

UNICAMP

Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química

Departamento de Química Orgânica

**Reações Aldólicas entre Enolatos de Boro de
Metilcetonas e Aldeídos Aquirais e α -aminoaldeídos.**

Dissertação de Mestrado

Autora: Vanda Maria de Oliveira

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

09 de Maio 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**

Oliveira, Vanda Maria de.
OL4r Reações aldólicas entre enolatos de boro de
metilcetonas e aldeídos aquirais e α -aminoaldeídos /
Vanda Maria de Oliveira. -- Campinas, SP: [s.n], 2008.

Orientador: Luiz Carlos Dias.

Dissertação - Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Química.

1. Reações aldólicas. 2. Enolatos de boro.
3. Metilcetonas. 4. Alfa-aminoaldeídos. I. Dias, Luiz
Carlos. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto
de Química. III. Título.

Título em inglês: Aldol reactions of boron enolates of methylketones with achiral aldehydes and alpha-amino aldehydes

Palavras-chaves em inglês: Aldol reactions, Boron enolates, Methylketones, Alpha-amino aldehydes

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na Área de Química Orgânica

Banca examinadora: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias (orientador), Prof. Dr. José Daniel Figueroa Villar (IME-RJ), Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 09/05/2008

*No dia em que eu saí de casa
Minha mãe me disse:
Filho, vem cá!
Passou a mão em meus cabelos
Olhou em meus olhos
Começou falar
Por onde você for eu sigo
Com meu pensamento
Sempre onde estiver
Em minhas orações
Eu vou pedir a Deus
Que ilumine os passos seus...*

*Eu sei que ela
Nunca compreendeu
Os meus motivos
De sair de lá
Mas ela sabe
Que depois que cresce
O filho vira passarinho
E quer voar...*

*Eu bem queria
Continuar ali
Mas o destino
Quis me contrariar
E o olhar
De minha mãe na porta
Eu deixei chorando
A me abençoar...*

*A minha mãe naquele dia
Me falou do mundo como ele é
Parece que ela conhecia
Cada pedra que eu iria
Por o pé
E sempre ao lado do meu pai
Da pequena cidade
Ela jamais saiu
Ela me disse assim:
Meu filho vá com Deus
Que este mundo inteiro é seu...*

(...)

*No meio do caminho tinha uma pedra
tinha uma pedra no meio do caminho
tinha uma pedra
no meio do caminho tinha uma pedra.*

*Nunca me esquecerei desse acontecimento
na vida de minhas retinas tão fatigadas.
Nunca me esquecerei que no meio do caminho
tinha uma pedra
tinha uma pedra no meio do caminho
no meio do caminho tinha uma pedra.*

Carlos Drummond de Andrade

Dedicatória

*À minha mamãe Emília,
por tudo.*

Com muito amor!

Agradecimentos

Agradeço a Deus por ter me guiado, pelas pessoas que colocou em meu caminho, em especial, meus pais, familiares e amigos. Agradeço a Ele pelos momentos em que não me deu a mão, mas me carregou no colo.

Ao professor Luiz Carlos Dias, pela oportunidade de trabalhar em seu grupo de pesquisas, pela orientação, pelas reuniões de grupo tão produtivas, pelos artigos publicados no grupo, os quais renderam, cada um, uma festinha, pela amizade, pelas piadas repetidas, e claro, por toda ajuda e persistência. Obrigada!

Aos colegas de laboratório, pela convivência, conversas, momentos de descontração e acima de tudo pela ajuda oferecida durante o mestrado: Airtinho, Carol, Leila, Dimas, Anderson, Valdetinha, Gliseida, Carlinha, Marco, Ferinha, Sávio (Chavinho), Demuner e Tati. Em especial gostaria de agradecer àqueles que de colegas rapidamente passaram a amigos, mostrando o valor da verdadeira amizade.

À Carla, pelo trabalho em dupla, pelos nossos “almoços dos sem-bolsa” a base de ovo frito com a sempre companheira Tati. Pelo companheirismo, pelos abraços quando eu estava triste, pelas nossas cantorias, e claro, por ser meu orgulho.

À Tati, pelo alto astral, alegria, amizade, pelos toques poéticos e pelo ótimo gosto musical.

Ao Anderson e ao Sávio pela companhia em todos finais de semana dentro do laboratório, por toda ajuda, por serem amigos e prestativos. Ao Savinho por ser tão especial quanto eu, a Tati e ao Dimas.

À Ferinha, por ser, simplesmente, a Fera e ao Marcão, por todos “toques teóricos”.

Ao Demuner, pela simplicidade, amizade, incentivo, por ter uma esposa que cozinhe tão bem.

À Andréa Aguiar, pela contribuição com meu trabalho e, acima de tudo, por ter sido mais que uma amiga. Por estar presente em todos os momentos desde que cheguei a Campinas, pelos conselhos, incentivos, amizade, pelas conversas e por me ensinar a acreditar em mim e em meu potencial. Pelos momentos em que, mesmo em São Paulo, me ouvia e me aconselhava, momentos em que fazia eu me sentir forte quando eu não tinha mais forças para seguir em frente.

Aos ex- alunos do LQOS: Ao Léo por estar sempre disposto a ajudar e esclarecer algumas dúvidas, pelos conselhos e a companhia durante os cafezinhos. Ao Itinho por toda amizade, ajuda e risadas. A Juliana, ao Valquírio e a querida Thalita.

Aos alunos dos laboratórios vizinhos, que me ajudaram em muitos momentos, sejam relacionados ao meu trabalho ou a momentos de descontração, em especial: Manoel, Cilene, Roberta, Pablo, Júlio, Marla, Giovanna, Bruno, Chico, Pedrão, Humberto, Cíntia e Maurício. Ao Yuri, pela convivência e por toda ajuda, principalmente pela companhia quando eu não aguentava mais ouvir falar em coluna.

A todos os funcionários do Instituto de Química, em especial ao pessoal do RMN, ao técnico Robson, aos vidreiros, as moças que cuidam da limpeza e aos funcionários da portaria, os quais não imaginam o bem que me fizeram ao me cumprimentar e desejar que eu tivesse um bom dia todas as manhãs.

Aos professores, que contribuíram com minha formação, seja ministrando disciplinas como o Luiz Carlos, Tormena (eterno Sensação), Rittner, Roque e Anita. Seja pela convivência e aprendizado enquanto participei do PED, Herrera, Reis e Barata, ou pela disponibilidade e contribuição em minha qualificação de mestrado, Roque e Coelho. À professora Wanda pelo carinho e amizade.

Às pessoas que me ajudaram enquanto eu me instalava em Campinas: Carol, Flávio e Inaiá, pela convivência, ajuda, e claro, pelas nossas invenções de cardápio para os almoços de domingo, serei eternamente grata a tudo. Ao Léo, Luanda e Ilton, pela super mudança que contou com a participação especial de Victor Hugo, o Grande. Obrigada!

Às amizades conquistadas e que o tempo preservou. amizades de infância, as do tempo do colégio em especial, Abraão, Gabriela e Karina. As da faculdade, André, Aline, Wagner, Fagner, Akemi (Buchona), Hariadne, Angeline e, em especial, ao Marcelinho, meu grande amigo-irmão desde o primeiro semestre, e que caminha passo a passo comigo, mostrando que amigo que é amigo te vê numa briga e já

chega dando voadora. Rrs. Agradeço ao professor Carlos Kléber da Universidade de Brasília, pelo apoio e incentivo desde os tempos da iniciação científica. Agradeço aos amigos que fiz em seu laboratório: Lígia, Ricardinho, Wender, Otilie, Sayuri e em especial ao Rafael, por todos os ensinamentos durante a iniciação, pelas dicas e pela amizade. Ao querido papai nordestino Guilherme que, juntamente com o titio nordestino Heibbe mostraram que a amizade chega ao “Por do sol”. E, por falar em “Por do sol”, agradeço aos amigos que não fiz bebendo leite, mas sim, curtindo o “Por do sol”, em especial ao Pitizinho, meu grande amigo.

À Bárbara, pela convivência enquanto dividíamos moradia. Pelas conversas, apoio e, sobretudo pela amizade e torcida.

Ao pessoal da Pensão dos Ratoões, os quais me receberam com muito carinho e amizade. Não posso deixar de agradecer o quanto foram importantes para mim a presença de cada um neste final de mestrado. Agradeço ao Max por ser sempre tão amigo e prestativo. Ao Titi (Joguete na mão do destino) por todos os momentos cômicos, que não foram poucos. Ao Edson Filho, por todo carinho, amizade e claro, por todas as suas despedidas. Ao Cocó, pelas gentilezas, amizade e “telepatias”. A Paty, simplesmente por ser a pessoa que mais me entende na pensão. A Sabrina, pelas descontrações, amizade, por cozinhar nos feriados. Rs... Aos irmãos Lucas e Ricardo por serem tão divertidos e filosóficos, apesar de que no meio da conversa já perdia “o fio da meada”. Ao Wagner, por ser “altamente” paciente. Ao Olivaine, por aparecer com suas interessantes tiradas durante as conversas. Ao Wellington, Rafael, Glauciene, Cibele e Fábio, pela convivência, pouca, porém proveitosa.

Aos meus pais, Vicente e Emília, por todo apoio e incentivo, por participarem ativamente de todos os meus sonhos. A mamãe, por ter me mostrado que o amor supera distância e ausência, por me fazer sentir a filha mais feliz do mundo, por me amparar durante as minhas fraquezas, por me elevar quando me sinto no chão e por me ajudar a construir meu presente e meu futuro. Ao papai, por mesmo com todo o seu “jeito despreocupado” me mostrar que posso contar com ele, pelos “churras” quando estou em casa, por me surpreender, seja quando ele vai até a rodoviária só para se despedir de mim ou me ligar dizendo: “Quando quer que eu te busque?”. Agradeço por terem formado a família que eu amo tanto. Agradeço aos meus irmãos Vandinho e Vania, os quais nunca deixaram a monotonia tomar conta de nossa casa. Ao Vandinho, por torcer por cada passo que dou, por ser a alegria em pessoa, tornando a sua presença os momentos mais cômicos possíveis. A Vania, por ter me mostrado como faz falta estar próxima a ela, pelo aumento crescente de afinidade a cada dia, por me aceitar do jeito que sou e por me mostrar o quão é gratificante ter uma irmã linda, chique e brava. Rs... Agradeço aos meus irmãos por terem aumentado a família, seja com cunhados, Marquinhos e Lúcia, seja me “deixando pra titia”, com os sobrinhos mais lindos e danados: Maria Eduarda (Dudu) e João Pedro (por enquanto Cebolinha). Agradeço a todos meus familiares, em especial, Márcio, Flávia e Maira, por serem primos e amigos, por me incentivarem, por torcerem pelo meu sucesso e pelas visitas.

Ao Marizom (Pudim), por me incentivar desde o dia em que eu disse que viria a Campinas. Por torcer, pelo companheirismo, pela amizade, por existir e estar ao meu lado sempre.

Agradeço às crianças que tornam meus dias os mais felizes e infantis, sendo o “grupo da pesada” de Brasília que inovam as formas de fazer bagunças: Monarah, Éder, Marco Antônio (Bola), Maria Eduarda e João Pedro. E o grupo de Campinas: Inaiá, por ser minha companheira de quarto. Victor Hugo, por todo o carinho que tem para comigo. Luana e Luiza, pelos concursos de desenho. Carlinha e Tati, por serem simplesmente, as campeãs.

Ao Instituto de Química, ao CNPq e aos meus pais pelo auxílio financeiro.

A todos “os cats e as cats” cujo nome não foi citado, peço desculpas pela falta de espaço. Porém, deixa claro que todos e todas estão em meu coração.

Agradeço também a todas as pedras que encontrei no meio do caminho, pois juntei todas e construí minha dissertação!

Curriculum vitae

Vanda Maria de Oliveira

Endereço acadêmico

Instituto de Química – Unicamp

Laboratório D-366

Caixa Postal 6154 – CEP 13083-790

email: wanddynha@gmail.com

Formação Acadêmica

2006 – 2008 Mestrado em Química Orgânica

Instituto de Química – Unicamp

Projeto: Reações Aldólicas entre enolatos de boro de metilcetonas e aldeídos aquirais e α -aminoaldeídos.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

Agência Financiadora: CNPq

2002 – 2005 Bacharel em Química

Instituto de Química – UnB – Brasília

Iniciação Científica – Bolsa PIBIC (em Química Orgânica)

Projeto: Estudo metodológico de reações de adição conjugada mediadas por NbCl_5 .

Período: 08/2004 – 12/2005

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Agência Financiadora: CNPq

Publicação em Periódico

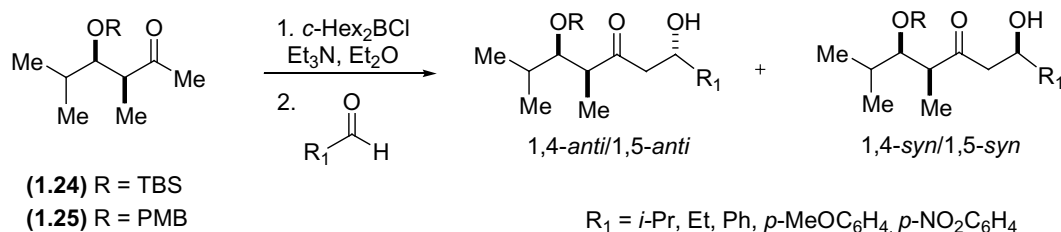
1. Dias, L. C.; Fattori, J.; Perez, C. C.; Oliveira, V. M.; Aguilar, A. M. “*An Efficient Procedure for the synthesis of 2-N-Boc-Amino-3,5-diols*”, *Tetrahedron* **2008**, 64, 5891 .

Resumos em Congressos

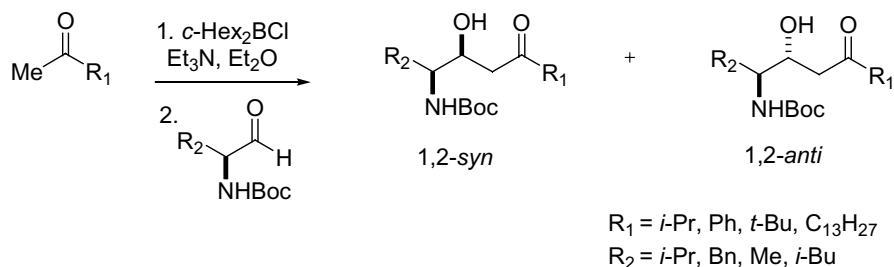
1. *Indução Assimétrica 1,4 vs 1,5 nas Reações Aldólicas utilizando Enolatos de Boro de Metilcetonas*. Oliveira, V. M.; Barbosa, M. B.; Aguilar, A. M.; Dias, L. C. 31ª Reunião da Sociedade Brasileira de Química. **2008**. Painel QO-142-150
2. *Diastereoselective Synthesis of syn-1,2-amino alcohols using Aldol Reactions*. Oliveira, V. M.; Aguilar, A. M.; Dias, L. C.; In: 12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, **2007**, Itapema. Painel PS 146.
3. *Estudo da Indução Assimétrica 1,5-Anti na Reação Aldólica utilizando Enolatos de Boro de Metil-Cetonas* – Oliveira, V. M.; Marchi, A. A.; Pinheiro, S. M.; Aguilar, A. M.; Dias, L. C. – 30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. **2007**. Painel QO-084.
4. *Adição Conjugada de Indol a Chalconas*. Rocha, R. O.; Oliveira, V. M.; Silva, W. A.; Andrade, C. K. Z. **2006**. 29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – Painel QO 129
5. *NbCl₅ – Mediated Michael additions of indole to chalcones*. Oliveira, V. M.; Rocha, R. O.; Silva, W. A.; Andrade, C. K. Z. In: XI BMOS – Brazilian Meeting on Organic Synthesis, **2005**, Canela – RS. Painel PS 237.

Resumo

O capítulo 1 descreve as reações aldólicas de enolatos de boro de metilcetonas quirais com aldeídos aquirais. Neste trabalho relatamos resultados que sugerem a competição entre a estereoindução 1,4/1,5 na construção da ligação C–C dos adutos de aldol. Os produtos foram obtidos com seletividades que variam de 50:50 a 70:30, e em rendimentos que variaram de 82–95%.

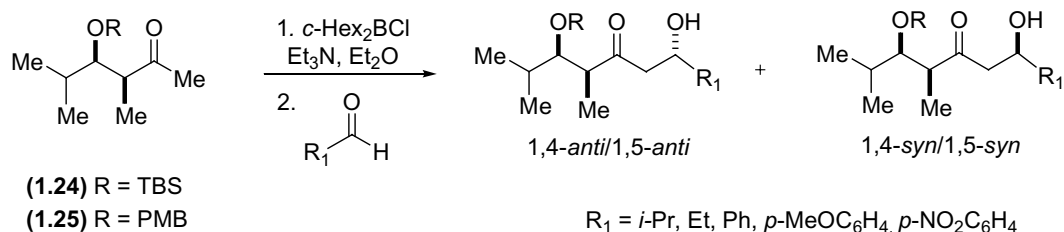


O capítulo 2 descreve as reações aldólicas de enolatos de boro de metilcetonas com α -aminoaldeídos para a síntese estereosseletiva de 3-hidróxi-4-aminocetonas. Estas reações forneceram os adutos de aldol com estereoquímica relativa 1,2-*syn*, com estereosseletividades na faixa de 66:33 a >95:05 e rendimentos que variaram de 30–92%.

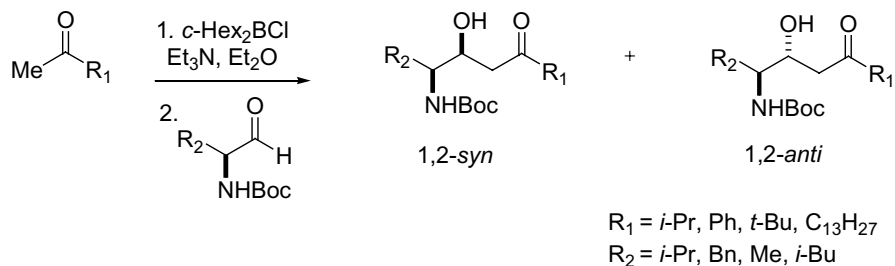


Abstract

The chapter 1 describes the boron-mediated aldol reactions of α -methyl- β -alkoxy methylketones with achiral aldehydes. The results described here suggest a possible competition between 1,4 and 1,5 stereoinduction in the construction of C-C bonds. These reactions gave the corresponding aldol adducts with selectivities ranging from 50:50 to 70:30 in good yields (82–95%).



The Chapter 2 describes the aldol reaction of boron enolates generated from methylketones with chiral α -amino aldehydes for the stereoselective synthesis of 4-*N*-Boc-amino-3-hydroxy ketones. These reactions gave the 1,2-*syn* aldol adducts with diastereoselectivities ranging from 66:33 to 95:05 in good overall yields (30–92%).



Sumário

Lista de Abreviaturas.....	xix
Lista de Tabelas.....	xxi
Lista de Figuras.....	xxiii
Lista de Esquemas.....	xxv
Capítulo 1.....	1
1. Reações aldólicas entre enolatos de boro de metilcetonas e aldeídos aquirais.....	3
1.1. Introdução.....	3
1.2. Objetivos.....	12
1.3. Resultados e Discussão.....	13
1.3.1. Preparação das metilcetonas (1.24) e (1.25).....	13
1.3.2. Reações aldólicas entre o enolato de boro das metilcetonas (1.24) e (1.25) com aldeídos aquirais.....	20
1.3.3. Tentativa de determinação da estereoquímica relativa.....	26
1.4. Estados de Transição.....	28
1.5. Conclusões.....	34
Capítulo 2.....	37
2. Reações aldólicas entre enolatos de boro de metilcetonas aquirais com α -aminoaldeídos quirais.....	39
2.1. Introdução.....	39
2.1.1. Métodos para obtenção de 3-hidroxi-4- α -aminoaldeídos.....	41
2.2. Objetivos.....	51
2.3. Resultados e Discussão.....	52

2.3.1. Preparação dos (S) α -aminoaldeídos (2.54), (2.60) e (2.61).....	52
2.3.2 Reações aldólicas entre o enolato de boro de metilcetonas aquirais e α -aminoaldeídos.....	55
2.3.3 Determinação da estereoquímica relativa.....	67
2.3.4 Estados de Transição.....	74
2.4. Conclusões e Perspectivas.....	80
Capítulo 3.....	83
3. Experimental.....	85
3.1. Reagentes e solventes utilizados.....	85
3.2. Métodos utilizados na identificação e purificação dos produtos.....	85
3.2.1. Métodos cromatográficos.....	85
3.2.2. Métodos espectrométricos.....	86
3.3. Procedimentos Experimentais.....	88
3.3.1. Procedimentos experimentais referentes ao Capítulo 1.....	88
3.3.2 Procedimentos experimentais referentes ao Capítulo 2.....	106
Capítulo 4.....	125
4. Espectros.....	127
4.1. Espectros referentes ao Capítulo 1.....	127
4.2. Espectros referentes ao Capítulo 2.....	149

Lista de Abreviaturas

(Boc)₂O: dicarbonato de di-*terc*-butila

Boc: *t*-butoxicarbonil

CSA: ácido (±)-10-canforsulfônico

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

DMAP: *N,N*-4-dimetilaminopiridina

DMF: *N,N*-dimetilformamida

DMS: dimetilsulfeto

DMSO: dimetilsulfóxido

DIPEA: Diisopropiletilamina

DIOP: 4,5-*bis*-[(difenilfosfanil)metil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano

dba: dibenzilidenoacetona

ds: diastereosseletividade

E: *entgegen* – descritor de estereoquímica para alcenos

Et₃N: trietilamina

Hex: hexano

HRMS: Espectro de massas de alta resolução

IV: infra-vermelho

Pd₂dba₃: tris-dibenzilidenoacetona-dipaládio

PMB: *p*-metóxbenzil

PMP: *p*-metóxfenil

Re: descritor para faces heterotópicas

RMN: Ressonância magnética nuclear

Si: descritor para faces heterotópicas

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

THF: tetrahidrofurano

TBS: *t*-butildimetilsilila

TLC: cromatografia em camada delgada

TTMSS: tris(trimetilsilil)silano

Z: *zusammen* – descritor de estereoquímica para alcenos

Lista de Tabelas

Tabela 1.1.	Resultados de Paterson e colaboradores.....	4
Tabela 1.2.	Reações aldólicas entre o enolato de boro da metilcetona (1.25) e aldeídos aquirais.....	24
Tabela 2.1.	Resultados obtidos na etapa de adição de aliltricloroestanas e na etapa de clivagem oxidativa...	44
Tabela 2.2.	Reações aldólicas catalisadas por prolina.....	48
Tabela 2.3.	Adutos de aldol provenientes das reações entre enolatos de boro de metilcetonas aquirais com α -aminoaldeídos.....	62
Tabela 2.4.	Comparação dos deslocamentos químicos dos compostos (2.55) <i>syn</i> e <i>anti</i> com os dados existentes na literatura.....	65
Tabela 2.5.	Comparação dos dados de RMN ^{13}C das β -hidroxi- α -aminocetonas (2.32) em C_6D_6	67
Tabela 2.6.	Comparação dos dados de RMN ^{13}C das β -hidroxi- α -aminocetonas 2.33a e 2.33b em C_6D_6	68
Tabela 2.7.	Comparação dos dados de RMN ^1H das β -hidroxi- α -aminocetonas (2.33a e 2.33b) em C_6D_6 ...	72

Lista de Figuras

Figura 1.1	Comparação entre as estruturas de transição 1,5- <i>anti</i> e 1,5- <i>syn</i>	29
Figura 1.2	Estados de transição propostos para reações utilizando enolatos de boro da metilcetona quiral (1.25) e aldeídos aquirais.....	30
Figura 1.3	Cálculos de energia de estados de transição.....	31
Figura 1.4	Estados de transição gerados pelo programa Gaussian 03.....	32
Figura 1.5	Metilcetona (1.24) e adutos de aldol (1.31a) e (1.31b).....	33
Figura 1.6	Metilcetona (1.25) e adutos de aldol obtidos.....	34
Figura 2.1	Estrutura da esfingomielina (2.1).....	40
Figura 2.2	Ataque do nucleófilo ao aldeído.....	47
Figura 2.3	Modelo de Felkin–Ahn.....	47
Figura 2.4	Ataque do nucleófilo ao aldeído.....	48
Figura 2.5	Espectro de RMN ^1H do composto (2.33a) em C_6D_6 (250 MHz) obtido via reação aldólica.....	70
Figura 2.6	Espectro de RMN ^1H do composto (2.33b) em C_6D_6 (250 MHz) obtido via reação aldólica.....	70
Figura 2.7	Espectro de RMN ^1H do composto (2.33a) em C_6D_6 (250 MHz) obtido via adição de aliltricloroestanas.....	71
Figura 2.8	Modelo de Cornforth.....	75
Figura 2.9	Modelo polar de Evans.....	76

Figura 2.10	Estados de transição do tipo bote e cadeira.....	78
Figura 2.11	Adutos de aldol obtidos no capítulo 2.....	80

Lista de Esquemas

Esquema 1.1	Primeira evidência da indução 1,5- <i>anti</i> envolvendo enolatos de boro de metilcetonas.....	6
Esquema 1.2	Trabalho desenvolvido por Paterson.....	7
Esquema 1.3	Trabalho desenvolvido por Evans.....	8
Esquema 1.4	Avaliação da influência combinada dos centros α e β nos enolatos de boro.....	9
Esquema 1.5	Utilização do protetor cíclico na metilcetona (1.19).	9
Esquema 1.6	Reação aldólica com o enolato de boro da metilcetona (1.21).....	10
Esquema 1.7	Objetivos do capítulo 1.....	12
Esquema 1.8	Acilação da (<i>S</i>)-oxazolidinona (1.37).....	13
Esquema 1.9	Reação aldólica mediada por TiCl_4	14
Esquema 1.10	Estados de transição para a obtenção dos compostos (1.40a) e (1.40b).....	16
Esquema 1.11	Preparação de $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$	17
Esquema 1.12	Reação aldólica mediada pelo $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$ e transamidação do aduto de aldol (1.40a).....	17
Esquema 1.13	Estados de transição para reação aldólica mediada por $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$	18
Esquema 1.14	Proteção do composto (1.46) seguida de formação da metilcetona.....	19
Esquema 1.15	Preparação da metilcetona (1.25).....	20
Esquema 1.16	Preparação da $c\text{-Hex}_2\text{BCl}$	21

Esquema 1.17	Reação aldólica entre a metilcetona (1.24) e o isobutiraldeído.....	22
Esquema 1.18	Reações aldólicas entre enolatos de boro da metilcetona (1.25) e aldeídos aquirais.....	23
Esquema 1.19	Reações aldólicas desenvolvidas em nosso grupo de pesquisas.....	26
Esquema 1.20	Tentativa de determinação da estereoquímica relativa.....	27
Esquema 2.1	Análogos dos 1-desóxi-5-hidróxi-esfingolipídeos.	41
Esquema 2.2	Metodologia de Righi e col. para obtenção de 3-hidróxi-4-aminocetonas.....	42
Esquema 2.3	Obtenção de 3-hidróxi-4-aminocetonas via adição de aliltricloroestananas α -aminoaldeídos.....	43
Esquema 2.4	Preparação das oxazolidinonas.....	45
Esquema 2.5	Resultados obtidos com reações aldólicas mediadas por diferentes ácidos de Lewis.....	46
Esquema 2.6	Determinação da estereoquímica por análise de NOE.....	49
Esquema 2.7	Reação aldólica descarboxilativa de alil β -ceto-ésteres via catálise bimetálica.....	50
Esquema 2.8	Obtenção de 3-hidróxi-4-aminocetonas.....	51
Esquema 2.9	Preparação dos α -aminoaldeídos (2.54), (2.60) e (2.61).....	52
Esquema 2.10	Preparação dos α -aminoaldeído (2.62).....	54
Esquema 2.11	Reação aldólica entre o enolato de boro da	

	isopropilmetilcetona e o α -aminoaldeído (2.60).....	55
Esquema 2.12	Preparação 51 do α -aminoaldeído (2.85).....	56
Esquema 2.13	Reação aldólica entre o enolato de boro da isopropilmetilcetona (2.56) e o α -aminoaldeído (2.85).....	57
Esquema 2.14	Reação aldólica entre o enolato de boro da isopropilmetilcetona e o aldeído (2.62).....	58
Esquema 2.15	Abstração do hidrogênio do carbamato pelo enolato.	59
Esquema 2.16	Teste para verificar a complexação da borana com o aldeído (2.62).....	60
Esquema 2.17	Reação entre o aldeído (2.62) com a borana e amina.....	61
Esquema 2.18	Reações aldólicas utilizando 2.0 eq. de enolato de boro.....	62
Esquema 2.19	Reação intermolecular entre o enolato de boro da acetofenona e a acetofenona.....	64
Esquema 2.20	Preparação da Metilcetona (2.59).....	66
Esquema 2.21	Ataque Felkin e <i>anti</i> -Felkin do nucleófilo a carbonila.....	77

Capítulo 1

1. Reações aldólicas entre enolatos de boro de metilcetonas e aldeídos aquirais

1.1. Introdução

A reação aldólica é um dos métodos mais importantes para a formação de ligações carbono-carbono.¹ Esta reação representa uma ferramenta muito útil na construção de fragmentos com alta complexidade estrutural, pois elevados níveis de estereosseletividade podem ser obtidos. Esta reação é muitas vezes empregada como etapa chave na síntese assimétrica de produtos naturais com atividade farmacológica destacada.^{1,2}

Apesar de enolatos metálicos serem largamente utilizados em reações aldólicas, os enolatos de boro são os mais empregados.¹ Isto se deve ao fato de que as ligações boro-oxigênio são mais curtas que de outros metais com oxigênio, levando a estados de transição cíclicos mais rígidos, e conseqüentemente, a melhores níveis de estereosseletividade.³

Na literatura, há exemplos de reações aldólicas envolvendo enolatos de boro de metilcetonas quirais com centro estereogênico na posição α -carbonila.⁴ A reação aldólica entre enolatos de boro preparados a partir de metilcetonas quirais e aldeídos aquirais geralmente fornece os respectivos adutos de aldol em baixos a moderados níveis de estereosseletividade. Em alguns casos, melhores níveis de estereosseletividade são alcançados com o

¹ (a) Cowden, C. J.; Paterson, I. *Org. React.* **1997**, *51*, 1. (b) Mahrwald, R.; Schetter, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7506. (c) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1.

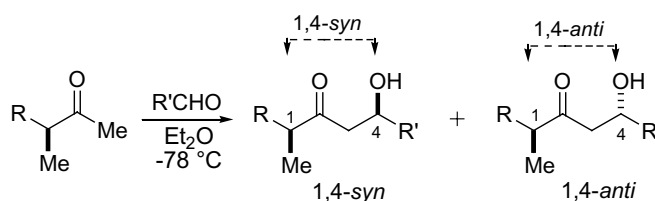
² (a) Dias, L. C.; Aguiar, A. M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 451. (b) Dias, L. C.; Aguiar, A. M. *Quim. Nova* **2007**, *30*, 2007.

³ Goodman, J. M.; Paton, R. S. *Chem. Commun.* **2007**, 2124.

⁴ Paterson, I.; Wallace, D. J.; Cowden, C. J. *Synthesis* **1998**, 639.

uso de reagentes de boro quirais.³ Um estudo que exemplifica bem este fato foi descrito por Paterson e colaboradores visando a síntese de derivados de polipropionatos e poliacetatos utilizando enolatos de boro de metilcetonas com centro estereogênico α -carbonila (Tabela 1.1).⁵

Tabela 1.1– Resultados de Paterson e colaboradores.



Entrada	Aldeído	Borana	<i>syn:anti</i>	Rendimento (%)
1		<i>n</i> -Bu ₂ BOTf	84:16	45
2		<i>c</i> -(Hex) ₂ BCl	86:14	40
3		(-)-(Ipc) ₂ BCl	93:07	84
4		(-)-(Ipc) ₂ BOTf	93:07	84
5		<i>c</i> -(Hex) ₂ BCl	84:16	77
6		<i>c</i> -(Hex) ₂ BCl	88:12	84
7		(-)-(Ipc) ₂ BOTf	92:08	74

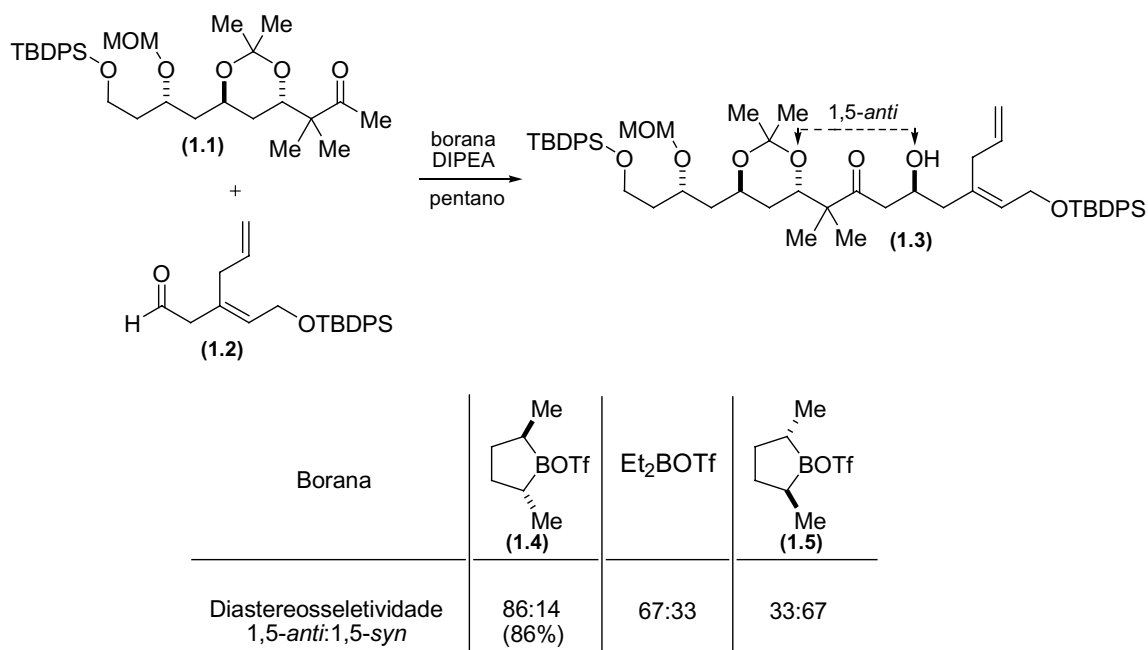
Paterson observou que o senso de indução dessas reações é controlado pelo reagente de boro, onde as melhores diastereosseletividades são obtidas quando se utiliza a borana quiral (-)-Ipc₂BCl favorecendo o aldol proveniente de indução 1,4-*syn* em todos os casos (Tabela 1.1). No entanto, mesmo na

⁵ (a) Paterson, I.; Goodman, J. M.; Isaka, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7121; (b) Paterson, I.; Oballa, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8241.

presença de reagentes de boro aquirais, como *n*-Bu₂BOTf e *c*-(Hex)₂BCl, seletividades em torno de 84:16 favorecendo produto 1,4-*syn* são obtidas.

Em 1989, Masamune e colaboradores, na tentativa de sintetizar o fragmento AB [C1–C16] da briostatina 1, relataram a primeira evidência de indução 1,5-*anti* em reações aldólicas do enolato de boro gerado a partir da β-alcóxi metilcetona (**1.1**) com o aldeído (**1.2**) (Esquema 1.1).⁶ O uso de um reagente de boro aquiral (Et₂BOTf) levou ao produto de indução 1,5-*anti* com moderada seletividade (67:33). Porém, observou-se preferência por um dos diastereoisômeros dependendo da quiralidade da borana utilizada, como mostrado no esquema 1.1. Com isso, pode-se perceber que o controle da estereosseletividade é proveniente da combinação da seletividade facial da borana quiral e do enolato de boro, representando um caso *matched* ou par combinado quando a borana (**1.4**) foi utilizada.

⁶ Blanchette, M. A.; Malamas, M. S.; Nantz, M. H.; Roberts, J. C.; Somfai, P.; Whritenour, D. C.; Masamune, S.; Kageyama, M.; Tamura, T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1817.



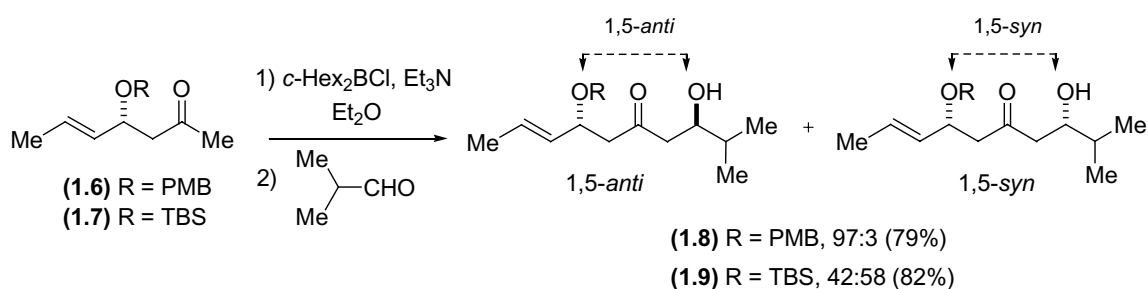
Esquema 1.1 – Primeira evidência da indução 1,5-*anti* envolvendo enolatos de boro de metilcetonas.

Posteriormente, Paterson e Evans descreveram, em trabalhos distintos, reações aldólicas com enolatos de boro gerados a partir de β -alcóxi metilcetonas quirais com elevados níveis de diastereosseletividade 1,5-*anti*, (Esquemas 1.2 e 1.3).^{6,7,8}

Paterson e colaboradores⁷ prepararam o enolato de boro das metilcetonas (**1.6** e **1.7**) ($c\text{-Hex}_2\text{BCl}$, Et_3N , Et_2O) com diferentes grupos protetores no oxigênio da posição β -carbonila (Esquema 1.2). A reação aldólica do enolato de boro (**1.6**) ($\text{R} = \text{PMB}$) com isobutiraldeído forneceu o diastereoisômero 1,5-*anti* (**1.8**) com nível de diastereosseletividade de 97:3 em 79% de rendimento (Esquema 1.2). A mudança do grupo protetor para TBS, como em

⁷ Paterson, I.; Gibson, K. R.; Oballa, O. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8585.

(1.7), provocou diminuição e inversão da seletividade, pois se obteve uma mistura dos diastereoisômeros na proporção de 42:58 favorecendo o isômero 1,5-*syn*. Os fatores que controlam o tipo de indução assimétrica observado neste exemplo não foram esclarecidos, mas fica evidente que a seletividade facial π do enolato depende da natureza do grupo protetor utilizado no centro oxigenado do enolato de boro.

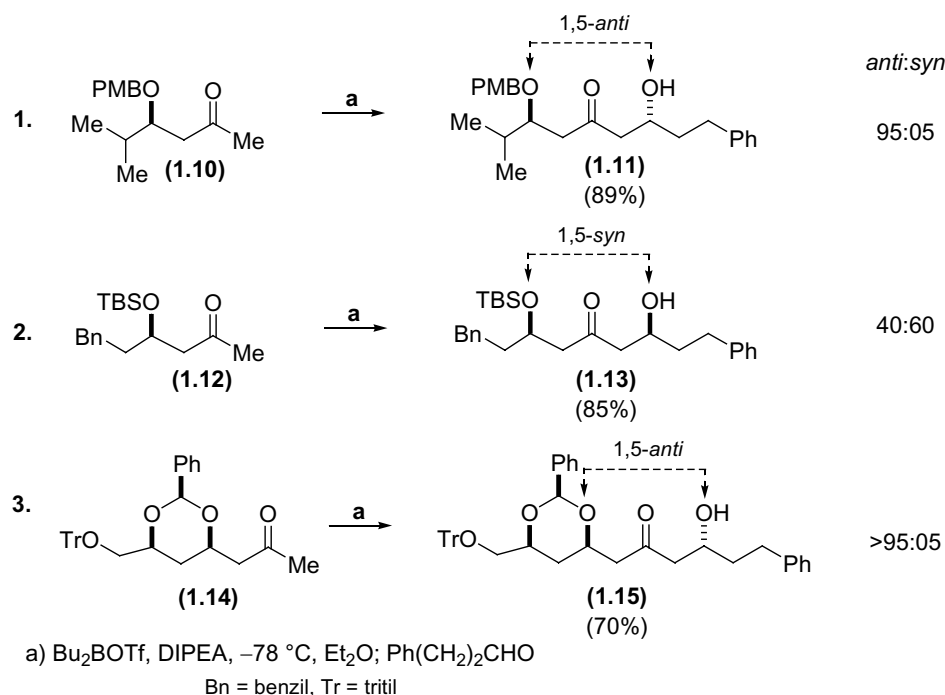


Esquema 1.2 – Trabalho desenvolvido por Paterson.

Evans e colaboradores^{8,9} observaram a mesma indução assimétrica 1,5-*anti* utilizando grupos protetores com efeitos eletrônicos opostos (Esquema 1.3). Excelentes níveis de diastereosseletividade foram obtidos com grupos protetores, como PMB e o benzilideno acetal (entradas 1 e 3, respectivamente). Com o grupo protetor de silício (TBS) observou-se uma diminuição e inversão da diastereosseletividade, novamente enfatizando a importância dos grupos protetores β -carbonila.

⁸ Evans, D. A.; Coleman, P. J.; Côté, B. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 788.

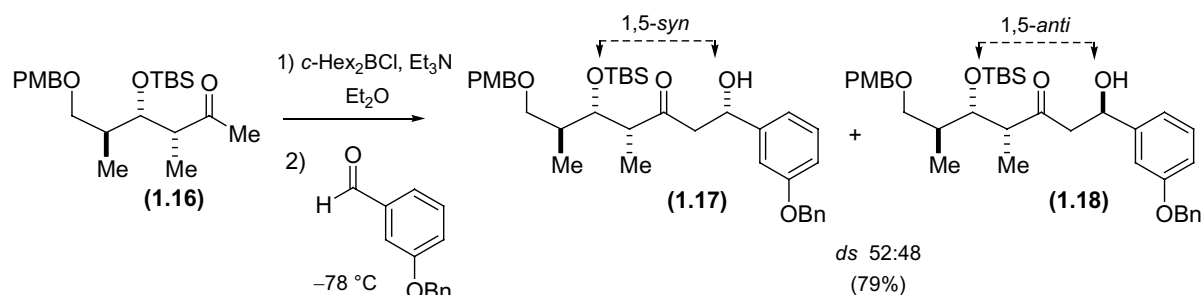
⁹ Evans, D. A.; Côté, B.; Coleman, P. J.; Connell, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10893.



Esquema 1.3 – Trabalho desenvolvido por Evans.

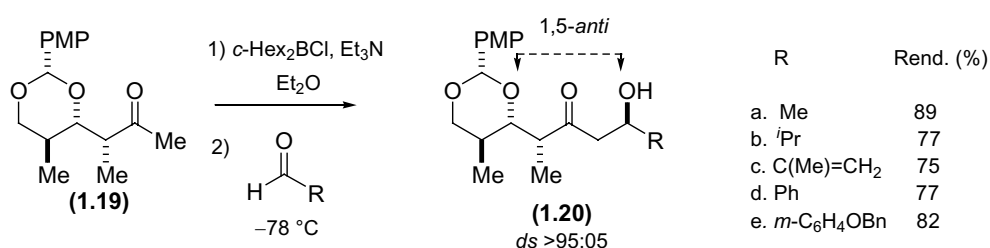
Na literatura não havia um estudo sistemático avaliando a influência combinada dos centros α e β nos enolatos de boro de metilcetonas. Desta forma, Dias e colaboradores realizaram um estudo da influência estereodirigente dos centros α e β -carbonila em enolatos de boro de metilcetonas utilizando a metilcetona (1.16) (Esquema 1.4).¹⁰ Neste trabalho, obteve-se um baixo nível de indução assimétrica entre os adutos (1.17) e (1.18), sendo favorecido o isômero com estereoquímica 1,4-*syn*/1,5-*syn*, o que pode ser explicado pela presença de um grupo protetor de silício (TBS) na posição β -carbonila.

¹⁰ Dias, L. C.; Baú, R. Z.; de Sousa, M. A.; Zukerman-Schpector, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4325.



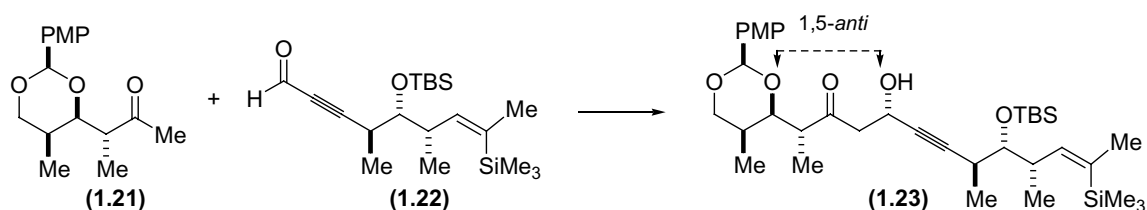
Esquema 1.4 – Avaliação da influência combinada dos centros α e β nos enolatos de boro.

Melhores resultados foram obtidos através da troca do grupo protetor de silício (TBS) da metilcetona **(1.16)** por um grupo protetor cíclico (acetal de PMP).¹⁰ Dessa forma, as reações aldólicas com o enolato de boro da metilcetona **(1.19)**, produzido pela adição de $c\text{-Hex}_2\text{BCl}$ e Et_3N , forneceram excelentes níveis de seletividade 1,5-*anti* com diferentes aldeídos aquirais, como pode ser observado nos exemplos descritos no Esquema 1.5. A estereoquímica relativa 1,5-*anti* foi estabelecida através de cristalografia de Raios-X do aduto aldol **(1.20)** ($\text{R} = \text{Me}$).¹⁰



Esquema 1.5 – Utilização do protetor cíclico na metilcetona **(1.19)**.

Panek e colaboradores¹¹ descreveram a reação aldólica utilizando o enolato de boro da metilcetona (**1.21**) nos seus estudos visando à síntese do (+)-discodermolídeo (Esquema 1.6). A reação do enolato de boro da metilcetona (**1.21**) com o aldeído (**1.22**) forneceu o aduto de aldol (**1.23**) como um único diastereoisômero, conforme análise dos espectros de RMN-¹H.



Reagentes	Solvente	Temperatura	Rendimento %	ds
<i>c</i> -Hex ₂ BOTf / Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	-78 °C	83	90:10
<i>n</i> -Bu ₂ BOTf / DIPEA	Et ₂ O	-78 °C	76	>97:03
<i>n</i> -Bu ₂ BOTf / DIPEA	CH ₂ Cl ₂	-78 °C	86	>97:03
<i>n</i> -Bu ₂ BOTf / DIPEA	CH ₂ Cl ₂	-115 °C	88	>97:03

Esquema 1.6 – Reação aldólica com o enolato de boro da metilcetona (**1.21**).

O dibutilborenolato foi mais seletivo do que o dicitloexilborenolato (Esquema 1.6). Utilizando-se diclorometano como solvente e temperaturas mais baixas (-115 °C) resultados similares foram observados.¹¹ A estereoquímica do aduto de aldol preparado (**1.23**) foi determinada através da preparação de um acetal cíclico e subsequente análise de NOE.

Comparando os resultados obtidos por Panek¹¹ e Dias,¹⁰ percebe-se que Panek obteve adutos de aldol com estereoquímica relativa 1,5-*anti*-1,4-*syn*,

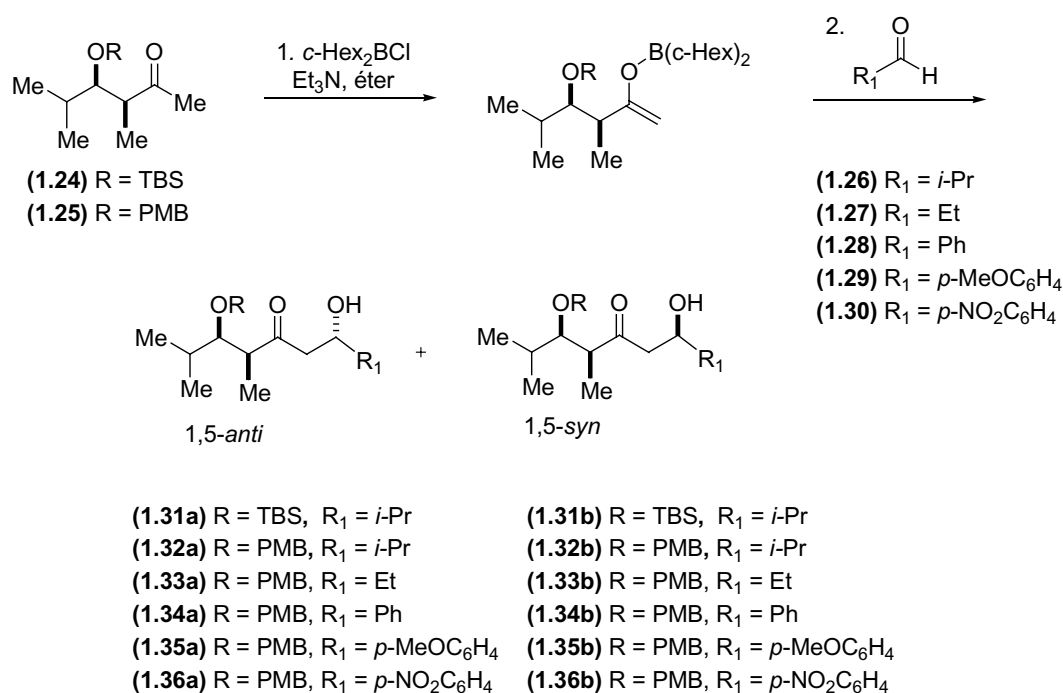
¹¹ (a) Arefolov, A.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2397. (b) Arefolov, A.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5596.

enquanto Dias observou a formação do isômero 1,5-*anti*-1,4-*anti*. Estes resultados permitem concluir que a indução assimétrica foi promovida pelo centro estereogênico β -carbonila, pois nos dois casos foi obtido o diastereoisômero com relação 1,5-*anti*. Também foi possível concluir que o estereocentro na posição α -carbonila (Me) não desempenha papel fundamental na estereosseletividade das reações. Estes exemplos, com um protetor acetal cíclico, salientam o efeito estereodirigente predominante do centro estereogênico em β , sobre o centro estereogênico em α , com indução 1,5 predominando sobre a indução 1,4.¹²

¹² Paterson, I.; Tudge, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 343.

1.2. Objetivos

O principal objetivo desta capítulo do trabalho foi preparar metilcetonas quirais acíclicas contendo dois centros estereogênicos com relação estereoquímica 1,2-*syn* e com diferentes grupos protetores, permitindo avaliar a influência estereoeletrônica desses grupos nas seletividades das reações aldólicas dos correspondentes enolatos de boro com diferentes aldeídos aquirais (Esquema 1.7).

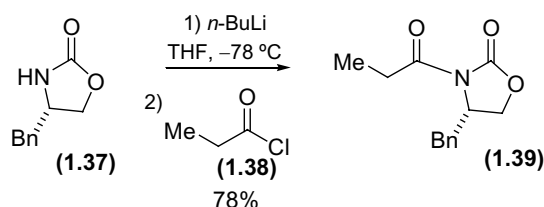


Esquema 1.7 – Objetivos do capítulo 1.

1.3. Resultados e Discussão

1.3.1. Preparação das metilcetonas (1.24) e (1.25).

O primeiro passo do nosso estudo metodológico foi a preparação das metilcetonas (1.24) e (1.25) as quais diferem por possuírem protetores β -alcóxi que possuem diferentes propriedades eletrônicas, sendo eles TBS e PMB, respectivamente. Desta forma, parte da rota sintética para a obtenção das metilcetonas (1.24) e (1.25) é idêntica. Para tanto, o ânion de lítio da (*S*)-oxazolidinona (1.37) foi tratado com cloreto de propionila (1.38), previamente preparado através da reação do ácido propiônico com cloreto de tionila (Esquema 1.8).^{13b} Após o tratamento de (1.37) com BuLi, seguido da adição de cloreto de propionila (1.38), o produto (1.39) foi obtido em 78% de rendimento¹³ (Esquema 1.8).

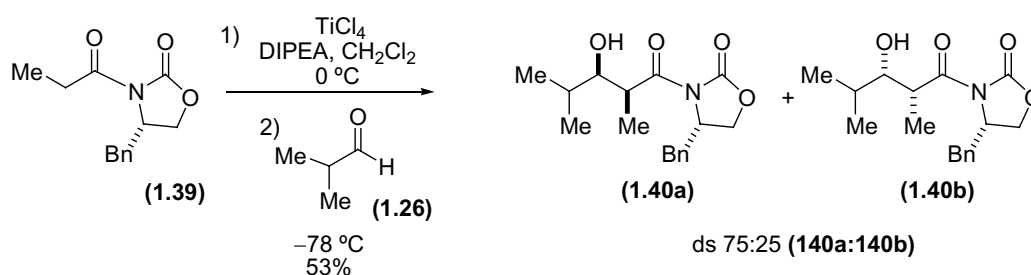


Esquema 1.8– Acilação da (*S*)-oxazolidinona (1.37).

O auxiliar quiral exerce um importante papel nesta rota, pois a estereoquímica 1,2-*syn* das metilcetonas (1.24) e (1.25) é originada baseando-se na configuração do mesmo.^{13c}

¹³ (a) Evans, D. A.; Gage, J. R. *Org. Synth.* **1989**, 68, 83. (b) Helferich, B.; Schaefer, W. *Org. Synth.* **1948**, 1, 147. (c) Evans, D. A.; Allison, B. D.; Yang, M. G.; Masse, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10840.

Para a preparação do composto **(1.40a)** foi utilizada uma reação aldólica mediada por TiCl_4 (Esquema 1.9).^{14a} O enolato de titânio foi formado através da adição do TiCl_4 a uma solução da *N*-propioniloxazolidinona **(1.39)** em CH_2Cl_2 seguida da adição da base (DIPEA). Após a adição de isobutiraldeído e purificação da mistura reacional, obteve-se uma mistura dos compostos **(1.40a)** e **(1.40b)** em 53% de rendimento, caracterizados através de análise dos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C . A comparação dos dados espectroscópicos com os dados descritos na literatura¹³ permitiu a atribuição da estereoquímica como sendo 1,2-*syn* (aldol Evans) para o composto **(1.40a)** e 1,2-*syn* (aldol/não-Evans) para o produto **(1.40b)** que foram obtidos na proporção diastereoisomérica de 75:25, respectivamente.



Esquema 1.9 – Reação aldólica mediada por TiCl_4 .

A seletividade obtida nesta etapa do trabalho é curiosa, já que Evans anteriormente havia publicado resultados similares que apresentaram excelentes seletividades a favor do aduto de aldol Evans, quando empregado enolatos de titânio de auxiliares quirais.^{14a}

O esquema 1.10 apresenta o estado de transição proposto para a formação do composto **(1.40a)**. Como pode ser observado, o ácido de Lewis (TiCl_4) se coordena com as duas carbonilas da oxazolidinona **(1.39)** formando

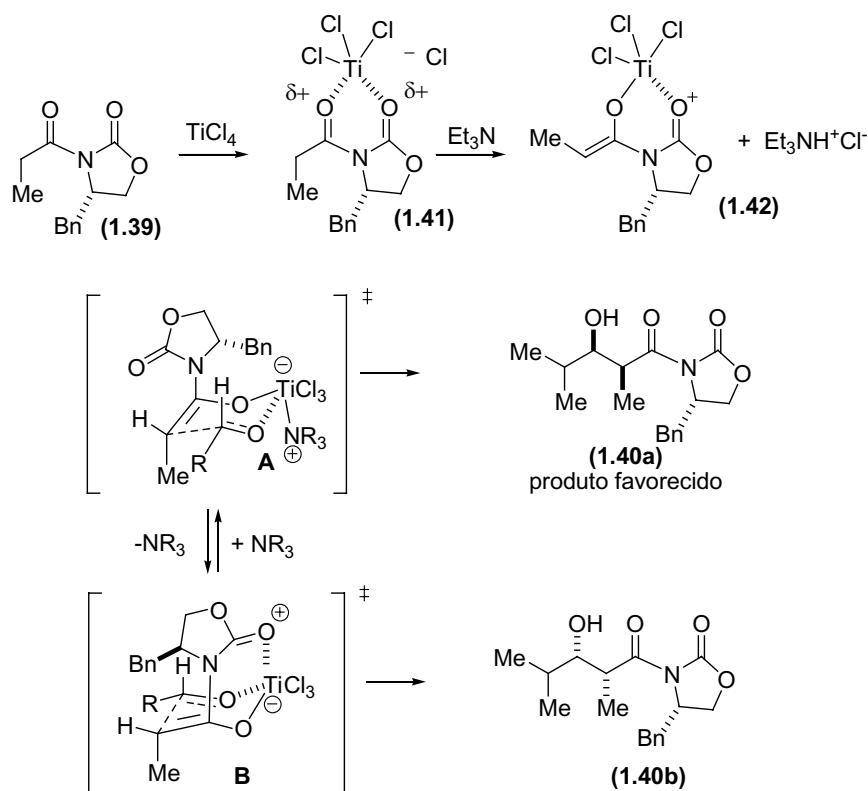
¹⁴ (a) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Bilodeau, M. T.; Urpi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047. (b) Thornton, E. R.; Nerz-Stormes, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2489.

o intermediário **(1.41)**. Esta coordenação torna o hidrogênio α -carbonila mais ácido favorecendo o ataque da amina e formação do enolato Z de triclorotitânio **(1.42)**.

Após a adição de isobutiraldeído, a reação procede através de dois estados de transição cíclicos quelados do tipo cadeira: **A** e **B**. No entanto, de acordo com o trabalho de Thornton,^{14b} sabe-se que a quantidade de base é determinante na seletividade desta reação. Isto por que a quelação do titânio se sobrepõe ao posicionamento *anti* das carbonilas (minimização do momento dipolo) e a tensão alílica $A_{1,3}$.

Quando se utiliza 1 equivalente de base é formado o enolato Z de triclorotitânio **(1.42)** pela desprotonação da imida complexada. Após a adição do aldeído, ocorre a formação do estado de transição **B** pela coordenação do Ti com o oxigênio do enolato, do aldeído e também com o do auxiliar quiral.

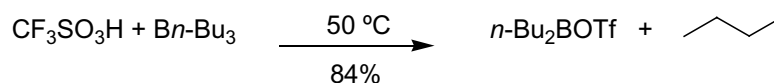
Quando são utilizados dois ou mais equivalentes de base, a desprotonação da imida complexada pelo primeiro equivalente de base leva a formação do enolato Z **(1.42)**. O segundo equivalente de base se coordena ao complexo de titânio quebrando a quelação interna com a carbonila do auxiliar quiral favorecendo o Estado de transição **A**. Neste arranjo não há tensão alílica do tipo $A_{1,3}$, além de ocorrer uma diminuição do momento de dipolo entre as ligações C—O do enolato e da carbonila, levando ao produto **(1.40a)**.



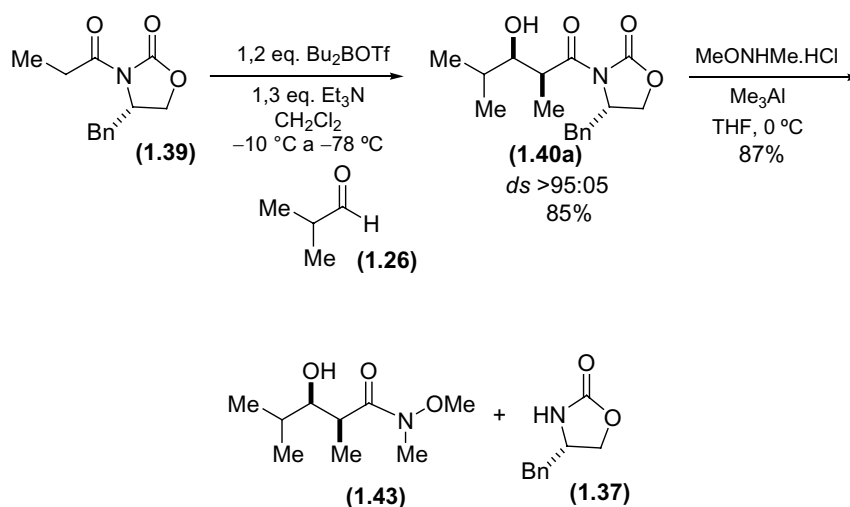
Esquema 1.10 – Estados de transição para a obtenção dos compostos **(1.40a)** e **(1.40b)**.

Em virtude do baixo rendimento e da baixa seletividade obtida, mesmo empregando dois equivalentes de base, optou-se pelo emprego do *n*-Bu₂BOTf. A utilização do *n*-Bu₂BOTf exige prévia preparação deste reagente, que é realizada através da reação entre o ácido trifílico e a tri-*n*-butilborana, em um processo altamente exotérmico (Esquema 1.11). O *n*-Bu₂BOTf foi isolado através de microdestilação à vácuo, em 84% de rendimento.¹⁵

¹⁵ Di-*n*-butilborotriflato foi preparado em 84% de rendimento, de acordo com procedimento descrito na literatura: Inoue, T.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 174.

**Esquema 1.11** – Preparação de *n*-Bu₂BOTf.

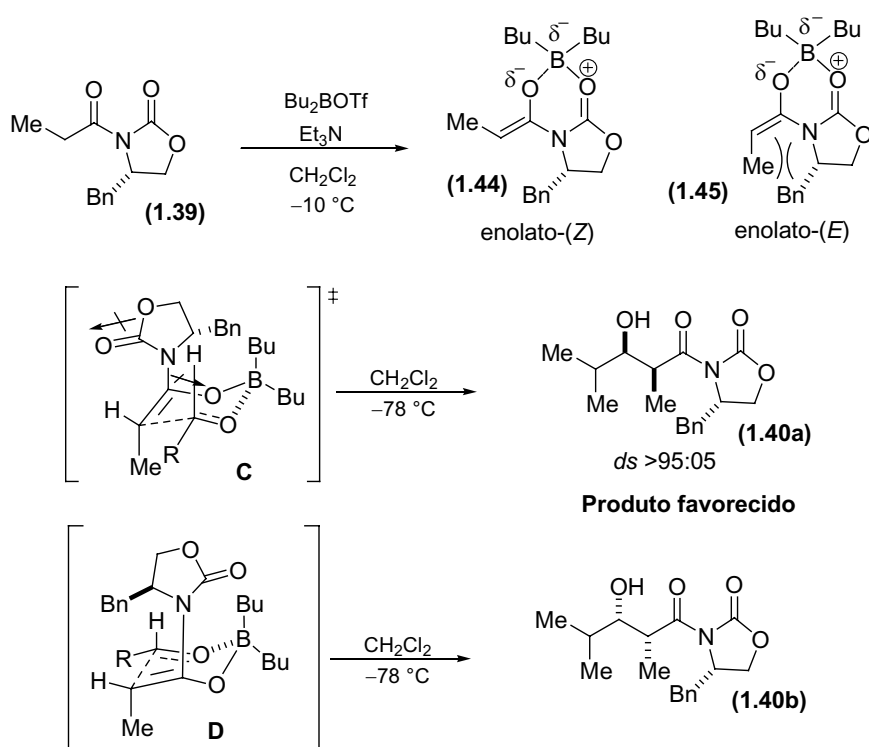
Desta forma, a reação aldólica foi realizada preparando-se o enolato *Z* da (*S*)-*N*-propioniloxazolidinona através da adição lenta de *n*-Bu₂BOTf a **(1.39)** em CH₂Cl₂, a -10 °C, seguida da adição de Et₃N (Esquema 1.12). A temperatura foi reduzida à -78 °C e o isobutiraldeído **(1.26)** foi adicionado lentamente, para evitar a formação de mais de um diastereoisômero. Nestas condições, o aduto de aldol *syn* **(1.40a)** foi obtido com um nível de diastereosseletividade elevado (*ds* >95:5), em 85% de rendimento (Esquema 1.12).^{13c,16}

**Esquema 1.12** – Reação aldólica mediada pelo *n*-Bu₂BOTf e transamidação do aduto de aldol **(1.40a)**.

Como pode ser observado no Esquema 1.13, o desfavorecimento da formação do enolato *E* é determinado pelo impedimento estéreo entre a metila e o fragmento NCH₂Bn da (*S*)-*N*-propioniloxazolidinona. A reação ocorre via

¹⁶ Basha, A.; Lipton, N.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 4171.

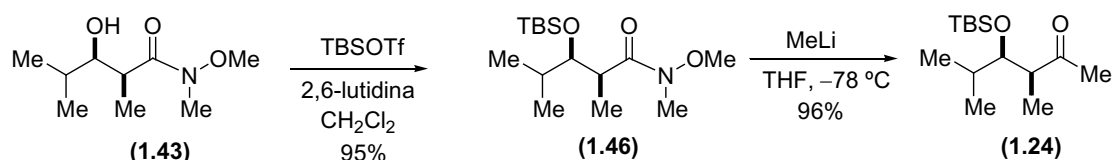
estado de transição cíclico. No esquema 1.13, pode-se observar que o estado de transição **C** é favorecido por apresentar o dipolo da carbonila da oxazolidinona em sentido oposto ao dipolo do oxigênio do enolato, ocorrendo a minimização dos momentos de dipolo, com o aldeído se aproximando pela face oposta ao grupo benzil (Esquema 1.13).



Esquema 1.13 – Estados de transição para reação aldólica mediada por $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$

A próxima etapa foi a transamidação do aduto de aldol (**1.40a**) com cloridrato de *N,O*-dimetil-hidroxilamina e trimetilalumínio, que forneceu a amida de Weinreb (**1.43**) com um rendimento de 87% (Esquema 1.12).¹⁶ Nesta etapa, o auxiliar quiral (**1.37**) foi recuperado (56%) durante a purificação por

meio de cromatografia em coluna *flash*.¹⁶ Em seguida, foi feita a proteção da amida de Weinreb (**1.43**) com TBSOTf na presença de 2,6-lutidina, fornecendo o produto sililado (**1.46**) em 95% de rendimento (Esquema 1.14).

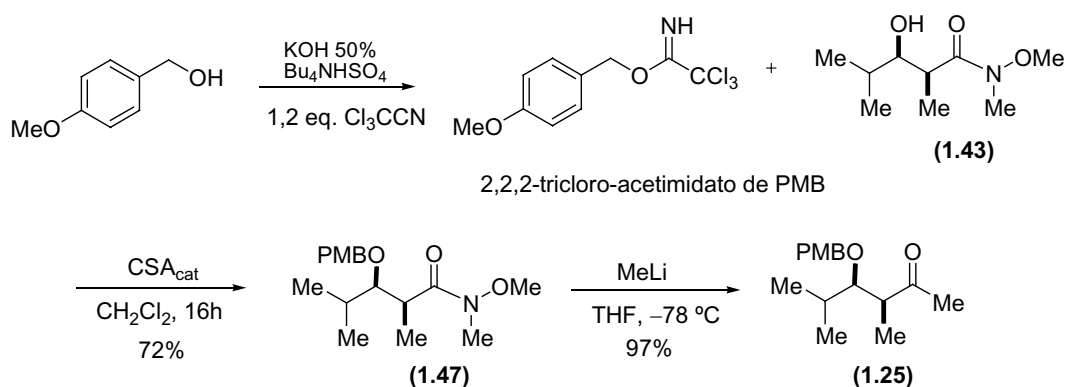


Esquema 1.14 – Proteção do composto (**1.46**) seguida de formação da metilcetona.

A amida (**1.46**) foi tratada com MeLi a -78°C em THF e após purificação por cromatografia de coluna *flash*, obteve-se a metilcetona (**1.24**) como um óleo amarelado, em rendimento de 96% (Esquema 1.14).

Após a preparação da metilcetona (**1.24**), iniciamos o preparo da metilcetona (**1.25**), a partir da amida de Weinreb (**1.43**) (Esquema 1.15). Para isto, a proteção do composto (**1.43**) foi feita com 2,2,2-tricloro-acetimidato de *p*-metoxibenzila, que é preparado previamente ao uso (Esquema 1.15).

Neste procedimento, o álcool *p*-metoxibenzílico foi tratado com solução de KOH 50% e mono-hidrogenossulfato de tetrabutylamônio em CH_2Cl_2 a -15°C . O 2,2,2-tricloro-acetimidato de *p*-metoxibenzila foi utilizado sem purificação prévia (devido a instabilidade), e adicionado a uma solução da amida de Weinreb (**1.43**) em CH_2Cl_2 , utilizando-se o ácido canforsulfônico (CSA) como catalisador. Após 16h, o produto (**1.47**) foi isolado em 72% de rendimento (Esquema 1.15).



Esquema 1.15 – Preparação da metilcetona (1.25).

Na etapa seguinte, a amida **(1.47)** foi tratada com MeLi em THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, obtendo-se a metilcetona **(1.25)** em 97% de rendimento (Esquema 1.15).

1.3.2. Reações aldólicas entre o enolato de boro das metilcetonas (1.24) e (1.25) com aldeídos aquirais.

Após a obtenção das metilcetonas **(1.24)** e **(1.25)**, as reações aldólicas mediadas pela $c\text{-Hex}_2\text{BCl}$ foram realizadas baseando-se em procedimentos já utilizados em nosso grupo de pesquisas.^{9,17,18} A primeira metilcetona utilizada foi a metilcetona **(1.24)**.

Primeiramente, a $c\text{-Hex}_2\text{BCl}$ foi preparada através da reação de hidroboração do cicloexeno com o complexo de monocloroborana–dimetilsulfeto, de acordo com procedimento descrito na

¹⁷ Dias, L. C.; Aguilar, A. M.; Salles Jr., A. G.; Steil, L. J.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10461.

¹⁸ Dias, L. C.; Aguilar, A. M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4629.

literatura (Esquema 1.16).^{19,20} A caracterização foi feita através da análise de espectro de RMN-¹³C e comparação dos valores de deslocamentos químicos obtidos com os dados descritos na literatura: RMN-¹³C em CDCl₃ δ 36,3; 27,7; 27,2 e 26,6 ppm.^{1a} A *c*-Hex₂BCl pode ser previamente preparada e armazenada em recipiente adequado por cerca de 15 dias.



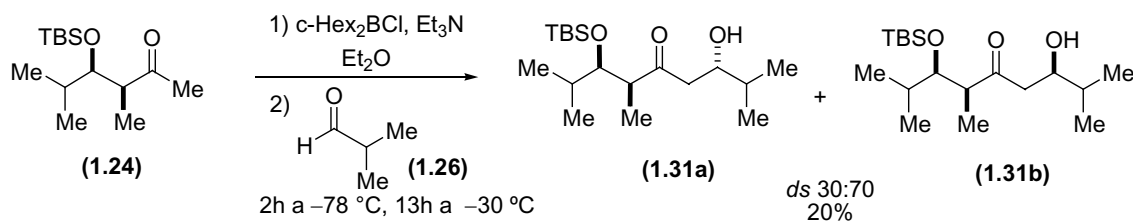
Esquema 1.16 – Preparação da *c*-Hex₂BCl

As reações aldólicas devem ser sempre executadas com bastante cuidado. Os reagentes devem estar secos, assim como as vidraria, seringas e agulhas utilizadas, visto que estas reações são bastante sensíveis à presença de traços de água e oxigênio. A metilcetona utilizada deve ser previamente submetida à destilação azeotrópica com benzeno anidro.

Os experimentos foram executados sob atmosfera de argônio e a -78 °C, adicionando-se a *c*-Hex₂BCl a uma solução da metilcetona (**1.24**) em éter etílico, seguida da adição lenta da Et₃N. O processo de enolização da metilcetona foi mantido por 1h sob estas condições e por 1h a 0 °C. A temperatura foi reduzida a -78 °C e o isobutiraldeído foi adicionado lentamente. Após 2h, a mistura reacional foi mantida em freezer a -20 °C por 13h. Neste experimento foi obtida uma mistura (30:70) dos produtos (**1.31a**) e (**1.31b**) em 20% de rendimento, com recuperação de 71% da metilcetona (**1.24**) (Esquema 1.17).

¹⁹ Brown, H. C.; Ravindran, N.; Kulkarni, S. U. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2417.

²⁰ Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Ganesan, K.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 499.

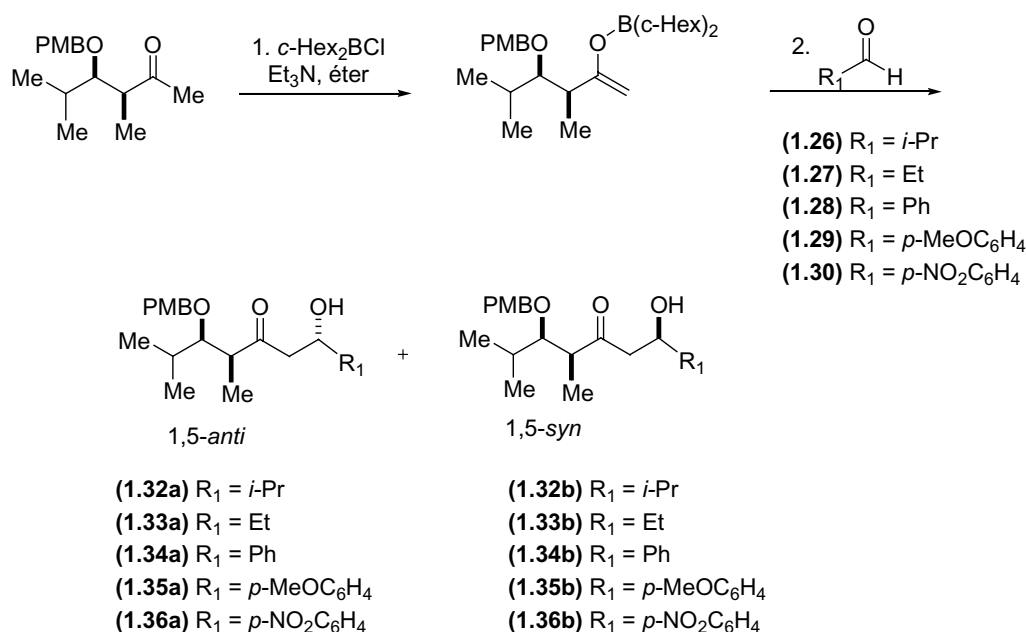


Esquema 1.17 – Reação aldólica entre a metilcetona (**1.24**) e o isobutiraldeído.

A baixa diastereosseletividade observada pode ser atribuída à influência do grupo protetor TBS da metilcetona (**1.24**). Isso se deve ao fato de os éteres de silício possuírem menor basicidade que éteres de carbono, o que pode acarretar em um estado de transição menos rígido. Uma explicação plausível para esta menor basicidade é baseada em interações de orbitais entre o par de elétrons não ligante do oxigênio com o orbital antiligante da ligação Si–C (π^* SiCH₃).²¹

Outro fator que pode estar contribuindo para uma baixa diastereosseletividade pode ser a competição entre a estereoindução 1,4 e 1,5, já que a metilcetona (**1.24**) possui um centro α -carbonila, que tem preferência por fornecer o produto 1,4-*syn*.⁵ As reações com a metilcetona (**1.24**) não foram otimizadas. Neste ponto, em virtude do baixo rendimento, decidimos continuar o nosso trabalho submetendo a metilcetona (**1.25**) a reações aldólicas com aldeídos aquirais, já que na literatura e em nosso grupo de pesquisas há relatos de que protetores alquil dos substituintes β -alcóxi das metilcetonas levam a melhores níveis de seletividades 1,5-*anti*. (Esquema 1.18).

²¹ (a) Shambayati, S.; Blake, J. F.; Wierschke, S. G.; Jorgensen, W. L.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 697. (b) Dias, L. C.; Ferreira, M. A. B.; Tormena, C. F. *J. Phys. Chem.* **2008**, *112*, 232.



Esquema 1.18 – Reações aldólicas entre enolatos de boro da metilcetona (1.25) e aldeídos aquirais

Sob atmosfera de argônio e a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, a borana foi adicionada lentamente a uma solução da metilcetona (1.25) em éter etílico seguida da adição de Et_3N . A etapa de enolização foi mantida por 1h nestas condições e por 1h a 0°C . A temperatura foi reduzida a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ e o aldeído aquiral foi adicionado gota a gota. Após 1,5h a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a reação foi finalizada e os produtos foram purificados por cromatografia de coluna do tipo *flash*. Nestes experimentos foram obtidos os adutos de aldol (1.32–1.36), conforme está resumido na Tabela 1.2.

Tabela 1.2– Reações aldólicas entre o enolato de boro da metilcetona (**1.25**) e aldeídos aquirais.

Entrada	Aldeído (R)	Produto	<i>ds</i> ^a 1,5- <i>anti</i> :1,5- <i>syn</i>	Rendimento
1	<i>i</i> -Pr	(1.32a : 1.32b)	62:38	95%
2	Et	(1.33a : 1.33b)	67:33	90%
3	Ph	(1.34a : 1.34b)	56:44	88%
4	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	(1.35a : 1.35b)	50:50	94%
5	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	(1.36a : 1.36b)	67:33	82%

^a As proporções diastereoisoméricas foram calculadas através de análise dos espectros de RMN-¹H da mistura bruta, e o rendimento após purificação.

Na tabela 1.2, como pode ser observado, foram utilizados 5 aldeídos aquirais, visto que os mesmos possuem grupos R com diferentes características estereoeletrônicas. Na entrada 1, foi utilizado o isobutiraldeído, o qual apresenta um grupo R volumoso. Nesta entrada foi obtido o aduto (**1.32**) com uma proporção diastereoisomérica de 62:38 e um rendimento de 95%. Em virtude deste resultado, verificou-se a influência de um grupo R menos impedido, utilizando neste caso o propanaldeído (conforme a entrada 2). Neste caso, observou-se um pequeno aumento na diastereosseletividade e a permanência do rendimento elevado.

A influência eletrônica também foi avaliada na entrada 3 utilizando o benzaldeído. Nesta entrada a diastereosseletividade foi menor, sendo a mistura de produtos isolada em bom rendimento. Para comparar com o efeito eletrônico do benzaldeído, o aldeído utilizado na entrada 4 foi o *p*-metóxi-benzaldeído, cujo grupo R é caracterizado por possuir um grupo doador de elétrons. Nesta entrada, o rendimento foi elevado não sendo obtida seletividade. Em virtude destes resultados, resolveu-se analisar a influência de

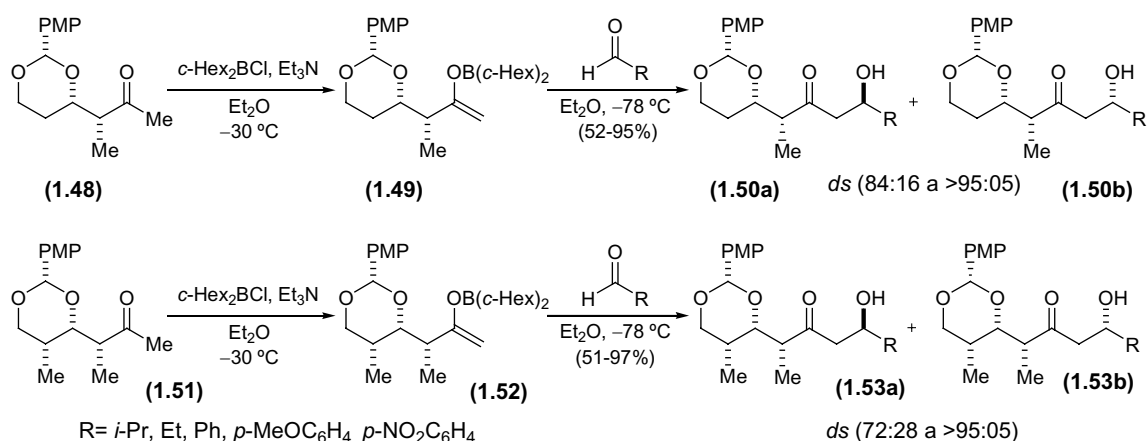
um grupo retirador de elétrons no anel aromático, utilizando-se para isto o *p*-nitro-benzaldeído, conforme a entrada 5. Neste experimento foi observado um leve aumento na diastereosseletividade (67:33).

Apesar dos elevados rendimentos, as diastereosseletividades obtidas para as entradas 1–5 não foram as esperadas, já que existem trabalhos na literatura, assim como em nosso grupo de pesquisas, que mostram que o uso do protetor PMB acarreta em bons níveis de seletividades.^{1,2} No caso do nosso trabalho, acredita-se que ocorra competição entre a indução 1,4 e 1,5 o que explicaria a baixa seletividade obtida. O centro α , tem preferência por fornecer o aduto 1,4-*syn*, enquanto o centro β -alcóxi tem preferência por fornecer o aduto 1,5-*anti*.⁵ Esta hipótese é bastante provável, visto que é conhecido na literatura que enolatos de boro de metilcetonas com centro estereogênico em α -C=O conduzem geralmente a adutos de aldol com um senso de indução 1,4-*syn*, em moderados níveis de seletividade, e, na maioria dos casos, necessitando de um auxiliar quiral para fornecer um melhor nível de indução.⁴

Esta parte do trabalho será comparada com outro estudo desenvolvido em nosso grupo de pesquisas,²² visando analisar a possível competição entre as induções 1,4 e 1,5 nos adutos aldol provenientes de diferentes metilcetonas. Neste trabalho, metilcetonas com diferentes estereoquímicas e grupos protetores, são utilizadas para avaliar as influências estérea e eletrônica desses grupos nas seletividades das reações aldólicas com aldeídos aquirais.²²

Nos primeiros resultados deste trabalho, as reações aldólicas entre as metilcetonas **(1.48)** e **(1.51)** (Esquema 1.19) forneceram adutos de aldol com diastereosseletividades na faixa de 72:28 a >95:05, na maioria dos casos, em favor da indução 1,5-*anti*.

²² Pinheiro, S. M. Tese de Doutorado em andamento, orientador: Prof. Luiz Carlos Dias. Instituto de Química – UNICAMP– Processo FAPESP nº 05/01622–9.



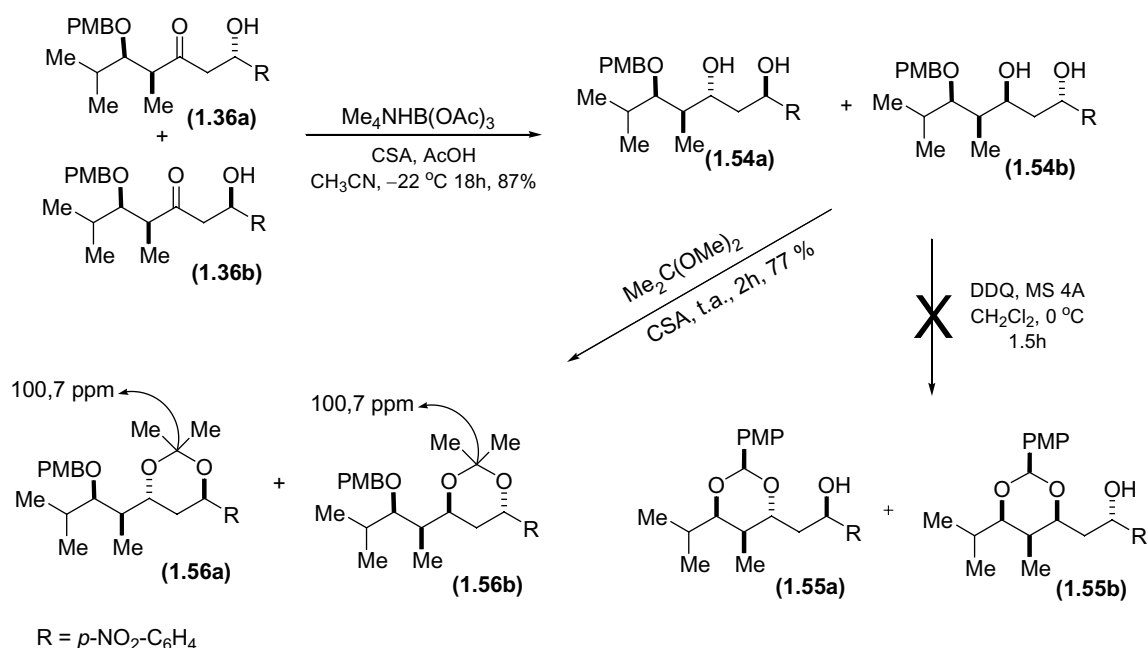
Esquema 1.19 – Reações aldólicas desenvolvidas em nosso grupo de pesquisas.

Esta diversidade de resultados, nos permitirá comparar a influência dos centros estereogênicos nas posições α , β e γ , bem como o comportamento de sistemas acíclicos e cíclicos em enolatos de boro de metilcetonas quirais na indução assimétrica. Os resultados obtidos nesta parte do trabalho serão submetidos à publicação juntamente com os resultados descritos no esquema 1.19, obtidos pelo aluno Sávio M. Pinheiro.

1.3.3. Tentativa de determinação da estereoquímica relativa.

A tentativa de atribuição da estereoquímica dos produtos de acoplamento obtidos na entrada 5 da Tabela 1.2 foi feita por meio de derivatização conforme está ilustrado no Esquema 1.20, utilizando procedimento análogo empregado em nosso grupo.²³

²³ Dias, L. C.; Marchi, A. A.; Ferreira, M. A. B.; Aguilar, A. M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4869.



Esquema 1.20 – Tentativa de determinação da estereoquímica relativa.

A mistura de aldóis **(1.36a + 1.36b)** foi reduzida seletivamente com $\text{Me}_4\text{NHB}(\text{OAc})_3$ fornecendo os dióis 1,3-*anti* **(1.54a + 1.54b)** em 87% de rendimento.²⁴ Em seguida, a metade desse material foi tratada com $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$ na presença de CSA protegendo assim as duas hidroxilas livres na forma dos acetonídeos **(1.56a + 1.56b)**, que foram obtidos em 77% de rendimento. Analisando o espectro de $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ comprovou-se que a redução do composto **(1.36a + 1.36b)** foi altamente seletiva, visto que em 100,7 ppm foram observados os sinais dos carbonos quaternários dos acetonídeos *anti* **(1.56a + 1.56b)**, não havendo sinais na faixa de 98 ppm, o que indicaria a presença de acetonídeos *syn*. Assim, fica evidente que os adutos **(1.36a)** e **(1.36b)** levaram a um único diol cada. A outra parte da amostra contendo os

²⁴ Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3561.

dióis (**1.54a** + **1.54b**) foi tratada com DDQ, mas nesta reação não se obteve os compostos (**1.55a**) e (**1.55b**) desejados.

Apesar de não termos obtido sucesso na determinação da estereoquímica, acreditamos serem de grande valia os resultados obtidos até aqui. Isto porque como já é conhecido na literatura,^{1,2} enolatos de boro contendo um grupo protetor doador de elétrons na posição β -alcóxi levam geralmente a elevados níveis de indução assimétrica, o que não foi reproduzido em nossos resultados, já que neles, a estereoidução 1,5 não sobrepõe totalmente a influência da 1,4.

1.4. Estados de Transição

Goodman e colaboradores,²⁵ por meio de cálculos teóricos de funcional de densidade estudaram a diastereosseletividade de reações aldólicas de enolatos de boro de metilcetonas. Os autores concluíram que para estas reações, o estado de transição do tipo bote é de menor energia que o estado de transição do tipo cadeira. Isto, por que em estados de transição do tipo bote, as interações 1,3-diaxiais são significativamente reduzidas. Na proposta de estados de transição para as reações com enolatos de boro de metilcetonas com centro estereogênico na posição β -alcóxi, é sugerida uma interação entre o par de elétrons do oxigênio β -alcóxi com o orbital $\sigma^*_{\text{C-H}}$ do aldeído complexado com o boro, que diminui consideravelmente a energia do estado de transição.

No estado de transição do tipo cadeira, esta interação também está presente, porém, esta não é tão pronunciada quanto no estado de transição do tipo bote. Isto se deve ao fato de o “fechamento do sistema” com a ligação

²⁵ (a) Paton, R. S.; Goodman, J. M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4299. (b) Goodman, J. M.; Paton, R. S. *Chem. Commun.* **2007**, 21, 24. (c) Paton, R. S.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1253.

C–H...O promover o “eclipsamento” entre a dupla ligação do enolato e o centro β -alcóxi, resultando na repulsão do tipo $A_{1,3}$ (tensão alílica 1,3).²⁶

No entanto, quando comparadas as estruturas dos estados de transição do tipo bote, que levam aos adutos *syn* e *anti*, (sem a presença de substituintes na posição α), acredita-se que a estrutura que leva ao aduto *syn* é desfavorecida por possuir uma interação desfavorável entre o grupo (R) e os ligantes do boro (Figura 1.1).

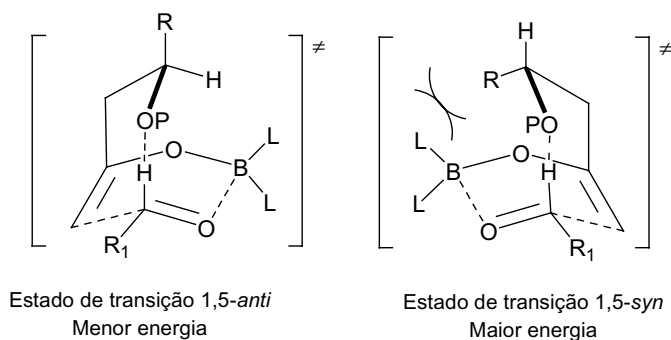


Figura 1.1 – Comparação entre as estruturas de transição 1,5-*anti* e 1,5-*syn*.

Baseados nos trabalhos de Goodman e colaboradores, propomos os possíveis estados de transição que podem fornecer aos adutos com estereoquímica 1,5-*syn* e 1,5-*anti* (Figura 1.2).

²⁶ Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841.

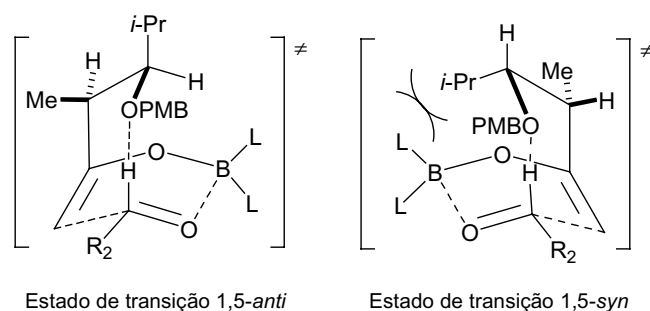


Figura 1.2 – Estados de transição propostos para reações utilizando enolatos de boro da metilcetona quiral (**1.25**) e aldeídos aquirais.

Na figura 1.2, ocorrem dois fatos interessantes: o primeiro é a interação estérea entre o grupo isopropil e um ligante do boro, presente no estado de transição que leva ao aduto com estereoquímica 1,5-*syn*, que desfavorece esta estrutura. O segundo, é o fato do grupo α -metil estar na posição pseudo-axial, no caso do estado de transição que leva ao aduto com estereoquímica 1,5-*anti*, o que pode estar aumentando a energia do estado de transição, e dessa forma, diminuindo a diferença de energia entre estas duas estruturas.

Neste trabalho, acredita-se que ocorra a influência não combinada dos efeitos indutores promovidos pelo centro quiral β -alcóxi-substituído (relação 1,5) e pelo centro quiral na posição α (relação 1,4), o que explicaria a baixa estereosseletividade obtida. Investigamos esta hipótese através de cálculos de estado de transição utilizando o programa Gaussian 03, em um nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Para estes cálculos foram considerados enolatos de boro de metilcetonas análogas: o grupo metil foi considerado como substituinte do boro, o acetaldeído foi o aldeído empregado, e o grupo metila como protetor β -alcóxi, conforme a figura 1.3.²⁷

²⁷ Cálculos realizados pelo aluno de mestrado de nosso grupo de pesquisas Marco Antônio Barbosa Ferreira.

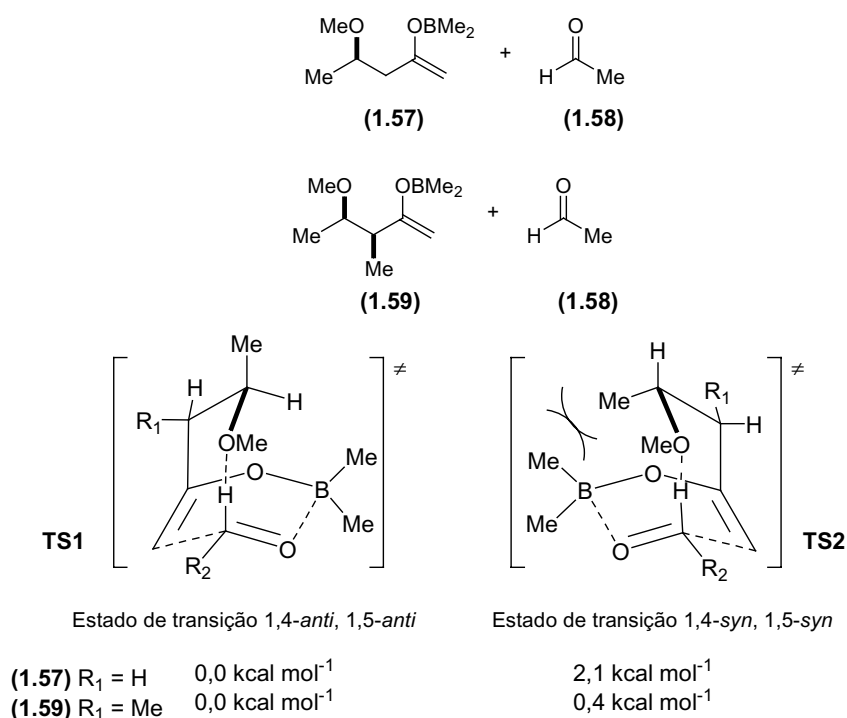


Figura 1.3 – Cálculos de energia de estados de transição.

Pelos resultados obtidos, foi possível concluir que a presença de um centro estereogênico na posição α -carbonila da metilcetona em questão ($R_1 = \text{Me}$) leva a um aumento na energia do estado de transição **TS1** em relação ao **TS2** pela repulsão do tipo $A_{1,3}$ alílica, acarretando na diminuição da seletividade da reação. Esta diferença é de $0,4 \text{ kcal mol}^{-1}$ a qual convertida na distribuição de Boltzman levaria a uma diastereosseletividade teórica de 70:30, a -78°C , em favor do diastereoisômero *anti*. No entanto, a diferença de $2,1 \text{ kcal mol}^{-1}$ entre estes mesmos estados, agora para metilcetona com $R_1 = \text{H}$, levaria a uma diastereosseletividade teórica maior que 95:05, a -78°C . Desta forma, estes resultados são coerentes com o senso de indução obtido em nosso estudo, já que os adutos apresentaram uma razão de no máximo 67:33 entre os isômeros. Estes resultados também podem ser melhor visualizados

através das estruturas dos estados de transição geradas pelo programa Gaussian 03 (Figura 1.4).

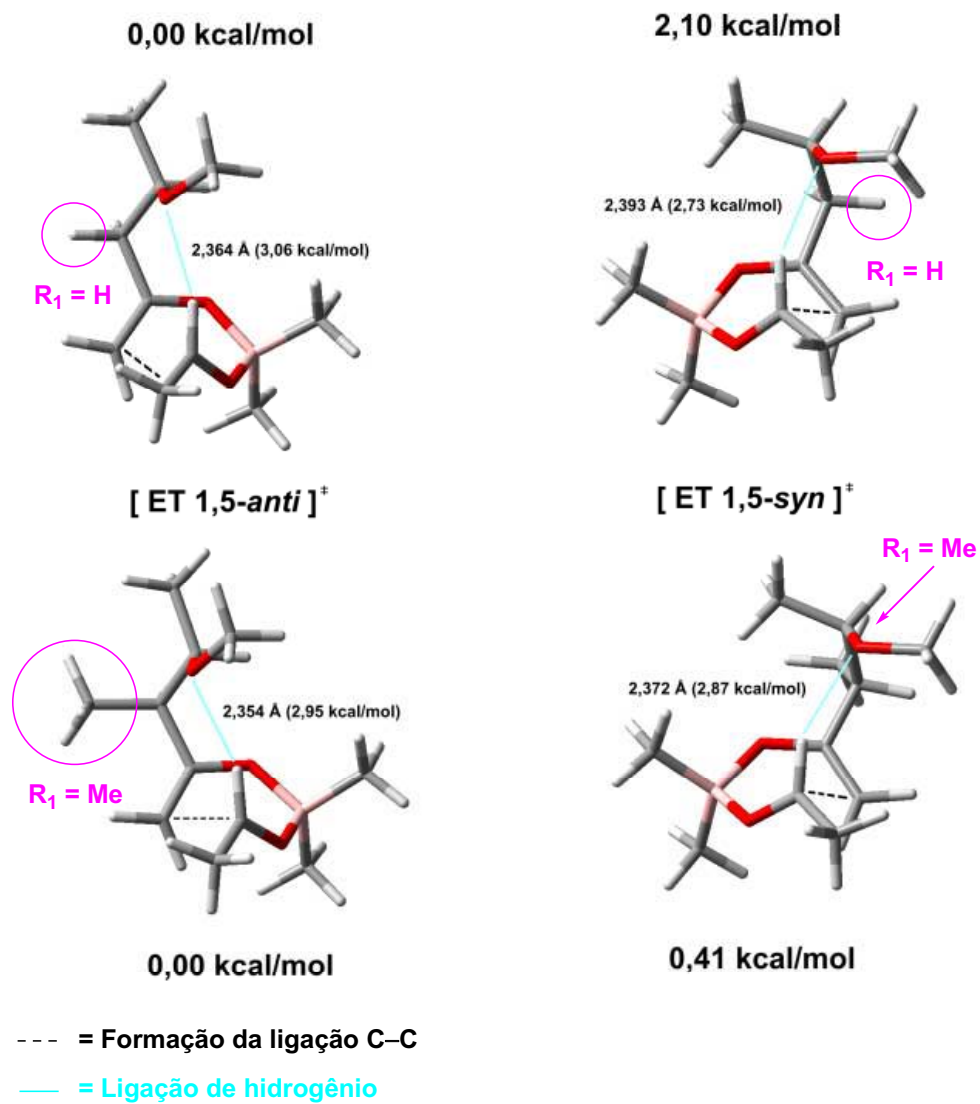


Figura 1.4 – Estados de transição gerados pelo programa Gaussian 03

1.5. Conclusões

As metilcetonas (**1.24**) e (**1.25**) foram preparadas em 5 etapas com rendimentos globais de 53% e 40%, respectivamente.

Na reação aldólica realizada com a metilcetona (**1.24**) obteve-se uma mistura entre os adutos de aldol (**1.31a**) e (**1.31b**) em apenas 20% de rendimento, e uma diastereosseletividade moderada de (30:70) que pode ser explicada pela influência do grupo protetor TBS presente na posição β -carbonila da metilcetona (**1.24**). No entanto, acreditamos que o produto (**1.31b**) seja o principal, devido a uma combinação entre a influência do centro α -carbonila que tem preferência por fornecer o produto 1,4-*syn* e pelo fato da presença do protetor de silício (TBS) (Figura 1.5).

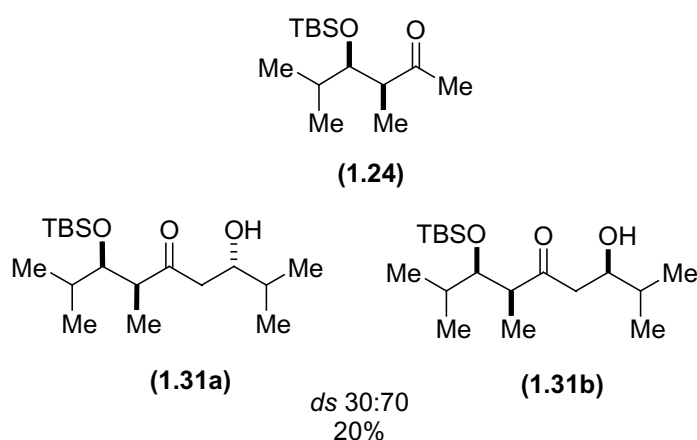


Figura 1.5 – Metilcetona (**1.24**) e adutos de aldol (**1.31a**) e (**1.31b**)

Nas reações aldólicas feitas com a metilcetona (**1.25**), obteve-se adutos de aldol em excelentes rendimentos e em baixos a moderados níveis de estereosseletividade (Figura 1.6).

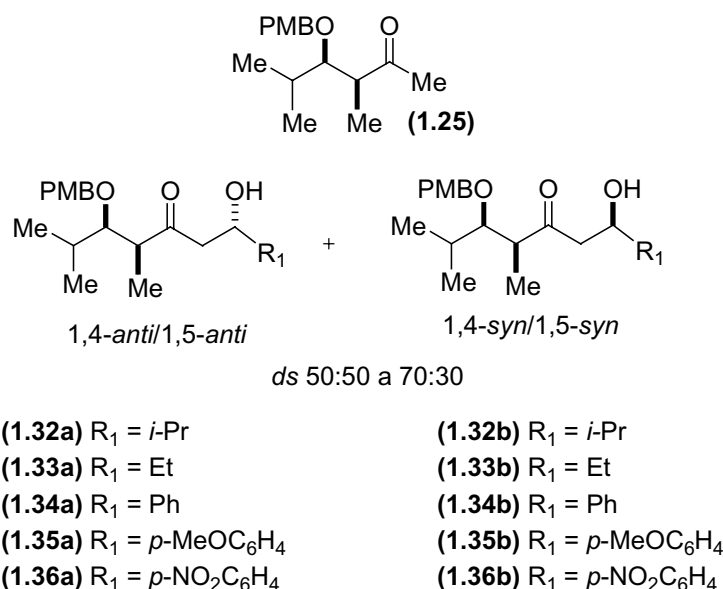


Figura 1.6 – Metilcetona (1.25) e adutos de aldol obtidos.

Apesar de não termos obtido êxito na determinação da estereoquímica relativa dos adutos de aldol desta parte do trabalho, acreditamos que estes resultados são muito importantes, visto que existem trabalhos na literatura, assim como em nosso grupo, em que mostram que o uso do protetor PMB acarreta em bons níveis de seletividades.^{1,2} No caso do nosso trabalho, acredita-se que ocorra competição entre a indução 1,4 e 1,5, o que explicaria a baixa seletividade obtida. Isto por que o centro estereogênico na posição α -carbonila tem preferência por fornecer o aduto 1,4-*syn*, enquanto o centro β -alcóxi tem preferência por fornecer aduto 1,5-*anti*. Desta forma, essa hipótese foi bastante consistente com dados da literatura em que enolatos de boro de metilcetonas com centro estereogênico em α -metil conduzem geralmente a adutos de aldol com senso de indução 1,4-*syn*, em moderados níveis de seletividade, e, na maioria dos casos, necessitando de um auxiliar quiral para um melhor nível de indução. Outro ponto importante do trabalho

foi os resultados teóricos obtidos, os quais apresentaram uma pequena diferença de energia para os estados de transição que levam aos adutos *syn* e *anti* de moléculas similares, o que mostra que teoricamente, quando as energias são convertidas na distribuição de Boltzman é verificada uma diastereosseletividade de 70:30.

Esta parte do trabalho será comparada e, posteriormente publicada, em conjunto com outros resultados obtidos em trabalhos desenvolvidos em nosso grupo de pesquisas²² o qual apresenta resultados preliminares interessantes.

Capítulo 2

2. Reações aldólicas entre enolatos de boro de metilcetonas aquirais com α -aminoaldeídos quirais

2.1. Introdução

A unidade 1,2-aminoálcool está presente na estrutura de várias moléculas naturais e sintéticas. Quando se trata de atividade biológica é de extrema importância que as funções amino e álcool possuam configuração absoluta e relativa definidas.²⁸

A classe dos esfingolipídeos é formada principalmente por uma longa cadeia carbônica (base esfingóide), um grupo amino e uma cabeça polar. Além disso, os esfingolipídeos são compostos que possuem a unidade 1,2-aminoálcool em sua estrutura. A presença de um ácido graxo a uma ligação amida fornece complexidade a estes compostos, que variam quanto ao comprimento da cadeia na base esfingóide, o grau de insaturação e a presença ou não de um grupo hidroxila em C1.^{29,30} Um exemplo destes compostos é a esfingomielina (**2.1**) (Figura 2.1).

²⁸ Bergmeier, S. C. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2561.

²⁹ (a) Minami, L.; Meirelles, P. G.; Hirooka, E. Y.; Ono, E. Y. S. *Seimina: Ciências Agrárias* **2004**, 25, 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.; Dillehay, D. L.; Spiegel, S.; Shayman, J. A.; Schoroder, 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.

³⁰ (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.

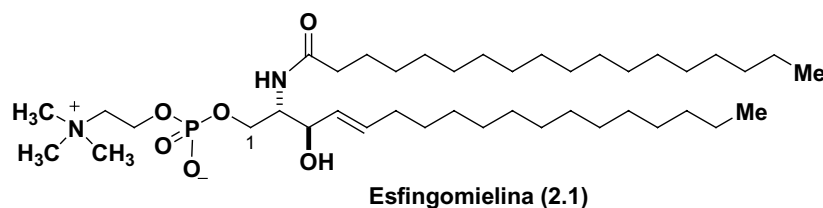


Figura 2.1 – Estrutura da esfingomielina (2.1).

Os esfingolípídeos estão relacionados a uma variedade de respostas celulares, por exemplo a D-*eritro*-(2*S*,3*R*)-esfingosina (**2.3**) (Esquema 2.1),²⁹ também pertencente a esta classe de compostos, possuindo potente inibição da proteína cinase C.

No entanto, em 2002, Spiegel e colaboradores³¹ observaram que D-*eritro*-(2*S*,3*R*)-esfingosina (**2.3**), tem a possibilidade de fosforilação, *in vivo*, da hidroxila do álcool primário presente em sua estrutura, e, essa fosforilação acarreta em uma indesejada atividade mitogênica/anti-apoptótica. Com isso, o Safingol ((2*S*,3*S*)-esfinganina) (**2.2**) têm recebido atenção em estudos por ser um protótipo anticâncer.^{30d} Mesmo com a presença do grupo hidroxila primário, esse composto é menos reativo com a esfingosina cinase, talvez em virtude da estereoquímica invertida para o grupo C2,C3-aminoálcool (Esquema 2.1).^{30d,e,32}

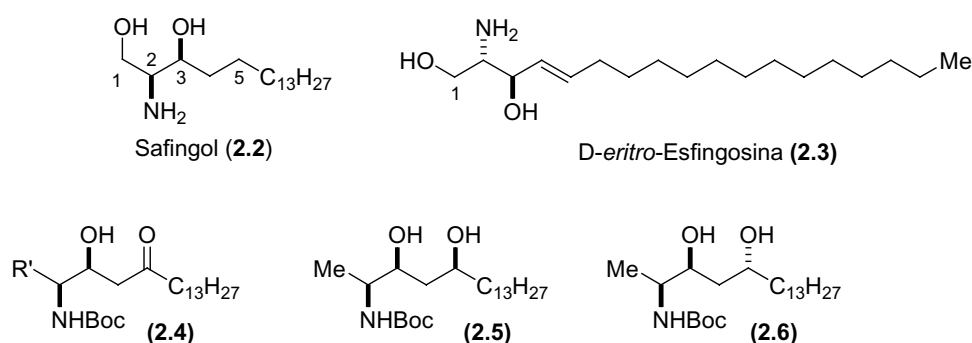
Liotta e Merril,^{30c,e} com o intuito de evitar a fosforilação *in vivo*, desenvolveram uma classe de análogos 1-desóxi-5-hidroxisfingosina como (**2.5**) e (**2.6**) (Esquema 2.1), mantendo a estereoquímica C2,C3-aminoálcool

³¹ Spiegel, S.; Milstein, S. J. *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 25851.

³² (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.

do safingol (**2.2**) e modificando a posição da hidroxila primária do carbono C1 para o C5 na base esfingóide.

Dessa forma, as 3-hidróxi-4-aminocetonas (**2.4**) são uma classe de moléculas importantes que possuem o componente estrutural 1,2-aminoálcool. Isto por que são intermediários chave na obtenção dos análogos dos 1-desóxi-5-hidróxi-esfingolipídeos (**2.5**) e (**2.6**). Estes podem ser obtidos por meio de redução da carbonila das 3-hidróxi-4-aminocetonas. (Esquema 2.1).



Esquema 2.1 – Análogos dos 1-desóxi-5-hidróxi-esfingolipídeos.

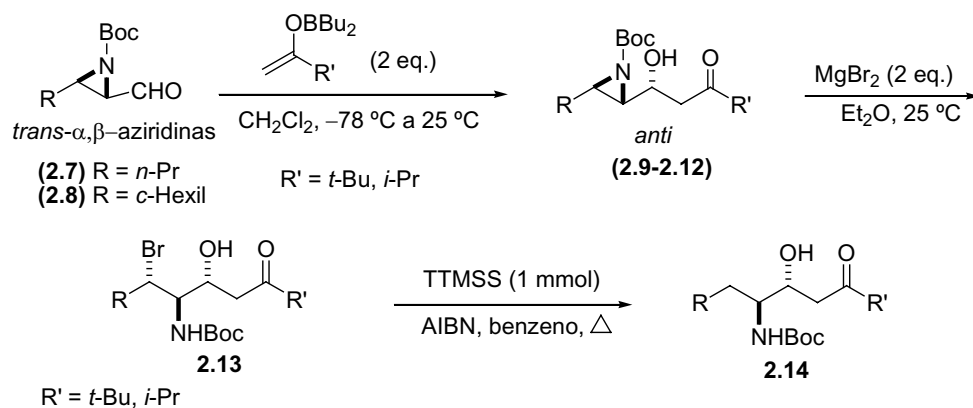
2.1.1. Métodos para obtenção de 3-hidróxi-4-aminocetonas.

De um modo geral, algumas metodologias vêm sendo desenvolvidas para a obtenção de estruturas contendo o fragmento 3-hidróxi-4-aminocetona,³³ como a de Righi,³⁴ que utiliza reações aldólicas estereocontroladas de enolatos

³³ (a) Rettz, M. T.; Drews, M. W.; Schmitz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, 26, 1141. (b) Jung, C-K; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 17051. (c) Andrés, J. M.; Barrio, R.; Martínez, M. A.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4210. (d) Andrés, J. M.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A.; Ramírez, M. *Tetrahedron* **2006**, 62, 7783.

³⁴ Righi, G.; Ciabrone, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2103.

de boro de metilcetonas com aldeídos derivados de *trans*- α,β -aziridinas (Esquema 2.2).



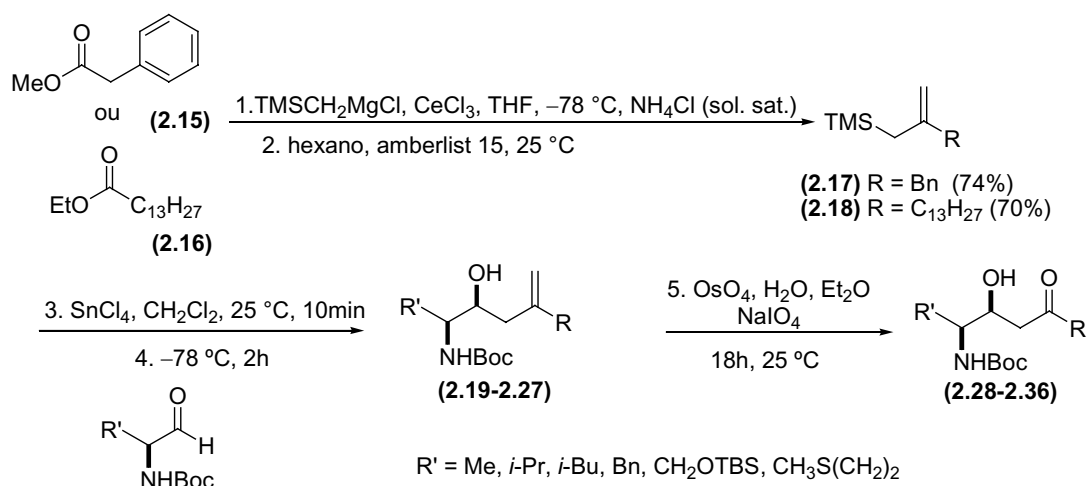
Aldeídos	R	R'	Produto	Rendimento %	<i>ds</i> (<i>anti/syn</i>)
2.7	<i>n</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	2.9	62	>95:05
2.8	<i>n</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	2.10	63	>95:05
2.9	<i>c</i> -Hexil	<i>t</i> -Bu	2.11	64	>95:05
2.10	<i>c</i> -Hexil	<i>i</i> -Pr	2.12	67	>95:05

Esquema 2.2 – Metodologia de Righi e col. para obtenção de 3-hidróxi-4-aminocetonas

Os compostos (**2.9–2.12**) foram formados pela adição do enolato de boro da metilcetona a uma solução da *trans*- α,β -aziridina em CH₂Cl₂ a -78°C , permitindo a elevação da temperatura até a temperatura ambiente (Esquema 2.2). O tratamento dos adutos de aldol com MgBr₂ em éter forneceu os compostos (**2.13**), que foram submetidos ao tratamento com tris(trimetilsilil)silano e AIBN em benzeno, sob refluxo, fornecendo os aminoálcoois do tipo (**2.14**) com estereoquímica 1,2-*anti*.

Como pode ser observado no Esquema 2.2, as reações aldólicas de enolatos de boro de metilcetonas com aldeídos derivados de *trans*- α,β -aziridinas ocorreram em bons rendimentos e com excelentes níveis de estereosseletividade em favor do diastereoisômero *anti*, consistente com o modelo de Felkin-Anh.³⁵

Recentemente, Dias e colaboradores desenvolveram um estudo envolvendo a preparação de 3-hidróxi-4-aminocetonas.³⁶ A rota utilizada para obtenção destes produtos envolveu uma metodologia de adição de aliltricloroestananas a α -aminoaldeídos, conduzindo aos álcoois homoalílicos (2.19–2.27) com estereoquímica relativa 1,2-*syn* (Esquema 2.3).



Esquema 2.3 – Obtenção de 3-hidróxi-4-aminocetonas via adição de aliltricloroestananas a α -aminoaldeídos.

³⁵ (a) Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, 88, 145. (b) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chim.* **1977**, 1, 61. (c) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3, 155. (d) Anh, N. T.; Eisenstein, O.; Lefour, J. -M.; Dâu, M. -E. T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6146.

³⁶ Dias, L. C., Fattori, J. Perez, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 557.

Na primeira etapa da rota sintética, os ésteres (**2.15** e **2.16**) foram submetidos à reação de Grignard na presença de CeCl_3 fornecendo os alilsilanos (**2.17** e **2.18**), respectivamente (Esquema 2.3). Quando submetidos a reações *in situ* com SnCl_4 , os alilsilanos (**2.17**) e (**2.18**) sofrem troca do grupo TMS por SnCl_3 .³⁷ Após a adição dos α -aminoaldeídos, os álcoois homoalílicos (**2.19–2.27**), com estereoquímica relativa 1,2-*syn* são obtidos em bons rendimentos.

Em seguida, os álcoois homoalílicos são submetidos à clivagem oxidativa com NaIO_4 e na presença de quantidades catalíticas de OsO_4 , fornecendo as 3-hidróxi-4-aminocetonas (**2.28–2.36**).

Os resultados obtidos na etapa de adição de aliltricloroestananas (etapa 1) e na etapa de clivagem oxidativa (etapa 2) estão mostrados na tabela 2.1.

Tabela 2.1 – Resultados obtidos na etapa de adição de aliltricloroestananas e na etapa de clivagem oxidativa

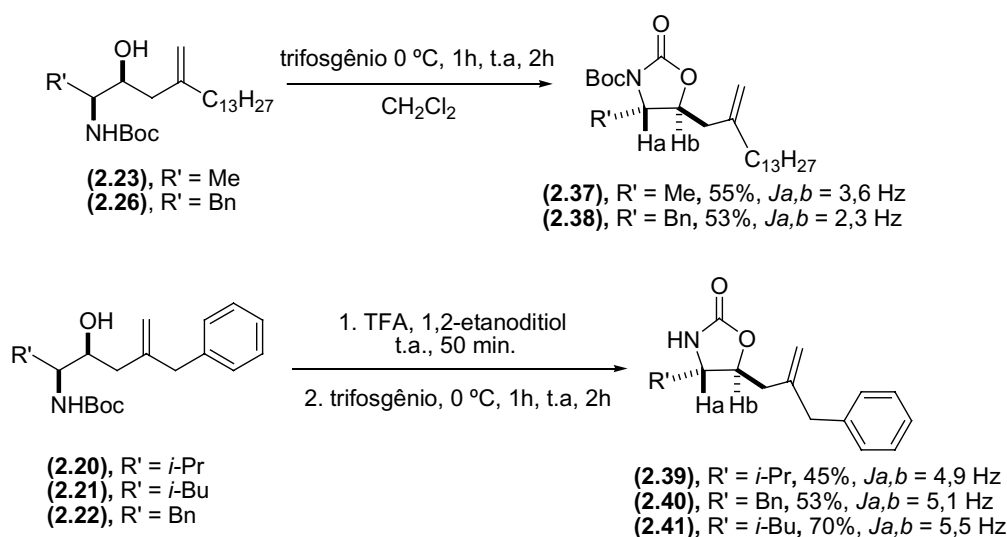
Entrada	Alilsilano R	Aldeído R'	ds	Produto	Rend. (%) (Etapa 2) ^a	Produto	Rend. (Etapa 3)
1	Bn	Me	84:16	(2.19)	61%	(2.28)	95%
2	Bn	<i>i</i> -Pr	95:05	(2.20)	50%	(2.29)	95%
3	Bn	<i>i</i> -Bu	95:05	(2.21)	40%	(2.30)	95%
4	Bn	Bn	95:05	(2.22)	40%	(2.31)	95%
5	$\text{C}_{13}\text{H}_{27}$	Me	96:04	(2.23)	45%	(2.32)	92%
6	$\text{C}_{13}\text{H}_{27}$	<i>i</i> -Pr	95:05	(2.24)	46%	(2.33)	80%
7	$\text{C}_{13}\text{H}_{27}$	<i>i</i> -Bu	95:05	(2.25)	32%	(2.34)	94%
8	$\text{C}_{13}\text{H}_{27}$	Bn	95:05	(2.26)	60%	(2.35)	89%
9	$\text{C}_{13}\text{H}_{27}$	CH_2OBn	70:30	(2.27)	50%	(2.36)	92%

^a Rendimentos obtidos em duas etapas: obtenção do aldeído e adição de aliltricloroestananas.

³⁷ Dias, L. C.; Meira, P. R. R.; Ferreira, E. *Org. Let.* **1999**, *9*, 1335.

As reações de adição de aliltricloroestanas a α -aminoaldeídos, apresentaram bons rendimentos e excelentes diastereosseletividades. Apenas a entrada 1 e a entrada 9 apresentaram menores seletividades. A clivagem oxidativa dos álcoois homoalílicos levou as cetonas (**2.28–2.36**) em excelentes rendimentos.

A stereoquímica relativa 1,2-*syn* dos produtos de adição foi determinada após conversão dos álcoois homoalílicos nas correspondentes *N*-Boc-oxazolidinonas utilizando trifosgênio (Esquema 2.4). A análise das constantes de acoplamento obtidas no espectro de RMN de ^1H permitiu a determinação da stereoquímica como sendo *trans* para as oxazolidinonas e 1,2-*syn* para os álcoois homoalílicos.³⁷

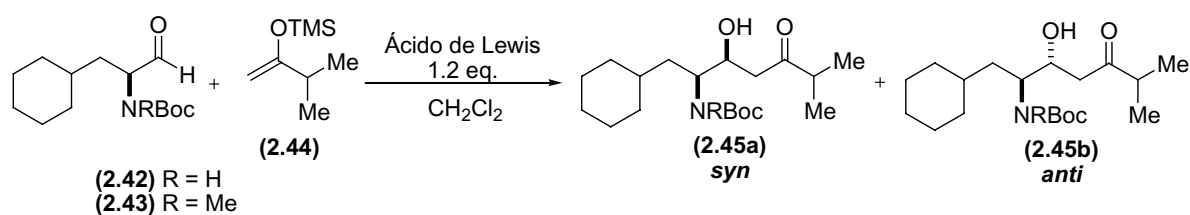


Esquema 2.4 – Preparação das oxazolidinonas.

A determinação da stereoquímica relativa para os álcoois homoalílicos foi possível, já que para os isômeros *cis* e *trans*, os hidrogênios ligados ao anel Ha e Hb apresentam valores diferentes para as constantes de acoplamento. Os

valores destas constantes para as oxazolidinonas *trans* variam de 4.0–6.0 Hz, enquanto que para as oxazolidinonas *cis* variam de 9,0–10,0 Hz.³⁸

Em 1999, Uchida e colaboradores descreveram um estudo envolvendo reações aldólicas entre o silil enol éter (2.44), derivado da isopropilmetacetona e α -aminoaldeídos, na presença de três diferentes ácidos de Lewis (Esquema 2.5).³⁹



Entrada	Aldeído	Ácido de Lewis	Temperatura	Rendimento (%)	<i>ds</i> (<i>syn:anti</i>)
1	(2.42)	TiCl ₄	−78 °C	51	80:20
2	(2.42)	SnCl ₄	−78 °C	56	80:20
3	(2.42)	BF ₃ .Et ₂ O	−78 °C	66	93:07
4	(2.42)	BF ₃ .Et ₂ O	−40 °C	73	90:10
5	(2.43)	BF ₃ .Et ₂ O	−78 °C	38	20:80
6	(2.43)	SnCl ₄	−78 °C	27	20:80

Esquema 2.5 – Resultados obtidos com reações aldólicas mediadas por diferentes ácidos de Lewis.

Neste trabalho, a melhor seletividade foi obtida na presença de BF₃.Et₂O a −78 °C, em favor do isômero *syn* (entrada 3). Quando foi utilizado o TiCl₄ e SnCl₄ a seletividade foi consideravelmente menor.

³⁸ Futagawa, S.; Inui, T.; Shiba, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 3308.

³⁹ Yamada, Y.; Shirakawa, E.; Ando, K.; Shibata, S.; Uchida, I. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 3443.

A estereosseletividade *syn* observada nas entradas 1–2 pode ser explicada através da adição do silil enol éter ao complexo formado entre o aldeído e o ácido de Lewis, (Figura 2.2).

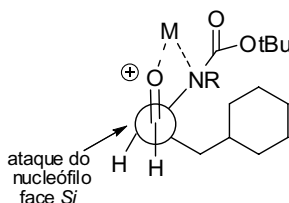


Figura 2.2 – Ataque do nucleófilo ao aldeído.

Essa proposta foi confirmada com os resultados nas entradas 5 e 6, as quais mostraram que, quando R = Me, ocorre uma inversão da seletividade. Já para os resultados destas entradas, a explicação baseia-se no modelo de Felkin–Ahn (Figura 2.3).

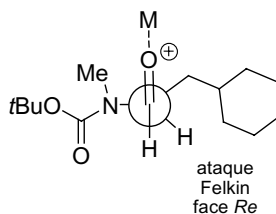
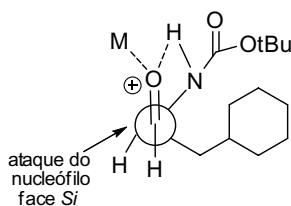
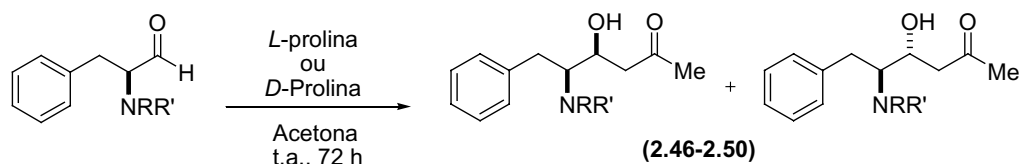


Figura 2.3 – Modelo de Felkin–Ahn

No caso das entradas 3 e 4, devido a incapacidade de quelação do $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, os resultados podem ser explicados por uma ligação de hidrogênio entre o hidrogênio do grupo NHBoc com o oxigênio da carbonila do aldeído, favorecendo o ataque a face *Si* da carbonila do aldeído (Figura 2.4).

**Figura 2.4** – Ataque do nucleófilo ao aldeído.

Um estudo feito por Ma e colaboradores envolve reações aldólicas entre a acetona e α -aminoaldeídos catalisadas por prolina (Tabela 2.2).⁴⁰

Tabela 2.2 – Reações aldólicas catalisadas por prolina.

a: R = Tr, R' = H; b: R = Boc, R' = H; c: R = Cbz, R' = H; d: R = R' = Bn

entrada ^a	aldeído	catalisador	rendimento (%)	produto	<i>syn:anti</i>
1	a	<i>L</i> -prolina	48	(2.46)	98:02
2	b	<i>L</i> -prolina	93	(2.47)	84:16
3	c	<i>L</i> -prolina	82	(2.48)	76:24
4	d	<i>L</i> -prolina	98	(2.49)	95:05
5	d	<i>D</i> -prolina	78	(2.49)	33:67
6 ^b	d	<i>L</i> -prolina	77	(2.50)	92:08

^aCondições reacionais: aldeído (1 mmol), prolina (0,25 mmol) em 10 ml de acetona.

^bReação feita com 2 mL de acetona e 8 mL de DMSO.

Na tabela 2.2, entrada 1, quando utilizado o grupo tritil, um excelente nível de diastereosseletividade em favor do aduto *syn* foi obtido, porém, em

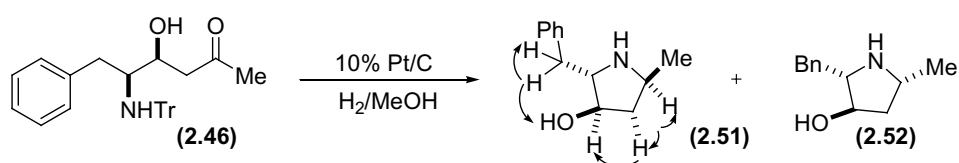
⁴⁰ Pan, Q.; Zou, B.; Wang, Y.; Ma, D. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1009.

rendimento moderado. Isso se deve a reduzida reatividade do aldeído, em virtude do efeito estéreo ocasionado pelo grupo volumoso tritol.

No caso das entradas 2 e 3, nas quais foram utilizados como protetores os grupos Boc e Cbz, respectivamente, observou-se um decréscimo da estereosseletividade, mas os adutos de aldol *syn* foram obtidos em bons rendimentos.

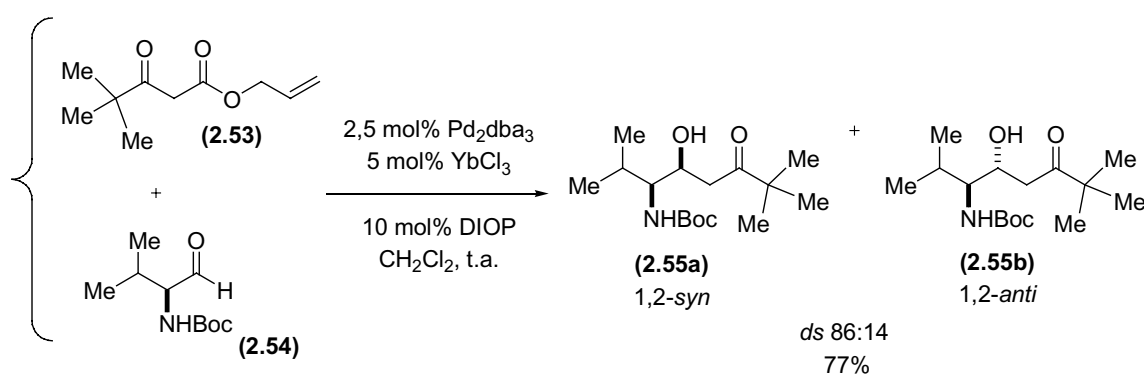
Na entrada 4, o nitrogênio do aldeído utilizado foi “duplamente” protegido com o grupo benzila, obtendo-se excelente rendimento e estereosseletividade. Este resultado levou os autores a estudarem o comportamento de diferentes *N,N*-dibenzil- α -aminoaldeídos neste tipo de reação.

Na entrada 5, ao utilizarem a *D*-prolina como catalisador, os autores observaram uma inversão e um decréscimo da seletividade, ficando claro a indução assimétrica promovida pela prolina na estereosseletividade da reação. Sendo assim, a *L*-prolina foi utilizada na continuidade do estudo pelo grupo de Ma. Por fim, a estereoquímica dos produtos obtidos foi determinada pela análise de NOE observados na pirrolidona (**2.51**), que foi obtida por hidrogenação catalisada por Pt/C (Esquema 2.6).



Esquema 2.6 – Determinação da estereoquímica por análise de NOE.

Outro trabalho interessante foi o desenvolvido pelo grupo de Schaus,⁴¹ no qual os autores utilizam uma reação aldólica descarboxilativa de alil β -ceto-ésteres via catálise bimetálica com diferentes aldeídos. No entanto, a melhor diastereosseletividade foi obtida empregando-se o α -aminoaldeído derivado da *L*-valina (Esquema 2.7). Conforme o esquema, o isômero 1,2-*syn* foi obtido como isômero principal.



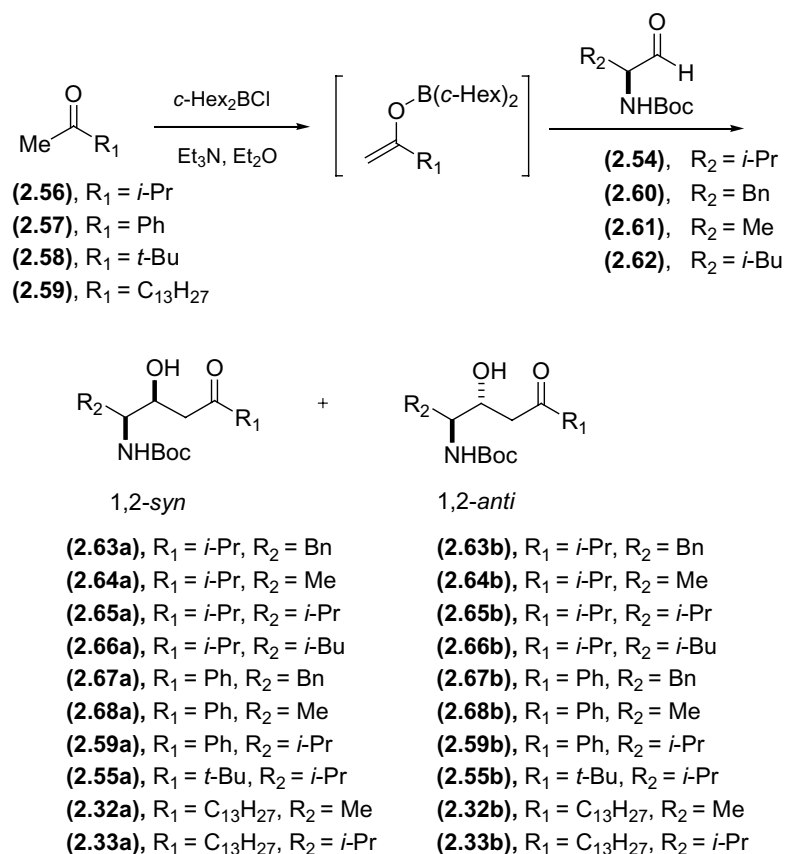
Esquema 2.7 – Reação aldólica descarboxilativa de alil β -ceto-ésteres via catálise bimetálica.

A confirmação da razão diastereoisomérica a favor do diastereoisômero *syn* ocorreu pela oxidação de Baeyer–Villiger de (**2.55a**) e (**2.55b**) utilizando *m*-CPBA e TFA e comparação com os dados da literatura.

⁴¹ Lou, S.; Westbrook, J. A.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11441.

2.2. Objetivos

Tendo em vista a importância dos análogos dos esfingolípídeos para a diminuição da fosforilação *in vivo*, o objetivo principal deste capítulo do trabalho foi a preparação das 3-hidróxi-4-aminocetonas, intermediários chave para a obtenção destes análogos.⁴² Para isto, procuramos desenvolver uma rota curta e eficiente utilizando reações aldólicas de enolatos de boro de metilcetonas aquirais com α -aminoaldeídos. As reações foram realizadas com o intuito de avaliar a influência estérea e eletrônica dos substituintes presentes nos α -aminoaldeídos na estereosseletividade da reação (Esquema 2.8).



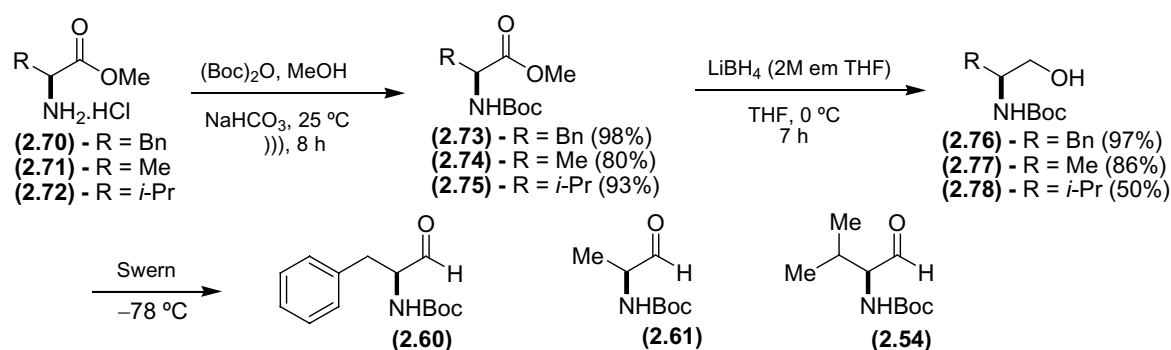
Esquema 2.8 – Obtenção das 3-hidróxi-4-aminocetonas.

⁴² Dias, L. C.; Fattori, J.; Perez, C. C.; Oliveira, V. M.; Aguilar, A. M. "An Efficient Procedure for the synthesis of 2-N-Boc-Amino-3,5-diols" *Tetrahedron* **2008**, 64, 5891.

2.3. Resultados e Discussão

2.3.1. Preparação dos (*S*)- α -aminoaldeídos (2.54), (2.60) e (2.61).

Para a preparação dos α -aminoaldeídos com configuração absoluta *S*, utilizou-se uma rota adotada em nosso grupo de pesquisas,⁴³ a qual está apresentada no Esquema 2.9.



Bn - Benzila; Me - Metila e *i*-Pr - Isopropila

Esquema 2.9 – Preparação dos α -aminoaldeídos (2.54), (2.60) e (2.61).

Na primeira etapa, para a preparação dos compostos (2.54), (2.60) e (2.61), os aminoésteres (2.70–2.72) foram protegidos utilizando-se *di-tert*-butildicarbonato ((*Boc*)₂O) em metanol e banho de ultra-som por aproximadamente 8 h. Os compostos (2.73), (2.74) e (2.75) foram obtidos com rendimentos de 98%, 80% e 93%, respectivamente.

⁴³ (a) Dias, L. C.; Santos, D. R.; Steil, L. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6861. (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) Ferreira, A. A. Dissertação de Mestrado: “Síntese de Peptídeos Hidroxietilênicos Isômeros, Inibidores de Aspartil Proteases”; Abril **2002**, orientador – Prof. Dr. Luiz Carlos Dias – Instituto de Química – Unicamp. (e) Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *Synlett* **2000**, *1*, 37.

É importante ressaltar as razões para a escolha do Boc como protetor do nitrogênio da amina, sendo elas as seguintes:

- Fácil manipulação, pois possui procedimentos fáceis de proteção e desproteção;
- Para evitar complexação do grupo amino com o ácido de Lewis;
- Possibilidade de auxiliar numa possível determinação da estereoquímica, caso necessária, por meio de formação de oxazolidinona, como já foi realizado em trabalhos anteriores.³⁶

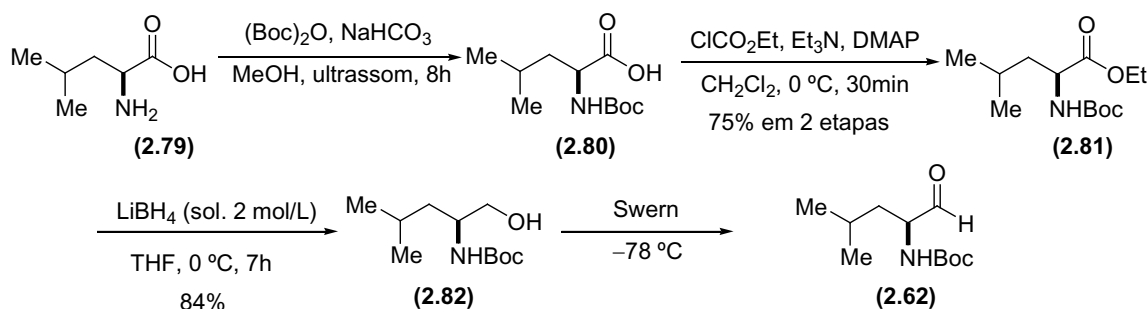
A etapa seguinte envolveu a preparação dos α -aminoálcoois (**2.76–2.78**), através do tratamento dos compostos (**2.73–2.75**) com 1 equivalente de borohidreto de lítio 2M (solução em THF) a 0 °C por 7 h.⁴⁴ Os rendimentos obtidos foram de 97%, 86% e 50%, para os respectivos aminoálcoois (**2.76–2.78**).

Os α -aminoálcoois (**2.76–2.78**) foram submetidos à oxidação, utilizando a condição de Swern,⁴⁵ obtendo-se os α -aminoaldeídos (**2.54**), (**2.60**) e (**2.61**) de forma quantitativa.

Outro α -aminoaldeído preparado foi o (**2.62**), que é derivado do α -aminoácido comercial *L*-leucina (**2.79**) (Esquema 2.10). Este aldeído foi preparado utilizando-se a mesma metodologia, que está exibida no Esquema 2.10.

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

⁴⁵ (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.



Esquema 2.10 – Preparação dos α -aminoaldeído (**2.62**).

Após a proteção do α -aminoácido (**2.79**) com Boc_2O , o produto protegido (**2.80**) foi submetido ao tratamento com cloroformiato de etila, trietilamina e DMAP, em CH_2Cl_2 , fornecendo o α -aminoéster etílico (**2.81**) em 75% de rendimento em duas etapas.^{43e} Este éster foi reduzido com LiBH_4 ao álcool (**2.82**) em 84% de rendimento. Em seguida, foi posteriormente oxidado em condições de Swern levando à formação do α -aminoaldeído (**2.62**).

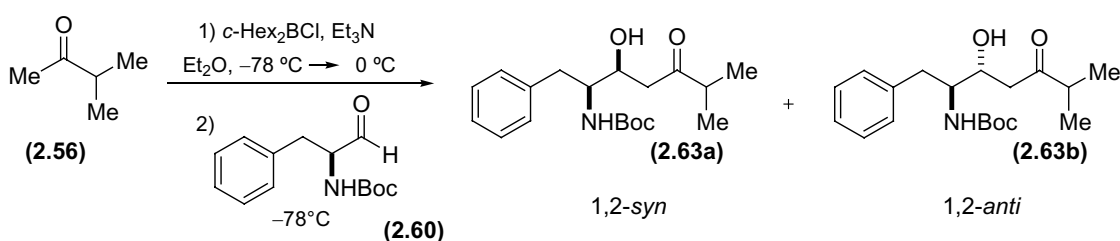
Os aldeídos foram utilizados nas reações aldólicas sem prévia purificação, para evitar que ocorra racemização total ou parcial dos mesmos.

Um estudo feito em nosso grupo de pesquisas foi realizado, a fim de analisar a possibilidade de racemização dos α -aminoaldeídos dentro do processo utilizado para a preparação dos mesmos, utilizando éster de Mosher.⁴⁶ Após a análise de RMN ^1H concluiu-se que não havia traços de racemização dos aldeídos. Desta forma, acreditamos ser eficiente a rota que utilizamos em nosso trabalho.

⁴⁶ (a) Dissertação de Mestrado: “Síntese de 2-amino-3,5-dióis.”; Juliana Fattori, Dezembro **2007**, orientador – Prof. Dr. Luiz Carlos Dias – Instituto de Química – Unicamp. (b) Dissertação de Mestrado: “Síntese de 2-amino-3,5-dióis (1-desoxi-5-hidroxi-esfingolipídios)”;

2.3.2. Reações aldólicas entre o enolato de boro de metilcetonas aquirais e α -aminoaldeídos.

Após a preparação dos α -aminoaldeídos, as reações aldólicas, mediadas por *c*-Hex₂BCl, entre o enolato de boro da isopropilmetilcetona e os α -aminoaldeídos foram realizadas. O primeiro experimento visou a obtenção dos produtos **(2.63a)** e/ ou **(2.63b)**, como mostrado no Esquema 2.11.



Esquema 2.11 – Reação aldólica entre o enolato de boro da isopropilmetilcetona e o α -aminoaldeído **(2.60)**.

O enolato de boro foi formado pela adição da *c*-Hex₂BCl a uma solução de isopropilmetilcetona **(2.56)** em éter, seguida da adição lenta da base. Transcorrido o tempo de enolização o α -aminoaldeído **(2.60)** foi adicionado. Após tratamento e purificação da mistura reacional, não foi observada a formação do aduto de aldol desejado **(2.63)**.

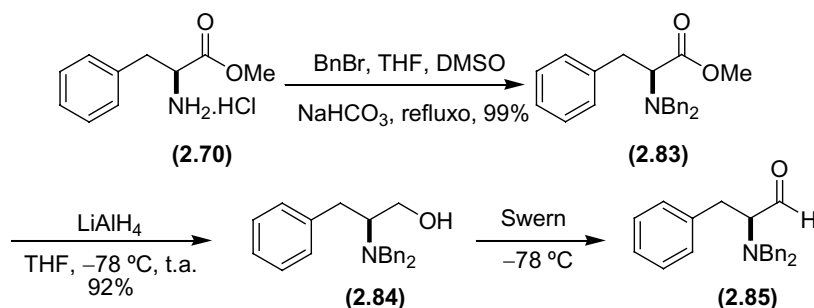
Na tentativa de se otimizar a reação, alguns parâmetros nas condições reacionais foram alterados:

- O primeiro parâmetro modificado foi o tempo de enolização, o qual passou de 2 h para 4 h. Este tempo foi aumentado visando garantir a formação do enolato.

- No experimento seguinte utilizamos *n*-Bu₂BOTf ao invés da *c*-Hex₂BCl, já que a *n*-Bu₂BOTf é mais reativa.
- Outra mudança ocorrida foi na ordem de adição da borana e da metilcetona, visto que na literatura há o emprego da adição da borana seguida da Et₃N, e posteriormente, adição da metilcetona.^{13c, 17}

A mudança de cada um destes parâmetros isoladamente não proporcionou a formação do aduto desejado (**2.63**).

Com base nos resultados negativos obtidos, e levando-se em consideração que o pKa do hidrogênio de um carbamato (–NHCO₂R) é em torno de 20, suspeitamos que poderia estar ocorrendo a retirada do hidrogênio do grupo NHBoc pelo enolato. Para testar essa hipótese, resolvemos preparar um α -aminoaldeído “duplamente” protegido com o grupo benzil. Sendo assim, o grupo amino do composto (**2.70**) foi protegido com brometo de benzila, como descrito no Esquema 2.12.

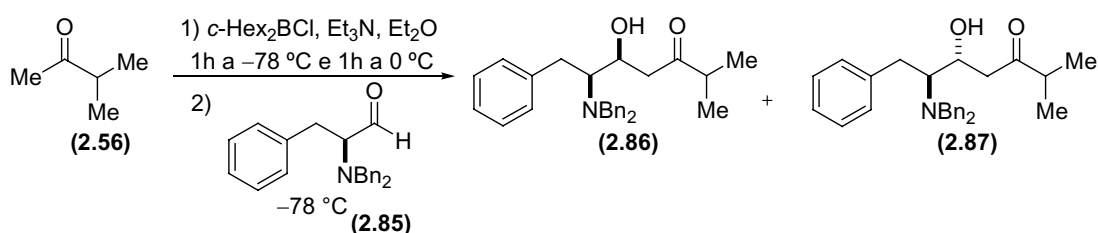


Esquema 2.12 – Preparação do α -aminoaldeído (**2.85**)

Na primeira etapa do Esquema 2.12, o composto (**2.70**) foi tratado com brometo de benzila e NaHCO₃, utilizando-se como solvente uma mistura de

THF e DMSO (4:1), que foi mantida sob refluxo por 15 h,⁴⁷ obtendo-se o composto **(2.83)** com 99% de rendimento. Em seguida, o composto **(2.83)** foi reduzido com LiAlH_4 fornecendo o α -aminoálcool **(2.84)** em 92% de rendimento.⁴⁸ Na última etapa, o composto **(2.84)** foi submetido às condições de oxidação de Swern levando ao α -aminoaldeído **(2.85)** em rendimento quantitativo.

A reação aldólica entre o enolato de boro da isopropilmetilcetona **(2.56)** e o α -aminoaldeído **(2.85)** (1,0 eq.) foi feita conforme descrito no Esquema 2.13.



Esquema 2.13 – Reação aldólica entre o enolato de boro da isopropilmetilcetona **(2.56)** e o α -aminoaldeído **(2.85)**.

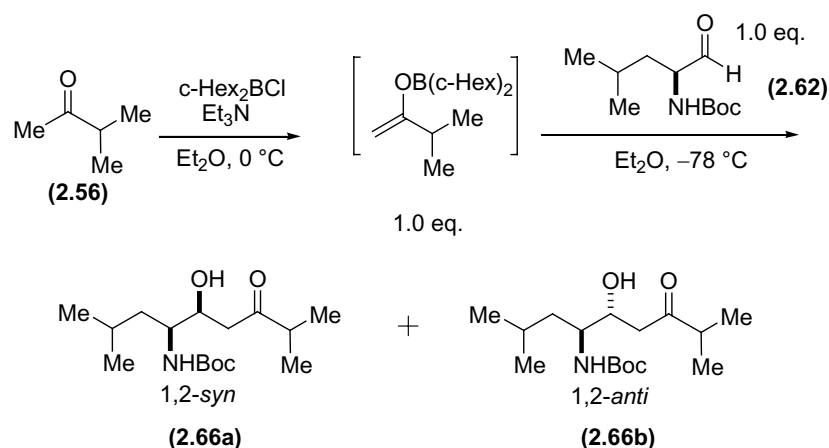
Após purificação da mistura reacional, obteve-se um óleo amarelado que foi caracterizado através de RMN- ^1H como uma mistura dos produtos **(2.86)** e **(2.87)**. Apesar de ter sido observada no espectro de RMN- ^1H uma mistura de diastereoisômeros, a proporção relativa não pode ser determinada, pois apesar de terem sido testadas várias condições de eluição não obtivemos sucesso no processo de purificação.

⁴⁷ Laib, T.; Chastanet, J.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1709.

⁴⁸ Burke, S. D.; Cobb, J. E.; Takeuchi, K. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2138.

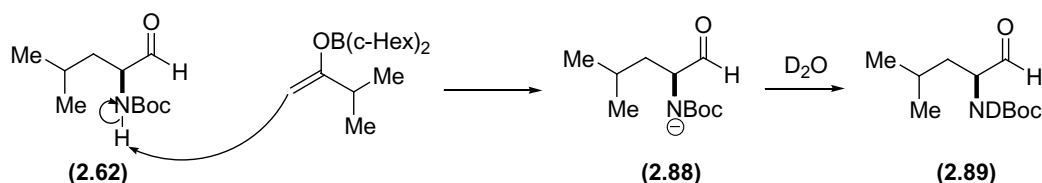
Mesmo com este experimento indicando a possibilidade de abstração do hidrogênio do grupo NHBoc pelo enolato, outros testes foram feitos para termos certeza desta hipótese.

No primeiro teste a reação aldólica foi feita utilizando 1 equivalente de enolato de boro da isopropilmetilcetona e 1 equivalente do aldeído **(2.62)** derivado do aminoácido *L*-leucina. Após transcorridas 13h, a reação foi finalizada pela adição de D₂O seguida pela extração da fase aquosa com CH₂Cl₂ anidro (Esquema 2.14).



Esquema 2.14 – Reação aldólica entre o enolato de boro da isopropilmetilcetona e o aldeído **(2.62)**.

O intuito da adição de D₂O para finalizar a reação foi para comprovarmos se estava ocorrendo a retirada do hidrogênio do grupo NHBoc pelo enolato de boro. Se essa proposta fosse verdadeira haveria formação do ânion **(2.88)**, e o deutério seria abstraído por essa base, fornecendo o aldeído com o grupo NDBoc **(2.89)** (Esquema 2.15). Desta forma, após o experimento de RMN-¹H constataríamos a presença ou não do hidrogênio do carbamato.



Esquema 2.15 – Abstração do hidrogênio do carbamato pelo enolato

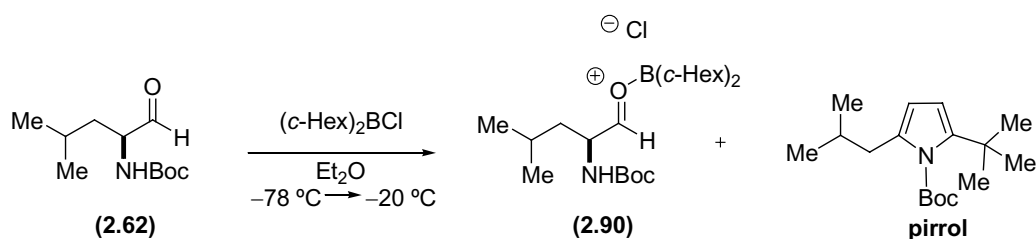
Após a análise do espectro de ressonância de hidrogênio do produto bruto reacional, observamos que o sinal em 4,99 ppm, correspondente ao hidrogênio do grupo NHBoc estava presente no espectro, indicando assim, que o enolato de boro não estava retirando o hidrogênio do grupo NHBoc. Porém, alguns pontos interessantes podem ser destacados:

- A integral do sinal em 9,58 ppm, correspondente ao hidrogênio da função aldeído é duas vezes menor que a integral do sinal em 4,99 ppm. Entretanto, esperaríamos que fosse o contrário, podendo indicar que o deutério estivesse sendo trocado por hidrogênio de traços de água, caso existisse. Neste caso, acreditamos que as condições reacionais promoveram a decomposição do aldeído.
- Vários sinais alargados apareceram na faixa de 3,50 e 4,50 ppm, não sendo estes característicos do aldeído, e nem do produto. Acreditamos que ocorreu uma reação paralela formando algum subproduto.
- Na faixa de 2,00 a 3,00 ppm, não há sinais característicos dos hidrogênios do CH₂ α-carbonila do aduto de aldol esperado. Podemos concluir que o produto realmente não é formado com 1 equivalente de enolato.

O produto bruto reacional foi purificado para verificarmos o possível isolamento de algum subproduto. No entanto, foram separadas 3 frações, e a análise dos espectros de RMN- ^1H permitiu a seguinte conclusão:

- Foram recuperados, após purificação, 54% de aldeído, mostrando que este não reagiu completamente. As outras frações continham impurezas.

Com estes resultados, resolvemos realizar dois testes. O primeiro teste consistiu na adição de borana a uma solução do aldeído (**2.62**) em éter etílico. Este experimento foi feito para verificar se acontecia alguma reação paralela entre o aldeído e a borana, ou se ocorria a complexação da borana no oxigênio da carbonila do aldeído (Esquema 2.16).

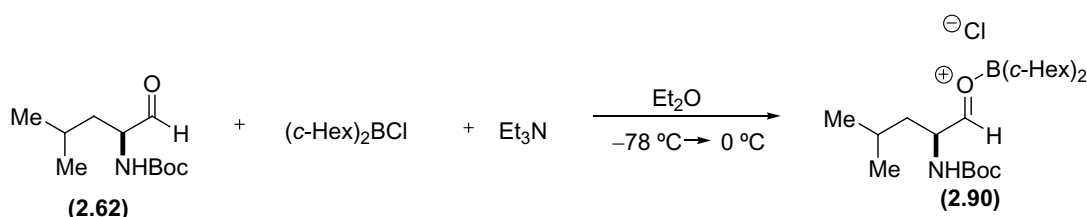


Esquema 2.16– Teste para verificar a complexação da borana com o aldeído (**2.62**).

Após 13h horas a reação foi concentrada em rotaevaporador a pressão reduzida e submetida ao experimento de RMN ^1H . Com este experimento, observamos o deslocamento para o hidrogênio do NHBoc em 4,96 ppm, e que a relação entre a integral deste hidrogênio com o hidrogênio do aldeído é 5 vezes maior, o que mostra que a borana está promovendo a decomposição do aldeído. Outro fato importante é que este espectro e em outros obtidos durante os experimentos apresentaram sinais na faixa de 8,00 a 9,00 ppm, que são indicativos de hidrogênios aromáticos de pirróis. No entanto, não sabemos quando ocorre a formação dos pirróis.

Cushman e colaboradores desenvolveram uma metodologia utilizando 3-hidróxi-4-*N*-Boc-aminocetonas racêmicas similares em meio ácido (HCl e CH₂Cl₂), sendo este um forte indicativo de que a formação de pirróis poderia ser favorecida durante a purificação em sílica gel (levemente ácida).⁴⁹

O segundo teste foi realizado adicionando-se borana a uma solução do aldeído (**2.62**) em éter, seguida da Et₃N. A reação foi encerrada pela adição de água destilada, foi extraída com éter etílico e evaporada (Esquema 2.17). Em seguida foi feito um experimento de RMN ¹H. Este experimento foi realizado com o objetivo de verificar se haveria decomposição do aldeído na presença de borana e Et₃N.



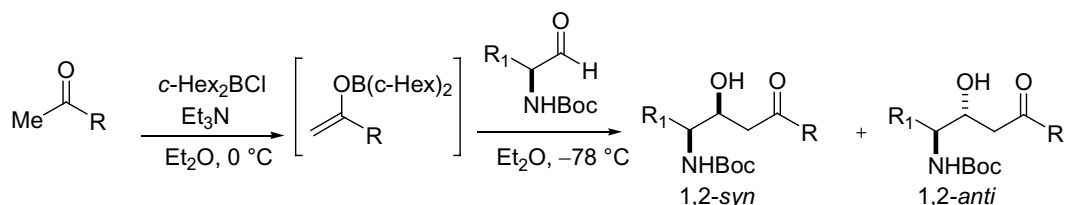
Esquema 2.17 – Reação entre o aldeído (**2.62**) com a borana e amina.

Neste experimento verificamos novamente que o sinal em 5,07 ppm, referente ao hidrogênio do NHBoc, possui integral 5 vezes maior que o hidrogênio da função aldeído, o que mostra que, na presença de borana e amina, também há decomposição do aldeído. Sinais na faixa de 4,00 a 4,50 ppm, 3,30 a 3,80 ppm e em 2,65 ppm também foram verificados, o que caracteriza a formação de subprodutos não identificados.

Após todos estes testes, concluímos que o hidrogênio do grupo NHBoc não está sendo retirado pelo enolato. Porém, é necessário um excesso de enolato para que a reação ocorra. Com isso, retomamos os nossos experimentos e utilizamos em todas as reações realizadas 2 equivalentes de enolato de boro (Esquema 2.18).

⁴⁹ Nagafuji, P.; Cushman, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4999.

Na tabela 2.3 estão dispostos os resultados das reações aldólicas, as quais possuem rendimentos para duas etapas, sendo elas a preparação do aldeído e a reação aldólica.



Esquema 2.18 – Reações aldólicas utilizando 2.0 eq. de enolato de boro.

Tabela 2.3 – Adutos de aldol provenientes das reações entre enolatos de boro de metilcetonas aquirais e α -aminoaldeídos.

Entrada	R	R ₁	Produto	<i>ds</i> ^a (<i>syn:anti</i>)	Rendimento (2 etapas)
1	<i>i</i> -Pr	Bn	(2.63a):(2.63b)	95:05	92%
2	<i>i</i> -Pr	Me	(2.64a):(2.64b)	75:25	38%
3	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	(2.65a):(2.65b)	95:05	15%
4	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Bu	(2.66a):(2.66b)	95:05	22%
5	Ph	Bn	(2.67a):(2.67b)	95:05	10%
6	Ph	Me	(2.68a):(2.68b)	95:05	41%
7	Ph	<i>i</i> -Pr	(2.69a):(2.69b)	95:05	30%
8	<i>t</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	(2.55a):(2.55b)	50:50	42%
9	C ₁₃ H ₂₇	Me	(2.32a):(2.32b)	95:05	20%
10	C ₁₃ H ₂₇	<i>i</i> -Pr	(2.33a):(2.33b)	66:34	43%

a. As seletividades referem-se ao material isolado. No caso das reações em que os rendimentos são baixos, estes valores podem não corresponder à seletividade real da reação.

Como pode ser observado na Tabela 2.3, foram preparados quatro tipos de enolatos de boro provenientes de diferentes metilcetonas. Nas entradas 1–4, foi utilizado o enolato de boro da isopropilmetilcetona (**2.56**). A escolha deste enolato foi baseada na presença de um grupo R volumoso. Além disso, a metilcetona é comercial e de fácil manuseio. Antes de ser submetida à reação, a mesma foi purificada através de uma destilação simples.

Na entrada 1, foi empregado o α -aminoaldeído derivado da *L*-fenilalanina que possui um grupo benzil como grupo R_1 . Este acoplamento apresentou uma alta estereosseletividade e rendimento elevado.

Na entrada 2, utilizou-se um α -aminoaldeído com um grupo R_1 menos volumoso, sendo este aldeído proveniente da *L*-alanina. O produto (**2.64**) foi obtido em menor nível de estereosseletividade e também em menor rendimento, quando comparado com o aduto obtido na entrada 1.

O α -aminoaldeído derivado da *L*-valina foi empregado na entrada 3, o qual possui um grupo R mais volumoso que o empregado na entrada 2. Novamente, a estereosseletividade foi elevada, obtendo-se o aduto de aldol em proporção diastereoisomérica de 95:05. No entanto, o rendimento obtido foi de apenas 15% para 2 etapas.

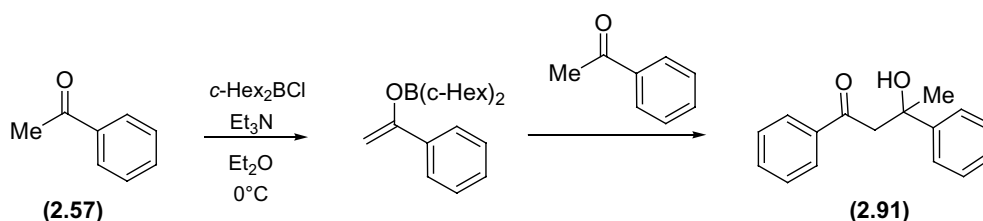
Na entrada 4, foi utilizado o aldeído (**2.62**), derivado da *L*-Leucina que possui um grupo isobutila, e é relativamente mais volumoso. O aduto de aldol foi obtido em 22% de rendimento em um excelente nível de diastereosseletividade (95:05) para duas etapas.

Acredita-se que os baixos rendimentos verificados nas entradas 2–4 estão relacionados a dificuldade na purificação dos adutos de aldol. Como os produtos obtidos não possuem em suas estruturas grupos cromóforos, não foi possível a localização dos mesmos utilizando a revelação por UV, e também

na revelação dos adutos utilizando vários reveladores químicos. Outros pontos importantes são as proximidades dos índices de retenção (R_f) dos adutos de aldol e dos resíduos de borana.

Em virtude dessa dificuldade na purificação, decidimos utilizar nas entradas 5–7 o enolato de boro da acetofenona, que possui um grupo cromóforo em sua estrutura. Pode ser observado nestas entradas que foram obtidos excelentes estereosseletividades e rendimentos de baixos a moderados. Esses rendimentos podem ser explicados pela formação do subproduto (**2.91**), que foi obtido na faixa de 25–30% de rendimento em todas as reações envolvendo enolatos de boro da acetofenona (Esquema 2.19).

Este subproduto é proveniente de uma reação aldólica intermolecular entre o enolato de boro da acetofenona com outra molécula de acetofenona (Esquema 2.19)

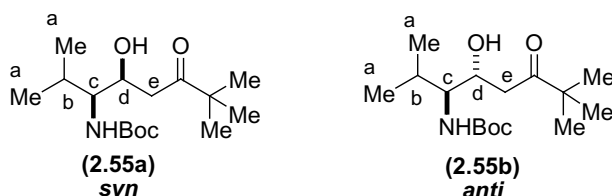


Esquema 2.19 – Reação intermolecular entre o enolato de boro da acetofenona e a acetofenona.

Na entrada 8 da tabela 2.3 foi utilizado o enolato de boro da pinacolona e o α -aminoaldeído derivado da *L*-valina, sendo que o objetivo do emprego desta cetona se deve ao fato de possuir um grupo R volumoso (*terc*-butila). Uma outra justificativa importante é que na literatura existe a caracterização para o composto (**2.55**), que foi obtido por reação aldólica descarboxilativa de alil β -ceto-ésteres via catálise heterobimetálica.⁴¹

Neste experimento, surpreendentemente, obtivemos uma mistura de diastereoisômeros na proporção de 50:50, em 42% de rendimento, sendo que estes isômeros foram separados por cromatografia de coluna flash. Com essa proporção diastereoisomérica não pode ser atribuída uma preferência para o isômero *syn* ou *anti*. Desta forma, apenas comparamos os dados dos espectros de RMN- ^1H obtidos com os dados existentes na literatura, conforme a Tabela 2.4.

Tabela 2.4 – Comparação dos deslocamentos químicos dos compostos (2.55) *syn* e *anti* com os dados existentes na literatura.

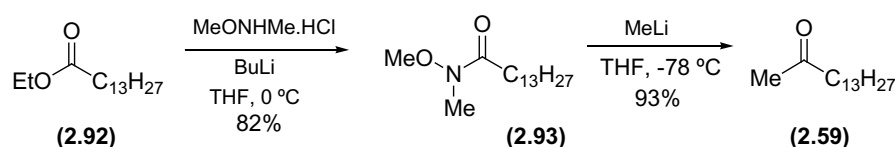


RMN- ^1H Literatura ⁴¹ <i>syn</i> 400 MHz	RMN- ^1H (2.55a) <i>syn</i> 250 MHz	RMN- ^1H Literatura ⁴¹ <i>anti</i> 400 MHz	RMN- ^1H (2.55b) <i>anti</i> 250 MHz
Ha (d) δ 0,97; 0,92	Ha (d) δ 0,97; 0,99	Ha (d) δ 0,74; 0,81	Ha (d) δ 0,77; 0,88
Hb (m) δ 1,84	Hb (m) δ 1,86	Hb (m) δ 2,10	Hb (m) δ 2,13
Hc (t) δ 3,10	Hc (t) δ 3,13	Hc (t) δ 3,39	Hc (t) δ 3,43
Hd (d) δ 4,21	Hd (d) δ 4,24	Hd (d) δ 3,73	Hd (dt) δ 3,77
He (dd) δ 2,57; 2,71	He (dd) δ 2,59; 2,74	He (dd) δ 2,68; 2,71	He (dd) δ 2,55; 2,71
NH (d) δ 4,82	NH (d) δ 4,86	NH (d) δ 4,29	NH (d) δ 4,27

Os dados apresentados na Tabela 2.4 confirmam a obtenção de uma mistura dos adutos de aldol (2.55a) e (2.55b), já que os valores de

deslocamentos químicos obtidos assemelham-se aos valores descritos na literatura.

Após estes resultados obtidos na entrada 8, resolvemos preparar a metilcetona (**2.59**), que é derivada do éster mirístico (**2.92**), conforme o Esquema 2.20. O miristato de etila (**2.92**), em THF, foi tratado com cloridrato de *N,O*-dimetil-hidroxilamina e *n*-BuLi a 0 °C. Após a purificação por cromatografia de coluna *flash* obteve-se a amida de Weinreb (**2.93**) em 82% de rendimento. Na etapa seguinte, o composto (**2.93**) foi tratado com MeLi em THF a -78 °C, obtendo-se assim a metilcetona (**2.59**) em 93% de rendimento.



Esquema 2.20 – Preparação da Metilcetona (**2.59**)

Após a preparação da metilcetona (**2.59**), esta foi submetida às reações aldólicas conforme o Esquema 2.18 e Tabela 2.3. Como pode ser observado na entrada 9, a reação aldólica entre o enolato de boro e α -aminoaldeído da *L*-alanina forneceu o aduto de aldol em 20% de rendimento e em excelente diastereosseletividade. Já na entrada 10, com o α -aminoaldeído derivado da *L*-valina, obtivemos um melhor rendimento, porém, houve um decréscimo na seletividade.

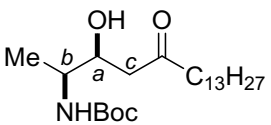
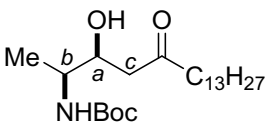
É importante ressaltar que na maioria destes experimentos foram verificadas, após purificação da mistura reacional, frações contendo sinais na faixa de 8,00–9,00 ppm o que podem indicar a formação de pirróis como subprodutos. Desta forma, isso pode explicar rendimentos não elevados.

2.3.3 Determinação da estereoquímica relativa

A determinação da estereoquímica relativa foi feita através da comparação dos dados de RMN-¹H e RMN-¹³C obtidos para os adutos de aldol **(2.32)** e **(2.33)** com dados existentes para os mesmos compostos preparados por outra metodologia em nosso grupo de pesquisas. Esses compostos foram sintetizados anteriormente em nosso grupo de pesquisas por uma metodologia envolvendo adição de aliltricloroestanas (Esquema 2.3; pag. 43, Tabela 2.1 – pág 44 – na introdução do capítulo 2), e possuem a estereoquímica relativa 1,2-*syn*.³⁶

A comparação entre os dados de RMN-¹³C obtidos para o aduto de aldol **(2.32)** com os dados da literatura estão dispostos na tabela 2.5.

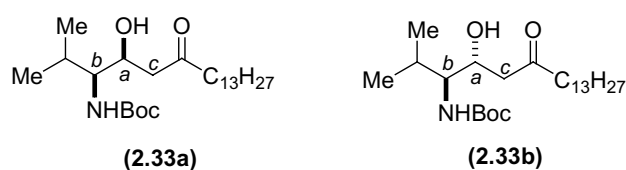
Tabela 2.5 - Comparação dos dados de RMN-¹³C das β -hidróxi- α -aminocetonas **(2.32)** em C₆D₆.

Deslocamento químico – RMN- ¹³ C (75 MHz)	Deslocamento químico – RMN- ¹³ C (75 MHz)
 (2.32) via reação aldólica	 (2.32) via adição de aliltricloroestanas³⁶
δ 78,7 ppm ^a	δ 78,8 ppm
δ 70,4 ppm ^b	δ 70,4 ppm
δ 50,0 ppm ^c	δ 50,2 ppm

Os dados da tabela 2.5 apresentam os valores de deslocamento químico obtidos para os carbonos *a*, *b* e *c* identificados. Como podem ser observados, os deslocamentos químicos para os carbonos *a* e *b* do composto **(2.32)** possuem diferença de 0,1 ppm. Todos os outros valores de deslocamento apresentaram valores iguais ou muito próximos, o que nos leva a concluir que foi obtido o mesmo diastereoisômero com relação estereoquímica 1,2-*syn* nas duas metodologias.

O composto **(2.33)** também foi analisado por meio de experimentos de RMN ^{13}C e os dados obtidos estão apresentados na Tabela 2.6.

Tabela 2.6 – Comparação dos dados de RMN ^{13}C das β -hidróxi- α -aminocetonas **2.33a** e **2.33b** em C_6D_6 .



β -hidróxi- α -aminocetonas (2.33a) e (2.33b) via reação aldólica (62,5 MHz)		β -hidróxi- α -aminocetona (2.33a) via alilestananas ³⁶ (62,5 MHz)
<i>anti</i>	<i>syn</i>	<i>syn</i>
δ 211,7 ppm	δ 212,0 ppm	δ 212,1 ppm
δ 156,4 ppm	δ 156,3 ppm	δ 156,5 ppm
δ 78,9 ppm ^a	δ 78,3 ppm	δ 78,5 ppm
δ 69,2 ppm ^b	δ 66,9 ppm	δ 67,1 ppm
δ 58,8 ppm ^c	δ 59,7 ppm	δ 59,9 ppm

Pode ser observado na Tabela 2.6, que para o composto **(2.33a)** os valores de deslocamento químico dos carbonos, localizados na segunda coluna, se assemelham com os deslocamentos químicos do composto obtido via adição de aliltricloroestananos, apresentando uma diferença de no máximo 0,2 ppm no deslocamento químico para os carbonos *a*, *b* e *c*. Dessa forma, devido a semelhança de deslocamentos químicos dos carbonos do composto da segunda coluna, que foi obtido em maior proporção, com os dados da literatura atribuímos a estereoquímica 1,2-*syn* para o aduto de aldol obtido.

Os deslocamentos químicos de alguns carbonos do composto **(2.33b)** possuem diferença de até 2.1 ppm em relação ao composto **(2.33a)**, na tabela referente aos carbonos *a*, *b* e *c* da estrutura. Com esta diferença de deslocamento atribuímos ao composto **(2.33b)** a estereoquímica relativa 1,2-*anti*.

Outra análise feita foi a comparação dos dados dos espectros de RMN-¹H do composto **(2.33a)**, obtido através da reação aldólica, com os dados da literatura. A seguir, nas figuras 2.5, 2.6 e 2.7, estão apresentados os espectros para os compostos **(2.33a)** e **(2.33b)**.

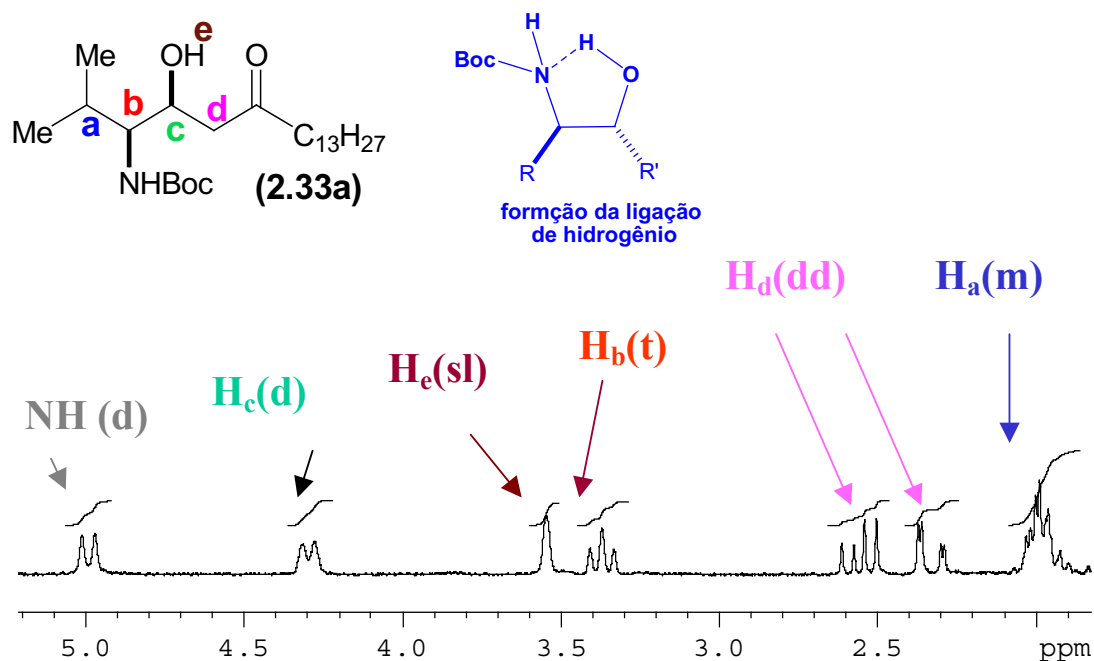


Figura 2.5 – Espectro de RMN ^1H do composto (2.33a) em C_6D_6 (250 MHz) obtido via reação aldólica

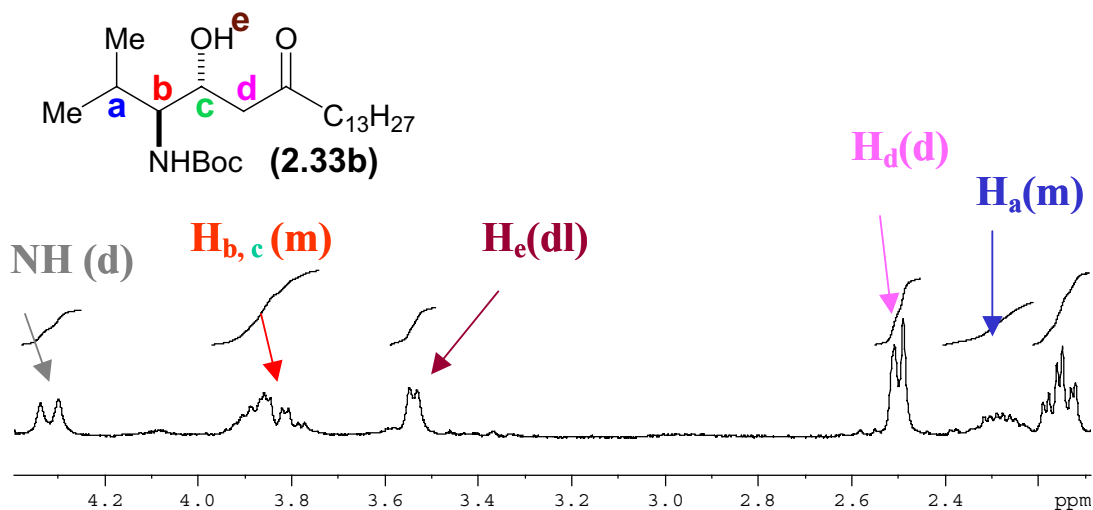


Figura 2.6 – Espectro de RMN ^1H do composto (2.33b) em C_6D_6 (250 MHz) obtido via reação aldólica.

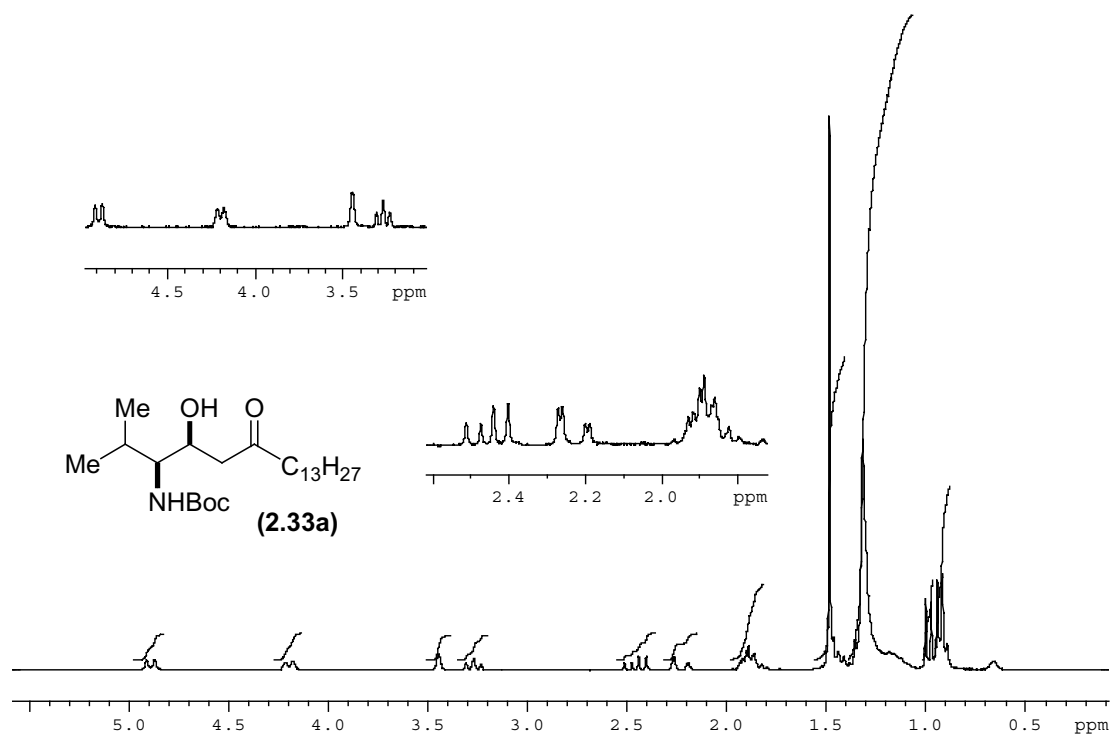
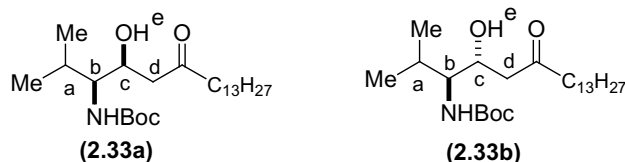


Figura 2.7 – Espectro de RMN ^1H do composto **(2.33a)** em C_6D_6 (250 MHz) obtido via adição de aliltricloroestanas.^{46b}

Tabela 2.7 - Comparação dos dados de RMN ^1H das β -hidróxi- α -aminocetonas (**2.33a** e **2.33b**) em C_6D_6 .



RMN- ^1H (2.33a) – <i>syn</i> 250 MHz δ (ppm)	RMN- ^1H Literatura – <i>syn</i> ^{36,46b} 250 MHz δ (ppm)	RMN- ^1H (2.33b) – <i>anti</i> 250 MHz δ (ppm)
Ha (m) δ 1,91	Ha (m) δ 1,90	Ha (m) δ 2,16
Hb (t) δ 3,28; $J = 10,0$ Hz	Hb (t) δ 3,27; $J = 9,5$ Hz	Hb,c (m) δ 3,75
Hc (d) δ 4,22; $J = 8,8$ Hz	Hc (d) δ 4,19; $J = 10,0$ Hz	
Hd (dd) δ 2,48; $J = 9,5$ e $17,8$ Hz (dd) δ 2,26; $J = 2,8$ e $17,8$ Hz	Hd (dd) δ 2,46; $J = 9,5$ e $17,8$ Hz (dd) δ 2,23; $J = 2,8$ e $17,8$ Hz	Hd (d) δ 2,40; J 4,8 Hz
He (sl) δ 3,54	He (sl) δ 3,45	He (sl) δ 3,44; $J = 4,3$ Hz
NH (d) δ 4,96; $J = 10,3$ Hz	NH (d) δ 4,96; $J = 10,3$ Hz	NH (d) δ 4,22; $J = 9,8$ Hz

Observando os espectros das figuras 2.5 e 2.7, é possível concluir que foi obtido o mesmo diastereoisômero nas duas metodologias, o qual possui estereoquímica relativa 1,2-*syn*. Isso pode ser assegurado devido à semelhança dos sinais, das proximidades dos valores de deslocamentos químicos e constantes de acoplamento, os quais estão dispostos na tabela 2.7.

Quanto ao espectro apresentado na figura 2.6, observamos uma mudança nos aspectos dos sinais, nos deslocamentos químicos e nas constantes de acoplamento dispostos na tabela 2.6. Por isso, concluiu-se que este produto minoritário trata-se do diastereoisômero com estereoquímica relativa 1,2-*anti*.

Os dados apresentados na tabela 2.7 para o composto **(2.33a)**, via reação aldólica, se assemelham com os dados da literatura,^{36,46b} diferindo em deslocamentos químicos em valor menor que 0,1 ppm. Isso leva a concluir que os compostos da primeira e segunda coluna são idênticos, com estereoquímica relativa 1,2-*syn*.

Para o composto **(2.33b)**, percebemos que em alguns casos a multiplicidade dos sinais é diferente com relação ao diastereoisômero 1,2-*syn*, como também observaram-se valores de deslocamentos químicos e constantes de acoplamento diferentes. Dessa forma, conclui-se que o produto secundário é o diastereoisômero com relação estereoquímica 1,2-*anti*.

Um fato interessante é a diferença de deslocamento químico para o hidrogênio do carbamato dos compostos *syn* e *anti*. Esta diferença é coerente com dados na literatura, os quais mostram que para moléculas com a relação 1,2-*syn*, o hidrogênio ligado ao nitrogênio possui deslocamento químico maior que o diastereoisômero 1,2-*anti*, mostrando que este hidrogênio em moléculas 1,2-*anti* possui um efeito maior de blindagem. Esta relação é uma tendência que se repete para várias moléculas, com relação 1,2-aminoálcool, já sintetizadas na literatura, os quais mostram uma diferença na faixa 0,5 ppm para os compostos *syn* e *anti*.⁴⁰

Uma possível explicação para este fenômeno pode ser o fato de haver ligação de hidrogênio entre o nitrogênio do carbamato e o hidrogênio da hidroxila, no caso do isômero *syn* (Figura 2.5). Essa ligação é possível por deixar em *trans* os grupos “R” da molécula ao formar o anel de cinco membros, não havendo assim impedimento estereo. A formação da ligação de hidrogênio é evidenciada no espectro de RMN-¹H quando observamos o sinal

referente ao He em 3,45 ppm que aparece na forma de simpleto largo, indicando que ele não acopla com o Hc.

No caso do isômero *anti* a formação da ligação de hidrogênio não é favorecida. Isto é devido ao fato de que ao formar o anel de cinco membros os grupos “R” da molécula ficariam em posição *cis*, ocorrendo assim impedimento estéreo. Ao analisarmos o RMN-¹H verificamos em 3,45 ppm um duplete largo, referente ao He que está acoplando com o Hc, sendo este um indicativo que não há ligação de hidrogênio (Figura 2.6). Sem a possibilidade dessa ligação, o hidrogênio do carbamato fica mais protegido.

Quando comparamos os dados de RMN-¹H obtidos para o aduto de aldol (2.55), (tabela 2.4) com os dados da literatura, observamos que o valor de deslocamento do hidrogênio do carbamato para o diastereoisômero *syn* foi igual a 4,82 ppm, enquanto que para o diastereoisômero com estereoquímica 1,2-*anti*, o deslocamento foi de 4,29 ppm. Este fato mostra novamente coerência com os dados da literatura.

2.3.4 Estados de Transição

A origem da estereosseletividade das reações envolvendo aldeídos α -substituídos vem sendo motivo de estudo há décadas. Durante este período, vários modelos foram propostos para explicação da origem da indução assimétrica.⁵⁰

Evans e colaboradores em um estudo teórico utilizando teoria de funcional de densidade, através de cálculos de B3LYP/6-31G(d),

⁵⁰ Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191.

investigaram a adição de enolatos de boro a aldeídos com substituintes eletronegativos na posição α -carbonila. Neste trabalho, Evans confronta o modelo de Cornforth com o modelo polar de Felkin-Anh a fim de prever a indução assimétrica com os respectivos aldeídos ($\text{CH}_3\text{CH}-(\text{X})\text{CHO}$, $\text{X} = \text{F}$, Cl , OMe , SMe , NMe_2 e PMe_2).⁵¹

No modelo de Cornforth o grupo mais eletronegativo está antiparalelo à carbonila, minimizando o momento de dipolo total da molécula. O ataque do nucleófilo ocorre pela face menos impedida com uma relação de 90° em relação ao plano da carbonila. A carbonila ativada é considerada como sendo mais volumosa que o grupo R (Figura 2.8).⁵²

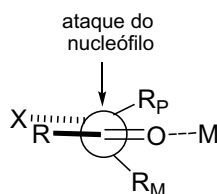


Figura 2.8 – Modelo de Cornforth.

No caso do modelo polar de Felkin-Anh, é adotada uma trajetória de ataque do nucleófilo a carbonila de 107° , de acordo com os cálculos de Burgi e Dunitz, ficando o nucleófilo mais distante de R_M . O grupo eletronegativo α -carbonila, independente do tamanho do grupo R, fica na posição ortogonal ao plano da carbonila aumentando a separação das cargas entre o substituinte α -carbonila e o nucleófilo. Com essa acomodação ortogonal do substituinte,

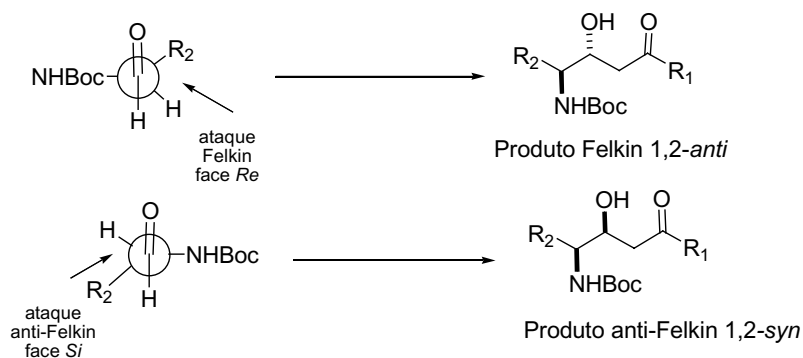
⁵¹ Cee, V. J.; Cramer, C. J.; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2920.

⁵² Cornforth, J. W.; Cornforth, R.H.; Mathew, K. K. *J. Chem. Soc.* **1959**, 112.

do tipo cadeira. Isto por que em estados de transição do tipo bote, as interações 1,3–diaciais são significativamente reduzidas.

Diante destes resultados, fomos em busca de uma explicação para a formação do produto com estereoquímica preferencial 1,2–*syn* com o ataque *anti*–Felkin na face *Si* do aldeído (Esquema 2.21).

A estereoquímica 1,2–*anti* pode ser explicada pelo ataque Felkin na face *Re* do aldeído.



Esquema 2.21 – Ataque Felkin e *anti*–Felkin do nucleófilo a carbonila

Na figura 2.10 estão ilustrados estados de transição do tipo cadeira e bote propostos para as reações.

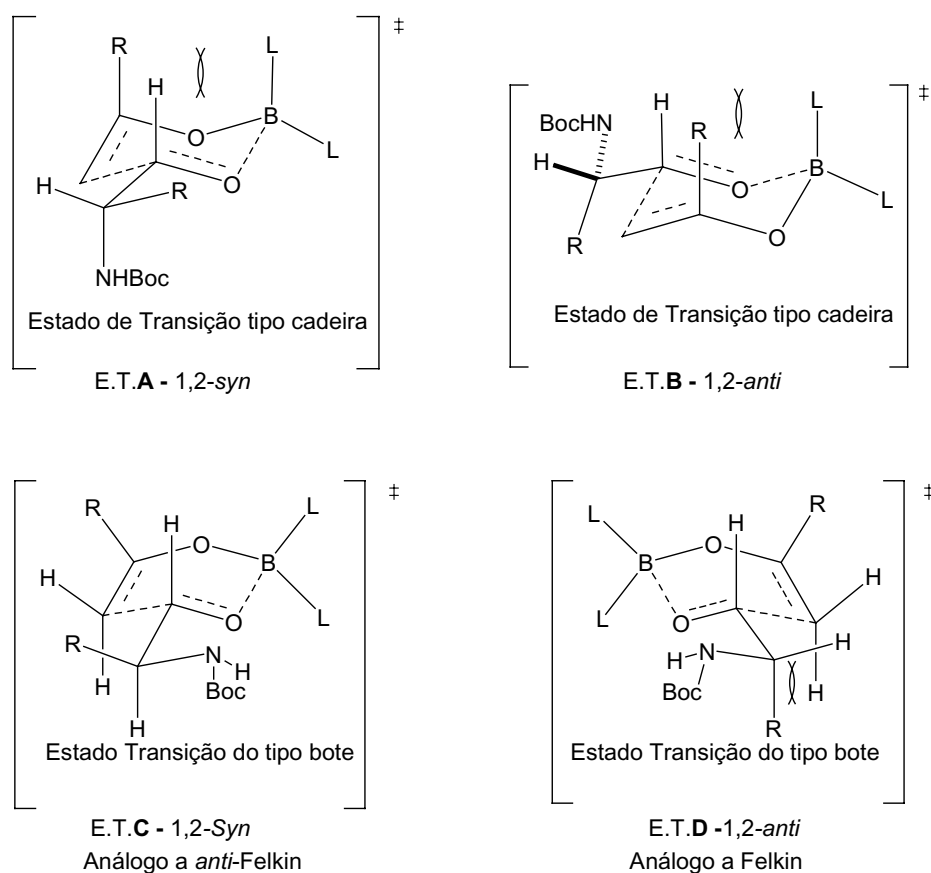


Figura 2.10 – Estados de transição do tipo bote e cadeira

De acordo com a Figura 2.10, o estado de transição do tipo cadeira é desfavorecido em relação ao estado de transição do tipo bote. Isto ocorre devido à existência de interações análogas a 1,3-di axial entre o grupo R do enolato com o grupo L ligado ao boro e com o hidrogênio do aldeído.

O favorecimento do estado de transição do tipo bote frente ao estado de transição cadeira é coerente com o trabalho de Goodman.^{25a,b} Isto ocorre porque os substituintes ocupam a posição pseudoequatorial, diminuindo as interações entre os grupos, e conseqüentemente diminuindo a energia em relação ao estado de transição tipo cadeira.

Quanto às estruturas do estado de transição do tipo bote, não podemos diferenciá-las pois o estado de transição **D** e o estado de transição **C** possuem a mesma interação entre o grupo R do aldeído e o hidrogênio do enolato. Desta forma, acreditamos ser necessários cálculos de energia para as estruturas dos estados de transição propostos para proposição de um modelo que explique a indução assimétrica observada.

2.4. Conclusões e Perspectivas

Foram preparados quatro α -aminoaldeídos (**2.54**); (**2.60**); (**2.61**) e (**2.62**) com rendimentos globais iguais a 95%, 47%, 91% e 69%, respectivamente. Estes α -aminoaldeídos forneceram 10 produtos de acoplamento com enolatos de boro de diferentes meticetonas (Figura 2.11).

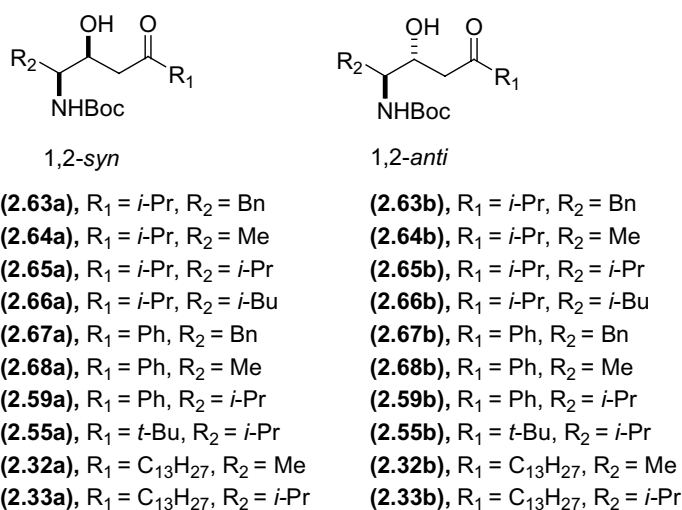


Figura 2.11 – Adutos de aldol obtidos no capítulo 2.

Os adutos de aldol foram obtidos em rendimentos, no geral, moderados e com seletividades de moderadas a excelentes. A estereoquímica relativa foi determinada através de comparação dos dados de RMN dos produtos obtidos com os dados descritos na literatura (Figura 2.11).

Baseados nestes resultados, propomos estados de transição do tipo bote, os quais podem explicar a formação dos adutos 1,2-*syn*. Porém, é necessário cálculos teóricos para esclarecer a preferência pela obtenção dos adutos com estereoquímica 1,2-*syn*, já que comparando os estados de transição propostos

que levam aos adutos com estereoquímica relativa *syn* e *anti*, não percebemos grandes diferenças, já que as interações presentes nos dois estados de transição são similares (Figura 2.10).

Os resultados obtidos nesta parte do trabalho, juntamente com outros resultados de nosso grupo, foram submetidos para publicação na revista *Tetrahedron* e o artigo na forma de trabalho completo foi aceito para publicação.⁴²

Capítulo 3

3. Experimental

3.1. Reagentes e solventes utilizados

Acetonitrila, diclorometano, dimetilsulfeto e trietilamina foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Tetrahydrofurano e o éter etílico foram tratados com hidreto de cálcio, destilados e tratados com sódio e benzofenona antes de ser utilizado. O ácido acético foi destilado na presença de anidrido acético e óxido de crômio(III). Cloreto de oxalila e tetracloreto de titânio foram destilados antes do uso. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio. As reações foram realizadas sob atmosfera de argônio.

3.2. Métodos utilizados na identificação e purificação dos produtos

3.2.1. 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 F₂₅₄ (Merck). As análises por cromatografia gasosa foram realizadas em aparelho HP6890, utilizando-se coluna capilar HP-5 (5% PhMe silicone, 30mx0,53mmx1,3mm).

3.2.2. Métodos espectrométricos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e de carbono (RMN de ^{13}C) foram obtidos nos aparelhos Varian Gemini 300 MHz, Varian Inova 500 MHz, Bruker 250 MHz e Bruker 300 MHz 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 ^1H 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 ^1H foram indicadas segundo a conversão: s (simpleto), sl (simpleto largo), d (duplete), dl (duplete largo), apd (aparente duplete), t (triplete), tl (triplete largo), apt (aparente triplete), q (quarteto), dd (duplo dublete), ddd (duplo duplo dublete), dt (duplo triplete), td (triplete de dupletos), ddt (duplo duplo triplete), dq (duplo quarteto), qd (quarteto de dupletos), qt (quinteto), st (sexteto), sp (septeto), dsp (duplo septeto) e m (multiplete). Os dados espectroscópicos referentes aos espectros de RMN de ^1H estão organizados segundo a convenção: δ deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz, número de hidrogênios).

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos nos aparelhos Perkin–Elmer 1600 FTIR, Nicolet (impact 40) e IR200 spectrometer (Thermo Nicolet) com as frequências de absorção sendo expressas em cm^{-1} . Os pontos de fusão foram obtidos no aparelho Microquímica MQAPF–301. As medidas de rotação óptica foram obtidas no polarímetro – 341 – Perkin Elmer.

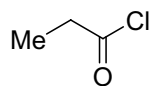
Os espectros de massas de alta resolução foram realizados utilizando o equipamento q–TOF da Waters (Micromass), cujas voltagens do capilar, do

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 °C.

3.3. Procedimentos Experimentais

3.3.1 Procedimentos experimentais referentes ao capítulo 1

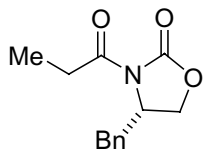
Cloreto de Propionila (1.38)



Em um balão de duas bocas equipado com um condensador de refluxo e um funil de adição, adicionou-se 11,6 mL de cloreto de tionila (158 mmol) mantendo sob refluxo. Adicionou-se então 10,0 mL de ácido propiônico (134 mmol) usando um funil de adição durante 1h. Os Gases liberados foram absorvidos em água, utilizando um funil de vidro mergulhado em uma vasilha de água que estava acoplado com o condensador de refluxo por meio de uma mangueira. Manteve-se a mistura reacional sob refluxo por 1,5h. O cloreto de propionila foi isolado do meio reacional por meio de destilação simples, obtendo-se um óleo transparente (p.e. = 78 °C).

Di-*n*-butilborotriflato (*n*-Bu₂BOTf)

Em um balão de 50 mL provido de condensador de refluxo contendo ácido triflico (2,0 mL, 23,0 mmol), sob atmosfera de argônio, adicionou-se tri-*n*-butilborana (16,8 ml, 68,9 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 50 °C, observando-se a evolução de gás. Adicionou-se nova porção de ácido triflico (4,1 mL, 45,9 mmol), gota a gota, e a mistura reacional foi mantida sob essas condições por 2 horas. O di-*n*-butilborotriflato foi isolado através de destilação a vácuo a 60 °C, 2 mmHg (lit. 37 °C, 0,12 mmHg)¹⁵ como um óleo incolor. Este reagente foi armazenado em recipiente selado e utilizado no período de até duas semanas.

(S)-benzil-3-propionil-2-oxazolidinona (1.39)

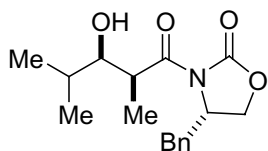
Em um balão de 250 mL contendo uma solução da (S)-4-benzil-2-oxazolidinona (**1.37**) (3,0 g, 17 mmol), em THF (38 mL), a -78°C e sob atmosfera de argônio, adicionou-se *n*-BuLi (0,87 M em hexano, 20,1 mL, 17,5 mmol) lentamente. Em seguida, adicionou-se cloreto de propionila (1,7 mL, 19 mmol), recentemente preparado e previamente destilado. Manteve-se a mistura reacional a -78°C por 1h e a temperatura ambiente por 3h. A reação foi encerrada adicionando-se uma solução aquosa saturada de NH_4Cl (12 mL). O solvente foi evaporado em rota evaporador a pressão reduzida. Extraíu-se a fase aquosa 3 vezes com CH_2Cl_2 . Em seguida, lavou-se a fase orgânica com solução aquosa de NaOH 1M e solução aquosa saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica com MgSO_4 . O solvente foi evaporado restando um óleo amarelado e viscoso, que foi purificado através de cromatografia em coluna “flash”, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano:AcOEt (8:2) em 78% de rendimento.

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,35–7,20 (m, 5H); 4,70–4,65 (m, 1H); 4,22–4,16 (m, 2H); 3,30 (dd, J 13,0; 3,0 Hz, 1H); 3,03–2,89 (m, 2H) 2,77 (dd, J 13,0; 9,5 Hz, 1H); 1,20 (t, J 7,5 Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 174,0; 153,5; 135,3; 129,4; 128,9; 127,3; 66,2; 55,1; 37,9; 29,2; 8,3.

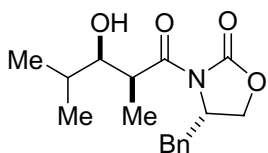
IV (Filme): ν 3084, 2985, 2942, 1782, 1702, 1497, 1361, 1219, 1126, 1082, 1014, 964, 877, 759, 736, 698, 630, 574, 488 cm^{-1} .

(S)-4-benzil-3-((2S,3R)-3-hidroxi-2,4-dimetilpentanoil)oxazolidin-2-ona (1.40a)



A uma solução de 1,0 g da *N*-propioniloxazolidinona (**1.39**) (4,3 mmol), dissolvida em CH₂Cl₂ e a 0 °C, adicionou-se 0,5 mL de TiCl₄ (4,5 mmol). Após 5 minutos, adicionou-se 1,9 mL de DIPEA (10,7 mmol). Manteve-se o meio reacional sob agitação magnética por 1h. A temperatura foi reduzida a -78 °C e adicionou-se isobutiraldeído (0,58 mL, 6,44 mmol). O meio reacional permaneceu a -78 °C por 1h e a 0 °C por 5h. A reação foi encerrada pela adição de 12 mL de solução aquosa saturada de NH₄Cl e ao chegar a temperatura ambiente, o meio reacional foi filtrado em celite e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com 3 porções de CH₂Cl₂, a fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca com MgSO₄ e concentrada em rotaevaporador. Foi obtido um óleo amarelado viscoso que foi purificado através de cromatografia em coluna “flash”, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila (8:2). Obteve-se um rendimento de 53% e uma diastereosseletividade de 75:25.

(S)-4-benzil-3-((2R,3S)-3-hidroxi-2,4-dimetilpentanoil)oxazolidin-2-ona (1.40a)



Foram adicionados (1,3 ml, 5,4 mmol) de *n*-Bu₂BOTf a uma solução de (1,0 g, 4,28 mmol) de *N*-propionil oxazolidinona (**1.39**) em 9,6 ml de CH₂Cl₂ a -12 °C. Após 5 min, 0,8 mL de Et₃N (5,56 mmol) foi adicionado lentamente a solução. Depois de 10 min, levou-se a reação a -78 °C e 0,43 mL de isobutiraldeído

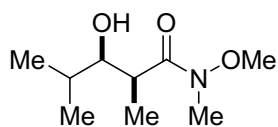
(4,71 mmol) foram adicionados. A reação permaneceu a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 1h, depois elevou-se a temperatura a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e deixou-se agitar por 1h. A reação foi encerrada pela adição lenta de 21,5 mL de uma solução de fosfato tampão $\text{pH} = 7$ e MeOH na proporção de 3:1. Durante a adição, a temperatura do banho foi mantida a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Em seguida, foram adicionados 16 mL de metanol e H_2O_2 30%, lentamente, na proporção de 3:1. A reação ficou sob agitação por 1h. Os solventes foram removidos no rotaevaporador e a fase aquosa foi extraída com 3 porções de éter etílico. Lavou-se a fase orgânica com solução aquosa saturada de NaHCO_3 e solução aquosa saturada de NaCl . Em seguida, a fase orgânica foi seca com MgSO_4 . Foi obtido um óleo amarelado viscoso que foi purificado através de cromatografia em coluna “flash”, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/AcOEt na proporção de 6:4. Obteve-se o produto como um óleo amarelo viscoso em 85% de rendimento e com nível de diastereosseletividade $> 95:5$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +34$ (c 0,98, CHCl_3), lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +40,1$ (c 0,89, CHCl_3).¹³

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,34–7,19 (m, 5H); 4,74–4,66 (m, 1H); 4,26–4,16 (m, 2H); 3,96 (qd, J 6,9; 2,6 Hz, 1H); 3,54 (dd, J 8,4; 2,7 Hz, 1H); 3,26 (dd, J 13,8; 3,3 Hz, 1H); 2,79 (dd, J 13,5; 9,6 Hz, 1H); 2,47 (sl, 1H); 1,79–1,67 (m, 1H); 1,24 (d, J 7,5 Hz, 3H); 1,04 (d, J 6,6 Hz, 3H); 0,91 (d, J 7,2 Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 177,8; 152,9; 135,0; 129,4; 129,0; 127,4; 76,6; 66,1; 55,1; 39,6; 37,7; 30,8; 19,2; 18,9; 9,9.

IV (Filme): ν 3518, 3065, 3028, 2965, 2865, 1775, 1685, 1604, 1444, 1385, 1209, 1109, 979, 761, 703, 644 cm^{-1} .

(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-*N*-metoxi-*N*,2,4-trimetilpentanamida (1.43)

A uma suspensão de 610,4 mg de MeO(Me)N.HCl (6,26 mmol) em 3,3 mL de THF, a 0 °C, foram adicionados 3,2 mL de uma solução 2M de AlMe₃ em tolueno (6,41 mmol). A solução resultante foi agitada por 30 min a 25 °C e então levada a -15 °C. Uma solução de 642 mg da β-hidroxiimida (**1.40a**), em 3,3 ml de THF, foi transferida via cânula para o meio reacional e este ficou sob agitação por 2,5 h a 0 °C. Esta solução foi transferida via cânula para uma mistura de 16,1 mL de CH₂Cl₂ e 32,6 mL de solução aquosa de HCl 0,5 N. A solução foi levada a 0 °C e agitada por 1h. Em seguida, separou-se a fase orgânica da fase aquosa, e a fase aquosa foi lavada 2 vezes com CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ e purificadas por cromatografia “flash” (4:6 AcOEt/Hexano). Foi obtido um óleo viscoso com um rendimento de 87%. O auxiliar quiral foi recuperado em 56% de rendimento.

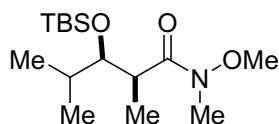
$[\alpha]_D^{20} +17,0^\circ$ (c 0,81, CHCl₃), lit. $[\alpha]_D^{20} +16,1$ (c 0,72, CHCl₃).¹⁶

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,71 (s, 3H); 3,43 (dd, *J* 8,9; 2,6 Hz, 1H); 3,31 (sl, 1H); 3,20 (s, 3H); 3,11–3,09 (m, 1H); 1,81–1,65 (m, 1H); 1,15 (d, *J* 6,9 Hz, 3H); 1,04 (d, *J* 6,6 Hz, 3H); 0,88 (d, *J* 7,2 Hz, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 178,3; 76,8; 61,4; 35,7; 31,8; 30,2; 18,9; 18,8; 9,9.

IV (Filme): ν 3448, 2957, 2877, 1790, 1635, 1460, 1379, 1179, 1105, 996, 876 cm⁻¹.

(2*S*,3*R*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-*N*-metoxi-*N*,2,4-trimetilpentanamida (1.46)



A uma solução do composto **(1.43)**, em 1,5 mL de CH₂Cl₂, adicionou-se 0,2 mL de 2,6-lutidina (1,72 mmol). Em seguida, adicionou-se 0,35 mL de TBSOTf (1,52 mmol) gota a gota. Deixou agitar por 30 minutos. Para encerrar a reação, foram adicionados 2 mL de H₂O destilada e extraiu-se 3 vezes com éter etílico. A fase orgânica foi lavada com água destilada e solução aquosa saturada de NaCl e seca com MgSO₄. O produto foi purificado por cromatografia de coluna do tipo “flash” (1:9 AcOEt/Hexano). Foi obtido um óleo como produto, com um rendimento de 95%

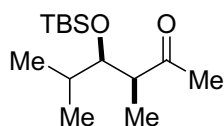
$[\alpha]_D^{20} +9$ (c 1,36, CHCl₃), lit. $[\alpha]_D^{20} +10,3$ (c 1,28, CHCl₃).^{13c}

RMN ¹H (300 MHz, C₆D₆) δ 4,11 (dd, *J* 8,0; 3,2 Hz, 1H); 3,16–3,10 (m, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,87 (s, 3H); 1,94–1,84 (m, 1H); 1,35 (d, *J* 6,9 Hz, 3H); 1,04 (s, 9H); 1,02 (d, *J* 8,7 Hz, 3H); 1,01 (d, *J* 6,9 Hz, 3H); 0,15 (s, 3H); 0,10 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, C₆D₆) δ 177,0; 78,4; 60,9; 39,4; 33,6; 32,3; 26,6; 20,2; 18,9; 17,4; 15,8; –3,4; –3,5.

IV (Filme): ν 2960, 2932, 2858, 1665, 1461, 1383, 1212, 1051 cm^{–1}.

(3*S*,4*R*)-(4-*tert*-butildimetilsililoxi)-3,5-dimetilhexan-2-ona (1.24)



A uma solução de 100 mg (0,287 mmol) da amida protegida em 5,3 mL de THF, sob atmosfera de argônio e a –78 °C, adicionou-se MeLi (1,3 M em éter etílico, 0,88 mL, 1,15 mmol) lentamente. Agitou-se por 45 min sob essas condições e em seguida a mistura reacional foi transferida, por meio de cânula, para um erlenmeyer contendo uma solução aquosa saturada de NH₄Cl e éter etílico a 0 °C, sob

agitação vigorosa. Extraíu-se com éter etílico (3 vezes), lavou-se a fase orgânica com solução aquosa saturada de NaCl e secou-se com MgSO₄. Foi obtido um óleo viscoso que foi purificado através de cromatografia em coluna “flash”, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/AcOEt (9:1), obtendo-se um rendimento de 96%.

$[\alpha]_D^{20} +15,0^\circ$ (c 1,0, CHCl₃)

RMN-¹H (300 MHz, C₆D₆) δ 3.79 (t, *J* 5,1, 1H); 2,68 (qt, *J* 6,9, 1H); 2,18 (s, 3H); 1,68 (dhept, *J* 2,4; 6,6 Hz, 1H); 1,09 (d, *J* 6,9, 3H); 0,91 (s, 9H); 0,90 (d, *J* 6,9, 3H); 0,87 (d, *J* 6,9, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,03 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, C₆D₆) δ 211,5; 77,4; 50,9; 33,0; 29,7; 29,6; 26,1; 19,8; 18,5; 17,9; 12,9; -3,8; -4,0.

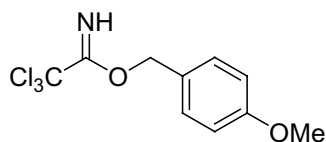
IV (Filme): ν 3021, 2960, 2929, 2858, 1709, 1473, 1360, 1254, 1051 cm⁻¹.

Dicicloexilcloroborana

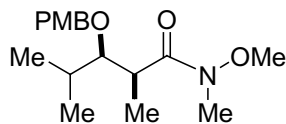
Em um balão de 25 mL contendo uma solução de cicloexeno (4,6 mL; 45,6 mmol) em éter etílico (15 mL) a 0 °C, adicionou-se, cuidadosamente o complexo de monocloroborana-dimetilsulfeto (2,5 mL). Agitou-se por 2h a 0 °C. O solvente foi removido em rotaevaporador a pressão reduzida e o resíduo foi destilado sob vácuo (temperatura do banho = 140 °C, 0,5 mmHg), obtendo-se um óleo incolor, que foi caracterizado como o composto desejado por meio de RMN ¹³C e RMN ¹¹B. O reagente foi armazenado em recipiente selado, por semanas, sem decomposição visível.

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 36,5; 27,7; 27,3; 26,6. ^{1a}

RMN-¹¹B (75 MHz, CDCl₃) δ 75,4 (padrão: solução de BF₃.OEt₂ em CDCl₃).

2,2,2– tricloroacetimidato de *p*–metóxibenzila

Em um balão contendo uma solução de álcool *p*–metóxibenzílico (2,50 mL; 20 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (28 mL) a –15 °C, adicionou-se uma solução de KOH 50% (28 mL) e uma quantidade catalítica de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (ponta de espátula). Agitou-se por 10 min e em seguida adicionou-se tricloroacetoneitrila (2,4 mL; 24 mmol) gota a gota. Agitou-se por 30 min a –15 °C e por 30 min a temperatura ambiente. Em seguida separou-se a fase orgânica da fase aquosa e esta última foi extraída com CH₂Cl₂ (4 vezes). As fases orgânicas foram combinadas e secas com MgSO₄ e o solvente foi evaporado em rotaevaporador a pressão reduzida, fornecendo o 2,2,2–tricloroacetimidato de *p*–metóxibenzila, como um óleo amarelo viscoso. Este foi obtido em rendimento quantitativo e utilizado na etapa seguinte sem purificação prévia, apenas passando por lavagem azeotrópica com benzeno anidro.

3–(4–metoxibenziloxi)–*N*–metoxi–*N*,2,4–trimetilpentanamida (1.47)

A uma solução de β–hidroxiamida (**1.43**) (500 mg; 2,65 mmol) em CH₂Cl₂ (6,2 mL), e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 2,2,2–tricloroacetimidato de *p*–metoxibenzila (1,13 g, 4,0 mmol), preparado previamente, lavando o resíduo restante no balão com 1,0 mL de CH₂Cl₂. Adicionou-se ácido canforsulfônico (31,8 mg; 0,14 mmol) e agitou-se por 13h a temperatura ambiente, observando turvação da solução. A mistura reacional foi diluída

com éter etílico (18 mL) e lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 (2 vezes), com água (2 vezes) e com solução aquosa saturada de NaCl . Secou-se com MgSO_4 e o solvente foi evaporado, restando um sólido branco, que foi purificado através de cromatografia em coluna “*flash*”, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano:AcOEt (80:20), fornecendo o composto **(1.47)** em 72% de rendimento.

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

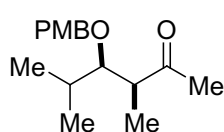
$[\alpha]_D^{20} +10.3^\circ$ (c 1,28, CHCl_3)

RMN- ^1H (300 MHz, C_6D_6) δ 7,29 (d, J 8,4 Hz, 2H); 6,86 (d, J 8,4 Hz, 2H); 4,55 (d, J 10,8 Hz, 1H); 4,50 (d, J 10,8, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 3,53 (dd, J 3,9; 7,8 Hz, 1H); 3,19 (s, 3H); 3,15 (sl, 1H); 1,76 (m, 1H); 1,25 (d, J 7,2 Hz, 3 H); 1,00 (d, J 6,6 Hz, 3H); 0,94 (d, J 6,9 Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ 159,1; 131,0; 129,4; 113,7; 85,2; 75,0; 61,4; 55,2; 38,7; 32,3; 31,6; 20,4; 17,0; 14,2.

IV (Filme): ν 3018, 2959, 2930, 1655, 1514, 1215 cm^{-1} .

(3*S*,4*R*)-4-(4-metoxibenziloxi)-3,5-dimetilhexan-2-ona (1.25)



A uma solução de (1,11 g; 3,68 mmol) do composto **(1.47)** em THF (68,8 mL), sob atmosfera de argônio e a -78°C , adicionou-se MeLi (1,3 M em éter etílico; 11,6 mL; 15,06 mmol), lentamente. Agitou-se por 45 min sob essas condições. A mistura reacional foi transferida, por meio de cânula, para um erlenmeyer contendo uma solução aquosa saturada de NH_4Cl e éter etílico, a 0°C , sob agitação vigorosa. Extraíu-se com éter etílico (3 vezes), lavou-se a fase orgânica com solução aquosa saturada de NaCl e secou-se com MgSO_4 . Foi obtido um óleo viscoso que foi purificado através de cromatografia em coluna “*flash*”,

utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/AcOEt (8:2), fornecendo o composto **(1.25)** em um rendimento de 97%.

TLC: R_f 0,75 (AcOEt/Hex 30%).

$[\alpha]_D^{20} +13,0^\circ$ (c 1,06, CHCl_3)

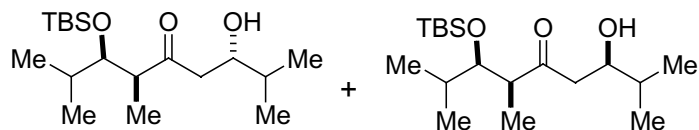
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (d, J 9,2 Hz, 2H); 6,86 (d, J 9,0 Hz, 2H); 4,44 (s, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,50 (t, J 5,7 Hz, 1H); 2,19 (s, 3H); 1,77 (sext, J 6,6 Hz, 1H); 1,17 (d, J 6,9 Hz, 3H); 0,98 (d, J 6,6 Hz, 3H); 0,95 (d, J 6,9 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, C_6D_6) δ 209,6; 159,6; 131,4; 129,4; 114,0; 84,8; 74,3; 54,8; 49,9; 32,0; 28,9; 20,2; 18,4; 12,1.

IV (Filme): ν 3020, 2966, 2882, 1709, 1614, 1544, 1217 cm^{-1} .

(3*R*,4*S*,7*S*)e (3*R*,4*S*,7*R*)-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-hidroxi-

2,4,8-trimetilnonan-5-ona (1.31a + 1.31b)



A uma solução da metilcetona **(1.24)** (50 mg; 0,19 mmol) em 4 mL de Et_2O anidro a -78°C , foi adicionada diciclohexilcloroborana (0,13 mL; 0,58 mmol) sob agitação magnética e atmosfera de argônio. Após isso, adicionou-se Et_3N (0,1 mL; 0,68 mmol), gota a gota, bem lentamente. Deixou agitar 1h a -78°C e por 1h a 0°C . Uma solução de isobutiraldeído (40,0 μL ; 0,39 mmol) em Et_2O (2 x 0,5 mL) foi adicionada por meio de cânula a solução de enolato a -78°C . A mistura permaneceu sob agitação magnética por 2h a -78°C e por 13h a -30°C . A reação foi finalizada pela adição de 3,0 mL de solução tampão de fosfato pH = 7 a 0°C . Adicionou-se 2 mL de MeOH, gota a gota, e depois 2,4 mL de H_2O_2 30% gota a gota. A mistura ficou sob agitação por 1h a 0°C quando adicionou-se 3,0 mL de água destilada. Deixou

atingir à temperatura ambiente, separou as fases e extraiu-se a fase aquosa 3 vezes com éter etílico. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaHCO_3 e de NaCl . Secou-se com MgSO_4 e retirou-se o solvente no rotaevaporador a pressão reduzida. Foi obtido um óleo viscoso transparente que foi purificado através de cromatografia em coluna “flash”, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/ AcOEt (9:1), obtendo-se um rendimento de 20%.

TLC: R_f 0,75 (AcOEt/Hex 30 %).

RMN ^1H (300 MHz, C_6D_6) – δ 3,84 (m, 2H); 3,02 (sl, 1H); 2,42 (m, 4H); 1,64 (m, 2H); 0,99 (s, 9H); 1,17–0,92 (m, 12H).

RMN ^{13}C (75MHz, C_6D_6) δ 214,1; 77,5; 77,2; 72,2; 72,2; 51,1; 50,7; 46,3; 46,1; 33,4; 33,3; 33,1; 26,3; 19,9; 19,8; 18,7; 18,6; 17,9; 18,7; 18,6; 17,9; 17,7; 17,7; 13,2; –3,7; –4,0.

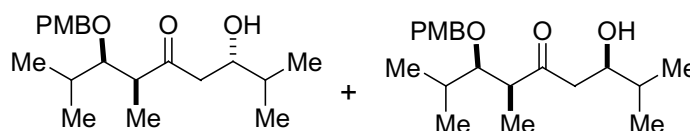
IV (Filme): ν 3504, 3019, 2961, 2935, 2858, 1699, 1471, 1254, 1215 cm^{-1} .

Procedimento geral para as reações aldólicas entre a metilcetona (1.25) e aldeídos aquirais.

A uma solução da metilcetona (**1.25**) (50 mg; 0,21 mmol) em 4 mL de Et_2O anidro a -78°C , foi adicionado diciclohexilcloroborana (0,14 mL; 0,63 mmol) sob agitação magnética e atmosfera de argônio. Em seguida, adicionou-se Et_3N (0,1 mL; 0,74 mmol), gota a gota, bem lentamente. Deixou agitar por 1h a -78°C e por 1h a 0°C . Em seguida, o aldeído foi adicionado à solução do enolato (0,84 mmol) a -78°C . A mistura permaneceu sob agitação magnética por 2h a -78°C . A reação foi finalizada pela adição de 3,0 mL de solução tampão de fosfato pH = 7 a 0°C . Adicionou-se 2 mL de

MeOH gota a gota e depois 2,4 mL de H₂O₂ 30% gota a gota. A mistura ficou sob agitação por 1h a 0 °C, quando adicionou-se 3,0 mL de água destilada. Deixou-se chegar à temperatura ambiente, separou as fases e extraiu a fase aquosa 3 vezes com éter etílico. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaHCO₃ e de NaCl. Secou com MgSO₄ e retirou-se o solvente no rotaevaporador a pressão reduzida.

**(3*R*,4*S*,7*R*) e (3*R*,4*S*,7*S*)-7-hidroxi-3-(4-metoxibenziloxi)-
2,4,8-trimetilnonan-5-ona (1.32a ou 1.32b)**



A reação ocorreu pelo procedimento geral envolvendo a metilcetona (1.25).

Obteve um rendimento de 95% e diastereosseletividade de 62:38.

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

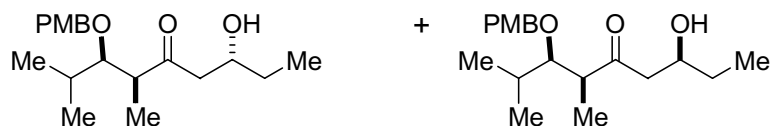
[α]_D²⁰ +20,0° (c 0,36, CHCl₃)

RMN-¹H (250 MHz, C₆D₆) δ 7,35 (d, *J* 8,5 Hz, 2H); 6,77 (m, 2H); 4,52 (d, *J* 10,8, 1H); 4,43 (4,47 d, *J* 10,8, 1H); 3,86 (m, 1H); 3,55 (t, *J* 5,7 Hz, 1H); 3,39 (s, 3H); 2,57 (m, 1H); 1,81 (sext, *J* 6,5Hz, 1H); 1,64 (m, 1H); 1,38 (m, 1H); 1,20 (d, *J* 7,1 Hz, 3H); 1,05 (d, *J* 6,7 Hz, 3H); 0,91 (d, *J* 6,8 Hz, 3H).

RMN-¹³C (125 MHz, C₆D₆) δ 209,7; 159,6; 131,4; 129,5; 114,0; 84,7; 74,3; 54,7; 49,8; 31,9; 30,4; 28,8; 26,0; 23,8; 20,1; 18,3; 12,0.

IV (Filme): ν 3406, 3020, 2966, 2936, 1707, 1614, 1514, 1469, 1358, 1254, 1177, 1036.

**(3*R*,4*S*,7*R*) e (3*R*,4*S*,7*S*)-7-hidroxi-3-(4-metoxibenziloxi)-
2,4-dimetilnonan-5-ona (1.33a + 1.33b)**



A reação ocorreu pelo procedimento geral envolvendo a metilcetona (1.25).

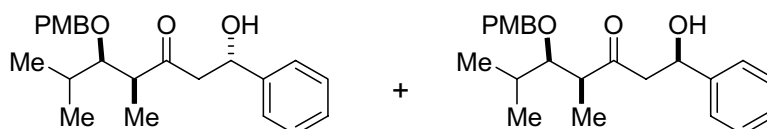
Obteve-se o produto em um rendimento de 90% e diastereosseletividade de 67:33.

RMN ¹H (250 MHz, C₆D₆) δ 7,34 (d, *J* 8,5 Hz, 2H); 6,90 (d, *J* 8,6 Hz, 2H); 4,48 (m, 2H); 4,00 (sl, 1H); 3,57 (t, *J* 5,6 Hz, 1H); 3,40 (s, 3H); 3,15 (s, 1H); 2,65 (m, 1H); 2,30–2,55 (m, 2H); 2,47 (m, 3H); 1,82 (sext, *J* 6,6 Hz, 1H); 1,65–1,30 (m, 3H) 1,19 (d, *J* 7,0 Hz, 3H); 1,00 (m, 6H); 0,93 (d, *J* 7,0 Hz, 6H).

RMN ¹³C (75 MHz, C₆D₆) – δ 214,3; 159,7; 131,4; 129,6; 129,4; 114,0; 84,7; 74,4; 69,0; 54,7; 49,9; 48,3; 32,0; 29,8; 20,0; 18,3; 11,9; 10,1.

IV (Filme): ν 3515, 3054, 2964, 2942, 2875, 1701, 1614, 1514, 1463, 1249, 1035.

**(1*R*,4*S*,5*R*) e (1*S*,4*S*,5*R*) 1-hidroxi-5-(4-metoxibenziloxi)-4,6-dimetil-
1-fenilheptan-3-ona (1.34a + 1.34b)**



A reação ocorreu pelo procedimento geral envolvendo a metilcetona (1.25).

Obteve-se um rendimento de 88% e diastereosseletividade de 56:44.

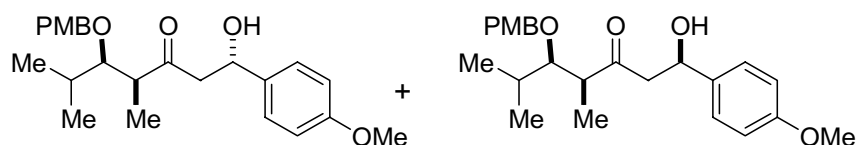
TLC: R_f 0,54 (AcOEt/Hex 30 %).

RMN ^1H (250 MHz, C_6D_6) δ 7,45–7,15 (m, 7H); 6,83 (d, J 9,0 Hz, 2H); 5,24 (sl, 1H); 4,44 (m, 2H); 3,51 (m, 1H); 3,41 (s + m, 4H); 2,80–2,40 (m, 3H); 1,78 (m, 1H); 1,15 (m, 3H); 1,02 (m, 3H); 0,88 (m, 3H).

RMN ^{13}C (62,5 MHz, C_6D_6) – 213,5; 213,2; 159,7; 131,3; 131,2; 129,5; 129,4; 126,04; 125,98; 114,02; 84,7; 84,6; 74,3; 74,2; 70,2; 70,1; 54,7; 50,9; 50,0; 49,9; 32,0; 31,9; 20,04; 19,3; 18,4; 18,3; 11,5; 11,4.

IV (Filme): ν 3497, 3018, 2965, 2936, 2882, 1701, 1602, 1514, 1456, 1385, 1248, 1217, 1176, 1033.

**(1*R*,4*S*,5*R*) e (1*S*,4*S*,5*R*)–1–hidroxi–5–(4–metoxibenziloxi)–
1–(4–metoxifenil)–4,6–dimetilheptan–3–ona (1.35a + 1.35b)**



A reação ocorreu pelo procedimento geral envolvendo a metilcetona (1.25).

Obteve-se um rendimento de 94% e diastereosseletividade de 50:50.

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

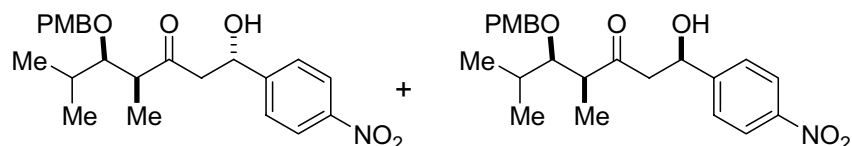
RMN– ^1H (250 MHz, C_6D_6) δ 7,28 (m, 4H); 6,78 (m, 4H); 5,15 (sl, 1H); 4,35 (m, 2H); 3,43 (m, 1H); 3,31 (s + m, 4H); 2,75 (m, 2H); 2,53 (m, 2H); 1,93 (m, 3H); 1,70 (m, 3H); 1,07 (m, 3H); 0,79 (m, 3H).

RMN– ^{13}C (125 MHz, C_6D_6) δ 213,5; 213,3; 159,7; 159,5; 136,22; 136,18; 131,3; 131,2; 129,5; 129,4; 127,3; 127,2; 114,0; 114,0; 84,7; 84,6; 74,3; 74,2;

69,9; 69,8; 54,8; 54,7; 50,0; 49,9; 32,0; 31,1; 20,1; 20,0; 18,4; 18,3; 11,5; 11,4.

IV (Filme): ν 3489, 3011, 2962, 2840, 1701, 1606, 1514, 1457, 1302, 1250, 1218, 1171, 1036.

(1*S*,4*S*,5*R*) e (1*R*,4*S*,5*R*)–1–hidroxi–5–(4–metoxibenziloxi)–4,6–dimetil–1–(4–nitrofenil)heptan–3–ona (1.36a + 1.36b)



A reação ocorreu pelo procedimento geral envolvendo a metilcetona (1.25).

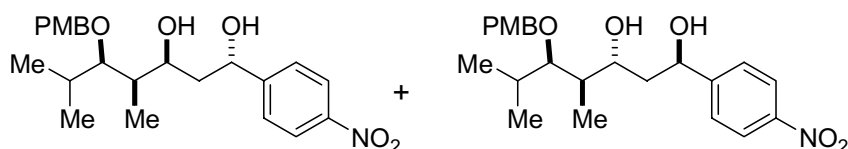
Obteve-se o produto em um rendimento de 82% e diastereosseletividade de 67:33.

TLC: R_f 0,29 (AcOEt/Hex 30 %).

RMN ^1H (250 MHz, C_6D_6) δ 7,90 (d, J 8,5, Hz, 2H); 7,40 (d, J 8,5 Hz, 2H); 6,95 (d, J 9,0 Hz, 2H); 6,76 (d, J 9,0 Hz, 2H); 4,90 (m, 1H); 4,31 (m, 2H); 3,38 (m, 1H); 3,31 (s + m, 4H); 2,45 (m, 2H); 2,30 (dd, J ; Hz, 1H); 1,69 (sept., J 6,6 Hz, 1H); 1,04 (d, J 7,0 Hz, 3H); 0,92 (d, J 6,7 Hz, 3H); 0,80 (d + d, J 6,9 Hz, 3H).

IV (Filme): ν 3446, 3020, 2960, 2930, 2870, 1701, 1610, 1522, 1348, 1215, 1075, 1036.

(1*R*,3*R*,4*R*,5*R*) e (1*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-metoxibenziloxi)-4,6-dimetil-1-(4-nitrofenil)heptan-1,3-diol (1.54a + 1.54b)



A uma solução de 0,96 mmol de $\text{Me}_4\text{NHB}(\text{OAc})_3$ em 0,33 mL de acetonitrila, adicionou-se 0,6 mL de ácido acético. Esta mistura permaneceu sob agitação por 30 minutos a temperatura ambiente. Em seguida foi resfriada a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ e adicionou-se, gota a gota, uma solução da β -hidroxicetona (**1.36a** + **1.36b**) (0,12 mmol) dissolvida em 0,33 mL de acetonitrila. Adicionou-se 0,06 mmol de CSA dissolvido em 0,7 mL de ácido acético:acetonitrila (1:1) e a mistura foi deixada sob agitação por 18 horas a $-22\text{ }^\circ\text{C}$. O tratamento da reação foi feito diluindo-se a mistura com éter etílico e adicionando-se 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 10–70%, obtendo-se um óleo amarelo claro em 87% de rendimento.

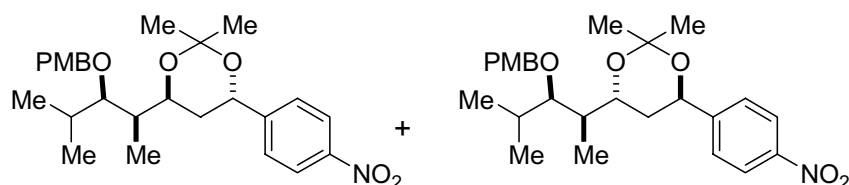
TLC: R_f 0,14 (AcOEt/Hex 30 %).

RMN ^1H (250 MHz, C_6D_6) δ 7,80 (m, 2H); 7,40 – 7,10 (m, 4H); 6,50 (m, 2H); 4,86 (sl, 1H); 4,39 (m, 2H); [4,28 (d, J 10,8 Hz, 1H)]; 3,88 (m, 1H); [3,47 (dd, J 4,6; 11,9 Hz, 1H)]; 3,33 (s, 3H); 3,27 (m, 1H); [2,96 (dd, J 2,9; 7,7 Hz, 1H)]; 1,82 (m, 2H); 1,64 (s, 1H); 1,36 (m, 1H); 1,02–0,66 (m, 9H).

RMN ^{13}C (62,5 MHz, C_6D_6) – δ 160,0; 159,9; 153,0; 152,7; 147,3; 130,8; 130,4; 129,6; 129,5; 126,4; 126,3; 123,6; 123,5; 114,3; 114,18; 89,0; 85,6; 73,9; 73,6; 72,4; 71,8; 71,0; 70,9; 54,8; 43,1; 42,9; 40,0; 31,2; 30,5; 20,5; 19,6; 19,5; 19,3; 14,2; 11,9; 7,3.

IV (Filme): ν 3502, 3055, 2987, 2687, 1670, 1516, 1516, 1421, 1348, 1265, 1034.

(4*S*,6*S*)-4-((2*R*,3*R*) e (4*R*,6*R*)-4-((2*R*,3*R*)-3-(4-metoxibenziloxi)-4-metilpentan-2-il)-2,2-dimetil-6-(4-nitrofenil)-1,3-dioxano (1.56a + 1.56b)



A um balão contendo 18,6 mg do diol (**1.54a + 1.54b**), a 25°C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 1mg (quantidade catalítica) de CSA dissolvido em 1,2 mL de 2,2-dimetoxipropano. Manteve-se a agitação magnética por 18h. Encerrou-se com adição de 2 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 e 2 mL de éter etílico. Separou-se as fases orgânica e secou-se com MgSO_4 . O produto foi purificado por cromatografia *flash* e o eluente utilizado foi Hex/AcOEt 90/10. Obteve-se o composto como um óleo amarelado em 77% de rendimento.

TLC: R_f 0,68 (AcOEt/Hex 30 %).

RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6) δ 7,95 (d + d, J 8,5 Hz, 2H); [7,93 (d, J 9,0 Hz, 2H)]; 7,33 (d, J 8,5 Hz, 2H); 7,21 (d, J 8,5 Hz, 2H); 7,01 (d, J 9,0 Hz, 2H); 7,00 (d, J 9,0 Hz, 2H); [6,85 (d, J 8,5 Hz, 2H)]; 6,76 (d, J 8,5 Hz, 2H); 4,67

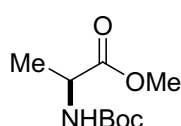
(m, 2H); 4,60 (d, J 11,5 Hz, 1H); 4,51 (d, J 11,5 Hz, 1H); 4,32 (d, J 11,0 Hz, 1H); 3,84 (m, 3H); 3,55 (dd, J 2,0; 7,9 Hz, 1H); 3,32 (s, 3H); 3,30 (s, 3H); 3,09 (dd, J 3,0; 7,0 Hz, 1H); 1,96 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 1,47 (m, 2H); 1,41 (s, 3H); 1,39 (s, 3H); 1,36 (s, 6H); 1,23 (d, J 7,0 Hz, 3H); 1,11 (d, J 6,5 Hz, 3H); 1,02 (d, J 6,5 Hz, 3H); 0,93 (m, 6H).

RMN ^{13}C (125 MHz, C_6D_6) – δ 159,3; 159,2; 150,0; 149,8; 147,1; 131,7; 131,3; 128,7; 128,3; 126,0; 123,2; 113,8; 113,7; 100,8; 100,7; 83,6; 83,2; 73,9; 73,6; 68,3; 68,0; 67,8; 67,5; 54,4; 41,4; 40,5; 39,1; 38,8; 31,5; 31,2; 25,1; 24,8; 24,6; 23,9; 19,7; 19,6; 19,4; 18,8; 10,1; 8,7.

IV (Filme): ν 3460, 3013, 2960, 2870, 1610, 1516, 1462, 1348, 1223, 1171, 1088, 1033.

3.3.2. Procedimentos experimentais referentes ao Capítulo 2

(-)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-metilpropanoato de metila (2.74)



Em um balão de 50 mL, adicionou-se 842,7 mg (6,05 mmol) do sal hidrocloreto de *L*-alanina metil éster (**2.70**), 2,18 g (10,08 mmol) de di-*tert*-butildicarbonato ((Boc)₂O) e 2,03 g (23,7 mmol) de bicarbonato de sódio em 30 mL de metanol. Manteve-se a solução em um banho de ultra-som até o término da evolução do CO₂ (cerca de 8 horas). Filtrou-se os sólidos, sendo o solvente removido em rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em Silica “*flash*”, sendo a fase móvel AcOEt:Hex de 5 a 100%.

Foram obtidos 904 mg do composto (**2.71**), como um óleo amarelo viscoso, correspondendo a 80% de rendimento.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 5,07 (sl, 1H); 4,27 (sl, 1H); 3,70 (s, 3H); 1,42 (s, 9H); 1,35 (d, *J* 11,0 Hz, 3H).

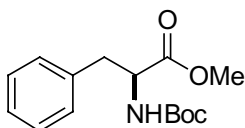
RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 173,9 (C₀); 155,1 (C₀); 79,9 (C₀); 52,3 (CH₃); 49,1 (CH); 28,3 (CH₃); 18,6 (CH₃).

IV (Filme): ν 3371, 2982, 1750, 1714, 1512, 1367, 1167, 1070 cm⁻¹.

[α]_D²⁰: -9° (c 1,89, CH₂Cl₂).

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

(+)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoato de metila (2.73).



Procedimento semelhante ao da obtenção do composto **(2.73)**.

Foi obtido 1,10 g do composto **(2.73)**, apresentando-se como um óleo amarelo viscoso, correspondendo a 98% de rendimento.

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

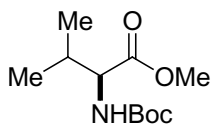
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 172,2 (C_0); 155,2 (C_0); 136,0 (C_0); 129,2 (CH); 128,5 (CH); 126,9 (CH); 79,8 (C_0); 54,4 (CH); 52,1 (CH_3); 38,3 (CH_2); 28,2 (CH_3).

IV (Filme): ν 3373, 2980, 1714, 1497, 1367, 1252, 1169, 1063, 860, 758, 702 cm^{-1} .

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

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

(+)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-*iso*-propilpropanoato de metila (2.75)



Procedimento semelhante ao da obtenção do composto **(2.73)**.

O produto foi purificado por cromatografia em Silica “*flash*”, sendo a fase móvel AcOEt:Hex de 5 a 100%.

Foi obtido um óleo amarelo viscoso, correspondendo a 93% de rendimento.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 5,02 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 4,2 (dd, $J = 5,0$ e 8,5 Hz, 1H); 3,72 (s, 3H); 2,12 (m, 1H); 1,43 (s, 9H); 0,94 (d, $J = 11,0$ Hz, 3H); 0,87 (d, $J = 11,0$ Hz, 3H).

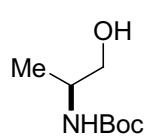
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz): δ 172,7 (C_0); 155,5 (C_0); 79,7 (C_0); 58,6 (CH_3); 52,0 (CH); 31,4 (CH); 28,3 (CH_3); 19,0 (CH_3); 17,7 (CH_3).

IV (Filme): ν 3380, 2968, 2929, 2876, 1716, 1506, 1367, 1159, 1016 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{20}$: + 33° (c 2,56, CH_2Cl_2).

TLC: R_f 0,55 (AcOEt/Hex 20 %).

(–)-(1*S*)-1-metil-2-hidroxiethylcarbamat de *terc*-butila (2.77)



Em um balão de 125 mL, mantido sob atmosfera inerte, adicionou-se 0,8 g (4,53 mmol) do α -aminoéster (**2.74**) protegido e 18 mL de THF. Resfriou-se a solução à 0 °C e adicionou-se, gota a gota, 4,69 mL (9,41 mmol) de uma solução 2M de LiBH_4 em THF, mantendo-a sob agitação por cerca de 4 horas. Adicionou-se 18 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl e 18 mL de acetato de etila. Extraíu-se a fase aquosa com acetato de etila (3 X 18mL) e a fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia “flash” (AcOEt:Hex 25%), resultando em um sólido branco, correspondendo a 86% de rendimento.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3,65 (sl, 1H); 3,45 (dd, J 7,0 e 18,5 Hz, 1H); 3,38 (dd, J 10,0 e 18,5 Hz, 1H); 1,35 (s, 9H); 1,05 (d, J 7 Hz 3H).

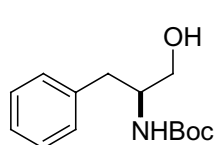
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 156,3 (C_0); 79,7 (C_0); 67,1 (CH_2); 48,6 (CH); 28,3 (CH_3); 17,3 (CH_3).

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

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$: -7° (c, 2,97, CH_2Cl_2).

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

(-)-(1S)-1-benzil-2-hidroxietilcarbamato de *terc*-butila (2.76)



Procedimento semelhante ao da obtenção do composto **(2.77)**.

O produto foi purificado por cromatografia de coluna “flash” (AcOEt:Hex 2,5:7,5), resultando no composto como um sólido branco, correspondendo a 97% de rendimento.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,21–7,34 (m, 5H); 4,76 (d, J 7,0 Hz, 1H); 3,88 (sl, 1H); 3,68 (dd, J 5,0 e 11 Hz, 1H); 3,56 (dd, J 5,5 e 10 Hz, 1H); 2,85 (d, J 7,0 Hz, 2H); 2,42 (sl, 1H); 1,43 (s, 9H).

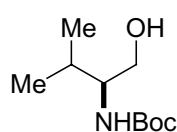
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 156,1 (C_0); 137,8 (C_0); 129,3 (CH); 128,5 (CH); 126,4 (CH); 79,6 (C_0); 64,2 (CH_2); 53,6 (CH); 37,4 (CH_2); 28,3 (CH_3).

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} .

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

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

(-)-(1S)-1-isopropil-2-hidroxietilcarbamato de *terc*-butila (2.78)



Procedimento semelhante ao da obtenção do composto **(2.77)**.

O produto foi purificado por cromatografia de coluna “flash” (AcOEt:Hex 2,5:7,5), resultando em um óleo amarelo claro, correspondendo a 50% de rendimento.

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

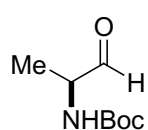
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz): δ 156,8 (C_0); 79,5 (C_0); 64,1 (CH_2); 58,0 (CH); 29,3 (CH); 28,3 (CH_3); 19,5 (CH_3); 18,4 (CH_3).

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

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

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

(2S)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-metilpropanal (2.80)



Em um balão de 25 mL, preparou-se uma solução à -78°C , de 0,13 mL (1,5 mmol) de cloreto de oxalila em 7 mL de CH_2Cl_2 , onde adicionou-se 0,15 mL (2,12 mmol) de DMSO. Manteve-se sob agitação por 30 minutos. Em seguida, adicionou-se 97,7 mg (0,558 mmol) de α -aminoálcool (2.77) dissolvido em 0,5 mL de CH_2Cl_2 . Após 30 minutos de agitação, à -78°C , adicionou-se 0,49 mL (3,46 mmol) de trietilamina (Et_3N), mantendo-se sob agitação por 1 hora à 0°C . Adicionou-se 10 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl , separou-se as fases, sendo a fase aquosa extraída com éter etílico (2 X 10mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas em rotaevaporador. O produto foi obtido em rendimento quantitativo, sendo usado na etapa seguinte sem qualquer purificação.

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

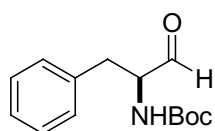
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 199,8 (C_0); 155,3 (C_0); 79,9 (C_0); 55,4 (CH); 28,2 (CH_3); 14,6 (CH_3).

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

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

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

(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanal (2.79)



Procedimento semelhante ao da obtenção do composto **(2.80)**.

O produto **(2.79)** obtido em rendimento quantitativo, sendo usado na etapa seguinte sem qualquer purificação.

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

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

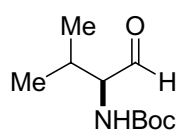
IV (pastilha de KBr): 3429, 3053, 2978, 2921, 2852, 1710, 1497, 1453, 1385, 1264, 1164, 1051, 1026, 738 cm^{-1} .

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

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

P.F. ($^{\circ}\text{C}$): 70–73

(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-isopropilpropanal (2.54)



Procedimento semelhante ao da obtenção do composto **(2.80)**.

O produto foi obtido em rendimento quantitativo, sendo usado

na etapa seguinte sem qualquer purificação.

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

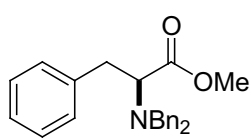
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 200,3 (CH); 155,8 (C_0); 79,9 (C_0); 64,6 (CH); 29,0 (CH); 28,2 (CH_3); 19,0 (CH_3); 17,5 (CH_3).

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

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

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

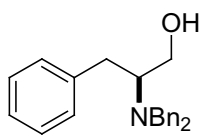
(S)-2-(dibenzilamino)-3-fenilpropanoato de metila (2.85)



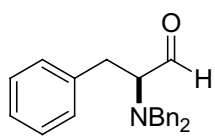
A uma solução do sal hidrocloreto de *L*-fenilalanina metil éster (**2.78**) (500 mg; 2,32 mmol) em 5,8 mL de THF e 1,5 mL de DMSO foram adicionados brometo de benzila (0,83 mL; 6,7 mmol) e NaHCO_3 (779,5 mg; 9,3 mmol). A mistura reacional ficou sob agitação em refluxo por 15h, depois deixou-se a temperatura atingir a temperatura ambiente e diluiu-se a mistura com água. Separou-se a fase orgânica da aquosa e extraiu a aquosa com AcOEt. As fases orgânicas foram lavadas com solução saturada de NaCl e seca com MgSO_4 . O solvente foi retirado em rotaevaporador a pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia de coluna “flash”, utilizando como eluente uma mistura de hexano e AcOEt (8:2), como um óleo viscoso amarelado. O rendimento da reação foi de 99%.

Adicionar RMN H e Carbono

IV (filme): ν 3060, 3028, 2951, 2840, 2810, 1732, 1492, 1454, 1265, 1218, 1160, 1117 cm^{-1} .

(S)-2-(dibenzilamino)-3-fenilpropan-1-ol (2.86)

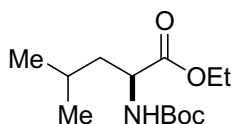
A uma solução de LiAlH_4 (0,25 g; 6,44 mmol) em THF anidro (35 mL), sob atmosfera de argônio, adicionou-se uma solução do éster **(2.85)** (1,54 g, 4,29 mmol), em THF (6.7 mL), gota a gota, através de um funil de adição, e a $-40\text{ }^\circ\text{C}$. Lavou-se o funil de adição com THF (2 mL) e agitou-se por 2 h. Após esse período a temperatura foi elevada a temperatura ambiente agitando-se por 16 hs. A mistura reacional foi diluída com éter etílico (38 mL) e água destilada (0,5 mL), agitando-se por 30 min. Adicionou-se uma solução de NaOH 16% (0,50 mL) e agitou-se por mais 30 min. Adicionou-se água destilada (1,6 mL) e agitou-se por 30 min, observando-se a precipitação de um sólido branco no fundo do balão. A mistura foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO_4 . A mistura reacional não necessitou purificação, fornecendo o composto **(2.86)** com rendimento de 92%

(S)-2-(dibenzilamino)-3-fenilpropanal (2.85)

Procedimento semelhante ao da obtenção do composto **(2.80)**. O mesmo foi utilizado em seguida sem prévia purificação, sendo esta reação quantitativa. A secagem azeotrópica do aldeído foi feita por meio da lavagem com benzeno anidro (3 vezes), seguida da retirada do solvente da bomba de vácuo.

Colocar caracterizações

(–)-(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanoato de etila (2.83)



Uma mistura de 1,0 equivalente do α -aminoácido, 1,1 equivalentes de $(\text{Boc})_2\text{O}$ 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 resíduo foi então dissolvido em água destilada. A solução foi resfriada em banho de gelo ($0\text{ }^\circ\text{C}$) e acidificada com solução aquosa saturada de NaHSO_4 até $\text{pH} = 2$. A fase aquosa foi extraída com éter etílico e seca com MgSO_4 . O α -aminoácido protegido (**2.82**) foi usado diretamente na esterificação. A 1,0 equivalente de (**2.80**) em 11 mL de CH_2Cl_2 e 1,5 equivalentes de Et_3N a $0\text{ }^\circ\text{C}$, 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 $\text{HCl } 0,1\text{molL}^{-1}$. 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 g do α -aminoéster (**2.83**) em 75% de rendimento em duas etapas.

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

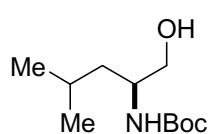
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz): δ 173,4 (C_0); 155,3 (C_0); 79,7 (C_0); 61,1 (CH_2); 52,1 (CH); 41,9 (CH_2); 28,3 (CH_3); 24,8 (CH); 22,8 (CH_3); 21,9 (CH_3); 14,2 (CH_3).

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

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$: $-8,8^{\circ}$ (c 4,90, CH_2Cl_2).

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

(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanol (2.84)



Procedimento semelhante ao da obtenção do composto (2.77).

O produto foi purificado por cromatografia “flash” usando como eluente Hex/AcOEt em uma proporção 75/25 resultando

em 1,0 g de um óleo amarelo claro, correspondendo a 84% de rendimento.

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

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,9 MHz): δ 163,4 (C_0); 79,6 (C_0); 66,7 (CH_2); 58,4 (CH_2); 29,7 (CH_2); 28,4 (CH_3); 24,8 (CH); 23,0 (CH_3); 22,2 (CH_3).

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

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

(2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanal (2.62)

Procedimento semelhante ao da obtenção do composto (2.80).

O produto (2.62) foi obtido como óleo viscoso em rendimento quantitativo, sendo utilizado na etapa seguinte sem prévia purificação.

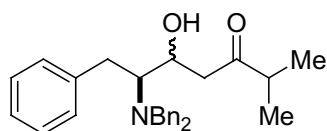
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,52 (s, 1H); 5,05 (sl, 1H); 4,16 (m, 1H); 1,60–1,74 (m, 3H); 1,39 (s, 9H); 0,91 (d, J 6,6 Hz, 6H).

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

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

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

**(5*S*,6*S*)-6-(dibenzilamino)-5-hidroxi-2-metil-7-fenilheptan-3-ona
(2.88a + 2.88b)**

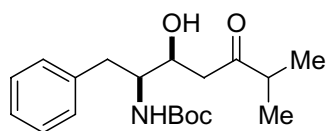


Uma solução da isopropilmetacetona (16 mg; 0,186 mmol) em 3 mL de Et_2O anidro a -78°C foi adicionado diciclohexilcloroborana (0,12 mL; 0,558 mmol) sob agitação magnética e atmosfera de argônio. Após isso, adicionou-se Et_3N (0,09 mL; 0,651 mmol), gota a gota, bem lentamente. Deixou agir 1h a -78°C e por 1h a 0°C . Uma solução do aldeído (**2.87**) (91,91 mg; 0,279 mmol) em Et_2O (1,5+0,5 mL) foi adicionada por meio de cânula a solução de enolato a -78°C . A mistura permaneceu sob agitação magnética por 2h a -78°C por 13h a -30°C . A reação foi finalizada pela adição de 3,0 mL de solução tampão de fosfato $\text{pH} = 7$ a 0°C . Adicionou-se 2 mL de MeOH gota a gota e, em seguida, adicionou-se 2,4 mL de H_2O_2 30% gota a gota. A mistura ficou sob agitação por 1h a 0°C , quando adicionou-se 3,0 mL de água destilada. Deixou chegar a temperatura ambiente, separou as fases e extraiu a fase aquosa 3 vezes com éter etílico. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaHCO_3 e de NaCl . Secou com MgSO_4 e retirou-se o solvente no rotaevaporador a pressão reduzida. Foi obtido um óleo viscoso amarelado que foi purificado através de cromatografia em coluna “flash”, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/AcOEt (6:4).

Procedimento padrão para as reações aldólicas entre enolatos de boro de metilcetona e α -aminoaldeídos.

Uma solução da metilcetona (1,6 mmol) em 5 mL de Et₂O anidro a 0 °C foi adicionada diciclohexilcloroborana (1,05 mL; 4,8 mmol) sob agitação magnética e atmosfera de argônio. Após isso, adicionou-se Et₃N (0,80 mL; 5,6 mmol), gota a gota, bem lentamente. Deixou agir 2h a 0 °C. Uma solução do α -aminoaldeído (0,80 mmol) em Et₂O (2,0+1,0 mL) foi adicionada por meio de cânula a solução de 2 equivalentes de enolato a -78 °C. A mistura permaneceu sob agitação magnética por 2h a -78 °C. A reação foi finalizada pela adição de 4,0 mL de MeOH. Em seguida, deixou-se atingir a temperatura ambiente e o solvente foi evaporado em rotaevaporador a pressão reduzida. Novamente foram adicionados 4,0 mL de MeOH deixando agitar por alguns minutos. O solvente foi retirado e, em seguida, foram adicionados 5 mL de água destilada. A fase aquosa foi extraída com éter etílico 3 vezes. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente evaporado.

tert-butil(2*S*,3*S*)-3-hidroxi-6-metil-5-oxo-1-fenilheptan-2-ilcarbamato (2.63a)



O produto foi purificado por cromatografia em Silica “flash”, sendo a fase móvel AcOEt:Hex de 5 a 50% fornecendo um rendimento de 92% e *ds* > 95:05.

$[\alpha]_D^{20}$ -50,0° (c 0,31, CHCl₃)

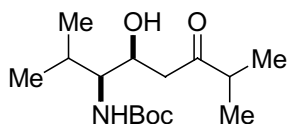
RMN – ¹H (250 MHz, C₆D₆) δ 7,26–6,87 (m, 5H); 5,00 (d, *J* 10,8 Hz, 1H); 3,99 (d, *J* 9,5 Hz, 1H); 3,87 (q, *J* 6,5 Hz, 1H); 3,75 (s, 1H); 2,96 (dd, *J* 4,8, 16,6 Hz, 1H); 2,93 (dd, *J* 3,3, 16,6 Hz, 1H); 2,44 (dd, *J* 9,9, 17,9 Hz, 1H); 2,10

(dd, J 2,4, 17,9 Hz, 1H); 1,90 (sept, J 6,9 Hz, 1H); 1,43 (s, 9H); 0,72 (d, J 6,9 Hz, 3H); 0,69 (d, J 6,9 Hz, 3H).

RMN – ^{13}C (62,5 MHz, C_6D_6) δ 215,8; 156,0; 139,0; 129,8; 128,7; 126,6; 78,8; 67,1; 56,1; 44,0; 41,2; 39,1; 28,4; 17,8; 17,7;

IV (Filme): ν 3388, 2971, 2918, 2846, 1701, 1497, 1445, 1365, 1254, 1169, 1043, 866 cm^{-1} .

***terc*-butil-(3*S*,4*S*)-4-hidroxi-2,7-dimetil-6-oxooctan-3-ilcarbamato
(2.65a + 2.65b)**



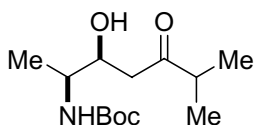
O produto foi purificado por cromatografia em sílica “flash”, sendo a fase móvel AcOEt:Hex de 5 a 50% fornecendo um rendimento de 15% e $ds > 95:05$.

RMN – ^1H (300 MHz, C_6D_6) δ 4,88 (d, J 8,5 Hz, 1H); 4,19 (d, J 9,0 Hz, 1H); 3,44 (sl, 1H); 3,29 (t, J 9,1 Hz, 1H); 2,50 (dd, J 9,6 Hz e 18,3 Hz, 1H); 2,34 (dd, J 2,7 Hz e 18,3 Hz, 1H); 2,03 (m, 1H); 1,86 (m, 1H); 1,48 (s, 9H); 0,98 (d, J 6,6 Hz, 3H); 0,92 (d, J 6,6 Hz, 3H); 0,80 (d, J 6,9 Hz, 6H).

RMN – ^{13}C (75 MHz, C_6D_6) δ 215,8; 156,5; 78,5; 67,2; 60,0; 44,6; 41,3; 30,8; 28,5; 19,8; 17,9.

IV (Filme): ν 3439, 2974, 1707, 1502, 1367, 1173, 1041 cm^{-1}

***terc*-butil-(2*S*,3*S*)-3-hidroxi-6-metil-5-oxoheptan-2-ilcarbamato
(2.64a + 2.64b)**



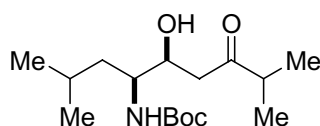
O produto foi purificado por cromatografia em Sílica “flash”, sendo a fase móvel AcOEt:Hex de 5 a 50% fornecendo um rendimento de 38% e $ds > 75:25$.

RMN – ^1H (300 MHz, C_6D_6) δ [4,92 (d, J 8,6 Hz) + 4,75 (d, J 7,2 Hz)] 1H; [3,91 (sl) + 3,73 (m) + 3,50 (sl)] 3H; [2,43 (dd, J 9,6; 17,9 Hz) + 2,25 (dd, J 2,9; 17,9 Hz) + 2,08 (m)] 3H; 1,46 (s, 9H); [1,13 (d, J 6,6 Hz) + 1,01 (d, J 7,0 Hz)] 3H; 0,83 (d, J 6,4 Hz, 3H); 0,81 (d, J 7,0 Hz, 3H).

RMN – ^{13}C (75 MHz, C_6D_6) δ 215,0; 155,9; 155,6; 78,8; 70,8; 70,5; 50,2; 44,5; 43,8; 41,4; 35,9; 28,6; 18,7; 18,0.

IV (Filme): ν 3494, 3056, 2983, 2930, 1670, 1448, 1265, 1216 cm^{-1}

***tert*-butil-(4*S*,5*S*)-5-hidroxi-2,8-dimetil-7-oxononan-4-ilcarbamato
(2.66a + 2.66b)**

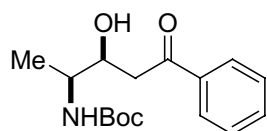


O produto foi purificado por cromatografia em Silica “flash”, sendo a fase móvel AcOEt:Hex de 5 a 50% fornecendo um rendimento de 22% e $ds > 95:05$.

RMN – ^1H (300 MHz, C_6D_6) δ 4,72 (d, J 8,9 Hz, 1H); 4,02 (d, J 9,5 Hz, 1H); 3,58–3,50 (m, 2H); 2,70–2,62 (m, 3H); 1,90–1,60 (m, 3H); 1,45 (s, 9H); 1,10 (d, J 6,3 Hz); 0,90 (m, 9H).

IV (Filme): ν 3434, 3055, 2962, 2930, 2875, 1706, 1265, 1168.

***tert*-butil-(2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-oxo-5-fenilpentan-2-ilcarbamato
(2.68a)**



O produto foi purificado por cromatografia em Silica “flash”, sendo a fase móvel AcOEt:Hex de 5 a 50% fornecendo um rendimento de 41% e $ds > 95:05$.

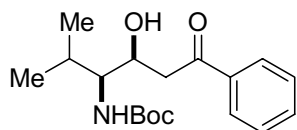
RMN – ^1H (250 MHz, C_6D_6) – δ 7,70 (d, J 9,0 Hz, 2H); 7,10–6,85 (m, 3H); 4,92 (d, J 9,8 Hz, 1H); 3,85 (d, J 8,8 Hz, 1H); 3,73 (t, J 7,0 Hz, 1H); 3,52 (s,

1H); 2,85 (dd, J 9,25, 18,0 Hz, 1H); 2,69 (dd, J 3,0, 18,0 Hz, 1H); 1,45 (s, 9H); 1,17 (d, J 6,8 Hz, 3H).

RMN – ^{13}C (75,0 MHz, C_6D_6) δ 200,8; 156,0; 137,1; 133,2; 78,7; 70,4; 50,3; 42,7; 28,5; 27,9; 18,7.

IV (Filme): ν 3440, 3018, 2972, 1701, 1598, 1520, 1369, 1215, 1166, 929.

***tert*-butil-(3*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-metil-6-oxo-6-phenilhexan-3-ilcarbamato (2.69a)**



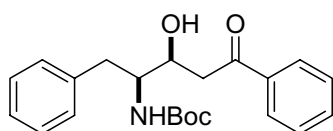
O produto foi purificado por cromatografia em Silica “flash”, sendo a fase móvel AcOEt:Hex de 5 a 50% fornecendo um rendimento de 30% e $ds > 95:05$.

RMN – ^1H (250 MHz, C_6D_6) δ 7,79 (d, 2H); 7.10–6,95 (m, 3H); 5,16 (sl, 1H); 4,37 (d, J 7,8 Hz, 1H); 3,7 (t, J 8,8 Hz, 1H); 3,02 (dd, J 9,0 Hz e 18,0 Hz, 1H); 2,90 (dd, J 3,3 Hz e 18 Hz, 1H); 2,50 (m, 2H); 1,95 (m, 1H); 1,46 (s, 9H); 1,02 (d, J 6,8 Hz, 3H); 0,96 (d, J 6,5 Hz, 3H).

RMN – ^{13}C (62,5 MHz, C_6D_6) δ 201,2; 156,7; 137,1; 133,2; 128,6; 78,6; 67,3; 50,0; 30,7; 28,5; 20,0; 19,9; 8,7.

IV (Filme): ν 3442, 3018, 2971, 2924, 1703, 1502, 1367, 1215, 1062 cm^{-1} .

***tert*-butil-(2*S*,3*S*)-3-hidroxi-5-oxo-1,5-difenilpentan-2-ilcarbamato (2.67a)**



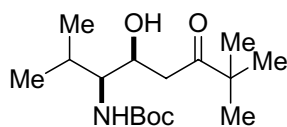
Foi obtido o composto como um óleo viscoso amarelado, que foi purificado através de cromatografia em coluna “flash”, O produto foi purificado por cromatografia em Silica “flash”, sendo a fase móvel AcOEt:Hex de 5 a 50% fornecendo um rendimento de 10% e $ds > 95:05$.

RMN – ^1H (250 MHz, C_6D_6) δ 7,69 – 7,01 (m, 10H); 5,19 (d, J 9,5 Hz, 1H); 4,21 (d, J 8,5 Hz, 1H); 4,00 (m, 2H); 3,11 (dd, J 3,8 Hz e 7,5 Hz, 1H); 2,95 (dd, J 9,8 Hz e 18,3 Hz, 1H); 2,72 (dd, J 9,8 Hz e 3,8 Hz, 1H); 2,60 (dd, J 7,3 Hz e 2,5 Hz, 1H); 1,43 (s, 9H).

RMN – ^{13}C (75 MHz, C_6D_6) δ 201,2; 139,1; 136,9; 133,1; 129,9; 129,5; 128,8; 128,5; 126,5; 78,8; 67,1; 56,3; 42,4; 39,1; 28,3.

IV (Filme): ν 3487, 3055, 2985, 2930, 2852, 1670, 1600, 1448, 1373, 1265, 1212, 1085, 1010 cm^{-1} .

***terc*-butil-(3*S*,4*S*)-4-hidroxi-2,7,7-trimetil-6-oxooctan-3-ilcarbamato (2.55a)**



Foi obtido o composto como um óleo viscoso amarelado, que foi purificado através de cromatografia em coluna “*flash*”, usando como eluente Hex/AcOEt em uma proporção 75/25 resultando em um óleo amarelo claro, correspondendo a 42% de rendimento.

Isômero *syn*

RMN – ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4,85 (d, J 9,3 Hz, 1H); 4,23 (d, J 9,0 Hz, 1H); 3,12 (t, J 9,3 Hz, 1H); 2,73 (dd, J 2,7 e 18 Hz, 1H); 2,58 (dd, J 9,6 e 18 Hz, 1H); 1,85 (m, 1H); 1,65 (sl, 1H); 1,45 (s, 9H); 1,14 (s, 9H); 0,97 (d + d, J 6,9 Hz, 6H).

IV (Filme): ν 3446, 2935, 2864, 1709, 1502, 1367, 1217, 1171, 1081, 1020 cm^{-1} .

Isômero *anti*

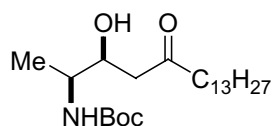
RMN – ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 4,32 (d, J 9,5 Hz, 1H); 3,77 (dt, J 7,5 e 2,8 Hz, 1H); 3,41 (dt, J 10,0 e 2,3 Hz, 1H); 2,71 (dd, J 8,5 e 2,5 Hz, 1H); 2,55

(dd, J 8,5 e 2,5 Hz, 1H); 2,12 (m, 1H); 1,35 (s, 9H); 1,04 (s, 9H); 0,84 (d, J 6,75 Hz, 3H); 0,76 (d, J 6,75 Hz, 3H).

RMN – ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 218,2; 156,2; 79,3; 69,0; 58,2; 44,4; 40,4; 28,3; 27,0; 26,3; 20,2; 15,6.

IV (Filme): ν 3446, 3013, 2968, 2935, 2875, 1699, 1506, 1367, 1313, 1217, 1072, 925, 872 cm^{-1} .

***tert*-butil (2*S*)-3-hidroxi-5-oxooctadecan-2-ylcarbamato (2.32a)**



Foi obtido o composto como um óleo viscoso amarelado, que foi purificado através de cromatografia em coluna “flash”, usando como eluente Hex/AcOEt em resultando em um óleo amarelo claro, correspondendo a 20% de rendimento.

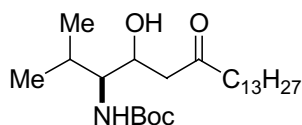
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -30,0° (c 0,56, CHCl_3)

RMN – ^1H (250 MHz, C_6D_6) δ 4,79 (d, J 8,3 Hz, 1H); 3,60–3,80 (m, 2H); 3,43 (sl, 1H); 2,33 (dd, J 9,8 e 17,5 Hz, 1H); 2,11 (dd, J 2,8 e 17,5 Hz, 1H); 1,90 (t, 2H); 1,47 (s, 11H); 1,32 (s, 20H); 1,10 (d, J 6,8 Hz, 3H); 0,92 (t, J 6,0 Hz, 3H).

RMN – ^{13}C (75 MHz, C_6D_6) δ 211,5; 155,9; 129,3; 116,1; 78,7; 70,4; 50,0; 46,4; 44,4; 32,3; 30,8; 30,1; 30,1; 30,1; 29,9; 29,8; 29,4; 29,3; 28,5; 28,3; 27,9; 27,8; 24,1; 23,7; 23,3; 23,1; 21,9; 18,6; 14,3; 11,1; 1,9.

IV (Filme): ν 3441, 3020, 2928, 2852, 1705, 1504, 1456, 1367, 1215, 1165.

tert-butil (3S)-4-hidroxi-2-metil-6-oxononadecan-3-ylcarbamato (2.33a + 2.33b)



O resíduo foi purificado por cromatografia “flash” usando como eluente Hex/AcOEt em resultando um óleo amarelo claro na proporção de 66:34, correspondendo a 43% de rendimento.

Isômero *syn*

RMN – ^1H (250 MHz, C_6D_6) δ 4,89 (d, J 10,0 Hz, 1H); 4,19 (d, J 9,8 Hz, 1H); 3,45 (s, 1H); 3,27 (t, J 9,5 Hz, 1H); 2,46 (dd, J 9,9 e 17,8 Hz, 1H); 2,23 (dd, J 2,8 Hz, 1H); 1,90 (m, 3H); 1,49 (sl, 11H); 1,32 (sl, 20H); 0,99 (d, J 6,8 Hz, 3H); 0,92 (t, J 5,8 Hz, 3H).

RMN – ^{13}C (62,5 MHz, C_6D_6) δ 212,0; 156,3; 78,3; 66,9; 59,7; 46,6; 43,2; 32,1; 30,6; 29,9; 29,9; 29,9; 29,9; 29,7; 29,6; 29,6; 28,3; 23,5; 22,9; 19,8; 19,6; 14,1.

IV (Filme): ν 3441, 2926, 2854, 1701, 1501, 1265, 1259, 1170.

Isômero *anti*

RMN – ^1H (250 MHz, C_6D_6) δ 4,31 (d, J 9,5 Hz, 1H); 3,85 (m, 2H); 3,53 (d, J 4,5 Hz, 1H); 2,49 (d, J 4,5 Hz, 2H); 2,27 (m, 1H); 2,15 (dt, J 6,25 Hz e 3,0 Hz, 2H); 1,55 (sl, 11H); 1,40 (s, 20H); 1,01 (t, J 6,8 Hz, 3H); 1,00 (d, J 6,8 Hz, 6H).

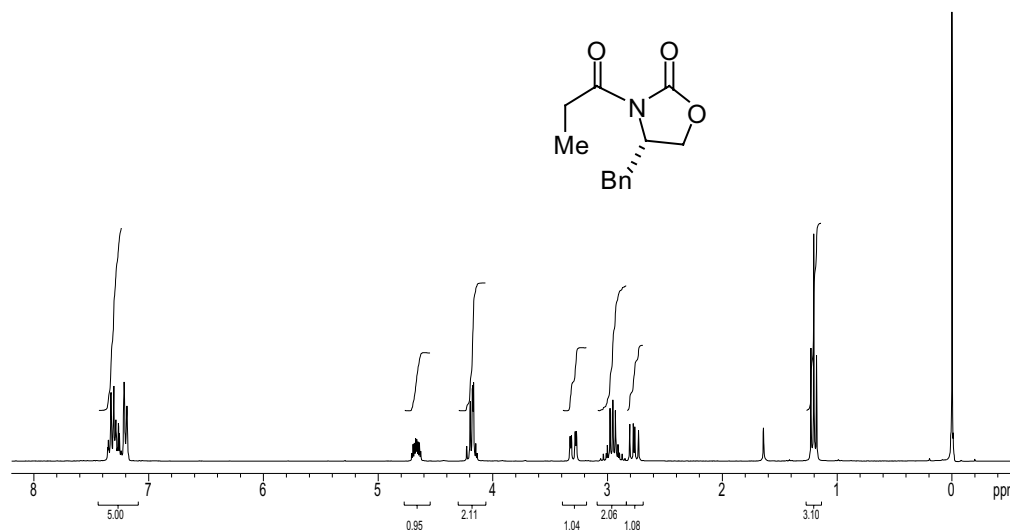
RMN – ^{13}C (62,5 MHz, C_6D_6) δ 211,7; 156,4; 78,9; 69,2; 58,8; 46,3; 32,3; 30,2; 30,1; 30,1; 30,1; 30,1; 29,9; 29,8; 29,5; 28,5; 27,5; 23,7; 23,1; 20,4; 15,8; 14,4.

IV (Filme): ν 3446, 2927, 2854, 2281, 1704, 1500, 1367, 1218, 1170.

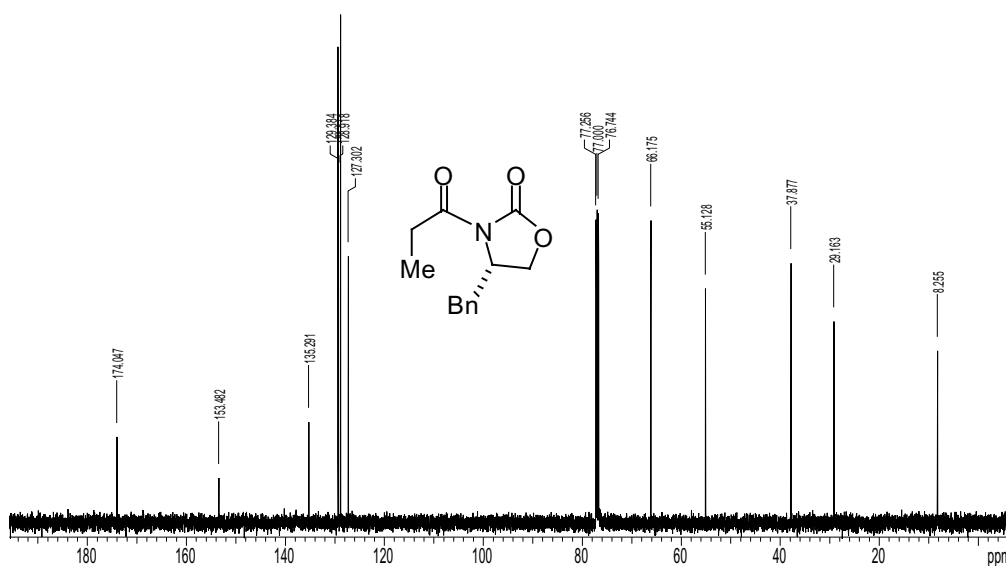
Capítulo 4

4. Espectros

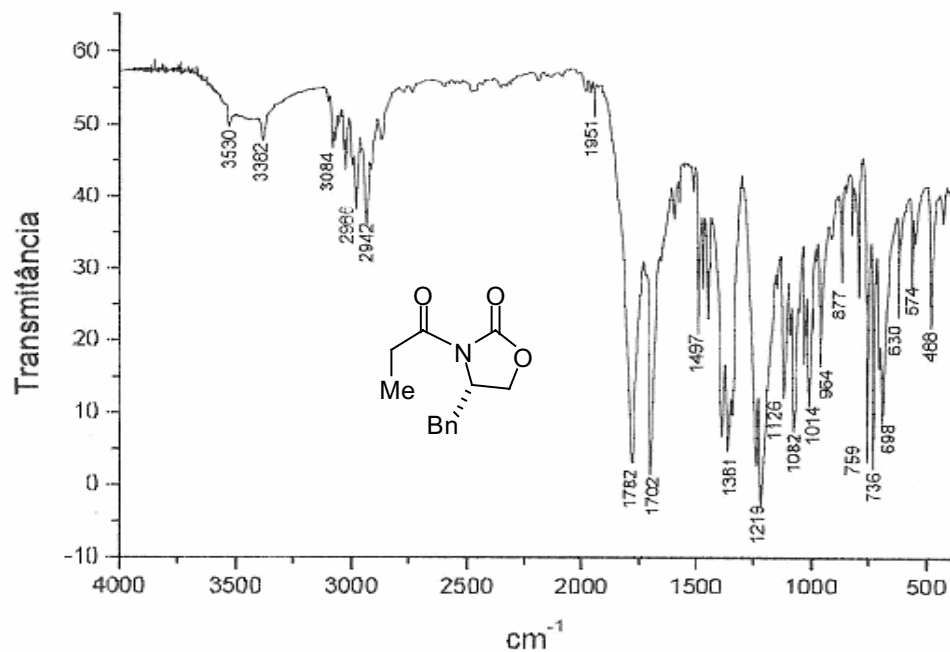
4.1. Espectros referentes ao Capítulo 1



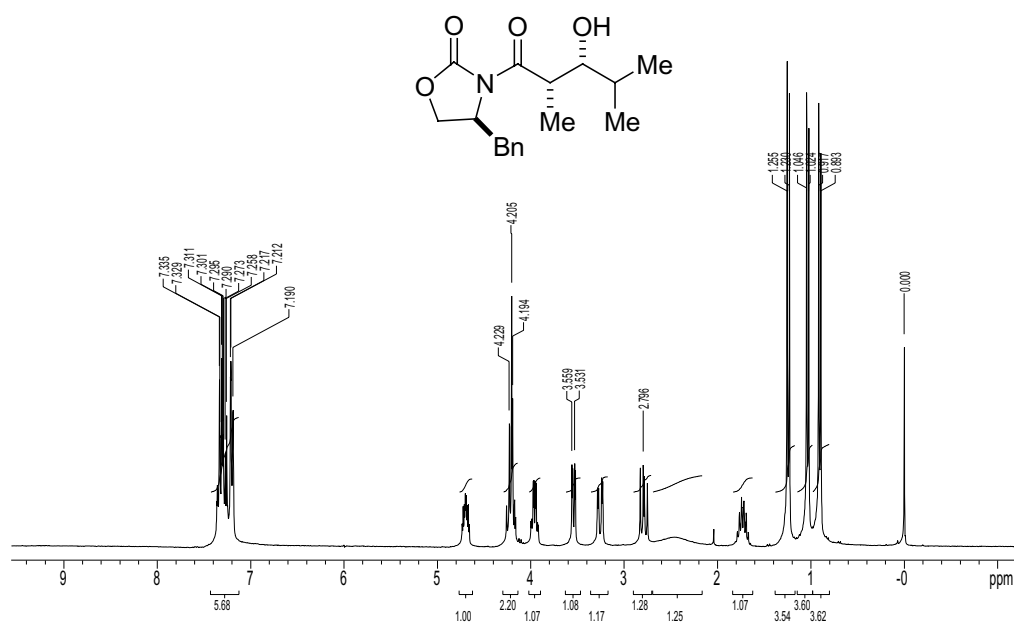
Espectro de RMN- ^1H de **(1.39)** (CDCl₃, 500 MHz)

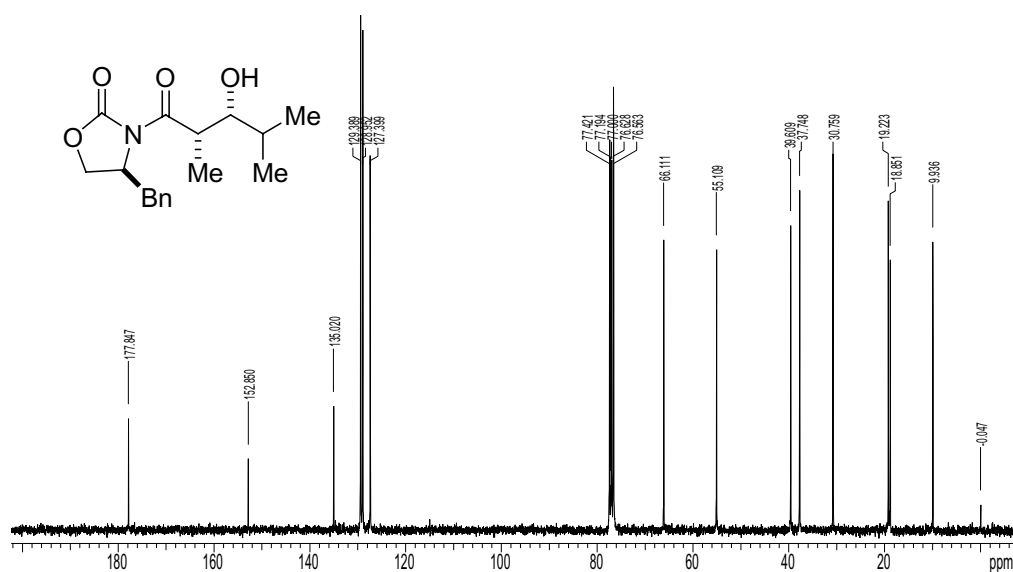
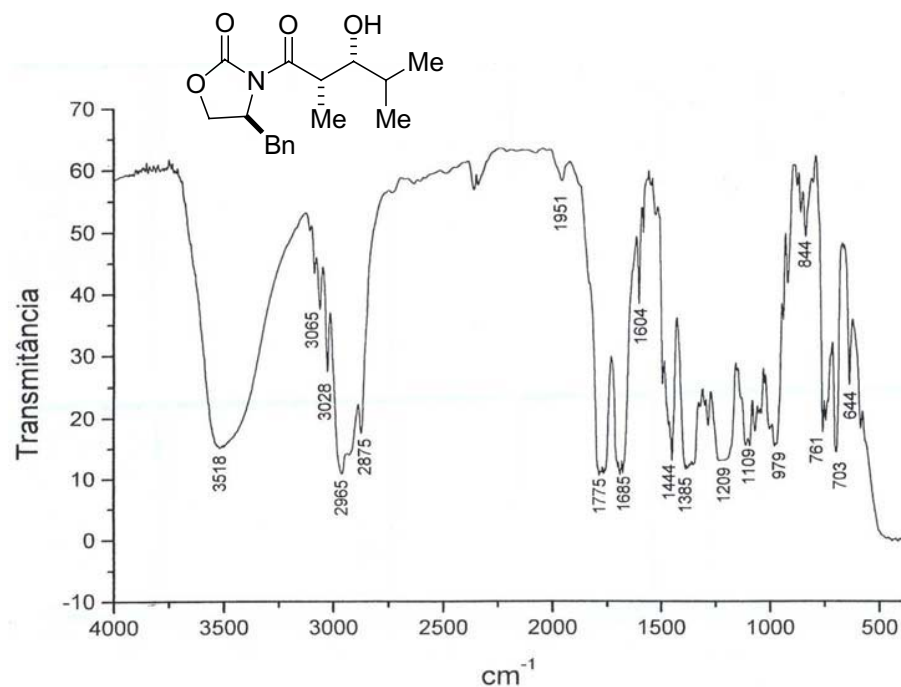


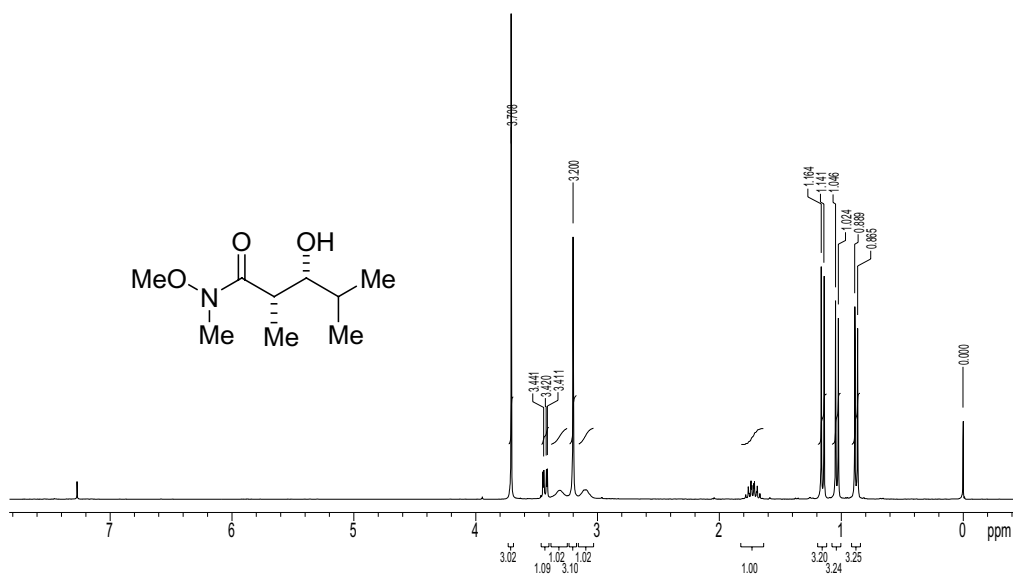
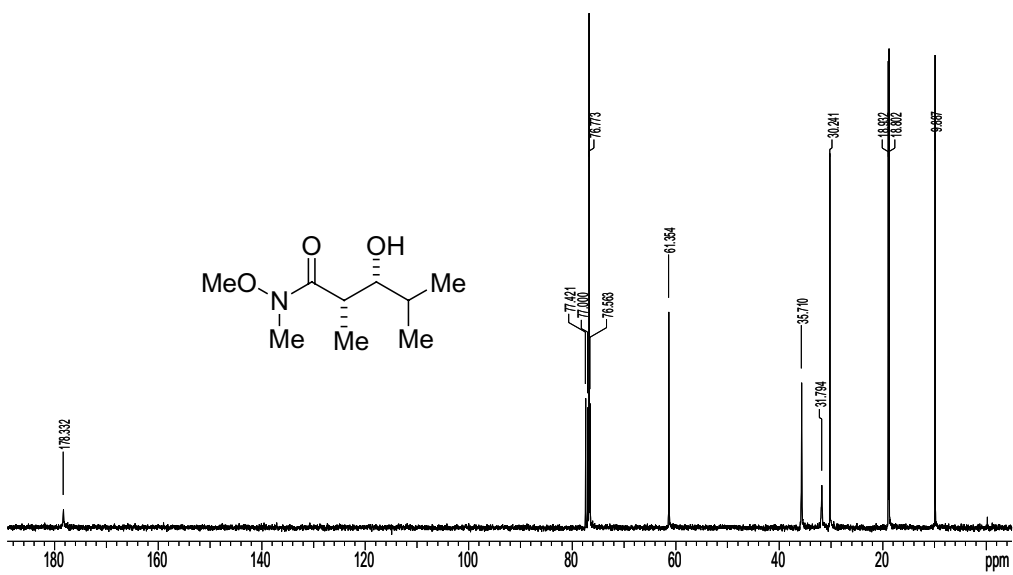
Espectro de RMN- ^{13}C de **(1.39)** (CDCl₃, 125 MHz)

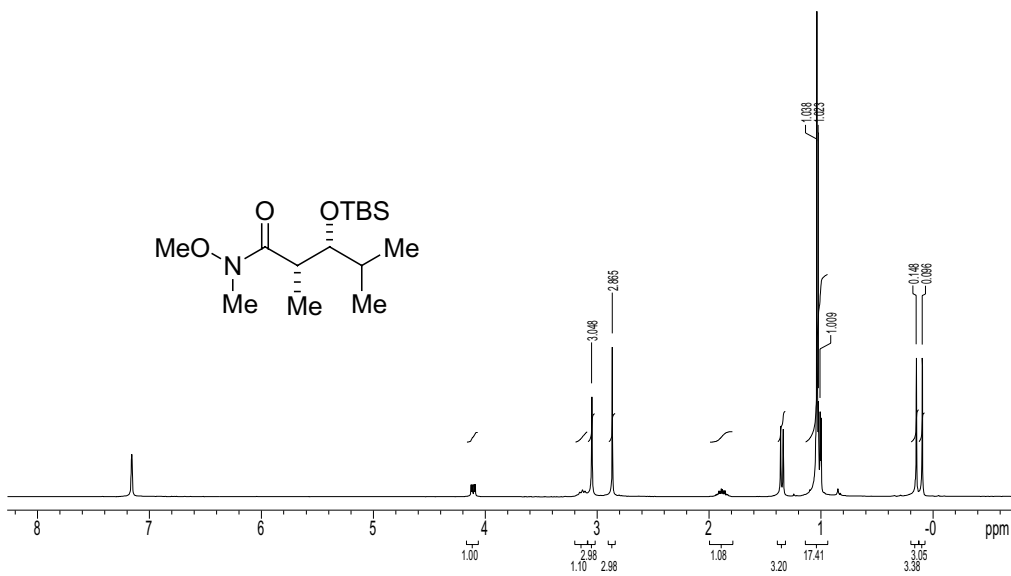
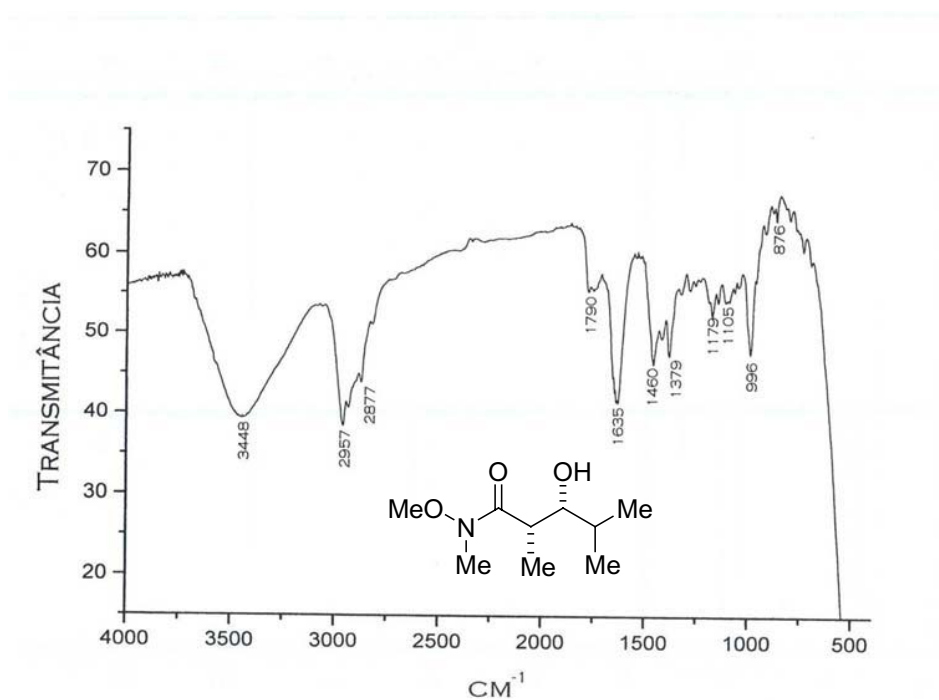


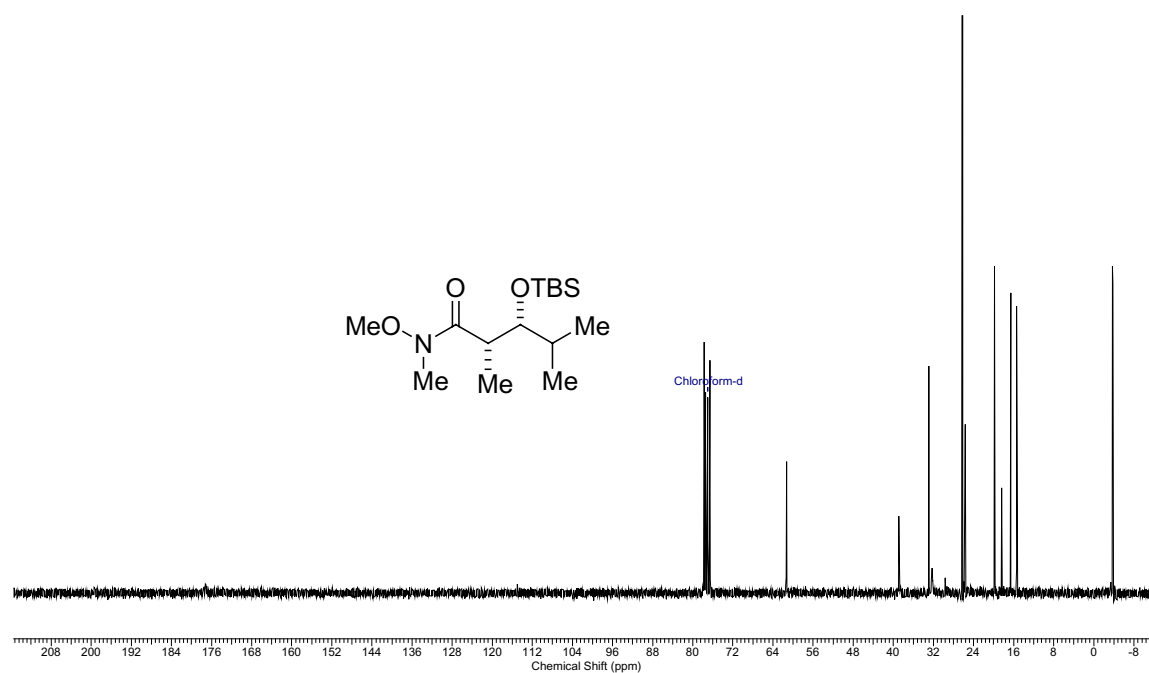
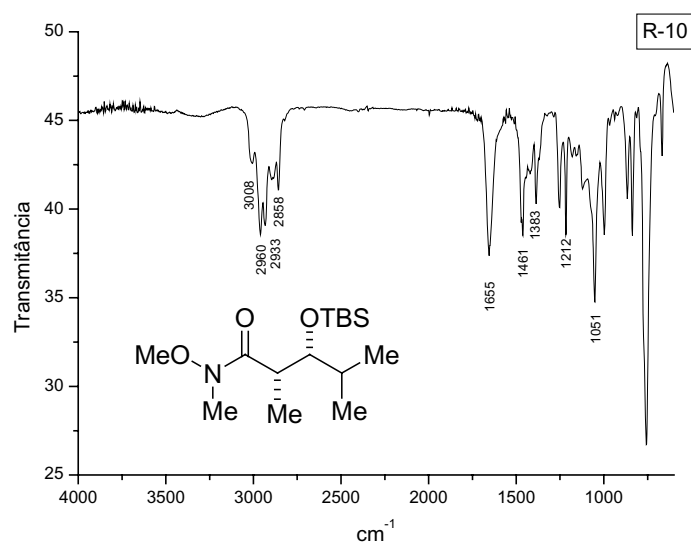
IV (Filme) de (1.39).

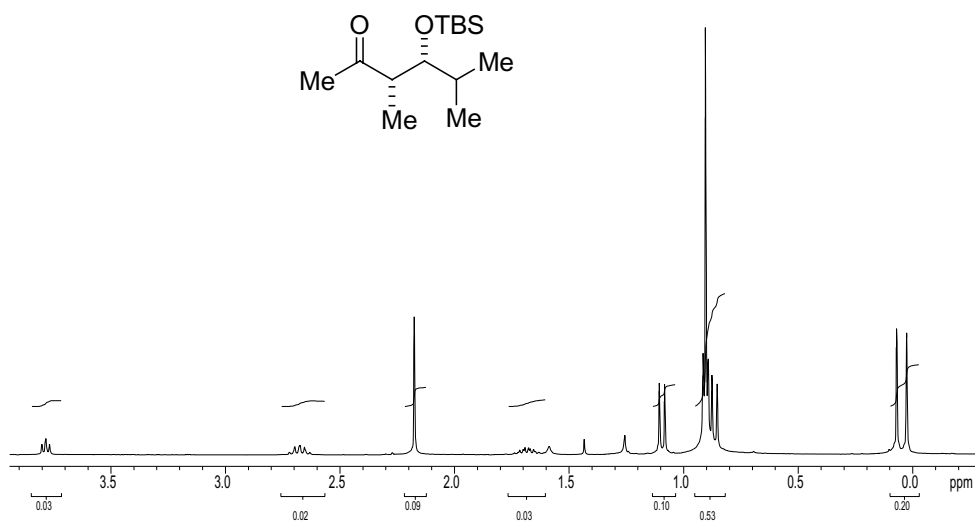
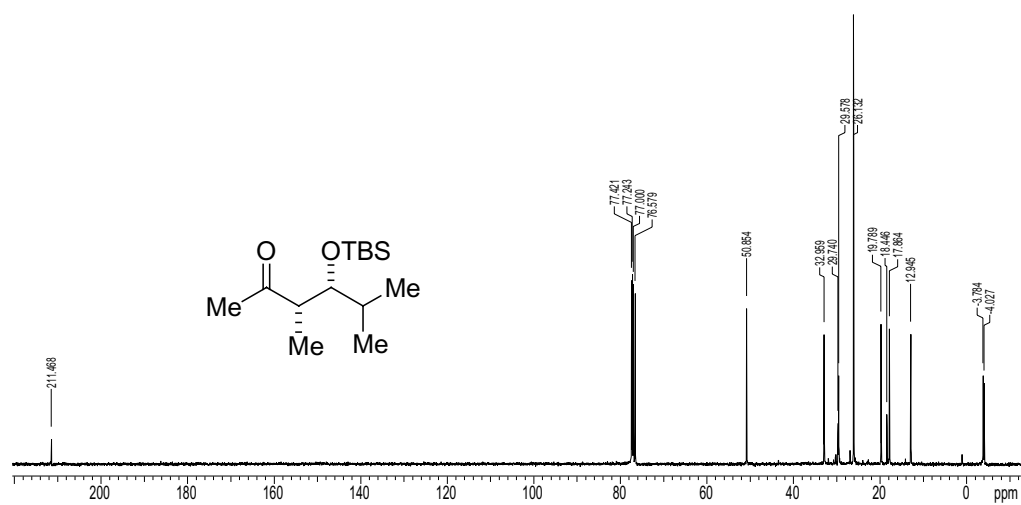
Espectro de RMN-¹H de (1.40a) (CDCl₃, 300 MHz)

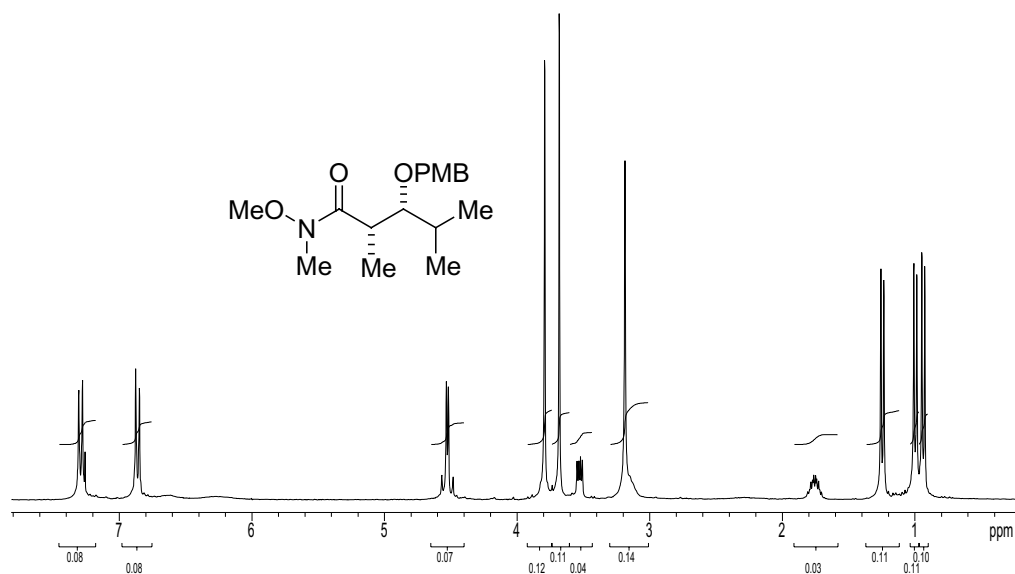
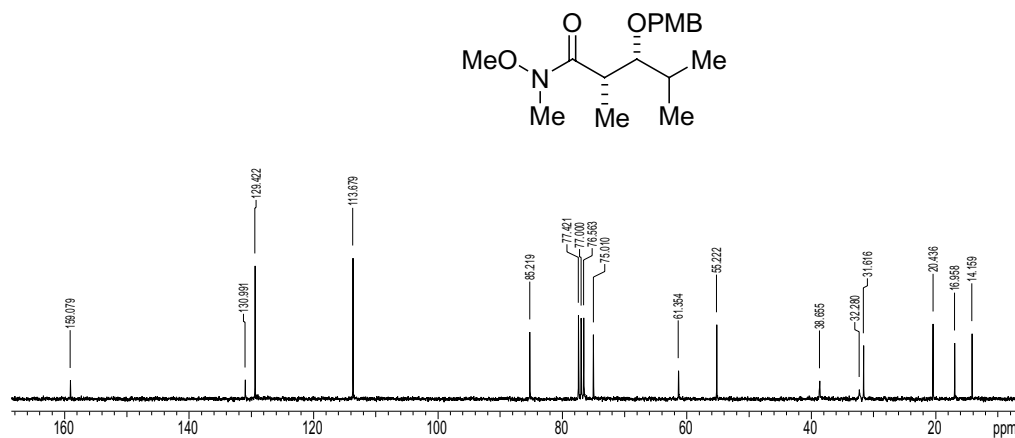
Espectro de RMN- ^{13}C de **(1.40a)** (CDCl_3 , 75 MHz)IV (Filme) de **(1.40a)**

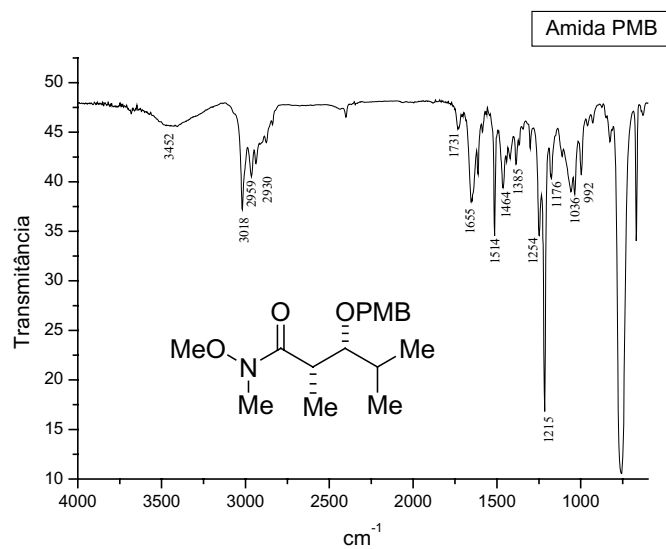
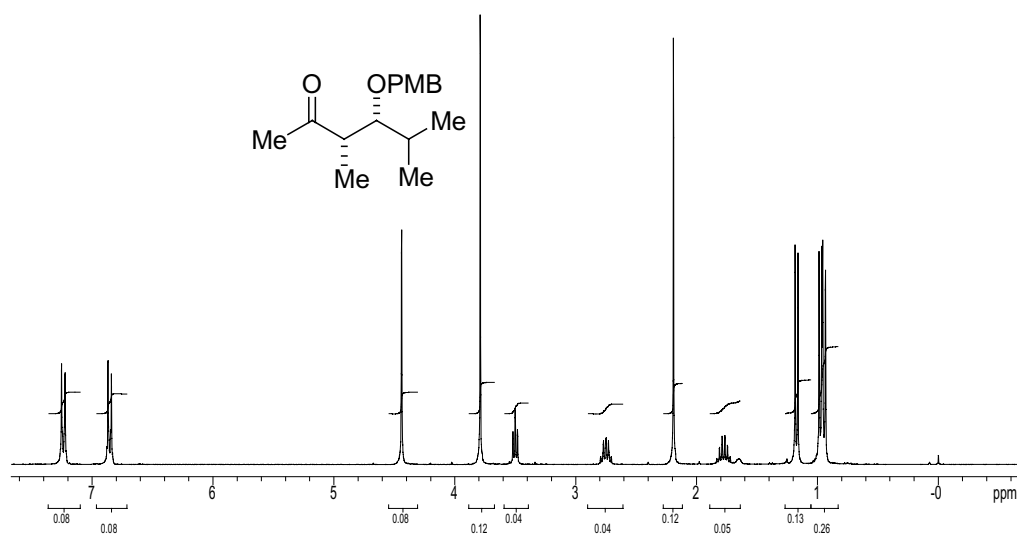
Espectro de RMN-¹H de **(1.43)** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN-¹³C de **(1.43)** (CDCl₃, 75 MHz)

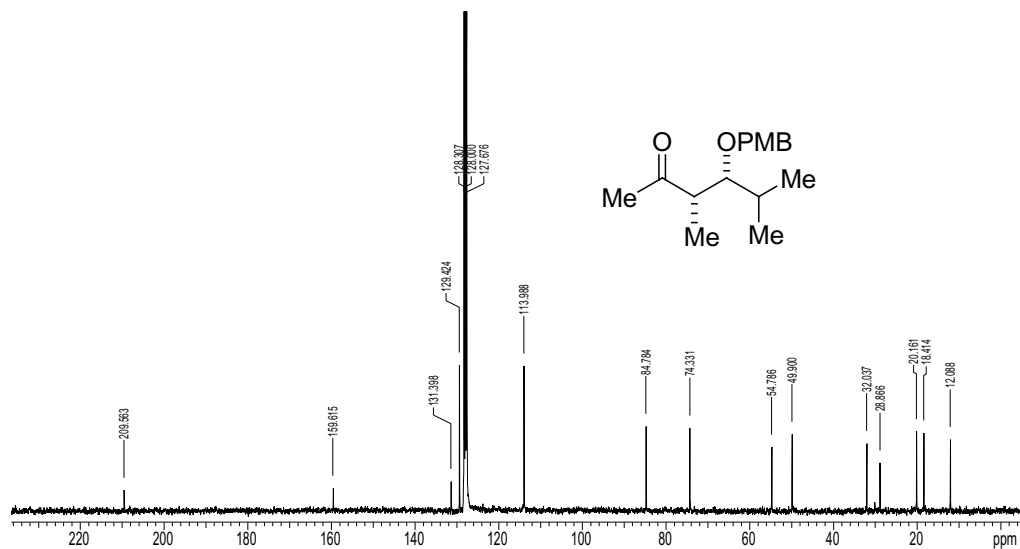
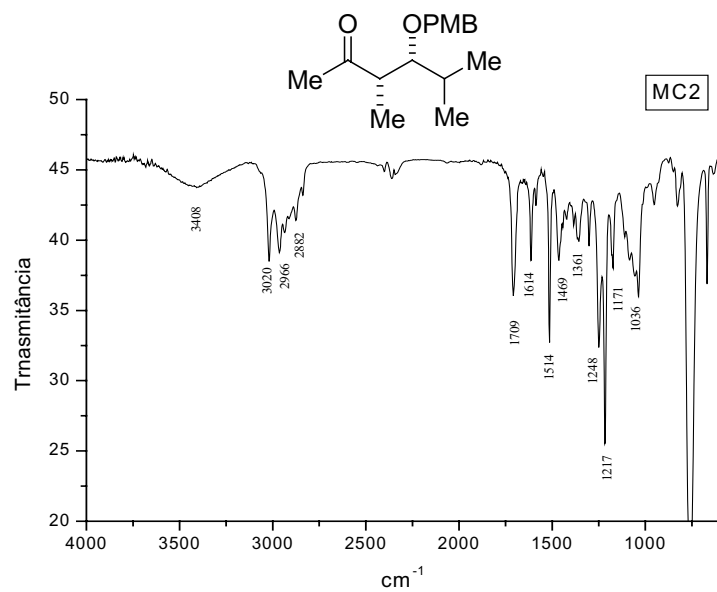
Espectro de RMN- ^1H de **(1.46)** (C_6D_6 , 300 MHz)

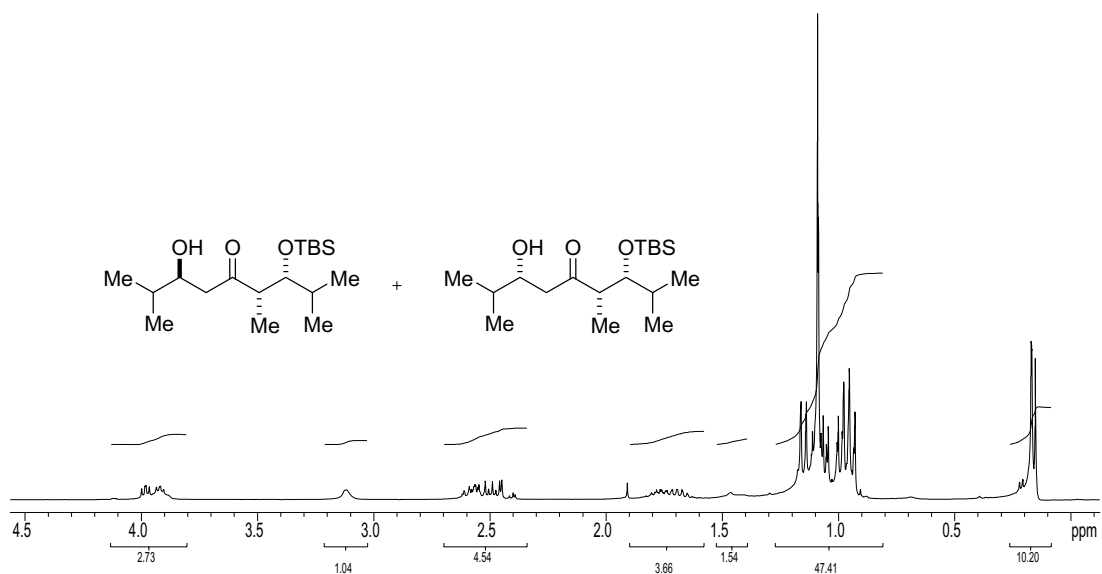
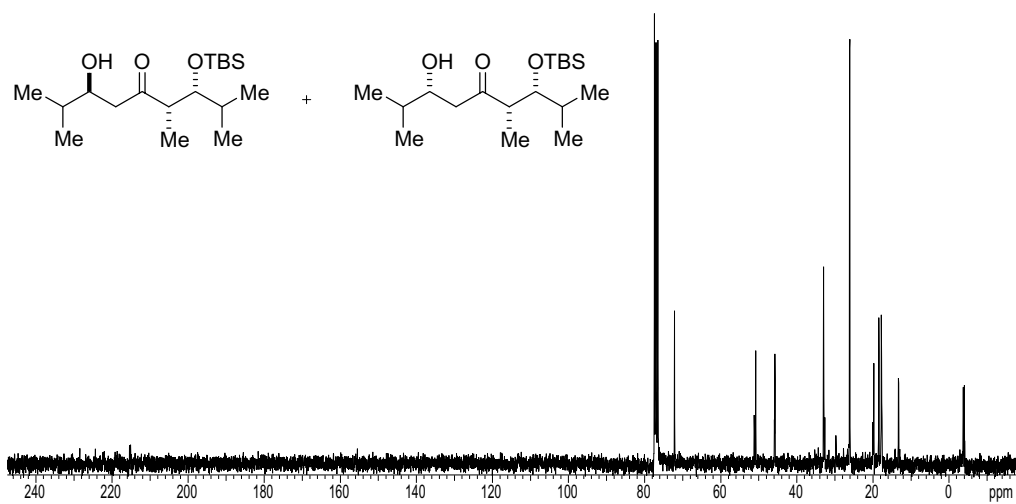
Espectro de RMN-¹³C de (**1.46**) (C₆D₆, 75 MHz)(IV Filme) de (**1.46**)

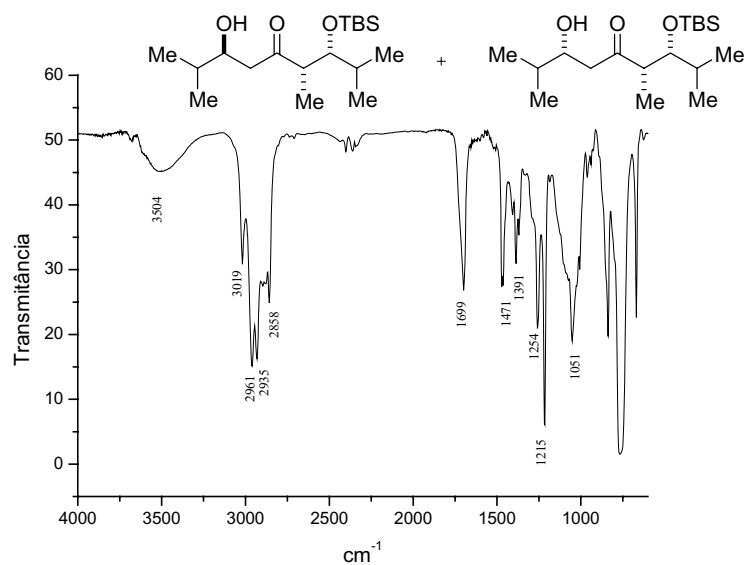
Espectro de RMN- ^1H de **(1.24)** (CDCl_3 , 300 MHz)Espectro de RMN- ^{13}C de **(1.24)** (CDCl_3 , 75 MHz)

pectro de RMN- ^1H de **(1.47)** (CDCl_3 , 300 MHz)Espectro de RMN- ^{13}C de **(1.47)** (CDCl_3 , 75MHz)

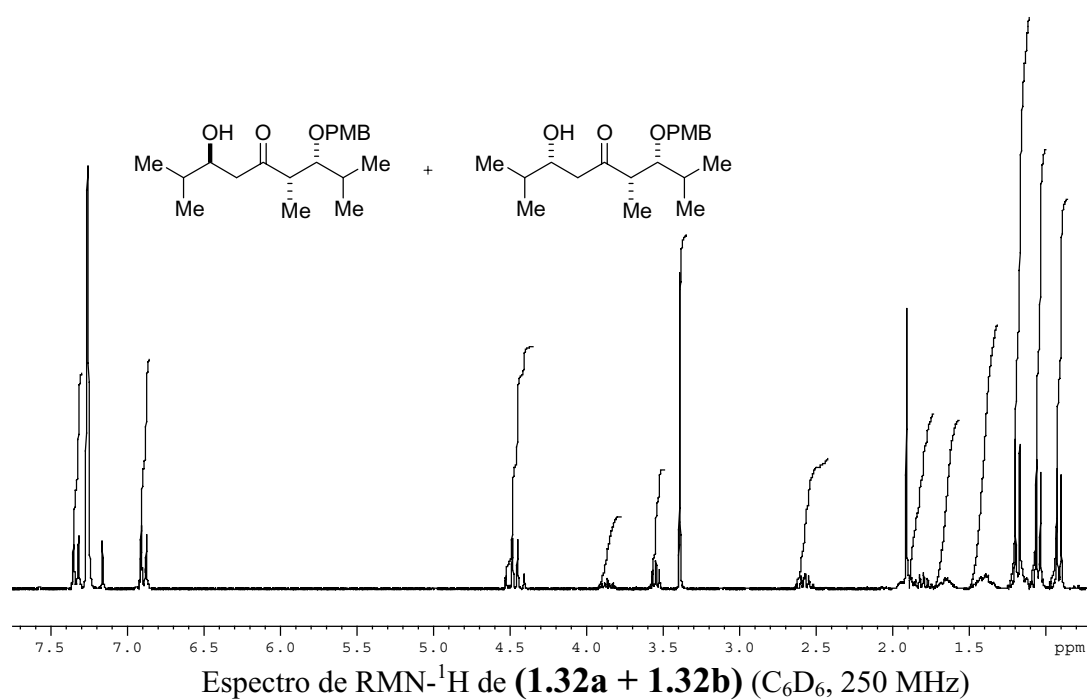
IV (Filme) de **(1.47)**Espectro de RMN-¹H de **(1.25)** (CDCl₃, 300 MHz)

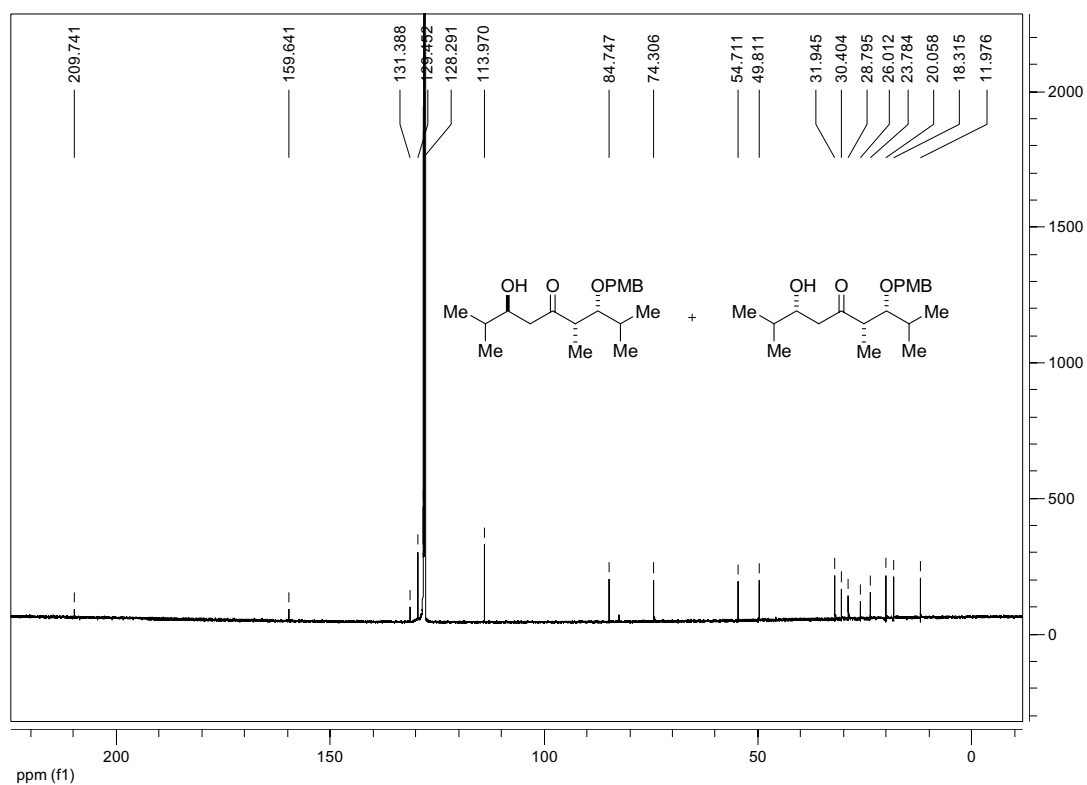
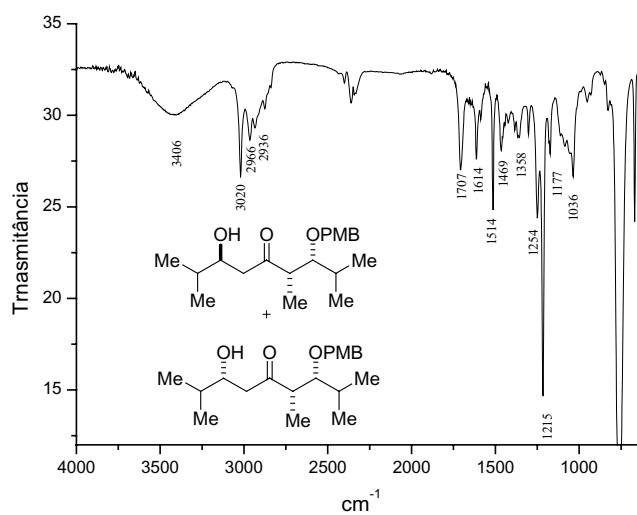
Espectro de RMN- ^{13}C de **(1.25)** (C₆D₆, 75 MHz)IV (Filme) de **(1.25)**

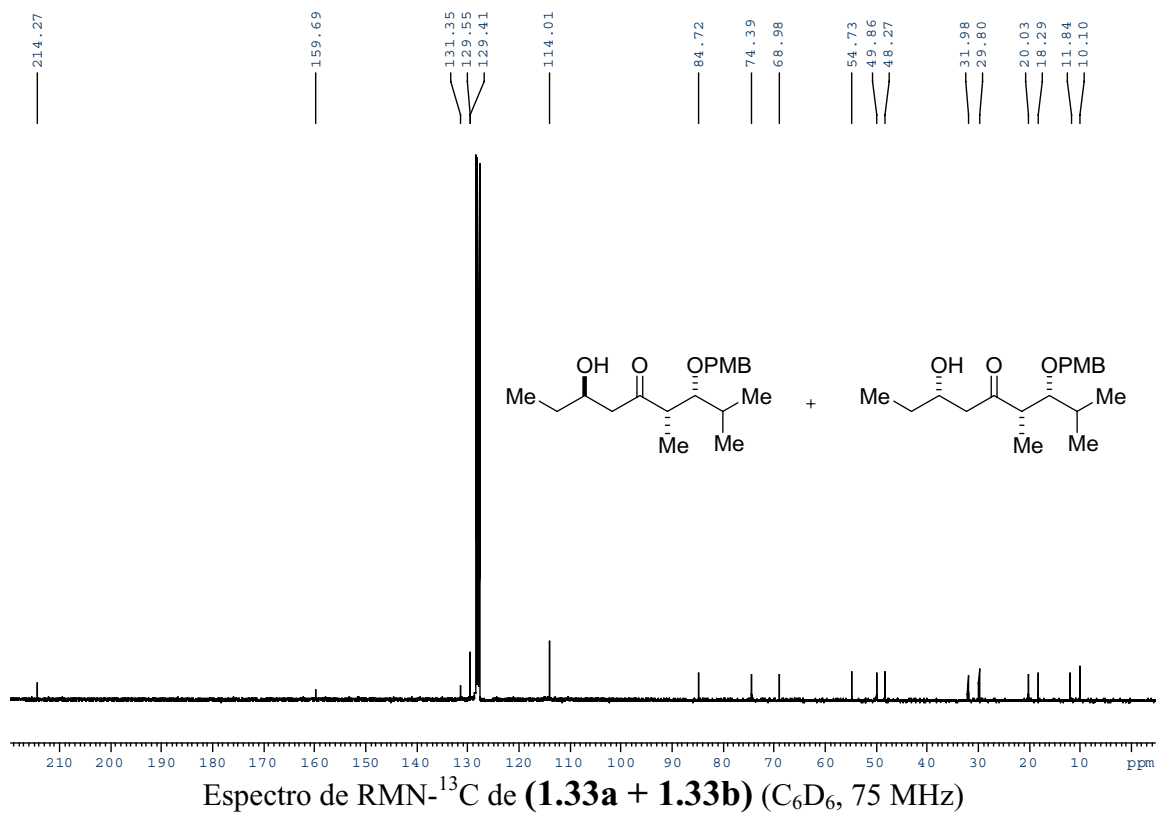
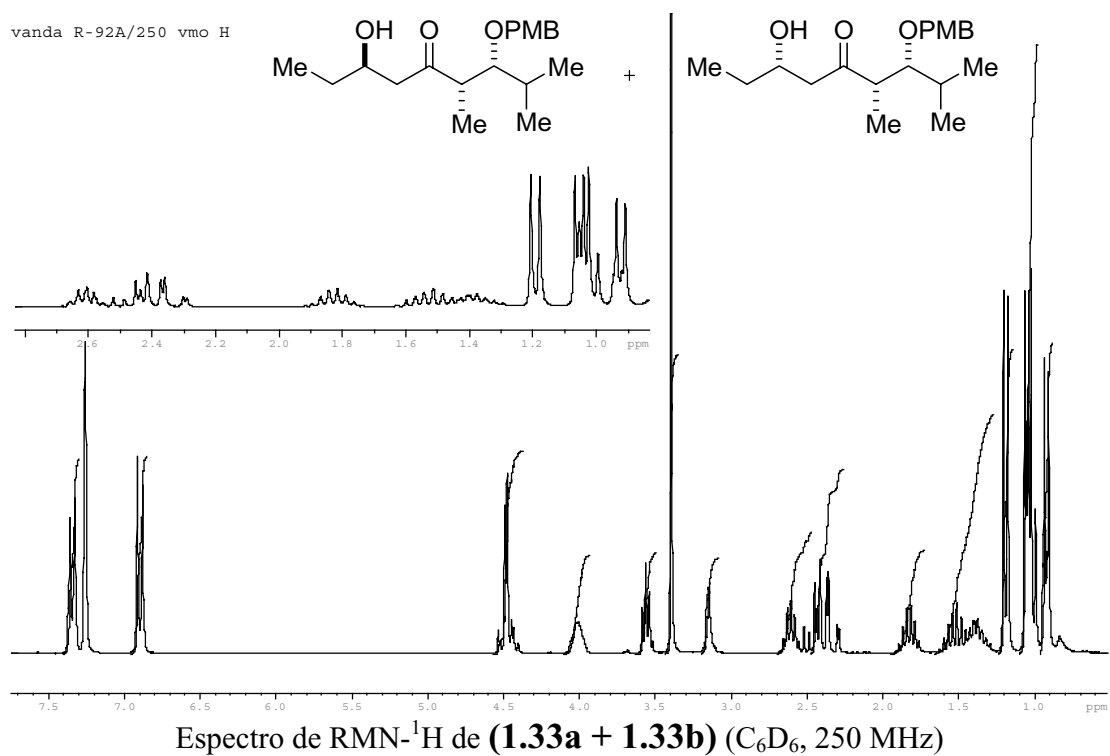
Espectro de RMN-¹H de **(1.31a + 1.31b)** (C₆D₆, 500 MHz)Espectro de RMN-¹³C de **(1.31a + 1.31b)** (C₆D₆, 75 MHz)

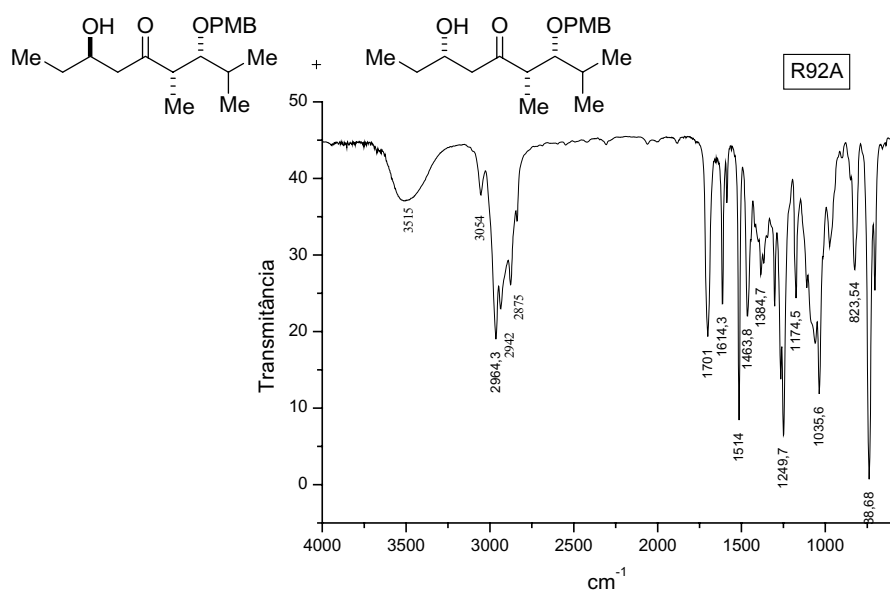
IV (Filme) de **(1.31a + 1.31b)**

vanda "R-85a" C6D6/250MHz

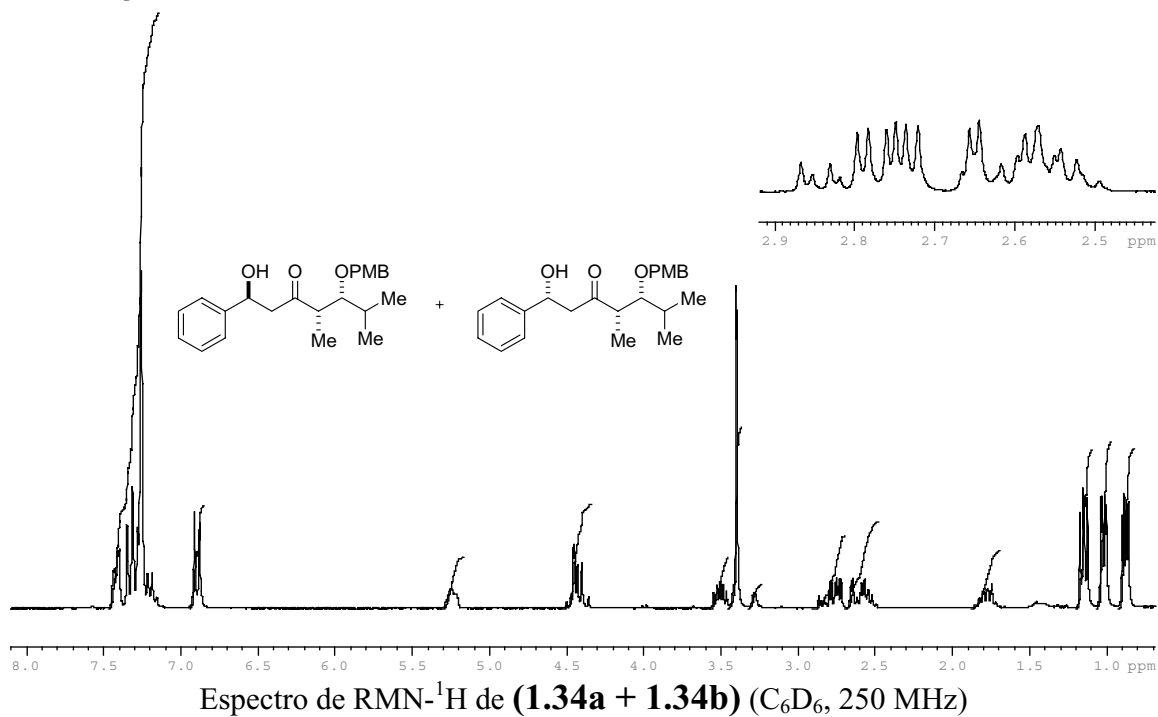


Espectro de RMN- ^{13}C de **(1.32a + 1.32b)** (C_6D_6 , 125 MHz)IV (Filme) de **(1.32a + 1.32b)**

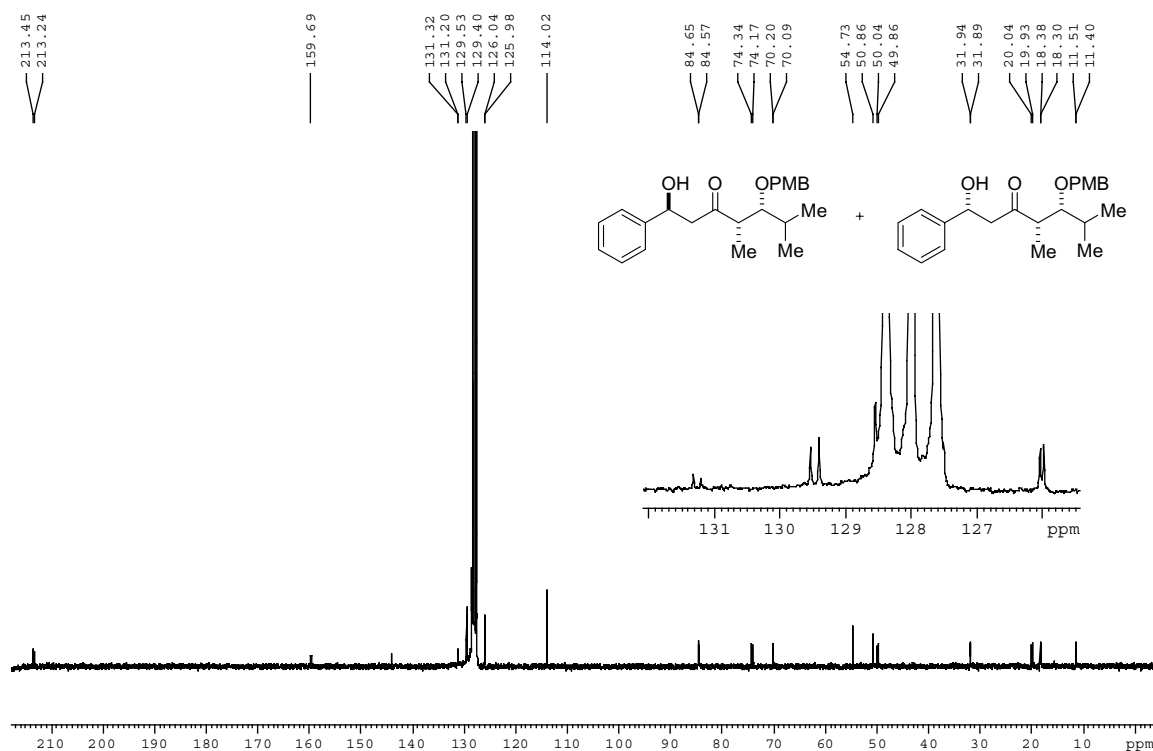
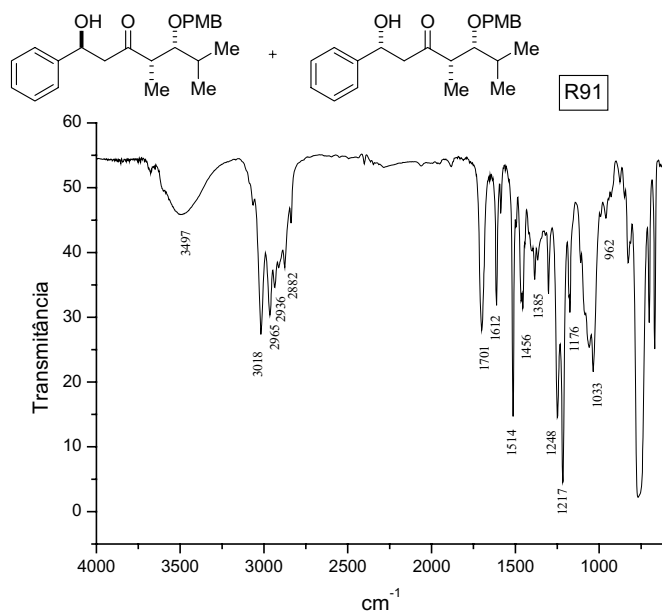


IV (Filme) de **(1.33a + 1.33b)**

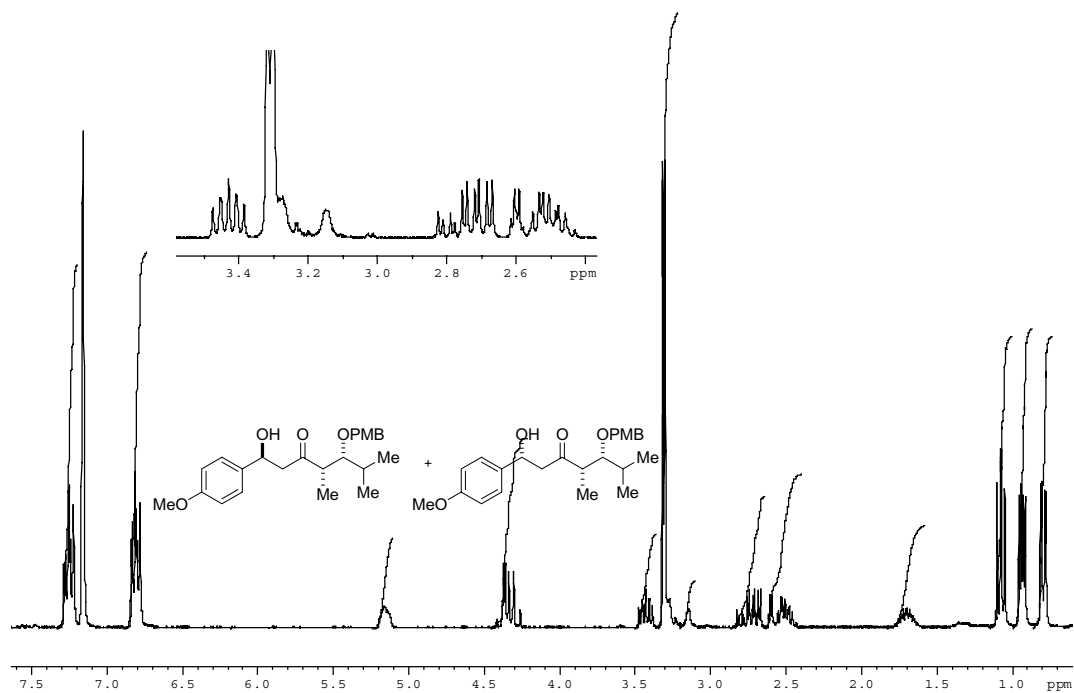
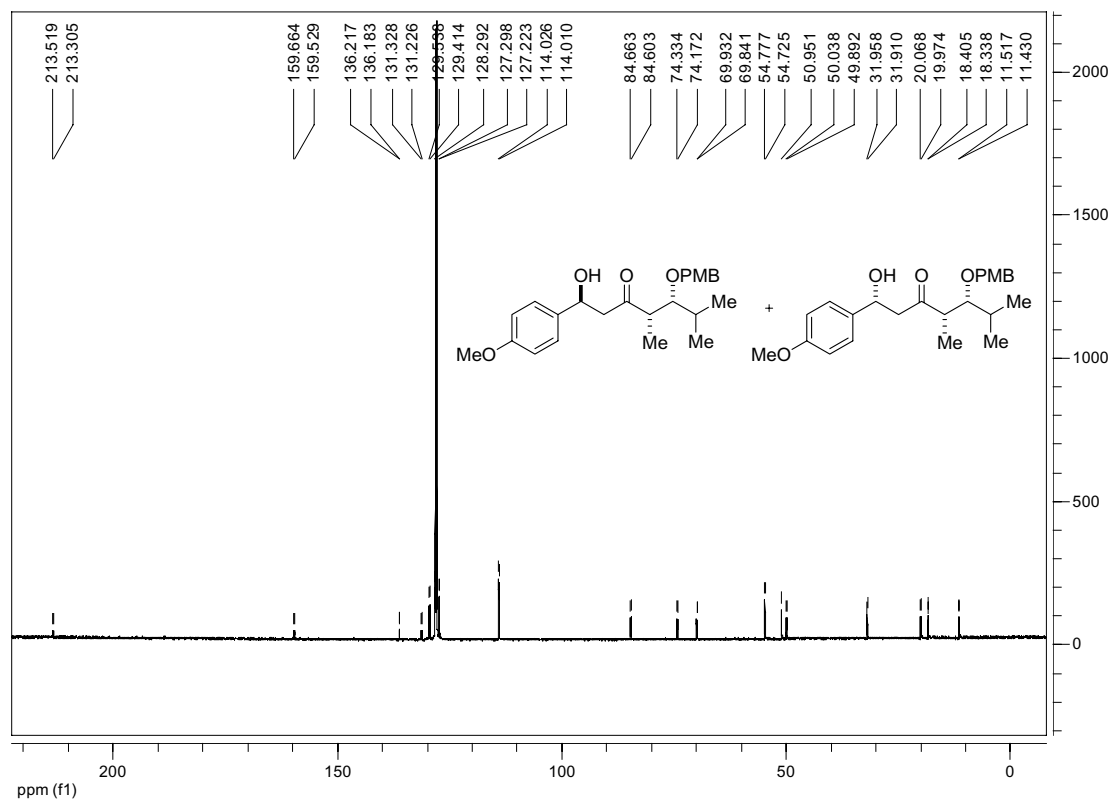
Vanda R91-puro/250 vmoH1

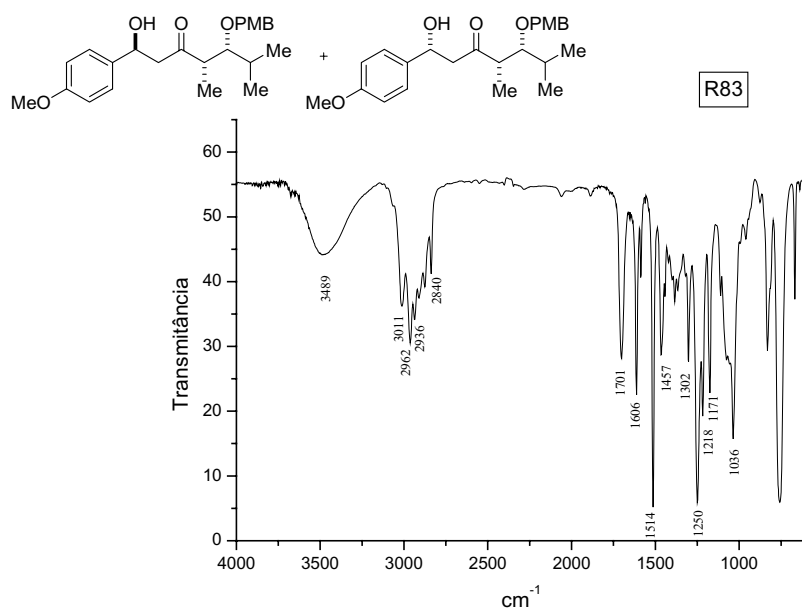
Espectro de RMN-¹H de **(1.34a + 1.34b)** (C₆D₆, 250 MHz)

Vanda R91 Puro c6d6/qnp250 set12vmoC1

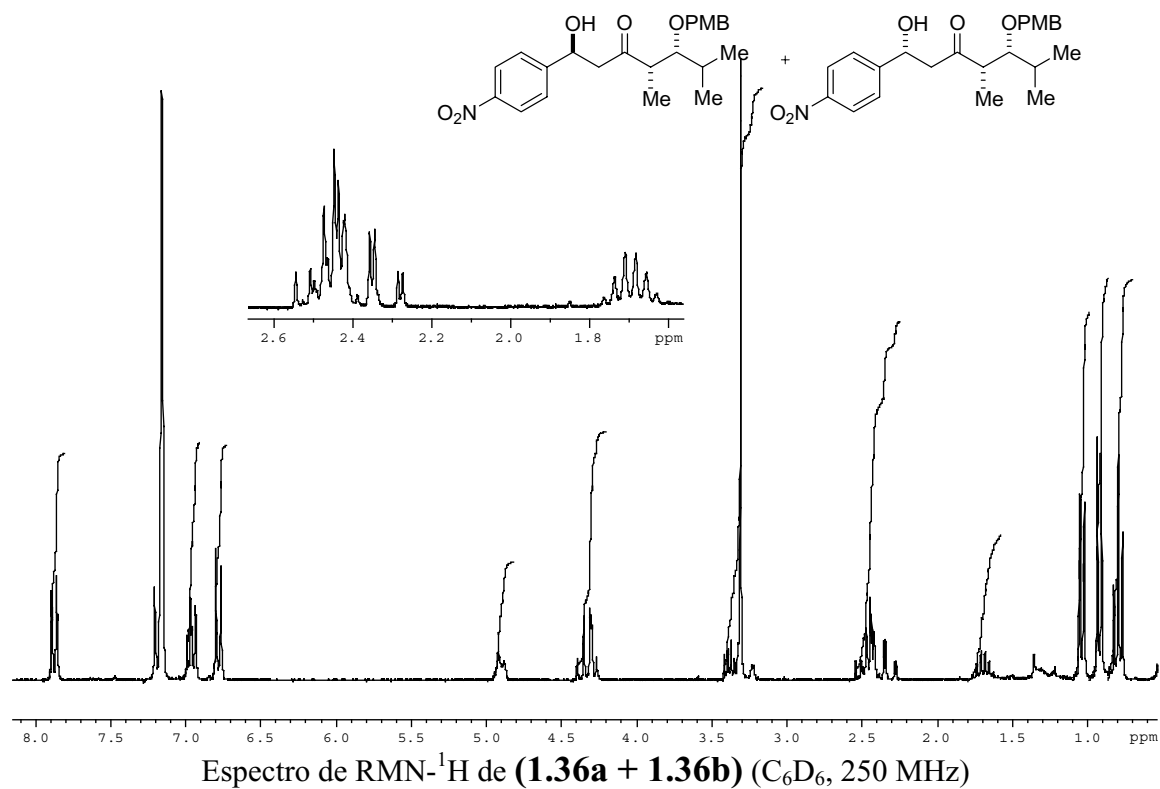
Espectro de RMN- ^{13}C de (**1.34a** + **1.34b**) (C_6D_6 , 62,5 MHz)IV (Filme) de (**1.34a** + **1.34b**)

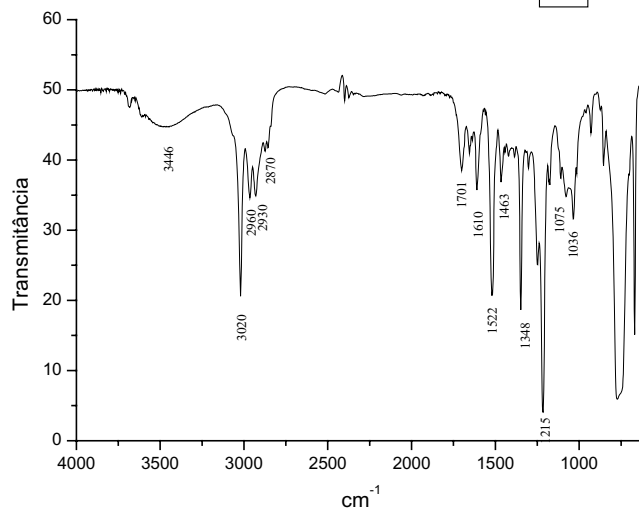
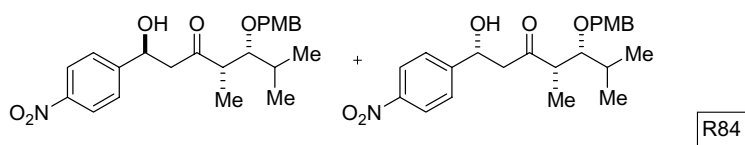
vanda "R-83" C6D6/250MHz

Espectro de RMN-¹H de (**1.35a** + **1.35b**) (C₆D₆, 250 MHz)Espectro de RMN-¹³C de (**1.35a** + **1.35b**) (C₆D₆, 125,0 MHz)

IV (Filme de **1.35a + 1.35b**)

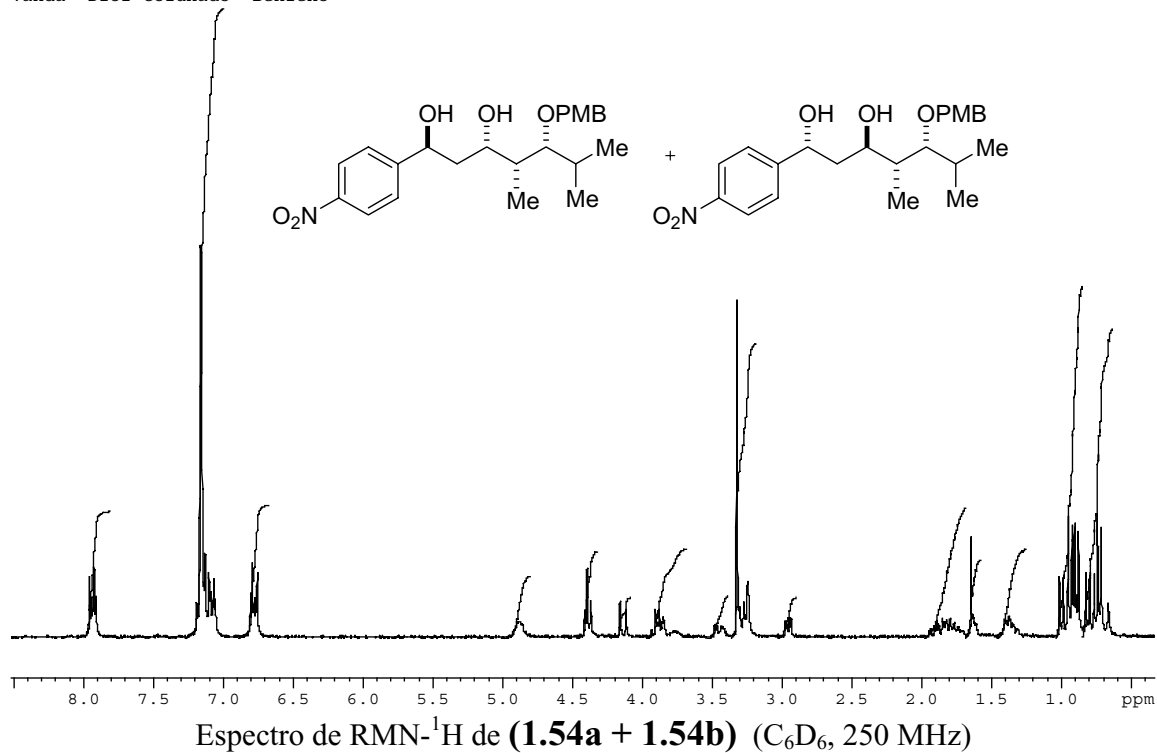
vanda "R-84" C6D6/250MHz

Espectro de RMN- ^1H de (**1.36a + 1.36b**) (C_6D_6 , 250 MHz)

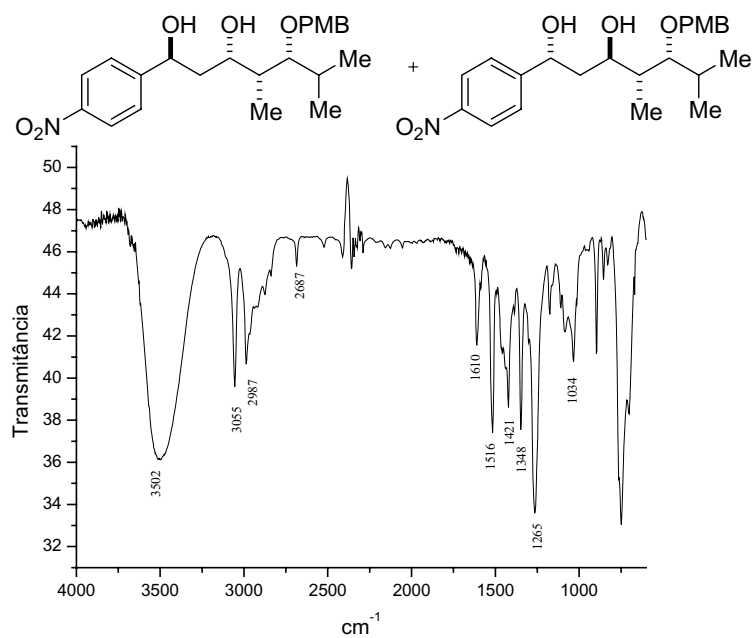
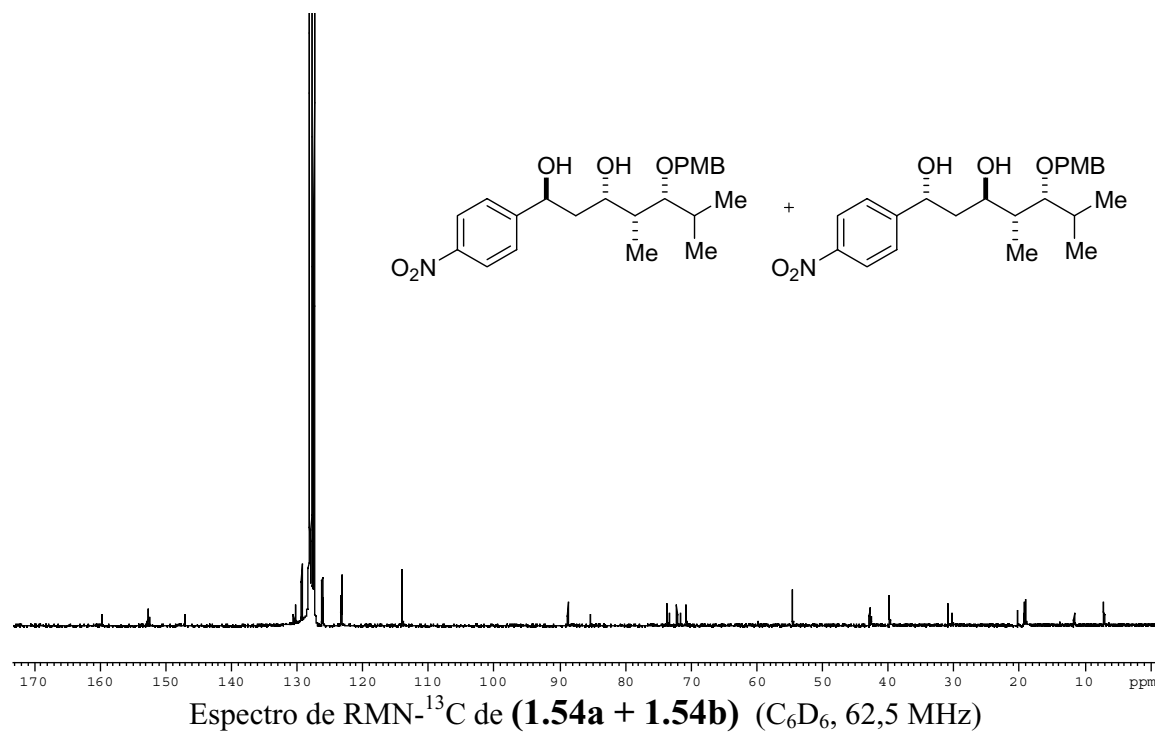


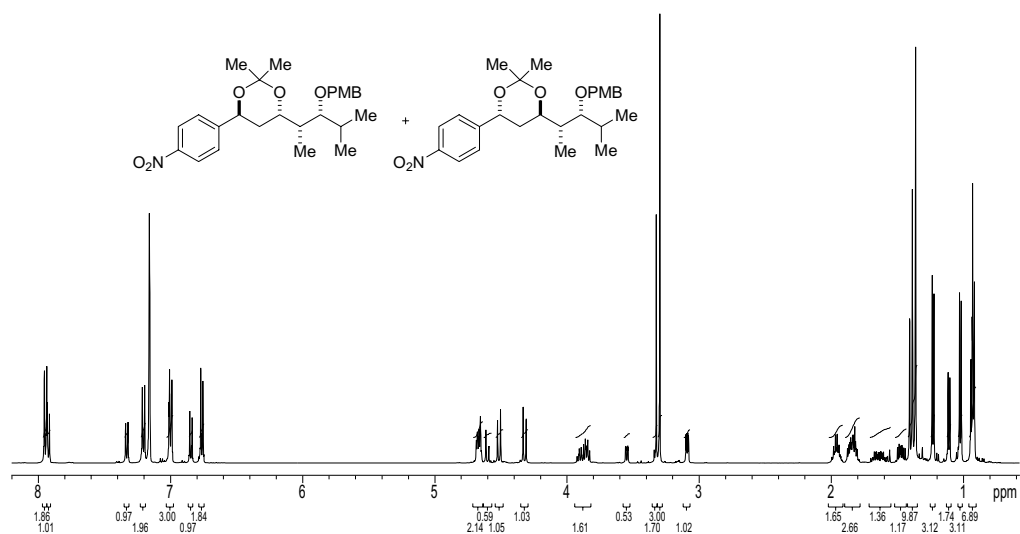
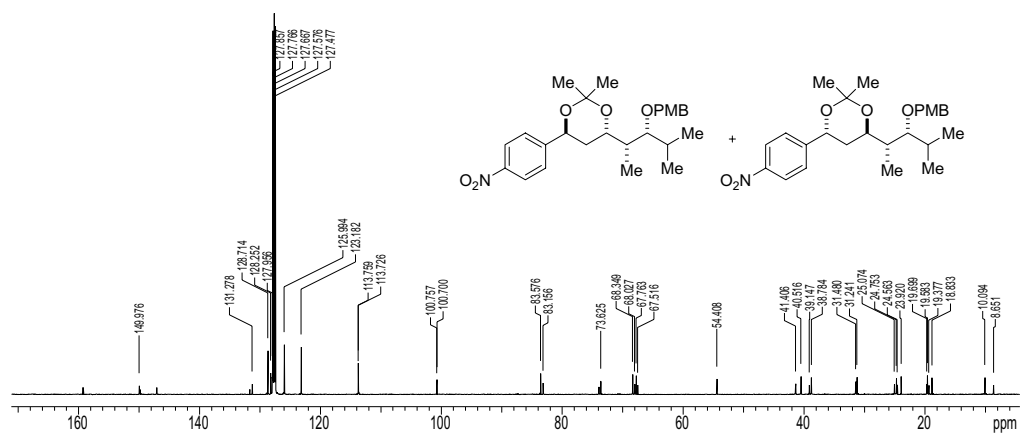
IV (Filme) de (1.36a + 1.36b)

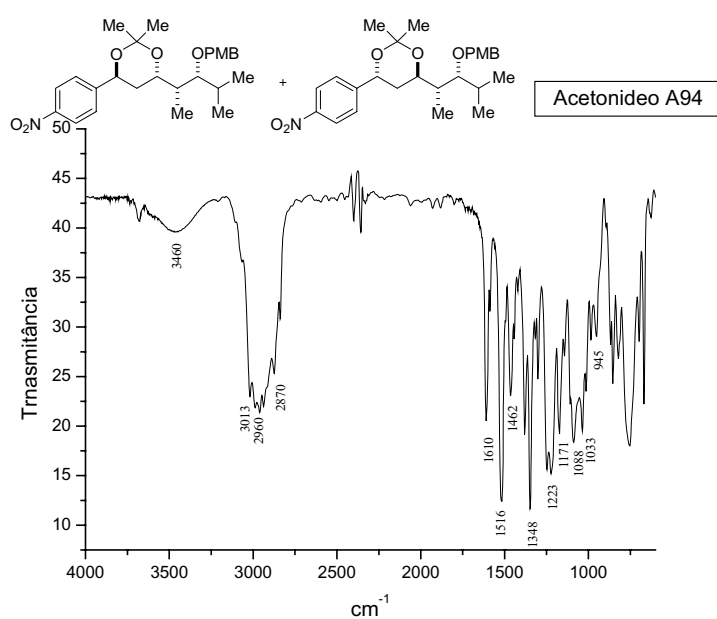
Vanda "Diol Colunado" Benzeno



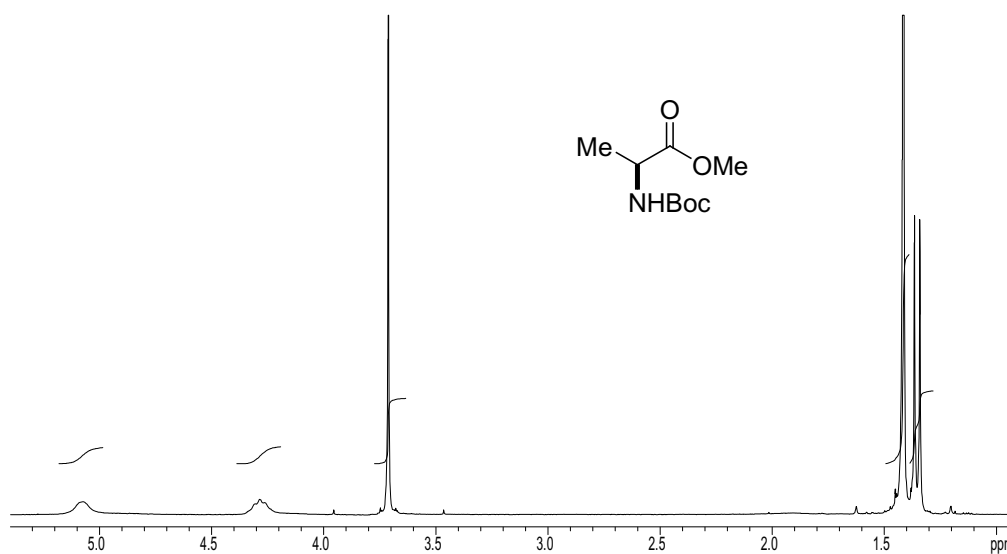
Vanda "Diol Colunado" Benzeno Carbono



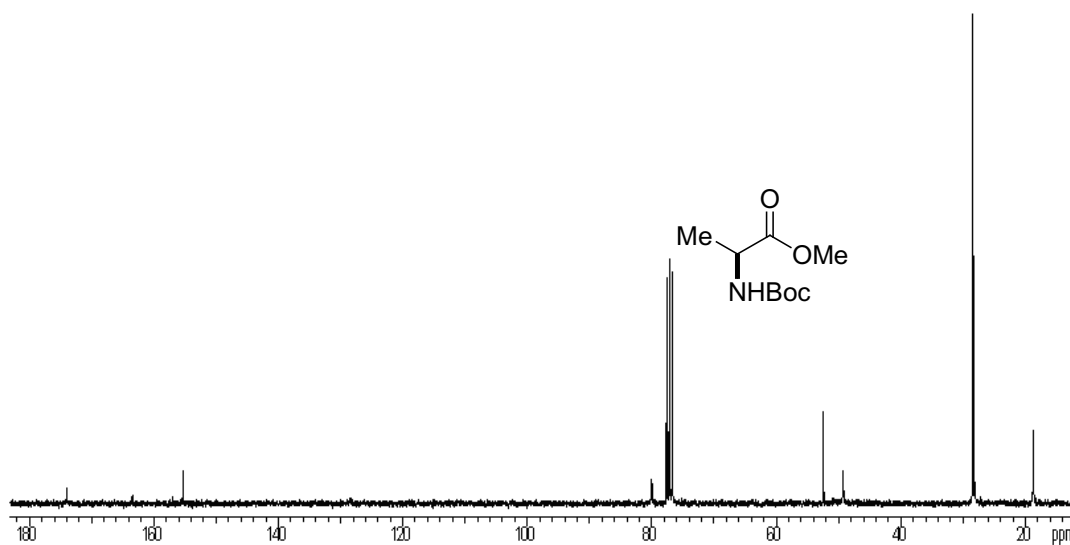
Espectro de RMN-¹H de (**1.56a** + **1.56b**) (C₆D₆, 250 MHz)

IV (Filme) de **(1.54a + 1.54b)**

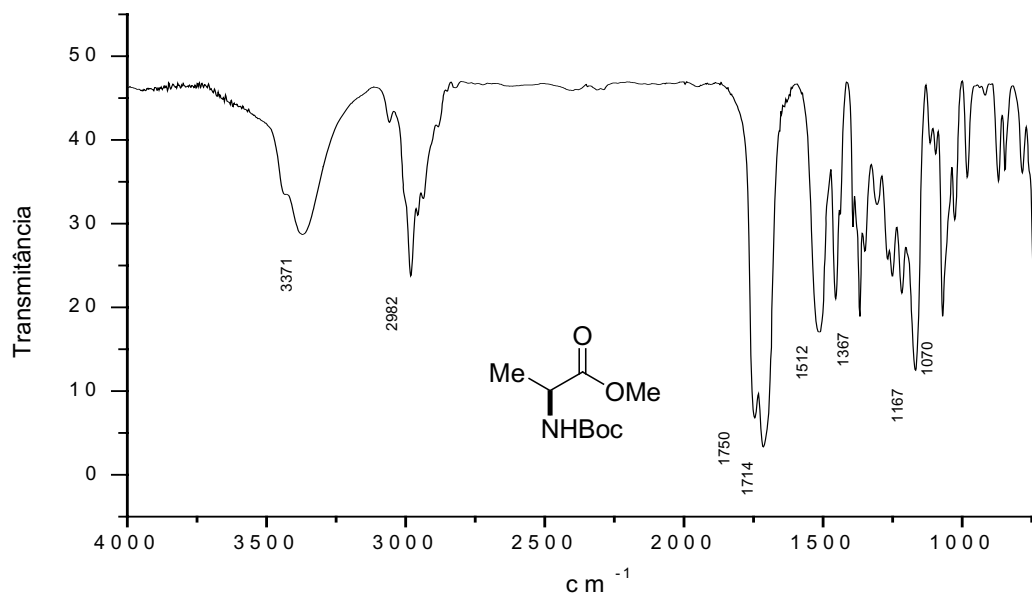
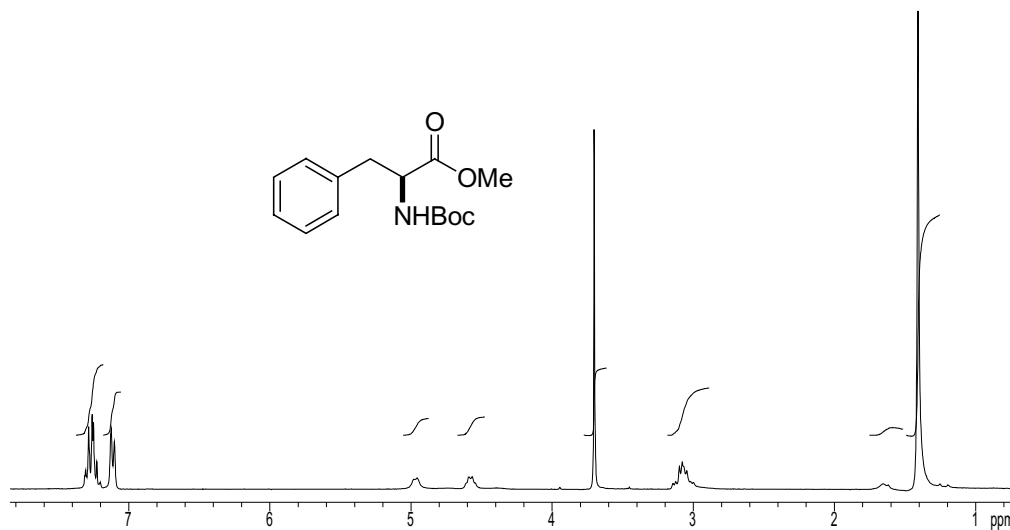
4.2. Espectros referentes ao Capítulo 2

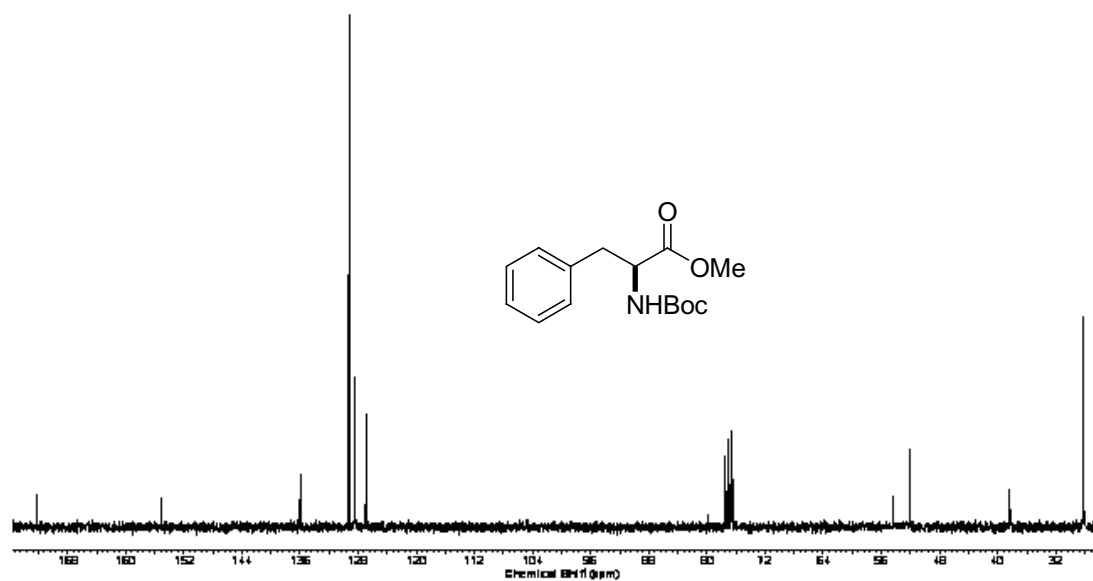
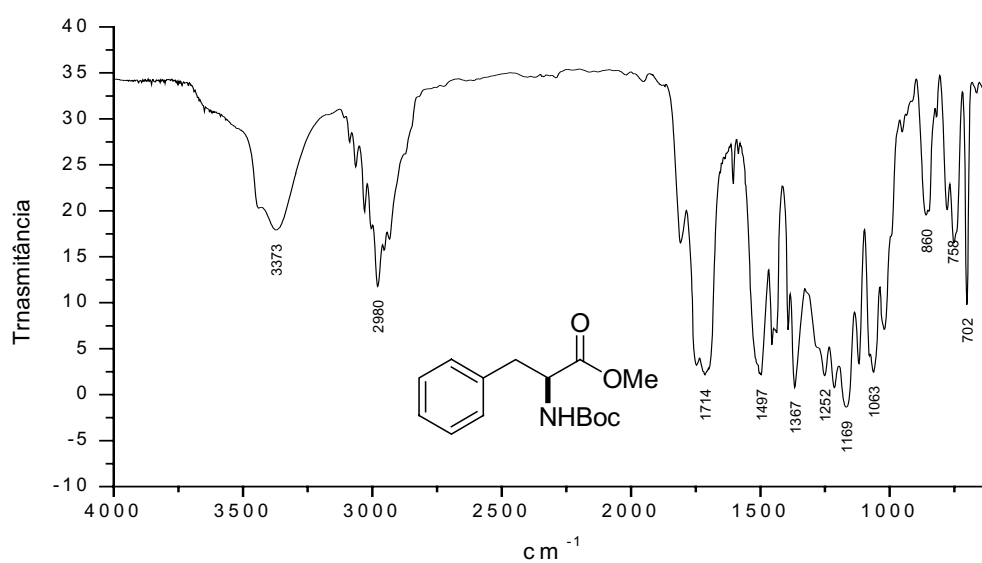


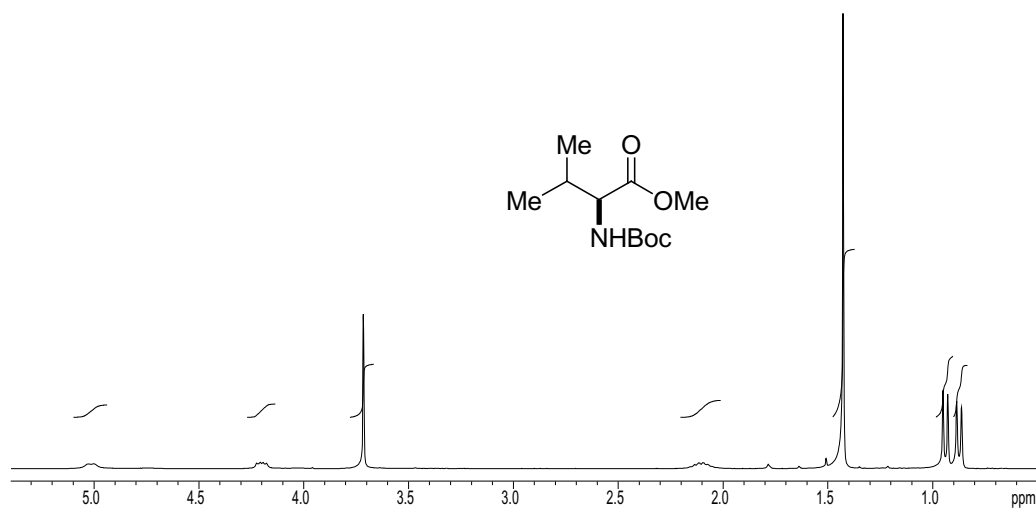
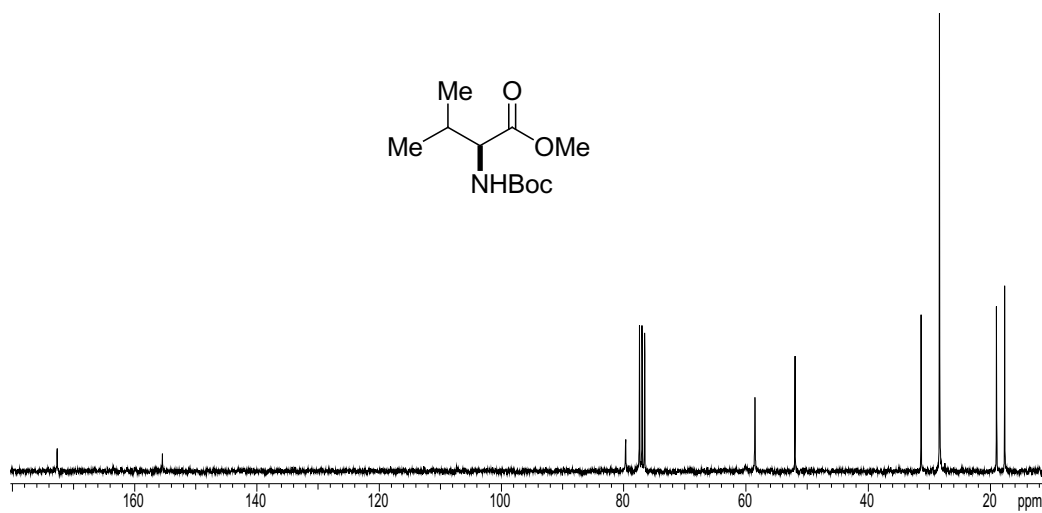
Espectro de RMN de ^1H de **(2.74)** (CDCl_3 , 300 MHz)

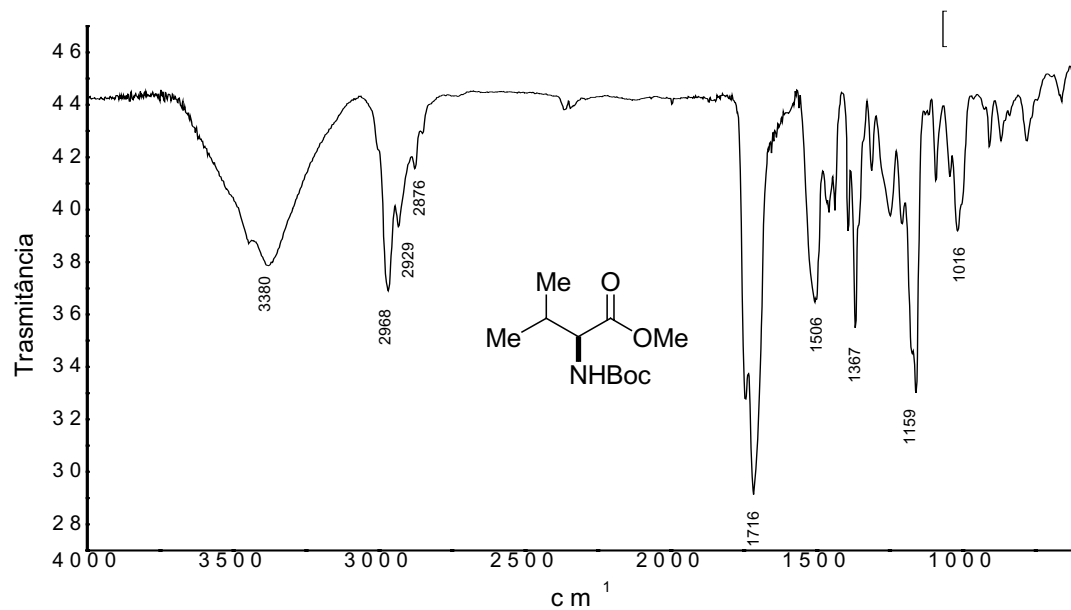
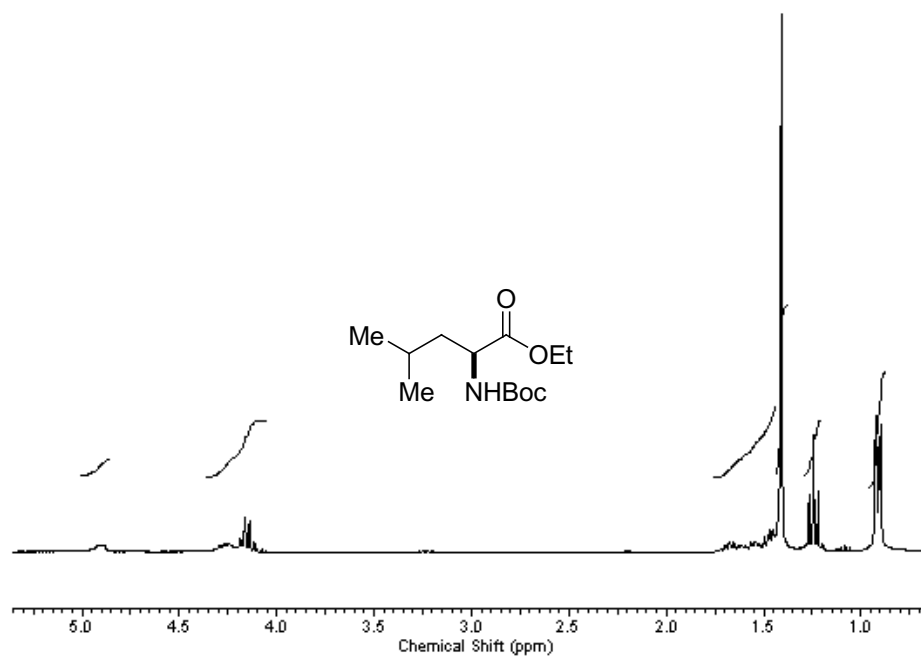


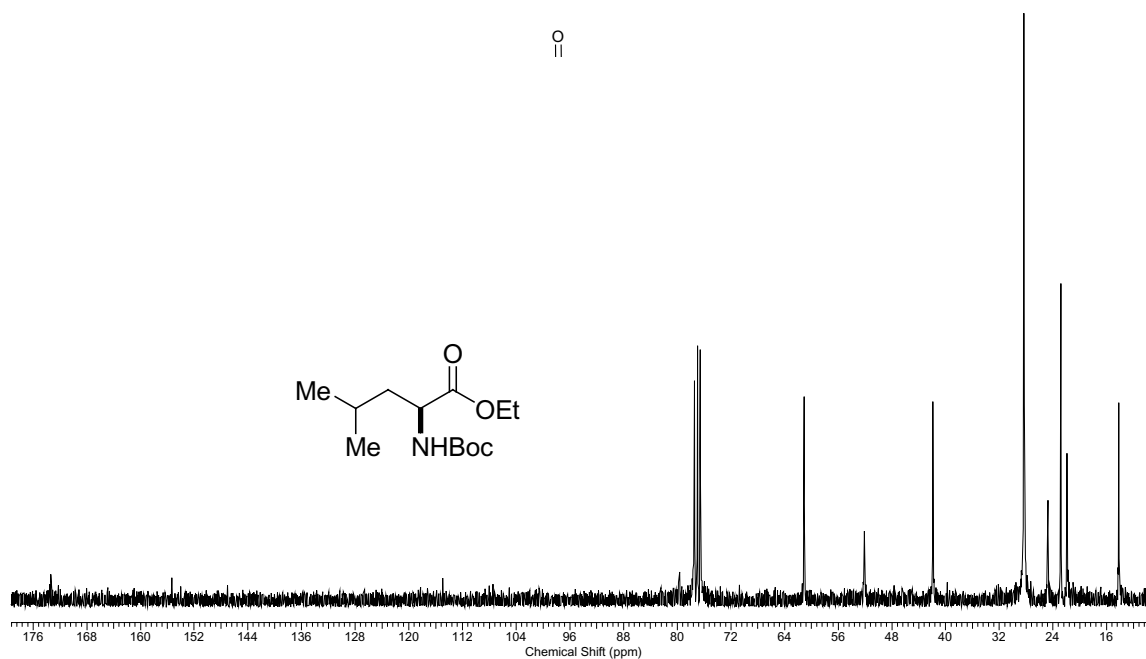
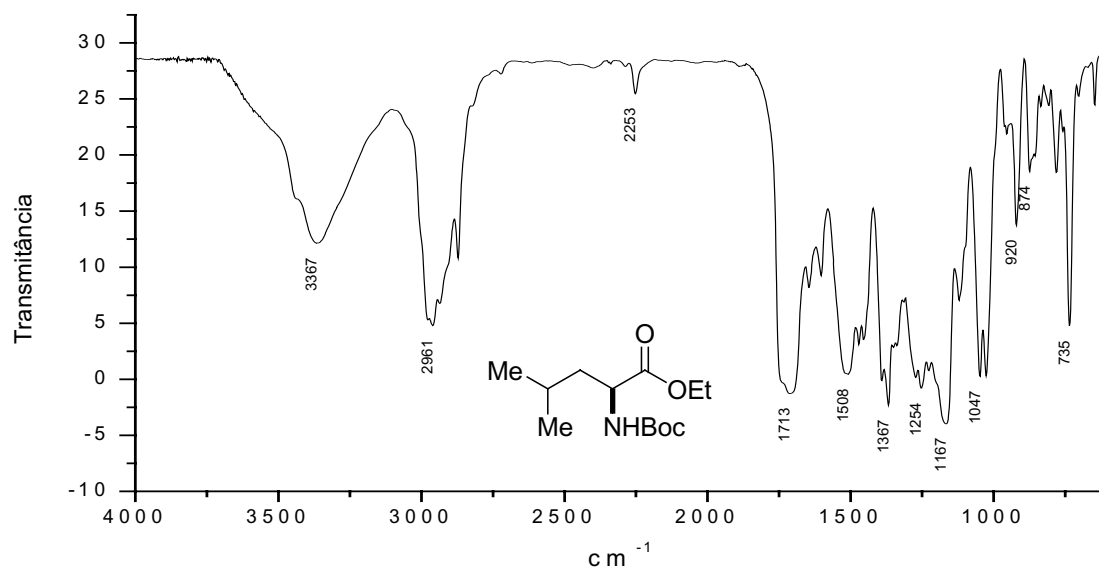
Espectro de RMN de ^{13}C de **(2.74)** (CDCl_3 , 75 MHz)

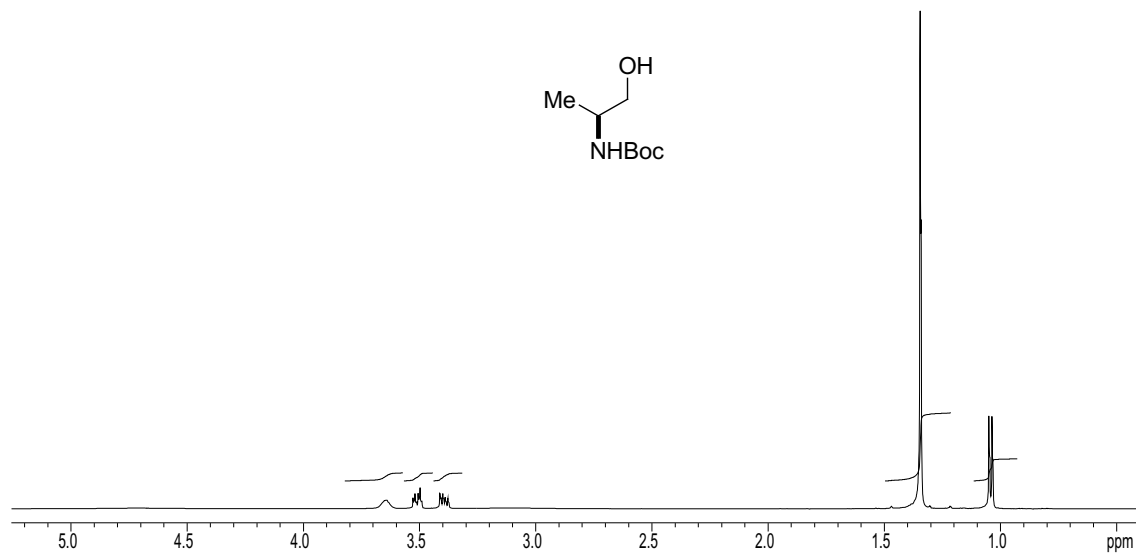
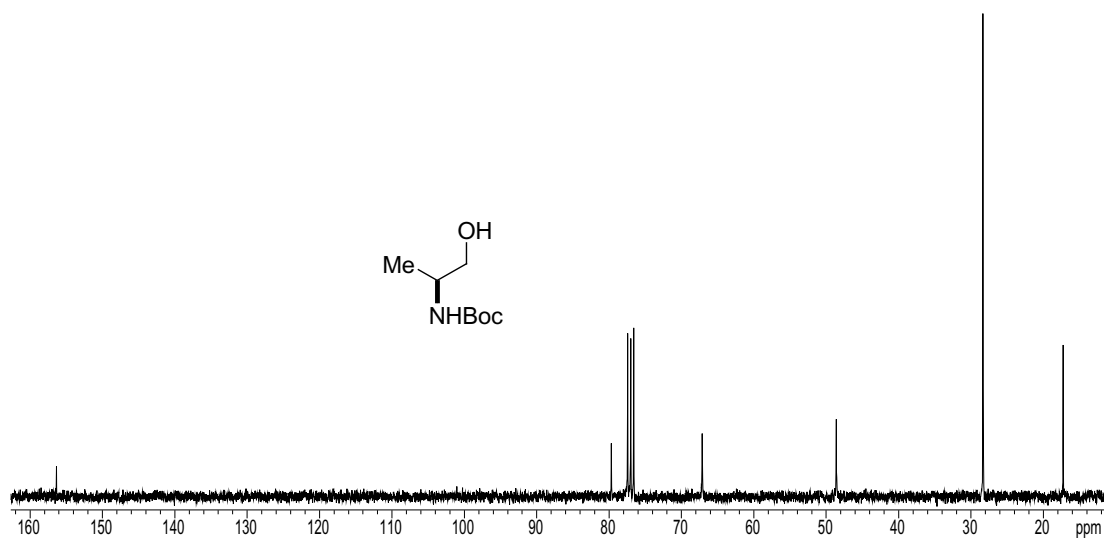
Espectro de IV de **(2.74)** (filme)Espectro de RMN de ^1H de **(2.73)** (CDCl_3 , 300 MHz)

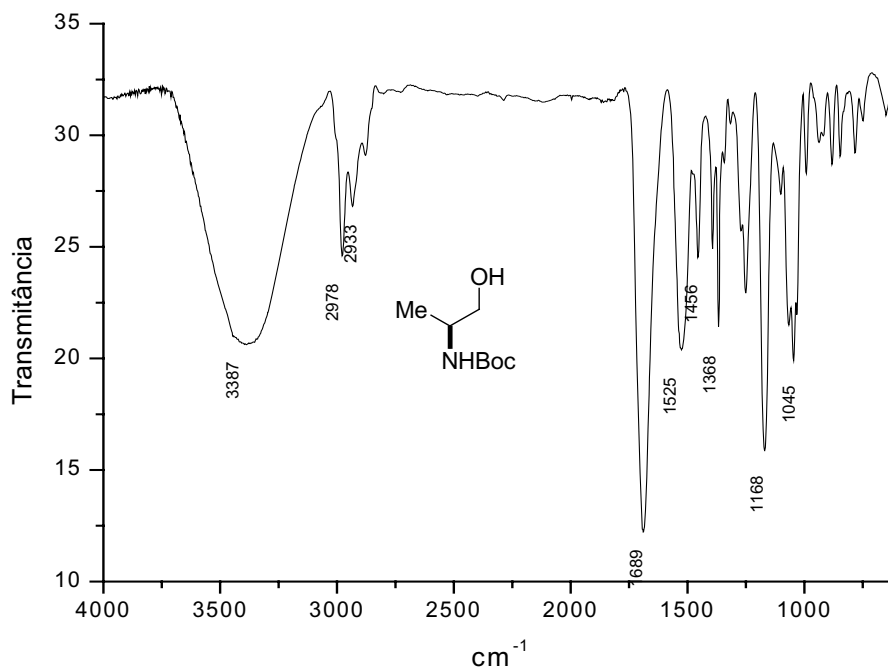
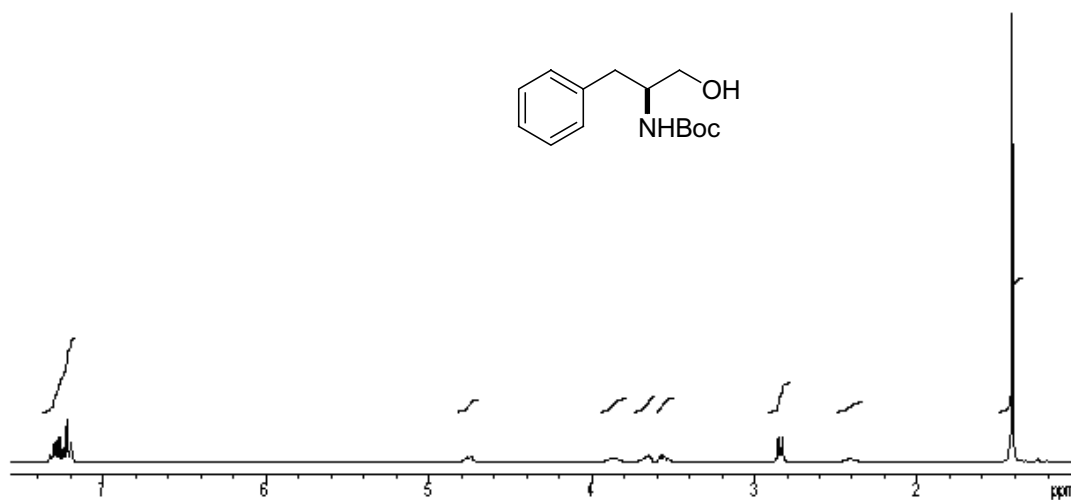
Espectro de RMN de ^{13}C de **(2.73)** (CDCl_3 , 75 MHz)Espectro de IV de **(2.73)** (filme)

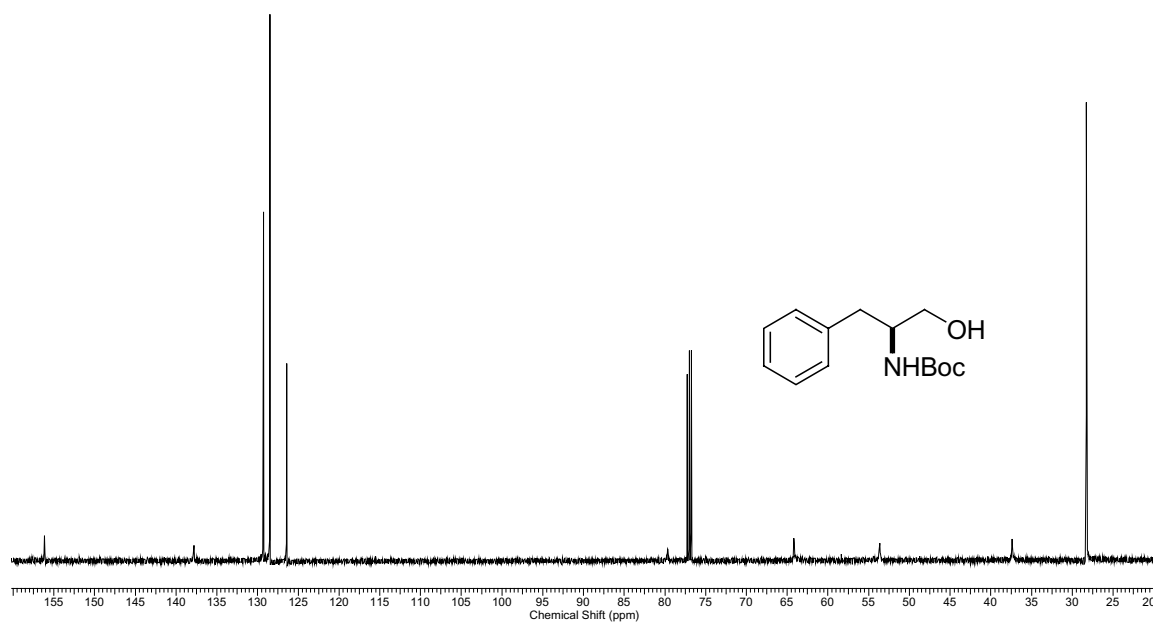
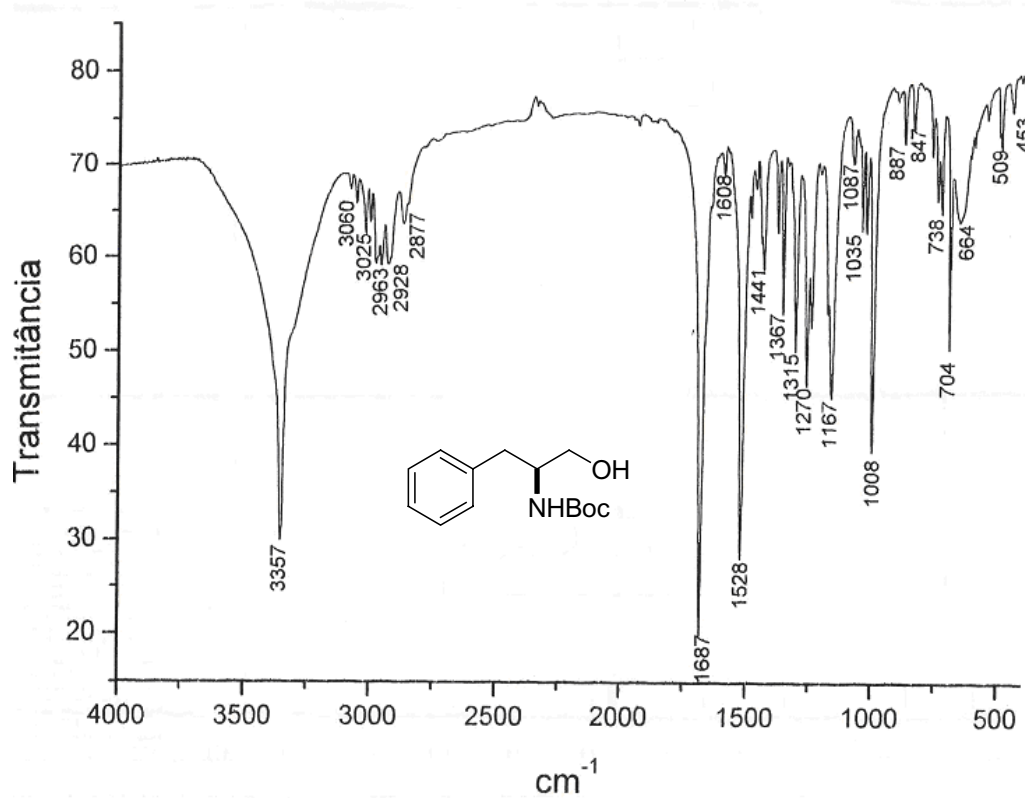
Espectro de RMN ^1H de **(2.75)** (CDCl_3 , 500 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **(2.75)** (CDCl_3 , 125 MHz)

Espectro de IV de **(2.75)** (filme)Espectro de RMN de ¹H de **(2.81)** (CDCl₃, 250 MHz)

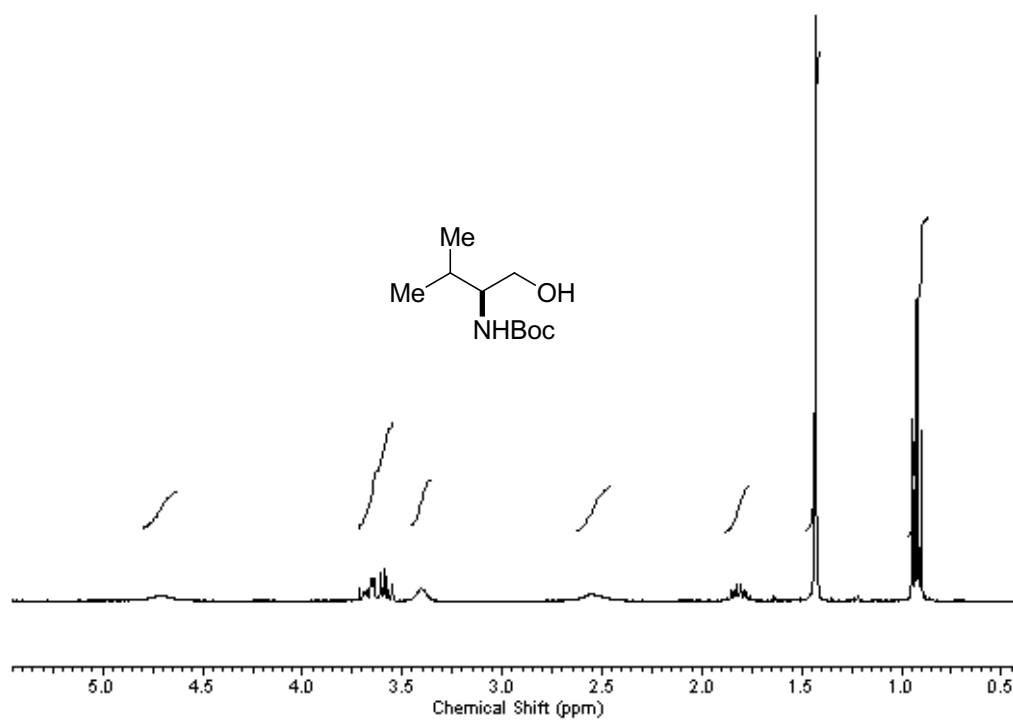
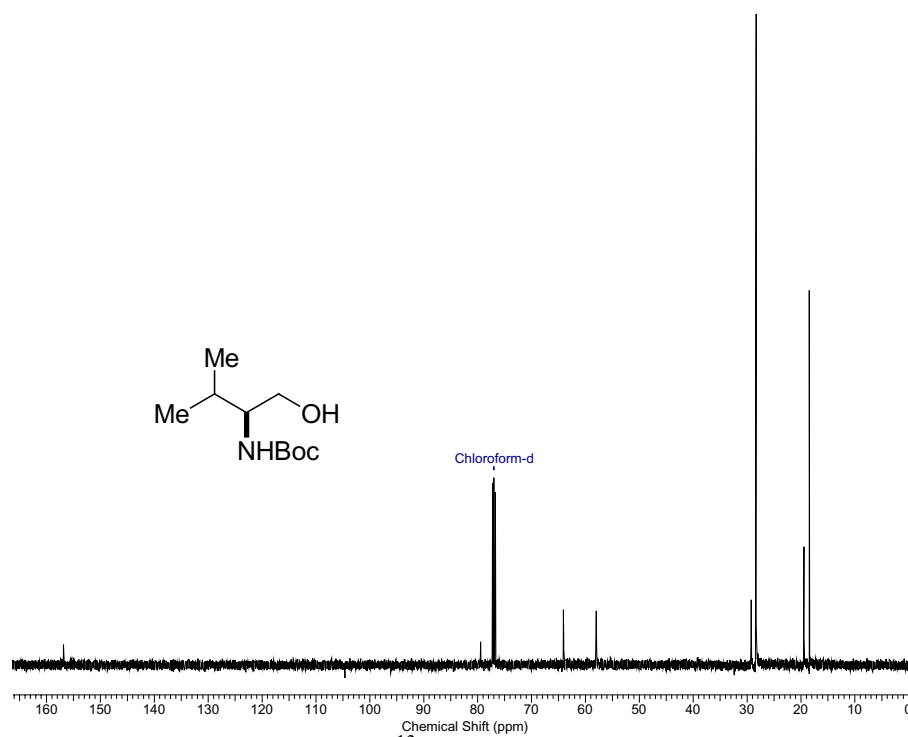
Espectro de RMN de ¹³C de **(2.81)** (CDCl₃, 62,9 MHz)Espectro de IV de **(2.81)** (filme)

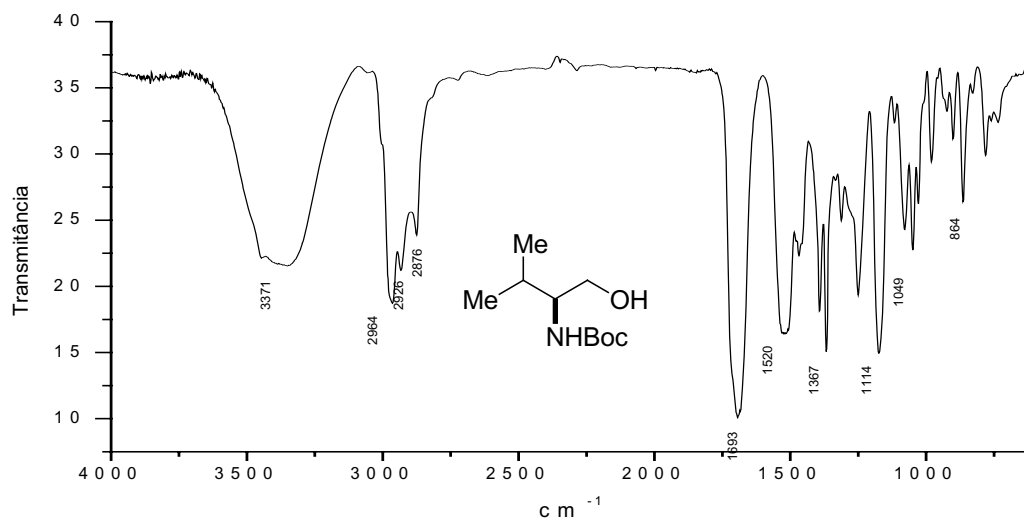
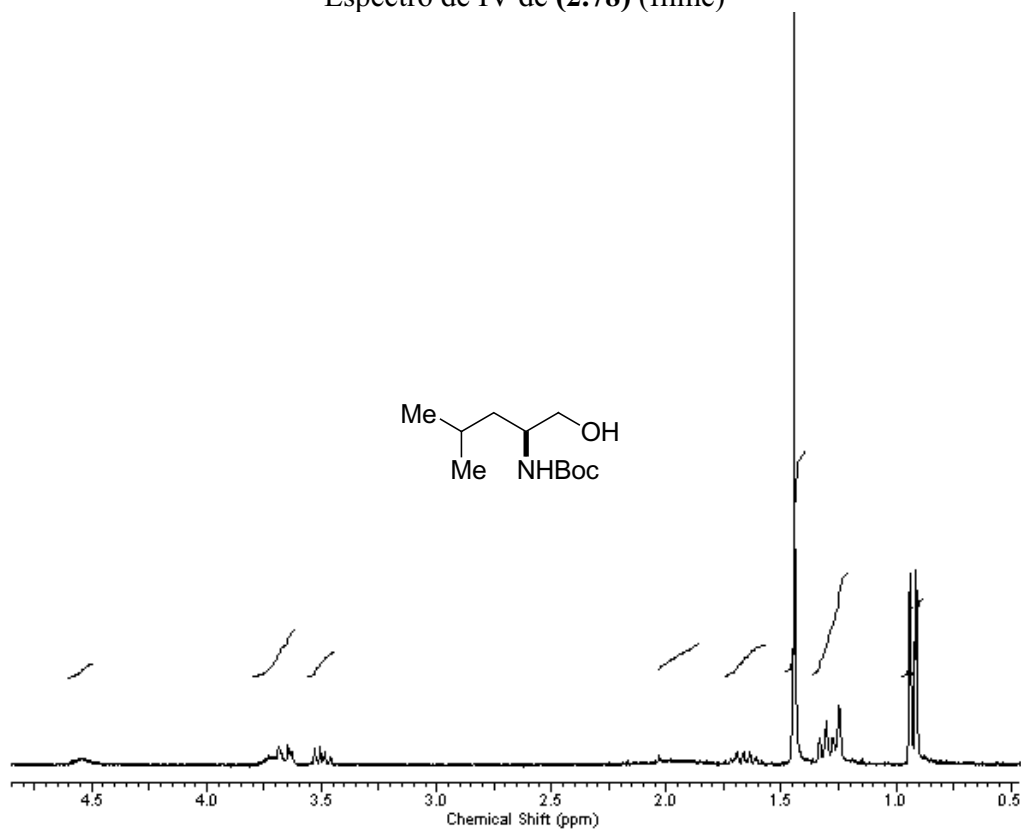
Espectro de RMN de ^1H de (**2.77**) (CDCl_3 , 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de (**2.77**) (CDCl_3 , 75 MHz)

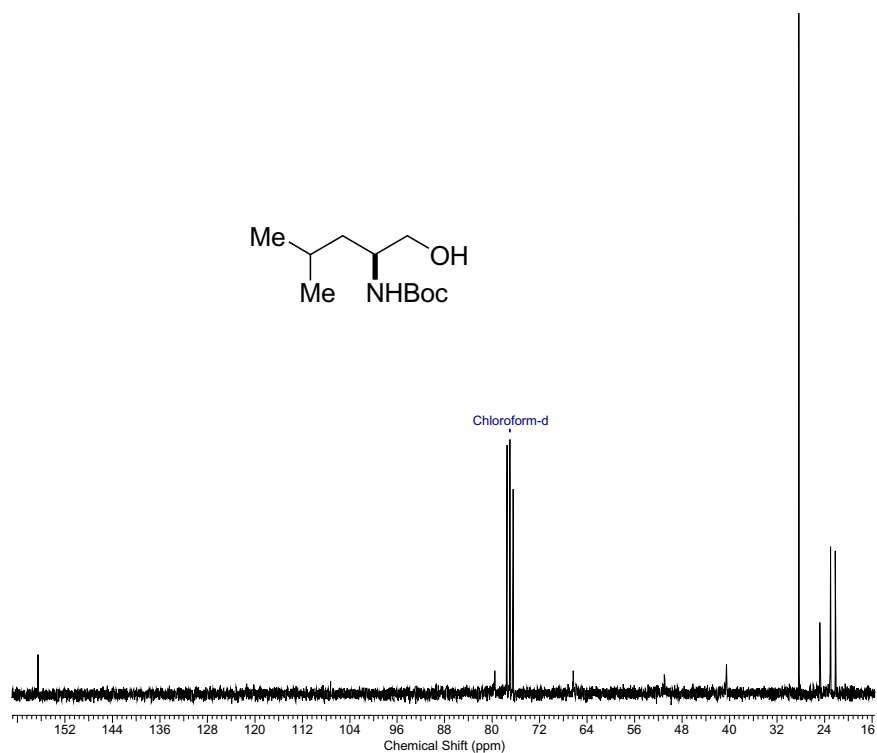
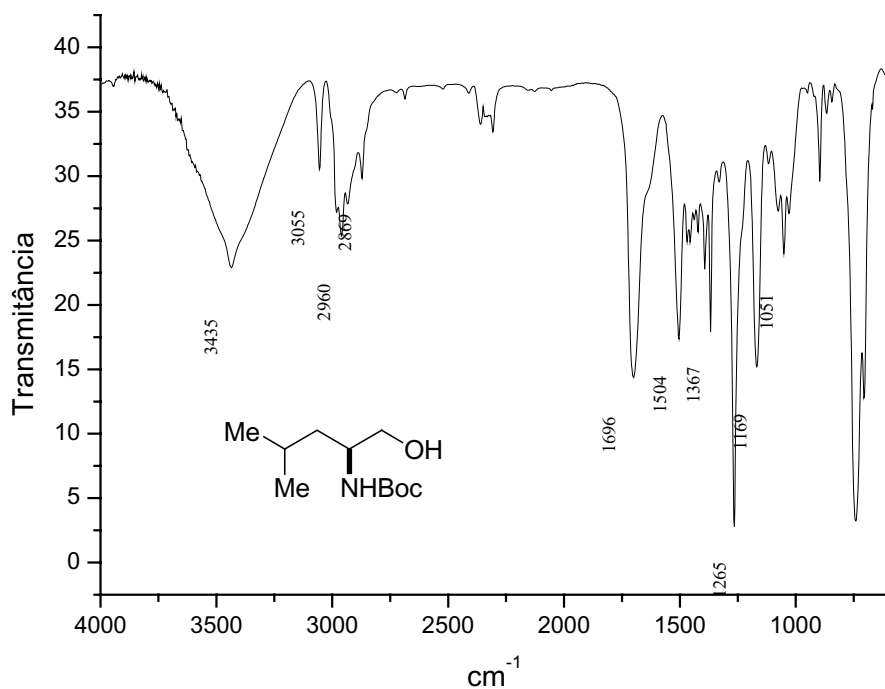
Espectro de IV de **(2.77)** (filme)Espectro de RMN de ^1H de **(2.76)** (CDCl_3 , 300 MHz)

Espectro de RMN de ^1H de (2.76) (CDCl_3 , 300 MHz)

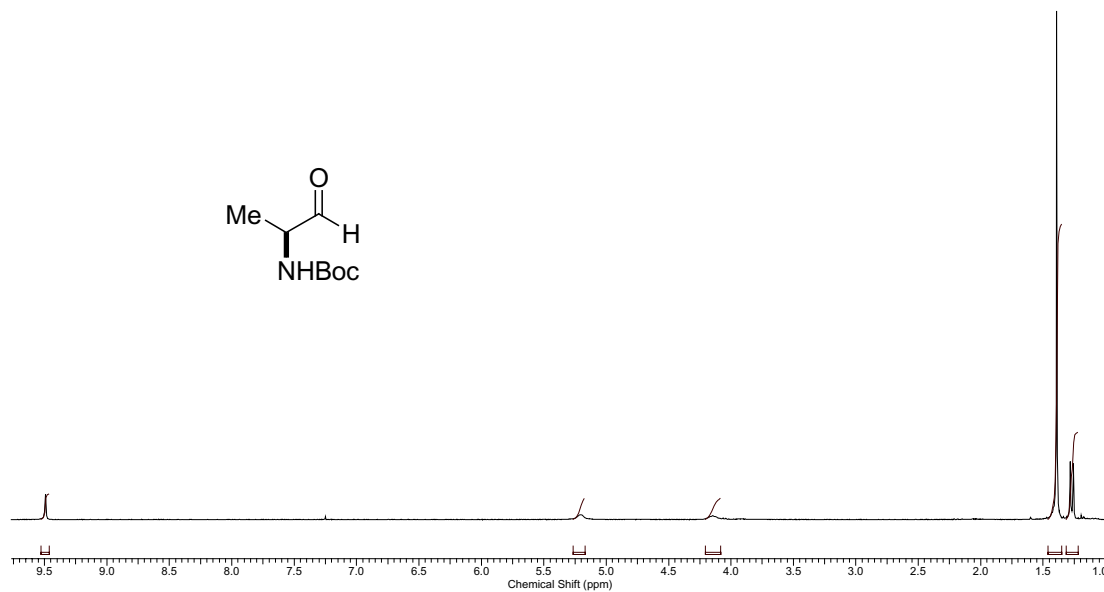
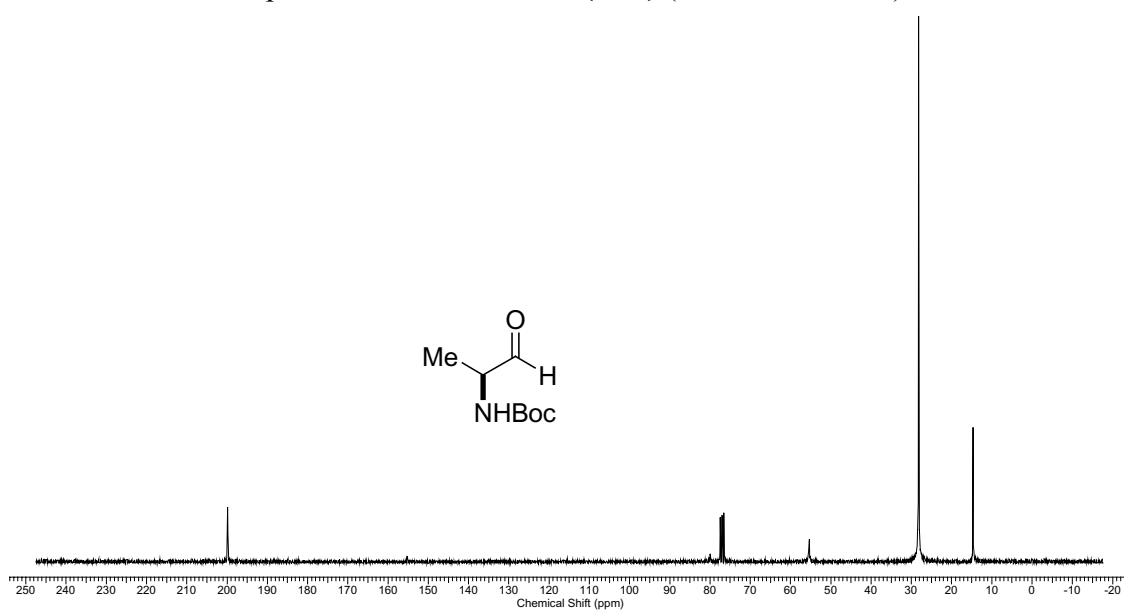
Espectro de IV de (2.76) (pastilha de KBr)

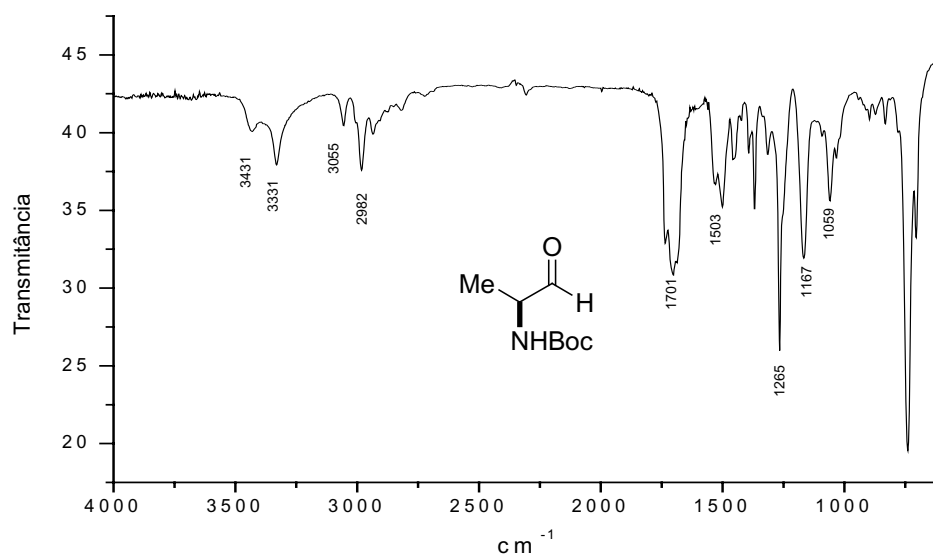
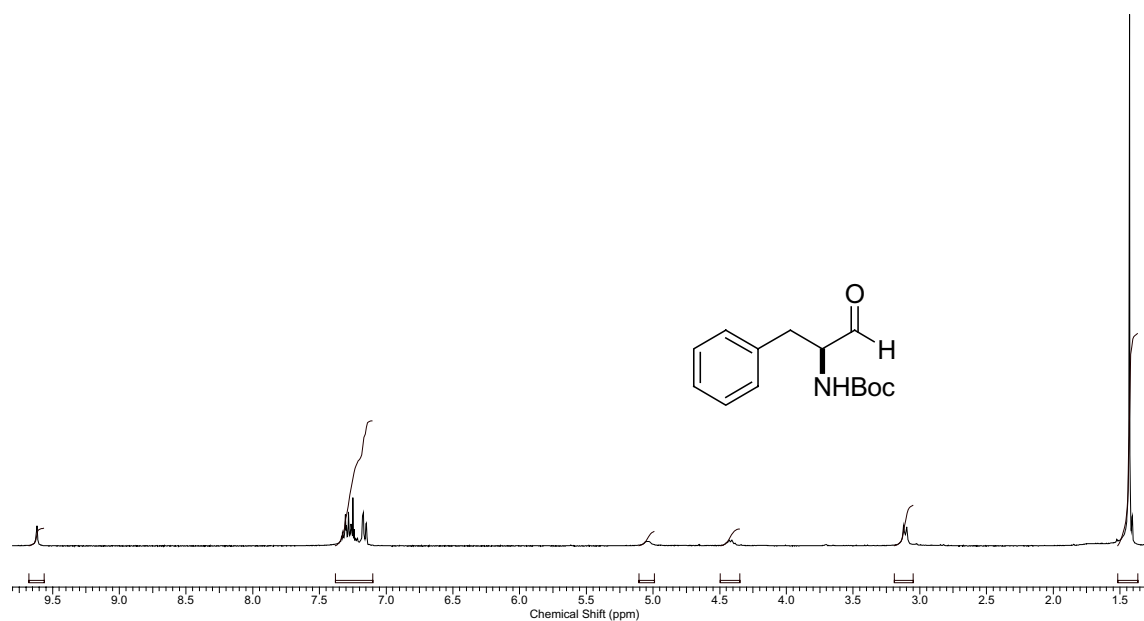
Espectro de RMN de ^1H de (2.78) (CDCl_3 , 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de (2.78) (CDCl_3 , 125 MHz)

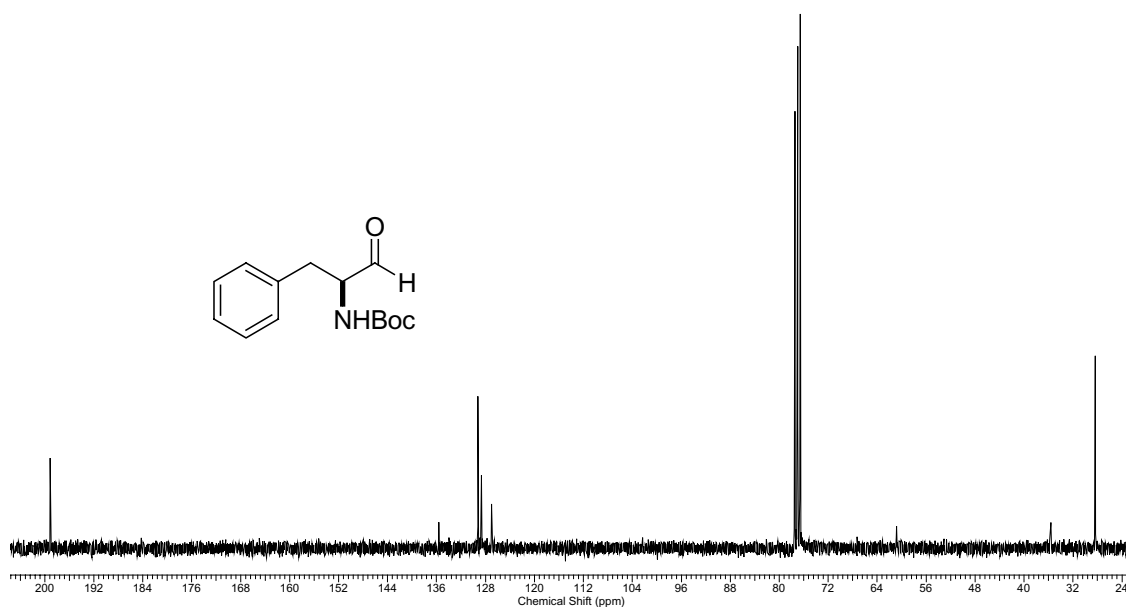
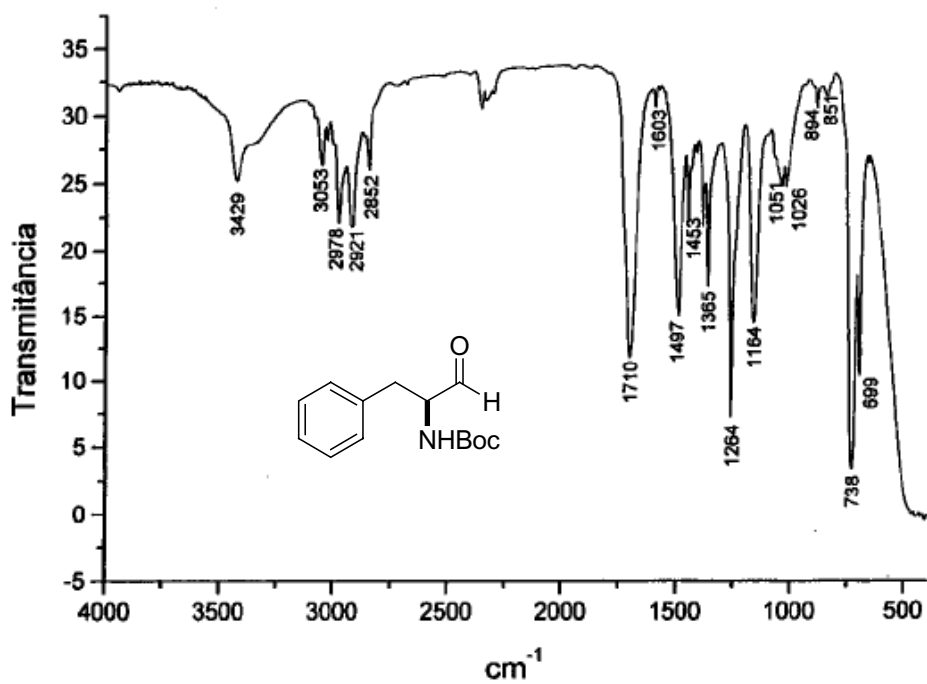
Espectro de IV de **(2.78)** (filme)Espectro de RMN de ¹H de **(2.82)** (CDCl₃, 250 MHz).

Espectro de RMN de ^{13}C de (2.82) (CDCl_3 , 62,9 MHz)

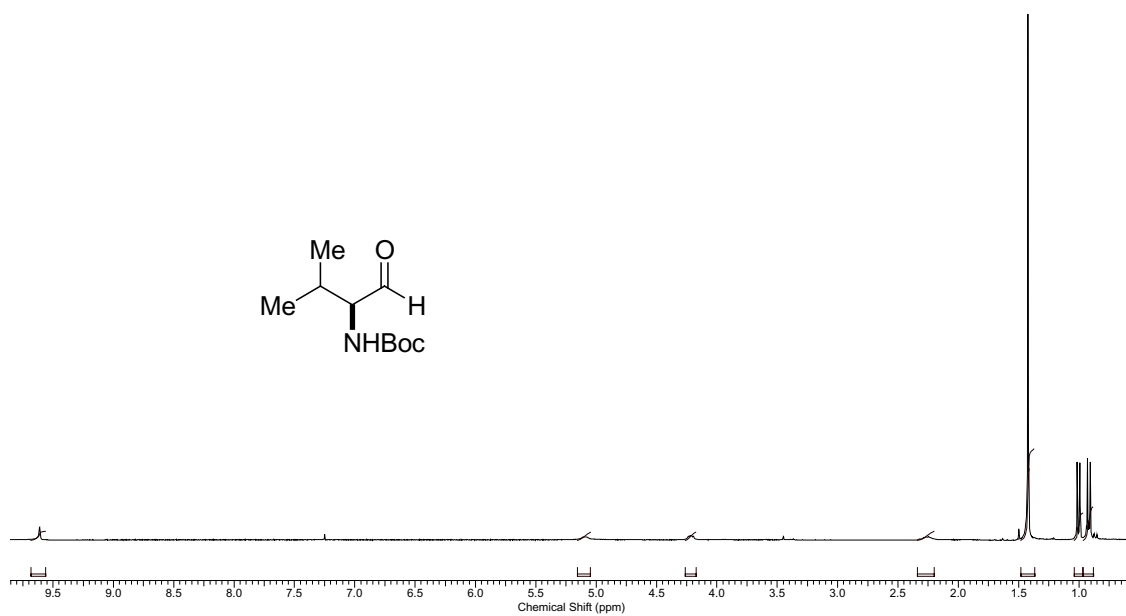
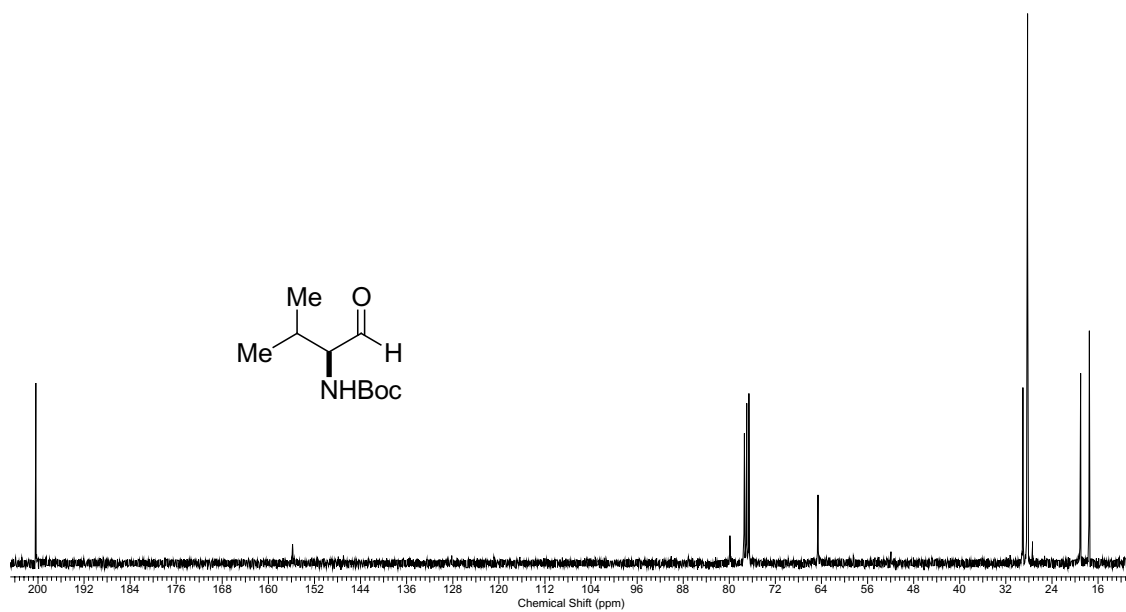
Espectro de IV de (2.82) (filme)

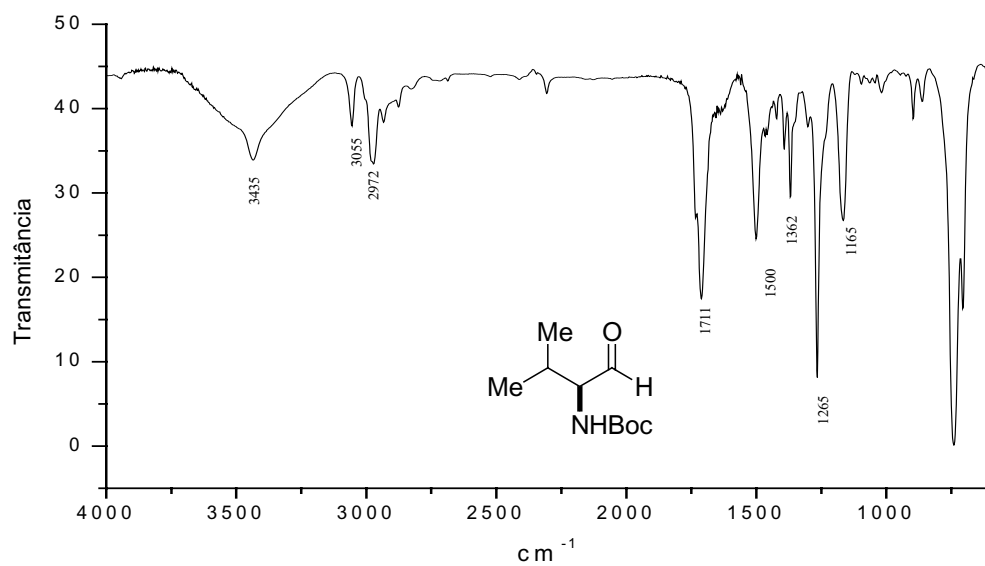
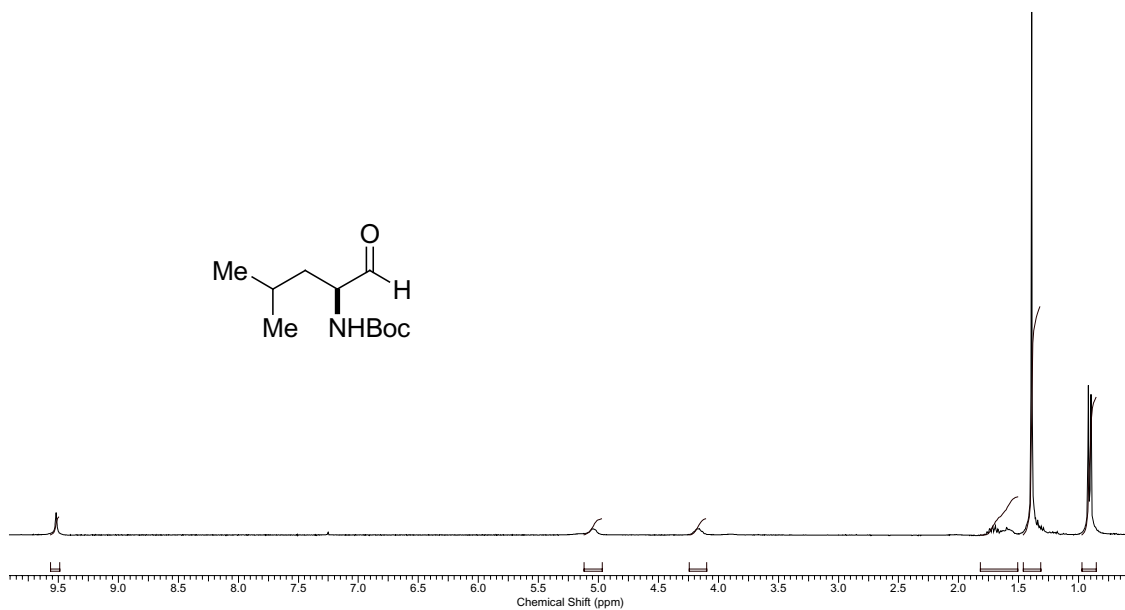
Espectro de RMN de ^1H de **(2.61)** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **(2.61)** (CDCl₃, 75 MHz)

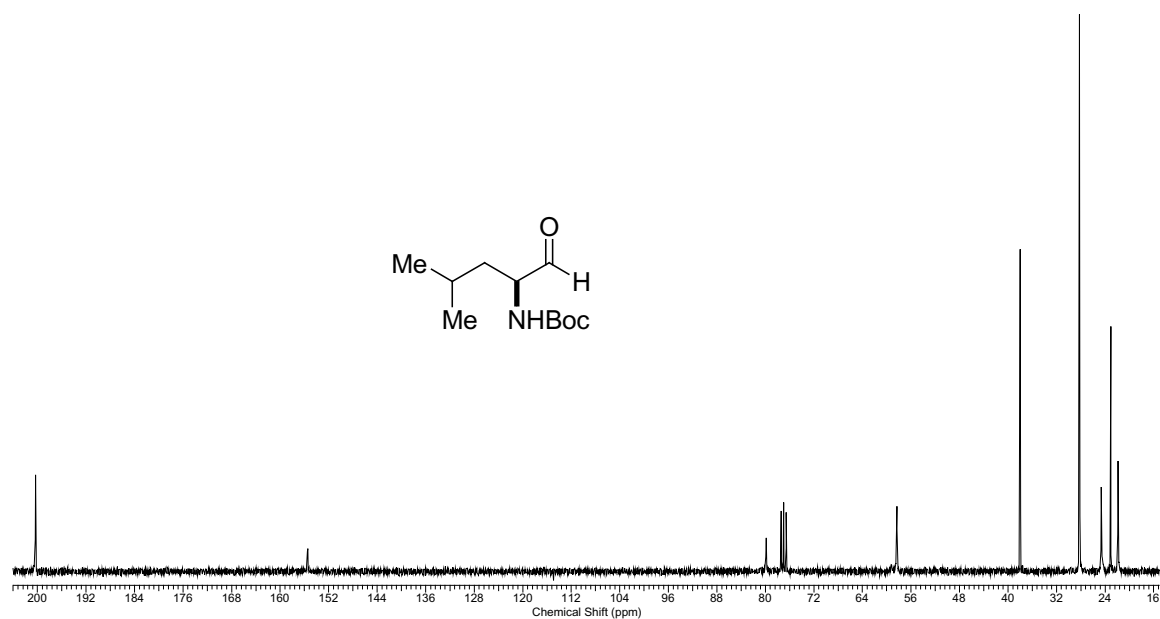
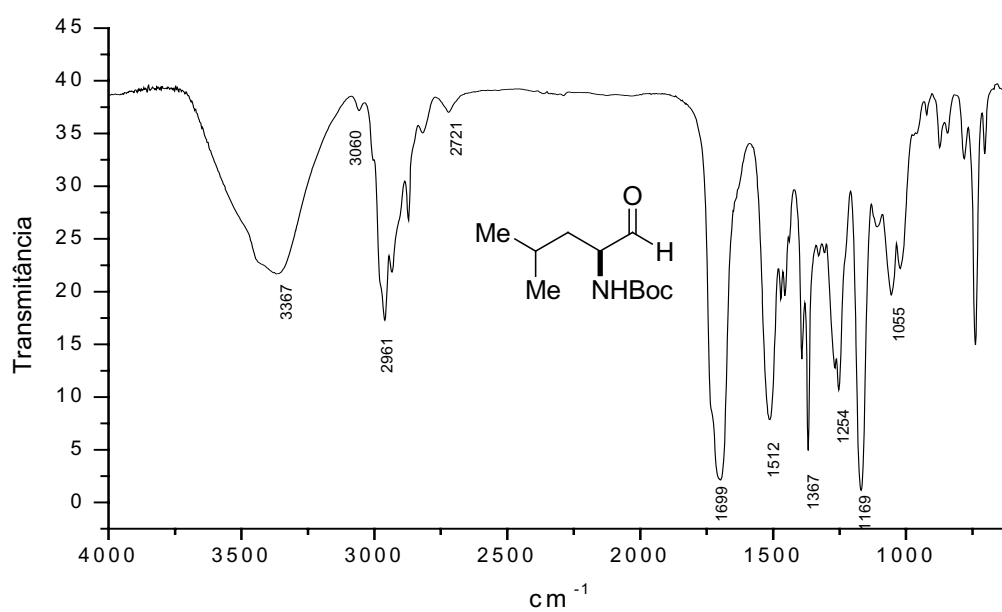
Espectro de IV de **(2.61)** (filme)Espectro de RMN de ¹H de **(2.60)** (CDCl₃, 300 MHz)

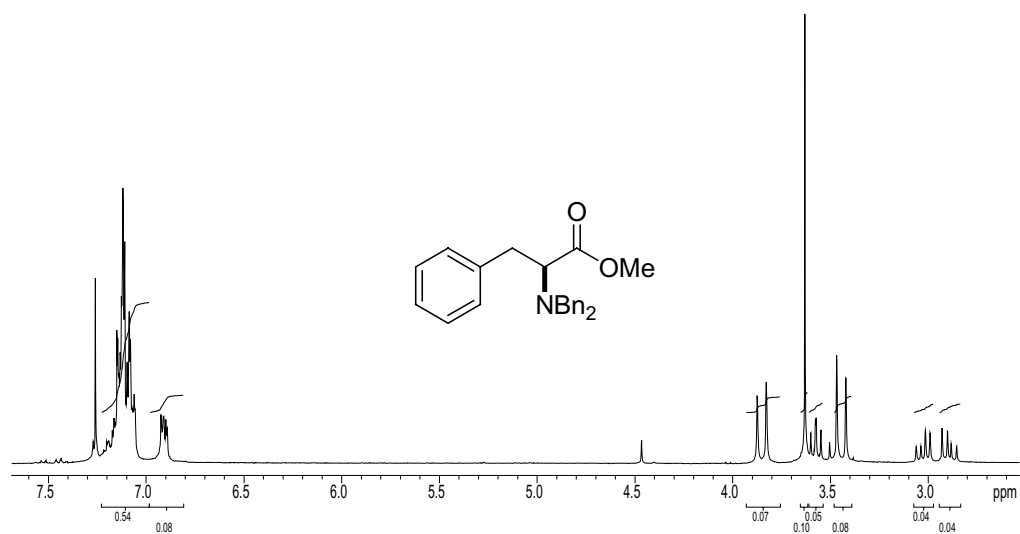
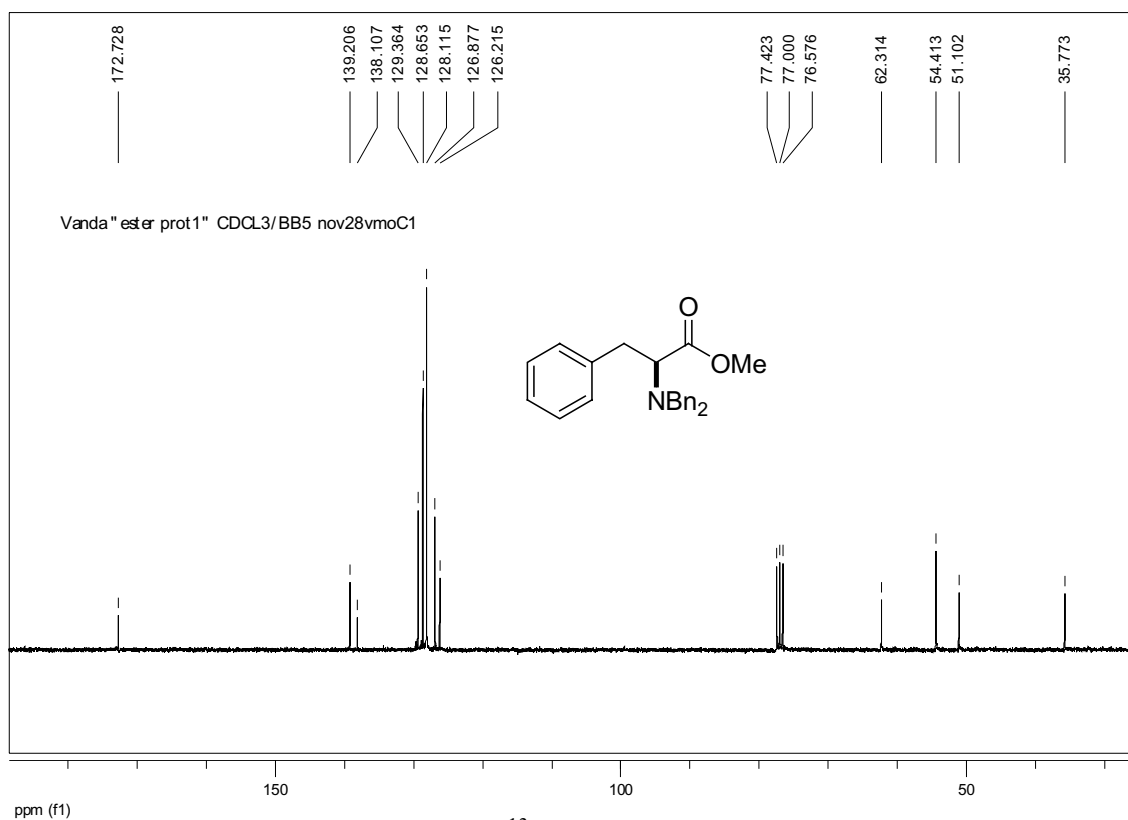
Espectro de RMN de ^{13}C de (2.60) (CDCl_3 , 75 MHz)

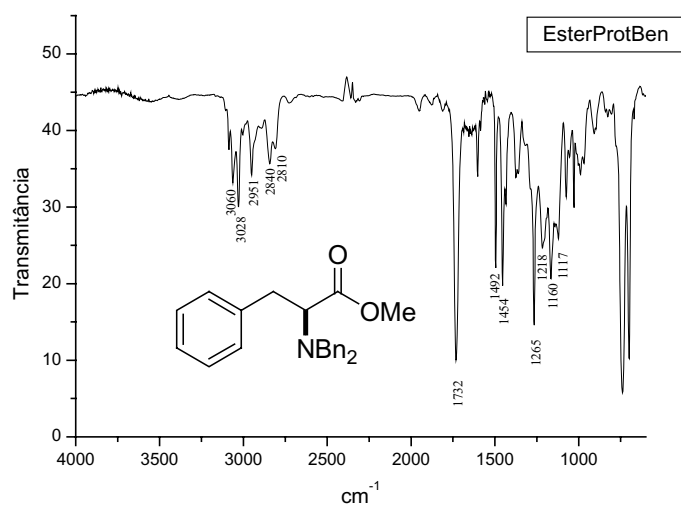
Espectro de IV de (2.60) (pastilha de KBr)

Espectro de RMN de ^1H de **(2.54)** (CDCl_3 , 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **(2.54)** (CDCl_3 , 75 MHz)

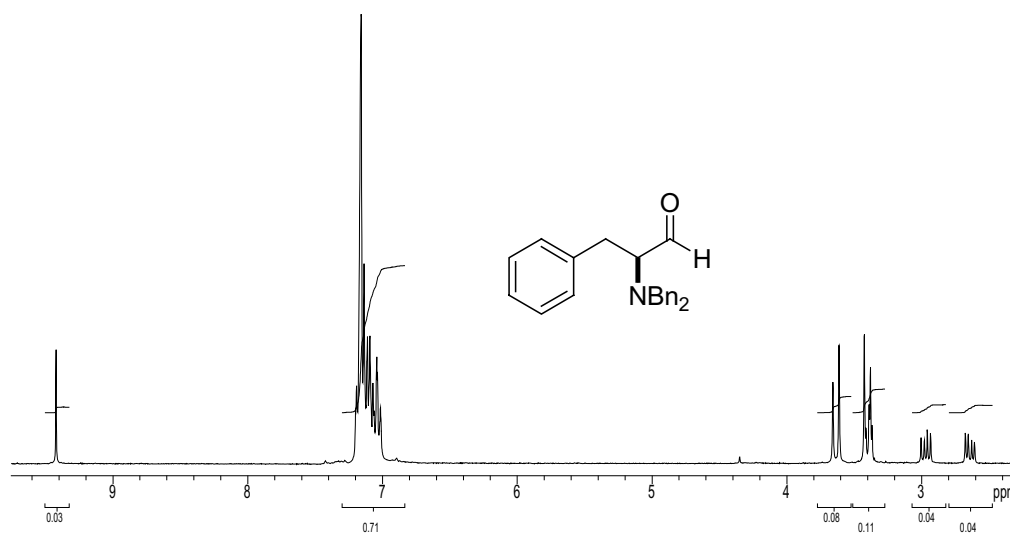
Espectro de IV de **(2.54)** (filme)Espectro de RMN de ^1H de **(2.62)** (CDCl_3 , 300 MHz)

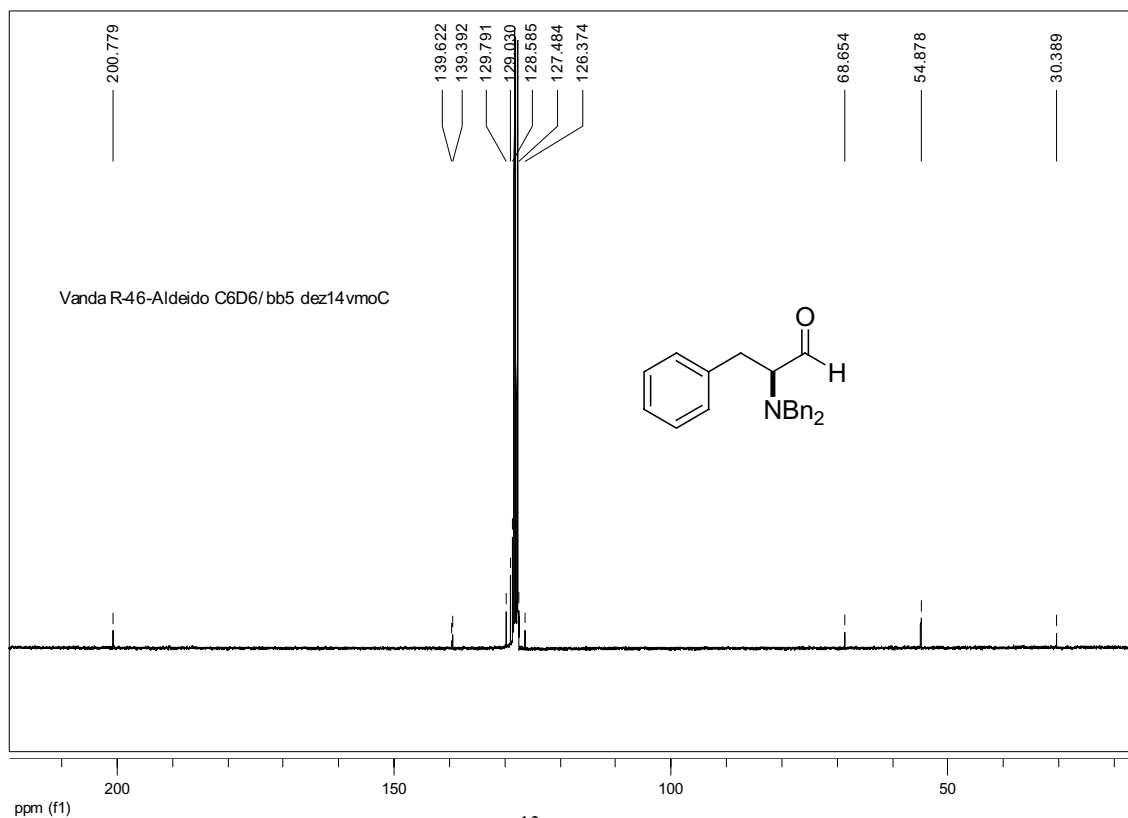
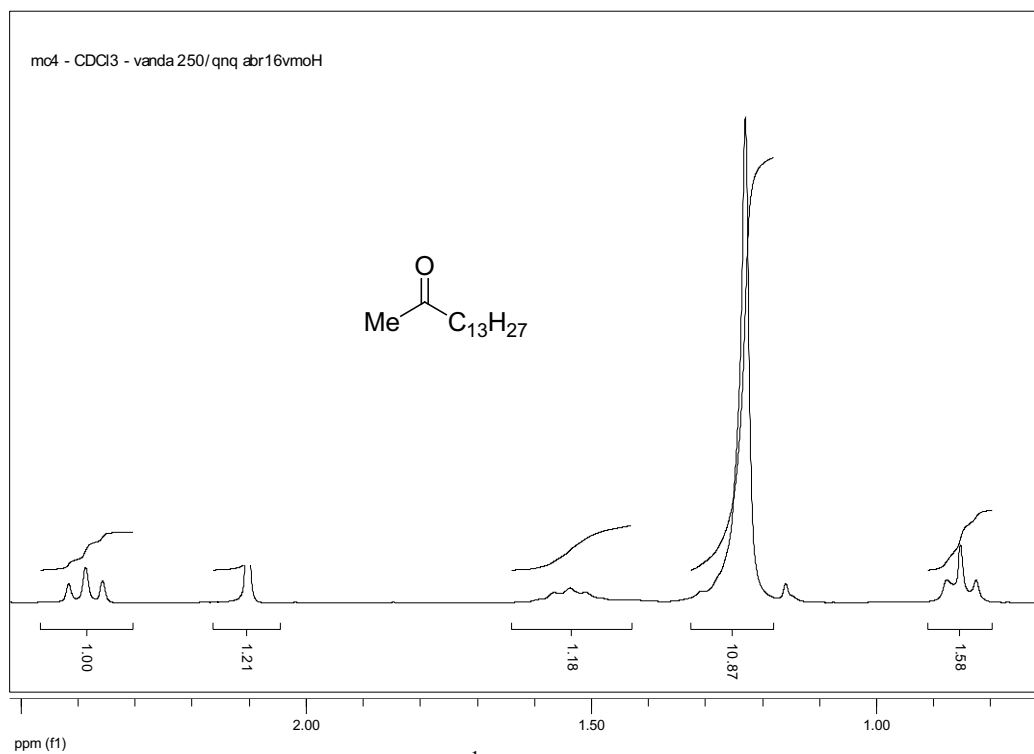
Espectro de RMN de ^{13}C de **(2.62)** (CDCl_3 , 75 MHz)IV – (Filme) de **(2.62)**

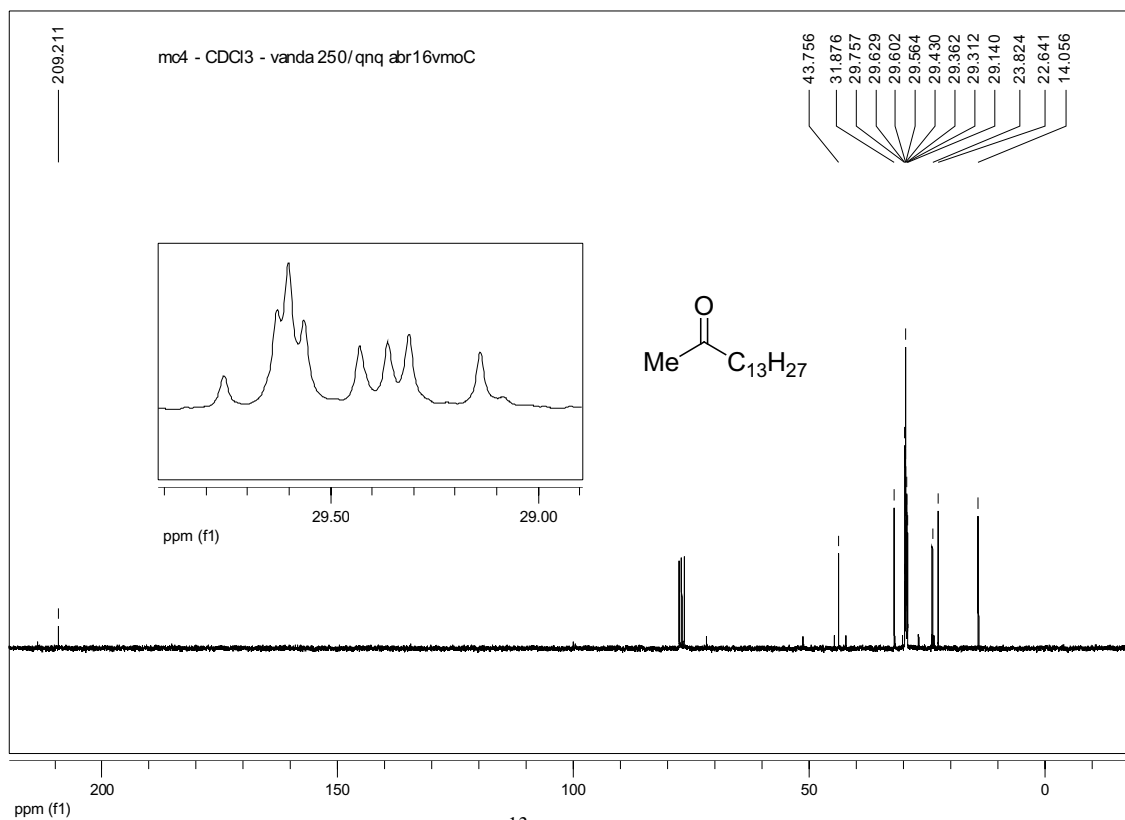
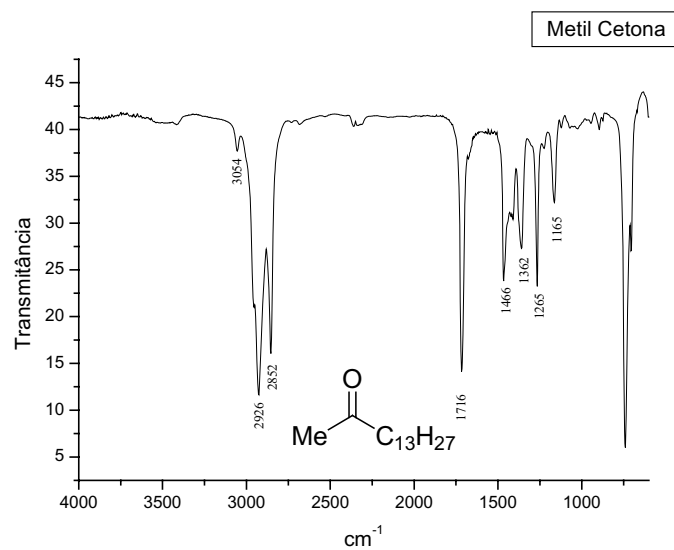
Espectro de RMN de ^1H de (2.83) (CDCl_3 , 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de (2.83) (CDCl_3 , 62,5 MHz)



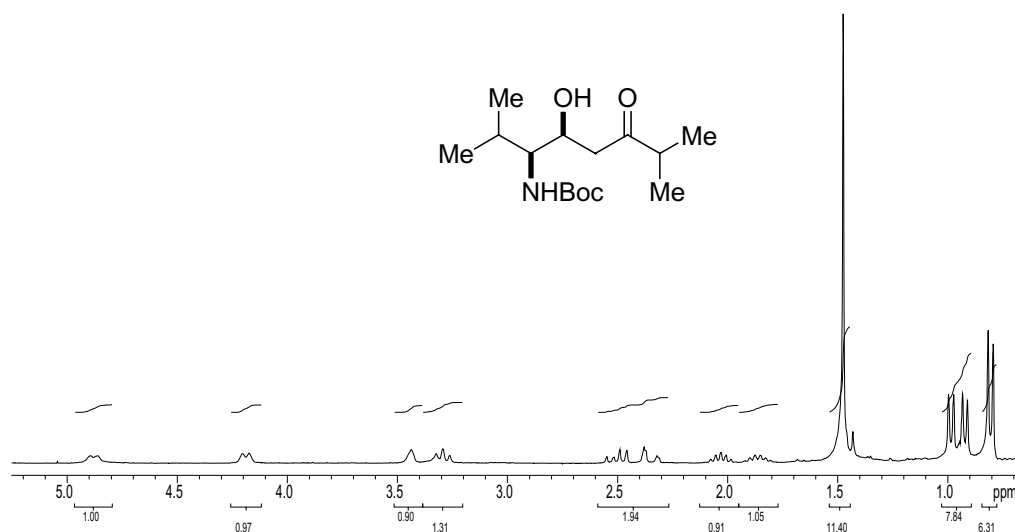
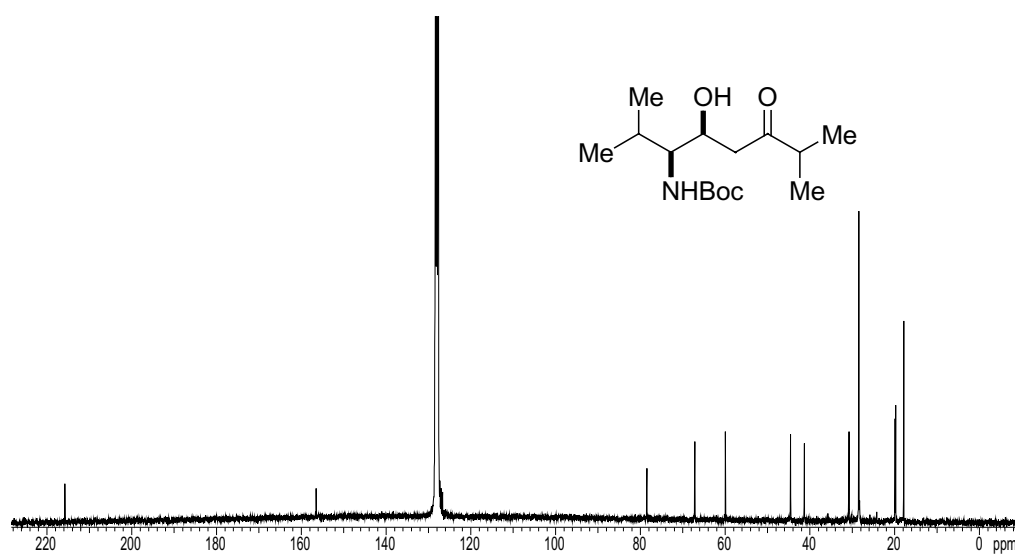
IV (Filme) de (2.83)

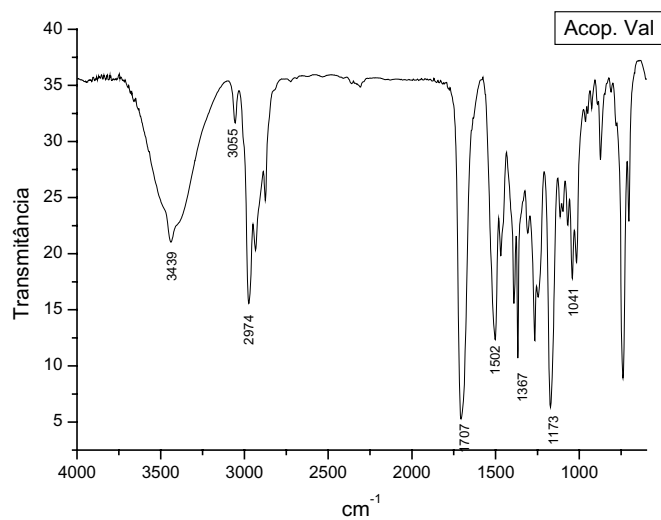
Espectro de RMN de ¹H de (2.85) (C₆D₆, 300 MHz)

Espectro de RMN de ^{13}C de **(2.85)** (CDCl_3 , 75 MHz)Espectro de RMN de ^1H de **(2.59)** (CDCl_3 , 250 MHz)

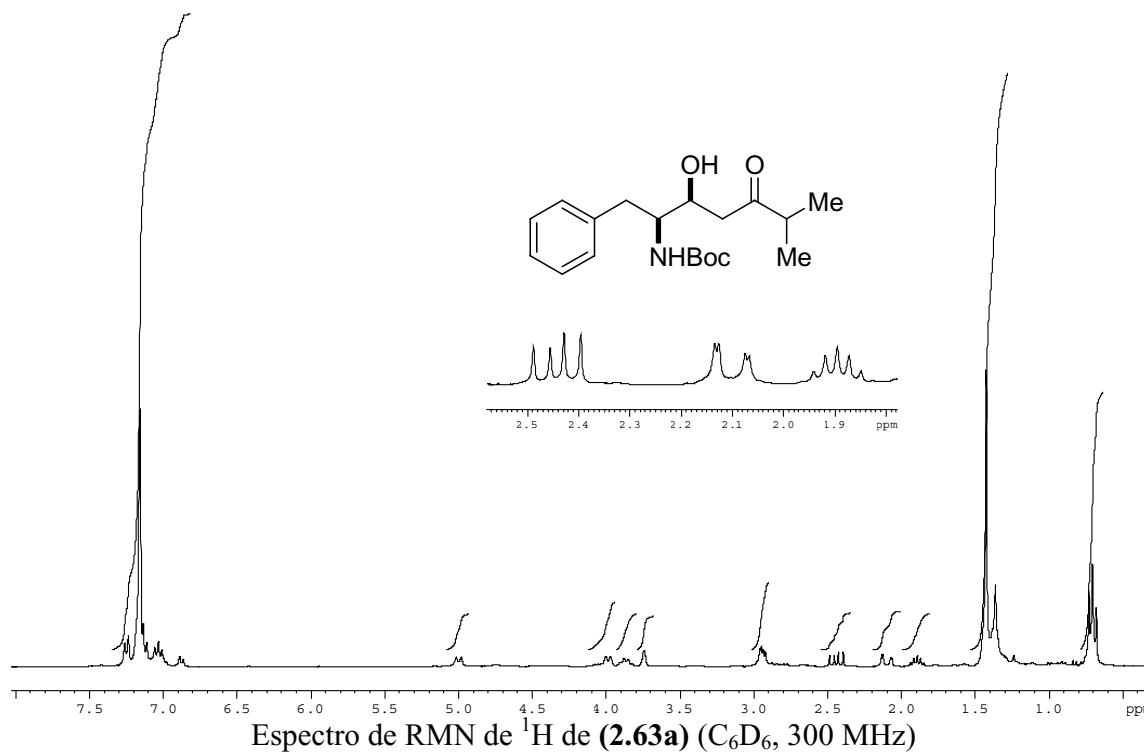
Espectro de RMN de ¹³C de (2.59) (CDCl₃, 62,5 MHz)

IV – (Filme) de (2.59)

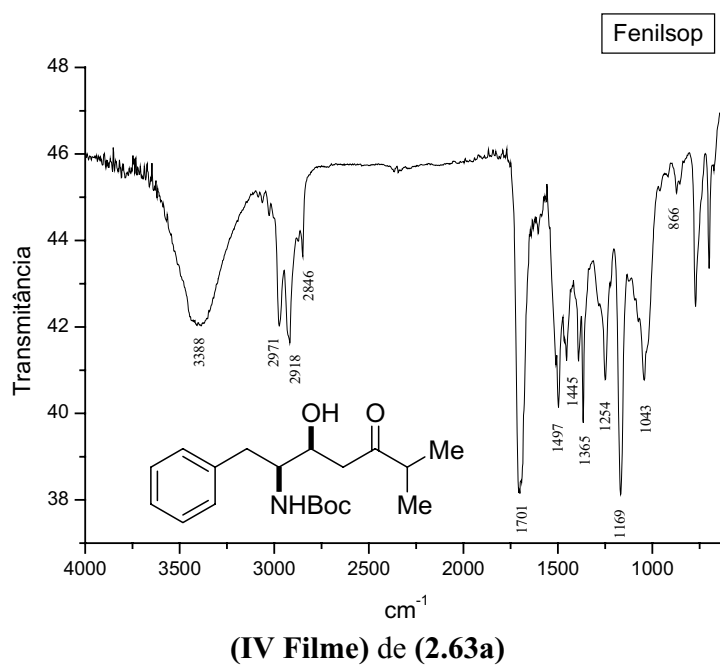
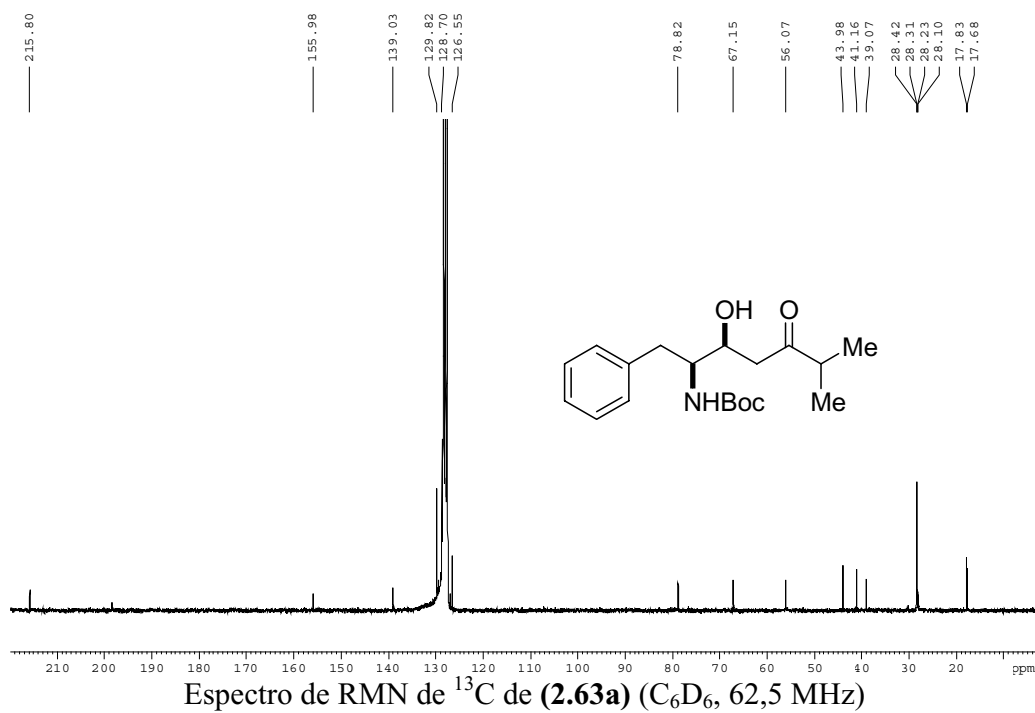
Espectro de RMN de ^1H de **(2.65a)** (C_6D_6 , 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **(2.65a)** (C_6D_6 , 75 MHz)

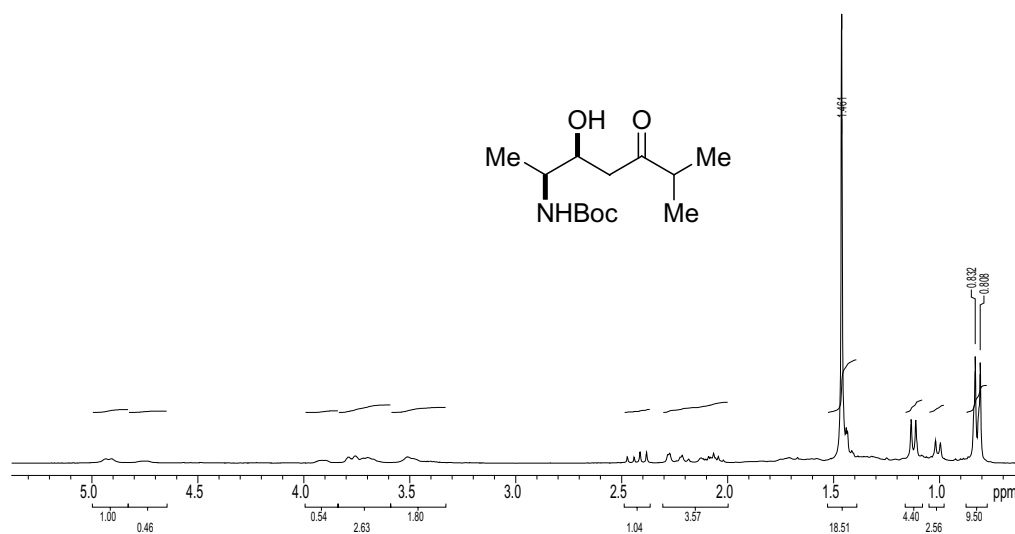
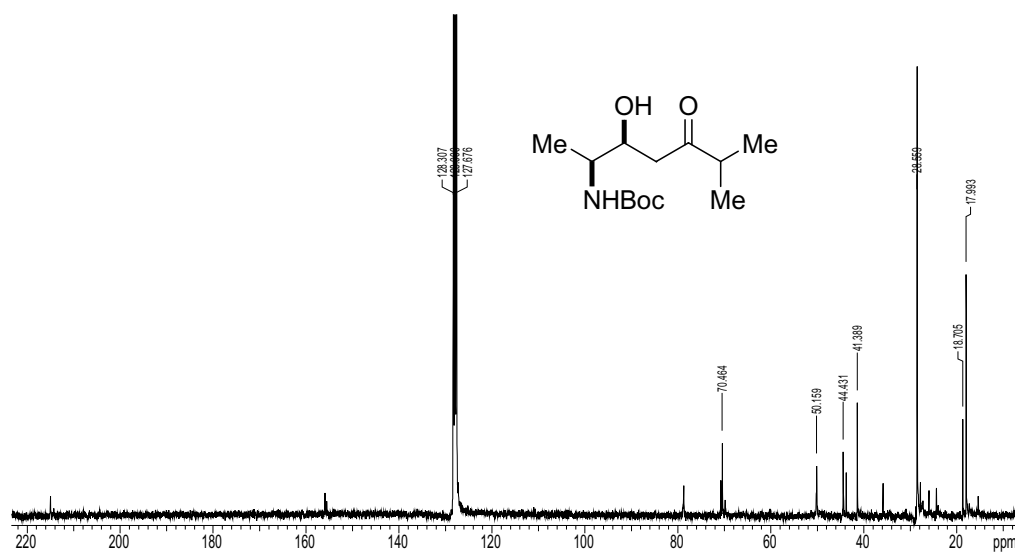
IV (Filme) de **(2.65a)**

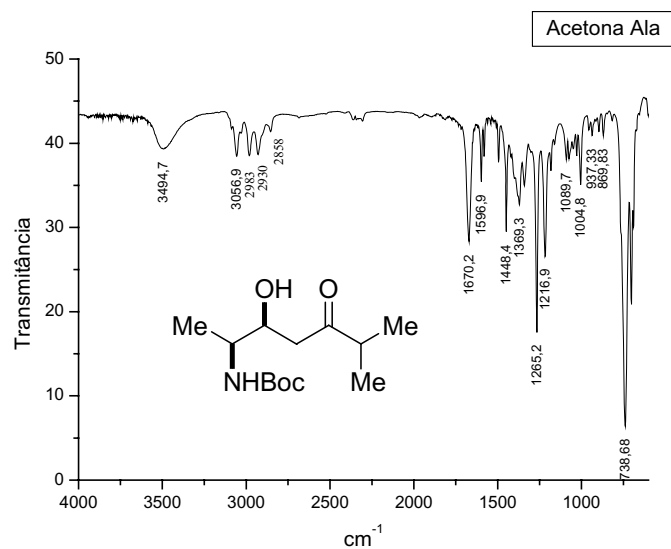
Vanda R-60 C6D6/bbi-300 abr20vmoH4



Andrea vanda-fenil8 c6d6/qnp250 fev13aaC

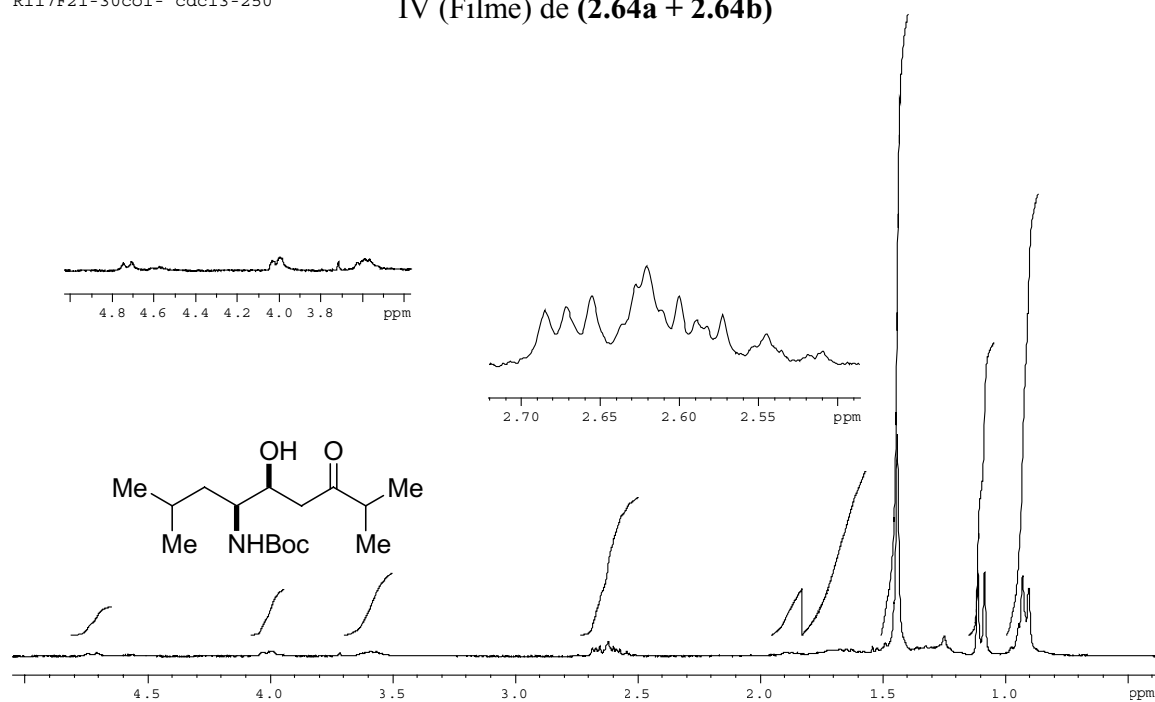


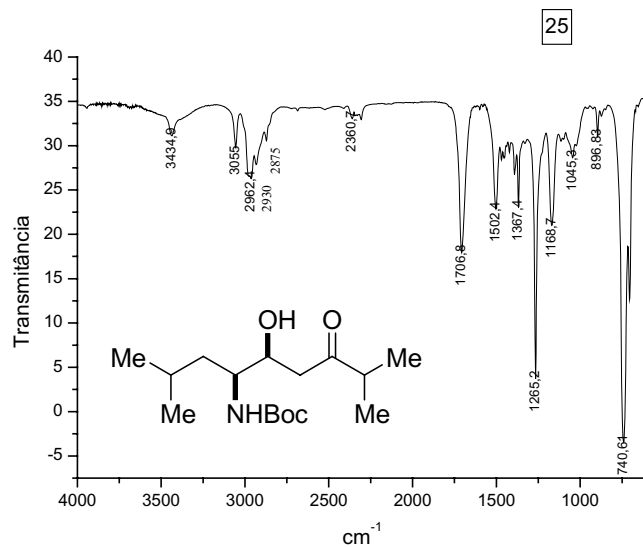
Espectro de RMN de ^1H (**2.64a** + **2.64b**) (CDCl₃, 250 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de (**2.64a** + **2.64b**) (C₆D₆, 62,5 MHz)



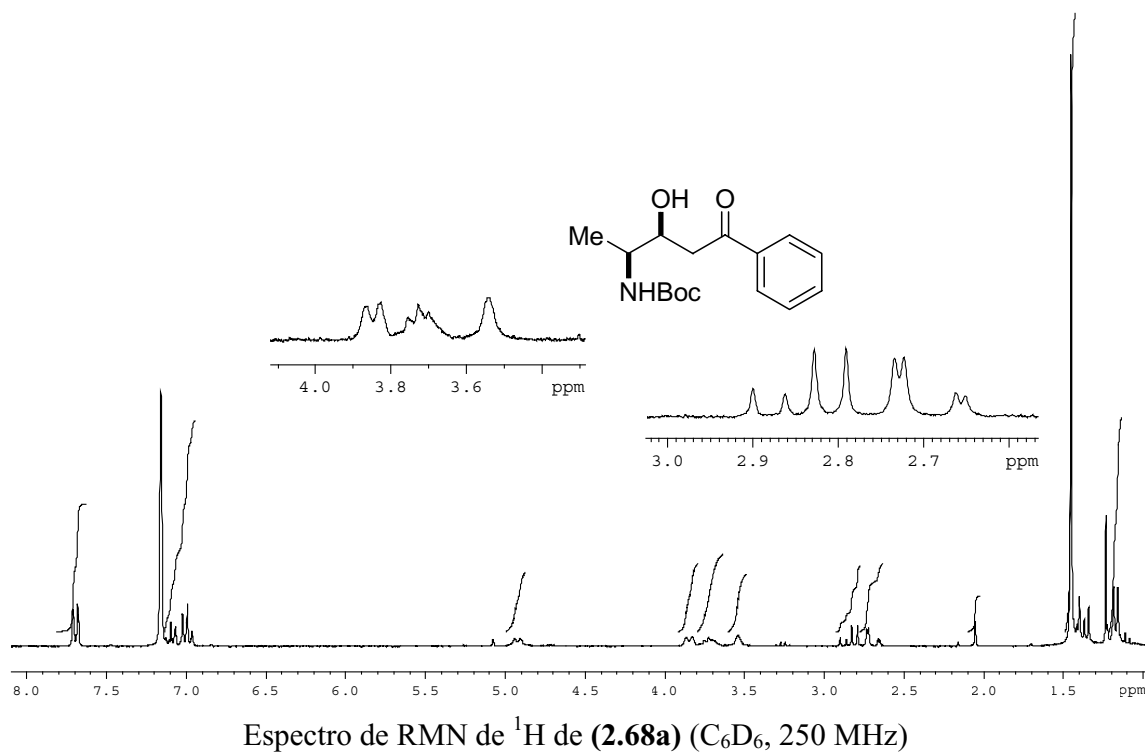
R117F21-30col- cdc13-250

IV (Filme) de (2.64a + 2.64b)

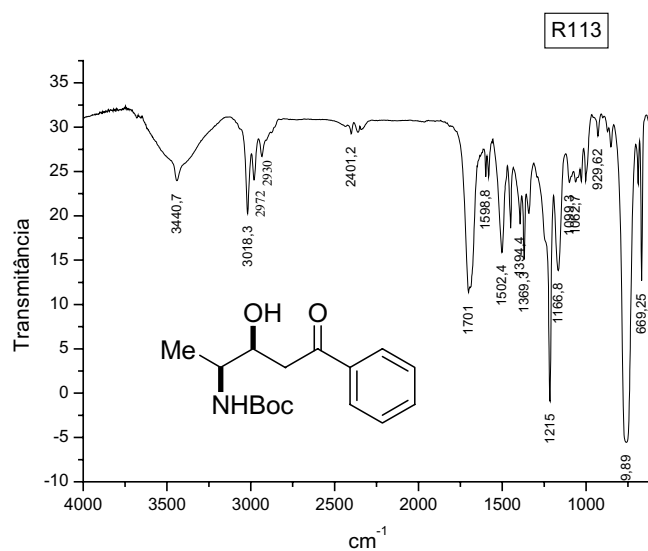
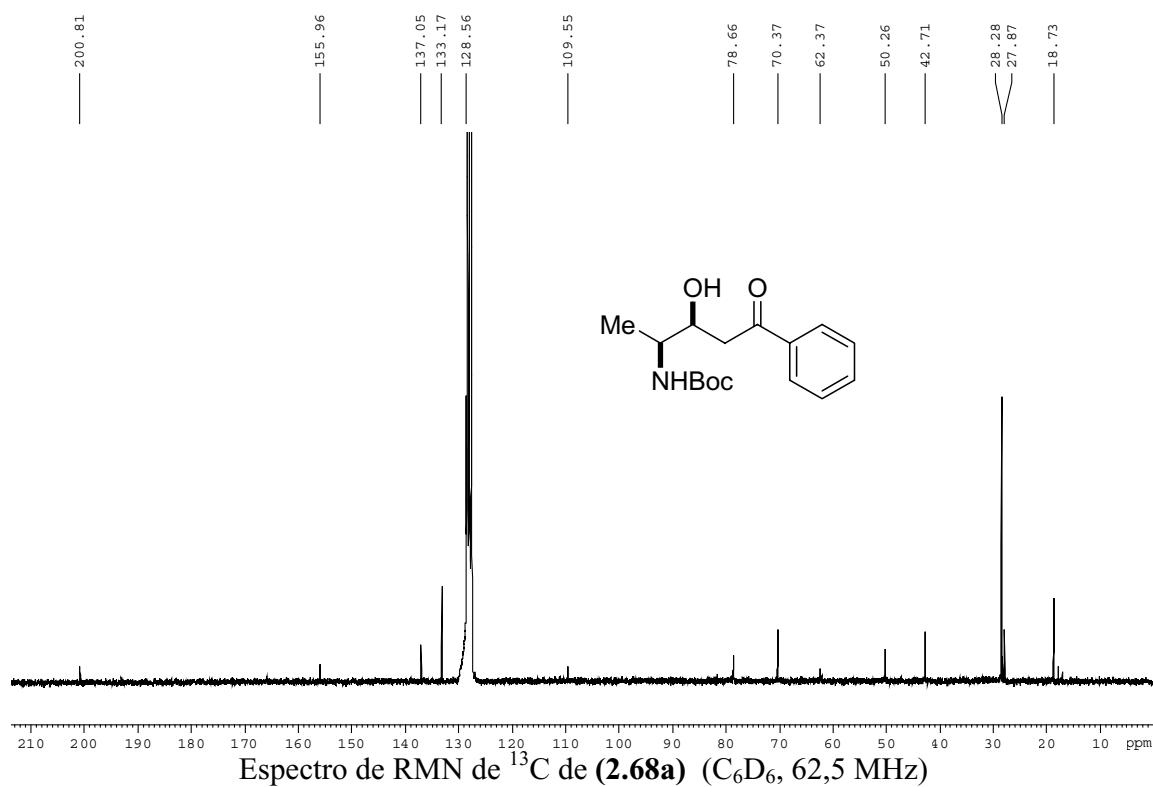
Espectro de RMN de ^1H de (2.66a) (CDCl_3 , 250 MHz)



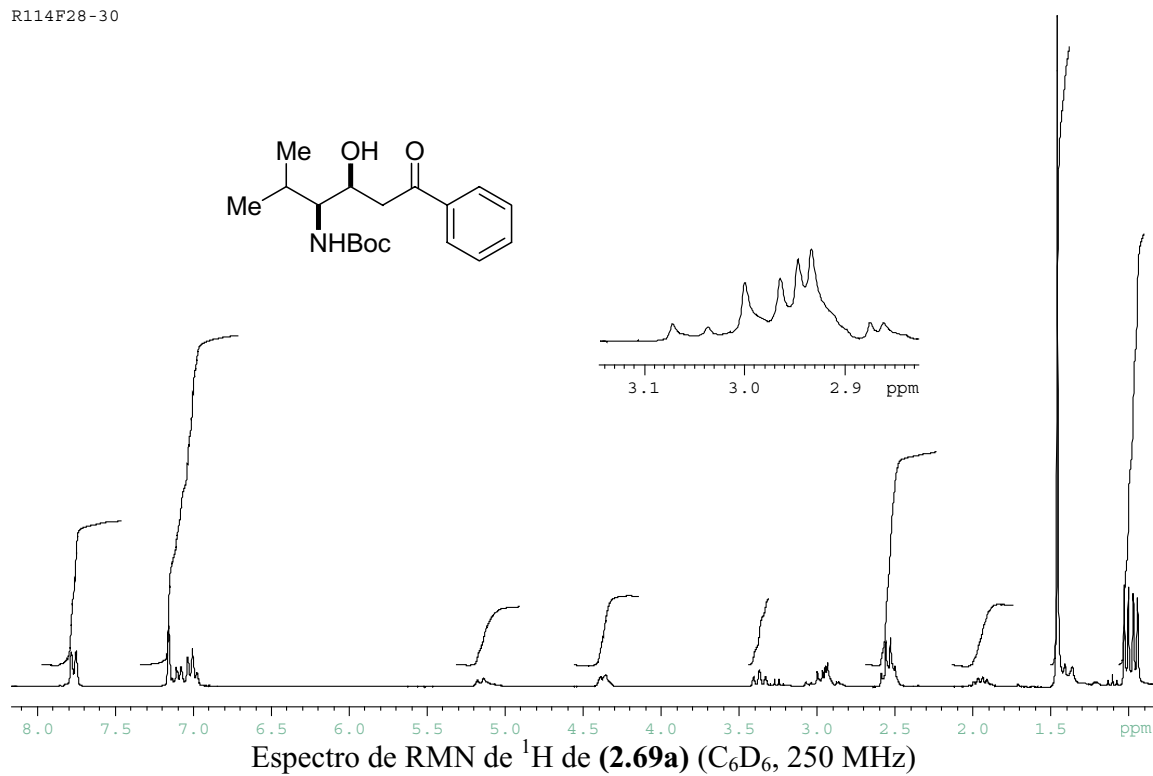
R-113Puro

IV (Filme) de **(2.66a)**

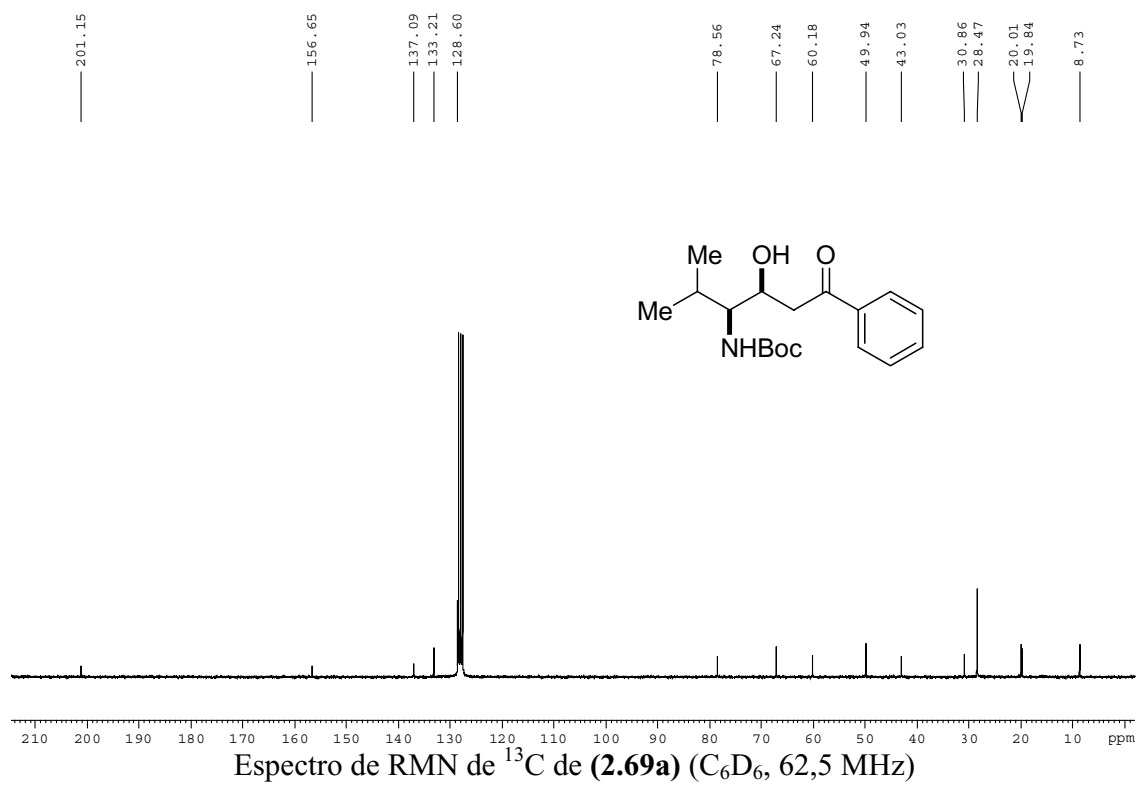
Vanda- R113Puro 250- c6d6

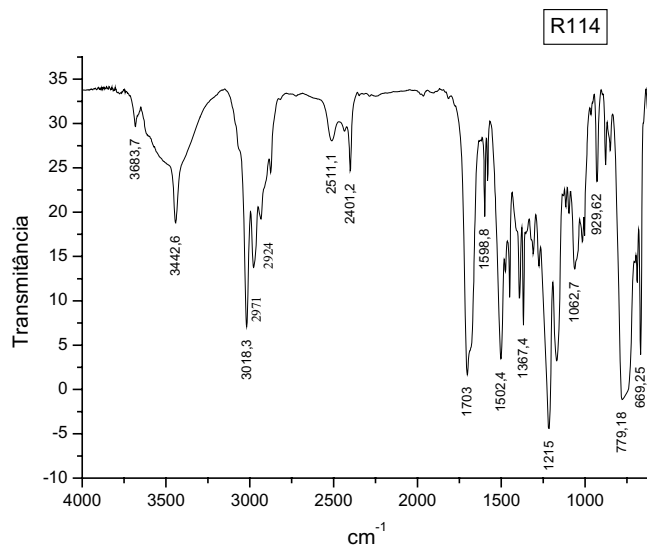


R114F28-30



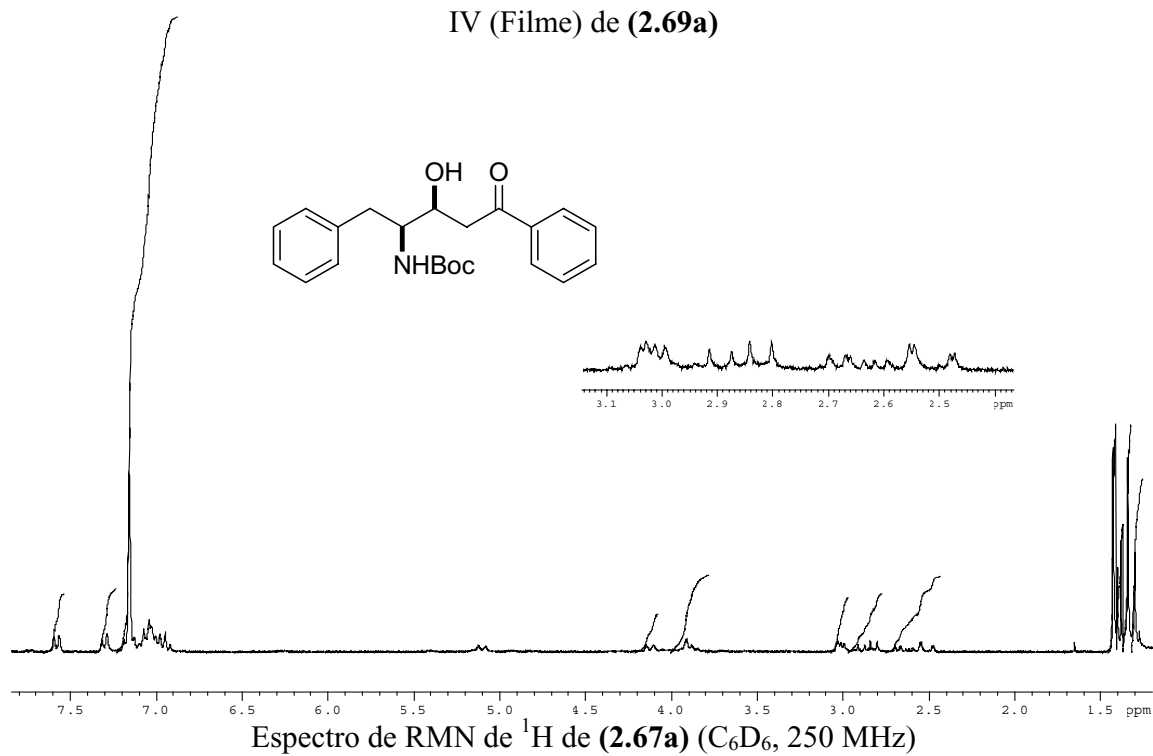
Vanda R114-f28-30 C6D6/qnp-250 nov12vmoC1

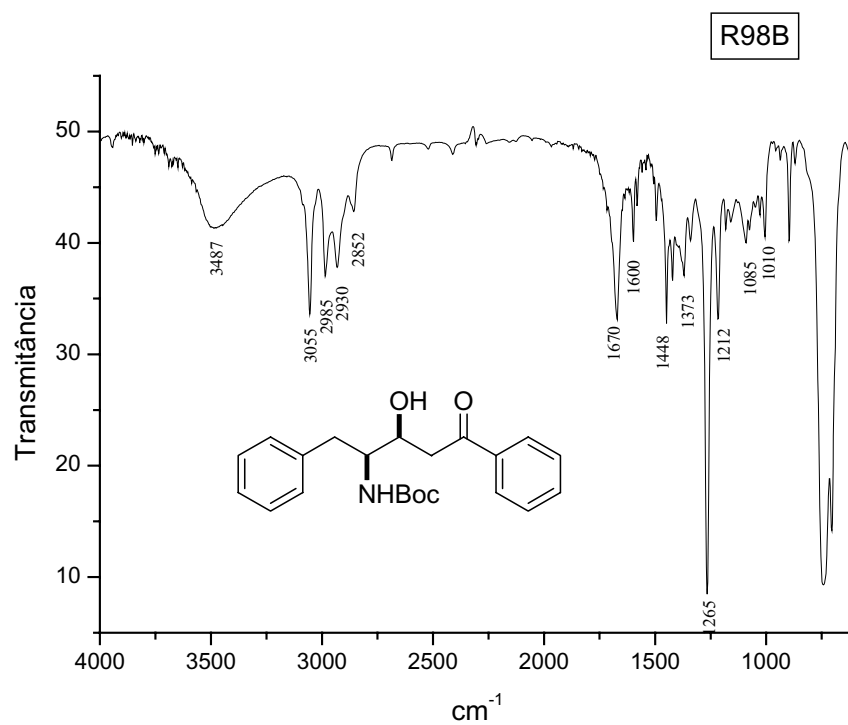
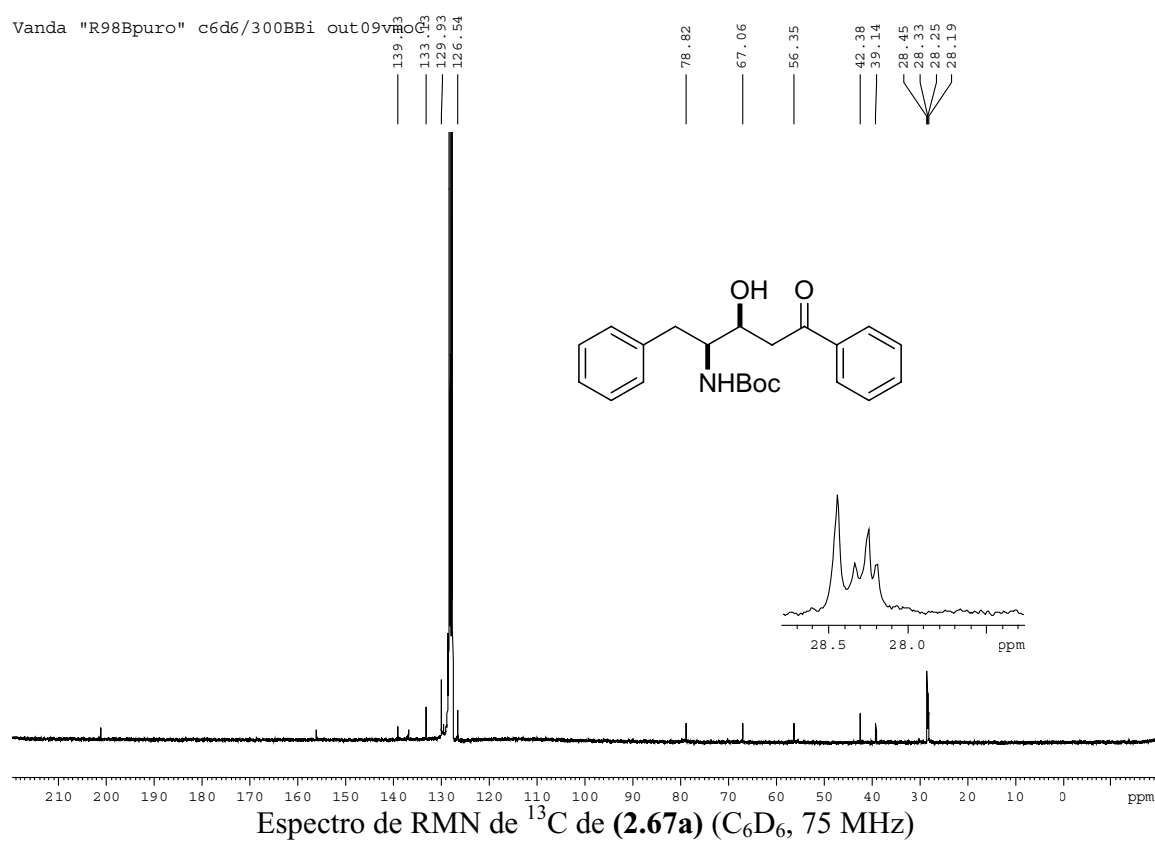




Vanda "R98BPuro" C6D6/250MHz set26vmoH1

IV (Filme) de (2.69a)

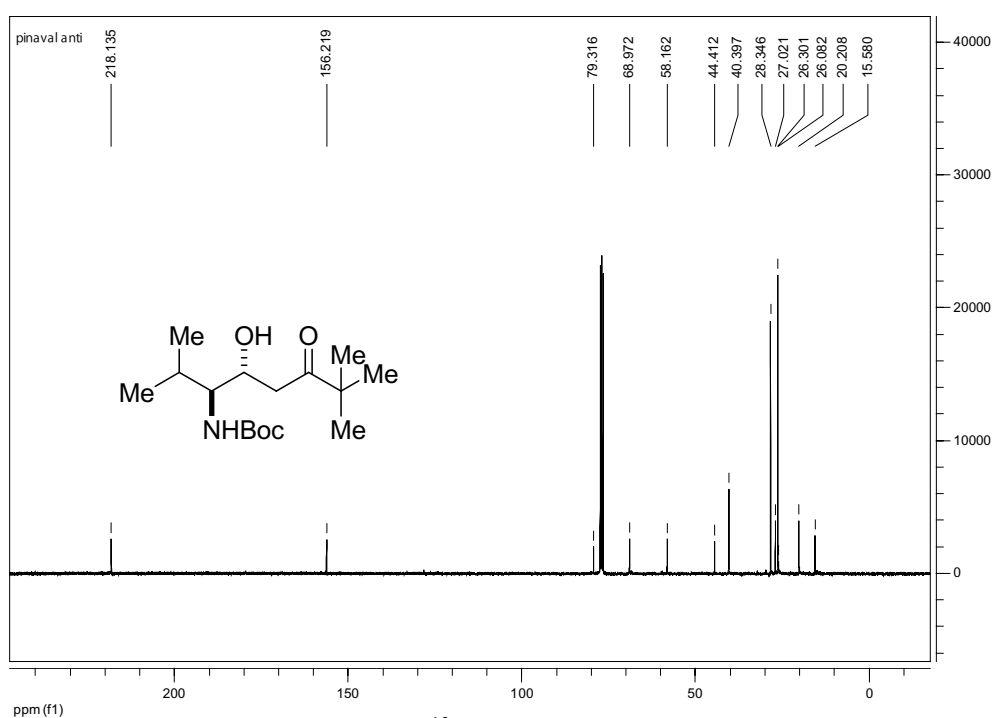
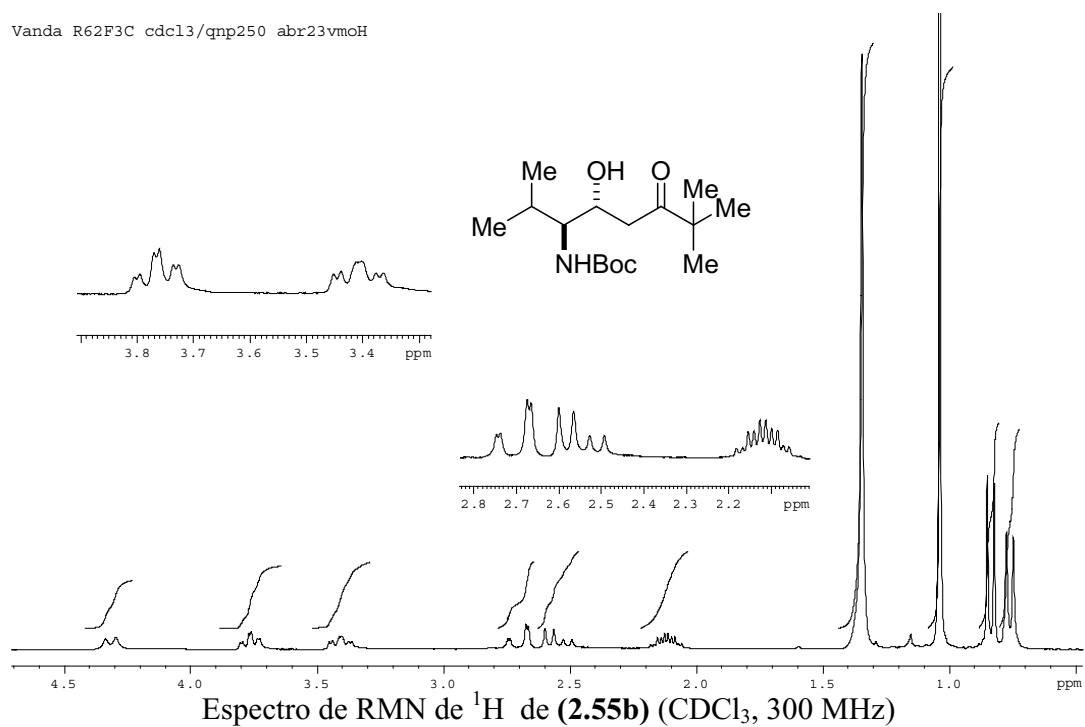




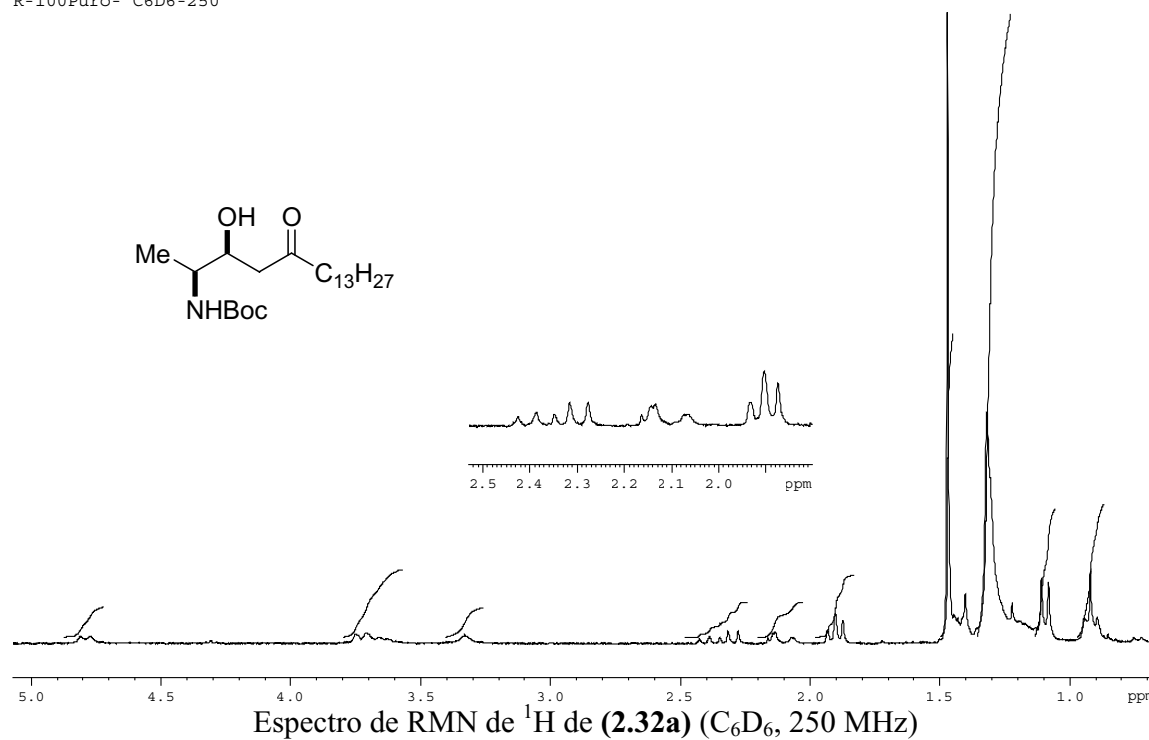
Chemical structure of compound 10 is shown as an inset in the IR spectrum. The structure is a substituted cyclohexane derivative with a methyl group, a hydroxyl group, and a carbonyl group, and is labeled with Me, NHBoc, and O groups.

(IV – Filme) de (2.55a)

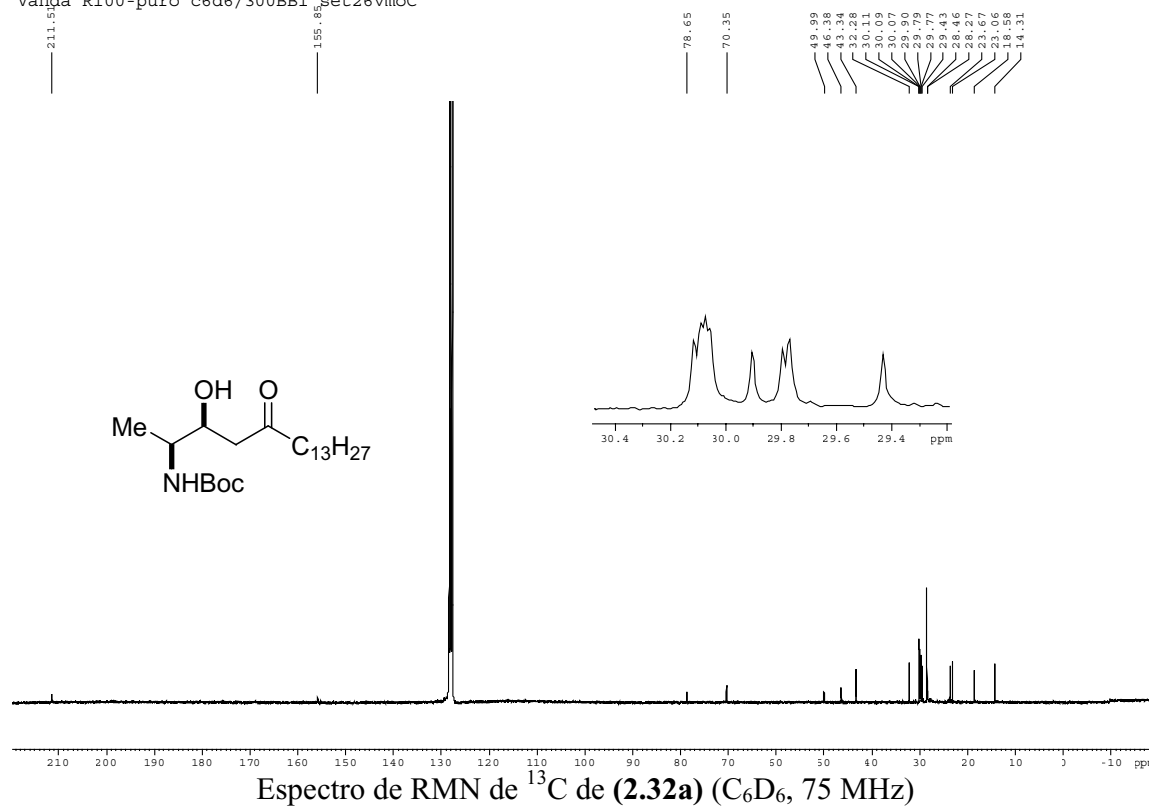
Vanda R62F3C cdcl3/qnp250 abr23vmoH

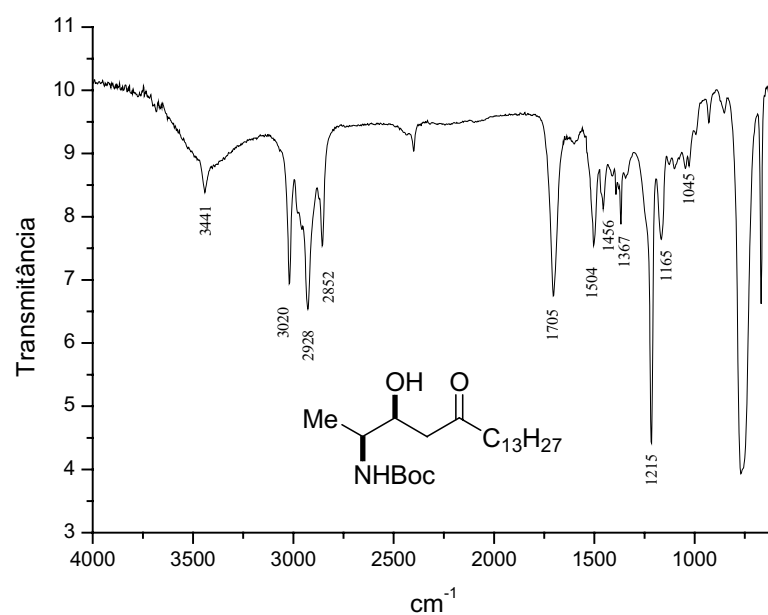


R-100Puro- C6D6-250

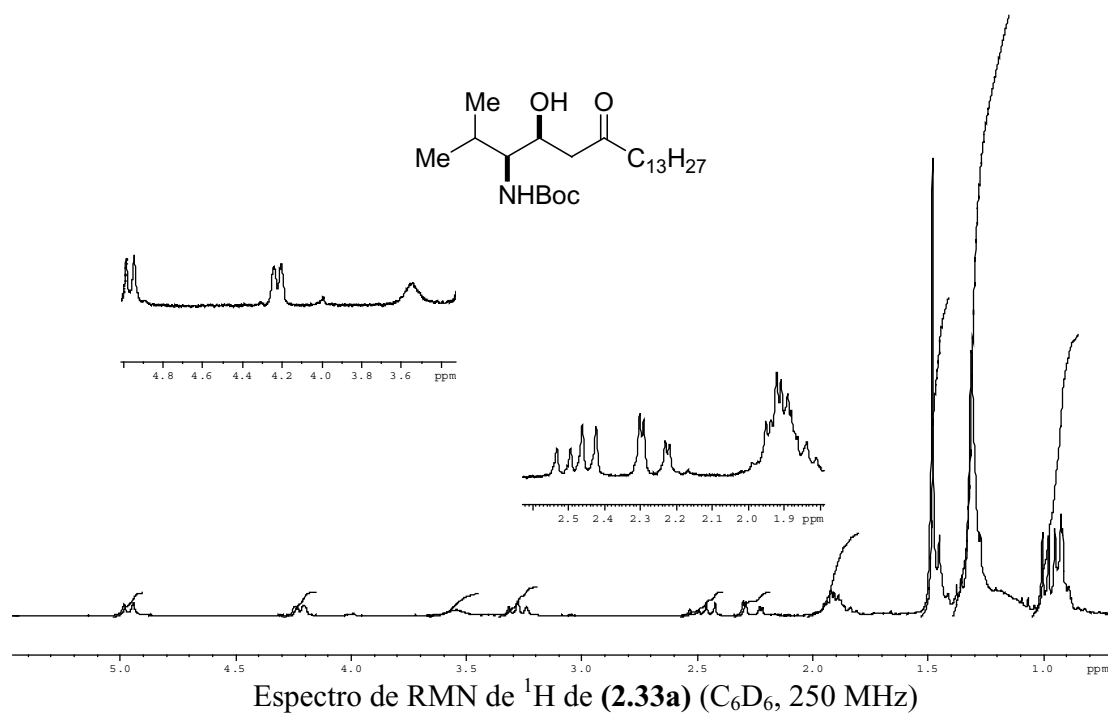


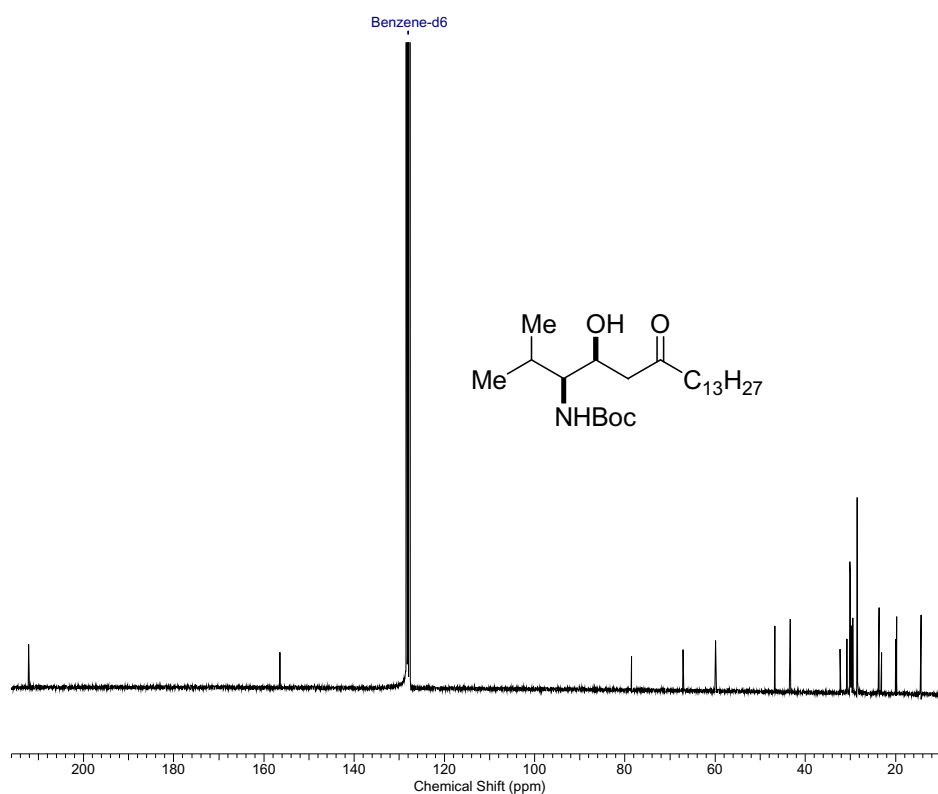
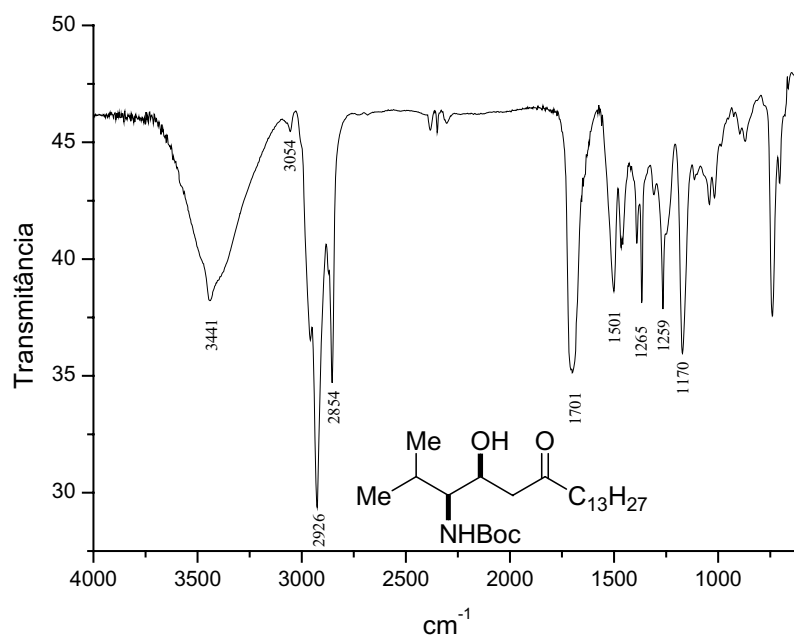
Vanda R100-puro c6d6/300BBI_set26vmoC



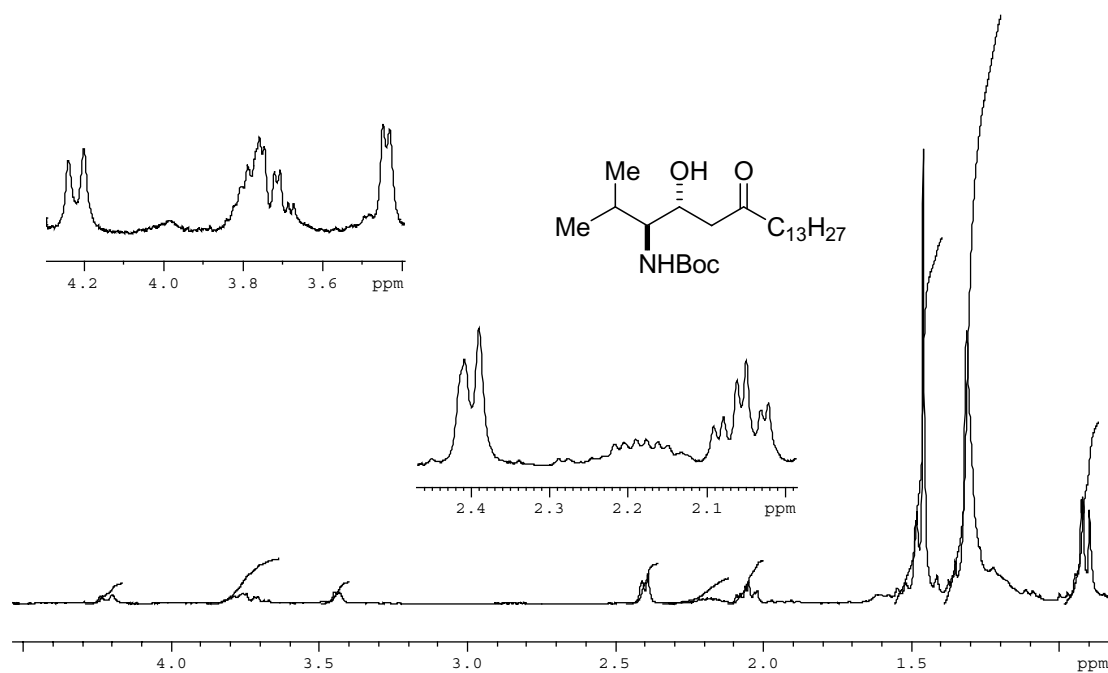
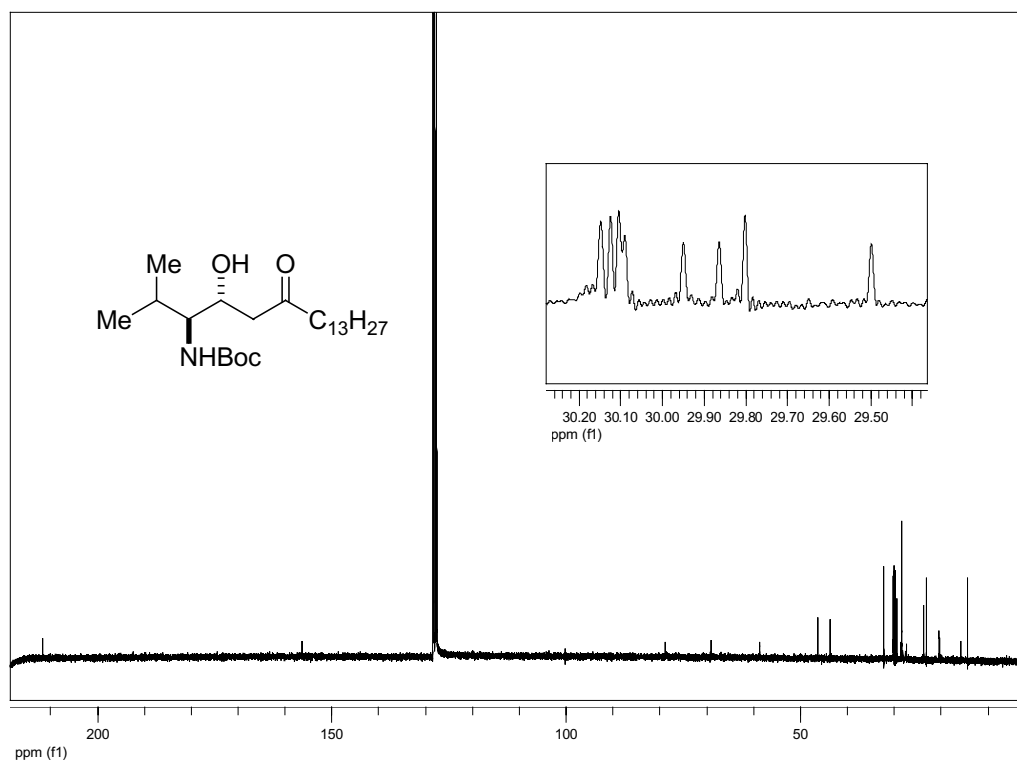


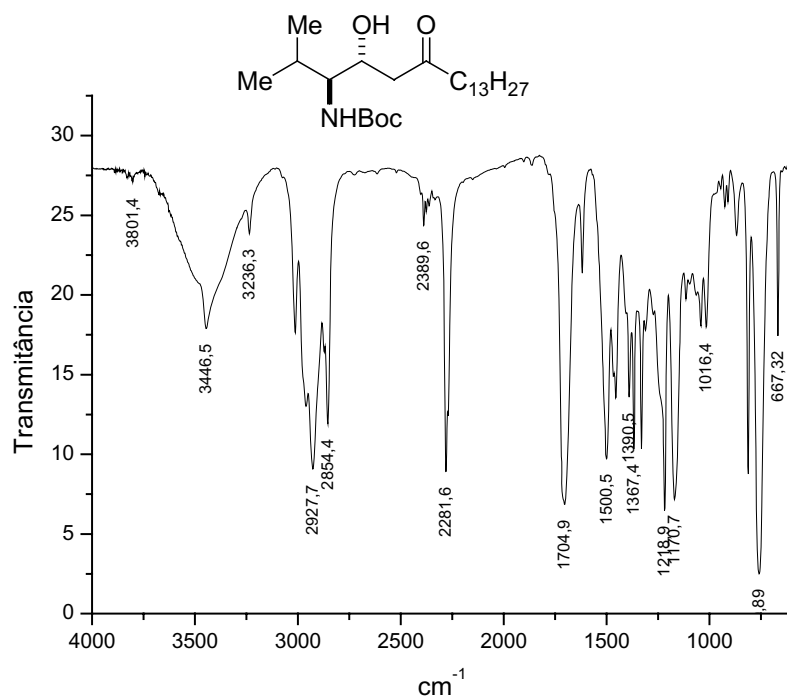
(IV – Filme) de (2.32a)



Espectro de RMN de ^{13}C de (2.33a) (C_6D_6 , 62,5 MHz)

IV – (Filme) de (2.33a)

Espectro de RMN de ^1H de **(2.33b)** (C_6D_6 , 250 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **(2.33b)** (C_6D_6 , 62,5 MHz)



IV (Filme) de (2.33b)

Valeu a pena
Êh! Êh!
Valeu a pena
Êh! Êh!
Sou pescador de ilusões
Sou pescador de ilusões...

O Rappa