

Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química

**Síntese de Peptídeos Hidroxietilênicos Isósteros,
Inibidores de Aspartil Proteases**

Dissertação de Mestrado

Aluna: Andrea Aparecida Ferreira

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

Abril / 2002

UNIDADE IQ
Nº CHAMADA T/UNICAMP
F413A
V _____ EX _____
TOMBO BCI 50908
PROC 16.837/02
C _____ DX _____
PREÇO R\$ 11,00
DATA 12/09/02
Nº CPD OK Virtue

Virtue

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP**

CM00173361-1

F413s

Ferreira, Andrea Aparecida
Síntese de peptídeos hidroxietilênicos isósteros,
inibidores de aspartil proteases / Andrea
Aparecida Ferreira. – Campinas, SP: [s.n], 2002.

Orientador: Luiz Carlos Dias.

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

1. Peptídeos. 2. Inibidores. 3. *HIV-1 protease.
4. *Aliltricloroestanas. I. Dias, Luiz Carlos.
- II. Universidade Estadual de Campinas. III. Título.

Este trabalho é dedicado aos homens da minha vida: Meu pai Sebastião, que sempre me ensinou a ser perseverante com meus sonhos e a dar valor ao trabalho e ao meu marido Wagner, que sempre esteve do meu lado.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Dias por toda a amizade e paciência nestes anos todos. Obrigada pelo apoio nas horas difíceis e pela companhia nas agradáveis. Obrigada por todo o conhecimento e ajuda no trabalho. Vou sentir saudades de implicar com você.

Ao meu marido Wagner, que sempre me apoiou em todos os momentos. Obrigada por todo o amor, compreensão e ajuda nestes anos todos. Obrigada por estar do meu lado e por não me deixar desistir. Obrigada pelos jantares e por toda a ajuda com o computador. Te amo.

À minha mãe, Aparecida e minha irmã Adriana que sempre me apoiaram, incentivaram e acreditaram em mim. Ao meu pai querido, que mesmo não vendo a conclusão deste trabalho, me deu forças para nunca desistir.

Aos meus irmãos de coração, Cido e Yuriko e as minhas meninas Tatiana, Juliana e Cristiane. Obrigada pela ajuda com meu pai e por cuidar da minha mãe para mim. I

À minha segunda família: minha sogra, Adeleide e Leony minha cunhadinha, aos meus compadres Anna e Rafael e aos meus sobrinhos Sarah e Lucas. Obrigada pelo apoio, pela amizade e por me acolherem de forma tão carinhosa em sua família.

À todo o pessoal do laboratório: Márcio, Luciana Jardim, Luciana Gonzaga, Paulo, Leonardo, Anninha, Osana, Simone, Edilson, Rosana, Gliseida, Gaspar e Helena. Obrigada pela companhia, amizade e ajuda.

À técnica Valéria que sempre me ajudou muito. Obrigada pelas inúmeras análises e milhares de favores.

Aos funcionários do Instituto de Química que contribuíram para que este trabalho se realizasse. Sônia e Soninha pelos espectros de RMN. Cidão e Zelinda por todos os espectros de Massa de alta resolução. Luciane e Adélia pelo CHN, André e Bel da CPG, nelson, Toninho e todos os funcionários da BIQ, Paul e Samuel do Xerox. Fontana, Cláudio e Marcão da vidraria e a muitos outros funcionários que não mencionei mais que possibilitam que o IQ continue com toda a enorme estrutura e competência.

À Gaspar Diaz pela ajuda na conclusão do trabalho e pela preparação de alguns compostos.

À todas as pessoas com que pude conviver nestes anos gostaria de agradecer sem correr o risco de esquecer o nome de alguém. Obrigada.

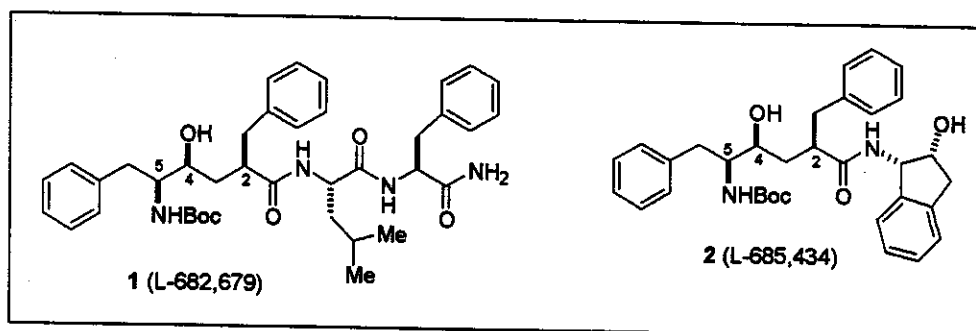
Ao Instituto de Química pelas excelentes condições de trabalho.

À FAPESP pelo auxílio financeiro.

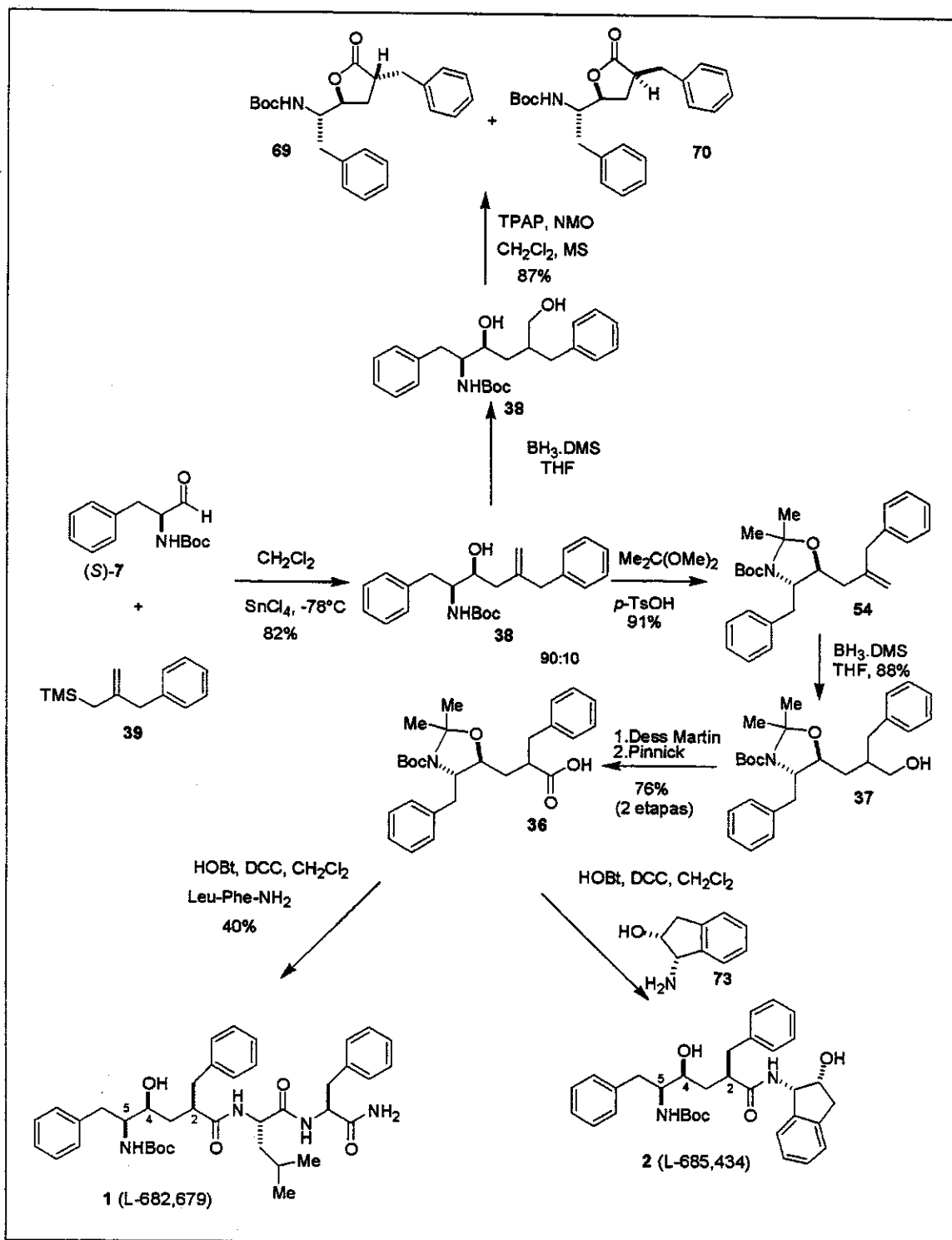
À FAEP pelos auxílios ponte.

Resumo

Peptídios isósteros que substituem a ligação amida em sequências peptídicas por um grupo hidroxietilênico tem recebido um crescente interesse por seu uso na preparação de novos agentes terapêuticos. Muitos inibidores da família de aspartil proteases são utilizados no controle da pressão sanguínea regulando a enzima renina, o vírus da imunodeficiência humana e mais recentemente e mais recentemente no estudo da doença de Alzheimer pela inibição da enzima γ -secretase. Este projeto foi direcionado para a síntese dos compostos **1** e **2** inibidores da HIV-1 protease.

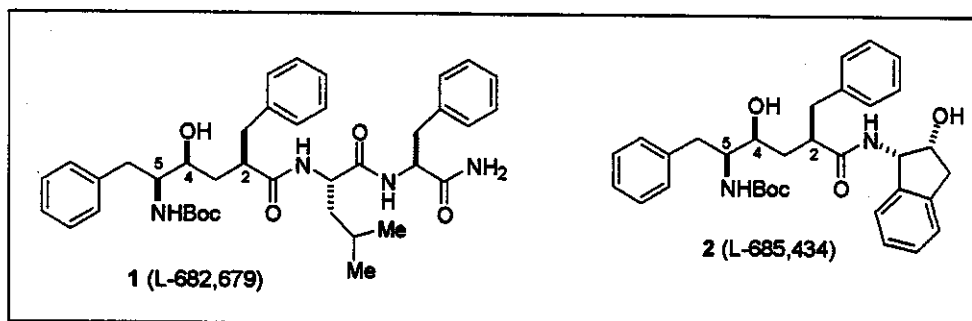


Os compostos **1** e **2** podem ser preparados a partir da adição seletiva entre o α -aminoaldeído (S)-**7** e o alilsilano **39**, na presença de SnCl_4 . Proteção do aminoálcool **38** com 2,2-dimetoxipropano e quantidade catalítica de ácido *p*-toluenossulfônico forneceu o acetonídeo **54** em 91% de rendimento. Tratamento do acetonídeo **54** com BH_3 .DMS em THF forneceu uma mistura 60:40 dos álcoois **37** em 88% de rendimento. A mistura de álcoois **37** foi submetida ao tratamento com a periodinana de Dess-Martin seguido da oxidação de Pinnick fornecendo o ácido carboxílico **36** em 76% de rendimento para duas etapas. Acoplamento peptídico com a amina correspondente, seguido da desproteção do acetonídeo forneceu os inibidores **1** (40% de rendimento) e **2** (55% de rendimento). Hidroboração direta de **38** forneceu uma mistura de dióis **68**, obtida também por desproteção do acetonídeo **54**. Tratamento da mistura de **68** com TPAP conduziu à mistura de lactonas, que foram separadas por coluna cromatográfica. Neste ponto atingimos uma síntese formal para os

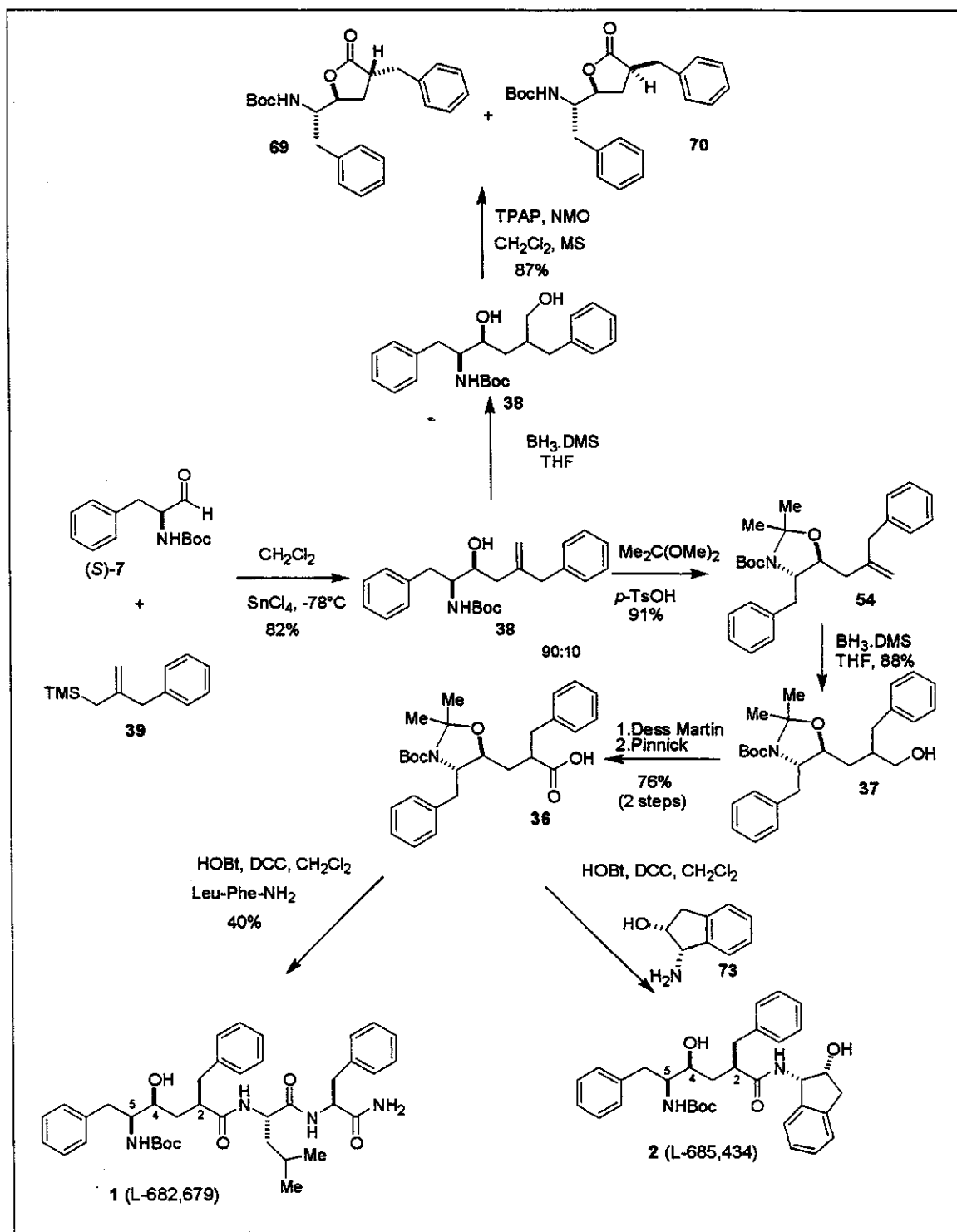


Abstract

In the last several years there has been a major research effort towards the development of clinically useful inhibitors of aspartyl proteases. This worldwide search has led to various peptide isosteres, wherein the scissile peptide bond is replaced by a hydrolytically more stable isosteric functional group. Attracted by the highly potent inhibition of HIV-1 protease activity of L-682,679 (**1**) and L-685,434 (**2**), we initiated a project directed towards their total synthesis.



The synthesis began with addition of aldehyde (S)-**7** to allylsilane **39** in the presence of SnCl_4 at -78°C to give the 1,2-*syn* aminoalcohol **38** in 82% yield and 90:10 diastereoselectivity. Treatment of **38** with $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$ in the presence of catalytic amounts of *p*-TsOH gave *trans*-oxazolidine **54** in 91% yield. Hydroboration of **54** with $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ gave primary alcohols **37** as a 60:40 mixture in 88% yield. Dess-Martin oxidation followed by treatment of the intermediate aldehyde under Pinnick conditions led to carboxylic acid **36** in 76% overall yield. Compounds **1** and **2** are readily prepared from **36** by a simple peptide coupling with the corresponding amines followed by acetonide desprotection with $\text{BF}_3\cdot 2\text{AcOH}$. These diols, prepared also by selective desprotection of acetonide **54** with $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ were converted to lactones **69** and **70** by treatment with TPAP, NMO at r.t.. As *trans*-lactones **69** has been converted to inhibitors **1** and **2** earlier by others, at this point we have a formal synthesis of these compounds.



Curriculum Vitae

1. Formação

1.1 Pós graduação

Mestrado em Química-Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

Área de Atuação: Química Orgânica

Título do Trabalho: "Síntese de Análogos de Peptídeos Modificados, Possíveis Inibidores de Aspartil proteases"

Setembro de 1999 a Abril de 2002

1.2 Graduação

1.2.1 Licenciatura em Química-Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

Término previsto para Dezembro de 2002.

1.2.2 Bacharelado em Química - Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

Março de 1995 a Dezembro de 1998.

2. Bolsas Concedidas.

2.1 Mestrado em Química- Bolsa FAPESP

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

Período: Agosto/1999 a agosto/2001.

2.2 Iniciação Científica – Bolsas Fapesp e SAE-UNICAMP.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

Período: Agosto/1996 a Agosto/1997 (SAE-UNICAMP)

Janeiro a Dezembro/1998 (FAPESP)

3 Participações em Congressos:

- 3.1 25a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – SBQ. Dias, L.C., Ferreira, A.A., Muñoz, G. D. "Síntese Total do Inibidor de HIV-1 Protease L-682,679" 20 a 23 de Maio de 2002 - Poços de Caldas – Minas Gerais.
- 3.2 9th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (9th BMOS). Dias, L. C. and Ferreira, A. "Synthesis Of Dipeptides Isosteres- Inhibitors Of Aspartyl Proteases" - 20 a 24 de Agosto de 2001 - Curitiba - Paraná .
- 3.3 24a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – SBQ. Dias, L.C. and Ferreira, A.A. "Síntese de Dipeptídios Isósteros que Atuam como Inibidores da HIV-1 Protease" - 28 a 31 de Maio de 2001 - Poços de Caldas – Minas Gerais.
- 3.4 9th Symposium on the Latest Trends in Organic Synthesis. Dias, L. C.; Jardim, L. S. A.; Ferreira, A. and Soarez, H. U. "Towards the Total Synthesis of Stawamycin" - 24 a 29 de Outubro de 2000 - Gainesville - Flórida - USA.
- 3.5 23a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – SBQ. Dias, L.C. and Jardim, L.S.A., Ferreira, A.A., Soarez, H.U. "Síntese da Porção Carbocíclica da Stawamycin" - 23 a 26 de Maio de 2000 - Poços de Caldas – Minas Gerais.

4. Publicações.

Dias, L. C.; Jardim, L. S. A.; Ferreira, A. A.; Soarez, H. U. "Towards the Total Synthesis of Stawamycin. Synthesis of C11-C21 Fragment", J. Braz. Chem. Soc. 2001, 4, 463.

Índice

1. Objetivos.....	1
2. Introdução.....	2
2.1. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS).....	2
2.1.1. HIV-1 protease.....	2
2.1.2. Inibidores de HIV-1 protease.....	4
2.2. Mal de Alzheimer.....	11
2.2.1. Inibidores de Acetilcolinesterases.....	12
2.2.2. Agentes Anti-inflamatórios.....	14
2.2.3. Inibidores de γ -secretase.....	15
2.3. Síntese de dipeptídeos isósteros.....	18
2.3.1. Química de Alilsilanos/alilestananas.....	19
3. Resultados e discussão.....	24
3.1. Preparação do ácido carboxílico 36.....	24
3.1.1. Preparação do alilsilano 39.....	25
3.1.2. Preparação do α -aminoaldeído (S)-7.....	27
3.1.3. Preparação do composto 38.....	30
3.1.4. Preparação do acetonídeo 54.....	37
3.1.5. Preparação do acetonídeo cis 63.....	42
3.1.6. Preparação do produto de hidroboração 37.....	50
3.1.7. Determinação da estereoquímica relativa para o composto 37.....	54
3.2. Síntese do inibidor da HIV-1 protease 2 (L-685,434).....	59
3.2.1. Preparação do composto 72.....	60
3.2.2. Preparação do inibidor 2.....	61
3.3. Síntese do inibidor da HIV-1 protease 1 (L-682,679).....	62
3.3.1. Preparação da amida dipeptídica 75.....	63
3.3.2. Preparação do composto 74.....	65
3.3.3. Preparação do inibidor 1.....	66
3.4. Metodologia alternativa para a preparação dos inibidores 1 e 2.....	66
4. Perspectivas.....	69

4.1. Estudo para a síntese dos compostos 3 e 4, inibidores da γ -secretase	69
5. Conclusões.....	72
6. Parte experimental.....	73
6.1. Reagentes e Solventes.....	73
6.2. Métodos Cromatográficos.....	73
6.3. Métodos Espectrométricos.....	73
6.4. Procedimentos.....	74
7. Espectros.....	101

1. Objetivos

O objetivo deste trabalho é a obtenção de peptídeos isómeros hidroxietilênicos, compostos utilizados como blocos de construção para a síntese de análogos de peptídeos modificados que atuam como inibidores de aspartil proteases, em particular tendo como alvos principais os compostos **1** e **2**, inibidores da HIV-1 protease e os compostos **3** e **4** que apresentam atividade inibitória contra a enzima γ -secretase (FIGURA 1). Todos os compostos partem de um mesmo intermediário, distinguindo-se em alguns pontos:

- Os compostos **1** e **2** possuem o mesmo esqueleto básico com relação 1,2-*syn* aminoálcool diferenciando-se na porção amina acoplada.
- O composto **4** diferencia-se dos compostos **1** e **3** pela presença da carbonila em C4, podendo ser obtido a partir destes dois compostos por oxidação.
- Os compostos **1** e **3** possuem como única diferença a estereoquímica da hidroxila em C4.

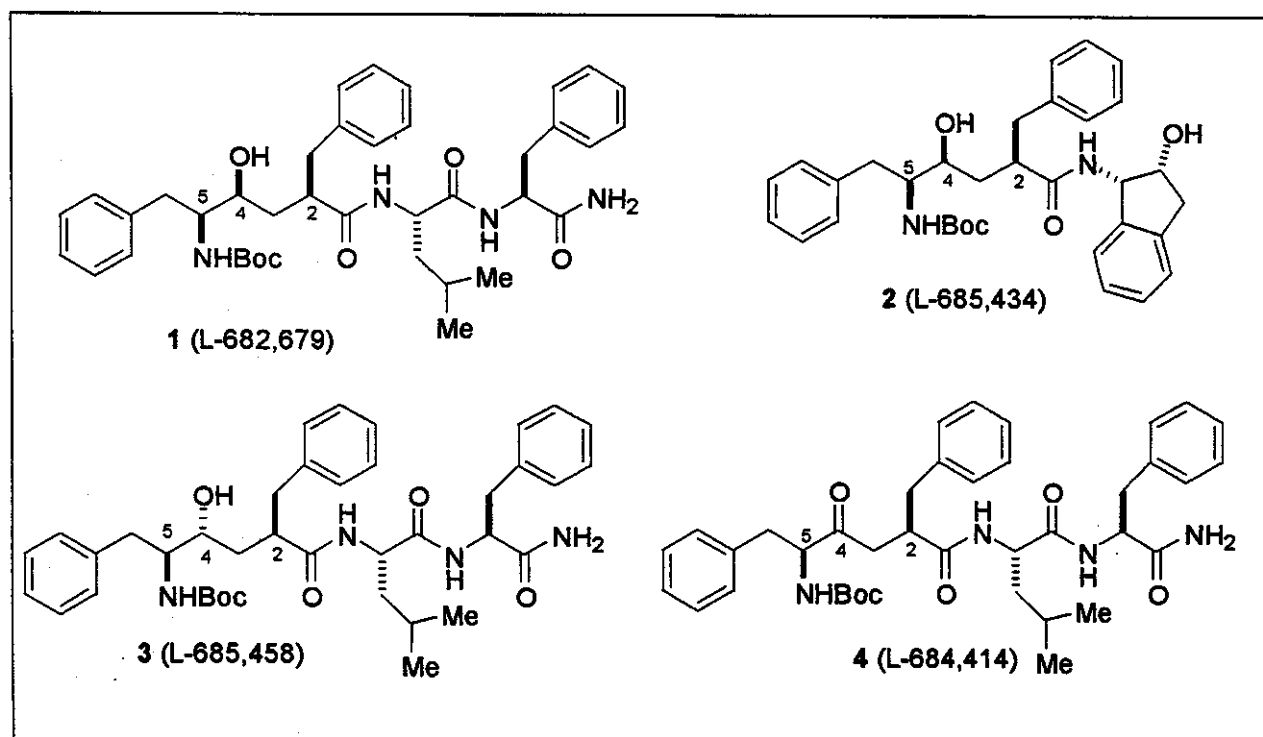


FIGURA 1: Principais alvos

2. Introdução

2.1. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)

Hoje a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é a doença mais fatal para qual nenhum tratamento quimioterápico completamente eficiente foi desenvolvido. A rápida disseminação desta doença tem provocado um grande esforço científico e clínico no sentido de entender seus mecanismos e assim combatê-la¹

O agente causador da AIDS foi identificado como um retrovírus da família *Lentiviridae*, originalmente referenciado como HTLV-III ou LAV e conhecido hoje como vírus da imunodeficiência humana (HIV), sendo caracterizado em dois subtipos geneticamente distintos, HIV-1 e HIV-2³.

2.1.1. HIV-1 protease

A análise da sequência nucleotídica do genoma HIV-1 levou a descoberta de que o vírus contém uma aspartilprotease (HIV-1 protease) em sua estrutura. Inativação da HIV-1 protease, tanto por mutação como por inibição química, conduz a produção de partículas virais imaturas e não infecciosas, evidenciando a função desta enzima como essencial para o desenvolvimento e maturação do próprio vírus², pois atua em uma etapa de clivagem de precursores polipeptídicos em fragmentos protéicos funcionais menores, necessários para o encapsulamento e infectividade do vírus na célula³.

Com relação a sua estrutura, a HIV-1 protease apresenta-se como um dímero sendo cada um de seus monômeros compostos por 95 resíduos de aminoácidos⁴. O modo de atuação da enzima HIV-1 protease descrito por Tomasselli⁴ mostra que a hidrólise da ligação peptídica é conduzida por uma molécula de água atuando como nucleófilo e sendo assistida por dois resíduos de ácido aspártico (*Asp 25* e *Asp 25'*) localizados um em cada monômero da enzima (destaque em vermelho na FIGURA 2).

1 Wlodawer, A.; Vondrasek, J. *Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 1998, 27, 249.

2 Babine, R.E.; Bender, S.L. *Chem. Rev.* 1997, 97, 1359.

3 Garg, R.; Gupta, S.P.; Gao, H.; Babu, M.S.; Debnath, A.K.; Hansch, C. *Chem. Rev.* 1999, 99, 3525.

4 Tomasselli, A.G.; Heinrikson, R.L. *Biochim. Biophys. Acta* 2000, 189.

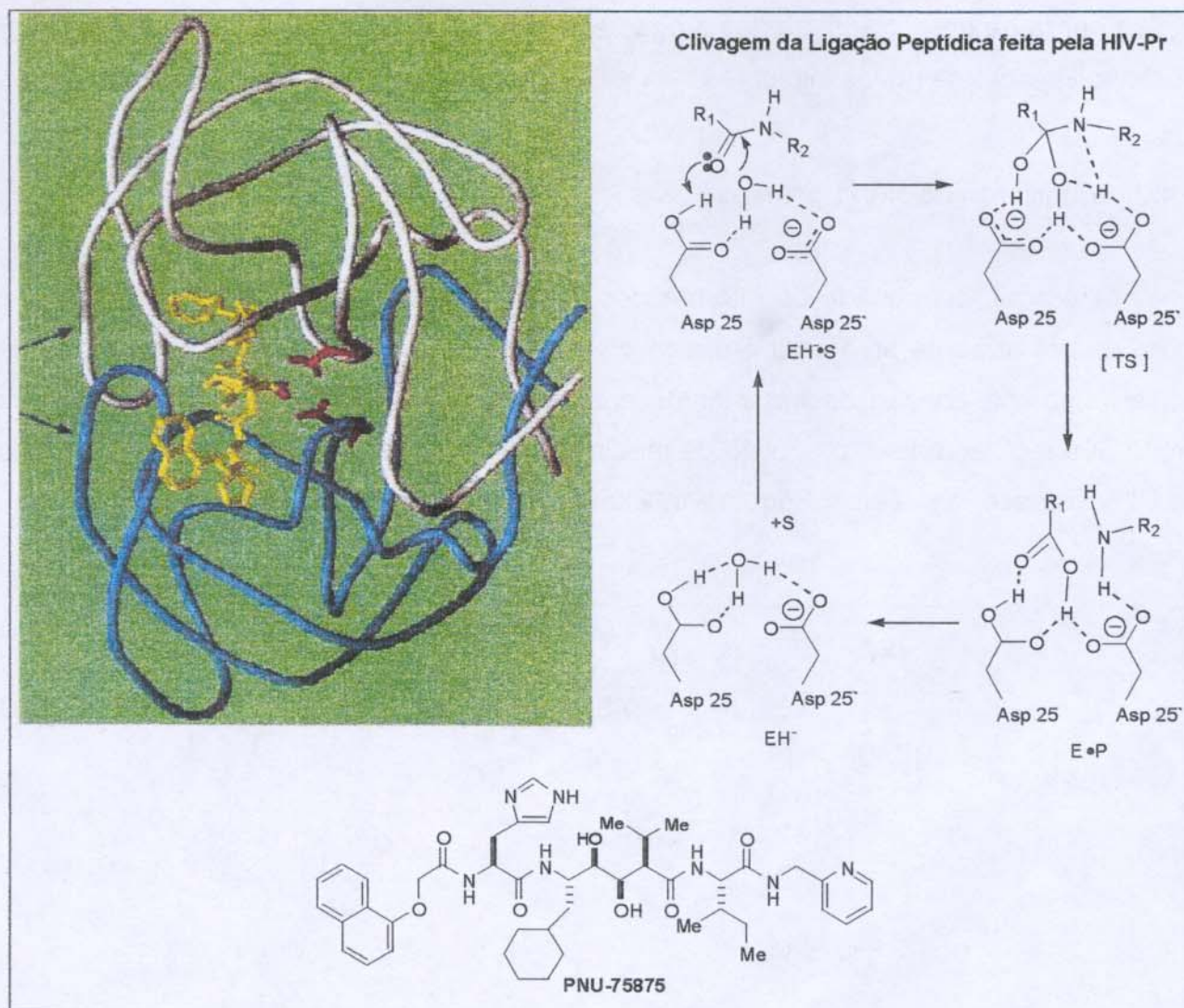


FIGURA 2: Estrutura tridimensional da HIV-1 protease complexada com o inibidor PNU-75875 (amarelo). O sítio ativo da enzima é composto por dois resíduos de ácido aspártico (vermelho). O esquema mostra a clivagem da ligação peptídica realizada pela HIV-1 protease

Na hidrólise da ligação peptídica ocorre a formação de um intermediário tetraédrico no estado de transição seguido da regeneração da carbonila, levando aos respectivos produtos de hidrólise. A substituição da ligação peptídica no inibidor PNU-75875 também deve levar à formação de um intermediário tetraédrico. Como não há ligação peptídica para ser hidrolisada, o peptídeo permanece ligado à enzima causando sua inibição⁴.

A emergência de mutações na HIV-1 protease, induzidas pelas drogas, causa uma rápida perda na potencialidade das drogas existentes, justificando um contínuo processo de desenvolvimento de novos inibidores.

2.1.2. Inibidores de HIV-1 protease

A grande quantidade de informações estruturais existentes sobre a HIV-1 protease, tornou-a um atraente alvo para o desenvolvimento de novas drogas e consequentemente um alvo para a criação de tratamentos anti-HIV. O FDA (Food and Drug Administration, órgão que regulamenta a produção de medicamentos nos EUA) já aprovou vários inibidores de HIV-protease, entre eles, Saquinavir, Ritonavir, Indinavir e Nelfinavir (FIGURA 3).

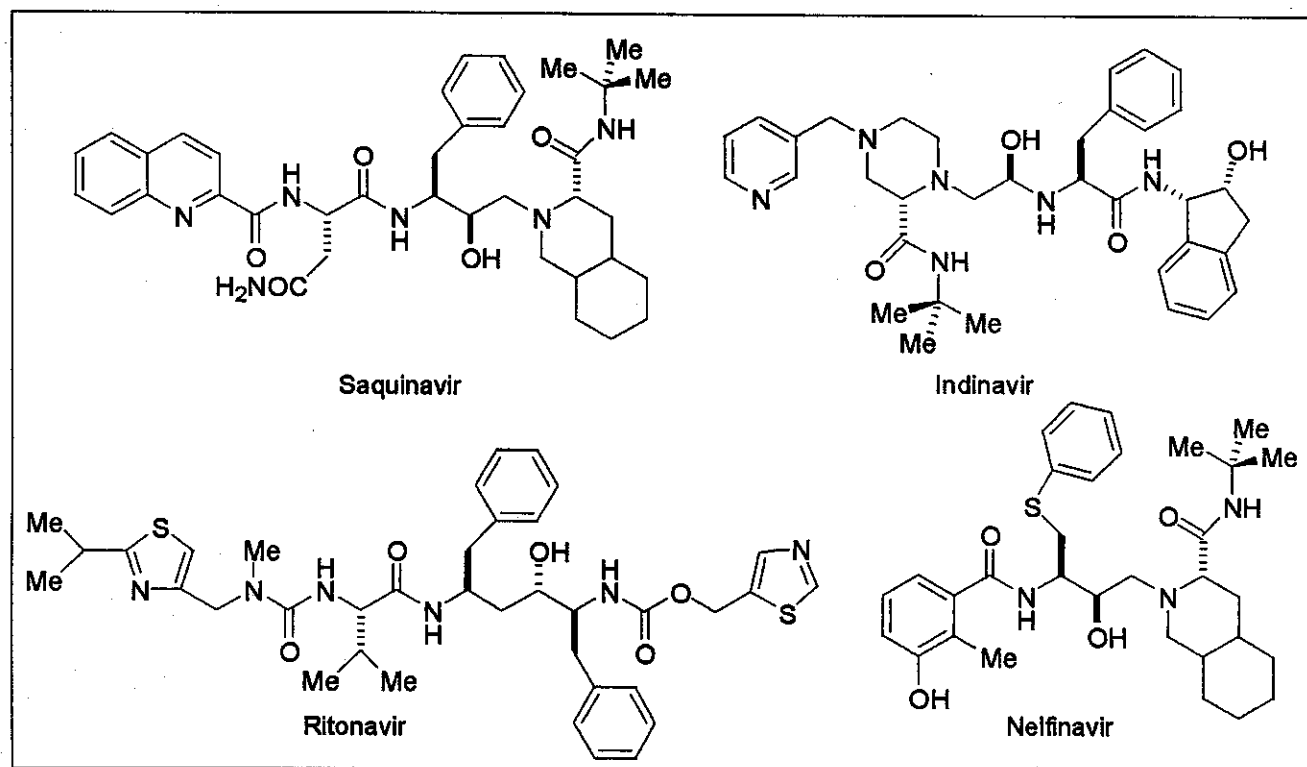


FIGURA 3: Drogas anti-HIV protease aprovadas pelo FDA

Várias metodologias foram desenvolvidas no sentido de se obter inibidores da aspartil

protease, que estão sendo utilizados para controlar a pressão sanguínea regulando a enzima renina, o vírus da imunodeficiência humana (AIDS) regulando a enzima HIV-1 protease e mais recentemente no estudo da doença de Alzheimer pela inibição da enzima γ -secretase⁵.

A estratégia utilizada geralmente envolve a incorporação de um dipeptídeo isótero que apresenta um centro tetraédrico (formado pelo carbono sp^3 que contém o grupo hidroxila) no lugar de uma ligação peptídica gerando análogos de peptídeos. Este centro impossibilita que a enzima hidrolise esta ligação atuando dessa forma como um inibidor⁶. Os resíduos mais utilizados são hidroxietileno ($CH(OH)CH_2$), hidroxietilamina ($CH(OH)CH_2N$) e dihidroxietileno ($CH(OH)CH(OH)$)⁷.

Peptídeos isóteros A que substituem a ligação amida nas sequências de peptídeo por um grupo hidroxietileno têm despertado enorme interesse pelo seu uso na preparação de novos agentes terapêuticos⁸. Estes compostos mimetizadores de peptídeos contêm a função β -aminoálcool que quase sempre apresenta a estereoquímica (4S,5S), possuindo também tipicamente um substituinte na posição 2 com a estereoquímica indicada em A (FIGURA 4)⁹.

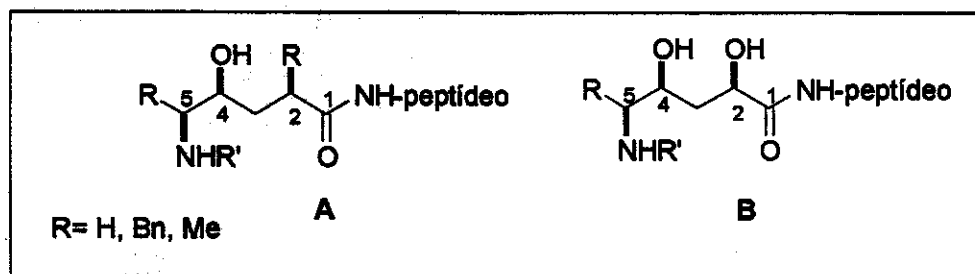
5 Brennan, M. *Chemical & Engineering News* 2000, 58

6 (a) Glosch, A.K.; McLee, S.P.; Thompson, W.J. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 6500. (b) Rich, D.H.; Vara Prasad, J.V.N.; Sun, C.Q.; Green, J.; Mueller, R.; Houseman, K.; MacKenzie, D.; Malkovsky, M. *J. Med. Chem.* 1992, 35, 3803.

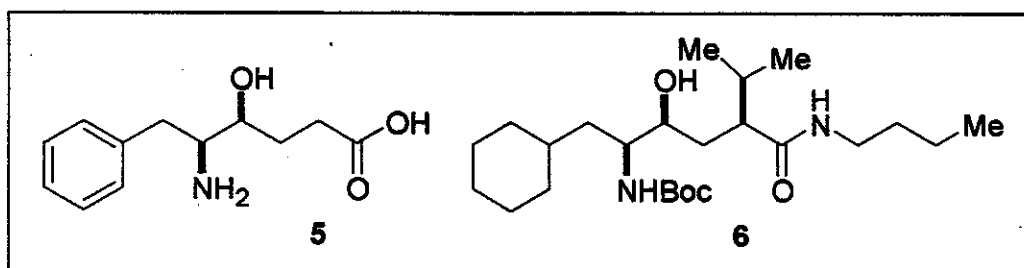
7 (a) Tucker, T.J.; Luma, W.C.; Payne, L.S.; Wai, J.M.; deSolms, S.J.; Giulianai, E.A.; Darke, P.L.; Heimbach, J.C.; Zugay, J.A.; Schleeif, W.A.; Quintero, J.C.; Emini, E.A.; Huff, J.R.; Anderson, P.S. *J. Med. Chem.* 1992, 35, 2525. (b) Thaisrivongs, S.; Turner, S. R.; Strombach, J. W.; TenBrink, R. E.; Tarpley, W. G.; McQuade, T. J.; Henrikson, R. L.; Tomasselli, A. G.; Hui, J. O.; Howe, W. J. *J. Med. Chem.* 1993, 36, 941.

8 (a) Rich, D.H. Peptidase Inhibitors in "Comprehensive Medicinal Chemistry" Sammer, P.G. ; Editora Pergamon Press, Oxford, 1990, 2, 391. (b) Keenan, R.M.; Eppley, D.F.; Tomaszek Jr, T.A. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 819.

9 (a) Greenlee, W. *J. Med. Res. Rev.* 1990, 10, 173. (b) Lagu, B.R.; Liotta, D.C. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 547.

**FIGURA 4:** Peptídeos isósteros

Uma destas estruturas, o ácido (4S,5S)-4-hidróxi-5-amino-6-fenil-hexanóico **5**, é um isómero análogo do dipeptídeo Phe-Gly¹⁰. O dipeptídeo isómero hidroxietileno *n*-butilamida do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-ciclohexil-4-hidróxi-2-isopropil-hexanóico **6** tem sido utilizado em inibidores da renina aspartil protease como análogo no estado de transição para substituir a porção dipeptídica Leu-Val do substrato renina¹¹. Acredita-se que o grupo hidroxila mimetiza o intermediário tetraédrico formado durante a hidrólise de ligações amida Leu-Val (FIGURA 5).

**FIGURA 5:** Análogos de peptídeos utilizados como inibidores de aspartil proteases

A incorporação em um hidroxietilênico isómero de um derivado dipeptídico produz seletivos e potentes inibidores de HIV-1 protease. Substituição desta subunidade pelo dipeptídeo Tyr-Pro conduz ao composto **1** (L-682,679), inibidor da HIV-1 protease e um dos

¹⁰ Diederich, A.M.; Ryckman, D.M. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 6169.

¹¹ Poss, M.A.; Reid, J.A. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 1411.

alvos deste trabalho (FIGURA 6)¹².

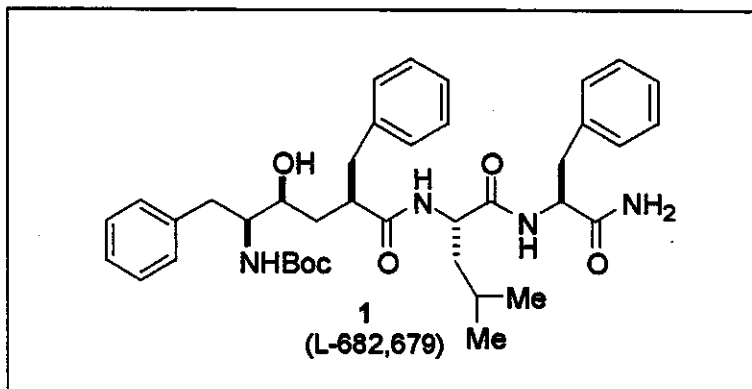


FIGURA 6: Dipeptídeo Tyr-Pro- inibidor da HIV-1 protease

O protótipo L-682,679 (1), essencialmente um pseudopentapeptídeo (considerando a substituição de uma das ligações peptídicas pelo segmento CH(OH)CH₂), é um potente e seletivo inibidor da HIV-1 protease com um valor de IC₅₀ de 0,6nM em um ensaio de clivagem peptídica, sendo também um efetivo inibidor da propagação do vírus em cultura de células com uma concentração mínima inibitória (MIC₁₀₀) de 6μM^{12a}.

Trabalhos direcionados em encontrar substitutos para os dois resíduos aminoácidos C-terminais, mostraram que 2-amino-3-hidróxi indano é um eficiente substituto para a porção Leu-Phe-NH₂ de 1¹³. O composto 2 retém o potencial intrínseco de 1 possuindo uma atividade maior em ensaios de propagação viral (IC₅₀=0,23nM), sendo utilizado pela Merck como composto líder no desenvolvimento do inibidor Indinavir (FIGURA 7)¹⁴.

12 (a) deSolms, S.J.; Giuliani, E.A.; Guare, J.P.; Vacca, J.P.; Sanders, W.M.; Graham, S.L.; Wiggins, J.M.; Darke, P.L.; Sigal, I.S.; Zugay, J.A.; Emini, E.A.; Schleif, W.A.; Quintero, J.C.; Anderson, P.S.; Huff, J.R. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2852. (b) Young, S.D.; Payne, L.S.; Thompson, W.J.; Gaffin, N.; Lyle, T.A.; Britcher, S.F.; Graham, S.L.; Schultz, T.H.; Deana, A.A.; Darke, P.L.; Zugay, J.A.; Schleif, W.A.; Quintero, J.C.; Emini, E.A.; Anderson, P.S.; Huff, J.R. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1702.

13 Para aplicações de *cis*-1-amino-2-indanol em sínteses assimétricas ver: Senanayake, C.H. *Aldrichimica Acta*, **1998**, *31*, 3.

14 Lyle, T.A.; Wiscourt, C.M.; Guare, J.P.; Thompson, W.J.; Anderson, P.S.; Darke, P.L.; Zugay, J.A.; Emini, E.A.; Schleif, W.A.; Quintero, J.C.; Dixon, R.A.F.; Sigal, I.S.; Huff, J.R. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1230.

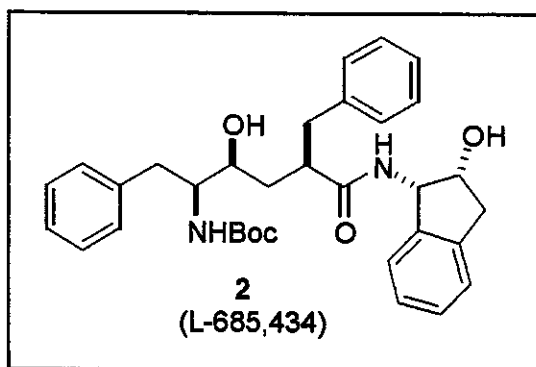


FIGURA 7: Composto líder utilizado no desenvolvimento do Indinavir (Merck)

Na ausência de uma estrutura de raio-X do complexo inibidor-enzima, modelagem molecular assistida por computador foi utilizada para visualizar o inibidor 2 ligado ao sítio ativo da enzima. A modelagem molecular foi construída a partir de estruturas de raio-X de inibidores de renina da classe hidroxietilênico isósteros no sítio ativo de aspartil proteases de fungos. Como mostrado na FIGURA 8, o complexo modelado revela que as duas fenilas encontram-se próximas da superfície exterior do sítio ativo, apontados em direção ao solvente. Dados de estrutura/atividade revelam que a substituição nas fenilas com substituintes hidrofílicos aumenta a penetração na célula, tornando-se um alvo atrativo no desenvolvimento de novos inibidores ¹⁵.

15 Thompson, W.J.; Fitzgerald, P.M.D.; Holloway, M.H.; Emini, E.A.; Darke, P.L.; McKeever, B.M.; Schleif, W.A.; Quintero, J.C.; Zugay, J.A.; Tucker, T.J.; Schwering, J.E.; Hornick, C.F.; Nunberg, J.; Springer, J.P.; Huff, J.R. *J. Med. Chem.* 1992, 35, 1685.

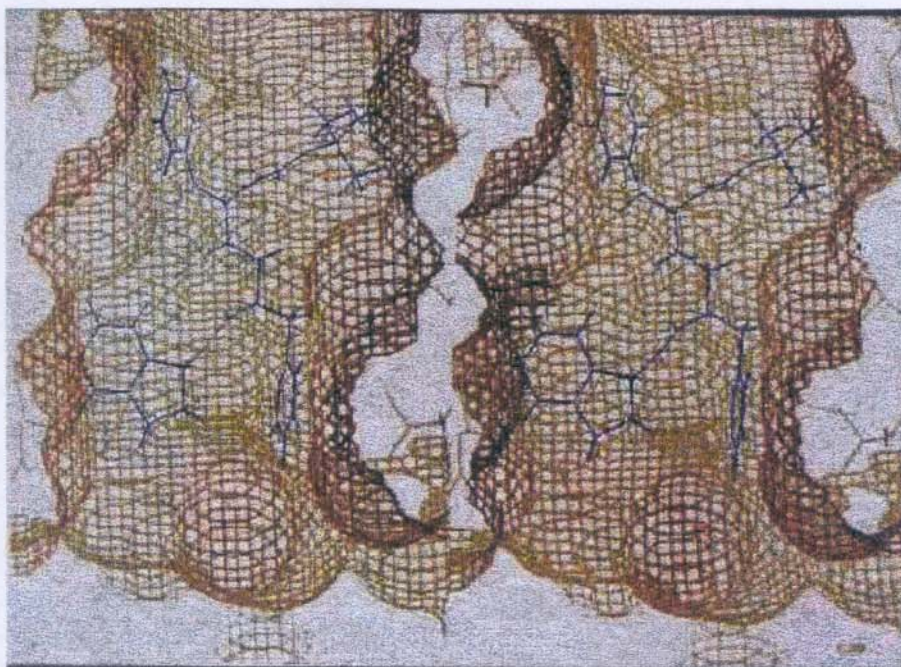
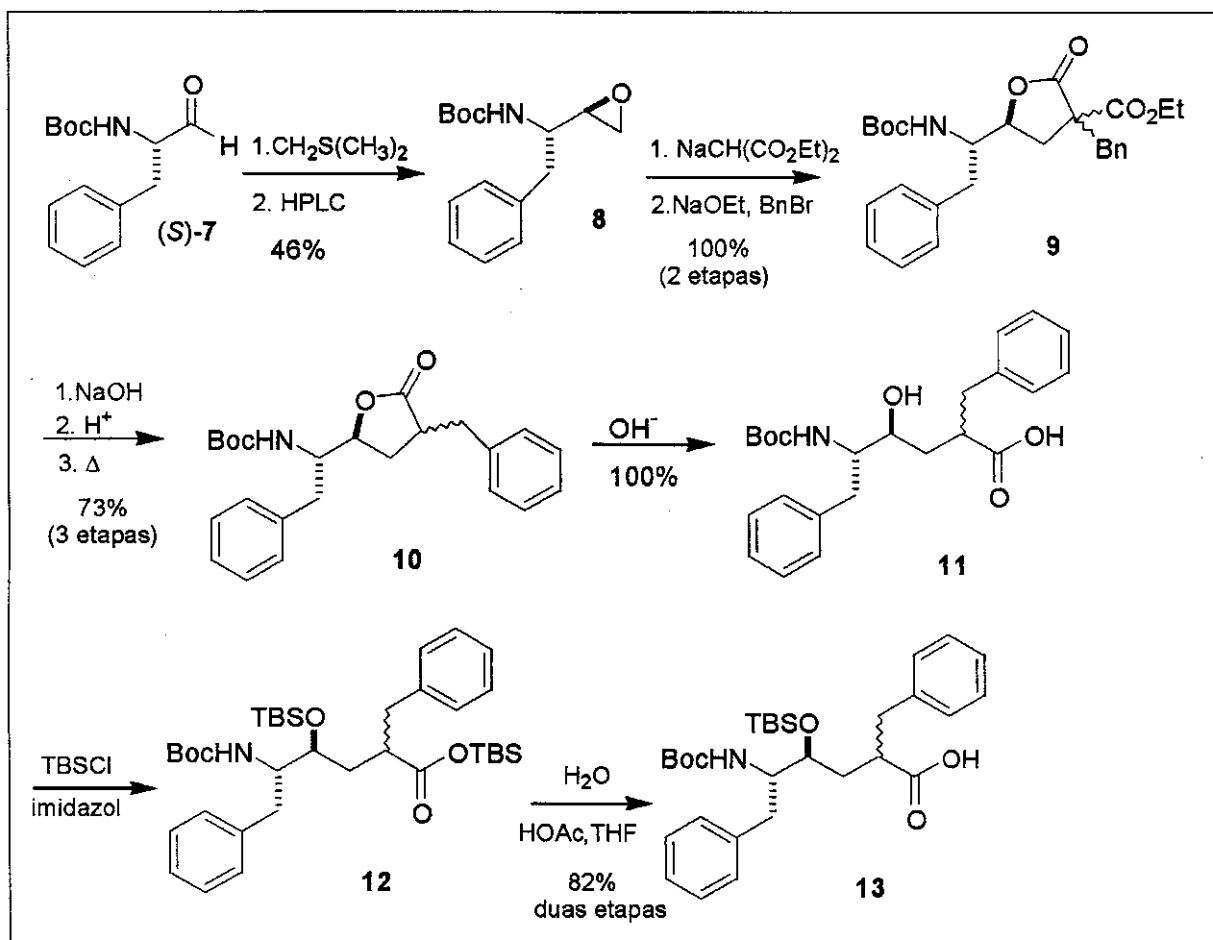


FIGURA 8: Mapa de superfície estérea do inibidor **2** (L-684,434) em azul no sítio ativo da HIV-1 protease¹⁵

Na literatura existem poucas informações sobre a síntese e caracterização dos inibidores **1** e **2**, sendo disponíveis apenas as informações sobre a atividade biológica apresentada¹²⁻¹⁴. Alguns trabalhos citam apenas que estes dois inibidores podem ser obtidos por acoplamento peptídico da amina correspondente com o ácido carboxílico **13** sintetizado pela metodologia descrita por Evans e colaboradores (ESQUEMA 1)¹⁶.

¹⁶ Evans, B.E.; Rittle, K.E.; Homnick, C.F.; Springer, J.P.; Hirshfield, J.; Veber, D.F. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4615.

ESQUEMA 1: Síntese do ácido carboxílico **13** efetuada por Evans¹⁶

Tratamento do aldeído **7** com metilideto de dimetilsulfônio forneceu o epóxido **8** em uma mistura de diastereoisômeros separados por HPLC. O epóxido **8** foi submetido à dialquilação realizada em duas etapas fornecendo a lactona **9** em rendimentos quantitativos. Tratamentos básico e ácido realizados em seqüência, seguido de descarboxilação forneceram a lactona **10** em 73% de rendimento. Abertura da carbóxi-lactona **10** foi realizada com tratamento básico fornecendo o composto **11** que foi protegido com cloreto de *tert*-butildimetilsilila e imidazol, fornecendo o composto dissililado **12**. Desproteção seletiva da função éster forneceu o ácido carboxílico **13** que, após separação por HPLC, foi utilizado nos acoplamentos peptídicos para a preparação dos inibidores **1** e **2** segundo descrito na literatura¹².

2.2. Mal de Alzheimer

Com o aumento da idade média da população mundial, principalmente no mundo desenvolvido, as doenças neurodegenerativas tornaram-se mais comuns. O mal de Alzheimer é hoje a demência mais comum (55% dos casos) e estima-se que cerca de 15% das pessoas acima dos 65 anos devem desenvolver alguma forma de debilidade cognitiva sendo esta probabilidade aumentada para 35% para as pessoas acima de 85 anos¹⁷.

O mal de Alzheimer é caracterizado por um lento e progressivo declínio na função cognitiva e no comportamento. Os estágios iniciais são freqüentemente difíceis de serem identificados, sendo detectados apenas sinais como perda esporádica de memória e um ligeiro declínio na cognição, sendo que o ponto exato do início da doença é impossível ser determinado. De fato, o começo biológico da doença pode ocorrer de 20-40 anos antes de manifestações clínicas e psíquicas serem detectadas. A doença é manifestada por deterioração na memória, julgamento, atenção e fala, além de ocorrer uma redução na capacidade de realização de atividades funcionais, como comer, cozinhar ou tomar banho e perturbações comportamentais incluindo depressão e distúrbios psiquiátricos. A deterioração nas habilidades cognitivas podem progredir por cerca de 10 anos em alguns pacientes, levando à um severo estado de demência¹⁸.

Análises microscópicas da superfície cerebral de pessoas afetadas pelo mal de Alzheimer mostraram uma perda das células nervosas em certas regiões do cérebro como o hipocampo, um centro da memória e no córtex cerebral, região envolvida no raciocínio, memória, linguagem e outros importantes processos¹⁹.

Outro fator marcante e característico da doença de Alzheimer é a presença de depósitos de proteínas no cérebro que podem ser encontrados tanto dentro como entre as células nervosas, sendo os presentes no interior das células chamados de emaranhados neurofibrilares, que consistem de uma versão hiperfosforilada de uma proteína chamada *tau*⁵. Acúmulo cerebral do peptídeo amiloide β , originado de um precursor maior chamado de proteína amiloide β precursora (A β PP), é considerado um evento invariante na

17 Evans, J. *Chemistry in Britain*, 2001, abril, 47.

18 Cutler, N.R.; Sramek, J.J. *Prog. Neuro-Psychopharmacol & Biol. Psychiat.* 2001, 25, 27.

19 St George-Hyslop, P. *Scientific American*, 2000, 1200.

patogênese dos casos tanto esporádicos como familiares da doença²⁰. Estes depósitos são usualmente acompanhados por células inflamatórias, cuja existência mostra uma tentativa do sistema imune cerebral em degradar e remover as células danificadas ou as próprias placas formadas (FIGURA 9)⁷.

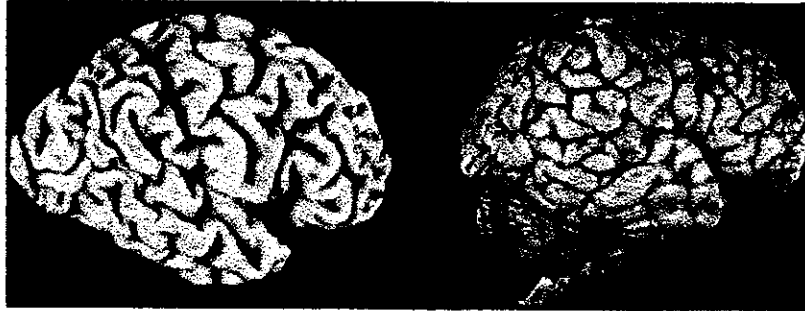


FIGURA 9: Comparação entre um cérebro normal (direita) e um cérebro de um paciente com Alzheimer (esquerda)

Os mecanismos biológicos fundamentais para a formação da doença são complexos, com vários fatores contribuindo para a neuropatologia da doença. Desta forma não é surpreendente que existam diferentes modos de intervenção visando aspectos distintos da doença sendo pesquisados. Entre as terapias pesquisadas encontram-se métodos para prevenir a deposição da proteína β -amilóide, recuperar os danos neuronais e aumentar os níveis de neurotransmissores na região afetada¹⁸.

2.2.1. Inibidores de Acetilcolinesterases

Antes de 1990 não existia nenhuma droga cuja ação fosse específica para o mal de Alzheimer. Aos portadores da doença eram administrados apenas anti-depressivos e sedativos para reduzir a intensidade do estresse emocional e os sintomas comportamentais associados com a doença. As primeiras drogas aprovadas pelo FDA (Food and Drug Administration) para o tratamento de Alzheimer foram inibidores de acetilcolinesterase (FIGURA 10). Estes inibidores reduzem a ação da enzima que remove acetilcolina do cérebro, consequentemente mantendo o nível deste neurotransmissor estável, aliviando

20 Di Luca, M.; Colchiaghi, F.; Pastorino, L.; Borroni, B.; Padovani, A.; Cattabeni, F. *European Journal of Pharmacology* 2000, 405, 277.

alguns dos sintomas atuando na função cognitiva.

O primeiro agente a ser aprovado foi a tacrina, em 1993, demonstrando modesta eficácia no tratamento da demência do mal de Alzheimer além de possuir efeitos colaterais adversos como hepatotoxicidade e distúrbios gastrointestinais, beneficiando apenas os pacientes mais saudáveis²¹.

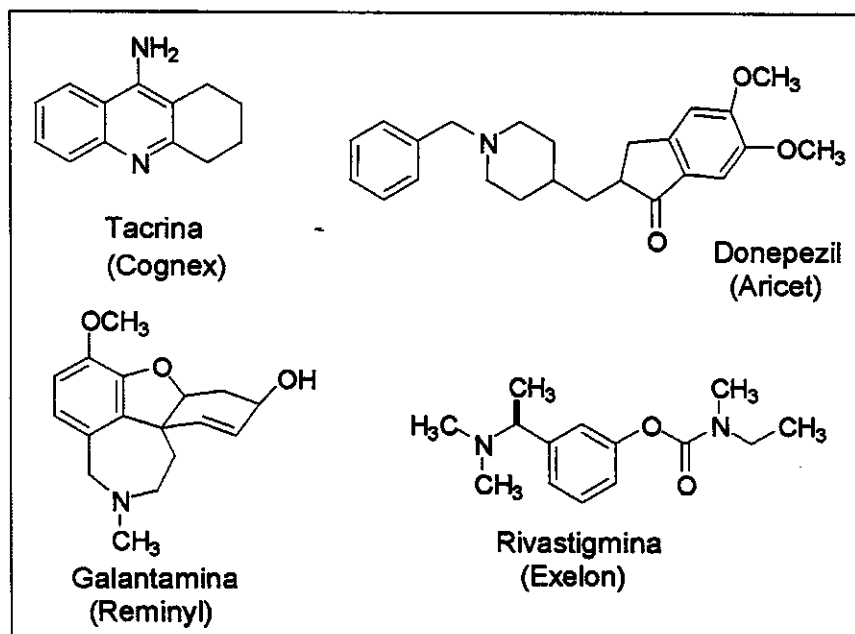


FIGURA 10: Drogas aprovadas pelo FDA para o tratamento do mal de Alzheimer

Donepezil, aprovado em 1996, foi bem aceito clinicamente sendo melhor tolerado e mostrando beneficiar a maioria dos pacientes afetados moderadamente pelo mal de Alzheimer²². Rivastigmina, aprovada pelo FDA apenas em 2000, já era utilizada na Europa desde 1997. Esta droga é classificada como um agente atuante intermediário devido a sua duradoura inibição da colinesterase (cerca de 10 horas), apesar de sua eliminação possuir uma meia-vida inferior a 2 horas. Resultados iniciais mostraram efeitos colaterais leves e a

21 (a) Farlow, M.; Gracon, S.L.; Hershey, L.A.; Lewis, K.W.; Sadowsky, C.H.; Dolan-Ureno, J. *J. Am. Med. Assoc.* **1992**, 268, 2523. (b) Davis, K.L.; Thal, L.J.; Gamzu, E.R.; Davis, C.S.; Woolson, R.F.; Gracon, S.L.; Drachman, D.A.; Morris, J.C.; Kawas, C.H.; Knopman, D.S.; Earl, N.L.; Kumar, V.; Doody, R.S. *New Engl. J. Med.* **1992**, 327, 1253.

22 Rogers, S.L.; Doody, R.S.; Mohs, R.; Friedhoff, L.T. *Neurology* **1998**, 50, 136.

boa resposta nos pacientes nos Estados Unidos são promissoras²³.

A galantamina, um alcalóide encontrado no bulbo e flores de galantos e narcisos, é comercializado como um sal hidrobrometo, com o nome de Reminyl²⁴. Aliado a sua ação como inibidor da acetilcolinesterase, a galantamina possui uma ação adicional, estimulando os receptores de acetilcolina nicotínicos no cérebro liberando mais acetilcolina, aliviando os sintomas devido à uma melhora na função cognitiva²⁵. Testes clínicos randômicos mostraram uma eficácia global no comportamento, cognição, atividades diárias e impressões apresentadas pelos pacientes analisados²⁶.

2.2.2. Agentes Anti-inflamatórios

Em 1990, Broe e colaboradores identificaram uma relação entre artrite e um efeito protetor para o mal de Alzheimer. Este efeito protetor está relacionado ao consumo pelos pacientes estudados de drogas anti-inflamatórias a fim de diminuir as dores nas articulações²⁷.

O estado inflamatório é capaz de aumentar a velocidade da progressão do mal de Alzheimer seguindo dois mecanismos distintos: aumentando o acúmulo de depósitos da proteína β -amiloide e também aumentando a morte neuronal. Certas drogas anti-inflamatórias não esteroidais como ibuprofeno e naproxen estão sendo investigadas como tratamentos potenciais para o mal de Alzheimer por companhias farmacêuticas como Roche e Bristol Myers Squibb (FIGURA 11). A idéia é que o dano causado pela doença produza uma resposta imune inflamatória que danificaria ainda mais as células nervosas. Desta forma, os anti-inflamatórios atuariam protegendo as células, diminuindo a morte neuronal⁵.

23 Jann, M.W. *Pharmacotherapy* 2000, 20, 1.

24 Greenblatt, H.M.; Kryger, G.; Lewis, T.; Silman, I.; Sussman, J.L. *FEBS Letters* 1999, 463, 321.

25 Pontecorvo, M.J. *Neurobiol. Aging* 1998, 19, 57

26 Ganthier, S. *Prog. Neuro-Psychopharmacol & Biol. Psychiat.* 2001, 25, 73.

27 Broe, G.A.; Henderson, A.S.; Creasey, H.; McGusker, D.; Korten, A.E.; Jorm, A.F.; Longley, W.; Anthony, J.C. *Neurology* 1990, 40, 1698.

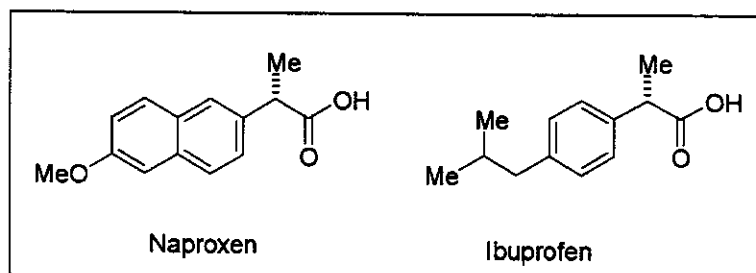


FIGURA 11: Agentes anti-inflamatórios

2.2.3. Inibidores de γ -secretase

Clivagens sequenciais da (A β PP) por β e γ -secretase geram as terminações amino e carboxi do peptídeo (A β), tornando estas enzimas alvos terapêuticos em potencial para a identificação e elucidação dos mecanismos de ação ainda não conhecidos desta enigmática protease²⁸.

Existem evidências de que a A β PP γ -secretase seja uma nova classe de aspartil proteases²⁹. Baseado nesta observação, o composto **3** (L-685,458-FIGURA 12) foi identificado como um inibidor da atividade da A β PP γ -secretase. Este composto contém um dipeptídeo isómero hidroxietilênico em sua estrutura, sugerindo que sua função passe por um estado de transição análogo ao de uma aspartil protease. A estereoquímica preferencial da hidroxila em C4 mostrou-se ser oposta à necessária para a inibição da HIV-1 aspartil protease presente no composto **1** (L-682,679).

28 Sherman, M.S.; Behr, D.; Clarke, E.E.; Lewis, H.D.; Harrison, T.; Hunt, P.; Nadin, A.; Smith, A.L.; Stevenson, G.; Castro, J. L. *Biochemistry* **2000**, *39*, 8698.

29 De Strooper, B. *Nature* **2000**, *405*, 627.

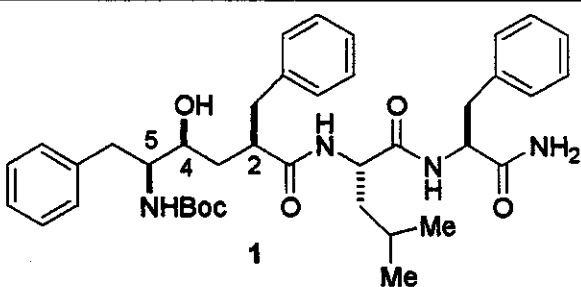
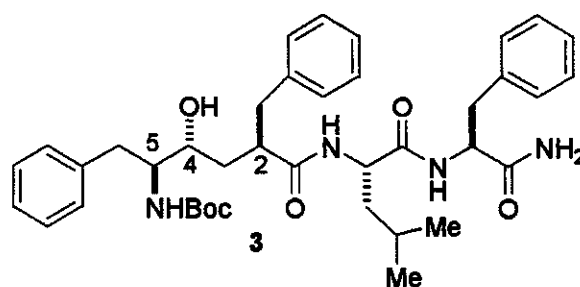
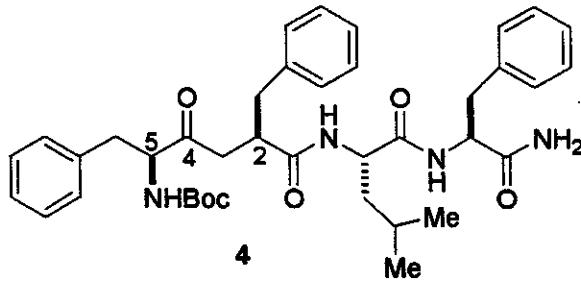
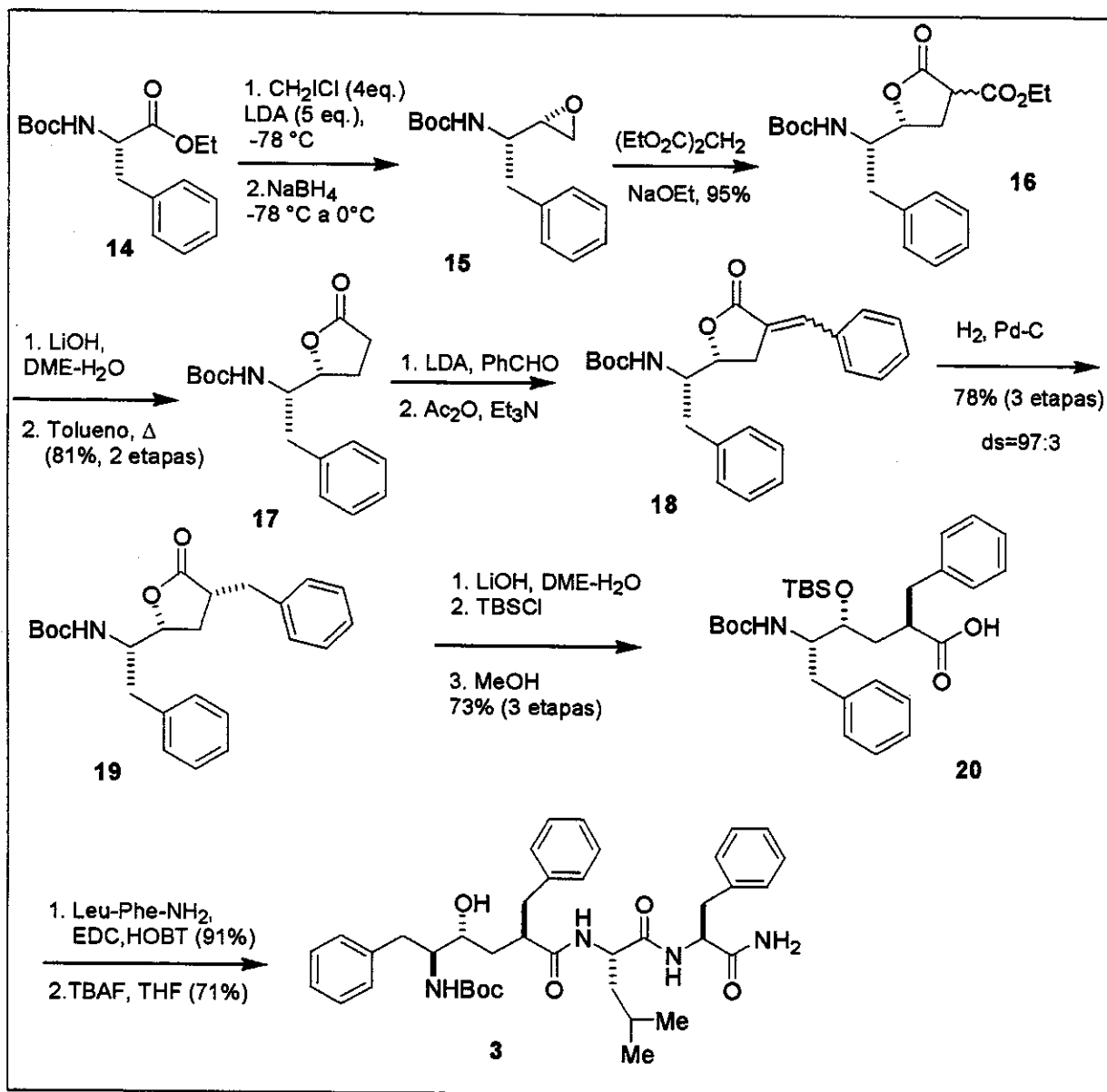
INIBIDOR	ESTRUTURA	IC ₅₀ , nM
L-682,679	 1	> 10000
L-685,458	 3	17 ± 8
L-684,414	 4	181 ± 1

FIGURA 12: Inibidor L-685,458 e dois de seus análogos. Valores de IC₅₀ referentes à inibição contra γ -secretase

Apesar de existirem inúmeras sínteses de dipeptídeos isómeros hidroxietilênicos, compostos contendo a estereoquímica (1*S*,2*R*,4*R*) encontrada em 3, essencial para a atividade biológica contra o mal de Alzheimer, não possuem sínteses bem descritas, sendo que as existentes produzem intermediários em pequenas quantidades como misturas de diastereoisômeros¹⁶. Nadin e colaboradores recentemente relataram uma síntese diastereosseletiva do composto 3 (ESQUEMA 37)³⁰.

30 Nadin, A.; López, J.M.S.; Neduvellil, J.G.; Thomas, S.R. *Tetrahedron* 2001, 57, 1861.

ESQUEMA 2: Síntese do composto **3** descrita por Nadin e col.³⁰

O epóxido **15** foi obtido de forma mais conveniente por uma modificação realizada por Barrish-Polniaszek³¹ da homologação de ésteres derivados de *N*-acil- α -aminoácidos descrita por Kowalski³². Tratamento do epóxido **15** com o sal de sódio do malonato de dietila

31 Chen, P.; Cheng, P.T.; Spergel, S.H.; Zahler, R.; Wang, X.; Thottathil, J.; Barrish, J.C.; Polniaszek, R.P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3175.

32 Kowalski, C.J.; Reddy, R.E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7194.

forneceu a lactona **16** como uma mistura de estereoisômeros. Sem qualquer purificação, o composto **16** foi submetido à hidrólise e descarboxilação para fornecer o composto **17** como um sólido cristalino em 81% de rendimento. O estereocentro na posição α à carbonila foi introduzido por uma sequência de reação aldólica-eliminação-hidrogenação como mostrado no ESQUEMA 2 fornecendo o composto alquilado **19** em 78% de rendimento para 3 etapas e com uma diastereosseletividade de 97:3. Hidrólise da lactona **19** com LiOH, sililação do resultante hidróxi ácido e dessililação seletiva da porção acilsililoxi forneceu o ácido carboxílico **20** em excelentes rendimentos. O composto **3** foi então preparado pelo acoplamento peptídico com a amida peptídica Leu-Phe-NH₂ seguido da remoção do grupo protetor TBS com TBAF.

2.3. Síntese de dipeptídeos isósteros

Muitos métodos têm sido utilizados para a síntese estereosseletiva de dipeptídeos isósteros e os mais eficientes envolvem a reação entre aliilsilanos e α -aminoaldeídos conduzindo à álcoois homoalílicos³³.

A metodologia descrita neste trabalho é útil para a preparação de moléculas do tipo E contendo um grupo R1 na posição 2 e consiste no primeiro passo para a obtenção de moléculas do tipo D, onde a ligação peptídica da sequência em C foi trocada por um grupo CH(OH)CH₂, fornecendo a unidade básica de potentes inibidores da HIV-1 protease (FIGURA 13).

33 (a) D'Aniello, F.; Mann, A.; Mattii, D.; Taddei, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3762. (b) D'Aniello, F.; Taddei, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5247-5250. (c) Jurczak, J.; Golebiewsky, A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 149. (d) Reetz, M.T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1531.

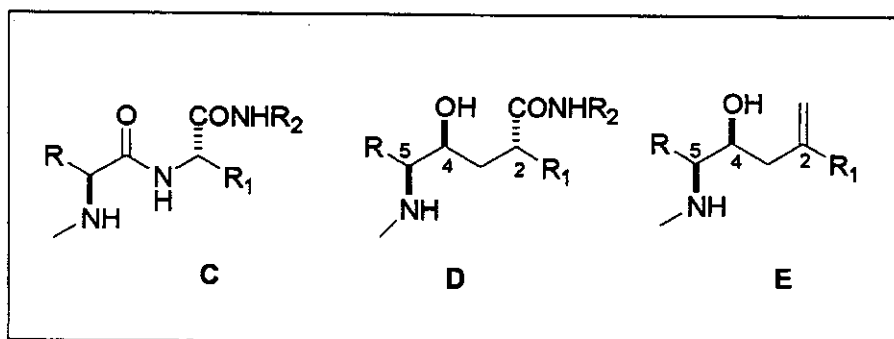


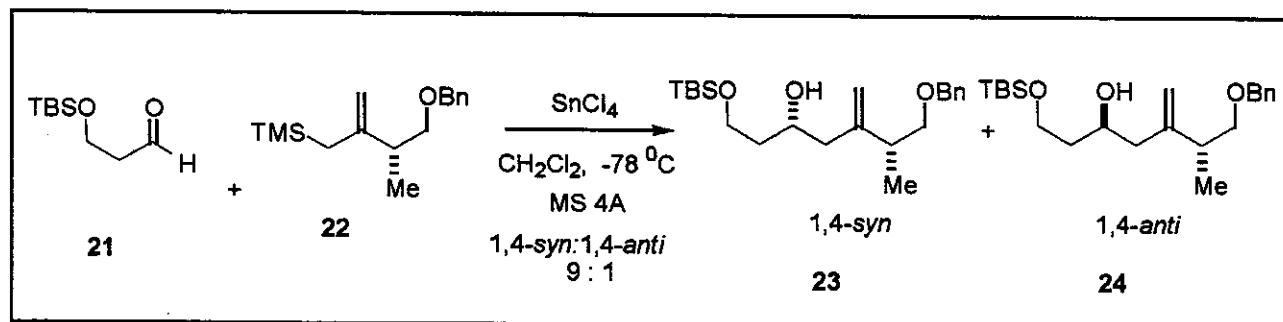
FIGURA 13: Dipeptídeos hidroxietilênicos

2.3.1. Química de Alilsilanos/alilestananas

A química de alilsilanos/alilestananas em nosso grupo de pesquisa iniciou-se com as reações de adição do alilsilano quiral **22** ao aldeído aquiral **21** seguindo em duas condições:

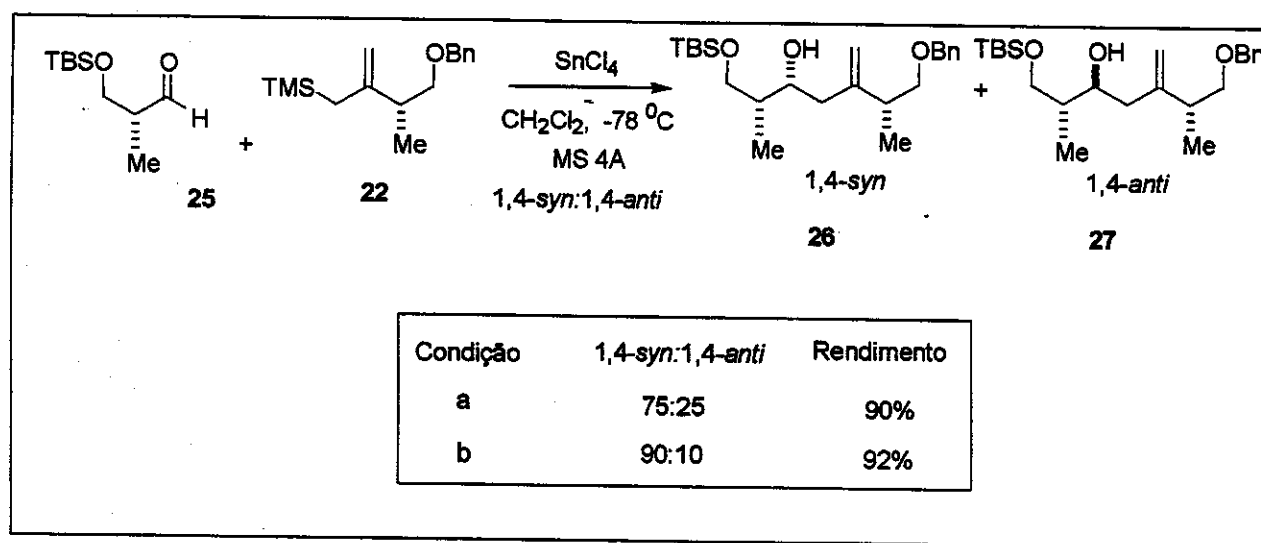
- Agitação de uma solução do aldeído e SnCl_4 à -78°C por 5 minutos seguido da adição do alilsilano.
- Agitação de uma solução do alilsilano e SnCl_4 -78°C por 1 hora seguido da adição do aldeído³⁴.

Os resultados obtidos mostraram bons rendimentos para o aldeído **21** protegido com TBS. A melhor diastereosseletividade foi aproximadamente 9:1 a favor do diastereoisômero **23**, com estereoquímica relativa 1,4-*syn* na condição b (ESQUEMA 3).

ESQUEMA 3: Reação entre Alilsilano Quiral e o Aldeído Aquiral **21**

34 (a) Dias, L.C.; Giacomini, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5343. (b) Dias, L.C.; Giacomini, R. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, 9, 357. (c) Giacomini, R. Dissertação de Mestrado: "Adição de Alilsilano Quiral a Aldeídos Quirais α -Metil- β -Alcóxi Substituídos" Agosto 1998, Instituto de Química -Unicamp.

Nas mesmas condições anteriormente descritas para o aldeído aquiral **21**, foram feitas as adições do aliilsilano quiral **22** ao aldeído quiral **25** (ESQUEMA 4). Os resultados obtidos mostraram que a relação 1,4-*syn* obtida independe da estereoquímica absoluta dos aldeídos (o aldeído enantiômero de **25** também foi estudado e forneceu o mesmo nível de seletividade a favor do isômero 1,4-*syn*) e se deve a um intermediário cíclico aliltricloroestannano formado após a troca de ligantes entre o aliilsilano **22** e SnCl_4 .



ESQUEMA 4: Reação entre aliilsilano quiral **22** e aldeído (*R*)- α -metil protegido **25**

Baseado nestes resultados concluímos que o aliilsilano quiral **22** prefere a adição pela face *Re* do aldeído fornecendo como produto majoritário os diastereoisômeros com estereoquímica relativa 1,4-*syn*.

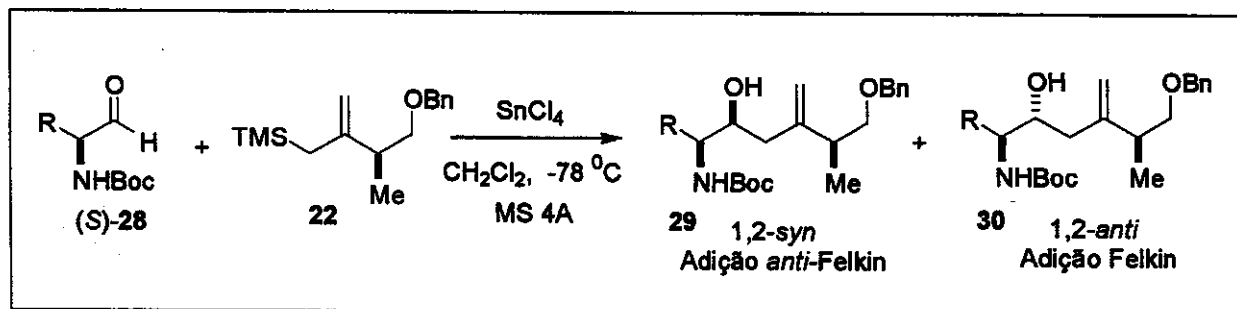
A experiência de adições de aliltricloroestannanos geradas a partir de aliilsilanos a aldeídos quirais motivou em nosso grupo o interesse pela obtenção de aminoálcoois vicinais utilizando esta metodologia³⁵⁻³⁶. Dessa forma, verificamos que a adição de aliilsilano quiral a N-Boc- α -amino aldeídos na presença de SnCl_4 em CH_2Cl_2 a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ forneceu álcoois

35 (a) Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *Synlett* 2000, 5, 37. (b) Meira, P. R. R. Dissertação de Mestrado: "Adição de Aliilsilanos à Aldeídos Derivados de α -Aminoácidos Quirais" Junho 1999, Instituto de Química-Unicamp. (c) Dias, L. C.; Meira, P. R. R.; Ferreira, E. *Org. Lett.* 1999, 1(9), 1335.

36 Dias, L. C.; Ferreira, E. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7159.

homoalílicos com estereoquímica relativa 1,2-*syn* que são intermediários em potencial para a síntese de peptídeos hidroxietilênicos isósteros. A diastereosseletividade depende da configuração absoluta dos aldeídos sendo com os (*R*)-N-Boc- α -amino aldeídos obtidas as melhores seletividades em função da relação *matched*/adição *anti*-Felkin.

A reação entre o alilsilano quiral **22** com o N-Boc- α -amino aldeído (*S*)-**28** forneceu uma mistura de diastereoisômeros 1,2-*syn* e 1,2-*anti* sendo o produto favorecido 1,2-*syn* proveniente de adição *anti*-Felkin e ataque na face *Si* do aldeído. A melhor condição encontrada corresponde a condição (b) utilizada no estudo de adição com aldeídos α -metil- β -alcóxi substituídos citados acima que promove a formação da aliltricloroestanana^{35c}.



ESQUEMA 5: Reação de adição entre o alilsilano **22** e o α -aminoaldeído (*S*)-**28**

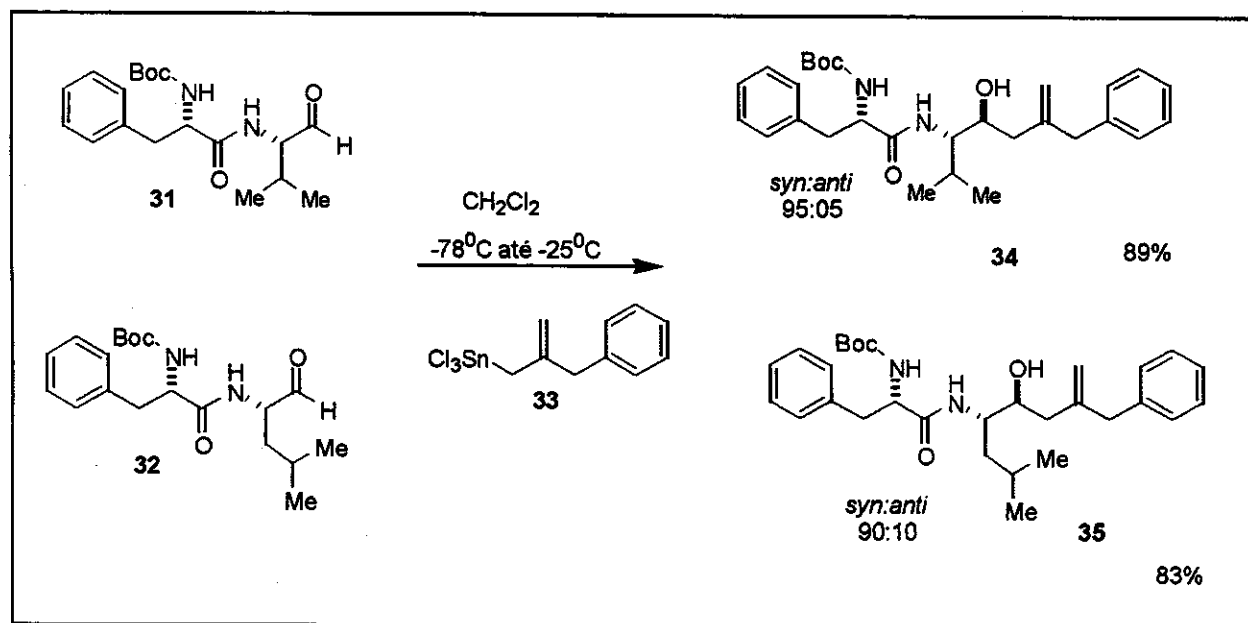
A estereoquímica destas reações de adição de alilsilano quiral a α -amino aldeídos é consistente com um mecanismo envolvendo troca de ligantes entre alilsilanos e SnCl_4 para levar a formação de um intermediário aliltricloroestanho que é estabilizado por interação estanho-oxigênio^{35c}. Este intermediário reage com os aldeídos via um estado de transição cíclico de seis membros, do tipo cadeira.

Os bons resultados obtidos em nosso grupo para a adição de alilsilanos à α -amino aldeídos despertou o interesse na síntese de análogos de peptídeos. Desta forma, foi desenvolvido um trabalho para a obtenção dos análogos de peptídeos envolvendo a condensação entre aldeídos dipeptídicos e aliltricloroestananas geradas a partir de alilsilanos na presença de SnCl_4 ³⁶.

Nossa intenção foi verificar se a seletividade obtida para os α -amino aldeídos, conforme trabalho anteriormente desenvolvido em nosso grupo³⁵, poderia ser alcançada

também com aldeídos α -amino dipeptídicos e, dessa forma, obter uma metodologia que possibilitaria utilizar estes compostos na obtenção de análogos de peptídeos que possam apresentar atividade anti HIV-1 protease.

As melhores seletividades obtidas foram para os aldeídos dipeptídicos **31** e **32** que possuem grupos α carbonila com maior volume espacial. Os produtos de acoplamento com a aliltricloroestananas **33** foram obtidos em alta seletividade (95:05 e 90:10 respectivamente para os produtos **34** e **35**) em favor dos produtos de estereoquímica relativa 1,2-syn (ESQUEMA 6).



ESQUEMA 6: Acoplamento da aliltricloroestananana **33** com os aldeídos dipeptídicos **31** e **32**

Anteriormente a este trabalho não existiam relatos na literatura sobre reações de acoplamento entre alilestananas e alilsilanos com aldeídos dipeptídicos ou oligopeptídicos. Os resultados obtidos por nosso grupo mostraram que é possível realizar estes acoplamentos desde que se forme a aliltricloroestananana³⁵⁻³⁶. A importância da formação da aliltricloroestananana como intermediário é reforçada em um estudo publicado por Taddei e col.³⁷ onde é discutido que alilsilanos quando colocados frente a aldeídos dipeptídicos, na

37 Ciapetti, P.; Taddei, M.; Ulivi, P. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3128.

presença de ácidos de Lewis, não resultam em produtos de acoplamento ou fornecem rendimentos muito baixos.

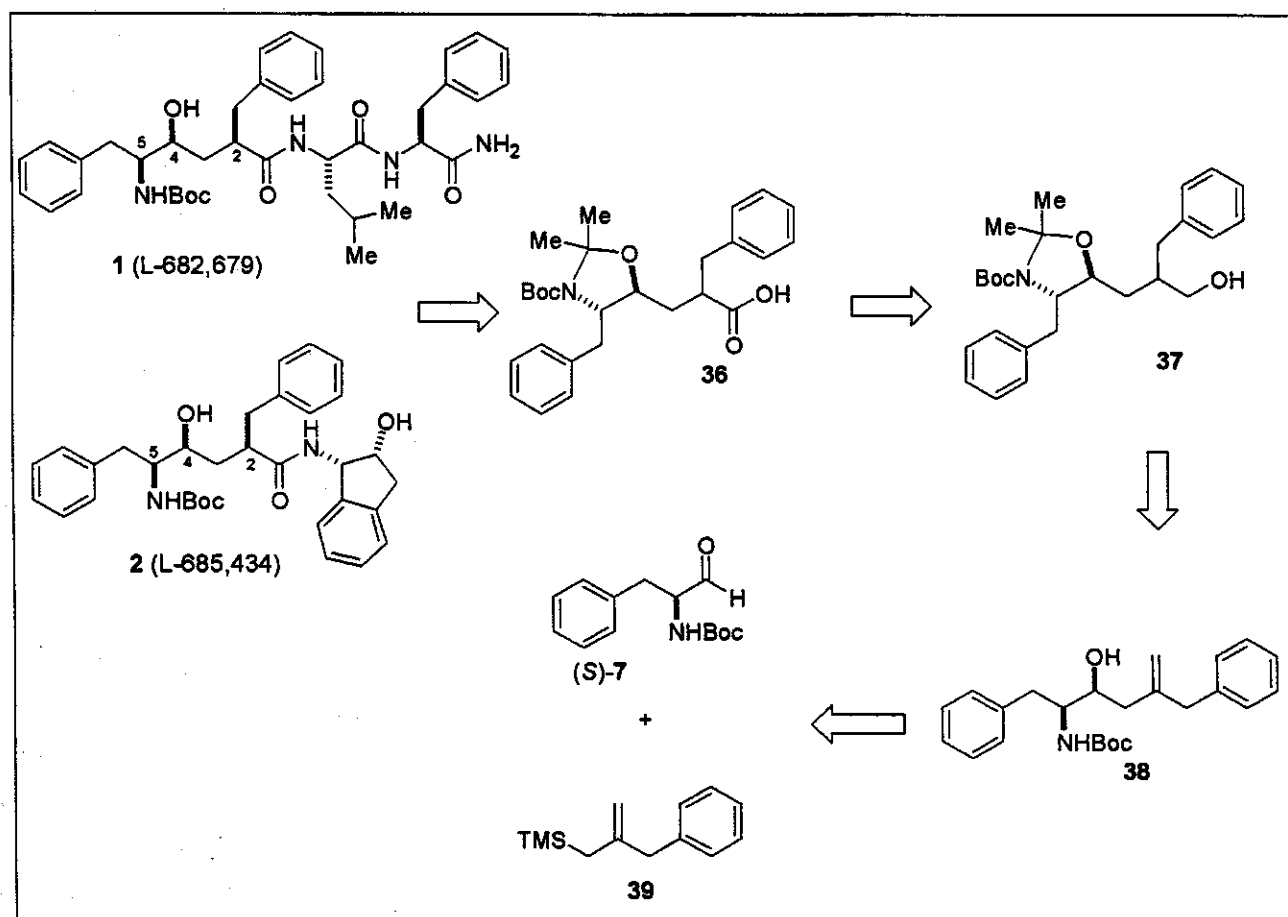
A obtenção de amino álcoois vicinais é um segmento em grande desenvolvimento e a aplicação sintética da rota escolhida vai depender da substituição bem como da estereoquímica relativa e absoluta na molécula alvo. De uma maneira geral, todas as metodologias partem de compostos enantiomericamente puros para gerar os respectivos amino álcoois com maior ou menor diastereosseletividade³⁸.

38 Para uma revisão sobre metodologias de obtenção de 1,2-aminoálcoois ver: Ferreira, E. Dissertação de Mestrado: "Adição de Aliltricloroestananos a Aldeídos Dipeptídicos" Novembro 2001, Instituto de Química-Unicamp.

3. Resultados e discussão

3.1. Preparação do ácido carboxílico 36

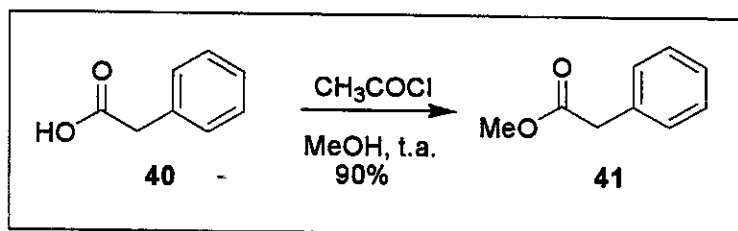
A análise retrossintética mostra que os compostos **1** e **2** podem ser preparados a partir do acoplamento peptídico entre o ácido carboxílico **36** e a amina correspondente. O ácido carboxílico **36** pode ser obtido a partir da oxidação do álcool **37** proveniente da reação de proteção do aminoálcool 1,2-*syn* **38** seguido de hidroboração da dupla ligação. A preparação do aminoálcool 1,2-*syn* **38** utiliza a reação de adição entre o alilsilano **39** e o α -aminoaldeído (*S*)-**7** conforme metodologia desenvolvida em trabalhos anteriores realizados em nosso grupo (ESQUEMA 7)³⁵⁻³⁶.



ESQUEMA 7: Análise retrossintética para a obtenção dos inibidores **1** e **2**

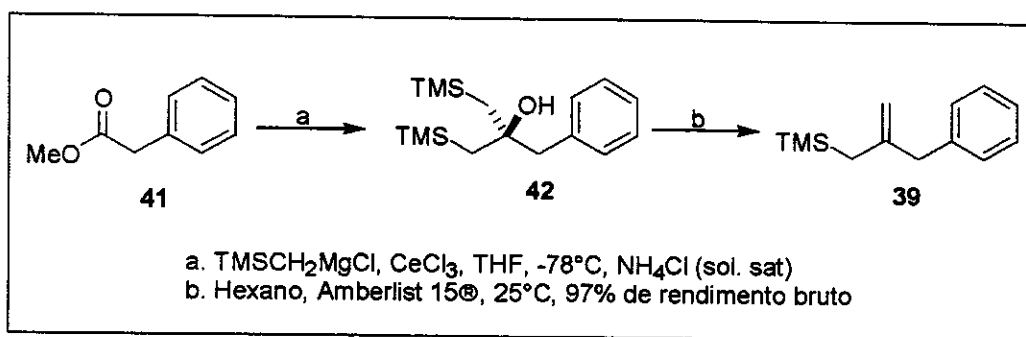
3.1.1. Preparação do alilsilano 39

A preparação do alilsilano 39 iniciou com a preparação composto fenil acetato de metila 41. Reação do ácido fenil acético 40 com solução de HCl/MeOH, (HCl foi gerado *in situ* pela adição de cloreto de acetila em MeOH) forneceu o éster fenil acetato de metila 41 em 90% de rendimento após purificação por destilação (ESQUEMA 8).



ESQUEMA 8: Preparação do éster 41

Para a obtenção do alilsilano aquiral 39 utilizou-se o método descrito por Bunnelle e Narayanan^{39a} com pequenas modificações. O tratamento do éster 41, com cloreto de metiltrimetilsililmagnésio na presença de cloreto de cério III seguido de uma olefinação de Peterson do carbinol 42 em meio ácido forneceu o alilsilano 39 em 97% de rendimento bruto (ESQUEMA 9).



ESQUEMA 9: Preparação do alilsilano 39

39 (a) Narayanan, B.A.; Bunnelle, W.H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6261. (b) Bunnelle, W.H.; Narayanan, B.A. *Org. Synth.* **1990**, 69, 89. (c) Trost, B.M.; Buch, M.; Miller, M.L. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4887. (d) Lee, T.V.; Porter, J.R.; Roden, F.S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5009. (e) Mickelson, T.J.; Koviach, J.L.; Forsyth, C.J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9617.

É conhecido que o grupo silil apresenta um efeito ativante sobre a dupla ligação, que em meio fortemente ácido pode causar a protodessililação, conduzindo ao alceno **43**, observado em alguns experimentos (FIGURA 14)⁴⁰. A fim de minimizar este problema, duas metodologias diferentes na etapa referente a olefinação de Peterson foram testadas após o tratamento com solução saturada de cloreto de amônio na conclusão da primeira etapa:

- Agitação em CH_2Cl_2 na presença de sílica-gel por cerca de 18 horas segundo a metodologia descrita por Forsyth e colaboradores^{43e}.
- Agitação em hexano na presença de resina Amberlist 15® por 4 horas.

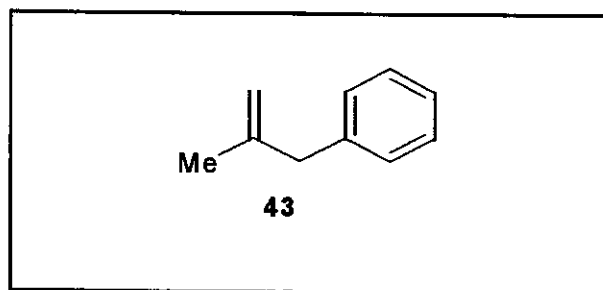


FIGURA 14: Produto de protodessililação **43**

A metodologia utilizando a resina Amberlist 15® mostrou-se mais eficiente por facilitar o tratamento da reação, uma vez que evita o uso de grandes quantidades de sílica-gel, ocorrendo de forma mais rápida e contribuindo para a diminuição da formação do produto de protodessililação **43** conforme verificado por cromatografia gasosa (FIGURA 15). A análise dos espectros de RMN-¹H, RMN-¹³C e o cromatograma obtido por CG mostraram que o alilsilano **39** poderia ser utilizado, na próxima etapa, sem prévia purificação.

40 Fleming, I.; Dunogues, J.; Smithers, R.H. *Org. React.* **1989**, 37, 57.

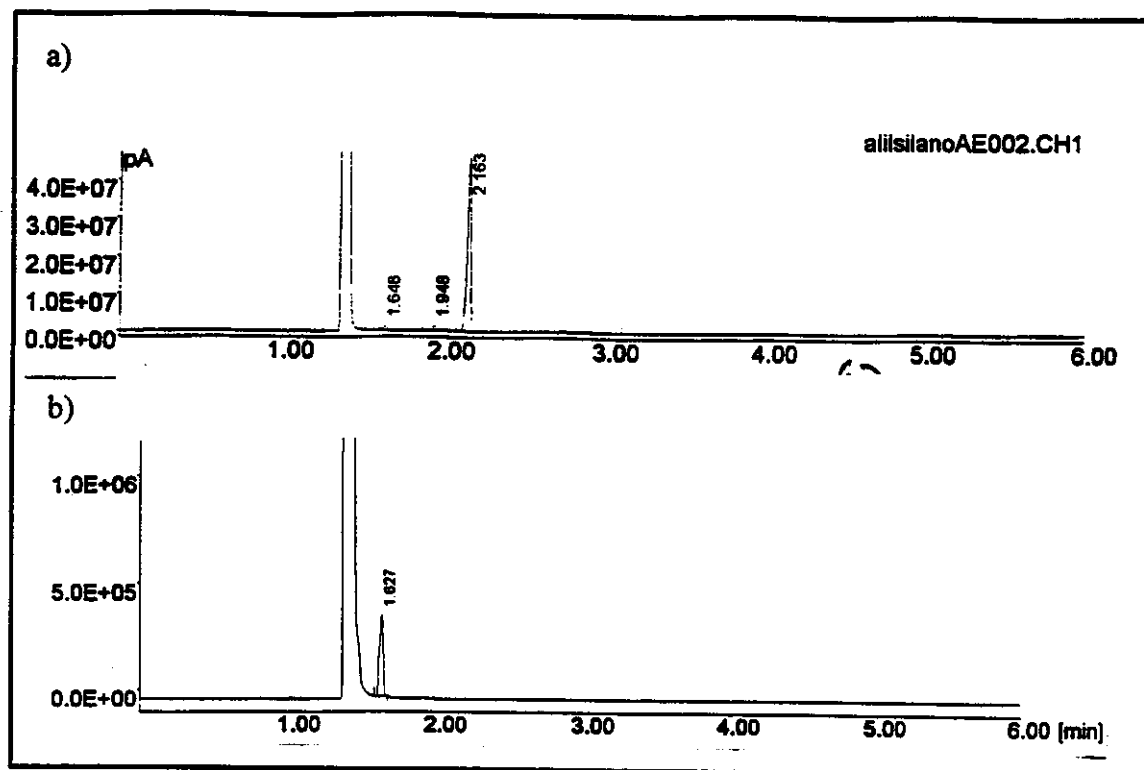


FIGURA 15: Cromatogramas de obtenção do alilsilano 39. (a) Carbinol 42 - T_R = 2,163 min. (b) Alilsilano 39 T_R = 1,627 min.

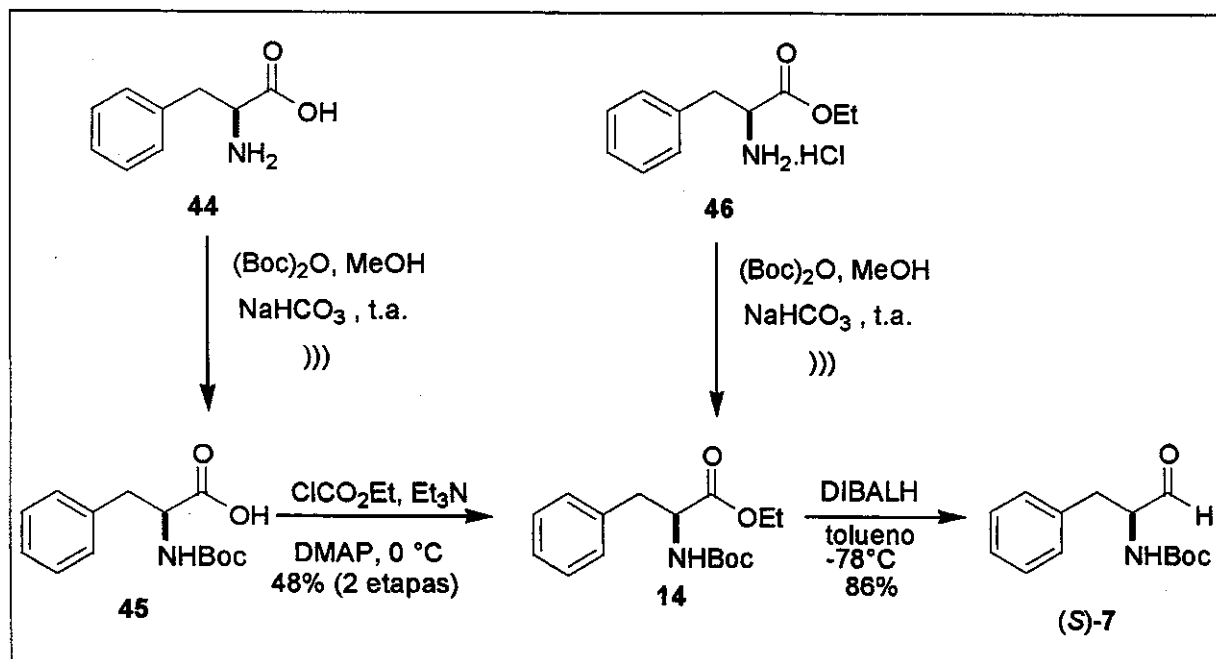
Vários problemas podem influenciar na reprodução e rendimento da obtenção do alilsilano utilizando esta metodologia, tais como, secagem do $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, preparação do reagente de Grignard e o procedimento para concluir a reação. O trabalho de Bunnelle e Narayanan^{43a} descreve que a secagem do cloreto de cério III heptaidratado é feita a 150°C, 0,1 torr por 2 horas. Segundo Evans e col.⁴¹, o aquecimento a 150°C por 12 horas a 0,03 torr, resulta em um material de composição elemental $[\text{CeCl}_3(\text{H}_2\text{O})]_n$, devendo-se considerar a presença de 1 eq. de água. O reagente de Grignard deve ser de ótima qualidade, utilizando-se cloreto de metiltrimetilsilano recém destilado. Vale ressaltar que a preparação do reagente de Grignard antes do uso mostrou-se mais eficiente do que a utilização da solução do mesmo disponível comercialmente.

3.1.2. Preparação do α -aminoaldeído (S)-7

Para a preparação do α -aminoaldeído (S)-7 foram testadas duas metodologias. A

41 Evans, W.J.; Feldman, J.D. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 4581.

primeira envolve a redução com DIBALH do éster etílico **14** (ESQUEMA 10).



ESQUEMA 10: Preparação do α -aminoaldeído (S)-7 por redução com DIBALH

Tratamento do aminoácido *L*-fenilalanina **44** com o anidrido de Boc ($(\text{Boc})_2\text{O}$) em metanol (MeOH) e banho de ultra-som, produz o composto **45** protegido no nitrogênio em bons rendimentos. Tratamento do aminoácido protegido **45** com cloroformiato de etila (ClCO_2Et), trietilamina (Et_3N) e (DMAP) produziu o N-Boc-aminoéster **14**, em um rendimento de 48% para duas etapas (proteção com Boc e esterificação). O tratamento do composto **14** com DIBALH em tolueno forneceu o α -aminoaldeído (S)-7 em 86% de rendimento⁴²⁻⁴³.

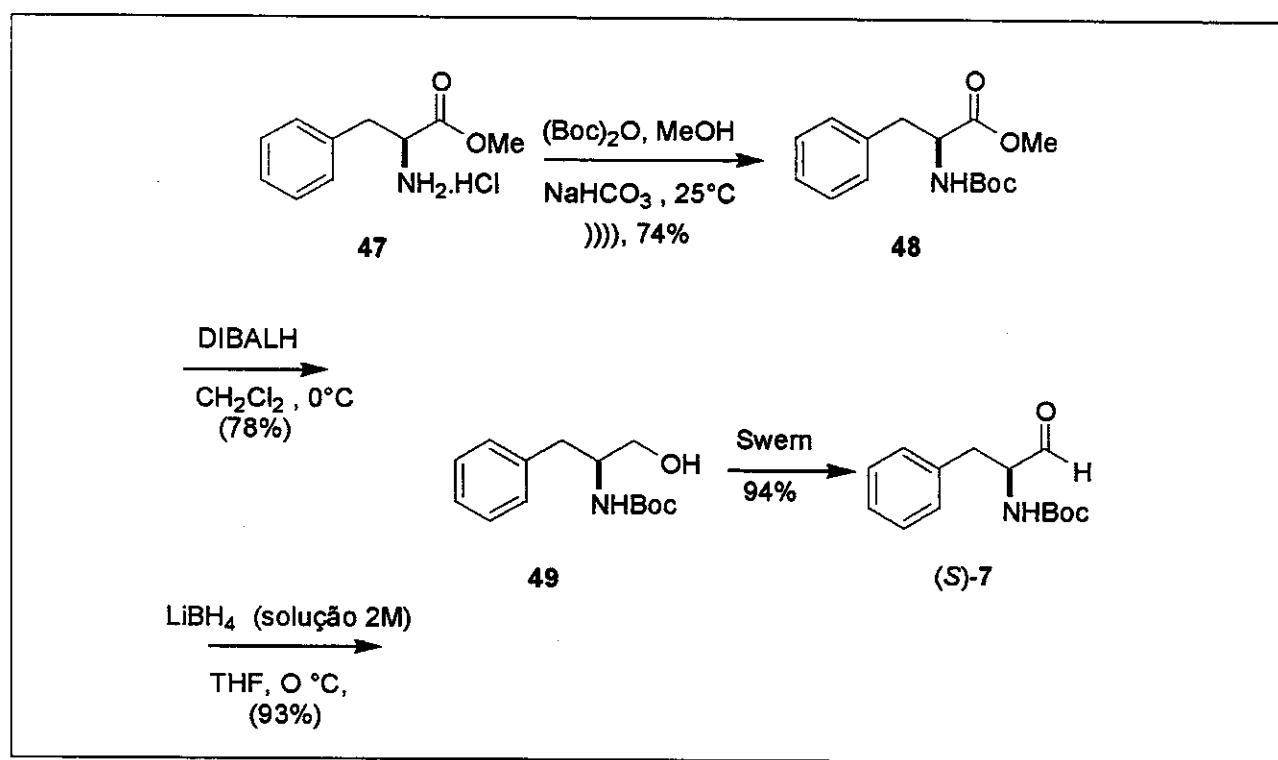
A dificuldade encontrada nesta reação está na utilização de cloroformiato de etila na etapa de esterificação do aminoácido natural *L*-fenilalanina protegido **45**. O cloroformiato de etila é facilmente hidrolizável, gerando subprodutos na reação de esterificação o que contribui para uma diminuição nos rendimentos obtidos. A redução com DIBALH do

42 (a) Golebiowski, A.; Jacobsson, U.; Jurczak, J. *Tetrahedron* **1987**, *13*, 3063. (b) Kim, S.; Kim, Y.C.; Lee, J.I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3365.

43 (a) Luly, J.R.; Dellaria, J.F.; Plattner, J.J.; Soderquist, J.L.; Yi, N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1487. (b) Rich, D.H.; Sun, E.T.; Boparai, A.S. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3624. (c) Stanfield, C.F.; Parker, J.E.; Kanellis, P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4797.

composto **14** obtido após a proteção com Boc do derivado aminoéster **46** comercial (não disponível em nosso laboratório no início do trabalho) forneceu o α -aminoaldeído (S)-**7** em bons rendimentos. Esta é, sem dúvida, a melhor opção para a preparação do α -aminoaldeído (S)-**7**.

Como metodologia alternativa para a obtenção do α -aminoaldeído (S)-**7** utilizamos a oxidação de Swern do aminoálcool **49**, obtido a partir do aminoéster metílico **48** (ESQUEMA 11).



ESQUEMA 11: Obtenção do aldeído (S)-**7**

Tratamento do aminoéster **47** com anidrido de Boc $((\text{Boc})_2\text{O})$ em metanol e banho de ultra-som, produziu o composto **48** em 74% de rendimento sendo, em seguida, submetido à duas condições de redução:

- tratamento com 4 equivalentes de DIBALH, à 0°C , obtendo-se o aminoálcool **49** em um rendimento de 78%;
- tratamento com 1 equivalente de boro hidreto de lítio, obtendo-se o composto **49** em um

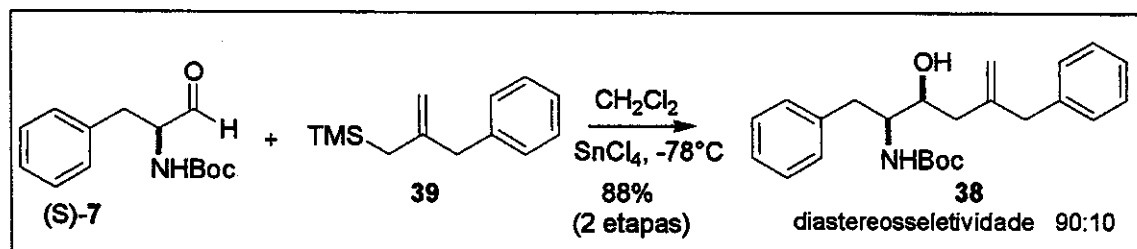
rendimento de 93%⁴⁴.

A redução com boro hidreto de lítio mostrou-se mais eficiente para a obtenção do aminoálcool **49** uma vez que a reação é extremamente limpa, o produto é obtido com um bom grau de pureza sendo necessário apenas uma filtragem rápida em sílica-gel para a purificação. aminoálcool **49** foi submetido às condições da reação de Swern fornecendo o α -aminoaldeído (S)-**7** em 94% de rendimento (ESQUEMA 11).

3.1.3. Preparação do composto **38**

A metodologia proposta no presente trabalho para a obtenção dos análogos de peptídeos envolve uma condensação de α -aminoaldeídos protegidos com aliilsilanos na presença de ácidos de Lewis.

A preparação do produto de condensação **38** entre o α -aminoaldeído (S)-**7** e o aliilsilano **39** foi realizada utilizando-se metodologia desenvolvida em trabalhos anteriores de nosso grupo (ESQUEMA 12)³⁴⁻³⁶.



ESQUEMA 12: Obtenção do produto de acoplamento **38**

A reação de condensação apresentou melhores resultados quando o aliilsilano **39** (0,5M em CH_2Cl_2) foi submetido, antes da adição do aldeído, às condições de troca de ligantes com SnCl_4 à 0°C , por um período de 2 horas, afim de que ocorra a completa troca dos ligantes^{36c}. A reação mostra uma boa seletividade (90:10) em favor do produto de adição 1,2-*syn* (*anti*-Felkin), com rendimento de 88% em duas etapas (obtenção do aldeído e condensação).

44 Fehrentz, J.A.; Castro, B. *Synthesis* 1983, 676.

Esta reação pode ser feita em escala de gramas, com o mesmo rendimento e seletividade. O controle de temperatura é importante na realização desta reação, sendo o aldeído adicionado à -78°C , temperatura que deve ser mantida durante a finalização da reação. Deixando-se a reação atingir a temperatura ambiente antes da adição de NaHCO_3 obtém-se como único produto (44% de rendimento) o composto **50** onde ocorreu a perda do grupo protetor Boc (FIGURA 16).

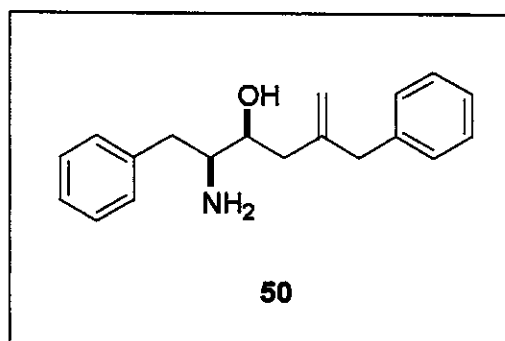


FIGURA 16: Composto obtido à temperatura ambiente na reação de adição

A seletividade observada na formação de **38** pode ser explicada por um equilíbrio entre o confômero **F** com uma ligação de hidrogênio entre a carbonila e o NH e o confômero **G**. No caso do aldeído (S)-**7** o grupo R= benzil é volumoso, o confômero **F** deve prevalecer, favorecendo o ataque pela face *Si* do aldeído e consequentemente, a formação do isômero 1,2-*syn*. O nucleófilo seleciona a face *Si* (menos impedida) formando um estado de transição de seis membros **H** onde o resíduo quiral do aldeído encontra-se em uma posição *pseudo* equatorial (FIGURA 17).

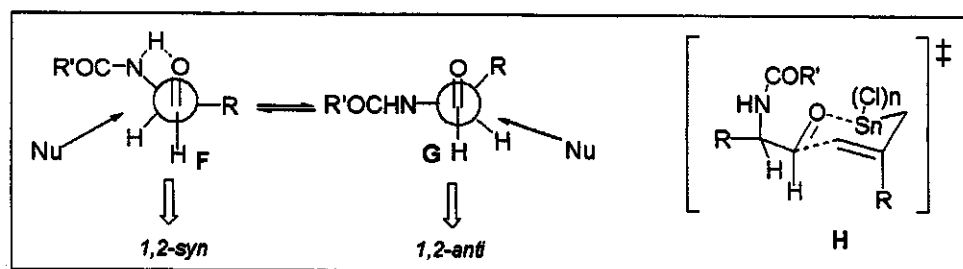


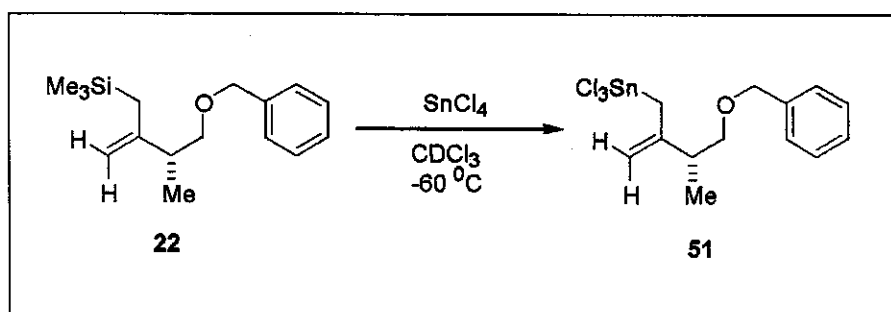
FIGURA 17: Confômeros F e G e estado de transição H na formação de 38

Os resultados obtidos anteriormente evidenciaram o fato desta reação passar pela formação de uma nova espécie mais reativa que o alilsilano, mediante uma reação de troca de ligantes. Na literatura existem poucos estudos que tratam de reações de troca de ligantes envolvendo aliltrialquilestanho e ácidos de Lewis e as únicas informações espectroscópicas sobre a reação de troca entre alilsilanos e SnCl_4 foram reportadas por Denmark e Wilson em 1988⁴⁵⁻⁴⁶.

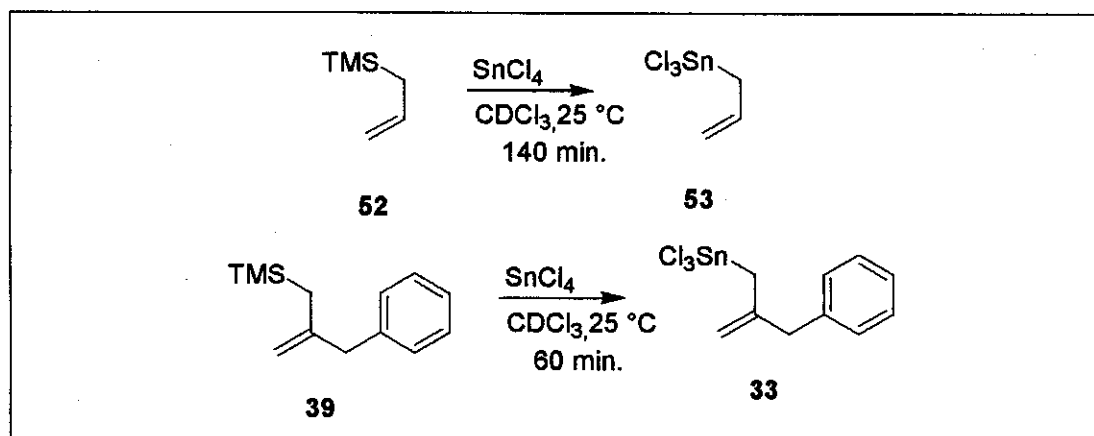
Um estudo de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{119}Sn publicado recentemente por nosso grupo^{35c}, comprovou a formação imediata de uma aliltricloroestanana intermediária 51 ocorrida na reação de troca de ligantes do alilsilano quiral 22 e SnCl_4 (ESQUEMA 13)³⁶.

45 (a) Denmark, S.E.; Wilson, T.; Willson, T.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 984. (b) Denmark, S.E.; Weber, E.J.; Wilson, T.; Willson, T.M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1053. (c) Denmark, S.E.; Almstead, N.G. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5565. (d) Denmark, S.E.; Almstead, N.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3133. (e) Naruta, Y.; Nishigaishi, Y.; Maruyama, K. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1067. (f) Almedras, P.; Gruttadauria, M.; Helliwell, M.; Thomas, E.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 2549. (g) Almedras, P.; Thomas, E.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 2561. (h) Thomas, E.J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1997**, 411.

46 Para ver a respeito de heteroátomos coordenados a átomos de estanho deficientes de elétrons: (a) Vedejs, E.; Duncan, S.M.; Haight, A.R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3046. (b) Ochiai, M.; Iwaki, S.; Nagao, Y.; Kitagawa, S.; Munakat, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4945. (c) Brawn, J.M.; Pearson, M.; Jastrzebski, J.T. B.H.; Koten, G.V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun* **1992**, 1440.

ESQUEMA 13: Formação da alilestanana **51**

A troca de ligantes (0,15M em CH_2Cl_2) ocorre instantaneamente e quantitativamente tanto à 25°C como à -60°C , fornecendo a correspondente aliltricloroestanana **51**^{35c}. O mesmo experimento realizado com aliltrimetilsilano **52** e o aliilsilano **39** e SnCl_4 (0,15M em CDCl_3) à temperatura ambiente (ESQUEMA 14), mostrou uma troca de ligantes mais lenta, sendo que a velocidade da reação sofre um acréscimo com o aumento da concentração.

ESQUEMA 14: Reação de troca de ligantes entre SnCl_4 e os aliilsilanos **39** e **52**

A presença do oxigênio em **22** é responsável pela rápida troca de ligantes mesmo a baixas temperaturas. A reação de troca de ligantes é facilitada pela coordenação do estanho a este oxigênio seguido pela clivagem da ligação silício-carbono por um íon cloreto livre^{35c}.

Alguns resultados interessantes foram obtidos quando calculou-se as energias de HOMO/LUMO e coeficientes no HOMO para o aliilsilano **22** (FIGURA 18) e para a

aliltricloroestanana intermediária **51** (FIGURA 19).

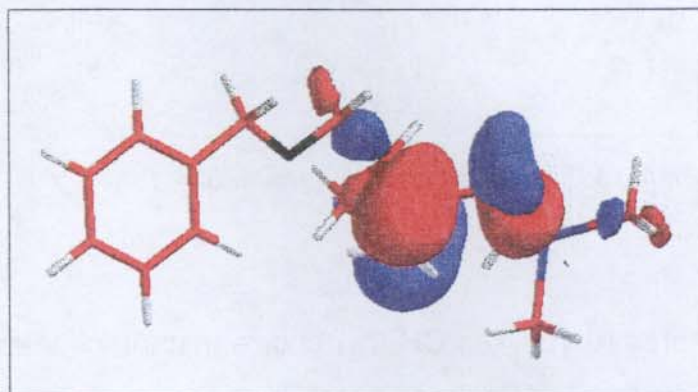


FIGURA 18: Superfície de HOMO do aliilsilano **22**.
Energia = -9,23 eV

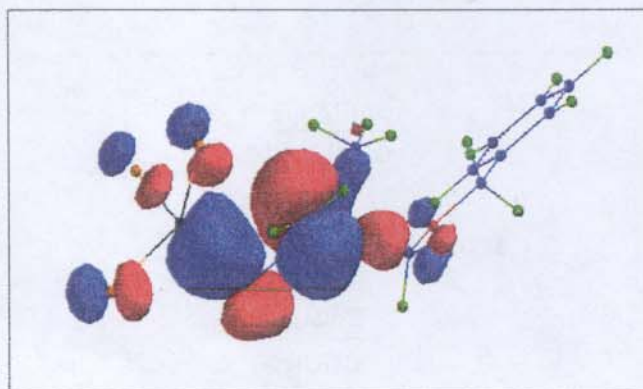


FIGURA 19: Superfície de HOMO da
aliltricloroestanana **51**. Energia = -10,87 eV

Como pode-se observar, o aliilsilano **22** possui energia de HOMO ligeiramente mais alta que a energia de HOMO da alilestanana **51**. Outro aspecto interessante são os valores de coeficientes no HOMO para os carbonos do sistemas alílico (FIGURA 20). Podemos observar que os respectivos valores de coeficientes para o sistema alílico no HOMO da alilestanana **51** são menores que os valores correspondentes para o aliilsilano **22**.

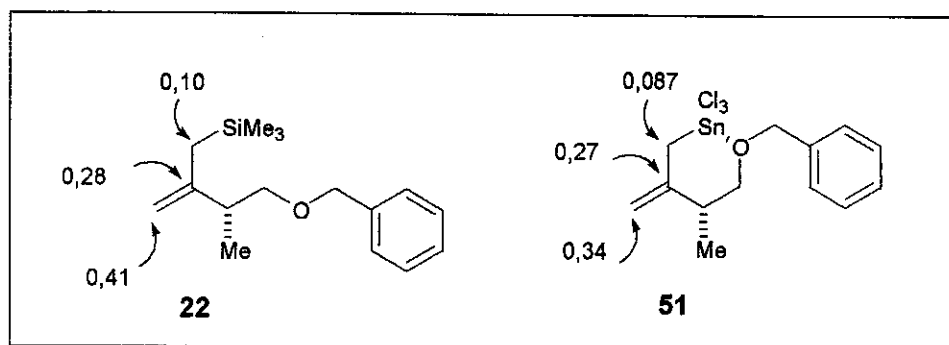


FIGURA 20: Valores de Coeficiente de HOMO para o aliilsilanos **22** e aliltricloroestannano **51**

A menor energia de HOMO e menores valores de coeficientes para a aliltricloroes **51** mostram, de certa forma, o efeito retirador de elétrons do grupo Cl₃Sn. Desta forma a estereosseletividade destas reações deve-se à interação dos aminoaldeídos com uma nova espécie formada, a aliltricloroestannano, na reação entre o aliilsilano e SnCl₄. A nova espécie reativa possui o átomo de estanho deficiente de elétrons e por isso facilita a quelação intramolecular com o grupo –OBn e a quelação intermolecular com o oxigênio do aldeído. Na coordenação intramolecular, a aliltricloroestannano **51** deixa uma das faces mais impedidas sendo o elemento chave determinante para a diastereosseletividade observada.

No caso da adição do α -aminoaldeído (S)- **7** e o aliilsilano **39**, a seletividade também deve ser justificada pela formação da aliltricloroestannano **33**, apesar de a troca de ligantes ocorrer de forma mais lenta devido a ausência da quelação intramolecular no aliilsilano **39**, ocorrendo apenas a quelação intermolecular com o oxigênio do α -aminoaldeído (S)-**7**.

Os cálculos de energia de HOMO para o aliilsilano **52** (FIGURA 21) e para a aliltricloroestannano **53** (FIGURA 22) mostram que o aliilsilano **52** possui energia de HOMO ligeiramente mais alta que a energia de HOMO da aliltricloroestannano **53**, fato que também deve ser esperado para o aliilsilano **39** e aliltricloroestannano **33**.

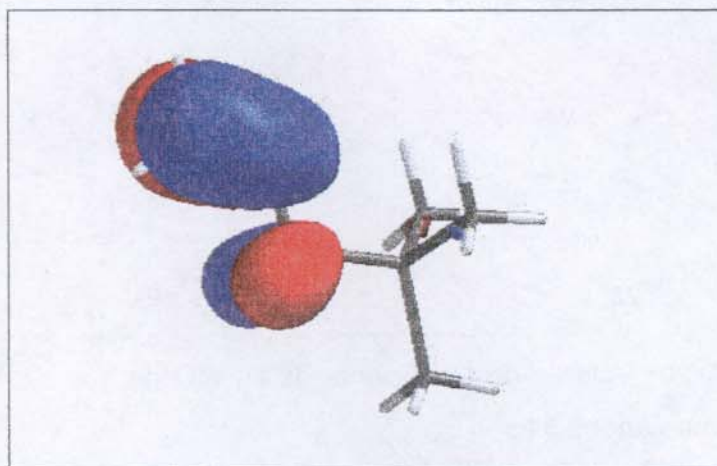


FIGURA 21: Superfície de HOMO do alilsilano 52.
Energia = -9,87 eV

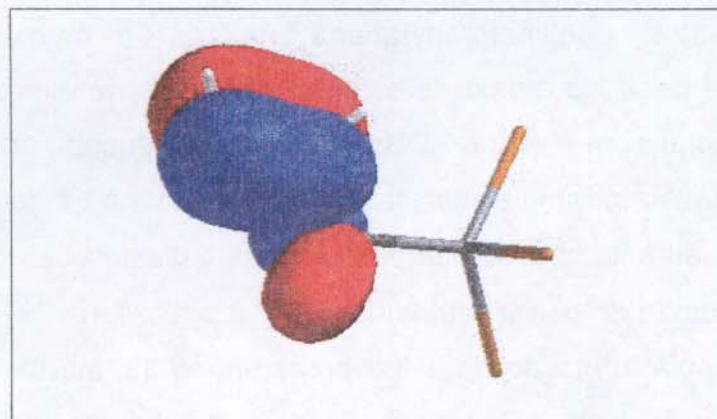
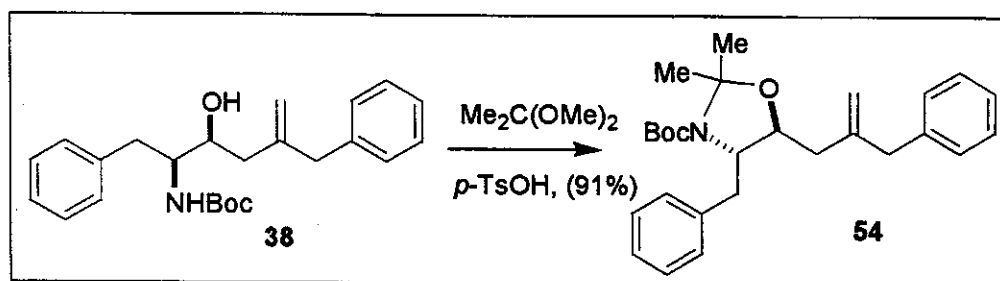


FIGURA 22: Superfície de HOMO da
aliltriclouroestannana 53. Energia = -10,77 eV

Baseando-se nos valores de energia de HOMO, seria esperado uma maior reatividade do alilsilanos frente à aliltriclouroestannanas o que não ocorre, uma vez que alilsilanos não reagem com α -aminoaldeídos, sendo necessário a presença de ácido de Lewis para que a reação ocorra. A maior reatividade das aliltriclouroestannanas se deve à formação de um estado de transição cíclico onde o átomo de estanho deficiente de elétrons, funciona como um ácido de Lewis, diminuindo a energia do LUMO e permitindo que a reação ocorra.

3.1.4. Preparação do acetonídeo 54

Com o objetivo de determinar a estereoquímica relativa e seguir na rota sintética, o composto **38** foi protegido na forma do acetonídeo **54**^{33b}. O tratamento do composto **38** com 2,2-dimetoxipropano e quantidade catalítica de ácido *p*-toluenosulfônico por 48 horas forneceu o acetonídeo **54** com um rendimento de 91% após purificação por coluna cromatográfica (ESQUEMA 15).



ESQUEMA 15: Obtenção do acetonídeo 54

A caracterização por RMN-¹H do acetonídeo **54** é dificultada pela presença de rotâmeros o que causa um alargamento dos sinais obtidos. Segundo Benedetti e colaboradores⁴⁷ as constantes de acoplamento para os hidrogênios ligados ao anel de acetonídeos de 5 membros apresentam valores diferentes para os isômeros *cis* e *trans*. Neste caso, o valor da constante de acoplamento entre hidrogênios vicinais para os acetonídeos *trans* é de 1,1-4,9Hz enquanto que para acetonídeos *cis* o valor da constante de acoplamento varia entre 4,6 - 6,0Hz (FIGURA 23).

47 Benedetti, F.; Miertus, S.; Norbedo, S. Tossi, A.; Zlatoidky, P. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 9348.

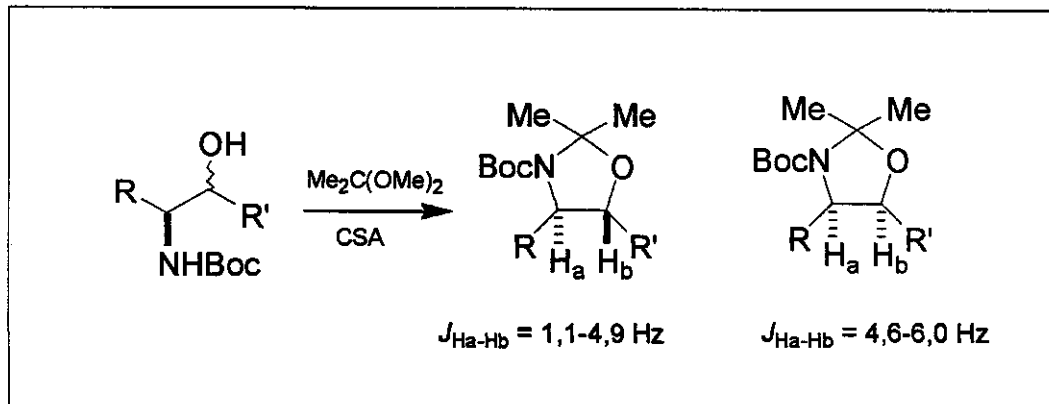


FIGURA 23: Dados de constantes de acoplamento para acetonídeos cis e trans⁴⁷

Uma análise mais aprofundada do espectro de RMN- ^1H realizado à alta temperatura (60°C em CDCl_3) permitiu o cálculo das constantes de acoplamento entre os hidrogênios H_a e H_b do acetonídeo **54** (FIGURA 24). O sinal referente ao hidrogênio H_a apresenta-se como um duplo duplo dubleto em 4,18ppm, com constantes de acoplamento de 4,0Hz, 5,9Hz e 7,3Hz. O acoplamento entre os hidrogênios do anel é de 4,0Hz, correspondendo ao acetonídeo *trans* e confirmando a estereoquímica relativa 1,2-*syn* ($\text{H}_a - \text{H}_b$) para o produto de adição **38**.

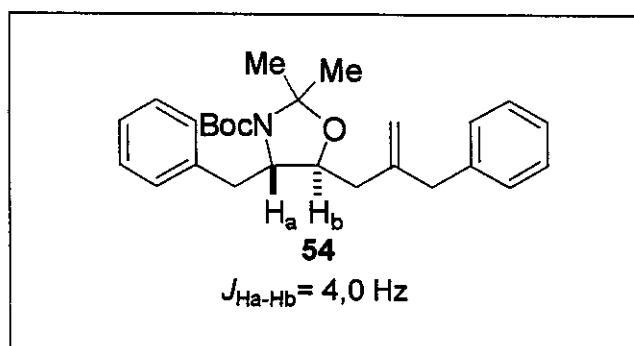
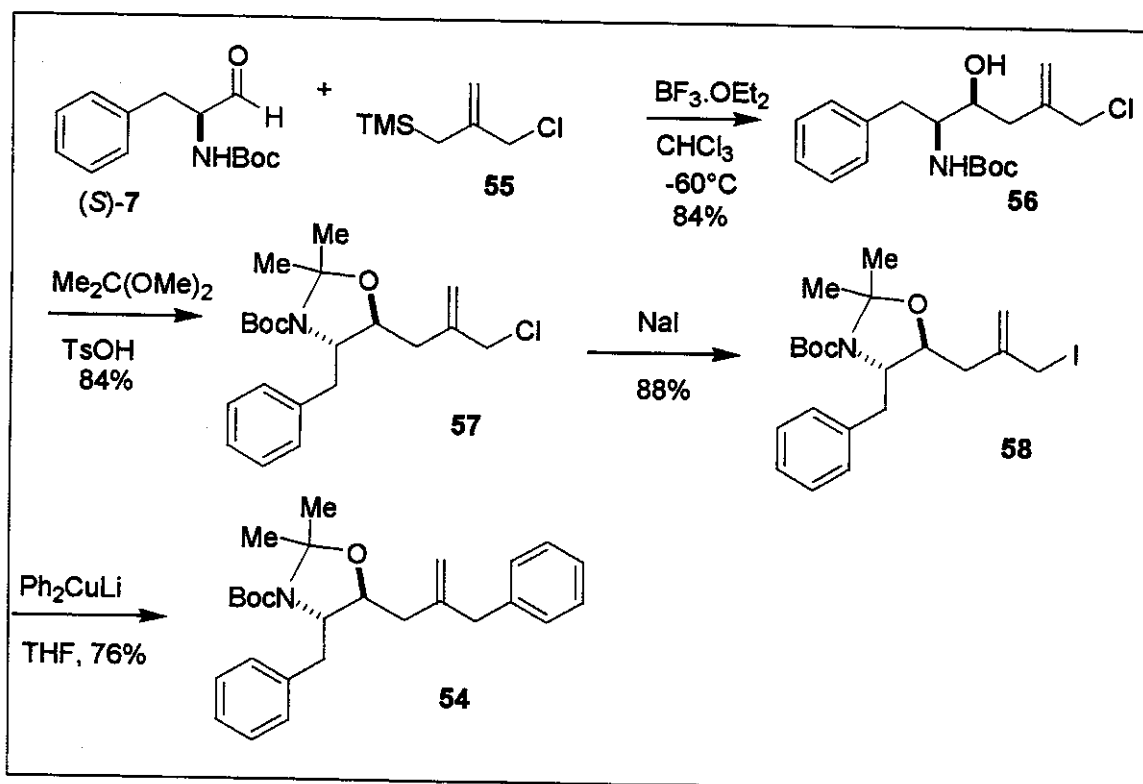


FIGURA 24: Constante de acoplamento obtida para H_a e H_b no composto **54**

O acetonídeo **54** também foi preparado por Taddei e colaboradores utilizando uma rota diferente (4 etapas-47% de rendimento total) da adotada neste trabalho (2 etapas - 75%

de rendimento total), a partir dos respectivos acoplamentos com o aldeído (S)-7 (ESQUEMA 16).

Nesta rota o aldeído (S)-7 foi tratado com o composto comercial 2-(cloro-metil)-3-(trimetilsilil)-1-propeno **55** na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ fornecendo o álcool **56** em 86% de rendimento. O composto **56** foi protegido na forma do acetonídeo **57** e em seguida convertido para o iodeto **58** pelo tratamento com iodeto de sódio em acetona em um rendimento de 88%. Finalmente a porção direita do dipeptídeo foi introduzida por um ataque nucleofílico ao iodeto alílico com difenilcuprato de lítio fornecendo o acetonídeo **54** em 76% de rendimento (ESQUEMA 16)^{33b}.



ESQUEMA 16: Rota desenvolvida por Taddei e colaboradores^{33b} para a obtenção do acetonídeo **54**

Para a determinação da configuração absoluta no novo estereocentro gerado, Taddei utilizou-se da análise dos dados de $\text{RMN-}^1\text{H}$ dos correspondentes ésteres dos ácidos de Mosher (R)-MTPA e (S)-MTPA derivados de **56** (). A comparação entre os dados obtidos

para os dois isômeros levou a atribuição da configuração *S* em C-4. Como a configuração absoluta em C-5 já era conhecida, uma vez que este centro é proveniente do α -aminoaldeído (*S*)-7, a estereoquímica relativa 1,2-*syn* foi atribuída a **56**. Nas reações seguintes, a estereoquímica relativa não foi verificada novamente ().

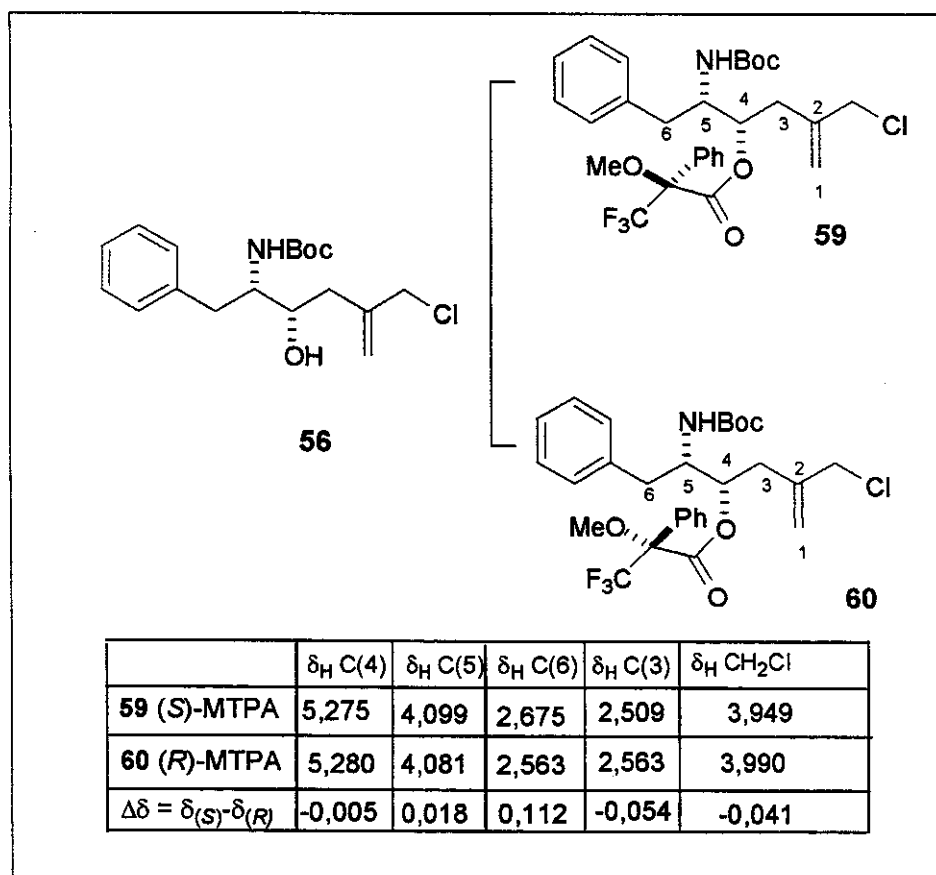


FIGURA 25: Determinação da configuração absoluta em C-4 realizada por Taddei e colaboradores^{33b}

Nossos dados de RMN- ^1H e de RMN- ^{13}C , quando comparados aos descritos por Taddei^{33b}, apresentam pequenas diferenças e algumas discrepâncias (Tabela 1 e Tabela 2). Por exemplo, encontramos para os carbonos (CH) ligados ao nitrogênio e ao oxigênio um deslocamento químico de 63,3 e 77,8 ppm, respectivamente, enquanto que os dados descritos no artigo de Taddei^{33b} não apresentam nenhum carbono nesta região além do fato

de estarem faltando dois carbonos na região de aromáticos (Tabela 2).

Dados obtidos - acetônio 54	Dados descritos por Taddei - acetônio 54
RMN- ¹ H (300MHz, CDCl ₃ , 60°C) (ppm)	RMN- ¹ H (200MHz, CDCl ₃) (ppm)
1,50 (sl, 3H)	1,51 (s, 3H)
1,64 (s, 9H)	1,53 (s, 9H)
1,69 (s, 3H)	1,58 (s, 3H)
2,06 (dd, 1H, J = 5,9 e 14,3Hz)	2,0 (m, 1H)
2,22 (dd, 1H, J = 7,3 e 14,3Hz)	2,6 (m, 1H)
2,84-2,92 (m, 1H)	2,75 (m, 1H)
3,22 (sl, 2H)	3,08 (m, 2H)
3,30 (dd, 1H, J = 3,1 e 12,9Hz)	3,20 (m, 1H)
3,91-3,97 (m, 1H)	3,81 (m, 1H)
4,18 (ddd, 1H, J = 4,0, 5,9 e 7,3Hz)	4,08 (m, 1H)
4,80 (s, 2H)	4,70 (m, 2H)
7,11 (d, 2H, J = 6,6Hz)	7,1-7,2 (m, 10H)
7,25-7,39 (m, 8H)	

Tabela 1: Comparação entre os dados de RMN-¹H obtidos e os descritos por Taddei^{33b} para o composto 54

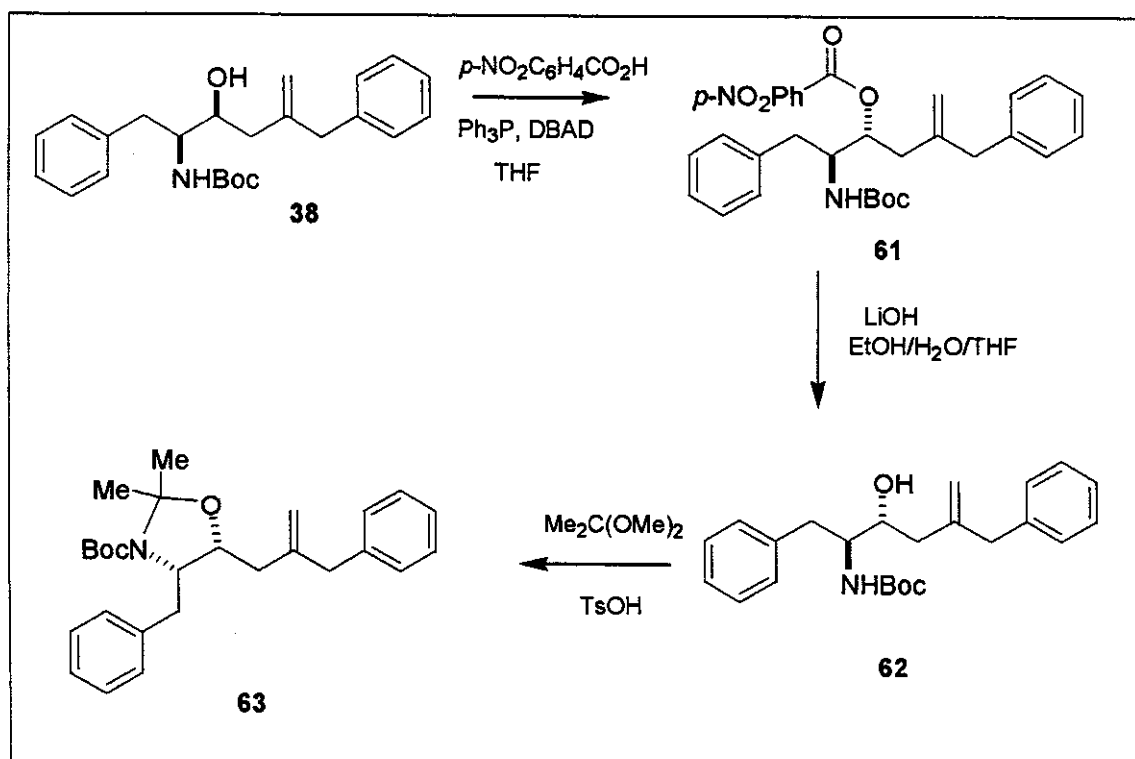
Dados obtidos - acetônio 54		Dados descritos por Taddei-acetônio 54	
RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 75 MHz, 60°C)		RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 50 MHz)	
27,2 (CH ₃)	126,2 (CH)	24,4	127,9
28,4 (CH ₃)	126,6 (CH)	27,9	129,8
28,6 (CH ₃)	128,4 (CH)	29,1	130,2
35,1 (CH ₂)	128,6 (CH)	38,4	130,7
40,9 (CH ₂)	129,1 (CH)	38,6	139,7
42,8 (CH ₂)	129,8 (CH)	39,9	141,3
63,3 (CH)	138,2 (C _o)	48,4	141,9
77,8 (CH)	139,5 (C _o)	48,9	156,7
80,0 (C _o)	145,3 (C _o)	80,2	-
94,3 (C _o)	152,3 (C _o)	94,3	-
114,2 (CH ₂)	-	117,6	-

Tabela 2: Comparação entre os dados de RMN-¹³C obtidos e os descritos por Taddei^{33b} para o

composto **54**

3.1.5. Preparação do acetonídeo *cis* **63**

Devido as diferenças entre os valores encontrados por nós e os descritos por Taddei⁵⁴ para o composto **54**, resolvemos preparar o acetonídeo *cis* **63** e desta forma comparar os espectros e os valores de constante de acoplamento obtidas (ESQUEMA 17).



ESQUEMA 17: Rota proposta para a preparação do composto **63**

Para a preparação do acetonídeo *cis* **63** foi necessário a inversão da estereoquímica da hidroxila no composto **38**, sendo a estratégia utilizada baseada na reação de Mitsunobu, seguida de hidrólise do éster intermediário **61**.

Desde sua introdução em 1967, a reação de Mitsunobu vêm sendo utilizada para a refuncionalização de álcoois e em particular inversão de sua configuração. Em geral este método é eficaz para uma variedade de substratos, proporcionando produtos com inversão

da configuração em bons rendimentos e em condições essencialmente neutras (PPh_3 , $\text{EtO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{Et}$, RCO_2H)⁴⁸.

Este tipo de reação tem mostrado ser sensível ao ambiente estérico do álcool, com álcoois primários reagindo preferencialmente em relação à substratos secundários. Da mesma forma que esta seletividade pode ser utilizada como uma vantagem, as inversões de álcoois congestionados utilizando-se o protocolo tradicional de Mitsunobu são problemáticas, tipicamente resultando em baixos rendimentos ou recuperação do material de partida⁴⁹.

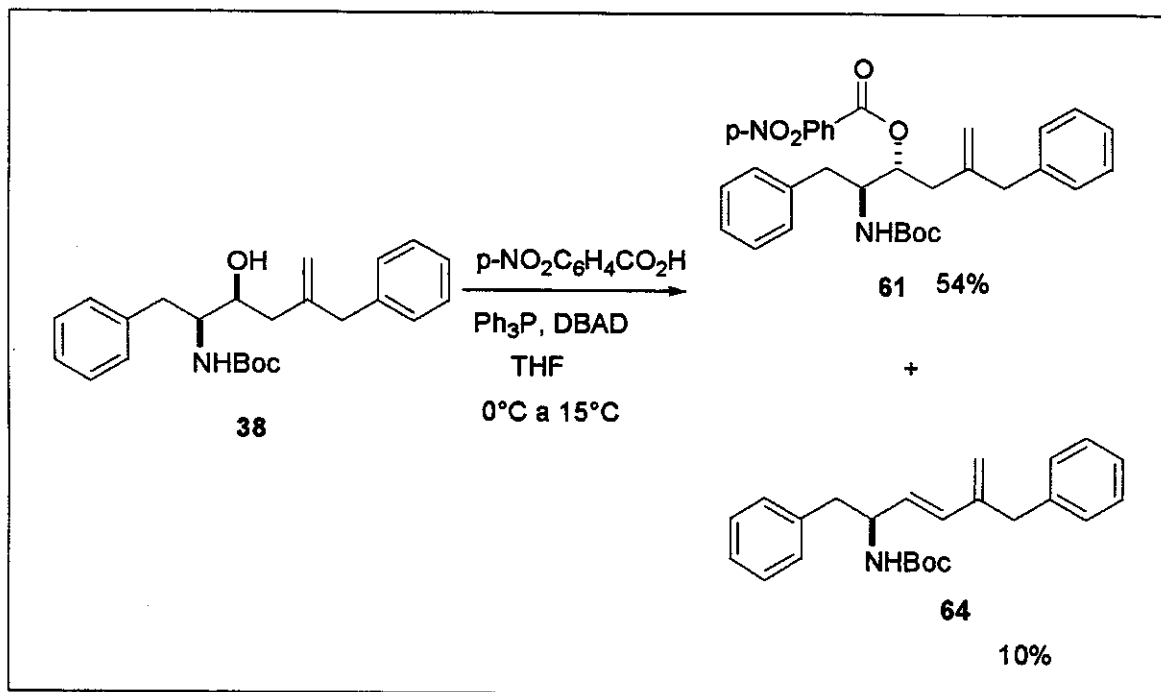
Existem atualmente na literatura várias modificações da reação de Mitsunobu a fim de se realizar inversões de configuração em álcoois impedidos⁵⁰. O procedimento que utilizamos consiste na troca do componente acídico do sistema, utilizando-se ácido *p*-nitro benzóico ao invés de ácido benzóico comumente utilizado, uma vez que este ácido tem mostrado ser particularmente eficaz em reações com álcoois estereamente congestionados. Este resultado mostra uma relação entre a constante de dissociação do ácido e a eficácia da reação com espécies mais acídicas geralmente fornecendo maiores rendimentos de produto de inversão^{50a}.

Outra modificação realizada foi o uso de DBAD (di-*tert*-butil azodicarboxilato) ao invés de DEAD (dietil azodicarboxilato). Esta modificação foi realizada devido ao fato de ser o composto DBAD de mais fácil manipulação do que o DEAD (ESQUEMA 18).

48 Mitsunobu, O. *Synthesis* **1987**, 1.

49 Bose, A.K.; Lal, B.; Hoffman, W.A.; Manhas, M.S. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1619.

50 (a) Martin, S.F.; Dodge, J.A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 31, 3017. (b) Saïah, M.; Bessodes, M.; Antonakis, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4317. (c) Coleman, R.S. Grant, E.B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8341.



ESQUEMA 18: Reação de Mitsunobu

Tratamento do composto **38** com PPh_3 , ácido p -nitrobenzóico em THF, seguido da adição lenta de DBAD (solução em THF), forneceu o éster p -nitrobenzóico **61** em 54% de rendimento e o dieno **64** (10%), sendo recuperado parte do material de partida (25%). A purificação da reação mostrou-se trabalhosa, uma vez que utiliza-se um grande excesso de reagentes (10 equivalentes).

Outro problema enfrentado neste tipo de reação é a competição existente entre a substituição e a eliminação. No caso do nosso substrato, a eliminação do grupo éster é um problema devido ao fato de que o produto gerado tratar-se de um dieno conjugado, composto **64** (ESQUEMA 18), favorecendo a eliminação.

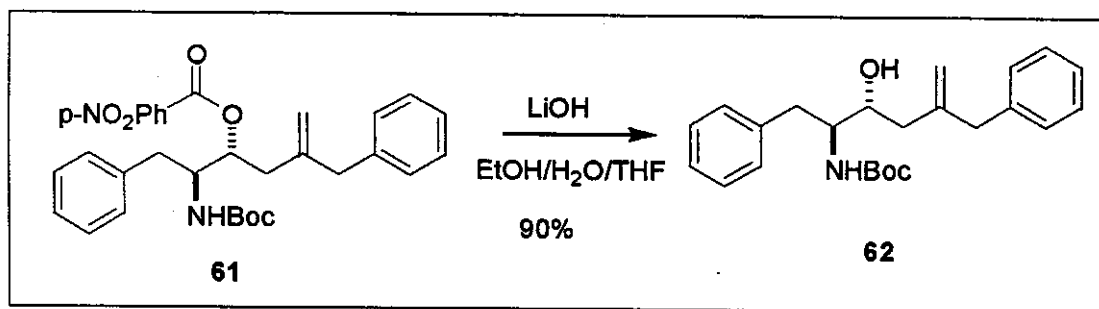
Pela análise do espectro de RMN- ^1H verificou-se a formação do composto **64** apenas com a dupla ligação com geometria *E* uma vez que a constante de acoplamento encontrada entre os hidrogênios da dupla ligação foi de 15,8Hz, valor característico de hidrogênios em dupla *trans*⁵¹. Foi testado também o procedimento à baixa temperatura (-15°C) descrito por

51 Silverstein, R.M.; Bassler, G.C.; Morrill, T.C. "Spectrometric Identification of Organic Compounds", 1991, 5ªEd., John Wiley & Sons, Inc., 165.

Colleman e colaboradores^{50c} mas a reação mostrou-se extremamente lenta, com um rendimento de cerca de 25% do produto de inversão, sendo recuperado a maior parte do material de partida, não observando-se o produto de eliminação **64**. A melhor condição obtida foi a adição de DBAD à 0°C, mantendo-se a reação por 24 horas em uma temperatura de cerca de 15°C. Esta condição fornece uma reação mais limpa, de mais fácil purificação e com a presença de produto de eliminação **64** na faixa de 10%.

É difícil estabelecer qual será a melhor condição para a realização da reação, uma vez que seu mecanismo ainda é bastante discutido, com algumas divergências de opinião em relação à identidade e estabilidade dos intermediários de reação⁵². Existe uma grande variação no comportamento da reação de substrato para substrato dependendo da condição utilizada, o que torna imprevisível o resultado a ser obtido.

O composto **62** foi preparado a partir da hidrólise do éster *p*-nitro benzóico **61**, utilizando-se LiOH em uma mistura de solventes EtOH/H₂O/THF na proporção de 2:1:2, segundo procedimento descrito na literatura para compostos similares, com um rendimento de 90%, após purificação por recristalização (ESQUEMA 19)⁵³.



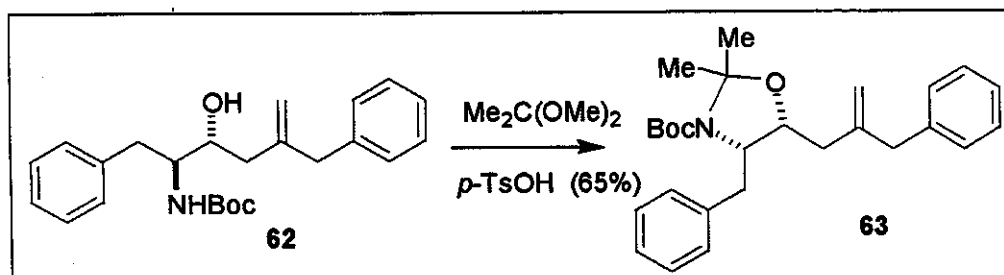
ESQUEMA 19: Preparação do composto **62**

O composto **62** foi finalmente protegido na forma do acetonídeo pelo tratamento com 2,2-dimetoxipropano e quantidade catalítica de ácido *p*-toluenossulfônico por 72 horas,

52 (a) Varasi, M.; Walker, K.A.M.; Maddox, M.L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4235. (b) Jenkis, I.D.; Camp, D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3045. (c) Hughes, D.L.; Reamer, R.A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2967 (d) Ahn, C.; Correia, R.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1751.

53 Zuccarello, G.; Bouzide, A.; Kvarnström, I.; Niklassom, G.; Svensson, S.C.T.; Brisander, M.; Danielsson, H.; Nillroth, U.; Karlén, A.; Hallberg, A.; Classon, B.; Samuelsson, B. *J. Org. Chem.* **1998**, *15*, 4888.

fornecendo o acetonídeo **63** com um rendimento de 65% após purificação por coluna cromatográfica (ESQUEMA 20).



ESQUEMA 20: Obtenção do acetonídeo **63**

Após análise do espectro de RMN- ^1H à 60°C , a constante de acoplamento encontrada entre os hidrogênios H_a e H_b foi de 4,8 Hz (FIGURA 26), valor que se encontra no limite entre os dados descritos na literatura para oxazolidinas *cis* e *trans*. A comparação dos espectros referentes aos dois acetonídeos (compostos **54** e **63**) mostram tratar-se de compostos distintos, mas devido a proximidade dos valores de constante de acoplamento encontrados para os dois acetonídeos, resolvemos investigar outros dados para a confirmação da estereoquímica relativa do composto **63** como sendo um acetonídeo *cis*.

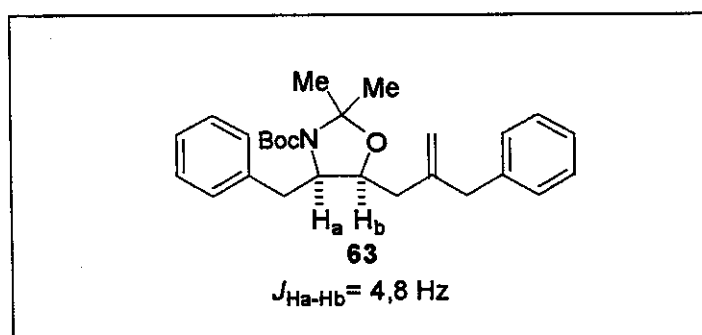


FIGURA 26: Constante de acoplamento obtida para H_a e H_b no composto **63**

Da mesma forma que o acetonídeo *trans* **54**, o composto **63** apresentou sinais largos no espectro de RMN- ^1H obtido à temperatura ambiente sendo necessário que a análise

fosse realizada à 60°C. A presença de rotâmeros foi confirmada durante a análise dos espectros de RMN- ^{13}C obtidos à temperatura ambiente e à 60°C. Observou-se alguns dos sinais duplicados no espectro e em diferentes proporções, o que mostra existir uma forma preferencial entre os rotâmeros (FIGURA 27).

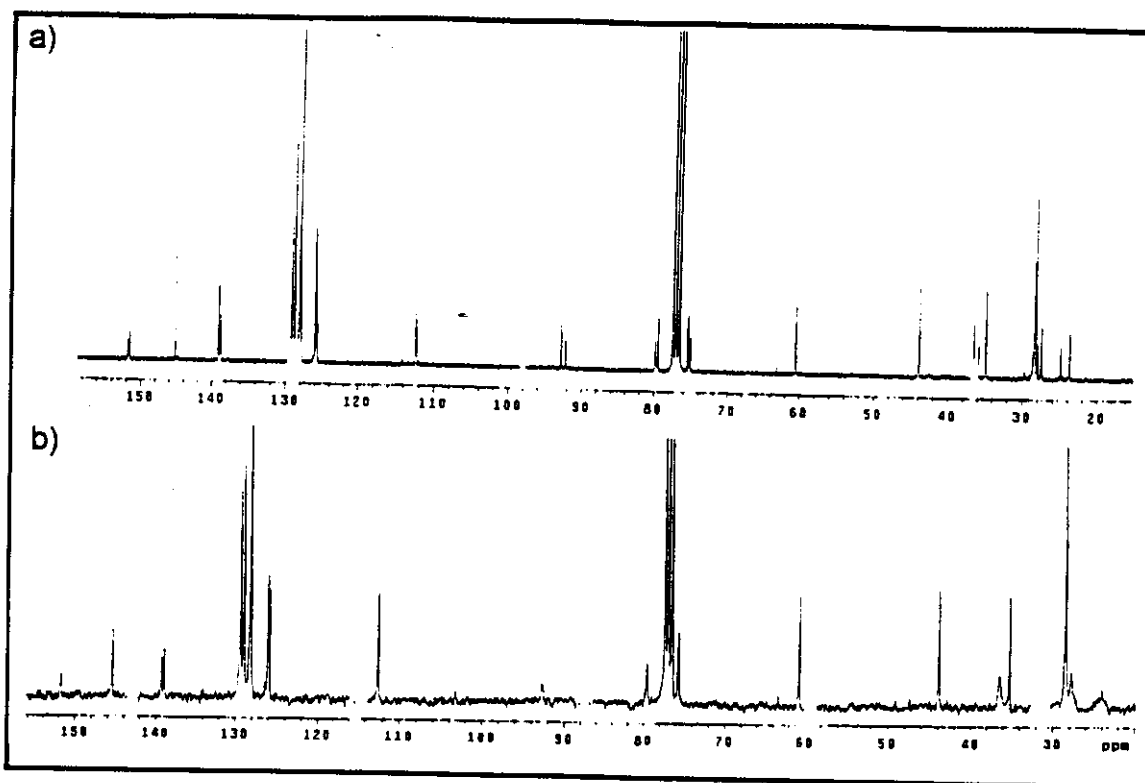


FIGURA 27: Espectro de RMN- ^{13}C obtido para o acetonídeo *cis* 63 à temperatura ambiente (a) e à 60°C (b)

Os dados de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C obtidos para o acetonídeo *cis* 63 (Tabela 3 e Tabela 4) foram comparados como os dados descritos por Taddei^{33b} para verificar se as diferenças entre os nossos dados e os descritos poderiam ser provenientes de um erro na determinação do acetonídeo (*cis* ou *trans*). Novamente encontramos o deslocamento químico para os carbonos (CH) ligados ao nitrogênio e ao oxigênio em uma região onde não encontra-se descrito por Taddei^{33b} nenhum carbono (60,8 e 75,8 ppm, respectivamente).

Dados obtidos - acetônio 63	Dados descritos por Taddei - acetônio 54
RMN- ¹ H (300MHz, CDCl ₃ , 60°C) (ppm)	RMN- ¹ H (200MHz, CDCl ₃) (ppm)
1,34 (sl, 9H)	1,51 (s, 3H)
1,51 (sl, 3H)	1,53 (s, 9H)
1,58 (sl, 3H)	1,58 (s, 3H)
2,02 (dd, 1H, J = 4,0 e 15,9Hz)	2,0 (m, 1H)
2,29 (dd, 1H, J = 8,2 e 15,9Hz)	2,6 (m, 1H)
2,78 (dl, 1H, J = 6,6Hz)	2,75 (m, 1H)
3,28 (s, 2H)	3,08 (m, 2H)
4,03-4,16 (m, 1H)	3,20 (m, 1H)
4,21 (ddd, 1H, J = 4,0, 4,8 e 8,2Hz)	3,81 (m, 1H)
4,79 (s, 1H)	4,08 (m, 1H)
4,84 (s, 1H)	4,70 (m, 2H)
7,02-7,18 (m, 10H)	7,1-7,2 (m, 10H)

Tabela 3: Comparação entre os dados de RMN-¹H obtidos para o composto 63 e os descritos por Taddei^{33b} para o composto 54^{33c}

Dados obtidos - acetônio 63		Dados descritos por Taddei - acetônio 54	
RMN- ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃ , 60°C) (ppm)		RMN- ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) (ppm)	
24,1 (CH ₃)	125,9 (CH)	24,4	127,9
27,8 (CH ₃)	126,1 (CH)	27,9	129,8
28,5 (CH ₃)	127,0 (CH)	29,1	130,2
35,2 (CH ₂)	128,2 (CH)	38,4	130,7
36,5 (CH ₂)	129,0 (CH)	38,6	139,7
44,0 (CH ₂)	129,4 (CH)	39,9	141,3
60,8 (CH)	139,0 (C ₀)	48,4	141,9
75,8 (CH)	139,3 (C ₀)	48,9	156,7
79,6 (C ₀)	145,5 (C ₀)	80,2	-
92,7 (C ₀)	151,8 (C ₀)	94,3	-
112,5 (CH ₂)	-	117,6	-

Tabela 4: Comparação entre os dados de RMN-¹³C obtidos e os descritos por Taddei^{33c} para o composto 54

Uma alternativa ao uso dos dados obtidos com os acetônídeos **54** e **63** para confirmar a estereoquímica relativa de **38** e **62** é a utilização dos dados obtidos nos espectros de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C dos últimos. Baseado no modelo descrito por Heathcock para dióis e hidroxiketonas, estes amino álcoois consistem em sistemas ligados intramolecularmente por ligações de hidrogênio, tornando o ambiente estereo dos dois diastereoisômeros distintos, o que ocasiona um efeito de proteção-desproteção diferenciado nos isômeros 1,2-*anti* e 1,2-*syn* devido à interações dos raios de van der Waals dos substituintes ⁵⁴⁻⁵⁵.

Analisando-se os espectros de RMN- ^{13}C dos compostos **38** e **62**, associado à experimentos de HETCOR e COSY para uma atribuição mais precisa dos sinais, verificamos algumas diferenças para os dois diastereoisômeros (FIGURA 28).

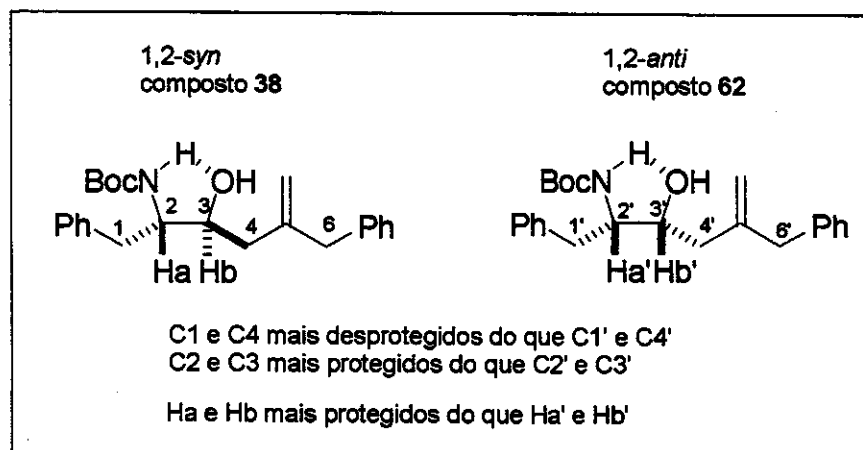


FIGURA 28: Efeitos observados devido à ligação de hidrogênio provavelmente presentes nos compostos **38** e **62**.

Foi verificado uma desproteção nos carbonos C1 e C4 no composto **38** quando comparado aos deslocamentos químicos observados para C1' e C4' no composto **62**. Um efeito de proteção foi observado tanto para os carbonos C2 e C3 como para os hidrogênios Ha e Hb no composto 1,2-*syn* em relação aos deslocamentos químicos observados para o isômero 1,2-*anti* (Tabela 5). Este efeito de proteção se deve a uma polarização da ligação

54 Pace, R.D.; Kabalka, G.W. *J. Org.Chem.*1995, 15, 4838.

55 Heathcock, C.H.; Pirrung, M.C.; Sohn, J.E. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 4294.

carbono-hidrogênio devido à proximidade dos grupos alquil aos hidrogênios Ha e Hb no composto **38**.

Composto 38 1,2- <i>syn</i> (ppm)		Composto 62 1,2- <i>anti</i> (ppm)	
C1	38,9	C1'	35,5
C2	55,2	C2'	56,1
C3	68,1	C3'	71,1
C4	40,9	C4'	39,9
C6	42,7	C6'	42,8
Ha	3,67	Ha'	3,80
Hb	3,67	Hb'	3,80

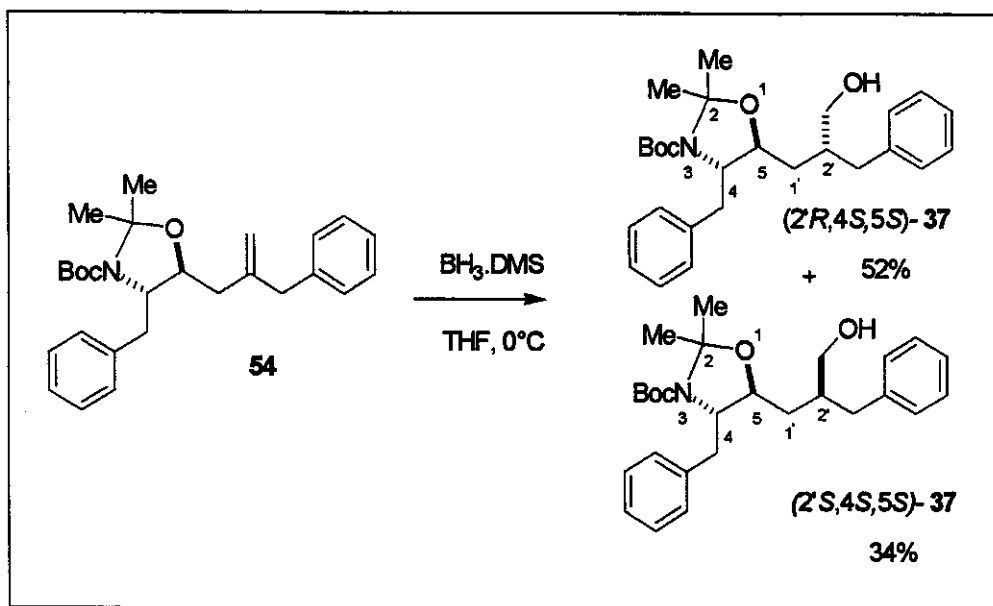
Tabela 5: Deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN- ^{13}C e RMN- ^1H para os compostos **38** e **62**

Um outro ponto interessante observado para os compostos **38** e **62** é a diferença nos respectivos pontos de fusão. O composto 1,2-*syn* **38** onde a ligação de hidrogênio intramolecular é mais favorecida por deixar os substituintes mais afastados, possui um ponto de fusão menor (95,8-97,8°C) do que o encontrado para o composto 1,2-*anti* (141,5-142,3°C) onde as interações preferenciais, no estado sólido, devem ser intermoleculares dificultando a fusão do composto.

3.1.6. Preparação do produto de hidroboração **37**

O tratamento do acetonídeo **54** com 1,5 equivalentes de $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ em THF seguido da adição de H_2O_2 e NaOH forneceu **37** como uma mistura dos dois diastereoisômeros em uma proporção, segundo análise de RMN- ^1H , de 60:40 (ESQUEMA 21). Análises de RMN- ^1H à diferentes temperaturas e solventes (60°C em CDCl_3 e 120°C em DMF deuterada) mostraram que os sinais considerados não tratavam-se de rotâmeros e sim dos dois diastereoisômeros em uma proporção de 60:40.

Foi testada também a reação utilizando-se 9-BBN mas esta condição forneceu o mesmo resultado em termos de seletividade mas em rendimento inferior (cerca de 54% de rendimento) sendo recuperado parte do material de partida (35%).



ESQUEMA 21: Obtenção do composto **37**

Esta mesma reação foi realizada por Taddei e colaboradores^{33b} utilizando-se de 1 equivalente de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ à 0°C , com uma seletividade de 75:25, sendo os diastereoisômeros obtidos separados por coluna cromatográfica. Utilizando-se exatamente as mesmas condições não conseguimos obter o produto, sendo recuperado apenas o material de partida.

Inicialmente, optamos pelo prosseguimento do trabalho com a mistura 60:40 a fim de testar a metodologia proposta uma vez que apenas na etapa final do trabalho conseguimos separar totalmente a mistura por coluna cromatográfica, obtendo-se os dois diastereoisômeros puros. O rendimento obtido após purificação foi de 52% do isômero que acreditamos ser, baseado nos dados de $\text{RMN-}^1\text{H}$ descritos por Taddei^{33b} (Tabela 6) o $(2'R,4S,5S)$ -**37** e 34% do isômero $(2'S,4S,5S)$ -**37**.

(2'R,4S,5S)-37		(2'S,4S,5S)-37	
Dados obtidos RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 300MHz, 60°C)	Dados descritos por Taddei ^{33b} . RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 50MHz)	Dados obtidos RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 300MHz, 60°C)	Dados descritos por Taddei ^{33b} . RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 50MHz)
1,25-1,33 (m, 2H)	1,4-2,2 (m, 5H)	1,35 (sl, 4H)	1,4-2,2 (m, 5H)
1,45 (s, 3H)	1,58 (sl, 15H)	1,46-1,49 (m, 1H)	1,50 (sl, 15H)
1,52 (s, 9H)		1,53 (s, 12H)	
1,57 (s, 3H)		1,82-1,88 (m, 2H)	
1,70-1,73 (m, 1H)	1,9 (sl, 1H)	2,42 (dd, 1H, J = 6,8 e 13,7Hz)	1,9 (sl, 1H)
1,83-2,14 (m, 1H)		2,58 (dd, 1H, J = 7,9 e 13,7Hz)	
2,4 (dd, 1H, J = 6,8 e 13,7Hz)		2,77-2,84 (m, 1H)	2,8 (m, 1H)
2,51 (dd, 1H, J=7,3 e 13,7Hz)		3,21 (dd, 1H, J=7,3 e 13,7Hz)	3,3 (m, 1H)
2,75-2,91 (m, 1H)	2,8 (m, 1H)	3,39 (dd, 1H, J = 5,1 e 11,0Hz)	3,5 (m, 2H)
3,15 (dd, 1H, J=3,3 e 13,1Hz)	3,1 (m, 1H)	3,46 (dd, 1H, J = 4,6 e 11,0Hz)	
3,34-3,38 (m, 1H)	3,5 (m, 2H)	3,73-3,82 (m, 1H)	3,8 (m, 1H)
3,42-3,47 (m, 1H)		4,07 (adt, 1H, J = 4,4 e 8,8Hz)	4,12 (m, 1H)
3,54-3,75 (m, 1H)	3,7 (m, 1H)	7,02 (dl, 2H, J = 7,0Hz)	7,0-7,2 (m, 10H)
3,92 (ddd, 1H, J=3,7, 5,3, 8,9Hz)	4,02 (m, 1H)	7,17-7,27 (m, 8H)	
7,02 (d, 2H, J=6,6Hz)	7,0-7,2 (m, 10H)	-	
7,08 (d, 2H, J= 7,2Hz)		-	-
7,18-7,25 (m, 6H)		-	-

Tabela 6: Dados de RMN-¹H obtidos e descritos por Taddei^{33b} para os isômeros (2'R,4S,5S)-37 e (2'S,4S,5S)-37.

Os espectros de RMN-¹H obtidos e descritos por Taddei^{33b} para os isômeros (2'R,4S,5S)-37 e (2'S,4S,5S)-37 apresentaram algumas diferenças em parte devido ao fato de que nossas análises terem sido realizadas à alta temperatura o que permite uma melhor visualização dos sinais. Os sinais descritos por Taddei^{33b} em 4,02ppm para o isômero (2'R,4S,5S)-37 e 4,12ppm para o isômero (2'S,4S,5S)-37 foram escolhidos para identificação dos dois isômeros obtidos. Desta forma, o composto onde este sinal encontra-se mais

protegido (3,92ppm) foi considerado como sendo o isômero (2'*R*,4*S*,5*S*)-**37**.

Novamente os dados de RMN-¹³C apresentados por Taddei^{33b} para o composto **37** não estão coerentes com a estrutura do produto. Na Tabela 7 são apresentados os dados de RMN-¹³C obtidos para o isômero (2'*R*,4*S*,5*S*)-**37** e os dados descritos por Taddei^{33b}. Os carbonos (CH) ligados ao nitrogênio e ao oxigênio no acetnídeo e o carbono (CH₂OH) encontram-se mais desprotegidos em relação aos outros carbonos sp³ devendo possuir um deslocamento químico na região de 60 a 80ppm aproximadamente. Encontramos para estes carbonos os deslocamentos de 63,9 (CHN), 65,3 (CH₂OH) e 77,9 (CHO) enquanto que os dados descritos no artigo de Taddei^{33b} apresentam apenas um sinal nesta região em 63,8ppm (Tabela 7).

Dados obtidos RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 75MHz, 60°C)		Dados descritos por Taddei ^{33b} RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 50 MHz)	
26,7 (CH ₃)	94,4 (C ₀)	27,2	96,4
28,4 (CH ₃)	125,9 (CH)	27,5	127,1
28,5 (CH ₃)	126,7 (CH)	29,0	128,7
29,6 (CH ₂)	128,3 (CH)	30,1	129,0
36,8 (CH ₂)	128,4 (CH)	31,6	129,5
38,1 (CH ₂)	129,1 (CH)	34,1	130,2
40,8 (CH)	129,7 (CH)	40,9	131,8
63,9 (CH)	137,7 (C ₀)	45,7	137,9
65,3 (CH ₂)	140,2 (C ₀)	46,2	140,5
77,9 (CH)	152,0 (C ₀)	63,8	156,4
80,0 (C ₀)		80,7	

Tabela 7: Comparação entre os dados de RMN-¹³C obtidos e os descritos por Taddei^{33b} para o composto (2'*R*,4*S*,5*S*)-**37**

Análise das constantes de acoplamento referentes ao acetnídeo no composto (2'*R*,4*S*,5*S*)-**37**, confirmaram a atribuição de acetnídeo *trans* determinada no composto **54**. O acoplamento entre os hidrogênios Ha e Hb foi de 3,8Hz, dado que está na faixa referente à acetnídeos *trans* (FIGURA 29).

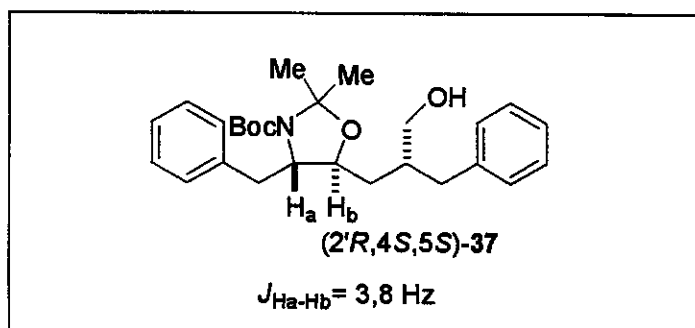


FIGURA 29: Constante de acoplamento obtida para Ha e Hb no composto (2'*R*,4*S*,5*S*)-37

Utilizando-se de um excesso de $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ e longos períodos de reação (48 horas à t.a.), observou-se a formação do composto metilado **65** em uma proporção de 50:50 juntamente com uma pequena quantidade (cerca de 25%) do composto **37** (FIGURA 30). Controlando-se as condições de reação como descrito anteriormente o composto **65** não é observado.

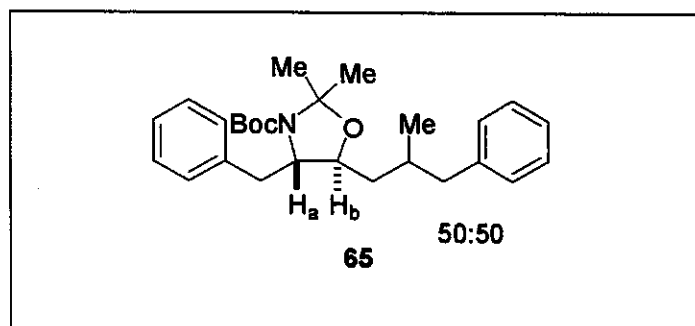
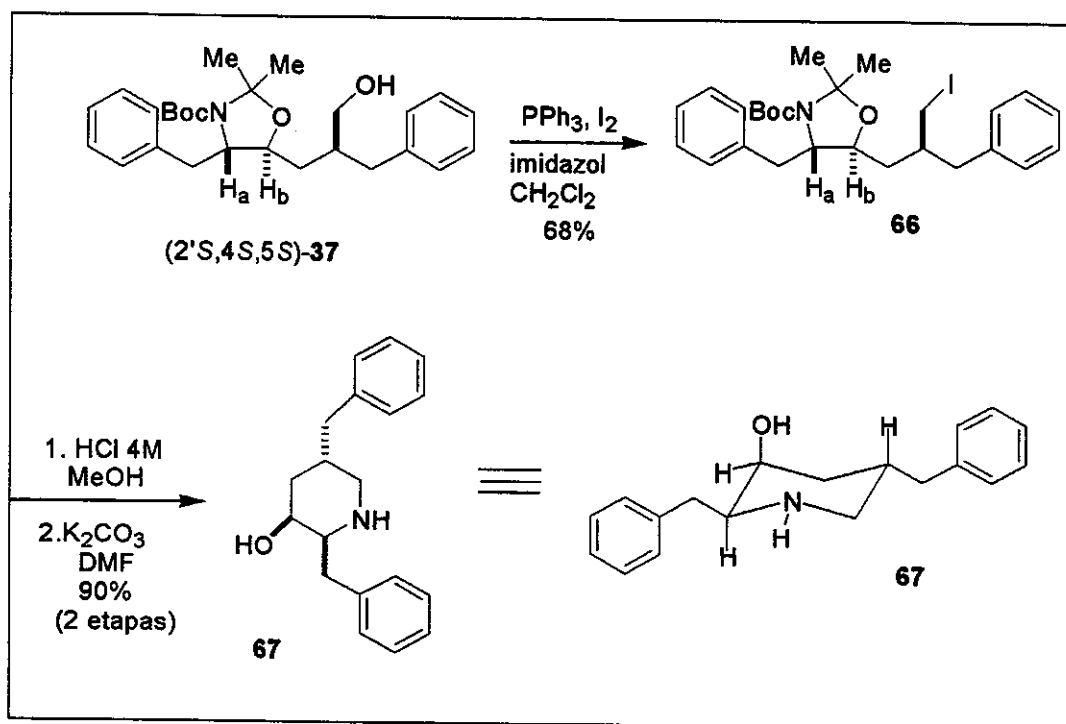


FIGURA 30: Subproduto obtido nas condições de hidroboração

3.1.7. Determinação da estereoquímica relativa para o composto **37**

Após a separação dos isômeros, o composto (2'*S*,4*S*,5*S*)-**37**, considerado minoritário segundo os dados descritos por Taddei^{33b} foi convertido no anel de seis membros **67**, para

confirmação da estereoquímica relativa (ESQUEMA 22)⁵⁶⁻⁵⁷.



ESQUEMA 22: Preparação do composto 67

Tratamento do composto (2'S,4S,5S)-37 com PPh₃, I₂, imidazol em CH₂Cl₂ forneceu o iodeto 66 em 68% de rendimento que foi submetido à desproteção do acetonídeo e Boc realizada pelo tratamento com HCl 4M em metanol, seguido por uma N-alkilação intramolecular fornecendo o composto cíclico 67 em 90% para duas etapas.(ESQUEMA 22). Análise dos espectros de RMN-¹H, RMN-¹³C, Noesy e Cosy deixaram dúvidas sobre qual seria a estereoquímica relativa para o composto 37, devido ao fato de que as constantes de acoplamento obtidas apresentaram valores médios. Foi encontrada uma interação Noesy entre Hd e Hj e entre Ha e Hf (FIGURA 31).

56 Vara Prasad, J.V.N.; Rich, D.H. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 5857.

57 Gaspar Diaz Munoz, pós doutorado - Processo FAPESP 01/10501-0

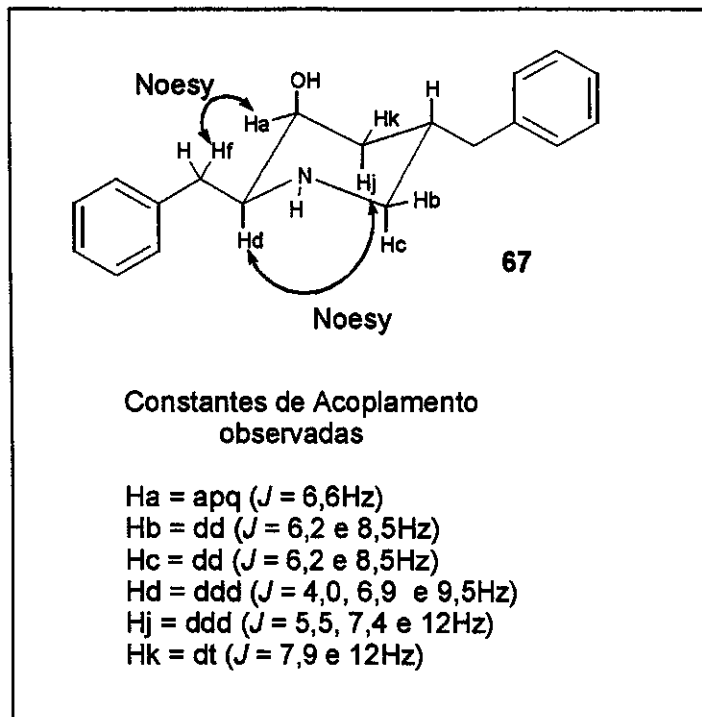
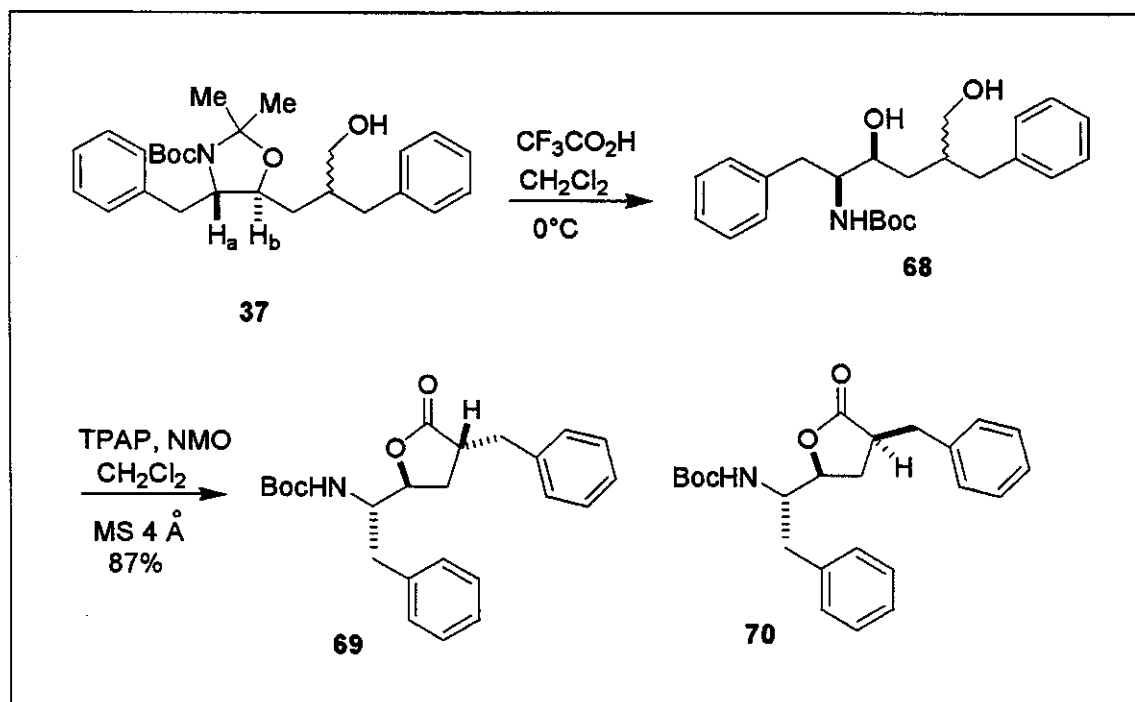


FIGURA 31: Valores de constante de acoplamento e interações Noesy observadas para o composto 67

Outra alternativa para a determinação da estereoquímica relativa foi o tratamento da mistura dos compostos **37** (obtido após a reação de hidroboração) com $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ em CH_2Cl_2 , à 0°C para fornecer o diol **68**⁵⁷. Nesta reação, que pode ser realizada também com a utilização do complexo $\text{BF}_3 \cdot 2\text{AcOH}$, o protetor acetonídeo é removido seletivamente na presença do grupo Boc (ESQUEMA 23).

**ESQUEMA 23:** Preparação da lactona 69 e 70

Tratamento da mistura de dióis com TPAP, NMO em CH_2Cl_2 à 25°C forneceu uma mistura das lactonas 69 e 70 em que a lactona 69 foi isolada como isômero majoritário após separação por coluna cromatográfica (ESQUEMA 23). Estas lactonas, obtidas por estratégia diferente, são conhecidas na literatura e a comparação dos dados de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C das lactonas isoladas puras comprovou a estereoquímica relativa para o isômero majoritário obtido na hidroboração como sendo a desejada para a síntese dos inibidores propostos neste trabalho⁵⁷⁻⁵⁸.

3.1.8. Preparação do ácido carboxílico 36

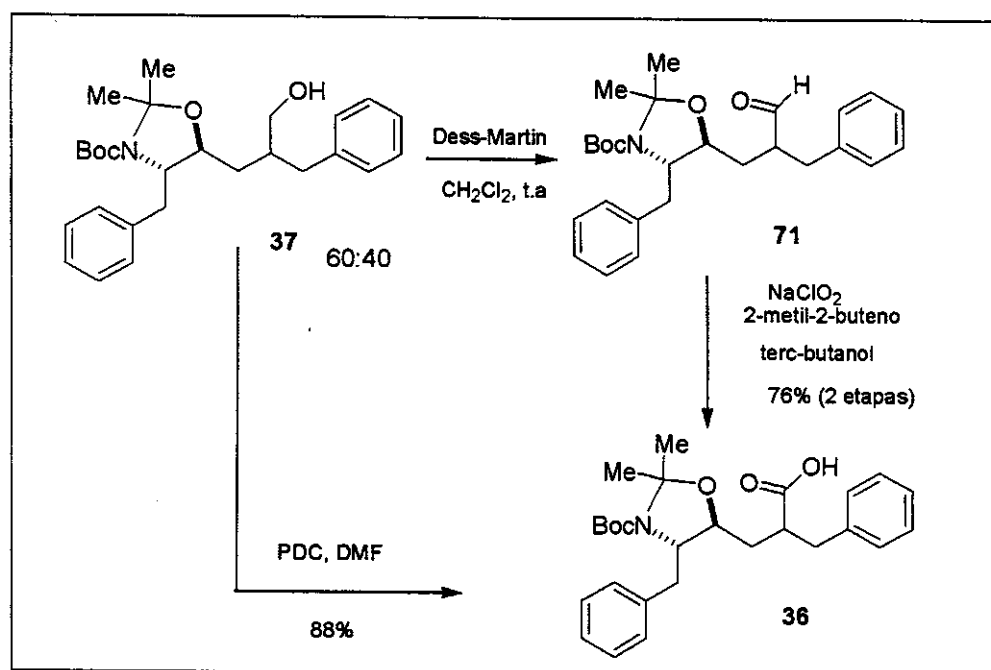
A primeira tentativa de obtenção do ácido carboxílico 36, foi através da reação de oxidação do álcool 37 catalisada por RuCl_4 utilizando-se de uma mistura de solventes $\text{CCl}_4/\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ na presença de periodato de sódio⁵⁹. Esta tentativa resultou na obtenção

58 (a) Ghosh, A.K.; Fidanze, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6146. (b) Ghosh, A.K.; McKee, S.P.; Thompson, W.J. Darke, P.L.; Zugay, J.C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1025.

59 Carlsen, P.H.J.; Katsuo, T.; Martin, V.S.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936.

de múltiplos subprodutos não caracterizados e apenas uma pequena quantidade do ácido carboxílico **36**. O baixo rendimento da reação nos levou a abandonar esta metodologia, visto que nestas condições pode ocorrer a degradação do anel aromático à ácido carboxílico⁶⁰.

Outro procedimento, que resultou em melhores resultados foi a preparação do ácido carboxílico **36** a partir da oxidação do aldeído correspondente, utilizando a metodologia descrita por Pinnick⁶¹. O composto **37** (utilizando-se da mistura 60:40 dos dois diastereoisômeros) foi submetido às condições de oxidação com a periodinana de Dess-Martin⁶², obtendo-se o aldeído **71**, que foi diretamente utilizado na etapa seguinte sem qualquer purificação. O bruto de reação foi dissolvido em *tert*-butanol e 2-metil-2-buteno, seguido da adição de uma solução de NaClO₂ e Na₂HPO₄ em H₂O (ESQUEMA 24).



ESQUEMA 24: Obtenção do ácido carboxílico **36**

O uso de 2-metil-2-buteno é fundamental neste tipo de reação pois atua como um

60 Ranganathan, S.; Muraleedharan, K. M.; Bhattacharyya, D.; Kundu, D. J. *Indian Chem. Soc.* **1998**, *75*, 583.

61 (a) Bal, B.S.; Childers, W.E.; Pinnick Jr, H.W.; Pinnick, H.W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091. (b) Paterson, I.; Chen, D.Y.; Acena, J.L.; Franklin, A.S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1513.

62 (a) Dess, D.B.; Martin, J.C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4156. (b) Dess, D.B.; Martin, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.

capturador de cloro, evitando a formação de dióxido de cloro, que prejudicaria o andamento da reação⁶³. O ácido carboxílico **36** foi obtido com um rendimento de 76% em duas etapas (referente à reação de Dess-Martin e oxidação com clorito).

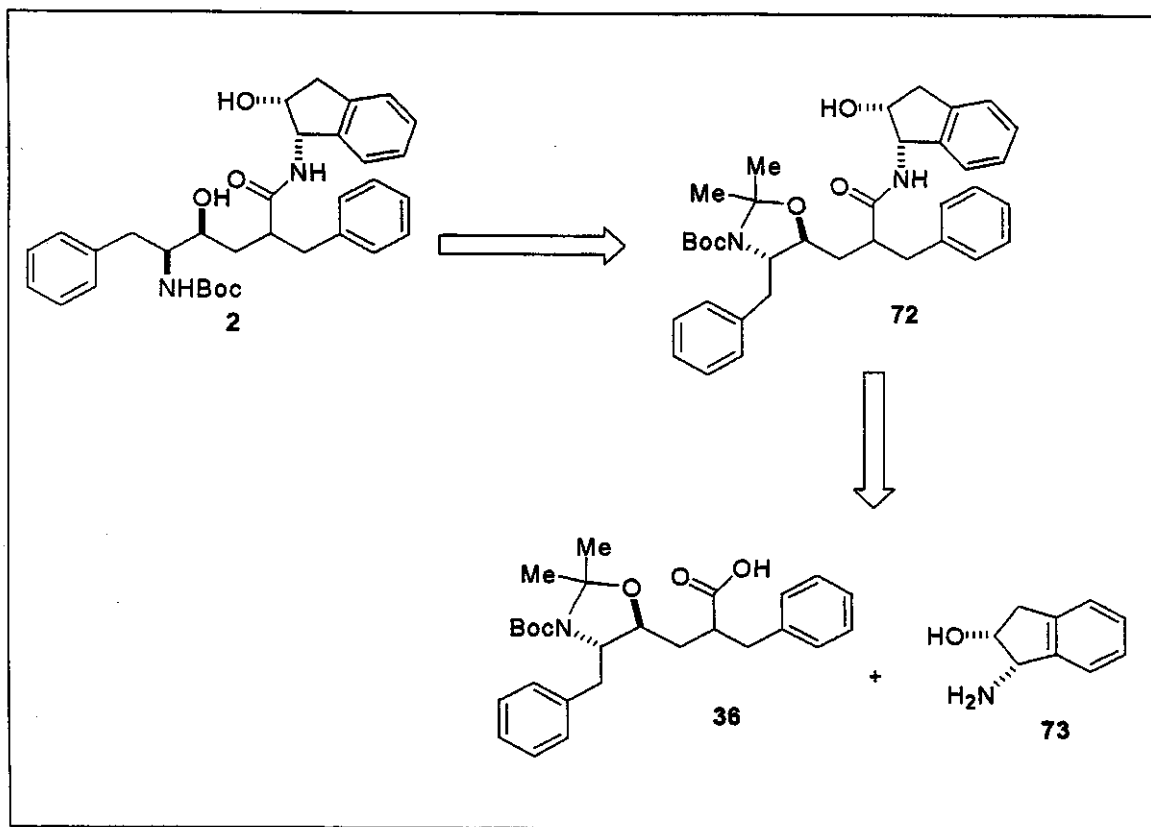
O ácido carboxílico **36** também foi preparado, em uma única etapa, a partir do álcool **37** através da reação com PDC em DMF por 15 horas (ESQUEMA 24). Esta reação apresentou um bom rendimento (88%) e torna-se mais interessante uma vez que não é necessário a preparação do aldeído **71**⁶⁴.

3.2. Síntese do inibidor da HIV-1 protease **2** (L-685,434)

De posse do ácido carboxílico **36**, para a preparação do inibidor **2** resta a formação da ligação peptídica entre o ácido carboxílico **36** e amina quiral 1(*S*)-amino-2(*R*)-hidroxi-indano **73** seguido da desproteção do grupo acetonídeo (ESQUEMA 25)³⁶.

63 Lindgren, B.O.; Nilsson, T. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888.

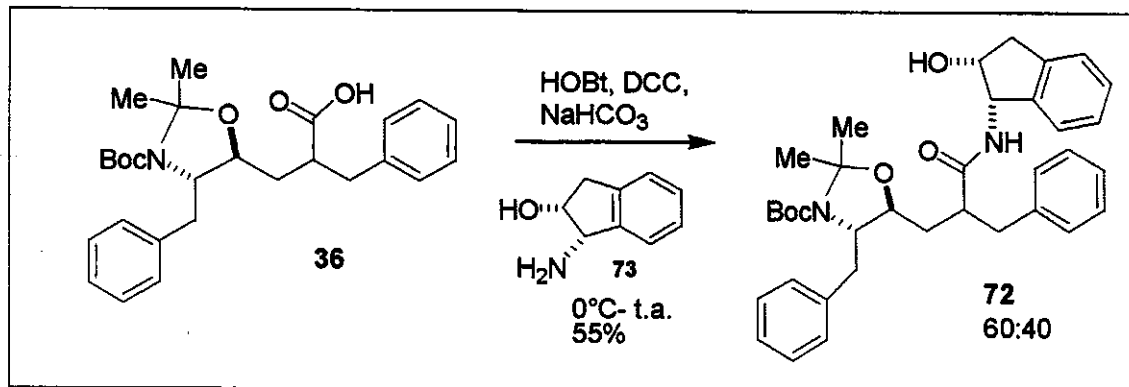
64 Hu, T.; Takenaka, N.; panek, J.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9229.



ESQUEMA 25: Análise Retrossintética para a preparação do inibidor **2** (L-685,434)

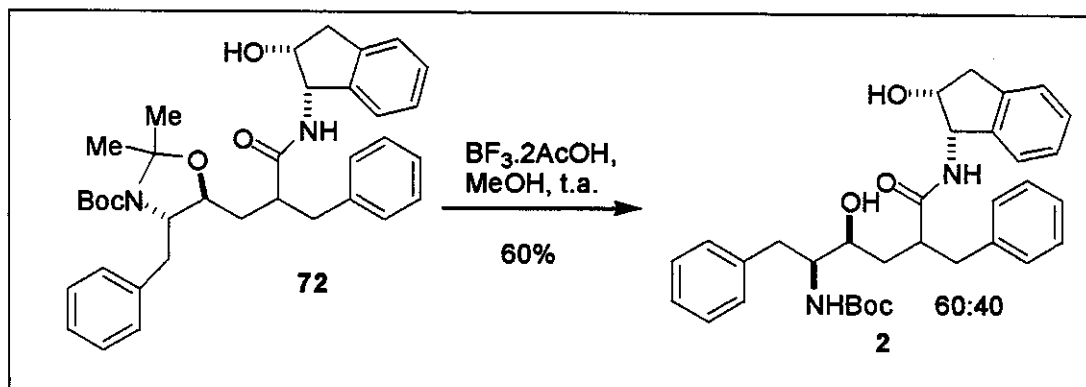
3.2.1. Preparação do composto **72**

Tratamento do ácido carboxílico **36** com HOBt, DCC, NaHCO_3 e a amina quiral 1(*S*)-amino-2(*R*)-hidroxi-indano **73** (disponível no laboratório) forneceu o composto **72** em 55% de rendimento. Análise do espectro de RMN- ^1H , obtido em CDCl_3 à 60°C , mostra a presença de dois sinais referentes ao grupo Boc em uma proporção de 60:40 como esperado, uma vez que foi utilizado uma mistura do álcool primário **37** (ESQUEMA 26).

ESQUEMA 26: Obtenção do composto **72**

3.2.2. Preparação do inibidor **2**

O acetonídeo no composto **72** foi desprotegido pelo tratamento com BF₃·2AcOH (solução 1M em THF) em MeOH à temperatura ambiente. Obteve-se um sólido branco em 60% de rendimento (ESQUEMA 27).

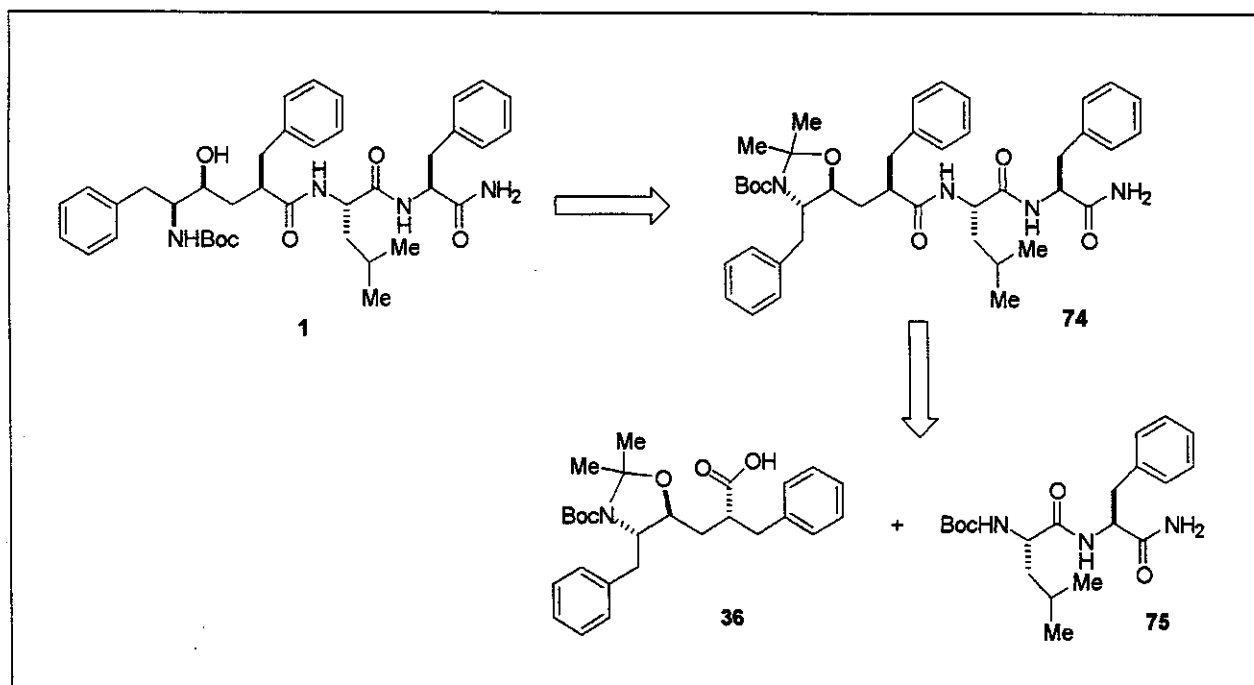
ESQUEMA 27: Desproteção do acetonídeo no composto **72**

Neste ponto finalizamos a síntese do composto **2** mas em uma mistura 60:40 conforme os dados obtidos de RMN-¹H que estão coerentes com a estrutura do produto. Como não existem dados descritos na literatura para este composto seria necessário a preparação com o isômero desejado puro para a completa caracterização.

Após a separação dos álcoois diastereoisômericos por coluna cromatográfica, o isômero (2'*R*,4*S*,5*S*)-**37** foi convertido no inibidor **2**, utilizando-se para a preparação do ácido carboxílico **36**, a oxidação de Dess Martin seguida da reação de Pinnick. O composto **2** foi obtido em uma mistura de aproximadamente 50:50. Este fato pode ser decorrente de racemização no aldeído **71** e deve ser investigado posteriormente na continuação deste trabalho que está sendo realizado em nosso grupo⁵⁷.

3.3. Síntese do inibidor da HIV-1 protease **1** (L-682,679)

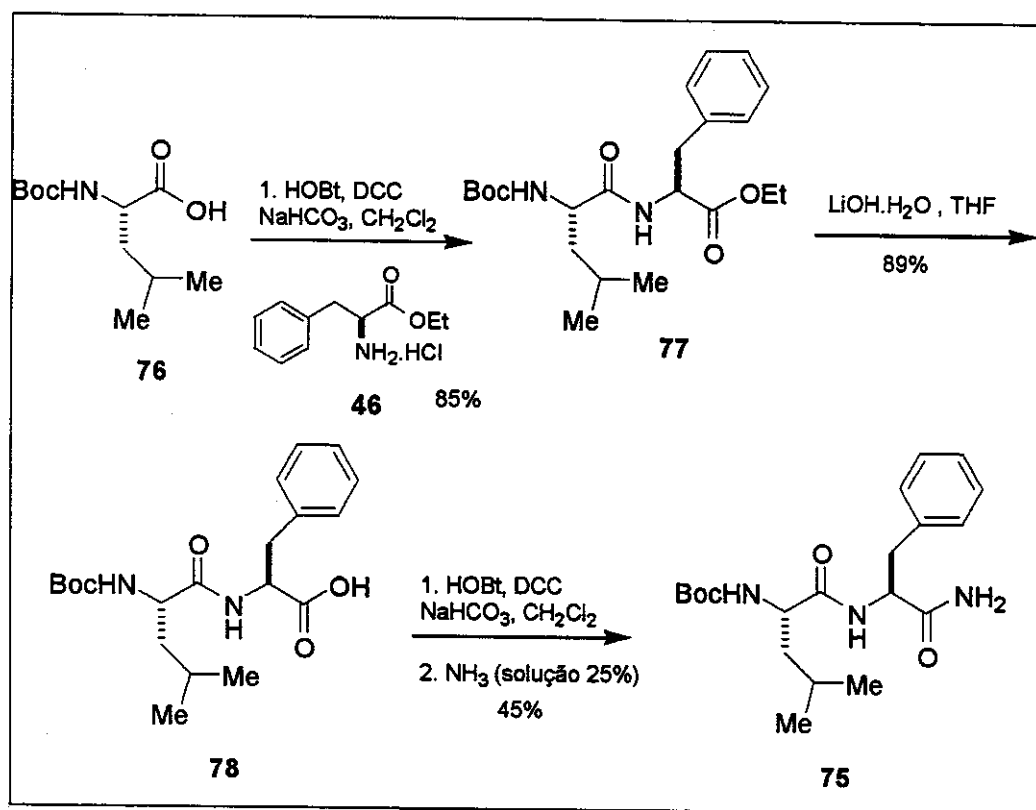
Os estudos para a síntese do inibidor **1** foram realizados, a partir do ácido carboxílico **36** obtido com o álcool (2'*R*,4*S*,5*S*)-**37** isolado. A amina utilizada neste caso foi o derivado dipeptídico **75** não disponível comercialmente, obtido a partir dos aminoácidos naturais *L*-fenilalanina e *L*-leucina (ESQUEMA 28).



ESQUEMA 28: Análise retrossintética para a preparação do inibidor **1** (L-682,679)

3.3.1. Preparação da amida dipeptídica 75

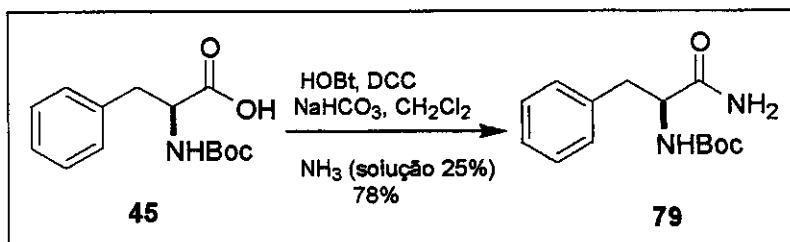
A primeira tentativa realizada para a preparação da amida peptídica **75** iniciou-se com a preparação do éster dipeptídeo Boc-Leu-Phe-OEt **77** através da reação entre o aminoácido natural L-leucina protegido com Boc **76** e o derivado da fenilalanina, o éster etílico **46** com HOBT, DCC e NaHCO₃ em CH₂Cl₂ por 12 horas, obtendo-se o dipeptídeo **77** em 86% de rendimento. O éster dipeptídico **77** foi submetido a hidrólise com solução saturada de LiOH.H₂O em THF, obtendo-se o ácido carboxílico **78** em 98% de rendimento (ESQUEMA 29).



ESQUEMA 29: Obtenção da amida **75**

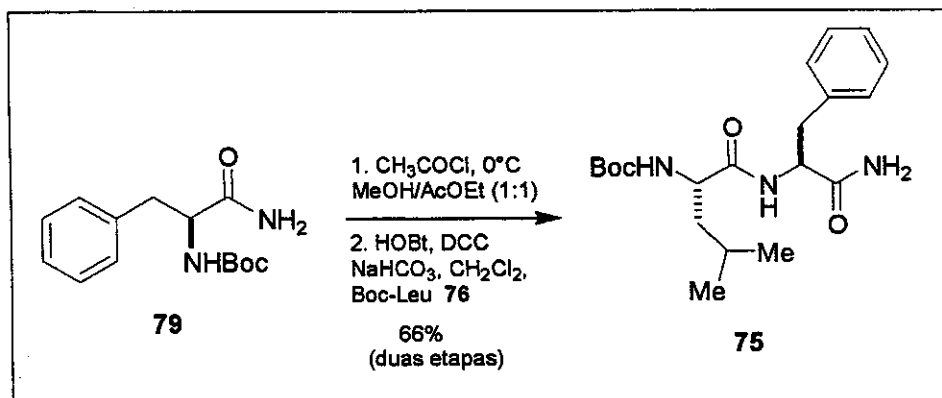
A formação da amida foi realizada pelo tratamento do ácido carboxílico **78** com HOBT, DCC em CH₂Cl₂ /DMF seguido da adição de solução aquosa 25% de amônia. A amida **75** foi obtida em 45% de rendimento (ESQUEMA 29).

Um problema encontrado nesta metodologia foi a clivagem da ligação peptídica nas condições de reação utilizadas. Sendo assim, uma outra metodologia testada para a preparação da amida **75**, envolvendo a formação da ligação peptídica com a função amida já presente foi o tratamento do aminoácido natural fenilalanina protegido com Boc **45**, com HOBt, DCC em CH_2Cl_2 /DMF seguido da adição de solução aquosa 25% de NH_3 , fornecendo a amida **79**, em 78% de rendimento (ESQUEMA 30).



ESQUEMA 30: Obtenção da amida **79**

Para a formação da ligação peptídica, o grupo protetor Boc no composto **79** foi removido pelo tratamento com cloreto de acetila em MeOH/Acetato de etila (1:1). Ao bruto reacional foi adicionado HOBt, DCC, NaHCO_3 e o aminoácido natural *L*-Leucina protegido **76** em CH_2Cl_2 , obtendo-se a amida peptídica **75** em 66% de rendimento para duas etapas (desproteção do Boc e acoplamento) (ESQUEMA 31).



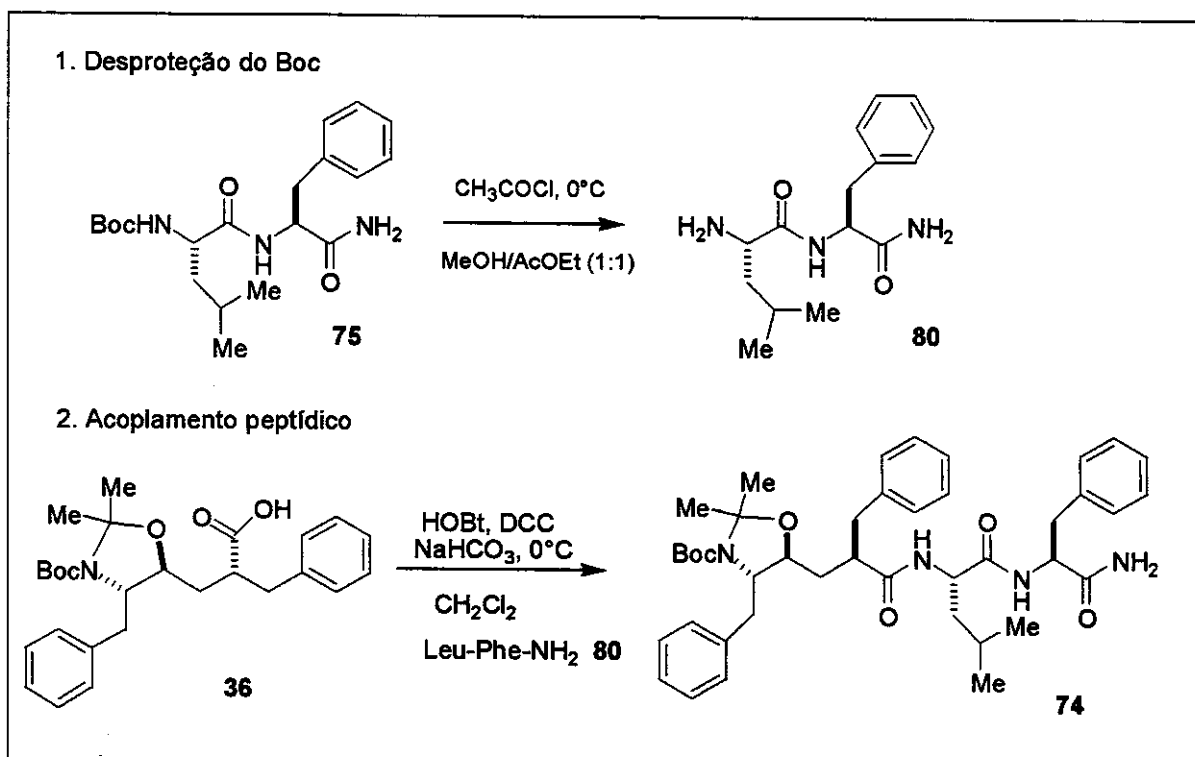
ESQUEMA 31: Metodologia alternativa para a preparação da amida **75**

Dentre as duas metodologias testadas para preparação da amida peptídica **75**, a que

envolve a introdução da função amida antes da formação da ligação peptídica mostrou-se mais atraente devido ao menor número de etapas (3 etapas – 51% de rendimento global) quando comparada a primeira metodologia testada (4 etapas- 38% de rendimento global).

3.3.2. Preparação do composto 74

Para a realização do acoplamento peptídico, primeiramente a amida peptídica **75** foi submetida à desproteção pelo tratamento com cloreto de acetila em MeOH/Acetato de etila (1:1) obtendo-se o composto **80** utilizado diretamente na próxima etapa. A amida desprotegida **80** foi dissolvida em uma mistura de solvente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ e então adicionada em um balão, à 0°C contendo o ácido carboxílico **36**, HOBT, DCC, NaHCO_3 em CH_2Cl_2 . Obteve-se o composto **74** em 40% de rendimento (ESQUEMA 32).

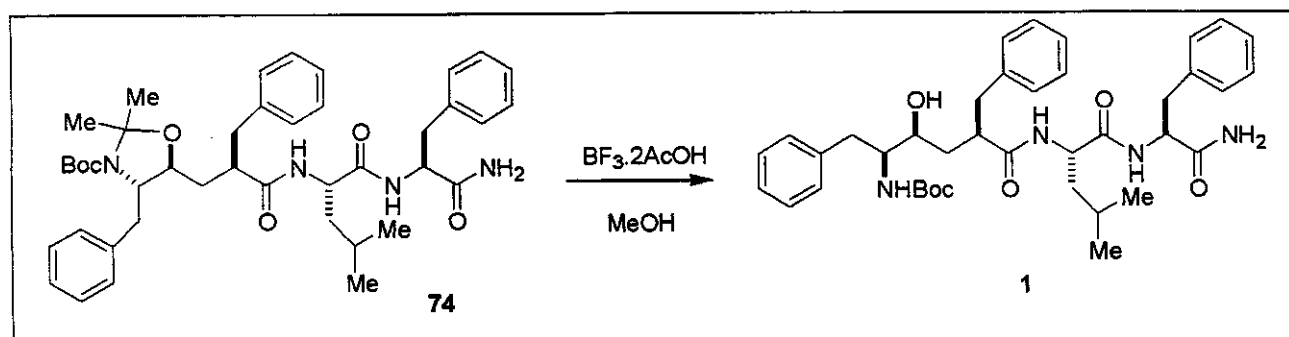


O espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ obtido para o bruto da reação mostrou tratar-se de uma mistura aproximadamente 50:50 do composto **74**. Este resultado reforça a possibilidade de

estar ocorrendo epimerização na etapa de preparação do ácido carboxílico **36**.

3.3.3. Preparação do inibidor 1

Devido a pequena quantidade de material, foi realizado uma reação teste para a obtenção do inibidor **1**. O acetonídeo no composto **74** foi desprotegido pelo tratamento com $\text{BF}_3 \cdot 2\text{AcOH}$ (solução 1M em THF) em MeOH à temperatura ambiente (ESQUEMA 33).



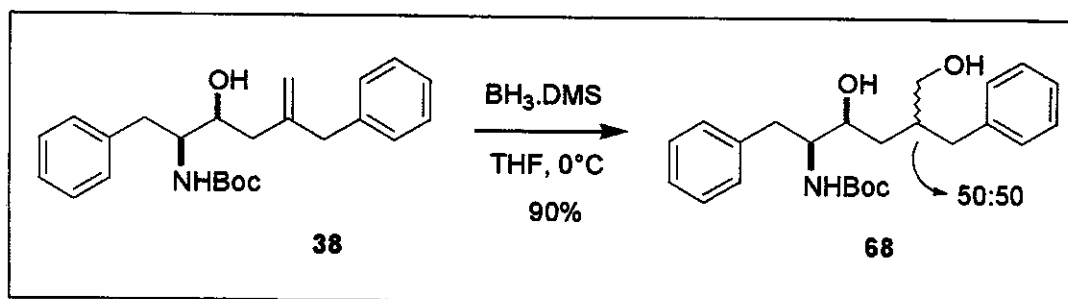
ESQUEMA 33: Preparação do inibidor 1

A reação foi acompanhada por TLC e verificou-se a formação de dois produtos com valores de R_f distintos. Esta reação deve ser repetida em maior escala pois acreditamos ser possível a separação dos dois diastereoisômeros por coluna, além de ser necessário a realização da caracterização dos compostos formados.

3.4. Metodologia alternativa para a preparação dos inibidores 1 e 2

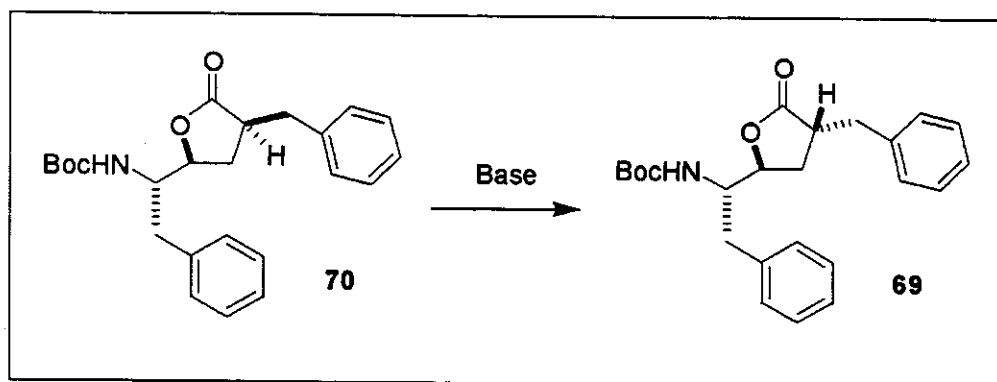
Devido a possibilidade de estar ocorrendo epimerização durante a preparação do ácido carboxílico **36**, metodologias alternativas estão sendo testadas para resolver este problema. Recentemente, alguns ótimos resultados foram obtidos, vindo a esclarecer alguns pontos obscuros e algumas dúvidas em nosso trabalho⁵⁷.

Tratamento do aminoálcool **38** com $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ em THF à 0°C conduziu à uma mistura 55:45 dos dióis **68** em 90% de rendimento (ESQUEMA 34).

ESQUEMA 34: Preparação do diól **68**

Este é um excelente resultado, pois permite a preparação da lactona **69** em poucas etapas. Tratamento da mistura de dióis com TPAP catalítico, NMO em CH_2Cl_2 , conduziu às lactonas **69** e **70** em excelentes rendimentos, como descrito no ESQUEMA 23. As lactonas foram separadas por coluna cromatográfica com a lactona **69** sendo obtida em 45% de rendimento.

Um aspecto interessante é a possibilidade de epimerização da lactona *cis* **70** para a lactona *trans* **69**, o que aumentaria o rendimento desta última, tornando esta abordagem ainda mais atraente.

FIGURA 32: Epimerização da lactona *cis* **70**

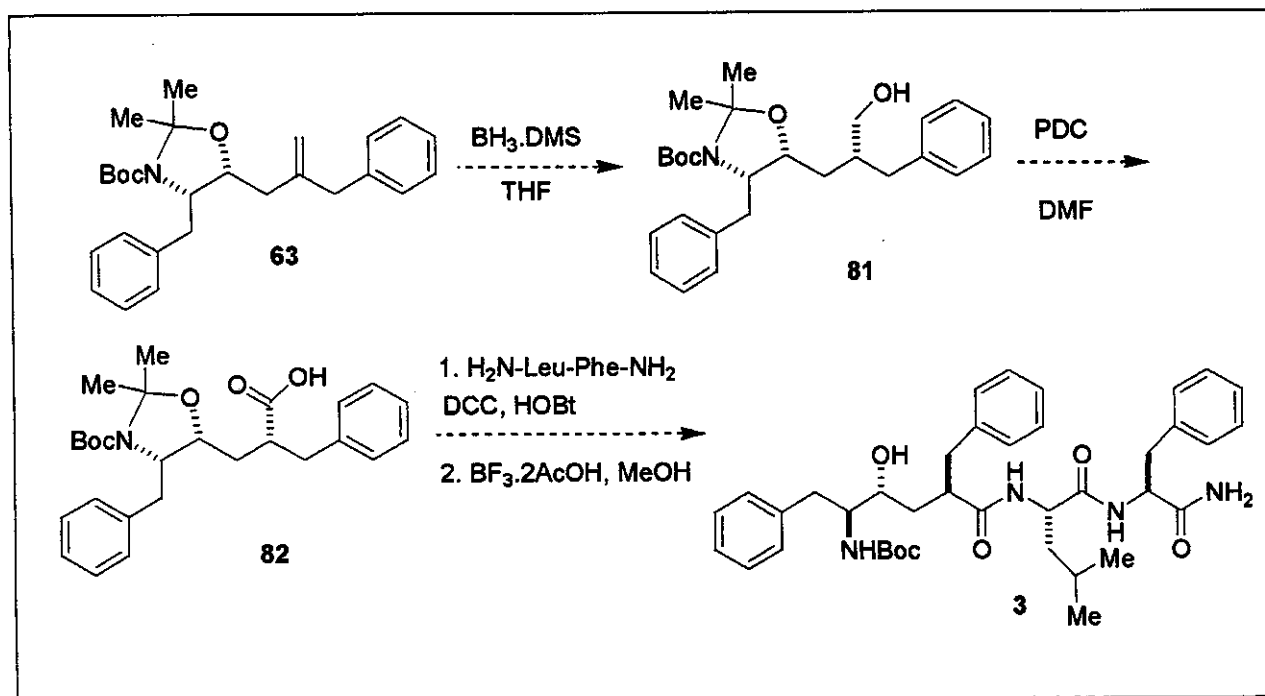
Inicialmente tentamos a utilização de DBU (3 equivalentes) em tolueno sob refluxo, mas após 3 horas, verificamos que não houve mudança por análise de TLC. Outras tentativas envolverão o tratamento da lactona *cis* **70** isolada com o sistema $t\text{-BuOK}/t\text{-BuOH}$ e com 1. LDA, THF; 2. NH_4Cl para promover a equilibração parcial ou total para a lactona *trans*.

Ainda investigaremos também a preparação de isósteros de peptídeos através da utilização de acoplamentos de aminas com a lactona *cis* **70**, uma vez que a seletividade está geralmente associada com a estereoquímica do centro em C4, sendo interessante o estudo com os diferentes diastereoisômeros para a preparação de futuros inibidores.

4. Perspectivas

4.1. Estudo para a síntese dos compostos 3 e 4, inibidores da γ -secretase

Este trabalho deve prosseguir no grupo visando a síntese dos compostos 3 e 4, que atuam como inibidores da enzima γ -secretase. Uma metodologia que pode ser aplicada para a preparação do composto 3 utiliza como material de partida o acetonídeo *cis* 63, seguindo a mesma rota utilizada para a preparação dos compostos 1 e 2, inibidores da HIV-1 protease (ESQUEMA 35).

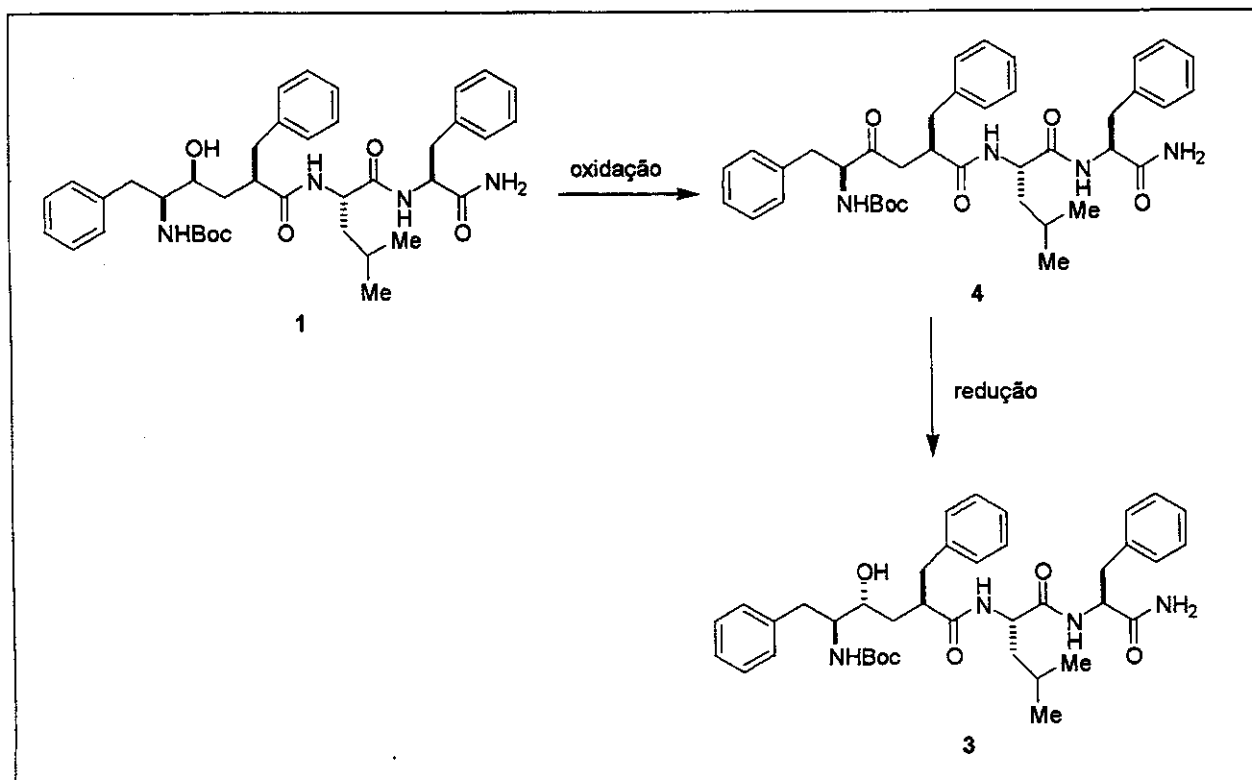


ESQUEMA 35: Metodologia proposta para síntese do inibidores 3.

Uma outra alternativa seria a oxidação do inibidor 1, obtendo-se o composto 4 que após redução seletiva forneceria o composto 3 com estereoquímica relativa 1,2-*anti* (ESQUEMA 36)⁶⁵. Para esta metodologia seria necessário a realização de um estudo para

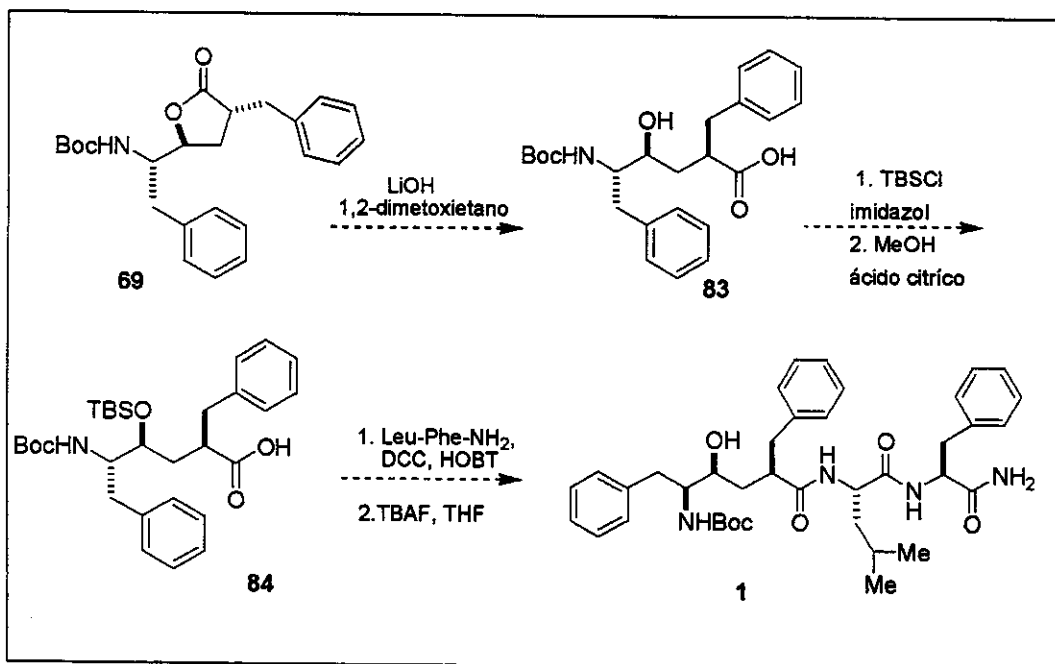
65 Chung, S.K.; Lee, J.M. *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1441.

descobrir a melhor maneira de realizar a redução a fim de se obter o aminoálcool 1,2-*anti* preferencialmente.



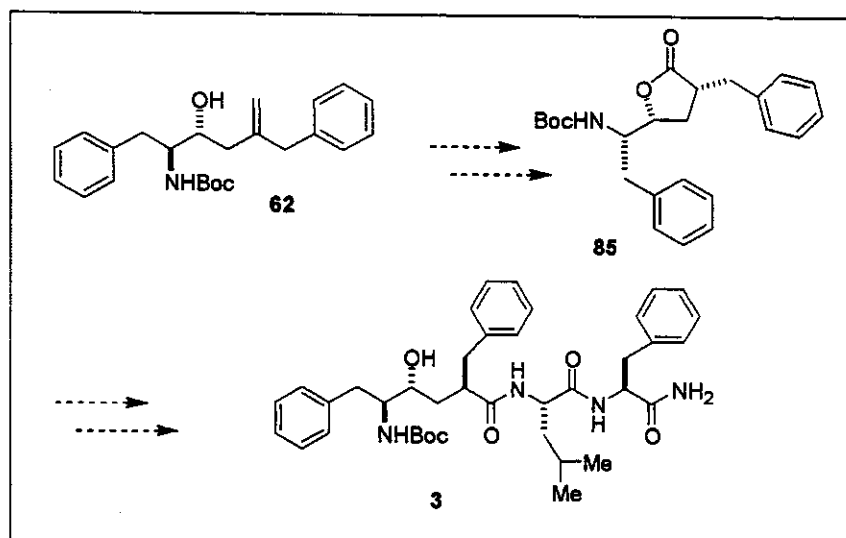
ESQUEMA 36: Rota alternativa para preparação dos inibidores **3** e **4**

Como as lactonas **69** e **70** são facilmente separadas por coluna cromatográfica outra alternativa viável estará sendo empregada na síntese do inibidores **1**. Abertura das lactonas com LiOH, proteção da hidroxila, acoplamento peptídico e remoção do grupo protetor conduzirá aos inibidores desejados (ESQUEMA 37).



ESQUEMA 37: Metodologia alternativa para a preparação do inibidores 1 a partir da lactona 69

Seguindo a mesma metodologia o inibidor 3 pode ser preparado a partir da lactona 85, proveniente do produto de inversão 62 (ESQUEMA 38).



ESQUEMA 38: Alternativa para a preparação do inibidor 3

5. Conclusões

O trabalho contém um grande volume de resultados sendo que a maioria das reações foram otimizadas e os compostos obtidos por várias metodologias. Este fato permite que os resultados obtidos neste trabalho possam ser aproveitados para diversas sínteses.

Os inibidores **1** e **2** foram obtido como mistura de diastereoisômeros. A metodologia utilizada mostrou-se satisfatória sendo necessário apenas a otimização de algumas etapas. Como o trabalho terá continuidade no grupo⁵⁷ será possível a conclusão da síntese dos inibidores **3** e **4** brevemente.

A linha de pesquisa em dipeptídeos hidroxietilênicos mostrou ser de grande importância na preparação de inibidores de aspartil proteases, sendo os principais compostos utilizados no tratamento da AIDS pertencentes a esta classe. Devido a grande habilidade de mutação presente no vírus HIV-1, o estudo de novos inibidores se torna necessário.

Os novos resultados de inibição realizados por compostos dipeptídeos hidroxietilênicos na enzima γ -secretase envolvida no mal de Alzheimer prometem ser um campo de intensa pesquisa uma vez que esta doença não possui nenhum tratamento eficaz (apenas tratamentos paliativos) e atinge uma grande parte da população idosa.

6. Parte experimental

6.1. Reagentes e Solventes

Trietilamina, piridina, diclorometano, dimetilsulfóxido, acetonitrila, dimetilformamida e tetracloreto de estanho foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Tetrahidrofurano e tolueno foram tratados com sódio e benzofenona e destilados antes do uso. 2,2-dimetoxipropano, clorometiltrimetilsilano, cloroformiato de etila e cloreto de oxalila foram destilados antes do uso. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio. Todas as destilações foram realizadas sob atmosfera de argônio.

6.2. Métodos Cromatográficos

As cromatografias de adsorção (cromatografia flash) em coluna foram realizadas utilizando-se sílica-gel Aldrich (230–400 mesh). Os eluentes empregados estão descritos nas respectivas preparações. As análises por cromatografia em camada delgada foram realizadas utilizando-se placas obtidas a partir de cromatofolhas de alumínio impregnadas com sílica-gel 60 F₂₅₄ (Merck). As análises por cromatografia gasosa foram realizadas em aparelho HP6890, utilizando-se coluna semicapilar HP-5 (5% PhMe silicone, 30mX0.53mmX1.3mm).

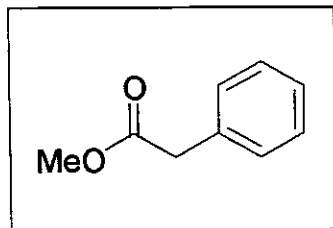
6.3. Métodos Espectrométricos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN-¹H) e de carbono (RMN-¹³C) foram obtidos nos aparelhos Bruker AC 300/P, Varian Gemini 300 e Varian Inova 500. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) tendo como referência interna o clorofórmio deuterado (7,26ppm) e o tetrametilsilano (0ppm) ou benzeno deuterado (7,15ppm) para RMN-¹H e clorofórmio deuterado (77,0ppm) ou benzeno deuterado (128,0ppm) para RMN-¹³C. A multiplicidade das bandas de absorção dos hidrôgenios nos espectros de RMN-¹H foram indicadas segundo a convenção: s

(singleto), sl (singleto largo), d (dubleto), t (triplete), q (quarteto), dd (duplo dubleto), ddl (duplo dubleto largo), ddd (duplo duplo dubleto), dt (duplo triplete), apt (aparente triplete), td (triplete de dubletos), ddt (duplo duplo triplete), dq (duplo quarteto), qd (quarteto de dubletos), apq (aparente quarteto), qt (quinteto), apqt (aparente quinteto), st (sexteto), sp (septeto), dsp (duplo septeto), hp (hepteto) e m (multiplete). Os espectros de infravermelho foram obtidos em um aparelho Bomem Mb-series FTIR-Hartmann & Braun Michelson. As medidas de rotação ótica foram obtidas nos Polarímetros Carl Zeiss Jene Polamat A (lâmpada de Hg) e LEP A2 (lâmpada de Na). As análises elementares foram obtidas a partir de um analisador elementar Perkin Elmer PE2400 Series II. As medidas de ponto de fusão foram feitas em um aparelho MQAPF 301-Microquímica Ind. e Com. Ltda. Os espectros de massa e massa de alta resolução foram obtidos de um Espectrômetro de massa VGAutoespec-Micromass.

6.4. Procedimentos

Fenil acetato de metila (41)



Em um balão de 100mL, dissolveu-se 30g de ácido fenil acético **40** (0,2mol) em uma solução de HCl/MeOH preparada a partir da adição de 10mL de cloreto de acetila em 2,8mL de MeOH. A solução foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, por cerca de 18 horas. Evaporou-se o solvente sob vácuo, realizando-se em seguida a purificação por destilação (PE=218°C). Obteve-se 29,52g do composto **41** como um óleo incolor, correspondendo a 90% de rendimento.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 3,61 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 7,22-7,34 (m, 5H)

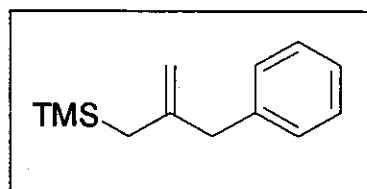
RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 41,1 (CH₂), 52,0 (CH₃), 127,0 (CH), 128,5 (CH), 129,2 (CH), 133,9 (C₀), 172,0 (C₀).

IV (Filme): ν 3028, 2953, 1734, 1604, 1497, 1432, 1338, 1256, 1150, 1073, 1009, 838, 703 cm^{-1}

Cromatografia Gasosa: [Corrida de 6 min.] TR (tempo de retenção): 1,543 min. Temperatura inicial de Injeção: 230°C durante 0,67 min. Temperatura detector: 300°C. Gás de Arraste: N_2 . Detector: FID. Rampa de 15°C/min. Rampa1 = 240°C/2min.

TLC: R_f 0,45 (AcOEt/hexano 20%)

2-(benzil)-alil(trimetil)silano (39)



Secagem do cloreto de cério III: Em um balão de 250mL de três bocas, adicionou-se 15,44g (41,4mmol) de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ que foi aquecido sob vácuo (3mmHg), com agitação à temperatura de 160°C durante 5 dias,

resultando na obtenção de um pó branco. Este balão foi resfriado à temperatura ambiente e sob atmosfera inerte, adicionou-se 65mL de THF anidro com forte agitação formando uma suspensão branca uniforme, sendo mantida a agitação por 6 horas.

Preparação do reagente de Grignard: Em um balão de 3 bocas de 100mL com um condensador e funil gotejante, adicionou-se 1g (41,4mmol) de magnésio metálico e todo o sistema foi flambado sob fluxo de argônio. Uma solução de 5,08g (41,4mmol, 5,78mL) de ClCH_2TMS em 27mL de THF foi adicionado gota à gota ao magnésio através do funil gotejante e sob agitação. Esta solução foi agitada durante 3 horas até a completa dissolução do magnésio.

Preparação do alilsilano: Resfriou-se a suspensão de cloreto de cério (III) em THF à -78°C e adicionou-se, gota à gota, o reagente de Grignard via cânula. Manteve-se sob agitação por 2 horas, adicionando-se em seguida, 2,07g (13,8mol) de fenil acetato de metila **41** dissolvido em 8mL de THF, sendo a temperatura mantida à -78°C por 1 hora e, em seguida, à temperatura ambiente e sob agitação durante 18 horas. Resfriou-se à 0°C e adicionou-se cerca de 15mL de solução saturada de cloreto de amônio (NH_4Cl), mantendo-se sob agitação por 30 minutos. A reação foi então levada à temperatura ambiente e extraída com éter etílico (3x30mL). Os extratos orgânicos foram lavados com 100mL de solução aquosa

saturada de NaCl e 100mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 , secando-se em seguida com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado em rotaevaporador à temperatura ambiente e à pressão reduzida. O bruto da reação obtido foi então mantido sob agitação em 20mL de hexano e resina ácida amberlyst® 15 por cerca de 2 horas (acompanhamento por cromatografia gasosa). Filtrou-se a solução e evaporou-se o solvente em rotaevaporador. A análise por cromatografia gasosa revelou que o produto apresenta um bom grau de pureza (98%) não sendo necessário prévia purificação para a realização das etapas seguintes. Obteve-se 2,76g do composto como um óleo incolor, correspondendo a 97% de rendimento.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,0 (s, 9H), 1,44 (s, 2H), 3,23 (s, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 7,10–7,25 (m, 5H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ -1,0 (CH_3), 26,1 (CH_2), 45,1 (CH_2), 109,5 (CH_2), 126,0 (CH), 128,2 (CH), 129,1 (CH), 138,9 (C_o), 146,7 (C_o).

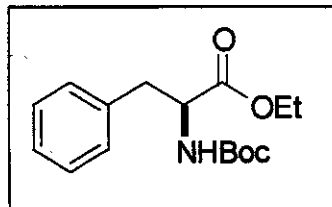
IV (Filme): ν 3065, 3028, 2958, 2916, 1716, 1632, 1064, 1491, 1457, 1416, 1244, 1162, 1073, 1026, 856, 744, 697 cm^{-1} .

Cromatografia Gasosa: [Corrida de 6 min.] TR (tempo de retenção): 1,633 min. Temperatura inicial de Injeção: 230°C durante 0,67 min. Temperatura detector: 300°C. Gás de Arraste: N_2 . Detector: FID. Rampa de 15°C/min. Rampa1 = 240°C/2min.

Massa de alta resolução: Calculado: 204,1334; Encontrado: M^+ = 204,1354.

Massa (m/z): M^+ 204 (12%), 189 (2%), 173 (5%), 147 (40%), 134 (21%), 115 (24%), 104 (7%), 91 (87%), 73 (100%).

TLC: R_f 0,45 (AcOEt/hexano 5%)

(-)-(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de etila (14)**Procedimento A:**

Em um balão de 125mL, adicionou-se 1,11g (6,7mmol) do aminoácido natural L-fenilalanina **44**, 1,47g (6,74 mmol) de di-*tert*-butil-dicarbonato ((Boc)₂O) e 1,73g (20,5mmol) de bicarbonato de sódio em 34mL de metanol. Manteve-se a solução em um banho de ultra-som até o término da evolução de CO₂ (cerca de 6 horas). Filtrou-se os sólidos sendo o solvente removido em rotaevaporador. Dissolveu-se o resíduo obtido em 68mL de água destilada. Esta solução foi resfriada em um banho de gelo e acidificada com uma solução aquosa saturada de NaHSO₄ até pH 2. A fase aquosa foi então extraída com éter etílico e a fase orgânica seca com MgSO₄ anidro. Removeu-se o solvente em rotaevaporador, obtendo-se o aminoácido protegido puro **45**, utilizando-o imediatamente na obtenção do respectivo aminoéster. Ao balão contendo 1,43g (5,40mmol) do aminoácido protegido **45**, adicionou-se 16mL de CH₂Cl₂. Resfriou-se a solução à 0°C e em seguida, adicionou-se 1,13 mL (8,10mmol) de trietilamina e 0,5 mL (5,40mmol) de cloroformiato de etila, destilado antes do uso. Após 10 minutos de agitação, adicionou-se 65,9mg (0,54mmol) de DMAP. Manteve-se a solução sob agitação por 20 minutos, sendo então a mistura reacional diluída com 50mL de éter etílico e lavada com 10mL de HCl 1M. Extraiu-se a fase orgânica com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (24 mL), secou-se com MgSO₄ anidro e removeu-se o solvente em rotaevaporador. A purificação foi realizada por coluna cromatográfica flash sendo o produto eluído com AcOEt/hexano 5%, fornecendo 0,95g do composto **14** como um óleo viscoso correspondendo a um rendimento de 48% em duas etapas.

Procedimento B:

Em um balão de 125mL, adicionou-se 1,0g do hidrocloreto do éster etílico da L-fenilalanina **46** (4,35mmol), 1,1g de di-*tert*-butil-dicarbonato (Boc)₂O (4,78mmol) e 1,1g de bicarbonato de sódio (NaHCO₃) em 22mL de MeOH. A mistura resultante foi mantida em um banho de ultra-som até o término da evolução de CO₂ (cerca de 6 horas). O solvente foi removido no rotaevaporador e a seguir o bruto da reação foi dissolvido em Et₂O (60mL),

lavado com solução saturada de NaHCO_3 (30mL) e seco com MgSO_4 anidro. Após remoção do solvente no rotaevaporador obteve-se 1,27g do produto puro, correspondendo a 100% de rendimento.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,22 (t, 3H, $J = 7,2\text{Hz}$), 1,41 (s, 9H), 3,07 (apt, 2H, $J = 5,3\text{Hz}$), 4,15 (q, 2H, $J = 7,2\text{Hz}$), 4,55 (ddl, 1H, $J = 5,3$ e $7,0\text{Hz}$), 4,99 (dl, 1H, $J = 7,0\text{Hz}$), 7,13–7,31 (m, 5H)

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 13,8 (CH_3), 28,1 (CH_3), 38,2 (CH_2), 54,3 (CH), 61,2 (CH_2), 79,8 (C_0), 127,1 (CH), 128,6 (CH), 129,5 (CH), 136,3 (C_0), 155,4 (C_0), 172,2 (C_0).

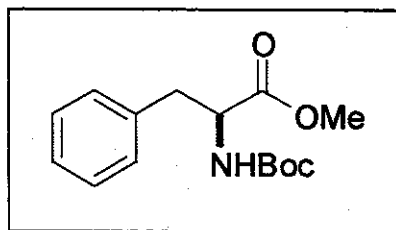
IV (Filme): ν 3443, 3371, 2984, 2935, 1743, 1711, 1606, 1498, 1453, 1371, 1246, 1169, 1043, 863, 743, 699 cm^{-1}

Massa (m/z): M^+ 293 (9%), 237 (12%), 220 (10%), 192 (7%), 176 (73%), 164 (16%), 120 (28%), 102 (27%), 91 (25%), 57 (100%).

$[\alpha]^{20}_D$: -28,1 (c 1,5, CHCl_3)

TLC: R_f 0,45 (AcOEt/hexano 20%)

(-)-(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de metila (48)



Em um balão de 50mL, adicionou-se 0,54g (2,49mmol) do hidrocloreto do éster metílico da L-fenilalanina **47**, 0,54g (2,49mmol) do anidrido de Boc ($(\text{Boc})_2\text{O}$) e 0,60g (7,20mmol) de bicarbonato de sódio em 15mL de metanol.

Manteve-se a solução em um banho de ultra-som até o término da evolução de CO_2 (cerca de 6 horas). Filtrou-se os sólidos sendo o solvente removido em rotaevaporador. A análise por CG revelou o aminoéster como único produto, sendo obtido 0,51g de um óleo incolor viscoso, correspondendo à um rendimento de 74%.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,40 (s, 9H), 3,03 (dd, 1H, $J = 6,2$ e $13,8\text{Hz}$), 3,14 (dd, 1H,

$J=5,8$ e $13,8\text{Hz}$), $3,70$ (s, 3H), $4,59$ (ddl, 1H, $J = 5,8$ e $6,2\text{Hz}$), $4,99$ (dl, 1H, $J = 6,2\text{Hz}$), $7,12$ (d, 2H, $J = 6,6\text{Hz}$), $7,21-7,32$ (m, 3H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 28,0 (CH_3), 38,1 (CH_2), 52,0 (CH_3), 54,3 (CH), 79,8 (C_0), 127,1 (CH), 128,7 (CH), 129,4 (CH), 136,2 (C_0), 155,3 (C_0), 172,7 (C_0).

IV (Filme): ν 3368, 3065, 3031, 2974, 1716, 1608, 1493, 1460, 1367, 1253, 1167, 1058, 1025, 858, 756, 698 cm^{-1} .

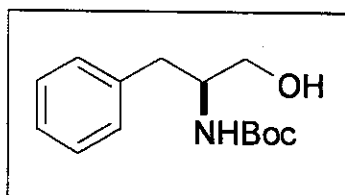
Cromatografia Gasosa: [Corrida de 11 min.] TR (tempo de retenção): 2,490 min. Temperatura inicial de Injeção: 230°C durante 0,67 min. Temperatura detector: 300°C . Gás de Arraste: N_2 . Detector: FID. Rampa de $15^\circ\text{C}/\text{min}$. Rampa1 = $240^\circ\text{C}/2\text{min}$.

Massa (m/z): M^+ 279 (22%), 223 (11%), 206 (8%), 178 (6%), 162 (71%), 120 (18%), 91 (30%), 57 (100%).

$[\alpha]_D^{20}$: $-38,5$ (c 1,3, CHCl_3)

TLC: R_f 0,47 (AcOEt / hexano 20%)

(-)-(1S)-1-benzil-2-hidroxiethylcarbamato de terc- butila (49)



Procedimento A:

Em um balão de 50mL, mantido sob atmosfera inerte de argônio, adicionou-se 0,49g (1,8mmol) do α -aminoéster protegido **48** e 6mL de CH_2Cl_2 . Resfriou-se a solução à 0°C e adicionou-se, gota à gota, 6,2mL (6,2mmol) de DIBALH, durante um período de 30 minutos. Após cerca de 1 hora de reação (agitação à 0°C), adicionou-se, cuidadosamente, 0,4mL de metanol. Após 1 hora de agitação adicionou-se, à 0°C , 6mL de solução saturada de tartarato de sódio e potássio. Manteve-se a agitação por 12 horas. Extraíu-se a fase aquosa com éter etílico (3x10mL) e a fase orgânica resultante foi seca com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia flash (AcOEt/hexano 25%) resultando em 0,34g do produto puro como um sólido branco, correspondendo à um rendimento de 78%.

Procedimento B:

Em um balão de 125mL, mantido sob atmosfera inerte, adicionou-se 2,16g (2,2mmol) do α -aminoéster protegido **48** e 21mL de THF. Resfriou-se a solução à 0°C e adicionou-se, gota à gota, 1,1mL (53,1mg, 2,2mmol) de uma solução 2M de LiBH₄. Manteve-se sob agitação por cerca de 4 horas à 0°C. Adicionou-se 15mL de NH₄Cl e 15mL de acetato de etila. Extraíu-se a fase aquosa com acetato de etila (3x15mL) e a fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia flash (AcOEt/hexano 25%) resultando em 1,8g do produto puro como um sólido branco, correspondendo à um rendimento de 93%.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,42 (s, 9H), 2,23 (m, 1H), 2,84 (d, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$), 3,57 (dd, 1H, $J = 5,1$ e $11,0\text{Hz}$), 3,67 (dd, 1H, $J = 3,7$ e $11,0\text{Hz}$), 3,87 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 7,21-7,33 (m, 5H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 28,3 (CH₃), 37,5 (CH₂), 53,7 (CH), 64,3 (CH₂), 79,7 (C₀), 126,5 (CH), 128,5 (CH), 129,3 (CH), 137,8 (C₀), 156,2 (C₀).

IV (Pastilha de KBr): ν 3357, 3060, 3025, 2963, 2928, 2877, 1687, 1608, 1528, 1441, 1367, 1315, 1270, 1167, 1087, 1035, 1008, 887, 847, 738 cm⁻¹.

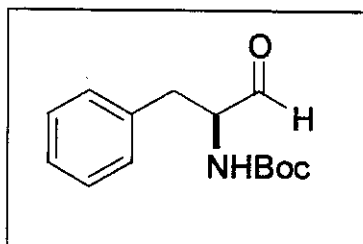
Massa de alta resolução: Calculado: 251,1521; Encontrado: $M^+ = 251,1526$.

Massa (m/z): M^+ 251 (0,3%), 195 (3%), 178 (10%), 160 (30%), 134 (3%), 120 (26%), 105 (3%), 91 (52%), 77 (4%), 57 (100%).

$[\alpha]^{20}_D$: -20,7 (c 1,24, CHCl₃)

Ponto de fusão: 89,4-91,3°C

TLC: R_f 0,25 (AcOEt / hexano 25%).

(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanal (S-7)**Procedimento A:**

Em um balão de 50mL, mantido sob atmosfera inerte, adicionou-se 0,40g (1,4mmol) do α -aminoéster protegido **14** e 3,7mL de tolueno anidro. Resfriou-se a solução à -78°C e adicionou-se, gota a gota, 2,8mL (2,76mmol) de uma solução 1 M de DIBALH durante 30 minutos. Decorrido este período, adicionou-se, cuidadosamente, 0,2mL de metanol seguido da adição, à 0°C, de 1,5mL de solução saturada de tartarato de sódio e potássio. Manteve-se sob agitação por 1 hora. Filtrou-se a mistura reacional em celite, lavando-se o sólido com éter etílico (5x20mL). Extraíu-se a fase aquosa com éter etílico (3x15mL) e a fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador. O produto foi purificado, apenas para caracterização, por cromatografia flash (AcOEt/hexano 15%) resultando em 0,28g de um óleo viscoso correspondendo a 86% de rendimento.

Procedimento B:

Em um balão de 25mL, preparou-se uma solução, à -78°C, de 0,11mL (1,2mmol) de cloreto de oxalila em 3mL de CH₂Cl₂, onde adicionou-se, 0,17mL (2,4mmol) de DMSO. Manteve-se sob agitação por 30 minutos. Em seguida, adicionou-se 0,25g (1,0mmol) do α -aminoálcool **49** dissolvido em 1mL de CH₂Cl₂. Após 30 minutos de agitação, à -78°C, adicionou-se 0,7mL (5,1mmol) de Et₃N, mantendo-se sob agitação por 1 hora à 0°C. Adicionou-se 10mL de NH₄Cl, separou-se as fases, sendo a fase aquosa extraída com éter etílico (2x10mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas em rotaevaporador. O produto obtido foi utilizado diretamente na etapa seguinte sem qualquer purificação. Obteve-se 0,24g do aldeído (S)-**7** como um óleo viscoso, correspondendo a 94% de rendimento bruto.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,42 (s, 9H), 3,12 (dl, 2H, $J = 6,6\text{Hz}$), 4,43 (dd, 2H, $J = 6,6\text{Hz}$), 5,04 (sl, 1H), 7,18-7,36 (m, 5H), 9,64 (s, 1H).

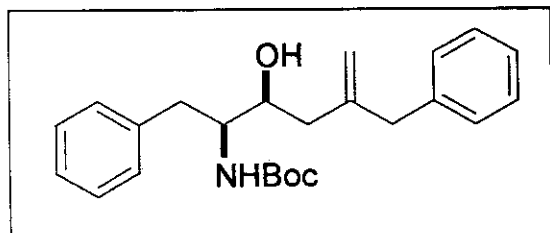
RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 28,0 (CH₃), 35,3 (CH₂), 60,7 (CH), 80,2 (C_O), 111,8 (C_O), 128,4 (CH), 129,3 (CH), 129,8 (CH), 135,8 (C_O), 199,8 (C_O).

IV (Pastilha de KBr): ν 3429, 3053, 2978, 2921, 2852, 1710, 1603, 1497, 1453, 1365, 1264, 1164, 1051, 1026, 894, 851, 738, 699 cm⁻¹.

Massa m/z: M⁺ 249 (16%), 220 (24%), 179 (12%), 164 (36%), 120 (58%), 91 (54%), 59 (36%), 57 (100%).

TLC: R_f 0,36 (AcOEt/hexano 20%).

(-)-(1S,2S)-1,4-dibenzil-2-hidroxi-4-pentenil carbamato de *terc*-butila (38)



Em um balão de 50mL sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,29g (1,4mmol) do aliilsilano **39**, em 6mL de CH₂Cl₂. Colocou-se um banho à 0°C e em seguida adicionou-se, gota à gota, 0,17mL de SnCl₄ (1,4mmol). Esta

solução permaneceu sob agitação à 0°C por 2 horas. Transcorrido este período, resfriou-se a solução à -78°C e adicionou-se via cânula, 0,27g do α -aminoaldeído (S)-**7** (1,1mmol) em 2mL de CH₂Cl₂. Acompanhou-se a reação por TLC (2 horas) e diluiu-se com 20mL de CH₂Cl₂ e adicionou-se 15mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3x15mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio anidro e concentradas em rotaevaporador. O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash (AcOEt/hexano 30%), obtendo-se 0,37g do produto puro na forma de um sólido branco, correspondendo à 88% de rendimento para duas etapas (obtenção do α -aminoaldeído e acoplamento).

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,42 (s, 9H), 2,05 (sl, 1H), 2,08-2,15 (m, 2H), 2,82-2,93 (m,

2H), 3,23 (sl, 2H), 3,65-3,70 (m, 2H), 4,88 (sl, 2H), 4,90 (m, 1H), 7,02 (d, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$), 7,16-7,31 (m, 8H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 28,5 (CH_3), 38,9 (CH_2), 40,9 (CH_2), 42,7 (CH_2), 55,2 (CH), 68,1(CH), 79,2 (C_0), 114,9 (CH_2), 126,3 (CH), 128,4 (CH), 128,9 (CH), 129,3 (CH), 138,4 (C_0), 138,8 (C_0), 145,3 (C_0), 155,9 (C_0).

IV (Filme): ν 3422, 3351, 3066, 3030, 2977, 2929, 1685, 1644, 1507, 1455, 1365, 1252, 1170, 1015, 967, 868, 743, 701, 530 cm^{-1} .

Massa de alta resolução: Calculado: 381,2304; Encontrado: ($\text{M}^+ - 91$): 290,1804.

Massa (m/z): ($\text{M}^+ - 91$) 290 (20%), 234 (16%), 190 (26%), 164 (31%), 120 (45%), 91 (41%), 57 (100%).

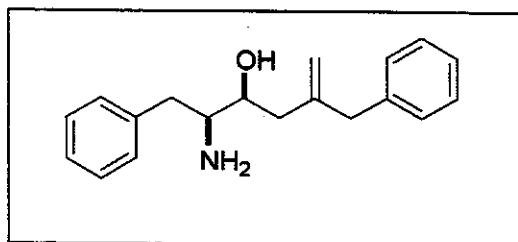
Análise Elementar: Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_3$: C 75,56, H 8,19, N 3,67. Encontrado: C 75,30, H 8,20, N 3,63.

$[\alpha]_D^{20}$: -15,0 (c 2,84, CH_2Cl_2)

Ponto de fusão: 95,5-97,8°C

TLC: R_f 0,32 (AcOEt/hexano 30%)

(2S,3S)-2-amino-5-benzil-1-fenil-5-hexenol (50)



Único produto obtido nas condições da reação de adição, quando a reação atingiu a temperatura ambiente antes da adição de NaHCO_3 . Obteve-se o composto **50** como único produto em 44% de rendimento.

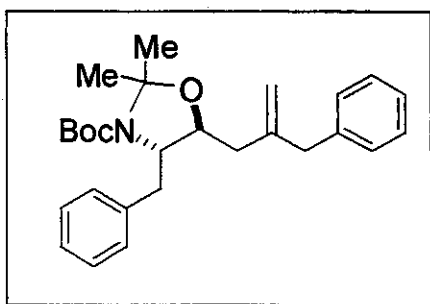
RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,93-1,20 (m, 3H), 2,05 (dd, 1H, $J = 6,3$ e $13,8\text{Hz}$), 2,27 (dd, 1H, $J = 7,4$ e $13,8\text{Hz}$), 2,41 (dd, 1H, $J = 9,2$ e $13,4\text{Hz}$), 2,64 (dd, 1H, $J = 5,0$ e $13,4\text{Hz}$), 2,82 (ddd, 1H, $J = 2,9$, $5,3$ e $9,1\text{Hz}$), 3,17 (d, 1H, $J = 15,0\text{Hz}$), 3,24 (d, 1H, $J = 15,0\text{Hz}$), 3,64 (ddd, 1H, $J = 2,7$, $6,3$ e $7,4\text{Hz}$), 4,78 (sl, 1H), 4,83 (sl, 1H), 7,03-7,25 (m, 10H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 40,1 (CH₂), 41,4 (CH₂), 43,2 (CH₂), 55,4, (CH), 73,0 (CH), 114,5 (CH₂), 126,0 (CH), 126,1 (CH), 128,2 (CH), 128,3 (CH), 128,9 (CH), 129,1 (CH), 139,0 (C₀), 139,8 (C₀), 145,3 (C₀).

IV (Pastilha de KBr): ν 3383, 3063, 3030, 2952, 2912, 1945, 1878, 1799, 1632, 1605, 1497, 1453, 1364, 1252, 1061, 894, 843, 742, 704 cm⁻¹.

TLC: *R_f* 0,20 (AcOEt/hexano 30%)

(-)-(4S,5S)-4-Benzil-5-(2'-benzil-3'-propenil)-3-(terc-butoxicarbonil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (54)



Em um balão de 25mL, adicionou-se 0,54g (1,4mmol) do produto de condensação **38**, 13mg de ácido *p*-toluenossulfônico e 34mL de 2,2-dimetoxipropano recém-destilado. Manteve-se sob agitação por 48 horas à temperatura ambiente.

Realizou-se a extração com éter etílico (3x15mL), sendo as fases orgânicas combinadas lavadas com solução saturada de bicarbonato de sódio (3x10mL) e solução saturada de NaCl (2x10mL), secas com sulfato de magnésio anidro e concentradas em rotaevaporador. Realizou-se a purificação por coluna cromatográfica flash (AcOEt/hexano 10%) sendo obtido 0,60g do acetônio **54** puro como um óleo incolor viscoso, correspondendo a um rendimento de 91%.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz, 60°C): δ 1,50 (sl, 3H), 1,64 (s, 9H), 1,69 (s, 3H), 2,06 (dd, 1H, *J* = 5,9 e 14,3Hz), 2,22 (dd, 1H, *J* = 7,3 e 14,3Hz), 2,84-2,92 (m, 1H), 3,22 (sl, 2H), 3,30 (dd, 1H, *J* = 3,1 e 12,9Hz), 3,91-3,97 (m, 1H), 4,18 (ddd, 1H, *J* = 4,0, 5,9 e 7,3Hz), 4,80 (s, 2H), 7,11 (d, 2H, *J* = 6,6Hz), 7,25-7,39 (m, 8H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz, 60°C): δ 27,2 (CH₃), 28,4 (CH₃), 28,6 (CH₃), 35,1 (CH₂), 40,9 (CH₂), 42,8 (CH₂), 63,3 (CH), 77,8 (CH), 80,0 (C₀), 94,3 (C₀), 114,2 (CH₂), 126,2 (CH), 126,6 (CH), 128,4 (CH), 128,6 (CH), 129,1 (CH), 129,8 (CH), 138,2 (C₀), 139,5 (C₀), 145,3 (C₀),

152,3 (C_0).

IV (Filme): ν 3066, 3028, 2972, 2924, 2856, 1945, 1876, 1808, 1702, 1645, 1604, 1491, 1453, 1385, 1256, 1175, 1076, 1032, 896, 741, 699 cm^{-1} .

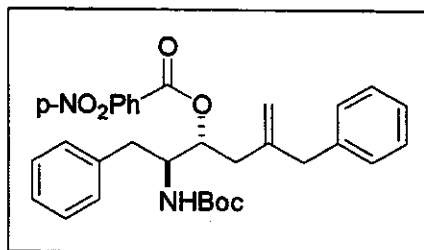
Massa de alta resolução: Esperado: 421,2617; Encontrado (M^+) = 421,1827.

Análise Elementar: Calculado para $C_{27}H_{35}NO_3$: C 76,92 H 8,37. N 3,32, Encontrado: C 77,28, H 8,17; N 3,45.

$[\alpha]^{20}_D$: -6,4 (c 1,33, CHCl_3).

TLC: R_f 0,51 (AcOEt/hexano 30%).

(+)-(1*R*)-3-benzil-1{[(1*S*)-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-feniletil]-3-butenil-4-nitrobenzoato (61)



Em um balão de 100mL, adicionou-se, à temperatura ambiente, 90mg (0,3mmol) do aminoálcool **38**, 0,62g (2,4mmol) de trifenilfosfina e 0,39g, (2,4mmol) de ácido *p*-nitro benzóico em 5mL de THF anidro. A solução foi levada à temperatura de 0°C e em seguida adicionou-se, gota à gota, durante 5 minutos, 0,54g de di-*tert*-butil azodicarboxilato (DBAD) dissolvido em 1mL de THF. Removeu-se o banho e manteve-se a solução sob agitação por uma noite. Os componentes voláteis foram removidos em rotaevaporador e bomba de alto vácuo e o resíduo purificado em coluna cromatográfica flash (AcOEt/hexano 15%) sendo obtido 70mg do composto **61** puro como um sólido branco em um rendimento de 54% e 14mg do produto de eliminação **64** como um óleo incolor em 10% de rendimento.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,24 (s, 9H), 2,37 (m, 2H), 2,62 (ddl, 1H, J = 9,2 e 13,8Hz), 2,84 (dd, 1H, J = 4,9 e 13,8Hz), 3,29 (d, 1H, J = 15,2Hz), 3,36 (d, 1H, J = 15,2Hz), 4,14-4,28 (m, 1H), 4,44 (d, 1H, J = 9,2Hz), 4,74 (sl, 1H), 4,84 (sl, 1H), 5,34-5,37 (m, 1H), 7,07-7,22 (m, 10H), 8,05 (d, 2H, J = 8,6Hz), 8,19 (d, 2H, J = 8,6Hz).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 28,1 (CH₃), 36,5 (CH₂), 36,6 (CH₂), 42,4, (CH₂), 53,3 (CH), 75,0 (CH), 79,6 (C₀), 115,3 (CH₂), 123,5 (CH), 126,4 (CH), 126,7 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 129,1 (CH), 130,8 (CH), 135,7 (C₀), 137,2 (C₀), 138,9 (C₀), 144,1 (C₀), 150,6(C₀), 155,3 (C₀), 164,2 (C₀).

IV (Pastilha de KBr): ν 3375, 3065, 3032, 2984, 2926, 2852, 1953, 1715, 1691, 1609, 1520, 1454, 1331, 1265, 1176, 1127, 995, 874, 742, 717 cm⁻¹.

Massa de alta resolução: Esperado: 530,2417; Encontrado: (M⁺) = 530,9723.

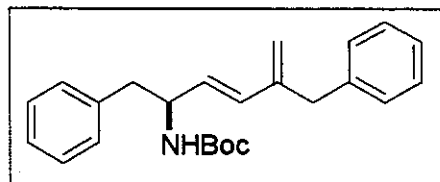
Massa (m/z): M⁺ 530 (55%), 225 (67%), 91 (32%), 57 (100%),

[α]_D²⁰: +10,0 (c 1,0, CHCl₃)

Ponto de fusão: 137,1-138,8°C

TLC: R_f 0,47 (AcOEt/hexano 30%)

(1S, 2E)-1,4-dibenzil-2,4-pentadienil carbamato de terc-butila (64)

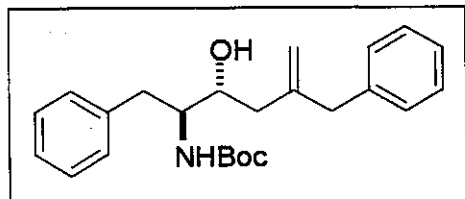


Subproduto obtido nas condições da reação de Mitsunobu em 10% de rendimento na forma de um óleo incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,42 (s, 9H), 2,78 (sl, 2H), 3,52 (s, 2H), 4,35-4,50 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 5,60 (adt, 1H, J = 2,7 e 15,8Hz), 6,14 (d, 1H, J = 15,8Hz), 6,96 (dl, 2H, J = 7,7Hz), 7,14-7,34 (m, 8H).

IV (Filme): ν 3415, 3351, 3060, 3031, 2974, 2928, 2854, 1945, 1882, 1704, 1602, 1487, 1453, 1367, 1253, 1167, 1018, 967, 893, 802, 732, 699 cm⁻¹.

TLC: R_f 0,64 (AcOEt/hexano 20%)

(1S,2R)-1,4-dibenzil-2-hidroxi-4-pentenil carbamato de terc-butila (62)

Em um balão de 25mL, preparou-se uma solução de 40mg (0,07mmol) do éster nitro benzóico **61** em uma mistura de EtOH/H₂O/THF (5mL, 2:1:2). Adicionou-se 10mg (0,4mmol) de LiOH. Manteve-se

sob agitação por 1 hora. Adicionou-se 5ml de éter etílico e 5mL de solução saturada de NH₄Cl. Separou-se as fases, sendo a fase aquosa extraída com éter etílico (3x10mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio anidro e concentradas em rotaevaporador. Obteve-se 24mg do produto **62** como um sólido branco em um rendimento de 90% após recristalização em hexano.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,34 (sl, 9H), 2,16 (dd, 2H, *J* = 9,2 e 14,3Hz), 2,29 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,89 (dd, 1H, *J* = 4,0 e 14,3Hz), 3,36 (d, 1H, *J* = 15Hz), 3,42 (d, 1H, *J* = 15Hz), 3,80 (m, 2H), 4,56 (dl, 1H, *J* = 7,7Hz), 4,95 (sl, 1H), 5,00 (sl, 1H), 7,15-7,34 (m, 10H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 28,2 (CH₃), 35,5 (CH₂), 39,9 (CH₂), 42,8 (CH₂), 56,1 (CH), 71,1 (CH), 79,5 (C₀), 114,8 (CH₂), 126,3 (CH), 128,3 (CH), 128,4 (CH), 128,6 (CH), 129,0 (CH), 129,4 (CH), 135,7 (C₀), 138,1 (C₀), 145,6 (C₀), 156,0 (C₀).

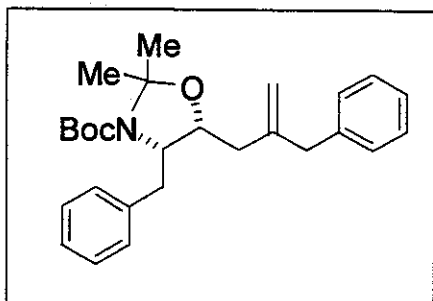
IV (Pastilha de KBr): ν 3365, 3065, 3028, 2928, 2852, 1685, 1644, 1528, 1450, 1369, 1316, 1269, 1169, 1073, 1015, 909, 873, 732, 697, 644, 537 cm⁻¹.

Massa de alta resolução: Calculado: 381,2304; Encontrado (M⁺ -91): 290,0425.

Massa (m/z): 290 (11%), 216 (7%), 190 (16%), 164 (45%), 120 (74%), 91 (46%), 57 (100%).

Ponto de fusão: 141,5-142,3°C

TLC: R_f 0,32 (ACOEt/hexano 30%).

(+)-(4S,5R)-4-Benzil-5-(2'-benzil-3'-propenil)-3-(terc-butoxicarbonil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (63)

Em um balão de 10mL, adicionou-se 45,7mg (12mmol) do composto **62**, 9mg (0,05mmol) de ácido *p*-toluenossulfônico e 3mL de 2,2-dimetoxipropano. Manteve-se sob agitação por 48 horas. Realizou-se a extração com éter etílico (3x10mL), sendo as fases orgânicas combinadas lavadas com solução

saturada de NaCl (3x10mL), secas com MgSO₄ anidro e concentradas em rotaevaporador. Realizou-se a purificação por coluna cromatográfica flash (AcOEt/hexano 10%) sendo obtido 18mg do acetnídeo puro, correspondendo a um rendimento de 65%.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz, 60°C): δ 1,34 (sl, 9H), 1,51 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,02 (dd, 1H, *J* = 4,0 e 15,9Hz), 2,29 (dd, 1H, *J* = 8,2 e 15,9Hz), 2,78 (dl, 1H, *J* = 6,6Hz), 3,28 (s, 2H), 4,03-4,16 (m, 1H), 4,21 (ddd, 1H, *J* = 4,0, 4,8 e 8,2Hz), 4,79 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 7,09-7,26 (m, 10H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz, 60°C): δ 24,1 (CH₃), 37,8 (CH₃), 28,5 (CH₃), 35,2 (CH₂), 36,5 (CH₂), 44,0 (CH₂), 60,8 (CH), 75,8 (CH), 79,6 (C₀), 92,7 (C₀), 112,5 (CH₂), 125,9 (CH), 126,1 127,0 (CH), 128,2 (CH), 129,0 (CH), 129,4 (CH), 139,0 (C₀), 139,3 (C₀), 145,5 (C₀), 151,8 (C₀).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 23,7 (CH₃), 25,0 (CH₃), 27,5 (CH₃), 28,0 (CH₃), 28,3 (CH₃), 28,5 (CH₃), 34,9 (CH₂), 35,9 (CH₂), 36,5 (CH₂), 43,9 (CH₂), 60,5 (CH), 75,1 (CH), 75,4 (CH), 79,4 (C₀), 79,8 (C₀), 92,2 (C₀), 92,8 (C₀), 112,3 (CH₂), 112,4 (CH₂), 125,8 (CH), 125,9 (CH), 126,0 (CH), 128,0 (CH), 128,1 (CH), 128,2 (CH), 128,3 (CH), 129,0 (CH), 129,3 (CH), 129,4 (CH), 138,7 (C₀), 138,8 (C₀), 139,1 (C₀), 145,2 (C₀), 151,5 (C₀), 151,8 (C₀).

IV (Filme): ν 3440, 3063, 3027, 2979, 2933, 1696, 1647, 1604, 1496, 1455, 1386, 1366, 1251, 1176, 1135, 1087, 1029, 768, 740, 516 cm⁻¹.

Massa de alta resolução: Calculado: 421,2617; Encontrado: (M⁺-91)=330,2040.

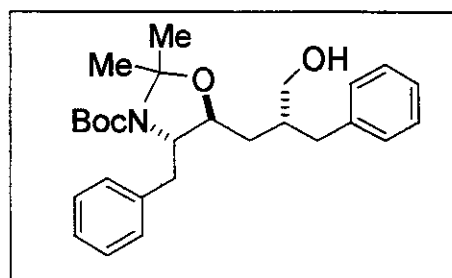
Massa (m/z): 330 (5%), 306 (1%), 274 (22%), 230 (100%), 172 (25%), 128 (18%), 91 (31%),

57 (74%).

$[\alpha]_D^{20}$: +5,55 (c 1,80, CHCl₃)

TLC: *R_f* 0,56 (AcOEt / hexano 20%)

(+)-(4*S*,5*S*)-4-Benzil-3-(*tert*-butoxicarbonil)-5-[(2'*R*)-3'-hidroxi-2'-benzilpropil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (2'*R*,4*S*,5*S*-37)



A uma solução do acetonídeo **54** (0,61g, 1,4mmol) em 10mL de THF, adicionou-se, à 0°C, 0,9mL de uma solução do complexo BH₃.DMS em THF (1,8mmol) e agitou-se por 12 horas à 0°C. Em seguida, adicionou-se 2mL de etanol, seguido de 7,5mL de solução de NaOH 3M e 6mL de H₂O₂ 30%.

Manteve-se sob agitação por 8 horas. As fases foram separadas, sendo a fase aquosa extraída com acetato de etila (2x10mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl, secas com MgSO₄ anidro e concentradas em rotaevaporador. Realizou-se a purificação por coluna cromatográfica flash (éter etílico/hexano 30%), sendo obtido 0,31g do produto puro (isômero (2'*R*,4*S*,5*S*)-37, correspondendo a um rendimento de 52% e 0,21g do isômero (2'*S*,4*S*,5*S*)-37 em 34% de rendimento.

RMN-¹H (C₆D₆, 300 MHz, 65°C): δ 1,38 (m, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,67 (sl, 3H), 1,73-1,78 (m, 1H), 2,38 (dd, 1H, *J* = 6,8 e 12,9Hz), 2,47 (dd, 1H, *J* = 7,3 e 12,9Hz), 2,72-2,92 (m, 1H), 3,19-3,35 (m, 3H), 3,68-3,79 (m, 1H), 3,99 (ddd, 1H, *J* = 3,8, 5,4 e 9,2Hz), 6,97-7,13 (m, 10H)

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz, 60°C): δ 1,25-1,33 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,57 (s, 3H), 1,70-1,73 (m, 1H), 1,83-2,14 (m, 1H), 2,40 (dd, 1H, *J* = 6,8 e 13,7Hz), 2,51 (dd, 1H, *J* = 7,3 e 13,7Hz), 2,75-2,91 (m, 1H), 3,15 (dd, 1H, *J* = 3,3 e 13,1Hz), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,42-3,47 (m, 1H), 3,54-3,75 (m, 1H), 3,92 (ddd, 1H, *J* = 3,7, 5,3 e 8,9Hz), 7,02 (d, 2H, *J* = 6,6Hz), 7,08 (d, 2H, *J* = 7,2Hz), 7,18-7,25 (m, 6H).

RMN-¹³C (C₆D₆, 75 MHz, 65°C): δ 27,3 (CH₃), 28,7 (CH₃), 28,8 (CH₃), 30,8 (CH₂), 37,2 (CH₂), 38,3 (CH₂), 41,0 (CH), 64,7 (CH), 65,3 (CH₂), 78,3 (C₀), 79,7 (CH), 94,6 (C₀), 126,1 (CH), 126,7 (CH), 128,5 (CH), 128,7 (CH), 129,5 (CH), 130,0 (CH), 138,4 (C₀), 140,8 (C₀), 152,1 (C₀).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz, 60°C): δ 26,7 (CH₃), 28,4 (CH₃), 28,5 (CH₃), 29,6 (CH₂), 36,8 (CH₂), 38,1 (CH₂), 40,8 (CH), 63,9 (CH), 65,3 (CH₂), 77,9 (CH), 80,0 (C₀), 94,4 (C₀), 125,9 (CH), 126,7 (CH), 128,3 (CH), 128,4 (CH), 129,1 (CH), 129,7 (CH), 137,7 (C₀), 140,2 (C₀), 152,0 (C₀).

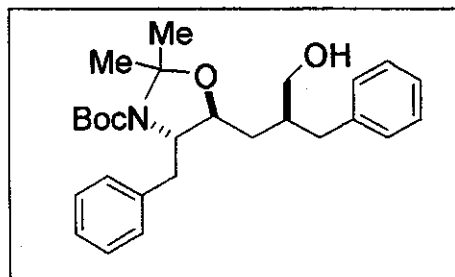
IV (Filme): 3452, 3027, 2978, 2931, 1696, 1496, 1455, 1392, 1367, 1255, 1174, 1075, 770, 741, 701 cm⁻¹

Massa de alta resolução: Calculado :439,2723; Encontrado (M⁺-105)= 324,1949.

[α]²⁰_D: +4,1 (c 2,44, CHCl₃)

TLC: R_f 0,35 (Éter Etílico/hexano 70%)

(+)-(4S,5S)-4-Benzil-3-(*tert*-butoxicarbonil)-5-((2'S)-3'-hidroxi-2'-benzilpropil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (2'S,4S,5S-37)



Isômero obtido nas condições de hidroboração descritas acima em 34% de rendimento. A separação foi realizada por coluna cromatográfica flash (éter etílico/hexano 30%)

RMN-¹H (C₆D₆, 300 MHz, 65°C): δ 1,35 (sl, 2H), 1,46-1,49 (m, 1H), 1,53 (s, 12H), 1,82-1,88 (m, 2H), 2,42 (dd, 1H, J = 6,8 e 13,6Hz), 2,58 (dd, 1H, J = 7,9 e 13,6Hz), 2,77-2,84 (m, 1H), 3,20 (dd, 1H, J = 2,9 e 13,2Hz), 3,39 (dd, 1H, J = 5,1 e 10,8Hz), 3,46 (dd, 1H, J = 4,4 e 10,8Hz), 3,73-3,79 (m, 1H), 4,07 (adt, 1H, J = 4,2 e 13,0Hz), 7,02 (d, 2H, J = 7,0Hz), 7,15-7,31 (m, 8H).

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz, 60°C): δ 1,35 (sl, 4H), 1,46-1,49 (m, 1H), 1,53 (s, 12H), 1,82-1,88 (m, 1H), 2,42 (dd, 1H, J = 6,8 e 13,7Hz), 2,58 (dd, 1H, J = 7,9 e 13,7Hz), 2,77-2,84 (m, 1H), 3,21 (dd, 1H, J = 2,9 e 13,2Hz), 3,39 (dd, 1H, J = 5,1 e 11,0Hz), 3,46 (dd, 1H, J = 4,6 e 11,0Hz), 3,73-3,82 (m, 1H), 4,07 (adt, 1H, J = 4,4 e 8,8Hz), 7,02 (dl, 2H, J = 7,0Hz), 7,17-7,27 (m, 8H).

RMN-¹³C (C₆D₆, 75 MHz, 65°C): δ 27,3 (CH₃), 28,5 (CH₃), 28,8 (CH₃), 30,1 (CH₂), 36,6 (CH₂), 38,3 (CH₂), 40,0 (CH), 64,3 (CH₂), 64,5 (CH), 77,4 (CH), 79,7 (C₀), 94,6 (C₀), 126,1 (CH), 126,7 (CH), 128,5 (CH), 128,7 (CH), 129,5 (CH), 130,1 (CH), 138,5 (C₀), 140,8 (C₀), 152,1 (C₀).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz, 60°C): δ 26,9 (CH₃), 28,1 (CH₃), 28,6 (CH₃), 29,7 (CH₂), 36,2 (CH₂), 37,7 (CH₂), 39,4 (CH), 63,7 (CH₂), 64,4 (CH), 77,2 (CH), 80,0 (C₀), 94,3 (C₀), 125,9 (CH), 126,6 (CH), 128,3 (CH), 128,5 (CH), 129,1 (CH), 129,7 (CH), 137,9 (C₀), 140,2 (C₀), 152,1 (C₀).

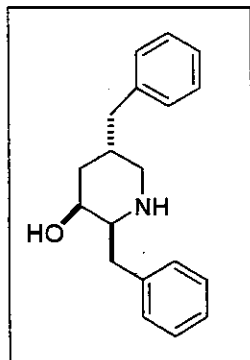
IV (Filme): 3469, 3062, 3027, 2979, 2933, 1695, 1604, 1496, 1478, 1455, 1392, 1367, 1256, 1208, 1174, 1077, 1031, 868, 770, 740, 701, 516 cm⁻¹

Massa de alta resolução: Calculado: 439,2723. Encontrado (M^+ -105)= 324,1955.

$[\alpha]_D^{20}$: +5,3 (c 1,89, CHCl₃)

TLC : R_f 0,40 (Éter etílico/hexano 70%).

(2S,3S,5S)-2,5-dibenzil-3-piperidinol (67)



A uma solução de imidazol (34,4 mg, 0,51 mmol) e PPh₃ (48,6mg, 0,19mmol) em CH₂Cl₂ (1mL) à 0°C adicionou-se I₂ (47mg, 0,19mmol). A solução resultante foi agitada por 10 minutos a mesma temperatura e em seguida adicionou-se, *via* seringa, uma solução do álcool (2'S,4S,5S-37) (74mg, 0,17mmol) em CH₂Cl₂ (1mL). A mistura reacional foi agitada por 15 min. à 0°C, seguida à temperatura ambiente por 12 horas adicionais. A seguir, o meio

reacional foi diluído com uma solução saturada de tiosulfato de sódio (Na₂S₂O₃) (0,5mL) e água destilada (5mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂

(3X10mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 anidro e o solvente removido no rotaevaporador. Após purificação em coluna cromatográfica "flash" eluído com hexano/AcOEt (95:05) obteve-se 63mg do iodeto **66** (não caracterizado por RMN), correspondendo a 68% de rendimento.

Desproteção do iodeto N-Boc protegido 66, seguido de ciclização: A uma solução do iodeto **66** (63mg, 0,12mmol) em AcOEt (1mL) adicionou-se uma solução metanólica de HCl 4N (1,8mL) e deixou-se em agitação durante 3 horas até desaparecimento do material de partida (acompanhamento feito por TLC). Removeu-se o solvente no rotaevaporador e o HCl remanescente foi removido na bomba de alto vácuo. A seguir, o bruto da reação foi dissolvido em AcOEt (0,5mL), diluído em DMF (1mL), sendo adicionado um excesso de K_2CO_3 e algumas gotas de água destilada e agitado por 12 horas à temperatura ambiente. O solvente foi removido no rotaevaporador e o excesso removido na bomba de alto vácuo. O bruto da reação foi filtrado em celite utilizando AcOEt (3X10mL) como eluente. O solvente foi removido no rotaevaporador. O bruto da reação foi submetido a purificação em coluna cromatográfica "flash" eluída com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95:05) fornecendo 29mg do aminoálcool cíclico, correspondendo a 90% de rendimento em 2 etapas (desproteção do iodeto e ciclização).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,76 (ddd, 1H, J = 5,5, 7,4, e 12Hz), 1,87 (dt, 1H, J = 7,9 e 12Hz), 1,92 (sl, 2H), 2,44 (dd, 1H, J = 9,5 e 13,4Hz), 2,55-2,59 (m, 1H), 2,65 (d, 2H, J = 7,6Hz), 2,80 (dd, 1H, J = 4,0 e 13,4Hz), 2,89 (ddd, 1H, J = 4,0, 6,9 e 9,5Hz), 3,45 (dd, 1H, J = 6,1 e 8,5Hz), 3,89 (apq, 1H, J = 6,6Hz), 3,92 (dd, 1H, J = 6,2 e 8,4Hz), 7,16-7,22 (m, 6H), 7,25-7,31 (m, 4H).

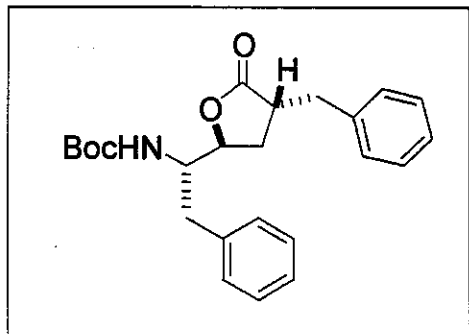
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 34,6 (CH_2), 39,3 (CH_2), 40,8 (CH_2), 41,2 (CH), 56,8 (CH), 73,0 (CH_2), 81,8 (CH), 125,9 (CH), 126,1 (CH), 128,2 (CH), 128,3 (CH), 128,5 (CH), 129,1 (CH), 138,8 (C_o), 140,4(C_o).

Massa de alta resolução: Calculado: 281,1708; Encontrado ($\text{M}^+ - 91$) = 190,1207.

Massa (m/z): 190 (50%), 143 (4%), 120 (100%), 91 (23%), 65(3%).

TLC : R_f 0,29 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 70%)

(1S)-1-[(2S,4R)-4-benzil-5-oxotetrahidro-2-furanil]-2-feniletil carbamato de *terc*-butila (69)



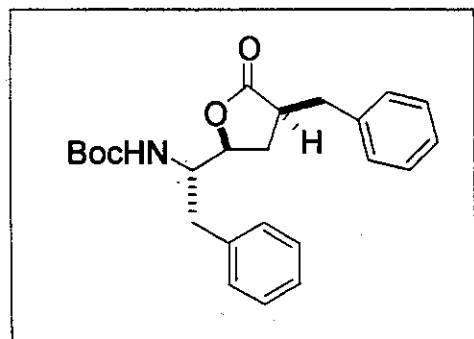
A uma mistura do diol 68 (74mg, 0,19mmol), NMO (65mg, 0,56mmol) e peneira molecular 4Å moída e ativada (93mg) em CH_2Cl_2 (2mL) à temperatura ambiente sob atmosfera inerte de argônio adicionou-se o TPAP sólido (6,5mg, 0,02mmol). Após 1 h de agitação, a mistura reacional foi purificada em coluna cromatografia "flash", eluída com

hexano/AcOEt (93:07), fornecendo 31mg de 69, 33mg de 70 e 23,5mg, dos diastereoisômeros separados, correspondendo a 87% de rendimento global das lactonas.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,35 (s, 9H), 1,71 (sl, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,22 (ddd, 1H, $J = 5,4, 9,5$ e $13,2\text{Hz}$), 2,76 (dd, 1H, $J = 8,8$ e $13,6\text{Hz}$), 2,82-2,86 (m, 1H), 2,92-3,02 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H, $J = 4,4$ e $13,6\text{Hz}$), 3,93 (apq, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 4,20 (apt, 1H, $J = 6,3\text{Hz}$), 4,57 (d, 1H, $J = 9,5\text{Hz}$), 7,12-7,30 (m, 10H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 28,3 (CH_3), 29,4 (CH_2), 36,9 (CH_2), 39,1 (CH_2), 41,4 (CH), 54,5 (CH), 78,3 (CH), 79,9 (C_0), 126,5 (CH), 126,7 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 128,7 (CH), 129,1 (CH), 136,9 (C_0), 137,7 (C_0), 155,6 (C_0), 178,9 (C_0).

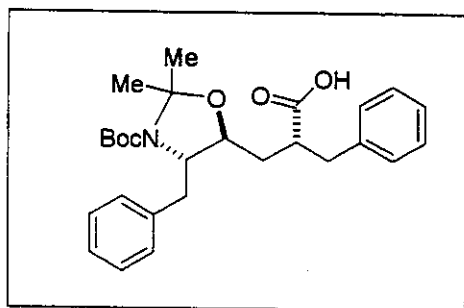
(1S)-1-[(2S,4S)-4-benzil-5-oxotetrahidro-2-furanil]-2-feniletil carbamato de *terc*-butila (70)



RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,40 (s, 9H), 1,69 (sl, 1H), 1,74-1,85 (m, 1H), 2,06 (ddd, 1H, *J* = 5,7, 5,3 e 12,8Hz), 2,68 (dd, 1H, *J* = 9,4 e 13,4Hz), 2,84 (dd, 1H, *J* = 9,4 e 13,4Hz), 2,96 (dd, 1H, *J* = 7,0 e 13,6Hz), 3,25 (dd, 1H, *J* = 3,7 e 13,6Hz), 3,93 (apq, 1H, *J* = 8,4Hz), 4,30 (dd, 1H, *J* = 6,2 e 9,5Hz), 4,61 (d, 1H, *J* = 9,5Hz), 7,13 (d, 2H, *J* = 7,0Hz), 7,19-7,30 (m, 8H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 28,3 (CH₃), 30,5 (CH₂), 36,2 (CH₂), 39,4 (CH₂), 42,6 (CH), 53,2 (CH), 77,7 (CH), 79,8 (C₀), 126,6 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 128,8 (CH), 129,2 (CH), 129,4 (CH), 137,0 (C₀), 138,2 (C₀), 155,7 (C₀), 177,7 (C₀).

(4*S*,5*S*)-4-Benzil-3-(*tert*-butoxicarbonil)-5-(2'-carboxi-3'-fenilpropil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (36)



Procedimento A:

Em uma solução do álcool **37** (136mg, 0,3mmol) em 6mL de CH₂Cl₂ a 0°C adicionou-se 0,19mL de piridina seguido da adição do reagente Dess Martin periodinano (262mg, 0,6mmol). Manteve-se sob agitação por 1 hora à 0°C. Lavou-se com solução saturada de NaHCO₃ (3x15mL) e a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3x15mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas em rotaevaporador. Realizou-se uma filtração rápida em sílica-gel, sendo o produto eluído em AcOEt/hexano 20%. O solvente da reação foi removido em rotaevaporador e o material obtido, foi dissolvido em 9mL de *tert*-butanol e 1,5mL de 2-metil-2-butenol. Em seguida, adicionou-se lentamente uma solução de 253mg (3,1mmol) de NaClO₂ e 260mg (2,2mmol) de Na₂HPO₄ em 3mL de H₂O. Manteve-se sob agitação por 12 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se 5mL de solução saturada de NaCl e extraiu-se com éter etílico (2X10mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas em rotaevaporador. Obteve-se 106mg do produto, correspondendo à um rendimento de 76% em duas etapas (oxidação e reação com NaClO₂).

Procedimento B:

Em uma solução do álcool **37** (37mg, 0,08mmol) em 2mL de DMF adicionou-se 316mg (0,8mmol) de PDC. Manteve-se sob agitação por 15 horas. Adicionou-se 10mL de água e a reação foi extraída com acetato de etila (2X10mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas em rotaevaporador. Obteve-se 34mg do produto, correspondendo a um rendimento de 88%.

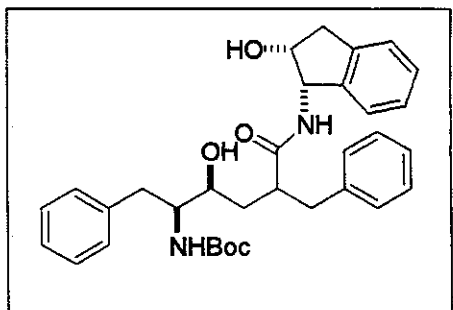
RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,52 (s, 15H), 2,57-2,87 (m, 5H), 3,04-3,14 (m, 2H), 3,62-3,73 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 1H), 7,03-7,20 (m, 10H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 26,8, 27,2, 28,2, 28,5, 29,7, 36,2, 37,2, 38,2, 43,1, 77,2, 80,1, 93,9, 126,4, 126,5, 128,4, 128,9, 129,4, 137,5, 138,3, 180,2, 180,3

IV (Filme): ν 3065, 3025, 2963, 2928, 2871, 1951, 1876, 1738, 1705, 1602, 1493, 1460, 1390, 1253, 1173, 909, 853, 750, 699 cm^{-1} .

TLC: R_f 0,26 (AcOEt/hexano 30%)

***N*1-[(2*S*,1*R*)-1-hidroxi-2,3-di-hidro-1*H*-2-indenil]-(4*S*,5*S*)-5-(*terc*-butoxicarbonil)-2-benzil-4-hidroxi-6-fenil-hexanamida (**2**)**



Em um balão de 25mL, adicionou-se 34,3mg (0,08mmol) do ácido carboxílico **36**, 16,4mg (0,08mmol) de DCC, 13,3mg (0,1mmol) de HOBT, 12,7mg de NaHCO_3 e 11,3mg da amina 1(*S*)-amino-2(*R*)-hidroxi-indano **73**. Adicionou-se à 0°C, 2mL de CH_2Cl_2 e manteve-se sob agitação por 24 horas. O solvente foi evaporado em rotaevaporador e o

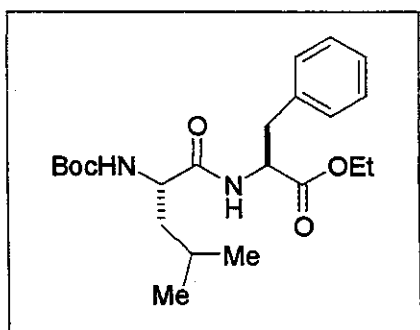
resíduo obtido dissolvido em benzeno. Realizou-se a filtração, secagem com MgSO_4 anidro e evaporou-se novamente o solvente em rotaevaporador. Obteve-se 29,2mg do composto **72** que foi utilizado na etapa seguinte sem prévia purificação. Dissolveu-se 29,2mg (0,05mmol)

do composto **72** bruto em 1mL de MeOH e adicionou-se 5 μ L do complexo BF₃.2AcOH. Manteve-se sob agitação por 3 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se 0,5mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e extraiu-se com éter etílico (2x5mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ anidro e concentradas em rotaevaporador. O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash (AcOEt/hexano 40%), obtendo-se 18,2mg do produto puro, correspondendo à 40% de rendimento para duas etapas (acoplamento peptídico e desproteção do acetnídeo).

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz, 60°C): δ 1,30 (s, 9H), 1,32 (s, 9H), 1,58 -2,14 (m, 10H), 2,64 -3,07 (m, 12H), 3,53 (dt, 1H, J = 2,9 e 9,2Hz), 3,62-3,66 (m, 2H), 3,75 (dt, 1H), 4,16 (td, 1H, J = 1,5 e 5,1Hz), 4,50 (td, 1H, J = 1,8 e 5,3Hz), 4,76 -4,86 (m, 1H), 5,10 (dd, 1H, J = 4,8 e 8,1Hz), 5,17 (dd, 1H, J = 5,1 e 8,5Hz), 5,74 (d, 1H, J = 8,5Hz), 5,83 (d, 1 H, J = 8,1Hz), 6,45 (d, 1 H, J = 7,4Hz), 6,96-7,05 (m, 2H), 7,10-7,24 (m, 28H)

TLC: R_f 0,22 (AcOEt/hexano 40%)

(2S)-2-[(1S)-1-(terc-butoxicarbonil)-amino-3-metilbutilcarboxamida]-3-fenil propanoato de etila (77**)**



Em um balão de 100mL, adicionou-se 0,60g (2,6mmol) do aminoácido *L*-leucina protegido **76** 0,57g (2,7mmol) de DCC, 0,47g (3,4mmol) de HOBT, 0,44g (5,2mmol) de NaHCO₃ e 0,56g (2,6mmol) do aminoéster **46**. Adicionou-se à 0°C, 20mL de CH₂Cl₂ e manteve-se sob agitação por 24 horas. O solvente foi evaporado em rotaevaporador e o resíduo obtido

dissolvido em benzeno. Realizou-se a filtração, secagem com MgSO₄ anidro e evaporou-se novamente o solvente em rotaevaporador. Realizou-se a purificação por coluna cromatográfica flash (AcOEt/hexano 30%). Obteve-se 0,87g do composto **77** como um sólido

branco com 85% de rendimento.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,90 (d, 3H, J = 6,2Hz), 0,92 (d, 3H, J = 6,2Hz), 1,21 (t, 3H, J = 7,1Hz), 1,43 (s, 9H), 1,59-1,68 (m, 3H), 3,08 (dd, 1H, J = 5,5 e 13,4Hz), 3,14 (dd, 1H, J = 5,5 e 13,4Hz), 4,14 (q, 2H, J = 7,1Hz), 4,82 (dd, 1H, J = 6,1 e 13,4Hz), 4,92-5,04 (m, 1H), 6,63 (dl, 1H, J = 6,1Hz), 7,11 (dl, 2H, J = 6,3Hz), 7,16-7,29 (m, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 14,0 (CH₃), 21,9 (CH₃), 22,8 (CH₃), 24,6 (CH), 28,2 (CH₃), 37,9 (CH₂), 41,2 (CH₂), 52,0 (CH), 53,1 (CH), 61,3 (CH₂), 79,8 (C₀), 126,9 (CH), 128,3 (CH), 129,2 (CH), 135,8 (C₀), 155,4 (C₀), 171,1 (C₀), 172,1 (C₀).

IV (Pastilha de KBr): ν 3337, 3303, 3062, 2957, 2868, 1738, 1666, 1542, 1525, 1452, 1369, 1241, 1167, 1095, 1040, 861, 748, 697, 632, 564, 507 cm⁻¹.

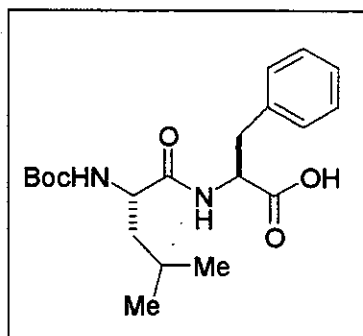
Massa de alta resolução: Calculado: 406,2468; Encontrado: (M⁺) = 406,2014.

Massa (m/z): M⁺ 406 (9%), 350 (18%), 305 (4%), 272 (15%), 214 (3%), 176 (59%), 130 (70%), 86 (100%).

Ponto de Fusão: 85,5-91,9 °C

TLC: R_f 0,40 (AcOEt/hexano 50%)

Ácido (2S)-2-[(1S)-1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutilcarboxiamida]-3-fenil propanóico (78)



Em um balão de 50mL dissolveu-se 270mg (0,7mmol) do derivado aminopeptídico **77** em 1mL de THF. Adicionou-se, à 0°C, uma suspensão de LiOH.H₂O em água (2mL) mantendo-se sob agitação nesta temperatura por 2 horas. Removeu-se o solvente em rotaevaporador. A fase aquosa foi neutralizada com ácido cítrico e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secas com

MgSO₄ anidro e concentradas em rotaevaporador. Obteve-se do 226mg do composto **78**

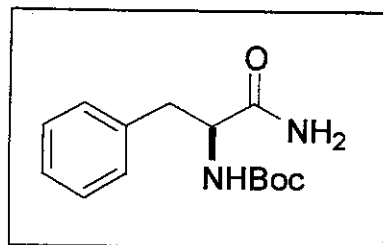
puro, como um óleo incolor, em 89% de rendimento.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ : 0,80 (d, 3H, J = 6,4Hz), 0,83 (d, 3H, J = 6,4Hz), 1,37 (s, 9H), 1,46-1,58 (m, 3H), 2,91 (dd, 1H, J = 6,2 e 13,5Hz), 3,10-3,13 (m, 1H), 4,14-4,16 (m, 1H), 4,75 (sl, 1H), 5,14 (dl, 1H, J = 8,0Hz), 6,90 (sl, 1H), 7,05-7,20 (m, 5H), 8,33-8,44 (m, 1H).

IV (Pastilha de KBr): 3363, 2963, 2928, 1693, 1453, 1373, 1247, 1161, 1041, 870, 750, 699 cm⁻¹.

TLC: R_f 0,30 (AcOEt/hexano 20%)

(+)-(1S)-2-amino-1-benzil-2-oxoetilcarbamato de *tert*-butila (79)



Em um balão de 250mL dissolveu-se 527mg (2,0mmol) do aminoácido *L*-fenilalanina protegido **45**, 296mg (2,2mmol) de HOBT e 431mg (2,1mmol) de DCC em 10 mL de CH₂Cl₂. Manteve-se sob agitação por 30 minutos. Em seguida, adicionou-se, à 0°C, 0,2mL (2,6mmol) de solução aquosa

25% de NH₃ mantendo-se sob agitação por 2 horas à 0°C e por 18 horas à temperatura ambiente. Evaporou-se o solvente em rotaevaporador e o resíduo obtido foi dissolvido em benzeno. Após filtração, o solvente foi removido em rotaevaporador. Realizou-se a purificação por coluna cromatográfica flash (AcOEt/hexano 50%), sendo obtido 411mg do composto **79** puro como um sólido branco, correspondendo a um rendimento de 78%.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,40 (s, 9H), 3,06 (dl, 2H, J = 6,4Hz), 4,39-4,41 (m, 1H), 5,18 (d, 1H, J = 8,0Hz), 5,72-5,84 (m, 1H), 5,96-6,10 (m, 1H), 7,17-7,33 (m, 1H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 28,3 (CH₃), 38,5 (CH₂), 55,4 (CH), 80,2 (C₀), 126,8 (CH), 128,5 (CH), 129,2 (CH), 136,5 (C₀), 155,3 (C₀), 173,7 (C₀).

IV (Pastilha de KBr): ν 3390, 3347, 3194, 2986, 2930, 1660, 1520, 1446, 1368, 1328, 1251, 1168, 1046, 756 cm⁻¹.

Massa de alta resolução: Calculado: 264,1474; Encontrado: (M^+) = 264,1479.

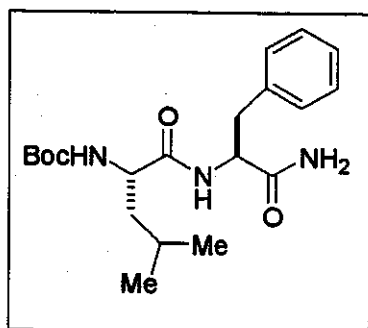
Massa (m/z): M^+ 264 (3%), 230 (29%), 191 (4%), 164 (18%), 147 (13%), 120 (43%), 91 (23%), 73 (12%), 57 (100%),

$[\alpha]_D^{20}$: +12,3 (c 0,82, MeOH)

Ponto de Fusão: 148,2-151,5°C

TLC: R_f 0,23 (AcOEt/hexano 50%)

N1-[(1S)-1-carbamoil-2-fenil-etil]-(2S)-2-(terc-butoxicarbonil)-4-metil-pentanamida (75)



Procedimento A:

Dissolveu-se 125mg (0,3mmol) do derivado dipeptídico ácido carboxílico **78** em 3mL de DMF. Adicionou-se 76mg (0,6mmol) de HOBt, e 75mg (0,4mmol) de DCC. Manteve-se sob agitação por 5 horas. Em seguida, adicionou-se, à 0°C, 50 μ L (1,7mmol) de solução aquosa 25% de NH_3

mantendo-se sob agitação por 2 horas à 0°C e por 18 horas à temperatura ambiente. Os subprodutos insolúveis foram filtrados e o filtrado diluído em CH_2Cl_2 . Esta solução foi lavada com solução 5% de $NaHCO_3$ (3x10mL), H_2O (10mL), solução 5% de ácido cítrico (3x10mL) e H_2O (10mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com $MgSO_4$ anidro e evaporadas em rotaevaporador. O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash (AcOEt/hexano 40%) fornecendo 55,8mg do composto **75** puro em 45% de rendimento.

Procedimento B:

Desproteção do Boc: Em um balão de 20 mL, dissolveu-se 92mg (0,35mmol) da amida **79** em 2mL de acetato de etila e 2mL de metanol e adicionou-se, à 0°C, 1,24mL (17,4mmol) de cloreto de acetila. Esta solução foi mantida sob agitação à 0°C e a reação acompanhada por TLC. Após cerca de 30 minutos, o solvente foi evaporado e o resíduo obtido foi dissolvido em 5mL de éter etílico, evaporando-se o solvente em seguida. O mesmo procedimento foi realizado com 5mL de acetato de etila e 3X5mL de benzeno. Manteve-se o material sob vácuo por 2 horas, utilizando-se em seguida sem qualquer purificação.

Acoplamento peptídico: Em um balão de 25mL, adicionou-se 57mg (0,35mmol) da amida desprotegida, 79mg (0,38mmol) de DCC, 61mg (0,45mmol) de HOBt, 59mg (0,71mmol) de NaHCO_3 e 81mg do aminoácido *L*-leucina protegido **76**. Adicionou-se à 0°C, 3mL de CH_2Cl_2 e manteve-se sob agitação por 2 horas à 0°C e por 18 horas à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado em rotaevaporador e o resíduo obtido dissolvido em benzeno. Realizou-se a filtração, secagem com MgSO_4 anidro e evaporou-se novamente o solvente em rotaevaporador. O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash (AcOEt/hexano 40%) fornecendo 87mg do composto **75** puro em 66% de rendimento.

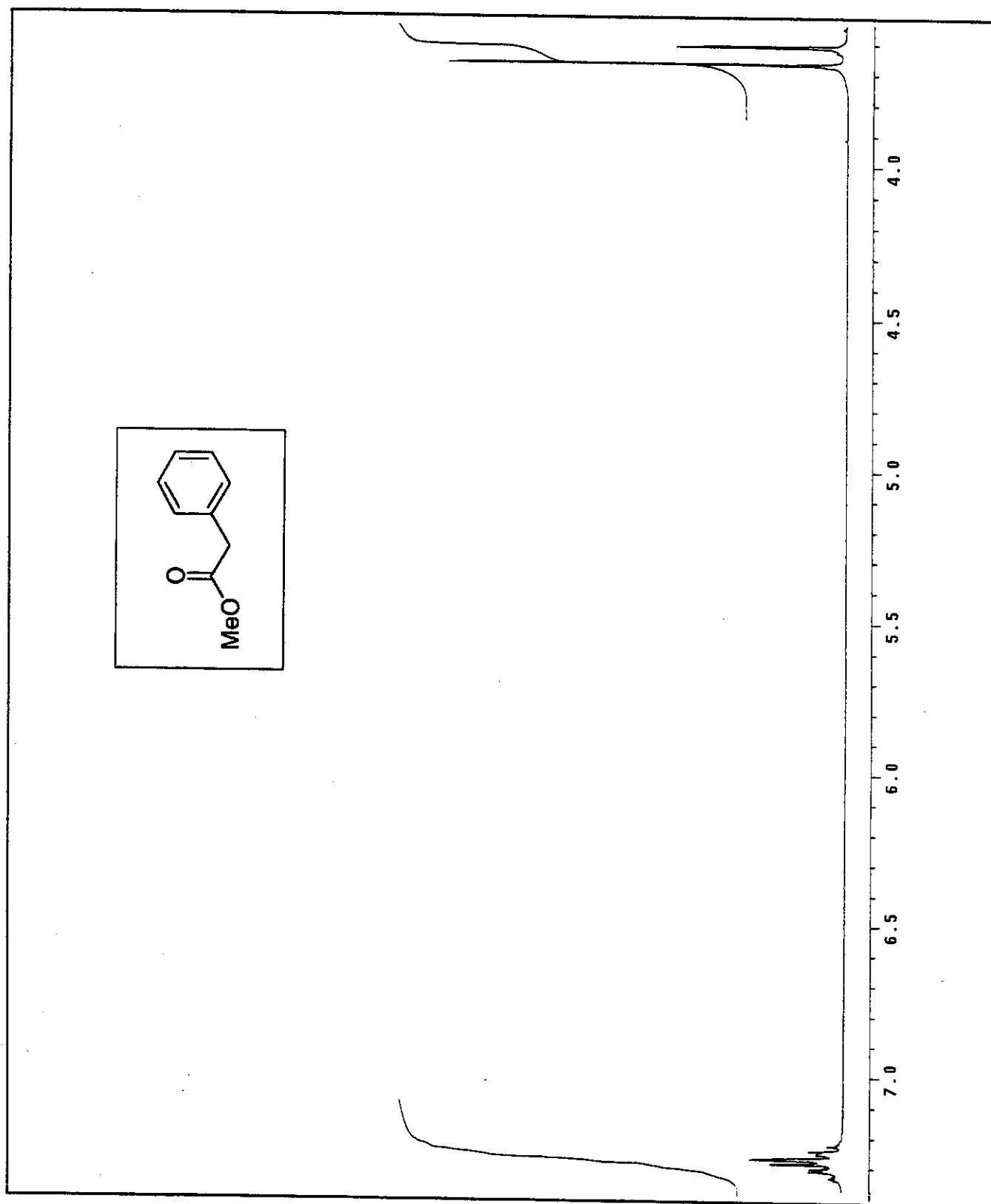
RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,89 (d, 3H, $J = 6,4\text{Hz}$), 0,92 (d, 3H, $J = 6,4\text{Hz}$), 1,37 (s, 9H), 1,56-1,62 (m, 2H), 1,74-1,88 (m, 1H), 3,09 (dd, 1H, $J = 6,6$ e $13,9\text{Hz}$), 3,14-3,25 (m, 1H), 4,00 (apqt, 1H, $J = 5,0\text{Hz}$), 4,71 (dd, 1H, $J = 6,6$ e $15,0\text{Hz}$), 4,77 (d, 1H, $J = 5,5\text{Hz}$), 5,34-5,50 (m, 1H), 6,30-6,38 (m, 1H), 6,48-6,60 (m, 1H), 7,20-7,33 (m, 5H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 21,8 (CH_3), 23,0 (CH_3), 24,9 (CH), 28,3 (CH_3), 37,4 (CH_2), 40,8 (CH_2), 53,4 (CH), 54,2 (CH), 80,9 (C_0), 127,0 (CH), 128,7 (CH), 129,2 (CH), 136,3 (C_0), 155,9 (C_0), 172,1(C_0), 172,9(C_0).

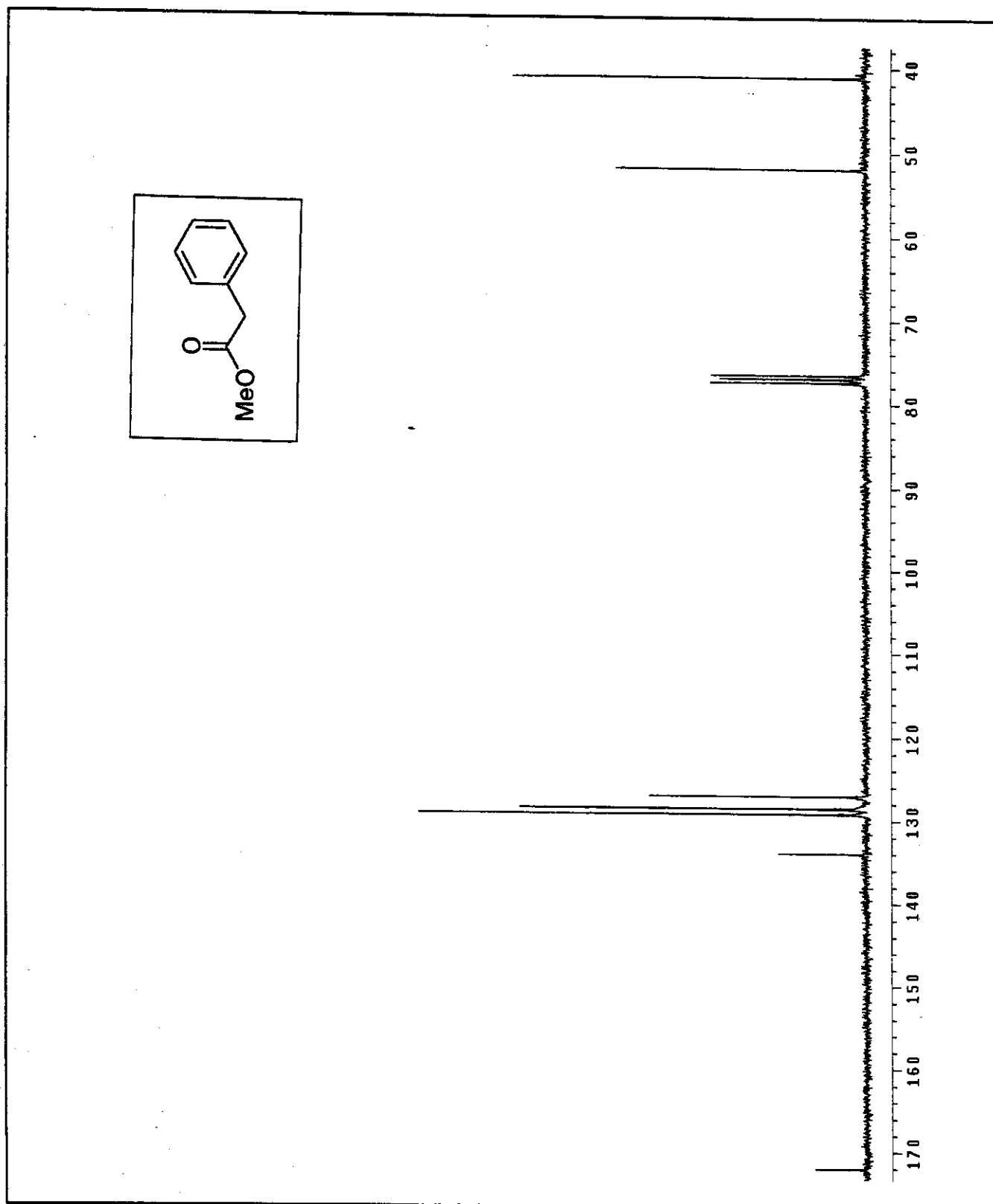
IV (Pastilha de KBr): ν 3388, 2957, 2929, 1687, 1649, 1559, 1531, 1414, 1364, 1258, 1168, 1106, 1045, 748, 698 cm^{-1} .

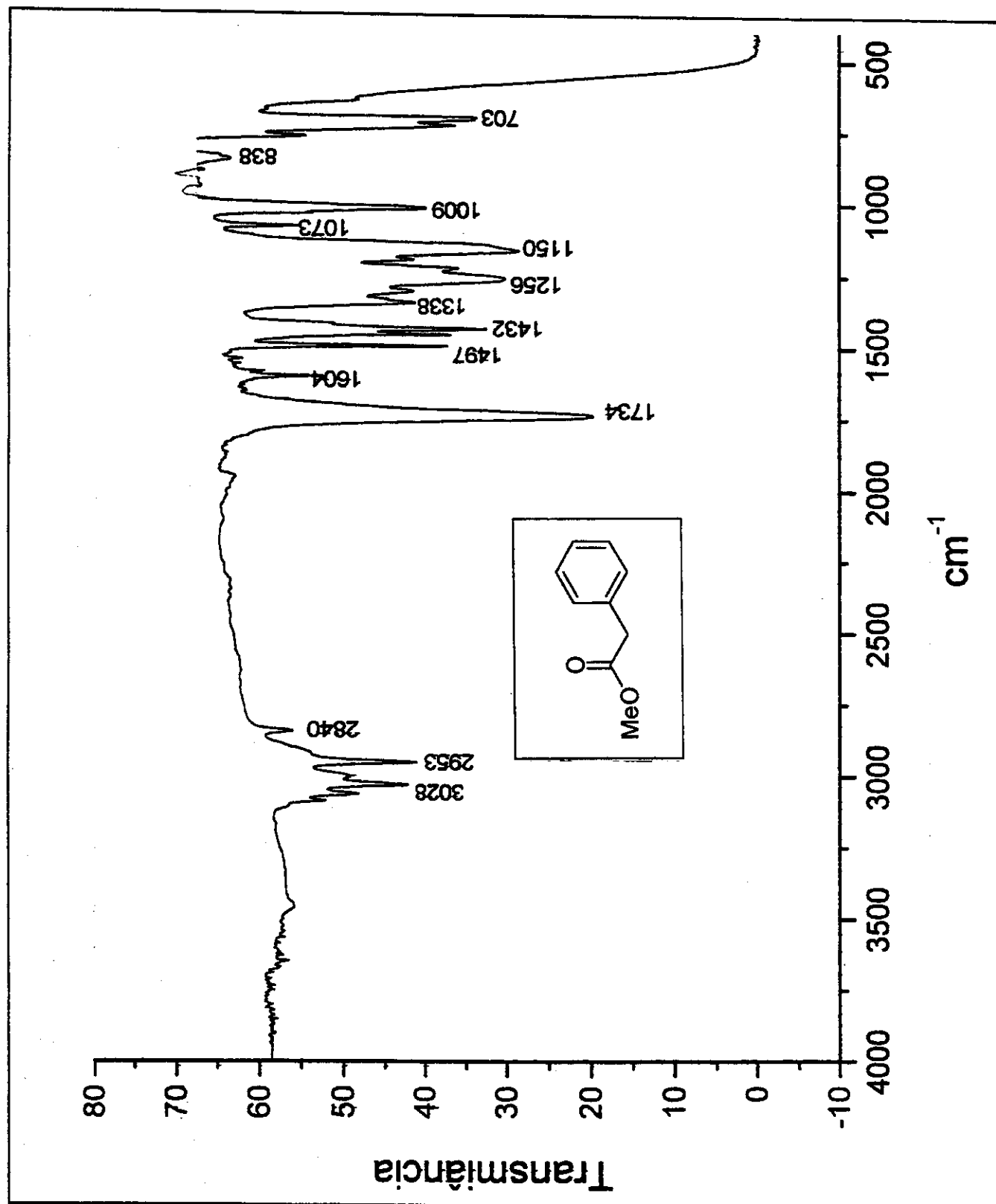
TLC: R_f 0,32 (AcOEt/hexano 50%).

7. Espectros



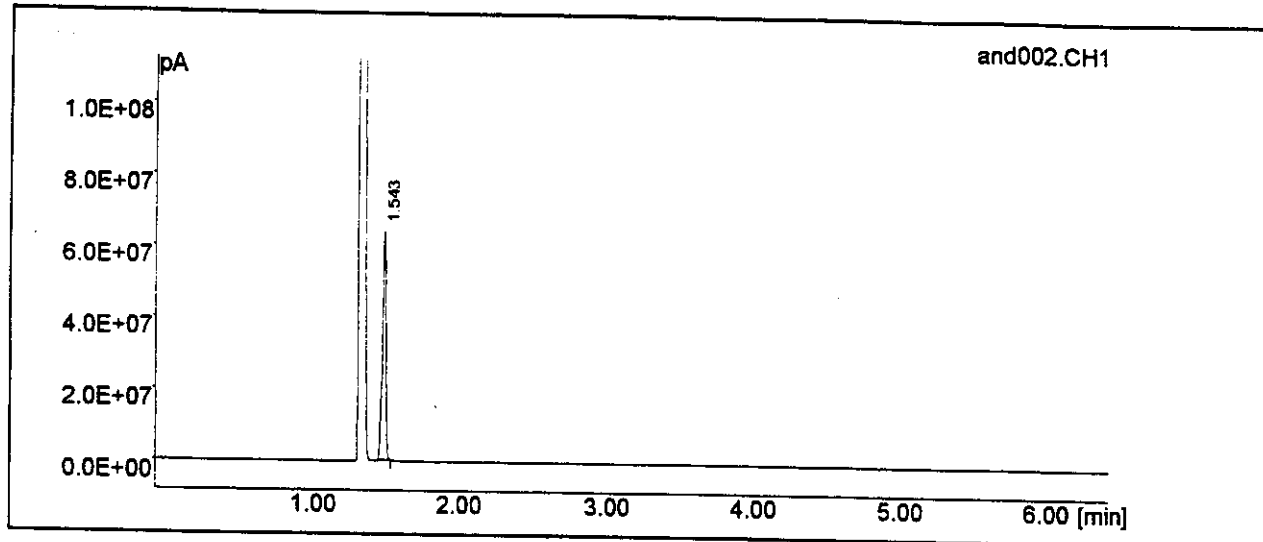
Anexo 1: Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) – COMPOSTO 41

Anexo 2: Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 75MHz) – COMPOSTO 41



Anexo 3: Espectro de IV (Filme) – COMPOSTO 41

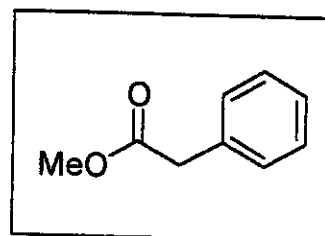
HP3398A GC Chemstation



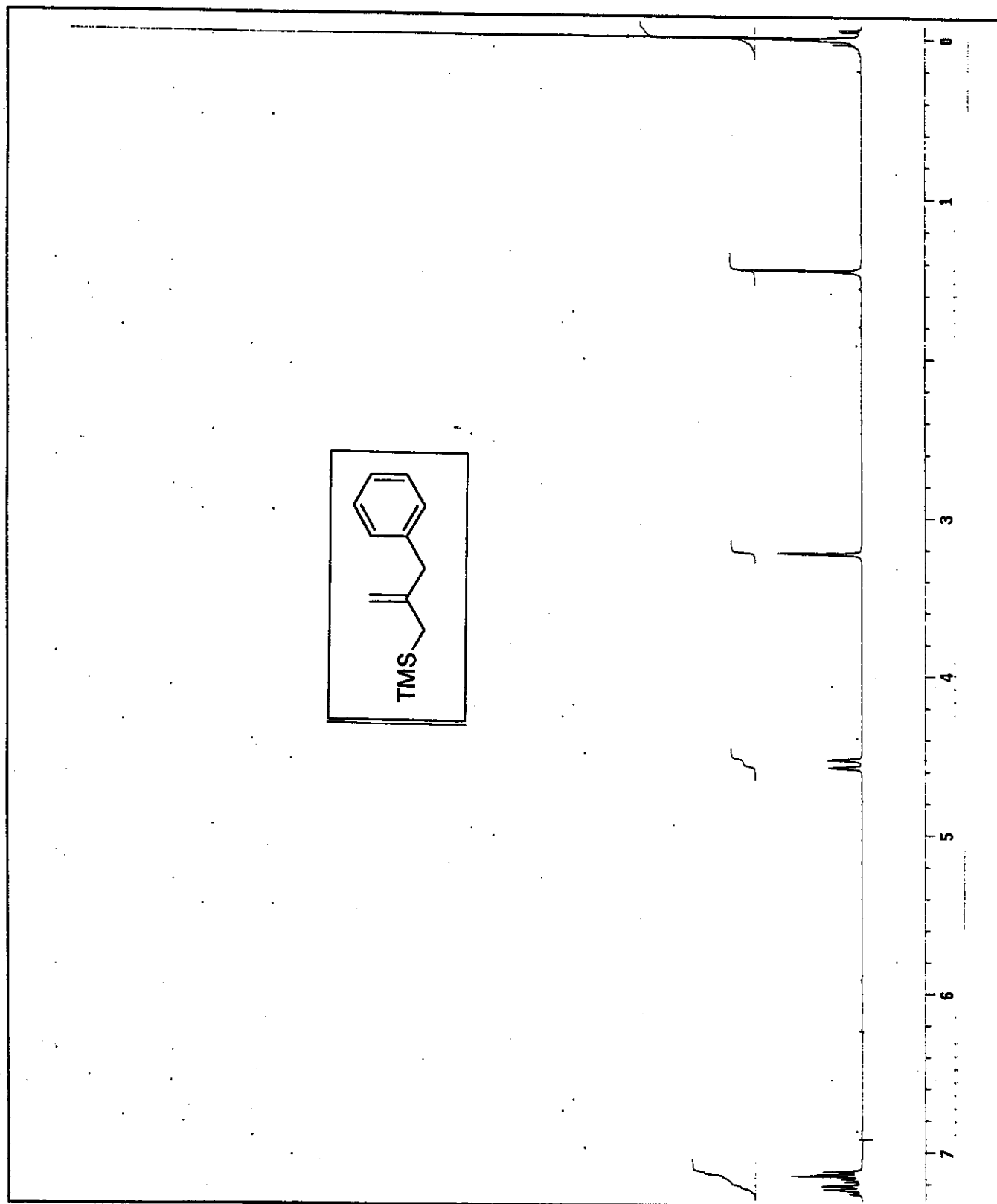
Data File : C:\HP3398A\DATA\and002.CH1
Operator : DEFAULT
Group : HP
System Name : System 1
File Information : ester preparado pela Valeria
Injection Date : 14-Feb-2000 9:52:48
Curr. Date : 14-Feb-2000 10:08:02

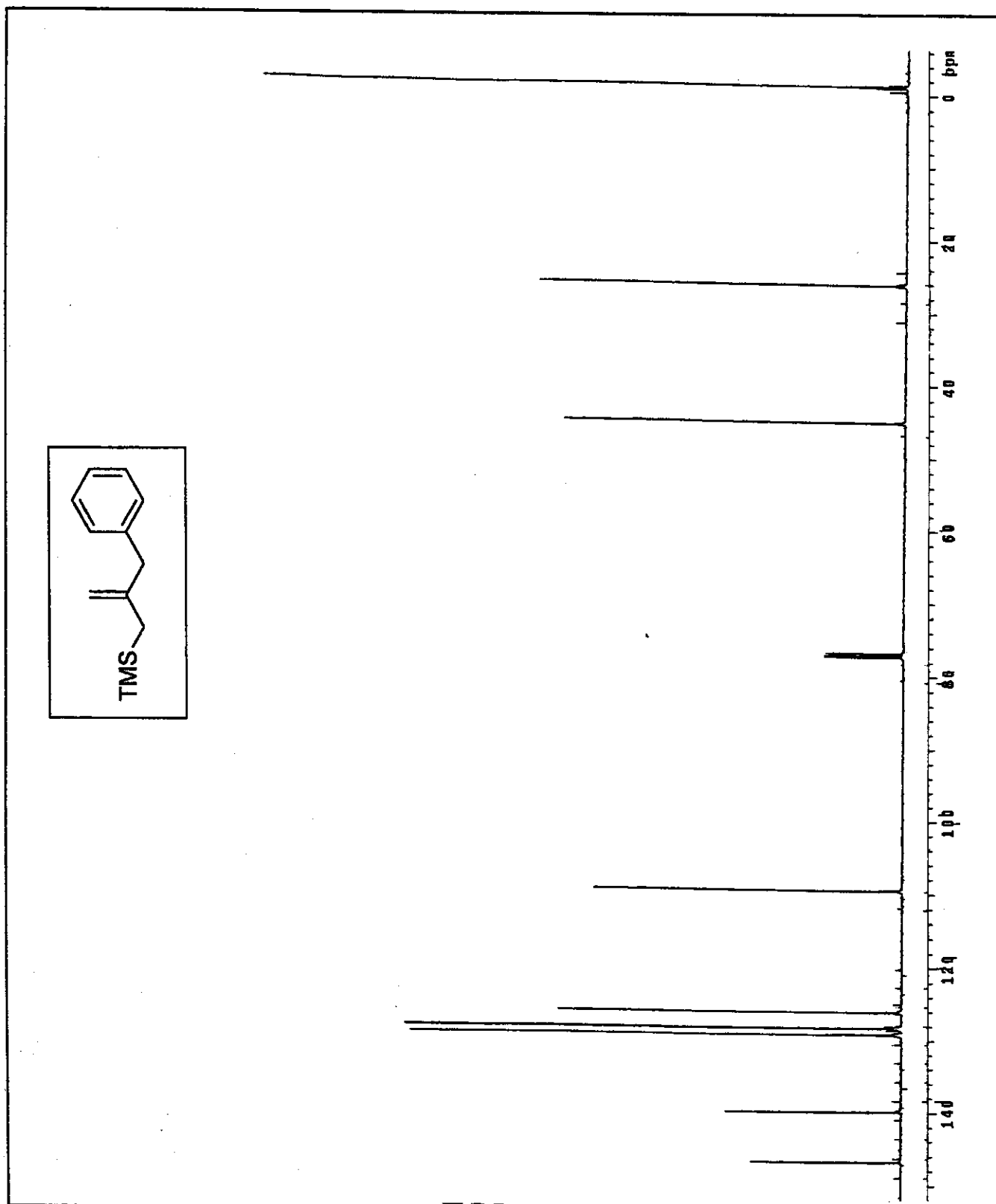
Acquisition Time : 6.50 [mins]
Injection Volume = 1.0000
Dilution(%) = 100.000
Multiplier = 1.000
Vial # = 1

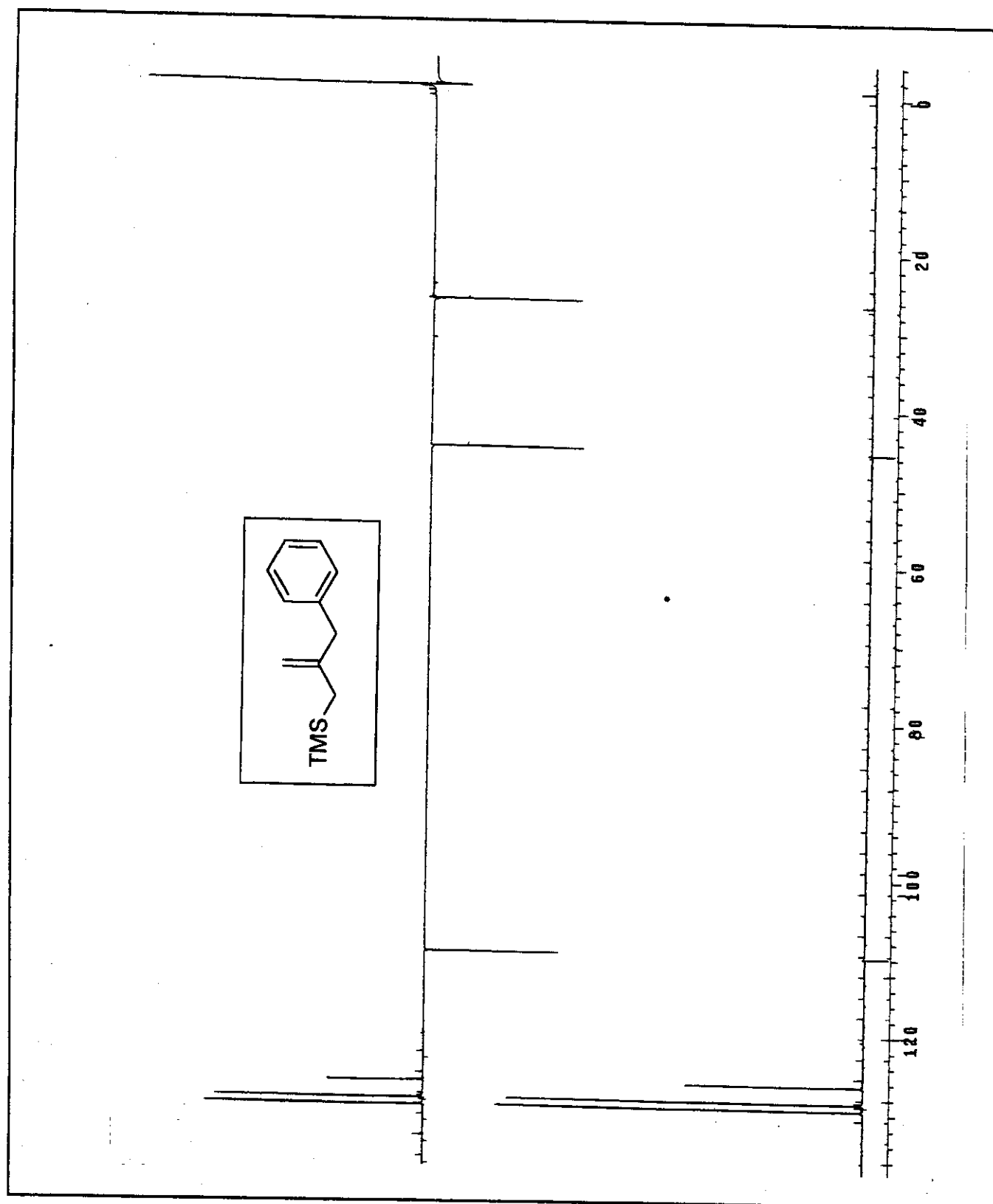
Instrument Method : ALILSILANO2
Analysis Method :
Calculation Mode : % Area
Nb of integration : 0
Date of last Integration :



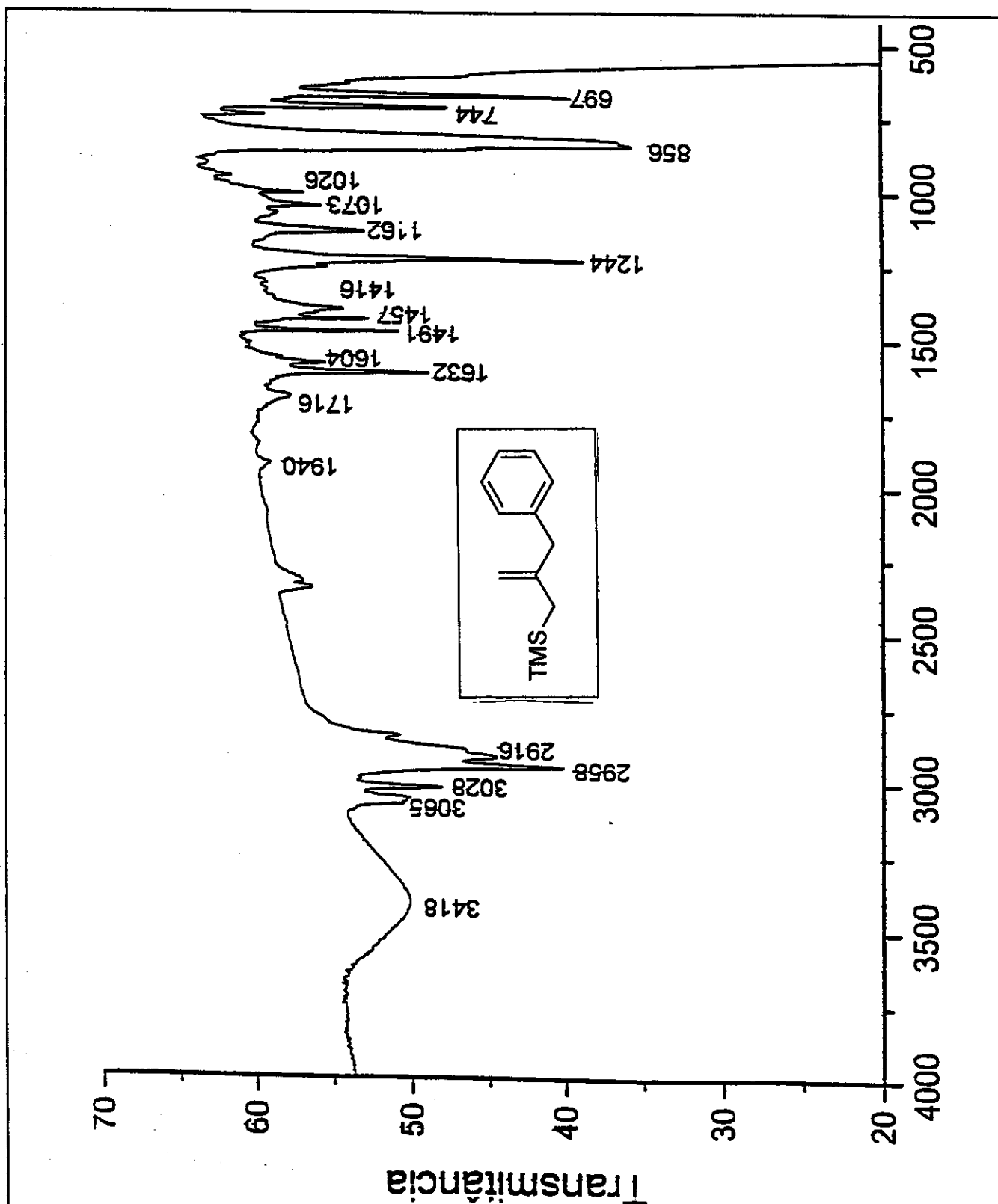
#	Name	RT [min]	% Area
1		1.543	100.000

**Anexo 5: Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) – COMPOSTO 39**

Anexo 6: Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl₃, 75MHz) – COMPOSTO 39

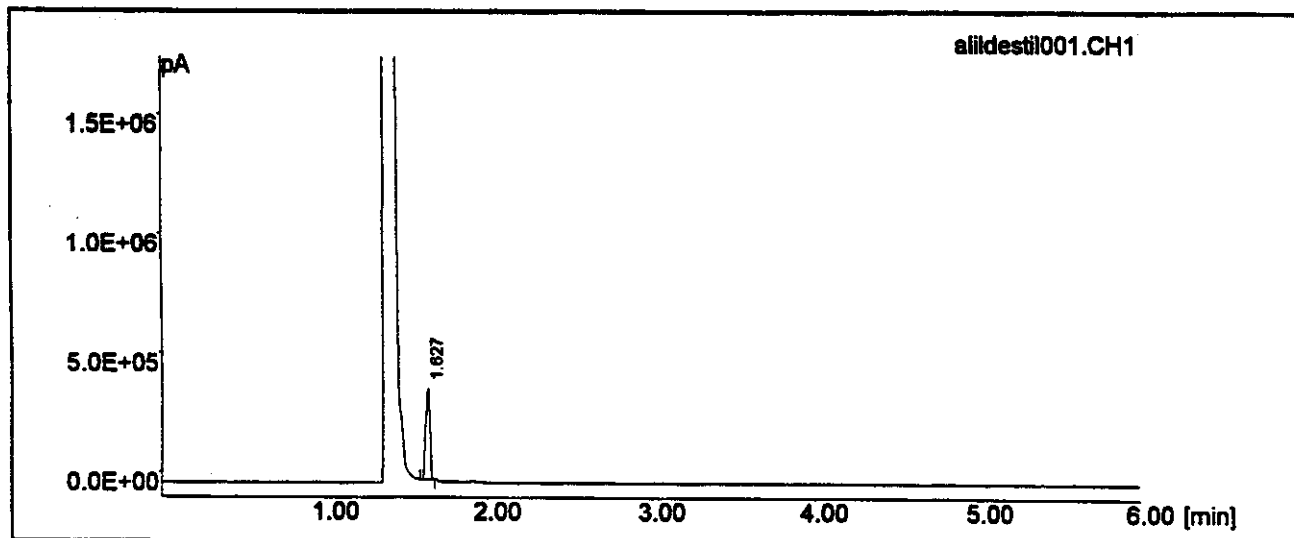


Anexo 7: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75MHz) – COMPOSTO 39



Anexo 8: Espectro de IV (Filme) – COMPOSTO 39

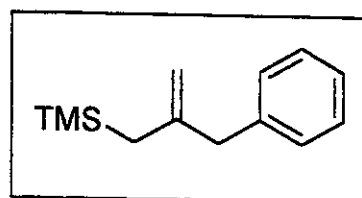
HP3398A GC Chemstation



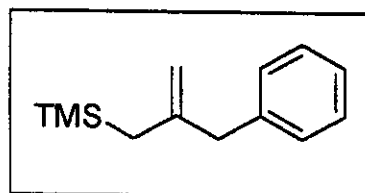
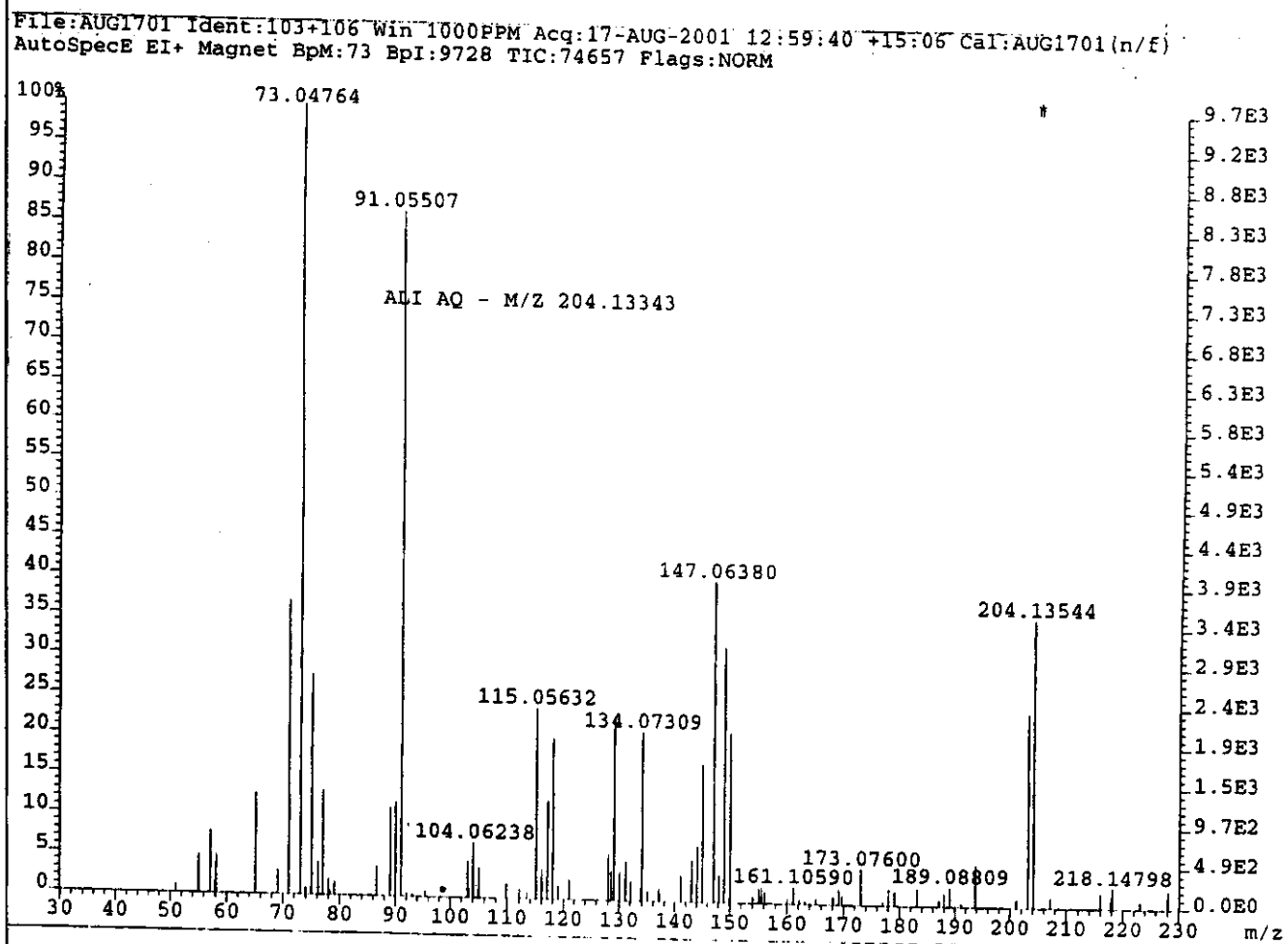
Data File : C:\HP3398A\DATA\alildestil001.CH1
Operator : DEFAULT
Group : HP
System Name : System 1
File Information : vermelho destilado
Injection Date : 29-Nov-2000 14:28:16
Curr. Date : 29-Nov-2000 14:40:56

Acquisition Time : 6.00 [mins]
Injection Volume = 1.0000
Dilution(%) = 100.000
Multiplier = 1.000
Vial # = 1

Instrument Method : ALLIISILANO1
Analysis Method :
Calculation Mode : % Area
Nb of integration : 0
Date of last Integration :

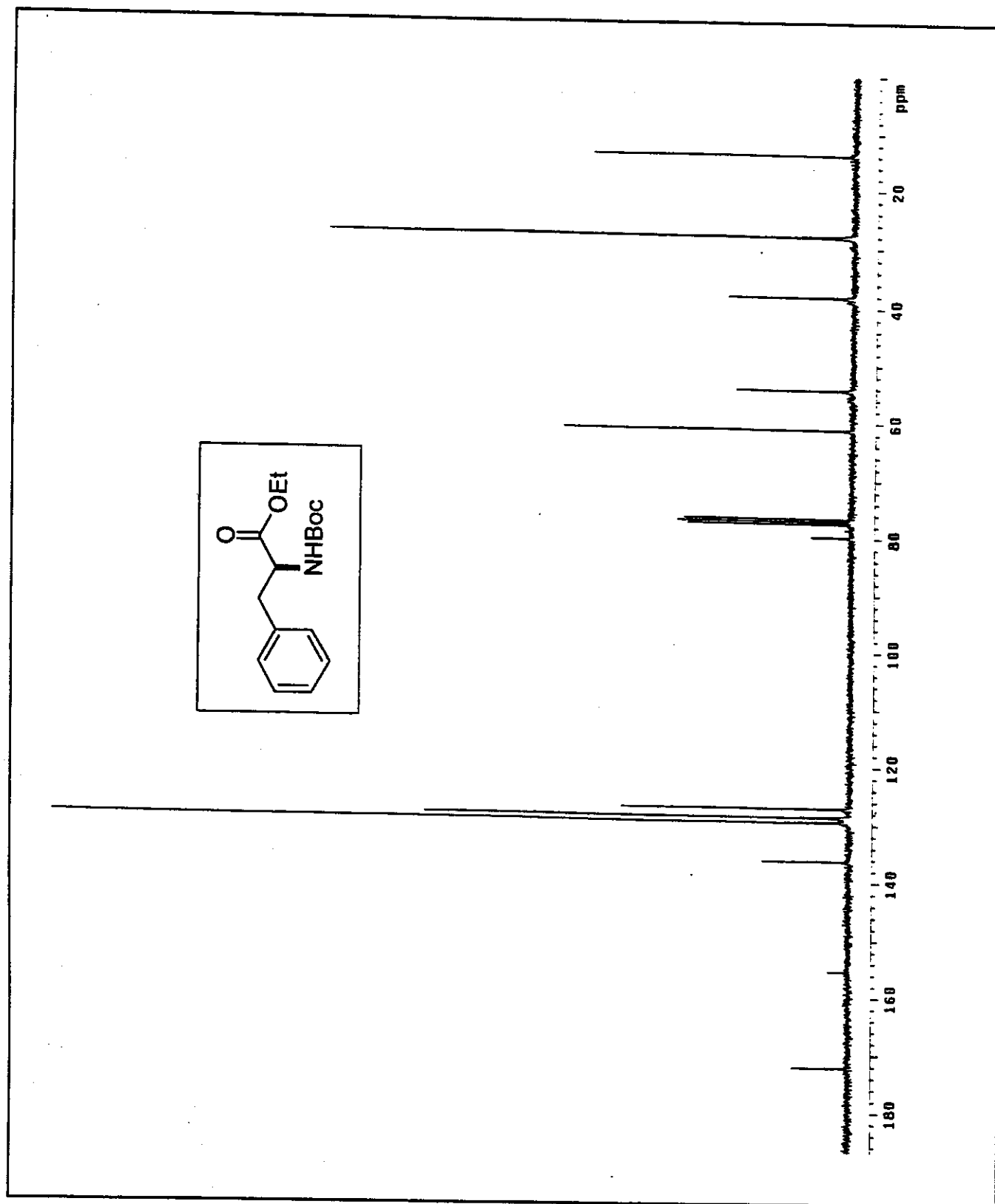


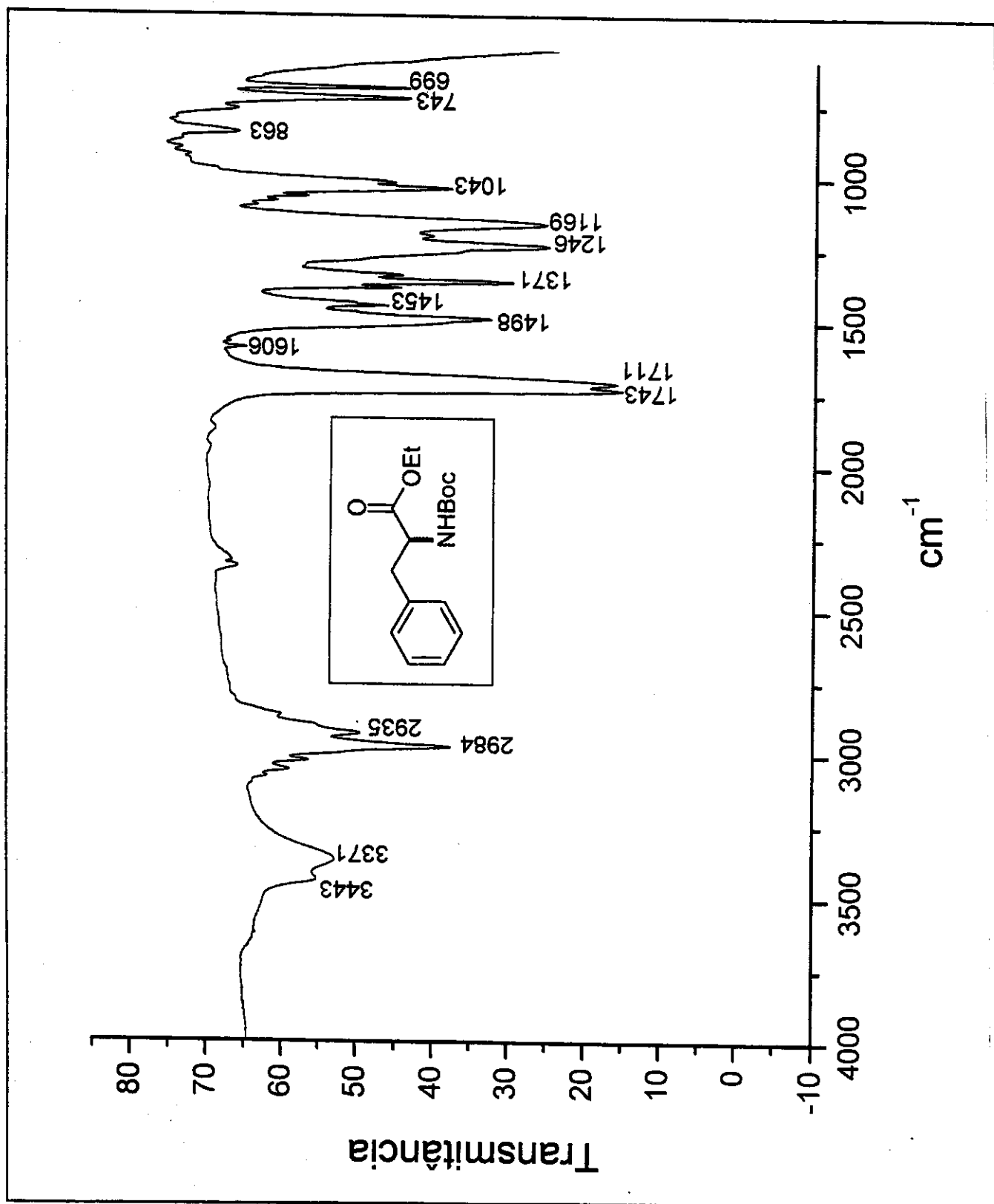
#	Name	RT [min]	% Area
1		1.627	100.000



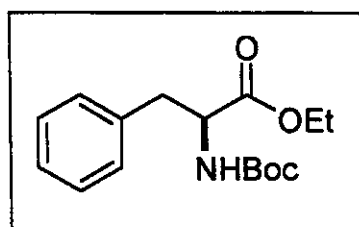
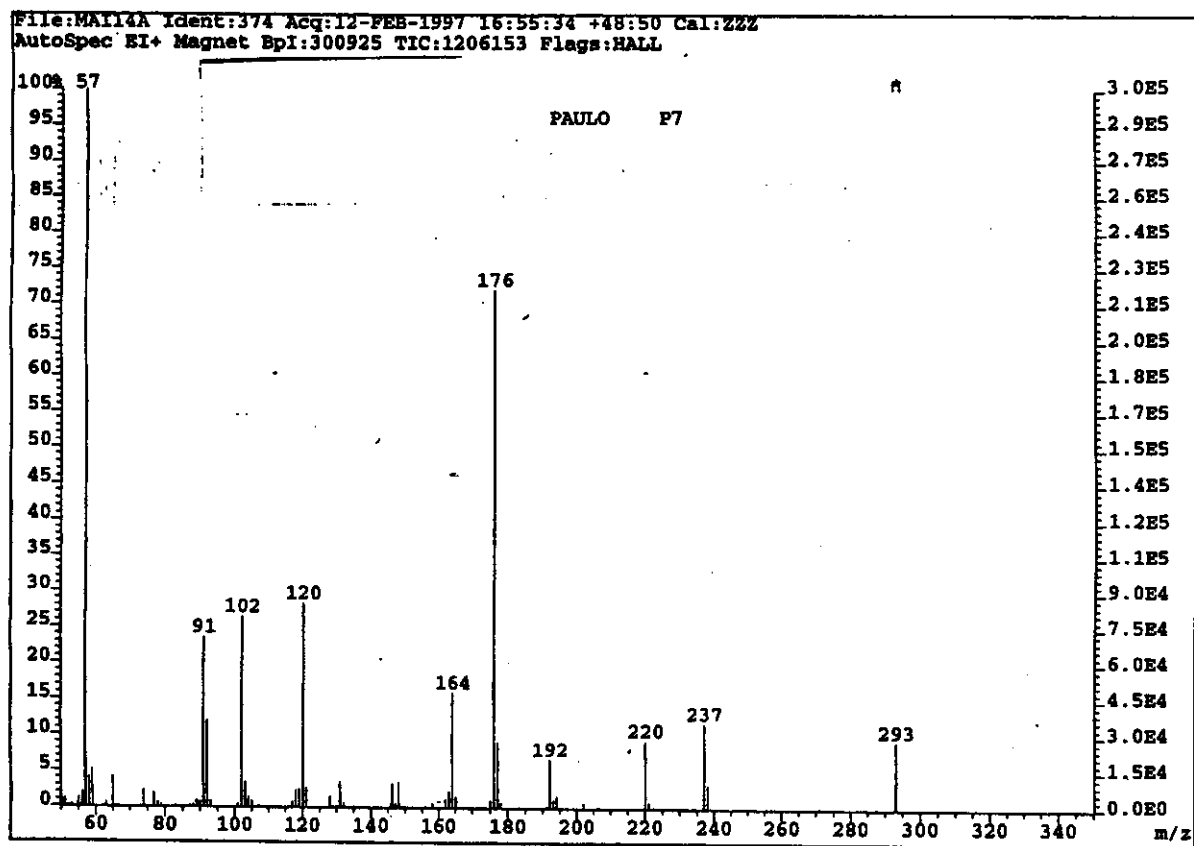
Anexo 10: Espectro de Massa de Alta Resolução – COMPOSTO 39

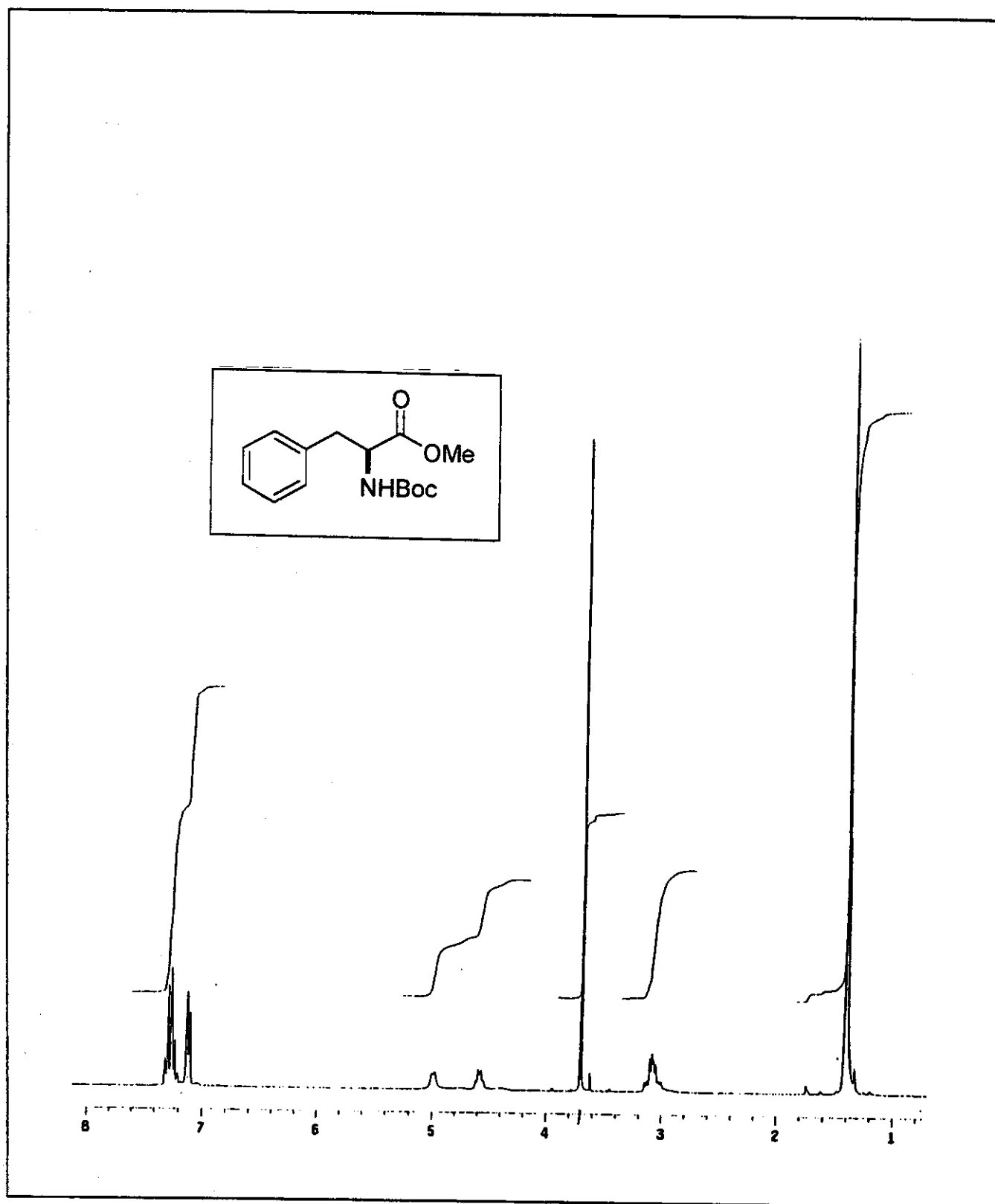


Anexo 12: Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) – COMPOSTO 14

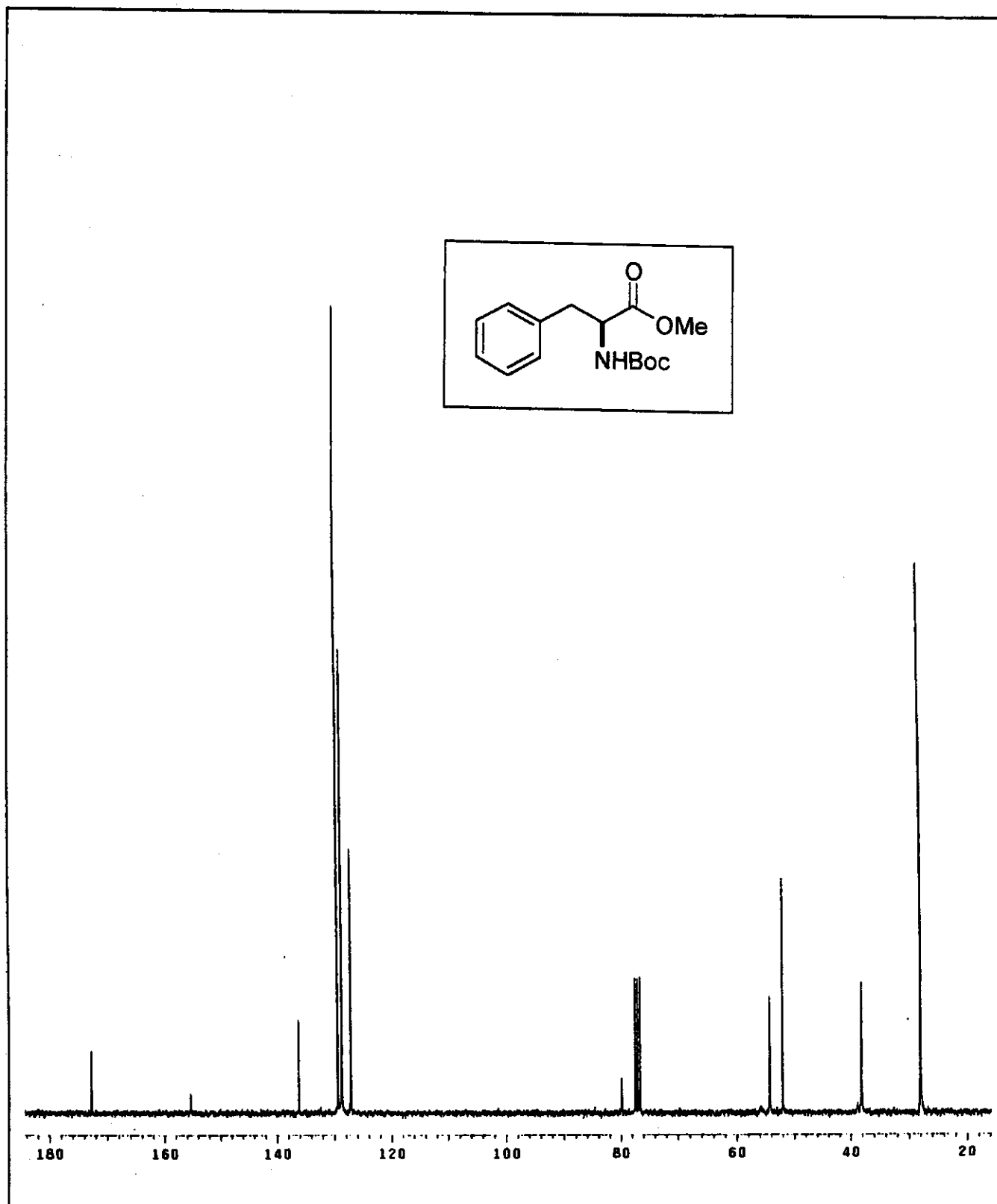


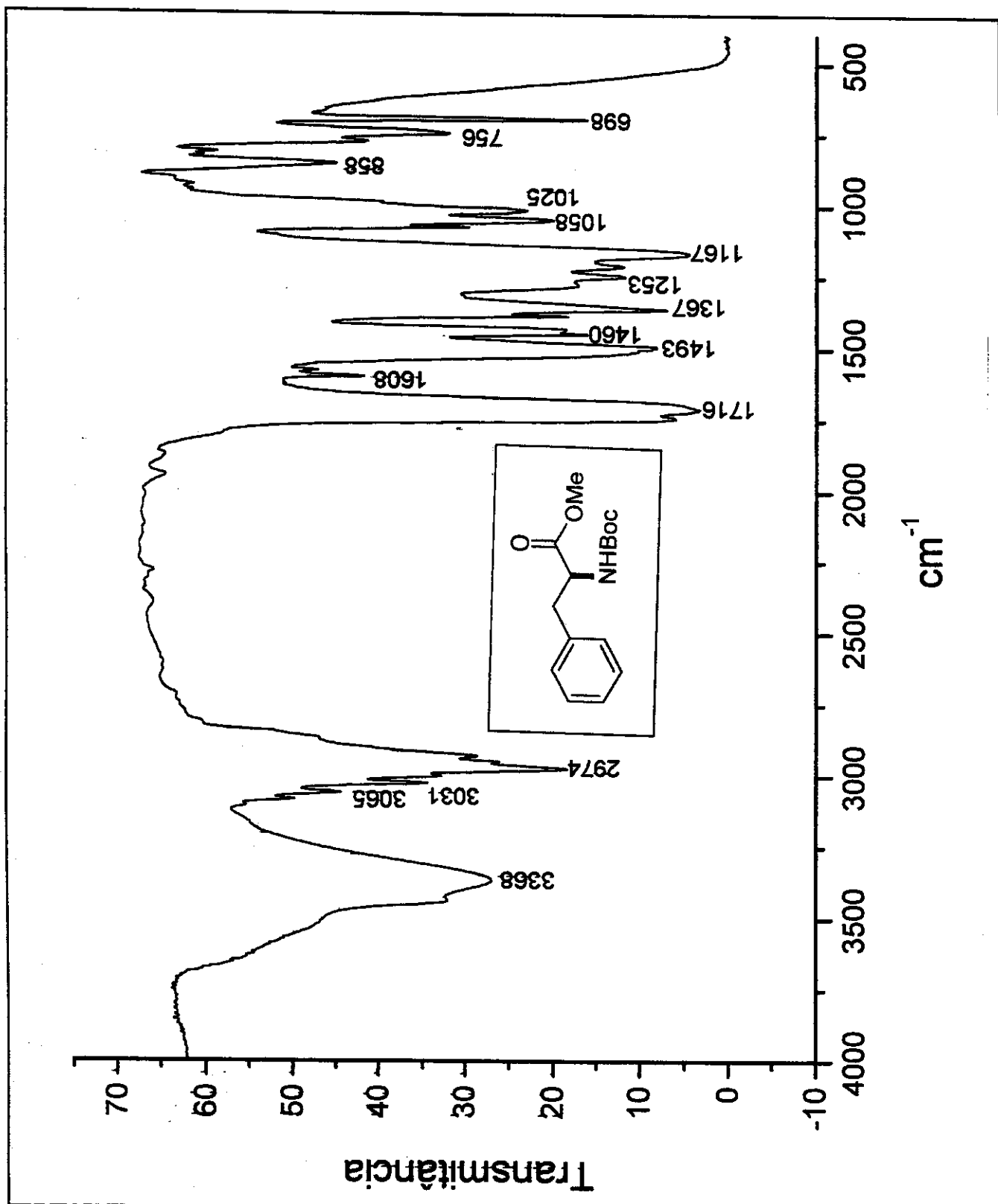
Anexo 13: Espectro de IV (Filme) – COMPOSTO 14

Anexo 14: Espectro de Massa (m/z) – COMPOSTO 14



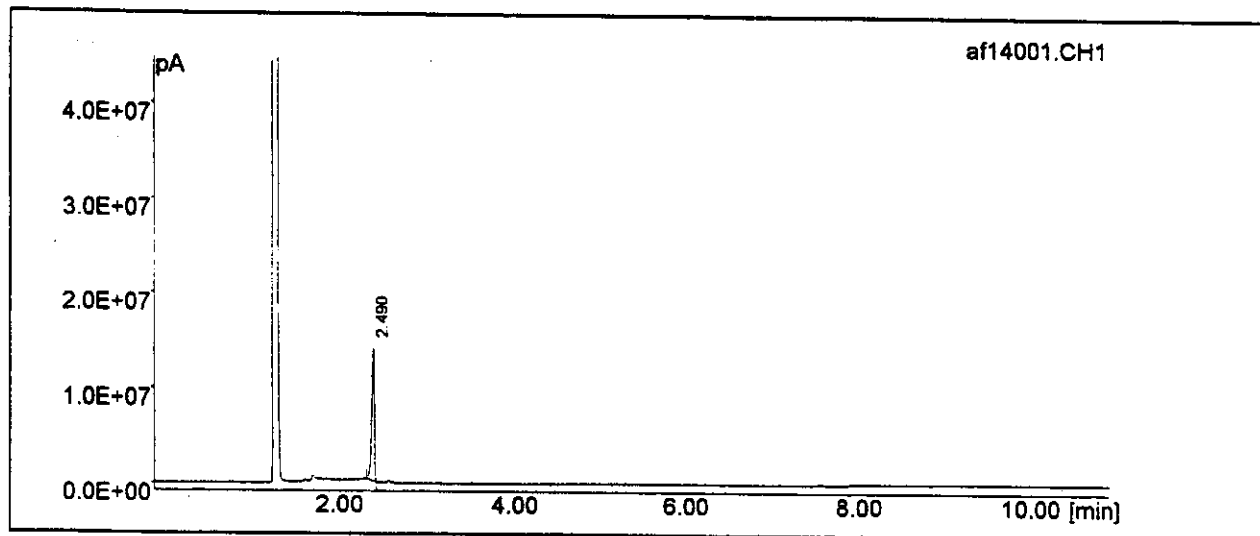
Anexo 15: Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) – COMPOSTO 48

Anexo 16: Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 75MHz) – COMPOSTO 48



Anexo 17: Espectro de IV (Filme) – COMPOSTO 48

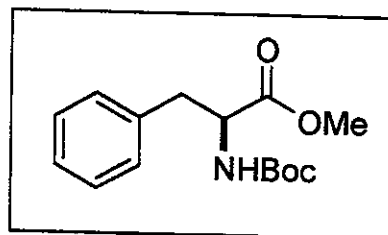
HP3398A GC Chemstation



Data File : C:\HP3398A\DATA\af14001.CH1
Operator : DEFAULT
Group : HP
System Name : System 1
File Information : reacao de protecao-ester metilico
Injection Date : 3-May-2000 22:13:10
Curr. Date : 3-May-2000 22:29:32

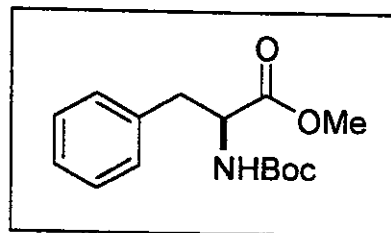
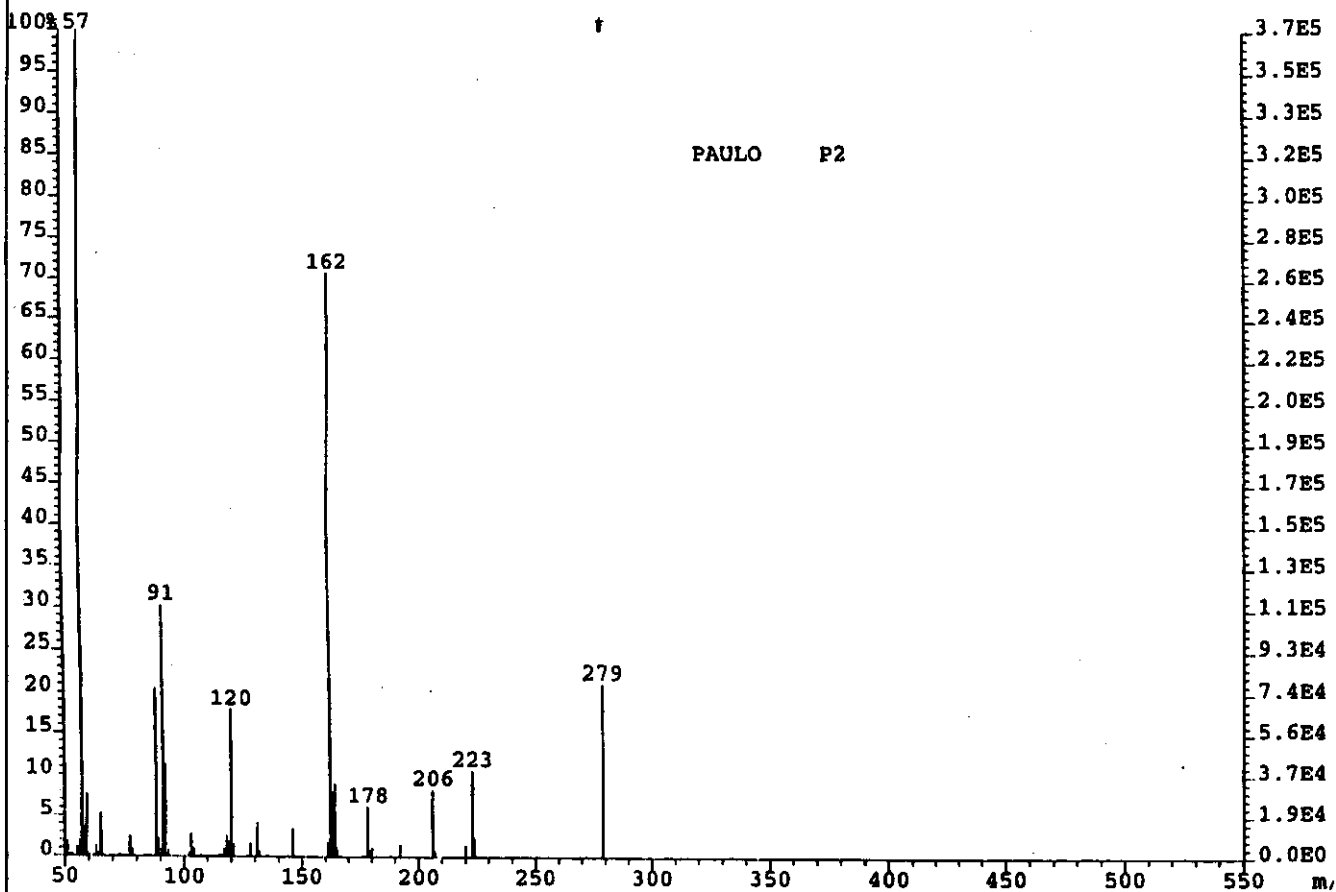
Acquisition Time : 11.00 [mins]
Injection Volume = 1.0000
Dilution(%) = 100.000
Multiplier = 1.000
Vial # = 1

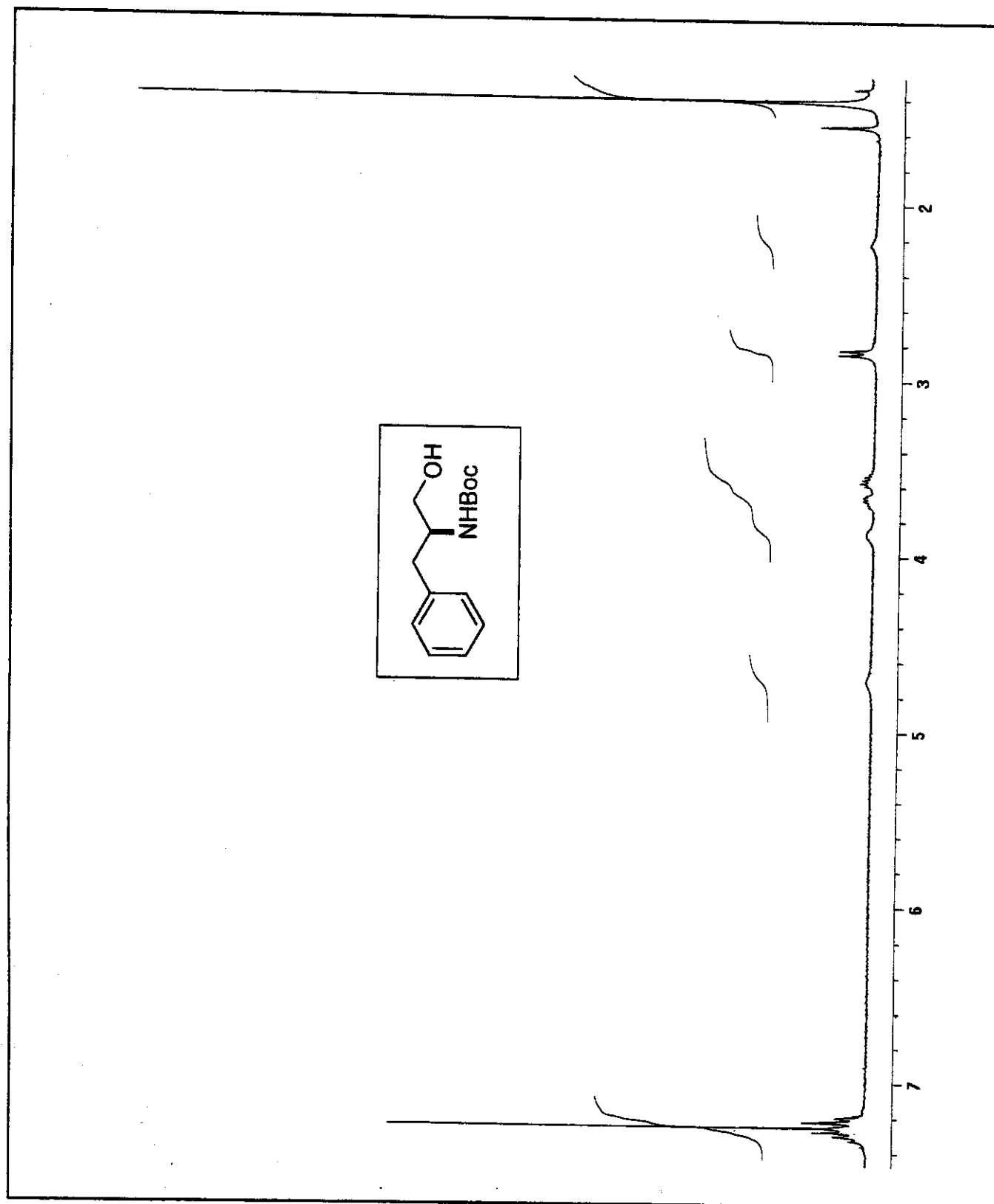
Instrument Method : ALIISILANO
Analysis Method :
Calculation Mode : % Area
Nb of integration : 0
Date of last Integration :

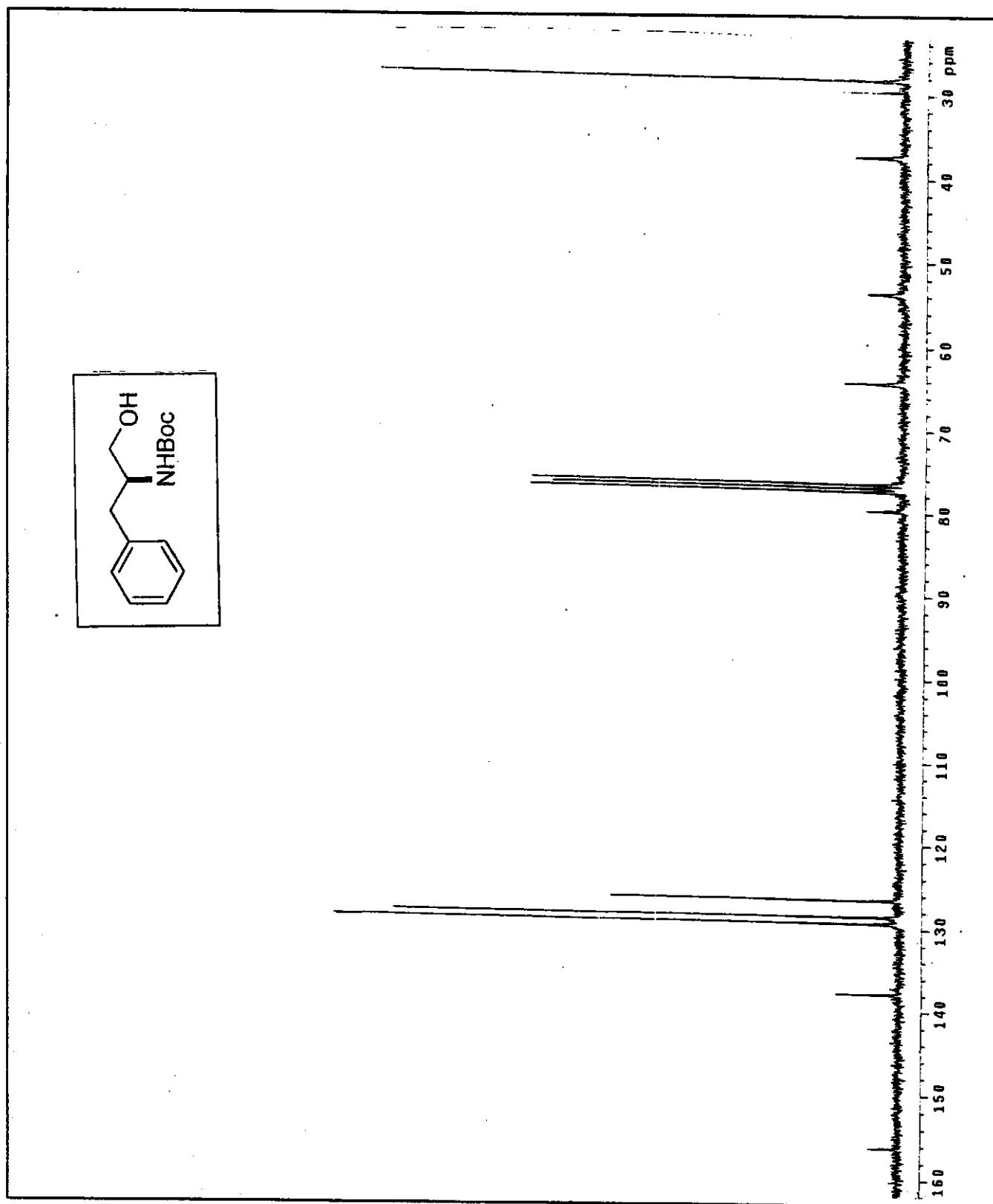


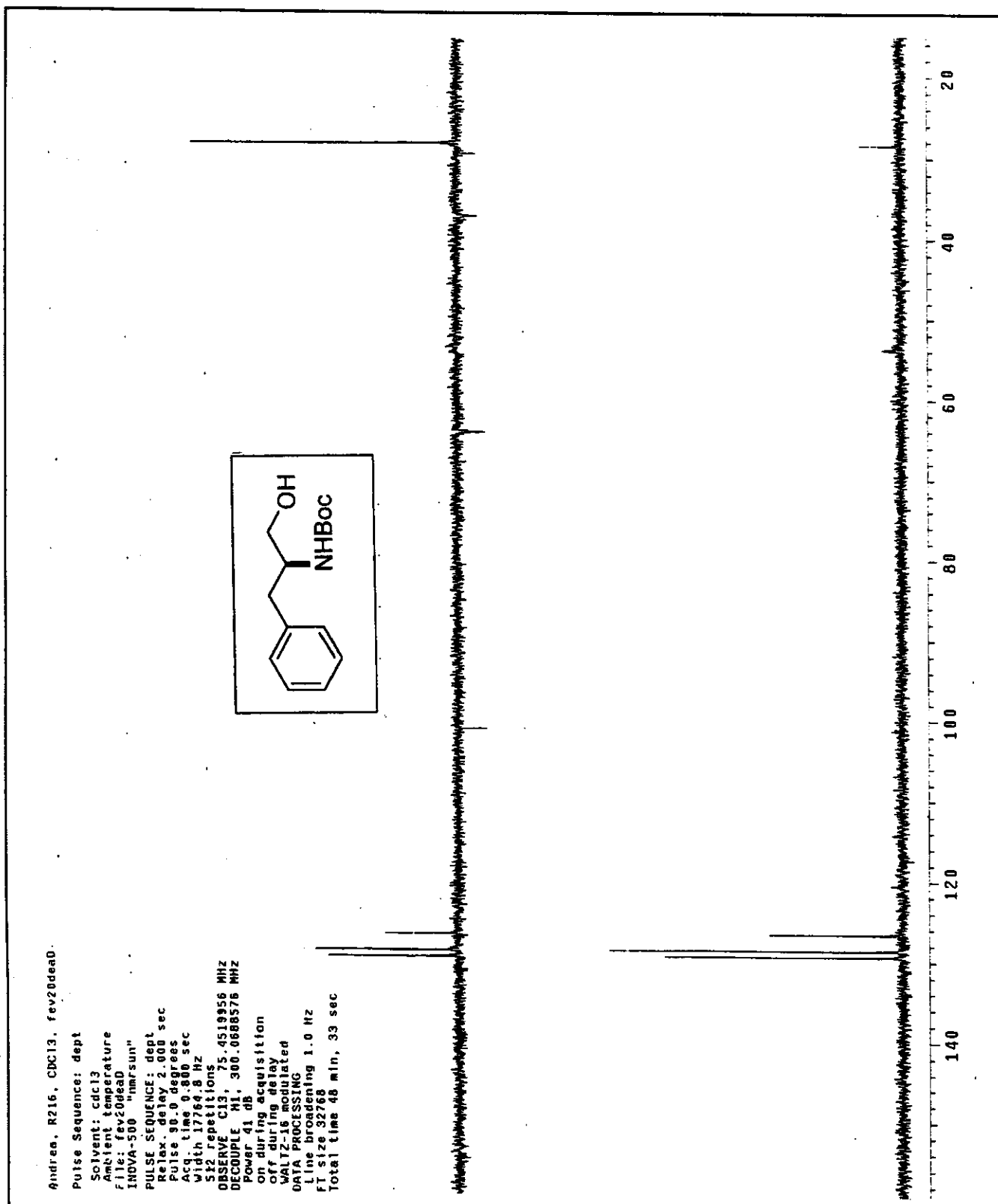
#	Name	RT [min]	% Area
1		2.490	100.000

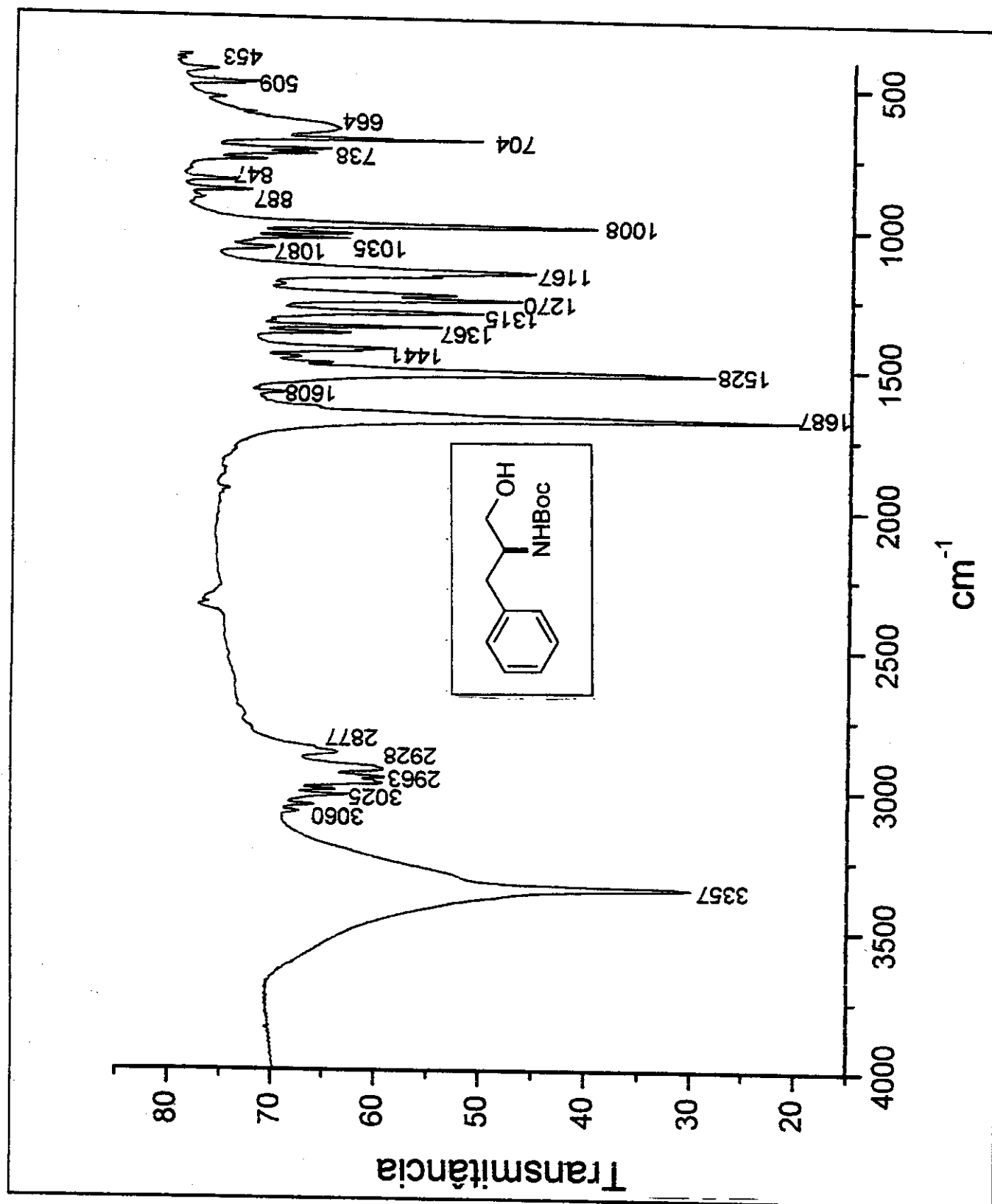
file:MA114A Ident:315 Acq:12-FEB-1997 16:55:34 +41:09 Cal:222
AutoSpec EI+ Magnet BpI:371331 TIC:1372696 Flags:HALL



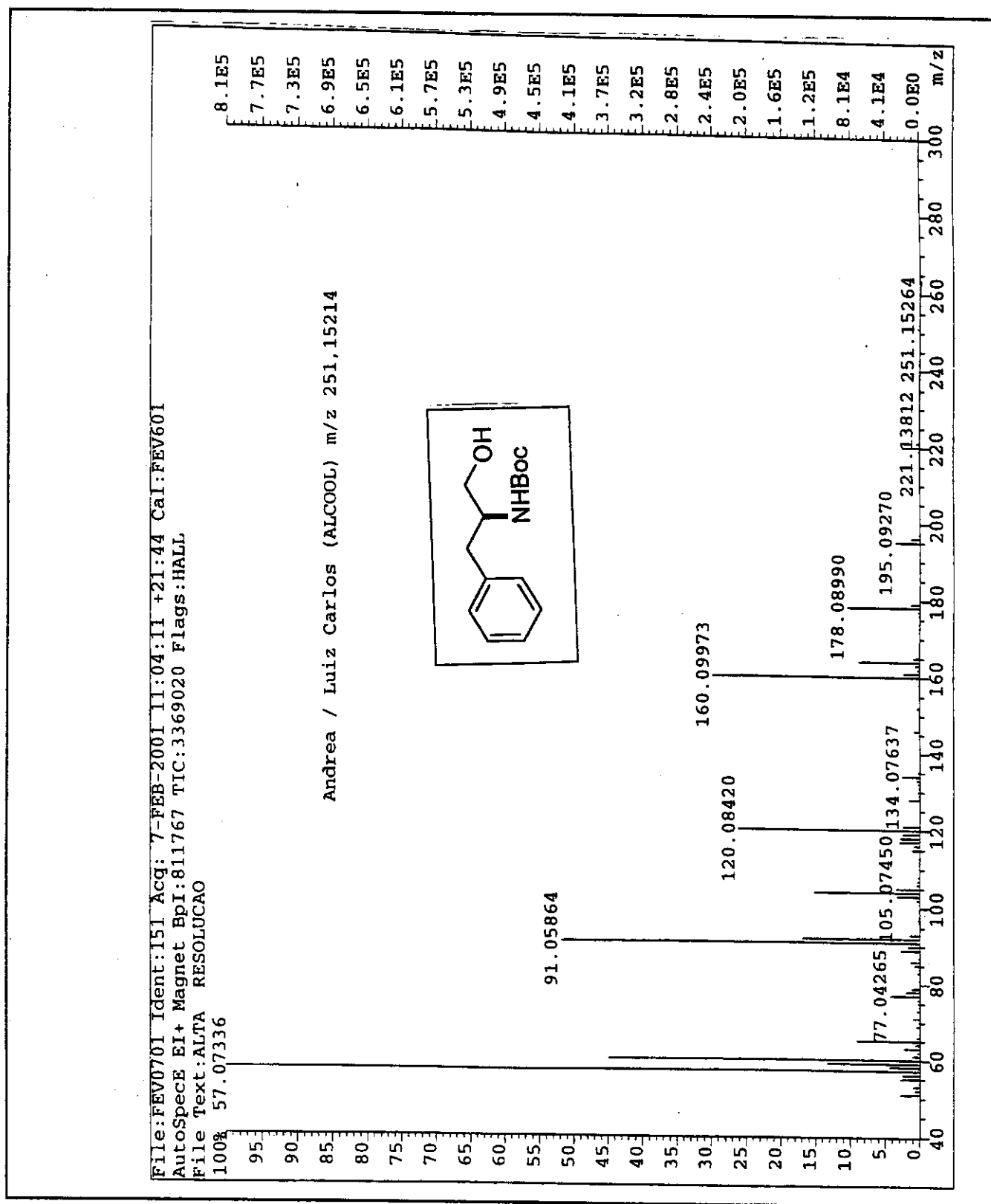
Anexo 20: Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) – COMPOSTO 49

Anexo 21: Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) – COMPOSTO 49

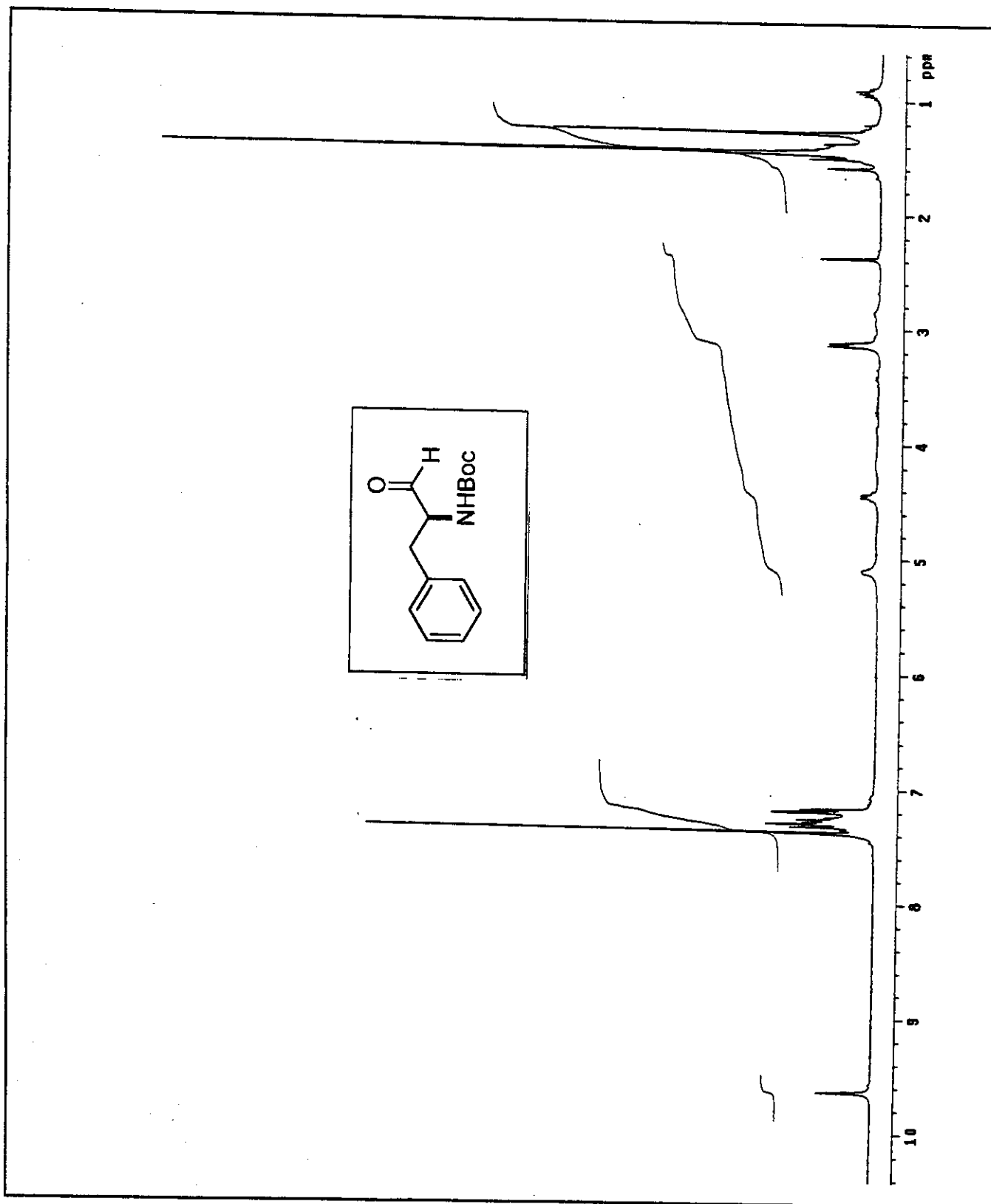
Anexo 22: Espectro de RMN-¹³C/DEPT 135°, 90° (CDCl₃, 75MHz) – COMPOSTO 49



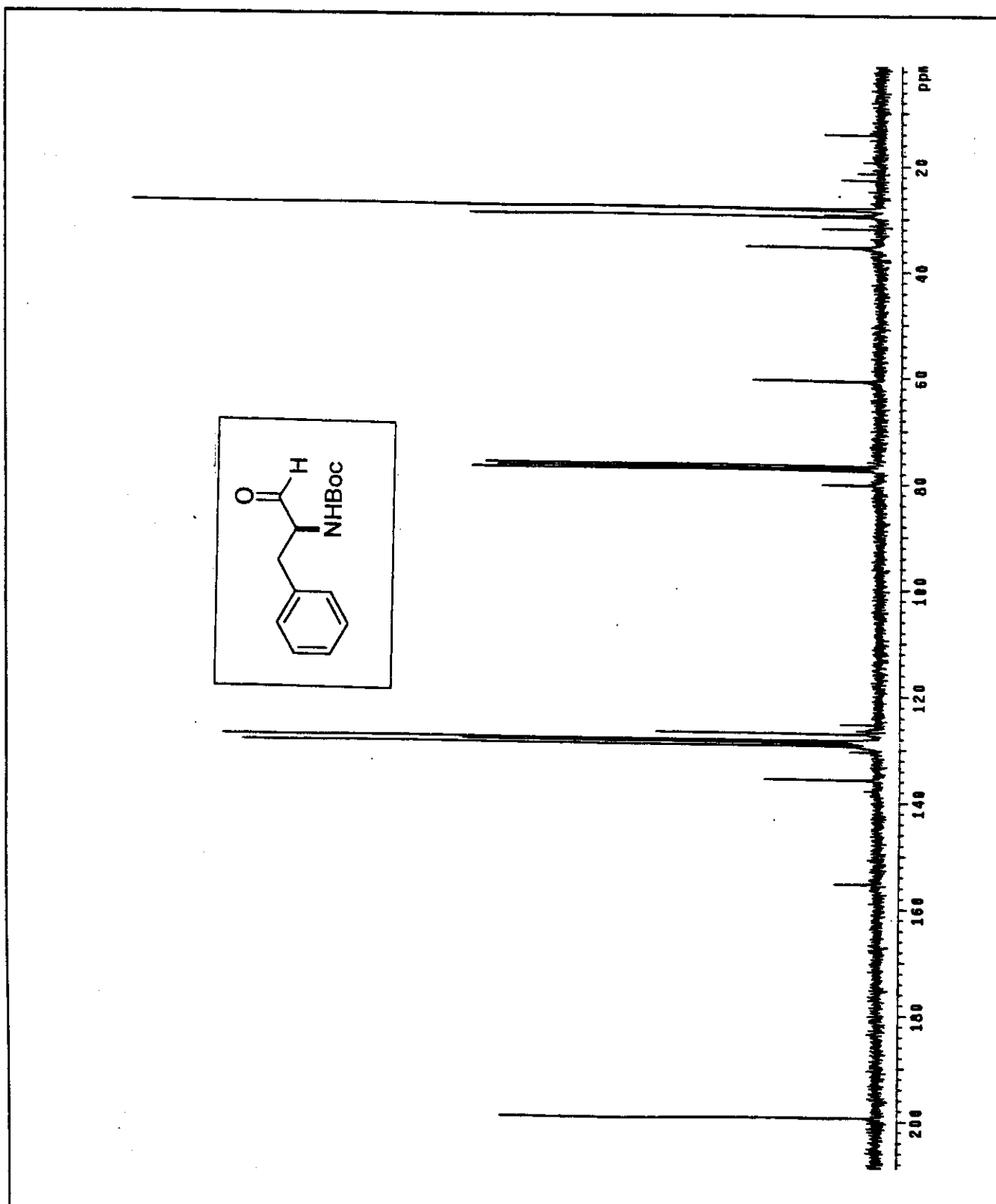
Anexo 23: Espectro de IV (Pastilha de KBr) – COMPOSTO 49

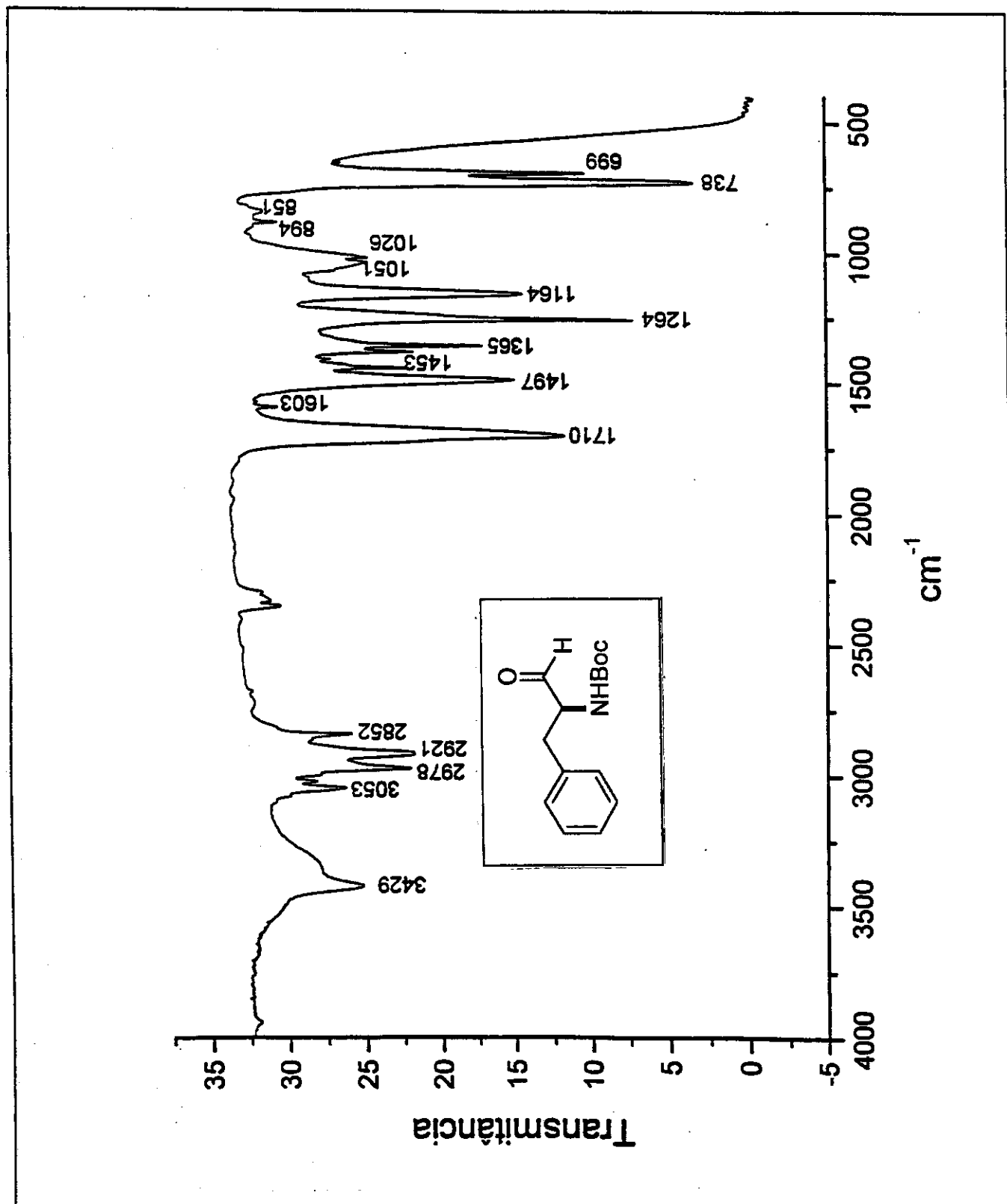


Anexo 24: Espectro de Massa de Alta Resolução – COMPOSTO 49

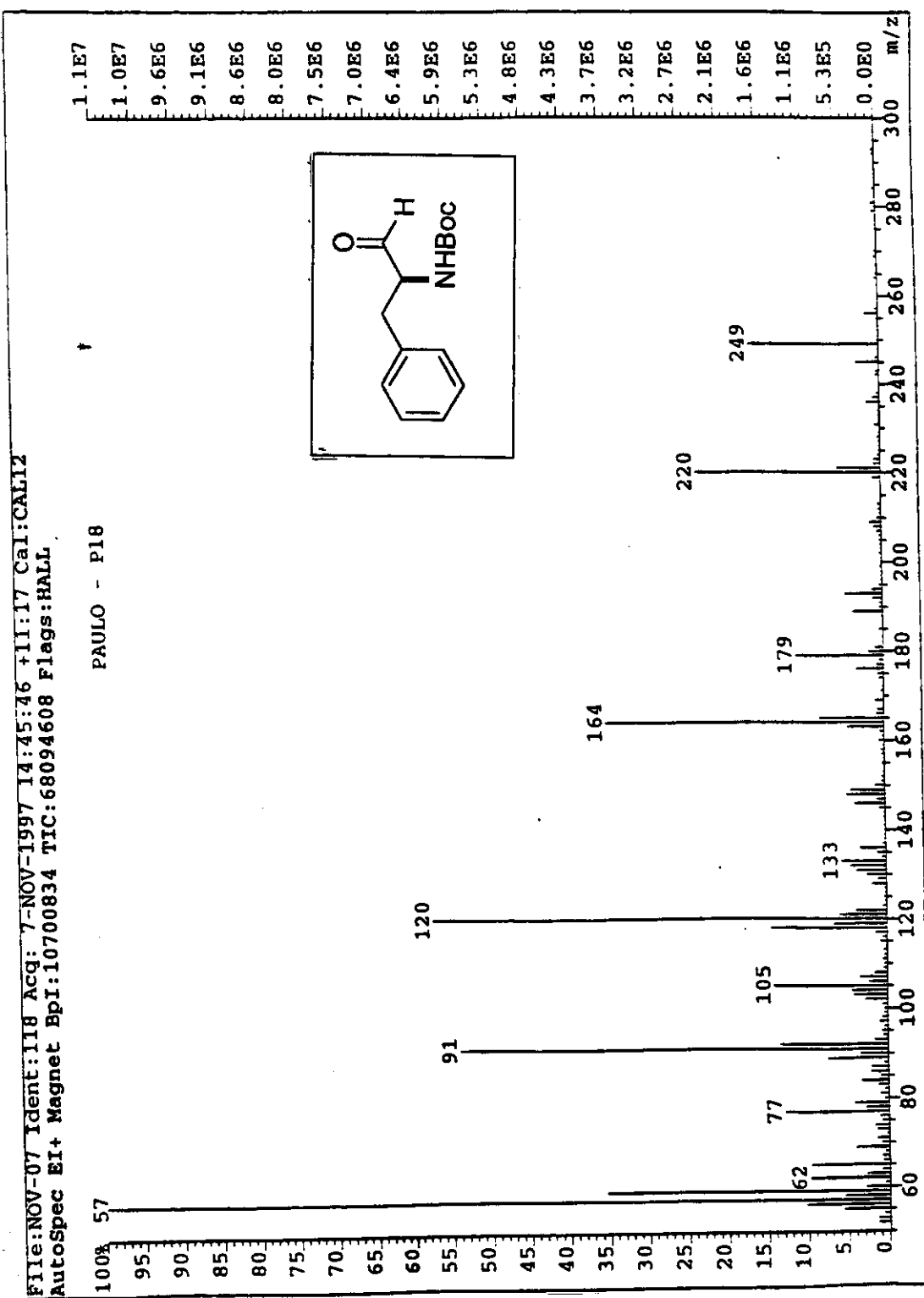


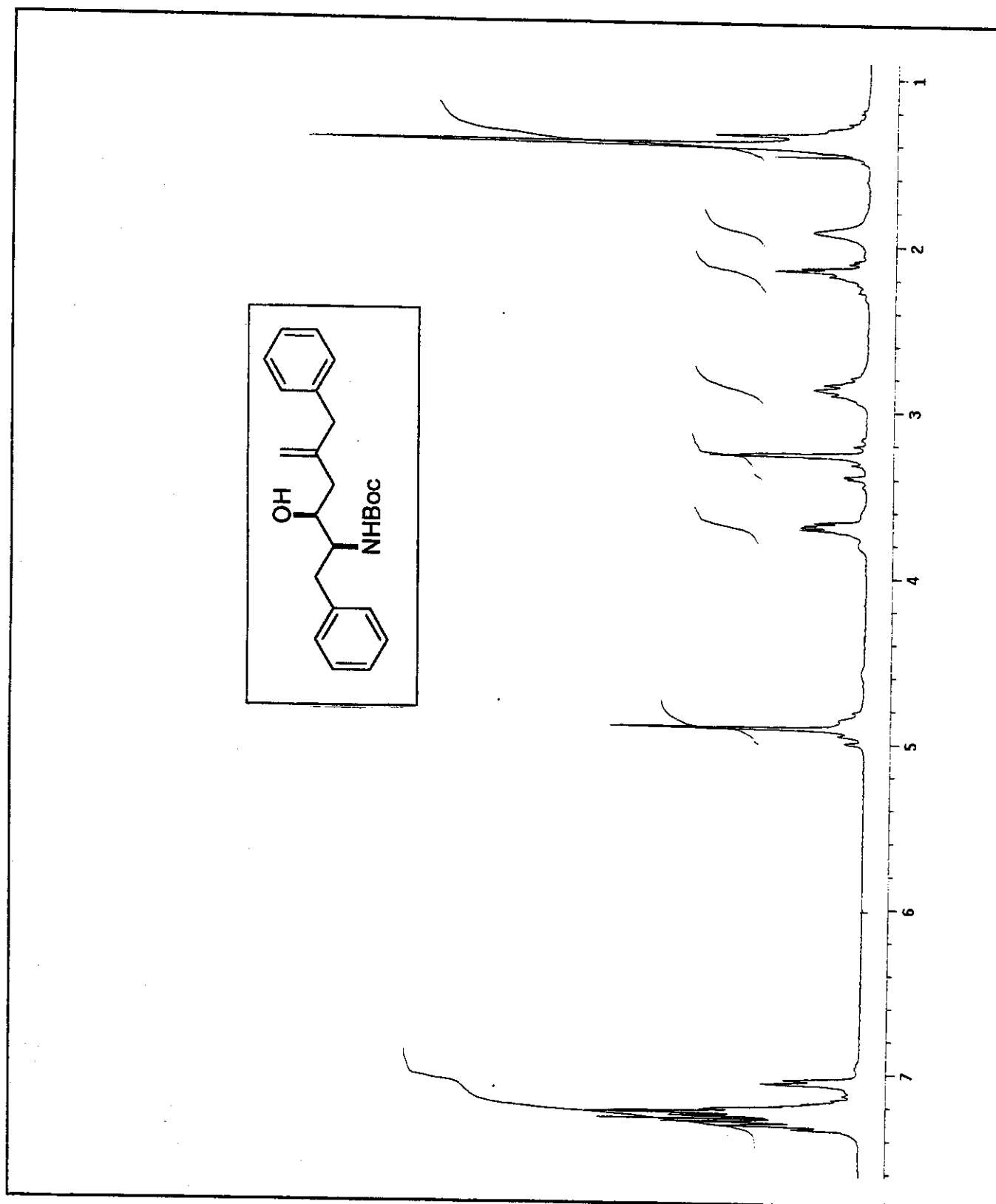
Anexo 25: Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) – COMPOSTO (S)-7

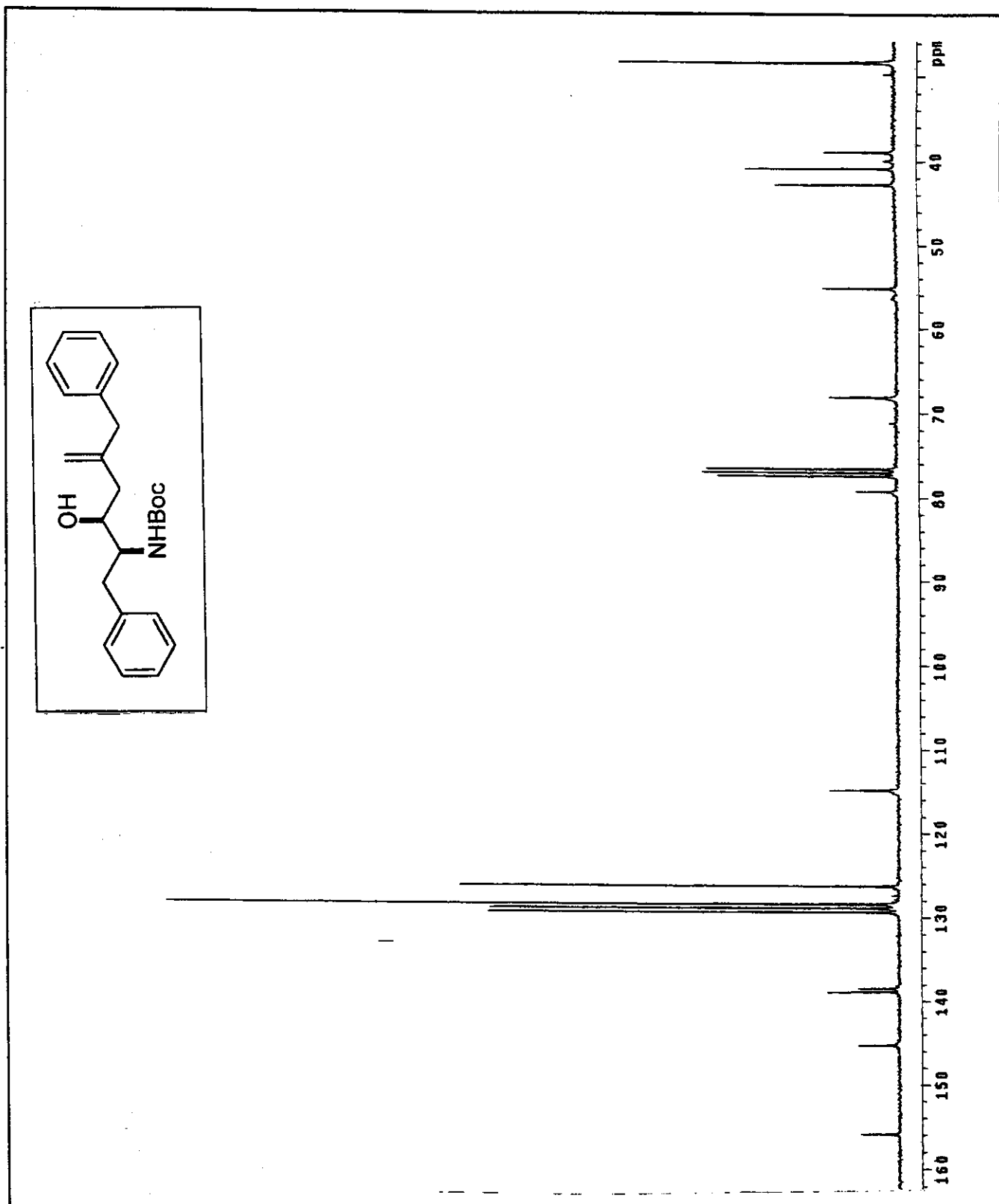
Anexo 26: Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) – COMPOSTO (S)-7

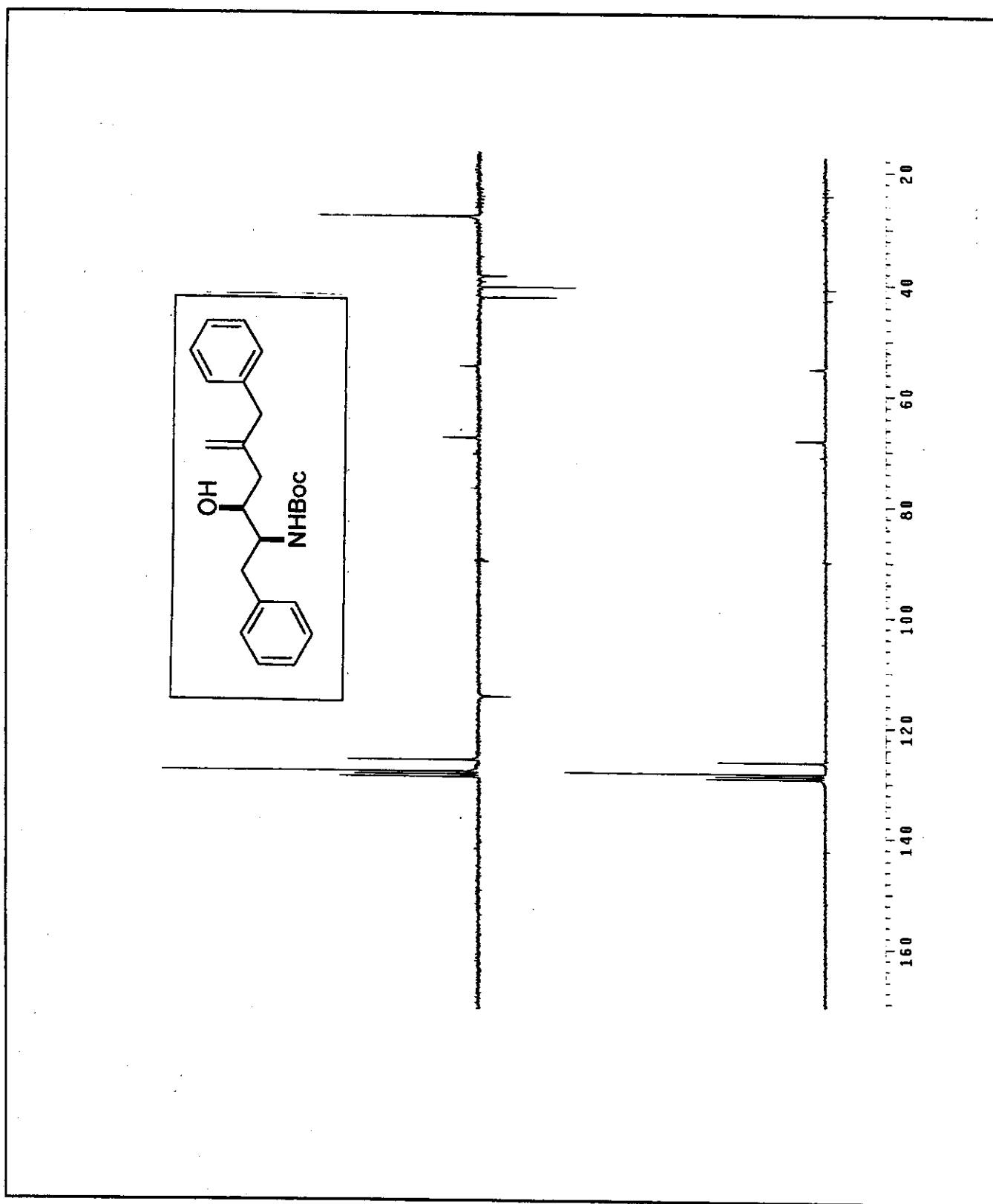


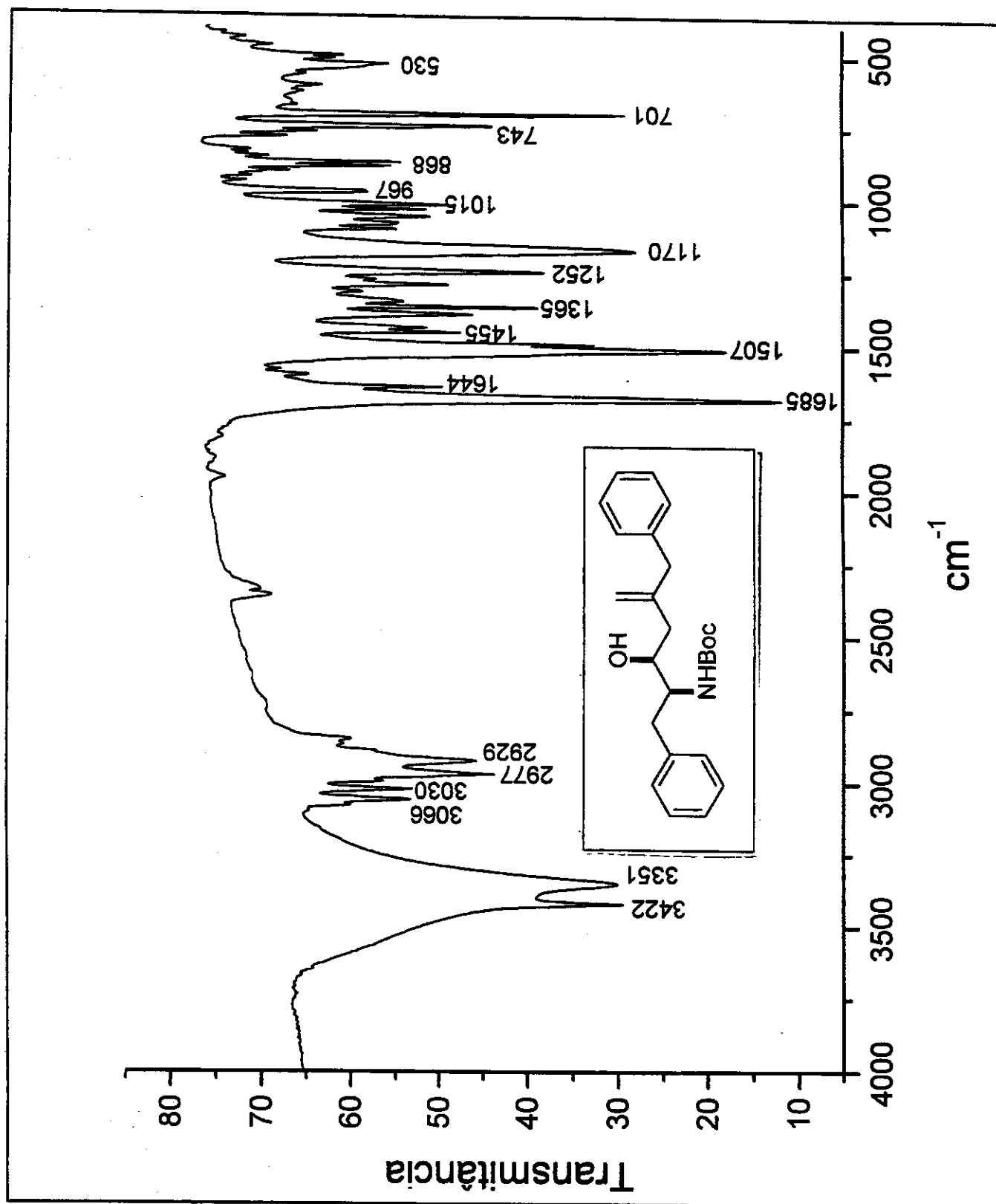
Anexo 27: Espectro de IV (Pastilha de KBr) – COMPOSTO (S)-7

Anexo 28: Espectro de Massa (m/z) – COMPOSTO (S)-7

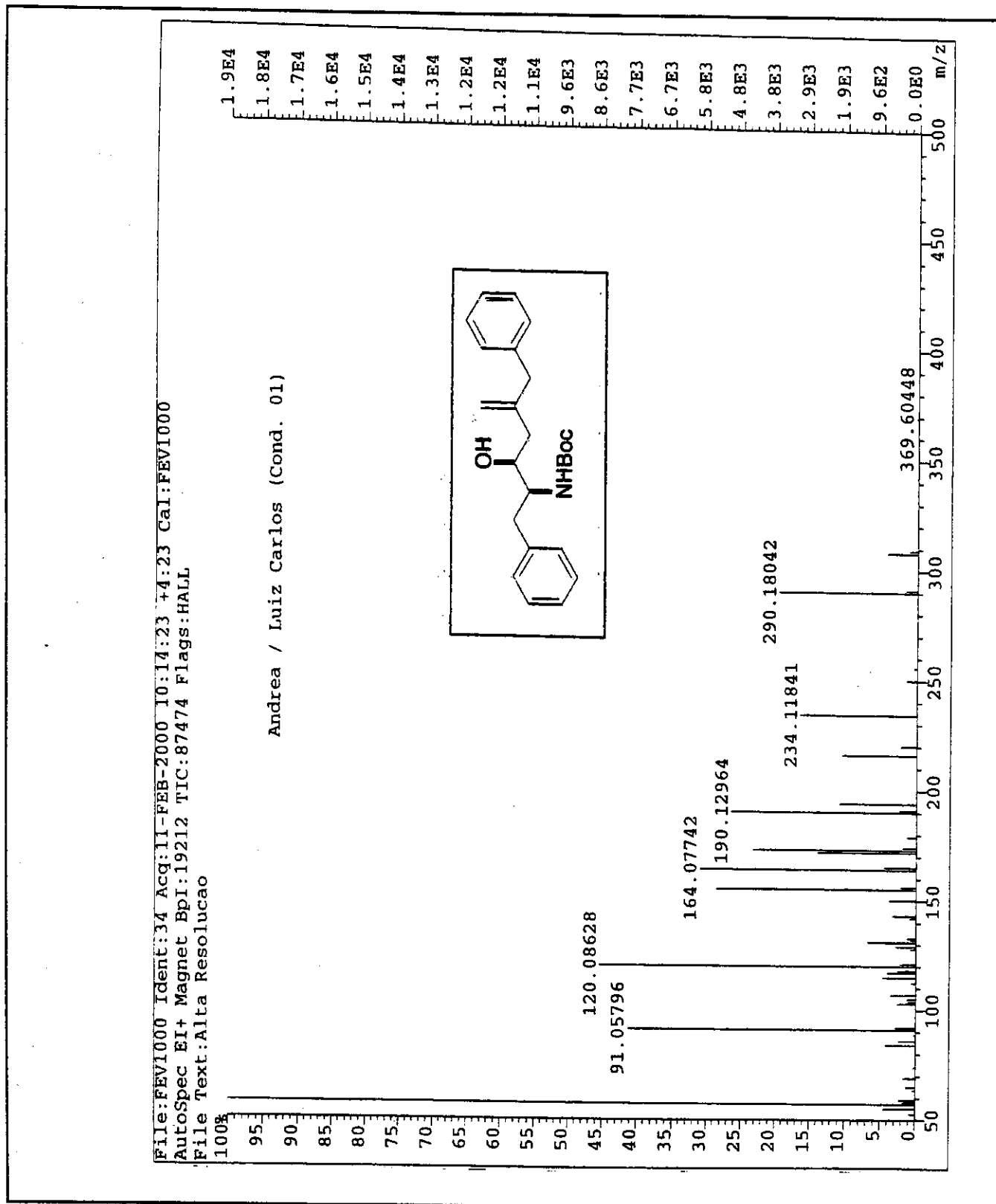
Anexo 29: Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) – COMPOSTO 38

Anexo 30: Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 75MHz) – COMPOSTO 38

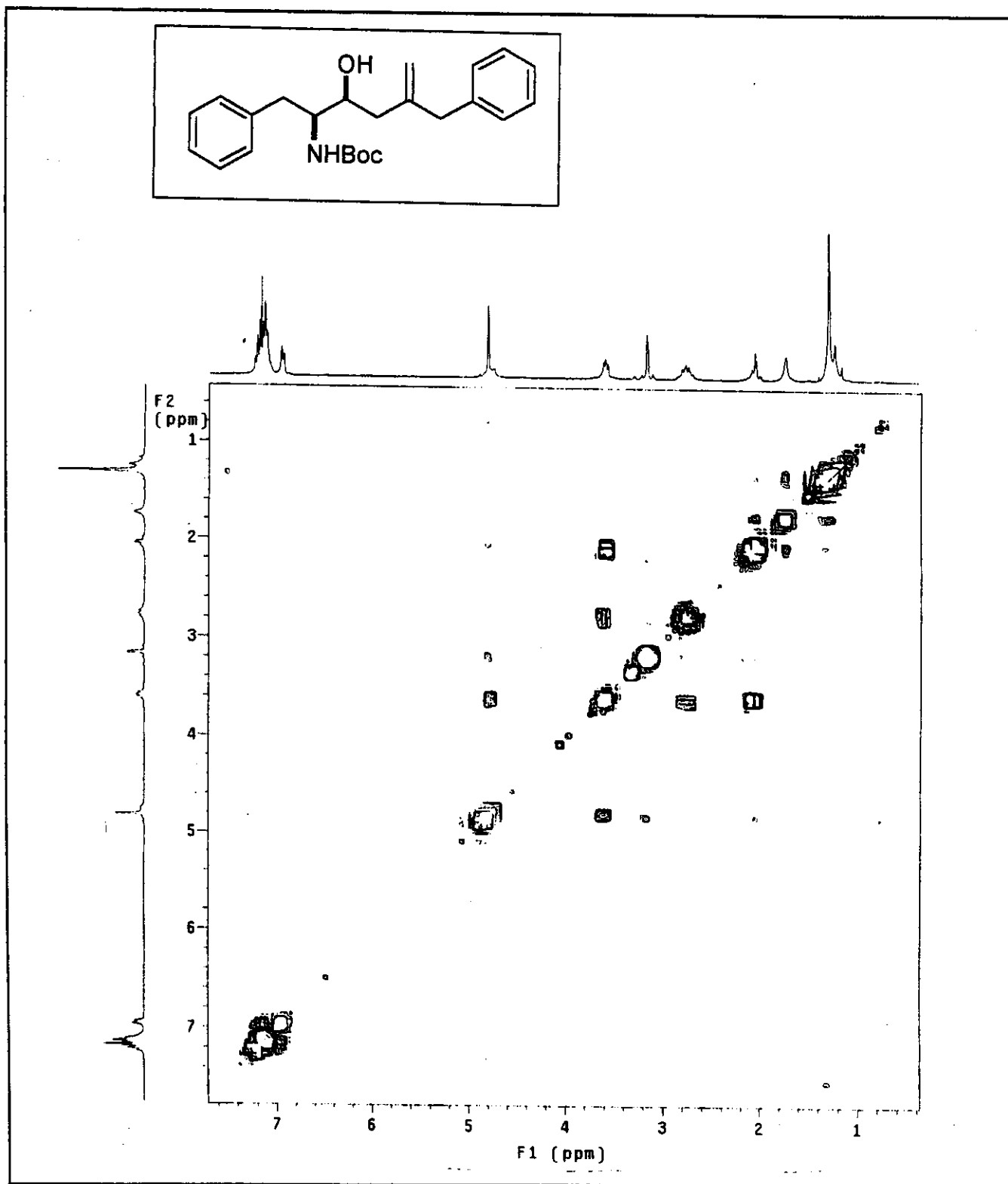
Anexo 31: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl₃, 75MHz) – COMPOSTO 38



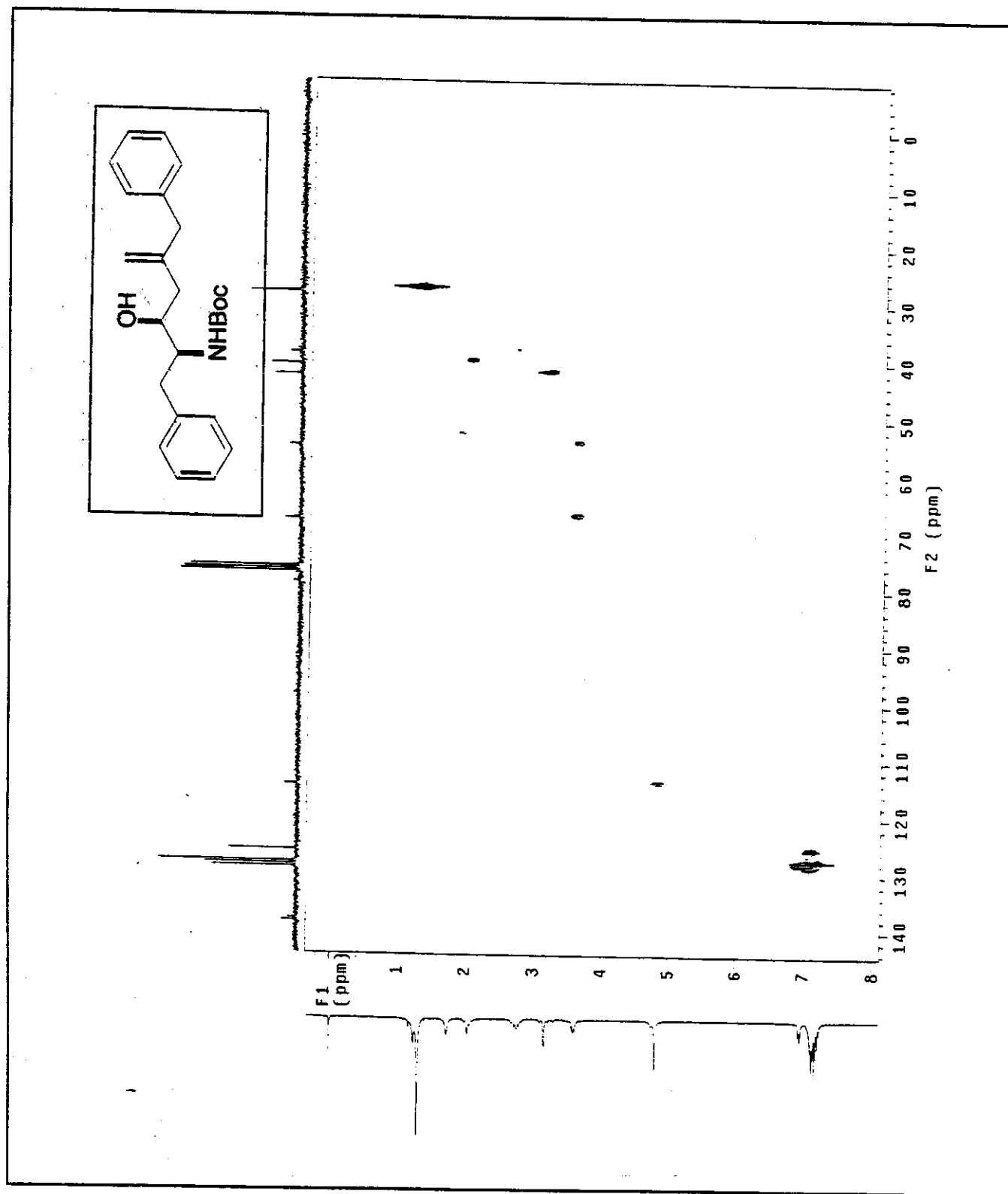
Anexo 32: Espectro de IV (Filme) – COMPOSTO 38



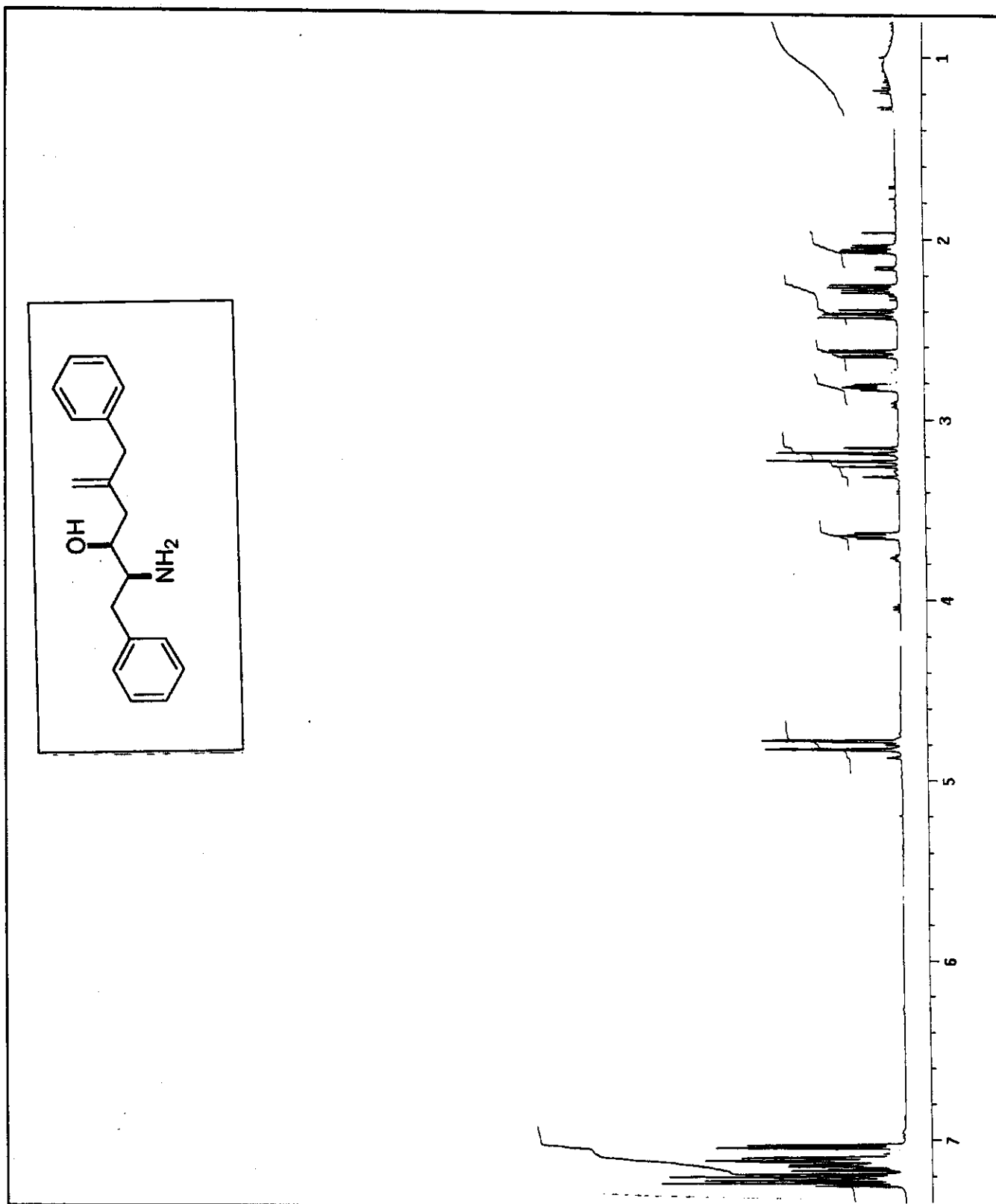
Anexo 33: Espectro de Massa de Alta Resolução – COMPOSTO 38



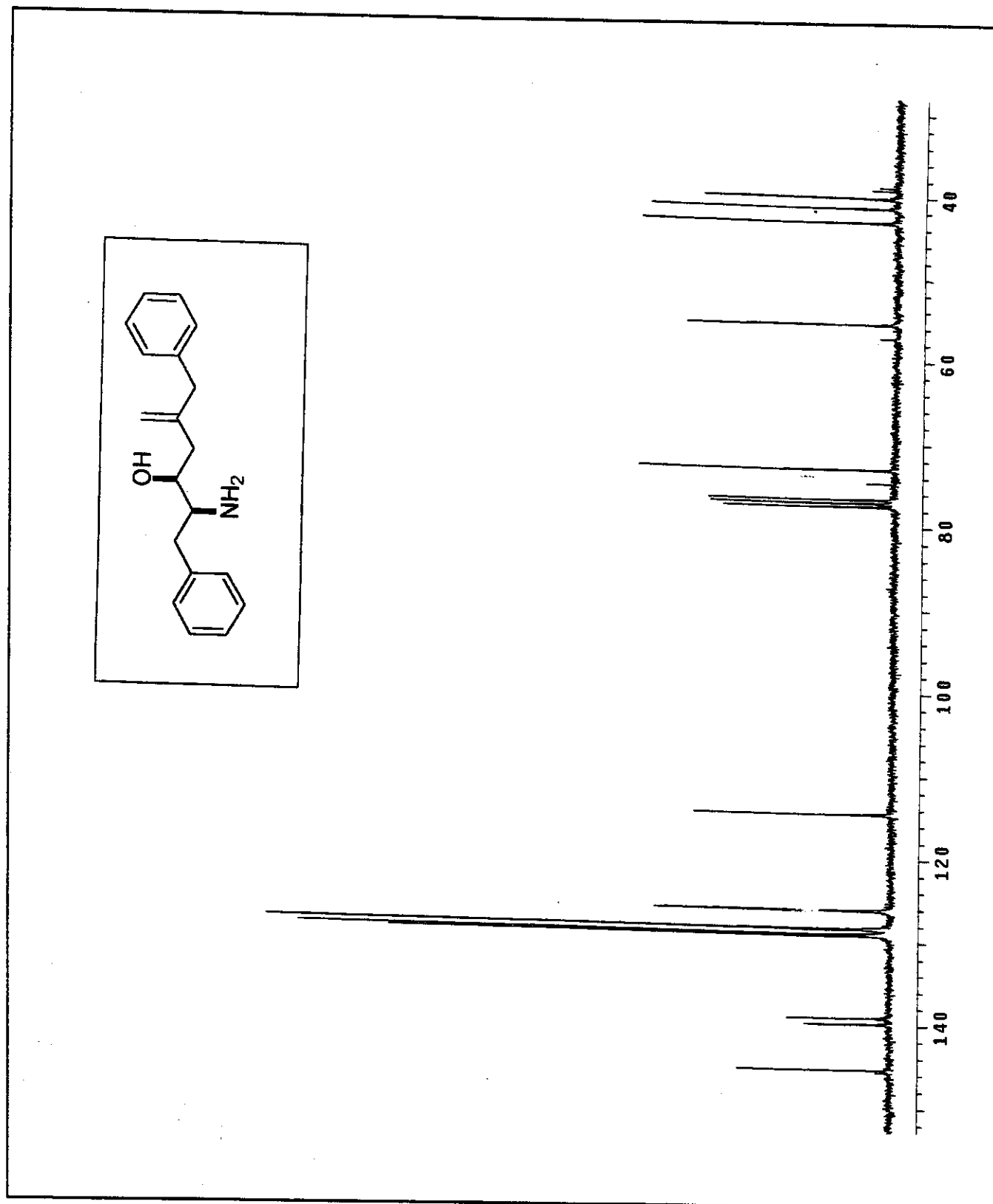
Anexo 34: Mapa de contorno de espectro de RMN 2D ^1H , ^1H -gCOSY (CDCl_3 , 300MHz) – COMPOSTO 38

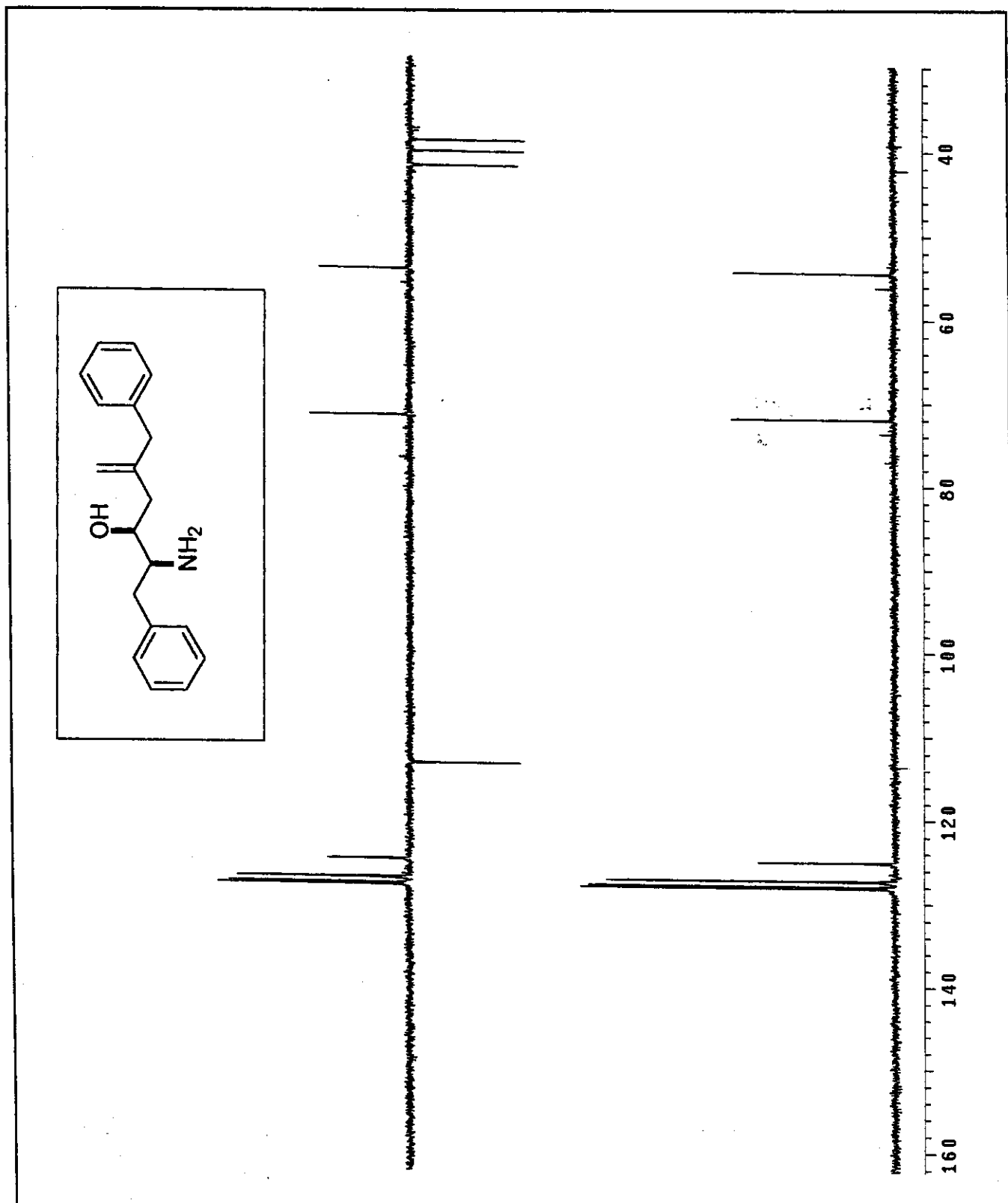


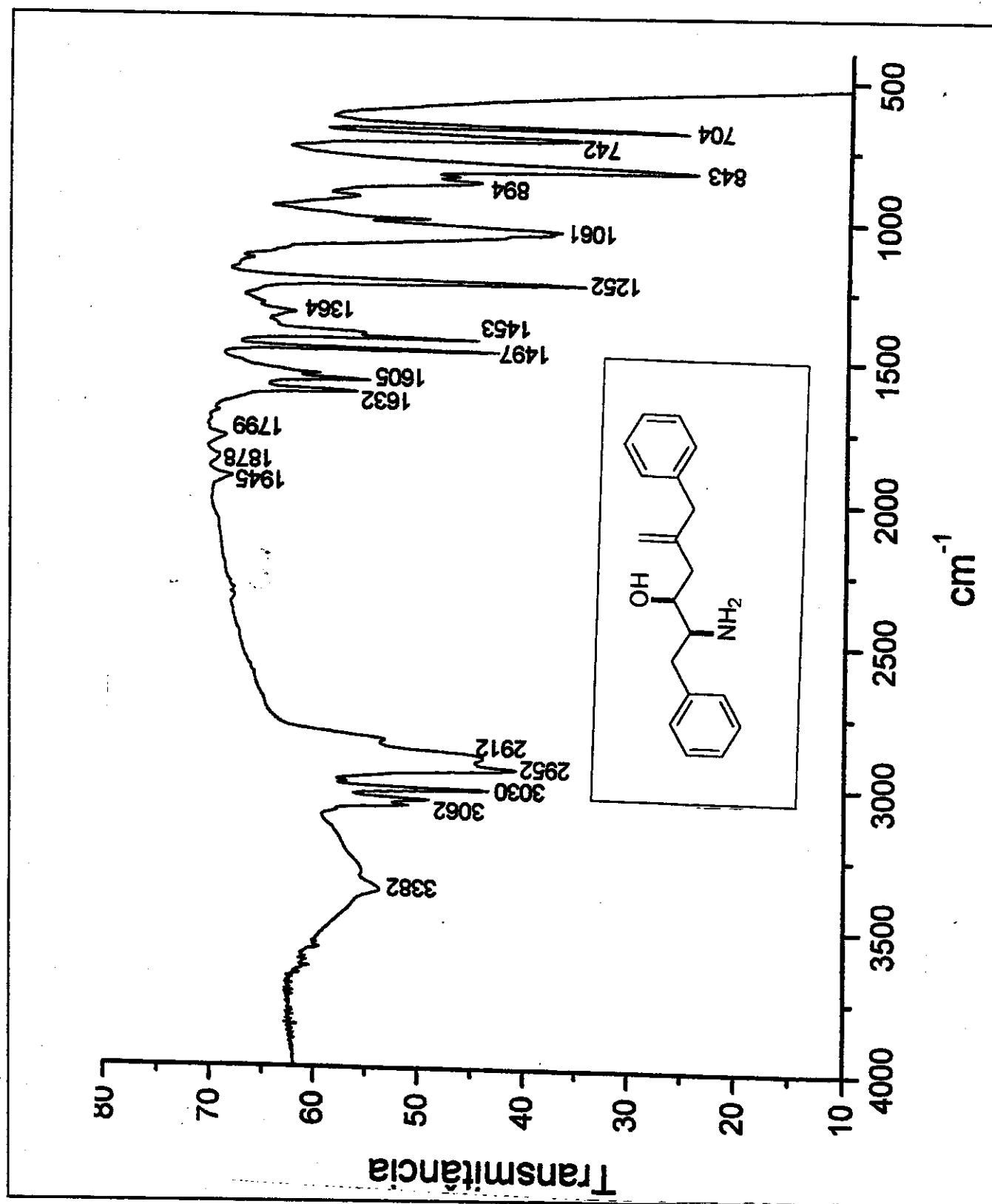
Anexo 35: Mapa de contorno de espectro de RMN 2D ^1H , ^{13}C -HETCOR (CDCl_3 , 75 e 300MHz) – COMPOSTO 38



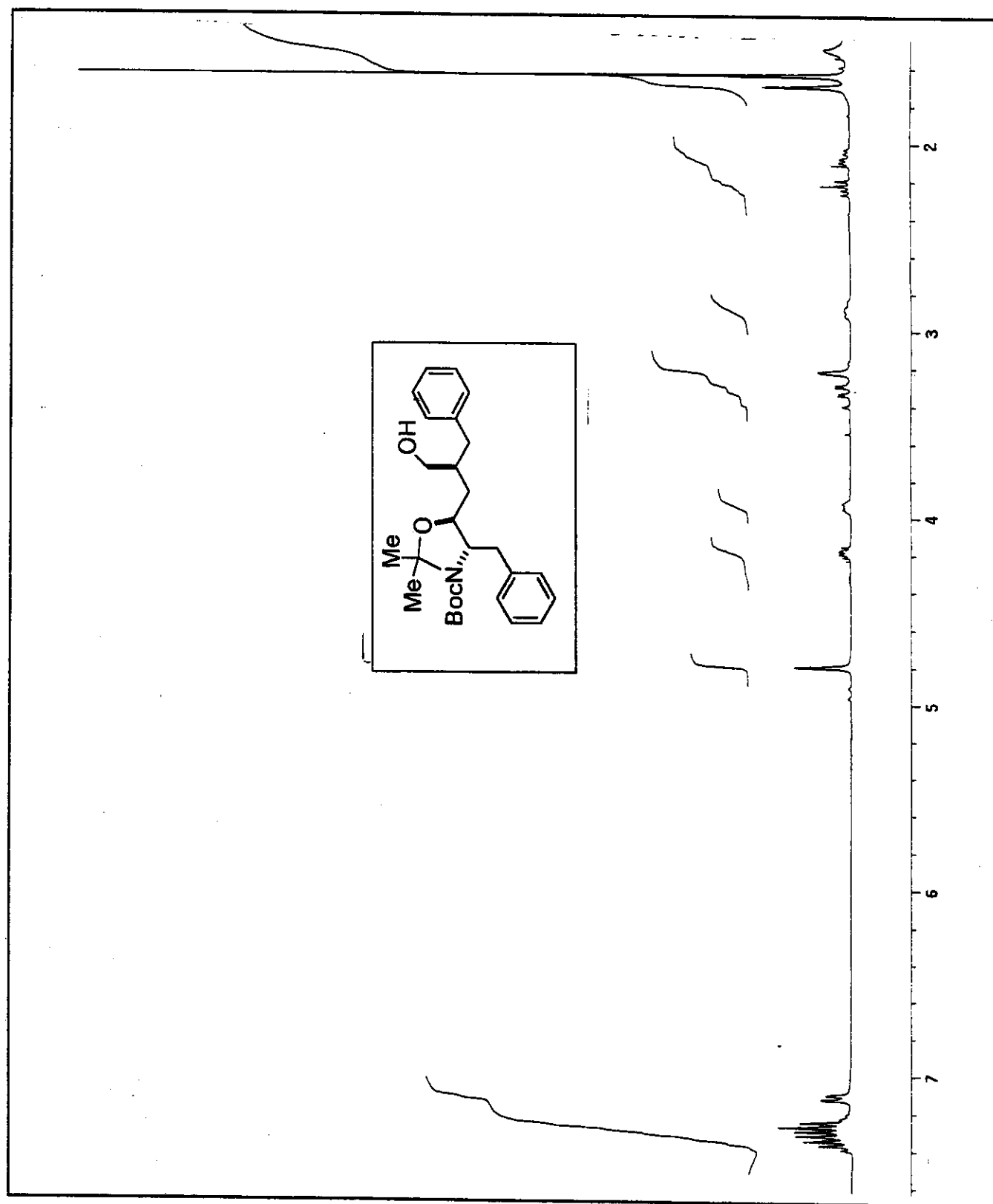
Anexo 36: Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 300MHz) – COMPOSTO 50

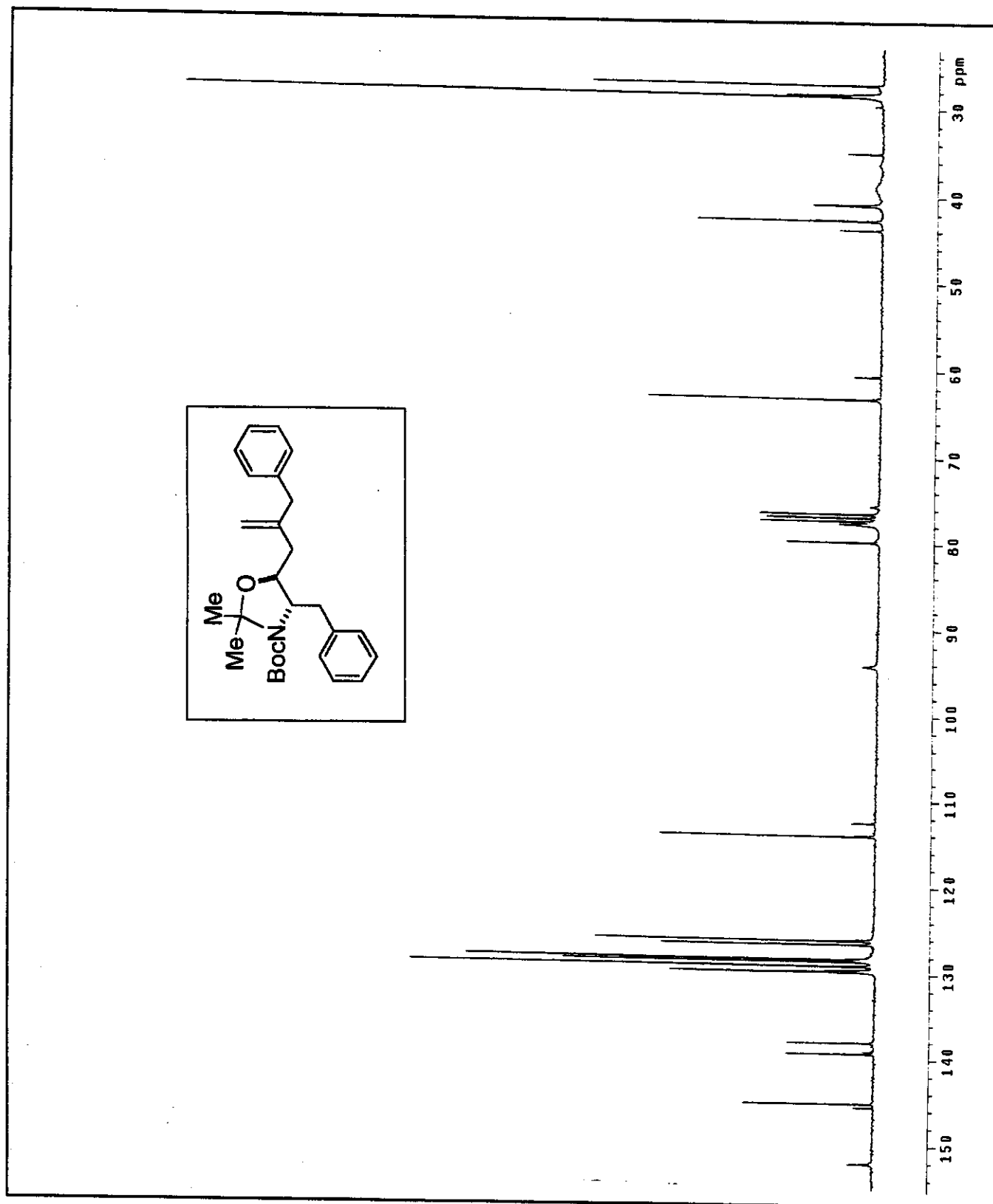
Anexo 37: Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 75MHz) – COMPOSTO 50

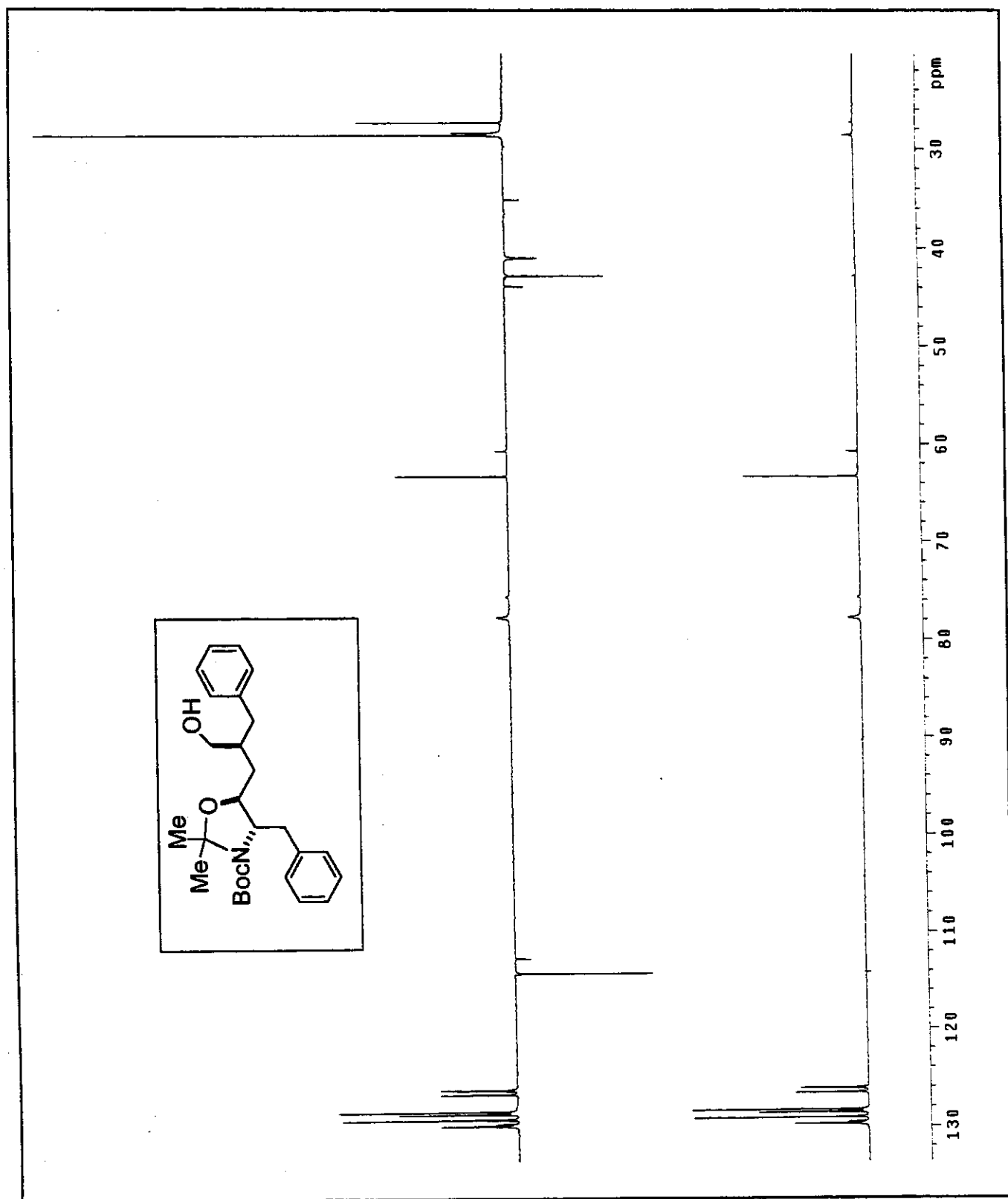
Anexo 38: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75MHz) – COMPOSTO 50

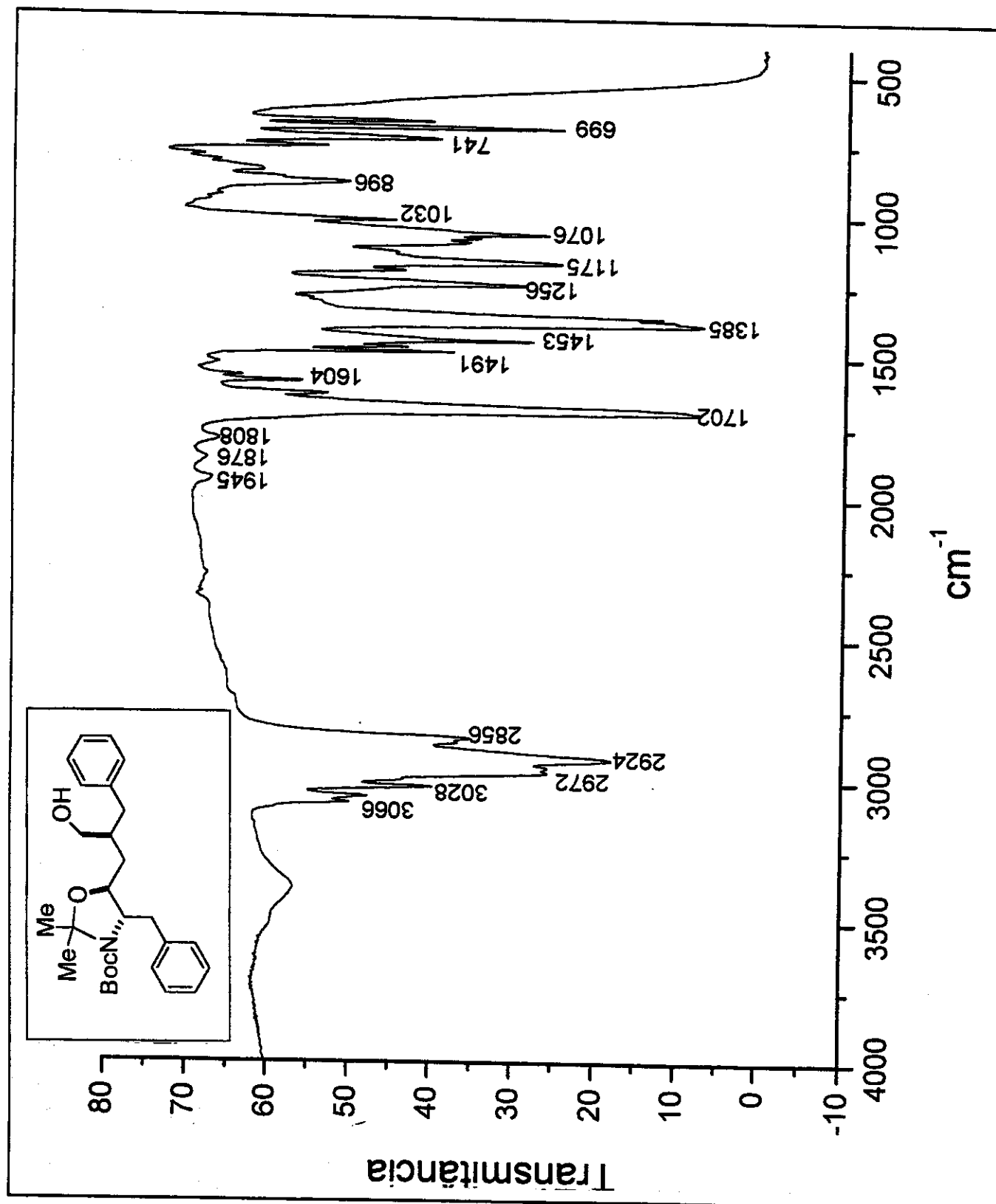


Anexo 39: Espectro de IV (Pastilha de KBr) – COMPOSTO 50

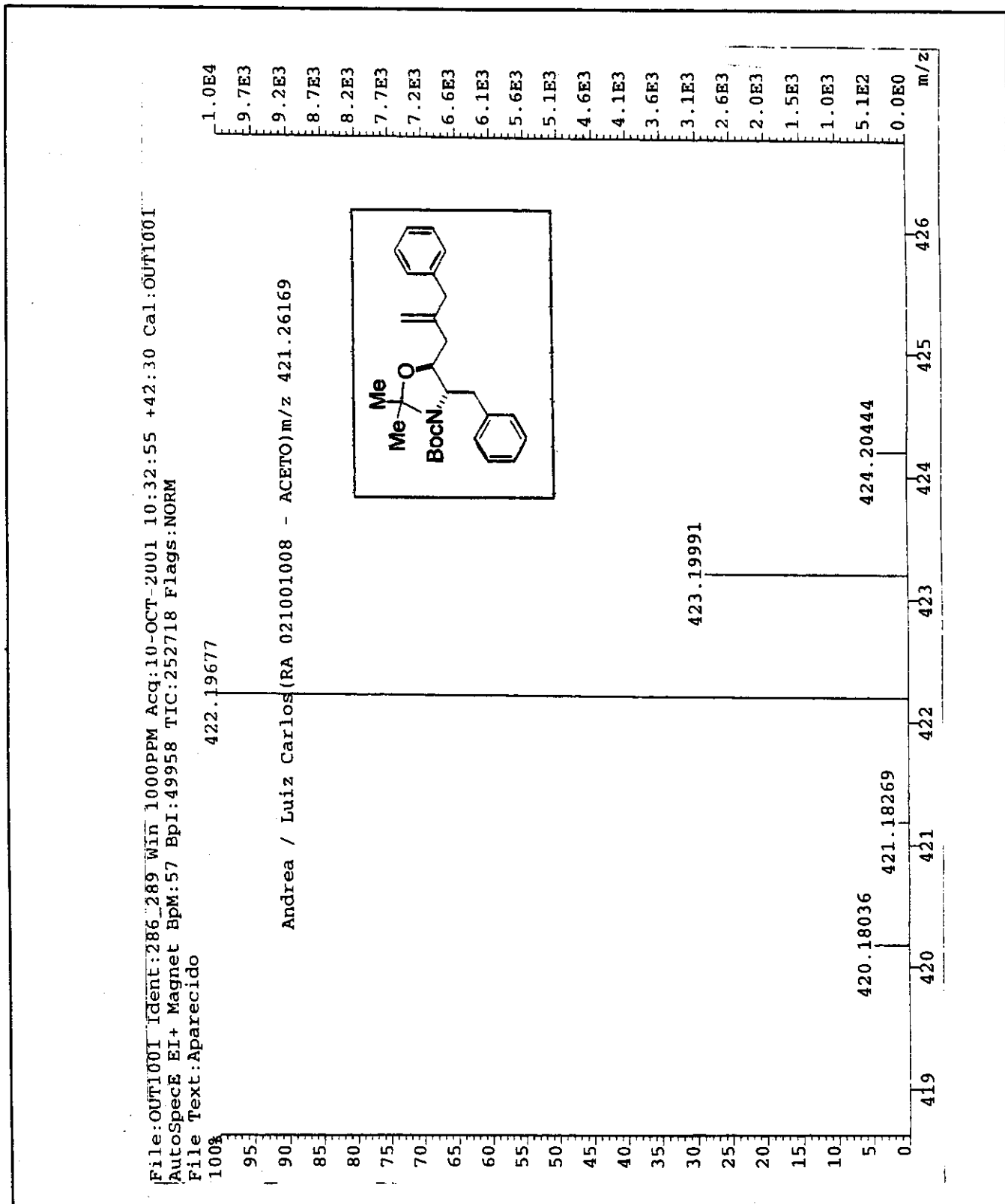
Anexo 40: Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz, 60°C) – COMPOSTO 54

Anexo 41: Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz, 60°C) – COMPOSTO 54

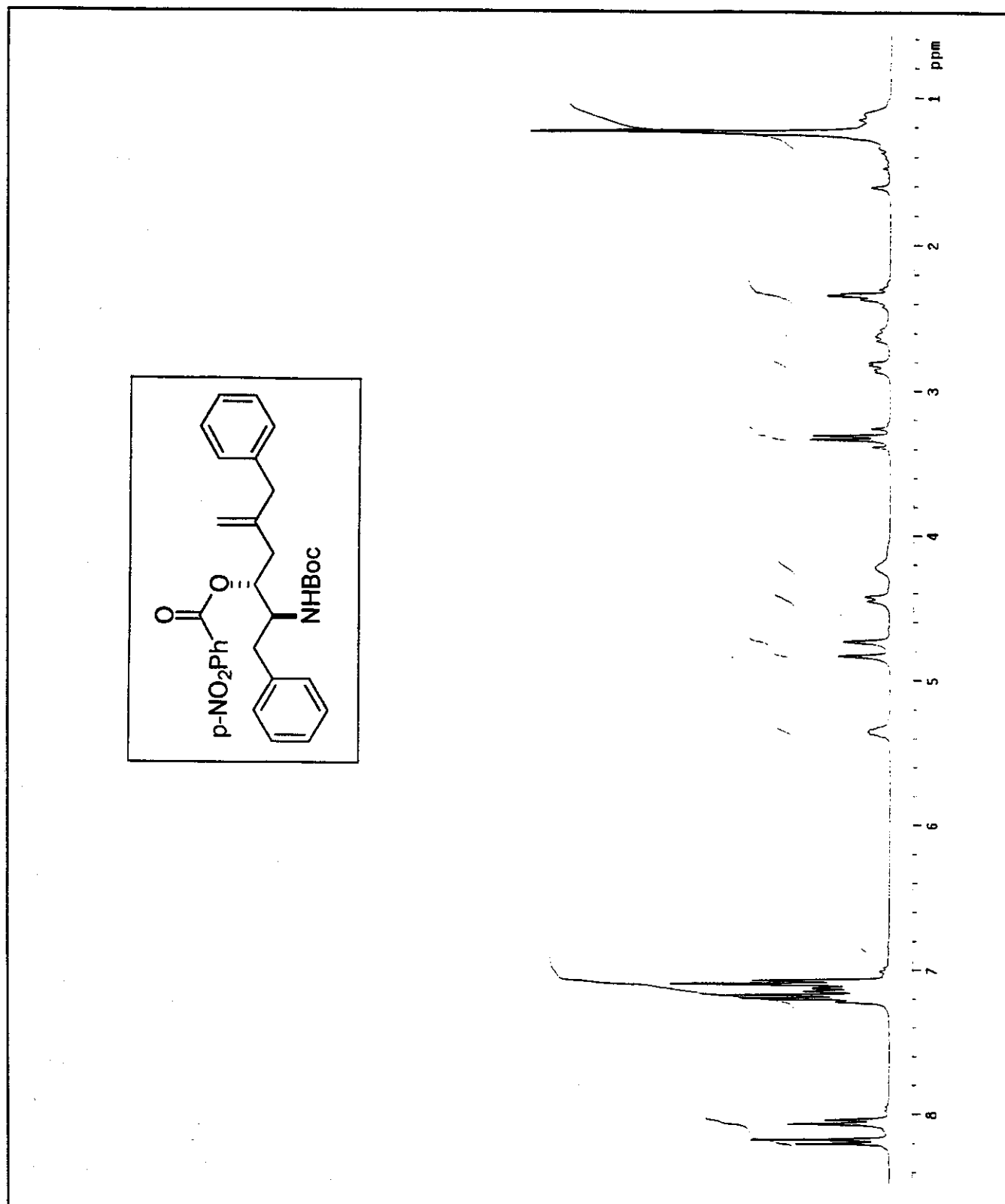
Anexo 42: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75MHz, 60°C) – COMPOSTO 54

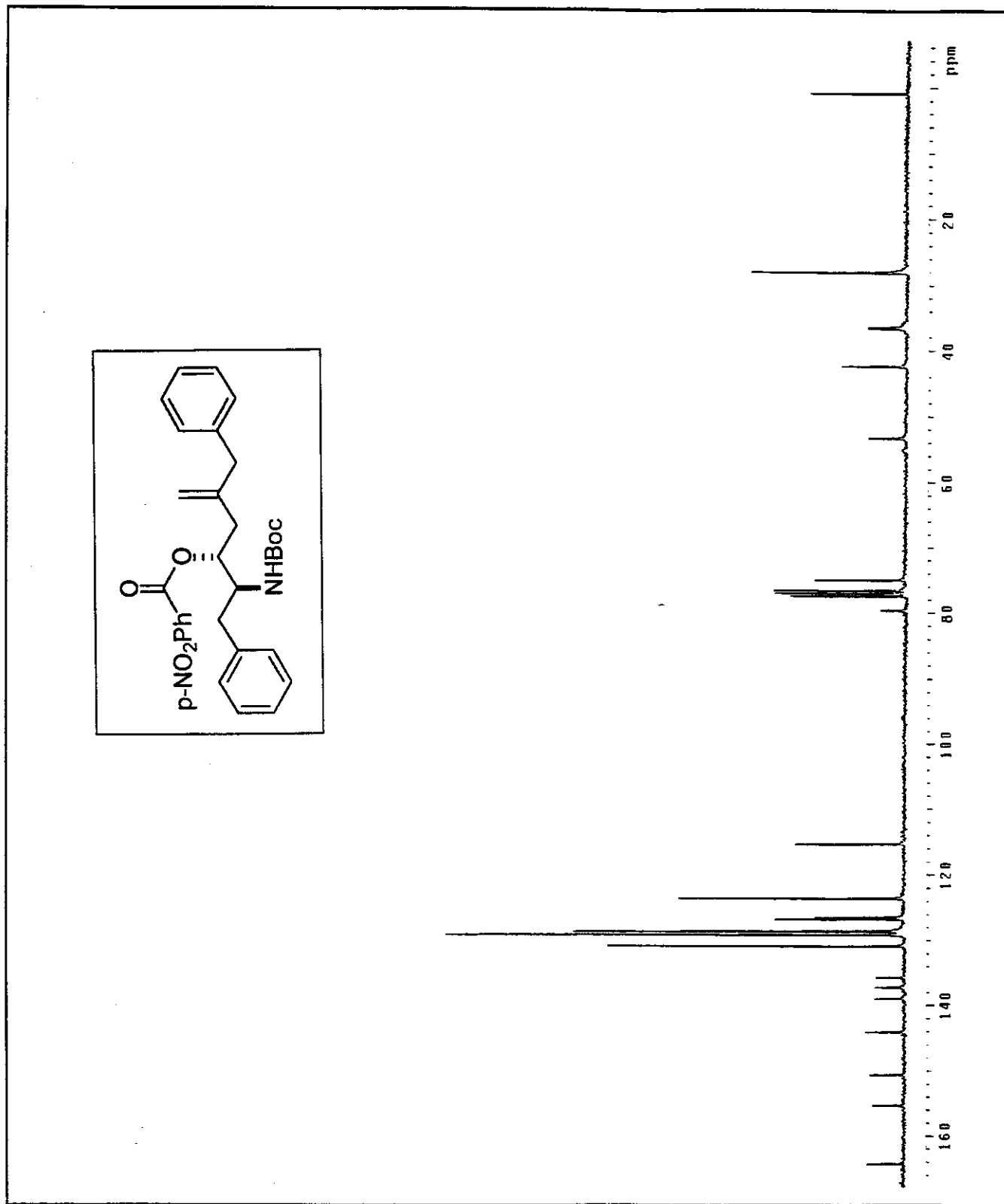


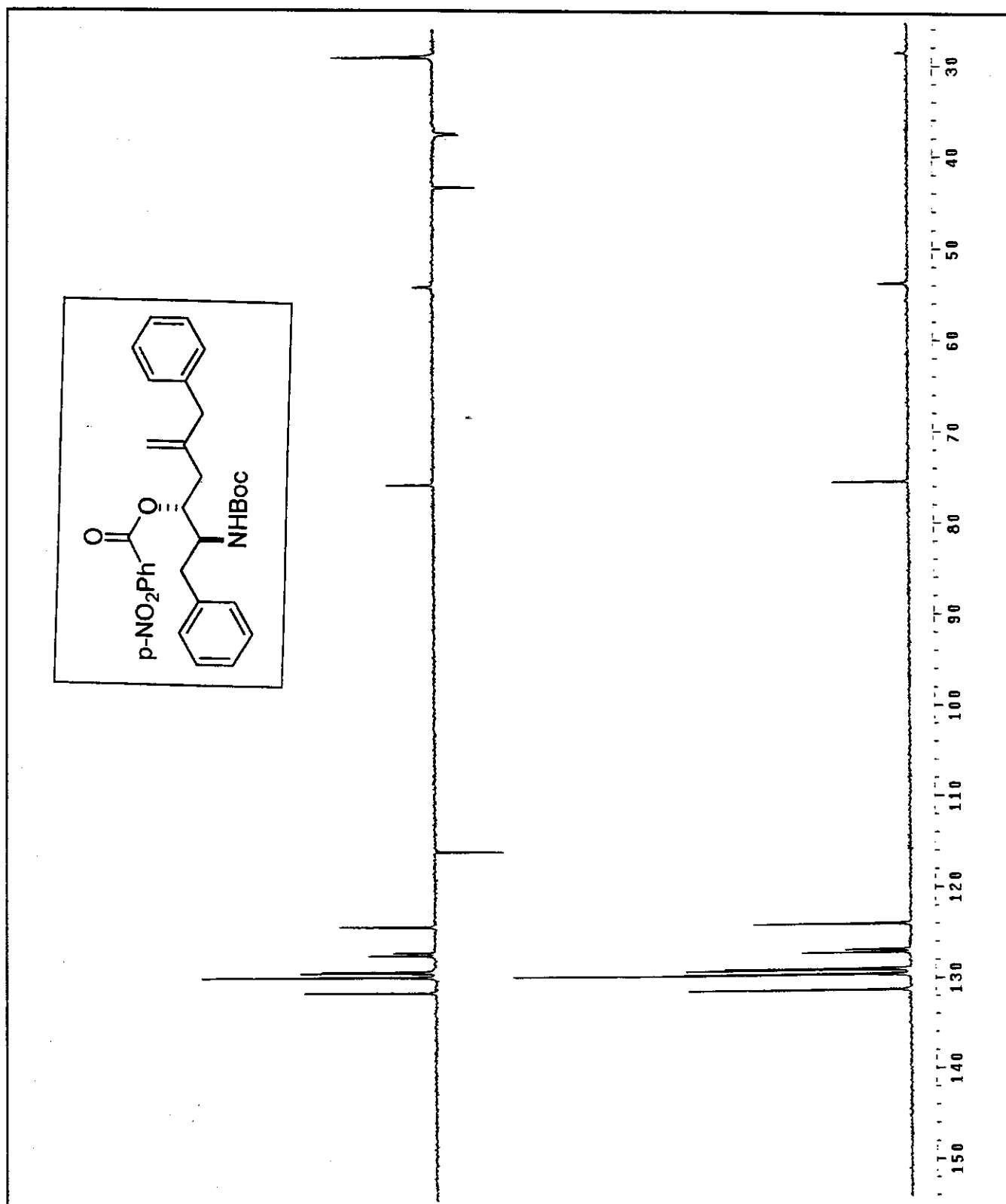
Anexo 43: Espectro de IV (Filme) – COMPOSTO 54

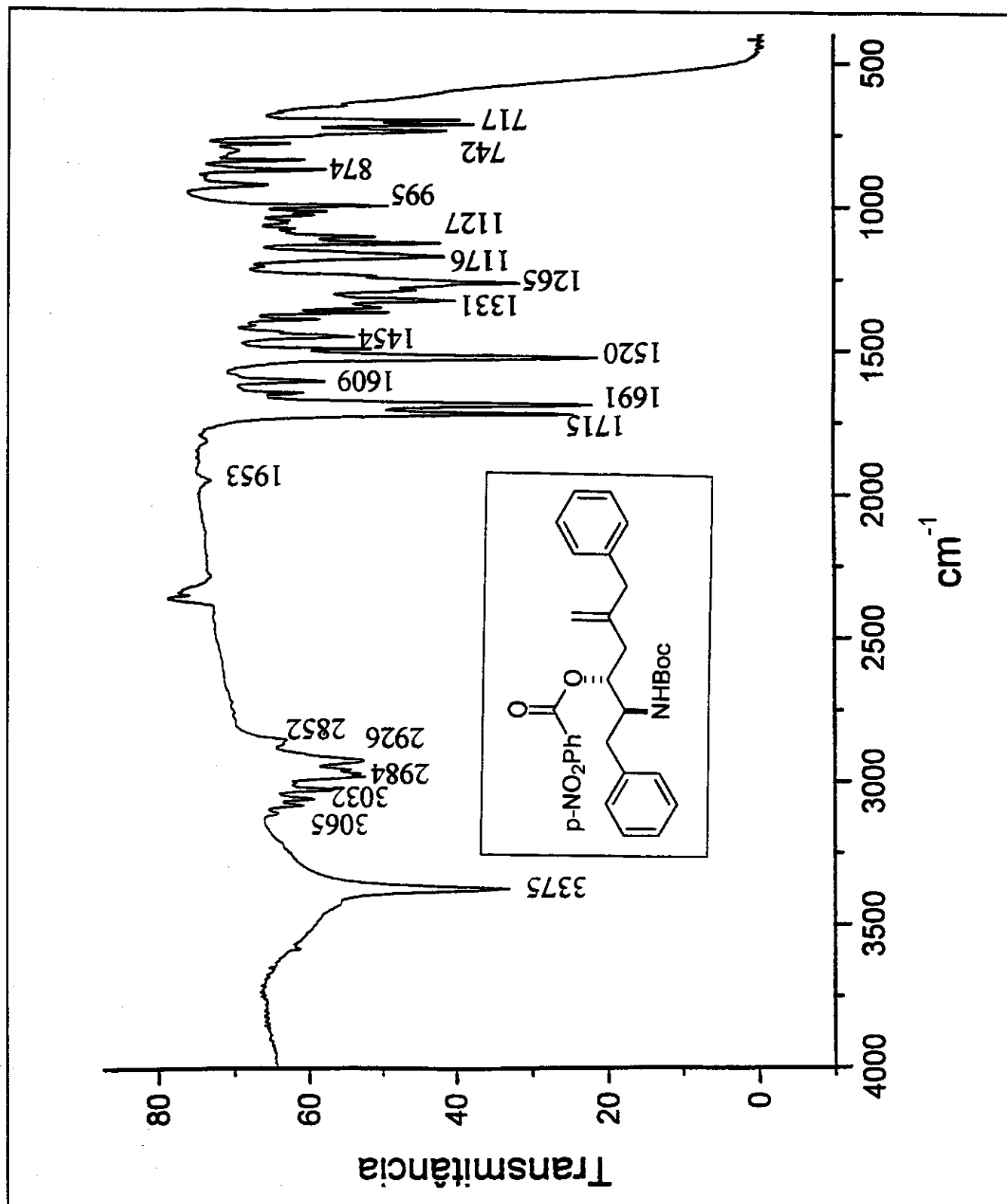


Anexo 44: Espectro de Massa de Alta Resolução – COMPOSTO 54

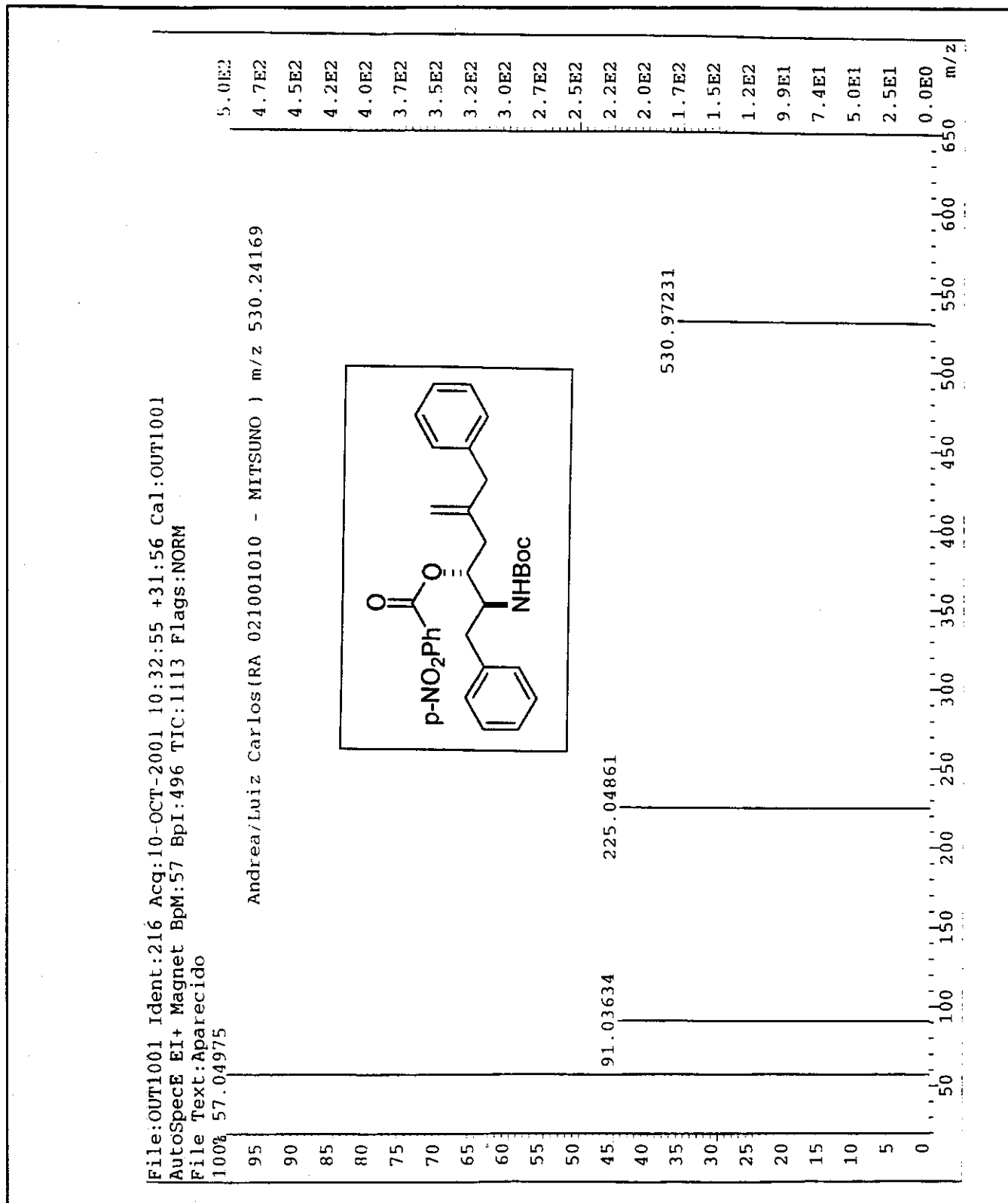
Anexo 45: Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 300MHz) – COMPOSTO 61

Anexo 46: Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 75MHz) – COMPOSTO 61

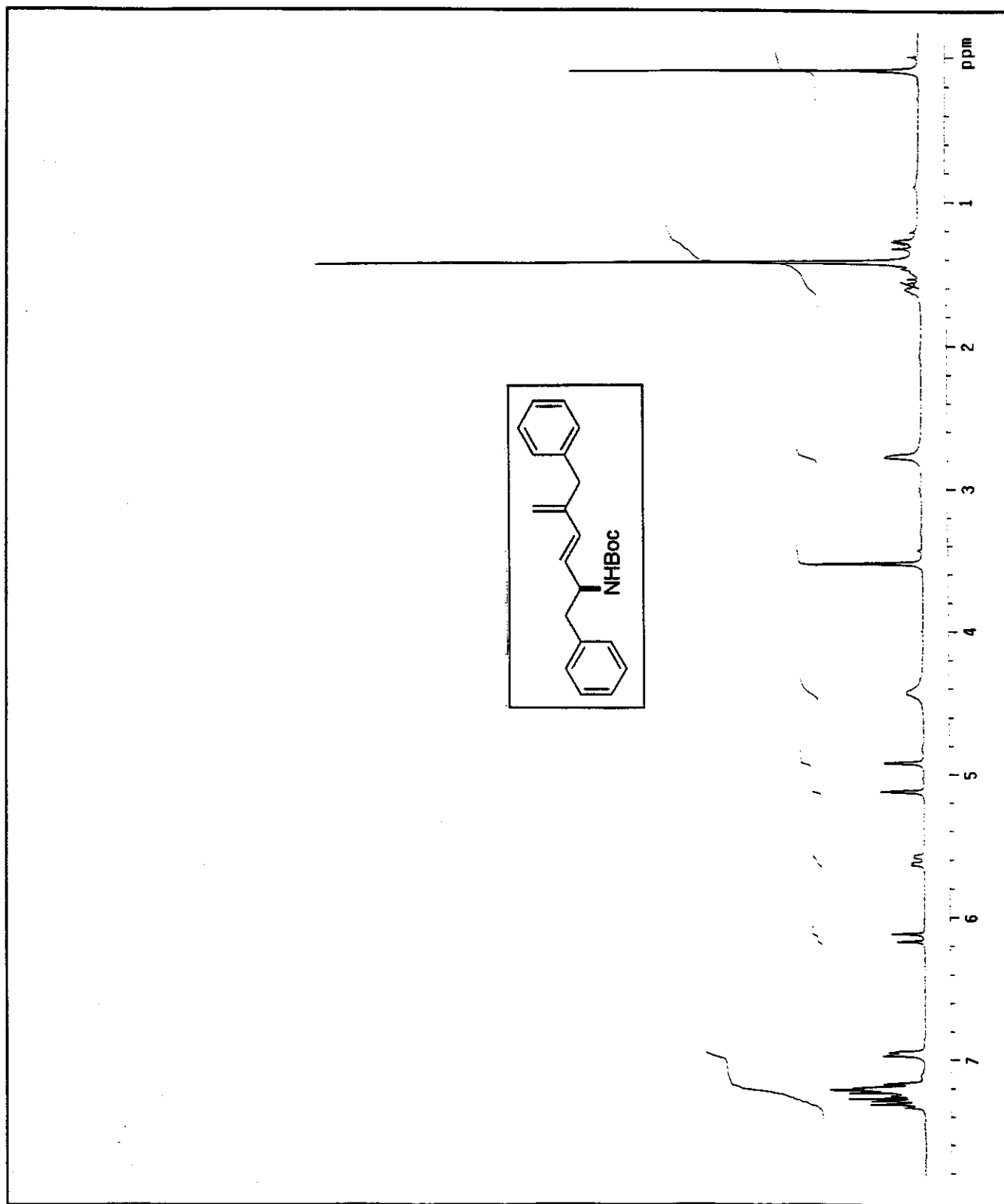
Anexo 47: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75MHz) – COMPOSTO 61

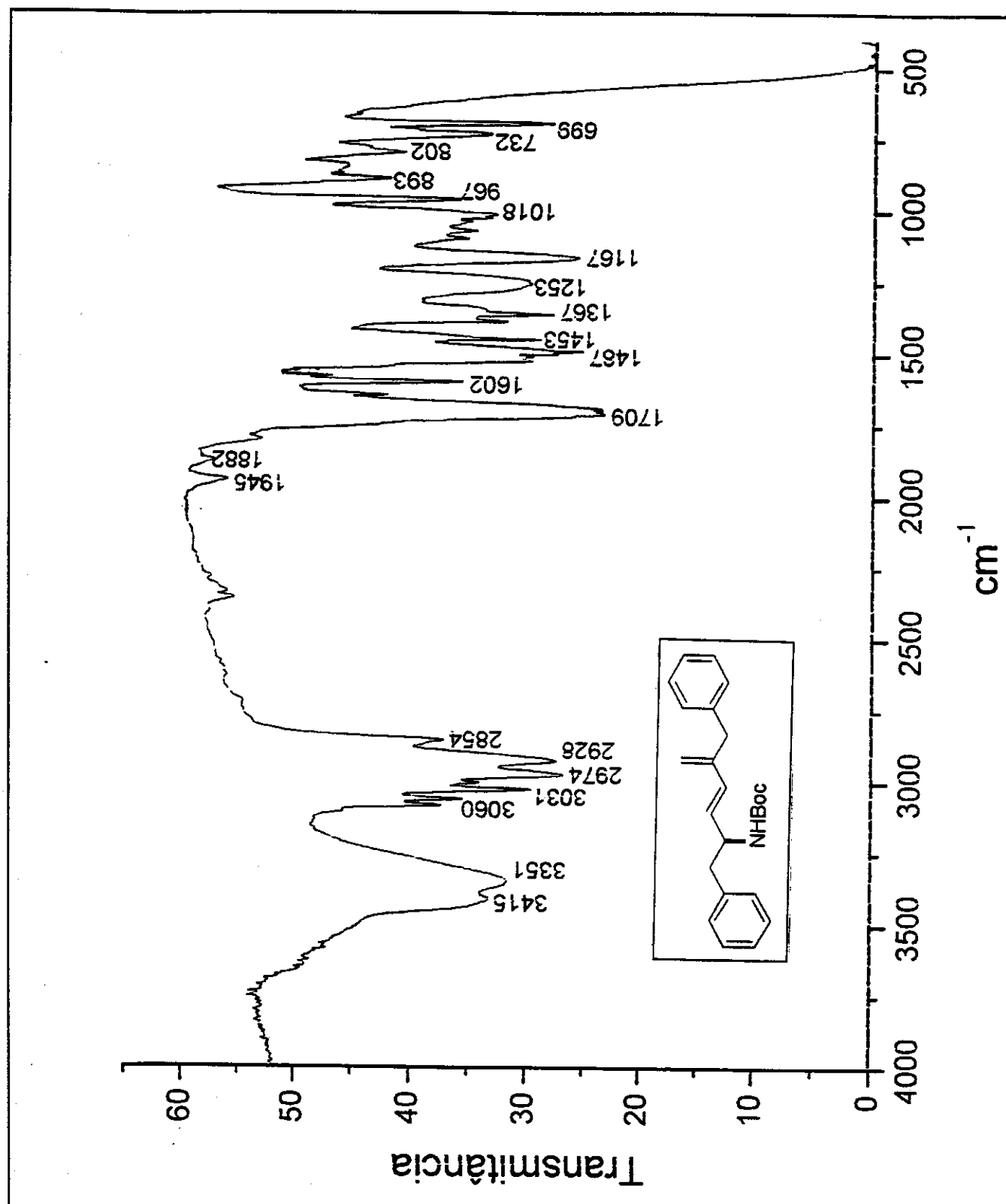


Anexo 48: Espectro de IV (Pastilha de KBr) – COMPOSTO 61

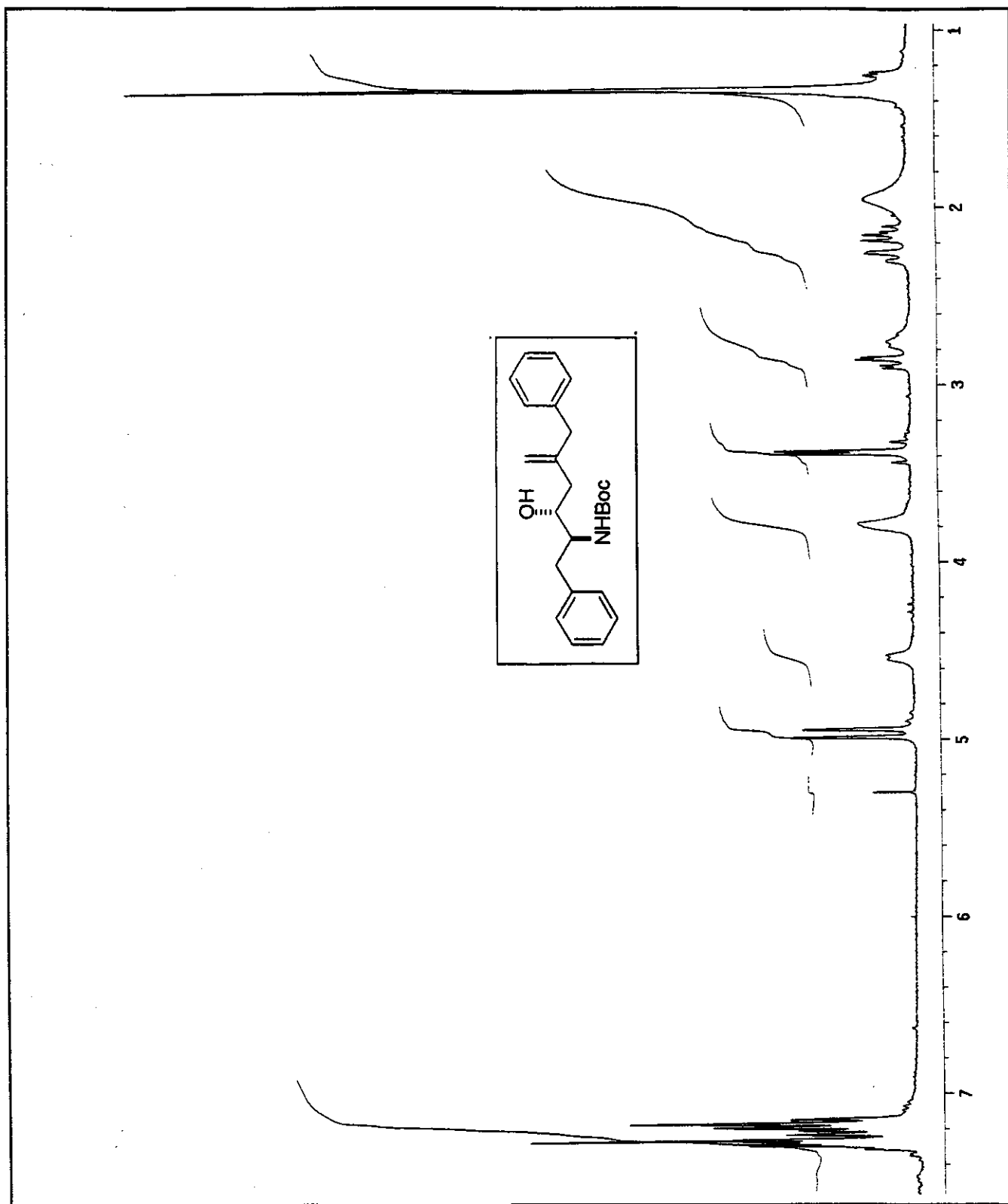


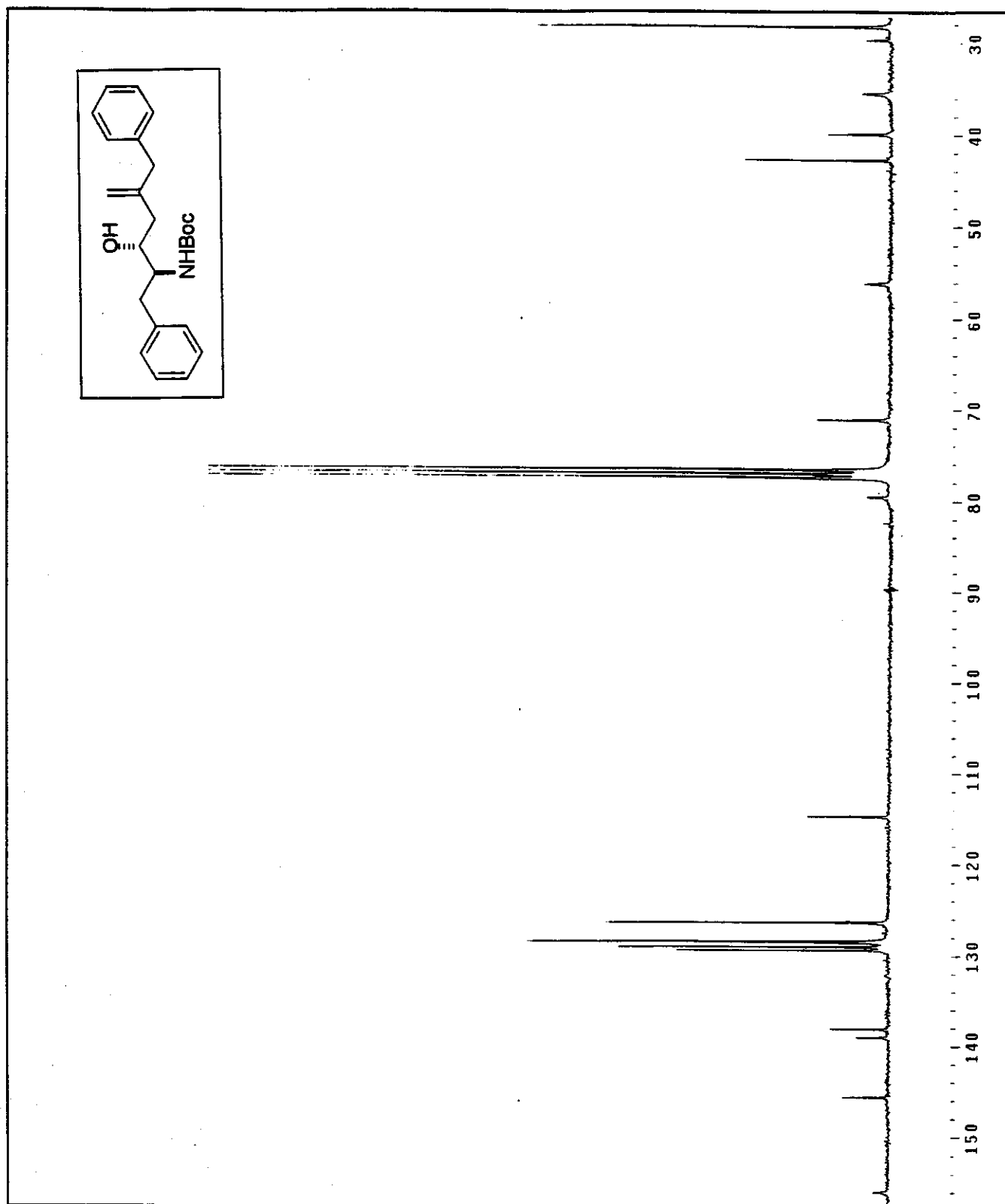
Anexo 49: Espectro de Massa de Alta Resolução – COMPOSTO 61

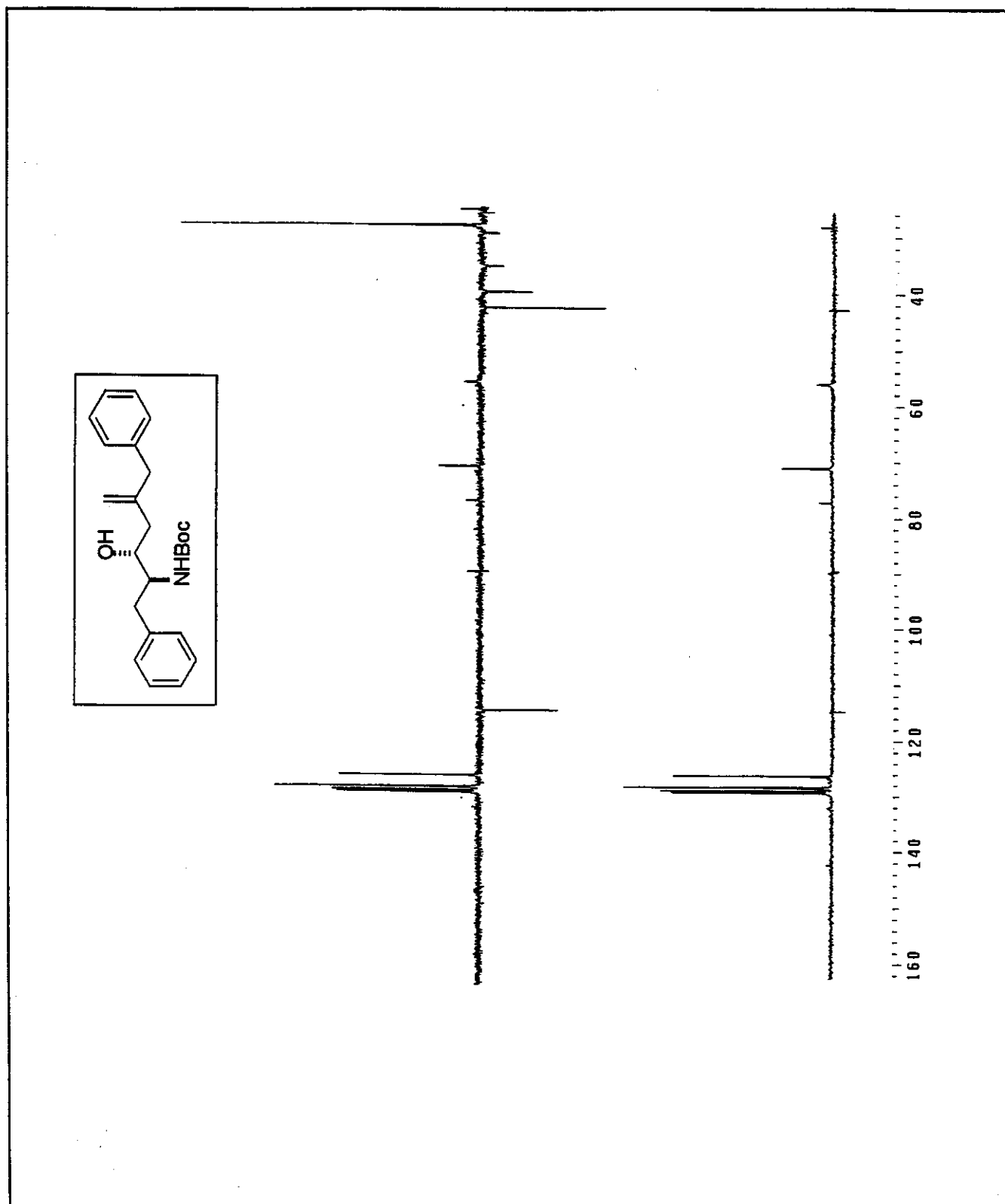
Anexo 50: Espectro de RMN- ^1H (CDCl₃, 300MHz) – COMPOSTO 64



Anexo 51: Espectro de IV (Filme) – COMPOSTO 64

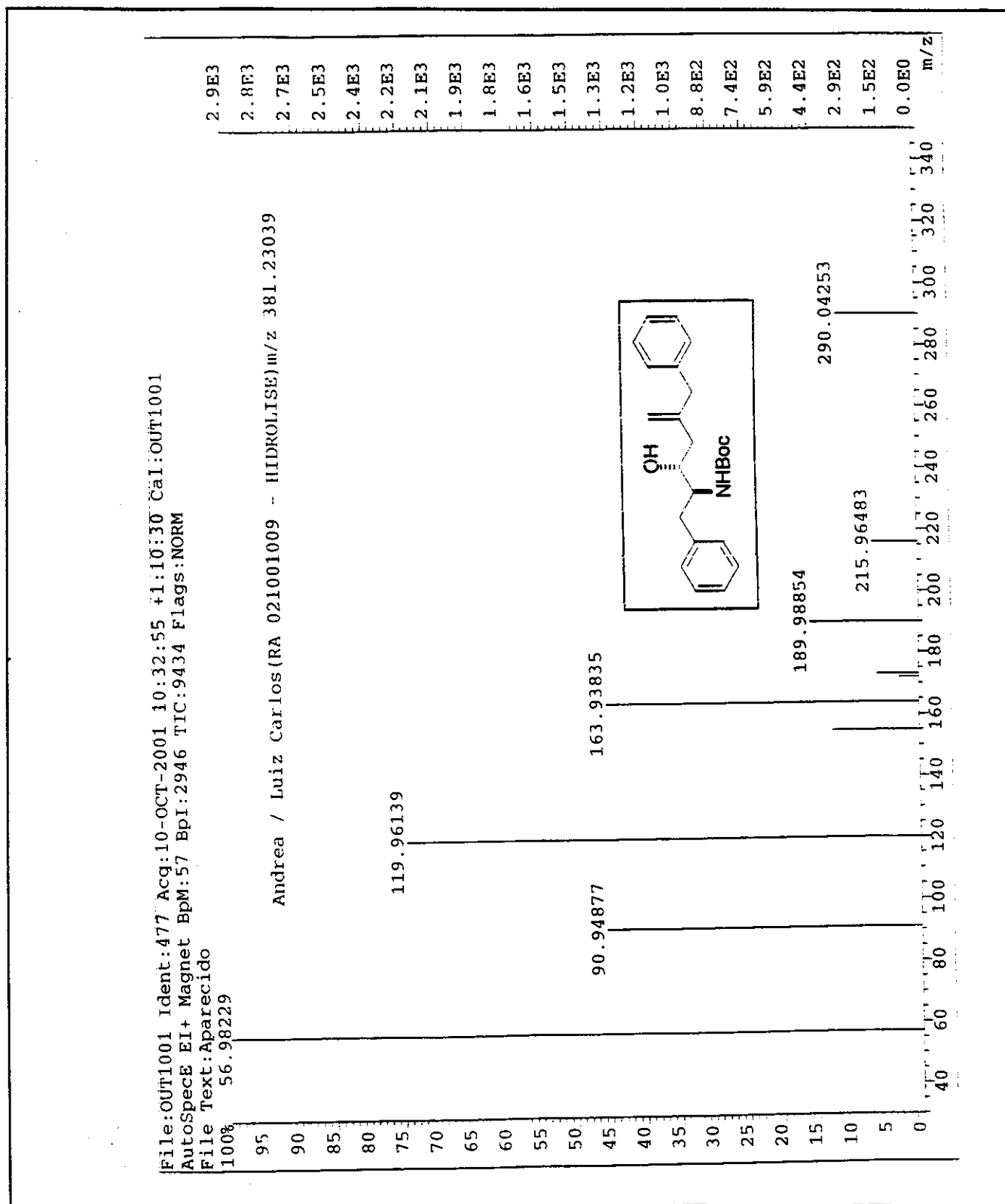
Anexo 52: Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) – COMPOSTO 62

Anexo 53: Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 75MHz) – COMPOSTO 62

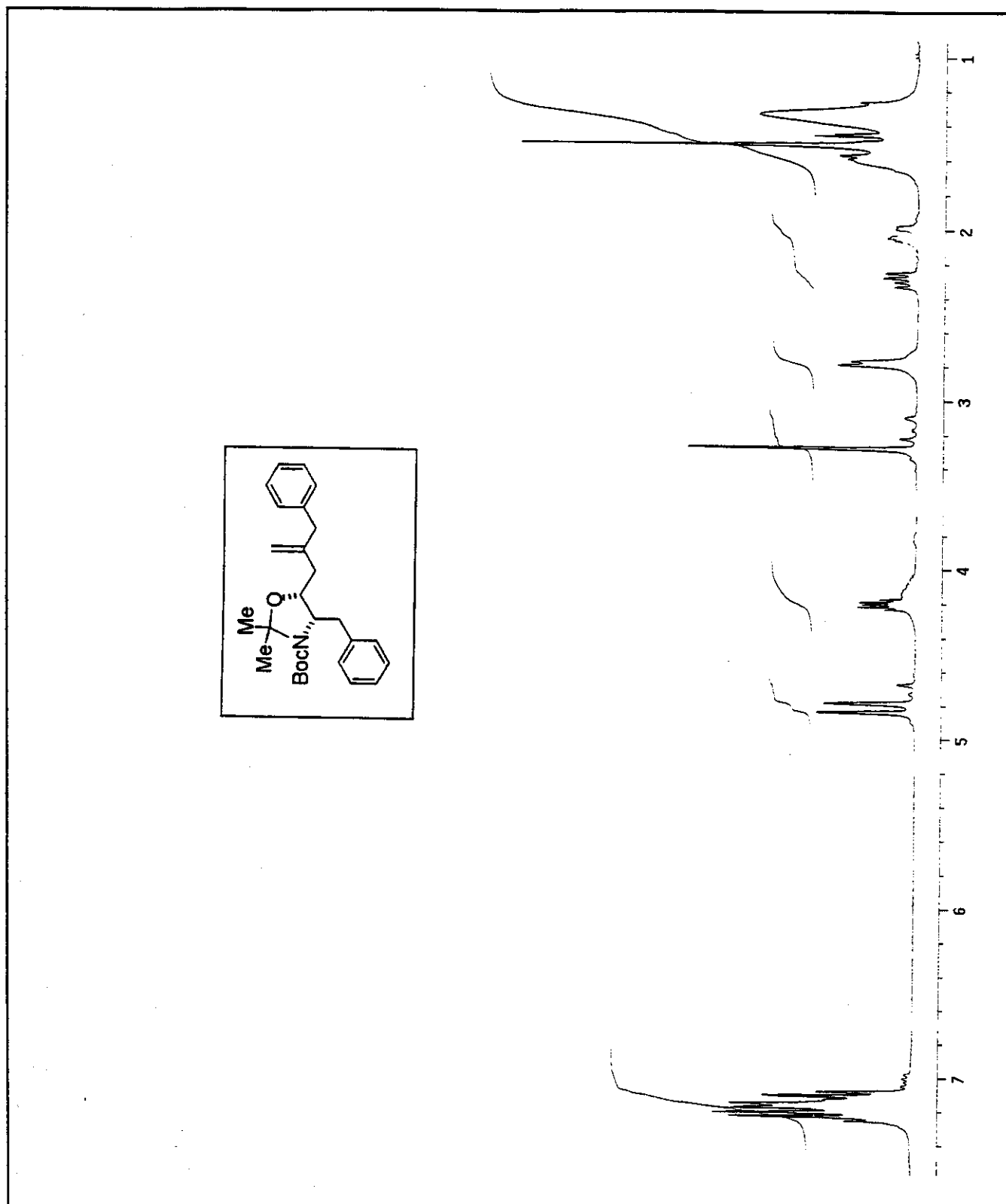


Anexo 54: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75MHz) – COMPOSTO 62

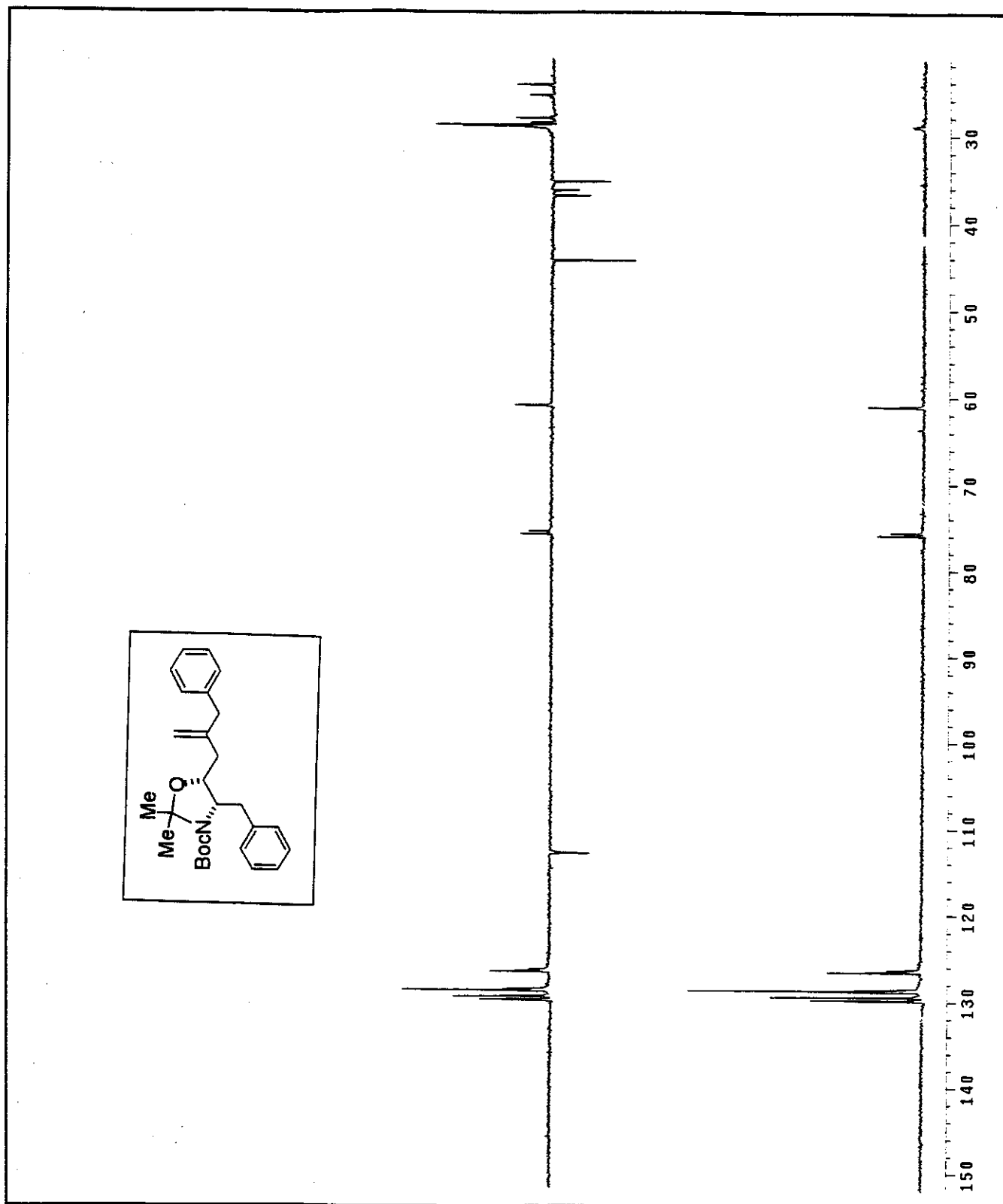


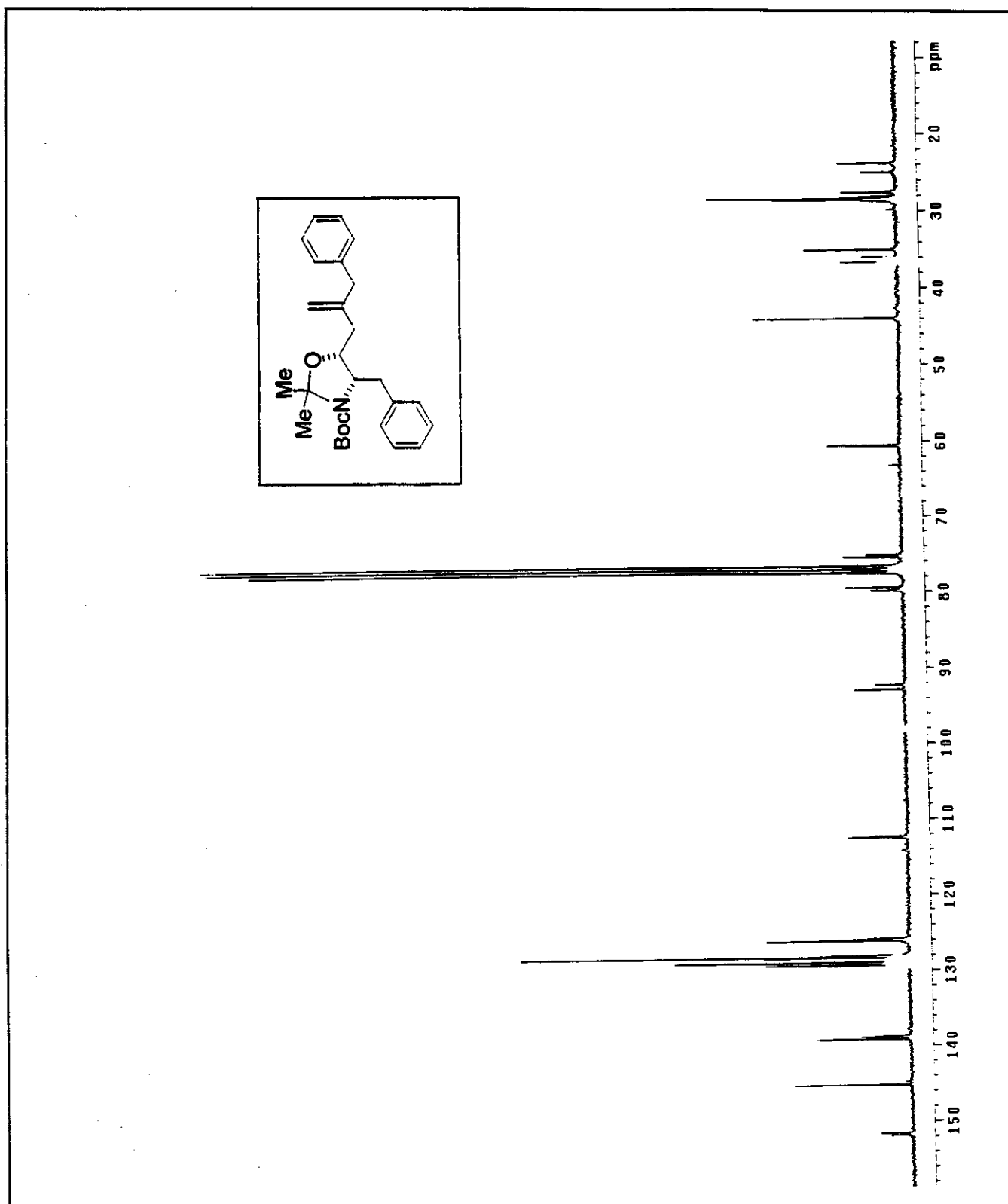


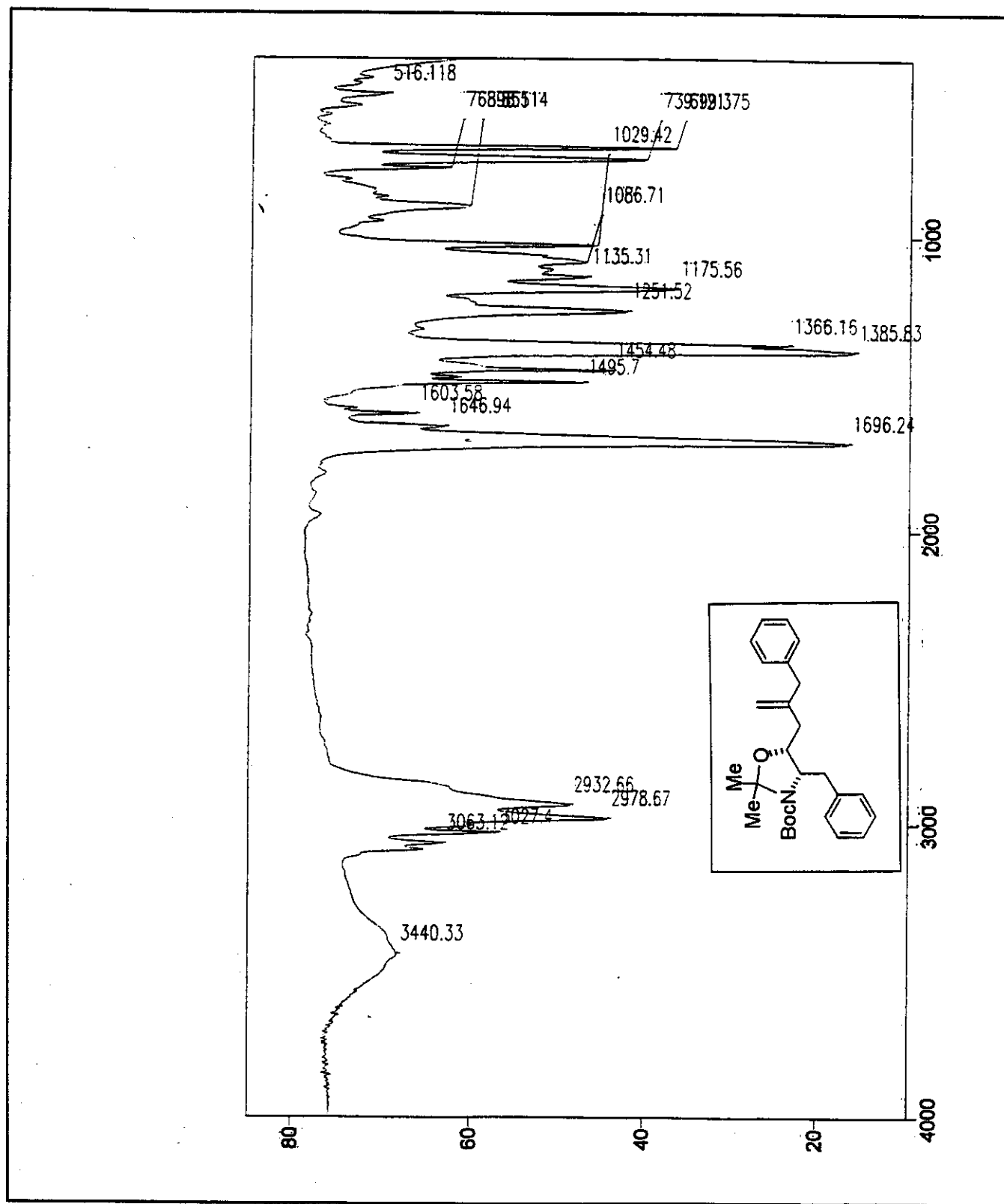
Anexo 56: Espectro de Massa de Alta Resolução – COMPOSTO 62

Anexo 57: Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz, 60°C) – COMPOSTO 63

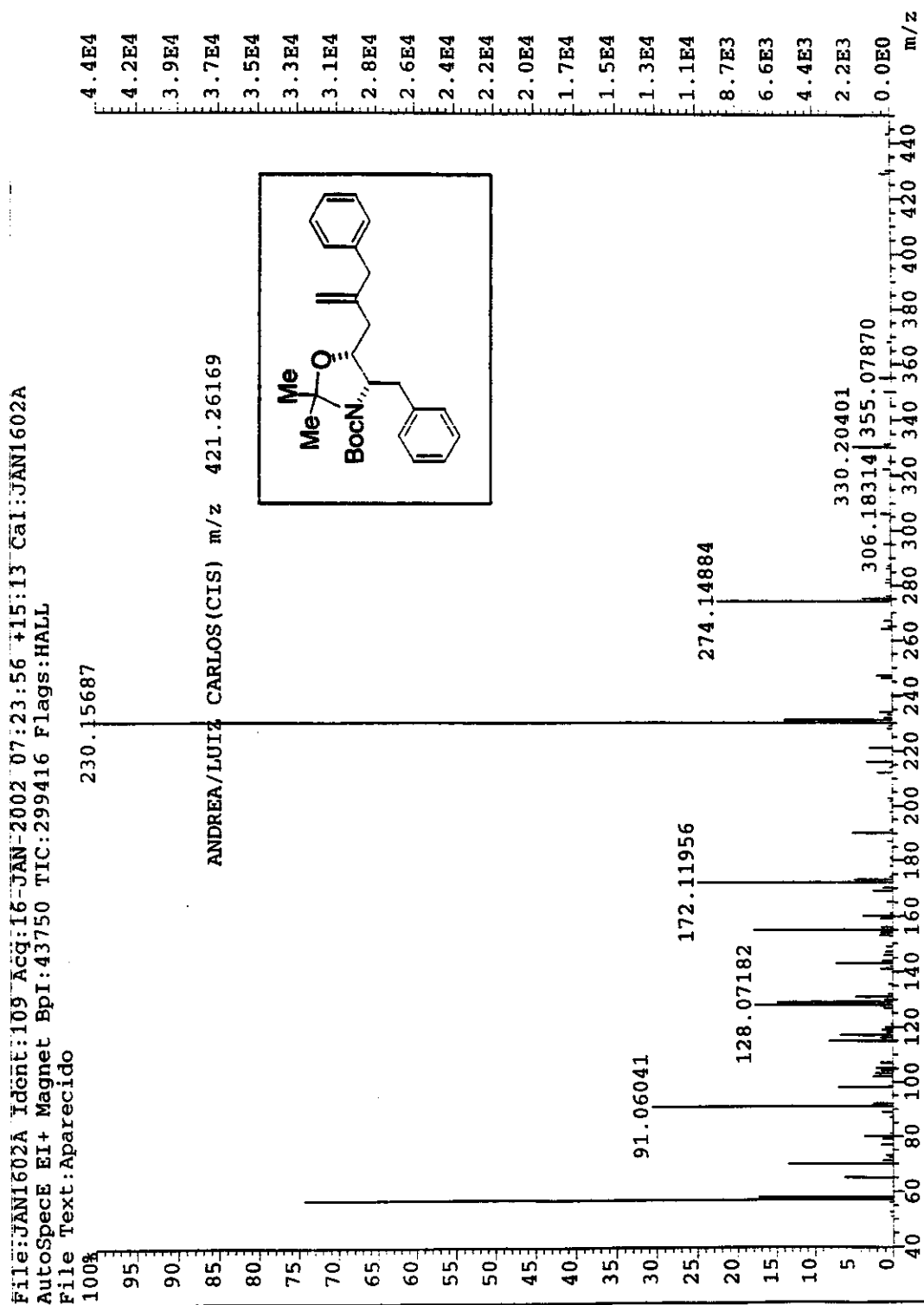
Anexo 58: Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 75MHz, 60°C) – COMPOSTO 63

Anexo 59: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75MHz, 60°C) – COMPOSTO 63

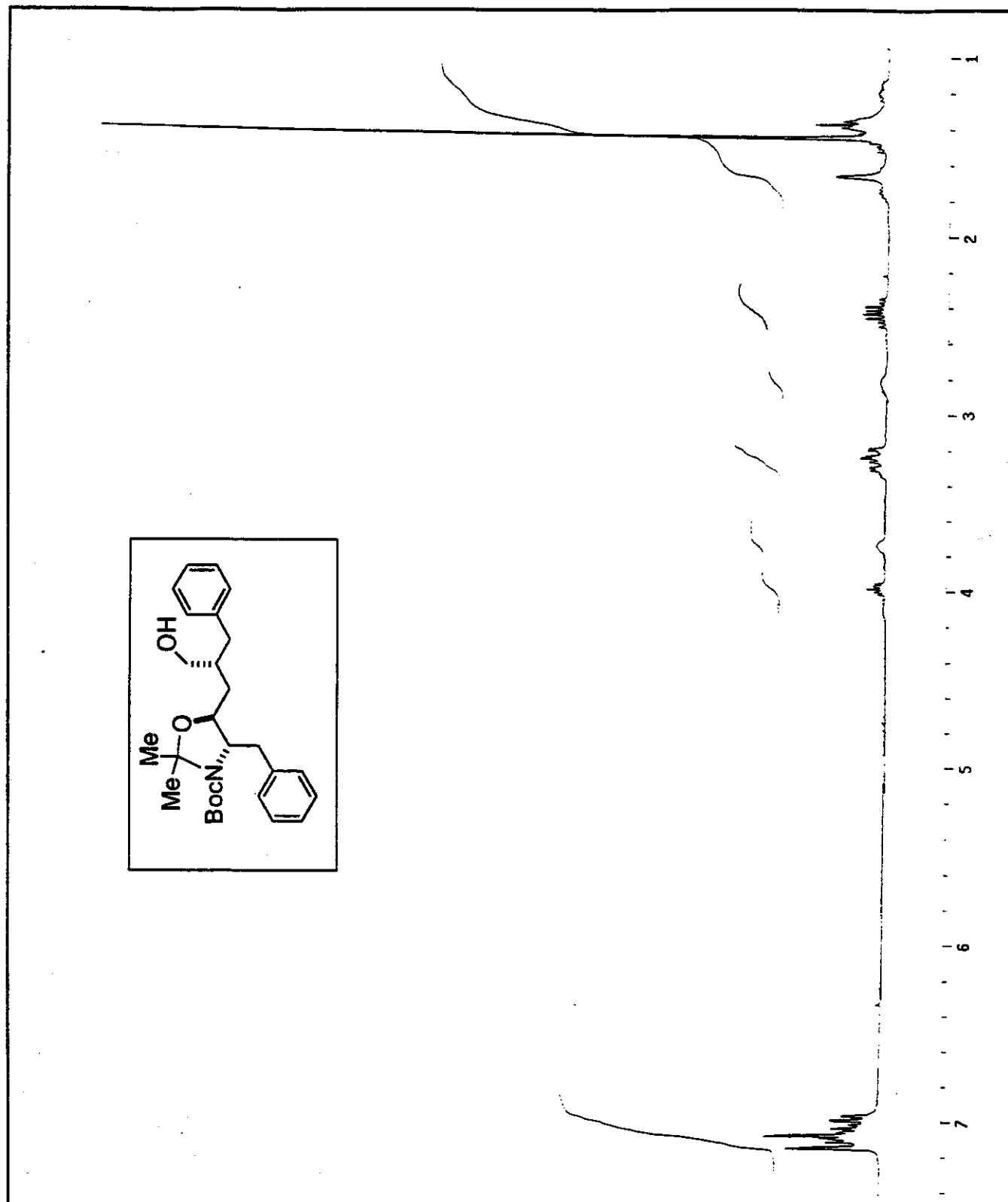
Anexo 60: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) – COMPOSTO 63



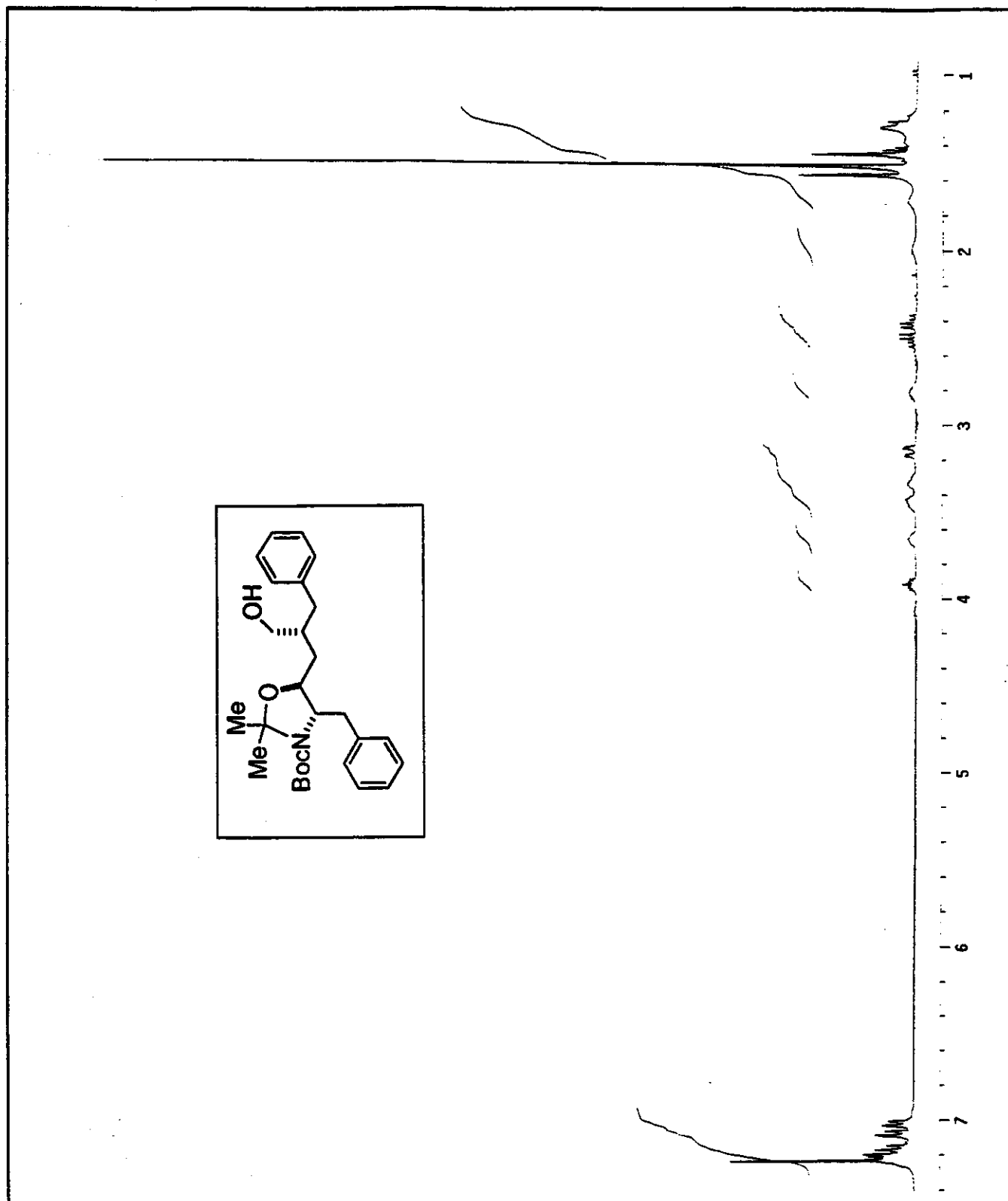
Anexo 61: Espectro de IV (Filme) – COMPOSTO 63



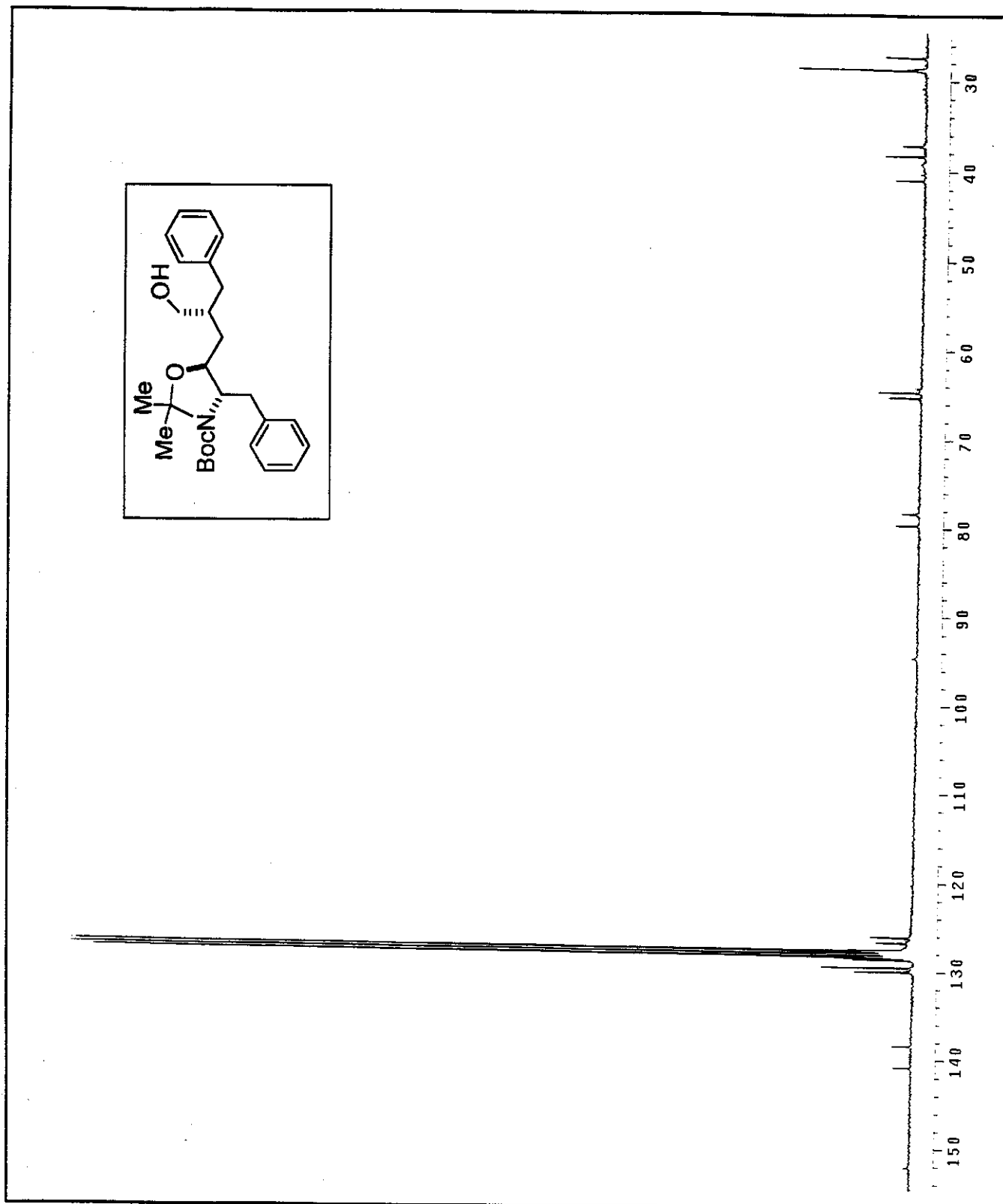
Anexo 62: Espectro de Massa de Alta Resolução – COMPOSTO 63



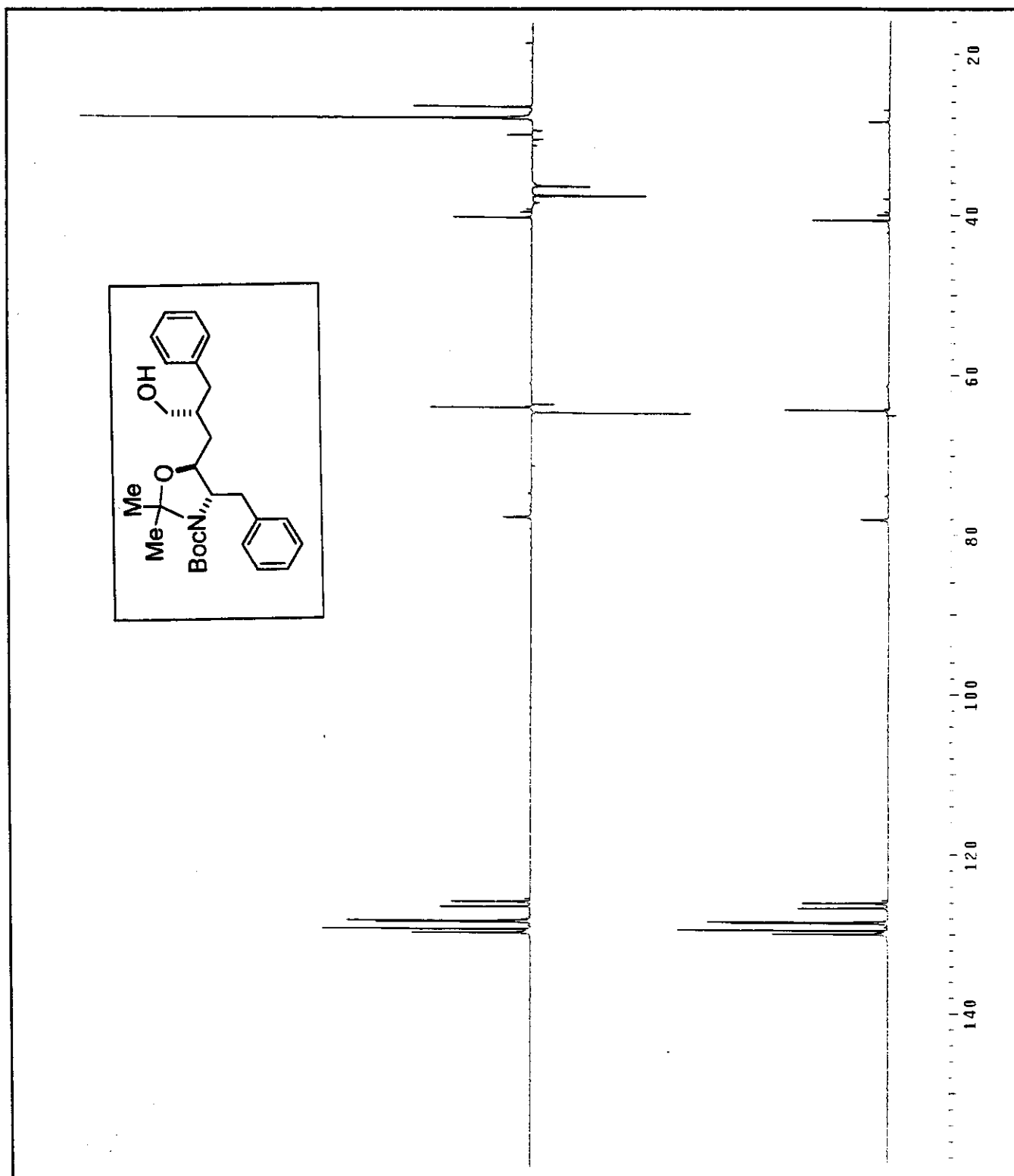
Anexo 63: Espectro de RMN- ^1H (C_6D_6 , 300MHz, 65°C) – COMPOSTO (2'*R*,4*S*,5*S*)-37



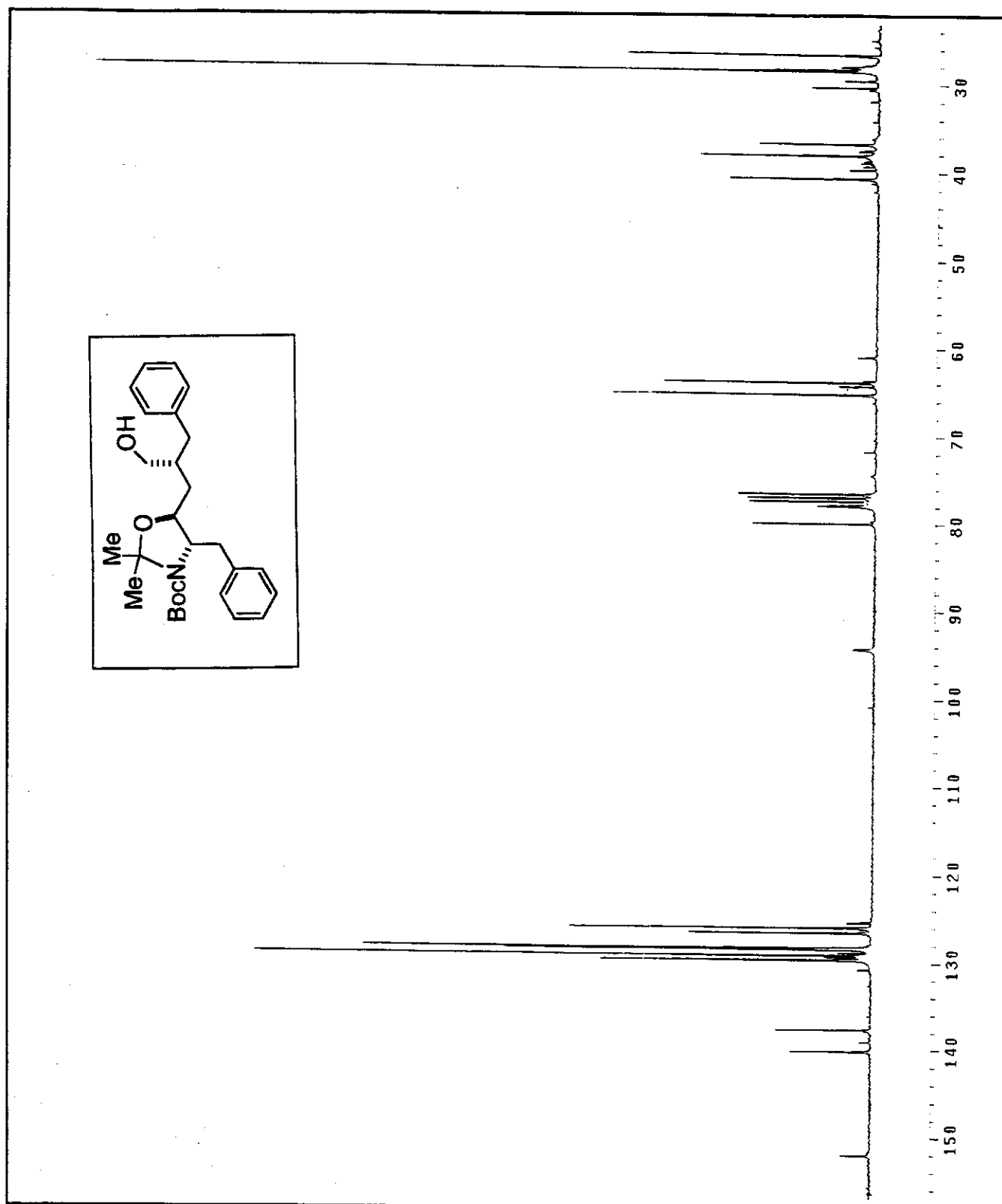
Anexo 64: Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz, 60°C) – COMPOSTO (2'R,4S,5S)-37

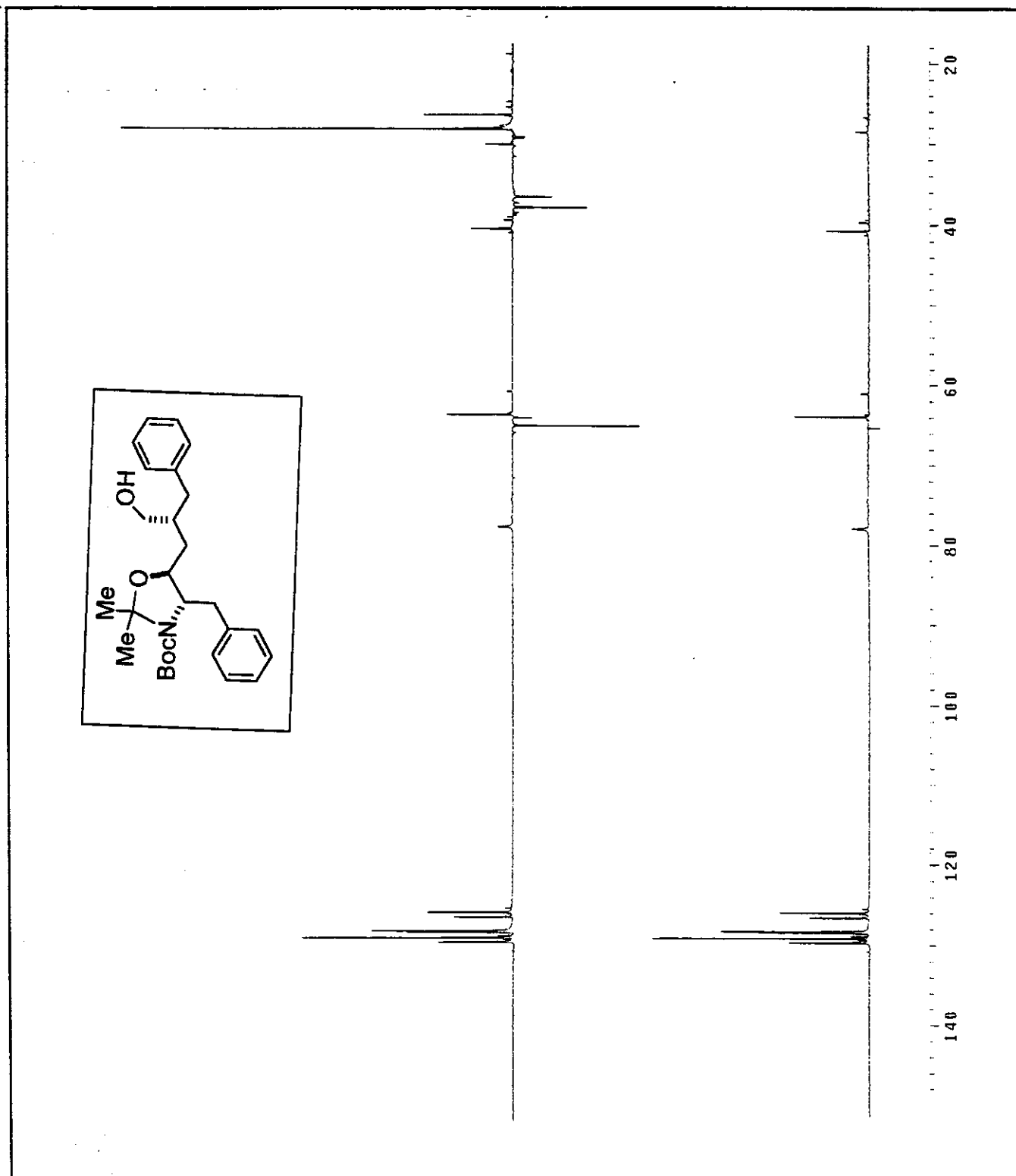


Anexo 65: Espectro de RMN- ^{13}C (C_6D_6 , 75MHz, 65°C) – COMPOSTO (2'R,4S,5S)-37

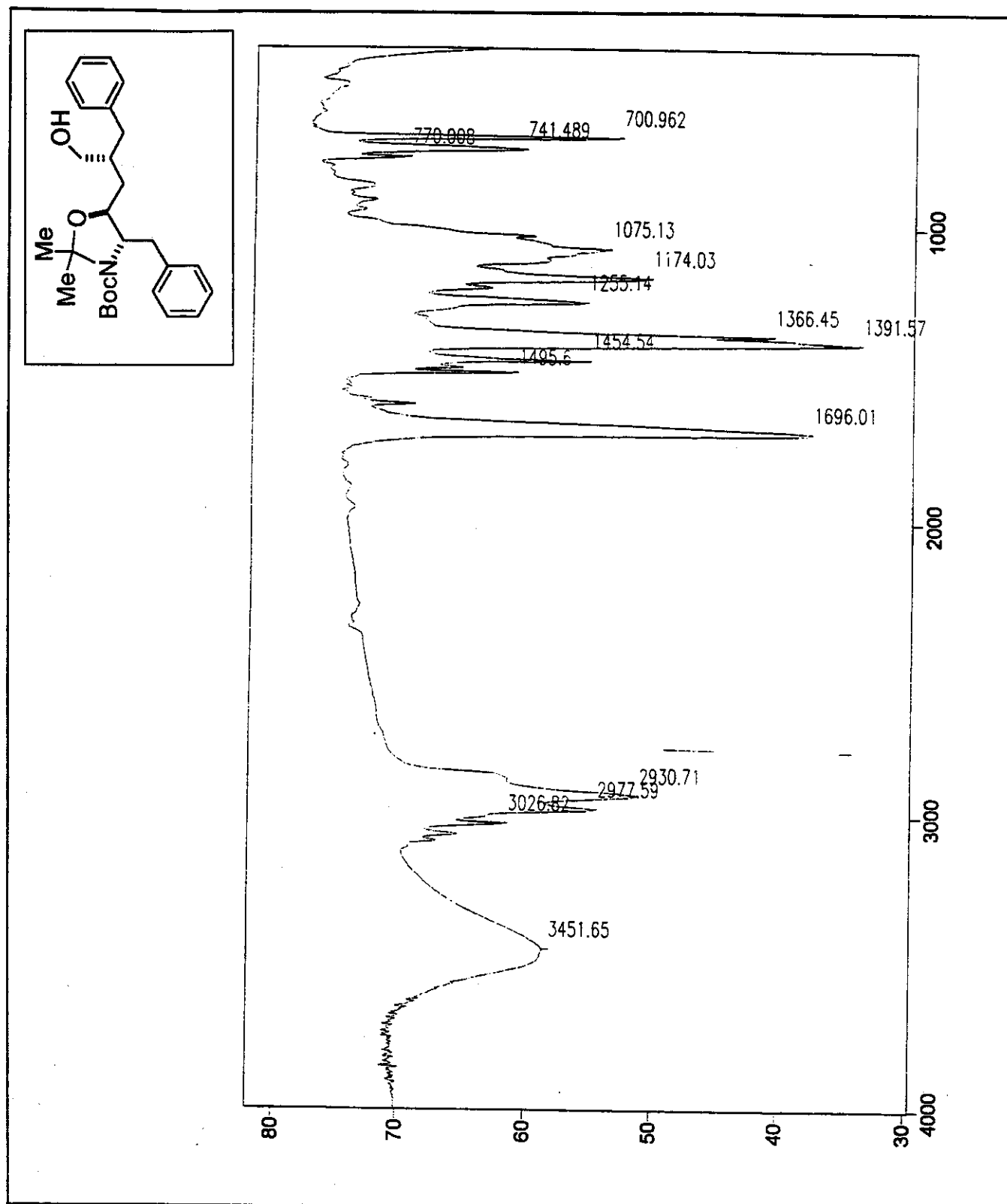


Anexo 66: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (C_6D_6 , 75MHz, 65°C) – COMPOSTO (2'R,4S,5S)-37

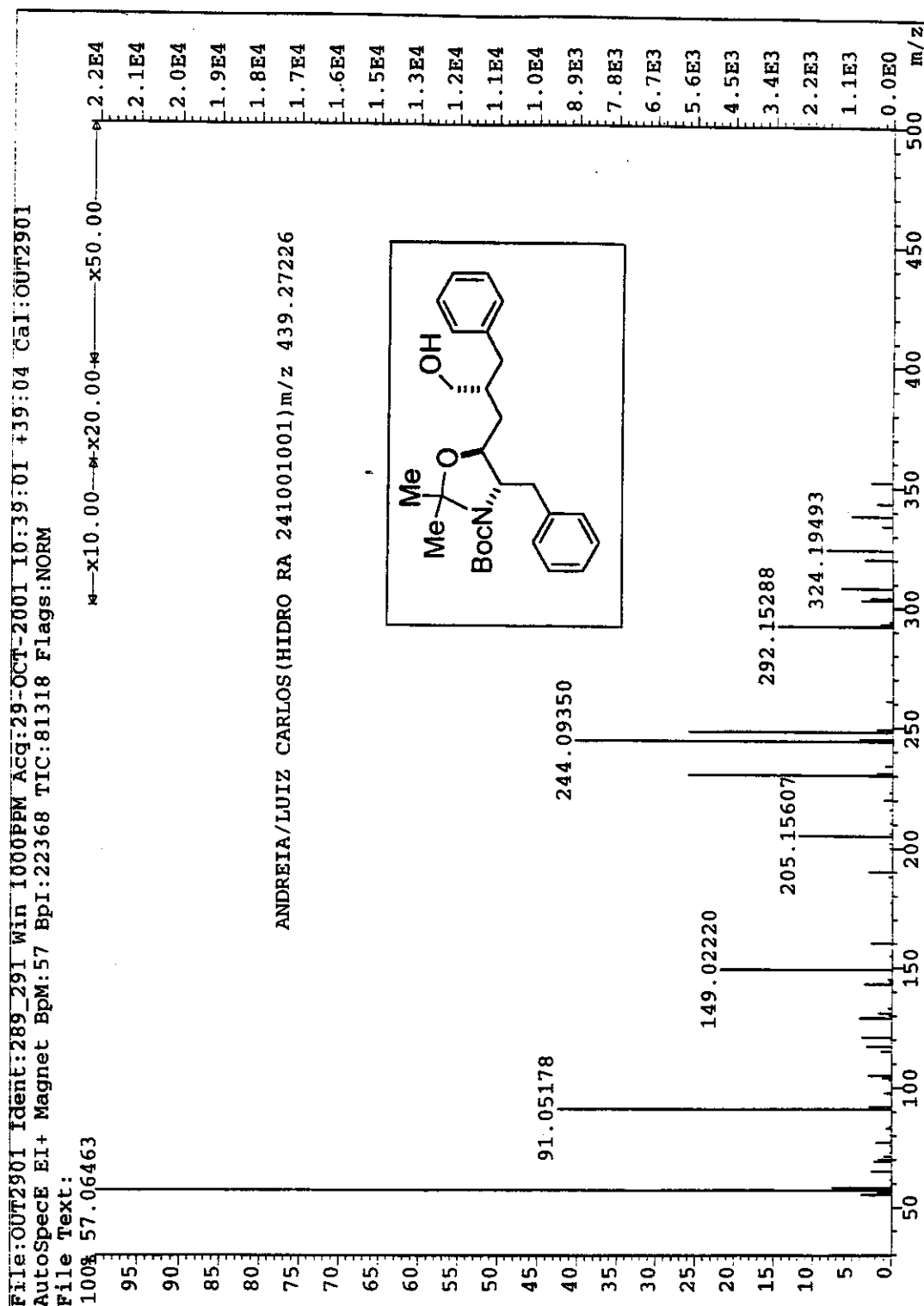
Anexo 67: Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz, 60°C) – COMPOSTO (2'R,4S,5S)-37



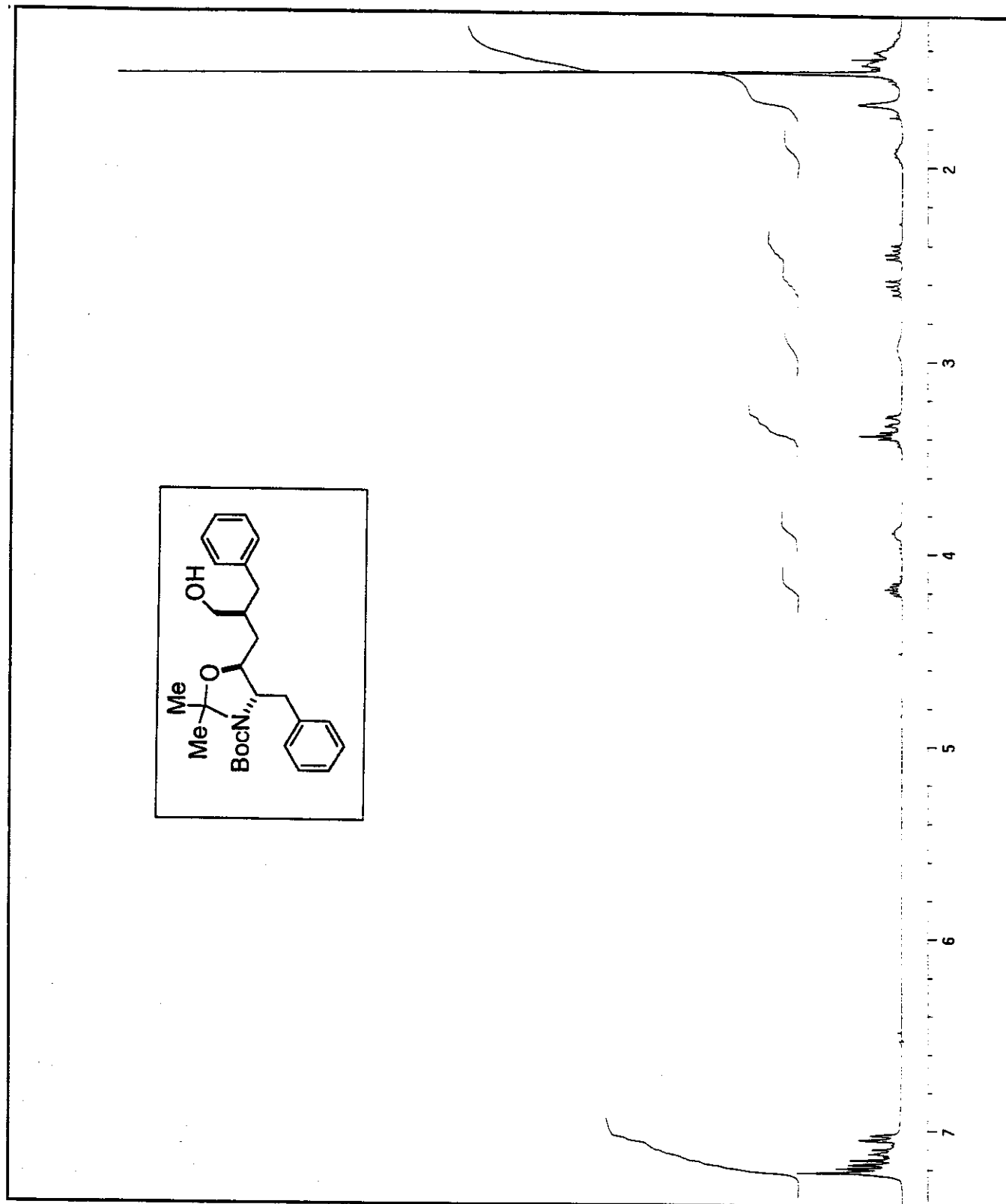
Anexo 68: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75MHz, 60°C) – COMPOSTO (2'R,4S,5S)-37



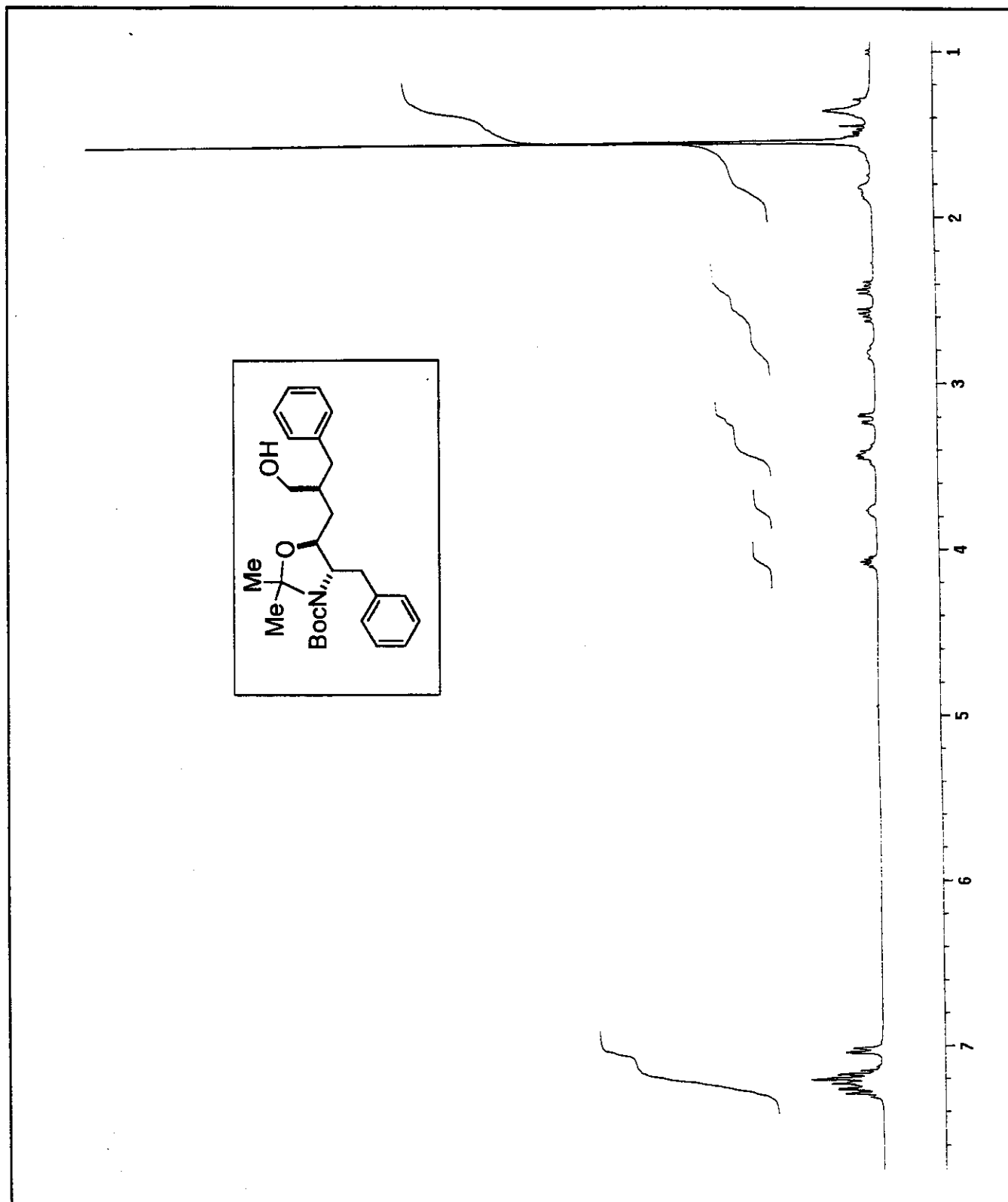
Anexo 69: Espectro de IV (Filme) – COMPOSTO (2'R,4S,5S)-37

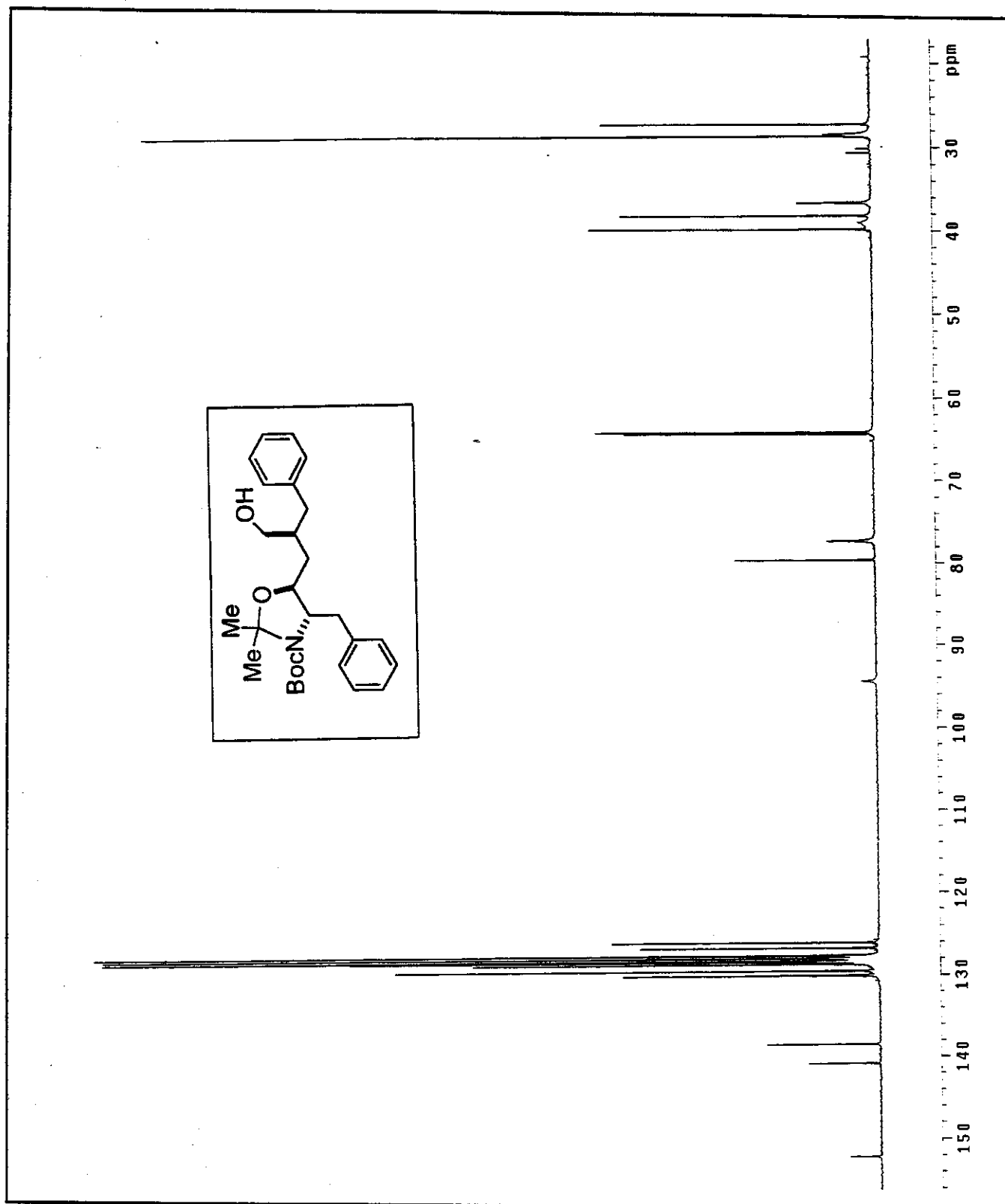


Anexo 70: Espectro de Massa de Alta Resolução – COMPOSTO (2'R,4S,5S)-37

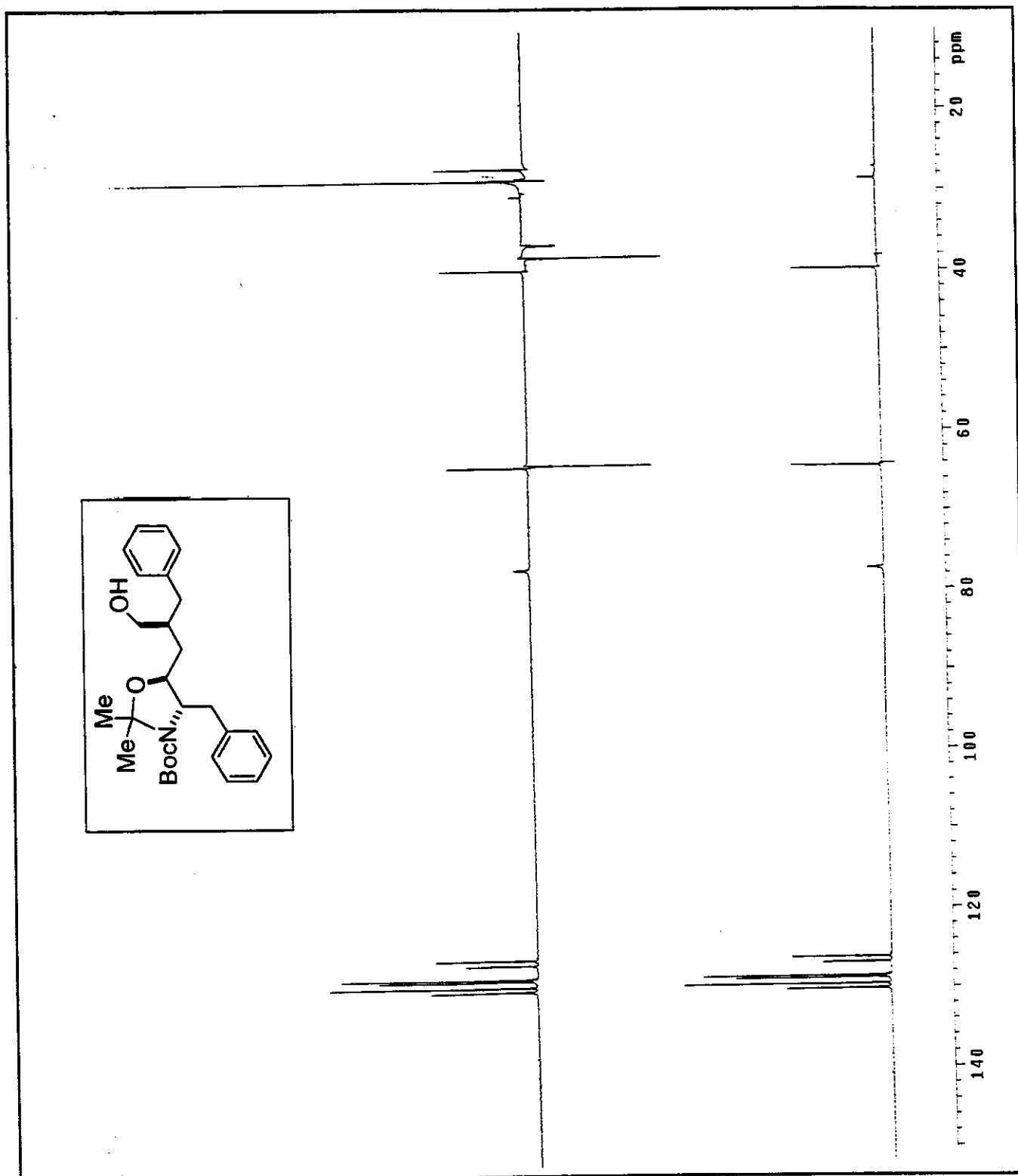


Anexo 71: Espectro de RMN- ^1H (C_6D_6 , 300MHz, 65°C) – COMPOSTO (2'S,4S,5S)-37

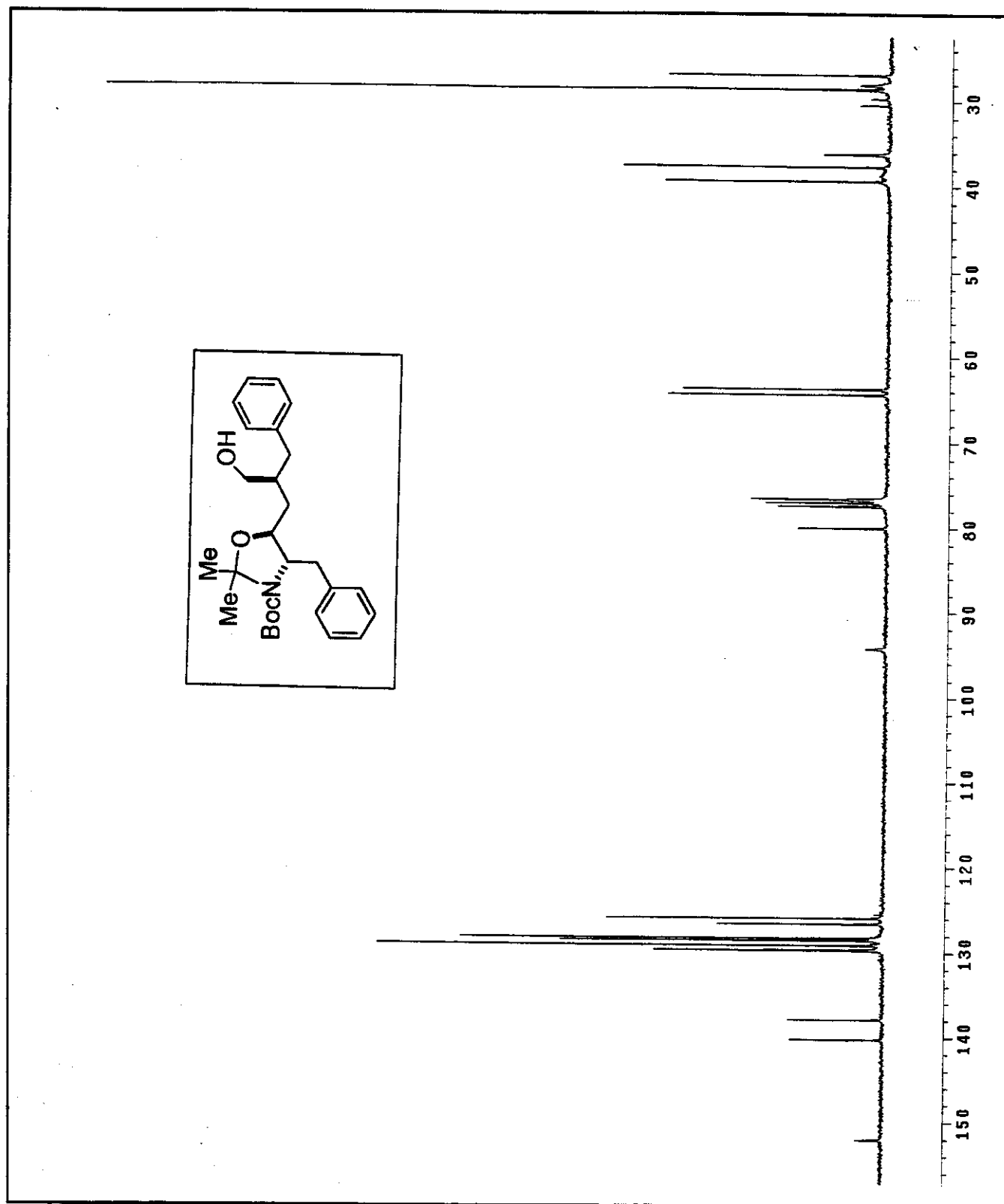
Anexo 72: Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz, 60°C) – COMPOSTO (2'S,4S,5S)-37



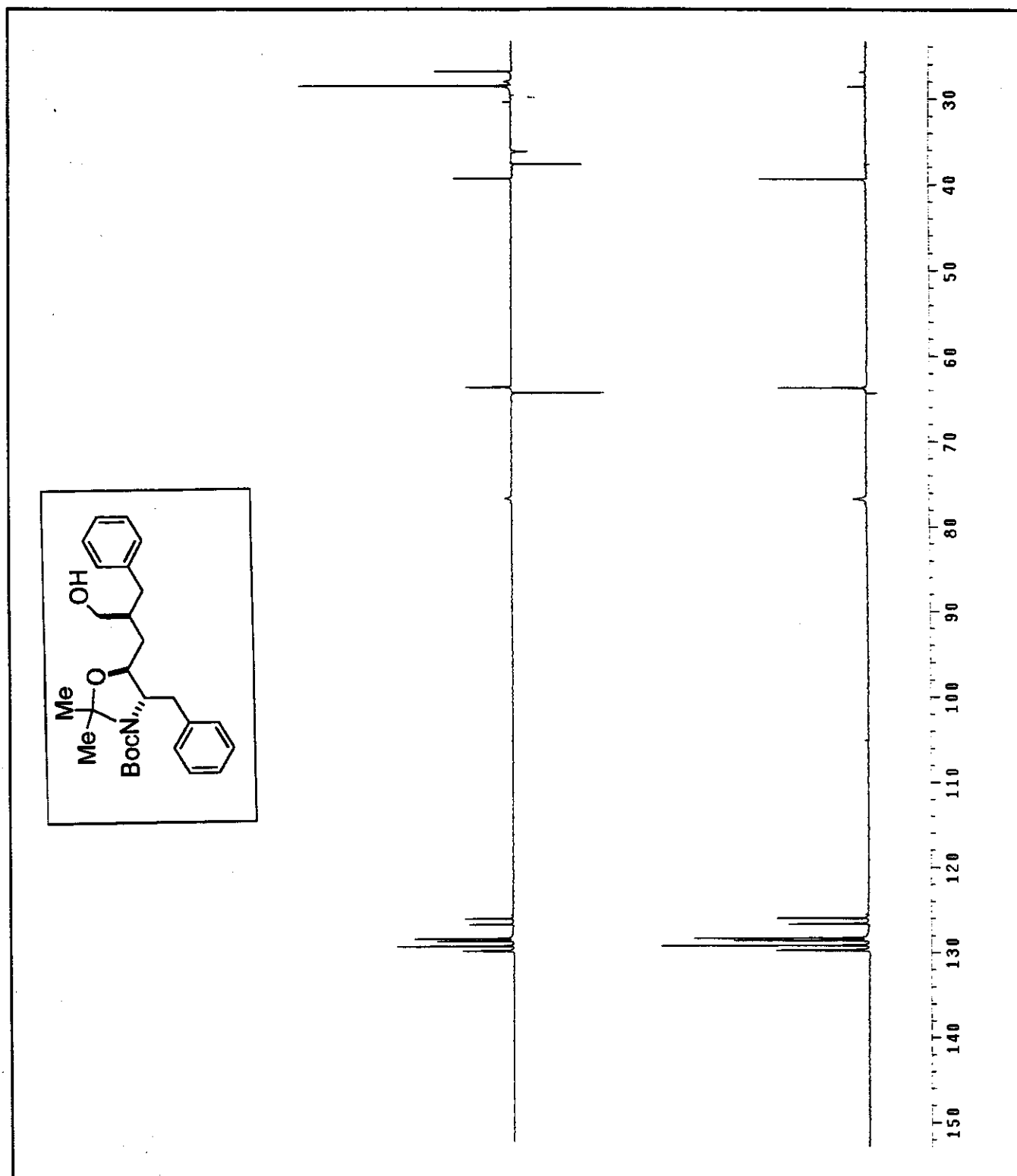
Anexo 73: Espectro de RMN- ^{13}C (C_6D_6 , 75MHz, 65°C) – COMPOSTO (2'S,4S,5S)-37



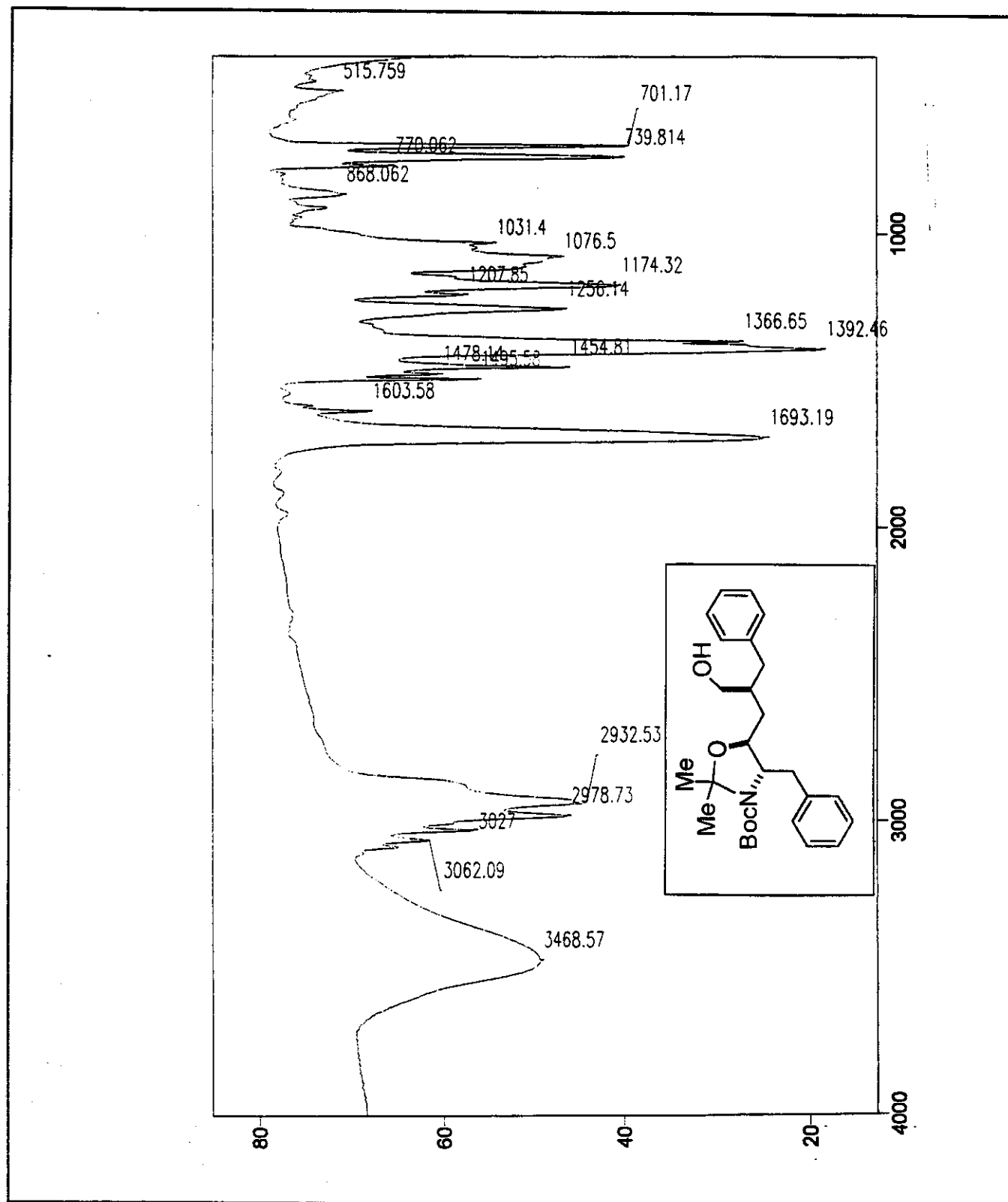
Anexo 74: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (C_6D_6 , 75MHz, 65°C) – COMPOSTO (2'S,4S,5S)-37



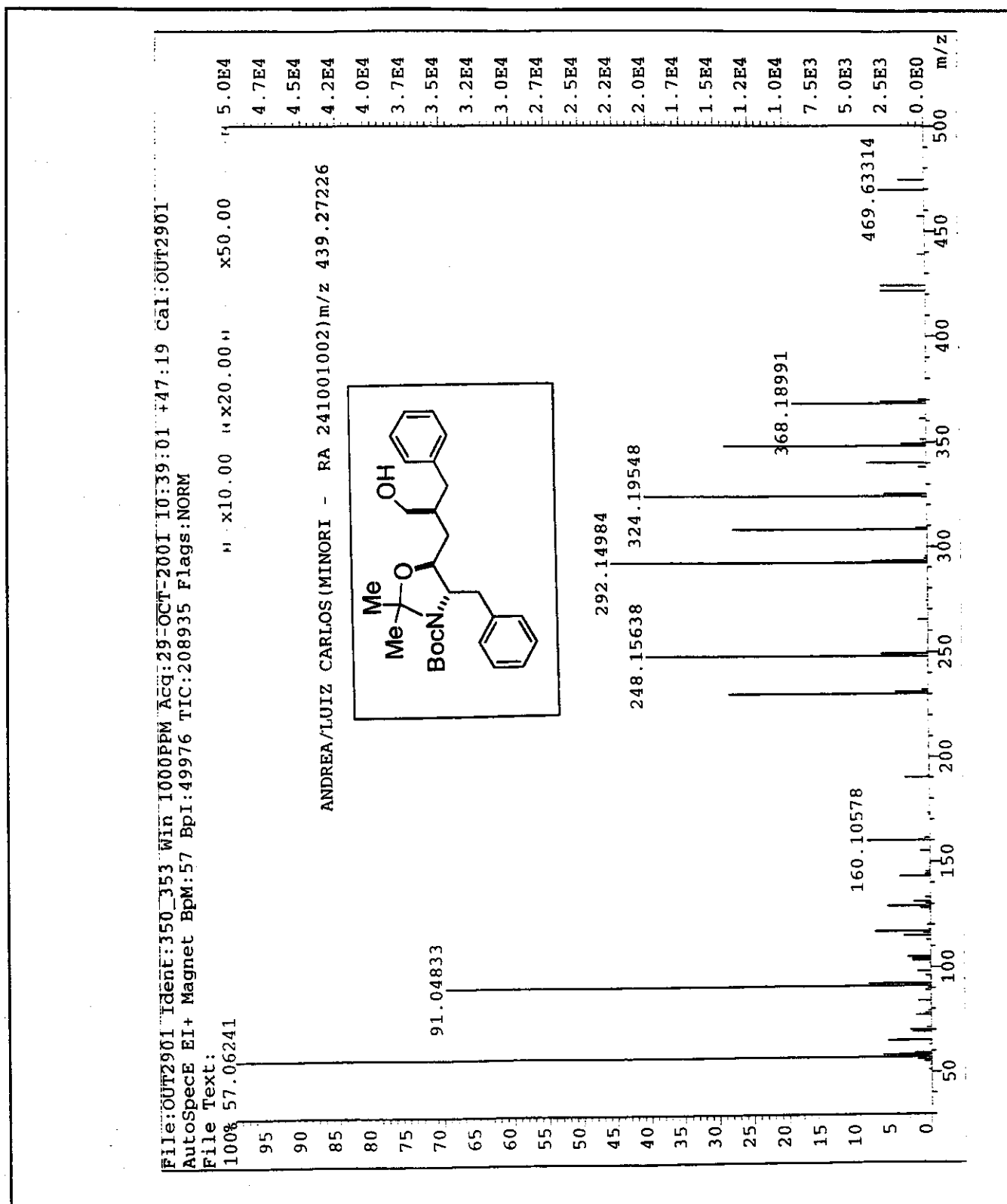
Anexo 75: Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz, 60°C) – COMPOSTO (2'S,4S,5S)-37



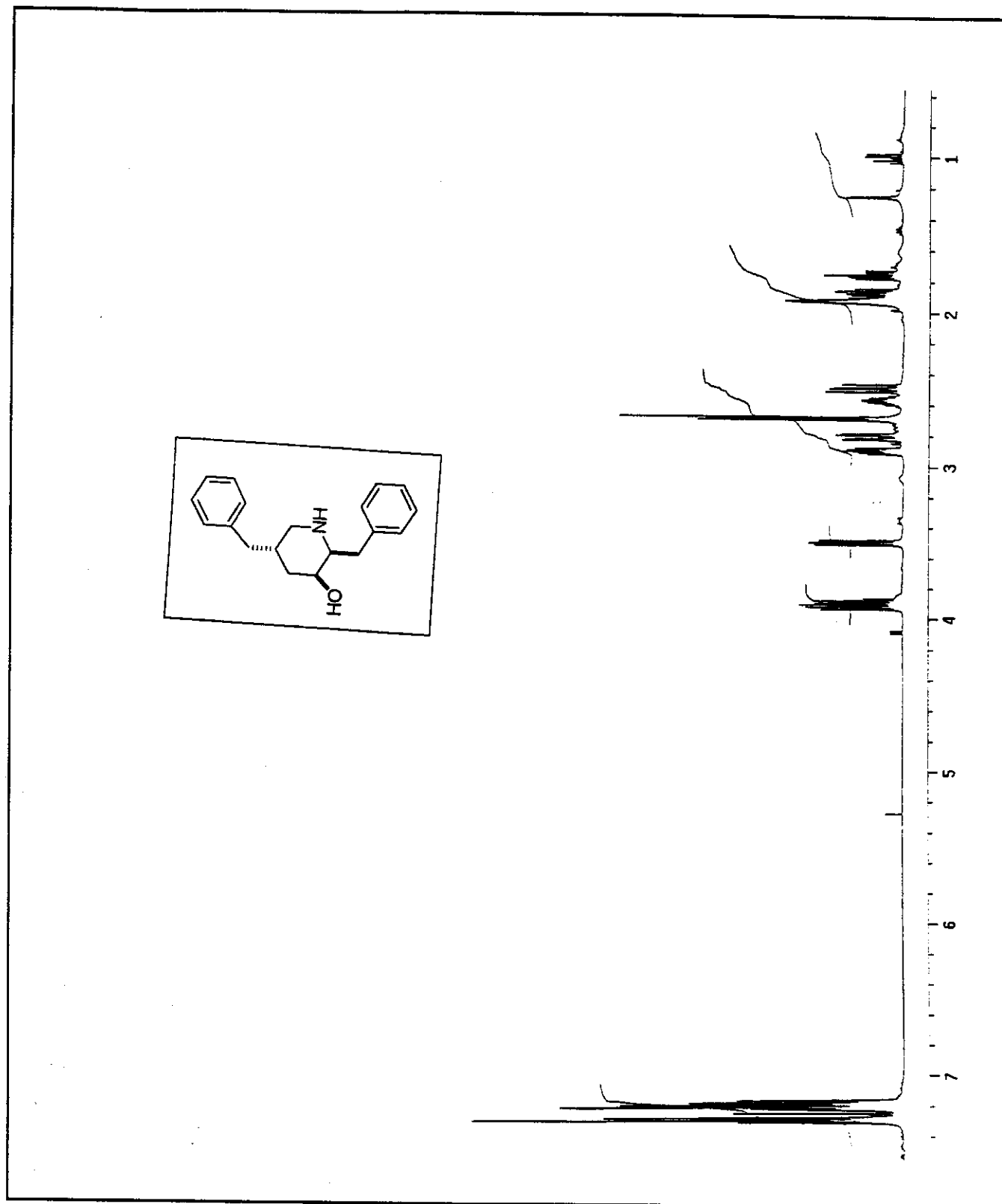
Anexo 76: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75MHz, 60°C) – COMPOSTO (2'S,4S,5S)-37



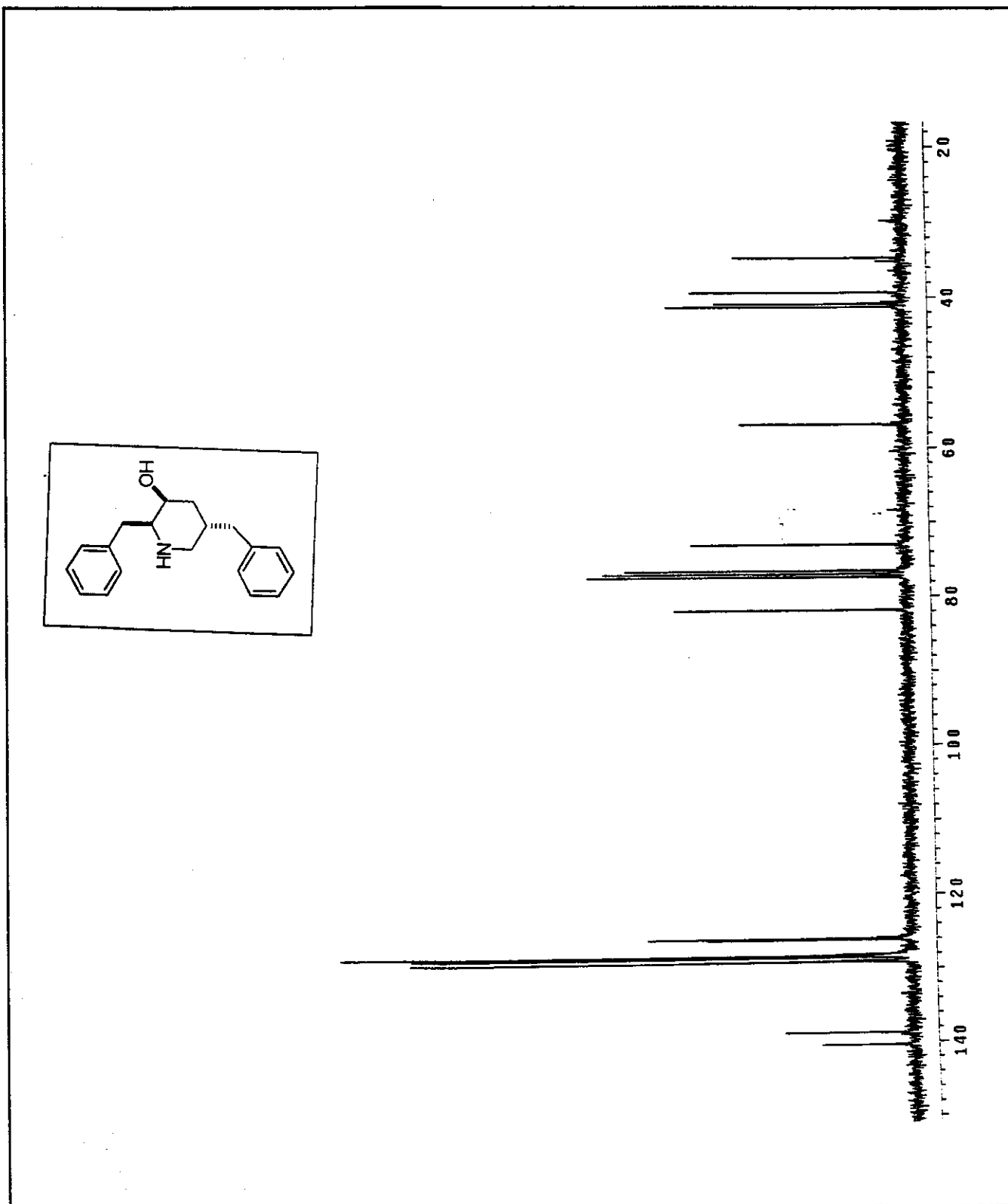
Anexo 77: Espectro de IV (Filme) – COMPOSTO (2'S,4S,5S)-37

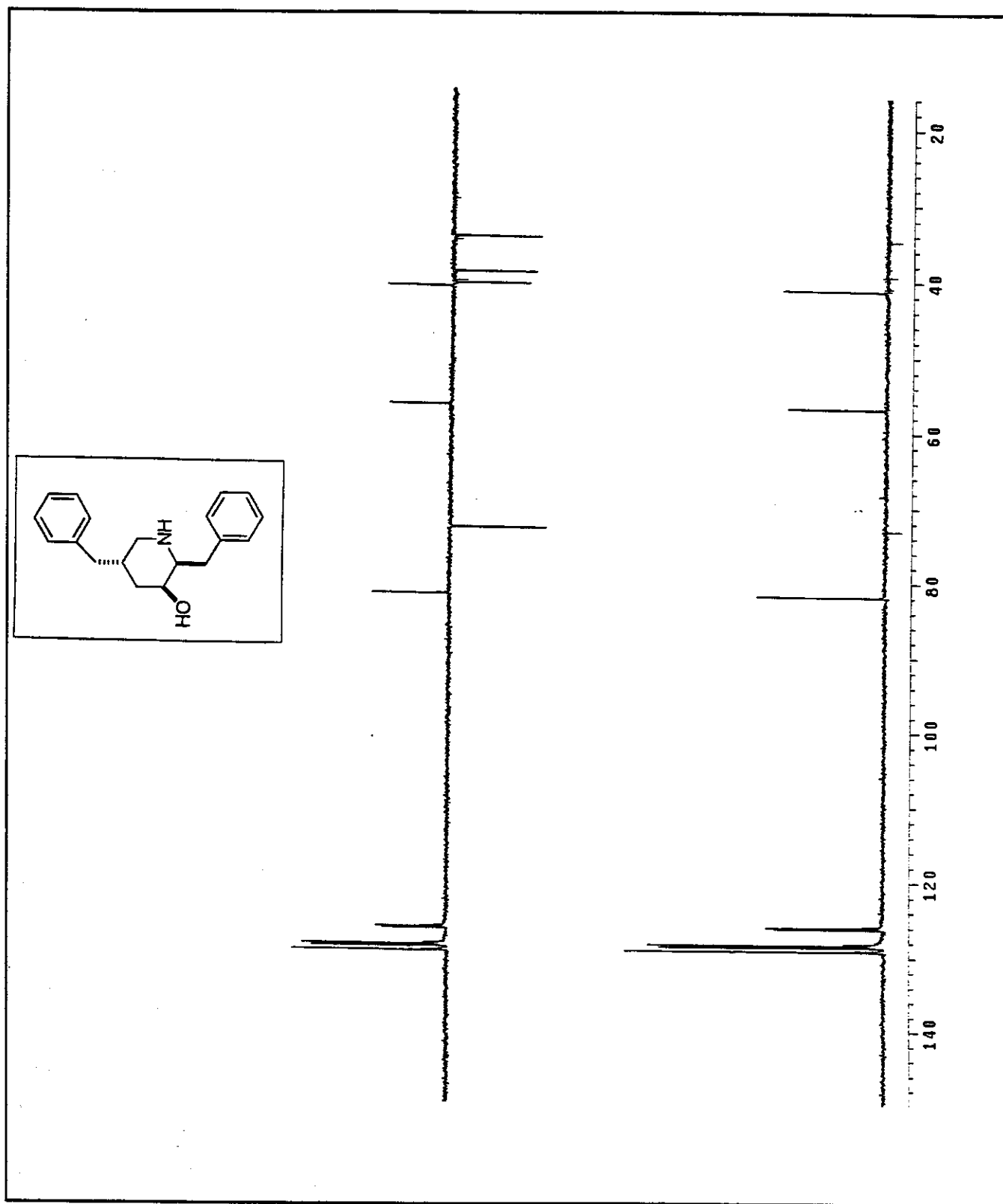


Anexo 78: Espectro de Massa de Alta Resolução – COMPOSTO (2'S,4S,5S)-37

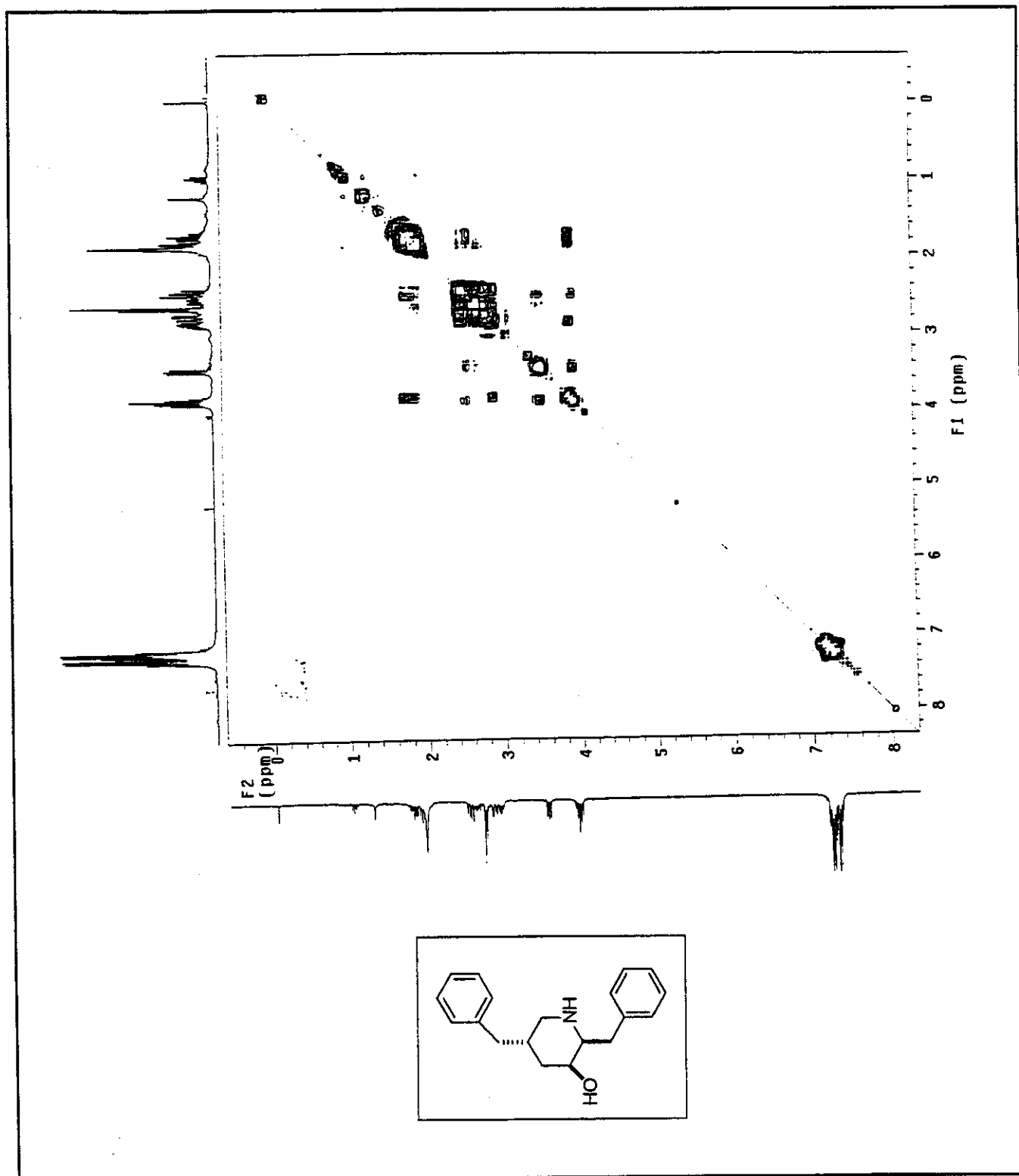


Anexo 79: Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 500MHz) – COMPOSTO 67

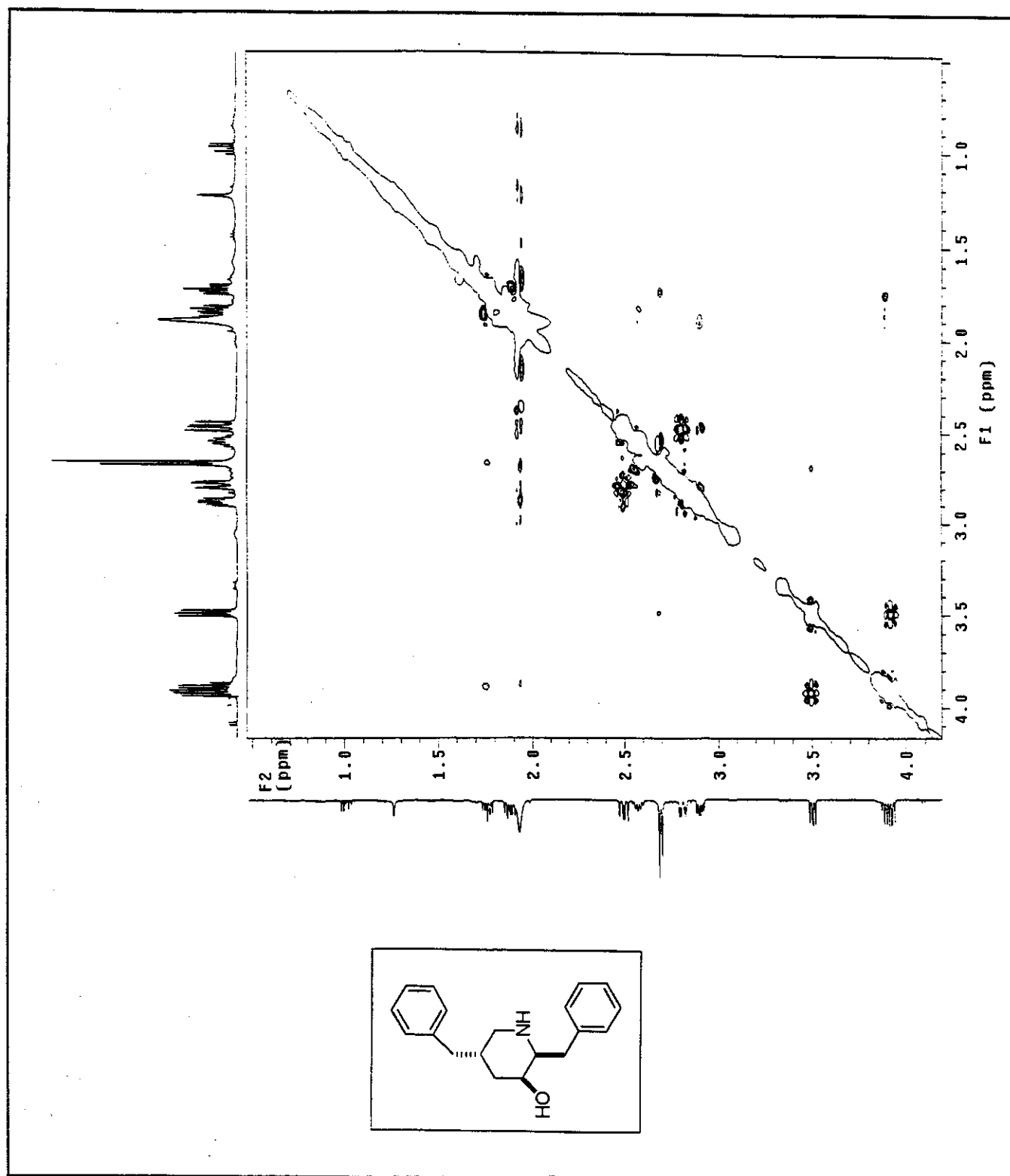
Anexo 80: Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) – COMPOSTO 67



Anexo 81: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75MHz) – COMPOSTO 67

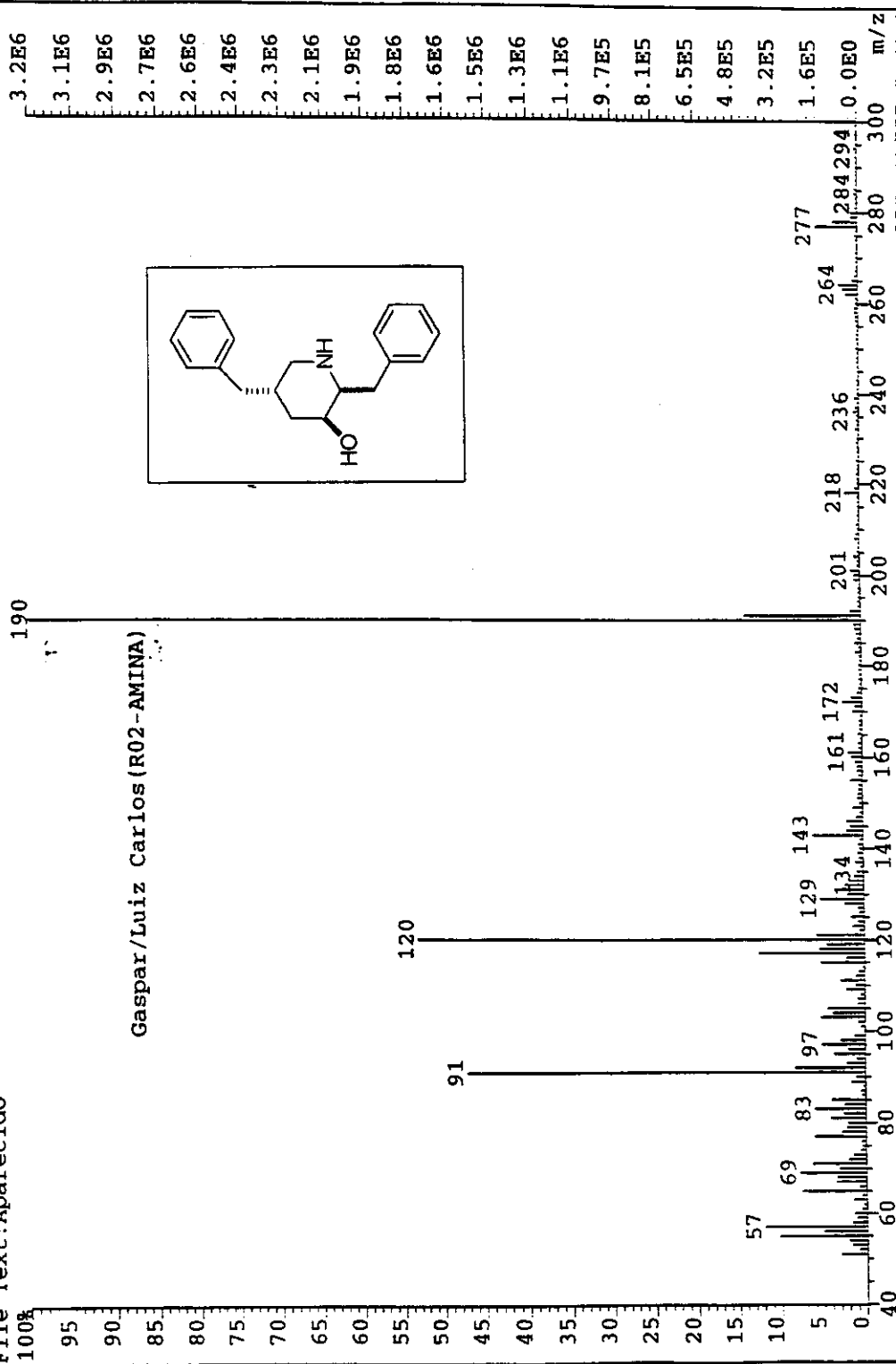


Anexo 82: Mapa de contorno de espectro de RMN 2D ^1H , ^1H -gCOSY (CDCl_3 , 300MHz) – COMPOSTO 67

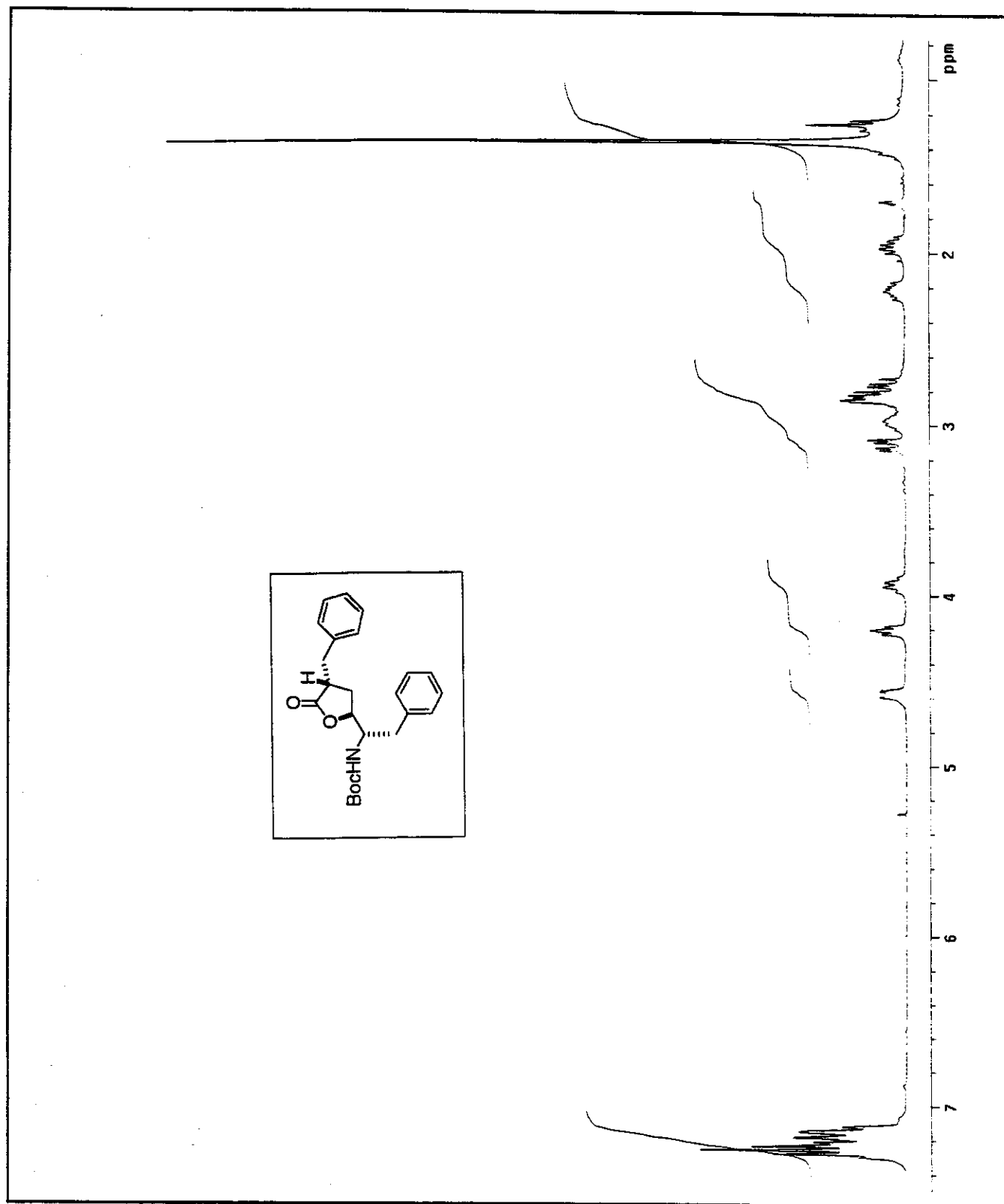


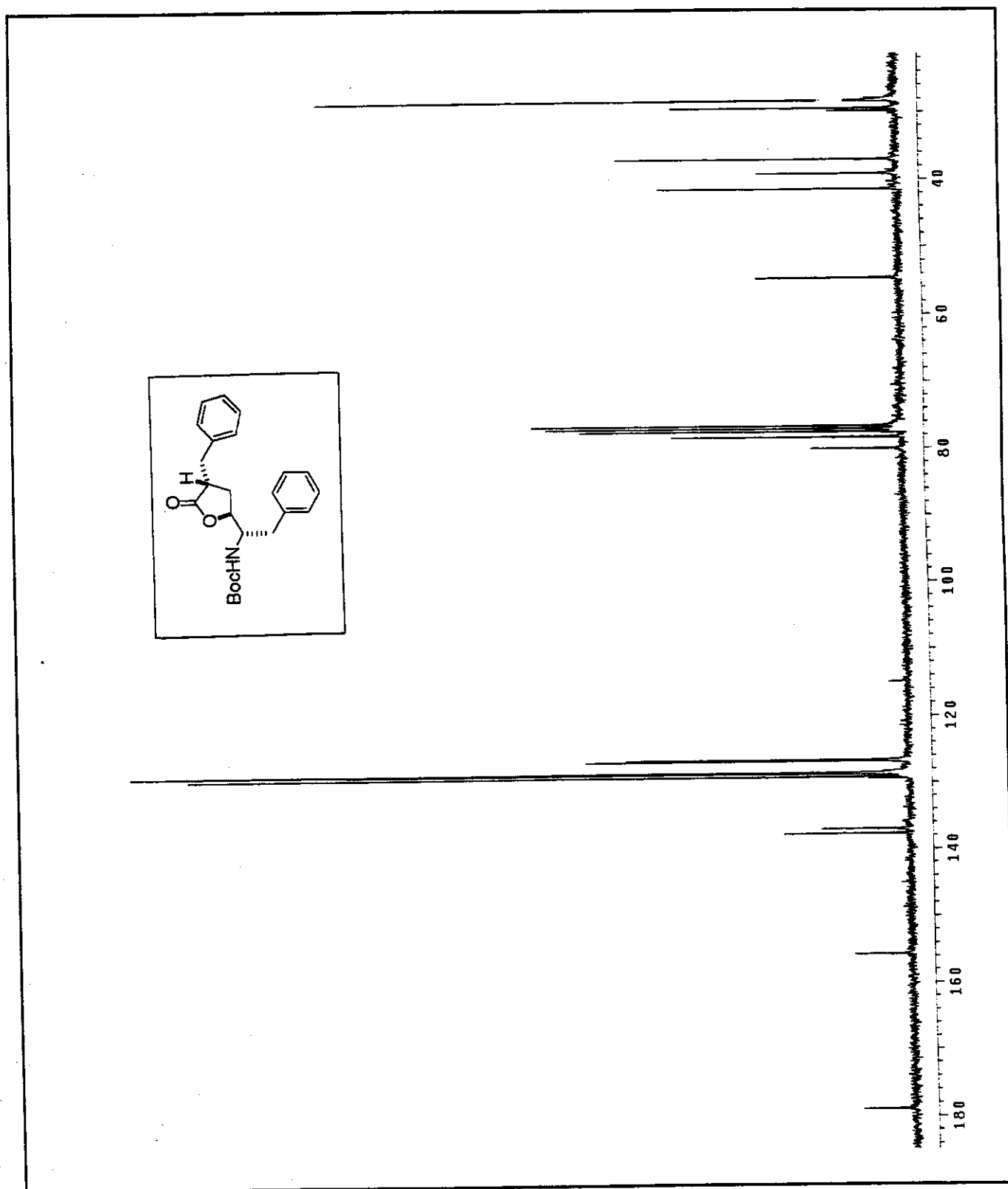
Anexo 83: Mapa de contorno de espectro de RMN 2D ^1H , ^1H -NOESY (CDCl_3 , 500MHz) – COMPOSTO 67

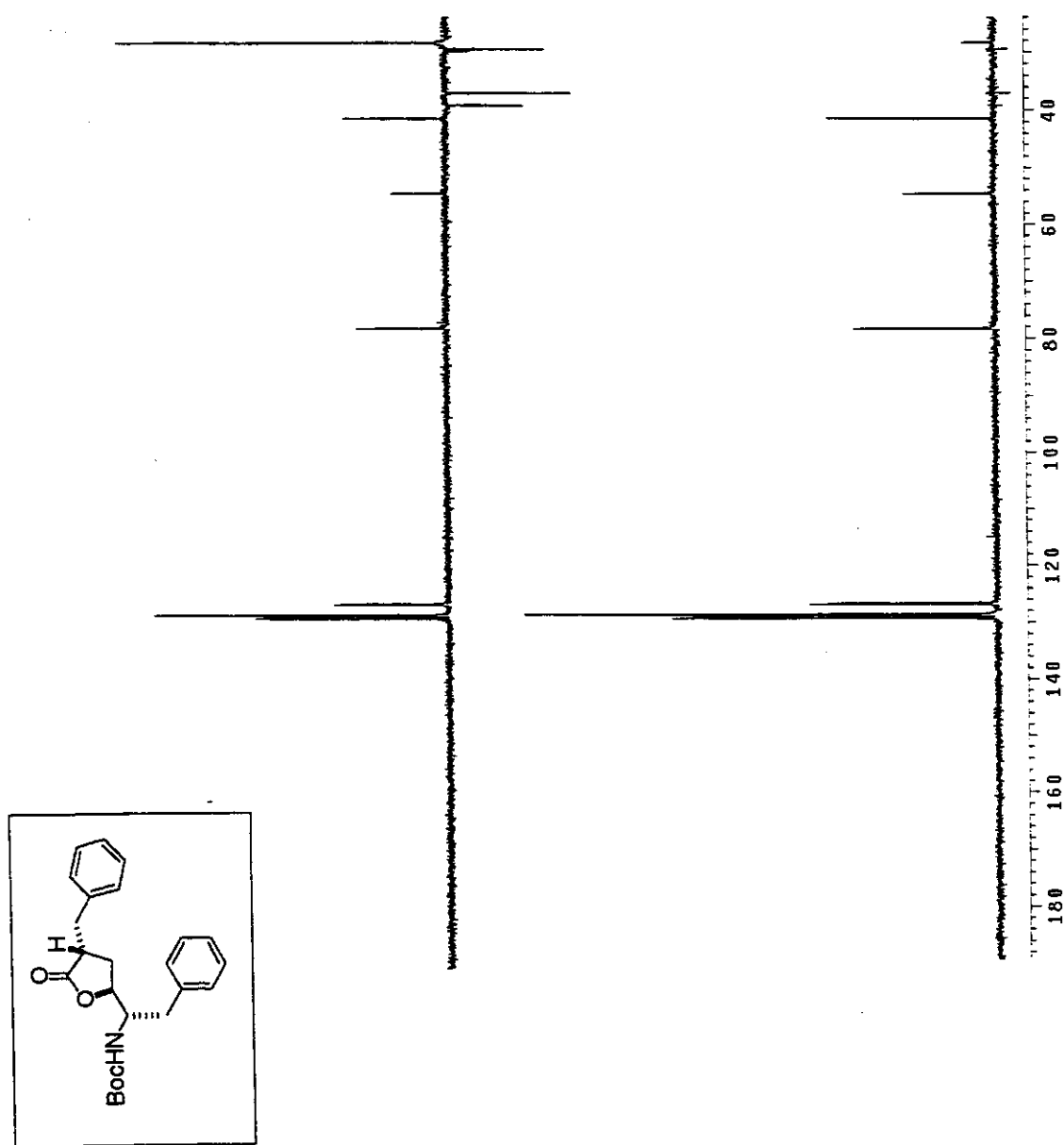
File: JAN2502A Ident: 27-17 Win 1000PEM Acq: 25-JAN-2002 07:48:48 Cal: JAN2502
AutoSpecE EI+ Magnet BpM: 190 BpI: 3226624 TIC: 17197960 Flags: HALL
File Text: Aparecido



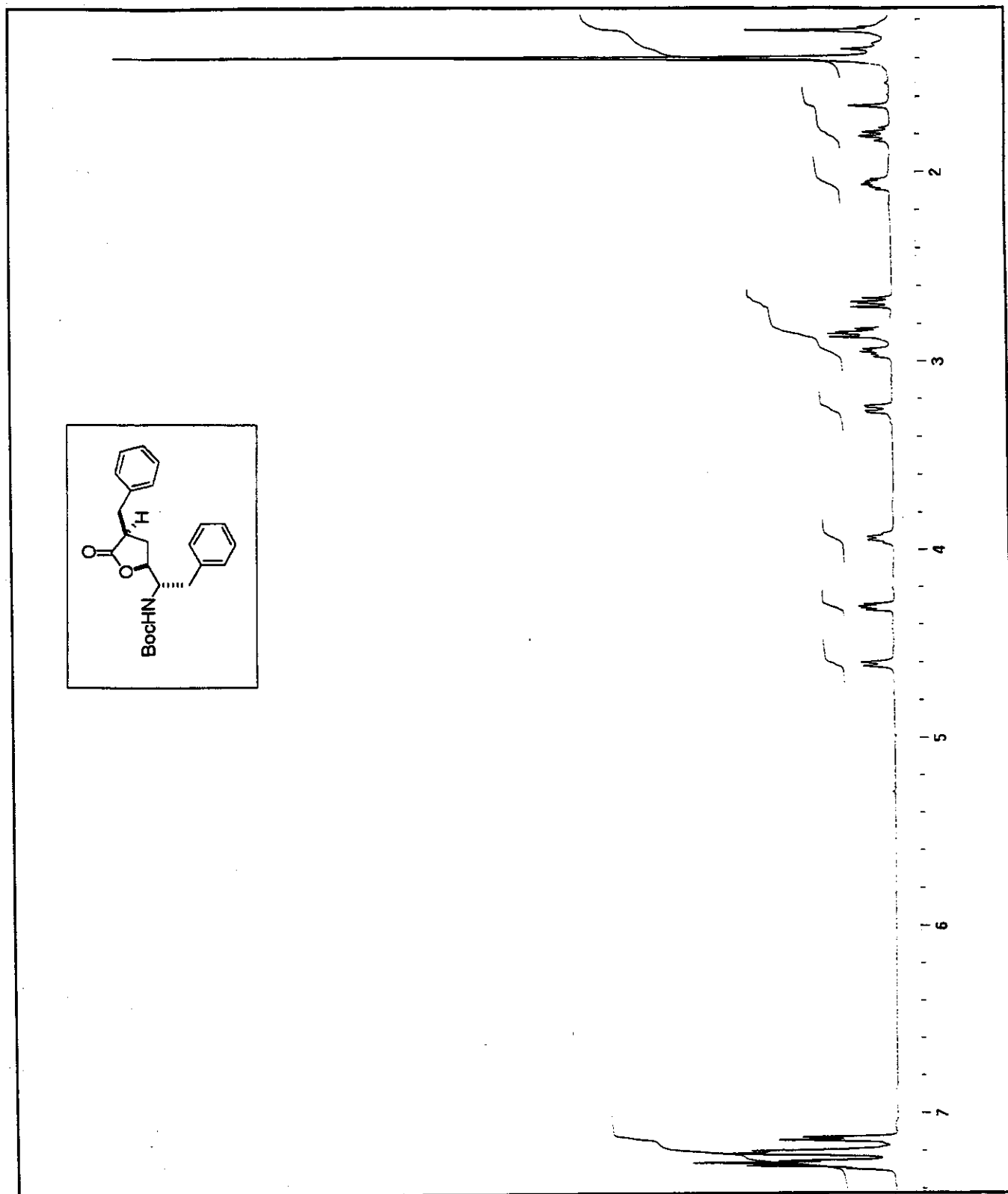
Anexo 84: Espectro de Massa de Alta Resolução – COMPOSTO 67

Anexo 85: Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) – COMPOSTO 69

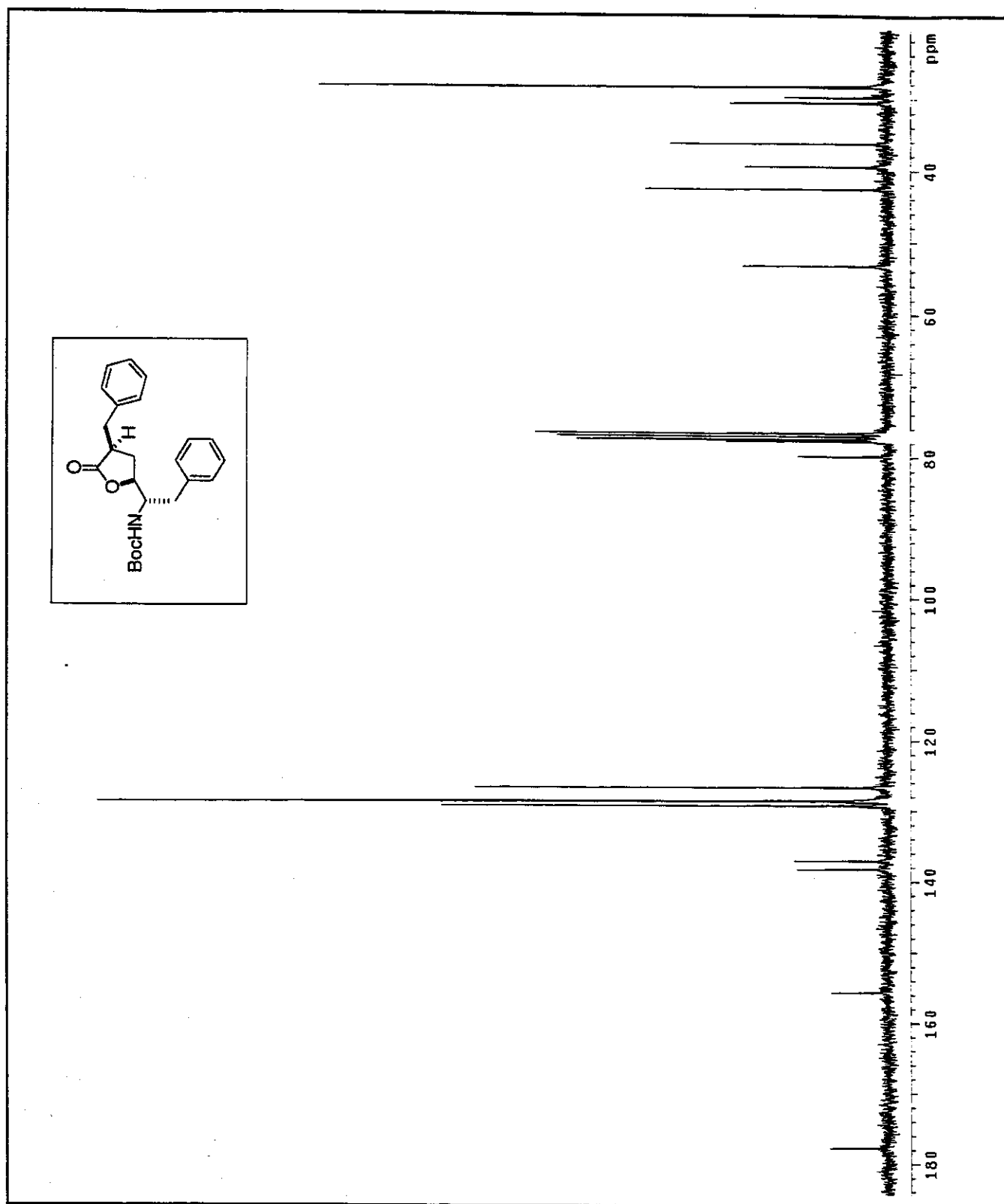
Anexo 86: Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) – COMPOSTO 69

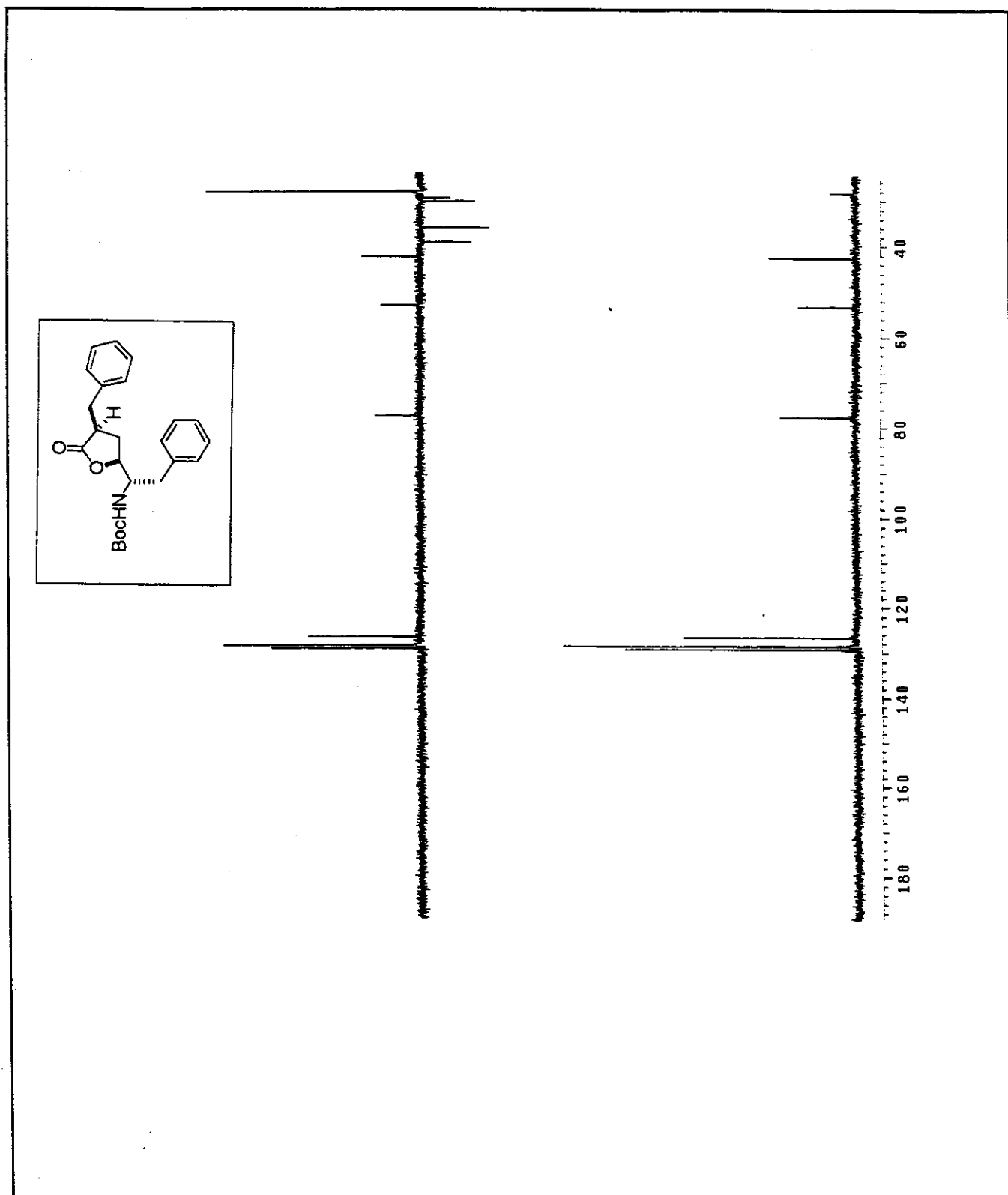


Anexo 87: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75MHz) – COMPOSTO 69

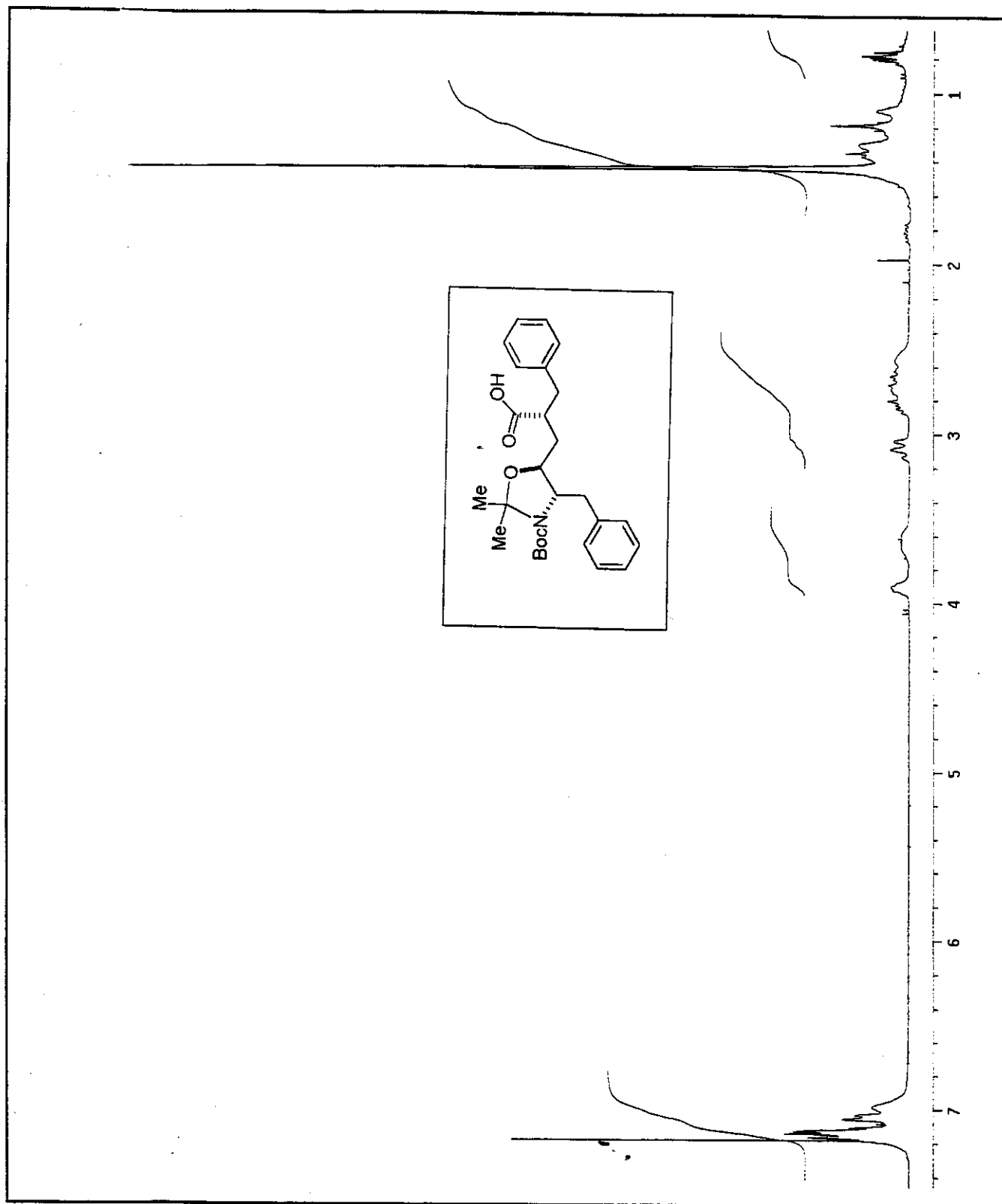


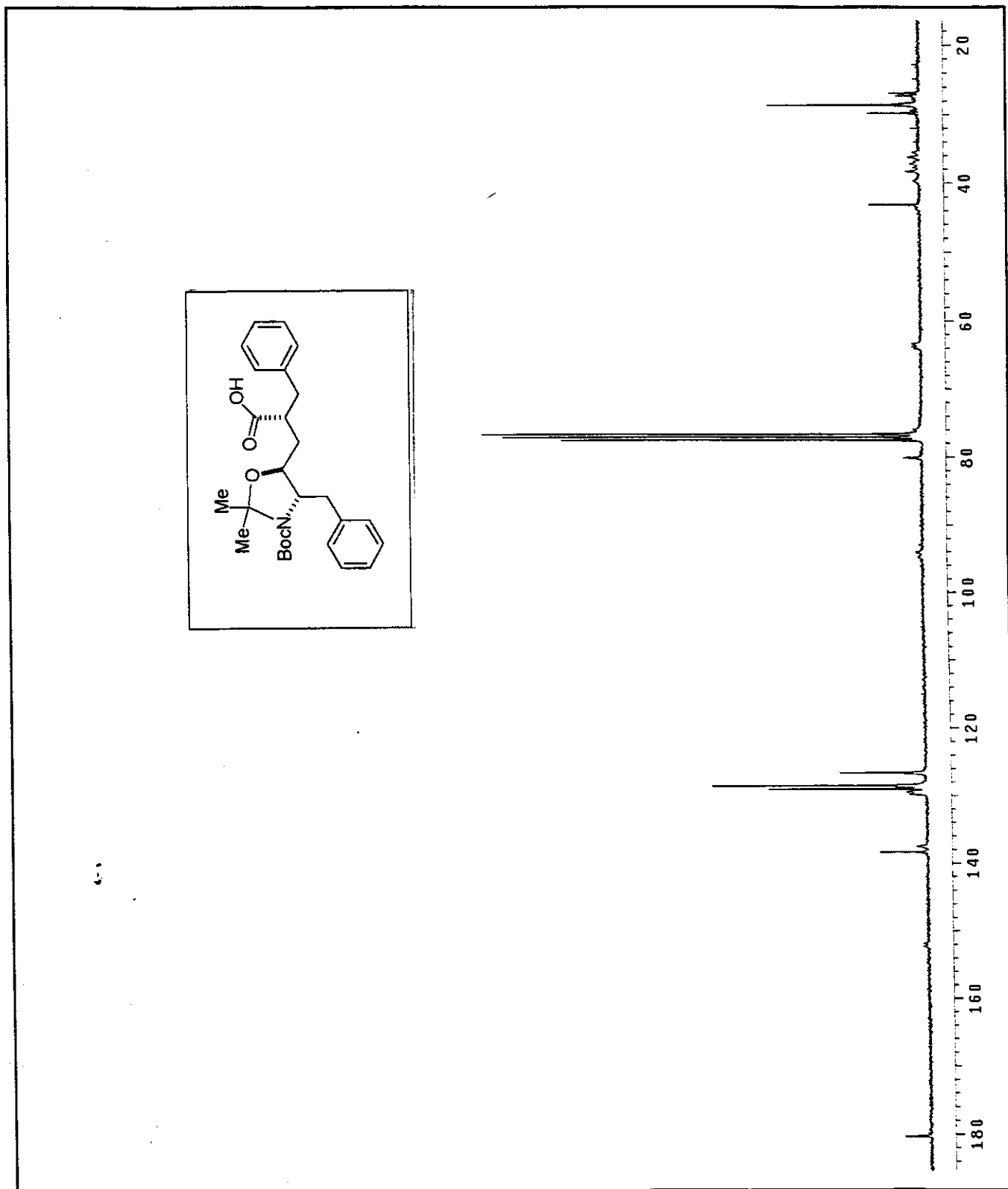
Anexo 88: Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) – COMPOSTO 70

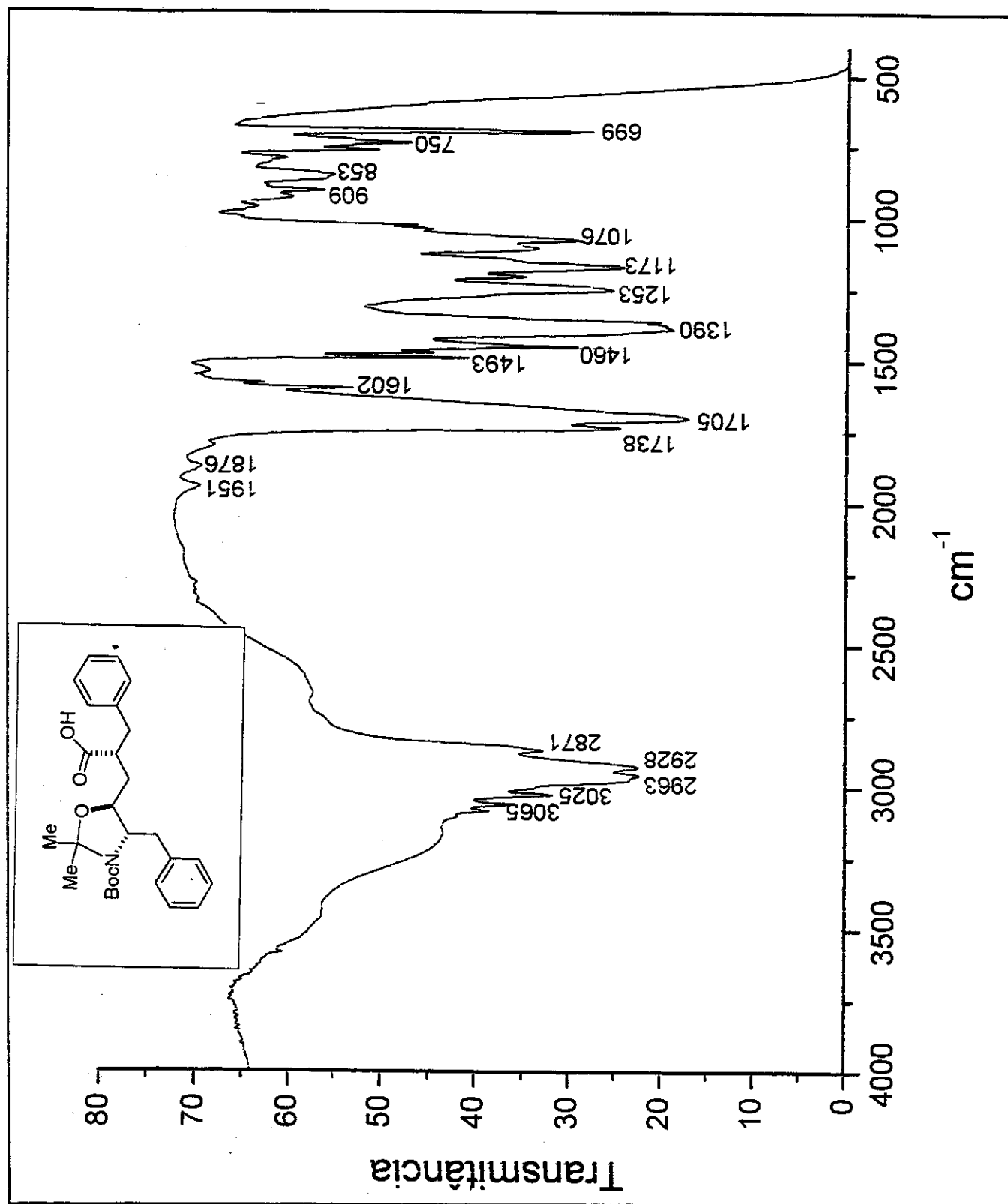
Anexo 89: Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) – COMPOSTO 70



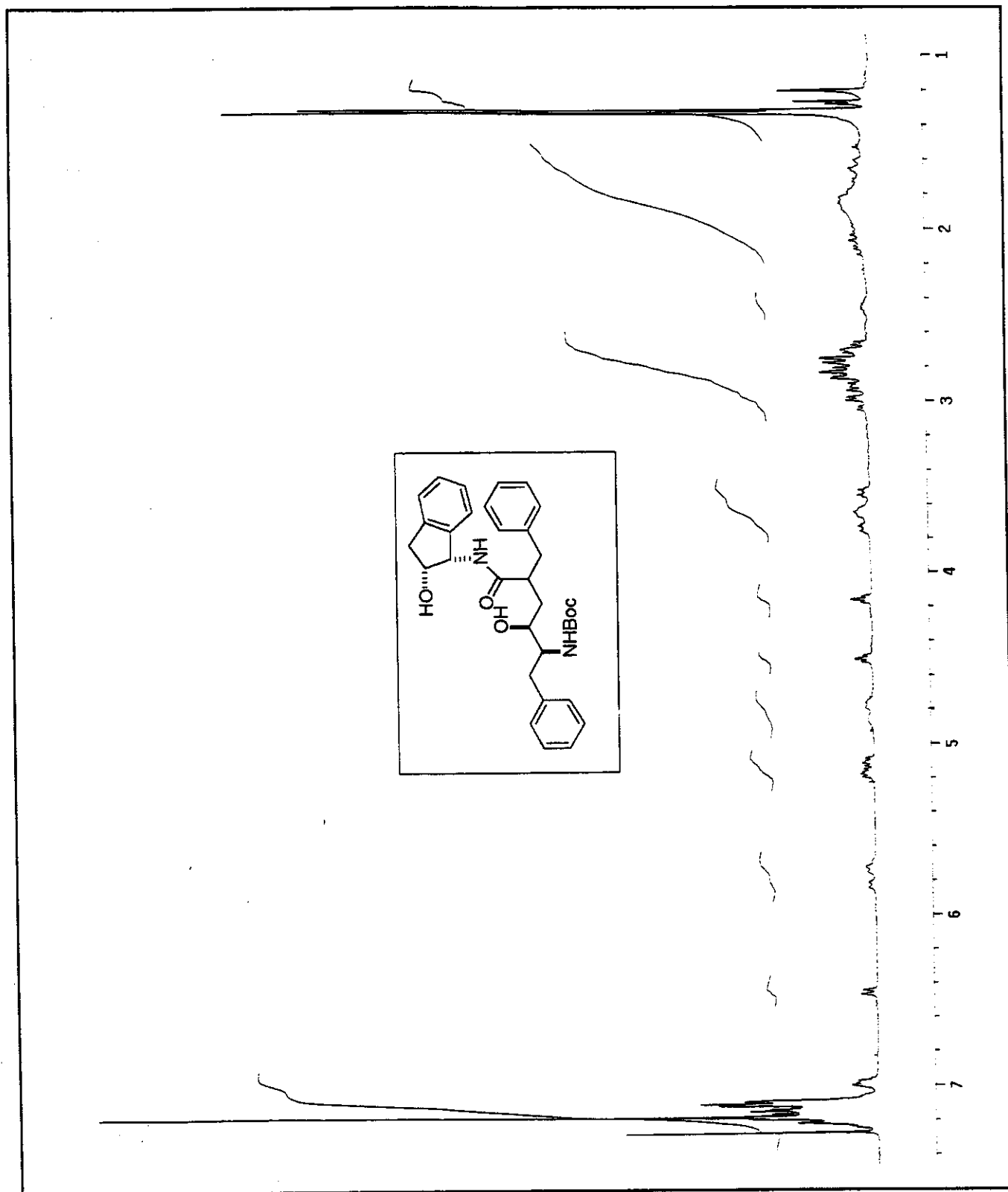
Anexo 90: Espectro de RMN-¹³C/DEPT 135°, 90° (CDCl₃, 75MHz) – COMPOSTO 70

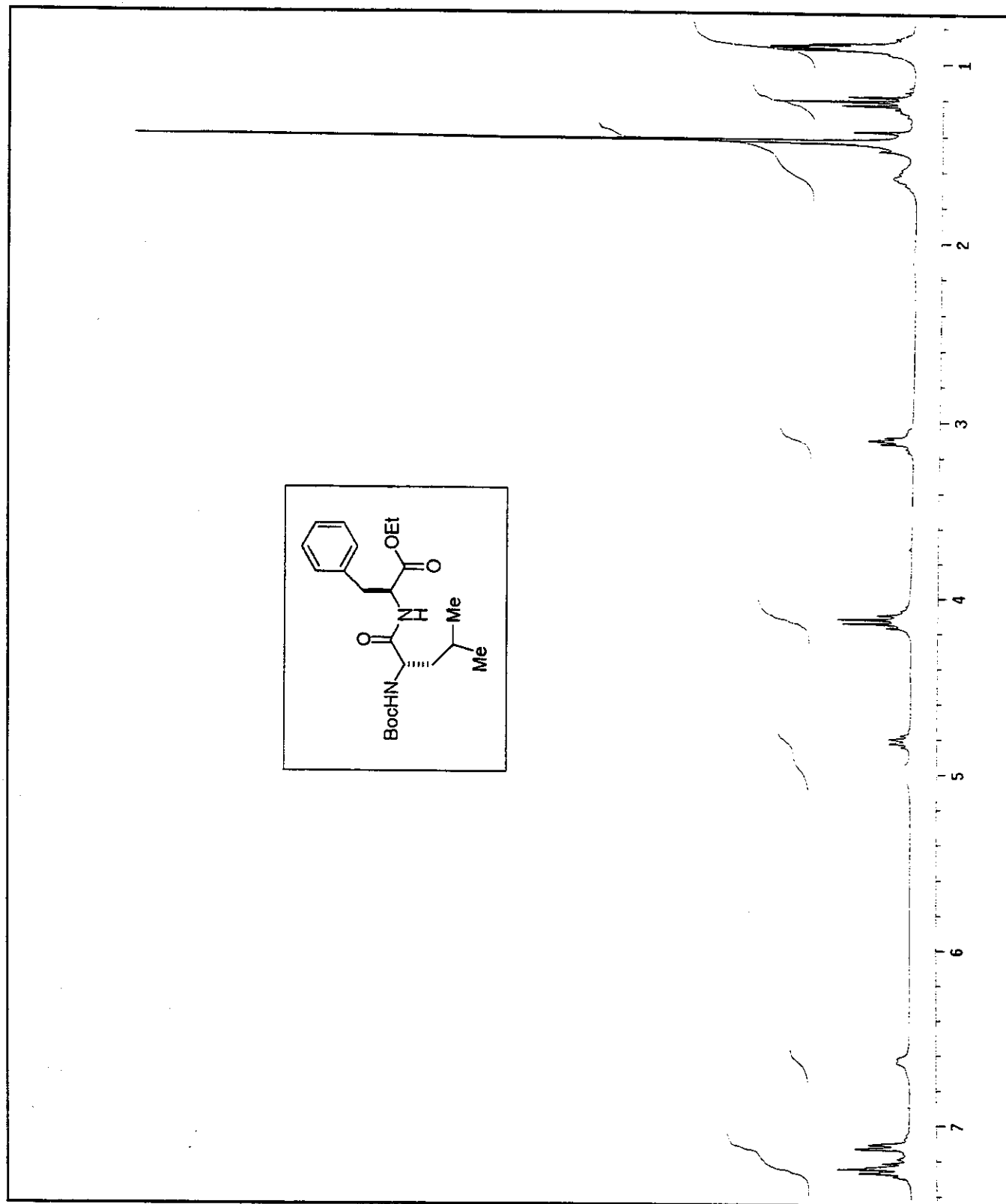
Anexo 91: Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) – COMPOSTO 36

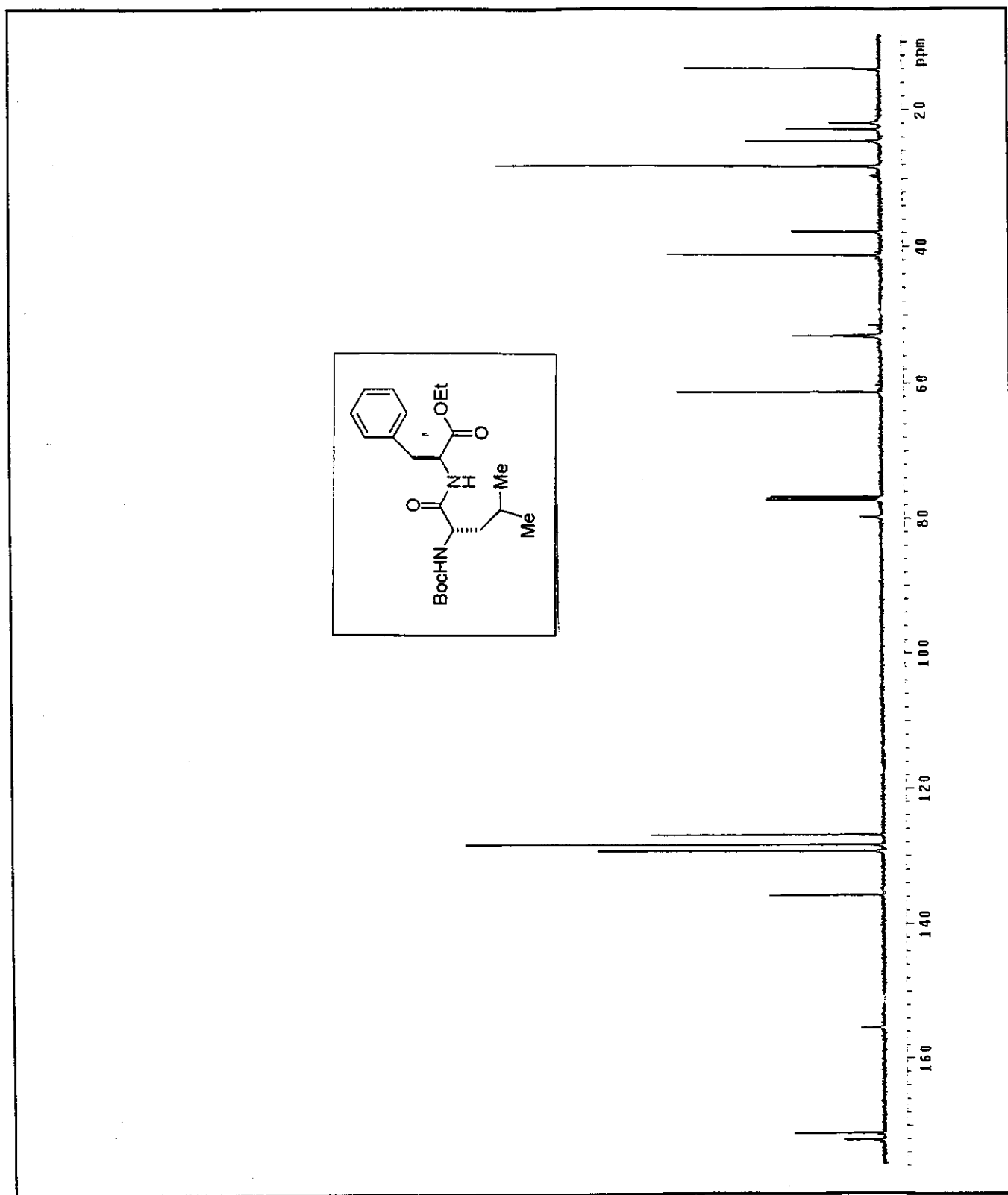
Anexo 92: Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 75MHz) – COMPOSTO 36

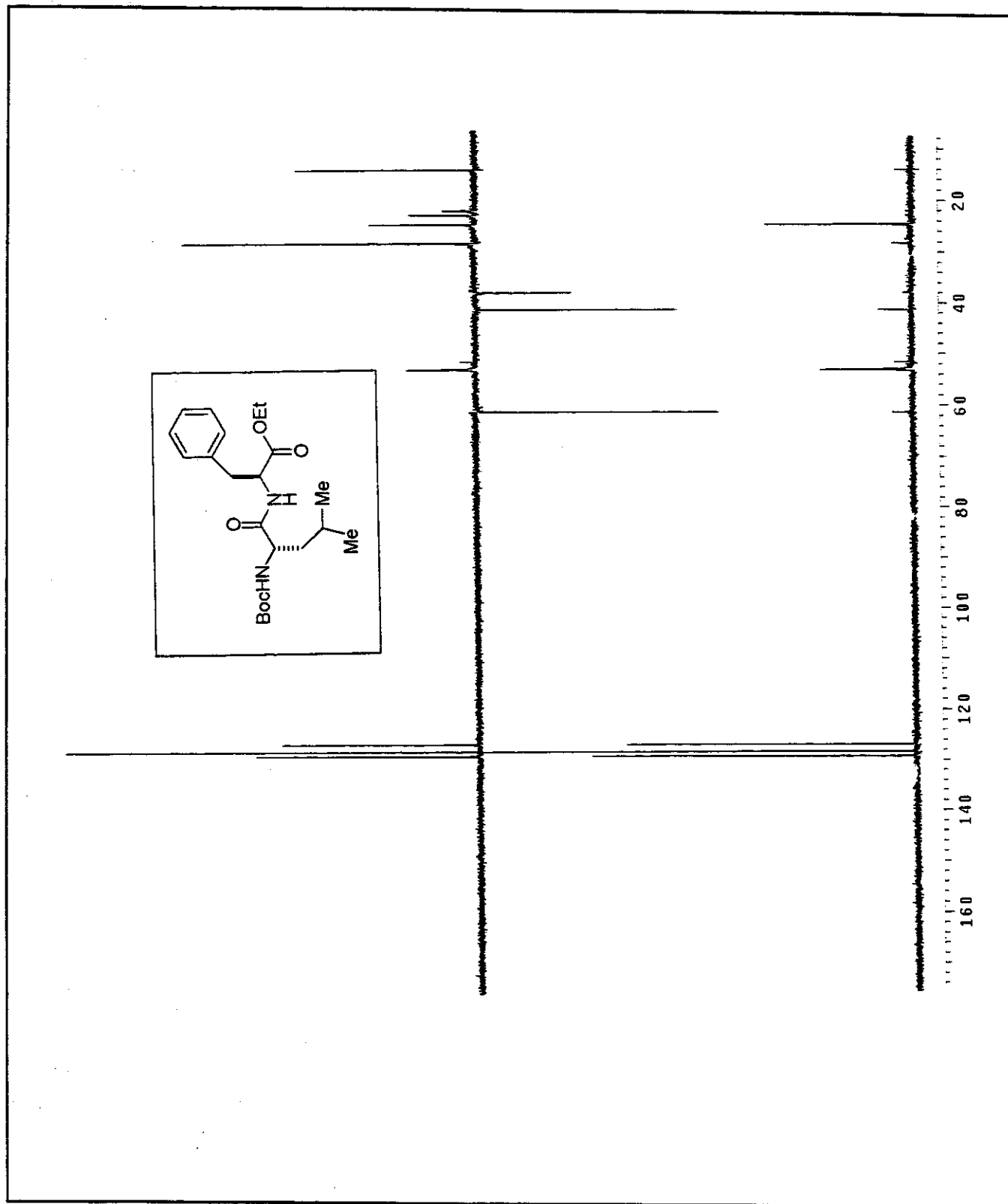


Anexo 93: Espectro de IV (Filme) – COMPOSTO 36

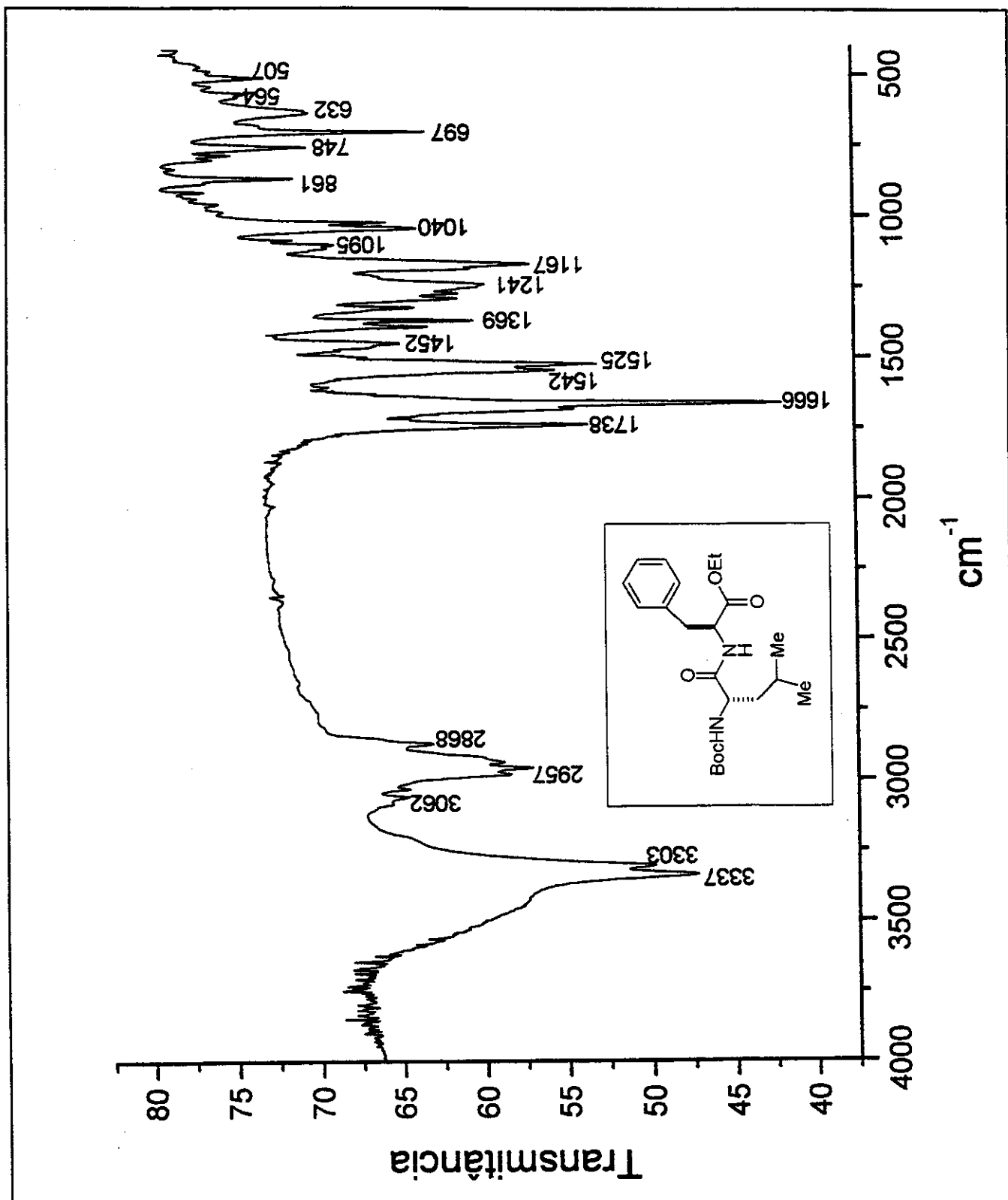
**Anexo 94: Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz, 60°C) – COMPOSTO 2**

Anexo 95: Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) – COMPOSTO 77

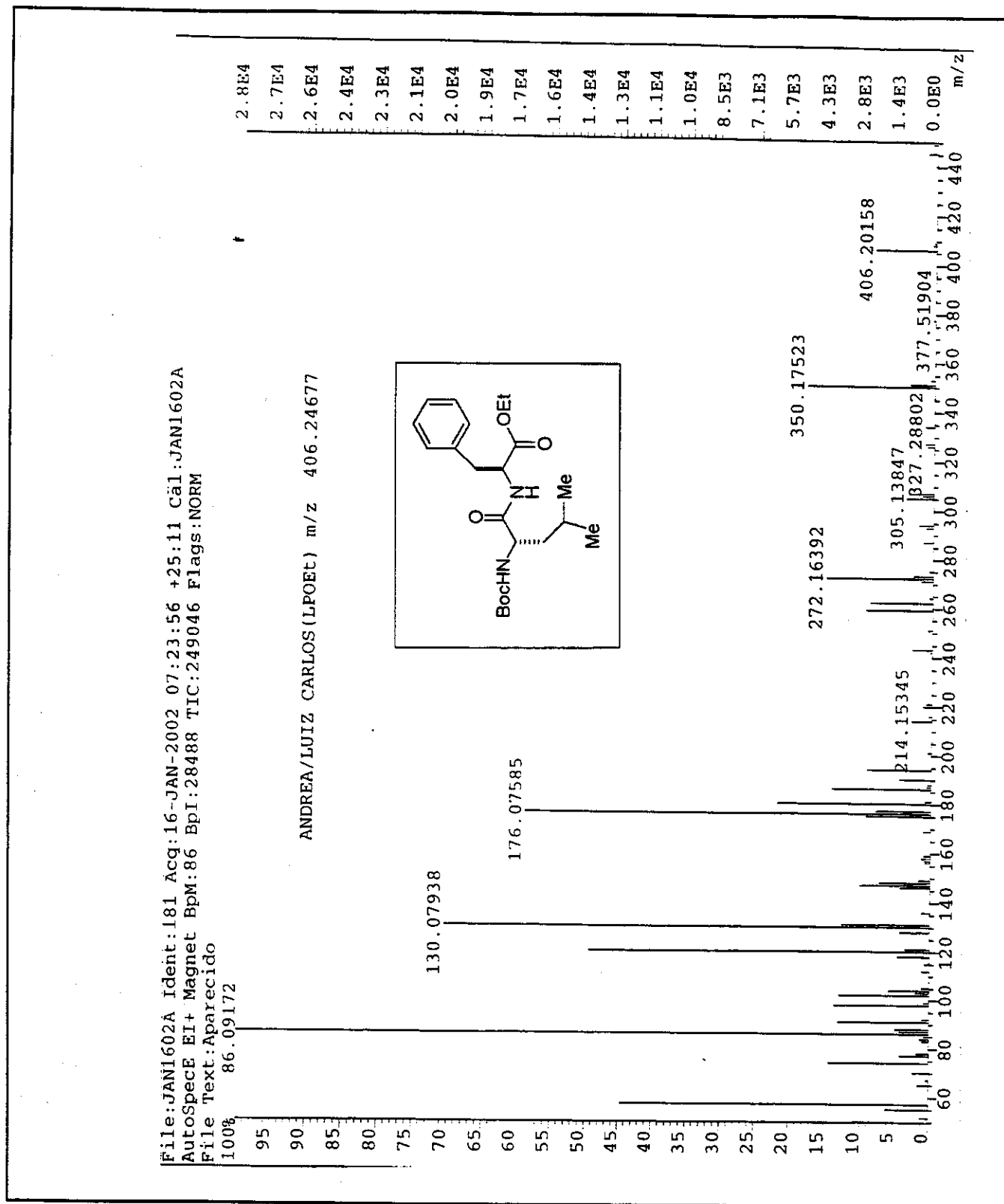
Anexo 96: Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) – COMPOSTO 77



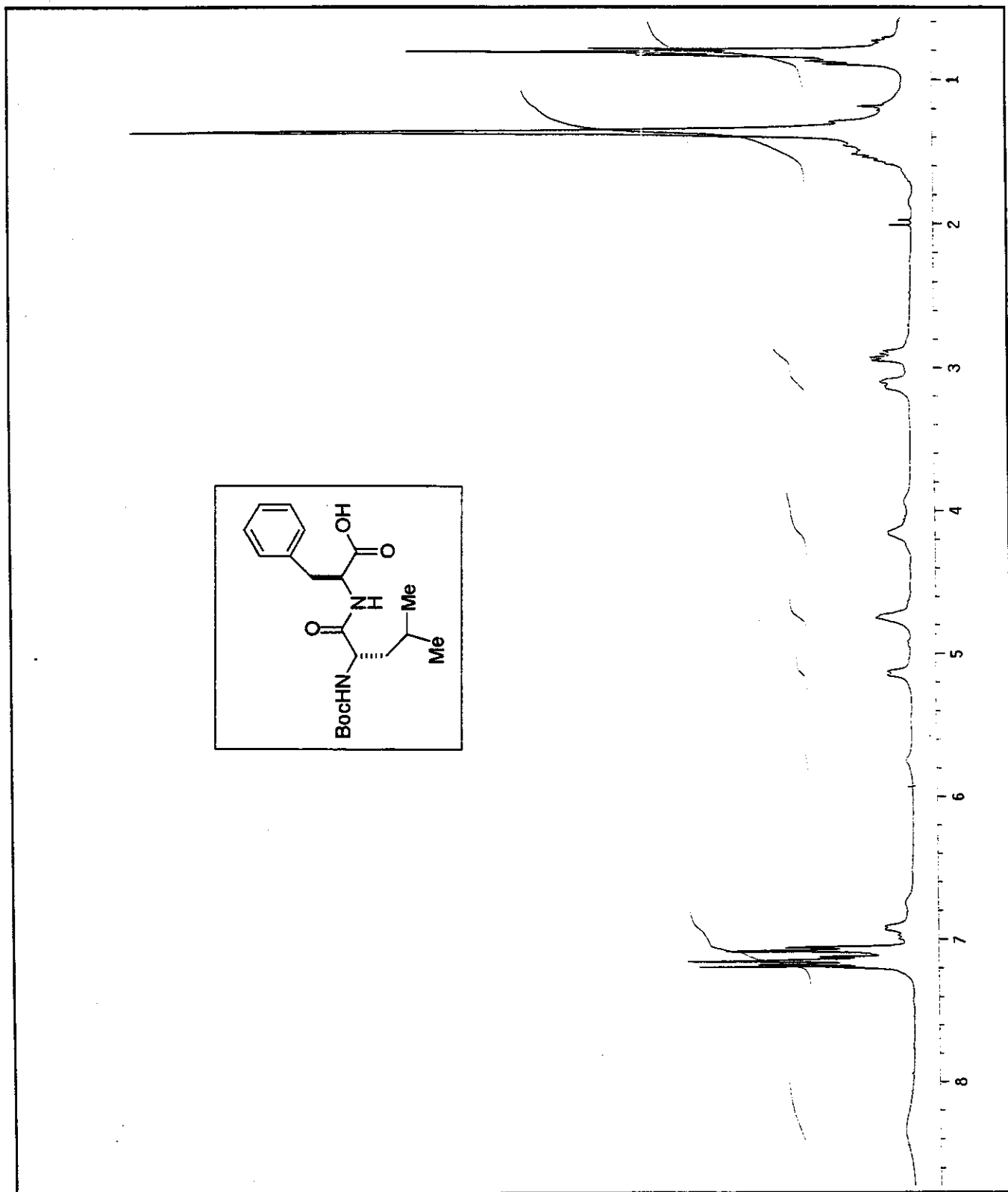
Anexo 97: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75MHz) – COMPOSTO 77

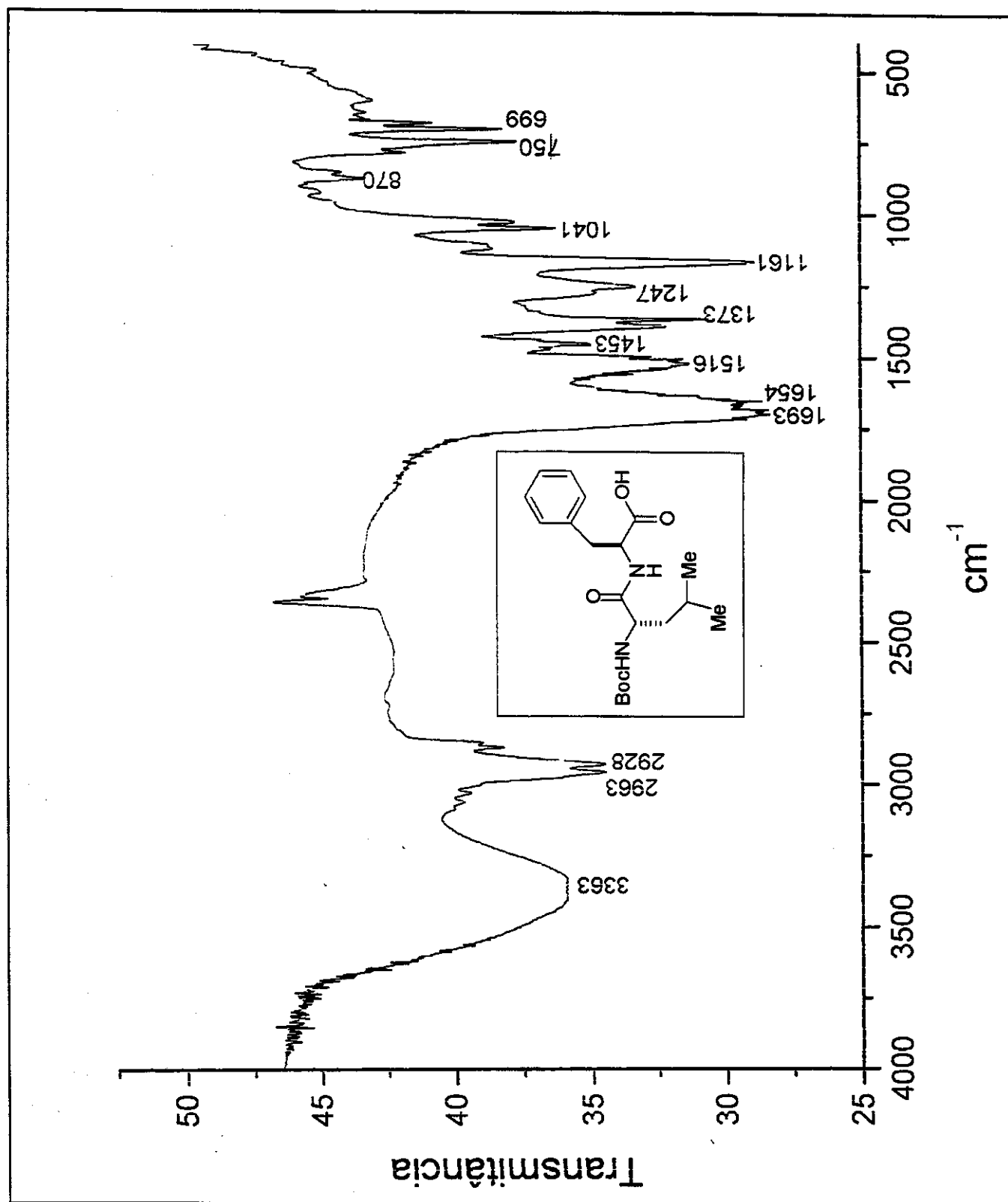


Anexo 98: Espectro de IV (Pastilha de KBr) – COMPOSTO 77

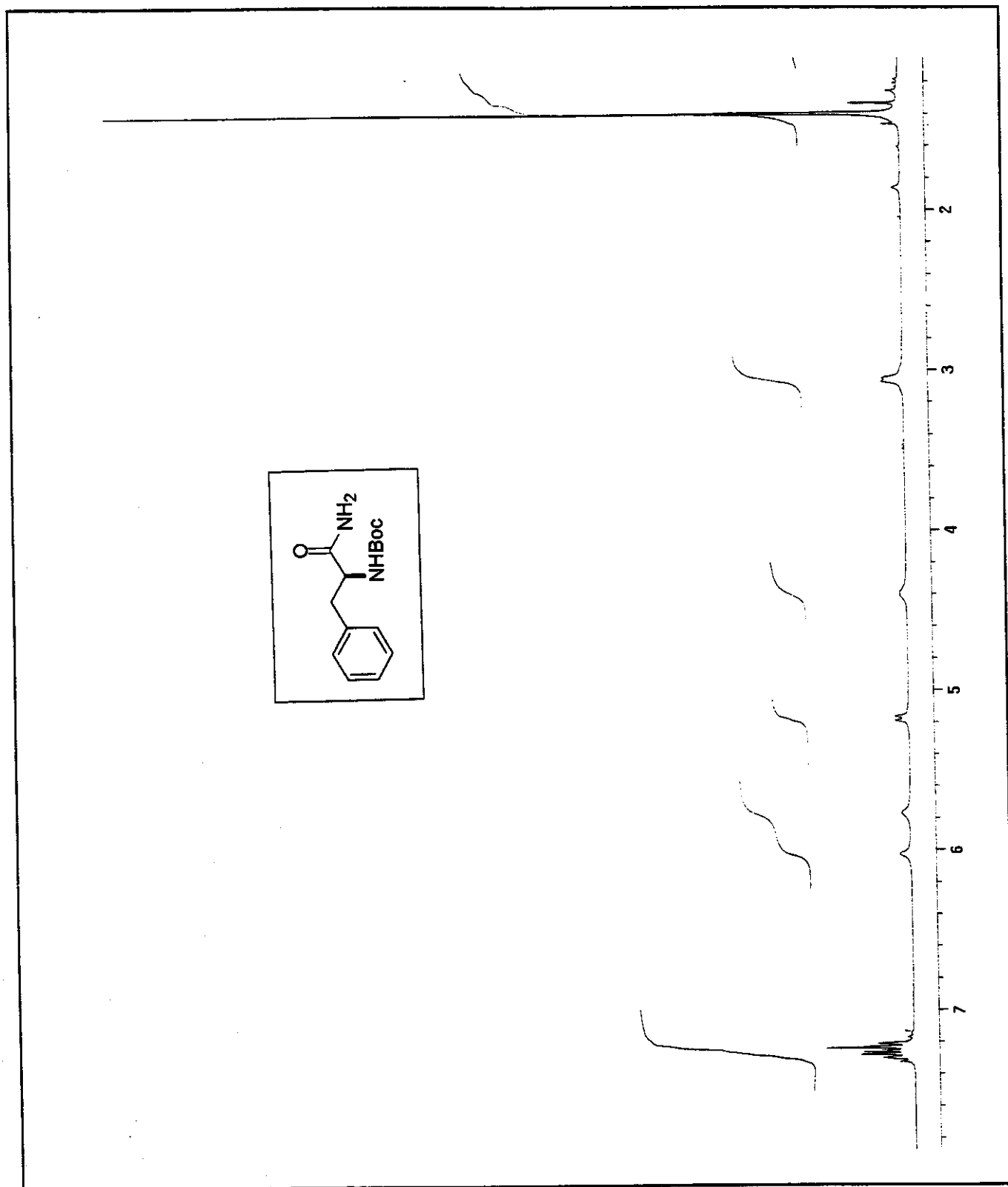


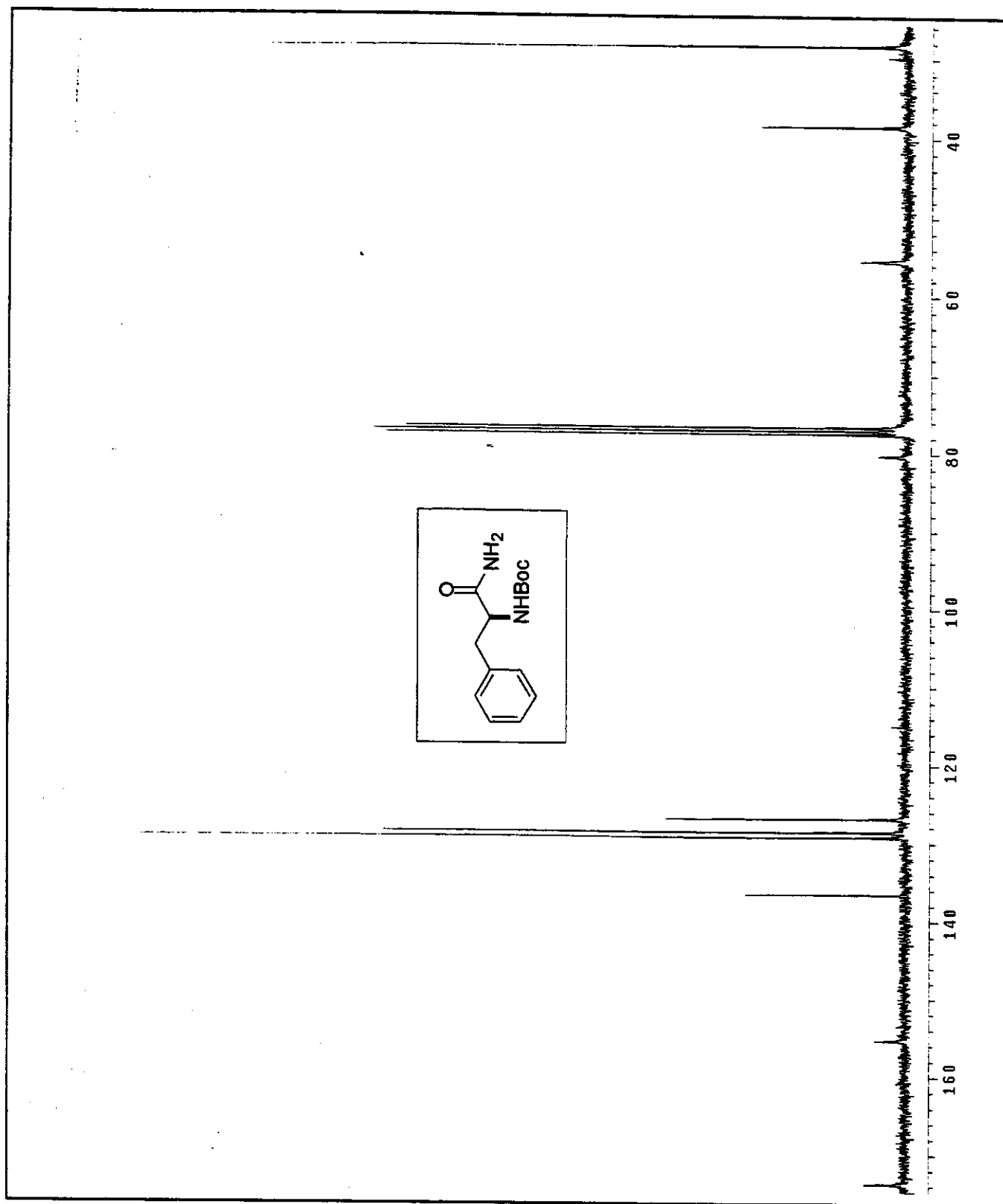
Anexo 99: Espectro de Massa de Alta Resolução – COMPOSTO 77

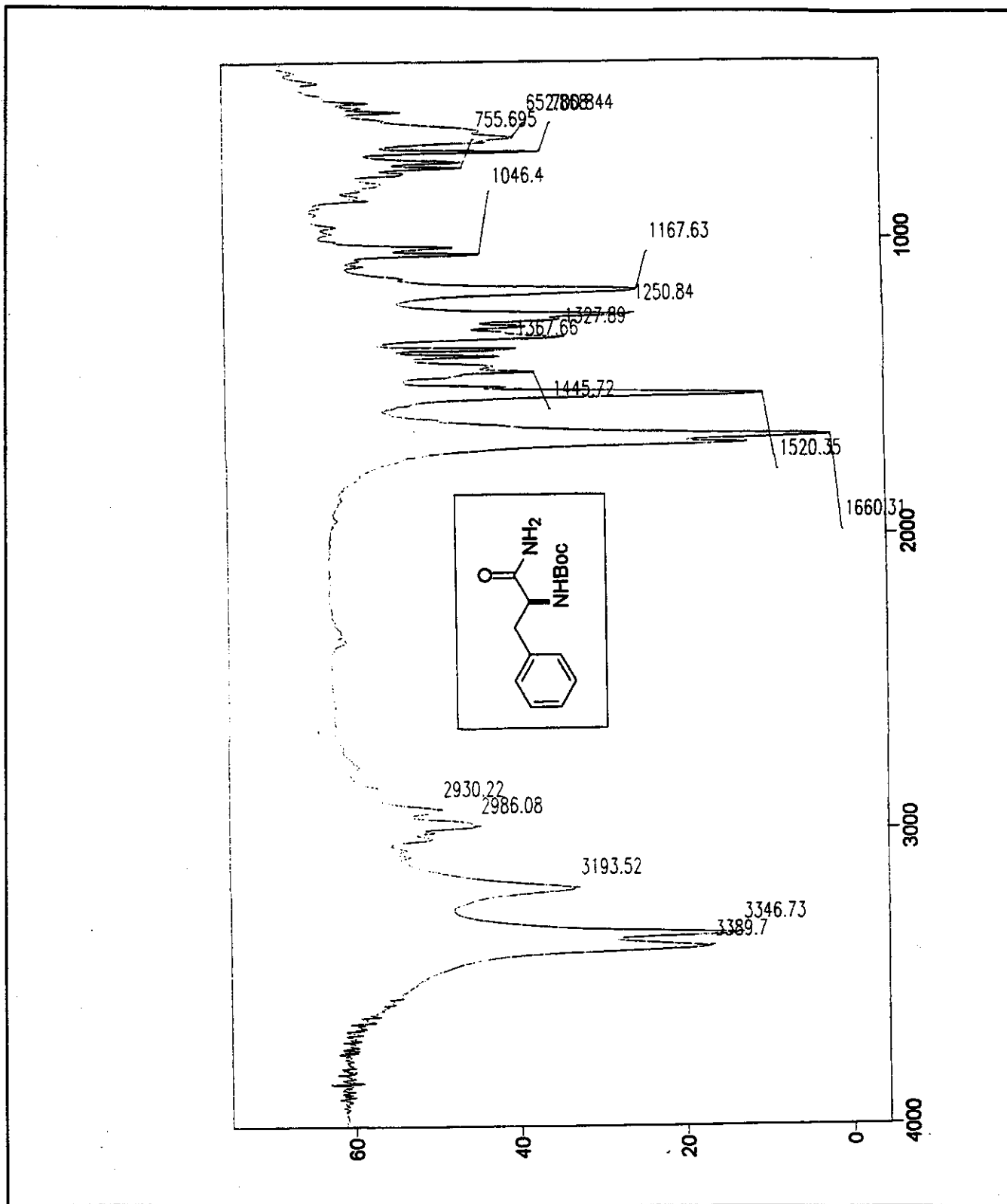
Anexo 100: Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300MHz) – COMPOSTO 78

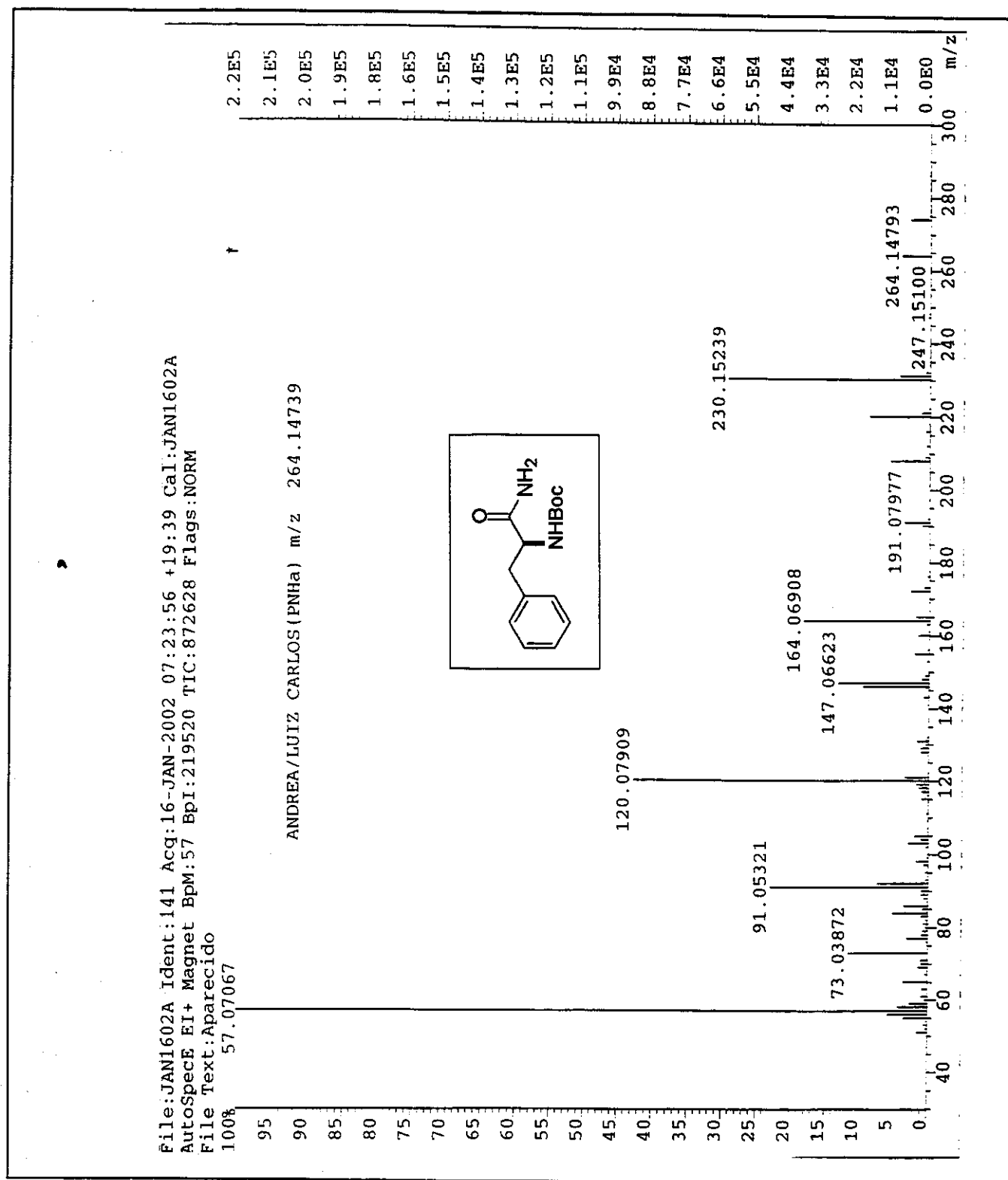


Anexo 101: Espectro de IV (Pastilha de KBr) – COMPOSTO 78

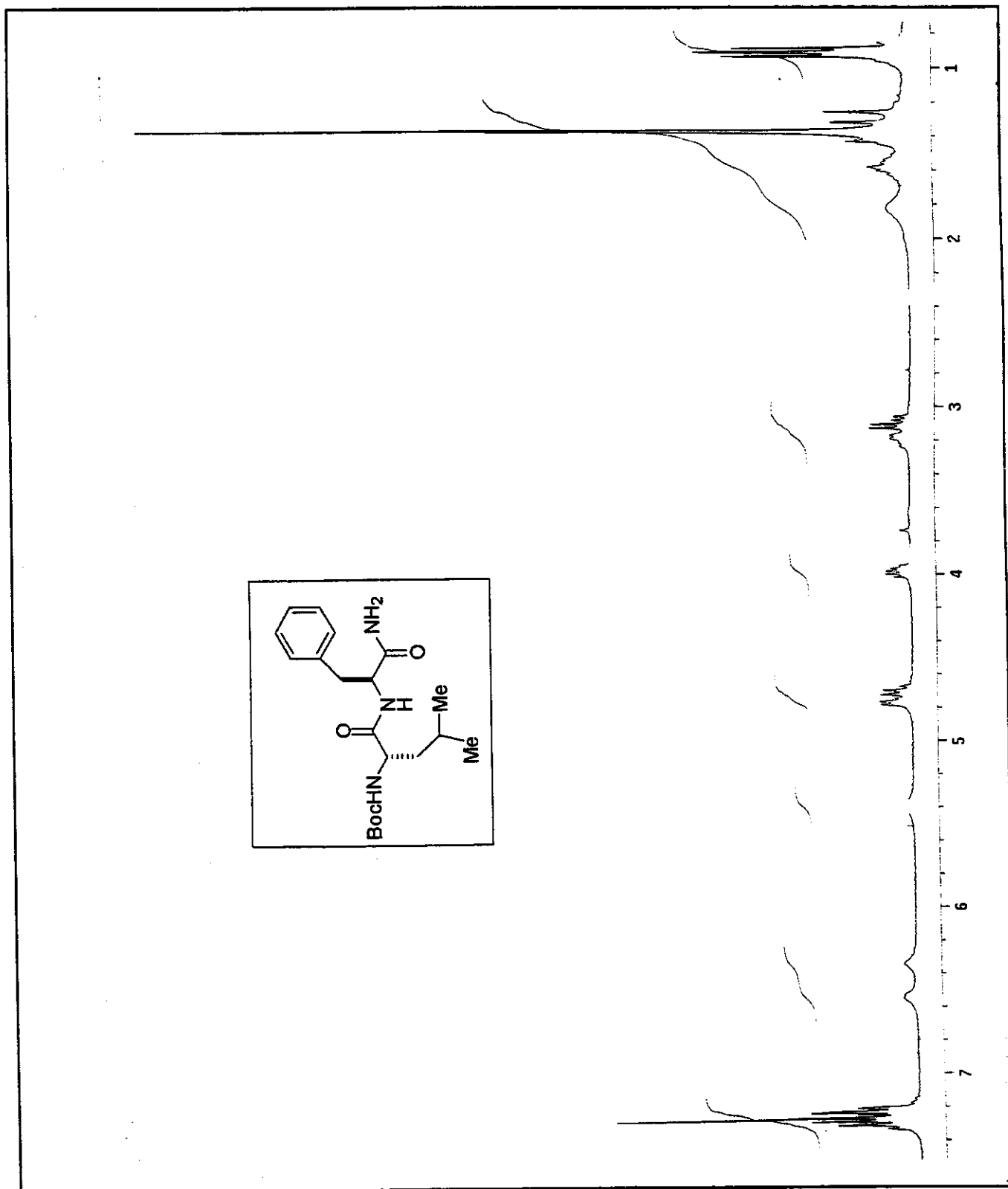
Anexo 102:Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 300MHz) – COMPOSTO 79

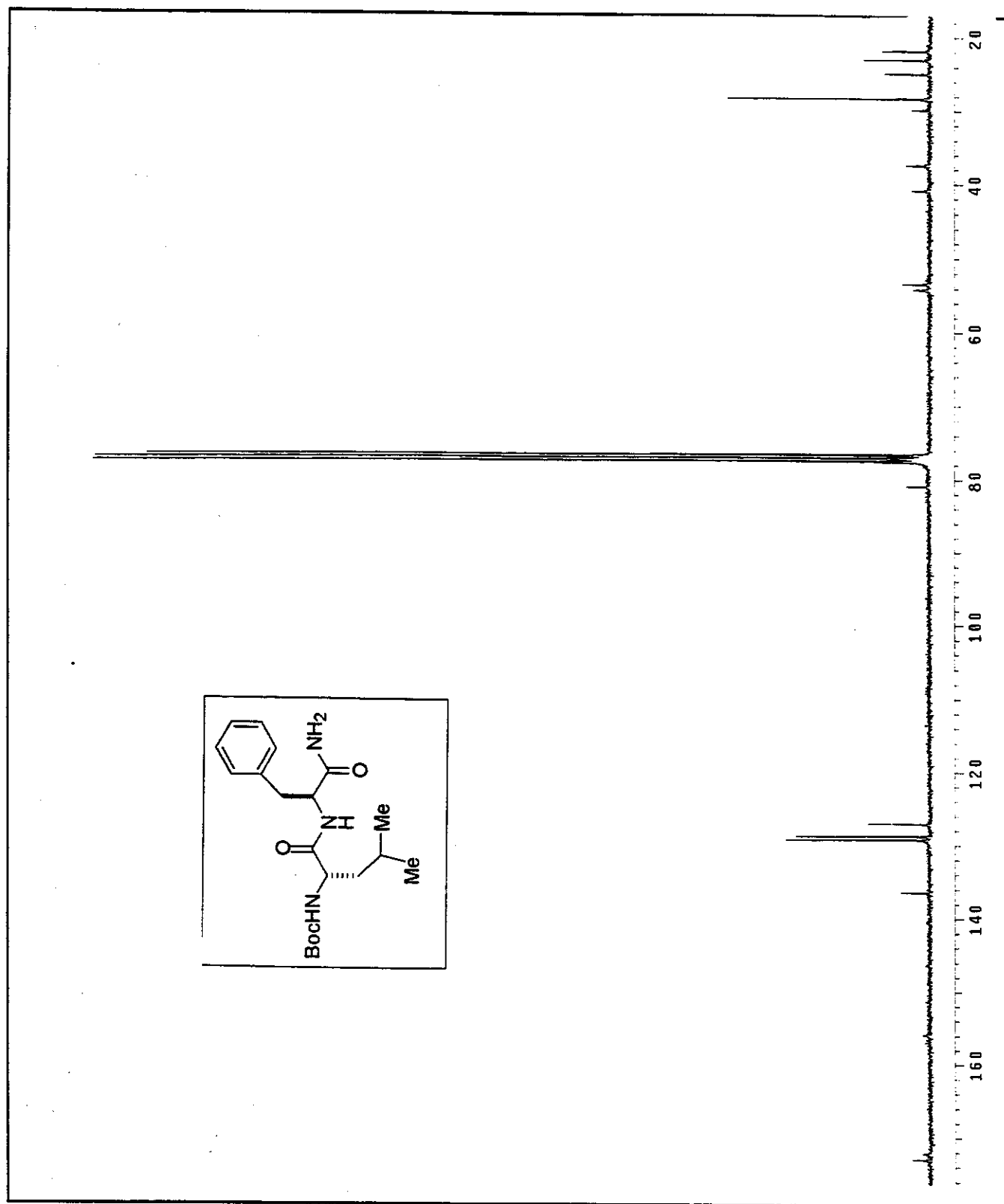
Anexo 103: Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) – COMPOSTO 79

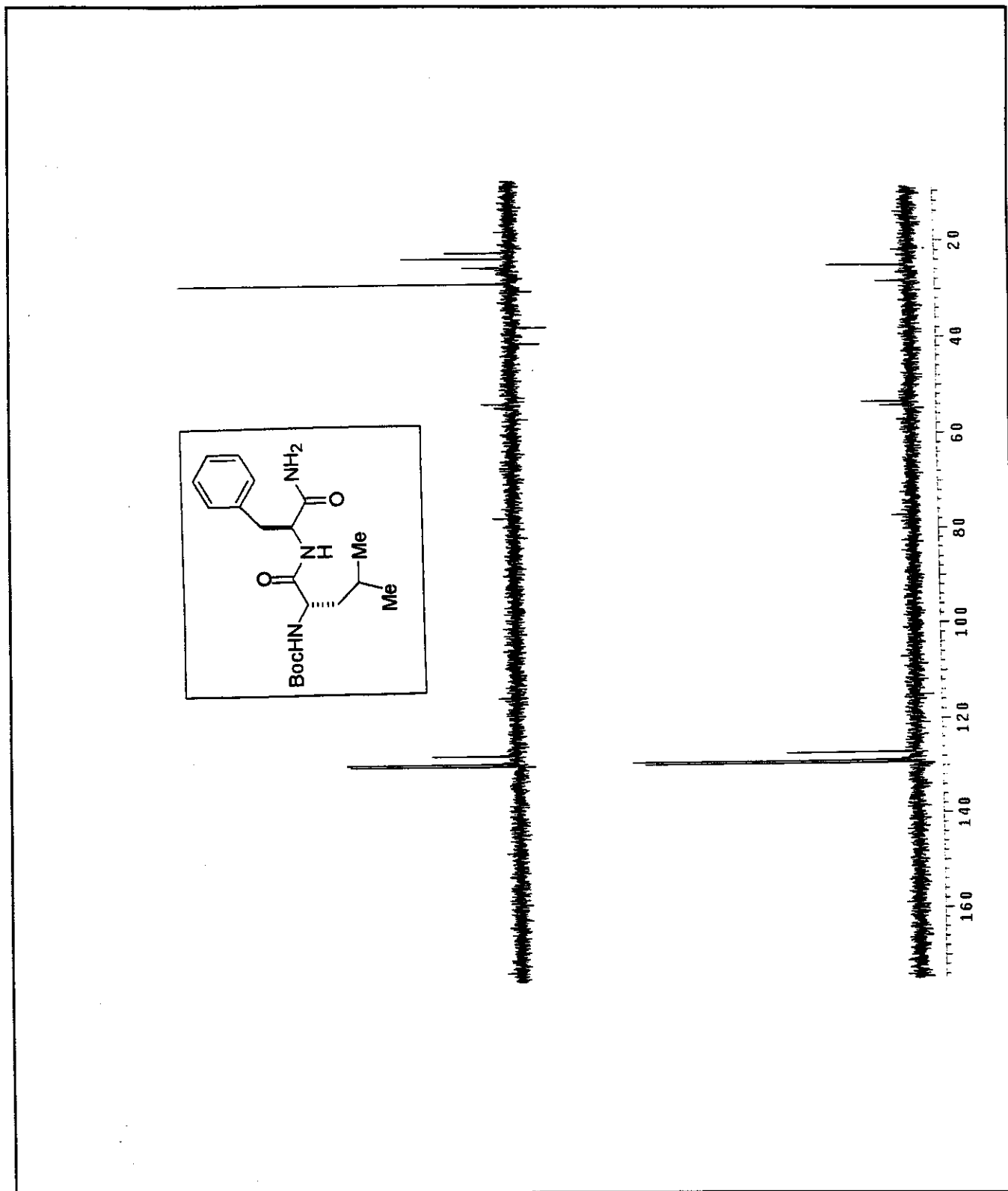
**Anexo 104: Espectro de IV (Pastilha de KBr) – COMPOSTO 79**



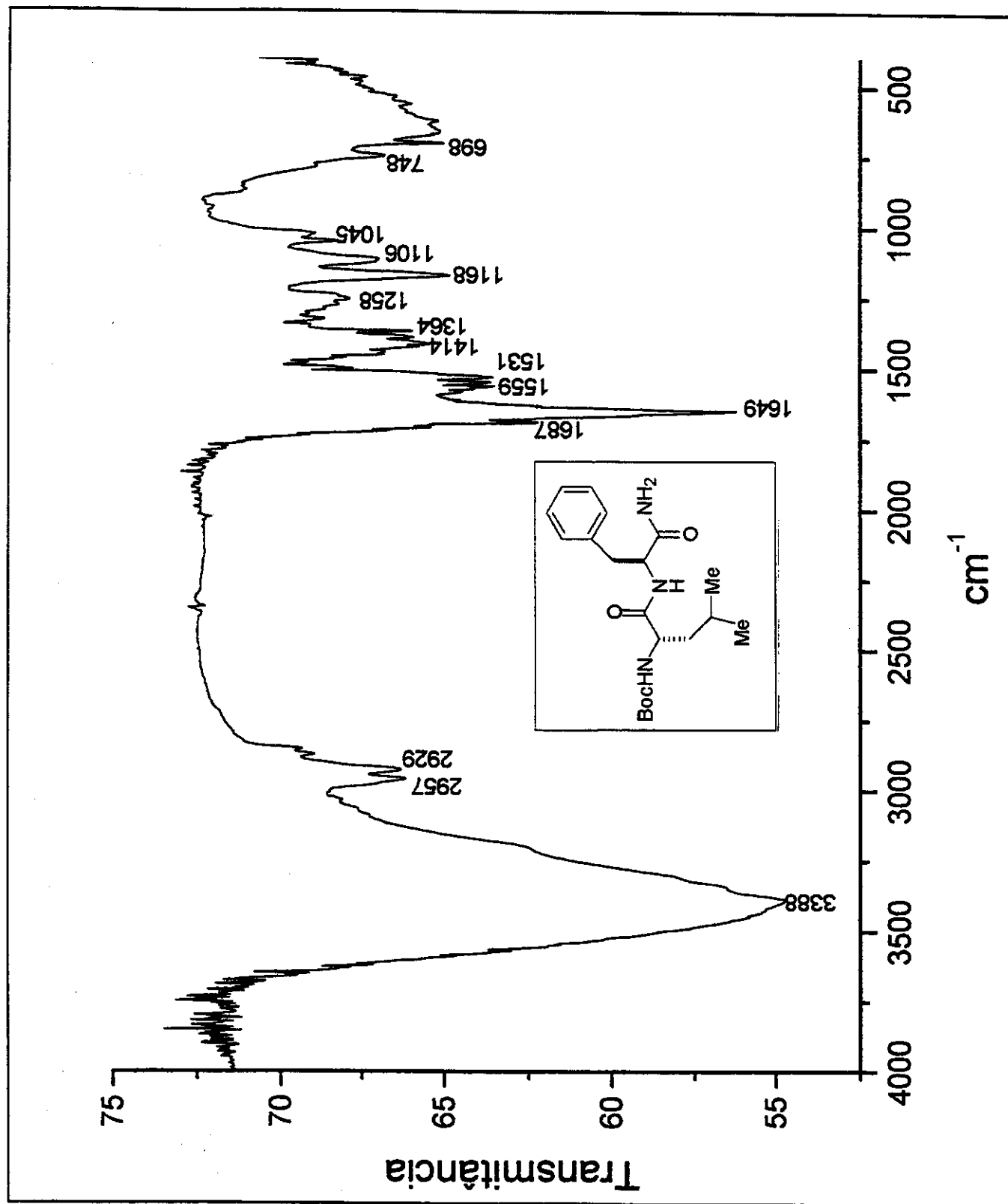
Anexo 105: Espectro de Massa de alta resolução – COMPOSTO 79

Anexo 106: Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 300MHz) – COMPOSTO 75

Anexo 107: Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) – COMPOSTO 75



Anexo 108: Espectro de RMN- ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75MHz) – COMPOSTO 75



Anexo 109: Espectro de IV (Pastilha de KBr) – COMPOSTO 75