



Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química

Departamento de Química Orgânica

Síntese de 2-amino-3,5-dióis

Dissertação de Mestrado

Autora: Juliana Fattori

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

18 de dezembro de 2007

Campinas – SP – Brasil

LQOS

Laboratório de Química Orgânica Sintética

<http://lqos.iqm.unicamp.br/>

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

F269s Fattori, Juliana.
 Síntese de 2-amino-3, 5-dióis / Juliana Fattori. --
 Campinas, SP: [s.n], 2007.

 Orientador: Luiz Carlos Dias.

 Dissertação - Universidade Estadual de Campinas,
 Instituto de Química.

 1. Esfingolípídios. 2. Aliltricloroestananas. 3. Álcool
 homoalílico. 4. Aminocetonas. I. Dias, Luis Carlos.
 II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de
 Química. III. Título.

Título em inglês: Synthesis of 2-amino-3, 5-diols

Palavras-chaves em inglês: Sphingolipids, Allyltrichlorostannanes, Homoallylic alcohols, Aminoketones

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora: Luiz Carlos Dias (orientador), Timothy John Brocksom (DQ-UFSCar), Anita Jocelyne Marsaioli (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 18/12/2007

*A bailarina não entrou no palco
Quando a canção será tocada?
Silêncio insuportável
E a bailarina se recusa a dançar
Sem saber que a música só existe nos seus passos*



“Tu te tornas eternamente responsável por aquilo que cativas”
Antoine de Saint-Exupéry, 1943.

Este trabalho é dedicado ao meu
maior tesouro, meus pais, Edson
e Rosa.

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a Deus por tudo, por me dar forças quando eu já não acreditava mais. Por me guiar sempre, em tudo o que eu faço e por mandar Seus anjos montarem acampamento ao meu lado o tempo todo. Anjos que muitas vezes me vieram na figura de um amigo, Raquel, Gustavo, Carol, Buba, Dimas e Walmir.

Ao professor Luiz Carlos Dias pela oportunidade de trabalhar em seu grupo de pesquisa, pela paciência e preocupação, pelos ensinamentos, pelos ‘puxões de orelha’ na hora certa e pelas segundas chances.

A todos do laboratório, que independente da maneira me ajudaram em algum momento destes dois anos: Airton, por todo auxílio ‘mecânico’, Andréa, Carla Perez, Fer pelas caronas e conselhos, Vanda, Tati, Marco, Sávio Moita, pelas muitas paçocas que ganhei, Valéria e Valquírio. Aos que já saíram: Léo sempre esclarecendo algumas dúvidas, Thalita e Gliseida. Aos novos Leila e Demuner. E como não podia faltar aos heróis que mais me agüentaram: minha mãezona Carol que me ajudou em tudo desde o primeiro dia que apareci no laboratório, o técnico Robson, pelos muitos infravermelhos em dias errados que ele fez pra mim e mais caronas até o Boldrini, meu amor ‘Dimas Jesus’ e Anderson pelas muitas risadas e conversas...Enfim os amigos que nasceram dessa convivência diária.

A todos os funcionários do IQ, em especial a Sonia, Paula e Thiago do RMN que sempre me ajudaram com uma amostrinha fora de hora. E ao Sr. Fontana sempre pronto a ajudar.

Aos professores Anita e Fernando Coelho pelas sugestões dadas no exame de Qualificação e ao Kristerson pela valiosa sugestão a respeito do TBDPS. Ao professor Adriano Andricopulo pelos ensaios biológicos e correções textuais.

Ao Instituto de Química pelas condições de trabalho, ao CNPq e FAPESP pela bolsa e auxílios financeiros neste projeto.

Aos meus amigos do laboratório da professora Teresa Atvars, Raquel, Walmir, Cassiana, Tati e Du, por várias vezes me agüentarem desabafando um pouco lá. À professora e amiga Ljubica Tassic pelos conselhos e por me ouvir, a Silvia (Xuxu) e ao Gustavo pelos auxílios nos

momentos de desespero. Ao P.H., por ter o meu manual de instruções, me ajudar e defender sempre.

Às pequenas Luana, Luiza e Veri, minhas companheiras nas festas. E Ritza por me distrair um pouco nestes momentos finais.

Aos meus anjos do Boldrini, por me darem um ânimo novo nas manhãs de quarta feira. Acho que aprendi mais com eles do que eles comigo.

E finalmente aos meus amores, meus pais a quem eu devo tudo o que sou e o que tenho. Pelo incentivo, apoio e amor incondicional. Por serem meu porto seguro e meus exemplos de força, caráter, honestidade, dignidade... Enfim, meus heróis. Ah, e a minha caríssima 'erma' por sempre alegrar nossa casa e fazer uma falta enorme nos longos períodos em que esta em Marília.

Curriculum Vitae

Juliana Fattori

Formação Acadêmica

2005-2007 Instituto de Química – UNICAMP

Mestrado em Química Orgânica

Projeto: Síntese de 2-amino-3,5-dióis

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

Agência Financiadora: CNPq

2000-2004 Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP

Bacharelado em Química Tecnológica

Iniciação Científica: (Laboratório Nacional de Luz Síncrotron)

Projeto: Estudo de mutantes envolvidos na propensão de formar alfa-hélices em mioglobina de espermacete para entender sua diferença de estabilidade em relação ao seu homólogo em cavalo.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Henrique Inácio Ramos

Agência Financiadora: FAPESP (Processo No. 03/04300-7)

Publicações em Periódicos

1. Dias, L.C.; Fattori, J.; Perez, C.C. “Synthesis of 2-*N*-Boc-Amino-3,5-Diols” *Tetrahedron* **2008** em preparação.

2. Dias, L.C.; Fattori, J.; Perez, C.C. "Addition fo Allyltrichlorostannanes to Aldehydes: Application in the Synthesis of 4-*N*-Boc-amino-3-hydroxy ketones" *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 557. doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.11.072.
3. Regis, W.C.B.; Fattori, J.; Santoro, M.M.; Jamim, M.; Ramos, C.H.I. "On the difference in stability between horse and sperm whale myoglobins" *Archives of Biochemistry and Biophysics* **2005**, 436, 168-177.

Resumos em Congressos

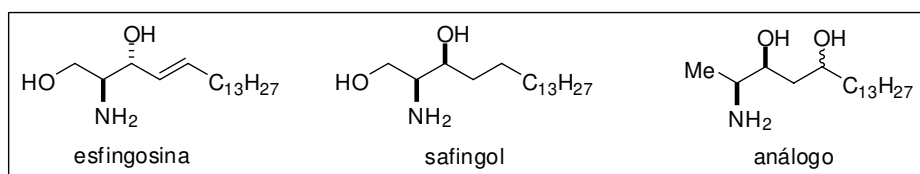
1. Fattori, J.; Dias, L.C. "A *short and efficient synthesis of 2-N-Boc-amino-3,5-diols.*" 12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2007, Itapema, Santa Catarina, Brasil.
2. Fattori, J.; dos Santos, T.L.; Dias, L.C. "*Síntese de 2-amino-3,5-dióis.*" 30^a Reunião da Sociedade Brasileira de Química, 2007, Águas de Lindóia, São Paulo, Brasil.
3. Fattori, J.; Dias, L.C. "*Synthesis of 2-amino-3,5-diol derivatives.*" The 3rd Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry, 2006, São Pedro, São Paulo, Brasil.

Apresentação oral em Congressos

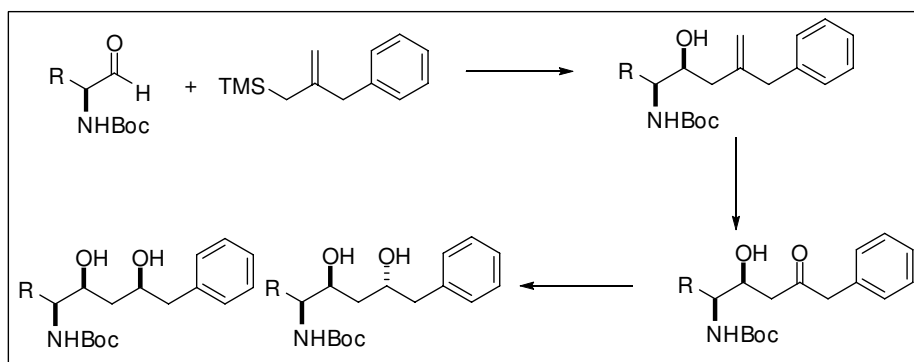
1. Fattori, J.; Perez, C.C.; Dias, L.C. "*An efficient procedure for the synthesis of 2-N-Boc-amino-3,5-diols.*" 12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2007, Itapema, Santa Catarina, Brasil.

Resumo

SÍNTESE DE 2-AMINO-3,5-DIÓIS. A unidade aminodiol está presente em esfingolipídeos que são uma importante classe de biomoléculas. Os esfingolipídeos são componentes das membranas celulares e estão relacionados a processos de crescimento, diferenciação celular e apoptose. Alguns esfingolipídeos como a esfingosina e compostos análogos apresentam atividade antitumoral, por isso metodologias para a obtenção de compostos deste tipo têm despertado a atenção dos químicos orgânicos sintéticos.

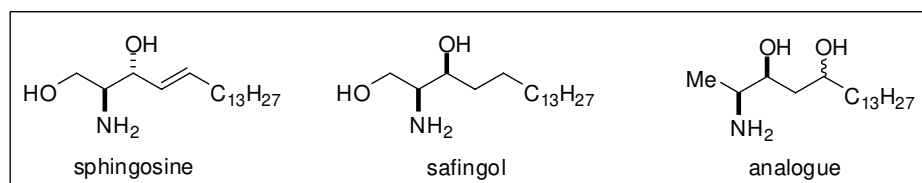


Assim, neste trabalho foi desenvolvida uma metodologia curta e eficiente para a preparação de derivados de 2-amino-3,5-dióis, com o intuito de fornecer material para testes biológicos. A síntese aqui apresentada envolveu o acoplamento de uma aliltricloroestana aquiral com α -aminoaldeídos fornecendo álcoois homoalílicos em bons rendimentos e com alta diastereosseletividade. Em seguida a clivagem oxidativa da dupla ligação presente nos álcoois homoalílicos levou à formação de β -hidroxicetonas inéditas na literatura. E, por fim, a redução das β -hidroxicetonas sob diferentes condições conduziu aos 2-amino-3,5-dióis 1,3-*syn* e 1,3-*anti* em bons rendimentos e excelente diastereosseletividade.

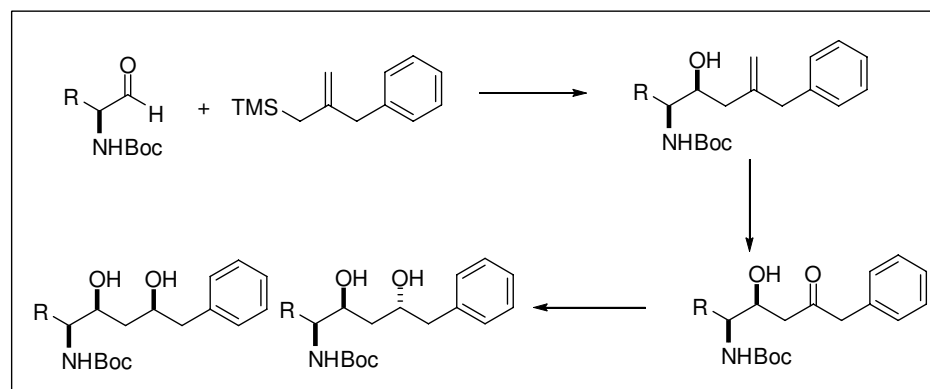


Abstract

SYNTHESIS OF 2-AMINO-3,5-DIOLS. The aminodiols moiety is present in sphingolipids which are an important class of biologically active compounds. These compounds play an important role in the chemistry of cellular membranes, cell growth differentiation and apoptosis. Some of them, like sphingosine and analogues have showed anticancer activity. Therefore procedures to prepare this kind of compounds have been developed by the organic chemists.



In this work we have developed a short and efficient route for the synthesis of 2-amino-3,5-diol derivatives, in order to provide material for further biological studies. Our approach to the 2-amino-3,5-diols involved the coupling of an achiral alilthriclorostannane with α -aminoaldehydes to give the corresponding homoallylic alcohols in good yields and with high levels of diastereoselectivity. Double bond oxidation gave the corresponding β -hydroxyketones in excellent yields. Finally, reduction of the β -hydroxyketones under different conditions gave the desired 2-amino-3,5-diols 1,3-*syn* and 1,3-*anti* in good yields and high diastereoselectivities.



Sumário

Lista de Abreviaturas	xvii
Lista de Tabelas	xix
Lista de Figuras	xxi
Lista de Esquemas	xxiii
1. Introdução	1
1.1. Esfingolipídeos	1
1.2. Métodos para a obtenção de análogos de 3 e 4	6
1.3. Resumo dos resultados anteriores do grupo de pesquisa	12
2. Objetivos	22
3. Resultados e Discussão	22
3.1. Preparação da aliltricloroestanana	23
3.2. Preparação do α -aminoaldeídos	26
3.3. Reações de acoplamento entre alilestananas e aldeídos	34
3.3.1 Determinação da estereoquímica relativa 1,2	40
3.4. Preparação das 3-hidróxi-4- <i>N</i> -Boc-aminocetonas	44
3.5. Redução das β -hidroxicetonas (1,3- <i>syn</i>)	50
3.6. Redução das β -hidroxicetonas (1,3- <i>anti</i>)	53
3.6.1 Determinação da estereoquímica relativa 1,3	55
3.7. Testes biológicos	59
4. Conclusões e Perspectivas	63
5. Parte Experimental	65
5.1. Reagentes e solventes utilizados	65
5.2. Métodos cromatográficos	65

5.3. Métodos espectrométricos	66
5.4. Procedimiento experimental	67
6. Espectros	105

Lista de Abreviaturas

δ : deslocamento químico

ν : número de onda

Ac: acetil

AcOEt: acetato de etila

Anti: descritor de estereoquímica relativa

Bn: benzil

Boc: *tert*-butoxicarbonil

Bu: butil

CCD: cromatografia em camada delgada (TLC)

CSA: ácido ($\pm$)-10-canforsulfônico

DIBAL-H: hidreto de di-*i*-butilalumínio

DMAP: 4-*N,N*-dimetilaminopiridina

DMF: dimetilformamida

DMS: dimetilsulfeto

DMSO: dimetilsulfóxido

E: (entgegen) descritor estereoquímico para alcenos

Et: etil

Et₃N: trietilamina

HOMO: Orbital ocupado de maior energia

HPLC: Cromatografia líquida de alta eficiência

HRMS: Espectro de massas de alta resolução

i-prop: isopropil

IV: infra-vermelho

³*J*: constante de acoplamento a três ligações

L: descritor de aminoácidos referente ao *L*-gliceraldeído

LUMO: Orbital desocupado de menor energia

Me: metil

MTPA-Cl: cloreto de 3,3,3,-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoíla (reagente de Mosher)

NOE: efeito nuclear Overhouser

NOESY: Espectroscopia de efeito nuclear Overhouser

Nu: nucleófilo

Ph: fenil

Ppm: partes por milhão

Re: descritor para faces heterotópicas

R_f: índice de retenção

RMN: ressonância magnética nuclear

Si: descritor para faces heterotópicas

Syn: descritor de estereoquímica relativa

TBDPS: *terc*-butildifenilsilil

TBS: *terc*-butildimetilsilil

TFA: ácido trifluoracético

THF: tetraidrofurano

TMS: trimetilsilil

UV: ultra-violeta

Lista de Tabelas

Tabela 1. Comparação de dados de rotação ótica observados com dados da literatura.	33
Tabela 2. Rendimentos e razões diastereoisométricas dos acoplamentos mostrados no esquema 25.	38
Tabela 3. Constantes de acoplamento.	41
Tabela 4. Resultados da avaliação dos 6 compostos no ensaio celular “wound healing”.	61
Tabela 5. Resultados da avaliação dos compostos promissores no ensaio celular “wound healing”.	62

Lista de Figuras

Figura 1. Esfingosina e diidroesfingosina.	2
Figura 2. Esfingolipídeos na célula. À esquerda uma célula e suas organelas e ao lado onde são produzidos os esfingolipídeos e os processos aos quais estão relacionados.	3
Figura 3. Biossíntese da esfingosina.	4
Figura 4. Fosforilação da esfingosina <i>in vivo</i> .	5
Figura 5. Estrutura dos análogos 3 e 4 e do safingol 5 .	6
Figura 6. Análogos cíclicos da 1-deoxiesfingosina.	10
Figura 7. Dupla diastereosseletividade na reação entre aldeídos quirais e alilsilanos quirais	14
Figura 8. Energia e valores de coeficiente no HOMO para o alilsilano 32 e para a alilestanana 48 .	19
Figura 9. Energia de HOMO para o alilsilano 39 e para a alilestanana 49 .	20
Figura 10. Hiperconjugação da ligação Si–C e C [⊕] .	34
Figura 11. Modelo de Felkin-Ahn de adição à carbonila.	37
Figura 12. Espectro de RMN de ¹ H da oxazolidinona 95 (CDCl ₃).	42
Figura 13. Determinação da estereoquímica relativa – oxazolidinona 95 .	42
Figura 14. Espectro de RMN de ¹ H 2D (NOESY) da oxazolidinona 95 (CDCl ₃).	43
Figura 15. Espectro de RMN de ¹ H 1D (NOE) da oxazolidinona 95 (CDCl ₃).	43

Figura 16. Estrutura da sulfona 105 .	49
Figura 17. Dados espectroscópicos dos acetonídeos 118 e 119 .	56
Figura 18. Dados espectroscópicos do acetonídeo 120 .	57
Figura 19. Interações do tipo hiperconjugativas anoméricas.	58
Figura 20. Fotografia digital de alguns dos ensaios realizados, a 0 e 24 horas, sendo mostrados os ensaios: branco com soro, composto 110 – resultado negativo e composto 88 – resultado positivo.	60

Lista de Esquemas

Esquema 1. Preparação de 3 e 4 via aldol cruzada.	7
Esquema 2. Etapas iniciais da preparação de 3 e 4 .	8
Esquema 3. Preparação de 3 .	9
Esquema 4. Preparação de 4 .	9
Esquema 5. Retrossíntese dos análogos cíclicos da 1-deoxiesfingosina.	10
Esquema 6. Reação entre o alilsilano quiral 32 e o aldeído aquiral 31 .	12
Esquema 7. Reação entre o alilsilano quiral e o aldeído quiral.	13
Esquema 8. Adição de aliltricloroestanana a (<i>R</i>)- <i>N</i> -Boc- α -amino aldeídos.	15
Esquema 9. Adição do alilsilano 32 aos (<i>R</i>)- <i>N</i> -Boc- α -amino aldeídos.	16
Esquema 10. Adição do alilsilano 32 aos (<i>S</i>)- <i>N</i> -Boc- α -amino aldeídos.	16
Esquema 11. Formação das aliltricloroestananas a partir dos respectivos alilsilanos.	17
Esquema 12. Estado de transição do tipo cadeira com participação da aliltricloroestanana intermediária.	20
Esquema 13. Obtenção de amino álcoois vicinais com estereoquímica 1,2- <i>anti</i> , a partir do 1,2- <i>syn</i> .	21
Esquema 14. Preparação da aliltricloroestanana 50 .	23
Esquema 15. Reação de troca Si–Sn entre o alilsilano e SnCl ₄ .	25
Esquema 16. Preparação dos α -aminoaldeídos (<i>S</i>)- 67 , (<i>S</i>)- 68 e (<i>S</i>)- 69 .	26

Esquema 17. Complexação entre o ácido de Lewis, o nitrogênio e o oxigênio da carbonila.	27
Esquema 18. Preparação dos α -aminoaldeídos (<i>S</i>)- 76 e (<i>S</i>)- 77 .	29
Esquema 19. Preparação direta dos α -aminoaldeídos (<i>S</i>)- 67 , (<i>S</i>)- 68 e (<i>S</i>)- 69 .	29
Esquema 20. Preparação do α -aminoaldeído (<i>S</i>)- 81 .	30
Esquema 21. Preparação do α -aminoaldeído (<i>S</i>)- 82 .	31
Esquema 22. Preparação do éster de Mosher do amino álcool (<i>S</i>)- 66 .	32
Esquema 23. Estabilização por hiperconjugação na protodessililação.	35
Esquema 24. Reação de protodessililação.	36
Esquema 25. Preparação dos α -aminoálcoois homoalílicos.	38
Esquema 26. Preparação do álcool homoalílico derivado da serina, protegido com benzil.	39
Esquema 27. Confômero A e estado de transição B presentes nas reações de acoplamento.	39
Esquema 28. Determinação da estereoquímica relativa.	40
Esquema 29. Tentativa de obtenção da β -hidroxicetona 96 .	45
Esquema 30. Tentativa de obtenção de β -hidroxicetona através da ozonólise.	46
Esquema 31. Formação do pirrol na ozonólise do álcool homoalílico 86 .	47
Esquema 32. Preparação das β -hidroxicetonas.	48

Esquema 33. Preparação da β -hidroxicetona derivada da serina.	49
Esquema 34. Metodologias utilizadas na preparação dos aminodióis 110 e 111 .	50
Esquema 35. Obtenção do diol 110 , segundo método de Narasaka.	52
Esquema 36. Preparações dos dióis 112 e 113 .	52
Esquema 37. Preparação dos aminodióis 113 e 114 .	53
Esquema 38. Preparação dos aminodióis 115 e 116 .	54
Esquema 39. Obtenção dos acetonídeos 118 e 119 .	55
Esquema 40. Obtenção do acetonídeo 120 .	56
Esquema 41. Dados de RMN de ^{13}C para acetonídeos 1,3- <i>syn</i> e 1,3- <i>anti</i> .	58

1. Introdução

A unidade aminodiol é encontrada em muitas moléculas naturais e sintéticas que apresentam ampla gama de atividades biológicas como, por exemplo, inibidores do vírus HIV-1, ação antiinflamatória e antitumoral.¹ Mais especificamente, a unidade 2-amino-3,5-diol que é encontrada em esfingolipídeos, moléculas envolvidas em processos de sinalização celular, tem despertado o interesse dos químicos orgânicos sintéticos, pois apresentam atividade inibitória da proteína-cinase C, ativação da caspase e conseqüentemente, atividade antitumoral.² Assim, tendo em vista a grande aplicação de moléculas contendo esta unidade, explica-se o esforço sintético visando a obtenção das mesmas.

1.1. Esfingolipídeos

Conforme citado acima, a porção aminodiol está presente em esfingolipídeos, uma importante classe de compostos biologicamente ativos. Os esfingolipídeos pertencem a uma categoria de lipídeos caracterizados por 3 componentes principais: uma cabeça polar, um resíduo de ácido graxo e uma estrutura chamada de base esfingóide – uma longa cadeia carbônica derivada do *D-eritro*-2-amino-1,3-diol, sendo este, na maioria das vezes, o aminoálcool C₁₈ esfingosina (**1**) que possui uma dupla ligação com geometria *E* (Figura 1). Esta estrutura é chamada de base

¹ (a) Bechtold, C.M.; Patick, A.K.; Alam, M.; Greytok, J.; Tino, J.A.; Chen, P.; Gordon, E.; Ahmad, S.; Barrish, R.; Zahler, R.; Lin, P.F.; Colonno, R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, 39, 374. (b) Gu, K.; Lanrong, B.; Zhao, M.; Wang, C.; Dolan, C.; Kao, M.C.; Tok, J.B.-H.; Peng, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 1339.

² (a) Hannun, Y.A.; Loomis, C.R.; Merrill Jr., A.H.; Bell, R.M. *J. Biol. Chem.* **1986**, 261, 12604. (b) Hung, W.-C.; Chang, H.-C.; Chuang, L.-Y. *Biochem. J.* **1999**, 338, 161. (c) Merrill Jr., A.H.; Sereni, A.M.; Stevens, V.L.; Hannun, Y.A.; Bell, R.M.; Kinkade Jr., J.M. *J. Biol. Chem.* **1986**, 261, 12610.

devido à presença do grupo amino ($-\text{NH}_2$) que, em solução aquosa, pode ser convertido no respectivo íon amônio.

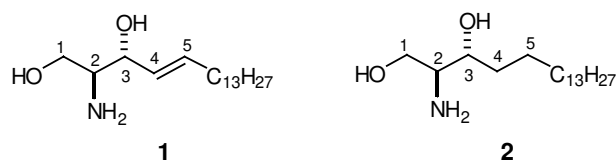


Figura 1. Esfingosina e diidroesfingosina.

A esfingosina foi o primeiro membro desta classe a ser descoberto e, juntamente com a diidroesfingosina (2), são os dois esfingolípídeos mais abundantes nos mamíferos (Figura 1).³ Quando se tem um resíduo de ácido graxo acoplado à estrutura da esfingosina através de uma ligação amídica temos uma ceramida, que ocorre somente em pequenas quantidades nos tecidos vegetais e animais, sendo porém, precursora dos esfingolípídeos mais abundantes como esfingomielina, glicosfingolípídeos e gangliosídeos. Os vários tipos de esfingolípídeos são classificados de acordo com o grupo polar que está conectado à base esfingóide e têm um papel importante na sinalização e no reconhecimento celular (Figura 2). Eles são componentes essenciais das membranas celulares e estão relacionados a processos como crescimento, diferenciação celular e apoptose, sendo por isso considerados potenciais compostos com atividade antitumoral.⁴

³ (a) Bioquímica, 3^a ed.; Voet, D.; Voet, J.G. Artmed Editora; Porto Alegre, 2006. (b) Shayman, J.A. *Kidney Int.* **2000**, 58, 11. (c) Hannun, Y.A.; Obeid, L.M. *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 25847. (d) Smith, W.L.; Merrill Jr., A.H. *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 25841.

⁴ (a) Wiseman, J.M.; McDonald, F.E.; Liotta, D.C. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3155. (b) Dougherty, A.M.; McDonald, F.E.; Liotta, D.C.; Moody, S.J.; Pallas, D.C.; Pack, C.D.; Merrill Jr., A.H. *Org. Lett.* **2006**, 8, 649.

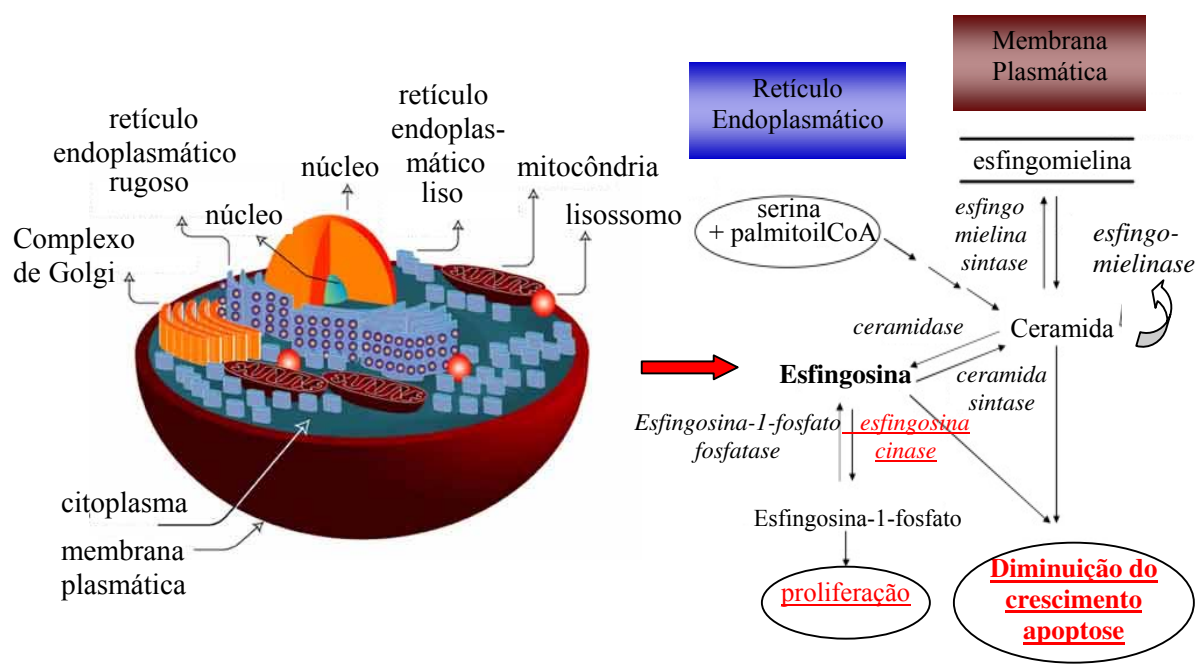


Figura 2. Esfingolípídeos na célula. À esquerda uma célula e suas organelas e ao lado onde são produzidos os esfingolípídeos e os processos aos quais estão relacionados.⁵

A esfingosina é biossintetizada no retículo endoplasmático, tendo início com a condensação da coenzima palmitoil-CoA e o aminoácido serina, que resulta na desidroesfingosina (Figura 3). Após descarboxilação, esta molécula é então reduzida pelo NADPH a diidroesfingosina, que é finalmente oxidada pelo FAD a esfingosina (Figura 3).

⁵ Adaptado de http://www.cancerwatch.org/glossary/glossary_5.cfm e <http://arthritis-research.com/content/8/4/R89>

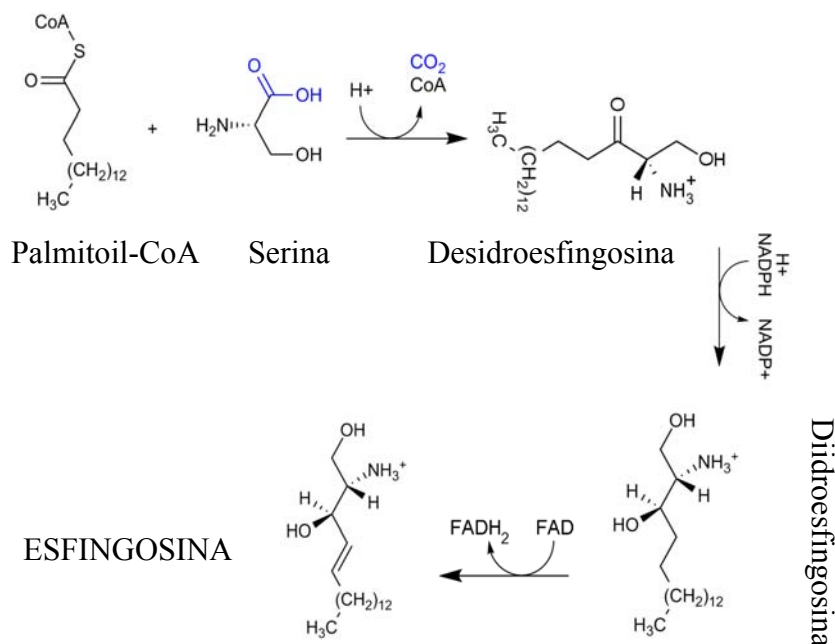


Figura 3. Biossíntese da esfingosina.⁶

Os alvos dos esfingolípídeos nas células são muitos, incluindo mecanismos de sinalização intracelular envolvendo a proteína-cinase C, fosfoinositol-3-cinase e outras proteínas regulatórias do ciclo celular. A esfingosina, por exemplo, mostrou atividade inibitória da proteína-cinase C, da qual dependem mecanismos de proliferação celular e ativação de mecanismos da caspase para a apoptose.²

Existem esfingolípídeos de origem animal e vegetal e, enquanto esfingolípídeos do leite inibem o câncer de cólon em ratos, não se encontram muitos estudos a respeito da atividade de esfingolípídeos de origem vegetal.⁷ Glicosfingolípídeos e outros derivados da esfingosina podem ser isolados de fontes marinhas como estrela-do-mar, esponjas e corais. Recentemente, um cerebrosideo isolado da estrela-do-mar do gênero *Oreaster* apresentou atividade

⁶ <http://pt.wikipedia.org/wiki/Esfingosina>

⁷ Symolon, H.; Schmelz, E.M.; Dillehay, D.L.; Merrill Jr., A.H. *J. Nutr.* **2004**, *134*, 1157.

citotóxica em células leucêmicas (L1210).⁸ Portanto, a atividade antitumoral da esfingosina e outros esfingolipídeos tem sido mostrada tanto em cultura de células quanto *in vivo*. Porém, *in vivo* ocorre a fosforilação da hidroxila primária da esfingosina pela enzima esfingosina-cinase que está presente no citosol e no retículo endoplasmático formando a esfingosina-1-fosfato que exibe atividade pró-mitótica e anti-apoptótica (Figura 4). Assim como a esfingosina, a esfingosina-1-fosfato é um importante mensageiro celular, com atuação intra e intercelular, porém possui ação contrária a esfingosina, levando a proliferação celular.

Existem duas esfingosina-cinases, esfingosina-cinase 1 (SphK1) e 2 (SphK2). A SphK1 é encontrada no citosol de células de eucariotos e migra para a membrana plasmática sob ativação, já a SphK2 se encontra no núcleo.⁹

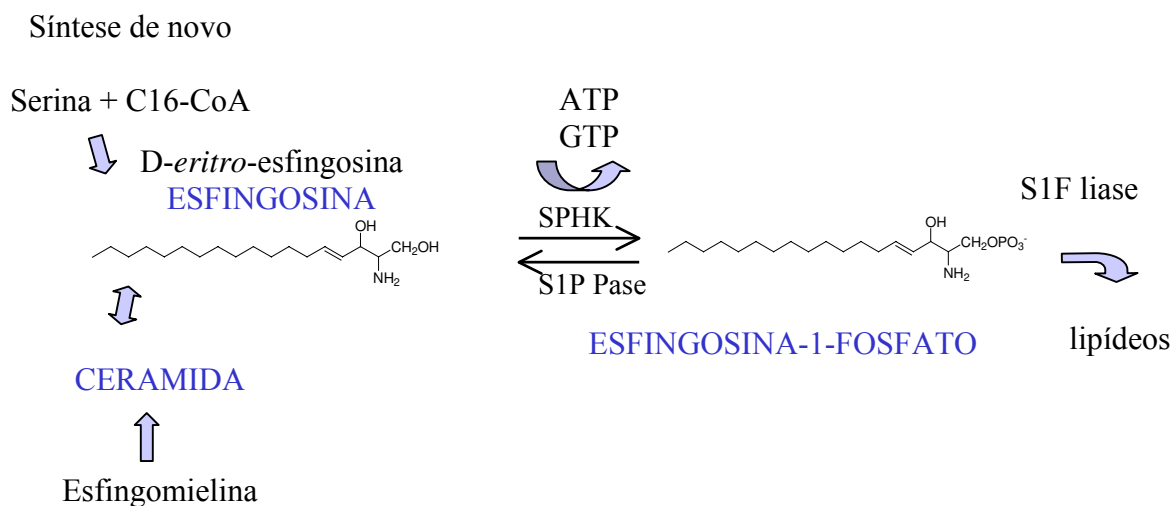


Figura 4. Fosforilação da esfingosina *in vivo*.¹⁰

⁸ Costantino, V.; Rosa, C.; Fattorusso, E.; Imperatore, C.; Mangoni, A.; Irace, C.; Maffettone, C.; Capasso, D.; Malorni, L.; Palumbo, R.; Pedone, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5277.

⁹ Billich, A.; Bornancin, F.; Mechtcheriakova, D.; Natt, F.; Huesken, D.; Baumruker, T. *Cell. Signal.* **2005**, 17, 1203.

¹⁰ Adaptado de <http://www.answers.com/topic/sphingosine-kinase>

Alguns estudos conduziram a análogos da esfingosina, chamados 1-deoxi-5-hidroxi-esfingosina, como **3** e **4**, que apresentam a hidroxila primária da esfingosina movida para a posição C5 para manter a mesma lipofilicidade e diminuir a possibilidade de fosforilação dos grupos hidroxilas (Figura 5). Entretanto, estes análogos apresentam a estereoquímica 1,2-*syn* similar ao safingol (**5**), cuja atividade antitumoral também vem sendo estudada e mostrou ser menos reativo com a esfingosina-cinase em relação à hidroxila primária, provavelmente devido a diferente estereoquímica relativa 1,2.⁴

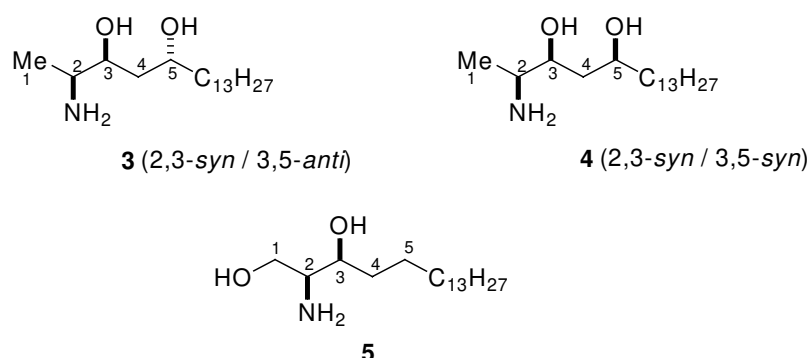
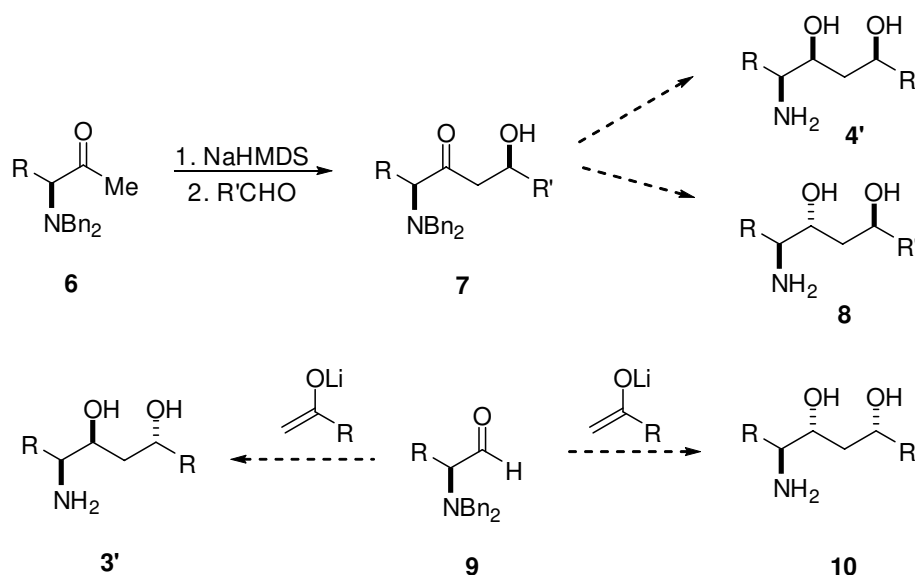


Figura 5. Estrutura dos análogos **3** e **4** e do safingol **5**.

1.2. Métodos para a obtenção de análogos de **3** e **4**

Aminodióis do tipo **3** e **4** são geralmente preparados via uma reação aldol cruzada de aldeídos com enolatos cinéticos derivados de α -aminometilcetonas provenientes da alanina ou fenilalanina (Esquema 1).¹¹

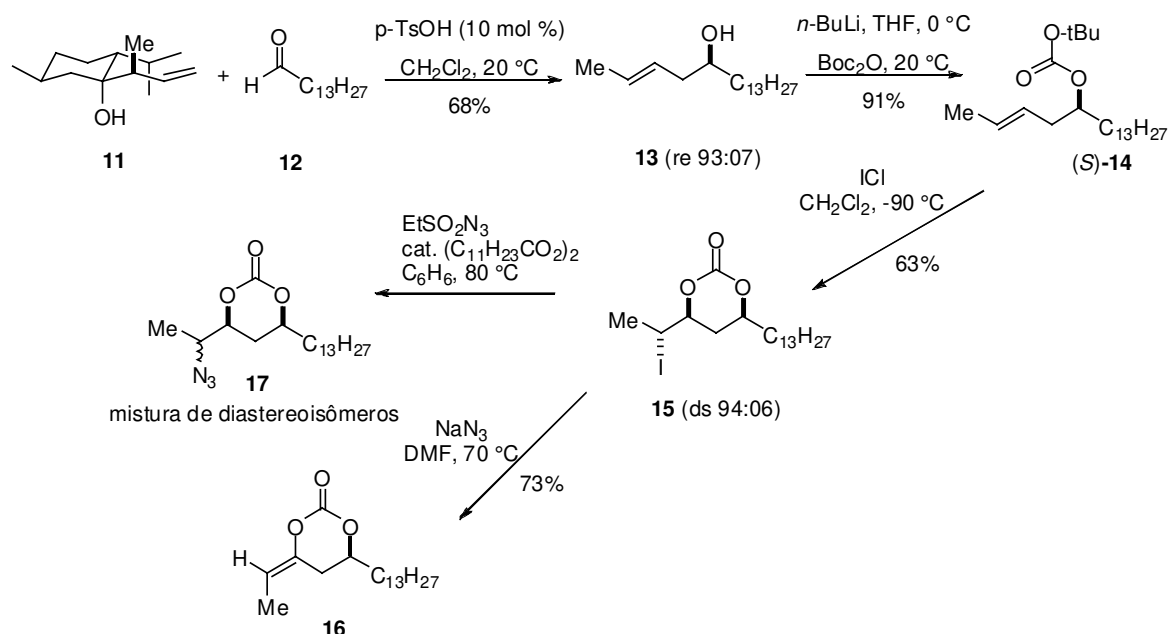
¹¹ Menaldino, D.S.; Bushnev, A.; Sun, A.; Liotta, D.C.; Symolon, H.; Desai, K.; Dilehay, D.L.; Peng, Q.; Wang, E.; Allegood, J.; Trotman-Pruett, S.; Sullards, M.C.; Merrill Jr., A.H. *Pharmacol. Res.* **2003**, 47, 373.



Esquema 1. Preparação de **3** e **4** via aldol cruzada.¹¹

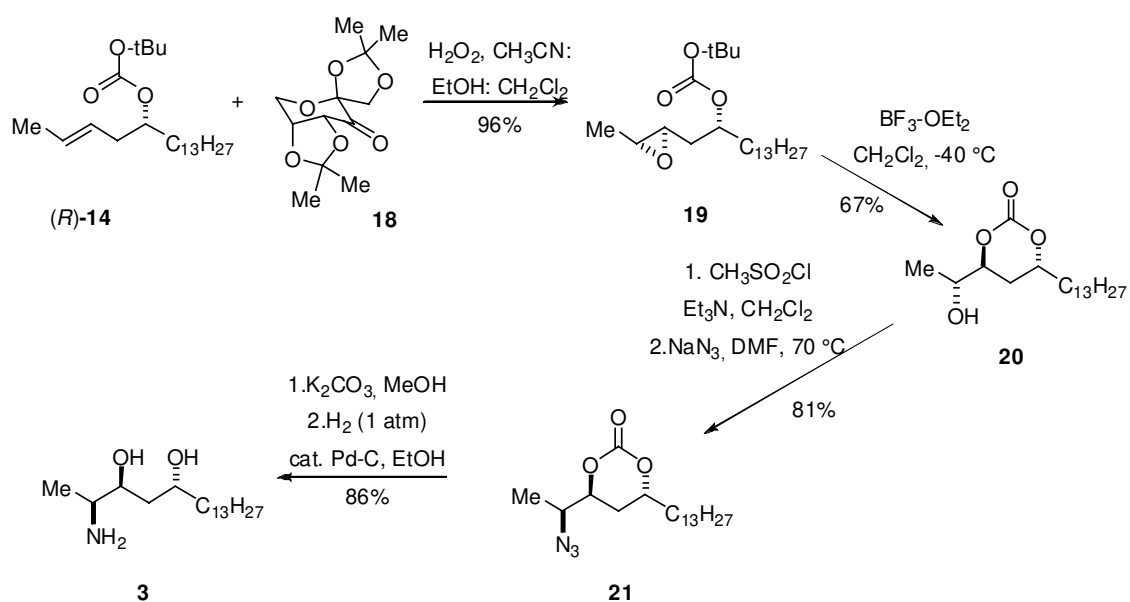
Recentemente, McDonald e colaboradores^{4a} desenvolveram uma rota alternativa para preparação de tais compostos envolvendo a preparação do álcool homoalílico linear **13** (Esquema 2). Porém, foi necessário alterar a proposta inicial devido a problemas na etapa de tentativa de substituição de **15** com nucleófilos azida, obtendo apenas o produto de eliminação **16** e traços do produto esperado **17** (Esquema 2).

O álcool homoalílico **13** foi preparado através de uma transferência enantiosseletiva entre o crotil-mentol **11** e o tetradecanal **12** catalisada por ácido, sendo que o enantiômero de **13** é facilmente preparado a partir do enantiômero de **11**. Em seguida, após proteção da hidroxila com Boc, a idéia inicial era converter o carbonato (*S*)-**14** no iodocarbonato **15**, que após ser submetido a substituição nucleofílica com azida forneceria o azidocarbonato **17**. Porém, esta substituição com azida foi testada sob várias condições e forneceu apenas o produto de eliminação **16** e traços de **17**.

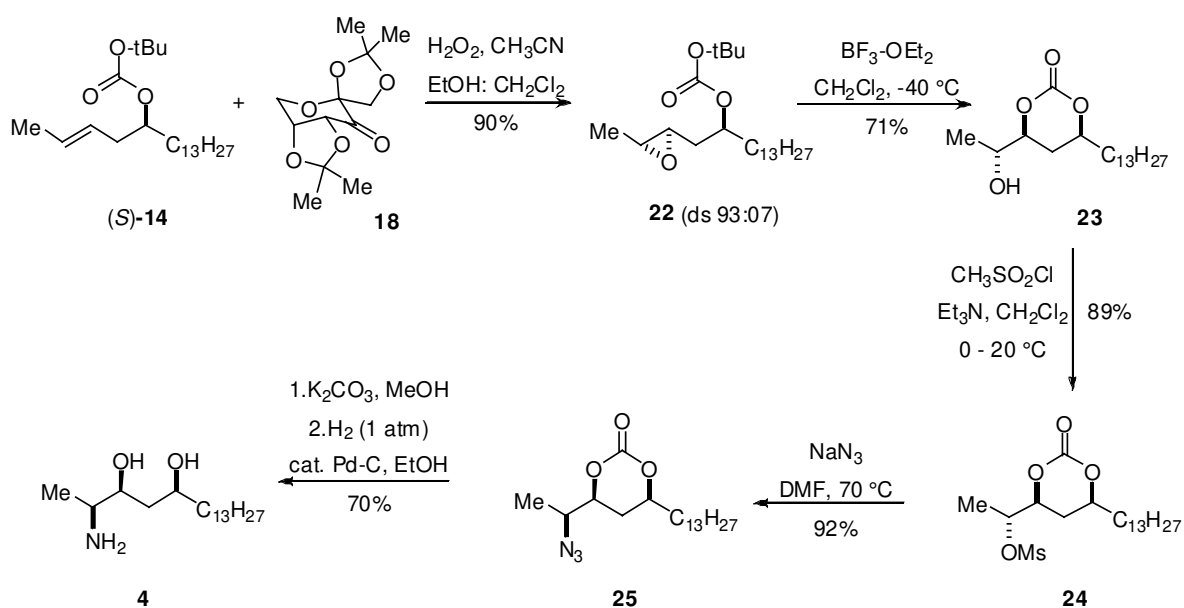


Esquema 2. Etapas iniciais da preparação de **3** e **4**.^{4a}

A solução encontrada para favorecer a substituição em relação à eliminação foi alterar o grupo de saída em **15**. Assim, o carbonato (*R*)-**14** foi submetido a uma epoxidação enantiosseletiva de Shi, catalisada pela cetona **18** seguido de uma abertura intramolecular do epóxido promovida por $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$. Por fim, o carbonato cíclico **20** foi transformado no mesilato que foi submetido à substituição com azida de sódio levando à formação do azidocarbonato **21** que após metanólise e hidrogenação catalítica forneceu o aminodiol **3** desejado (Esquema 3).

Esquema 3. Preparação de **3**.^{4a}

A mesma seqüência reacional aplicada para o carbonato (*S*)-**14** conduziu ao aminodiol **4** (Esquema 4).

Esquema 4. Preparação de **4**.^{4a}

Após modificação na rota, foi possível obter **3** e **4** em 6 e 7 etapas respectivamente, com rendimento total em torno de 40-45% (Esquemas 3 e 4).

Portanto, os autores apresentaram uma rota robusta e seletiva para a preparação da subunidade 2-amino-3,5-diol. Porém, a questão da substituição versus eliminação apresentada no Esquema 2 não foi estudada nem discutida.

Em um trabalho posterior, McDonald e colaboradores descreveram a síntese de análogos cíclicos da 1-deoxiesfingosina e estudos biológicos de tais compostos.^{4b} Foram preparados os compostos **26-28** e seus enantiômeros (Figura 6) a partir do diidropirrol **29** obtido através de metátese de fechamento de anel da dialilamina **30** com o catalisador de Hoveyda (Esquema 5).

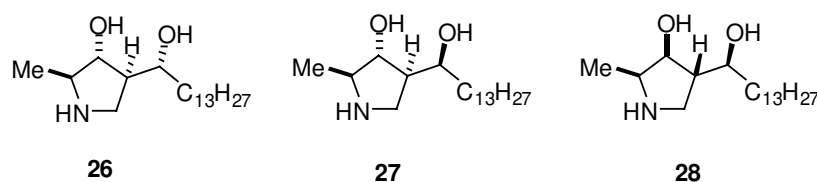
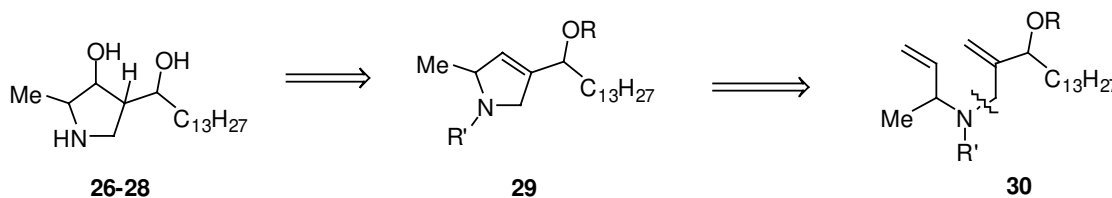


Figura 6. Análogos cíclicos da 1-deoxiesfingosina.^{4b}



Esquema 5. Retrossíntese dos análogos cíclicos da 1-deoxiesfingosina.^{4b}

Depois de preparados estes compostos em cerca de 7 etapas com rendimento total de ~9 %, foi avaliada a citotoxicidade dos mesmos em células humanas cancerosas de próstata e cólon (DU-145 e HT-29 respectivamente). O composto **27** e o correspondente enantiômero exibiram o mesmo nível de citotoxicidade que os

compostos **3** e **4** citados anteriormente contra células DU-145, enquanto que contra as células HT-29, os compostos **27** e **28** e os respectivos enantiômeros apresentaram uma maior citotoxicidade em comparação com a esfingosina (**1**). Estes resultados são concordantes com o que foi observado por Menaldino e colaboradores¹¹ que mostraram que compostos do tipo **3** e **4** são citotóxicos e inibem o crescimento celular em concentrações 10 vezes menores que a esfingosina e que são 50 vezes mais potentes que a respectiva *N*-acilceramida em linhagens celulares DU-145 e HT-29, comprovando assim que a modificação feita para pirrolidinodióis cíclicos (**26-28**) para minimizar a *N*-acilação foi eficiente.

Neste último caso, onde além de apresentar a rota sintética foram feitos estudos biológicos, a avaliação da citotoxicidade dos compostos é feita através de medidas de densidade ótica a 450 nm, utilizando um sal de tetrazólio (reagente WST-1).^{4b,12}

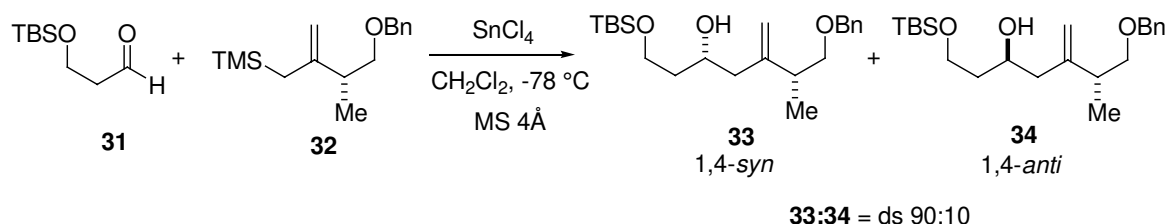
Em outros trabalhos que relatam estudos biológicos com esfingolipídeos e derivados, por exemplo, estudos que investigaram a inibição da proteína-cinase C ou ativação da caspase, os testes feitos utilizam outras técnicas como espectrofotometria, microscopia de fluorescência e marcação isotópica.^{2a,b}

Assim, tendo em vista a importância deste tipo de moléculas e alguns problemas encontrados nas rotas sintéticas já existentes para a obtenção dos mesmos, este trabalho visou o desenvolvimento de uma rota curta e eficiente para a síntese de derivados de 2-amino-3,5-dióis, análogos de **3** e **4**.

¹² (a) Oritani, T.; Fukuhara, N.; Okajima, T.; Kitamura, F.; Osaka, T. *Inorg. Chim. Acta* **2004**, 357, 436. (b) Hannun, Y.A.; Loomis, C.R.; Bell, R.M. *J. Biol. Chem.* **1985**, 260, 10039. (c) Abbas, H.K.; Tanaka, T.; Shier, W.T. *Phytochemistry* **1995**, 40, 1681.

1.3. Resumo dos resultados anteriores do grupo de pesquisa

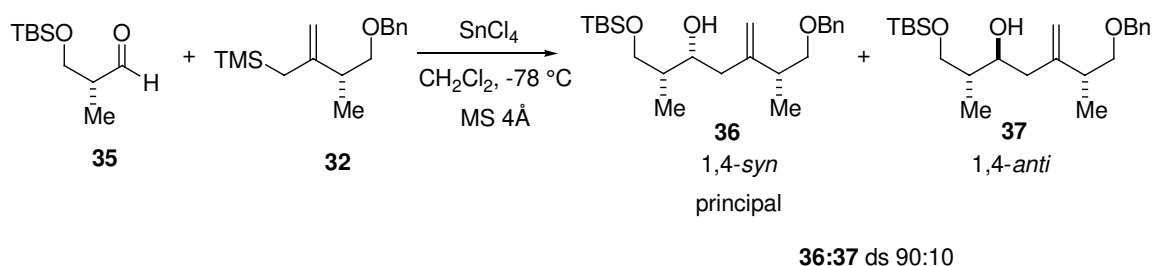
A síntese de derivados 2-amino-3,5-dióis desenvolvida neste trabalho teve como etapa chave o acoplamento entre α -aminoaldeídos e uma aliltricloroestanana aquiral, salientando que a química de alilestananas/alilsilanos é bastante desenvolvida em nosso grupo de pesquisa. Este ramo de atividade teve início com reações de adição do alilsilano quiral **32** ao aldeído aquiral **31** sob duas condições distintas: agitando uma solução do aldeído e SnCl_4 a -78°C por cinco minutos seguida da adição do alilsilano; ou agitando uma solução do alilsilano e SnCl_4 a -78°C seguida da adição do aldeído (Esquema 6).¹³ Os resultados obtidos mostraram bons rendimentos e a melhor diastereosseletividade observada foi de aproximadamente 90:10, favorecendo o aduto 1,4-*syn*, utilizando a segunda condição, na qual há formação de uma aliltricloroestanana intermediária.



Esquema 6. Reação entre o alilsilano quiral **32** e o aldeído aquiral **31**.

Nas mesmas condições citadas foi feita a reação do mesmo alilsilano **32** com o aldeído quiral **35** fornecendo novamente o aduto 1,4-*syn* (adição Felkin) como produto principal (Esquema 7).

¹³ (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* – IQ – UNICAMP – Agosto/1998 – orientador: Luiz Carlos Dias.



Esquema 7. Reação entre o alilsilano quiral e o aldeído quiral.

Os resultados obtidos mostraram ainda que a relação 1,4-*syn* observada independe da configuração absoluta dos aldeídos, dado que o aldeído enantiômero de **35** também foi estudado e forneceu o mesmo nível de seletividade favorecendo o isômero 1,4-*syn*. Um elemento chave na diastereosseletividade facial é a formação de um intermediário cíclico aliltricloroestananano, após a troca Si–Sn entre o alilsilano e o SnCl_4 . A preferência do grupo alquil no aldeído é ocupar a posição pseudo-equatorial no estado de transição controlando a seletividade facial do aldeído, assim os aldeídos (*R*) reagem pela face *Re* formando o par *matched*^{14,15} e os aldeídos (*S*) também reagem pela face *Re* formando o par *mismatched*. Esta preferência facial no aldeído favorece a estereoquímica relativa 1,4-*syn* no produto de adição formado, independente então, da configuração absoluta do aldeído (Figura 7).¹³

¹⁴ Os termos *matched* e *mismatched* foram propostos por Masamune para caracterizar a situação onde os dois fragmentos que estão sendo unidos apresentam o mesmo senso de indução na formação do novo centro quiral ou induções opostas, respectivamente (ref. 15).

¹⁵ Masamune, S.; Choy, W.; Peterson, J.S.; Sita, L.R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 1.

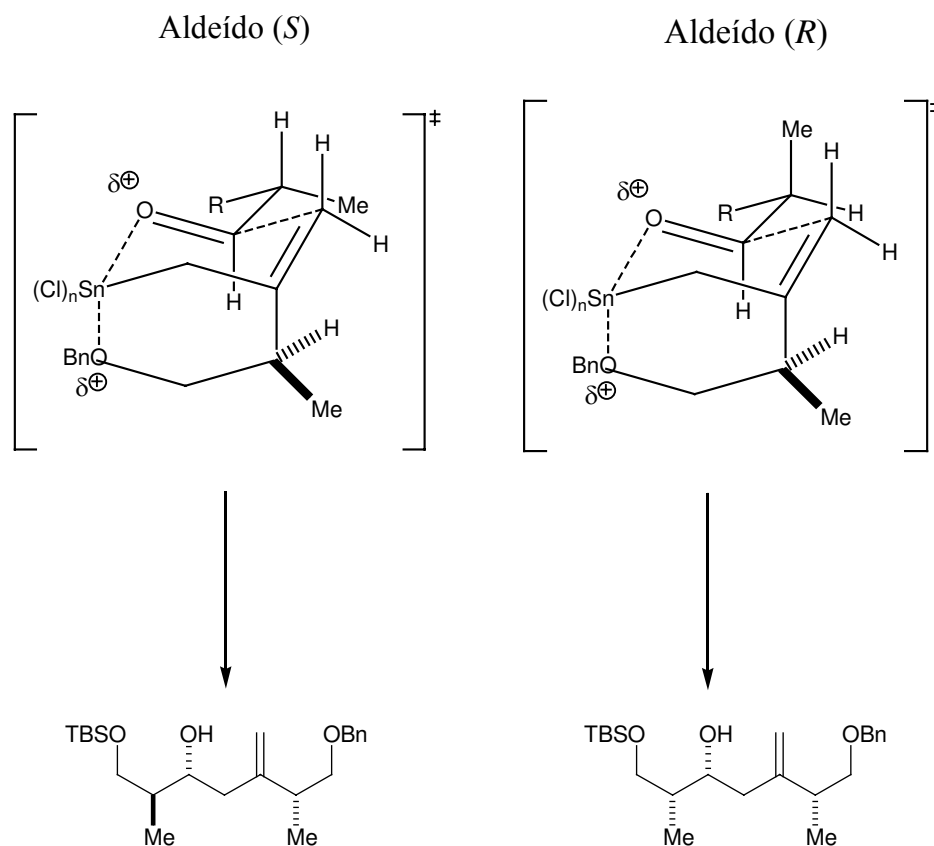
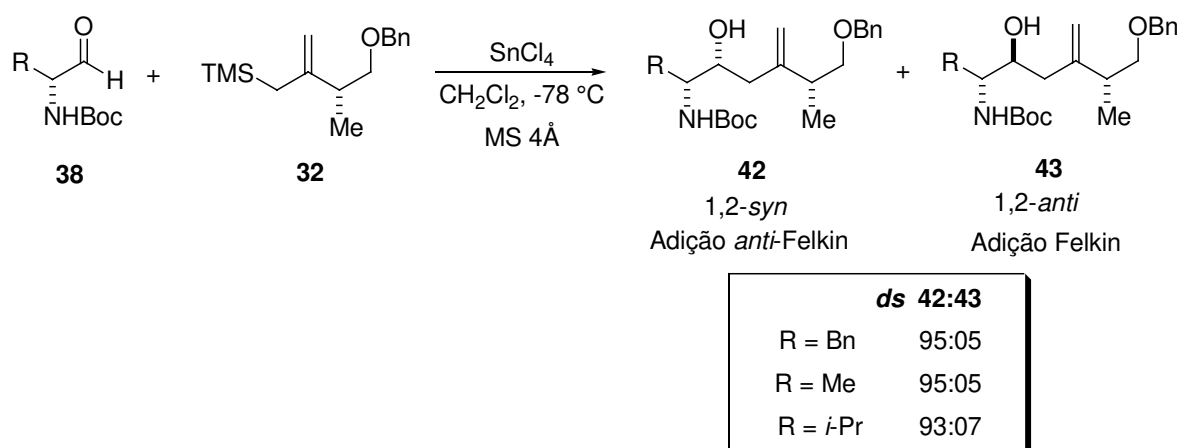


Figura 7. Dupla diastereosseletividade na reação entre aldeídos quirais e alilsilanos quirais.

Em seguida, o grupo passou a estudar a obtenção de amino álcoois vicinais utilizando a metodologia descrita no Esquema 8.^{16,17} Foi verificado, então, que a adição do alilsilano aquiral **39** a *N*-Boc- α -amino aldeídos na presença de SnCl₄ em CH₂Cl₂ a -78 °C forneceu álcoois homoalílicos com estereoquímica relativa 1,2-*syn*, que são intermediários em potencial para a síntese de peptídeos hidroxietilênicos isósteros.

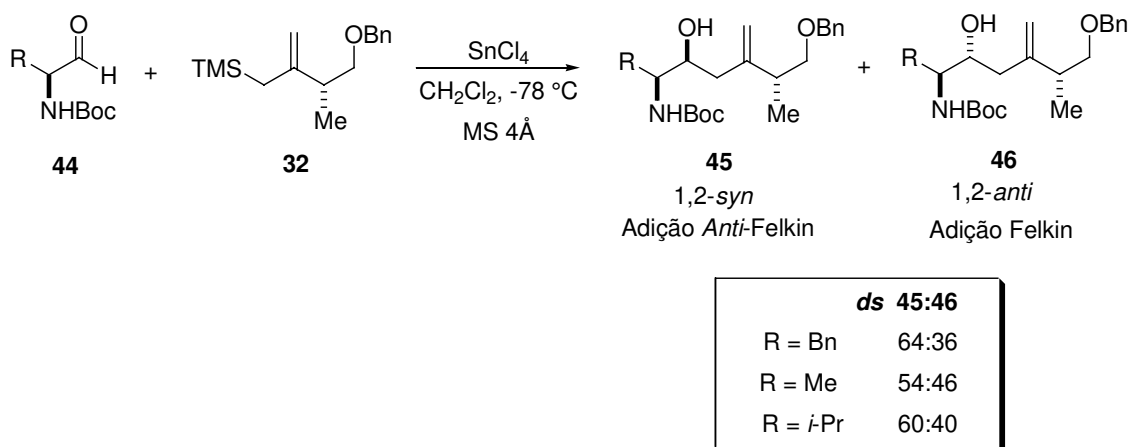
¹⁶ (a) Ferreira, E. Dissertação de Mestrado: *Adição de Aliltricloroestananas a Aldeídos Dipeptídicos* – IQ – UNICAMP – Novembro/2001 – orientador: Luiz Carlos Dias. (b) Dias, L.C.; dos Santos, D.R.; Steil, L.J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6861. (c) Dias, L.C.; Steil, L.J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8835.

¹⁷ (a) Meira, P.R.R. Dissertação de Mestrado: *Adição de Alilsilanos a Aldeídos Derivados de α -aminoácidos Quirais* – IQ – UNICAMP – Junho/1999 – orientador: Luiz Carlos Dias. (b) Dias, L.C.; Meira, P.R.R. *Synlett* **2000**, 1, 37.



Esquema 9. Adição do alilsilano **32** aos (*R*)-*N*-Boc- α -amino aldeídos.

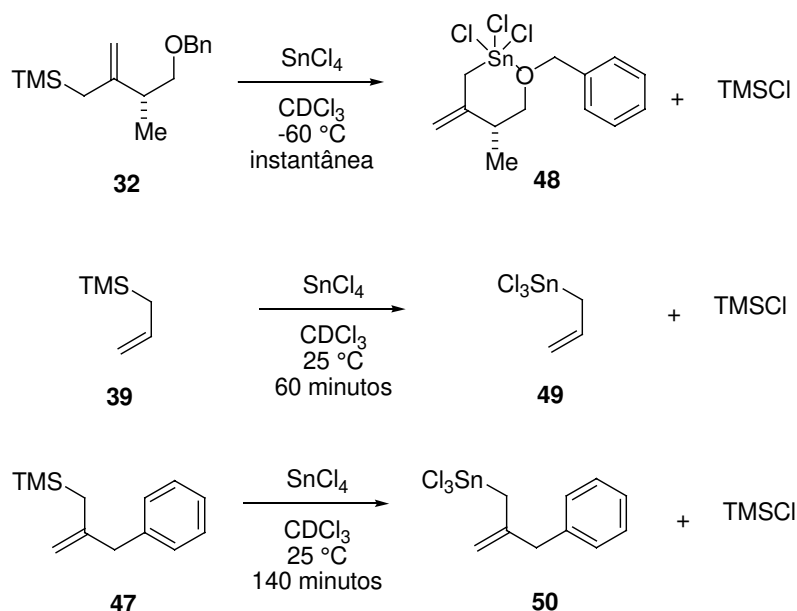
Por fim, foram investigadas as mesmas reações com os enantiômeros destes aldeídos ((*S*)-*N*-Boc- α -amino aldeídos), provenientes de aminoácidos proteinogênicos (Esquema 10). Estes aldeídos têm preferência pelo ataque na face *Si* e quando se utilizou o alilsilano **32** quiral na adição, que tem preferência pela face *Re*, observou-se um exemplo de adição *mismatched*.¹⁷ Portanto, a diastereosseletividade depende da configuração absoluta dos aldeídos e dos alilsilanos.



Esquema 10. Adição do alilsilano **32** aos (*S*)-*N*-Boc- α -amino aldeídos.

A estereoquímica observada nas reações de adição de alilsilano quiral a α -amino aldeídos é consistente com um mecanismo de troca Si–Sn entre alilsilanos e o ácido de Lewis (SnCl_4) para levar a formação de um intermediário aliltricloroestanho que é estabilizado pela interação estanho-oxigênio. Este intermediário reage com os aldeídos via um estado de transição cíclico de seis membros do tipo cadeira.

A participação de aliltricloroestananas intermediárias foi comprovada por estudos de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{119}Sn .¹⁹ Para este estudo foram preparados os alilsilanos **32** e **47** e também se utilizou o alilsilano **39**, disponível comercialmente (Esquema 11).



Esquema 11. Formação das aliltricloroestananas a partir dos respectivos alilsilanos.¹⁹

¹⁹ Dias, L.C.; Meira, P.R.R.; Ferreira, E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1335.

Verificou-se que para o alilsilano **32**, a troca Si–Sn foi instantânea a 25 °C e a –60 °C, observando-se a formação de uma solução homogênea amarelada, não ocorrendo precipitação.

O espectro de RMN de ^1H desta solução, nas temperaturas citadas acima mostrou a formação de TMSCl e o completo consumo do alilsilano **32**. Os sinais de ressonância dos hidrogênios metilênicos α ao silício desapareceram e dois novos sinais apareceram em 3,20 e 3,36 ppm, além de observar também a desproteção da maioria dos sinais dos hidrogênios de **48**, quando comparados com os sinais para o alilsilano **32**. Acreditamos que esta desproteção ocorra como resultado da coordenação interna do oxigênio com o estanho, como mostrado no Esquema 11. O espectro de ^{13}C também mostrou uma desproteção no carbono que estava ligado ao silício após a reação com SnCl_4 . O espectro de ^{119}Sn apresentou dois sinais, em –156 ppm referente ao SnCl_4 e em –187 ppm referente ao estanho no composto **48**.

Para o alilsilano **47**, a troca Si–Sn é completa depois de 60 minutos a temperatura ambiente, enquanto que para o alilsilano **39** a reação se completa depois de 140 minutos. Estas reações são dependentes da concentração de alilsilano, sendo mais rápidas para maiores concentrações.

Avaliando os espectros de RMN ^1H destes compostos observa-se que para os alilsilanos **39** e **47**, os hidrogênios metilênicos α ao silício aparecem em 1,43 e 1,53 ppm respectivamente, enquanto que nas alilestananas **49** e **50**, estes hidrogênios aparecem em 3,22 e 3,08 ppm, respectivamente. O deslocamento químico do Sn foi de –27 ppm para ambas as estananas.¹⁹

Alguns resultados interessantes também foram obtidos quando se calculou as energias de HOMO/LUMO e os coeficientes no HOMO para os alilsilanos **32** e **39** e para as alilestananas **48** e **49** (Figuras 8 e 9).¹⁸

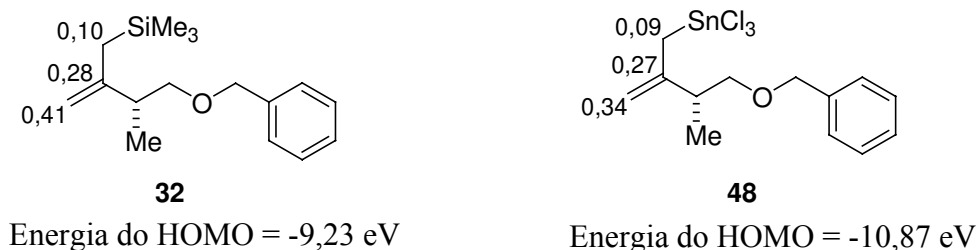


Figura 8. Energia e valores de coeficiente no HOMO para o alilsilano **32** e para a alilestanana **48**.

A menor energia do HOMO e menores valores de coeficientes para a aliltricloroestanana **48**, mostram o efeito retirador de elétrons do grupo SnCl₃. Desta forma, a estereosseletividade das reações de acoplamento entre o alilsilano e os aldeídos deve-se a interação dos aminoaldeídos com a nova espécie formada, a aliltricloroestanana, confirmando o que já havia sido citado anteriormente. 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 quelação intramolecular, a alilestanana **48** deixa uma das faces mais impedidas sendo o elemento determinante para a diastereosseletividade observada.

Os cálculos de energia de HOMO para o alilsilano **39** e para a alilestanana **49** (Figura 9), também mostraram que o alilsilano possui HOMO de energia ligeiramente mais alta que a alilestanana **49**, fato que também deve ser observado para o alilsilano **47** e para a alilestanana **50**.

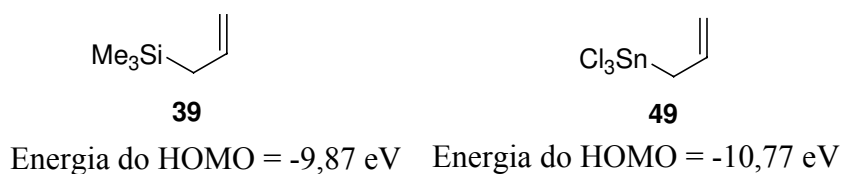
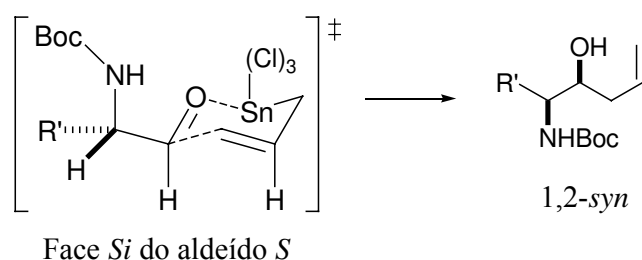


Figura 9. Energia de HOMO para o alilsilano **39** e para a alilestanana **49**.

A maior reatividade das aliltricloroestananas em relação aos respectivos alilsilanos se deve a formação de um estado de transição cíclico onde o átomo de estanho deficiente de elétrons funciona como um ácido de Lewis, quelando com o oxigênio do aldeído, diminuindo a energia do LUMO e permitindo que a reação de acoplamento ocorra.

Assim, após a troca Si–Sn, ocorre a formação de um intermediário aliltricloroestanana que então reage com o aldeído através de um estado de transição do tipo Zimmerman-Traxler²⁰, que explica a seletividade observada nas reações de acoplamento destes alilsilanos com os *N*-Boc- α -amino aldeídos (Esquema 12).¹⁷

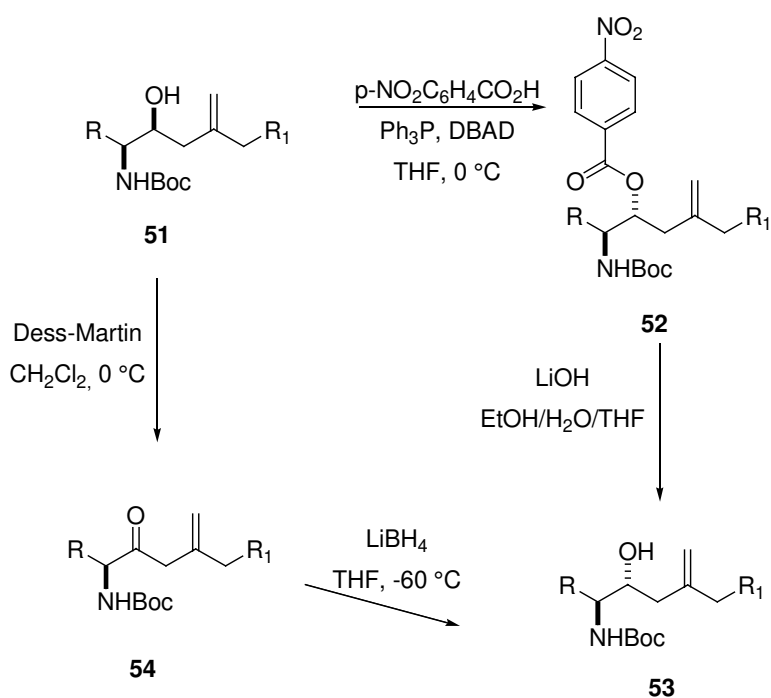


Esquema 12. Estado de transição do tipo cadeira com participação da aliltricloroestanana intermediária.¹⁷

²⁰ Zimmerman, H.E.; Traxler, M.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 79, 1920.

As melhores seletividades são observadas para grupos R' mais volumosos no aldeído, sendo que este grupo prefere ocupar uma posição pseudo-equatorial no estado de transição favorecendo a aproximação análoga a *anti*-Felkin.

Finalmente, é importante salientar que 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 da molécula alvo. Por exemplo, resultados anteriores de nosso grupo mostraram que amino álcoois vicinais com estereoquímica 1,2-*anti* podem ser obtidos a partir do correspondente 1,2-*syn* através da inversão de Mitsunobu ou através de uma oxidação de Dess-Martin seguida de uma redução seletiva com LiBH₄ (Esquema 13).²¹



Esquema 13. Obtenção de amino álcoois vicinais com estereoquímica 1,2-*anti*, a partir do 1,2-*syn*.²¹

²¹ (a) Dias, L.C.; Diaz, G.; Ferreira, A.A.; Meira, P.R.R.; Ferreira, E. *Synthesis* **2003**, 4, 603. (b) Hoffman, R.V.; Maslouh, N.; -Lee, F.C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1045.

Por fim, como amino álcoois vicinais representam um componente estrutural bastante comum em um vasto grupo de moléculas naturais e sintéticas e a estereoquímica relativa e absoluta das funções amino e álcool é muito importante quando se trata de atividade biológica, uma questão chave neste ramo de pesquisa é a preparação de compostos enantiomericamente puros.²² Isto pode ser alcançado ou partindo-se de materiais enantiomericamente puros, utilizando-se catálise quiral ou reagentes quirais em quantidades estequiométricas, mas obviamente existem numerosas rotas para preparação de amino álcoois vicinais. Aqui foram apresentadas apenas algumas rotas já utilizadas pelo grupo de pesquisa.

2. Objetivos

O objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento de uma rota curta e eficiente para a preparação de derivados 2-amino-3,5-dióis análogos a **3** e **4**, e fornecer material para estudos biológicos.

3. Resultados e Discussão

A metodologia aqui proposta envolveu uma reação de acoplamento entre aminoaldeídos derivados de aminoácidos proteinogênicos e uma aliltricloroestana gerada a partir de um alilsilano aquiral na presença de SnCl₄, sendo que a seletividade de tais reações já havia sido discutida e estudada em trabalhos anteriores do grupo de pesquisa.¹⁶⁻¹⁹

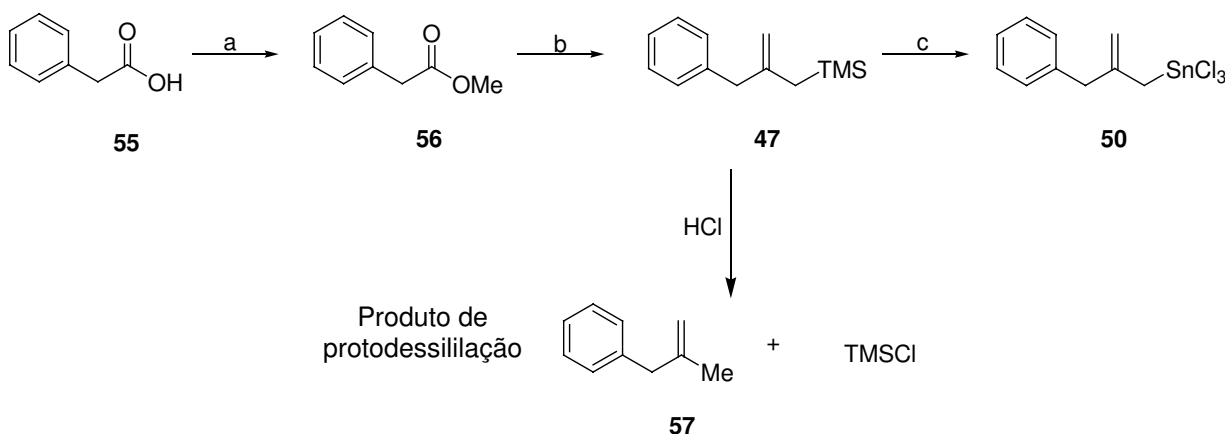
²² Bergmeier, S.C. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2561.

Na sequência, o trabalho foi pautado no desenvolvimento de uma metodologia para a obtenção de β -hidroxi- γ -aminocetonas a partir dos correspondentes álcoois homoalílicos preparados anteriormente.

Por fim, nos detemos na investigação de metodologias de redução diastereosseletiva das aminocetonas preparadas com o objetivo de preparar 2-amino-3,5-dióis com estereoquímica relativa 1,3-*syn* e 1,3-*anti* para posterior avaliação da atividade biológica de tais compostos.

3.1. Preparação da aliltricloroestanana

O éster **56** foi obtido em 80% de rendimento, através do tratamento do ácido fenilacético (**55**) com MeOH, na presença de HCl, gerado *in situ* pela adição de quantidades catalíticas de cloreto de acetila ao metanol, sendo o produto purificado por destilação a vácuo (Esquema 14).²³



a. CH_3COCl , MeOH, 25 °C, 80%.

b. i. CeCl_3 , $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$, THF, -78 °C, 1h, t.a., 18h; ii. resina Amberlist 15®, hexano, 25 °C, 3h, 88% (2 etapas).

c. SnCl_4 , CH_2Cl_2 , 0 °C, 2h.

Esquema 14. Preparação da aliltricloroestanana **50**.

²³ Stevens, R.V.; Beaulieu, N.; Chan, W.H.; Daniewski, A.R.; Takeda, T.; Waldner, A.; Williard, P.G.; Zutter, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1039.

O alilsilano **47** foi preparado, de acordo com o método descrito por Narayanan e Bunnelle²⁴ com pequenas modificações, a partir de tratamento do éster **56** com cloreto de trimetilsililmagnésio na presença de CeCl_3 anidro (Esquema 14).^{18,25} Narayanan e Bunnelle utilizam grande quantidade de ácido clorídrico (50 equivalentes) no lugar da solução aquosa saturada de cloreto de amônio no tratamento da reação, porém experimentos anteriores do grupo mostraram que a utilização de grande quantidade de HCl causa a protodessililação conduzindo a **57**.¹³ A seguir, o carbinol obtido foi submetido à segunda etapa da reação de olefinação de Peterson²⁶, sendo tratado com resina ácida em hexano, levando à formação do alilsilano **47** em 88% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna flash. O alilsilano é estável e pode ser guardado por um longo período.^{26a,27} A aliltricloroestanana **50** foi preparada *in situ* a partir do respectivo alilsilano aquiral **47**, através de uma reação de troca Si-Sn promovida pela adição de SnCl_4 a uma solução do alilsilano em CH_2Cl_2 a 0°C (Esquema 14).²⁸

O grupo silil apresenta efeito ativador da dupla ligação por hiperconjugação e conseqüentemente, em meio ácido pode causar a protodessililação citada acima.²⁹ Em um trabalho anterior do grupo, isto foi confirmado por análise de espectros de RMN de ^1H do alilsilano e do produto de protodessililação e para resolver este problema, como alternativa, utilizou-se solução aquosa saturada de cloreto de

²⁴ (a) Narayanan, B.A.; Bunnelle, W.H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6261. (b) Bunnelle, W.H.; Narayanan, B.A. *Org. Synth.* **1990**, 69, 89.

²⁵ (a) Harmata, M.; Jones, D.E. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1578. (b) Harmata, M.; Jones, D.E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3861. (c) Lee, T.V.; Channon, J.A.; Cregg, C.; Porter, J.R.; Roden, F.S.; Yeoh, H.T.L. *Tetrahedron* **1989**, 45, 5877. (d) Martins, T.S.; Hewer, T.L.R.; Freire, R.S. *Quím. Nova* **2007**, XY, 1-x. (e) Liu, H.-J.; Shia, K.-S.; Shang, X.; Zhu, B.-Y. *Tetrahedron* **1999**, 55, 3803. (f) Chabaud, L.; James, P.; Landais, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3173.

²⁶ (a) Fuchs, P.L.; Anderson, M.B. *Synth. Commun.* **1987**, 17, 621. (b) van Staden, L.F.; Gravestock, D.; Ager, D.J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 195.

²⁷ Steil, L.J. Tese de Doutorado: *Adição de Aliltricloroestanas Quirais a Aldeídos Quirais. Síntese Total da (+)-Prelactona B*. – IQ – UNICAMP – Abril/2006 – orientador: Luiz Carlos Dias.

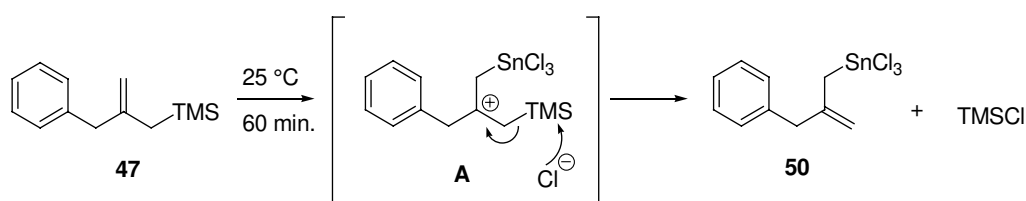
²⁸ Dias, L.C.; Ferreira, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7159.

²⁹ Fleming, I.; Dunogue, J.; Smithers, R.H. *Org. React.* **1989**, 37, 57.

amônio no tratamento da reação de formação do carbinol (Esquema 14), conforme recomendado por Forsyth e colaboradores.^{13c,30}

Alguns pontos que podem influenciar na obtenção do alilsilano são a secagem do $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, a preparação do reagente de Grignard e o tratamento da reação. Narayanan e Bunnelle descrevem que a secagem do cloreto de cério III heptaidratado é feita a 150 °C/0,1 torr por duas horas. Já segundo Evans e colaboradores, o aquecimento do mesmo a 150 °C por 12 horas a 0,03 torr resulta em um material de composição elementar $[\text{CeCl}_3(\text{H}_2\text{O})]_n$, devendo se considerar a presença de um equivalente de água.³¹ Portanto, é importante secar apropriadamente o $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, preparar o reagente de Grignard imediatamente antes do uso para garantir a qualidade do mesmo e efetuar o tratamento da reação com solução aquosa saturada de cloreto de amônio.

A reação de troca Si–Sn provavelmente passa pela formação do carbocátion intermediário **A** (Esquema 15), sendo que a troca Si–Sn para o alilsilano **47** leva cerca de 60 minutos a 25 °C, ou aproximadamente 2 horas a 0 °C, conforme já descrito no item 1.3.^{16,19,32}



Esquema 15. Reação de troca Si–Sn entre o alilsilano e SnCl_4 .¹⁹

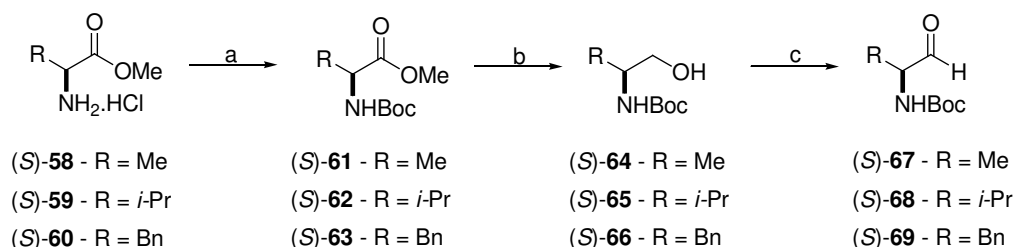
³⁰ Forsyth, C.J.; Michelson, T.J.; Koviach, J.L. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9617.

³¹ Evans, W.J.; Feldman, J.D.; Ziller, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4581.

³² (a) Fleming, I. *Chem. Soc. Rev.* **1981**, 10, 83. (b) Sakurai, H. *Pure Appl. Chem.* **1982**, 54, 1. (c) Colvin, E.W. *Chem. Soc. Rev.* **1978**, 7, 15. (d) Pillot, J.P.; Délérís, G.; Dunoguès, J.; Calas, R. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3397. (e) Hughes, L.R.; Schmid, R.; Johnson, W.S. *Bioorg. Chem.* **1979**, 8, 513. (f) Hosomi, A.; Shirahata, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 3043. (g) Sarkar, T.K.; Andersen, N.H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 3513. (h) Trost, B.M.; Vincent, J.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5680.

3.2. Preparação dos α -aminoaldeídos

Os aldeídos (*S*)-**67**, (*S*)-**68** e (*S*)-**69** foram preparados a partir dos respectivos hidrocloreto de α -aminoésteres metílicos da *L*-alanina (**58**), *L*-valina (**59**) e *L*-fenilalanina (**60**), disponíveis comercialmente (Esquema 16). O tratamento dos α -aminoésteres metílicos citados com di-*tert*-butildicarbonato (Boc_2O) em metanol, na presença de excesso de bicarbonato de sódio em banho de ultrassom, por cerca de 6 horas, forneceu os respectivos α -aminoésteres metílicos com o grupo Boc no nitrogênio em bons rendimentos, após purificação por cromatografia flash (Esquema 16).^{17,33}



a. Boc_2O , NaHCO_3 , MeOH, ultrassom, 6h, 89%, 91%, 92%, respectivamente.

b. LiBH_4 , THF, 0 °C, 6h, 89%, 55%, 91%, respectivamente.

c. Swern, -78 °C.

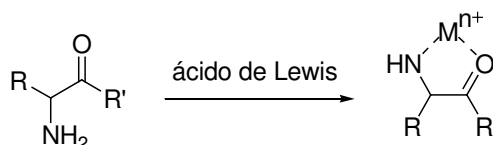
Esquema 16. Preparação dos α -aminoaldeídos (*S*)-**67**, (*S*)-**68** e (*S*)-**69**.

A escolha de um bom grupo protetor é uma etapa importante em uma rota sintética. Para o grupo amino, por exemplo, os carbamatos são usados para a proteção do nitrogênio em aminoácidos, na síntese de peptídeos, proteínas e amidas para evitar a formação de um complexo do tipo quelado entre o nitrogênio e os ácidos de Lewis.³⁴

³³ (a) Einhorn, J.; Einhorn, C.; Luche, J.L. *Synlett* **1991**, 37. (b) Prasad, J.V.N.V.; Rich, D.H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1803.

³⁴ Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. '*Protective Groups in Organic Synthesis*', John Wiley & Sons, **1991**, 315.

Compostos carbonílicos com a função amino na posição α , na presença de ácido de Lewis podem formar um complexo quelado entre o oxigênio da carbonila e o nitrogênio do grupo amino, o que pode alterar a preferência facial do ataque do nucleófilo à carbonila ativada ou até desativar o ácido de Lewis e impedir a adição à carbonila (Esquema 17).¹⁷



Esquema 17. Complexação entre o ácido de Lewis, o nitrogênio e o oxigênio da carbonila.

Para minimizar este efeito, o grupo Boc é bastante utilizado para a proteção do grupo amino, pois não é hidrolisado sob condições básicas e é inerte na presença de vários tipos de reagentes nucleofílicos e alguns ácidos de Lewis, além de ser facilmente retirado em condições levemente ácidas.

Após a proteção do grupo amino, foi feita a redução da função éster de (*S*)-**61**, (*S*)-**62** e (*S*)-**63** com LiBH_4 em THF,³⁵ seguida da oxidação dos álcoois resultantes (*S*)-**64**, (*S*)-**65** e (*S*)-**66** nas condições de Swern³⁶ conduzindo à formação dos aldeídos desejados (*S*)-**67**, (*S*)-**68** e (*S*)-**69**, respectivamente (Esquema 16).

A redução da função éster foi feita com LiBH_4 de acordo com resultados anteriores do grupo. Em um trabalho anterior, no qual foi investigada a redução do éster (*S*)-**63** com DIBAL-H e LiBH_4 , os melhores resultados foram obtidos com

³⁵ (a) Rittle, K.E.; Homnick, C.F.; Ponticello, G.S.; Evans, B.E. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3016. (b) Fehrentz, J.A.; Castro, B. *Synthesis* **1983**, 676. (c) Stanfield, C.F.; Parker, J.E.; Kanellis, P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4797. (d) Seki, H.; Korga, K.; Matsuo, H.; Ohki, S.; Matsuo, I.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 995. (e) Brown, H.C.; Mead, E.J.; Shoaf, C.J. **1956**, *78*, 3616. (f) Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5517. (g) Huang, F.-C.; Hsu Lee, L.F.; Mittal, R.S.D.; Ravikumar, P.R.; Chan, J.A.; Sih, C.J.; Caspi, E.; Eck, C.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4144.

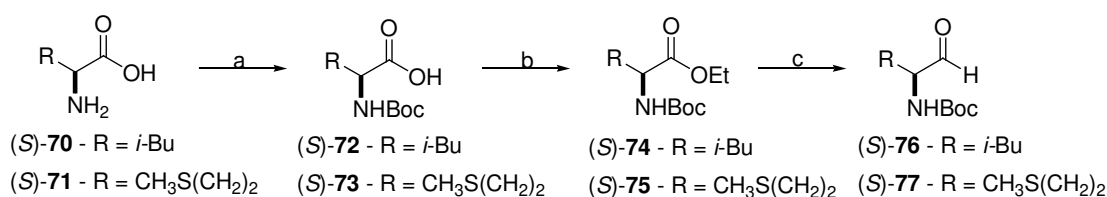
³⁶ (a) Mancuso, A.J.; Huang, S.L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480. (b) Mancuso, A.J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165. (c) Burke, S.D.; Cobb, J.E.; Takeuchi, K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2138.

LiBH_4 ¹⁸. Apesar do NaBH_4 ser conhecido por não reduzir ésteres e ácidos carboxílicos, neste caso, onde tem-se um grupo funcional (NH) vizinho à carbonila ele poderia ter sido utilizado.^{35d} Utilizamos o LiBH_4 no lugar de NaBH_4 porque a complexação do Li à carbonila é mais efetiva, ativando-a mais e portanto levando à uma redução mais eficiente, além de que o manuseio do LiBH_4 é mais prático, uma vez que este foi utilizado em solução, disponível comercialmente.

Os aldeídos (*S*)-**76** e (*S*)-**77** (Esquema 18) foram preparados a partir dos respectivos α -aminoácidos comerciais *L*-leucina (**70**) e *L*-metionina (**71**), que conforme citado anteriormente foram tratados com Boc_2O fornecendo os compostos (*S*)-**72** e (*S*)-**73**, tendo o nitrogênio protegido com Boc, sendo utilizados na etapa subsequente sem purificação prévia. Os aminoácidos protegidos (*S*)-**72** e (*S*)-**73** foram tratados com cloroformato de etila, trietilamina e DMAP em CH_2Cl_2 , fornecendo os α -aminoésteres etílicos (*S*)-**74** e (*S*)-**75** em bons rendimentos (Esquema 18).¹⁷ A estrutura destes produtos foi confirmada após análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C .

Em seguida, os α -aminoésteres etílicos (*S*)-**74** e (*S*)-**75** foram tratados com DIBAL-H (solução 1molL^{-1} em tolueno) em tolueno, fornecendo os α -aminoaldeídos (*S*)-**76** e (*S*)-**77** em bons rendimentos e com alto grau de pureza, dispensando posterior purificação.^{17,37}

³⁷ (a) Golebiowski, A.; Jacobsson, U.; Jurczak, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3063. (b) Jurczak, J.; Golebiowski, A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 149. (c) Stanfield, C.F.; Parker, J.E.; Kanellis, P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4797. (d) Prasad, J.N.V.N.; Rich, D.H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5857.



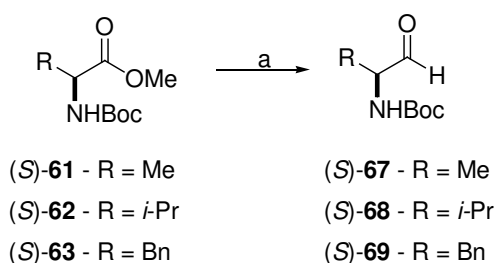
a. Boc_2O , NaHCO_3 , MeOH , ultrassom, 6h.

b. ClCO_2Et , Et_3N , DMAP , CH_2Cl_2 , 0°C , 30 min., 75% e 30% (2 etapas), respectivamente.

c. DIBAL-H , tolueno, -78°C , 30 min., 94% e 90%, respectivamente.

Esquema 18. Preparação dos α -aminoaldeídos (*S*)-76 e (*S*)-77.

Tendo em vista os bons rendimentos obtidos na redução direta do α -aminoéster para o aldeído e o alto grau de pureza do produto obtido da reação sem purificação, tentou-se obter os α -aminoaldeídos (*S*)-67, (*S*)-68 e (*S*)-69 utilizando este procedimento e o resultado obtido foi melhor do que o realizado em duas etapas anteriormente (Esquema 19).

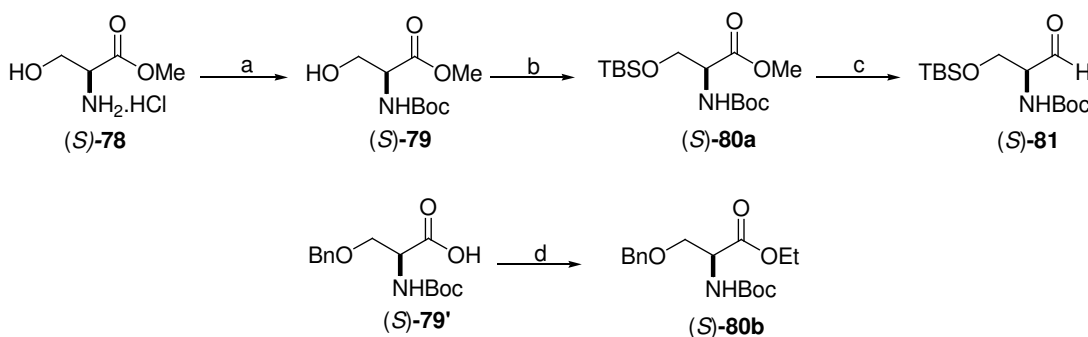


a. DIBAL-H , tolueno, -78°C , 30 min., 92%, 92% e 86%, respectivamente.

Esquema 19. Preparação direta dos α -aminoaldeídos (*S*)-67, (*S*)-68 e (*S*)-69.

Por fim, a preparação do α -aminoaldeído (*S*)-81 se deu também a partir do tratamento do hidrocloreto de α -aminoéster metílico da *L*-serina (78), que inicialmente foi tratado com Boc_2O , fornecendo o intermediário (*S*)-79, com o nitrogênio protegido com Boc (Esquema 20). Este intermediário, sem purificação prévia, foi tratado com TBSCl , imidazol e DMAP em CH_2Cl_2 , fornecendo o α -aminoéster protegido (*S*)-80a (Esquema 20). O α -aminoéster protegido (*S*)-80a foi

convertido diretamente para o aldeído (*S*)-**81**, pelo tratamento com DIBAL-H em tolueno.



- a. Boc_2O , NaHCO_3 , MeOH, ultrassom, 6h.
- b. TBSCl, imidazol, DMAP, CH_2Cl_2 , 25 °C, 60 min., 96% (2 etapas).
- c. DIBAL-H, tolueno, -78 °C, 30 min., 89%.
- d. ClCO_2Et , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , 0 °C, 30 min., 35%.

Esquema 20. Preparação do α -aminoaldeído (*S*)-**81**.

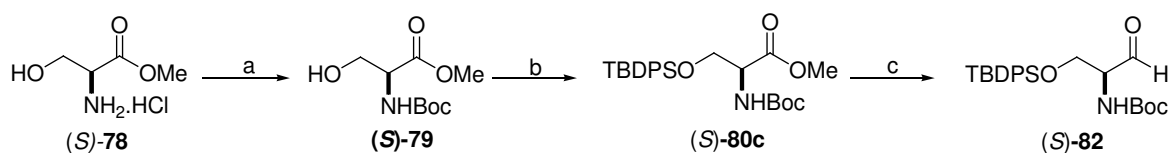
Utilizou-se o TBS como grupo protetor para o oxigênio do aldeído (*S*)-**81** a fim de prevenir uma possível quelação interna, uma vez que éteres de silício são conhecidos por apresentarem reduzidas propriedades coordenantes e quelantes, dado que o oxigênio tem sua basicidade diminuída nestas condições, com poucas exceções.³⁸

Como na etapa seguinte de acoplamento destes aldeídos com o alilsilano **47**, a reação de acoplamento que apresentou menor seletividade foi a realizada com o aldeído (*S*)-**81**, investigamos a influência do grupo protetor do oxigênio nestes acoplamentos e para tanto testamos aldeídos derivados da *L*-serina protegidos com o grupo benzil e com o grupo TBDPS.

³⁸ (a) Schreiber, S.L.; Shambayati, S.; Blake, J.F.; Wierschke, S.G.; Jorgensen, W.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 697. (b) Evans, D.A.; Allison, B.D.; Yang, M.G.; Masse, C.E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10840. (c) Dias, L.C.; Ferreira, M.A.B.; Tormena, C.F. *J. Phys. Chem. A* **2007**, doi: [10.1021/jp709601w](https://doi.org/10.1021/jp709601w).

Como será discutido no item a seguir as melhores seletividades observadas nestas reações de acoplamento ocorrem quando se tem grupos mais volumosos β -carbonila e por isso foram testados grupos mais volumosos como protetores (Esquema 20). No caso do grupo benzil, resultados do grupo mostraram que este protetor não altera a seletividade e, portanto, descartamos esta possibilidade.³⁹

Foi preparado então o aldeído derivado da *L*-serina, sendo o oxigênio protegido com TBDPS. Este protetor inicialmente foi utilizado por apresentar, assim como o TBS, o oxigênio ligado ao silício e os éteres de silício são conhecidos por apresentarem reduzidas propriedades coordenantes e quelantes, dado que o oxigênio tem sua basicidade diminuída nestas condições, com o diferencial de que este protetor é maior que o TBS (Esquema 21).



a. Boc_2O , NaHCO_3 , MeOH, ultrassom, 6h.

b. TBDPSCI, imidazol, DMAP, CH_2Cl_2 , 25 °C, 60 min., 77% (2 etapas).

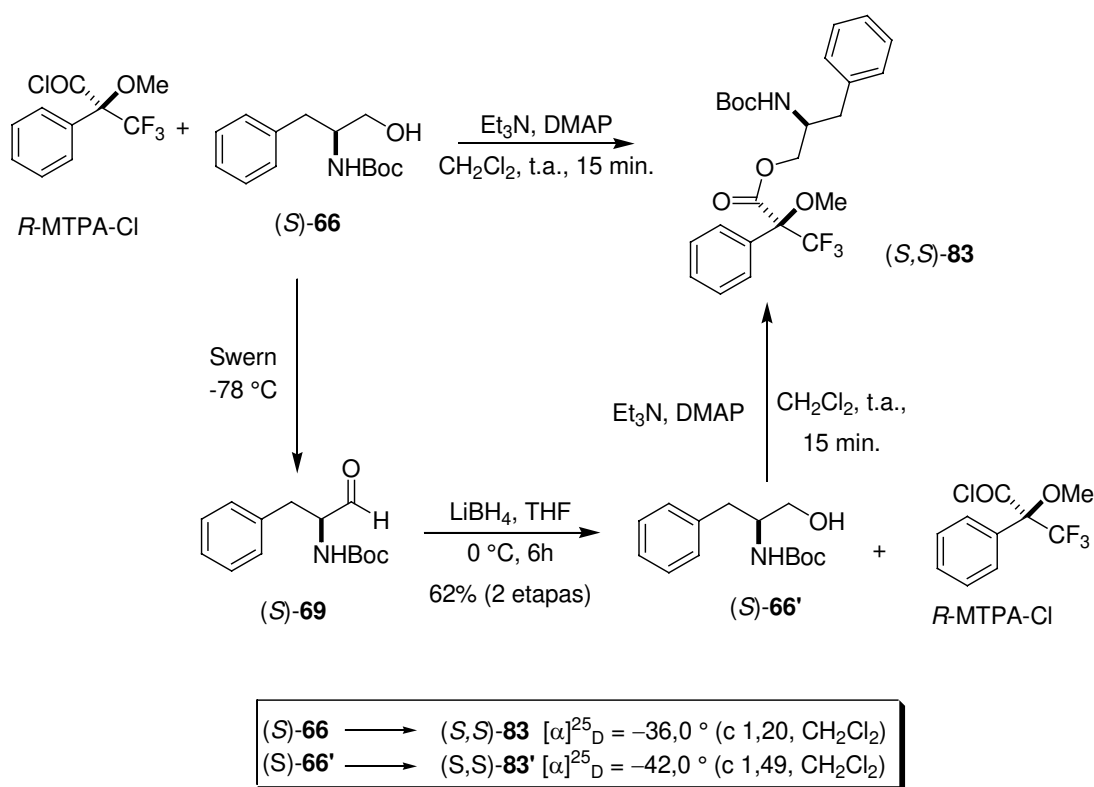
c. DIBAL-H, tolueno, -78 °C, 30 min., 98%.

Esquema 21. Preparação do α -aminoaldeído (S)-82.

Com intuito de verificar se houve racemização dos aldeídos foi preparado o derivado éster do amino álcool (S)-66 através da reação deste com o reagente de Mosher. Em seguida este amino álcool foi oxidado sob condições de Swern para o respectivo aldeído (S)-69 e em seguida reduzido para o amino álcool com LiBH_4 . Novamente foi preparado o éster de Mosher deste amino álcool e os espectros de

³⁹ Perez, C.C. “Síntese de 2-amino-3,5-dióis (1-deoxi-5-hidroxi-esfingolipídios)”, Programa de Pós-Graduação em Química – Dissertação de Mestrado – UNICAMP, Campinas. Orientador: Luiz Carlos Dias. Em andamento, processo 05/03338-6.

RMN ^1H e ^{13}C foram comparados (Esquema 22).⁴⁰ Salientando que, o espectro do éster de Mosher, após oxidação e redução mostrava sinais pouco intensos que caracterizaram pequeno índice de racemização.



Esquema 22. Preparação do éster de Mosher do amino álcool (S)-66.

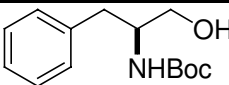
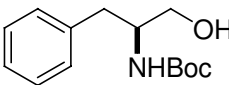
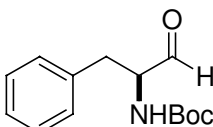
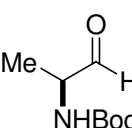
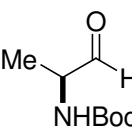
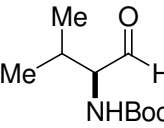
Como pode ser observado no Esquema 22, foram comparados os dados de rotação ótica do éster de Mosher preparado a partir de (S)-66 e do preparado a partir de (S)-66' e os dados obtidos foram bastante concordantes.

Para comprovar que não estava ocorrendo a racemização dos aldeídos foi feita a comparação de dados de rotação ótica com dados da literatura e o

⁴⁰ (a) Hoye, T.R.; Jeffrey, C.S.; Shao, F. *Nat. Protoc.* **2007**, 2, 2451. (b) Lindsay, K.B.; Pyne, S.G. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7774.

aminoaldeído (*S*)-**67** foi armazenado a 0 °C por cerca de 6 meses e os dados de rotação ótica novamente foram concordantes com o da literatura.

Tabela 1. Comparação de dados de rotação ótica observados com dados da literatura.

Composto	$[\alpha]_D^{25}$ observado	$[\alpha]_D^{25}$ literatura
 (S)-66	-23,0 ° c 1,19, CHCl ₃	-27,7 ° c 1,11, CHCl ₃ ⁴¹
 (S)-66' (oxidado e reduzido)	-23,0 ° c 1,24, CHCl ₃	-27,7 ° c 1,11, CHCl ₃ ⁴¹
 (S)-69	+38,0 ° c 1,33, CH ₂ Cl ₂	+41,6 ° c 1,00, CH ₂ Cl ₂ ⁴²
 (S)-67	+10,0 ° c 1,54, CH ₂ Cl ₂	+37,6 ° c 1,0, CH ₂ Cl ₂ ⁴³
 (S)-67' (armazenado por 6 meses)	-29,0 ° c 1,37, CH ₃ OH	-34,3 ° c 1,0, CH ₃ OH ⁴⁴ (T = 16 °C)
 (S)-68	-16,0 ° c 1,51, CH ₃ OH	-12,8 ° c 1,2, CH ₃ OH ⁴²

⁴¹ Caputo, R.; Cassano, E.; Longobardo, L.; Palumbo, G. *Tetrahedron* **1995**, 51, 12337.

⁴² Moore, C.L.; Leatherwood, D.D.; Diehl, T.S.; Selkoe, D.J.; Wolfe, M.S. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 3434.

⁴³ Hu, B.; Xiao, K.; Shen, J.K. *Chin. Chem. Lett.* **2006**, 17, 1162.

⁴⁴ Tozo, F.; Taisuke, I.; Satoshi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 1758.

3.3. Reações de acoplamento entre alilestananas e aldeídos

A utilização de reagentes organosilício em reações de formação de ligações carbono-carbono estereosseletivas pode ser atribuída ao grande número de grupos funcionais e condições reacionais que ele pode se submeter e a habilidade de funcionar como doador e aceitor de elétrons. O silício possui características estereoeletrônicas importantes como o efeito indutivo e efeito de hiperconjugação.⁴⁵

Assim, o grupo silil age nos alilsilanos através do efeito indutivo, como um “super próton” ativando a dupla ligação para o ataque eletrofílico. O silício também estabiliza por hiperconjugação o intermediário carbocátion em posição β através do alinhamento do orbital ligante da ligação C–Si com o orbital antiligante “p” do carbocátion (Figura 10).⁴⁶

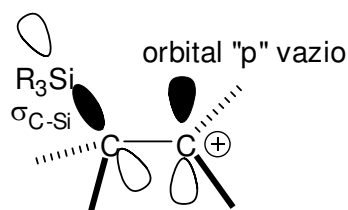


Figura 10. Hiperconjugação da ligação Si–C e C⁺.

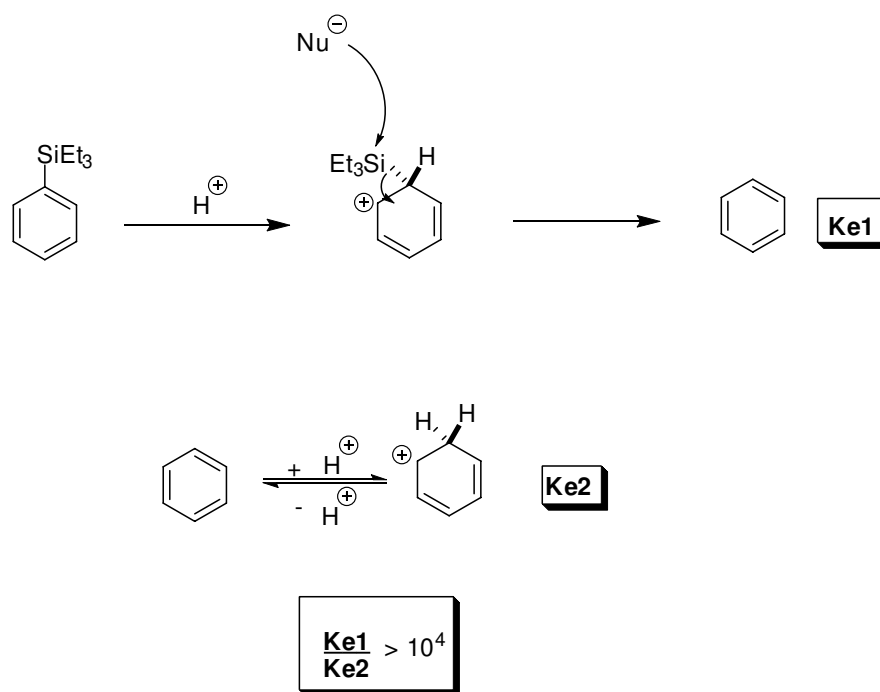
Esta sobreposição pode ser explicada pela teoria de orbitais moleculares de fronteira. A ordem de energia dos orbitais atômicos aumenta na seqüência C<H<Si, fazendo com que a energia do orbital $\sigma_{\text{C-Si}}$ seja maior que $\sigma_{\text{C-C}}$, interagindo portanto, mais fortemente com o orbital ‘p’ antiligante e contribuindo mais para a estabilização do carbocátion. É importante salientar que a ligação C–Si apresenta

⁴⁵ Fleming, I. *Chemtracts – Organic Chemistry* **1996**, 9, 1.

⁴⁶ Barton, S.D.; Ollis, W.D. *Comprehensive Organic Chemistry* **1979**, 3, 541.

maior coeficiente no HOMO centrado no carbono que nas respectivas ligações C–H e C–C.

A principal evidência para a estabilização de um carbocátion pela ligação C–Si vem da observação da protodessililação de um sililbenzeno em relação à troca de um próton no benzeno. Earborn⁴⁷ observou que a protodessililação do trietilsililbenzeno é cerca de 10^4 vezes mais rápida do que a adição do próton ao anel benzênico. Isto se deve ao fato de que o carbocátion produzido pela protodessililação de um sililbenzeno é estabilizado pelo efeito doador de elétrons da ligação C–Si por hiperconjugação (Esquema 23).⁴⁷



Esquema 23. Estabilização por hiperconjugação na protodessililação.

Alilsilanos na presença de ácido de Lewis reagem com aldeídos formando álcoois homoalilícos.⁴⁸ Quando utilizamos uma aliltricloroestannana nas reações de

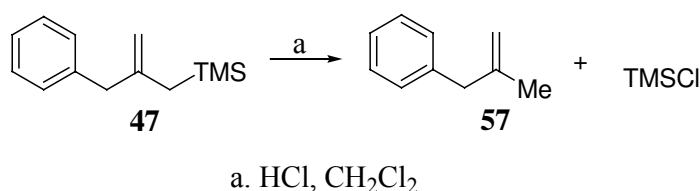
⁴⁷ Earborn, C. J. C. S. *Chem. Comm.* **1972**, 1255.

⁴⁸ Fleming, I.; Barbero, A.; Walter, D. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2064.

acoplamento, o ácido de Lewis que irá promover a reação já está presente no substrato nucleofílico. Assim, o estado de transição pelo qual a reação passa, é mais compacto e com menor grau de liberdade, o que pode levar a melhores diastereosseletividades.^{13,17-21,28}

Em todos os acoplamentos realizados neste trabalho utilizou-se o procedimento geral de formação da aliltricloroestannana *in situ* a partir do alilsilano, sendo a troca Si–Sn feita adicionando-se 1,3 equivalentes de SnCl_4 a uma solução de 1,3 equivalentes do alilsilano em CH_2Cl_2 a 0 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética por 2 horas. Em seguida o meio reacional foi resfriado a –78 °C e adicionou-se 1,0 equivalente do α -aminoaldeído dissolvido em CH_2Cl_2 . Após cerca de 4 horas a reação foi encerrada pela adição de Et_3N e solução aquosa saturada de NH_4Cl .

A presença de pequenas quantidades de água no meio reacional promove a hidrólise do SnCl_4 , gerando HCl , que promove a protodessililação do alilsilano (**47**), levando a formação da olefina **57**, mostrada no Esquema 14, isolada em pequenas quantidades em alguns dos experimentos (Esquema 24).^{18,27}



Esquema 24. Reação de protodessililação.

A indução assimétrica na reação de um nucleófilo com um composto carbonílico possuindo um centro quiral na posição α carbonila é usualmente

racionalizada pelos modelos de Felkin-Anh⁴⁹ ou cíclico de Cram⁵⁰. Estes modelos prevêem a formação de diastereoisômeros com estereoquímica relativa oposta, sendo possível, a princípio, obter os isômeros 1,2-*syn* e 1,2-*anti* empregando condições que favorecem o estado de transição acíclico ou cíclico quelado, respectivamente (Figura 11).

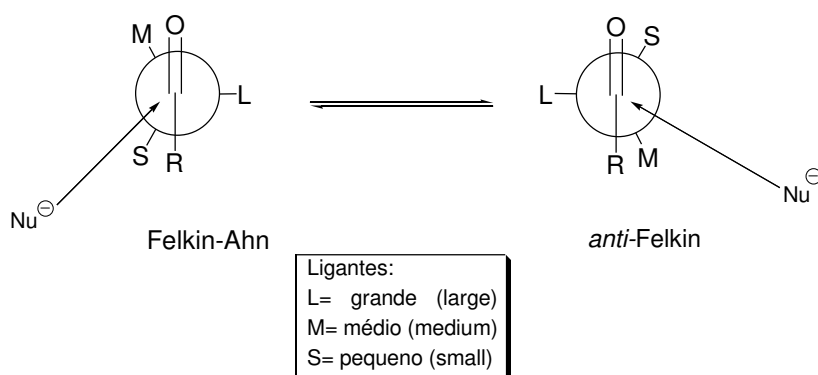
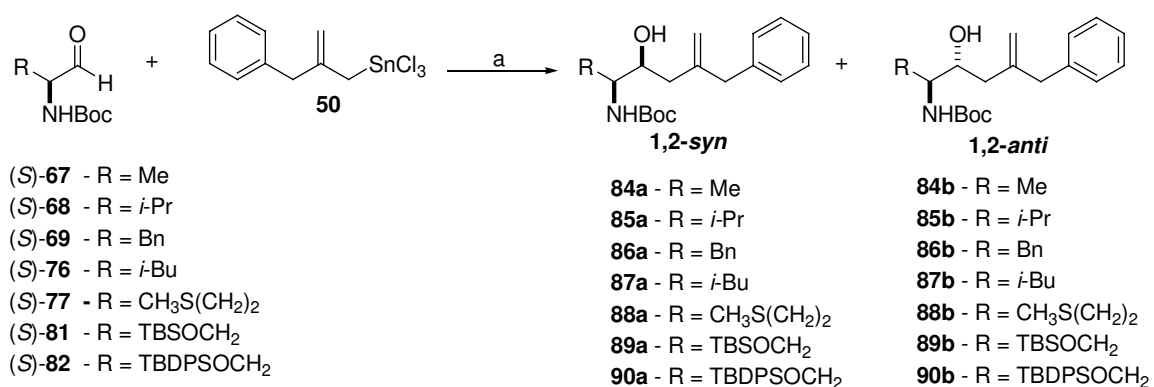


Figura 11. Modelo Felkin-Anh de adição a carbonila.

Em todas as reações de acoplamento realizadas observou-se, pela análise dos espectros de RMN-¹H, a formação preferencial de um diastereoisômero (Esquema 25). Conforme estudos realizados anteriormente pelo grupo sobre adição de alilsilanos aquirais a α -aminoaldeídos quirais, estes experimentos favorecem a formação do isômero com estereoquímica relativa 1,2-*syn*.¹³⁻²¹ O ataque pela face *Si* (*anti*-Felkin) do aldeído deve levar a formação do produto 1,2-*syn*, enquanto que o ataque pela face *Re* (Felkin) deve levar a formação do produto 1,2-*anti*. É importante ressaltar que grupos “R” mais volumosos conduzem a melhores seletividades.¹⁷

⁴⁹ (a) Felkin, H.; Chérest, M.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 18, 2199. (b) Ahn, N.T. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3, 155. (c) Ahn, N.T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, 88, 144.

⁵⁰ (a) Cram, D.J.; Kopecky, K.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 2748. (b) Cram, D.J.; Kopecky, K.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5828.



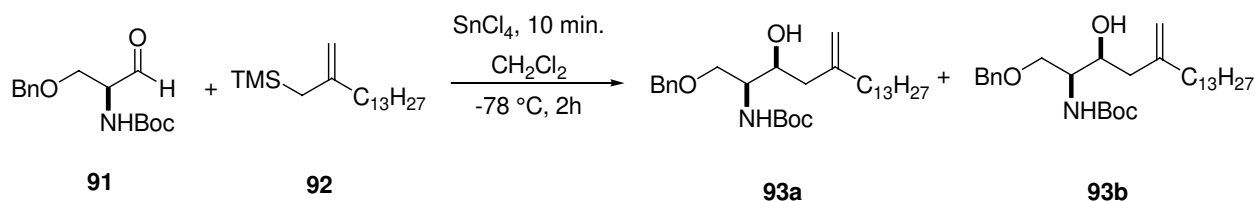
Esquema 25. Preparação dos α-aminoálcoois homoalílicos.

Tabela 2. Rendimentos e razões diastereoisoméricas dos acoplamentos mostrados no Esquema 25.

R	ds 1,2- <i>syn</i> :1,2- <i>anti</i>	Rendimento (%) ^a
Me	84:16	61
<i>i</i> -Pr	> 95:05	50
Bn	> 95:05	40
<i>i</i> -Bu	> 95:05	40
CH ₃ S(CH ₂) ₂	86:14	34
TBSOCH ₂ –	75:25	62
TBDPSOCH ₂ –	> 95:05	58

a. rendimento para duas etapas, obtenção do aldeído e acoplamento em seguida.

Como citado no item anterior, em um trabalho do grupo foi preparado o aldeído derivado da serina com protetor benzil no oxigênio (**91**) e foi feito acoplamento com um alilsilano aquiral (**92**), porém a diastereosseletividade foi baixa (Esquema 26).³⁹

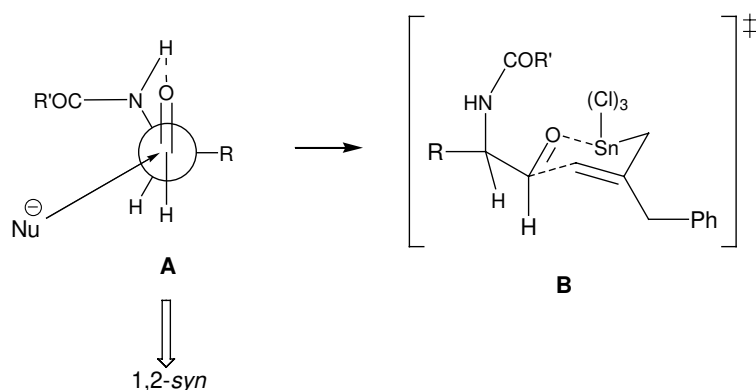


50% rendimento em 2 etapas, *ds* (**93a:93b**) 70:30

Esquema 26. Preparação do álcool homoalílico derivado da serina, protegido com benzil.³⁹

É importante ressaltar que todas as reações envolvem a obtenção do aldeído e acoplamento em seguida, portanto os rendimentos mostrados são para estas duas etapas.

Esta seletividade pode ser racionalizada através da participação de um confôrmero **A** que apresenta uma ligação de hidrogênio entre a carbonila e o NH e posterior ataque do nucleófilo (ataque pela face *Si* do aldeído) conduz à formação do isômero 1,2-*syn*. O nucleófilo seleciona a face *Si* (mais livre), formando um estado de transição de seis membros **B**, onde o resíduo quiral do aldeído encontra-se numa posição pseudo-equatorial, conforme pode ser visualizado a seguir (Esquema 27).

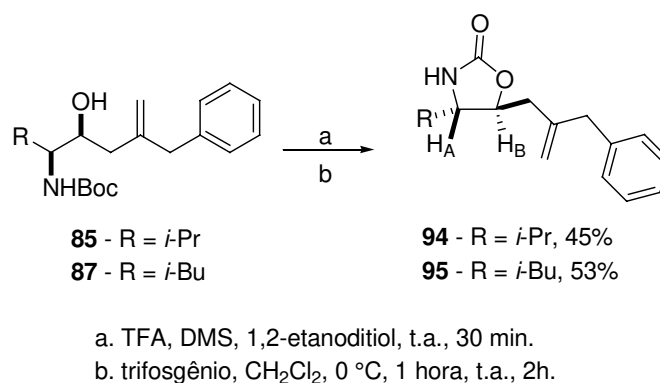


Esquema 27. Confôrmero **A** e estado de transição **B** presentes nas reações de acoplamento.

As melhores seletividades foram observadas para os grupos mais volumosos no aminoaldeído, sendo que este grupo prefere ocupar uma posição pseudo-equatorial no estado de transição favorecendo a aproximação do tipo *anti*-Felkin do nucleófilo.

3.3.1 Determinação da estereoquímica relativa 1,2

Para a determinação da estereoquímica relativa dos álcoois homoalílicos obtidos, estes foram transformados nas respectivas oxazolidinonas (Esquema 28). O tratamento dos aminoálcoois com ácido trifluoracético para a retirada do grupo Boc⁵¹, seguida da adição de trifosgênio forneceu a respectiva oxazolidinona. Pela análise do espectro de RMN-¹H concluímos que os álcoois homoalílicos preparados apresentam a estereoquímica relativa 1,2-*syn*.

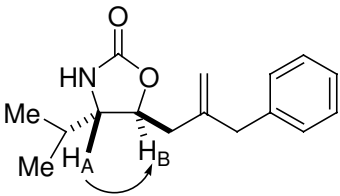
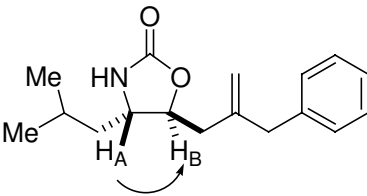


Esquema 28. Determinação da estereoquímica relativa.

⁵¹ (a) Masui, Y.; Chino, N.; Sakakibara, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 63, 464. (b) Kazzouli, S.E.; Koubachi, J.; Raboin, S.B.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8575. (c) Hernández, J.N.; Ramírez, M.A.; Martín, V.S. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 743. (d) Castillo, O.R.S.; Ortega, L.A.M.; Rodríguez, M.M.; Zavala, M.S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 48, 17.

Segundo Futagawa,⁵² as constantes de acoplamento para os hidrogênios no anel de 5 membros de oxazolidinonas apresentam valores diferentes para os isômeros *cis* e *trans*. O valor da constante de acoplamento entre os hidrogênios vicinais para a oxazolidinona *trans* é de 4-6 Hz. Já para o isômero *cis*, o valor da constante de acoplamento varia entre 9-10 Hz. A constante de acoplamento entre H_A e H_B dos compostos **94** e **95**, foi calculada pelo espectro de RMN de ¹H observando os sinais em 3,2 e 4,3 (**94**); 3,5 e 4,2 ppm (**95**), respectivamente, correspondentes aos hidrogênios H_A e H_B do anel, que apresentaram multiplicidade distintas com constantes de acoplamento em torno de 4,9 Hz para **94** e 5,5 Hz para **95**, correspondendo a oxazolidinonas *trans* e confirmando que a adição da alilestanana aos aldeídos forneceu o produto 1,2-*syn*.

Tabela 3. Constantes de acoplamento.

	
94	95
$^3J_{AB} = 4,9 \text{ Hz}$	$^3J_{AB} = 5,5 \text{ Hz}$

Foram feitos também experimentos de NOESY e NOE com a oxazolidinona **95** (Figuras 13, 14 e 15), no qual irradiou-se o sinal em 4,2 ppm correspondente ao hidrogênio H_B e observou-se um aumento na intensidade dos sinais em 1,2, 1,4 e

⁵² Futagawa, S.; Inui, T.; Shiba, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 3308.

1,6 ppm correspondentes aos hidrogênios do grupo isobutil (azul e vermelho na Figura 12) indicando que H_B e o grupo isobutil se encontram do mesmo lado e portanto trata-se de uma oxazolidinona *trans*.

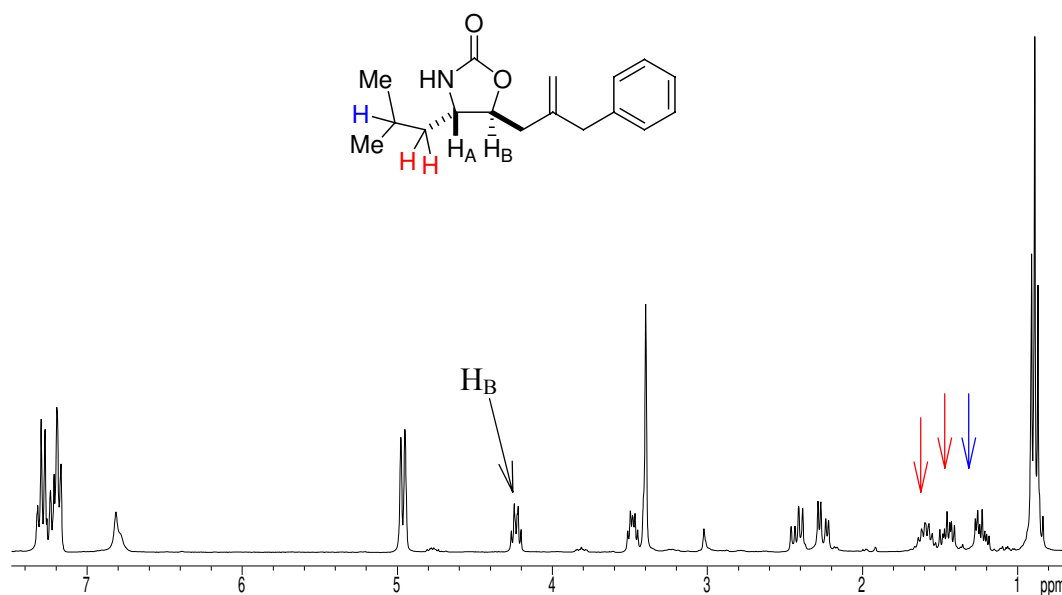


Figura 12. Espectro de RMN de ¹H da oxazolidinona **95** (CDCl₃).

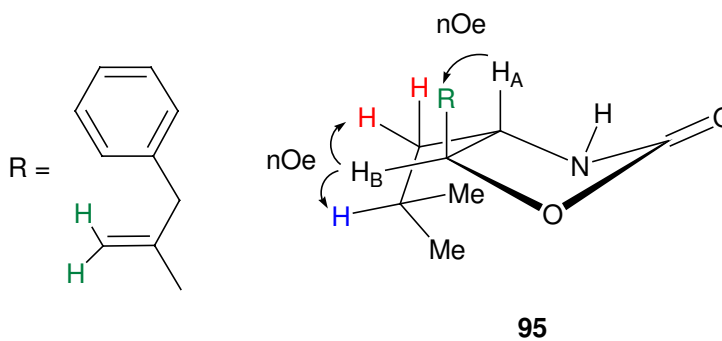


Figura 13. Determinação da estereoquímica relativa – oxazolidinona **95**.

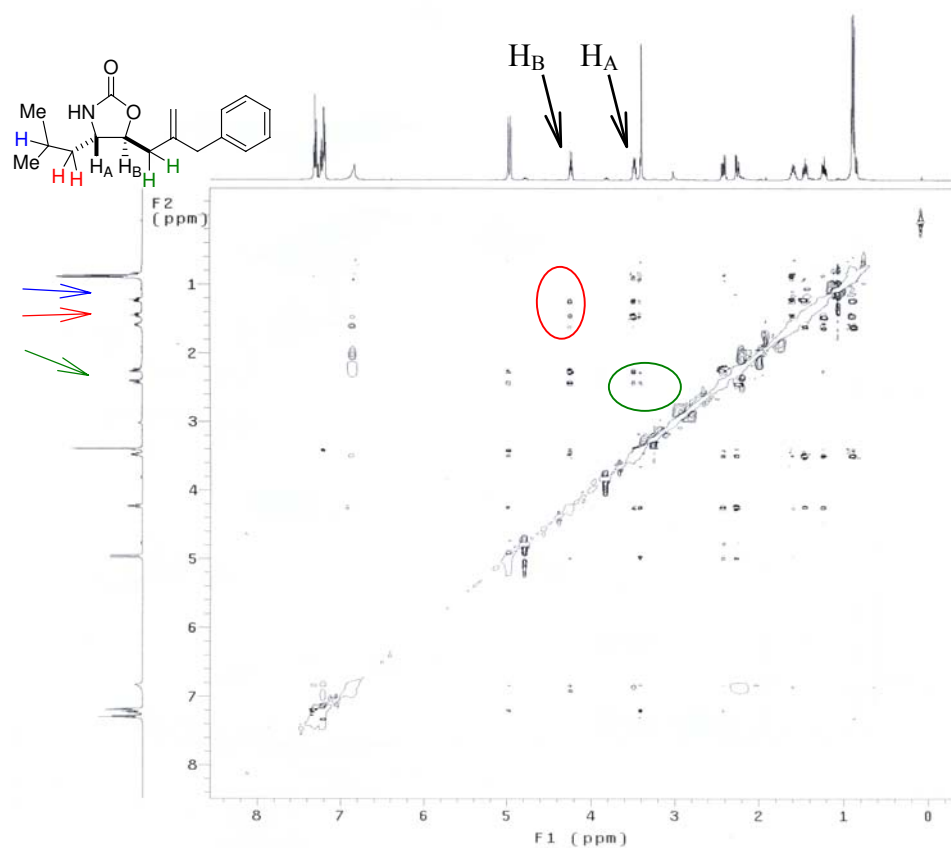


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H 2D (NOESY) da oxazolidinona **95** (CDCl_3).

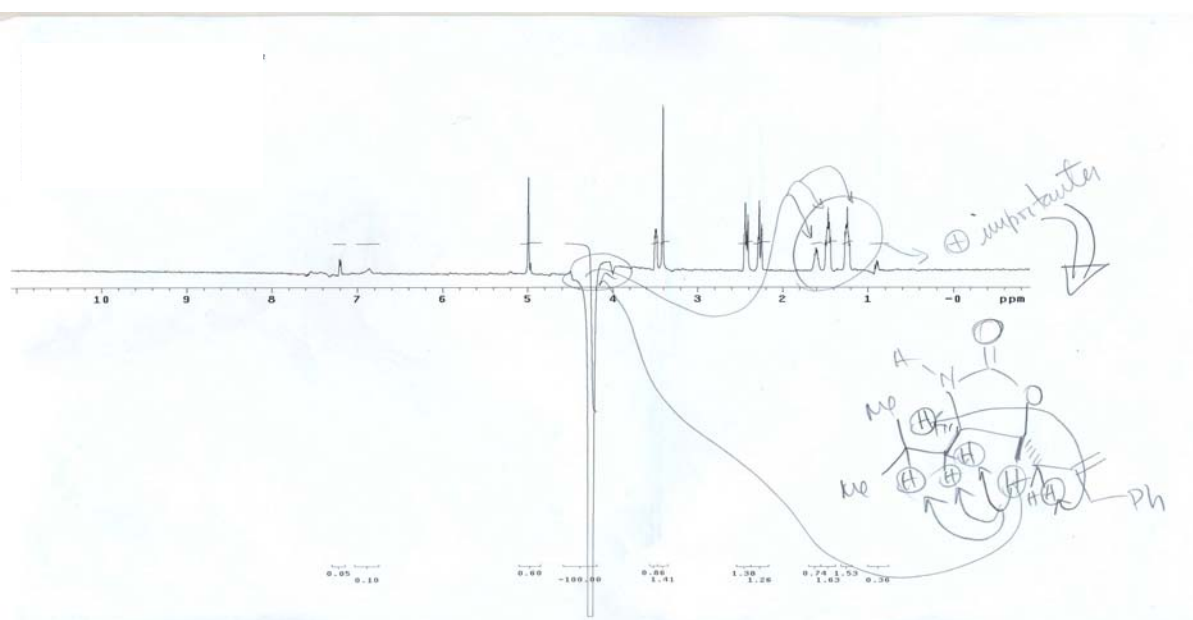


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H 1D (NOE) da oxazolidinona **95** (CDCl_3).

Essa diferença nas constantes de acoplamento em anéis *cis* e *trans* está relacionada com o ângulo diedro (Φ) entre os átomos. Karplus⁵³ foi quem primeiro descreveu as relações entre a constante de acoplamento 3J e o ângulo diedro entre os hidrogênios no fragmento HCCH. Desde então, muitos trabalhos foram realizados para investigar esta dependência. Porém, é importante deixar claro que além da dependência com o ângulo diedro, a constante de acoplamento também depende da eletronegatividade e orientação dos substituintes no fragmento HCCH, bem como da sobreposição de orbitais dos núcleos adjacentes e possíveis efeitos de hiperconjugação.⁵⁴

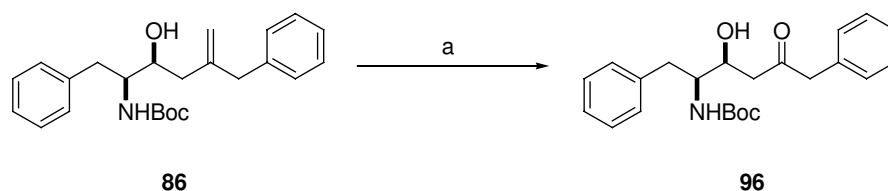
3.4. Preparação das 3-hidróxi-4-*N*-Boc-aminocetonas

Visando a obtenção das β -hidroxicetonas, foram testadas duas metodologias. A proposta inicial era fazer uma ozonólise da dupla ligação, porém não se obteve sucesso neste procedimento.

Após cerca de 3 horas já se observava excesso de ozônio no meio reacional, porém a análise dos espectros de ^1H e ^{13}C tanto do bruto da reação quanto do produto purificado por cromatografia flash, não revelaram a presença da cetona **96** esperada, nem sinais de material de partida (Esquema 29).^{13c}

⁵³ (a) Karplus, M. J. *Chem. Phys.* **1959**, 30, 11. (b) Karplus, M. J. *Chem. Phys.* **1960**, 64, 1973. (c) Karplus, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2870.

⁵⁴ Thomas, W.A. *Progress In Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* **1997**, 30, 183.

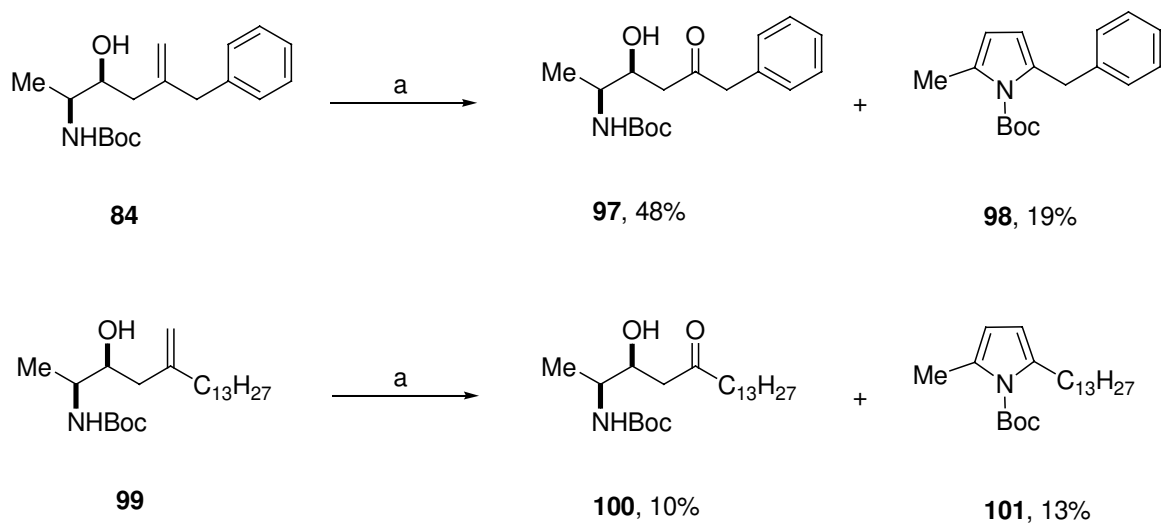


a. O_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{S}$, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, não se observou formação do produto desejado.

Esquema 29. Tentativa de obtenção da β -hidroxicetona **96**.

Esta reação foi realizada novamente, com outro substrato, diminuindo o tempo de reação, não deixando haver excesso de ozônio no meio reacional. E após trinta minutos observou-se formação da cetona **97** desejada em cerca de 48% de rendimento, porém sobrou material de partida e houve a formação de um subproduto. Este procedimento foi repetido com o substrato **99**, levando a formação da cetona **100** em cerca de 10% de rendimento, porém também sobrou material de partida e houve a formação de um subproduto (Esquema 30).

Após purificação dos produtos obtidos nas reações citadas, os subprodutos encontrados foram caracterizados como os pirróis **98** e **101**. Porém não era possível afirmar se este subproduto foi formado após o tratamento com dimetilsulfeto ou durante a purificação.

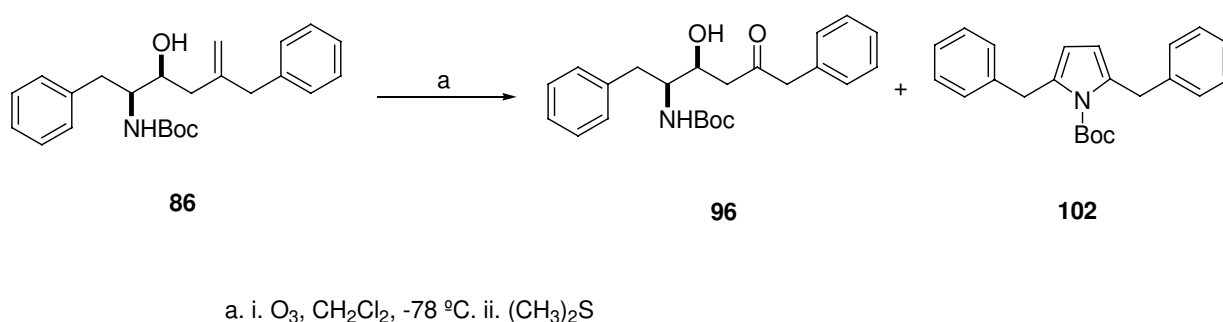


a. i. O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min. ii. $(\text{CH}_3)_2\text{S}$

Esquema 30. Tentativa de obtenção de β-hidroxicetona através da ozonólise.

Analizando então, o espectro de RMN de ^1H do bruto da reação da ozonólise de **86**, observamos a presença do pirrol **102**, indicando assim, que os pirróis devem se formar após tratamento da reação com dimetilsulfeto (Esquema 31). Entretanto, após confirmar a obtenção dos pirróis, observamos na literatura que Cushman e colaboradores⁵⁵ descreveram uma metodologia para a formação de pirróis do tipo **98** e **101** partindo de 3-hidróxi-4-*N*-Boc-aminocetonas similares em meio ácido (HCl e CH_2Cl_2), fornecendo indícios de que sua formação também pode ocorrer durante a purificação em sílica gel (levemente ácida).

⁵⁵ Nagafuji, P.; Cushman, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4999.



Esquema 31. Formação do pirrol na ozonólise do álcool homoalílico **86**.

De acordo com estes resultados e os baixos rendimentos obtidos utilizando esta metodologia, acreditamos ser mais viável testar outro procedimento para a obtenção das β -hidroxicetonas.

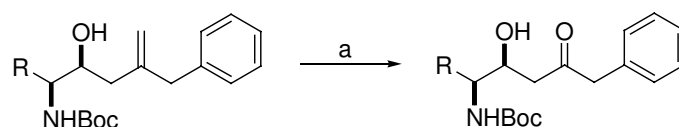
Testamos então outra metodologia, utilizando quantidades catalíticas de tetróxido de ósmio na presença de periodato de sódio para oxidação da dupla ligação.⁵⁶ O periodato de sódio é um oxidante bastante conhecido por sua habilidade de clivar ligações C–C de 1,2-dióis liberando dois grupos C=O. É importante citar que 1,2-amino álcoois são oxidados por periodato de sódio mais rapidamente que 1,2-dióis, porém os 1,2-amino álcoois utilizados apresentam o grupo amino protegido com Boc, o que impede esta oxidação.⁵⁷ De acordo com a metodologia utilizada, adicionamos tetróxido de ósmio catalítico seguido de periodato de sódio e a reação foi deixada por 18 horas a temperatura ambiente, obtendo-se a cetona **96** em 95% de rendimento (Esquema 32). Tentou-se purificar o produto da reação por cromatografia flash e em seguida caracterizá-lo, porém os espectros obtidos após a purificação ou somente após secagem do produto com benzeno se mostraram semelhantes ao espectro obtido pela ozonólise, podendo se

⁵⁶ (a) Pappo, R.; Allen Jr., D.S.; Lemieux, R.U.; Johnson, W.S. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478. (b) Knorr, A.; Daub, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2817. (c) Schroeder, M. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187. (d) DelMonte, A.J.; Haller, J.; Houk, K.N.; Sharpless, K.B.; Singleton, D.A.; Strassner, T.; Thomas, A.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9907.

⁵⁷ (a) Yang, Y.; Wahler, D.; Raymond, J.-L. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2928. (b) Spetzler, J.C.; Jensen, T.H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2303.

concluir que esta cetona é instável e deveria ser utilizada nas etapas seguintes sem prévia purificação (Esquema 32).

De posse destes resultados, outras quatro β -hidroxicetonas foram preparadas tratando-se os respectivos álcoois homoalilícos com tetróxido de ósmio em quantidades catalíticas e periodato de sódio em uma mistura éter:água (1:1), fornecendo as β -hidroxicetonas (**103-105**) em bons rendimentos, sendo que estas foram utilizadas na etapa seguinte sem purificação prévia (Esquema 32).



84 - R= Me

85 - R= *i*-Pr

86 - R= Bn

87 - R= *i*-Bu

88 - R= CH₃S(CH₂)₂

89 - R= CH₂OTBS

90 - R= CH₂OTBDPS

97 - R= Me, 95%

103 - R= *i*-Pr, 95%

96 - R= Bn, 95%

104 - R= *i*-Bu, 95%

105 - R= CH₃SO₂(CH₂)₂, 89%, oxidação do S.

106 - R= CH₂OTBS, não formou produto

107 - R= CH₂OTBDPS, não formou produto

a. OsO₄ cat., H₂O:Et₂O, NaIO₄, t.a., 18h.

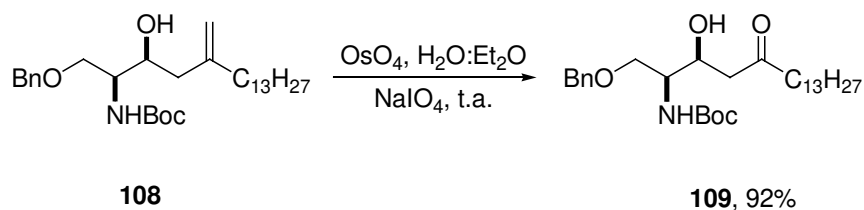
Esquema 32. Preparação das β -hidroxicetonas.

Vale ressaltar que estas 3-hidróxi-4-*N*-Boc-aminocetonas são inéditas na literatura, sendo que não há metodologia geral descrita para a obtenção desta classe de compostos, de forma seletiva.⁵⁸

Também se testou esta metodologia para obtenção da β -hidroxicetona a partir do álcool homoalílico **89**, com a mistura de isômeros 1,2-*syn* e *anti*, porém não se obteve sucesso. Deixou-se a mistura reacional por cerca de 24 horas, aumentou-se a quantidade de NaIO₄, mas mesmo assim recuperou-se material de partida.

⁵⁸ (a) Jung, C.-K.; Krische, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 17051. (b) Dias, L.C.; Fattori, J.; Perez, C.C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 557.

A mesma tentativa foi feita com o álcool homoalílico **90**, obtido sem mistura de diastereoisômeros e também não foi observada formação da cetona **107**. Acredita-se que o protetor de silício esteja influenciando estes resultados, uma vez que a cetona derivada da serina foi preparada seguindo a mesma metodologia, porém tendo o oxigênio protegido com o grupo benzil (Esquema 33).³⁹



Esquema 33. Preparação da β -hidroxicetona derivada da serina.³⁹

Na oxidação do álcool homoalílico **88**, obtivemos a sulfona **105** (Figura 16). A confirmação de que o produto **105** se tratava de uma sulfona e não de um sulfóxido foi feita pelo espectro de infravermelho, no qual observou-se uma banda em 1267 cm^{-1} correspondendo ao estiramento assimétrico da ligação S=O e outra banda em torno de 1134 cm^{-1} correspondente ao estiramento simétrico desta ligação. Além de que foi observada a formação de apenas um produto e se tivéssemos um sulfóxido poderíamos ter dois diastereoisômeros.⁵⁹

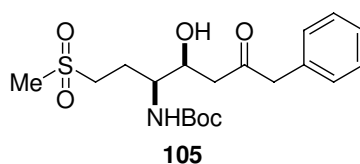
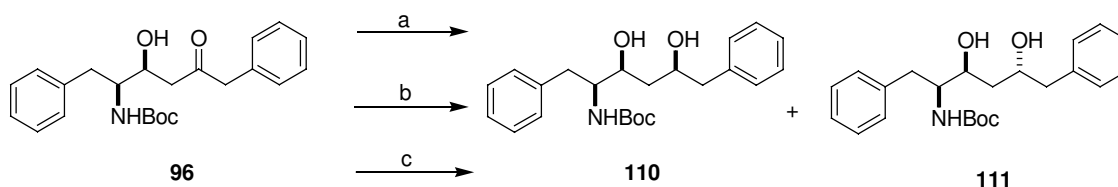


Figura 16. Estrutura da sulfona **105**.

⁵⁹ (a) Leonard, N.J.; Johnson, C.R. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 282. (b) Ruff, F.; Kucsman, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1985**, 5, 683. (c) Su, W. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 4955. (d) Xu, W.L.; Li, Y.Z.; Zhang, Q.S.; Zhu, H.S. *Synthesis* **2004**, 2, 227.

3.5. Redução das β -hidroxicetonas (1,3-*syn*)

Para a obtenção dos aminodióis, foram testadas três metodologias. A primeira envolveu a redução da cetona **96** com DIBAL-H e posterior tratamento com solução de tartarato de sódio e potássio (Esquema 34).⁶⁰



- a. DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C , 46%, **110:111** (50:50)
b. $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, THF, -20°C , 40%, **110:111** (60:40)
c. i. $(n\text{-Bu})_3\text{B}$, THF, t.a.; ii. LiBH_4 , -78°C , 69%, **110:111** (>95:5)

Esquema 34. Metodologias utilizadas na preparação dos aminodióis **110** e **111**.

Utilizando esta metodologia, obteve-se uma mistura 50:50 de diastereoisômeros em 46% de rendimento [**110:111** (*ds* 50:50)] que foram separados por cromatografia flash.

Outra metodologia testada foi a redução com borohidreto de zinco, porém o rendimento desta reação foi baixo e também obtivemos mistura dos diastereoisômeros [**110:111** (*ds* 60:40)].⁶¹

A utilização de borohidreto de zinco como redutor requer alguns cuidados. Sua preparação é feita imediatamente antes da utilização. Para tanto, cloreto de zinco deve ser fundido à pressão reduzida quatro vezes e adiciona-se éter anidro, deixando o sistema sob refluxo por duas horas. A solução sobrenadante é

⁶⁰ (a) Paterson, I.; Tillyer, R.D. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4182. (b) Kiyooka, S.-I.; Kuroda, H.; Shimasaki, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3009.

⁶¹ (a) Oishi, T.; Nakata, T. *Acc. Chem. Res.* **1984**, 17, 338. (b) Dias, L.C.; Souza, M.A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5625. (c) Gensler, W.J.; Johnson, F.; Solan, D.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 6074. (d) Bárbaras, G.B.; Dillard, C.D.; Finholt, A.E.; Wartik, T.; Wilzbach, K.E.; Schleinger, H.I. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4585.

adicionada via cânula a uma suspensão de NaBH_4 em éter anidro. A mistura resultante permanece sob agitação por dois dias e apenas o sobrenadante deve ser utilizado na preparação dos aminodióis. Esta última observação é importante, pois se houver ainda presença de NaBH_4 em solução, pode ocorrer diminuição da seletividade da reação.

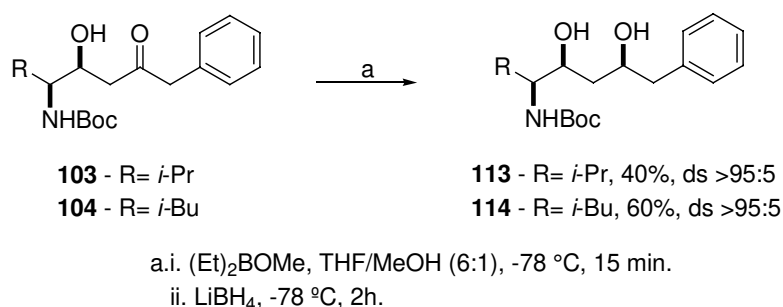
Como metodologia alternativa para a obtenção de **110** utilizou-se uma modificação da metodologia desenvolvida por Narasaka e Pai,^{62a,b} que utiliza tributilborana passando por um estado de transição cíclico quelado do tipo cadeira e posterior redução. O protocolo de Narasaka utiliza como redutor borohidreto de sódio, porém utilizamos borohidreto de lítio por ser mais reativo quando comparado ao NaBH_4 ,^{62c} além de que a utilização de borohidreto de lítio é mais prática, pois este se encontra em solução, enquanto que para adicionar o borohidreto de sódio sólido teríamos que abrir o sistema reacional (Esquemas 34 e 35). Em outro trabalho do grupo que utilizou a metodologia de Narasaka, com borohidreto de sódio como redutor, a seletividade observada foi baixa, e trocando o redutor para borohidreto de lítio obteve-se melhora na seletividade.⁶³

⁶² (a) Narasaka, K.; Pai, F.-C. *Chem. Lett.* **1980**, 1415. (b) Narasaka, K.; Pai, F.-C. *Tetrahedron* **1984**, 40, 2233. (c) Paterson, I.; Norcross, R.D.; Ward, R.A.; Romea, P.; Lister, M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11287. (d) Nicolaou, K.C.; Nold, A.L.; Milburn, R.R.; Schindler, C.S.; Cole, K.P.; Yamaguchi, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1760.

⁶³ Gonçalves, C.C.S. Tese de Doutorado: *Síntese Total das Basiliskamidas A/B e do Fragmento C1-C17 da Dictiostatina*. – IQ – UNICAMP – orientador: Luiz Carlos Dias. Em andamento, processo 05/00596-0.

O aminodiol **113** foi obtido em baixo rendimento, porém com diatereosseletividade maior que 95:5.

Devido a problemas na reprodutibilidade desta redução, foi testada uma nova metodologia para a obtenção de dióis 1,3-*syn*. A redução foi feita com borohidreto de lítio, porém no lugar da tributílboreana utilizou-se dietílmtoxiboreana em THF e metanol. O tratamento da reação foi feito da mesma maneira que a anterior, com tampão fosfato pH 7,0, metanol e peróxido de hidrogênio (Esquema 37).⁶⁵



Esquema 37. Preparação dos aminodióis **113** e **114**.

3.6. Redução das β-hidroxicetonas (1,3-*anti*)

Os aminodióis 1,3-*anti* foram preparados de acordo com a metodologia descrita por Evans e colaboradores⁶⁶, que envolve a utilização de triacetoxiborohidreto de tetrametilamônio, passando por um estado de transição cíclico que favorece a formação dos isômeros 1,3-*anti*.

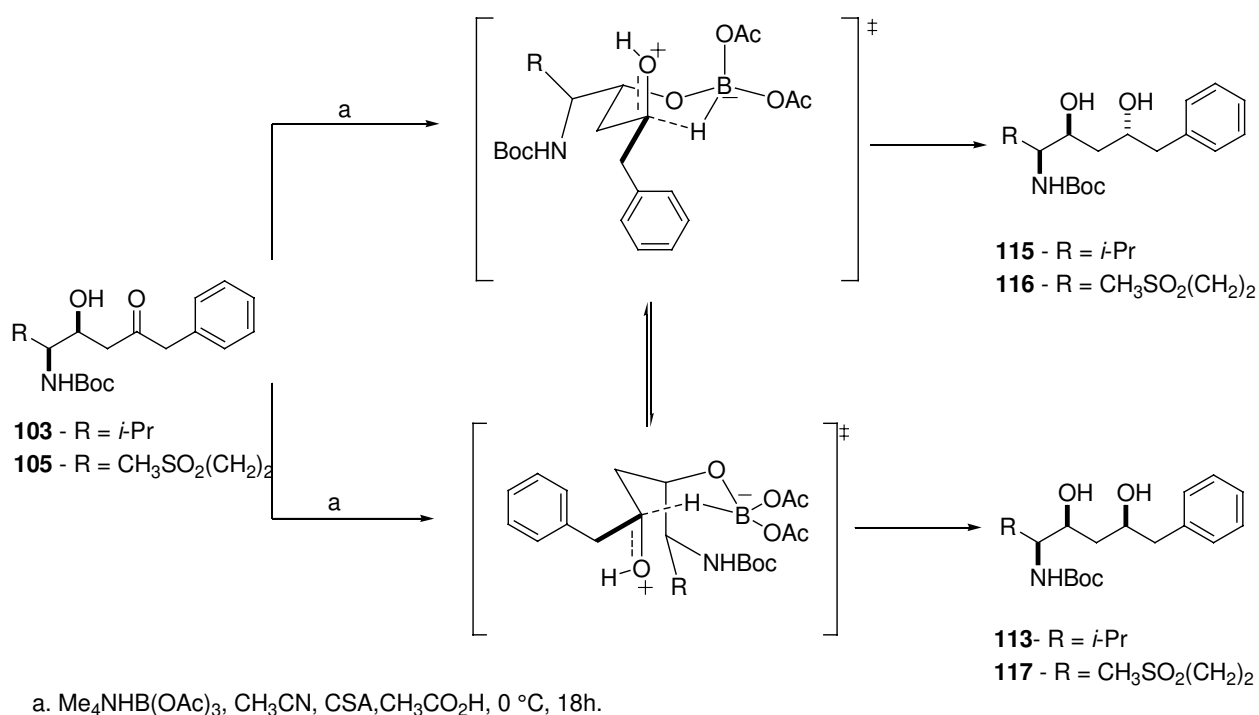
De acordo com esta metodologia, ácido acético é adicionado a uma suspensão de triacetoxiborohidreto de tetrametilamônio em acetonitrila à

⁶⁵ (a) Chen, J.M.; Gunderson, K.G.; Hardtmann, G.E.; Prasad, K.; Repic, O.; Shapiro, M.J. *Chem. Lett.* **1987**, 1923. (b) Paterson, I.; Norcross, R.D.; Ward, R.A.; Romea, P.; Lister, M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11287. (c) Nicolaou, K.C.; Nold, A.L.; Milburn, R.R.; Schindler, C.S.; Cole, K.P.; Yamaguchi, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1760.

⁶⁶ (a) Evans, D.A.; Chapman, K.T.; Carreira, E.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *110*, 3560. (b) Paterson, I.; Florence, G.J.; Gerlach, K.; Scott, J.; Sereinig, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9535. (c) Wolberg, M.; Müller, M. *Synthesis* **2006**, *4*, 557.

temperatura ambiente. A mistura resultante permanece sob agitação por trinta minutos e após reduzir a temperatura para $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, adiciona-se a β -hidroxicetona solubilizada em acetonitrila. Em seguida adiciona-se ácido ($\pm$)-canforsulfônico em ácido acético e acetonitrila e a mistura permanece sob agitação por cerca de 18 horas a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Transcorrido este tempo adiciona-se solução saturada de bicarbonato de sódio, tartarato de sódio e potássio e agita-se por mais 8 horas a temperatura ambiente (Esquema 38).

Os aminodióis preparados a partir desta rota tiveram bom rendimento, porém a diastereosseletividade observada foi moderada.



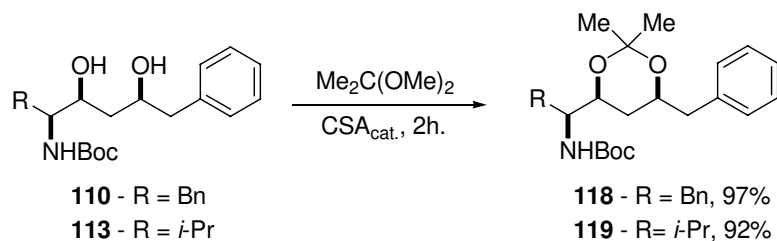
$\text{R} = i\text{-Pr}$, 68%, ds 115:113 > 95:05 $\text{R} = \text{CH}_3\text{SO}_2(\text{CH}_2)_2$, 73%, ds 116:117 60:40
--

Esquema 38. Preparação dos aminodióis **115** e **116**.

3.6.1 Determinação da estereoquímica relativa 1,3

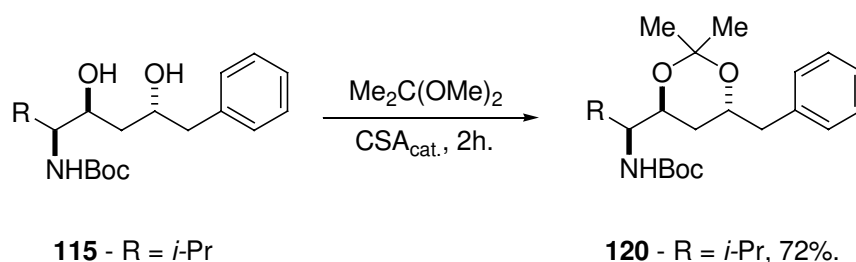
Com o objetivo de determinar a estereoquímica relativa dos aminodióis obtidos, o aminodiol **110**, preparado segundo a metodologia de Narasaka foi protegido na forma do acetonídeo **118**.⁶⁴ O tratamento de **110** com 2,2-dimetoxipropano e quantidade catalítica de ácido ($\pm$)-canforsulfônico (CSA) por cerca de 48 horas forneceu o acetonídeo **118** com rendimento de 97%. O produto **118** foi purificado por cromatografia flash e caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C (Esquema 39).

O mesmo tratamento foi feito com os aminodióis **113** (obtido pela redução com LiBH_4 em presença da metoxiborana em THF e metanol) e **115** fornecendo os respectivos acetonídeos em bons rendimentos (Esquemas 39 e 40).



Esquema 39. Obtenção dos acetonídeos **118** e **119**.

A reação de preparação do acetonídeo *anti* foi mais lenta e apresentou rendimento mais baixo.



Esquema 40. Obtenção do acetonídeo **120**.

Os dados obtidos dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos acetonídeos **118** e **119** permitiram a confirmação da stereoquímica 1,3-*syn* dos dióis **110** e **113**, respectivamente, conforme a figura abaixo.

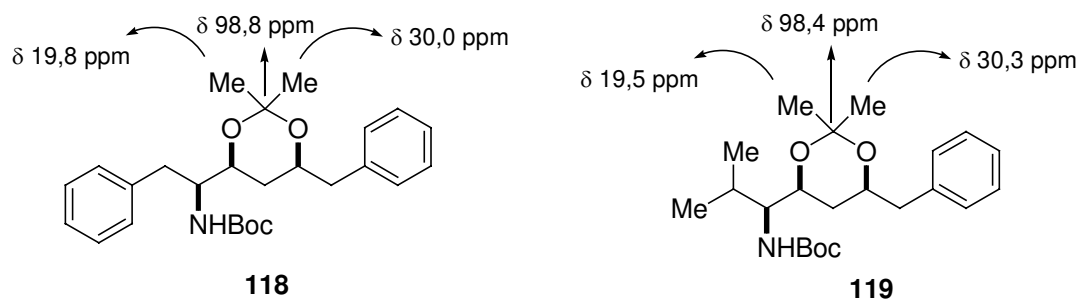


Figura 17. Dados espectroscópicos dos acetonídeos **118** e **119**.

Para os acetonídeos **118** e **119** observamos deslocamentos químicos para as metilas do cetel em 19,8 e 30,0 e 19,5 e 30,3 ppm, respectivamente. Já para o carbono C_0 observamos um deslocamento químico de 98,8 para **118** e 98,4 ppm para **119**. Estes dados estão em pleno acordo com os esperados para acetonídeos 1,3-*syn*, segundo Rychnovsky,⁶⁴ assim como os dados observados para o acetonídeo 1,3-*anti* do aminodiol **115** (Figura 18).

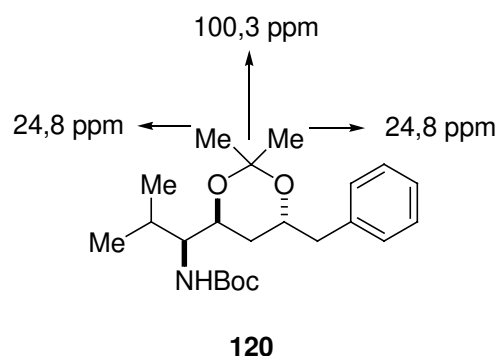
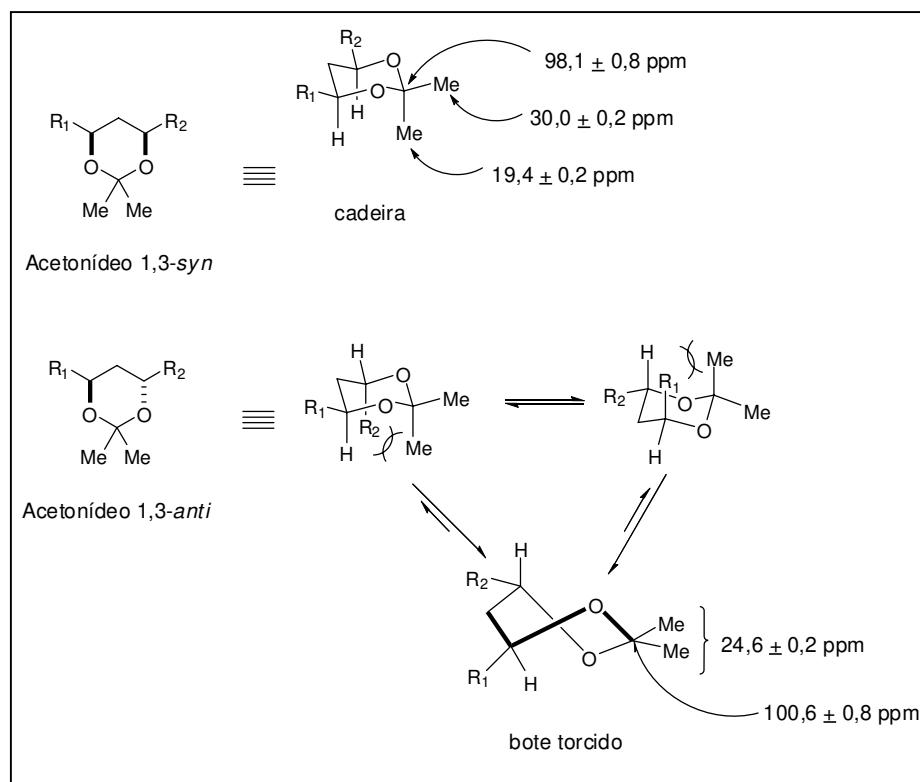


Figura 18. Dados espectroscópicos do acetonídeo **120**.

Um estudo teórico realizado por Tormena, Dias e Rittner^{67,27} descreve as interações entre orbitais envolvidas na estabilidade dos confôrmeros, as energias para as interações estereoeletrônicas e os efeitos correspondentes a estas interações na estrutura molecular de acetonídeos 1,3-*syn* e 1,3-*anti*. Em acetonídeos 1,3-*syn*, as interações de natureza estérea mantém o anel na conformação cadeira, onde as interações entre os pares de elétrons não ligantes dos oxigênios e o orbital anti-ligante da ligação C–Me_{axial} ($LP_O \rightarrow \sigma^*_{C-Me}$) causam um deslocamento para campo mais alto, indicando um aumento na blindagem do carbono do cetel, assim como do grupo metil posicionado na posição axial da conformação cadeira (Figura 19). Estas interações do tipo hiperconjugativas anoméricas podem explicar os deslocamentos químicos de 19 ppm para a metila axial e de 98 ppm para o carbono do cetel em acetonídeos 1,3-*syn* (Esquema 41).

⁶⁷ Tormena, C.F.; Dias, L.C.; Rittner, R. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 6077.



Esquema 41. Dados de RMN de ^{13}C para acetônídeos 1,3-*syn* e 1,3-*anti*.⁶⁷

Os cálculos revelaram ainda, que a conformação bote torcido, para acetonídeos 1,3-*anti*, é de menor energia quando comparada às duas conformações cadeira possíveis. Outros dados obtidos, como densidade de carga e comprimento de ligações, reforçam esta proposta.

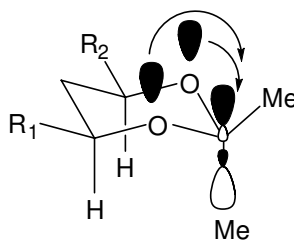


Figura 19. Interações tipo hiperconjugativas anoméricas.

3.7. Testes biológicos

Os compostos puros **88**, **105**, **110**, **112**, **113** e **114** foram enviados ao Laboratório de Química Medicinal e Computacional do Instituto de Física de São Carlos - USP, sob os cuidados do Prof. Dr. Adriano D. Andricopulo, onde foram realizados ensaios celulares para a avaliação preliminar da atividade antimetastática, usando o ensaio de migração celular “wound-healing” em células de adenocarcinoma mamário humano, MDA MB-231.

O ensaio de migração celular “wound healing” é uma ferramenta valiosa para o estudo *in vitro* dos processos combinados de migração e proliferação celular, e também do papel da interação celular durante esses processos.⁶⁸

O ensaio de migração celular foi realizado de acordo com o modelo de cicatrização *in vitro*, estabelecido por Burk⁶⁹. Resumidamente, as células foram cultivadas em placas de 24 poços em 1 mL de meio de cultura e 10% SFB (soro fetal bovino). Dois dias após a cultura se tornar totalmente confluenta, foi realizada uma lesão na camada confluenta unicelular com o auxílio de uma ponteira pressionada contra o assoalho da placa de cultura, formando uma fenda na camada de células. A cultura foi lavada várias vezes com tampão PBS (fosfato-salina) para a retirada completa dos “debris” celulares da fenda formada, sendo então adicionado meio de cultura experimental (10 % SFB) suplementado de concentrações variáveis dos compostos em estudo. Imagens fotográficas foram capturadas no início do experimento (0 h) e após incubação das células a 37 °C por 24 h. O processo foi fotografado digitalmente em um microscópio

⁶⁸ Gaul, C.; Njardarson, J.T.; Shan, D.; Dorn, D.C.; Wu, K.-D.; Tong, W.P.; Huang, X.-Y.; Moore, M.A.S.; Danishefsky, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11326.

⁶⁹ Burk, R.R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1973**, *70*, 368.

invertido (magnificado 4X), conforme pode ser observado na figura abaixo, contendo algumas das fotografias (Figura 20).

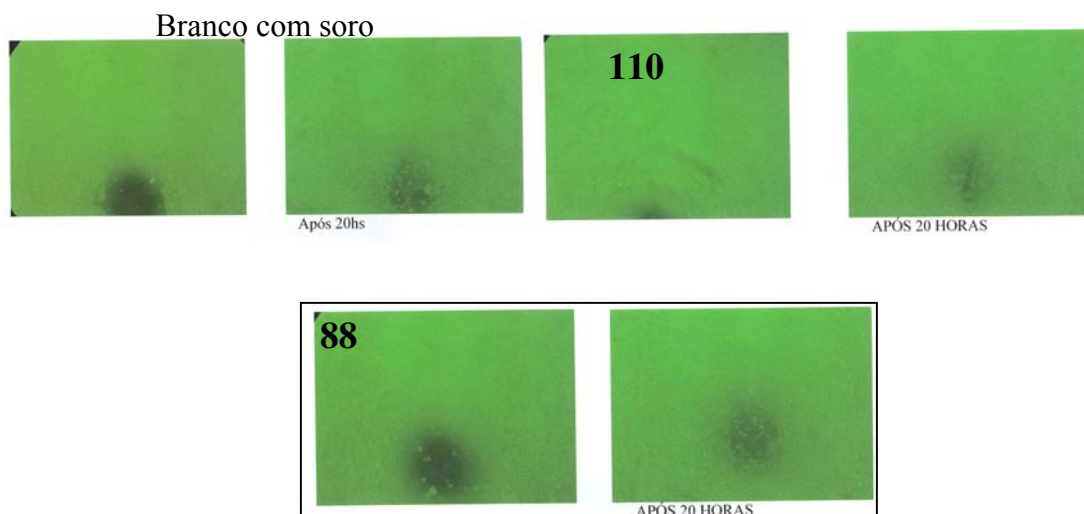
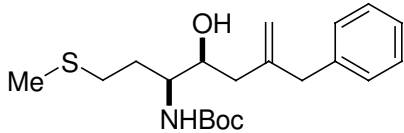
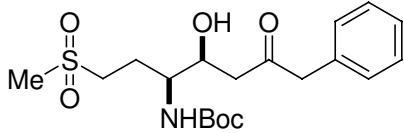
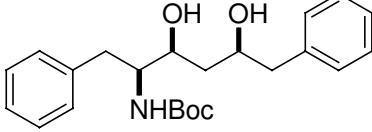
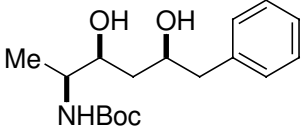
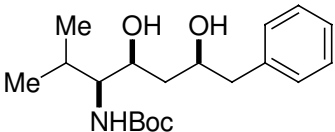
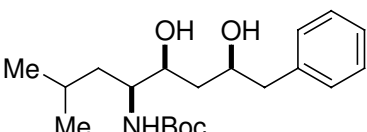


Figura 20. Fotografia digital de alguns dos ensaios realizados, a 0 e 24 horas, sendo mostrados os ensaios: branco com soro, composto **110** – resultado negativo e composto **88** – resultado positivo.

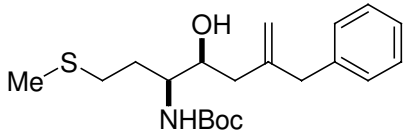
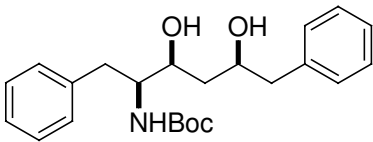
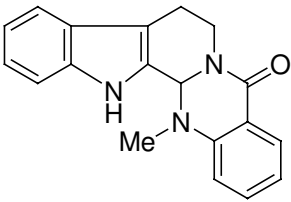
A área das fendas foi medida nas imagens, atribuindo-se 100 % para 0 h, e a porcentagem média das distâncias totais das áreas das fendas foram calculadas. Os resultados são demonstrados na Tabela 4.

Tabela 4. Resultados da avaliação preliminar dos compostos sintéticos no ensaio celular “wound healing”.

Composto	Concentração (μM)	Resultado
 88	1	POSITIVO
 105	1	NEGATIVO
 110	1	POSITIVO
 112	1	NEGATIVO
 113	1	NEGATIVO
 114	1	NEGATIVO

Os compostos **88** e **110**, que apresentaram resultados positivos no primeiro ensaio, foram selecionados e testados em concentrações menores. O padrão de referência evodiamina (Sigma), composto de origem natural com pronunciada atividade antitumoral, foi utilizado para comparação em nossos estudos. A evodiamina é isolada da erva chinesa *Evodiae fructus* e apresenta atividade antitumoral contra células tumorais humanas, incluindo células resistentes aos agentes quimioterápicos comuns.⁷⁰

Tabela 5. Resultados da avaliação dos compostos promissores no ensaio celular “wound healing”.

Composto	Concentração (nM)	Resultado	Inibição (%)
 88	500	POSITIVO	52
	100		47
 110	500	POSITIVO	52
	100		12
 Evodiamine	500	POSITIVO	60
	100		50

⁷⁰ (a) Lee, T.-J.; Kim, E.J.; Kim, S.; Jung, E.M.; Park, J.-W.; Jeong, S.H.; Park, S.E.; Yoo, Y.H.; Kwon, T.K. *Mol. Cancer Ther.* **2006**, 5, 2398. (b) Liao, C.-H.; Pan, S.-L.; Guh, J.-H.; Chang, Y.-L.; Pai, H.-C.; Lin, C.-H.; Teng, C.-M. *Carcinogenesis* **2005**, 26, 968.

Conforme pode ser observado nas Tabelas 4 e 5, os compostos que exibiram atividade foram um aminoálcool homoalílico (**88**) e um aminodiol (**110**). Embora estes resultados sejam promissores, estudos posteriores são requeridos para a avaliação da potência dos compostos, síntese de novos análogos e estabelecimento de relações entre a estrutura e atividade (SAR, *structure-activity relationships*). Estudos de SAR seriam muito interessantes levando-se em consideração a elevada versatilidade química dos modelos. Por exemplo, Linardic e colaboradores⁷¹ num estudo sobre a indução da apoptose por ceramidas propuseram o importante papel da dupla ligação dos esfingolipídeos neste processo.

4. Conclusões e Perspectivas

Do que foi exposto pode se concluir que nas reações de acoplamento entre o alilsilano/alilestanana aquiral e os aldeídos quirais, ocorre um ataque do tipo *anti*-Felkin na face *Si* do aldeído, fornecendo os respectivos aminoálcoois em bons rendimentos e alta diastereosseletividade. Observamos que grupos “R” mais volumosos levam a melhores diastereosseletividade. O problema da baixa seletividade na preparação do aminoálcool derivado da serina foi contornado trocando o protetor do oxigênio. Utilizamos um protetor de silício, porém mais volumoso que o TBS utilizado inicialmente.

Ressaltando que a preparação dos aminoálcoois é uma etapa chave na obtenção dos 2-amino-3,5-dióis e foram preparados seis aminoálcoois, derivados

⁷¹ Linardic, M.; Karolak, L.A.; Hannun, Y.A. *Science* **1993**, 259, 1769.

de α -aminoácidos, com estereoquímica relativa 1,2-*syn* em altos níveis de diastereosseletividade.

A clivagem oxidativa da dupla ligação dos álcoois homoalílicos (aminoálcoois) com periodato de sódio na presença de tetróxido de ósmio em quantidades catalíticas forneceu as β -hidroxicetonas em excelentes rendimentos. Sendo que foram preparadas cinco 3-hidróxi-4-*N*-Boc-aminocetonas inéditas na literatura e uma delas ainda apresenta o grupo sulfonil.

Na tentativa de obtenção das β -hidroxicetonas através de uma ozonólise isolamos como subproduto um pirrol provavelmente formado após o tratamento da reação com dimetilsulfeto ou na coluna cromatográfica durante a purificação do produto da reação.

O procedimento para obtenção dos 2-amino-3,5-dióis 1,3-*syn* foi otimizado e foram obtidos quatro, dos seis aminodióis propostos com excelente diastereosseletividade. Também foram preparados dois destes dióis com estereoquímica relativa 1,3-*anti*. Portanto foram preparados os aminodióis em 6 etapas com rendimento global de cerca de 20%.

Estes aminodióis foram caracterizados e, depois de purificados, alguns foram enviados ao grupo do prof. Adriano Andricopulo no Instituto de Física da USP- São Carlos para realização de testes de atividade biológica.

Foram feitos ensaios celulares “wound-healing” em células de câncer de mama humano da linhagem MDA MB231. Dos compostos avaliados o aminoálcool homoalílico derivado do aminoácido *L*-metionina e o aminodiol 1,3-*syn* derivado do aminoácido *L*-fenilalanina apresentaram-se como compostos com potencial atividade antitumoral, porém devem ser feitos estudos mais aprofundados com estes compostos.

Assim, como perspectivas deste trabalho pode-se citar a preparação da β -hidroxicetona **107**, e posterior obtenção dos respectivos aminodióis 1,3-*syn* e 1,3-*anti*; preparar a β -hidroxicetona derivada da metionina sem oxidação do enxofre e posterior obtenção dos aminodióis; retirada do grupo protetor Boc e posterior avaliação da atividade biológica dos compostos para poder comparar se o protetor tem alguma influência na atividade. Realização de outros tipos de ensaios biológicos que avaliem atividade antitumoral, além de estudos de SAR.

5. Parte Experimental

5.1. Reagentes e solventes utilizados

Trietilamina, acetonitrila, tolueno, DMSO e diclorometano, foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Ácido acético foi destilado na presença de anidrido acético e óxido de cromo(III) antes do uso. Metanol foi seco com Mg/I₂ e destilado. Tetrahydrofurano foi tratado com sódio e benzofenona e destilado antes do uso. Cloreto de oxalila e tetracloreto de estanho foram destilados antes do uso.⁷² Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio. As reações foram realizadas sob atmosfera de argônio.

5.2. Métodos cromatográficos

Utilizou-se a cromatografia de adsorção em coluna (cromatografia flash), cuja fase estacionária foi sílica-gel Aldrich (230-400 mesh), para a purificação dos

⁷² Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F. *Purification of Laboratory Chemical* **1988**, Pergamon Press, 3rd Ed.

compostos. Os eluentes empregados como fase móvel estão descritos nos procedimentos experimentais.

O método utilizado para o acompanhamento das reações foi a cromatografia em camada delgada (CCD ou TLC), utilizando 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 capilar HP-5 (5% PhMe silicone, 30mx0,53mmx1,3mm).

5.3. Métodos espectrofotométricos.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H) e de carbono (RMN de ¹³C) foram obtidos nos aparelhos Varian Gemini 300, Varian Inova 500, Bruker 250 e Bruker 300 e os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) tendo como referência interna o clorofórmio e benzeno deuterados (7,25 e 7,16 ppm respectivamente) para os espectros de RMN de ¹H e para os espectros de RMN de ¹³C (77,0 e 128,0 ppm). A multiplicidade das bandas de absorção dos hidrogênios nos espectros de RMN de ¹H foram indicadas segundo a convenção: s (singleto), sl (singleto largo), d (dubleto), t (triplete), q (quarteto), dd (duplo dubleto), dl (dubleto largo), apd (aparente dubleto), apdd (aparente duplo dubleto), dt (duplo triplete), apt (aparente triplete) e m (multiplete). Os dados espectroscópicos referentes aos espectros de RMN de ¹H estão organizados segundo a convenção: δ deslocamento químico (multiplicidade, número de hidrogênios, constante de acoplamento em Hz).

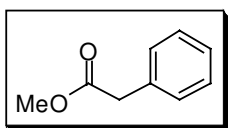
Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em um aparelho Perkin-Elmer 1600 FTIR, com as frequências de absorção sendo expressas em cm⁻¹. Os pontos de fusão foram obtidos no aparelho Microquímica MQAPF-301.

As medidas de rotação óptica foram obtidas nos polarímetros Carl Zeiss Jene Polamat A (lâmpada de Hg) e LEP A2 (lâmpada de Na), utilizando celas de 1 cm, sendo descritos como segue: $[\alpha]_D^{25}$ (c (g/100 ml), solvente). As convenções das raias foram feitas através da seguinte fórmula: $\alpha_{\text{Hg}} = 1,17549 (\alpha_{\text{Na}})$.

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos no aparelho VGAAutoespec-Micromass.

5.4. Procedimento experimental

Preparação do fenil acetato de metila (**56**):



Em um balão de 50 mL, dissolveu-se 5 g de ácido fenil acético (0,04 mol) em uma solução de HCl/MeOH preparada a partir da adição de 0,5 mL de cloreto de acetila a 20 mL de MeOH. A solução foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, por cerca de 18 horas. Evaporou-se o solvente em pressão reduzida, realizando-se, em seguida, a purificação por destilação (PE = 218 °C). Obteve-se 4 g do composto **56** como um óleo incolor em 80% de rendimento.

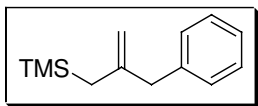
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3,55 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 7,14-7,27 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 41,1 (CH_3), 52,0 (CH_2), 127,0 (CH), 128,5 (CH), 129,2 (CH), 133,9 (C_0), 172,0 (C_0).

IV (Filme): ν 3066, 3031, 2953, 2840, 1732, 1636, 1498, 1433, 1338, 1255, 1159.

TLC: R_f 0,43 (AcOEt/hexano 20%).

Preparação do 2-benzil-aliltrimetilsilano (**47**):



Secagem do cloreto de cério III: Em um balão de 250 mL de três bocas, adicionou-se 15,44 g (41,4 mmol) de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ que foi aquecido sob vácuo (3 mmHg), 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, adicionando-se 77 mL de THF anidro com forte agitação formando uma suspensão branca uniforme, sendo mantida sob agitação por 6 horas.

Preparação do reagente de Grignard: Em um balão de 2 bocas de 100 mL acoplado a um funil de adição, adicionou-se 1 g (41,4 mmol) de magnésio metálico e todo o sistema foi flambado sob fluxo de argônio. Uma solução de 5,08 g (41,1 mmol, 5,78 mL) de TMSCH_2Cl em 15 mL de THF foi adicionada gota a gota ao magnésio através do funil de adição. Esta solução foi mantida sob agitação durante 3 horas até a completa dissolução do magnésio.

Preparação do alilsilano: Resfriou-se a suspensão de cloreto de cério III em THF a -78 °C e adicionou-se, gota a gota, o reagente de Grignard previamente preparado via cânula. Manteve-se sob agitação por 2 horas adicionando-se, em seguida, 2,07 g (13,8 mol) de fenil acetato de metila dissolvido em 8 mL de THF, sendo a temperatura mantida à -78 °C por 1 hora e, em seguida, levado a temperatura ambiente, mantendo-se sob agitação por mais 18 horas. Resfriou-se a 0 °C e adicionou-se cerca de 15 mL de solução aquosa 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 (3 X 30 mL). Os extratos orgânicos foram lavados com 100 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 e NaCl secando-se em seguida com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado em rotaevaporador à temperatura ambiente e pressão reduzida. O bruto

da reação obtido foi então mantido sob agitação em 20 mL de hexano e resina ácida Amberlyst 15[®] por cerca de 3 horas (acompanhamento por TLC). Filtrou-se a solução e evaporou-se o solvente em rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia flash (eluente AcOEt/hexano 5%). Obteve-se 1,82 g do composto **47** como um óleo amarelo, correspondendo a 88% de rendimento.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,00 (s, 9H), 1,44 (s, 2H), 3,23 (s, 2H), 4,53 (sl, 1H), 4,57 (sl, 1H), 7,12-7,25 (m, 5H).

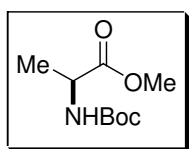
RMN de ¹H (C₆D₆, 300MHz): δ 0,09 (s, 9H), 1,53 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 7,15-7,26 (m, 5H).

RMN de ¹³C (C₆D₆, 75 MHz): δ -1,0 (CH₃), 26,3 (CH₂), 45,6 (CH₂), 110,0 (CH₂), 126,4 (CH), 128,6 (CH), 129,5 (CH), 140,0 (C₀), 146,8 (C₀).

IV (Filme): ν 3074, 3026, 2955, 2897, 1633, 1495, 1452, 1248, 1160, 1074, 1030.

TLC: R_f 0,68 (AcOEt/hexano 5%).

Preparação do (-)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-propanoato de metila (**61**):



Em um balão de 50 mL, adicionou-se 151 mg (0,69 mmol) do hidrocloreto do éster metílico da *L*-alanina, 240 mg (1,11 mmol) do anidrido de Boc ((Boc)₂O) e 230 mg (2,78 mmol) de bicarbonato de sódio em 3,5 mL de metanol. Manteve-se a solução em um banho de ultra-som até o término da evolução do CO₂ (cerca de 6 horas). Filtrou-se os sólidos, sendo o solvente removido em rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia flash (AcOEt/Hexano 20%) sendo obtido 135 mg de um óleo amarelo, correspondendo a 89% de rendimento.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,32 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz), 1,38 (s, 9H), 3,68 (s, 3H), 4,25 (sl, 1H), 5,10 (sl, 1H).

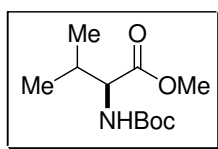
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 18,6 (CH_3), 28,3 (CH_3), 49,1 (CH), 52,2 (CH_3), 79,7 (C_0), 154,9 (C_0), 173,5 (C_0).

IV (Filme): ν 3371, 2982, 1750, 1714, 1512, 1367, 1167, 1070.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $-9,0^\circ$ (c 1,89, CH_2Cl_2).

TLC: R_f 0,39 (AcOEt/hexano 20%).

Preparação do (+)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoato de metila (**62**):



Procedimento semelhante ao da obtenção de **61**. O produto foi purificado por cromatografia flash (AcOEt/hexano 20%) sendo obtido um óleo amarelo viscoso, correspondendo a 91% de rendimento.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,85 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 0,94 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,40 (s, 9H), 2,08 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,18 (dd, 1H, $J = 4,3$ e 8,9 Hz) e 5,02 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz).

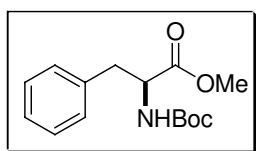
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 17,7 (CH_3), 19,0 (CH_3), 28,3 (CH_3), 31,3 (CH), 51,9 (CH_3), 58,5 (CH), 79,7 (C_0), 155,4 (C_0), 172,6 (C_0).

IV (Filme): ν 3380, 2968, 2929, 2876, 1716, 1506, 1367, 1159, 1016.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+33,0^\circ$ (c 2,56, CH_2Cl_2).

TLC: R_f 0,50 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (+)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de metila (**63**):



Procedimento semelhante ao da obtenção de **61**. O produto foi purificado por cromatografia flash (AcOEt/hexano 20%) sendo

obtido um óleo amarelo viscoso, correspondendo a 92% de rendimento.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,41 (s, 9H), 3,04 (dd, 1H, $J = 6,2$ e 11,0 Hz), 3,12 (dd, 1H, $J = 5,8$ e 11,0 Hz), 3,70 (s, 3H), 4,58 (apq, 1H, $J = 5,8$ Hz), 5,00 (dl, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,11-7,31 (m, 5H).

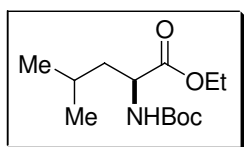
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 28,2 (CH_3), 38,3 (CH_2), 52,1 (CH_3), 54,4 (CH), 79,8 (C_0), 126,9 (CH), 128,5 (CH), 129,2 (CH), 136,0 (C_0), 172,2 (C_0).

IV (Filme): ν 3373, 2980, 1714, 1497, 1367, 1252, 1169, 1063, 860, 758, 702.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: + 37,7° (c 14,1, CH_2Cl_2).

TLC: R_f 0,39 (AcOEt/hexano 20%).

Preparação do (-)-(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanoato de etila (**74**):



Uma mistura de 1,0 equivalente do α -aminoácido, 1,1 equivalentes de Boc_2O e 3,0 equivalentes de NaHCO_3 em metanol foi deixada em banho de ultrassom até a evolução de CO_2 (cerca de 4 horas). Transcorrido este tempo filtrou-se os sólidos e evaporou-se o metanol. O resíduo foi então dissolvido em água destilada. A solução foi resfriada em banho de gelo (0 °C) e acidificada com solução aquosa saturada de NaHSO_4 até pH=2. A fase orgânica foi extraída com éter etílico e seca com MgSO_4 . O α -aminoácido protegido foi usado diretamente na esterificação. A 1,0 equivalente dele em 11 mL de CH_2Cl_2 e 1,5 equivalentes de Et_3N a 0 °C adicionou-se 1,03 equivalentes de cloroformato de etila. Após 10 minutos de agitação adicionou-se de uma vez 0,1 equivalente de 4-dimetilaminopiridina e deixou-se sob agitação por 20 minutos. Diluiu-se a mistura com éter etílico e

extraiu-se com HCl 0,1 molL⁻¹. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e seca com MgSO₄. O produto foi purificado por cromatografia flash fornecendo o α-aminoéster em 75% de rendimento para as duas etapas.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,91 (d, 3H, *J* = 2,2 Hz), 0,93 (d, 3H, *J* = 2,2 Hz), 1,25 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz), 1,41 (s, 9H), 1,45-1,73 (m, 3H), 4,15 (q, 1H, *J* = 7,3 Hz), 4,16 (q, 1H, *J* = 7,3 Hz), 4,26 (sl, 1H), 4,90 (sl, 1H).

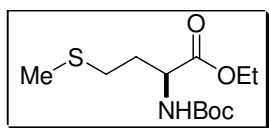
RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 14,2 (CH₃), 21,9 (CH₃), 22,8 (CH₃), 24,8 (CH), 28,3 (CH₃), 41,9 (CH₂), 52,1 (CH), 61,1 (CH₂), 79,7 (C₀), 155,3 (C₀), 173,4 (C₀).

IV (Filme): ν 3367, 2961, 2253, 1713, 1508, 1367, 1254, 1167, 1047, 920, 874, 735.

[α]_D²⁰: - 8,8 ° (c 4,90, CH₂Cl₂).

TLC: R_f 0,63 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (+)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-metiltiobutanoato de etila (**75**)



Procedimento semelhante ao da obtenção de **74**. O produto foi purificado por cromatografia flash (AcOEt/hexano 20%) sendo

obtido um óleo amarelo viscoso, correspondendo a 30% de rendimento para duas etapas.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,25 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz), 1,41 (s, 9H), 1,90 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,50 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 4,17 (q, 2H, *J* = 7,3 Hz), 4,36 (sl, 1H), 5,12 (sl, 1H).

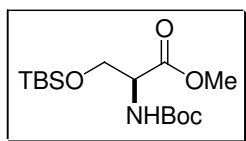
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 14,2 (CH_3), 15,5 (CH_3), 28,3 (CH_3), 30,2 (CH_2), 32,3 (CH_2), 52,8 (CH), 61,5 (CH_2), 80,0 (C_0), 155,2 (C_0), 172,1 (C_0).

IV (Filme): ν 3375, 2980, 2925, 1715, 1517, 1445, 1367, 1254, 1167.

$[\alpha]_D^{20}$: + 23,0 $^\circ$ (c 2,19, CH_2Cl_2).

TLC: R_f 0,40 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (+)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-[(*tert*-butil)dimetilsiloxi]propanoato de metila (**80a**):



Uma mistura de 1,0 equivalente do α -aminoéster, 1,1 equivalentes de Boc_2O e 3,0 equivalentes de NaHCO_3 em metanol foi deixada em banho de ultrassom até a evolução de CO_2 (cerca de 4 horas). Transcorrido este tempo, filtrou-se os sólidos e evaporou-se o metanol. O produto **79** foi utilizado na etapa seguinte sem purificação prévia.

RMN de ^1H sem TBSCl (CDCl_3 , 300 MHz) **79**: δ 1,35 (s, 9H), 3,67 (s, 3H), 3,75 (dd, 1H, $J = 3,3$ e $11,3$ Hz), 3,86 (apdd, 1H, $J = 2,9$ e $11,3$ Hz), 4,26 (sl, 1H), 5,64 (dl, 1H, $J = 7,7$ Hz).

O álcool **79** foi solubilizado em CH_2Cl_2 e adicionou-se 2,6 equivalentes de imidazol e 0,1 equivalente de DMAP (4-dimetilaminopiridina); agitou-se até completa dissolução dos reagentes, em seguida adicionou-se 1,26 equivalentes de TBSCl a temperatura ambiente e a mistura reacional permaneceu sob agitação por cerca de 3 horas. Tratou-se a mistura com solução aquosa saturada de NaCl , extraiu-se com CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi seca com MgSO_4 . O produto foi purificado por

cromatografia flash, fornecendo o α -aminoéster protegido em 96% de rendimento em 2 etapas.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,00 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), 3,70 (s, 3H), 3,78 (dd, 1H, $J = 2,9$ e 10,9 Hz), 4,00 (apdd, 1H, $J = 2,2$ e 10,9 Hz), 4,31 (dl, 1H, $J = 8,8$ Hz), 5,30 (dl, 1H, $J = 8,8$ Hz).

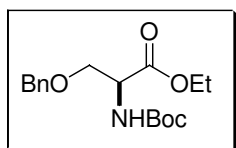
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ -5,7 (CH_3), -5,9 (CH_3), 18,1 (C_0), 25,6 (CH_3), 28,3 (CH_3), 52,2 (CH), 55,6 (CH_2), 63,7 (CH_3), 79,8 (C_0), 155,4 (C_0), 171,8 (C_0).

IV (Filme): ν 3450, 2955, 2858, 2741, 1755, 1718, 1500, 1367, 1255, 1167, 1115, 962, 835, 779, 655.

$[\alpha]_D^{20}$: +19,0° (c 2,64, CH_2Cl_2).

TLC: R_f 0,62 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (+)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-benziloxipropanoato de etila (**80b**).



Partindo-se do aminoácido protegido no nitrogênio com Boc e no oxigênio com benzil (**79'**) seguiu-se o mesmo procedimento utilizado na obtenção de **79**. O produto foi purificado por cromatografia flash (AcOEt/hexano 20%) sendo obtido um óleo amarelo viscoso, correspondendo a 35% de rendimento.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): δ 1,24 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,45 (s, 9H), 3,67 (dd, 1H, $J = 3,2$ e 9,4 Hz), 3,87 (dd, 1H, $J = 3,1$ e 9,4 Hz), 4,20 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 4,41 (sl, 1H), 4,50 (apq, 2H, $J = 12,4$ Hz), 5,41 (dl, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,26-7,34 (m, 5H).

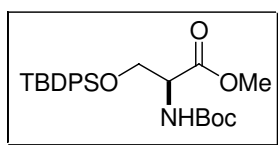
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz): δ 14,1 (CH_3), 28,3 (CH_3), 54,0 (CH), 61,4 (CH_2), 69,9 (CH_2), 73,2 (CH_2), 79,8 (C_0), 127,5 (CH), 127,7 (CH), 128,34 (CH), 137,5 (C_0), 155,4 (C_0), 170,6 (C_0).

IV (Filme): ν 3439, 3061, 2982, 2936, 2870, 1714, 1498, 1451, 1368, 1266, 1205, 1165, 1105, 1022.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: + 17,0° (c 2,23, CH_2Cl_2).

TLC: R_f 0,50 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-[(*terc*-butil-difenil)siloxi]propanoato de metila (**80c**):



Procedimento semelhante ao da obtenção de **80a**. O produto foi purificado por cromatografia flash (AcOEt/hexano 20%) sendo obtido um óleo amarelo viscoso, correspondendo a 72% de rendimento para duas etapas.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,05 (s, 9H), 1,47 (s, 9H), 3,74 (s, 3H), 3,90 (dd, 1H, J = 2,8 e 10,7 Hz), 4,10 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 4,42 (dl, 1H, J = 10,2 Hz), 5,45 (dl, 1H, J = 8,5 Hz), 7,33-7,47 (m, 6H), 7,57-7,68 (m, 3H), 7,73 (m, 1H).

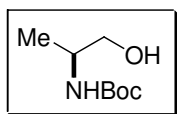
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 19,2 (C_0), 26,6 (CH_3), 28,3 (CH_3), 52,2 (CH), 55,4 (CH_2), 64,5 (CH_3), 79,8 (C_0), 127,7 (CH), 129,4 (C_0), 129,8 (CH), 132,7 (C_0), 134,7 (CH), 135,4 (CH), 155,3 (C_0), 171,1 (C_0).

IV (Filme): ν 3446, 3072, 2934, 2858, 2361, 1750, 1716, 1498, 1429, 1367, 1265, 1171, 1113, 982, 824, 702.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: + 15,8° (c 3,73, CH_2Cl_2).

TLC: R_f 0,55 (AcOEt/hexano 25%).

Preparação do (–)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propanol (**64**).



Em um balão de 125 mL, mantido sob atmosfera inerte, adicionou-se 0,9 g (3,2 mmol) do α -aminoéster protegido e 23 mL de THF.

Resfriou-se a solução a 0 °C e adicionou-se, gota a gota, 4,13 mL (8,0 mmol) de uma solução 2 molL⁻¹ de LiBH₄ em THF, mantendo-a sob agitação por cerca de 4 horas. Adicionou-se 15 mL de solução aquosa saturada de NH₄Cl e 15 mL de acetato de etila. Extraíu-se a fase aquosa com acetato de etila (3 X 15 mL) 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 800 mg de um sólido branco, correspondendo a 89% de rendimento.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,11 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 1,42 (s, 9H), 3,47 (dd, 1H, J = 6,2 e 11,0 Hz), 3,59 (dd, 1H, J = 4,0 e 11,0 Hz), 3,72 (m, 1H).

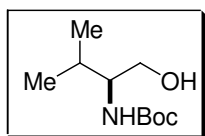
RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 17,4 (CH₃), 28,4 (CH₃), 48,6 (CH), 67,0 (CH₂), 79,6 (C₀), 156,2 (C₀).

IV (filme): ν 3387, 2978, 2933, 1689, 1525, 1456, 1368, 1168, 1045.

$[\alpha]_D^{20}$: –7,0 ° (c 2,97, CH₂Cl₂).

TLC: R_f 0,10 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (–)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanol (**65**):



Foi utilizado o mesmo procedimento utilizado na preparação de **64**.

O produto foi purificado por cromatografia flash (AcOEt/hexano

25%), resultando em um sólido branco, correspondendo a 55% de rendimento.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,92 (apt, 6H, $J = 6,6$ Hz), 1,42 (s, 9H), 1,81 (m, 1H), 2,70 (sl, 1H), 3,39 (sl, 1H), 3,55 (apdd, 1H, $J = 6,2$ e 11,3 Hz), 3,62 (dd, 1H, $J = 3,6$ e 11,3 Hz) e 4,75 (dl, 1H, $J = 7,3$ Hz).

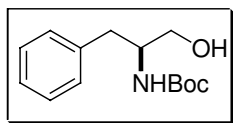
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 18,4 (CH_3), 19,5 (CH_3), 28,3 (CH_3), 29,3 (CH), 58,0 (CH), 63,9 (CH_2), 79,5 (C_0), 156,8 (C_0).

IV (filme): ν 3371, 2964, 2926, 2876, 1693, 1520, 1367, 1117, 1049, 864.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $-54,0^\circ$ (c 2,02, CHCl_3).

TLC: R_f 0,14 (AcOEt/hexano 30 %).

Preparação do (–)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanol (**66**):



Foi utilizado o mesmo procedimento utilizado na preparação de **64**. O produto foi purificado por cromatografia flash (AcOEt/hexano 25%), resultando em um sólido branco, correspondendo a 91% de rendimento.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,40 (s, 9H), 2,54 (sl, 1H), 2,83 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,53 (apdd, 1H $J = 5,9$ e 11,0 Hz), 3,65 (apdd, 1H, $J = 5,9$ e 11,0 Hz), 3,86 (sl, 1H), 4,78 (dl, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,19-7,31 (m, 5H).

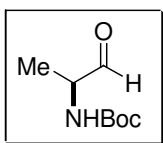
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 28,3 (CH_3), 37,4 (CH_2), 53,6 (CH), 64,2 (CH_2), 79,6 (C_0), 126,4 (CH), 128,5 (CH), 129,3 (CH), 137,8 (C_0), 156,1 (C_0).

IV (filme): ν 3433, 3055, 2986, 2687, 2521, 2411, 2307, 2127, 1705, 1498, 1421, 1267, 1167, 1053, 897, 750.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $-23,0^\circ$ (c 1,19, CHCl_3).

TLC: R_f 0,21 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (+)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propanal (**67**):



- a) Em um balão de 25 mL, preparou-se uma solução à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, de 0,33 mL (3,7 mmol) de cloreto de oxalila em 3 mL de CH_2Cl_2 , onde adicionou-se 0,55 mL (7,4 mmol) de DMSO. Manteve-se sob agitação por 30 minutos. Em seguida, adicionou-se 0,77 g (3,1 mmol) do α -aminoálcool dissolvido em 1 mL de CH_2Cl_2 . Após 30 minutos de agitação, à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, adicionou-se 2,1 mL (15,9 mmol) de trietilamina (Et_3N), mantendo-se sob agitação por 1 hora à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Adicionou-se 10 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl , separou-se as fases, sendo a fase aquosa extraída com éter etílico (2 X 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas em rotaevaporador. O produto obtido foi utilizado sem purificação prévia.
- b) Em um balão de 25 mL contendo 0,21g (1,0 mmol/ 1,0 equivalente) do aminoéster protegido em 8 mL de tolueno seco, sob agitação, adicionou-se 2,06 mL de solução de DIBAL-H 1 molL^{-1} em tolueno (2,06 mmol/ 2 equivalentes) gota a gota à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sob atmosfera de argônio. Após 30 minutos, adicionou-se 0,12 mL de metanol cautelosamente e 1,1 mL de solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e sob agitação. Decorridos 60 minutos, a fase orgânica foi extraída com diclorometano e seca com sulfato de magnésio anidro. O produto foi obtido como um sólido branco em 92% de rendimento (193 mg), não sendo necessária purificação.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,27 (d, 3H, $J = 7,3\text{ Hz}$), 1,39 (s, 9H), 4,15 (sl, 1H), 5,21 (sl, 1H), 9,49 (s, 1H).

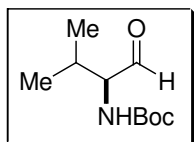
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 14,6 (CH_3), 28,2 (CH_3), 55,4 (CH), 79,9 (C_0), 155,3 (C_0), 199,8 (CH).

IV (filme): ν 3431, 3331, 3055, 2982, 1701, 1503, 1265, 1167, 1059.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: + 10,0 ° (c 1,54, CH_2Cl_2).

TLC: R_f 0,33 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (-)-(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanal (**68**)



Utilizou-se o procedimento b da preparação de **67**. O produto foi obtido como um sólido branco em 92% de rendimento, não sendo necessária purificação.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,92 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,01 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,42 (s, 9H), 2,23 (m, 1H), 4,22 (sl, 1H), 5,11 (sl, 1H), 9,61 (s, 1H).

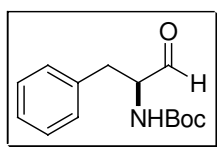
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 17,5 (CH_3), 19,0 (CH_3), 28,2 (CH_3), 29,0 (CH), 64,6 (CH), 79,9 (C_0), 155,8 (C_0), 200,3 (CH).

IV (Filme): ν 3435, 3055, 2972, 1711, 1500, 1362, 1265, 1165.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: - 16,0 ° (c 1,51, CH_3OH).

TLC: R_f 0,40 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (+)-(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanal (**69**)



Utilizou-se o procedimento b da preparação de **67**. O produto foi obtido como um sólido branco em 86% de rendimento, não sendo necessária purificação.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,43 (s, 9H), 3,11 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz), 4,41 (sl, 1H), 5,05 (sl, 1H), 7,14-7,33 (m, 5H), 9,62 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 28,3 (CH_3), 35,6 (CH_2), 60,8 (CH), 80,2 (C_0), 127,0 (CH), 128,9 (CH), 129,2 (CH), 135,6 (C_0), 199,1 (CH).

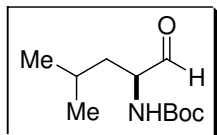
IV (Filme): ν 3433, 3055, 2986, 2858, 2359, 1711, 1499, 1427, 1265, 1173, 1113, 897, 741.

$[\alpha]_D^{20}$: + 38,0° (c 1,33, CH_2Cl_2).

TLC: R_f 0,28 (AcOEt/hexano 30%).

P.F. (°C): 70-73.

Preparação do (2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanal (**76**)



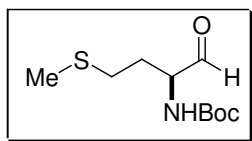
Utilizou-se o procedimento b da preparação de **67**. O produto foi obtido como óleo viscoso em 94% de rendimento, não sendo necessária purificação.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,91 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz), 1,39 (s, 9H), 1,60-1,74 (m, 3H), 4,16 (sl, 1H), 5,05 (sl, 1H), 9,52 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 21,9 (CH_3), 23,0 (CH), 24,6 (CH_3), 28,2 (CH_3), 38,0 (CH_2), 58,3 (CH), 79,9 (C_0), 155,5 (C_0), 200,3 (CH).

IV (Filme): ν 3367, 3060, 2961, 2721, 1699, 1512, 1367, 1254, 1169, 1055 cm^{-1}

TLC: R_f 0,48 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-metiltiobutanal (**77**)

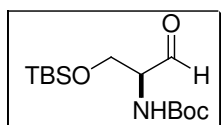
Utilizou-se o procedimento b da preparação de **67**. O produto foi obtido como óleo viscoso em 90% de rendimento, não sendo necessária purificação.

RMN de ^1H (C_6D_6 , 300 MHz): δ 1,40 (s, 9H), 1,65 (sl, 3H), 1,70-1,86 (m, 2H), 2,16 (sl, 2H), 4,00 (sl, 1H), 5,00 (m, 1H), 9,15 (sl, 1H), (sinais de resto de **75**).

RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz): δ 14,9 (CH_3), 28,2 (CH_3), 28,6 (CH_2), 29,9 (CH_2), 59,2 (CH), 79,6 (C_0), 156,6 (C_0), 198,7 (CH).

IV (Filme): ν 3372, 2978, 2918, 1699, 1516, 1367, 1248, 1167.

TLC: R_f 0,23 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-[(*tert*-butildimetil)sililo]propanal (**81**)

Utilizou-se o procedimento b da preparação de **67**. O produto foi obtido como óleo viscoso em 89% de rendimento, não sendo necessária purificação.

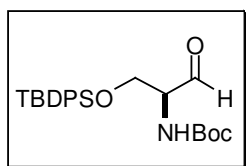
RMN de ^1H (C_6D_6 , 300 MHz): δ -0,09 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), 3,63 (dd, 1H, $J = 4,0$ e $10,3$ Hz), 3,72 (dd, 1H, $J = 3,2$ e $10,3$ Hz), 3,99 (m, 1H), 5,40 (sl, 1H), 9,21 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz): δ -5,5 (CH_3), 18,4 (C_0), 25,9 (CH_3), 28,4 (CH_3), 61,5 (CH_2), 62,1 (CH), 79,6 (C_0), 198,1 (CH).

IV (Filme): ν 3439, 3057, 2931, 2858, 2714, 1711, 1498, 1367, 1265, 1169, 1115.

TLC: R_f 0,61 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (+)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-[(*tert*-butildimetil)siloxi]propanal (**82**)



Utilizou-se o procedimento b da preparação de **67**. O produto foi obtido como óleo viscoso em 98% de rendimento, não sendo necessária purificação.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): δ 1,03 (sl, 9H), 1,46 (sl, 9H), 4,18 (apdd, 1H, $J = 2,3$ e 10,5 Hz), 4,29 (sl, 1H), 4,66 (m, 1H), 5,41 (sl, 1H), 7,16-7,59 (m, 10H), 9,65 (s, 1H), (sinais de resto de **80c**).

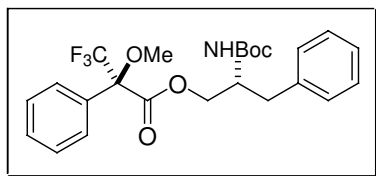
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz): δ 19,3 (C_0), 26,7 (CH_3), 28,3 (CH_3), 55,2 (CH), 62,4 (CH_2), 79,9 (C_0), 127,8 (CH), 129,0 (CH), 130,0 (CH), 132,4 (C_0), 135,5 (CH), 198,9 (CH), (alguns sinais de **80c**).

IV (Filme): ν 3437, 3059, 2934, 2860, 2716, 2305, 1711, 1499, 1265, 1167, 1113, 741.

$[\alpha]_D^{20}$: + 30,0 ° (c 0,6, CH_2Cl_2).

TLC: R_f 0,50 (AcOEt/hexano 25%).

Preparação do Éster de Mosher (**83**)



Em um balão de 10 mL contendo 30 mg (0,13 mmol/ 1,0 equivalente) do aminoálcool protegido **66** em 1 mL de CH_2Cl_2 seco, sob agitação, adicionou-se 0,11 mL de Et_3N seca (0,78 mmol/ 6 equivalentes), 16 mg de DMAP (0,13 mmol/ 1,0 equivalente) e 26 μL do (*R*)-MTPA-Cl. Esta mistura foi agitada a temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio por 15 minutos. Decorrido este tempo, a mistura foi adicionada diretamente na coluna cromatográfica e o produto assim

purificado por cromatografia flash (eluente AcOEt/hexano 30%). Obteve-se 19 mg do composto **83** como um sólido amarelo, correspondendo a 62% de rendimento.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,39 (s, 9H), 2,70 (dd, 1H, $J = 7,8$ e 13,6 Hz), 2,80 (dd, 1H, $J = 5,6$ e 13,6 Hz), 3,56 (s, 3H), 4,13 (apdd, 2H, $J = 7,2$ e 14,1 Hz), 4,34 (m, 1H), 4,48 (dl, 1H, $J = 6,6$ Hz), 7,09 (dl, 2H, $J = 6,6$ Hz), 7,24 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 7,51 (m, 2H).

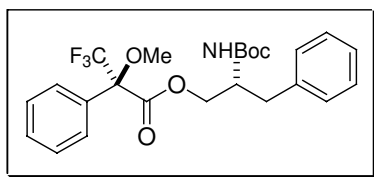
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 28,3 (CH_3), 37,6 (CH_2), 50,4 (CH), 55,5 (CH_3), 66,0 (CH_2), 79,8 (C_0), 126,8 (CH), 127,3 (CH), 128,5 (CH), 129,2 (CH), 129,8 (CH), 132,1 (C_0), 136,7 (CH), 166,4 (C_0).

IV (Filme): ν 3435, 3063, 2980, 2850, 1980, 1960, 1753, 1712, 1498, 1454, 1367, 1267, 1171, 1124, 1024.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $-36,0^\circ$ (c 1,20, CH_2Cl_2).

TLC: R_f 0,43 (AcOEt/hexano 30%).

Dados do Éster de Mosher (**83'**)



RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,39 (s, 9H), 2,71 (dd, 1H, $J = 7,9$ e 13,6 Hz), 2,79 (apdd, 1H, $J = 6,0$ e 13,6 Hz), 3,56 (s, 3H), 4,14 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,47 (dl, 1H, $J = 6,6$ Hz), 7,10 (dl, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,24-7,30

(m, 4H), 7,41 (m, 3H), 7,53 (m, 1H).

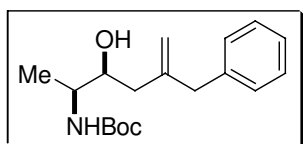
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 28,2 (CH_3), 37,6 (CH_2), 50,5 (CH), 55,4 (CH_3), 66,0 (CH_2), 79,7 (C_0), 126,7 (CH), 127,3 (CH), 128,5 (CH), 129,0 (CH), 129,8 (CH), 132,1 (C_0), 136,7 (CH), 154,9 (C_0), 166,4 (C_0).

IV (Filme): ν 3433, 3055, 2984, 2361, 1714, 1570, 1497, 1367, 1265, 1171, 1024, 897, 739.

$[\alpha]_D^{20}$: $-42,0^\circ$ (c 1,49, CH_2Cl_2).

TLC: R_f 0,45 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (2*S*,3*S*)-5-benzil-3-hidroxi-hex-5-en-2-ilcarbamato de *tert*-butila (**84**):



Em um balão de 50 mL sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,90 g (4,0 mmol) de alilsilano **47** em 6 mL de CH_2Cl_2 . Colocou-se um banho a 0°C e em seguida adicionou-se, gota a gota, 0,50 mL de SnCl_4 (4,0 mmol). Esta solução permaneceu sob agitação a 0°C por 2 horas. Resfriou-se a solução à -78°C e adicionou-se, via cânula, 0,95 g do α -aminoaldeído **67** (3,4 mmol) em 2 mL de CH_2Cl_2 . Acompanhou-se a reação por TLC (2 horas) e adicionou-se 2,1 mL de trietilamina (17,4 mmol) e deixou-se chegar a temperatura ambiente (cerca de 30 minutos). Em seguida diluiu-se com 20 mL de CH_2Cl_2 e adicionou-se 15 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl e filtrou-se a suspensão em celite. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase orgânica foi extraída com CH_2Cl_2 (3 X 15mL) e seca com MgSO_4 anidro e concentrada em rotaevaporador. O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash (AcOEt/hexano 20%), obtendo-se 0,58 g do produto puro na forma de um sólido amarelado, correspondendo a 61% para as duas etapas (obtenção do α -aminoaldeído e o acoplamento) e diastereosseletividade de 84:16.

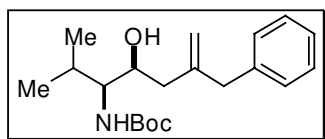
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,15 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,43 (s, 9H), 2,15 (m, 2H), 2,27 (sl, 1H), 3,32 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 3,40 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz), 3,63 (m, 2H), 4,81 (sl, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 7,15-7,30 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 18,6 (CH_3), 28,4 (CH_3), 40,5 (CH_2), 42,9 (CH_2), 49,8 (CH), 71,6 (CH), 79,1 (C_0), 114,6 (CH_2), 126,1 (CH), 128,2 (CH), 128,8 (CH), 138,9 (C_0), 145,3 (C_0), 155,7 (C_0).

IV (Filme): ν 3431, 3060, 2978, 2931, 1691, 1497, 1451, 1365, 1169, 1029.

TLC: R_f 0,39 (AcOEt/hexano 20%).

Preparação do (–)-(3*S*,4*S*)-6-benzil-4-hidróxi-2-metilhept-6-en-3-ilcarbamato de *tert*-butila (**85**)



Foi utilizado o mesmo procedimento para a preparação de **84**. O produto foi purificado por cromatografia flash (AcOEt/hexano 30%), resultando em um sólido branco, correspondendo a 50% de rendimento para duas etapas e diastereosseletividade maior que 95:05.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,93 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz), 1,42 (s, 9H), 1,74-1,84 (m, 2H), 2,15 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz), 3,11 (apt, 1H, $J = 8,8$ Hz), 3,37 (sl, 2H), 3,82 (apt, 1H, $J = 6,2$ Hz), 4,77 (dl, 1H, $J = 9,8$ Hz), 4,93 (sl, 2H), 7,15-7,30 (m, 5H).

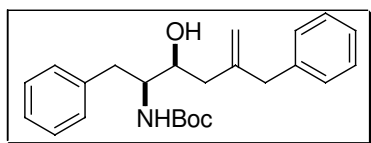
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 19,4 (CH_3), 19,8 (CH_3), 28,4 (CH_3), 30,7 (CH), 41,5 (CH_2), 43,1 (CH_2), 59,5 (CH), 67,9 (CH), 78,9 (C_0), 114,9 (CH_2), 126,1 (CH), 128,4 (CH), 128,9 (CH), 139,0 (C_0), 145,5 (C_0), 156,4 (C_0).

IV (Filme): ν 3439, 3026, 2976, 2929, 2873, 1689, 1497, 1367, 1243, 1171, 1044.

$[\alpha]_D^{20}$: $-14,0^\circ$ (c 1,62, CH_2Cl_2).

TLC: R_f 0,48 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (–)-(2*S*,3*S*)-3-hidróxi-5-metileno-1,6-difenilexan-2-ilcarbamato de *tert*-butila (**86**):



Foi utilizado o mesmo procedimento para a preparação de **84**. O produto foi purificado por cromatografia flash

(AcOEt/hexano 30%), resultando em um sólido branco, correspondendo a 40% de rendimento para duas etapas e diastereosseletividade maior que 95:05.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,40 (s, 9H), 2,03 (dd, 1H, $J = 5,3$ e $8,3$ Hz), 2,19 (dd, 1H, $J = 9,1$ e $9,4$ Hz), 2,61 (dd, 1H, $J = 8,3$ e $13,3$ Hz), 2,80 (dd, 1H, $J = 6,5$ e $13,3$ Hz), 3,07 (sl, 1H), 3,19 (sl, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,79 (sl, 1H), 4,82 (sl, 1H), 4,91 (dl, 1H, $J = 9,9$ Hz), 6,96-7,12 (m, 2H), 7,15-7,30 (m, 8H).

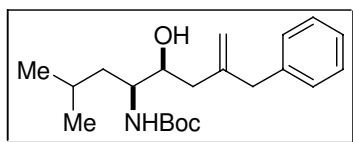
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 28,4 (CH_3), 39,2 (CH_2), 40,5 (CH_2), 42,9 (CH_2), 53,5 (CH), 70,3 (CH), 78,9 (C_0), 115,4 (CH_2), 126,1 (CH), 128,3 (CH), 129,0 (CH), 129,4 (CH) 138,7 (C_0), 139,1 (C_0), 144,2 (C_0), 155,4 (C_0).

IV (Filme): ν 3439, 3055, 2982, 2361, 1707, 1495, 1366, 1265, 1171, 1061, 845, 739.

$[\alpha]_D^{20}$: $-18,0^\circ$ (c 1,32, CH_2Cl_2)

TLC: R_f 0,48 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (4*S*,5*S*)-7-benzil-5-hidróxi-2-metiloct-7-en-4-ilcarbamato de *terc*-butila (**87**)



Foi utilizado o mesmo procedimento para a preparação de **84**. O produto foi purificado por cromatografia flash (AcOEt/hexano 30%), resultando em um sólido branco,

correspondendo a 40% de rendimento para duas etapas e diastereosseletividade maior que 95:05.

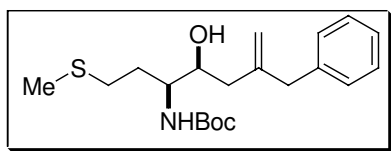
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,90 (d, 3H, $J = 3,2$ Hz), 0,91 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,29 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,59 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 3,34 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 3,39 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 3,56 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 4,63 (dl, 1H, $J = 9,2$ Hz), 4,91 (sl, 1H), 4,94 (sl, 1H), 7,15-7,30 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 22,3 (CH_3), 23,2 (CH_3), 24,9 (CH), 28,4 (CH_3), 40,8 (CH_2), 42,0 (CH_2), 43,0 (CH_2), 52,1 (CH), 70,6 (CH), 79,0 (C_0), 114,7 (CH_2), 126,3 (CH), 128,4 (CH), 128,9 (CH), 138,9 (C_0), 145,5 (C_0), 156,0 (C_0).

IV (Filme): ν 3439, 3055, 2985, 1707, 1643, 1504, 1265, 1167.

TLC: R_f 0,48 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (3*S*,4*S*)-6-benzil-4-hidróxi-1-metiltiohept-6-en-4-ilcarbamato de *tert*-butila (**88**)



Foi utilizado o mesmo procedimento para a preparação de **84**. O produto foi purificado por cromatografia flash (AcOEt/hexano 30%), resultando em um sólido branco, correspondendo a 34% de rendimento para duas etapas e diastereosseletividade de 86:14.

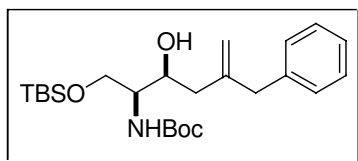
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,43 (s, 9H), 1,80 (m, 2H), 2,04-2,18 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,49 (m, 2H), 3,33 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz), 3,40 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz), 3,58 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 4,78 (dl, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,93 (sl, 1H), 4,95 (sl, 1H), 7,16-7,31 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 15,5 (CH_3), 28,3 (CH_3), 30,8 (CH_2), 32,7 (CH_2), 40,7 (CH_2), 42,9 (CH_2), 53,2 (CH), 70,0 (CH), 79,3 (C_0), 115,0 (CH_2), 126,3 (CH), 128,5 (CH), 128,9 (CH), 138,9 (C_0), 145,3 (C_0), 156,1 (C_0).

IV (Filme): ν 3435, 3055, 2982, 2918, 1707, 1498, 1445, 1362, 1265, 1169, 1045.

TLC: R_f 0,31 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (2*S*,3*S*)-6-benzil-3-hidróxi-1-*tert*-butildimetilsililohex-5-en-2-ilcarbamato de *tert*-butila (**89**)



Foi utilizado o mesmo procedimento para a preparação de **84**. O produto foi purificado por cromatografia flash (AcOEt/hexano 30%), resultando em um sólido branco, correspondendo a 62% de rendimento para duas etapas e diastereosseletividade de 75:25.

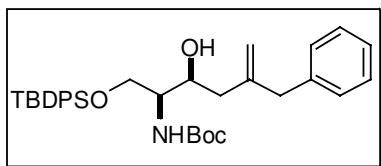
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,07 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 2,16 (d, 1H, $J = 6,2$ Hz), 2,24 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 3,12 (m, 1H), 3,35 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 3,40 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 3,51 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,10 (apt, 1H, $J = 6,6$ Hz), 4,90 (sl, 1H), 4,94 (sl, 1H), 5,13 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,17-7,30 (m, 5H), (no sinal em 5,13 há presença do sinal do diastereoisômero em menor quantidade).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ -5,5 (CH_3), 18,2 (C_0), 25,9 (CH_3), 28,4 (CH_3), 40,7 (CH_2), 43,0 (CH_2), 53,2 (CH), 63,1 (CH_2), 70,6 (CH), 79,2 (C_0), 114,6 (CH_2), 126,1 (CH), 128,3 (CH), 128,9 (CH), 139,1 (C_0), 145,0 (C_0), 155,7 (C_0), (também apresenta sinais do diastereoisômero).

IV (Filme): ν 3443, 3060, 2983, 2960, 2931, 2858, 1707, 1648, 1497, 1367, 1265, 1171, 1087.

TLC: R_f 0,53 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (+)-(2*S*,3*S*)-6-benzil-3-hidróxi-1-(*tert*-butil)difenilsililoxihex-5-en-2-ilcarbamato de *tert*-butila (**90**)



Utilizou-se o mesmo procedimento para a preparação de **84**. O produto foi purificado por cromatografia flash (hexano/acetato de etila 30%), fornecendo **90** em 58% de rendimento para duas etapas e diastereosseletividade maior que 95:05.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): δ 1,07 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 2,18 (apd, 2H, $J = 5,5$ Hz), 2,72 (sl, 1H), 3,34 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 3,37 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 3,62 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 4,91 (sl, 1H), 4,94 (sl, 1H), 5,08 (dl, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,16-7,30 (m, 5H), 7,37-7,45 (m, 6H), 7,63-7,66 (m, 4H).

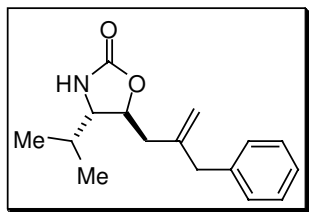
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz): δ 19,2 (C_0), 26,8 (CH_3), 28,4 (CH_3), 40,1 (CH_2), 42,9 (CH_2), 53,7 (CH), 66,0 (CH_2), 69,6 (CH), 79,2 (C_0), 114,8 (CH_2), 126,2 (CH), 127,8 (CH), 128,4 (CH), 129,0 (CH), 129,9 (CH), 132,8 (C_0), 135,5 (CH), 139,1 (C_0), 145,1 (C_0), 155,8 (C_0).

IV (Filme): ν 3439, 3053, 2932, 2858, 2361, 1711, 1497, 1429, 1367, 1265, 1171, 1113, 897, 823, 739.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: + 9,5° (c 3,01, CH_2Cl_2)

TLC: R_f 0,45 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (4*S*,5*S*)-4-isopropil-5-(2-benzilalil)-1,3-oxazolidin-2-ona (**94**)



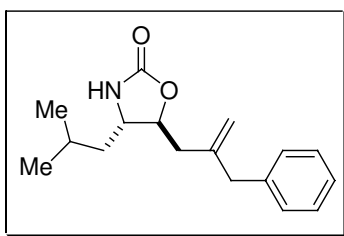
Uma mistura de 60 mg álcool homoalílico, 0,2 mL de 1,2-etanoditiol e 0,5 mL de dimetilsulfeto em 2 mL de ácido trifluoracético foi agitada por 10 minutos a 0 °C e em seguida por 50 minutos a temperatura ambiente. Tratou-se a mistura com 10 mL de

solução tampão de acetato de sódio pH 5, a fase orgânica foi extraída com éter etílico e seca com MgSO_4 . O produto foi dissolvido em seguida em CH_2Cl_2 sob atmosfera de argônio e deixou-se a 0 °C. Em seguida adicionou-se gota a gota uma solução de trifosgênio (55 mmol) em CH_2Cl_2 e a solução permaneceu sob agitação por 1 hora. Aqueceu-se a temperatura ambiente e deixou-se sob agitação por mais 2 horas. A mistura foi diluída com CH_2Cl_2 e lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio. As fases foram separadas e a fase orgânica foi seca com MgSO_4 . O produto foi purificado por cromatografia flash fornecendo 28 mg da oxazolidinona em 45% de rendimento em 2 etapas.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,82 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,87 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,63 (m, 1H), 2,16 (dd, 1H, $J = 4,8$ e 15,0 Hz), 2,40 (dd, 1H, $J = 8,0$ e 15,0 Hz), 3,14 (apt, 1H, $J = 4,8$ Hz), 3,39 (s, 2H), 4,33 (dt, 1H, $J = 4,8$ e 4,9 Hz), 4,93 (sl, 1H), 4,97 (sl, 1H), 7,17-7,31 (m, 6H).

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

Preparação do (4*S*,5*S*)-4-isobutil-5-(2-benzilalil)-1,3-oxazolidin-2-ona (**95**)



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação da oxazolidinona **94**.

Rendimento de 53% em duas etapas.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,88 (d, 3H, $J = 6,2$ Hz), 0,90 (d, 3H, $J = 6,2$ Hz), 1,22 (m, 1H), 1,44 (dt, 1H, $J = 5,5$ e 8,8 Hz), 1,58 (m, 1H), 2,24 (dd, 1H, $J = 5,5$ e 15,0 Hz), 2,41 (dd, 1H, $J = 7,7$ e 15,0 Hz), 3,39 (s, 2H), 3,47 (dt, 1H, $J = 5,5$ e 8,8 Hz), 4,21 (dt, 1H, $J = 5,5$ e 7,7 Hz), 4,94 (sl, 1H), 4,97 (sl, 1H), 6,81 (sl, 1H), 7,16-7,31 (m, 5H).

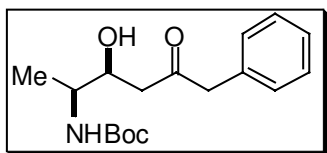
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz): δ 21,8 (CH_3), 23,1 (CH_3), 24,9 (CH), 40,0 (CH_2), 43,3 (CH_2), 44,3 (CH_2), 55,7 (CH), 81,3 (CH), 115,4 (CH_2), 126,4 (CH), 128,5 (CH), 129,0 (CH), 138,7 (C_0), 143,2 (C_0), 159,0 (C_0).

IV (Filme): ν 3261, 3057, 2958, 2930, 1751, 1388, 1261, 1076, 1016, 750.

HRMS (ESI TOF-MS ES⁺): calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_2$: 274,3772; observado: 274,1772.

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

Preparação do (–)-(2*S*,3*S*)-3-hidróxi-5-oxo-6-fenilhexan-2-ilcarbamato de *tert*-butila (**97**):



a) A uma solução de 120 mg do álcool homoalílico **84** em 6 mL de CH_2Cl_2 a -78°C , borbulhou-se O_3 durante 40 minutos. Em seguida adicionou-se 1 mL de DMS e as fases foram separadas e extraiu-se a fase orgânica com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 . O produto foi purificado por cromatografia flash fornecendo a cetona **97** em 48% de rendimento (58 mg).

b) A uma solução de 300 mg de **84** (0,78 mmol) em 5 mL de água:éter 1:1 a temperatura ambiente, adicionou-se 0,08 mL de uma solução 0,2mol/L de tetróxido de ósmio em *tert*-butanol (0,016 mmol). Após 2 horas de agitação adicionou-se lentamente 670 mg de NaIO_4 (3,1 mmol). Acompanhou-se a reação por TLC e após 24 horas e as fases foram separadas e extraídas com éter etílico. O produto foi concentrado em rotaevaporador sem aquecimento e foi utilizado sem purificação na etapa seguinte. Obteve-se 0,285 mg de um óleo marrom viscoso em 95% de rendimento.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,16 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,43 (s, 9H), 2,65 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,83 (dl, 1H, $J = 9,2$ Hz), 7,15-7,33 (m, 5H).

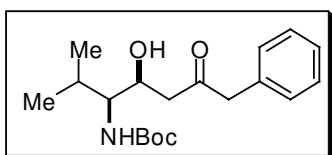
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 18,4 (CH_3), 28,4 (CH_3), 45,8 (CH_2), 49,7 (CH), 50,7 (CH_2), 70,3 (CH), 79,3 (C_0), 127,4 (CH), 128,6 (CH), 129,3 (CH) 133,3 (C_0), 155,7 (C_0), 209,3 (C_0).

IV (Filme): ν 3396, 2976, 2931, 1707, 1498, 1367, 1167, 1030.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: $-20,0^\circ$ (c 1,76, CH_2Cl_2)

TLC: R_f 0,16 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (3*S*,4*S*)-4-hidróxi-2-metil-6-oxo-7-fenilheptan-3-ilcarbamato de *terc*-butila (**103**)



Utilizou-se o procedimento b da obtenção de **97**. Obteve-se um óleo marrom viscoso em 95% de rendimento.

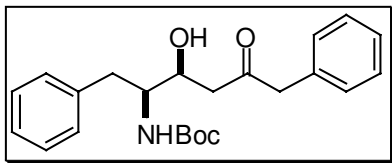
RMN de ^1H (C_6D_6 , 300 MHz): δ 0,84 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 0,92 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,45 (s, 9H), 1,78 (m, 1H), 2,33 (dd, 1H, $J = 2,9$ e 15,0 Hz), 2,50 (dd, 1H, $J = 9,5$ e 15,0 Hz), 3,18 (m, 1H), 3,19 (s, 2H), 4,09 (dl, 1H, $J = 8,0$ Hz), 4,79 (d, 1H, $J = 10,3$ Hz), 6,98-7,11 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz): δ 19,8 (CH_3), 20,0 (CH_3), 28,6 (CH_3), 30,8 (CH), 46,5 (CH_2), 50,5 (CH_2), 59,9 (CH), 67,2 (CH), 78,6 (C_0), 127,2 (CH), 128,8 (CH), 129,7 (CH), 134,2 (C_0), 156,4 (C_0), 209,0 (C_0).

IV (Filme): ν 3435, 2974, 2935, 2882, 1705, 1498, 1451, 1367, 1260, 1171, 1040.

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

Preparação do (2*S*,3*S*)-3-hidróxi-5-oxo-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de *tert*-butila (**96**):



Utilizou-se o procedimento b da obtenção de **97**. O produto foi concentrado em rotaevaporador sem aquecimento e foi utilizado sem purificação na etapa seguinte. Obteve-se um óleo marrom viscoso em 95% de rendimento.

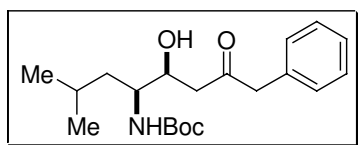
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,39 (s, 9H), 2,58 (dd, 1H, $J = 2,8$ e 2,4 Hz), 2,68 (dd, 1H, $J = 9,8$ e 2,4 Hz), 2,87 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz), 3,49 (sl, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,70 (s, 1H), 3,97 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz), 4,93 (d, 1H, $J = 9,8$ Hz), 7,12-7,35 (m, 10H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 28,3 (CH_3), 38,4 (CH_2), 45,7 (CH_2), 50,6 (CH_2), 55,3 (CH), 66,8 (CH), 79,4 (C_0), 128,4 (CH), 129,3 (CH), 129,4 (CH), 133,3 (C_0), 138,1 (C_0), 155,9 (C_0), 210,1 (C_0).

IV (Filme): ν 3433, 3055, 2981, 2931, 1707, 1497, 1366, 1265, 1167, 1114.

TLC: R_f 0,48 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (4*S*,5*S*)-5-hidróxi-2-metil-7-oxo-8-feniloctan-4-ilcarbamato de *tert*-butila (**104**)



Utilizou-se o procedimento b da obtenção de **97**. O produto foi concentrado em rotaevaporador sem aquecimento e foi utilizado sem purificação na etapa

seguinte. Obteve-se um óleo marrom viscoso em 95% de rendimento.

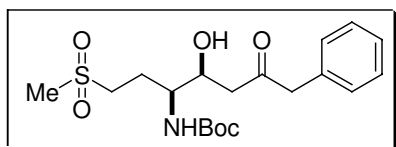
RMN de ^1H (C_6D_6 , 300 MHz): δ 0,86 (d, 3H, $J = 6,2$ Hz), 0,94 (d, 3H, $J = 6,2$ Hz), 1,19 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,53 (m, 2H), 2,36 (dd, 1H, $J = 3,3$ e 17,9 Hz), 2,52 (dd, 1H, $J = 8,8$ e 17,9 Hz), 3,24 (s, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,83 (dl, 1H), 4,68 (dl, 1H, $J = 9,9$ Hz), 6,98-7,12 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz): δ 22,3 (CH_3), 23,3 (CH_3), 25,0 (CH), 28,5 (CH_3), 42,0 (CH_2), 46,1 (CH_2), 50,4 (CH_2), 53,2 (CH), 69,7 (CH), 78,6 (C_0), 127,2 (CH), 128,8 (CH), 129,8 (CH), 134,3 (C_0), 156,2 (C_0), 208,8 (C_0).

IV (Filme): ν 3435, 3055, 2960, 2874, 1707, 1499, 1368, 1265, 1166.

TLC: R_f 0,38 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (3*S*,4*S*)-4-hidróxi-1-(metilsulfonyl)-6-oxo-7-fenilheptan-3-ilcarbamato de *terc*-butila (**105**)



Utilizou-se o procedimento b da obtenção de **97**. O produto foi concentrado em rotaevaporador sem aquecimento e foi utilizado sem purificação na etapa

seguinte. Obteve-se um óleo marrom viscoso em 89% de rendimento.

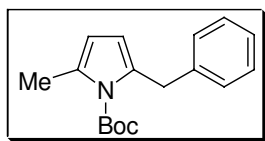
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,42 (s, 9H), 1,61 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 3,08 (apt, 2H, $J = 8,0$ Hz), 3,57 (m, 1H), 3,71 (sl, 2H), 4,11 (m, 1H), 4,91 (dl, 1H, $J = 9,5$ Hz), 7,16-7,35 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 25,9 (CH_2), 28,3 (CH_3), 40,7 (CH_3), 45,3 (CH_2), 50,7 (CH_2), 51,9 (CH_2), 52,5 (CH), 68,8 (CH), 80,0 (C_0), 127,4 (CH), 128,9 (CH), 129,4 (CH), 133,2 (C_0), 156,1 (C_0), 209,5 (C_0).

IV (Filme): ν 3427, 3061, 2980, 2930, 1707, 1498, 1457, 1267, 1167, 1134.

TLC: R_f 0,35 (AcOEt/hexano 60%).

Dados do 2-benzil-5-metil-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butila (**98**)



Produto secundário isolado na oxidação de **84** com O₃ (procedimento a), sendo obtido em 19% de rendimento (23 mg).

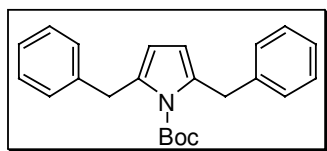
RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ 1,44 (s, 9H), 2,39 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 5,66 (dt, 1H, *J* = 1,0 e 3,8 Hz), 5,82 (apd, 1H, *J* = 1,0 Hz), 7,11-7,27 (m, 5H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz): δ 16,4 (CH₃), 27,8 (CH₃), 35,7 (CH₂), 83,4 (C₀), 110,1 (CH), 111,6 (CH), 125,9 (CH), 128,2 (CH), 128,6 (CH), 132,0 (C₀), 133,6 (C₀), 140,2 (C₀), 150,3 (C₀).

IV (Filme): ν 3066, 3030, 2979, 2930, 1738, 1605, 1535, 1457, 1389, 1329, 1257, 1171, 1120, 1020.

TLC: R_f 0,70 (AcOEt/hexano 30%).

Dados do 2,5-dibenzil-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butila (**102**)



Produto isolado na oxidação de **86** com O₃.

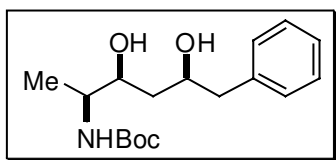
RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) – bruto da reação: δ 1,27 (s, 9H), 4,16 (s, 4H), 5,70 (s, 2H), 7,13-7,26 (m, 10H) – (os sinais referentes a cetona **96**, em menor proporção não foram considerados).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,27 (s, 9H), 4,16 (s, 4H), 5,70 (s, 2H), 7,11-7,28 (m, 10H) – (os sinais referentes a cetona **96**, em menor proporção não foram considerados).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz): δ 28,4 (CH₃), 45,8 (CH₂), 50,7 (CH₂), 79,4 (C₀), 111,4 (CH), 115,6 (CH), 126,3 (CH), 127,2 (CH), 128,3 (CH), 129,3 (CH), 133,2 (C₀), 138,1 (C₀), 155,7 (C₀).

TLC: R_f 0,74 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (2*S*,3*S*,5*S*)-3,5-dihidróxi-6-fenilexanil-2-carbamato de *tert*-butila (**112**):



A uma solução de 0,15 mL de tributilborana (0,60 mmol) em 2,5 mL de THF e 159 mg da cetona **97** (0,41 mmol), borbulhou-se 1,5 mL de ar e a solução foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas, sob atmosfera de argônio. Resfriou-se então a solução a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e foram adicionados 0,32 mL de solução de borohidreto de lítio em THF 2 mol/L (0,60 mmol) de uma vez e a solução permaneceu sob agitação por 4 horas. Em seguida verificou-se o pH da solução (em torno de 6) e adicionou-se 6,2 mL de metanol, 4,1 mL de tampão fosfato de sódio pH 7 e 2,5 mL de H_2O_2 25%, aqueceu-se a mistura a temperatura ambiente e esta foi deixada em agitação por cerca de 18 horas. Evaporou-se o solvente orgânico à vácuo e a fase orgânica foi extraída com éter e seca com sulfato de magnésio anidro. O produto foi concentrado à vácuo e purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano/acetato de etila 30%, obtendo-se 0,141 g de um sólido branco em 89% de rendimento.

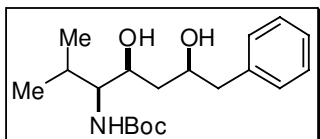
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,16 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,44 (s, 9H), 1,66 (apt, 2H, $J = 7,7$ Hz), 2,75 (m, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 7,15-7,30 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 18,3 (CH_3), 28,5 (CH_3), 39,5 (CH_2), 44,8 (CH_2), 50,8 (CH), 73,5 (CH), 75,3 (CH), 79,3 (C_0), 126,6 (CH), 128,6 (CH), 128,9 (CH), 129,3 (CH) 137,5 (C_0), 156,0 (C_0).

IV (Filme): ν 3433, 3063, 2980, 2338, 1952, 1693, 1498, 1367, 1267, 1167, 1047, 864, 742.

TLC: R_f 0,08 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (3*S*,4*S*,6*S*)-4,6-dihidróxi-2-metil-7-fenileptanil-3-carbamato de *terc*-butila (**113**)



Uma solução de 0,25 mL de dietilmetoxiborana (1,3 equivalentes) em 18:3,5 mL de THF:metanol e 460 mg da cetona (1,0 equivalente) foi agitada a -78°C por 30 minutos, sob atmosfera de argônio. Transcorrido este tempo foram adicionados 1,8 mL de solução de borohidreto de lítio em THF 2 mol/L (2,5 equivalentes) de uma vez e a solução permaneceu sob agitação por 2 horas. Em seguida verificou-se o pH da solução (em torno de 6) e adicionou-se 6,2 mL de metanol, 4,1 mL de tampão fosfato de sódio pH 7 e 2,5 mL de H_2O_2 25 %, aqueceu-se a mistura a temperatura ambiente e esta foi deixada em agitação por cerca de 18 horas. Evaporou-se o solvente orgânico à vácuo e a fase orgânica foi extraída com éter e seca com sulfato de magnésio anidro. O produto foi concentrado à vácuo e purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano/acetato de etila 30%, obtendo-se 0,185 mg de um sólido branco em 40% de rendimento.

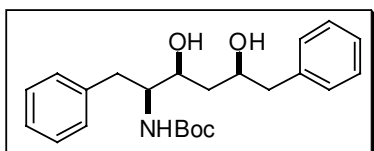
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,93 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,96 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,45 (s, 9H), 1,67 (apdd, 2H, $J = 2,9$ e 5,9 Hz), 1,82 (m, 1H), 2,69 (dd, 1H, $J = 8,4$ e 13,6 Hz), 2,83 (dd, 1H, $J = 4,4$ e 13,6 Hz), 3,09 (apt, 1H, $J = 9,9$ Hz), 4,09 (m, 2H), 4,89 (dl, 1H, $J = 9,9$ Hz), 7,17-7,33 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 19,5 (CH_3), 19,8 (CH_3), 28,4 (CH_3), 30,0 (CH), 40,2 (CH_2), 44,8 (CH_2), 60,6 (CH), 71,5 (CH), 73,8 (CH), 79,0 (C_0), 126,8 (CH), 128,7 (CH), 129,4 (CH), 137,5 (C_0), 156,7 (C_0).

IV (Filme): ν 3418, 3057, 2947, 2872, 1713, 1520, 1454, 1367, 1265, 1169, 1045.

TLC: R_f 0,21 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (2*S*,3*S*,5*S*)-3,5-dihidróxi-1,6-difenilexanil-2-carbamato de *tert*-butila (**110**):



a) a uma solução de 52 mg de **96** (0,21 mmol) em 2 mL de CH_2Cl_2 a -78°C , adicionou-se lentamente – gota a gota – 0,94 mL (0,61 mmol) de uma solução 1 mol/L de

DIBAL-H em tolueno. Acompanhou-se a reação por TLC e após 2 horas a solução foi transferida via cânula a uma mistura de CH_2Cl_2 e solução de tartarato de sódio e potássio 1:1 e foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 30 minutos. As fases orgânica e aquosa foram separadas e extraídas com éter etílico. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro. O produto foi concentrado em rotaevaporador e purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano/acetato de etila em um gradiente de concentração de 15 a 40% de acetato de etila, obtendo-se 22 mg de um sólido branco em 46% de rendimento.

b) a uma solução de 50 mg de **96** (0,13mmol) em 3 mL de CH_2Cl_2 a -20°C , adicionou-se 10,4 mL (1,04mmol) de uma solução $0,1\text{ molL}^{-1}$ de ZnBH_4 em éter e manteve-se sob agitação em atmosfera inerte por 48 horas. Transcorrido este tempo adicionou-se lentamente 2 mL de tampão fosfato pH 7 e 2 mL de metanol e deixou-se a solução sob agitação por mais 6 horas. As fases orgânica e aquosa foram então separadas e extraídas com CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro. O produto foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano/acetato de etila em um gradiente de concentração de 20 a 40% de acetato de etila, obtendo-se 20 mg de um sólido branco em baixo rendimento (40%).

c) Procedimento semelhante ao da obtenção de **112**. O produto foi concentrado a vácuo e purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano/acetato de etila 70/30, obtendo-se um sólido branco em 69% de rendimento.

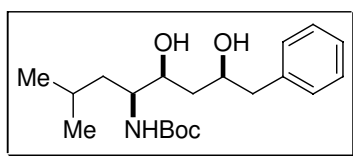
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,42 (s, 9H), 1,58 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 2,63 (dd, 1H, $J = 5,6$ e $8,1$ Hz), 2,71 (dd, 1H, $J = 4,4$ e $8,1$ Hz), 2,83 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz), 3,67 (m, 1H), 3,81 (d, 1H, $J = 9,8$ Hz), 4,01 (m, 1H), 5,00 (dl, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,13-7,31 (m, 10H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 28,5 (CH_3), 38,5 (CH_2), 39,8 (CH_2), 44,8 (CH_2), 56,4 (CH), 71,5 (CH), 73,7 (CH), 79,3 (C_0), 126,1 (CH), 126,7 (CH), 128,3 (CH), 128,6 (CH), 129,3 (CH), 137,6 (C_0), 138,4 (C_0), 156,5 (C_0).

IV (Filme): ν 3388, 3031, 2931, 2870, 1709, 1454, 1354, 1157, 1101, 908.

TLC: R_f 0,15 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (4*S*,5*S*,7*S*)-5,7-dihidróxi-2-metil-8-feniloctanil-4-carbamato de *terc*-butila (**114**)



Utilizou-se o mesmo procedimento da preparação de **113**.

Rendimento de 60%.

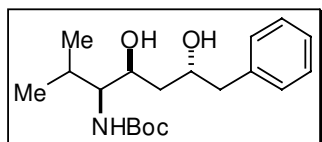
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,90 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz), 1,28 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,64 (m, 3H), 2,69 (dd, 1H, $J = 8,1$ e $13,6$ Hz), 2,80 (dd, 1H, $J = 4,4$ e $13,6$ Hz), 2,96 (sl, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,75 (dl, 1H, $J = 9,2$ Hz), 7,17-7,32 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 22,2 (CH_3), 23,1 (CH_3), 24,7 (CH), 28,4 (CH_3), 39,5 (CH_2), 41,5 (CH_2), 44,8 (CH_2), 52,9 (CH), 73,6 (CH), 74,3 (CH), 79,1 (C_0), 126,7 (CH), 128,7 (CH), 129,4 (CH), 137,6 (C_0), 156,3 (C_0).

IV (Filme): ν 3435, 3055, 2958, 2870, 1693, 1506, 1451, 1368, 1265, 1169, 1081.

TLC: R_f 0,24 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (-)-(3*S*,4*S*,6*R*)-4,6-dihidróxi-2-metil-7-fenileptanil-3-carbamato de *tert*-butila (**115**)



A uma solução de 1,58 mmol de $\text{Me}_4\text{NHB}(\text{OAc})_3$ em 0,55 mL de acetonitrila, adicionou-se 1,0 mL de ácido acético. Esta mistura permaneceu sob agitação por 30 minutos a temperatura ambiente. Em seguida foi resfriada a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ e adicionou-se, gota a gota, uma solução da β -hidroxicetona (0,197 mmol) dissolvida em 0,55 mL de acetonitrila. Adicionou-se 0,098 mmol de CSA dissolvido em 1,1 mL de ácido acético:acetonitrila 1:1 e a mistura foi deixada sob agitação por 18 horas a $-22\text{ }^\circ\text{C}$. O tratamento da reação foi feito diluindo-se a mistura com 30 mL de éter etílico e adicionando-se 10 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A mistura foi deixada sob vigorosa agitação por cerca de 4 horas. A fase orgânica foi extraída com éter e seca com sulfato de magnésio anidro. O produto foi concentrado a vácuo e purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano/acetato de etila 35%, obtendo-se um sólido branco em 68% de rendimento.

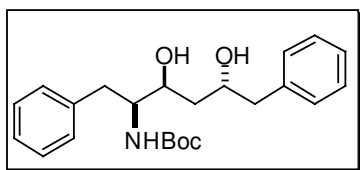
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,92 (d, 3H, $J = 6,7\text{ Hz}$), 0,97 (d, 3H, $J = 6,7\text{ Hz}$), 1,43 (s, 9H), 1,57 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 2,80 (d, 1H, $J = 2,1\text{ Hz}$), 2,86 (d, 1H, $J = 4,0\text{ Hz}$), 3,16 (apt, 1H, $J = 8,9\text{ Hz}$), 4,14 (m, 2H), 4,80 (dl, 1H, $J = 9,4\text{ Hz}$), 7,19-7,32 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 18,8 (CH_3), 19,9 (CH_3), 28,2 (CH_3), 30,1 (CH), 40,2 (CH_2), 43,9 (CH_2), 60,5 (CH), 68,3 (CH), 70,5 (CH), 79,2 (C_0), 126,6 (CH), 128,7 (CH), 129,3 (CH), 138,2 (C_0), 156,9 (C_0).

IV (Filme): v 3414, 3057, 2945, 2870, 1711, 1496, 1434, 1362, 1265, 1170, 1043, 1021, 902.

TLC: R_f 0,18 (AcOEt/hexano 30%).

Dados do (2*S*,3*S*,5*R*)-3,5-dihidróxi-1,6-difenilexanil-2-carbamato de *terc*-butila (**111**).



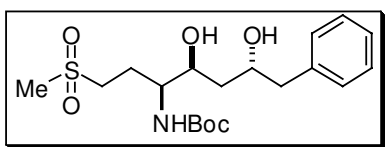
Composto isolado na preparação de **110** pela redução com DIBAL-H (procedimento a).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,38 (s, 9H), 1,50 (dd, 1H, $J = 2,9$ e 7,3 Hz), 1,55 (dd, 1H, $J = 2,9$ e 7,7 Hz), 1,86 (m, 1H), 2,73 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,88 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz), 3,71 (apd, 1H, $J = 4,4$ Hz), 3,97 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,88 (dl, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,10-7,31 (m, 10H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 24,4 (CH_2), 28,4 (CH_3), 38,6 (CH_2), 39,6 (CH_2), 43,7 (CH_2), 56,3 (CH), 68,7 (CH), 70,5 (CH), 79,4 (C_0), 126,2 (CH), 126,5 (CH), 128,4 (CH), 128,5 (CH), 129,2 (CH), 129,3 (CH), 137,9 (C_0), 138,3 (C_0), 156,1 (C_0).

TLC: R_f 0,10 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (3*S*,4*S*,6*R*)-4,6-dihidróxi-1-metilsulfonil-7-fenileptanil-3-carbamato de *terc*-butila (**116**)



Utilizou-se o mesmo procedimento da preparação de **115**. O produto purificado por cromatografia flash fornecendo o aminodiol em 73% de rendimento.

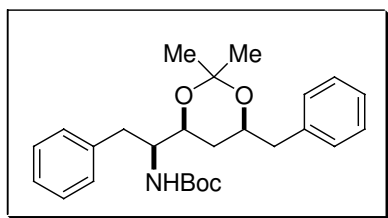
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,43 (s, 9H), 1,61 (sl, 4H), 1,78 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 3,12 (apt, 2H, $J = 7,9$ Hz), 3,61 (m, 1H), 4,04 (dl, 1H, $J = 9,2$ Hz), 4,11 (m, 1H), 4,99 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,18-7,33(m, 5H), (sinal em 1,61 misturado com sinal de água).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 25,8 (CH_2), 28,3 (CH_3), 39,3 (CH_2), 40,7 (CH_3), 43,7 (CH_2), 52,0 (CH_2), 53,6 (CH), 69,9 (CH), 70,3 (CH), 79,9 (C_0), 126,8 (CH), 128,8 (CH), 129,3 (CH), 137,8 (C_0), 156,8 (C_0).

IV (Filme): ν 3425, 3055, 2986, 2687, 2307, 1705, 1498, 1421, 1267, 1167, 1022, 964, 897, 784.

TLC: R_f 0,15 (AcOEt/hexano 60%).

Preparação do (S)-1-[(4S,6S)-6-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]-feniletil-carbamato de *tert*-butila (**118**)



Em um balão de 25 mL, adicionou-se 0,28 g (0,74 mmol) do aminodiol, 7 mg de CSA recristalizado e 18 mL de 2,2 dimetoxipropano. Manteve-se em agitação, sob atmosfera inerte por cerca de 48 horas à temperatura ambiente. Realizou-se a extração com éter etílico (3 x 10 mL), sendo as fases orgânicas combinadas lavadas com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada de NaCl e secas com sulfato de magnésio anidro. O produto foi purificado fornecendo 0,272 g do acetônio em 97% de rendimento.

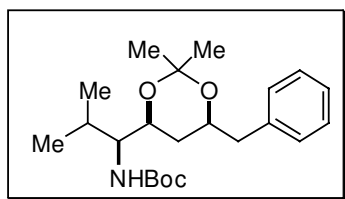
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,34 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,53 (m, 2H) 2,57 (dd, 1H, $J = 7,3$ e 10,5 Hz), 2,77 (dd, 1H, $J = 9,8$ e 12,8 Hz), 2,88 (dd,

2H, $J = 5,5$ e $13,7$ Hz), 3,67 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 5,01 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz), 7,12-7,27 (m, 10H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 19,8 (CH_3), 28,4 (CH_3), 30,0 (CH_3), 32,6 (CH_2), 38,2 (CH_2), 42,9 (CH_2), 55,2 (CH), 66,9 (CH), 69,9 (CH), 79,2 (C_0), 98,8 (C_0), 126,2 (CH), 126,3 (CH), 128,2 (CH), 128,3 (CH), 129,3 (CH), 129,5 (CH), 137,6 (C_0), 138,4 (C_0), 155,8 (C_0).

TLC: R_f 0,48 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (S)-1-[(4S,6S)-6-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]-metilpropil-carbamato de *terc*-butila (**119**)



Foi utilizado o mesmo procedimento para a preparação de **118**. O produto foi purificado por cromatografia flash (eluente AcOEt/Hex 20%) fornecendo **119** em 92% de rendimento.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,89 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,92 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,40 (d, 6H, $J = 4,8$ Hz), 1,48 (s, 9H), 1,78 (m, 1H), 2,60 (dd, 1H, $J = 7,0$ e $13,6$ Hz), 2,90 (dd, 1H, $J = 5,8$ e $13,6$ Hz), 3,13 (apt, 1H, $J = 9,9$ Hz), 4,04 (m, 2H), 4,85 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 7,17-7,30 (m, 5H).

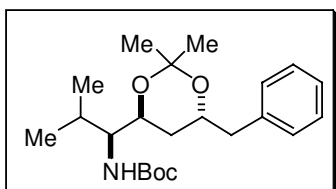
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 19,4 (CH_3), 19,5 (CH_3), 28,4 (CH_3), 29,9 (CH), 30,4 (CH_3), 33,1 (CH_2), 43,0 (CH_2), 58,9 (CH), 67,8 (CH), 70,1 (CH), 78,8 (C_0), 98,5 (C_0), 126,2 (CH), 128,2 (CH), 129,3 (CH), 137,7 (C_0), 156,3 (C_0).

IV (Filme): ν 3454, 2974, 2935, 2874, 1716, 1497, 1367, 1255, 1169, 1045.

HRMS (ESI TOF-MS ES^+): calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{NO}_4$: 378,2566; observado: 378,2498.

TLC: R_f 0,58 (AcOEt/hexano 30%).

Preparação do (S)-1-[(4S,6R)-6-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]-metilpropil-carbamato de *terc*-butila (**120**)



Foi utilizado o mesmo procedimento para a preparação de **118**. O produto foi purificado por cromatografia flash (eluente AcOEt/Hex 20%) fornecendo **120** em 72% de rendimento.

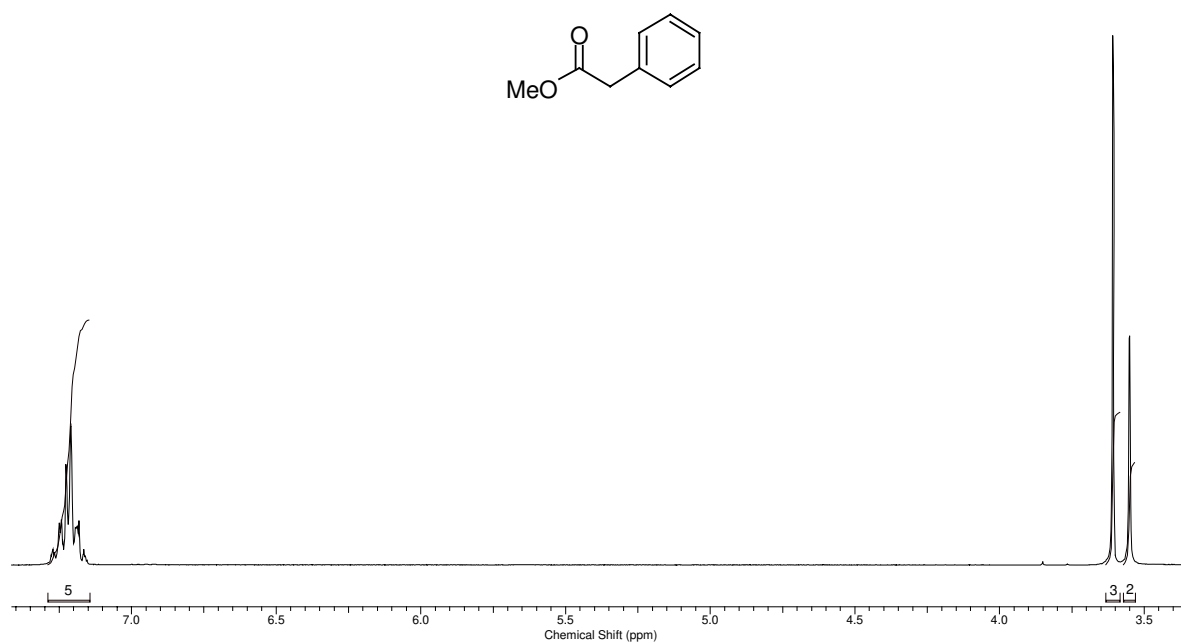
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,35 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,54 (m, 2H) 2,58 (dd, 1H, $J = 7,3$ e 10,5 Hz), 2,78 (dd, 1H, $J = 9,8$ e 12,8 Hz), 2,89 (dd, 2H, $J = 5,5$ e 13,7 Hz), 3,68 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 5,02 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz), 7,13-7,28 (m, 10H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 19,4 (CH_3), 24,8 (CH_3), 28,4 (CH_3), 30,8 (CH), 35,2 (CH_2), 42,2 (CH_2), 58,6 (CH), 65,5 (CH), 68,2 (CH), 78,8 (C_0), 100,3 (C_0), 126,2 (CH), 128,0 (CH), 129,2 (CH), 138,4 (C_0), 156,8 (C_0).

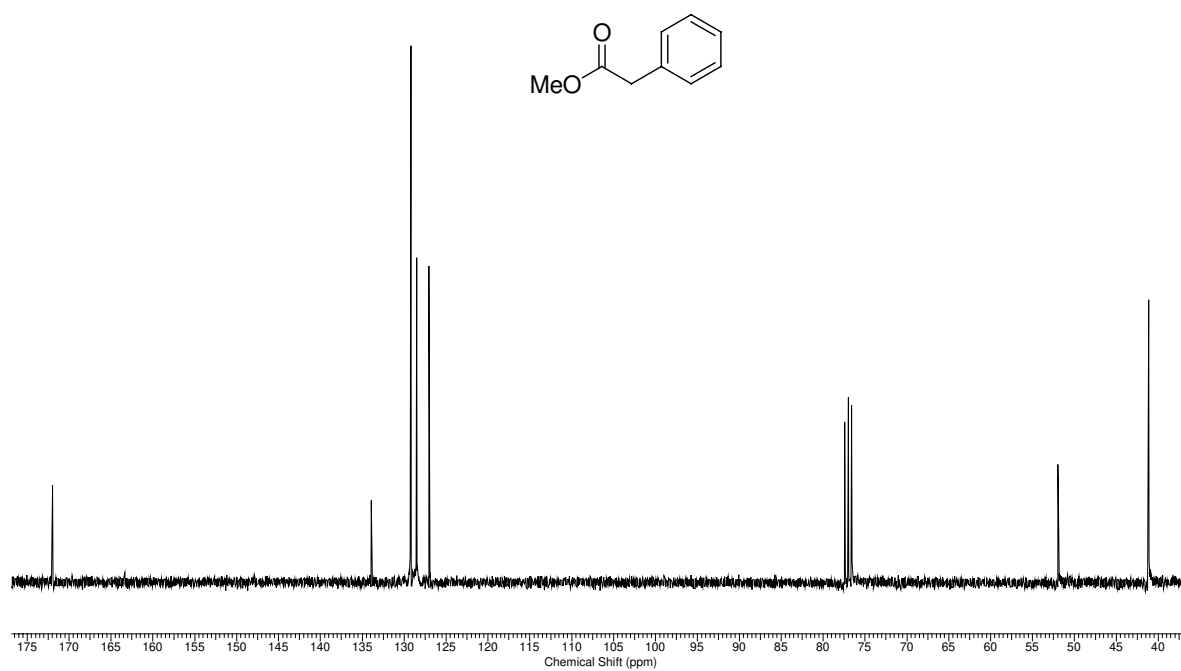
IV (Filme): ν 3853, 3736, 3446, 2974, 2930, 2361, 1711, 1624, 1498, 1456, 1367, 1265, 1169, 1047, 941, 741.

TLC: R_f 0,48 (AcOEt/hexano 30%).

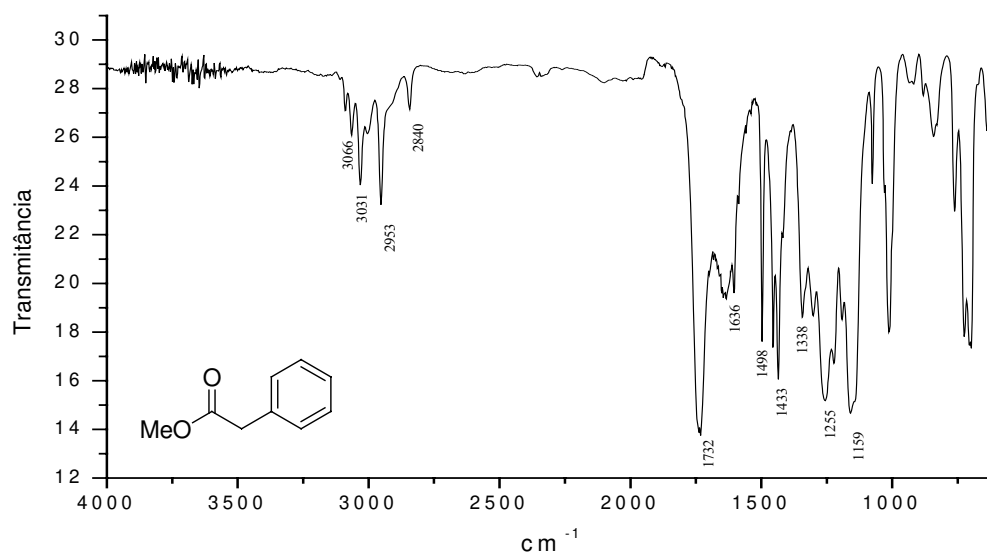
6. Espectros



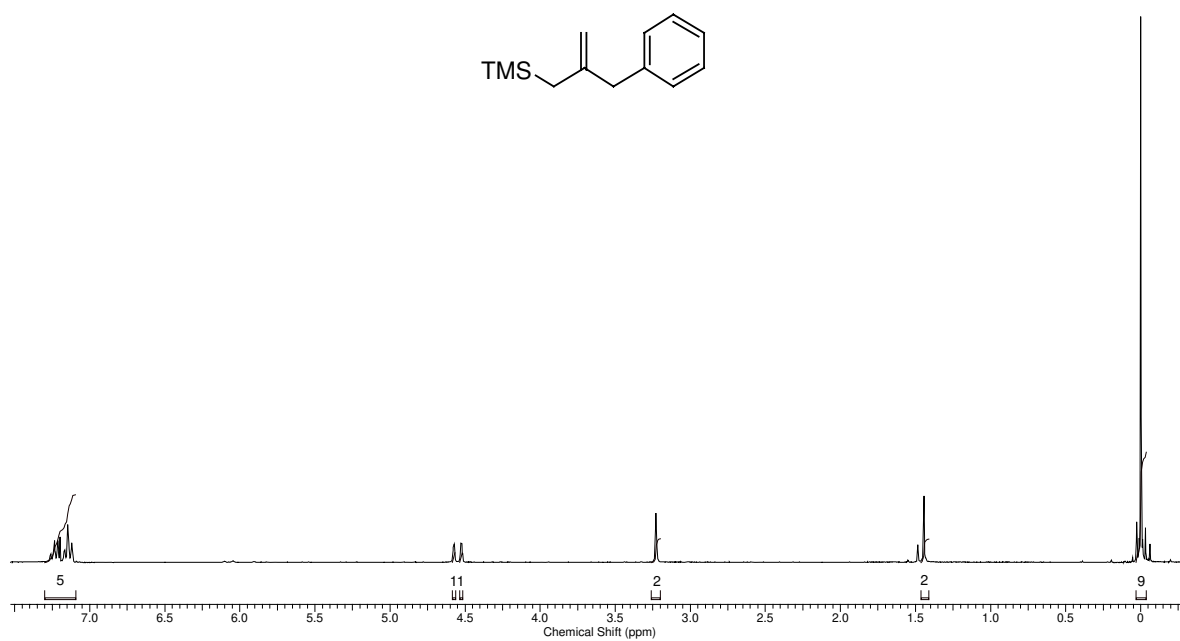
Anexo 1. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do fenilacetato de metila **56**.



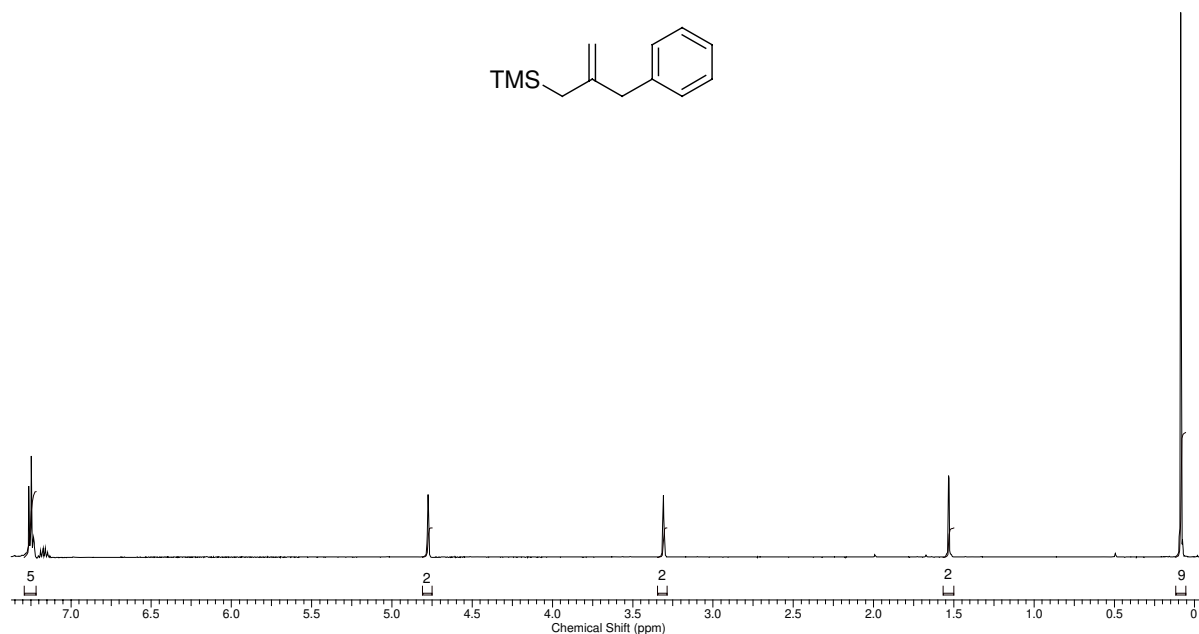
Anexo 2. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do fenilacetato de metila **56**.



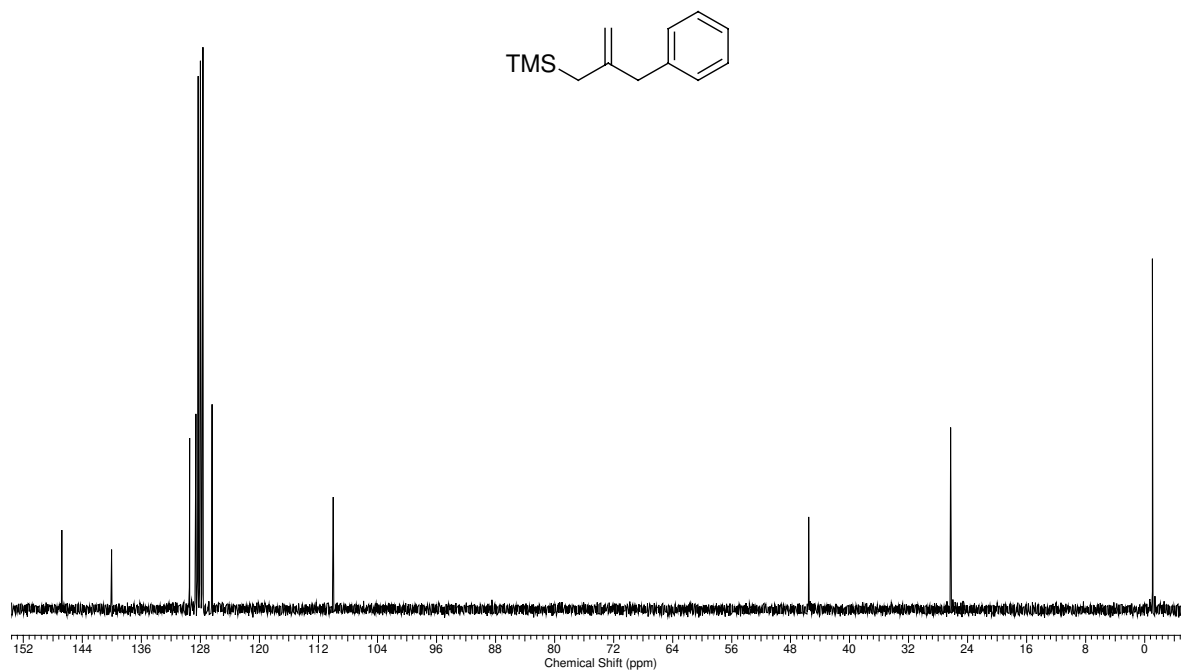
Anexo 3. Espectro de IV (filme) do fenilacetato de metila **56**.



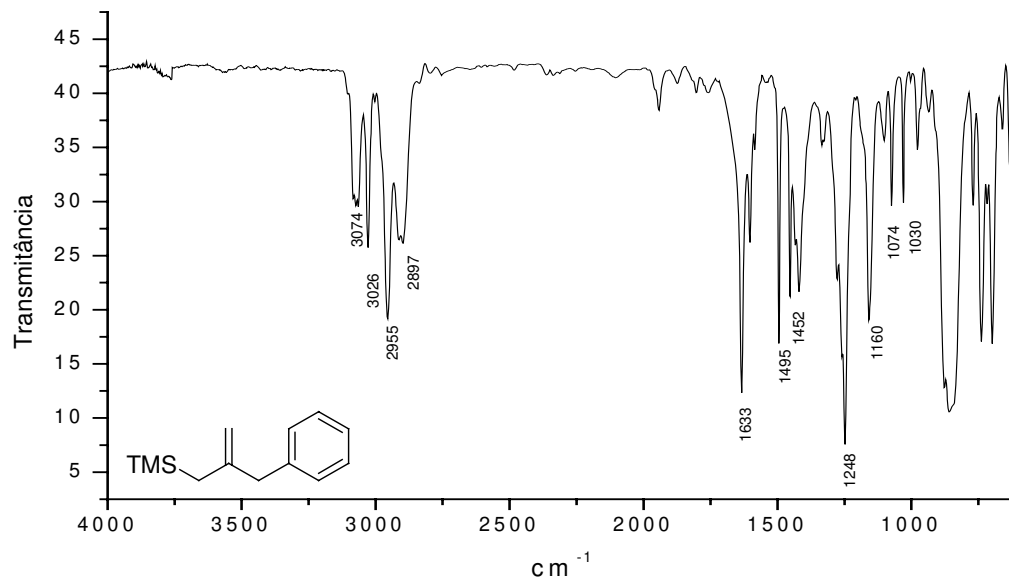
Anexo 4. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do 2-benzil-aliltrimetil silano **47**.



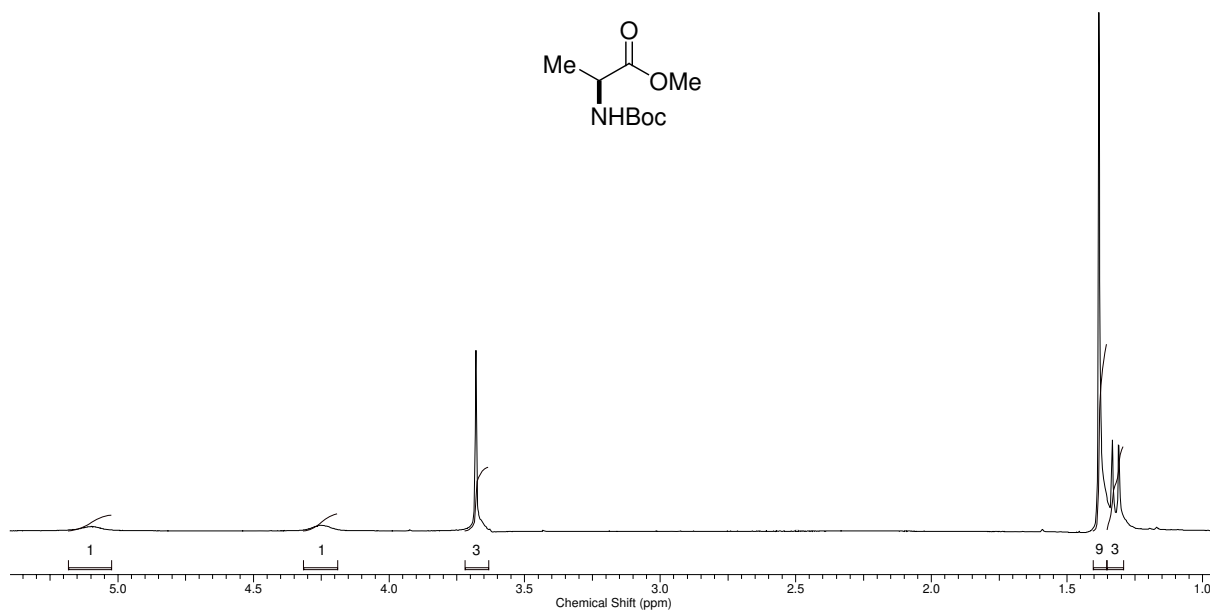
Anexo 5. Espectro de RMN de ^1H (C_6D_6 , 300 MHz) do 2-benzil-aliltrimetil silano **47**.



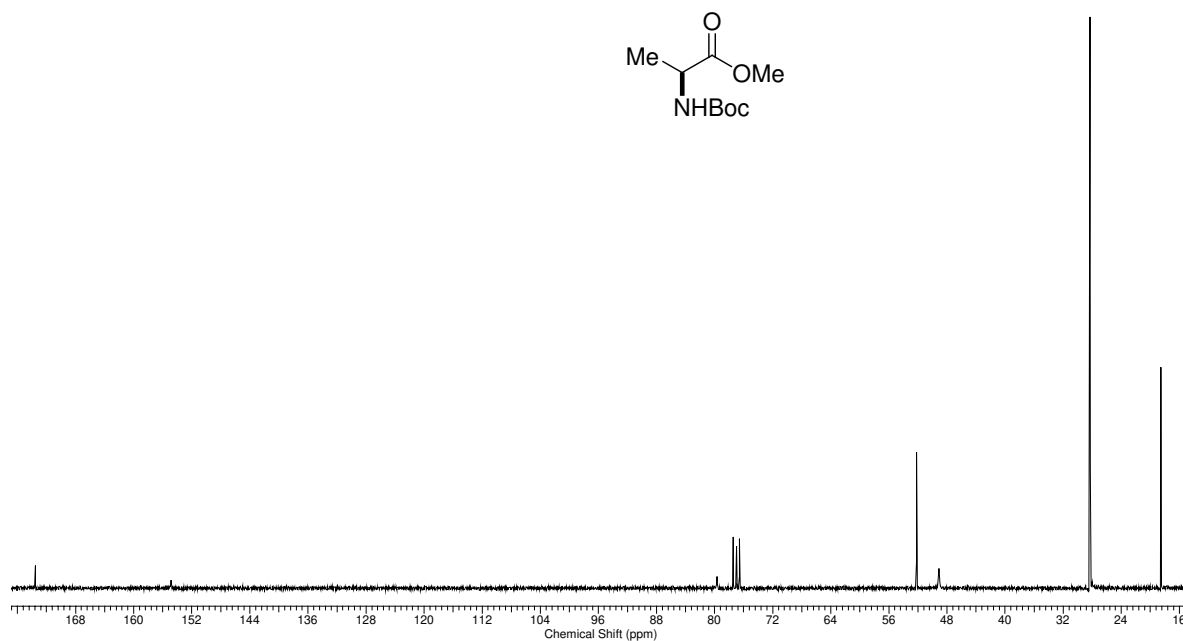
Anexo 6. Espectro de RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) do 2-benzil-aliltrimetil silano **47**.



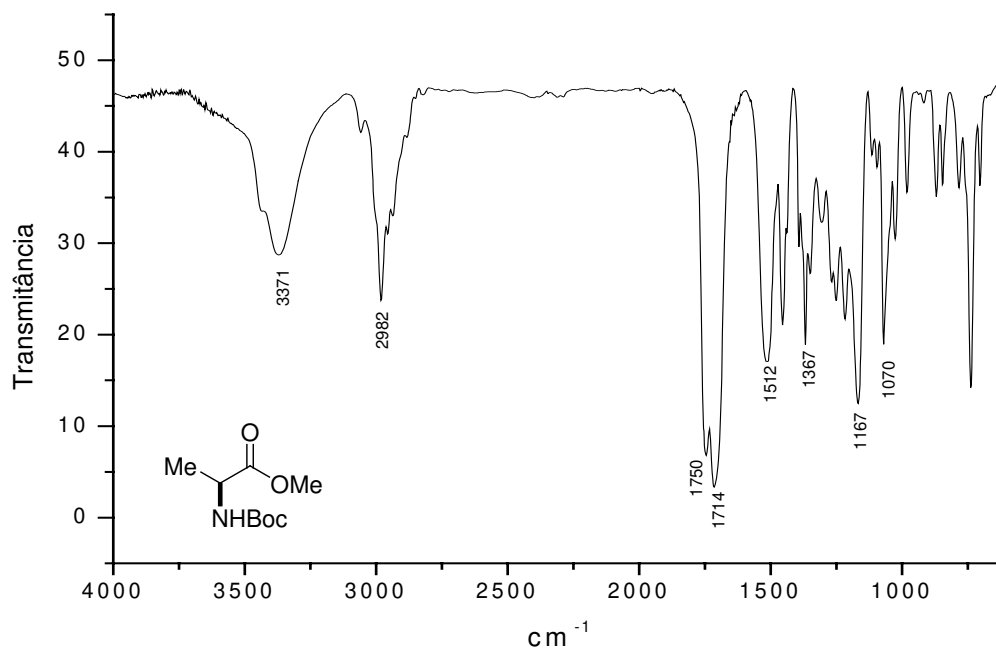
Anexo 7. Espectro de IV (filme) do 2-benzil-aliltrimetilsilano **47**.



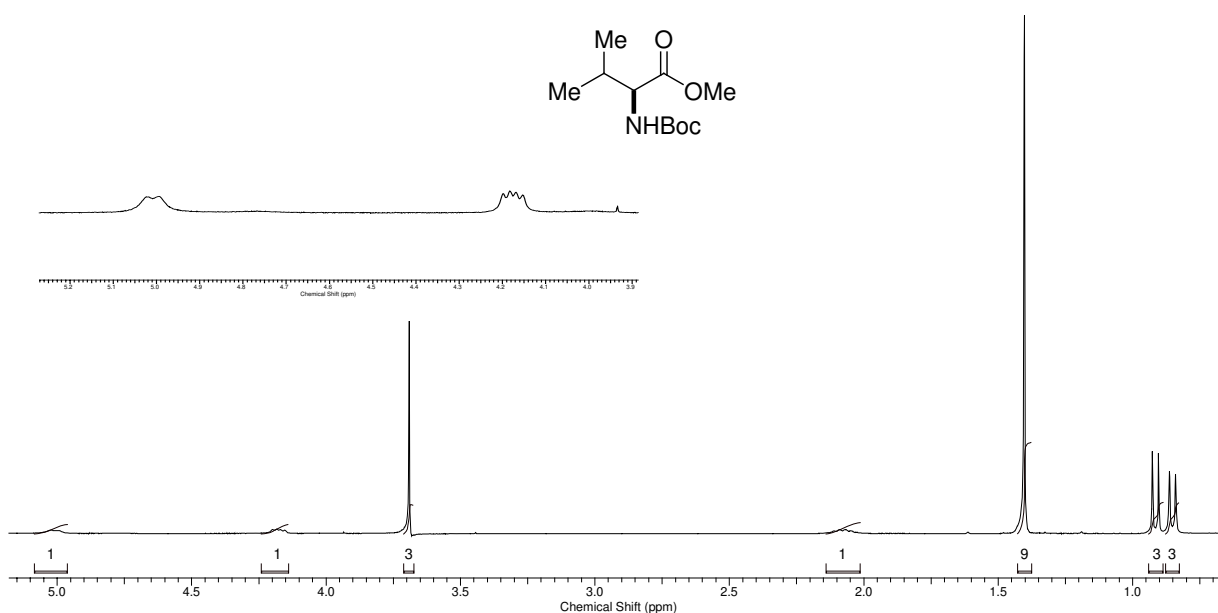
Anexo 8. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do $(-)-(2S)$ -2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-propanoato de metila **61**.



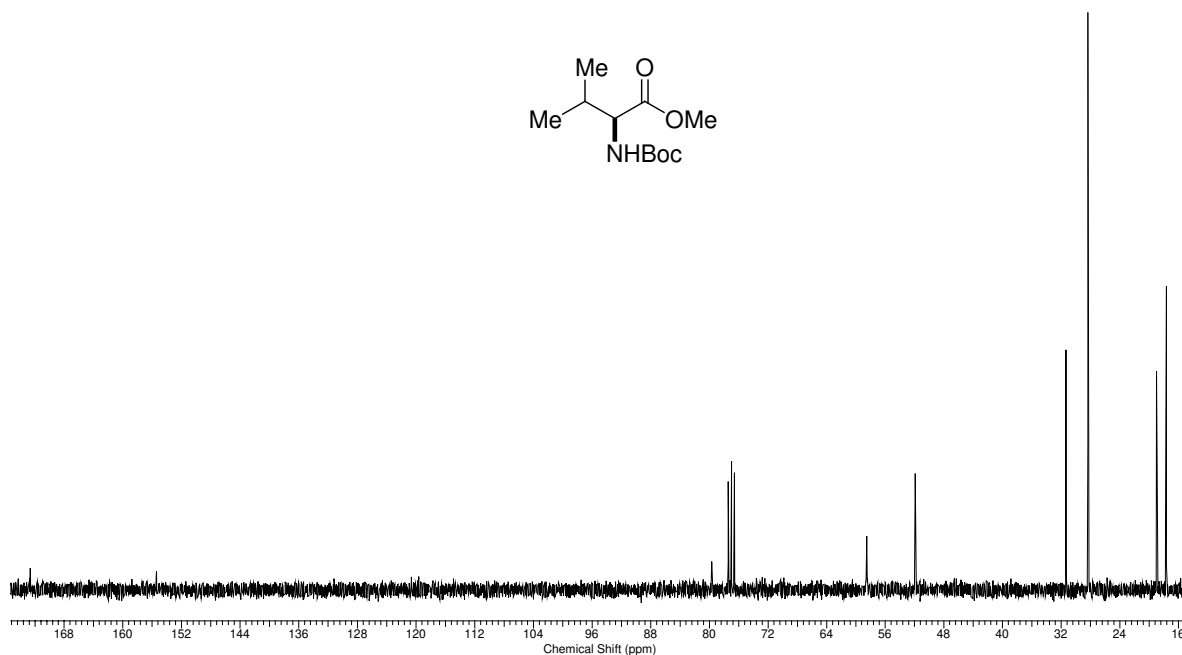
Anexo 9. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do $(-)-(2S)$ -2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-propanoato de metila **61**.



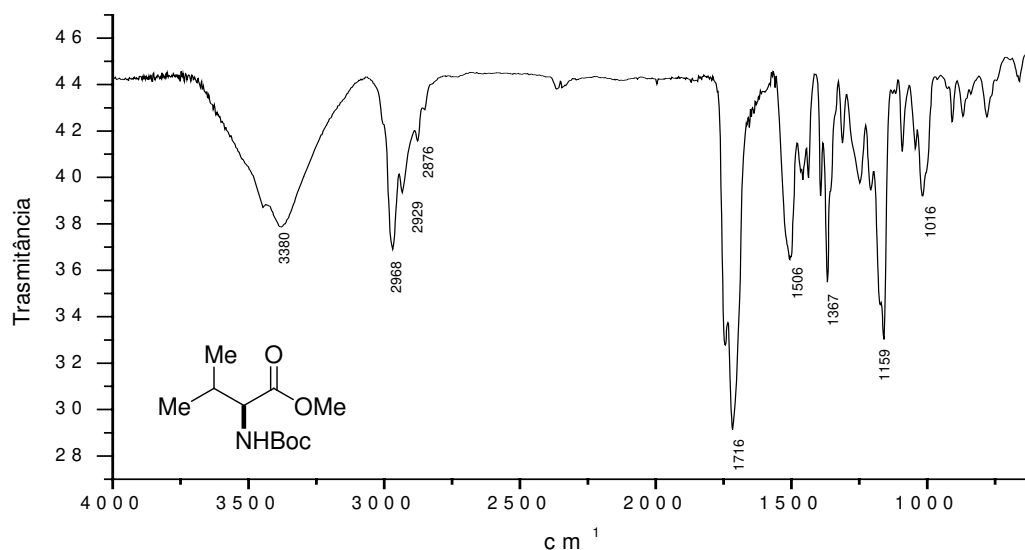
Anexo 10. Espectro de IV (filme) do $(-)-(2S)$ -2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-propanoato de metila **61**.



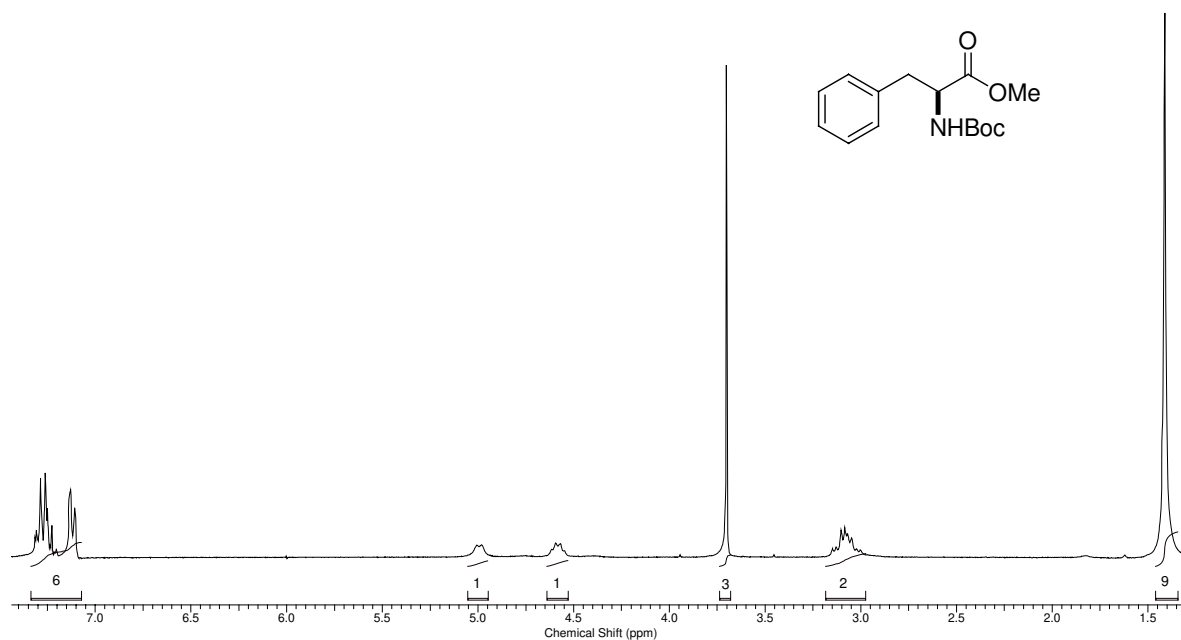
Anexo 11. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do (+)-(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoato de metila **62**.



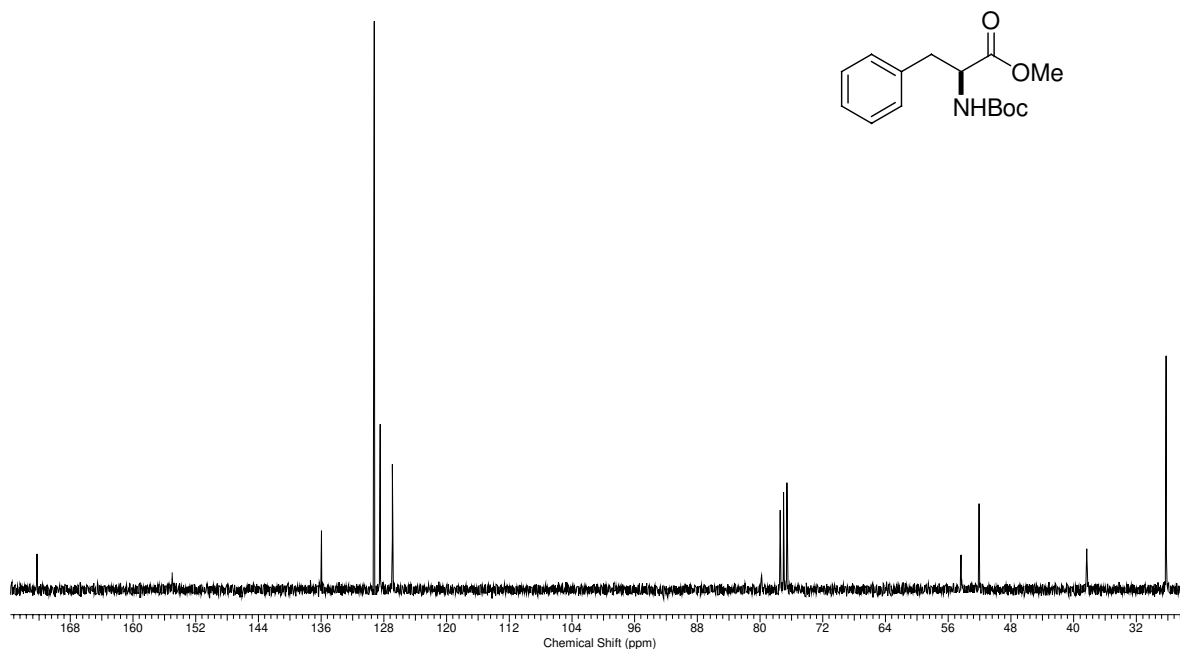
Anexo 12. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do (+)-(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoato de metila **62**.



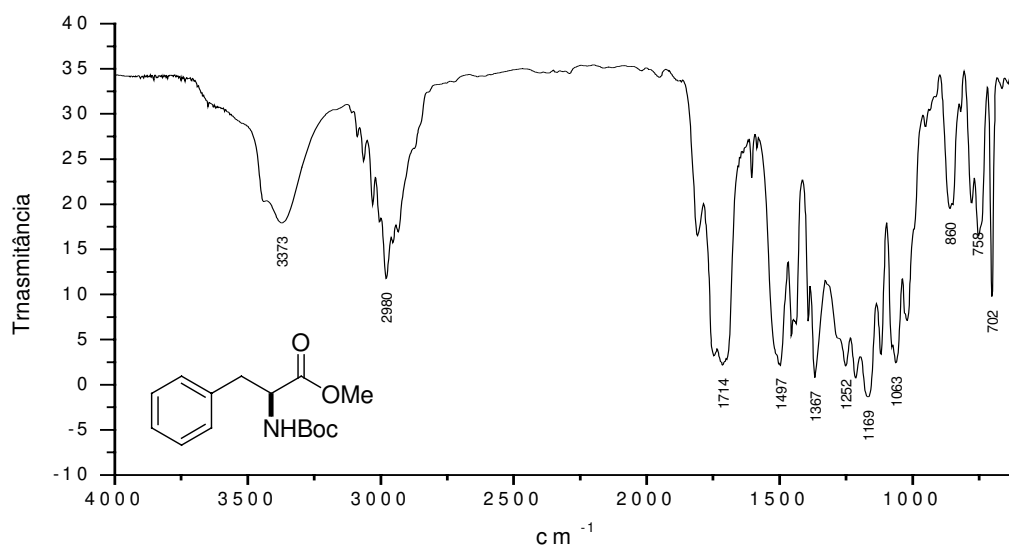
Anexo 13. Espectro de IV (filme) do (+)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-metilbutanoato de metila **62**.



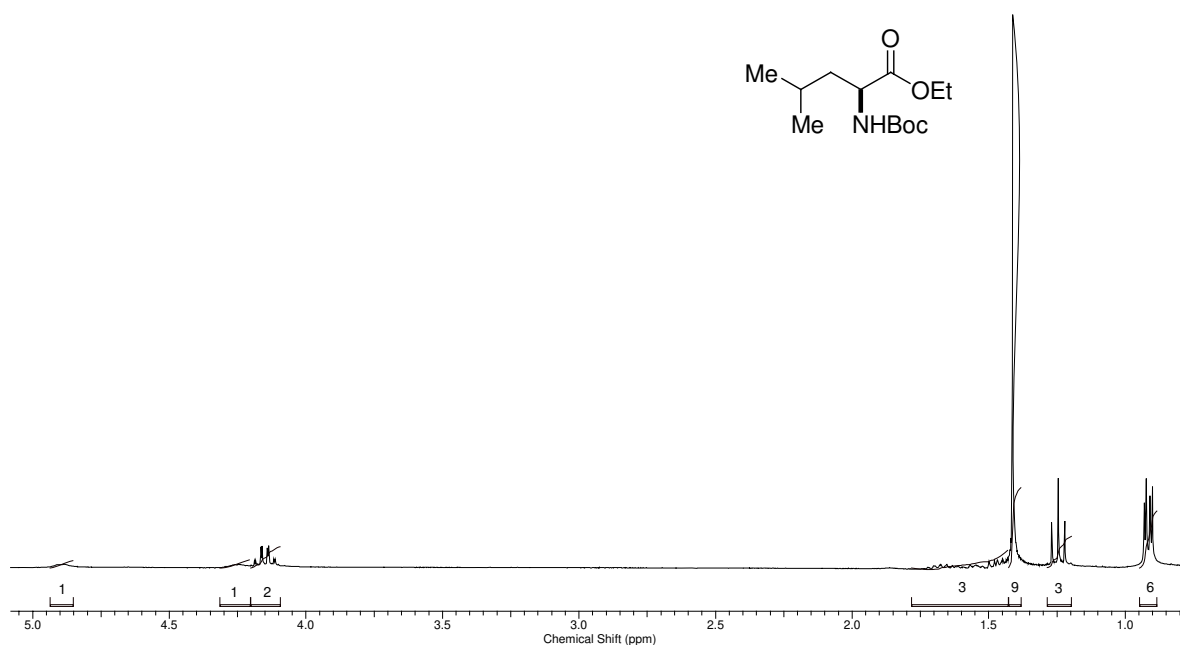
Anexo 14. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do (+)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-fenilpropanoato de metila **63**.



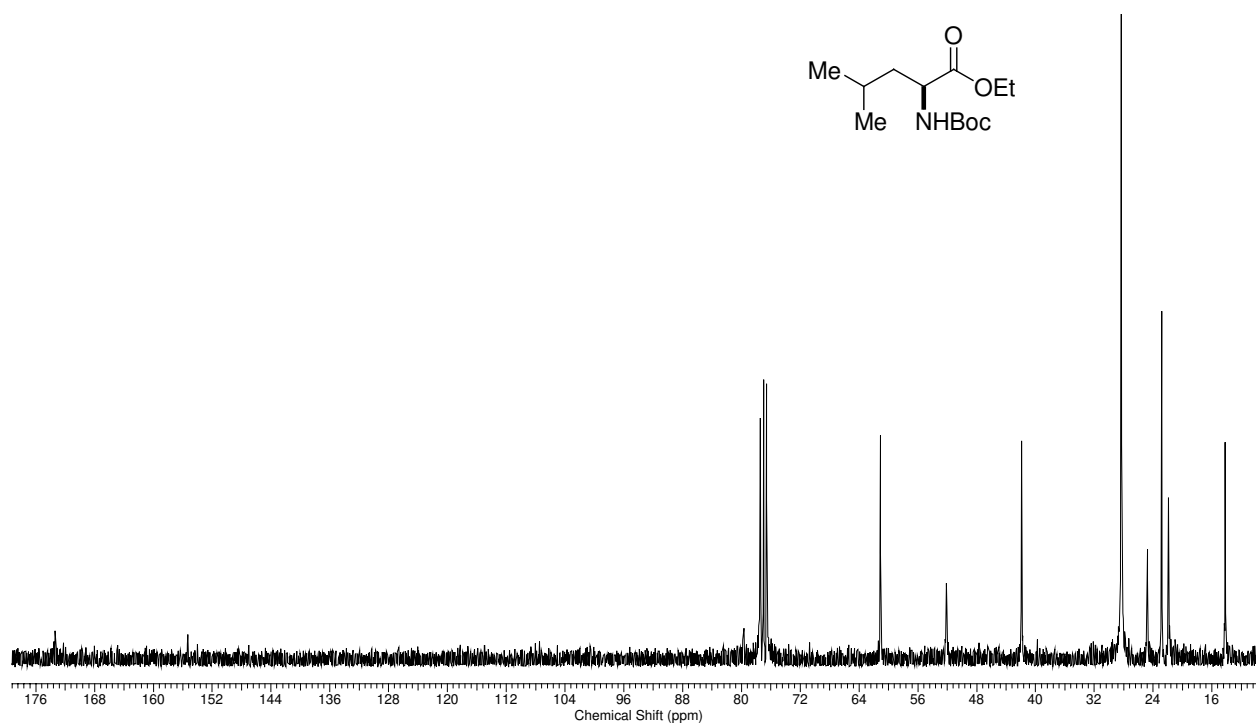
Anexo 15. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do (+)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-fenilpropanoato de metila **63**.



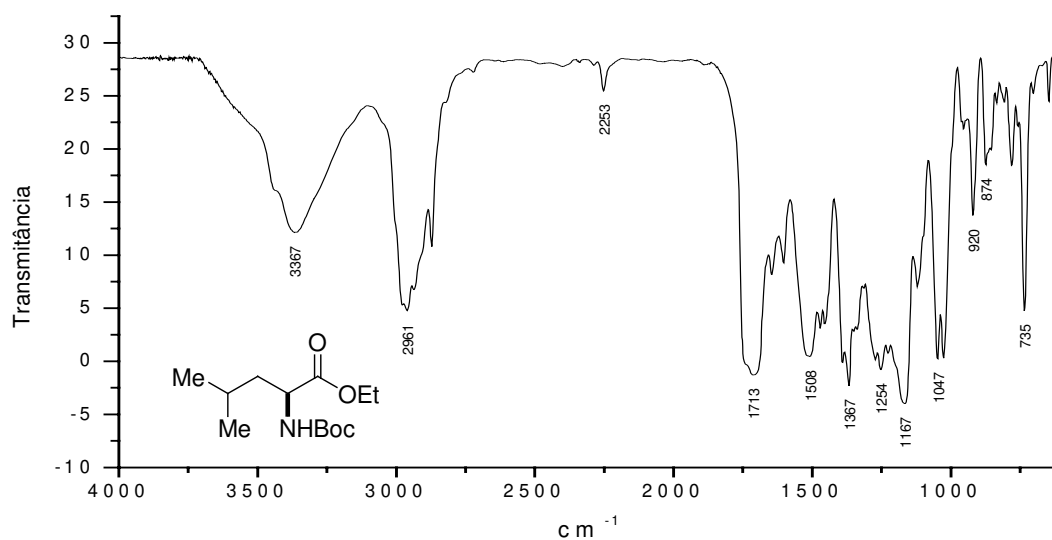
Anexo 16. Espectro de IV (filme) do (+)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-fenilpropanoato de metila **63**.



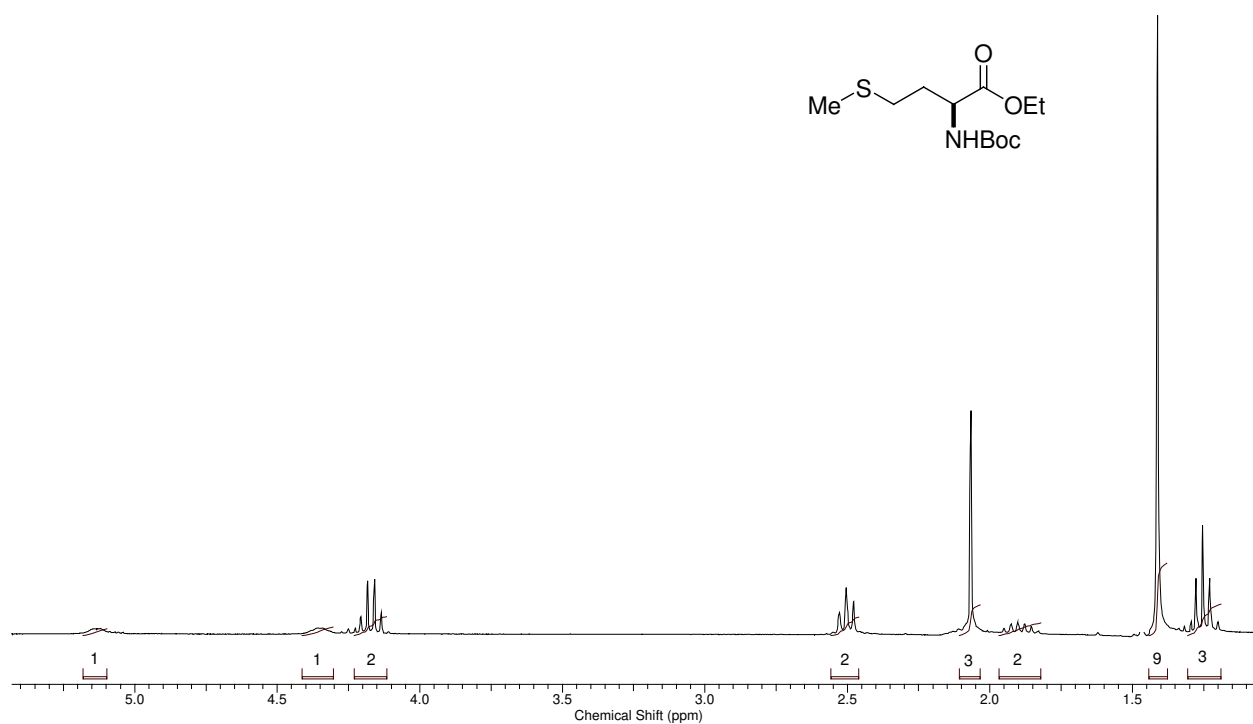
Anexo 17. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do (-)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanoato de etila **74**.



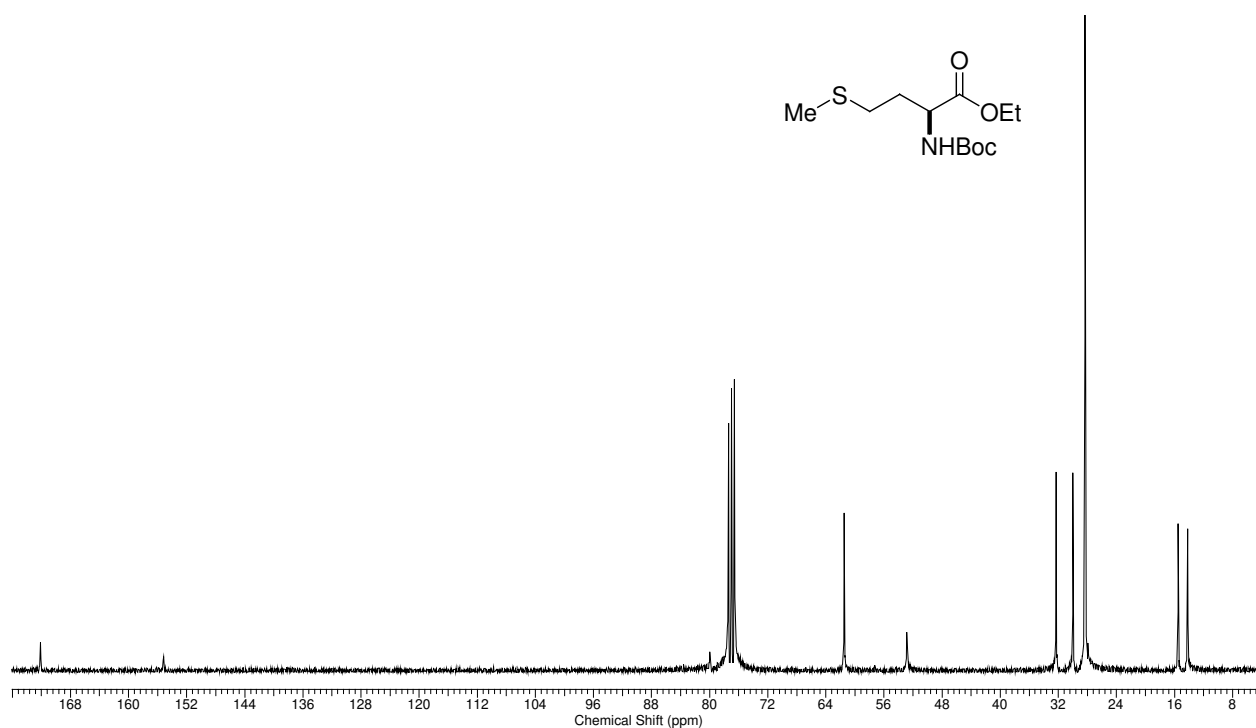
Anexo 18. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do (-)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanoato de etila **74**.



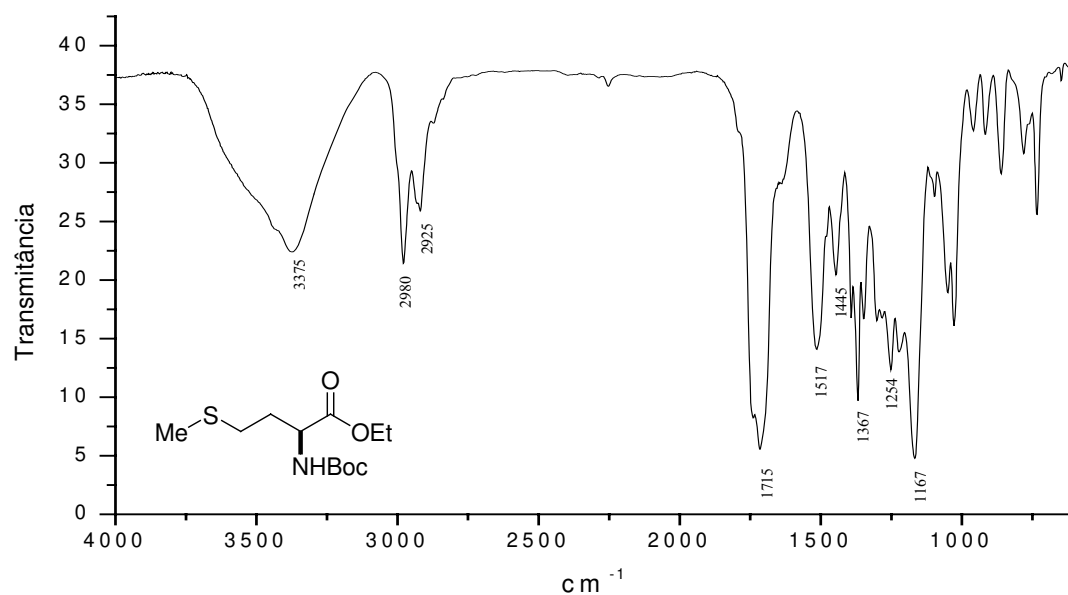
Anexo 19. Espectro de IV (filme) do (-)-(2S)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-metilpentanoato de etila **74**.



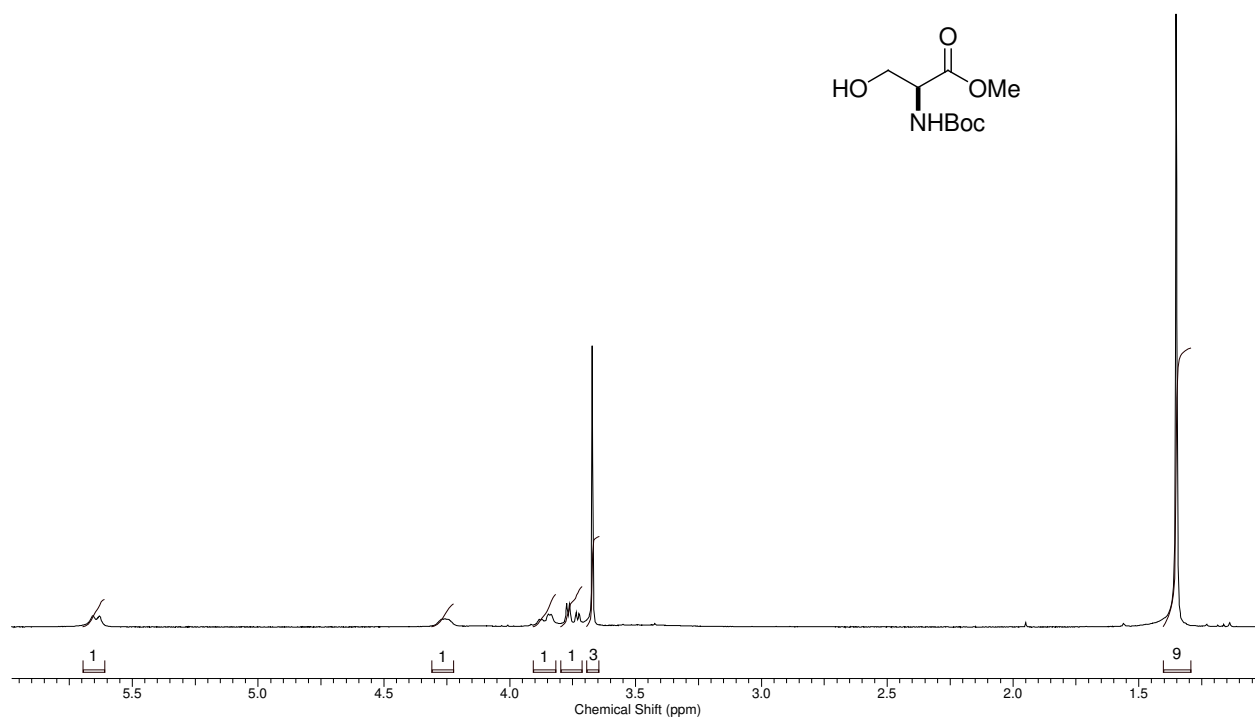
Anexo 20. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do (+)-(2S)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-metiltiobutanoato de etila **75**.



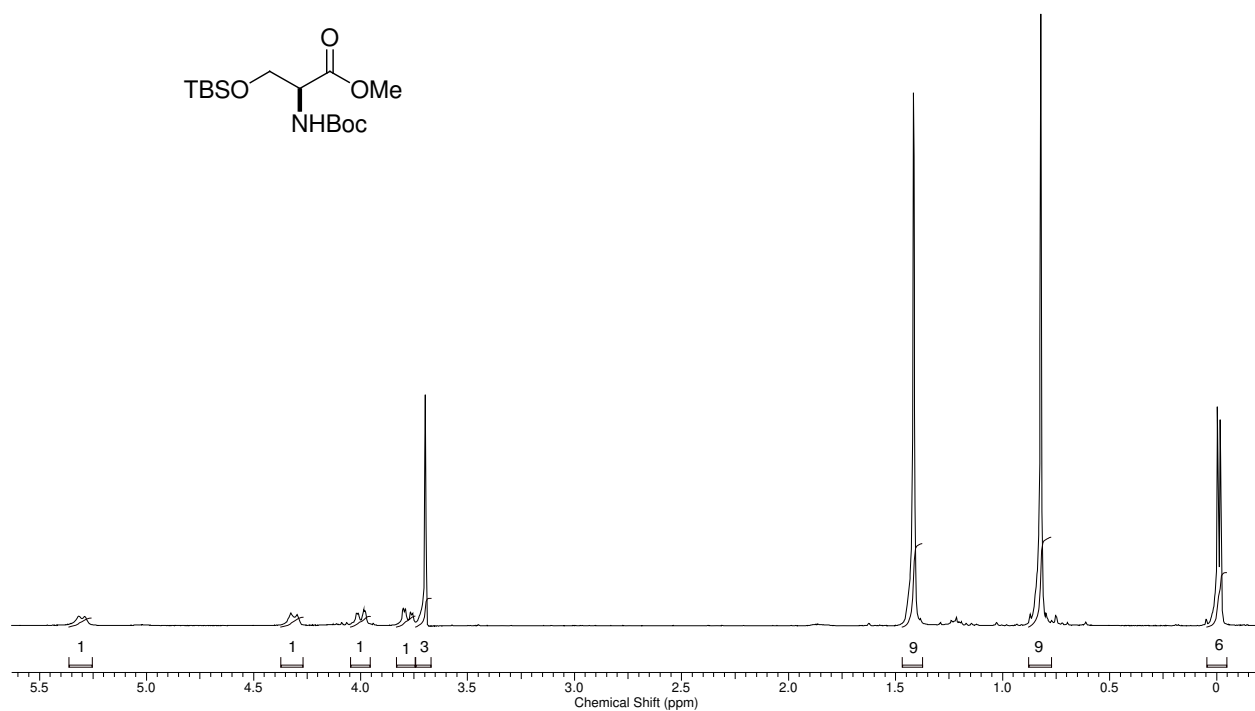
Anexo 21. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do (+)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-metiltiobutanoato de etila **75**.



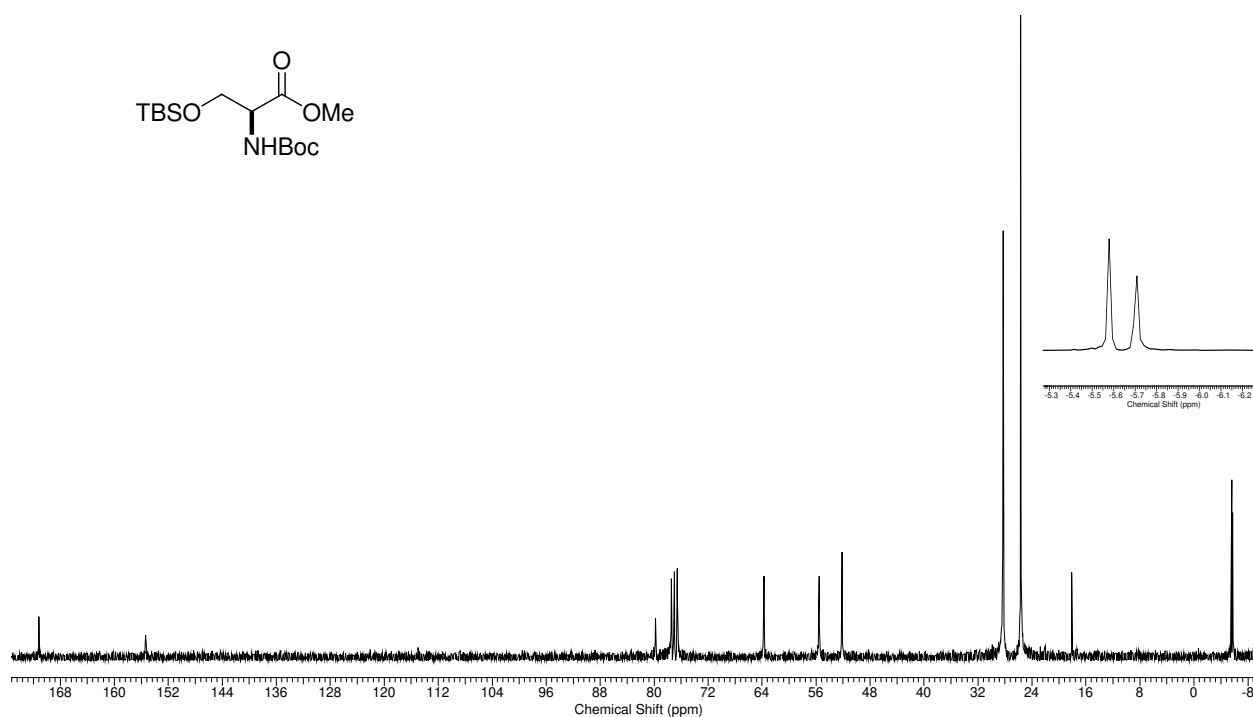
Anexo 22. Espectro de IV (filme) do (+)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-metiltiobutanoato de etila **75**.



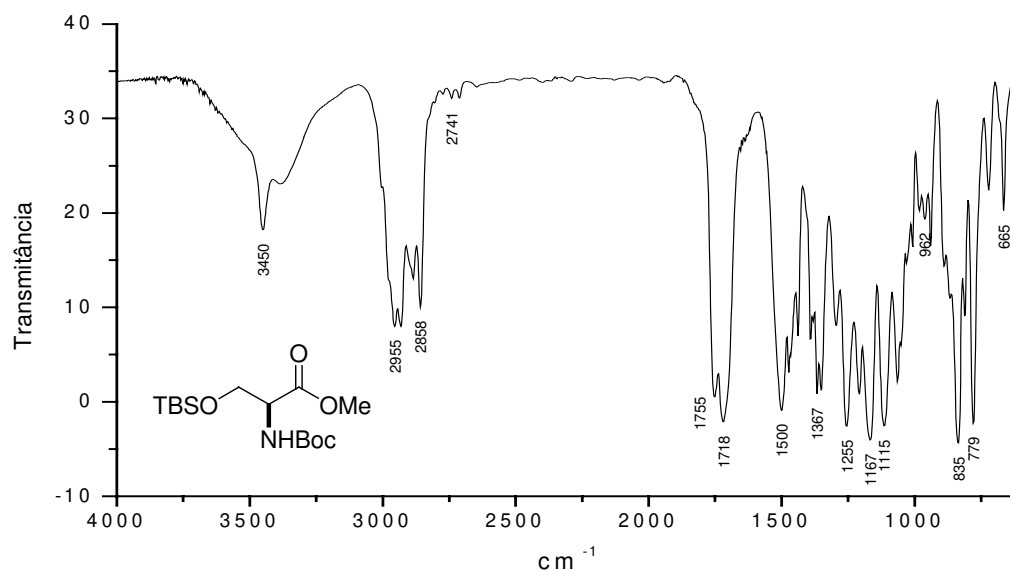
Anexo 23. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do (2S)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-hidroxiopropanoato de metila **79**.



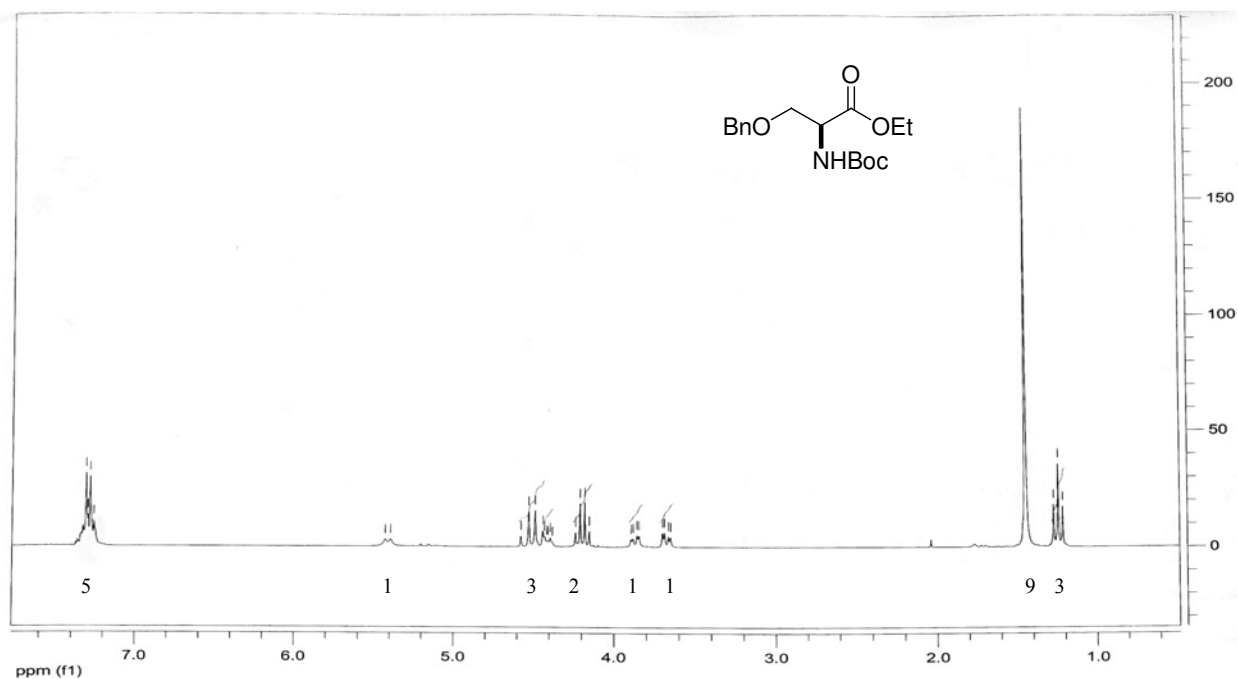
Anexo 24. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do (+)-(2S)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-[(*tert*-butil)dimetilsililoxy]propanoato de metila **80a**.



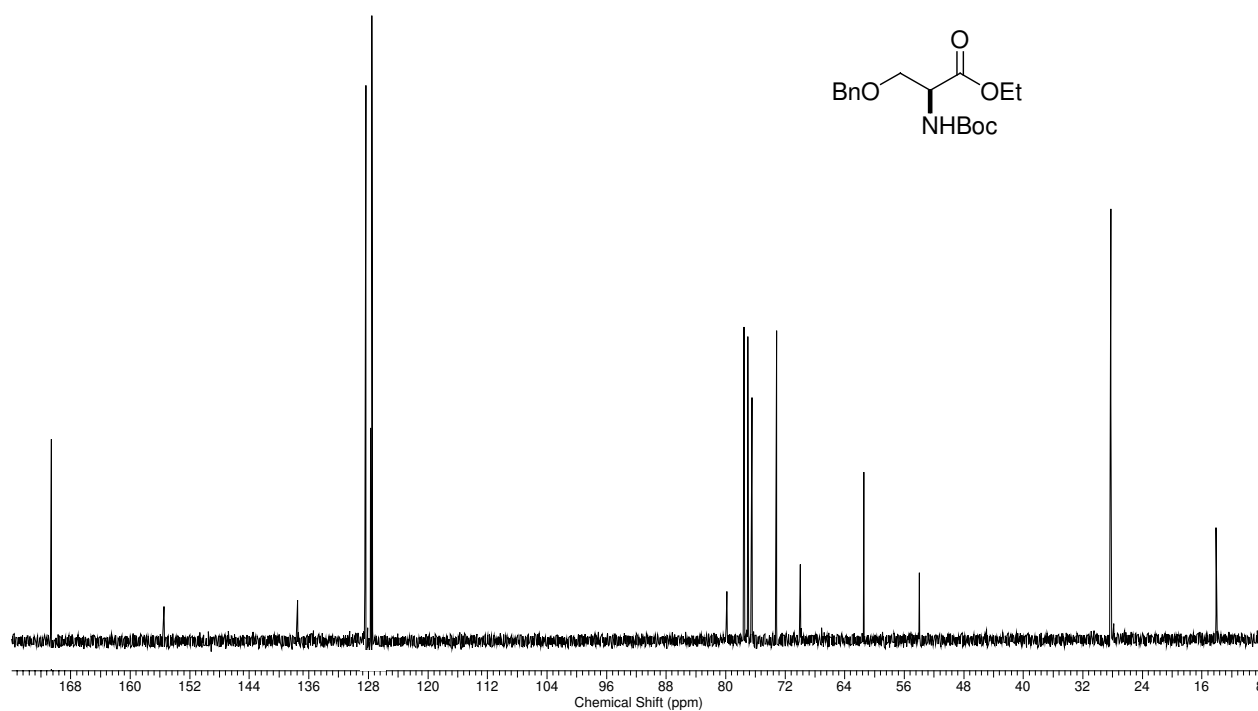
Anexo 25. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do (+)-(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-[(*tert*-butil)dimetilsililoxi]propanoato de metila **80a**.



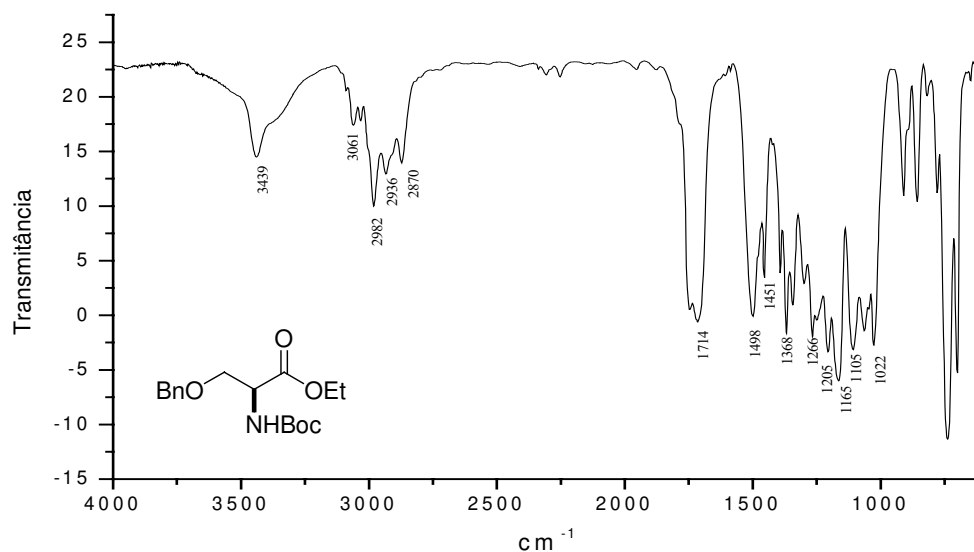
Anexo 26. Espectro de IV (filme) do (+)-(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-[(*tert*-butil)dimetilsililoxi]propanoato de metila **80a**.



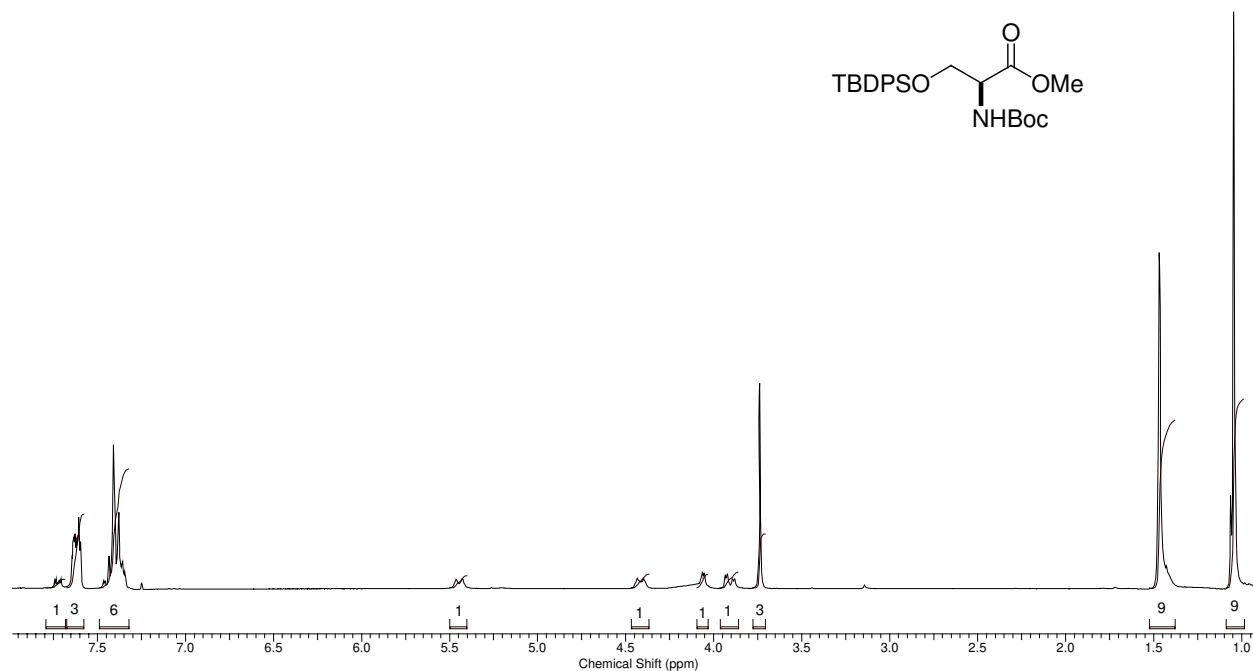
Anexo 27. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) do (+)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-benziloxipropanoato de etila **80b**.



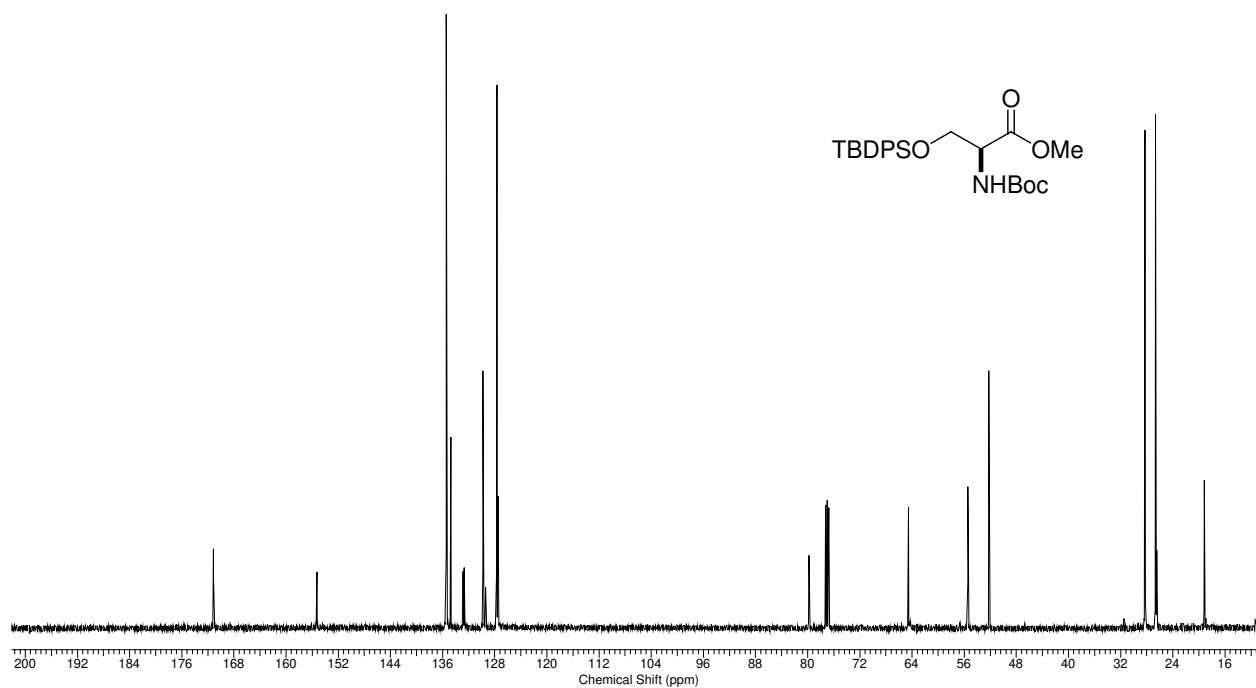
Anexo 28. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 62,9 MHz) do (+)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-benziloxipropanoato de etila **80b**.



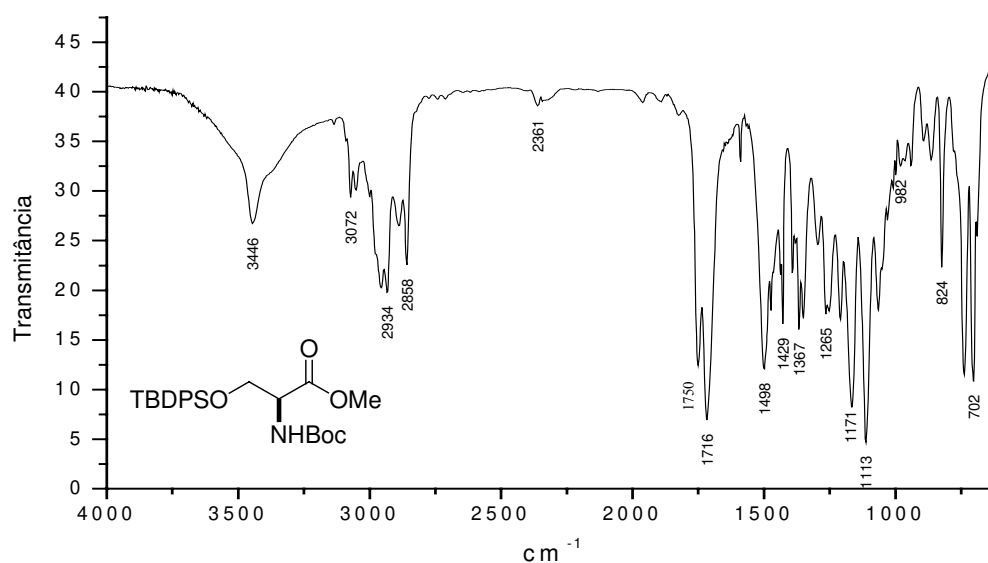
Anexo 29. Espectro de IV (filme) do (+)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-benziloxipropanoato de etila **80b**.



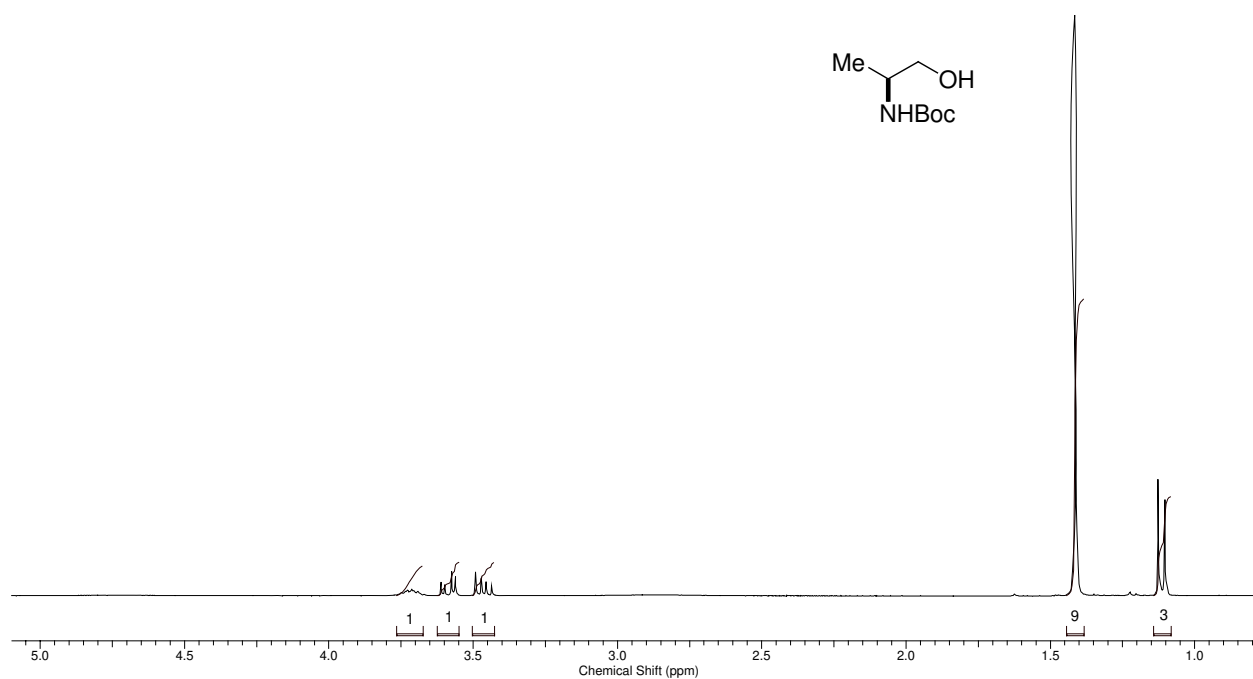
Anexo 30. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do (+)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-[(*tert*-butil-difenil)sililoxy]propanoato de metila **80c**.



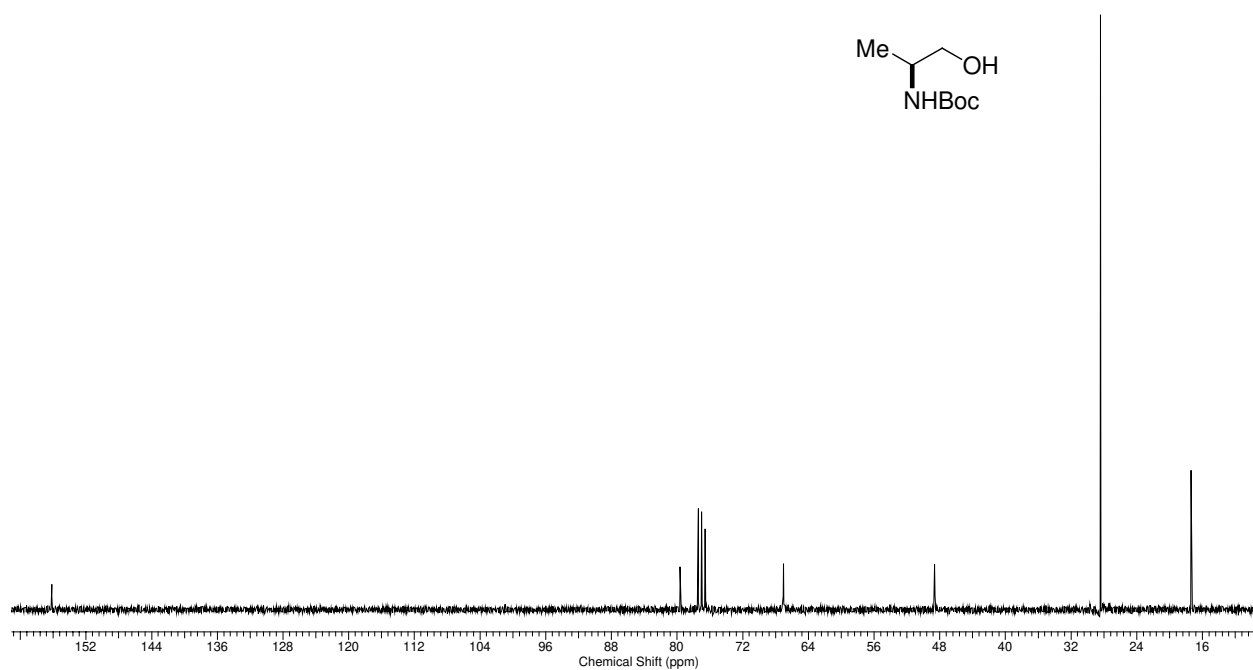
Anexo 31. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do (+)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-[(*tert*-butil-difenil)sililoxi]propanoato de metila **80c**.



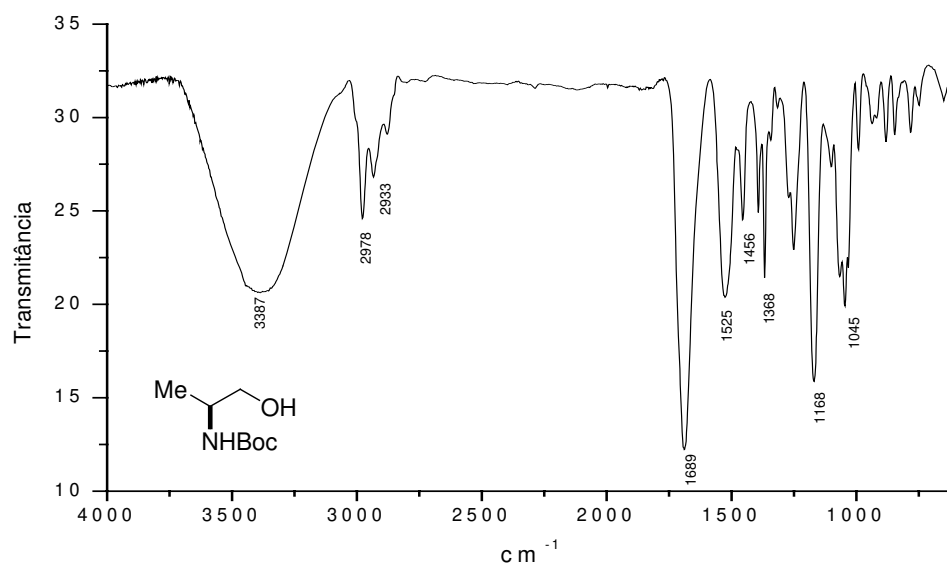
Anexo 32. Espectro de IV (filme) do (+)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-[(*tert*-butil-difenil)sililoxi]propanoato de metila **80c**.



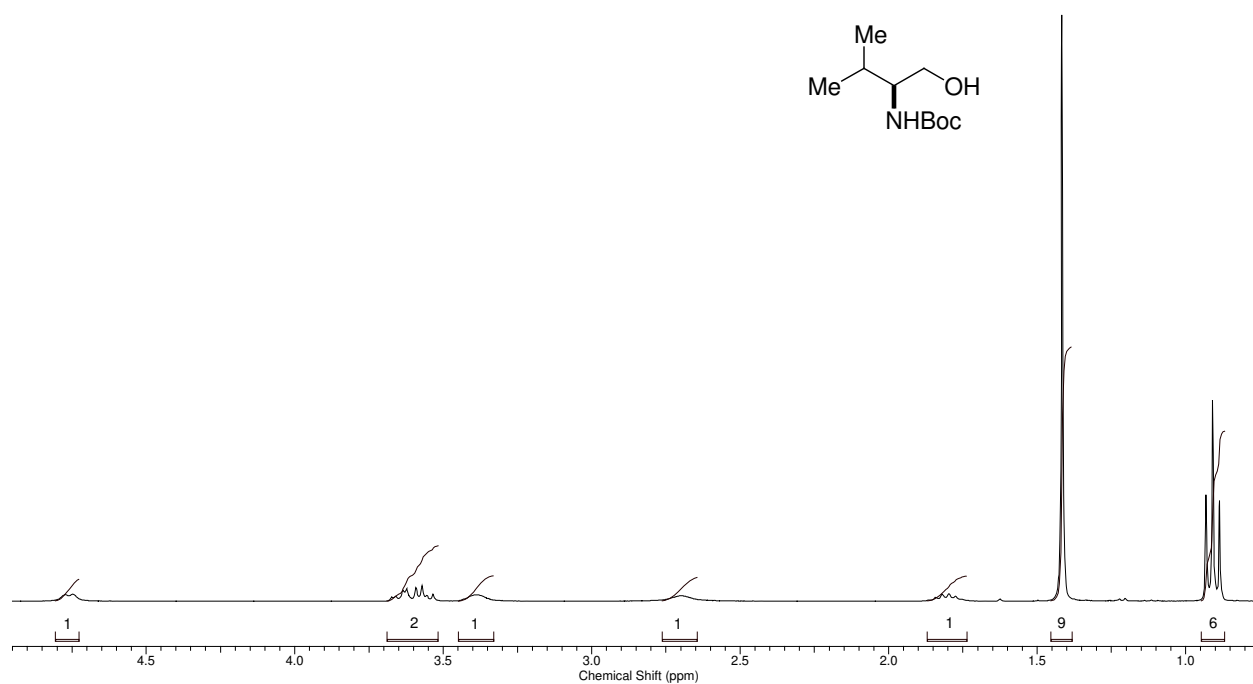
Anexo 33. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do (–)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propanol **64**.



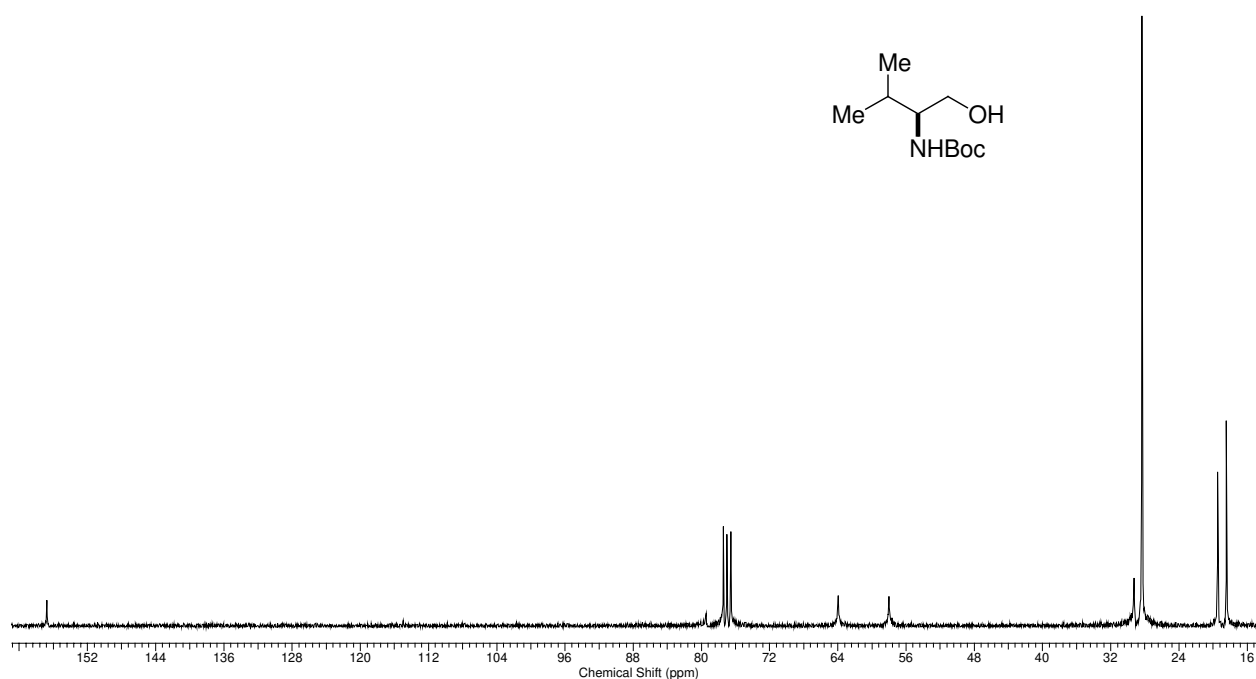
Anexo 34. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do (–)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propanol **64**.



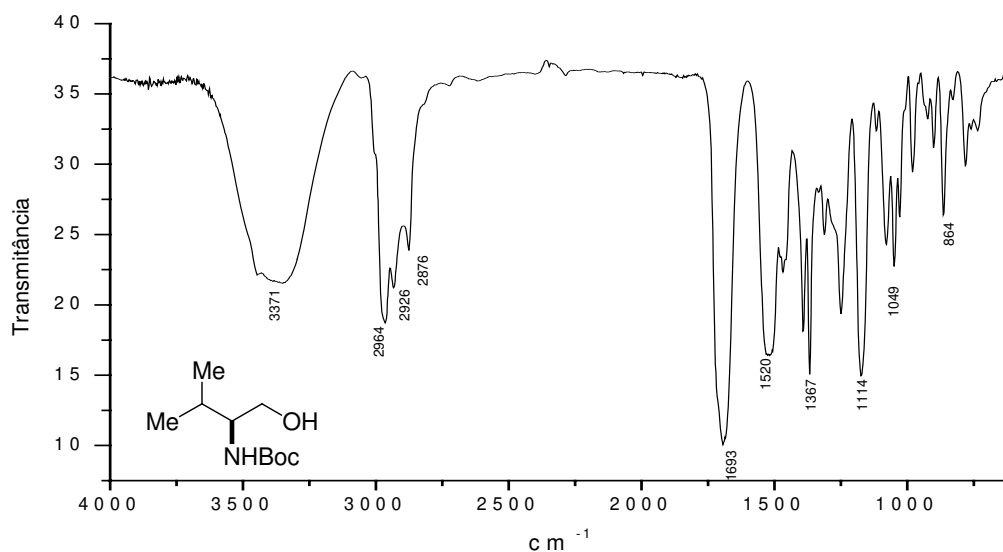
Anexo 35. Espectro de IV (filme) do (–)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propanol **64**.



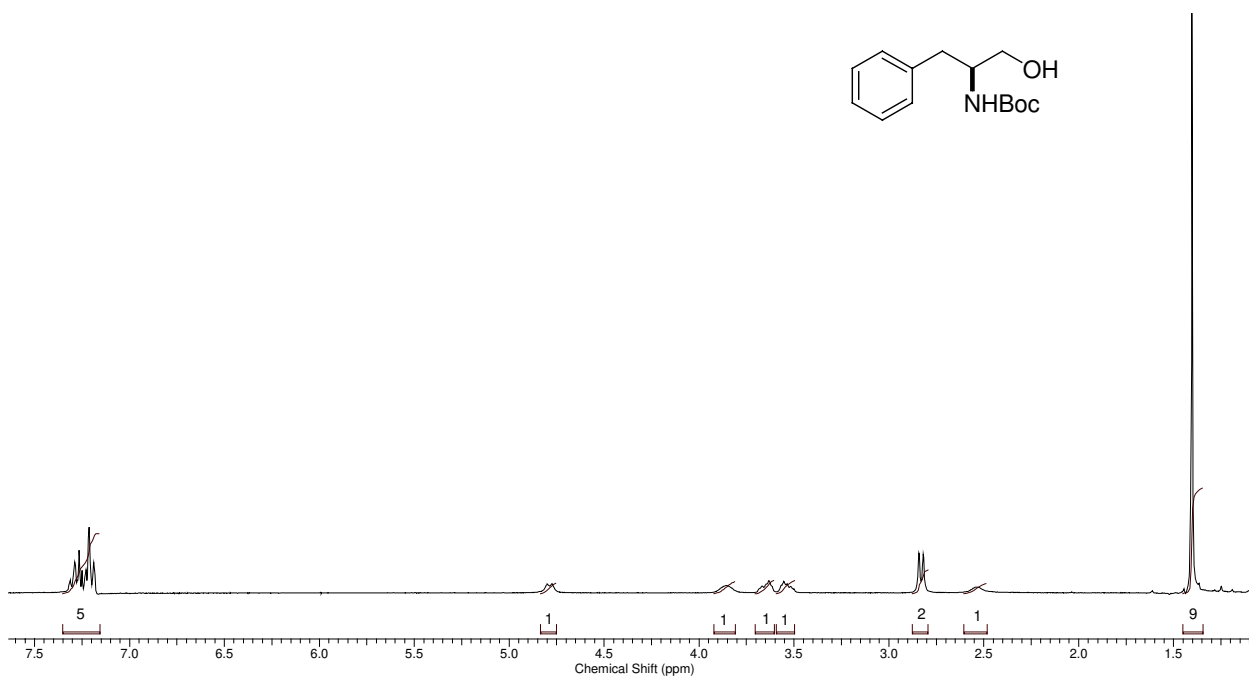
Anexo 36. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do (–)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanol **65**.



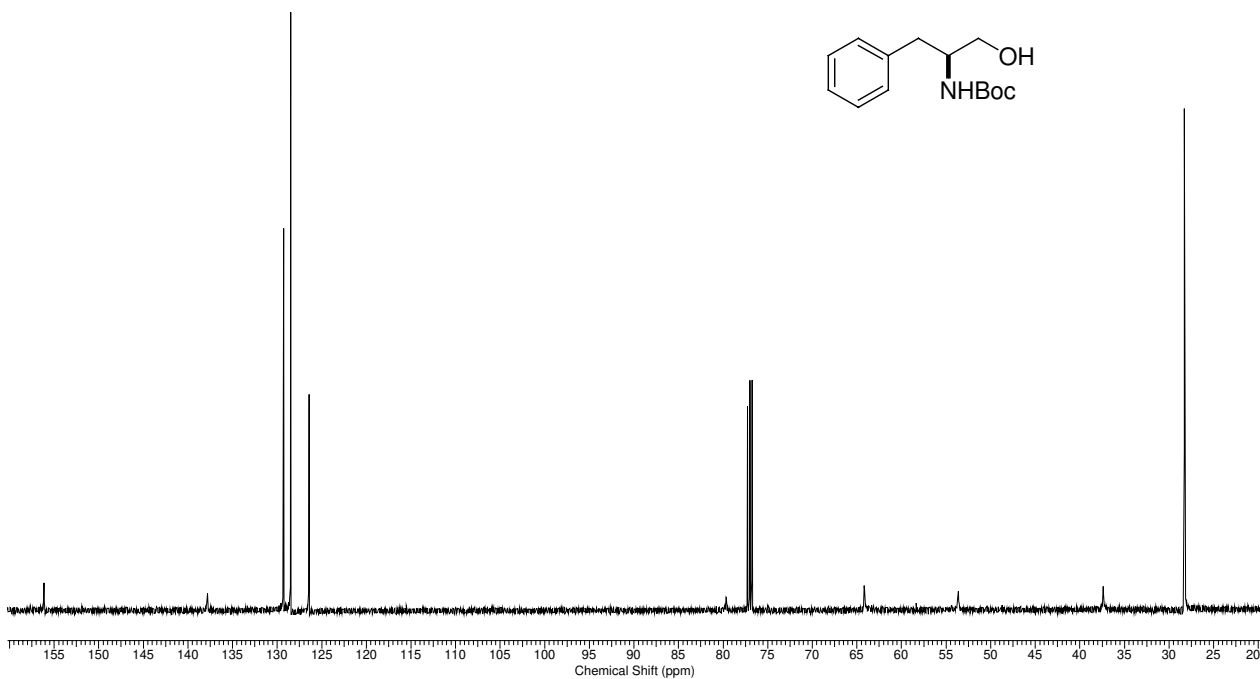
Anexo 37. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do (-)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanol **65**.



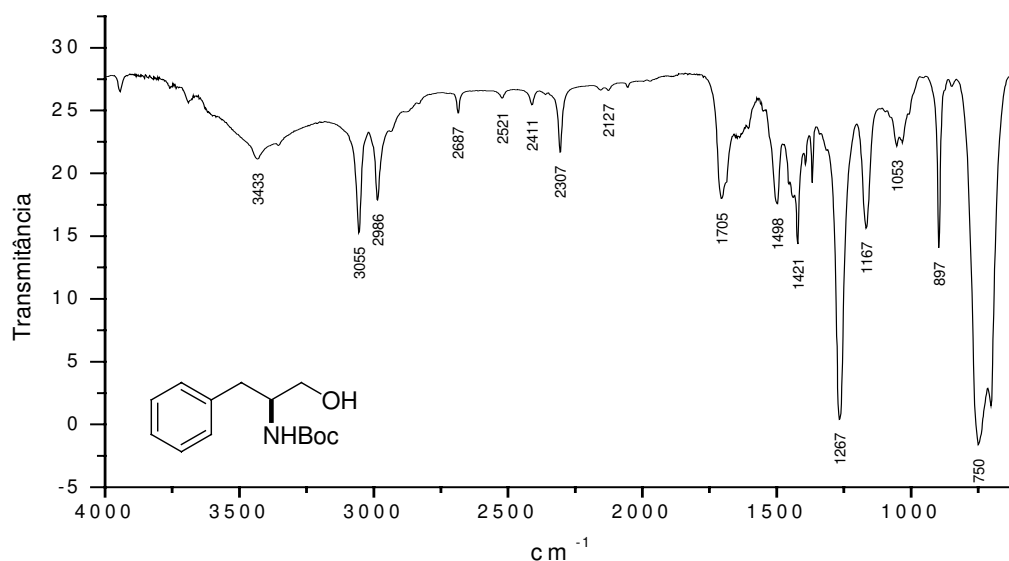
Anexo 38. Espectro de IV (filme) do (-)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanol **65**.



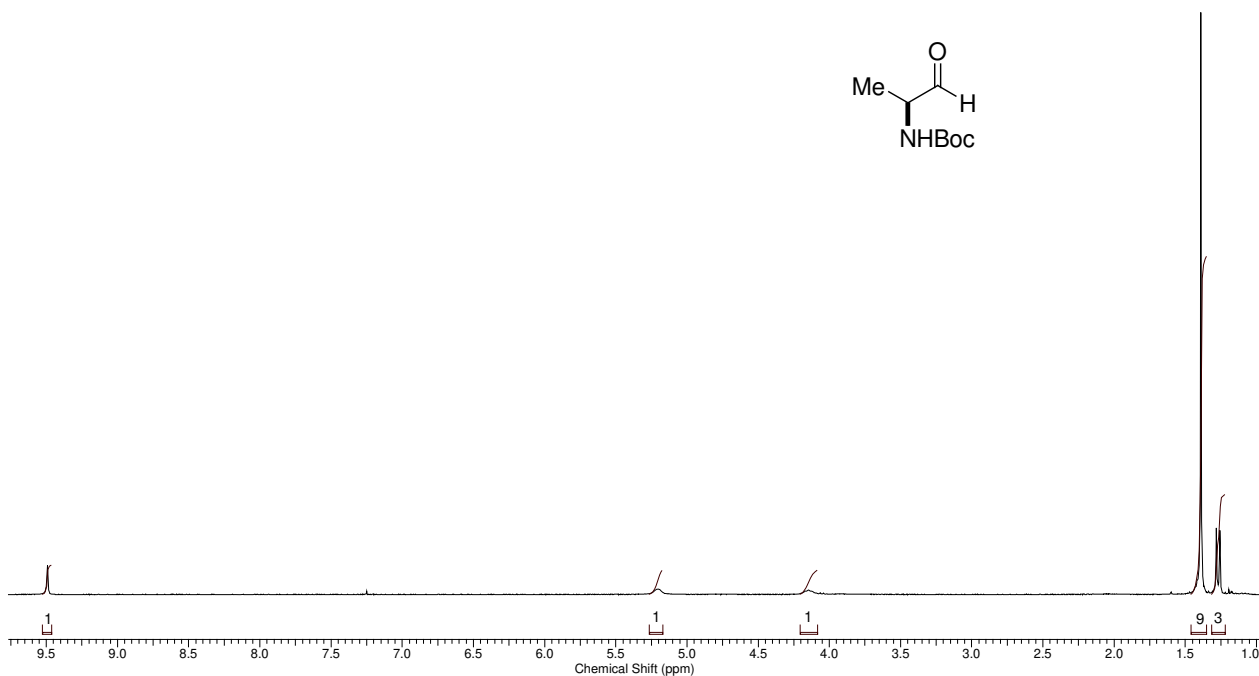
Anexo 39. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do (-)-(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanol **66**.



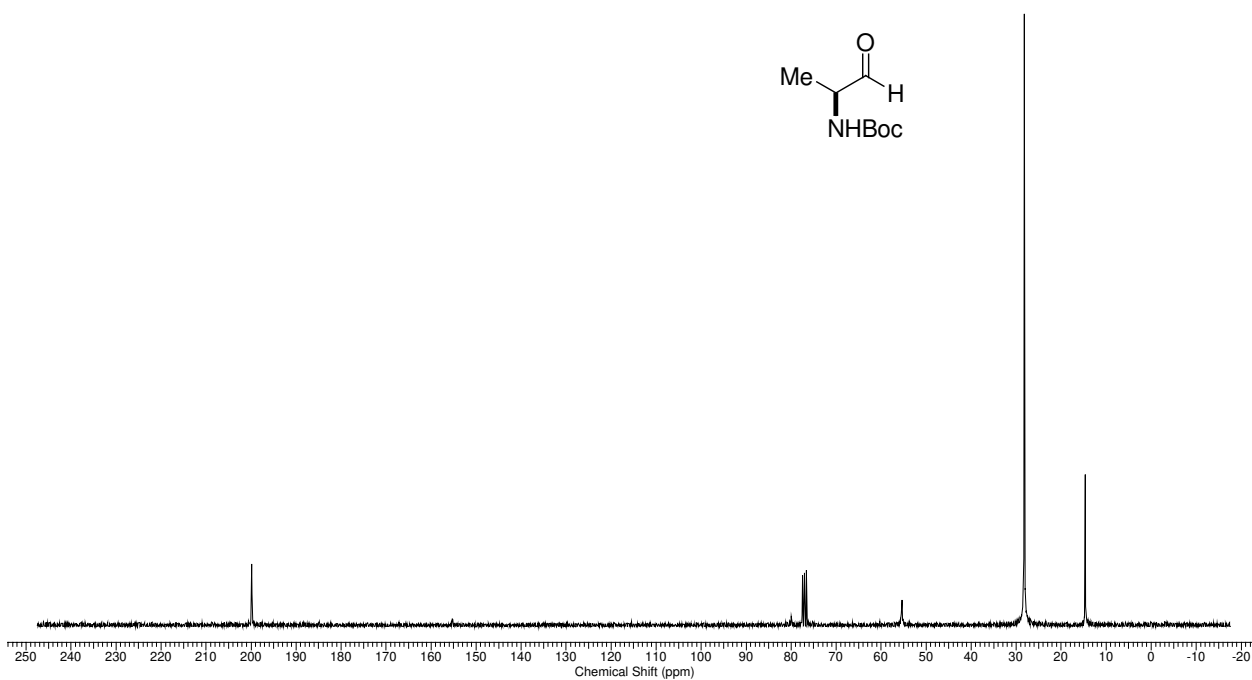
Anexo 40. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do (-)-(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanol **66**.



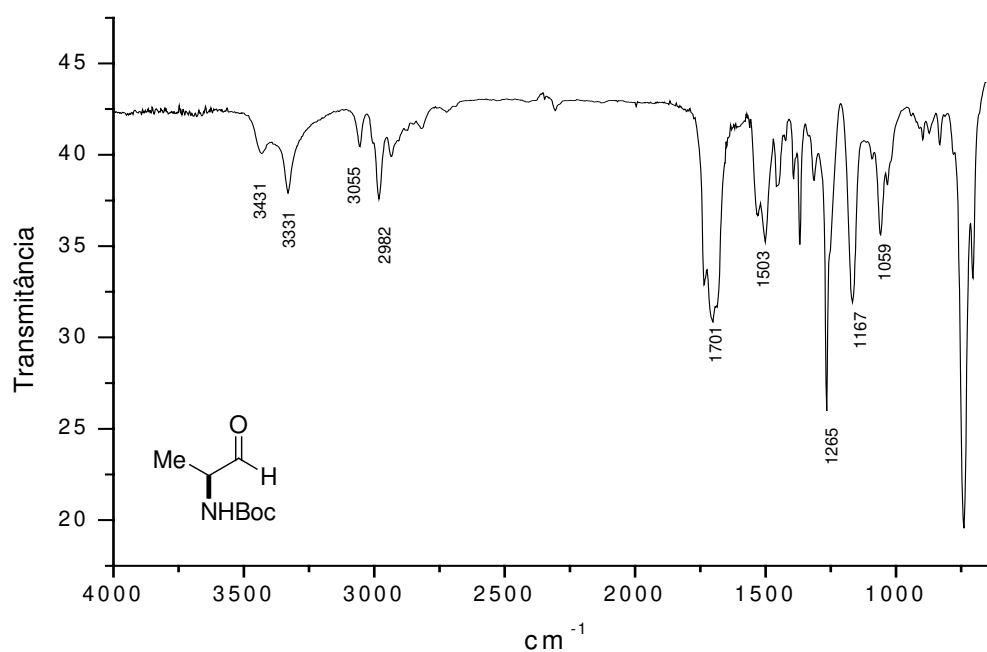
Anexo 41. Espectro de IV (filme) do (-)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanol **66**.



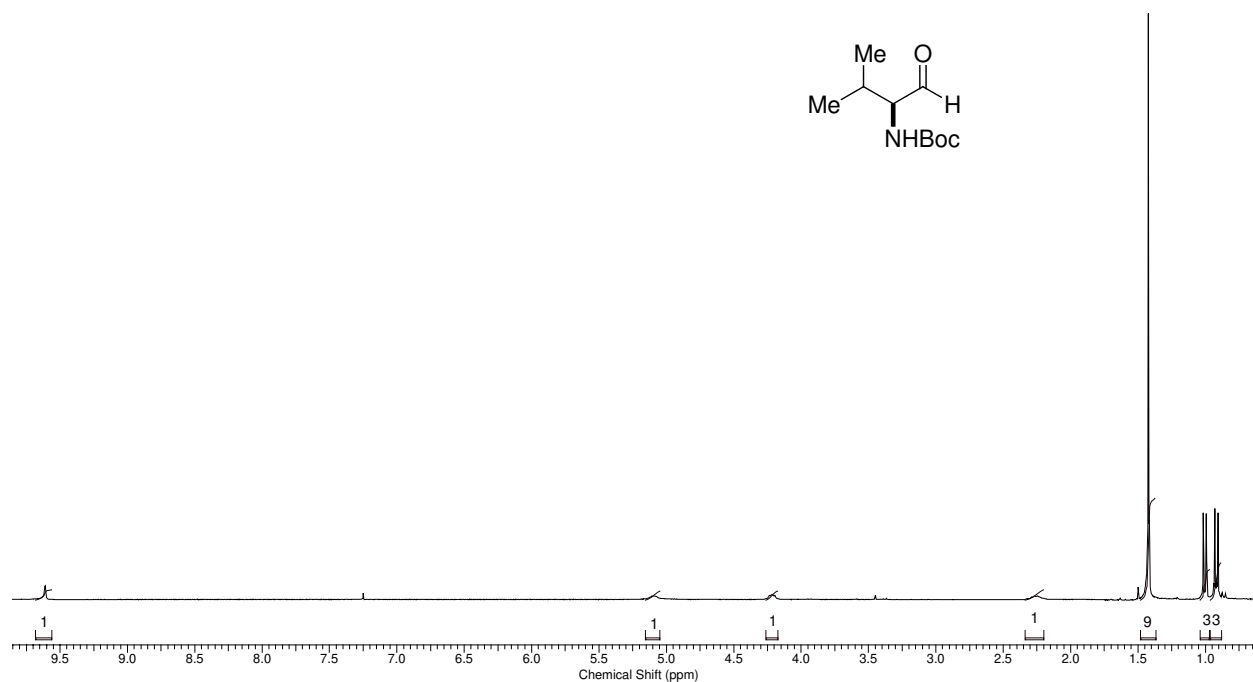
Anexo 42. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do (+)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propanal **67**.



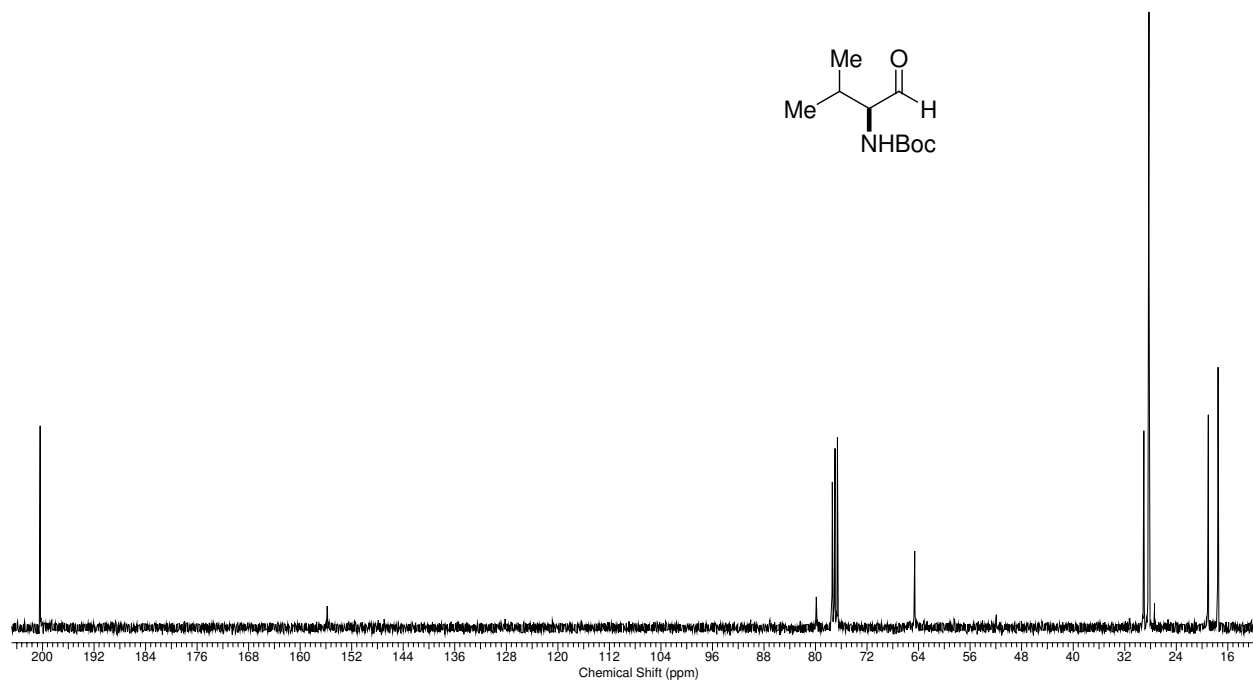
Anexo 43. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do (+)-(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propanal **67**.



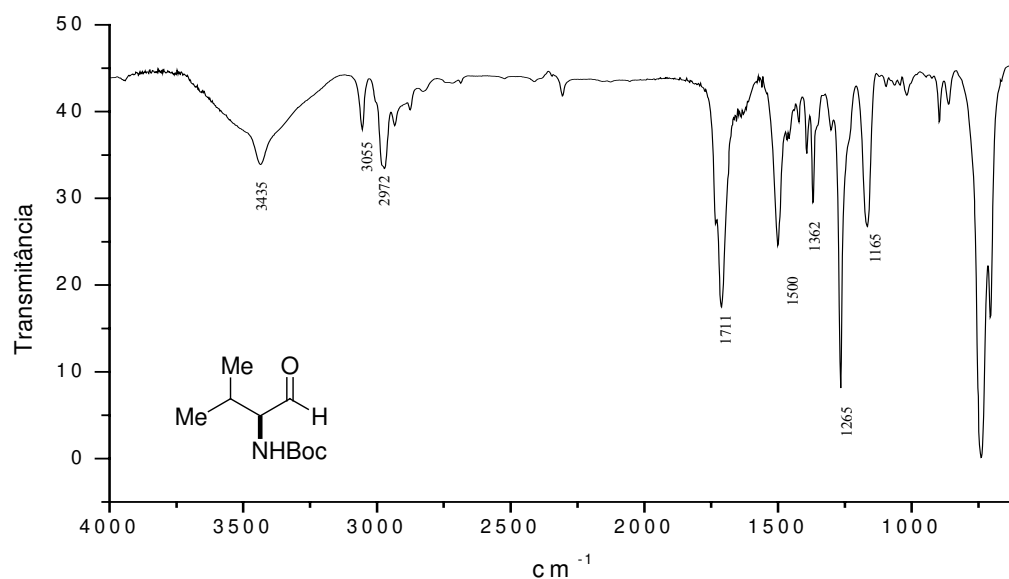
Anexo 44. Espectro de IV (filme) do (+)-(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propanal **67**.



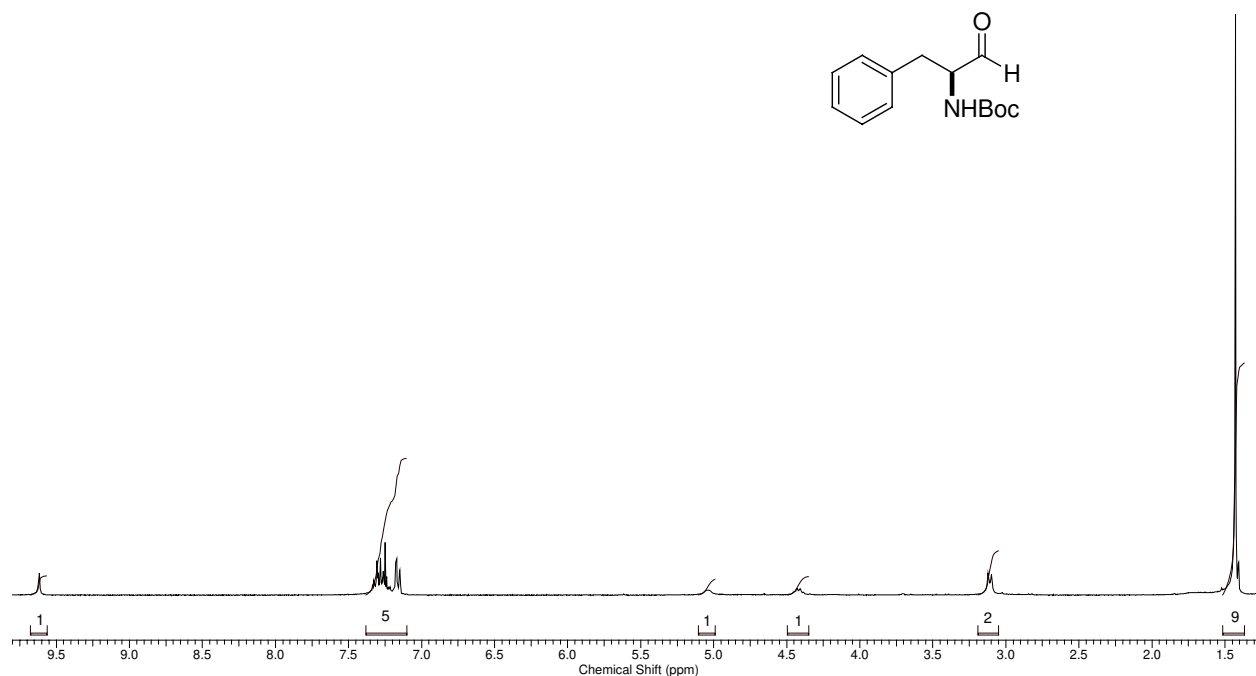
Anexo 45. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do (–)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanal **68**.



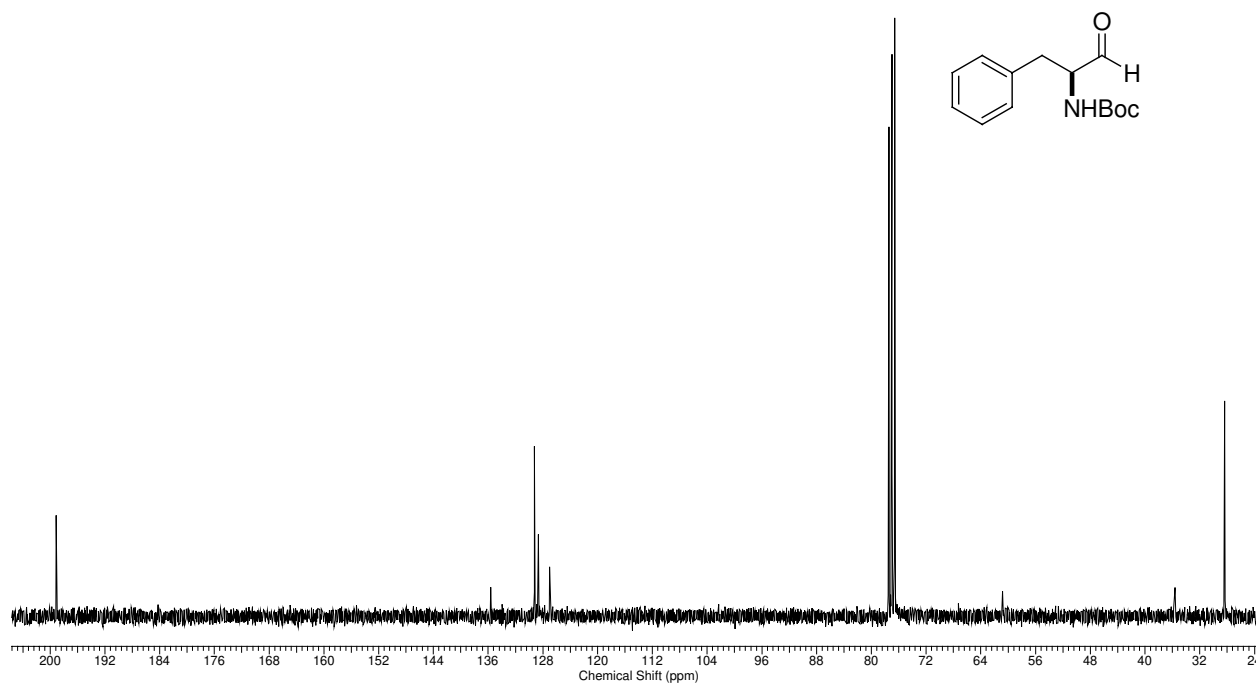
Anexo 46. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do (–)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanal **68**.



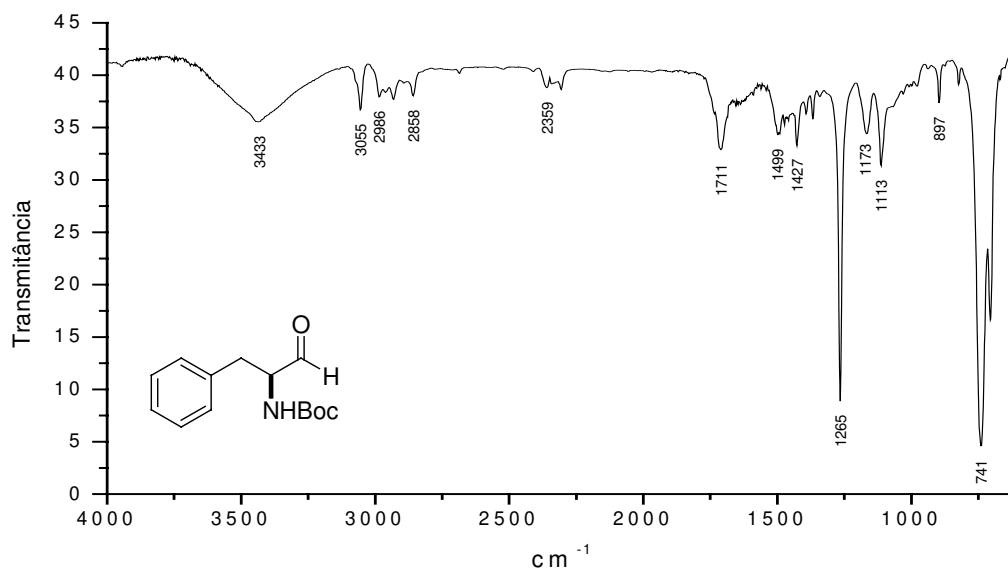
Anexo 47. Espectro de IV (filme) do (-)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-metilbutanal **68**.



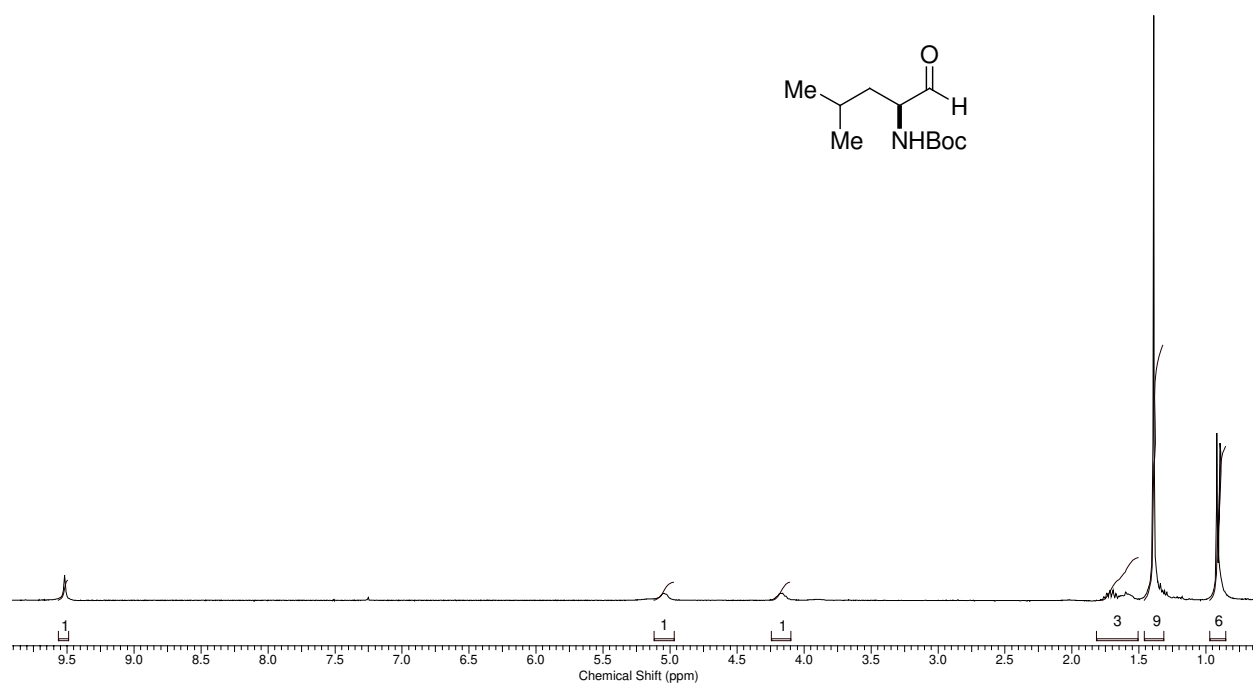
Anexo 48. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do (+)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-fenilpropanal **69**.



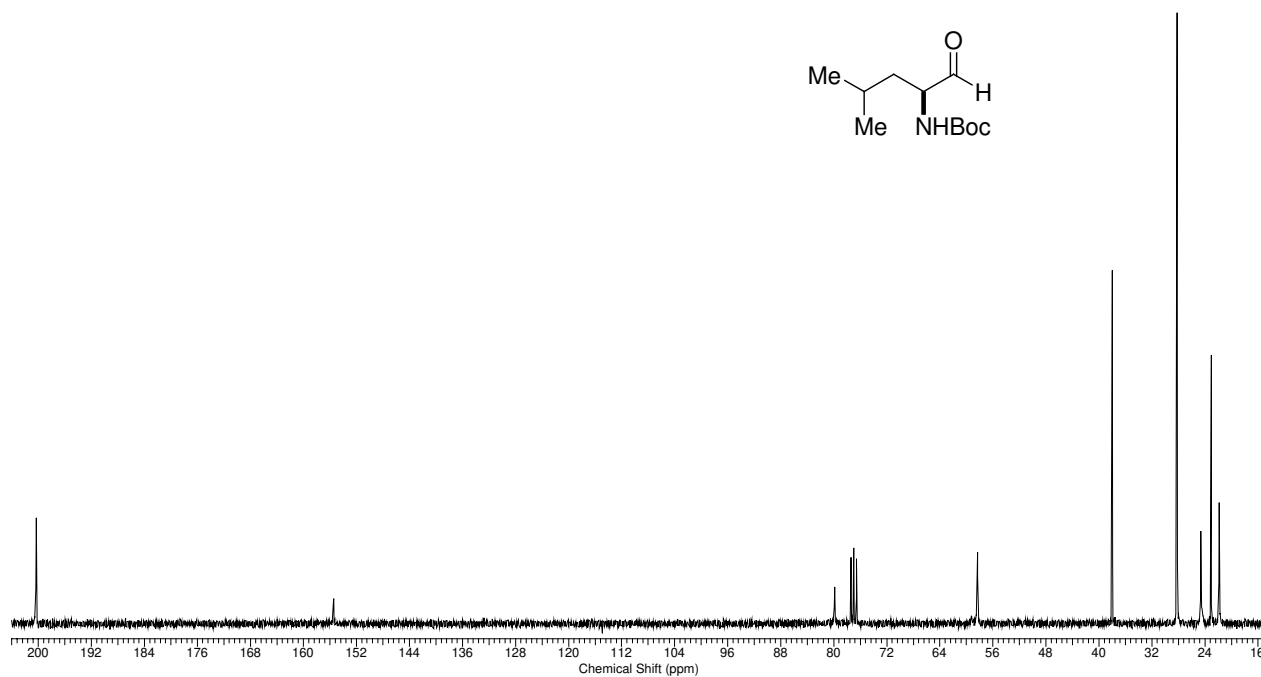
Anexo 49. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do (+)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanal **69**.



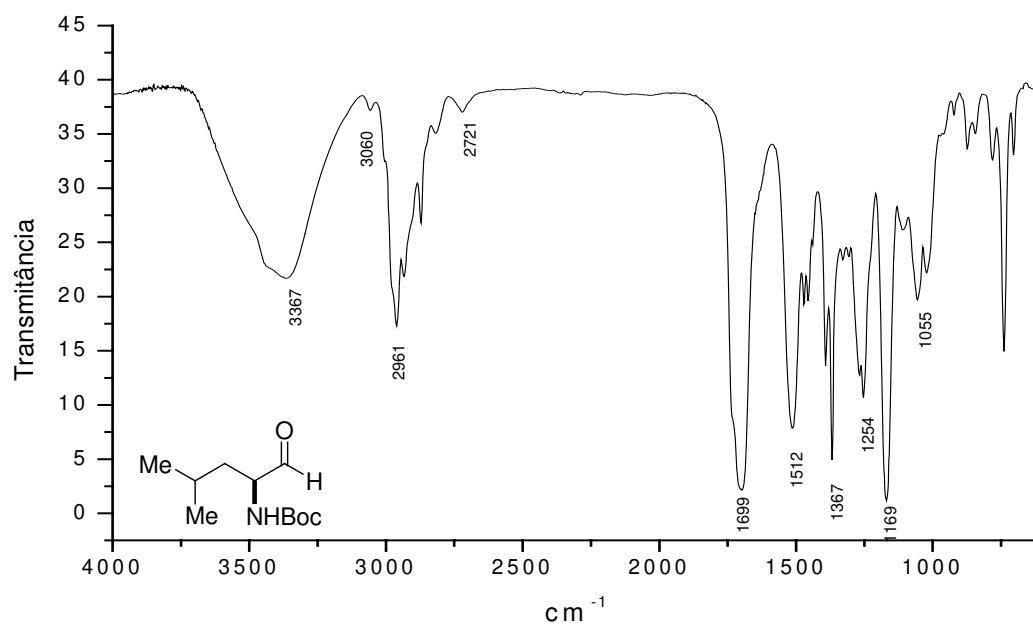
Anexo 50. Espectro de IV (filme) do (+)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanal **69**.



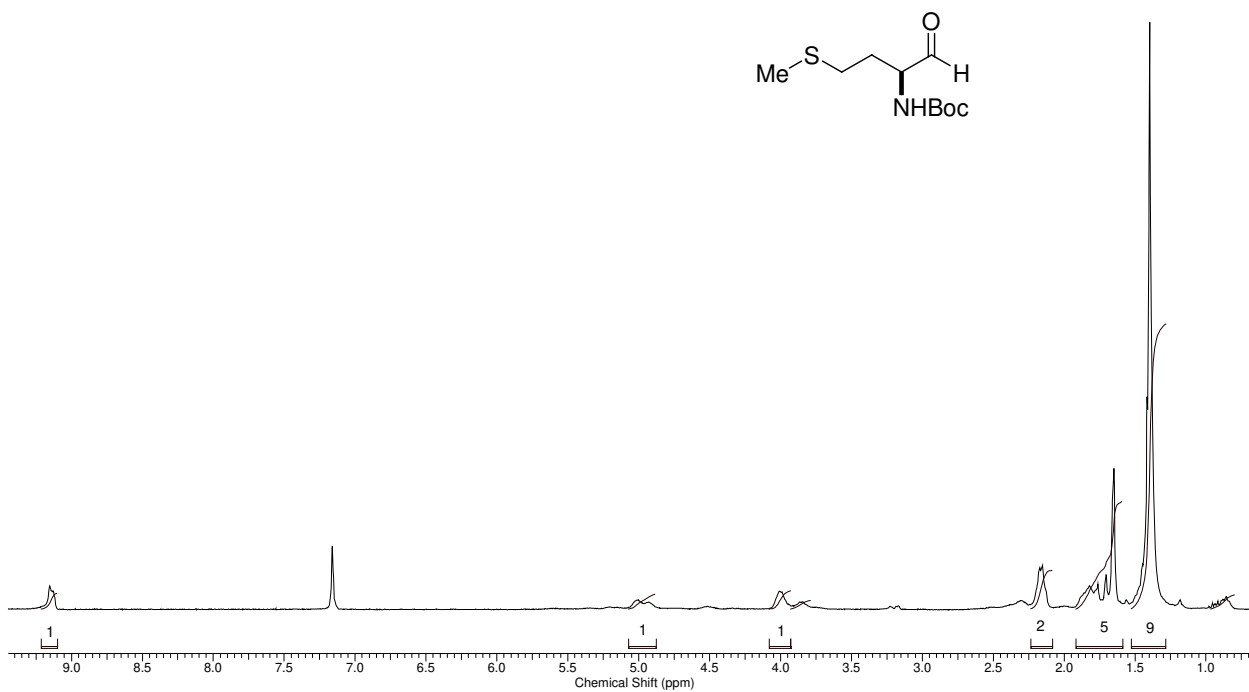
Anexo 51. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do (2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanal **76**.



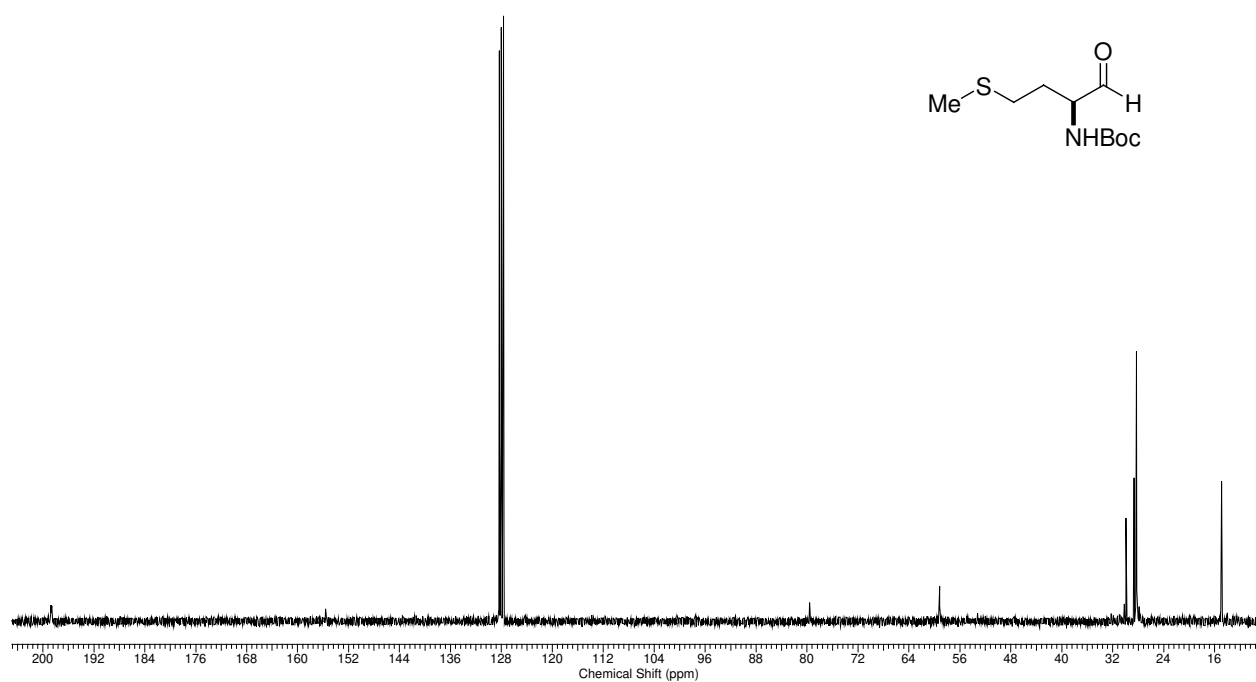
Anexo 52. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do (2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanal **76**.



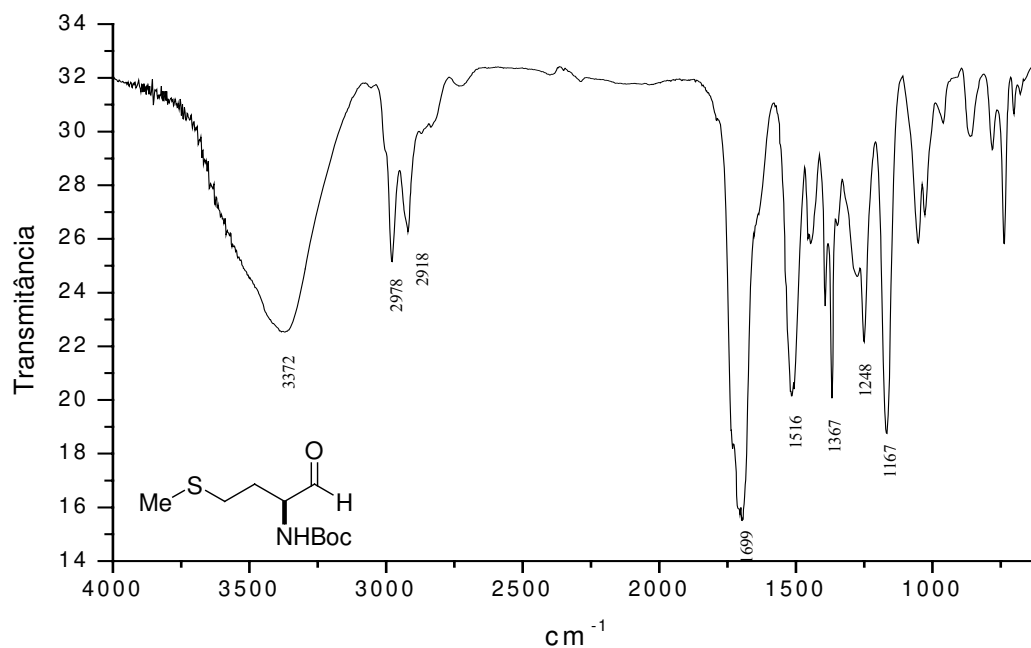
Anexo 53. Espectro de IV (filme) do (2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanal **76**.



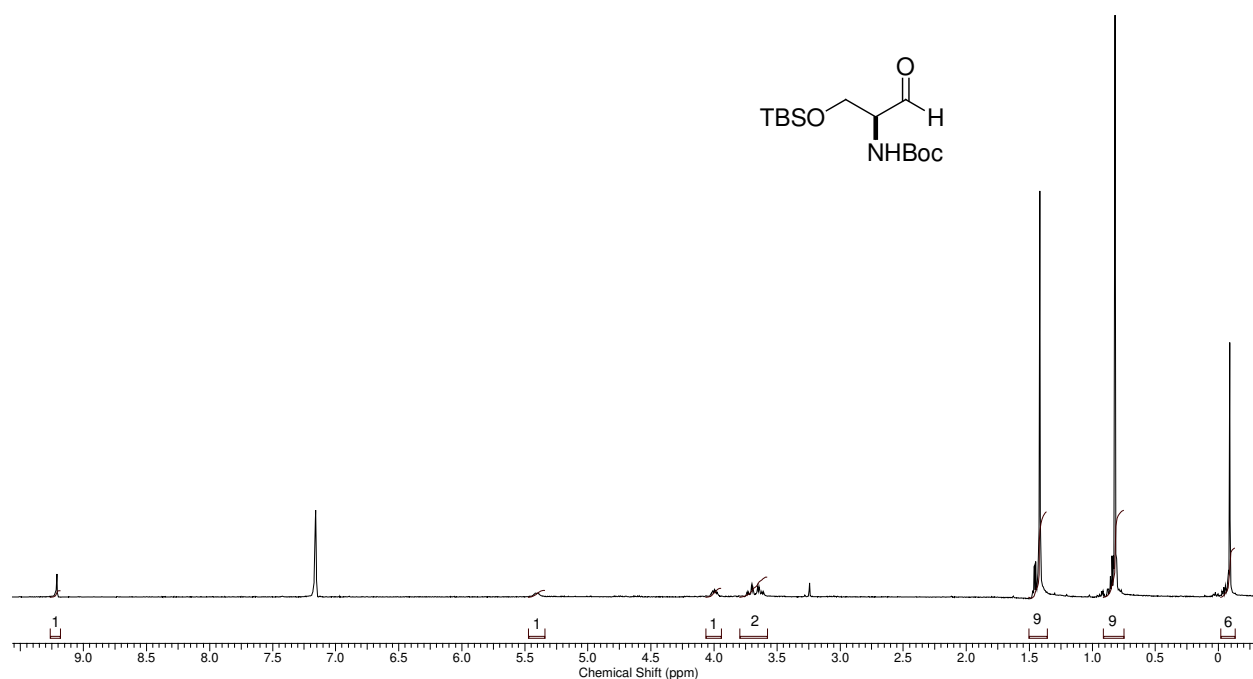
Anexo 54. Espectro de RMN de ^1H (C_6D_6 , 300 MHz) do (2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-metiltiobutanol **77**.



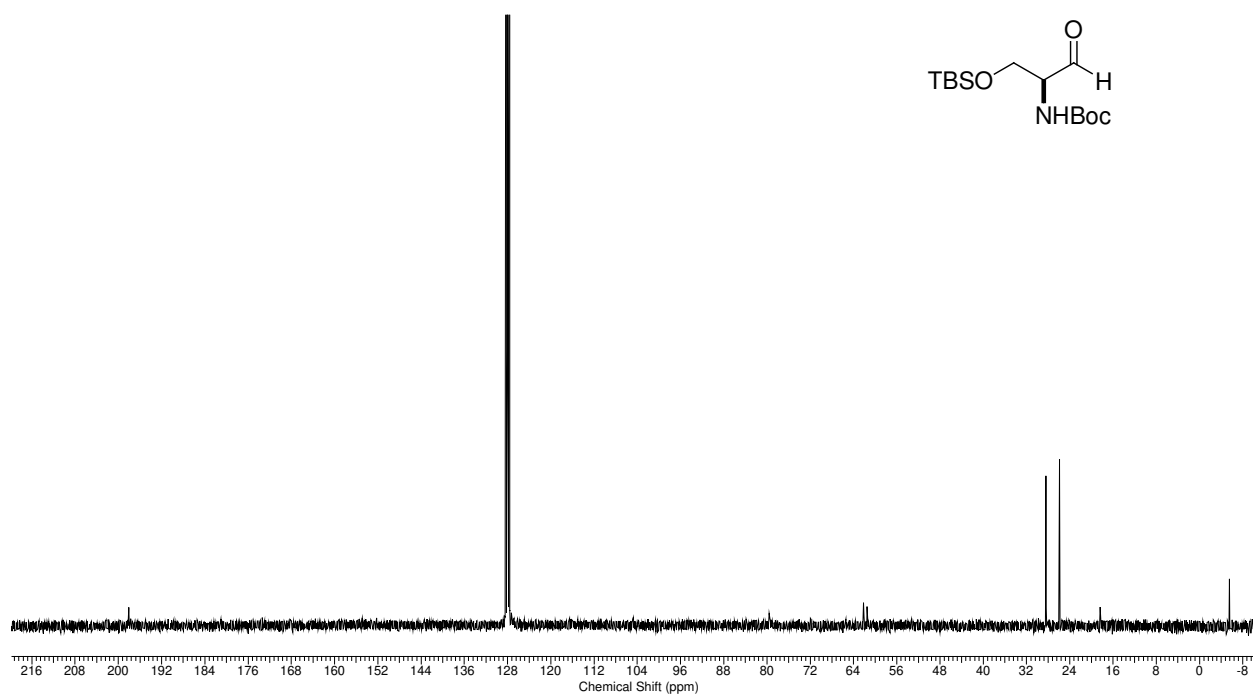
Anexo 55. Espectro de RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) do (2S)-2-[(*tert*-butoxycarbonil)amino]-4-metiltiobutanal **77**.



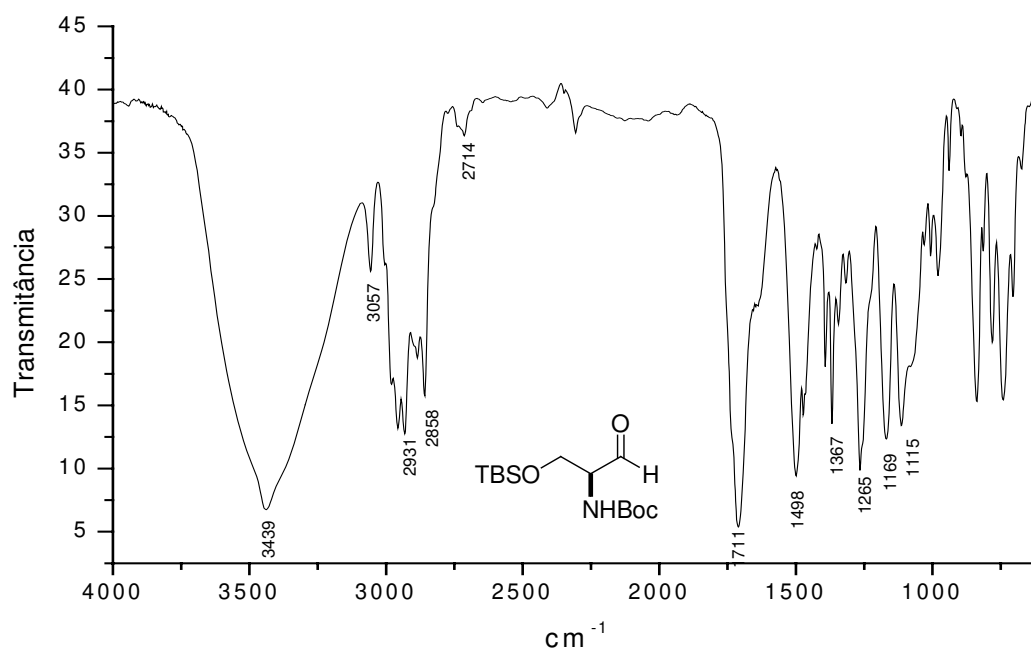
Anexo 56. Espectro de IV (filme) do (2S)-2-[(*tert*-butoxycarbonil)amino]-4-metiltiobutanal **77**.



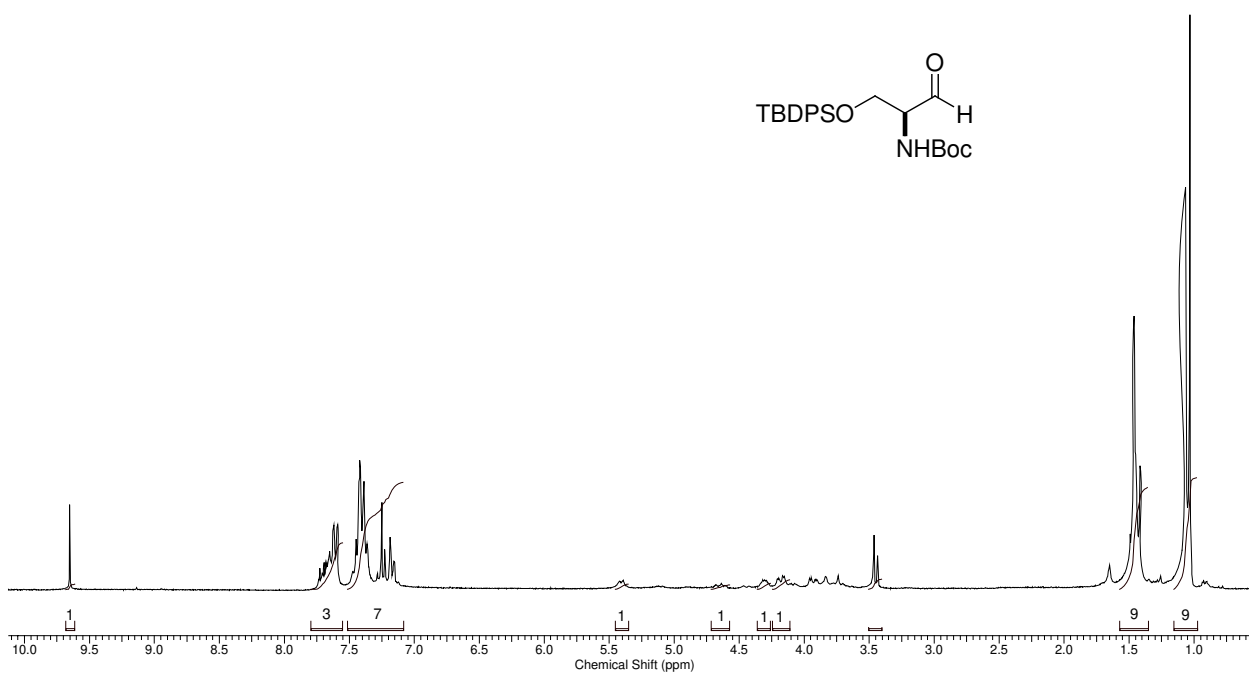
Anexo 57. Espectro de RMN de ^1H (C_6D_6 , 300 MHz) do (2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-[(*tert*-butildimetil)sililoxi]propanal **81**.



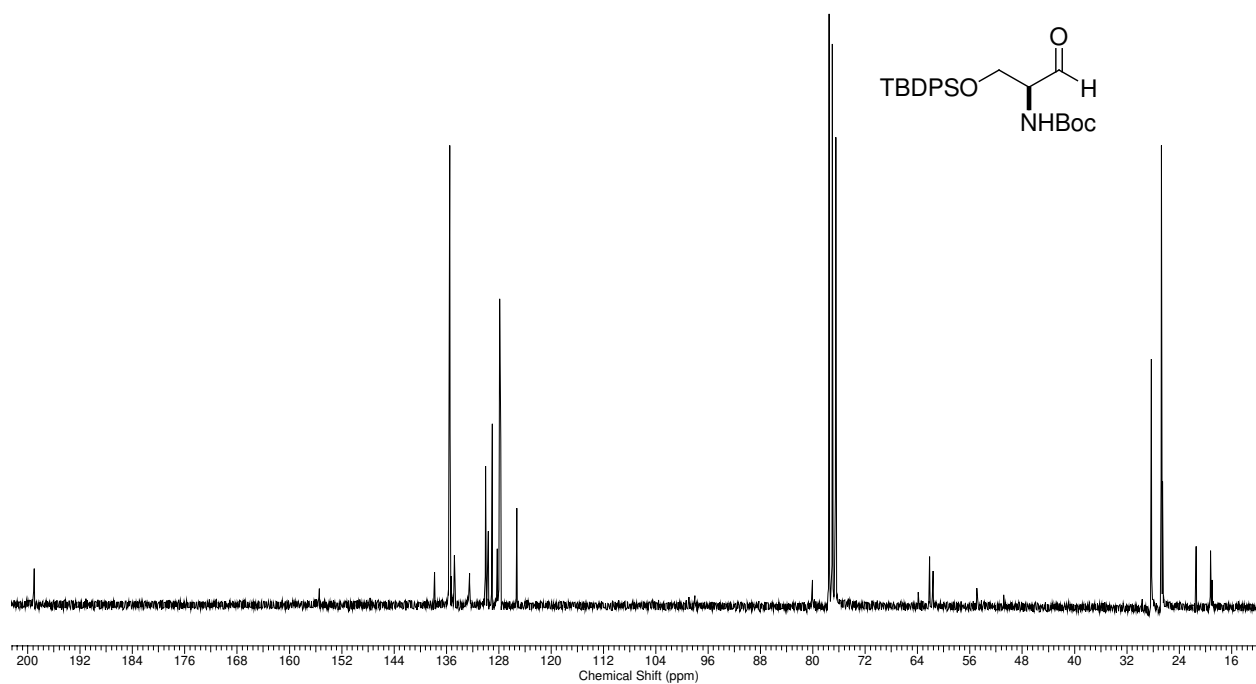
Anexo 58. Espectro de RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) do (2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-[(*tert*-butildimetil)sililoxi]propanal **81**.



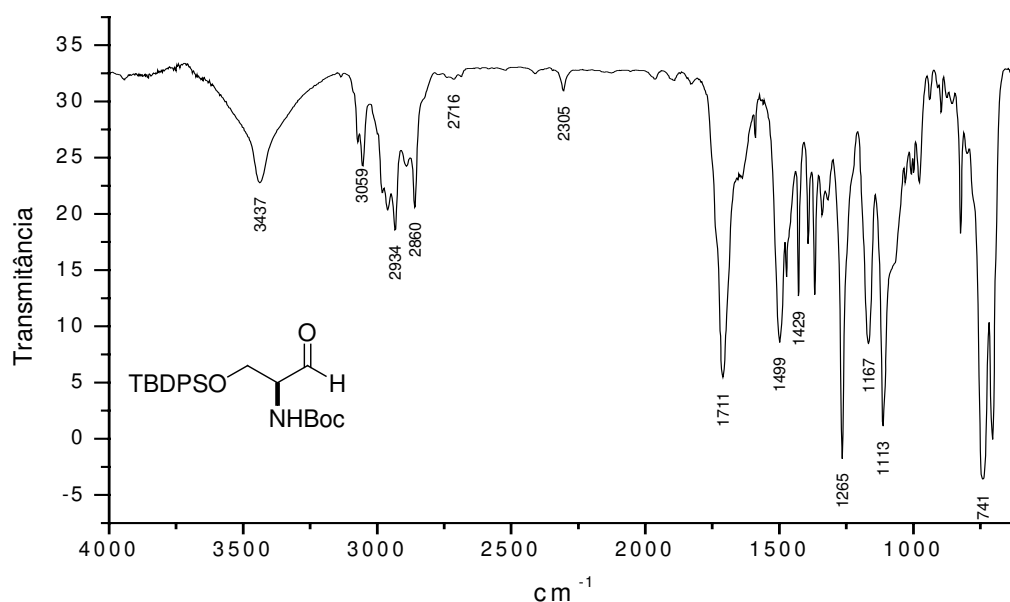
Anexo 59. Espectro de IV (filme) do (2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-[(*tert*-butildimetil)sililoxi]propanal **81**.



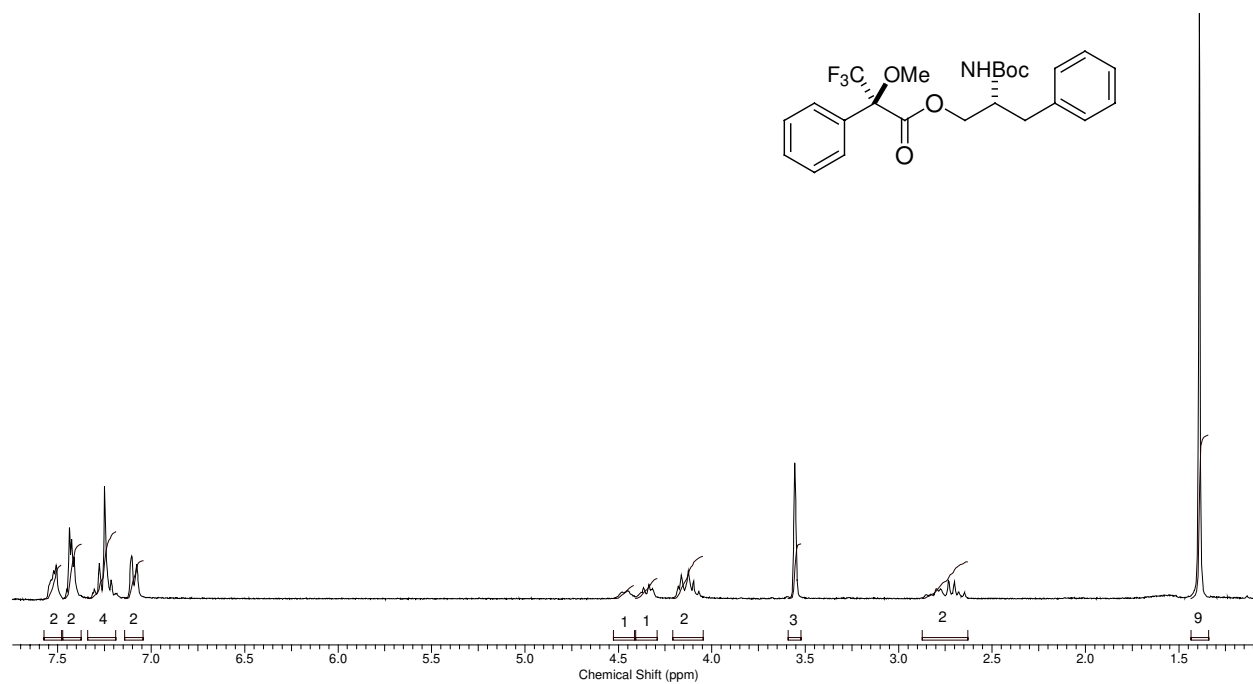
Anexo 60. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do (+)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-[(*tert*-butildimetil)sililoxi]propanal **82**.



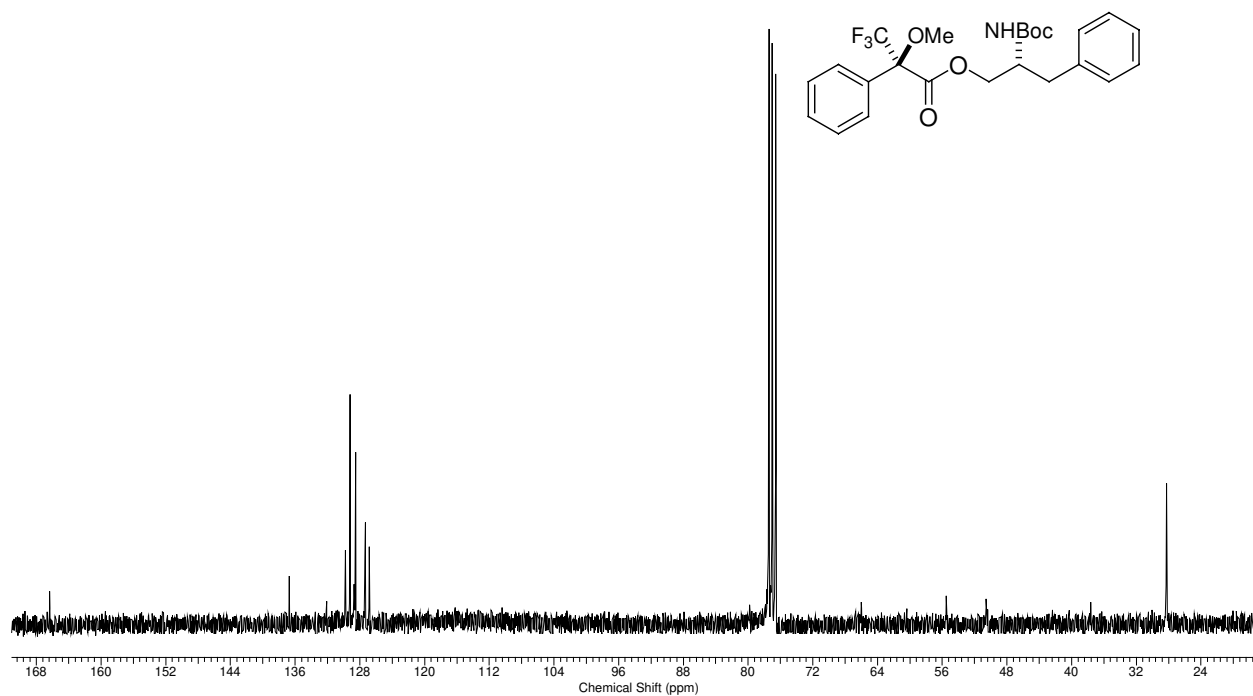
Anexo 61. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz) do (+)-(2S)-2-[(*tert*-butoxycarbonil)amino]-3-[(*tert*-butildimetil)sililoxy]propanal **82**.



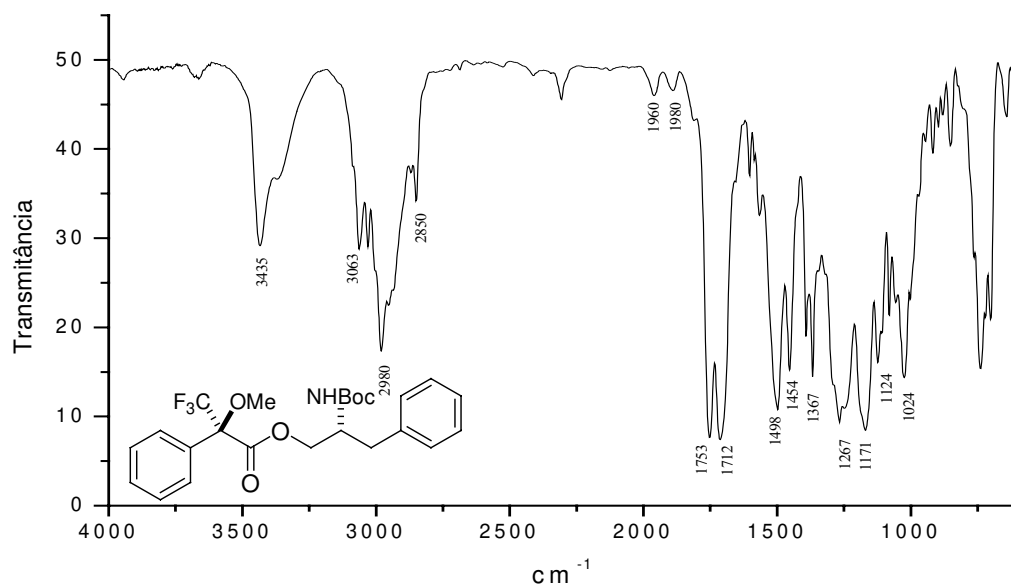
Anexo 62. Espectro de IV (filme) do (+)-(2S)-2-[(*tert*-butoxycarbonil)amino]-3-[(*tert*-butildimetil)sililoxy]propanal **82**.



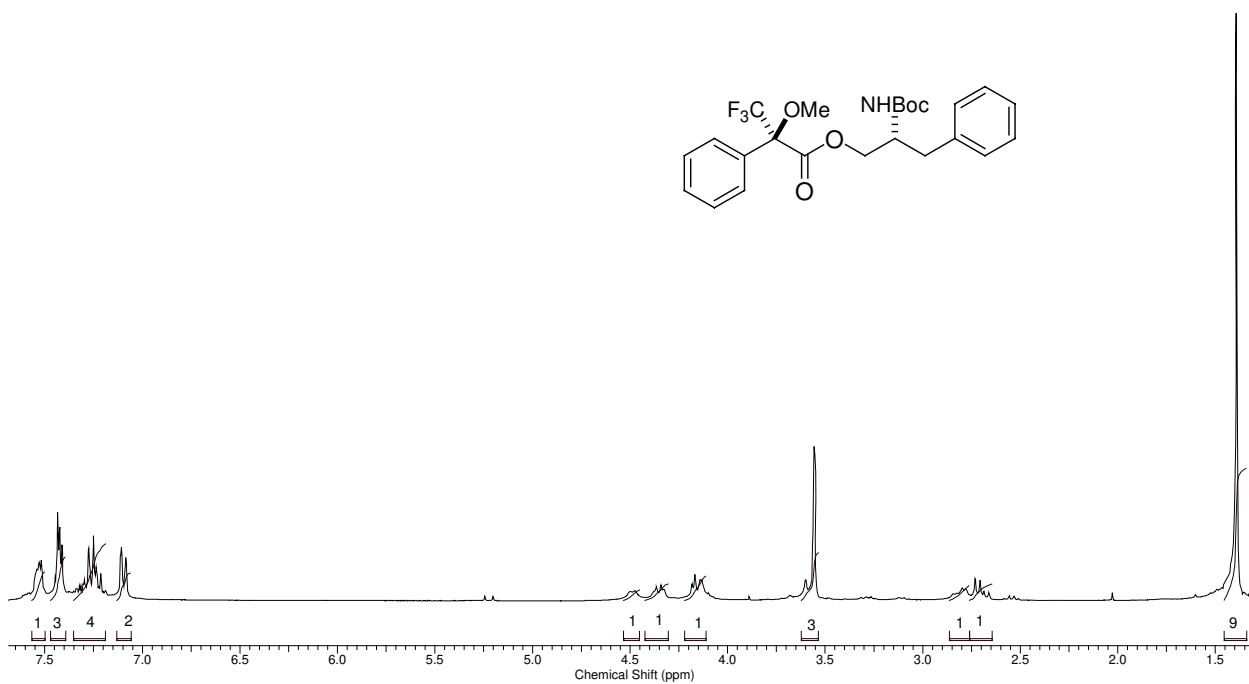
Anexo 63. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do Éster de Mosher **83**.



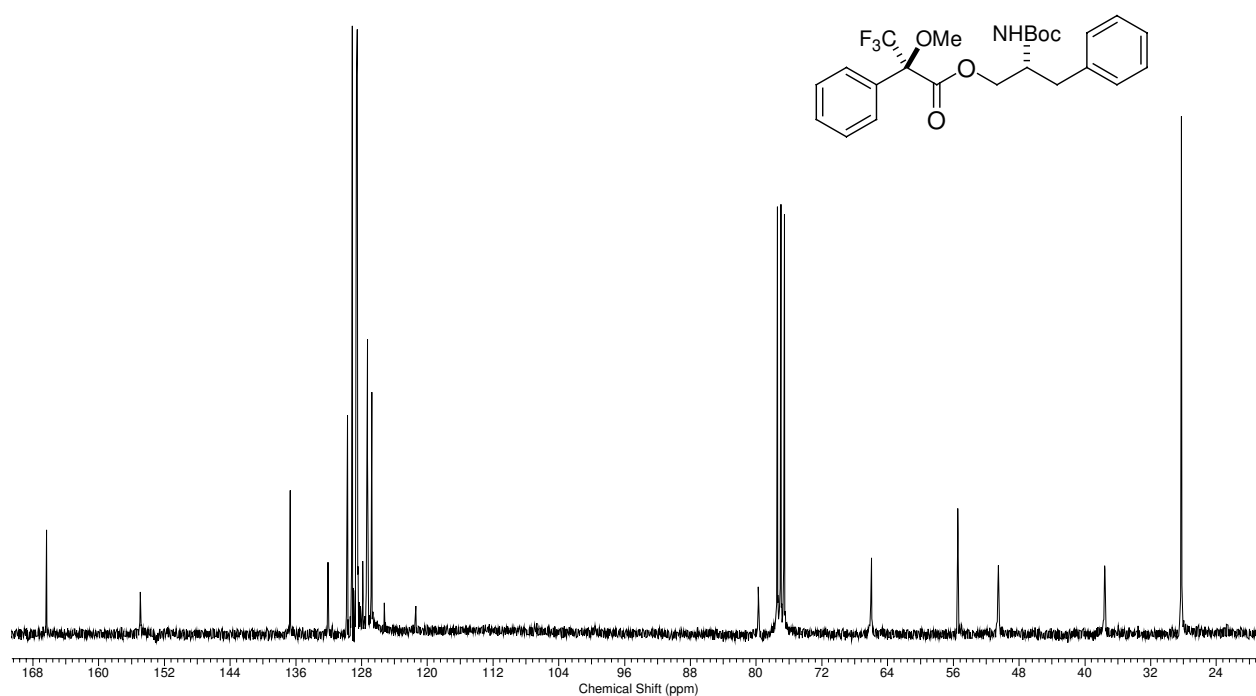
Anexo 64. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do Éster de Mosher **83**.



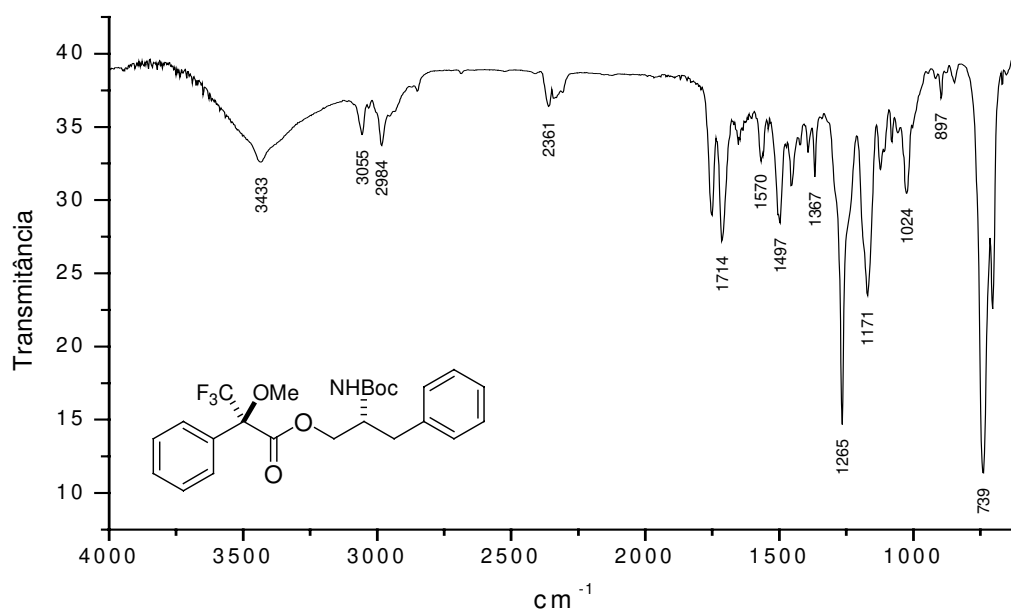
Anexo 65. Espectro de IV (filme) do Éster de Mosher **83**.



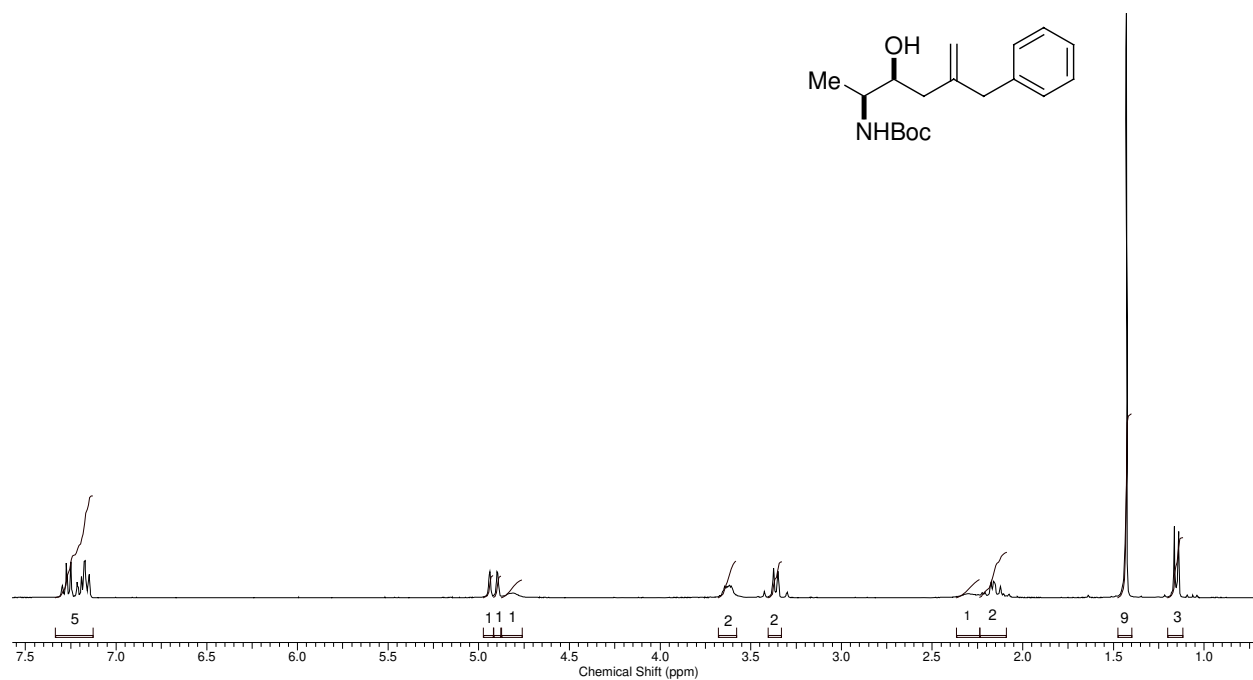
Anexo 66. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do Éster de Mosher **83**.



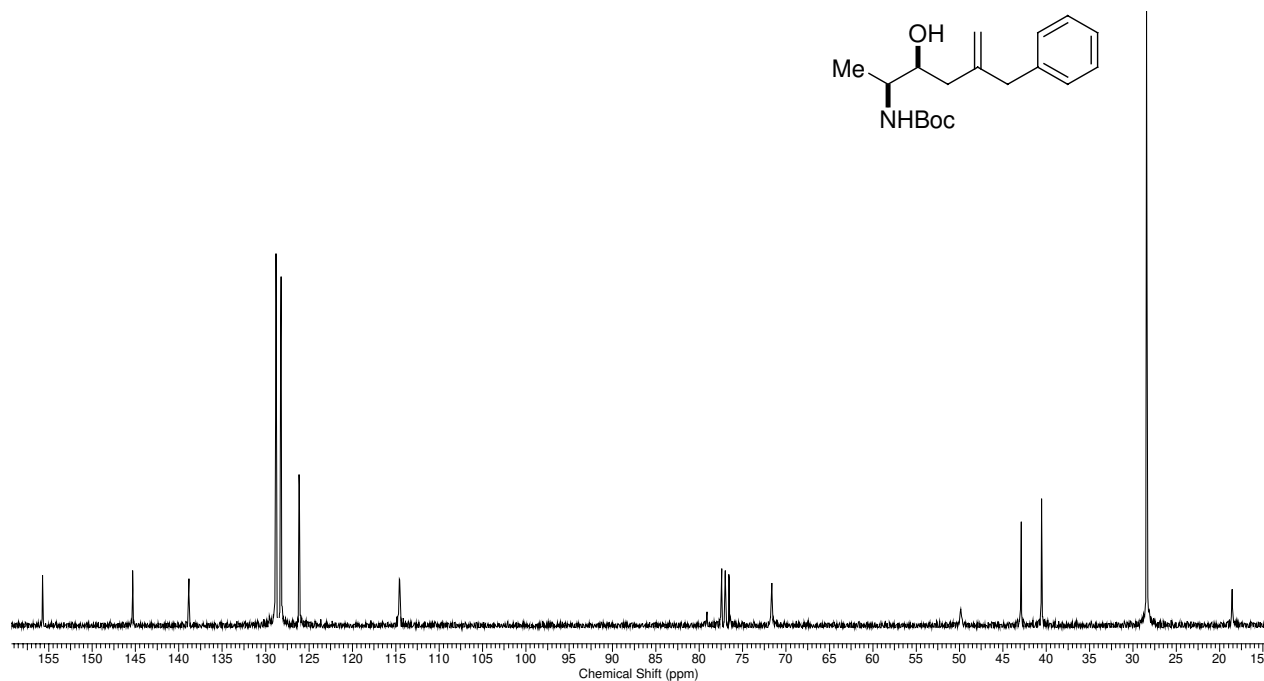
Anexo 67. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do Éster de Mosher **83'**.



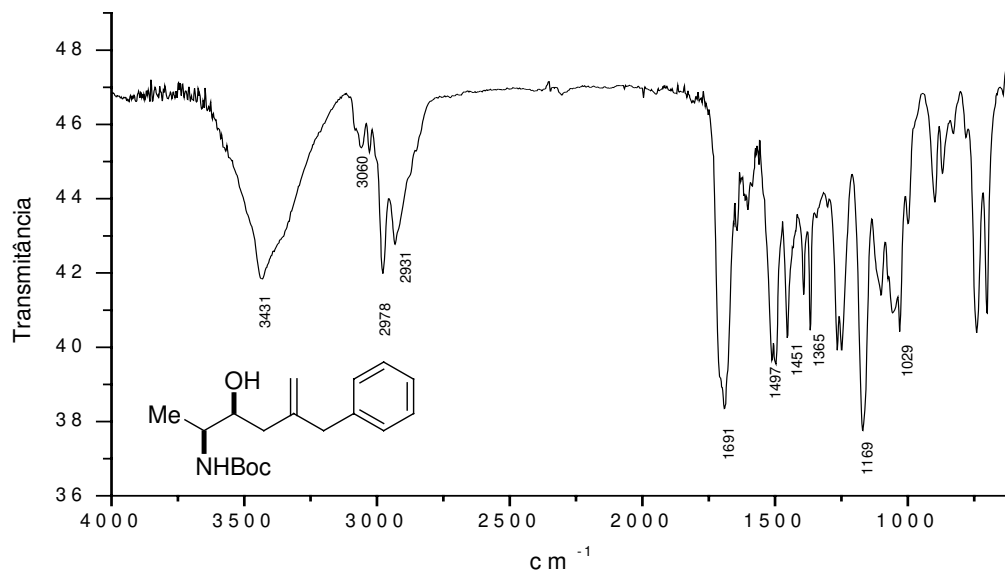
Anexo 68. Espectro de IV (filme) do Éster de Mosher **83'**.



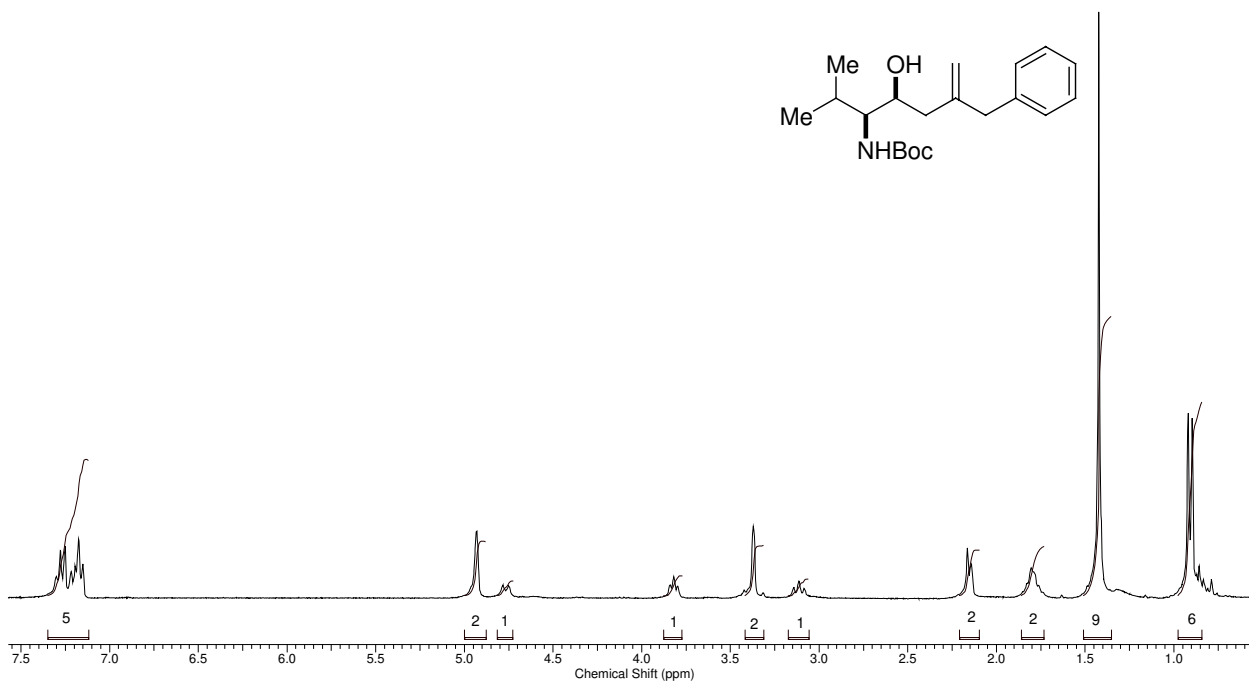
Anexo 69. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do (2*S*,3*S*)-5-benzil-3-hidróxi-hex-5-en-2-ilcarbamato de *terc*-butila **84**.



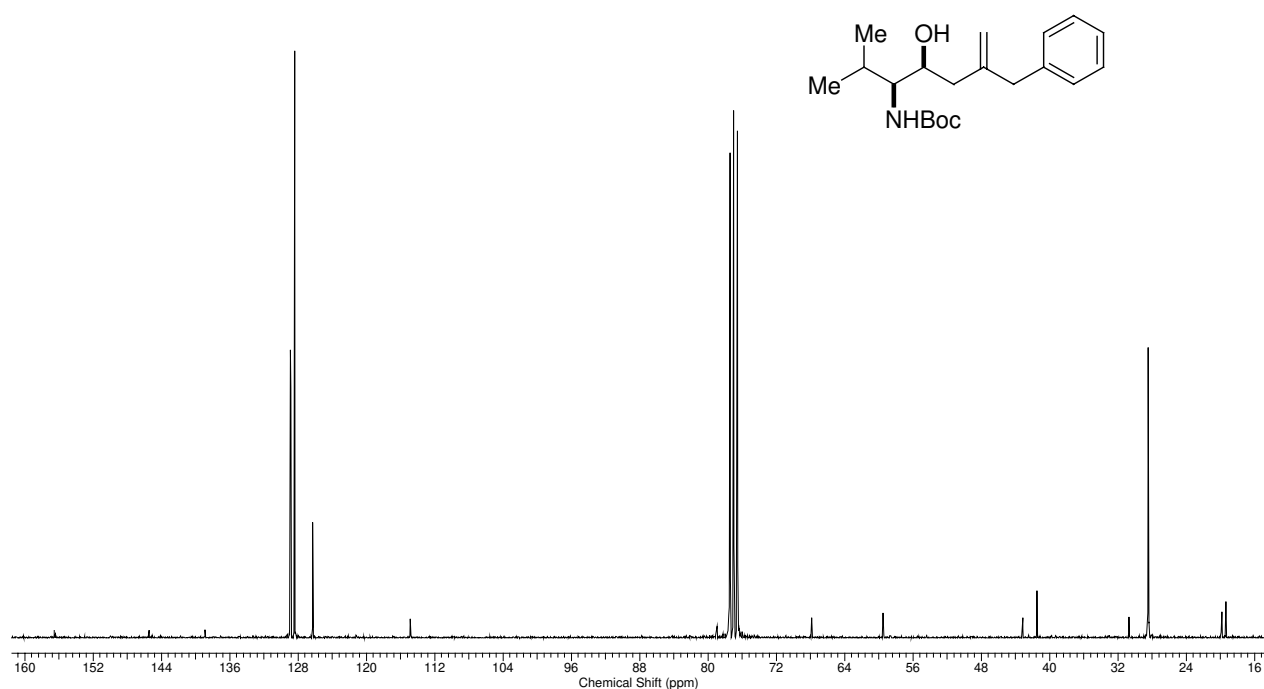
Anexo 70. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do (2*S*,3*S*)-5-benzil-3-hidróxi-hex-5-en-2-ilcarbamato de *terc*-butila **84**.



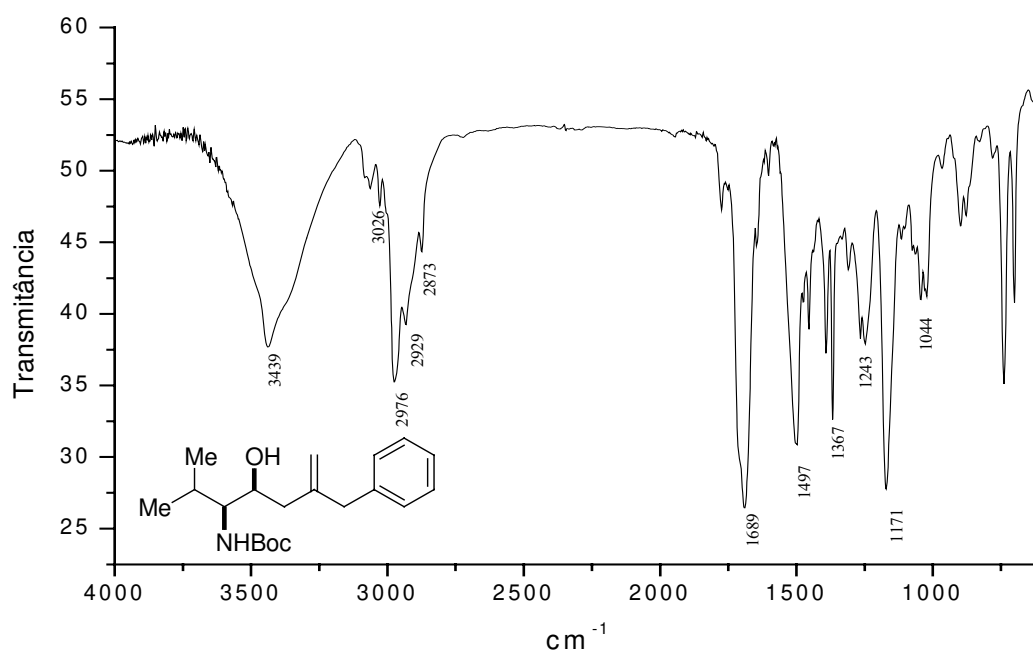
Anexo 71. Espectro de IV (filme) do (2*S*,3*S*)-5-benzil-3-hidróxi-hex-5-en-2-ilcarbamato de *terc*-butila **84**.



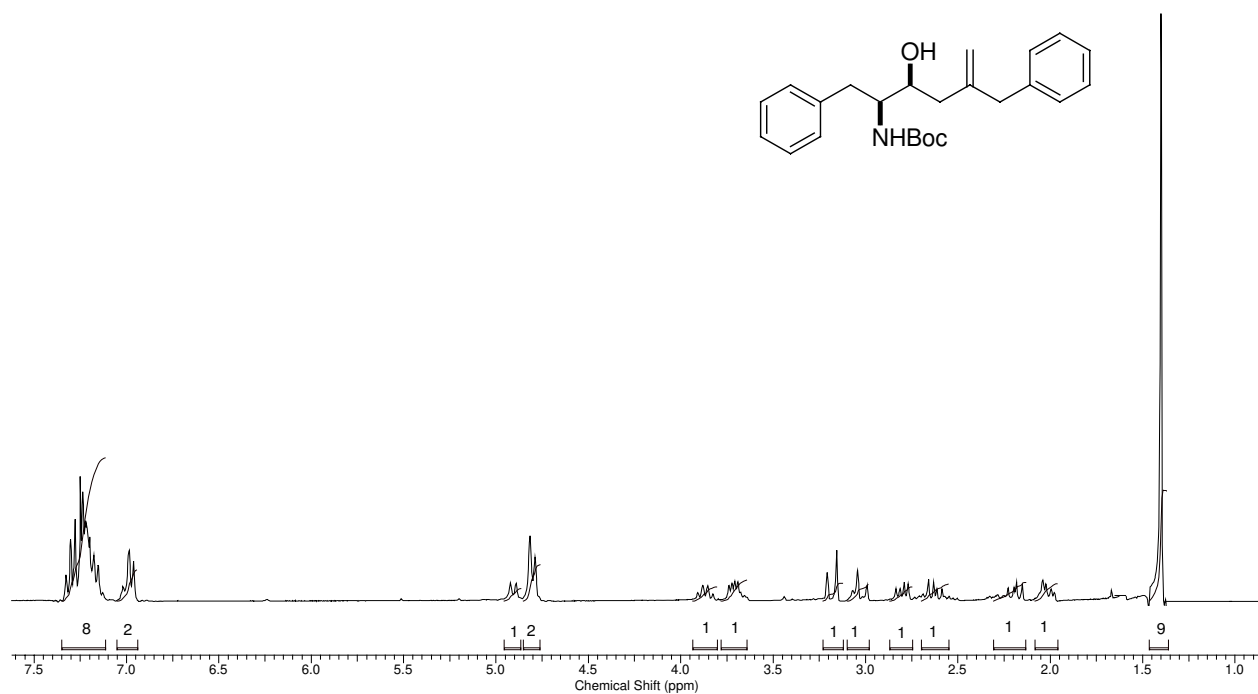
Anexo 72. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do (-)-(3*S*,4*S*)-6-benzil-4-hidróxi-2-metilhept-6-en-3-ilcarbamato de *terc*-butila **85**.



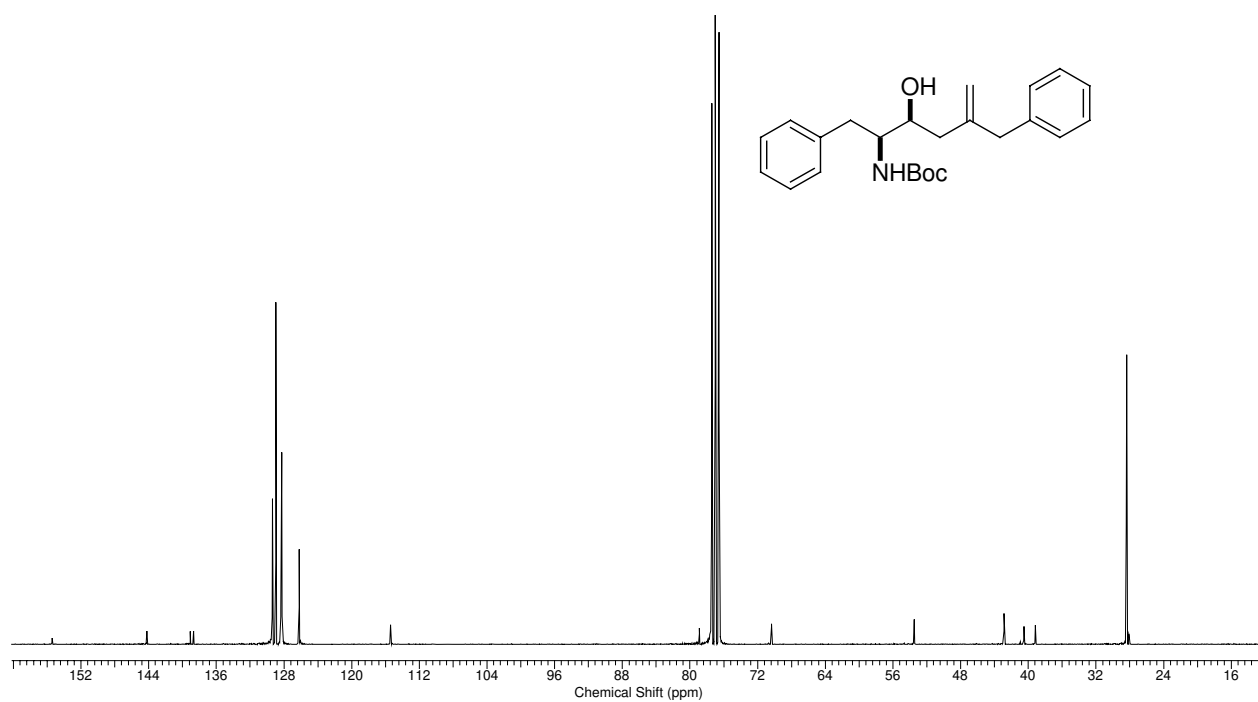
Anexo 73. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do (-)-(3*S*,4*S*)-6-benzil-4-hidróxi-2-metilhept-6-en-3-ilcarbamato de *terc*-butila **85**.



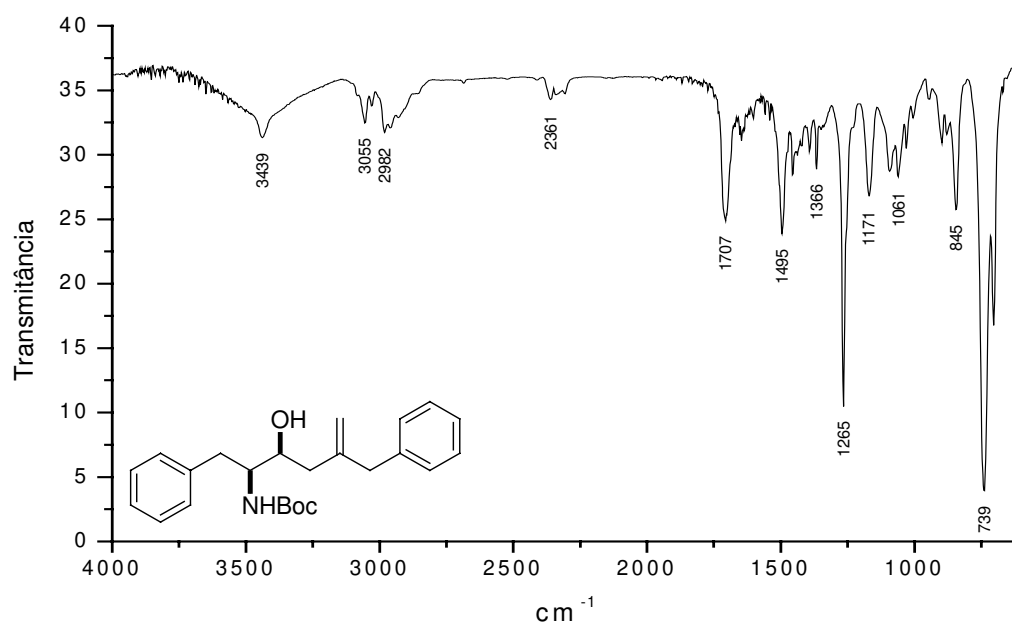
Anexo 74. Espectro de IV (filme) do (-)-(3*S*,4*S*)-6-benzil-4-hidróxi-2-metilhept-6-en-3-ilcarbamato de *terc*-butila **85**.



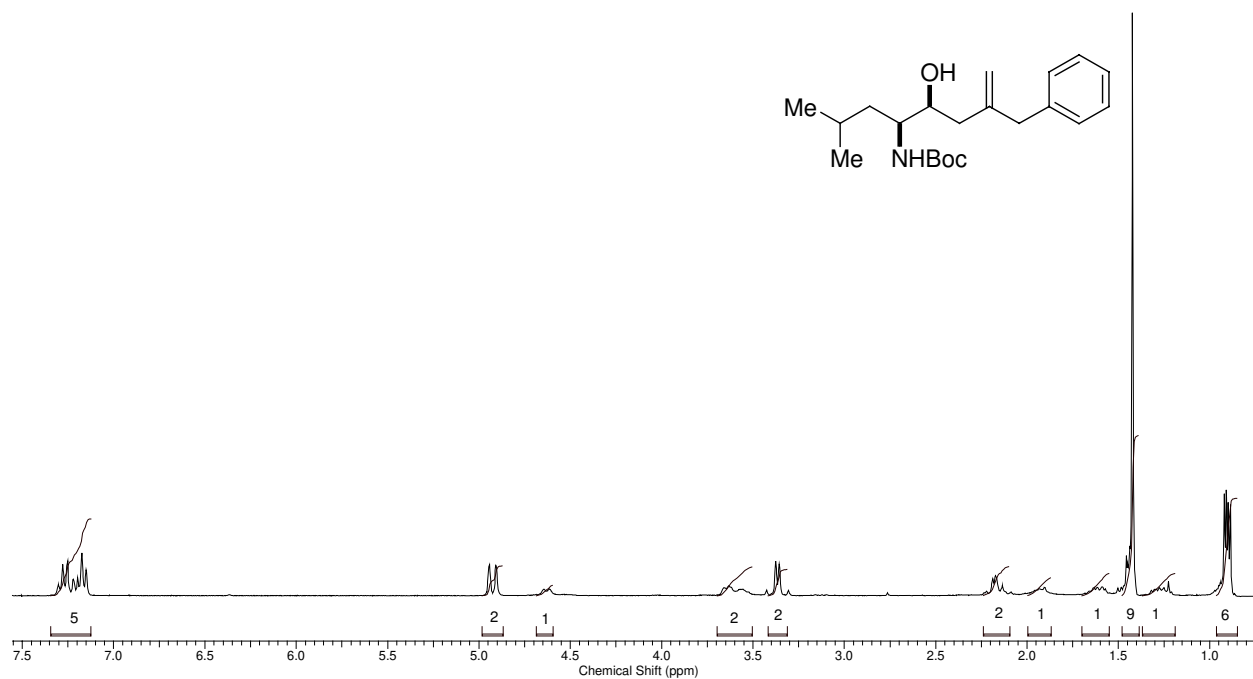
Anexo 75. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do $(-)-(2S,3S)$ -3-hidroxi-5-metileno-1,6-difenilexan-2-ilcarbamato de *tert*-butila **86**.



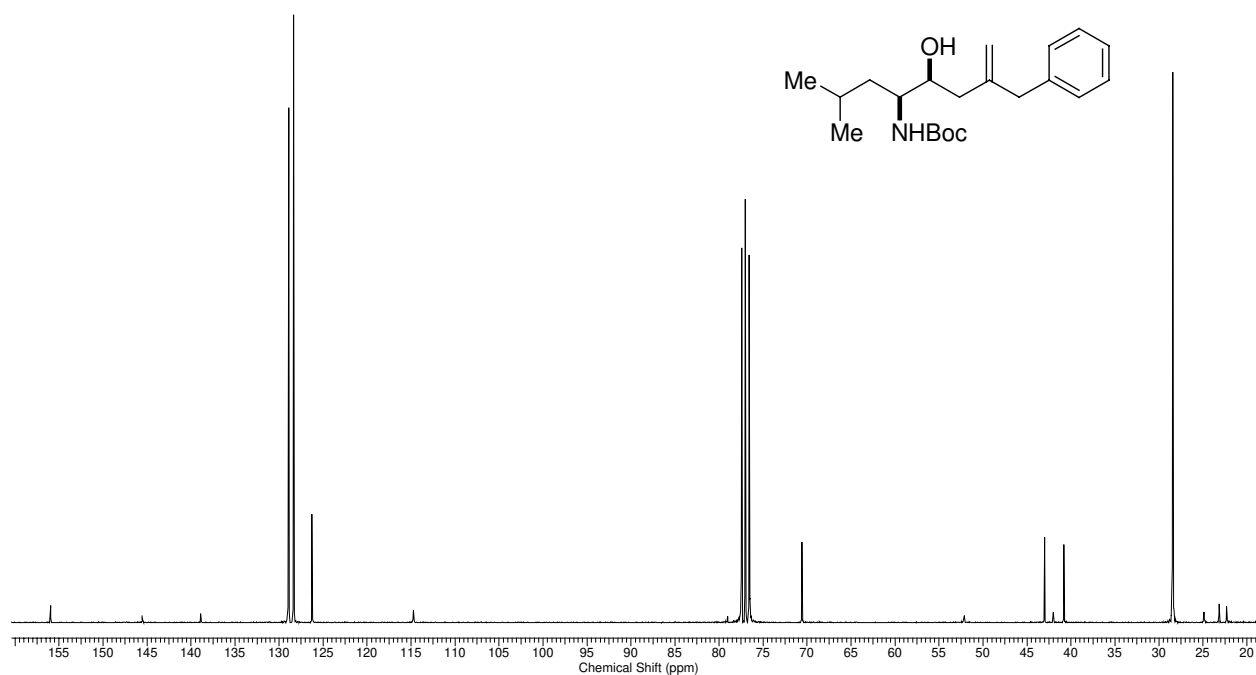
Anexo 76. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do $(-)-(2S,3S)$ -3-hidroxi-5-metileno-1,6-difenilexan-2-ilcarbamato de *tert*-butila **86**.



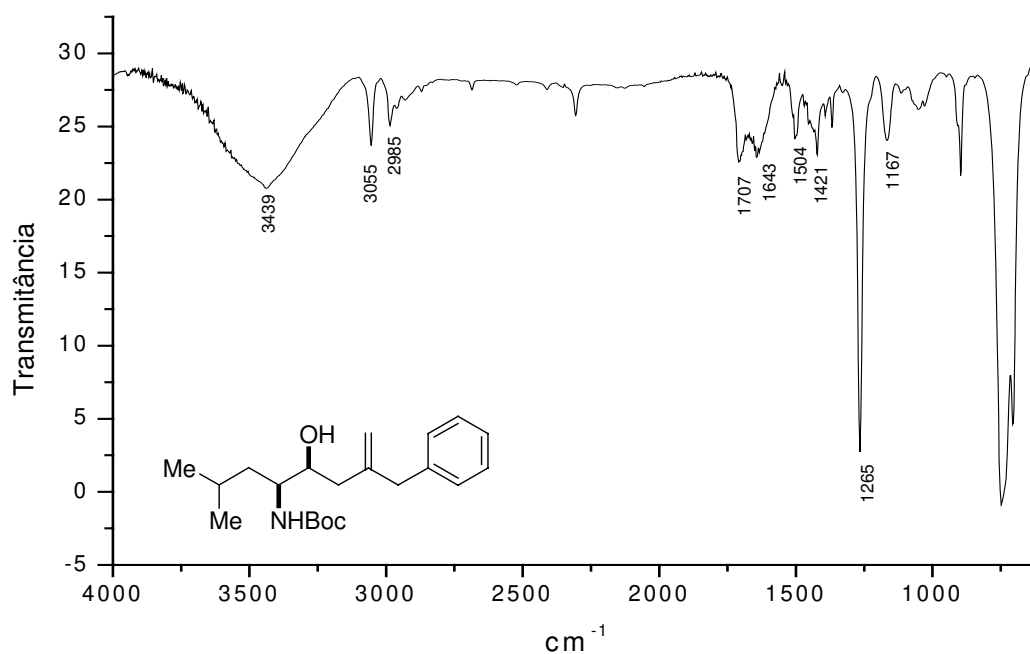
Anexo 77. Espectro de IV (filme) do $(-)-(2S,3S)$ -3-hidróxi-5-metileno-1,6-difenilexan-2-ilcarbamato de *tert*-butila **86**.



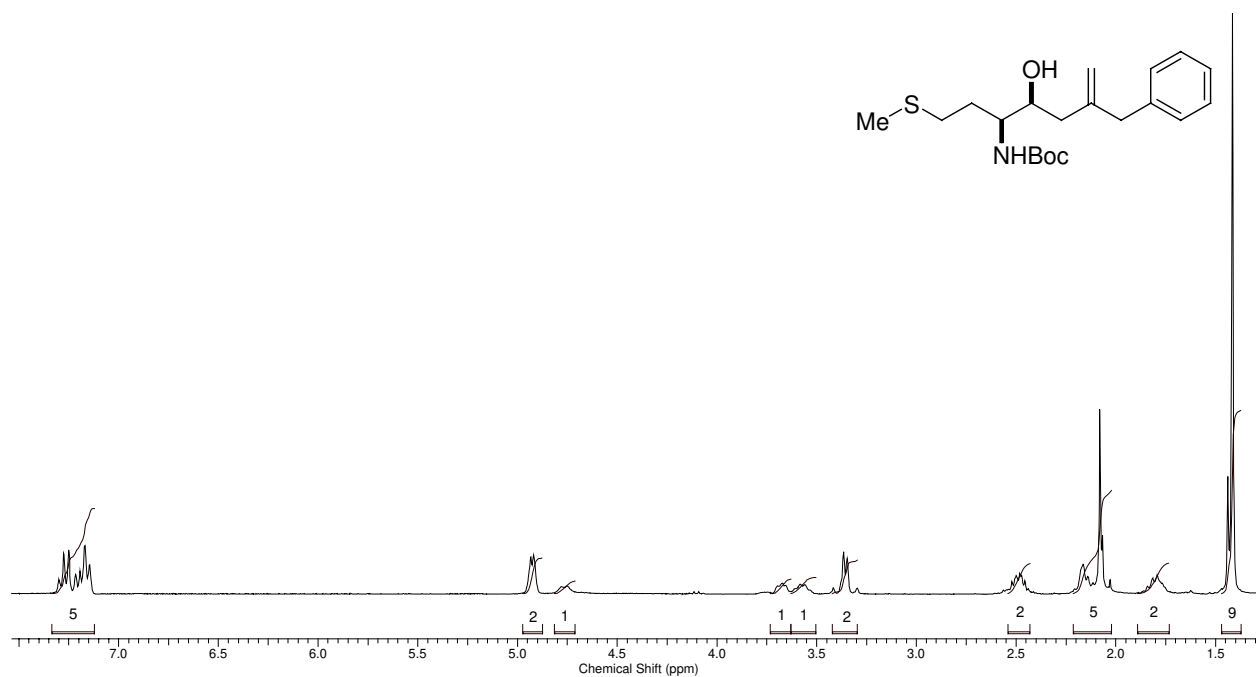
Anexo 78. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) do $(4S,5S)$ -7-benzil-5-hidróxi-2-metiloct-7-en-4-ilcarbamato de *tert*-butila **87**.



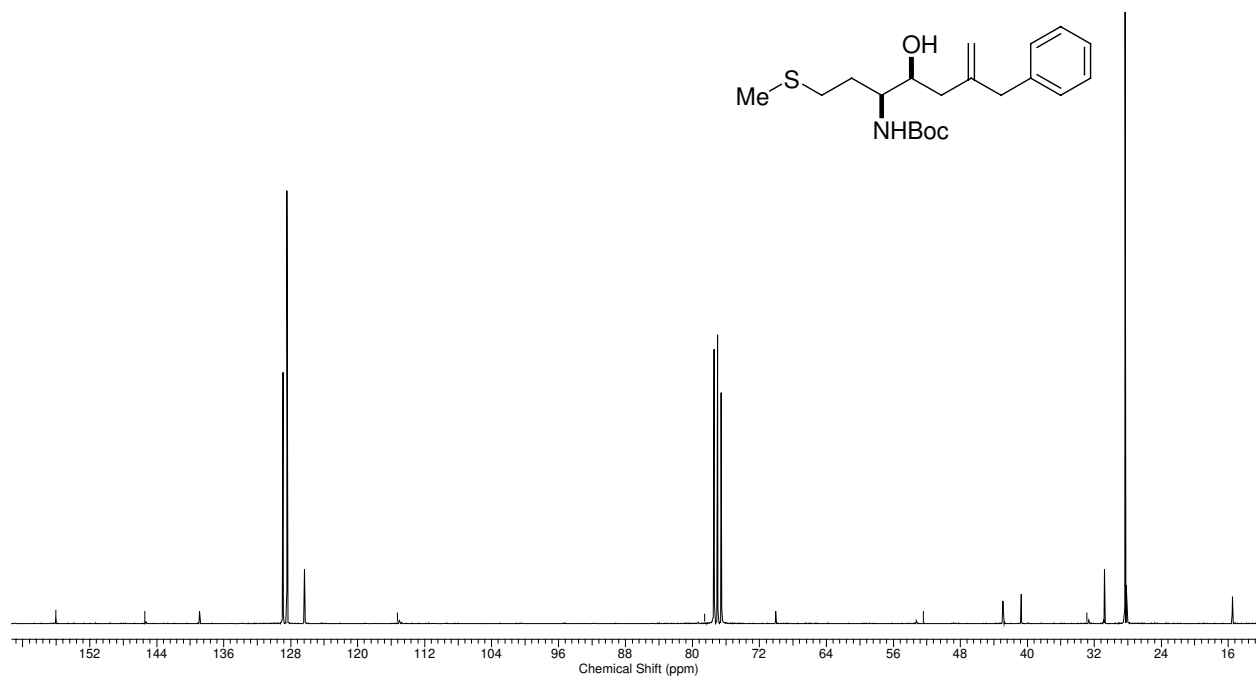
Anexo 79. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do (4S,5S)-7-benzil-5-hidroxi-2-metiloct-7-en-4-ilcarbamato de *terc*-butila **87**.



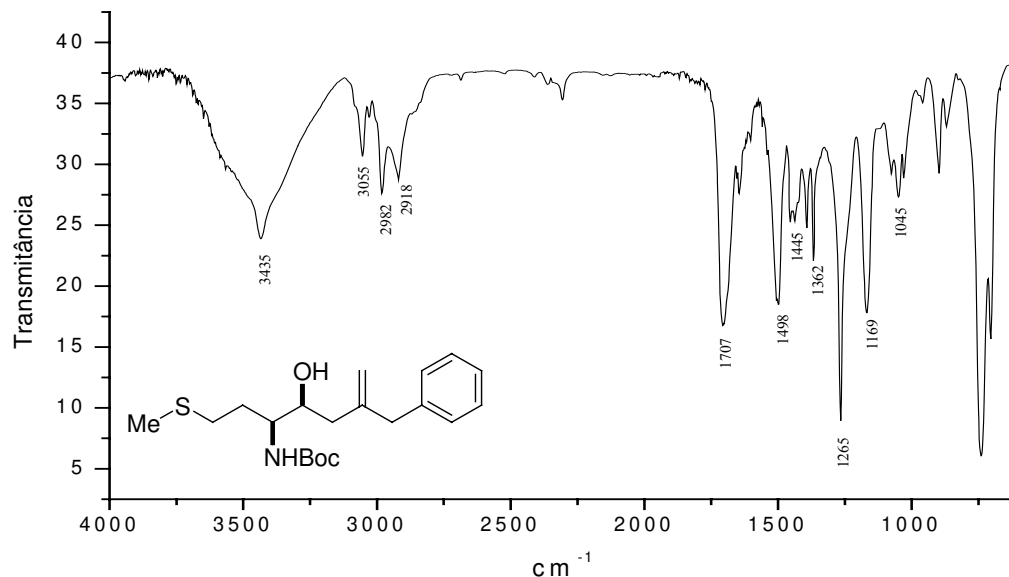
Anexo 80. Espectro de IV (filme) do (4S,5S)-7-benzil-5-hidroxi-2-metiloct-7-en-4-ilcarbamato de *terc*-butila **87**.



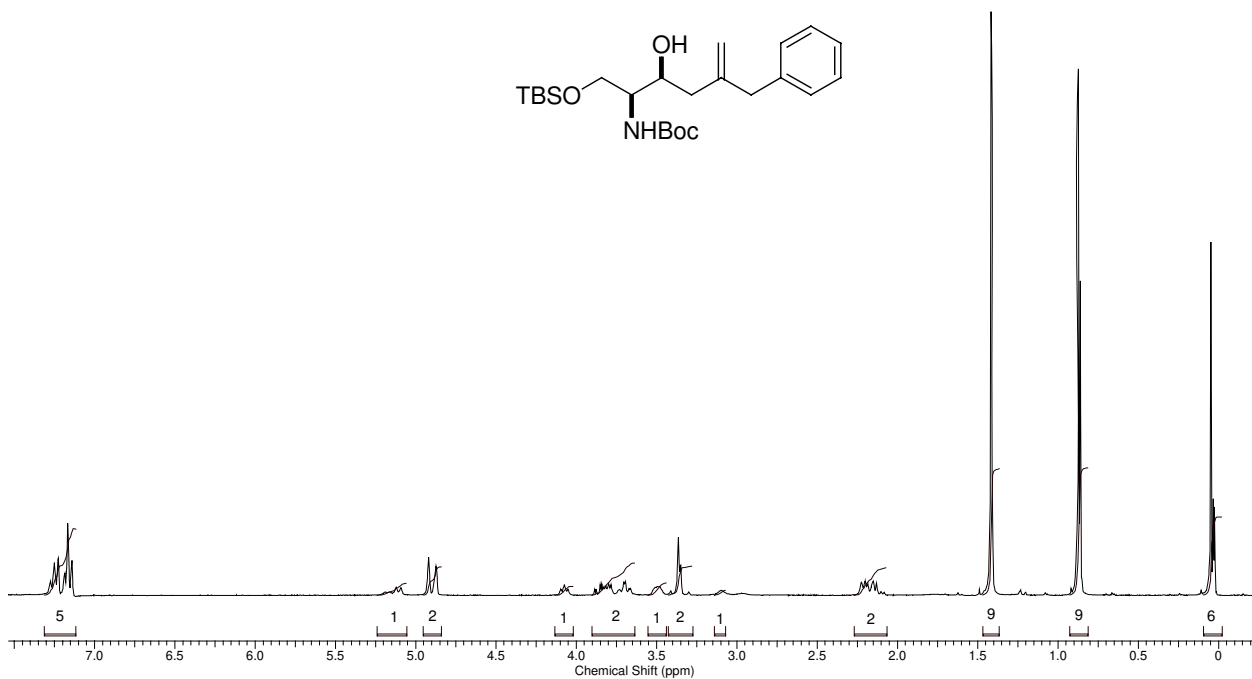
Anexo 81. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do (3*S*,4*S*)-6-benzil-4-hidróxi-1-metiltiohept-6-en-4-ilcarbamato de *terc*-butila **88**.



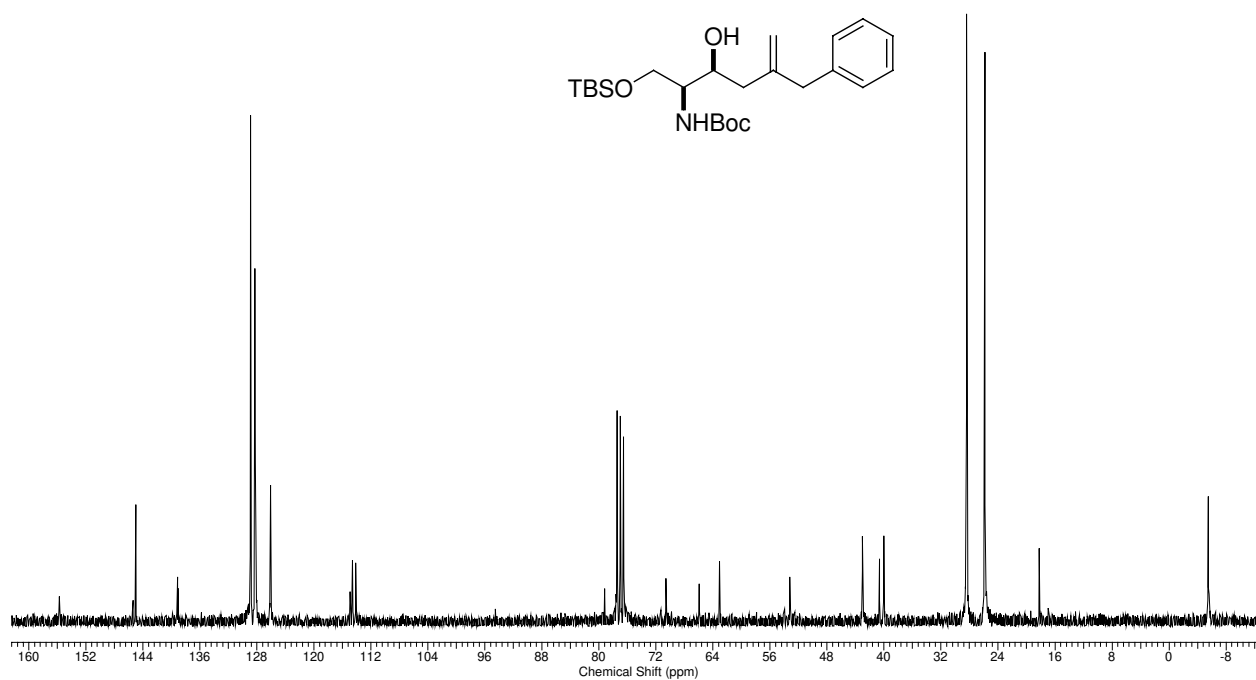
Anexo 82. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do (3*S*,4*S*)-6-benzil-4-hidróxi-1-metiltiohept-6-en-4-ilcarbamato de *terc*-butila **88**.



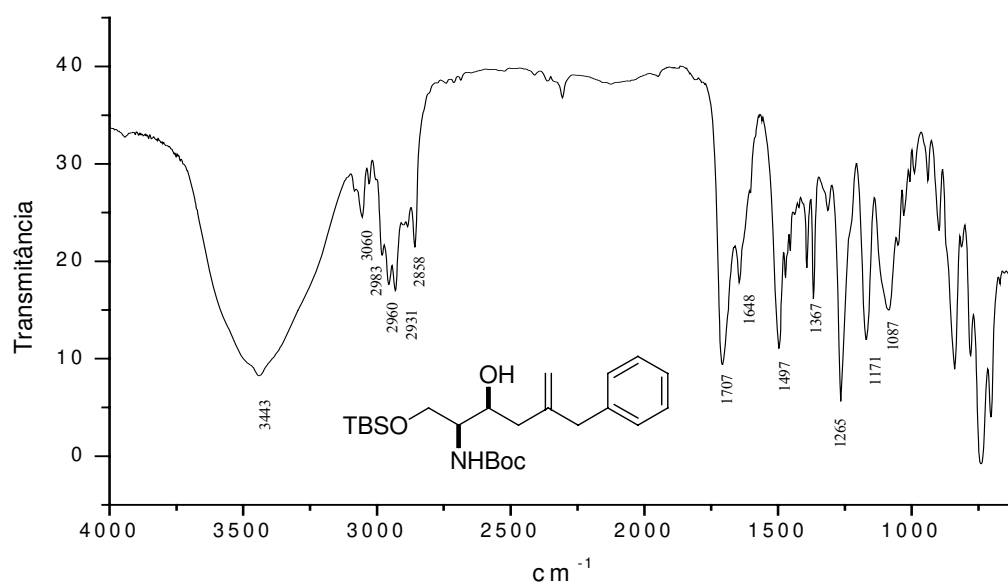
Anexo 83. Espectro de IV (filme) do (3*S*,4*S*)-6-benzil-4-hidróxi-1-metiltiohept-6-en-4-ilcarbamato de *terc*-butila **88**.



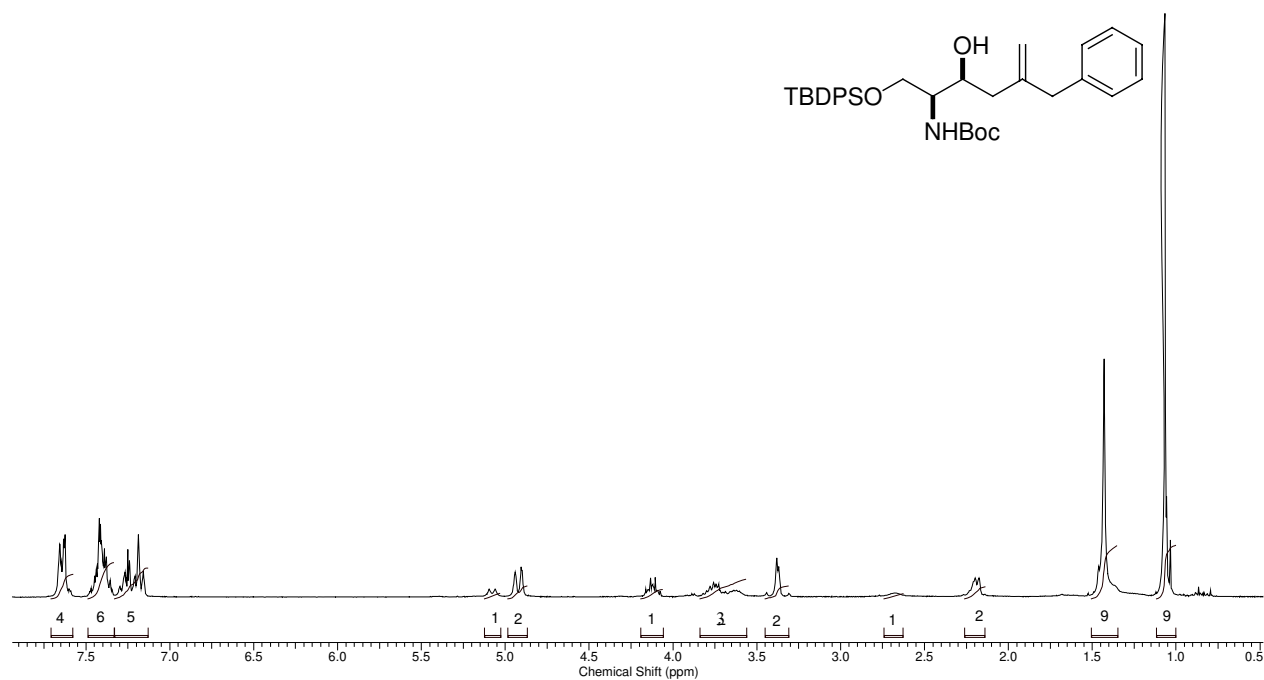
Anexo 84. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do (2*S*,3*S*)-6-benzil-3-hidróxi-1-*terc*-butildimetilsililohex-5-em-2-ilcarbamato de *terc*-butila **89**.



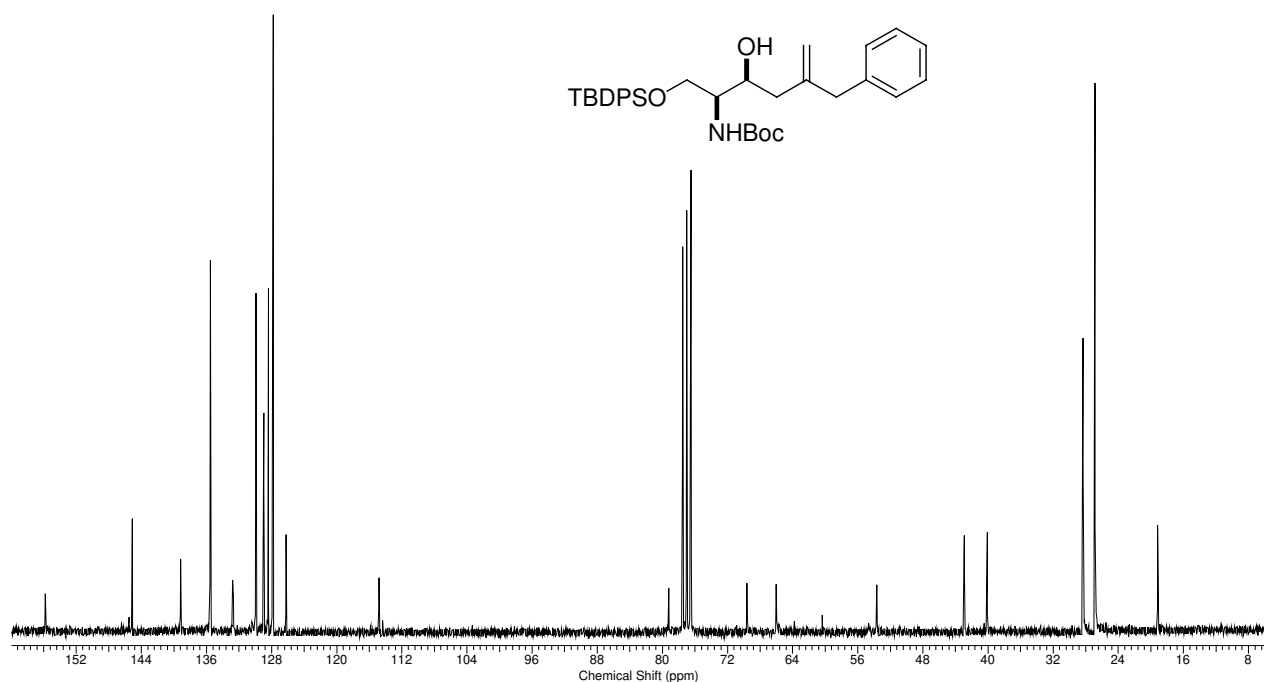
Anexo 85. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do (2*S*,3*S*)-6-benzil-3-hidróxi-1-*tert*-butildimetilsililoxihex-5-en-2-ilcarbamato de *tert*-butila **89**.



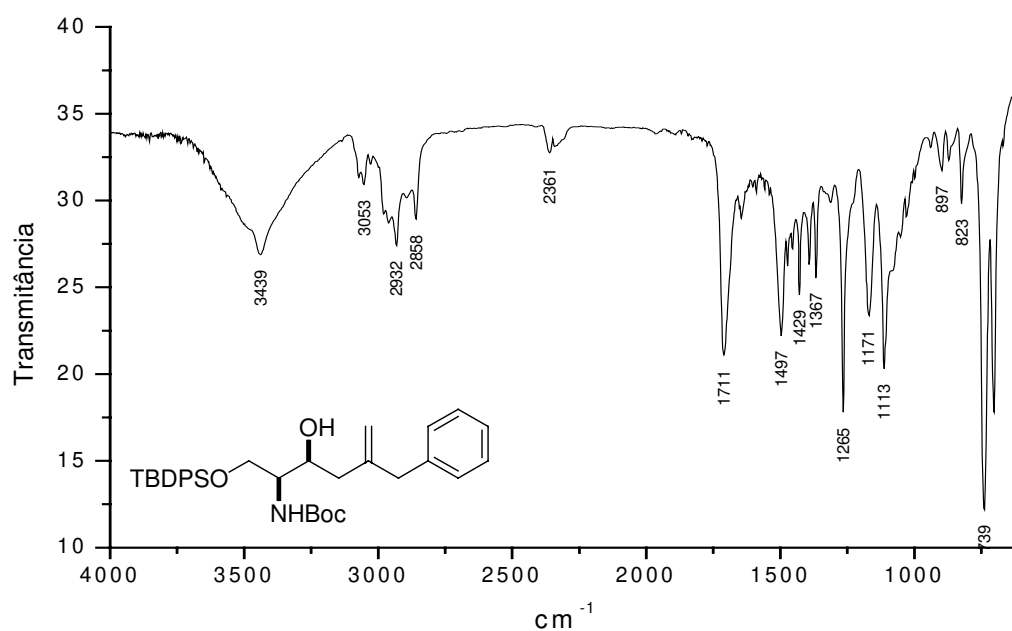
Anexo 86. Espectro de IV (filme) do (2*S*,3*S*)-6-benzil-3-hidróxi-1-*tert*-butildimetilsililoxihex-5-en-2-ilcarbamato de *tert*-butila **89**.



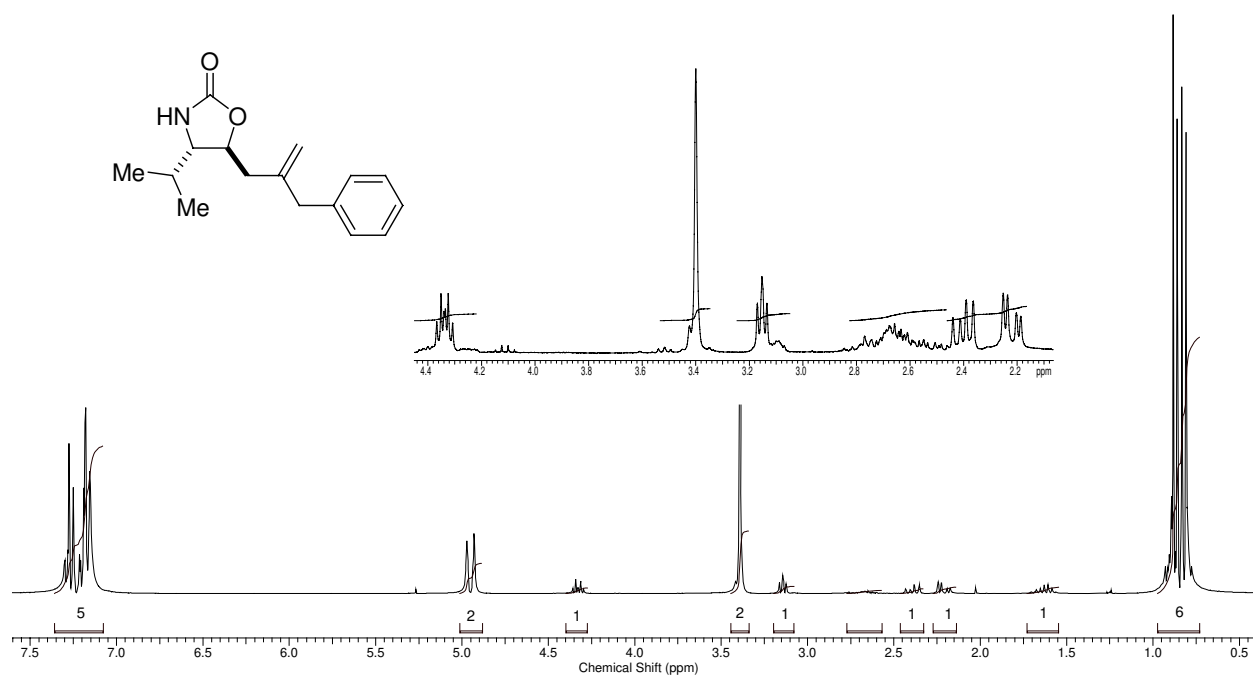
Anexo 87. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do (+)-(2*S*,3*S*)-6-benzil-3-hidróxi-1-*tert*-butildifenilsililoxihex-5-en-2-ilcarbamato de *tert*-butila **90**.



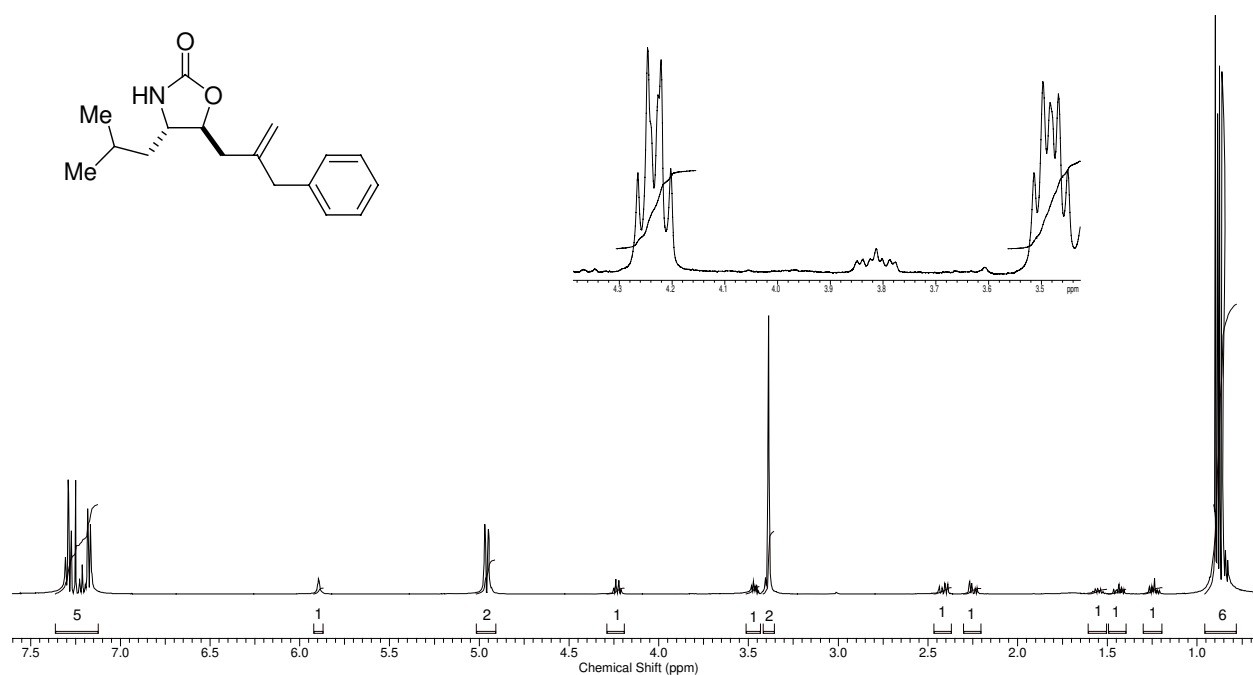
Anexo 88. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do (+)-(2*S*,3*S*)-6-benzil-3-hidróxi-1-*tert*-butildifenilsililoxihex-5-en-2-ilcarbamato de *tert*-butila **90**.



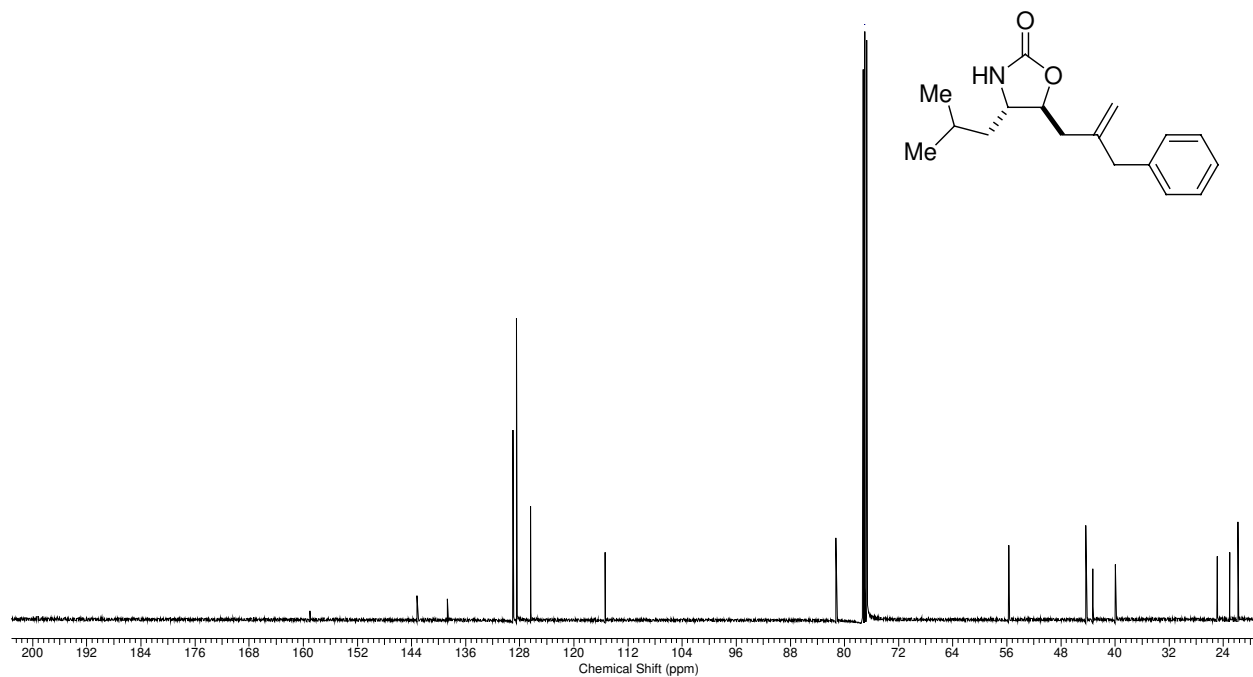
Anexo 89. Espectro de IV (filme) do (+)-(2*S*,3*S*)-6-benzil-3-hidróxi-1-*tert*-butildifenilsililoxihex-5-en-2-ilcarbamato de *tert*-butila **90**.



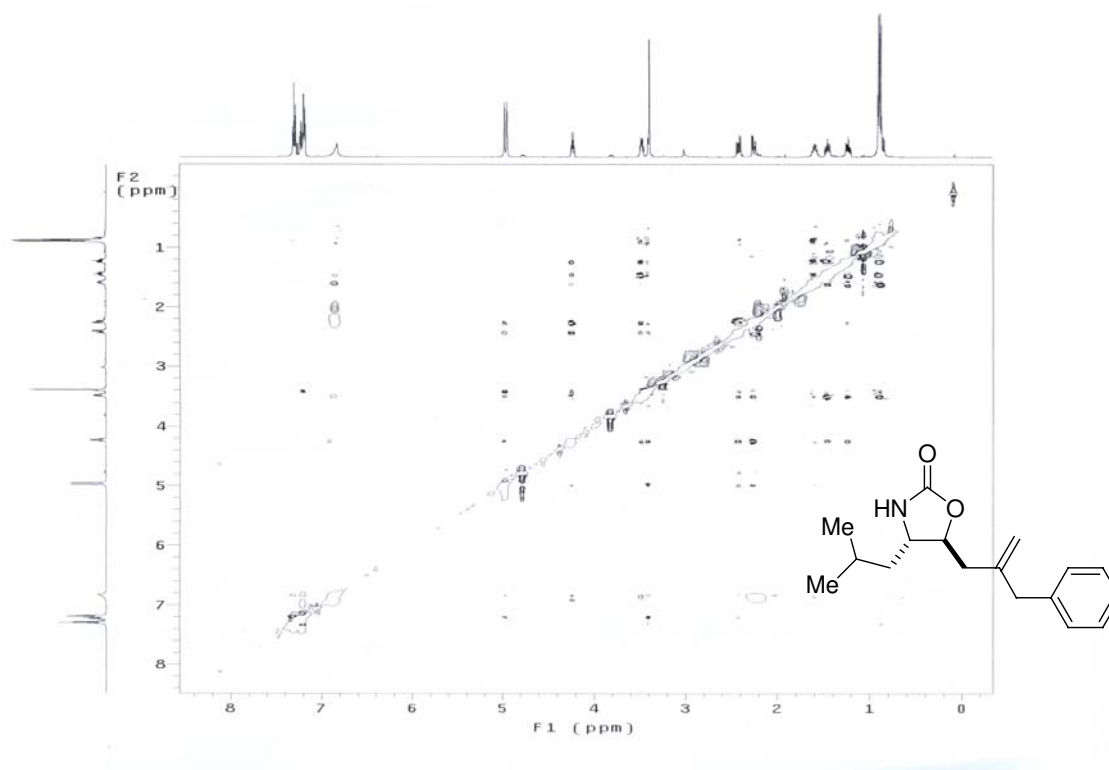
Anexo 90. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da (4*S*,5*S*)-4-isopropil-5-(2-benzilalil)-1,3-oxazolidin-2-ona **94**.



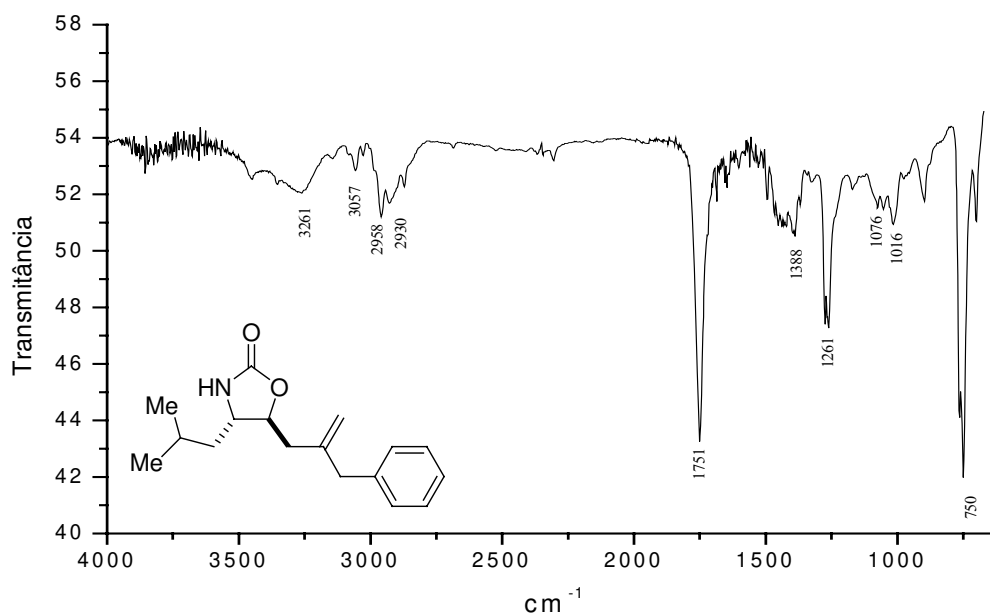
Anexo 91. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da (4*S*,5*S*)-4-isobutil-5-(2-benzilalil)-1,3-oxazolidin-2-ona **95**.



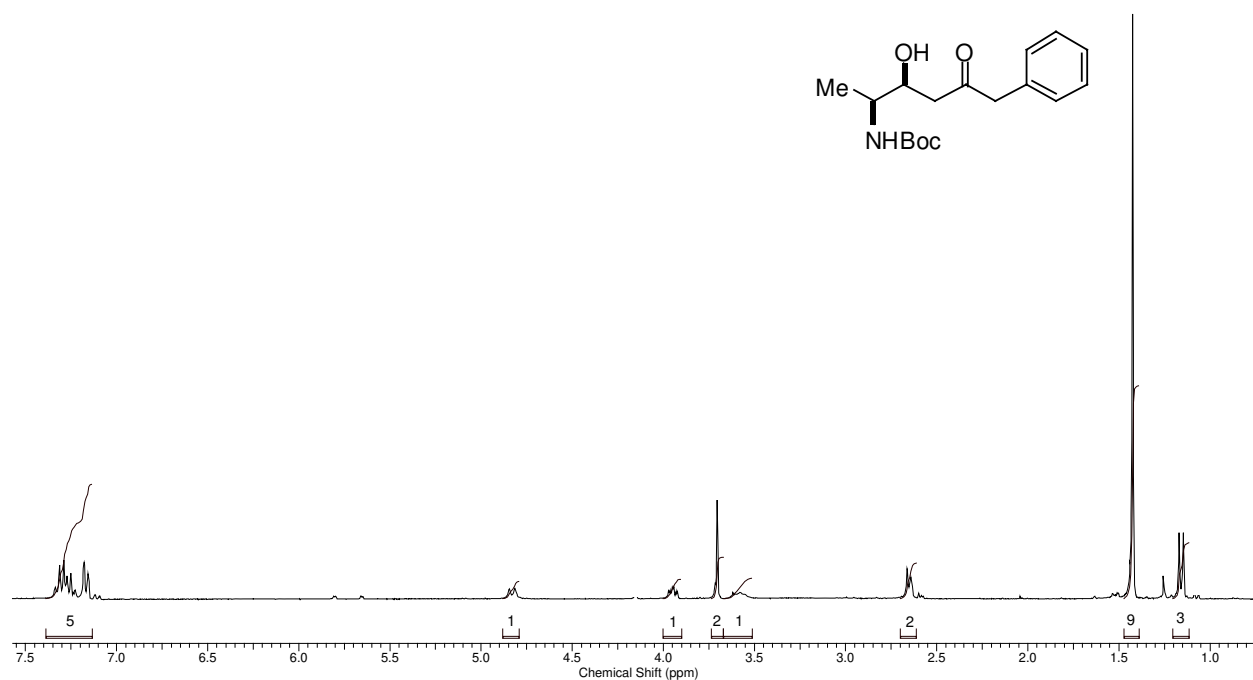
Anexo 92. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da (4*S*,5*S*)-4-isobutil-5-(2-benzilalil)-1,3-oxazolidin-2-ona **95**.



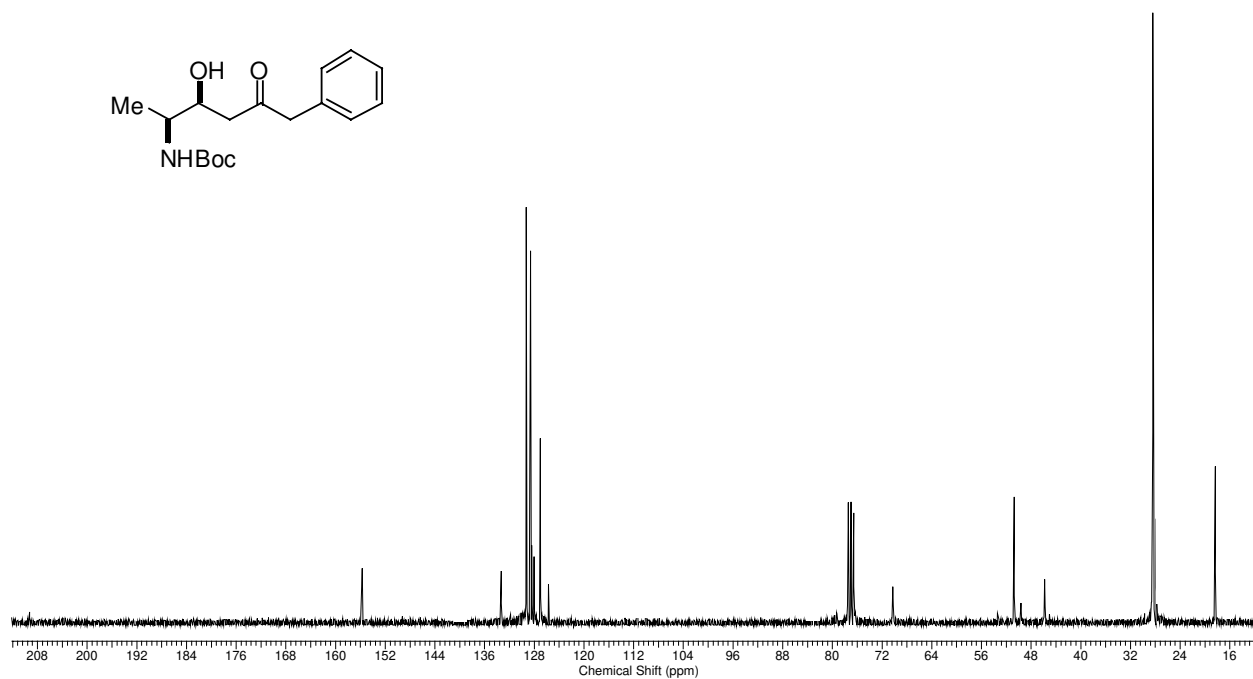
Anexo 93. Espectro de RMN de ^1H 2D (CDCl_3 , 500 MHz) da (4S,5S)-4-isobutil-5-(2-benzilalil)-1,3-oxazolidin-2-ona **95**.



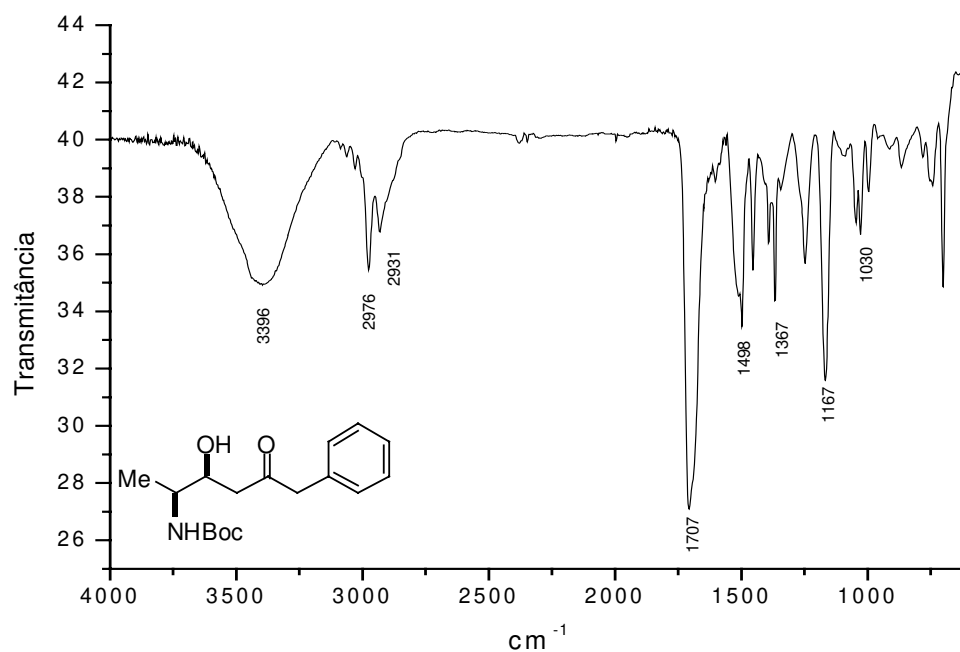
Anexo 94. Espectro de IV (filme) da (4S,5S)-4-isobutil-5-(2-benzilalil)-1,3-oxazolidin-2-ona **95**.



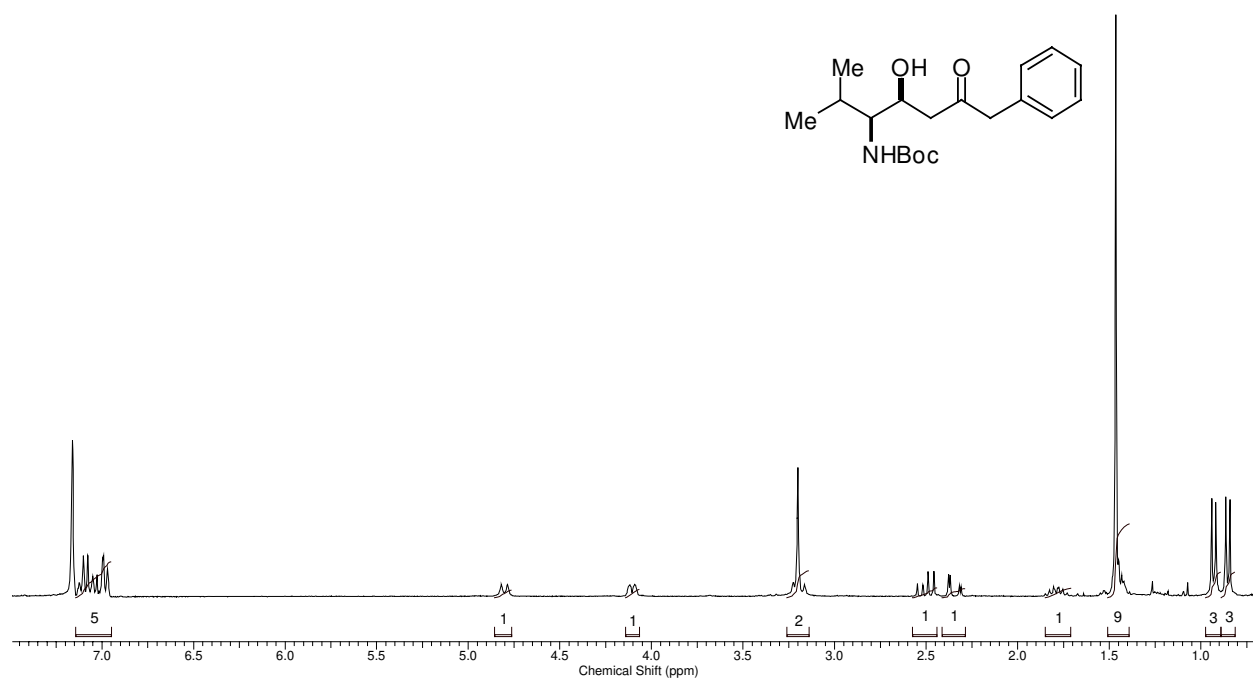
Anexo 95. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do (2*S*,3*S*)-3-hidróxi-5-oxo-6-fenilhexan-2-ilcarbamato de *tert*-butila **97**.



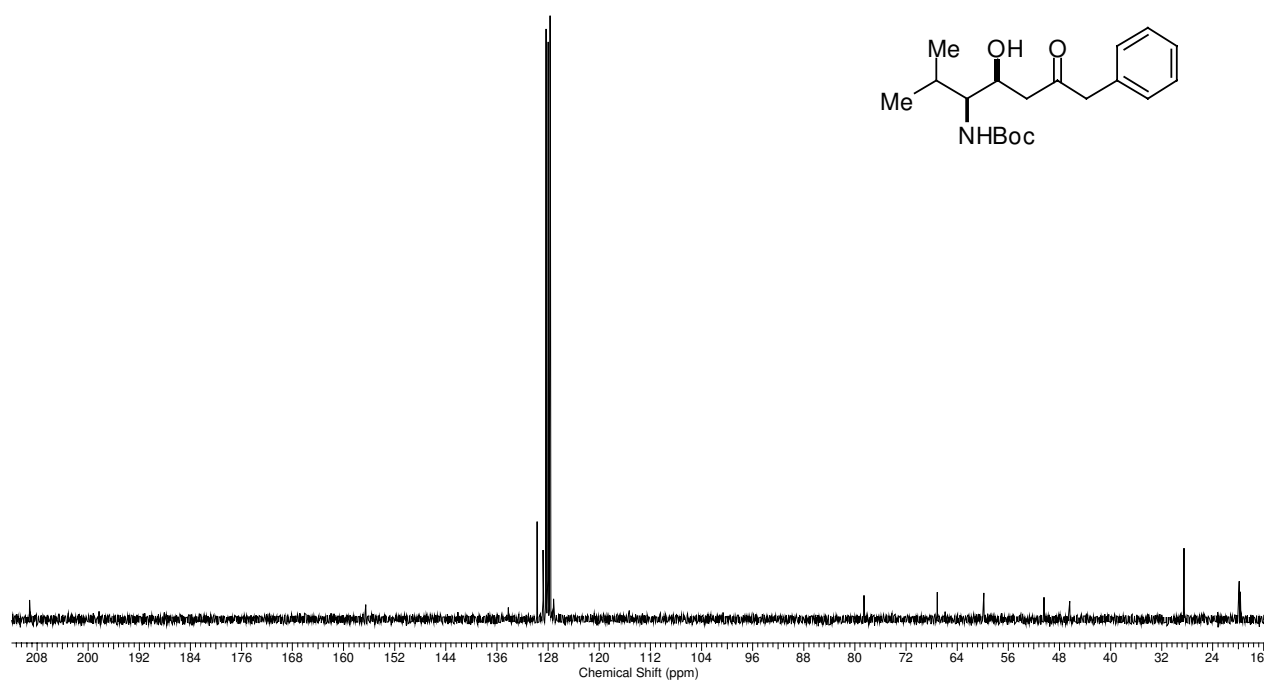
Anexo 96. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do (2*S*,3*S*)-3-hidróxi-5-oxo-6-fenilhexan-2-ilcarbamato de *tert*-butila **97**.



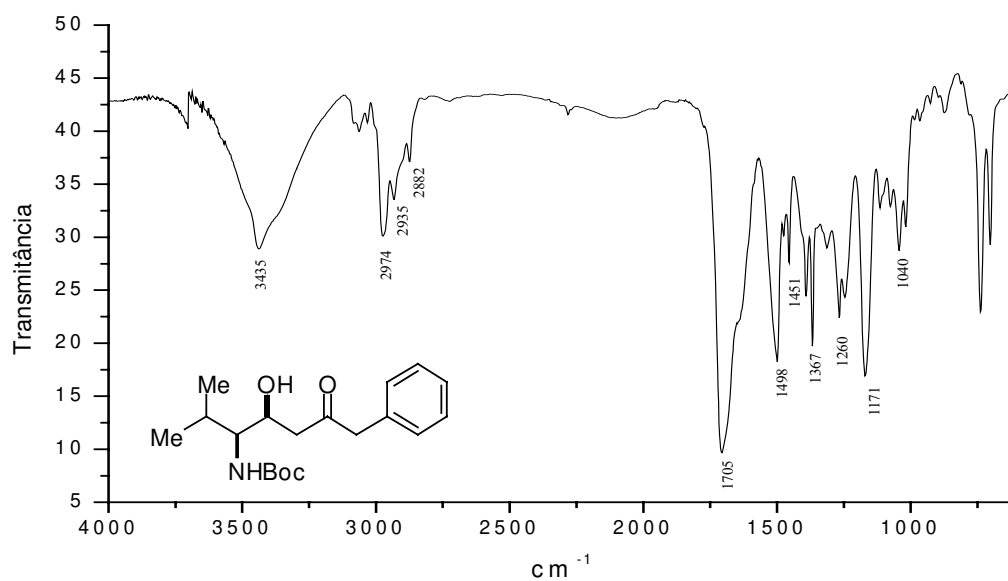
Anexo 97. Espectro de IV (filme) do (2*S*,3*S*)-3-hidróxi-5-oxo-6-fenilhexan-2-ilcarbamato de *terc*-butila **97**.



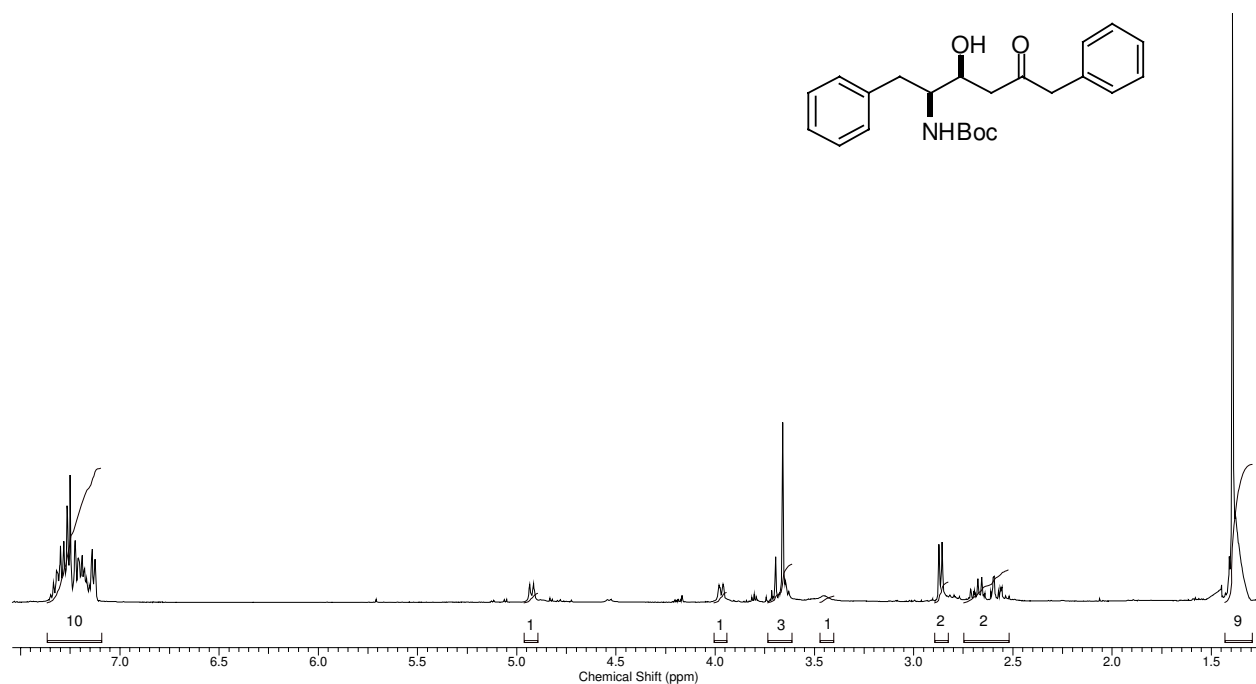
Anexo 98. Espectro de RMN de ^1H (C_6D_6 , 300 MHz) do (3*S*,4*S*)-4-hidróxi-2-metil-6-oxo-7-fenilheptan-3-ilcarbamato de *terc*-butila **103**.



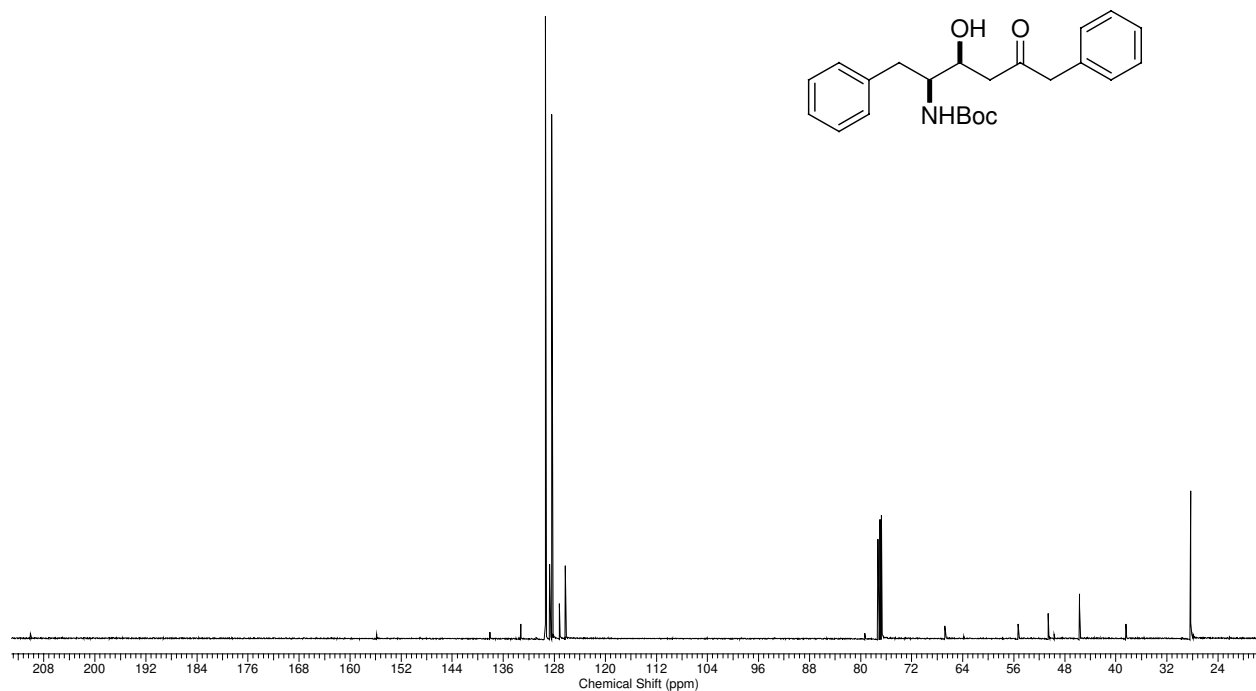
Anexo 99. Espectro de RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) do (3*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-7-fenilheptan-3-ilcarbamato de *terc*-butila **103**.



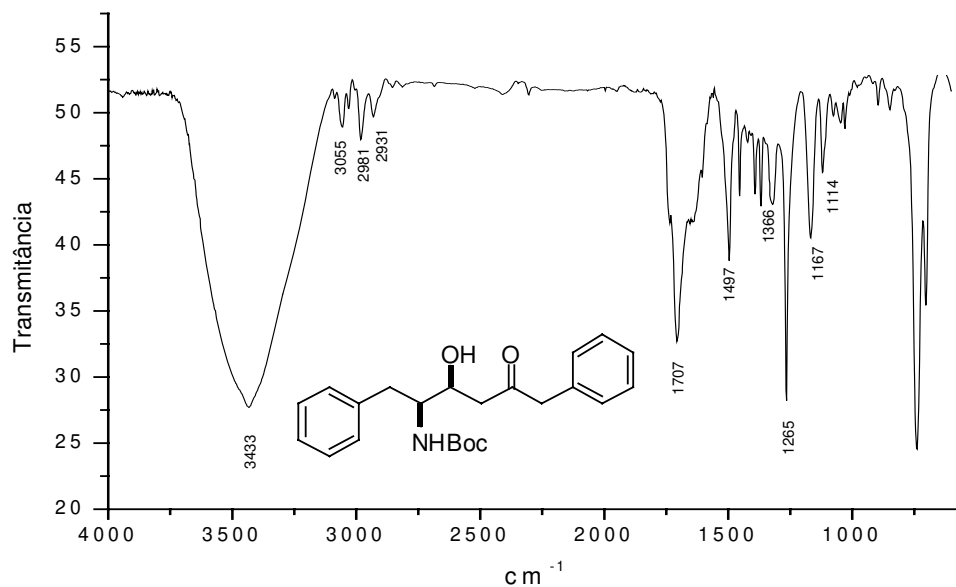
Anexo 100. Espectro de IV (filme) do (3*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-7-fenilheptan-3-ilcarbamato de *terc*-butila **103**.



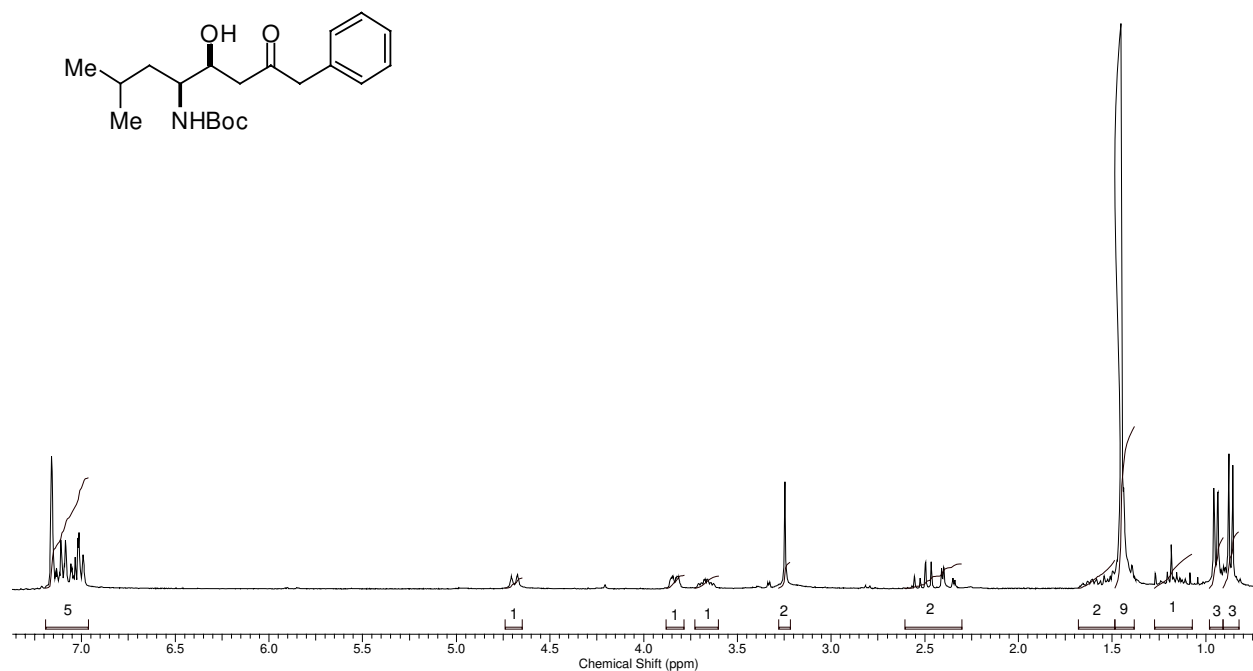
Anexo 101. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do (2*S*,3*S*)-3-hidróxi-5-oxo-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de *tert*-butila **96**.



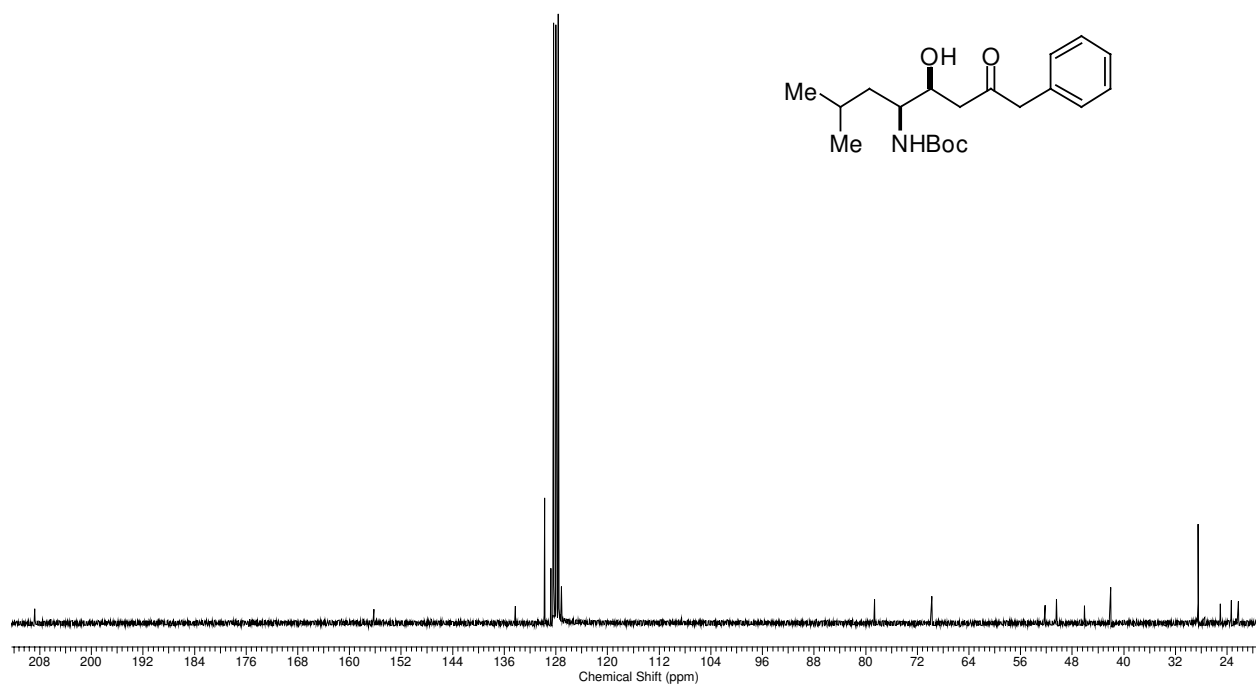
Anexo 102. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do (2*S*,3*S*)-3-hidróxi-5-oxo-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de *tert*-butila **96**.



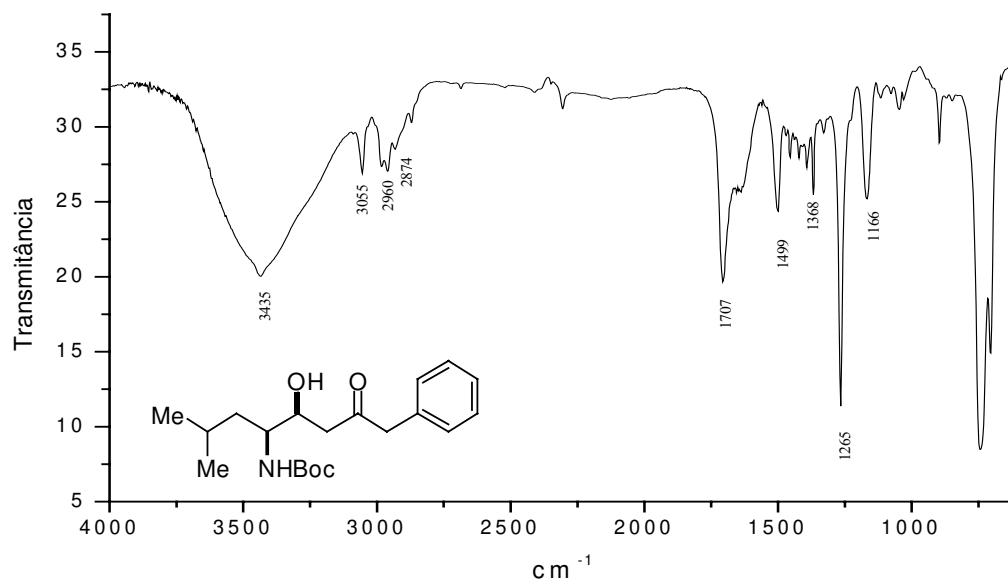
Anexo 103. Espectro de IV (filme) do (2S,3S)-3-hidróxi-5-oxo-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de *terc*-butila **96**.



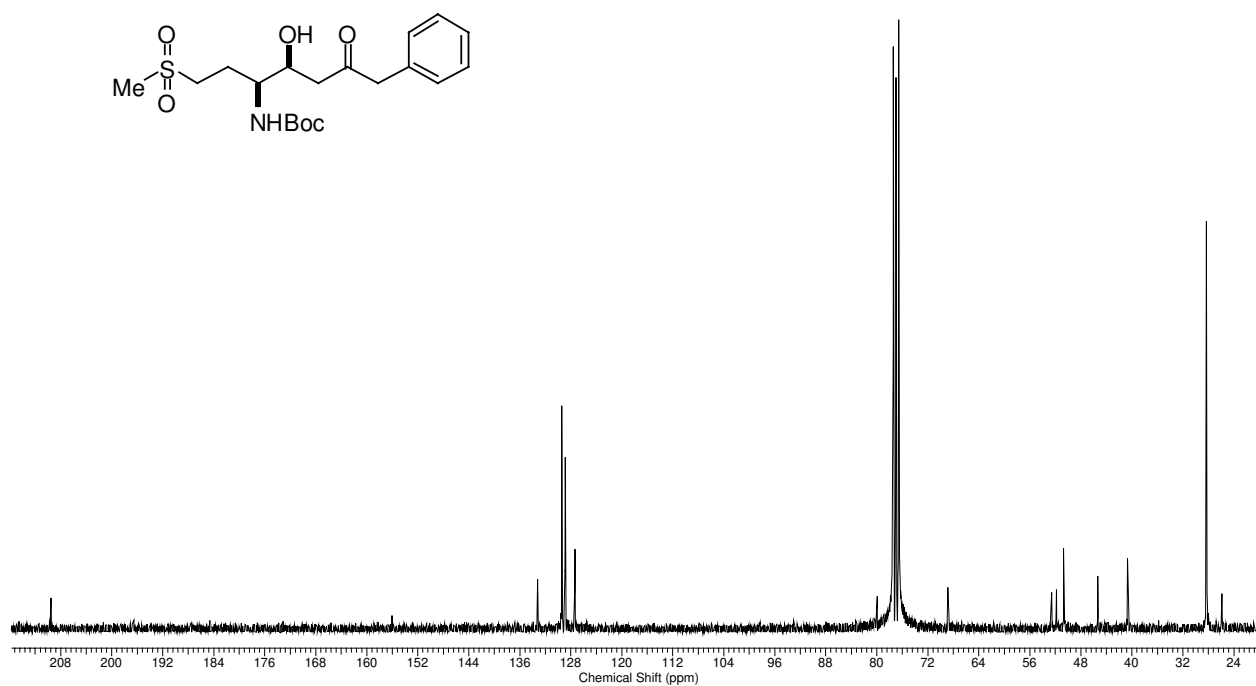
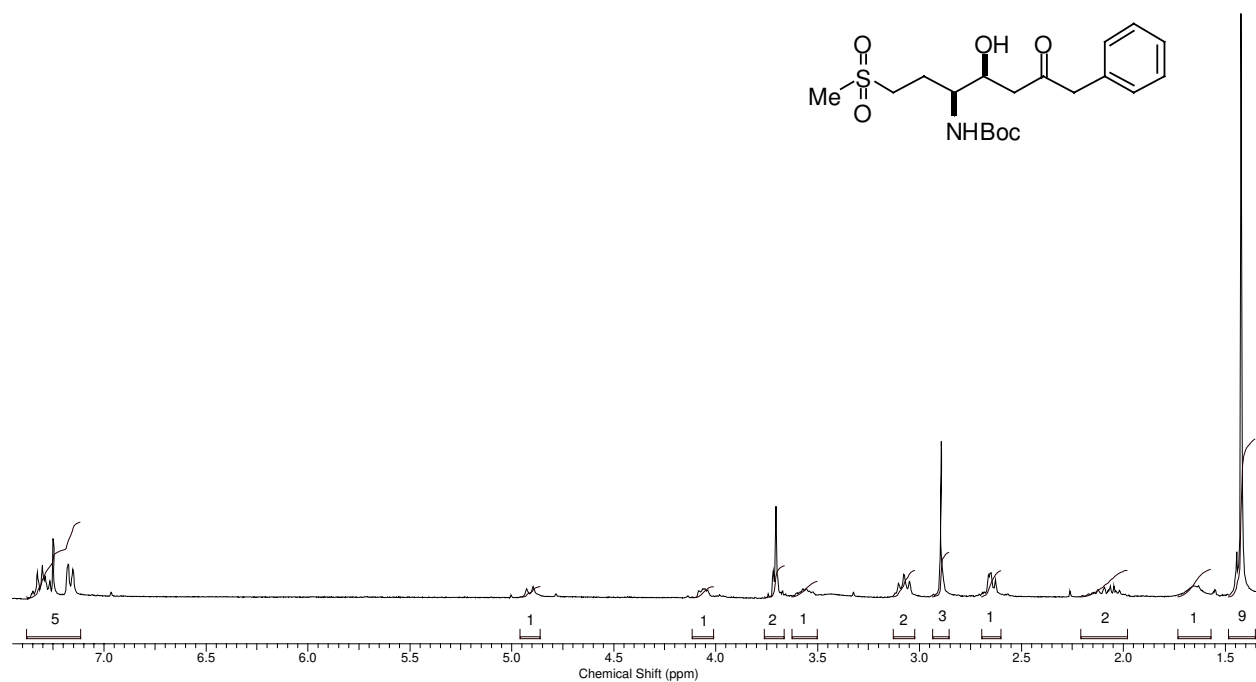
Anexo 104. Espectro de RMN de ^1H (C_6D_6 , 300 MHz) do (4S,5S)-5-hidróxi-2-metil-7-oxo-8-feniloctan-4-ilcarbamato de *terc*-butila **104**.

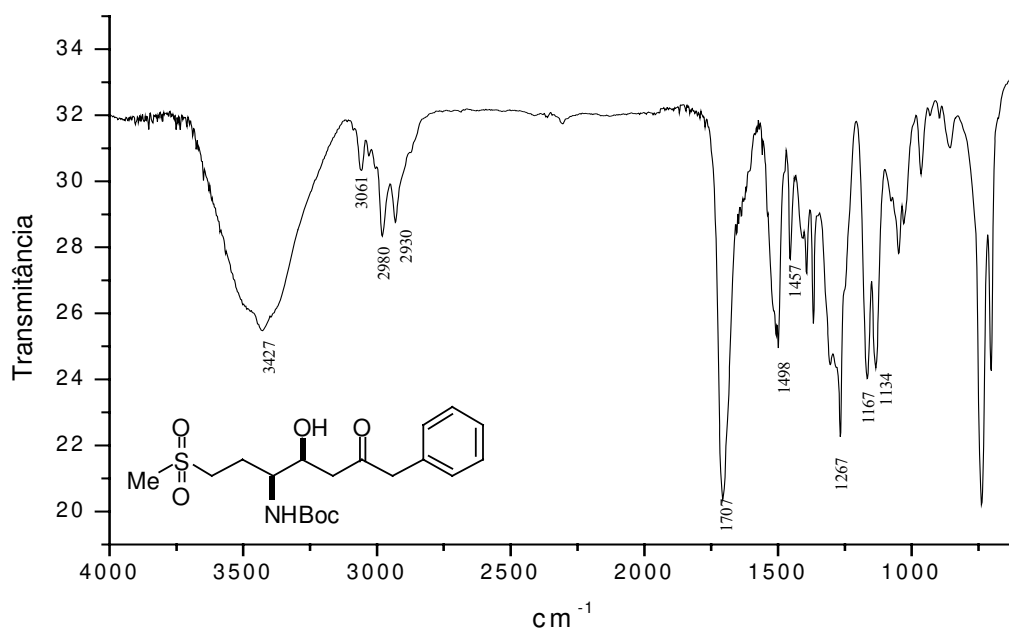


Anexo 105. Espectro de RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 62,9 MHz) do (4*S*,5*S*)-5-hidroxi-2-metil-7-oxo-8-feniloctan-4-ilcarbamato de *terc*-butila **104**.

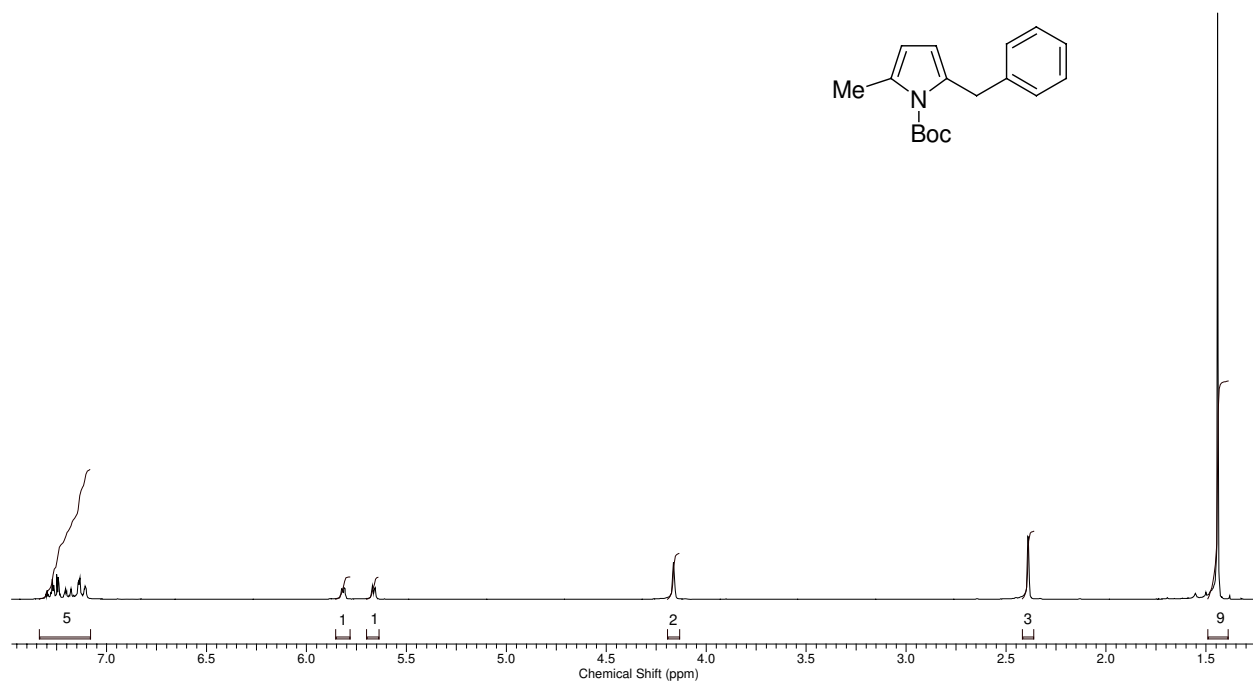


Anexo 106. Espectro de IV (filme) do (4*S*,5*S*)-5-hidroxi-2-metil-7-oxo-8-feniloctan-4-ilcarbamato de *terc*-butila **104**.

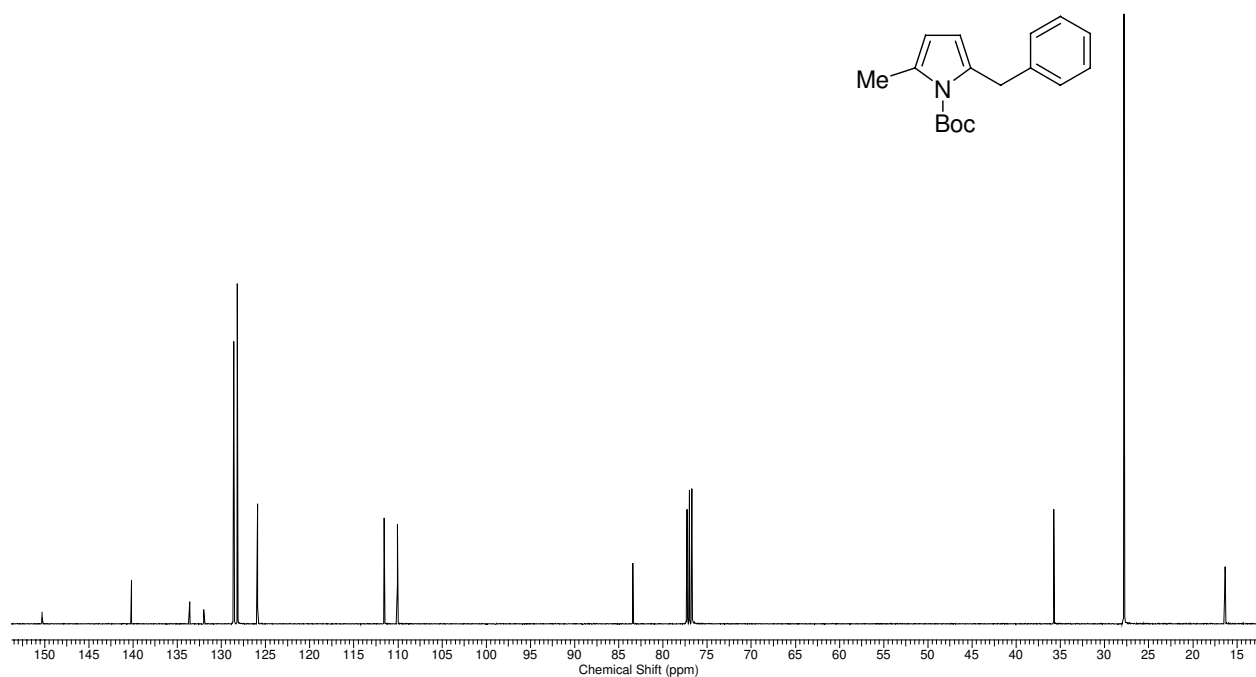




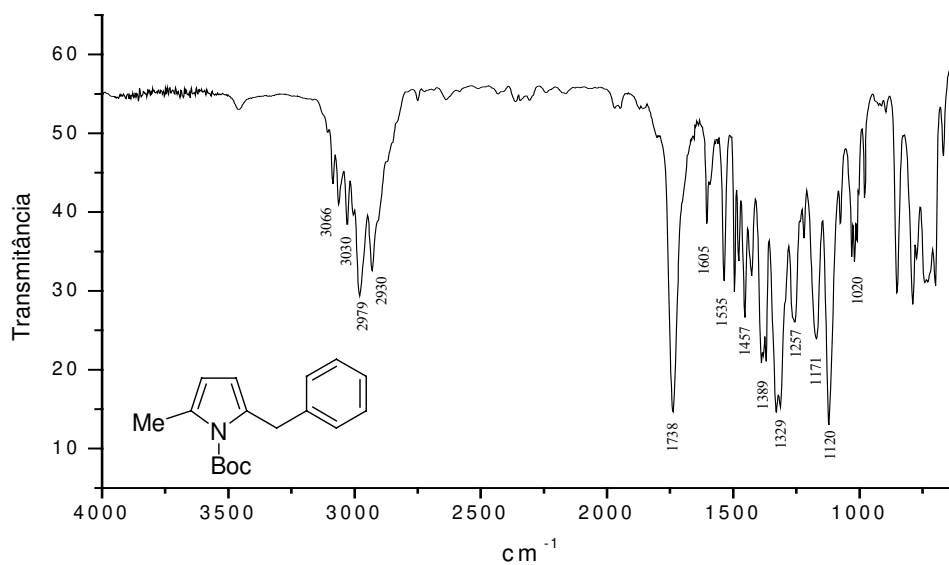
Anexo 109. Espectro de IV (filme) do (3*S*,4*S*)-4-hidroxi-1-(metilsulfonyl)-6-oxo-7-fenilheptan-3-ilcarbamato de *tert*-butila **105**.



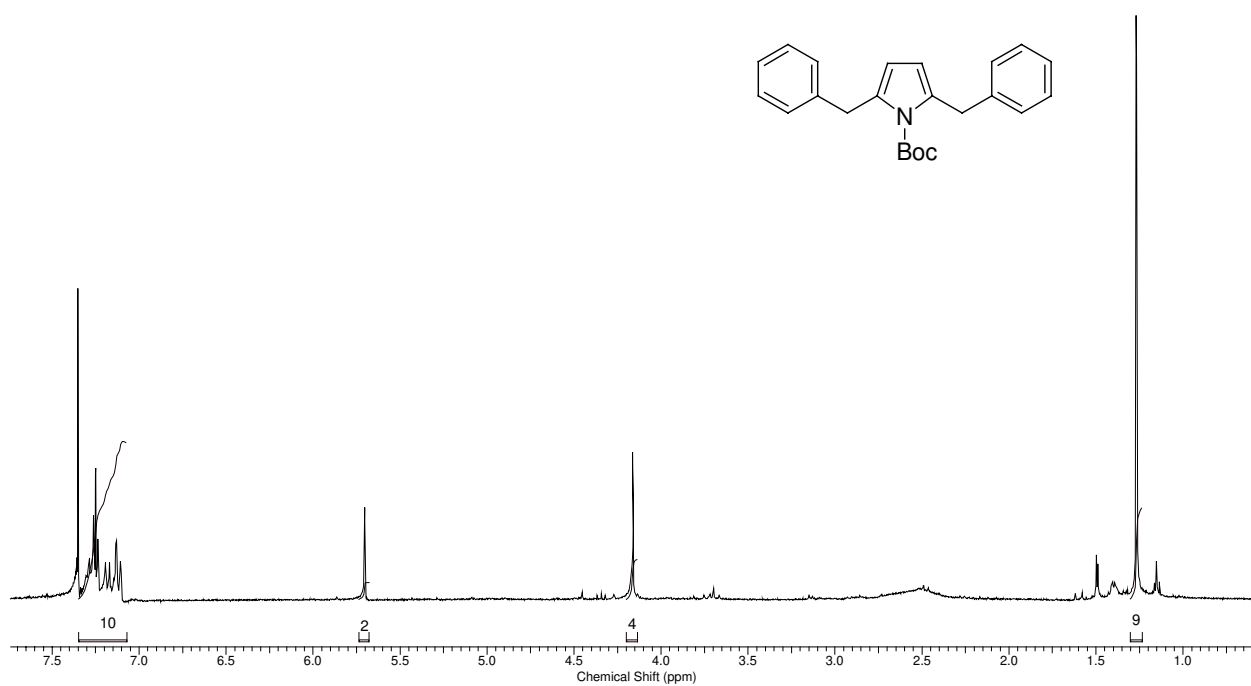
Anexo 110. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do 2-benzil-5-metil-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butila **98**.



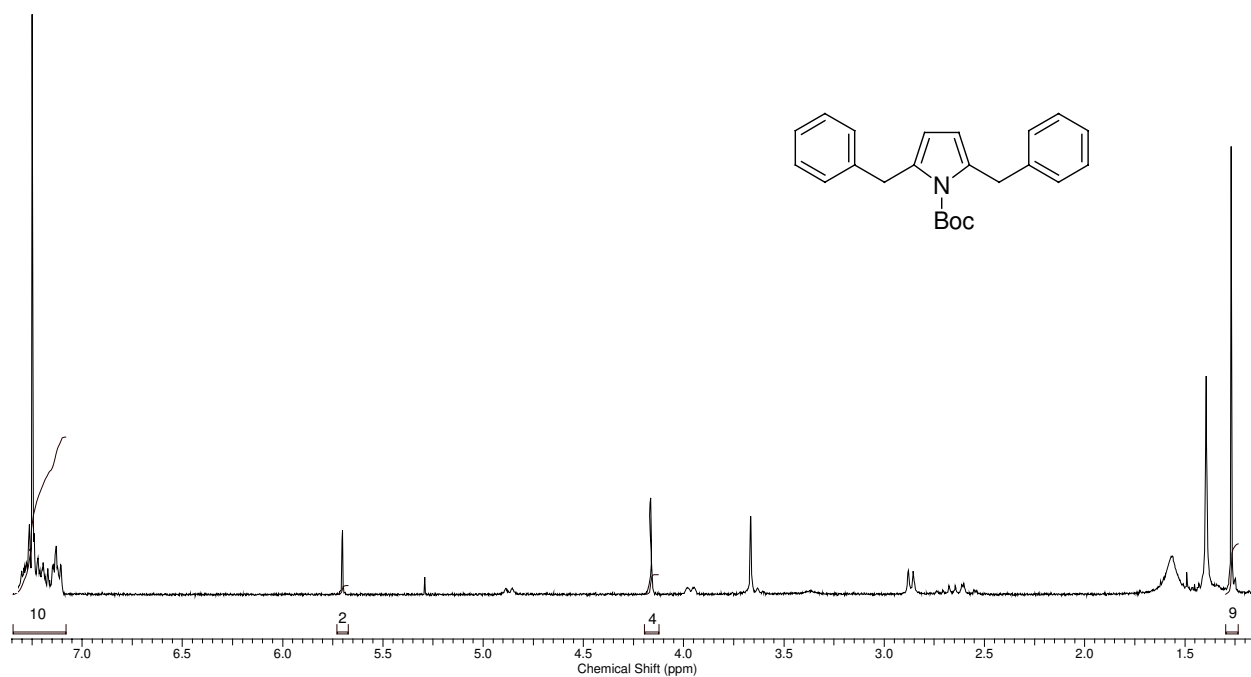
Anexo 111. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do 2-benzil-5-metil-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butila **98**.



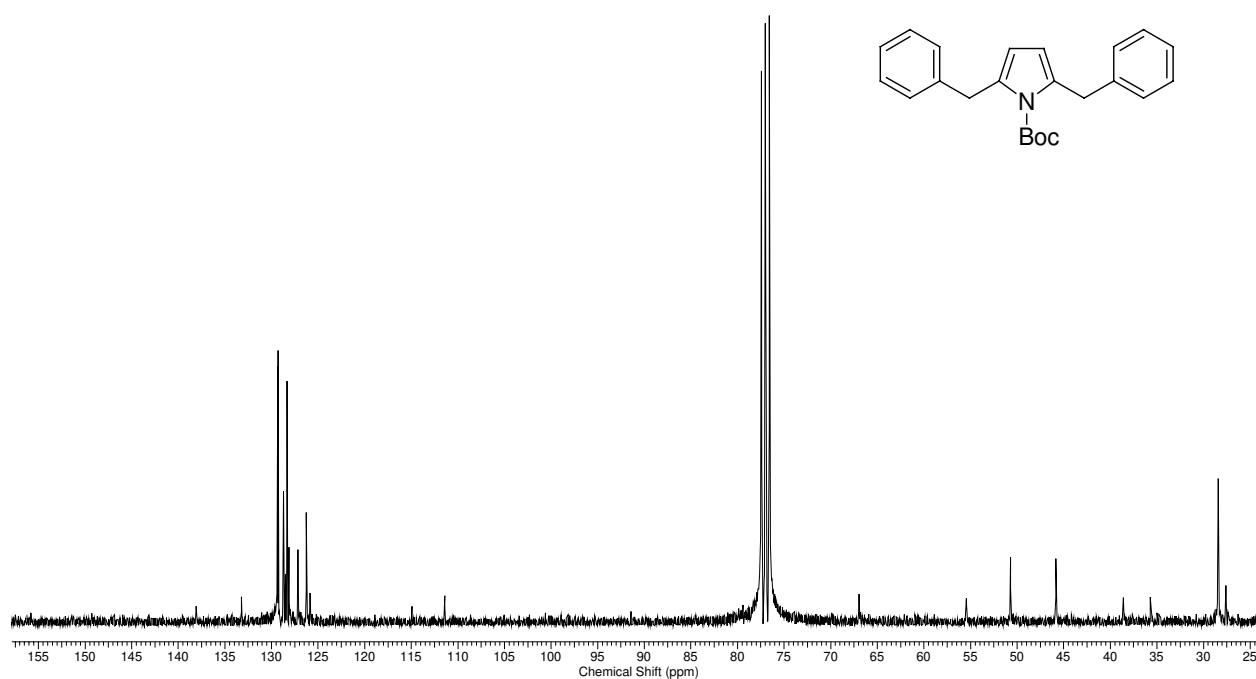
Anexo 112. Espectro de IV (filme) do do 2-benzil-5-metil-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butila **98**.



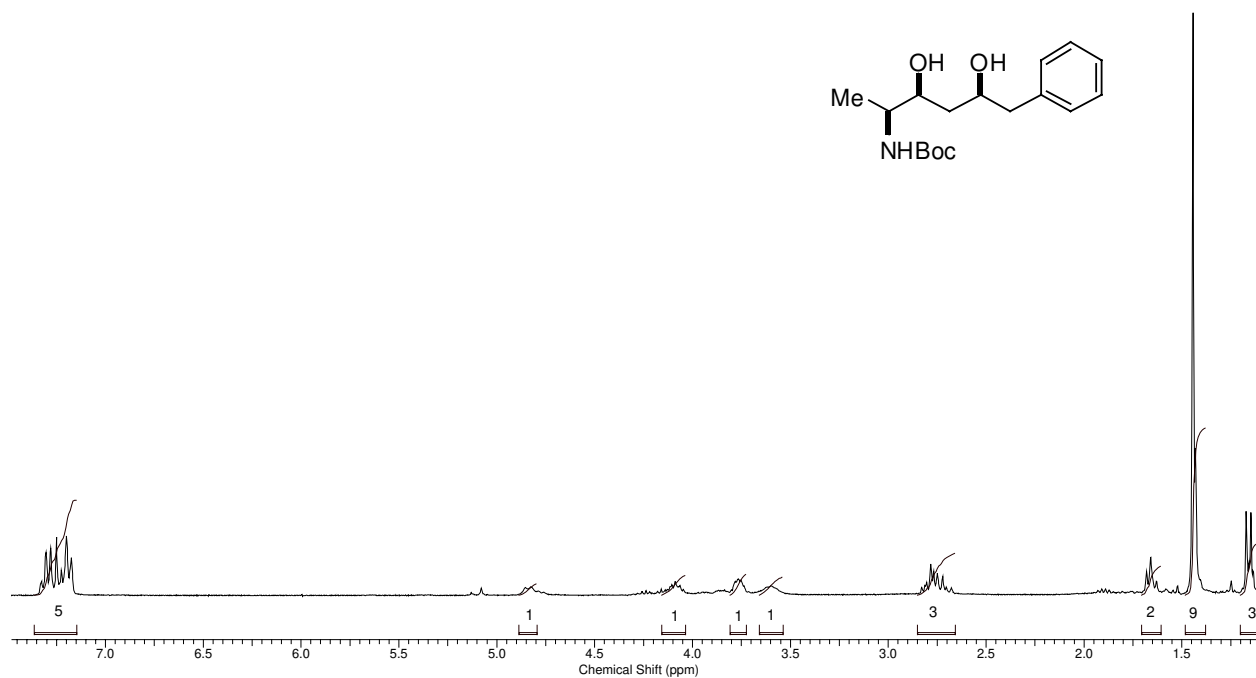
Anexo 113. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do bruto da oxidação de **86**.



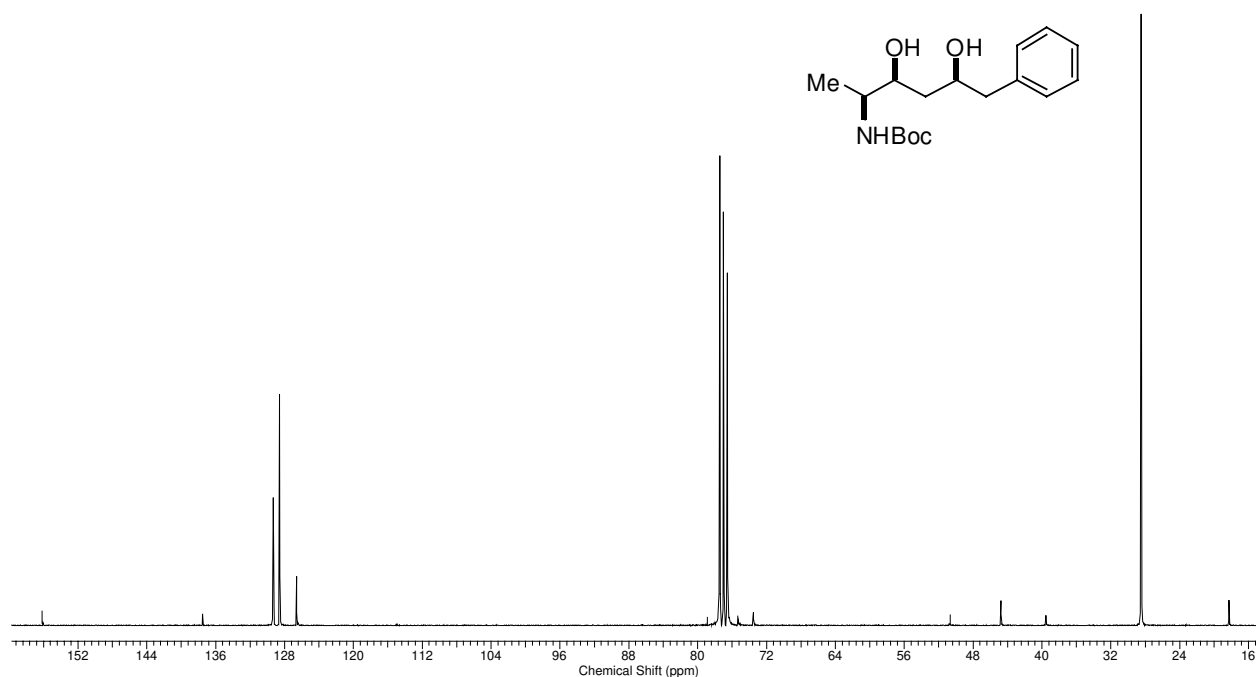
Anexo 114. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do 2,5-dibenzil-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butila **102**.



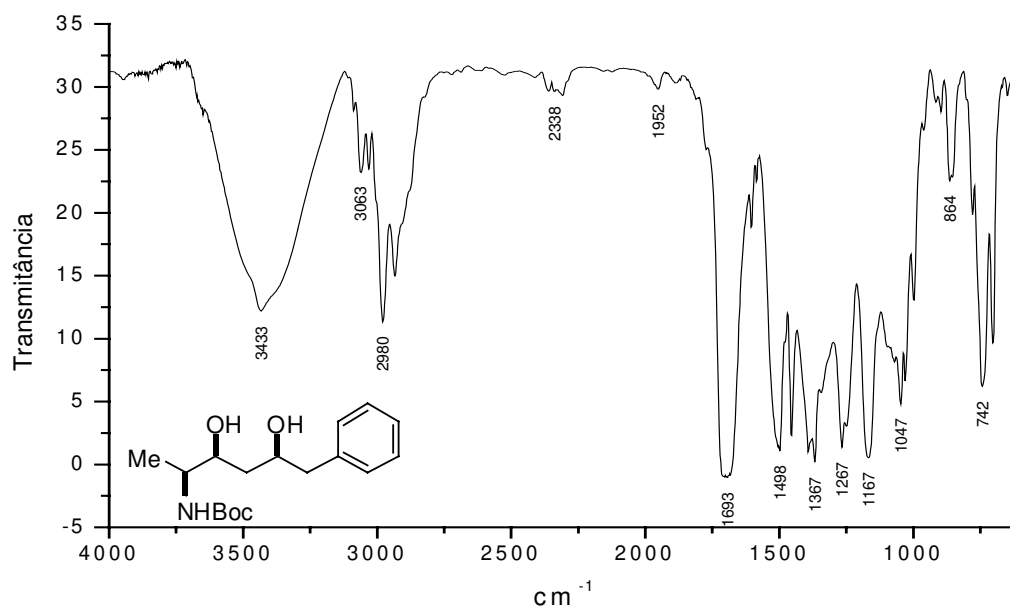
Anexo 115. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do 2,5-dibenzil-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butila **102**.



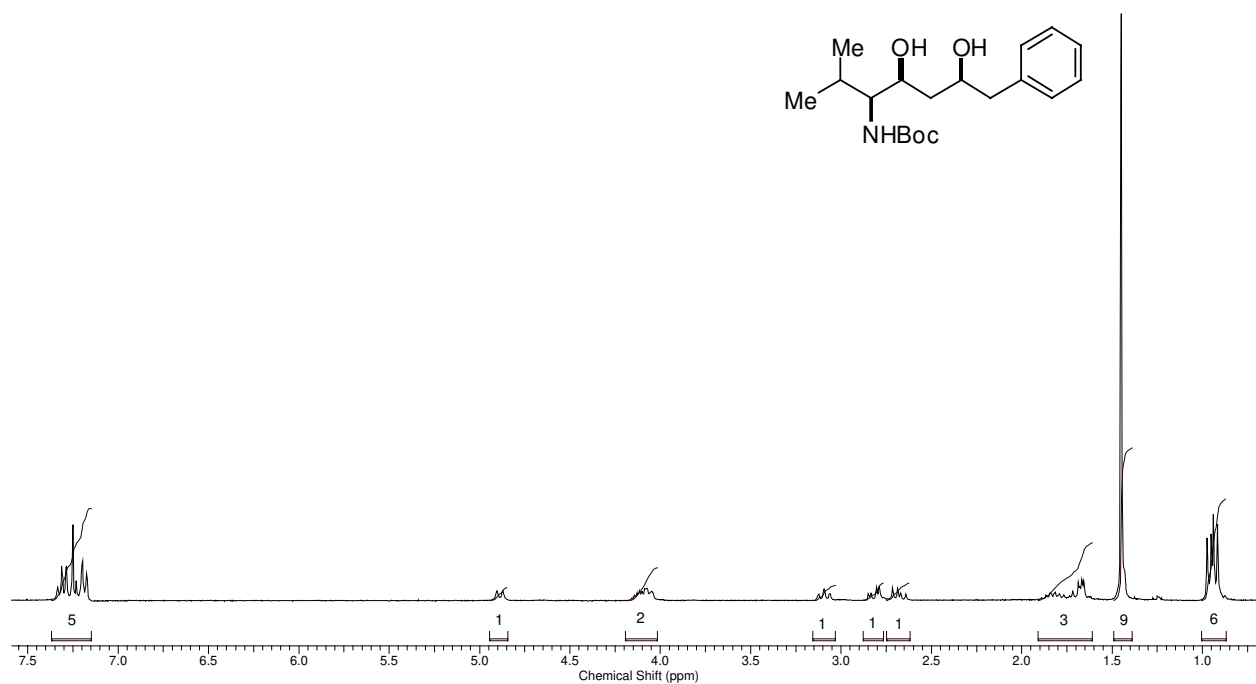
Anexo 116. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do (2*S*,3*S*,5*S*)-3,5-dihidróxi-6-fenilexanil-2-carbamato de *tert*-butila **112**.



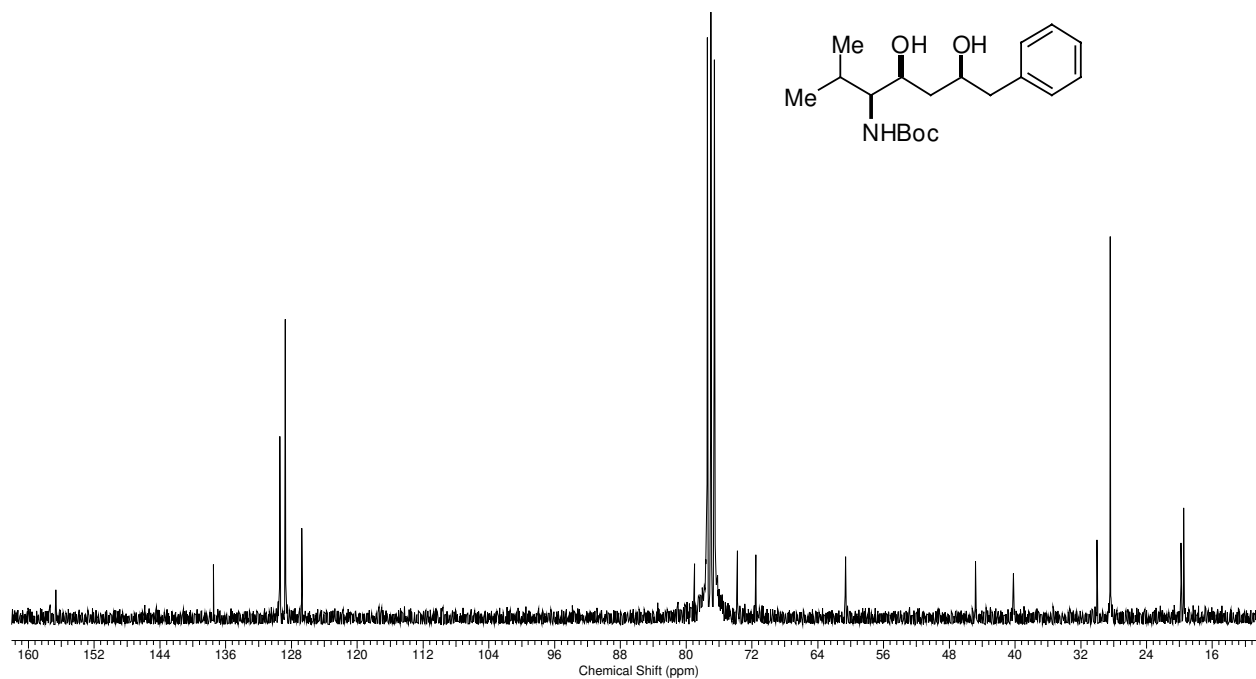
Anexo 117. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do (2S,3S,5S)-3,5-dihidróxi-6-fenilexanil-2-carbamato de *terc*-butila **112**.



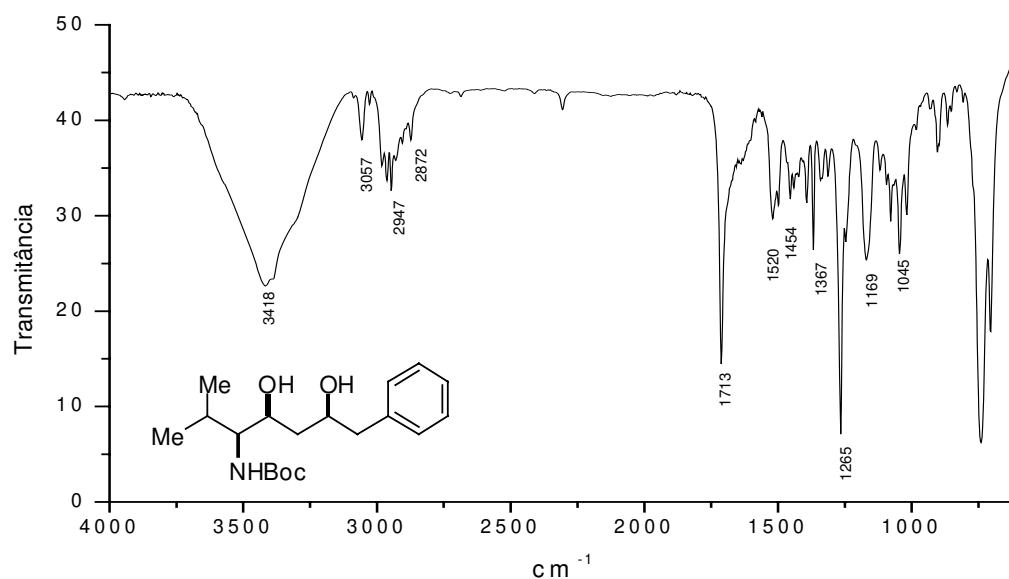
Anexo 118. Espectro de IV (filme) do (2S,3S,5S)-3,5-dihidróxi-6-fenilexanil-2-carbamato de *terc*-butila **112**.



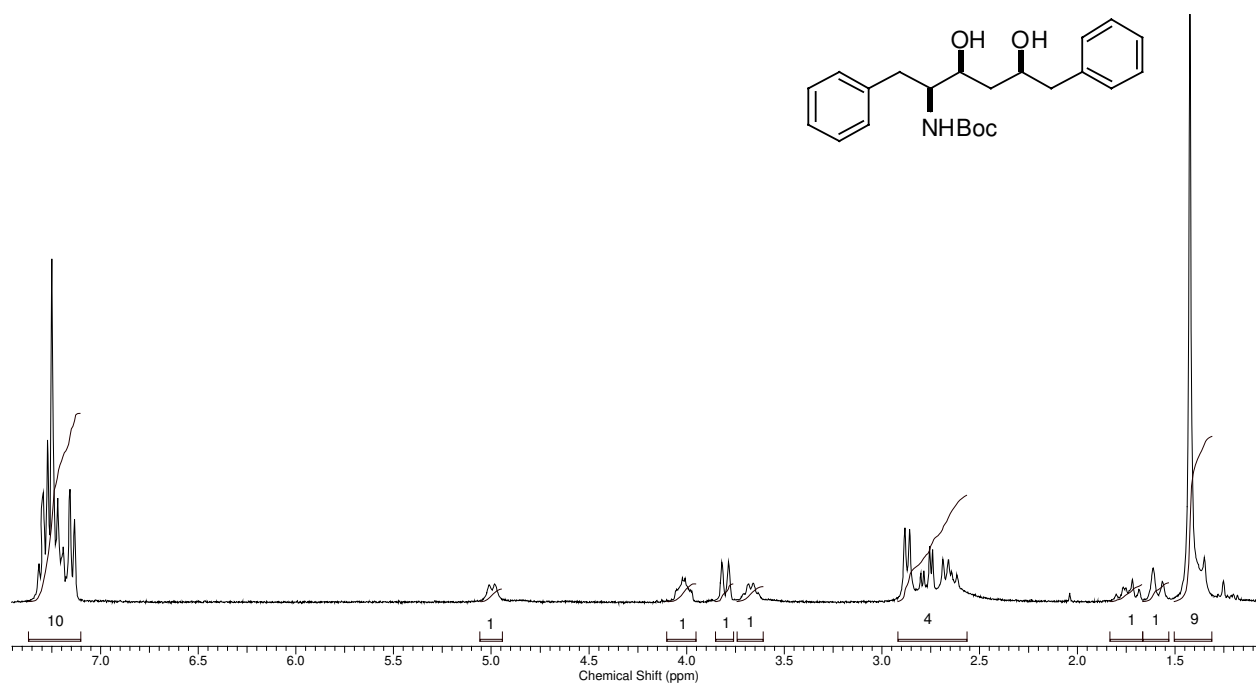
Anexo 119. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do (3*S*,4*S*,6*S*)-4,6-dihidróxi-2-metil-7-fenileptanil-3-carbamato de *tert*-butila **113**.



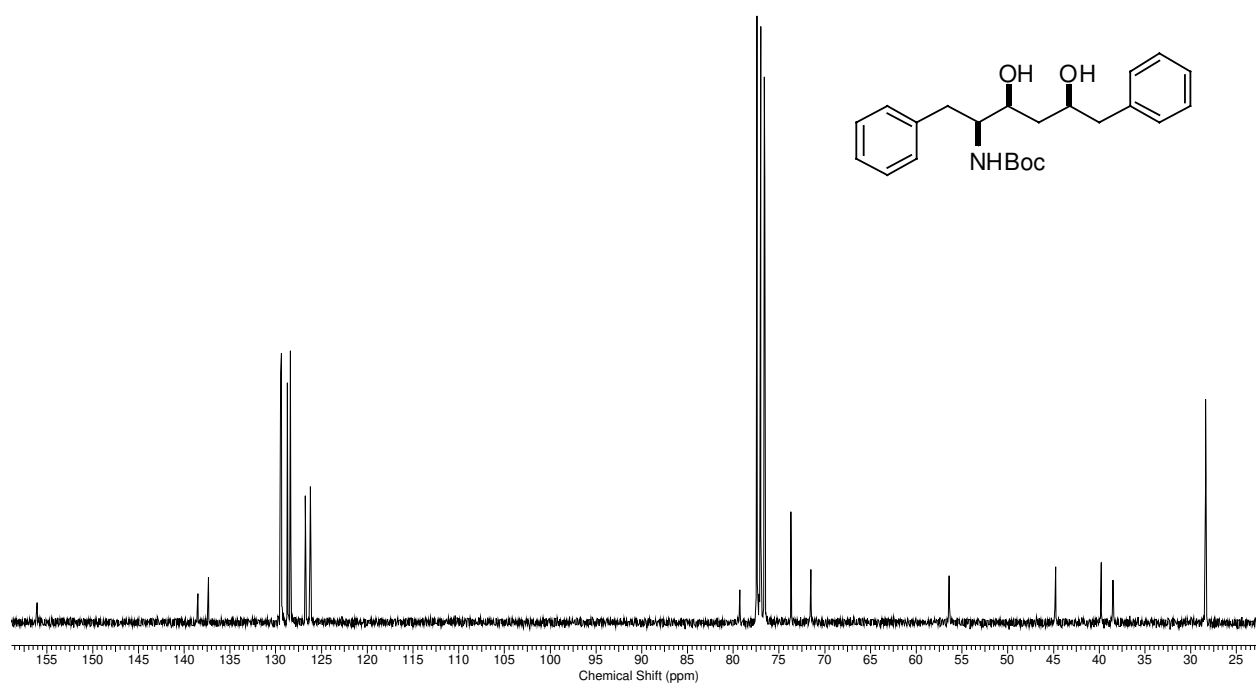
Anexo 120. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do (3*S*,4*S*,6*S*)-4,6-dihidróxi-2-metil-7-fenileptanil-3-carbamato de *tert*-butila **113**.



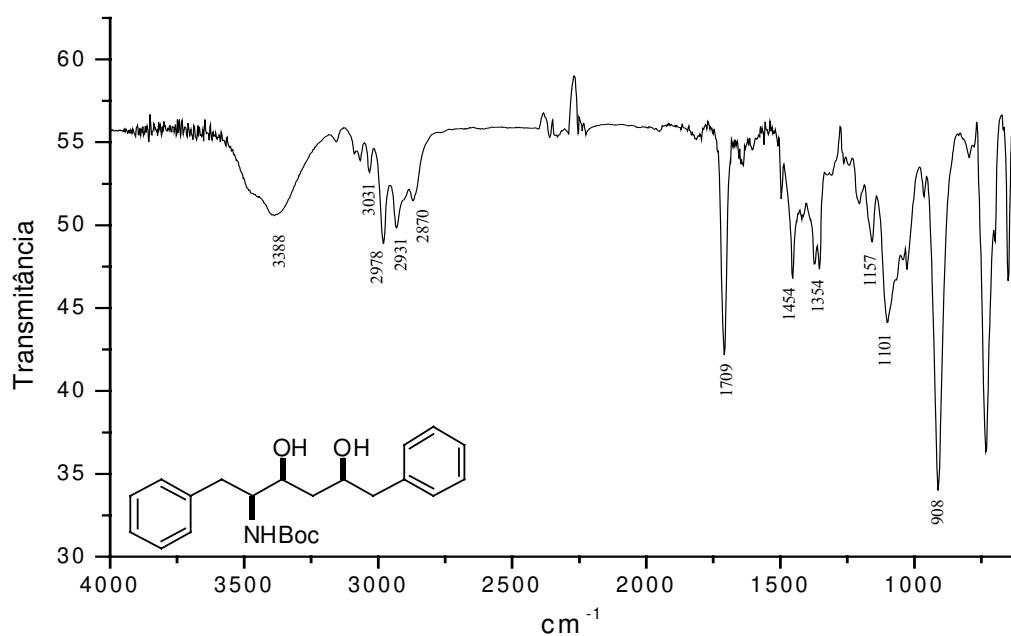
Anexo 121. Espectro de IV (filme) do (3*S*,4*S*,6*S*)-4,6-dihidroxi-2-metil-7-fenileptanil-3-carbamato de *tert*-butila **113**.



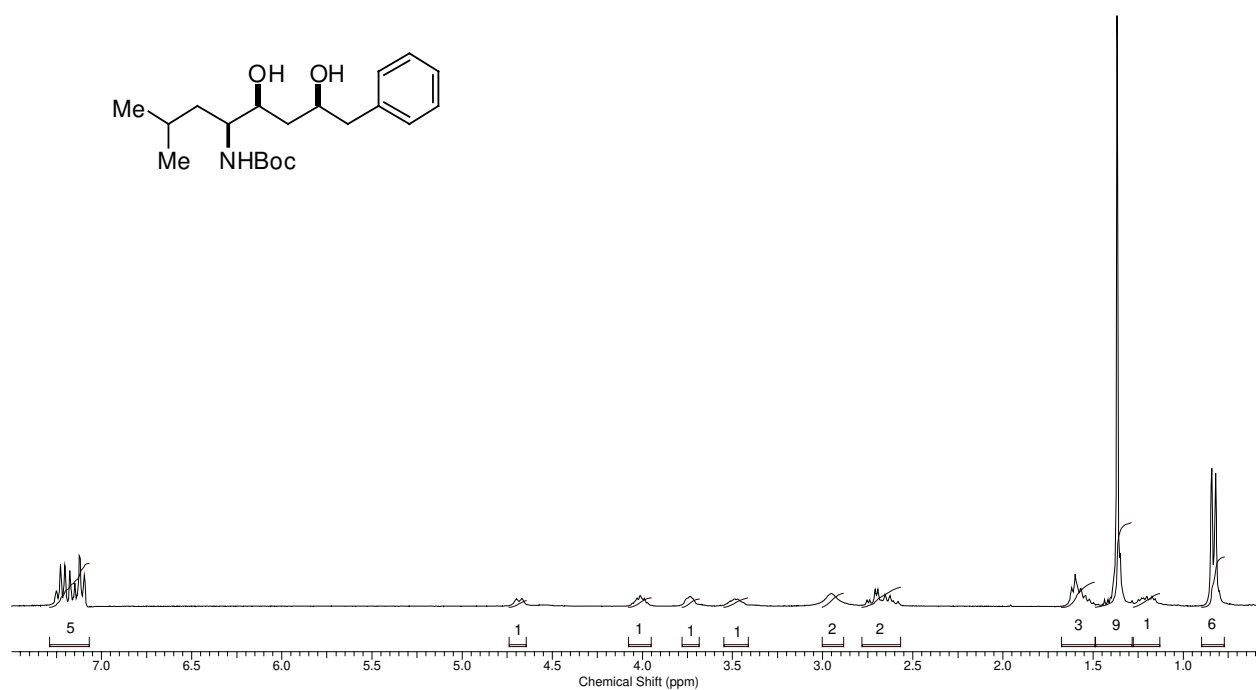
Anexo 122. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) do (2*S*,3*S*,5*S*)-3,5-dihidroxi-1,6-difenilexanil-2-carbamato de *tert*-butila **110**.



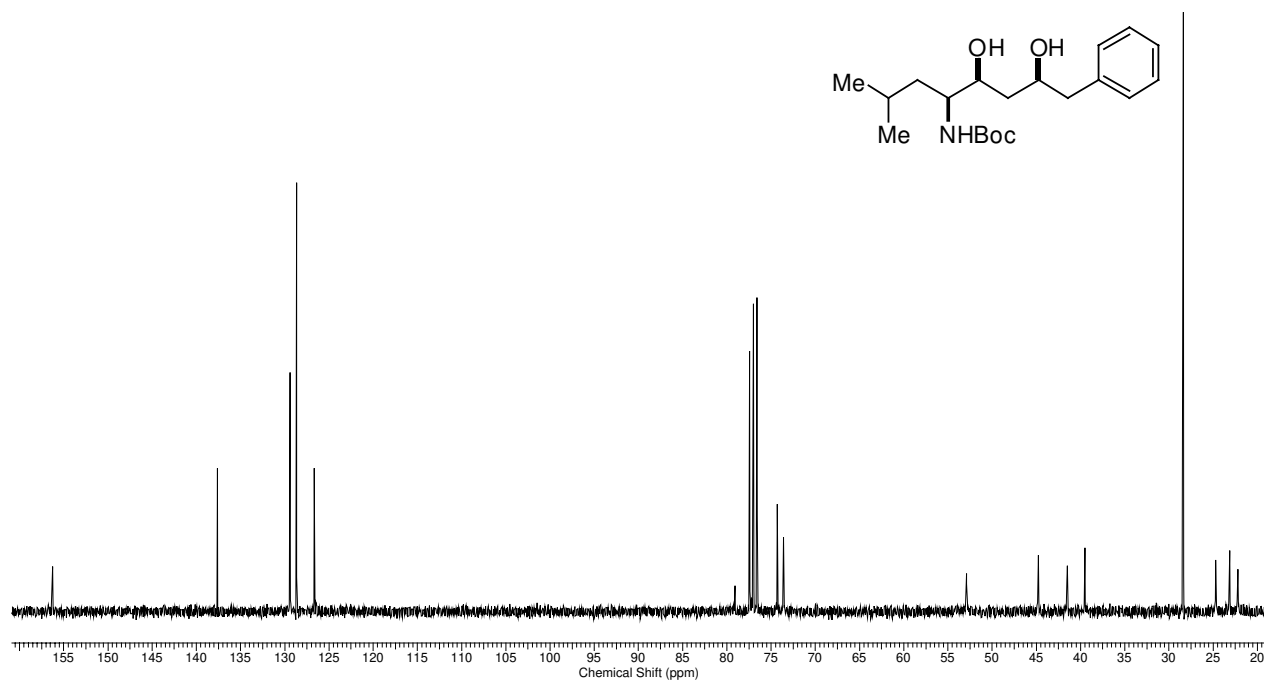
Anexo 123. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do (2S,3S,5S)-3,5-dihidróxi-1,6-difenilexanil-2-carbamato de *terc*-butila **110**.



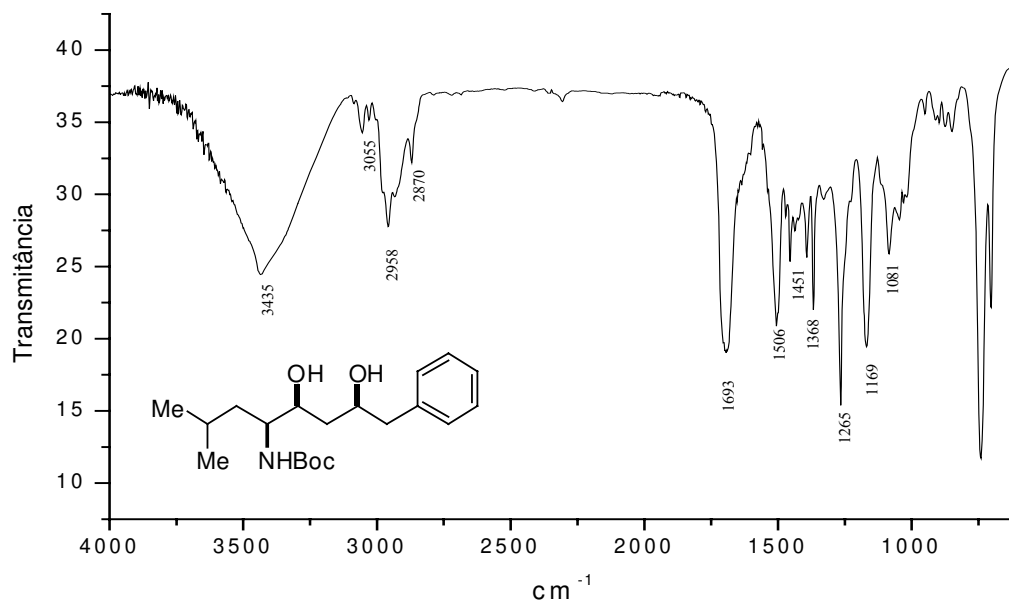
Anexo 124. Espectro de IV (filme) do (2S,3S,5S)-3,5-dihidróxi-1,6-difenilexanil-2-carbamato de *terc*-butila **110**.



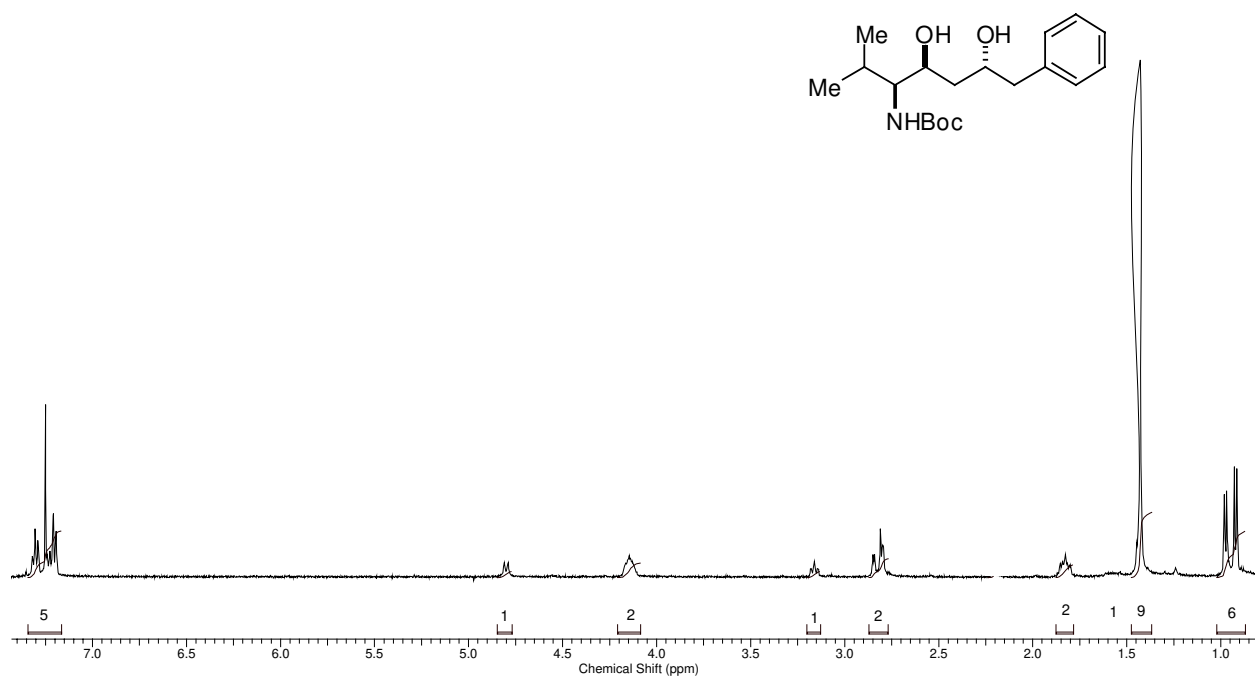
Anexo 125. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do (4*S*,5*S*,7*S*)-5,7-dihidróxi-2-metil-8-feniloctanil-4-carbamato de *tert*-butila **114**.



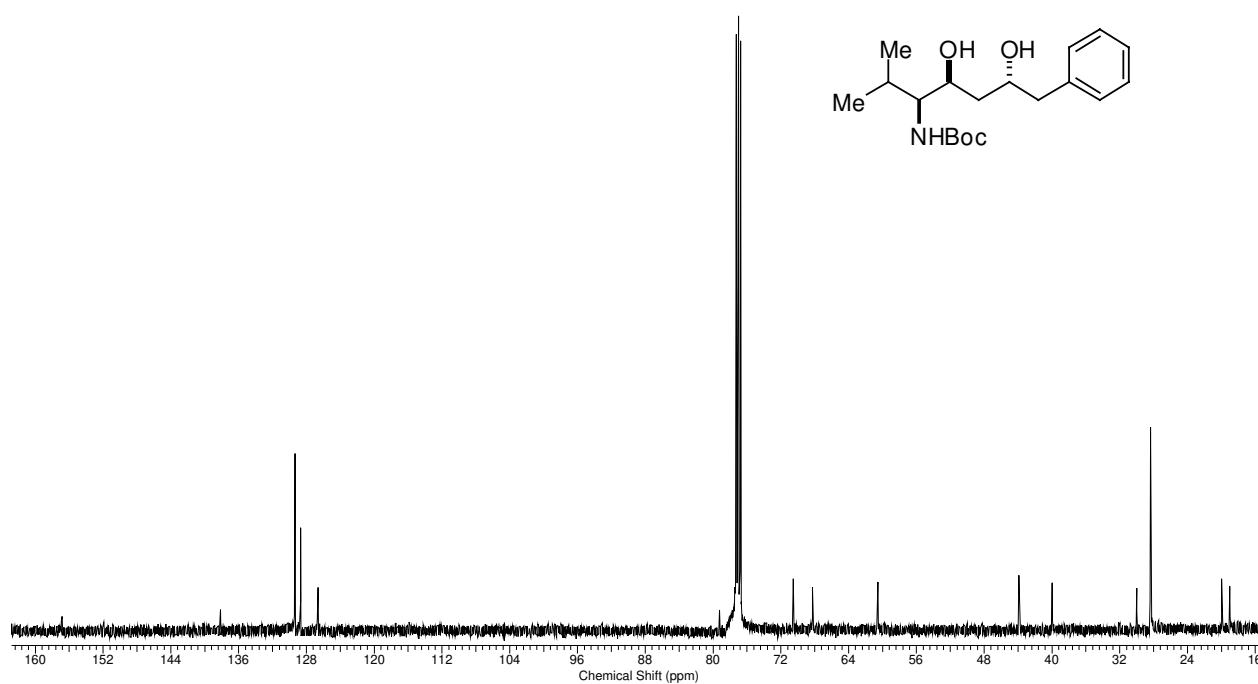
Anexo 126. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do (4*S*,5*S*,7*S*)-5,7-dihidróxi-2-metil-8-feniloctanil-4-carbamato de *tert*-butila **114**.



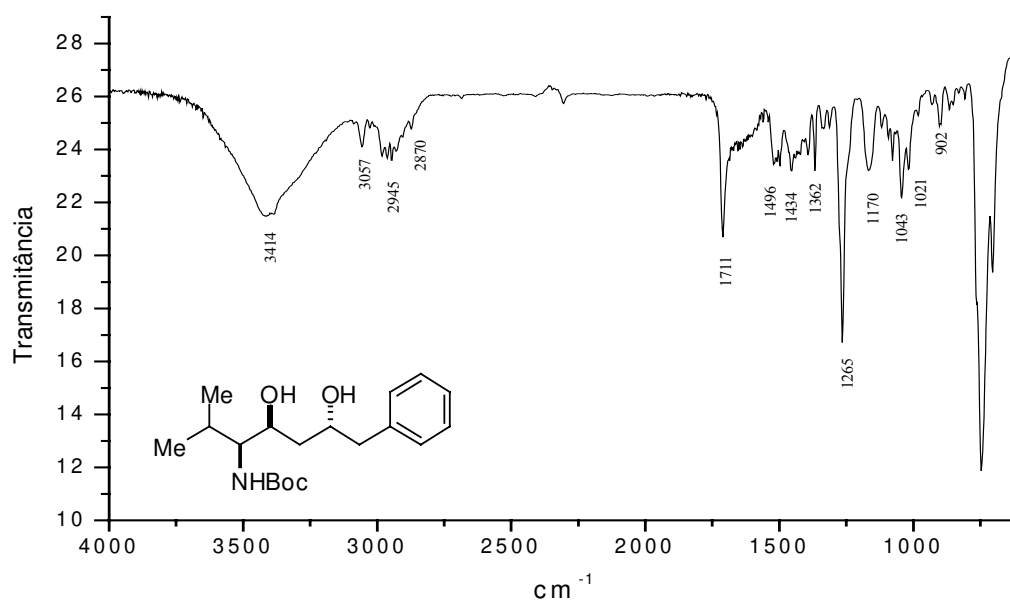
Anexo 127. Espectro de IV (filme) do (4*S*,5*S*,7*S*)-5,7-dihidroxi-2-metil-8-feniloctanil-4-carbamato de *tert*-butila **114**.



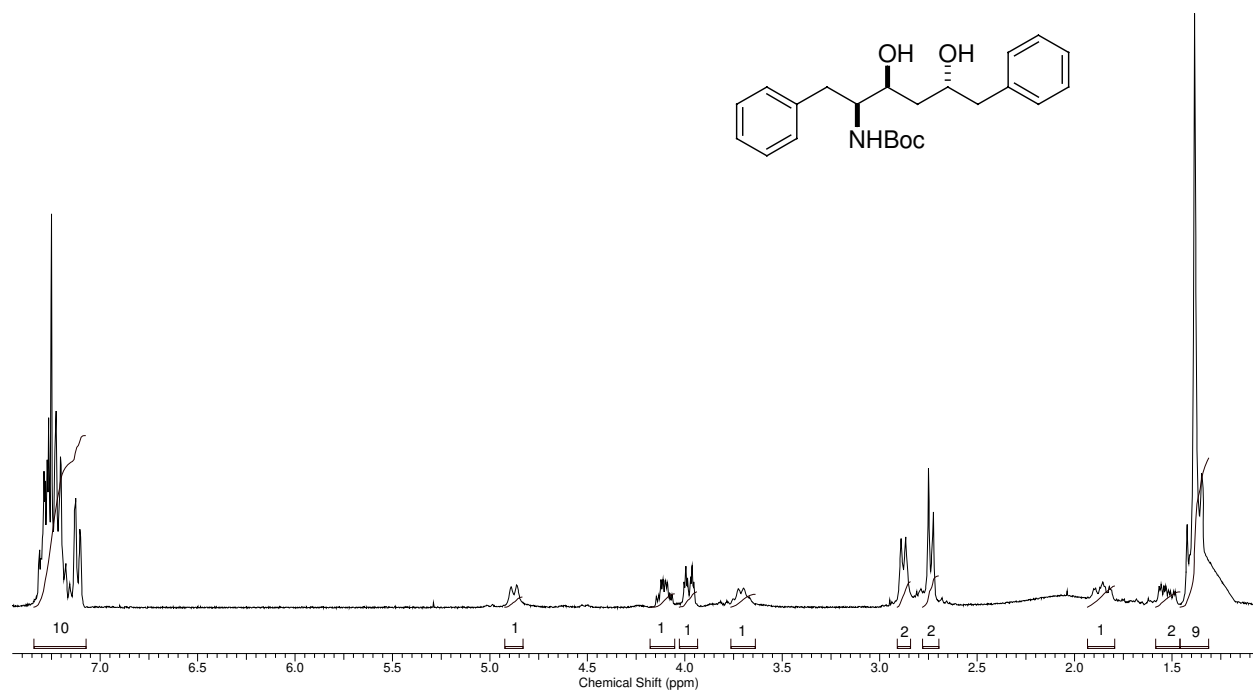
Anexo 128. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do (-)-(3*S*,4*S*,6*R*)-4,6-dihidroxi-2-metil-7-fenileptanil-3-carbamato de *tert*-butila **115**.



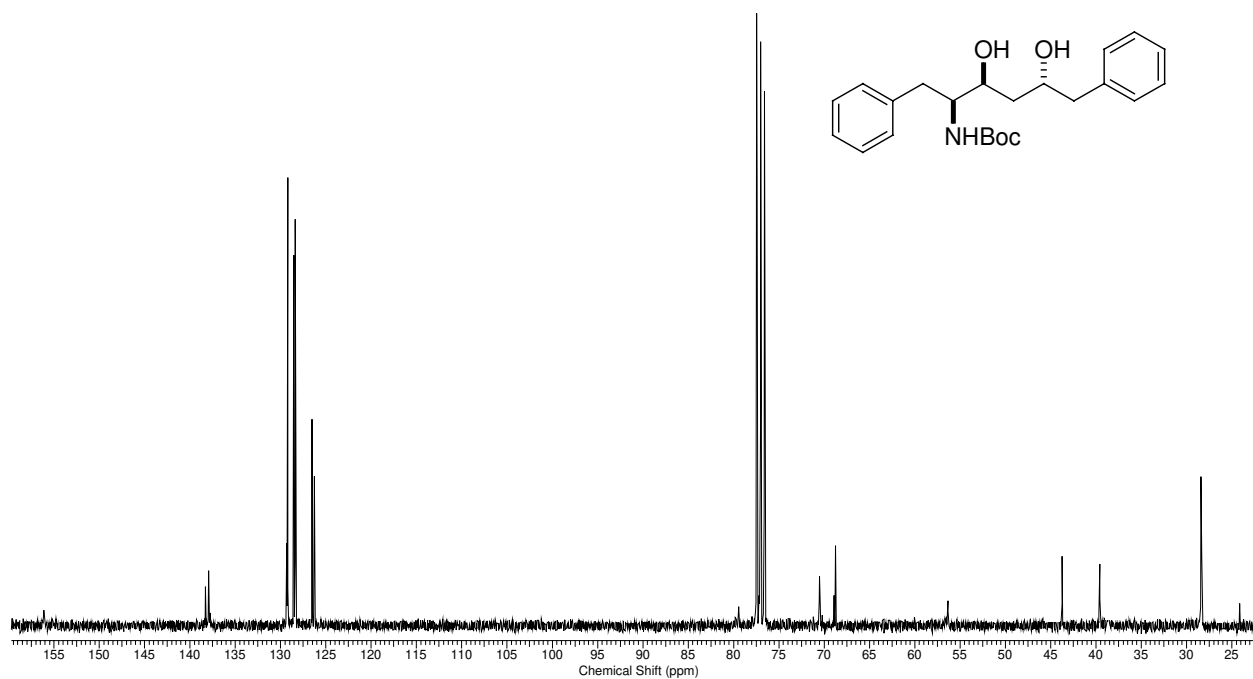
Anexo 129. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do (-)-(3*S*,4*S*,6*R*)-4,6-dihidróxi-2-metil-7-fenileptanil-3-carbamato de *terc*-butila **115**.



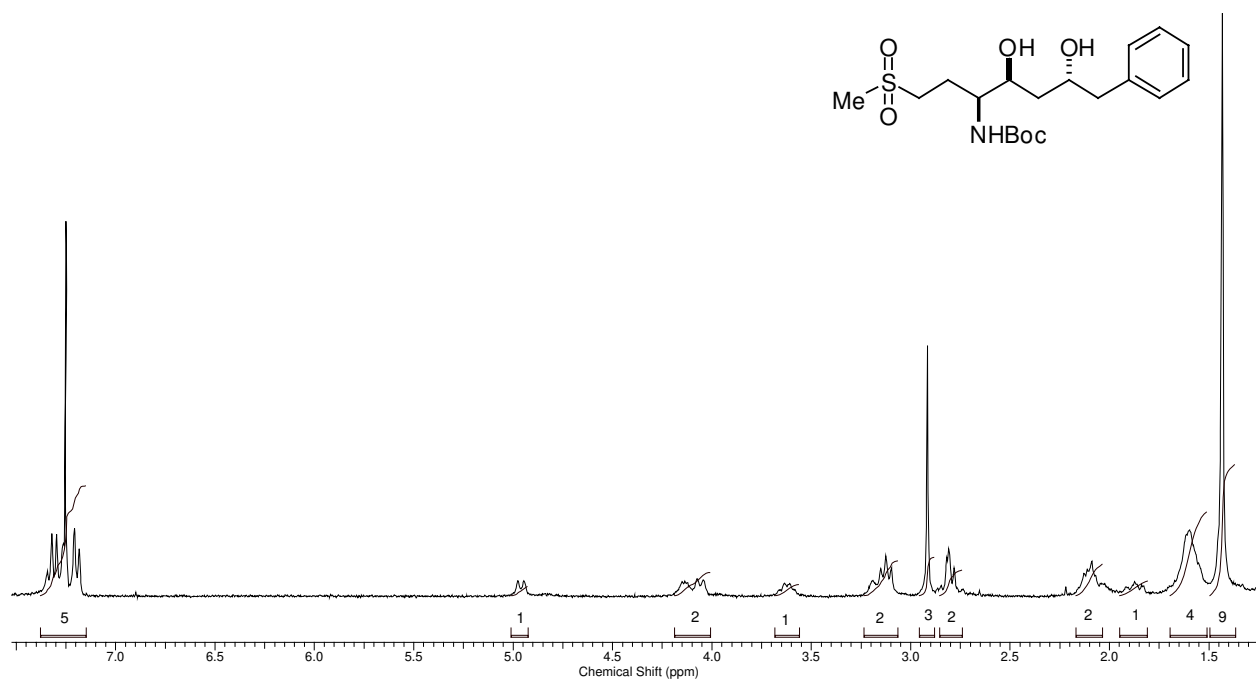
Anexo 130. Espectro de IV (filme) do (-)-(3*S*,4*S*,6*R*)-4,6-dihidróxi-2-metil-7-fenileptanil-3-carbamato de *terc*-butila **115**.



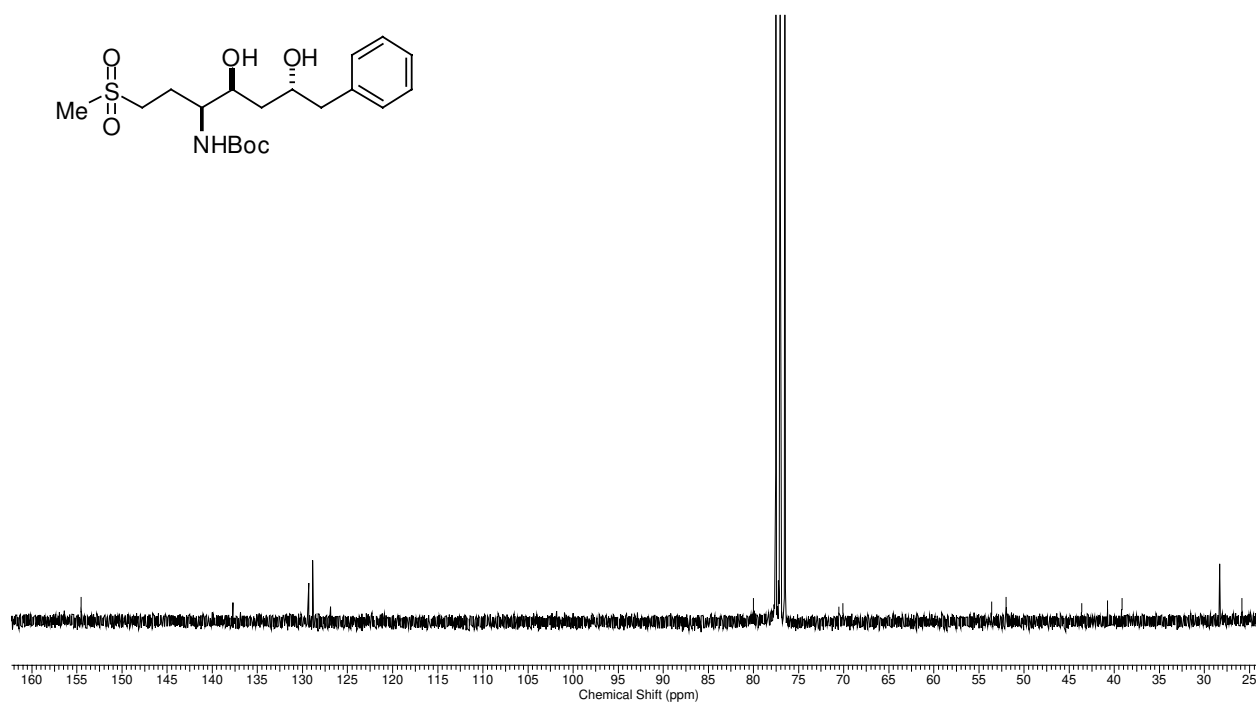
Anexo 131. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do (2*S*,3*S*,5*R*)-3,5-dihidróxi-1,6-difenilexanil-2-carbamato de *terc*-butila **111**.



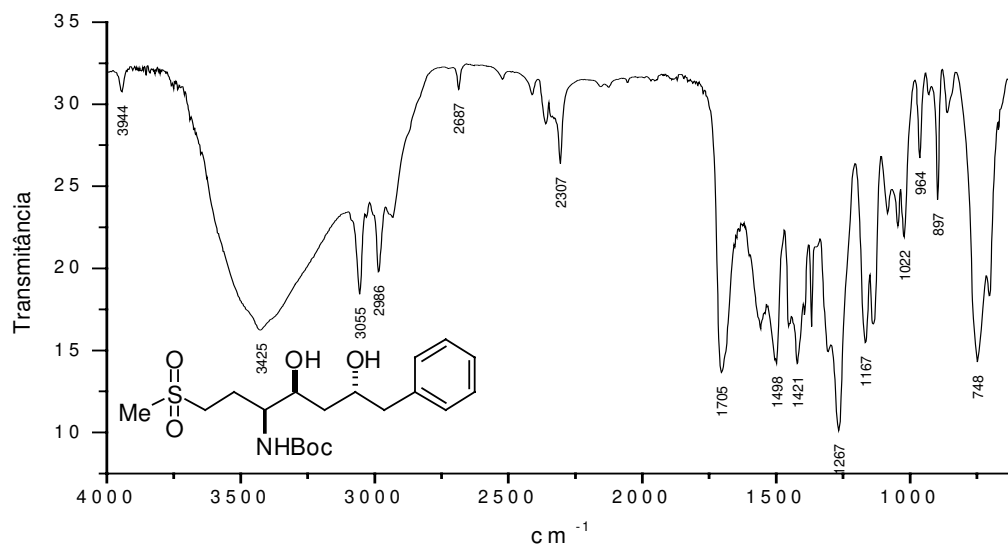
Anexo 132. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do (2*S*,3*S*,5*R*)-3,5-dihidróxi-1,6-difenilexanil-2-carbamato de *terc*-butila **111**.



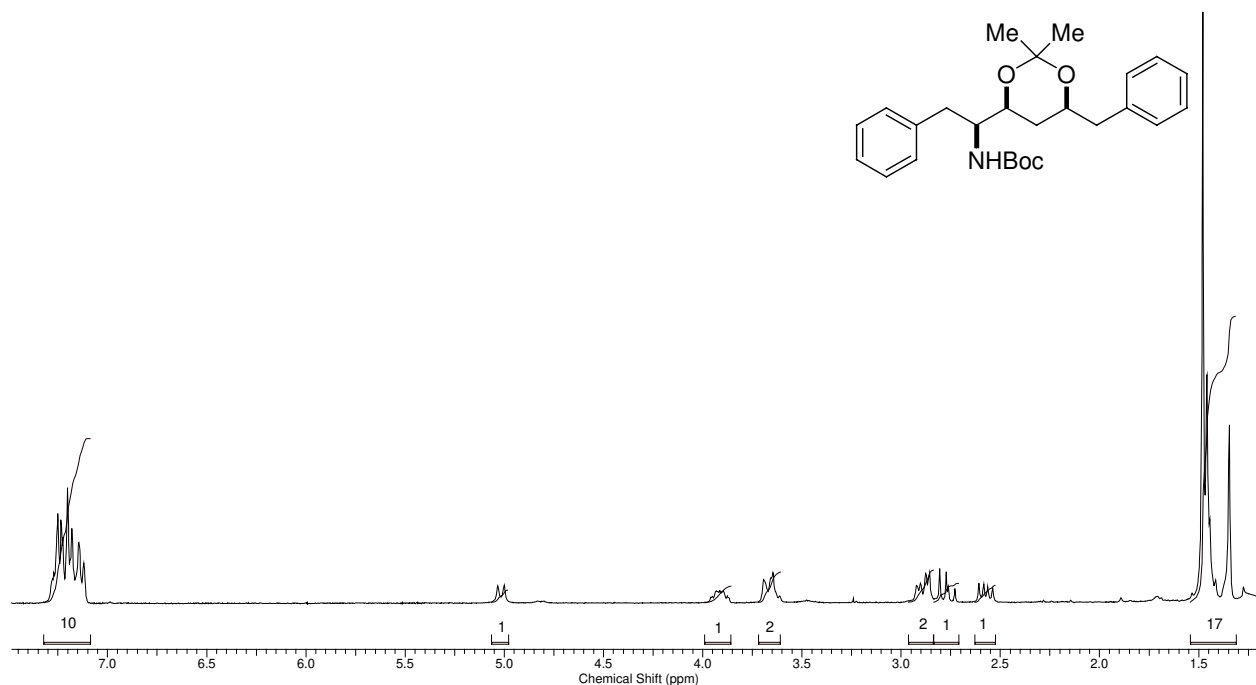
Anexo 133. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do (3*S*,4*S*,6*R*)-4,6-dihidróxi-1-metiltio-7-fenileptanil-3-carbamato de *tert*-butila **116**.



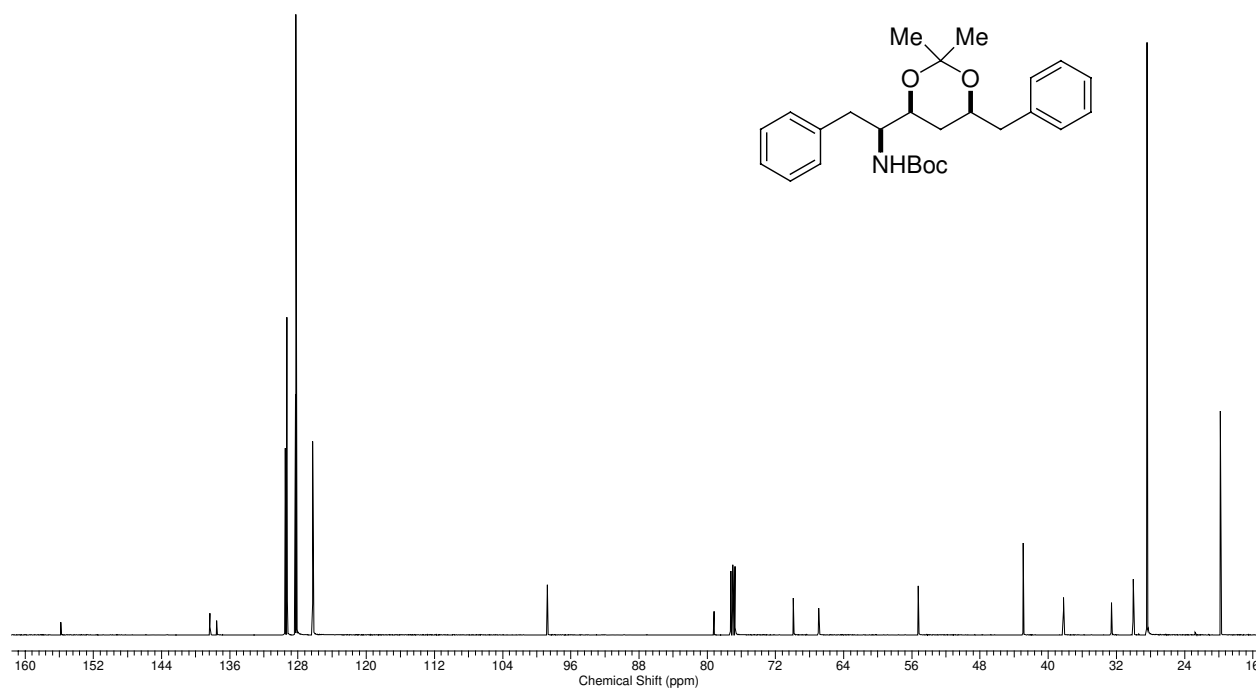
Anexo 134. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 62,9 MHz) do (3*S*,4*S*,6*R*)-4,6-dihidróxi-1-metiltio-7-fenileptanil-3-carbamato de *tert*-butila **116**.



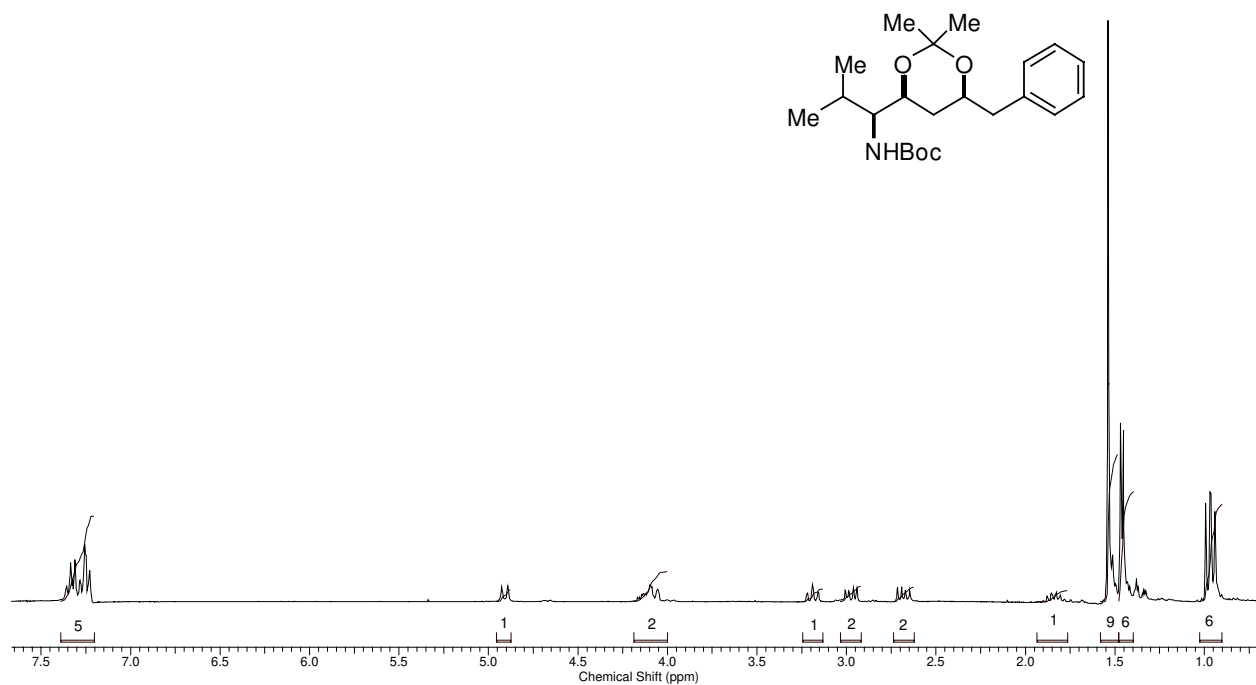
Anexo 135. Espectro de IV (filme) do (3*S*,4*S*,6*R*)-4,6-dihidroxi-1-metiltio-7-fenileptanil-3-carbamato de *terc*-butila **116**.



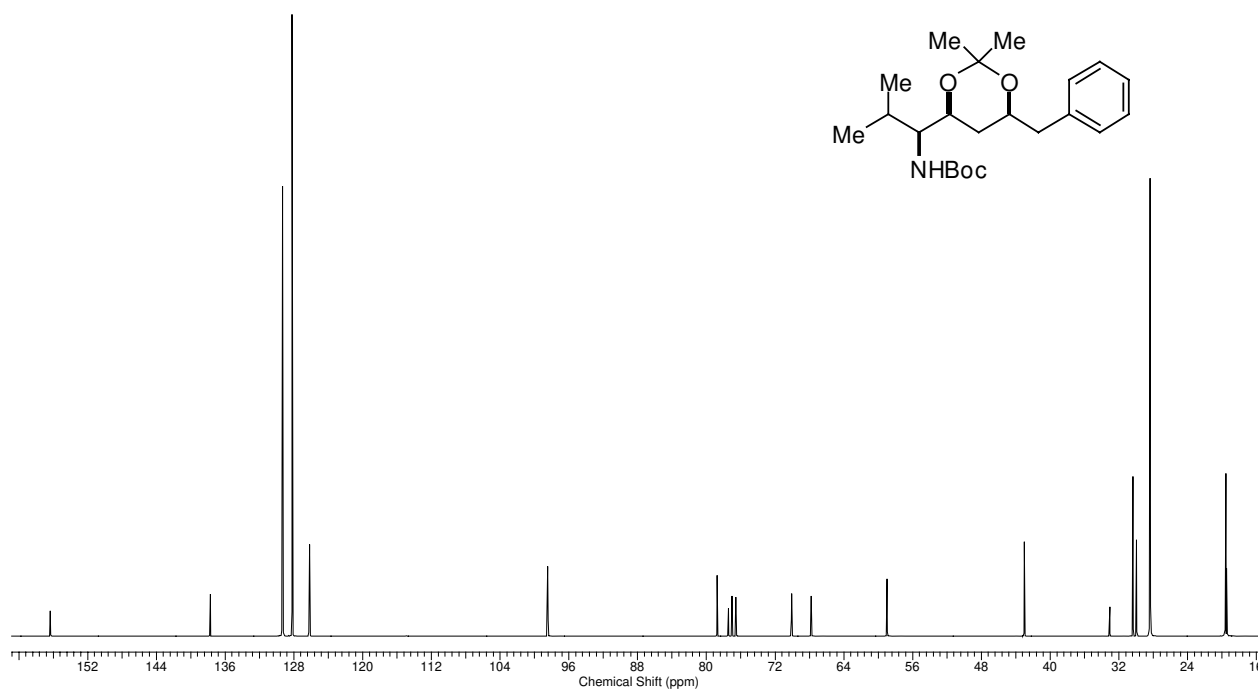
Anexo 136. Espectro de RMN de ¹H (CDCl_3 , 300 MHz) do (S)-1-[(4*S*,6*S*)-6-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]-feniletilcarbamato de *terc*-butila **118**.



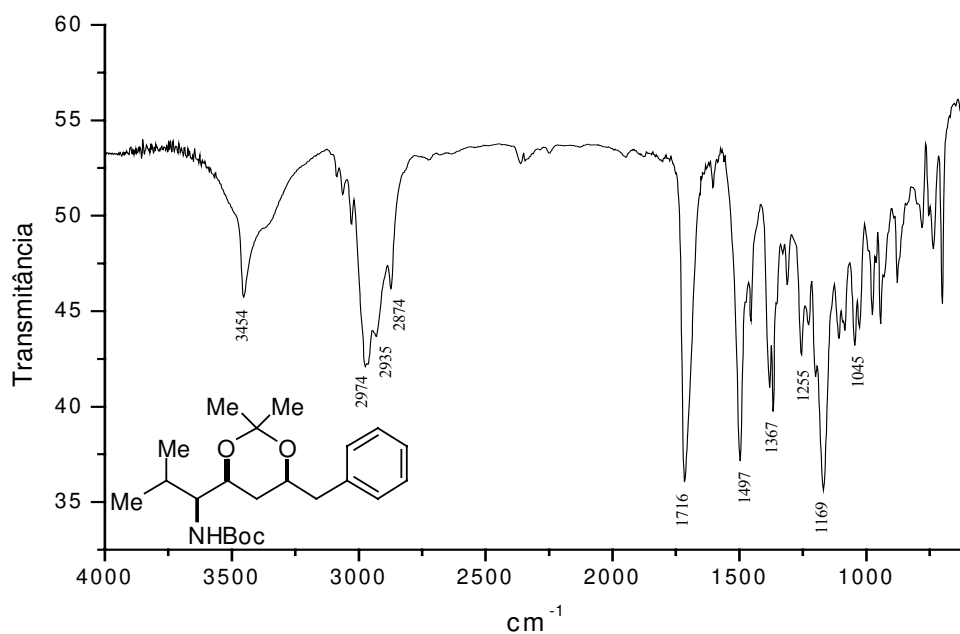
Anexo 137. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do (S)-1-[(4S,6S)-6-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]-feniletilcarbamato de *terc*-butila **118**.



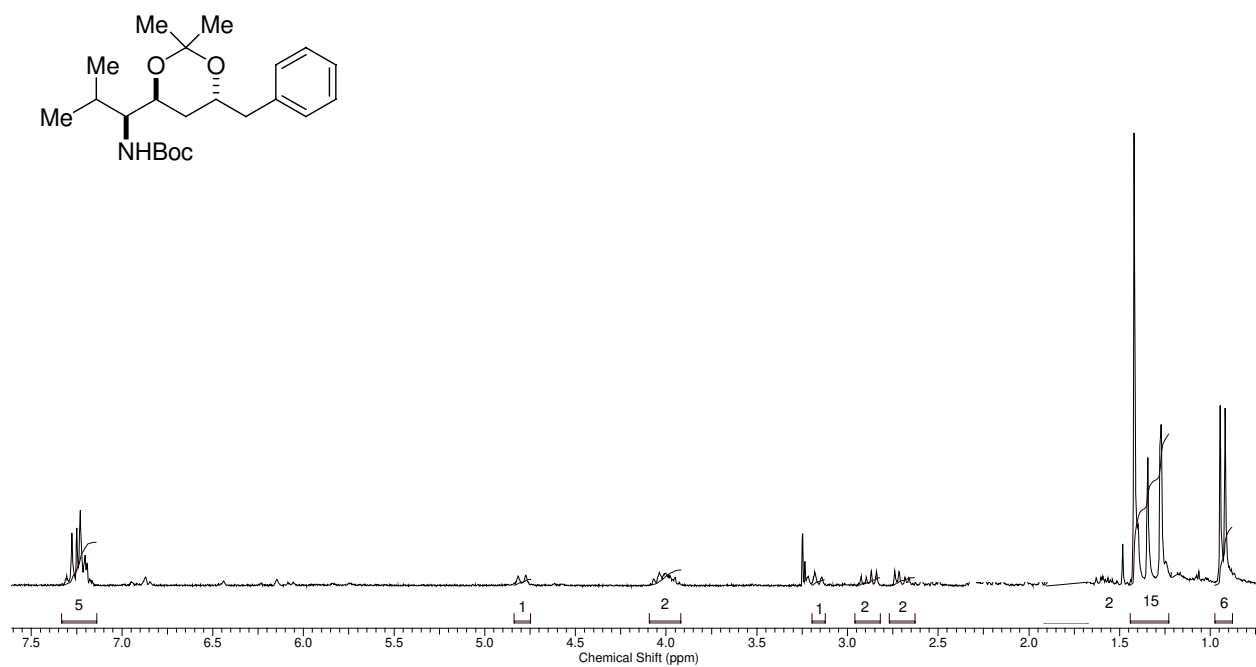
Anexo 138. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do (S)-1-[(4S,6S)-6-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]-metilpropilcarbamato de *terc*-butila **119**.



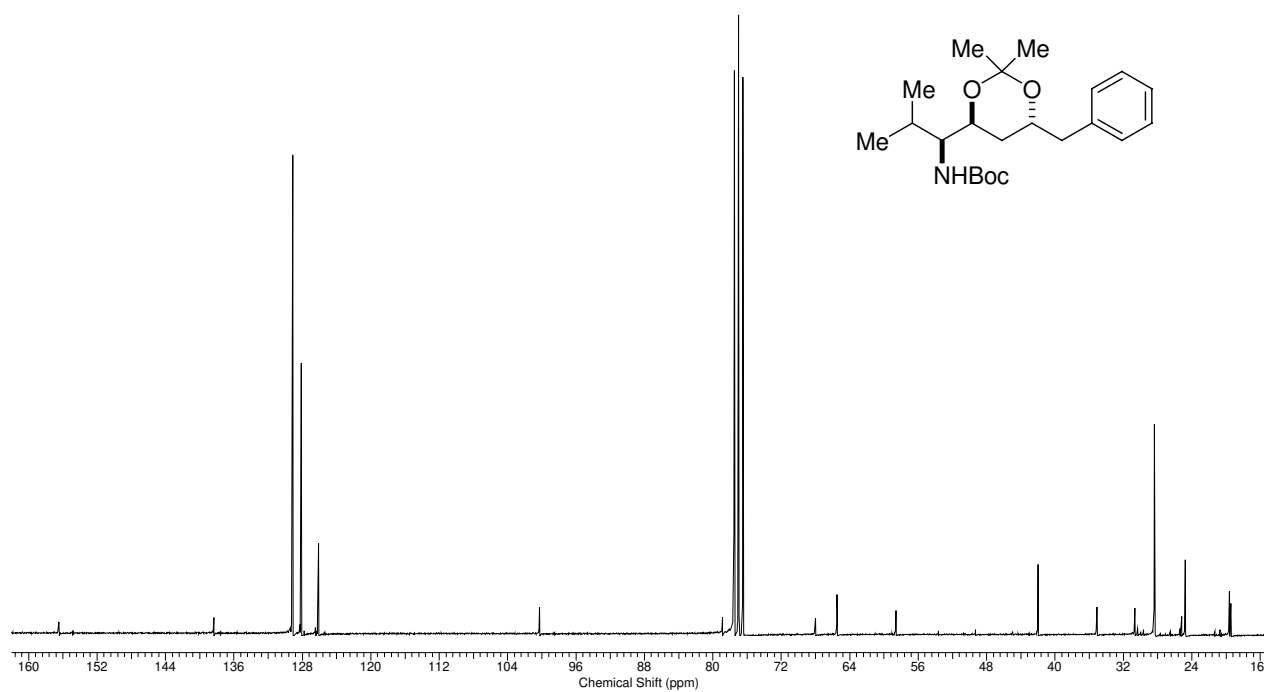
Anexo 139. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do (S)-1-[(4S,6S)-6-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]-metilpropilcarbamato de *terc*-butila **119**.



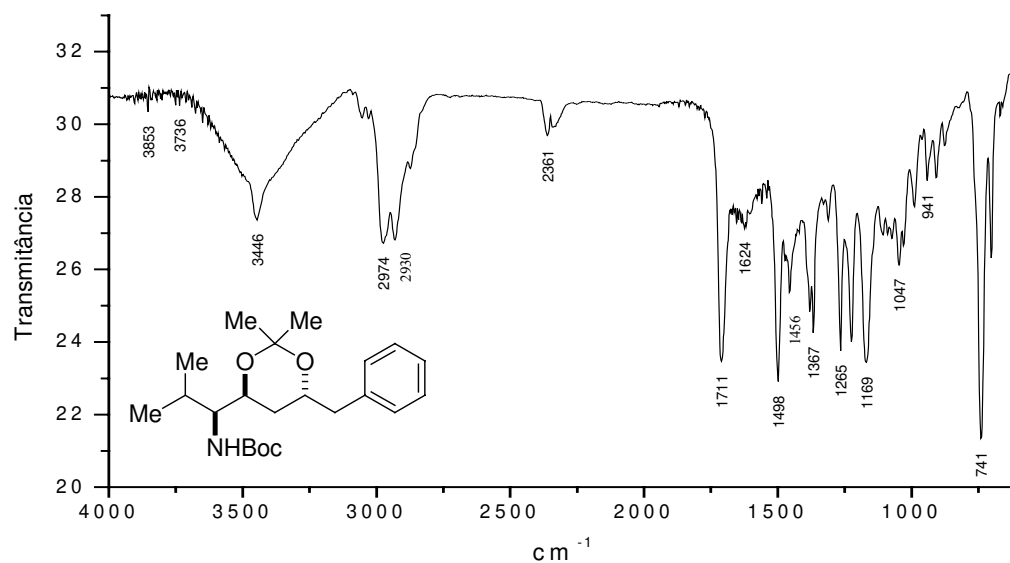
Anexo 140. Espectro de IV (filme) do (S)-1-[(4S,6S)-6-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]-metilpropilcarbamato de *terc*-butila **119**.



Anexo 141. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) do (*S*)-1-[(4*S*,6*R*)-6-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]-metilpropilcarbamato de *terc*-butila **120**.



Anexo 142. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 62,9 MHz) do (*S*)-1-[(4*S*,6*R*)-6-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]-metilpropilcarbamato de *terc*-butila **120**.



Anexo 143. Espectro de IV (filme) do (S)-1-[(4S,6R)-6-benzil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]-metilpropilcarbamato de *terc*-butila **120**.