-metiletil]-1-(4-metoxibenziloxi)-5-hexen-3-ol (53)

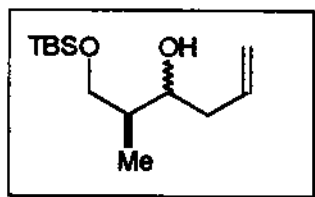
Condição a) Para uma solução de 0,36 mmol do aldeído 50 em 2mL de CH_2Cl_2 a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionado 0,36 mmol de SnCl_4 . A solução resultante foi

agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 5 min e então foi adicionado 0,36 mmol do alilsilano **1** em 1 mL de CH_2Cl_2 . Esta mistura foi agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 30 min e a reação foi concluída pela adição de 0,50 mmol of Et_3N , seguida por 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (2x5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada em rotaevaporador à pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna *flash* (hexano:acetato de etila 8:2) forneceu 60 mg do álcool homoalílico **53** em 43% de rendimento. **Condição b)** Para uma solução de 0,36 mmol do alilsilano **1** em 2 mL de CH_2Cl_2 a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ foi adicionado 0,36 mmol de SnCl_4 . A solução resultante foi agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 1 h e então foi adicionado 0,36 mmol do aldeído **50** em 1 mL de CH_2Cl_2 . A mistura foi agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 30 min e então a reação foi concluída pela adição de 0,50 mmol de Et_3N , seguido por 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase orgânica extraída com CH_2Cl_2 (2x5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada, e concentrada em rotaevaporador de pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna *flash* (hexano:acetato de etila 8:2) forneceu 90 mg do álcool **53** em 65% de rendimento. TLC, $R_f = 0,26$, hexano:acetato de etila 75:25. $[\alpha]_D^{20} = +10,6$ (C 0,8, CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 1,03 (3H, d, $^3J = 6,96$), 1,77 (1H, m), 1,85 (1H, m), 2,19 (2H, m), 2,49 (1H, sext. $^3J = 6,96$), 3,11 (1H, sl), 3,37 (1H, dd, $^2J = 8,79$, $^3J = 6,23$), 3,48 (1H, dd, $^2J = 8,79$, $^3J = 7,69$), 3,63 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,97 (1H, m), 4,45 (2H, s), 4,50 (2H, s), 4,93 (2H, sl), 6,88 (2H, d, $^3J = 8,42$), 7,26 (2H, d, $^3J = 8,42$), 7,33 (5H, m). **E-78**

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 17,4 (CH_3), 36,4 (CH_2), 38,9 (CH), 43,8 (CH_2), 55,2 (CH_3), 67,9 (CH), 68,0 (CH_2), 72,8 (CH_2), 72,9 (CH_2), 74,5 (CH_2), 112,0 (CH_2), 113,7 (CH), 127,6 (CH), 128,3 (CH), 129,2 (CH), 130,3 (C_o), 138,1 (C_o) 149,0 (C_o), 159,1 (C_o). **E-79**

IV (filme), 3456, 3063, 3029, 2932, 2860, 1643, 1612, 1585, 1513, 1454, 1364, 1302, 1247, 1208, 1173, 1093, 1034, 898, 820, 737, 698 cm^{-1} . **E-80**



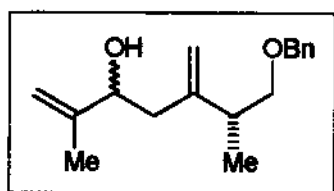
(2R)-1-[(terc-butil(dimetil)sililoxi]-2-metil-5-hexen-3-ol (61)

Condição a) Para uma solução de 0,35 mmol do aldeído (S)-2 em 2 mL de CH_2Cl_2 a -78°C foi adicionado 0,35 mmol de SnCl_4 .

A solução resultante foi agitada a -78°C por 5 min e então foi adicionado 0,70 mmol do aliltrimetilsilano em 1 mL de CH_2Cl_2 . Esta mistura foi agitada a -78°C por 30 min e a reação foi concluída pela adição de 0,50 mmol de Et_3N , seguida por 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (2x5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada em rotaevaporador à pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna *flash* (hexano:acetato de etila 9:1) forneceu 17 mg do álcool homoalílico 61 em 20% de rendimento. **Condição b)** Para uma solução de 0,70 mmol do aliltrimetilsilano em 2 mL de CH_2Cl_2 a -78°C foi adicionado 0,70 mmol de SnCl_4 . A solução resultante foi agitada a -78°C por 1 h e então foi adicionado 0,35 mmol do aldeído (S)-2 em 1 mL de CH_2Cl_2 . A mistura foi agitada a -78°C por 30 min e então a reação foi concluída pela adição de 0,50 mmol de Et_3N , seguido por 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase orgânica extraída com CH_2Cl_2 (2x5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada, e concentrada em rotaevaporador à pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna *flash* (hexano:acetato de etila 9:1) forneceu 21 mg do álcool 61 em 25% de rendimento. TLC, $R_f = 0,65$, hexano:acetato de etila 85:15.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 0,07 (6H, s), 0,90 (9H, s), 0,94 (3H, d, $^3J = 6,96$), 1,74 (1H, m), 2,24 (1H, m), 3,07 (1H, d, $^3J = 3,28$), 3,59 (1H, dd, $^2J = 9,89$, $^3J = 7,32$), 3,68 (1H, dd, $^2J = 9,89$, $^3J = 5,12$), 3,78 (1H, m), 3,88 (1H, m), 5,11 (2H, m), 5,85 (1H, m).

E-81



(3R,S)-5-[(1R)-2-benziloxi-1-metiletil]-2-metil-1,5-hexadien-3-ol (64)

Em um balão de 25 mL, foi adicionado 35 μL (0,28 mmol) de SnCl_4 em uma solução de 75 mg (0,28 mmol) de aliisilano em 1 mL de CH_2Cl_2 a -78°C . Esta mistura foi deixada em agitação por 1 hora nesta temperatura, e então, adicionou-se uma solução de 20 mg (0,28 mmol) de metacroleína em 1 mL de CH_2Cl_2 . Após 30 min a

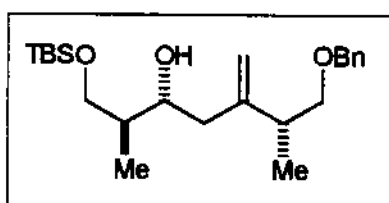
reação foi concluída pela adição de 39 μL (0,28 mmol) de trietilamina que permaneceu em agitação por mais 15 minutos a temperatura de -78°C . Após este tempo, a reação foi diluída com 2 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e levada a temperatura ambiente. A fase aquosa foi extraída com 2X de 3 mL de CH_2Cl_2 , seca com MgSO_4 e concentrada em rotaevaporador de pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel, utilizando com eluente uma mistura de hexano:acetato de etila 95:05 para fornecer 38 mg em 51% de rendimento. TLC, Rf: 0,34, hexano:acetato de etila 85:15. $[\alpha]_D^{20} = +16,9$ (C 1,0, CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 1,05 (3H, d, $^3J = 6,86$), 1,10 (3H, d, $^3J = 6,86$), 1,76 (3H, d, $^3J = 4,82$), 2,17 (2H, m), 2,39 (1H, td, $^2J = 14,90$, $^3J = 3,89$), 2,53 (1H, q, $^3J = 6,90$), 3,37 (1H, m), 3,48 (1H, m), 4,18 (1H, dd, $^2J = 9,80$, $^3J = 3,20$), 4,24 (1H, td, $^2J = 9,80$, $^3J = 3,20$), 4,53 (2H, s), 4,85 (2H, sl), 5,01 (2H, sl), 7,32 (5H, m). **E-82 e E-83**

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 17,0 (CH_3), 17,3 (CH_3), 17,8 (CH_3), 18,0 (CH_3), 38,6 (CH), 39,2 (CH), 42,1 (CH_2), 42,2 (CH_2), 72,7 (CH), 73,0 (CH_2), 73,5 (CH), 74,3 (CH_2), 74,8 (CH_2), 110,6 (CH_2), 110,8 (CH_2), 112,6 (CH_2), 112,7 (CH_2), 127,7 (CH), 127,8 (CH), 127,9 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 138,2 (C_o), 138,4 (C_o), 147,1 (C_o), 147,2 (C_o), 149,1 (C_o), 149,3 (C_o). **E-84**

IV (filme), 3422, 3069, 3028, 2963, 2922, 2858, 1644, 1495, 1453, 1369, 1254, 1204, 1090, 1028, 964, 898, 735, 697 cm^{-1} . **E-85**

EM (70eV): pico base: 91 (100%), principais fragmentos: 84 (20%), 71 (10%), 43 (10%). **E-86**



(2S,3R)-5-[(R)-2-benziloxi-1-metiletil]-1-[terc-butil(dimetil)sililoxi]-2-metil-5-hexen-3-ol (8)

Condição a) Para uma solução de 0,25 mmol do aldeído (S)-2 em 2 mL de CH_2Cl_2 a -78°C , foi adicionado 0,25 mmol de SnCl_4 . A solução resultante foi agitada a -78°C por 5 min quando 0,25 mmol do alilsilano 1 em 1 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado. Esta mistura foi agitada a -78°C por 30 min e então concluída pela adição de 0,30 mmol de Et_3N , seguido pela adição 5 mL de solução

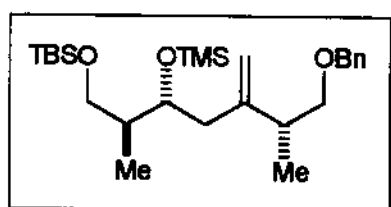
aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2x5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada em evaporador de pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna *flash* com sílica gel (hexano:acetato de etila 9:1) forneceu 77 mg do álcool **8** em 80% de rendimento. **Condição b)** Para uma solução de 0,25 mmol do alilsilano **1** em 2 mL de CH_2Cl_2 a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionado 0,25 mmol de SnCl_4 . A solução resultante foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 1 h e então foi adicionado 0,25 mmol do aldeído (S)-**2** em 1 mL de CH_2Cl_2 . Esta mistura foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 30 min e então concluída pela adição de 0,30 mmol de Et_3N , seguido pela adição de 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (2x5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada, e concentrada a pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna *flash* com sílica gel (hexano:acetato de etila 9:1) forneceu 68 mg do álcool **8** em 70% de rendimento. **Condição c)** Para uma solução de 0,25 mmol do alilsilano **1** em 2 mL de CH_2Cl_2 a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionado 0,25 mmol do aldeído (S)-**2**. À solução resultante foi adicionado 0,25 mmol de SnCl_4 . Esta mistura foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 30 min e concluída pela adição de 0,30 mmol de Et_3N , seguido pela adição de 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (2x5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada, e concentrada à pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna *flash* com sílica gel (hexano:acetato de etila 9:1) forneceu 84 mg do álcool **8** em 87% de rendimento. **Condição d)** Para uma solução de 0,25 mmol do alilsilano **1** em 2 mL de CH_2Cl_2 a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionado 0,25 mmol de SnCl_4 . A solução resultante foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 1 h e então foi adicionado uma solução pré-misturada de 0,25 mmol do aldeído (S)-**2** com 0,25 mmol de SnCl_4 em 1 mL de CH_2Cl_2 . Esta mistura foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 30 min e concluída pela adição de 0,60 mmol de Et_3N , seguida pela adição de 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (2x5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada, e concentrada à pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna *flash* com sílica gel (hexano:acetato de etila 9:1) forneceu 73 mg do álcool **8** em 75% de rendimento. TLC, $R_f = 0,4$, hexano:éter etílico 8:2. $[\alpha]_D^{20} = -8,7$ (C 0, CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 0,08 (3H, s), 0,91 (9H, s), 0,94 (3H, d, $^3J = 6,98$), 1,08 (3H, d, $^3J = 6,96$), 1,75 (1H, m), 2,12 (1H, dd, $^2J = 14,1$, $^3J = 9,86$), 2,34 (1H, dd, $^2J =$

14,1, $^3J = 2,95$), 2,51 (1H, m), 3,29 (1H, d, $^3J = 3,16$), 3,38 (1H, dd, $^2J = 9,11$, $^3J = 6,63$), 3,52 (1H, dd, $^2J = 9,11$, $^3J = 7,36$), 3,66 (1H, dd, $^2J = 9,95$, $^3J = 5,84$), 3,73 (1H, dd, $^2J = 9,95$, $^3J = 5,35$), 3,74 (1H, m), 4,52 (2H, s), 4,96 (2H, d, $^3J = 12,21$), 7,33 (5H, m). **E-87**

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ : -5,5 (CH_3), 13,5 (CH_3), 17,6 (CH_3), 18,2 (C_0), 25,9 (CH_3), 38,9 (CH), 40,2 (CH), 41,2 (CH_2), 66,4 (CH_2), 72,2 (CH), 73,0 (CH_2), 74,6 (CH_2), 111,6 (CH_2), 127,5 (CH), 127,6 (CH), 128,3 (CH), 138,3 (C_0), 149,5 (C_0). IV (filme): 3482, 2956, 2928, 2857, 1639, 1472, 1389, 1362, 1255, 1093, 1028, 894, 837, 776, 735, 698 cm^{-1} . **E-88**

IV (filme), 3482, 3031, 2956, 2928, 2857, 1641, 1496, 1472, 1388, 1361, 1255, 1093, 1028, 896, 837, 776, 735, 698, 670 cm^{-1} . **E-89**



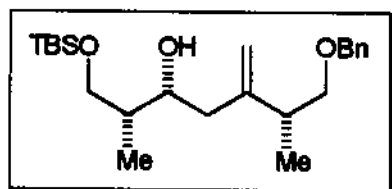
(2S,3R)-5-[(1R)-2-benziloxi-1-metiletil]-3-[(trimetil)sililoxi]-2-metil-5-hexenil(terc-butil)dimetilsilano (63)

Em um balão de 10ml, adicionou-se **8** obtido nas condições **a, b, c, d**, 1ml de CH_2Cl_2 e 2 eq. de TMS-imidazol. Esta solução foi agitada a temperatura ambiente por 1 hora, e então foi filtrada em sílica gel, utilizando como eluente CH_2Cl_2 e concentrada a pressão reduzida resultando em média 70% de rendimento sobre os produtos obtidos nas reações anteriores. TLC, $R_f = 0,6$, hexano:éter etílico 8:2. $[\alpha]_D^{20} = + 4,2$ (C 2,0, CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 0,05 (6H, s), 0,08 (9H, s), 0,87 (3H, d, $^3J = 6,96$), 0,91 (9H, s), 1,12 (3H, d, $^3J = 6,96$), 1,71 (1H, dl, $^3J = 5,86$), 2,06 (1H, dd, $^2J = 14,1$, $^3J = 8,24$), 2,25 (1H, dd, $^2J = 14,1$, $^3J = 3,84$), 2,48 (1H, m), 3,32 (1H, dd, $^2J = 9,06$, $^3J = 7,87$), 3,46 (1H, dd, $^2J = 10,16$, $^3J = 6,59$), 3,53 (1H, dd, $^2J = 9,06$, $^3J = 5,13$), 3,58 (1H, dd, $^2J = 10,16$, $^3J = 6,96$), 3,92 (1H, m), 4,53 (2H, d, $^3J = 1,83$), 4,86 (2H, d, $^3J = 6,59$), 7,35 (5H, m). **E-90**

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ : -5,7 (CH_3), 0,2 (CH_3), 12,2 (CH_3), 16,9 (CH_3), 18,0 (C_o), 25,7(CH_3), 38,7 (CH_2), 39,4 (CH), 41,4 (CH), 64,9 (CH_2), 72,9 (CH_2), 73,3 (CH), 74,6 (CH_2), 111,2 (CH_2), 127,6 (CH), 127,7 (CH), 128,6 (CH), 138,9 (C_o), 149,6(C_o). E-91

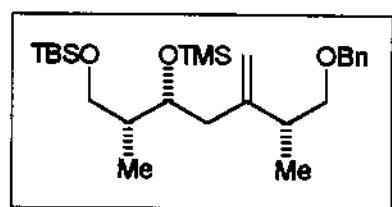
IV (filme), 2957, 2857, 1472, 1362, 1250, 1086, 938, 838, 775, 747, 697 cm^{-1} . E-92



(2R,3R)-5-[(R)-2-benziloxi-1-metiletil]-1-[terc-butil(dimetil)sililoxi]-2-metil-5-hexen-3-ol (14)

Condição a) Para uma solução de 0,25 mmol do aldeído (R)-5 em 2 mL de CH_2Cl_2 a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, foi adicionado 0,25 mmol de SnCl_4 . A solução resultante foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 5 min quando 0,25 mmol do alilsilano 1 em 1 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado. Esta mistura foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 30 min e então concluída pela adição de 0,30 mmol de Et_3N , seguido pela adição 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2x5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtradas e concentrada em evaporador de pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna *flash* com sílica gel (hexano:acetato de etila 9:1) forneceu 87 mg do álcool 14 em 90% de rendimento. Condição b) Para uma solução de 0,25 mmol do alilsilano 1 em 2 mL de CH_2Cl_2 a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionado 0,25 mmol de SnCl_4 . A solução resultante foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 1 h e então foi adicionado 0,25 mmol do aldeído (R)-5 em 1 mL de CH_2Cl_2 . Esta mistura foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 30 min e então concluída pela adição de 0,30 mmol de Et_3N , seguido pela adição de 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (2x5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada, e concentrada a pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna *flash* com sílica gel (hexano:acetato de etila 9:1) forneceu 89 mg do álcool 14 em 92% de rendimento. Condição c) Para uma solução de 0,25 mmol do alilsilano 1 em 2 mL de CH_2Cl_2 a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionado 0,25 mmol do aldeído (R)-5. À solução resultante foi adicionado 0,25 mmol de SnCl_4 . Esta mistura foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 30 min e concluída pela adição de 0,30 mmol de Et_3N , seguido pela adição de 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (2x5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada, e concentrada à pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna *flash* com sílica gel (hexano:acetato de etila 9:1) forneceu 92 mg do álcool 14 em 95% de rendimento.

Condição d) Para uma solução de 0,25 mmol do alilsilano 1 em 2 mL de CH_2Cl_2 a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionado 0,25 mmol de SnCl_4 . A solução resultante foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 1 h e então foi adicionado uma solução pré-misturada de 0,25 mmol do aldeído (R)-5 com 0,25 mmol de SnCl_4 em 1 mL de CH_2Cl_2 . Esta mistura foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 30 min e concluída pela adição de 0,60 mmol de Et_3N , seguida pela adição de 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (2x5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada, e concentrada à pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna *flash* com sílica gel (hexano:acetato de etila 9:1) forneceu 64 mg do álcool 14 em 66% de rendimento. TLC, $R_f = 0,4$, hexano:éter etílico 8:2.



(2R,3R)-5-[(1R)-2-benziloxi-1-metiletil]-3-[(trimetil)sililoxi]-2-metil-5-hexenil(terc-butil)dimetilsilano (70)

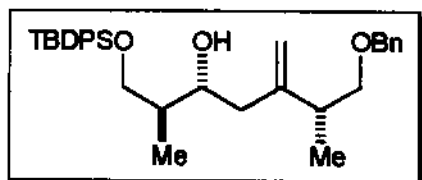
Em um balão de 10ml, foi adicionado 14 obtido nas condições a, b, c, d, 1ml de CH_2Cl_2 e 2 eq. de TMS-imidazol. Esta solução foi agitada a temperatura ambiente por 1 hora, e então foi filtrada em sílica gel, utilizando como eluente CH_2Cl_2 e concentrada à pressão reduzida resultando em média 70% de rendimentos sobre os produtos obtidos nas reações anteriores. TLC, $R_f = 0,6$, hexano:éter etílico 8:2. $[\alpha]_D^{20} = -5,8$ (C 2,9, CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 0,04 (6H, s), 0,09 (9H, s), 0,79 (3H, d, $^3J = 6,96$), 0,90 (9H, s), 1,11 (3H, d, $^3J = 6,96$), 1,70 (1H, m), 2,19 (1H, dd, $^2J = 14,1$, $^3J = 6,04$), 2,29 (1H, dd, $^2J = 14,1$, $^3J = 8,24$), 2,44 (1H, m), 3,31 (1H, dd, $^2J = 9,52$, $^3J = 7,69$), 3,37 (1H, dd, $^2J = 9,52$, $^3J = 6,23$), 3,49 (2H, m), 4,10 (1H, m), 4,53 (2H, d, $^3J = 1,83$), 4,86 (2H, d, $^3J = 6,59$), 7,34 (5H, m). **E-93**

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ : -5,7 (CH_3), 0,2 (CH_3), 9,3 (CH_3), 16,8 (CH_3), 18,0 (C_o), 25,7(CH_3), 39,0 (CH), 39,1 (CH), 41,1 (CH_2), 65,1 (CH_2), 69,8 (CH), 72,9 (CH_2), 74,8 (CH_2), 111,4 (CH_2), 127,6 (CH), 127,7 (CH), 128,5 (CH), 138,9 (C_o), 149,2 (C_o). **E-94**

IV (filme), 2955, 2856, 1474, 1360, 1250, 1096, 939, 838, 775, 748, 696 cm^{-1} . **E-95**

EM (70eV), pico base: 91 (100%), principais fragmentos: 73 (59%), 275 (42%), 147 (20%). E-96



(2S,3R)-5-[(R)-2-benziloxi-1-metiletil]-1-[terc-butil(difenil)sililoxi]-2-metil-5-hexen-3-ol (10)

Condição a) Para uma solução de 0,25 mmol do aldeído (S)-3 em 2 mL de CH_2Cl_2 a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, foi adicionado 0,25 mmol de SnCl_4 . A solução resultante foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 5 min quando 0,25 mmol do alilsilano 1 em 1 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado. Esta mistura foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 30 min e então concluída pela adição de 0,30 mmol de Et_3N , seguido pela adição 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2x5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada em evaporador à pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna *flash* com sílica gel (hexano:acetato de etila 9:1) forneceu 77 mg do álcool 10 em 61% de rendimento. **Condição b)** Para uma solução de 0,25 mmol do alilsilano 1 em 2 mL de CH_2Cl_2 a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionado 0,25 mmol de SnCl_4 . A solução resultante foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 1 h e então foi adicionado 0,25 mmol do aldeído (S)-3 em 1 mL de CH_2Cl_2 . Esta mistura foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 30 min e então concluída pela adição de 0,30 mmol de Et_3N , seguido pela adição de 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (2x5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada, e concentrada à pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna *flash* com sílica gel (hexano:acetato de etila 9:1) forneceu 44 mg do álcool 10 em 35% de rendimento. **Condição c)** Para uma solução de 0,25 mmol do alilsilano 1 em 2 mL de CH_2Cl_2 a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionado 0,25 mmol do aldeído (S)-3. À solução resultante foi adicionado 0,25 mmol de SnCl_4 . Esta mistura foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 30 min e concluída pela adição de 0,30 mmol de Et_3N , seguido pela adição de 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (2x5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada, e concentrada à pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna *flash* com sílica gel (hexano:acetato de etila 9:1) forneceu 91 mg do álcool 10 em 72% de rendimento. **Condição d)** Para uma solução de 0,25 mmol do alilsilano 1 em 2 mL de CH_2Cl_2 a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionado 0,25 mmol de SnCl_4 . A solução resultante foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 1 h e

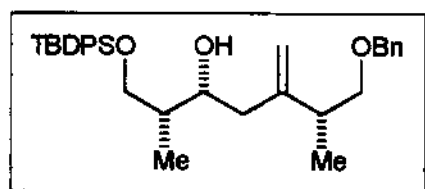
então foi adicionado uma solução pré-misturada de 0,25 mmol do aldeído (S)-3 com 0,25 mmol de SnCl₄ em 1 mL de CH₂Cl₂. Esta mistura foi agitada a -78 °C por 30 min e concluída pela adição de 0,60 mmol de Et₃N, seguida pela adição de 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (2x5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada, e concentrada à pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna *flash* com sílica gel (hexano:acetato de etila 9:1) forneceu 50 mg do álcool 10 em 40% de rendimento. TLC, R_f = 0,38, hexano:acetato de etila 85:15. $[\alpha]_D^{20} = +13,8$ (C 1,8, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ : 0,96 (3H, d, ³J = 6,96), 1,06 (3H, d, ³J = 7,32), 1,07 (9H, s), 1,86 (1H, m), 2,11 (1H, dd, ²J = 14,0, ³J = 10,0), 2,33 (1H, dl, ²J = 14,0), 2,51 (1H, m), 3,15 (1H, d, ³J = 2,93), 3,38 (1H, dd, ²J = 9,15, ³J = 6,23), 3,51 (1H, dd, ²J = 9,15, ³J = 7,69), 3,70 (1H, dd, ²J = 10,00, ³J = 5,86), 3,76 (1H, dd, ²J = 10,00, ³J = 5,31), 3,85 (1H, m), 4,52 (2H, s), 4,96 (2H, dl, ³J = 8,79), 7,38 (10H, m), 7,71 (5H, m). **E-97**

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz), δ : 13,2 (CH₃), 17,4 (CH₃), 19,0 (C_o), 26,7 (CH₃), 38,7 (CH), 40,3 (CH), 40,7 (CH₂), 66,8 (CH₂), 71,5 (CH), 73,0 (CH₂), 74,5 (CH₂), 112,0 (CH₂), 127,7 (CH), 127,8 (CH), 128,5 (CH), 129,8 (CH), 133,7 (C_o), 135,0 (CH), 138,4 (C_o), 149,7 (C_o). **E-98**

IV (filme), 3069, 2958, 2929, 2856, 1958, 1887, 1821, 1643, 1588, 1471, 13889, 1361, 1308, 1260, 1188, 1111, 1028, 998, 939, 897, 874, 823, 739, 701, 613 cm⁻¹. **E-99**

EM (70eV), pico base: 199 (100%), principais fragmentos: 77 (9%), 45 (8%), 256 (5%). **E-100**



(2R,3R)-5-[(R)-2-benziloxi-1-metiletil]-1-[terc-butil(difenil)sililoxi]-2-metil-5-hexen-3-ol (16)

Condição a) Para uma solução de 0,25 mmol do aldeído (R)-6 em 2 mL de CH₂Cl₂ a -78 °C, foi adicionado 0,25

mmol de SnCl₄. A solução resultante foi agitada a -78 °C por 5 min quando 0,25 mmol do aliilsilano 1 em 1 mL de CH₂Cl₂ foi adicionado. Esta mistura foi agitada a -78 °C por 30 min e então concluída pela adição de 0,30 mmol de Et₃N, seguido pela adição 5 mL de solução

aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2x5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada em evaporador de pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna *flash* com sílica gel (hexano:acetato de etila 9:1) forneceu 68 mg do álcool 16 em 54% de rendimento. **Condição b)** Para uma solução de 0,25 mmol do alilsilano 1 em 2 mL de CH_2Cl_2 a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionado 0,25 mmol de SnCl_4 . A solução resultante foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 1 h e então foi adicionado 0,25 mmol do aldeído (R)-6 em 1 mL de CH_2Cl_2 . Esta mistura foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 30 min e então concluída pela adição de 0,30 mmol de Et_3N , seguido pela adição de 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (2x5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada, e concentrada à pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna *flash* com sílica gel (hexano:acetato de etila 9:1) forneceu 104 mg do álcool 16 em 90% de rendimento. **Condição c)** Para uma solução de 0,25 mmol do alilsilano 1 em 2 mL de CH_2Cl_2 a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionado 0,25 mmol do aldeído (R)-6. À solução resultante foi adicionado 0,25 mmol de SnCl_4 . Esta mistura foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 30 min e concluída pela adição de 0,30 mmol de Et_3N , seguido pela adição de 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (2x5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada, e concentrada à pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna *flash* com sílica gel (hexano:acetato de etila 9:1) forneceu 104 mg do álcool 16 em 83% de rendimento. **Condição d)** Para uma solução de 0,25 mmol do alilsilano 1 em 2 mL de CH_2Cl_2 a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ foi adicionado 0,25 mmol de SnCl_4 . A solução resultante foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 1 h e então foi adicionado uma solução pré-misturada de 0,25 mmol do aldeído (R)-6 com 0,25 mmol de SnCl_4 em 1 mL de CH_2Cl_2 . Esta mistura foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 30 min e concluída pela adição de 0,60 mmol de Et_3N , seguida pela adição de 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (2x5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada, e concentrada à pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna *flash* com sílica gel (hexano:acetato de etila 9:1) forneceu 45 mg do álcool 16 em 36% de rendimento. TLC, $R_f = 0,38$, hexano:acetato de etila 85:15. $[\alpha]_D^{20} = +2,9$ (C 2,9, CHCl_3).

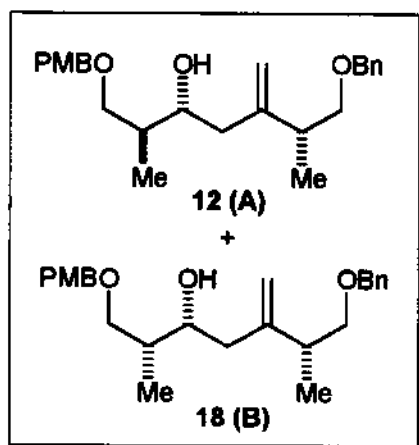
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 0,99 (3H, d, $^3J = 7,32$), 1,09 (3H, d, $^3J = 6,59$), 1,11 (9H, s), 1,81 (1H, m), 2,25 (2H, dl, $^3J = 6,96$), 2,54 (1H, q, $^3J = 6,96$), 2,85 (1H, d, $^3J = 2,56$),

3,40 (1H, dd, $^2J = 8,97$, $^3J = 6,59$), 3,53 (1H, dd, $^2J = 8,97$, $^3J = 7,32$), 3,73 (2H, d, $^3J = 5,49$), 4,09 (1H, m), 4,54 (2H, s), 4,98 (2H, m), 7,45 (10H, m), 7,73 (5H, m). **E-101**

RMN ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz), δ : 10,5 (CH₃), 17,3 (CH₃), 19,0 (C_o), 26,7 (CH₃), 38,8 (CH), 39,5 (CH), 40,7 (CH₂), 67,7 (CH₂), 70,5 (CH), 73,0 (CH₂), 74,5 (CH₂), 111,9 (CH₂), 127,7 (CH), 127,8 (CH), 127,9 (CH), 128,0 (CH), 128,5 (CH), 129,9 (CH), 133,6 (C_o), 133,7 (C_o), 135,8 (CH), 135,9 (CH), 138,5 (C_o), 149,5 (C_o). **E-102**

IV (filme), 3774, 3070, 2958, 2929, 2856, 1959, 1886, 1643, 1589, 1474, 1454, 1427, 1390, 1361, 1307, 1258, 1188, 1112, 1028, 998, 898, 874, 823, 739, 701, 613 cm⁻¹. **E-103**

EM (70eV), pico base: 199 (100%), principais fragmentos: 91 (82%), 269 (52%), 135 (18%), 77 (14%), 239 (13%). **E-104**



12- (2S,3R)-5-[(1R)-2-benziloxi-1-metiletil]-1-(4-metoxibenziloxi)-2-metil-5-hexen-3-ol (12)

18 - (2R,3R)-5-[(1R)-2-benziloxi-1-metiletil]-1-(4-metoxibenziloxi)-2-metil-5-hexen-3-ol (18)

Condição a) Para uma solução de 0,24 mmol do aldeído (S)-4 ou (R)-7 em 2 mL de CH₂Cl₂ a -78 °C, foi adicionado 0,24 mmol de SnCl₄. A solução resultante foi agitada a -78 °C por 5 min quando 0,24 mmol do alilsilano 1 em 1 mL de CH₂Cl₂ foi adicionado. Esta

mistura foi agitada a -78 °C por 30 min e então concluída pela adição de 0,30 mmol de Et₃N, seguido pela adição 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2x5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtradas e concentrada em evaporador à pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna *flash* com sílica gel (hexano:acetato de etila 9:1) forneceu 47 mg dos álcoois 12 e 18 em 62% de rendimento. **Condição b)** Para uma solução de 0,24 mmol do alilsilano 1 em 2 mL de CH₂Cl₂ a -78 °C foi adicionado 0,24 mmol de SnCl₄. A solução resultante foi agitada a -78 °C por 1 h e então foi adicionado 0,24 mmol do aldeído (S)-4 ou (R)-7 em 1 mL de CH₂Cl₂. Esta mistura foi agitada a -78 °C por 30 min e então concluída pela adição de 0,30 mmol de Et₃N, seguido pela adição de 5 mL de

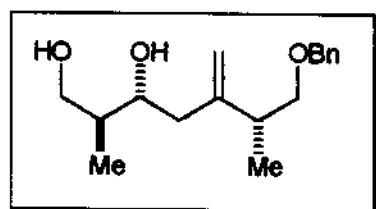
solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (2x5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada, e concentrada à pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna *flash* com sílica gel (hexano:acetato de etila 9:1) forneceu 70 mg dos álcoois **12** e **18** em 92% de rendimento. **Condição c)** Para uma solução de 0,24 mmol do alilsilano **1** em 2 mL de CH_2Cl_2 a -78°C foi adicionado 0,24 mmol do aldeído (S)-**4** ou (R)-**7**. À solução resultante foi adicionado 0,24 mmol de SnCl_4 . Esta mistura foi agitada a -78°C por 30 min e concluída pela adição de 0,30 mmol de Et_3N , seguido pela adição de 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (2x5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada, e concentrada à pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna *flash* com sílica gel (hexano:acetato de etila 9:1) forneceu 66 mg dos álcoois **12** e **18** em 87% de rendimento. **Condição d)** Para uma solução de 0,24 mmol do alilsilano **1** em 2 mL de CH_2Cl_2 a -78°C foi adicionado 0,24 mmol de SnCl_4 . A solução resultante foi agitada a -78°C por 1 h e então foi adicionado uma solução pré-misturada de 0,24 mmol do aldeído (S)-**4** ou (R)-**7** com 0,24 mmol de SnCl_4 em 1 mL de CH_2Cl_2 . Esta mistura foi agitada a -78°C por 30 min e concluída pela adição de 0,30 mmol de Et_3N , seguida pela adição de 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (2x5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada, e concentrada à pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna *flash* com sílica gel (hexano:acetato de etila 9:1) forneceu 30 mg dos álcoois **12** e **18** em 40% de rendimento. TLC, $R_f = 0,35$, hexano:acetato de etila 85:15.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 0,98 (3H de **A**, 3H de **B**, d, $^3J = 7,08$), 1,07 (3H de **A**, 3H de **B**, d, $^3J = 7,08$), 1,90 (1H de **A**, 1H de **B**, m), 2,10 (1H de **A**, dd, $^2J = 14,0$, $^3J = 10,17$), 2,20 (2H de **B**, d, $^3J = 7,07$), 2,32 (1H de **A**, dl, $^2J = 14,0$), 2,51 (1H de **A**, 1H de **B**, m), 2,80 (1H de **B**, d, $^3J = 3,10$), 3,15 (1H de **A**, d, $^3J = 3,10$), 3,39 (1H de **A**, 1H de **B**, m), 3,55 (3H de **A**, 3H de **B**, m), 3,74 (1H de **A**, m), 3,81 (3H de **A**, 3H de **B**, s), 3,95 (1H de **B**, m), 4,46 (2H de **A**, 2H de **B**, s), 4,53 (2H de **A**, 2H de **B**, s), 4,96 (2H de **A**, 2H de **B**, d, $^3J = 7,96$), 7,00 (2H de **A**, 2H de **B**, dl, $^3J = 8,40$), 7,24 (7H de **A**, 7H de **B**, m).

E-105

RMN ^1H (C_6D_6 , 300 MHz), δ : 0,95 (3H de A, 3H de B, d, $^3J = 6,90$), 1,01 (3H de A ou B, d, $^3J = 6,90$), 1,07 (3H de A ou B, d, $^3J = 6,90$), 1,87 (1H de A ou B, m), 1,95 (1H de A ou B, m), 2,14 (1H de A, 1H de B, m), 2,25 (1H de A, 1H de B, m), 2,46 (1H de A, 1H de B, m), 2,68 (1H de A ou B, d, $^3J = 2,10$), 3,00 (1H de A ou B, d, $^3J = 2,70$), 3,17 (1H de A, 1H de B, m), 3,28 (3H de A, 3H de B, s), 3,34-3,50 (3H de A, 3H de B, m), 3,82 (1H de A ou B, m), 4,05 (1H de A ou B, m), 4,26 (2H de A, 2H de B, s), 4,30 (2H de A, 2H de B, d, $^3J = 1,80$), 4,89 (2H de A ou B, d, $^3J = 4,50$), 4,98 (2H de A ou B, d, $^3J = 5,10$), 6,77 (2H de A, 2H de B, dl, $^3J = 9,00$), 7,17 (7H de A, 7H de B, m). **E-106**

IV (filme), 3482, 2955, 1612, 1586, 1513, 1454, 1362, 1302, 1247, 1172, 1091, 1036, 862, 748, 697 cm^{-1} . **E-107**



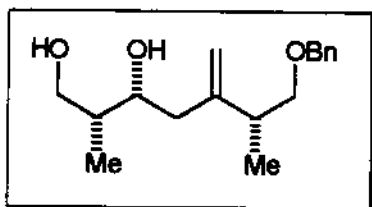
(2S,3R)-5-[(1R)-2-benziloxi-1-metiletil]-2-metil-5-hexene-1,3-diol (66)

Em um balão de 25 mL foi adicionado 0,037 g (0,08 mmol) do produto dissililado dissolvido em 2 mL de THF. A solução resultante foi levada a 0°C e então, adicionado 0,07 mL (0,24 mmol) de TBAF. Após 1 hora, a reação foi encerrada adicionando-se 3 mL de solução saturada de NH_4Cl . As fases orgânicas e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com 2X de 2 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada em rotaevaporador à pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila 8:2, resultando em 0,015 g do diol com 68% de rendimento. TLC, Rf: 0,26, hexano:acetato de etila 1:1. $[\alpha]_D^{20} = -77,0$ (C 0,2, CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 0,87 (3H, d, $^3J = 6,96$), 1,01 (3H, d, $^3J = 6,96$), 1,73 (1H, m), 2,08 (1H, dd, $^2J = 13,5$, $^3J = 10,6$), 2,39 (1H, dl, $^2J = 13,5$), 2,49 (1H, m), 3,48 (4H, m), 3,65 (3H, m), 4,50 (2H, d, $^3J = 4,03$), 5,00 (2H, s), 7,31 (5H, m). **E-108**

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 13,7 (CH_3), 17,5 (CH_3), 38,2 (CH), 40,1 (CH), 42,5 (CH_2), 68,3 (CH_2), 73,2 (CH_2), 74,6 (CH), 74,7 (CH_2), 113,2 (CH_2), 128,0 (CH), 128,1 (CH), 128,6 (CH), 137,7 (C_o), 149,1 (C_o). **E-109**

IV (filme): 3382, 2926, 1716, 1644, 1602, 1454, 1372, 1276, 1177, 1100, 1073, 1028, 901, 752, 714, 699 cm^{-1} . **E-110**



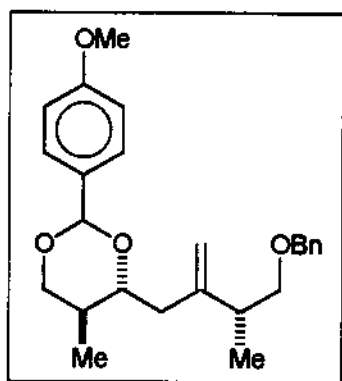
(2R,3R)-5-[(1R)-2-benziloxi-1-metiletil]-2-metil-5-hexene-1,3-diol (71)

Em um balão de 25 mL foi adicionado 0.037 g (0,08 mmol) do produto dissililado dissolvido em 2 mL de THF. A solução resultante foi levada a 0°C e então, adicionado 0,07 mL (0,24 mmol) de TBAF. Após 1 hora, a reação foi encerrada adicionando-se 3 mL de solução saturada de NH_4Cl . As fases orgânicas e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com 2X de 2 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada em rotaevaporador a pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila 8:2, resultando em 0,015 g do diol com 68% de rendimento. TLC, Rf: 0,26, hexano:acetato de etila 1:1.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 0,95 (3H, d, $^3J = 6,96$), 1,02 (3H, d, $^3J = 6,96$), 1,69 (1H, sl), 1,87 (1H, m), 2,15 (1H, dd, $^2J = 13,8$, $^3J = 3,38$), 2,24 (1H, dd, $^2J = 13,8$, $^3J = 10,0$), 2,51 (1H, m), 3,07 (1H, s), 3,41 (1H, dd, $^2J = 8,97$, $^3J = 5,49$), 3,48 (1H, t, $^2J = 8,97$), 3,70 (2H, d, $^3J = 5,49$), 4,02 (1H, dt, $^2J = 10,0$, $^3J = 3,38$), 4,50 (2H, d, $^3J = 1,1$), 5,00 (2H, d, $^3J = 2,2$), 7.32 (5H, m). **E-111**

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 10,5 (CH_3), 17,4 (CH_3), 38,5 (CH), 38,6 (CH), 39,5 (CH_2), 67,1 (CH_2), 72,0 (CH), 73,1 (CH_2), 74,4 (CH_2), 112,9 (CH_2), 128,0 (CH), 128,1 (CH), 128,6 (CH), 137,9 (C_o), 149,2 (C_o). **E-112**

IV (filme): 3382, 2926, 1716, 1644, 1602, 1454, 1372, 1276, 1177, 1100, 1073, 1028, 901, 752, 714, 699 cm^{-1} . **E-113**



(5S,4R)-4-2-[(1R)-2-benziloxi-1-metiletil]alil-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-dioxano (68)

Em um balão de 25 mL foi adicionado 0,015 g (0,054 mmol) do diol **66** e 2 mL de CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. A esta solução adicionou-se 0,02 mL (0,116 mmol) de dimetil acetal de 4-metoxibenzaldeído e quantidade catalítica de ácido canforsulfônico. Após 3 horas, a reação foi diluída com 3 mL de CH₂Cl₂ e adicionado 5 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com 3X de 5 mL de CH₂Cl₂. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada em rotaevaporador à pressão reduzida. A purificação do produto foi feita através de cromatografia de placa preparativa utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila 8:2. O produto apresentou na placa Rf: 0,5, que foi coletado e filtrado com CH₂Cl₂ resultando em 0,013 g com 62% de rendimento. TLC, Rf: 0,45, hexano:acetato de etila 8:2.

RMN ¹H (C₆D₆, 300 MHz), δ: 0,34 (3H, d, ³J = 6,59), 1,17 (3H, d, ³J = 6,96), 1,67 (1H, m), 2,21 (1H, dd, ²J = 15,8, ³J = 8,9), 2,36 (1H, dd, ²J = 15,8, ³J = 2,2), 2,68 (1H, m), 3,14 (1H, t, J = 11,35), 3,26 (1H, dd, ²J = 7,69, ³J = 8,97), 3,35 (1H, td, ²J = 8,97, J = 2,2), 3,50 (1H, dd, ²J = 6,59, ³J = 8,97), 3,86 (1H, dd, ²J = 11,35, ³J = 4,76), 4,30 (2H, s), 4,98 (2H, d, ³J = 23,0), 5,31 (2H, s), 6,76 (2H, d, ³J = 8,79), 7,08 (3H, m), 7,26 (2H, d, ³J = 6,96), 7,61 (2H, d, ³J = 8,79), **E-114**

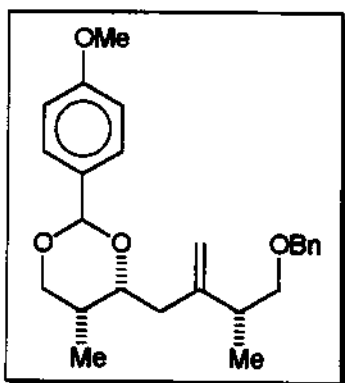
RMN ¹³C (C₆D₆, 75 MHz), δ: 12,4 (CH₃), 17,1 (CH₃), 33,8 (CH), 38,7 (CH₂), 39,4 (CH), 55,1 (CH₃), 72,8 (CH₂), 72,9 (CH₂), 74,7 (CH₂), 82,5 (CH), 100,7 (CH), 111,4 (CH₂), 113,6 (CH), 127,4 (CH), 127,6 (CH), 127,7 (CH), 128,5 (CH), 131,5 (C_o), 138,9 (C_o), 149,0 (C_o), 160,0 (C_o). **E-115**

IV (filme): 3066, 2962, 2916, 2849, 1734, 1642, 1616, 1588, 1518, 1455, 1394, 1358, 1302, 1249, 1172, 1154, 1118, 1035, 1002, 898, 827, 754, 698 cm⁻¹. **E-116**

COSY - E-117

HETCOR - E-118

NOESY - E-119



(4R,5R)-4-2-[(1R)-2-benziloxi-1-metiletil]alil-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-dioxano (72)

Em um balão de 25 mL foi adicionado 0,015 g (0,054 mmol) do diol 71 e 2 mL de CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. A esta solução adicionou-se 0,02 mL (0,116 mmol) de dimetil acetal de 4-metoxibenzaldeído e quantidade catalítica de ácido canforsulfônico. Após 3 horas, a reação foi diluída com 3 mL de CH_2Cl_2 e adicionado 5 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com 3X de 5 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada em rotaevaporador a pressão reduzida. A purificação do produto foi feita através de cromatografia de placa preparativa utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila 8:2. O produto apresentou na placa Rf: 0,5, que foi coletado e filtrado com CH_2Cl_2 resultando em 0,013 g com 62% de rendimento. TLC, Rf: 0,45, hexano:acetato de etila 8:2. $[\alpha]_D^{20} = +31.8$ (C 0.5, CHCl_3).

RMN ^1H (C_6D_6 , 300 MHz), δ : 1,10 (3H, s), 1,12 (3H, s), 1,23 (1H, m), 2,05 (1H, dd, $^2J = 14,66$, $^3J = 6,59$), 2,44 (1H, dd, $^2J = 14,66$, $^3J = 6,59$), 2,53 (1H, q, $^3J = 6,40$), 3,18 (1H, dd, $^2J = 9,06$, $^3J = 6,40$), 3,40 (1H, dd, $^2J = 9,06$, $^3J = 6,40$), 3,65 (1H, d, $^2J = 11,17$), 3,74 (1H, d, $^2J = 11,17$), 3,88 (1H, t, $^3J = 6,59$), 4,28 (2H, s), 4,92 (2H, d, $^3J = 10,25$), 5,34 (2H, s), 6,77 (2H, d, $^3J = 8,79$), 7,09 (3H, m), 7,26 (2H, d, $^3J = 6,96$), 7,59 (2H, d, $^3J = 8,79$). E-120

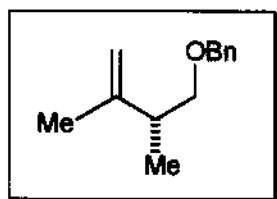
RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz), δ : 10,9 (CH_3), 16,9 (CH_3), 31,8 (CH), 39,0 (CH_2), 39,7 (CH), 54,4 (CH_3), 72,8 (CH_2), 73,5 (CH_2), 74,9 (CH_2), 78,7 (CH), 101,8 (CH), 111,3 (CH), 111,3 (CH_2), 113,6 (CH), 127,4 (CH), 127,5 (CH), 127,6 (CH), 128,3 (CH), 128,4 (CH), 132,4 (C_o), 139,4 (C_o), 149,1 (C_o), 160,4 (C_o). E-121

IV (filme): 3066, 2962, 2916, 2849, 1734, 1642, 1616, 1588, 1518, 1455, 1394, 1358, 1302, 1249, 1172, 1154, 1118, 1035, 1002, 898, 827, 754, 698 cm^{-1} . E-122

COSY - E-123

HETCOR - E-124

NOESY - E-125

**1-[(2R)-2,3-dimetil-3-buteniloximetil]benzeno (26)**

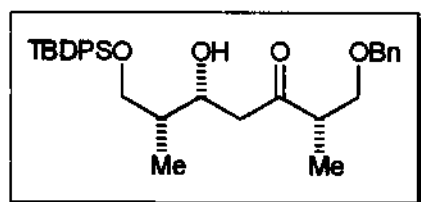
Para uma solução de 0,25 mmol do alilsilano1 em 2 mL de CH₂Cl₂ a -78 °C foi adicionado 0,25 mmol de SnCl₄. A solução resultante foi agitada por 1 h e então a reação foi concluída pela adição de 0,30 mmol de Et₃N, seguido pela adição de 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2x5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ filtrada e concentrada à pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna *flash* com sílica gel (hexano:acetato de etila 95:05) forneceu 40 mg do produto 26 em 84% de rendimento. TLC, R_f = 0,34, hexano:acetato de etila 85:15. $[\alpha]_D^{20} = -15,0$ (C 1,4, CHCl₃).

RMN ¹H (C₆D₆, 300 MHz), δ : 1,07 (3H, d, ³J = 6,96), 1,73 (3H, s), 2,52 (1H, sext, ³J = 6,96), 3,33 (1H, dd, ²J = 9,15, ³J = 6,96), 3,48 (1H, dd, ²J = 9,15, ³J = 6,59), 4,54 (2H, s), 4,79 (2H, m), 7,36 (5H, m). **E-126**

RMN ¹³C (C₆D₆, 75 MHz), δ : 16,6 (CH₃), 20,1 (CH₃), 41,0 (CH), 72,9 (CH₂), 73,9 (CH₂), 110,4 (CH₂), 127,4 (CH), 127,6 (CH), 128,3 (CH), 138,6 (C_o), 147,7 (C_o). **E-127**

IV (filme): 3066, 3028, 2964, 2854, 1645, 1603, 1495, 1453, 1392, 1308, 1248, 1202, 1098, 1028, 1000, 962, 889, 855, 734, 697 cm⁻¹. **E-128**

EM (70eV): pico base: 91 (100%), principais fragmentos: 84 (30%), 69 (19%), 41 (15%). **E-129**

**(2S,5R,6S)-1-benziloxi-7-[terc-butil(difenil)sililoxi]-5-hidroxi-2,6-dimetilheptan-3-ona (75)**

Em uma solução de 35 mg (0,07 mmol) de 16 em 20 mL de CH₂Cl₂, foi borbulhado ozônio até que a solução apresentou coloração azulada (aproximadamente 10 min). Após este tempo, o ozônio foi retirado e adicionou-se dimetilsulfeto em excesso (0,5 mL). O solvente foi evaporado em

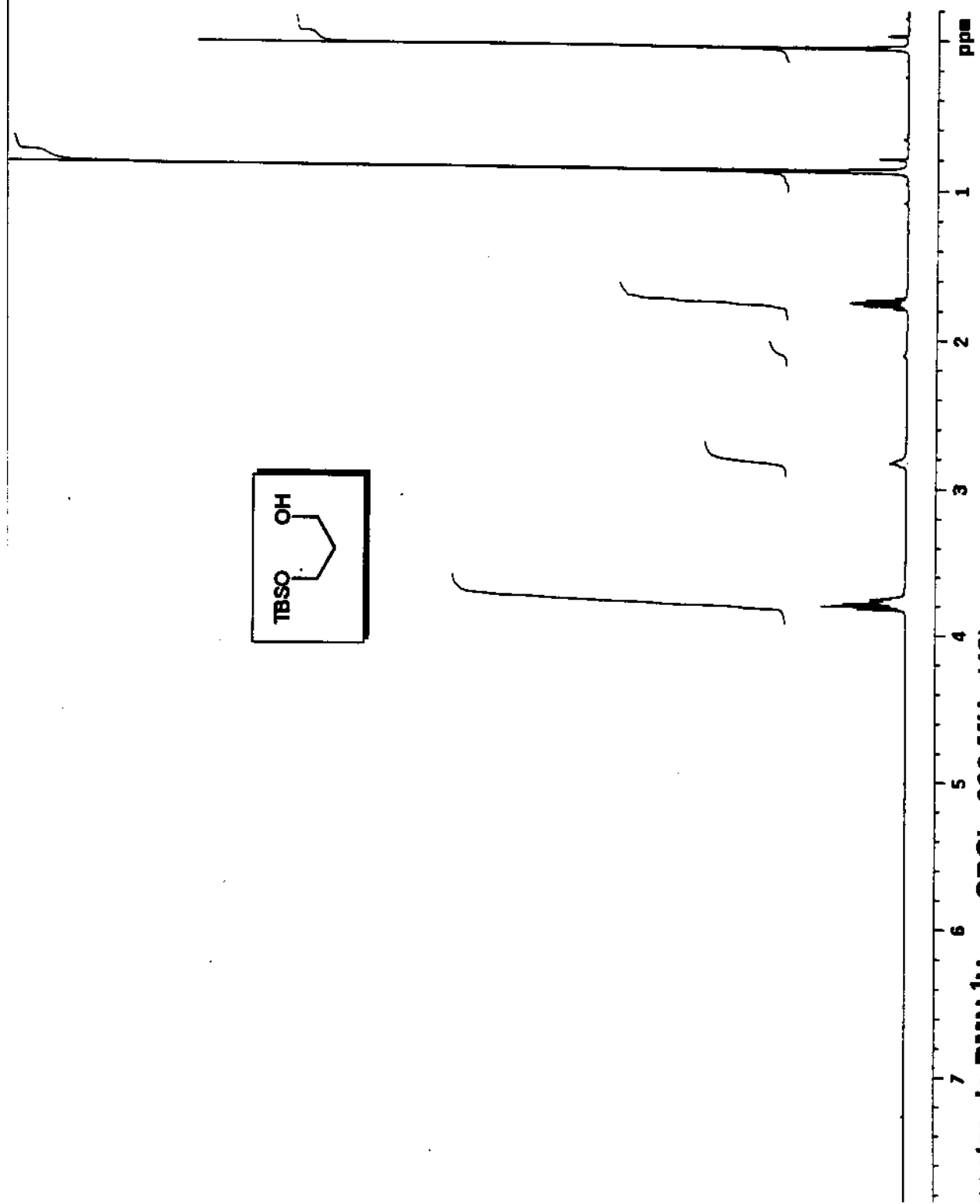
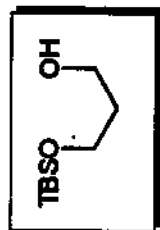
rotaevaporador à pressão reduzida, e o produto foi purificado por cromatografia de coluna *flash* utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila 95:05 para fornecer 20 mg de um óleo incolor em 60% de rendimento. TLC, Rf: 0,30, hexano:acetato de etila 85:15. $[\alpha]_D^{20} = -6,6$ (C 0,6, CHCl_3).

RMN ^1H (C_6D_6 , 300 MHz), δ : 0,91 (3H, d, $^3J = 6,96$), 1,06 (9H, s), 1,07 (3H, d, $^3J = 6,96$), 1,75 (1H, m), 2,60 (1H, dd, $^2J = 17,2$, $^3J = 3,66$), 2,72 (1H, dd, $^2J = 17,2$, $^3J = 8,79$), 2,90 (1H, m), 3,18 (1H, d, $^3J = 3,66$), 3,47 (1H, dd, $^2J = 8,79$, $^3J = 5,49$), 3,61 (1H, d, $^3J = 8,06$), 3,67 (1H, d, $^3J = 8,06$), 3,69 (1H, m), 4,34 (1H, m), 4,48 (2H, d, $^3J = 1,83$), 7,30 (5H, m), 7,41 (6H, m), 7,68 (4H, m). **E-130**

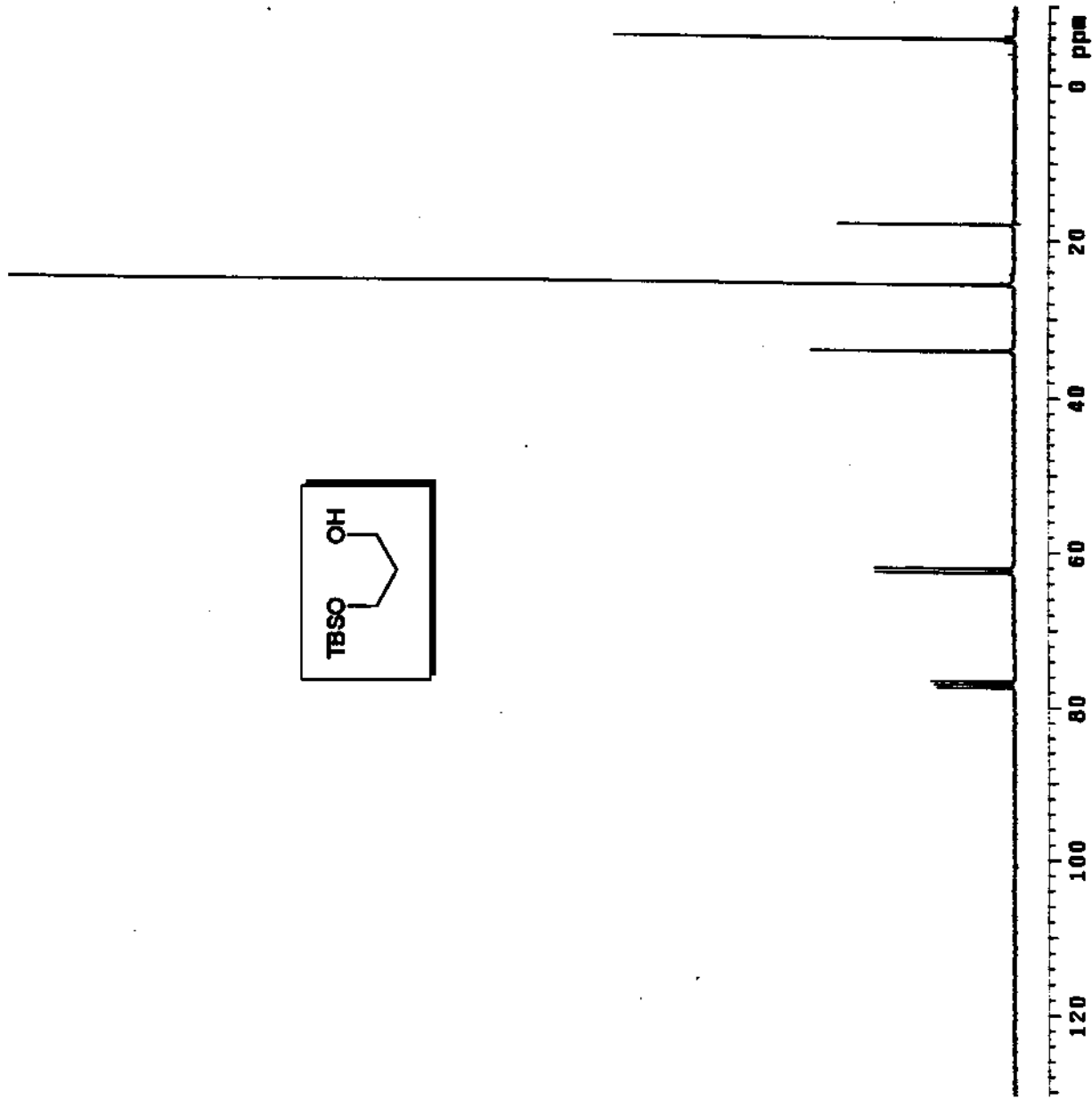
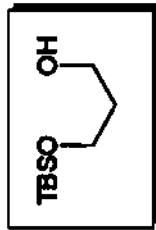
RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz), δ : 11,0 (CH_3), 13,2 (CH_3), 19,2 (C_o), 26,8 (CH_3), 39,7 (CH), 46,7 (CH_2), 46,8 (CH), 67,1 (CH_2), 68,8 (CH), 72,1 (CH_2), 73,3 (CH_2), 127,6 (CH), 127,7 (CH), 128,4 (CH), 129,7 (CH), 135,5 (C_o), 135,6 (C_o), 213,7 (C_o). **E-131**

IV (filme): 3506, 3069, 2930, 2856, 1709, 1588, 1471, 1454, 1427, 1389, 1362, 1307, 1257, 1204, 1111, 1028, 823, 740, 702, 613 cm^{-1} . **E-132**

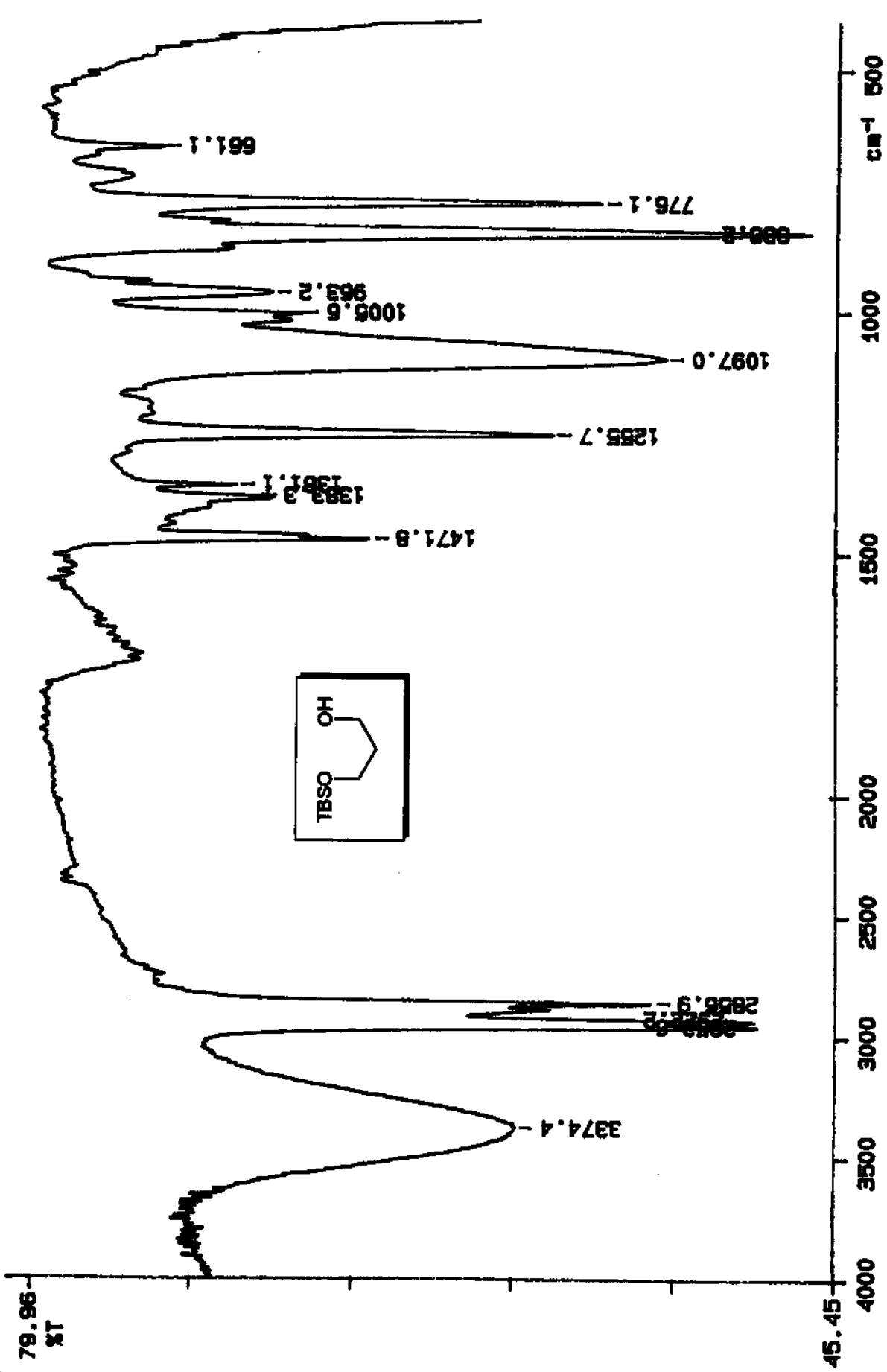
EM (70eV), pico base: 191 (100%), principais fragmentos: 183 (80%), 269 (73%), 239 (51%), 77 (23%). **E-133**



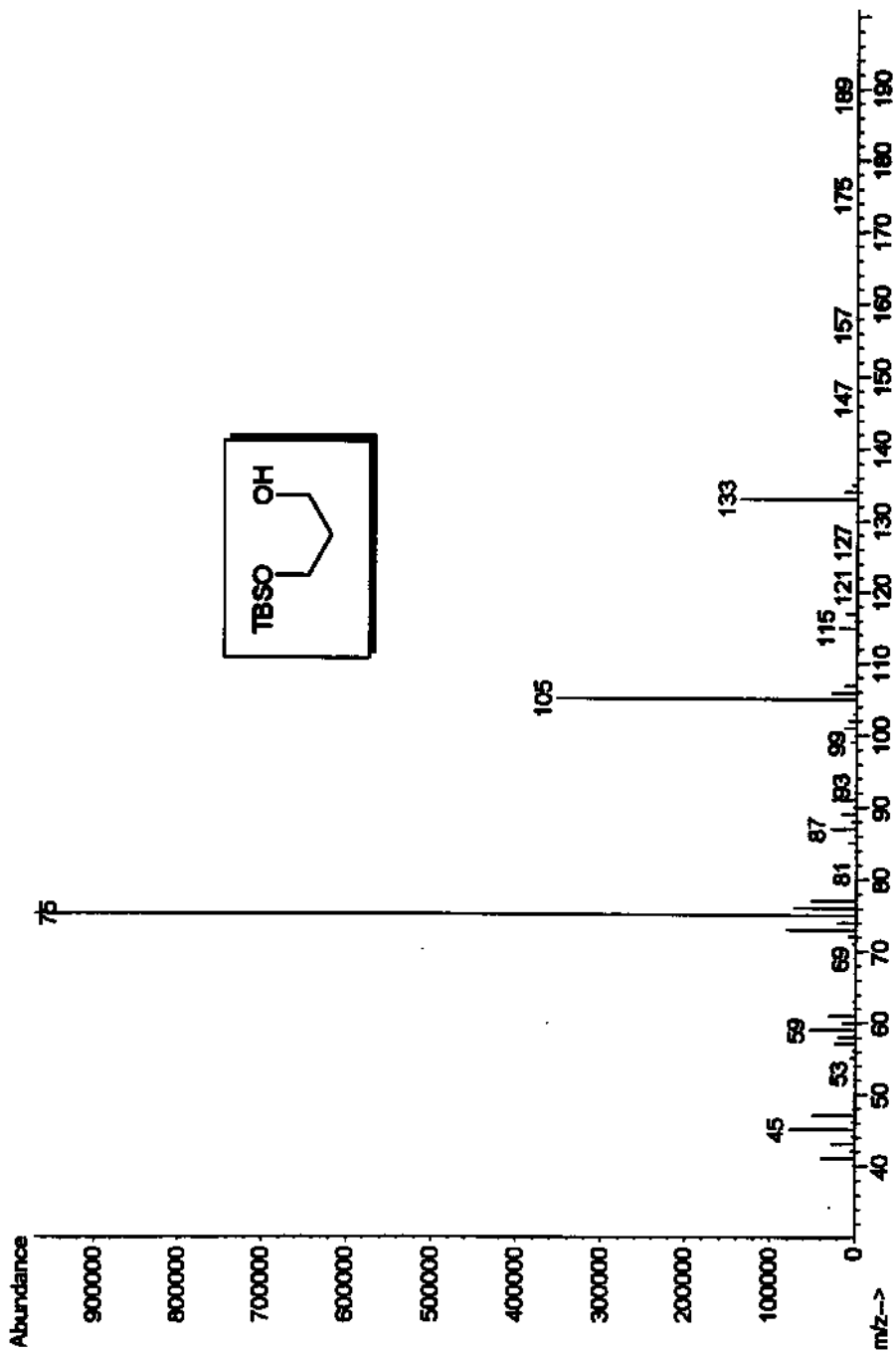
E-1 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (46)



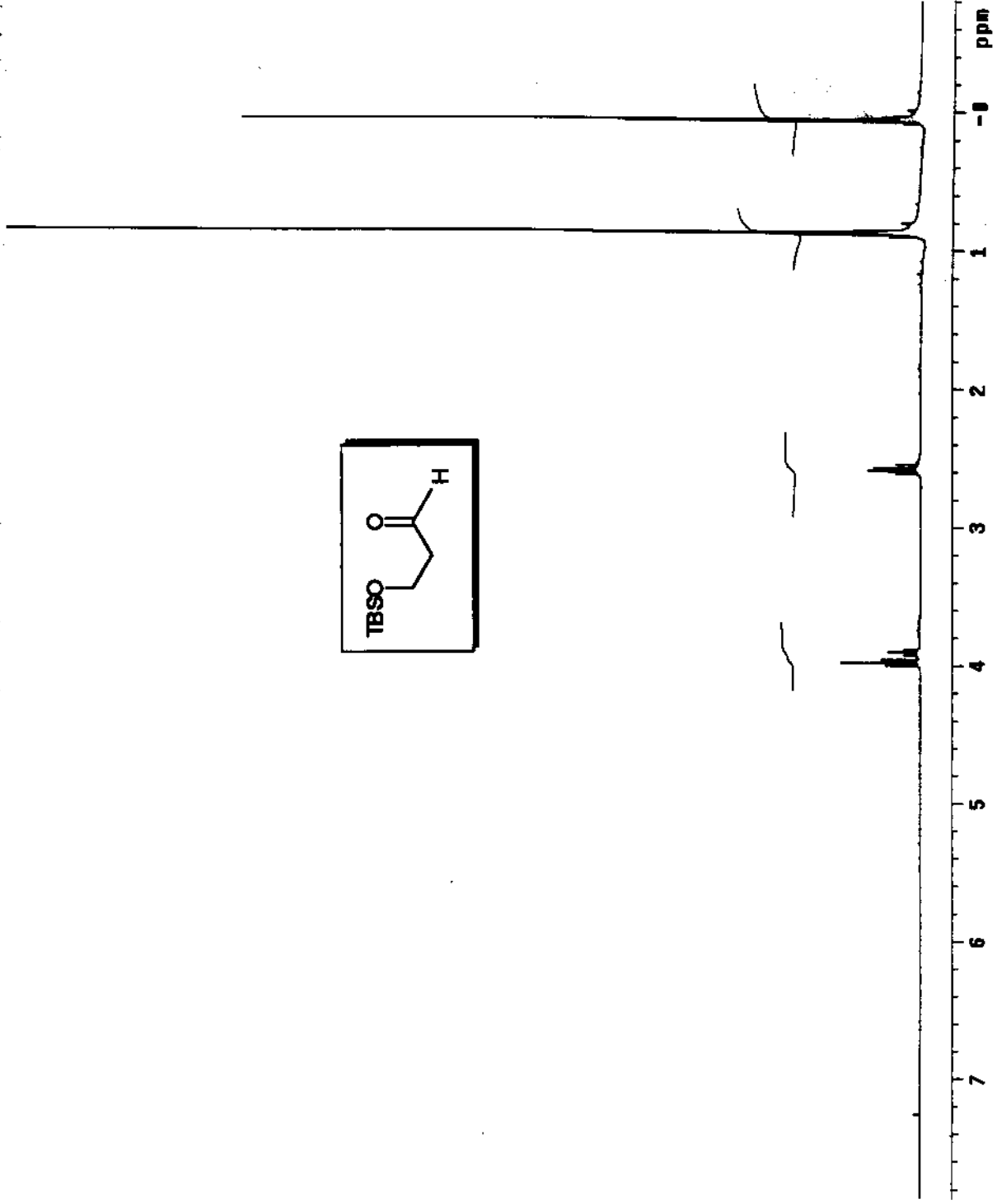
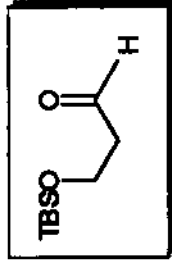
E-2 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 , 75 MHz (46)



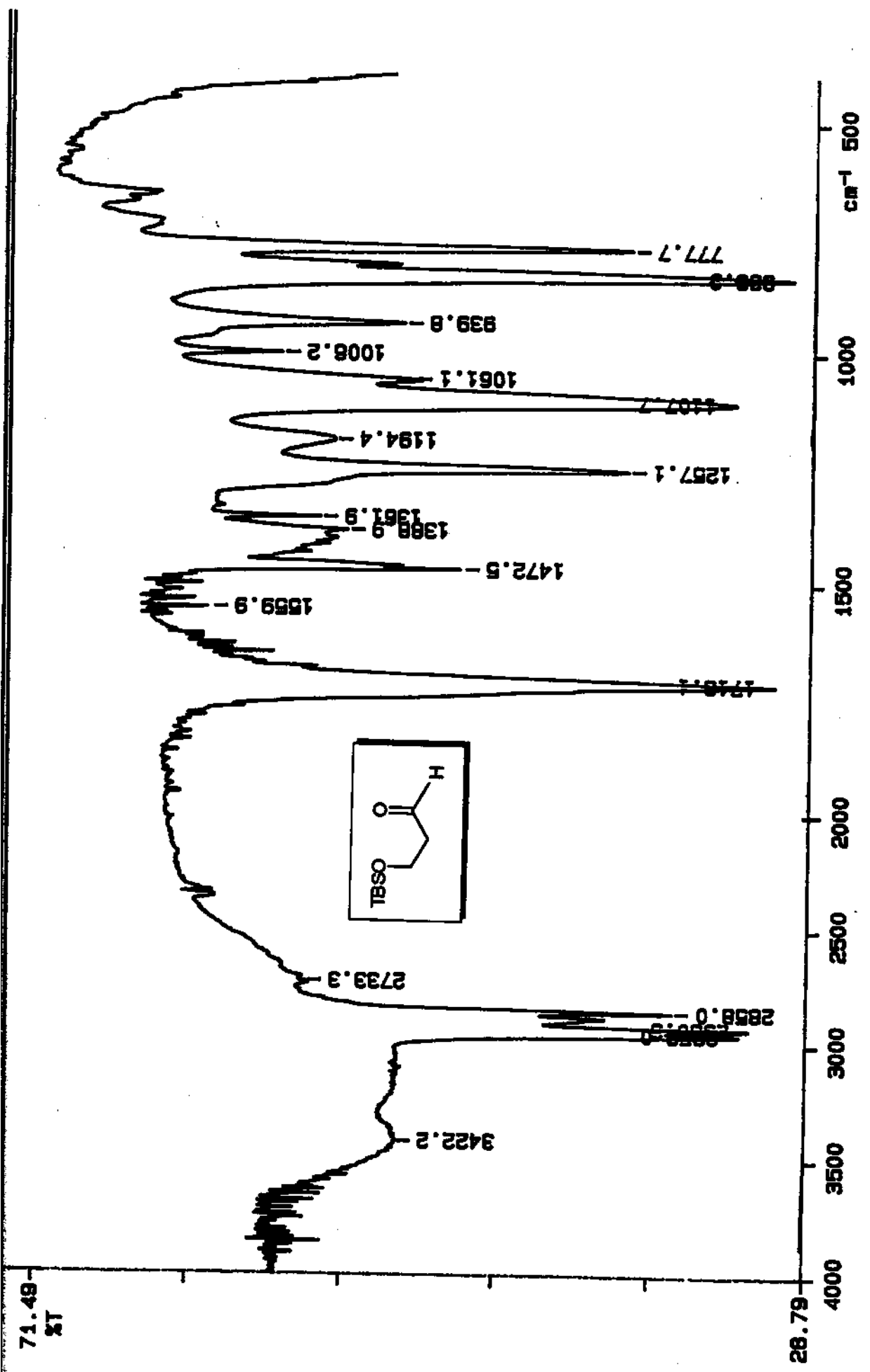
E-3- Espectro de IV (46)



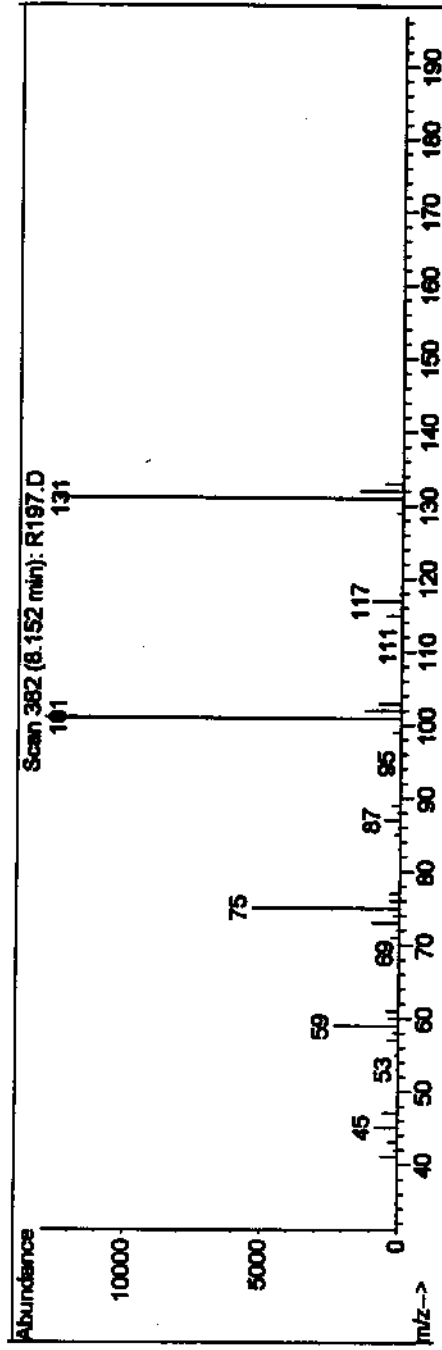
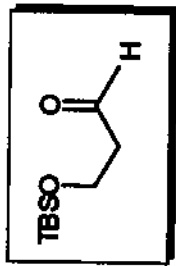
E-4- Espectro de Massa (46)



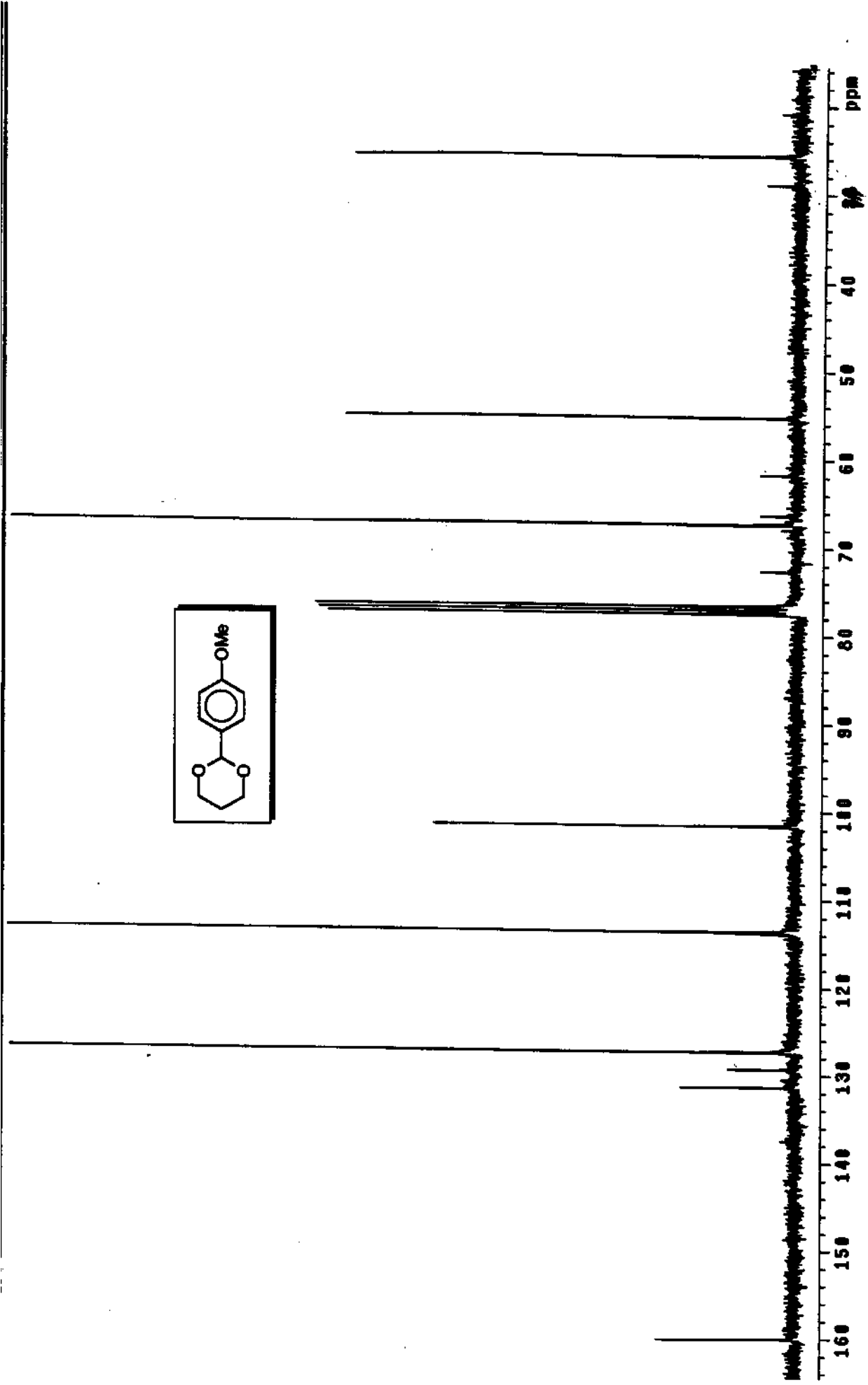
E-5- Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (47)



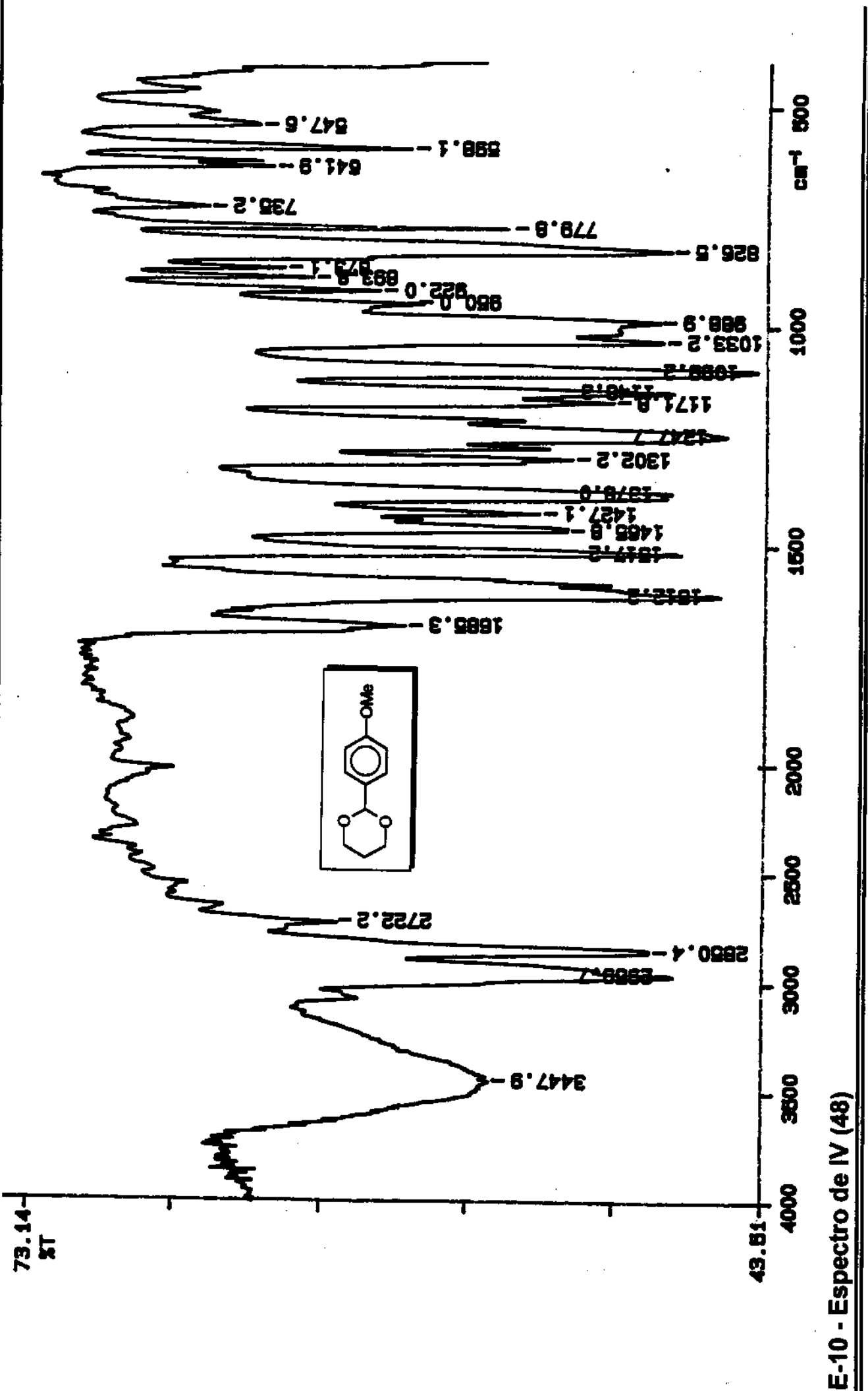
E-6- Espectro de IV (47)

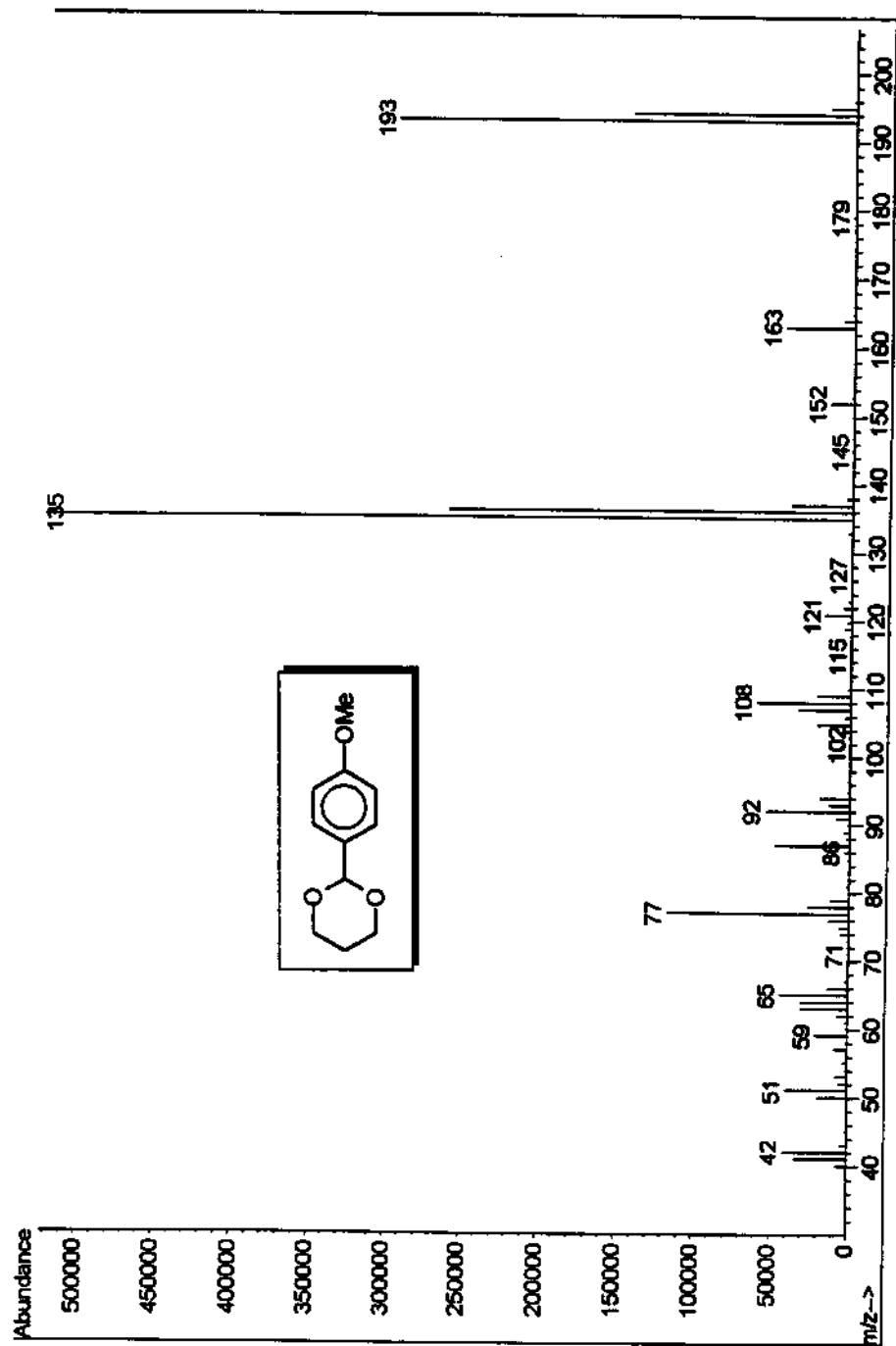


E-7 - Espectro de Massa (47)

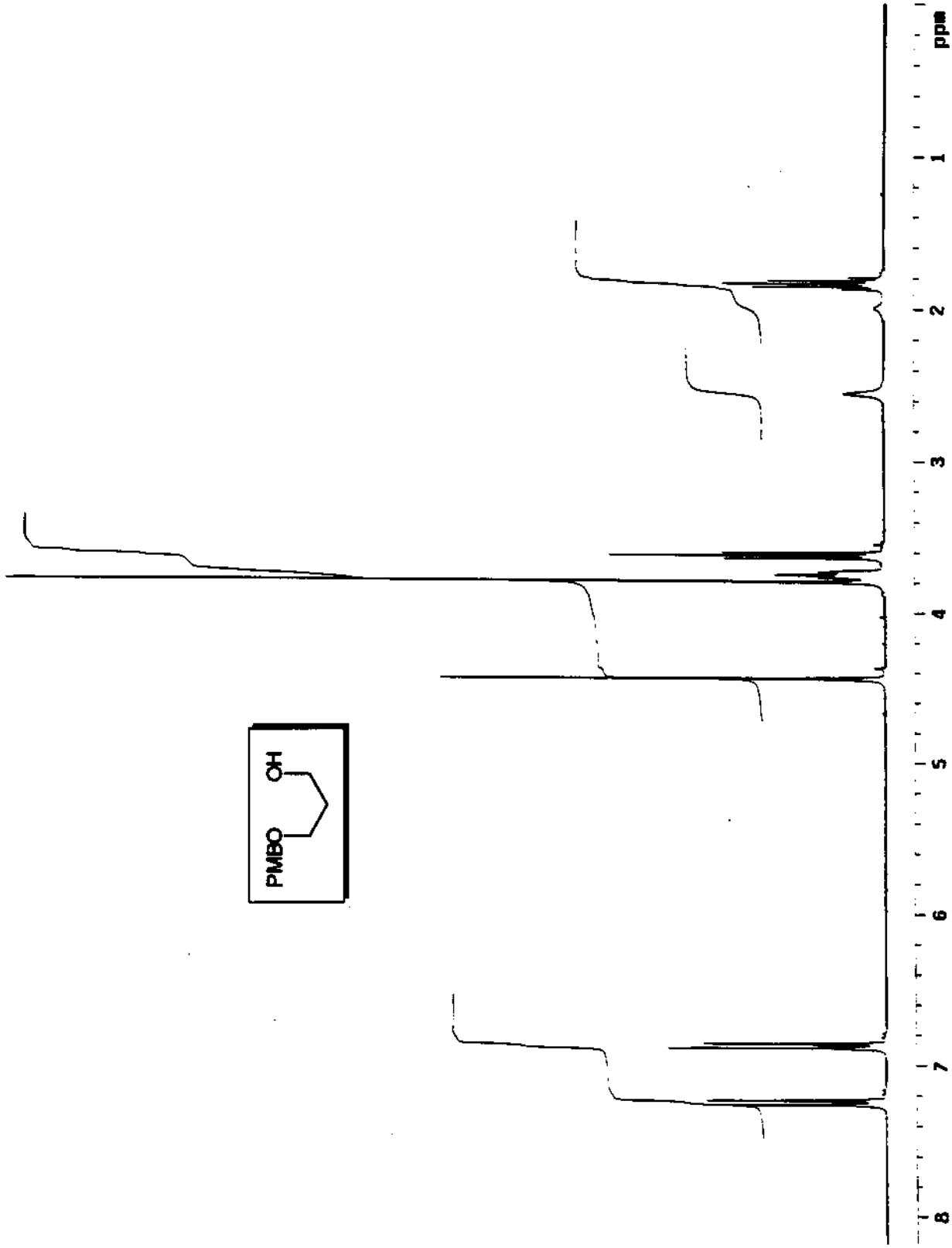
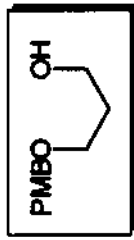


E-9 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 , 75 MHz (48)

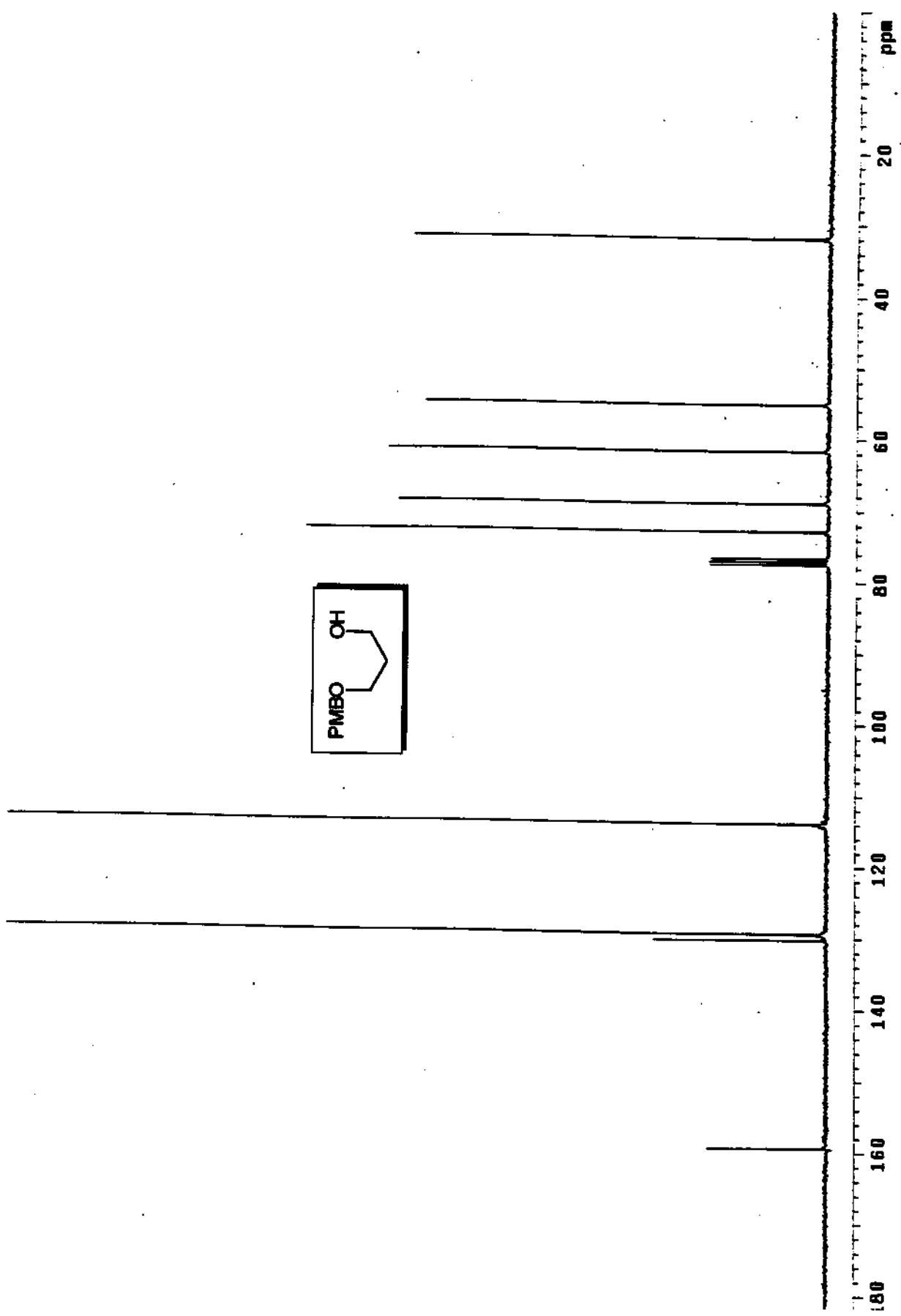




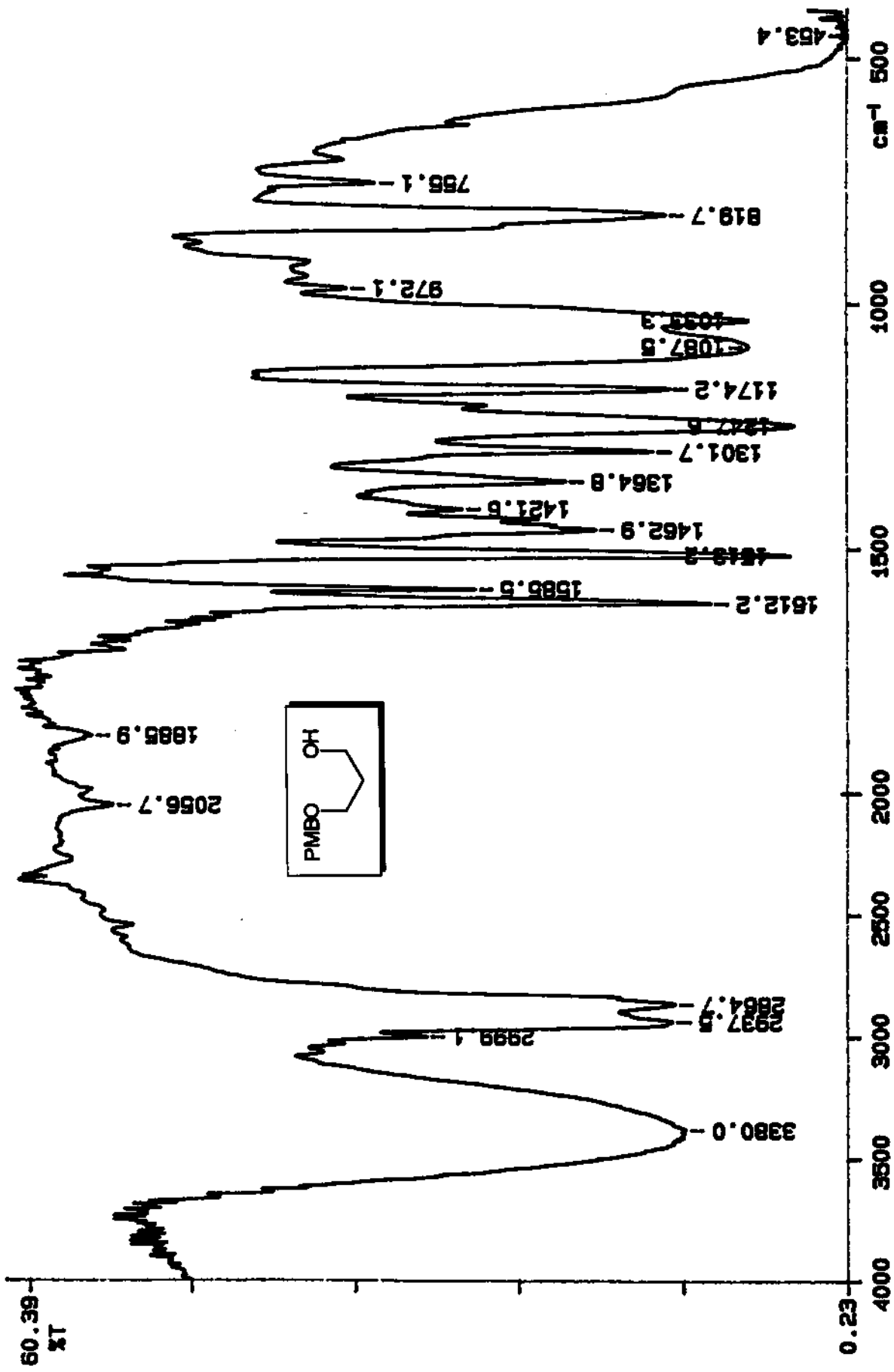
E-11 - Espectro de Massa (48)



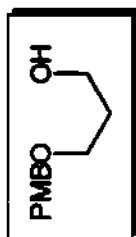
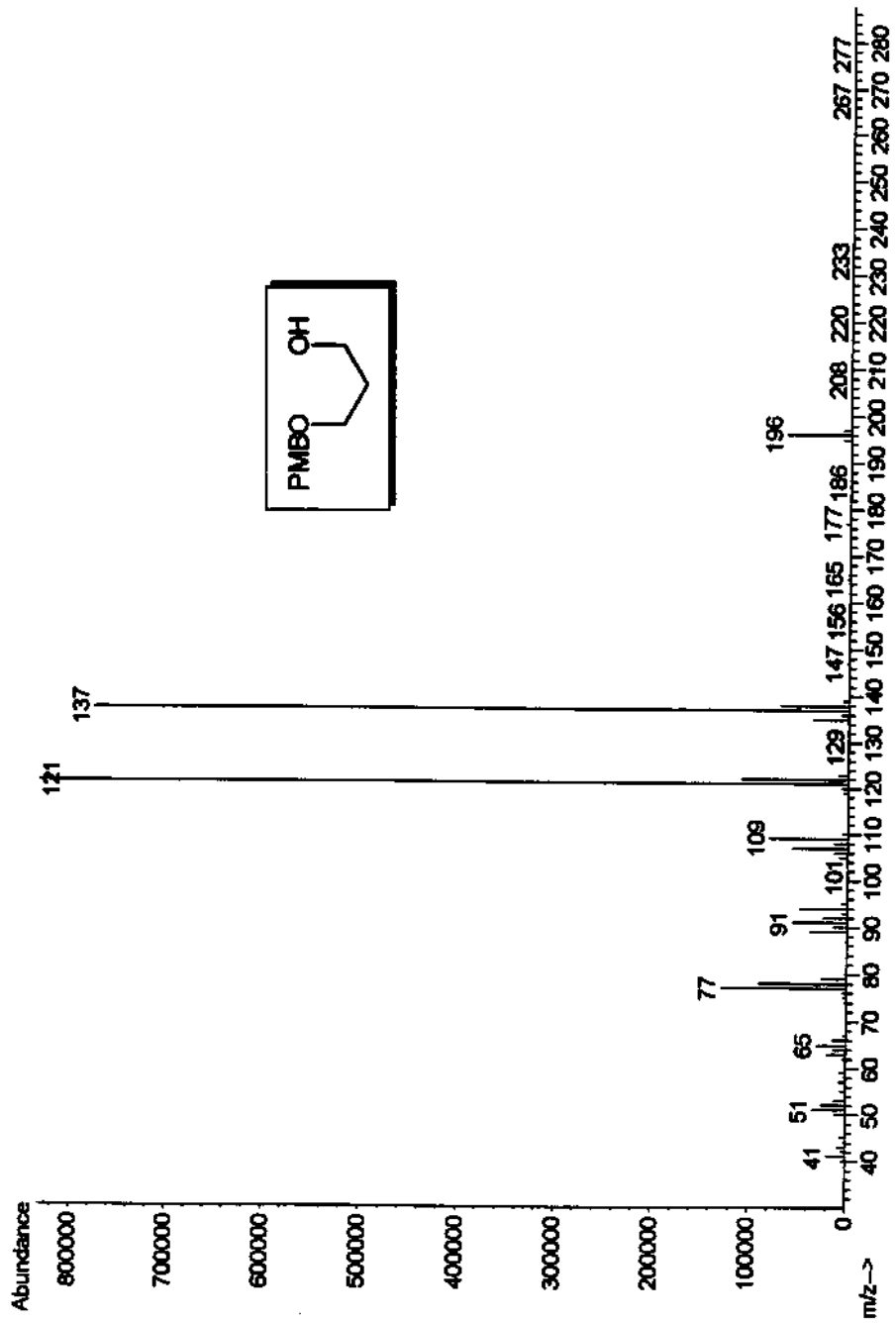
E-12 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (49)



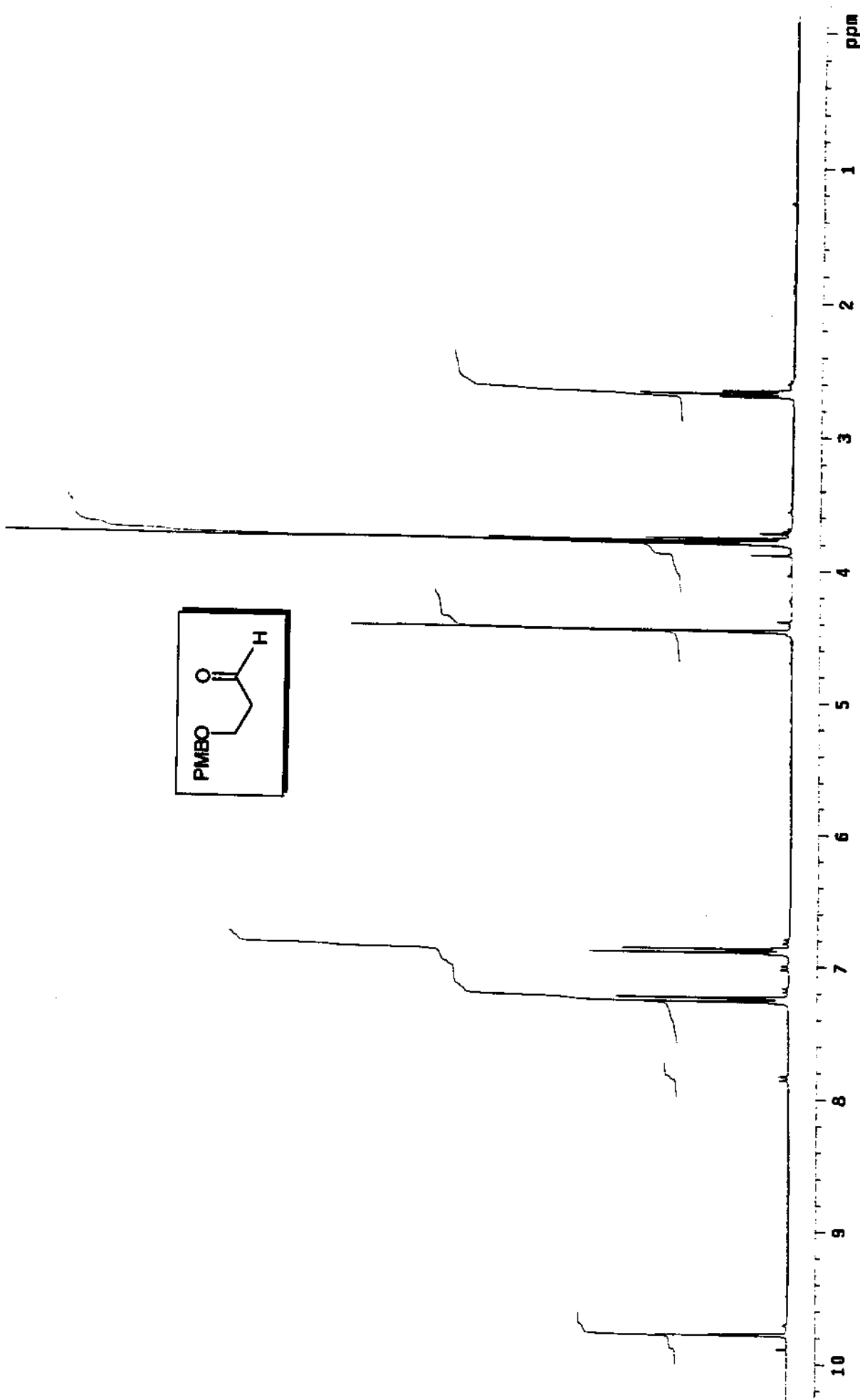
E-13 - Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃, 75 MHz (49)



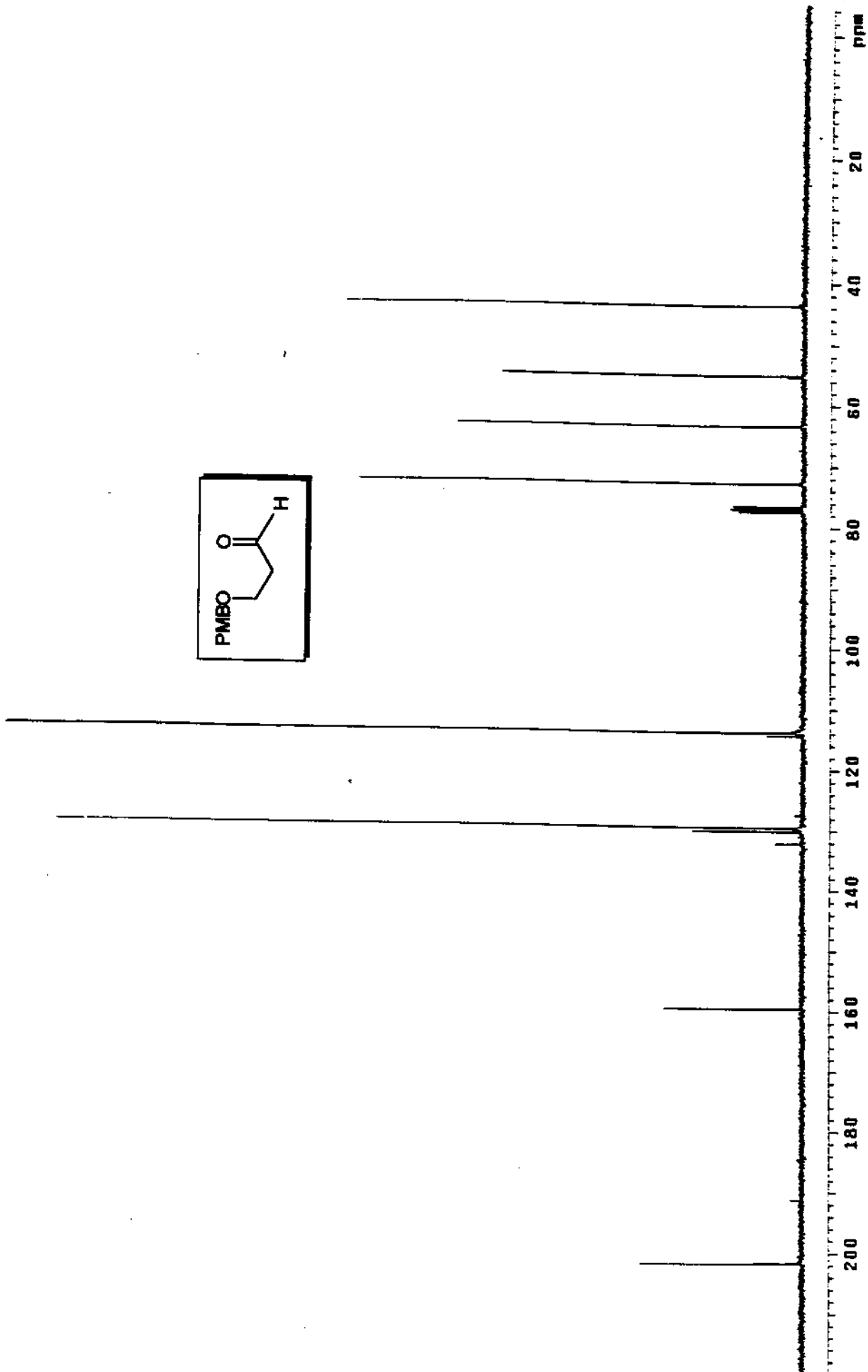
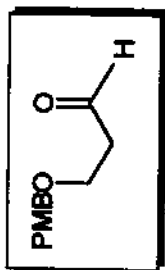
E-14 - Espectro de IV (49)



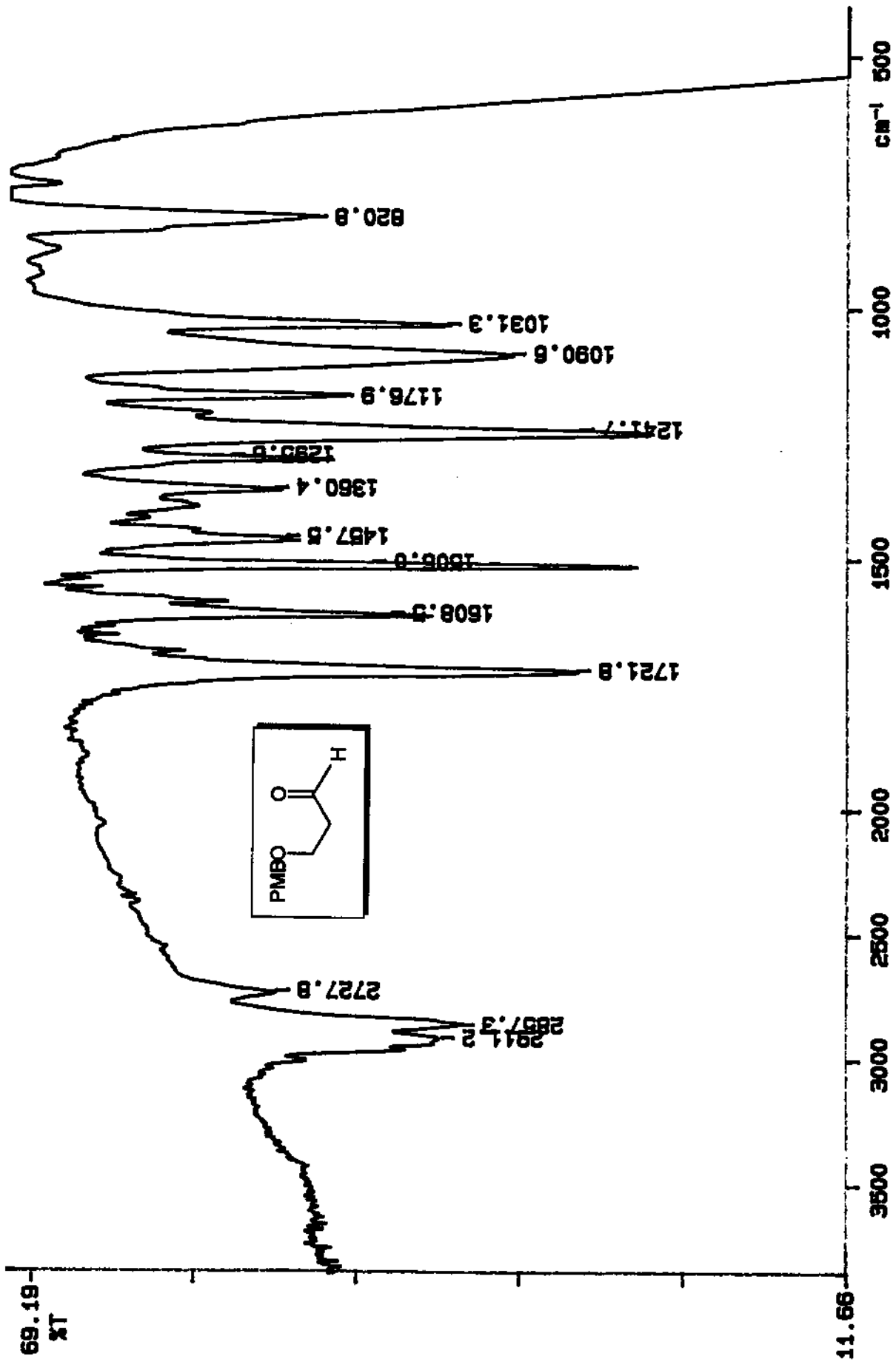
E-15 - Espectro de Massa (49)



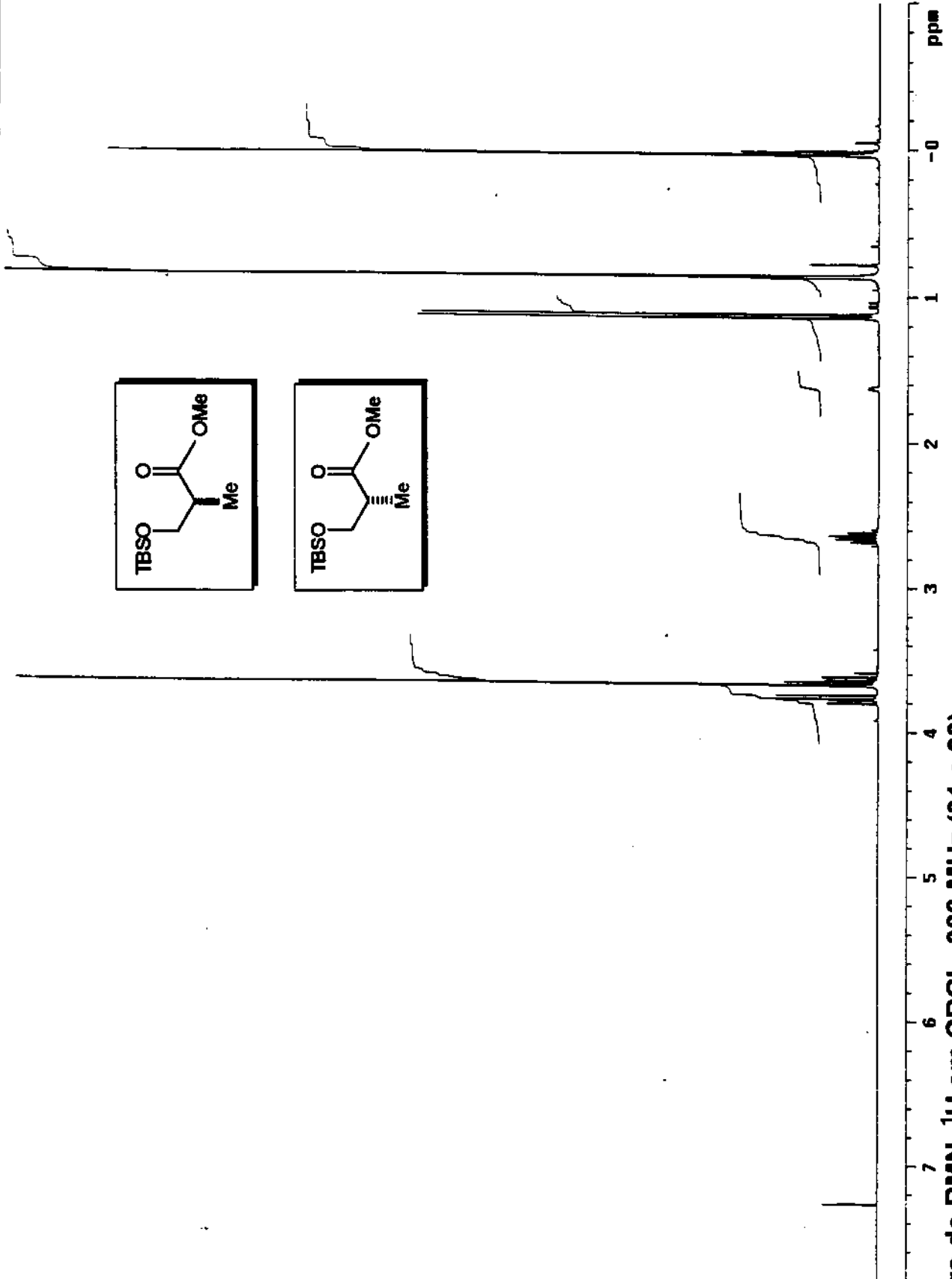
E-16 - Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (50)



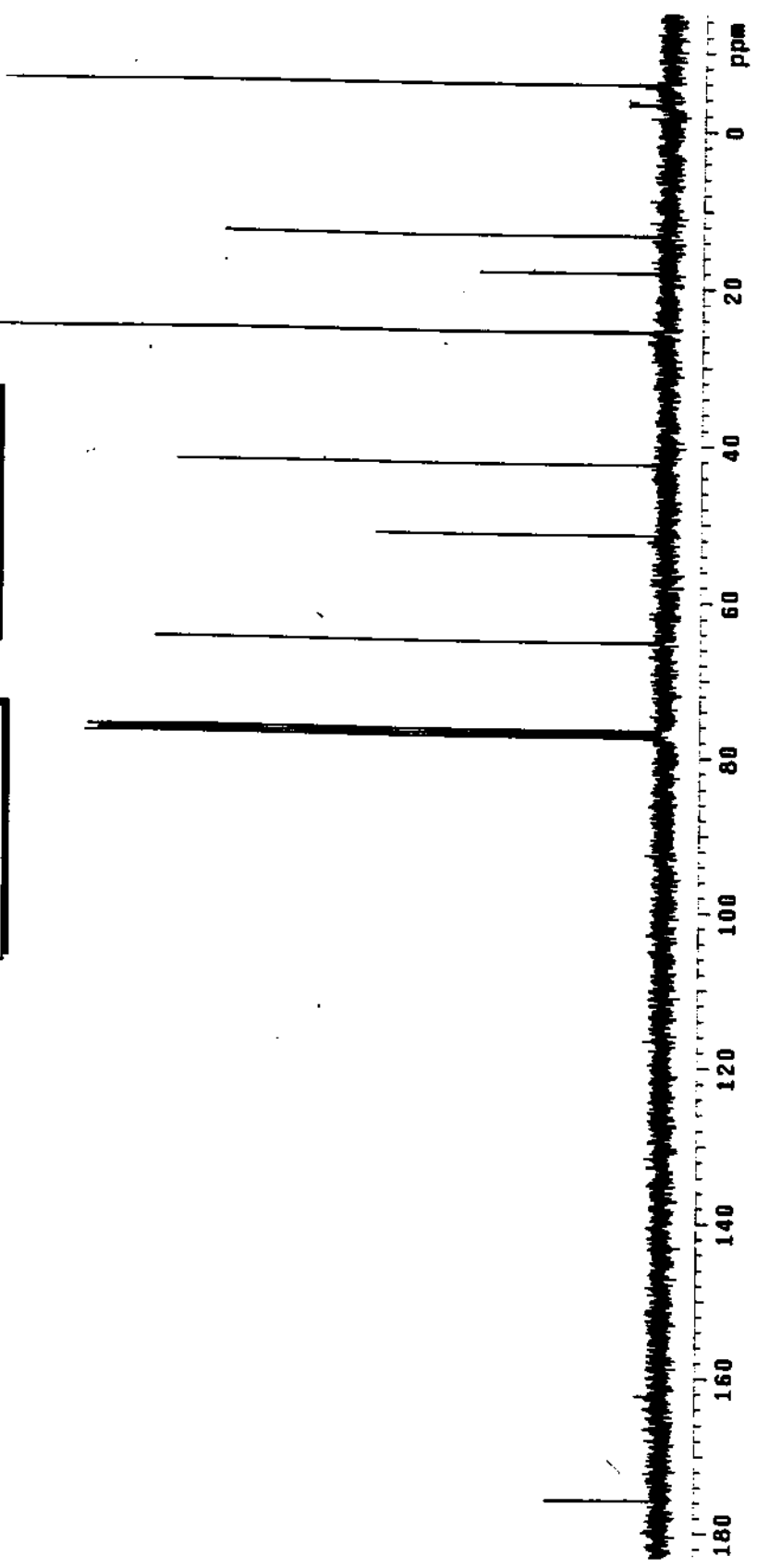
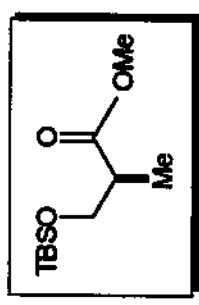
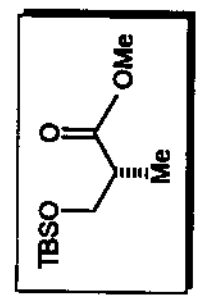
E-17 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 , 75 MHz (50)



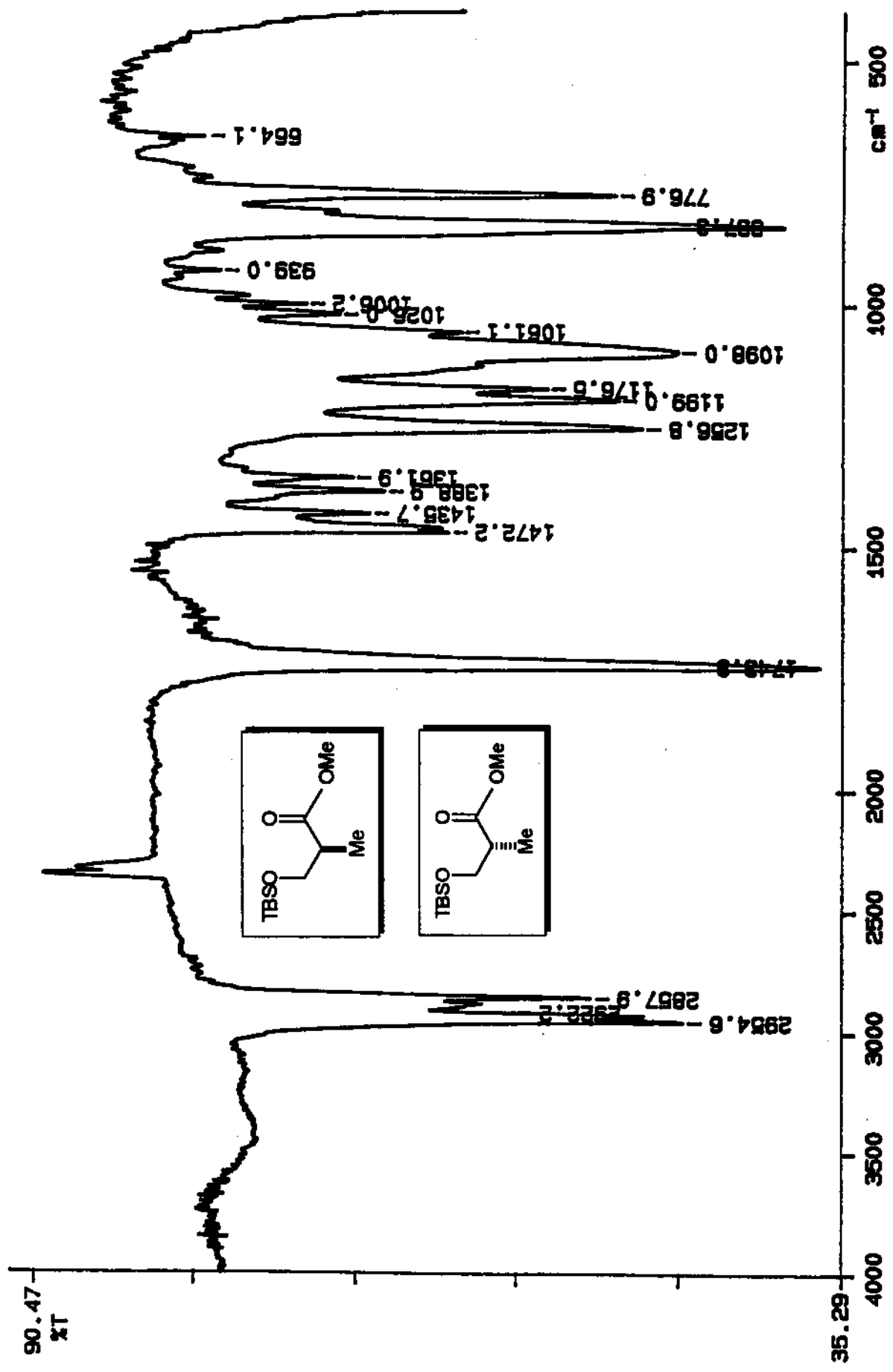
E-18 - Espectro de IV (50)



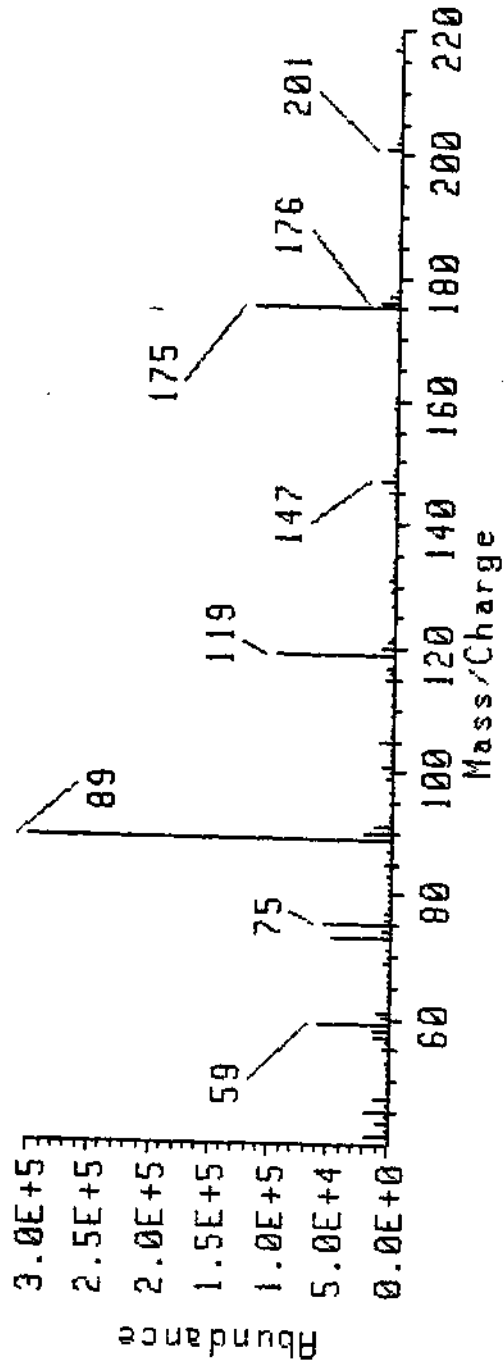
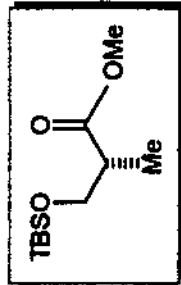
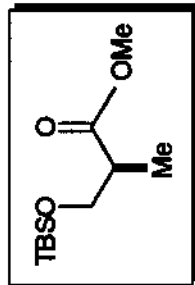
E-19 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (31 e 33)

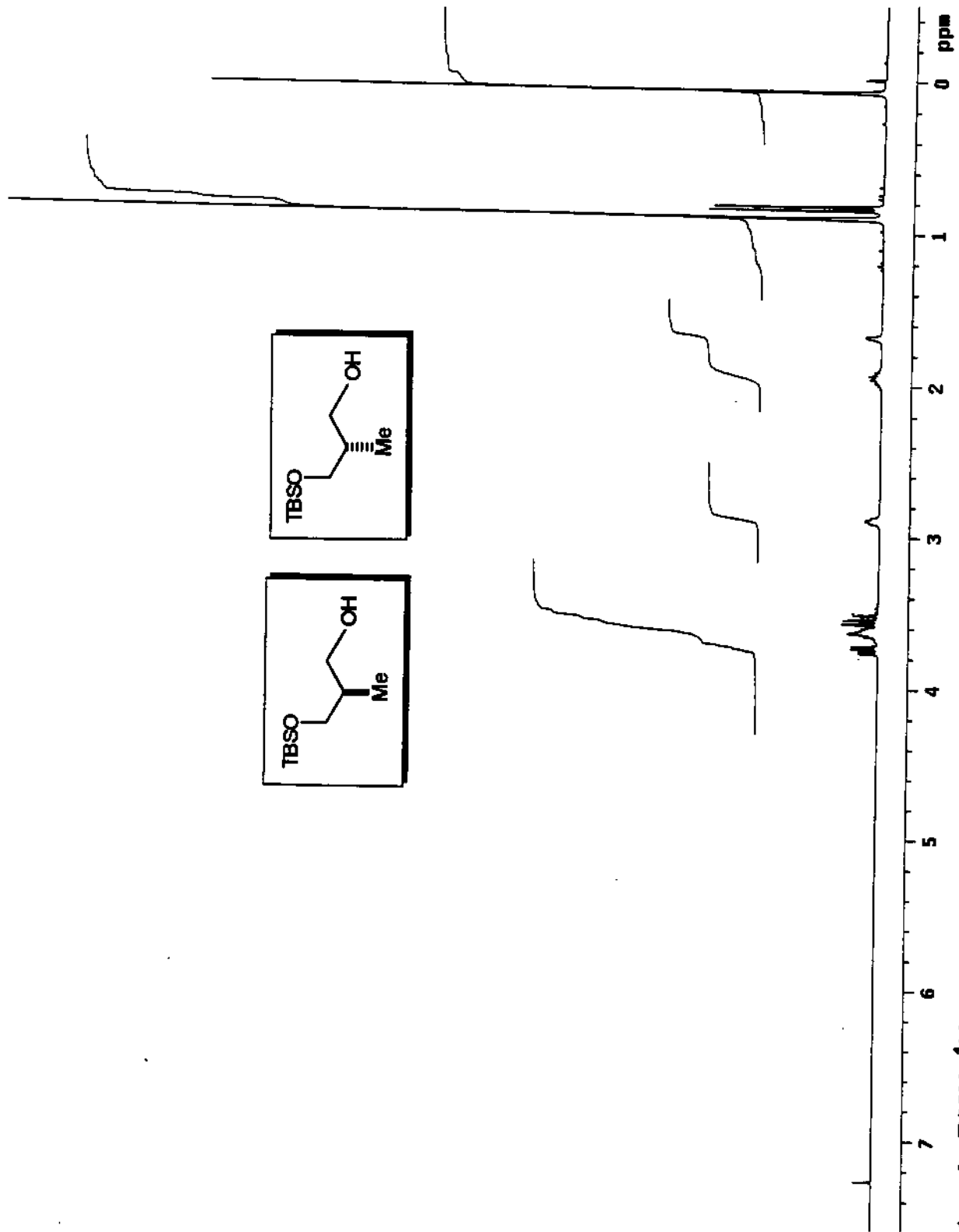


E-20 - Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃, 75 MHz (31 e 33)

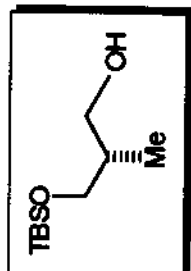
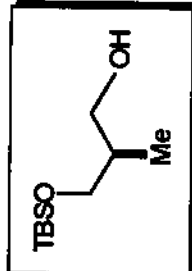
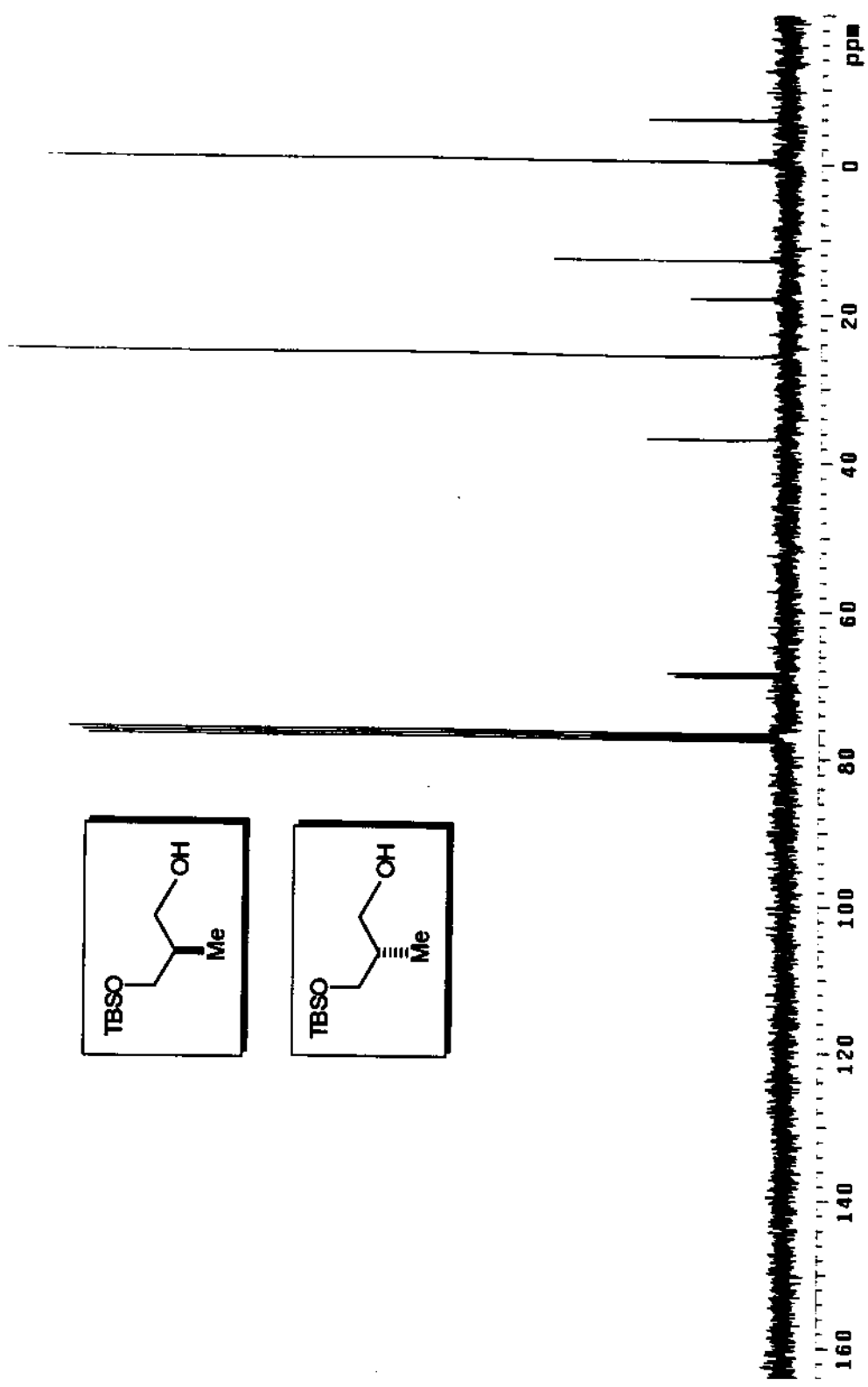


E-21 - Espectro de IV (31 e 33)

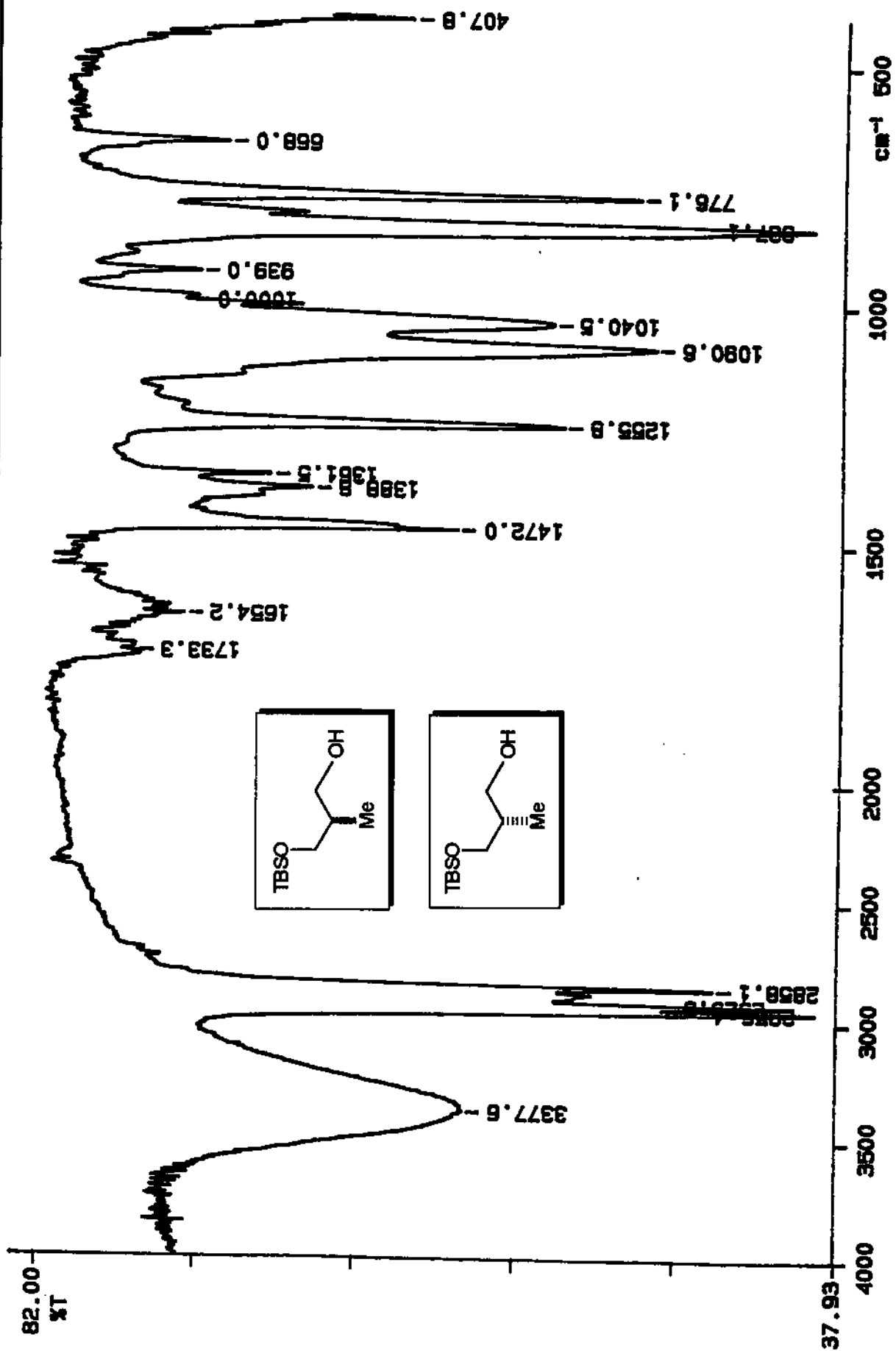




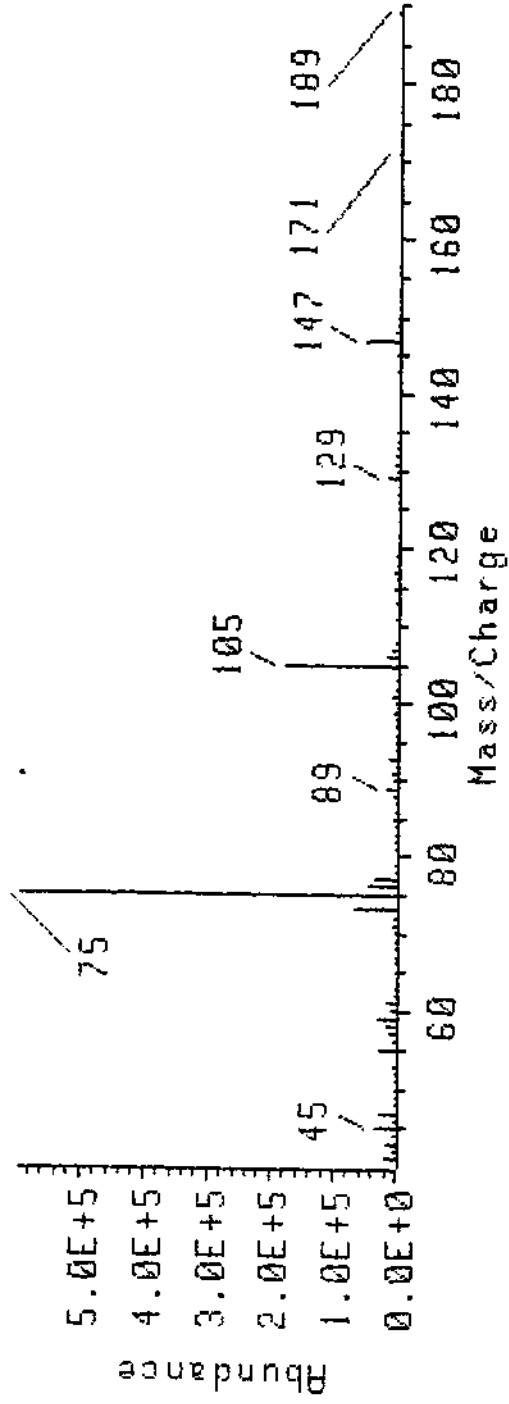
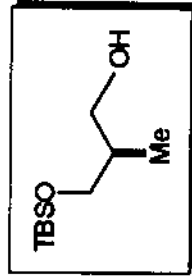
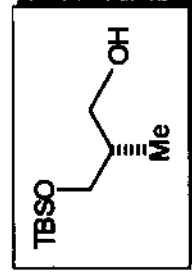
E-23 - Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (32 e 34)

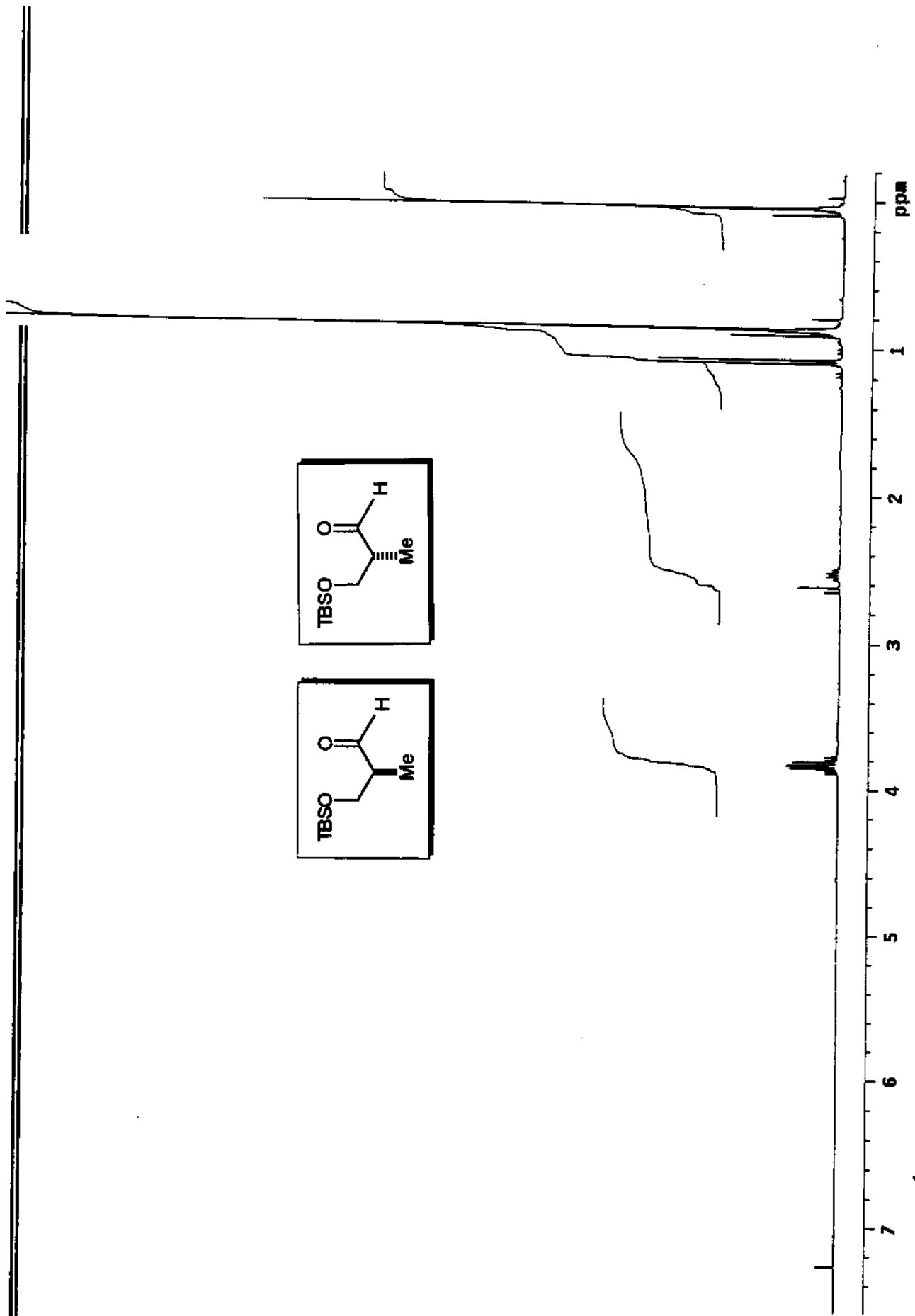


E-24 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 , 75 MHz (32 e 34)

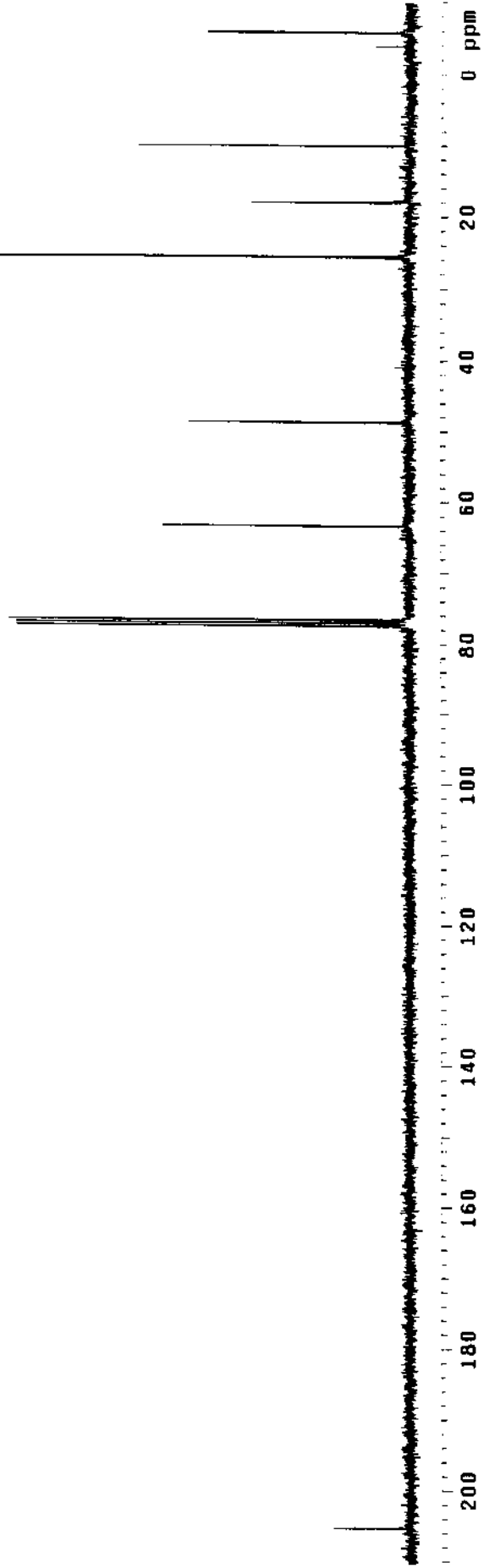
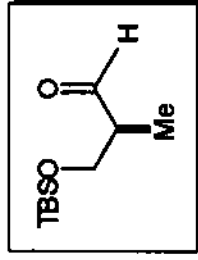
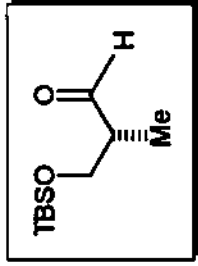


E-25 - Espectro de IV (32 e 34)

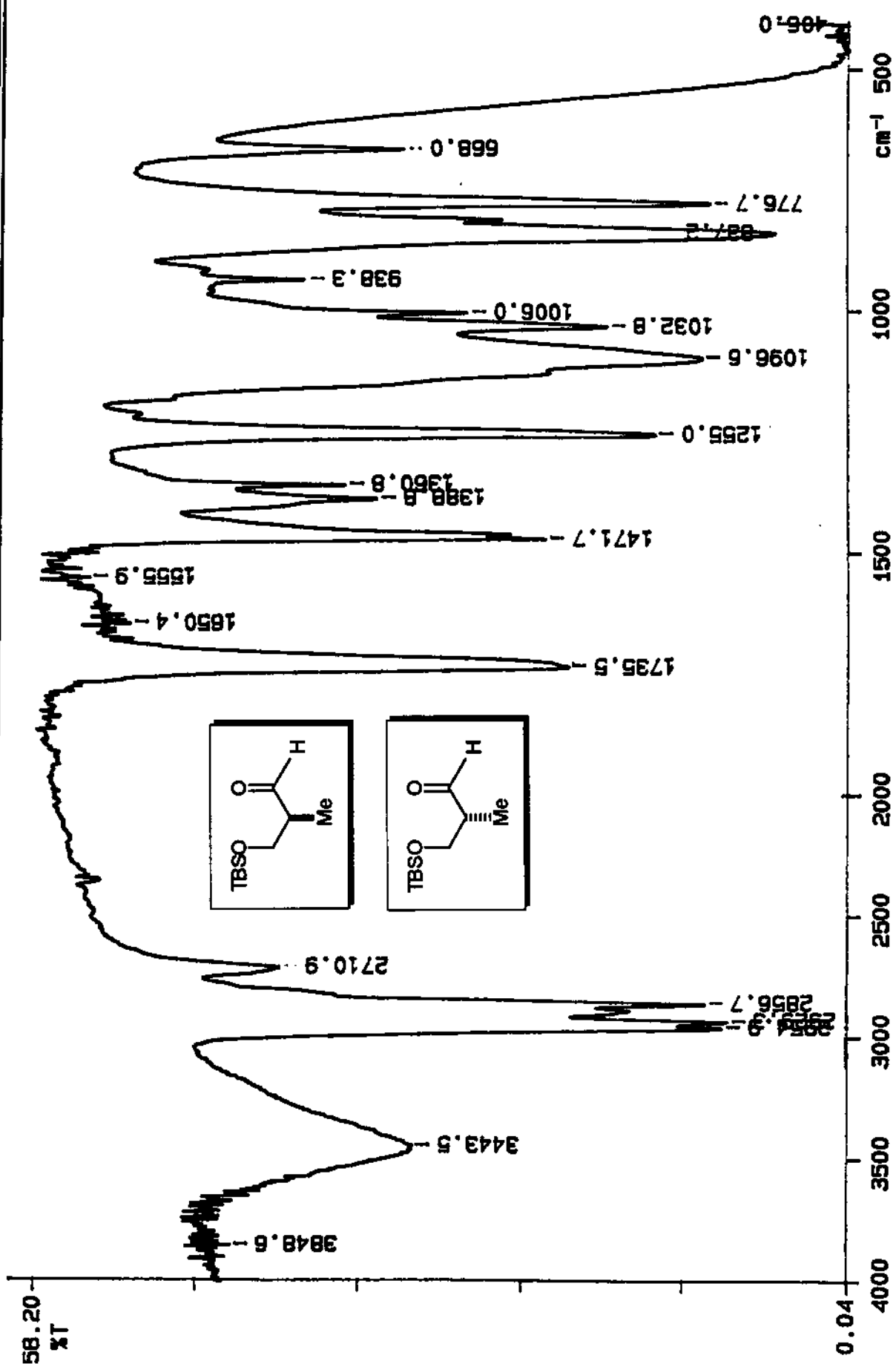




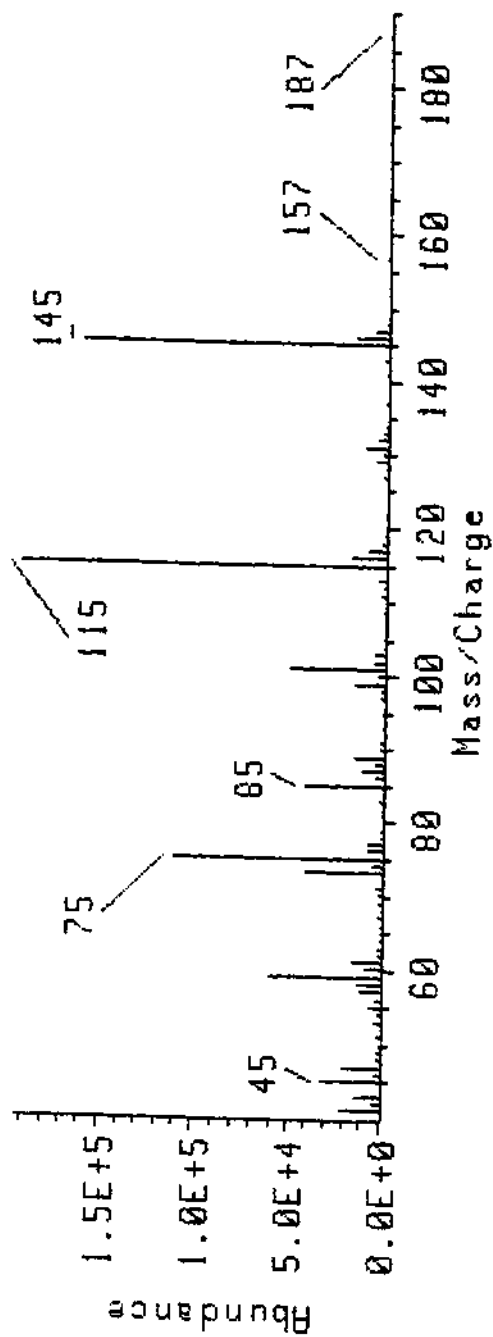
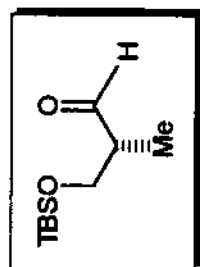
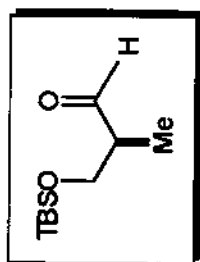
E-27 - Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (2 e 5)

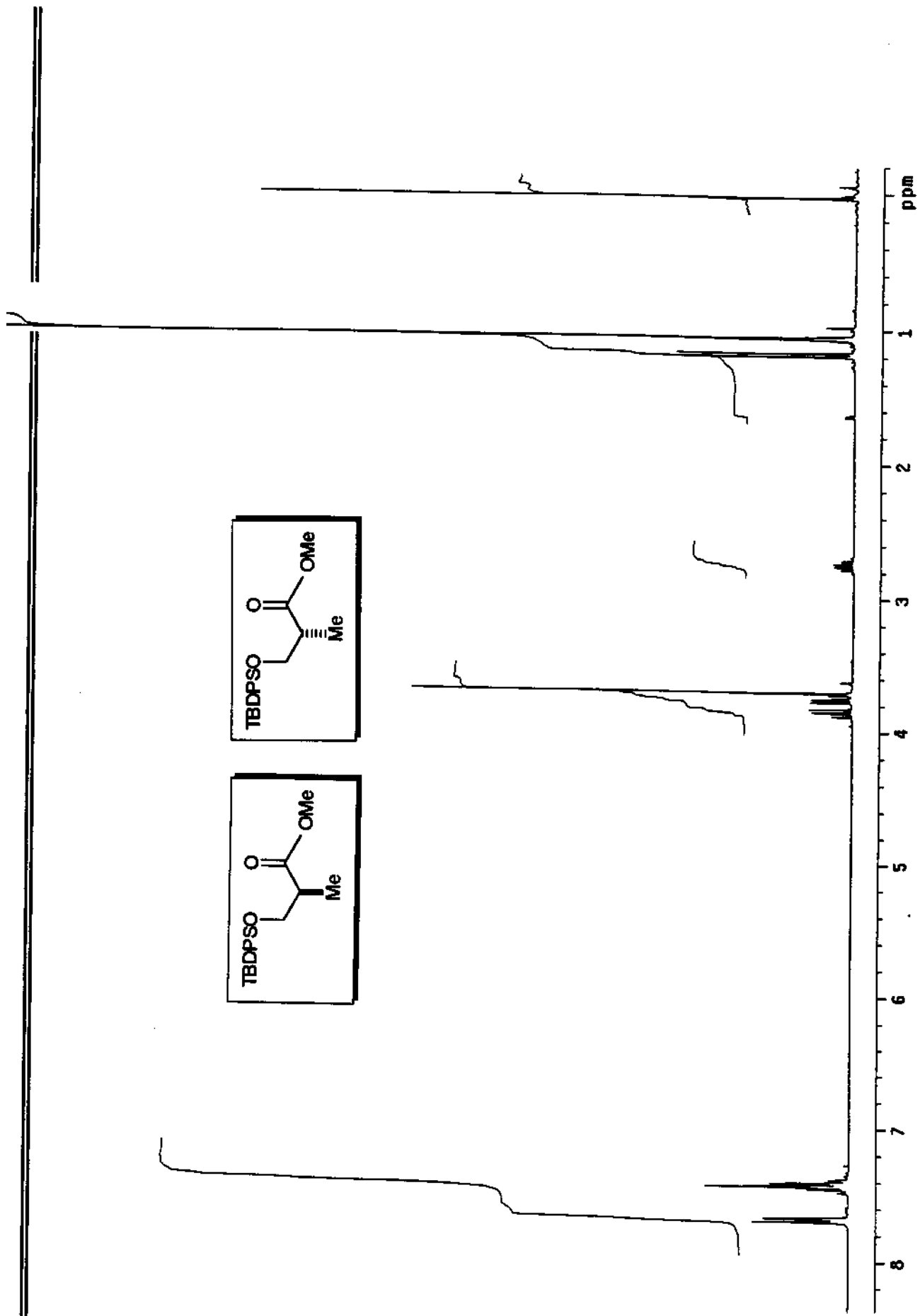


E-28 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 , 75 MHz (2 e 5)

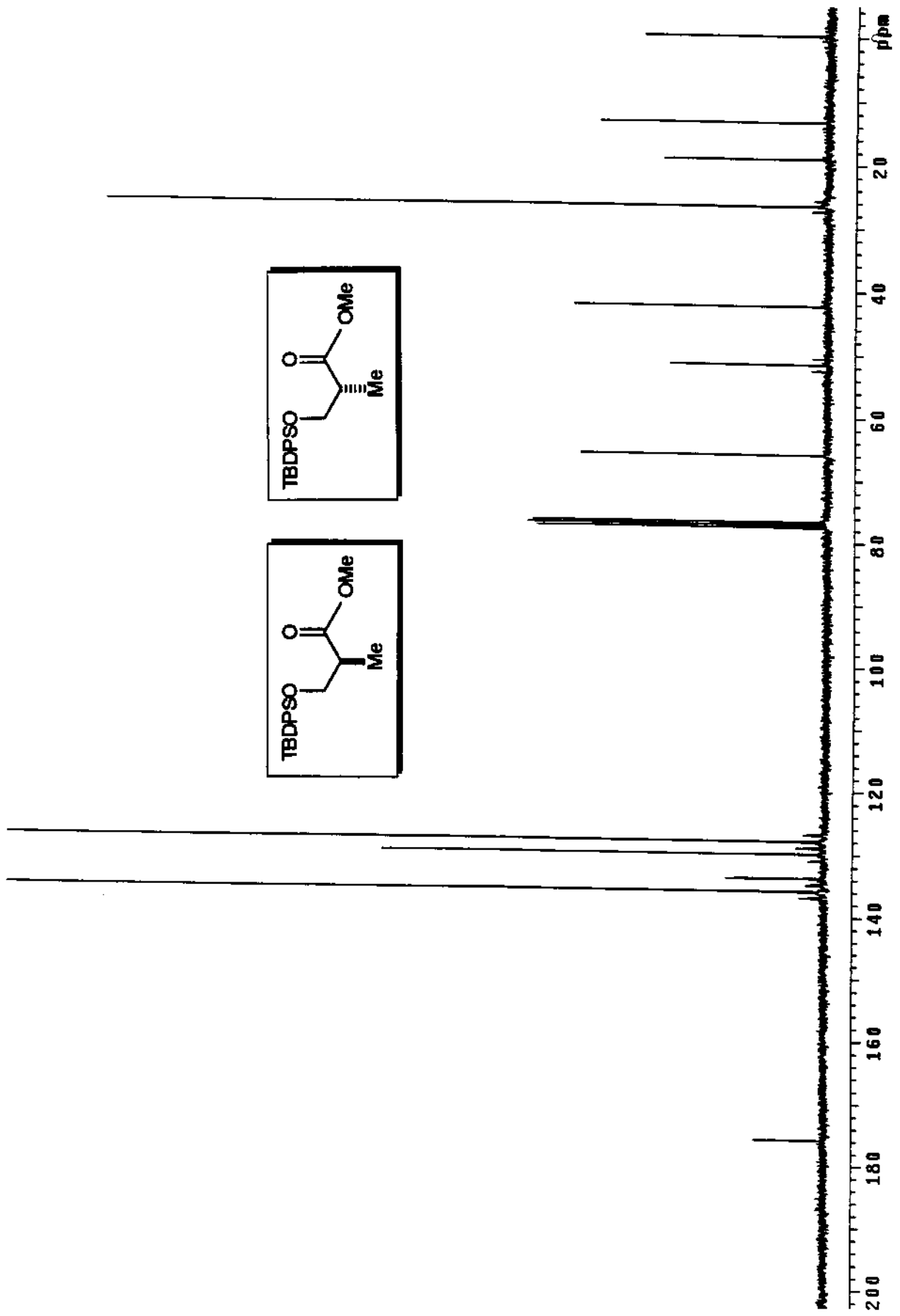


E-29 - Espectro de IV (2 e 5)

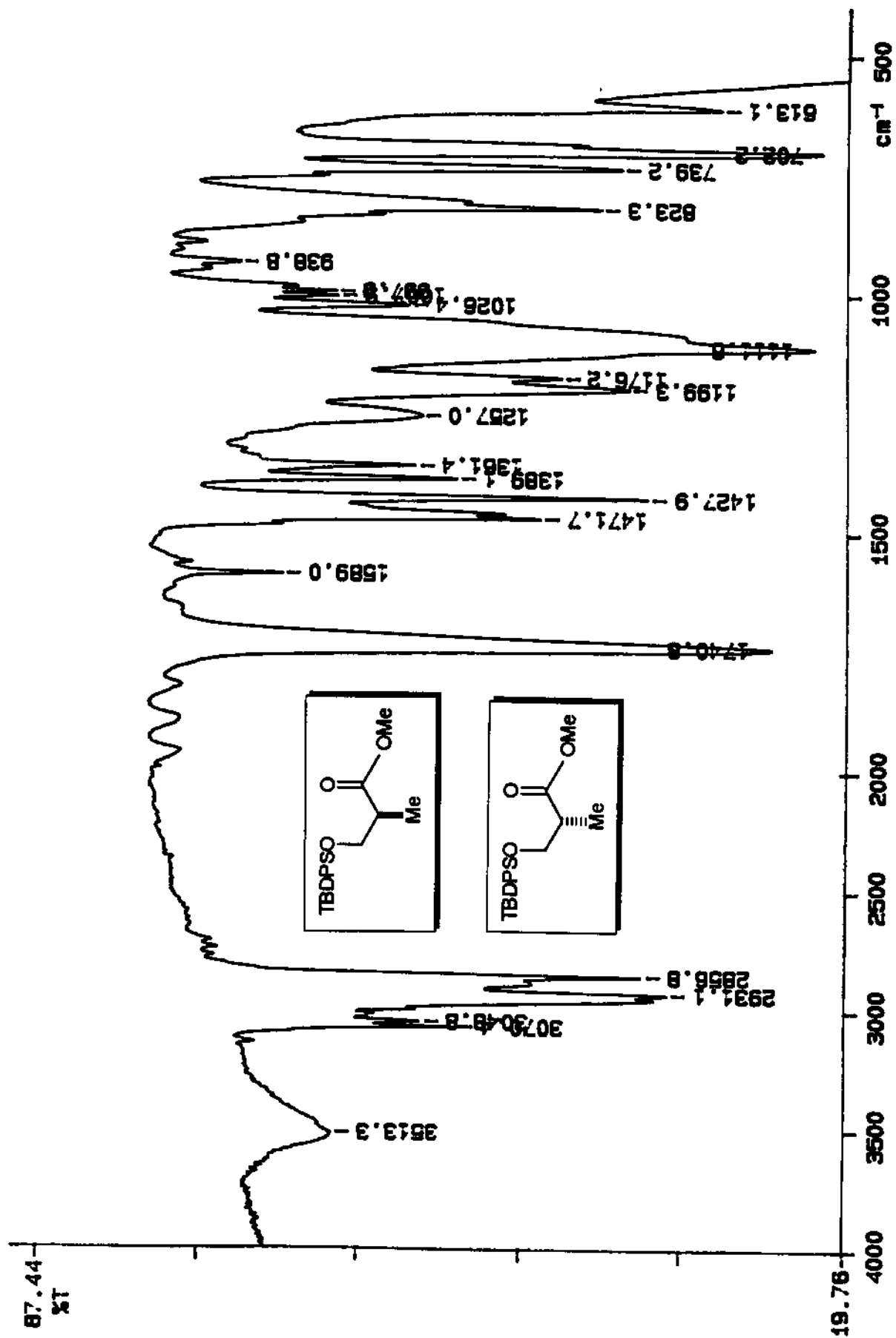




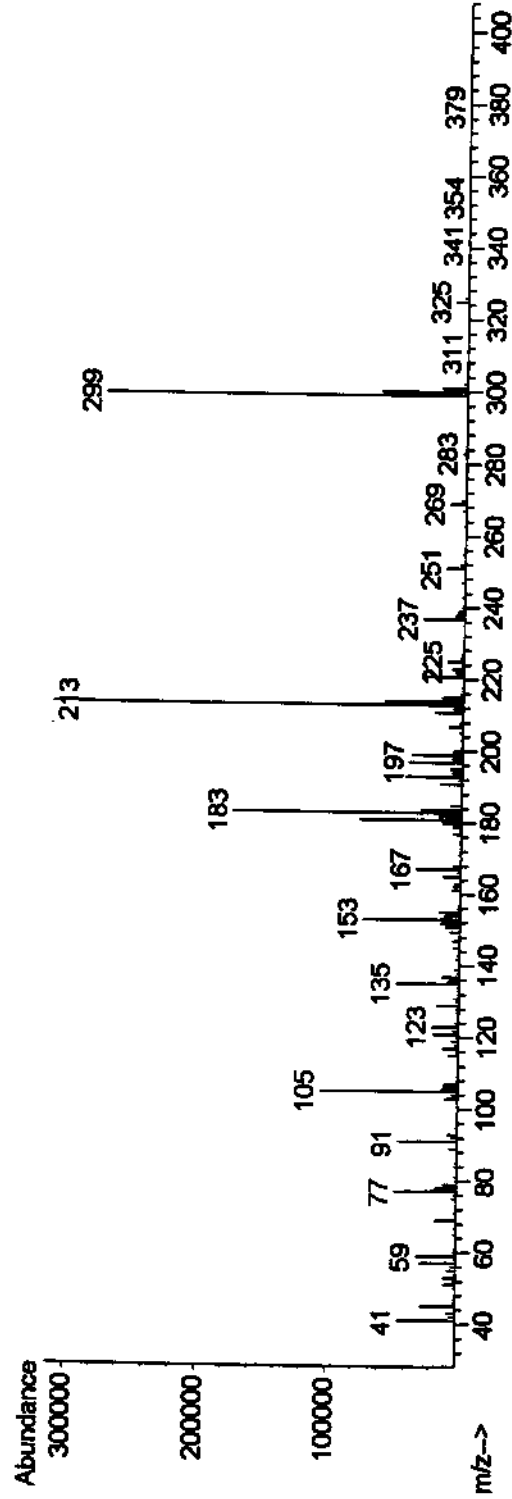
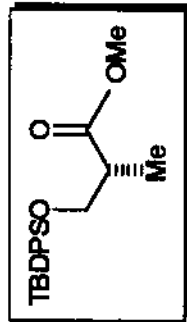
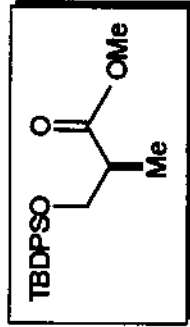
E-31 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (35 e 36)



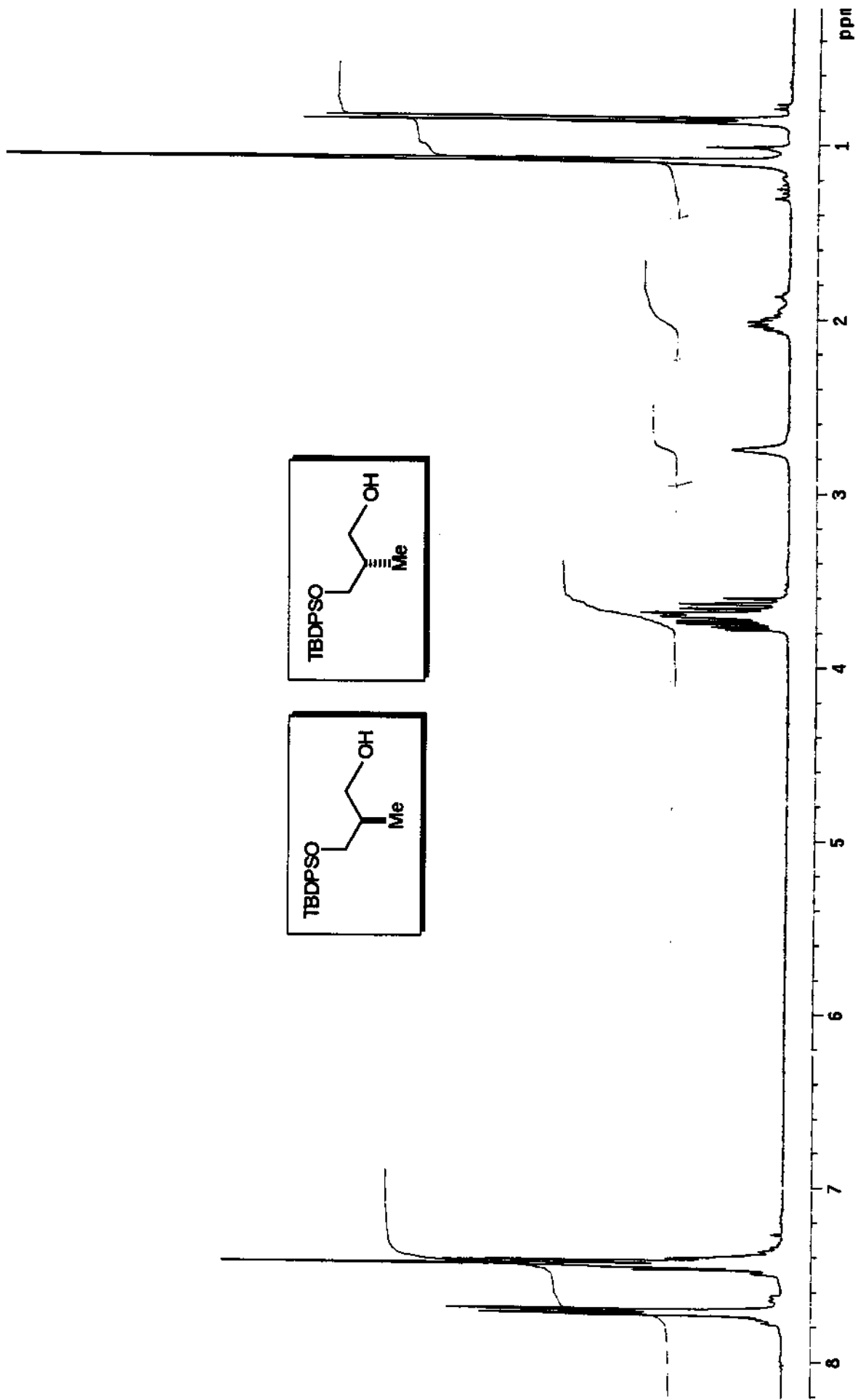
E-32 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 , 75 MHz (35 e 36)



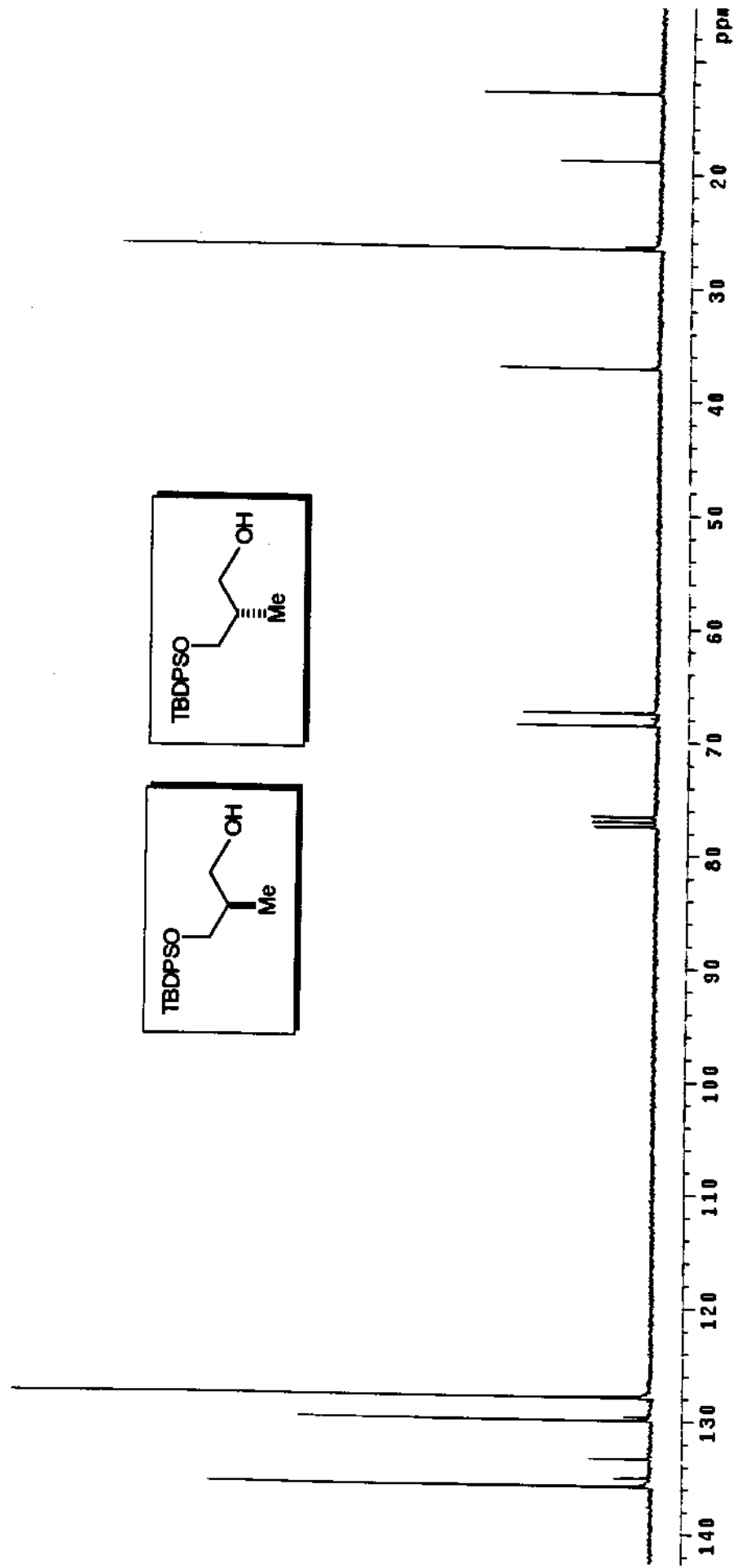
E-33 - Espectro de IV (35 e 36)



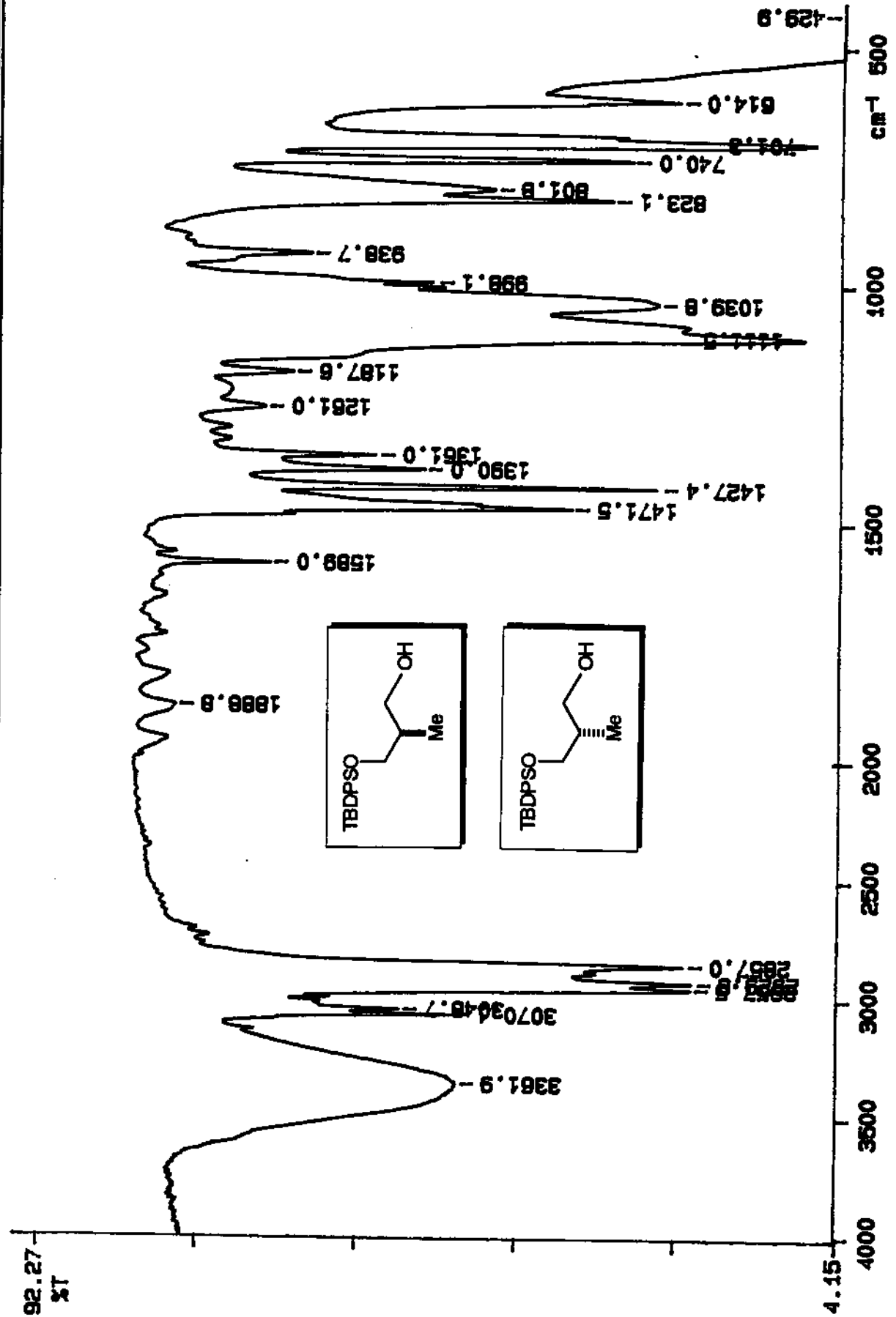
E-34 - Espectro de Massa (35 e 36)



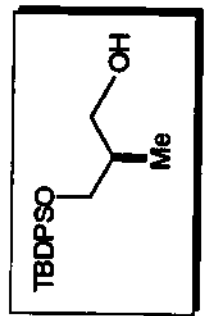
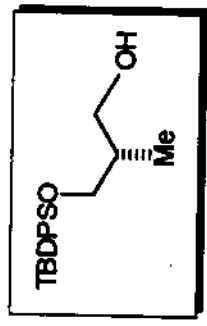
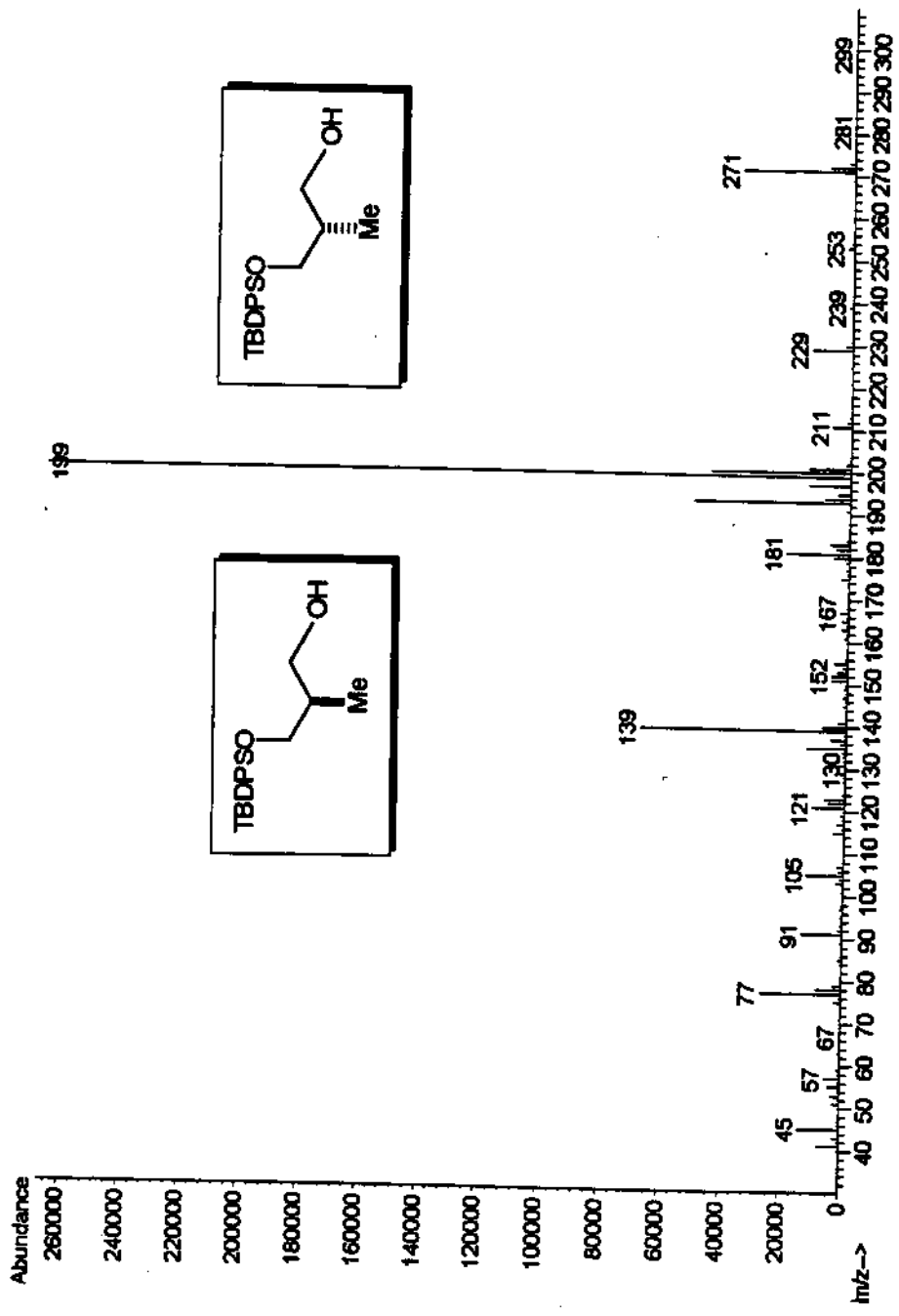
E-35 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (37 e 38)



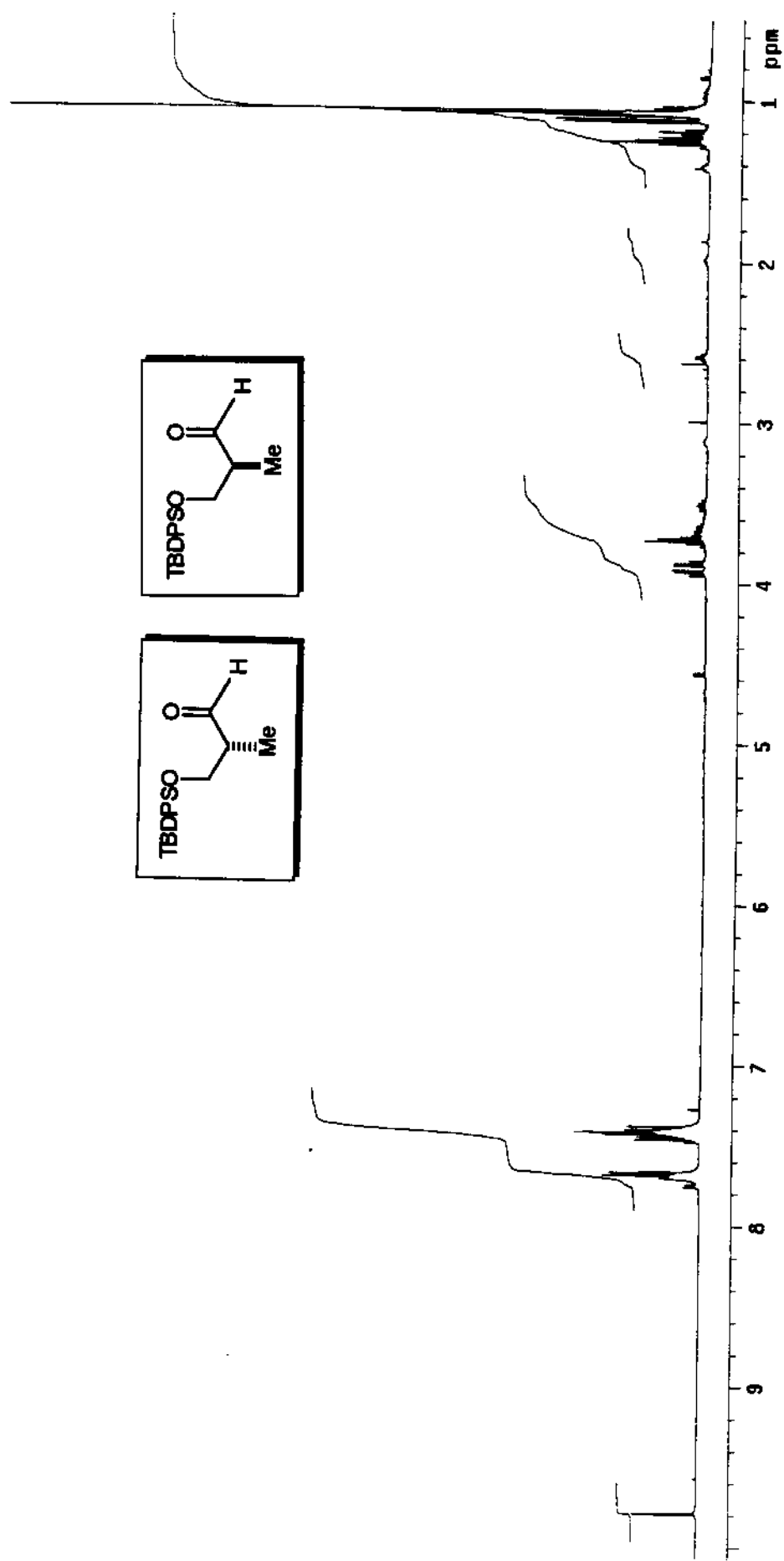
E-36 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 , 75 MHz (37 e 38)



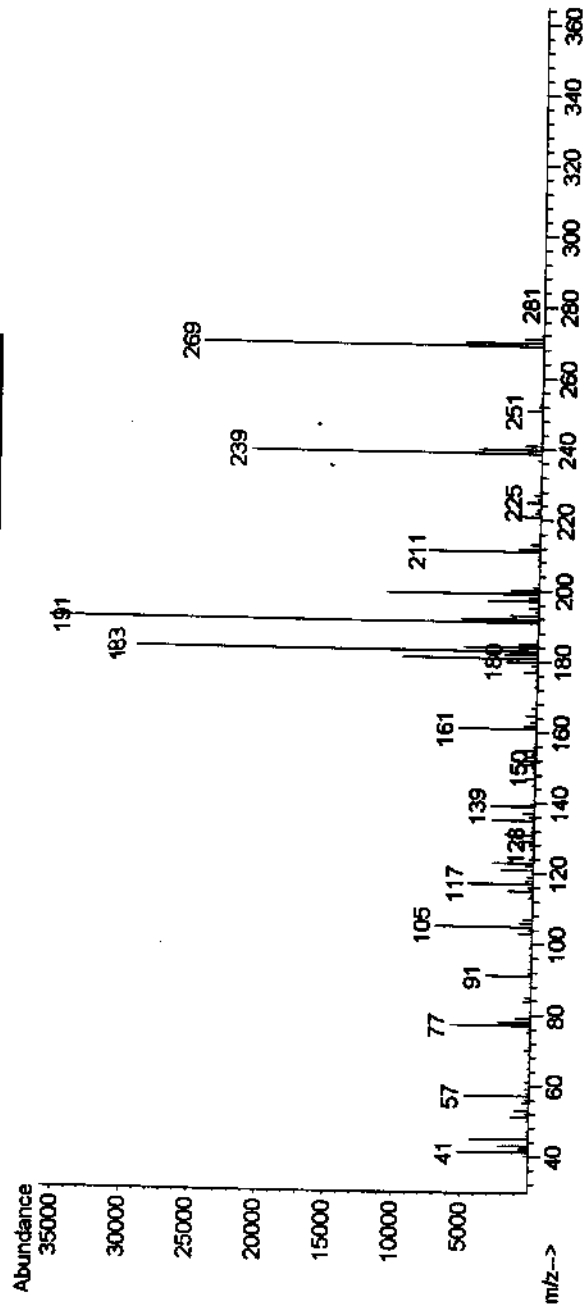
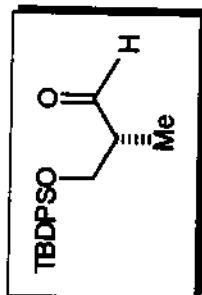
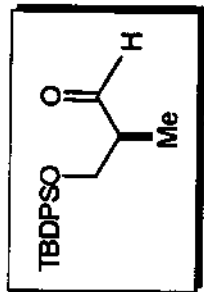
E-37 - Espectro de IV (37 e 38)



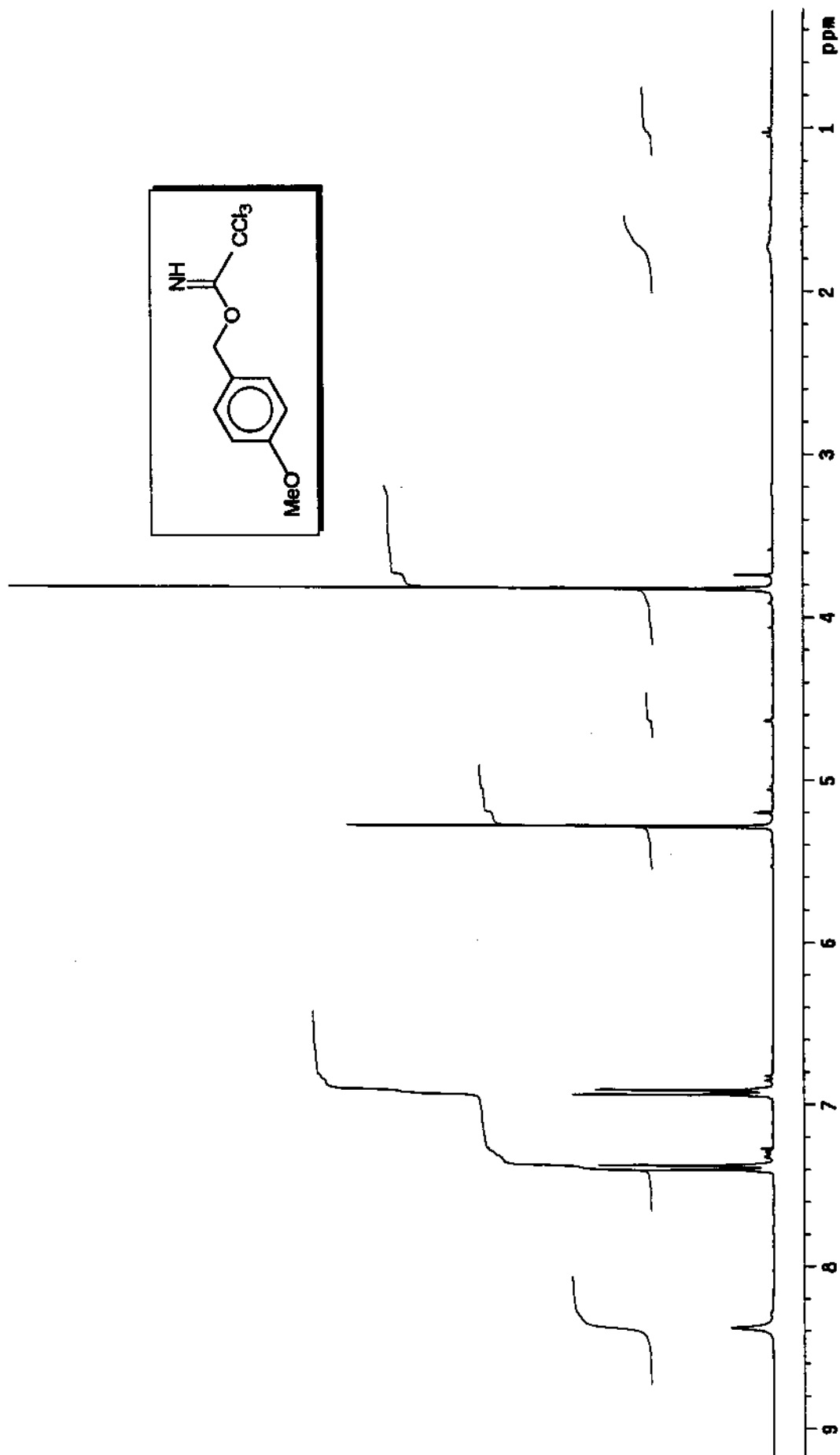
E-38 - Espectro de Massa (37 e 38)



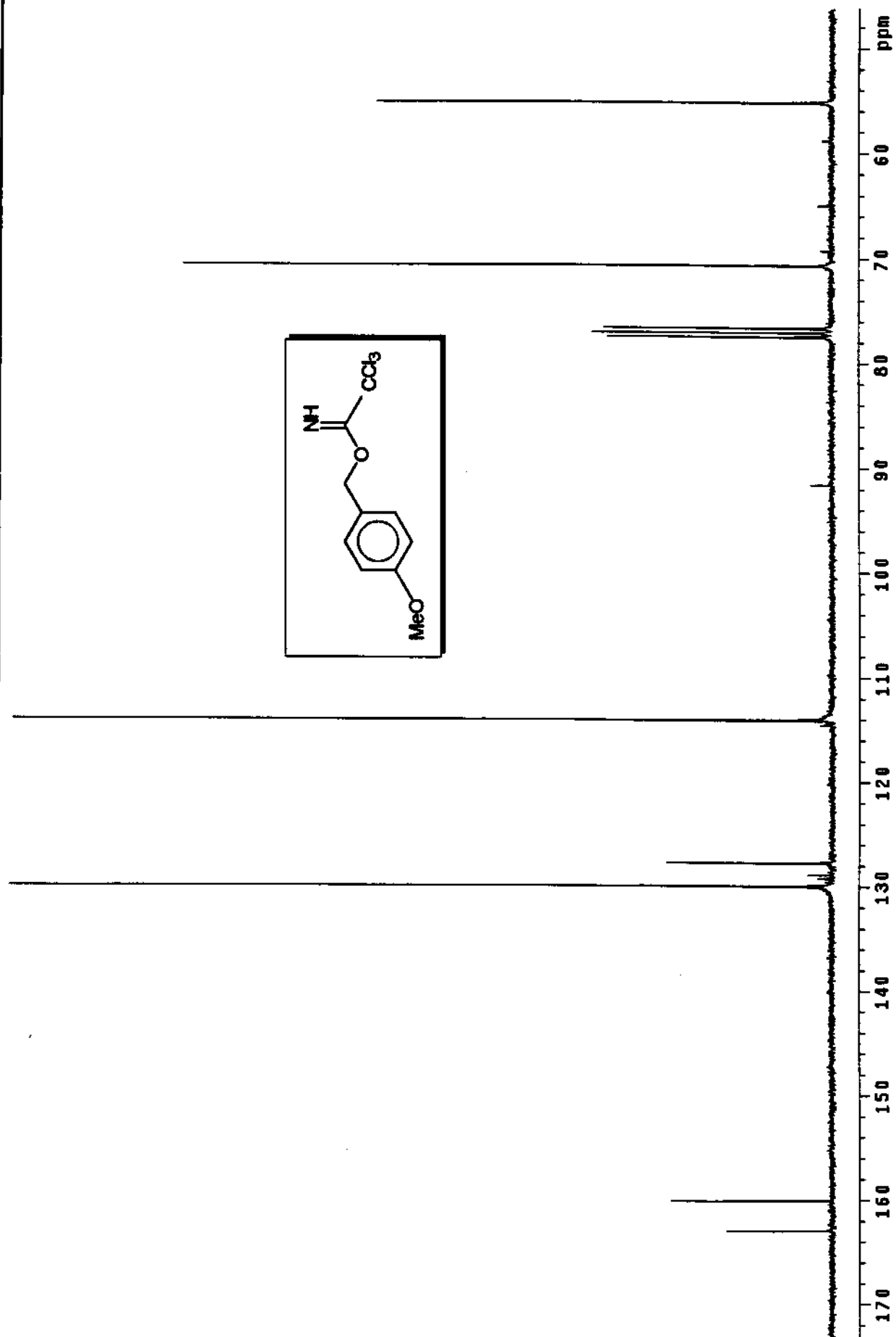
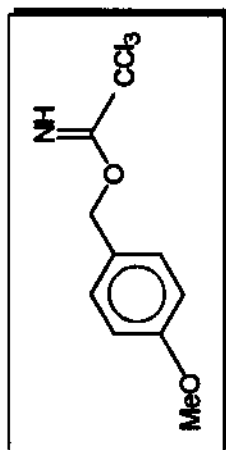
E-39 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (3 e 6)



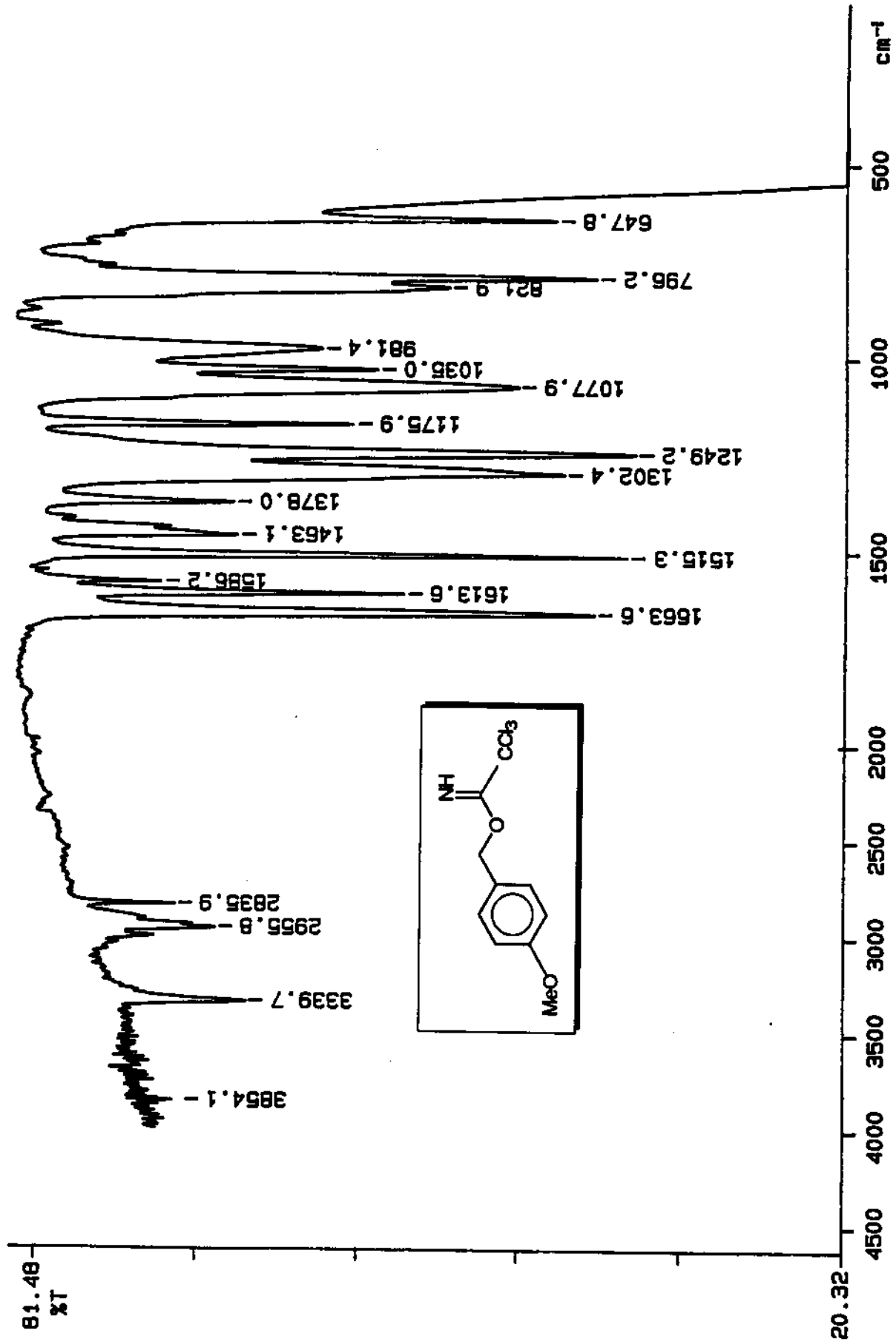
E-40 - Espectro de Massa (3 e 6)



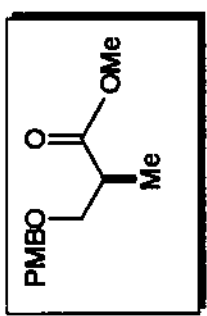
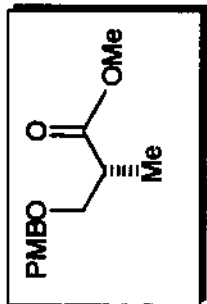
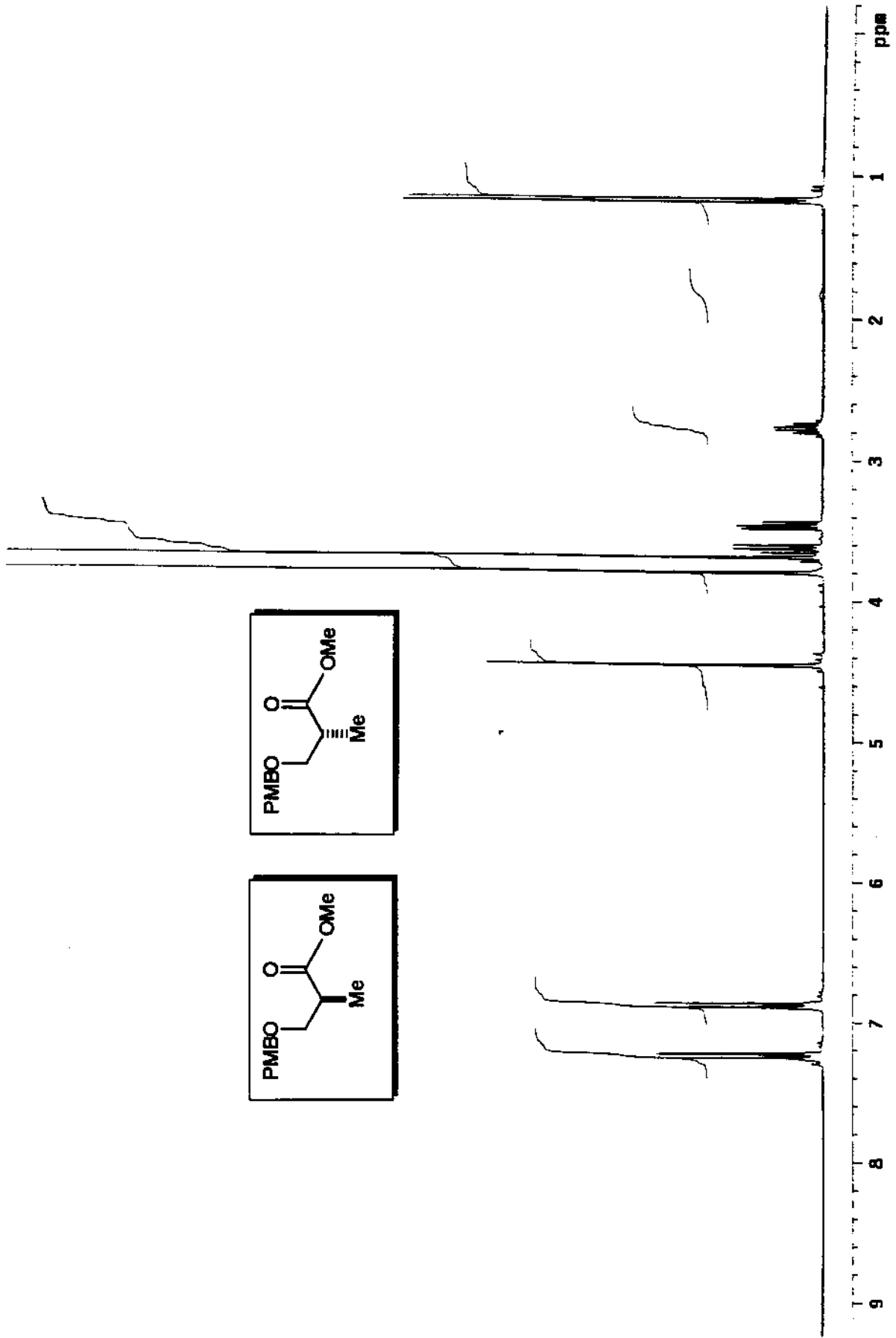
E-41 - Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (40)



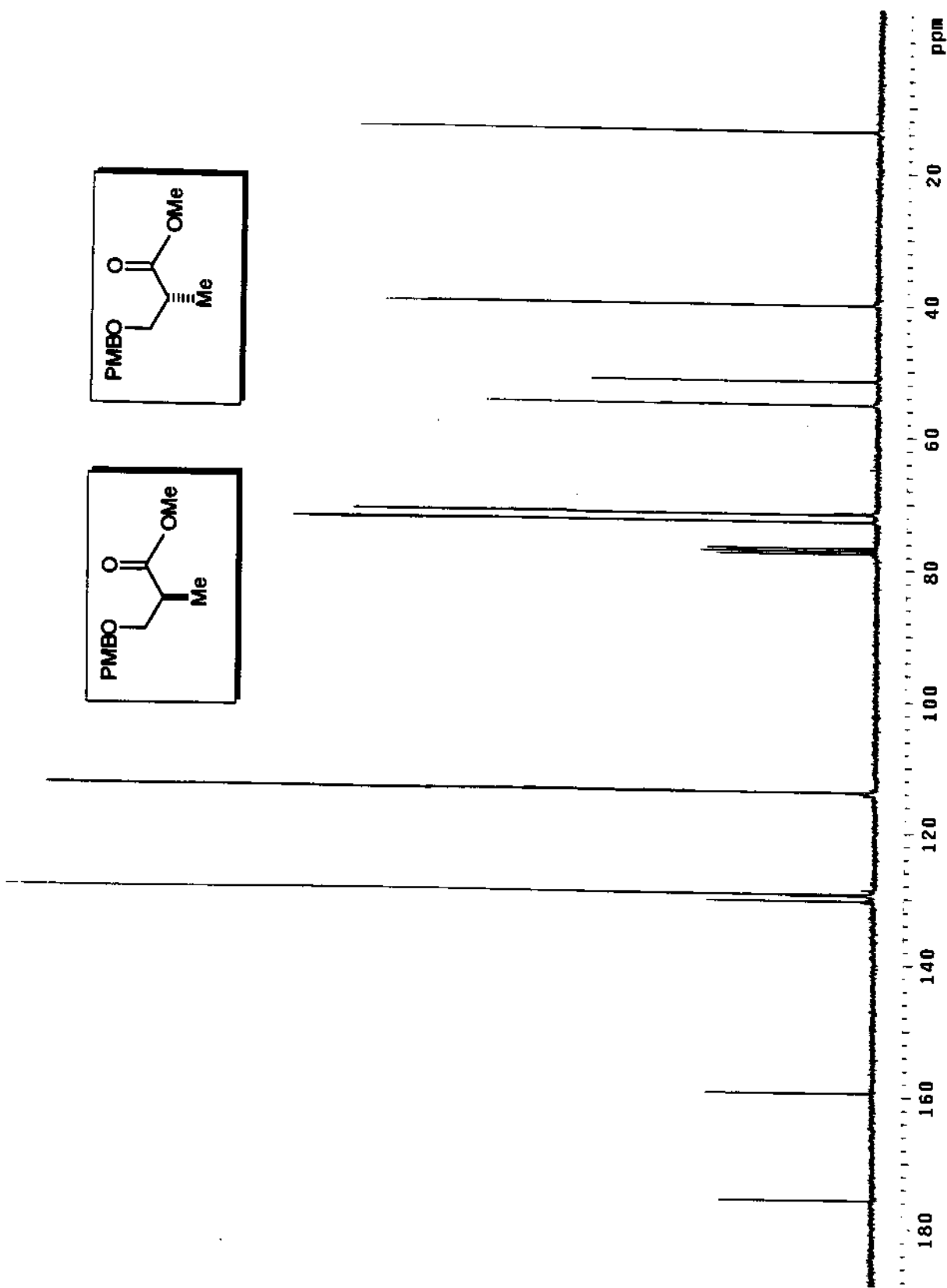
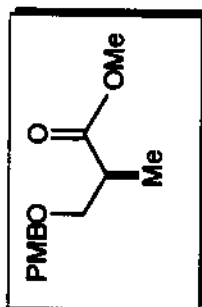
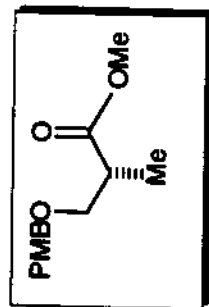
E-42 - Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃, 75 MHz (40)



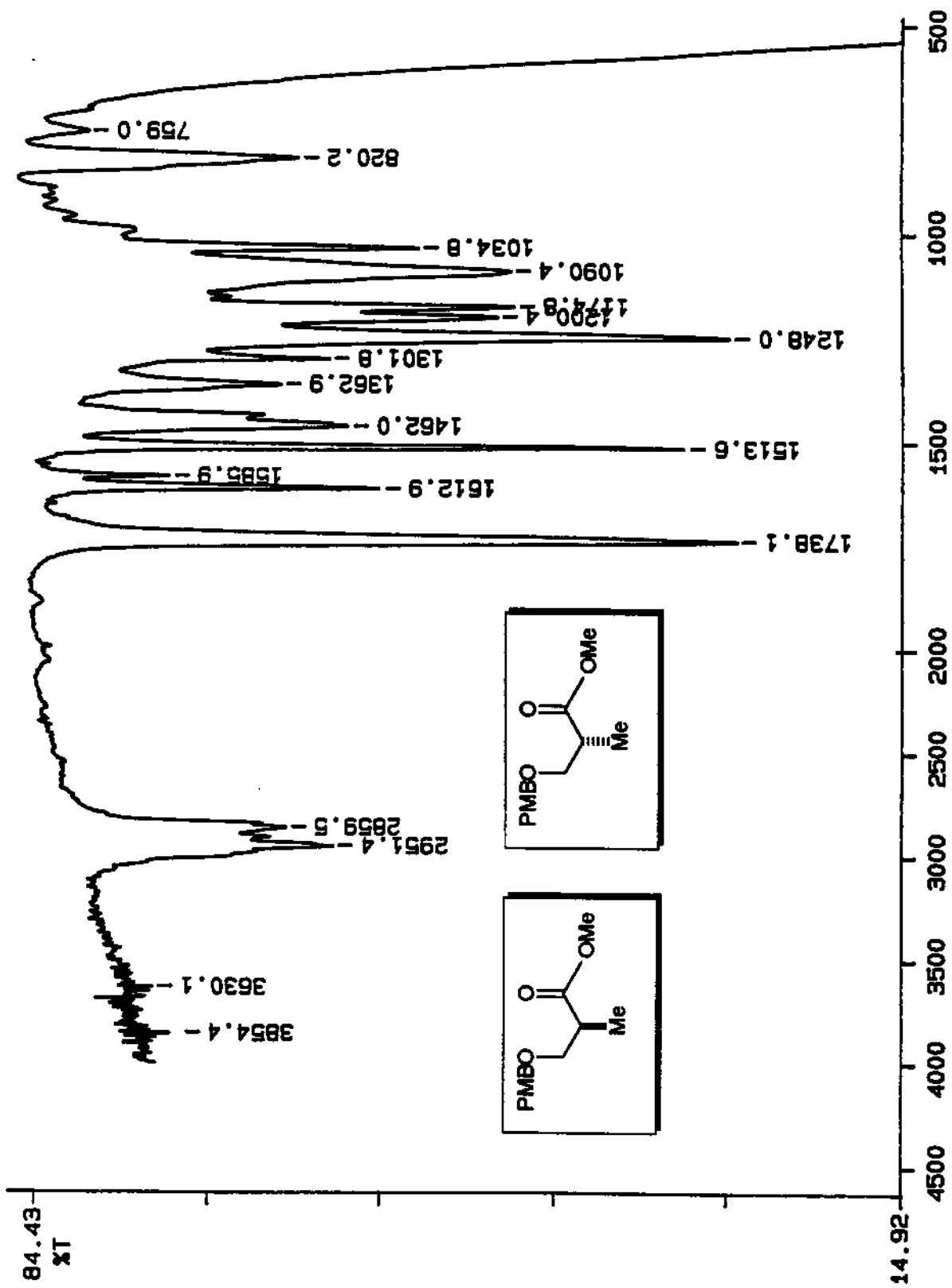
E-43- Espectro de IV (40)



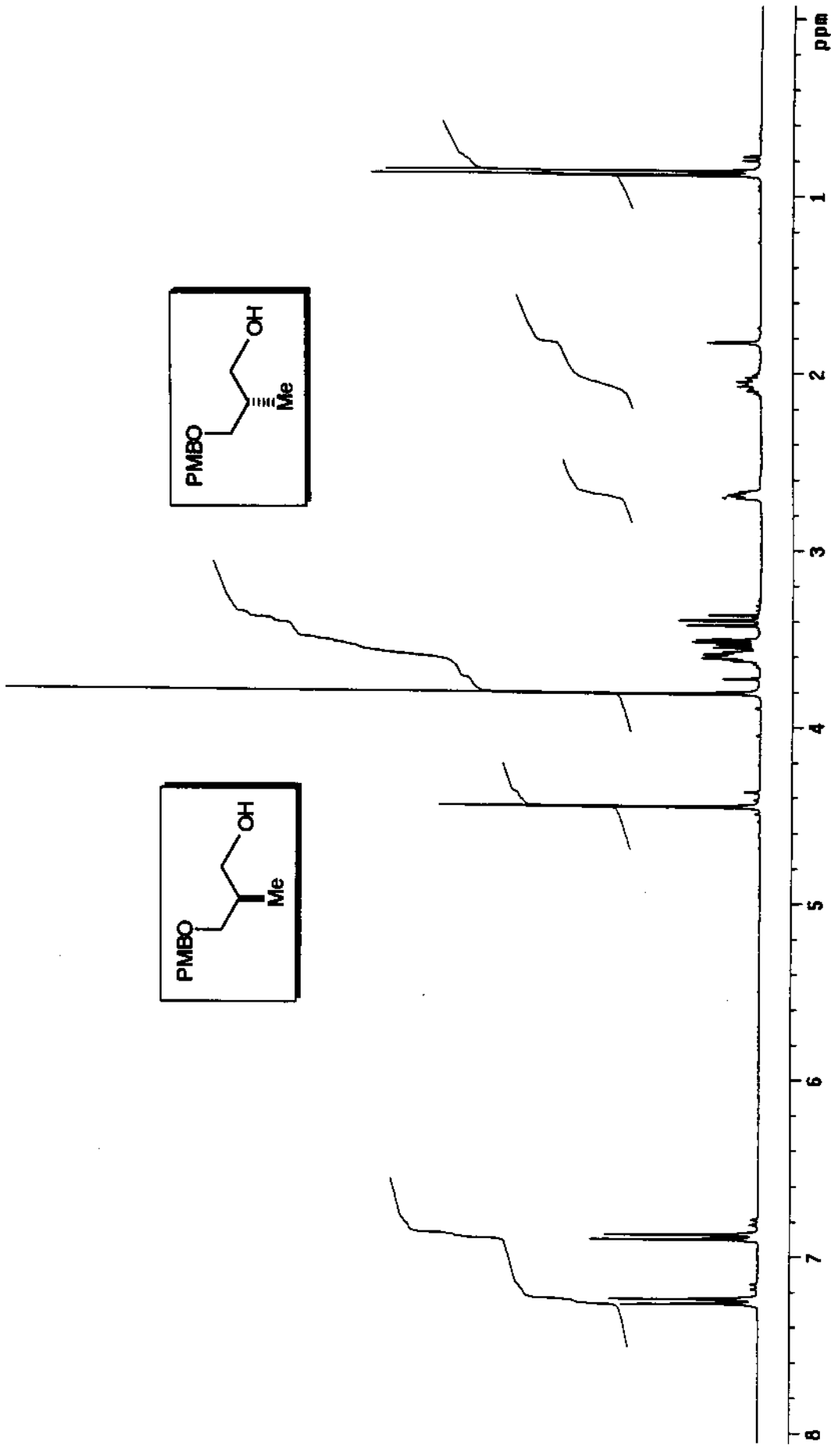
E-44 - Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (41 e 43)



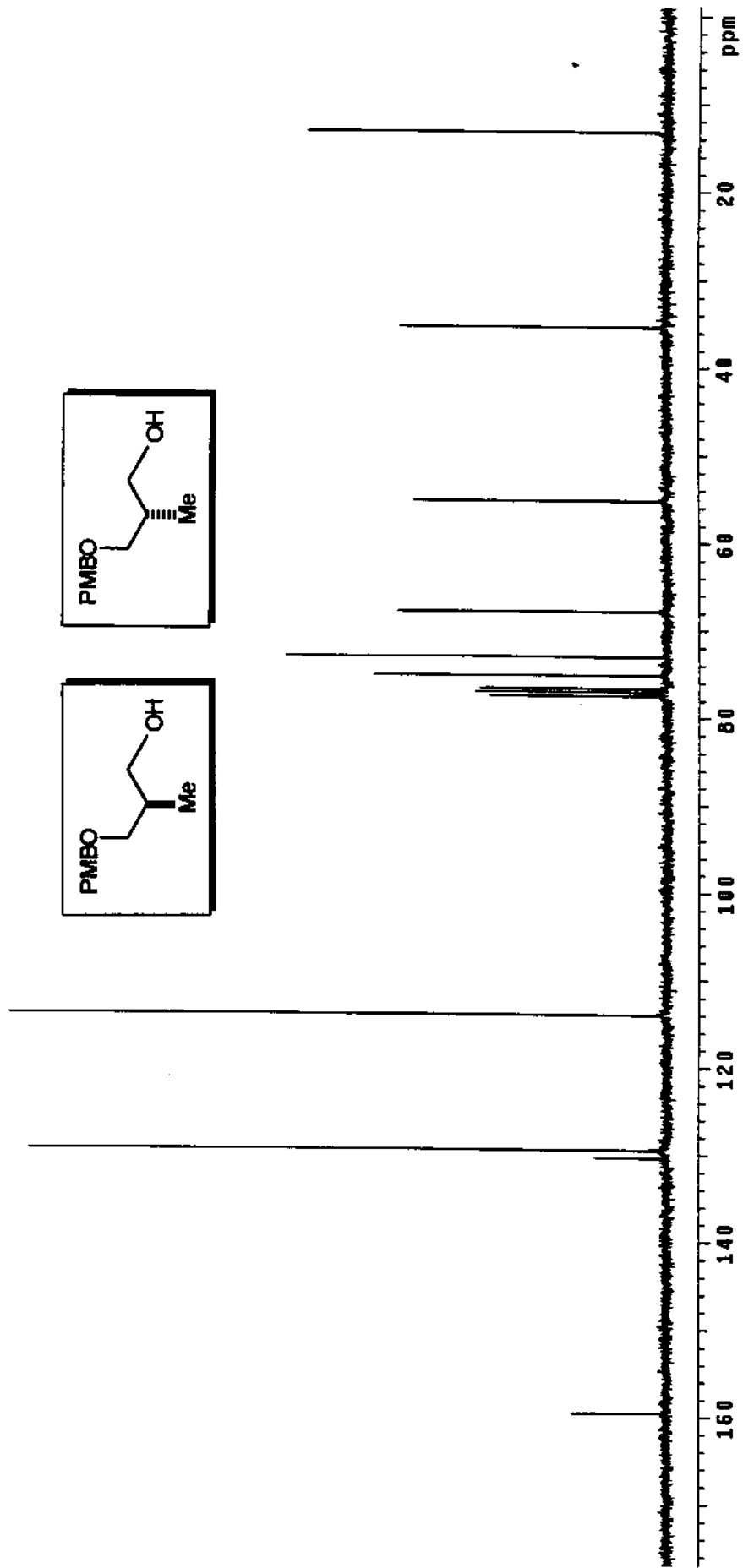
E-45 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 , 75 MHz (41 e 43)



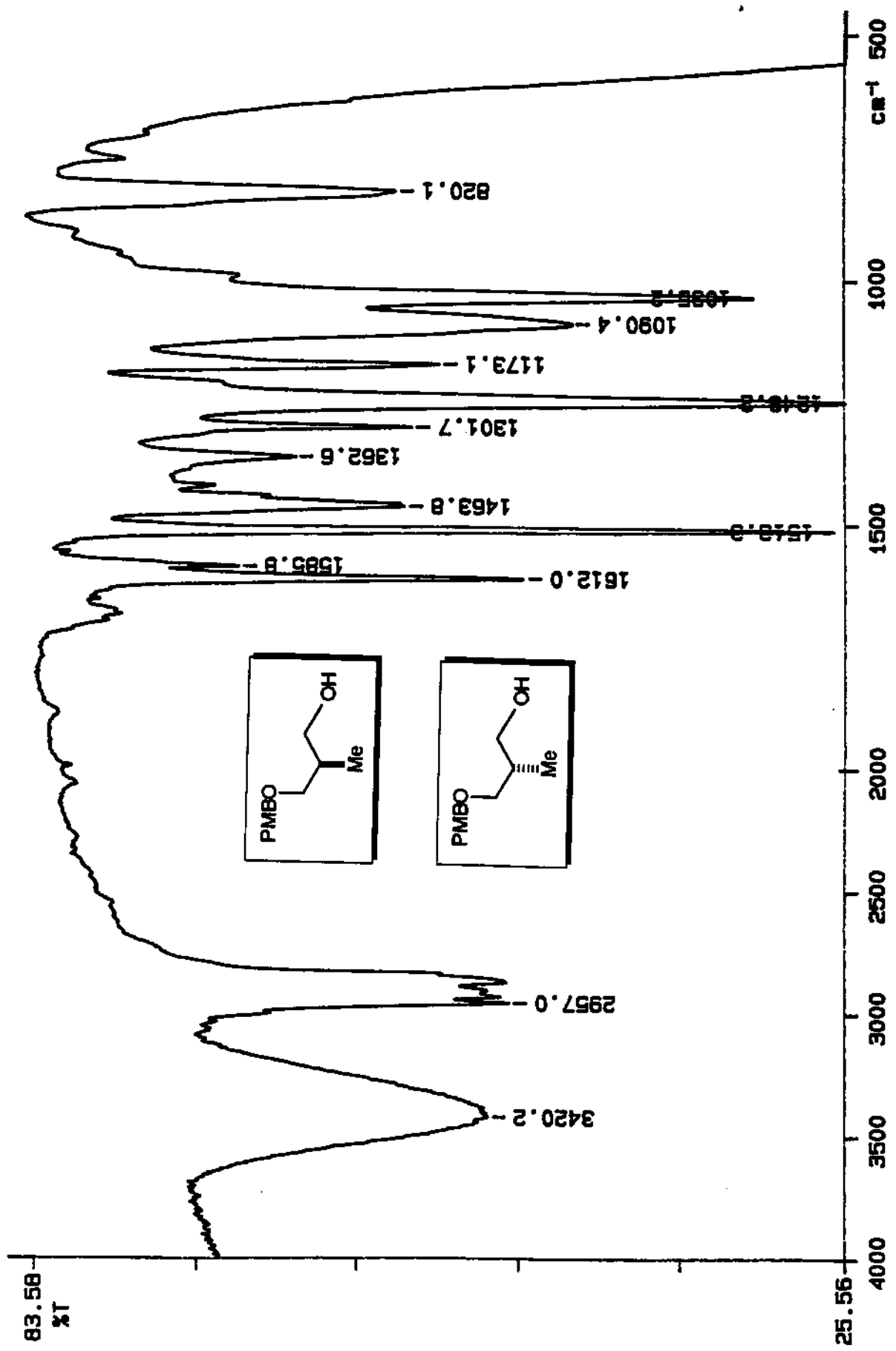
E-46 - Espectro de IV (41 e 43)



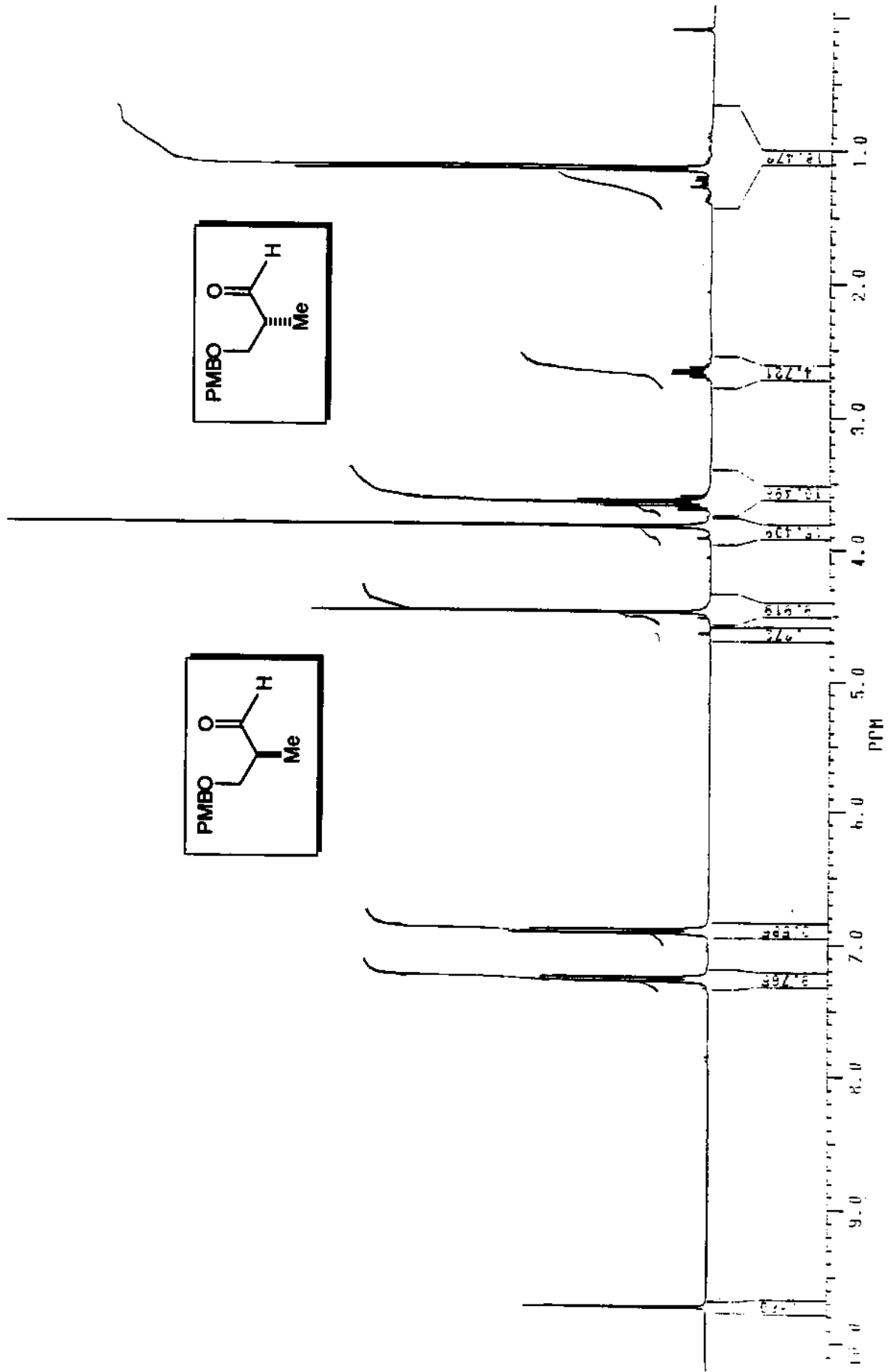
E-47 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (42 e 44)



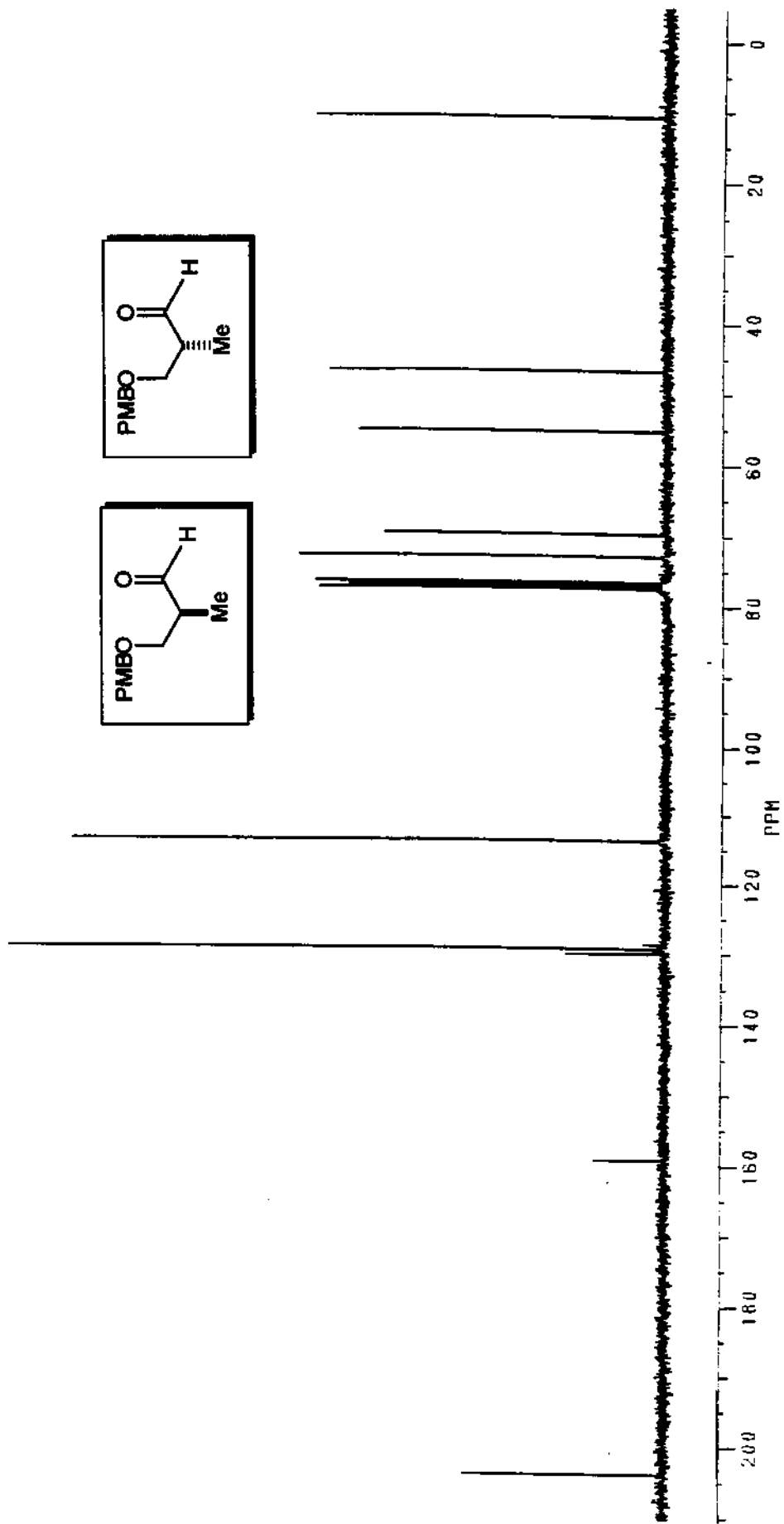
E-48 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 , 75 MHz (42 e 44)



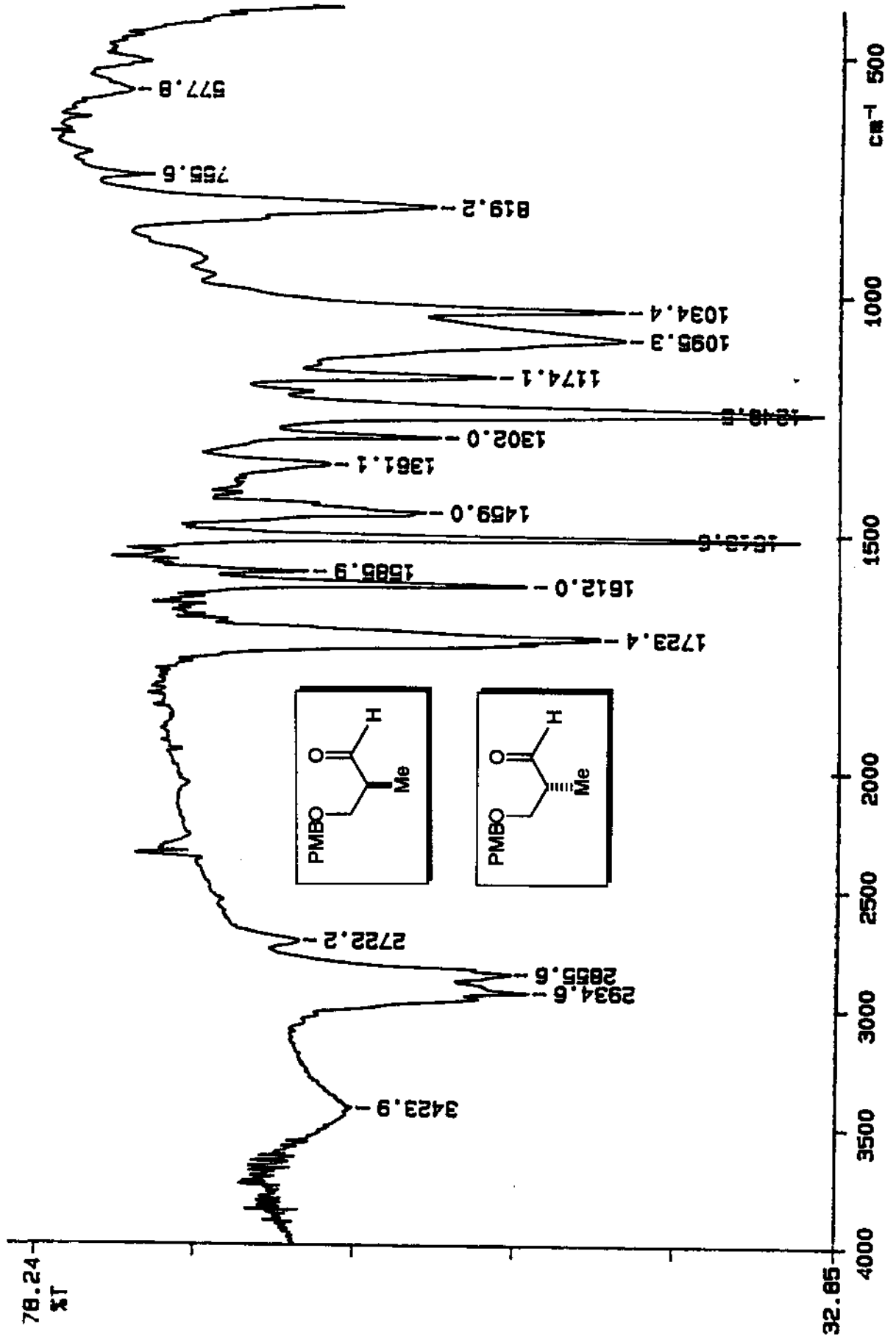
E-49 - Espectro de IV (42 e 44)



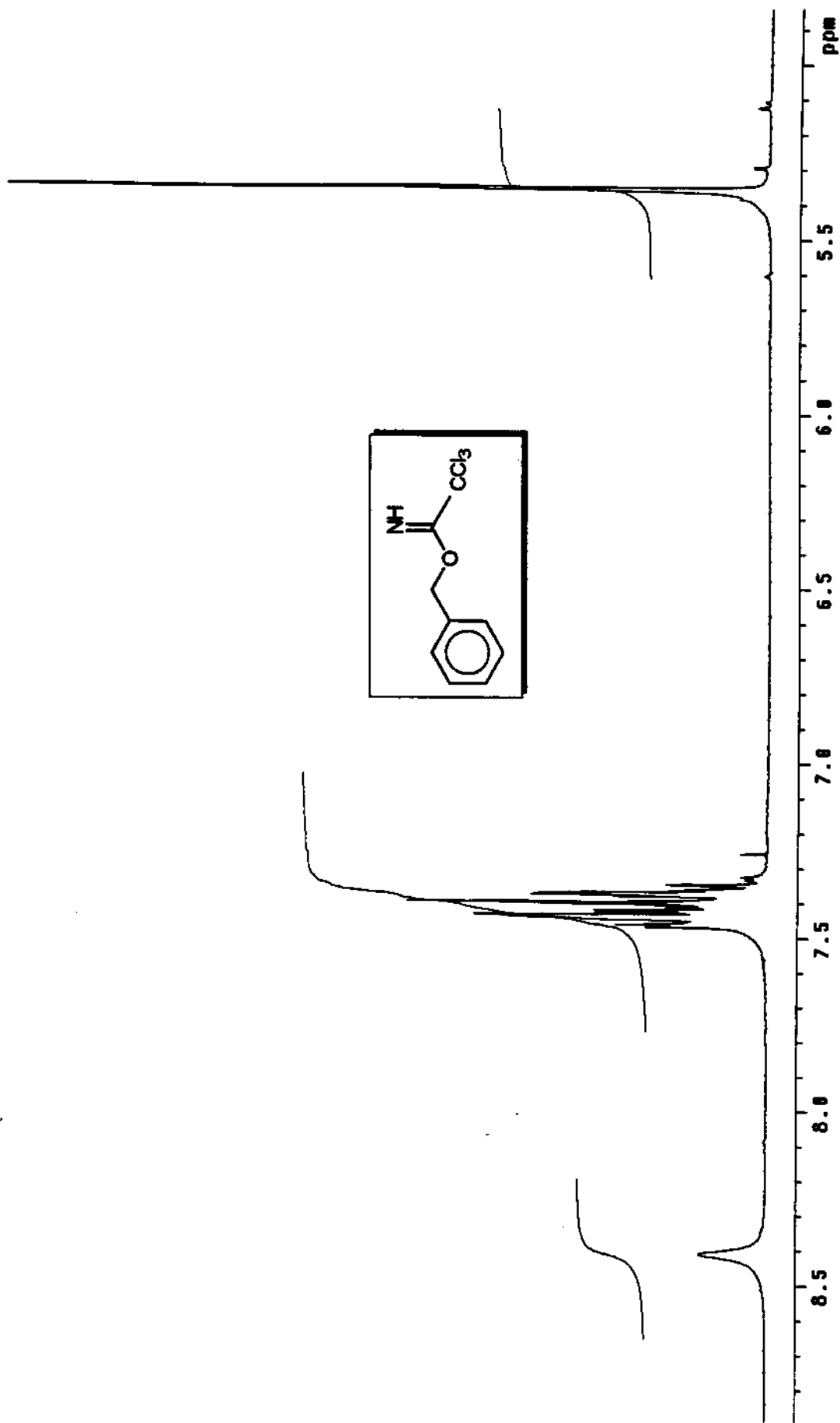
E-50 - Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (4 e 7)



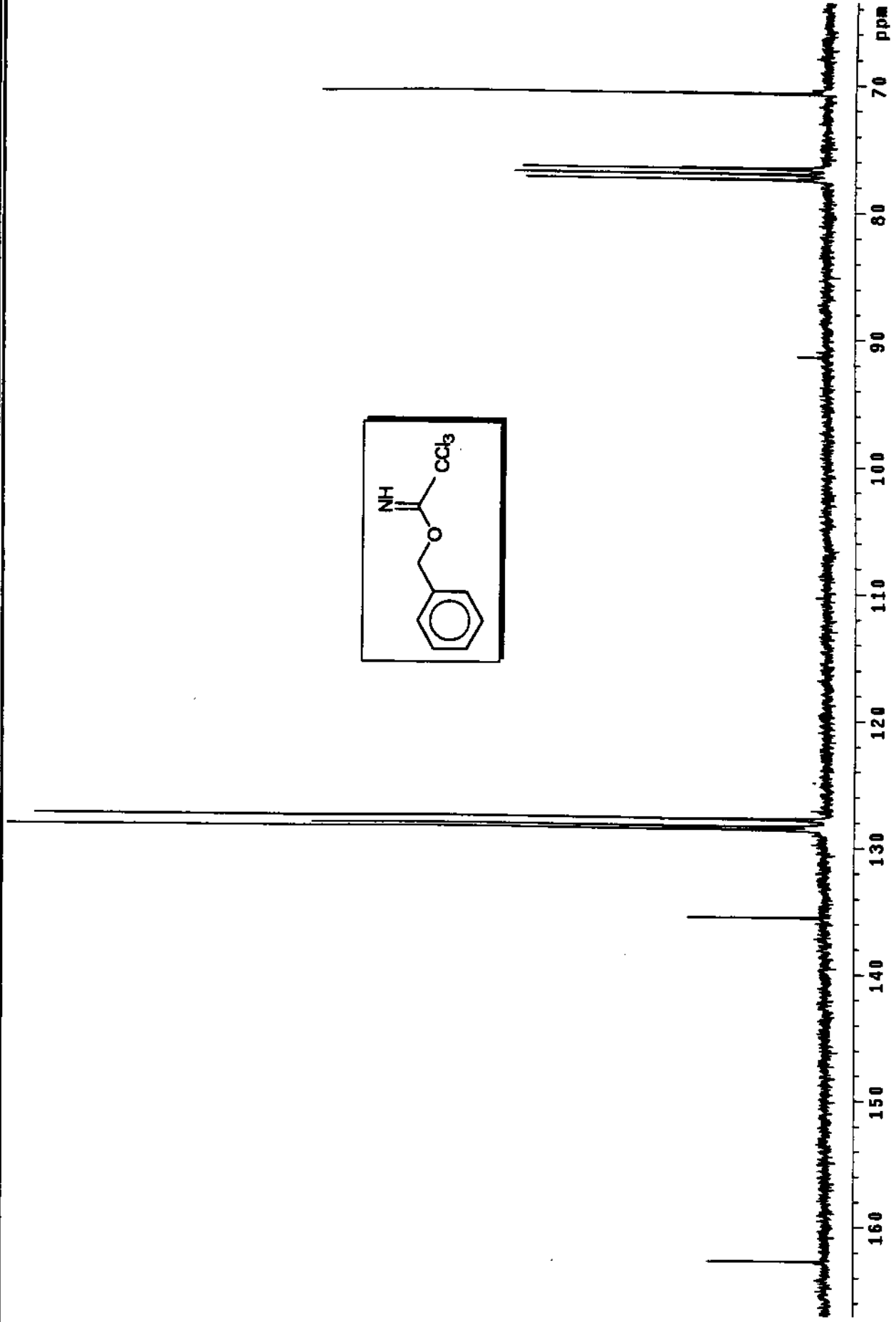
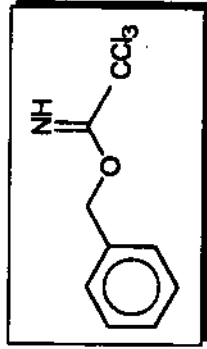
E-51 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 , 75 MHz (4 e 7)



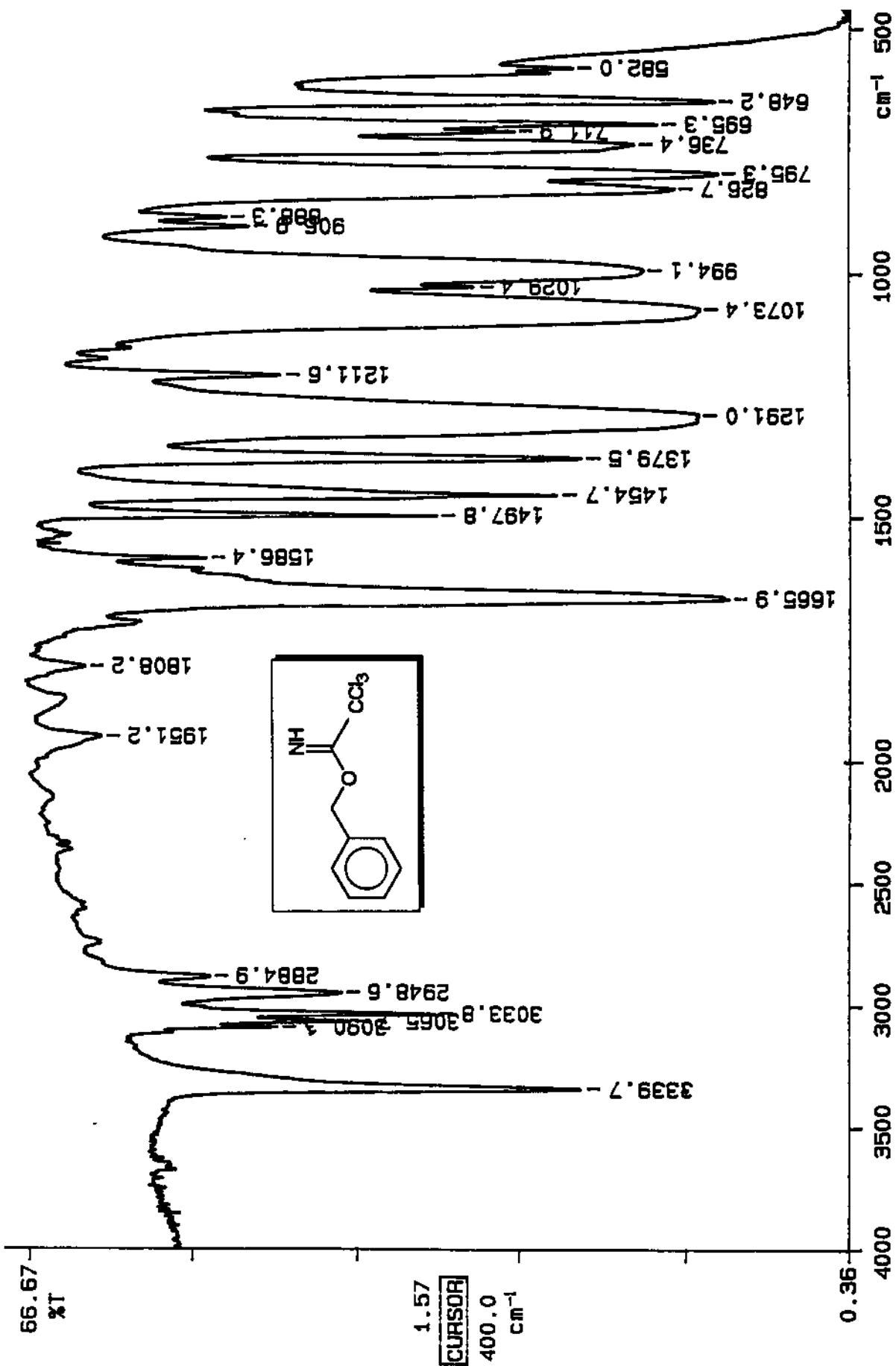
E-52 - Espectro de IV (4 e 7)



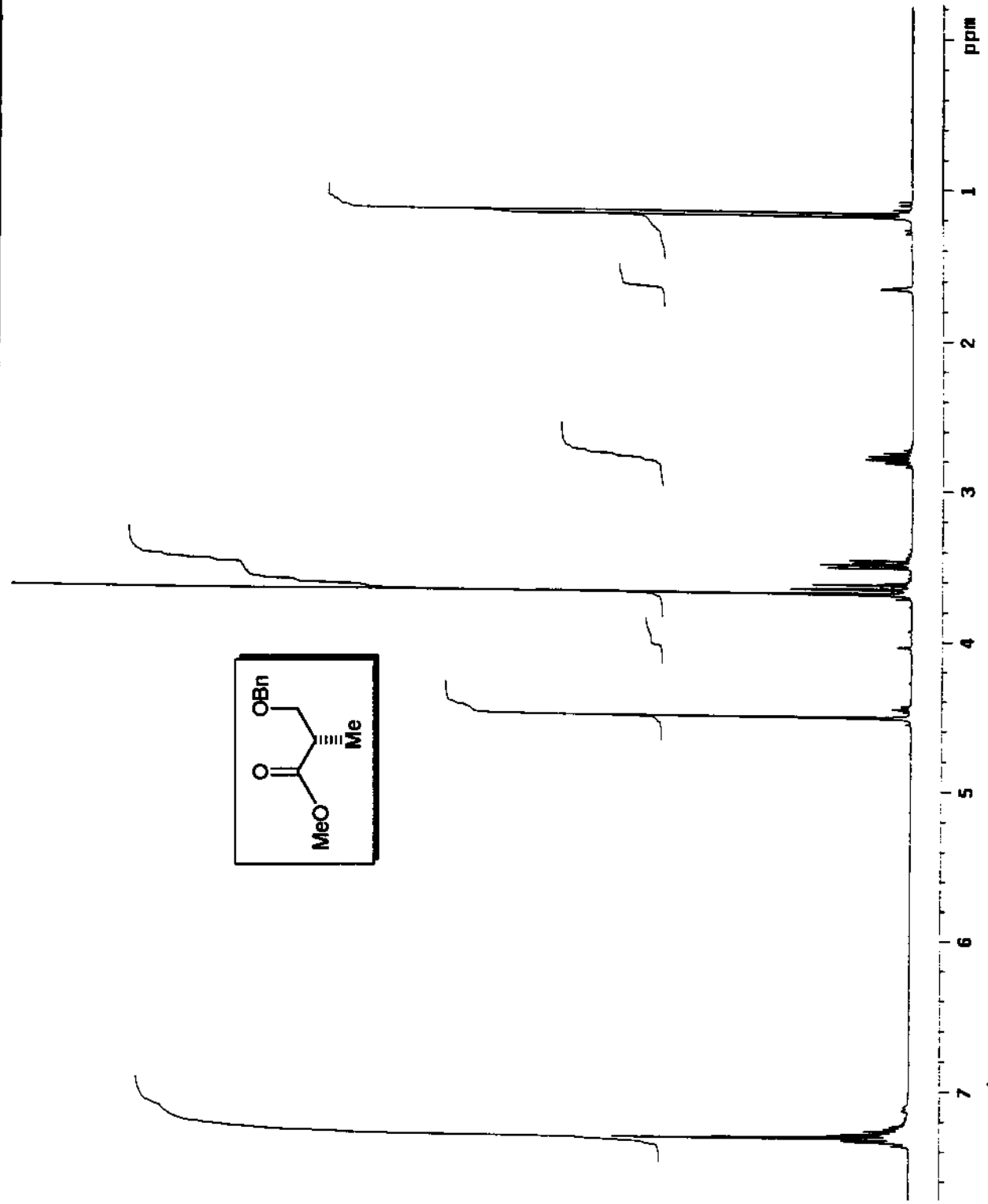
E-53 - Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (23)



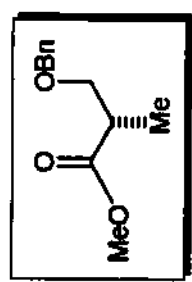
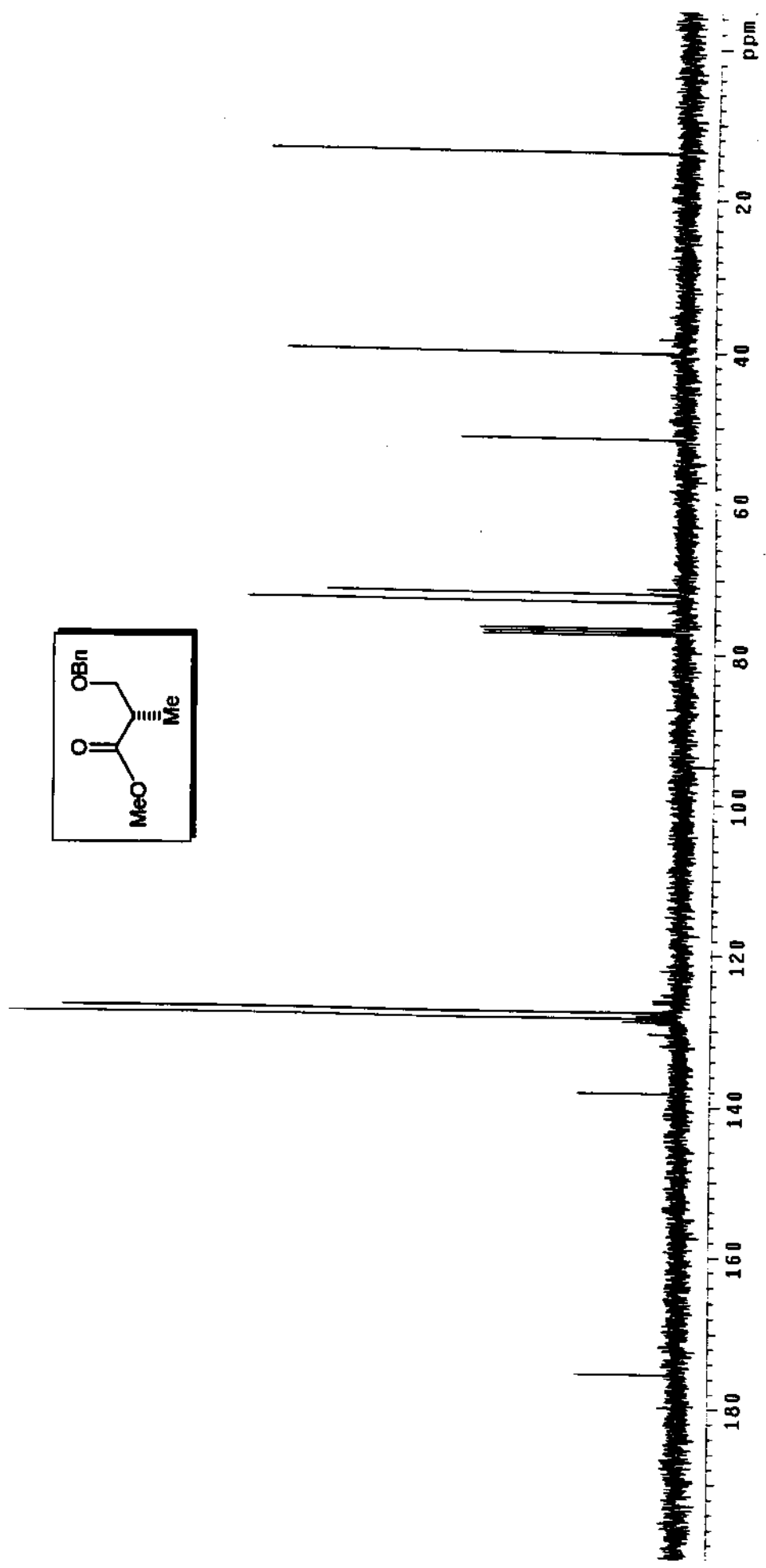
E-54 - Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃, 75 MHz (23)



E-55 - Espectro de IV (23)

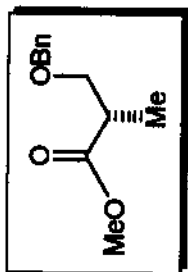
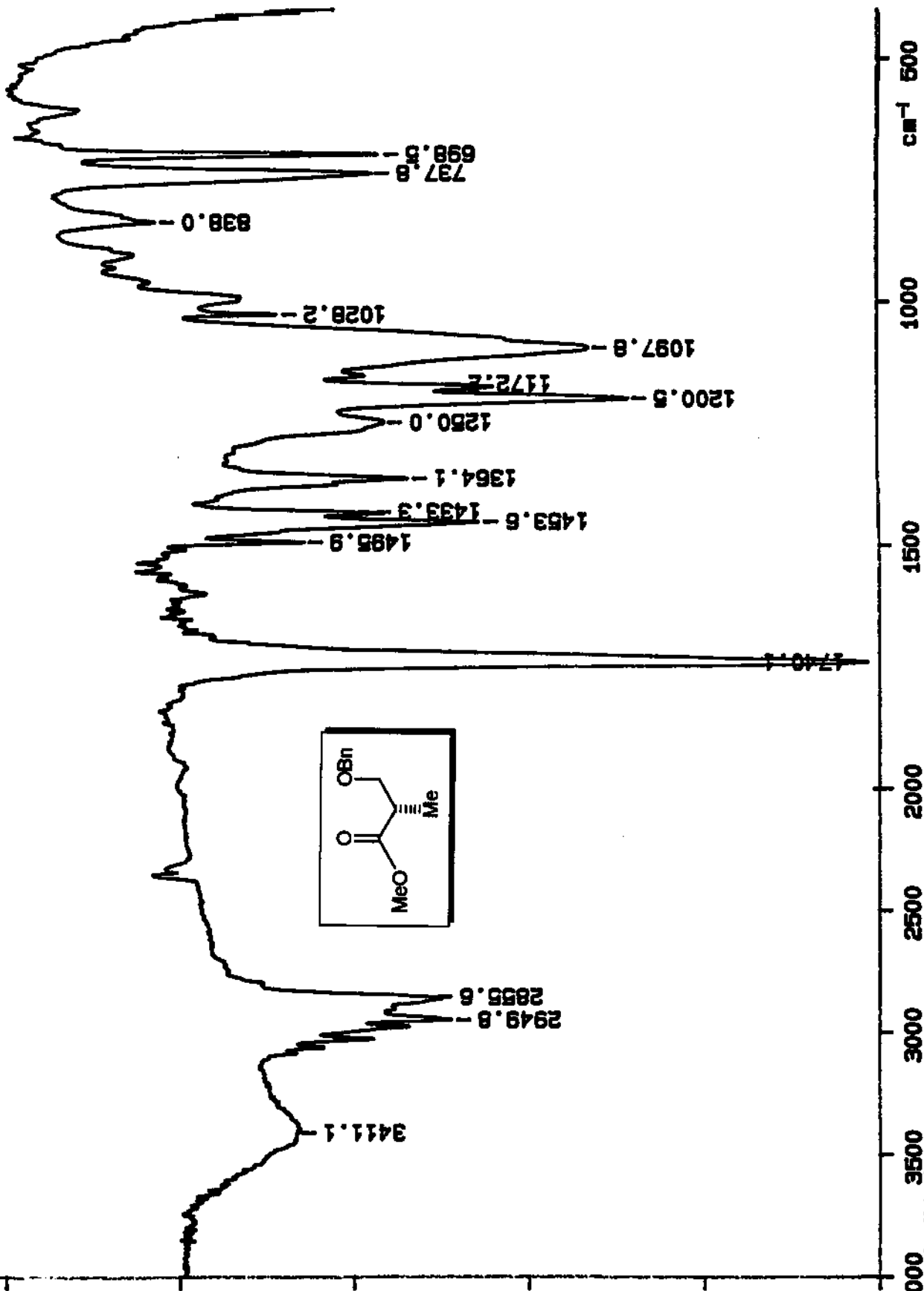


E-56- Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (24)

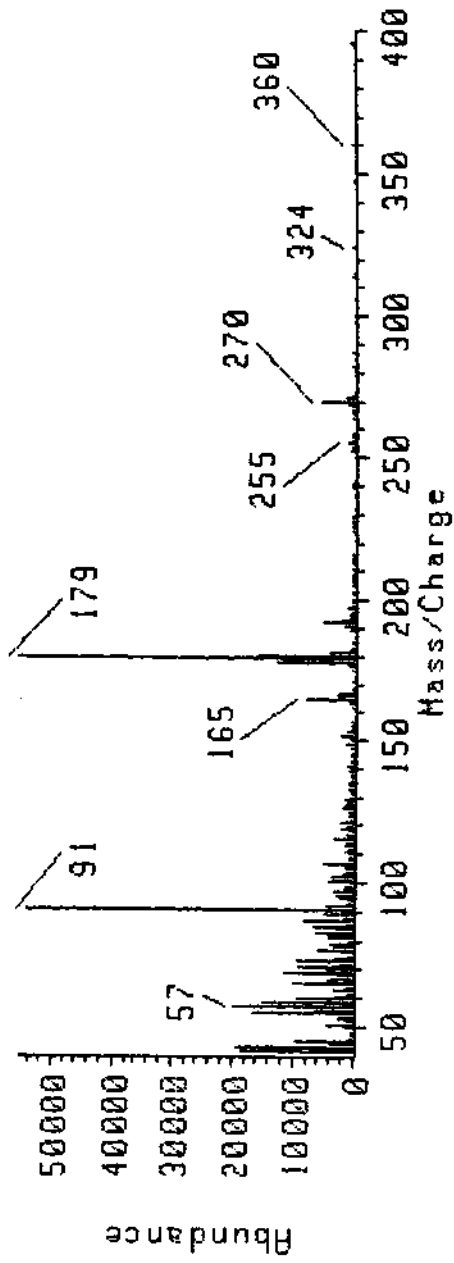
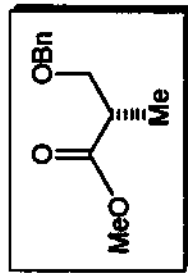


E-57 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 , 75 MHz (24)

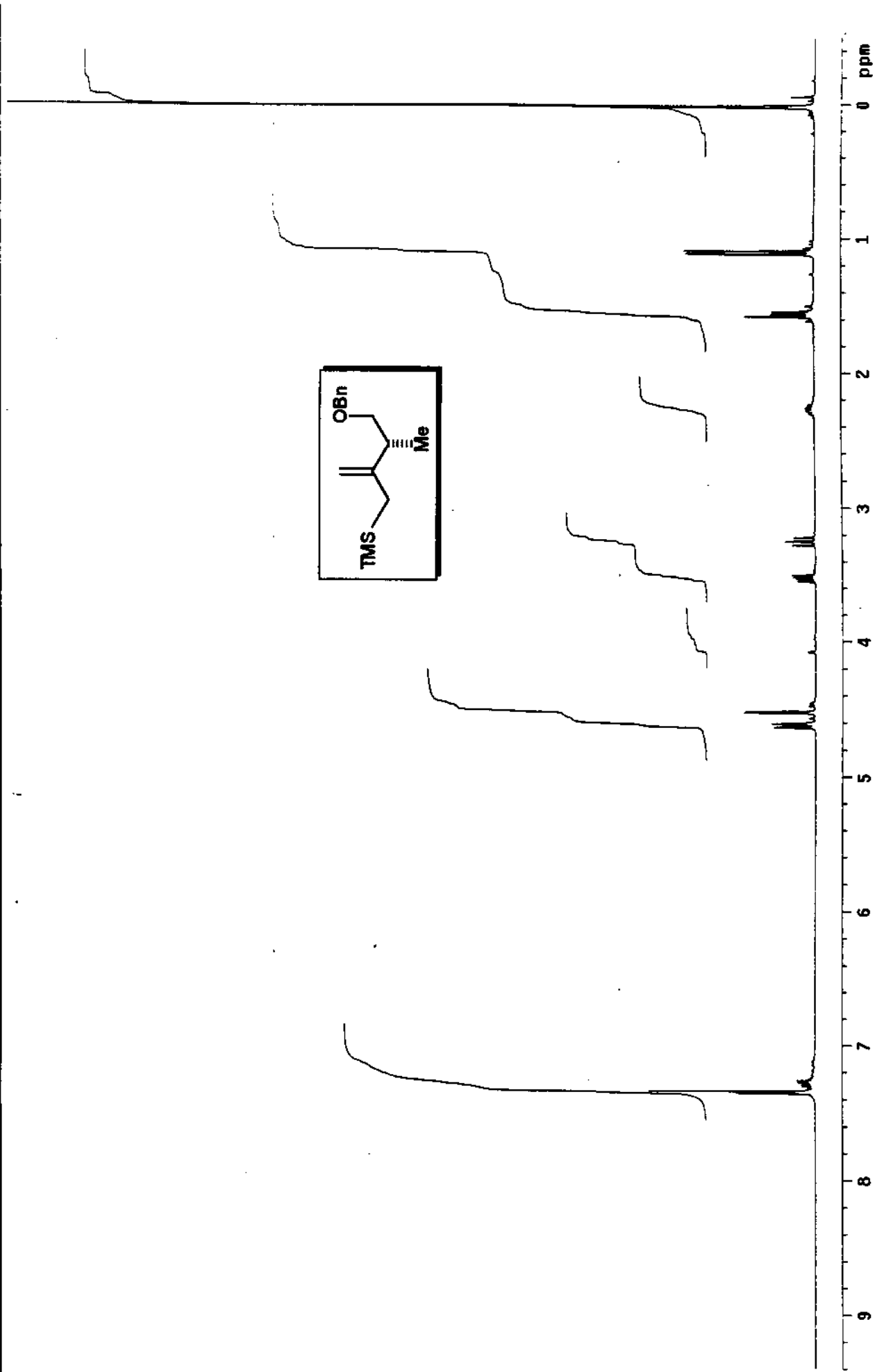
70.33
KX



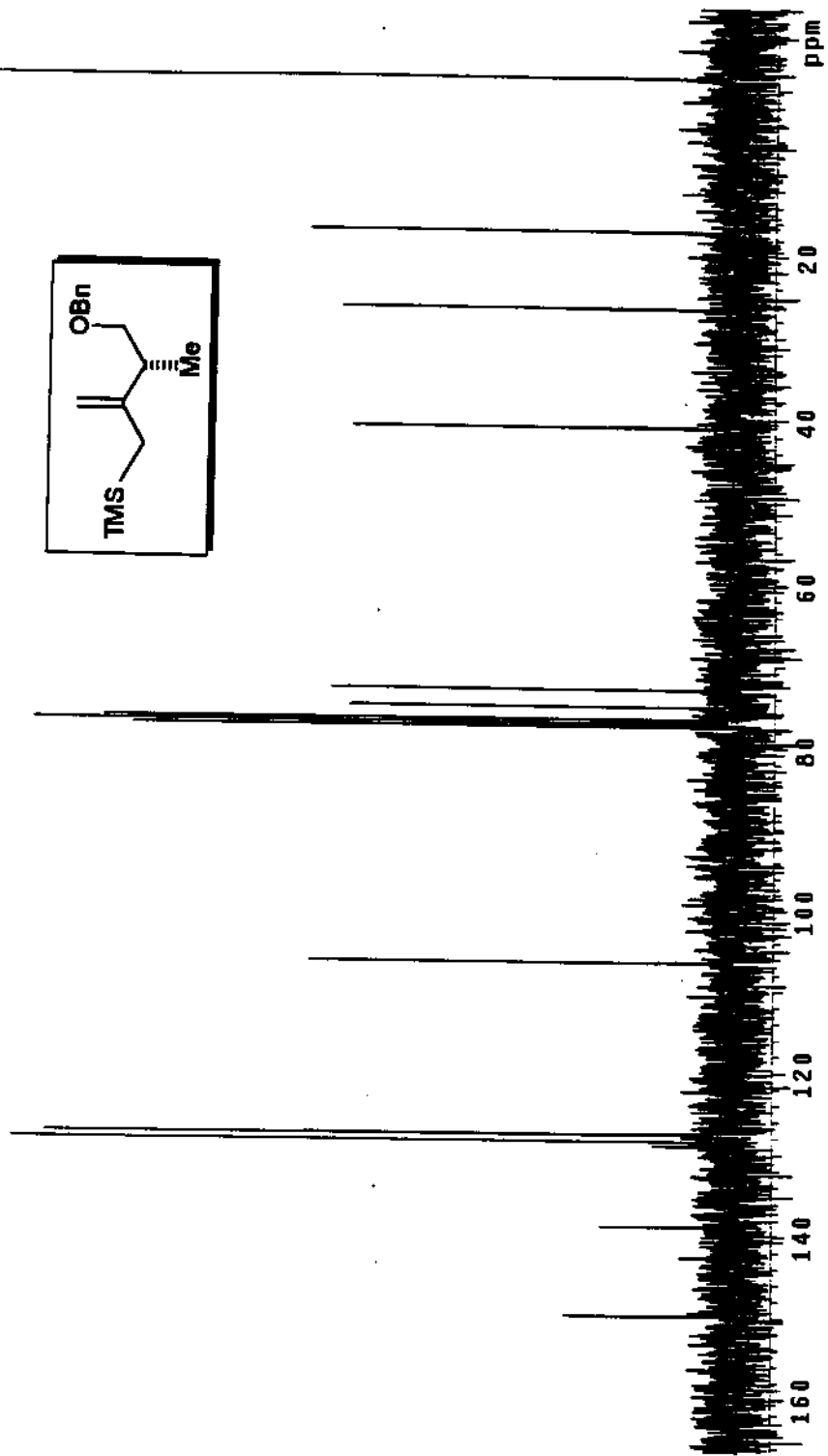
E-58 - Espectro de IV (24)



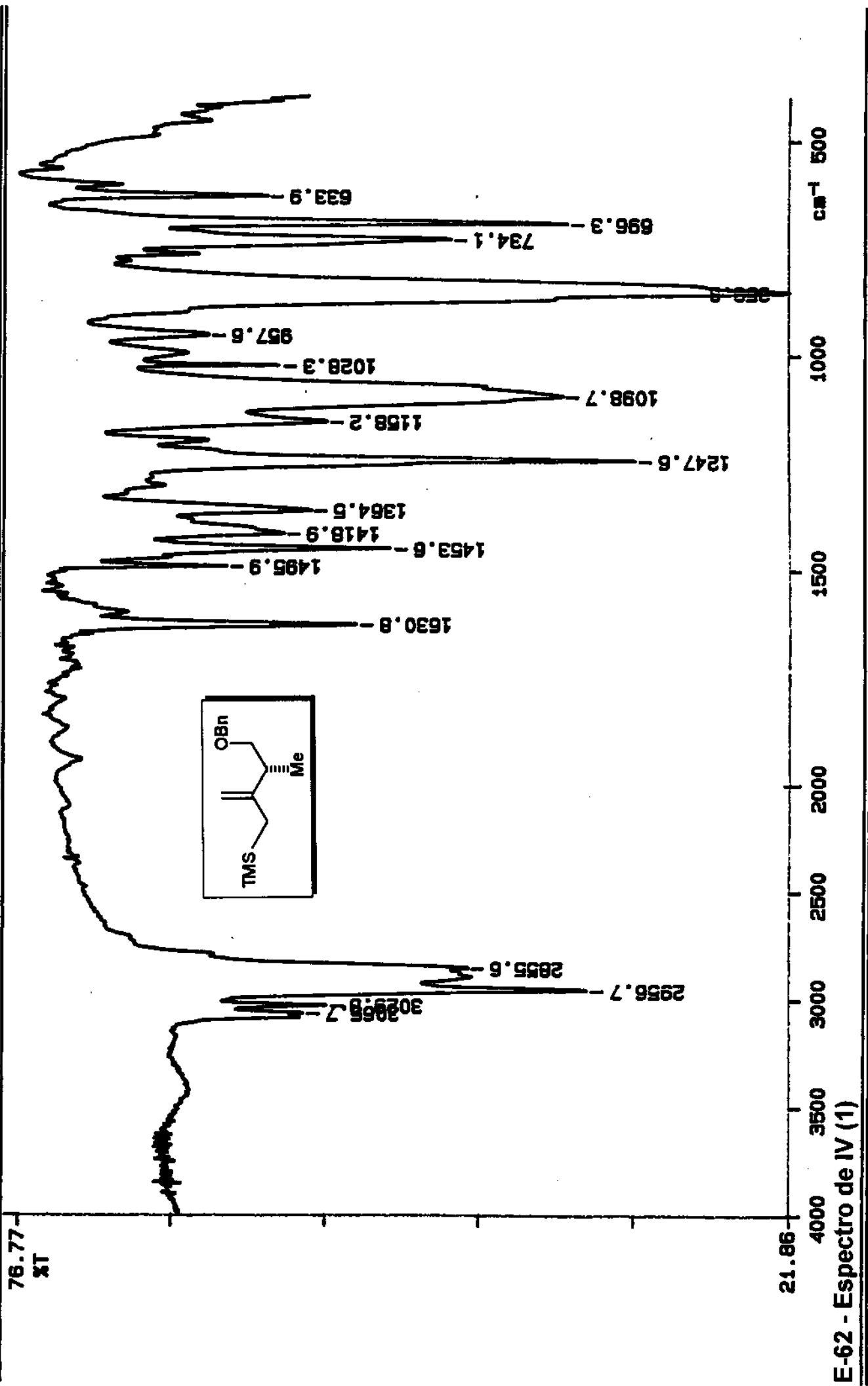
E-59 - Espectro de Massa (24)



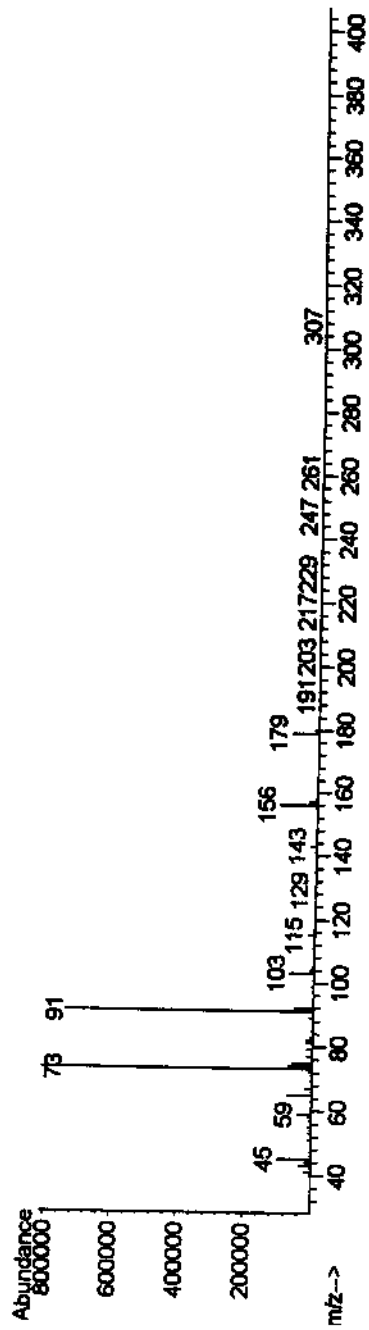
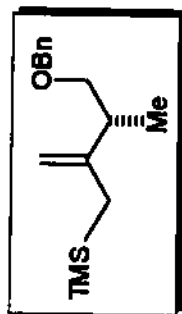
E-60 - Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (1)



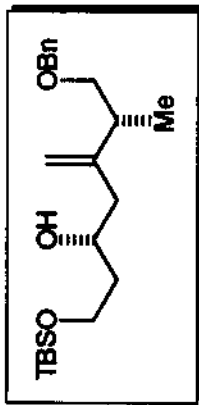
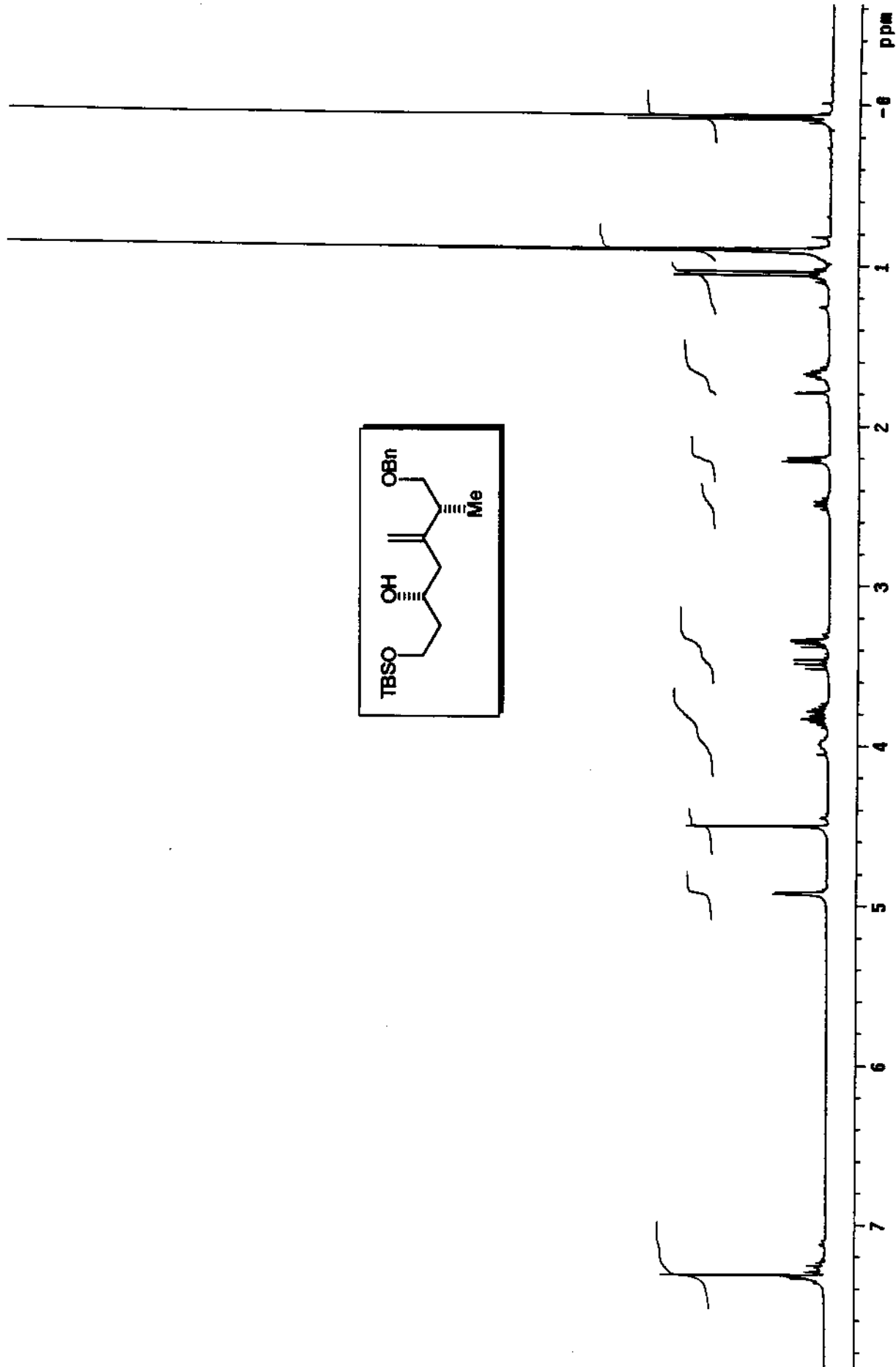
E-61 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 , 75 MHz (1)



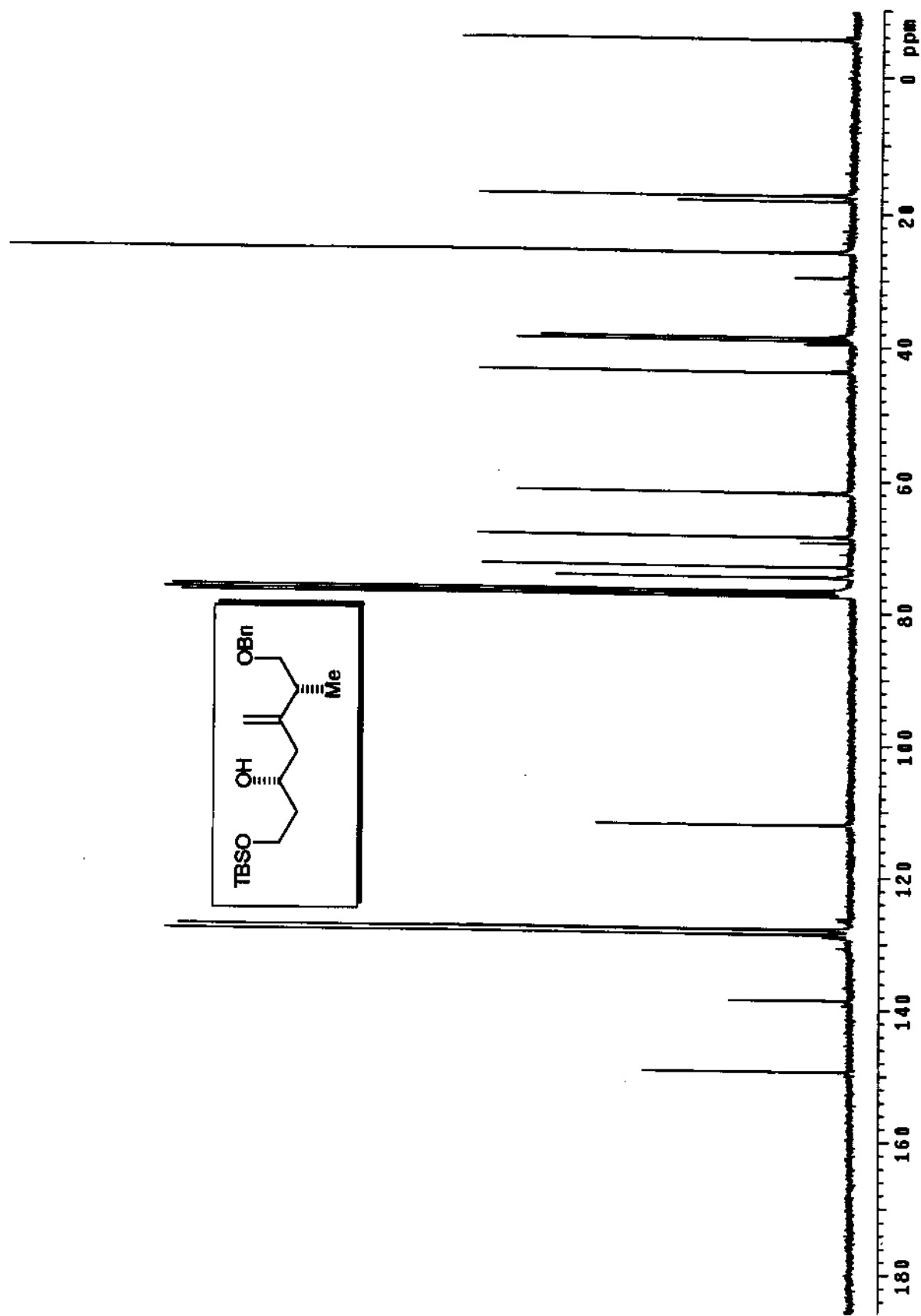
E-62 - Espectro de IV (1)



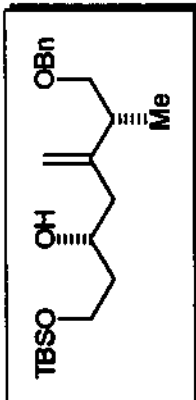
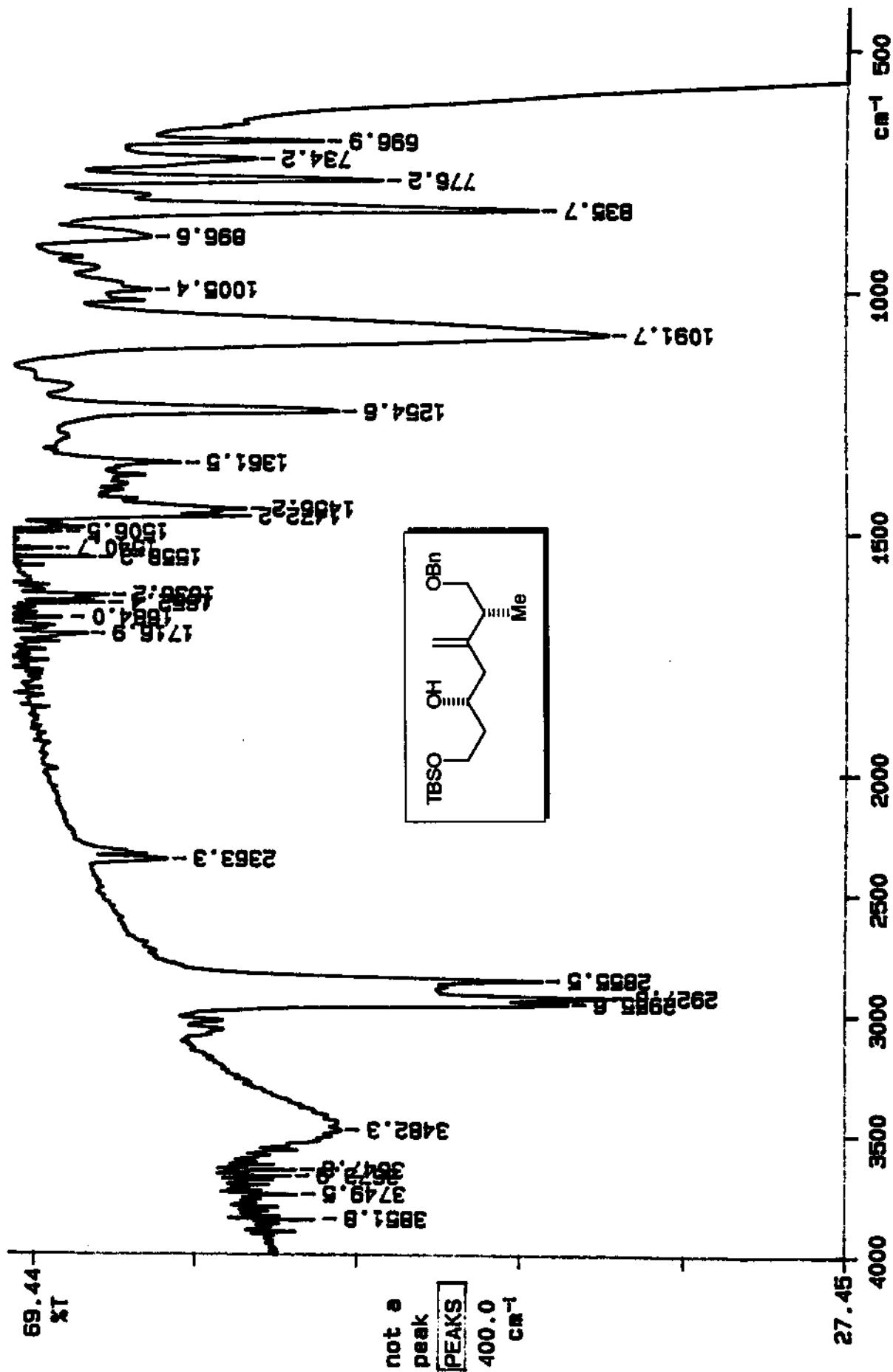
E-63 - Espectro de Massa (1)



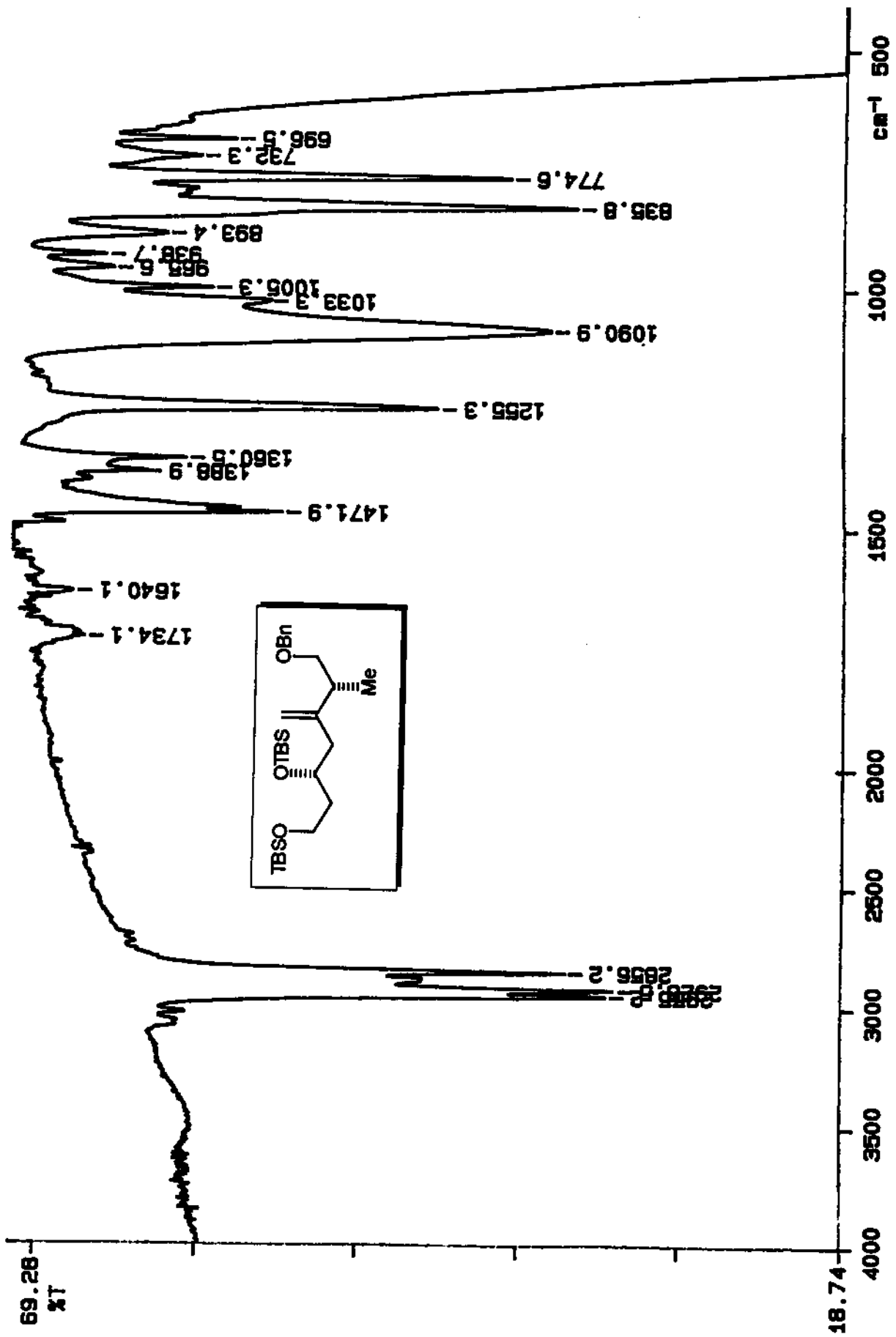
E-64 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (51)



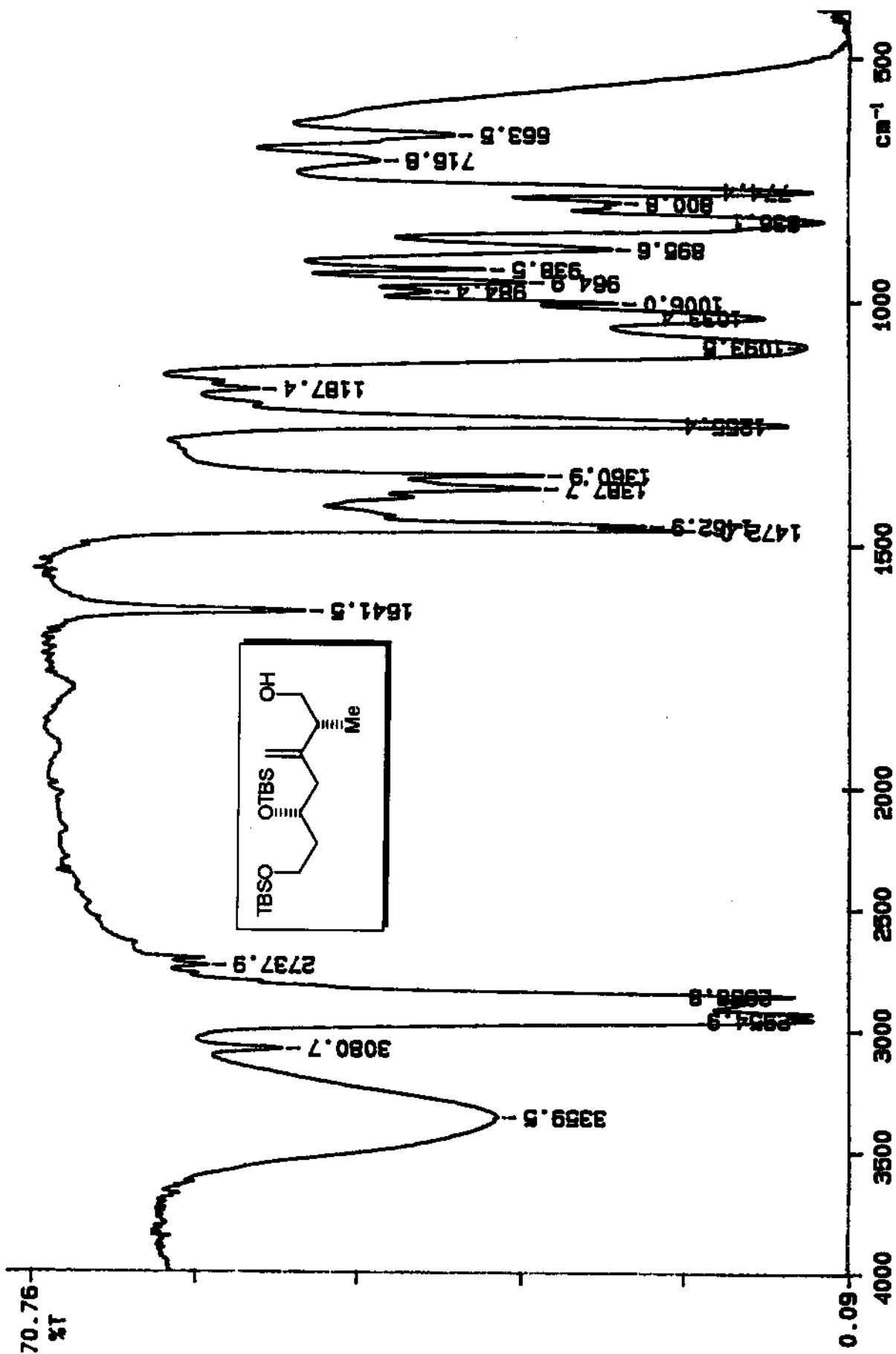
E-65 - Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃, 75 MHz (51)



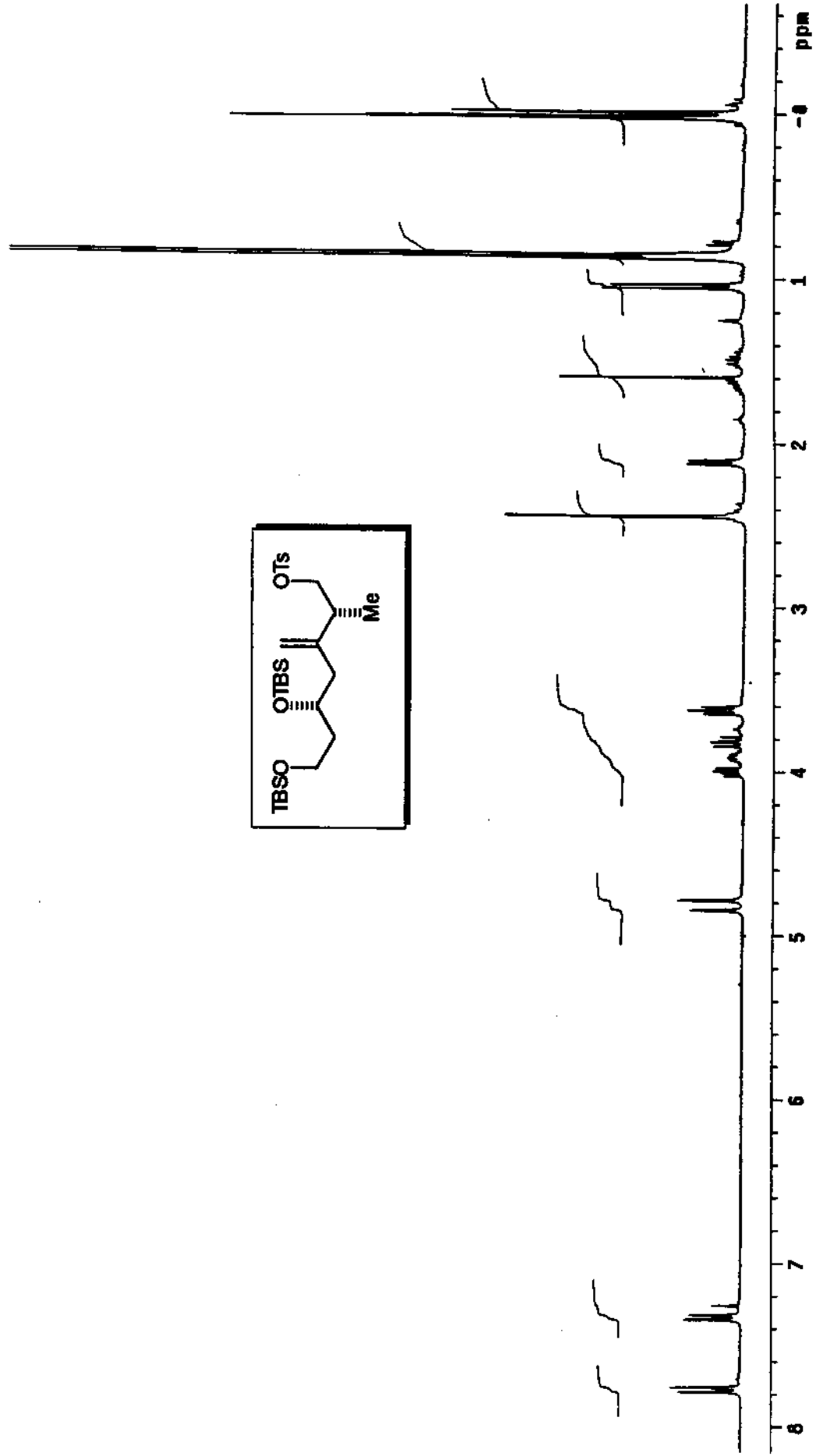
E-66- Espectro de IV (51)



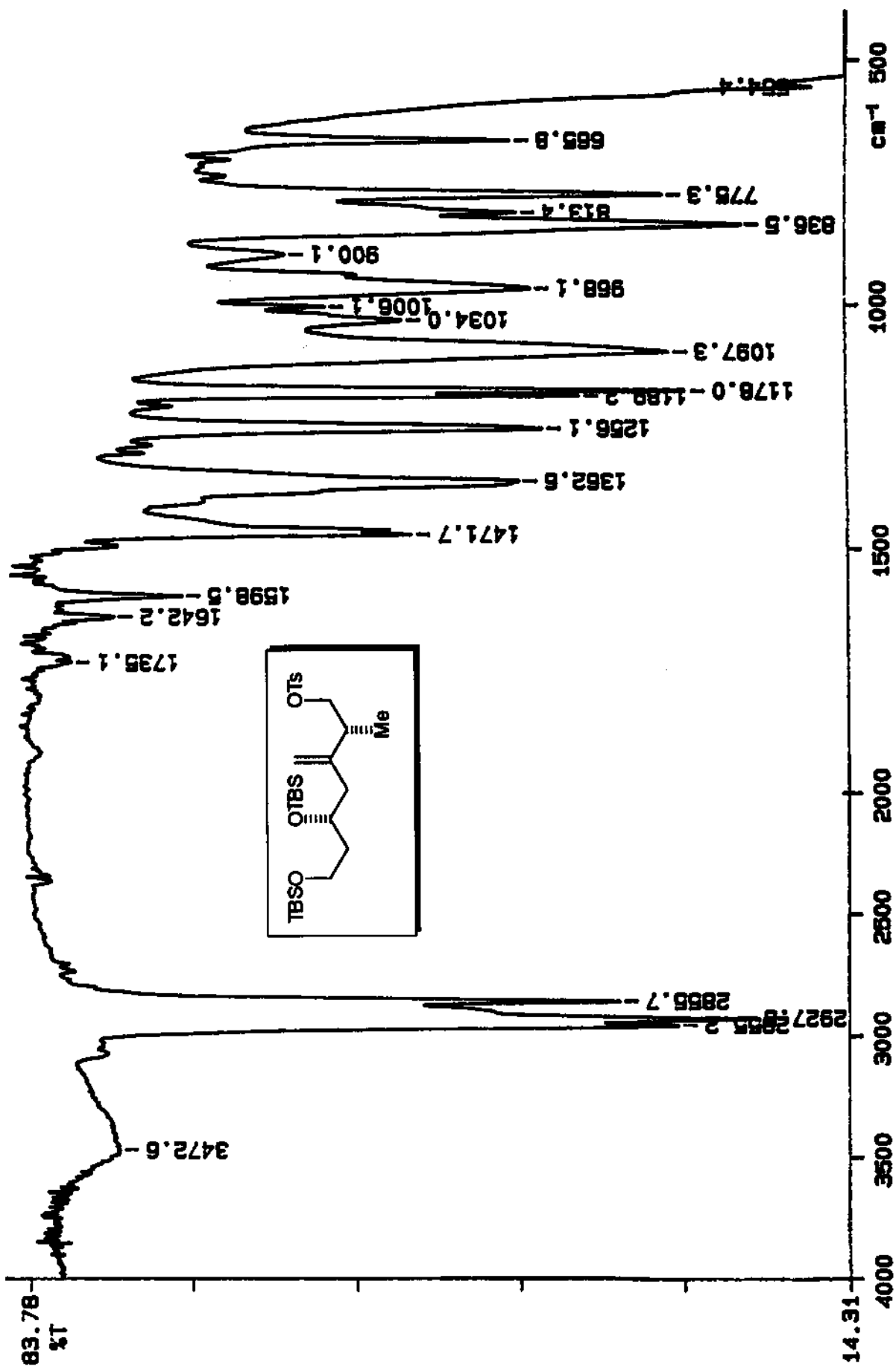
E-67 - Espectro de IV (55)



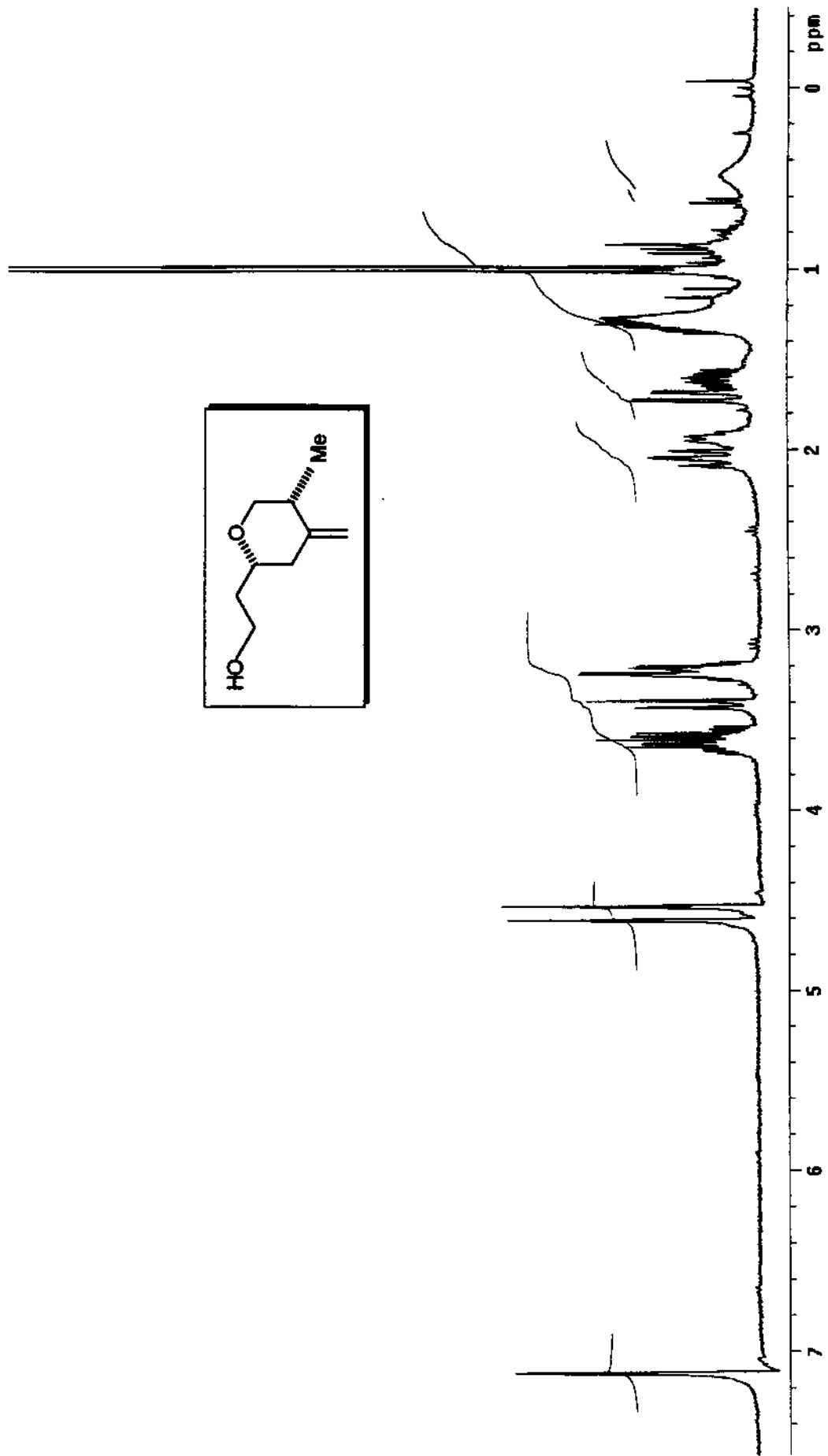
E-68 - Espectro de IV (56)



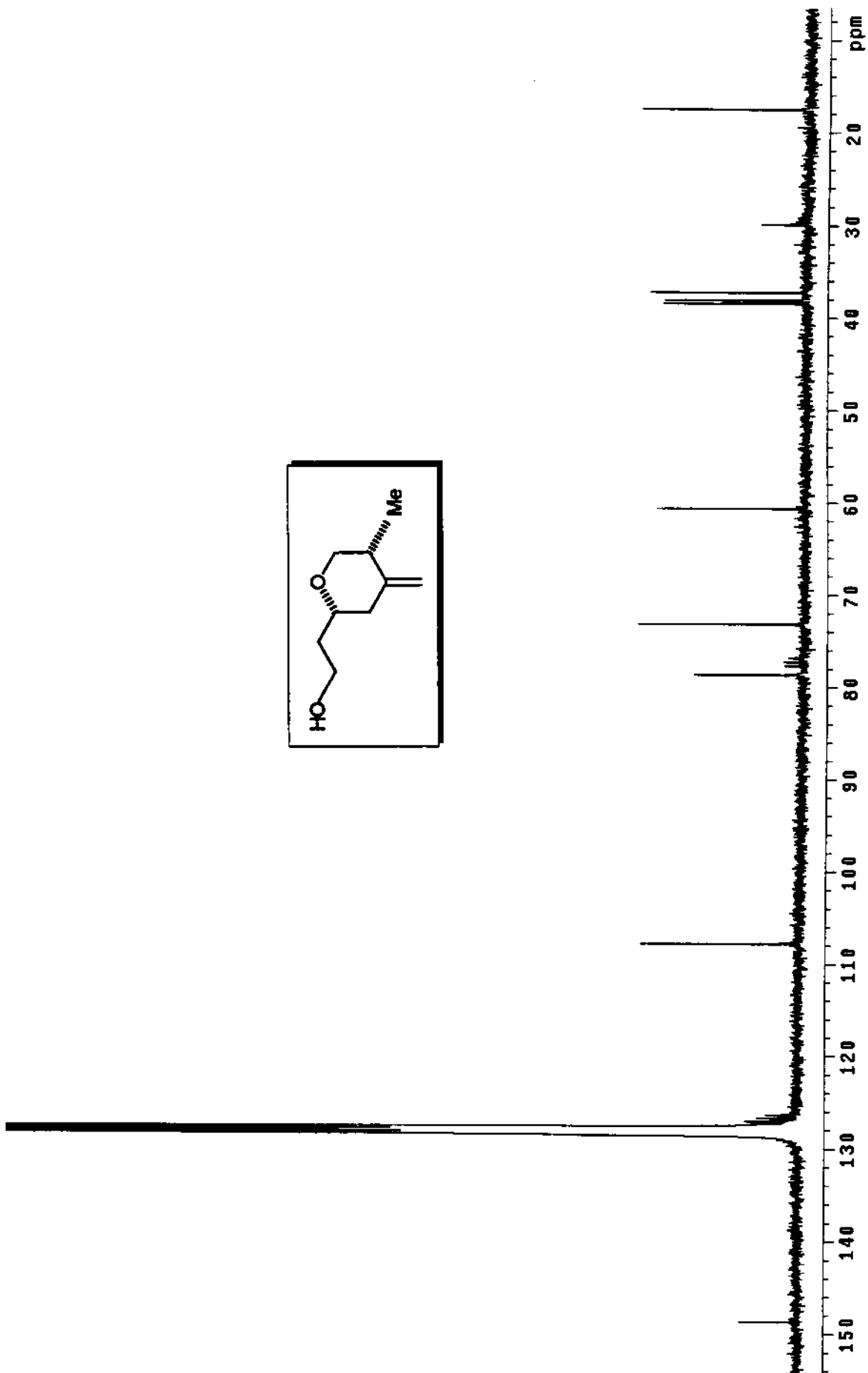
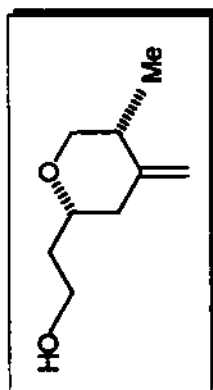
E-69 - Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (57)



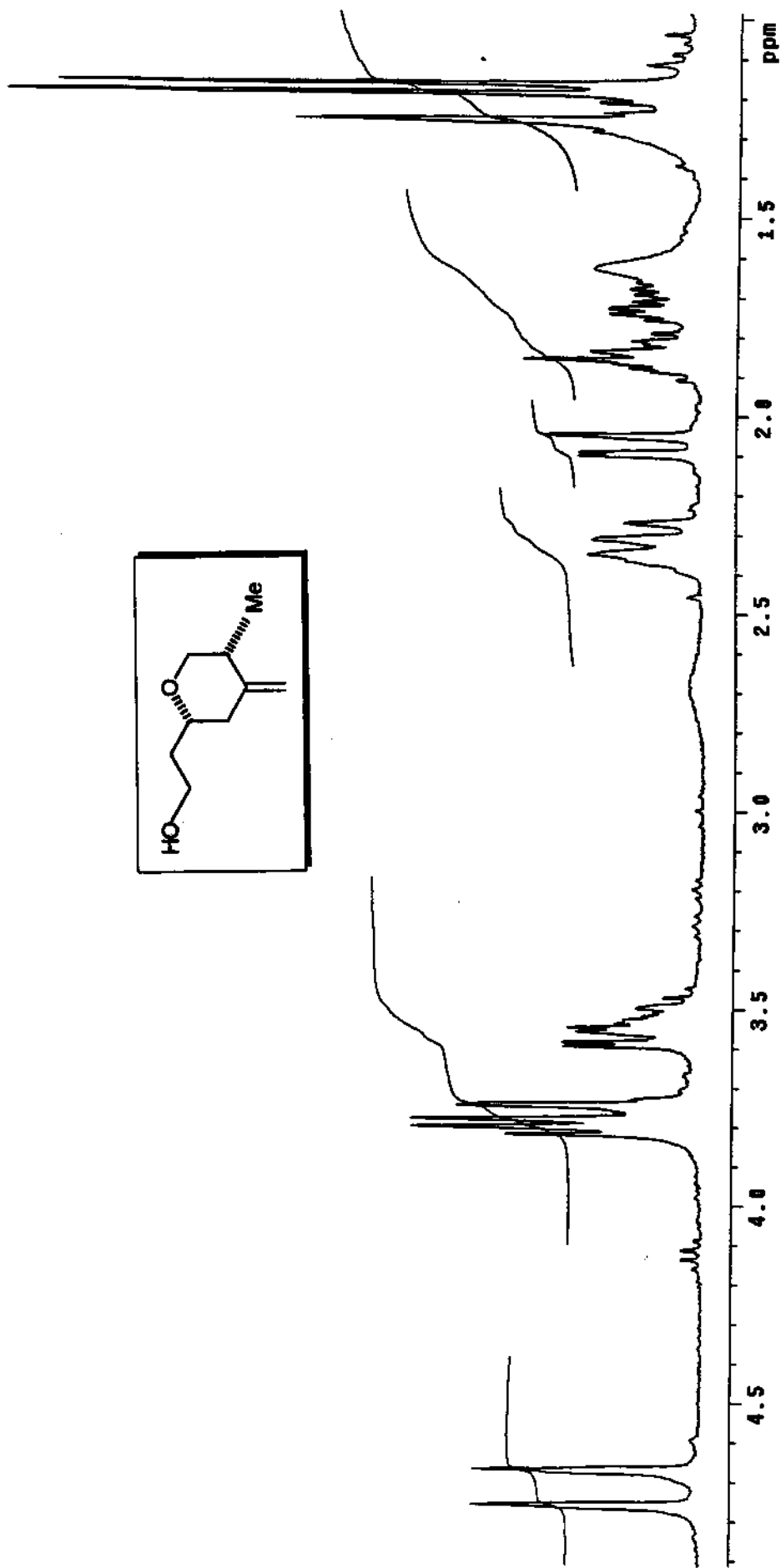
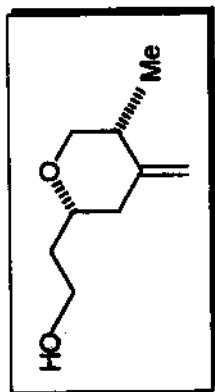
E-70 - Espectro de IV (57)



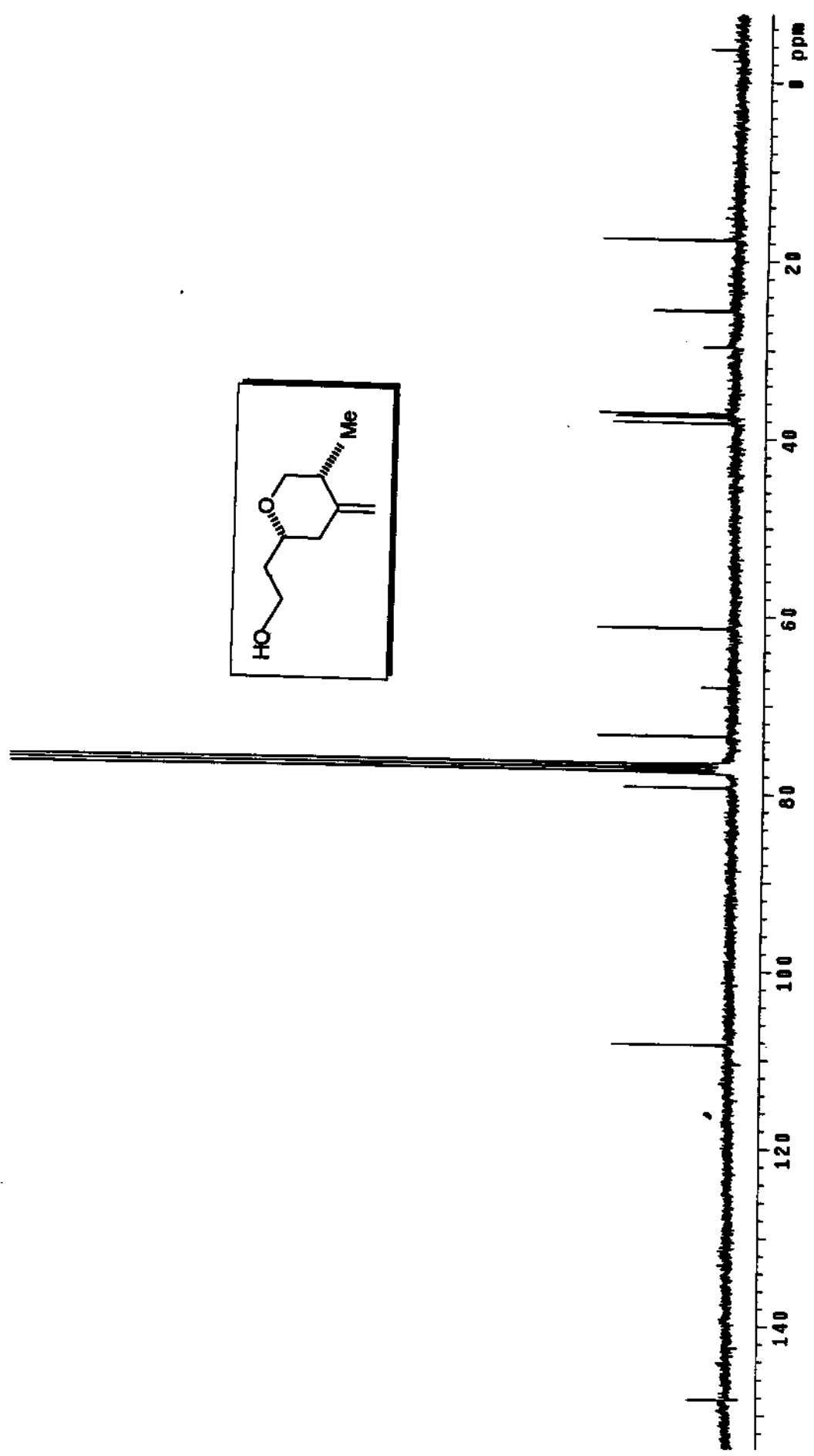
E-71 - Espectro de RMN ¹H em C₆D₆, 300 MHz (58)



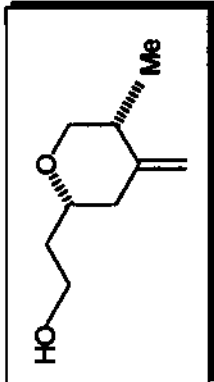
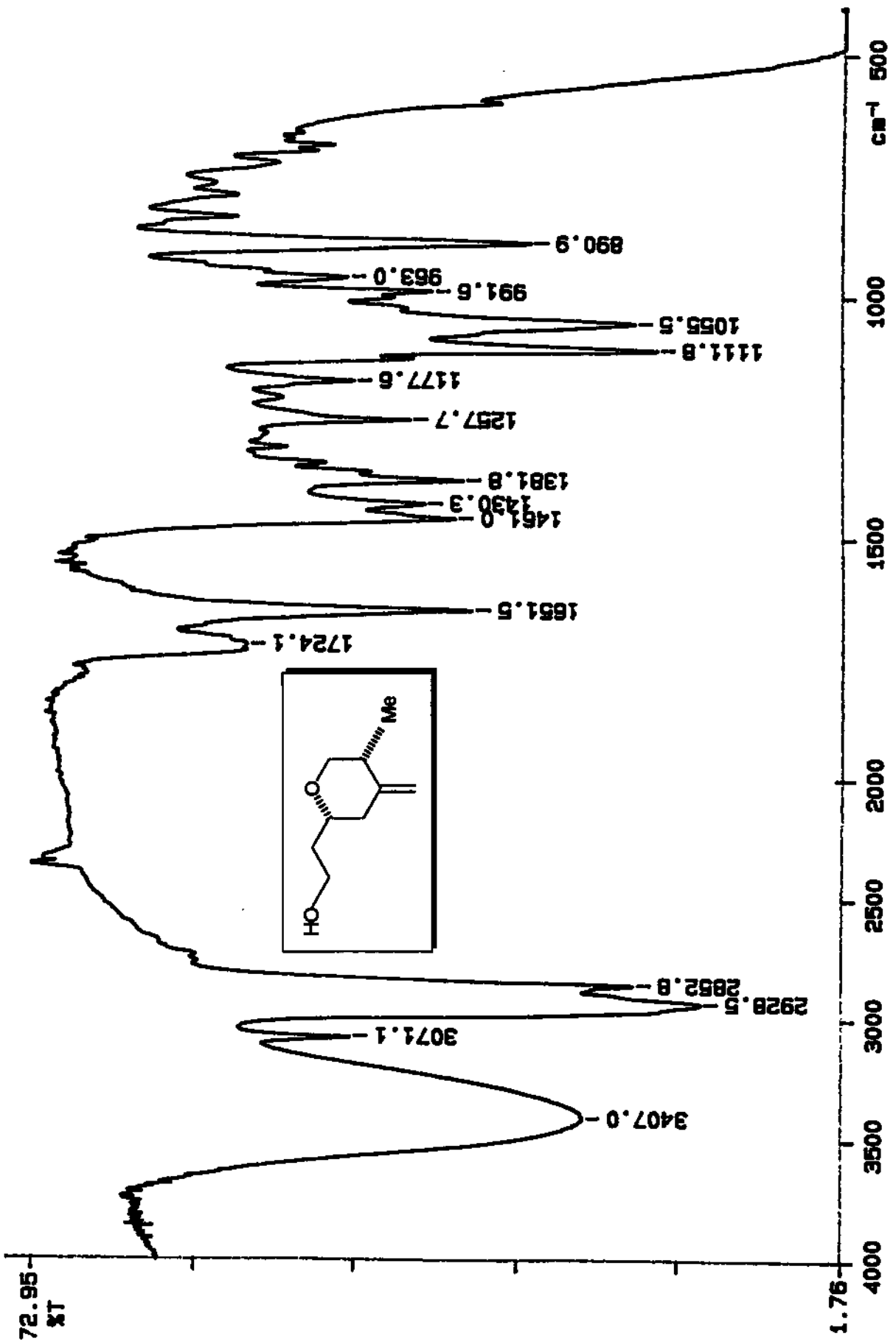
E-72 - Espectro de RMN ^{13}C em C_6D_6 , 75 MHz (58)



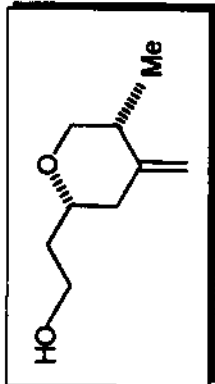
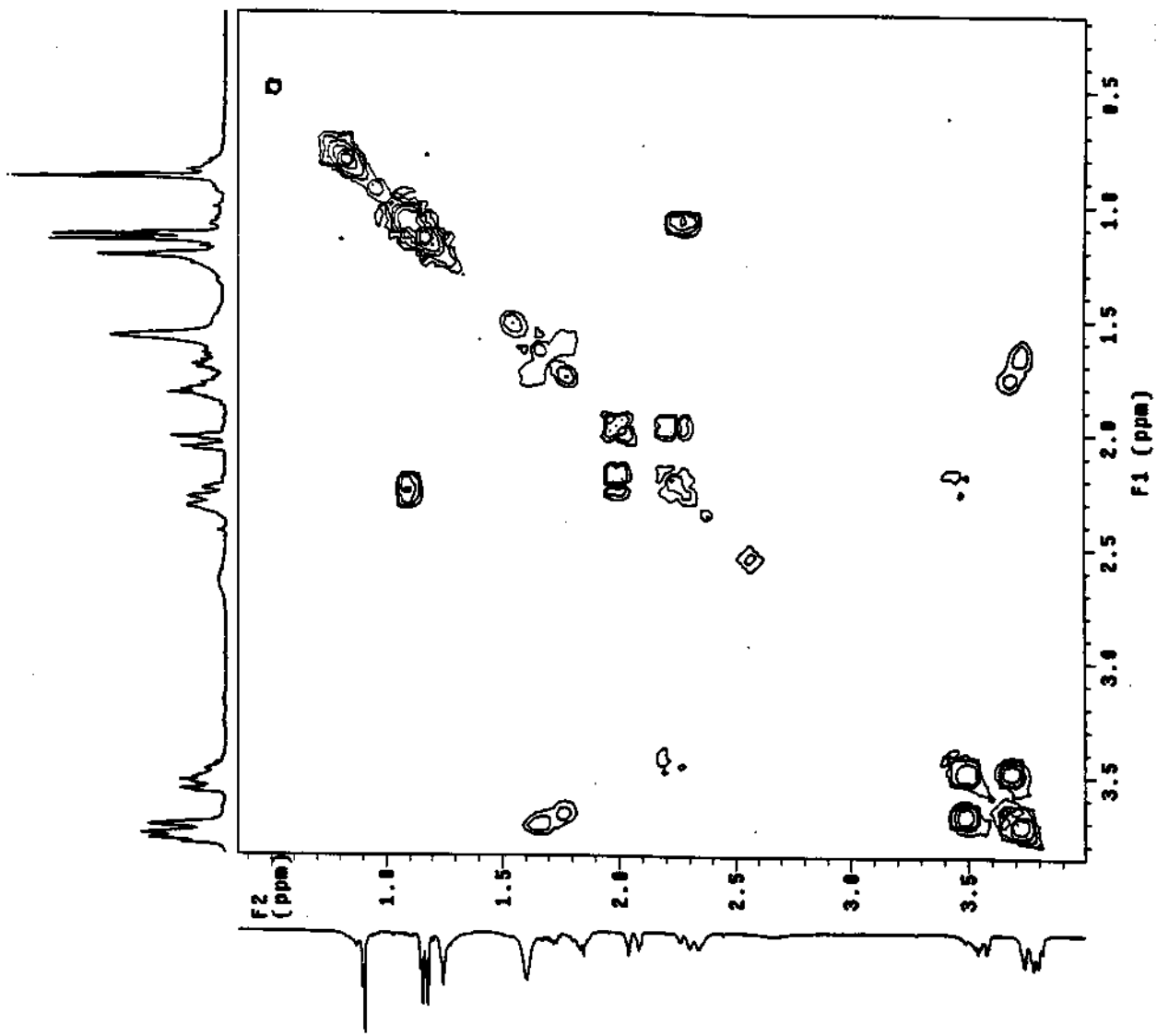
E-73 - Espectro de RMN ¹H em C DCl₃, 300 MHz (58)



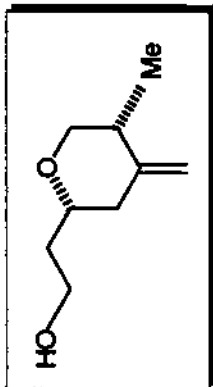
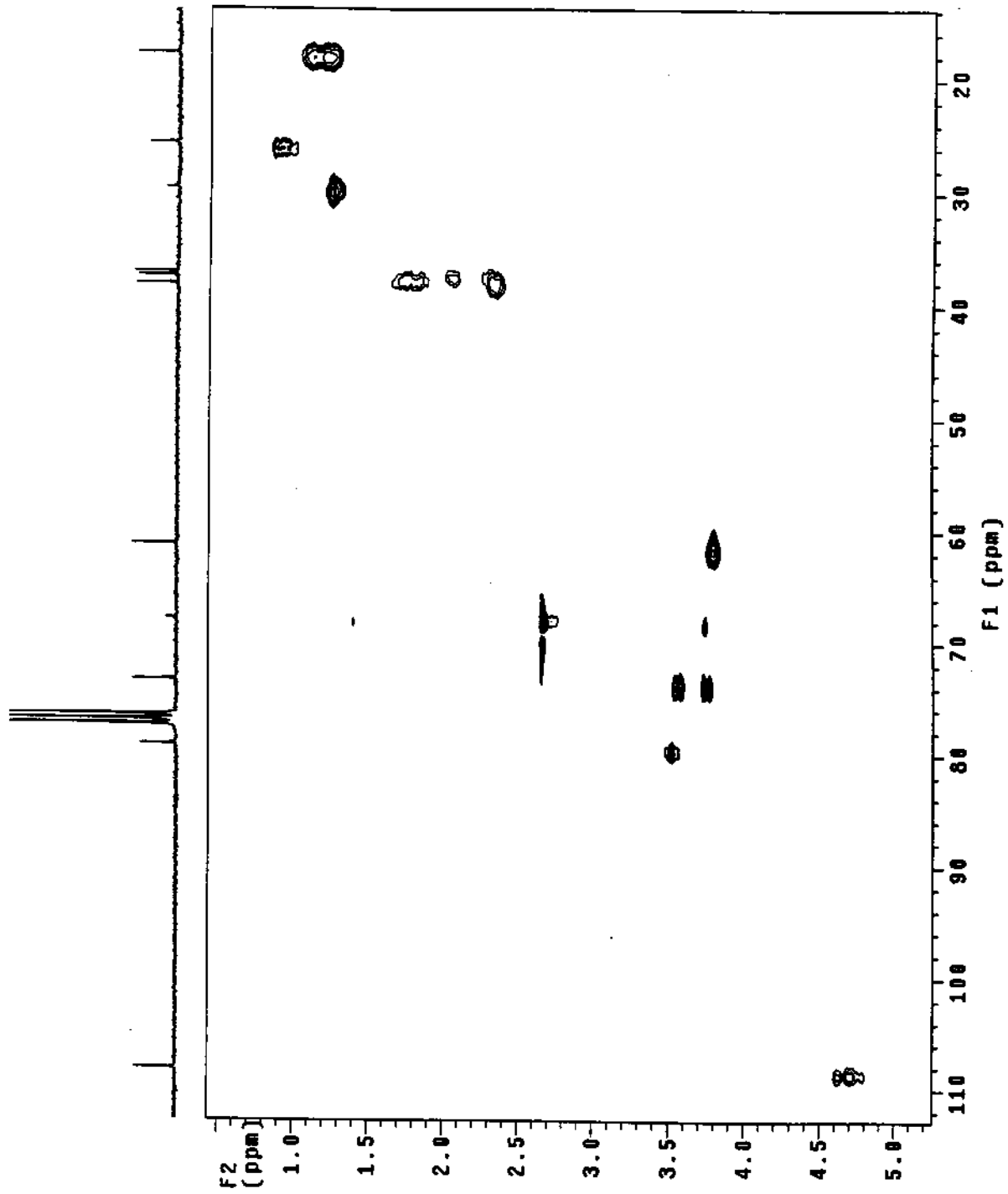
E-74 - Espectro de RMN ^{13}C em C DCl_3 , 75 MHz (58)



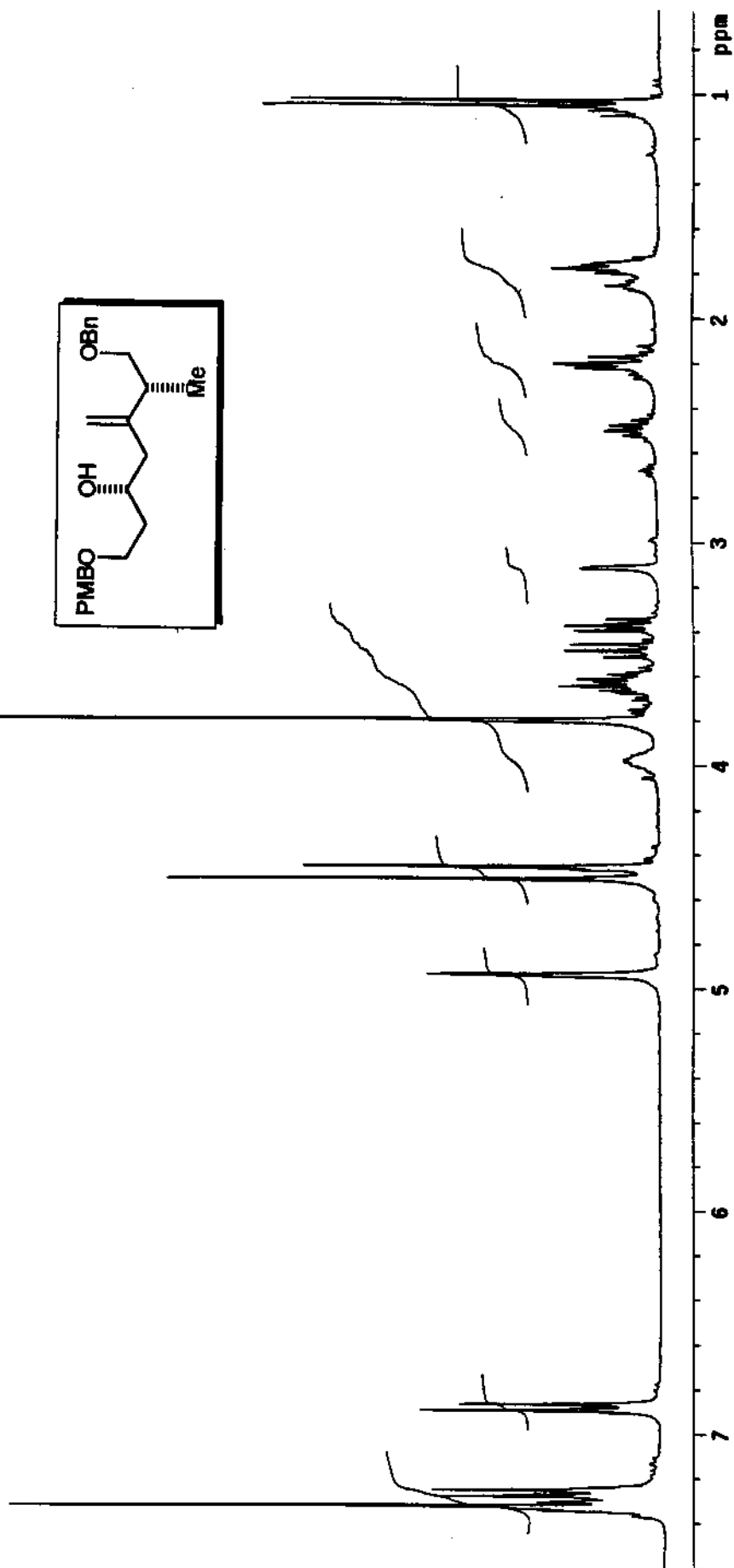
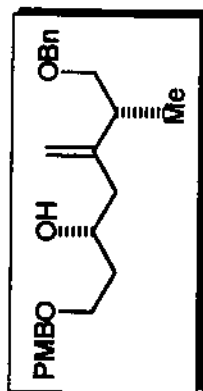
E-75 - Espectro de IV (58)



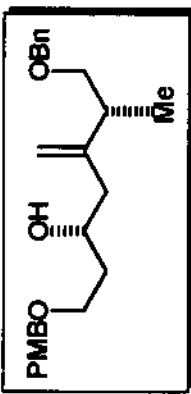
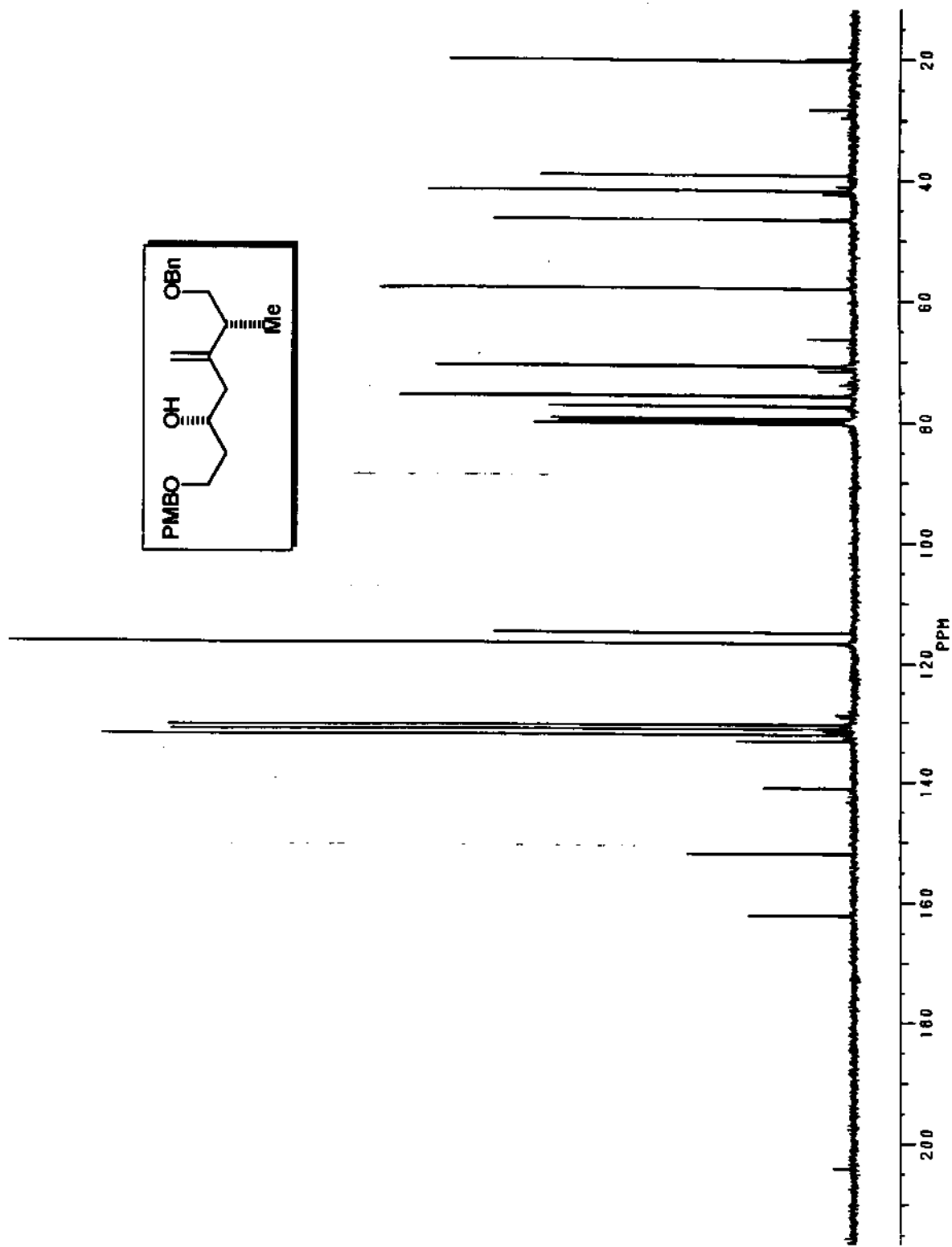
E-76 - COSY (58)



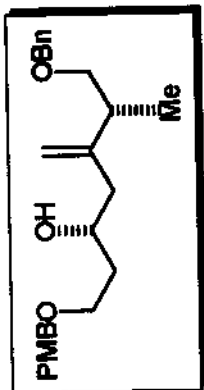
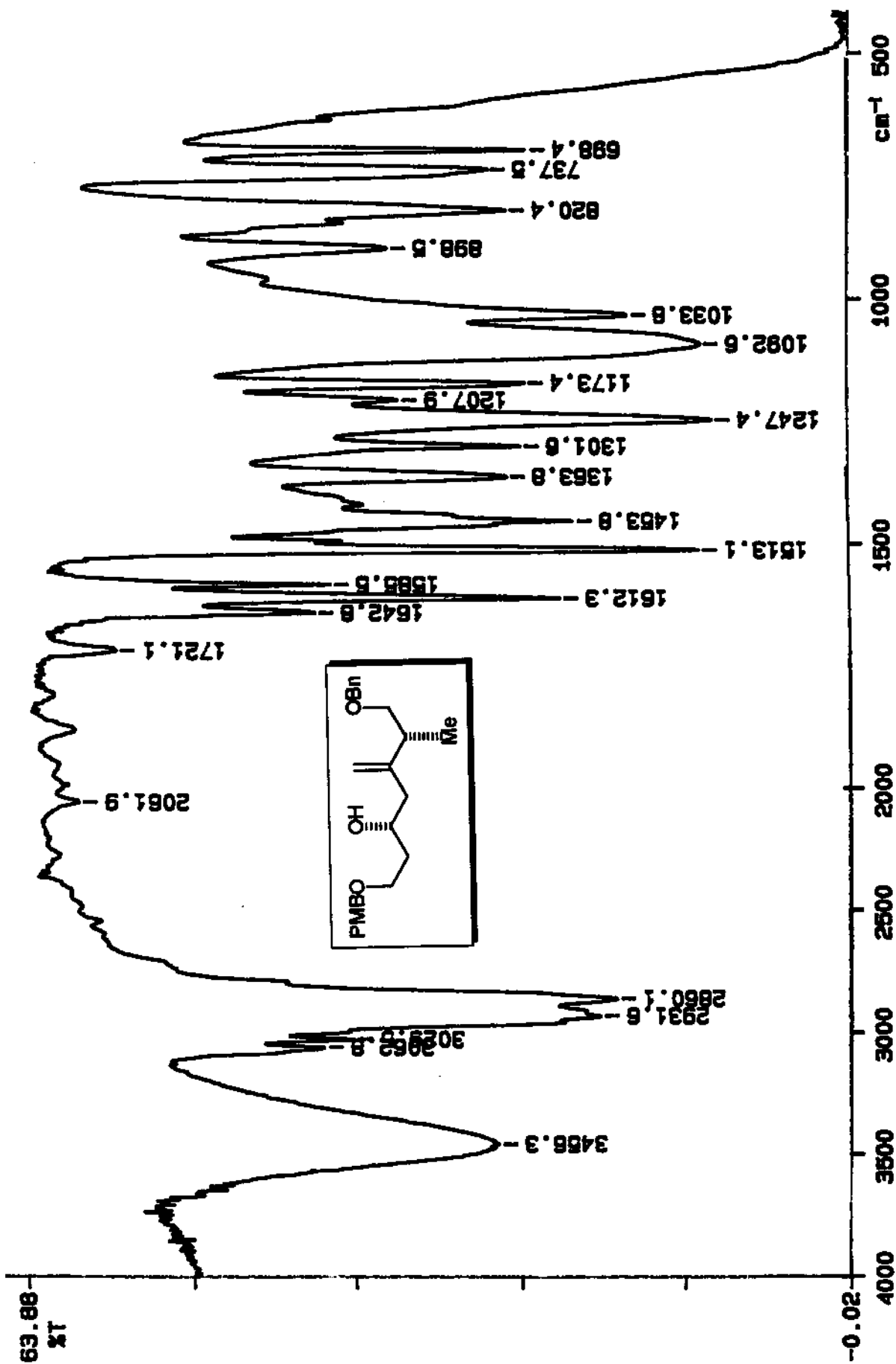
E-77 - HMQC (58)



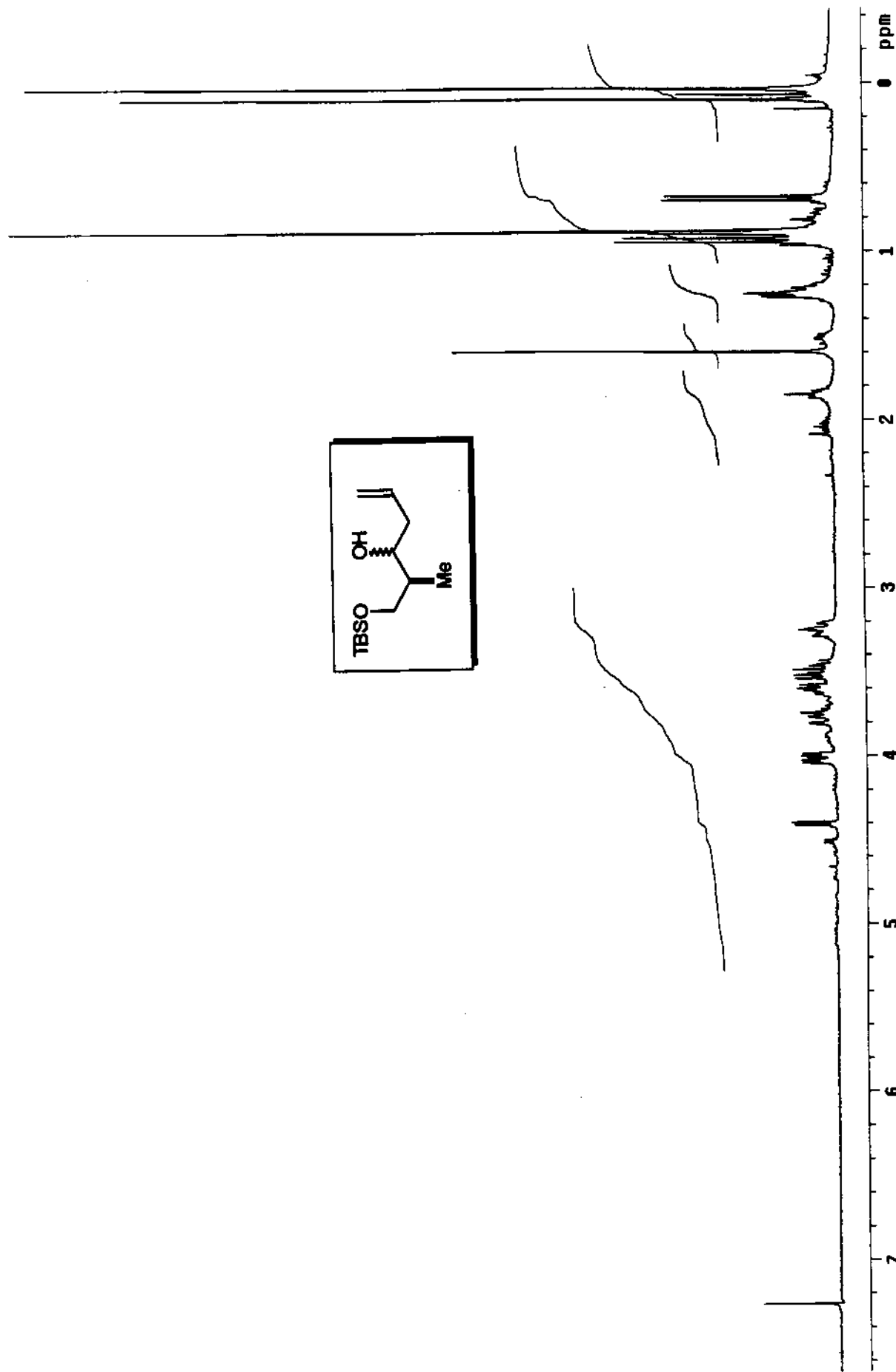
E-78 - Espectro de RMN ¹H em C DCI₃, 300 MHz (53)



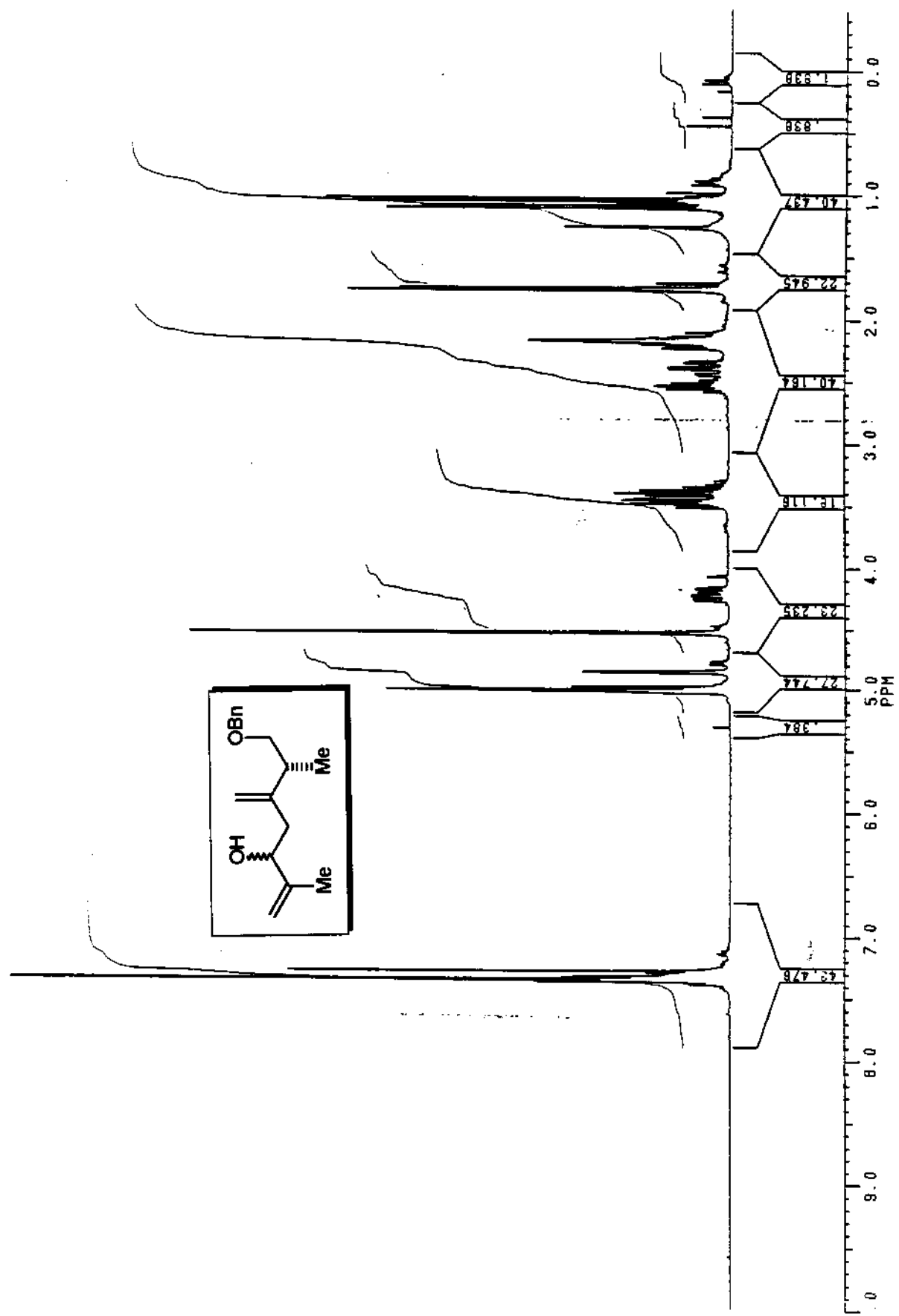
E-79 - Espectro de RMN ^{13}C em C DCl_3 , 75 MHz (53)



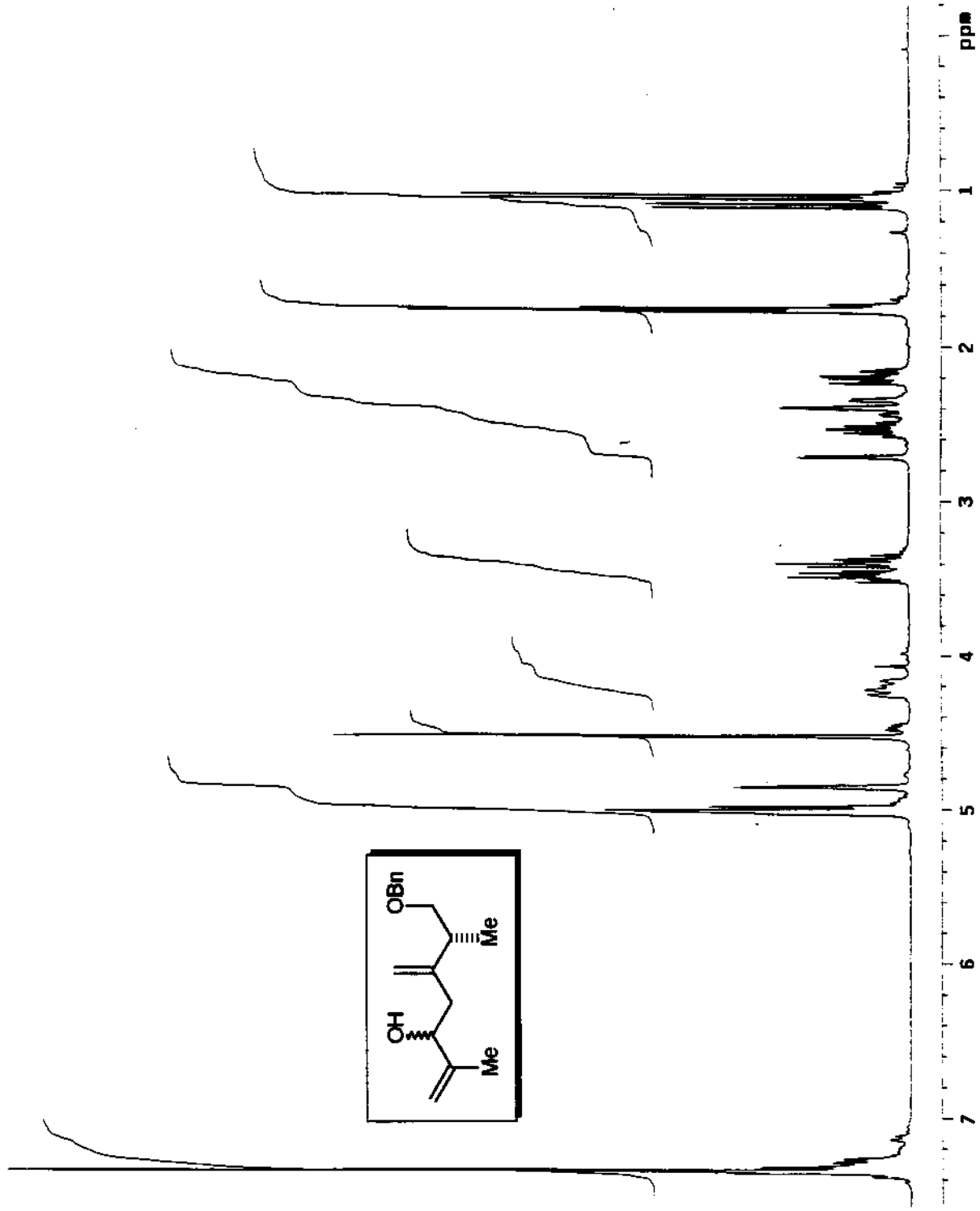
E-80 - Espectro de IV (53)



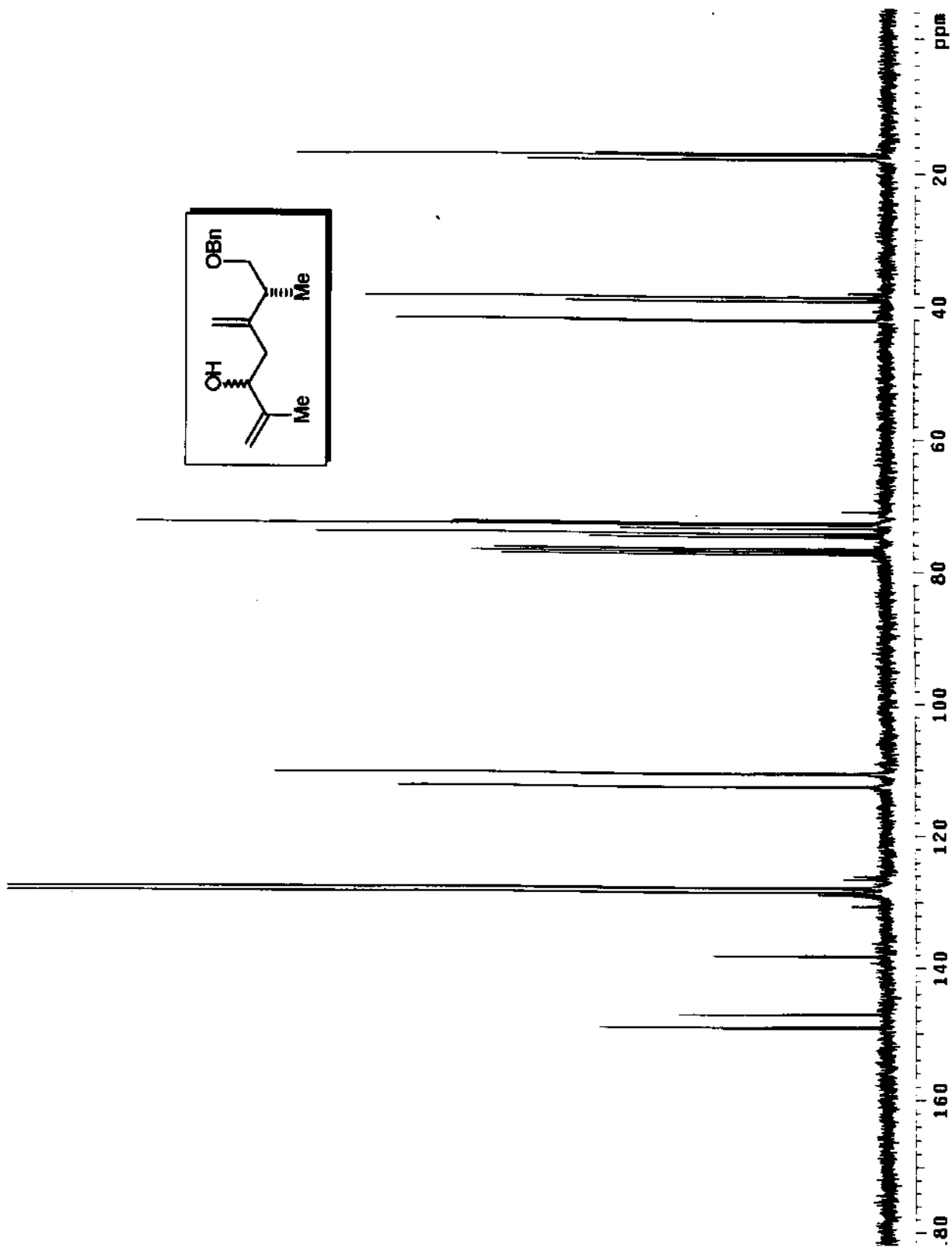
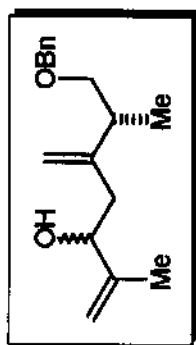
E-81 - Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (61)



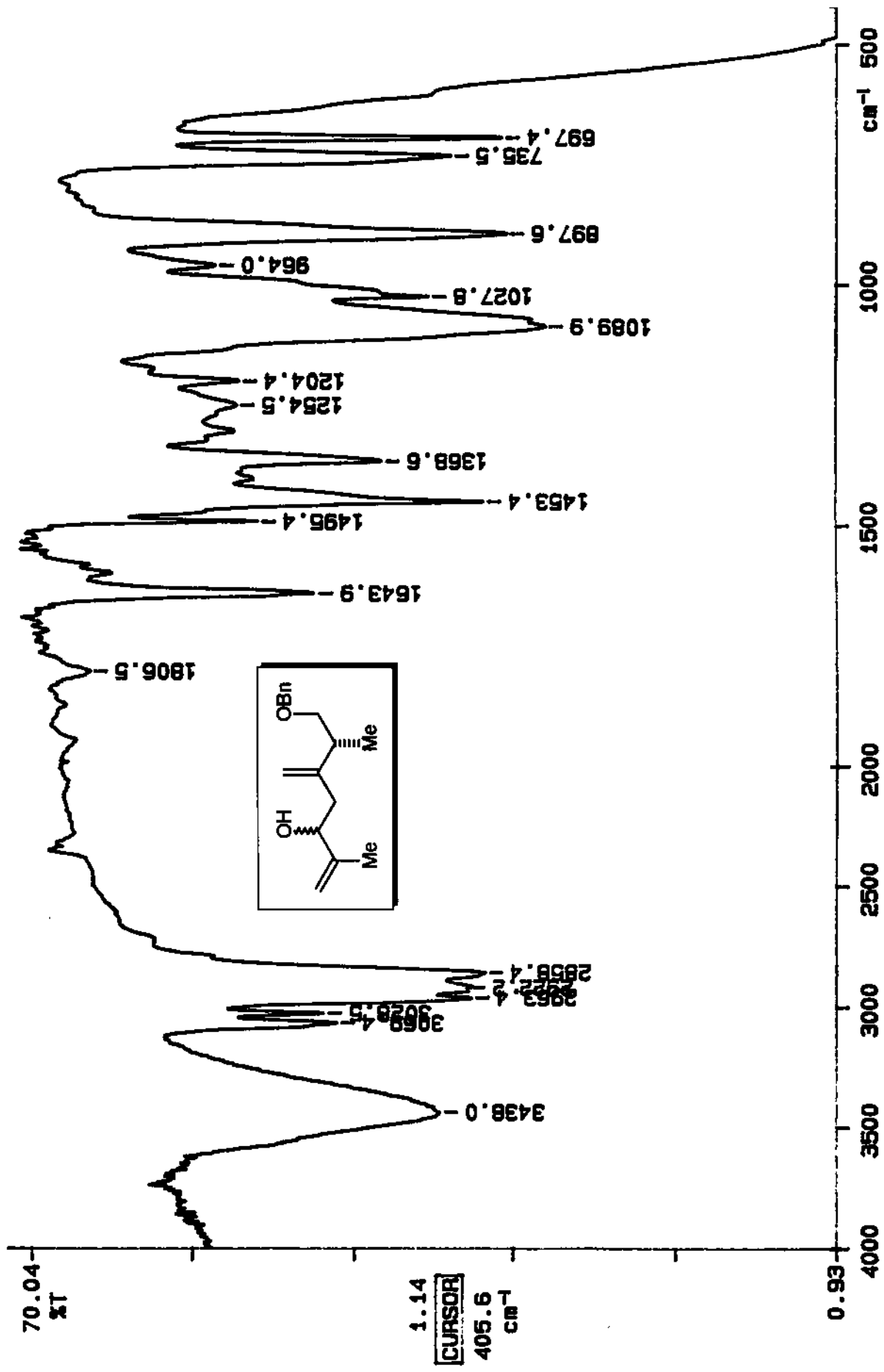
E-82 - Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (64 obtido da reação com aldeído quiral)



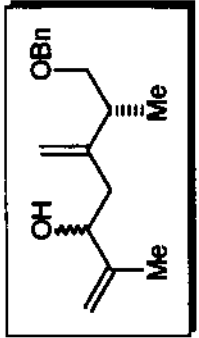
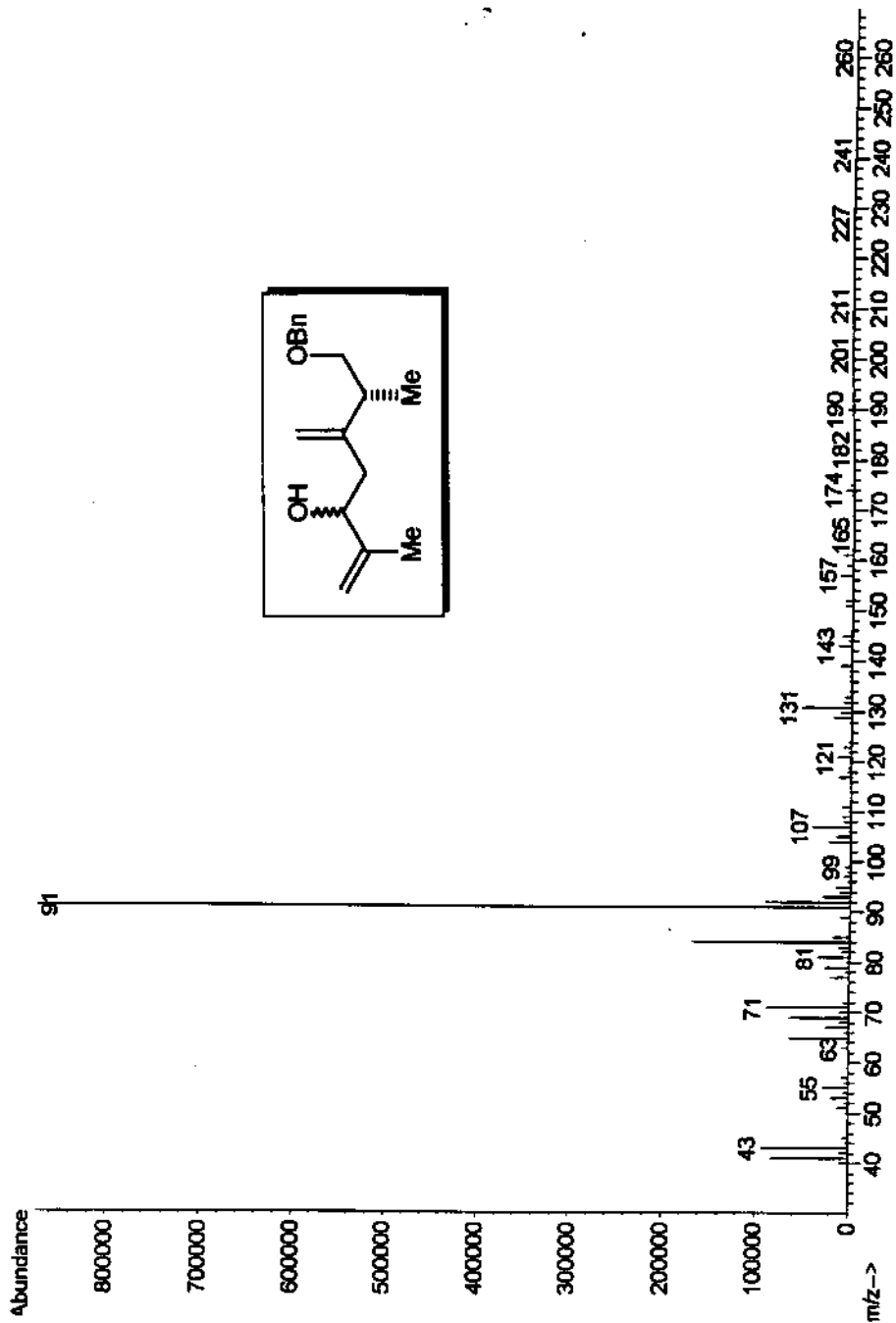
E-83 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (64 obtido da reação com metacroleína)



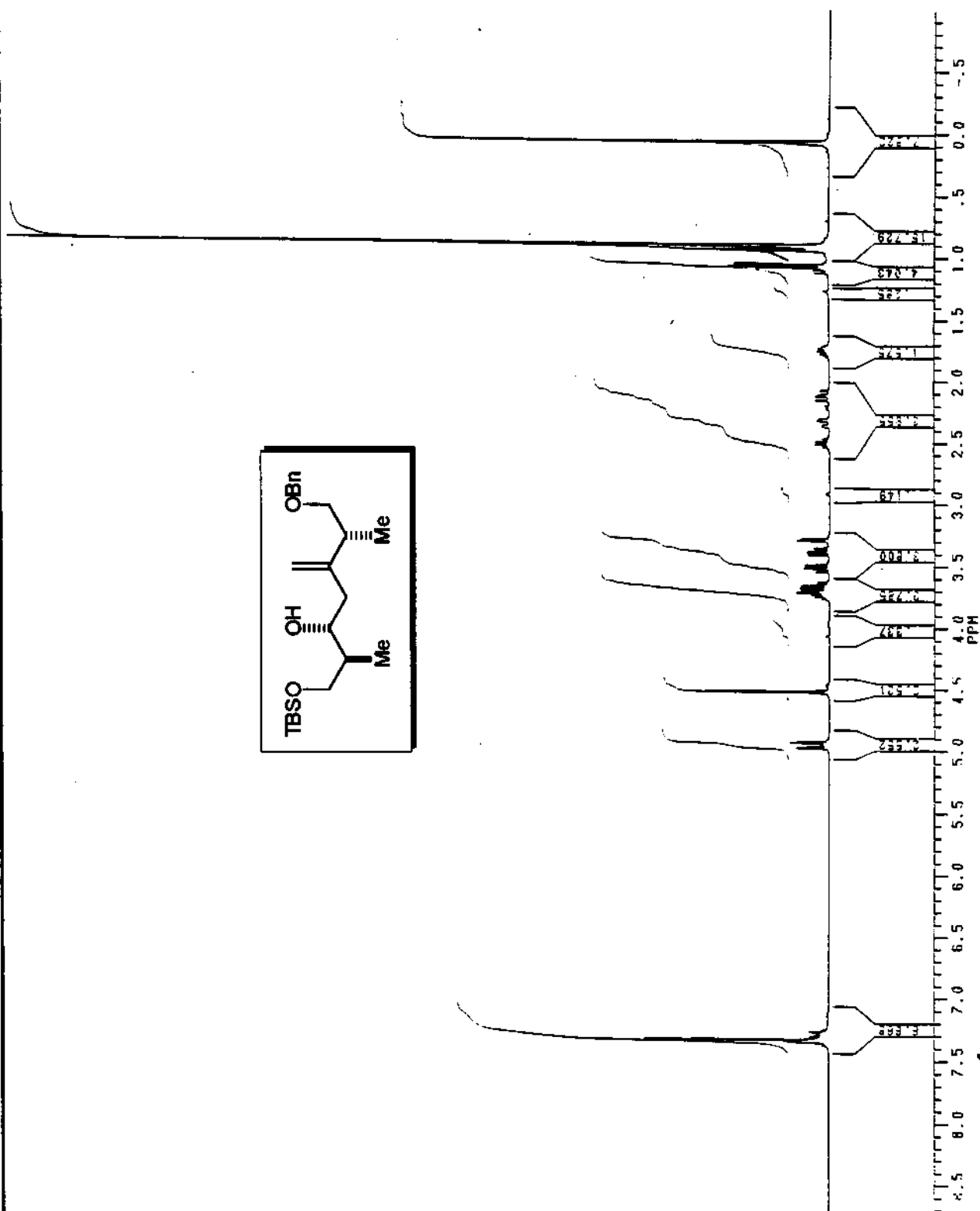
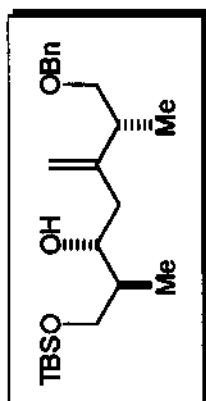
E-84 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 , 75 MHz (64)



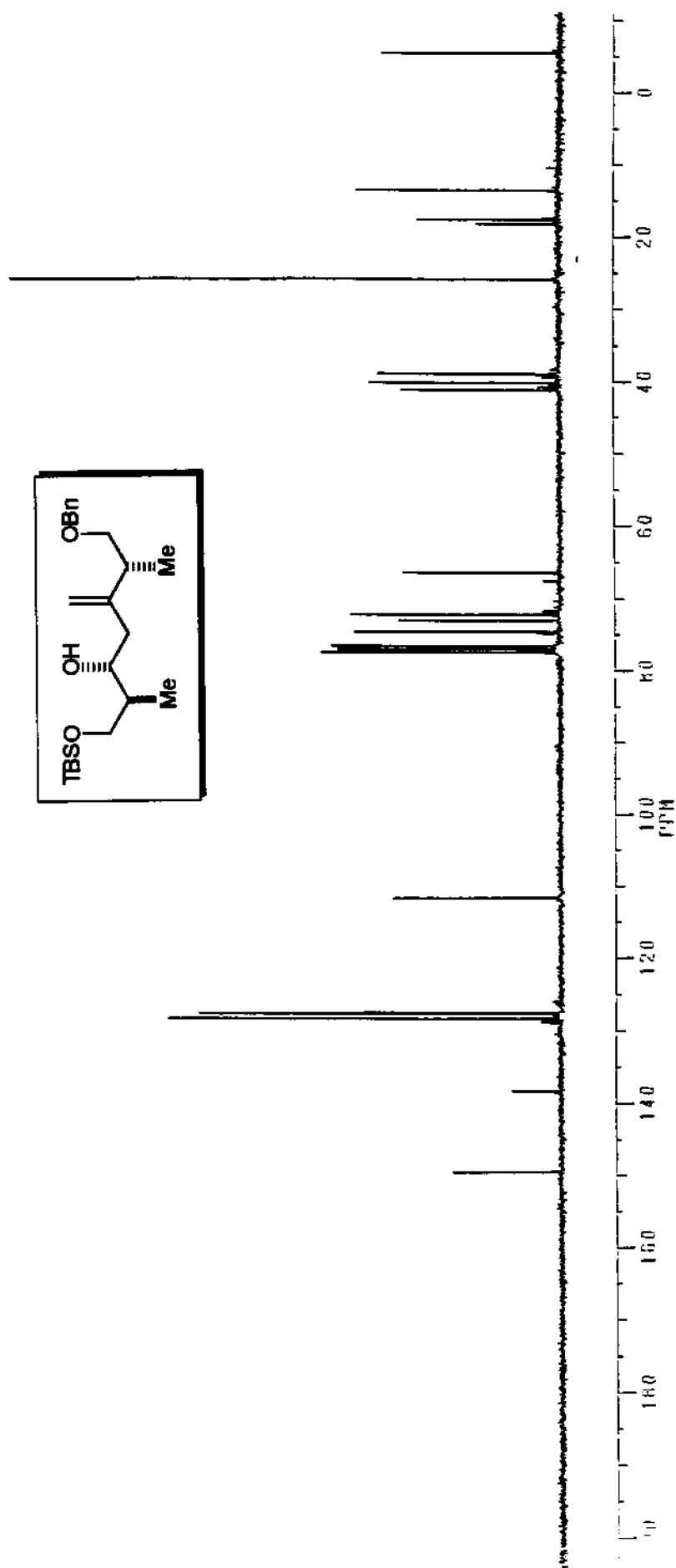
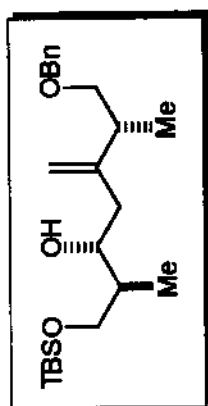
E-85 - Espectro de IV (64)



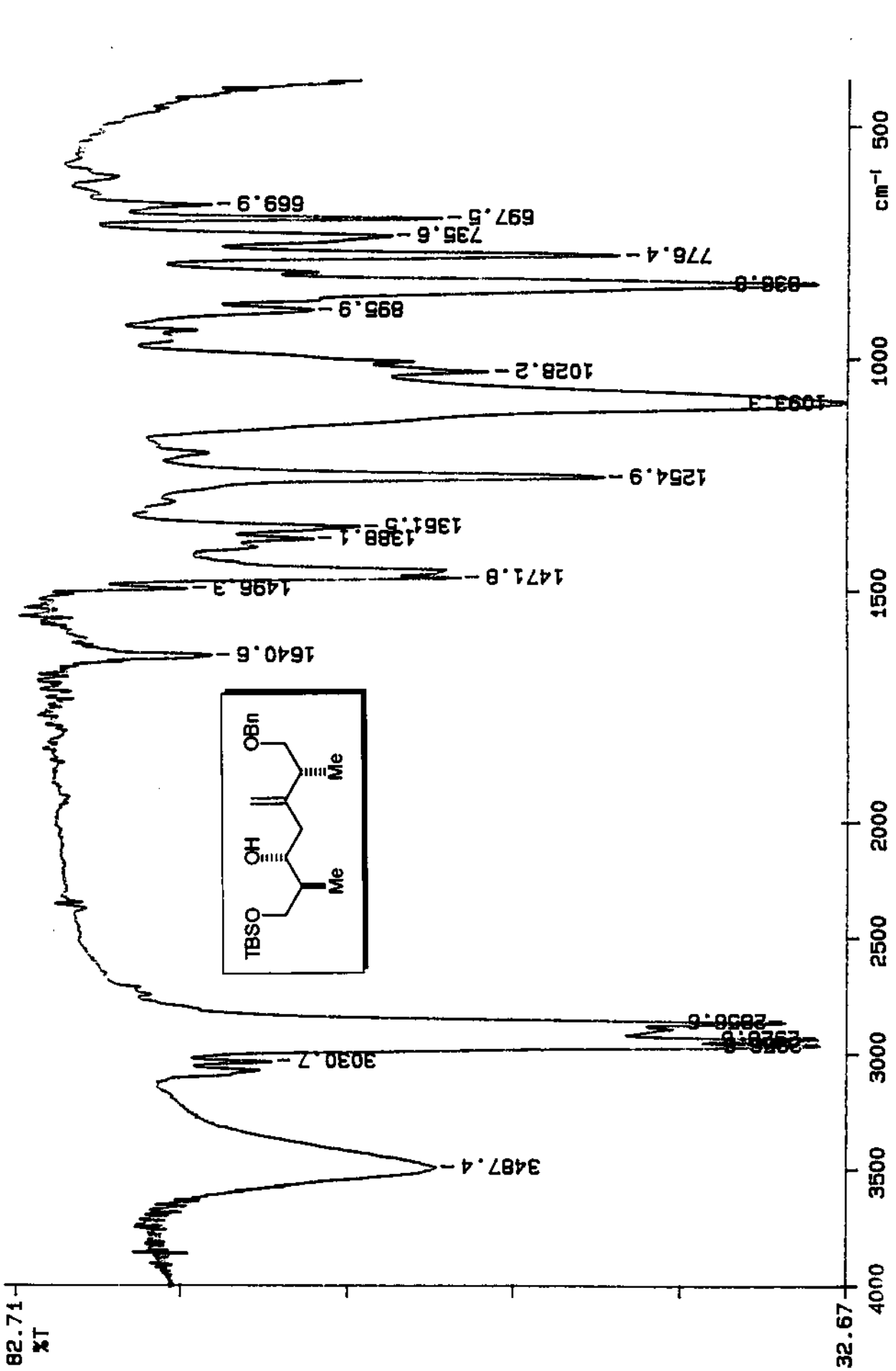
E-86 - Espectro de Massa (64)



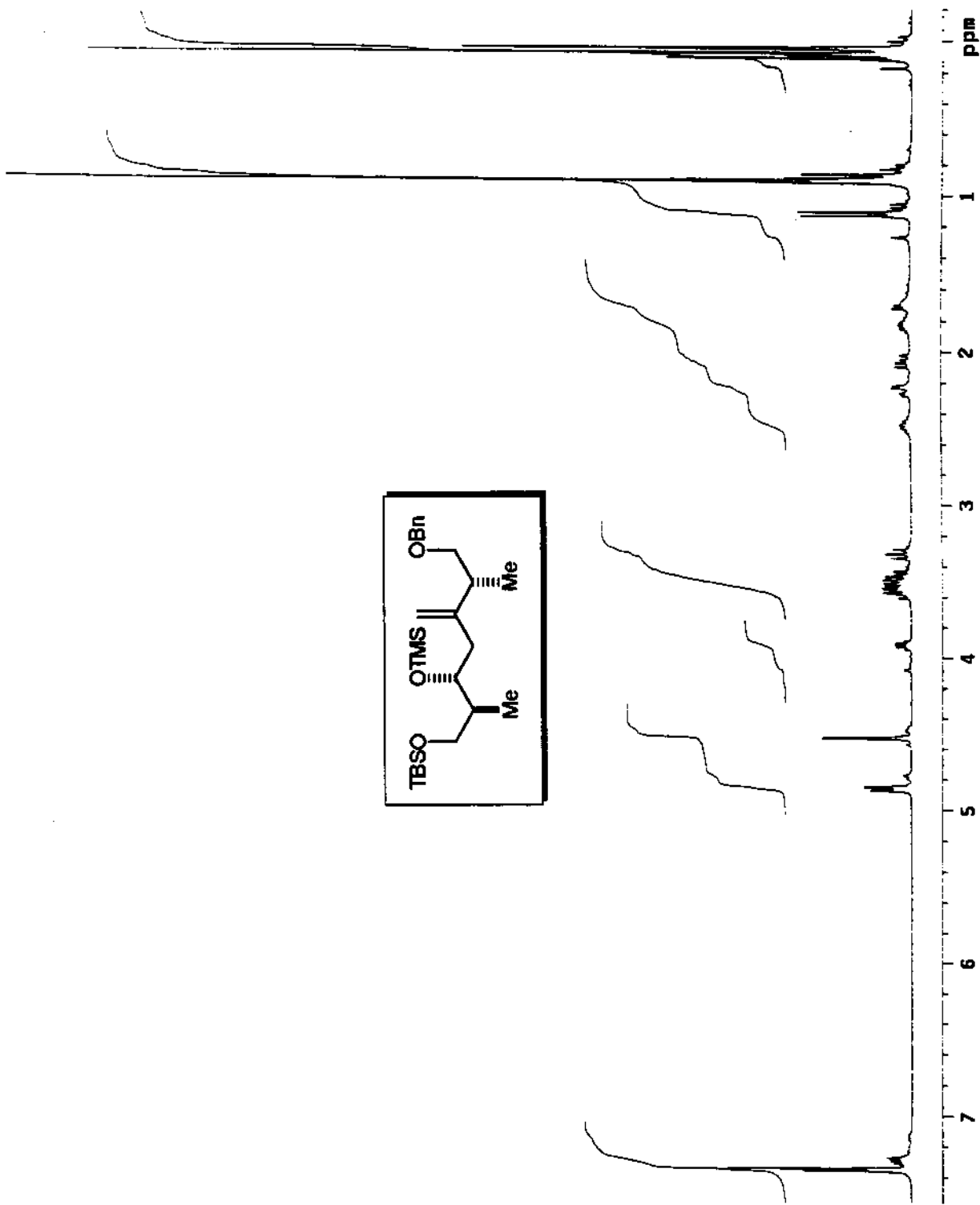
E-87 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (8)



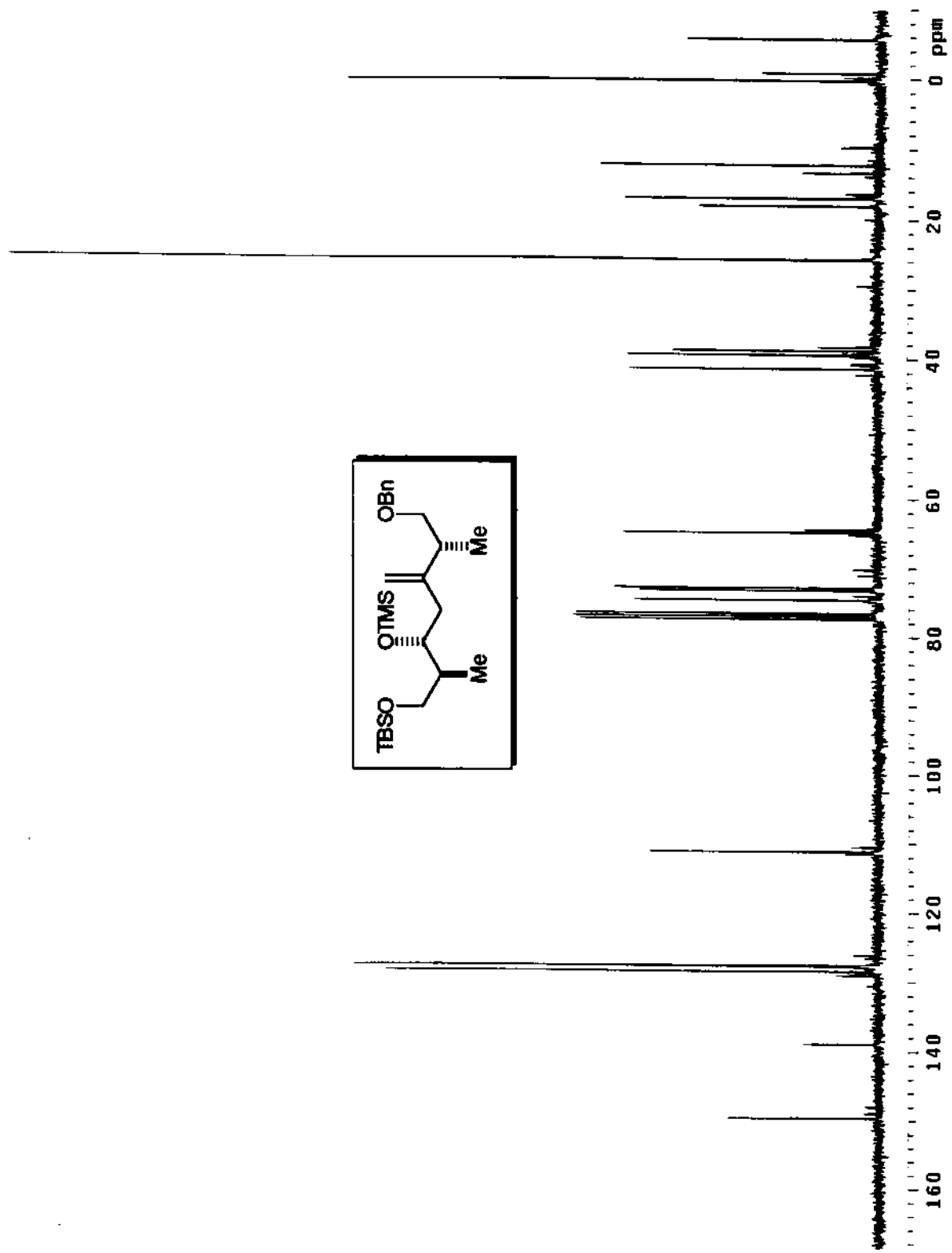
E-88 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 , 75 MHz (8)



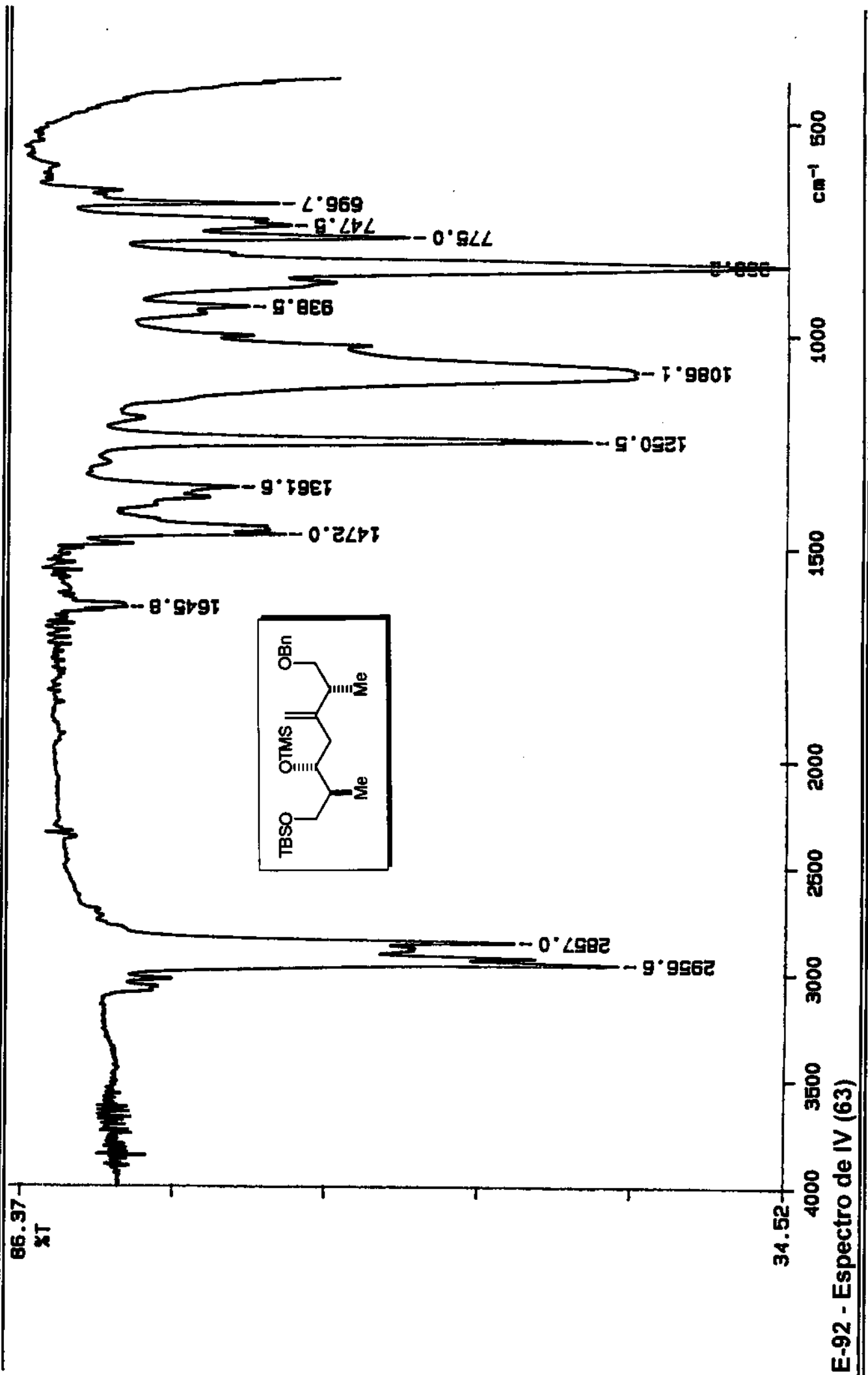
E-89 - Espectro de IV (8)

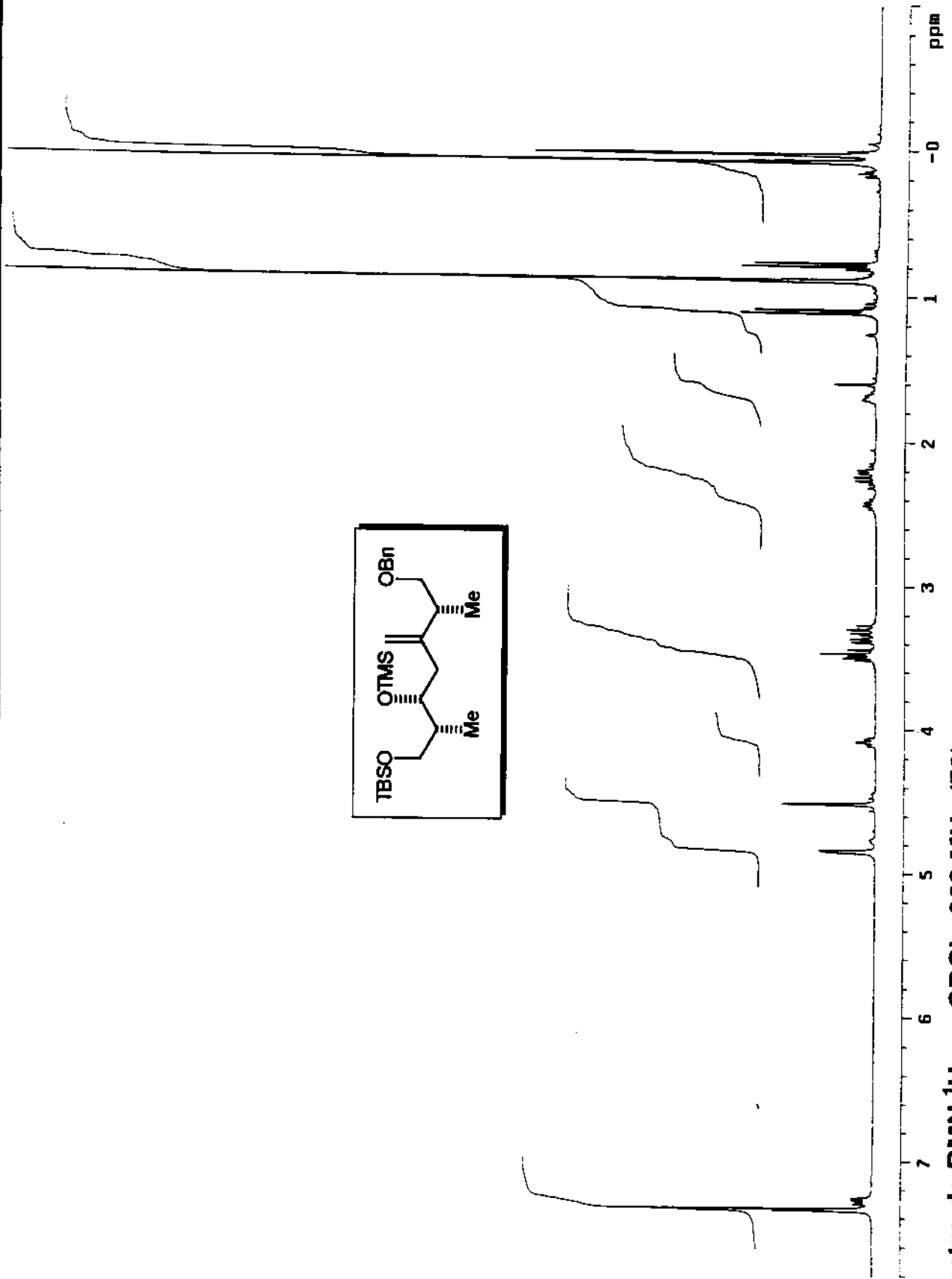


E-90 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (63)

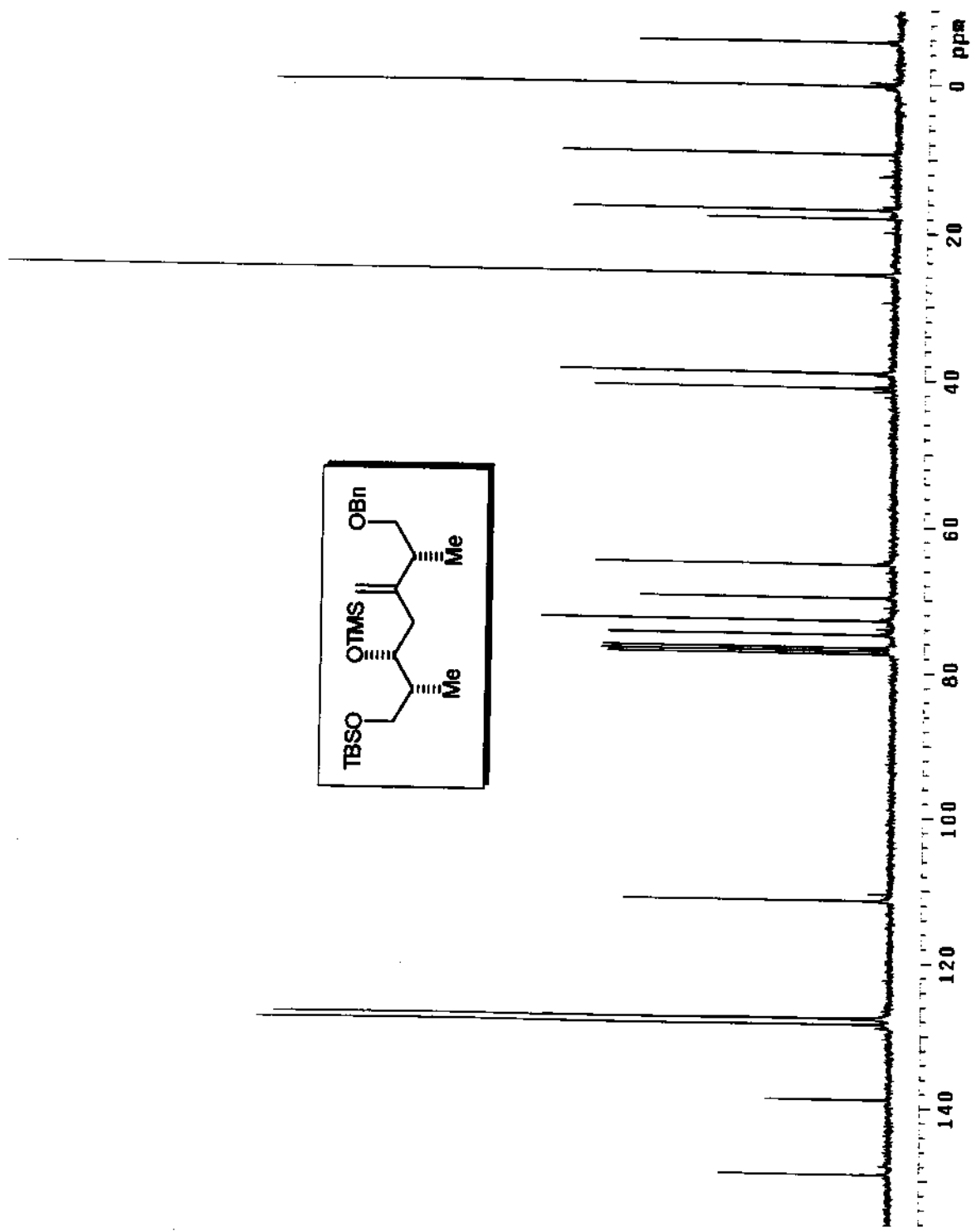


E-91 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 , 75 MHz (63)

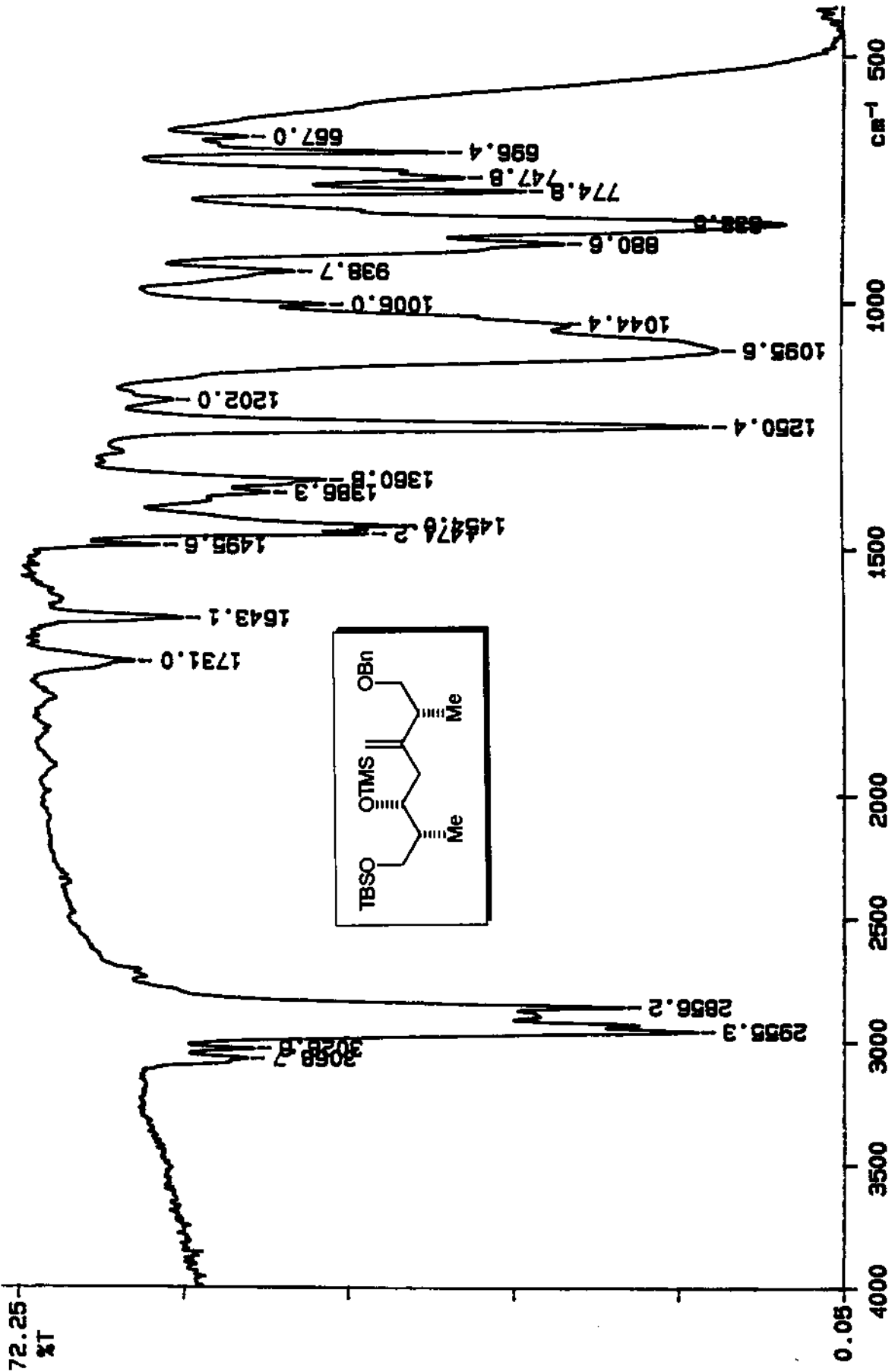




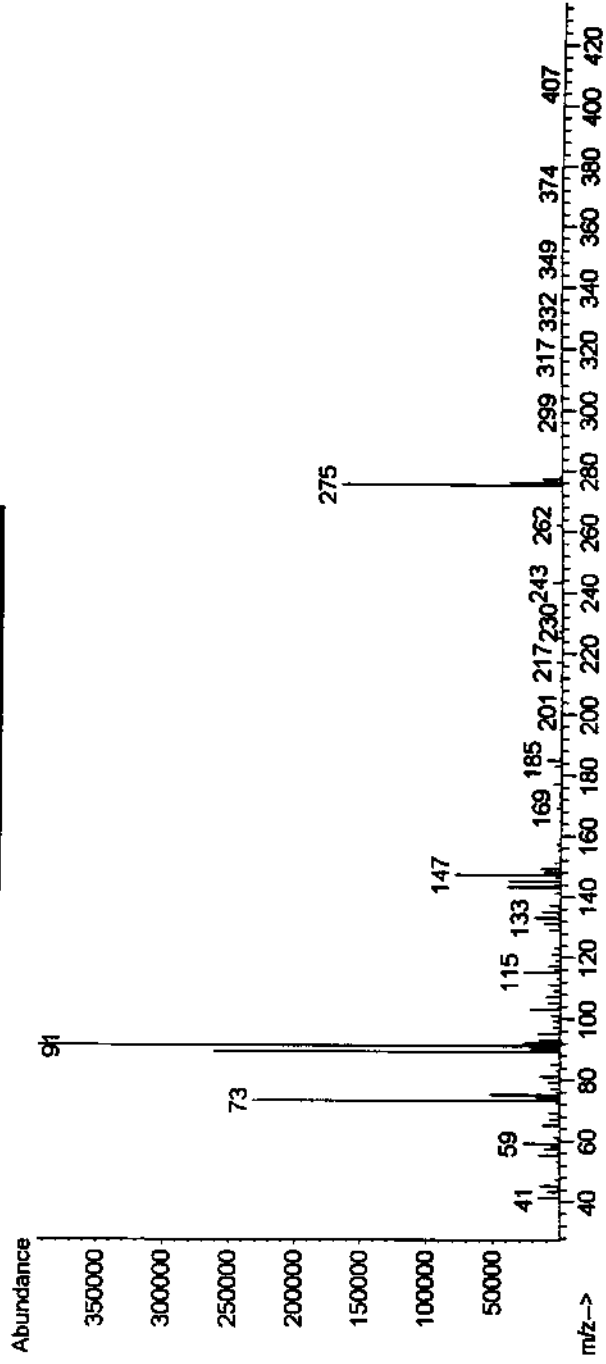
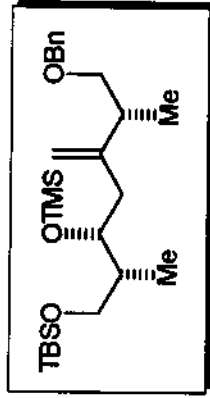
E-93 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (70)



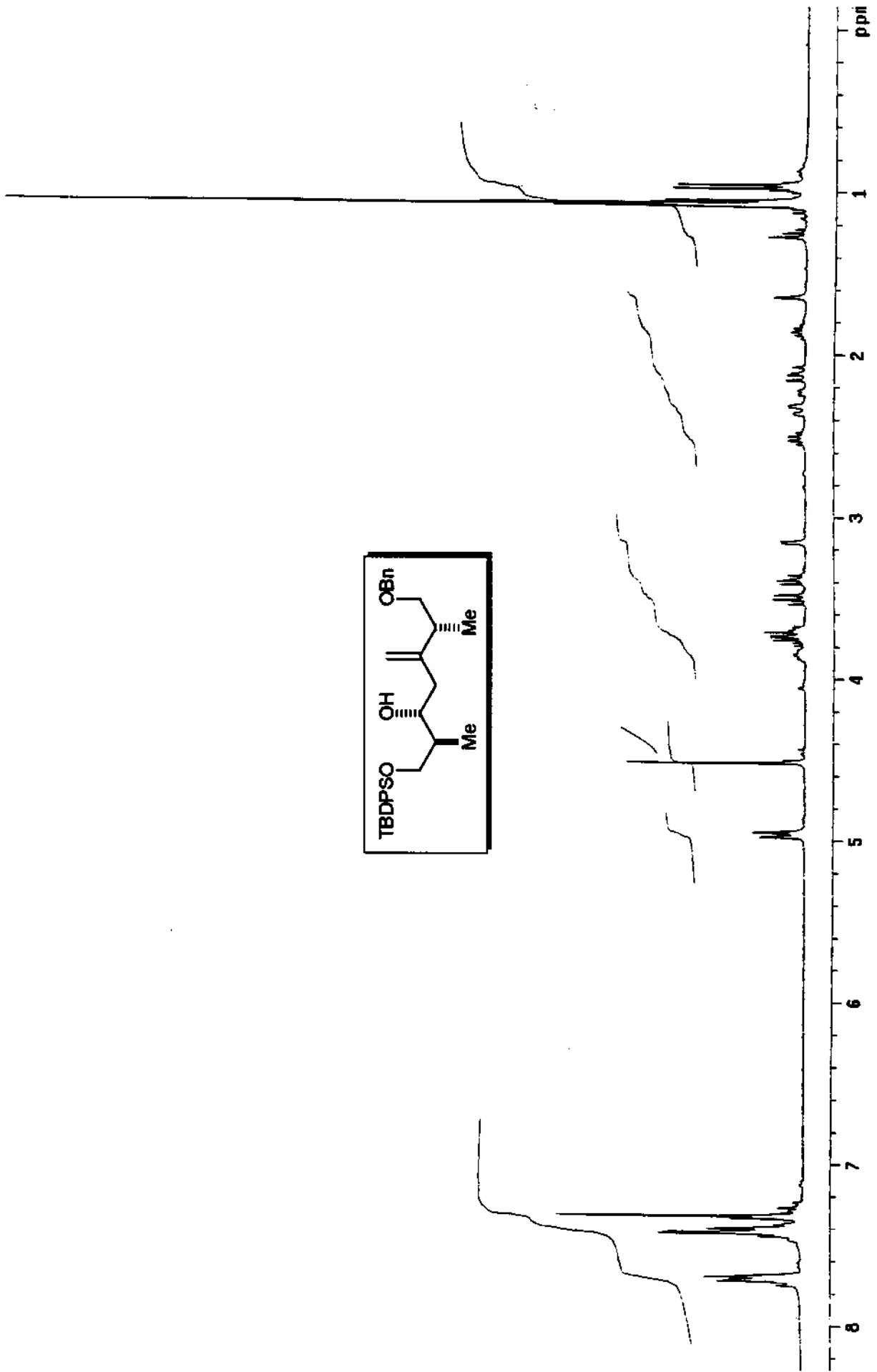
E-94 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 , 75 MHz (70)



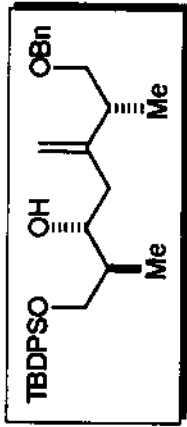
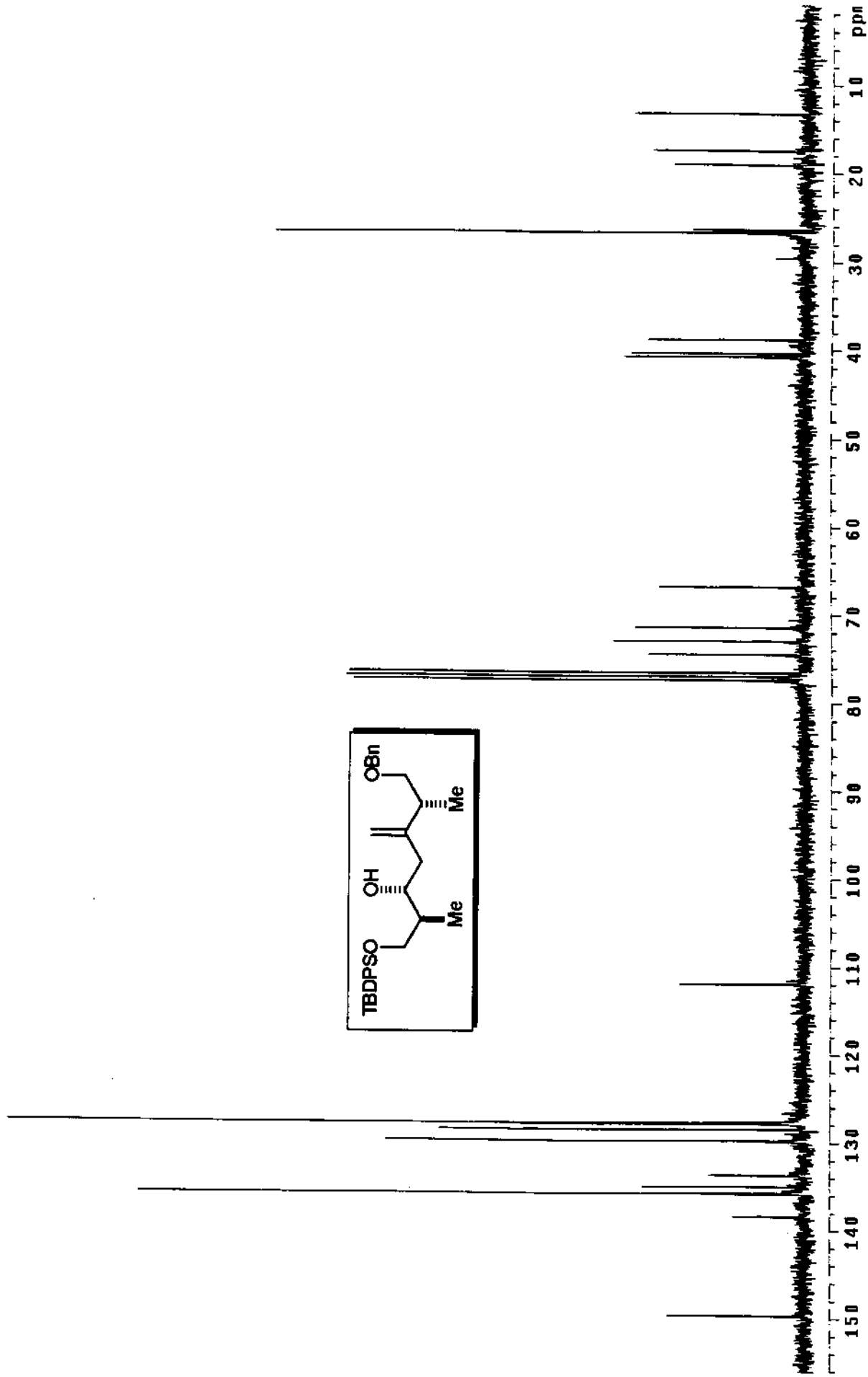
E-95 - Espectro de IV (70)



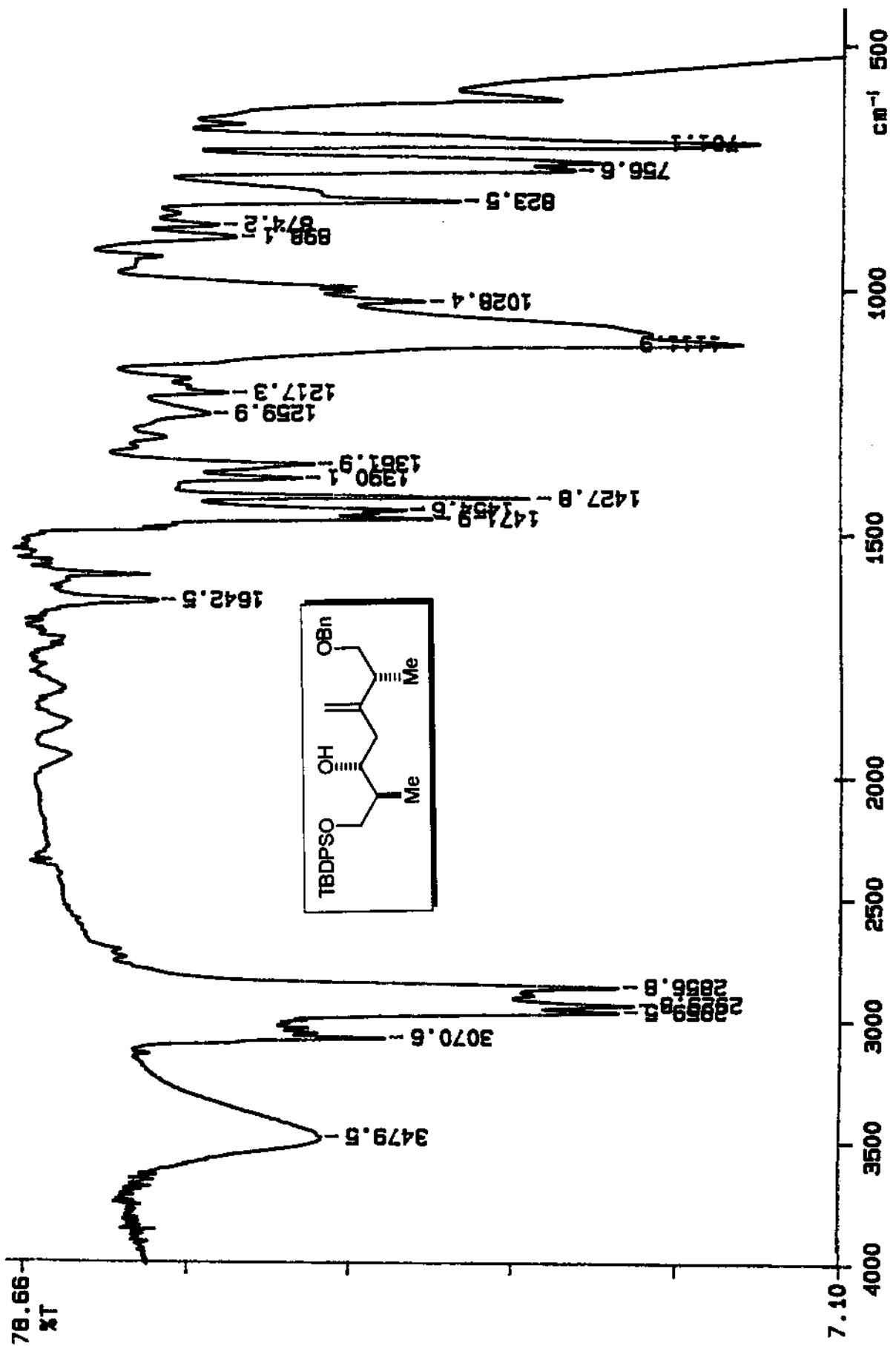
E-96 - Espectro de Massa (70)



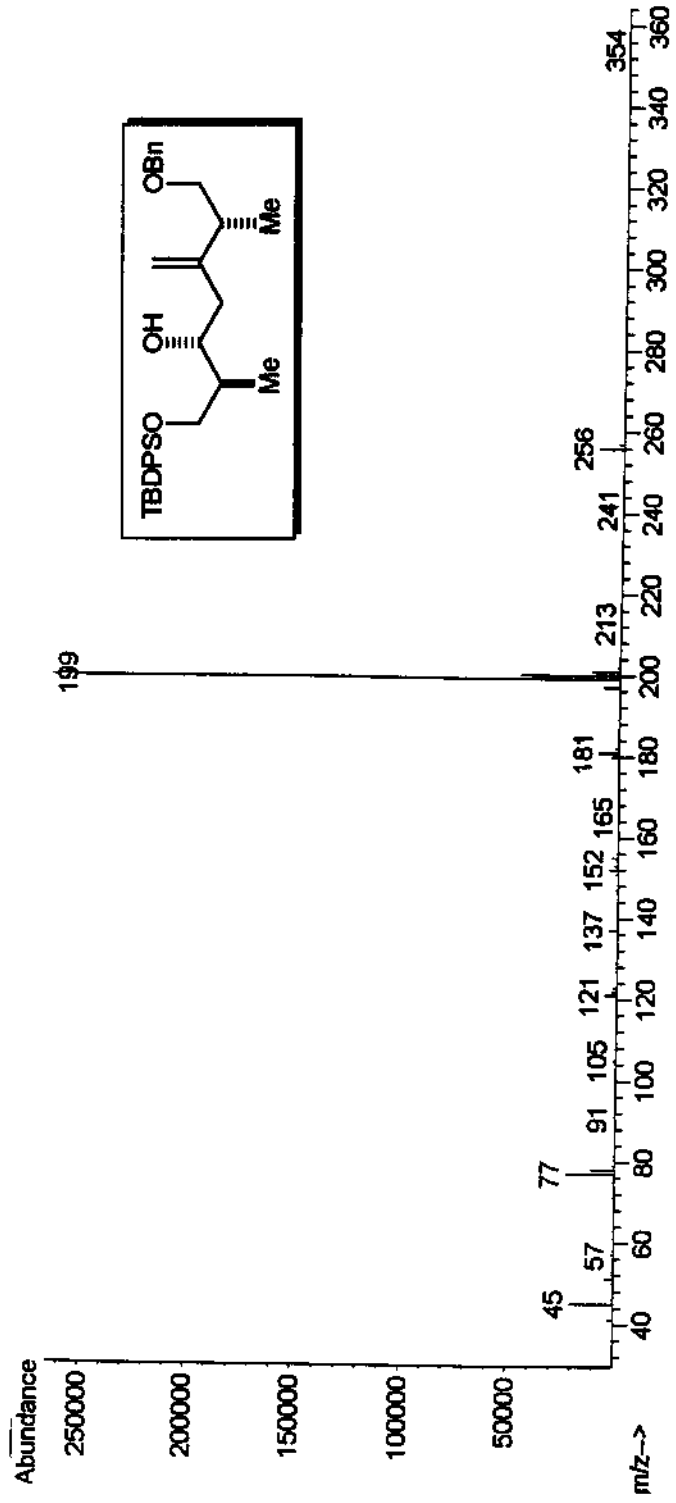
E-97 - Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (10)



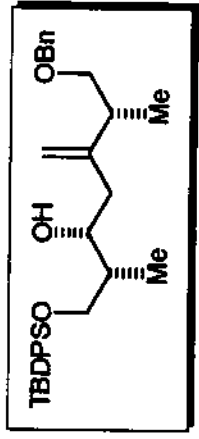
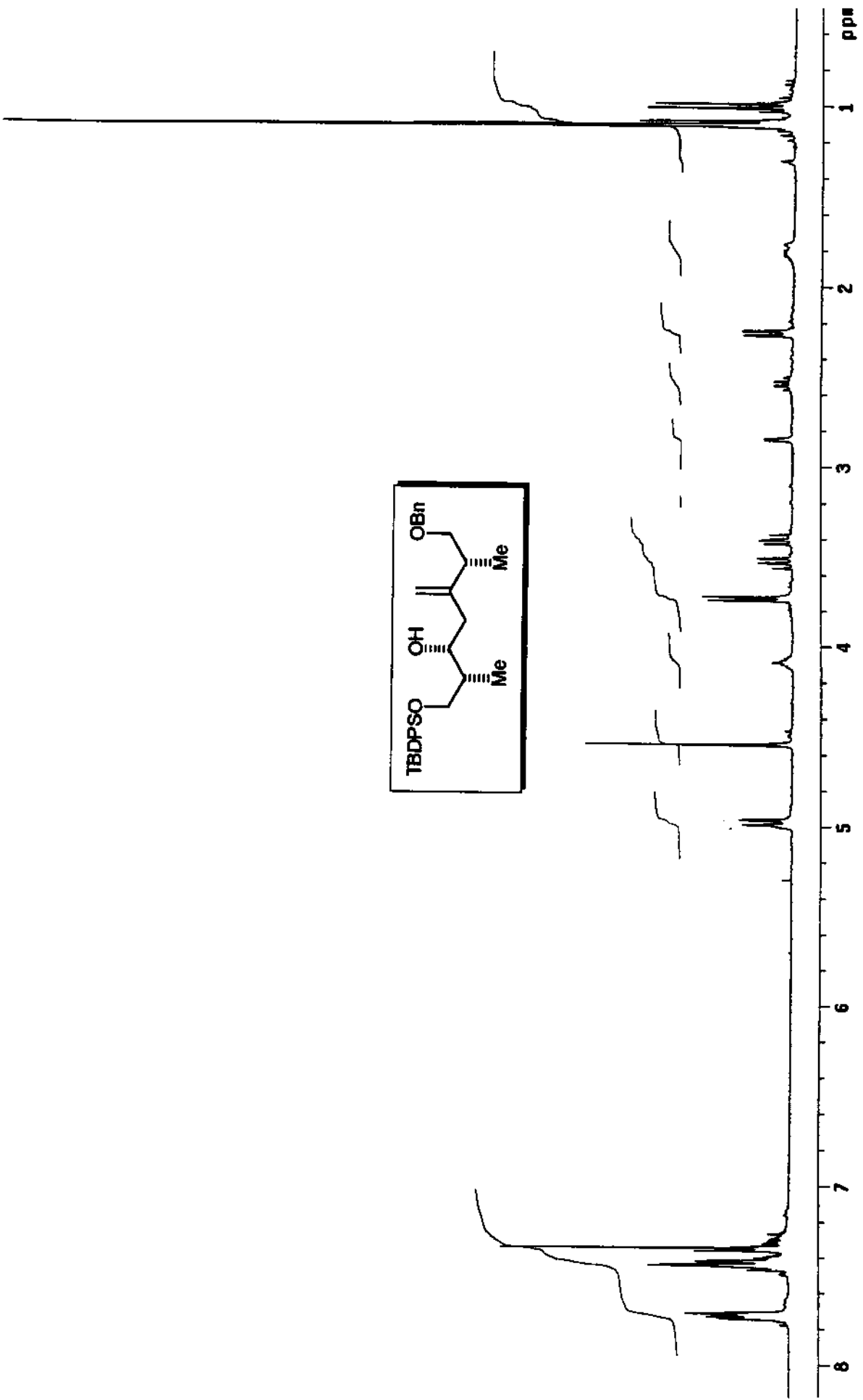
E-98 - Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃, 75 MHz (10)



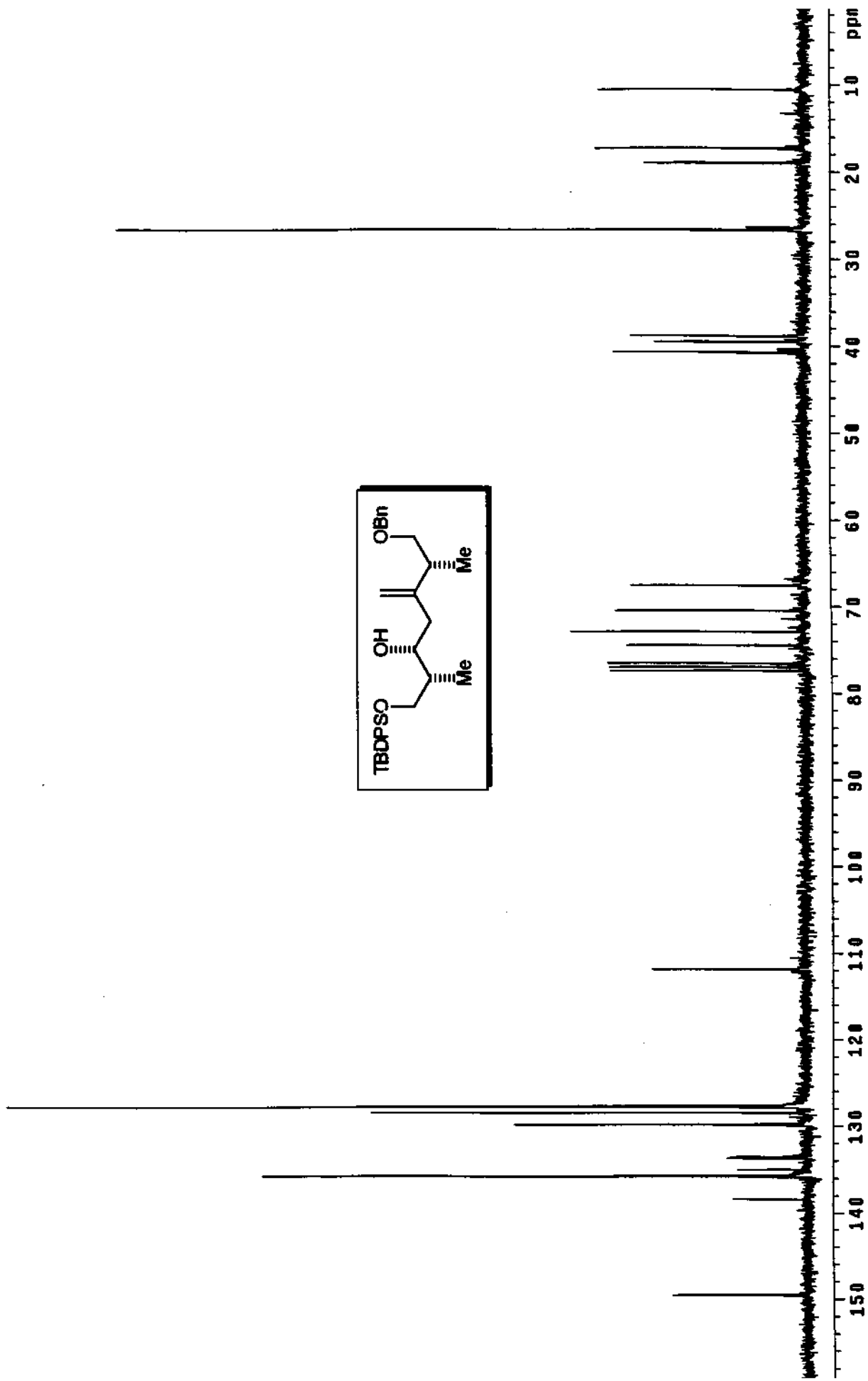
E-99 - Espectro de IV (10)



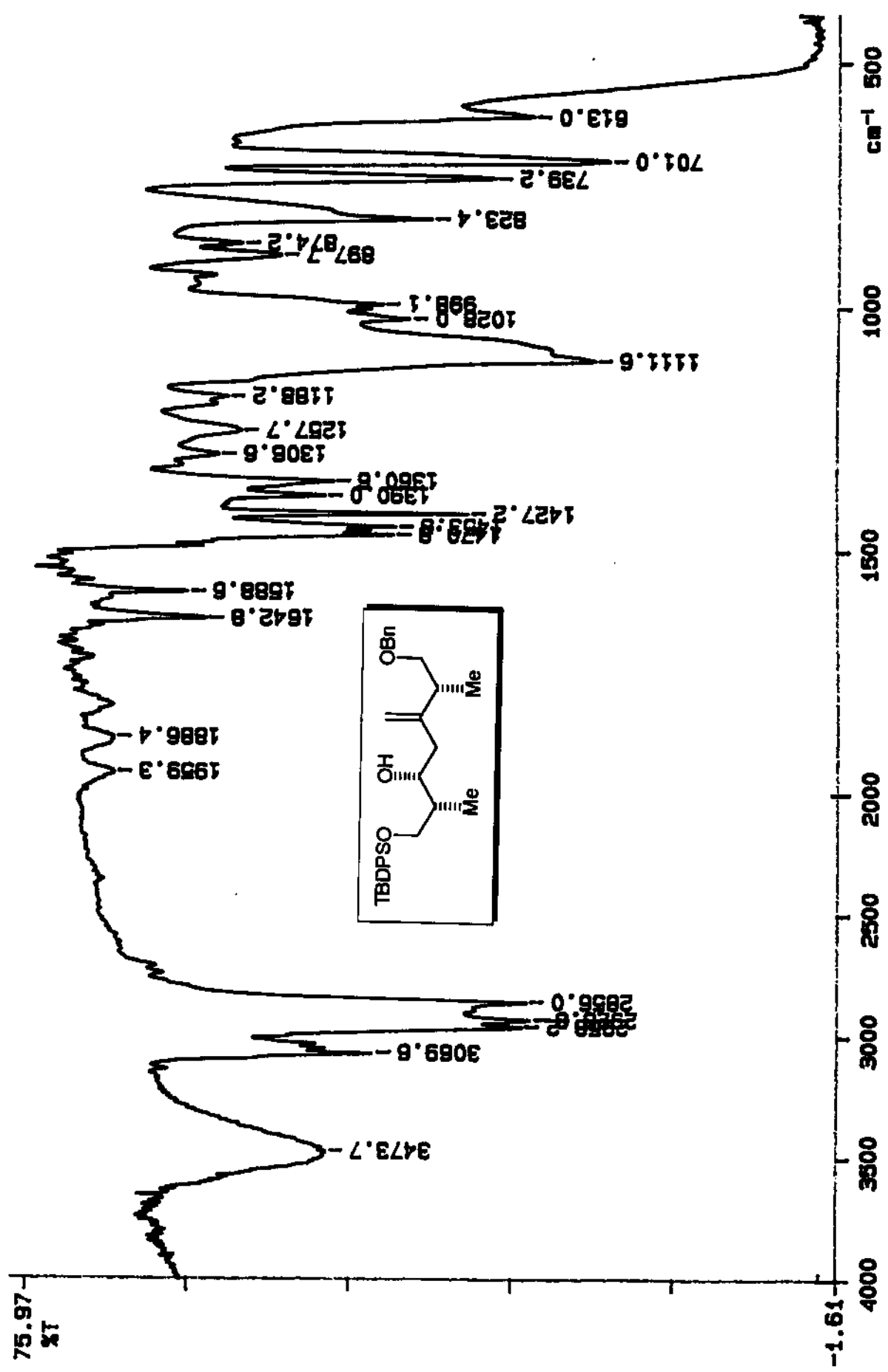
E-100 - Espectro de Massa (10)



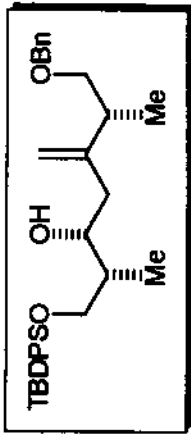
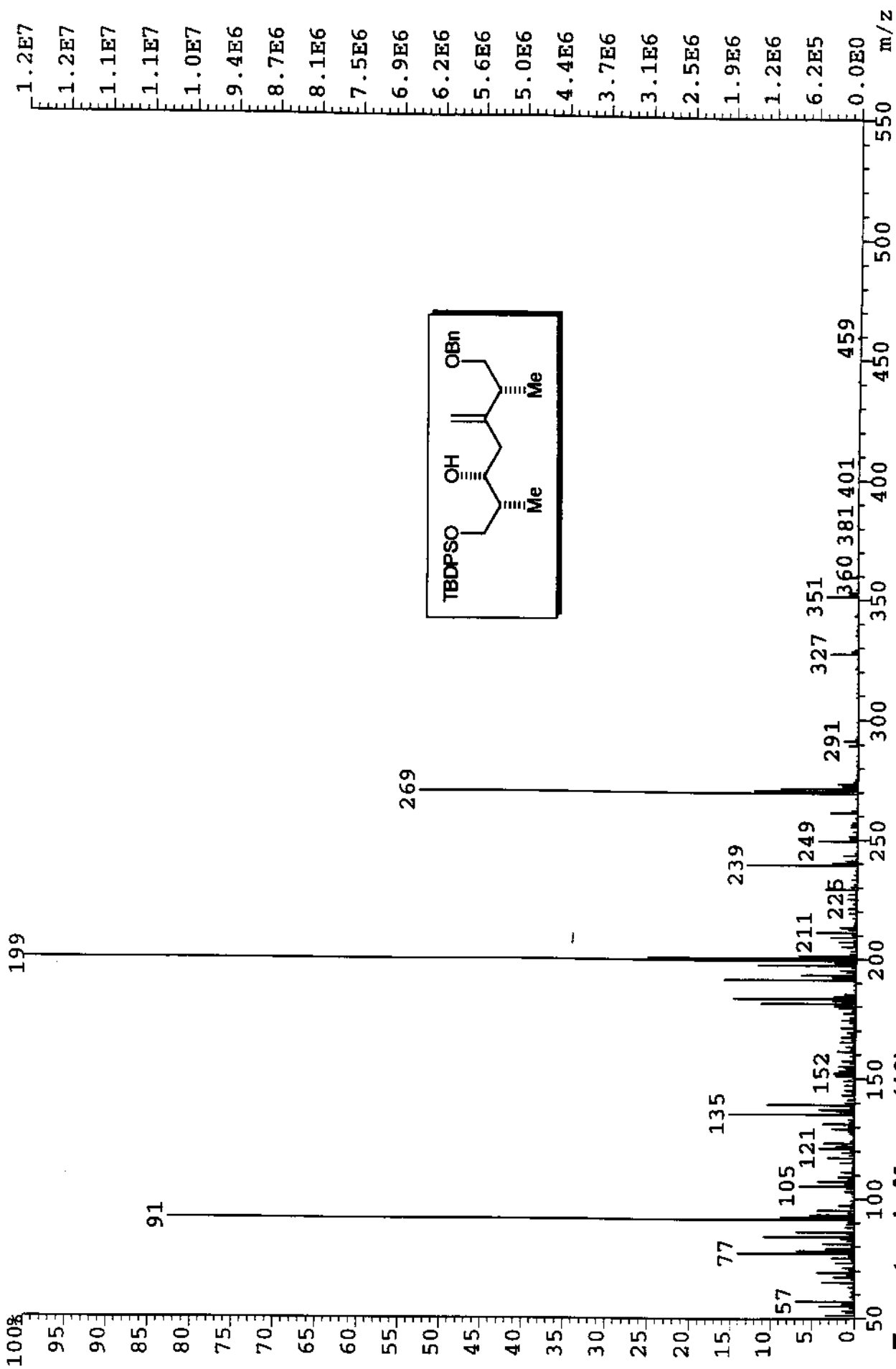
E-101 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (16)



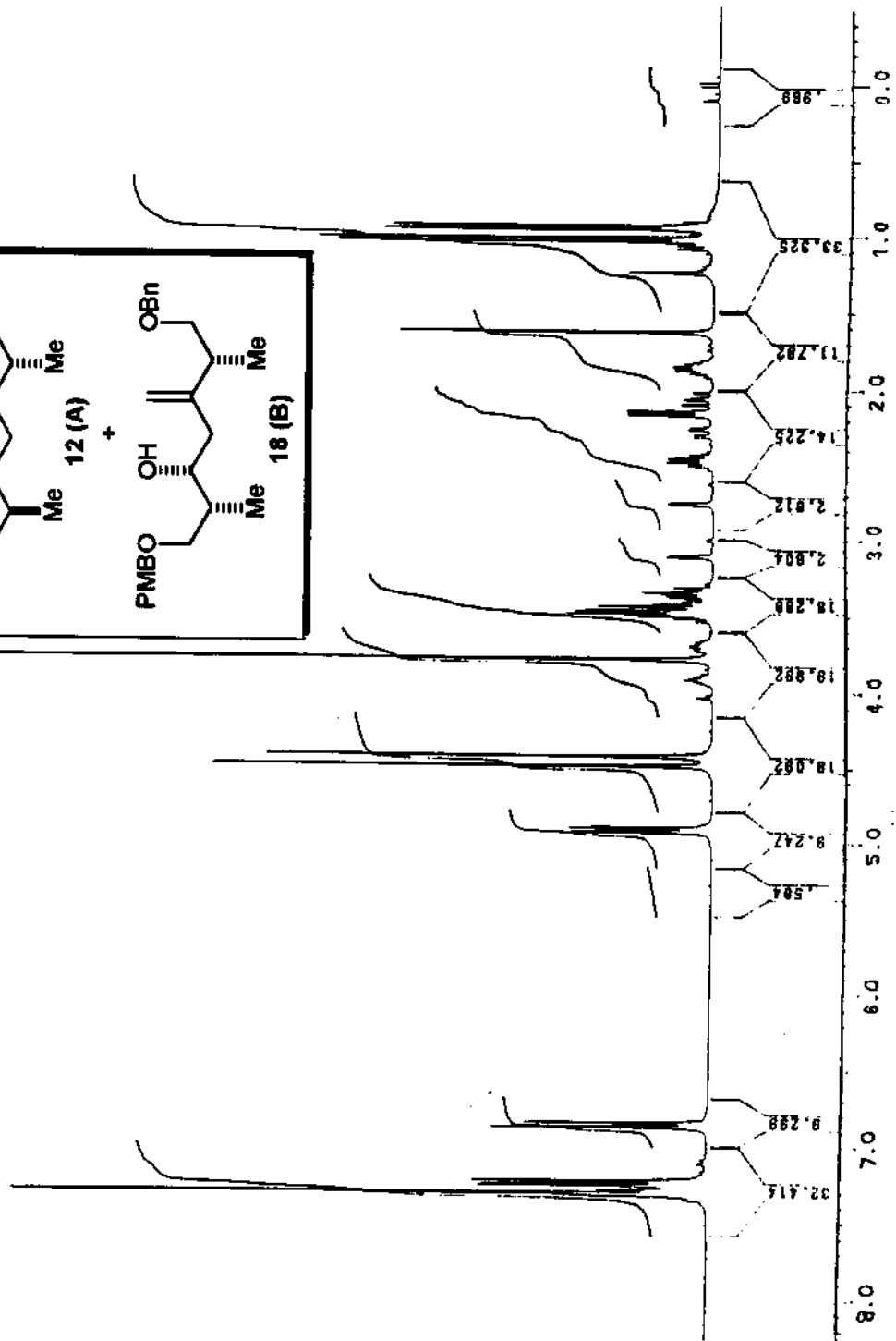
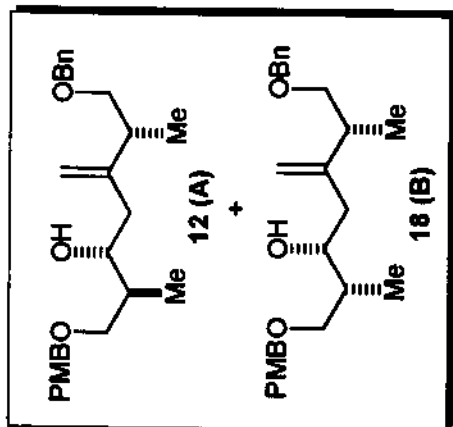
E-102 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 , 75 MHz (16)



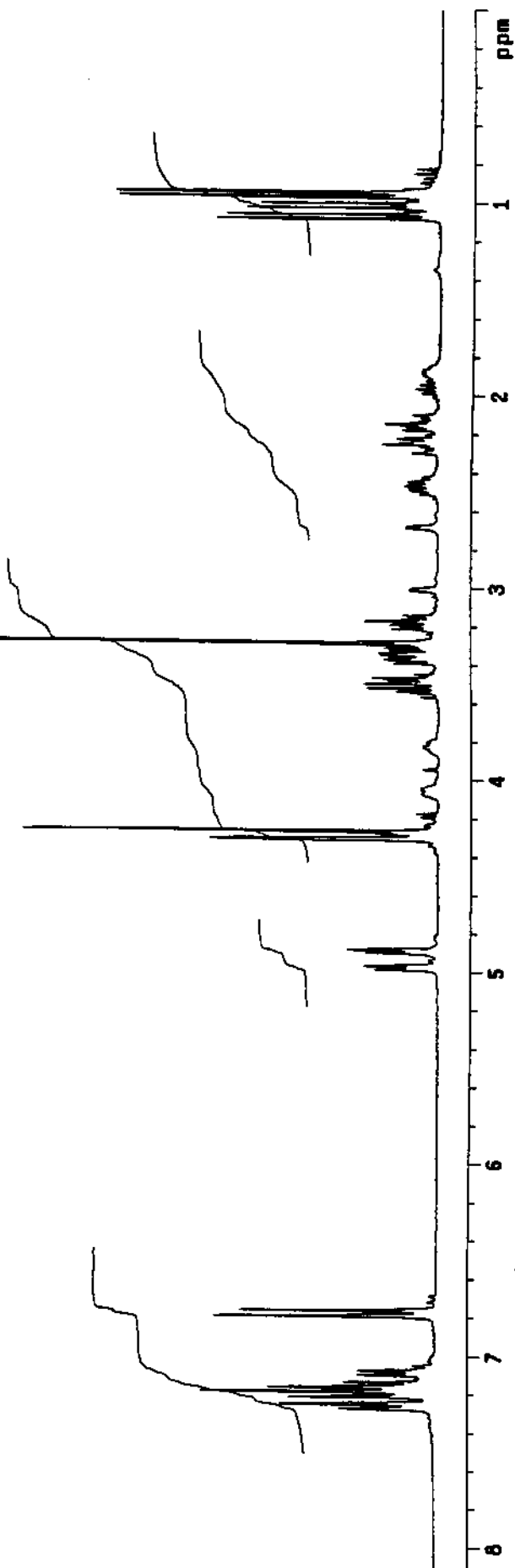
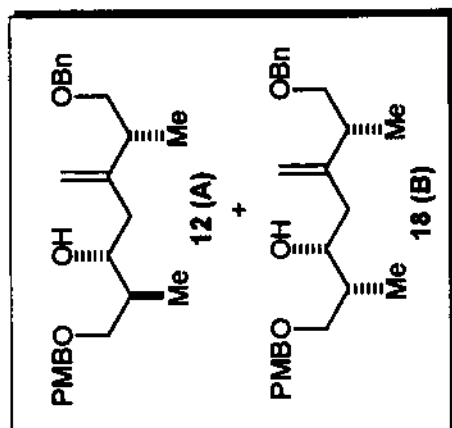
E-103 - Espectro de IV (16)



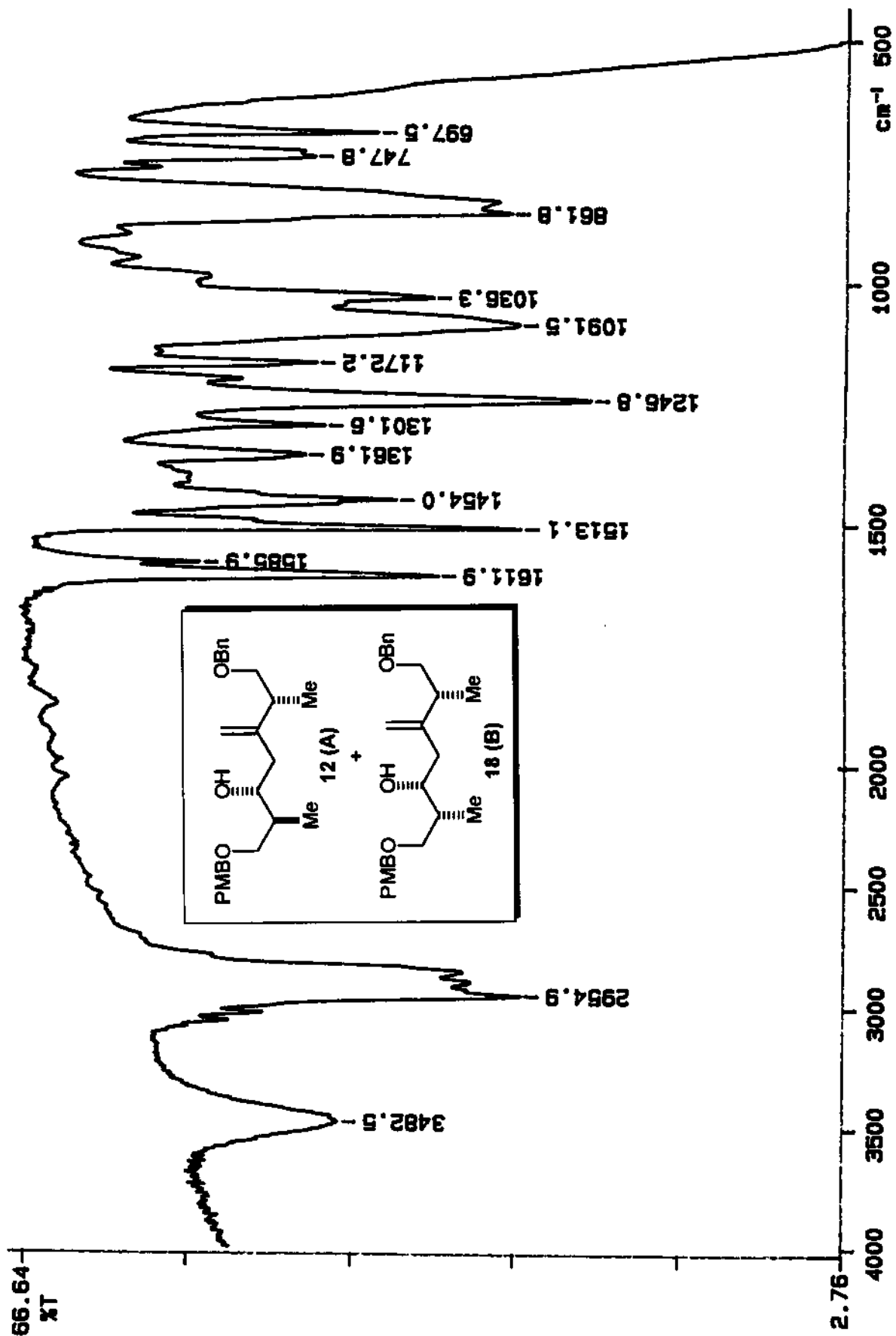
E-104 - Espectro de Massa (16)



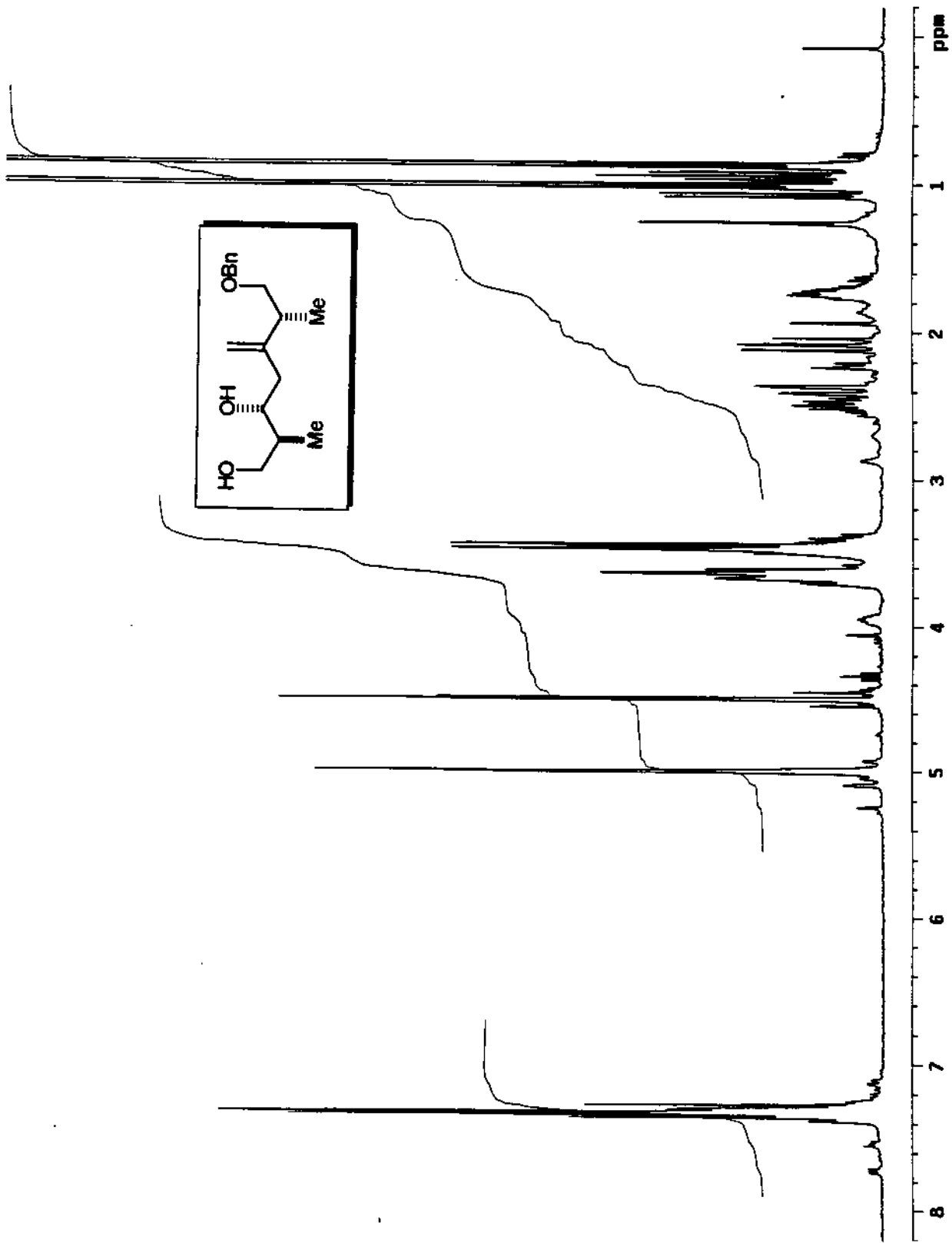
E-105 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (12 e 18)



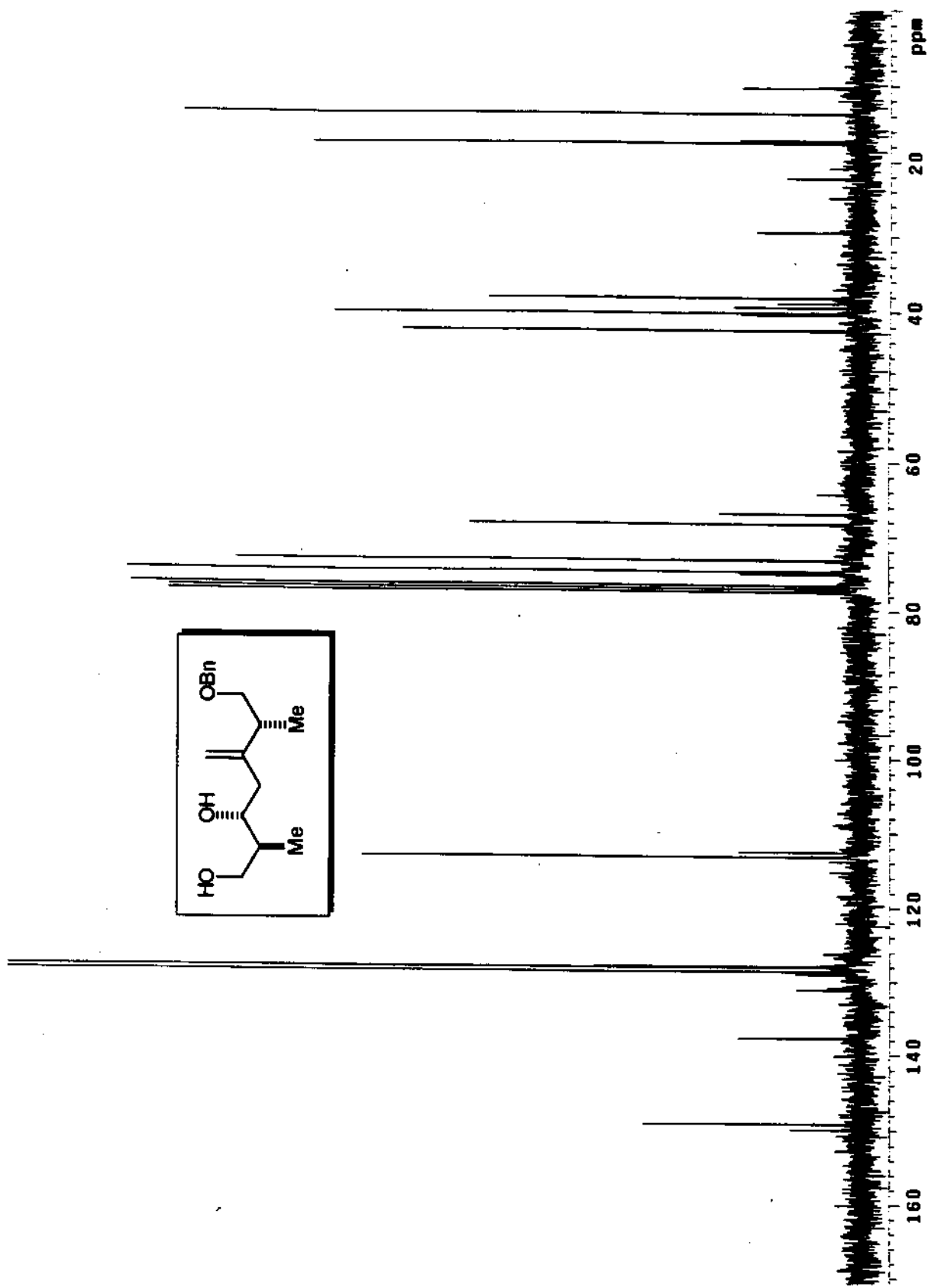
E-106 - Espectro de RMN ¹H em C₆D₆, 300 MHz (12 e 18)



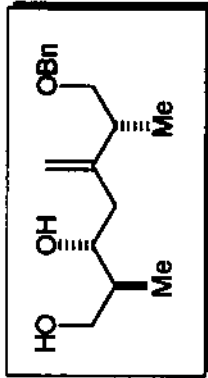
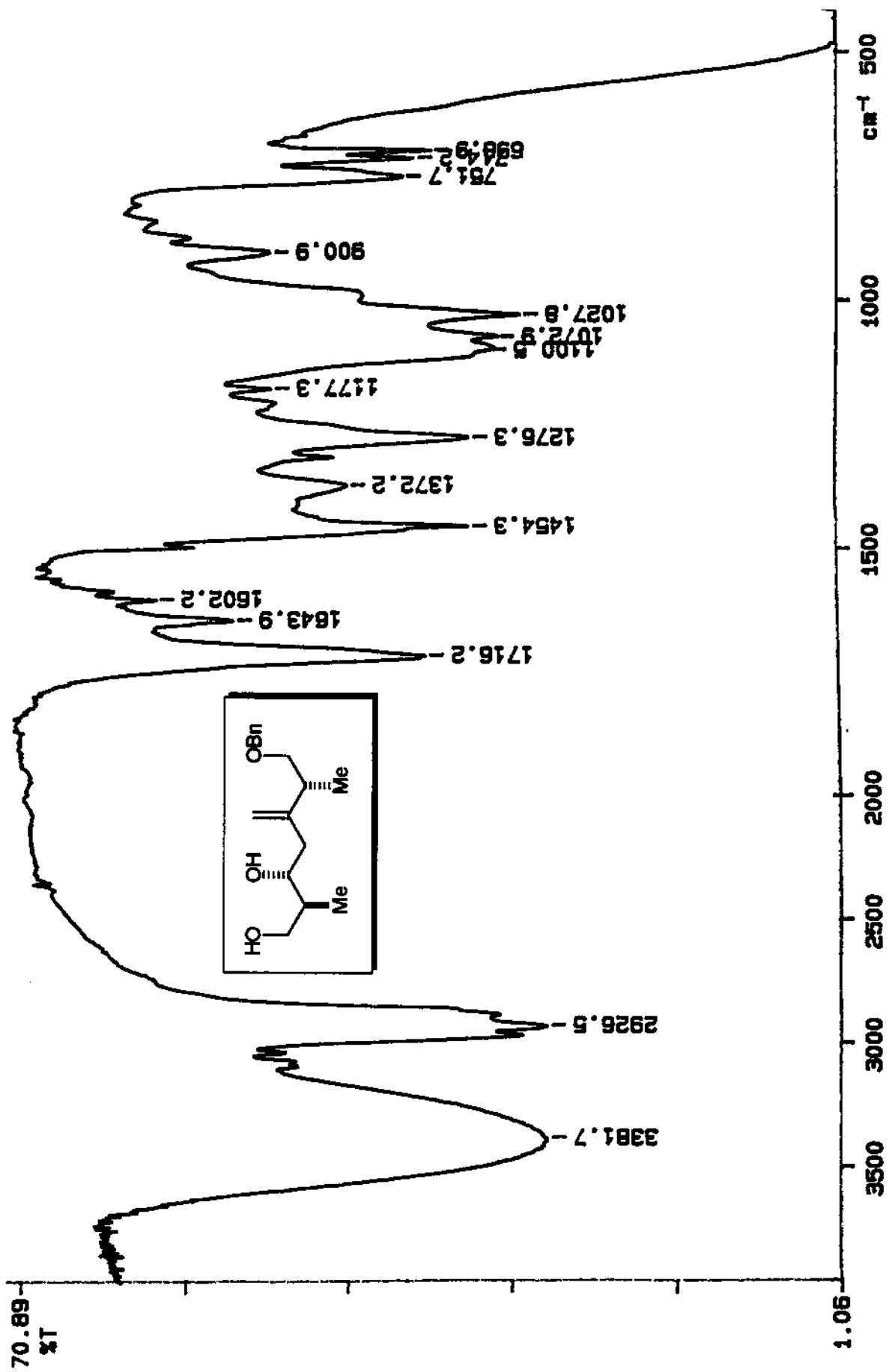
E-107 - Espectro de IV (12 e 18)



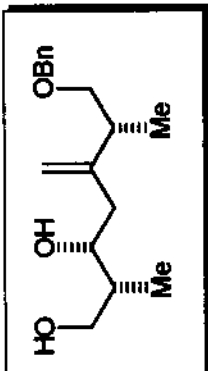
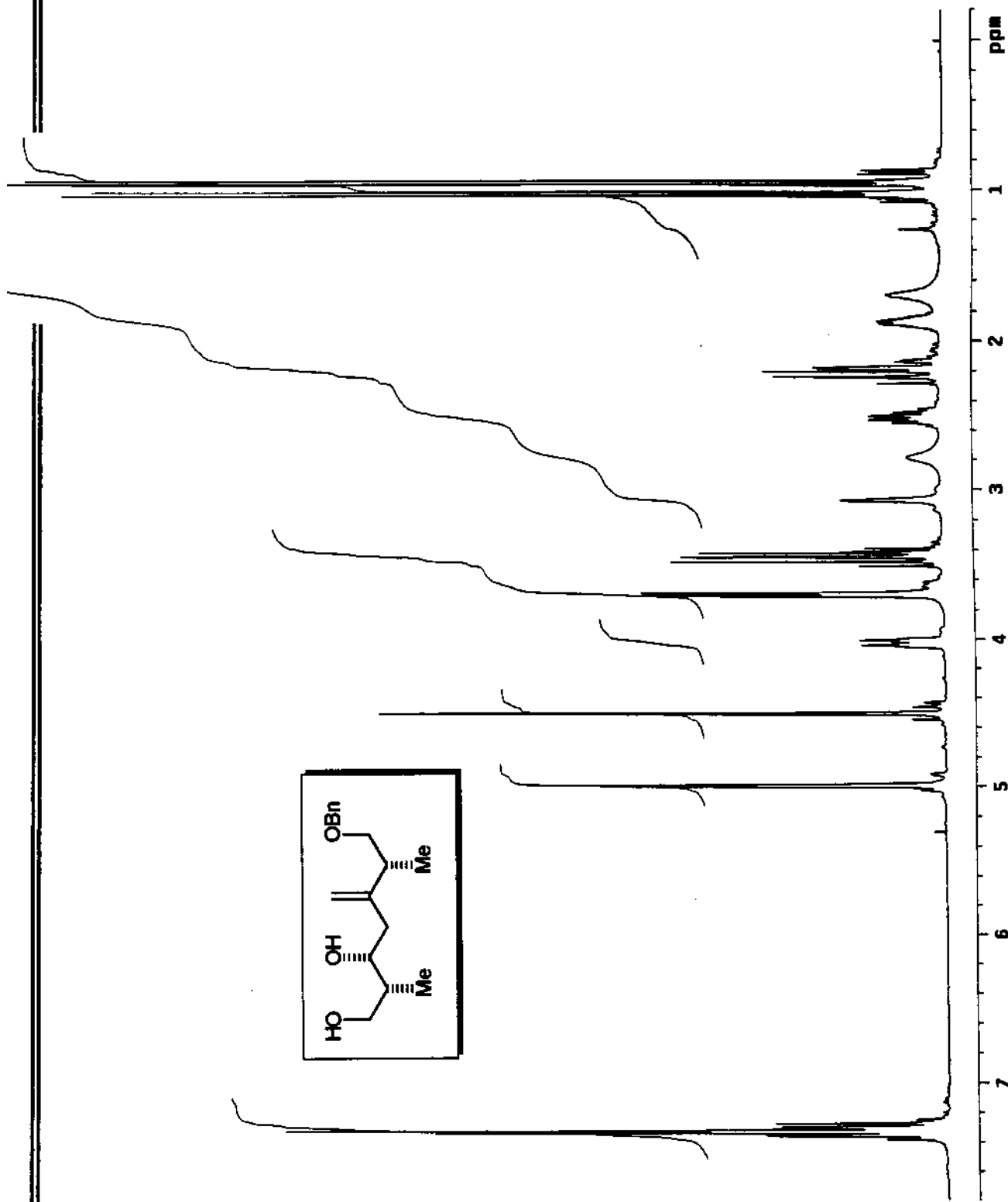
E-108 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (66)



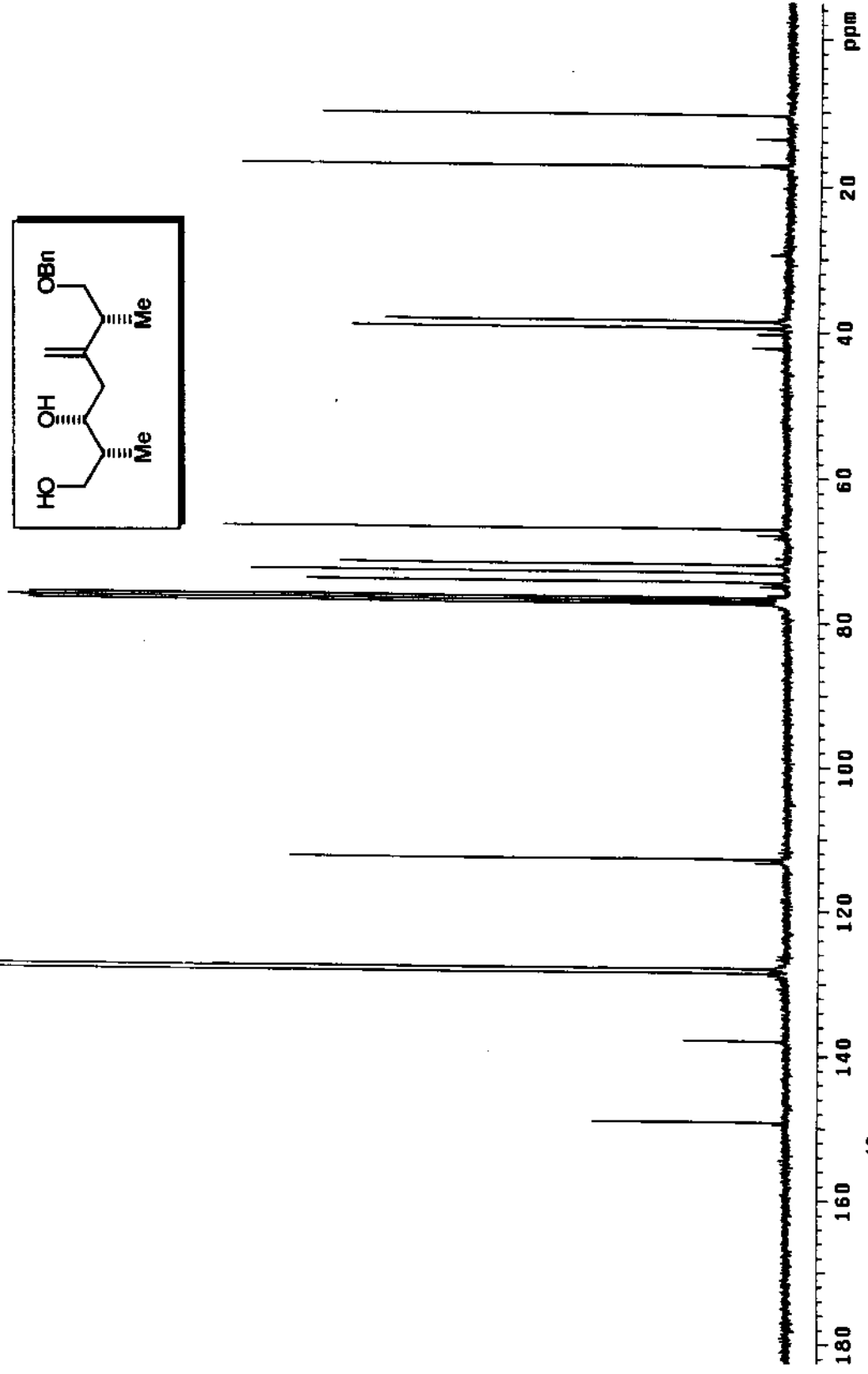
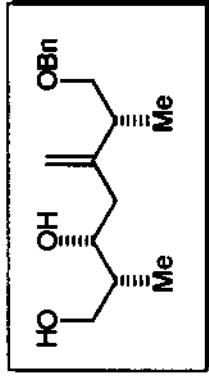
E-109 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 , 75 MHz (66)



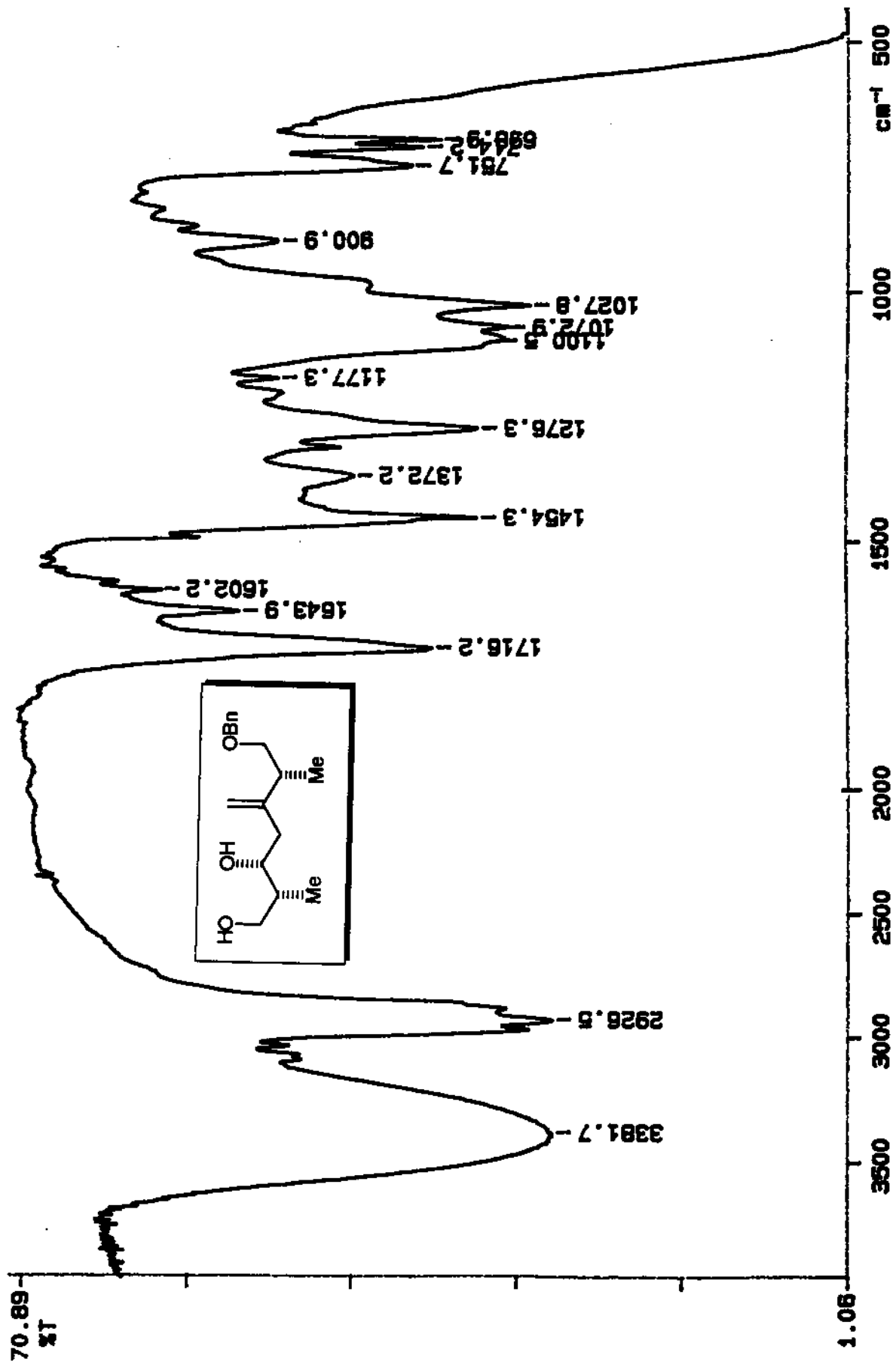
E-110 - Espectro de IV (66)



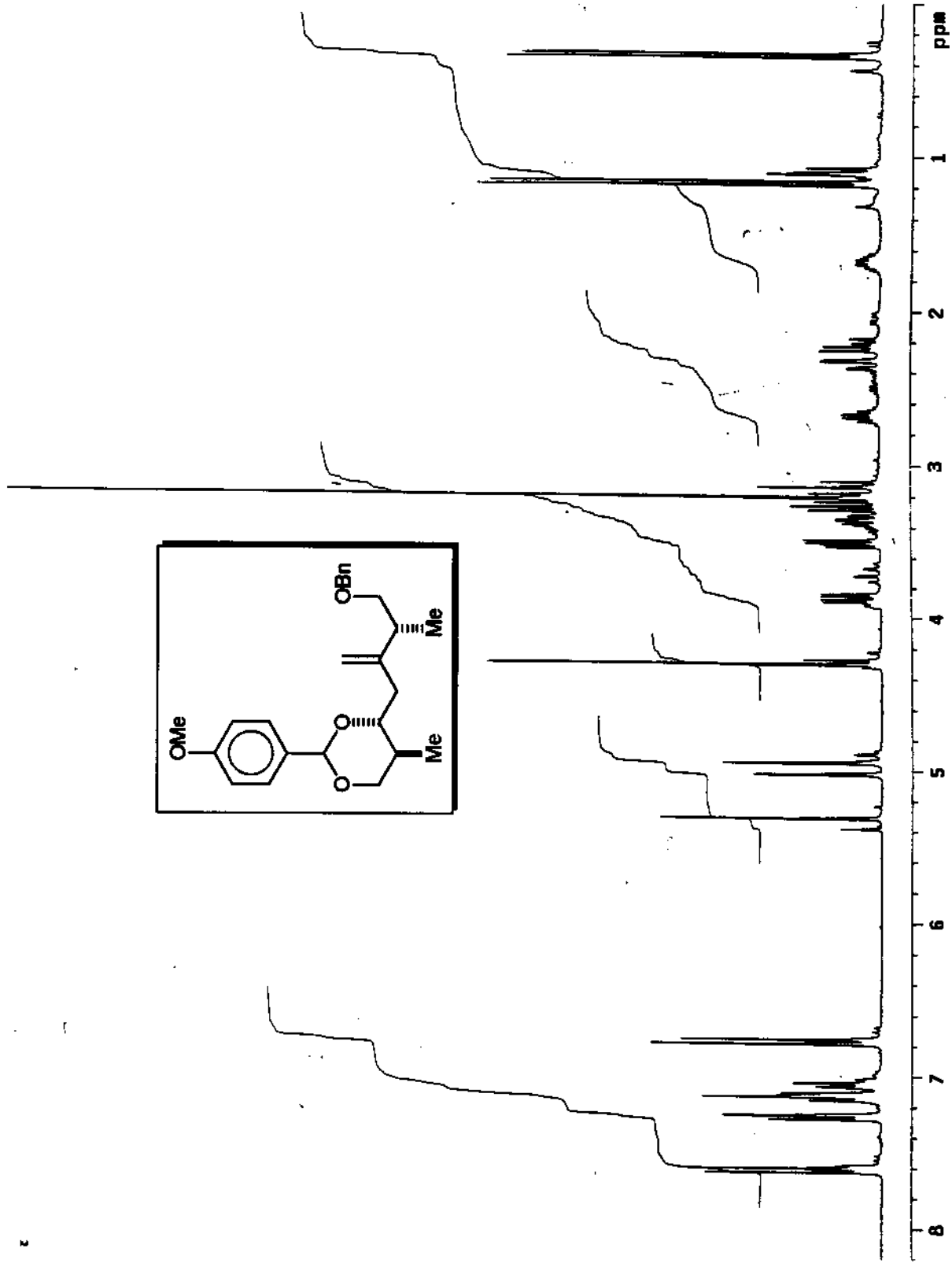
E-111 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (71)



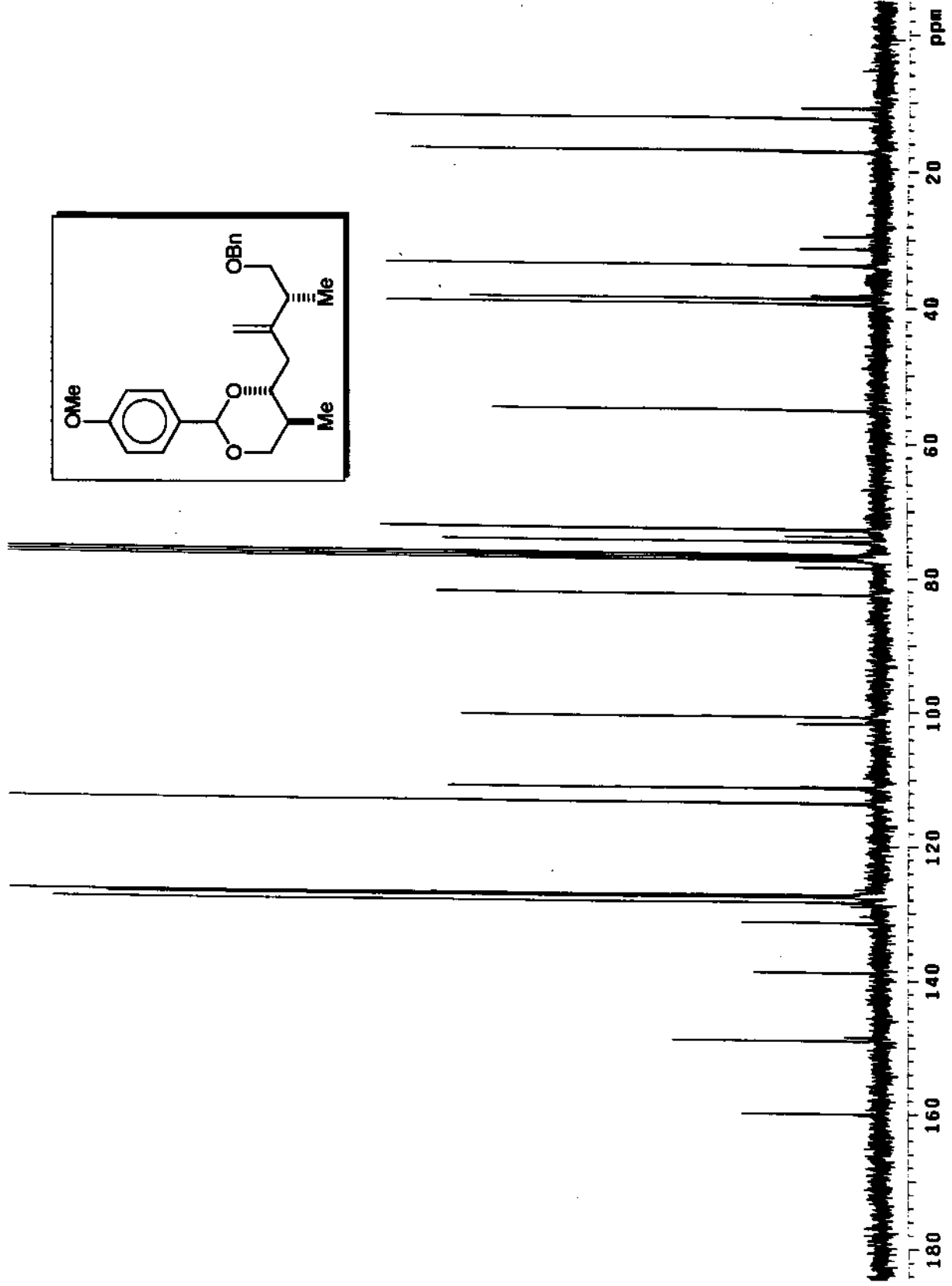
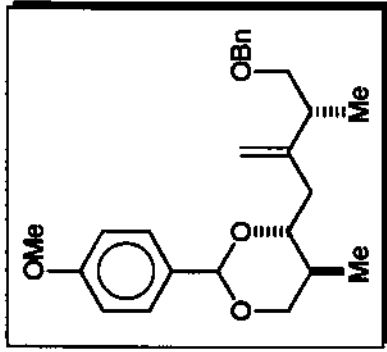
E-112 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 , 75 MHz (71)



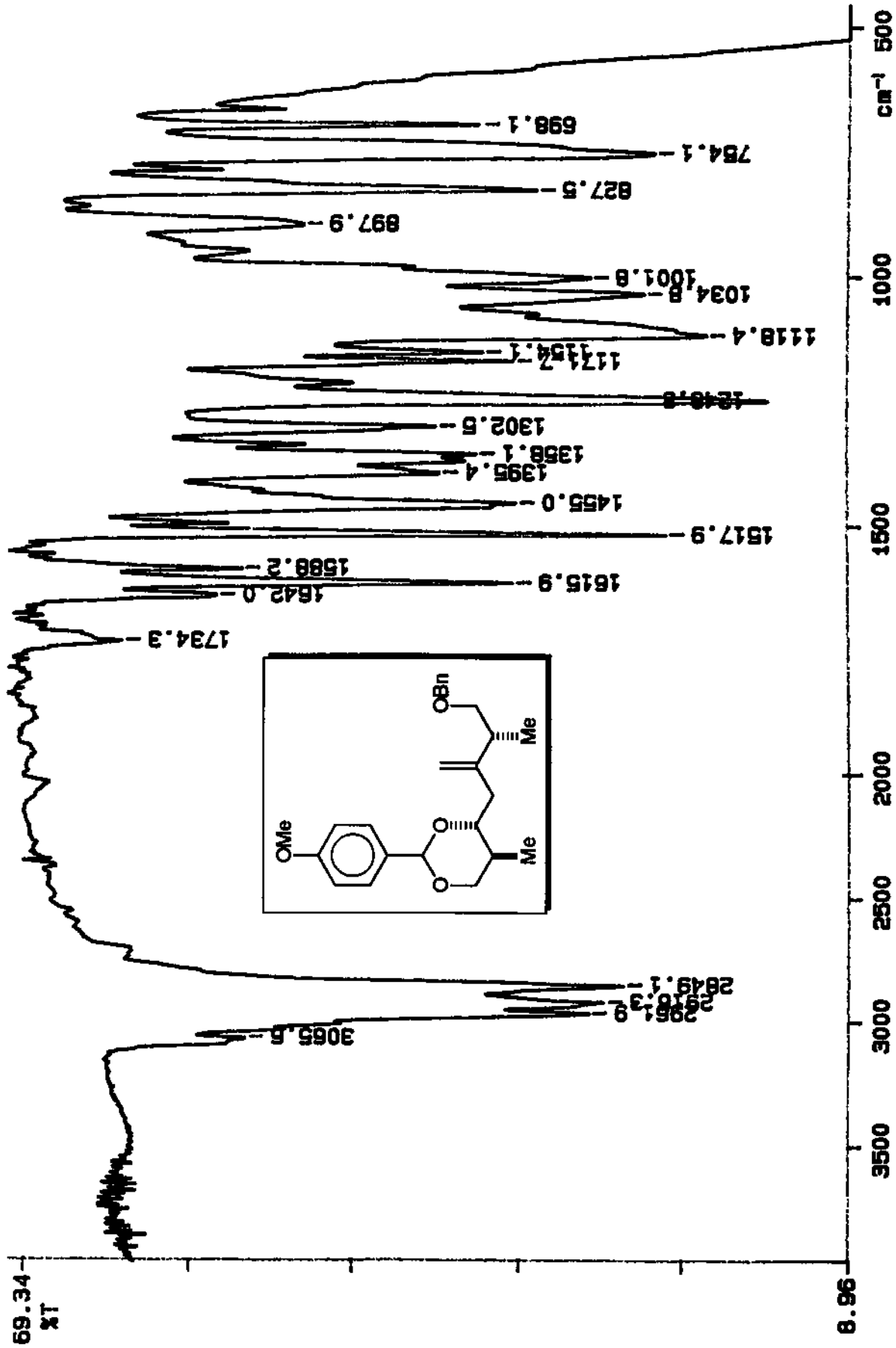
E-113 - Espectro de IV (71)



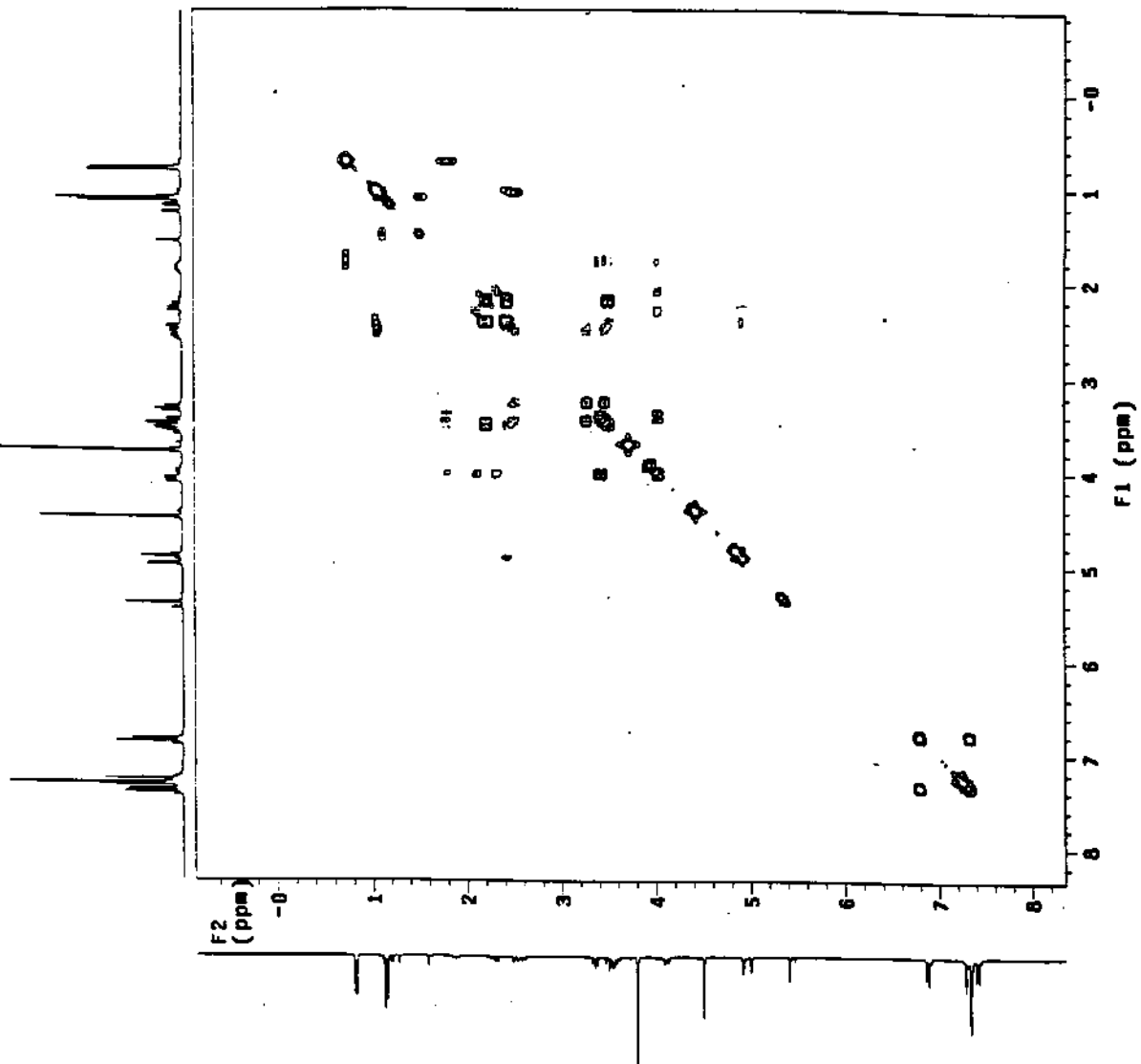
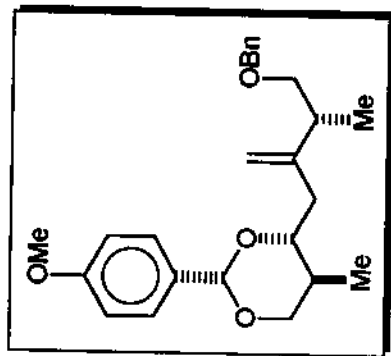
E-114 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (68)



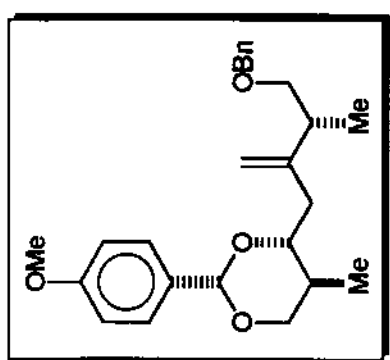
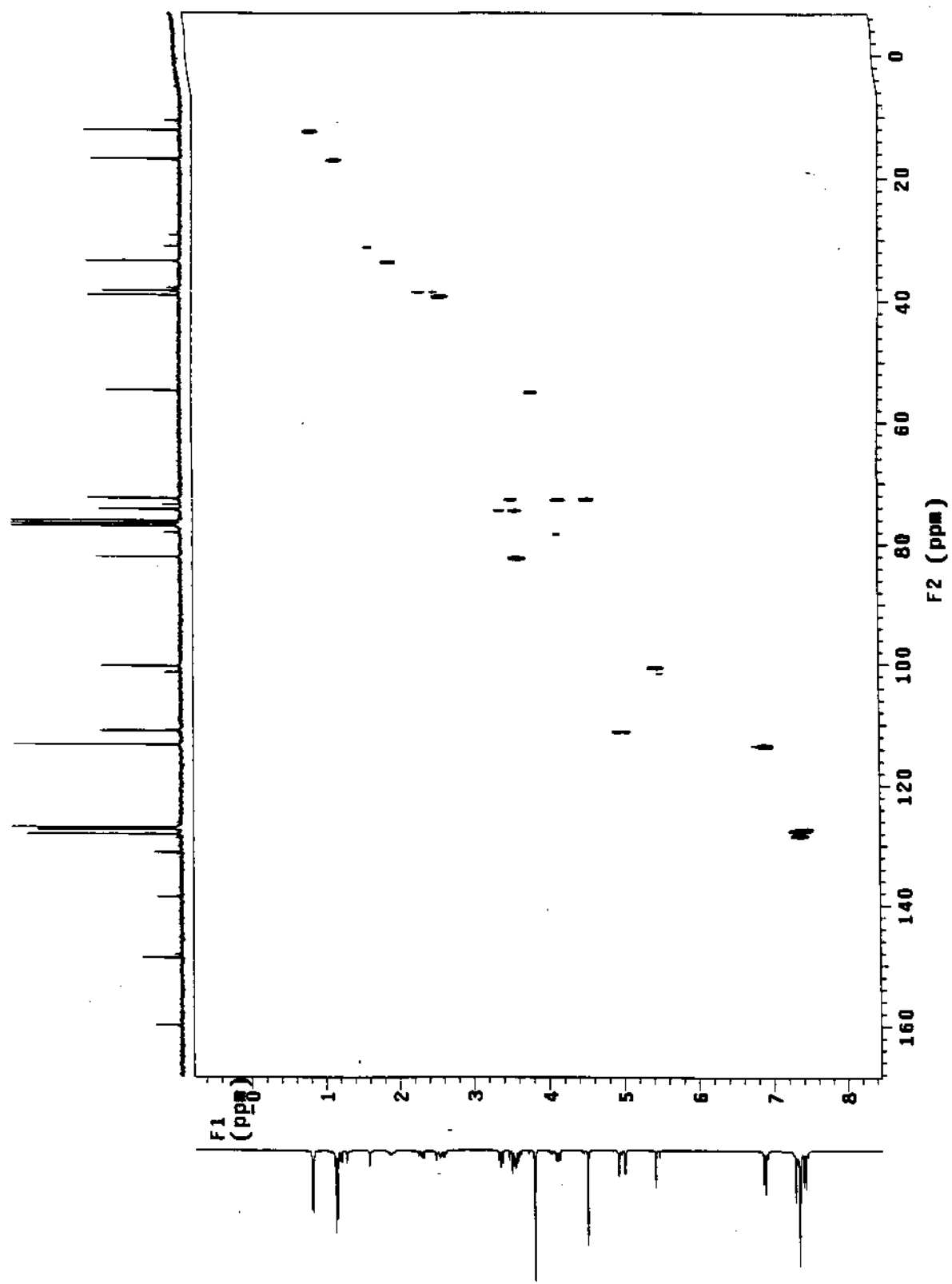
E-115 - Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃, 75 MHz (68)



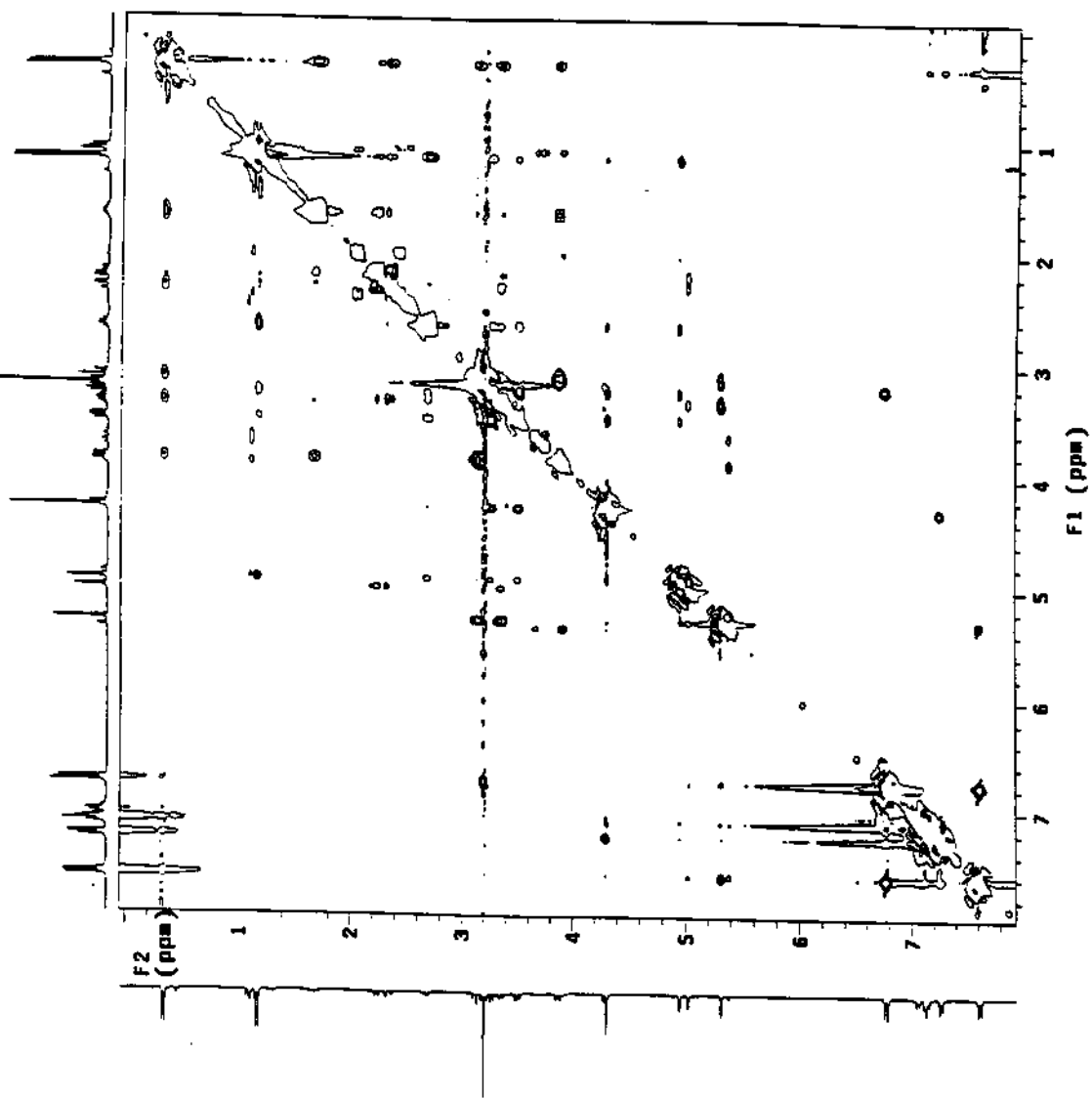
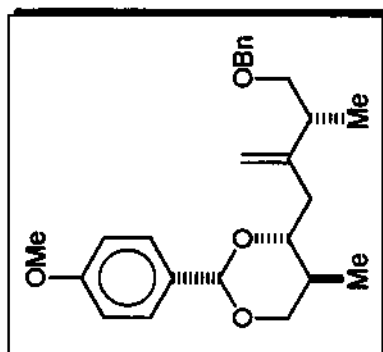
E-116 - Espectro de IV (68)



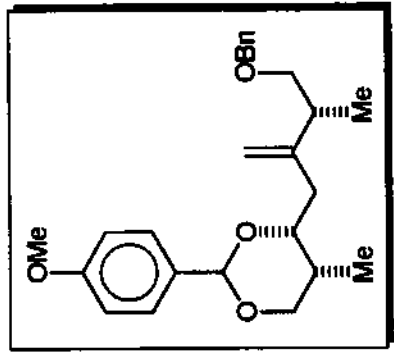
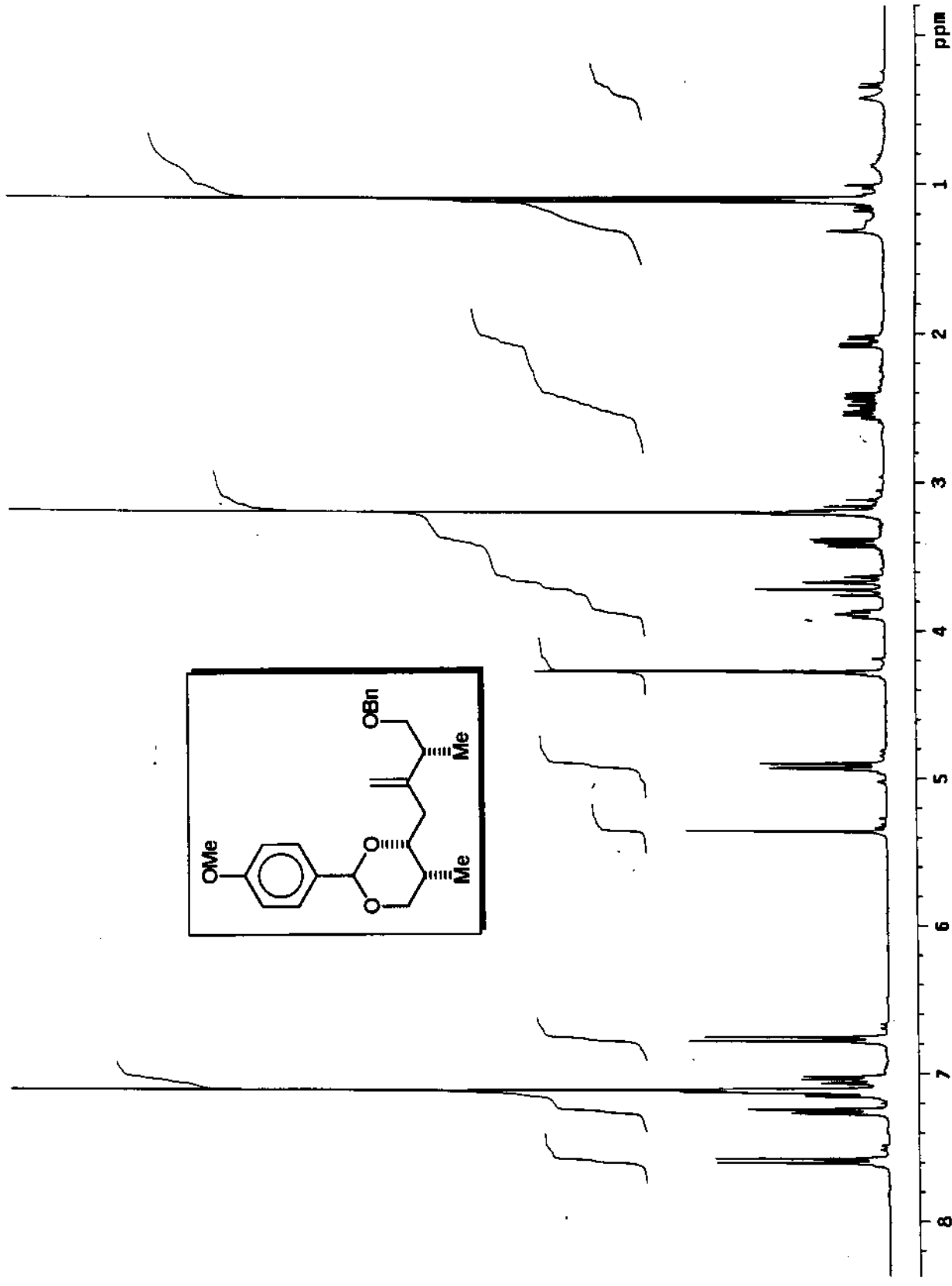
E-117 - COSY (68)



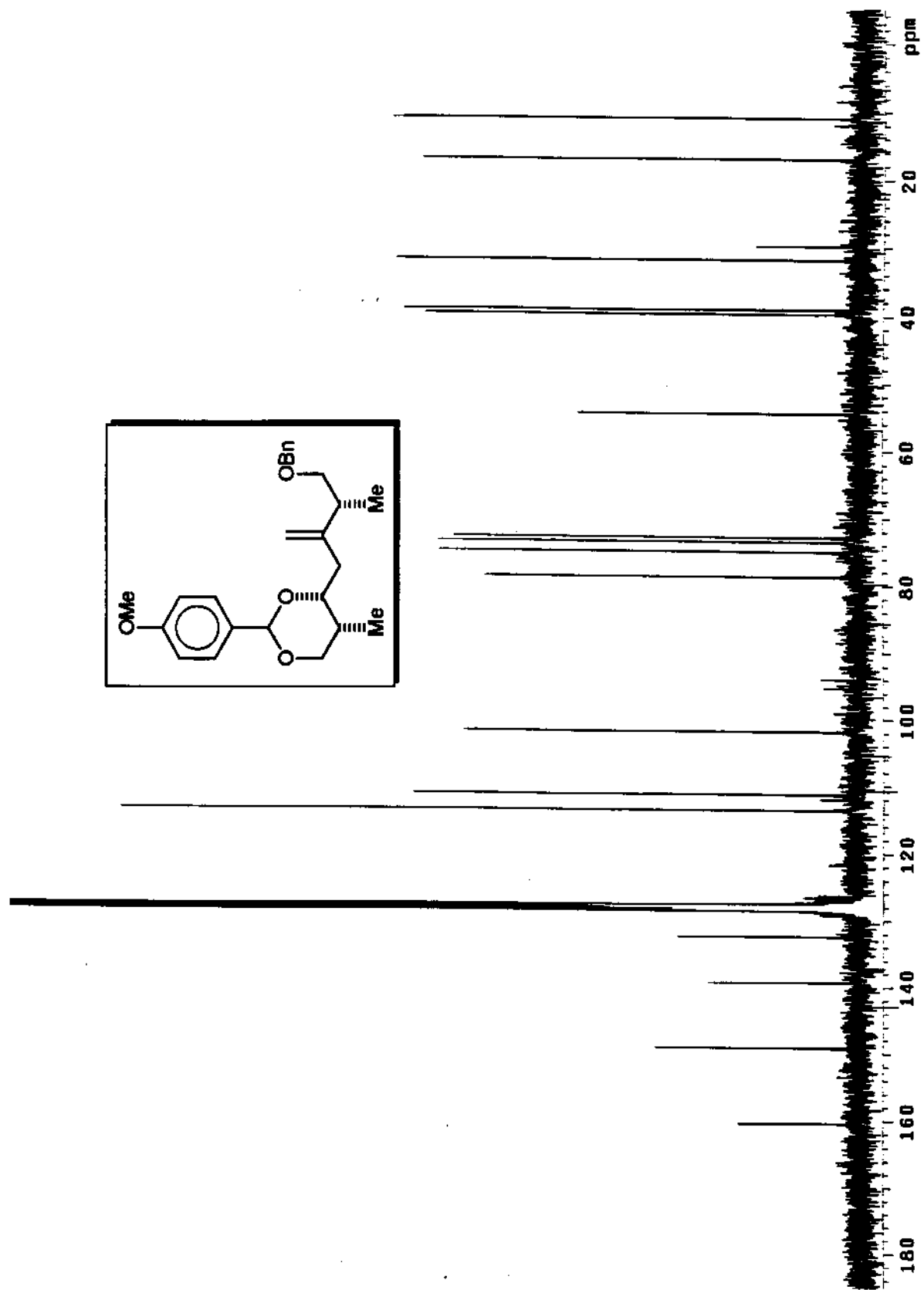
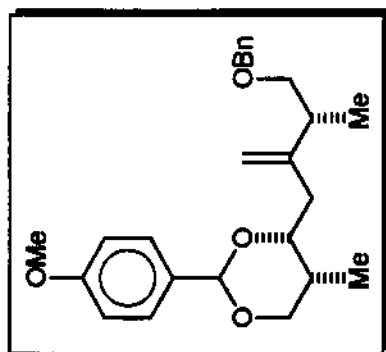
E-118 - HETCOR (68)



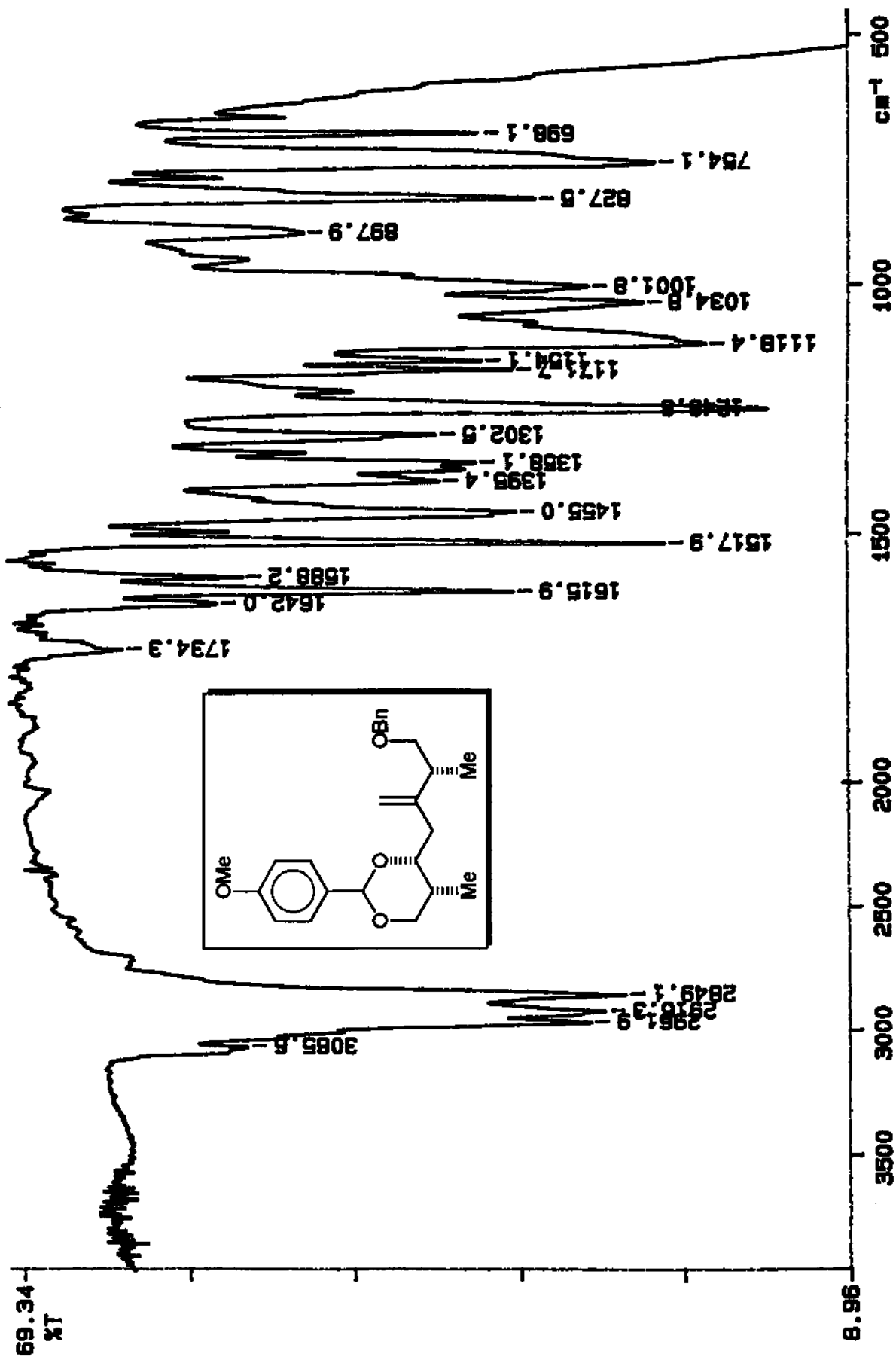
E-119 - NOESY (68)



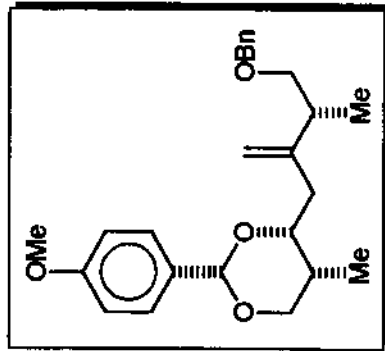
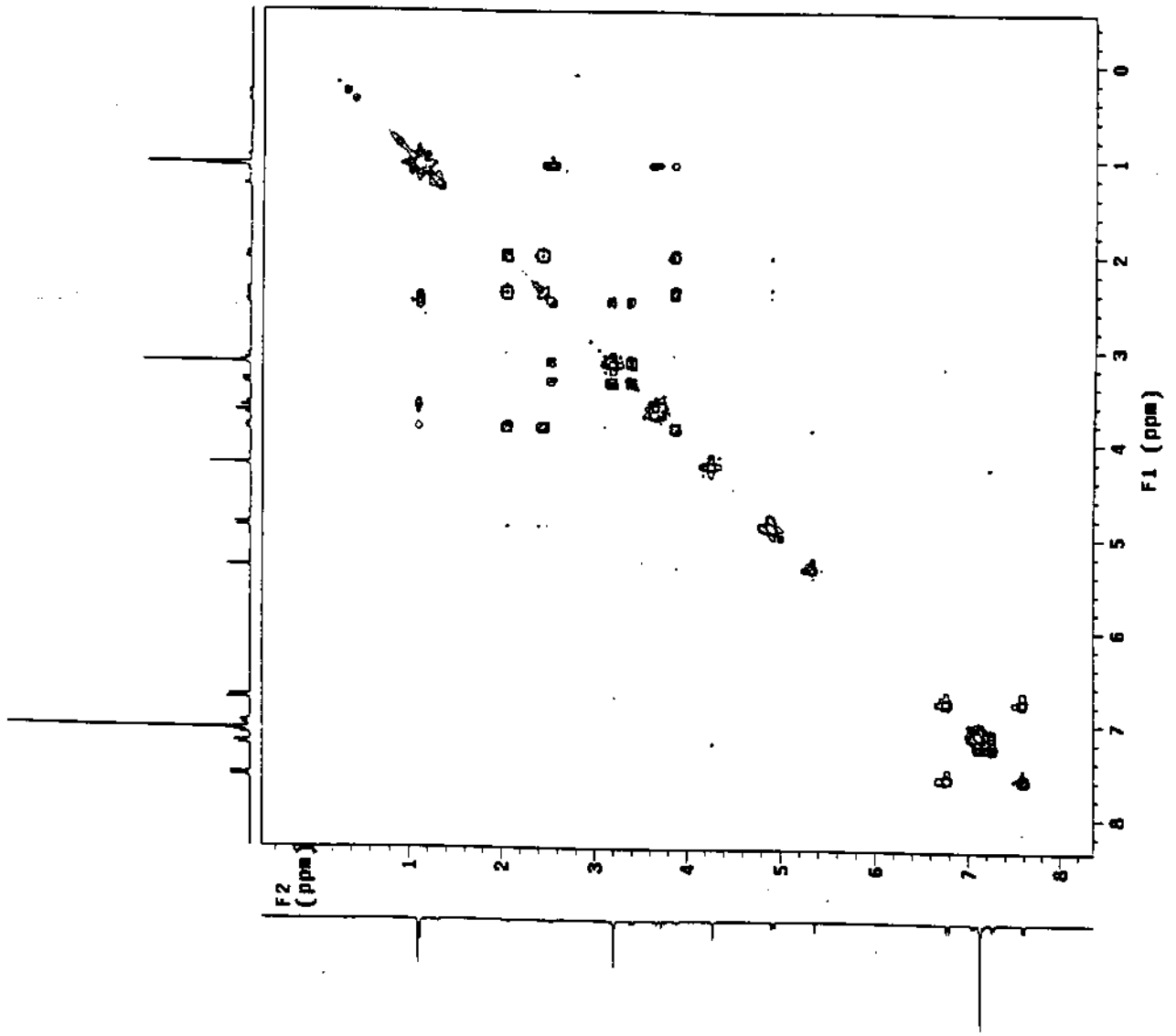
E-120 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (72)



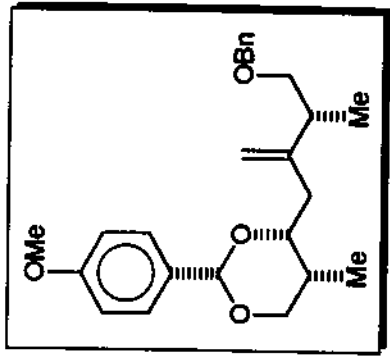
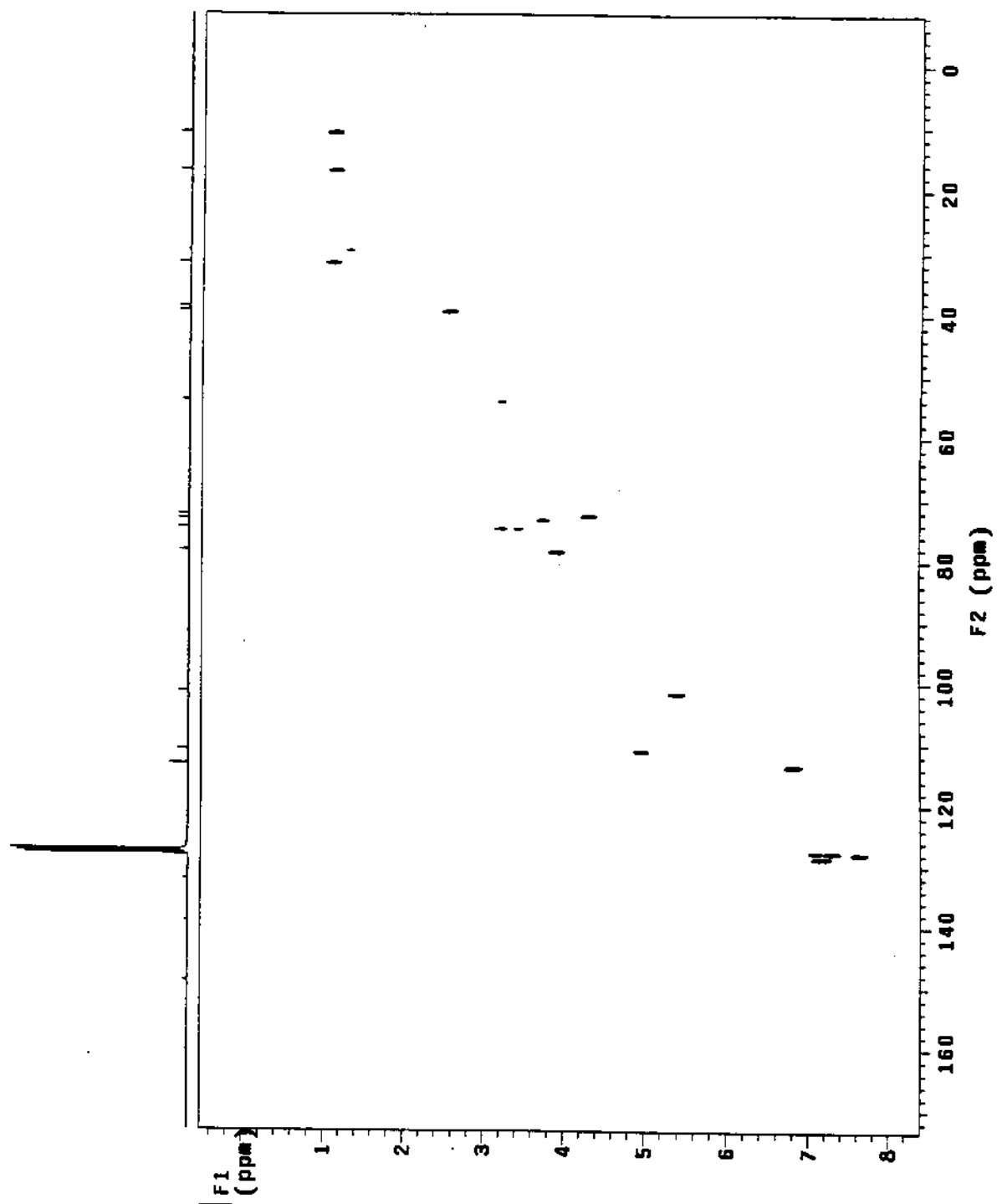
E-121 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 , 75 MHz (72)



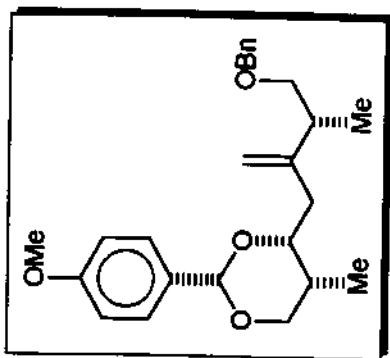
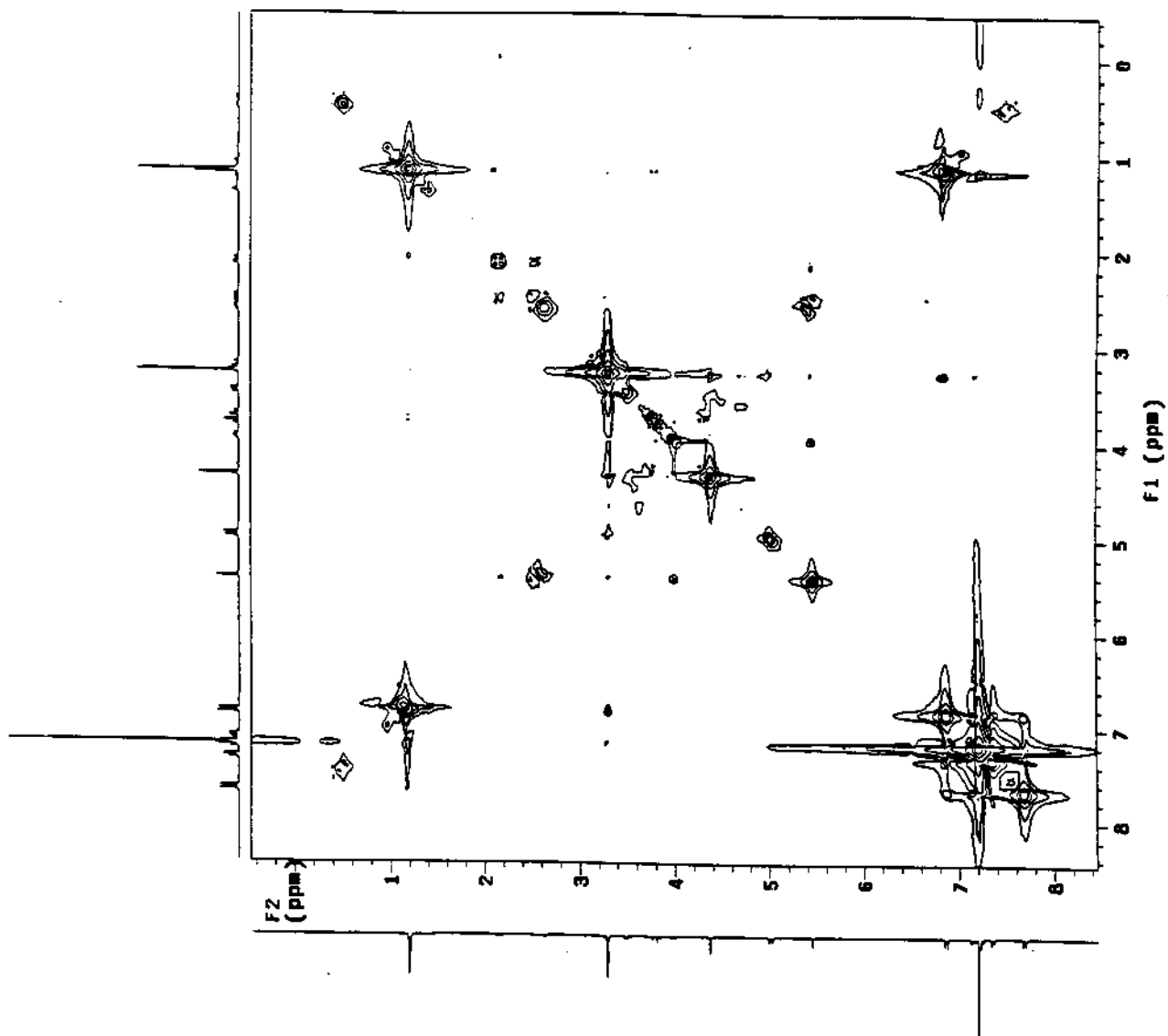
E-122 - Espectro de IV (72)



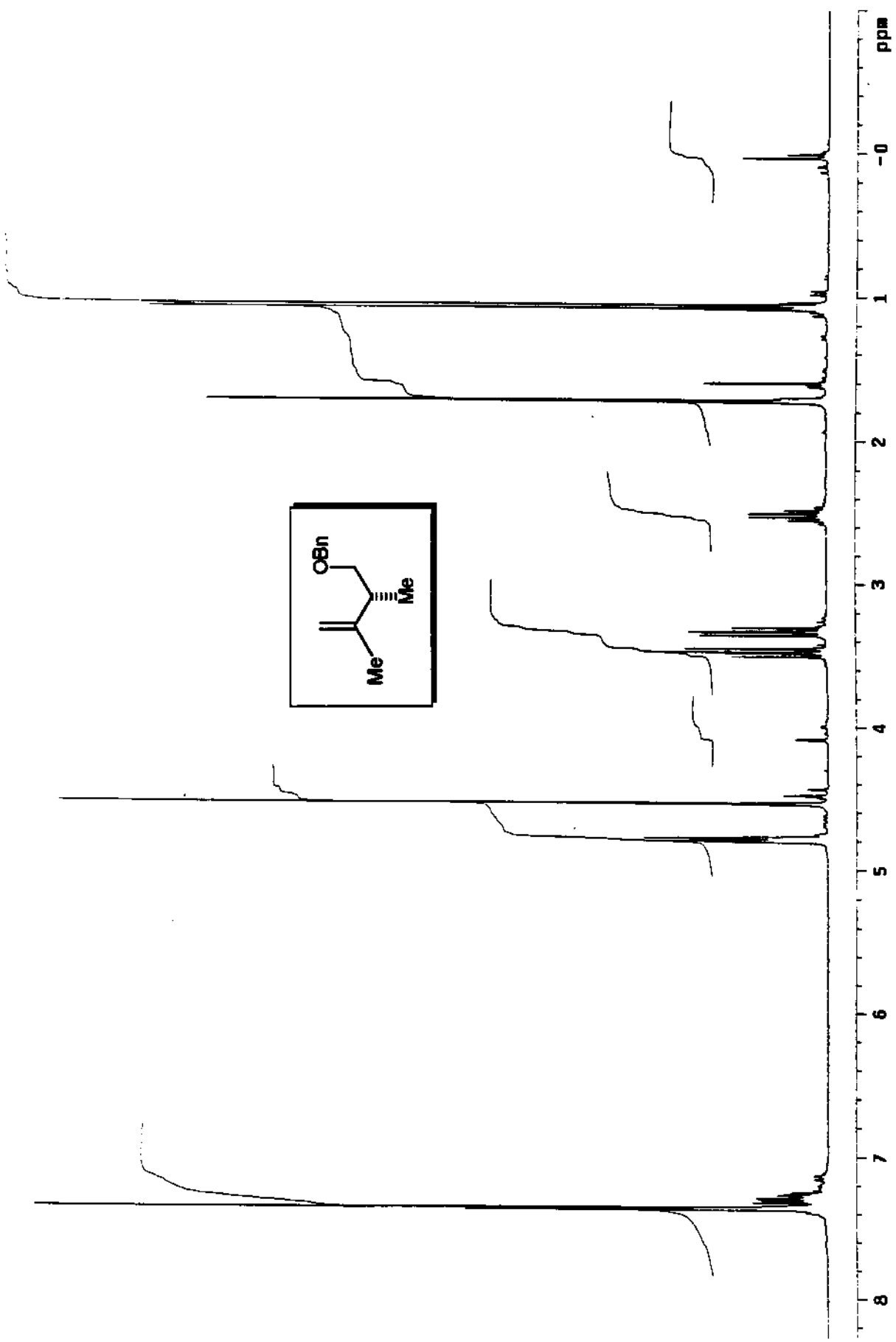
E-123 - COSY (72)



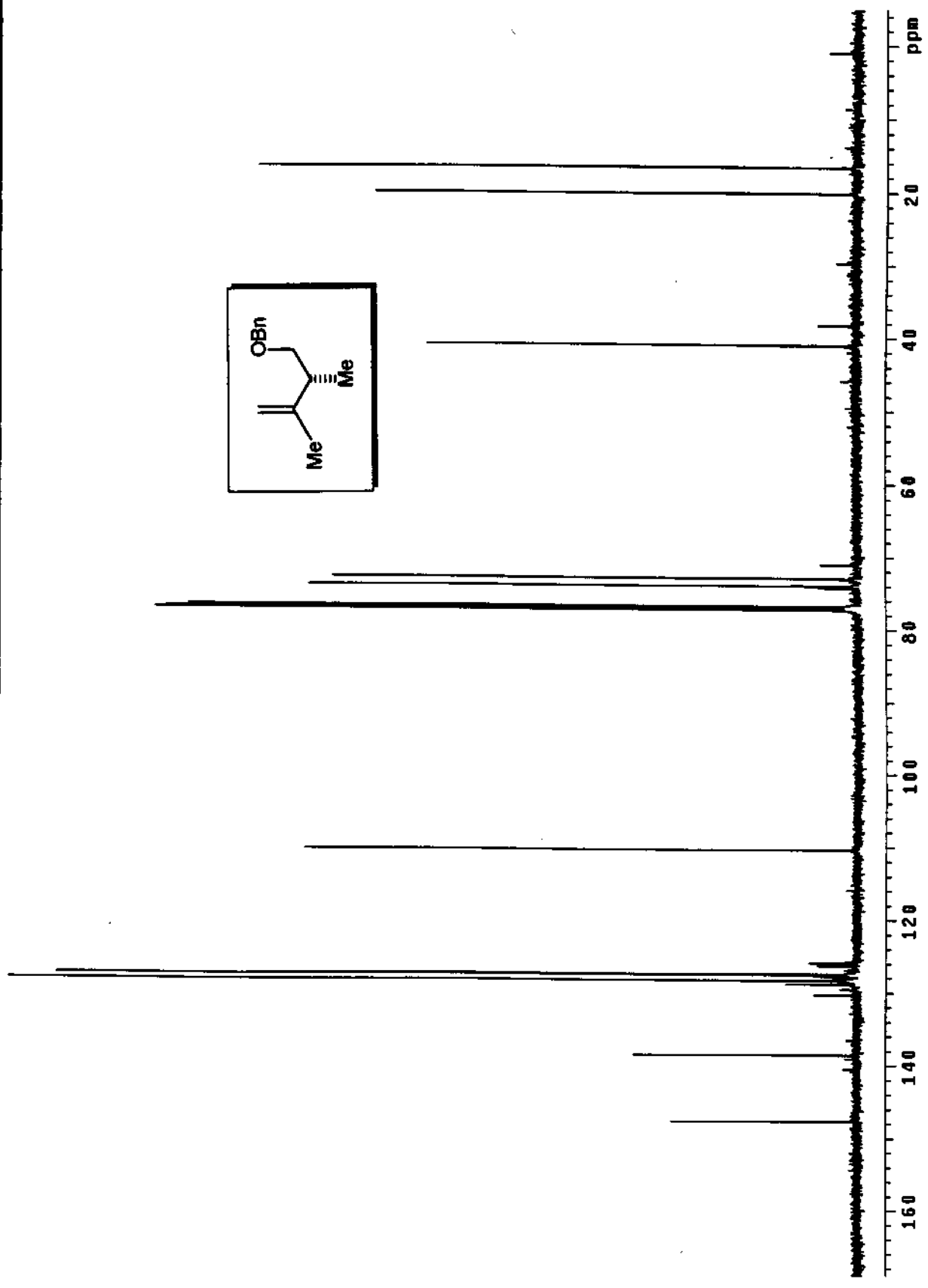
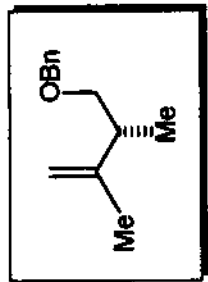
E-124 - HETCOR (72)



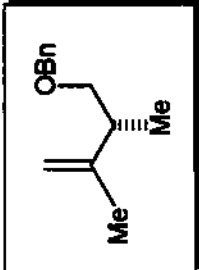
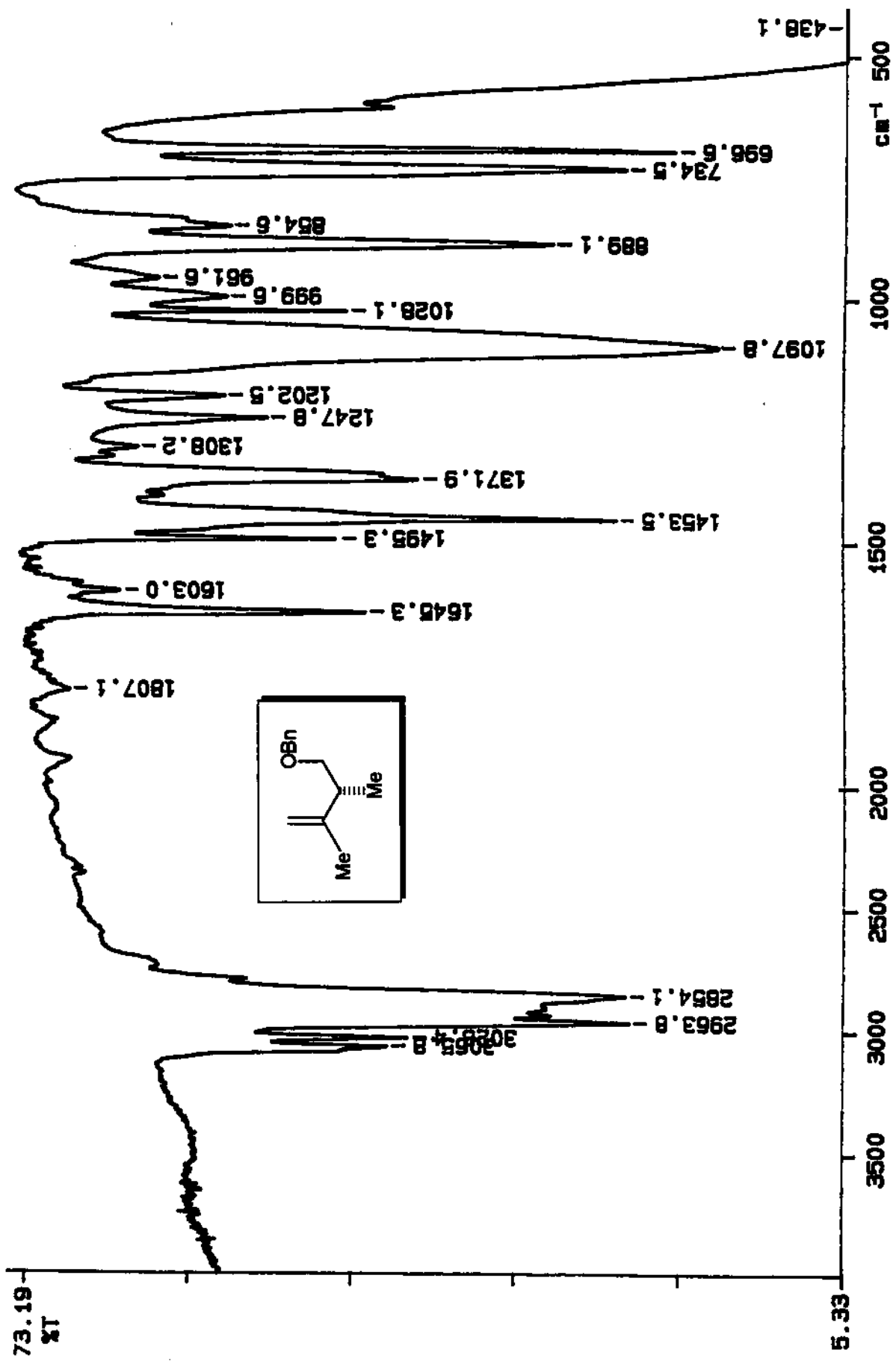
E-125 - NOESY (72)



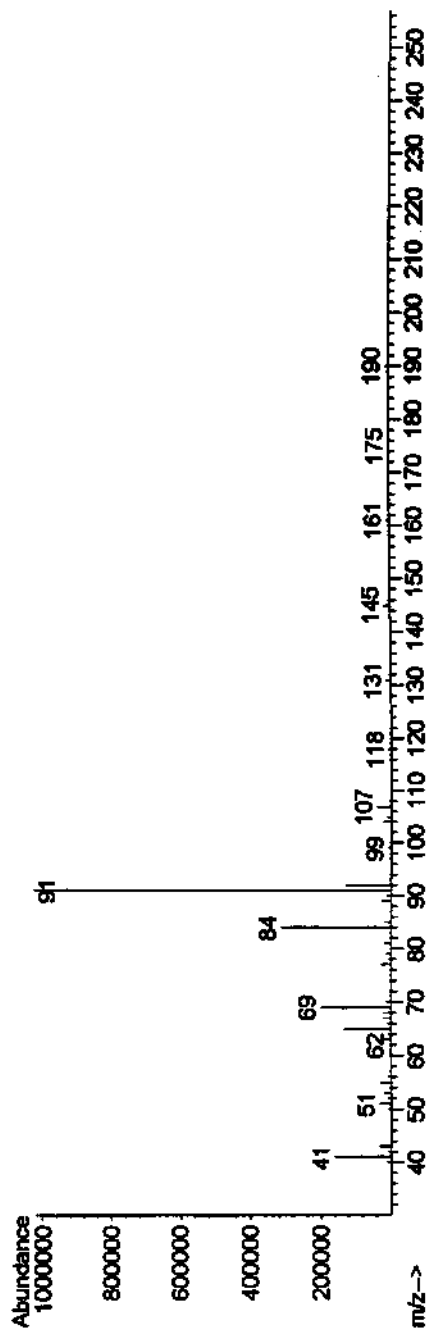
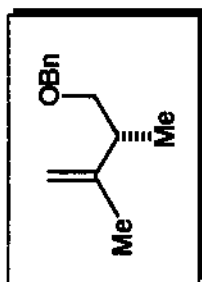
E-126 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (26)



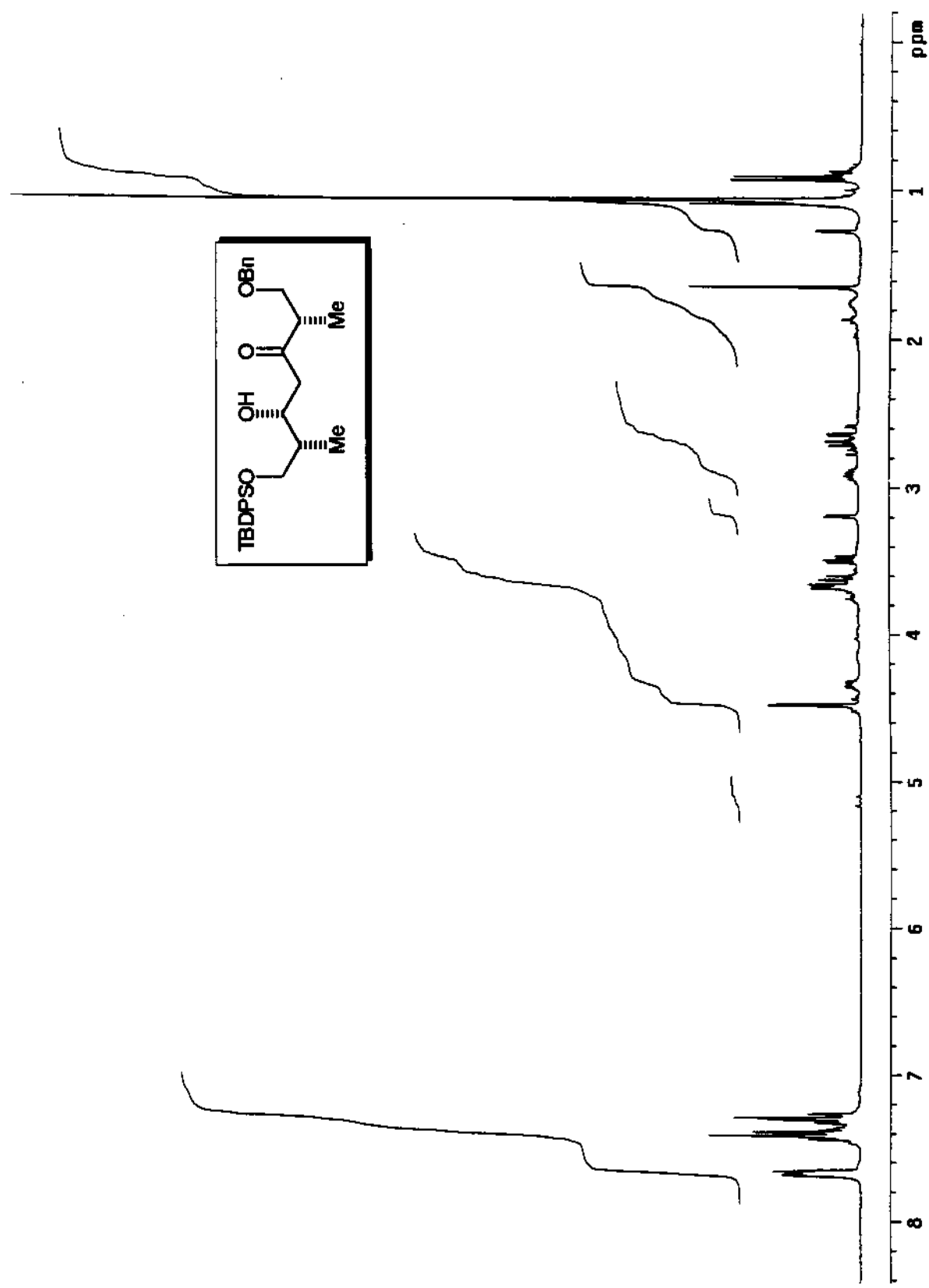
E-127 - Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃, 75 MHz (26)



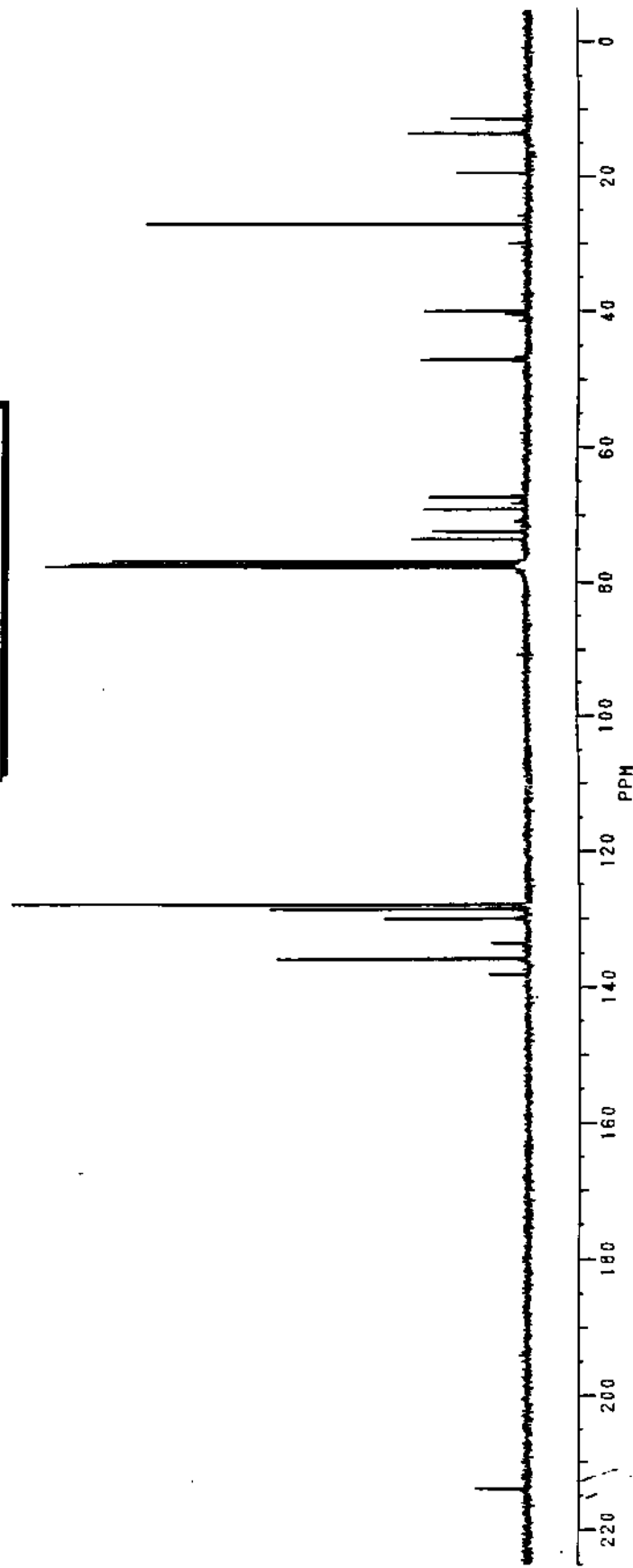
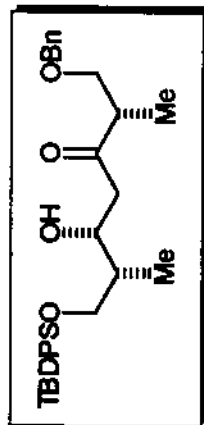
E-128 - Espectro de IV (26)



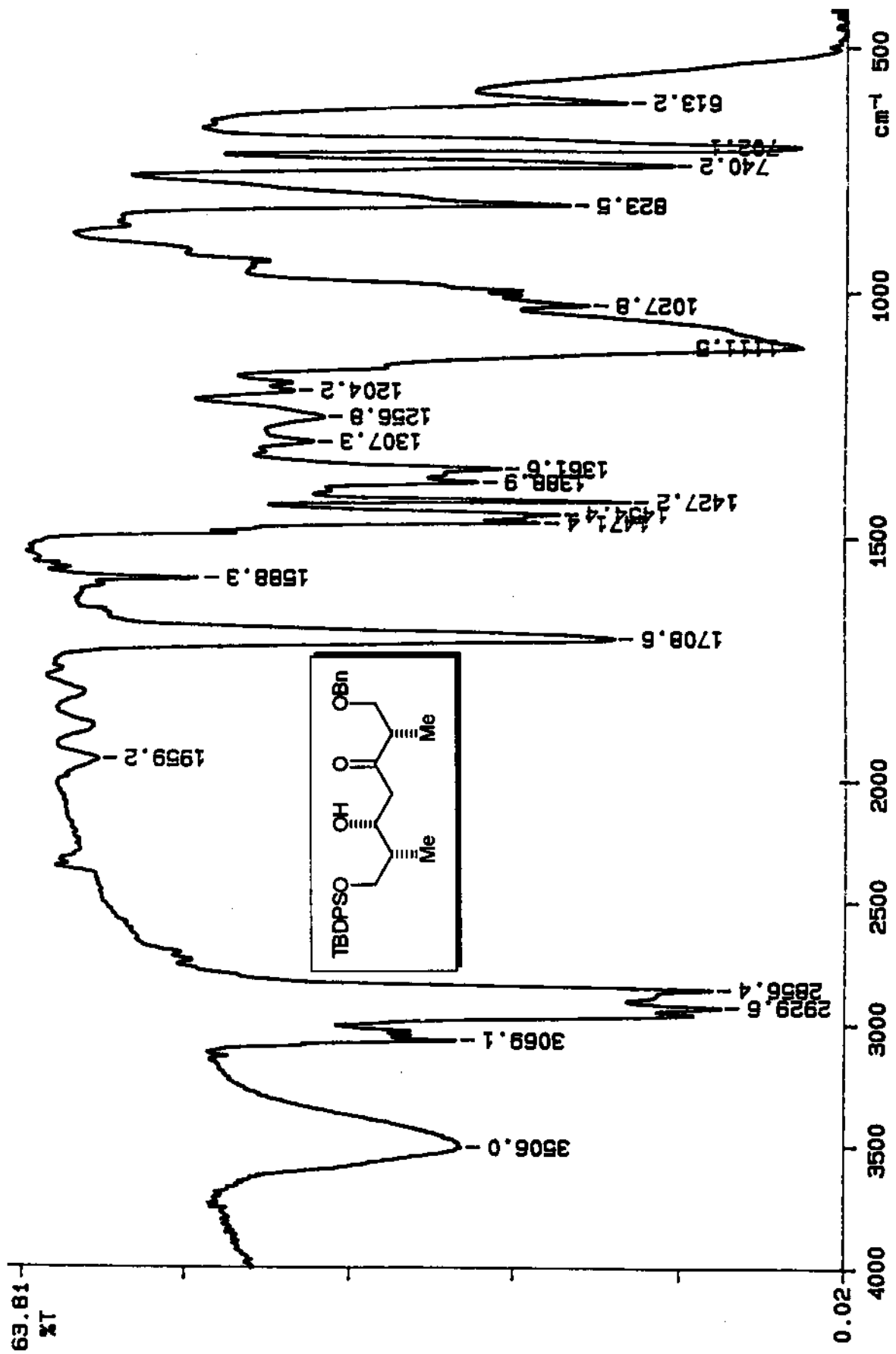
E-129- Espectro de Massa (26)



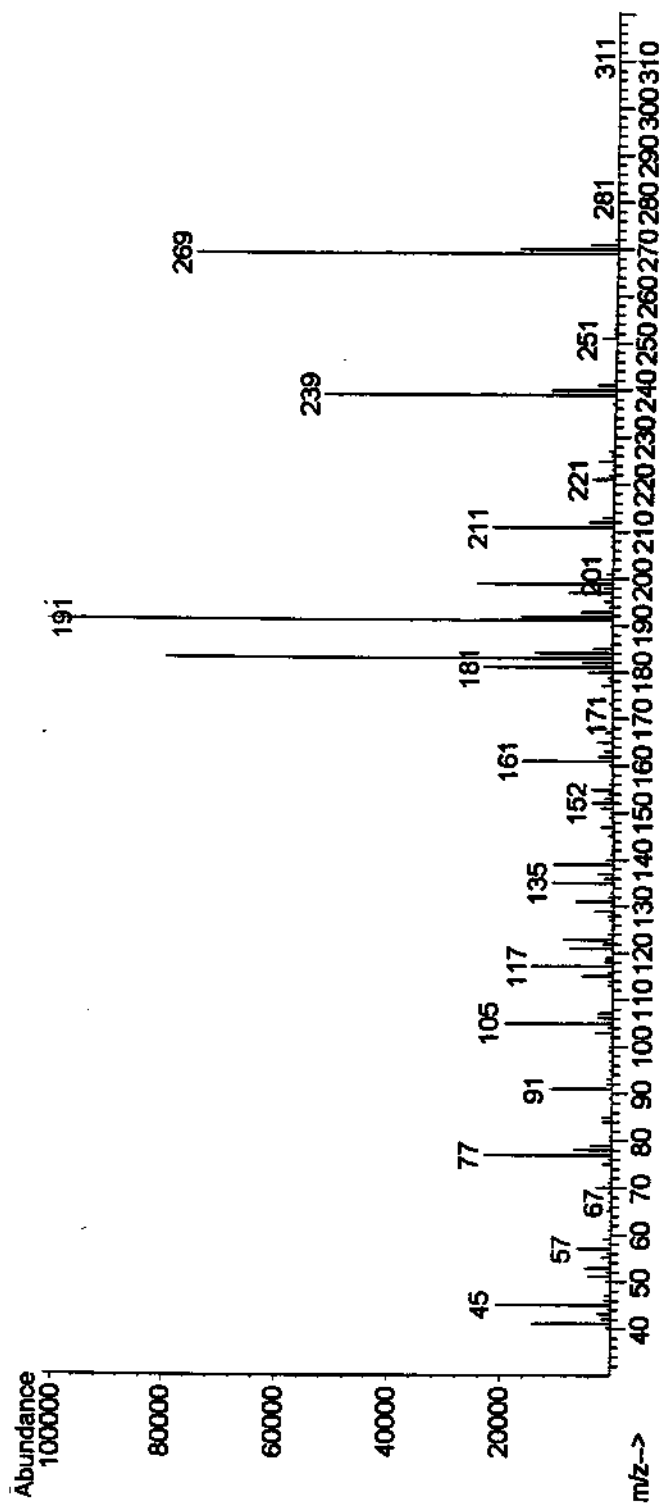
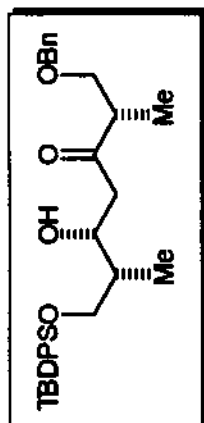
E-130 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (75)



E-131 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 , 75 MHz (75)



E-132 - Espectro de IV (75)



E-133 - Espectro de Massa (75)