Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química

Departamento de Química Orgânica

Síntese de 2-amino-3,5-dióis (1-desoxi-5-hidroxi-esfingolipídios)

Dissertação de Mestrado

Autora: Carla Cristina Perez

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

20 de fevereiro de 2008

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

P415s

Perez, Carla Cristina.
Síntese de 2-amino-3,5-dióis (1-desoxi-5-hidroxi-esfingolipídios / Carla Cristina Perez . -- Campinas, SP: [s.n], 2008.

Orientador: Luiz Carlos Dias.

Dissertação - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Aminodióis. 2. Esfingolipídios. 3. Alilsilanos. 4. Aliltricloroestananas. I. Dias,Luiz Carlos. II.Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Título em inglês: Synthesis of the 2-amino-3,5-diols (1-deoxy-5-hydroxysphingolipids)

Palavras-chaves em inglês: Aminodiols, Sphingolipids, Allylsilane, Allyltrichlorostannanes

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias (orientador), Paulo Roberto Ribeiro Costa (NPPN-UFRJ), Carlos Roque Duarte Correia (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 20/02/2008

"(...) Nossos conhecimentos fizeram-nos céticos; nossa inteligência, empedernidos e cruéis. Pensamos em demasia e sentimos bem pouco. Mais do que de máquinas, precisamos de humanidade. Mais do que de inteligência, precisamos de afeição e doçura. Sem essas virtudes, a vida será de violência e tudo será perdido."

(O último discurso, do filme O Grande Ditador)

Charles Chaplin

Dedico esse trabalho aos meus pais, Carlão e Olinda, com muito carinho.

Agradecimentos

"Cada pessoa que passa em nossa vida, passa sozinha, é porque cada pessoa é única e nenhuma substitui a outra! Cada pessoa que passa em nossa vida passa sozinha e não nos deixa só porque deixa um pouco de si e leva um pouquinho de nós. Essa é a mais bela responsabilidade da vida e a prova de que as pessoas não se encontram por acaso." (Charles Chaplin)

À Deus por me dar coragem e me fazer continuar nos momentos em que me faltavam forças.

Ao Prof. Luiz Carlos Dias pela oportunidade de trabalho em seu grupo de pesquisas, pela orientação, amizade e auxílio dispensados desde o primeiro dia em que estive em Campinas.

Agradeço especialmente aos meus pais Carlão e Olinda, por todo o apoio, dedicação e carinhos, mesmo com tantas caras feias, cansaços e ausências. Agradeço por confiarem e acreditarem que realmente valeria a pena realizar esse sonho.

Aos meus irmãos André e Juliana pelo apoio incondicional, incentivo em todos os momentos e pela amizade e companheirismo. À minha cunhada Daiane e minha afilhadinha linda Giovana, em que nos momentos de desespero e necessidade de alegria, eram quem me acolhia em sua casa.

Aos meus avós (Tite e Ventura), à minha vó Pina (*in memorian)* e aos meus tios e primos que de uma forma ou de outra me apoiaram e tornaram possível a realização desse trabalho.

Ao meu namorado, Marcelo (Pira) pelo amor, apoio, por compartilhar excitações e expectativas, mas também pelos momentos de espera, e principalmente por suportar a ausência, a falta de atenção e os carinhos interrompidos... Obrigada por fazer parte de minha vida...

Aos grandes amigos que conquistei aqui no lab: Fernanda, Marco, Vanda e Tatiana, que mostraram que amizade não é feita só de alegrias, mas de apoio, companheirismo e de verdades.

Agradeço ao lanchinho da tarde da Fer; Às suas ajudas, do Marco e do Anderson ao lerem meus primeiros manuscritos.

Principalmente a Tati pela ajuda com as frases...

À vandinha pelos abraços...

Ao novo companheiro Demuner, que veio a Campinas nos ensinar a valorizar as coisas simples e pelos bolinhos de chuva da Dona Rita.

Ao Sávio pelo companheirismo e bom humor.

À todos os colegas de laboratório (mesmo os que não estão mais aqui), Leila, Andréa, Dimas, Anderson, Carol, Airton, Gliseida, Valéria, Juliana e ao técnico Robson. Obrigada por toda ajuda...

Aos técnicos do IQ que sempre colaboraram com as análises realizadas e serviços prestados. Especialmente ao Sr. Fontana e ao Tiago por serem tão prestativos.

Aos companheiros e amigos dos outros laboratórios que de uma forma ou de outra me ajudaram e me incentivaram durante esses anos: Ilton, Léo, Marla, Marcelo e todos os outros cuja limitação de espaço me impede de citar os nomes.

Ao Prof. Dr. Alberto José Cavalheiro da Unesp (Araraquara), que me orientou na minha iniciação científica, e a quem devo grande parte do que aprendi.

Ao amigo Aristeu, por todos os "temporais" que passamos juntos durante a iniciação.

Às meninas de casa, Thalita e Natália pela excelente convivência, por me receberam de braços abertos, por todo apoio, respeito, ajuda e principalmente pela amizade.

Aos velhos amigos de faculdade (Lidi, Camila, Daniel, Duzinho, Susel e Wander) que mesmo alguns mais distantes, não perdemos o sentido da palavra amizade, e aprendemos uma nova palavra: saudades. Parte do que conquisto hoje, também é fruto de tudo o que aprendi com vocês.

À Fapesp e ao CNPq pelo apoio financeiro.

Curriculum vitae

Carla Cristina Perez

Endereço Acadêmico

Instituto de Química – Unicamp

Laboratório D-366

Caixa Postal 6154 – CEP 13083-790

email: cperez@iqm.unicamp.br

Formação Acadêmica

2006 – 2008 Instituto de Química – Unicamp

Mestrado em Química Orgânica

Projeto:

Síntese de 2-amino-3,5dióis (1-desoxi-5-hidroxi-esfingolipídios).

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

Agência Financiadora: FAPESP (Processo Nº 05/03338-6)

2001 – 2005 Instituto de Química – Unesp – Araraquara

Licenciatura em Química

Publicações em Periódicos

1. Dias, L. C.; Fattori, J.; Perez, C. C. “Addition of Allyltrichlorostannanes to Aldehydes: Application in the Synthesis of 4-*N*-Boc-amino-3-hydroxy ketones”, *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 557.

2. Santos, A. G.; Perez, C. C.; Tininis, A. G.; Bolzani, V. S.; Cavalheiro, A. J. “Clerodane Diterpenes from Leaves of *Casearia sylvestris* SWARTZ” *Química Nova*, **2007**, *30*, 1100.

3. Assonuma, M. M.; Tininis, A. G.; Perez, C. C.; SILVA, M. R.; Favoreto, R.; Cavalheiro, A. J. “Composição e variabilidade química de óleo essencial de

indivíduos de *Casearia sylvestris"*. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, **2006**, *8*, 132.

Resumos em Congressos

1. Perez, C. C.; Ferreira, M. A. B.; Dias, L. C. "Síntese e determinação da estereoquímica relativa de álcoois homoalílicos quirais". *Caderno de resumos 30ª Reunião anual da Sociedade Brasileira de Química* **2007**,102. Águas de Lindóia, SP, Brasil.

2. Perez, C. C.; Dias, L. C. "An Efficient Synthesis of Sphingolipid Derivatives". *Book of abstract 12th Brazilian Meeting on Organic synthesis* **2007**, ps106. Itapema, SC, Brasil.

3. Perez, C. C.; Tininis, A. G.; Santos, A. G.; Cavalheiro, A. J. "Otimização da separação de casearinas por CLAE preparativa, através de planejamento fatorial e superfície de resposta". *Caderno de resumos 29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química* **2006**, 267. Águas de Lindóia, SP, Brasil.

4. Tininis, A. G.; Perez, C. C.; Assonuma, M. M.; Bandeira, K.; Santos, A. G.; Cavalheiro, A. J. "Development and chememetrics optimization of an HPLC-DAD method designed for casearin analysis". *Book of abstract 29th International Symposium on High Performance liquid Phase Separations and Related Techniques*, **2005**, 383. Stockholm, Suécia.

5. Ferreira, P. M.; Ramos, S. O.; Costa, P. M.; Santos, A. G.; Perez, C. C.; Tininis, A. G.; Cavalheiro, A. J.; Moraes, M. O.; Costa-Lotufo, L.; Pessoa C. In vitro Cytotoxic Activity Casearins from *Casearia sylvestris*. *Book of abstract 5 th International Congress of Pharmaceutical Sciences (Cifarp)*, **2005**, 41. Ribeirão Preto, SP, Brasil.

6. Cavalheiro, A. J.; Santos, A. G.; Souza, R. M. X.; Bandeira, K.; Perez, C. C.; Bedim, D. U. "Estudos fitoquímicos e atividades biológicas em *Casearia sylvestris*". *Cdrom V Simpósio e V Reunião de Avaliação do Programa BIOTA/FAPESP*, **2005**.

Resumo

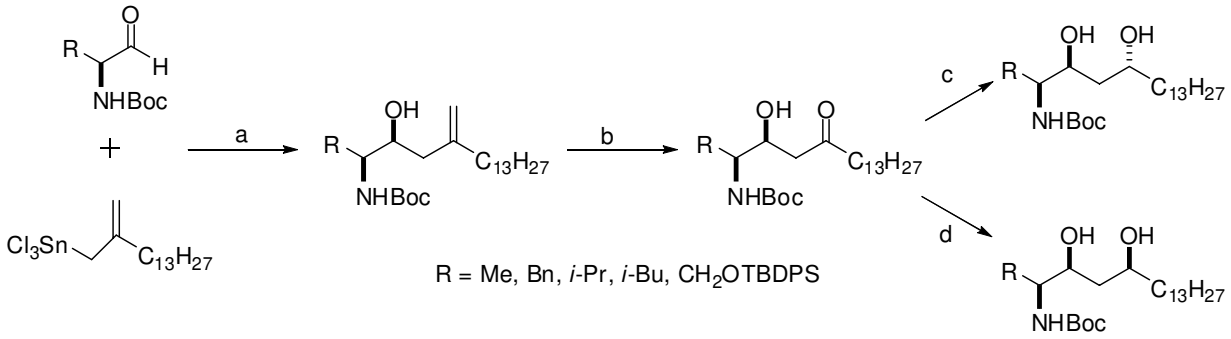
Neste trabalho descrevemos a reação diastereosseletiva entre aldeídos quirais *N*-Boc-α-aminoaldeídos e uma aliltricloroestanana aquiral fornecendo 1,2-*syn N*-Boc-aminoálcoois em altas diastereosseletividades.

A estereoquímica relativa 1,2-*syn* dos produtos de adição foi determinada após conversão dos álcoois homoalílicos nas correspondentes *N*-Boc-oxazolidinonas seguido pela análise das constantes de acoplamento no espectro de RMN de ^{1}H.

O tratamento dos álcoois homoalílicos com quantidade catalítica de OsO_4 na presença de $NaIO_4$ forneceu as correspondentes 4-*N*-Boc-amino-3-hidroxicetonas.

É importante ressaltar que não havia metodologias na literatura descrevendo a obtenção de 4-*N*-Boc-amino-3-hidroxicetonas, sendo este um método eficiente para obtenção dessa classe de compostos.

A redução diastereosseletiva das 4-*N*-Boc-amino-3,5-hidroxicetonas forneceu os aminodióis 1,3-*syn* e 1,3-*anti*, respectivamente.



a. CH_2Cl_2, -78 ºC, 2h, Et_3N
b. OsO_4, H_2O:Et_2O, $NaIO_4$, t.a.
c. $Me_4NHB(OAc)_3$, CSA, CH_3CN, CH_3CO_2H, -20 ºC, 18h
d. $Zn(BH_4)_2$, CH_2Cl_2, -20 ºC, 48 h

A estereoquímica relativa 1,3 foi determinada após a conversão dos aminodióis nos correspondentes isopropilideno acetais e posterior análise de RMN de ^{13}C.

Abstract

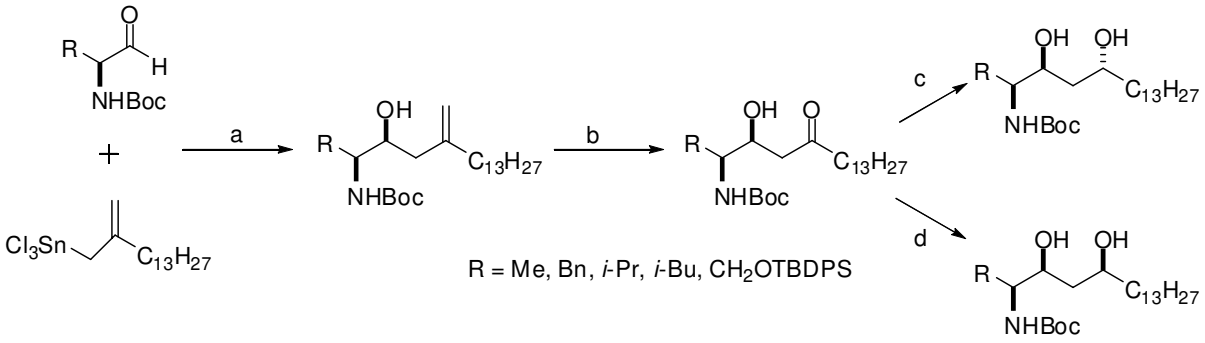
We wish to describe here the diastereoselective reaction between chiral *N*-Boc-α-amino aldehydes and achiral allyltrichlorostannanes leading to 1,2-*syn*-*N*-Boc-α-amino alcohols in high diastereoselectivies.

The 1,2-*syn* relative stereochemistry was determined after conversion of homoallylic alcohols to the corresponding *N*-Boc-oxazolidinones followed by analyses of the coupling constants in the ^{1}H NMR spectra.

Treatment of the homoallylic alcohols with catalytic amounts of OsO_4 in the presence of $NaIO_4$ provided the corresponding 4-*N*-Boc-amino-3-hydroxy ketones.

It is very important to point out that, to the best of our knowledge, there was no useful and general approach to 4-*N*-Boc-amino-3-hydroxy ketones described in the literarure and this methodology stands as the most efficient approach to this class of compounds.

Diastereoselective reduction of the 4-*N*-Boc-amino-3-hydroxy ketones provided the 1,3-*syn* and 1,3-*anti* aminodiols, respectively.



a. CH_2Cl_2, -78 ºC, 2h, Et_3N
b. OsO_4, H_2O:Et_2O, $NaIO_4$, r.t.
c. $Me_4NHB(OAc)_3$, CSA, CH_3CN, CH_3CO_2H, -20 ºC, 18h
d. $Zn(BH_4)_2$, CH_2Cl_2, -20 ºC, 48 h

The 1,3 relative stereochemistry was determined after ^{13}C-NMR analyses of the corresponding isopropylidene acetals.

Sumário

Lista de abreviaturas…….....xix
Lista de Tabelas.....xxi
Lista de Figuras.....xxiii
Lista de Esquemas…….....xxv
1. Introdução 1
1.1. Esfingolipídios: estrutura, metabolismo e função biológica 1
1.2. Sínteses das bases esfingóides contendo o grupo 2-amino-1,3-diol e 2-amino-1,3,4-triol 6
1.3. Sínteses das bases esfingóides contendo o grupo 2-amino-3,5-diol.....10
2. Objetivos 15
2.1. Trabalhos anteriores desenvolvidos por nosso grupo de pesquisa.....17
3. Resultados e discussão.....25
3.1 Preparação dos (*S*)-α-aminoaldeídos 25
3.2. Preparação do alilsilano **61** 30
3.3. Reações de adição do alilsilano **61** aos aldeídos quirais (*S*)-**60** 33
3.4. Determinação da estereoquímica relativa 1,2 42
3.5. Preparação das 3-hidroxi-4-*N*-Boc-aminocetonas.....46
3.6. Redução 1,3-*syn* das 3-hidroxi-4-*N*-Boc-aminocetonas 48
3.7. Redução 1,3-*anti* das 3-hidroxi-4-*N*-Boc-aminocetonas.....51
3.8. Determinação da estereoquímica relativa 1,3 53
4. Conclusões e perspectivas.....56
5. Experimental 57
5.1. Reagentes e solventes utilizados 57
5.2. Métodos utilizados na identificação e purificação dos produtos 57
5.2.1. Métodos cromatográficos 57
5.2.2. Métodos espectrométricos 58
5.3. Procedimentos Experimentais.....59
6.Espectros.....92

Lista de Abreviaturas

AcOEt: acetato de etila

$(Boc)_2O$: di-*terc*-butil-di-carbonato

Bu_4NF: Fluoreto de tetrabutilamônio

Bu_4NI: Iodeto de tetrabutilamônio

CSA: ácido (±)-10-canforsulfônico

DBU: 1,8-diazabiciclo[5,4,0]non-5-eno

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

DMAP: *N,N*-4-dimetilaminopiridina

DMF: *N,N*-dimetilformamida

DMS: dimetilsulfeto

DMSO: dimetilsulfóxido

ds: diastereosseletividade

E: *entengegen* – descritor de estereoquímica para alcenos

EtOH: álcool etílico

Hex: hexano

HRMS: Espectro de massas de alta resolução

i-PrOH: álcool *i*-propílico

IV: infra-vermelho

LDA: amideto de di-*i*-propilalumínio

MeOH: álcool metílico

Re: descritor para faces heterotópicas

RMN: Ressonância magnética nuclear

Si: descritor para faces heterotópicas

TBDPSCl: cloreto de *terc*-butil-di-fenil-silila

TfN_3: azida triflato

THF: tetrahidrofurano

TLC: cromatografia em camada delgada

Z: *zusammen* – descritor de estereoquímica para alcenos

Lista de Tabelas

Tabela 1. Comparação de dados de rotação ótica observados com dados da literatura.....30

Tabela 2. Rendimentos e diastereosseletividades para os produtos de adição mostrados no esquema 31.....37

Tabela 3. Otimização dos ângulos diedros ϕ e ^{3}J para oxazolidinonas……...45

Tabela 4. Rendimentos e diastereosseletividades para os produtos de redução mostrados no esquema 40.....51

Tabela 5. Rendimentos e diastereosseletividades da redução das β-hidroxicetonas mostradas no esquema 41.....53

Lista de Figuras

Figura 1: Estrutura de esfingolipídios. 2
Figura 2: Biossíntese e caminho metabólico dos esfingolipídios 4
Figura 3: Aminodióis naturais e derivados (1-desoxi-5-hidroxi-esfingolipídios) 6
Figura 4: D-*ribo*-fitoesfingosina (**4**) e seus isômeros 9
Figura 5: Pirrolidinodióis derivados dos 1-desoxi-5-hidroxi-esfingolipídios **9** e **10** 13
Figura 6: Análise Retrossintética 16
Figura 7: 1-desoxi-5-hidroxi-esfingolipídios **9** e **10** e seus derivados 2-amino-3,5-dióis **86** e **87**. 23
Figura 8: 1-desoxi-5-hidroxi-esfingolipidios **9** e **10**, e seus derivados **56** e **57**. 25
Figura 9: Hiperconjugação entre o orbital ligante $\sigma_{C\text{-}Si}$ e o orbital vazio"p". 31
Figura 10: Espectro de RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) do alilsilano **61**. 35
Figura 11: Espectro de RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) da aliltricloroestanana **123**. 36
Figura 12: Modelo de adição à carbonila Felkin-Ahn. 38
Figura 13: Proposta de Ahn para efeito polar 39
Figura 14: Modelo de Cram-quelado 39
Figura 15: Modelo de estado de transição 40
Figura 16: Competição entre dois confôrmeros com possibilidade de ligação de hidrogênio intramolecular 41
Figura 17: Estabilização hiperconjugativa vicinal e sobreposição entre os pares de elétrons livres com o orbital antiligante $\sigma^*_{C\text{-}Me}$ 55

Lista de Esquemas

Esquema 1: Síntese da azidoesfingosina **16** e da D-*eritro*-esfingosina **3**. 7
Esquema 2: Síntese de isômeros da D-*ribo*-fitoesfingosina **4**. 8
Esquema 3: Síntese do safingol **6**. 10
Esquema 4. Síntese estereosseletiva de **10**. 12
Esquema 5: Síntese estereosseletiva de **9**. 12
Esquema 6: Síntese enantiosseletiva de **40**. 13
Esquema 7: Síntese enantiosseletiva do composto **45**. 14
Esquema 8: Formação dos dihidropirróis **51** e **52**. 14
Esquema 9: Preparação dos pirrolidinodióis **34**, **35** e **36**. 15
Esquema 10. Reação entre o alilsilano quiral **63** e o aldeído aquiral **62**. 17
Esquema 11. Reação entre o alilsilano quiral **63** e os aldeído quirais (*R*)-**66** e (*S*)-**69**. ...18
Esquema 12. Reação entre o alilsilano aquiral e o aldeído quiral. 19
Esquema 13: Reação entre o alilsilano quiral (*R*)-**63** e *N*-Boc-α-aminoaldeídos 20
Esquema 14. Adição de aliltricloroestanana a (*R*)-*N*-Boc-α-amino aldeídos.....20
Esquema 15. Adição do alilsilano **63** aos (*S*)-*N*-Boc-α-amino aldeídos. 21
Esquema 16. Formação das aliltricloroestananas a partir dos respectivos alilsilanos. 22
Esquema 17: Adição da alilestanana **85** aos aldeídos (*S*)-**60**, e posterior obtenção das β-hidroxicetonas **89**. 23
Esquema 18: Obtenção dos aminodióis 1,3-*anti* **86** e 1,3-*syn* **87**. 24
Esquema 19: Obtenção da β-hidroxicetona **58**. 24
Esquema 20: Complexação entre ácido de Lewis e o Nitrogênio. 25
Esquema 21: Preparação dos α-aminoaldeídos (*S*)-**60a**, (*S*)-**60** e (*S*)-**60c**.....26
Esquema 22: Preparação dos α-aminoaldeídos (*S*)-**60d**, (*S*)-**60e**. 27
Esquema 23: Preparação do α-aminoaldeído (*S*)-**60f**. 28
Esquema 24. Preparação do α-aminoaldeído (*S*)-**60g**. 28
Esquema 25: Preparação do Éster de Mosher.....29
Esquema 26. Preparação do alilsilano **61**. 32
Esquema 27: Reação de protodessililação de **61**. 32

Esquema 28: Complexo de $CeCl_3$ com um reagente de Grignard. 32
Esquema 29: Obtenção da aliltricloroestanana **123**. 33
Esquema 30: Obtenção dos produtos de condensação. 34
Esquema 31: Reações de adição entre alilestanana **123** e α-aminoaldeídos (*S*)-**60**. 37
Esquema 32: Obtenção da sulfona **89**. 38
Esquema 33: Obtenção da oxazolidinona **126** 42
Esquema 34: Obtenção das oxazolidinonas **127** e **128**. 43
Esquema 35. Tentativa de obtenção das β-hidroxicetonas. 46
Esquema 36: Obtenção das β-hidroxicetonas **58**. 48
Esquema 37. Tentativa de preparação dos aminodióis 1,3-*syn*. 49
Esquema 38: Metodologias utilizadas na preparação dos aminodióis 1,3-*syn*. 49
Esquema 39: Preparação de borohidreto de zinco. 50
Esquema 40. Obtenção dos dióis 1,3-*syn*. 50
Esquema 41: Obtenção dos dióis 1,3-*anti* 52
Esquema 42. Obtenção dos acetonídeos **132** e **133**. 54
Esquema 43: Preferências conformacionais para os compostos **132** e **133**, bem como seus dados espectroscópicos. 54

1. Introdução

1.1. Esfingolipídios: estrutura, metabolismo e função biológica

Esfingolipídios pertencem a uma classe de substâncias formadas principalmente por uma cadeia carbônica chamada base esfingóide e os esfingolipídios mais simples, possuem um grupo amino e uma cabeça polar (Figura 1). Os esfingolipídios mais complexos apresentam no lugar do grupo amino, uma ligação amida a um ácido graxo (**1** e **2**). Estes compostos variam quanto ao comprimento da cadeia na base esfingóide, o grau de insaturação e a presença ou não de um grupo hidroxila no átomo de C1.[1,2]

Encontram-se irregularmente distribuídos na membrana celular e mudanças locais ou globais na assimetria dos lipídios na membrana podem induzir a uma variedade de respostas celulares, incluindo apoptose e coagulação sanguínea.[2]

Atualmente, é bem conhecido que muitas espécies de lipídios presentes em membranas celulares não podem ser vistas meramente como componentes com a única função de sustentar a integridade da estrutura celular, mas constituem uma classe de moléculas que exercem importante papel na regulação celular.[3] Esfingolipídios em particular, são importantes na manutenção da estrutura das membranas, comunicação celular, interação entre células e matriz extracelular, modulação dos receptores dos fatores de crescimento e podem atuar como segundos mensageiros nas vias de sinalização, mediando o crescimento celular, diferenciação e apoptose celular.[1-3]

---

[1] (a) Minami, L.; Meirelles, P. G.; Hirooka, E. Y.; Ono, E. Y. S. *Seimina: Ciências Agrárias* **2004**, *25(3)*, 207. (b) Ferrante, M. C.; Meli, R.; Raso, G. M.; Espósito, E.; Severino, L.; Di Carlo, G.; Lucisano, A. *Toxicol. Lett*. **2002**, *129*, 181. (c) Merril, A. H., Jr; Schemelz, E. M.; Dillehayd, D. L.; Spiegel, S.; Shayman, J. A.; Schoroeder, J. J.; Riley, R. T.; Voss, K. A., Wang, E. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1997**, *142*, 208. (d) Turner, P. C.; Nikiema, P.; Wild, C. P. *Mutat. Res.* **1999**, *443*, 81.

[2] (a) Kihara, A.; Mitsutake, S.; Mizutani, Y.; Igarashi, Y. *Prog. Lipid Res.* **2007**, *46*, 126. (b) Merrill, A. H., Jr.; Sandhoff, K. Sphingolipids: Metabolism and Cell Signaling. In *Biochemistry of Lipids, Lipoprotein, and Membranes*; Vance, D. E.; Vance, J. E., Eds.; Elsevier: New York, **2002**, 373. (c) Menaldino, D. S.; Bushnev, A.; Sun, A.; Liotta, D. C.; Symolon, H.; Desai, K.; Dillehay, D. L.; Peng, Q.; Wang, E.; Allegood, J.; Trotman-Pruett, S.; Cameron Sullards, M.; Merril, A. H. *Pharmacol. Res.* **2003**, 373. (d) Wiseman, J. M.; McDonald, F. E.; Liotta, D. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3155. (e) Dougherty, A. N.; McDonald, F. E.; Liotta, D. C.; Moody, S. J.; Pallas, D. C.; Pack, C. D.; Merril, A. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 649.

[3] Nixon, G. F.; Mathieson, F. A.; Hunter, I. *Prog. Lipid. Res.* **2008**, *47*, 62.

O esfingolipídio mais comum encontrado em mamíferos é a D-*eritro*-(2*S*,3*R*)-esfingosina **3** (Figura 1), a qual contém uma dupla ligação (*E*) na posição C4. Em contraste, a D-*ribo*-(2*S*,3*S*,4*R*)-fitoesfingosina **4** (Figura 1) que contém um grupo hidroxila na posição C4, é comumente encontrada em plantas e fungos. Em mamíferos, as fitoesfingosinas ocorrem somente em alguns órgãos incluindo pele, intestino e rins.[2]

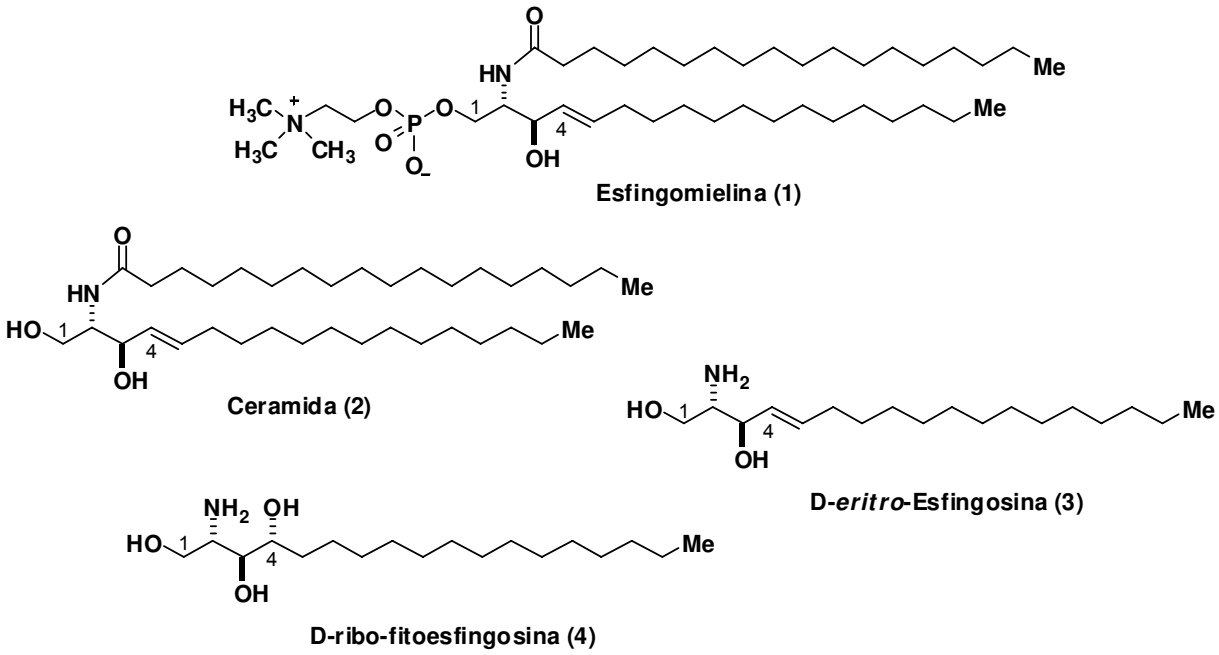


Figura 1: Estrutura de esfingolipídios.

O metabolismo dos esfingolipídios consiste em uma rede de reações enzimáticas de síntese (anabolismo) e degradação (catabolismo), distribuídas através de diferentes compartimentos celulares (Figura 2).[4] A síntese *de novo* dos esfingolipídios ocorre na face citosólica do retículo endoplasmático e se inicia pela condensação da serina ao palmitoil-CoA, catalisada pela enzima serina palmitoil-transferase. A 3'-ceto-esfinganina resultante é reduzida para a forma esfinganina. A esfinganina é posteriormente *N*-acilada pela ceramida-sintase para formar di-hidroceramida, que é convertida para ceramida. A ceramida é então transformada

[4] Zeida, Y.; Hannun, Y. A. *Trends Mol. Med.* **2007**, *13(8)*, 327.

a esfingomielina pela adição de fosfocolina ou transformada em esfingosina pela ação da enzima ceramidase. Fosforilação da esfingosina pela esfingosina-cinase gera a esfingosina-1-fosfato.[2c,4,5]

Desde a descoberta da potente inibição da proteína cinase C pela D-*eritro*-(2*S*,3*R*)-esfingosina **3** (Figura 1), têm sido crescente o interesse por moléculas com esse tipo de esqueleto carbônico.[6] Atualmente, é bem estabelecido que esfingolipídios como as ceramidas **2**, ceramida-1-fosfato **7** e esfingosina-1-fosfato **5** (Figura 2) são também importantes compostos biologicamente ativos.[1c] Porém, como pode ser visto na figura 2, há possibilidade de interconversão *in vivo* destes metabólitos e isso aumenta consideravelmente a dificuldade em avaliar a verdadeira relação de cada um desses compostos com as enfermidades.[2c]

[5] (a) Augé, N.; Nègre-Salvayre, A.; Salvayre, R.; Levade, T. *Prog. Lipid. Res.* **2000**, *39*, 207. (b) Soriano, J. M.; González, L.; Catalá, A. I. *Prog. Lipid. Res.* **2005**, *44*, 345.

[6] Merril, A. H.; Sereni, A. M.; Stenvest, V. L.; Hannun, Y. A.; Bell, R. M.; Kinkade, J. M. *J. Biol. Chem.* **1986,** *261*, 12610.

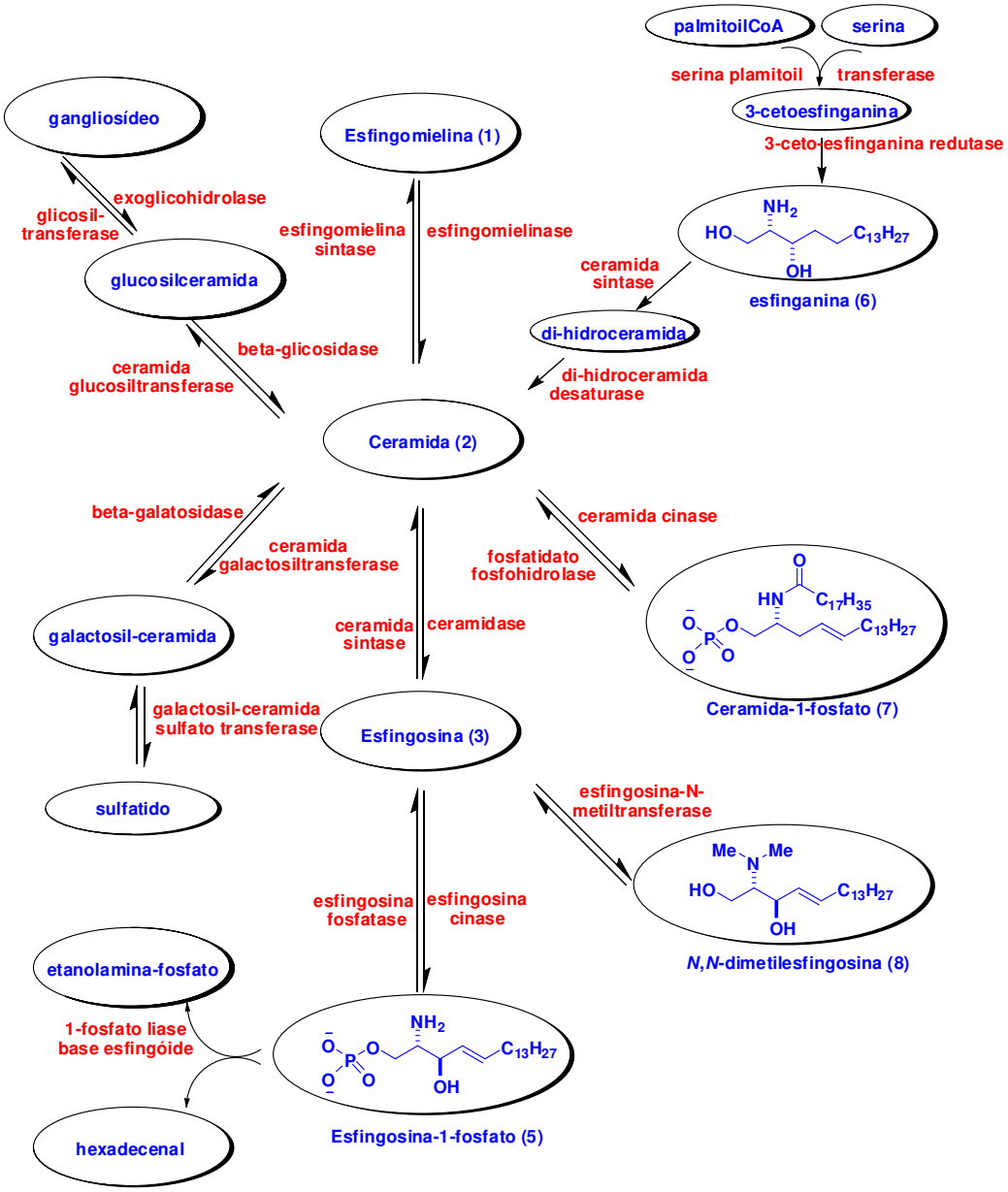


Figura 2: Biossíntese e caminho metabólico dos esfingolipídios [5a]

Spiegel e colaboradores[7] observaram que a fosforilação *in vivo* do álcool primário da esfingosina (**3**) para a esfingosina-1-fosfato (**5**) é problemática devido à indesejada atividade mitogênica/anti-apoptótica que a última possui. Ao contrário da esfingosina, a esfingosina-1-fosfato leva à proliferação celular.[3]

[7] Spiegel, S.; Milstein, S. J. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 25851.

Esse tipo de complexidade torna possível a utilização do esqueleto esfingolipídico na racionalização de novos fármacos e para que seus derivados possam ser avaliados como agonistas ou antagonistas às suas bioatividades.[2c]

Nesse contexto, o Safingol ((2*S*,3*S*)-esfinganina **6**) têm sido explorado como um protótipo anticâncer.[2d] Apesar da presença do grupo hidroxila primário, este composto é menos reativo perante a esfingosina cinase, talvez como conseqüência da estereoquímica invertida para o grupo C2,C3-aminoálcool (Figura 3).[2d,e,8]

Com o principal intuito de evitar a fosforilação *in vivo*, os laboratórios de Liotta e Merril[2c,e] desenvolveram uma classe de análogos 1-desoxi-5-hidroxiesfingosina como **9** e **10** (Figura 3) permanecendo a estereoquímica C2,C3-aminoálcool do safingol **6**, mas deslocando a hidroxila primária para a posição C5, o que torna a lipofilicidade similar à da esfingosina **3**, porém diminui a possibilidade de fosforilação dos substituintes hidroxila.

É interessante notar que a função 2-amino-3,5-diol está presente na fumonisina B_1 (**11**)[9] a qual pertence a uma classe de micotoxinas produzido primariamente por *Fusarium moniliforme* e algumas delas estão presentes como contaminantes naturais em alguns alimentos.[5b]

Sendo então considerados análogos das fumonisinas, os compostos **9** e **10** foram objetos de um estudo que forneceu métodos de alterar o metabolismo dos esfingolipídios nas células atuando principalmente na inibição da ceramida sintase e forneceu um método de detecção na ingestão e contaminação da fumonisina.[10] A fumonisina B_1 (**11**) por exemplo, induz alterações nas vias de sinalização dos esfingolipídios, levando a alterações nas relações entre morte e regeneração celular. Considerando que o aumento na concentração de ceramida é um importante sinal na indução de morte celular, a inibição da ceramida sintase pelas fumosininas pode inibir a morte celular a curto prazo, ao passo que a inibição

[8] (a) Buherer, B. M.; Bell, R. M. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 3154. (b) Kedderis, L. B.; Bozigian, H. P.; Kleeman, J. M.; Hall, R. L.; Palmer, T. E.; Harrison, S. D. *Fundam. Appl. Toxicol.* **1995**, *25*, 201. (c) Schwartz, G. K.; Ward, D.; Saltz, L.; Casper, E. S.; Speiss, T.; Mullen, E. *Clin. Cancer Res.* **1997**, *3*, 343.

[9] Merril, A. H.; Sullards, M. C.; Wang, E.; Voss, K. A.; Riley R. T. *Sphingolipd metabolism: roles in signal transduction and disruption by fumosinis. Environ Health. Perspect.* **2001**; *109* (suppl 2):283-9.

[10] Merril, A. H., Jr.; Wang, E. W.; Riley, R. T.; *Method of altering sphingolipid metabolism and detecting fumonisin ingestion and contamination*, **1996**, Estados Unidos, patente nº 5.518.879.

prolongada pode promover a morte celular induzida pelas bases esfingóides livres, se estas bases se acumularem em concentrações tóxicas. Teoricamente, em qualquer tempo específico, o balanço entre a concentração intracelular de esfingolipídios que protegem a célula da apoptose e a concentração dos que induzem a apoptose, determinará a resposta celular.[11]

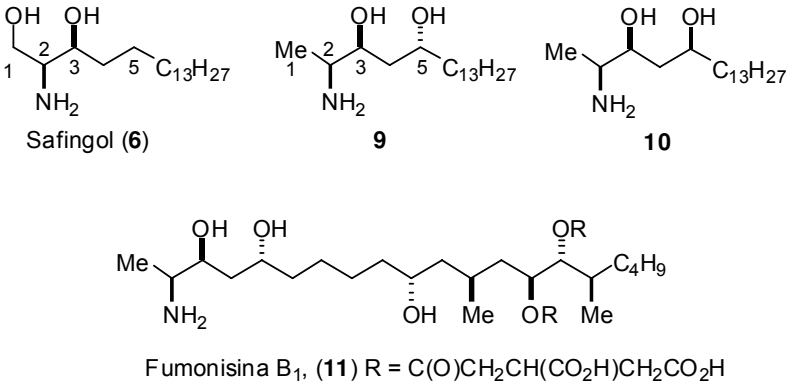


Figura 3: Aminodióis naturais e derivados (1-desoxi-5-hidroxi-esfingolipídios).

1.2. Sínteses das bases esfingóides contendo o grupo 2-amino-1,3-diol e 2-amino-1,3,4-triol

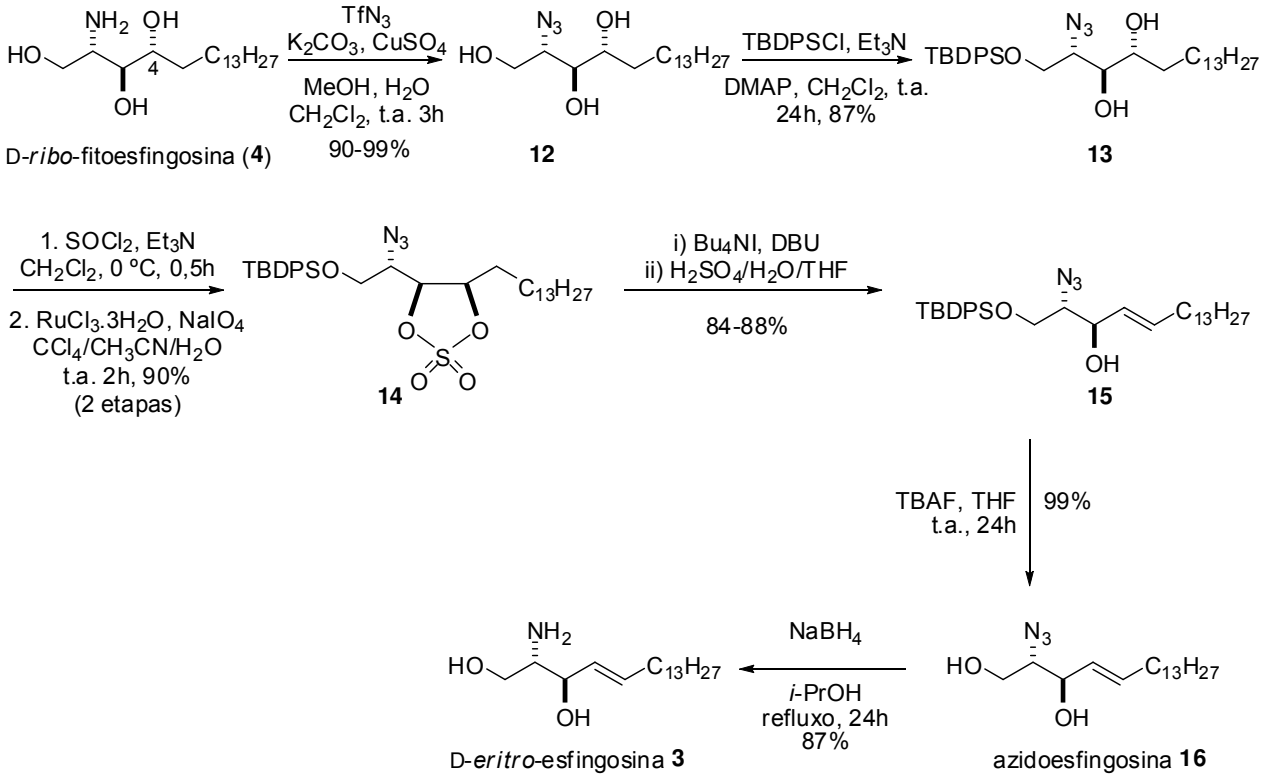
Enquanto é possível obter a base esfingóide D-*ribo*-fitoesfingosina por processos de fermentação industrial, a obtenção de D-*eritro*-esfingosina é disponível principalmente por meio de sínteses, ou da sua extração a partir de tecido animal.[12] Assim, devido ao crescimento da demanda por D-*eritro*-esfingosina, um grande número de metodologias sintéticas têm sido publicadas.[13]

Recentemente, Kim e colaboradores[14] publicaram uma síntese da 2-azidoesfingosina (**16**) e da esfingosina (**3**) a partir da D-*ribo*-fitoesfingosina (**4**) (Esquema 1). A síntese destes compostos iniciou-se com a reação da fitoesfingosina com azida triflato levando a formação do composto **12** que teve sua

[11] Rilley, R. T.; Enongene, E.; Voss, K. A.; Corred, W. P.; Meredith, F. I.; Sharma, R. P.; Spitsbergen, J.; Willians, D. E.; Carlson, D. B.; Merril, A. H., Jr. *Environ. Health. Perspect.* **2001**, *109(2)*, 301.
[12] Bae, J. H.; Sohn, J. H.; Park, C. S.; Rhee, J. S.; Choi, E. S. *Appl. Environ. Mlcrob.* **2003**, *69*, 812.
[13] Para uma interessante revisão ver: Liao, J.; Tao, J; Lin, G.; Liu, G.; Liu, D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4715.
[14] Kim, S.; Lee, S.; Lee, T.; Ko, H.; Kim, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8661.

hidroxila primária protegida com o grupo de silício TBDPS conduzindo ao azido diol **13** em 87% de rendimento. Tratamento da azida **13** com cloreto de tionila e Et_3N seguido por oxidação com $RuCl_3/NaIO_4$ forneceu o sulfato cíclico **14** em 90% de rendimento para as duas etapas.

Tratamento de **14** com Bu_4NI/DBU forneceu a olefina *E* (**15**) em bons rendimentos. Etapas de desproteção levaram à formação da azidoesfingosina **16** sendo a síntese concluída em 6 etapas a partir do composto **4** com um rendimento global de 63%.

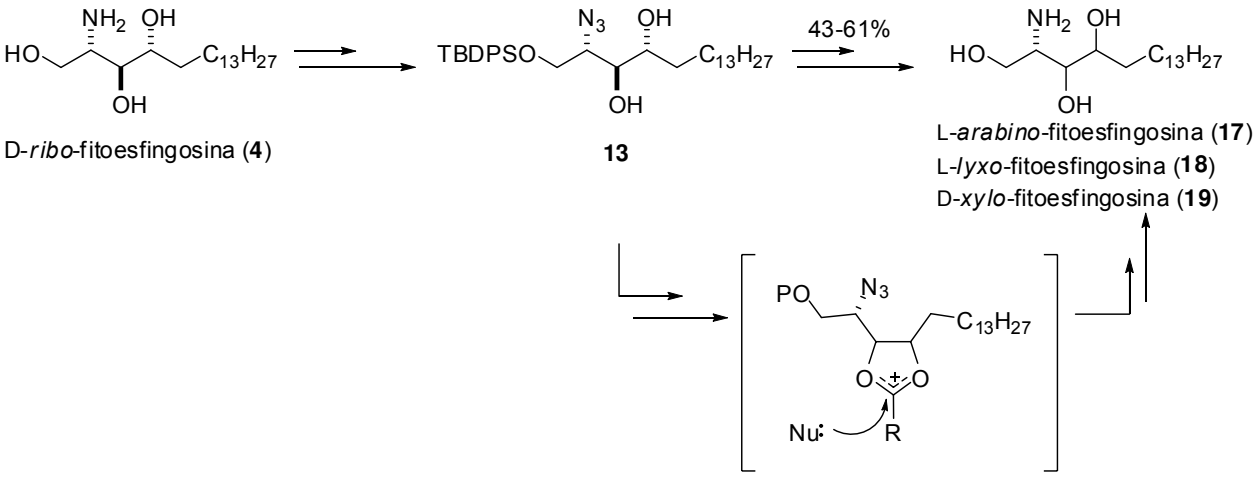


Esquema 1: Síntese da azidoesfingosina **16** e da D-*eritro*-esfingosina **3.**[14]

Na tentativa de sintetizar a esfingosina **3**, a azida **16** foi submetida a tratamento com $NaBH_4$ em 2-propanol sob refluxo, fornecendo a D-*eritro*-esfingosina (**3**) após 7 etapas a partir de **4** com um rendimento global de 55%.

Em 2008, Kim e colaboradores[15] propuseram uma rota sintética para isômeros da D-*ribo*-fitoesfingosina **4** a partir desse esfingolipídio de ocorrência natural (Esquema 2). Como mencionado anteriormente, esse esfingolipídio é decorrente de plantas e fungos. Os autores julgaram viável esta síntese, pois além desses isômeros poderem ser utilizados como material de partida para síntese de outros esfingolipídios, é possível também avaliar e comparar a atividade biológica de cada um dos derivados de esfingolipídios, uma vez que mudança na configuração de uma ou duas hidroxilas, poderia resultar em diversos efeitos biológicos, como resultado de diferentes conformações e possibilidade de ligação de hidrogênio na molécula.

Assim, a partir do composto **13** obtido anteriormente pelo grupo (Esquema 1)[14] e após uma série de etapas, utilizando inclusive um mecanismo de inversão de configuração do estereocentro através da participação de grupos vizinhos (Esquema 2),[16] foram obtidos os isômeros da fitoesfingosina **4**, L-*arabino*-fitoesfingosina **17**, L-*lyxo*-fitoesfingosina **18** e D-*xylo*-fitoesfingosina **19** (Figura 4).



Esquema 2: Síntese de isômeros da D-*ribo*-fitoesfingosina **4.**[15]

[15] Kim, S.; Lee, N.; Lee, S.; Lee, T.; Lee, Y. M. *J. Org. Chem.* **2008**, doi 10.1021/jo702147y
[16] Esta inversão na configuração sugere a formação de um intermediário íon oxônio: (a) Winstein, S.; Buckles, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2796. (b) Pei, Z.; Dong, H.; Ramstron, O. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6952.

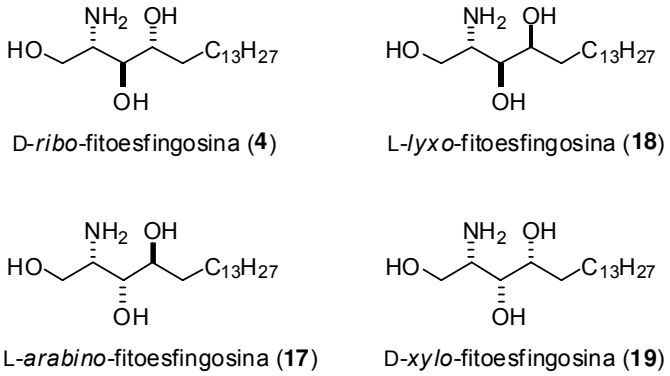
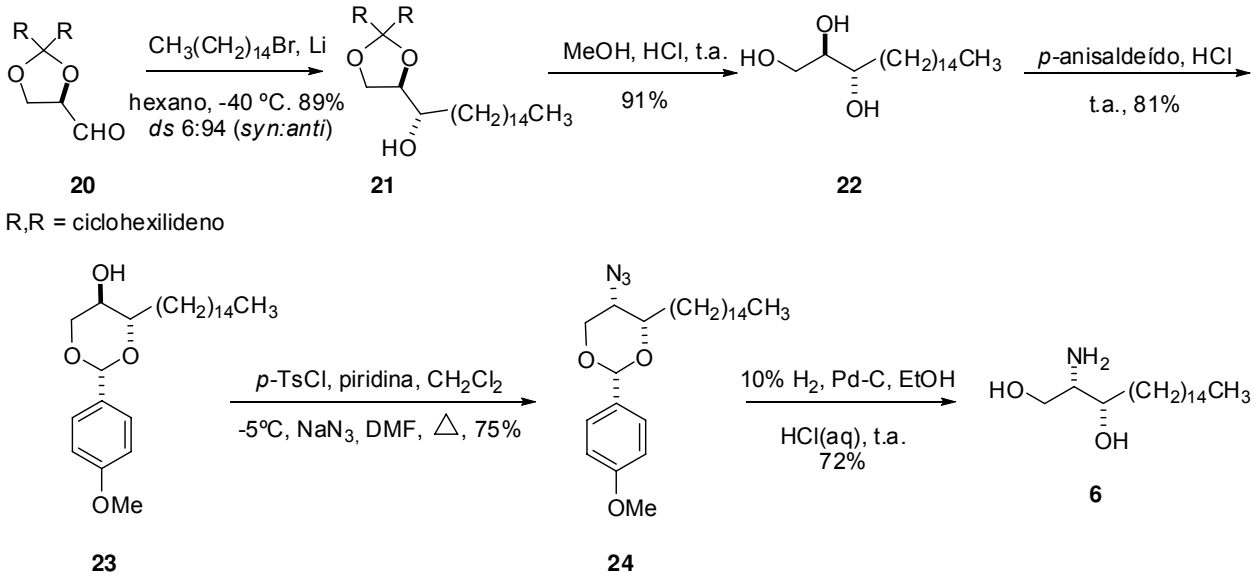


Figura 4: D-*ribo*-fitoesfingosina (**4**) e seus isômeros

Outra base esfingóide que tem despertado interesse nos químicos orgânicos sintéticos é o safingol **6**, devido ao seu valor como protótipo antineoplásico e antipsoriático (Esquema 3).[2d,8,17]

Em 2007, Chatttopadhyay e colaboradores[17] optaram por desenvolver uma síntese do safingol (**6**) viável, com boa seletividade e utilizando reagentes de baixo custo (Esquema 3). Assim, ao reagir o aldeído **20** com *n*-pentadecil-lítio em hexano, obteve-se o carbinol **21** com excelente diastereosseletividade (*syn:anti* 6:94) em 89% de rendimento (Esquema 3). Posterior hidrólise forneceu o triol **22**, que foi convertido ao acetal **23** através da reação com *p*-anisaldeído e HCl, seguido pela tosilação e reação com NaN_3 fornecendo a azida **24** como produto principal e pequena quantidade de produto de eliminação. A hidrogenação catalítica de **24** seguida por hidrólise ácida, forneceu o safingol (**6**) em 5 etapas e rendimento global de 35% (Esquema 3).

[17] Sharma, A.; Gamre, S.; Chattopadhyay, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 633.



Esquema 3: Síntese do safingol **6**.[17]

1.3. Sínteses das bases esfingóides contendo o grupo 2-amino-3,5-diol

Como visto anteriormente (item 1.1, Figura 2), a possibilidade de fosforilação da hidroxila primária no C1 das bases esfingóides é problemática, porém a simples remoção deste grupo pode causar mudanças nas suas propriedade físicas como, por exemplo, aumento de hidrofobicidade. Assim, os laboratórios de Liotta e Merril[2c] racionalizaram a síntese de análogos da fumonisina pela simples mudança da hidroxila de C1 para C5, mantendo assim suas propriedades físicas e diminuindo a possibilidade de fosforilação.

Esse grupo desenvolveu uma série de pesquisas complementares, sendo a primeira e mais geral, envolvendo o uso de reação aldólica na formação de derivados 2-amino-3,5-diol.[18]

Em 2005, Liotta e colaboradores[12d] desenvolveram uma síntese alternativa para 1-desoxi-5-hidroxi-esfingolipídios **9** e **10** (Figura 3).

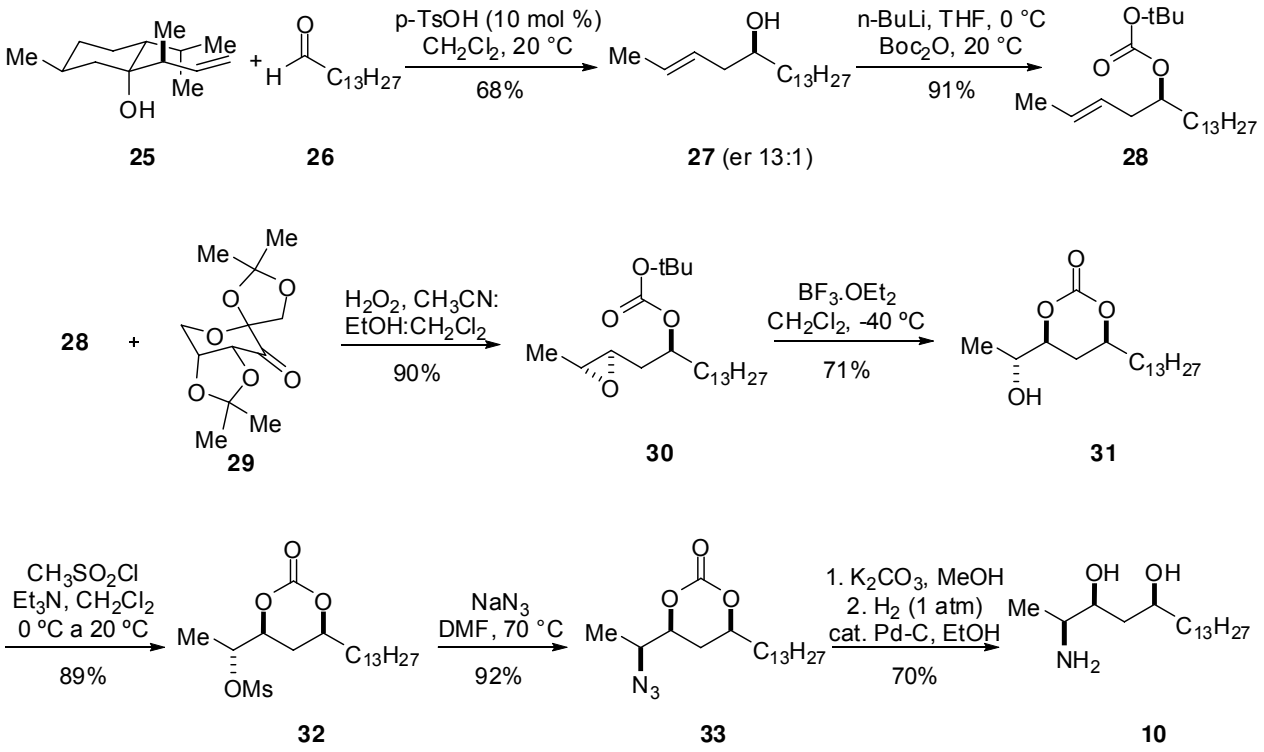
[18] (a) Lagu, B.; Crane, H.; Liotta, D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4191. (b) Lagu, B.; Liotta, D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 547.

A síntese iniciou com a aplicação da transferência enantiosseletiva do grupo crotil **25** ao tetradecanal **26** utilizando o procedimento de Nokami,[19] conduzindo ao álcool homoalílico **27** em 68% de rendimento e 13:1 de enantiosseletividade (Esquema 4). Tratamento do álcool homoalílico **27** com *n*-BuLi em THF e anidrido de Boc (Boc_2O) forneceu o composto **28** em 91% de rendimento.

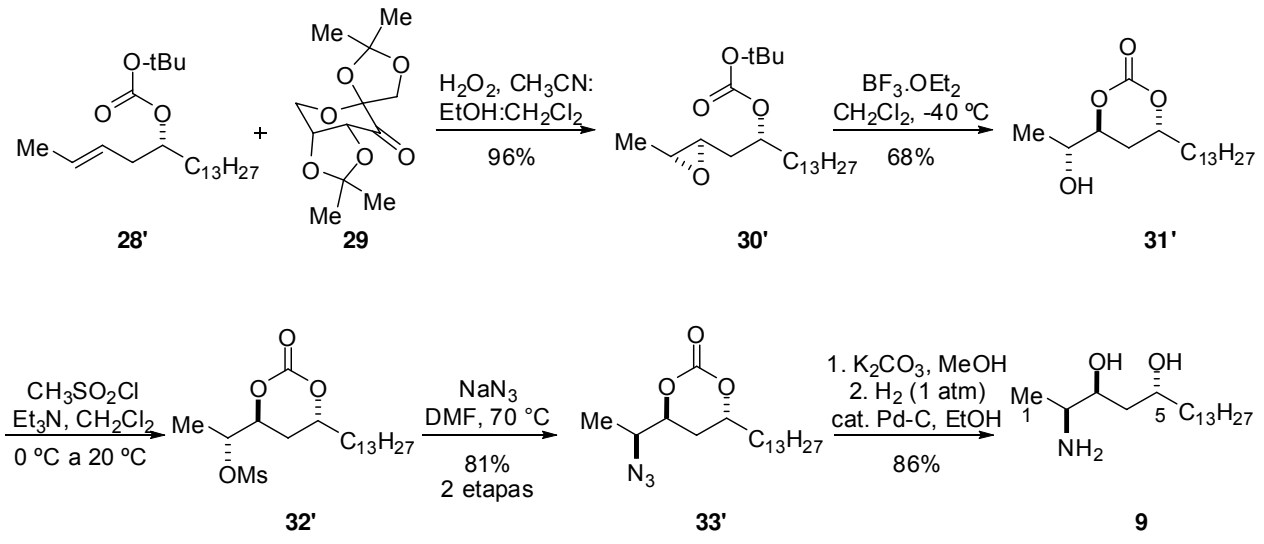
A posterior epoxidação enantiosseletiva de Shi do carbonato **28** catalisada pela cetona **29** em CH_3CN:EtOH:CH_2Cl_2, forneceu o epóxido **30**, que após tratamento com peróxido de hidrogênio seguida de uma abertura intramolecular do epóxido promovido pelo ácido de Lewis $BF_3.OEt_2$ forneceu o carbonato cíclico **31**. Este carbonato foi submetido à proteção da hidroxila na forma de mesilato que após a substituição com azida de sódio e posterior metanólise e hidrogenação catalítica forneceu o 2-amino-3,5-diol **10** (Esquema 4). A síntese deste composto foi concluída em 8 etapas com rendimento global de 37% a partir de **28**.

O 2-amino-3,5-diol **9** foi obtido utilizando a mesma série de reações com o enantiômero de **28** (**28'**, Esquema 5). A síntese do composto **9**, foi realizada em 8 etapas com rendimento global de 43% a partir de **28'**.

[19] Nokami, J.; Ohga, M.; Nakamoto, H.; Matsubara, T.; Hussain, I.; Kataoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9168.

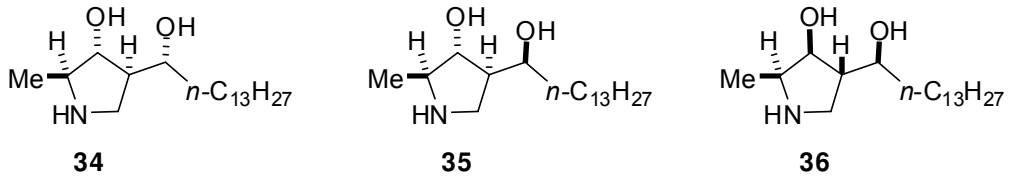


Esquema 4. Síntese estereosseletiva de **10**.[2d]



Esquema 5: Síntese estereosseletiva de **9**.[2d]

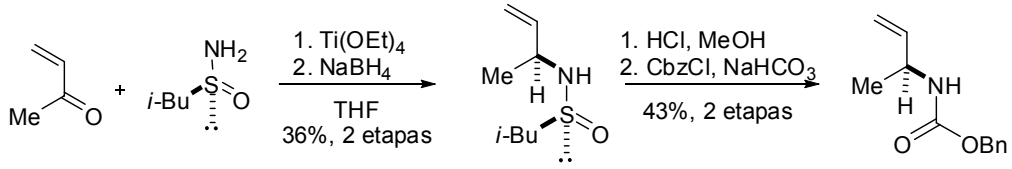
Em 2006, uma nova síntese envolvendo derivados de 1-desoxiesfingosina foi publicada.[2e] A modificação da hidroxila primária da posição C1 para C5 na base esfingóide minimizou a possibilidade de fosforilação *in vivo*. Para evitar a ocorrência de *N*-acilação e restringir a conformação dos grupos polares, as estruturas **9** e **10** foram levadas aos ciclos pirrolidinodióis **34**, **35**, **36** (Figura 5).



34 **35** **36**

Figura 5: Pirrolidinodióis derivados dos 1-desoxi-5-hidroxi-esfingolipídios **9** e **10**.[2e]

A adição de **38** a **37**, mediada por $Ti(OEt)_4$, seguida pela redução diastereosseletiva com $NaBH_4$ fornece a sulfinimida **39**, que após tratamento com HCl em MeOH seguido pela proteção da hidroxila com cloroformiato de benzila, fornece o composto **40**. (Esquema 6).

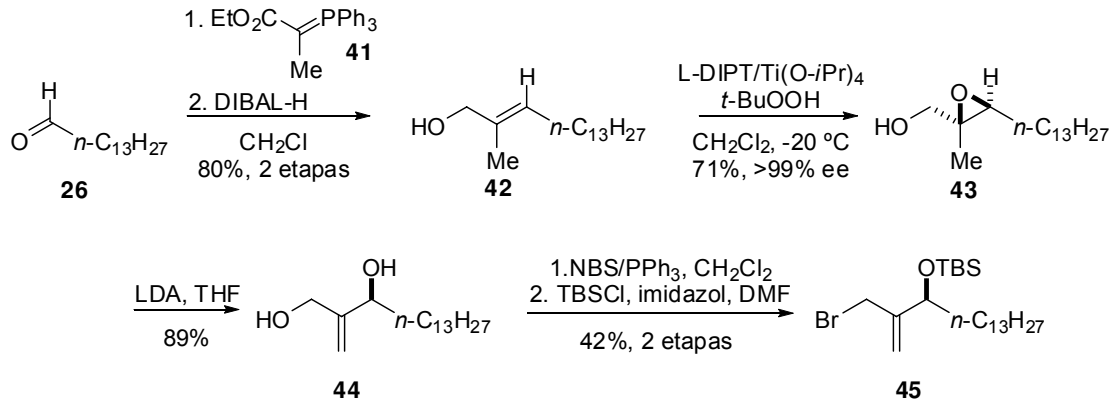


37 **38** **39** **40**

Esquema 6: Síntese enantiosseletiva de **40**.[2e]

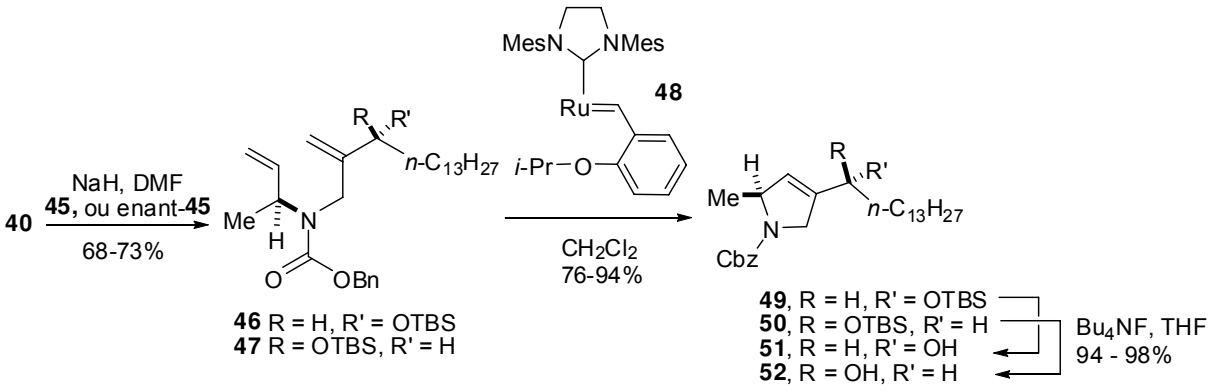
O aldeído **26**, submetido à reação de Wittig com o ilídio de fósforo **41**, seguido da redução com DIBAL-H forneceu o álcool alílico **42** em 80% de rendimento para 2 etapas (Esquema 7). Sob as condições de epoxidação assimétrica de Sharpless, o álcool **42** foi conduzido ao epóxido **43** em 71% de rendimento e 99% de excesso enantiomérico. Posterior eliminação com abertura de epóxido usando LDA forneceu o álcool alílico **44** (Esquema 7). Bromação da

hidroxila primária, seguida pela proteção da hidroxila secundária, forneceu o brometo alílico **45**.



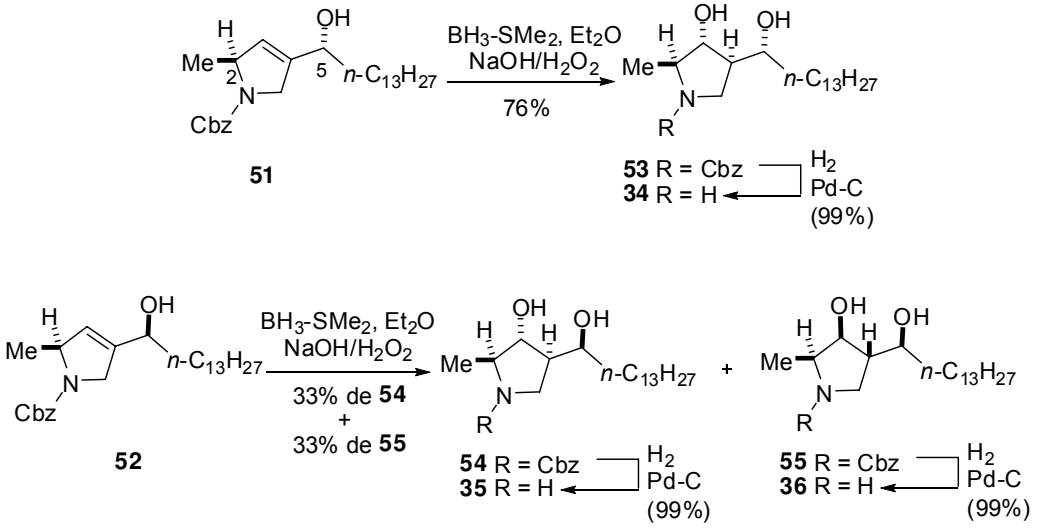
Esquema 7: Síntese enantiosseletiva do composto **45**.[2e]

O carbamato **40** foi então submetido à reação com NaH seguida pela *N*-alquilação com o brometo alílico **45**, fornecendo os dienos **46** e **47** (Esquema 8). Fechamento do anel por metátese de olefinas seguido por remoção dos grupos de silício forneceu os di-hidropirróis **49** e **50** em excelentes rendimentos. Tratamento de **49** e **50** com Bu_4NF em THF conduziu aos álcoois **51** e **52** respectivamente, em bons rendimentos.



Esquema 8: Formação dos dihidropirróis **51** e **52**.[2e]

A hidroboração do álcool **51** seguida pela oxidação alcalina por peróxido de hidrogênio e remoção do grupo protetor *N*-Cbz, forneceu o composto **34** como um único isômero (Esquema 9). A seletividade na reação de hidroboração se deve a estereoindução da hidroxila em C5 (modelo de Still-Barrish),[20] reforçado pelo efeito estéreo do substituinte em C2. Em contraste, o diastereoisômero **52**, produz uma mistura dos diastereoisômeros **54** e **55**, de acordo com os efeitos opostos de estereoindução de C2 e C5 (Esquema 9).



Esquema 9: Preparação dos pirrolidinodióis **34**, **35** e **36**.[2e]

A síntese dos pirrolidinodióis ocorreu em 10 etapas a partir de **26** com um rendimento global de 13% para **34**, 5,5% para **35** e **36**.

2. Objetivos

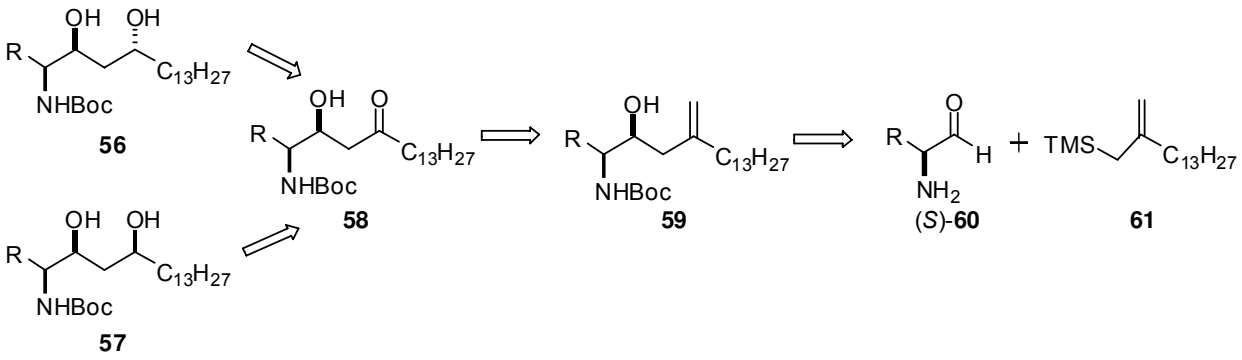
Tendo em vista a crescente atenção pelos derivados de 1-desoxi-5-hidroxi-esfingolipídios, nesse trabalho propusemos uma alternativa sintética eficiente para preparar análogos dos esfingolípidios (**9** e **10**), a partir de α-aminoaldeídos (Figura 3).

[20] Still, W. C.; Barrish, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2487.

Uma metodologia eficiente para a síntese assimétrica de cadeias lineares é essencial para disponibilizar material estereoisomericamente puro e em quantidades suficientes para estudo biológico.

O plano de trabalho foi obter os derivados de esfingolipídios **56** e **57** a partir da β-hidroxicetona **58** que por sua vez pode ser preparada a partir do álcool homoalílico **59**. Este é obtido a partir da reação de adição entre o α-aminoaldeído (*S*)-**60** e o alilsilano **61** (Figura 6), aplicando metodologia já investigada em nosso laboratório.[21]

Nas reações de adição entre (*S*)-**60** e **61**, serão utilizados os α-aminoaldeídos derivados dos α-aminoácidos proteinogênicos onde a principal variação nos compostos **56** e **57** consistirá no grupo R desses aldeídos (Figura 6).



R = Me, Bn, *i*-Pr, *i*-Bu, CH_2OH

Figura 6: Análise retrossintética.

Esse plano de trabalho também nos possibilitou propor uma rota para a preparação de β-hidroxi-γ-aminocetonas,[22] e investigação de metodologias de redução diastereosseletiva das aminocetonas preparadas com o objetivo de

[21] (a) Giacomini, R.; Dissertação de Mestrado: "*Adição de Alilsilano Quiral a Aldeídos Quirais α-Metil-β-Alcóxi Substituídos*" Agosto de 1998, Instituto de Química – Unicamp – sob a orientação do Prof. Dr. Luiz Carlos Dias. (b) Dias, L. C.; Giacomini, R. *Tetrahedron Lett.* **1998,** *39*, 5343. (c) Dias, L. C.; Giacomini, R. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, 357. (d) Santos, D. R.; Dissertação de Mestrado: "*Adição de Alilsilanos à Aldeídos Quirais α,β-Dissubstituídos*" – IQ – Unicamp – Dezembro de **2002**, sob a orientação do Prof. Dr. Luiz Carlos Dias. (e) Dias, L. C.; Meira, P. R. R.; Ferreira, E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1335. (f) Ferreira, A. A.; Dissertação de Mestrado: *"Síntese de Peptídeos Hidroxietilênicos Isósteros, Inibidores de Aspartil Proteases."* Abril de **2002**, Instituto de Química – Unicamp – sob a orientação do Prof. Dr. Luiz Carlos Dias.

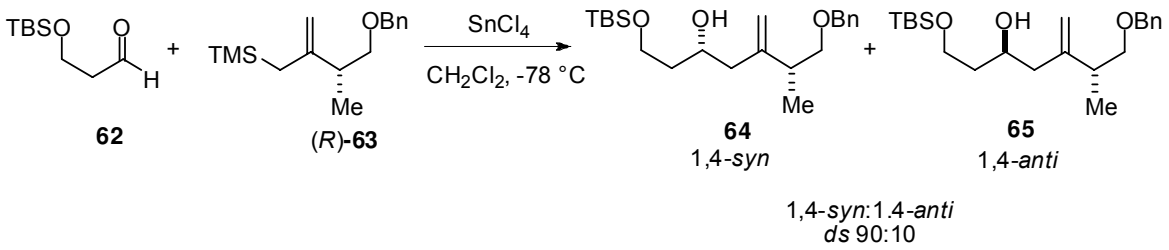
[22] Dias, L. C., Fattori, J. Perez, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 557.

preparar derivados de 1-desoxi-5-hidroxi-esfingolipídios (**9** e **10**) com estereoquímica relativa 1,3-*syn* e 1,3-*anti*.

2.1. Trabalhos anteriores desenvolvidos por nosso grupo de pesquisa

A etapa chave utilizada na obtenção dos derivados de 2-amino-3,5-dióis envolveu a reação entre um α-aminoaldeído quiral e uma aliltricloroestanana. Em nosso grupo de pesquisa, estudos anteriores descreveram a adição de aliltricloroestananas quirais a aldeídos aquirais,[21a] quirais α-metil,[21a-c] β-alcoxi,[23] α-metil-β-alcóxi[21d] substituídos e a *N*-Boc-α-aminoaldeídos.[21e] Além disso, foi descrito também a influência do centro estereogênico nos alilsilanos nas reações de adição.[21a]

O primeiro estudo[21a] envolveu a adição do alilsilano quiral (*R*)-**63** ao aldeído aquiral **62** e ao utilizar duas condições reacionais, a melhor diastereosseletividade foi obtida usando a condição b, conduzindo ao diastereoisômero 1,4-*syn* (**64**) (Esquema 10).

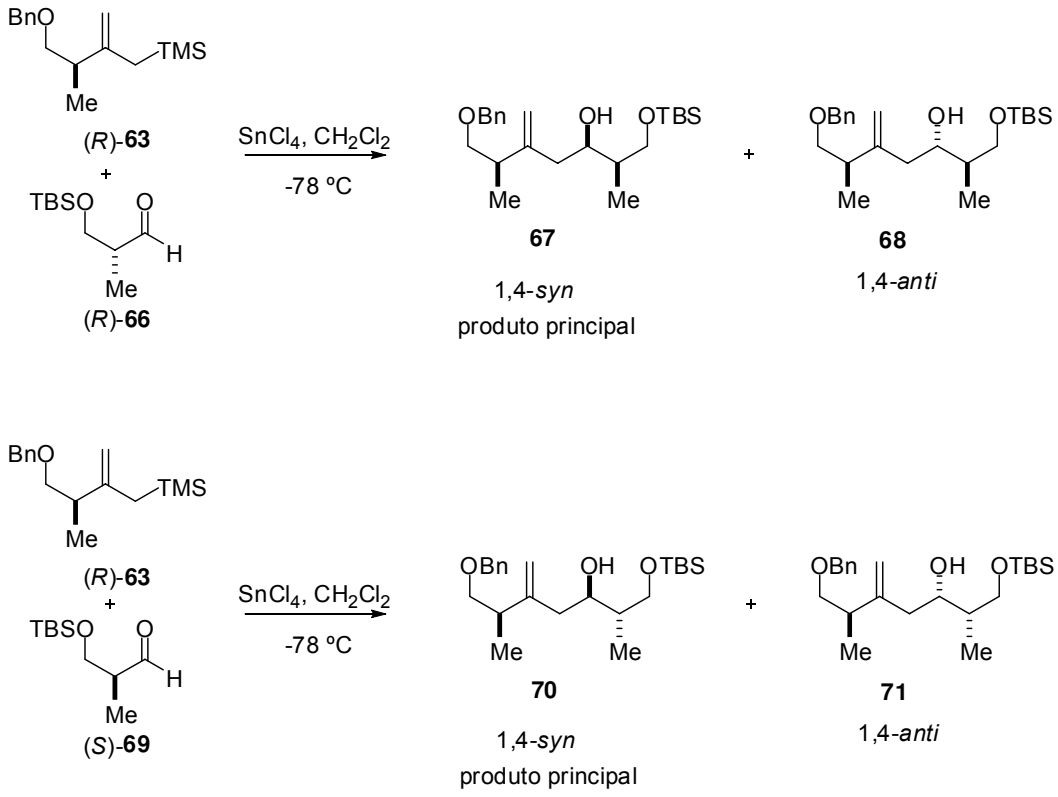


a. Agitação de uma solução de aldeído e $SnCl_4$ à -78ºC por 5 min seguido da adição do alilsilano
b. Agitação de uma solução do alilsilano e $SnCl_4$ a -78ºC por 1h, seguido da adição de aldeído

Esquema 10. Reação entre o alilsilano quiral (*R*)-**63** e o aldeído aquiral **62**.[21a]

[23] Steil, L. J.; Dissertação de Mestrado: *"Adição de Aliltricloroestananas Quirais a Aldeídos Quirais. Síntese Total da (+)-Prelactona B"*– IQ – Unicamp – Abril de **2006** – sob a orientação do Prof. Dr. Luiz Carlos Dias.

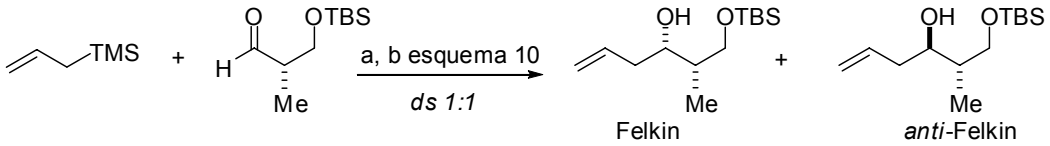
Ainda nesse trabalho, testou-se a reação entre o alilsilano quiral (*R*)-**63** e os aldeídos quirais (*R*)-**66** e (*S*)-**69**, e os resultados obtidos mostraram que a diastereosseletividade é controlada pelo alilsilano e independe da configuração absoluta dos aldeídos (Esquema 11).



Esquema 11. Reação entre o alilsilano quiral (*R*)-**63** e os aldeído quirais (*R*)-**66** e (*S*)-**69**.[21a]

Além disso, as reações de adição a aldeídos quirais α-metil-β-alcóxi substituídos foram realizadas variando o grupo de proteção na posição β-alcóxi com R = TBS, TBDPS e PMB, com a finalidade de se observar os efeitos estéreo-eletrônicos. Foram observadas melhores diastereosseletividades quando se usa o grupo protetor TBS, que apresenta menor volume estéreo quando comparado ao protetor TBDPS.

Com o intuito de confirmar a seletividade facial intrínseca do aldeído foi realizada também a reação entre o aldeído quiral (*S*)-**69** e o alilsilano aquiral **72** (Esquema 12). O resultado confirmou que o aldeído não tem preferência pela adição Felkin ou *anti*-Felkin nessas condições, e assim pode-se concluir que o alilsilano **63** controla a seletividade dessas reações preferindo o ataque pela face *Re* do aldeído, fornecendo como produto principal em todos os casos os diastereoisômeros com estereoquímica relativa 1,4-*syn*.

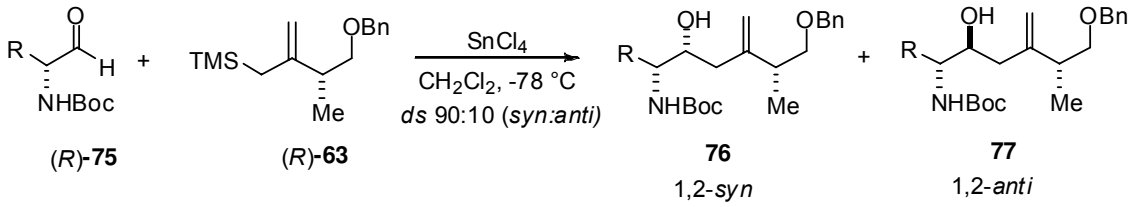


72 (*S*)-**69** **73** **74**

Esquema 12. Reação entre o alilsilano aquiral e o aldeído quiral.[21a]

Em outro trabalho desenvolvido em nosso grupo de pesquisa[24,21f] a adição de alilsilanos quirais a *N*-Boc-α-aminoaldeídos na presença de $SnCl_4$ em CH_2Cl_2 a -78ºC forneceu álcoois homoalílicos quirais com estereoquímica 1,2-*syn* que são intermediários em potencial para a síntese de peptídeos hidroxietilênicos isósteros (Esquema 13).

[24] (a) Dias, L. C.; Santos, D. R.; Steil, L. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6861. (b) Dias, L.C.; Meira, P. R. R. *Synlett* **2000**, *1*, 37. (b) Meira, P. R. R.; Dissertação de Mestrado: "*Adição de Alilsilanos a Aldeídos Derivados de α-aminoácidos Quirais*"; Junho **1999**, Instituto de Química – Unicamp - sob a orientação do Prof. Dr. Luiz Carlos Dias. (c) Ferreira, E.; Dissertação de Mestrado: "*Adição de Aliltricloroestananas a Aldeídos Dipeptídicos"* – IQ – UNICAMP – Novembro de **2001** – sob a orientação do Prof. Dr. Luiz Carlos Dias. (d) Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *Synlett* **2000**, *1*, 37.

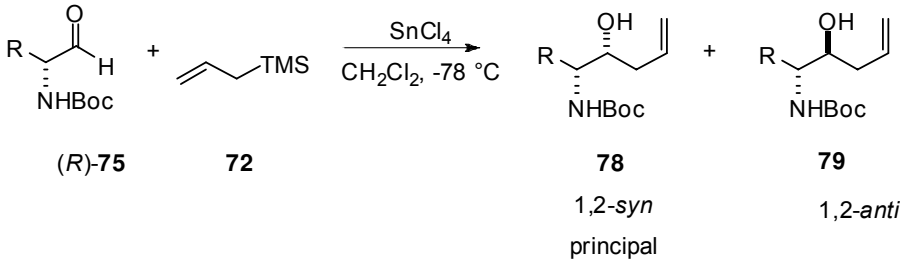


R = Bn, *i*-Pr, Me

Esquema 13: Reação entre o alilsilano quiral (*R*)-**63** e *N*-Boc-α-aminoaldeídos [24, 21f]

Em todos os casos, o produto principal obtido resulta de uma reação onde o estado de transição é cíclico quelado, e o produto possui estereoquímica relativa 1,2-*syn*.

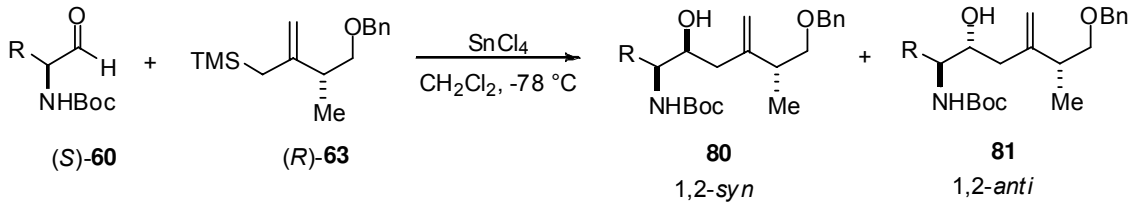
A seletividade facial dos α-aminoaldeídos foi verificada através da investigação da reação destes com o alilsilano aquiral **72** (Esquema 14) em condições análogas às descritas anteriormente. Nessa reação, observou-se que o aldeído (*R*)-**75** tem preferência pela aproximação *anti*-Felkin resultando no produto 1,2-*syn* preferencialmente. O aumento do volume estéreo do grupo R desses aldeídos tende a conduzir a melhores diastereosseletividades.



Esquema 14. Adição de aliltricloroestanana a (*R*)-*N*-Boc-α-amino aldeídos.[24,21f]

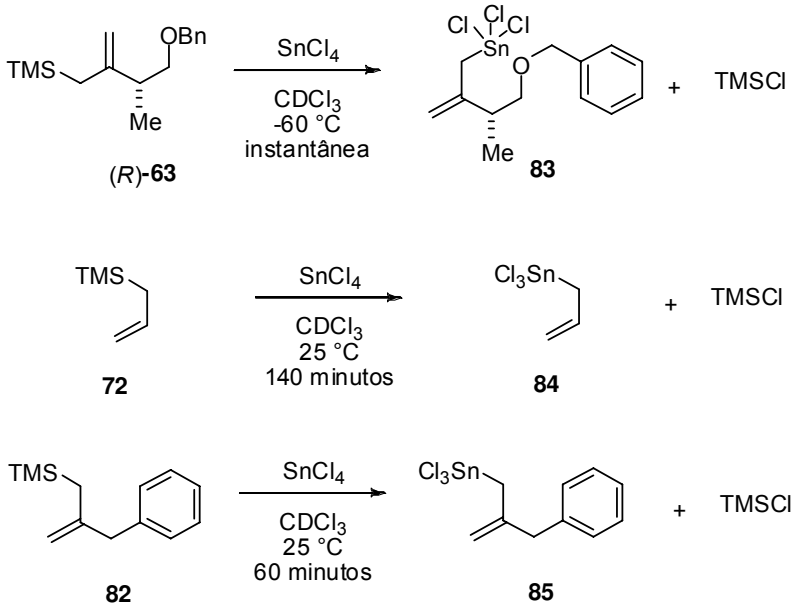
Quando se investigou a reação com os enantiômeros dos aldeídos (*S*)-**60** provenientes dos aminoácidos proteinogênicos, observou-se uma mistura

diastereoisómerica (Esquema 15). Isso se deve à preferência dos aldeídos (*S*)-**60** ao ataque à sua face *Si*. Enquanto o alilsilano (*R*)-**63** tem preferência pelo ataque à face *Re* do aldeído favorecendo assim a mistura diastereoisomérica sendo um exemplo de adição *mismatched*.[24b-d]



Esquema 15. Adição do alilsilano **63** aos (*S*)-*N*-Boc-α-amino aldeídos. [24b,d]

Estudos espectroscópicos de RMN de ^{1}H, ^{13}C, ^{119}Sn,[21e] mostraram que a troca ($SiMe_3/SnCl_3$) entre o alilsilano (*R*)-**63** e $SnCl_4$ era instantânea e quantitativa tanto a temperatura ambiente como a -60ºC. Esse estudo foi feito também para os alilsilanos aquirais **72** e **82** (Equema 16). Para o alilsilano **72**, a troca $SiMe_3/SnCl_3$ é completa após 140 minutos a temperatura ambiente e para o aliltrimetilsilano **82**, ocorre após 60 minutos na mesma temperatura. Esse trabalho comprovou a existência de um intermediário aliltricloroestanho que é estabilizado pela existência de uma interação estanho-oxigênio.



Esquema 16. Formação das aliltricloroestananas a partir dos respectivos alilsilanos.[21e]

Em um trabalho recente desenvolvido pelo grupo[25,26] foi efetuada a síntese de 2-amino-3,5-dióis **86** e **87** (Figura 7), onde a principal diferença em relação aos esfingolipídios **9** e **10** é a substituição do grupo $C_{13}H_{27}$ pelo grupo $–CH_2Ph$ mais rígido e essa mudança poderia resultar em diferentes efeitos biológicos devido principalmente a possibilidade de diferentes conformações, além de testar a validade da rota sintética para diferentes substratos.

[25] Fattori, J.; Dissertação de Mestrado: *"Síntese de 2-amino-3,5-dióis"*, Dezembro de **2007** – Instituto de Química – Unicamp – sob a orientação do Prof. Dr. Luiz Carlos Dias.
[26] O trabalho de Fattori foi realizado concomitante ao aqui apresentado: Perez, C. C.; Dissertação de mestrado: *"Síntese de 2-amino-3,5-dióis (1-desoxi-5-hidroxi-esfingolipídios)".*

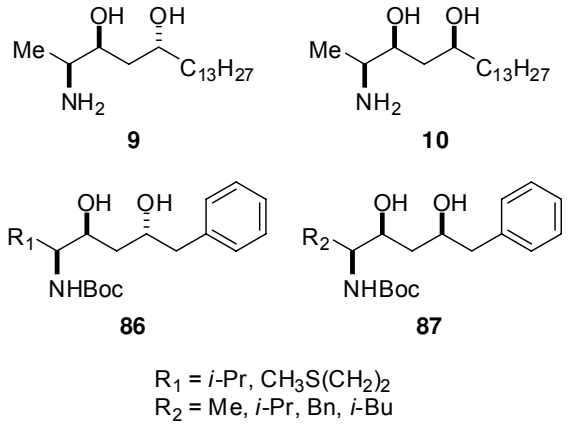
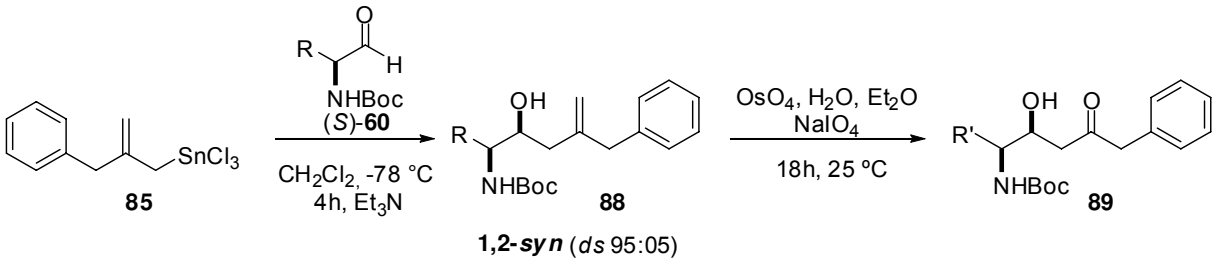


Figura 7: 1-desoxi-5-hidroxi-esfingolipídios **9** e **10** e seus derivados 2-amino-3,5-dióis **86** e **87**.

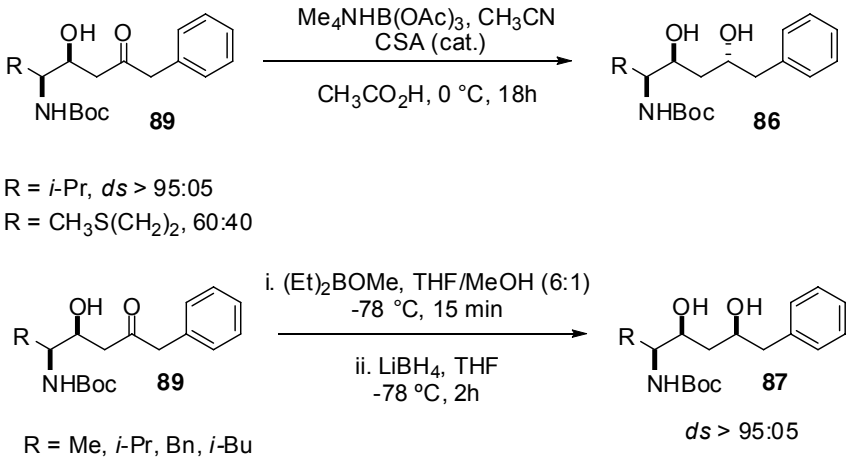
A reação de adição da alilestanana aquiral **85** aos *N*-Boc-α-aminoaldeídos quirais forneceu os produtos de adição 1,2-*syn* **88** com excelentes rendimentos e seletividades (Esquema 17). Posterior clivagem oxidativa da dupla ligação dos álcoois homoalílicos (aminoálcoois) com tetróxido de ósmio em quantidade catalítica e periodato de sódio forneceu as β-hidroxicetonas **89**.[22]



R = Me, *i*-Pr, Bn, *i*-Bu, $CH_3S(CH_2)_2$, $TBSOCH_2$, $TBDPSOCH_2$
R'= Me, *i*-Pr, Bn, *i*-Bu, $(CH_2)_2SO_2$

Esquema 17: Adição da alilestanana **85** aos aldeídos (*S*)-**60** e posterior obtenção das β-hidroxicetonas **89**.[22,25,26]

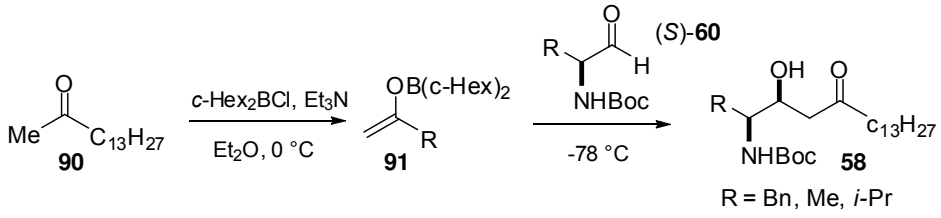
A redução estereosseletiva das hidroxicetonas levou à formação dos 2-amino-3,5-dióis 1,3-*syn* e 1,3-*anti* indicados no esquema 18.[25]



Esquema 18: Obtenção dos aminodióis 1,3-*anti* **86** e 1,3-*syn* **87**.[25]

Em um outro trabalho que se encontra em andamento,[27] pretende-se avaliar o comportamento dos α-aminoaldeídos (*S*)-**60** em reações aldólicas. Estudos sistemáticos envolvendo o uso de enolato de boro da metilcetona aquiral **90** com os α-aminoaldeídos estão sendo desenvolvidos (Esquema 19).

Os adutos de aldol serão submetidos a reações para obtenção de α-aminodióis onde se poderá obter os derivados de esfingolipídios **9** e **10**. (Figura 8).



Esquema 19: Obtenção da β-hidroxicetona **58**.[27]

[27] Oliveira, V. M.; Dissertação de Mestrado em Andamento: *"Reações Aldólicas entre Enolatos de Boro de Metilcetonas e Aldeídos Aquirais e α-aminoaldeídos"* – IQ – Unicamp – sob a orientação do Prof. Dr. Luiz Carlos Dias.

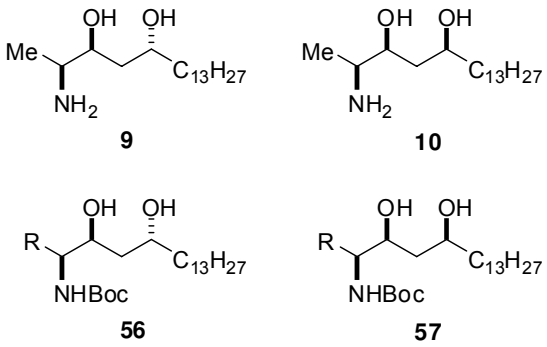
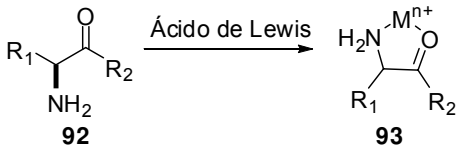


Figura 8: 1-desoxi-5-hidroxi-esfingolipidios **9** e **10**, e seus derivados **56** e **57**.

3. Resultados e discussão

3.1 Preparação dos (*S*)-α-aminoaldeídos

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 mudar a preferência facial do ataque do nucleófilo à carbonila ativada, ou pode até desativar o ácido de Lewis formando um complexo do tipo quelado (Esquema 20). [28,24b]



Esquema 20: Complexação entre ácido de Lewis e o nitrogênio.

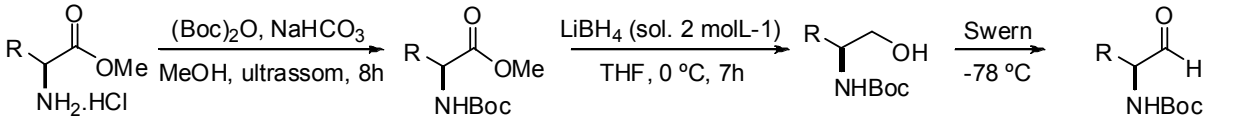
Carbamatos evitam a formação desse complexo e assim foi escolhido o grupo Boc como grupo protetor do nitrogênio, pois o mesmo evita uma possível quelação com o ácido de Lewis, é hidrolisado de forma lenta sob condições

[28] Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. '*Protective Groups in Organic Synthesis'*, Jonh Wiley & Sons, **1991**, 315.

básicas, é inerte na presença de vários tipos de reagentes nucleofílicos e pode ser removido em condições levemente ácidas.

A preparação dos α-aminoaldeídos *(S)*-**60a**, *(S)*-**60b** e *(S)*-**60c** foi feita utilizando uma metodologia já otimizada em nosso grupo de pesquisa.[21-25] Os respectivos hidrocloretos de α-aminoésteres metílicos da L-alanina (*S*)-**94**, L-fenilalanina (*S*)-**95** e L-valina (*S*)-**96** foram tratados com di-*terc*-butildicarbonato (Boc_2O) em base, metanol e banho de ultra-som por cerca de 8 horas e após purificação dos substratos em cromatografia *flash*, forneceram os α-aminoésteres com o grupo amino protegido (*S*)-**97**, (*S*)-**98** e (*S*)-**99** em bons rendimentos.

Em um trabalho anterior, no qual foi investigada a redução do éster (*S*)-**99** com DIBAL-H e com $LiBH_4$, verificou-se que os melhores resultados foram obtidos quando utilizado $LiBH_4$.[21f] Assim, optamos por essa metodologia e os α-aminoésteres protegidos foram conduzidos aos respectivos aminoálcoois (*S*)-**100**, (*S*)-**101** e (*S*)-**102** utilizando $LiBH_4$ (2 $molL^{-1}$) em THF à 0 °C por cerca de 7 horas.[29] Estes α-aminoálcoois foram submetidos à oxidação de Swern[30] resultando nos respectivos α-aminoaldeídos (*S*)-**60a**, (*S*)-**60b** e (*S*)-**60c** (Esquema 21).



(*S*)-**94**, R = Me
(*S*)-**95**, R = Bn
(*S*)-**96**, R = *i*-Pr

(*S*)-**97**, R = Me, 80%
(*S*)-**98**, R = Bn, 98%
(*S*)-**99**, R = *i*-Pr, 93%

(*S*)-**100**, R = Me, 86%
(*S*)-**101**, R = Bn, 97%
(*S*)-**102**, R = *i*-Pr, 70%

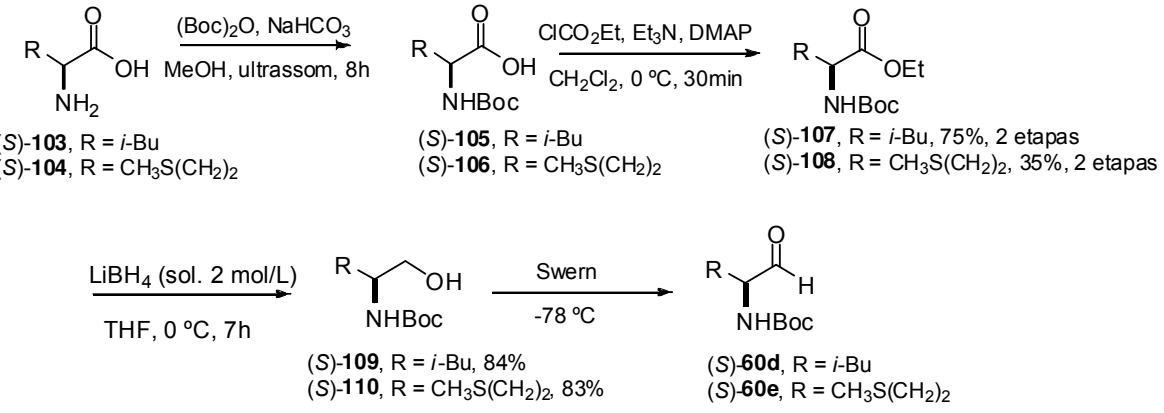
(*S*)-**60a**, R = Me
(*S*)-**60b**, R = Bn
(*S*)-**60c**, R = *i*-Pr

Esquema 21: Preparação dos α-aminoaldeídos (*S*)-**60a**, (*S*)-**60b** e (*S*)-**60c**.

Os α-aminoaldeídos (*S*)-**60d** e (*S*)-**60e** foram preparados a partir dos seus respectivos α-aminoácidos comerciais L-leucina (*S*)-**103** e L-metionina (*S*)-**104**, que ao serem tratados com Boc_2O, forneceram os respectivos α-aminoácidos com

[29] Fehrentz, J. A.; Castro, B. *Synthesis* **1983**, 676
[30] (a) Swern, D.; Mancuso, A. J.; Huang, S. L. *J. Org. Chem*. **1978**, *43,* 2480. (b) Swern, D.; Mancuso, A. J.; Brownfain, D. S. *J. Org. Chem*. **1979**, *44,* 4148. (c) Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165.

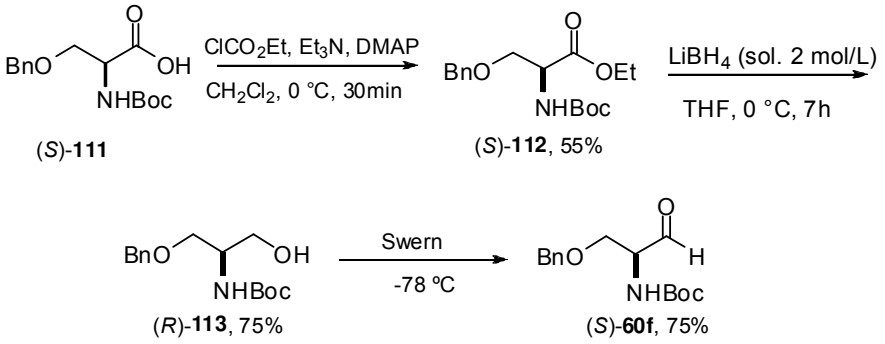
o nitrogênio protegido (Esquema 22). Posterior tratamento com cloroformiato de etila, trietilamina e DMAP em CH_2Cl_2, seguido de purificação em cromatografia *flash*, forneceu os α-aminoésteres etílicos (*S*)-**107** e (*S*)-**108**.[24b] As reações tiveram rendimentos de moderados à excelentes, correspondendo as etapas de proteção com Boc e esterificação. A função éster foi reduzida à álcool como anteriormente, e posterior oxidação de Swern levou à formação dos respectivos α-aminoaldeídos.



Esquema 22: Preparação dos α-aminoaldeídos (*S*)-**60d**, (*S*)-**60e.**

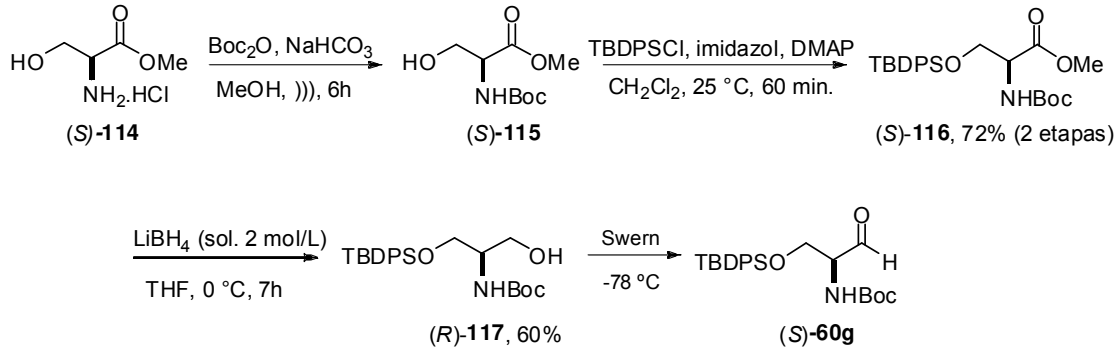
É interessante notar que as reações envolvendo os derivados do α-aminoácido metionina apresentaram menores rendimentos nas reações de esterificação e oxidação de Swern e isso se deve provavelmente, a uma reação de competição entre o oxigênio e o átomo de enxofre nas duas reações. Como não analisamos os produtos secundários dessas reações não é possível dizer qual seria exatamente o produto formado.

A preparação do α-aminoaldeído (*S*)-**60f** iniciou-se com o uso do α-aminoácido protegido da L-serina (*S*)-**111** disponível comercialmente (Esquema 23). A esterificação e posterior redução do grupo éster levou à formação do α-aminoálcool (*R*)-**113**, cuja oxidação de Swern levou a formação do α-aminoaldeído desejado.



Esquema 23: Preparação do α-aminoaldeído (*S*)-**60f.**

A preparação do α-aminoaldeído (*S*)-**60g** foi realizada a partir do tratamento do hidrocloreto de α-aminoéster metilíco da L-serina (**114**) que inicialmente foi tratado com Boc_2O, fornecendo o intermediário (*S*)-**115** com o nitrogênio protegido com Boc (Esquema 24). Este intermediário, sem purificação prévia, foi tratado com TBDPSCl, imidazol e DMAP em CH_2Cl_2 fornecendo o α-aminoéster protegido (*S*)-**116**. Posterior redução do grupo éster levou à formação do α-aminoálcool (*R*)-**117**, cuja oxidação de Swern levou a formação do α-aminoaldeído desejado (Esquema 24).



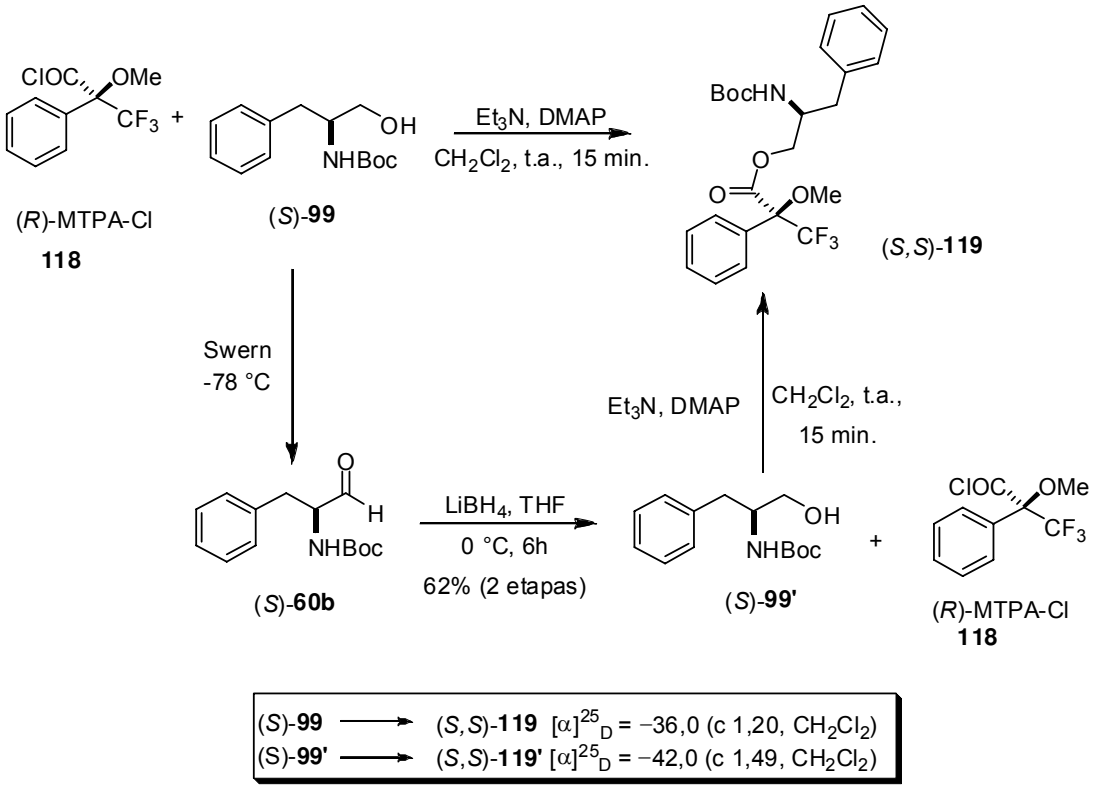
Esquema 24. Preparação do α-aminoaldeído (*S*)-**60g**.

Os aldeídos foram usados na etapa seguinte logo após seu preparo. No entanto, um estudo no grupo foi realizado na intenção de analisar a possibilidade de racemização dos mesmos.[25] O amino álcool (*S*)-**99** foi derivatizado com o

reagente de Mosher **118** fornecendo o éster (*S*,*S*)-**119** cujo espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C não mostraram sinais do diastereoisômero, o que evidenciaria a racemização do composto. O álcool (*S*)-**99** foi posteriormente oxidado sob condições de Swern para o respectivo aldeído (*S*)-**60b** (Esquema 25). Ao reduzir esse aldeído ao amino álcool (*S*)-**99'** com $LiBH_4$ e novamente preparar o éster de Mosher, os espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C foram comparados.[31]

É importante observar que o espectro do éster de Mosher, após oxidação e redução mostrava sinais pouco intensos que caracterizaram pequeno índice de racemização. No esquema 25 observamos que os dados de rotação ótica do éster de Mosher preparado a partir de (*S*)-**99** e do preparado a partir de (*S*)-**99'** foram bastante concordantes.[25]

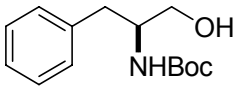
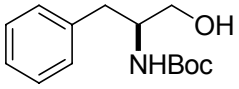
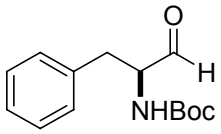
Além disso, os dados de rotação ótica foram comparados com os dados da literatura (Tabela 1) onde o resultado também é concordante.



Esquema 25: Preparação do Éster de Mosher.[25]

[31] (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.

Tabela 1. Comparação de dados de rotação ótica observados com dados da literatura.[25]

Composto	$[\alpha]^{25}_D$ observado	$[\alpha]^{25}_D$ literatura
 (*S*)-**99**	–23,0 c 1,19, $CHCl_3$	–27,7 c 1,11, $CHCl_3$[32]
 (*S*)-**99'** (oxidado e reduzido)	–23,0 c 1,24, $CHCl_3$	–27,7 c 1,11, $CHCl_3$[32]
 (*S*)-**60b**	+38,0 c 1,33, CH_2Cl_2	+41,6 c 1,00, CH_2Cl_2 [33]

3.2. Preparação do alilsilano 61

Alilsilanos na presença de ácido de Lewis, têm sido amplamente utilizados como nucleófilos em reações de condensação com compostos carbonílicos conduzindo à formação de álcoois homoalílicos.[24b] O emprego de alilsilanos em reações de formação de ligações C-C pode ser atribuído, entre outros fatores, a sua habilidade de funcionar como doador e aceptor de elétrons.[34]

Um fator importante nessas reações é que o grupo TMS apresenta um efeito ativante sobre a dupla ligação por efeito indutivo. Além disso, o silício também estabiliza o intermediário carbocátion na posição β através da interação entre o orbital $\sigma_{C\text{-}Si}$ e o orbital antiligante "p" vazio do carbocátion[35] (Figura 9).

[32] Caputo, R.; Cassano, E.; Longobardo, L.; Palumbo, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12337.
[33] Moore, C. L.; Leatherwood, D. D.; Diehl, T. S.; Selkoe, D. J.; Wolfe, M. S. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3434.
[34] Fleming, I. *Chemtracts – Organic Chemistry* **1996**, *9*, 1.
[35] Barton, S. D.; Ollis, W. D. *Comprehensive Organic Chemistry* **1979**, *3*, 541.

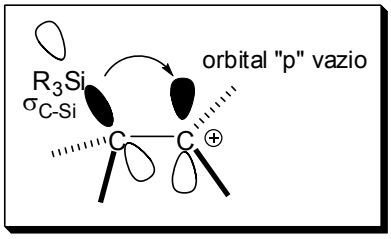


Figura 9: Hiperconjugação entre o orbital ligante σ_{C-Si} e o orbital vazio “p”.

Outro processo importante envolvendo a formação de ligação C-C é o que envolve adição nucleofílica de reagentes de Grignard ou organolítios. Esse método, apesar de versátil, é freqüentemente acompanhado de reações de competição: enolização, adição conjugada, no caso de compostos carbonílicos α,β-insaturados, e redução da carbonila. Isso se deve principalmente a alta basicidade e ao alto potencial de oxidação dos reagentes de Grignard e organolítios.[36] Com o objetivo de se melhorar as propriedades dos reagentes organometálicos para facilitar a adição “normal” a compostos carbonílicos, o emprego de samário e cério têm sido úteis sintéticamente nas reações de formação C-C.[36] Nesse trabalho, especificamente, utilizamos reagente de Grignard na presença de $CeCl_3$.

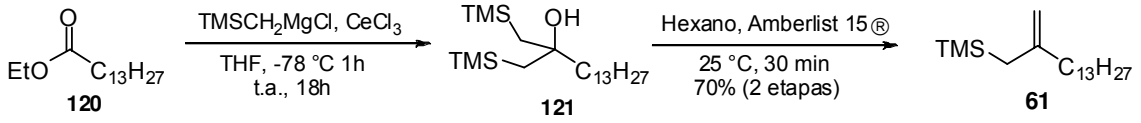
Assim, para a obtenção do alilsilano aquiral foi utilizado o método descrito por Narayanan e Bunnelle[37] com pequenas modificações (Esquema 26). O tratamento do miristato de etila **120**, disponível comercialmente, com cloreto de metil-trimetilsililmagnésio na presença de cloreto de cério III anidro em THF a -78 ºC forneceu, após tratamento da reação com solução saturada de cloreto de amônio, o carbinol **121**. Olefinação de Peterson[38] com resina ácida Amberlist 15® em hexano forneceu o alilsilano **61** em 70% de rendimento (Esquema 26).

---

[36] (a) Liu, H.; Shia, K.; Shang, X.; Zhu, B. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3803. (b) Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K.; Hatajima, T.; Kamiya, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4392.

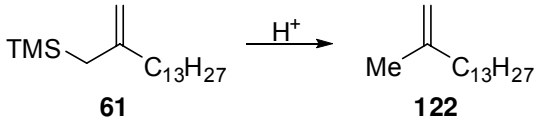
[37] (a) Narayanan, B. A.; Bunnelle, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6261. (b) Bunnelle, W. H.; Narayanan, B. A. *Org. Synth.* **1990,** *69*, 89. (c) Trost, B. M.; Buch, M.; Miller, M. L. *J. Org. Chem.* **1998**, *53*, 4887. (d) Lee, T. V.; Porter, J. R.; Roden, F. S. *Tetrahedron Lett.* **1988,** *29*, 5009.

[38] (a) Funchs, P. L.; Anderson, M. B. *Synth. Comm.* **1987**, *17*, 621. (b) van Staden, L. F.; Gravestock, D.; Ager, D. J. *Chem. Soc. Rev*. **2002**, *31*,195.



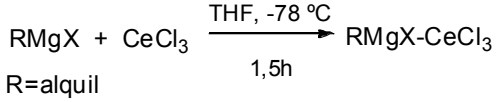
Esquema 26. Preparação do alilsilano **61.**

Em trabalhos anteriores do grupo[21,24] observou-se que o uso de HCl (5eq) para concluir a primeira etapa da reação e levar a formação do intermediário carbinol causava uma reação de protodessililação (Esquema 27). A fim de minimizar este problema utilizamos solução saturada de cloreto de amônio e resina Amberlist 15® como meio ácido na olefinação de Peterson.



Esquema 27: Reação de protodessililação de **61**.

Na metodologia utilizada, o uso de $CeCl_3$ é muito importante na reação de obtenção do alilsilano **61**. O $CeCl_3$ altamente oxofílico é capaz de ativar a carbonila por coordenação e a forte basicidade do reagente de Grignard é atenuada pela formação de um complexo com o $CeCl_3$. É importante salientar que a estrutura dos complexos gerados a partir de reagentes de Grignard com $CeCl_3$ são desconhecidas, e por isso está uma representação geral no esquema 28.[36]



Esquema 28: Complexo de $CeCl_3$ com um reagente de Grignard.[36]

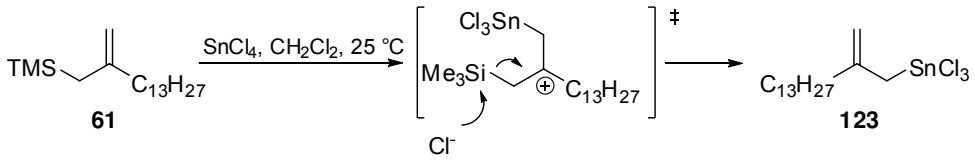
3.3. Reações de adição do alilsilano 61 aos aldeídos quirais (*S*)-60

Para obtenção de álcoois homoalílicos nosso grupo de pesquisa tem utilizado uma metodologia envolvendo a condensação de α-aminoaldeídos protegidos com alilsilanos na presença de ácidos de Lewis.[21,24,39]

No estudo em questão, o alilsilano **61** é submetido a uma reação de troca entre $SiMe_3/SnCl_3$ com $SnCl_4$ (*in situ*) à temperatura ambiente em CH_2Cl_2 fornecendo a aliltricloroestanana **123** (Esquema 29). Essa reação passa provavelmente pela formação de um carbocátion intermediário em uma reação de substituição eletrofílica[40] (Esquema 29).

Assim, o ácido de Lewis necessário à reação entre a alilestanana e o aldeído já está presente no substrato nucleofílico, pois a espécie aliltricloroestanana possui o átomo de estanho deficiente em elétrons, facilitando assim a quelação intermolecular com o oxigênio do aldeído. Dessa forma, essa reação passa por um estado de transição cíclico levando a melhores diastereosseletividades na obtenção dos álcoois homoalílicos.[21,22,24]

A presença de pequenas quantidades de água no meio reacional promove a hidrólise do $SnCl_4$, formando HCl *in situ*, que também pode provocar a reação de protodessililação como mencionado anteriormente no Esquema 27.



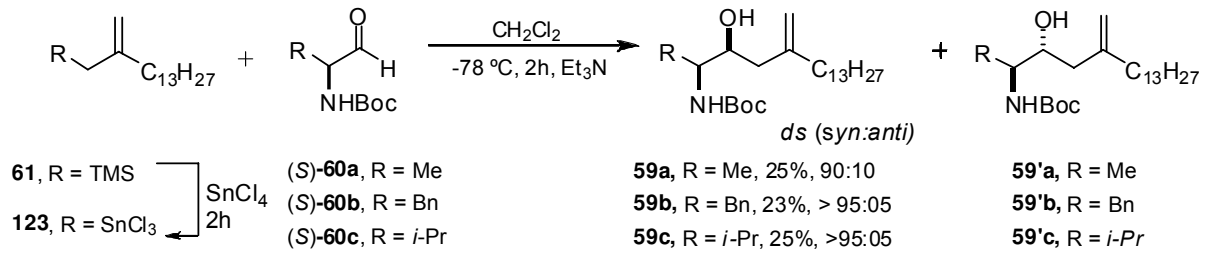
Esquema 29: Obtenção da aliltricloroestanana **123.**

[39] Dias, L. C.; Ferreira, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7159.

[40] (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.; Déléris, G. ; Dunoguès, J.; Calas, R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3397. (e) Hughes, L. R.; Schimid, 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.

Inicialmente, utilizou-se uma metodologia para as reações de condensação onde os rendimentos obtidos foram relativamente baixos e algumas mudanças nesse procedimento foram necessárias para otimização dos resultados.

A metodologia inicial consistia em submeter 1,0 equivalente do alilsilano à troca de ligantes com 1,4 equivalentes de $SnCl_4$ em CH_2Cl_2, sob atmosfera de argônio à temperatura ambiente por 2 horas. Em seguida, a solução era resfriada à -78 ºC e adicionava-se 1,0 equivalente do α-aminoaldeído dissolvido em CH_2Cl_2. Após cerca de 4 horas a reação era encerrada pela adição de Et_3N e solução aquosa saturada de NH_4Cl. Utilizando-se essa metodologia os rendimentos obtidos não passavam de 25% em duas etapas (Esquema 30).



Esquema 30: Obtenção dos produtos de condensação.

Como primeira tentativa de otimizar o rendimento dessas reações foi realizado um estudo de RMN de ^1H para averiguar o tempo necessário para que ocorra a troca $SiMe_3/SnCl_3$ e a formação completa da aliltricloroestanana **123**.

A primeira evidência comprovando a formação rápida de uma aliltricloroestanana a partir de um alilsilano foi relatada na literatura pelo nosso grupo de pesquisas em 1999.[21e] Por se tratar do primeiro trabalho em nosso grupo com a aliltricloroestanana **123** faz-se necessário um estudo espectroscópico, já que essa espécie é intermediária chave nas reações de condensação.

O tratamento do alilsilano **61** com um equivalente de $SnCl_4$ em $CDCl_3$ a 25 °C foi realizado em um tubo de ressonância e analisado por experimentos de RMN de ^1H após 10 minutos, 50 minutos e 1 hora e 40 minutos (Anexos 67-69). Após 10 minutos de reação à temperatura ambiente já se pode observar a

formação total de aliltricloroestanana (Figuras 10 e 11). O sinal dos hidrogênios da ligação dupla no alilsilano 6**1** (Figura 10) que tem deslocamento químico de 4,52 ppm e 4,60 ppm, na aliltricloroestanana **123** (Figura 11) tem deslocamento de 5,07 ppm e 5,10 ppm, mais desprotegidos. Outro sinal que apresenta mudança significativa é dos hidrogênios α a ligação dupla que tem variação de 1,57 ppm (Figura 10) para 3,15 ppm (Figura 11). A desproteção observada é explicada pelo fato de estar ocorrendo a troca entre $SiMe_3$ e $SnCl_3$, e como o último grupo é muito mais eletronegativo, a mudança nos valores de deslocamento para campo mais baixo é esperada. No espectro da aliltricloroestanana é possível observar o acoplamento dos núcleos de hidrogênio com o estanho (Figura 11).

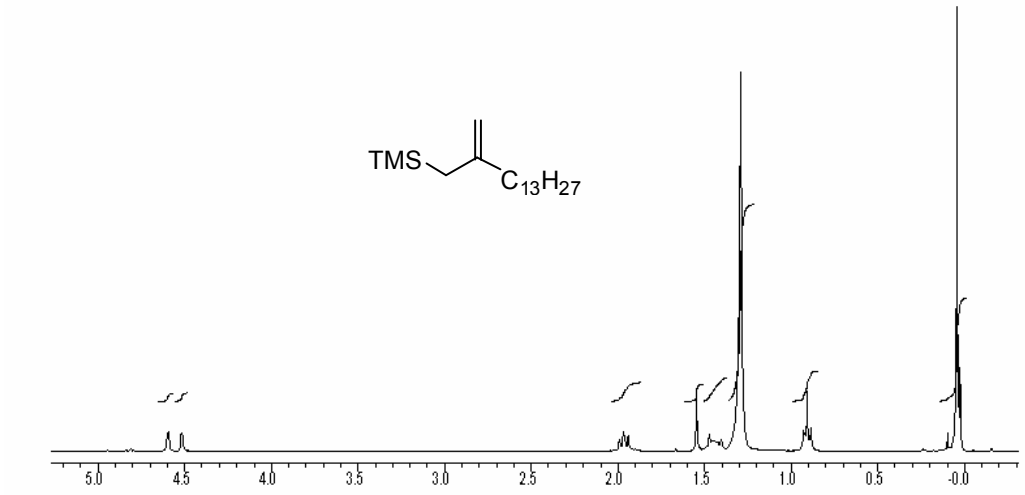


Figura 10: Espectro de RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) do alilsilano **61**.

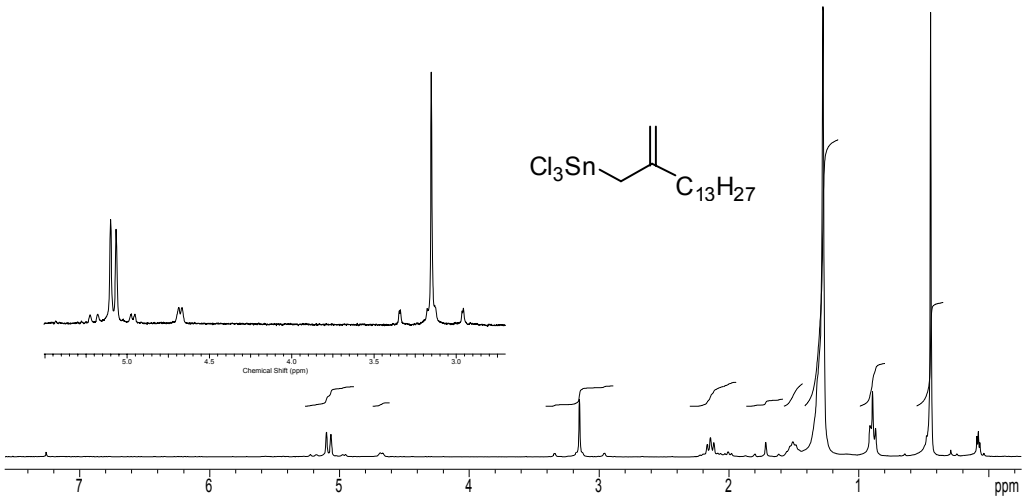


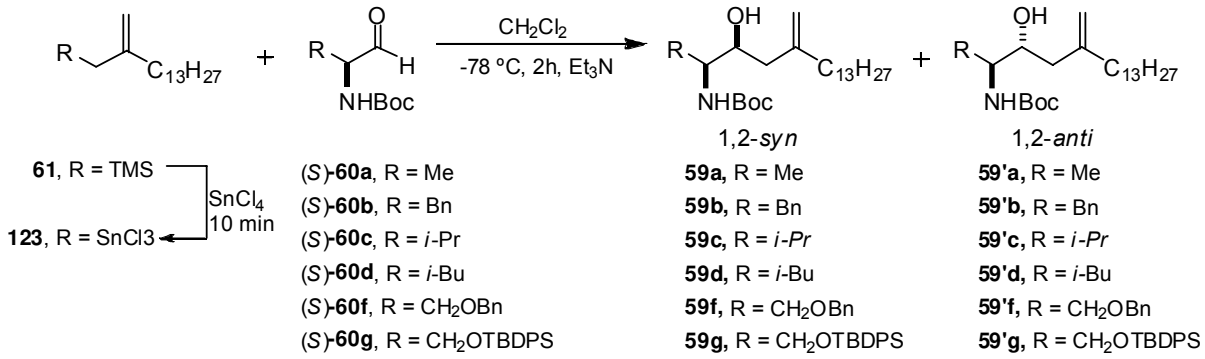
Figura 11: Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) da aliltricloroestanana **123**.

Os espectros de RMN ^{1}H após 50 minutos e 1 hora e 40 minutos (Anexo 67-69) apresentaram um aumento na intensidade do sinal em 0,08 ppm, que pode ser um indício de um subproduto sendo formado que atrapalharia a reação. Assim, estipulou-se que o tempo necessário para a troca de ligantes é de apenas 10 minutos, já que se observa a conversão total do alilsilano **61** em aliltricloroestanana **123**, e além disso, evita-se que o aumento na escala reacional favoreça a formação de subprodutos.

Assim, uma tentativa de otimizar a reação foi deixar o alilsilano **61** em contato com o $SnCl_4$ por apenas 10 minutos, adicionando em seguida os α-aminoaldeídos.

Além disso, como no procedimento anterior usava-se o mesmo número de equivalentes de aldeído e alilestanana, foi proposto como tentativa de otimização da reação o uso de excesso de aldeído (1,0:1,2 aliestanana:aldeído) salientando que apenas 1,0 equivalente de $SnCl_4$ foi utilizado.

Utilizando dessas modificações fez-se nova reação de adição entre os aldeídos e a aliltricloroestanana **123** obtendo melhora significativa no rendimento combinado para duas etapas (Esquema 31, Tabela 2).

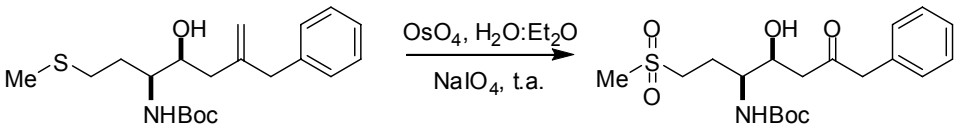


Esquema 31: Reações de adição entre alilestanana **123** e α-aminoaldeídos (*S*)-**60**.

Tabela 2. Rendimentos e diastereosseletividades para os produtos de adição mostrados no esquema 31.

Aldeído (R)	*ds* (1,2-*syn*:1,2-*anti*)	Rendimento % (2 etapas)
Me	90:10	45
Bn	>95:05	60
i-Pr	>95:05	46
i-Bu	>95:05	32
CH_2OBn	70:30	50
$CH_2OTBDPS$	70:30	85

É importante destacar que na reação de adição do alilsilano **61** ao aldeído **60e** não foi observado o produto desejado. Além disso, dados do nosso grupo de pesquisa mostraram que a obtenção dos compostos de adição e posterior clivagem oxidativa da dupla ligação (etapa seguinte que será discutido no item 3.5) ocasionou também a oxidação do grupo tioéter para uma sulfona (Esquema 32).[25] Assim, mais estudos são necessários na intenção de otimizar a obtenção desse composto.



88 **89**

Esquema 32: Obtenção da sulfona **89.**

Os modelos de Felkin-Anh ou Cram quelado são freqüentemente empregados na racionalização da indução assimétrica na reação de um nucleófilo com um composto carbonílico possuindo um centro quiral na posição α carbonila.

No modelo de Felkin-Ahn[41] o ataque à carbonila ocorre pelo lado oposto ao maior grupo (R_G), estando o grupo menos volumoso (R_P) mais próximo do grupo R' (Figura 12). Em uma outra conformação do tipo *anti*-Felkin o grupo médio (R_M) fica próximo ao grupo R', e a aproximação do nucleófilo teria uma interação do tipo gauche com o R_M, sendo então desfavorecida.

Pela trajetória de Bürgi e Dunitz o nucleófilo ataca em um ângulo de 107º com relação à carbonila. Quando há grupos eletronegativos ligados ao centro alfa à carbonila, os substituintes tendem a acomodá-lo de forma antiperiplanar ao ataque do nucléofilo. Desta forma o ataque Felkin é favorecido também pela estabilização do estado de transição, através da interação entre o orbital $\sigma_{Nu\text{-}C}$ em formação com o orbital $\sigma^*_{C\text{-}X}$, paralelo a este (Figura 13).

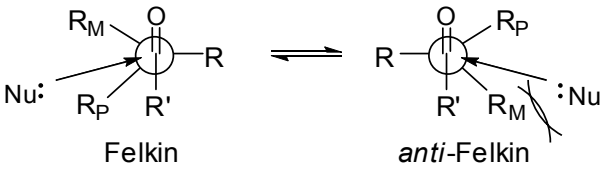


Figura 12: Modelo Felkin-Ahn de adição à carbonila.

[41] (a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *18*, 2199. (b) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065. (c) Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145.

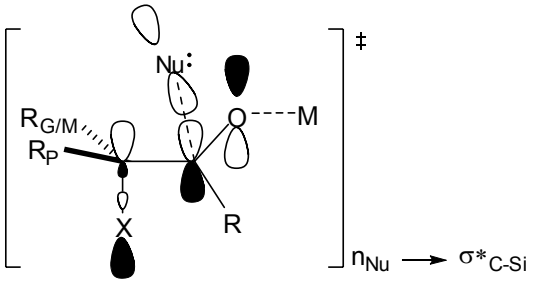


Figura 13: Proposta de Ahn para o efeito polar.

O modelo de Cram quelado[42] por sua vez prevê a quelação do ácido de Lewis entre a carbonila e o α-hetereoátomo. Neste modelo, a coordenação do ácido de Lewis ao heteroátomo e à carbonila mantém o substrato numa conformação bastante rígida, permitindo que o nucleófilo ataque pelo mesmo lado em que se encontra o grupo ligado à posição alfa (Figura 14).

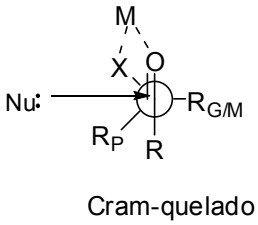


Figura 14: Modelo de Cram-quelado.

Os modelos de Felkin-Ahn e Cram quelado 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 favoreçam o estado de transição acíclico ou cíclico quelado, respectivamente.

A seletividade observada nesses produtos de adição do alilsilano **61** aos aldeídos **60** é em favor do produto de adição 1,2-*syn*.[21-24] Como pode ser visto na figura 15 o ataque do nucleófilo ocorre preferencialmente pela face *Si* do aldeído, mostrando que o (*S*)-α-aminoaldeído tem uma preferência pela adição *anti*-Felkin.

Uma racionalização para explicar a seletividade observada seria um equilíbrio entre um confôrmero onde há uma ligação de hidrogênio intramolecular

[42] Cram, D. J.; Kopecky, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2748.

(Figura 15, **A**) e um confôrmero sem essa ligação (Figura 15, **B**).[40] Quando a forma **A** predomina a face Si do aldeído fica livre favorecendo o ataque e formando um anel de seis membros no estado de transição **C**, onde o resíduo quiral do aldeído apresenta-se numa posição pseudo-equatorial. Assim, podemos observar uma tendência de grupos R volumosos nos aldeídos apresentarem melhores seletividades (Tabela 2).

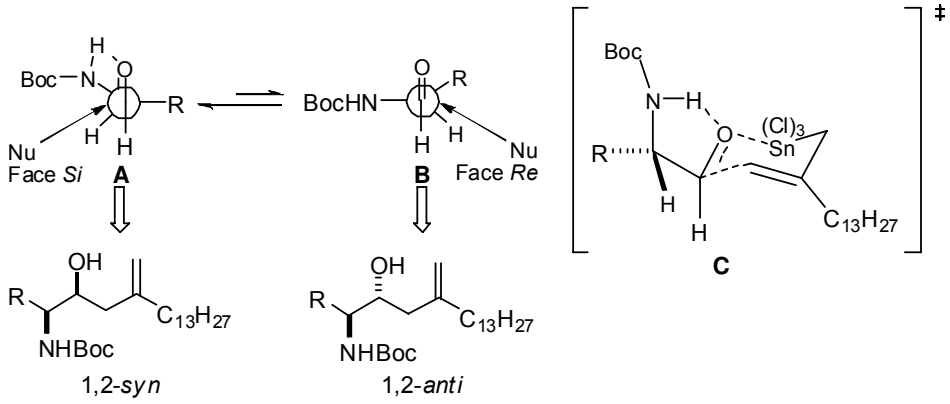


Figura 15: Modelo de estado de transição.

A baixa seletividade encontrada para o produto de adição **59f** (Tabela 2) pode ser explicada pela existência de uma competição entre duas ligações de hidrogênio intramolecular, sendo uma a existente no confôrmero **A** (Figura 16) e outra entre o H do grupo –NHBoc e o do grupo –OBn indicada no confôrmero **B** (Figura 16) que favoreceria o ataque do nucleófilo pela face *Re* do aldeído (Figura 16). Essa competição entre os dois confôrmeros poderia causar uma diminuição na seletividade observada.

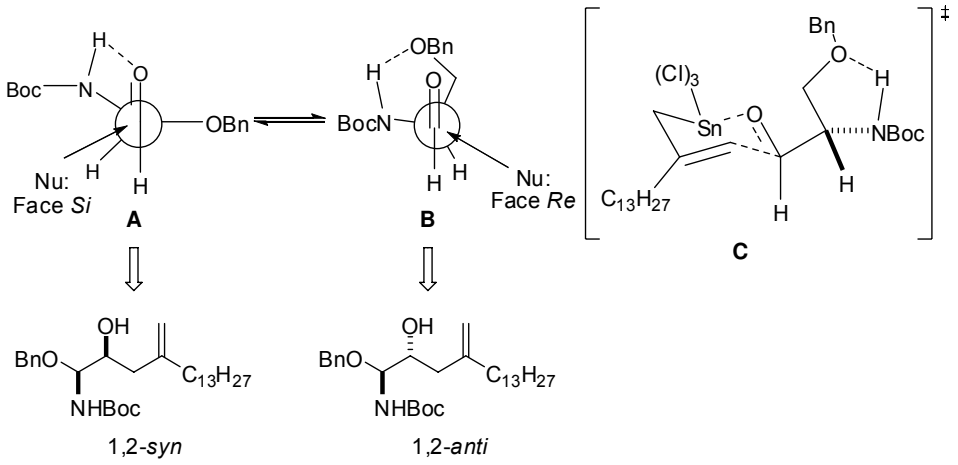


Figura 16: Competição entre dois confôrmeros com possibilidade de ligação de hidrogênio intramolecular.

O fato da reação de adição entre esse aldeído (**60f**) e o alilsilano **61** ter apresentado baixa seletividade nos levou a testar um outro grupo protetor da hidroxila nestes acoplamentos. A intenção seria prevenir uma possível quelação, utilizando assim o grupo de silício TBDPS. Não foi utilizado o grupo TBS, pois resultados anteriores[25] mostraram que este protetor também diminuiu a seletividade nas reações de adição entre *N*-Boc-α-aminoaldeídos a alilsilanos aquirais. Além disso, grupos volumosos β-carbonila tendem a melhorar a seletividade observada nas reações de adição (Figura 15).

Porém, o produto de adição **59g** apresentou baixa seletividade apesar da presença de um grupo R (–OTBDPS) bastante volumoso (Tabela 2). Esse resultado nos surprendeu, já que éteres de silício são conhecidos por diminuírem a basicidade do oxigênio.[43]

Apesar da existência de alguns estudos teóricos na literatura onde mostram a possibilidade da ligação de hidrogênio com éteres de silício,[44] não podemos afirmar a existência dessa ligação, assim, estudos teóricos estão sendo realizados no nosso grupo na intenção de explicar essa diminuição na

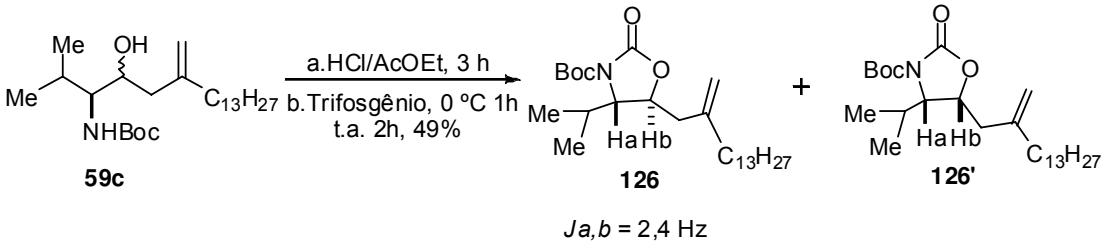
[43] (a) Shambayati, S.; Schereiber, S. L.; Blake, J. F.; Wierschke, S. G.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 697 (b) Blake, J. F.; Jorgensen, W. L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6052.
[44] (a) Dias, L. C.; Ferreira, M. A. B.; Tormena, C. F.; *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 232. (b) Landman, B.; Hoffman, R. W. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 331.

seletividade, mas acreditamos que a explicação possa estar relacionada também na energia do estado de transição e não só na aproximação do nucleófilo para esse substrato.

3.4. Determinação da estereoquímica relativa 1,2

Os dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos produtos de adição (**59**) permitem observar a formação de um produto principal (Tabela 3), mas não permitem afirmar a esteroquímica relativa. Então os compostos **59a**, **59b** e **59c** foram transformados nas suas respectivas oxazolidinonas. O método utilizado foi descrito por Greene e colaboradores e já utilizado em outra ocasiões em nosso grupo de pesquisas.[24b,45]

O α-aminoálcool **59c** foi tratado com uma solução de ácido clorídrico em acetato de etila com a intenção de promover a retirada do grupo Boc, seguido da adição de trifosgênio (Esquema 33).[46]

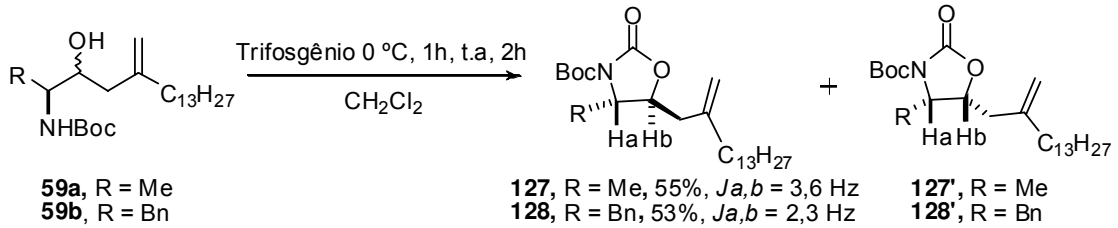


Esquema 33: Obtenção da oxazolidinona **126**

Pela análise dos espectros de RMN de ^{1}H, ^{13}C e IV verifica-se que o grupo Boc não foi removido, mas mesmo assim ocorreu a ciclização formando a oxazolidinona **126** (Esquema 33).

Visto que não ocorreu a retirada do grupo Boc foi adicionada uma solução de trifosgênio sobre os α-aminoálcoois **59a** e **59b**, obtendo assim as respectivas oxazolidinonas **127** e **128** (Esquema 34).

[45] Correa, A.; Denis, J. N.; Greene, A. E. *Synth. Commun.* **1991**, *21*(1), 1.



59a, R = Me
59b, R = Bn

127, R = Me**,** 55%, *Ja,b* = 3,6 Hz
128, R = Bn**,** 53%, *Ja,b* = 2,3 Hz

127', R = Me
128', R = Bn

Esquema 34: Obtenção das oxazolidinonas **127** e **128**.

Segundo Futagawa e colaboradores[46] as constantes de acoplamento entre os hidrogênios ligados ao anel apresentam valores diferentes para os isômeros *cis* e *trans*. O valor da constante de acoplamento para as oxazolidinonas *trans* varia de 4,0 – 6,0 Hz enquanto para as oxazolidinonas *cis* varia de 9,0 – 10,0 Hz.

As oxazolidinonas obtidas nesse trabalho têm a presença de um grupo Boc no nitrogênio e revelaram uma constante de acoplamento para os hidrogênios vicinais (**Ha** e **Hb)** de 2,4 Hz para **126**, 3,6 Hz para **127** e 2,3 Hz para **128**. Os experimentos de RMN de ^1H foram realizados em dois solventes (C_6D_6 e $CDCl_3$), não mostrando nenhuma variação na constante de acoplamento de um solvente para o outro no caso de **126**. Apenas quando se utiliza $CDCl_3$ é possível resolver os sinais dos hidrogênios vicinais Ha e Hb nos compostos **127** e **128**.

Devido à presença do grupo Boc no nitrogênio e a ligeira diferença nas constantes de acoplamento quando comparadas com as observadas por Futagawa[47] para sistemas semelhantes, foi proposto o estudo desse tipo de sistema a partir de cálculos teóricos visando confirmar e avaliar as constantes de acoplamento vicinais em anéis oxazolidínicos.

Utilizando o programa PCModel 7.5,[47] foram calculadas as constantes de acoplamento teóricas (Tabela 2) e o ângulo diedro formado entre esses hidrogênios vicinais para os sistemas *cis* e *trans.* Esse programa utiliza a equação

[46] Futagawa, S.; Inui, T.; Shiba, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 3308.
[47] Nessa parte do trabalho, os calculos teóricos foram realizados pelo aluno Marco Antonio Barbosa Ferreira, estudante de Mestrado, sob a orientação do Prof. Dr. Luiz Carlos Dias.

de Karplus corrigida, parametrizada levando-se em conta a eletronegatividade e orientação dos β-substituintes.[48]

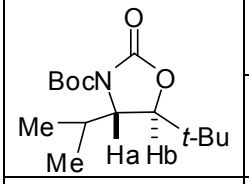
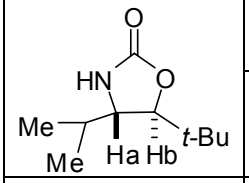
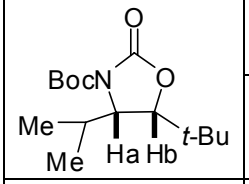
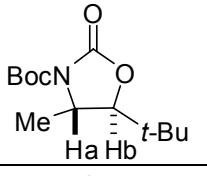
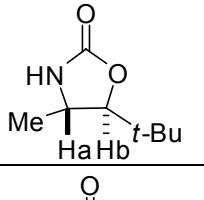
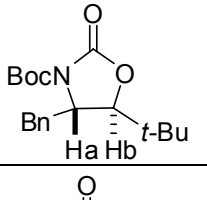
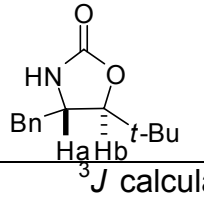
Karplus[49] foi quem primeiro descreveu as relações entre a constante de acoplamento ^3J e o ângulo diedro ϕ entre os hidrogênios no fragmento HCCH. Desde então, muitos trabalhos foram realizados na intenção de relatar essa dependência entre ^3J e ϕ e além da dependência com o ângulo diedro, a constante de acoplamento depende também da eletronegatividade e orientação dos substitutintes no fragmento HCCH, bem como a sobreposição entre os orbitais dos núcleos adjacentes e possíveis efeitos hiperconjugativos.[50]

Nossos cálculos indicaram a dependência do ângulo diedro com a constante de acoplamento em sistemas oxazolidínicos.[51] Além disso, a presença do grupo Boc ligado ao nitrogênio leva a uma diminuição nas constantes de acoplamentos vicinais, provavelmente devido a interações do grupo Boc com os substituintes, modificando o ângulo diedro e conseqüentemente a constante de acoplamento.

Assim, os resultados teóricos permitem atribuir a tendência de hidrogênios vicinais em *trans* terem ^3J menores que em *cis* nesse tipo de sistema, podendo afirmar pelas constantes de acoplamento experimentais, a obtenção das oxazolidinonas *trans* **126**, **127** e **128** como único produto, confirmando a preferência da adição do nucleófilo pela face *Si* dos aldeídos, levando ao produto com a estereoquímica relativa 1,2-*syn* (Esquema 31, Tabela 3).

[48] Hasnoot, C. A. G.; Deleeuw, F. A. A. M.; Altona, C. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2738.
[49] (a) Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11. (b) Karplus, M. *J. Phys. Chem.* **1960**, *64*, 1973. (c) Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870.
[50] Thomas, W. A. *Prog. Nuc. Mag. Res. Spec.*, **1997**, *30*, 183.
[51] Perez, C. C.; Ferreira, M. A. B.; Dias, L. C. "Síntese e determinação da estereoquímica relativa de álcoois homoalílicos quirais". *Caderno de Resumos da 30º Reunião anual da Sociedade Brasileira de Química*, **2007**, 102.

Tabela 3. Otimização dos ângulos diedros ϕ e ^{3}J para oxazolidinonas *cis* e *trans*

Estrutura	Teoria	Ângulo Diedro (ϕ)	^{3}J (Hz) experimental	^{3}J (Hz) teórico
	MMX	104,3	2,40	2,20
	B3LYP /6-31G	109,3		2,80
	MMX	122,8	4,39 [23b,24]	4,83
	B3LYP/6-31G	116,9		3,93
	MMX	36,1	Não avaliado	4,90
	B3LYP /6-31G	36,3		4,90
	MMX	109,9	3,60	2,88
	B3LYP/6-31G	110,05		2,90
	MMX	140,1	Não avaliado	7,25
	B3LYP/6-31G	149,1		8,31
	MMX	138,6	2,34	7,13
	B3LYP /6-31G	109,9		2,88
	MMX	140,5	5,86 [23b,24]	7,40
	B3LYP /6-31G	145,6		8,05

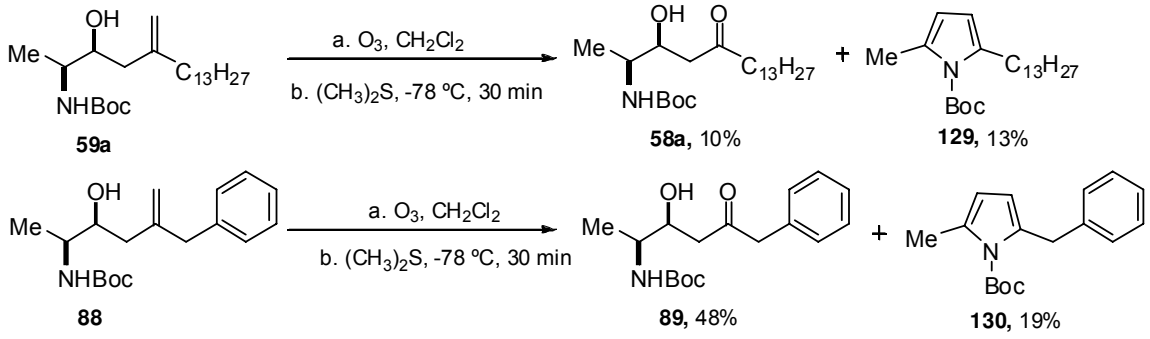
^{3}J calculado no PCModel 7.5. Otimizações de geometrias feitas em MMX (PCModel 7.5) e em B3LYP/6-31G (Gaussiam03W).[48]

3.5. Preparação das 3-hidroxi-4-*N*-Boc-aminocetonas

A idéia inicial do projeto de pesquisa era fazer uma ozonólise da ligação dupla dos álcoois homalilícos para obter as suas respectivas β-hidroxicetonas. Porém, quando utilizada essa metodologia, após 3 horas de reação era observado excesso de ozônio no meio reacional e não era obtida a cetona esperada. Essa clivagem oxidativa foi realizada novamente para dois tipos de substratos (**59a** e **88**[25]).

Observou-se que quando os substratos **59a** e **88** eram submetidos à ozonólise havia a formação de subprodutos (**129** e **130**[25], respectivamente) em apenas 30 minutos de reação e ainda havia presença de material de partida, além do produto desejado em baixos rendimentos (Esquema 35). As substâncias **129** e **130** foram purificadas e caracterizadas como pirróis.

Não é possível afirmar ainda se esse subproduto é formado no tratamento com dimetilsulfeto ou durante a purificação. Porém, Cushman e colaboradores[52] forneceram uma metodologia para a formação de pirróis partindo de 3-hidroxi-4-*N*-Boc-aminocetonas racêmicas similares em meio ácido (HCl e CH_2Cl_2) fornecendo indícios de que sua formação poderia ser favorecida durante a purificação em sílica gel (levemente ácida).



Esquema 35. Tentativa de obtenção das β-hidroxicetonas.

[52] Nagafuji, P.; Cushman, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4999.

Assim, a inviabilidade desse procedimento, devido aos baixos rendimentos obtidos e a formação de um subproduto principal, nos levou a testar outra metodologia para a clivagem oxidativa desses compostos.

O método utilizando periodato de sódio na presença de quantidade catalítica de tetróxido de ósmio foi descrito em 1956 por Lemiuex e Johnson[53] para oxidação de olefinas e é eficiente na clivagem de olefinas mono e dissubstituídas. Quantidades catalíticas de tetróxido de ósmio são suficientes devido à regeneração do agente hidroxilante pelo $NaIO_4$.

O periodato de sódio é bastante conhecido pela clivagem de ligações C-C de 1,2-dióis liberando dois grupos $C{=}O$.[54] Os compostos do tipo 1,2-aminoálcoois são clivados mais rapidamente do que 1,2-dióis,[55] porém nossos substratos apresentam o grupo amino protegido com Boc, o que impede a sua clivagem.

Assim, a combinação das duas reações, di-hidroxilação pelo OsO_4 com a clivagem oxidativa de 1,2-dióis pelo $NaIO_4$ fornece uma metodologia eficiente e nos encorajou a testá-la.

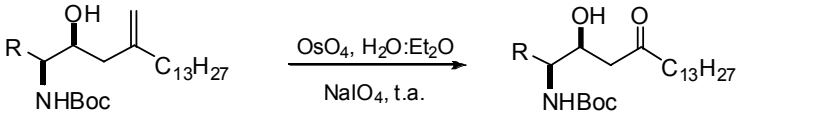
Foi então adicionado ao composto **59a** uma solução de tetróxido de ósmio a uma mistura de *terc*-butanol em água:éter (1:1) à temperatura ambiente e após 2 horas adicionou-se lentamente $NaIO_4$. O meio reacional foi deixado por 18 horas à temperatura ambiente levando a formação da cetona **58a**.

Esse procedimento foi utilizado também para a produção das β-hidroxicetonas (**58b**-**d** e **58f**-**g**) a partir dos álcoois homoalílicos **59a**-**d** e **59f**-**g**, sendo suas estruturas confirmadas através de análise de espectros de RMN de ^1H. Esse procedimento se mostrou viável, pois em nenhum momento observou-se formação de produtos indesejados, não sendo necessária prévia purificação para as etapas seguintes. No esquema 36 estão indicados os rendimentos das reações calculados para o substrato sem purificação.

---

[53] (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.

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



59a, R = Me
59b, R = Bn
59c, R = *i*-Pr
59d, R = *i*-Bu
59f, R = CH_2OBn
59g, R = $CH_2OTBDPS$

58a, R = Me, 92%
58b, R = Bn, 89%
58c, R = *i*-Pr, 94%
58d, R = *i*-Bu, 80%
58f, R = CH_2OBn, 92%
58g, R = $CH_2OTBDPS$, 89%

Esquema 36: Obtenção das β-hidroxicetonas **58**.

3.6. Redução 1,3-*syn* das 3-hidroxi-4-*N*-Boc-aminocetonas

A primeira tentativa de se obter os aminodióis 1,3-*syn* foi utilizando uma metodologia desenvolvida por Narasaka e Pai[55a,b] que usa tributilborana, passando por um estado de transição cíclico quelado do tipo meia cadeira. O protocolo de Narasaka utiliza como redutor boroidreto de sódio, porém utilizamos borohidreto de lítio por ser mais fácil de manusear quando comparado ao $NaBH_4$,[24c] já que $LiBH_4$ é disponível comercilamente em solução (Esquema 37). Além disso, em um 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.[56]

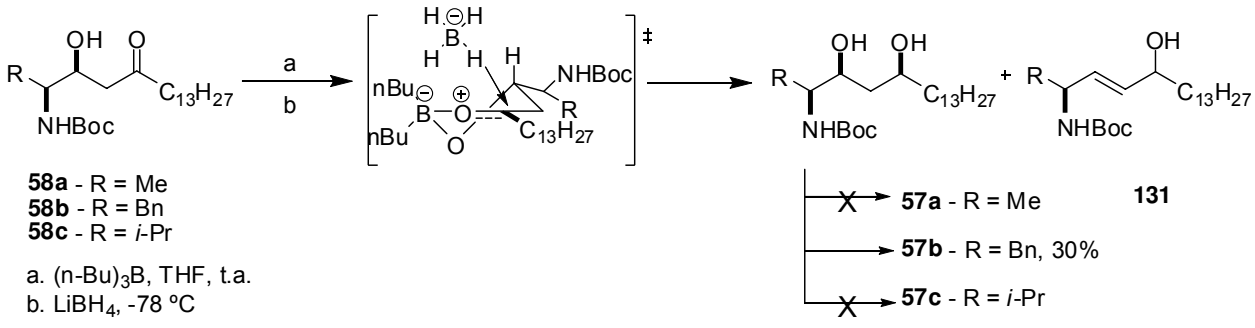
Utilizando essa metodologia, as β-hidroxicetonas **58a** e **58c** forneceram apenas o produto de eliminação **131** não se observando sinais dos produtos desejados. A β-hidroxicetona **58b** por sua vez forneceu o diol **57b** com 30% de rendimento e o produto de eliminação como produto secundário (20%) (Esquema 37).

Assim, ao observar que essa metodologia não seria eficiente foram propostas outras metodologias para redução 1,3-*syn* dessas cetonas.

---

[55] (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.

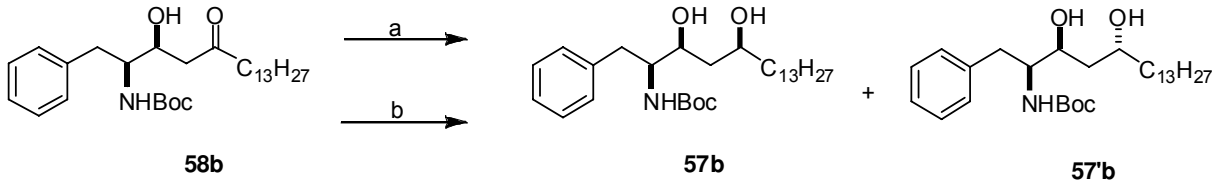
[56] (a) Dias, L. C.; Gonçalves, C. C. S. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, no prelo. (b) Gonçalves, C. C. S. Tese de Doutorado: "*Síntese Total das Basiliskamidas A/B e do Fragmento C1-C17 da Dictiostatina*." – IQ – UNICAMP– orientador: Luiz Carlos Dias. Em andamento, processo 05/00596-0.



Esquema 37. Tentativa de preparação dos aminodióis 1,3-*syn*.

A primeira tentativa envolveu a redução da cetona **58b** com DIBAL-H e posterior tratamento com solução de tartarato de sódio e potássio (Esquema 38).[57] Utilizando esta metodologia obteve-se uma mistura 50:50 de diastereoisômeros em 89% de rendimento [**57b**:**57'b** (*ds* 50:50)].

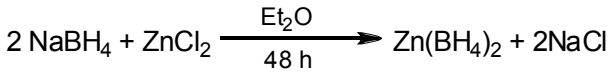
Outra metodologia testada foi a redução de **58b** utilizando borohidreto de zinco.[58] Essa metodologia envolve a adição de borohidreto de zinco em éter etílico a uma solução de β-hidroxicetona em CH_2Cl_2 a -20 ºC. A mistura resultante permaneceu em agitação por 2 dias e posterior tratamento com tampão fosfato pH 7 por 6 horas forneceu praticamente um único produto (**57b** *ds*>95:05) num rendimento de 49% para 2 etapas (clivagem oxidativa e redução estereosseletiva).



Esquema 38: Metodologias utilizadas na preparação dos aminodióis 1,3-*syn*.

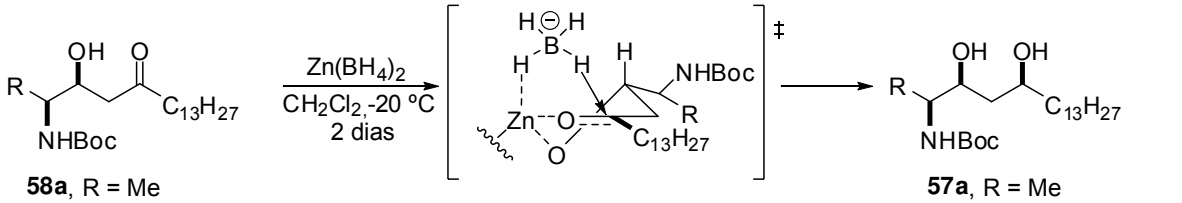
[57] Paterson, I.; Tillyer, R. D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4182.
[58] (a) Oishi, T.; Nakata, T. *Acc. Chem. Res.* **1984,** *17*, 338. (b) Dias, L. C.; Souza, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5625. (c) Gensler, W. J.; Johnson, F.; Sloan, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6074. (d) Barbaras, G. B.; Dillard, C. D.; Finholt, A. E.; Wartik, T.; Wilzbach, K. E.; Schleinger, H. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4585.

A utilização de $Zn(BH_4)_2$ como redutor requer alguns cuidados. Sua preparação é feita anteriormente a sua utilização, o cloreto de zinco deve ser fundido à pressão reduzida 2 vezes e adicionado éter anidro, deixando sob refluxo por 2 horas. A solução sobrenadante é adicionada via cânula à uma suspensão de $NaBH_4$ em Et_2O anidro. A mistura resultante deve permanecer sob agitação durante 48 h e apenas a solução sobrenadante deve ser utilizada na preparação dos aminodióis. Isso é importante, pois se houver ainda presença de $NaBH_4$ em solução, pode haver diminuição da seletividade (Esquema 39).



Esquema 39: Preparação de borohidreto de zinco

A partir desta última metodologia foi testada a redução de outras 5 hidroxicetonas (**58a**-**d** e **58f**-**g**, Esquema 40, Tabela 4) onde obtivemos bons rendimentos e de moderadas a ótimas diastereosseletividades para seus respectivos dióis **57a**-**d** e **57f**-**g** (Esquema 40, Tabela 4).



58a, R = Me
58b, R = Bn
58c, R = *i*-Pr
58d, R = *i*-Bu
58g, R = $CH_2OTBDPS$

57a, R = Me
57b, R = Bn
57c, R = *i*-Pr
57d, R = *i*-Bu
57g, R = $CH_2OTBDPS$

Esquema 40. Obtenção dos dióis 1,3-*syn*.

Tabela 4. Rendimentos e diastereosseletividades para os produtos de redução mostrados no esquema 40.

R	*ds* (1,3-*syn*:1,3-*anti*)	Rendimento % (2 etapas)
Me	92:08	48
Bn	>95:05	49
i-Pr	75:25	53
i-Bu	70:30	42
$CH_2OTBDPS$	95:05	26

3.7. Redução 1,3-*anti* das 3-hidroxi-4-*N*-Boc-aminocetonas

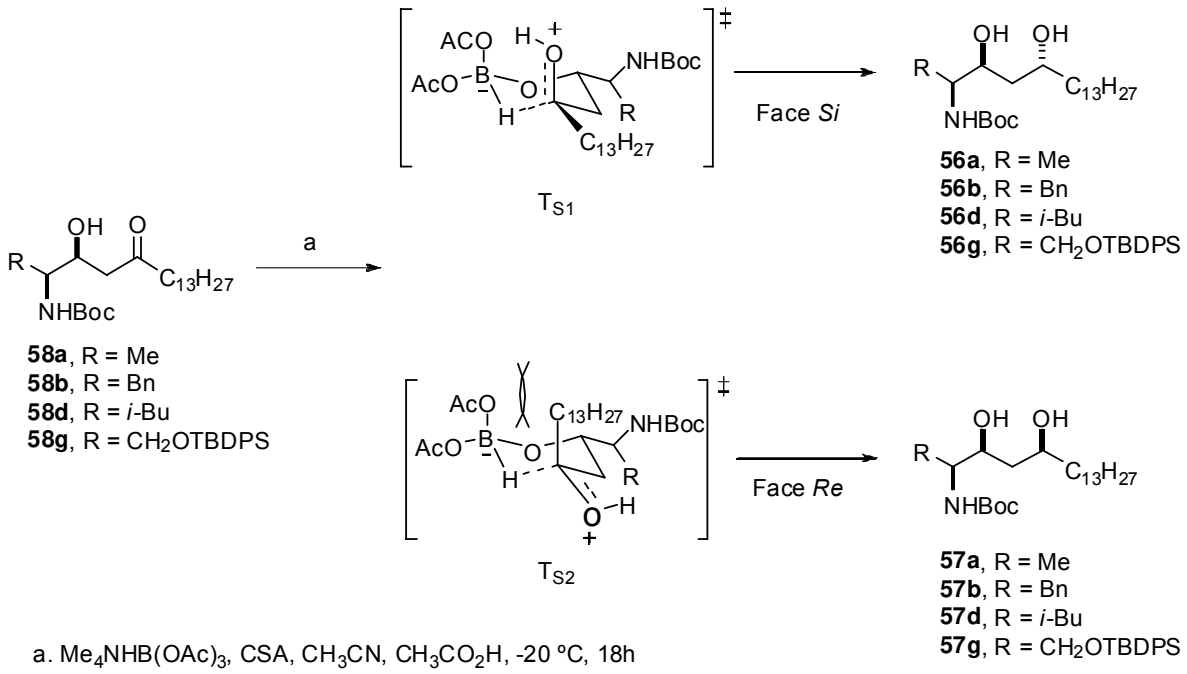
Compostos com a função 1,3-diol *anti* são mais comumente obtidos via redução de β-hidroxicetonas por meio do agente redutor triacetoxiborohidreto de tetrametilamônio.[59] Reduções de β-hidroxicetonas não substituídas na posição α geralmente dão bons rendimentos com altas seletividades. Evans e colaboradores[60] sugerem que essa reação catalisada por ácido passe por um mecanismo em que ocorre a troca do ligante acetoxil do agente redutor pela função hidroxila do substrato, onde a adição do hidreto intramolecular forma um estado de transição em que a competição entre T_{S1} e T_{S2} (Esquema 41) indicará a formação do isômero.

Assim, os aminodióis 1,3-*anti* foram obtidos a partir dessa metodologia[61] onde ácido acético é adicionado em uma suspensão de triacetoxiborohidreto de tetrametilamônio em acetonitrila à temperatura ambiente. A mistura resultante permanece sob agitação por 30 minutos e após reduzir a temperatura à -40 ºC adiciona-se as β-hidroxicetonas solubilizadas em acetonitrila. Adiciona-se em seguida quantidade catalítica de ácido (±)-canforsulfônico (CSA) em ácido acético

[59] Müller, M.; Wolberg, M. *Synthesis* **2006**, *4*, 557.
[60] Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.

e acetonitrila mantendo a agitação por mais 18 horas à -20 ºC. Em seguida adiciona-se solução saturada de bicarbonato de sódio, tartarato de potássio e éter, e agita-se por mais 8 horas. A mistura resultante é extraída com éter etílico e após purificação obtêm-se os aminodióis em seletividades de moderadas a excelentes e bons rendimentos para duas etapas (Esquema **41**, Tabela 5).

Como pode ser observado no Esquema 41, a interação 1,3-diaxial $C_{13}H_{27}$↔OAc existente em T_{S2} desestabiliza esse estado de transição, enquanto a mesma interação 1,3-diaxial em T_{S1} OH^+↔OAc estabiliza e favorece a formação dos dióis com estereoquímica 1,3-*anti*.



Esquema 41: Obtenção dos dióis 1,3-*anti*

Tabela 5. Rendimentos e diastereosseletividades da redução das β-hidroxicetonas mostradas no esquema 41.

R	*ds* (1,3-*anti*:1,3-*syn*)	Rendimento % (2 etapas)
Me	96:04	57
Bn	90:10	30
i-Bu	92:08	42
$CH_2OTBDPS$	95:05	25

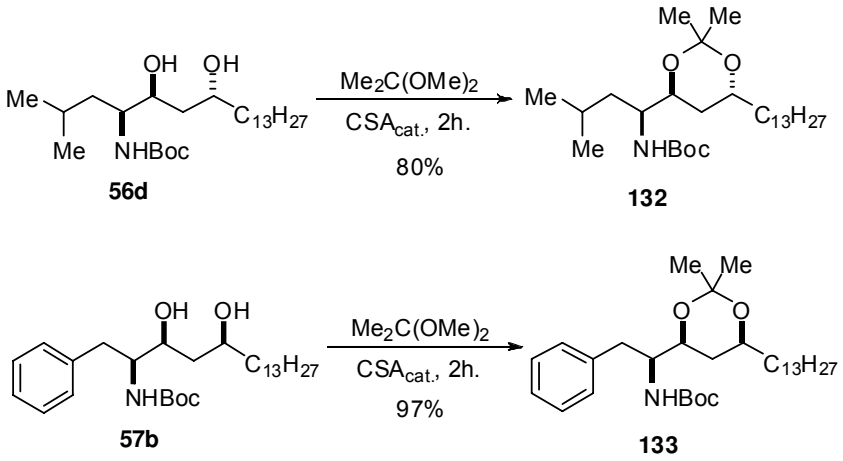
3.8. Determinação da estereoquímica relativa 1,3

Rychnovsky e colaboradores descreveram um método simples e usual para determinar a estereoquímica relativa de derivados de 1,3-dióis por análise de RMN de ^{13}C.[61] Eles observaram que a estereoquímica relativa em acetonídeos 1,3-*cis* e 1,3-*trans* pode ser determinada pela análise no deslocamento dos grupos metila e do carbono acetal.

Assim, optamos por transformar os respectivos aminodióis **56d** e **57b** em seus acetonídeos tratando com 2,2-dimetoxipropano e quantidade catalítica de CSA por cerca de 48 horas fornecendo os acetonídeos **132** e **133** com rendimento de 80% e 72%, respectivamente (Esquema 42).

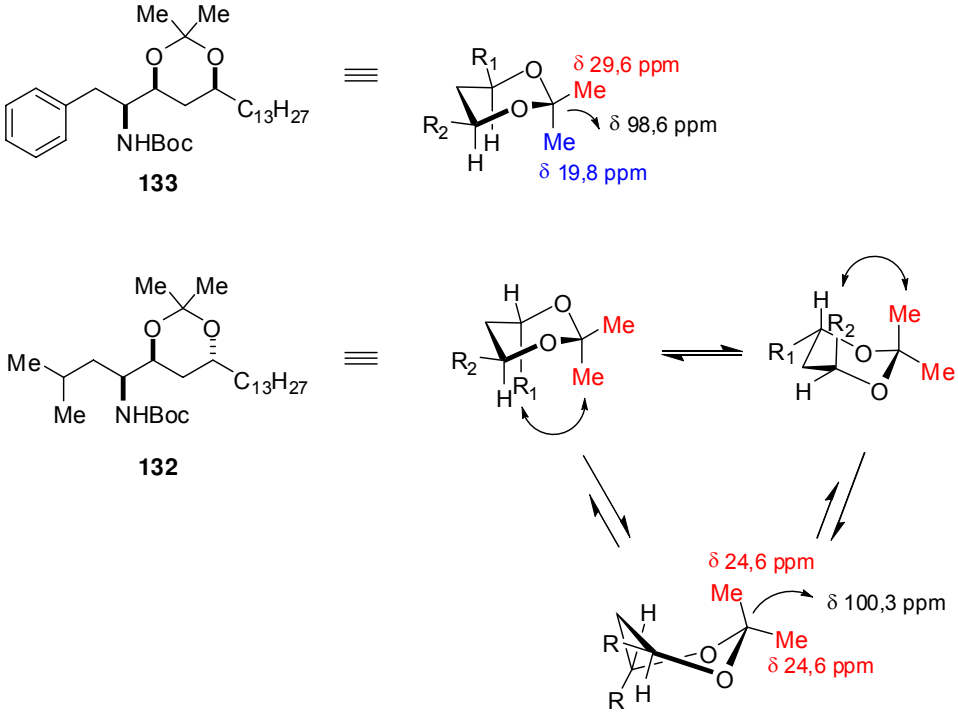
Os dados obtidos dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos acetonídeos permitiram a confirmação da estereoquímica 1,3-*syn* para o diol **57b** e 1,3-*anti* para o diol **56d** (Esquema 42).[62]

[61] (a) Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945. (b) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Gage, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099. (c) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B. N.; Richardson, T. I. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9.



Esquema 42. Obtenção dos acetonídeos **132** e **133**.

Para o acetonídeo **132** observamos deslocamentos em RMN de ^{13}C de 24,6 ppm para as duas metilas do acetonídeo e 100,3 ppm para o carbono C_0. No caso do acetonídeo **133** observamos deslocamentos das metilas do acetonídeo em 19,8 ppm e 29,6 ppm, enquanto para o carbono C_0 observamos um deslocamento químico de 98,6 ppm.



Esquema 43: Preferências conformacionais para os compostos **132** e **133**, bem como seus dados espectroscópicos.

Esses dados podem ser explicados de acordo com um estudo teórico realizado por Tormena, Dias e Rittner.[62] Em acetonídeos 1,3-*cis* as interações de natureza estérea mantêm o anel na conformação cadeira (Esquema 43) e essa conformação permite interações entre o par de elétrons não ligante do oxigênio (LP_0) com o orbital antiligante da ligação C-Me_{axial} ($LP_0 \rightarrow \sigma^*_{C\text{-}Me}$). Essa interação faz com que o deslocamento da metila em axial seja em campo mais alto, assim como do carbono acetal devido ao aumento da blindagem por interação hiperconjugativa anomérica (Figura 17).

Em acetonídeos 1,3-*trans* as interações de natureza estérea são desfavoráveis mantendo o anel na conformação bote torcido (Esquema 43). Cálculos de energia, densidade de carga e comprimentos de ligação confirmam essa proposta. [63]

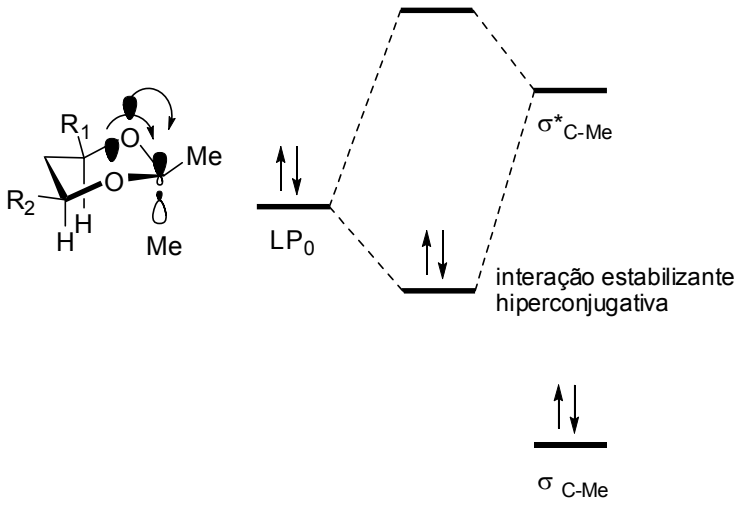


Figura 17: Estabilização hiperconjugativa vicinal e sobreposição entre os pares de elétrons livres com o orbital antiligante $\sigma^*_{C\text{-}Me}$.[63]

[62] Tormena, C. F.; Dias, L. C.; Rittner, R. *J. Phys. Chem.* **2005**, *109,* 6077.

4. Conclusões e perspectivas

Nesse trabalho obtivemos resultados bastante satisfatórios no que diz respeito à síntese de derivados de 1-desoxi-5-hidroxiesfingolípidios.

A metodologia utilizada para obtenção dos produtos de adição mostrou-se eficiente devido à obtenção de um diastereoisômero principal (1,2-*syn*) em todas as reações. Nos produtos de adição entre o alilsilano aquiral e os aldeídos quirais, há uma troca entre $SiMe_3$ e $SnCl_3$ onde o átomo de estanho na aliltricloroestanana funciona como um ácido de Lewis, complexando com o oxigênio e formando um estado de transição cíclico. A estereoquímica relativa dos compostos obtidos pôde ser confirmada através da formação de suas respectivas oxazolidinonas.

No presente estudo foram realizados cálculos teóricos para a obtenção das constantes de acoplamento das oxazolidinonas *cis* e *trans*, com e sem o grupo de proteção. Esses cálculos confirmaram a hipótese de que as oxazolidinonas formadas seriam *trans* e mostraram uma dependência do ângulo diedro com as constantes de acoplamento encontradas.

A clivagem oxidativa da dupla ligação dos álcoois homoalílicos na presença de peróxido de sódio e tetróxido de ósmio conduziu à formação de β-hidroxicetonas inéditas na literatura e os resultados foram publicados sob a forma de comunicação em 2008 (Dias, L. C., Fattori, J. Perez, C. C. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 557).

A redução estereosseletiva desses compostos levou à formação dos aminodióis 1,3-*syn* e 1,3-*anti* com bons rendimentos e de moderadas a excelentes diastereosseletividades. Um trabalho completo está em fase final de redação e o artigo será submetido para publicação em breve.[63]

Uma possível continuidade desse trabalho seria a otimização das reações envolvendo os aminoaldeídos derivados da metionina (R = $(CH_2)_2SCH_3$) e da serina (R = CH_2OH).

Esse trabalho apresentou uma metodologia sintética eficiente para a síntese de derivados de 1-desoxi-5-hidroxi-esfingolipídios, sendo que a mesma

[63] Dias, L.C., Fattori, J., Perez, C.C., "An Efficient Procedure for the synthesis of 2-*N*-Boc-Amino-3,5-diols", **manuscrito em preparação.**

também pode ser utilizada na obtenção de outros esfingolipídios com importante atividade biológica.

5. Experimental

5.1. Reagentes e solventes utilizados

Acetonitrila, diclorometano, dimetilsulfeto e trietilamina foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Tetrahidrofurano foi tratado com hidreto de cálcio, destilado e novamente tratado com sódio e benzofenona antes de ser utilizado. Ácido acético foi destilado na presença de anidrido acético e óxido de crômio(III). Cloreto de oxalila e tetracloreto de estanho foram destilados antes do uso. Cloreto de cério hepta-hidratado foi seco por um período de 5 horas a 5 dias (dependendo da procedência do reagente) a 160 ºC e sob vácuo. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio. As reações foram realizadas sob atmosfera de argônio.

5.2. Métodos utilizados na identificação e purificação dos produtos

5.2.1. Métodos cromatográficos

Para purificação dos compostos foi utilizada cromatografia de adsorção em coluna (cromatografia *flash*), cuja fase estacionária foi sílica-gel Aldrich (230-400 mesh) e a fase móvel está descrita nos procedimentos experimentais.

O método utilizado para o acompanhamento das reações foi cromatografia em camada delgada, utilizando placas obtidas a partir de cromatofolhas de alumínio impregnadas com sílica gel 60 F_{254} (Merck). As análises por cromatografia gasosa foram realizadas em aparelho HP6890, utilizando-se coluna capilar HP-5 (5% PhMe silicone, 30 m x 0,53 mm x 1,3 mm).

5.2.2. Métodos espectrométricos

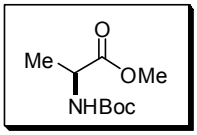
Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^{1}H) e de carbono (RMN de ^{13}C) foram obtidos nos aparelhos Varian Gemini 300, Varian Inova 500, Bruker 250 e Bruker 300 e os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) tendo como referência interna o clorofórmio ou benzeno deuterados (7,26 ou 7,16 ppm, respectivamente) para o RMN de ^{1}H e (77,0 ou 128,0 ppm, respectivamente) para RMN de ^{13}C. A multiplicidade das bandas de absorção dos hidrogênios nos espectros de RMN de ^{1}H foram indicadas segundo a conversão: s (singleto), sl (singleto largo), d (dubleto), dl (dubleto largo), apd (aparente dubleto), t (tripleto), tl (tripleto largo), apt (aparente tripleto), q (quarteto), dd (duplo dubleto), ddd (duplo duplo dubleto), dt (duplo tripleto), td (triplete de dubletos), ddt (duplo duplo tripleto), dq (duplo quarteto), qd (quarteto de dubletos), qt (quinteto), st (sexteto), sp (septeto), dsp (duplo septeto) e m (multipleto). Os dados espectroscópicos referentes aos espectros de RMN de ^{1}H 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 nos aparelhos Perkin-Elmer 1600 FTIR, Nicolet (impact 40) e IR200 spectrometer (Thermo Nicolet) com as freqüências 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: $\alpha_{Hg} = 1{,}17549\ (\alpha_{Na})$.

Os espectros de massas de alta resolução foram realizados utilizando um instrumento q-Tof da Waters (Micromass), cujas voltagens do capilar, do cone e do extractor foram 3000 V, 30 V e 5V respectivamente. A temperatura do bloco de dessolvatação e do gás de solvatação foi de 150 ^{o}C.

5.3. Procedimentos Experimentais

Preparação do (–)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-propanoato de metila (97)



Uma mistura de 1 equivalente do sal hidrocloreto de L-alanina metil éster (**94**), 1,6 equivalentes de di-*terc*-butildicarbonato $(Boc)_2O$ e 4 equivalentes de bicarbonato de sódio em metanol foram mantidos em um banho de ultra-som até o término da evolução do CO_2 (cerca de 8 horas). Filtrou-se os sólidos, sendo o solvente removido em evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia *flash*, usando como eluente Hex/AcOEt em um gradiente de concentração de 5 a 100% de AcOEt. Foram obtidos 1,8 g de um óleo amarelo viscoso, correspondendo a 80% de rendimento.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1,35 (d, 3H, *J* =11,0 Hz), 1,42 (s, 9H), 3,70 (s, 3H), 4,27 (tl, 1H, *J* =11,0 Hz), 5,07 (sl, 1H).

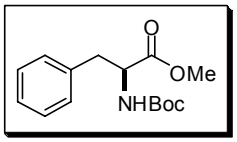
RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 18,6 (CH_3), 28,3 (CH_3), 49,1 (CH), 52,3 (CH_3), 79,9 (C_0), 155,1 (C_0), 173,9 (C_0).

IV (Filme): ν 3371, 2982, 1750, 1714, 1512, 1367, 1167, 1070 cm^{-1}.

$[\alpha]^{20}_D$: – 9° (c 1,89, CH_2Cl_2).

TLC: R_f 0,42 (AcOEt/Hex 20%).

Preparação do (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de metila (98)

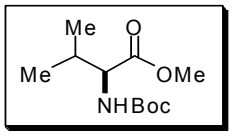


Procedimento semelhante ao da obtenção de (**97**)**.** O produto foi purificado por cromatografia *flash* usando como eluente Hex/AcOEt em um gradiente de concentração de 5 a 100% de ACOEt. Foram obtidos 2,20 g de um óleo amarelo viscoso, correspondendo a 98% de rendimento.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1,41 (s, 9H), 3,06 (dd, 1H, *J* = 6,2 e 11,0 Hz), 3,10 (dd, 1H, *J* = 5,5 e 11,0 Hz), 3,70 (s, 3H), 4,58 (dd, 1H, *J* = 5,5 e 6,2 Hz), 5,01 (dl, 1H, *J* = 7,0 Hz), 7,11 (d, 2H, *J* = 7,0 Hz), 7,20-7,31 (m, 3H).

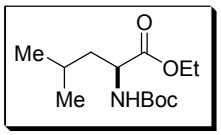
RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 28,2 (CH_3), 38,3 (CH_2), 52,1 (CH_3), 54,4 (CH), 79,8 (C_0), 126,9 (CH), 128,5 (CH), 129,2 (CH), 136,0 (C_0), 155,2 (C_0), 172,2 (C_0).
IV (Filme): ν 3373, 2980, 1714, 1497, 1367, 1252, 1169, 1063, 860, 758, 702 cm^{-1}.
$[\alpha]^{20}_D$: + 37,7° (c 14,1, CH_2Cl_2).
TLC: R_f 0,40 (AcOEt/Hex 20 %).

Preparação do (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-metilbutanoato de metila (99)



Procedimento semelhante ao da obtenção de (**97**)**.** O produto foi purificado por cromatografia *flash* usando como eluente Hex/AcOEt em um gradiente de concentração de 5 a 100% de AcOEt. Foram obtidos 2,20 g de um óleo amarelo viscoso, correspondendo a 93% de rendimento.
RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 0,87 (d, 3H, *J* = 11,0 Hz), 0,94 (d, 3H, *J* = 11,0 Hz) 1,43 (s, 9H), 2,12 (dd, 1H, *J* = 6,0 e 11,0 Hz), 3,72 (s, 3H), 4,2 (dd, 1H, *J* = 5,0 e 8,5 Hz), 5,02 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz).
RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 17,7 (CH_3), 19,0 (CH_3), 28,3 (CH_3), 31,4 (CH), 52,0 (CH_3), 58,6 (CH), 79,7 (C_0), 155,5 (C_0), 172,7 (C_0).
IV (Filme): ν 3380, 2968, 2929, 2876, 1716, 1506, 1367, 1159, 1016. cm^{-1}.
$[\alpha]^{20}_D$: + 33° (c 2,56, CH_2Cl_2).
TLC: R_f 0,55 (AcOEt/Hex 20 %).

Preparação do (–)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanoato de etila (107)



Uma mistura de 1,0 equivalente do α-aminoácido (**103**), 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 8 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 aquosa 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 cloroformiato de etila. Após 10 minutos de agitação adicionou-se de uma vez 0,1 equivalente de DMAP e deixou-se sob agitação por 20 minutos. Extraiu-se a mistura com éter etílico e lavou-se com HCl 0,1molL^{-1}. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e seca com $MgSO_4$. O produto foi purificado por cromatografia *flash* usando como eluente Hex/AcOEt em uma proporção 90/10, fornecendo 1,7 mg do α-aminoéster em 75% de rendimento em duas etapas.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 0,91 (d, 3H, *J* = 3,0 Hz), 0,93 (d, 3H, *J* = 3,0 Hz), 1,25 (t, 3H, *J* = 6,0 Hz), 1,41 (s, 9H), 1,46-1,73 (m, 3H), 4,16 (q, 2H, *J* = 6,0 Hz), 4,27 (sl, 1H), 4,91 (sl, 1H).

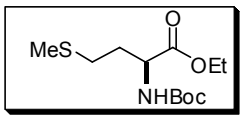
RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz): δ 14,2 (CH_3), 21,9 (CH_3), 22,8 (CH_3), 24,8 (CH), 28,3 (CH_3), 41,9 (CH_2), 52,1 (CH), 61,1 (CH_2), 79,7 (C_0), 155,3 (C_0), 173,4 (C_0).

IV (Fime): 3367, 2961, 1713, 1508, 1367, 1254, 1167, 1047, 920, 874, 735 ν cm^{-1}.

$[\alpha]^{20}_D$: − 8,8 ° (c 4,90, CH_2Cl_2).

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

Preparação do (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-metiltiobutanoato de etila (108)



Procedimento semelhante ao da obtenção de **107.** O produto foi purificado por cromatografia *flash* usando como eluente Hex/AcOEt em uma proporção 80/20, fornecendo um óleo amarelo viscoso, correspondendo a 35% de rendimento para duas etapas.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 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 (m, 1H), 5,12 (m, 1H).

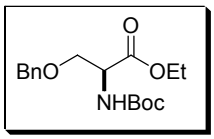
RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 14,2 (CH_3), 15,5 (CH_3), 28,3 (CH_3), 30,2 (CH_2), 32,3 (CH_2), 52,8 (CH), 61,5 (CH_2), 80,0 (C_0), 155,2 (C_0), 172,1 (C_0).

IV (Filme): ν 3375, 2980, 2925, 1715, 1517, 1445, 1367, 1254, 1167 cm^{-1}.

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

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

Preparação do (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-benziloxipropanoato de etila (112)



Partindo-se do aminoácido com o nitrogênio protegido com Boc e o oxigênio com benzil (**111**) seguiu-se o mesmo procedimento utilizado na obtenção de **107**. O produto foi purificado por cromatografia *flash* usando como eluente Hex/AcOEt em uma proporção 80/20, fornecendo 1,0g de um óleo amarelo viscoso, correspondendo a 55% de rendimento.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 1,23 (t, 3H, *J* = 6,0 Hz), 1,43 (s, 9H), 3,50-3,90 (m, 2H), 4,18 (q, 2H, *J* = 6,0 Hz), 4,35 (sl, 1H), 4,50 (s, 2H), 5,40 (sl, 1H), 7,30-7,45 (m, 5H).

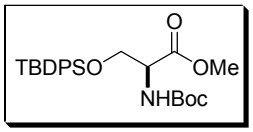
RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz): δ 14,1 (CH_3), 28,3 (CH_3), 54,0 (CH), 61,4 (CH_2), 69,9 (CH_2), 73,2 (CH_2), 79,8 (C_0), 127,5 (CH), 127,7 (CH), 128,34 (CH), 137,5 (C_0), 155,4 (C_0), 170,6 (C_0).

IV (Filme): ν 3439, 3061, 2982, 2936, 2870, 1714, 1498, 1451, 1368, 1266, 1205, 1165, 1105, 1022 cm^{-1}.

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

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

Preparação do (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-[(*terc*-butil-difenil)sililoxi] propanoato de metila (116)



Uma mistura de 1,0 equivalente do α-aminoéster (**114**), 1,1 equivalentes de $(Boc_2)O$ e 3,0 equivalentes de $NaHCO_3$ em metanol foi deixada em banho de ultrassom até a evolução de CO_2 (cerca de 8 horas). Transcorrido este tempo, filtrou-se os sólidos e evaporou-se o metanol. O produto **115** foi utilizado na etapa seguinte sem purificação prévia.

O álcool foi solubilizado em CH_2Cl_2 e adicionou-se 2,6 equivalentes de imidazol e 0,1 equivalente de DMAP; agitou-se até completa dissolução dos reagentes, em

seguida adicionou-se 1,26 equivalentes de TBDPSCl 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* usando como eluente Hex/AcOEt em uma proporção 80/20, fornecendo 1,5g do α-aminoéster protegido correspondendo a 72% de rendimento em 2 etapas.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 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), 7,39-7,54 (m, 6H), 7,69-7,90 (m, 4H).

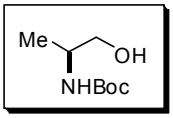
RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 19,2 (C_0), 26,6 (CH_3), 28,3 (CH_3), 52,2 (CH), 55,4 (CH_2), 64,5 (CH_3), 79,8 (C_0), 127,7 (CH), 129,4 (C_0), 129,8 (CH), 132,7 (C_0), 134,7 (CH), 135,4 (CH), 155,3 (C_0), 171,1 (C_0).

IV (Filme): ν 3446, 3072, 2934, 2858, 2361, 1750, 1716, 1498, 1429, 1367, 1265, 1171, 1113, 982, 824, 702 cm^{-1}.

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

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

Preparação do (–)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1-propanol (100)



Em um balão de 100 mL, mantido sob atmosfera inerte, adicionou-se 1,6g (7,9 mmol) do α-aminoéster **97** protegido e 30 mL de THF. Resfriou-se a solução à 0 ºC e adicionou-se, gota a gota, 8,5 mL (16,4 mmol) de uma solução 2M de $LiBH_4$ em THF, mantendo-a sob agitação por cerca de 4 horas. Adicionou-se 25 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl e 25 mL de acetato de etila. Extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (3 X 25mL) e a fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia *flash* usando como eluente Hex/AcOEt em uma proporção 75/25 resultando em 1,2 g de um sólido branco, correspondendo a 86% de rendimento.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1,05 (d, 3H, *J* = 7 Hz), 1,35 (s, 9H), 3,38 (dd, 1H *J* = 10 e 18,5 Hz), 3,45 (dd, 1H, *J* = 7 e 18,5 Hz), 3,65 (sl, 1H).

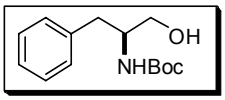
RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 17,3 (CH_3), 28,3 (CH_3), 48,6 (CH), 67,1 (CH_2), 79,7 (C_0), 156,3 (C_0).

IV (filme): ν 3387, 2978, 2933, 1689, 1525, 1456, 1368, 1168, 1045 cm^{-1}.

$[\alpha]^{20}_D$: −7 ° (c, 2,97, CH_2Cl_2).

TLC: R_f 0,10 (AcOEt/Hex 20 %).

Preparação do (–)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanol (101)



Procedimento semelhante ao da obtenção do composto **100**. O produto foi purificado por cromatografia *flash* usando como eluente Hex/AcOEt em uma proporção 75/25 resultando em 1,4g de um sólido branco, correspondendo a 97% de rendimento.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1,43 (s, 9H), 2,42 (sl, 1H), 2,85 (d, 2H, *J*=7 Hz), 3,56 (dd, 1H *J*=5,5 e 10 Hz), 3,68 (dd, 1H, *J*=5 e 11 Hz), 3,88 (sl, 1H), 4,76 (d, 1H, *J*=7 Hz), 7,21-7,34 (m, 5H).

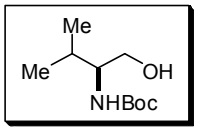
RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 28,3 (CH_3), 37,4 (CH_2), 53,6 (CH), 64,2 (CH_2), 79,6 (C_0), 126,4 (CH), 128,5 (CH), 129,3 (CH), 137,8 (C_0), 156,1 (C_0).

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

$[\alpha]^{20}_D$: −23 ° (c, 1,19, $CHCl_3$).

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

Preparação do (–)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanol (102)



Procedimento semelhante ao da obtenção do composto **100**. O produto foi purificado por cromatografia *flash* usando como eluente Hex/AcOEt em uma proporção 75/25 resultando em 0,8g de um óleo amarelo claro, correspondendo a 70% de rendimento.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0,93 (apt, 6H, *J* = 6,6 Hz), 1,44 (s, 9H), 1,86 (sp, 1H, *J* = 6,6 Hz), 2,56 (sl, 1H), 3,41 (sl, 1H), 3,59 (dd, 1H *J* = 6,6 e 11,0 Hz), 3,68 (dd, 1H, *J* = 3,7 e 11,0 Hz), 4,72 (sl, 1H).

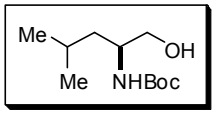
RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 18,4 (CH_3), 19,5 (CH_3), 28,3 (CH_3), 29,3 (CH), 58,0 (CH), 64,1 (CH_2), 79,5 (C_0), 156,8 (C_0).

IV (filme): ν 3371, 2964, 2926, 2876, 1693, 1520, 1367, 1117, 1049, 864 cm^{-1}.

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

TLC: R_f 0,11 (AcOEt/ Hex 20 %).

Preparação do (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanol (109)



Procedimento semelhante ao da obtenção do composto **100**. O produto foi purificado por cromatografia *flash* usando como eluente Hex/AcOEt em uma proporção 75/25 resultando em 1,0g de um óleo amarelo claro, correspondendo a 84% de rendimento.

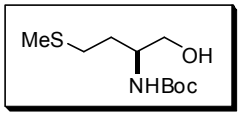
RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 0,91 (d, 3H, *J* = 1,1 Hz), 0,94 (d, 3H, *J* = 1,1 Hz), 1,29 (dd, 2H, *J* = 7,7 e 14,4,0 Hz), 1,44 (s, 9H), 1,65 (m, 1H), 1,91 (sl, 1H), 3,50 (dd, 1H, *J* = 6,0 e 10,5 Hz), 3,63-3,73 (m, 2H), 4,54 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz): δ 22,2 (CH_3), 23,0 (CH_3), 24,8 (CH), 28,4 (CH_3), 29,7 (CH_2), 58,4 (CH_2), 66,7 (CH_2), 79,6 (C_0), 163,4 (C_0).

IV (filme): ν 3435, 2960, 2869, 1696, 1504, 1367, 1265, 1169, 1051 cm^{-1}.

TLC: R_f 0,17 (AcOEt/ Hex 20 %).

Preparação do (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-metiltiobutanol (110)



Procedimento semelhante ao da obtenção do composto **100**. O produto foi purificado por cromatografia *flash* usando como eluente Hex/AcOEt em uma proporção 75/25 resultando em 1,2g de um óleo amarelo claro, correspondendo a 83% de rendimento.

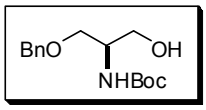
RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 1,43 (s, 9H), 1,71-1,84 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,50-2,57 (m, 2H), 3,53-3,73 (m, 4H).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 15,5 (CH_3), 28,3 (CH_3), 30,7 (CH_2), 31,0 (CH_2), 51,9 (CH), 65,1 (CH), 79,6 (C_0), 156,3 (C_0).

IV (filme): ν 3334, 2977, 2918, 1695, 1516, 1392, 1366, 1252, 1168, 1055 cm^{-1}.

TLC: R_f 0,14 (AcOEt/ Hex 20 %).

Preparação do (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-benziloxipropanol (113)



Procedimento semelhante ao da obtenção do composto **98**. O produto foi purificado por cromatografia *flash* usando como eluente Hex/AcOEt em uma proporção 75/25 resultando em 1,1g de um óleo amarelo claro, correspondendo a 75% de rendimento.

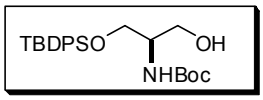
RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 1,46 (s, 9H), 2,37 (sl, 1H), 3,63-3,83 (m, 5H), 4,43 (s, 2H), 5,19 (sl, 1H), 7,27-7,37 (m, 5H).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz): δ 28,4 (CH_3), 51,6 (CH), 64,0 (CH_2), 70,7 (CH_2), 73,5 (CH_2), 79,7 (C_0), 127,6 (CH), 127,8 (CH), 128,4 (CH), 137,5 (C_0), 155,9 (C_0).

IV (filme): ν 3439, 3055, 2984, 2875, 1705, 1504, 1265, 1169, 1081 cm^{-1}.

TLC: R_f 0,05 (AcOEt/ Hex 20 %).

Preparação do (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-[(*terc*-butil-difenil)siloxi] propanol (117)



Procedimento semelhante ao do composto **98**. O produto foi purificado por cromatografia *flash* usando como eluente Hex/AcOEt em uma proporção 75/25 resultando em 1,0g de um óleo amarelo claro, correspondendo a 60% de rendimento.

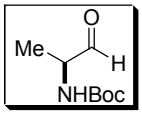
RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 1,07 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 2,50 (sl, 1H), 3,64-3,84 (m, 5H), 5,07 (sl, 1H), 7,26-7,45 (m, 6H), 7,63-7,66 (m, 4H).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 19,2 (C_0), 26,8 (CH_3), 28,3 (CH_3), 53,0 (CH), 60,4 (CH_2), 64,1 (CH_2), 79,8 (C_0), 127,6 (CH), 127,9 (CH), 129,5 (CH), 129,9 (CH), 132,76 (C_0), 132,79 (C_0) 134,8 (CH), 135,5 (CH), 156,6 (C_0).

IV (filme): ν 3438, 2959, 2925, 2857, 2359, 2339, 1694, 1504, 1367, 1172, 1113, 1059 cm^{-1}.

TLC: R_f 0,17 (AcOEt/ Hex 20 %).

Preparação do (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]propanal (60a)



Em um balão de 25 mL, preparou-se uma solução à –78 ºC, 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) de α-aminoálcool dissolvido em 1 mL de CH_2Cl_2. Após 30 minutos de agitação, à –78 ºC, adicionou-se 2,1 mL (15,9 mmol) de trietilamina (Et_3N), mantendo-se sob agitação por 1 hora à 0 ºC. Adicionou-se 10 mL de solução saturada de NH_4Cl, separou-se as fases, sendo a fase aquosa extraída com éter etílico (2 X 10mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas em evaporador rotativo. O produto obtido foi utilizado sem purificação prévia.

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

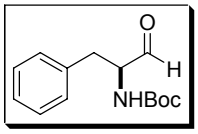
RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 14,6 (CH_3), 28,2 (CH_3), 55,4 (CH), 79,9 (C_0), 155,3 (C_0), 199,8 (C_0).

IV (filme): ν 3431, 3331, 3055, 2982, 1701, 1503, 1265, 1167, 1059 cm^{-1}.

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

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

Preparação do (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanal (60b)



Utilizou-se o procedimento semelhante ao da preparação de **60a**. O produto foi obtido como um sólido branco em 86% de rendimento, não sendo necessária purificação.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1,43 (s, 9H), 3,11 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 4,41 (m, 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 (C_0).

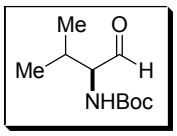
IV (pastilha de KBr): 3429, 3053, 2978, 2921, 2852, 1710, 1497, 1453, 1385, 1264, 1164, 1051, 1026, 738 cm^{-1}.

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

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

P.F. (°C): 70-73

Preparação do (–)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanal (60c).



Utilizou-se o procedimento semelhante ao da preparação de **60a**. O produto foi obtido como um sólido branco em 92% de rendimento, não sendo necessária purificação.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 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 (m, 1H), 5,11 (sl, 1H), 9,61 (s, 1H).

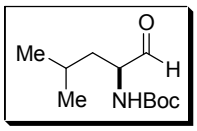
RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 17,5 (CH_3), 19,0 (CH_3), 28,2 (CH_3), 29,0 (CH), 64,6 (CH), 79,9 (C_0), 155,8 (C_0), 200,3 (CH).

IV (Filme): ν 3435, 3055, 2972, 1711, 1500, 1362, 1265, 1165 cm^{-1}.

$[\alpha]^{20}_D$: −16 ° (c, 1,51, CH_3OH).

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

Preparação do (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanal (60d)



Utilizou-se o procedimento semelhante ao da preparação de **60a**. O produto foi obtido como óleo viscoso em 94% de rendimento, não sendo necessária purificação.

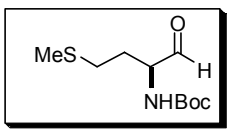
RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0,91 (d, 6H, *J* = 6,6 Hz), 1,39 (s, 9H), 1,60-1,74 (m, 3H), 4,16 (m, 1H), 5,05 (sl, 1H), 9,52 (s, 1H).

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 (C_0).

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

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

Preparação do (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-metiltiobutanal (60e)



Utilizou-se o procedimento semelhante ao da preparação de **60a**. O produto foi obtido como óleo viscoso em 90% de rendimento, não sendo necessária purificação.

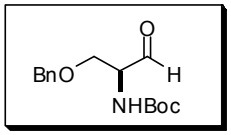
RMN de ^{1}H (C_6D_6, 300 MHz): δ 1,40 (s, 9H), 1,65 (s, 3H), 1,70-1,86 (m, 2H), 2,15-2,20 (m, 2H), 4,00 (sl, 1H), 5,00 (m, 1H), 9,15 (sl, 1H).

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 (C_0).

IV (Filme): ν 3372, 2978, 2918, 1699, 1516, 1367, 1248, 1167 cm^{-1}.

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

Preparação do (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-benziloxi propanal (60f)



Utilizou-se o procedimento semelhante ao da preparação de **60a**. O produto foi obtido como óleo viscoso em 75% de rendimento, não sendo necessária purificação.

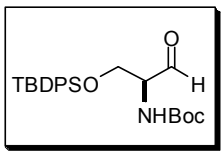
RMN de ^{1}H (C_6D_6, 250 MHz): δ 1,40 (s, 9H), 3,28 (dd, 1H, *J* = 3,7 e 9,4 Hz), 3,43 (dd, 1H, *J* = 3,20 e 10,3 Hz), 4,00-4,09 (m, 1H), 4,29 (sl, 2H), 5,33 (sl, 1H), 7,03-7,11 (m, 5H), 9,20 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (C_6D_6, 62,5 MHz): δ 28,3 (CH_3), 60,4 (CH), 67,8 (CH_2), 73,3 (CH_2), 79,6 (C_0), 127,8 (CH), 128,3 (CH), 128,6 (CH), 137,9 (C_0), 155,6 (C_0), 198,1 (C_0).

IV (Filme): ν 3433, 3055, 2989, 1711, 1948, 1427, 1265, 1163 cm^{-1}.

TLC: R_f 0,7 (AcOEt/ Hex 50%).

Preparação do (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-[(terc-butildifenil)sililoxi] propanal (60g)



Utilizou-se o procedimento semelhante ao da preparação de **60a**. O produto foi obtido como óleo viscoso em 98% de rendimento, não sendo necessária purificação.

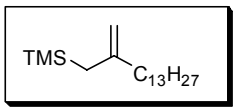
RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 1,03 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 3,45 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 3,20-4,00 (m, 2H), 4,10-4,45 (m, 2H), 5,41 (sl, 1H), 7,12-7,85 (m, 10H), 9,65 (s, 1H).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 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 (C_0).

IV (Filme): ν 3437, 3059, 2934, 2860, 2716, 2305, 1711, 1499, 1265, 1167, 1113, 741 cm^{-1}

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

Preparação do 2-(metilenopenadecil)-(tri-metil)silano (61)



Secagem do cloreto de cério III: Em um balão de 250 mL de três bocas, adicionou-se 13,30 g (44,8 mmol) de $CeCl_3.7H_2O$ que foi aquecido sob vácuo (3 mmHg), com agitação à temperatura de 160 ºC durante 5 dias, resultando na obtenção de um pó cinza. Este balão foi resfriado à temperatura ambiente e sob atmosfera inerte, adicionando-se 70 mL de THF anidro com forte agitação formando uma suspensão branca acinzentada uniforme, sendo mantida a agitação por 6 horas.

Preparação do reagente de Grignard: Em um balão de 2 bocas de 100 mL com um funil de adição, adicionou-se 959 mg (39,4 mmol) de magnésio metálico e todo o sistema foi flambado sob fluxo de argônio. Uma solução de 4,05 g (32,9 mmol, 4,68 mL) de $TMSCH_2Cl$ em 14 mL de THF foi adicionado gota a gota ao magnésio através do funil de adição. Esta solução foi mantida sob agitação por aproximadamente 3 horas sob atmosfera de argônio até a completa dissolução do magnésio.

Preparação do alilsilano: Resfriou-se a suspensão de cloreto de cério III em THF a –78 ºC e adicionou-se, gota a gota, o reagente de Grignard via cânula. Manteve-se sob agitação por 2 horas adicionando-se, em seguida, 2,81 g (10,96 mol) de miristato de etila em 10 mL de THF, sendo a temperatura mantida à –78 ºC por 1 hora e, em seguida, à temperatura ambiente e sob agitação durante 18 horas. Resfriou-se a 0 ºC 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 30mL). Os extratos orgânicos foram lavados com 100 mL de solução aquosa saturada de $NaHCO_3$, secando-se em seguida com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado em rotaevaporador à temperatura ambiente e 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 30 min (acompanhamento por cromatografia gasosa). Filtrou-se a solução e evaporou-se o solvente em rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia *flash* e o eluente foi Hex:AcOEt em um gradiente de concentração de 100 a 50% de hexano.

Obteve-se o composto **61** como um óleo amarelo claro, correspondendo a 70% de rendimento.

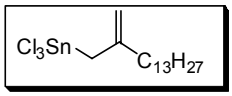
RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0,04 (s, 9H), 0,91 (t, 3H, *J* = 7Hz), 1,29 (sl, 20H), 1,46 (m, 2H), 1,57 (s, 2H), 1,97 (t, 2H, *J* = 7Hz), 4,52 (sl, 1H), 4,60 (d, 1H, *J* = 1 Hz).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 2,1 (CH_3), 14,2 (CH_3), 22,5 (CH_3), 22,8 (CH_2), 27,8 (CH_2), 29,4 (CH_2), 29,6 (CH_2), 29,8 (CH_2), 32,0 (CH_2), 37,9 (CH_2), 109,4 (CH_2), 146,2 (C_0).

IV (Filme): ν 3072, 2953, 2926, 2854, 1633, 1466, 1248, 1157 cm^{-1}.

TLC: R_f 0,75 (AcOEt/ Hex 20%).

Preparação da (2-metilenopentadecil)tricloroestanana (123)

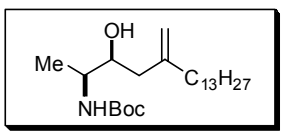


A uma solução de 43 mg (0,145 mmol) do alilsilano **61,** em 0,5 mL de $CDCl_3$, sob atmosfera de argônio, num tubo de ressonânica, foram adicionados 17,8 μL (0,145 mmol) de $SnCl_4$. Foram também utilizadas as condições 1:2 e 1:1,6 (alilsilano:aliltricloroestanana) para preparo *in situ* da aliltricloroestanana para estudo espectroscópico de RMN.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) após 10 min na condição 1:1 (alilsilano: aliltricloroestanana): δ 0,89 (t, 3H, *J*=6,0 Hz), 1,30 (sl, 20H), 1,51 (m, 2H), 2,14 (t, 2H, *J*=8Hz), 3,15 (s, 2H), 5,07 (sl, 1H), 5,10 (sl, 1H). Obs. O sinal em δ 0,45 ppm corresponde ao TMSCl.

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) após 10 min na condição 1:1 (alilsilano: aliltricloroestanana): δ 14,2 (CH_3), 22,7 (CH_2), 27,4 (CH_2), 29,1 (CH_2), 29,4 (CH_2), 29,7 (CH_2), 32,0 (CH_2), 37,4 (CH_2), 40,0 (CH_2), 116,0 (CH_2), 139,9 (C_0). Obs. O sinal em δ 3,3 ppm corresponde ao TMSCl.

Preparação do (–)-(2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-metilenooctadecan-2-ilcarbamato de *terc*-butila (59a)



a) Em um balão de 50 mL sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,34 mmol de alilsilano **61** em 2,5 mL de CH_2Cl_2. A temperatura ambiente adicionou-se, gota a gota,

57 μL de $SnCl_4$ (0,47 mmol). Esta solução permaneceu sob agitação por 2 horas. Transcorrido esse período, resfriou-se a solução à –78 ºC e adicionou-se, via cânula 0,34 mmol do correspondente α-aminoaldeído em 0,2 mL de CH_2Cl_2. Acompanhou-se a reação por TLC (2 horas) e adicionou-se 1,5 mmol de trietilamina e deixou-se chegar a temperatura ambiente (cerca de 30 minutos). Acrescentou-se então 8mL de éter e 8 mL solução aquosa saturada de NH_4Cl. A suspensão foi filtrada em celite e a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 X 8 mL). As fases orgânicas foram secas com $MgSO_4$ anidro e concentradas em rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia *flash* e o eluente foi Hex:AcOEt em um gradiente de concentração 100 a 10% de hexano. Obteve-se o composto **59a** como um óleo amarelo claro que corresponde a 25% de rendimento para as duas etapas (obtenção do α-aminoaldeído e o produto de adição).

b) Em um balão de 50 mL sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,34 mmol de alilsilano **61** em 2,5 mL de CH_2Cl_2. A temperatura ambiente adicionou-se, gota a gota, 57 μL de $SnCl_4$ (0,47 mmol). Esta solução permaneceu sob agitação por 10 minutos. Então, resfriou-se a solução à –78 ºC e adicionou-se, via cânula 0,41 mmol do correspondente α-aminoaldeído em 0,4 mL de CH_2Cl_2. Acompanhou-se a reação por TLC (2 horas) e adicionou-se 1,5 mmol de trietilamina e deixou-se chegar a temperatura ambiente (cerca de 30 minutos). Acrescentou-se então 8mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl, filtrou-se a suspensão em celite, e a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 X 8 mL). As fases orgânicas foram secas com $MgSO_4$ anidro e concentradas em rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia *flash* e o eluente foi Hex/AcOEt em um gradiente de concentração 100 a 10% de hexano. Obteve-se o composto **59a** como um óleo amarelo claro, correspondendo a 45% de rendimento para as duas etapas (obtenção do α-aminoaldeído e do produto de adição).

RMN de ^1H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 0,88 (t, 3H, *J* = 6,6Hz), 1,21 (d, 3H, *J* = 7Hz), 1,25 (sl, 19H), 1,41 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,65 (m, 2H), 2,02 (t, 2H, *J* = 7,8Hz), 2,12 (dd, 1H, *J* = 9,6 e 13,7Hz), 2,24 (dd, 1H, *J* = 3,0 e 14,0 Hz), 3,62-3,66 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 4,83 (sl, 1H), 4,89 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (C_6D_6, 75 MHz): δ 14,5 (CH_3), 18,9 (CH_3), 23,2 (CH_2), 28,2 (CH_2), 28,6 (CH_3), 29,9 (CH_2), 30,1 (CH_2), 30,3 (CH_2), 32,4 (CH_2), 36,4 (CH_2), 41,7 (CH_2), 50,2 (CH), 71,9 (CH), 78,7 (C_0), 112,3 (CH_2), 146,8 (C_0), 156,9 (C_0).

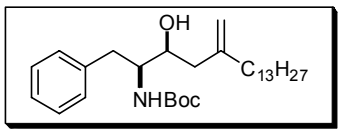
IV (Filme): ν 3439, 2924, 2848, 1688, 1504, 1368, 1247, 1171 cm^{-1}.

$[\alpha]^{20}_D$: – 1° (c 2,4, CH_2Cl_2).

HRMS: calculado para $C_{24}H_{48}NO_3$: 398,3634, encontrado: 398,3564 (±17ppm).

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

Preparação do (–)-(2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-metilen-1-feniloctadecano-2-ilcarbamato de *terc*-butila (59b)



Procedimento semelhante ao da obtenção do composto **59a**. O produto foi purificado por cromatografia *flash* e o eluente foi Hex/AcOEt em um gradiente de concentração 100 a 10% de hexano. Ao utilizar o procedimento (b), obteve-se o composto **59b** como um óleo amarelo que passou de 23% de rendimento [procedimento (a)] para 60% em duas etapas (obtenção do α-aminoaldeído e do produto de adição).

RMN de ^{1}H (C_6D_6, 300 MHz): δ 0,93 (t, 3H, *J* = 7Hz), 1,33 (sl, 22H), 1,43 (s, 9H), 1,79 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,88 (dd, 1H, *J* = 8,4 e 13,4Hz), 3,02 (dd, 1H, *J* = 7,5 e 13,4Hz), 3,66 (m, 1H), 4,01 (apdd, 1H, *J* = 7,5 e 16,5Hz), 4,72 (sl, 1H), 4,78 (sl, 1H), 4,90 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz), 7,03-7,26 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (C_6D_6, 75 MHz): δ 14,6 (CH_3), 23,4 (CH_2), 28,3 (CH_2), 28,7 (CH_3), 30,0 (CH_2), 30,1 (CH_2), 30,2 (CH_2), 30,4 (CH_2), 32,6 (CH_2), 36,5 (CH_2), 39,8 (CH_2), 42,1 (CH_2), 55,9 (CH), 68,7 (CH), 79,1 (C_0), 112,6 (CH_2), 126,8 (CH), 128,9 (CH), 130,0 (CH), 139,4 (C_0), 146,9 (C_0), 156,3 (C_0).

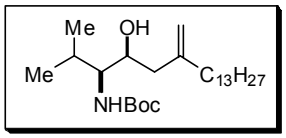
IV (Filme): ν 3439, 3054, 2928, 1693, 1635, 1496, 1453, 1368, 1265, 1169, 897 cm^{-1}.

$[\alpha]^{20}_D$: – 3,1° (c 3,5, CH_2Cl_2).

HRMS: calculado para $C_{30}H_{52}NO_3$: 474,3947, encontrado: 474,3982 (±7ppm).

TLC: R_f 0,37 (AcOEt/ Hex 20 %).

Preparação do (–)-(3*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-metil-6-metilenononadecano-3-ilcarbamato de *terc*-butila (59c)



Procedimento semelhante ao da obtenção do composto **59a**. O produto foi purificado por cromatografia *flash* e o eluente foi Hex/AcOEt em um gradiente de concentração 100 a 10% de hexano. Ao utilizar o procedimento (b), obteve-se o composto **59c** como um óleo amarelo que passou de 25% de rendimento [procedimento (a)] para 46% em duas etapas (obtenção do α-aminoaldeído e do produto de adição).

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0,88 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz), 0,98 (ap*t*, 6H, *J* = 7,0Hz), 1,26 (sl, 22H), 1,45 (s, 9H), 1,82 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 3,19 (t, 1H, *J* = 9Hz), 3,78 (m, 1H), 4,83 (sl, 2H), 4,89 (sl, 1H).

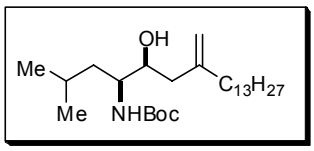
RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 14,1 (CH_3), 19,4 (CH_3), 19,9 (CH_3), 22,7 (CH_2), 27,7 (CH_2), 28,4 (CH_3), 29,3 (CH_2), 29,5 (CH_2), 29,6 (CH_2), 29,7 (CH_2), 30,8 (CH), 31,9 (CH_2), 35,8 (CH_2), 42,0 (CH_2), 59,5 (CH), 67,6 (CH), 78,9 (C_0), 112,5 (CH_2), 146,5 (C_0), 156,5 (C_0).

IV (Filme): ν 3441, 3079, 2924, 2854, 1688, 1501, 1498, 1370, 1368, 1247, 1173 cm^{-1}.

$[\alpha]^{20}_D$: – 12° (c 0,24, CH_2Cl_2).

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

Preparação do (–)-(4*S*,5*S*)-5-hidroxi-2-metil-7-metilenoicosano-4-ilcarbamato de *terc*-butila (59d)



Procedimento semelhante ao procedimento (b) na reação de adição de **59a**. O produto foi purificado por cromatografia *flash* e o eluente foi Hex/AcOEt em um gradiente de concentração 100 a 10% de hexano. Obteve-se o composto **59d** como um óleo amarelo com 32% em duas etapas (obtenção do α-aminoaldeído e do produto de adição).

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 0,88 (t, 3H, *J* = 6,9 Hz), 0,92 (d, 3H, *J* = 2,7 Hz), 0,95 (d, 3H, *J* = 2,7 Hz), 1,26 (sl, 22H), 1,45 (s, 9H), 1,52 (m, 2H), 1,67 (m, 2H),

2,02 (apt, 2H, *J* = 7,4 Hz), 2,20 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 4,67 (dl, 1H, *J* = 9,8 Hz), 4,83 (sl, 1H), 4,89 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz): δ 14,0 (CH_3), 22,1 (CH_3), 22,6 (CH_2), 23,1 (CH_3), 24,7 (CH), 27,6 (CH_2), 28,3 (CH_3), 29,3 (CH_2), 29,4 (CH_2), 29,6 (CH_2), 31,8 (CH_2), 35,7 (CH_2), 41,4 (CH_2), 42,3 (CH_2), 52,1 (CH), 70,3 (CH), 77,1 (C_0), 78,9 (C_0), 112,4 (CH_2), 156,0 (C_0).

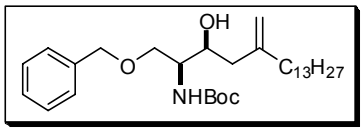
IV (Filme): ν 3439, 3055, 2926, 2852, 2305, 1693, 1504, 1367, 1270, 1170, 1054, 890 cm^{-1}.

$[\alpha]^{20}_D$: – 8° (c 1,7, CH_2Cl_2).

HRMS: calculado para $C_{27}H_{54}NO_3$: 440,4104, encontrado: 440,4051 (±12ppm).

TLC: R_f 0,62 (AcOEt/ Hex 20 %).

Preparação de (2*S*,3*S*)-1-(benziloxi)-3-hidroxi-5-metilenooctadecano-2-ilcarbamato de *terc*-butila (59f)



Procedimento semelhante ao procedimento (b) na reação de adição de **59a**. O produto foi purificado por cromatografia *flash* e o eluente foi Hex/AcOEt em um gradiente de concentração 100 a 10% de hexano. Obteve-se o composto **59f** como um óleo amarelo com 50% em duas etapas (obtenção do α-aminoaldeído e do produto de adição).

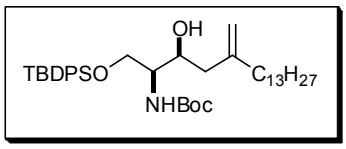
RMN de ^{1}H (C_6D_6, 250 MHz): δ 0,95 (t, 3H, *J* = 6,9 Hz), 1,35 (sl, 22H), 1,45 (s, 9H), 2,02 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 2,34 (at, 1H, *J* = 6,0Hz), 2,50-2,57 (m, 1H), 3,44-3,66 (m, 1H), 3,69-3,75 (m, 1H), 3,96-4,21 (m, 2H), 4,85 (sl, 1H), 4,89 (sl, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,25 (dl, 1H, *J* = 9,2Hz), 7,13-7,19 (m, 5H).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 14,4 (CH_3), 23,1 (CH_2), 28,1 (CH_2), 28,4 (CH_3), 29,8 (CH_2), 30,1 (CH_2), 32,3 (CH_2), 36,5 (CH_2), 41,1 (CH_2), 41,8 (CH_2), 53,0 (CH), 69,9 (CH), 72,1 (CH), 73,3 (CH_2), 78,9 (C_0), 105,0 (CH_2), 112,3 (CH), 128,3(CH), 128,5 (CH), 138,4 (C_0), 146,6 (C_0), 156,0 (C_0).

IV (Filme): ν 3445, 2926, 2854, 2359, 1714, 1504, 1367, 1265, 1170, 1093, 741 cm^{-1}.

TLC: R_f 0,46 (AcOEt/ Hex 20 %).

Preparação de (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-metilenooctadecano-1-*terc*-butildifenilsiloxiex-2-ilcarbamato de *terc*-butila (59g)



Procedimento semelhante ao procedimento (b) da reação de adição de **59a**. O produto foi purificado por cromatografia *flash* e o eluente foi Hex/AcOEt em um gradiente de concentração 100 a 10%. Obteve-se o composto **59g** como um óleo amarelo com 85% em duas etapas (obtenção do α-aminoaldeído e do produto de adição).

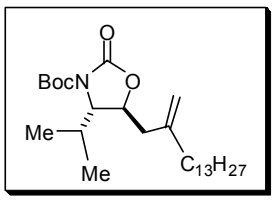
RMN de ^{1}H (C_6D_6, 250 MHz): δ 0,92 (t, 3H, *J* = 6,7Hz), 1,15 (s, 9H), 1,32 (sl, 22H), 1,45 (s, 9H), 1,96-2,30 (m, 3H), 2,12 (dl, 1H, *J* = 2,8Hz), 3,83-4,17 (m, 4H), 4,82 (dl, 1H, *J* = 10,6 Hz), 4,82 (sl,1H), 5,10 (dl, 1H, *J* = 10,6 Hz), 7,20-7,25 (m, 6H), 7,72-7,79 (m, 4H).

RMN de ^{13}C (C_6D_6, 125 MHz): δ 14,4 (CH_3), 19,4 (C_0), 23,1 (CH_2), 26,8 (CH_2), 27,1 (CH_2), 28,1 (CH_2), 28,5 (CH_3), 29,8 (CH_2), 30,0 (CH_2), 30,1 (CH_2), 32,3 (CH_2), 36,4 (CH_2), 41,3 (CH_2), 54,8 (CH_2), 65,4 (CH), 68,7 (CH), 78,8 (C_0), 112,5 (CH), 128,3 (CH), 129,7 (CH), 130,1 (CH), 135,25 (C_0), 136,0 (CH), 146,5 (C_0), 156,0 (C_0).

IV (Filme): ν 3441, 3053, 2928, 2856, 1711, 1496, 1429, 1367, 1265, 1171, 1113, 741 cm^{-1}.

TLC: R_f 0,67 (AcOEt/ Hex 20 %).

Preparação do (4*S*,5*S*)-4-isopropil-5-(2-metilenopentadecil)-2-oxooxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butila (126)



Uma mistura do aminoálcool **59c** (0,050g, 117 mmol) e ácido clorídrico 3M (0,10 mL) em acetato de etila (0,16mL) foi mantida à temperatura ambiente e sob agitação durante 3 h. Após a adição de 8mL de éter etílico, a solução foi basificada com 4 mL de NaOH (10%). A fase orgânica foi extraída e após secar com $MgSO_4$ e filtrar, foi evaporada. O produto da reação foi dissolvido em 0,7 mL de CH_2Cl_2 e sob atmosfera de argônio, deixou-se chegar a 0°C. Uma solução de trifosgênio (16,3 mg, 0,055 mmol) em CH_2Cl_2 (0,1 mL) foi adicionada

gota a gota sobre a mistura reacional. Mateve-se a 0°C por 1 hora. Deixou-se chegar a temperatura ambiente e manteve-se sob agitação por mais 2 horas. A mistura foi diluída em CH_2Cl_2 e lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio. Extraiu-se a fase orgânica e após secar com $MgSO_4$, evaporou-se o solvente.

O produto foi purificado por cromatografia *flash* e o eluente foi Hex/AcOEt (95/05). A fase estacionária utilizada foi sílica gel e a fase móvel Hex/AcOEt 5%. Obteve-se o composto **127** como um óleo incolor que corresponde a 49% de rendimento.

RMN de ^{1}H (C_6D_6, 300 MHz): δ 0,60 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz), 0,70 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz), 0,92 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz), 1,33 (sl, 22H), 1,48 (s, 9H), 1,85 (t, 2H, *J* = 7Hz), 1,86 (dd, 1H, *J* = 7,0 e 14Hz), 2,11 (dd, 1H, *J* = 7,0 e 14Hz), 2,23 (sp, 1H, *J* = 4,5 Hz), 3,90 (dd, 1H, *J* = 2,4 e 4,5Hz), 4,04 (dt, 1H, *J* = 2,4 e 7,0 Hz), 4,7 (s, 1H), 4,8 (d, 1H, *J* = 0,9 Hz).

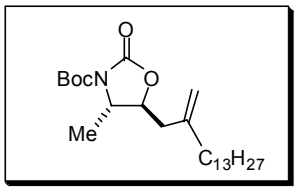
RMN de ^{13}C (C_6D_6, 75 MHz): δ 14,7 (CH_3), 15,7 (CH_3), 18,0 (CH_3), 23,5 (CH_2), 28,3 (CH_2), 28,4 (CH_3), 29,8 (CH), 30,0 (CH_2), 30,2 (CH_2), 30,3 (CH_2), 30,5 (CH_2), 30,6 (CH_2), 32,7 (CH_2), 36,7 (CH_2), 42,2 (CH_2), 63,8 (CH), 73,2 (CH), 83,4 (C_0), 114,1 (CH_2), 127,4 (CH), 144,3 (C_0), 151,3 (C_0), 151,5 (C_0).

IV (Filme): ν 3055, 2926, 2855, 1815, 1722, 1466, 1371, 1323, 1265, 1160, 1070 cm^{-1}.

HRMS: calculado para $C_{27}H_{49}NO_4Na$: 474,3559, encontrado: 474,3471 (±18ppm).

TLC: Rf 0,7 (AcOEt/ Hex 20 %).

Preparação do (4*S*,5*S*)-4-metil-5-(2-metilenopentadecil)-2-oxooxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butila (127)



Uma solução de 0,412 mmol do ácool homoalílico **59a** em 1,0 mL de CH_2Cl_2 e sob atmosfera de argônio, foi resfriada a 0°C. Uma solução de trifosgênio (0,412 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL) foi adicionada gota a gota sobre a mistura reacional. Mateve-se a 0°C por 1 hora. Deixou-se chegar a temperatura ambiente e manteve-se sob agitação por mais 2 horas. A mistura foi diluída em CH_2Cl_2 e

lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio. Extraiu-se a fase orgânica e após secar com $MgSO_4$, evaporou-se o solvente.

O produto foi purificado em cromatografia *flash* e o eluente foi Hex/AcOEt (95/05). Obteve-se o composto **127** como um óleo amarelo que corresponde a 55% de rendimento.

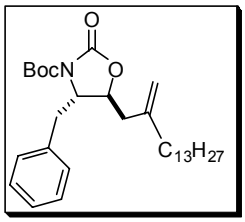
RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 0,87 (t, 3H, *J* = 6,9 Hz), 1,25 (sl, 20H), 1,35-1,43 (m, 2H), 1,38 (d, 3H, *J* = 7,1Hz), 1,54 (s, 9H), 1,99-2,08 (m, 2H), 2,26 (dd, 1H, *J* = 7,0 e 14,5 Hz), 2,46 (dd, 1H, *J* = 7,0 e 14,5 Hz), 3,96 (ddd, 1H, *J* = 3,6, e 7,0 Hz), 4,16 (dt, 1H, *J* = 3,6 e 7,0 Hz), 4,81 (sl, 1H), 4,90 (d, 1H, *J* = 1,1 Hz).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 14,1 (CH_3), 19,7 (CH_3), 22,7 (CH_2), 27,6 (CH_2), 28,0 (CH_3), 29,6 (CH_2), 29,64 (CH_2), 31,9 (CH_2), 36,2 (CH_2), 40,5 (CH_2), 55,7 (CH), 79,6 (C_0), 83,7 (CH), 113,2 (CH_2), 143,4 (C_0), 149,5 (C_0), 151,6 (C_0).

IV (Filme): ν 2925, 2854, 2366, 1820, 1803, 1725, 1461, 1369, 1259, 1222, 1078, 750 cm^{-1}.

TLC: Rf 0,65 (AcOEt/ Hex 20 %).

Preparação do (4*S*,5*S*)-4-benzil-5-(2-metilenopentadecil)-2-oxooxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butila (128)



Procedimento semelhante ao da obtenção do composto **127**. O produto foi purificado em cromatografia flash e o eluente foi Hex/AcOEt (95/05). Obteve-se o composto **128** como um óleo incolor que corresponde a 53% de rendimento.

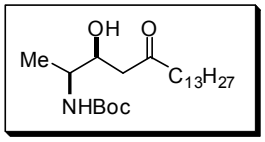
RMN de ^{1}H (C_6D_6, 300 MHz): 0,80 (t, 3H, *J* = 6,9 Hz), 1,17 (sl, 22H), 1,37 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,93 (dd, 1H, *J* = 8,0 e 14,0 Hz), 2,22 (dd, 1H, *J* = 6,6 e 14,0 Hz), 2,64 (dd, 1H, *J* = 10,0 e 13,3Hz), 3,22 (dd, 1H, *J* = 3,6 e 13,3Hz), 4,04 (ddd, 1H, *J* = 2,34, 3,6 e 10Hz), 4,19 (ddd, 1H, *J* = 2,34, 6,6, 8,0 Hz), 4,48 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 7,25 – 7,06 (m, 5H).

IV (Filme): ν 3055, 2926, 2854, 1815, 1722, 1454, 1323, 1263, 1159, 1072 cm^{-1}.

HRMS: calculado para $C_{31}H_{49}NO_4Na$: 522,3560, encontrado: 522,3676 (±22ppm).

TLC: Rf 0,8 (AcOEt/ Hex 20 %).

Preparação do (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-oxooctadecan-2-ilcarbamato de *terc*-butila (58a)



a) A uma solução de 120 mg do álcool homoalílico **59a** em 6 mL de CH_2Cl_2 a – 78 °C, borbulhou-se O_3 durante 30 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 **58a** em 10% de rendimento.

b) A uma solução de 85 mg de **59a** (0,214 mmol) em 1,46 mL de água:éter 1:1 a temperatura ambiente, adicionou-se 21 μL (0,0045 mmol) de uma solução 0,2mol/L de tetróxido de ósmio em *terc*-butanol. Após 2 horas de agitação, adicionou-se lentamente 183 mg de $NaIO_4$ (0,84 mmol). Acompanhou-se a reação por TLC e após 24 horas as fases foram separadas e extraídas com éter etílico. O produto é um óleo marrom viscoso que não foi purificado para que seja utilizado na etapa seguinte.

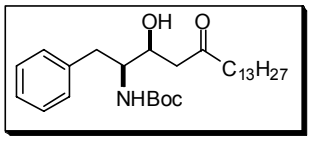
RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 0,87 (t, 3H, *J* = 6,9 Hz), 1,21 (d, 3H, *J* = 6,8Hz), 1,25 (sl, 18H), 1,44 (s, 9H), 1,53-1,63 (m, 4H), 2,42 (t, 2H, *J* = 7,5), 2,59-2,62 (m, 2H), 3,39 (sl, 1H), 3,59-3,64 (m, 1H), 3,96-4,00 (m, 1H), 4,79 (dl, 1H, *J* = 9,0).

RMN de ^{13}C (C_6D_6, 75 MHz): δ 14,5 (CH_3), 18,7 (CH_3), 23,2 (CH_2), 23,9 (CH_2), 28,6 (CH_3), 29,6 (CH_2), 29,9 (CH_2), 30,0 (CH_2), 30,1 (CH_2), 30,2 (CH_2), 31,4 (CH), 32,4 (CH_2), 43,6 (CH_2), 46,7 (CH_2), 50,2 (CH), 70,4 (CH), 78,8 (C_0), 156,0 (C_0), 211,3 (C_0).

IV (Filme): ν3439, 3069, 2928, 2866, 1700, 1497, 1467, 1367, 1266, 1169, 1079 cm^{-1}.

TLC: Rf 0,28 (AcOEt/ Hex 20 %).

Preparação do (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-oxo-1-feniloctadecan-2-ilcarbamato de *terc*-butila (58b)



Semelhante ao procedimento (b) da obtenção do composto **58a**. O produto é um óleo marrom viscoso que não foi purificado para que seja utilizado na etapa

seguinte.

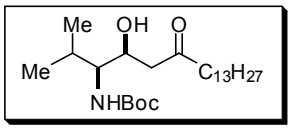
RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0,92 (t, 3H, *J* = 6,9 Hz), 1,11-1,26 (m, 2H), 1,31 (sl, 20H), 1,44 (s, 9H), 1,80 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz), 2,02 (dd, 1H, *J* = 2,1 e 17,9 Hz), 2,40 (dd, 1H, *J* = 10,0 e 17,9 Hz), 2,94 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz), 3,85 (dd, 2H, *J* = 8,3 e 17,9 Hz), 4,01 (d, 1H, *J* = 9,7 Hz), 5,13 (d, 1H, *J* = 9,7 Hz), 7,05-7,29 (m, 5H).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 14,3 (CH_3), 23,0 (CH_2), 28,4 (CH_3), 29,3 (CH_2), 29,7 (CH_2), 29,8 (CH_2), 30,0 (CH_2), 32,2 (CH_2), 38,9 (CH_2), 43,1 (CH_2), 46,1 (CH), 55,9 (C_0), 67,0 (CH), 78,8 (CH), 126,3 (CH), 128,4 (CH), 128,5 (CH), 129,3 (CH), 129,6 (CH), 138,8 (C_0), 155,9 (C_0), 211,8 (C_0)

IV (Filme): ν 3445, 3055, 2854, 1699, 1645, 1506, 1265, 1169, 1047 cm^{-1}.

TLC: Rf 0,40 (AcOEt/ Hex 20 %).

Preparação do (–)-(3*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-metil-6-oxononadecan-3-ilcarbamato de *terc*-butila (58c)



Semelhante ao procedimento (b) da obtenção do composto **58a**. O produto é um óleo marrom viscoso que não foi purificado para que seja utilizado na etapa seguinte.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0,92 (t, 3H, *J* = 6,5 Hz), 0,93 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz), 0,99 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz), 1,12-1,26 (m, 2H), 1,32 (sl, 20H), 1,49 (s, 9H), 1,80-1,93 (m, 3H), 2,23 (dd, 1H, *J* = 2,6 e 17,8 Hz), 2,46 (dd, 1H, *J* = 9,6 e 17,8 Hz), 3,27 (apt, 1H, *J* = 9,6 Hz), 3,45 (sl, 1H), 4,20 (dl, 1H, *J* = 9,6 Hz), 4,90 (dl, 1H, *J* = 9,6Hz).

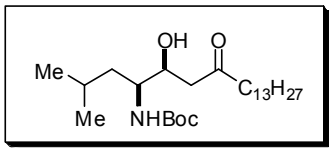
RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 14,4 (CH_3), 19,8 (CH_3), 20,0 (CH_3), 23,1 (CH_2), 23,7 (CH_2), 28,5 (CH_3), 29,5 (CH_2), 29,8 (CH_2), 30,0 (CH_2), 30,1 (CH_2), 30,12 (CH_2), 30,14 (CH_2), 30,2 (CH), 30,9 (CH_2), 32,3 (CH_2), 43,4 (CH_2), 59,9 (CH), 67,1 (CH), 78,5 (C_0), 156,5 (C_0), 212,2 (C_0).

IV (Filme): ν 3441, 3054, 2926, 2854, 1701, 1501, 1265, 1259, 1170 cm^{-1}.

$[\alpha]^{20}_{D}$: – 28° (c 1,13, $CHCl_3$).

TLC: Rf 0,34 (AcOEt/ Hex 20 %).

Preparação do (4*S*,5*S*)-5-hidroxi-2-metil-7-oxoicosano-4-ilcarbamato de *terc*-butila (58d)



Semelhante ao procedimento (b) da obtenção do composto **58a**. O produto é um óleo marrom viscoso que não foi purificado para que seja utilizado na etapa seguinte.

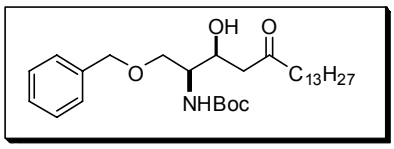
RMN de ^{1}H (C_6D_6, 250 MHz): δ 0,92 (t, 3H, *J* = 6,8Hz), 0,93 (d, 3H, *J* = 6,8Hz), 0,99 (d, 3H, *J* = 6,2Hz), 1,32 (sl, 22H), 1,47 (s, 9H), 1,60 (m, 3H), 1,92 (apt, 2H, *J* = 8,06Hz), 2,24 (m, 1H), 2,44 (dd, 1H, *J* = 9,3 e 17,6), 3,30 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,90 (d, 1H, *J* = 8,8Hz), 4,70 (d, 1H, *J* = 9,3Hz).

RMN de ^{13}C (C_6D_6, 62,5 MHz): δ 14,3 (CH_3), 22,3 (CH_3), 23,1 (CH_2), 23,3 (CH_3), 23,7 (CH_2), 25,0 (CH), 28,5 (CH_3), 29,4 (CH_2), 29,8 (CH_2), 30,07 (CH_2), 30,09 (CH_2), 30,13 (CH_2), 32,3 (CH_2), 42,3 (CH_2), 43,3 (CH_2), 46,4 (CH_2), 52,2 (CH), 69,7 (CH), 78,6 (C_0), 156,2 (C_0), 211,9 (C_0).

IV (Filme): ν 3445, 3055, 2926, 2858, 1716, 1505, 1469, 1367, 1260, 1171, 1123, 1045 cm^{-1}.

TLC: Rf 0,52 (AcOEt/ Hex 20 %).

Preparação de (2*S*,3*S*)-1-(benziloxi)-3-hidroxi-5-oxooctadecano-2-ilcarbamato de *terc*-butila (58f)



Semelhante ao procedimento (b) do composto **58a**. O produto é um óleo marrom viscoso que não foi purificado para que seja utilizado na etapa seguinte.

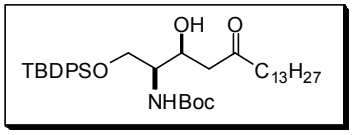
RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 0,92 (t, 3H, *J* = 6,7Hz), 1,18-1,21 (m, 2H), 1,31 (sl, 20H), 1,46 (sl, 9H), 1,93 (t, 2H, *J* = 7,1 Hz), 2,16-2,25 (m, 1H), 2,40 – 2,51 (m, 1H), 3,36-3,96 (m, 5H), 4,20 (s, 2H), 4,36-4,45 (m, 1H), 5,11 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz), 7,06-7,21 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (C_6D_6, 62,5 MHz): δ 14,3 (CH_3), 23,1 (CH_2), 23,6 (CH_2), 28,5 (CH_3), 29,4 (CH_2), 29,8(CH_2), 29,9 (CH_2), 30,1(CH_2), 32,3 (CH_2), 39,1 (CH_2), 43,2 (CH_2), 46,2 (CH_2), 56,0(CH), 67,1 (CH), 78,9 (C_0), 126,6 (CH), 128,7 (CH), 129,9 (CH), 139,1 (CH), 156,0 (C_0), 212,1 (C_0).

IV (Filme): ν 3439, 3061, 2926, 2852, 1713, 1492, 1454, 1367, 1265, 1165, 1110, 854 cm^{-1}.

TLC: Rf 0,50 (AcOEt/ Hex 20 %).

Preparação de (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-oxooctadecan-1-*terc*-butildifenilsiloxiex-2-ilcarbamato de *terc*-butila (58g)



Semelhante ao procedimento (b) da obtenção do composto **58a**. O produto é um óleo marrom viscoso que não foi purificado para que seja utilizado na etapa seguinte.

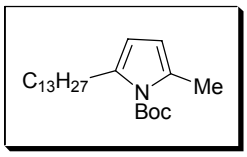
RMN de ^{1}H (C_6D_6, 250 MHz): δ 0,92 (t, 3H, *J* = 6,8Hz), 1,16 (s, 9H), 1,31 (sl, 22H), 1,45 (s, 9H), 1,90 (m, 2H), 2,21 (dd, 1H, *J* = 3,2 e 17,2 Hz), 2,46 (apdd, 1H, *J* = 8,4 e 17,2 Hz), 3,42 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 4,43 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 4,99 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 5,16 (sl, 1H), 7,23-7,25 (m, 6H), 7,73-7,82 (m, 4H).

RMN de ^{13}C (C_6D_6, 125 MHz): δ 14,4 (CH_3), 19,2 (C_0), 23,1 (CH_2), 23,7 (CH_2), 26,8 (CH_3), 27,1 (CH_2), 28,5 (CH_3), 29,4 (CH_2), 29,8 (CH_2), 30,1 (CH_2), 30,8 (CH_2), 32,3 (CH_2), 38,9 (CH_2), 43,4 (CH_2), 43,5 (CH_2), 46,1 (CH_2), 55,4 (CH_2), 64,5 (CH), 66,7 (CH), 79,9 (C_0), 128,3 (CH), 130,1 (CH), 133,7 (CH), 135,3 (C_0), 136,0 (CH), 136,1 (CH), 156,1 (C_0), 211,6 (C_0).

IV (Filme): ν 3433, 2925, 2857, 1714, 1704, 1504, 1465, 1167, 1113, 698 cm^{-1}.

TLC: Rf 0,47 (AcOEt/ Hex 20 %).

Preparação do 2-metil-5-tridecil-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butila (129)



Produto isolado da reação de ozonólise da cetona **58a** em 13% de rendimento.

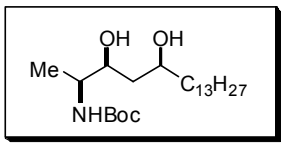
RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 0,88 (t, 3H, *J* = 6,4 Hz), 1,26 (sl, 20H), 1,57 (m, 2H), 1,59 (s, 9H), 2,37 (s, 3H), 2,76 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz), 5,80 (s, 2H).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz): δ 14,1 (CH_3), 16,5 (CH_3), 22,7 (CH_2), 28,1 (CH_3), 29,3 (CH_2), 29,4 (CH_2), 29,5 (CH_2), 29,6 (CH_2), 29,61 (CH_2), 29,7 (CH_2), 31,9 (CH_2), 83,2 (C_0), 108,9 (CH), 110,1 (CH), 131,2 (C_0), 136,2 (C_0), 150,5 (C_0).

IV(filme): ν 2926, 2852, 1740, 1514, 1462, 1389, 1327, 1254, 1176, 1122, 1028 cm^{-1}.

TLC: Rf 0,62 (AcOEt/ Hex 20 %).

Preparação de (–)-(2*S*,3*S*,5*S*)-3,5-dihidroxioctadecan-2-ilcarbamato de *terc*-butila (57a)



Preparação do $Zn(BH_4)_2$: Em um balão de 3 bocas, acoplado a um condensador de refluxo, 1,5g de cloreto de zinco foi fundido 4 vezes sob pressão reduzida (1,0 mmHg). Adicionou-se 15 mL de éter etílico anidro, mantendo-se a mistura reacional sob refluxo por 2 horas. A solução sobrenadante de $ZnCl_2$ em éter etílico (12mL) foi adicionada, a uma suspensão de 0,6g (15,9 mmol) de $NaBH_4$ em 75 mL de éter etílico anidro. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 2 dias e a solução sobrenadante foi utilizada para redução.

Reação de redução: A uma solução de 75mg (0,189 mmol) do aduto em 4,0 mL de diclorometano a –20ºC foram adicionados 15 mL de uma solução 0,1 M de $Zn(BH_4)_2$ em éter etílico, mantendo-se a agitação por 2 dias. Após, adicionou-se lentamente solução tampão fosfato pH7,0 e MeOH (4 mL de cada). A mistura resultante foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 6h. A fase aquosa foi separada e extraída com CH_2Cl_2 (3x 4 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com $MgSO_4$, filtradas e concentradas em evaporador rotativo a pressão reduzida. O produto foi concentrado à vácuo e purificado por cromatografia *flash*, usando como eluente Hex/AcOEt em um gradiente de concentração de 5 a 20% de acetato de etila, obtendo-se um sólido amarelo claro em 48% de rendimento em duas etapas (clivagem oxidativa e redução estereosseletiva).

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0,88 (t, 3H, *J* = 6,6Hz), 1,19 (d, 3H, *J* = 6,6Hz), 1,26 (s, 22H), 1,45 (s, 9H), 1,58 (m, 2H), 3,61 (sl, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 4,82 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 14,1 (CH_3), 18,2 (CH_2), 22,7 (CH_3), 25,3 (CH_2), 28,4 (CH_3), 29,4 (CH_2), 29,6 (CH_2), 29,7 (CH_2), 31,9 (CH_2), 38,4 (CH), 40,0 (CH), 50,6 (CH), 69,5 (CH), 77,2 (CH), 79,4 (C_0), 156,2 (C_0).

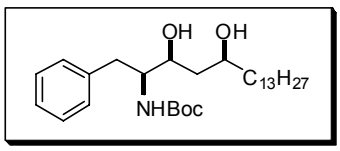
IV (Filme): ν 3435, 3055, 2927, 2852, 1691, 1502, 1451, 1367, 1265, 1169, 1022 cm^{-1}.

$[\alpha]^{20}_D$: – 3° (c 0,84, $CHCl_3$).

TLC: Rf 0,08 (AcOEt/ Hex 20%).

P. F. (ºC): 55,1 – 58,0

Preparação de (–)-(4*S*,5*S*,7*S*)-5,7-dihidroxi-2-metilicosan-4-ilcarbamato de *terc*-butila (57b)



a) A uma solução de 0,21 mmol em 2 mL de CH_2Cl_2 a – 78 ºC, adicionou-se lentamente 0,94 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 evaporador rotativo e purificado por cromatografia *flash*, usando como eluente Hex/AcOEt em um gradiente de concentração de 5 a 20% de acetato de etila, obtendo-se um sólido branco em 89% de rendimento.

b) A uma solução de 0,60 mmol de tributilborana em 2,5 mL de THF e 0,41 mmol da cetona **58b**, 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 ºC 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 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 Hex/AcOEt em um gradiente de concentração de 5 a 20% de acetato de etila, obtendo-se um sólido branco em 30% de rendimento.

c) Procedimento semelhante ao utilizado na preparação do composto **57a**. O produto foi concentrado à vácuo e purificado por cromatografia *flash*, usando como eluente Hex/AcOEt em um gradiente de concentração de 5 a 20% de acetato de etila, obtendo-se um sólido branco em 49% de rendimento em duas etapas (clivagem oxidativa e redução estereosseletiva).

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0,87 (t, 3H, *J* = 6,3 Hz), 1,24 (sl, 22H), 1,41 (s, 9H), 1,51 (m, 2H), 2,88 (d, 3H, *J* = 7,2Hz), 3,67 (apd, 2H, *J* = 7,8Hz), 3,82 (d, 3H, *J* = 9,9Hz), 5,01 (d, 1H, *J* = 9,3Hz), 7,18-7,31 (m, 5H).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 14,1 (CH_3), 22,7 (CH_2), 25,2 (CH_2), 28,3 (CH_3), 29,3 (CH_2), 29,5 (CH_2), 29,6 (CH_2), 31,9 (CH_2), 38,5 (CH_2), 640,0 (CH_2), 56,5 (CH), 71,9 (CH), 73,1 (CH), 79,3 (C_0), 126,2 (CH), 128,4 (CH), 129,4 (CH), 138,5 (C_0), 156,1 (C_0).

IV (Filme): ν 3435, 3055, 2928, 2858, 1693, 1497, 1451, 1368, 1265, 1169 cm^{-1}.

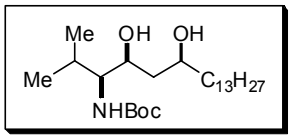
$[\alpha]^{20}_{D}$: – 117° (c 1,3, CH_2Cl_2).

HRMS: calculado para $C_{29}H_{52}NO_4$: 478,3896, encontrado: 478,3741 (±32,4ppm).

TLC: Rf 0,2 (AcOEt/ Hex 20 %).

P.F. ºC: 63,4 – 66,2

Preparação de (–)-(3*S*,4*S*,6*S*)-4,6-dihidroxi-2-metilnonadecano-3-ilcarbamato de *terc*-butila (57c)



Procedimento semelhante ao utilizado na preparação do composto **57a**. O produto foi concentrado à vácuo e purificado por cromatografia *flash*, usando como eluente Hex:AcOEt em um gradiente de concentração de 5 a 20% de acetato de etila, obtendo-se um óleo amarelo em 53% de rendimento em duas etapas (clivagem oxidativa e redução estereosseletiva).

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0,88 (t, 3H, *J* = 6,0 Hz), 0,95 (m, 6H), 1,25 (sl, 22H), 1,45 (s, 9H), 1,59 (m, 2H), 1,86 (sept, 2H, *J* = 9,0 Hz), 3,21 (apt, 2H, *J* = 9,0 Hz), 4,20 (dd, 2H, *J* = 10,0 e 18,0Hz), 4,60 (dd, 2H, *J* = 9,0 e 12,0 Hz).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 14,1 (CH_3), 19,4 (CH_2), 20,0 (CH_3), 22,7 (CH_2), 26,6 (CH_2), 27,4 (CH_2), 28,4 (CH_3), 28,7 (CH_2), 29,3 (CH_2), 29,6 (CH_2), 30,4 (CH), 31,9 (CH_2), 32,3 (CH_2), 34,6 (CH_2), 36,1 (CH_2), 37,5 (CH_2), 39,3 (CH_2), 59,7 (CH), 70,5 (CH), 75,1 (CH), 79,0 (C_0), 156,4 (C_0)

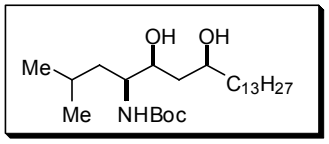
IV (Filme): ν 3445, 3055, 2926, 2853, 1693, 1504, 1392, 1301, 1173, 1016 cm^{-1}.

$[\alpha]^{20}_{D}$: – 15° (c 1,14, CH_2Cl_2).

HRMS: calculado para $C_{25}H_{52}NO_4$: 430,3896, encontrado: 430,3917 (±4ppm).

TLC: Rf 0,2 (AcOEt/hexano 20 %).

Preparação de (4*S*,5*S*,7*S*)-5,7-dihidroxi-2-metilicosan-4-ilcarbamato de *terc*-butila (57d)



Procedimento semelhante ao utilizado na preparação do composto **57a**. O produto foi concentrado à vácuo e purificado por cromatografia *flash*, usando como eluente Hex:AcOEt em um gradiente de concentração de 5 a 20% de acetato de etila, obtendo-se um sólido branco em 42% de rendimento em duas etapas (clivagem oxidativa e redução estereosseletiva).

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 0,88 (t, 3H, *J* = 6,9 Hz), 0,92 (apd, 6H, *J* = 6,7Hz), 1,25 (sl, 22H), 1,44 (s, 9H), 1,50 (m, 3H), 1,59 (m, 2H), 3,01 (sl, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 4,76 (d, 1H, *J* = 9,7Hz).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 14,1 (CH_3), 22,2 (CH_3), 22,7 (CH_2), 23,2 (CH_3), 24,8 (CH), 25,3 (CH_2), 28,4 (CH_3), 29,4 (CH_2), 29,6 (CH_2), 29,7 (CH_2), 31,9 (CH_2), 38,5 (CH_2), 39,8 (CH_2), 41,4 (CH_2), 53,1 (CH), 73,0 (CH), 74,7 (CH), 79,2 (C_0), 156,4 (C_0)

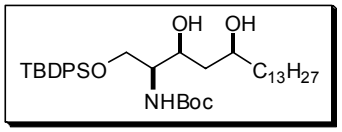
IV (Filme): ν 3435, 3055, 2852, 1693, 1502, 1368, 1265, 1169, 1045, 913 cm^{-1}.

HRMS: calculado para $C_{26}H_{54}NO_4$: 444,4053, encontrado: 444,4015 (±8ppm).

TLC: Rf 0,23 (AcOEt/hexano 20 %).

P. F. (ºC): 60,2 – 62,7

Preparação de (2*S*,3*S*,5*S*)-1-*terc*-butildifenilsiloxi-3,5-dihidroxioctadecano-2-ilcarbamato de *terc*-butila (57g)



Procedimento semelhante ao utilizado na preparação do composto **57a**. O produto foi concentrado à vácuo e purificado por cromatografia *flash*, usando como eluente Hex/AcOEt em um gradiente de concentração de 5 a 20% de acetato de etila, obtendo-se um óleo amarelo em 26% de rendimento em duas etapas (clivagem oxidativa e redução estereosseletiva).

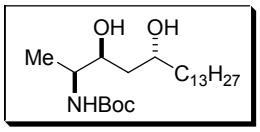
RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 0,87 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz,), 1,06 (s, 9H), 1,24 (sl, 22H), 1,43 (s, 9H), 1,48-1,58 (m, 4H), 3,43-3,58 (m, 3H), 3,79 (m, 2H), 4,31 (m, 2H), 5,13 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz,), 7,35-7,43 (m, 6H), 7,63 (d, 4H *J* = 6,7Hz).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz): δ 14,1 (CH_3), 19,1 (CH), 22,6 (CH_2), 26,8 (CH_3), 28,3 (CH_3), 29,3 (CH_2), 29,6 (CH_2), 30,2 (CH_2), 31,9 (CH_2), 39,2 (CH_2), 67,7 (CH), 68,4 (CH), 74,2 (CH), 74,4 (CH), 79,6 (C_0), 127,8 (CH), 129,9 (CH), 132,5 (CH_0), 135,4 (CH), 156,2 (C_0).

IV (Filme): ν 3437, 3055, 2926, 2852, 1709, 1498, 1451, 1367, 1265, 1169, 1051 cm^{-1}.

TLC: Rf 0,11 (AcOEt/ Hex 20 %).

Preparação de (2*S*,3*S*,5*R*)-3,5-dihidroxioctadecan-2-ilcarbamato de terc-butila (56a)



A uma solução de 1,58 mmol de $Me_4NHB(OAc)_3$ 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 °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 °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 8 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 Hex/AcOEt em um gradiente de concentração de 95-70%, obtendo-se um sólido amarelo claro em 57% de rendimento em duas etapas (clivagem oxidativa e redução estereosseletiva).

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 0,88 (t, 3H, *J* = 6,3 Hz), 1,18 (d, 3H, *J* = 7,5 Hz), 1,15-1,20 (m, 2H), 1,26 (sl, 22H), 1,45 (s, 9H), 1,49-1,59 (m, 2H), 1,69-1,78 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,81-3,91 (m, 2H), 4,74 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz).

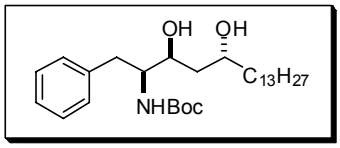
RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 14,1 (CH_3), 18,4 (CH_2), 22,7 (CH_3), 25,3 (CH_2), 25,8 (CH_2), 28,4 (CH_3), 29,3 (CH_2), 29,6 (CH_2), 29,64 (CH_2), 31,9 (CH_2), 37,5 (CH), 38,3 (CH_2), 39,8 (CH_2), 50,6 (CH), 69,5 (CH), 72,5 (CH), 79,5 (C_0), 156,3 (C_0).

IV (Filme): ν 3435, 3049, 2926, 2852, 1687, 1506, 1547, 1265, 1165, 1045 cm^{-1}.

TLC: Rf 0,07 (AcOEt/ Hex 20 %).

P.F. (ºC): 55,5 – 56,4

Preparação de (4*S*,5*S*,7*R*)-5,7-dihidroxi-2-metilicosan-4-ilcarbamato de *terc*-butila (56b)



Procedimento semelhante ao de **56a**. O produto foi concentrado a vácuo e purificado por cromatografia *flash*, usando como eluente Hex/AcOEt de etila em um gradiente de concentração de 95-70%, obtendo-se um sólido branco em 30% de rendimento em duas etapas (clivagem oxidativa e redução estereosseletiva).

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 0,88 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz), 1,25 (sl, 22H), 1,39 (sl, 11H), 1,77 (m, 1H), 2,88 (d, 3H, *J* = 7,5Hz), 3,72-3,87 (m, 3H), 3,93 (apd, 1H, *J* = 9,6Hz, 1H), 4,96 (d, 1H, *J* = 9,5Hz), 7,21-7,28 (m, 5H).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 14,1 (CH_3), 22,7 (CH_2), 25,8 (CH_2), 28,3 (CH_3), 29,3 (CH_2), 29,6 (CH_2), 31,9 (CH_2), 37,3 (CH_2), 38,5 (CH_2), 40,1 (CH_2), 56,3 (CH), 68,8 (CH), 69,5 (CH), 79,4 (C_0), 126,3 (CH), 128,4 (CH), 129,3 (CH), 138,4 (C_0), 156,4 (C_0).

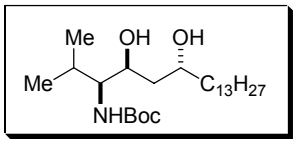
IV (Filme): ν 3435, 3055, 2928, 2858, 1693, 1497, 1451, 1368, 1265, 1169 cm^{-1}.

HRMS: calculado para $C_{29}H_{52}NO_4$: 478,3896, encontrado: 478,3915 (±4ppm).

TLC: Rf 0,15 (AcOEt/ Hex 20 %).

P.F. (ºC): 85,2 – 95,5

Preparação de (–)-(3*S*,4*S*,6*R*)-4,6-dihidroxi-2-metilnonadecano-3-ilcarbamato de *terc*-butila (56c)



O produto é um óleo amarelo isolado da redução estereosseletiva do composto **56c**.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 0,88 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,5Hz, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,5Hz, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,5Hz, 2H), 1,25 (sl, 20H), 1,44 (s, 9H), 1,54-1,571 (m, 2H), 1,80-1,87 (m, 1H), 3,10 (apt, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,91-3,97 (m, 2H), 4,07-4,04 (m, 2H), 4,86 (d, *J* = 11Hz, 1H).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz): δ 14,1 (CH_3), 19,4 (CH_2), 19,9 (CH_3), 22,7 (CH_2), 24,2 (CH_2), 25,2 (CH_2), 25,3 (CH_2), 28,4 (CH_3), 29,4 (CH_2), 29,6 (CH_2), 29,7 (CH_2), 29,9 (CH), 31,9 (CH_2), 38,3 (CH_2), 38,6 (CH_2), 40,5 (CH_2), 44,7 (CH_2), 60,7 (CH), 71,9 (CH), 73,2 (CH), 79,0 (C_0), 156,7 (C_0)

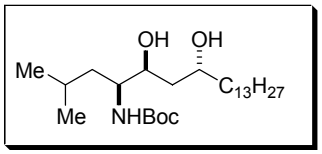
IV (Filme): ν 3437, 3049, 2926, 2852, 2306, 1693, 1504, 1469, 1367, 1265, 1171, 1045 cm^{-1}.

$[\alpha]^{20}_{D}$: - 11° (c 2,4, CH_2Cl_2).

HRMS: calculado para $C_{25}H_{52}NO_4$: 430,3896, encontrado: 430,3927 (±7ppm).

TLC: Rf 0,11 (AcOEt/ Hex 20%).

Preparação de (4*S*,5*S*,7*R*)-5,7-dihidroxi-2-metilicosan-4-ilcarbamato de *terc*-butila (56d)



Procedimento semelhante ao de **56a**. O produto foi concentrado a vácuo e purificado por cromatografia *flash*, usando como eluente Hex/AcOEt de etila em um gradiente de concentração de 95-70%, obtendo-se um sólido branco em 42% de rendimento em duas etapas (clivagem oxidativa e redução estereosseletiva).

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 0,88 (t, *J* = 6,6Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,25 (sl, 22H), 1,44 (s, 9H), 1,45 (m, 2H), 1,69-1,72 (m, 2H), 2,36 (sl, 2H), 3,6 (m, 1H), 3,85-3,88 (m, 2H), 4,68 (d, *J*=9,9 Hz, 1H).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 14,1 (CH_3), 22,1 (CH_3), 22,7 (CH_2), 23,3 (CH_3), 24,8(CH_3), 25,8 (CH_2), 28,4 (CH_3), 29,3 (CH_2), 29,6 (CH_2), 29,7 (CH_2), 31,9 (CH_2), 37,4 (CH_2), 39,9 (CH_2), 41,5 (CH_2), 53,1 (CH), 69,7 (CH), 71,2 (CH), 79,3 (C_0), 156,6 (C_0).

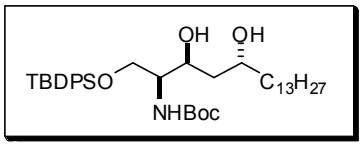
IV (Filme): ν 3437, 3054, 2928, 2852, 1707, 1508, 1421, 1361, 1267, 1170, 1045 cm^{-1}.

HRMS: calculado para $C_{26}H_{54}NO_4$: 444,4053, encontrado: 444,3949 (±7ppm).

TLC: Rf 0,13 (AcOEt/ Hex 20%).

P.F. (ºC): 99,3 – 103,0

Preparação de (2*S*,3*S*,5*R*)-1-*terc*-butildifenilsiloxi-3,5-dihidroxioctadecano-2-ilcarbamato de *terc*-butila (56g)



Procedimento semelhante ao utilizado na preparação do composto **56a**. O produto foi concentrado à vácuo e purificado por cromatografia *flash*, usando como eluente Hex/AcOEt em um gradiente de concentração de 5 a 20% de acetato de etila, obtendo-se um óleo amarelo em 23% de rendimento em duas etapas (clivagem oxidativa e redução estereosseletiva).

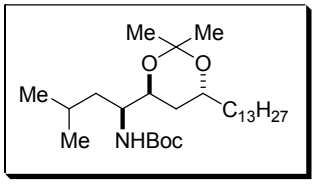
RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 0,88 (t, 3H, *J* = 6,9 Hz), 1,07 (s, 9H), 1,25 (sl, 22H), 1,44 (s, 9H), 1,48-1,58 (m, 4H), 3,44-3,59 (m, 4H), 3,81 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 5,14 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz,), 7,36-7,43 (m, 6H), 7,64 (d, 4H *J* = 6,2Hz).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 14,2 (CH_3), 19,2 (CH), 22,7 (CH_2), 23,3 (CH_2), 24,0 (CH_2), 26,9 (CH_3), 28,0 (CH_2), 28,4 (CH_3), 29,4 (CH_2), 29,7 (CH_2), 30,3 (CH_2), 31,9 (CH_2), 38,1 (CH_2), 39,4 (CH_2), 67,9 (CH), 68,4 (CH), 74,5 (CH), 77,3 (CH), 79,7 (C_0), 127,9 (CH), 130,0 (CH), 132,5 (C_0), 135,6 (CH), 156,3 (C_0).

IV (Filme): ν 3440, 2926, 2854, 1691, 1506, 1469, 1427, 1366, 1170, 1112 cm^{-1}.

TLC: Rf 0,08 (AcOEt/ Hex 20 %).

Preparação do (*S*)-1-((4*S*,6*R*)-2,2-dimetil-6-tridecil-1,3-dioxano-4-il)-3-metilbutilcarbamato de *terc*-butila (132)



A um balão contendo 20mg do composto **56d**, a 25ºC, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 1mg (quantidade catalítica) de CSA dissolvido em 1,3 mL de 2,2-dimetoxipropano. Manteve-se a agitação magnética por 18h. Encerrou-se com adição de 2 mL de $NAHCO_3$ saturada e 2 mL de éter etílico. Separou-se a fases orgânica e secou-se com $MgSO_4$. O produto foi purificado por cromatografia *flash* e o eluente utilizado foi Hex/AcOEt 95/05. Obteve-se o composto como um óleo incolor que corresponde a 80% de rendimento.

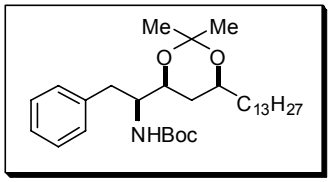
RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 0,86 (t, 3H, *J* = 6,7Hz), 0,91 (d, 6H, *J* = 6,5 Hz), 0,92 (d, 6H, *J* = 6,5 Hz), 1,23 (sl, 22H), 1,29 (s, 6H), 1,43 (s, 9H), 1,50-1,53 (m, 2H), 1,57 (sl, 2H), 3,51-3,80 (m, 3H), 4,66 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz): δ 14.1 (CH_3), 22.5 (CH_3), 22.7 (CH_2), 23.0 (CH_3), 24.6 (CH_3), 25.4 (CH_2), 28.4 (CH_3), 29.3 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.65 (CH_2), 29.7 (CH_2), 32.0 (CH_2), 35.1 (CH_2), 36.0 (CH_2), 42.0 (CH_2), 51.3 (CH), 67.3 (CH), 68.0 (CH), 77.2 (C_0), 79.0 (C_0), 100.3 (C_0), 156.3 (C_0).

IV (Filme): ν 2925, 2855, 1718, 1499, 1366, 1275, 1224, 1174 cm^{-1}.

TLC: Rf 0,88 (AcOEt/ Hex 20%).

Preparação do (*S*)-1-((4*S*,6*S*)-2,2-dimetil-6-tridecil-1,3-dioxano-4-il)-2-feniletilcarbamato de *terc*-butila (133)



Procedimento semelhante ao usado para a obtenção do composto **132**. O produto foi purificado por cromatografia *flash* e o eluente utilizado foi Hex/AcOEt 95/05. Obteve-se o composto como um óleo incolor que corresponde a 97% de rendimento.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0,88 (t, 3H, *J* = 6,3 Hz), 1,23 (sl, 22H), 1,35 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,59 (sl, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 5,00 (d, 1H, *J* = 9,3Hz), 7,21-7,31 (m, 5H).

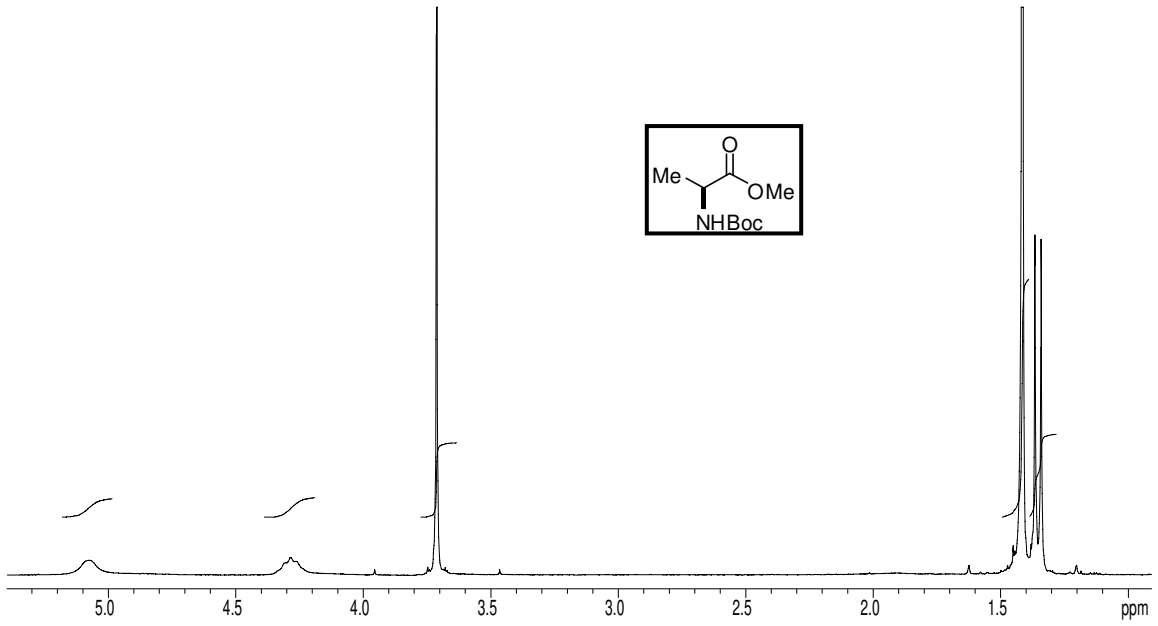
RMN de ^{13}C (C_6D_6, 75 MHz): δ 14,1 (CH_3), 19,8 (CH_3), 22,7 (CH_2), 24,9 (CH_2), 28,4 (CH_3), 29,3 (CH_2), 29,5 (CH_2), 29,54 (CH_2), 29,6 (CH_2), 29,7 (CH_2), 30,1 (CH_3), 31,9 (CH_2), 33,2 (CH_2), 36,4 (CH_2), 38,3 (CH_2), 55,3 (CH), 67,2 (CH), 68,7 (CH), 77,2 (C_0), 79,2 (C_0), 98,6 (C_0), 126,3 (CH), 128,3 (CH), 129,6 (CH), 138,5 (C_0), 155,9 (C_0).

IV (filme): ν 3439, 3055, 2926, 2854, 1709, 1497, 1456, 1367, 1261, 1169, 1060 cm^{-1}.

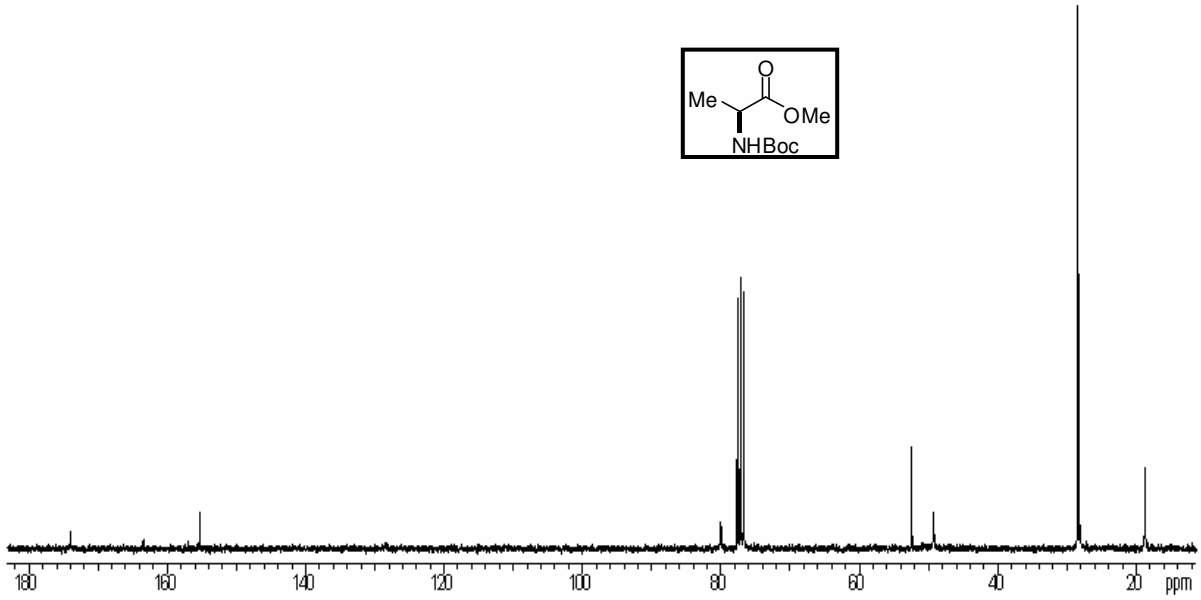
HRMS: calculado para $C_{32}H_{56}NO_4$: 518,4209, encontrado: 518,4333 ($\pm$23ppm).

TLC: Rf 0,8 (AcOEt/ Hex 20%).

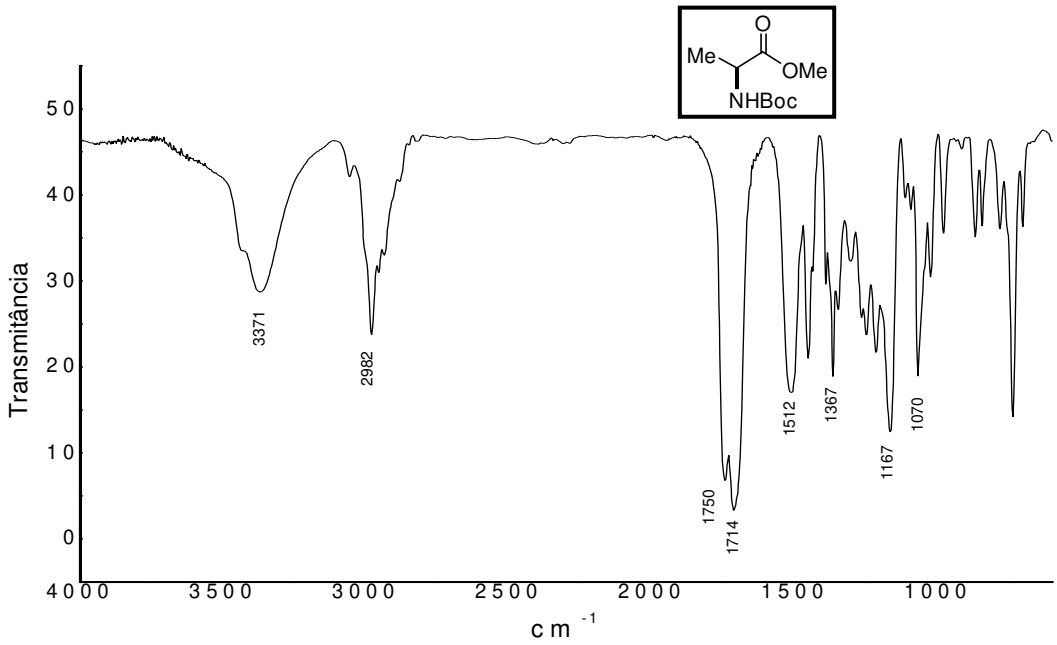
6. Espectros



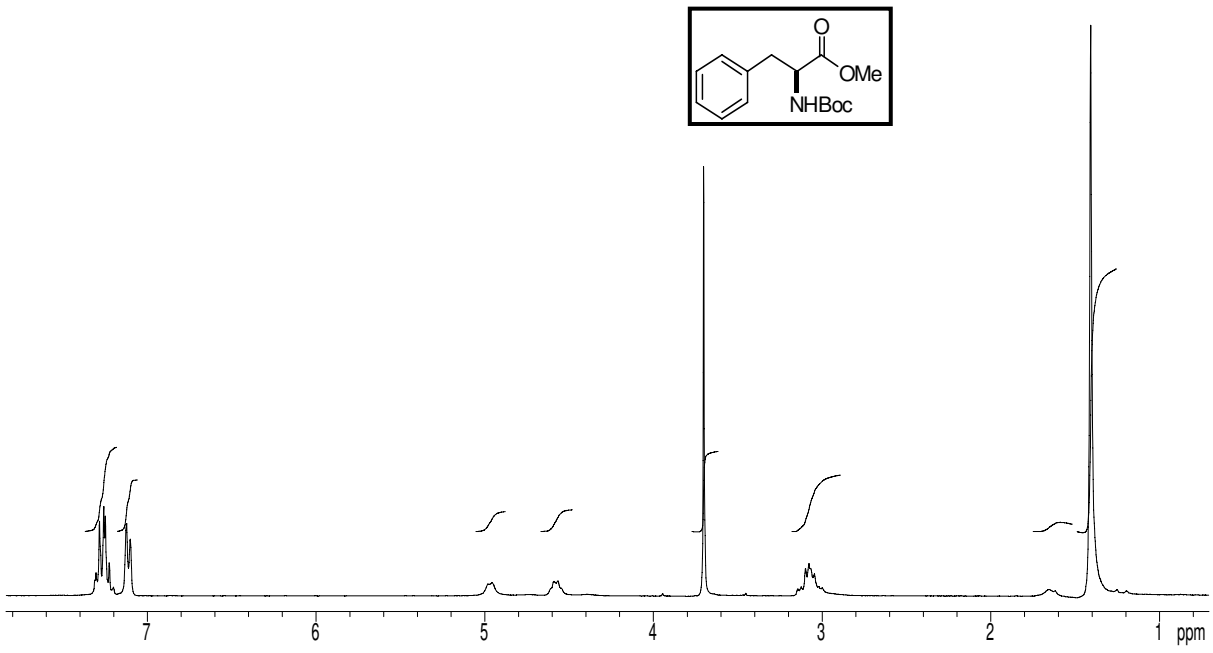
Anexo 1. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) do (–)-(2*S*)-metil-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-propanoato de metila (**97**).



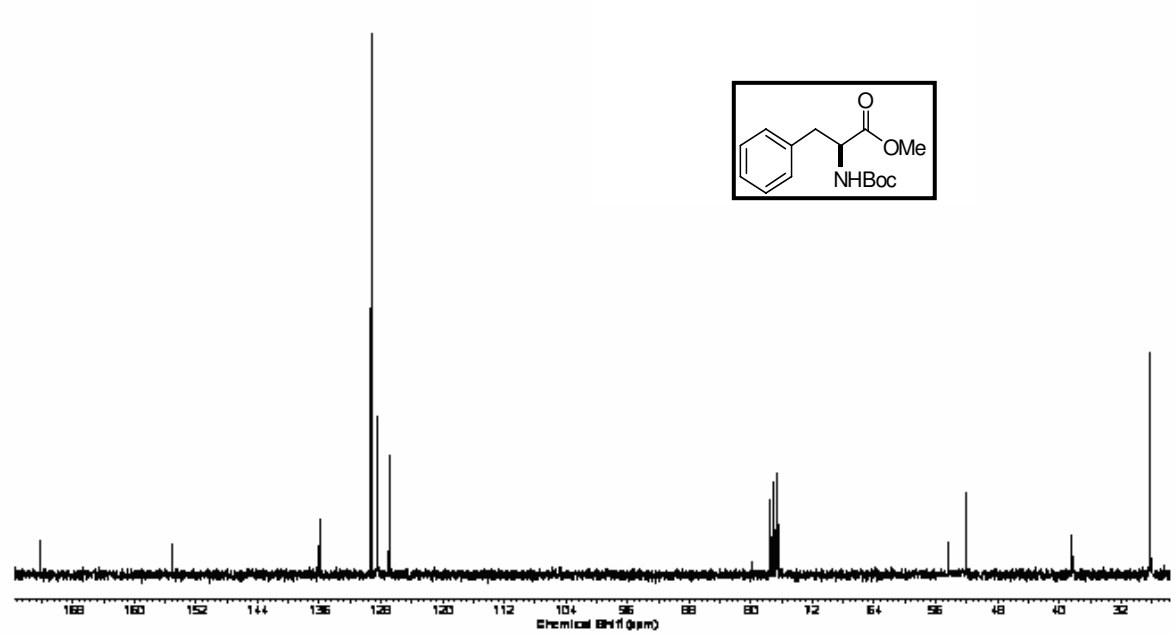
Anexo 2. Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) do (–)-(2*S*)-metil-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-propanoato de metila (**97**).



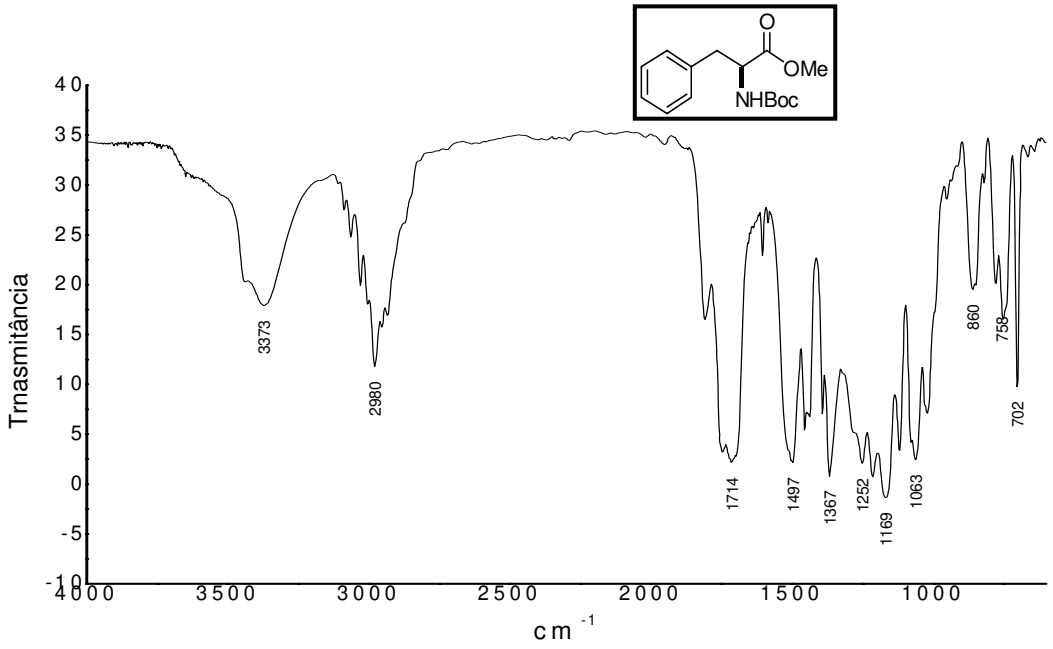
Anexo 3. Espectro de IV (filme) do (–)-(2*S*)-metil-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-propanoato de metila (**97**).



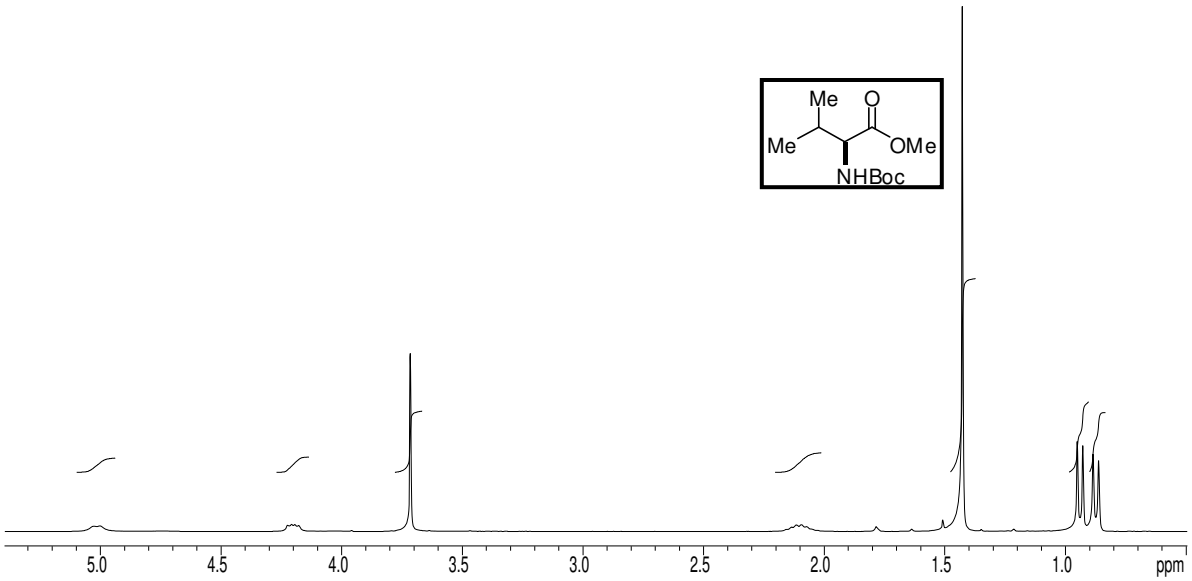
Anexo 4. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de metila (**98**).



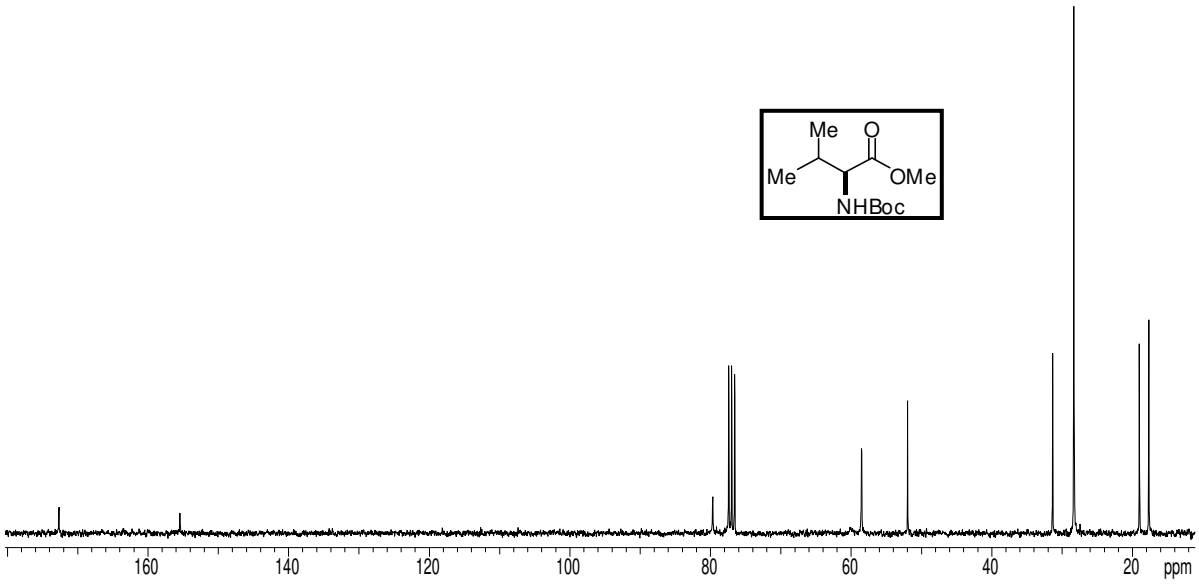
Anexo 5. Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) do (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de metila (**98**).



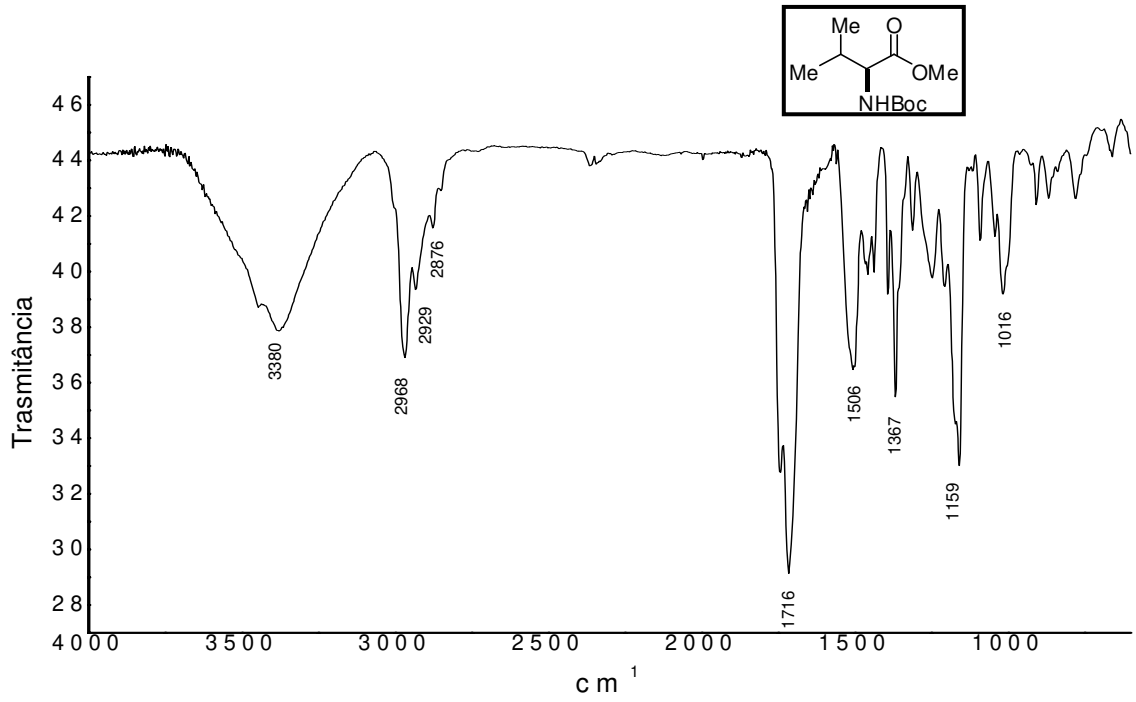
Anexo 6. Espectro de IV (filme) do (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de metila (**98**).



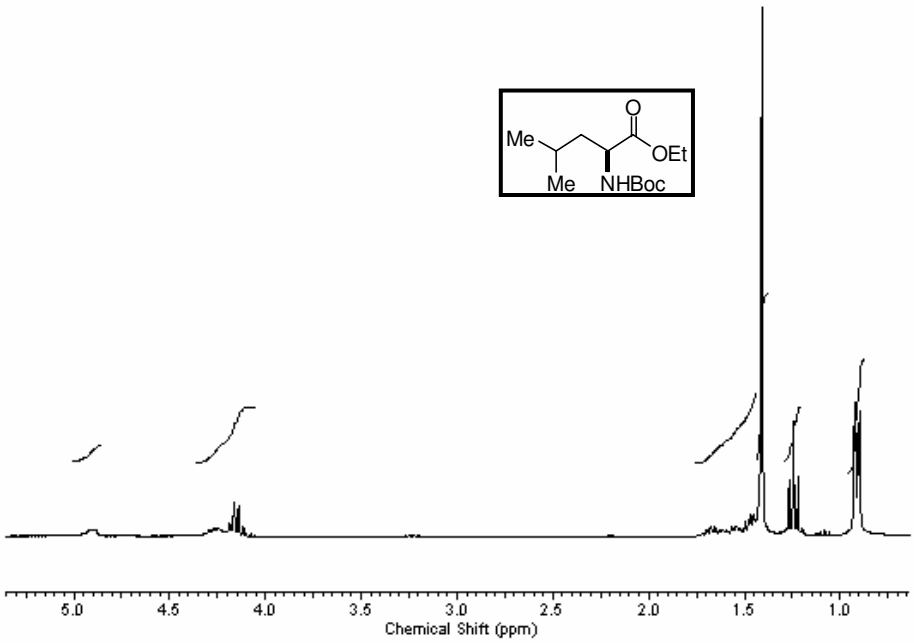
Anexo 7. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-*iso*-propilpropanoato de metila (**99**).



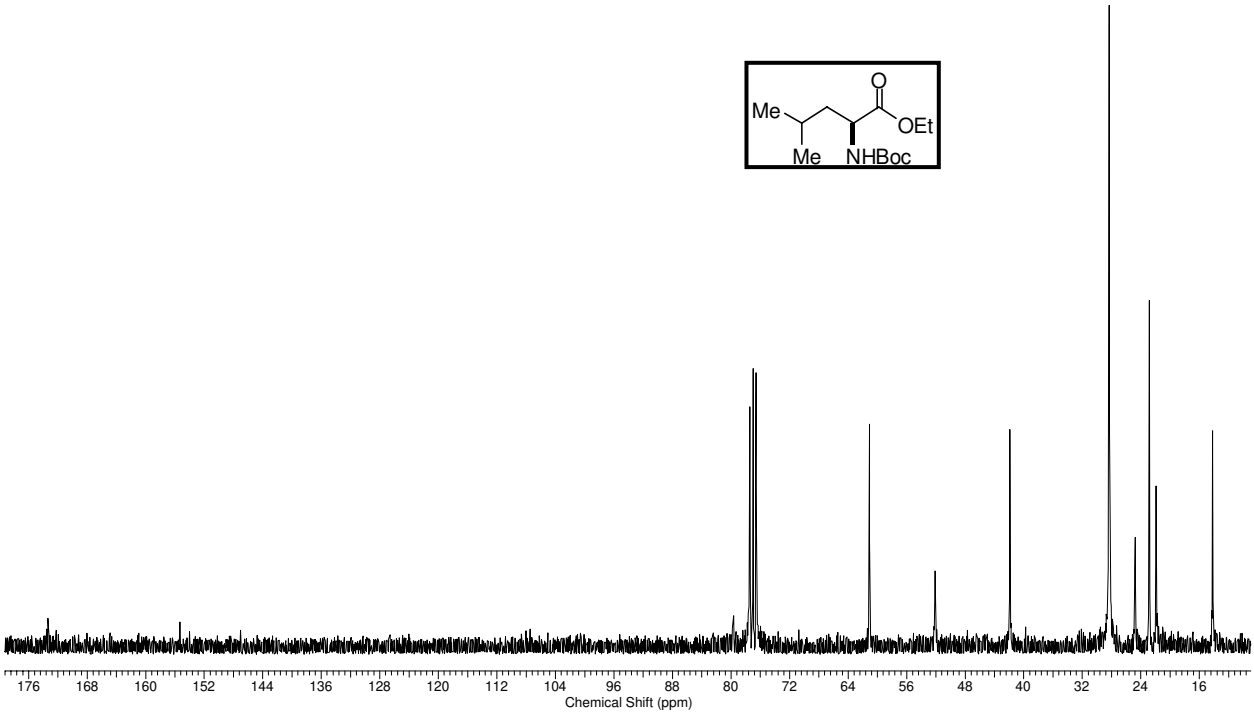
Anexo 8. Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de metila (**99**).



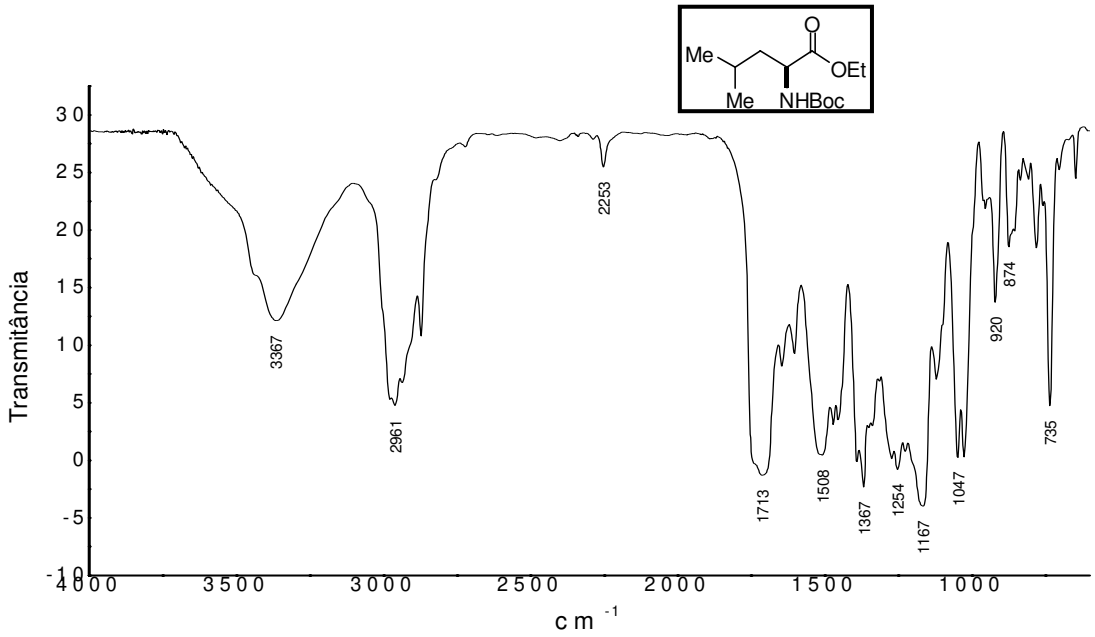
Anexo 9. Espectro de IV (filme) do (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de metila (**99**).



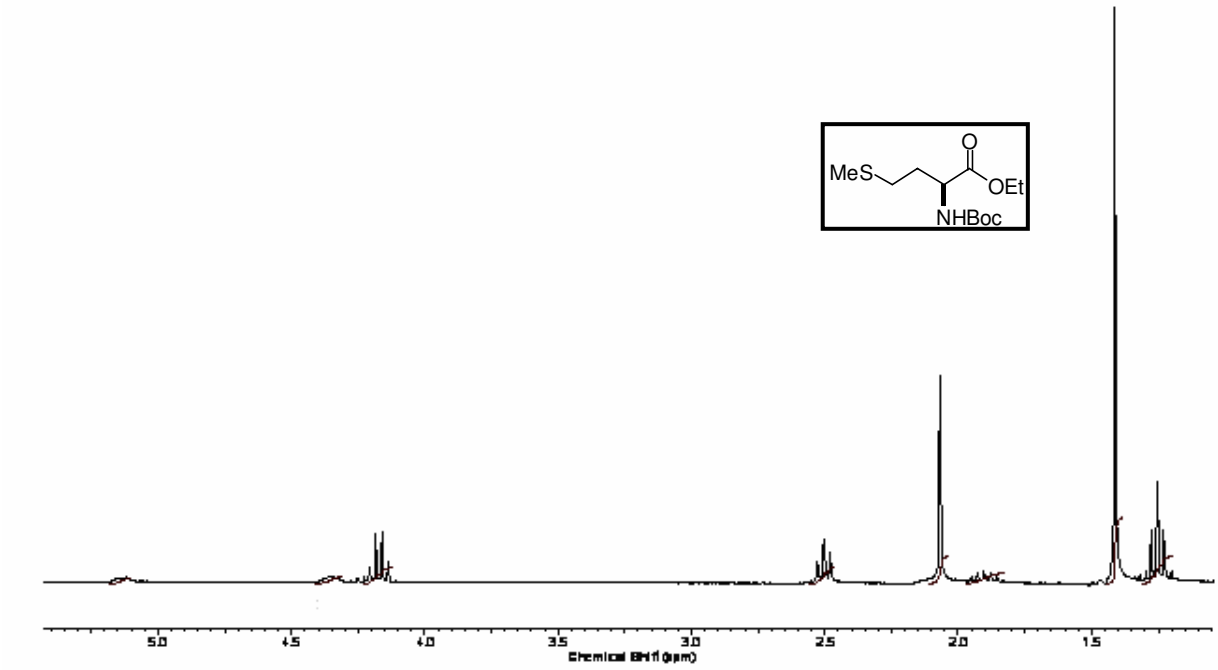
Anexo 10. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) (–)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanoato de etila (**107**).



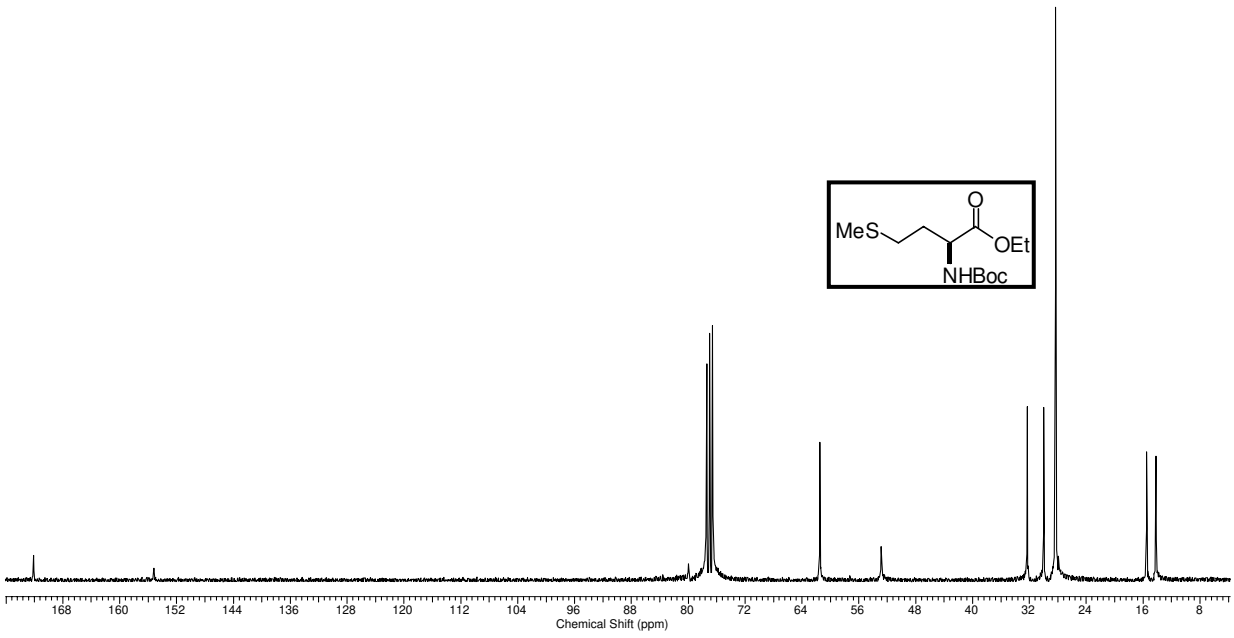
Anexo 11. Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) (–)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanoato de etila (**107**).



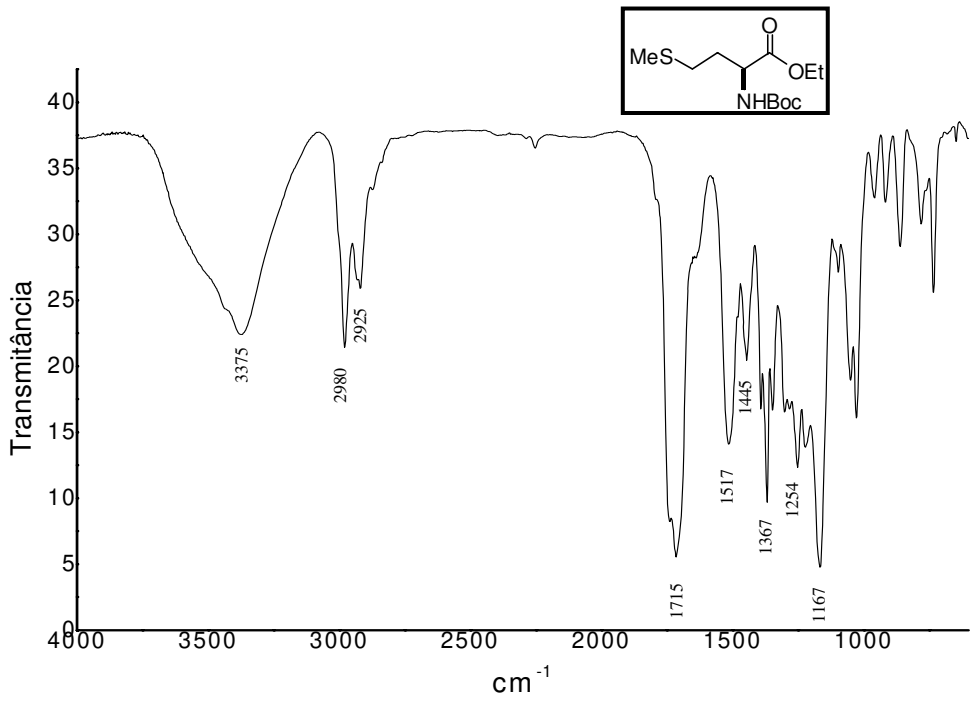
Anexo 12. Espectro de IV (filme) de (–)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanoato de etila (**107**).



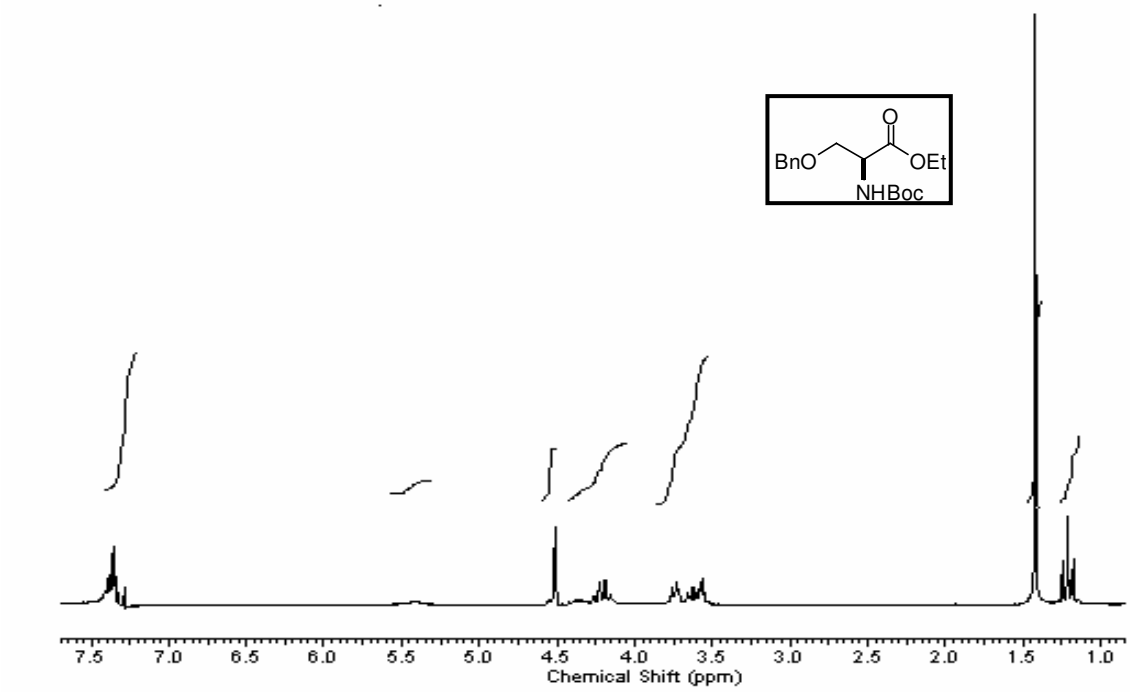
Anexo 13. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) do (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-metiltiobutanoato de etila (**108**).



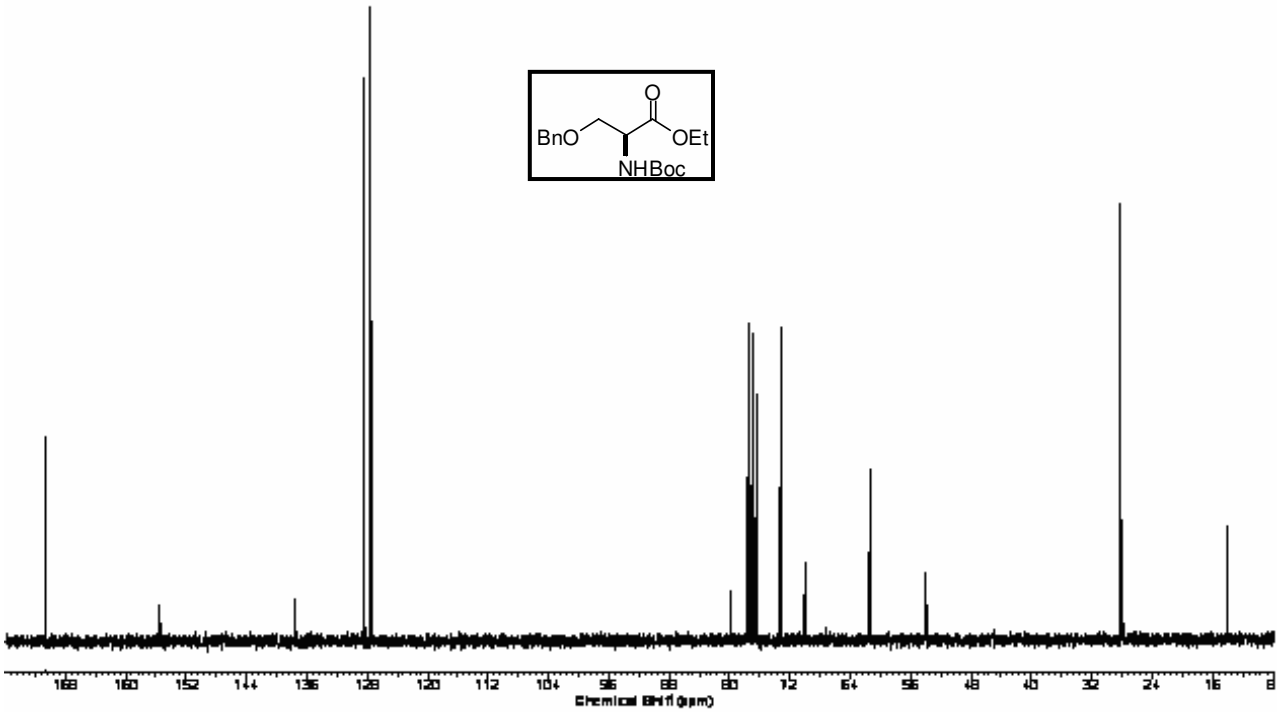
Anexo 14. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 75 MHz) do (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-metiltiobutanoato de etila (**108**).



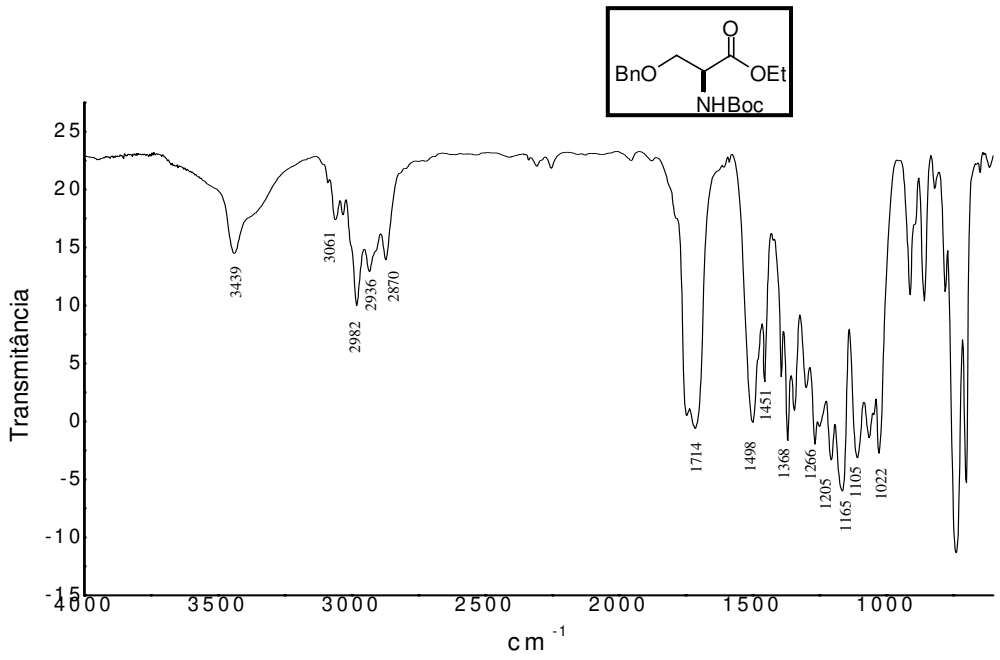
Anexo 15. Espectro de IV (filme) do (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-metiltiobutanoato de etila (**108**).



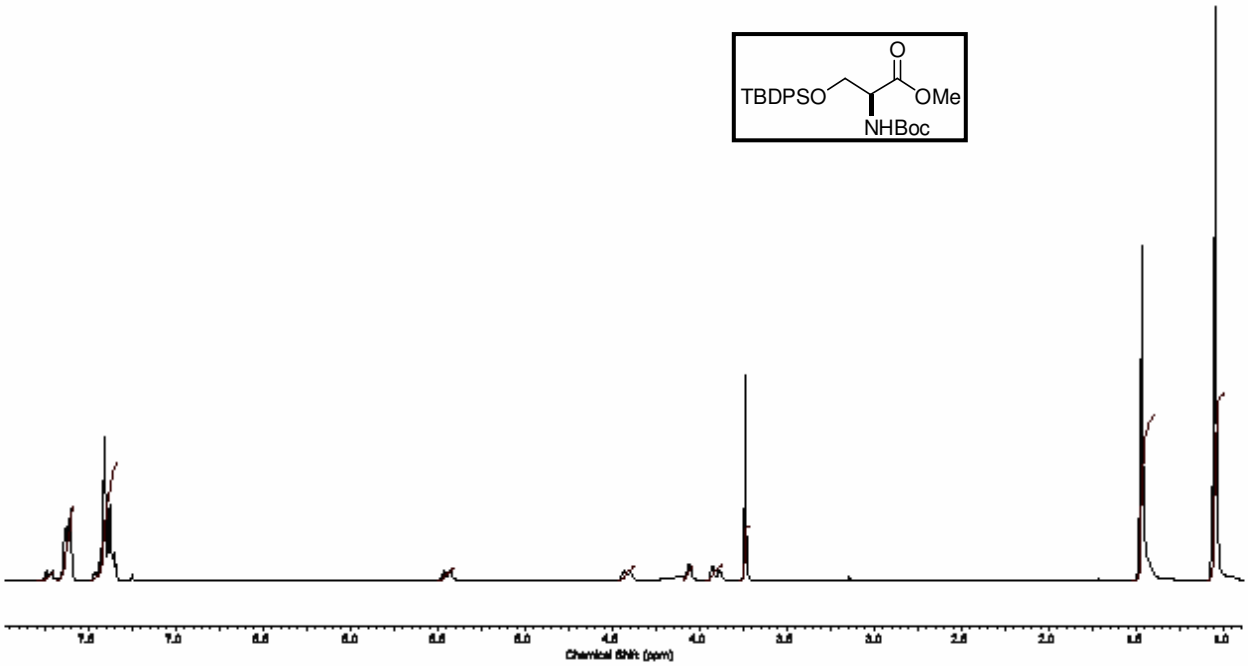
Anexo 16. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-benziloxipropanoato de etila (**112**).



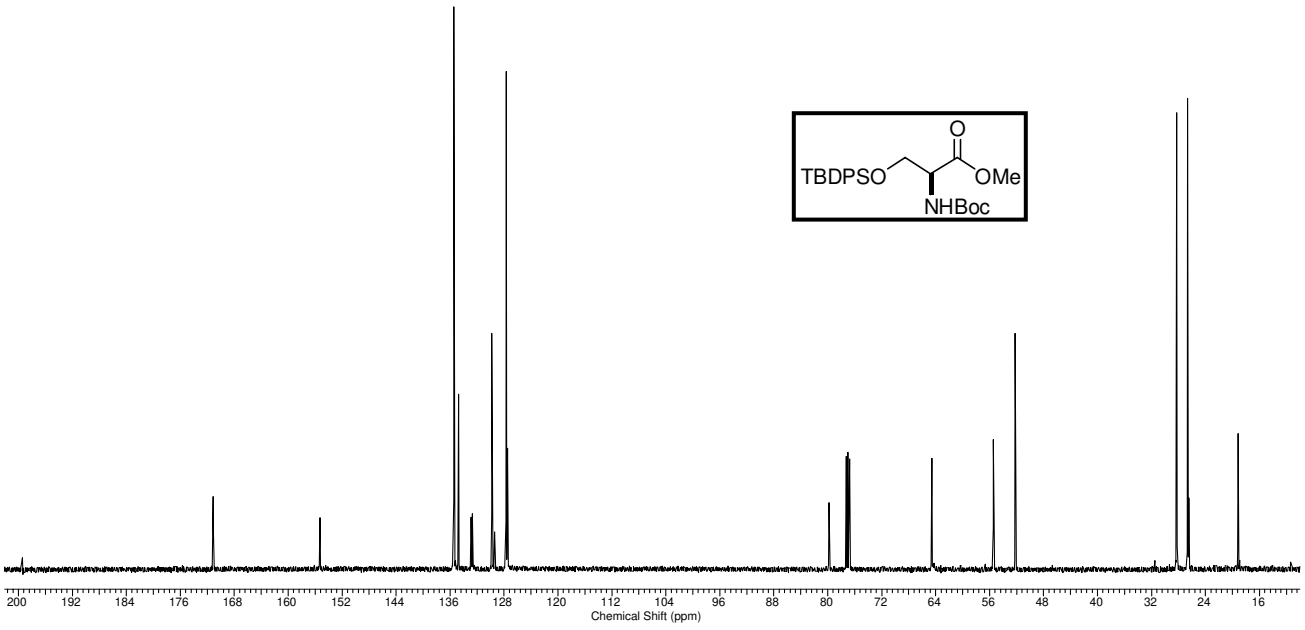
Anexo 17. Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) do (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-benziloxipropanoato de etila (**112**).



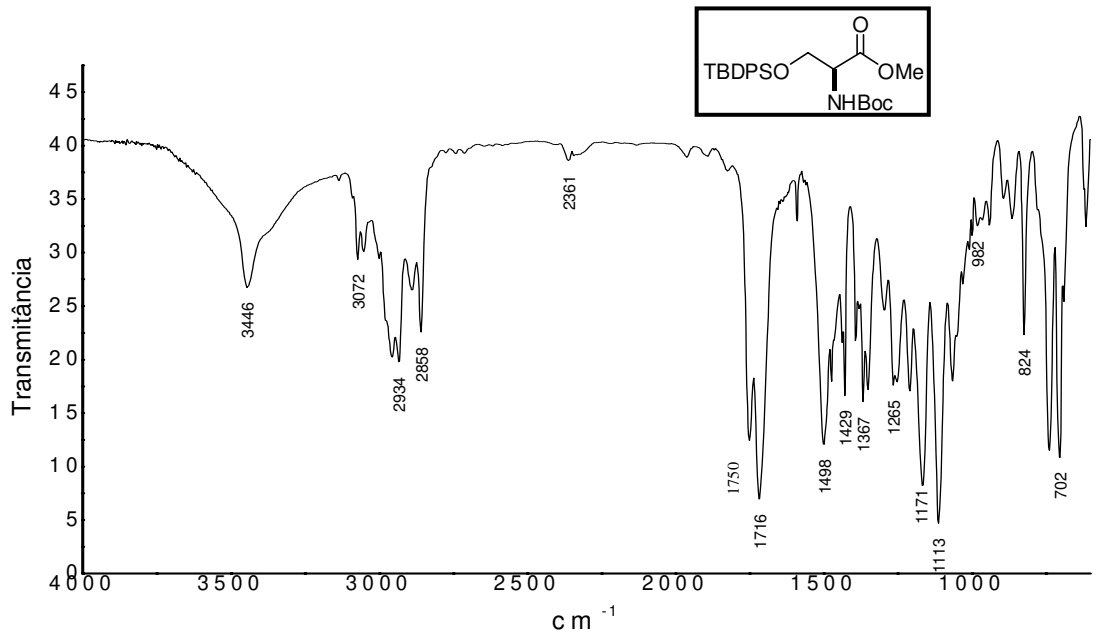
Anexo 18. Espectro de IV (filme) do (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-benziloxipropanoato de etila (**112**).



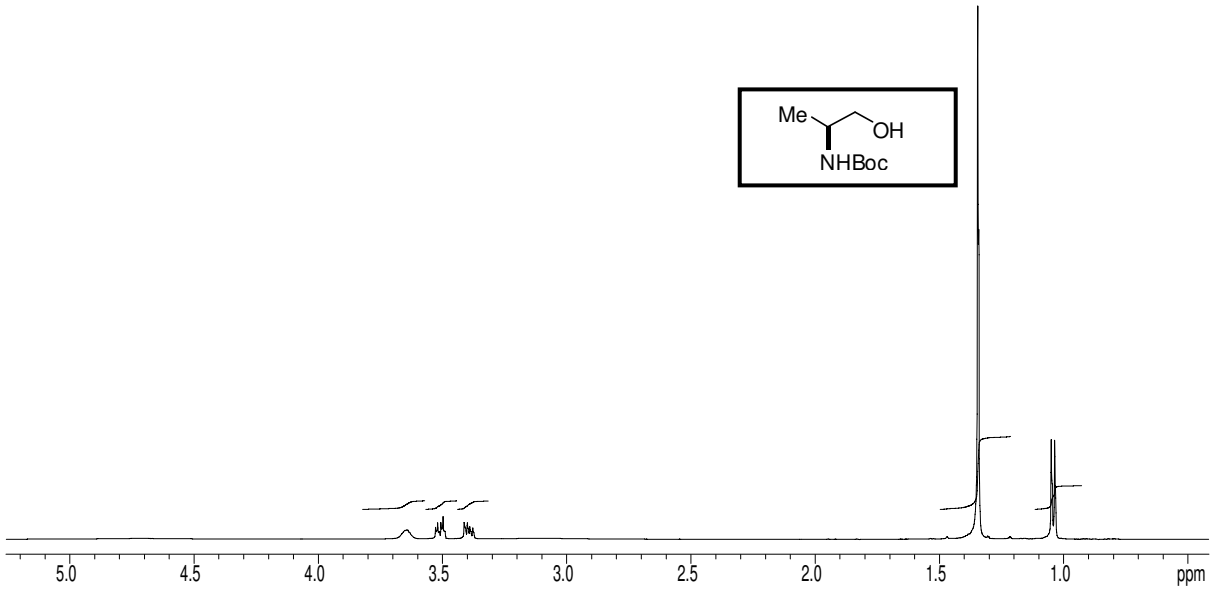
Anexo 19. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-[(*terc*-butil-difenil)siloxi] propanoato de metila (**116**).



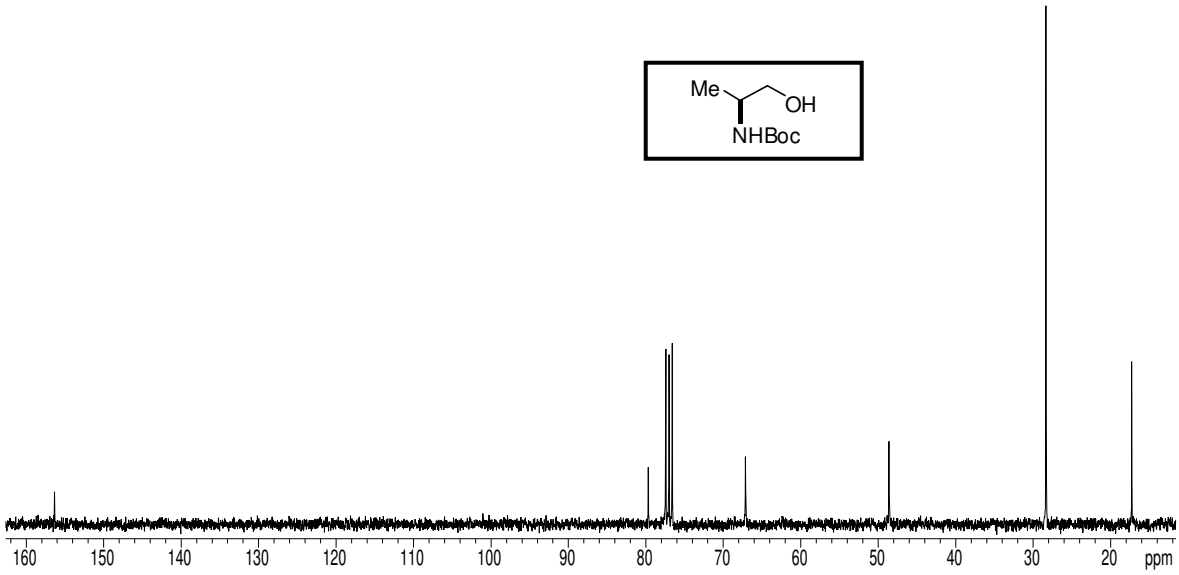
Anexo 20. Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) do (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-[(*terc*-butil-difenil)siloxi] propanoato de metila (**116**).



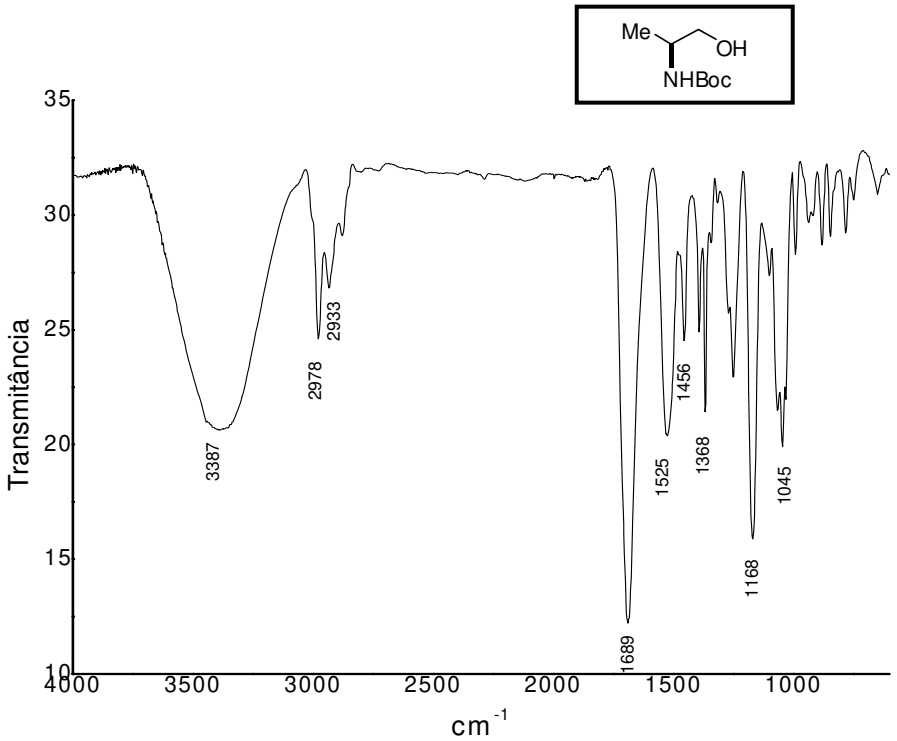
Anexo 21. Espectro de IV (filme) do (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-[(*terc*-butil-difenil)siloxi] propanoato de metila (**116**).



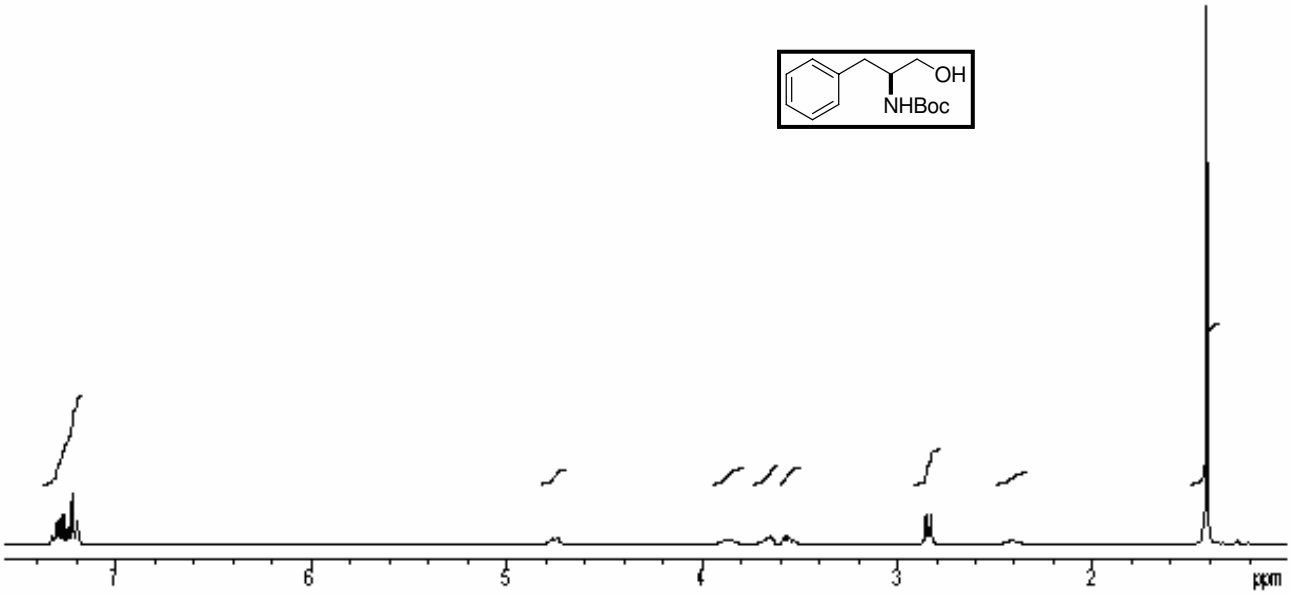
Anexo 22. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) do (–)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1-propanol (**100**).



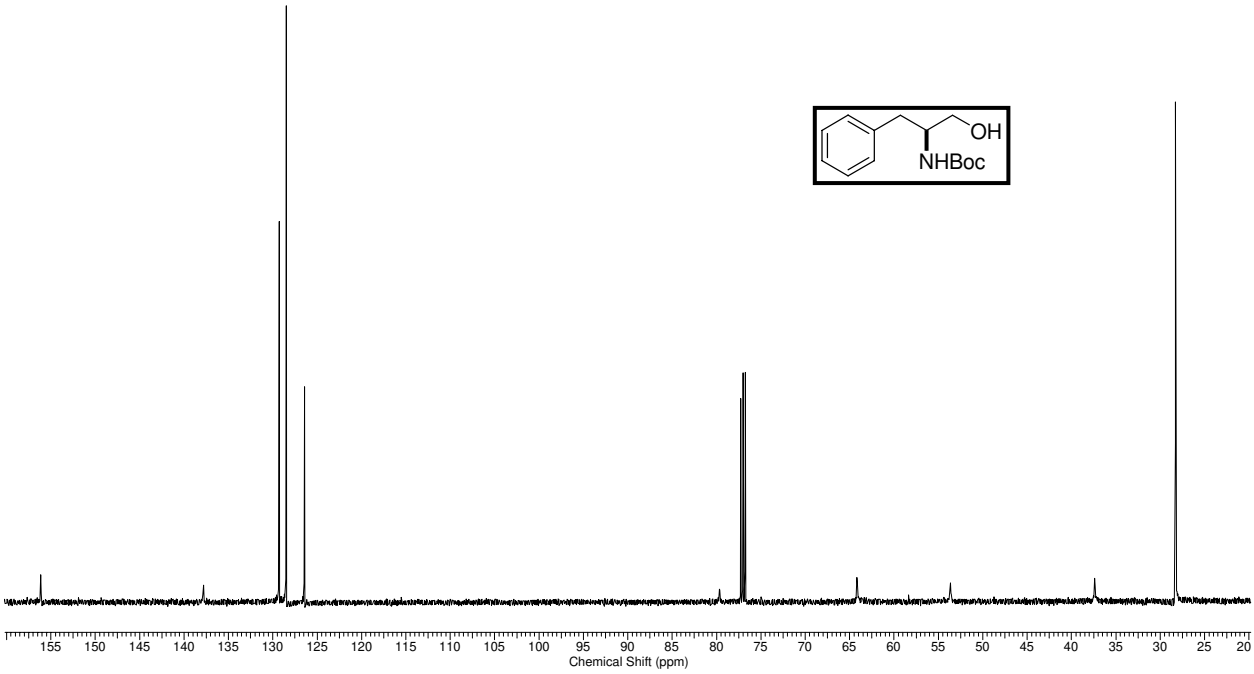
Anexo 23. Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) do (–)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1-propanol (**100**).



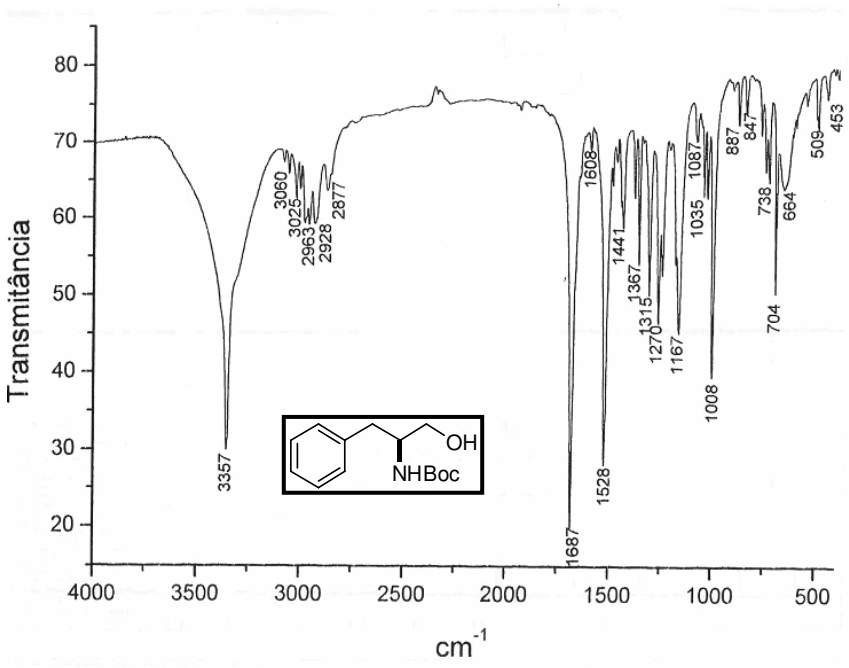
Anexo 24. Espectro de IV (filme) do (–)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1-propanol (**100**).



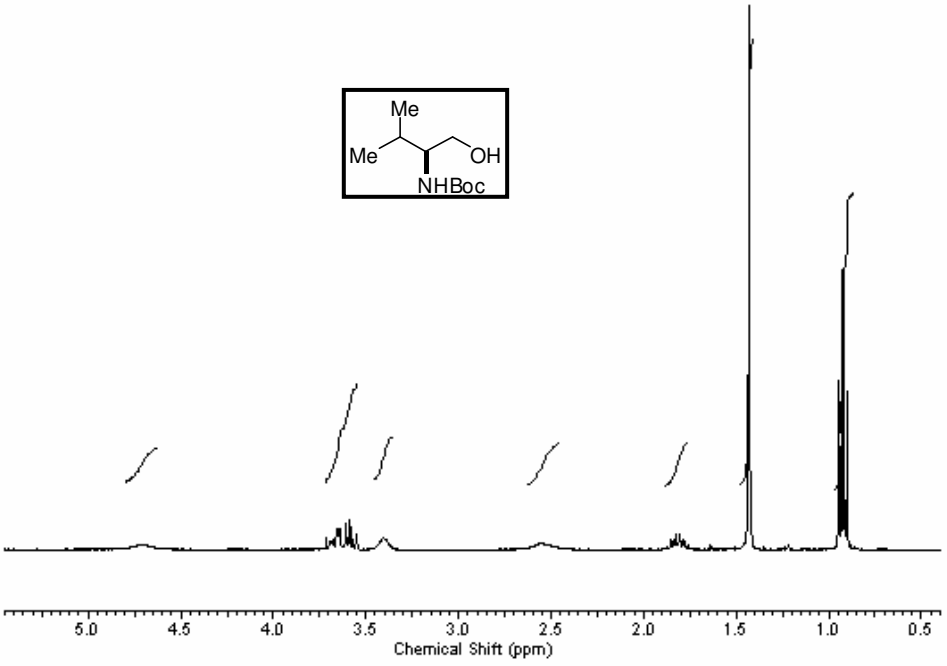
Anexo 25. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) do (–)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanol (**101**).



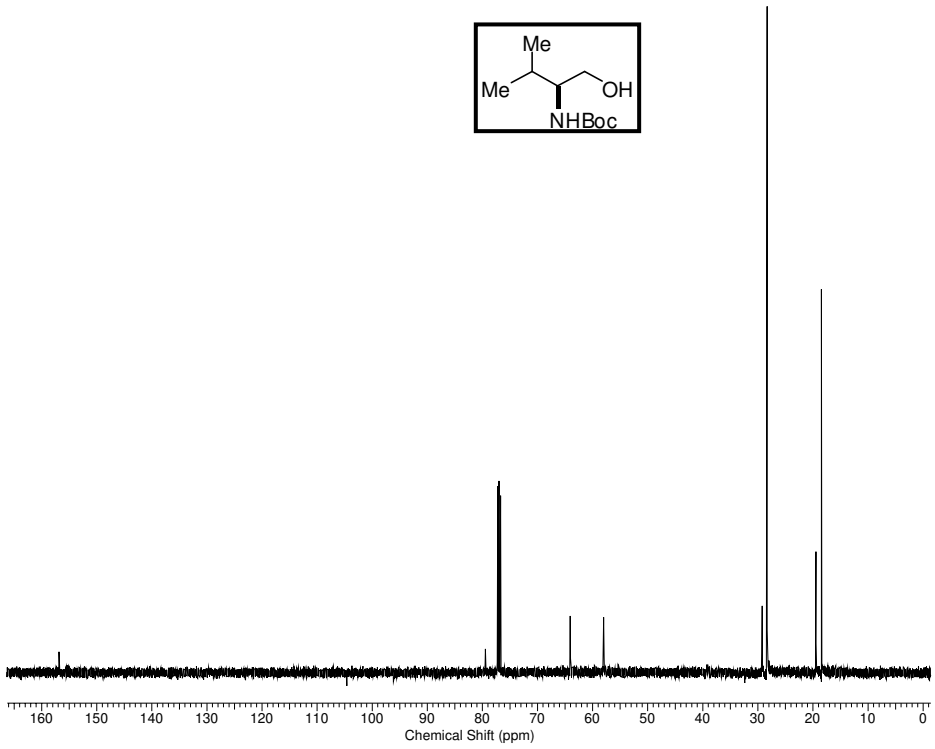
Anexo 26. Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) do (–)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanol (**101**).



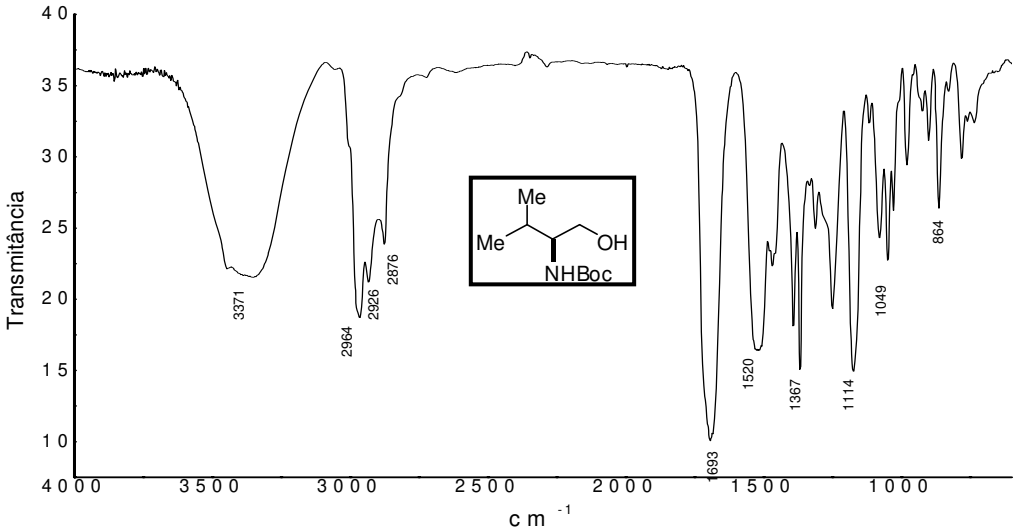
Anexo 27. Espectro de IV (pastilha de KBr) do (–)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanol (**101**).



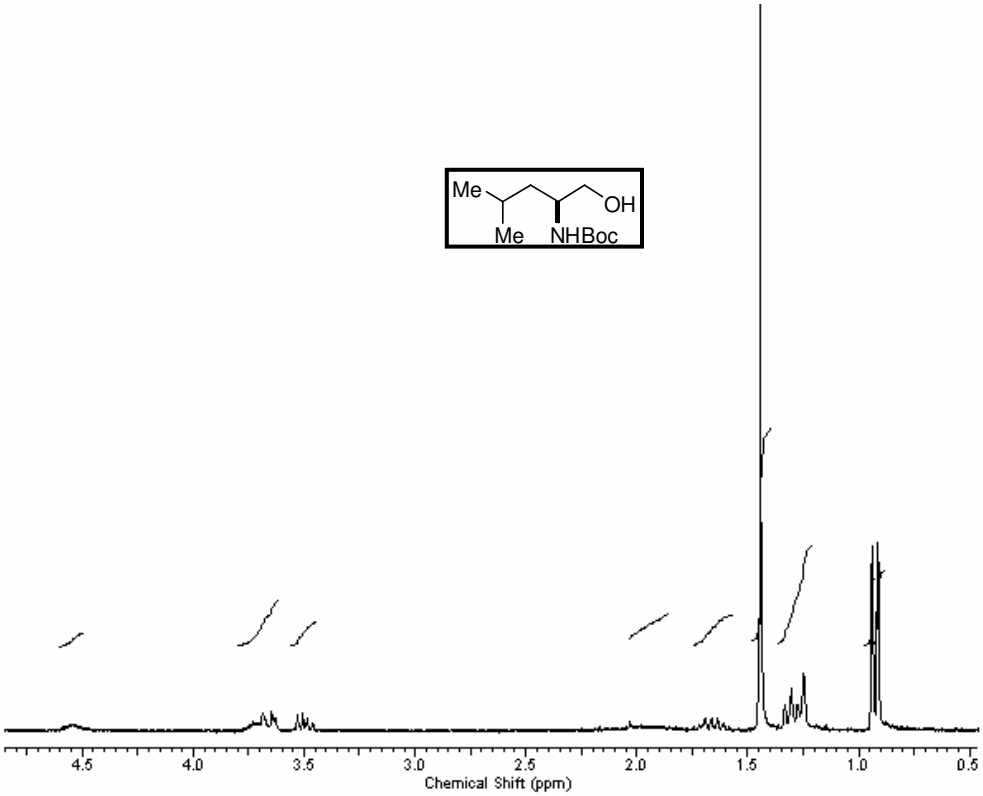
Anexo 28. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) do (–)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanol (**102**).



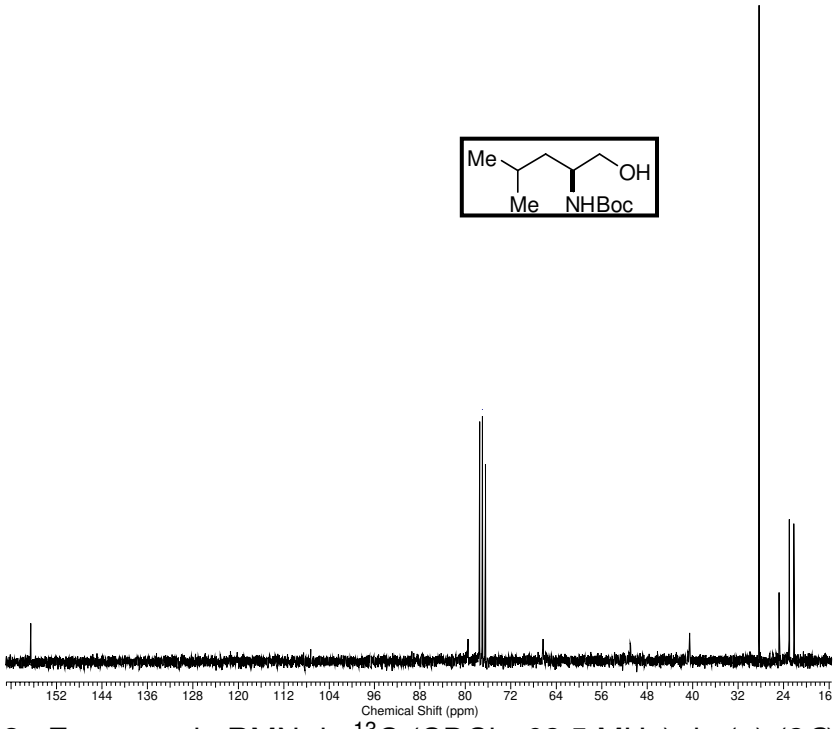
Anexo 29. Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do (–)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanol (**102**).



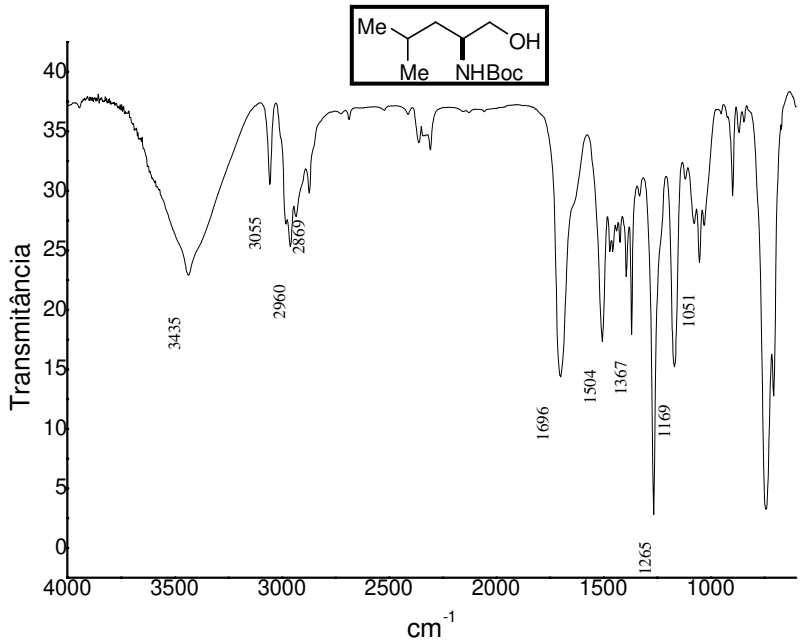
Anexo 30. Espectro de IV (filme) do (–)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanol (**102**)



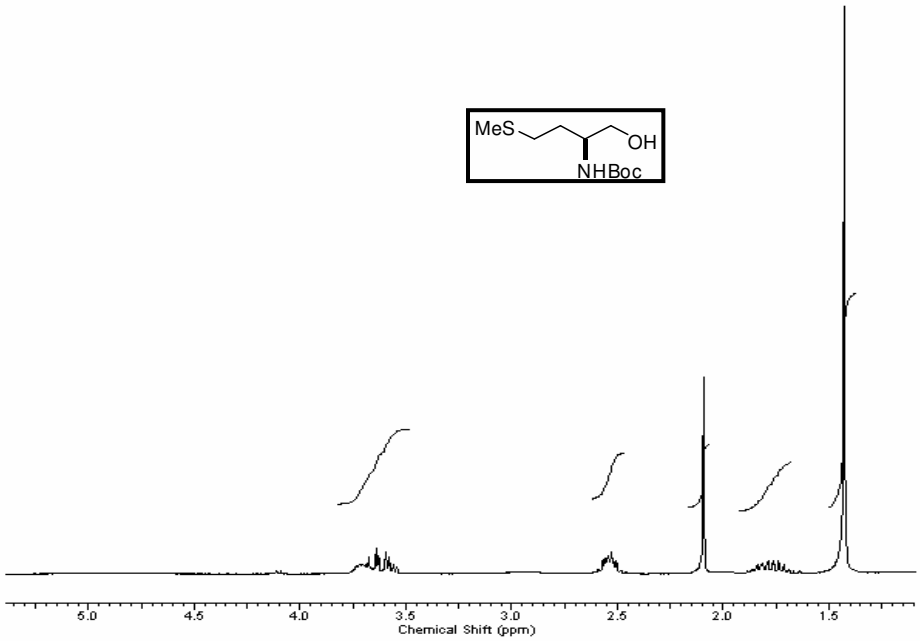
Anexo 31. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do (–)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanol (**109**).



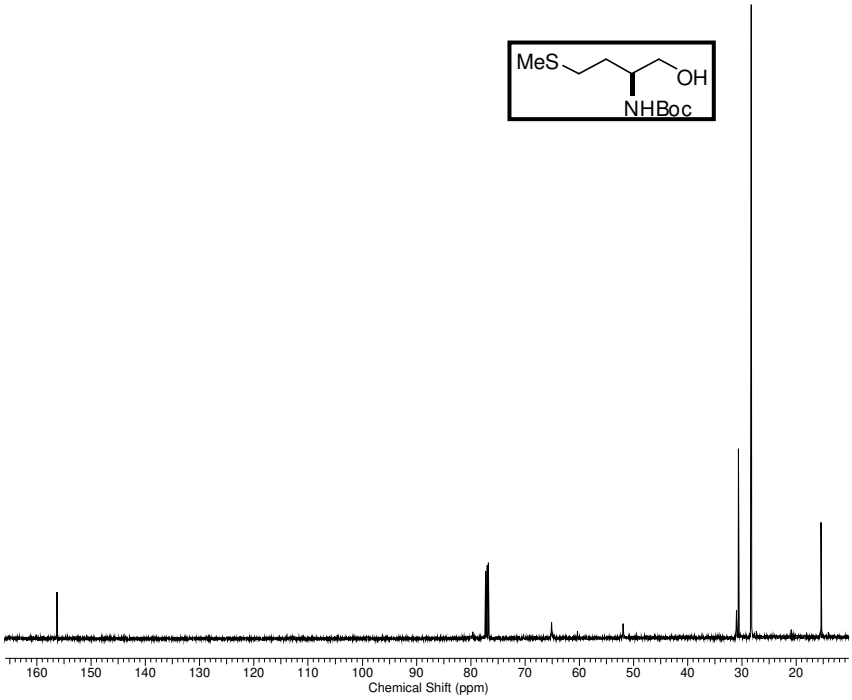
Anexo 32. Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) do (–)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanol (**109**).



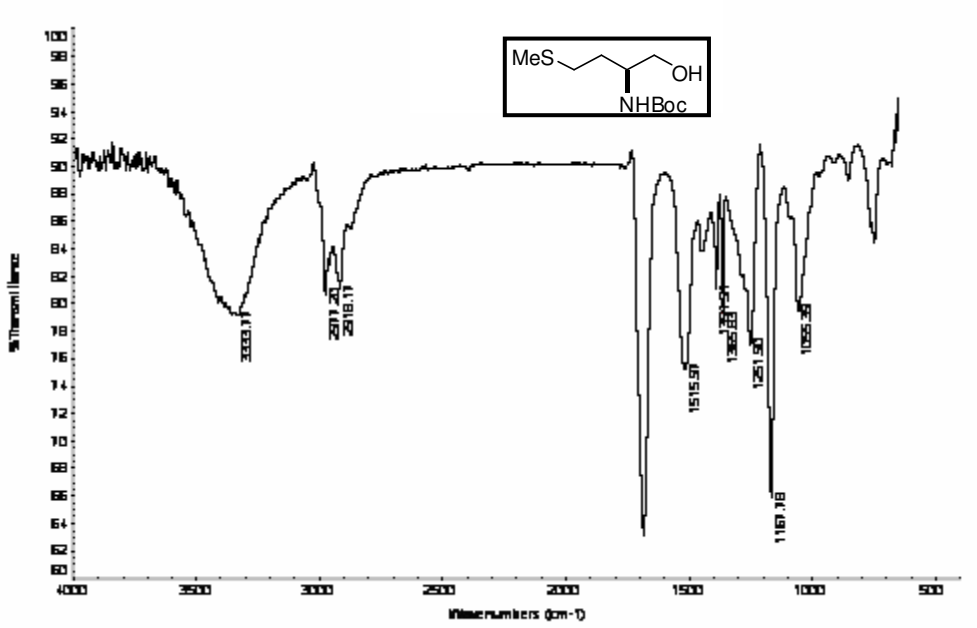
Anexo 33. Espectro de IV (filme) do (–)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanol (**109**)



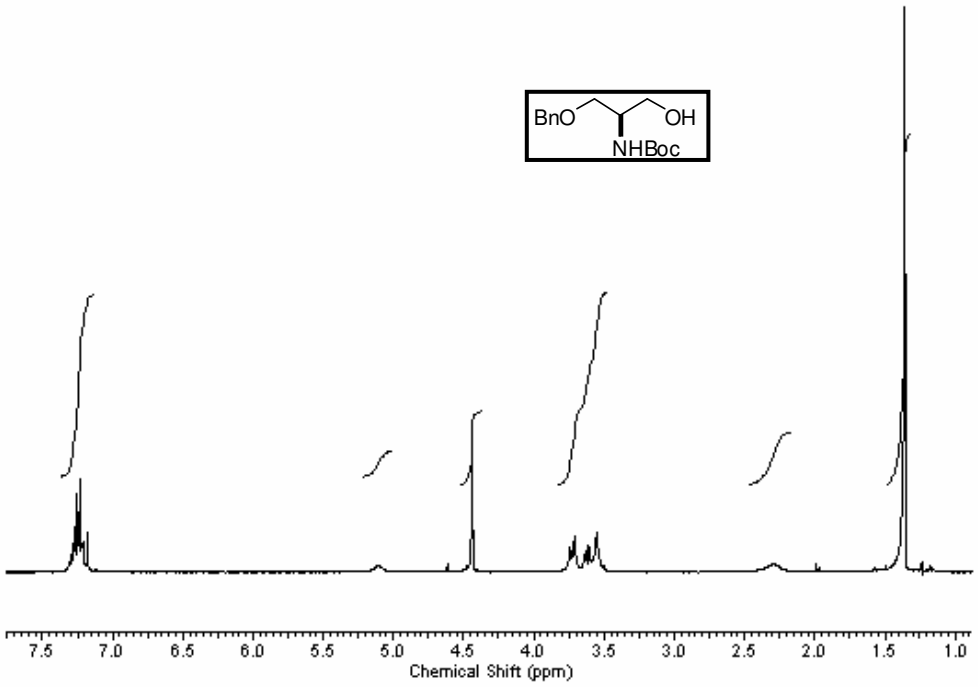
Anexo 34. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-metiltiobutanol (**110**).



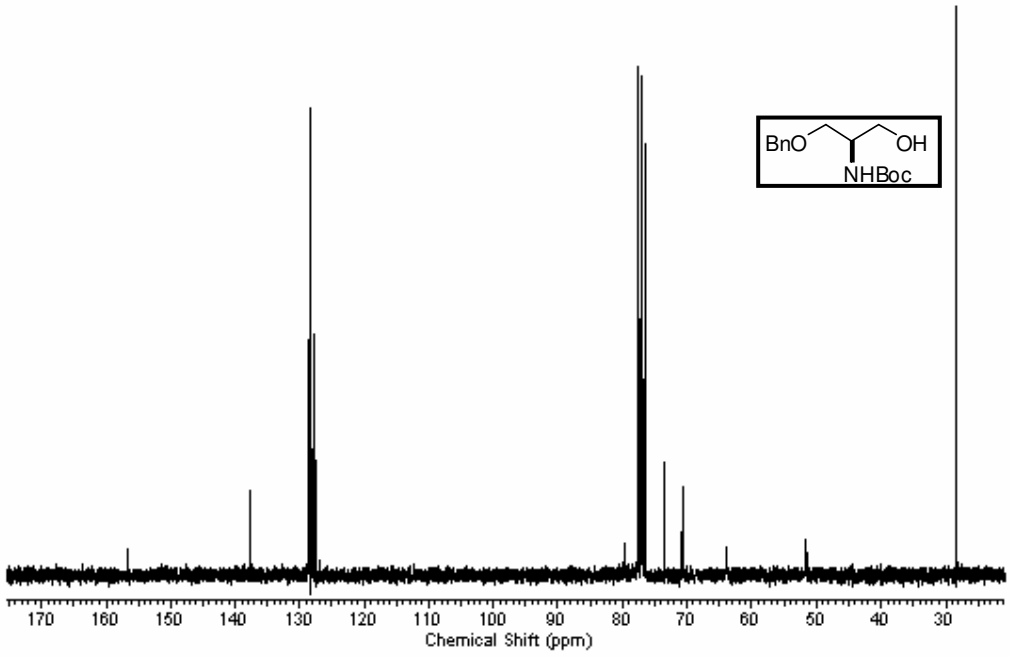
Anexo 35. Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-metiltiobutanol (**110**)



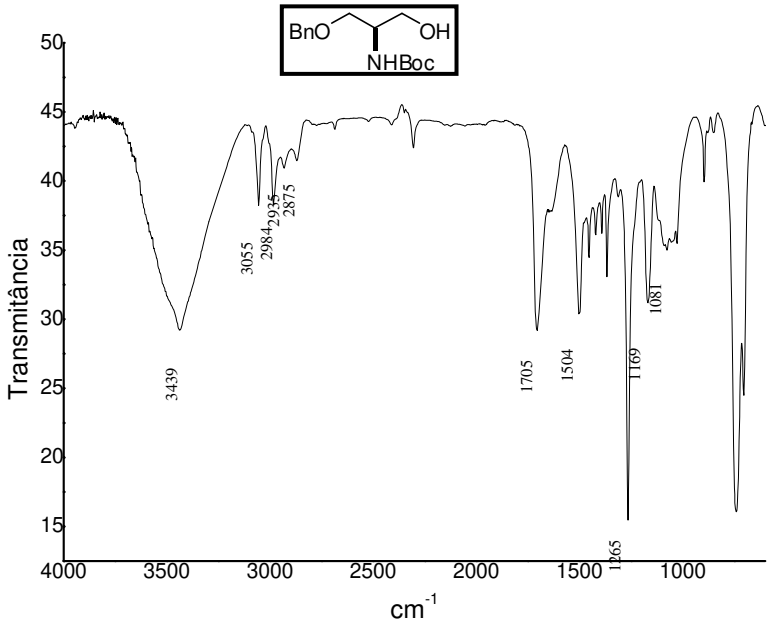
Anexo 36. Espectro de IV (filme) do (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-metiltiobutanol (**110**)



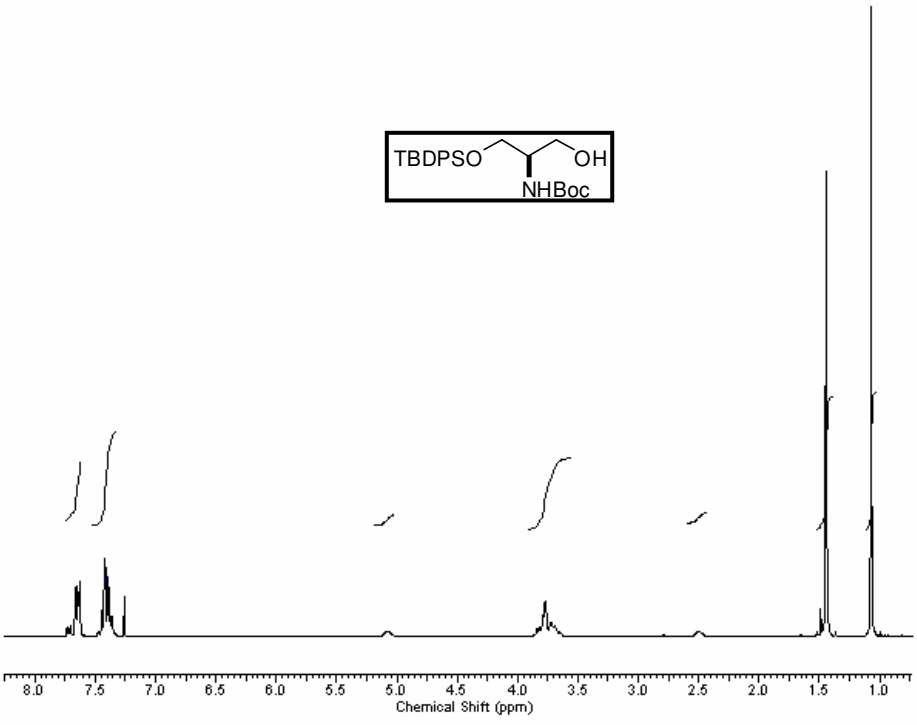
Anexo 37. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do (–)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-benziloxipropanol (**113**)



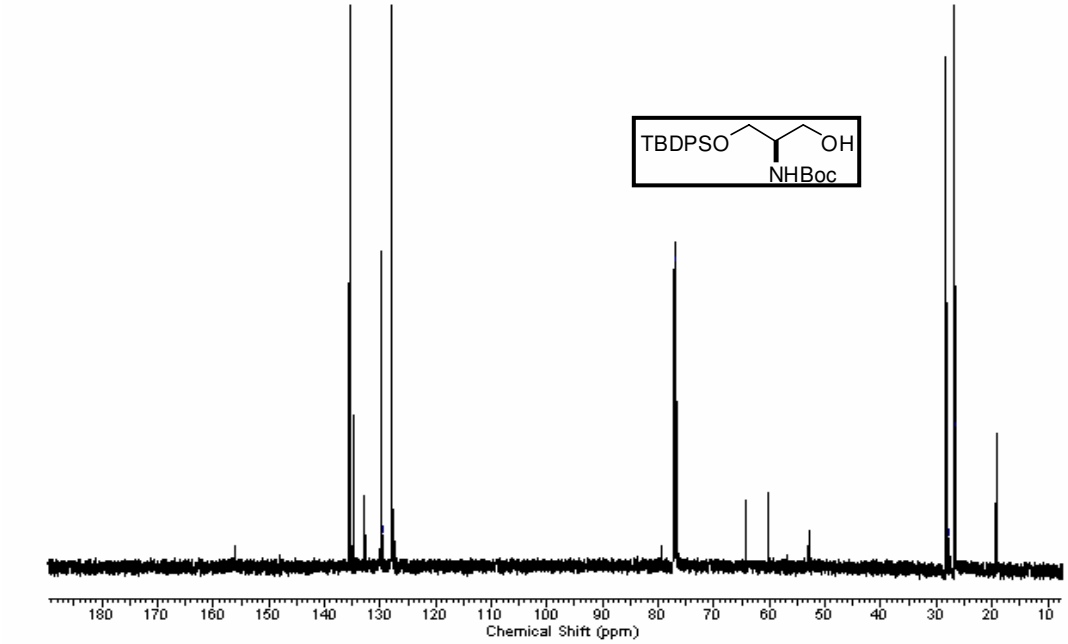
Anexo 38. Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) do (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-benziloxipropanol (**113**)



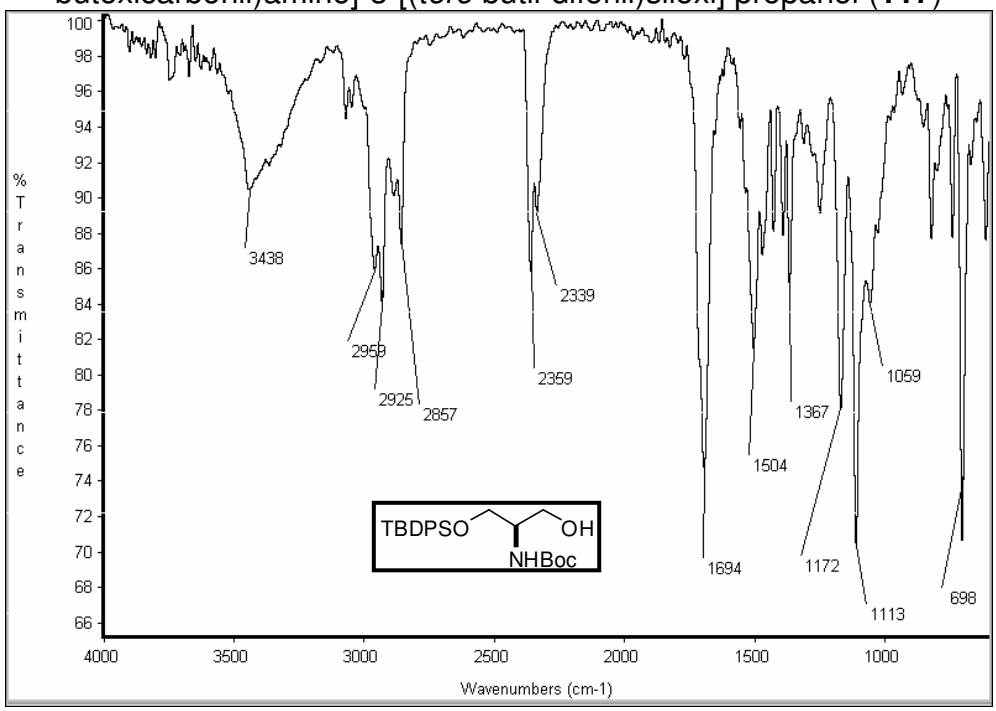
Anexo 39. Espectro de IV (filme) do (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-benziloxipropanol (**113**).



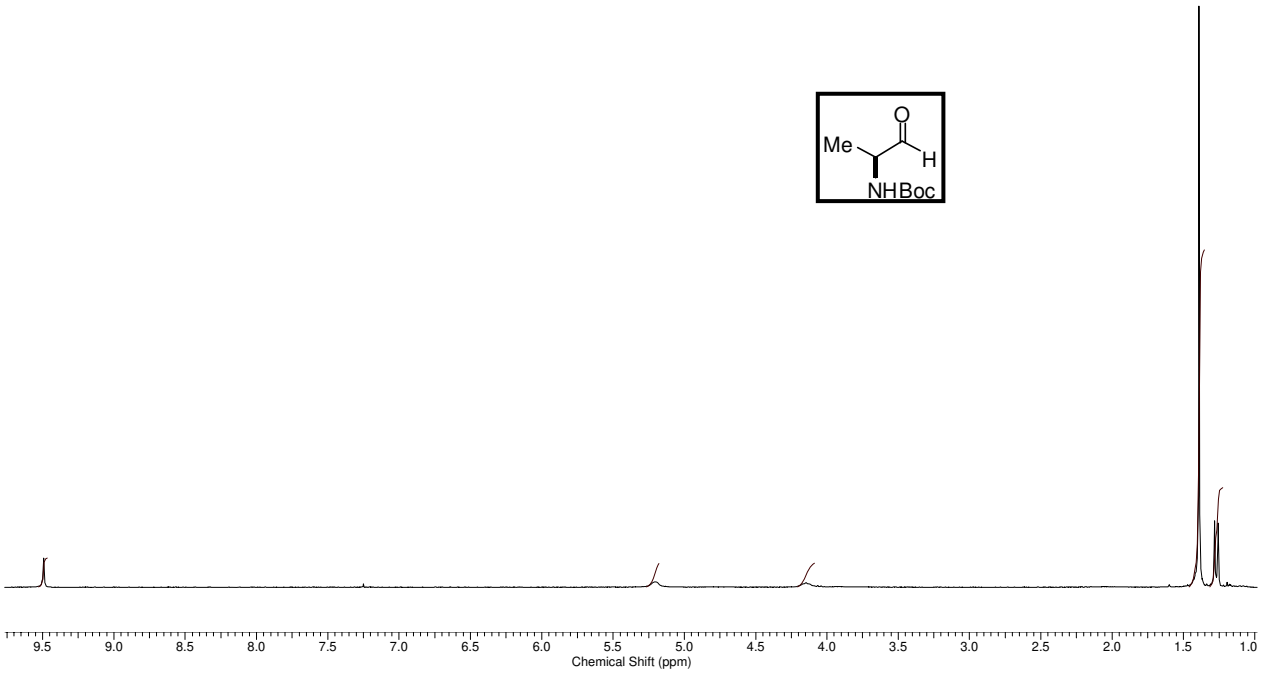
Anexo 40. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-[(*terc*-butil-difenil)siloxi] propanol (**117**).



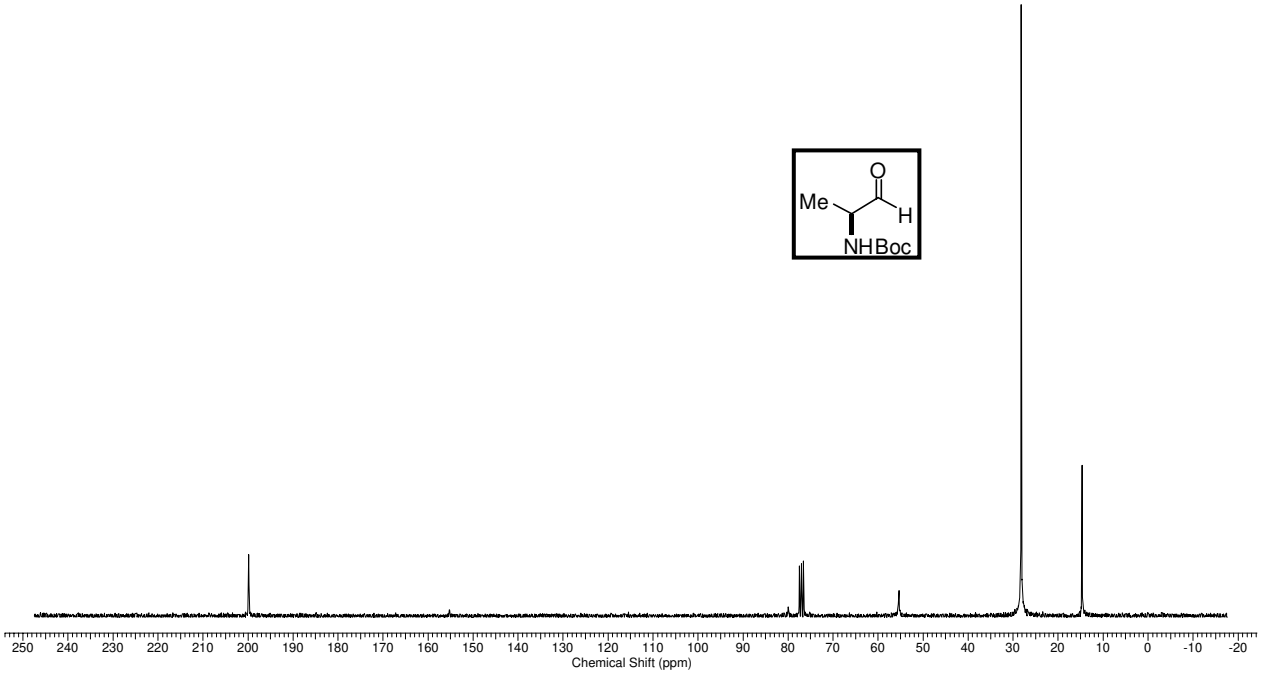
Anexo 41. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 125 MHz) do (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-[(*terc*-butil-difenil)siloxi] propanol (**117**)



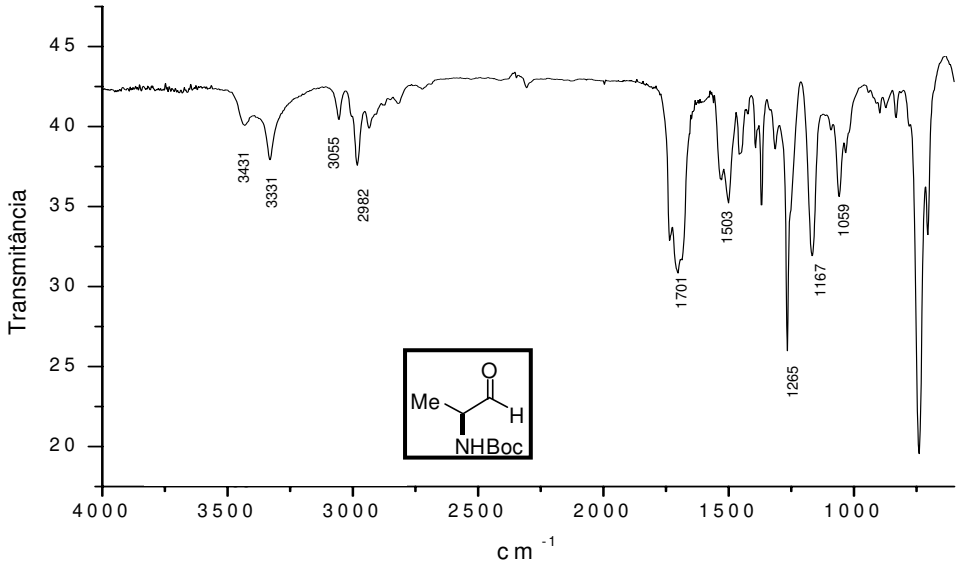
Anexo 42. Espectro de IV (filme) do (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-[(*terc*-butil-difenil)siloxi] propanol (**117**)



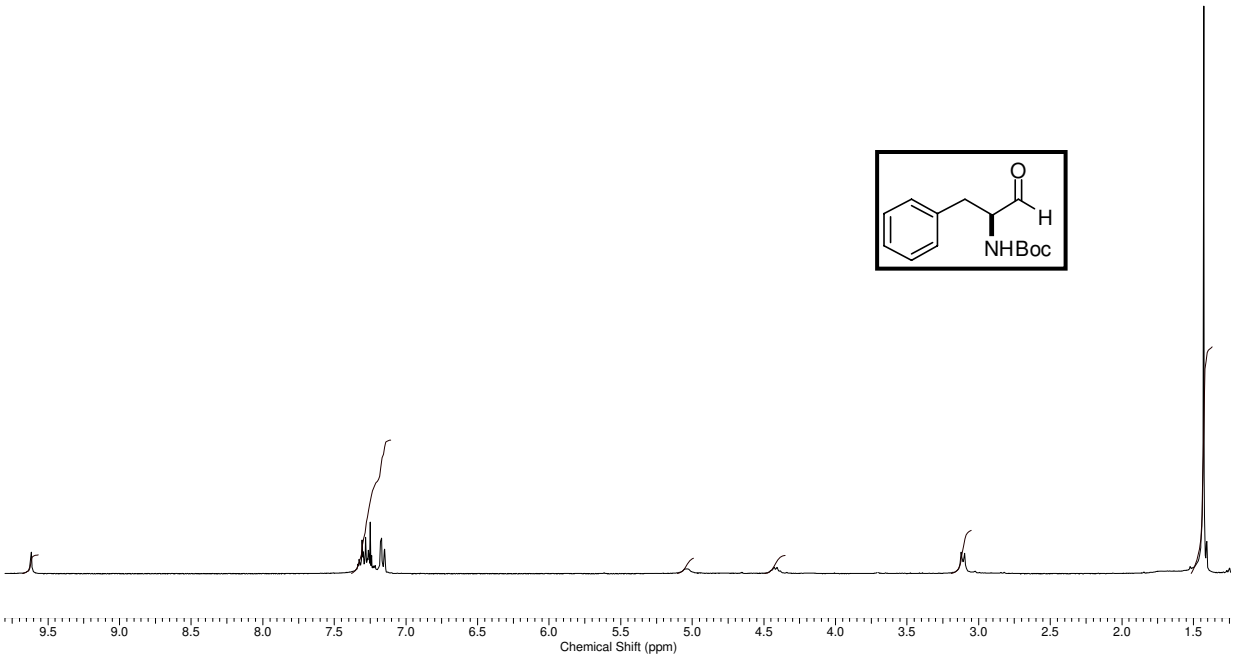
Anexo 43. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) do (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]propanal (**60a**)



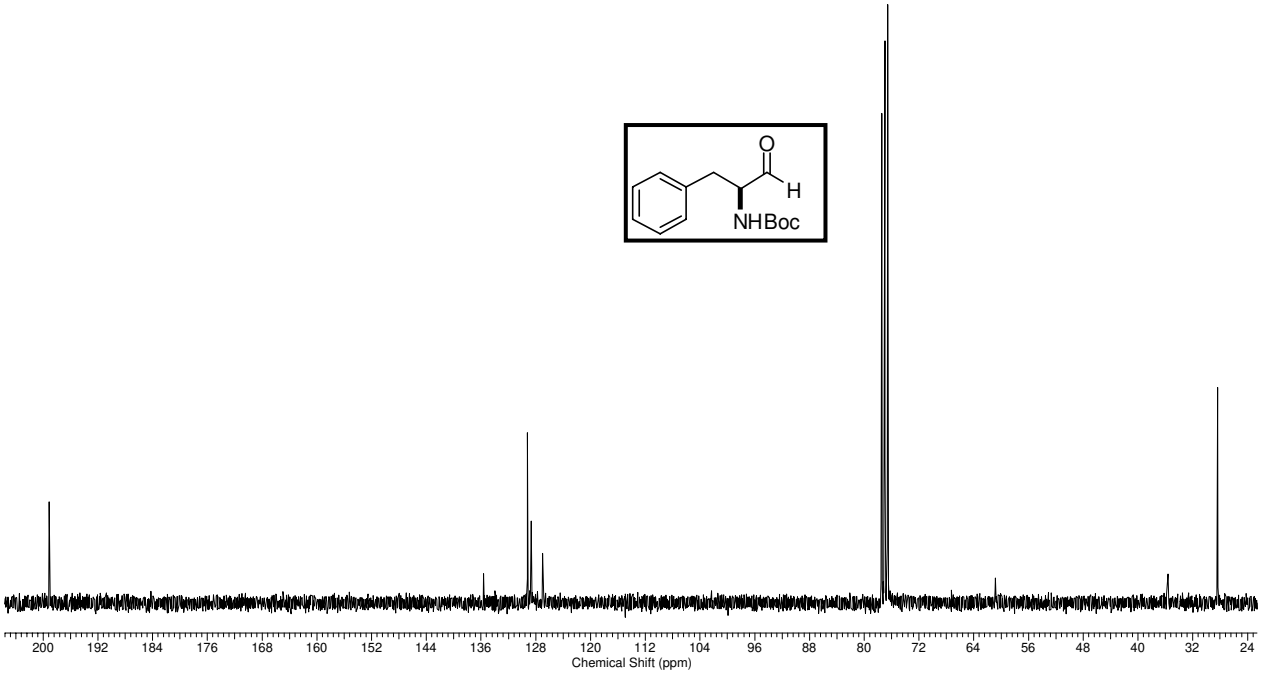
Anexo 44. Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) do (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]propanal (**60a)**.



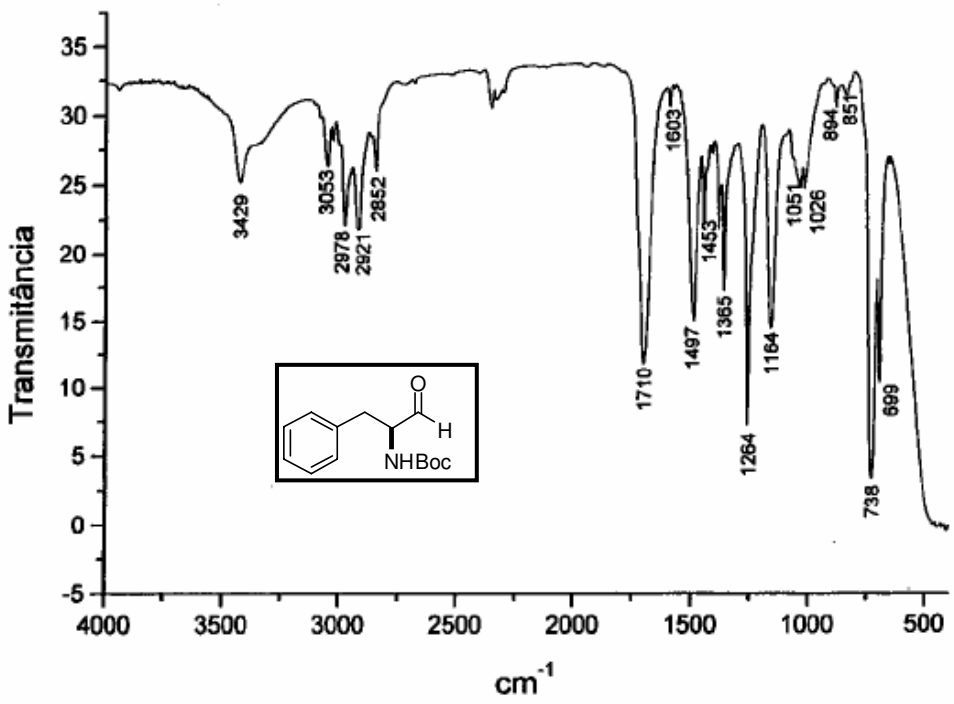
Anexo 45. Espectro de IV (filme) do (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]propanal **(60a)**



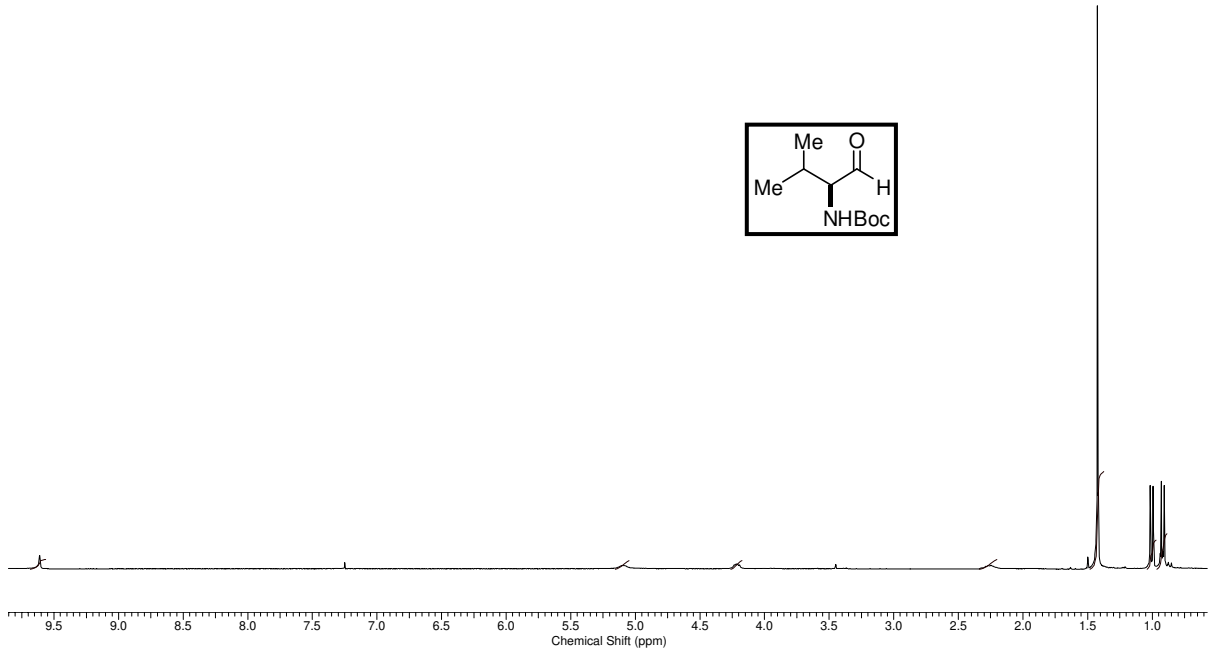
Anexo 46. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) do (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanal (**60b**)



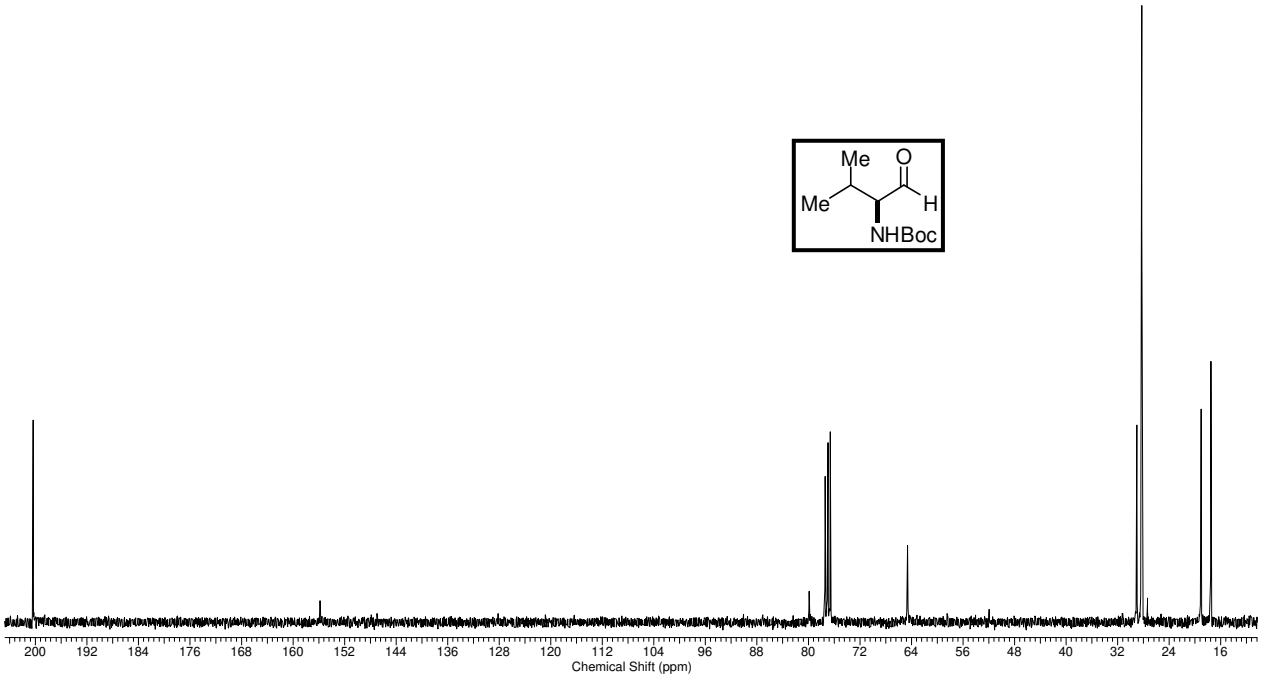
Anexo 47. Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) do (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanal (**60b**)



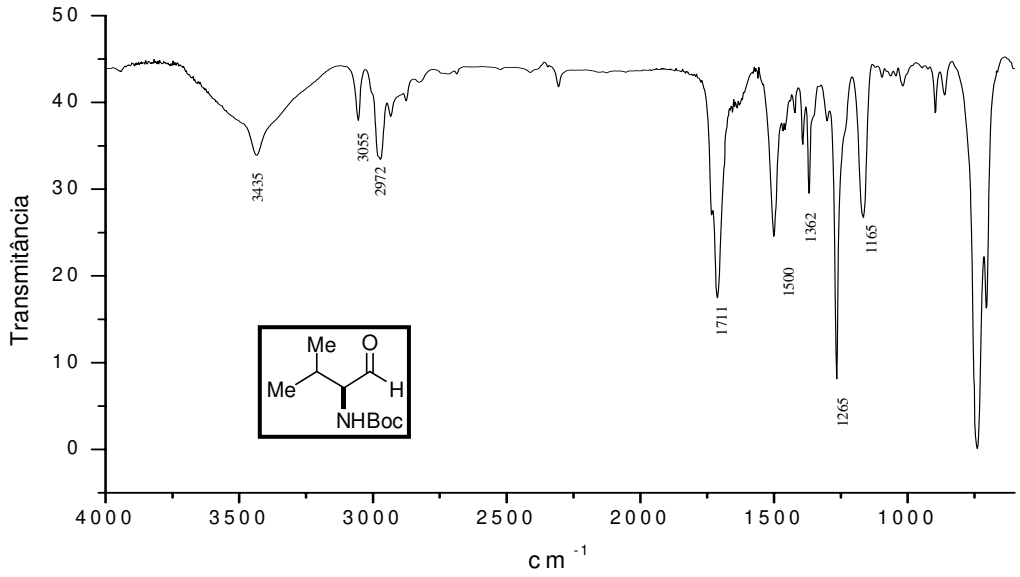
Anexo 48. Espectro de IV (pastilha de KBr) do (+)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanal (**60b**)



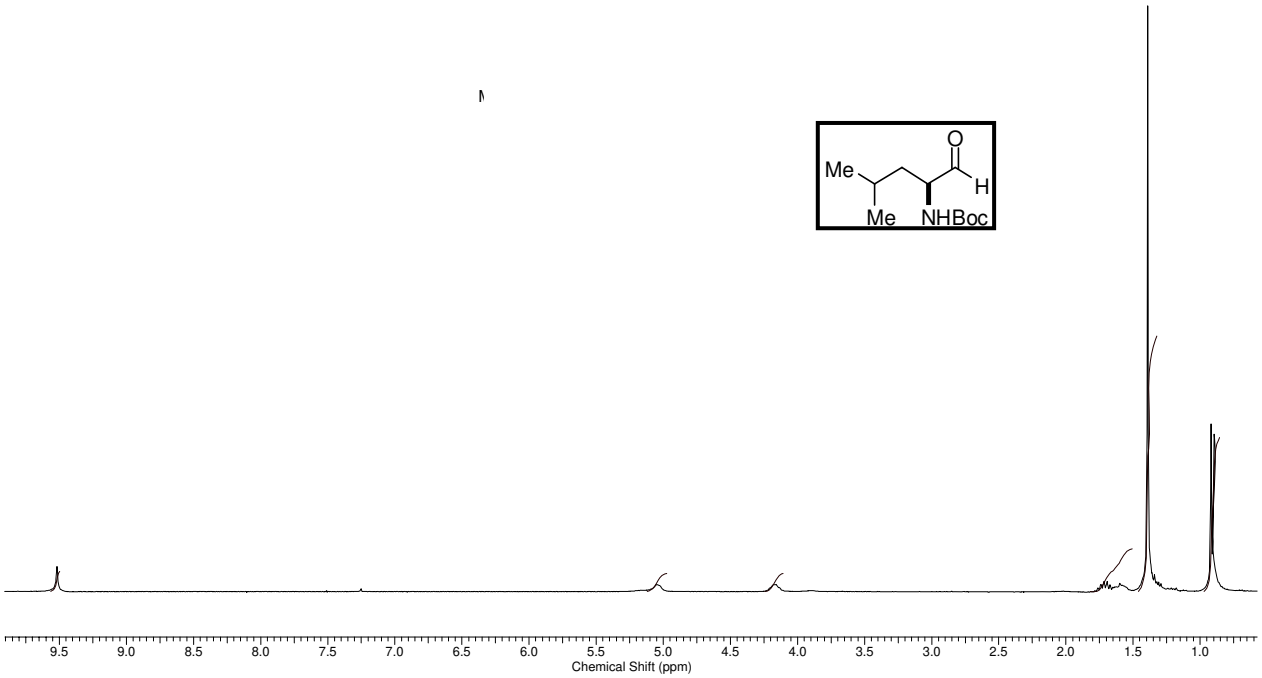
Anexo 49. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) do (–)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanal (**60c**)



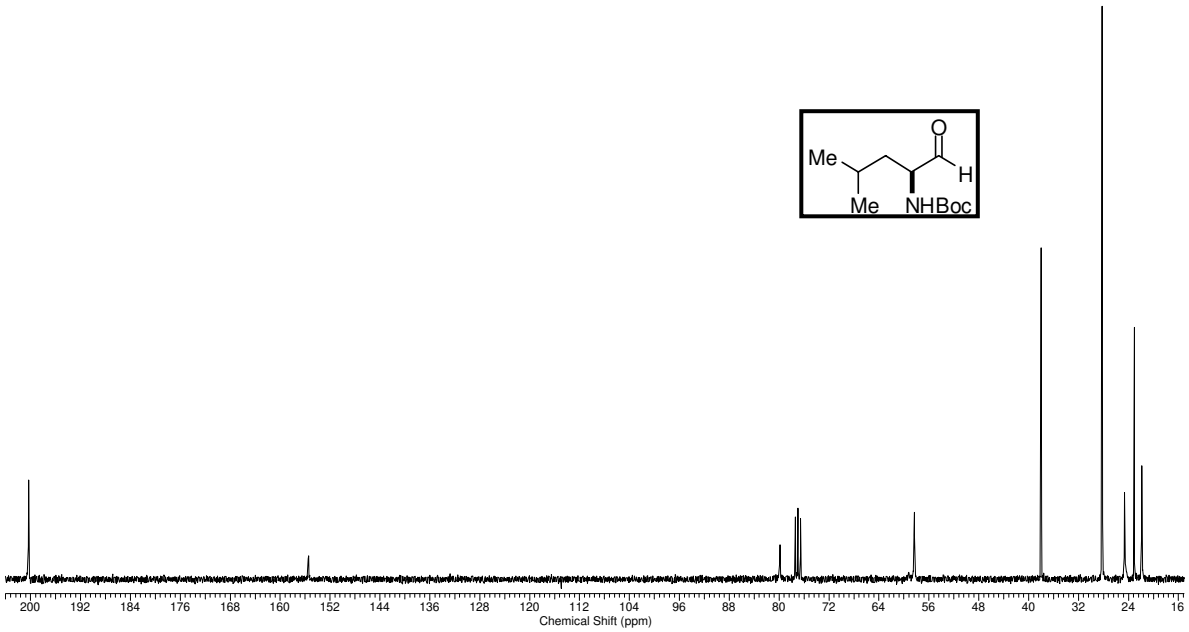
Anexo 50. Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) do (–)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanal (**60c**).



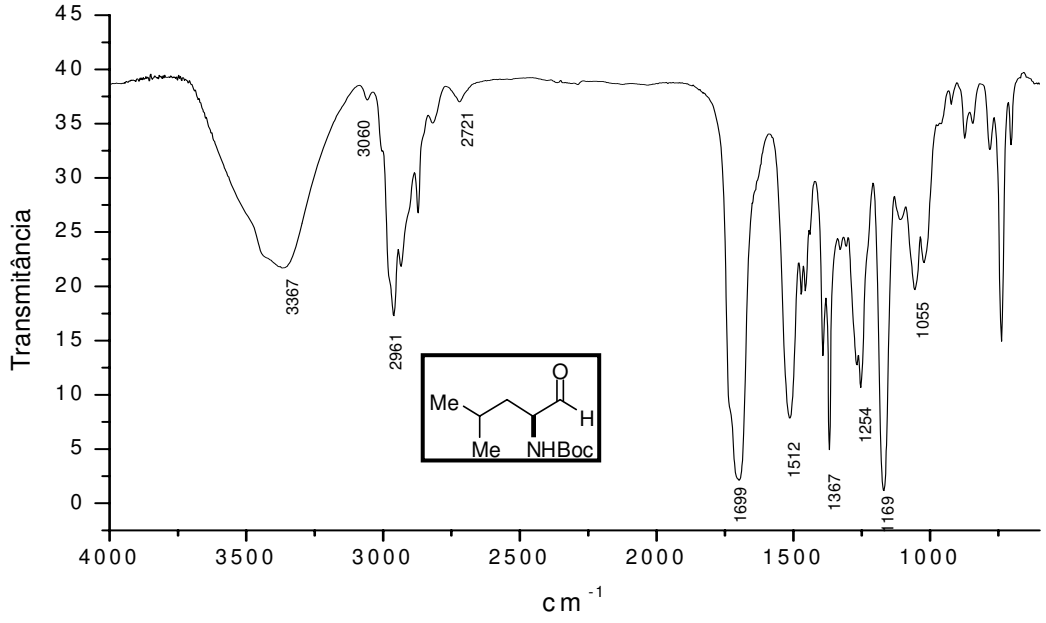
Anexo 51. Espectro de IV (filme) do (–)-(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanal (**60c**)



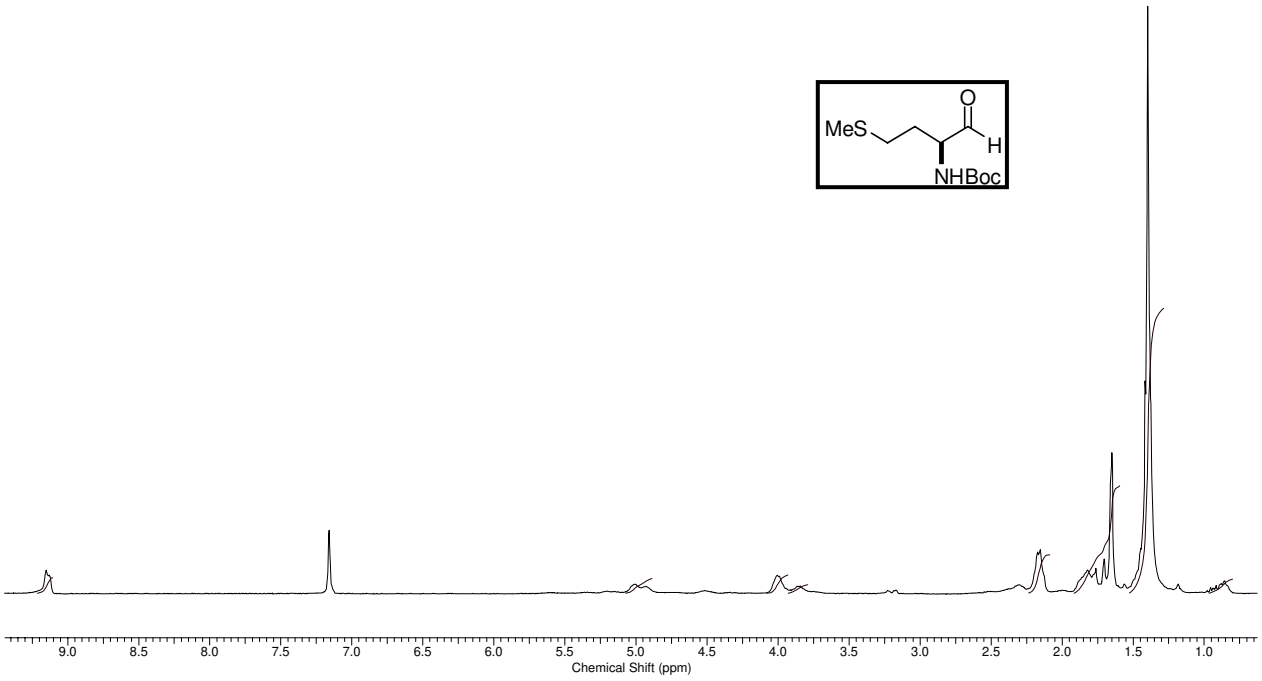
Anexo 52. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) do (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanal (**60d**)



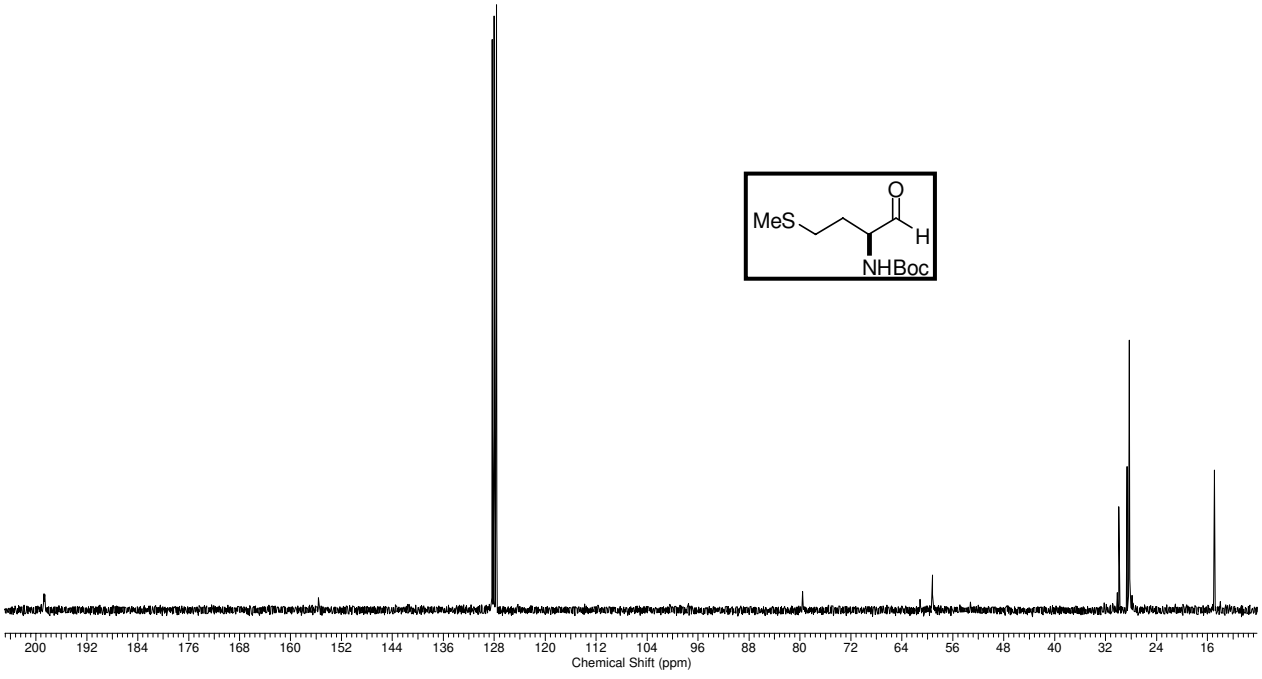
Anexo 53. Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) do (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanal (**60d**)



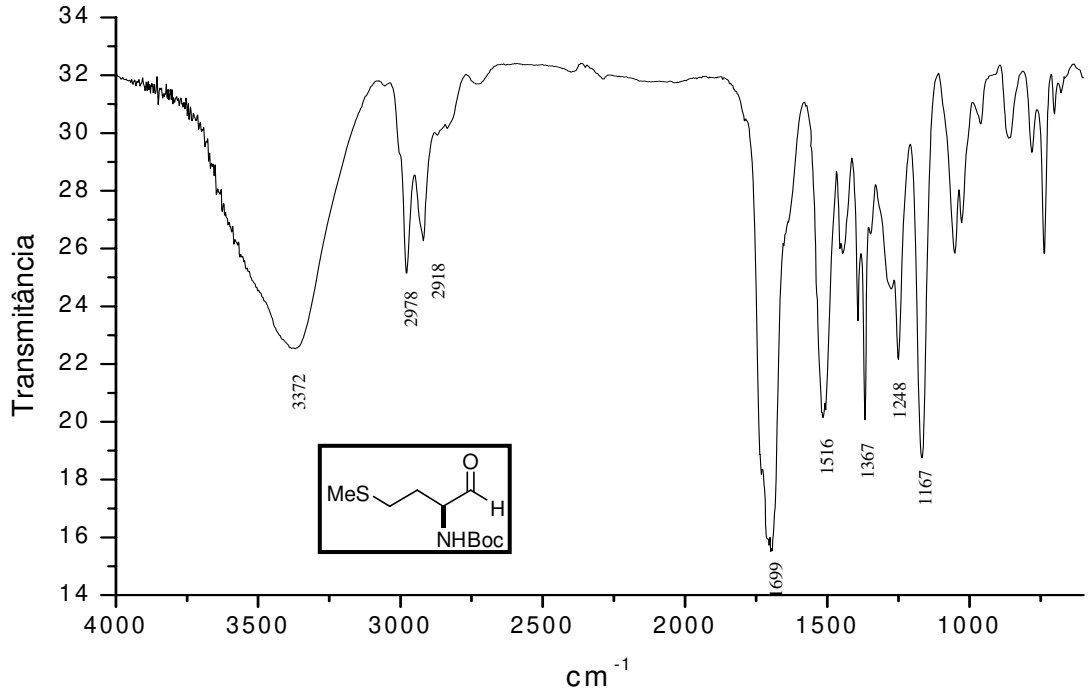
Anexo 54. Espectro de IV (filme) do (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanal (**60d**)



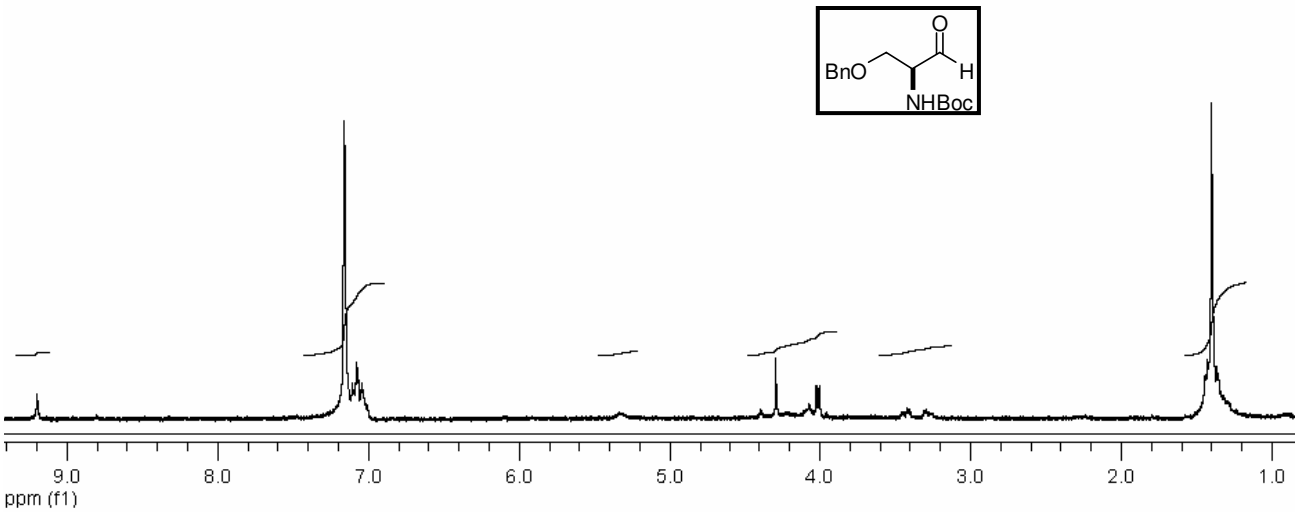
Anexo 55. Espectro de RMN de ^{1}H (C_6D_6, 300 MHz) do (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-metiltiobutanal (**60e**)



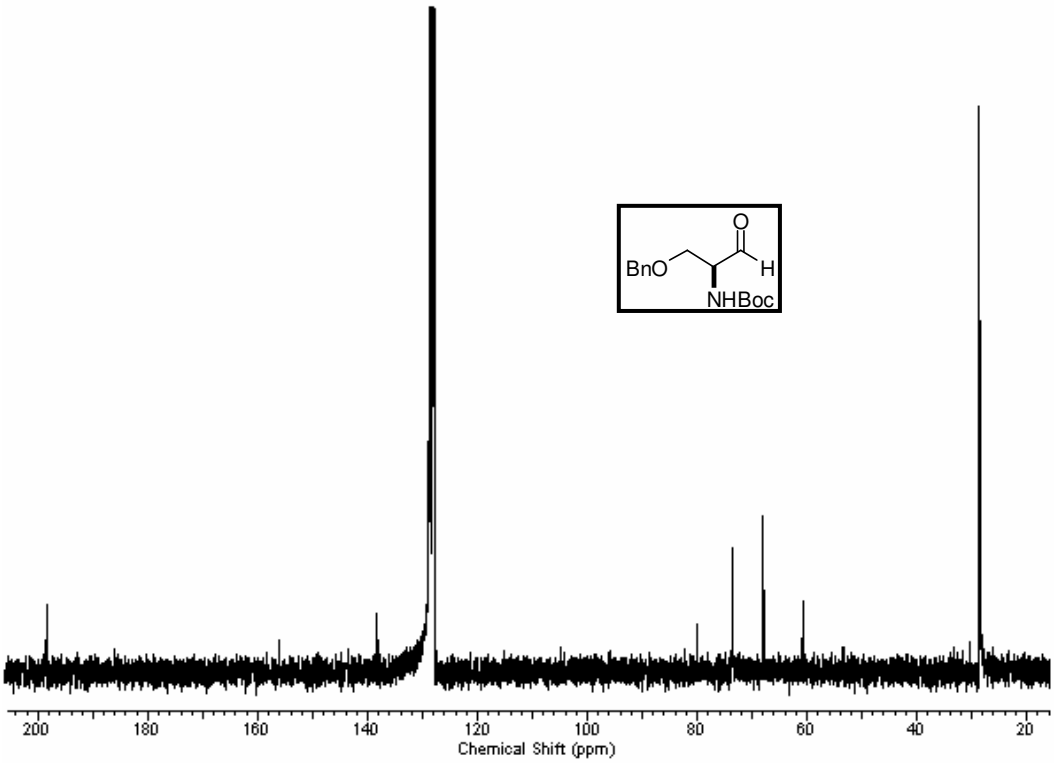
Anexo 56. Espectro de RMN de ^{13}C (C_6D_6, 75 MHz) do (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-metiltiobutanal (**60e**)



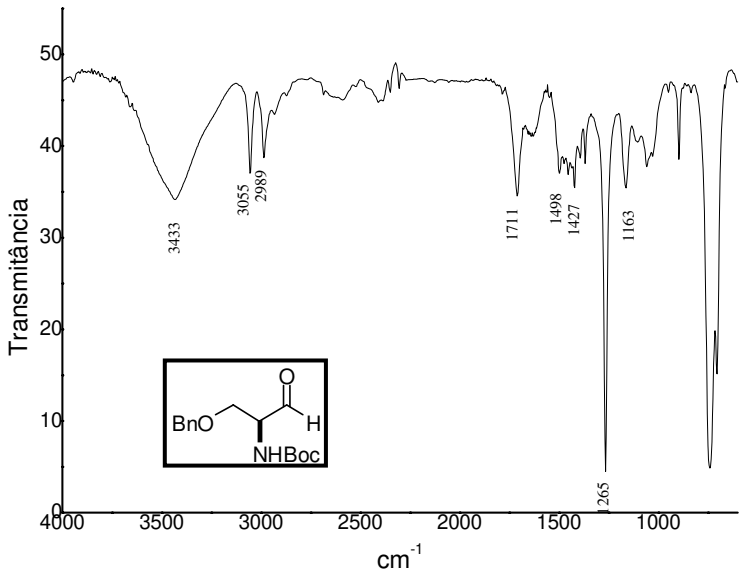
Anexo 57. Espectro de IV (filme) do (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-metiltiobutanal (**60e**)



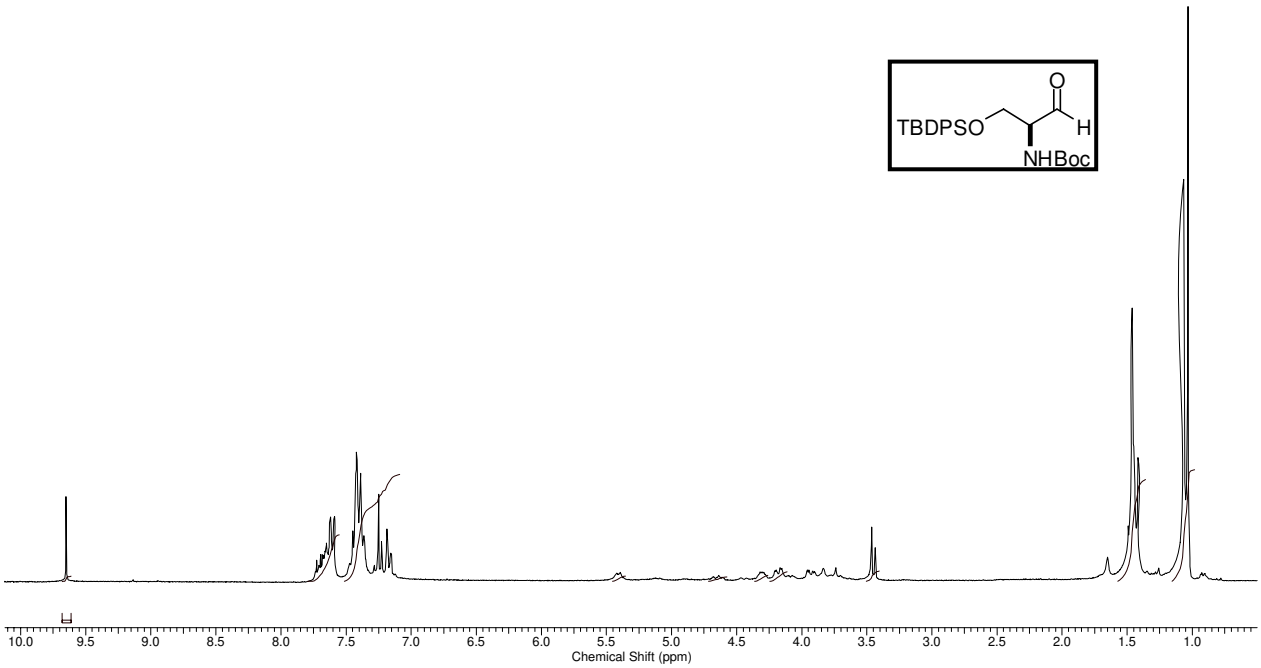
Anexo 58. Espectro de RMN de ^{1}H (C_6D_6, 250 MHz) do (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-benziloxipropanal (**60f**)



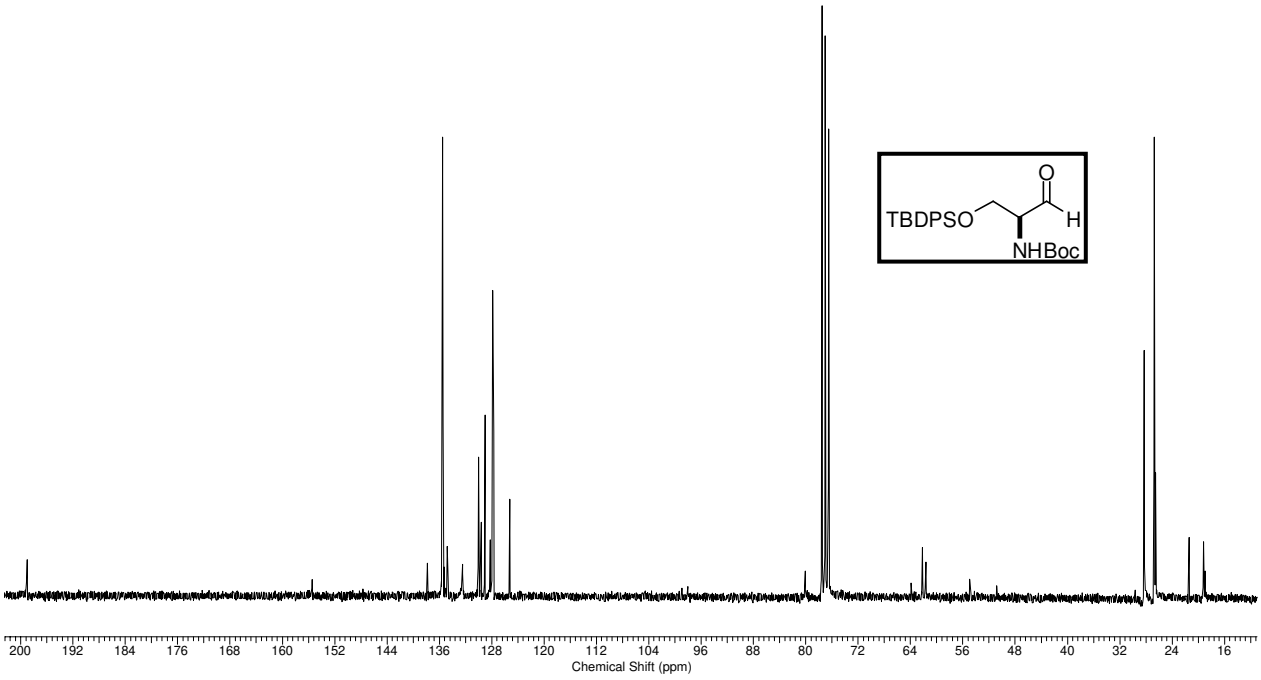
Anexo 59. Espectro de RMN de ^{13}C (C_6D_6, 62,5 MHz) do (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-benziloxipropanal (**60f**)



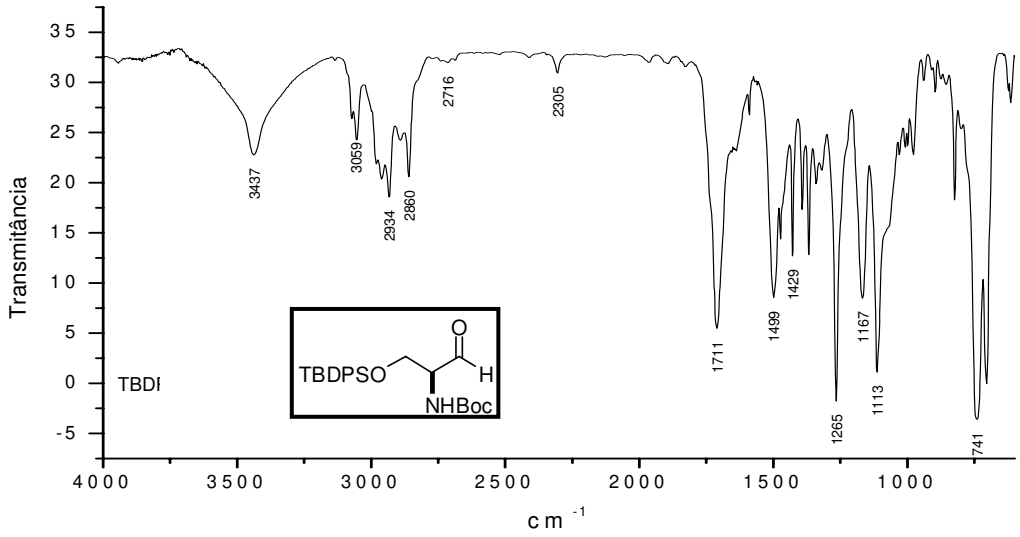
Anexo 60. Espectro de IV (filme) do (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-benziloxipropanal (**60f**)



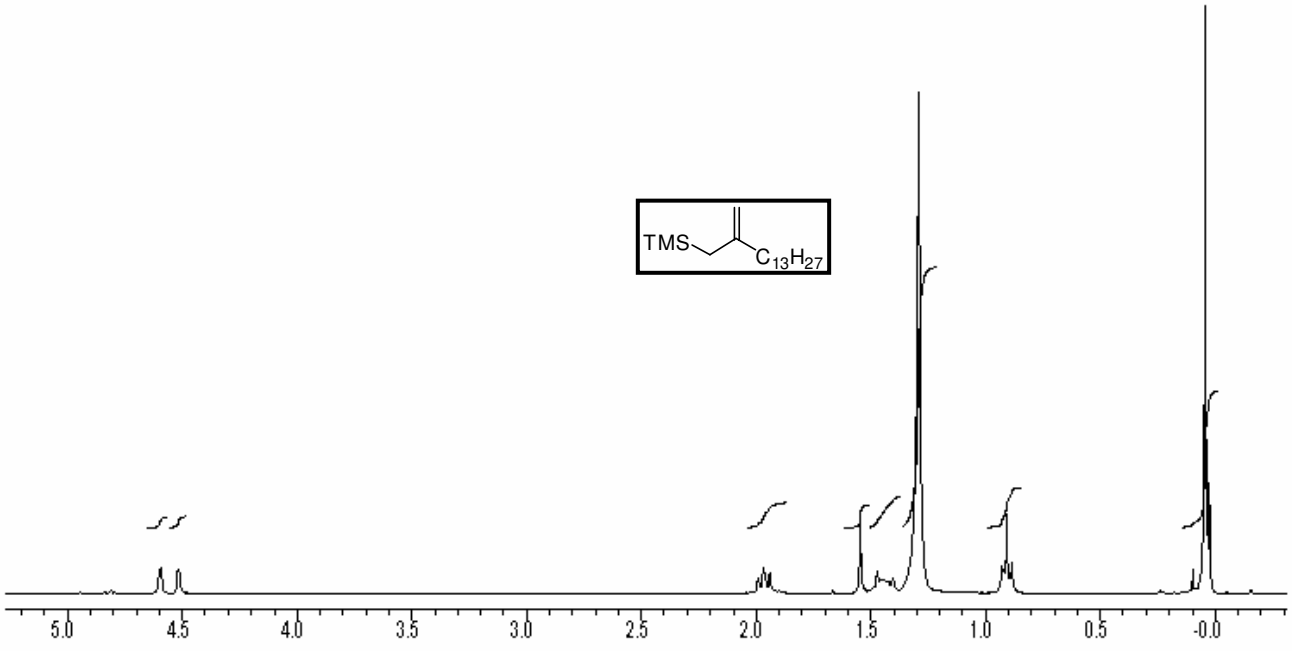
Anexo 61. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-[(*terc*-butildimetil)siloxi] propanal (**60g**)



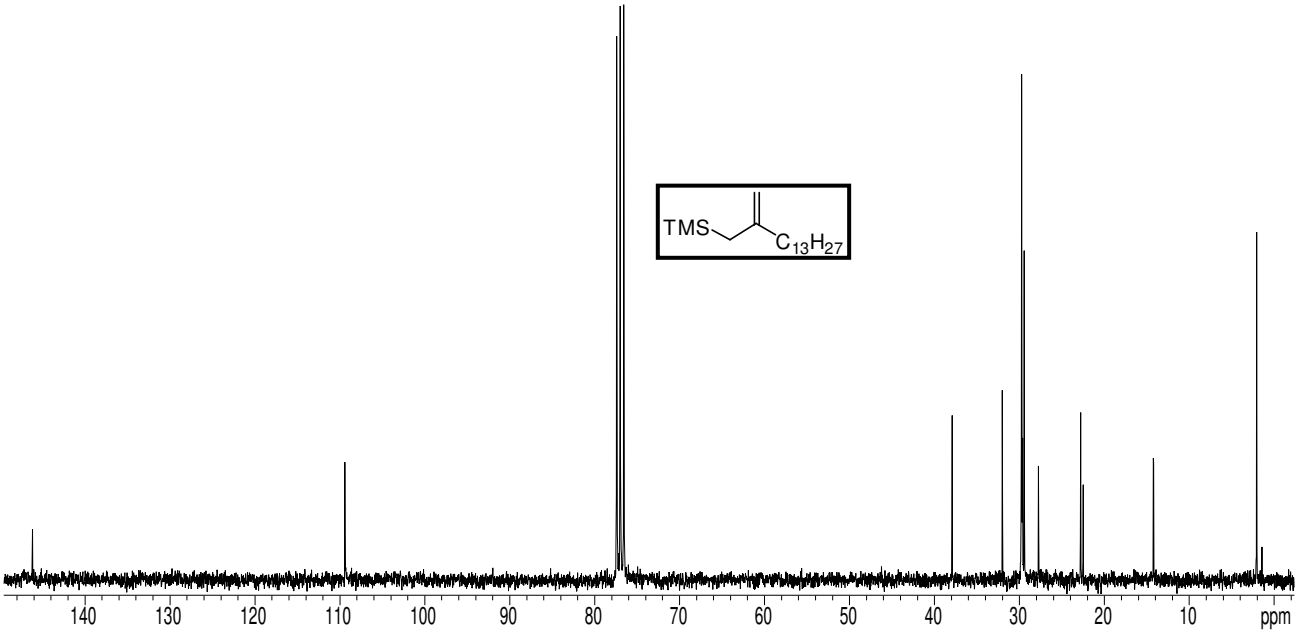
Anexo 62. Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) do (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-[(*terc*-butildimetil)siloxi] propanal (**60g**)



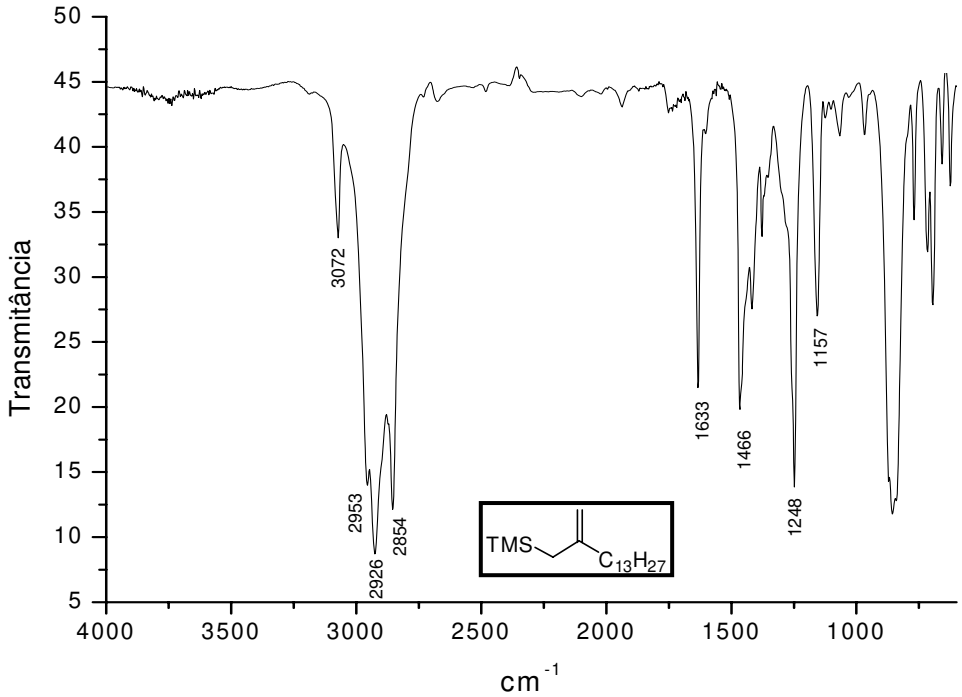
Anexo 63. Espectro de IV (filme) do (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-[(*terc*-butildimetil)siloxi] propanal (**60g**)



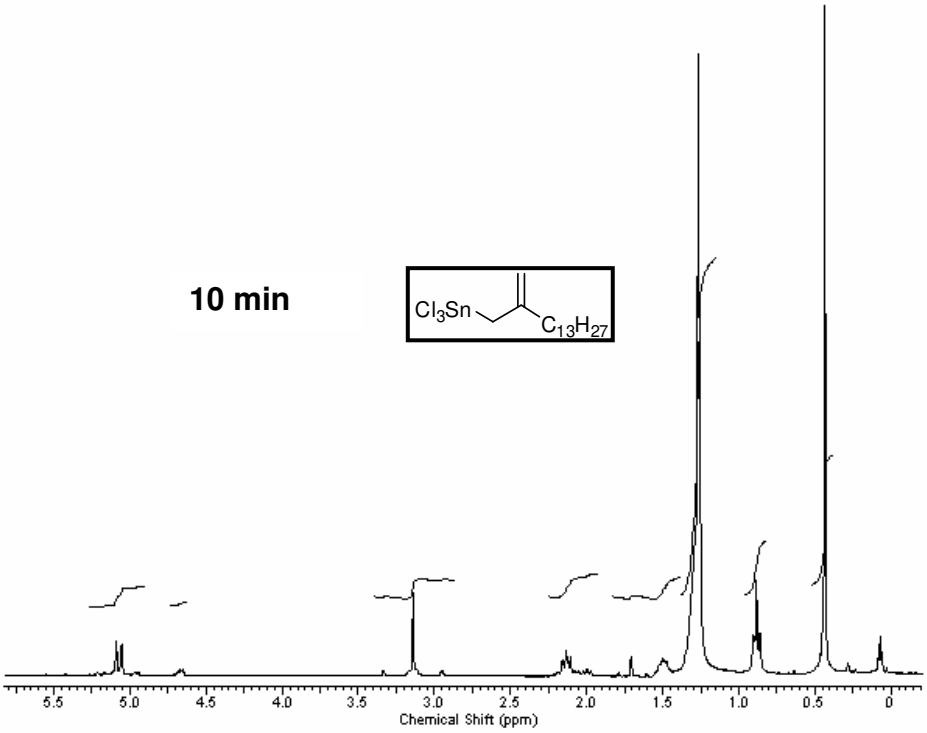
Anexo 64: Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) do 2-(metilenopenadecil)-(trimetil)silano (**61**)



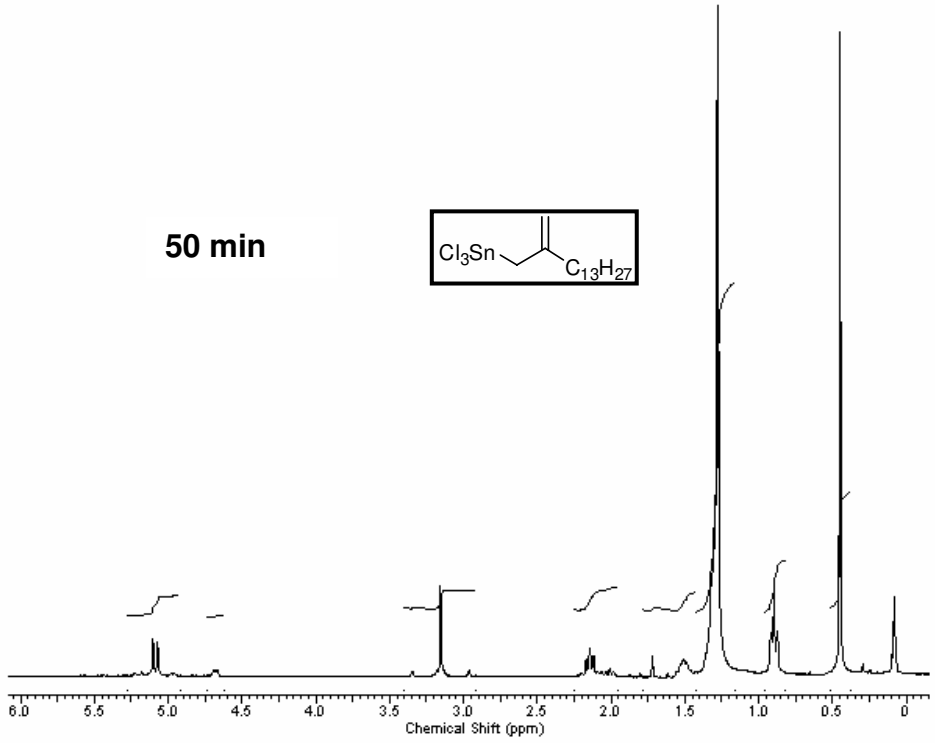
Anexo 65: Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) do 2-(metilenopenadecil)-(trimetil)silano (**61**)



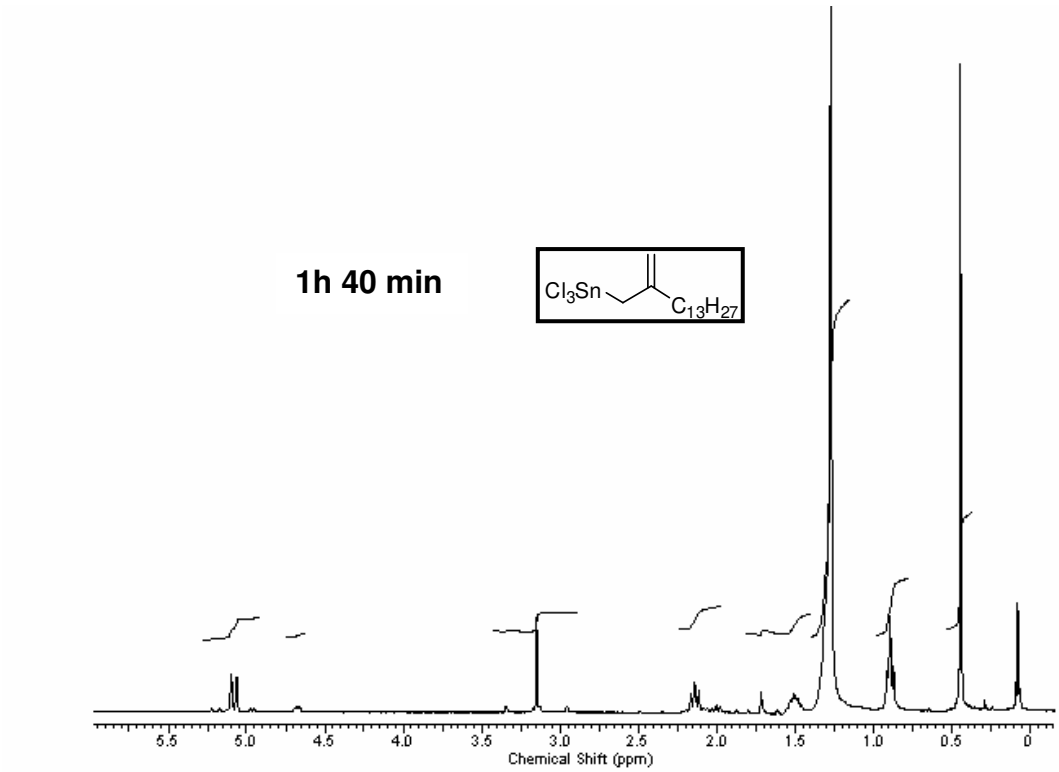
Anexo 66: Espectro de IV (filme, CH_2Cl_2) do 2-(metilenopenadecil)-(trimetil)silano (**61**)



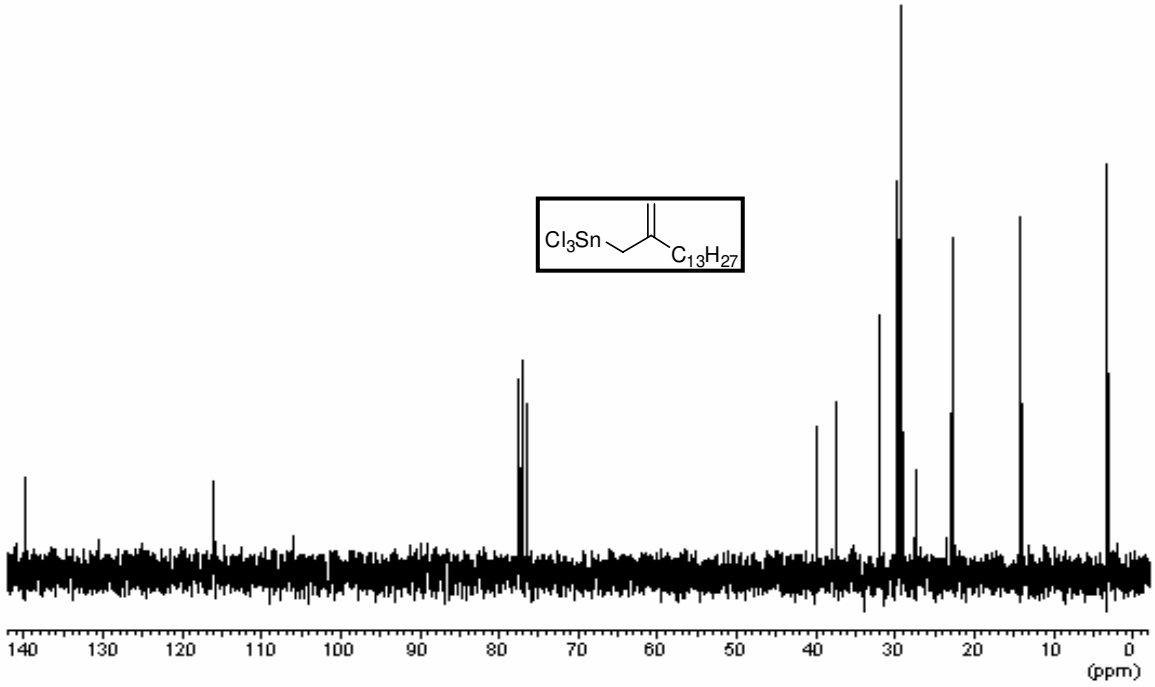
Anexo 67: Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) da (2-metilenopentadecil)tricloroestanana (**123**)



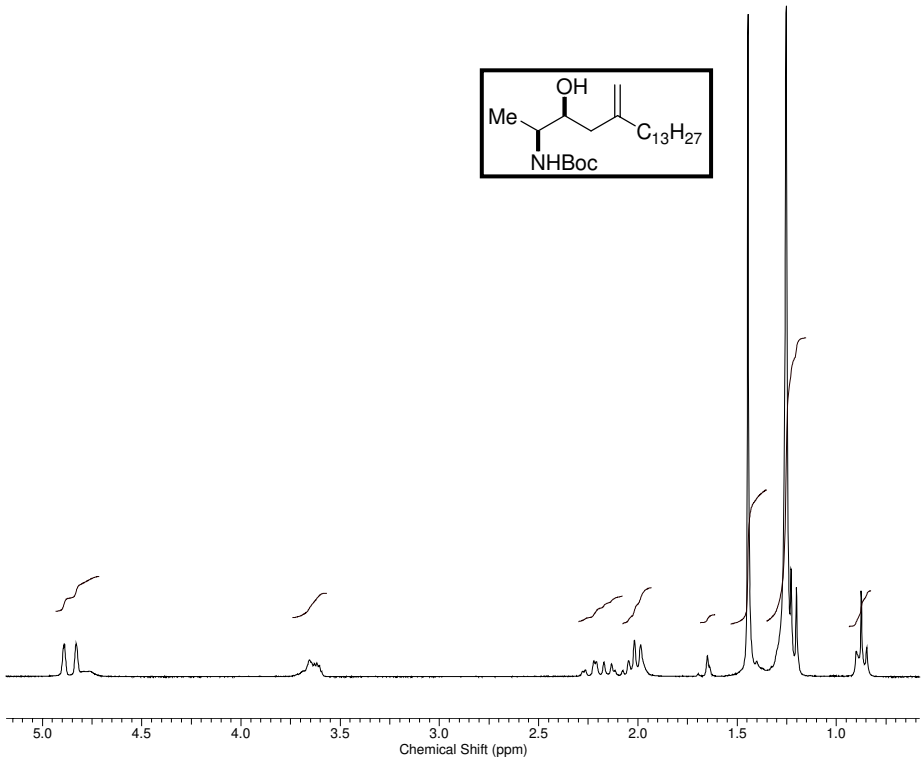
Anexo 68: Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) da (2-metilenopentadecil)tricloroestanana (**123**)



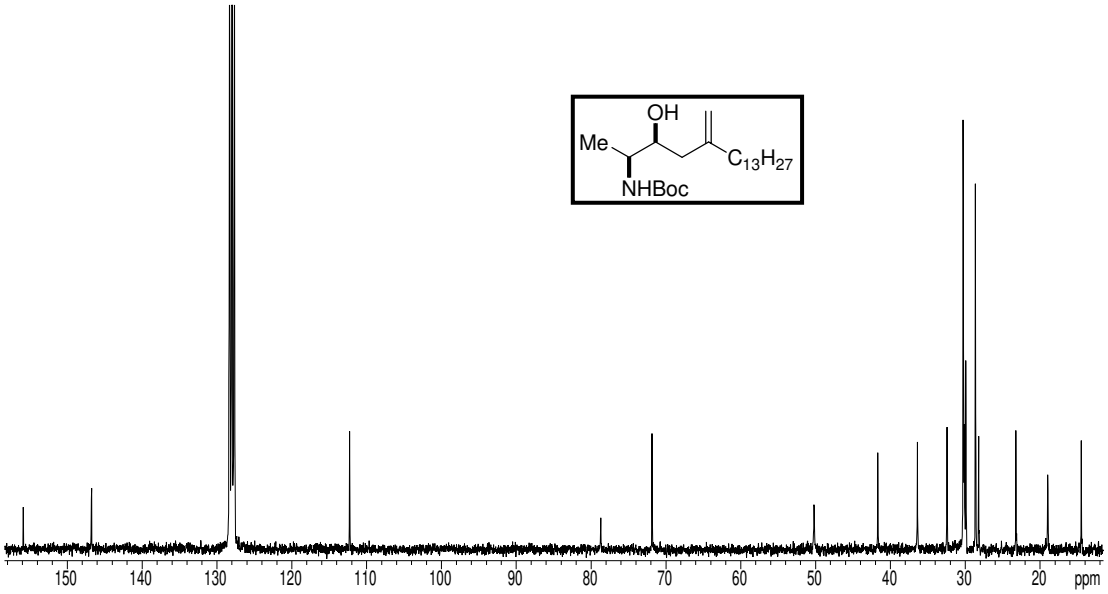
Anexo 69: Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) da (2-metilenopentadecil)tricloroestanana (**123**)



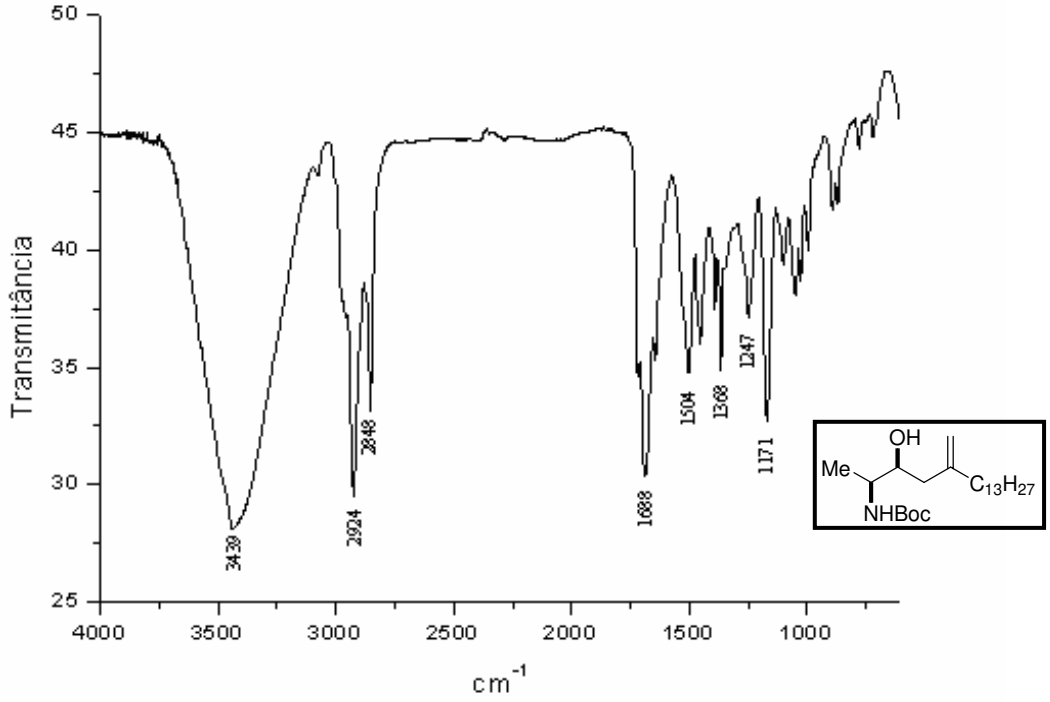
Anexo 70: Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) da (2-metilenopentadecil)tricloroestanana (**123**)



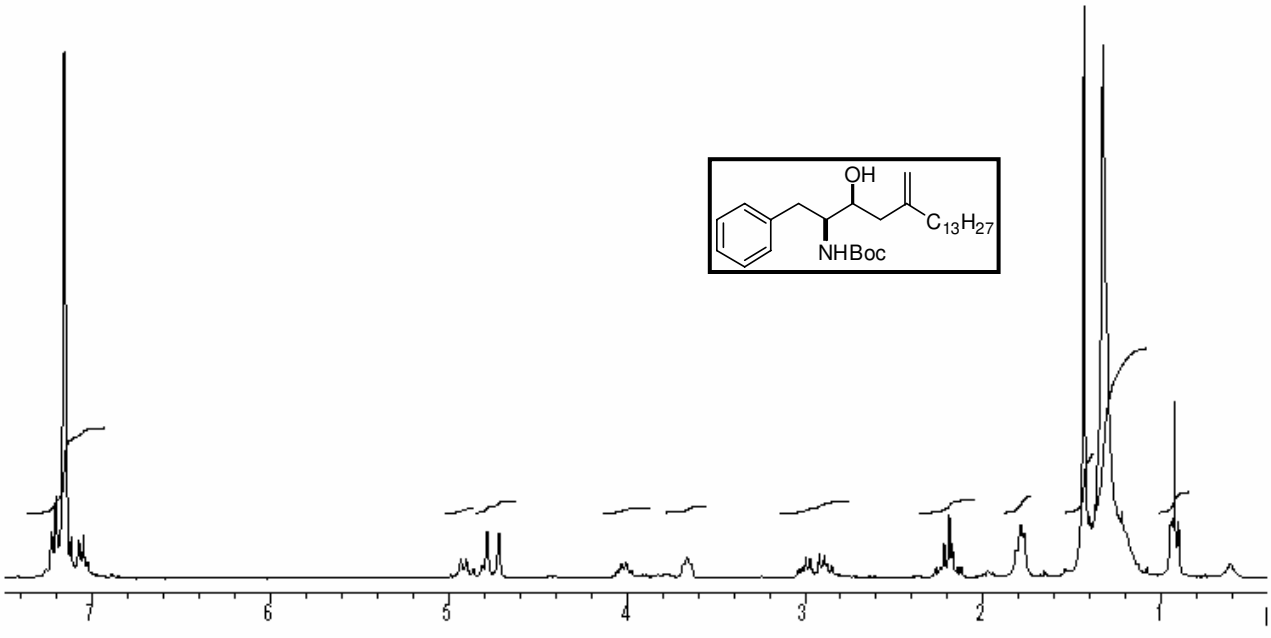
Anexo 71: Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do (–)-(2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-metilenooctadecan-2-ilcarbamato de *terc*-butila (**59a**)



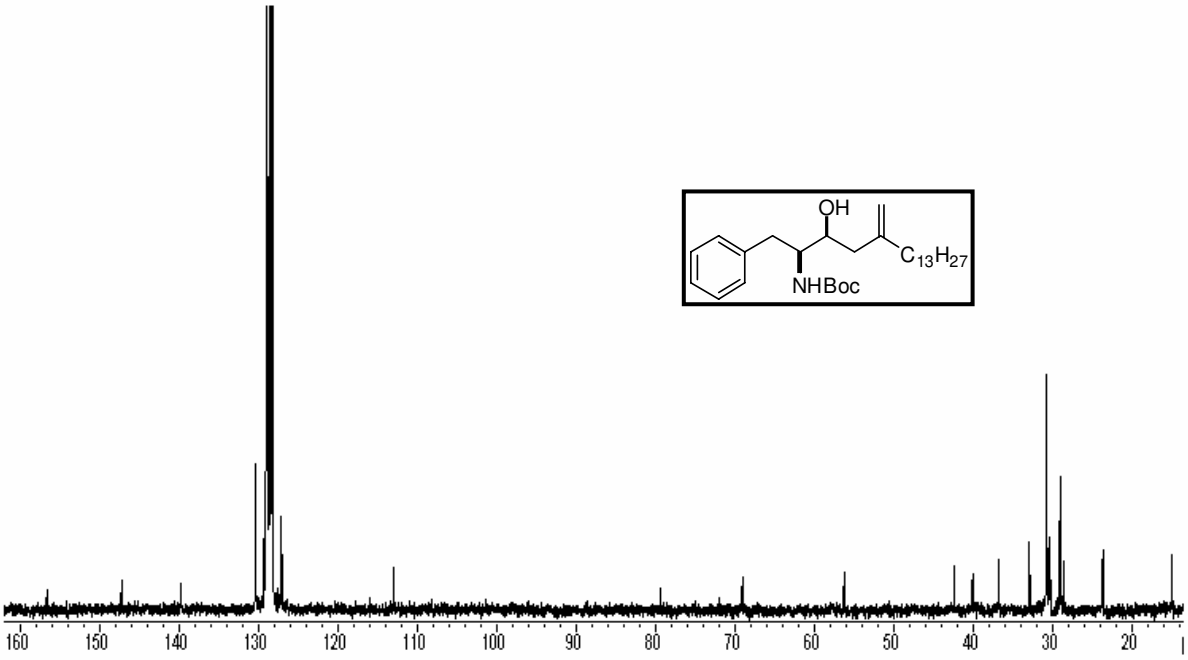
Anexo 72: Espectro de RMN de ^{13}C (C_6D_6, 75 MHz) do (–)-(2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-metilenooctadecan-2-ilcarbamato de *terc*-butila (**59a**)



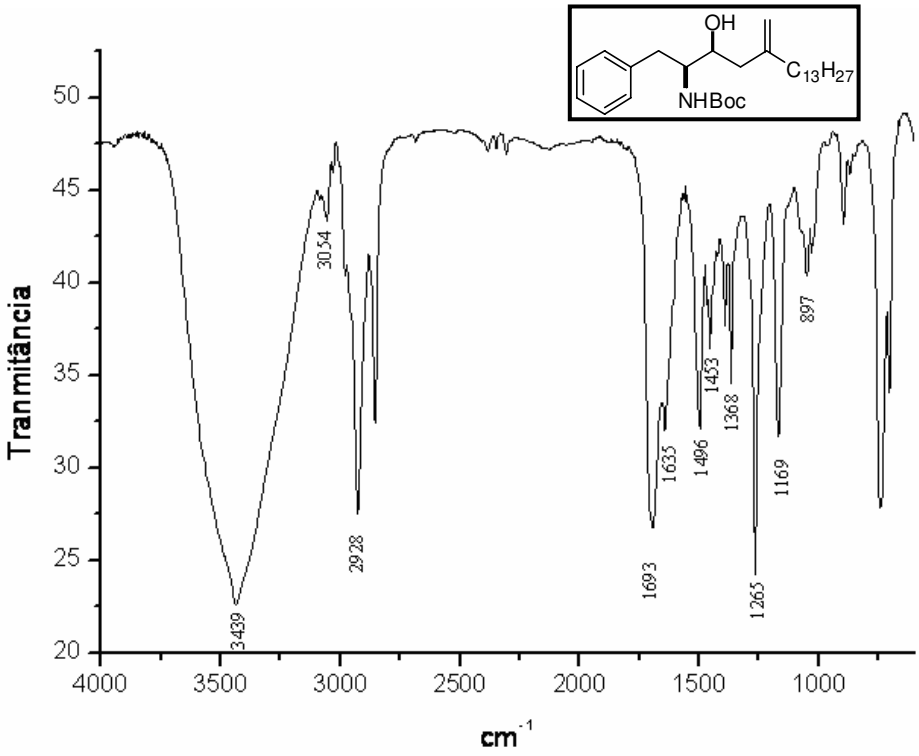
Anexo 73: Espectro de IV (filme, CH_2Cl_2) do (–)-(2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-metilenooctadecan-2-ilcarbamato de *terc*-butila (**59a**)



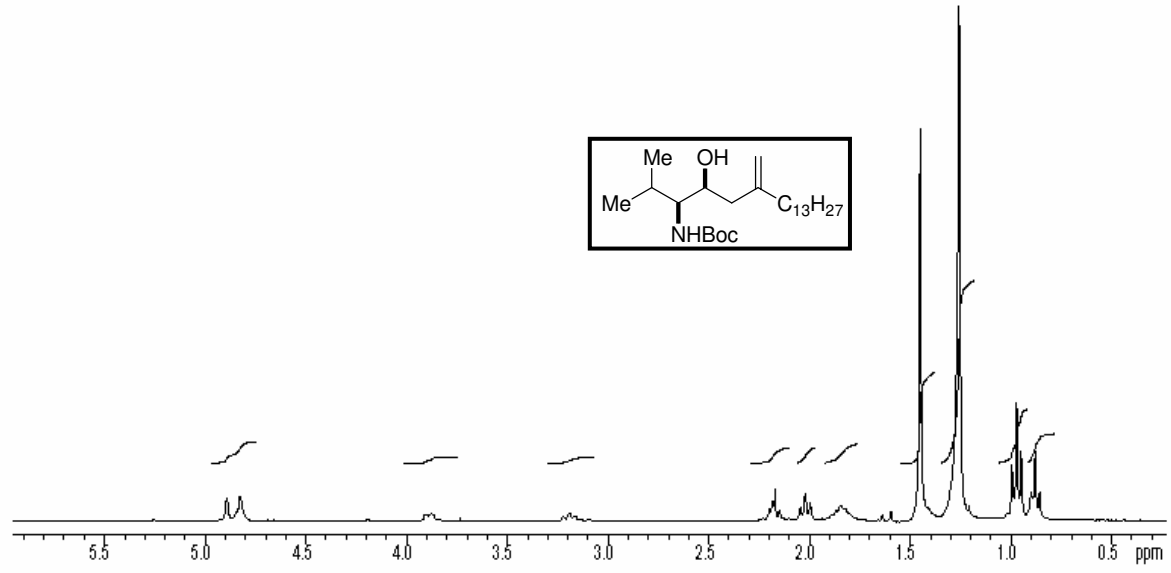
Anexo 74: Espectro de RMN de ^1H (C_6D_6, 300 MHz) do (–)-(2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-metilen-1-feniloctadecano-2-ilcarbamato de *terc*-butila (**59b**)



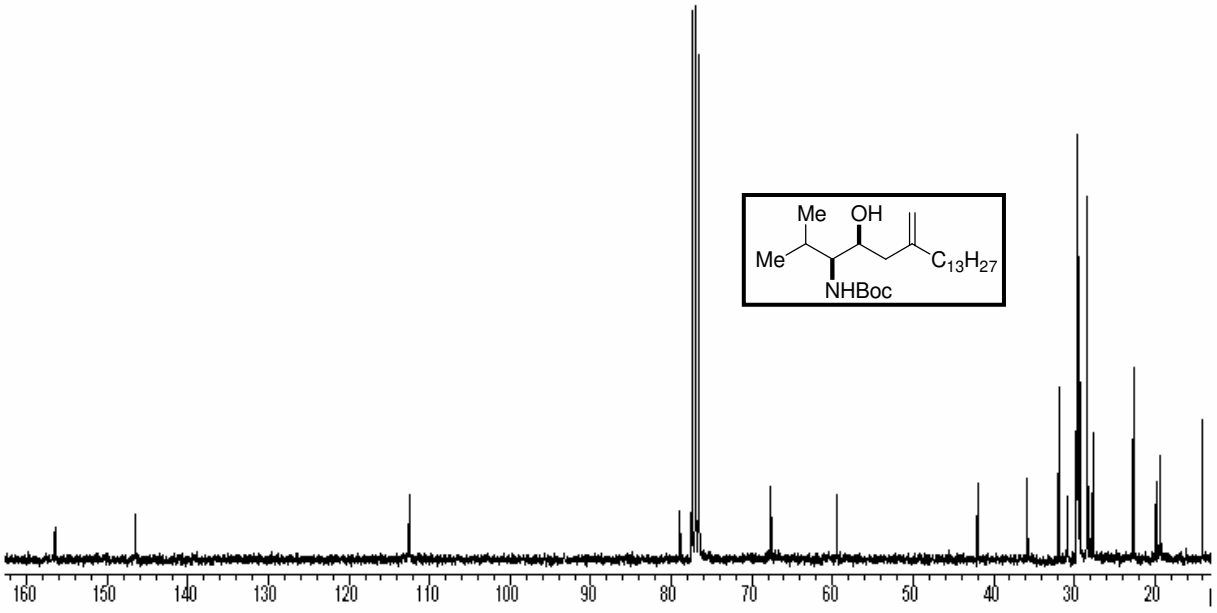
Anexo 75: Espectro de RMN de ^{13}C (C_6D_6, 75 MHz) do (–)-(2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-metilen-1-feniloctadecano-2-ilcarbamato de *terc*-butila (**59b**)



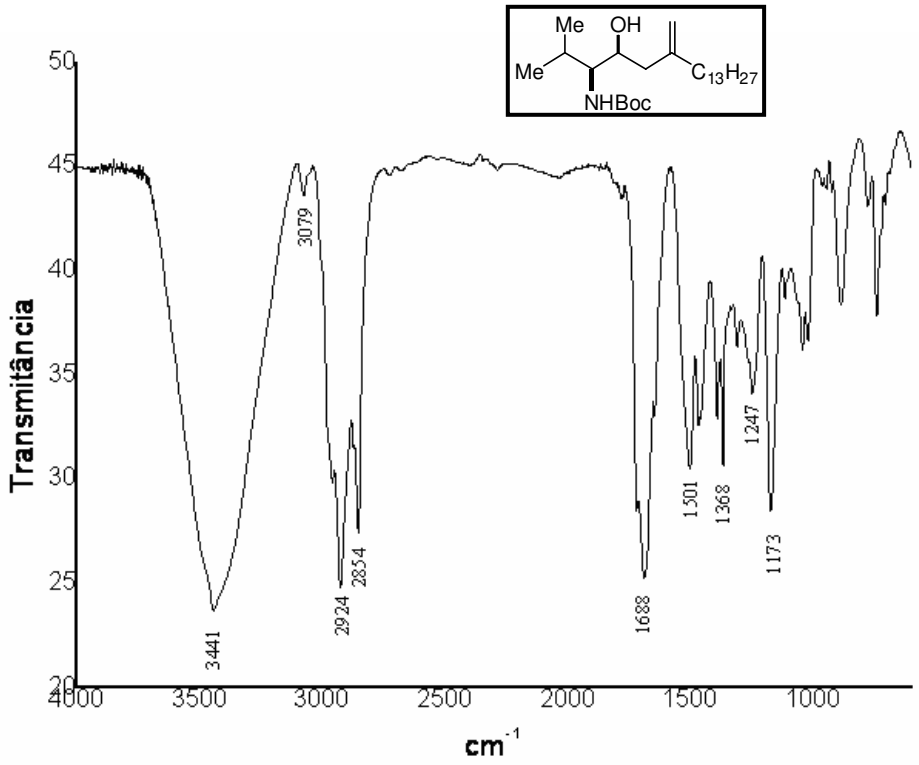
Anexo 76: Espectro de IV (filme, CH_2Cl_2) do (–)-(2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-metilen-1-feniloctadecano-2-ilcarbamato de *terc*-butila (**59b**)



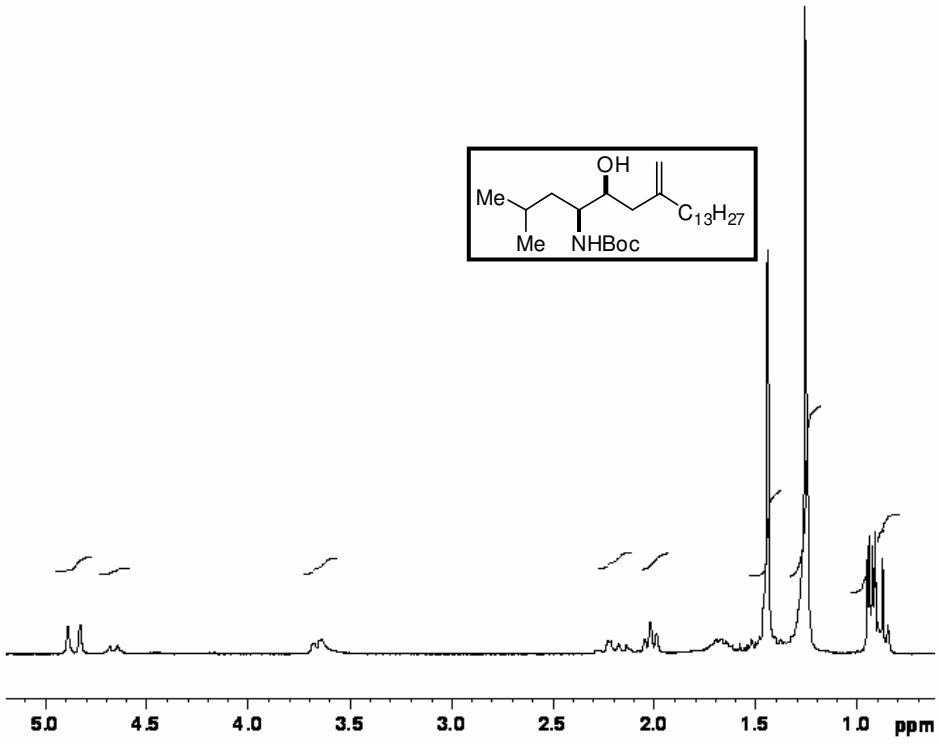
Anexo 77: Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do (–)-(3*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-metil-6-metilenononadecano-3-ilcarbamato de *terc*-butila (**59c**)



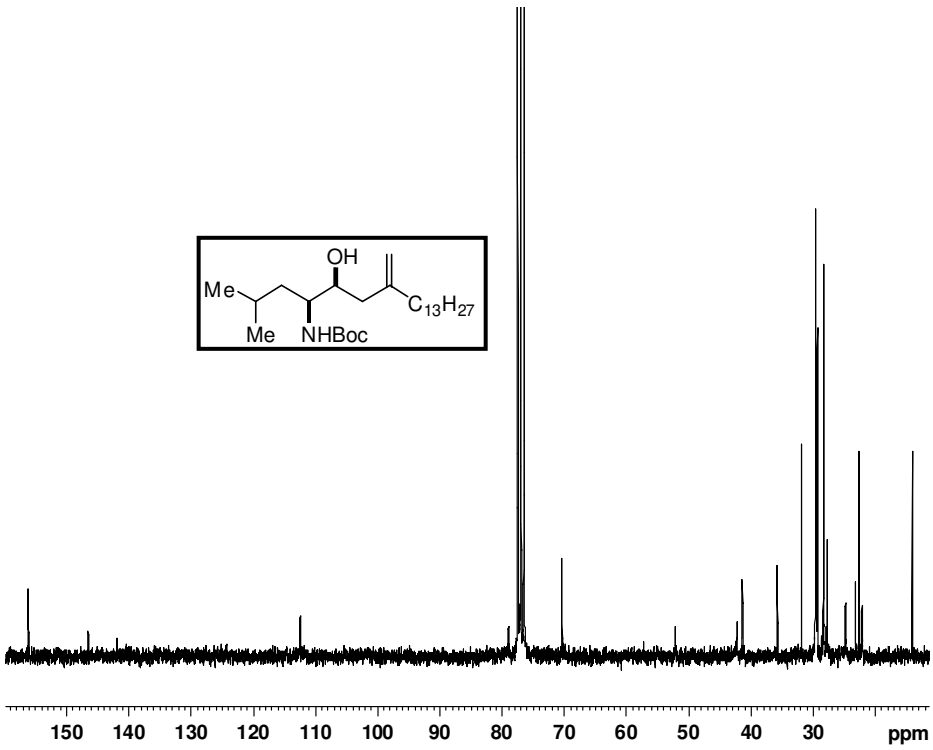
Anexo 78: Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) do (–)-(3*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-metil-6-metilenononadecano-3-ilcarbamato de *terc*-butila (**59c**)



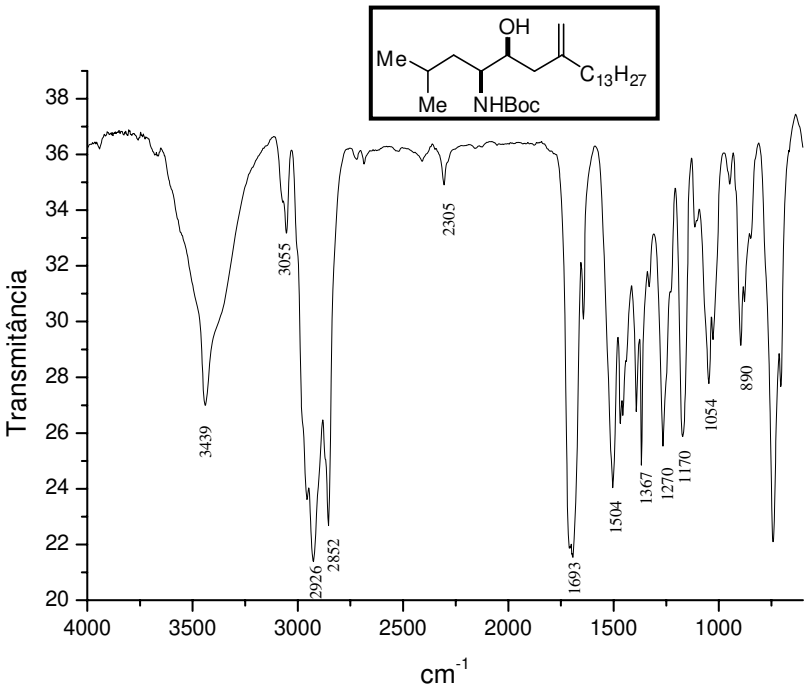
Anexo 79: Espectro de IV (filme, CH_2Cl_2) do (–)-(3*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-metil-6-metilenononadecano-3-ilcarbamato de *terc*-butila (**59c**)



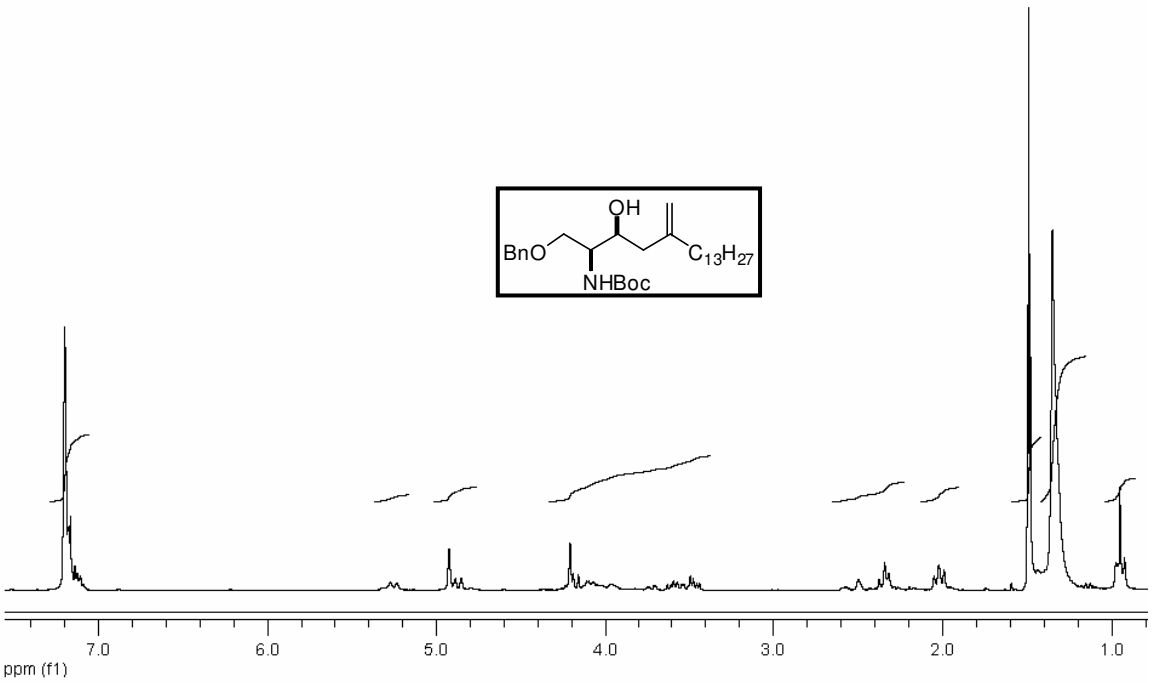
Anexo 80: Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do (4*S*,5*S*)-5-hidroxi-2-metil-7-metilenoicosano-4-ilcarbamato de *terc*-butila (**59d**)



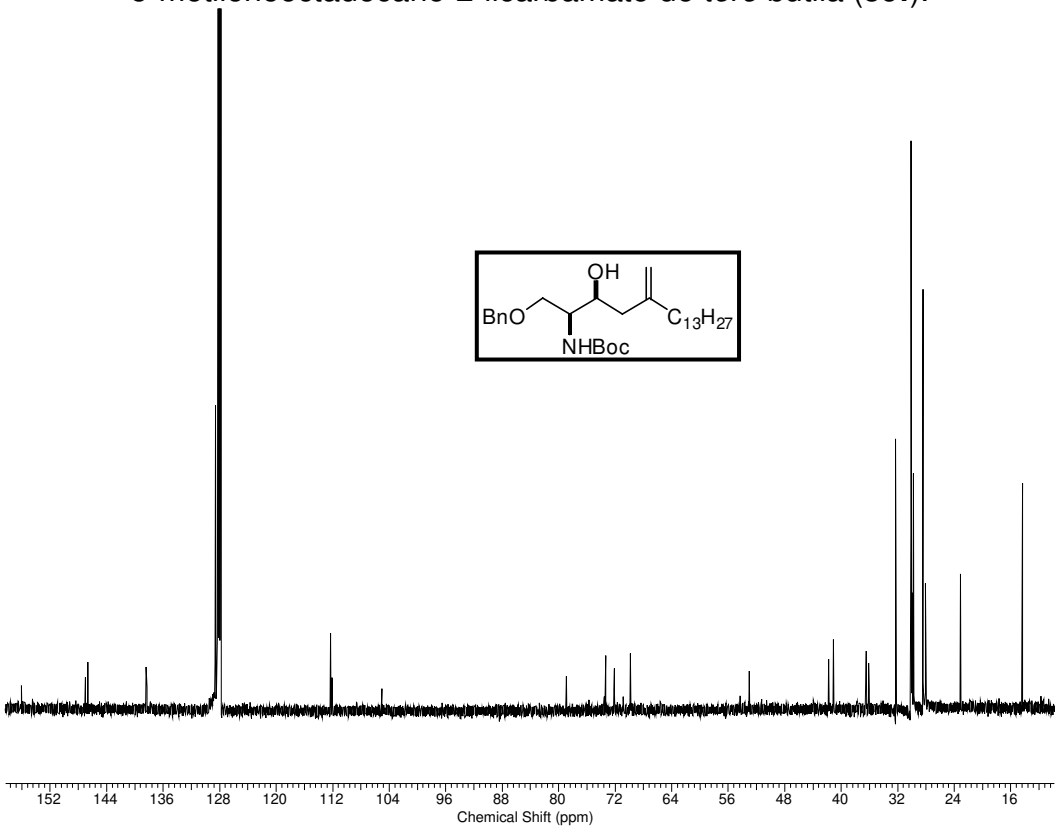
Anexo 81: Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) do (4*S*,5*S*)-5-hidroxi-2-metil-7-metilenoicosano-4-ilcarbamato de *terc*-butila (**59d**)



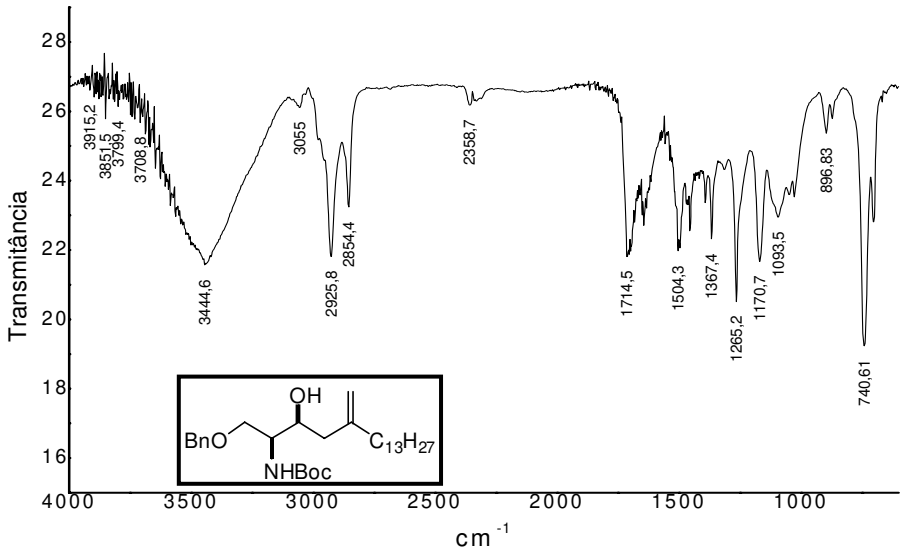
Anexo 82: Espectro de IV (filme, CH_2Cl_2) do (4*S*,5*S*)-5-hidroxi-2-metil-7-metilenoicosano-4-ilcarbamato de *terc*-butila (**59d**)



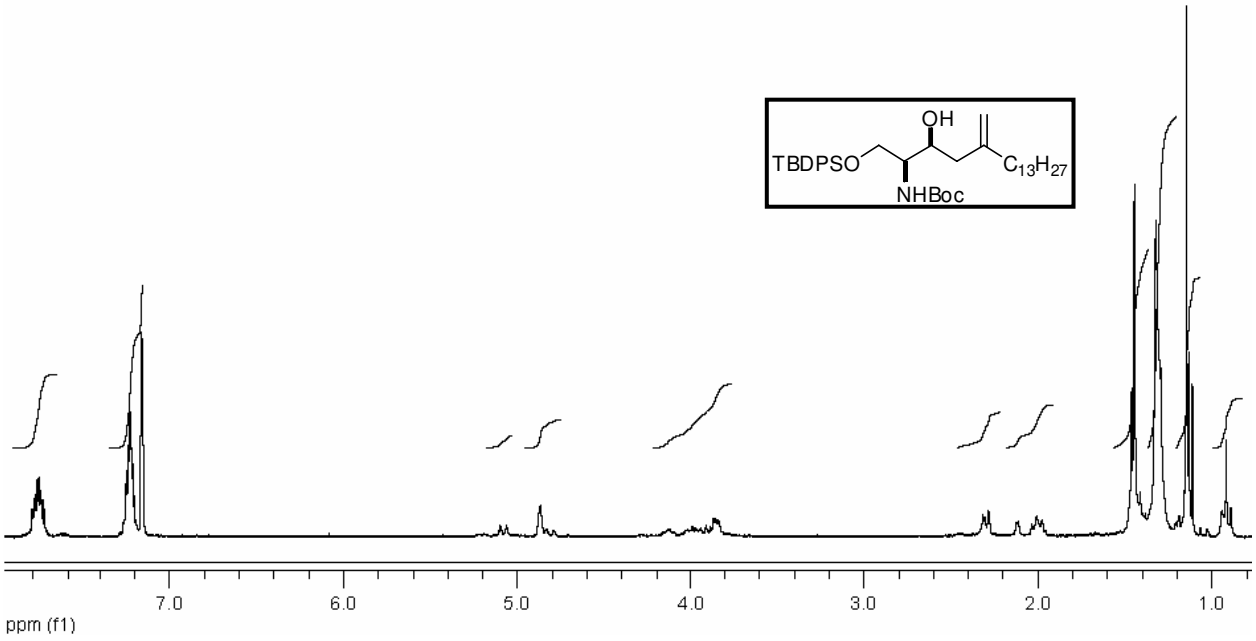
Anexo 83: Espectro de RMN de ^{1}H (C_6D_6, 250 MHz) do (2*S*,3*S*)-1-(benziloxi)-3-hidroxi-5-metilenooctadecano-2-ilcarbamato de *terc*-butila (**59f**).



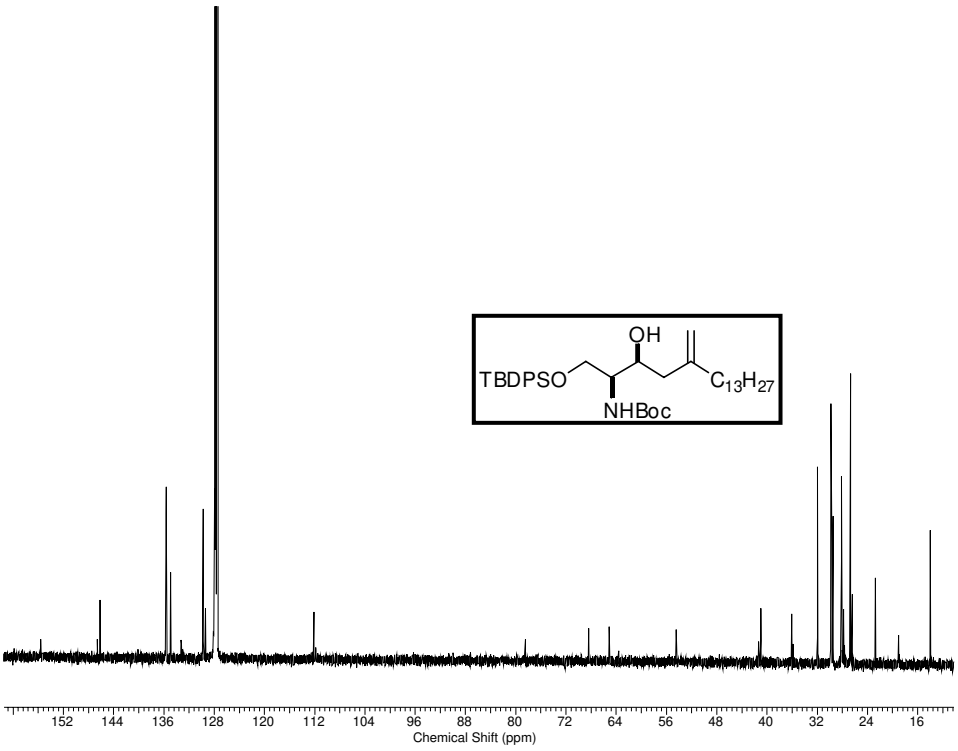
Anexo 84: Espectro de RMN de ^{13}C (C_6D_6, 125 MHz) do (2*S*,3*S*)-1-(benziloxi)-3-hidroxi-5-metilenooctadecano-2-ilcarbamato de *terc*-butila (**59f**).



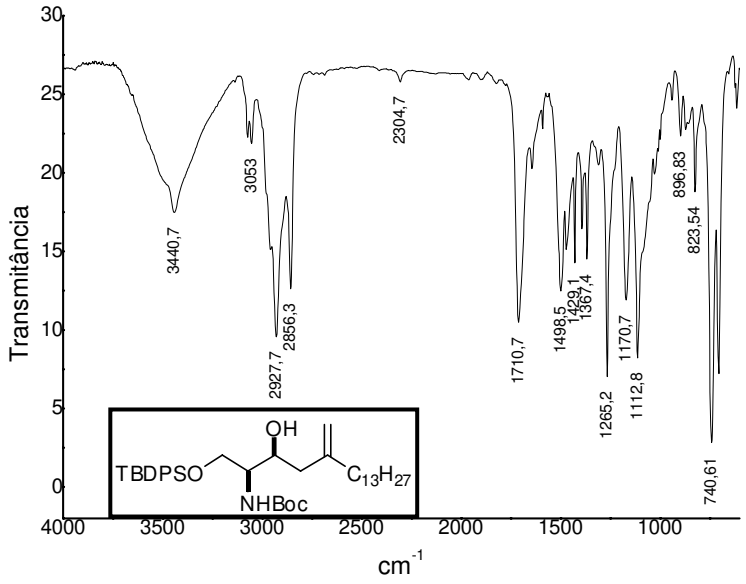
Anexo 85: Espectro de IV (filme, CH_2Cl_2) do (2*S*,3*S*)-1-(benziloxi)-3-hidroxi-5-metilenooctadecano-2-ilcarbamato de *terc*-butila (**59f**).



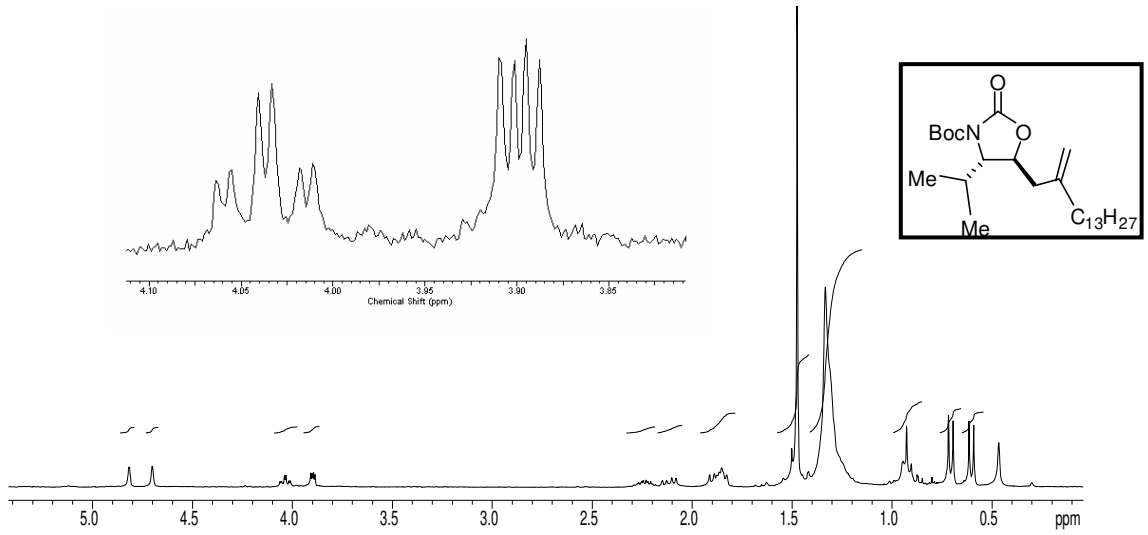
Anexo 86: Espectro de RMN de ^1H (C_6D_6, 250 MHz) (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-metilenooctadecano-1-*terc*-butildifenilsiloxiex -2-ilcarbamato de *terc*-butila (**59g**)



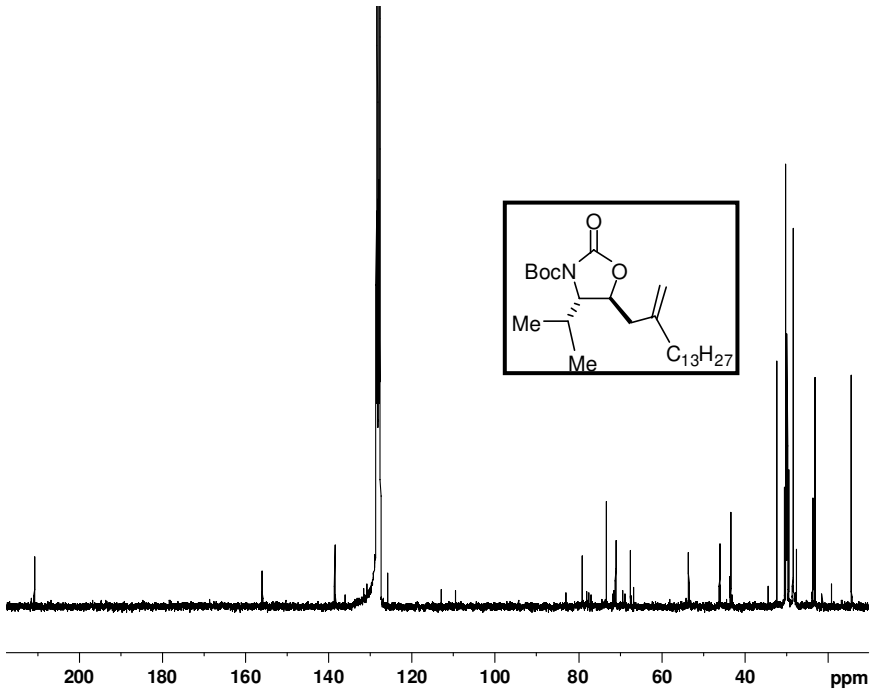
Anexo 87: Espectro de RMN de ^{13}C (C_6D_6, 125 MHz) do (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-metilenooctadecano-1-*terc*-butildifenilsiloxiex -2-ilcarbamato de *terc*-butila (**59g**)



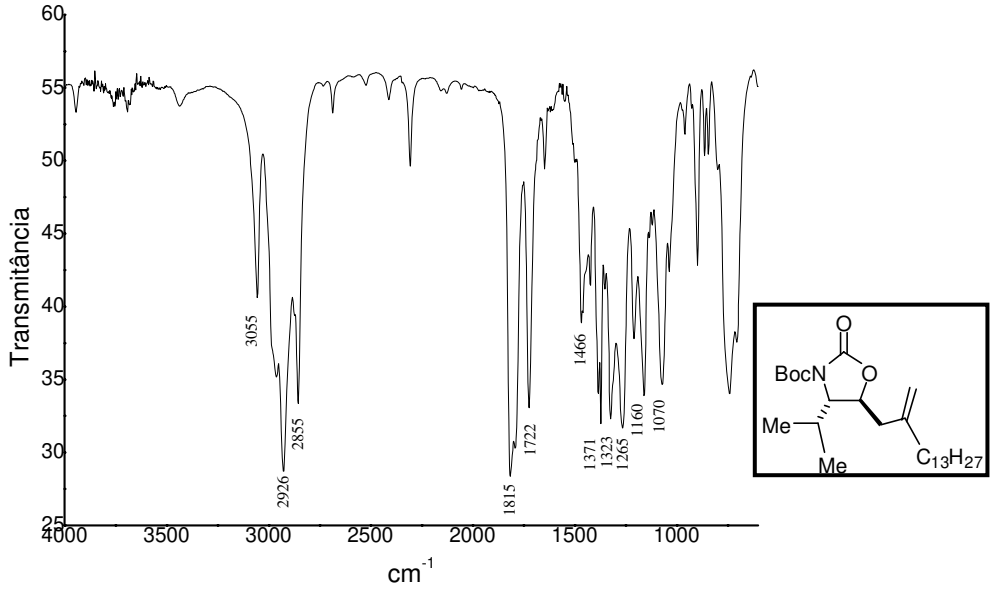
Anexo 88: Espectro de IV (filme, CH_2Cl_2) do (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-metilenooctadecano-1-*terc*-butildifenilsiloxiex -2-ilcarbamato de *terc*-butila (**59g**)



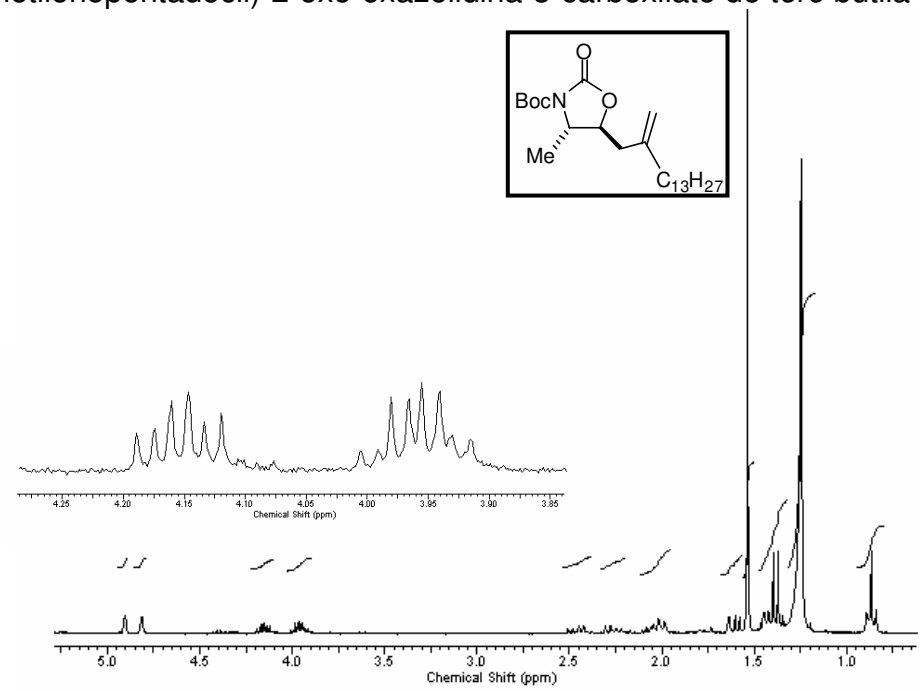
Anexo 89: Espectro de RMN de ^{1}H (C_6D_6, 300 MHz) do (4*S*,5*S*)-4-isopropil-5-(2-metilenopentadecil)-2-oxo-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butila (**126**)



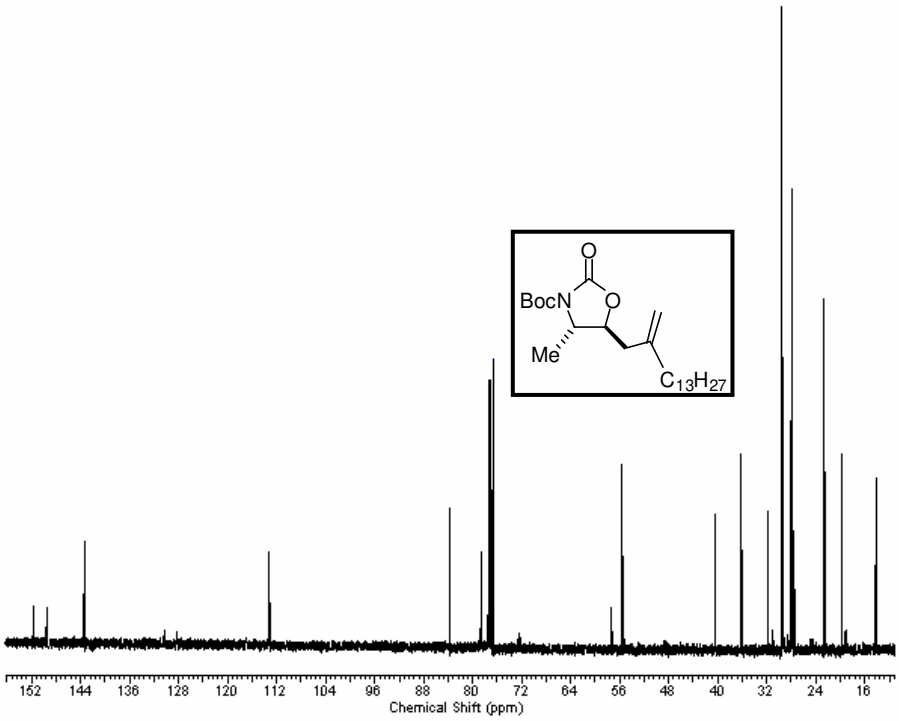
Anexo 90: Espectro de RMN de ^{13}C (C_6D_6, 75 MHz) do (4*S*,5*S*)-4-isopropil-5-(2-metilenopentadecil)-2-oxo-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butila (**126**)



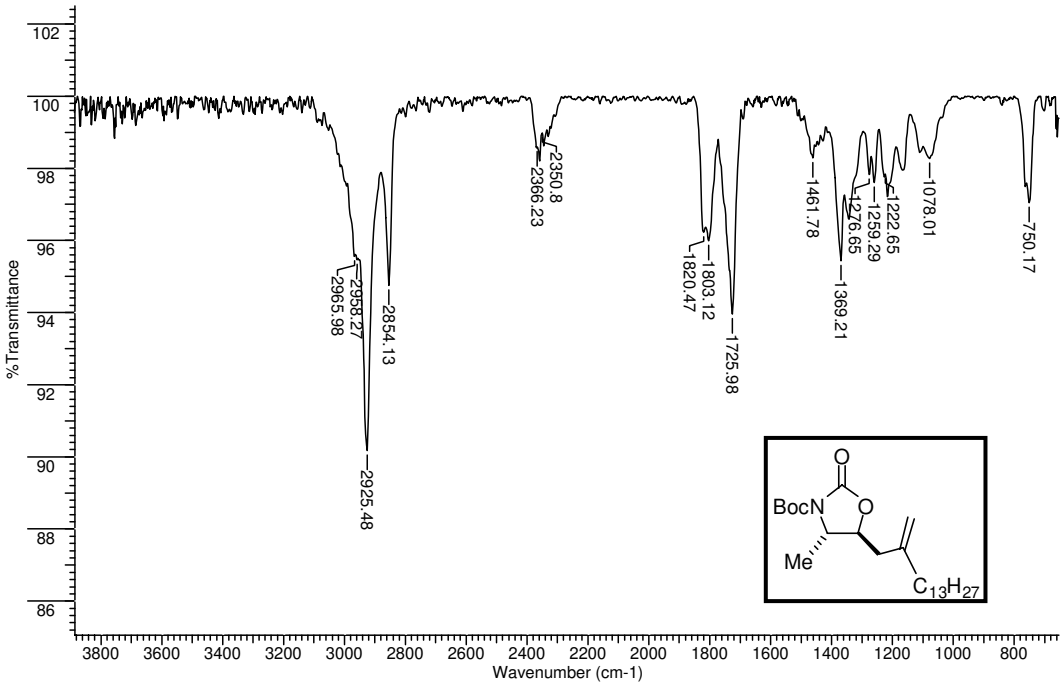
Anexo 91: Espectro de IV (filme, CH_2Cl_2) do (4*S*,5*S*)-4-isopropil-5-(2-metilenopentadecil)-2-oxo-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butila (**126**)



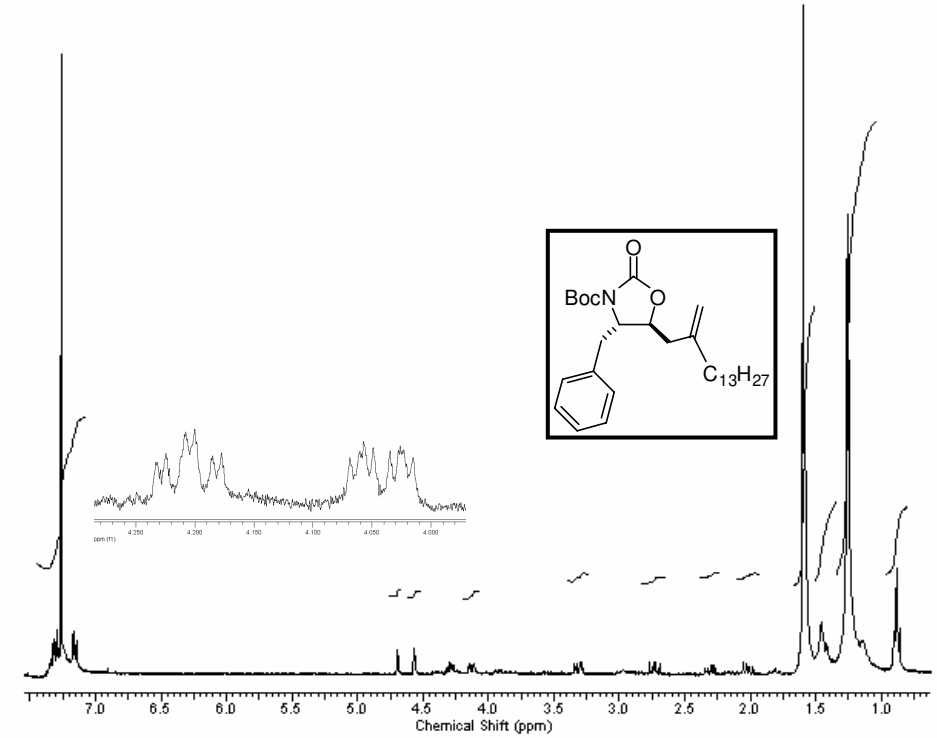
Anexo 92: Espectro de RMN de ^1H ($CDCl_3$, 250 MHz) do (4*S*,5*S*)-4-metil-5-(2-metilenopentadecil)-2-oxo-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butila (**127**)



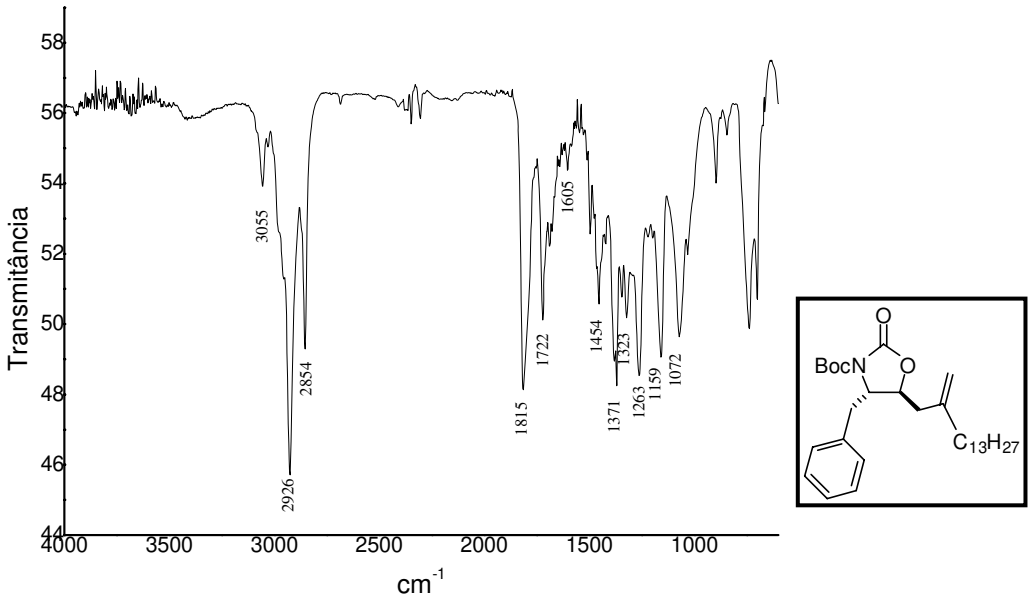
Anexo 93: Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do (4*S*,5*S*)-4-metil-5-(2-metilenopentadecil)-2-oxo-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butila (**127**)



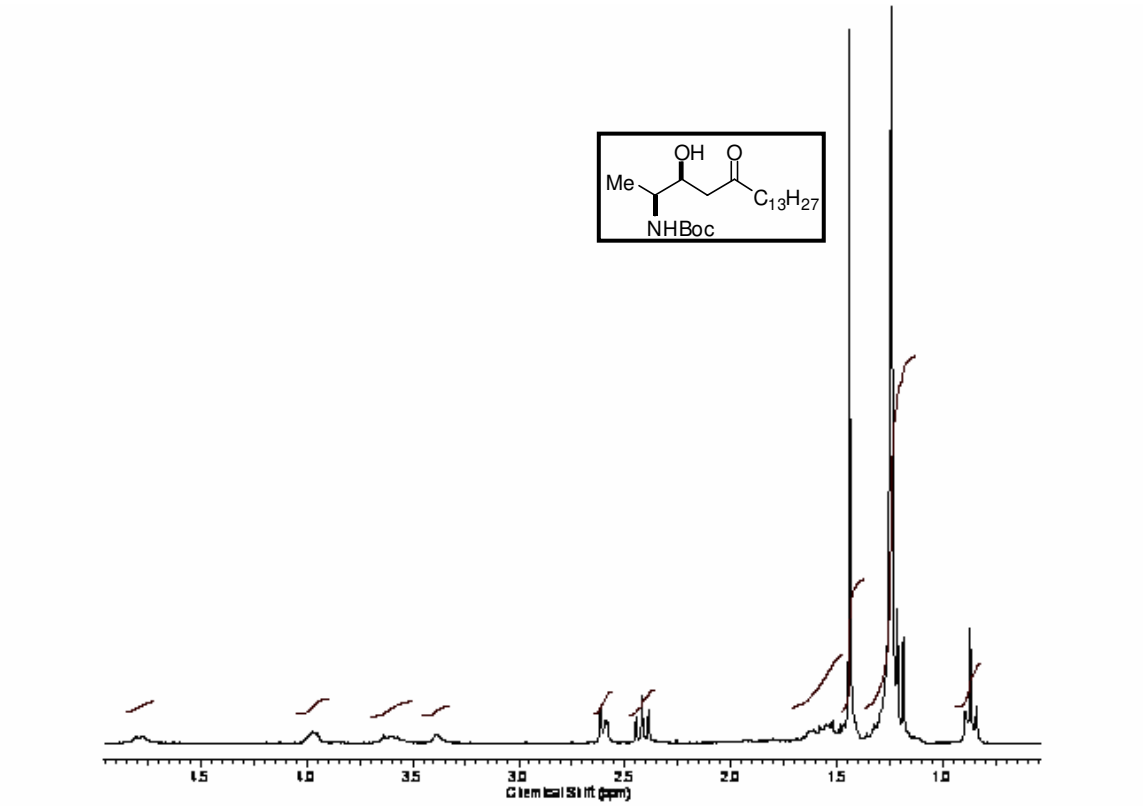
Anexo 94: Espectro de IV (filme, CH_2Cl_2) do (4*S*,5*S*)-4-metil-5-(2-metilenopentadecil)-2-oxo-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butila (**127**)



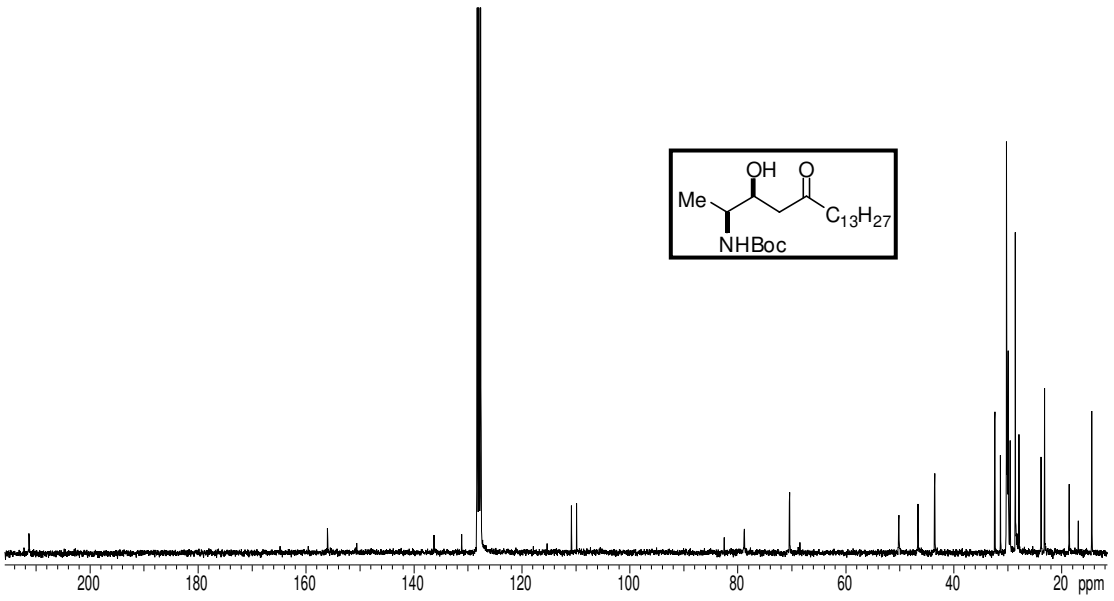
Anexo 95: Espectro de RMN de ^1H (C_6D_6, 300 MHz) do (4*S*,5*S*)-4-benzil-5-(2-metilenopentadecil)-2-oxo-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butila (**128**)



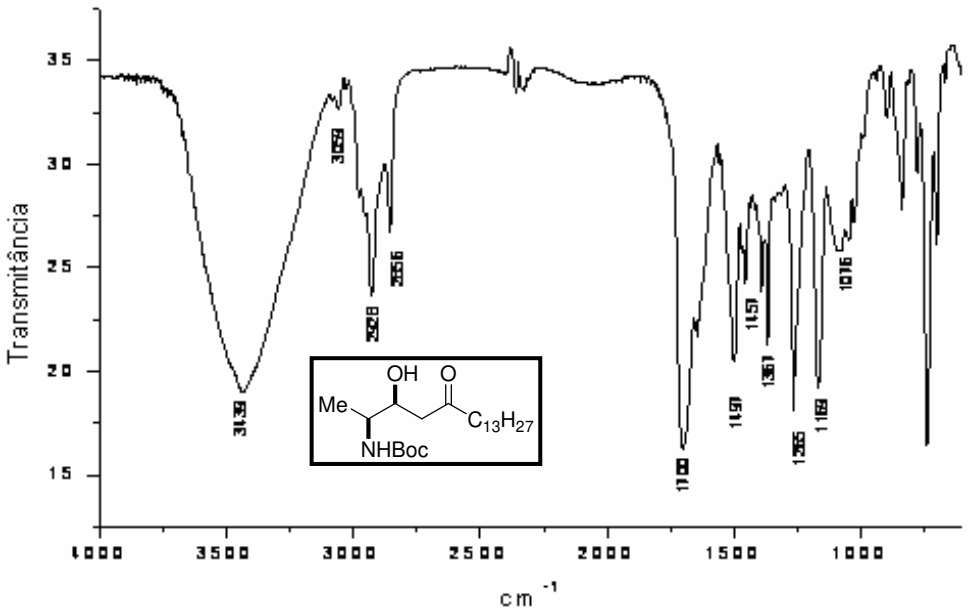
Anexo 96: Espectro de IV (filme, CH_2Cl_2) do (4*S*,5*S*)-4-benzil-5-(2-metilenopentadecil)-2-oxo-oxazolidina-3-ca (**128**)



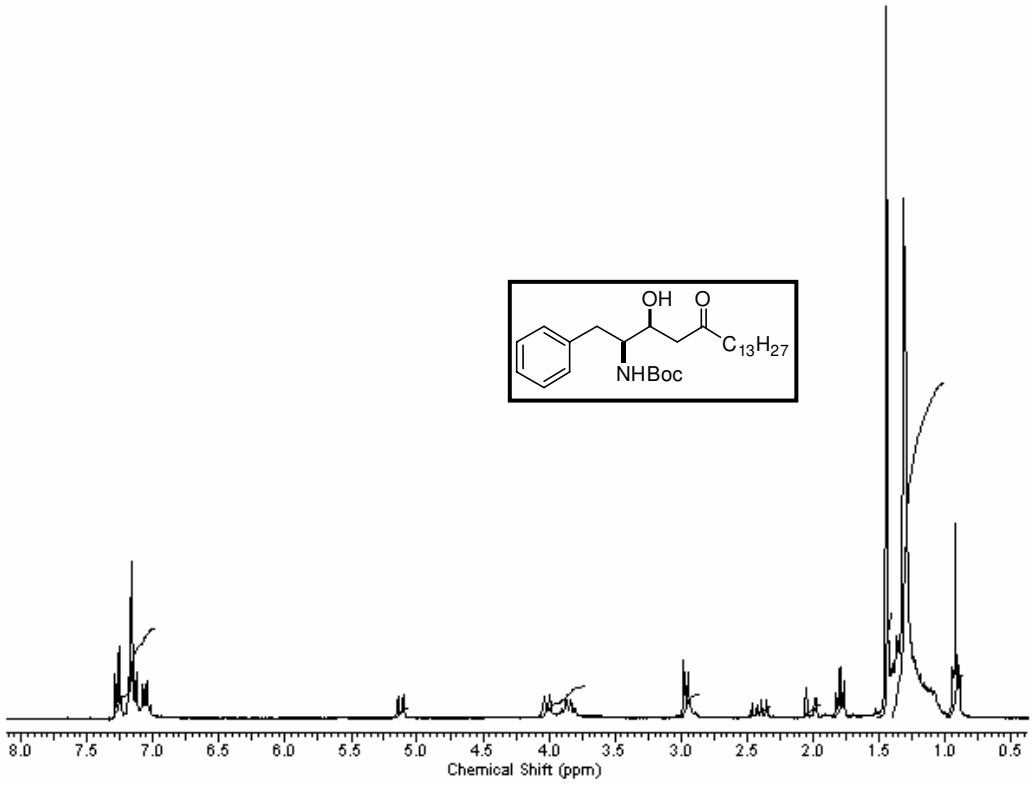
Anexo 97: Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) da (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-oxo-octadecan-2-ilcarbamato de *terc*-butila (**58a**)



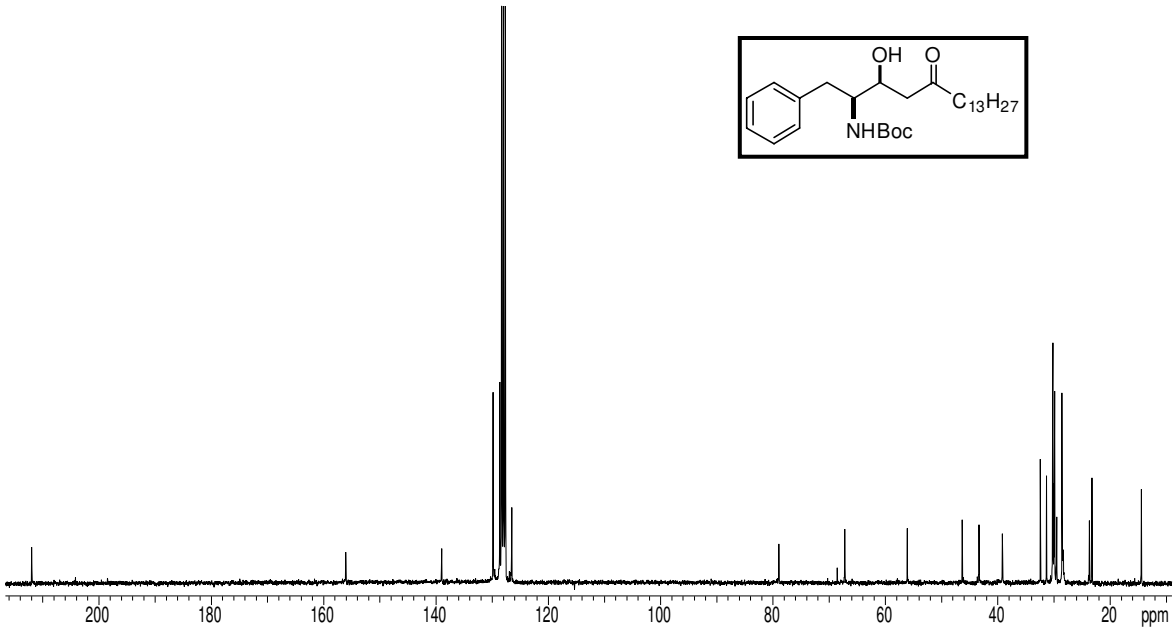
Anexo 98: Espectro de RMN de ^{13}C (C_6D_6, 75 MHz) da (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-oxo-octadecan-2-ilcarbamato de *terc*-butila (**58a**)



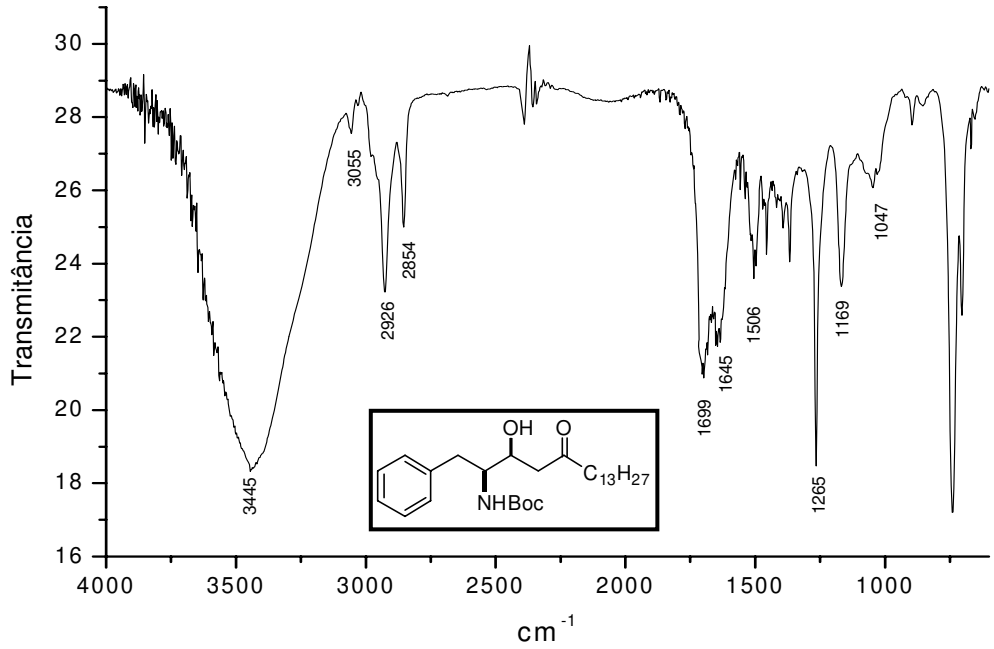
Anexo 99: Espectro de IV (filme, CH_2Cl_2) do (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-oxo-octadecan-2-ilcarbamato de *terc*-butila (**58a**)



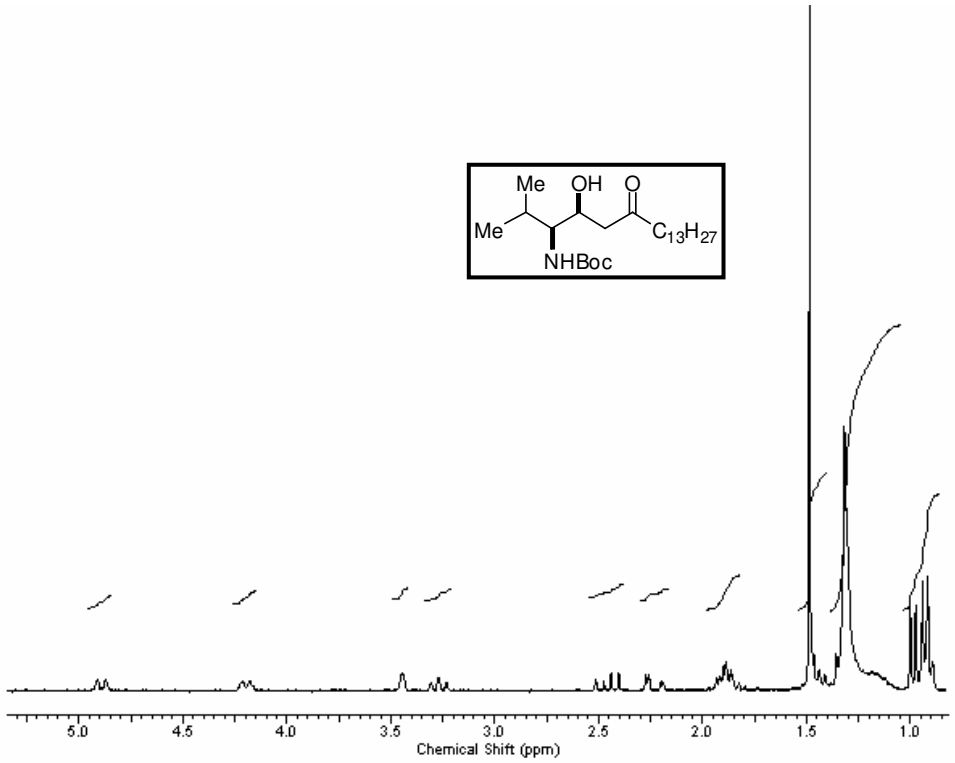
Anexo 100: Espectro de RMN de ^1H (C_6D_6, 300 MHz) da (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-oxo-1-feniloctadecan-2-ilcarbamato de *terc*-butila (**58b**)



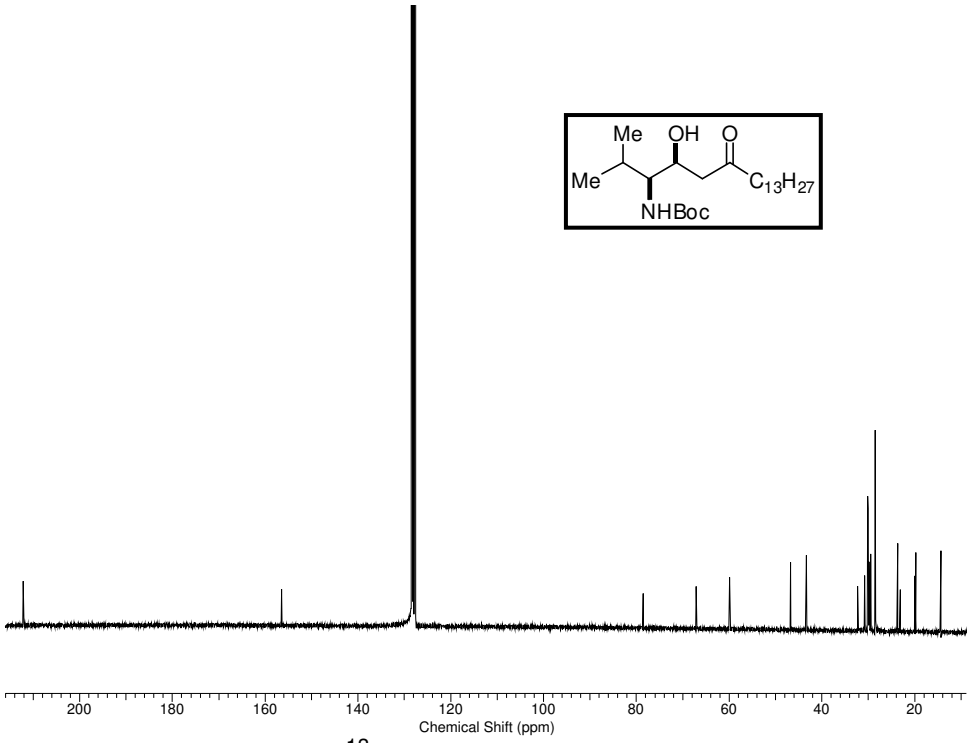
Anexo 101: Espectro de RMN de ^{13}C (C_6D_6, 75 MHz) da (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-oxo-1-feniloctadecan-2-ilcarbamato de *terc*-butila (**58b**)



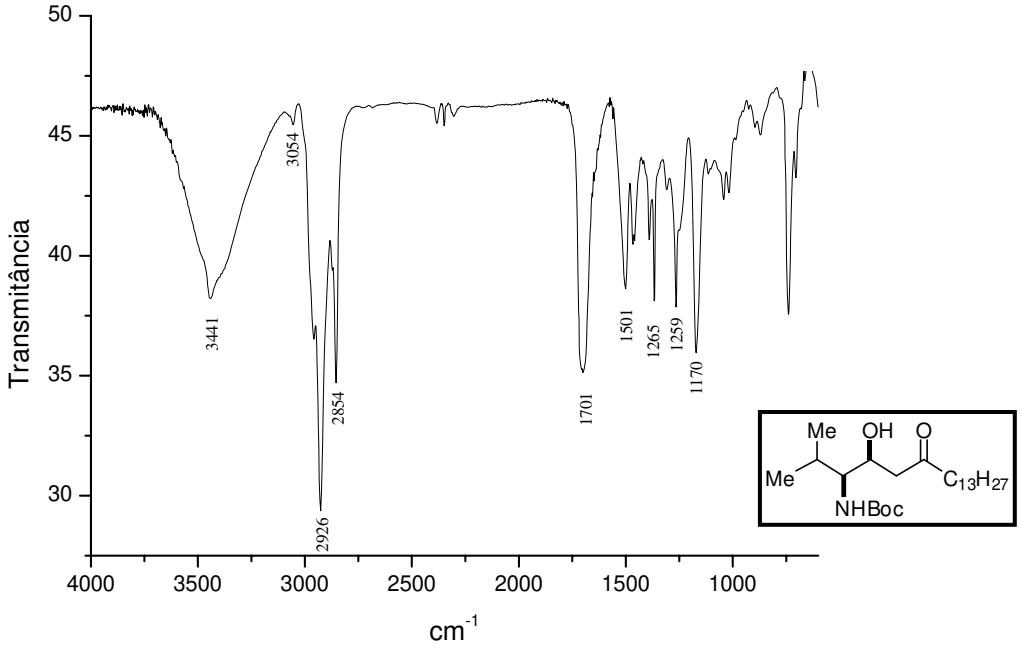
Anexo 102: Espectro de IV (filme, CH_2Cl_2) da (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-oxo-1-feniloctadecan-2-ilcarbamato de *terc*-butila (**58b**)



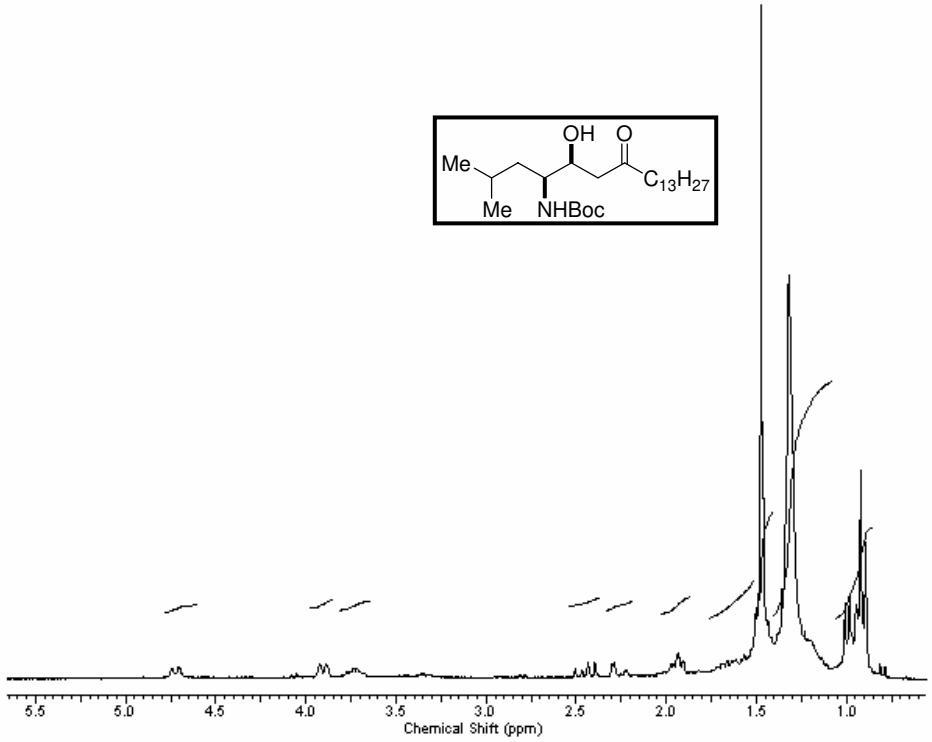
Anexo 103: Espectro de RMN de ^{1}H (C_6D_6, 250 MHz) da (–)-(3*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-metil-6-oxononadecan-3-ilcarbamato de *terc*-butila (**58c**)



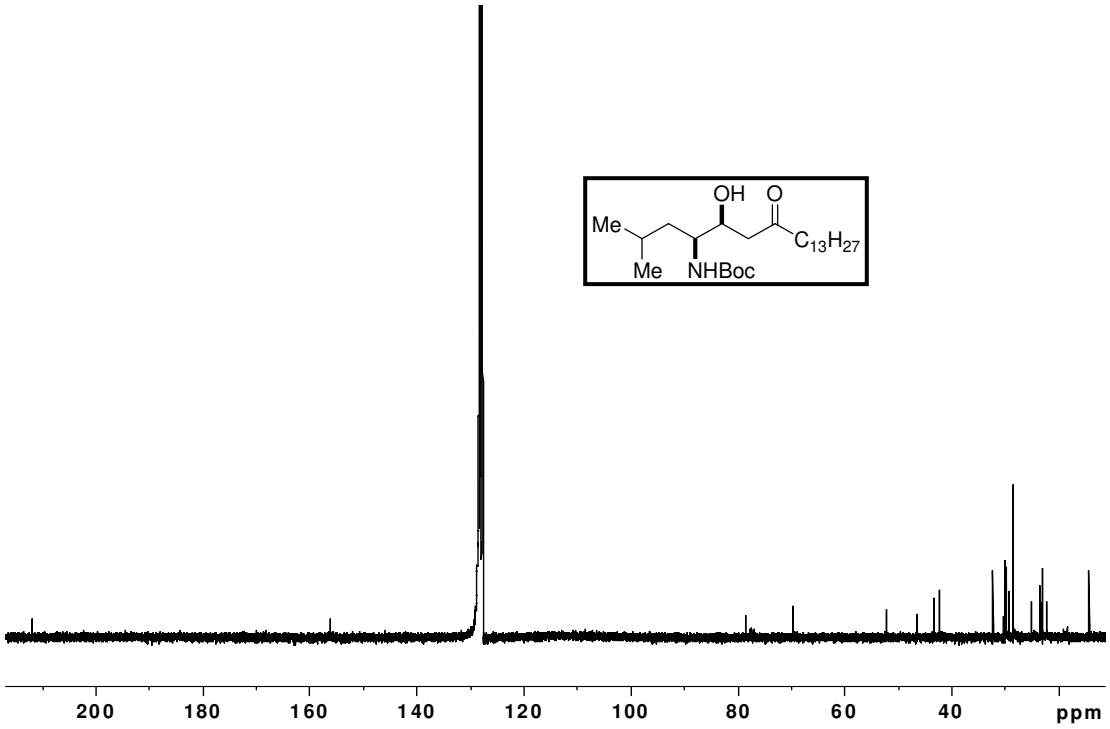
Anexo 104: Espectro de RMN de ^{13}C (C_6D_6, 62,5 MHz) da (–)-(3*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-metil-6-oxononadecan-3-ilcarbamato de *terc*-butila (**58c**)



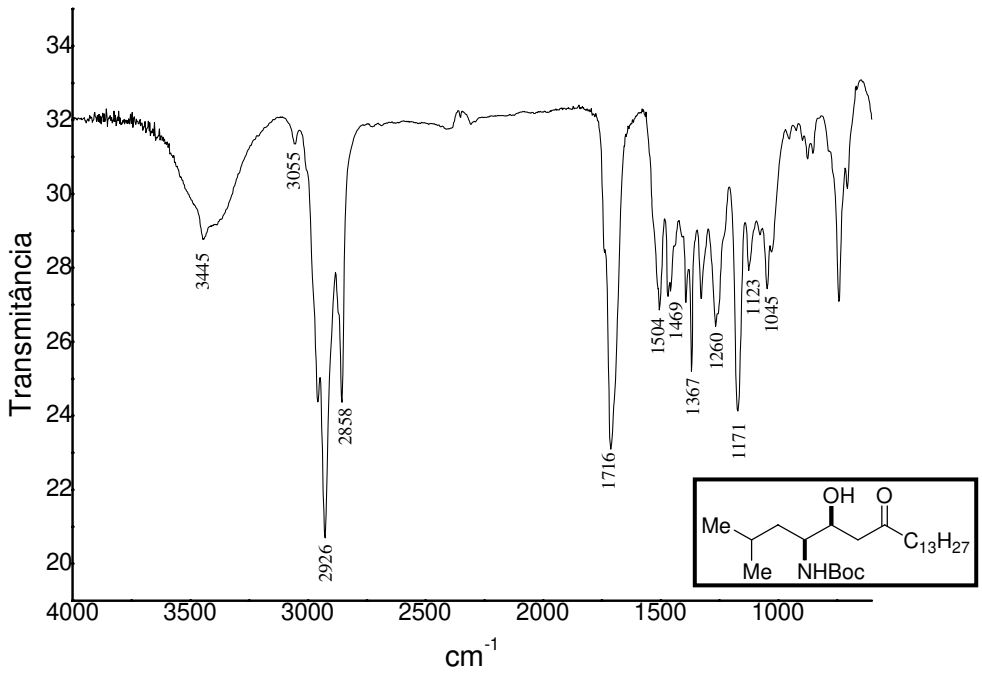
Anexo 105: Espectro de IV (filme, CH_2Cl_2) da (–)-(3*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-metil-6-oxononadecan-3-ilcarbamato de *terc*-butila (**58c**)



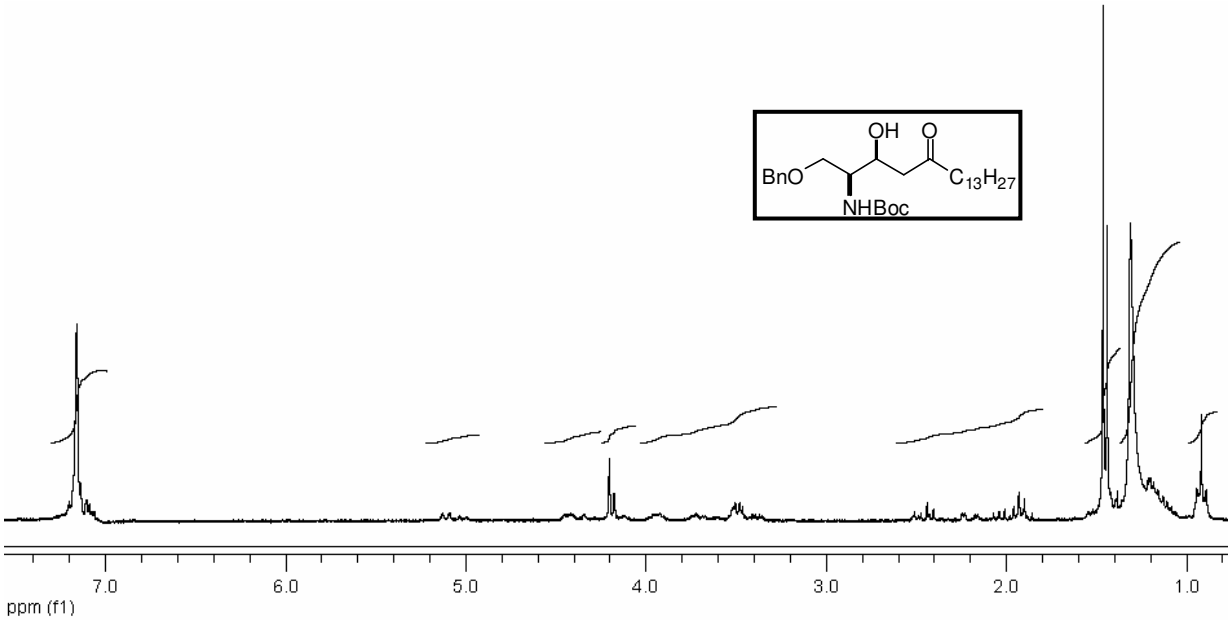
Anexo 106: Espectro de RMN de ^1H (C_6D_6, 250 MHz) da (4*S*,5*S*)-5-hidroxi-2-metil-7-oxoicosano-4-ilcarbamato de *terc*-butila (**58d**)



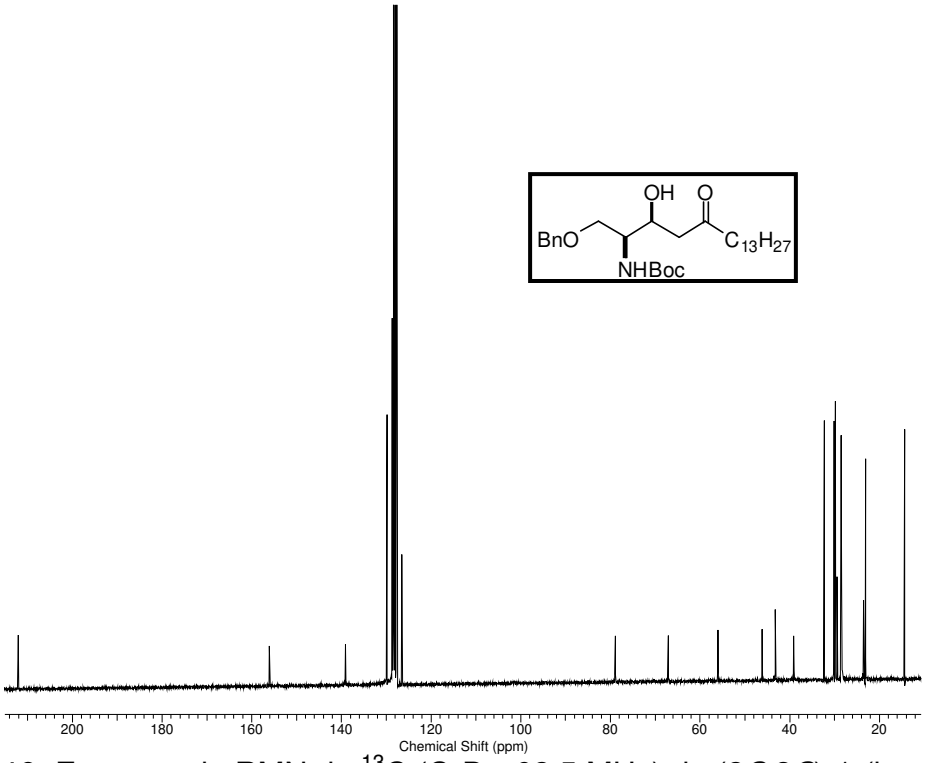
Anexo 107: Espectro de RMN de ^{13}C (C_6D_6, 62,5 MHz) da (4*S*,5*S*)-5-hidroxi-2-metil-7-oxoicosano-4-ilcarbamato de *terc*-butila (**58d**)



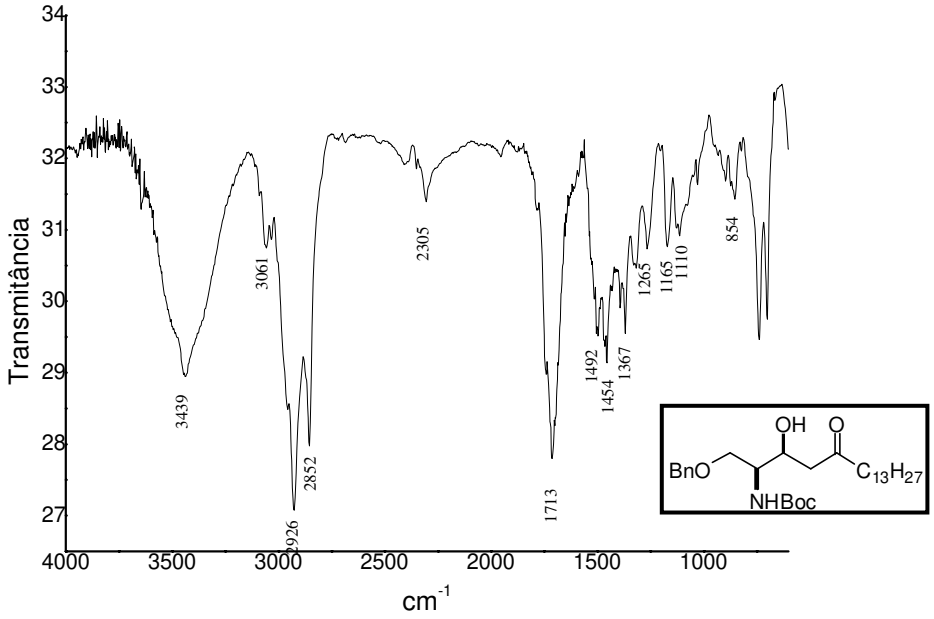
Anexo 108: Espectro de IV (filme, CH_2Cl_2) da (4*S*,5*S*)-5-hidroxi-2-metil-7-oxoicosano-4-ilcarbamato de *terc*-butila (**58d**)



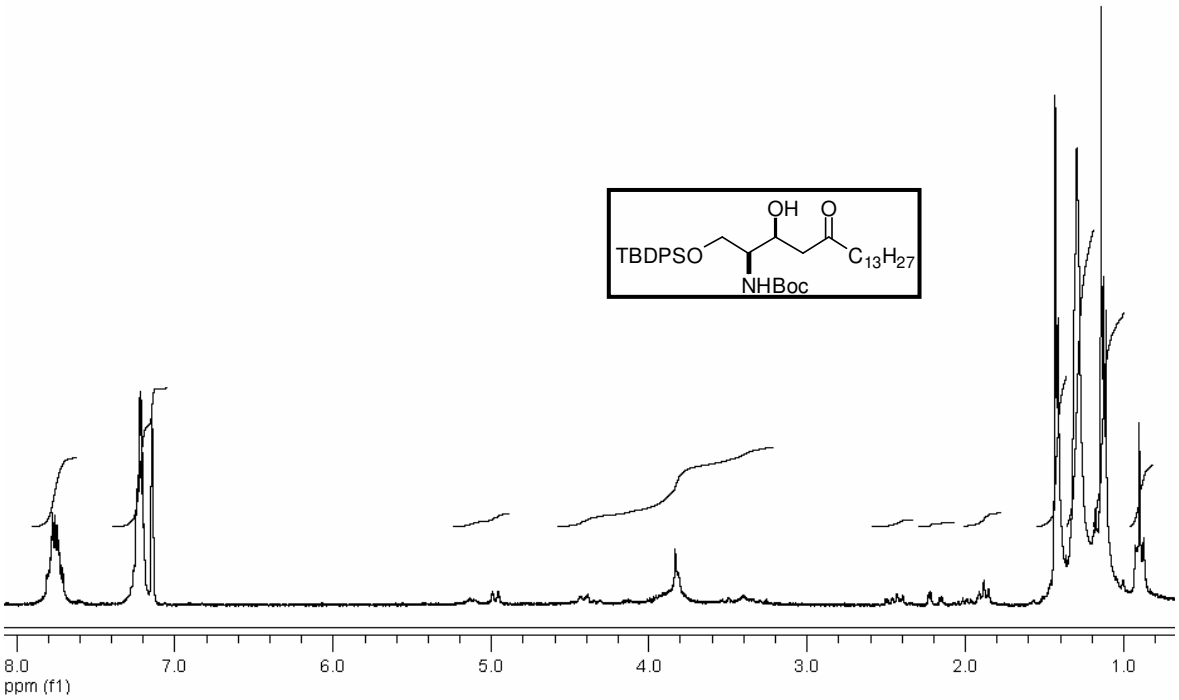
Anexo 109: Espectro de RMN de ^{1}H (C_6D_6, 250 MHz) da (2*S*,3*S*)-1-(benziloxi)-3-hidroxi-5-oxooctadecano-2-ilcarbamato de *terc*-butila) (**58f**)



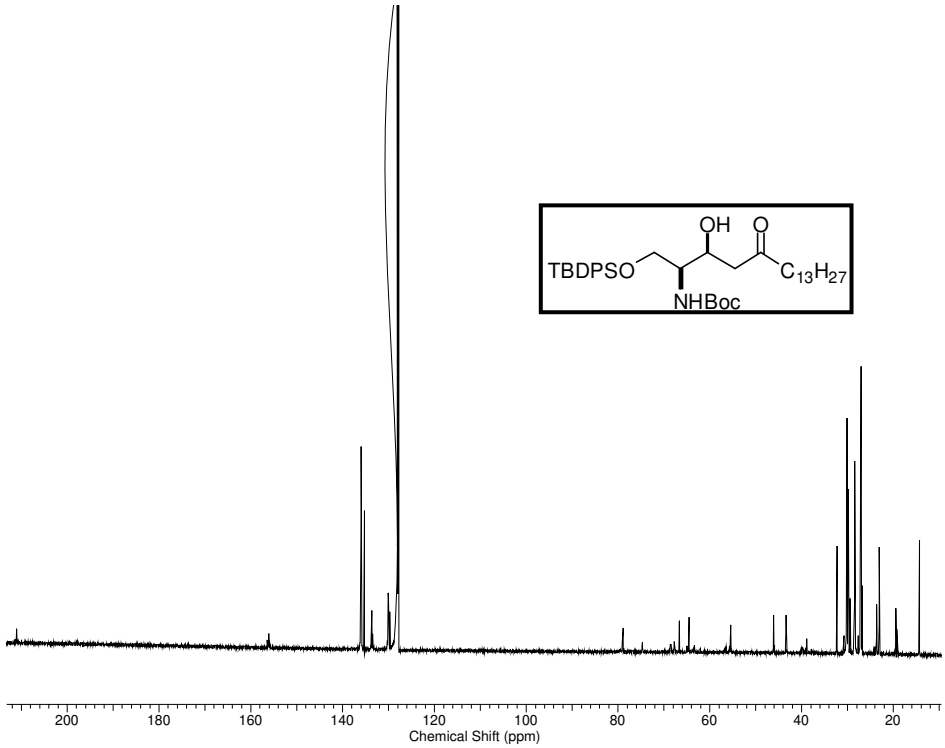
Anexo 110: Espectro de RMN de ^{13}C (C_6D_6, 62,5 MHz) da (2*S*,3*S*)-1-(benziloxi)-3-hidroxi-5-oxooctadecano-2-ilcarbamato de *terc*-butila) (**58f**)



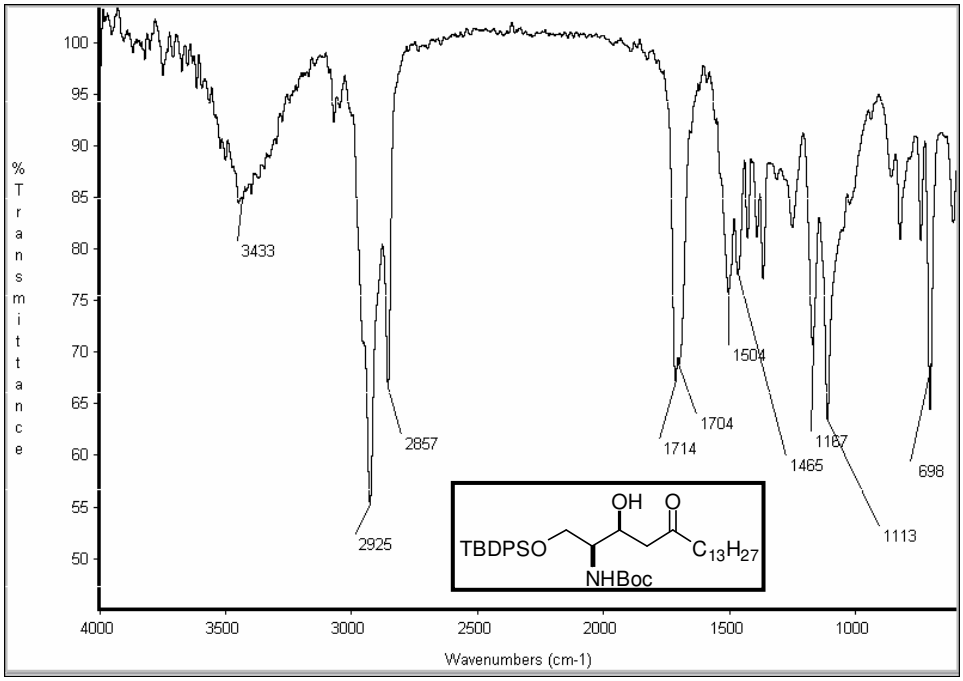
Anexo 111: Espectro de RMN de ^{13}C (C_6D_6, 62,5 MHz) da (2*S*,3*S*)-1-(benziloxi)-3-hidroxi-5-oxooctadecano-2-ilcarbamato de *terc*-butila) (**58f**)



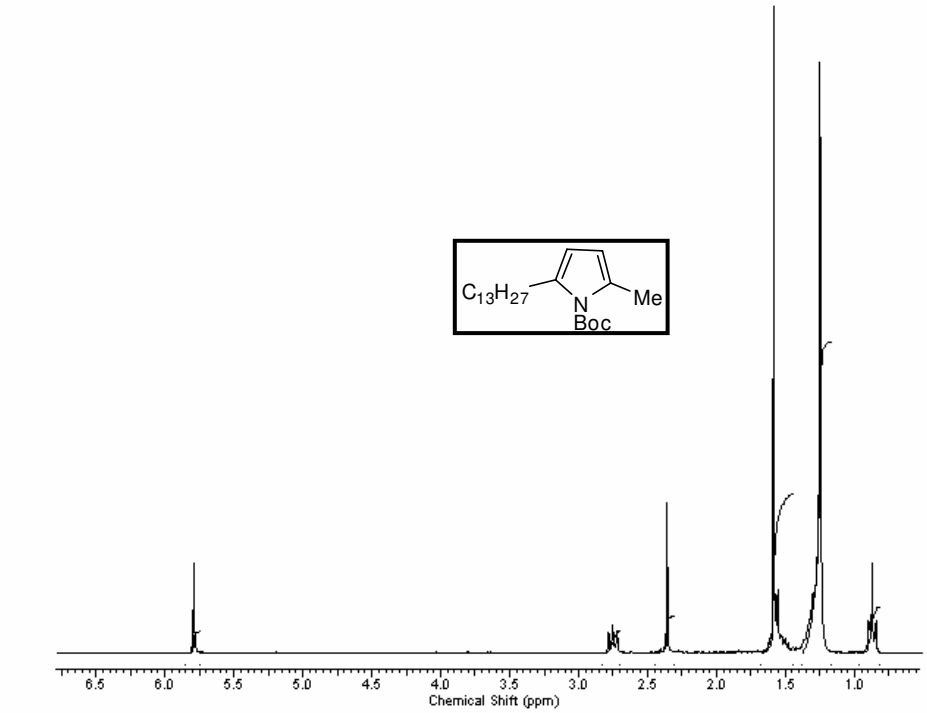
Anexo 112: Espectro de RMN de ^{1}H (C_6D_6, 250 MHz) do (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-oxooctadecan-1-*terc*-butildifenilsiloxiex -2-ilcarbamato de *terc*-butila (**58g**)



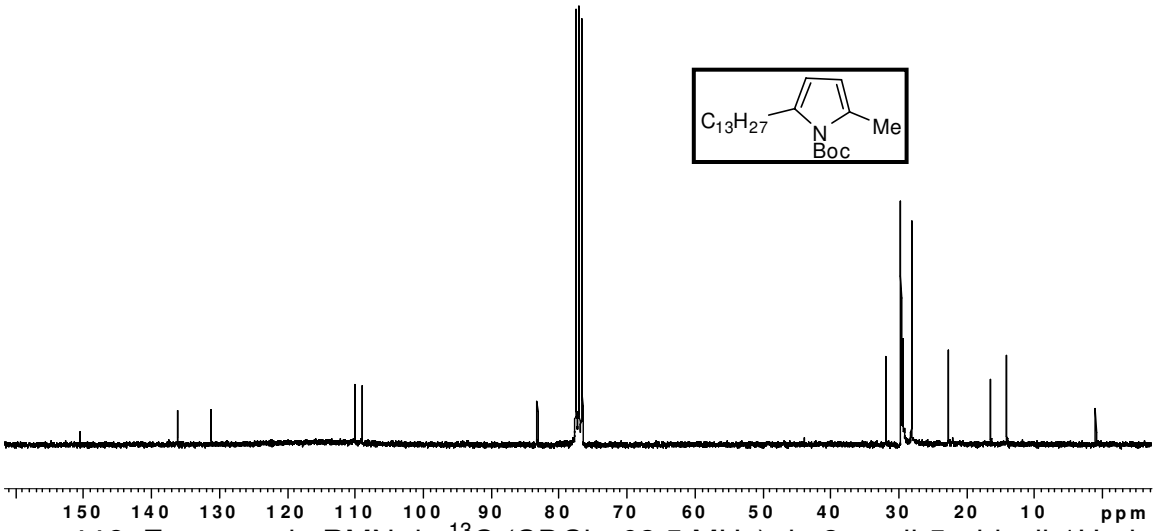
Anexo 113: Espectro de RMN de ^{13}C (C_6D_6, 125 MHz) do (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-oxooctadecan-1-*terc*-butildifenilsiloxiex -2-ilcarbamato de *terc*-butila (**58g**)



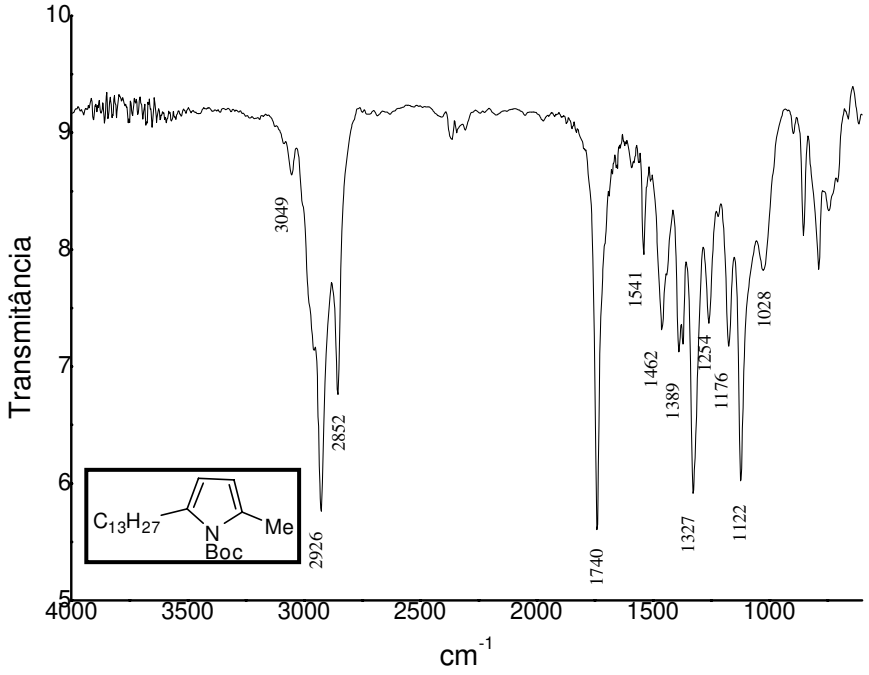
Anexo 114: Espectro de IV (filme, CH_2Cl_2) do (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-oxooctadecan-1-*terc*-butildifenilsiloxiex -2-ilcarbamato de *terc*-butila (**58g**)



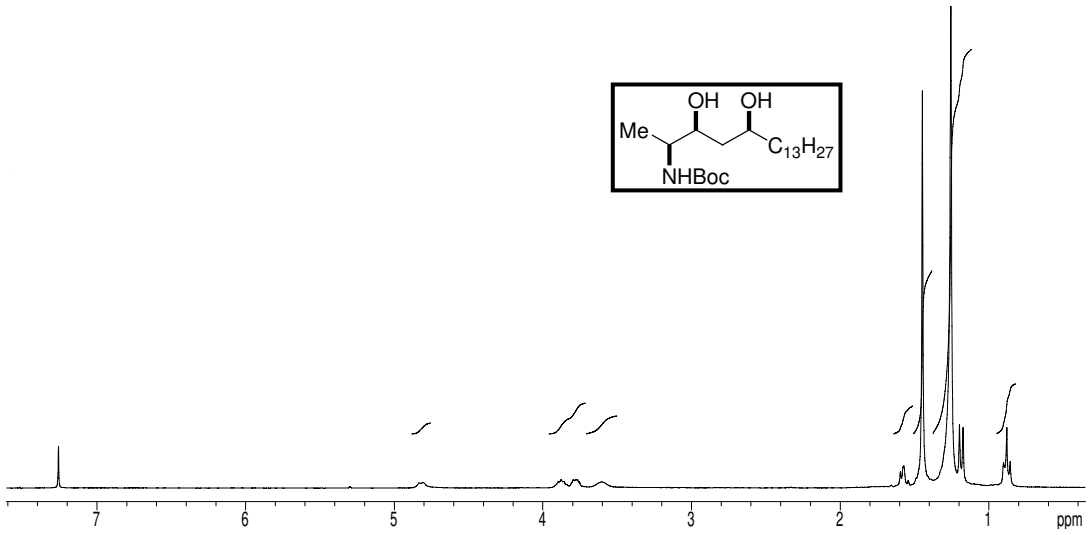
Anexo 115: Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do 2-metil-5-tridecil-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butila (**129**).



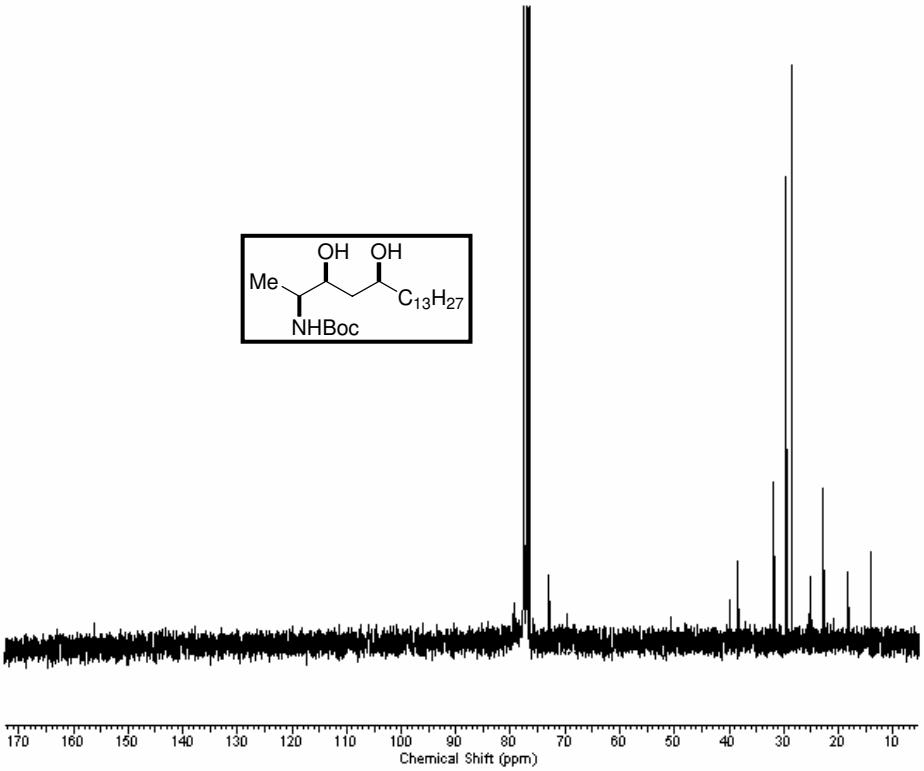
Anexo 116: Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) do 2-metil-5-tridecil-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butila (**129**).



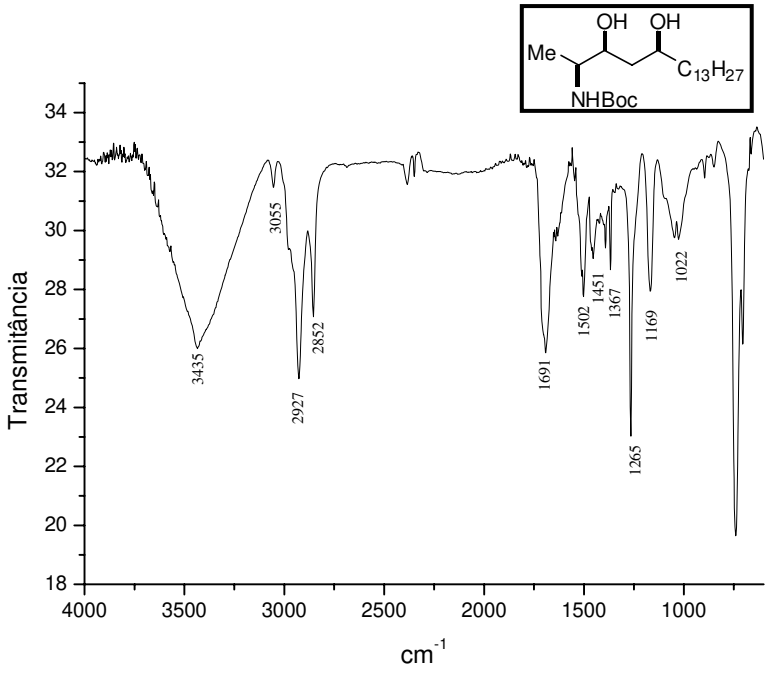
Anexo 117: Espectro de IV (filme, CH_2Cl_2) do 2-metil-5-tridecil-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butila (**129**).



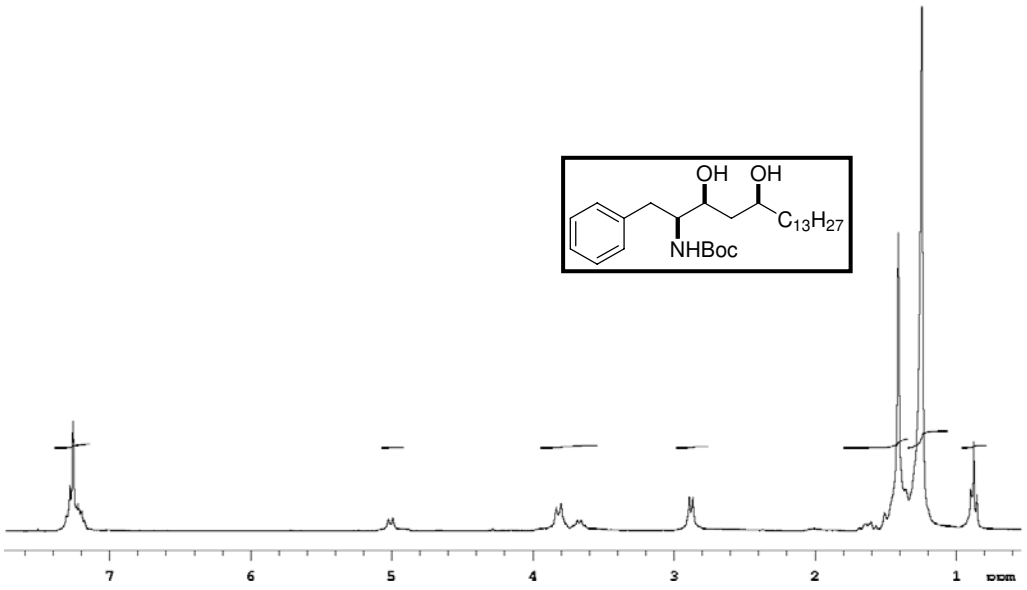
Anexo 118: Espectro de RMN de ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) do (–)-(2*S*,3*S*,5*S*)-3,5-dihidroxioctadecan-2-ilcarbamato de *terc*-butila (**57a**)



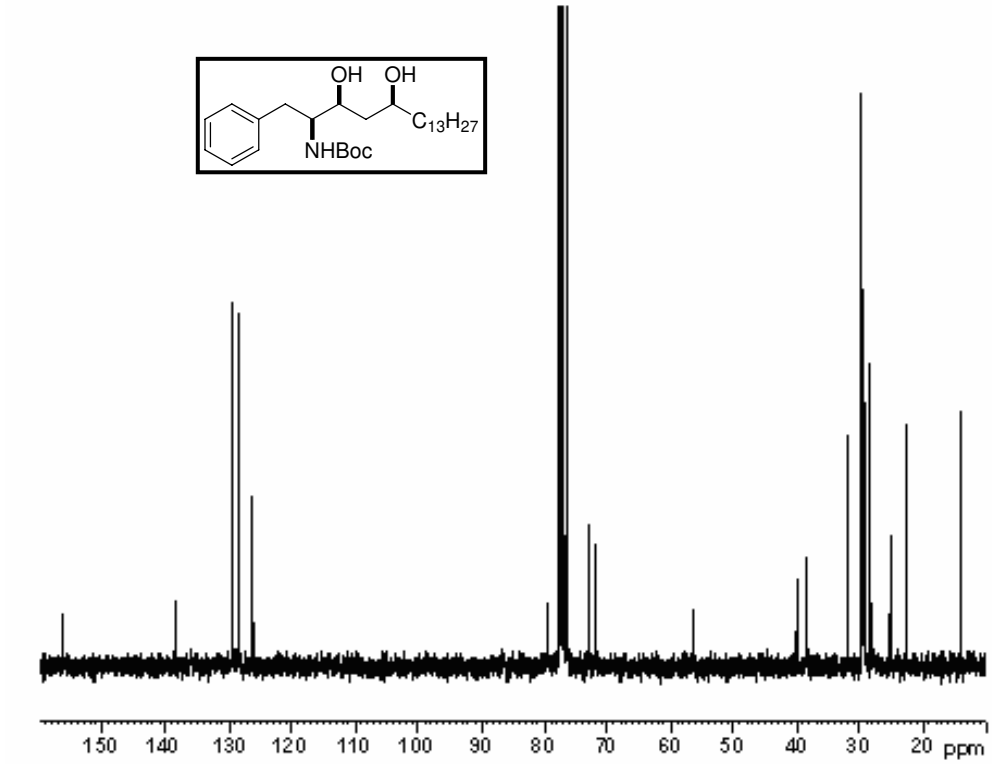
Anexo 119: Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 75 MHz) do (–)-(2*S*,3*S*,5*S*)-3,5-dihidroxioctadecan-2-ilcarbamato de *terc*-butila (**57a**)



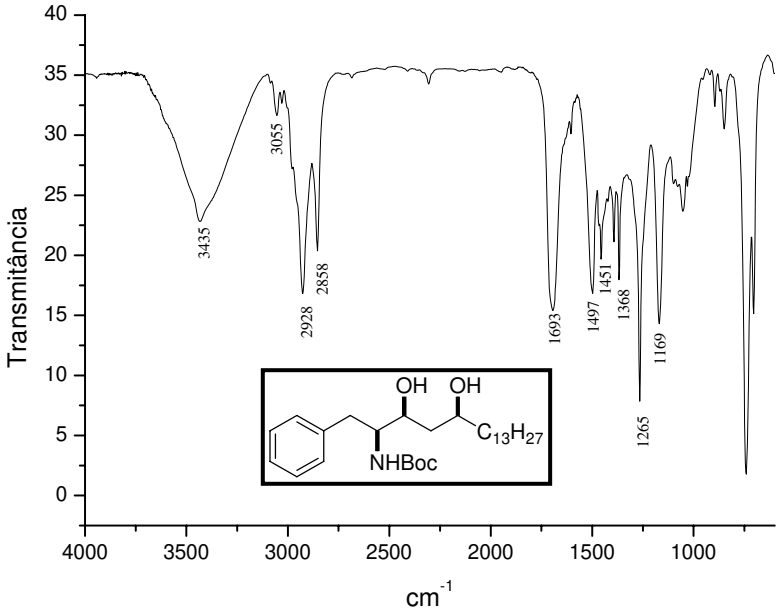
Anexo 120: Espectro de IV (filme, CH_2Cl_2) do (–)-(2*S*,3*S*,5*S*)-3,5-dihidroxioctadecan-2-ilcarbamato de *terc*-butila (**57a**)



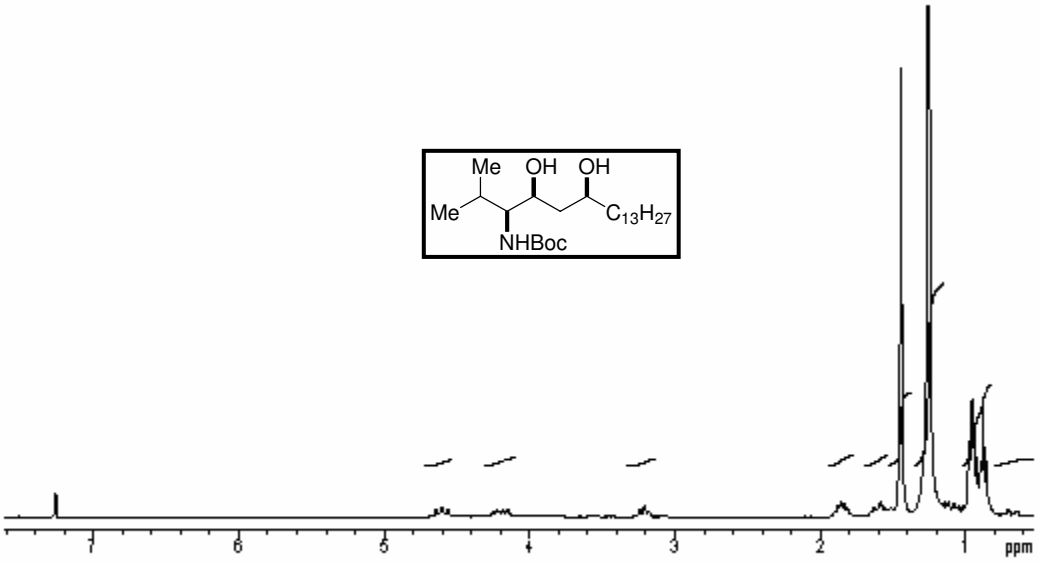
Anexo 121: Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de (–)-(4*S*,5*S*,7*S*)-5,7-dihidroxi-2-metilicosan-4-ilcarbamato de *terc*-butila (**57b**)



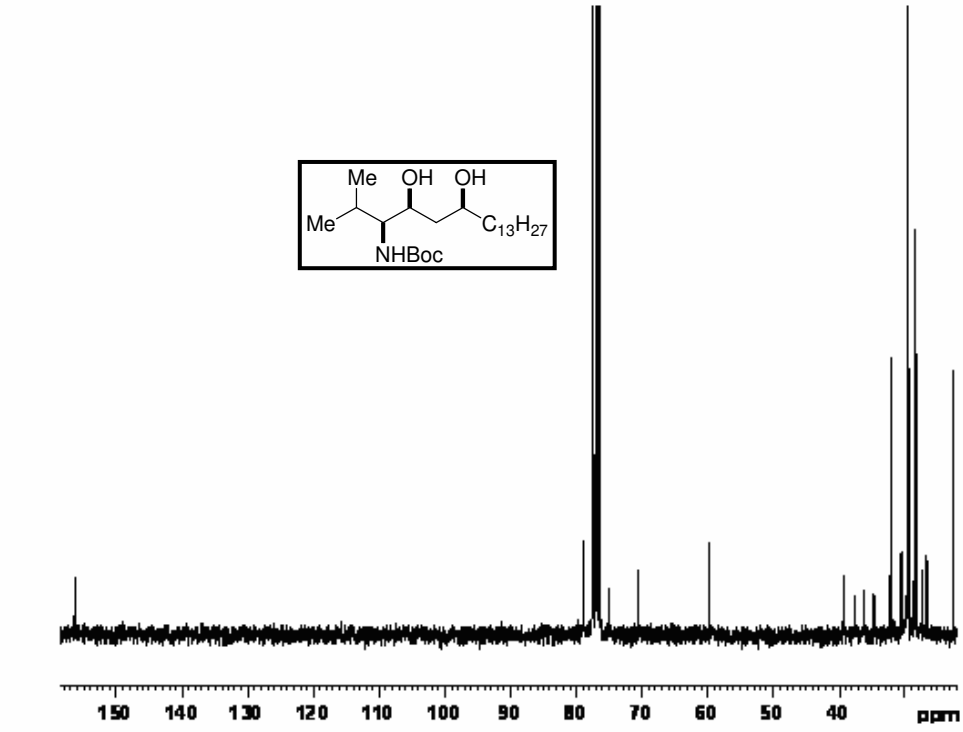
Anexo 122: Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) de (–)-(4*S*,5*S*,7*S*)-5,7-dihidroxi-2-metilicosan-4-ilcarbamato de *terc*-butila (**57b**).



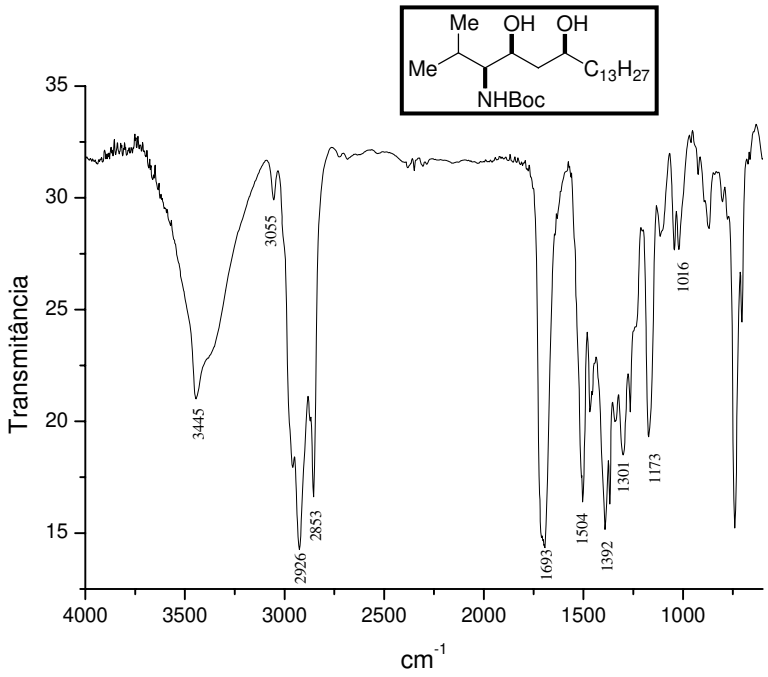
Anexo 123: Espectro de IV (filme, CH_2Cl_2) de (–)-(4*S*,5*S*,7*S*)-5,7-dihidroxi-2-metilicosan-4-ilcarbamato de *terc*-butila (**57b**).



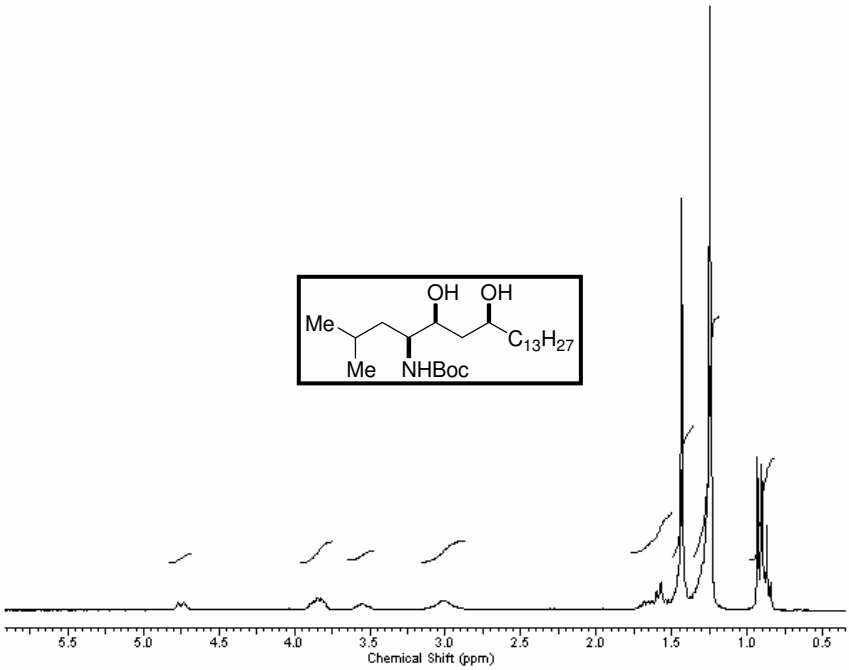
Anexo 124: Espectro de RMN de ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) de (–)-(3*S*,4*S*,6*S*)-4,6-dihidroxi-2-metilnonadecano-3-ilcarbamato de *terc*-butila (**57c**)



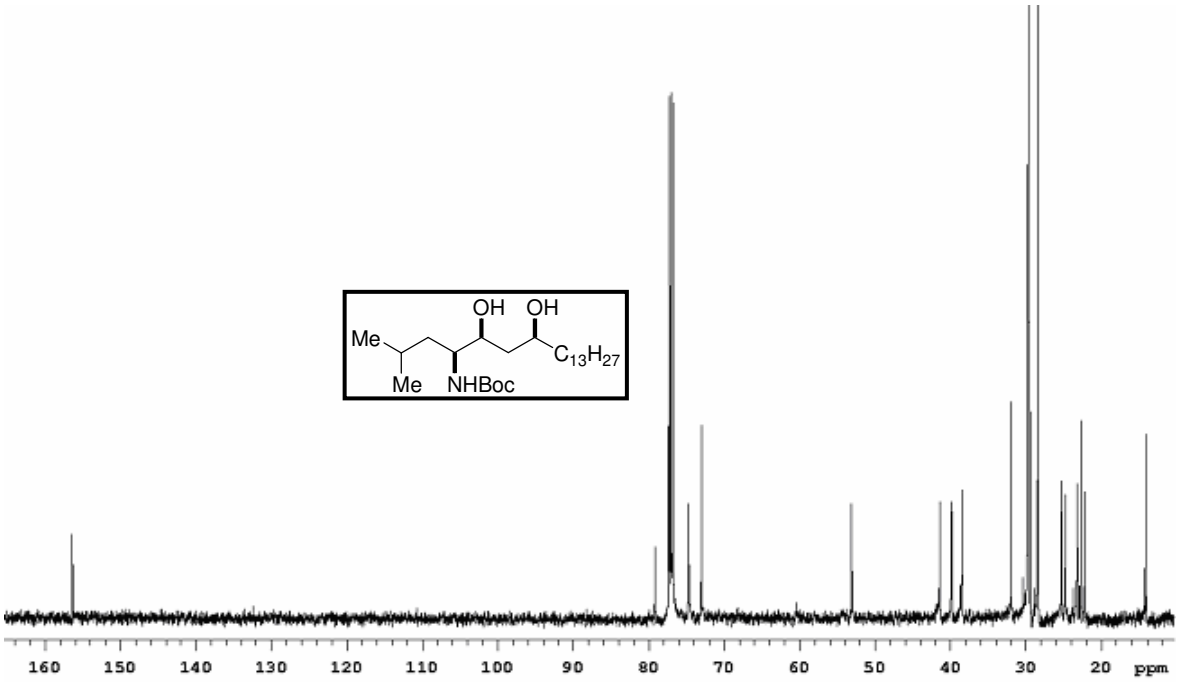
Anexo 125: Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) de (–)-(3*S*,4*S*,6*S*)-4,6-dihidroxi-2-metilnonadecano-3-ilcarbamato de *terc*-butila (**57c**).



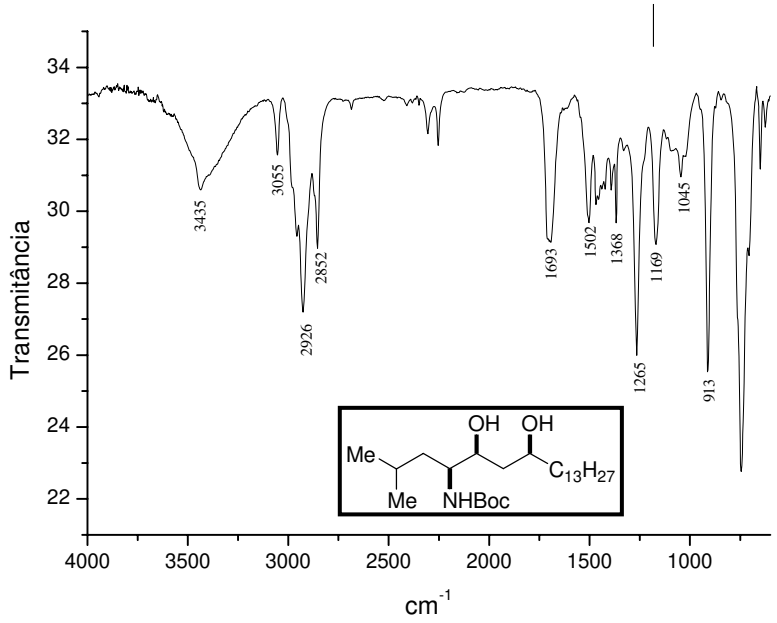
Anexo 126: Espectro de IV (filme, CH_2Cl_2) de (–)-(3*S*,4*S*,6*S*)-4,6-dihidroxi-2-metilnonadecano-3-ilcarbamato de *terc*-butila (**57c**).



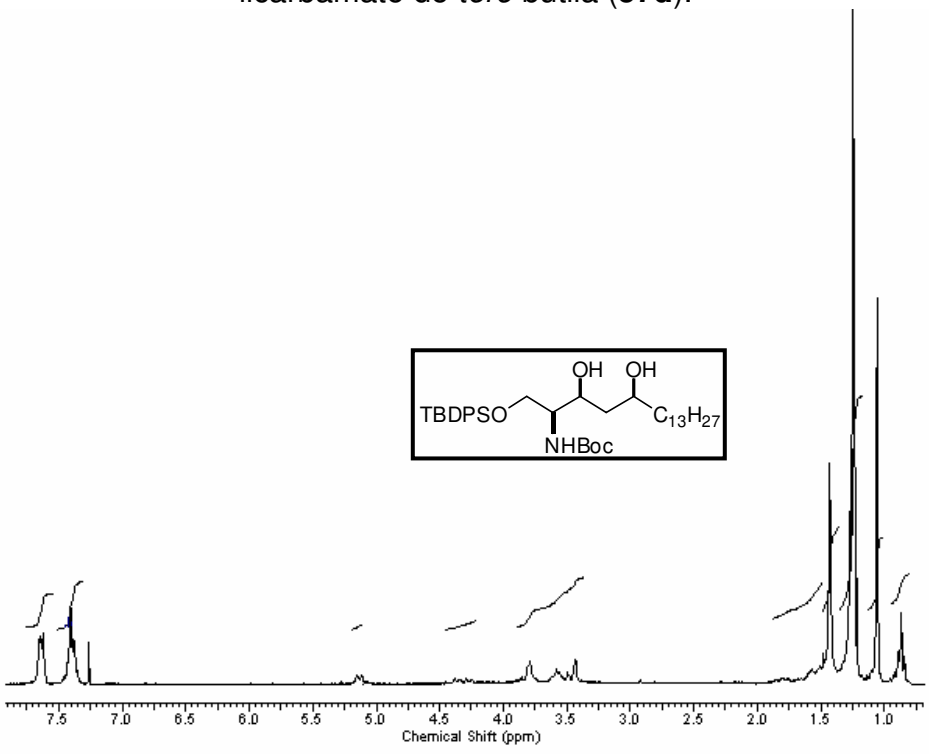
Anexo 127: Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) de (4*S*,5*S*,7*S*)-5,7-dihidroxi-2-metilicosan-4-ilcarbamato de *terc*-butila (**57d**).



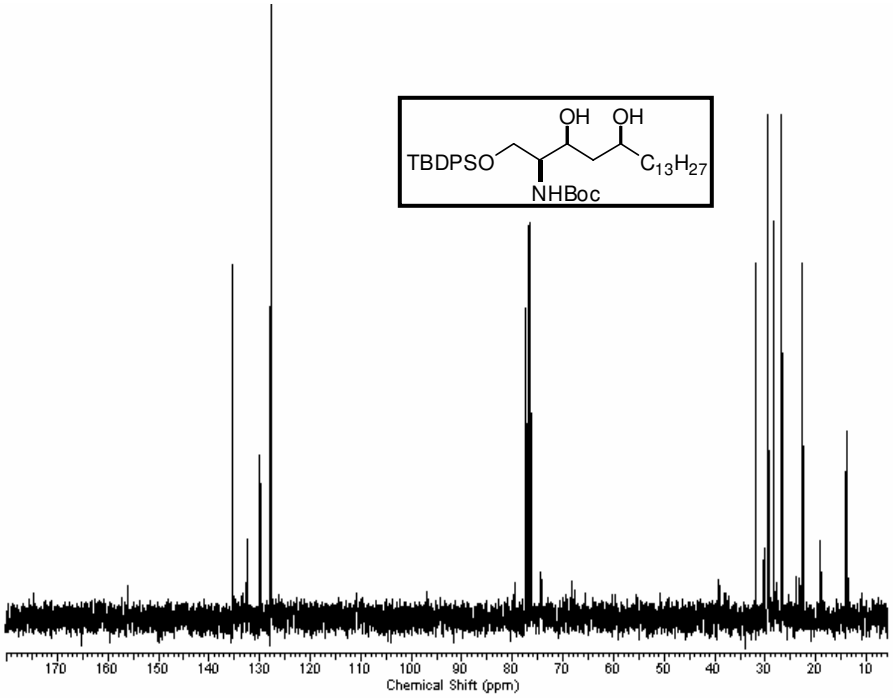
Anexo 128: Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) de (4*S*,5*S*,7*S*)-5,7-dihidroxi-2-metilicosan-4-ilcarbamato de *terc*-butila (**57d**).



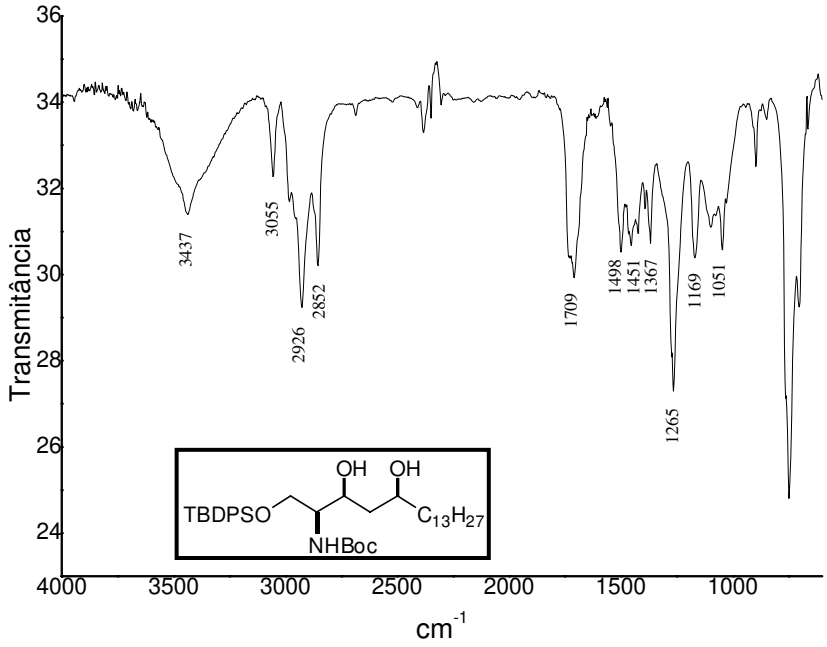
Anexo 129: Espectro de IV (filme, CH_2Cl_2) de (4*S*,5*S*,7*S*)-5,7-dihidroxi-2-metilicosan-4-ilcarbamato de *terc*-butila (**57d**).



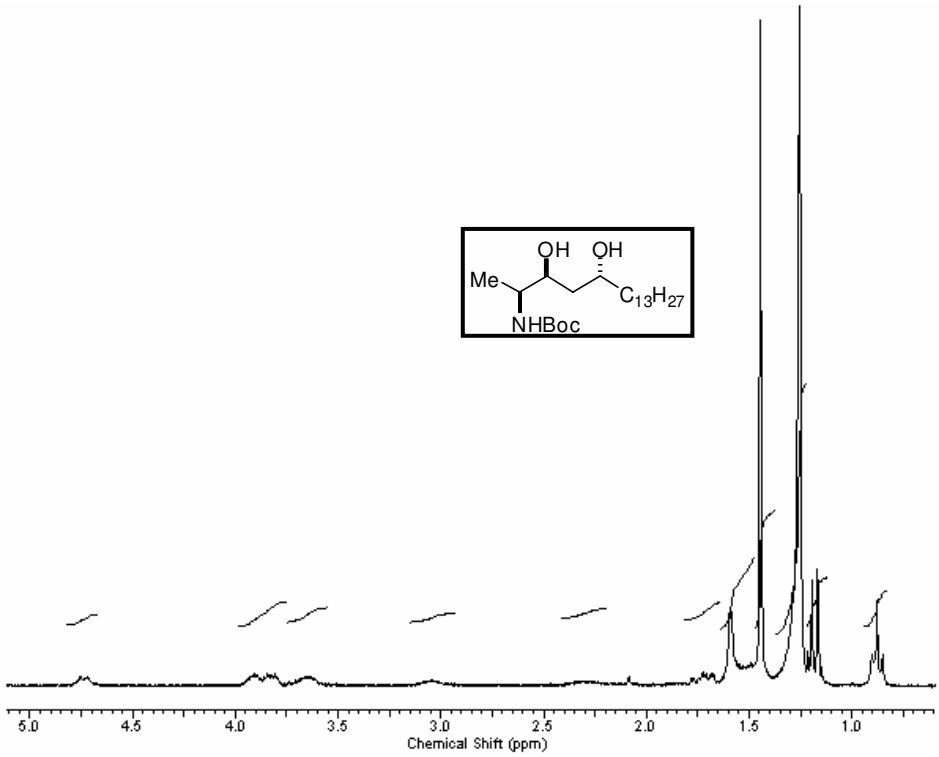
Anexo 130: Espectro de RMN de ^1H ($CDCl_3$, 250 MHz) de (2*S*,3*S*,5*S*)-1-*terc*-butildifenilsiloxi-3,5-dihidroxioctadecano-2-ilcarbamato de *terc*-butila (**57g**).



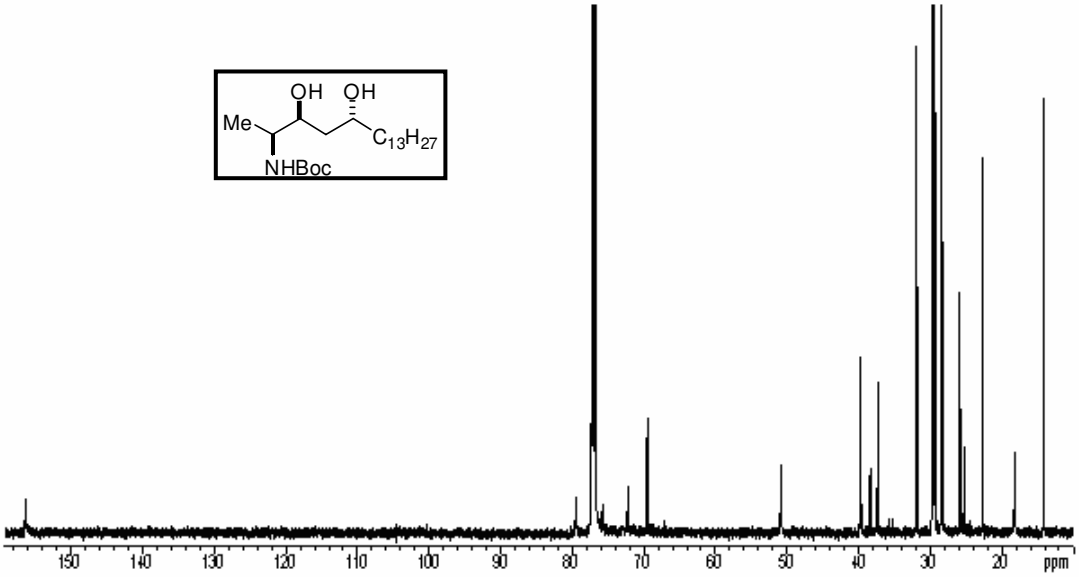
Anexo 131: Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) de (2*S*,3*S*,5*S*)-1-*terc*-butildifenilsiloxi-3,5-dihidroxioctadecano-2-ilcarbamato de *terc*-butila (**57g**).



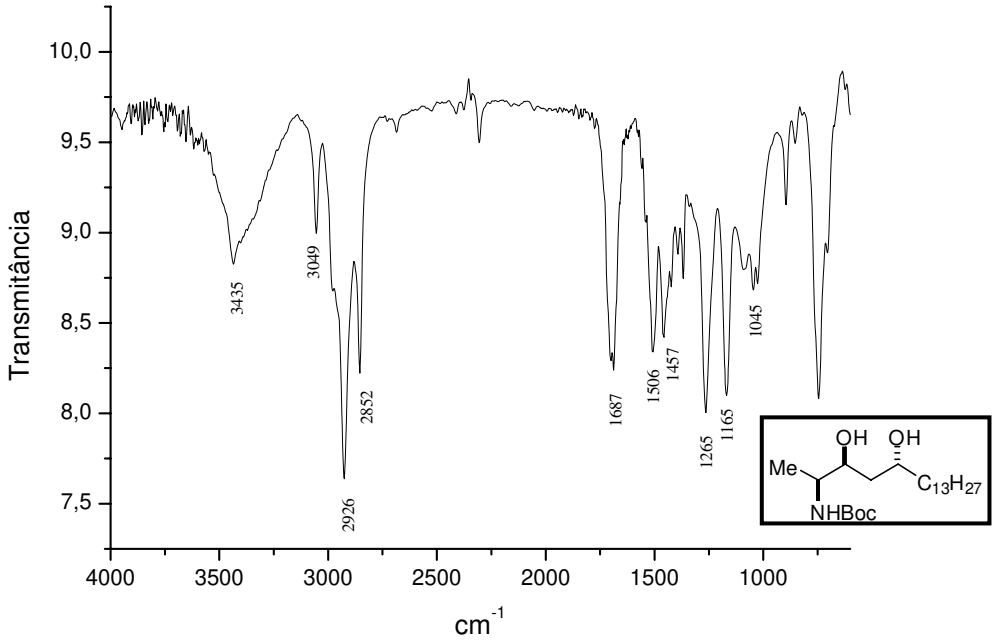
Anexo 132: Espectro de IV (filme, CH_2Cl_2) de (2*S*,3*S*,5*S*)-1-*terc*-butildifenilsiloxi-3,5-dihidroxioctadecano-2-ilcarbamato de *terc*-butila (**57g**).



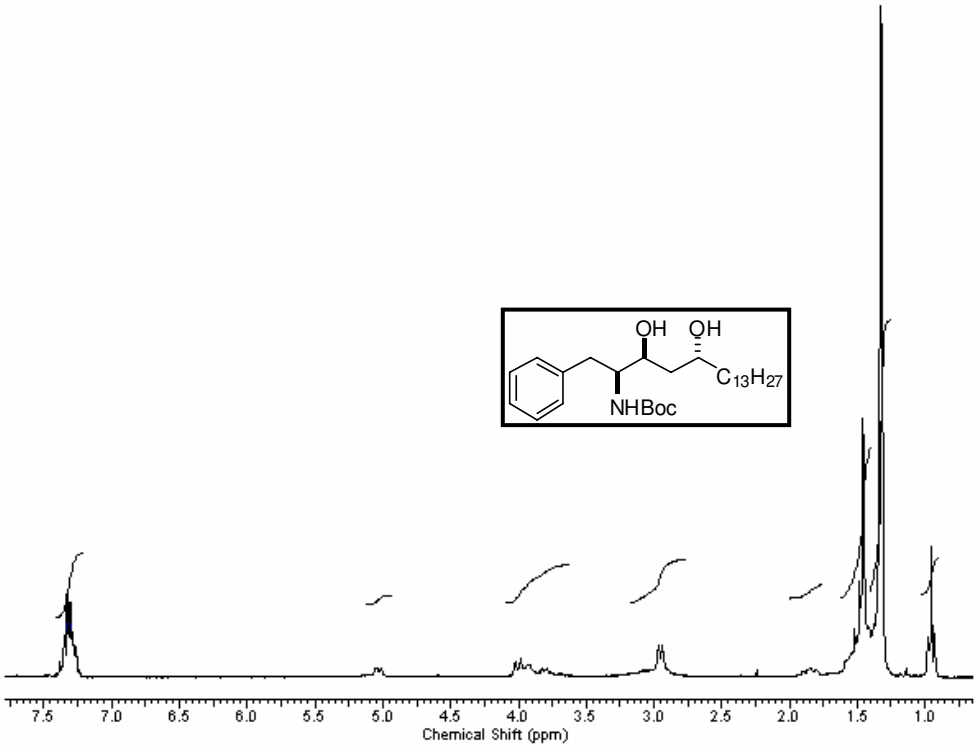
Anexo 133: Espectro de RMN de ^{1}H (CD_3Cl_3, 250 MHz) de (2*S*,3*S*,5*R*)-3,5-dihidroxioctadecan-2-ilcarbamato de terc-butila (**56a**).



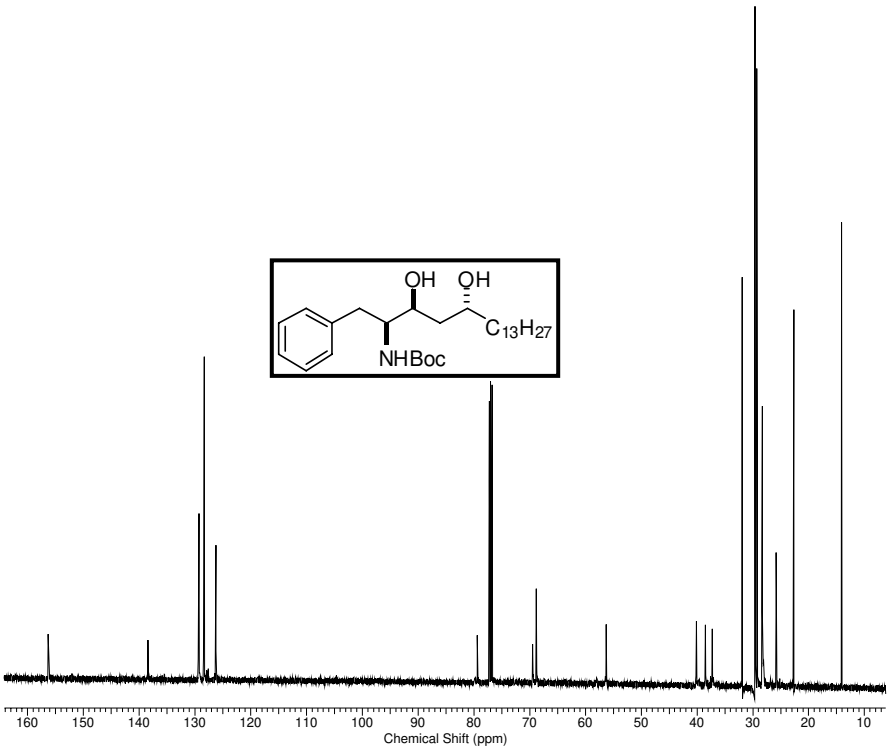
Anexo 134: Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3Cl_3, 125 MHz) de (2*S*,3*S*,5*R*)-3,5-dihidroxioctadecan-2-ilcarbamato de terc-butila (**56a**).



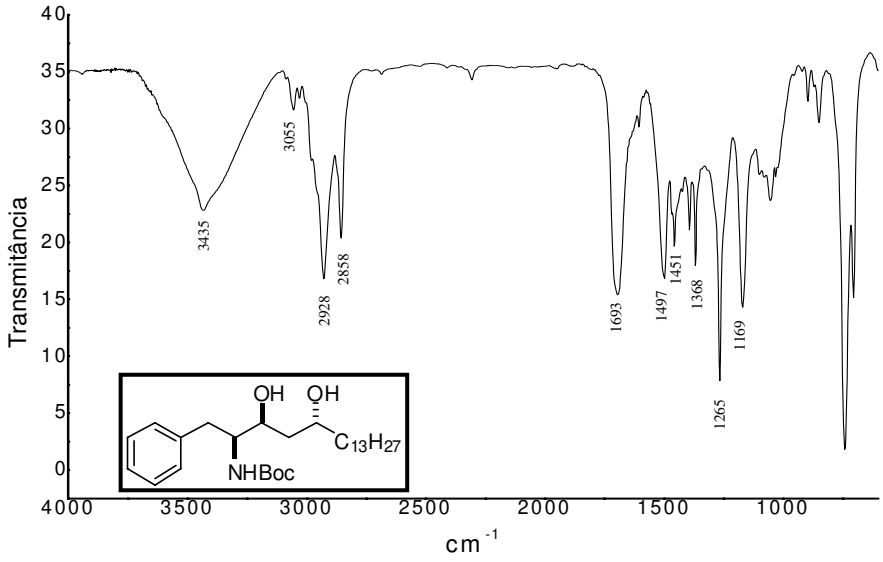
Anexo 135: Espectro de IV (filme, CH_2Cl_2) de (2*S*,3*S*,5*R*)-3,5-dihidroxioctadecan-2-ilcarbamato de terc-butila (**56a**).



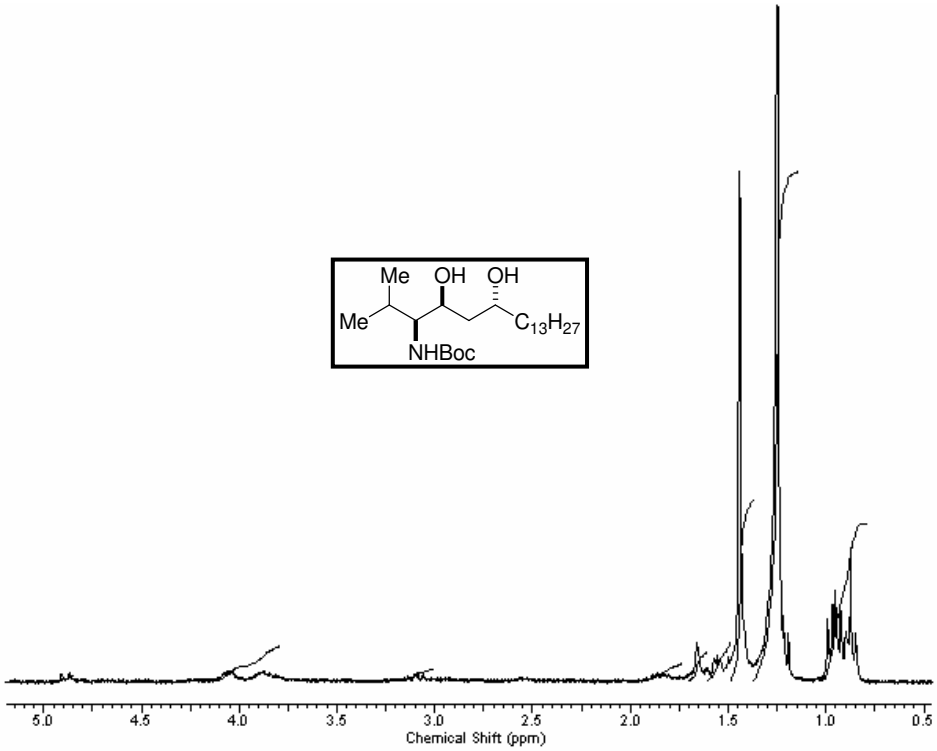
Anexo 136: Espectro de RMN de ^1H (CD_3Cl_3, 250 MHz) de (4*S*,5*S*,7*R*)-5,7-dihidroxi-2-metilicosan-4-ilcarbamato de *terc*-butila (**56b**).



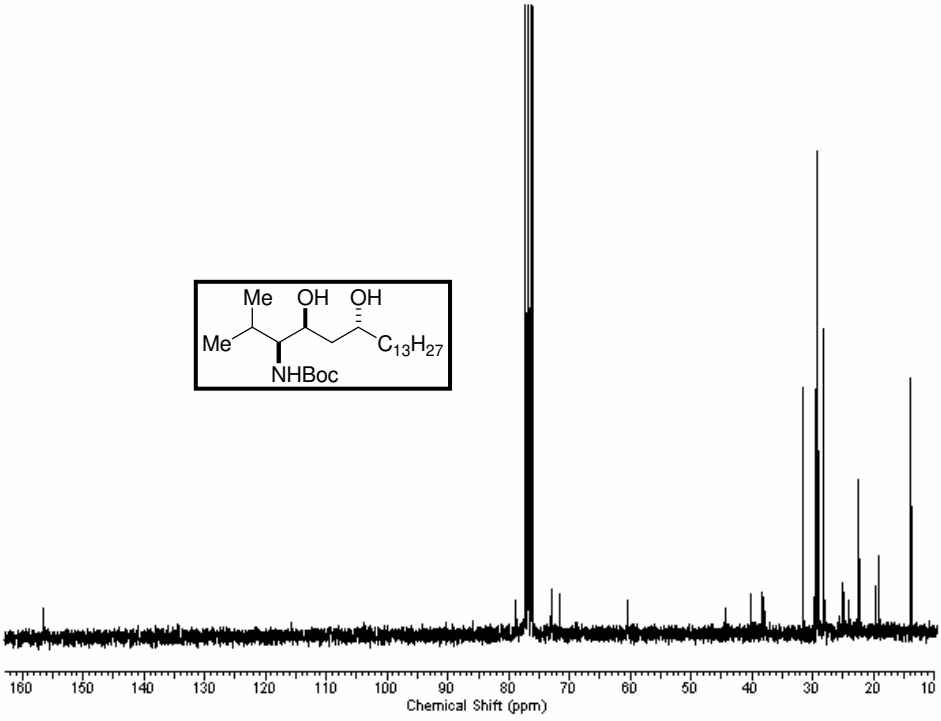
Anexo 137: Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3Cl_3, 125 MHz) de (4*S*,5*S*,7*R*)-5,7-dihidroxi-2-metilicosan-4-ilcarbamato de *terc*-butila (**56b**).



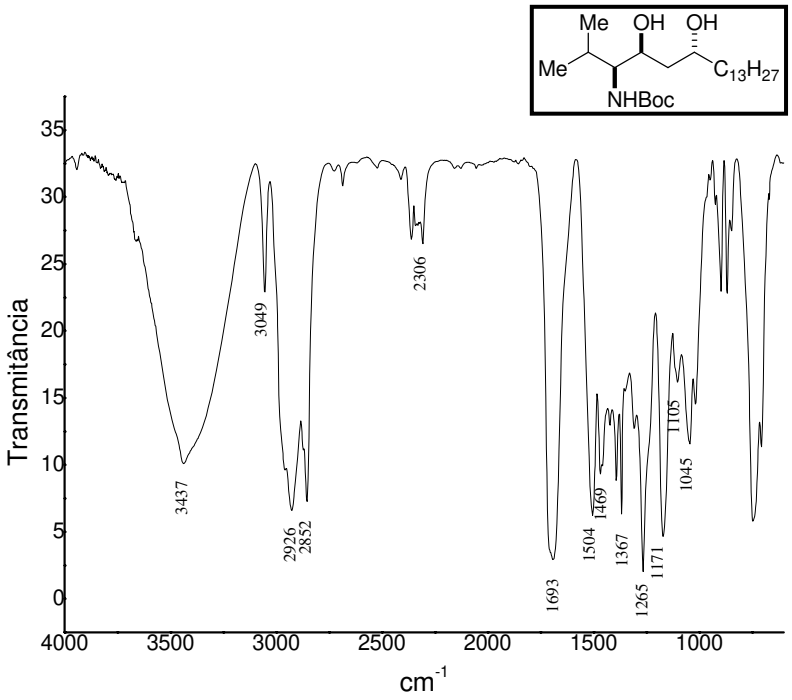
Anexo 138: Espectro de IV (filme, CH_2Cl_2) de (4*S*,5*S*,7*R*)-5,7-dihidroxi-2-metilicosan-4-ilcarbamato de *terc*-butila (**56b**).



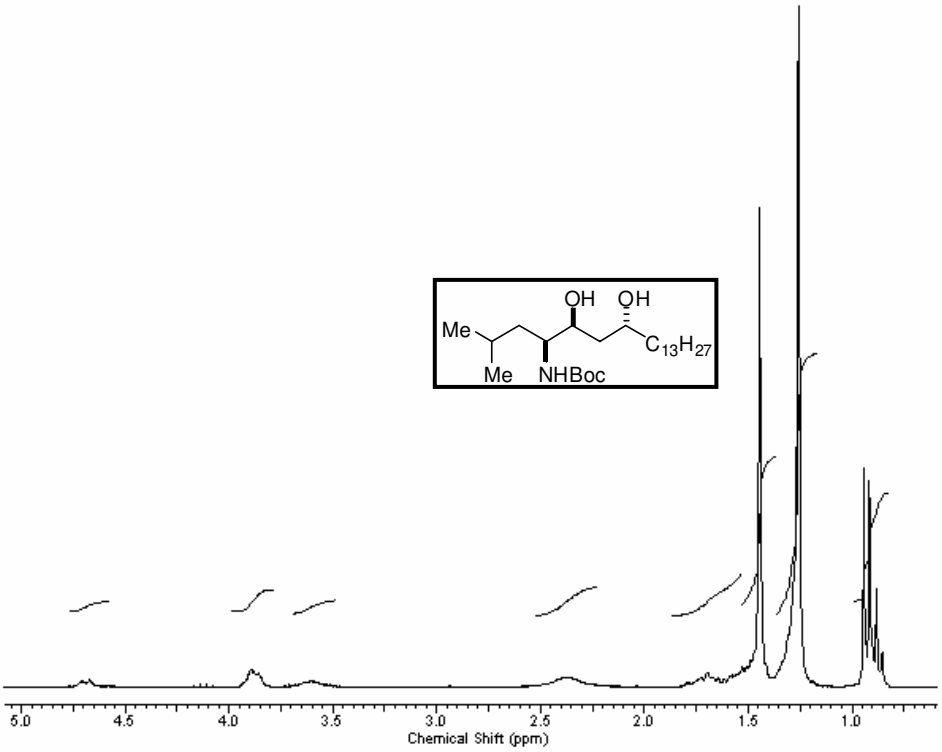
Anexo 139: Espectro de RMN de ^{1}H (CD_3Cl_3, 250 MHz) de (–)-(3*S*,4*S*,6*R*)-4,6-dihidroxi-2-metilnonadecano-3-ilcarbamato de *terc*-butila (**56c**).



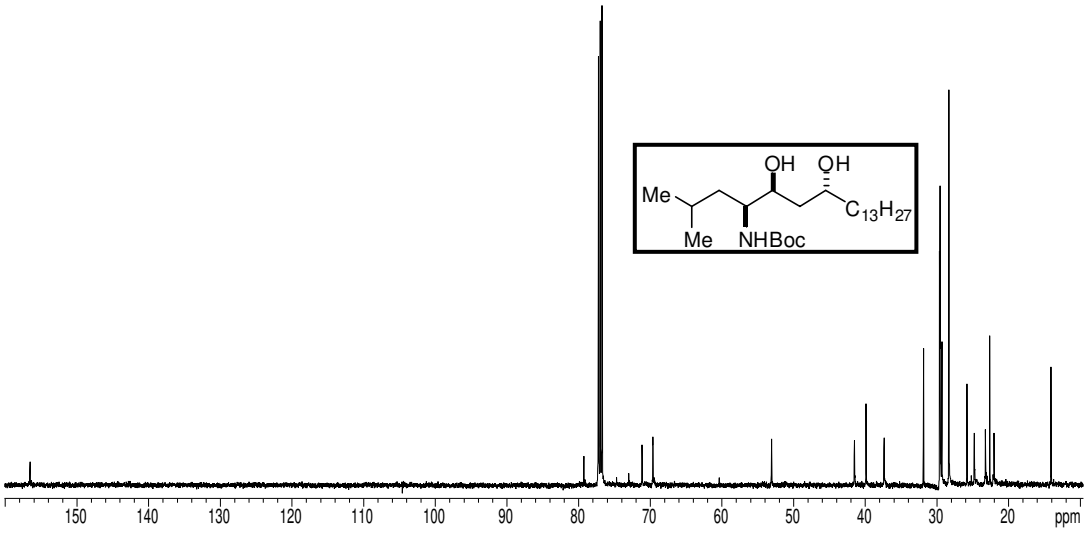
Anexo 140: Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3Cl_3, 62,5 MHz) de (–)-(3*S*,4*S*,6*R*)-4,6-dihidroxi-2-metilnonadecano-3-ilcarbamato de *terc*-butila (**56c**).



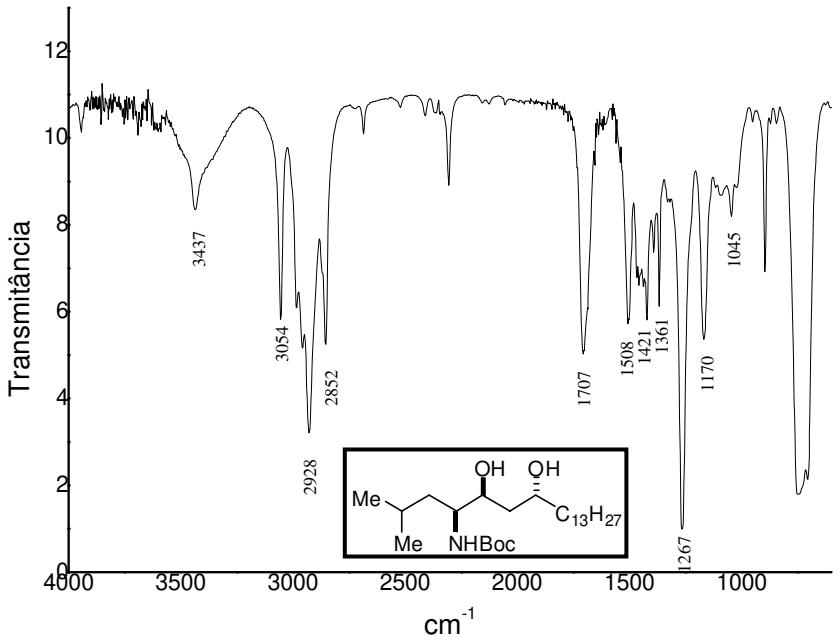
Anexo 141: Espectro de IV (filme, CH_2Cl_2) de (–)-(3*S*,4*S*,6*R*)-4,6-dihidroxi-2-metilnonadecano-3-ilcarbamato de *terc*-butila (**56c**).



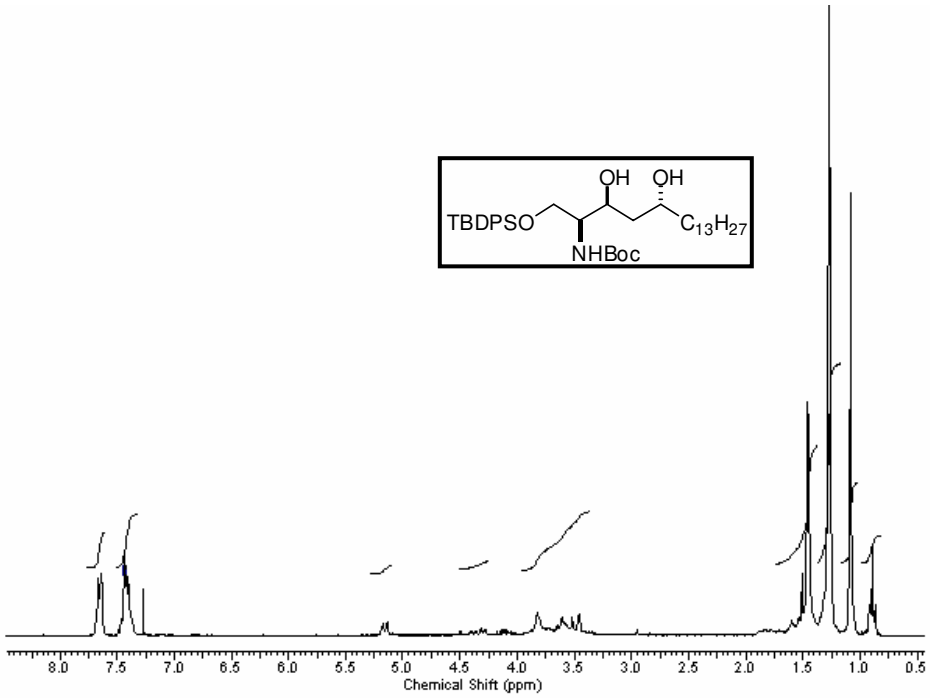
Anexo 142: Espectro de RMN de ^1H ($CDCl_3$, 250 MHz) de (4*S*,5*S*,7*R*)-5,7-dihidroxi-2-metilicosan-4-ilcarbamato de *terc*-butila (**56d**).



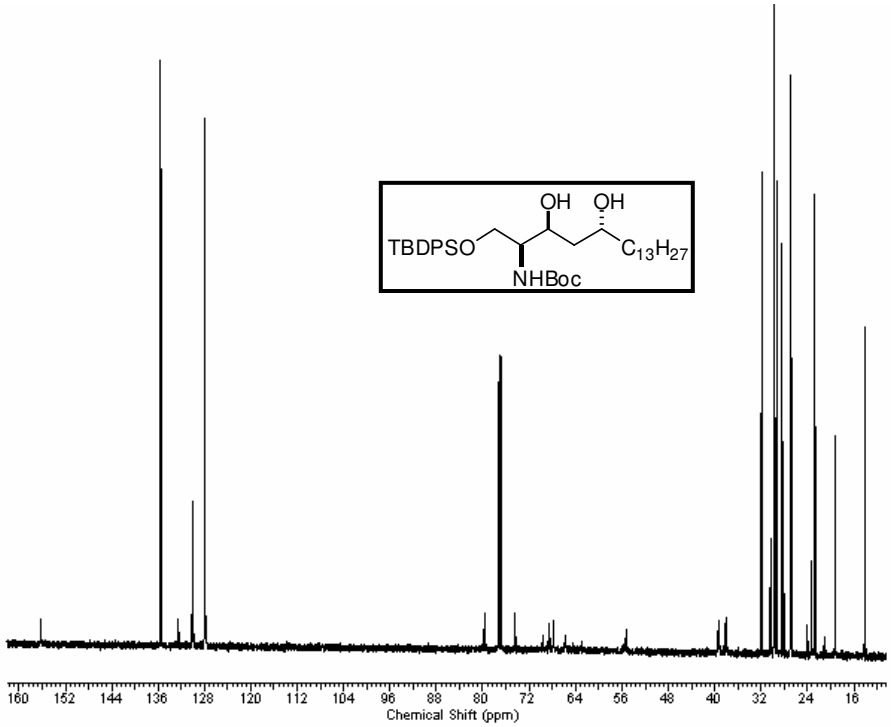
Anexo 143: Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$,62,5 MHz) de (4*S*,5*S*,7*R*)-5,7-dihidroxi-2-metilicosan-4-ilcarbamato de *terc*-butila (**56d**).



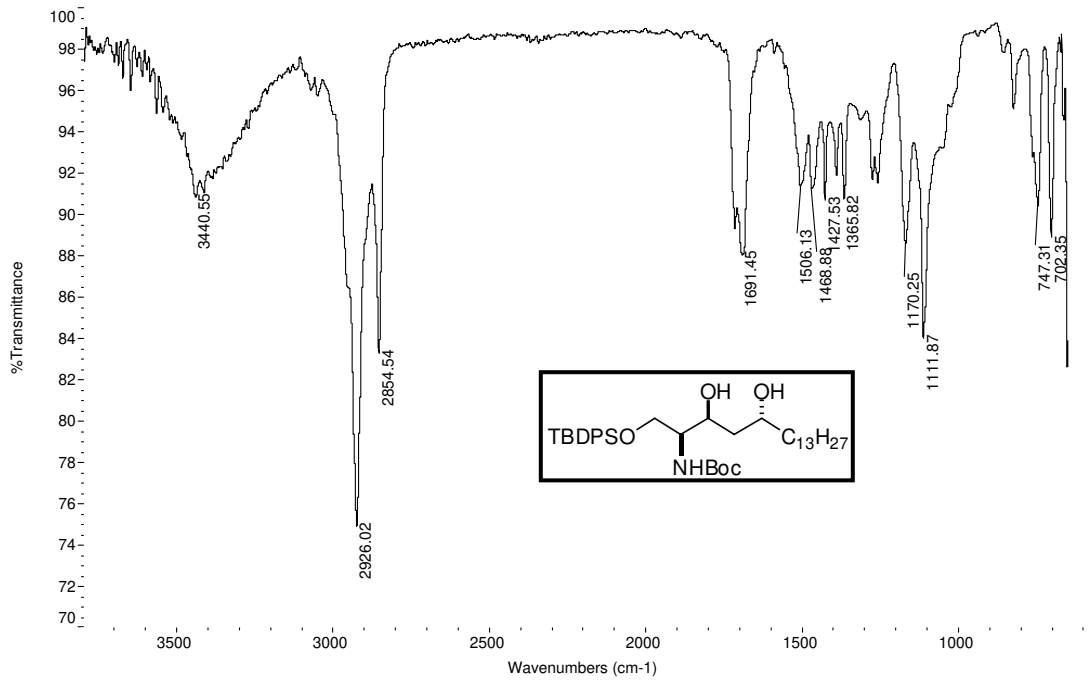
Anexo 144: Espectro de IV (filme, $CHCl_2$) de (4*S*,5*S*,7*R*)-5,7-dihidroxi-2-metilicosan-4-ilcarbamato de *terc*-butila (**56d**).



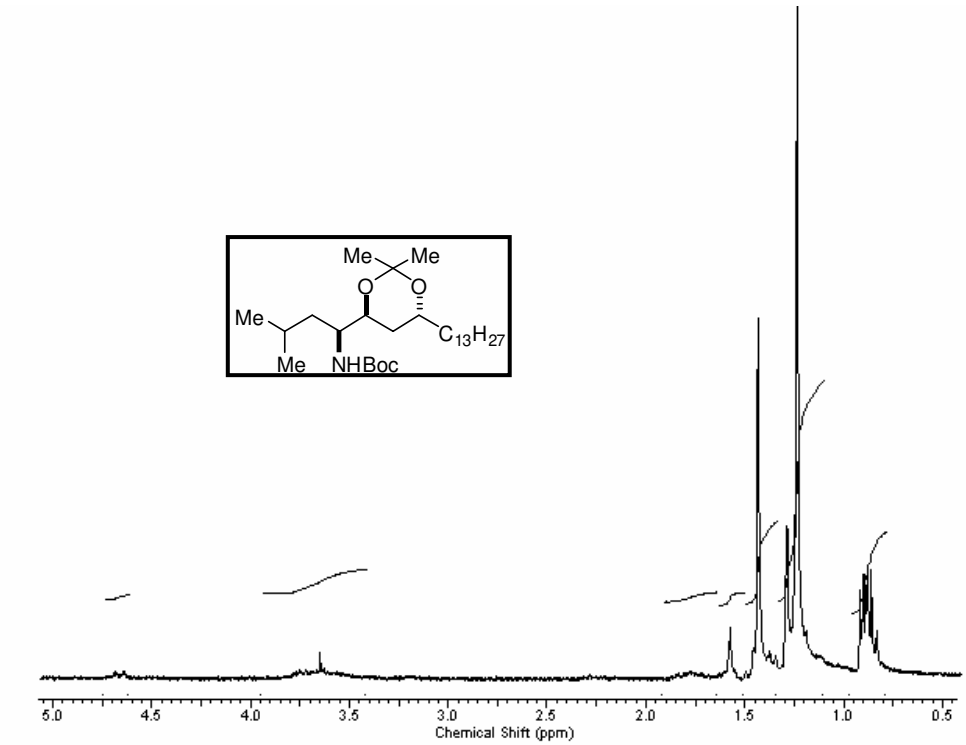
Anexo 145: Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) de (2*S*,3*S*,5*R*)-1-*terc*-butildifenilsiloxi-3,5-dihidroxioctadecano-2-ilcarbamato de *terc*-butila (**56g**).



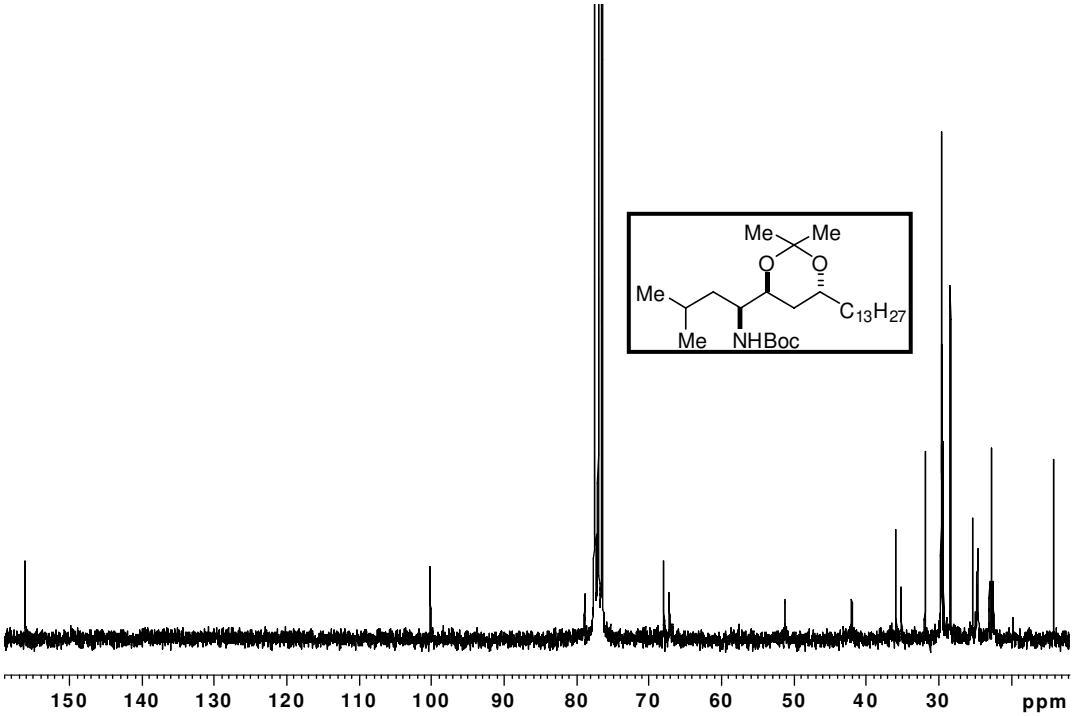
Anexo 146: Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) de (2*S*,3*S*,5*R*)-1-*terc*-butildifenilsiloxi-3,5-dihidroxioctadecano-2-ilcarbamato de *terc*-butila (**56g**).



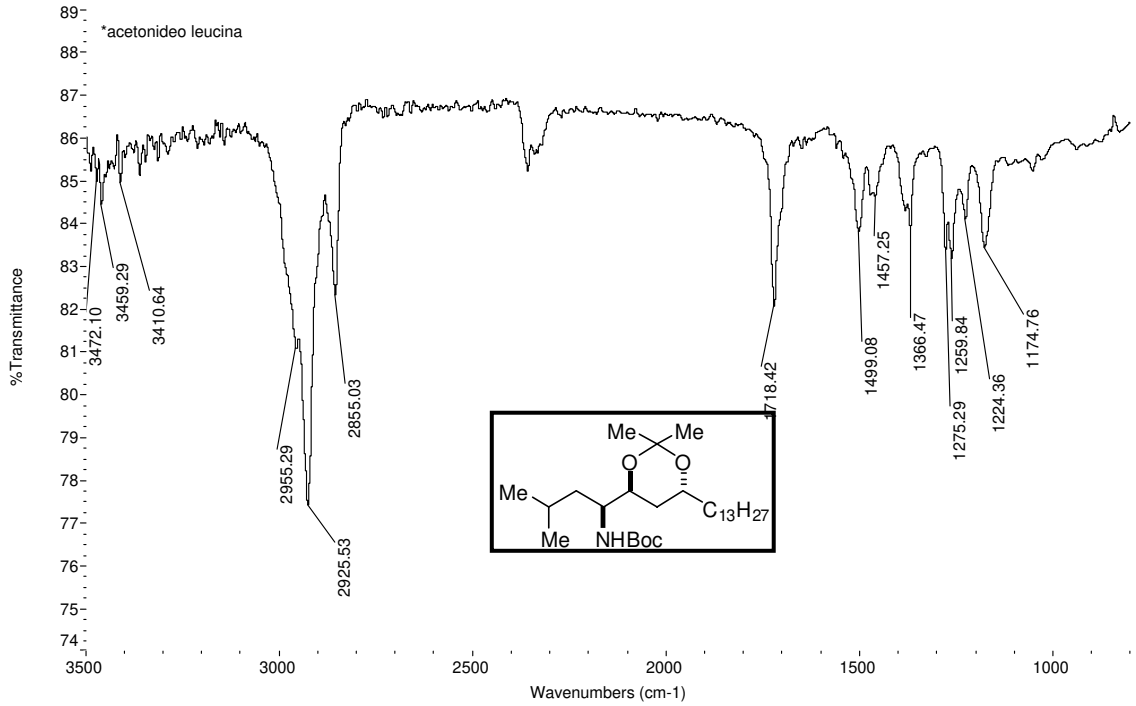
Anexo 147: Espectro de IV (filme, CH_2Cl_2) de (2*S*,3*S*,5*R*)-1-*terc*-butildifenilsiloxi-3,5-dihidroxioctadecano-2-ilcarbamato de *terc*-butila (**56g**).



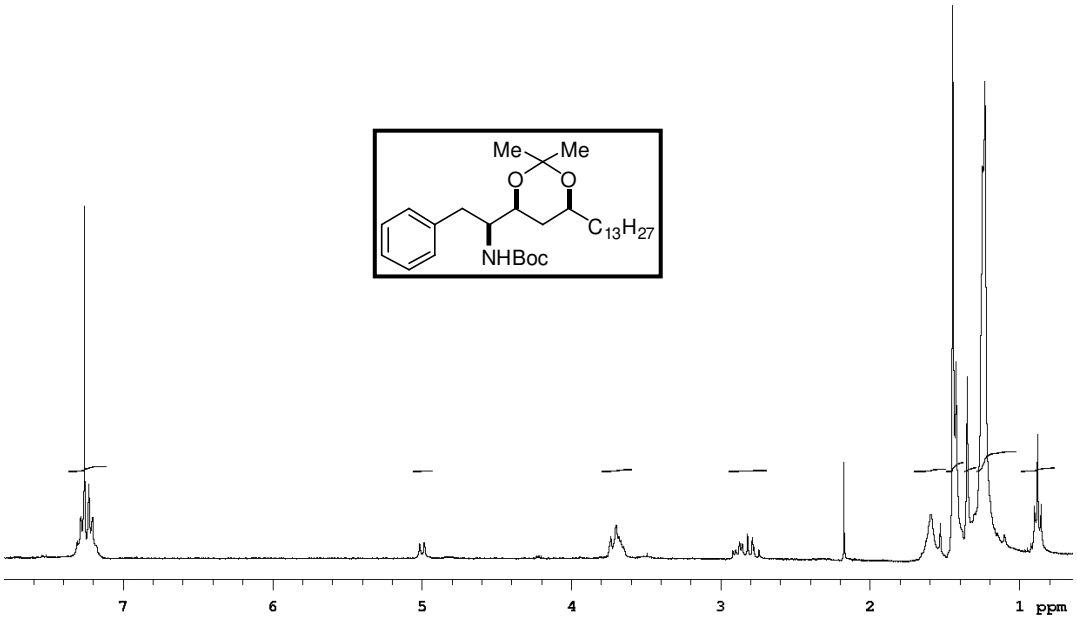
Anexo 148: Espectro de RMN de ^1H ($CDCl_3$, 250 MHz) de (*S*)-1-((4*S*,6*R*)-2,2-dimetil-6-tridecil-1,3-dioxano-4-il)-3-metilbutilcarbamato de *terc*-butila (**132**).



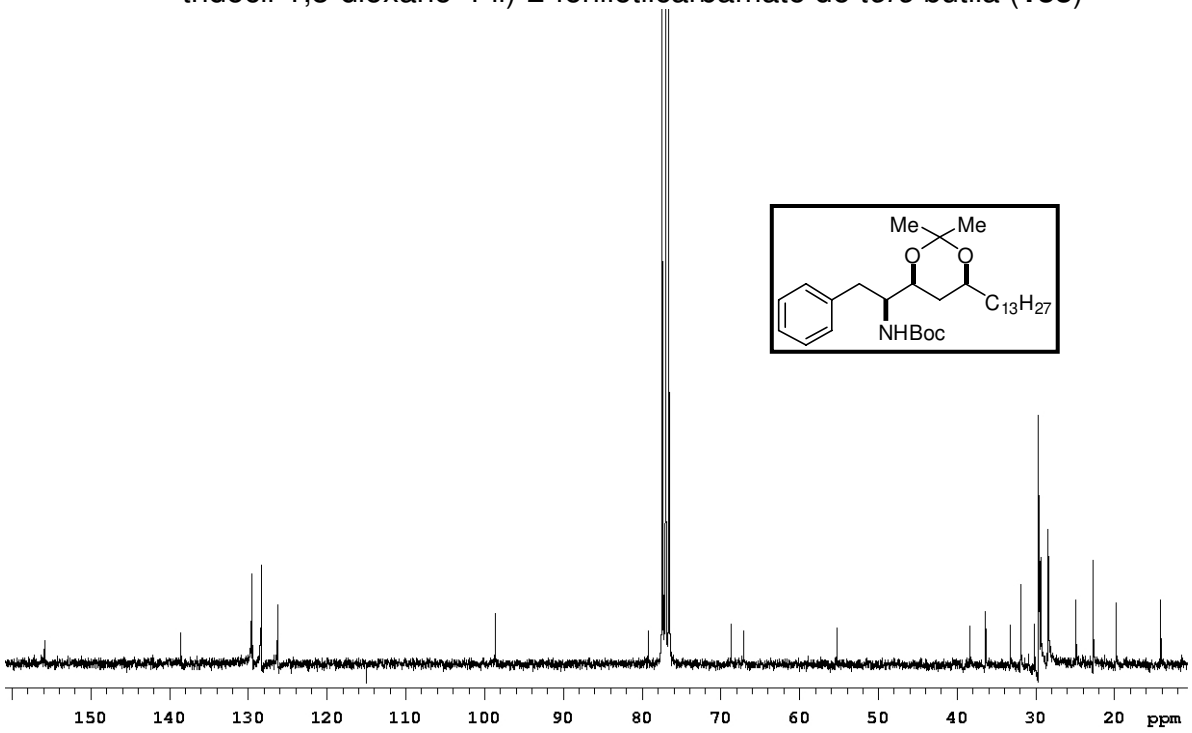
Anexo 149: Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5 MHz) de (*S*)-1-((4*S*,6*R*)-2,2-dimetil-6-tridecil-1,3-dioxano-4-il)-3-metilbutilcarbamato de *terc*-butila (**132**).



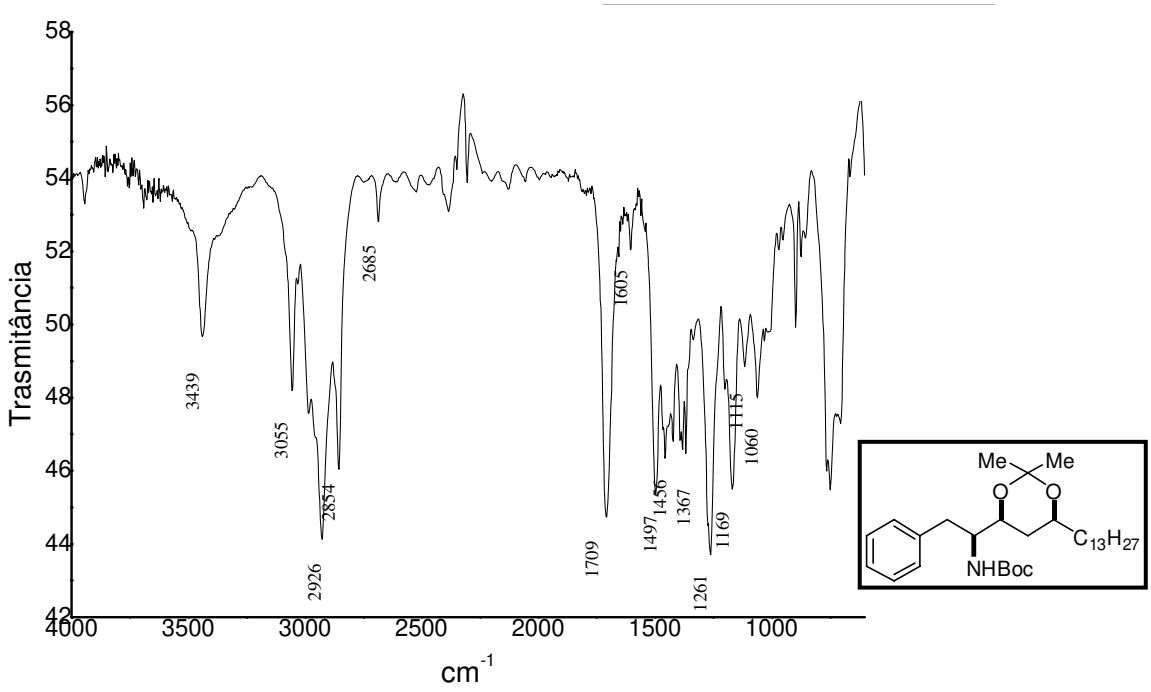
Anexo 150: Espectro de IV (filme, CH_2Cl_2) de (*S*)-1-((4*S*,6*R*)-2,2-dimetil-6-tridecil-1,3-dioxano-4-il)-3-metilbutilcarbamato de *terc*-butila (**132**)



Anexo 151: Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de (*S*)-1-((4*S*,6*S*)-2,2-dimetil-6-tridecil-1,3-dioxano-4-il)-2-feniletilcarbamato de *terc*-butila (**133**)



Anexo 152: Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) de (*S*)-1-((4*S*,6*S*)-2,2-dimetil-6-tridecil-1,3-dioxano-4-il)-2-feniletilcarbamato de *terc*-butila (**133**)



Anexo 153: Espectro de IV (filme, CH_2Cl_2) de (*S*)-1-((4*S*,6*S*)-2,2-dimetil-6-tridecil-1,3-dioxano-4-il)-2-feniletilcarbamato de *terc*-butila (**133**).