

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

UNICAMP

INSTITUTO DE QUÍMICA

***Adição de Alilsilanos a Aldeídos
Quirais α,β -dissubstituídos***

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ALUNA: Débora Ribeiro dos Santos
ORIENTADOR: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias**

DEZEMBRO/2002

**UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE**

UNIDADE	82
Nº CHAMADA	T/UNICAMP
	Sa59a
V	EX
TOMBO BC/	54461
PROC.	124/03
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	09/10/03
Nº CPD	

2181D. 296163

CM00186338-8

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

Sa59a Santos, Débora Ribeiro dos
Adição de alilsilanos a aldeídos quirais α , β -
dissubstituídos / Débora Ribeiro dos Santos. --
Campinas, SP: [s.n], 2002.

Orientador: Luiz Carlos Dias.

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

1. Alilestananas. 2. Alilsilanos. 3. Álcoois
homoalílicos. 4. Indução 1,4 - *syn*. I. Dias, Luiz
Carlos. II. Universidade Estadual de Campinas.
III. Título.

*“Não se glorie o sábio em sua sabedoria,
nem o forte em sua força,
nem o rico em sua riqueza,
mas quem se gloriar, glorie-se nisto:
em compreender-me e conhecer-me,
pois eu sou o Senhor
e ajo com lealdade, com justiça e retidão
sobre a terra, pois é destas coisas que me agrado’,
declara o Senhor.”*

(Jeremias 9:24)

*Dedico aos meus pais,
Walter e Alvalina.
"Obrigada por seu amor e apoio, sempre."*

Agradecimentos

Um forte abraço ao Luiz, alguém que realmente sabe o que significa “orientar”. Obrigada, pelo ensino, amizade e paciência.

Aos amigos do laboratório, Paulo, Edilson, Andréa, Gaspar, Gliseida, Luciana Gonzaga, Luciana Jardim, Anninha, Osana, Simone, Rosaninha, Léo, Valéria e, especialmente, ao Márcio que tornou possível a continuidade deste trabalho, mesmo após a minha saída da Universidade, colaborando de maneiras variadas, e incansavelmente, quando precisei me ausentar. A todos vocês que me ajudaram de tantas formas meu “muito obrigada”.

Aos departamentos de análise do IQ-Unicamp, aos amigos da biblioteca e do setor administrativo, que colaboraram direta ou indiretamente, muito obrigada por terem sido sempre tão solícitos.

Obrigada à Fortitech, especialmente ao Juarez e à Liduina, por terem me valorizado como profissional o quê, sem dúvida, contribuiu para a minha auto-confiança e me possibilitou persistir com o objetivo de concluir este trabalho. Agradeço também à Fernanda e à Elaine que tornaram possíveis minhas ausências dando suporte à minha área quando preciso.

Agradeço imensamente aos meus pais e aos meus irmãos, Giovana e Samuel, que sempre me apoiaram e me incentivaram a seguir em frente nos momentos em que me senti desanimada. O exemplo de luta de cada um de vocês, particularmente, me motivou durante todo este tempo.

Obrigada ao meu namorado, Renato, que dedicou muitos de seus fins-de-semana a mim, me fazendo companhia no laboratório. Eu lhe agradeço pelo seu amor, paciência, incentivo e, por você, a cada momento, me ensinar a ser uma pessoa melhor através de seu exemplo.

Aos amigos, em especial, às amigas de república, Elis, Dani, Everly e Renata, me perdoem pelos muitos “nãos” que vocês ouviram como respostas aos seus convites ... E muito obrigada por terem tornado meu tempo em Campinas tão feliz !

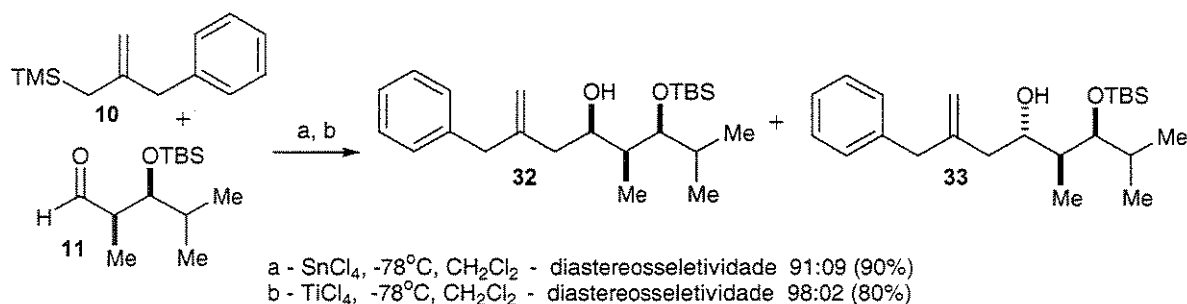
Agradeço à FAPESP e ao CNPq pelo apoio financeiro.

RESUMO

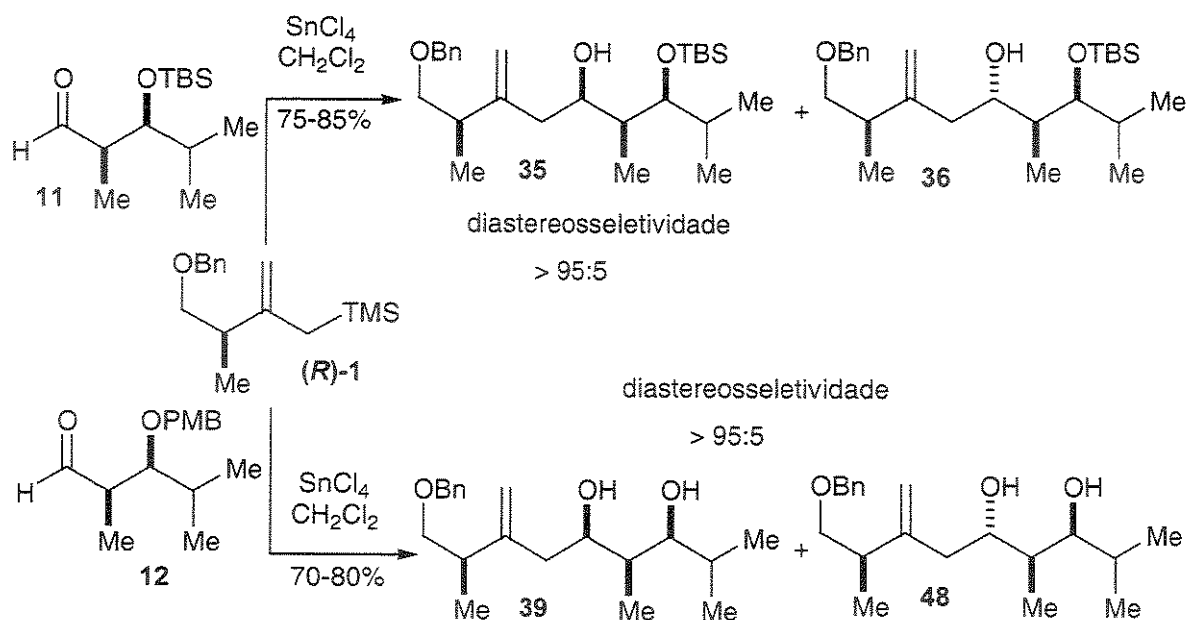
Recentemente, descrevemos a adição de aliilsilanos quirais a aldeídos quirais α -metil-substituídos. Os exemplos apresentados mostraram que a seletividade facial π independe da configuração absoluta dos aldeídos, sendo controlada apenas pelo estereocentro presente no aliilsilano quiral.

Neste trabalho, nós apresentamos nossos resultados em reações de adição de aliilsilanos a aldeídos quirais α,β -disubstituídos, contendo uma função oxigenada na posição β com diferentes grupos protetores (TBS e PMB). As subunidades formadas após adição dos aliilsilanos são muito interessantes do ponto de vista sintético, pois apresentam 4 centros estereogênicos, dois grupos protetores diferentes e uma ligação dupla que pode ser convertida à função carbonila e depois à unidade 1,3-diol, segmento encontrado em vários produtos naturais com atividade farmacológica destacada.

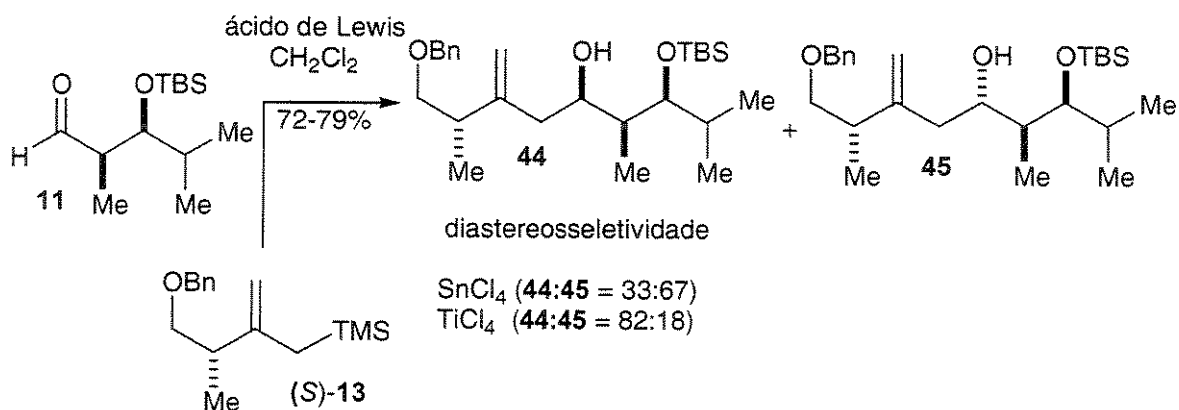
A adição do aliilsilano aquiral **10** ao aldeído **11**, na presença de SnCl_4 e TiCl_4 conduziu aos produtos **32** e **33**, respectivamente, em alta diastereosseletividade, favorecendo a formação de **32**.



A adição do aliilsilano (*R*)-**1** aos aldeídos **11** e **12**, na presença de SnCl_4 , conduziu aos produtos **35** e **39**, respectivamente, em alta diastereosseletividade, independente do grupo protetor na posição beta (TBS ou PMB).



A adição do aliilsilano enantiomérico (S)-**13** ao aldeído **11**, na presença de SnCl_4 , conduziu a misturas de produtos na proporção de 2:1 favorecendo o diastereoisômero com estereoquímica relativa 1,4-*syn* (**45**). Quando TiCl_4 foi utilizado, o produto de adição Felkin **44** foi obtido como isômero principal.



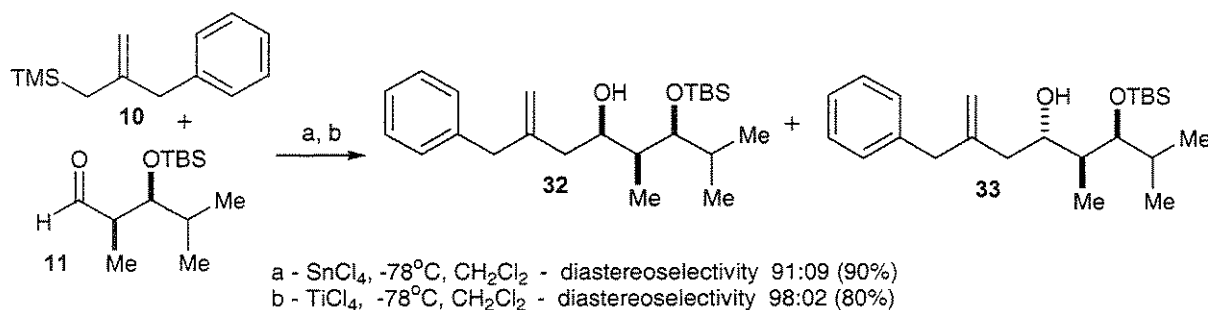
A estereoquímica relativa para os produtos **32**, **35**, **39** e **44** foi determinada através da análise das constantes de acoplamento e de experimentos de NOESY nos espectros de RMN- ^1H dos respectivos acetônídeos.

ABSTRACT

We recently communicated that a chiral allylsilane react with chiral α -methyl-substituted aldehydes to give 1,4-syn homoallylic alcohols with good diastereoselectivities. The examples shown that the levels of π -facial selection are independent of the absolute configuration of the aldehydes and that the stereocenter in the chiral allylsilane is responsible for the observed diastereoselection.

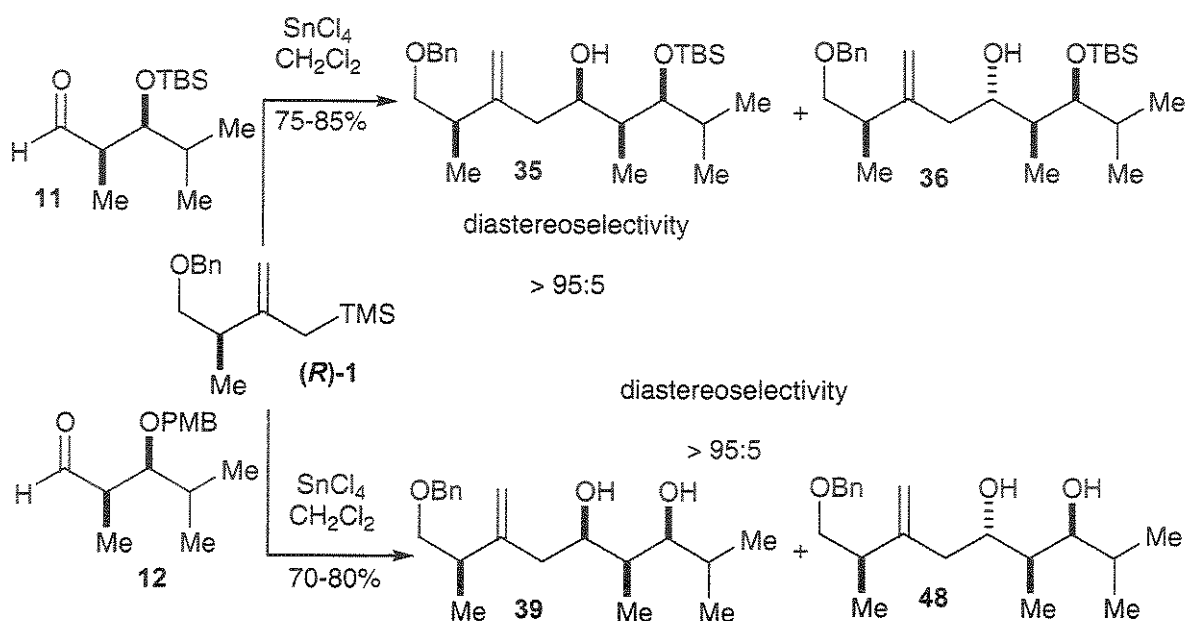
Following our interest in allylsilane chemistry we report herein a divergently stereocontrolled reaction between chiral and achiral allylsilanes with chiral α,β -disubstituted aldehydes in the presence of SnCl_4 and TiCl_4 . We believe this chemistry is trully significant in the context of acyclic stereoselection and will prove to be useful in the synthesis of complex organic molecules like polypropionate and polyacetate-derived natural products.

Achiral allylsilane **10** reacted with chiral α,β -disubstituted aldehyde **11** to give the corresponding 1,2-syn-product **32** with good diastereoselectivities when SnCl_4 and TiCl_4 are used, with Felkin addition.

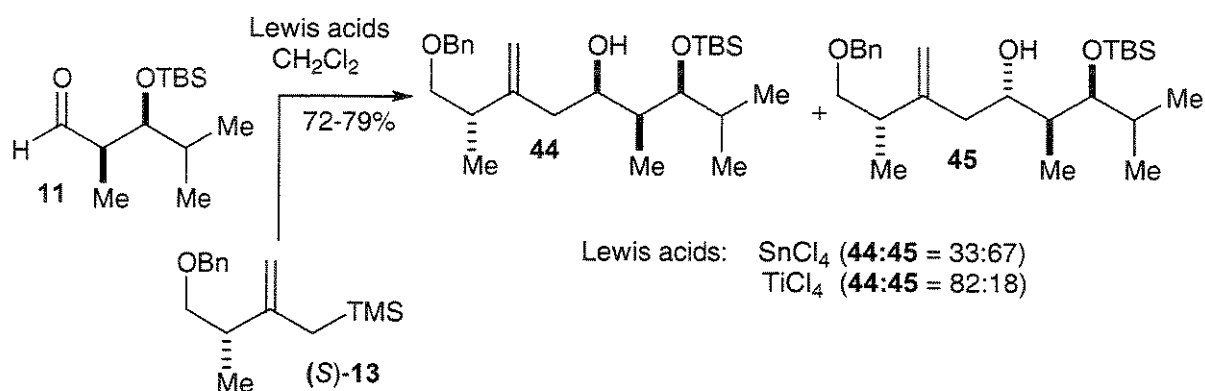


The reaction of allylsilane (*R*)-**1** with aldehyde **11** gave homoallylic alcohol **35** as the major isomer (Felkin addition, *matched* case), when the reaction is carried out by transmetallation of allylsilane (*R*)-**1** with SnCl_4 in CH_2Cl_2 , before addition of aldehyde **11**.

When PMB protected aldehyde **12** is used, only diol **39** was isolated with good diastereoselectivities.



Allylsilane (*S*)-**13** reacted with aldehyde **11** to give a mixture of **44** and **45**, in a *mismatched* case. When TiCl_4 was used, Felkin adduct **44** was obtained as the major isomer.



The relative stereochemistry for compounds **32**, **35**, **39** and **44** was determined after analysis of the coupling constants and NOESY interactions in the ^1H NMR spectra of the corresponding acetonides.

Endereço Acadêmico
Instituto de Química - UNICAMP
Laboratório B-207
Caixa Postal 6154 – CEP 13083-790
email: deboraprimo@uol.com.br

Experiência Profissional

- ✓ **FORTITECH SOUTH AMERICA INDL. E COML. LTDA – Desde Ago/00 –** Líder mundial em sistemas de nutrientes, a empresa trabalha com o desenvolvimento de formulações nutricionais, industrialização e venda de misturas de vitaminas, minerais, aminoácidos, nucleotídeos e botânicos para indústria alimentícia e farmacêutica – **Set/02 a atual – Departamento Técnico – Pesquisa e Desenvolvimento:** desenvolvimento de novas formulações, contato com clientes e treinamento de equipe no Controle de Qualidade. **Ago/00 a Ago/02 – Departamento Técnico – Controle de Qualidade:** aprovação de fornecedores, liberação de matérias-primas e produtos finais, aprovação de processos para produção, desenvolvimento de formulários de análise, rótulos e certificados de análise.
- ✓ **Departamento de Química Orgânica – UNICAMP – Instituto de Química –** Jul/98 a Dez/02. Desenvolvimento da tese de Mestrado na área de metodologia em reações e síntese orgânica intitulada “Adição de Alilsilanos a Aldeídos Quirais α,β -disubstituídos”.
- ✓ **Secretaria da Educação Governo do Estado de São Paulo. EEPSP “Messias Gonçalves Teixeira –** Jul/97 a Dez/97 – Docente.
- ✓ **Departamento de Química Analítica – UNESP – Instituto de Química –** Jan/96 a Dez/96 – Projeto de Iniciação Científica intitulado “Separação dos Ácidos Orgânicos do Suco de Laranja”.
- ✓ **Departamento de Química Inorgânica – UNESP – Instituto de Química –** Mar/95 a Dez/95 – Projeto de Iniciação Científica intitulado “Estudo da Decomposição dos Hidroxicarbonatos de Lantânio”.

Formação

Mestranda em Química Orgânica – Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Instituto de Química – Campinas-SP. Jul/98 a Dez/02

Bacharel em Química – Universidade Estadual Paulista – UNESP – Instituto de Química – Araraquara-SP. 1993 a 1996.

Conhecimentos em Língua Estrangeira e Informática

Língua Inglesa: bom nível de conversação, leitura e escrita.

Conhecimentos Integrados de ambiente DOS (Word, Excel, Chem Drawn, Power Point, Print Master Gold) e Internet (usuária).

Participação em Congressos

Dias, L. C.; Santos, D. R. "Adição de Alilsilano Quiral a Aldeídos Quirais α,β -disubstituídos" - 23ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (RASBQ) - Poços de Caldas - MG - 23 a 26/Mai/00.

Dias, L. C.; Santos, D. R. "Allylsilane Additions to Chiral α,β -disubstituted Aldehydes" - 9th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS) - Curitiba - PR - 2001.

Outras informações

Participação no "Instituto de Preparação de Líderes" oferecido pela Aliança Bíblica Universitária do Brasil. Janeiro/Fevereiro/1998

ÍNDICE

1. Introdução	1
2. Indução Assimétrica	1
2.1. Modelo de Cram para Moléculas Acíclicas	1
2.2. Características e Deficiências dos Modelo de Cram	2
2.3. Modelo de Karabatsos	3
2.4. Modelo de Felkin	3
2.5. Características do Modelo	4
2.6. Deficiências do Modelo de Felkin	5
2.7. As soluções de Anh e Eiseinstein	5
2.8. Modelo de Cieplak	8
3. Trabalhos anteriores realizados no grupo	9
4. Objetivos	18
5. Resultados e Discussão	24
5.1. Preparação dos alilsilanos quirais (<i>R</i>)-1 e (<i>S</i>)-13	24
5.1.1. Preparação do alilsilano quiral (<i>R</i>)-1	24
5.1.2. Preparação do alilsilano quiral (<i>S</i>)-13	27
5.2. Preparação do alilsilano aquiral 10	28
5.3. Preparação dos aldeídos quirais	30
5.3.1. Preparação do aldol 27	30
5.3.2. Preparação do aldeído 11	34
5.3.3. Preparação do aldeído 12	35
5.4. Reações de Condensação	36
5.4.1. Reação de adição do alilsilano aquiral 10 ao aldeído 11	36
5.4.2. Determinação da estereoquímica relativa de 32	40
5.4.3. Reação de condensação entre alilsilano (<i>R</i>)-1 e o aldeído 11	43
5.4.4. Estados de Transição	46
5.4.5. Determinação da estereoquímica relativa de 35	48
5.4.6. Reação de condensação entre o alilsilano (<i>S</i>)-13 e o aldeído 11 ..	50
5.4.7. Estados de Transição	51
5.4.8. Determinação da estereoquímica relativa de 45	53
5.4.9. Reação de condensação entre o alilsilano (<i>R</i>)-1 e o aldeído 12	54

6. Conclusão	59
7. Experimental	60
7.1. Reagentes e Solventes	60
7.2. Métodos Cromatográficos	60
7.3. Métodos Espectrofotométricos	61
7.4. Procedimentos Experimentais	62
8. Espectros	88

1. Introdução

Nos últimos anos, o desafio do controle da estereoquímica relativa tem merecido muito destaque no campo da química orgânica sintética. Em algumas áreas, a situação desta busca tem se tornado espetacularmente sofisticada, notavelmente no controle da estereoquímica em sistemas rígidos. Menos desenvolvida é a metodologia para elaboração estereocontrolada de moléculas acíclicas. Dentro deste campo, a indução assimétrica que resulta da adição de nucleófilos a aldeídos e cetonas quirais é um tópico de grande interesse.¹

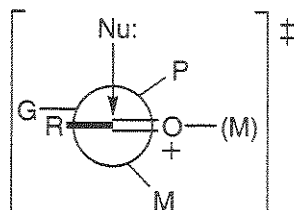
2. Indução Assimétrica

2.1. Modelo de Cram para Moléculas Acíclicas

O estudo da adição de nucleófilos à carbonila é um tema de grande interesse desde o século passado. Em 1952, Cram propôs o modelo de cadeia aberta onde “o diastereoisômero predominantemente formado é aquele resultante da aproximação do nucleófilo pelo lado menos impedido da carbonila (Esquema 1) onde a conformação rotacional preferencial da ligação simples C-C é tal que a ligação dupla (C=O) se posicione entre os dois grupos de menor impedimento estéreo ligados ao carbono assimétrico adjacente.”²

¹ (a) Bartlett, P. A. *Tetrahedron* **1980**, 36, 3; (b) Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1191; (c) Gung, B. W. *Tetrahedron* **1996**, 52, 5263; (d) Ager, D. J.; East, M. B. *Tetrahedron* **1992**, 48, 2803; (e) Wipf, P.; Kim, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11678; (f) Wipf, P.; Jung, J-K. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1469; (g) Lodge, E. P.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3353.

² Cram, D. J.; Elhafez, F. A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5828.

Esquema 1 – Modelo acíclico de Cram

onde: P = menor substituinte

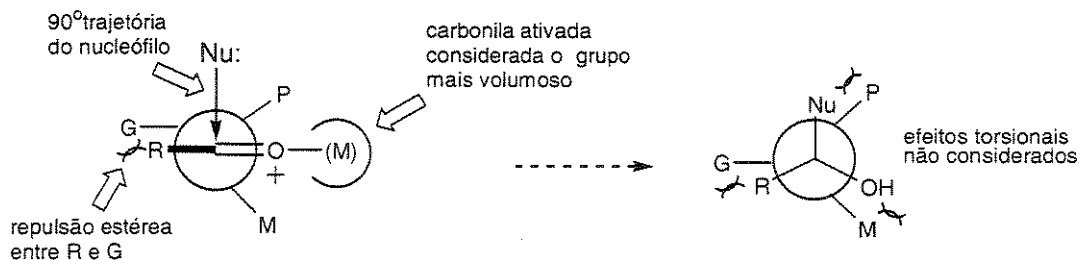
M = substituinte médio

G = maior substituinte

(M) = metal/ácido de Lewis

2.2. Características e Deficiências do Modelo de Cram

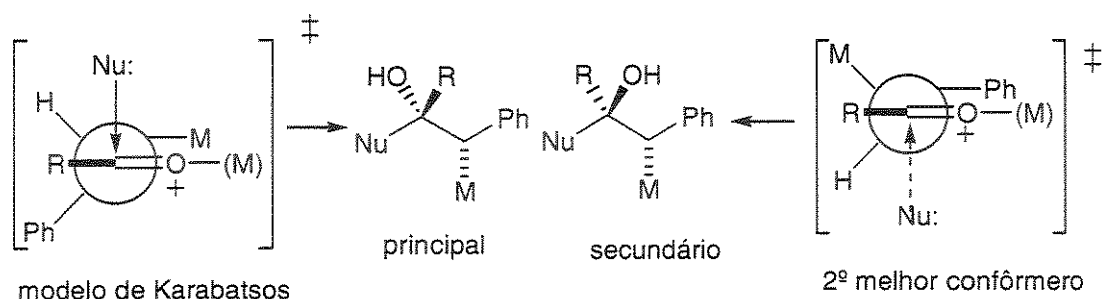
O modelo de Cram envolve a trajetória de ataque do nucleófilo a 90° com relação à carbonila e esta, ativada, é considerada o grupo mais volumoso. As deficiências do modelo, identificadas posteriormente, abrangeram repulsões estéricas entre R e G e efeitos torsionais entre Nu e P, R e G e entre OH e M, após o produto ter sido formado (Esquema 2).

Esquema 2 – Características e deficiências observadas

2.3. Modelo de Karabatsos

Em 1967, Karabatsos sugeriu que os estados de transição do modelo de Cram eram incorretos e propôs um modelo baseado nos estados conformacionais de energia mínima para aldeídos e cetonas, onde o substituinte M ou G do carbono adjacente fica eclipsado à ligação C=O³ (Esquema 3).

Esquema 3 – Estados de transição para o modelo de Karabatsos



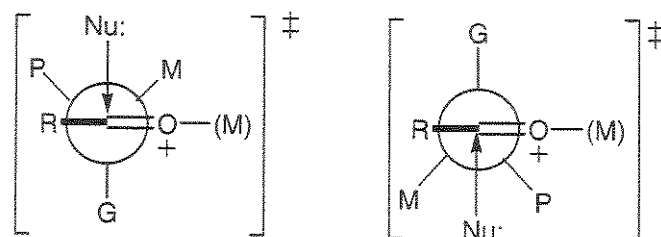
Uma das deficiências do modelo de Karabatsos, como no modelo de Cram, é que ele não considera a magnitude de R, principalmente quando se trata de cetonas (Esquema 3).

2.4. Modelo de Felkin

Considerando estas limitações, em 1968 Felkin e colaboradores propuseram um modelo onde o nucleófilo ataca a carbonila numa posição antiperiplanar ao grupo mais volumoso, ou mais eletronegativo, ligado ao carbono adjacente (Esquema 4).⁴

³ Karabatsos, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1367.

⁴ Cherester, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 18, 2199.

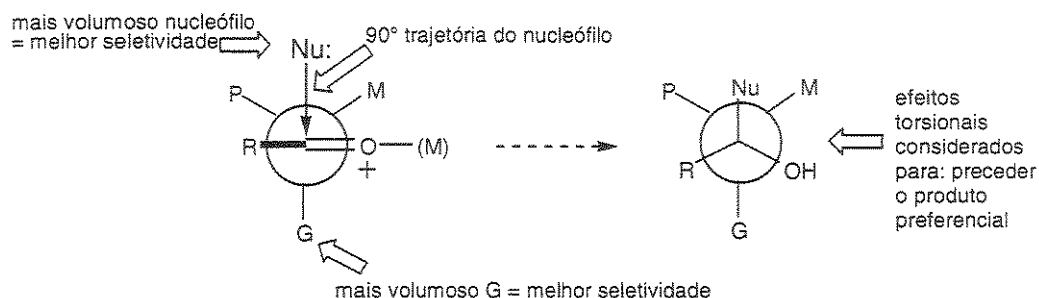
Esquema 4 – Estado de transição para o modelo de Felkin

modelo Felkin

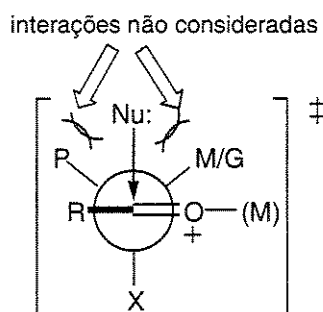
2.5. Características do Modelo

No modelo de Felkin a ligação do substituinte mais volumoso na posição α é perpendicular ao grupo C=O. As interações entre o oxigênio carbonílico com os substituintes do carbono adjacente (P e M) são ignoradas, além da estereodiferenciação resultante das diferentes interações *gauche* entre R e estes substituintes. Assume-se que a interação entre R e P é menor do que entre R e M, favorecendo assim, a formação do produto principal observado (ataque Felkin).

Além destas características considera-se a magnitude do nucleófilo e do grupo G, a saber, quanto mais volumoso, melhor a seletividade, ao passo que a magnitude do grupo R deve ser minimizada para que o modelo seja aplicável⁴ (Esquema 5).

Esquema 5 – Características do modelo de Felkin**2.6. Deficiências do Modelo de Felkin**

No modelo de Felkin nenhuma justificativa é dada à minimização da principal repulsão, entre o nucleófilo e o grupo eletronegativo X^4 (Esquema 6) e, além disto, interações entre o nucleófilo e os grupos menos volumosos, P e M, não são consideradas.

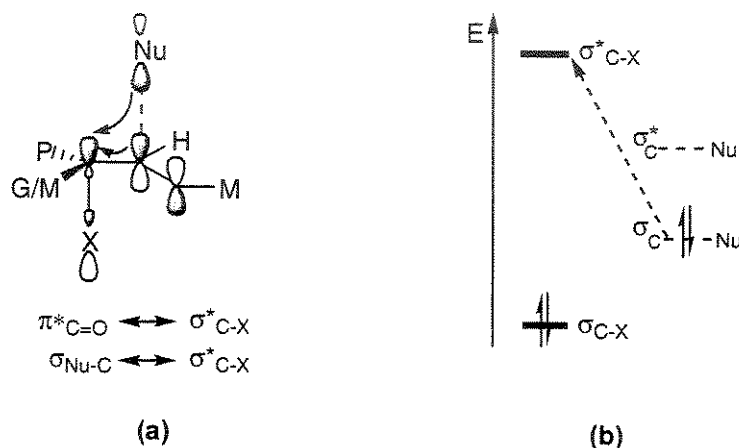
Esquema 6 – Deficiências do Modelo de Felkin**2.7. As soluções de Anh e Eiseinstein**

Anh e Eisenstein fizeram contribuições ao modelo de Felkin após verificarem que os seus confôrmeros apresentavam energia significativamente mais alta do que os modelos de Cram e Karabatsos. Estas conclusões foram

tiradas após avaliações das estruturas hipotéticas do estado de transição através de cálculos *ab initio* (STO-3G).⁵

Segundo Anh e Eisenstein no estado de transição o orbital $\sigma_{\text{Nu-C}}$ (ligante) incipiente é estabilizado por interação com o orbital $\sigma^*_{\text{C-X}}$ (antiligante) (Esquema 7).

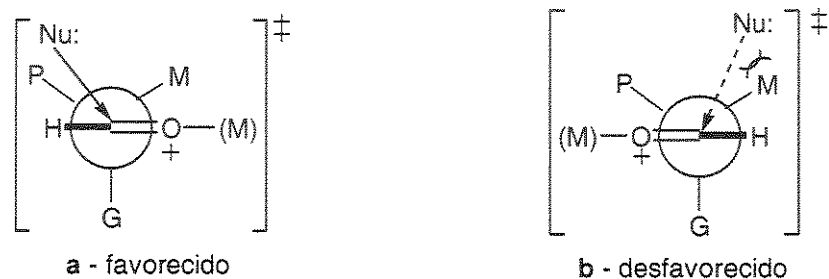
Esquema 7 – Representação da formação da ligação com o nucleófilo através de orbitais moleculares **(a)** e seu diagrama de energia **(b)** - modelo Felkin



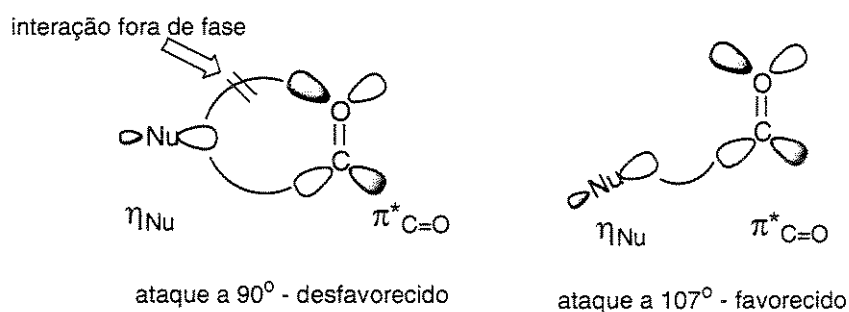
Além desta contribuição, os pesquisadores incorporaram ao modelo de Felkin a trajetória de Bürgi Dunitz que propõe que o ataque nucleofílico representado em **a** (Esquema 8) seja favorecido com relação a **b**. A direção do nucleófilo ao se aproximar da carbonila não é perpendicular com relação à mesma, como proposto por Cram e Karabatsos, mas inclinada em 107° .⁶ A trajetória que conduz o nucleófilo a uma posição mais próxima do substituinte médio, M, em **b**, desestabiliza este estado de transição com relação a **a**, que é o estado de transição mais favorecido.

⁵ Anh, N.T. Topics in Current Chemistry, **1980**, 88, 145.

⁶ Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. J. Am. Chem. Soc. **1973**, 95, 5065.

Esquema 8 - Representação do ataque não-perpendicular por interações estéreas

A representação por orbitais moleculares também dá apoio à trajetória de Bürgi Dunitz. Por um ataque a 90° as interações entre as fases diferenciadas dos orbitais η do nucleófilo e π^* da carbonila são intensificadas, o que não ocorre no ataque a 107° ^{6 7 8} (Esquema 9).

Esquema 9 - Representação do ataque à carbonila por orbitais moleculares

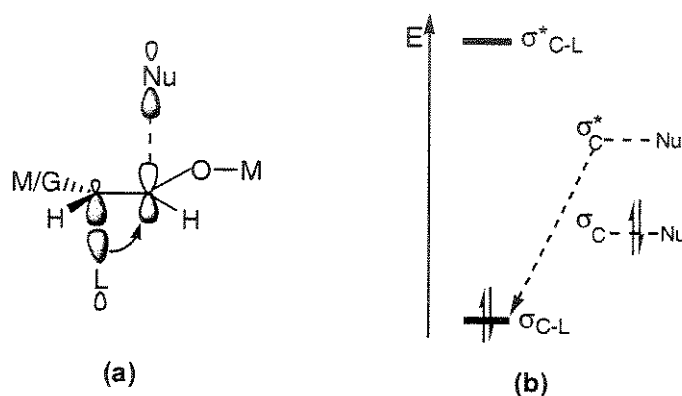
⁷ Bürgi, H. B.; Wipff, G.; Lehn, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1956.

⁸ Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J. M.; Wipff, G. *Tetrahedron* **1974**, 30, 1563.

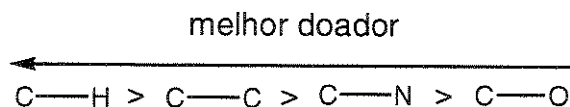
2.8. Modelo de Cieplak

Em 1980, Cieplak, baseando-se na modificação de Anh e Eiseinstein ao modelo de Felkin, propôs, contrariamente ao grupo anterior, que no estado de transição esta estabilização é promovida através de interações entre o orbital σ^* da ligação que está sendo formada entre o nucleófilo e a carbonila e o orbital σ da ligação entre o carbono e o grupo mais volumoso ou menos eletronegativo⁹ (Esquema 10).

Esquema 10 – Representação da entrada no nucleófilo através de orbitais moleculares (a) e seu diagrama de energia (b) - modelo Cieplak



De acordo com Cieplak a sequência abaixo define os melhores doadores eletrônicos para a estabilização do orbital σ^*_{Nu-C}



⁹ (a) Cieplak, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *103*, 4540; (b) Cieplak, A. S.; Tait, B. D.; Johnson, C. *R. J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8447.

Existem várias contestações à teoria de Cieplak, dentre elas Houk argumenta a ordem, na sequência acima entre C-H e C-C.^{10 10}

3. Trabalhos anteriores realizados no grupo

Trabalhos anteriores do nosso grupo descreveram a adição de alilsilanos quirais a aldeídos quirais α -metil- β -alcoxi substituídos¹¹ e a *N*-Boc- α -aminoaldeídos.¹²

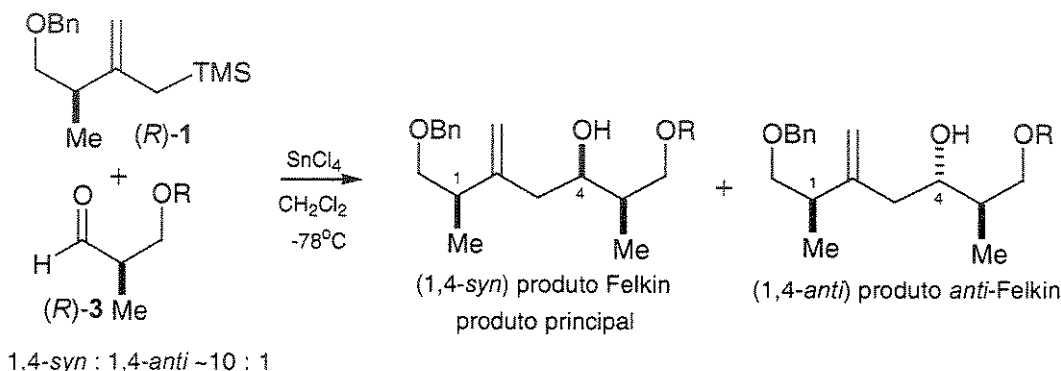
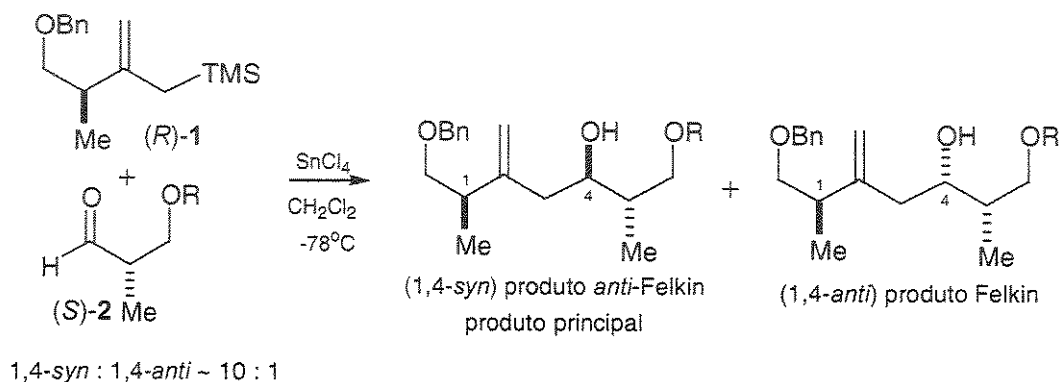
Os resultados obtidos nas adições a aldeídos quirais α -metil- β -alcoxi substituídos mostraram que estas reações quando mediadas por SnCl₄ em CH₂Cl₂ a -78°C fornecem os álcoois homoalílicos correspondentes com estereoquímica relativa 1,4-*syn* como produtos principais (Esquema 11). Para os aldeídos (S)-**2** e (R)-**3** foi variado sistematicamente o grupo protetor na posição β -alcoxi com R = TBS, TBDPS e PMB com a finalidade de se observar a influência dos efeitos estéreo-eletrônicos. As reações foram realizadas em quatro condições diferentes.*

¹⁰ Coxon, J. M.; Houk, K. N.; Luibrand, R. T. J. *Org. Chem.* 1995, 60, 418.

¹¹ (a) Dias, L.C.; Giacomini, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5343; (b) Dias, L.C.; Giacomini, R. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, 9, 357; (c) Rosana Giacomini, Dissertação de Mestrado – IQ-UNICAMP – Agosto/1998.

¹² (a) Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *Synlett* **2000**, 1, 37; (b) Paulo Roberto Rodrigues Meira, Dissertação de Mestrado – IQ-UNICAMP – Junho/1999; (c) Dias, L. C.; Ferreira, A. A.; Diaz, G. *Synlett* **2002**, 1845; (d) Andréa Aparecida Ferreira, Dissertação de Mestrado – IQ-UNICAMP – Abril/2002.

Esquema 11 – Reações entre aliilsilano (*R*)-1 e aldeídos α -metil- β -alcoxi substituídos



R = TBS = *tert*-butildimetilsilil

R = TBDPS = *tert*-butildifenilsilil

R = PMB = *p*-metoxibenzil

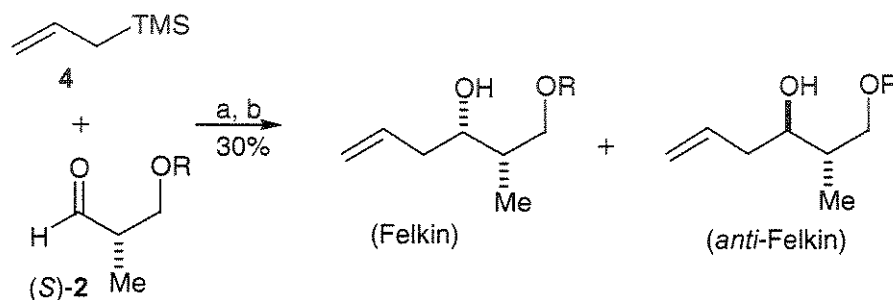
* a) aldeído e SnCl₄ foram misturados e após 5 minutos adicionou-se o aliilsilano; b) aliilsilano e SnCl₄ foram misturados e agitados durante 1 hora antes da adição do aldeído; c) aliilsilano e aldeído foram misturados e, posteriormente, adicionou-se SnCl₄; d) aliilsilano e SnCl₄ foram misturados e agitados durante 1 hora antes da adição de uma pré-mistura de aldeído e SnCl₄.

As melhores diastereosseletividades foram obtidas quando os aldeídos reagiram com uma mistura pré formada de aliilsilano e SnCl₄ (condição b). Foi observado que os resultados independem da configuração absoluta dos aldeídos e, provavelmente, são influenciados pela presença do intermediário

cíclico aliltricloroestannano, formado após transmetalção entre o alilsilano e SnCl_4 . Além disto, melhores rendimentos, tanto para os aldeídos de configuração absoluta (*R*) como (*S*) foram obtidos quando foi utilizado o grupo protetor TBS, que apresenta menor volume estereo se comparado a TBDPS.

Com o intuito de se verificar a influência das seletividades faciais intrínsecas de cada reagente, foram desenvolvidas reações entre o aldeído quiral (*S*)-**2** e aliltrimetilsilano, **4**, (Esquema 12) e entre aldeído aquiral **5** e alilsilano quiral (*R*)-**1** (Esquema 13).¹¹

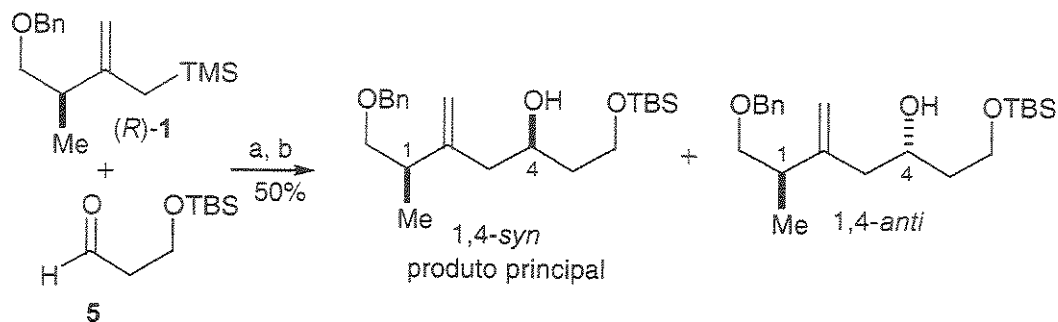
Esquema 12 - Reação de adição entre alilsilano aquiral e aldeído quiral



R = TBS

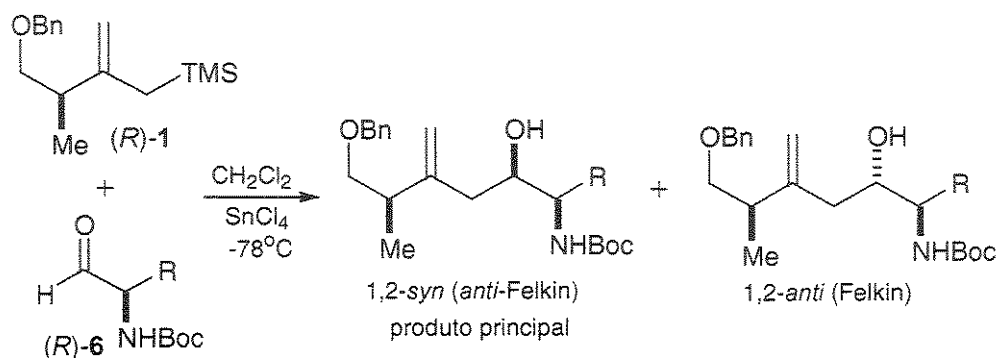
Felkin:*anti*-Felkin 1:1

Na reação acima descrita isolou-se sempre uma mistura 1:1 dos dois diastereoisômeros possíveis. Com base nestes resultados concluiu-se que o aldeído (*S*)-**2** não tem preferência por adição Felkin ou *anti*-Felkin nas condições acima citadas.

Esquema 13 - Reação de adição entre aldeído aquiral e alilsilano quiral1,4-*syn*:1,4-*anti* 9:1

Os resultados da reação de adição do alilsilano quiral (*R*)-1 ao aldeído aquiral mostraram que este alilsilano tem preferência por atacar a face *Re* do aldeído gerando produtos de estereoquímica relativa 1,4-*syn* em maior proporção.

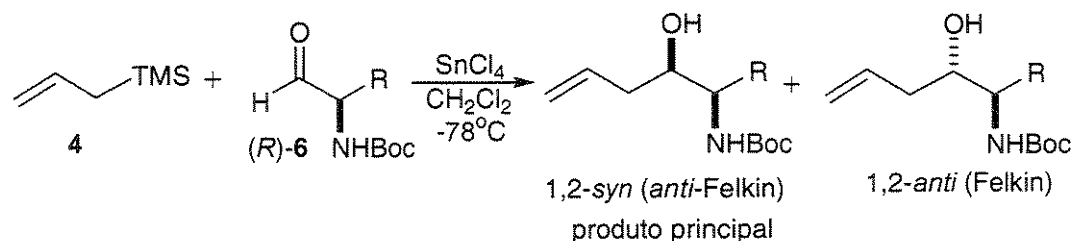
Um outro trabalho do nosso grupo¹² mostrou que em reações de adição entre o alilsilano quiral (*R*)-1 e o α -aminoaldeído (*R*)-6 o álcool homoalílico preferencialmente formado é o 1,2-*syn*, com adição *anti*-Felkin e ataque à face *Re* do aldeído (Esquema 14). Produtos obtidos em reações como esta são precursores em potencial da unidade básica de alguns potentes inibidores da HIV-1 protease.^{12c, 12d}

Esquema 14 - Reação entre aliilsilano quiral e (*R*)- α -aminoaldeídos

R = Bn, ⁱPr, Me

1,4-*syn* : 1,4-*anti* 9 : 1

A seletividade facial dos α -aminoaldeídos (*R*)-**6** foi verificada através da investigação da reação destes com o aliilsilano aquiral **4** na presença de SnCl₄ em condições análogas às descritas anteriormente. (Esquema 15)

Esquema 15 - Reação entre aliilsilano aquiral e aldeído quiral

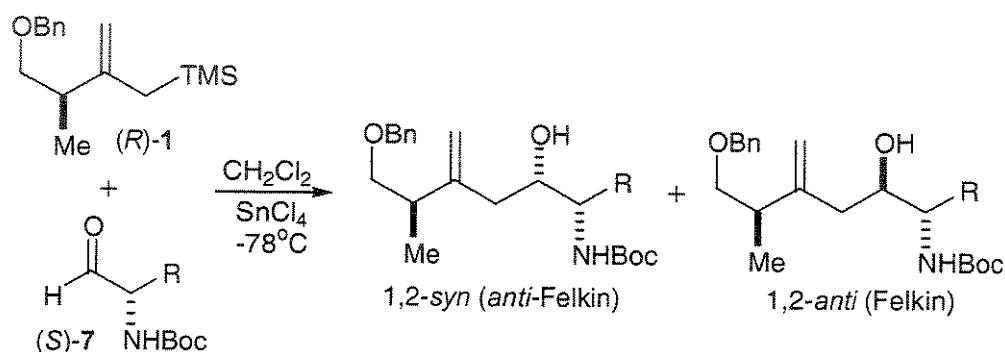
R = Bn, ⁱPr, Me

1,2-*syn* : 1,2-*anti* 9 : 1

Os resultados mostraram que o aldeído (*R*) tem preferência por ataque à sua face *Re* (*anti*-Felkin) resultando no produto 1,2-*syn* como principal, como fruto de uma reação controlada por quelação. O aumento do volume estereo do grupo R no aldeído conduziu a melhores seletividades.

Comprovando os resultados anteriores, onde tanto o alilsilano quiral como os (*R*)- α -aminoaldeídos apresentaram preferência por adição *anti*-Felkin, desenvolveram-se reações entre os (*S*)- α -aminoaldeídos e o alilsilano quiral (*R*). As reações não apresentaram formação preferencial de um dos diastereoisômeros. Isto pode ser explicado pelas preferências faciais observadas anteriormente. O aldeído (*S*) tem preferência por ataque à sua face *Si* e o alilsilano quiral tem preferência por ataque à face *Re* deste último. As diferentes preferências faciais intrínsecas de cada um dos reagentes favoreceram a mistura diastereoisomérica obtida.¹² (Esquema 16)

Esquema 16 - Reação entre alilsilano quiral e (*S*)- α -aminoaldeído



R = Bn, ⁱPr, Me

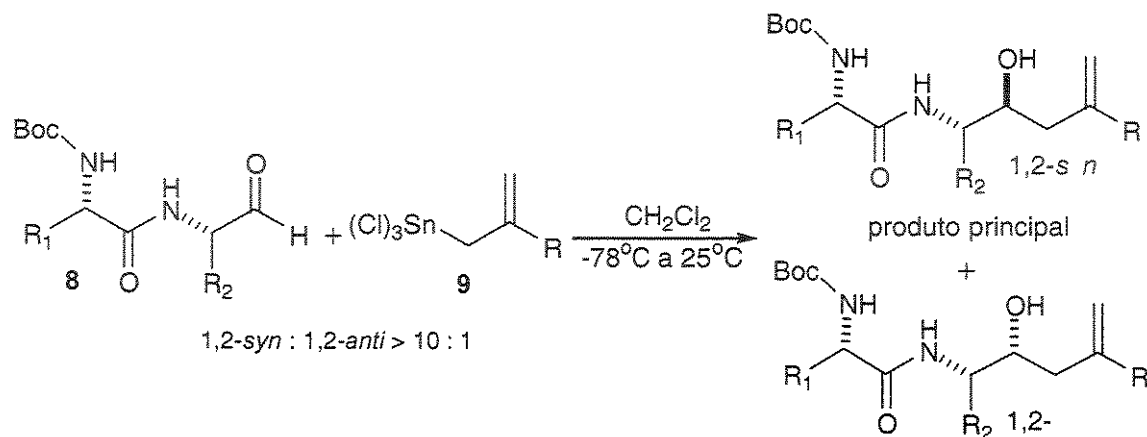
1,2-*syn* : 1,2-*anti* 60 : 40

Em um outro trabalho¹³ foram realizadas reações de adição de aliltricloroestannano (resultante da troca de ligantes entre alilsilano e SnCl₄) a aldeídos dipeptídicos *N*-Boc- α -amino substituídos (Esquema 17). Os diastereoisômeros obtidos preferencialmente apresentaram estereoquímica relativa 1,2-*syn*, mostrando que estes aldeídos têm preferência por adições *anti*-Felkin (ataque à sua face *Si*). O aumento do volume estérico no grupo R

¹³ (a) Dias, L.C.; Ferreira, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7159; (b) Edílson Ferreira, Dissertação de Mestrado – IQ-UNICAMP–Novembro/2001.

(R=ⁱPr,ⁱBu), como observado anteriormente, conduziu a melhores níveis de diastereosseletividade. Este trabalho apresentou os primeiros exemplos bem sucedidos de adições de aliltricloroestananas e alilsilanos a aldeídos dipeptídicos descritos na literatura.¹³

Esquema 17 - Reação entre aliltricloroestananana e aldeídos dipeptídicos N-Boc-α-amino substituídos



R = H

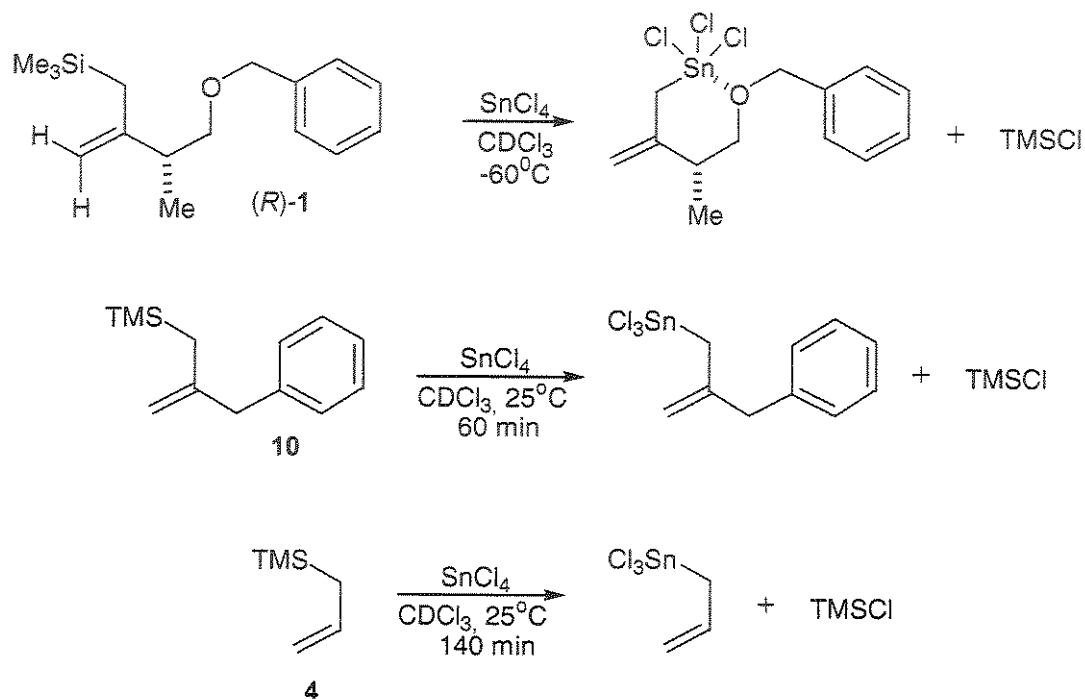
R₁ = Bn, ⁱPr

R₂ = Me, ⁱPr, ⁱBu, CH₂OTBS

Estudos espectroscópicos (RMN-¹H, ¹³C e ¹¹⁹Sn)¹⁴ mostraram que a troca de ligantes entre SnCl₄ e o alilsilano (*R*)-**1** (Esquema 18) era instantânea e quantitativa tanto a temperatura ambiente como a - 60°C.¹⁴ Observou-se que para o alilsilano aquiral **10** a troca de ligantes é completa após 60 minutos a temperatura ambiente, já para o aliltrimetilsilano **4**, na mesma temperatura, é completa após 140 minutos.

¹⁴ Dias, L.C.; Meira, P.R.R.; Ferreira, E. *Org. Lett.* **1999**, 1(9), 1335.

Esquema 18 - Estudo da formação da aliltricloroestanana através de reação entre alilsilanos e SnCl_4

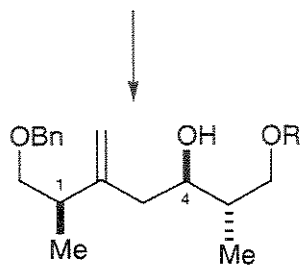
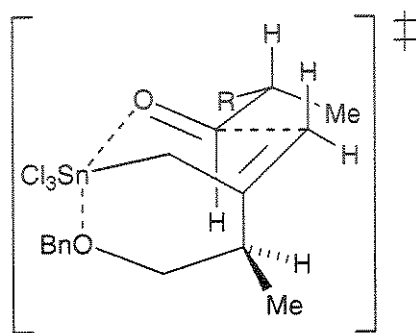


Este estudo provou a participação das aliltricloroestananas intermediárias nas reações de adição de alilsilanos a aldeídos. Durante o desenvolvimento de cada uma das reações os alilsilanos reagiram com SnCl_4 em tubos de ressonância, em CDCl_3 como solvente, e forneceram os respectivos intermediários através de um processo de transmetalção.¹⁴

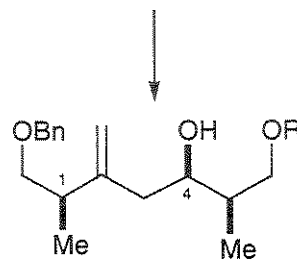
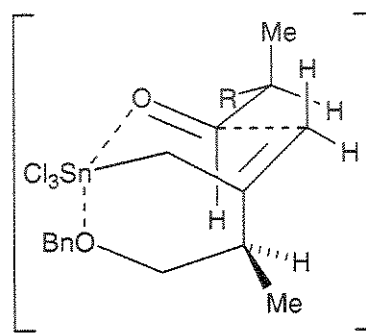
Os resultados obtidos anteriormente nas reações de adição foram comprovados, concluindo-se que este intermediário reage com os aldeídos via um estado de transição de seis membros do tipo cadeira em que o aldeído se aproxima do complexo pelo lado oposto ao grupo metil do centro estereogênico na aliltricloroestanana. No Esquema 19 está representado o Estado de Transição de reações entre aldeídos α -metil- β -alcoxi substituídos, (*S*)-**2** e (*R*)-**3**, e o alilsilano (*R*)-**1**.

Esquema 19 - Estado de Transição entre os aldeídos (S)-2 e (R)-3, e o aliilsilano (R)-1

aldeído (S) (indução *anti* Felkin)



aldeído (R) (indução Felkin)

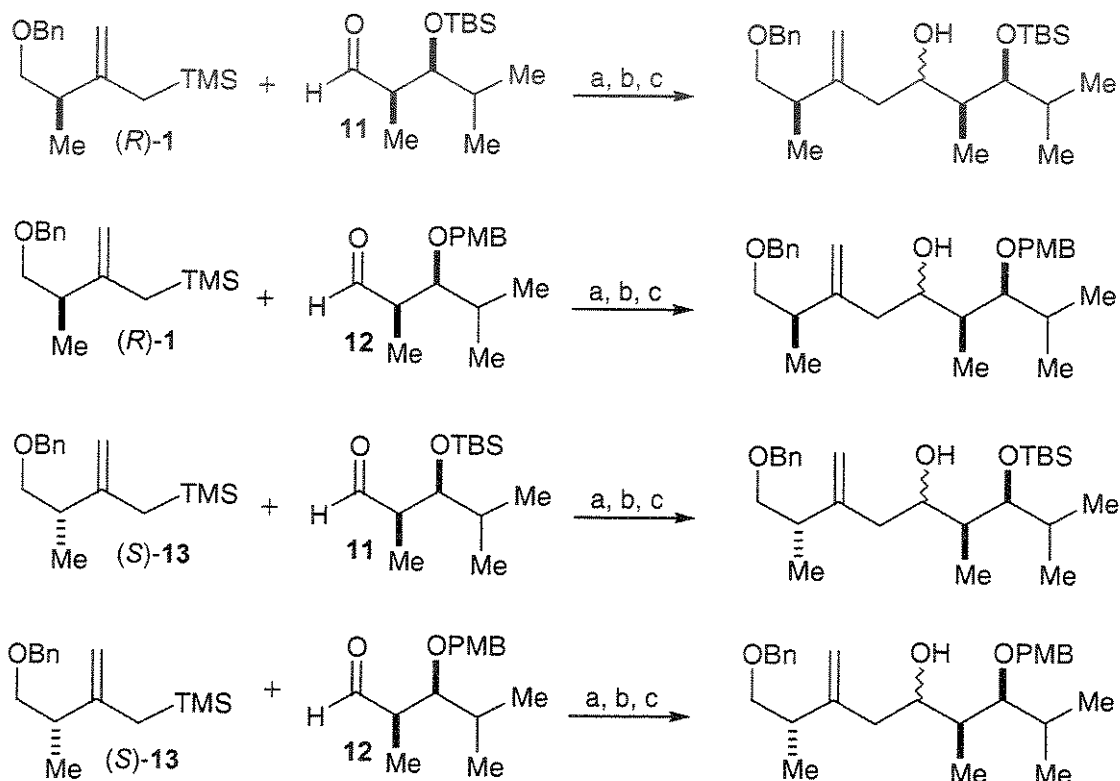


$\text{R} = \text{CH}_2\text{OTBS}, \text{CH}_2\text{OTBDPS}, \text{CH}_2\text{OPMB}$

4. Objetivos

O objetivo deste trabalho é estudar o controle da estereoquímica relativa e a influência estereoeletrônica dos grupos protetores TBS e PMB nas reações entre aldeídos quirais α -metil- β -alcoxi-dissubstituídos e alilsilanos na presença de SnCl_4 e TiCl_4 (Esquema 20).

Esquema 20 - Reações entre alilsilanos quirais e aldeídos α -metil- β -alcoxi-dissubstituídos



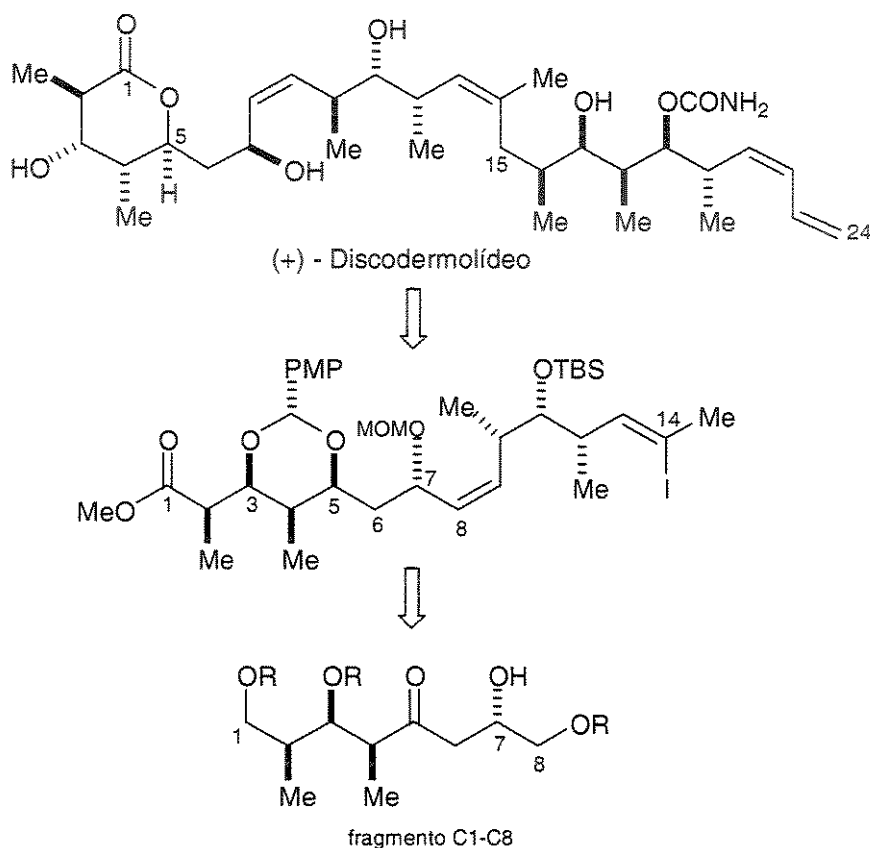
a, b, c - diferentes condições às quais os reagentes foram submetidos

As subunidades formadas após a adição a estes aldeídos são muito interessantes do ponto de vista sintético pois apresentam quatro centros estereogênicos, uma função 1,3-diol, dois oxigênios com grupos protetores diferentes e uma ligação dupla que pode ser funcionalizada à carbonila e,

posteriormente, convertida à unidade 1,3-diol *syn* ou *anti*, segmento encontrado em vários produtos naturais com atividade farmacológica bastante destacada e diversificada.

Exemplos da utilização das subunidades acima citadas são descritos a seguir.

✓ (+)-Discodermolídeo



O (+)-Discodermolídeo é um metabolito marinho derivado de polipropionatos isolados do mar do Caribe da esponja *Discodermea dissoluta*.^{15 16}

A estrutura foi inicialmente exibida como um potente agente imunossupressor, tanto *in vitro* com *in vivo*, e também como fungicida.¹⁷

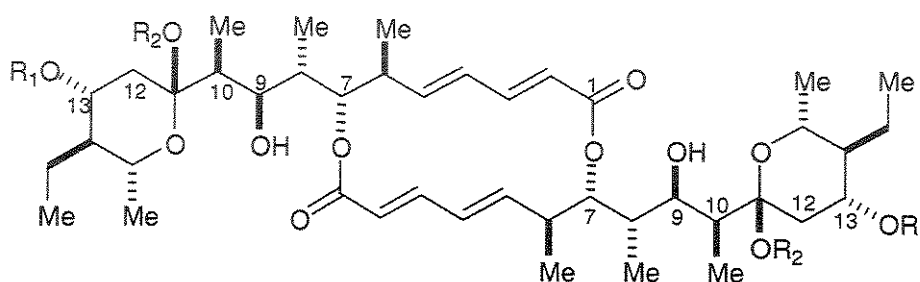
¹⁵ Gunasekera, S. P.; Gunasekera, M.; Longley, R. E.; Schulte, G. K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4912. Additions and corrections: *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1346.

¹⁶ Gunasekera, S. P.; Pomponi, S. A.; Longley, R. E. U.S. Patent US5840750, Nov 24, 1998.

¹⁷ Arefolov, A.; Panek, J. S. *Organic Letters* **2002**, *4*, 2397

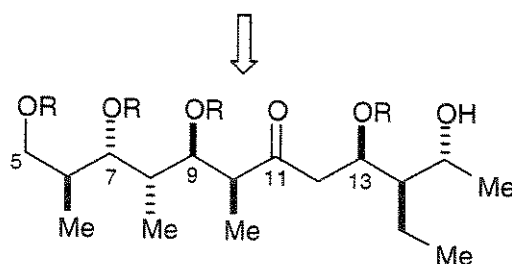
Estudos biológicos posteriores revelaram uma notável atividade citotóxica em uma variedade de linhagem de células humanas e de murinos.¹⁸ O notável perfil biológico bem como a complexa estrutura do (+)-discodermolídeo têm instigado a síntese total deste composto.¹⁹ A subunidade obtida neste trabalho pode ser identificada na cadeia desta molécula nos carbonos C1 – C8, em que a função oxigenada em C5 seria proveniente da ligação dupla.

✓ Elaiofilina



Elaiofilina (**E1**) $R_1 = 2\text{-deoxy-}\alpha\text{-L-fucose}$, $R_2 = \text{H}$

Elaíolídeo (**E2**) $R_1 = R_2 = \text{H}$

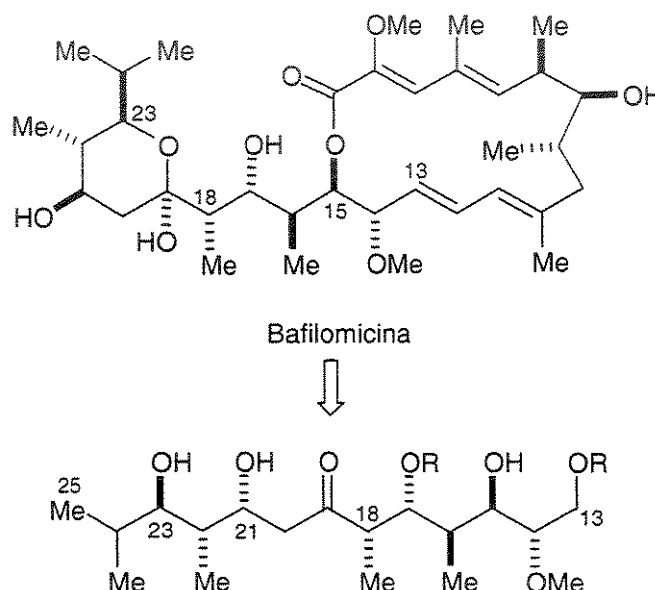


¹⁸ (a) Gunasekera, S. P.; Cranick, S.; Longley, R. E. *J. Nat. Prod.* **1989**, 52, 757; (b) Longley, R. E.; Caddigan, D.; Harmody, D.; Gunasekera, M.; Gunasekera S. P. *Transplantation* **1991**, 52, 656; (c) Longley, R. E.; Caddigan, D.; Harmody, D.; Gunasekera, S.P. *Transplantation* **1991**, 52, 650.

¹⁹ (a) ter Haar, E.; Kowalski, R. J.; Hamel, E.; Lin, C. M.; Longley, R. E.; Gunasekera, S. P.; Rosenkranz, H. S.; Day, B. W. *Biochemistry* **1996**, 35, 243, (b) Hung, D. T. Chen, J.; Schreiber, S. L. *Chem. Biol.* **1996**, 3, 287.

A elaiofilina (**E1**)²⁰ é um macrolídeo que foi isolado inicialmente de uma cultura de *Streptomyces melanosporus* por Arcamone e colaboradores em 1959.²¹ A elaiofilina mostra atividade antimicrobial contra uma série de bactérias Gram-positivas e também apresenta atividade antelmíntica contra *Trichomonas vaginalis*.²² O anel que contém os carbonos C10 e C13 da estrutura apresenta uma aplicação das moléculas obtidas neste trabalho, em que a carbonila em C11 no esquema acima é proveniente da ligação dupla.

✓ Bafilomicina



A Bafilomicina²³ foi inicialmente isolada em 1983 por Werner e Hagenmaier²⁴ de uma cultura de *Streptomyces griseus* sp. *sulphuru* como um

²⁰ Paterson, I.; Lombart, H. G.; Allerton, C. *Org. Lett.* **1999**, 1, 19.

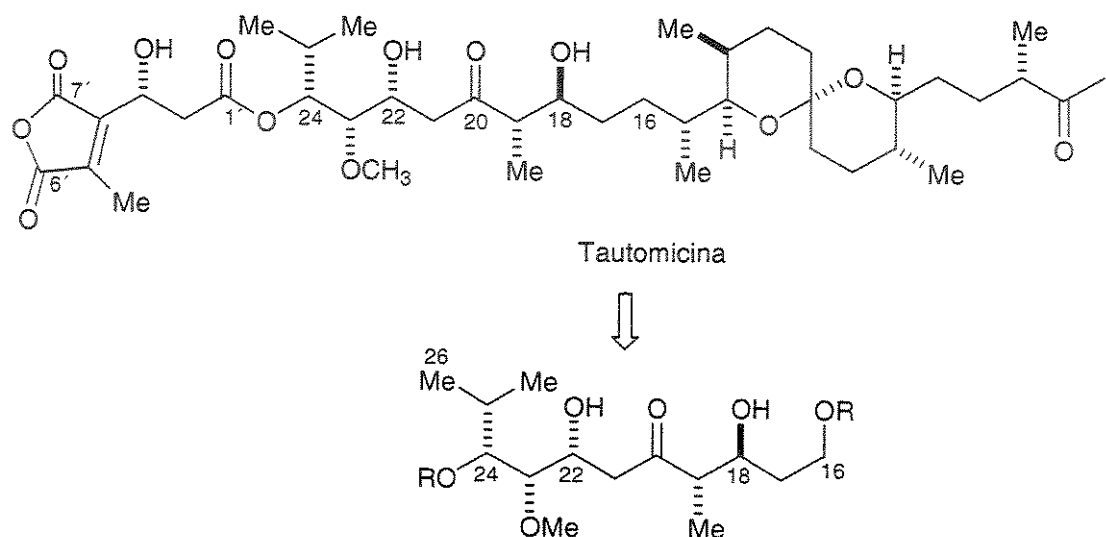
²¹ Arcamone, F. M.; Bertazzoli, C.; Ghione, M.; Scotti, T. G. *Microbiol.* **1959**, 7, 207.

²² Takahashi, S.; Arai, M.; Ohki, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1967**, 15, 1651.

²³ Roush, W. R.; Bannister, T. D.; Wendt, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8387.

novo tipo de antibiótico que exibiu atividade contra bactérias Gram-positivas. Além disso, a bafilomicina, mais tarde, demonstrou atividade imunossupressiva.²⁵ As moléculas obtidas neste trabalho podem ser identificadas nesta estrutura pelo segmento C13-C25 (porção C18-21).

✓ Tautomicina



A tautomicina²⁶, isolada por Isono e colaboradores de uma cultura de *Streptomyces spiroverticillatus*, é um antibiótico antifúngico.²⁷ É conhecido que esta molécula induz a mudança morfológica nas células leucêmicas humanas

²⁴ Werner, G.; Hagenmaier, H.; Albert, K.; Kohlshorn, H.; Drautz, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5193.

²⁵ Heinle, S.; Stuenkel, K.; Zahner, H.; Drautz, H.; Bessler, W. G. *Arzneim. Forsch.* **1988**, 38, 1130.

²⁶ Shimizu, S.; Nakamura, S.; Nakada, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 13363.

²⁷ Cheng, X.-C.; Kiharam T.; Kusakabe, H.; Magae, J.; Kobayashi, Y.; Fang, R.-P.; Ni, Z.-F.; Shen, Y.-C.; Ko, K.; Yamaguchi, I.; Isono, K. *J. Antibiot.* **1987**, 40, 907.

K562.²⁸ Além disto a tautomicina exibe uma notável atividade biológica nas PPs (proteínas serina/treonina fosfatases), similares ao conhecido ácido ocadaico, precursor de tumores.²⁹ Sua estrutura deu início a estudos sintéticos com o intuito de serem obtidos derivados não naturais dela como uma nova ferramenta biológica na inibição dos mecanismos PPs e na regulação da Transdução Celular.²⁹ O fragmento C16-C26 (porção C19-C22) corresponde ao fragmento que é objeto de estudo do nosso trabalho.

²⁸ Magae, J.; Watanabe, C.; Osada, H.; Cheng, X.-C.; Isono, K. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 932.

²⁹ (a) Magae, J.; Osada, H.; Fujiki, H.; Saido, T. C.; Suzuki, K.; Nagai, K.; Yamasaki, M.; Isono, K. *Proc. Japan Acad. Ser. B* **1990**, *66*, 209; (b) Mackintosh, C.; Klumpp, S. *FEBS Lett.* **1990**, *277*, 137; (c) Hori, M.; Magae, J.; Han, Y.-G.; Hatshorne, D. J.; Karaki, H. *FEBS Lett.* **1991**, *285*, 145; (d) Magae, J.; Hino, A.; Isono, K.; Nagai, K. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 246; (e) Kurisaki, T.; Magae, J.; Isono, K.; Nagai, K.; Yamasaki, M. *Antibiot.* **1992**, *45*, 252.

5. Resultados e Discussão

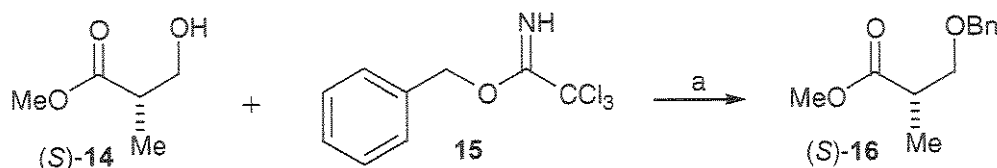
5.1. Preparação dos alilsilanos quirais (*R*)-1 e (*S*)-13

Um dos mais importantes processos de formação de ligação C-C é o que envolve a adição nucleofílica de reagentes de Grignard, ou compostos organolítio, ao grupo carbonílico. Existe grande versatilidade na utilização deste método, mas ele é frequentemente acompanhado por reações de competição: enolização, adição conjugada, no caso de compostos carbonílicos α,β -insaturados, e redução da carbonila. A explicação para estas reações de competição é, principalmente, a alta basicidade e o alto potencial de oxidação dos reagentes de Grignard e organolítio. Com o objetivo de se melhorar as propriedades dos reagentes organometálicos para facilitar a adição normal a compostos carbonílicos, tem se dirigido atenção à utilização sintética de compostos organolantanídeos. Especialmente os elementos Samário e Cério têm sido úteis sinteticamente em reações de formação da ligação C-C. Neste trabalho, especificamente, utiliza-se reagentes de Grignard que, sob tratamento com CeCl_3 , conduzem a reagentes organocério, fundamentais na formação da ligação C-C.

5.1.1. Preparação do alilsilano quiral (*R*)-1

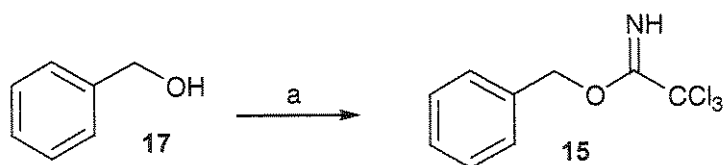
Os alilsilanos quirais (*R*)-1 e (*S*)-13 foram preparados a partir dos ésteres correspondentes (*S*)-14 e (*R*)-20, respectivamente.³⁰³⁰ A benzilação do éster (*S*)- α -metil-hidroxipropionato de metila (*S*)-14, comercialmente disponível, em diclorometano/cicloexano, na presença de 2,2,2-tricloroacetimidato de benzila 15 e quantidade catalítica de ácido trifluorometanossulfônico, forneceu o éster protegido (*S*)-16 em 86% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (Esquema 21).

³⁰ Liu, H. -J.; Shia, K. -S.; Shang, X.; Zhu, B. -Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3803.

Esquema 21. Proteção do éster (S)-16

a - ácido trifílico (cat.), CH₂Cl₂/cicloexano, 86%

O tricloroacetimidato de benzila **15**, por sua vez, foi preparado pelo método descrito por Patil.³¹³¹ O álcool benzílico **17**, em diclorometano, tratado com tricloroacetetonitrila em presença de solução aquosa de hidróxido de potássio (solução 50%) e quantidade catalítica de hidrógeno sulfato de *n*-tetrabutilamônio, forneceu o produto **15** em 98% de rendimento (Esquema 22). A condição ácida nesta reação é fundamental para evitar a epimerização do centro quiral através de um ataque ao hidrogênio α à carbonila.

Esquema 22. Preparação do tricloroacetimidato de benzila

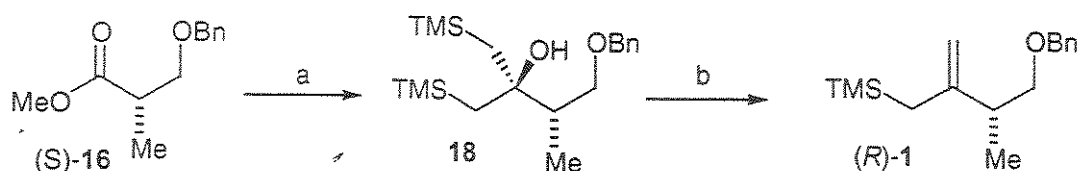
a - CCl₃CN, CH₂Cl₂, KOH sol. 50%, hidrógeno sulfato de *n*-tetrabutilamônio, 98%

Tratando-se o éster (S)-**16** com 5 equivalentes de cloreto de metiltrimetilsililmagnésio na presença de 5 equivalentes de cloreto de cério III, em THF, a -78°C, seguido de tratamento com solução aquosa saturada de cloreto de amônio, obteve-se o carbinol **18**. Em seguida, o carbinol foi submetido à olefinação de

³¹ Patil, V. J.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, 568.

Peterson³² com sílica gel em diclorometano e, após purificação cromatográfica em coluna *flash*, forneceu o alilsilano (*R*)-1 em 62% de rendimento total (Esquema 23).

Esquema 23. Olefinação de Peterson

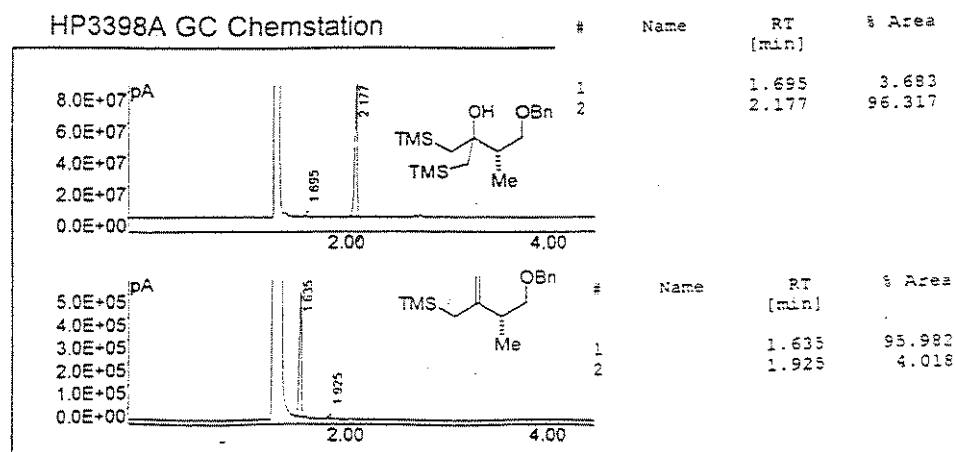


a – i) TMSCH₂MgCl, CeCl₃, THF, -78°C; ii) NH₄Cl (sol. aq. sat.)

b – CH₂Cl₂, sílica gel, t.a., 62% (após coluna cromatográfica)
95% (sem prévia purificação)

Posteriormente, observou-se através da análise por cromatografia gasosa (Esquema 24) que o produto obtido após a olefinação de Peterson, apresentava um grau de pureza, adequado para ser submetido à próxima etapa da reação (reação de condensação) sem maiores problemas. O fato de não submeter o alilsilano à purificação aumentava consideravelmente seu rendimento para 95%.

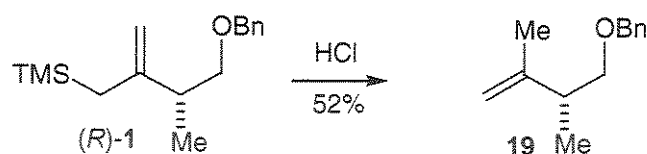
Esquema 24 – Análise do alilsilano (*R*)-1 por cromatografia gasosa



³² (a) Funchs, P. L.; Anderson, M.B. *Synth. Comm.* **1987**, *17*, 621; (b) Van Staden, L. F.; Gravestock, D.; Ager, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 195-200.

Em seu trabalho de obtenção de aliisilanos aquirais, Narayanan e Bunnelle utilizaram grande quantidade de HCl (5 eq), substituindo a solução aquosa saturada de cloreto de amônio para concluir a primeira etapa da reação e levar à formação do intermediário carbinol.³³ Observamos em nossos experimentos que o uso de excesso de ácido clorídrico causava protodessililação, com formação da olefina **19** em 52% de rendimento (Esquema 25).

Esquema 25. Reação de protodessililação



A formação de **19** foi confirmada através da análise de espectros de RMN ^1H , em CDCl_3 (300MHz), onde observou-se um sinal com deslocamento químico em $\delta = 1,73$ ppm, integrando para 3H, característico de metila sob dupla e a ausência do sinal referente ao grupo trimetilsilil.

Como alternativa para resolver este problema, esta etapa da reação foi concluída utilizando-se solução aquosa saturada de cloreto de amônio.^{34,35}

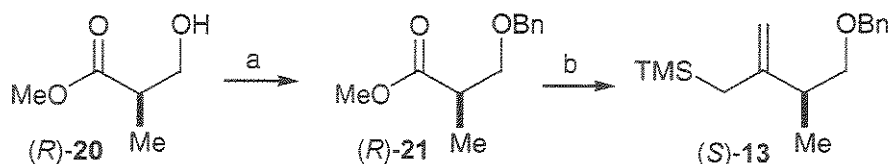
5.1.2. Preparação do aliisilano quiral (S)-13

O enantiômero (S) do aliisilano quiral foi preparado de maneira análoga, partindo-se do éster (comercialmente disponível), (R)- α -metil-3-hidroxipropionato de metila. Neste último, o centro quiral tem configuração absoluta (R), gerando o aliisilano quiral com configuração absoluta (S) (Esquema 26).

³³ Narayanan, B. A.; Bunnelle, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6261.

³⁴ Forsyth, J.; Michelson, T. J.; Koviach, J. L. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9617.

³⁵ Evans, W. J.; Feldman, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4581.

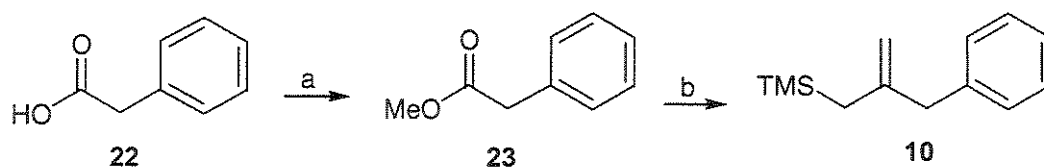
Esquema 26. Preparação do alilsilano (S)-13

a - 2,2,2 - tricloroacetimidato de benzila, ácido trifílico (cat.), CH_2Cl_2 /cicloexano, 86%

b - i) $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$, CeCl_3 , THF, -78°C ; ii) NH_4Cl sol. aq. sat., 82-96% (sem prévia purificação)

5.2. Preparação do alilsilano aquiral 10

Com o objetivo de se investigar a preferência facial dos aldeídos **11** e **12**, preparou-se o alilsilano aquiral **10**. Procedimento análogo ao desenvolvido para os alilsilanos quirais foi usado na preparação deste último, partindo-se do ácido α -fenil acético **22** (Esquema 27).

Esquema 27. Preparação do alilsilano aquiral 10

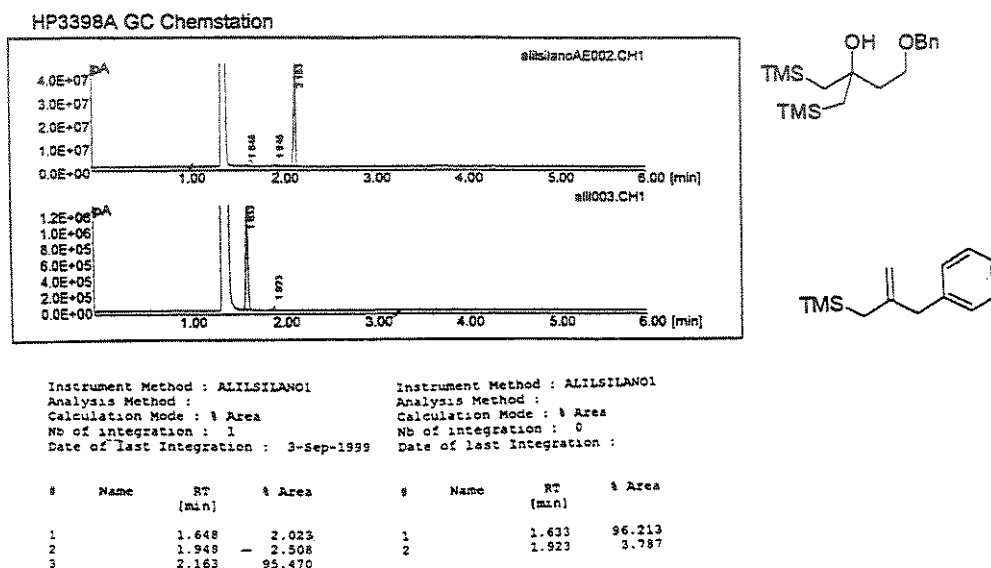
a - solução de HCl/MeOH , t.a., 90%

b - i) $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$, CeCl_3 , THF, -78°C ; ii) NH_4Cl sol. aq. sat., 97% bruto

O éster **23** foi obtido através de reação entre ácido fenil acético **22** e solução de HCl/MeOH , obtida após adição de cloreto de acetila a metanol (Esquema 27). A solução foi deixada sob agitação durante uma noite a temperatura ambiente e concentrada sob vácuo. O éster obtido foi destilado sob pressão reduzida e o rendimento da reação foi de 90%.

Tratamento do éster **23**, nas mesmas condições para a obtenção do aliilsilano quiral, conduziu ao aliilsilano aquiral **10** na forma de óleo amarelo escuro, com rendimento bruto de 95%. Este aliilsilano apresentou alto grau de pureza após análise por cromatografia gasosa (Esquema 28) e foi submetido às reações de condensação sem prévia purificação, pois de igual forma aos aliilsilanos quirais, sob coluna cromatográfica, meio ácido, o produto fica sujeito à reação de protodessililação.

Esquema 28 - Análise do aliilsilano aquiral **10** por cromatografia gasosa



5.3. Preparação dos aldeídos quirais

5.3.1. Preparação do aldol 27

Os aldeídos utilizados neste trabalho foram obtidos a partir de oxazolidinonas quirais utilizando-se reações do tipo aldol. Tratamento da (*R*)-benzil-2-oxazolidinona **24** com *n*-BuLi (1,48 M em hexano), a -78°C, e subsequente adição de cloreto de propionila (preparado a partir de ácido propiônico e SOCl₂ e destilado previamente ao uso), forneceu, após recristalização com hexano frio, a *N*-propioniloxazolidinona **25** em 85% de rendimento.^{36,37,38,39,40,41} (Esquema 29).

³⁶ Evans, D. A.; Gage, J. R. *Org. Synth.* **1989**, 68, 83.

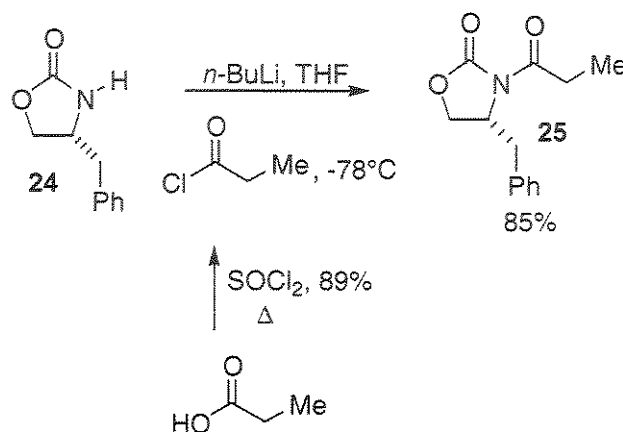
³⁷ (a) Evans, D. A.; Bartoli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127; (b) Evans, D. A.; Taber, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4675; (c) Evans, D. A.; Takacs, L. R.; McGee, L. R.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J.; Bartoli, J. *Pure Appl. Chem.* **1981**, 53, 1109; (d) Evans, D. A.; Vogel, E.; Nelson, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6120; (e) Evans, D. A.; Vogel, E.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3099; (f) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. *Top. Stereochem.* **1982**, 13, 1; (g) Heathcock, C. H. *Aldrichimica Acta* **1990**, 23, 99; (h) Dart, M. J. Tese de Doutorado: Diastereoselective Aldol Addition Reactions, Harvard University, Cambridge, Massachusetts, **1995**, 72-81.

³⁸ Mukaiyama, T.; Inoue, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 174.

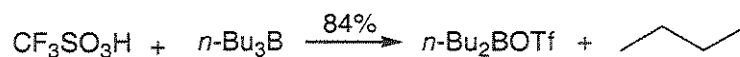
³⁹ Evans, D. A.; Ng, H. P.; Clark, J. S.; Rieger, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 48, 2127.

⁴⁰ Para revisões de estereoquímica de aldolização, ver: (a) Heathcock, C. H. *Science* **1981**, 214, 395; (b) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. *Top. Stereochem.* **1982**, 13, 1; (c) Heathcock, C. H. In *Comprehensive Carbanion Chemistry*, Parte B; Buncl, E.; Durst, T., Ed.; Elsevier: Amsterdam, **1984**; Cap. 4; (d) Heathcock, C. H. In *Asymmetric Synthesis*, Vol 3; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press: New York, 1984; Cap. 2; (e) Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; Sita, L. R. *Angew. Chem., Intl. Ed. Engl.* **1985**, 24, 1; (f) Heathcock, C. H. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Volume II; Heathcock, C. H., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Cap. 1.6.

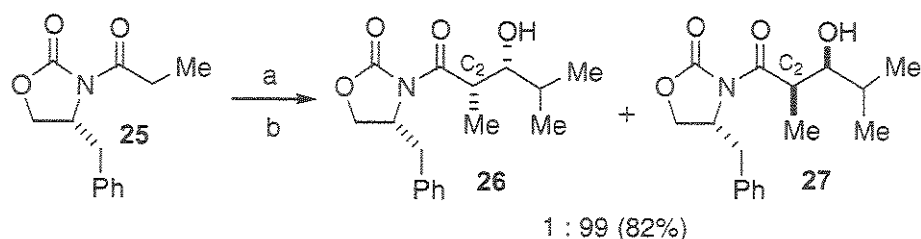
⁴¹ Heathcock, C. H. *Aldrichimica Acta*. **1990**, 23, 99.

Esquema 29. Preparação da *N*-propioniloxazolidinona **25**

A reação de aldol foi realizada utilizando-se o enolato de boro correspondente com geometria *Z*. Para preparar-se o di-*n*-butilborotriflato, ácido triflico foi adicionado à tributilborana e a mistura aquecida a 50°C , segundo o procedimento de Mukaiyama, modificado por Evans^{36,37} (Esquema 30). O borotriflato foi isolado por microdestilação à vácuo (84% de rendimento) e imediatamente utilizado na etapa seguinte.

Esquema 30. Preparação do di-*n*-butilborotriflato

Desta forma, a *N*-propioniloxazolidinona **25** na presença de $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$ e Et_3N foi utilizada na etapa de reação aldólica com isobutiraldeído para a preparação do aldol **27** (Esquema 31).

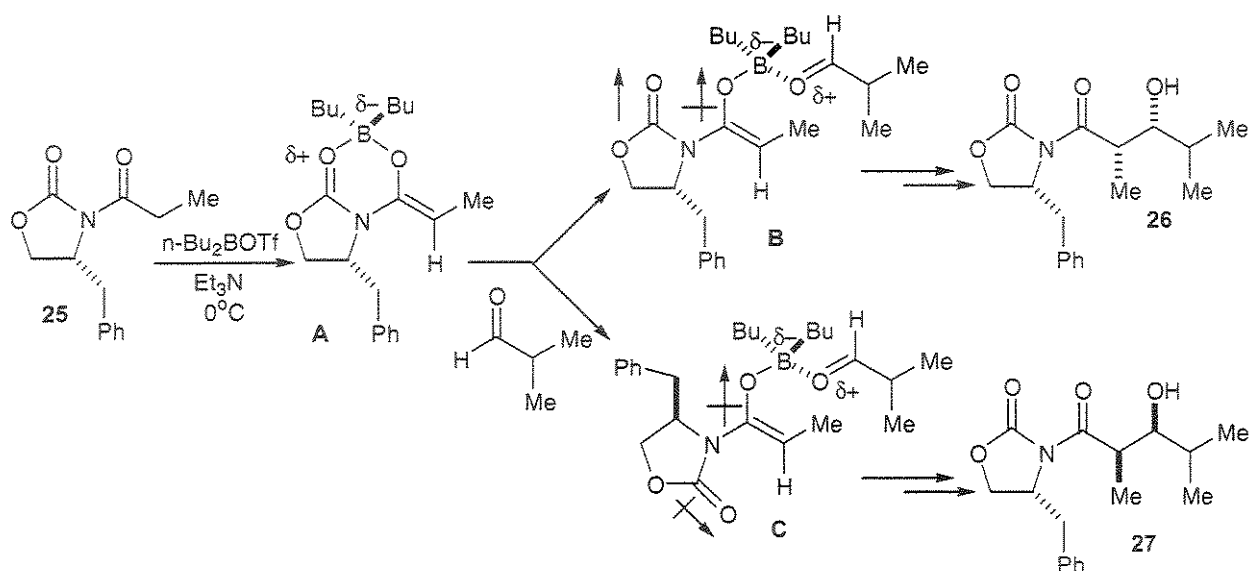
Esquema 31. Condensação do tipo aldol

a - *n*-Bu₂BOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, -15°C

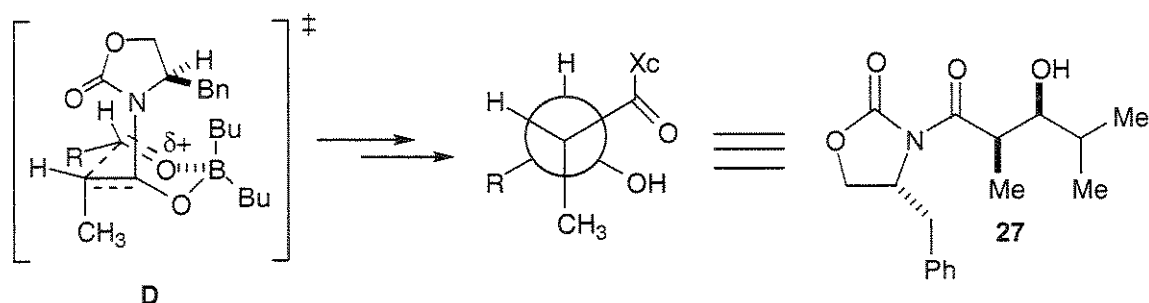
b - isobutiraldeído, -78°C, 82%

O enolato de boro foi formado a partir do tratamento de **25** com di-*n*-butilborotriflato, seguido da adição de trietilamina a -15°C. Isobutiraldeído, previamente destilado, foi então adicionado a -78°C.^{37,39} O aduto aldol **27** obtido foi purificado em coluna *flash* para fornecer um sólido cristalino branco em 82% de rendimento com proporção relativa entre os diastereoisômeros de >99:1 (**27:26**), apresentando características gerais idênticas às descritas na literatura para **27**.^{37(h)}

Os dibutilboratos de aciloxazolidinonas quirais, como **A**, fornecem os adutos aldóis *syn* com completo estereocontrole, com o senso de indução, entretanto, oposto ao previsto para as reações de alquilação análogas.^{36,41} Estas reações passam por um estado de transição cíclico quelado do tipo cadeira em que o boro está coordenado ao átomo de oxigênio do enolato e ao átomo de oxigênio do aldeído. A coordenação do boro ao oxigênio do aldeído é fundamental para que a reação ocorra devido à diminuição de energia do LUMO do sistema carbonílico, tornando-o mais reativo. Neste estado de transição a orientação da carbonila do auxiliar quiral é oposta à do oxigênio do enolato com a finalidade de minimizar os efeitos de dipolo. Sendo assim, a conformação **C** seria favorecida frente à conformação **B**, levando à formação do diastereoisômero **27**.³⁷ (Esquema 32)

Esquema 32. Reações de aldol via enolatos de boro

O aldeído, então, se aproxima do enolato pela face menos impedida, oposta ao grupo benzil do auxiliar quiral, deixando seu grupo $-\text{R}$ ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) em uma posição *pseudo* equatorial como representado em **D** (Esquema 33).

Esquema 33. Estado de transição envolvendo enolato de boro

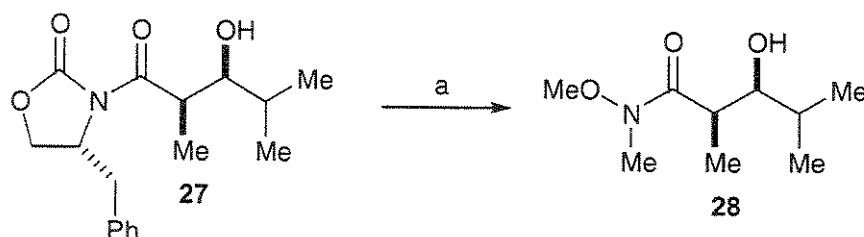
Os parâmetros estéreos influenciam fortemente a formação de estados de transição diastereoisoméricos e, conseqüentemente, a estereoquímica dos produtos obtidos (a geometria do enolato se transfere para o produto em um processo altamente diastereosseletivo). Os dialquilboril enolatos têm se mostrado excelentes na promoção de reações de condensação aldólicas altamente seletivas devido à formação de um

estado de transição mais compacto (ligações O-B, B-L mais curtas (M-O: 1.9-2.2 Å, B-O: 1.4-1.5 Å e M-C: 2.0-2.2 Å, B-C: 1.5-1.6 Å), o que intensifica as interações mais severas no estado de transição.³⁷

5.3.2. Preparação do aldeído 11

O aldeído α -metil- β -alcoxi-dissubstituído *syn* 11 foi preparado a partir do aldol 27. O aldol foi convertido à amida de Weinreb 28 (80% de rendimento) correspondente com o uso de hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina e trimetilalumínio (Esquema 34). O produto bruto obtido nesta reação foi submetido à recristalização em solução 30% acetato:hexano, onde se recuperou o auxiliar quiral utilizado inicialmente em 85%, possibilitando sua reutilização. A amida foi isolada e, devido ao seu alto grau de pureza, foi utilizada na etapa seguinte sem a necessidade de purificação em coluna cromatográfica.⁴²

Esquema 34. Preparação da amida de Weinreb



a - AlMe_3 , MeOHNMe.HCl , THF, 0°C , 80%

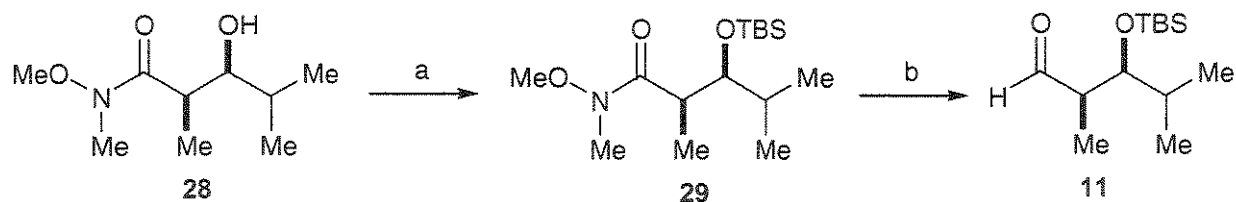
Os dados espectroscópicos obtidos para este produto (RMN- ^1H , RMN- ^{13}C e IV), como por exemplo o singlete em 3.15 ppm, característico de metila ligada a

⁴² (a) Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 48, 4171; (b) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 39, 3815; (c) Levin, J. I.; Turos, E.; Weinreb, S. M. *Synth. Comm.* **1982**, 12, 989.

nitrogênio, em comparação com dados da literatura^{37(h)}, comprovaram a obtenção do produto desejado.

A amida de Weinreb **28** foi, então, siliada com trifluorometanossulfonato de *tert*-butildimetilsilila (TBSOTf, 92% de rendimento) e, posteriormente, reduzida ao aldeído correspondente com DIBAL-H em 80% de rendimento. (Esquema 35).

Esquema 35. Obtenção do aldeído **11**



a - TBSOTf, 2,6-lutidina, CH₂Cl₂, 0°C, 92%

b - DIBAL-H, THF, 0°C, 80%

Análogo ao produto anterior, os dados espectroscópicos obtidos demonstraram a obtenção dos produtos desejados. Para a amida protegida observou-se α_D : -9.8 (c 1.27, CHCl₃), seu enantiômero na literatura^{37(h)} apresenta α_D : +10.3 (c 1.27, CHCl₃). Para o aldeído o sinal característico do H_{aldeídico} em 9.77 ppm foi identificado no espectro de RMN -¹H.

O aldeído **11** foi submetido às reações de condensação com os alilsilanos sem prévia purificação e os resultados obtidos serão mostrados mais adiante.

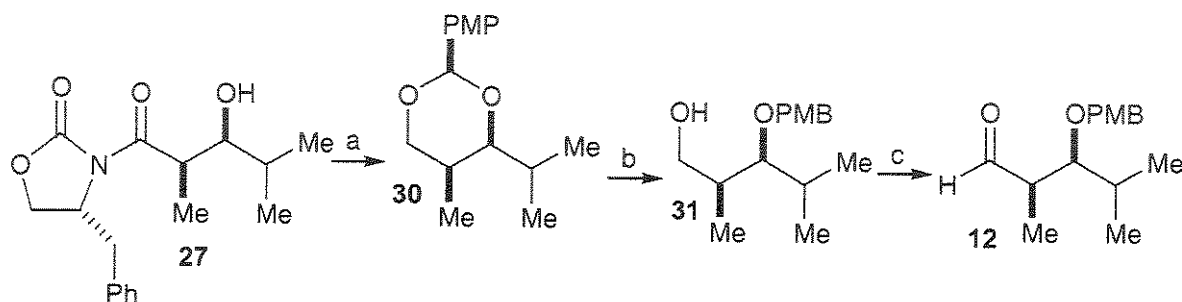
5.3.3. Preparação do aldeído **12**

O aldeído **12** foi preparado de acordo com a sequência de reações indicadas no Esquema 36, partindo-se do aldol *syn* **27**. Remoção redutiva do auxiliar quiral (LiBH₄/MeOH, 0°C) foi seguida da cetalização do diol resultante com o dimetil acetal do *p*-anisaldeído sob condições ácidas (CSA, CH₂Cl₂, 78%, 2 etapas).

O benzilideno acetal derivado, **30**, foi facilmente separado do auxiliar quiral (que por sua vez foi recuperado) neste ponto através de cromatografia em coluna. Abertura do acetal cíclico **30** com DIBAL-H conduziu ao álcool primário **31** em 80% de

rendimento. Oxidação de Swern deste substrato gerou o aldeído **12** *syn* β -substituído com o grupo PMB em 82% de rendimento. (Esquema 36)

Esquema 36. Preparação do aldeído **12**



a - 1) LiBH_4 , MeOH, 0°C ; 2) dimetil acetal *p*-anisaldeído, CSA (cat.), 78% (2 etapas)

b - DIBAL-H, CH_2Cl_2 , 0°C , 94%

c - Swern, 82%

Dados da literatura para o enantiômero do álcool secundário **31** apresentam α_D : -17.2 (*c* 1.11, CHCl_3) e observamos α_D : +16.7 (*c* 1.10, CHCl_3). Para o enantiômero do aldeído **12** a literatura^{37(h)} apresenta α_D : +56 (*c* 0.58, CH_2Cl_2) e observamos α_D : -55 (*c* 0.6, CH_2Cl_2).

O aldeído **12** foi submetido às reações de condensação com os aliilsilanos sem prévia purificação.

5.4. Reações de Condensação

5.4.1. Reação de adição do aliilsilano aquiral **10** ao aldeído **11**

Inicialmente, foi necessário determinar a seletividade facial intrínseca do aldeído **11**. E, para isto, o mesmo foi submetido à reação de condensação com o aliilsilano aquiral dissustituído **10**, utilizando-se, como ácidos de Lewis, SnCl_4 e TiCl_4 . Estes ácidos foram secos com CaH_2 e destilados previamente ao uso. É imprescindível que estes procedimentos de secagem e destilação sejam feitos previamente ao uso do

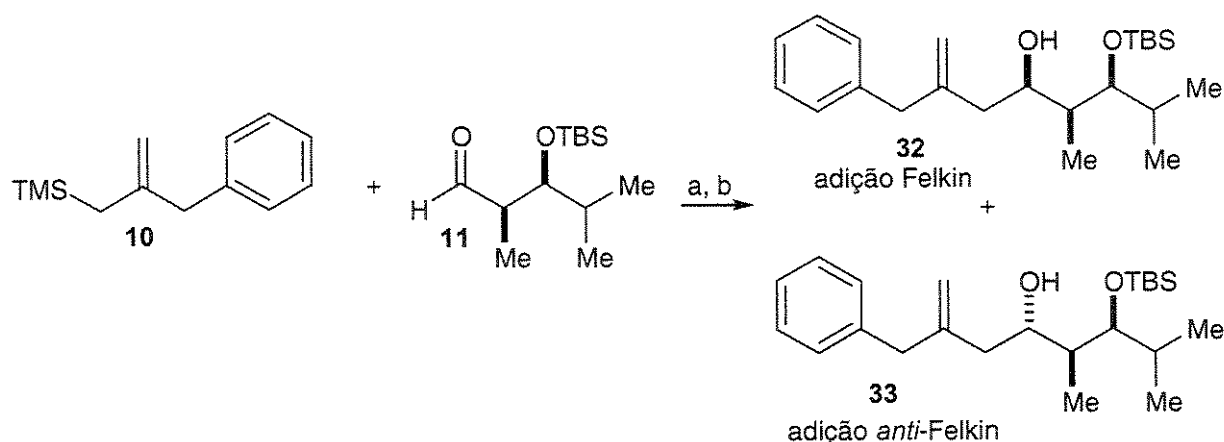
ácido de Lewis, pois a presença de qualquer traço de HCl conduz a produtos de protodessililação, não desejados.

Na reação com SnCl_4 (condição a) (Esquema 37 e Tabela I), após agitação do ácido de Lewis com alilsilano, durante 1 hora, a 0°C , em CH_2Cl_2 , adicionou-se a solução do aldeído em CH_2Cl_2 , a -78°C . A reação foi finalizada pela adição de Et_3N gerando um produto que apresentou-se na forma de um óleo amarelo claro em rendimento igual a 90%, após coluna cromatográfica em SiO_2 .

Na reação com TiCl_4 (condição b), o ácido de Lewis foi adicionado à solução de aldeído e alilsilano em CH_2Cl_2 , a -78°C . A reação foi finalizada pela adição de solução aquosa saturada de NaHCO_3 , gerando o produto em 80% de rendimento (Esquema 37 e Tabela I).

Na reação em presença de SnCl_4 , observa-se a formação dos produtos **32** e **33**, na proporção de 90:10, favorecendo o produto de adição Felkin **32**. Com TiCl_4 , a diastereosseletividade observada foi de 98:2 também a favor de **32**.

Esquema 37. Condensação entre alilsilano **10** e aldeído **11**



a – i. **10**, SnCl_4 , 0°C , 30 min ; ii. **11**, -78°C , 1h.

b – i. **8** + **11** + TiCl_4 , -78°C , 20 min

As proporções relativas foram determinadas através da análise da mistura reacional por Cromatografia Gasosa (CG). Estas reações foram feitas em triplicata e os resultados são reprodutíveis.

Tabela I – Proporções diastereoisoméricas observadas na adição do alilsilano aquiral **10** ao aldeído **11**

<i>Condição</i>	<i>32 : 33</i>	<i>Rendimento</i>
a	90 : 10	90%
b	98 : 02	80%

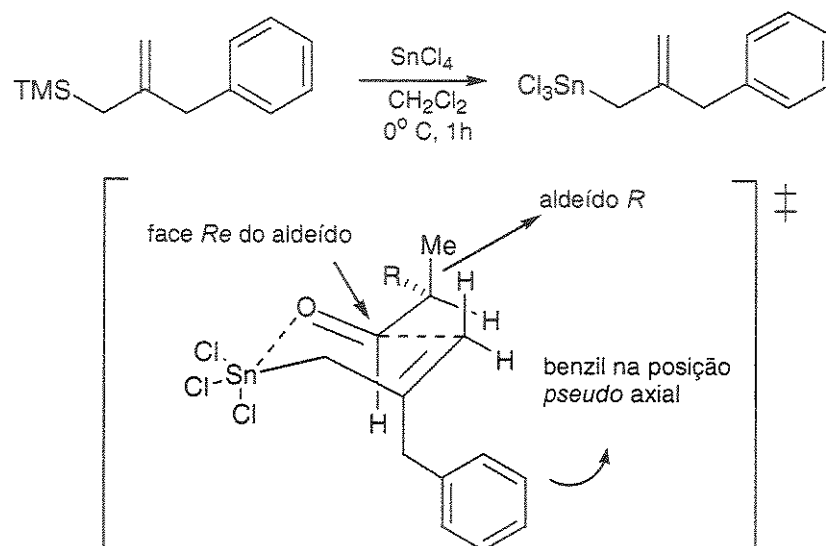
* proporção diastereoisomérica determinada por Cromatografia Gasosa (CG):

condição a – i. **10**, SnCl_4 , 0°C , 30 min ; ii. **11**, -78°C , 1h – Figura CG1

condição b – i. **10** + **11** + TiCl_4 , -78°C , 20 min - Figura CG2

A explicação da maior seletividade quando TiCl_4 é usado pode ser dada em função dos diferentes Estados de Transição propostos para a reação com cada um dos ácidos de Lewis.

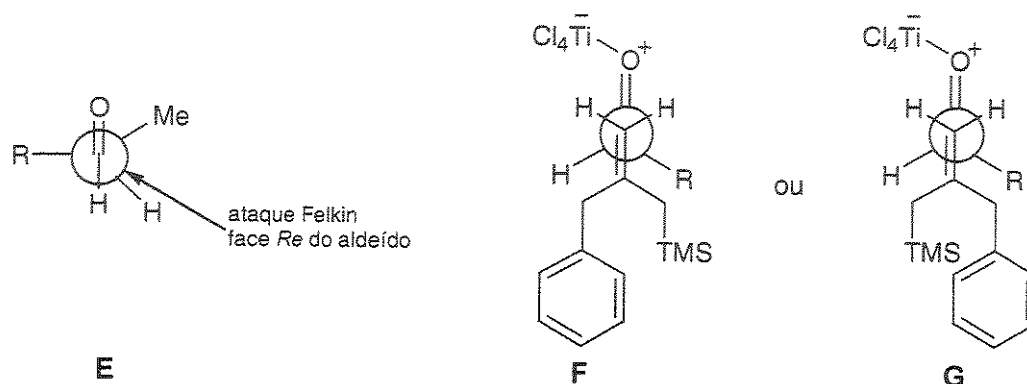
Quando SnCl_4 é usado, a solução entre o ácido de Lewis e o alilsilano é agitada inicialmente para que ocorra a formação do intermediário aliltricloroestannano¹⁴ (Esquema 38). O Estado de Transição proposto envolve a quelação do oxigênio do aldeído ao estanho da alilestanana. Neste complexo de seis membros do tipo cadeira, o grupo benzil ocupa a posição *pseudo*-axial e o ataque ocorre na face *Re* do aldeído, com aproximação análoga à Felkin. Nesta reação a seletividade é menor pois, devido à ocorrência da transmetalção, a reação passa por um Estado de Transição cíclico quelado tipo cadeira, de seis membros com o grupo benzil da aliltricloroestannano em posição *pseudo*-axial.

Esquema 38. Estado de transição envolvendo aliltricloestana

No caso da reação com TiCl_4 , o Estado de Transição proposto é aberto (Esquema 39), também com aproximação Felkin à face *Re* do aldeído. Resultados anteriores de nosso grupo mostram que não ocorre troca de ligantes entre o TiCl_4 e o grupo trimetilsilil.*

A aproximação antiperiplanar, tanto via **F** como via **G**, conduz ao mesmo diastereoisômero, **32**, preferencialmente, por ataque à face *Re* (ataque Felkin) do aldeído **11**, mostrando uma forte preferência facial deste aldeído para fornecer o produto de adição Felkin.

* resultados não publicados

Esquema 39. Estado de transição aberto com TiCl_4 

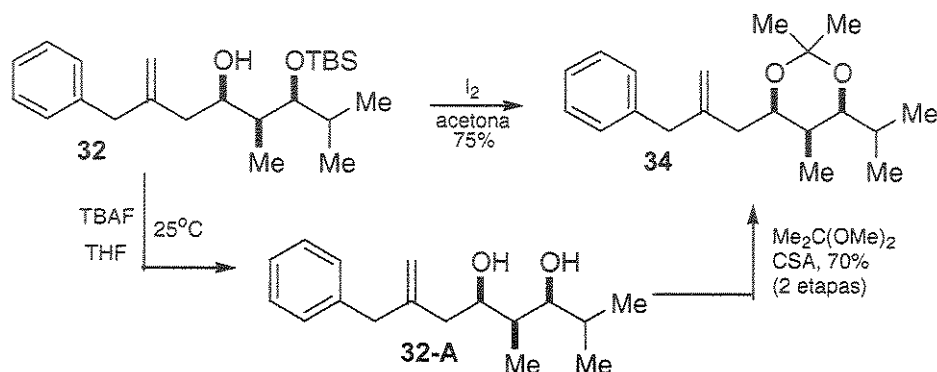
E - representação do ataque Felkin ao aldeído com Estado de Transição aberto.

F e **G** - representação da aproximação do nucleófilo ao aldeído (aproximação antiperiplanar).

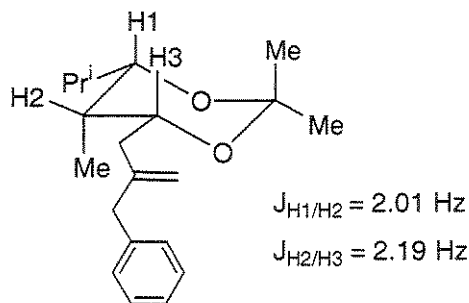
5.4.2. Determinação da estereoquímica relativa de 32

A estereoquímica relativa do álcool homoalílico **32** foi determinada após submetê-lo, numa primeira opção, à reação com I_2 e acetona, sob agitação durante 12 horas, com o objetivo de se formar o acetonídeo **34** (Esquema 40). A reação foi finalizada pela adição de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, gerando um óleo amarelo claro em 75% de rendimento após coluna cromatográfica.

Nesta reação a proposta é de que o iodo, inicialmente, se complexa ao oxigênio da cetona, deixando o carbono carbonílico mais susceptível ao ataque nucleofílico. Após esta complexação, libera-se o íon iodeto que promove a desproteção da função -OTBS por ataque ao silício. A hidroxila livre promove o ataque ao íon oxônio intermediário, conduzindo ao acetonídeo **34**. Alternativamente, o mesmo acetonídeo **34** pôde ser preparado a partir de **32** em duas etapas que envolvem remoção do grupo TBS com TBAF em THF, à temperatura ambiente, para fornecer o diol **32-A**, seguido de proteção com o dimetilacetal da acetona em meio ácido para fornecer **34** em 70% de rendimento para duas etapas.

Esquema 40. Preparação do dimetilcetal **34**

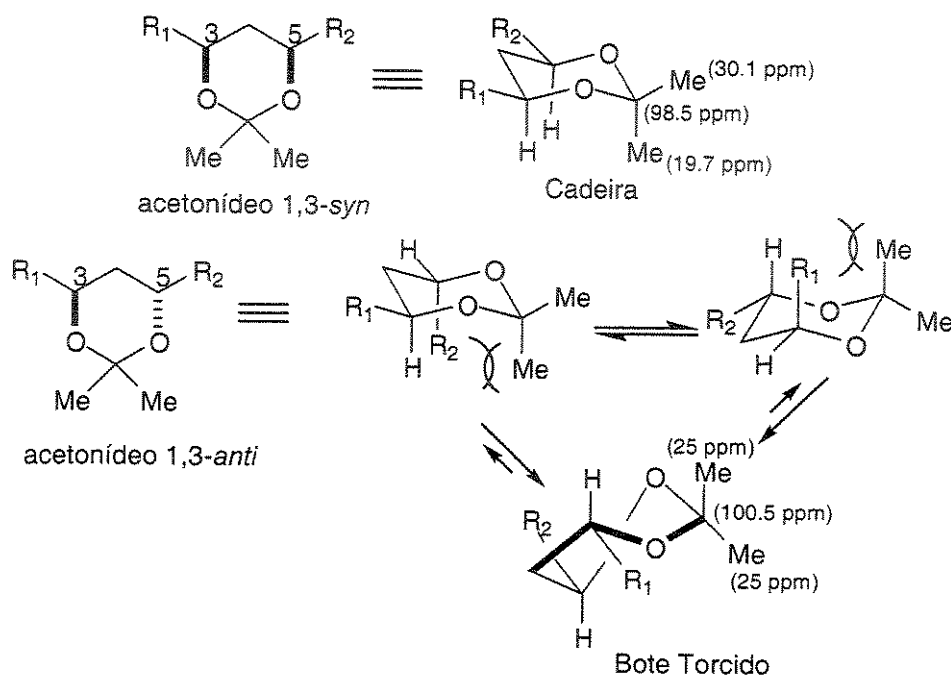
A análise da constante de acoplamento no espectro de RMN- 1H entre os hidrogênios H1 e H2 ($^3J_{H1/H2} = 2,01$ Hz) indica que eles se encontram numa relação axial-equatorial (Esquema 41). A constante de acoplamento entre os hidrogênios H2 e H3 ($^3J_{H2/H3} = 2,19$ Hz) indica, da mesma forma, uma relação equatorial-axial entre eles. Estes valores foram obtidos após irradiação seletiva dos hidrogênios vizinhos a H1 (iPr), H2 (CH_3) e H3 ($CH_2-C=CH_2$). Os baixos valores de constantes de acoplamento mostram que não há nenhuma relação *trans*-diaxial entre estes hidrogênios e que os grupos iPr em C1 e a cadeia em C3 ocupam posições *pseudo*-equatoriais enquanto a metila em C2 ocupa posição *pseudo*-axial.

Esquema 41. Constantes de acoplamento para o acetonídeo **34**

Outra confirmação da estereoquímica relativa se deu pela comparação dos dados de deslocamentos químicos no espectro de RMN- ^{13}C deste acetonídeo com dados da literatura para acetonídeos gerados de dióis 1,3-*syn* e 1,3-*anti* (Tabela II).

Segundo Rychnovsky,⁴³ acetonídeos 1,3-*syn* e 1,3-*anti* são facilmente distinguidos entre si através dos seus deslocamentos químicos em espectroscopia de RMN-¹³C. O acetonídeo *syn* existe em uma conformação cadeira bem definida, com os dois substituintes alquila em posições equatoriais. Já o acetonídeo *anti*, existe em uma conformação “bote torcido”, a fim de evitar interações 1,3-diaxiais que estariam presentes nas conformações em cadeira (Esquema 42).⁴³

Esquema 42. Conformações dos acetonídeos 1,3-*syn* 1,3-*anti*



A espectroscopia de RMN-¹³C de acetonídeos 1,3-*syn* mostra um grupo metila axial em torno de δ 19 ppm e um grupo metila equatorial em torno de δ 30 ppm, sendo o deslocamento químico do carbono acetonídeo C₀ em δ 98,5 ppm. Já o espectro de RMN-¹³C de acetonídeos 1,3-*anti*, revelam os dois grupos metila em torno de δ 25 ppm e o carbono C₀ do acetonídeo em δ 100,5 ppm.⁴³

No nosso caso, no espectro de RMN-¹³C, os sinais em δ 19.8 e 30.0 ppm são referentes às metilas do acetonídeo e o sinal em δ 98.77 ppm é referente ao

⁴³ (a) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B.; Yang, G. J. *Org. Chem.* **1993**, 58, 35511; (b) Rychnovsky, S. D.; Skalitzy, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 945.

carbono C₀ do acetonídeo, confirmando a formação do diol 1,3-*syn* como produto principal.

Tabela II – Deslocamentos Químicos de RMN-¹³C para acetonídeos *syn* e *anti*

Carbono	Observado	Literatura ⁴³	
		Acetonídeos <i>syn</i>	Acetonídeos <i>anti</i>
CH ₃	30.00	30.13	24.50
CH ₃	19.80	19.70	24.26
C ₀	98.77	98.50	100.50

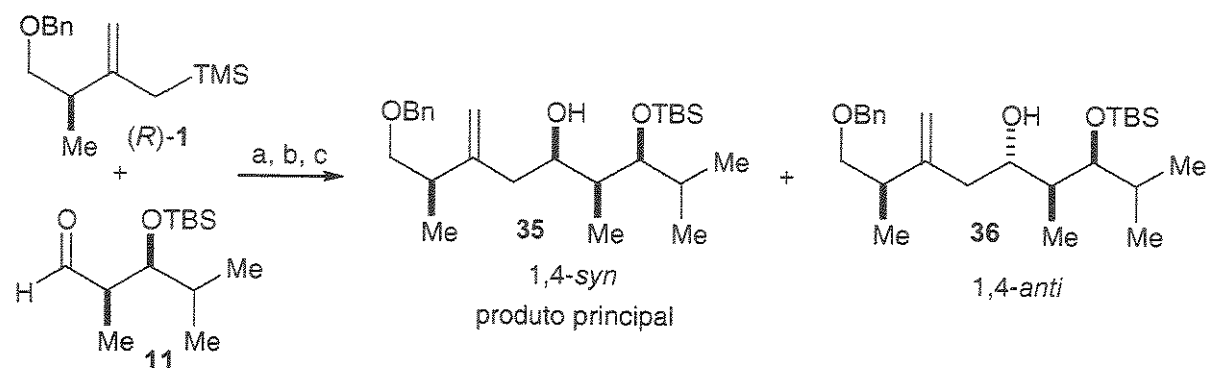
5.4.3. Reação de condensação entre alilsilano (*R*)-1 e o aldeído 11

Esta reação foi desenvolvida em três diferentes condições (a, b e c) (Esquema 43).

Condição a – SnCl₄ foi adicionado, a -78°C, à solução de aldeído em CH₂Cl₂ e, após 5 minutos, uma solução de alilsilano em CH₂Cl₂ é adicionada. A reação foi finalizada pela adição de Et₃N e conduziu ao produto em 82% de rendimento após purificação.

Condição b – A reação visa, inicialmente, a formação da alilestanana, análoga à reação com alilsilano aquiral. O produto foi isolado em 86% de rendimento após purificação.

Condição c - Nesta condição utilizou-se TiCl₄ como ácido de Lewis. A reação foi desenvolvida de maneira análoga à reação com alilsilano aquiral.

Esquema 43. Reação entre o aldeído quiral **11** e o alilsilano (*R*)-**1****Tabela III** - Proporções diastereoisoméricas observadas na adição do alilsilano quiral (*R*)-**1** ao aldeído **11**

<i>Condição</i>	35 : 36	<i>Rendimento</i>
a	> 95 : 05	82%
b	> 95 : 05	86%
c	90 : 10	45% (35) + 37 (35%) e 38 (20%)

* proporção diastereoisomérica determinada por RMN ^1H , RMN ^{13}C e CGMS :

condição a – i. **11**, CH_2Cl_2 , SnCl_4 , -78°C ; ii. (*R*)-**1**, CH_2Cl_2 , -78°C – (Figura 63)

condição b – i. (*R*)-**1**, CH_2Cl_2 , SnCl_4 , -78°C ; ii. **11**, CH_2Cl_2 , -78°C

condição c – i. (*R*)-**1** + **11**, CH_2Cl_2 + TiCl_4 , -78°C

A figura referente ao Espectro de RMN ^1H do composto **35** neste trabalho é a Figura **63** (página 150), que indica as proporções observadas para a condição **a**. Proporções e espectros semelhantes foram observados para as condições **b** e **c**, conforme indicado na Tabela III.

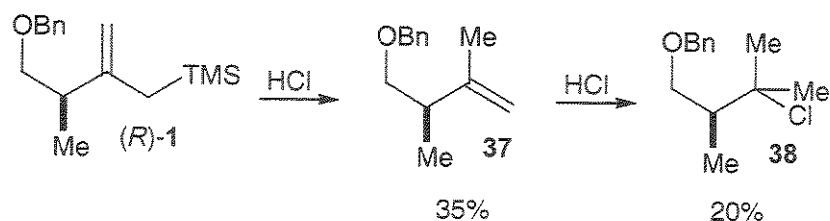
Os resultados observados foram:

Condição a: a adição do alilsilano (*R*)-**1** ao aldeído **11**, na presença de SnCl_4 , conduziu ao produto **35** em bom rendimento (82%) e excelente diastereosseletividade (> 95: 5) (Tabela III).

Condição b: de maneira análoga à condição **a**, obteve-se o diastereoisômero 1,4-*syn* **35** como produto principal em bom rendimento (86%), numa proporção >95:5.

Trabalhos anteriores do nosso grupo mostraram que o alilsilano quiral tem preferência por fornecer o produto com estereoquímica 1,4-*syn* (preferência por ataque na face *Re* do aldeído). Como sabemos que o aldeído tem preferência por fornecer o produto de adição Felkin (ataque na face *Re*), nós temos aqui (nas condições **a** e **b**) um exemplo de uma relação *matched* (par combinado), em que a preferência facial do alilsilano e do aldeído são combinadas no sentido de fornecer o mesmo produto diastereoisomérico **35**.

Condição c: Nesta condição de reação foi observado a formação do produto resultante de reação de protodessililação **37** (35%) e do produto **38** (20%), resultante da adição de HCl à ligação dupla em **37** (Esquema 44). Apenas quando o TiCl_4 foi destilado e coletado sobre CaH_2 momentos antes da reação, foi possível observar a formação do produto **35** esperado, mas em rendimento moderado (45%), embora em boa diastereosseletividade (**35:36** = 90:10), observando ainda a formação dos subprodutos **37** e **38**. (Esquema 44).

Esquema 44. Formação dos subprodutos **37** e **38**

Traços do produto **38** também foram identificados algumas vezes na condição **b** desta reação. A confirmação do produto **37** foi feita através de análise do espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H (Figura 90). Apesar de os ácidos de Lewis estarem sendo secos e destilados previamente ao uso, acreditamos que a presença de HCl nos mesmos possa ser a causa da formação de **37** e **38**.

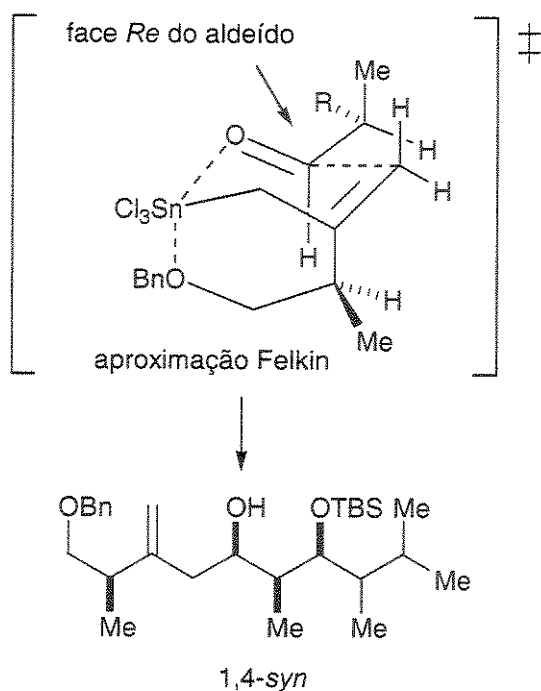
Todas as reações foram feitas em triplicata e os resultados são reprodutíveis.

5.4.4. Estados de Transição

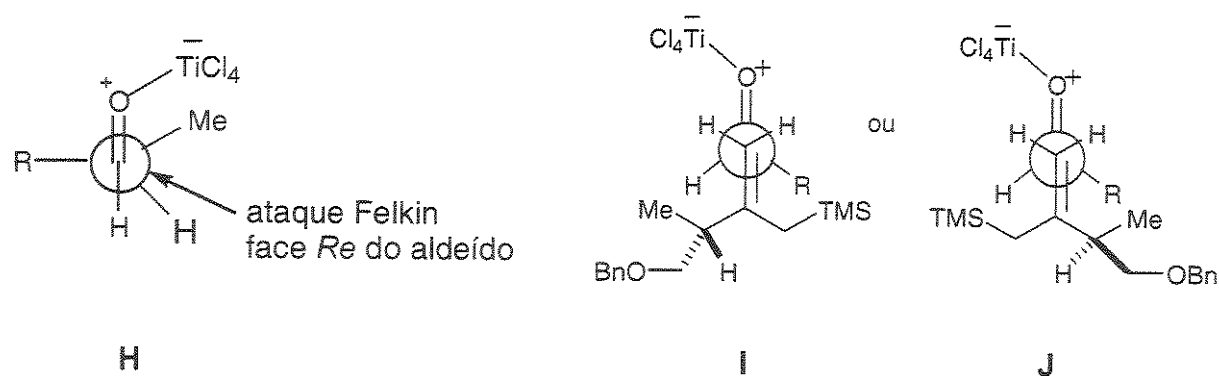
Acreditamos que tanto na condição **a** como na condição **b** a reação passe por um estado de transição cíclico quelado, pois já foi verificado que a formação da alilestanana é imediata mesmo a -60°C .¹⁴ Neste caso, a alta seletividade observada é explicada pelo fato deste ser um exemplo de uma reação *matched* (par combinado), com o aldeído (preferência por ataque Felkin) e o alilsilano (preferência por produto 1,4-*syn*) tendo a mesma preferência facial.

O estado de transição proposto nas condições **a** e **b** deve envolver a participação de uma aliltricloroestanana intermediária (Esquema 45). Nesta alilestanana, a complexação do oxigênio benzílico com o estanho forma um anel de 6 membros. A aproximação do aldeído pela face oposta ao grupo CH_3 na posição α à dupla ligação da alilestanana, em um estado de transição cíclico quelado do tipo cadeira, com aproximação Felkin ao aldeído, conduz ao diastereoisômero observado.

Esquema 45. Estado de transição



Na condição **c**, com TiCl_4 , a boa diastereosseletividade observada pode ser explicada através de um estado de transição aberto análogo ao proposto no Esquema 39. A reação passa por um estado de transição aberto (Esquema 46) com o ataque Felkin sendo favorecido e o mesmo produto **35** é observado preferencialmente. O alilsilano, neste caso é o intermediário, pois não há troca de ligantes com o TiCl_4 , que é utilizado para ativar a carbonila do aldeído.

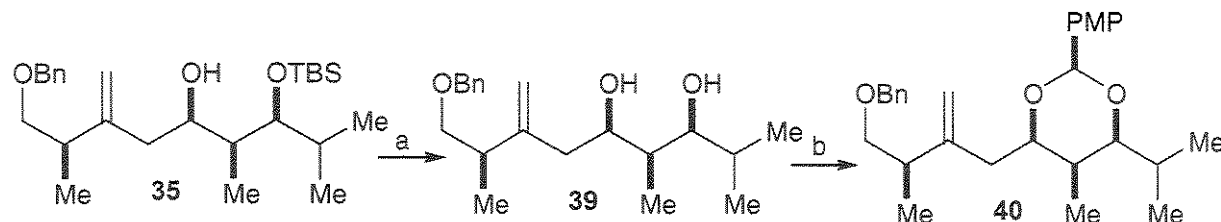
Esquema 46 – Estado de Transição aberto com TiCl_4 

H - representação do ataque Felkin ao aldeído com Estado de Transição aberto.

I e J - representação da aproximação do nucleófilo ao aldeído (aproximação antiperiplanar).

5.4.5. Determinação da estereoquímica relativa de **35**

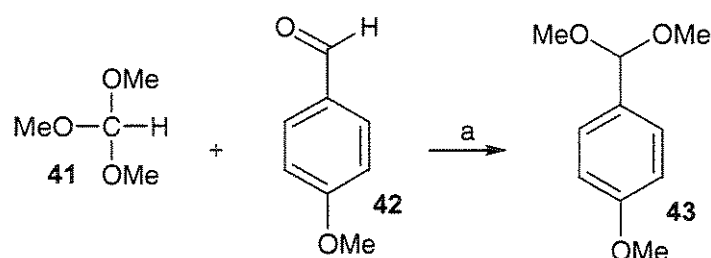
Para a determinação da estereoquímica relativa, o álcool homoalílico **35** foi submetido à desproteção do grupo TBS utilizando-se TBAF, em THF, à temperatura ambiente, seguido de proteção do diol **39** com o dimetilacetal do anisaldeído **43** e quantidade catalítica de ácido canforsulfônico, em CH_2Cl_2 , à temperatura ambiente. O rendimento foi equivalente a 70% fornecendo o acetal **40**, na forma de um óleo incolor (Esquema 47).

Esquema 47. Preparação do benzilidenoacetal **40**

a - TBAF, THF, t.a.

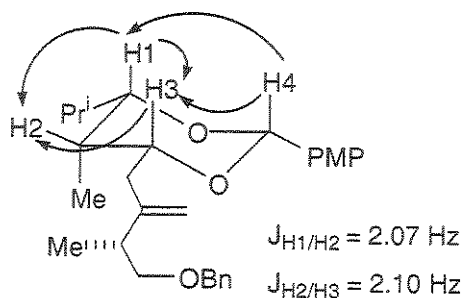
b - dimetilacetal do anisaldeído (**43**), CH₂Cl₂, CSA, t.a., 70%.

O dimetilacetal do anisaldeído **43**, por sua vez, foi preparado a partir da reação entre trimetil ortoformato **41** e *p*-anisaldeído **42** na presença de quantidade catalítica de ácido canforsulfônico à temperatura ambiente (Esquema 48). Após destilação sob pressão reduzida o rendimento obtido foi de 88%.

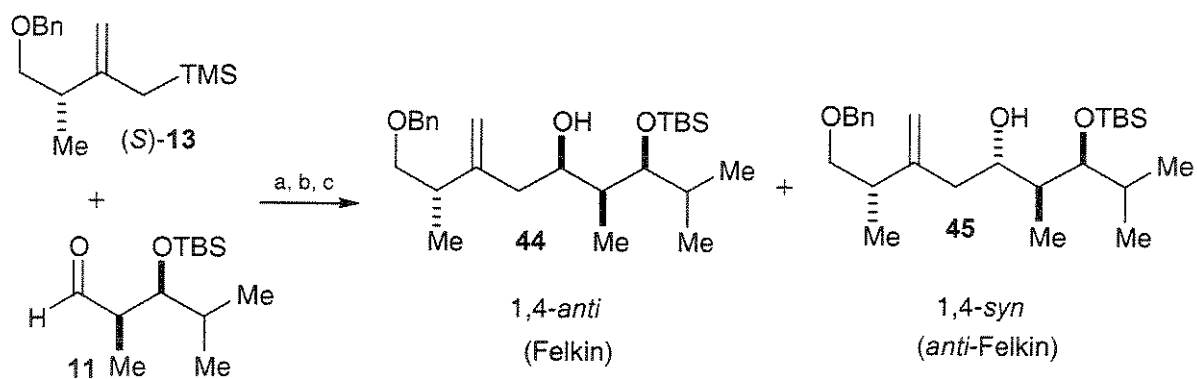
Esquema 48. Preparação do dimetilacetal **43**

a - CSA, t.a., 88%

A estereoquímica relativa foi determinada através da análise das constantes de acoplamento e de interações NOESY nos espectros de RMN ¹H do benzilideno acetal **40**. As interações NOESY, indicadas pelas setas, juntamente com os baixos valores das constantes de acoplamento entre os hidrogênios H1/H2 (*J* = 2.07 Hz) e H2/H3 (*J* = 2.10 Hz) comprovam a estereoquímica relativa 1,2-*syn* e, conseqüentemente, 1,4-*syn* na subunidade **35** (Esquema 49). Os valores das constantes de acoplamento foram obtidos após irradiação seletiva dos hidrogênios vizinhos a H1 (*i*-Pr), H2 (CH₃) e H3 (CH₂-C=CH₂).

Esquema 49. Interações de NOESY e constantes de acoplamento para **40****5.4.6. Reação de condensação entre o alilsilano (S)-13 e o aldeído 11**

Esta reação, da mesma forma que na reação do item 4.3, foi realizada nas mesmas três condições **a**, **b** e **c** (Esquema 50).

Esquema 50. Reação de condensação entre o aldeído 11 e alilsilano (S)-13

Vale considerar que, tanto na condição **a** como na **b**, o produto **45** foi obtido como principal, em proporções que variam entre 20:80 a 33:64 (**44:45**) enquanto que, na condição **c**, o produto de ataque Felkin **44**, foi obtido como majoritário, em boa seletividade (Tabela IV).

Tabela IV – Proporções diastereoisoméricas da adição do alilsilano quiral (S)-**13** ao aldeído **11**

<i>Condição</i>	<i>44 : 45</i>	<i>Rendimento</i>
a	20 : 80	73 %
b	33 : 64	71 %
c	82 : 18	75 %

* proporção diastereoisomérica determinada por Cromatografia Gasosa (CG):

condição a – i. **11**, CH₂Cl₂, SnCl₄, -78°C; ii. (S)-**13**, CH₂Cl₂, -78°C – (Figura CG3)

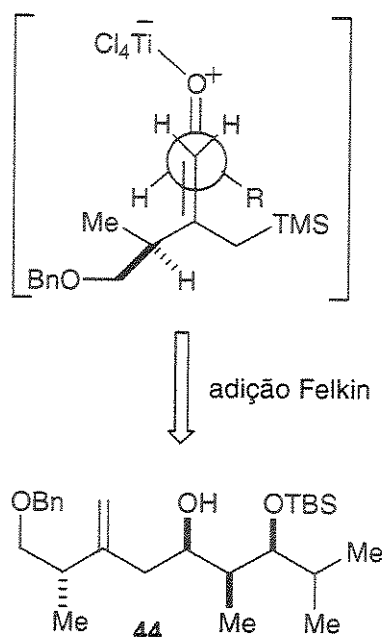
condição b – i. (S)-**13**, CH₂Cl₂, SnCl₄, -78°C; ii. **11**, CH₂Cl₂, -78°C – (Figura CG4)

condição c – i. (S)-**13** + **11** + TiCl₄, CH₂Cl₂, -78°C – (Figura CG5)

Novamente, nas primeiras tentativas de se promover a reação com TiCl₄, observou-se apenas a formação dos subprodutos **37** e **38**, resultantes de protodessililação e da adição de HCl à ligação dupla (Esquema 44). Após tomar o máximo de cuidado com o TiCl₄, foi possível isolar o produto **44** em bons rendimentos e seletividades, mesmo obtendo ainda um pouco dos subprodutos acima citados.

5.4.7. Estados de Transição

É interessante observar que o produto majoritário é diferente dependendo da condição empregada. Na condição c, onde a reação deve passar por um estado de transição aberto, o produto de adição Felkin é favorecido (Esquema 51), com o controle sendo do aldeído, que tem preferência por ataque Felkin, na face *Re* do aldeído.

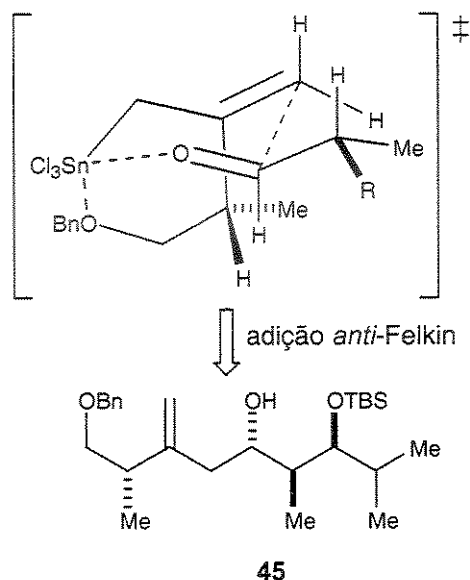
Esquema 51. Estado de transição aberto

Resultados anteriores de nosso grupo comprovaram que a reação de troca de ligantes com SnCl_4 é rápida mesmo a baixas temperaturas e que a “transmetalização” pode estar competindo com a adição ao aldeído através do aliilsilano.¹⁴ Como nas condições **a** e **b** ocorre a formação da aliltricloroestannana e o estado de transição é cíclico quelado, o isômero principal observado é o produto de adição *anti*-Felkin (Esquema 52). Tendo o aldeído preferência por fornecer o produto com estereoquímica relativa 1,2-*syn*, através de ataque Felkin (centro OH com configuração absoluta *R*) e o aliilsilano tendo preferência por fornecer o produto com estereoquímica relativa 1,4-*syn* (centro OH com configuração absoluta *S*), trata-se de uma relação *mismatched* (par não combinado). Por este motivo a seletividade é mais baixa, sendo controlada pelo estereocentro presente no aliilsilano. Como já dito, sendo a reação de troca de ligantes rápida mesmo a baixas temperaturas, a “transmetalização” ou, troca de ligantes, pode estar competindo com a adição ao aldeído através do aliilsilano.¹⁴

Vale ressaltar que, como observado anteriormente em trabalhos do nosso grupo¹¹, aldeídos quirais α -metilsubstituídos não apresentam preferência facial por

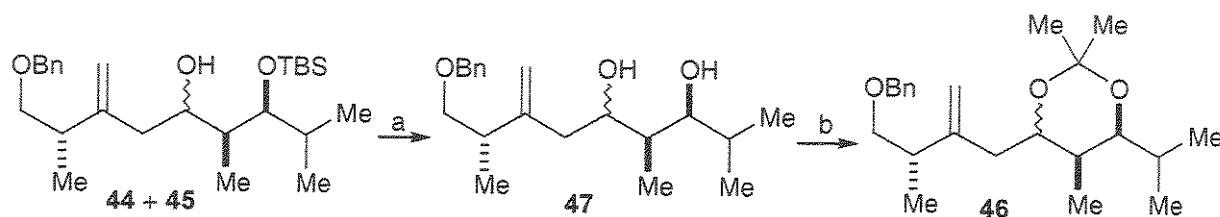
ataque Felkin ou *anti*-Felkin, com as seletividades sendo controladas apenas pelo estereocentro presente no aliilsilano.¹¹ No entanto, neste trabalho observamos que com aldeídos α,β -dissubstituídos os dois substratos apresentam preferências faciais contrárias.

Esquema 52. Estado de transição cíclico quelado



5.4.8. Determinação da estereoquímica relativa de 45

A estereoquímica relativa do produto principal obtido na condição **b** (Tabela IV) foi determinada através de metodologia análoga à utilizada na determinação da estereoquímica relativa de **35**. A mistura de álcoois homoalílicos (**44** + **45**) foi submetida à desproteção do grupo TBS utilizando-se TBAF, em THF, à temperatura ambiente seguido de proteção da mistura de dióis **47** com o dimetilacetal da acetona e quantidade catalítica de ácido canforsulfônico, em CH_2Cl_2 , à temperatura ambiente. Nas duas etapas o rendimento foi equivalente a 66% fornecendo a mistura de acetonídeos **46**, na forma de um óleo amarelo claro pouco viscoso (Esquema 53).

Esquema 53. Preparação do acetonídeo 46

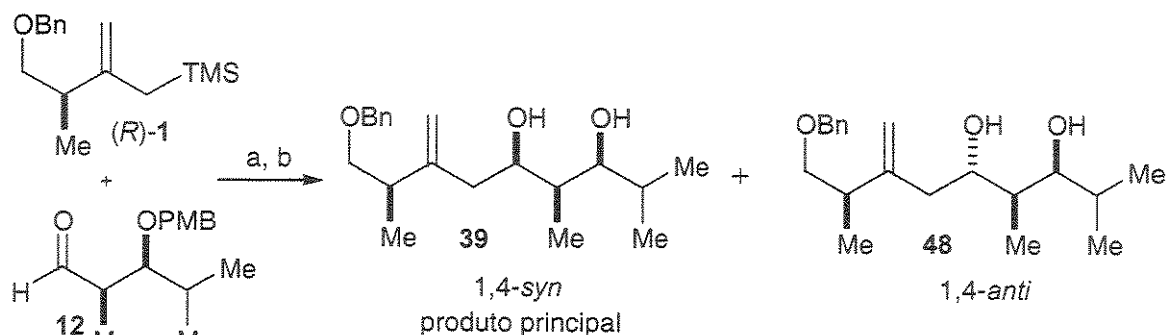
a - TBAF, THF, t.a.

b - Me₂C(OMe)₂, CH₂Cl₂, CSA, t.a., 66% em duas etapas

Após a conversão dos mesmos nos dimetil acetais correspondentes, os espectros de RMN ¹³C obtidos foram analisados e os sinais correspondentes aos acetonídeos 1,3-*syn* (98.7 ppm) e 1,3-*anti* (100.5 ppm) foram identificados, notando-se que os mais intensos eram os referentes ao produto 1,3-*syn*.

5.4.9. Reação de condensação entre o aliilsilano (*R*)-1 e o aldeído 12

A primeira condição utilizada (condição a), foi desenvolvida, como anteriormente, adicionando-se solução de aliilsilano à solução de aldeído, em CH₂Cl₂, sob atmosfera inerte e temperatura ambiente. Posteriormente, a -78°C, adicionou-se SnCl₄. A mistura apresentou, então, coloração alaranjado forte. A agitação foi mantida durante os 45 minutos seguintes e a reação foi finalizada após a adição de Et₃N. A análise dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H do produto mostrou que os sinais referentes ao grupo protetor PMB na molécula estavam ausentes. (Esquema 54)

Esquema 54. Reação de condensação entre o aldeído **12** e alilsilano (*R*)-**1****Tabela V** – Proporções diastereoisoméricas observada na adição do alilsilano quiral (*R*)-**1** ao aldeído **12**

Condição	39 : 48	Rendimento
a	> 95 : 05	39 (47%) + 49 (29%) + 37 (24%)
b	> 95 : 05	39 (47%) + 49 (29%) + 37 (24%)

* proporção diastereoisomérica determinada por RMN ^1H e CGMS :

condição a – i. **12** + (*R*)-**1** + SnCl_4 , -78°C , CH_2Cl_2 , 45 min.

condição b – i. (*R*)-**1**, CH_2Cl_2 , SnCl_4 , -78°C ; ii. **12**, CH_2Cl_2 , -78°C

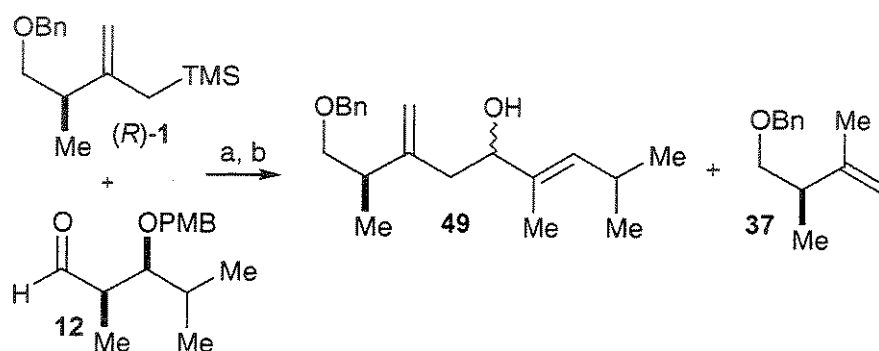
A partir daí o material bruto foi submetido a reação de proteção com dimetil acetal do anisaldeído em esquema análogo ao representado na etapa b do Esquema 47. O produto bruto obtido apresentou características espectroscópicas idênticas ao produto **39** obtido anteriormente (Esquema 47). O produto obtido foi purificado e apresentou-se na forma de um óleo incolor em 68% de rendimento. Caracterização do produto e análise dos dados espectroscópicos (RMN ^1H , ^{13}C , IV, Espectrometria de Massa, *Rf*) apresentaram total semelhança com o acetal **40** obtido com o grupo TBS como protetor, evidenciando a obtenção preferencial do produto com

estereoquímica relativa 1,4-*syn*, resultante da adição Felkin, ainda que o grupo PMB tenha sido eliminado durante a reação de condensação.

Uma provável explicação para a desproteção observada é o ataque do par de elétrons do oxigênio benzílico ao estanho que, por sua vez, perde um íon cloreto que ataca o carbono benzílico, deficiente de elétrons.

Além do diol obtido na reação, através de purificação por coluna cromatográfica e posterior análise de RMN-¹H observamos a formação de três outros tipos de produtos. Um, já identificado anteriormente, **37**, e uma mistura de diastereoisômeros, **49**, resultante de eliminação do grupo PMB (Esquema 55).

Esquema 55 – Produtos de protodessililação obtidos após reação entre aldeído **12** e alilsilano (*R*)-**1**



A proporção observada, através de RMN-¹H, para a mistura de diastereoisômeros de **49** é de 3:1. Acredita-se que, por termos observado a formação preferencial do diol 1,3-*syn*, o diastereoisômero, neste caso também se apresente nesta forma.

A segunda condição descrita (condição **b**), objetivou a formação de alilestanana. A solução do alilsilano 0,1M em CH₂Cl₂ adicionou-se o SnCl₄, previamente seco e destilado, a -78 °C. A solução obtida foi agitada durante trinta minutos nesta temperatura e durante 30 minutos a 0°C. Em seguida, foi adicionada à reação, a solução do aldeído em CH₂Cl₂ e a reação foi finalizada após a adição de Et₃N. Como na reação anterior na análise do produto bruto desta reação identificou-se a formação do diol **39**, observado anteriormente, além da formação dos produtos de protodessililação,

49 e **37** idênticos aos obtidos anteriormente (Esquema 55) e também nas mesmas proporções, mostrando que as reações são totalmente reprodutíveis.

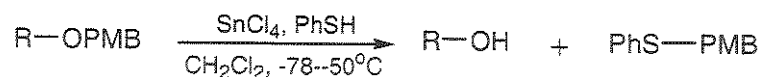
Conclui-se então que, nas reações com o aldeído contendo a função β -substituída protegida com o grupo PMB, em momento algum observou-se a formação do álcool homoalílico contendo grupo PMB. O produto principal formado apresentou-se como um diol 1,3-*syn* e foi caracterizado por Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C e ^1H .

É importante lembrar que o resultado obtido nesta reação é surpreendente, considerando-se que no trabalho anteriormente citado de adição de alilsilanos quirais a aldeídos quirais α -metil- β -alcoxi substituídos¹¹ (Esquema 11), onde temos o grupo PMB como um dos β -substituintes, não se observou perda do mesmo após o desenvolvimento da reação em condições idênticas a estas. Foi observado apenas que este aldeído não apresentava preferência por ataque em nenhuma de suas faces, sendo obtida uma mistura de aproximadamente 1:1 dos diastereoisômeros possíveis na reação.¹¹ Além deste resultado, resultados recentes do nosso laboratório, de reações entre alilsilanos quirais e aldeídos quirais β -substituídos com o grupo PMB, têm, de igual modo, demonstrado que a perda do grupo não tem ocorrido. Sendo assim, este tema deve continuar a ser estudado, pois em nenhuma das reações utilizando-se o aldeído PMB que contém dois centros quirais se observou presença do grupo após a condensação.

Estudos recentes comprovam a eficiência de SnCl_4 como um eficiente agente de desproteção do grupo PMB^{44,45}, conforme a reação seguinte (Esquema 55).

⁴⁴ Yu, W.; Su, M.; Gao, X.; Yang, Z.; Jin, Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4015.

⁴⁵ Kartha, K. P. R.; Kiso, M.; Hasegawa, A.; Jennings, H. J. *Carbohydr. Chem.* **1998**, 17, 811.

Esquema 55. Reação geral de desproteção de grupos PMB por SnCl₄

A reação anteriormente descrita tem sido utilizada quando há a necessidade de remoção quimiosseletiva do grupo *p*-metoxibenzil (PMB) e reagentes oxidativos como DDQ e CAN precisam ser evitados. O grupo PMB é muito útil como grupo protetor e tem sido largamente usado nas sínteses de produtos naturais complexos e na química dos carboidratos. Apesar destas considerações, foi observado que as reações onde tioglicosídeos reagem com SnCl₄ não eram bem sucedidas nas condições publicadas. A partir daí, Yu e colaboradores descobriram que a combinação de SnCl₄/PhSH era capaz de clivar o grupo PMB em carboidratos incluindo tioglisídeos em alta quimio e regioseletividade a baixas temperaturas.⁴⁶

⁴⁶ (a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; 3rd ed.; John Wiley & Sons: New York, 1999; p. 86 and references cited therein; (b) Kartha, K. P. R.; Kiso, M.; Hasegawa, A.; Jennings, H. J. *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, 17, 811; (c) Yu, W.; Su, M.; Gao, X.; Yang, Z.; Jin, Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4015.

6. Conclusão

- ↪ aldeídos α,β -disubstituídos com alilsilano aquiral apresentaram preferência facial 1,2-*syn* (ataque Felkin). O mesmo se observou nos alilsilanos quirais (*R*) (condições a, b e c) e alilsilanos quirais (*S*) (condições **a** e **b**);
- ↪ apenas na condição **c** (uso de TiCl_4), na reação com alilsilano (*S*) se identificou a preferência pela formação do diastereoisômero 1,2-*syn* e um produto resultante do ataque *anti* Felkin;
- ↪ excelente diastereosseletividade foi observada nas reações onde tanto alilsilano quanto aldeídos exibiram preferência por um mesmo produto diastereoisomérico;
- ↪ observou-se desproteção do grupo PMB nas reações onde o aldeído contendo este grupo foi utilizado. Mesmo tendo ocorrido a desproteção foi possível determinar que o produto principal obtido nesta reação foi o 1,2-*syn* resultante de uma aproximação Felkin.

Em resumo, a química de aliltricloroestananos é bastante significativa no contexto da diastereosseleção acíclica e útil na obtenção de álcoois homoalílicos mais complexos.

Novas aplicações estão em andamento no nosso laboratório.

7. Experimental

7.1. Reagentes e Solventes

Trietilamina, 2,6-lutidina, diclorometano, dimetilsulfóxido, acetonitrila, isobutiraldeído, tetracloreto de titânio e tetracloreto de estanho foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Tetrahidrofurano e tolueno foram tratados com sódio e benzofenona e destilados antes do uso. Metanol foi seco com magnésio e iodo sob refluxo, destilado e mantido sob peneira molecular até a sua utilização. Cloreto de metil-trimetil silano foi destilado previamente ao seu uso. O cloreto de *n*-propionila foi preparado a partir do respectivo ácido e SOCl_2 e destilado imediatamente antes do uso. *n*-Butil lítio foi titulado através de reação com isopropanol em THF, tendo fenantrolina como indicador. 2,2-dimetoxi-propano foi preparado através de reação entre *p*-anisaldeído e trimetilortoformato com quantidade catalítica de ácido canforsulfônico e destilado antes do uso. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio.

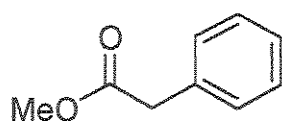
7.2. Métodos Cromatográficos

As cromatografias de adsorção (cromatografia flash) em coluna foram realizadas utilizando-se sílica-gel Aldrich (230 - 400 mesh). Os eluentes empregados estão descritos nas respectivas preparações. As análises por cromatografia gasosa foram realizadas em aparelho HP6890, utilizando-se coluna semicapilar HP-5 (5% PhMe silicone, 30m x 0.53mm x 1.3 μ m). Utilizou-se a condição padrão descrita a seguir: $T_{\text{injetor}} = T_{\text{detector}} = 300^\circ\text{C}$; $T_{\text{inicial}} = 230^\circ\text{C}$; $t_{\text{inicial}} = 0,67\text{min}$; taxa = 15°C/min. ; $T_{\text{interm}} = 240^\circ\text{C}$; $T_{\text{final}} = 250^\circ\text{C}$; gás de arraste: N_2 ; detector=FID.

7.3. Métodos Espectrométricos

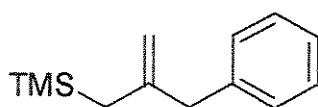
Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN- ^1H) e de carbono (RMN- ^{13}C) foram obtidos nos aparelhos Bruker AC 300/P, Varian Gemini 300 e Varian Inova 500. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) tendo como referência interna o clorofórmio deuterado (7.26 ppm) e o tetrametilsilano (0 ppm) para RMN- ^1H e o clorofórmio deuterado (77.0 ppm) para RMN- ^{13}C . A multiplicidade das bandas de absorção dos hidrogênios nos espectros de RMN- ^1H , foi indicada segundo a convenção: *s* (singleto), *sl* (singleto largo), *d* (dubleto), *t* (triplete), *q* (quarteto), *dd* (duplo dubleto), *ddd* (duplo duplo dubleto), *dt* (duplo triplete), *td* (triplete de dubletos), *tl* (triplete largo), *ddt* (duplo duplo triplete), *dq* (duplo quarteto), *qd* (quarteto de dubletos), *qt* (quinteto), *st* (sexteto), *sp* (septeto), *dsp* (duplo septeto) e *m* (multiplete). Os dados espectroscópicos referentes aos espectros de RMN- ^1H estão organizados segundo a convenção: δ deslocamento químico (multiplicidade; constante de acoplamento em Hz, número de hidrogênios, atribuição). Os espectros de infravermelho foram obtidos em um aparelho Bomem MB-series FTIR-Hartmann & Braun Michelson. As medidas de rotação óptica foram feitas nos Polarímetros Carl Zeiss Jene Polamat A (lâmpada de Hg) e LEP A2 (lâmpada de Na). As análises elementares foram obtidas a partir de um analisador elementar Perkin Elmer PE2400 Series II. As medidas de ponto de fusão foram feitas em um aparelho MQAPF 301—Microquímica Ind. e Com. Ltda. Os espectros de massa e massa de alta resolução foram obtidos de um Espectrômetro de Massa VGAutoespec—Micromass. Os espectros de massa acoplado a cromatografia gasosa foram obtidos de um GC-MS HP5988A, utilizando-se coluna ultra 2 (PhMe silicone 25m x 0.2mm x 0.33 μm). As análises foram realizadas utilizando o seguinte programa de temperatura do forno: $T_{\text{injetor}} = 250^\circ\text{C}$; $T_{\text{detector}} = 270^\circ\text{C}$; $T_{\text{inicial}} = 100^\circ\text{C}$; $\text{Tempo}_{\text{inicial}} = 0\text{min.}$; taxa = 10°C/min. ; $T_{\text{final}} = 300^\circ\text{C}$; $\text{Tempo}_{\text{final}} = 10\text{min.}$; gás de arraste: N_2 ; detector=FID.

7.4. Procedimentos Experimentais



2-Fenilacetato de metila (23)

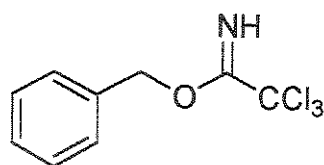
A um balão de 250 mL contendo 5 mL (0,12 mol) de cloreto de acetila em 100 mL de metanol, adicionou-se 15 mL (0,12 mol) de ácido fenilacético **22**. A reação foi submetida a agitação durante 15 horas a temperatura ambiente. Posteriormente foi evaporada para se retirar o excesso de metanol e seca com sulfato de magnésio anidro. Traços de solvente foram ainda retirados na bomba de alto vácuo. O produto bruto obtido foi destilado sob pressão de 6,8 mmHg, apresentando ponto de ebulição igual a 82°C e fornecendo 16,14 g de um líquido pouco viscoso e incolor em 90% de rendimento. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ (ppm): 3.6 (s, 2H, CH₂Ph), 3.7 (s, 3H, O-CH₃), 7.3 (m, 5H, H_{arom}) (Figura 1); **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ (ppm): 41.1 (CH₂), 52.0 (CH₃), 127.0 (CH), 128.5 (CH), 129.2 (CH), 133.9 (C₀), 172.0 (C₀) (Figura 2); **IV (filme)** ν (cm⁻¹): 3028, 2953, 2840, 1734, 1604, 1497, 1432, 1250, 1150, 1009, 703 (Figura 3); **TLC R_f**: 0,43, hexano:acetato de etila/80:20.



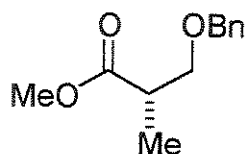
1-(2-trimetilsililmetilalil)benzeno (10)

Em um balão de três bocas de 250 mL, foram adicionados 21 g (57,45 mmol) de CeCl₃·7H₂O que foi submetido a vácuo (3mmHg), com agitação à temperatura de 160°C durante 10 horas resultando na formação de um pó cinza claro. Este balão foi resfriado à temperatura ambiente e, sob fluxo de argônio e banho de gelo (0°C), adicionou-se 70 mL de THF anidro com forte agitação formando uma suspensão branca uniforme. O banho de gelo foi retirado e a agitação mantida por 6 horas. Paralelamente, em outro balão de 3 bocas de

100 mL acoplado a condensador e um funil gotejante adicionou-se 1,40 g (57,45 mmol) de magnésio metálico e todo o sistema foi flambado sob fluxo de argônio. Uma solução de 7,05 g (57,45 mmol) de ClCH_2TMS em 30 mL de THF foi adicionada gota a gota ao magnésio através do funil gotejante. Esta solução foi agitada durante aproximadamente 3 horas, até a completa dissolução do magnésio. A suspensão de cloreto de cério (III) foi resfriada à temperatura de -78°C e o reagente de *Grignard* obtido paralelamente foi adicionado gota a gota via seringa. A agitação foi mantida durante 2 horas nesta temperatura e, então, adicionou-se 2,87 g (19,15 mmol) de fenilacetato de metila **23** dissolvido em 8 mL de THF, via cânula. A solução resultante foi levada à temperatura ambiente e mantida sob agitação até o consumo do material de partida, tendo sido acompanhado por TLC. Em seguida a solução foi resfriada à temperatura de 0°C e encerrada a reação pela adição de 20 mL de solução saturada de cloreto de amônio (NH_4Cl). Manteve-se a agitação durante os trinta minutos seguintes. Posteriormente, a solução foi levada à temperatura ambiente e extraída com 2 x de 100 mL de éter etílico. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com 100 mL de solução saturada de NaCl e 100 mL de solução saturada de NaHCO_3 , e então secas com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado em rotaevaporador à temperatura ambiente e pressão reduzida. Após análise por cromatografia gasosa o produto bruto apresentou-se na forma de um óleo amarelo claro com grau de pureza satisfatório, observado através de cromatografia gasosa (Esquema 28), para ser utilizado na próxima etapa. O rendimento obtido foi de 95%. **RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz)**, δ (ppm): 0.00 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 1.44 (sl, 2H, CH_2Si), 3.23 (s, 2H, CH_2Ph), 4.53 (sl, 1H, $\text{H}_{\text{olefínico}}$), 4.58 (sl, 1H, $\text{H}_{\text{olefínico}}$), 7.0-7.15 (m, 5H, H_{arom}) (Figura 4). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz)** δ (ppm): -1.2 (CH_3), 26.1 (CH_2), 45.1 (CH_2), 109.5 (CH_2), 126.0 (CH), 128.0 (CH), 128.2 (CH), 129.1 (CH), 139.9 (C_0), 146.7 (C_0) (Figura 5). **IV (filme)** ν (cm^{-1}): 3066, 3031, 2957, 2904, 1641, 1490, 1247, 847, 697 (Figura 7); **Massa de Alta Resolução**: Esperado para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{Si}$: 204,1343; Encontrado: 204,1354 (Figura 8); **TLC** *R_f* 0,48 em hexano.

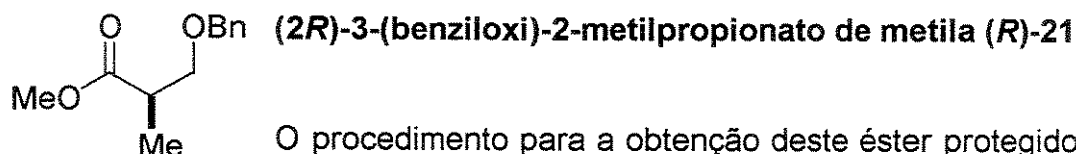
**Tricloro acetimidato de benzila (15)**

Em um balão de 50 mL foram adicionados 1,0 g (7,24 mmol) de álcool benzílico **17** e 10 mL de CH₂Cl₂. A solução resultante foi levada a -15 °C (banho de etilenoglicol/CO₂) e então, adicionados 10 mL de solução aquosa de KOH 50% e 0,015 g (quantidade catalítica) de hidrogenossulfato de *n*-tetrabutilamônio. Após 5 min., adicionou-se 0,87 mL (8,68 mmol) de tricloroacetetonitrila gota a gota e a reação foi mantida nesta temperatura por 30 min. Em seguida, a reação foi levada à temperatura ambiente e mantida durante 30 min. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi lavada com 2 x 10 mL de CH₂Cl₂. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, concentrada até 1/3 do volume inicial, filtrada em celite (2 cm) e concentrada novamente. O produto obtido apresentou alto grau de pureza após análise por cromatografia gasosa e/ou por RMN ¹H não necessitando de purificação. A massa resultante foi de 2 g na forma de um óleo amarelo intenso com rendimento de 98%. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ(ppm): 5.37 (s, 2H, CH₂Ph), 7.25-7.50 (m, 5H, H_{arom}), 8.42 (sl, 1H, N-H) (Figura 9). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)**, δ (ppm): 70.7 (CH₂), 91.4 (C_O), 127.7 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 135.5 (C_O), 162.7 (C_O) (Figura 10). **IV (filme)** ν (cm⁻¹): 3340, 3065, 3033, 2949, 2885, 1666, 1586, 1498, 1455, 1380, 1291, 1073, 994, 827, 795, 736 (Figura 11) **TLC** *R_f* 0.42, hexano:acetato de etila/75:25.

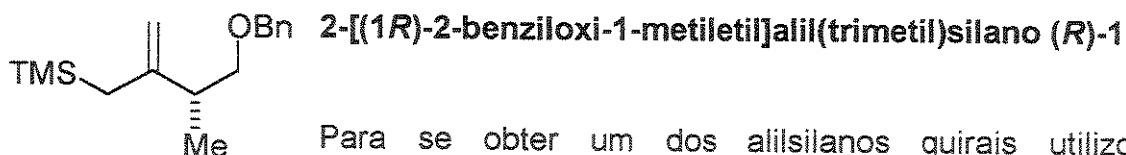
**(2S)-3-(benziloxi)-2-metilpropionato de metila (S)-16**

Em uma solução em agitação do composto comercial (S)-3-hidroxi-2-metilpropionato de metila (S)-**14** (5.5 mL, 50.0 mmol) em 180 mL de cloreto de metileno, foi adicionada, através de cânula, uma solução de tricloroacetimidato de benzila **15** (10.2 mL, 55.0 mmol) em ciclohexano (360 mL). Em seguida, ácido trifílico (1.77 mL, 20 mmol) foi adicionado gota a gota, formando

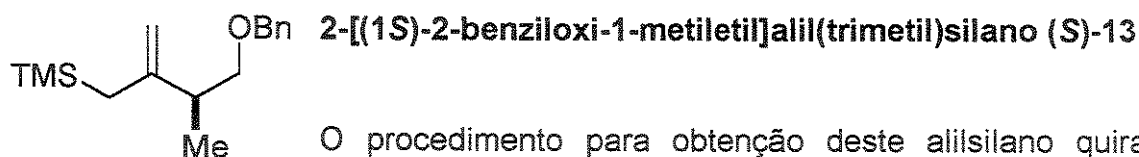
um precipitado branco. A reação permaneceu sob agitação por 16h à temperatura ambiente. Após este período, o sólido foi decantado e o sobrenadante transferido para um funil de separação. O sólido branco cristalino foi lavado com hexano (2 x 50 mL) e a fase orgânica foi reunida ao sobrenadante. O extrato orgânico foi então lavado com 70 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio aquosa seguido de 70 mL de solução aquosa saturada de NaCl. As fases foram separadas e a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado em um rotaevaporador sob pressão reduzida à temperatura ambiente. O resíduo foi lavado com hexano (2 x 100 mL) e concentrado novamente. O produto foi purificado por cromatografia *flash* resultando em 8,94 g de um óleo incolor em 86% de rendimento. $[\alpha]^{20}_D$: +13.7 (c 1.9, CHCl₃); **RMN-¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1,17 (d, J = 7.32 Hz, 3H, C-CH₃), 2.77 (st, J = 5.86 Hz, 1H, CH₃C-H), 3.49 (dd, J = 5.86 e 9.16 Hz, 1H, CH₂-OBn), 3.65 (dd, J = 7.32 e 9.16 Hz, 1H, CH₂-OBn), 3.69 (s, 3H, O-CH₃), 4.51 (s, 2H, CH₂-Ph), 7.2-7.4 (m, 5H, H_{arom}) (Figura 12); **RMN-¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 13.7 (CH₃), 40.0 (CH), 51.6 (CH₃), 71.9 (CH₂), 73.0 (CH₂), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.5 (CH), 138.4 (C₀), 175.7 (C₀) (Figura 13); **IV (filme)** ν (cm⁻¹): 2950, 2856, 1740, 1496, 1454, 1364, 1250, 1200, 1172, 1098, 1028, 838, 738, 698 cm⁻¹ (Figura 14); **EM (70 eV)**: 179 (100%), 165 (14%), 91 (98%), 57 (35%) (Figura 15). **TLC** *R_f*: 0.26, hexano:acetato de etila/95:5.



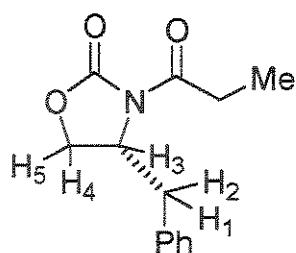
O procedimento para a obtenção deste éster protegido quiral é análogo ao descrito anteriormente com exceção do éster comercialmente disponível utilizado que, neste caso é o (*R*)-3-hidroxi-2-metilpropionato de metila (*R*)-20. Rendimento da reação e dados espectroscópicos, exceto $[\alpha]^{20}_D$: -13.7 (c 1.9, CHCl₃), são idênticos para os dois enantiômeros.



Para se obter um dos alilsilanos quirais utilizou-se procedimento análogo ao anterior com exceção do éster protegido utilizado e sua quantidade, respectivamente: metil (*S*)-3-benziloxi-2-metilpropionato (*S*)-**16**, 4 g (19,23 mmol). Análogo ao alilsilano aquiral obtido anteriormente, este produto, na sua forma bruta, apresentou-se, através de cromatografia gasosa, com um grau de pureza satisfatório, e na forma de um óleo amarelo claro, possibilitando sua utilização na próxima etapa sem prévia purificação. O rendimento observado foi de 95%. $[\alpha]_D^{20}$: + 12,06 (*c* 1,3, CHCl₃); **RMN-¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.00 (s, 9H, Si-(CH₃)₃), 1.04 (d, *J* = 6.96 Hz, 3H, CH-CH₃), 1.46 (dd, *J* = 1.09 e 13.55 Hz, 1H, TMS-CH₂), 1.52 (dd, *J* = 0.92 e 13.73 Hz, 1H, TMS-CH₂), 2.21 (m, 1H, CH₃-CH), 3.18 (dd, 1H, *J* = 8.06 e 9.16 Hz, CH₂-OBn), 3.46 (dd, 1H, *J* = 5.13 e 9.16 Hz, CH₂-OBn), 4.43 (d, 1H, *J* = 12.09 Hz, O-CH₂-Ph), 4.48 (d, 1H, *J* = 12.09 Hz, O-CH₂-Ph), 4.54 (dd, 1H, *J* = 1.09 e 2.20 Hz, H_{olefínico}), 4.57 (t, 1H, *J* = 1.28 Hz, H_{olefínico}), 7.23-7.40 (m, 5H, H_{arom}) (Figura 16); **RMN-¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): -1.3 (CH₃), 17.1 (CH₃), 26.6 (CH₂), 41.0 (CH), 72.9 (CH₂), 75.0 (CH₂), 106.5 (CH₂), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 128.3 (CH), 138.7 (C₀), 149.7 (C₀) (Figura 17); **IV (filme)** ν (cm⁻¹): 3068, 3030, 2957, 2901, 2851, 1632, 1497, 1453, 1247, 1158, 1097, 852, 696 cm⁻¹ (Figura 18). **TLC** *R_f*: 0.26, hexano:éter etílico/99:1. **EM (70 eV)**: 45 (13%), 73 (100%), 91 (91%), 156 (14%), 179 (10%) (Figura 19). **Massa de Alta Resolução**: Esperado para C₁₆H₂₆OSi: 262,1753; Encontrado (*M*-106): 156,1227 (Figura 20).



O procedimento para obtenção deste alilsilano quiral é análogo ao descrito anteriormente, com exceção do éster protegido utilizado, (*R*)-3-benziloxi-2-metilpropionato (*R*)-**20**. Rendimento da reação e dados espectroscópicos, exceto $[\alpha]_D^{20}$: -12,06 (*c* 1.3, CHCl_3), são idênticos para os dois enantiômeros.



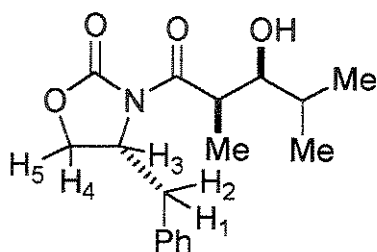
Em um balão de 100mL equipado com um agitador magnético colocou-se 5.27g (29.9 mmol) de (*R*)-4-(fenilmetil)-2-oxazolidinona **24** sob atmosfera de argônio.

Adicionou-se, então, 70 mL de THF anidro e a solução resultante foi resfriada a -78°C. Uma solução de 20.4 mL (30.2 mmol) de *n*-butillítio em hexano (1.48M), foi adicionada gota a gota durante um período de aproximadamente 15 minutos (a solução tornou-se amarela e levemente turva). Adicionou-se, posteriormente, 2.86 mL (32.9 mmol) de cloreto de propionila previamente destilado. A solução foi deixada sob agitação por 30 minutos a -78°C e, em seguida, à temperatura ambiente por mais 30 minutos. O excesso de cloreto de propionila foi consumido pela adição de 20 mL de solução aquosa de cloreto de amônio saturado. A fase orgânica foi removida em rotaevaporador e a solução resultante foi extraída com duas porções de 20 mL de diclorometano. O extrato orgânico foi lavado com 15mL de NaOH 1M e 15mL de NaCl saturado, seco com sulfato de magnésio anidro e filtrado. O solvente foi removido em rotaevaporador e o óleo amarelo resultante foi deixado em refrigerador para cristalizar. O sólido cristalino resultante foi lavado com hexano frio para fornecer 5.20 g da oxazolidinona **25** como um sólido branco cristalino em 85% de rendimento. PF: 44-45°C (lit. 44-46°C)¹; $[\alpha]_D$: -100.5 (*c* 1.01, EtOH) (lit. $[\alpha]_D$: -92.9 (*c* 1.01, EtOH))¹. RMN-¹H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.21 (t, *J* = 7.33 Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.78 (dd, *J* = 9.52 e 13.19 Hz, 1H, H_1), 2.96 (m, 2H, CH_2 -

CH₃), 3.31 (dd, $J = 3.30$ e 13.18 Hz, 1H, H₂), 4.19 (dd, $J = 11.72$ e 15.38 Hz, 1H, H₄), 4.20 (dd, $J = 8.42$ e 15.38 Hz, 1H, H₅), 4.68 (ddd, $J = 3.48$, 6.96 e 13.00 Hz, 1H, H₃), 7.20-7.40 (m, 5H, H_{arom}) (Figura 21); **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ (ppm): 8.0 (CH₃), 29.0 (CH₂), 37.7 (CH₂), 55.1 (CH), 66.1 (CH₂), 127.5 (C₀), 129.1 (CH), 129.6 (CH), 135.5 (C₀), 153.8 (C₀), 174.4 (C₀) (Figura 22); **IV (filme)** ν (cm⁻¹): 3530, 3382, 3084, 2986, 2942, 1782, 1702, 1497, 1361, 1219, 1126, 1082, 1014, 964, 877, 759, 736, 698 (Figura 23); **TLC** R_f 0.57, hexano:acetato de etila/60:40; **Massa de Alta Resolução (m/z)** Calculado para C₁₃H₁₅NO₃: 233.1052; Encontrado: 233.1052 (Figura 24).

n-Bu₂BOTf Di-*n*-butilboriltrifluorometanossulfonato

A terça parte de um volume total (6.1 mL; 68.94mmol) de ácido trifílico foi adicionada à tributilborana (16.8 mL; 68.94 mmol) e a mistura de reação aquecida a 50°C. Observou-se a evolução de *n*-butano. O restante do ácido foi adicionado gota a gota mantendo-se a temperatura da reação entre 25 e 50°C. Após agitação por duas horas, o borotriflato foi isolado por destilação a vácuo (PE: 60°C a 2mmHg). OBS.: se o ácido trifílico é combinado com a tributilborana de uma só vez, resulta em uma reação fortemente exotérmica.

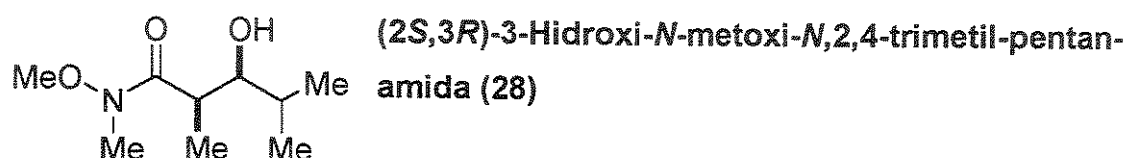


(-)-(2S,3R)-1-[(4S)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]-3-hidroxi-2,4-dimetilpentan-1-ona (27)

Uma solução de 1,72 g (7,40 mmol) de (4S)-(+)-4-benzil-3-propionil-1,3-oxazolan-2-ona **25** em 17 mL de CH₂Cl₂, foi submetida à agitação, atmosfera inerte e resfriamento (T= -15°C). Após a solução atingir a temperatura desejada, adicionou-se 8,7 mmol (2,2 mL) de dibutil borotriflato, gota a gota, muito

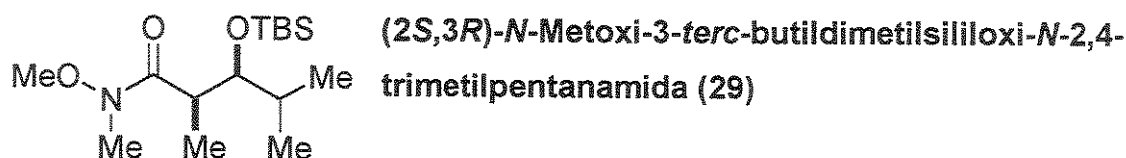
lentamente. A solução que estava de coloração amarelo escura tornou-se amarelo clara após a adição de 9,76 mmol (1,36 mL) de trietilamina, que foi feita cerca de 5 minutos após a adição anterior, também gota a gota, muito lentamente. Estas condições foram ainda mantidas por 15 minutos. A reação foi então resfriada a -78°C e agitada por 15 minutos. Quando a temperatura interna da solução atingiu a marca desejada adicionou-se 0,9 mL (9,9 mmol) de isobutiraldeído, gota a gota, lentamente. A solução ainda permaneceu nesta temperatura por 20 minutos e, após, durante 3 horas, a $T = -10^{\circ}\text{C}$. Finalmente deixou-se a solução a 0°C durante noventa minutos. A reação foi finalizada após adição de 8 mL de solução tampão fosfato, $\text{pH} = 7$, gota a gota, e 25 mL de metanol. A solução adquiriu coloração amarelo claro com turbidez e a ela adicionou-se 25 mL de solução 2:1 metanol: H_2O_2 30%. Durante estas adições tomou-se o cuidado de a temperatura não atingir limite superior a 5°C (procurou-se deixar o máximo de tempo possível por $T = 0^{\circ}\text{C}$). A solução foi agitada durante uma hora e em seguida o excesso de material volátil foi evaporado em rotaevaporador sob banho com temperatura entre 25 e 30°C . O material resultante foi extraído com três porções de 40 mL de éter etílico. O extrato orgânico foi reunido e lavado com 40 mL de solução 5% de bicarbonato de sódio seguido de 40 mL de solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem com sulfato de magnésio anidro, filtração e evaporação obteve-se um óleo de coloração amarela que, submetido à purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/Hexano 25-30%) forneceu 1,85 g do produto de condensação aldólica **27** como um óleo amarelo claro em 82% de rendimento com proporção relativa entre os diastereoisômeros de 99:1. $[\alpha]_{\text{D}} : -54.9$ (c 0.93, CH_2Cl_2); **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz)** $\delta(\text{ppm})$: 0.96 (d, $J = 6.86$ Hz, 3H, $\text{C}_5\text{-H}$), 1.09 (d, $J = 6.52$ Hz, 3H, $\text{C}_4\text{-CH}_3$), 1.30 (d, $J = 7.02$ Hz, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$), 1.78 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 2.85 (dd, $J = 9.37$ e 13.38 Hz, 1H, H_2), 2.95 (sl, 1H, $\text{C}_3\text{-OH}$), 3.31 (dd, $J = 3.35$ e 13.38 Hz, 1H, H_1), 3.60 (dl, $J = 8.53$ Hz, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 4.02 (qd, $J = 2.72$ e 15.05 Hz, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 4.25 (dd, $J = 2.84$ e 9.03 Hz, 2H, H_4), 4.29 (t, $J = 8.28$ Hz, 1H, H_5), 4.75 (m, 1H, H_3), 7.25-7.41 (m, 5H, H_{arom}) (Figura 25); **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz)** $\delta(\text{ppm})$: 9.9 (CH_3), 18.8 (CH_3), 19.2 (CH_3), 30.7 (CH), 37.7 (CH_2), 39.6 (CH), 55.1 (CH), 66.1 (CH_2), 76.6 (CH), 127.4 (CH), 128.9 (CH), 129.4 (CH), 135.0 (C_0), 152.8

(C₀), 177.8 (C₀) (Figura 26); **IV (filme)** ν (cm⁻¹): 3529, 3028, 2967, 2877, 1781, 1702, 1604, 1498, 1454, 1389, 1213, 1079, 762, 704 (Figura 27); **TLC** R_f: 0.27 (hexano:acetato de etila/65:35); **Massa de Alta Resolução (m/z)** Calculado para C₁₇H₂₃NO₄: 305.1627; Encontrado: 305.1628 (Figura 28).

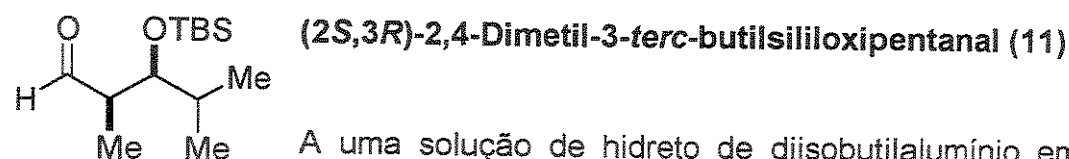


Em uma suspensão de 4,17 g (42,67 mmol) de hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina em 33 mL de THF a 0°C, foram adicionados 21,7 mL (43,33 mmol) de uma solução 2.0M de trimetilalumínio em tolueno, observando-se a evolução de gás. A solução resultante foi agitada por trinta minutos a temperatura ambiente e então resfriada a -15°C. Uma solução de 4,37 g (42,3 mmol) da β -hidroxiimida **27** em 33 mL de THF foi adicionada via cânula e a mistura resultante foi agitada a 0°C por duas horas e meia. Esta solução foi transferida para uma mistura de 110 mL de CH₂Cl₂ e 220 mL de solução aquosa de HCl 0.5N sob agitação vigorosa. Após uma hora de agitação a 0°C, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com três porções de 65 mL de CH₂Cl₂. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e evaporado sob vácuo. A purificação por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano 35%) forneceu 2,18 g de **28** como um óleo pouco viscoso e incolor em 80% de rendimento. $[\alpha]_D$: -7.9 (*c* 1.08, CHCl₃); **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ (ppm): 0.83 (d, *J*= 6.59 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.98 (d, *J*= 6.23 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.10 (d, *J*= 6.96, 3H, CH₃CHC=O), 1.67 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3.07 (m, 1H, CH₃CHC=O), 3.15 (s, 3H, NCH₃), 3.38 (dl, *J*= 8.06 Hz, 1H, CHOH), 3.67 (s, 1H, OCH₃), 3.88 (s, 1H, OH) (Figura 29); **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ (ppm): 9.8 (CH₃), 18.8 (CH₃), 19.2 (CH₃), 30.3 (CH), 31.9 (CH₃), 35.7 (CH), 61.4 (CH), 76.9 (CH₃), 178.5 (C₀) (Figura 30); **IV (filme)** ν (cm⁻¹): 3449, 2962, 2878, 1637, 1459, 1422, 1386, 1179, 992 (Figura 31); **TLC** R_f: 0.26

(hexano:acetato de etila/ 65:35); **Massa de Alta Resolução (m/z)** Calculado para $C_9H_{19}NO_3$: 189.1365; Encontrado: 189.1366 (Figura 32).



A uma solução de 2.40 g (12.5 mmol) da β -hidroxi-amida **28** em 13 mL de CH_2Cl_2 a $0^\circ C$ foram adicionados 1.7 mL (1.53 g, 14.3 mmol) de 2,6-lutidina e 3.0 mL (3.3 g, 13.0 mmol) de *terc*-butildimetilsilil trifluorometanossulfonato. Após 45 min, 25 mL de água foram adicionados para finalizar a reação e a mistura foi extraída com 25 mL de éter etílico. A fase orgânica foi lavada com 15 mL de água e 15 mL de solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A fase aquosa foi extraída com 15 mL de éter etílico. O extrato orgânico foi reunido, seco com $MgSO_4$ e purificado por coluna cromatográfica (AcOEt/Hexano 20-25%) fornecendo 3.50 g (92% de rendimento) do silil éter na forma de um óleo incolor. $[\alpha]_D$: -9.8 (c 1.27, $CHCl_3$); **RMN- 1H ($CDCl_3$, 300 MHz)** δ (ppm): 0.06 (s, 3H, $SiCH_3$), 0.07 (s, 3H, $SiCH_3$), 0.84 (d, J = 6.91 Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$), 0.92 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.93 (d, J = 5.82 Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$), 1.14 (d, J = 7.00 Hz, 3H, CH_3CHCO), 1.67 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 3.06 (m, 1H, $CH_3CHC=O$), 3.17 (s, 3H, NCH_3), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (dd, J = 8.3 e 5.5 Hz, 1H, $CHOTBS$) (Figura 33); **RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz)** δ (ppm): -3.7 (C_0), 15.4 (CH_3), 16.6 (CH_3), 18.4 (CH_3), 19.8 (CH_3), 26.2 (CH_3), 32.2 (CH), 32.9 (CH), 38.8 (CH_3), 61.3 (CH), 77.7 (CH_3), 177.3 (C_0) (Figura 34); **IV (filme)** ν (cm^{-1}): 2956, 2857, 1665, 1462, 1384, 1252, 1052, 999, 867, 837, 774 (Figura 35); **TLC** R_f 0.37 (hexano:acetato de etila/ 88:22); **Massa de Alta Resolução (m/z)** Calculado para $C_{15}H_{33}NO_3Si$: 303.2230; Encontrado (M-15): 288.1944 (Figura 36).

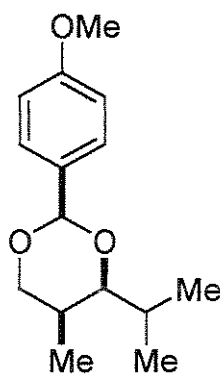


A uma solução de hidreto de diisobutilalumínio em tolueno (1.0M, 11.1 mL, 11.1 mmol) foi adicionada uma solução de 1.68 g (5.53 mmol) de *N*-metoxi-*N*-metil amida **29** em 55 mL de THF a 0°C. Após quarenta e cinco minutos, 8 mL de acetato de etila foi adicionado cuidadosamente para consumir o excesso de hidreto seguido de 11 mL de água. Esta solução foi diluída com 100 mL de éter e 50 mL de água. Adicionou-se 65 mL de solução aquosa 1N de HCl para dissolver os sais de alumínio e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com duas porções de 35 mL de éter etílico. O extrato orgânico foi reunido e lavado com 65 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃, seguido de 65 mL de solução aquosa saturada de NaCl e seco com MgSO₄. O produto **11**, 1.08 g, foi obtido na forma de um óleo amarelo claro em 80% de rendimento e foi utilizado na sua forma bruta por apresentar, após análise por cromatografia gasosa, grau de pureza satisfatório para ser utilizado na etapa de condensação. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ(ppm): 0.00 (s, 3H, SiCH₃), 0.06 (s, 3H, SiCH₃), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.88 (d, *J*= 7.33 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.90 (d, *J*= 7.32 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.08 (d, *J*= 6.96 Hz, 3H, CH(CH₃)CO), 1.79 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.49 (m, 1H, (CH₃)CHCO), 3.88 (dd, *J*= 5.49 e 3.66 Hz, 1H, CHOTBS), 9.77 (d, *J*= 1.10 Hz, 1H, HC=O); **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ(ppm): -4.2 (CH₃), -4.1 (CH₃), 8.5 (C₀), 18.2 (CH₃), 18.5 (CH₃), 19.7 (CH₃), 25.9 (CH₃), 32.2 (CH), 50.6 (CH), 76.4 (CH), 205.5 (C₀).

COC(COC)c1ccc(OC)cc1 **1-dimetoximetil-4-metoxibenzeno**



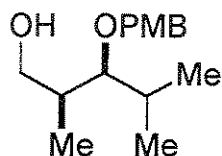
Uma solução de 27,5mL de 4-metoxibenzaldeído (0,226mmol), 27,2mL de trimetilortoformato (0,249mmol) e 0,215g de ácido *p*-toluenosulfônico monohidratado (1,13mmol), foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 17 horas. Adicionou-se carbonato de sódio e a mistura foi deixada sob agitação durante mais 1 hora. O resíduo foi filtrado e o formiato de metila retirado em rotaevaporador sob pressão, sem aquecimento. Destilação do produto final sob vácuo forneceu o dimetilacetil do 4-metoxibenzaldeído em 88% de rendimento (33,6 mL; 35,6g). PE 110°C/4mmHg. **IV (filme)** ν (cm⁻¹): 2988, 2935, 2830, 1612, 1586, 1511, 1464, 1438, 1352, 1302, 1249, 1208, 1170, 1101, 1052, 982, 911, 883, 823, 785, 578.



(2S,4R,5R)-2-(4-metoxifenil)-5-metil-6-(1-metilet-1-il)-1,3-dioxano (30)

A uma solução de 3.0g (9.81 mmol) da imida **27** e 0.42 mL 9.81 mmol) de MeOH em 40 mL de THF a 0°C e sob atmosfera de argônio, adicionou-se vagarosamente 4.90 mL (9.81 mmol) de solução 2.0M de LiBH₄ em THF (houve evolução de gás). Após agitação durante duas horas a 0°C a reação foi finalizada pela adição de 50 mL de solução aquosa 1M de tartarato de sódio e potássio previamente preparada e agitada durante os 30 minutos seguintes. A mistura foi, então diluída com 100 mL de CH₂Cl₂ e 50 mL de solução aquosa 1M de tartarato de sódio e potássio. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 30 mL de CH₂Cl₂. A fase orgânica foi reunida e lavada com 100 mL de solução aquosa saturada de NaCl, seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob vácuo. Obteve-se 3,0 g de uma mistura do auxiliar quiral e o diol 1,3-*syn* desejado na forma de um

sólido branco. A uma solução deste sólido branco e 2.04g (10.80 mmol) do dimetilacetal do anisaldeído em 40 mL de CH_2Cl_2 a temperatura ambiente foi adicionado quantidade catalítica (cerca de 2mg) de ácido *p*-toluenossulfônico. Após três horas sob agitação a reação foi diluída com 35 mL de CH_2Cl_2 e 35 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 30 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi reunida e lavada com 65 mL de solução aquosa saturada de NaCl , seca com MgSO_4 anidro e concentrada sob vácuo. O óleo amarelo claro obtido foi purificado em coluna cromatográfica (AcOEt/Hexano 5%) fornecendo 1.40 g (78% de rendimento) de produto na forma de um óleo viscoso incolor. $[\alpha]_D$: -23 (c 1.27, CHCl_3); **RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz)** δ (ppm): 0.86 (d, 3H, J = 6.59 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.03 (d, 3 H, J = 6.59 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.16 (d, 3 H, J = 6.96 Hz, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{O}$), 1.68 (m, 1 H, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{O}$), 1.79 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.38 (dd, 1H, J = 9.89 e 2.20 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCHO}$), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.04 (m, 2H, CH_2O), 5.45 (s, 1H, O_2CHAr), 6.89-6.92 (m, 2H, H_{arom}), 7.43-7.46 (m, 2H, H_{arom}). (Figura 37); **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz)** δ (ppm): 10.7 (CH_3), 17.2 (CH_3), 19.4 (CH_3), 29.3 (CH), 29.8 (CH), 55.2 (CH), 73.9 (CH), 85.8 (CH), 101.7 (CH), 113.7 (CH), 127.4 (CH), 132.0 (C_0), 160.1 (C_0). (Figura 38); **IV (filme)** ν (cm^{-1}): 2956, 2837, 1617, 1584, 1519, 1465, 1382, 1246, 1169, 1033, 824 (Figura 40); **TLC** R_f 0.46 (hexano:acetato de etila/ 80:20); **Massa de Alta Resolução (m/z)**: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$: 250.1569; Encontrado: 250.1569 (Figura 41).

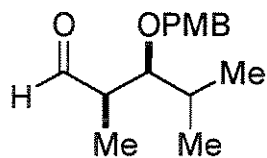


(2*R*,3*R*)-2,4-dimetil-3-[4-(metoxibenzil)oxi]pentan-1-ol (31)

A uma solução de 327mg (1.31 mmol) do acetal **30** em 6,53 mL de CH_2Cl_2 a 0°C sob atmosfera de argônio, adicionou-se 2,17 mL (3,26 mmol) de solução 1,5 M de DIBAL-H em tolueno. Após 45 minutos a solução foi transferida por cânula a uma mistura de 40 mL de 1:1 CH_2Cl_2 :solução aquosa 1N HCl sob forte agitação a 0°C . A mistura foi agitada durante os 30 minutos seguintes a

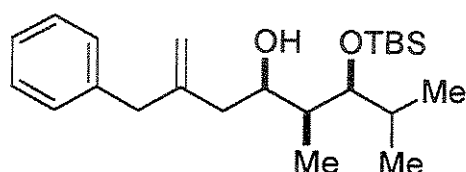
temperatura ambiente e posteriormente as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com duas porções de 10 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi reunida e lavada com 20 mL de solução aquosa saturada de NaCl , seca com MgSO_4 anidro e concentrada sob vácuo para fornecer 311 mg (94%) do álcool na forma de um óleo incolor. $[\alpha]_D$: +16.7 (c 1.10, CHCl_3); **RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz)** δ (ppm): 0.91 (d, 3 H, J = 6.96 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.92 (d, 3 H, J = 6.96 Hz, CH_3CH), 1.04 (d, 3 H, J = 6.96 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.84 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.93 (m, 1H, CH_3CH), 3.23 (dd, 1 H, J = 7.69 e 3.30 Hz, CHOPMB), 3.59 (m, 2H, CH_2OH), 3.80 (s, 1H, OCH_3), 4.49 (d, J = 10.99 Hz, 1H, CH_2Ar), 5.06 (d, J = 10.99 Hz, 1H, CH_2Ar), 6.87 (m, 2H, H_{arom}), 7.28 (m, 2H, H_{arom}) (Figura 42); **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz)** δ (ppm): 10.9 (CH_3), 19.5 (CH_3), 19.9 (CH_3), 30.8 (CH), 37.6 (CH), 55.2 (CH_3), 66.4 (CH_2), 74.3 (CH_2), 85.5 (CH), 113.7 (CH), 129.3 (CH), 131.0 (C_0), 159.1 (C_0) (Figura 43); **IV (filme)** ν (cm^{-1}): 3412, 2959, 2933, 2877, 1615, 1584, 1512, 1465, 1383, 1244, 1033, 821 (Figura 45); **TLC** R_f : 0.41 (hexano:acetato de etila/ 65:35); **Massa de Alta Resolução (m/z)** Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$: 252.1725; Encontrado : 252.1726 (Figura 46).

(2S,3R)-2,4-dimetil-3-[4-(metoxibenzil)oxi]pentanal (12)



A uma solução de 55 μL (0,63 mmol) de cloreto de oxalila previamente destilado em 2,45 mL de CH_2Cl_2 a -78°C , sob atmosfera de argônio foi adicionado 90 μL (1,26 mmol) de dimetilsulfóxido (houve evolução de gás). Após 10 minutos uma solução de 132,5mg (0,53 mmol) do álcool primário **31** em 0,16 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado formando uma mistura turva de coloração branca. Esta mistura foi agitada durante 15 minutos e em seguida adicionou-se 366 μL (3,15 mmol) de trietilamina. A reação foi agitada durante os 45 minutos seguintes e finalizada pela adição de 3,3 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl . A mistura foi levada à temperatura ambiente e diluída com 10 mL de CH_2Cl_2 e 10 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl . As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com duas porções de 5 mL de

CH₂Cl₂. A fase orgânica foi reunida e lavada com 10 mL de solução aquosa saturada de NaCl, seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob vácuo. O produto foi utilizado na etapa seguinte na sua forma bruta apresentando-se na forma de um óleo amarelo claro. $[\alpha]_D$: -55 (c 0.6, CH₂Cl₂); **RMN-¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.93 (d, 3H, J = 6.96 Hz, CH(CH₃)₂), 1.02 (d, 3H, J = 6.59 Hz, CH(CH₃)₂), 1.16 (d, 3H, J = 6.96 Hz, CHCH₃), 1.88 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.59 (ddd, 1H, J = 13.74, 6.77 e 3.84 Hz, CHCH₃), 3.58 (dd, 1H, J = 7.33 e 3.30 Hz, CHOPMB), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.41 (s, 2H, CH₂Ar), 6.84-6.87 (m, 2H, H_{arom}), 7.20-7.23 (m, 2H, H_{arom}), 9.77 (d, 1H, J = 1.10 Hz, CHO); **IV (filme)** ν (cm⁻¹): 814, 1038, 1173, 1244, 1303, 1469, 1516, 1700, 1722, 2834, 2869, 2965.

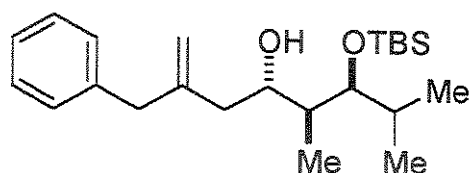


(4R,5S,6S)-2-benzil-6-O-*tert*-butildimetilsililoxi-5,7-dimetil-1-octen-4-ol (32)

Condição a: A uma solução de 99,2 mg (0,40 mmol) do aldeído quiral **11**, em 4 mL de diclorometano, sob atmosfera inerte, a -78°C, adicionou-se 56 μ L (0,48 mmol) de SnCl₄, gota a gota, sob agitação. Após a adição do ácido de Lewis a solução adquiriu coloração amarelo claro. A agitação foi mantida durante cinco minutos e em seguida adicionou-se, gota a gota, uma solução de 115,4 mg (0,44 mmol) do alilsilano aquiral **10** em 2 mL de diclorometano. A solução resultante foi agitada durante 30 minutos e a reação foi finalizada pela adição de 76 μ L (0,548 mmol) de trietilamina seguida por 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2 x 5 mL CH₂Cl₂. O extrato orgânico foi reunido e seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado em rotaevaporador sob pressão reduzida. A purificação do produto obtido em coluna *flash*, forneceu 197 mg de um óleo amarelo claro em 90% de rendimento contendo os dois diastereoisômeros da reação nas proporções 90:10 (Figura CG1).

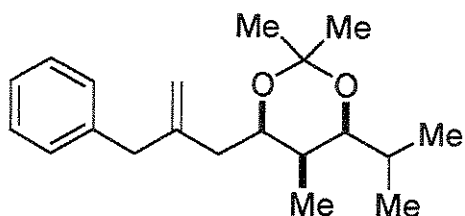
Condição b: A uma solução de 115,8 mg (0,48 mmol) do aldeído quiral **11**, em 4 mL de diclorometano, sob atmosfera inerte, a -78°C , adicionou-se 106,5 mg (0,52 mmol) do alilsilano aquiral **10** seguido de 0,104 μL (0,95 mmol) de TiCl_4 , gota a gota, sob agitação. Após a adição do ácido de Lewis a solução adquiriu coloração vinho. A agitação foi mantida durante vinte minutos e em seguida a temperatura foi elevada à ambiente. Adicionou-se, posteriormente, 15 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2 x 5 mL CH_2Cl_2 . O extrato orgânico foi reunido e seco com MgSO_4 anidro, filtrado e concentrado em rotaevaporador sob pressão reduzida. A purificação do produto obtido em coluna *flash*, forneceu 230 mg de um óleo amarelo claro em 80% de rendimento contendo os dois diastereoisômeros da reação na proporção de 98:2 por cromatografia gasosa (Figura CG2).

Dados químicos do primeiro diastereoisômero **32**: $[\alpha]_D^{20}$: +5.0 (*c* 2.18, AcOEt); **RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz)** δ (ppm): 0.13 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.92 (d, 3H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.97 (15H, sl, J = 5.52 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ + $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHOH}$ + $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.69 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.89 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHOH}$), 1.96 (sl, 1H, CHOH), 2.22 (d, 2H, J = 6.62 Hz, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 3.45 (sl, 2H, CH_2Ph), 3.58 (t, 1H, J = 3.68 Hz, CHOH), 3.85 (sl, 1H, CHOTBS), 4.96 (sl, 1H, $\text{H}_{\text{olefínico}}$), 5.02 (sl, 1H, $\text{H}_{\text{olefínico}}$), 7.25-7.39 (m, 5H, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$) (Figura 47); **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz)** δ (ppm): -3.6 (CH_3), -3.1 (CH_3), 9.6 (CH_3), 18.6 (CH_3), 18.8 (C_0), 19.6 (CH_3), 26.5 (CH_3), 33.1 (CH), 40.5 (CH), 42.2 (CH_2), 43.4 (CH_2), 71.9 (CH), 79.8 (CH), 114.8 (CH_2), 126.7 (CH), 128.8 (CH), 129.4 (CH), 139.7 (C_0), 146.6 (C_0) (Figura 48); **IV (filme)** ν (cm^{-1}): 3571, 3480, 3063, 3027, 3480, 2959, 2922, 2858, 1645, 1602, 1496, 1471, 1259, 1091, 1027, 826 (Figura 49); **TLC** *R_f* 0.48, hexano:acetato de etila/90:10.



(4S,5S,6S)-2-benzil-6-O-tert-butildimetilsililoxi-5,7-dimetil-1-octen-4-ol (33)

Dados espectroscópicos do segundo diastereoisômero: $[\alpha]^{20}_D$: -5.0 (c 2.18, AcOEt); **RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz)** δ (ppm): 0.071 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.095 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (d, 3H, J = 6.96 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.90 (d, 3H, J = 7.33 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.92 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.94 (d, 3H, J = 6.59 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHOH}$), 1.63 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.77 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHOH}$), 1.89 (dd, 1H, J = 10.07 e 14.10 Hz, 1H, CH_2CHOH), 2.30 (dl, J = 14.28 Hz, 1H, CH_2CHOH), 2.55 (s, 1H, CH_2CHOH), 3.35 (d, 1H, J = 15.02 Hz, CH_2Ph), 3.44 (d, 1H, J = 15.02 Hz, CH_2Ph), 3.65 (tl, J = 9.34 Hz, 1H, CH_2CHOH), 3.71 (dd, J = 2.20 e 6.23 Hz, 1H, CHOTBS), 4.92 (s, 1H, $\text{H}_{\text{olefínico}}$), 4.96 (s, 1H, $\text{H}_{\text{olefínico}}$), 7.17-7.32 (m, 5H, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$) (Figura 50); **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz)** δ (ppm): -4.1 (CH_3), 11.4 (CH_3), 18.4 (CH_3), 19.6 (CH_3), 20.3 (C_0), 26.1 (CH_3), 31.7 (CH), 41.6 (CH_2), 42.2 (CH), 42.8 (CH_2), 70.2 (CH), 78.0 (CH), 114.6 (CH_2), 126.2 (CH), 128.4 (CH), 129.0 (CH), 139.3 (C_0), 146.5 (C_0) (Figura 51); **TLC** R_f : 0.51, hexano:acetato de etila/90:10. **Massa de Alta Resolução (m/z)**: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M} - \text{C}_3\text{H}_6$): 334.2328; Encontrado: 334.2095 / ($\text{M}^+ - \text{OTBS}$): Calculado: 246.1984; Encontrado: 246.1871 (Figura 53).



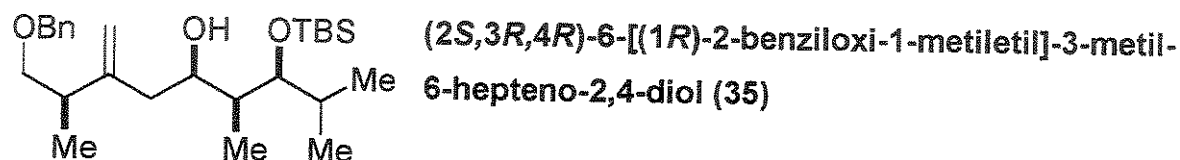
(5S,6S,4R)-4-(2-benzialil)-6-isopropil-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano (34)

Procedimento 1) A uma solução de 150,0 mg (0,33 mmol) do álcool homoalílico **32-A** em 20 mL de acetona, à temperatura ambiente, adicionou-se quantidade catalítica de iodo. A solução foi agitada durante uma noite e a reação foi finalizada pela adição de 30 mL de solução 0,1 N de tiosulfato de sódio. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a

fase aquosa foi extraída com 2 x 10 mL de CH_2Cl_2 . O extrato orgânico foi reunido, seco com MgSO_4 anidro e concentrado em rotaevaporador sob pressão reduzida;

Procedimento 2) A uma solução de 150,0 mg (0,33 mmol) do álcool homoalílico **32** em 10,5 mL de THF sob gás inerte e temperatura igual a 0°C foi adicionado 0,99 mL (0,99 mmol) de solução 1,0 M de fluoreto de tetra-*n*-butilamônio em THF. A solução foi agitada durante vinte minutos e posteriormente levada à temperatura ambiente. Nesta condição foi agitada durante 12 horas. Transcorrido este período a reação foi diluída com 20 mL de éter etílico e 10 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl . As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com éter etílico (2 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 anidro e concentradas no rotaevaporador à pressão reduzida. Obteve-se 122,3 mg de um óleo amarelo claro que, na sua forma bruta foi utilizado na próxima etapa da reação. Ao produto obtido, sob gás inerte e temperatura ambiente, adicionou-se 0,88 mL de CH_2Cl_2 seguido de quantidade catalítica de ácido canforsulfônico. Posteriormente adicionou-se 0,11 mL (0,88 mmol) de 2,2-dimetoxipropano, previamente destilado. Após uma hora a reação foi diluída com CH_2Cl_2 e tratada com 2 x 5 mL de solução saturada de NaHCO_3 seguido de 5 mL de solução saturada de NaCl . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada em rotaevaporador sob pressão reduzida. O produto obtido foi purificado em coluna *flash* fornecendo 92,9 mg do acetônídeo na forma de um óleo amarelo claro em 85% de rendimento – para o **Procedimento 1)** e 80,8 mg em 70% de rendimento – para o **Procedimento 2)**. $[\alpha]_D$: +9.94 (c 1.0, CHCl_3); **RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz)** δ (ppm): 0.79 (d, 3H, J = 6.59 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.81 (d, 3H, J = 6.23 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.95 (d, 3H, J = 6.59 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1.42 (s + m, 7H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ + $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.65 (m, 1H, CHCH_3), 2.06 (dd, 1H, J = 5.49 e 14.65 Hz, $(\text{CH}_2)\text{C}=\text{CH}_2$), 2.23 (dd, 1H, J = 7.51 e 14.83 Hz, $(\text{CH}_2)\text{C}=\text{CH}_2$), 3.25 (dd, 1H, J = 2.01 e 9.71 Hz, $(\text{CH})(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 3.39 (s, 2H, CH_2Ar), 3.99 (ddd, 1H, J = 2.01, 5.68 e 7.69 Hz $(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{O})$), 4.84 (s, 1H, $\text{H}_{\text{olefínico}}$), 4.93 (s, 1H, $\text{H}_{\text{olefínico}}$), 7.19-7.33 (m, 5H, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$) (Figura 54); **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz)** δ (ppm): 4.7 (CH_3), 17.5 (CH_3), 19.6 (CH_3), 19.9 (CH_3), 29.3 (CH), 30.1 (CH_3), 32.8 (CH), 39.0 (CH_2), 43.6 (CH_2), 72.2 (CH), 79.6 (CH),

98.7 (C₀), 113.1 (CH₂), 126.0 (CH), 128.2 (CH), 128.9 (CH), 139.5 (C₀), 145.7 (C₀). (Figura 61); **IV (filme)** ν (cm⁻¹): 3080, 3032, 2963, 2916, 1650, 1496, 1264, 1201, 795, 699; **TLC** *R_f* 0.57, hexano:acetato de etila/60:40; **Massa de Alta Resolução (m/z)** Calculado para C₂₀H₃₀O₂: 302.2246; Encontrado: 302.2224 (Figura 62).



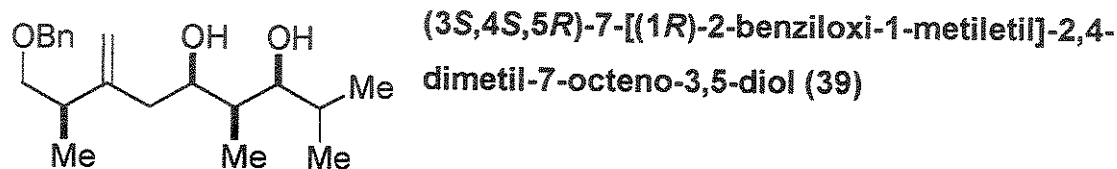
Condição a: A uma solução de 120,0 mg (0,49 mmol) do aldeído quiral **11**, em 5 mL de diclorometano, sob atmosfera inerte, a -78°C, adicionou-se 69,0 μ L (0,59 mmol) de SnCl₄, gota a gota, sob agitação. Após a adição do ácido de Lewis a solução adquiriu coloração amarelo claro. A agitação foi mantida durante 5 minutos e em seguida adicionou-se, gota a gota, uma solução de 141,7 mg (0,54 mmol) do alilsilano quiral (*R*)-**1** em 3 mL de diclorometano. A solução resultante foi agitada durante 30 minutos e a reação foi finalizada pela adição de 96,0 μ L (0,69 mmol) de trietilamina seguida de 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2 x 5 mL CH₂Cl₂. O extrato orgânico foi reunido e seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado em rotaevaporador sob pressão reduzida. A purificação do produto obtido em coluna *flash*, forneceu 181,4 mg do álcool homoalílico na forma de um óleo amarelo claro em 82% de rendimento contendo os dois diastereoisômeros da reação nas proporções > 95:05.

Condição b: A uma solução de 141,75 mg (0,45 mmol) do alilsilano quiral (*R*)-**1**, em 2 mL de diclorometano, sob atmosfera inerte, a -78°C, adicionou-se 63,5 μ L (0,54 mmol) de SnCl₄, gota a gota, sob agitação. A reação foi mantida sob agitação durante 30 minutos a -78°C, seguida de 30 minutos a 0°C. Posteriormente, a temperatura foi levada a -78°C novamente e foram adicionados 110,4 mg (0,45 mmol) do aldeído quiral **11** em 2 mL de diclorometano. A reação

permaneceu sob agitação durante os 30 minutos seguintes e a reação foi finalizada pela adição de 88 μL (0,63 mmol) de trietilamina seguida de 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2 x 5 mL CH_2Cl_2 . O extrato orgânico foi reunido e seco com MgSO_4 anidro, filtrado e concentrado em rotaevaporador sob pressão reduzida. A purificação do produto obtido em coluna *flash*, forneceu 183,2 mg de um óleo amarelo claro em 86% de rendimento contendo os dois diastereoisômeros da reação em uma proporção de > 95:05.

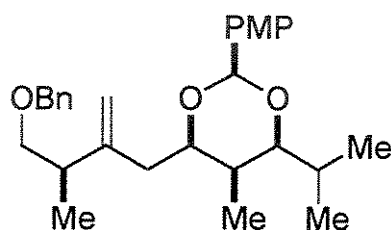
Condição c: A uma solução de 85,0 mg (0,35 mmol) do aldeído quiral **11**, em 5 mL de diclorometano, sob atmosfera inerte, a -78°C , adicionou-se 109,4 mg (0,42 mmol) do alilsilano quiral (*R*)-**1** seguido de 83 μL (0,76 mmol) de TiCl_4 , gota a gota, sob agitação. Após a adição do ácido de Lewis a solução adquiriu coloração amarelo e foi escurecendo até ficar marrom. A agitação foi mantida durante 30 minutos e em seguida a temperatura foi elevada à ambiente. Adicionou-se, posteriormente 15 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2 x 5 mL CH_2Cl_2 . O extrato orgânico foi reunido e seco com MgSO_4 anidro, filtrado e concentrado em rotaevaporador sob pressão reduzida. A purificação do produto obtido em coluna *flash*, forneceu 141,0 mg de um óleo amarelo claro em 45% de rendimento, contendo os diastereoisômeros, numa proporção de 90:10, e 55% do produto de protodessililação. $[\alpha]_D^{25}$: + 20.7 (*c* 0.42, CHCl_3); **RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz)** δ (ppm): 0.07 (s, 3H, Si (CH_3)₂), 0.08 (s, 3H, Si (CH_3)₂), 0.87 (d, 3 H, J = 6.84 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.91 (d, 3H, J = 6.35 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.92 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.94 (d, 3H, J = 6.84 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHOH}$), 1.04 (d, 3H, J = 6.84 Hz, $(\text{H}_2\text{C}=\text{C})\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1.67 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.84 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHOH}$), 2.15 (dd, 1H, J = 9.40 e 14.04 Hz, $(\text{H}_2\text{C}=\text{C})\text{CH}_2$), 2.23 (dd, 1H, J = 3.66 e 13.92 Hz, $(\text{H}_2\text{C}=\text{C})\text{CH}_2$), 2.47 (m, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C})\text{CH}(\text{CH}_3)$), 3.37 (dd, 1H, J = 6.10 e 9.03 Hz, CH_2OBn), 3.48 (dd, 1H, J = 8.06 e 9.03 Hz, CH_2OBn), 3.55 (t, 1H, J = 4.15 Hz, CHOTBS), 3.81 (m, 1H, CHOH), 4.50 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.94 (s, 1H, $\text{H}_{\text{olefínico}}$), 4.95 (s, 1H, $\text{H}_{\text{olefínico}}$), 7.26 – 7.36 (m, 5H, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$) (Figura 63); **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz)** δ (ppm): -3.9 (CH_3), -3.6 (CH_3),

9.8 (C₀), 17.6 (CH₃), 18.1 (CH₃), 18.4 (CH₃), 19.5 (CH₃), 26.1 (CH₃), 32.6 (CH), 39.0 (CH), 40.6 (CH), 41.7 (CH₂), 71.0 (CH), 73.1 (CH₂), 74.6 (CH₂), 78.9 (CH), 111.9 (CH₂), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.3 (CH), 138.1 (C₀), 149.4 (C₀) (Figura 64); **IV (filme)** ν (cm⁻¹): 3471, 3065, 3025, 2963, 2922, 2854, 1641, 1464, 1258, 1105, 1047, 841, 773, 738, 698 (Figura 65); **TLC** *R_f* 0.40, hexano:acetato de etila/90:10; **Massa de Alta Resolução (m/z)** Calculado para C₂₆H₄₆O₃Si: 434,3216; Encontrado: 373.2499; **m/z**: 373 (3%), 305 (2%), 269 (5%), 245 (9%), 223 (4%), 187 (77%), 147 (43%), 115 (7%), 91 (100%) (Figura 66); **COSY** (Figura 67).



A um balão de 25 mL contendo solução de 102,0 mg (0,24 mmol) do produto siliado **35** em 6 mL de THF, previamente seco e destilado, sob atmosfera inerte, agitação e banho a 0°C, adicionou-se 0,71 mL de solução 1.0M de fluoreto de tetra-*n*-butilamônio em THF e deixou-se agitar durante 2 horas. Posteriormente o banho foi retirado e à temperatura ambiente a agitação foi mantida durante uma noite. A reação foi finalizada pela adição de 9 mL de solução saturada de cloreto de amônio. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2 x 10 mL CH₂Cl₂. O extrato orgânico foi reunido e seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado em rotaevaporador sob pressão reduzida. A purificação do produto obtido em coluna *flash*, forneceu 85 mg do diol 1,3-*syn* em 86% de rendimento. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ (ppm): 0.81 (d, 3H, *J*= 6.59 Hz, CH(CH₃)₂), 0.90 (d, 3H, *J*= 7.33 Hz, CH(CH₃)₂), 1.00 (d, 3H, *J*= 6.96 Hz, (H₂C=C)CH(CH₃)), 1.02 (d, 3H, *J*= 6.59 Hz, (CH₃)CH(CH)(OH)), 1.60 (sl, 2H, CHOH + (CH₂)CH(OH)), 1.69 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.10 (dd, 1H, *J*= 13.92 e 3.30 Hz, CH₂C=CH₂), 2.30 (dd, 1 H, *J*= 13.73 e 10.44 Hz, CH₂C=CH₂), 2.49 (m, 1H, (CH₃)CH(C=CH₂)), 3.35 (dd, 1H, *J*= 9.34 e 1.65 Hz, CH₂OBn), 3.38 (dd, 1H, *J*=

8.79 e 2.93 Hz, CH_2OBn), 3.44 (m, 1H, $(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH})(\text{OH})$), 3.98 (m, 1H, $(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{OH})$), 4.02 (dd, 1H, $J = 3.66$ e 2.20 Hz, $(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH})(\text{OH})$), 4.46 (d, 1H, $J = 12.09$ Hz, CH_2Ph), 4.51 (d, 1H, $J = 11.72$ Hz, CH_2Ph), 4.96 (d, 2H, $J = 4.03$ Hz, $\text{C}=\text{CH}_2$), 7.25-7.37 (m, 5H, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$) (Figura 68); **RMN- ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 1.2 (CH_3), 4.8 (CH_3), 18.0 (CH_3), 19.0 (CH_3), 19.9 (CH), 30.0 (CH_2), 31.4 (CH), 38.2 (CH), 38.8 (CH), 42.1 (CH_2), 73.6 (CH_2), 74.7 (CH), 75.1 (CH_2), 115.4 (CH), 128.3 (CH), 128.9 (CH), 138.1 (C_0), 149.5 (C_0) (Figura 69); **IV (filme)** ν (cm^{-1}): 3379, 2966, 2924, 2865, 1643, 1455, 1259, 804, 692 (Figura 70); **TLC** R_f : 0.31, hexano:acetato de etila/80:20; **Massa de Alta Resolução (m/z)** Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3$: 320.2352 Encontrado: 321.3768 (Figura 71).

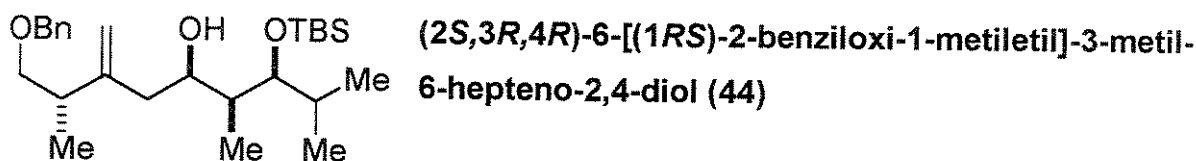


(5S,6S,2R,4R)-4-{2-[(1R)-2-benziloxi-1-metiletil]alil}-6-isopropil-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-dioxano (40)

A um balão de 25 mL contendo 130 mg (0,41 mmol) do diol 1,3-*syn* **39** em 5 mL de CH_2Cl_2 previamente

seco e destilado sob atmosfera inerte e temperatura ambiente adicionou-se 0,11 mL de dimetilacetato do anisaldeído **43** e quantidade catalítica de ácido canforsulfônico. A solução foi agitada durante 5 horas, até total consumo do material de partida. A reação foi finalizada pela adição de 5 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2 x 5 mL CH_2Cl_2 . O extrato orgânico foi reunido e lavado com 5 mL de solução saturada de cloreto de sódio e seco com MgSO_4 anidro, filtrado e concentrado em rotaevaporador sob pressão reduzida. A purificação do produto obtido em coluna *flash*, forneceu 165 mg do cetol em 70% de rendimento. **RMN- ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 0.79 (d, 3H, $J = 6.59$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (d, 3H, $J = 6.84$ Hz, $(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH})(\text{CH})$), 0.98 (d, 3H, $J = 6.59$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.07 (d, 3H, $J = 6.84$ Hz, $(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_2)$), 1.57 (m, 1H, $(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH})(\text{CH})$), 1.79 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.16 (dd, 1H, $J = 14.89$ e 5.62 Hz, $(\text{CH}_2)\text{C}=\text{CH}_2$), 2.39 (dd, 1H, $J = 14.89$ e 7.57 Hz, $(\text{CH}_2)\text{C}=\text{CH}_2$), 2.48 (m, 1H,

(H₂C=C)CH(CH₃), 3.22 (dd, 1H, *J*= 9.89 e 2.08 Hz, (CH₃)₂(CH)CH), 3.27 (dd, 1H, *J*= 9.16 e 7.45 Hz, CH₂OBn), 3.46 (dd, 1H, *J*= 9.28 e 5.62 Hz, CH₂OBn), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (ddd, 1H, *J*= 7.57, 5.62 e 2.08 Hz, (CH₂)CH(O)), 4.46 (d, 2H, *J*= 0.73 Hz, OCH₂Ph), 4.86 (s, 1H, H_{olefínico}), 4.90 (d, 2H, *J*= 0.98 Hz, H_{olefínico}), 5.38 (s, 1H, CH(O)(O)), 6.81-7.38 (m, 10H, H_{aromáticos}) (Figura 72); **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ(ppm): 5.7 (CH₃), 17.2 (CH₃), 17.4 (CH₃), 19.9 (CH₃), 29.2 (CH), 32.7 (CH), 38.5 (CH₂), 39.6 (CH), 55.3 (CH₃), 72.9 (CH₂), 74.7 (CH₂), 80.1 (CH), 87.2 (CH), 101.1 (CH), 111.3 (CH₂), 113.5 (CH), 127.2 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 128.3 (CH), 131.8 (C₀), 138.6 (C₀), 148.5 (C₀), 159.6 (C₀) (Figura 81); **IV (filme)** ν (cm⁻¹): 3036, 2965, 2916, 2846, 1728, 1616, 1516, 1463, 1244, 1169, 1097, 1026, 826, 744 (Figura 82); **TLC** *R_f*: 0.41, hexano:acetato de etila/80:20; **Massa de Alta Resolução (*m/z*)** Calculado para C₂₈H₃₈O₄: 438,2770; Encontrado: 438.2773 (Figura 83); **NOESY** (Figura 84).



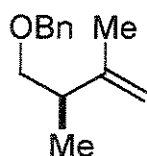
Condição a: A uma solução de 102,0 mg (0,42 mmol) do aldeído quiral **11**, em 4,5 mL de diclorometano, sob atmosfera inerte, a -78°C, adicionou-se 58,7 µL (0,50 mmol) de SnCl₄, gota a gota, sob agitação. Após a adição do ácido de Lewis a solução adquiriu coloração amarelo claro. A agitação foi mantida durante 5 minutos e em seguida adicionou-se, gota a gota, uma solução de 120,4 mg (0,46 mmol) do alilsilano quiral (S)-**13** em 2,5 mL de diclorometano. A solução resultante foi agitada durante 30 minutos e a reação foi finalizada pela adição de 81,6 µL (0,59 mmol) de trietilamina seguida de 5 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2 x 5 mL CH₂Cl₂. O extrato orgânico foi reunido e seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado em rotaevaporador sob pressão reduzida. A purificação do produto obtido em coluna *flash*, forneceu 137,3 mg do álcool

homoalílico na forma de um óleo amarelo claro em 73% de rendimento contendo os dois diastereoisômeros da reação nas proporções 20:80, a favor do produto 1,4-*syn*.

Condição b: A uma solução de 130,4 mg (0,41 mmol) do alilsilano quiral (S)-**13**, em 1,8 mL de diclorometano, sob atmosfera inerte, a -78°C , adicionou-se 58,4 μL (0,50 mmol) de SnCl_4 , gota a gota, sob agitação. A reação foi mantida sob agitação durante 30 minutos a -78°C , seguida de 30 minutos a 0°C . Posteriormente, a temperatura foi levada a -78°C novamente e foram adicionados 101,5 mg (0,41 mmol) do aldeído quiral **11** em 1,8 mL de diclorometano. A reação permaneceu sob agitação durante os 30 minutos seguintes e a reação foi finalizada pela adição de 81 μL (0,58 mmol) de trietilamina seguida de 4,6 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2 x 5 mL CH_2Cl_2 . O extrato orgânico foi reunido e seco com MgSO_4 anidro, filtrado e concentrado em rotaevaporador sob pressão reduzida. A purificação do produto obtido em coluna *flash*, forneceu 139,1 mg de um óleo amarelo claro em 71% de rendimento contendo os dois diastereoisômeros da reação em uma proporção de 33:64, a favor do produto 1,4-*syn*.

Condição c: A uma solução de 74,8 mg (0,31 mmol) do aldeído quiral **11**, em 4,4 mL de diclorometano, sob atmosfera inerte, a -78°C , adicionou-se 96,3 mg (0,37 mmol) do alilsilano quiral (S)-**13** seguido de 73 μL (0,67 mmol) de TiCl_4 , gota a gota, sob agitação. Após a adição do ácido de Lewis a solução adquiriu coloração amarelo e foi escurecendo até ficar marrom. A agitação foi mantida durante 30 minutos e em seguida a temperatura foi elevada à ambiente. Adicionou-se, posteriormente 15 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2 x 5 mL CH_2Cl_2 . O extrato orgânico foi reunido e seco com MgSO_4 anidro, filtrado e concentrado em

rotaevaporador sob pressão reduzida. A purificação do produto obtido em coluna *flash*, forneceu 206 mg de um óleo amarelo claro em 75% de rendimento, contendo os diastereoisômeros numa proporção de 82:18, a favor do produto 1,4-*anti*. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ (ppm): 0.00 (s, 3H, Si (CH₃)₂), 0.02 (s, 3H, Si (CH₃)₂), 0.77 (d, 3 H, J = 6.96 Hz, CH(CH₃)₂), 0.83 (d, 3H, J = 6.59 Hz, CH(CH₃)₂), 0.86 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.88 (d, 3H, J = 6.96 Hz, CH(CH₃)CHOH), 0.98 (d, 3H, J = 6.96 Hz, (H₂C=C)CH(CH₃), 1.57 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.69 (dd, 1H, J = 13.55 e 6.96 Hz, CH(CH₃)CHOH), 1.87 (dd, 1H, J = 13.55 e 10.62 Hz, (H₂C=C)CH₂), 2.39 (m, 2H, (H₂C=C)CH₂ e (H₂C=C)CH(CH₃)), 3.33 (dd, 1H, J = 8.97 e 6.05 Hz, CH₂OBn), 3.40 (dd, 1H, J = 17.58 e 8.79 Hz, CH₂OBn), 3.57 (m, 1H, CHOTBS), 3.74 (dd, 1H, J = 6.59 e 1.83 Hz, CHOH), 4.46 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.90 (s, 1H, H_{olefínico}), 4.93 (s, 1H, H_{olefínico}), 7.21 – 7.31 (m, 5H, H_{aromáticos}) (Figura 85); **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ (ppm): -3.9 (CH₃), -3.3 (CH₃), 10.6 (C₀), 17.9 (CH₃), 18.5 (CH₃), 19.4 (CH₃), 19.9 (CH₃), 26.3 (CH₃), 32.4 (CH), 38.6 (CH), 41.9 (CH), 42.3 (CH₂), 69.6 (CH), 73.1 (CH₂), 74.5 (CH₂), 81.6 (CH), 112.1 (CH₂), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.4 (CH), 142.1 (C₀) (Figura 86); **IV (filme)** ν (cm⁻¹): 3477, 3064, 3025, 2957, 2854, 1641, 1602, 1453, 1258, 1082, 1018, 835, 773, 699 (Figura 88); **TLC** *R_f*: 0.40, hexano:acetato de etila/90:10; **Massa de Alta Resolução (*m/z*)** Calculado para C₂₆H₄₆O₃Si: 434,3216; Encontrado: 434.3006 (Figura 89).

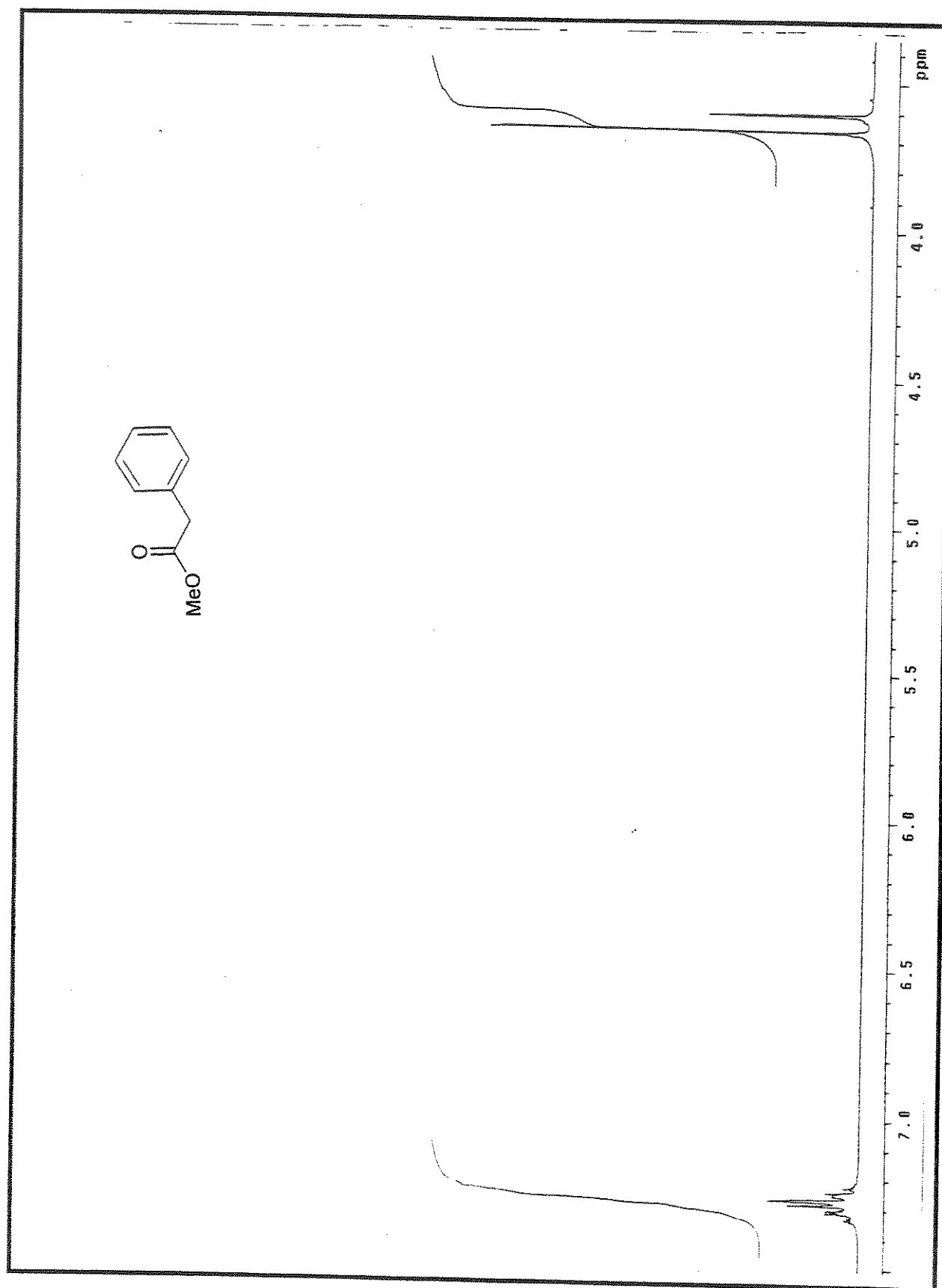


(2S)-3-benziloxi-2-metilpropionato de metila (37)

Este subproduto foi obtido na condição **c**) da reação entre o alilsilano (*R*)-**1** e o aldeído **11** em rendimento 35% e nas condições **a**) (rendimento 24%) e **b**) (rendimento 24%) da reação entre o alilsilano (*R*)-**1** e o aldeído **12**, descritas acima. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz)** δ (ppm): 1.07 (d, 3H, J = 6.96 Hz, (CH₃)CH), 1.73 (s, 3H, (CH₃)C=CH₂), 2.52 (m, 1H, (CH₃)CH), 3.33 (dd, 1H, J = 9.15 e 6.96 Hz, CH₂OBn), 3.45 (dd, 1H, J = 9.15 e 6.59 Hz, CH₂OBn), 4.54 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.70 (s, 1H, (CH₃)C=CH₂), 4.79 (s, 1H, (CH₃)C=CH₂), 7.24 – 7.41 (m, 5H, H_{aromáticos})

(Figura 90); **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** δ (ppm): 16.6 (CH₃), 20.1 (CH₃), 41.0 (CH), 72.9 (CH₂), 73.9 (CH₂), 110.4 (CH₂), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 128.3 (CH), 138.6 (C₀), 147.7 (C₀) (Figura 91); **IV (filme)** ν (cm⁻¹): 3065, 3028, 2963, 2854, 1645, 1603, 1495, 1453, 1372, 1248, 1203, 1098, 1028, 899, 735, 697 (Figura 92); **Massa (m/z)**: 91 (100%), 84 (30%), 69 (19%), 41 (15%) (Figura 93).

8. Espectros

Figura 1. Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto **23**

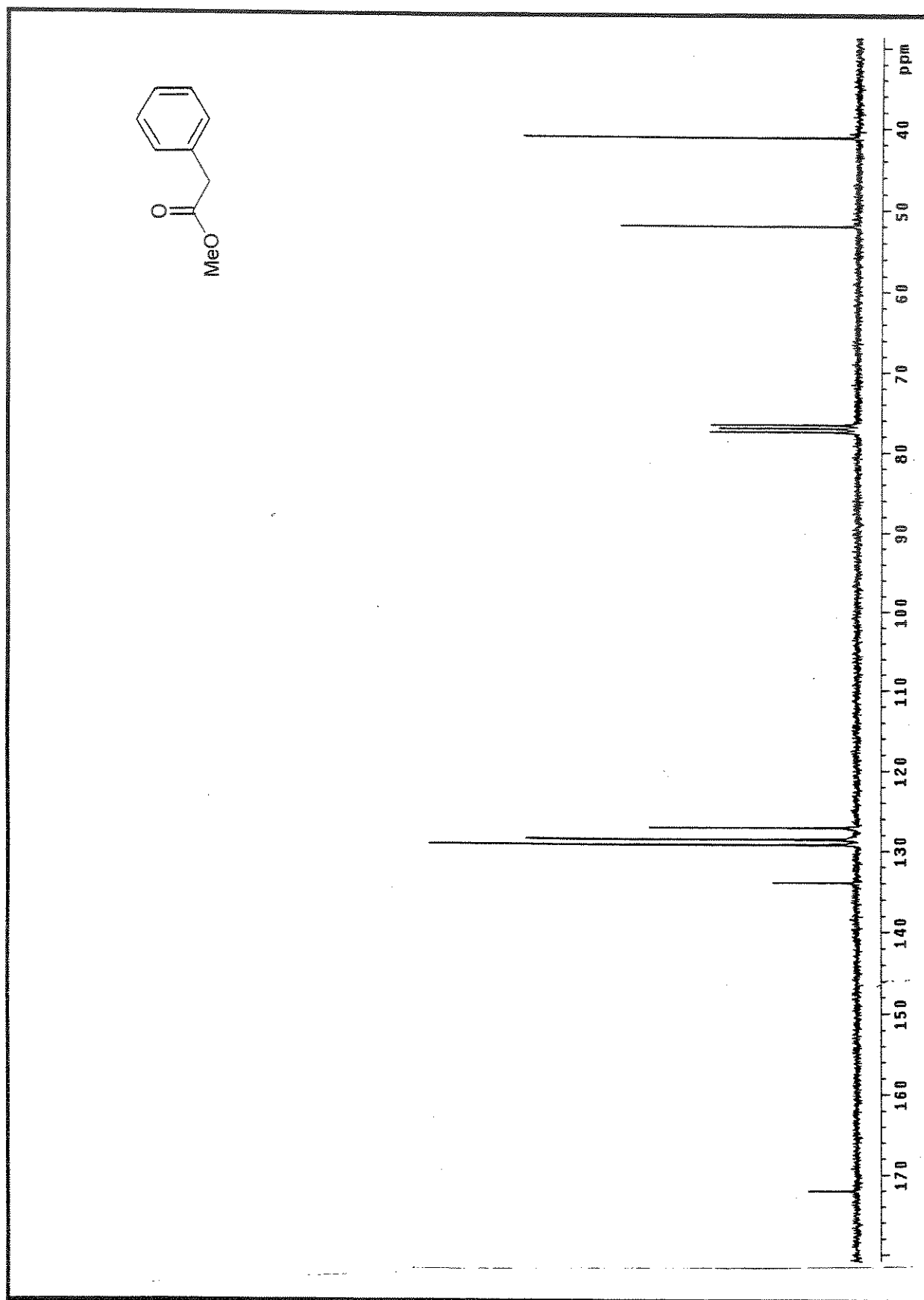


Figura 2. Espectro de RMN^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do composto 23

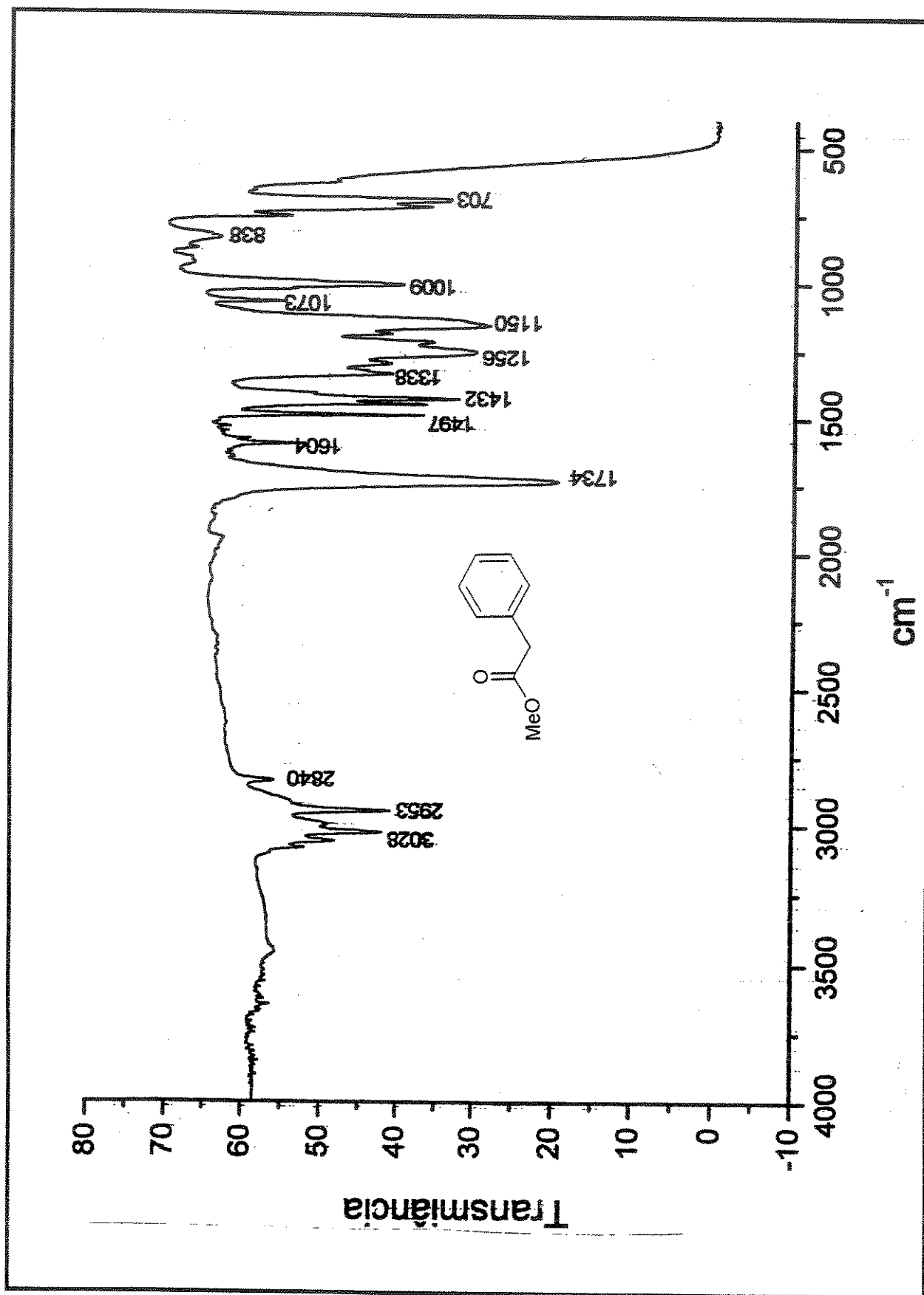


Figura 3. Espectro de IV (KBr) do composto 23

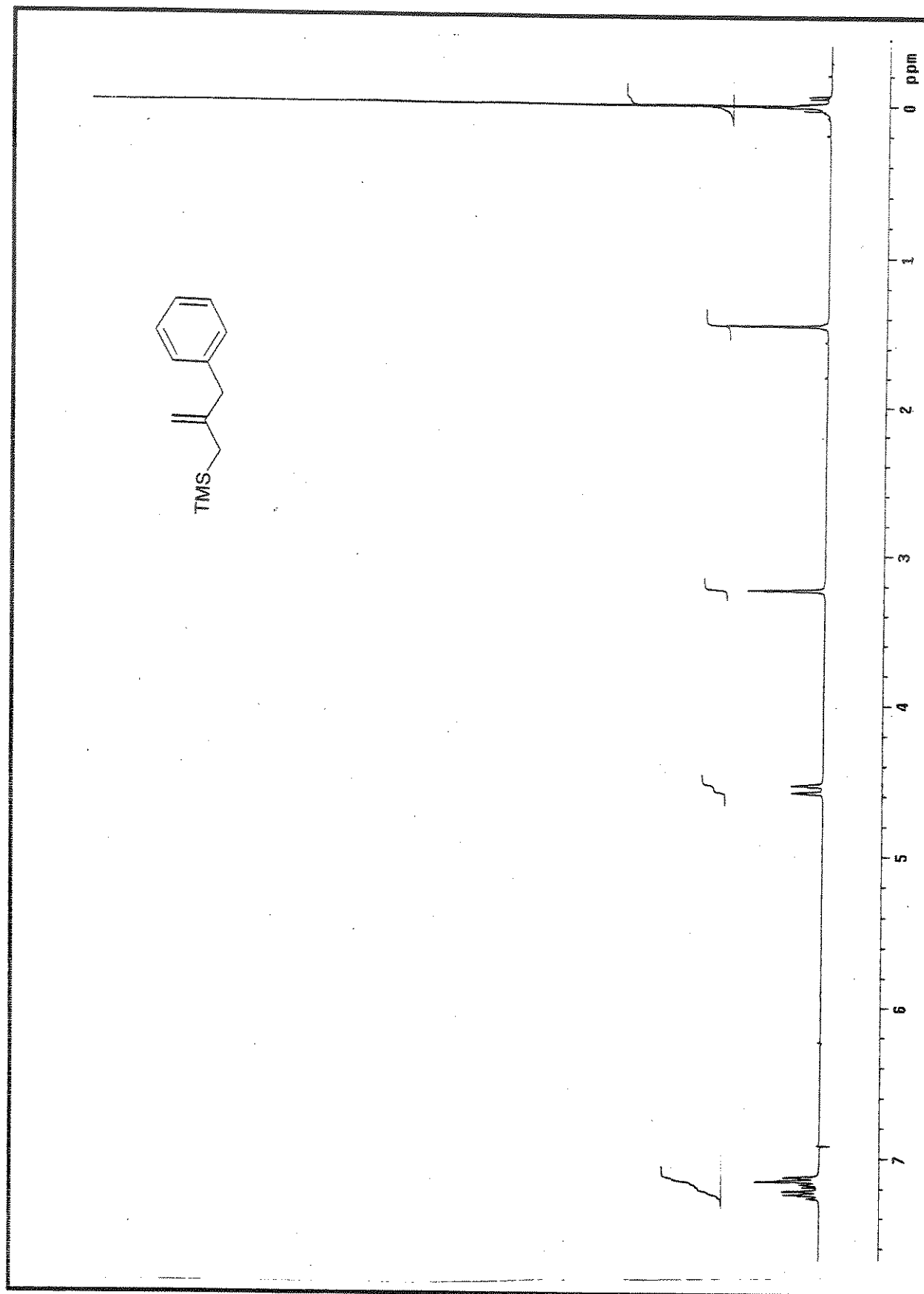


Figura 4. Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto **10**

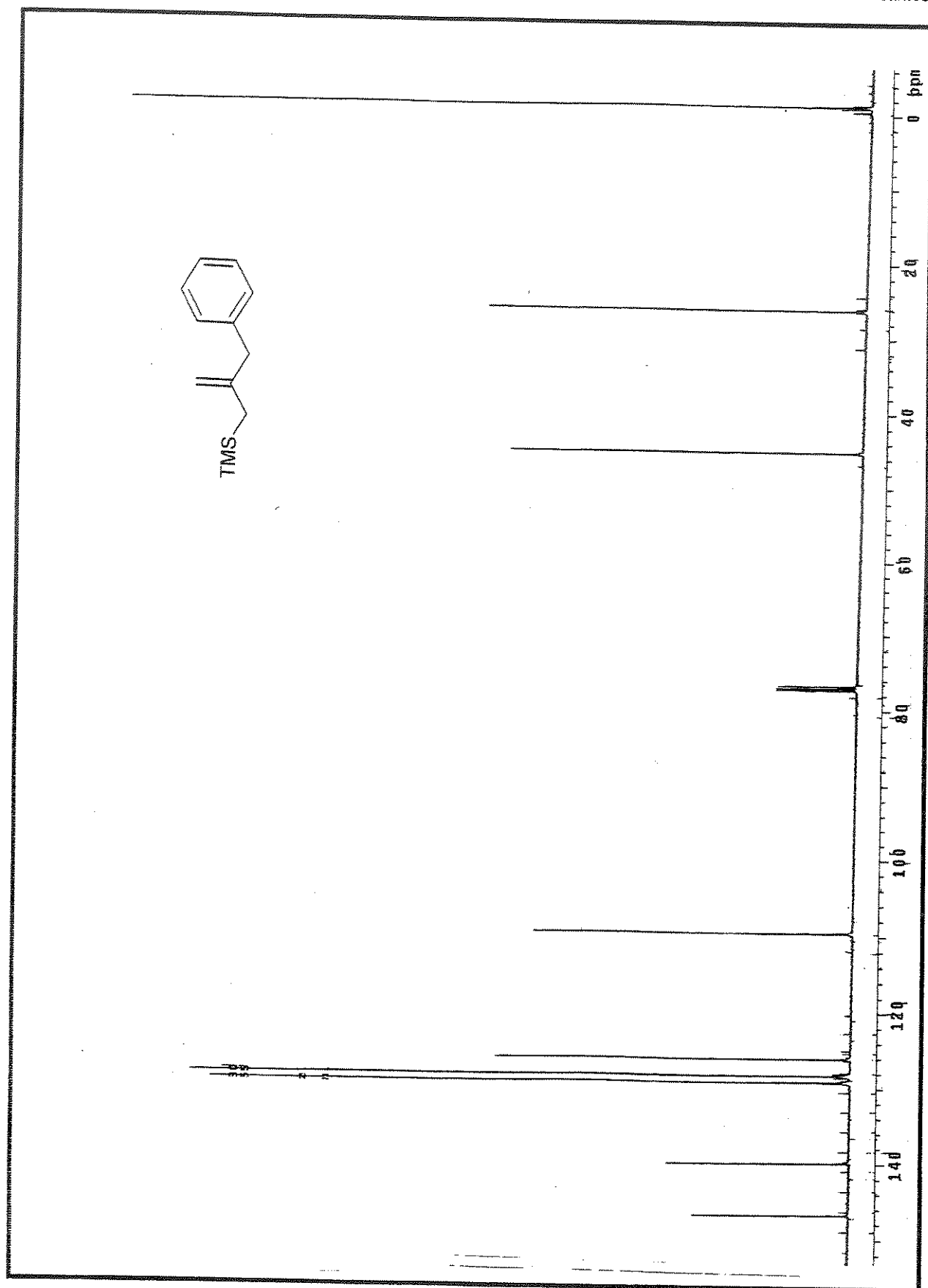


Figura 5. Espectro de RMN¹³C(CDCl₃, 75MHz) do composto 10

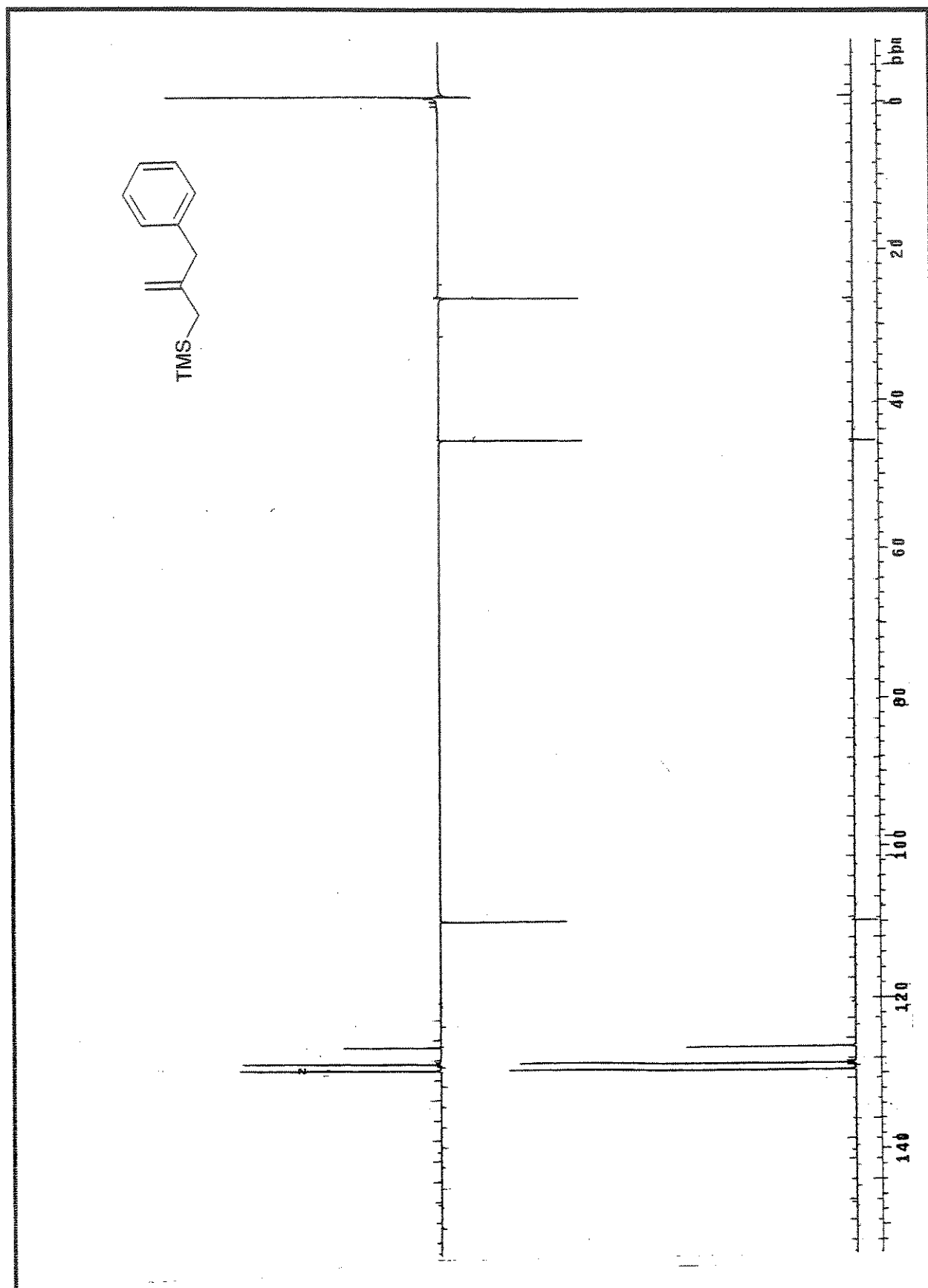


Figura 6. Espectro de RMN ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75MHz) do composto **10**

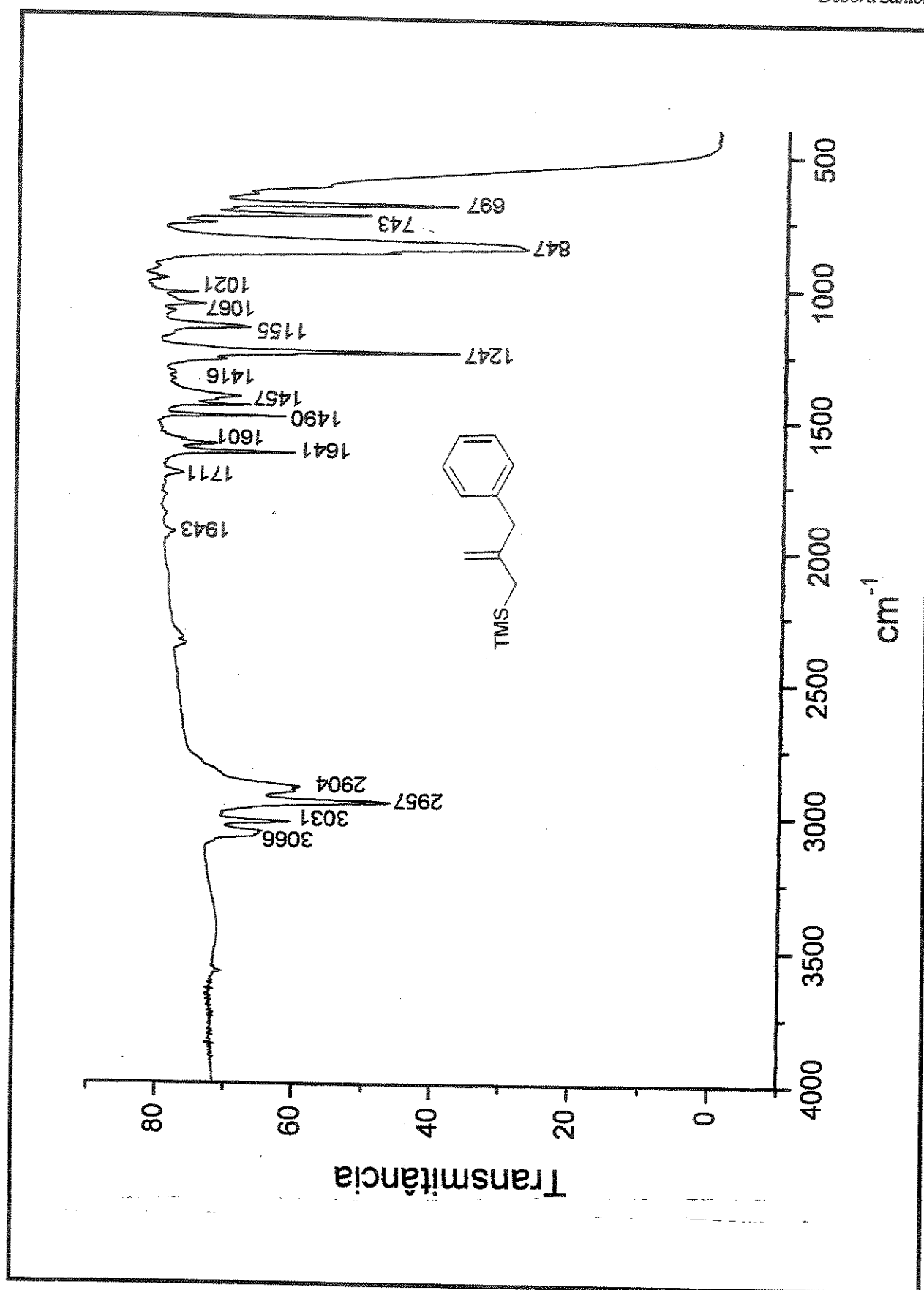
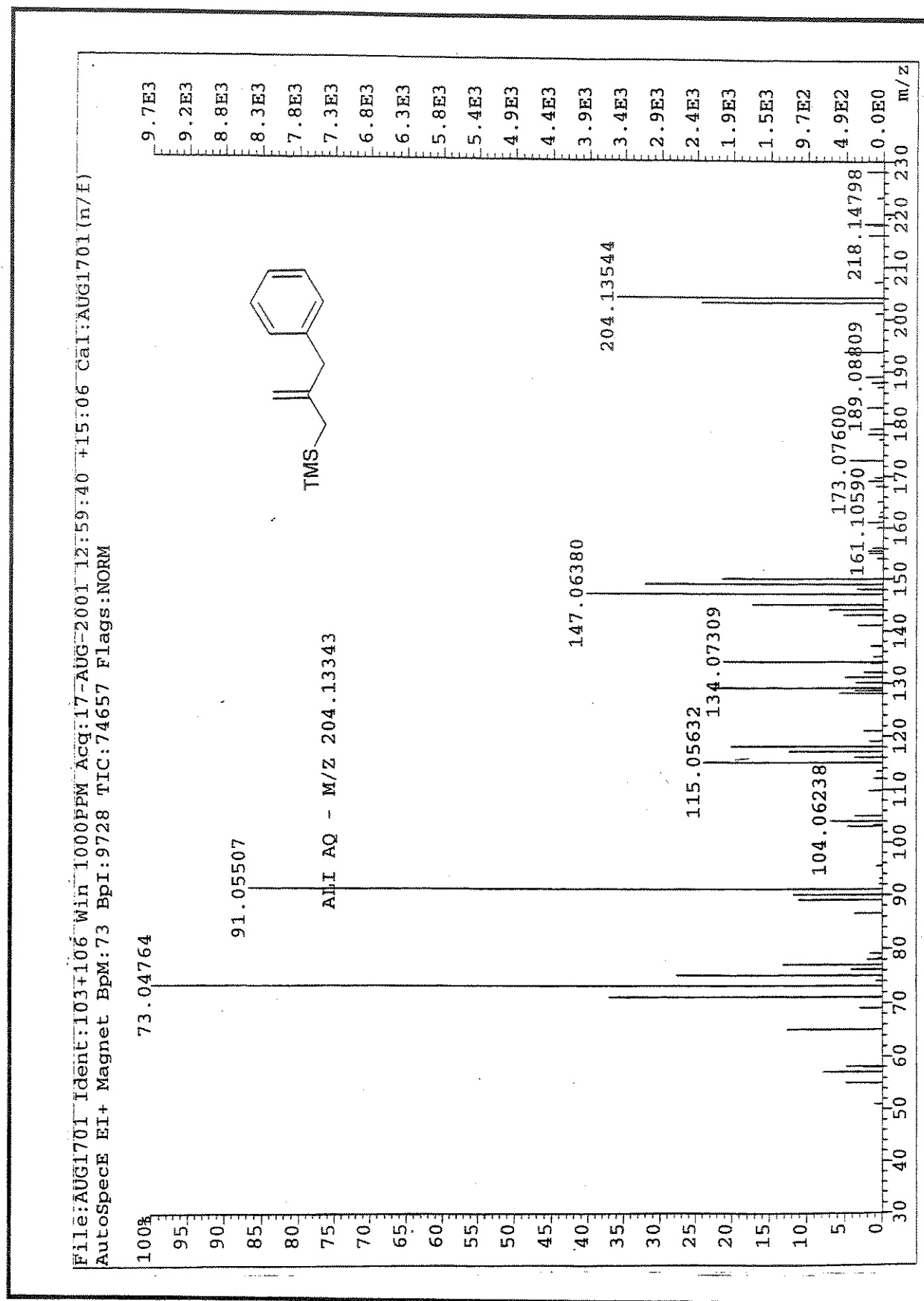


Figura 7. Espectro de IV (KBr) do composto 10

Figura 8. Espectro de Massa Alta Resolução (impacto de e^- a 70 eV) do composto 10

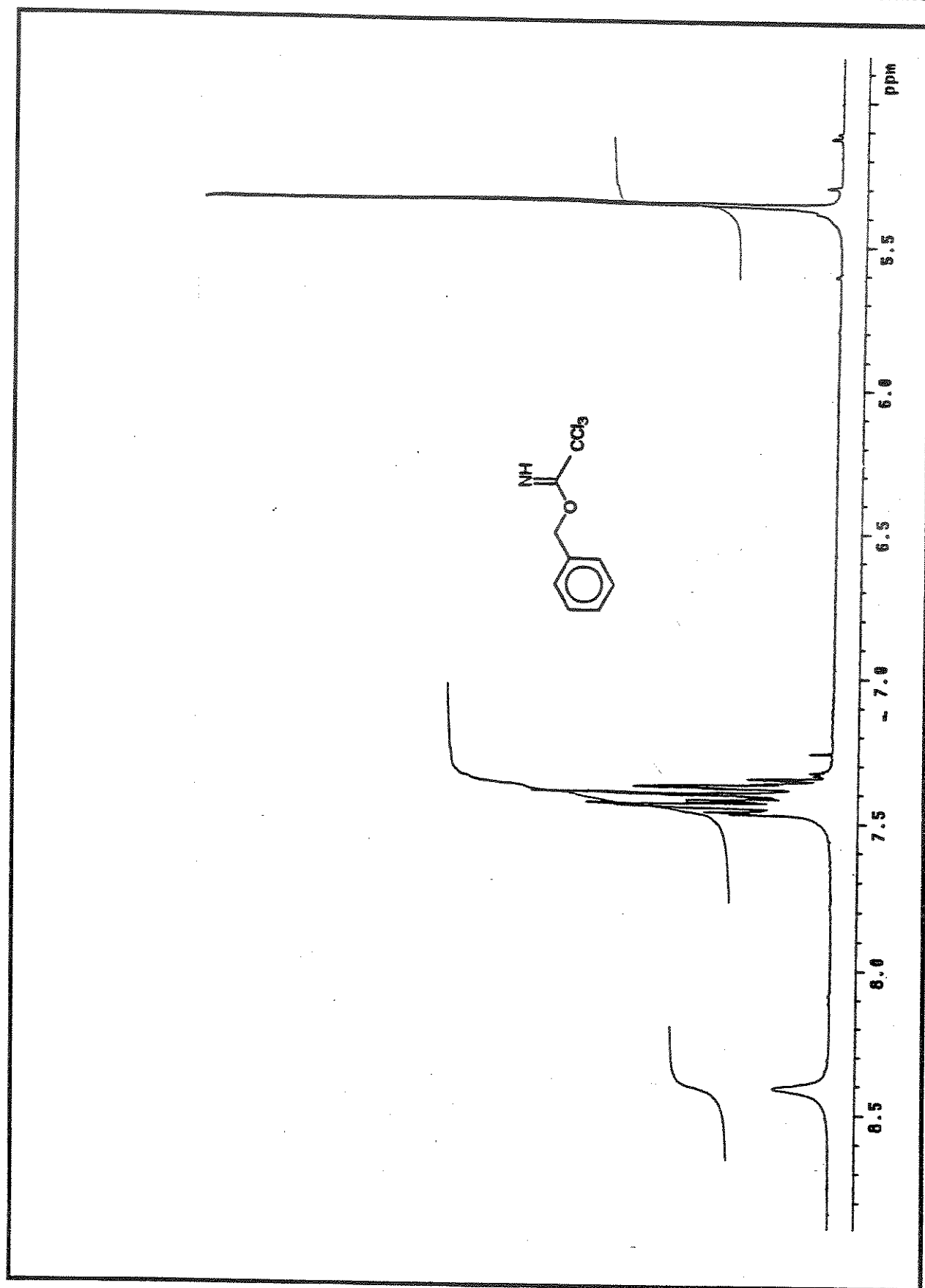


Figura 9. Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **15**

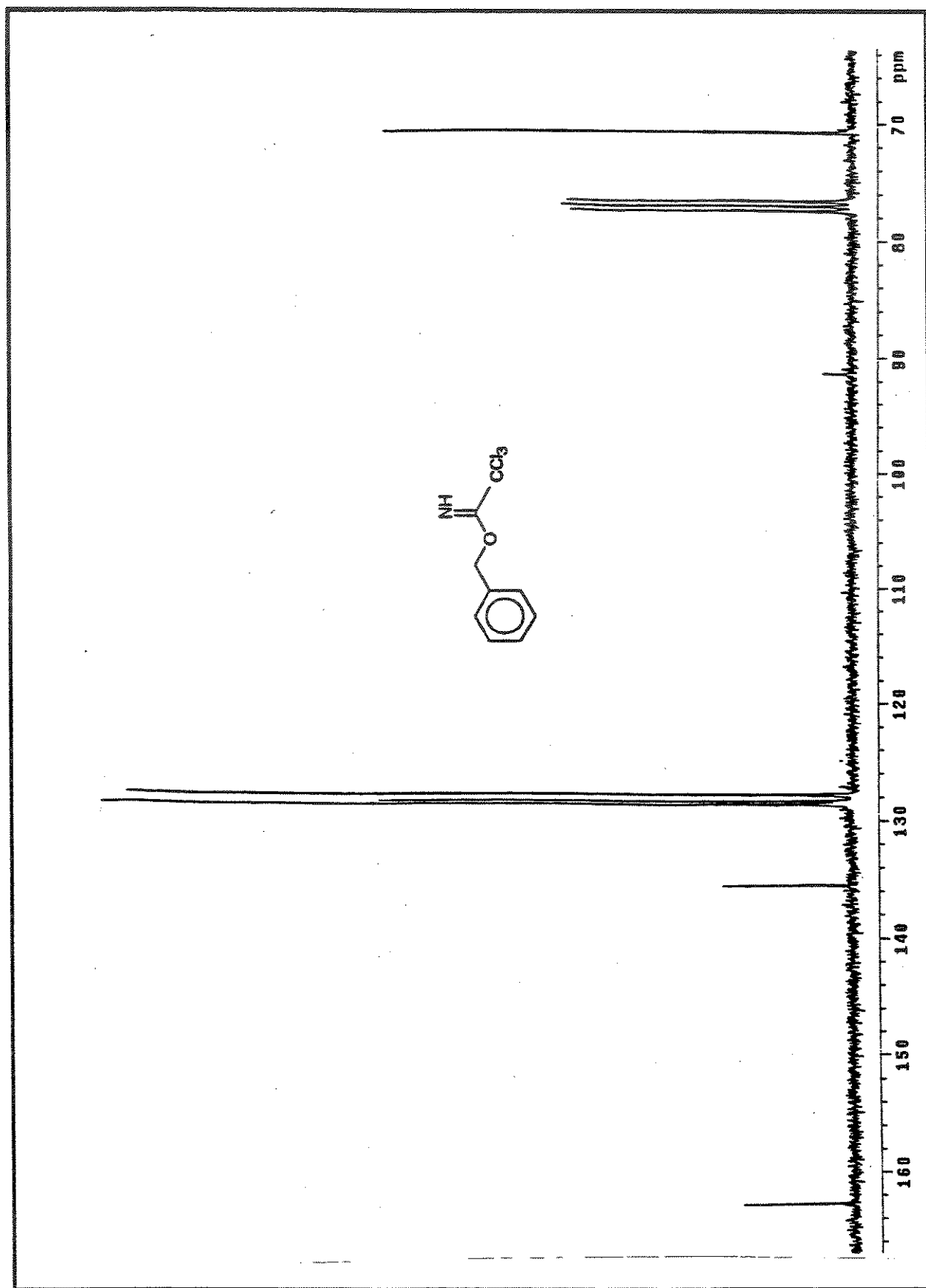


Figura 10. Espectro de RMN^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **15**

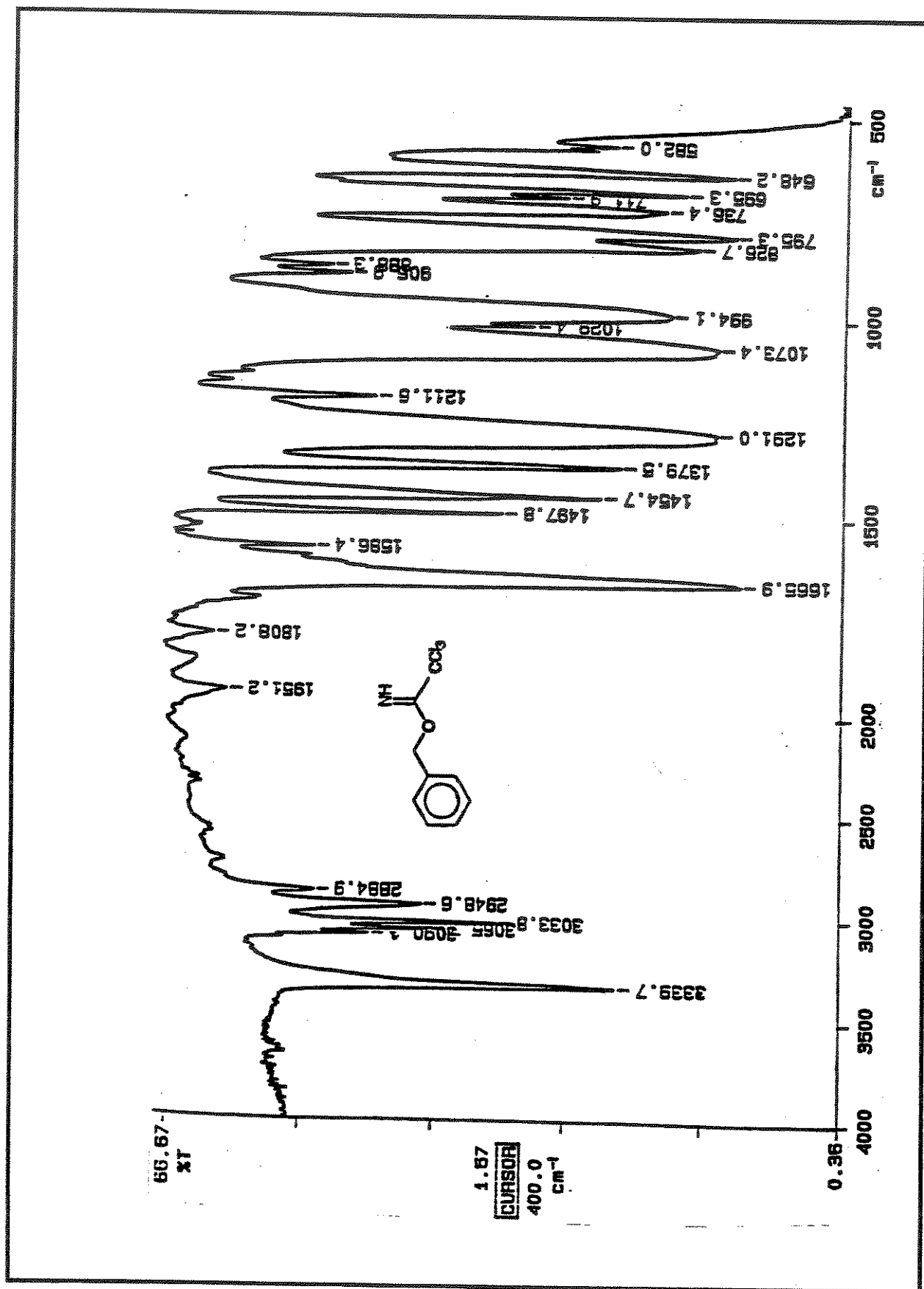


Figura 11. Espectro de IV (KBr) do composto 15

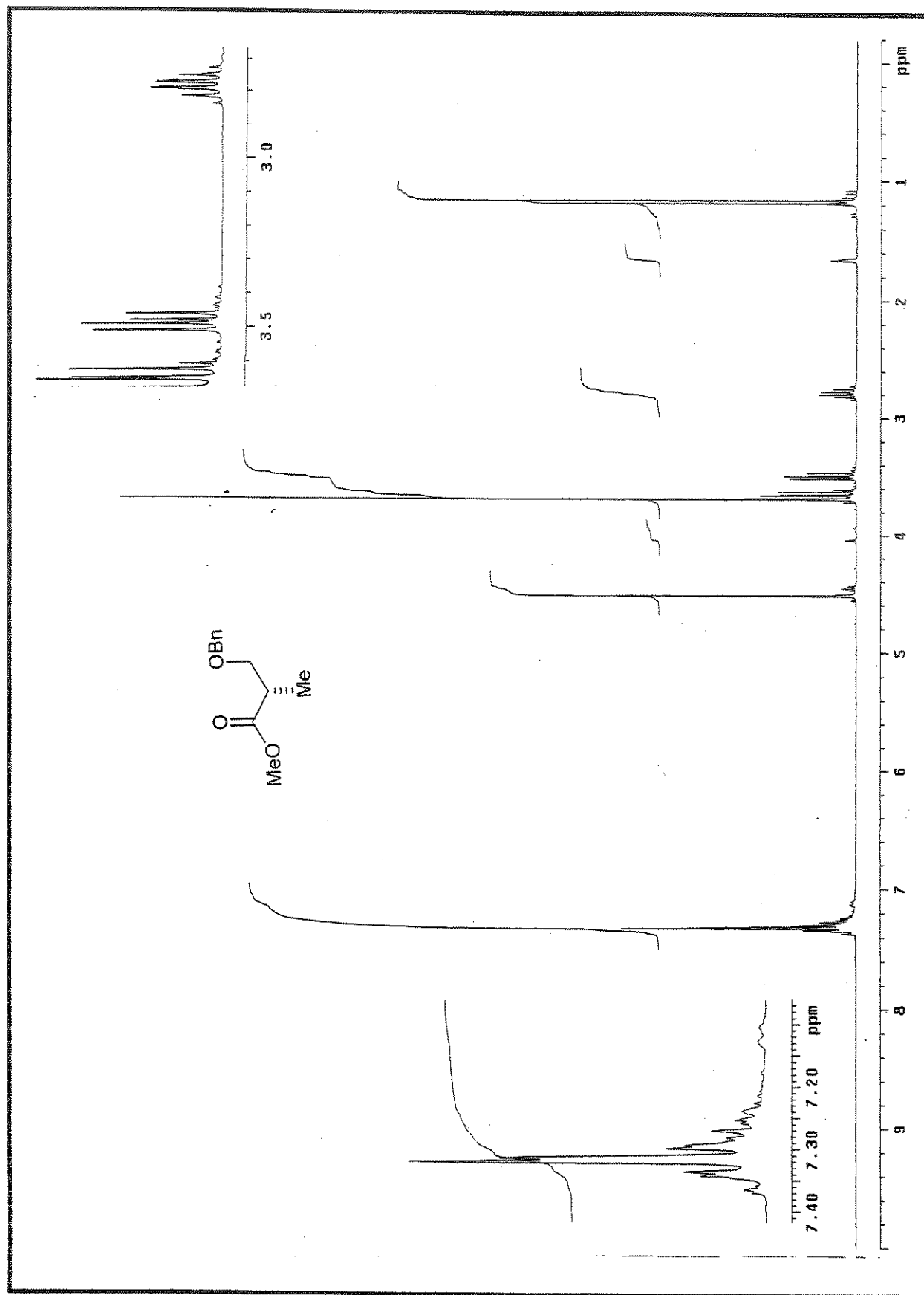


Figura 12. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto (S)-16

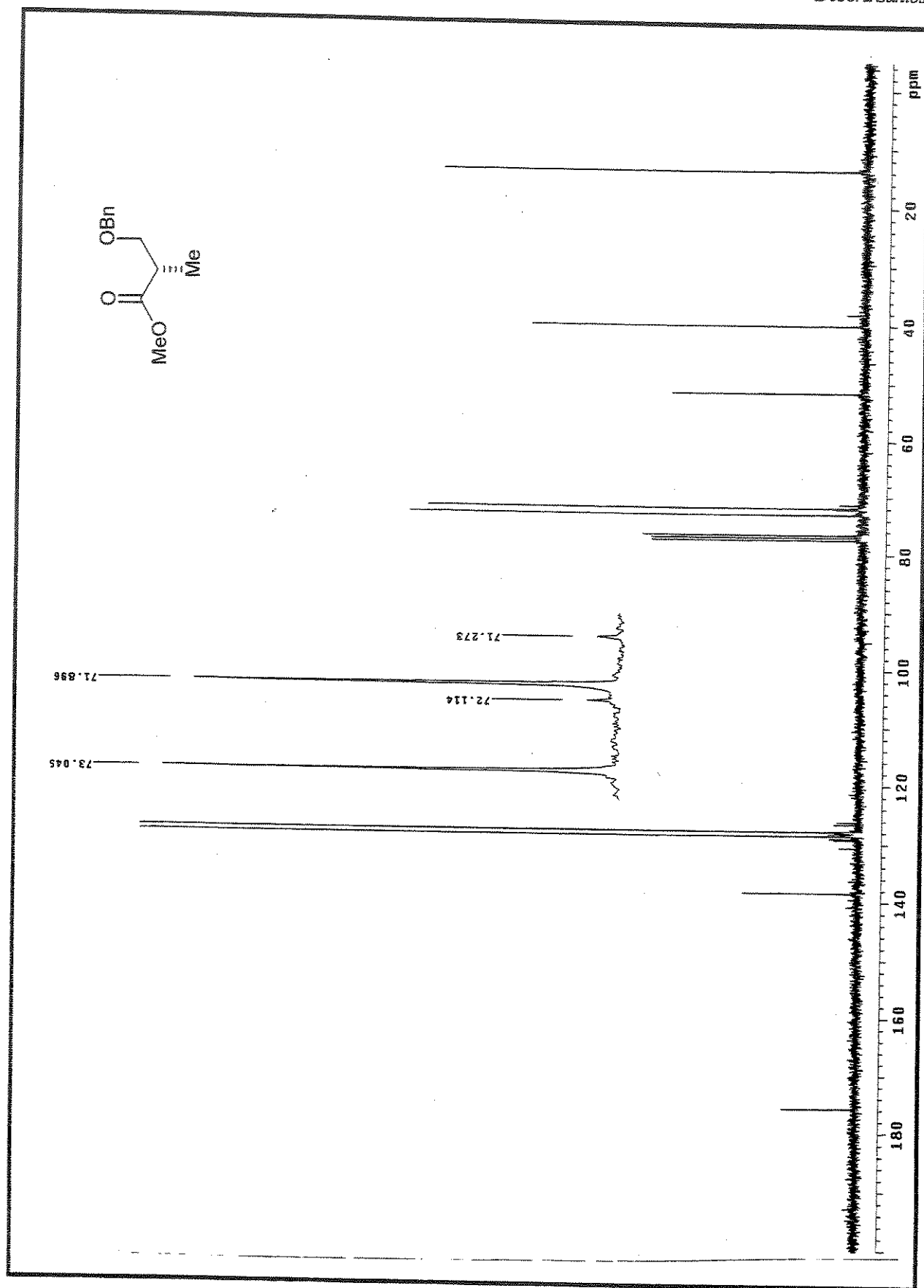


Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto (S)-16

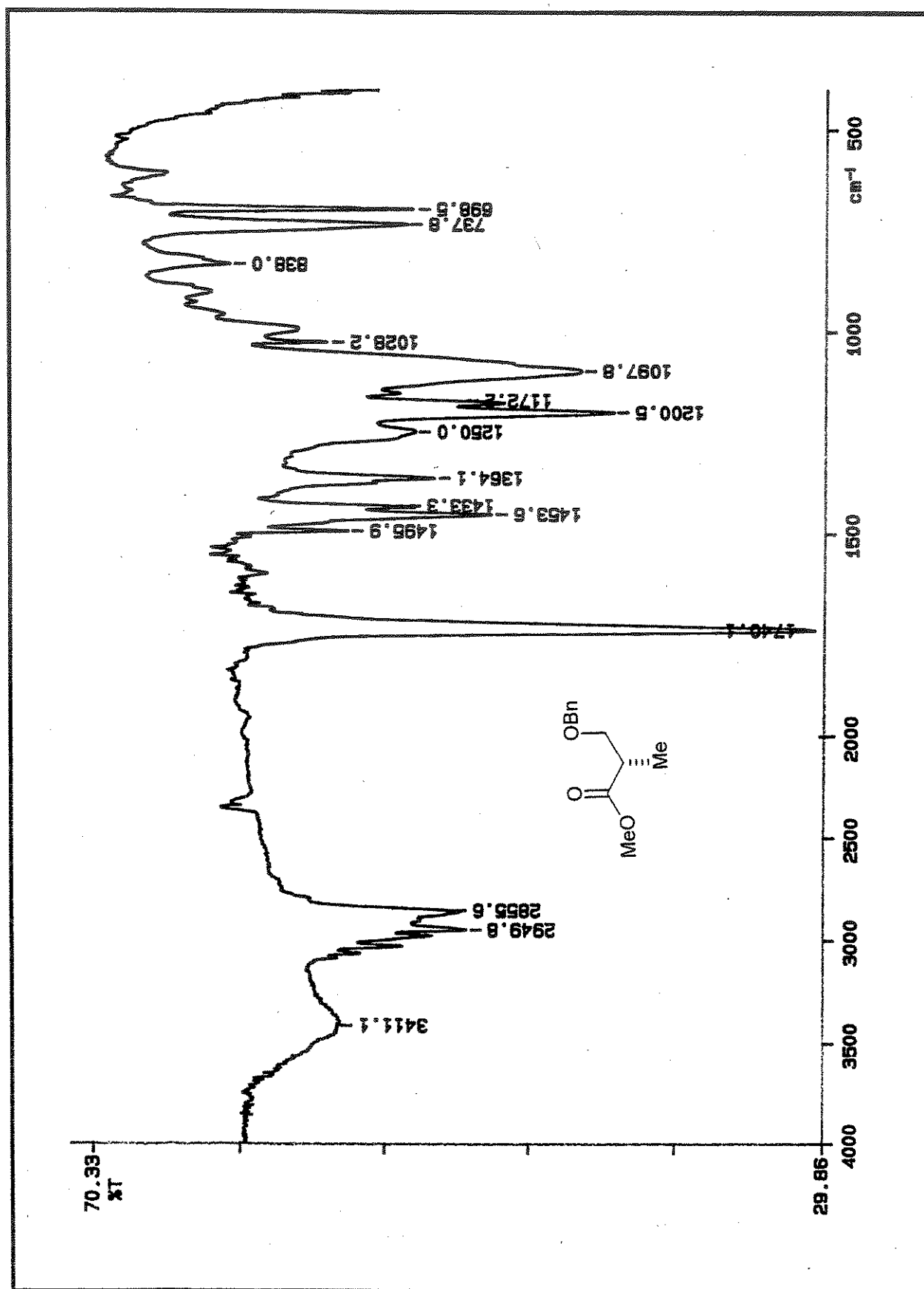
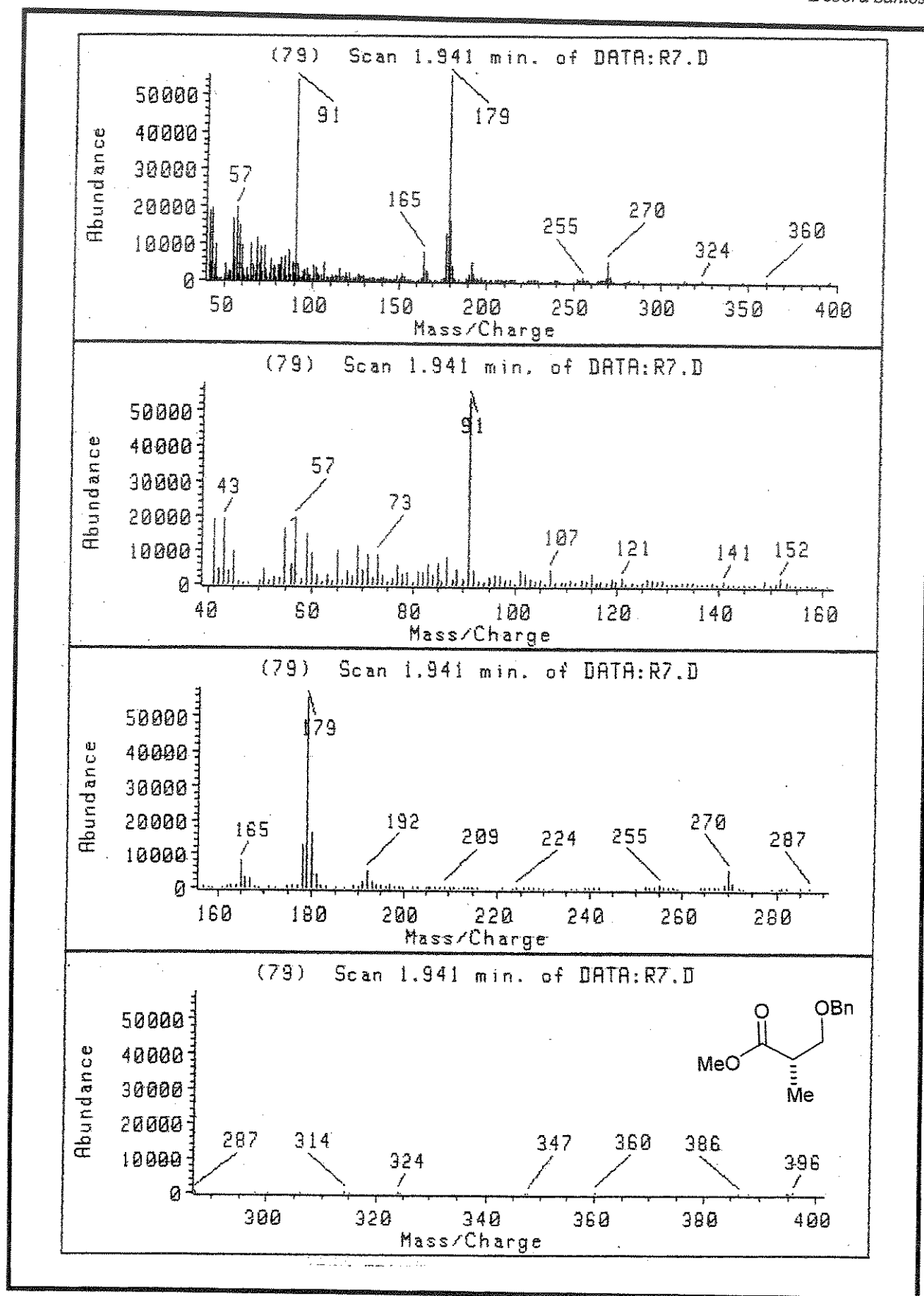


Figura 14. Espectro de IV (KBr) do composto (S)-16

Figura 15. Espectro de Massa (impacto de e^- a 70 eV) do composto (S)-16

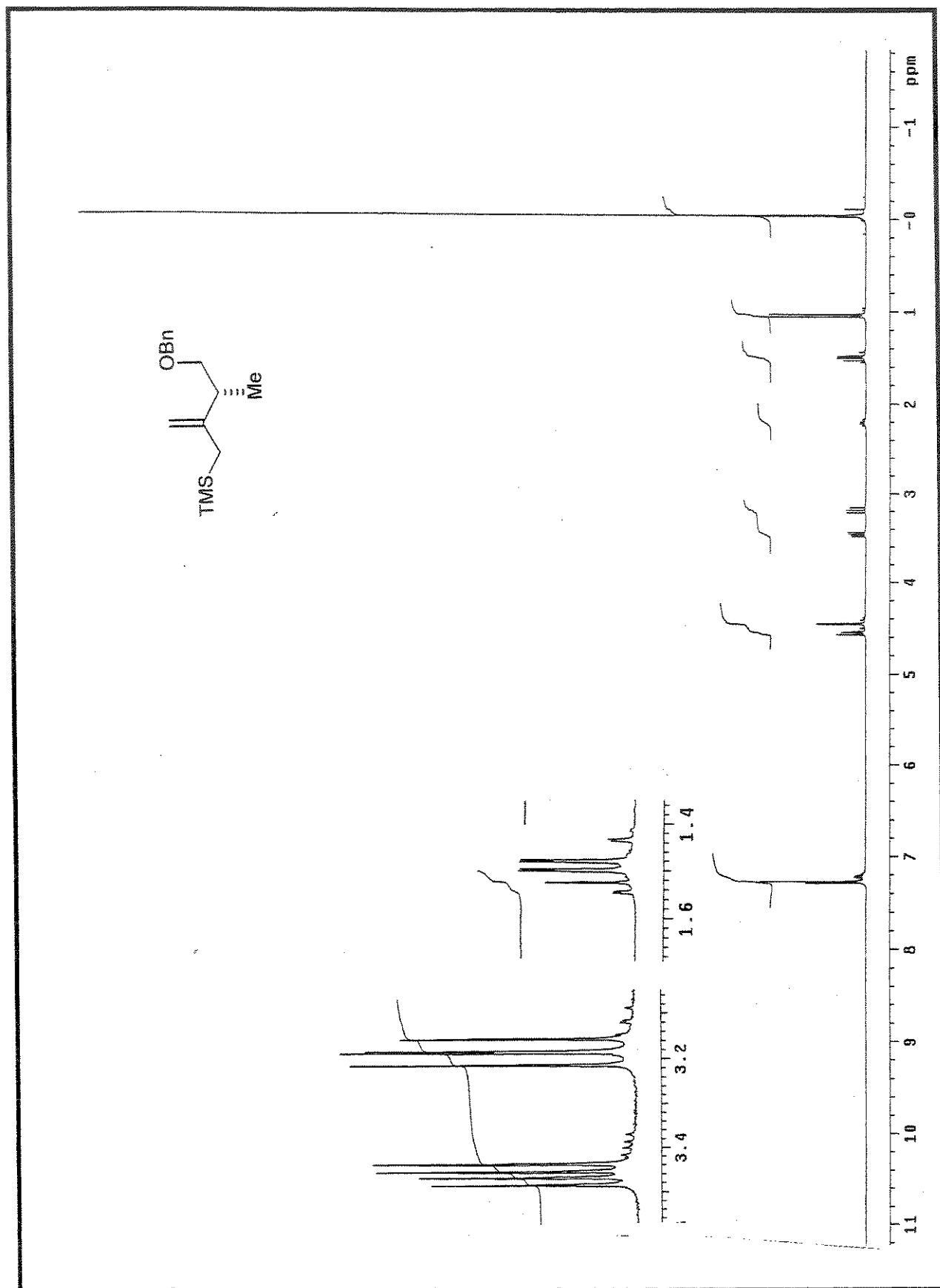


Figura 16. Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto (R)-1

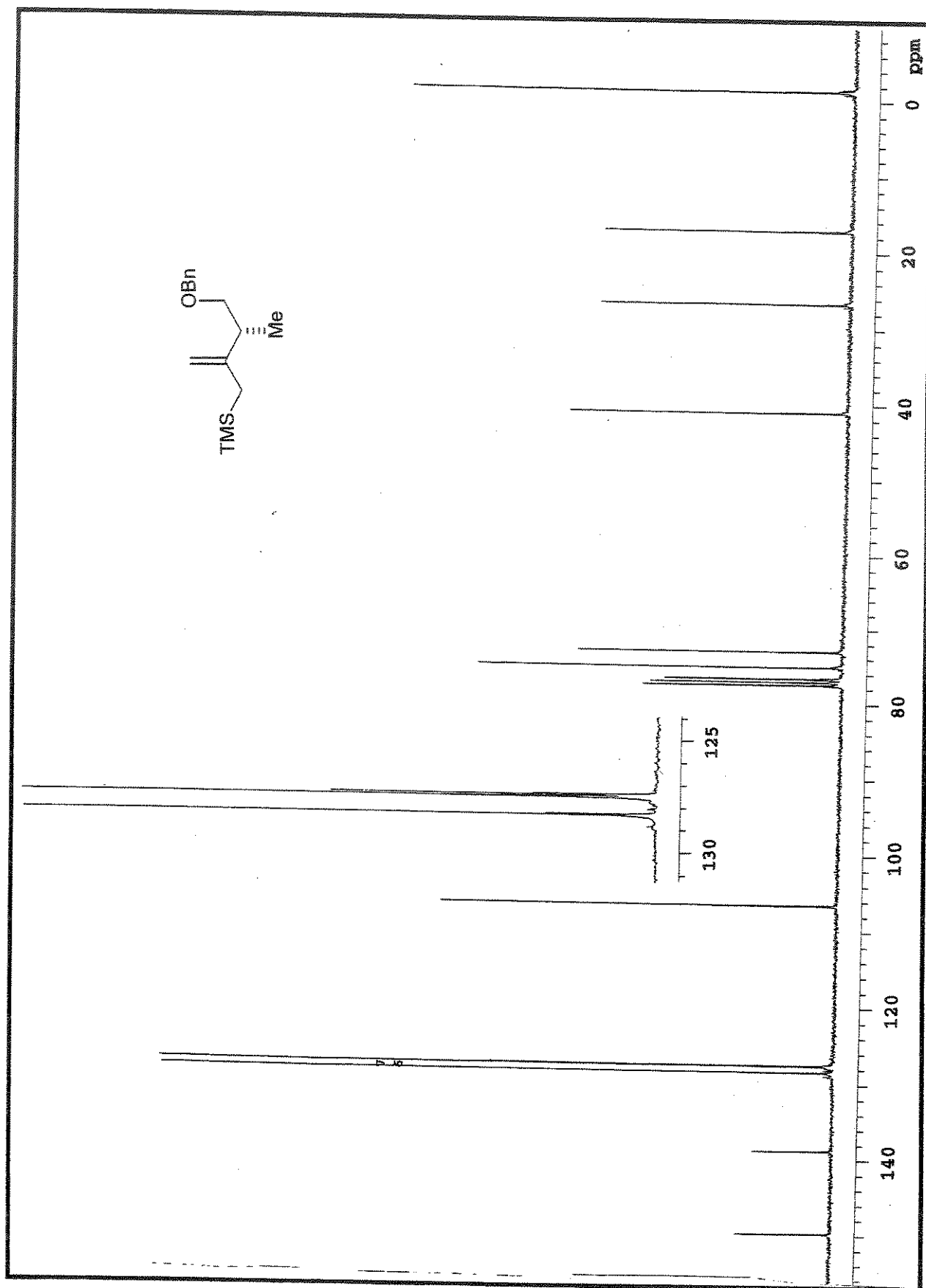


Figura 17. Espectro de RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto (R)-1

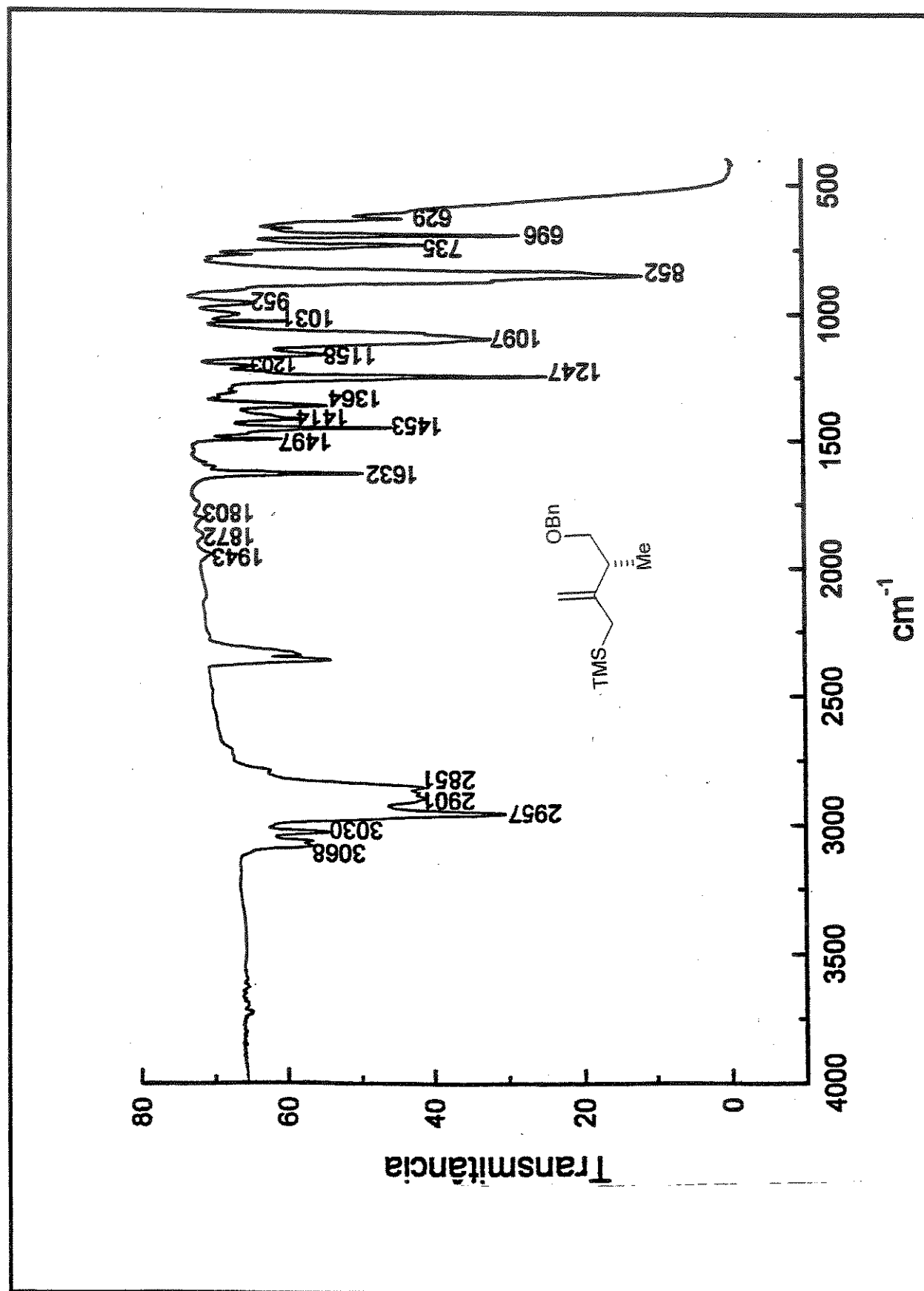


Figura 18. Espectro de IV (KBr) do composto (R)-1

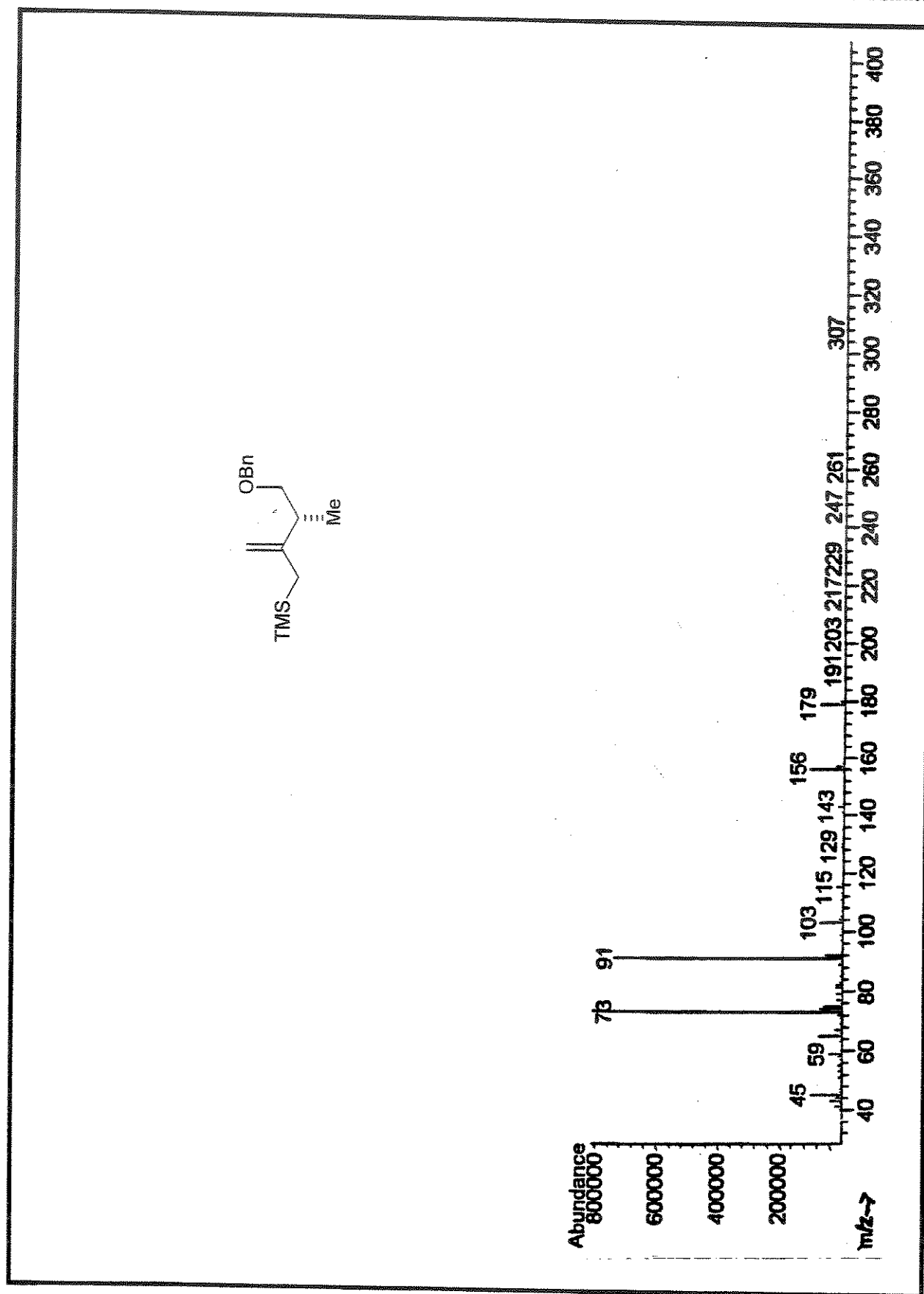
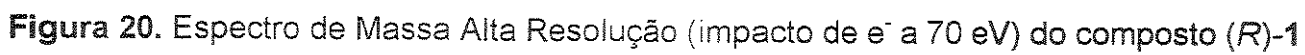


Figura 19. Espectro de Massa (impacto de e^- a 70 eV) do composto (R)-1



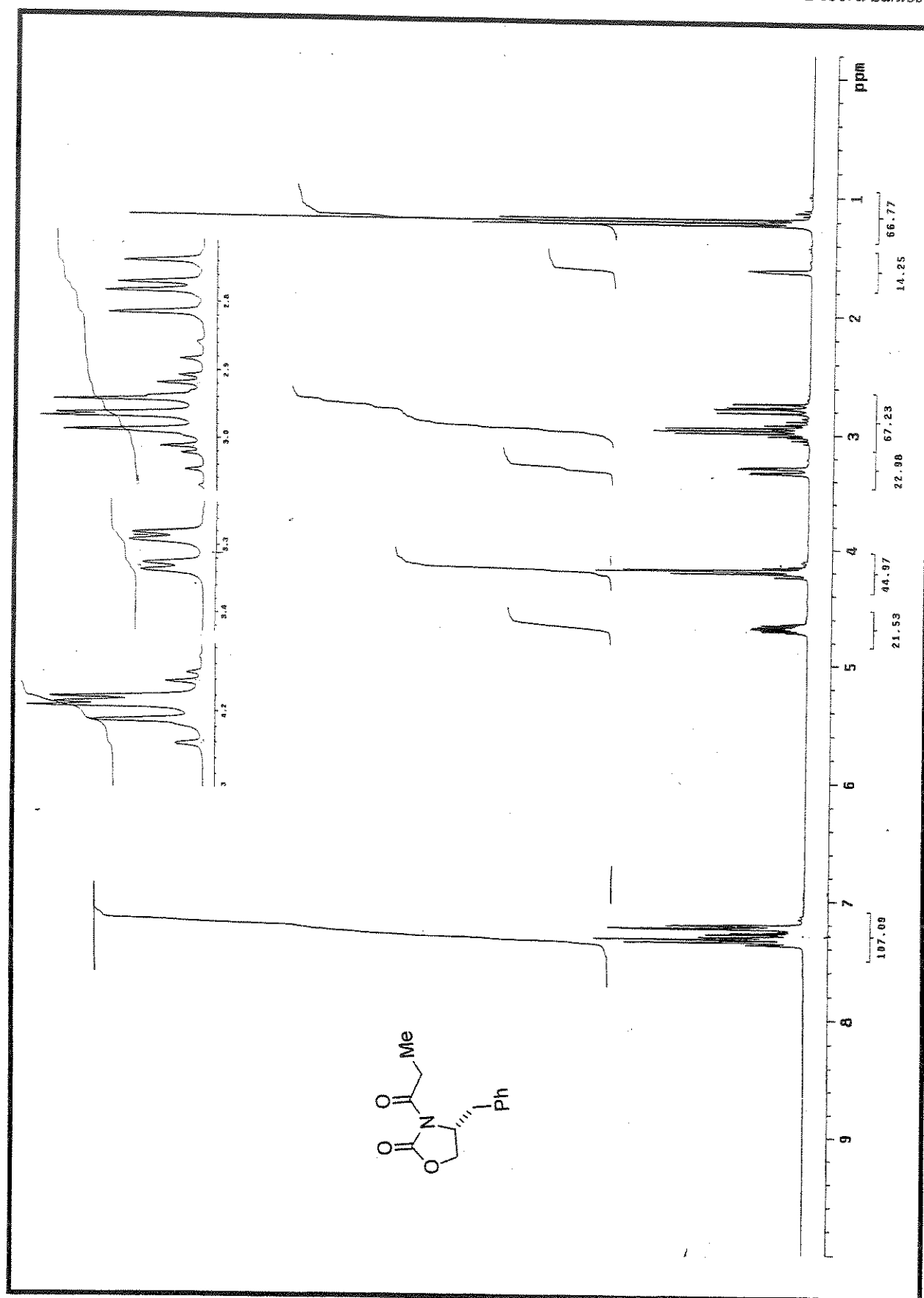


Figura 21. Espectro de RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 25

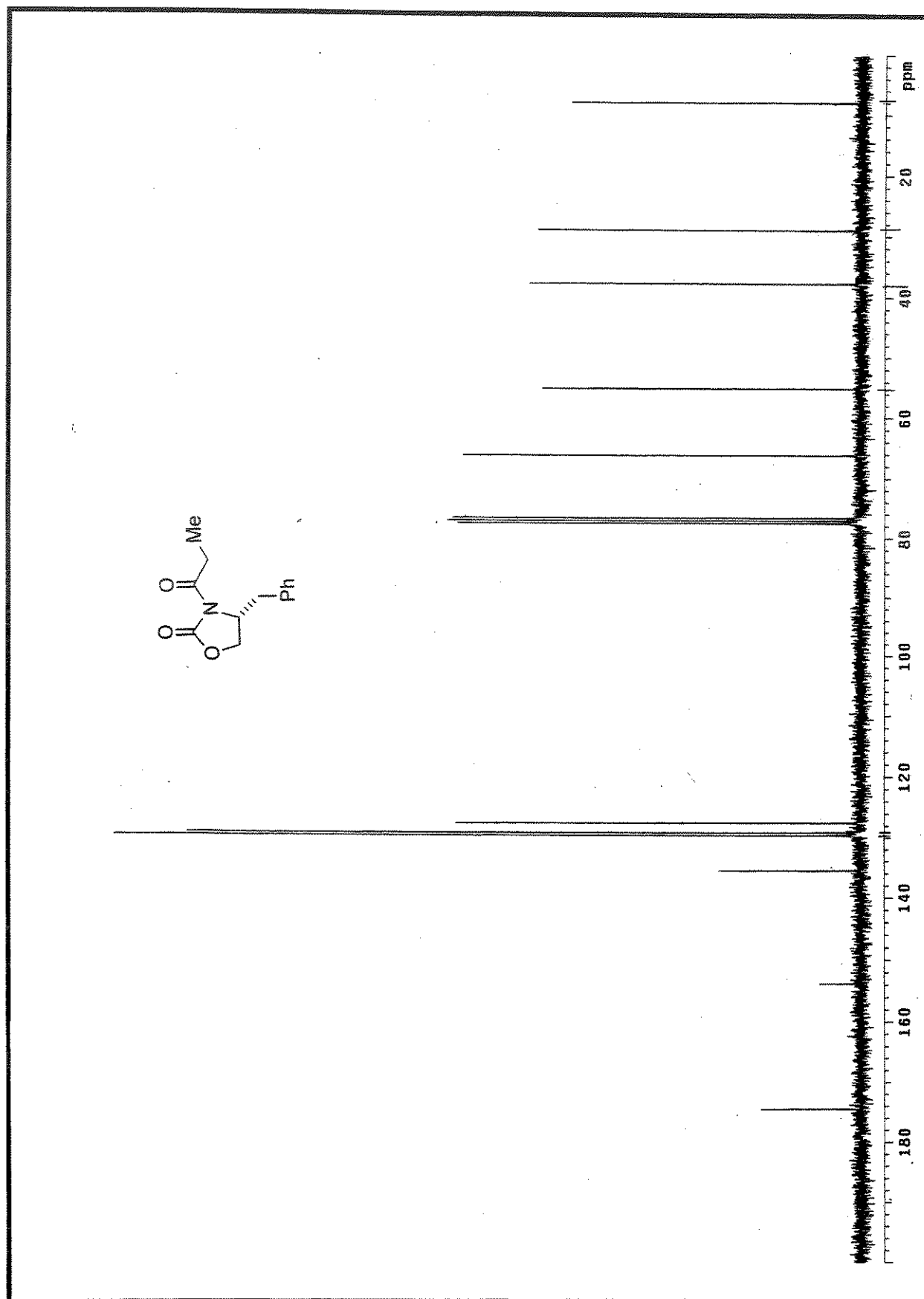


Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 25

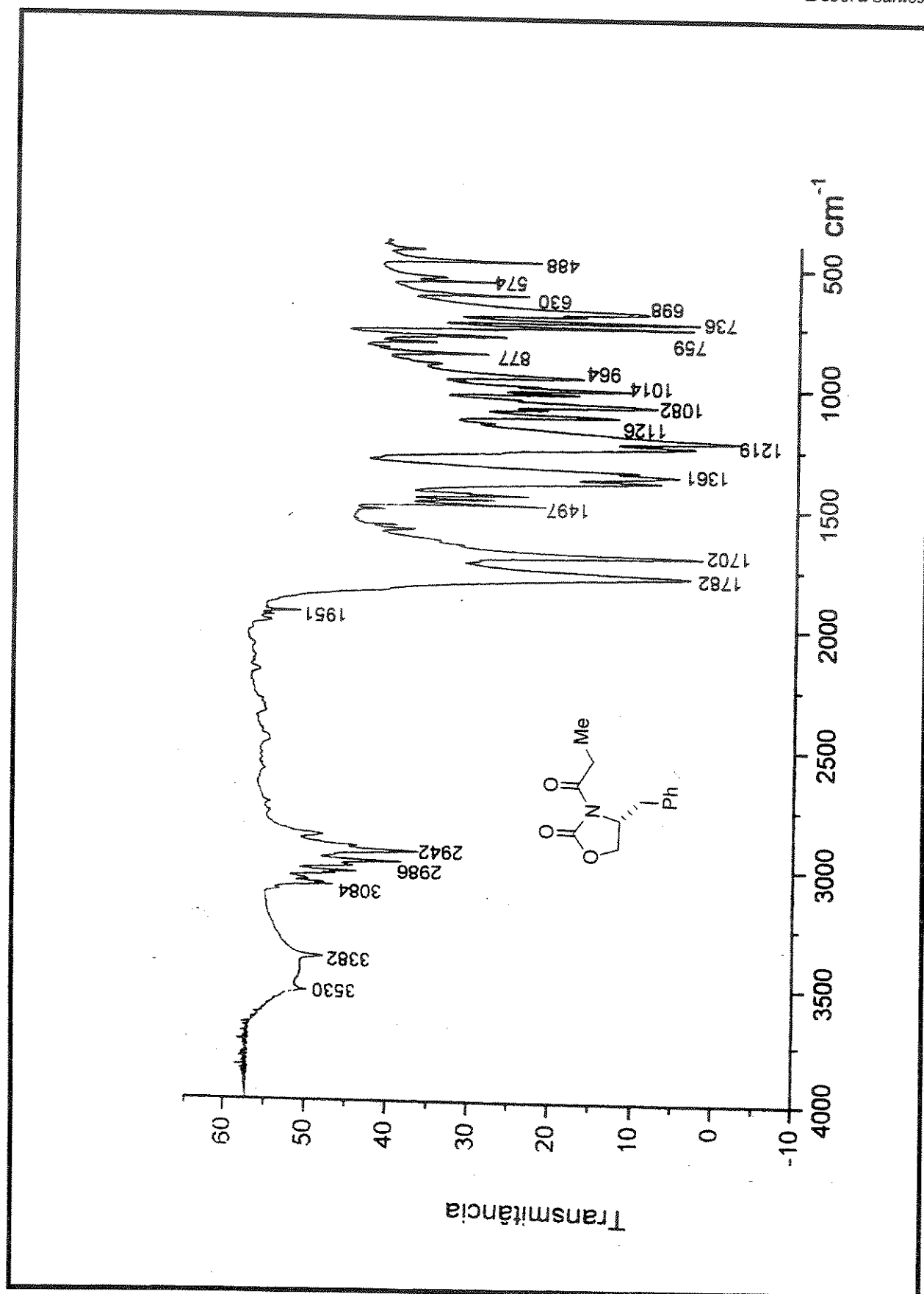
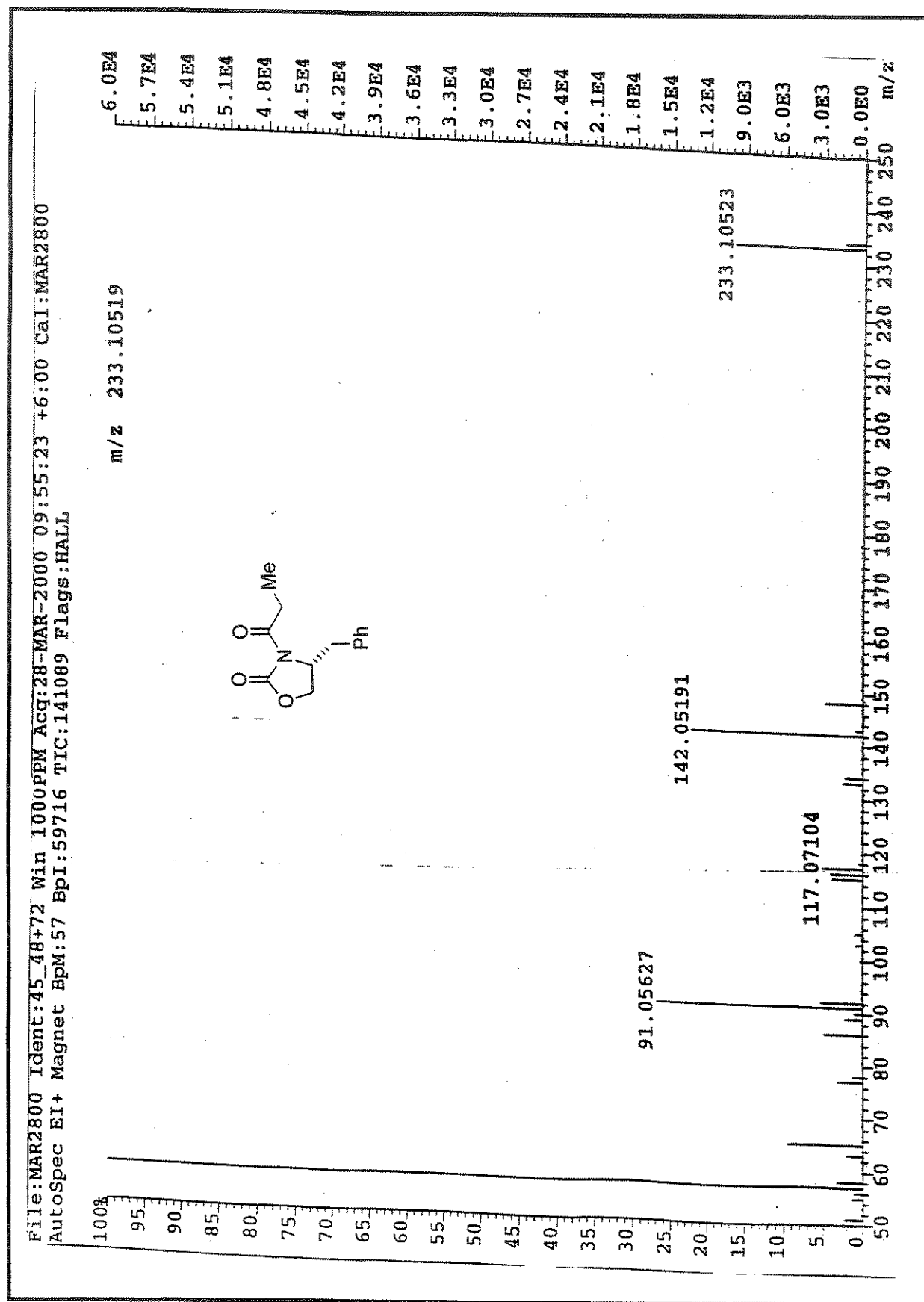


Figura 23. Espectro IV (KBr) do composto 25

Figura 24. Espectro de Massa de Alta Resolução (impacto de e^- a 70 eV) do composto 25

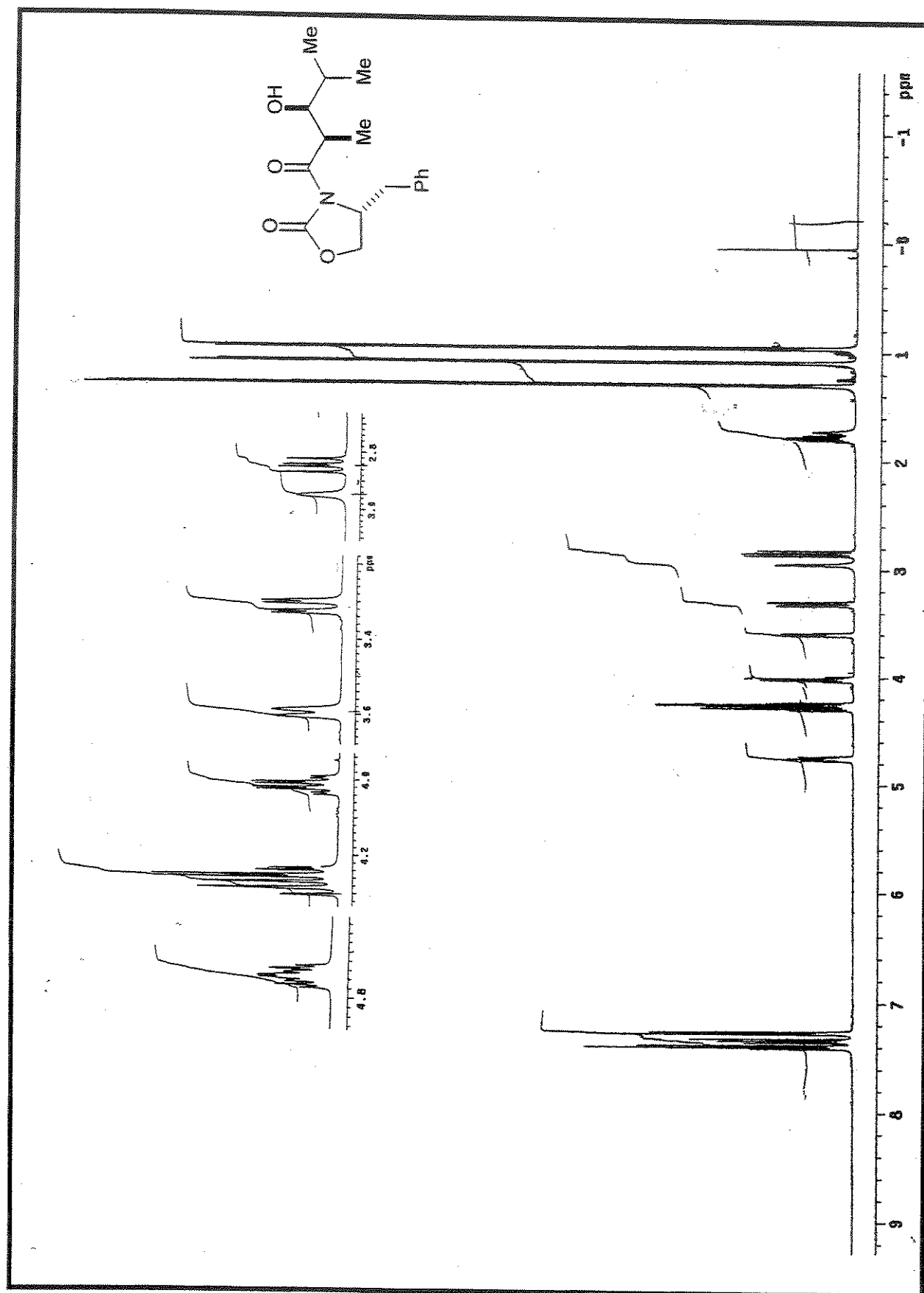
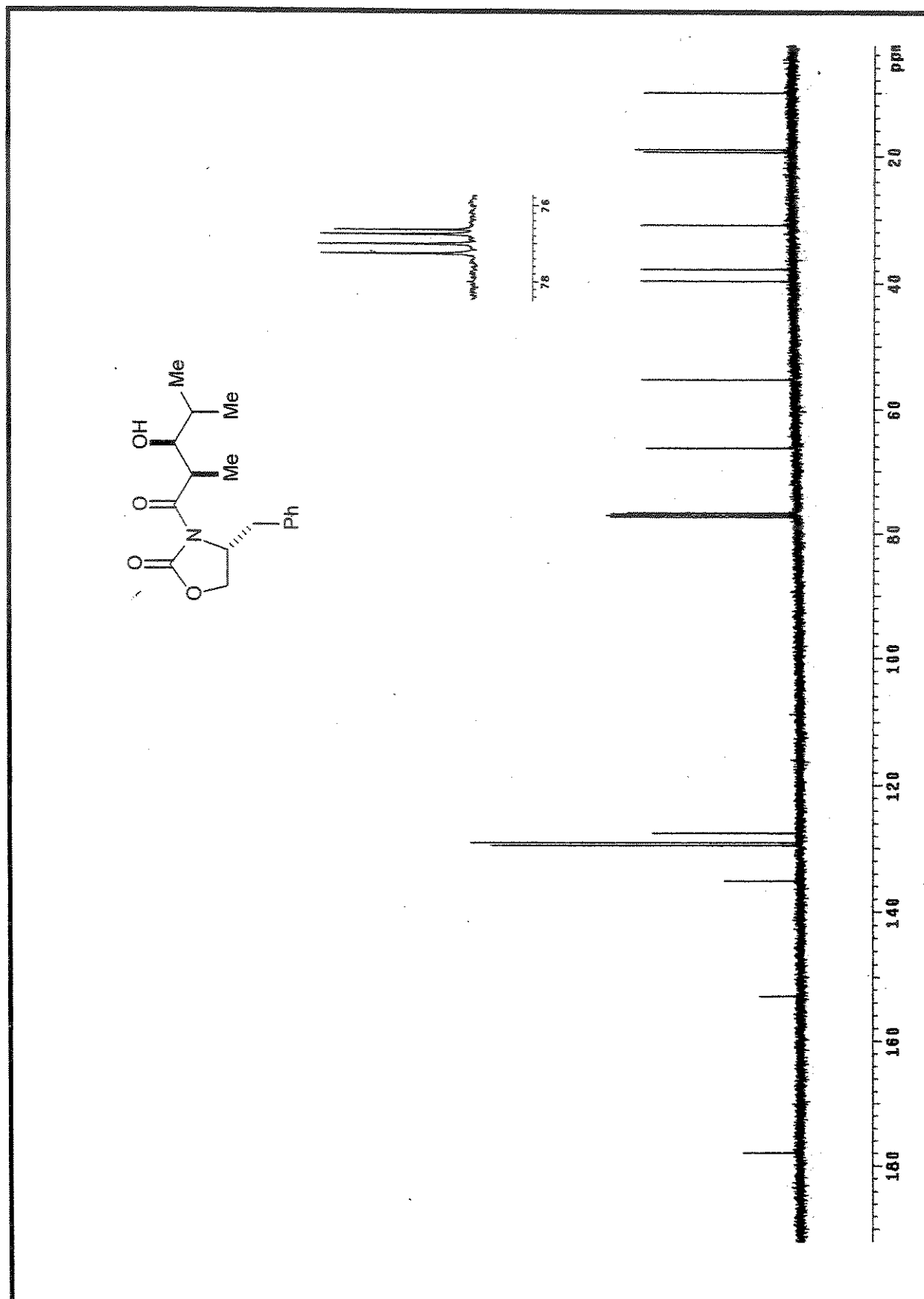


Figura 25. Espectro de RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 27

Figura 26. Espectro de RMN^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 27

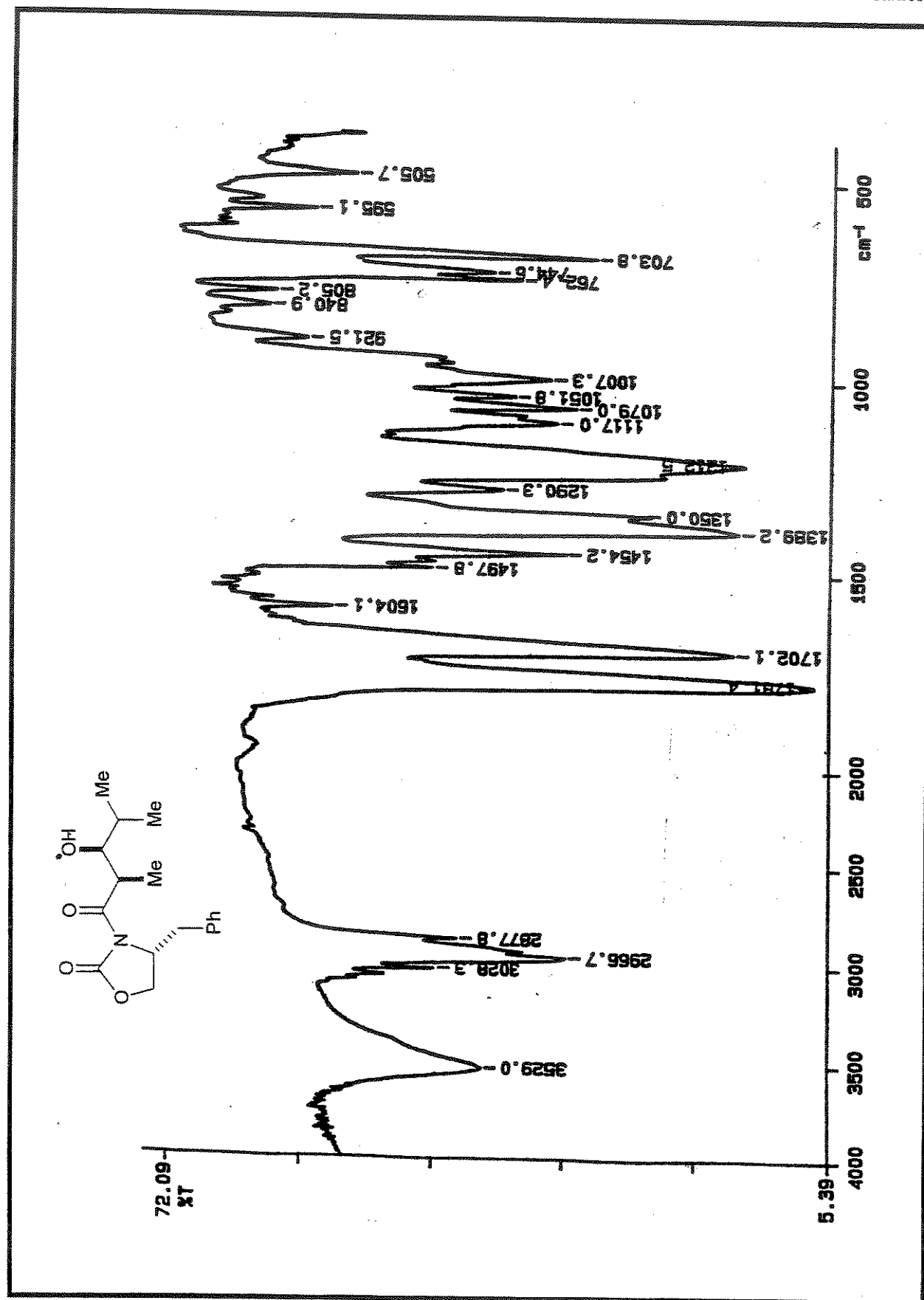
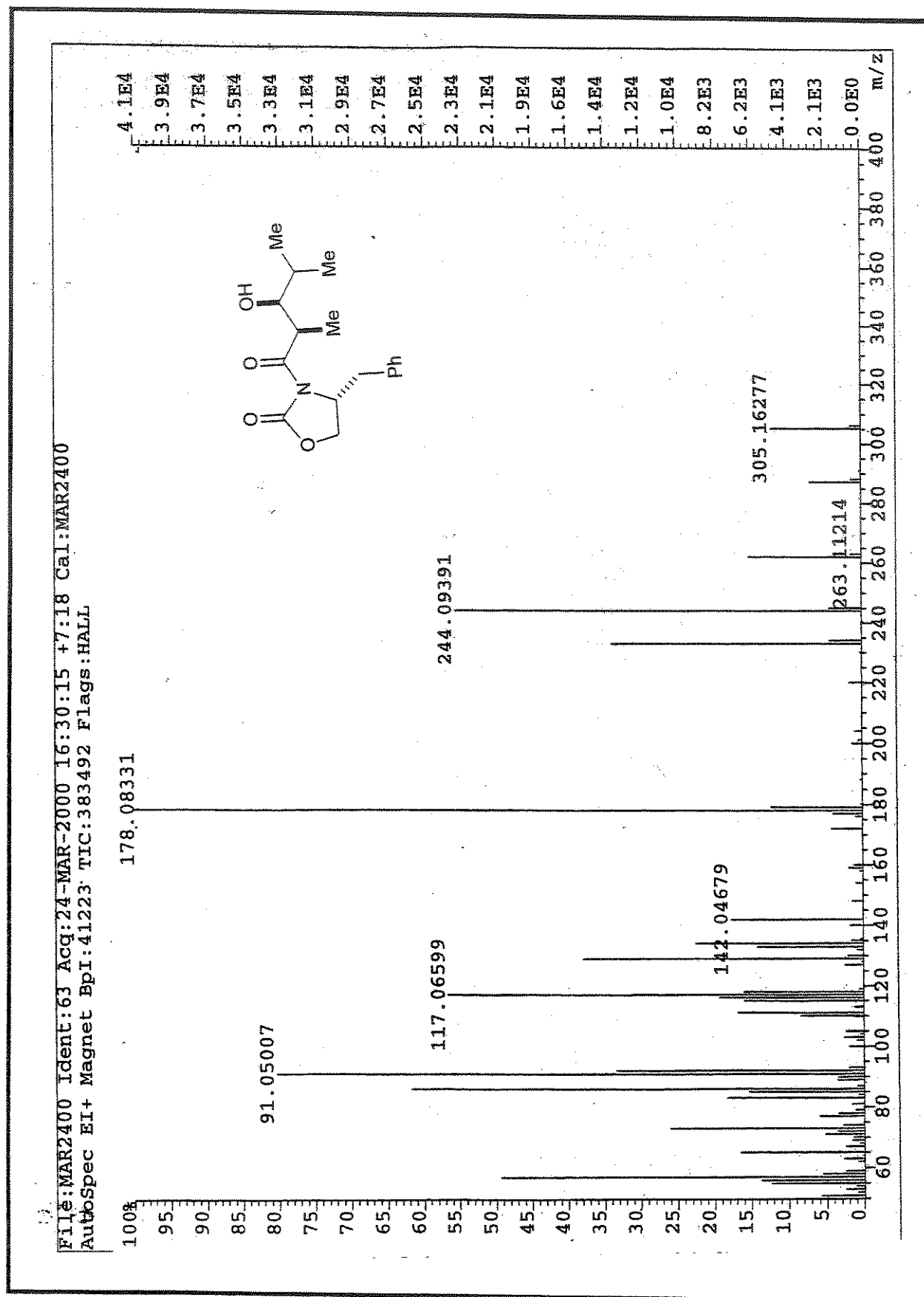


Figura 27. Espectro de IV (KBr) do composto 27

Figura 28. Espectro de Massa Alta Resolução (impacto de e^- a 70 eV) do composto 27

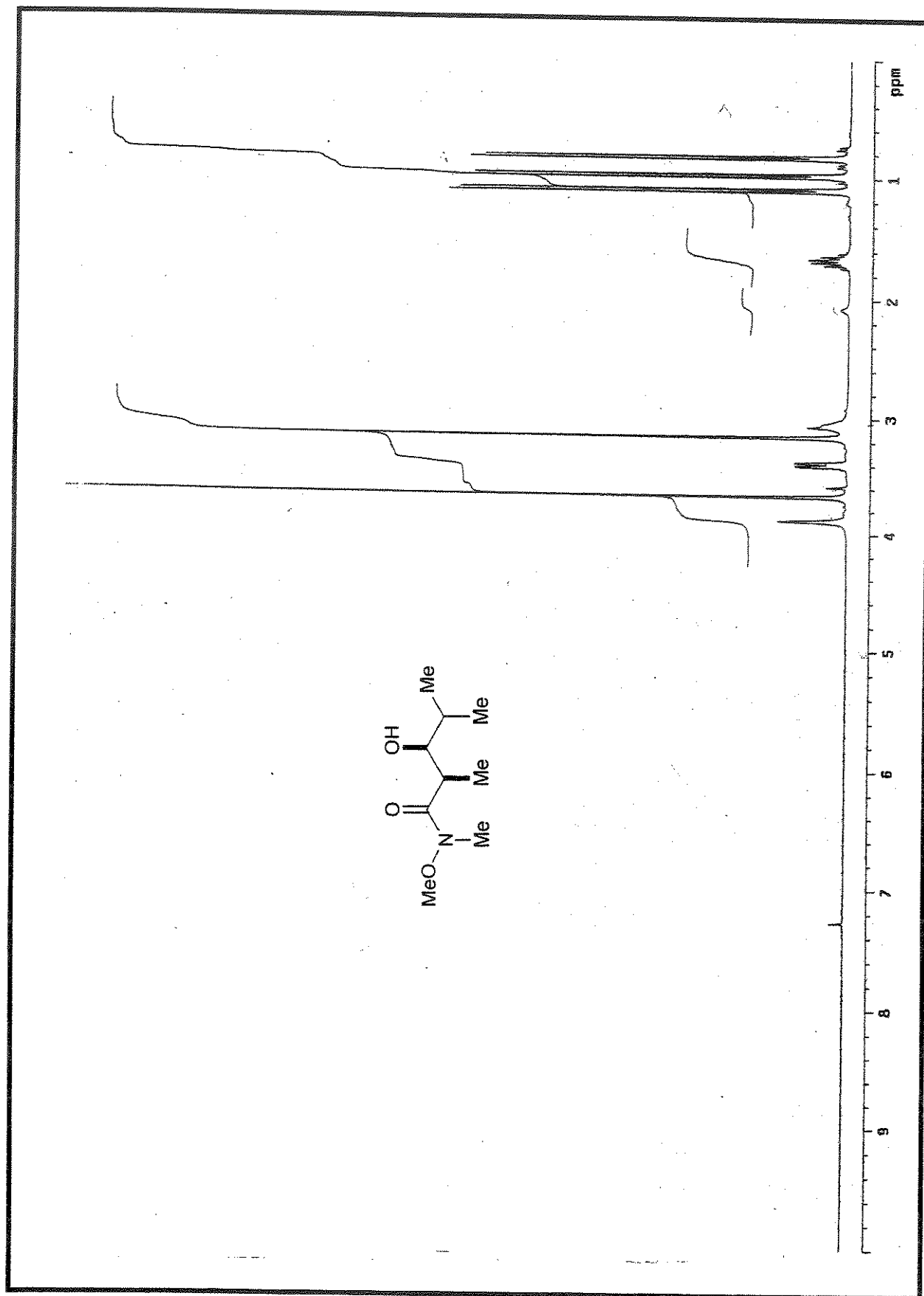


Figura 29. Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 28

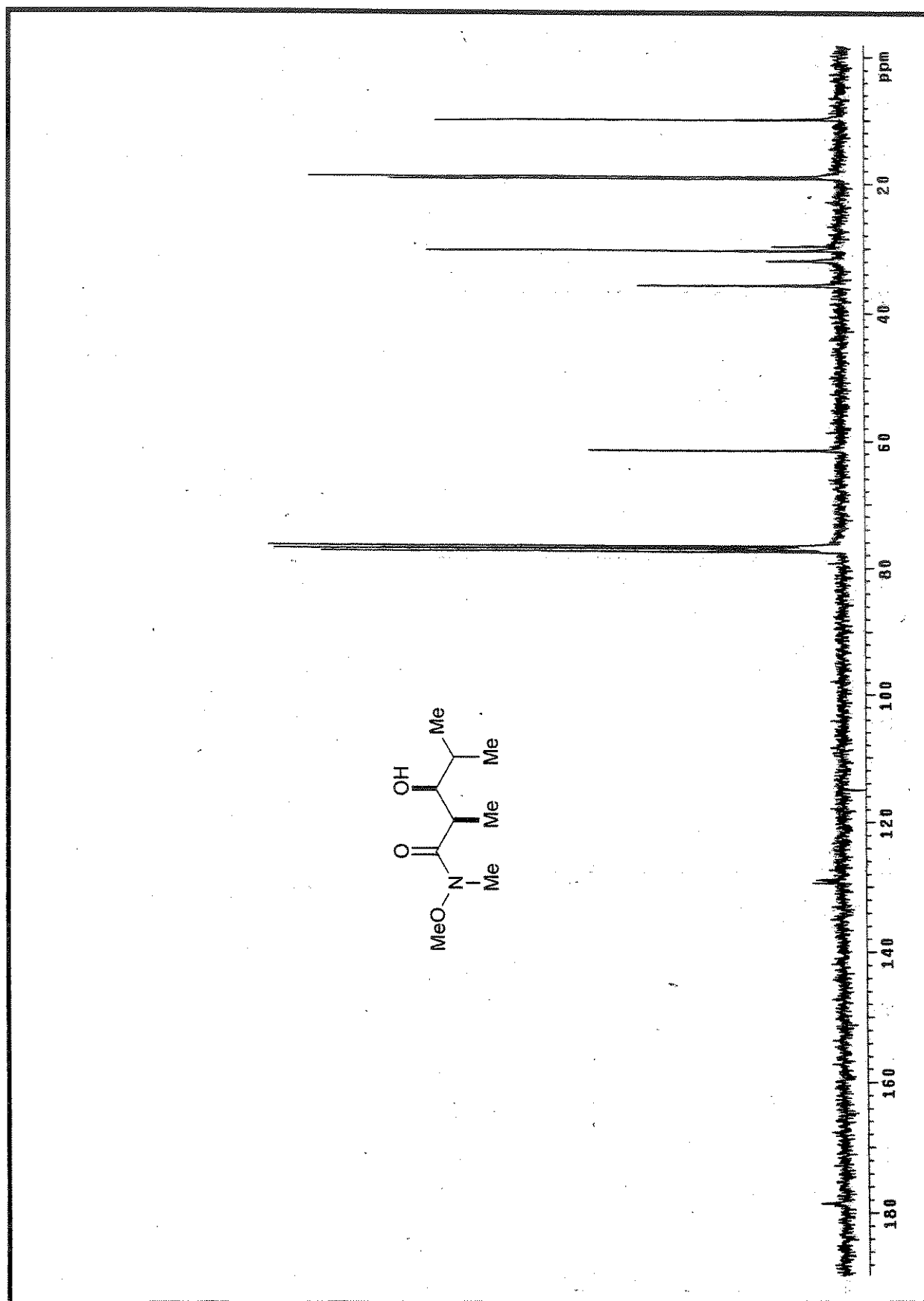


Figura 30. Espectro de RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto 28

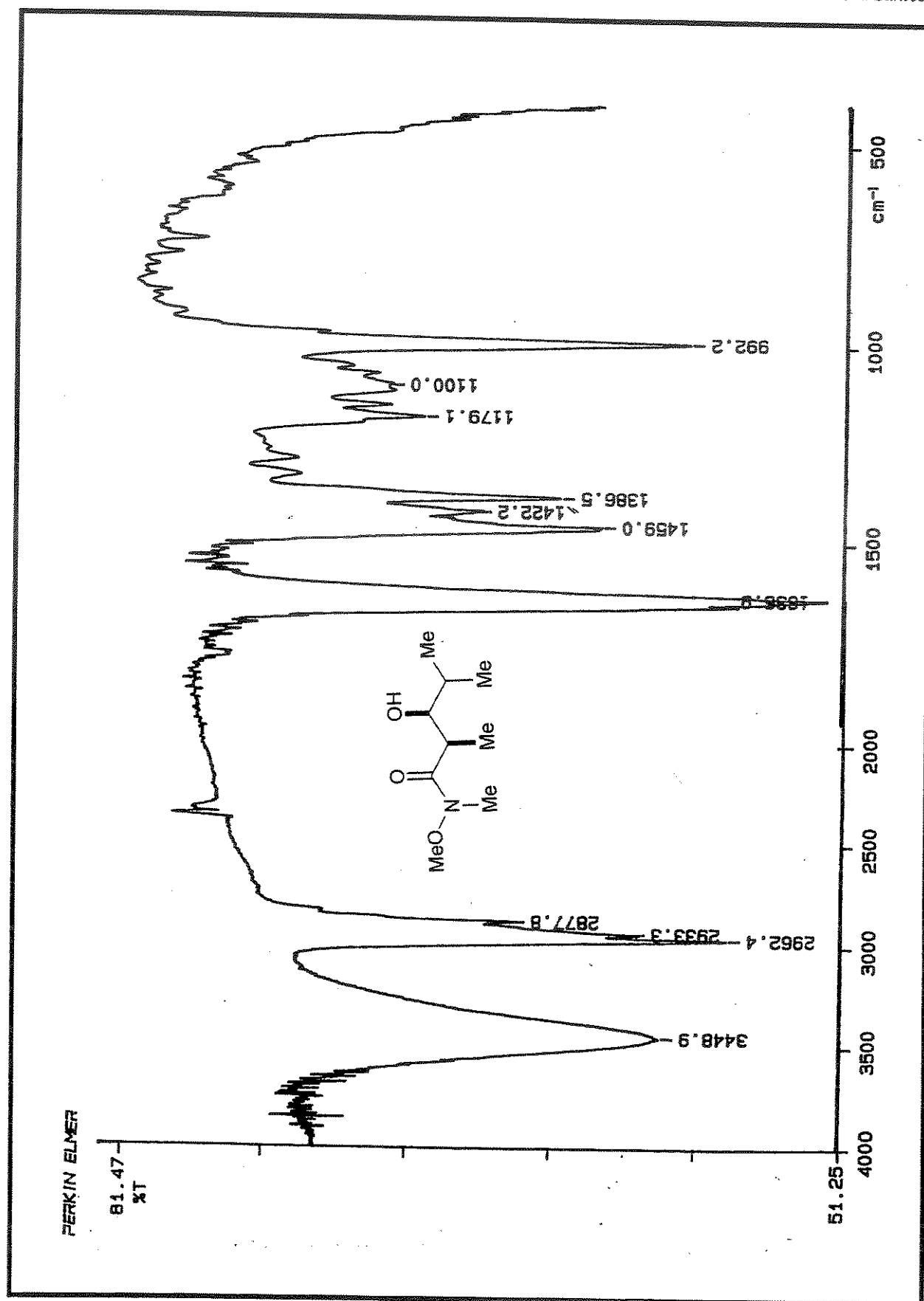
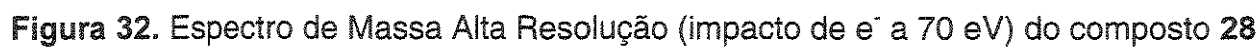


Figura 31. Espectro de IV (KBr) do composto 28



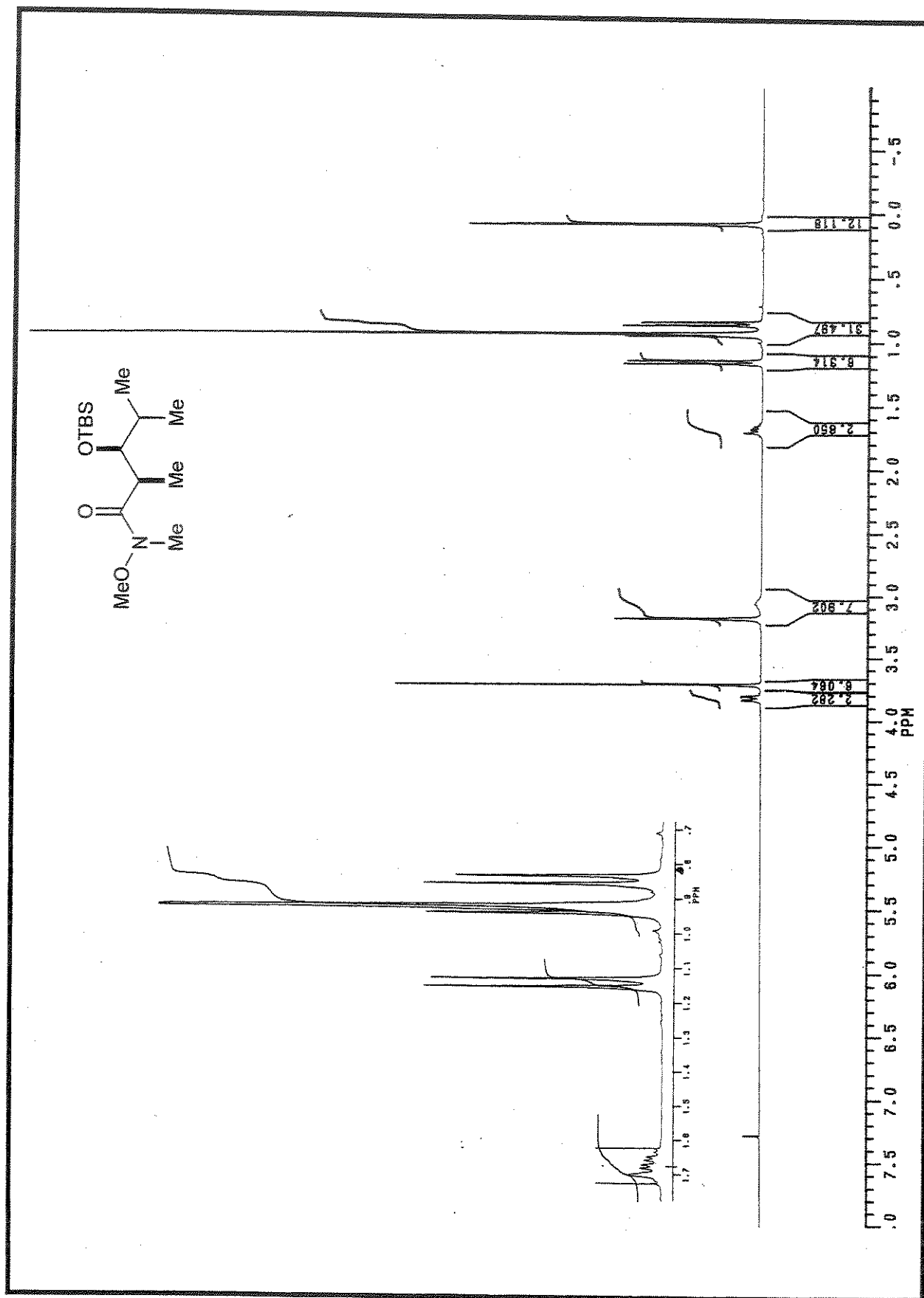
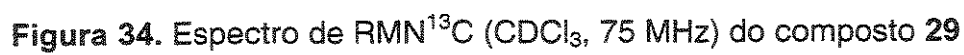


Figura 33. Espectro de RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto **29**



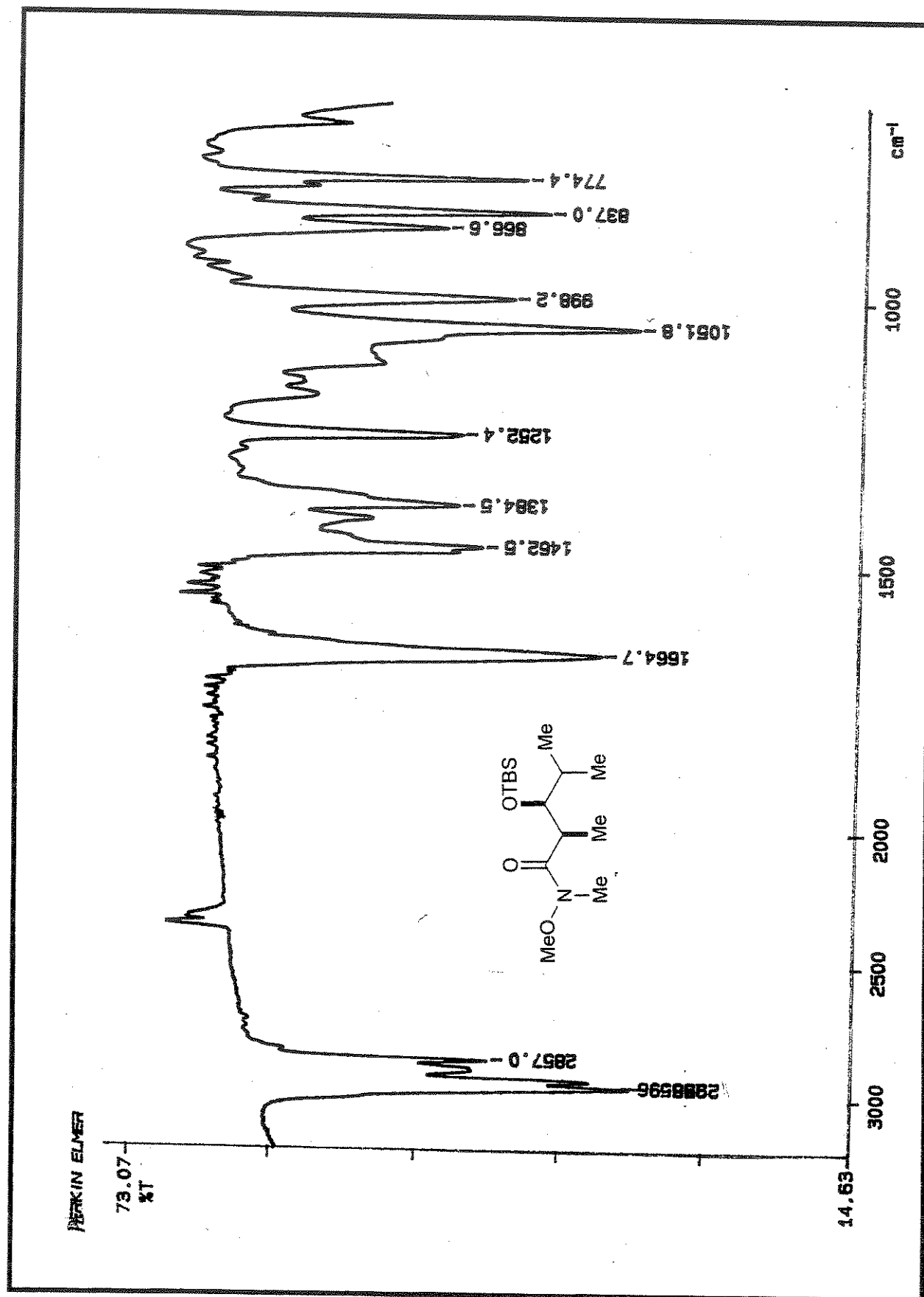
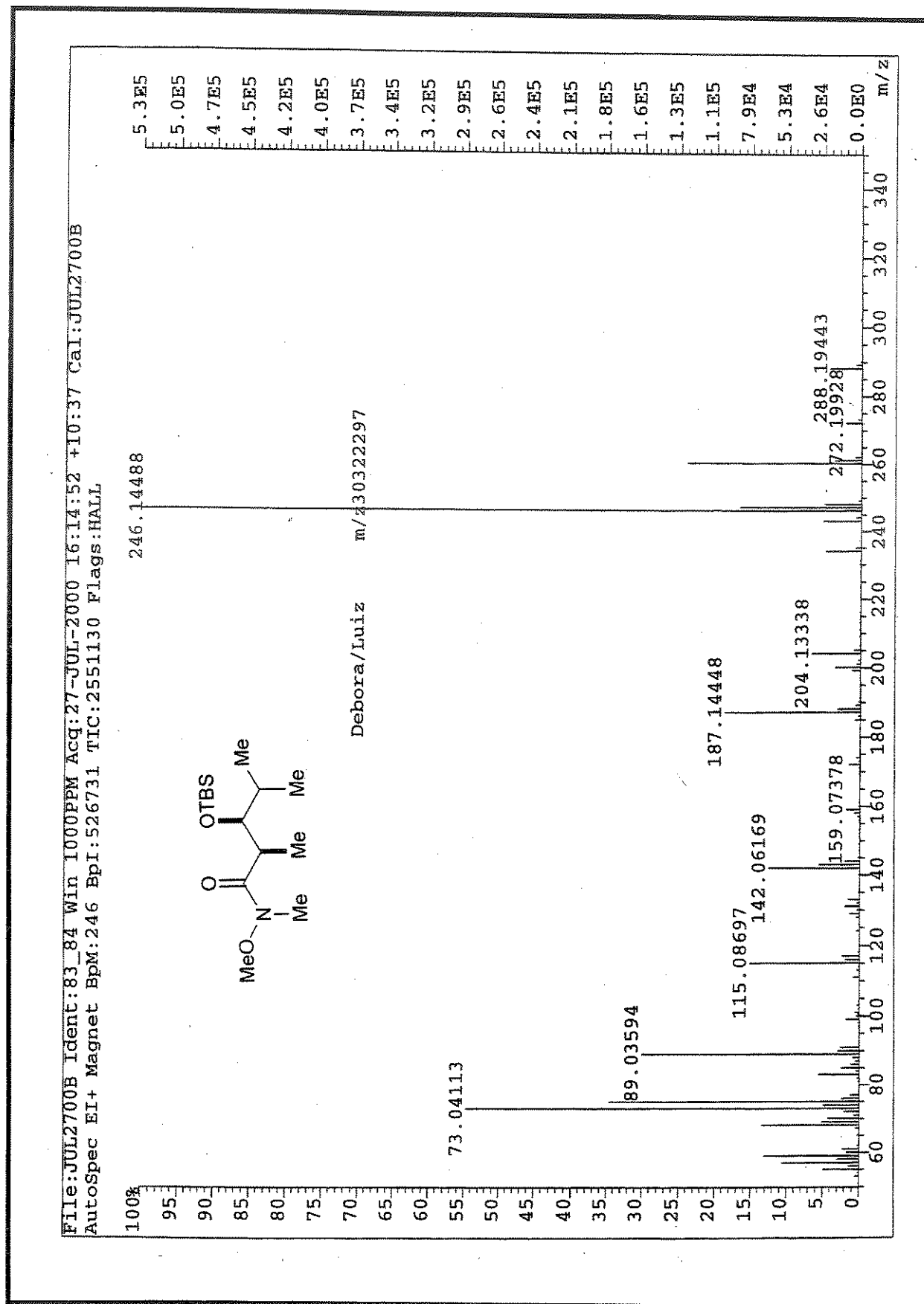


Figura 35. Espectro de IV (KBr) do composto 29

Figura 36. Espectro de Massa de Alta Resolução (impacto de e⁻ a 70 eV) do composto 29

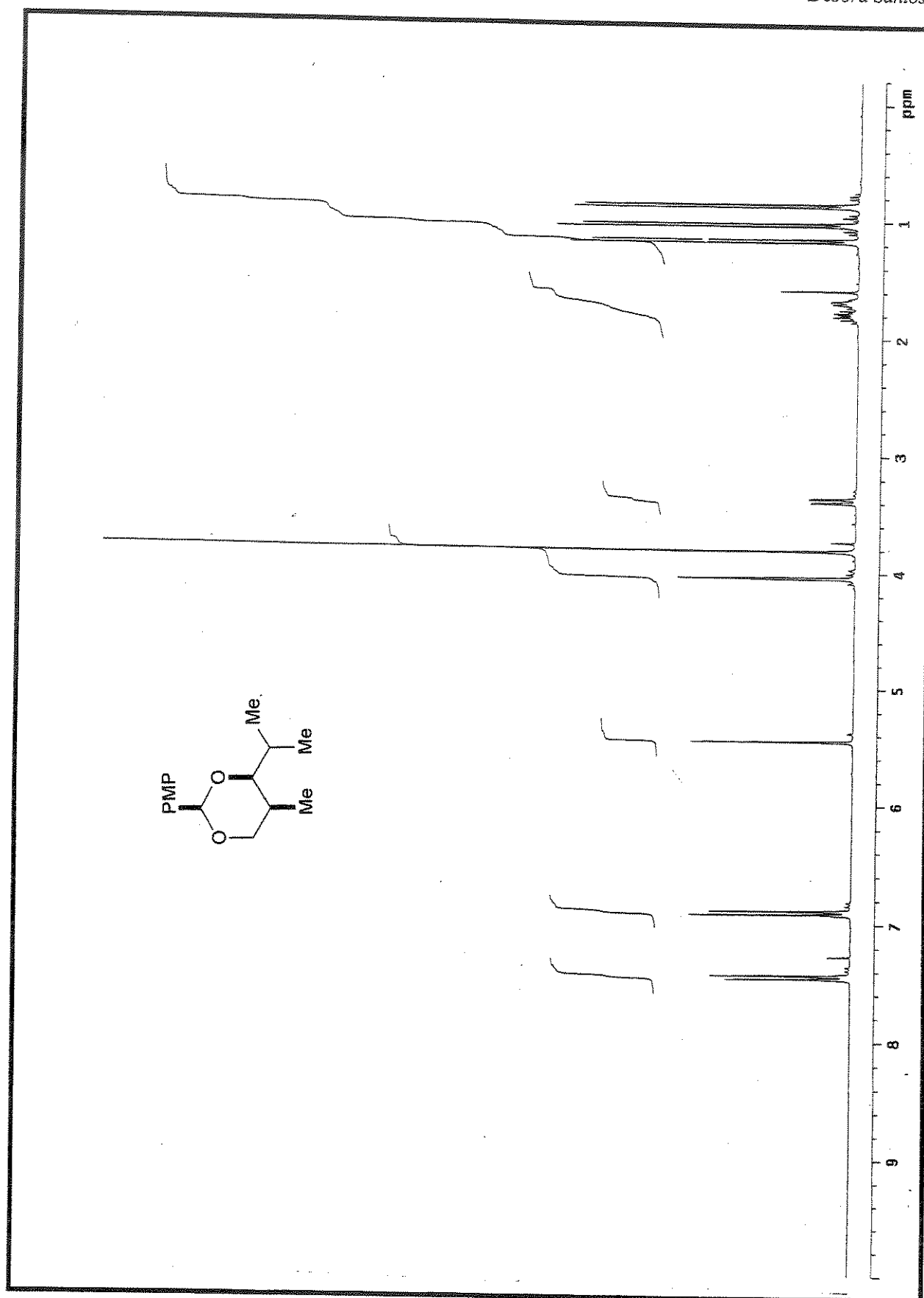
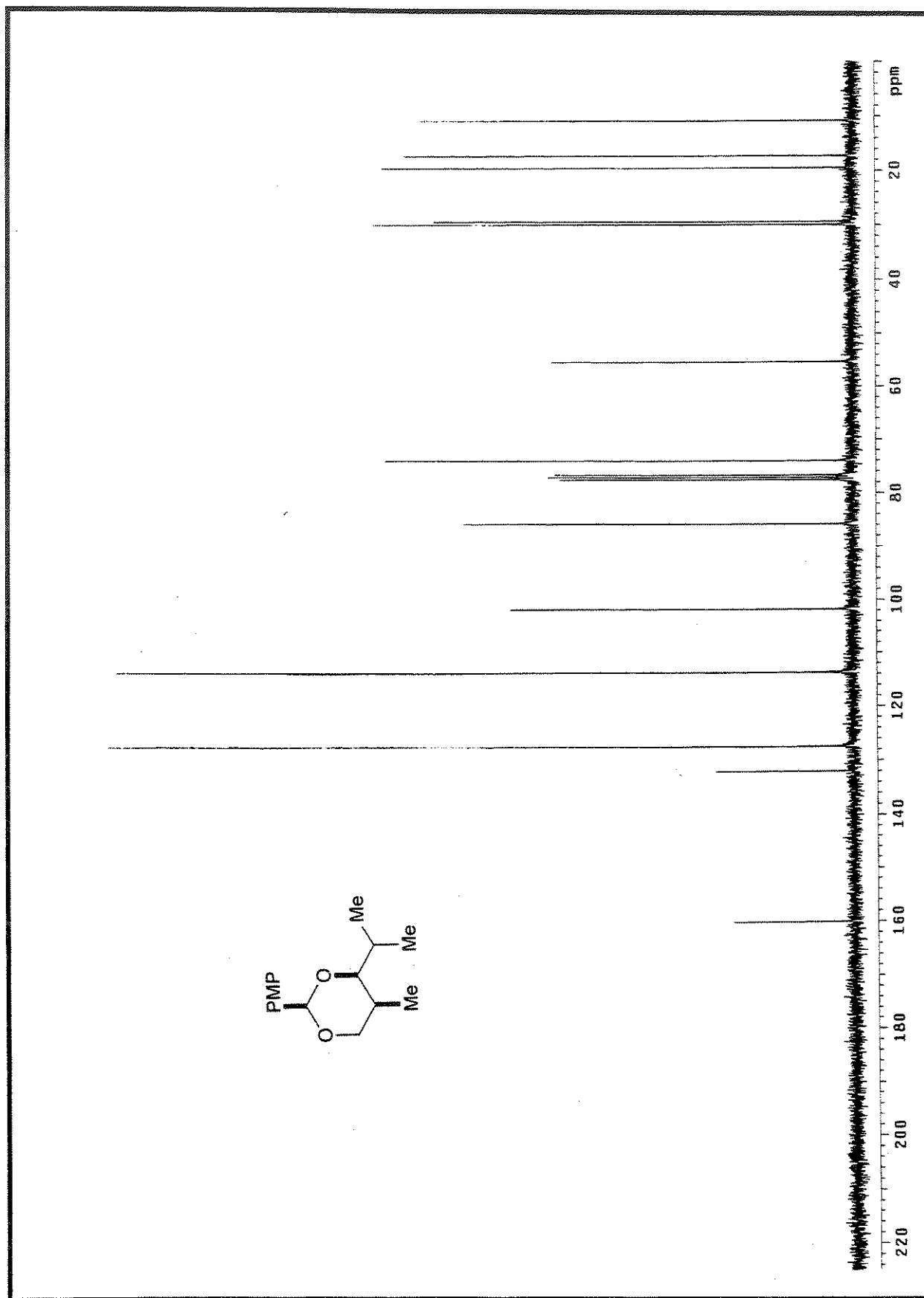


Figura 37. Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 30

Figura 38. Espectro de RMN^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 30

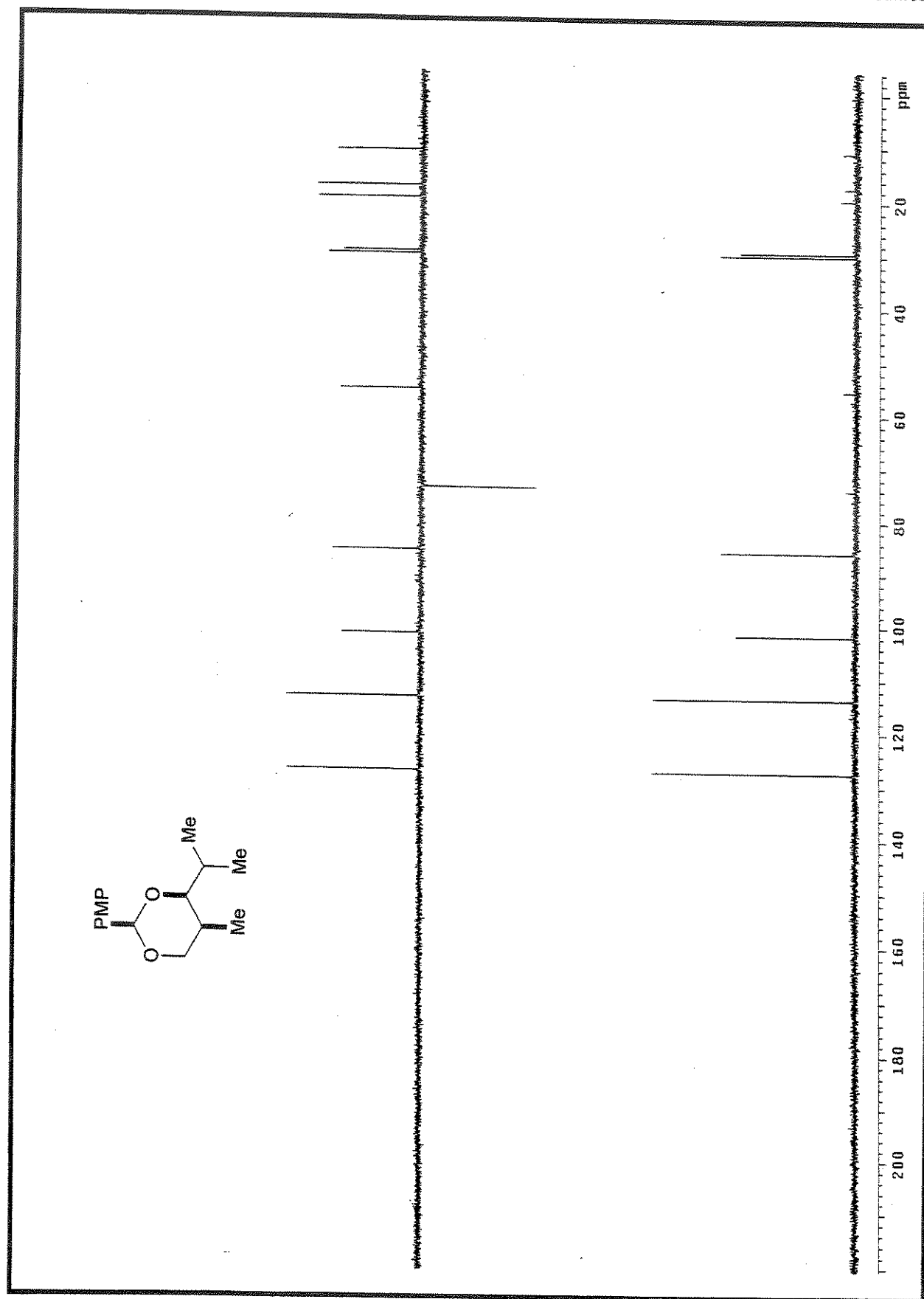


Figura 39. Espectro de RMN ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl_3 , 75MHz) do composto 30

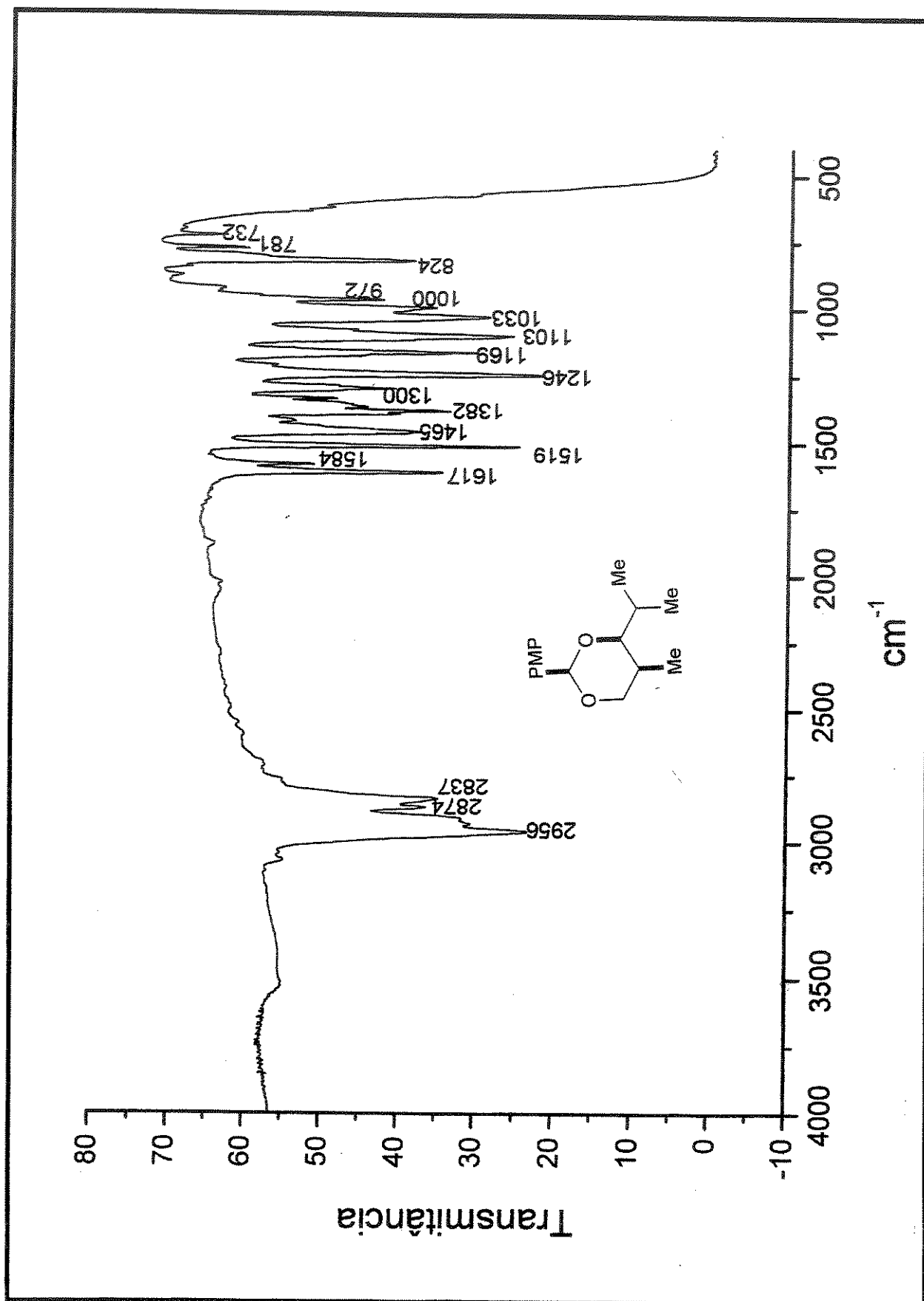
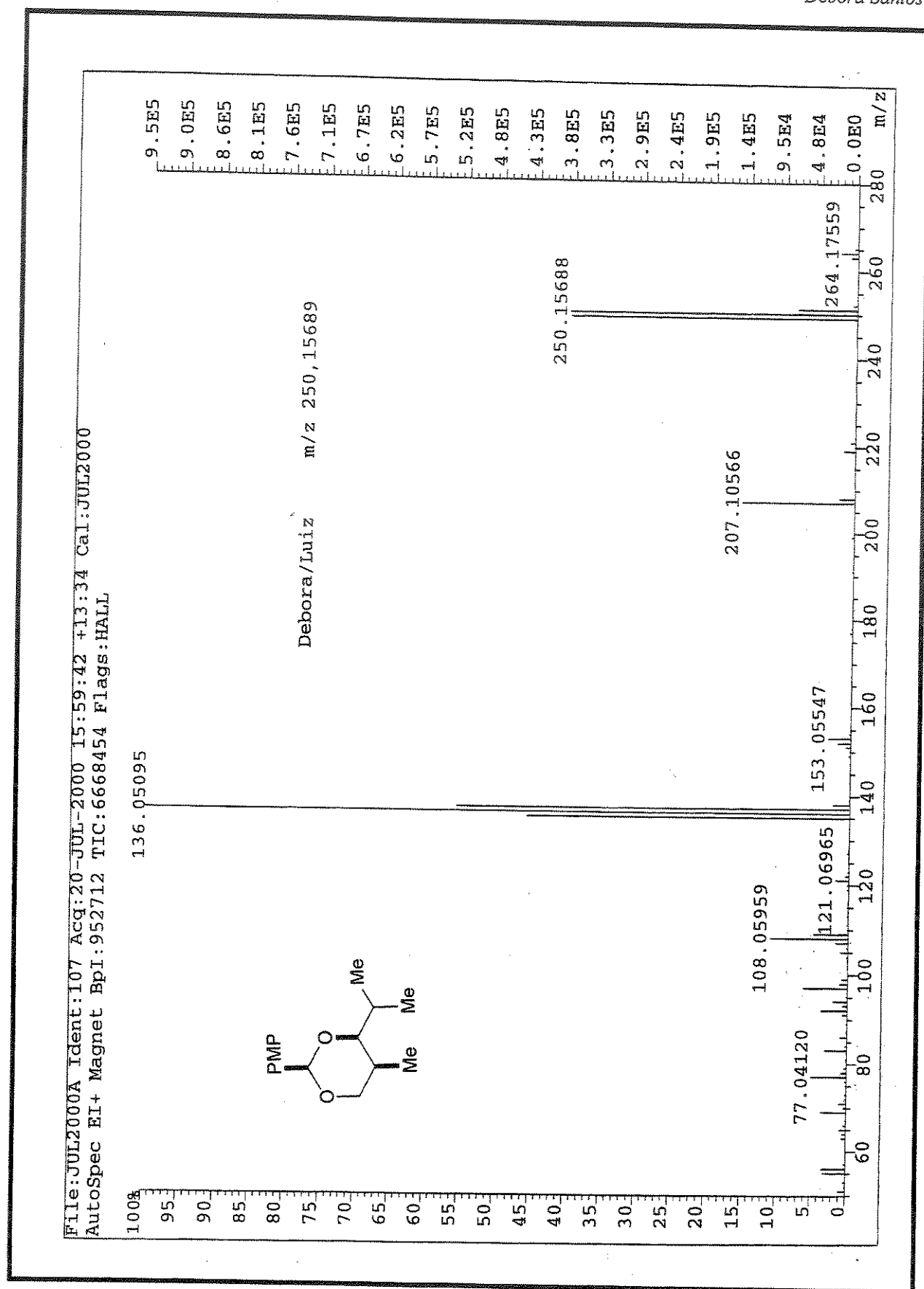


Figura 40. Espectro de IV (KBr) do composto 30

Figura 41. Espectro de Massa Alta Resolução (impacto de e^- a 70 eV) do composto 30

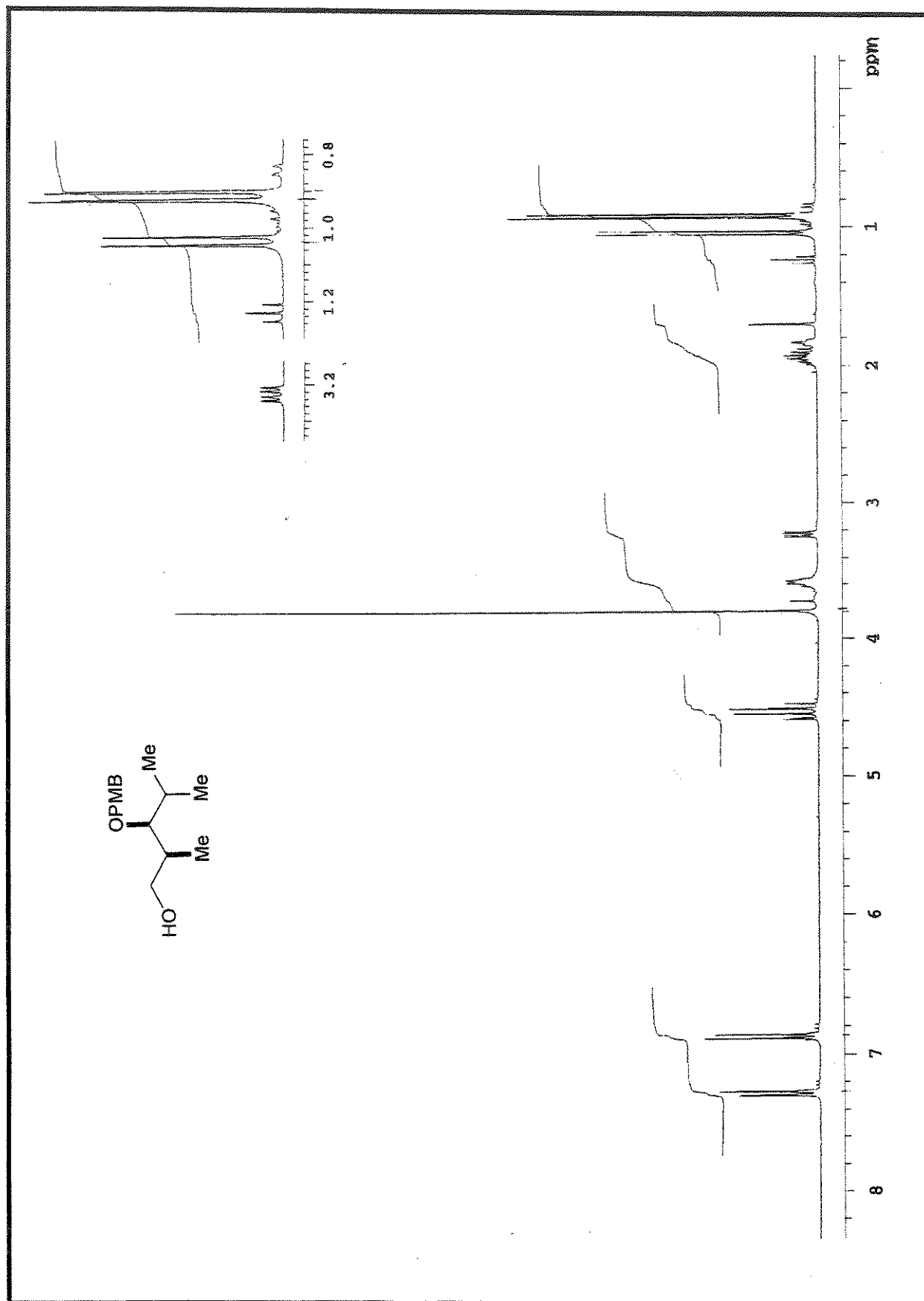


Figura 42. Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 31

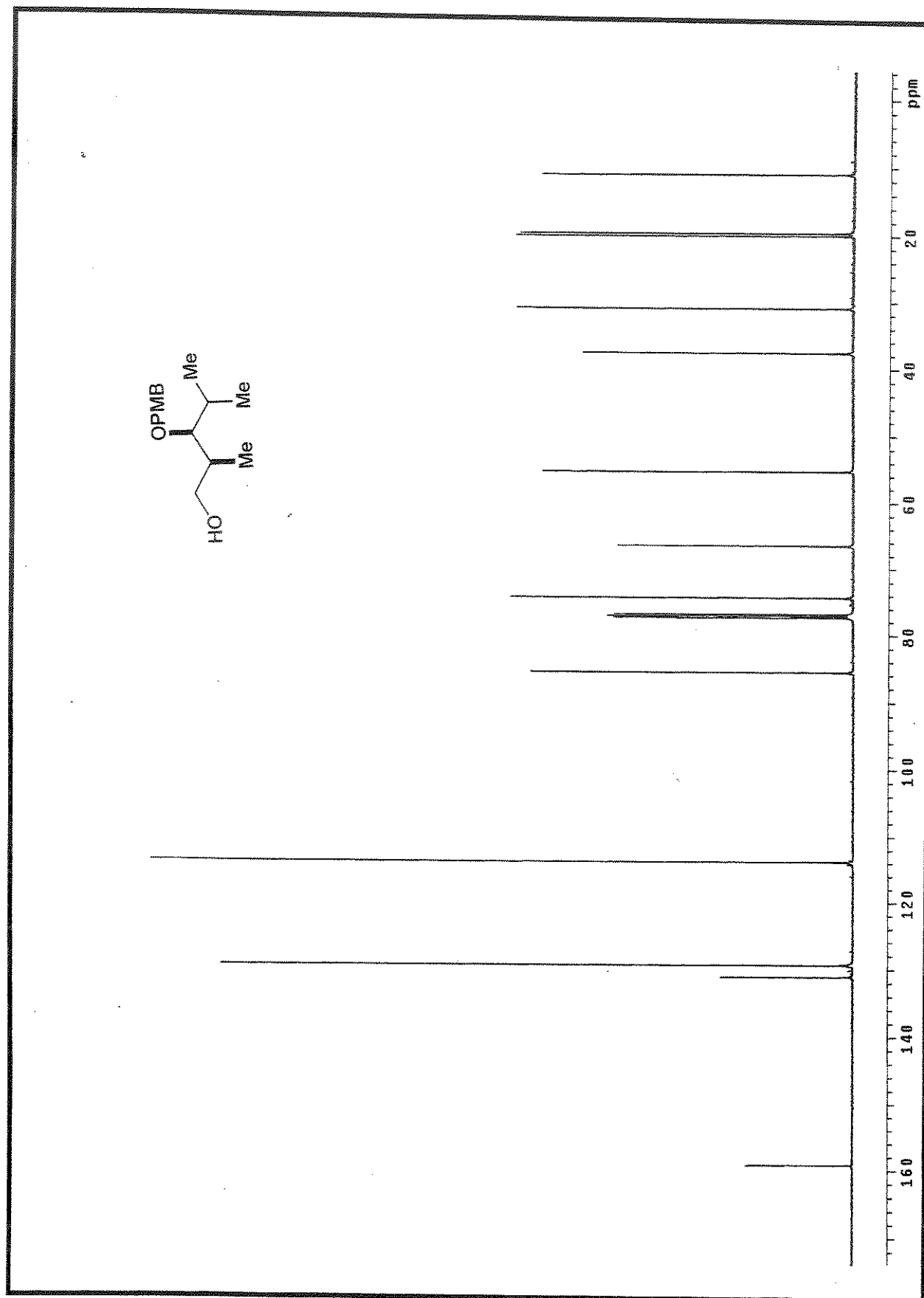


Figura 43. Espectro de RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto 31

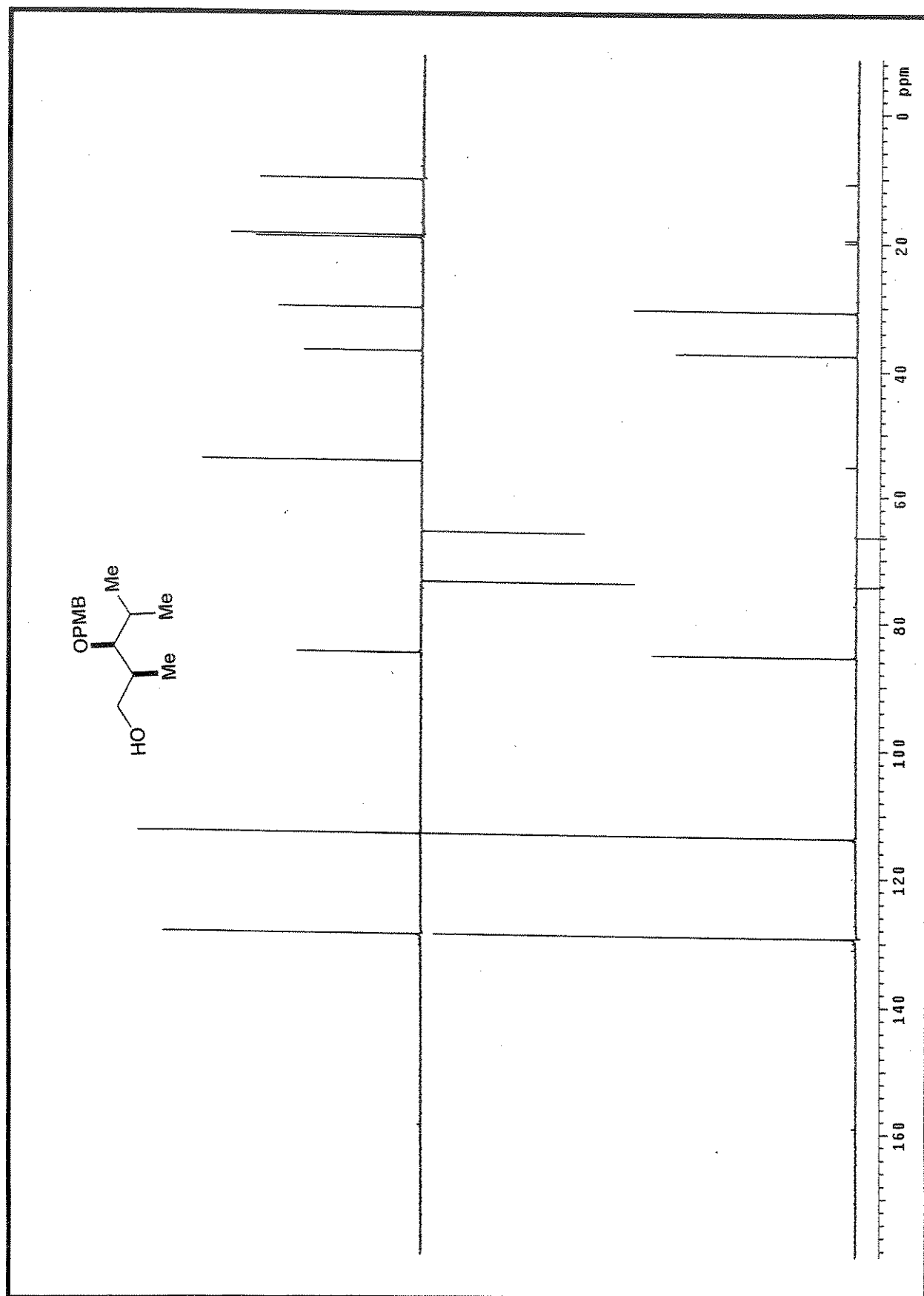


Figura 44. Espectro de RMN¹³C/DEPT 135°, 90° (CDCl₃, 75MHz) do composto 31

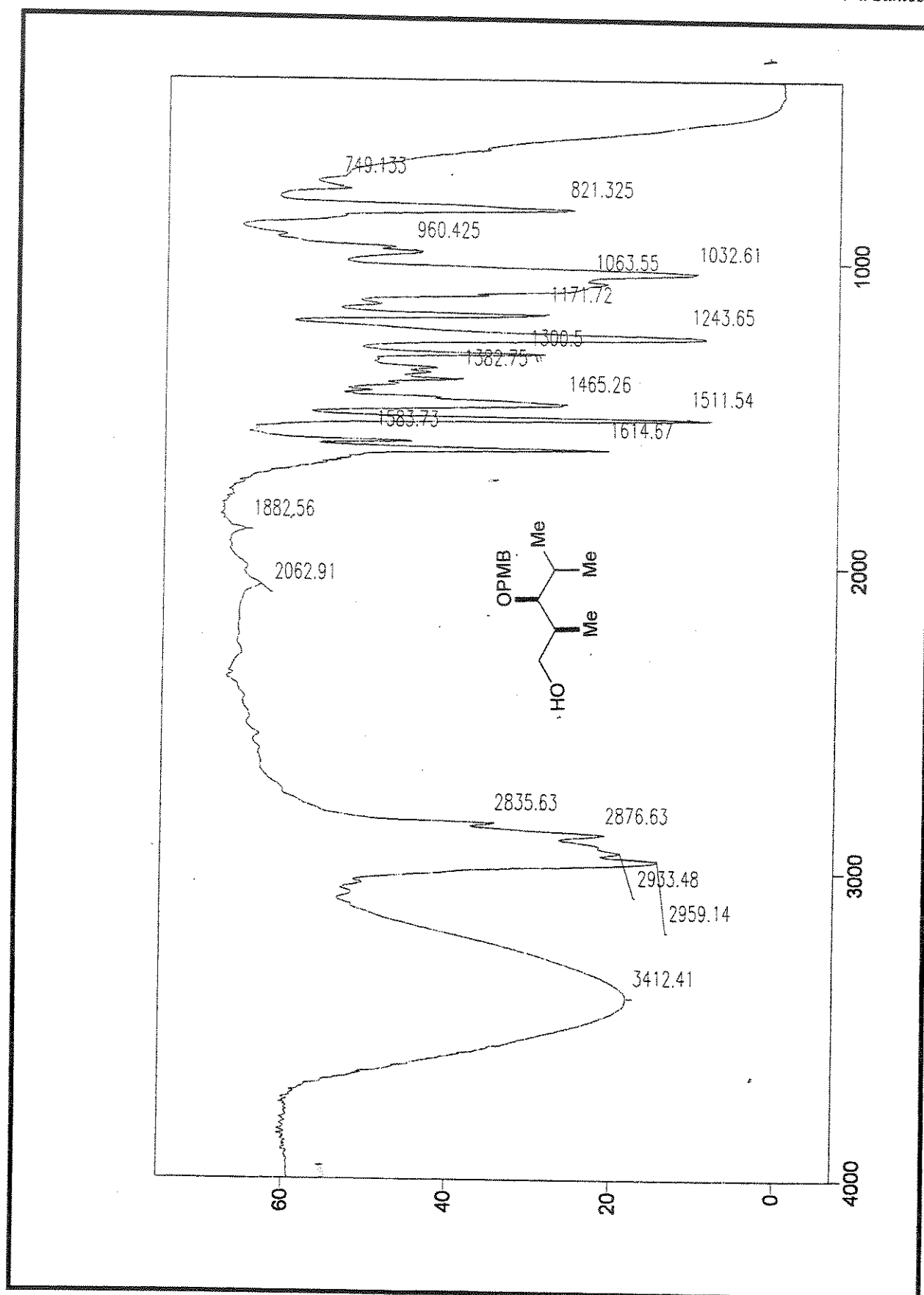
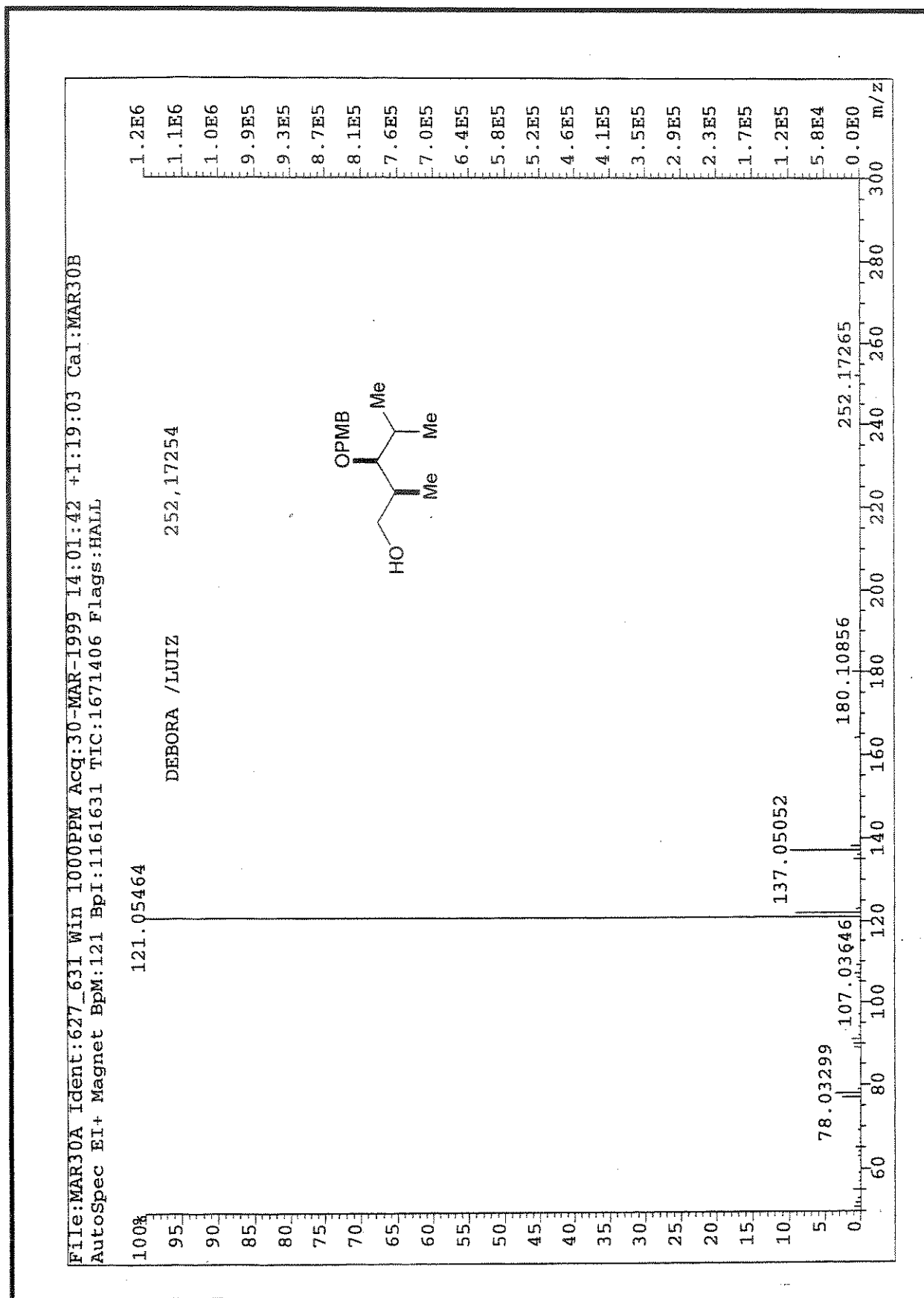
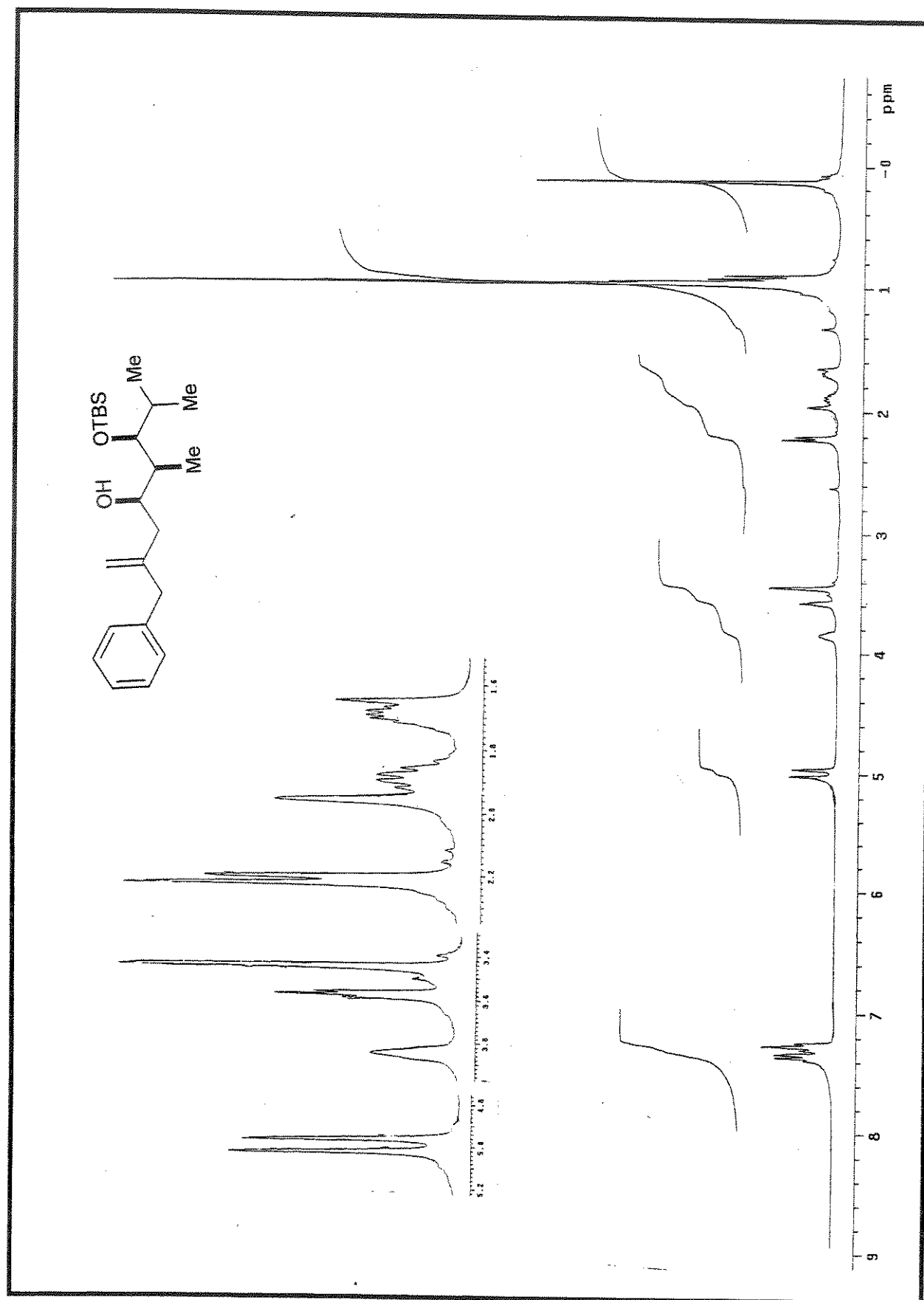


Figura 45. Espectro de IV (KBr) do composto 31

Figura 46. Espectro de Massa Alta Resolução (impacto de e⁻ a 70 eV) do composto 31

Figura 47. Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 32

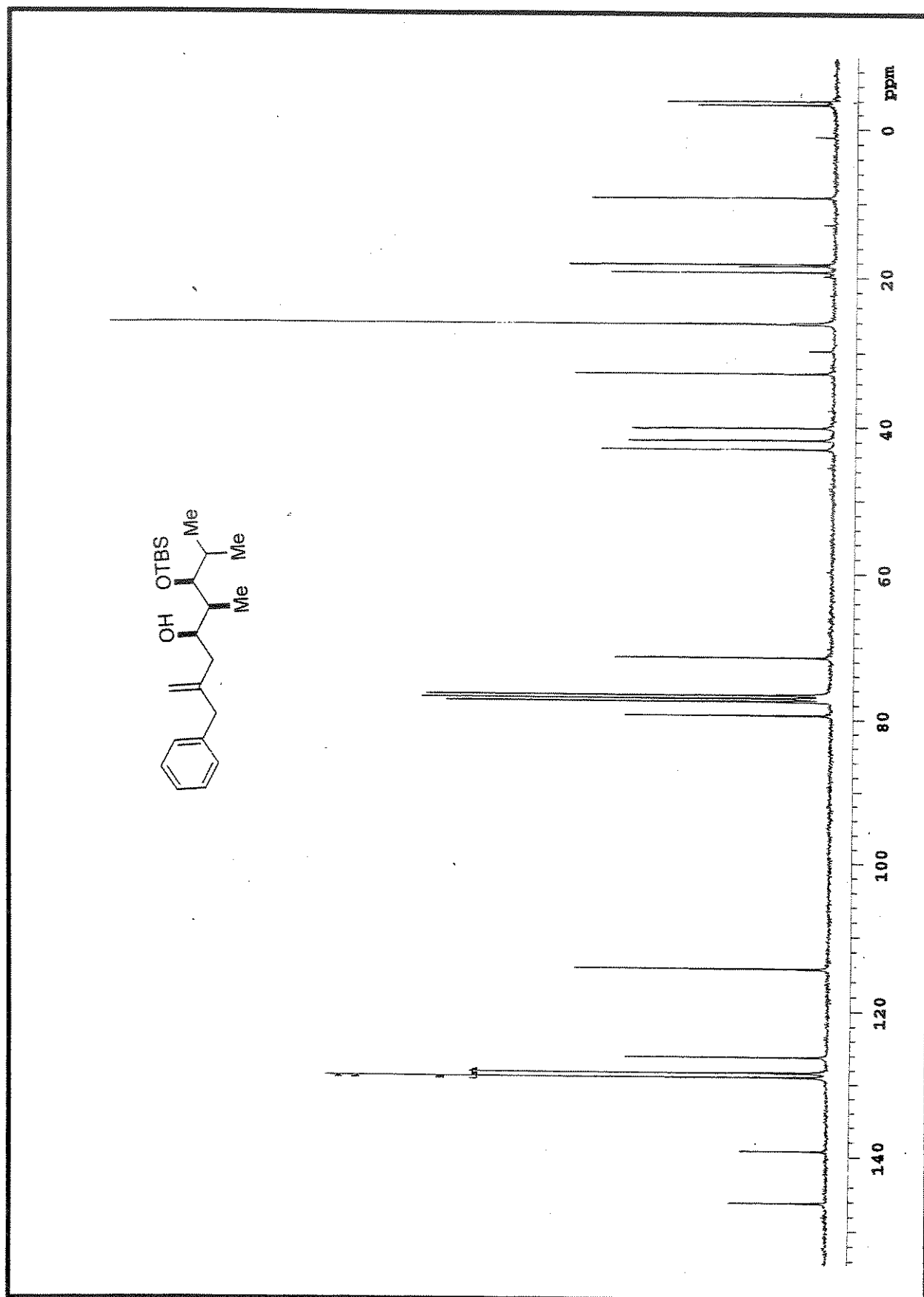


Figura 48. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **32**

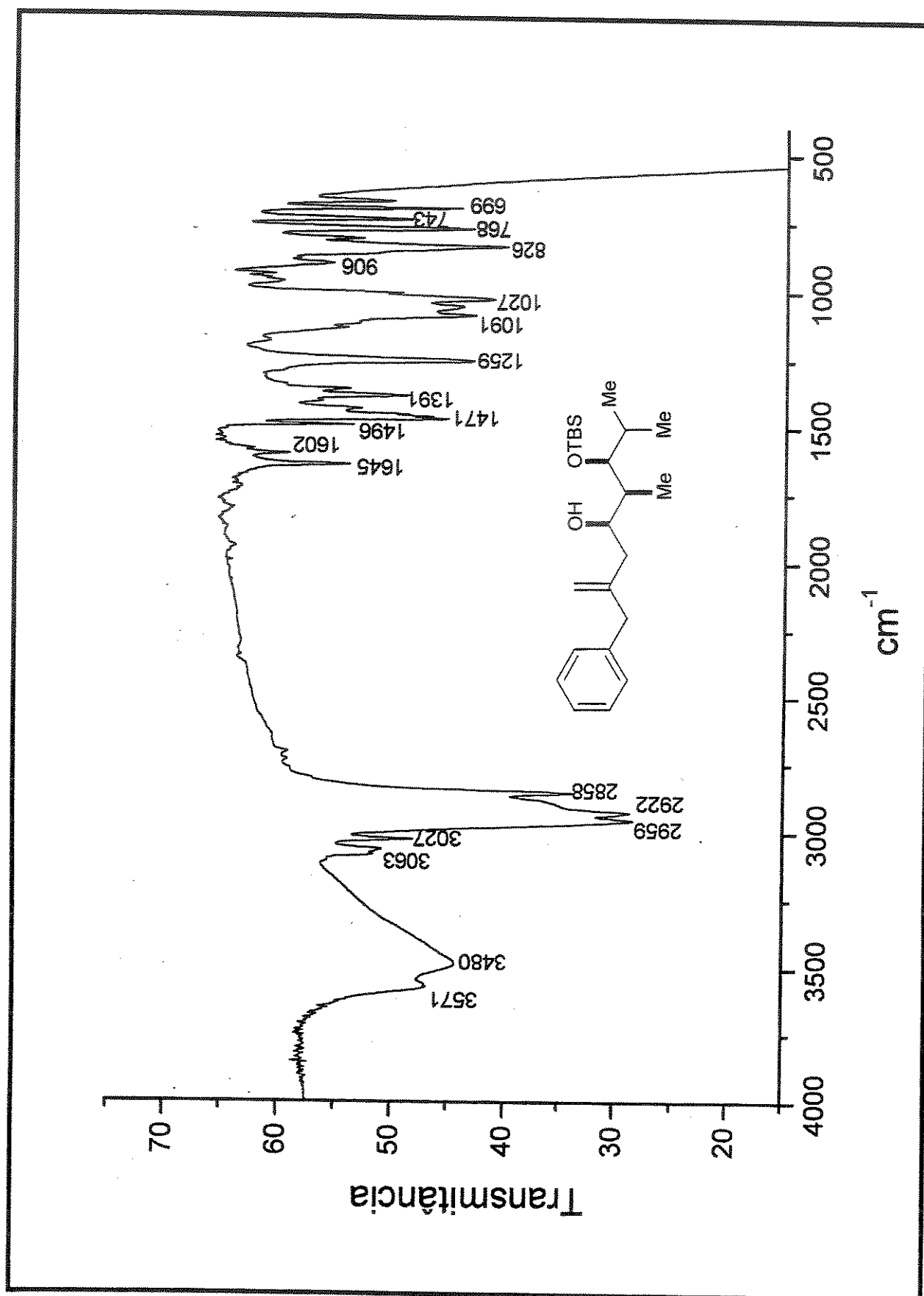
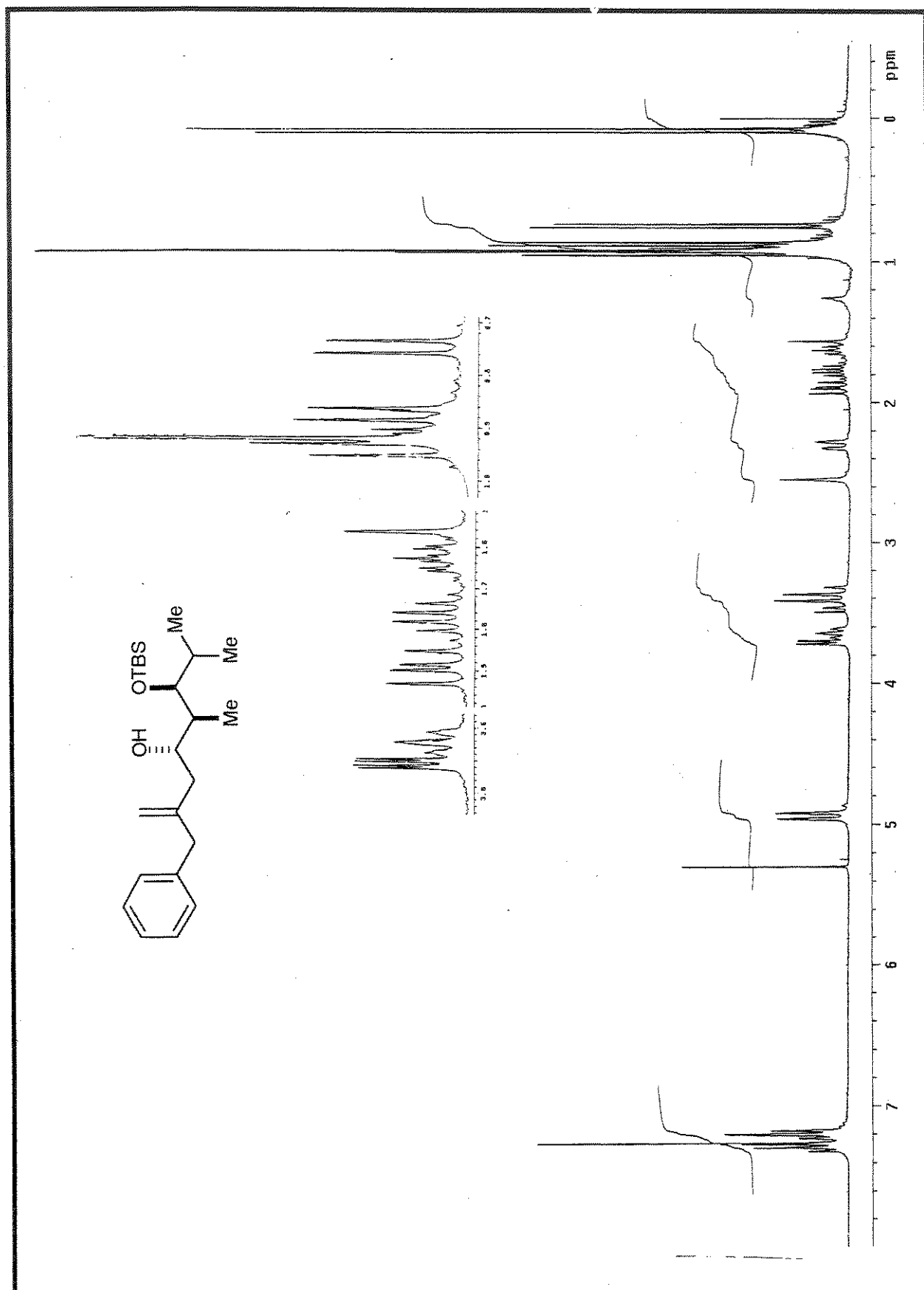


Figura 49. Espectro de IV (KBr) do composto 32

Figura 50. Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto 33

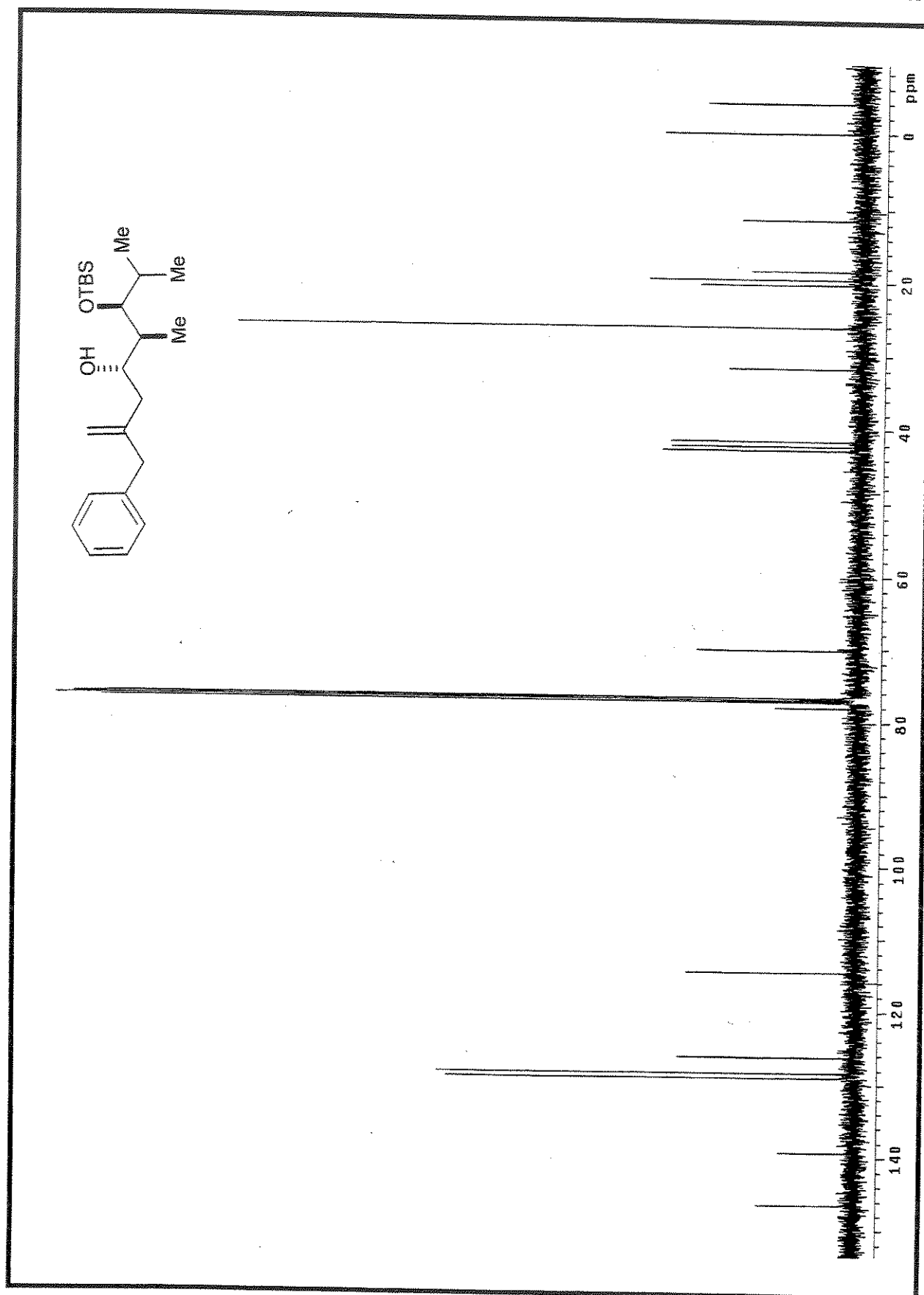


Figura 51. Espectro de RMN¹³C(CDCl₃, 75MHz) do composto **33**

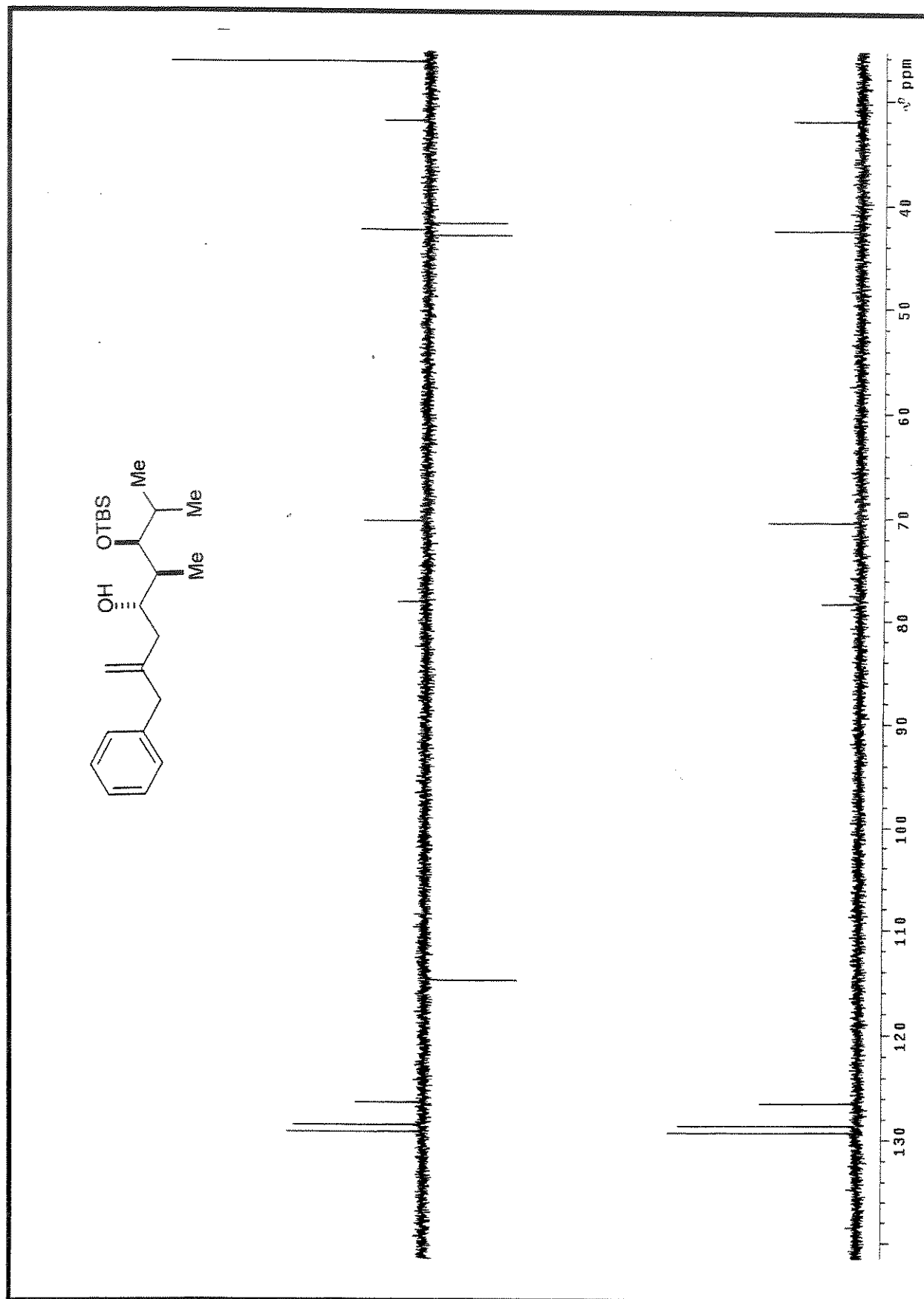
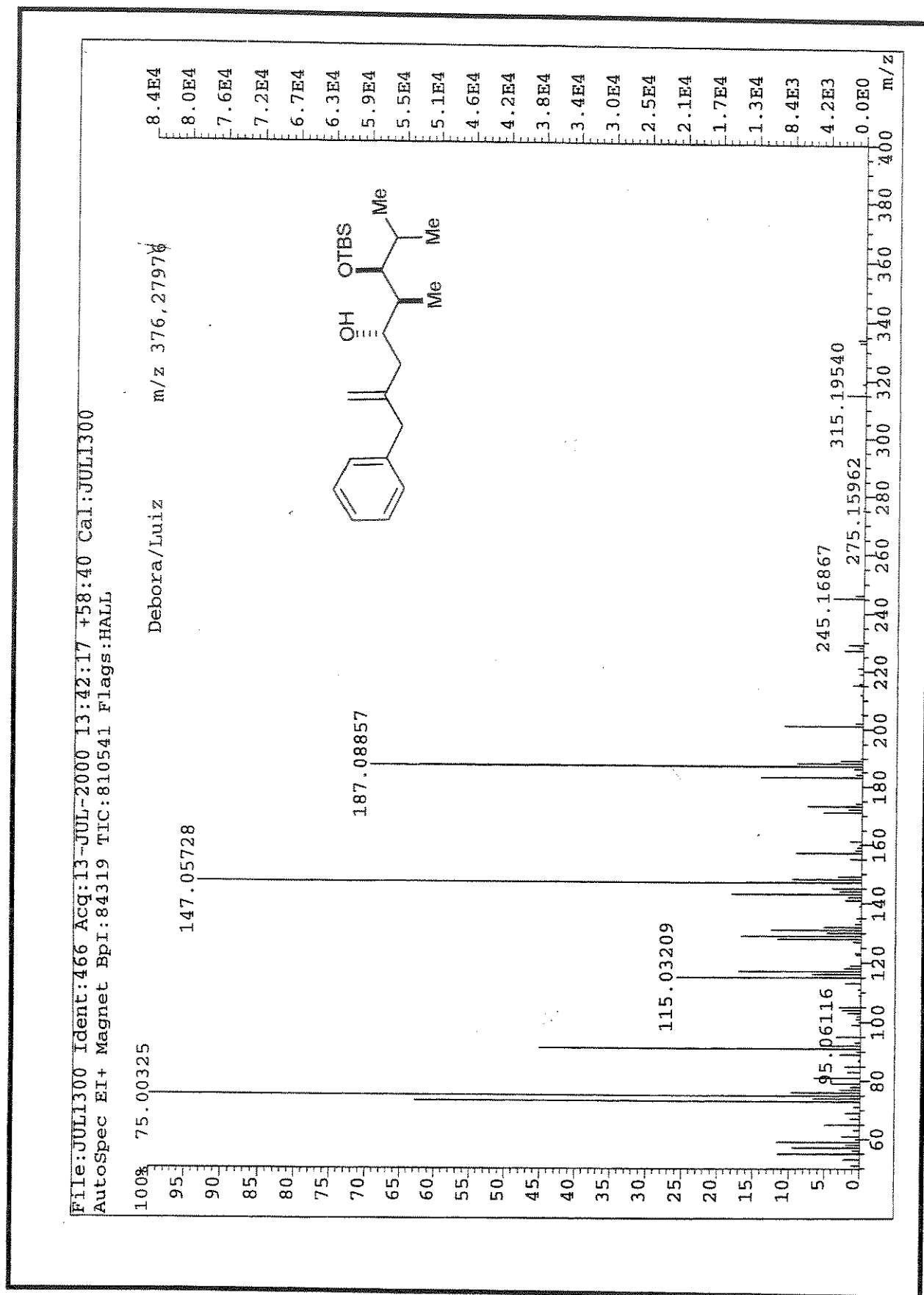


Figura 52. Espectro de RMN ^{13}C /DEPT 135°, 90° (CDCl₃, 75MHz) do composto 33

Figura 53. Espectro de Massa Alta Resolução (impacto de e^- a 70 eV) do composto 33

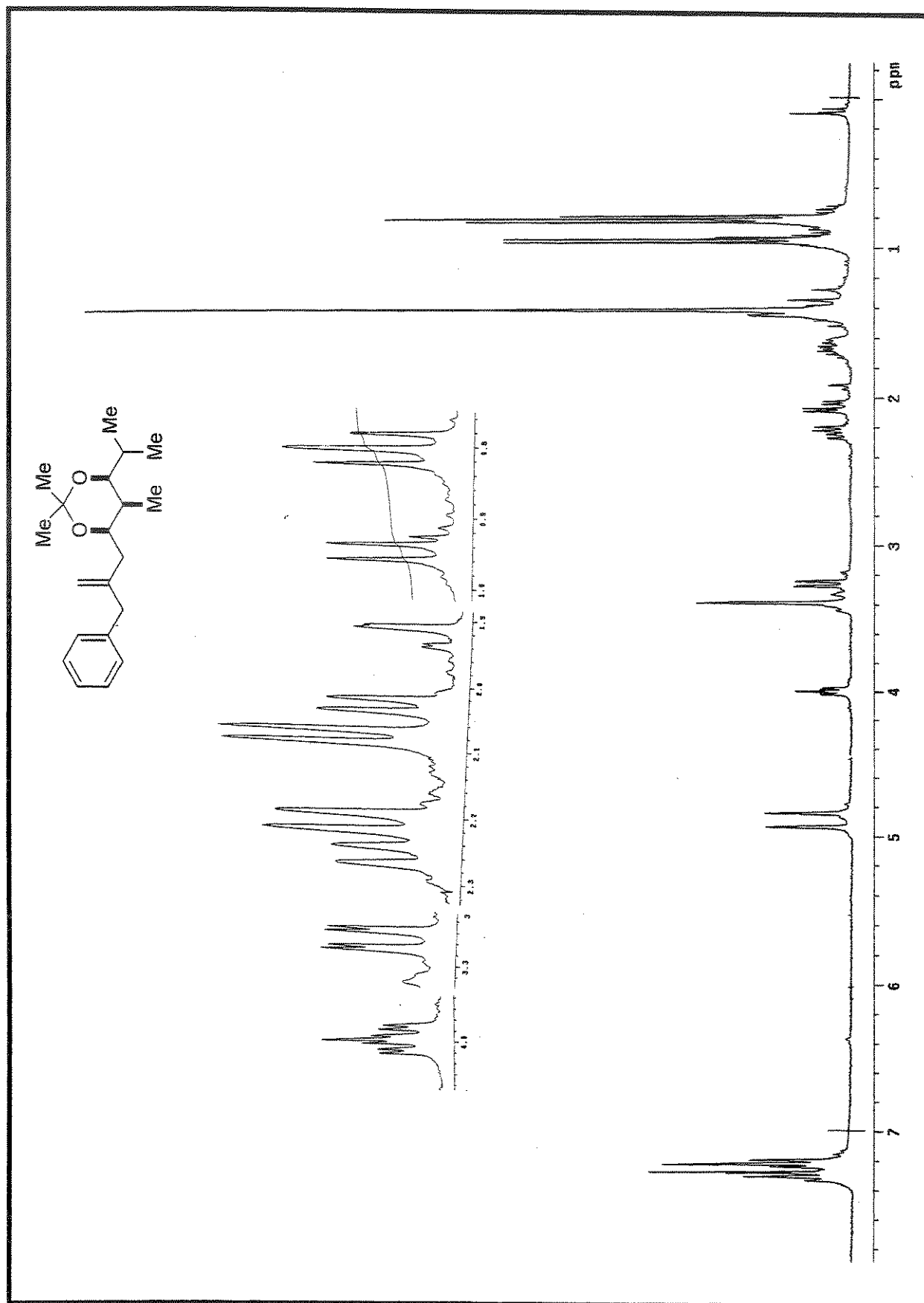


Figura 54. Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **34**

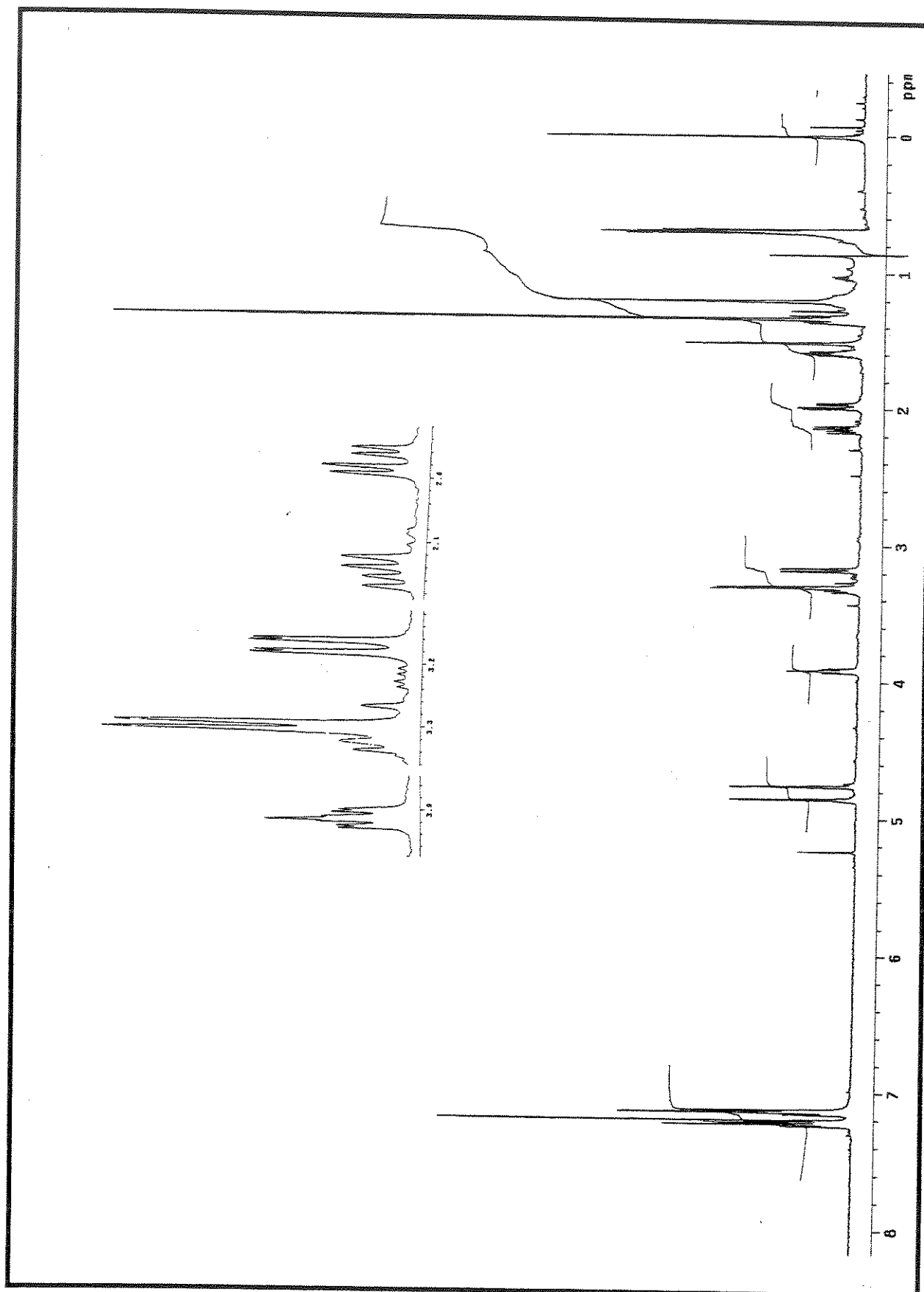


Figura 55. Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (**34**) (Irradiação em 0.94 ppm)

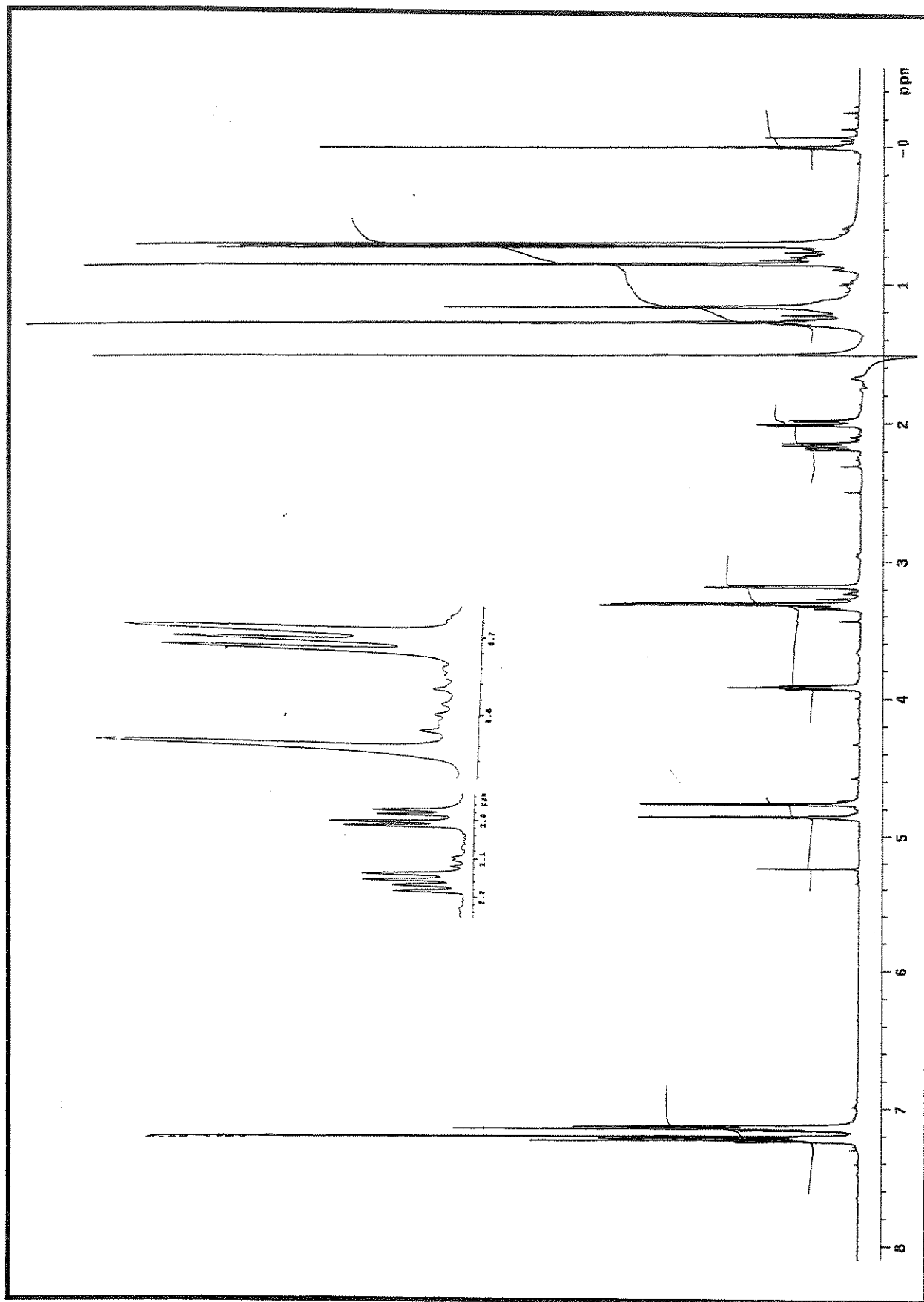


Figura 56. Espectro de RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) (**34**) (Irradiação em 1.58 ppm)

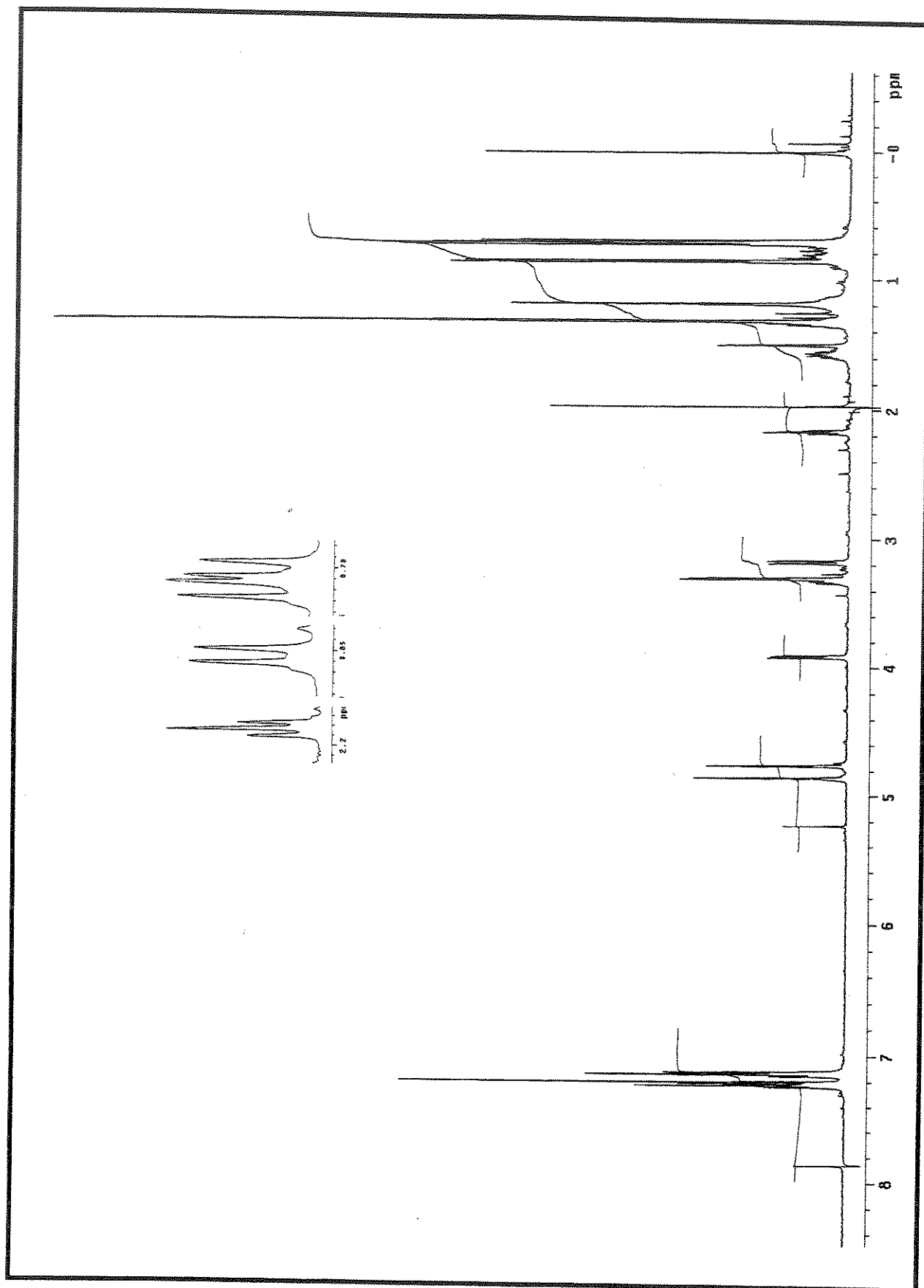


Figura 57. Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (**34**) (Irradiação em 2.06 ppm)

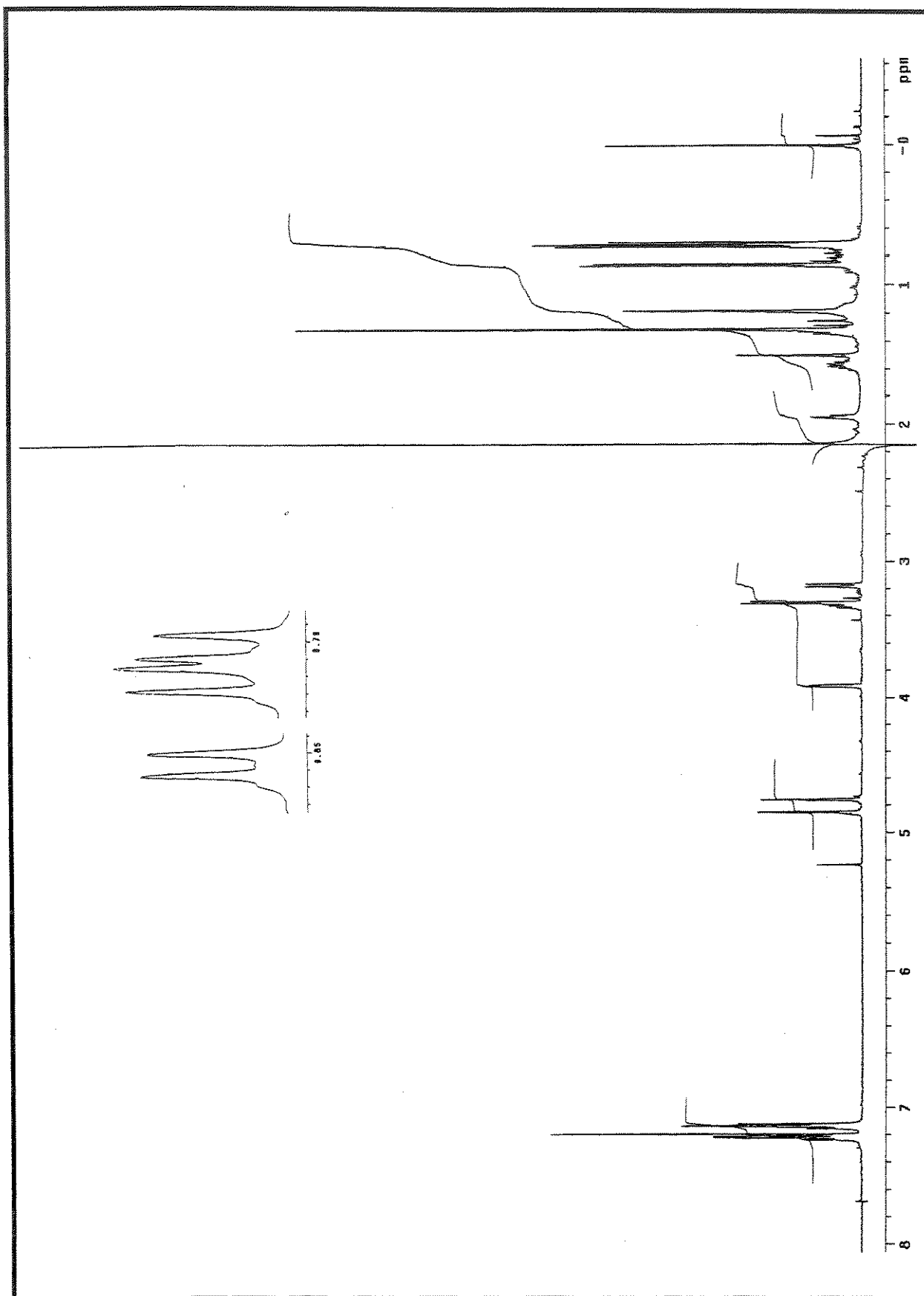


Figura 58. Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (**34**) (Irradiação em 2.21 ppm)

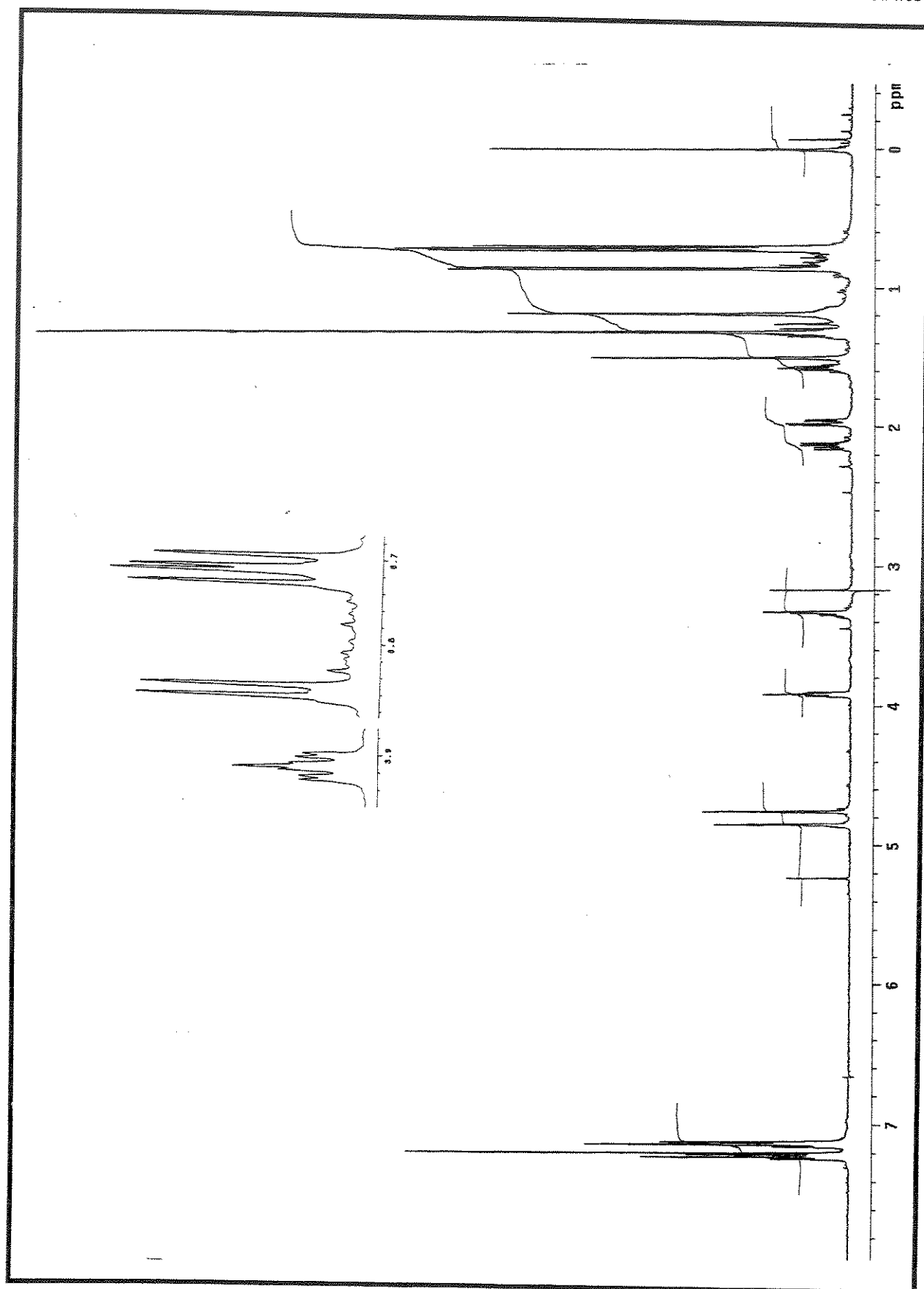


Figura 59. Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (34) (Irradiação em 3.25 ppm)

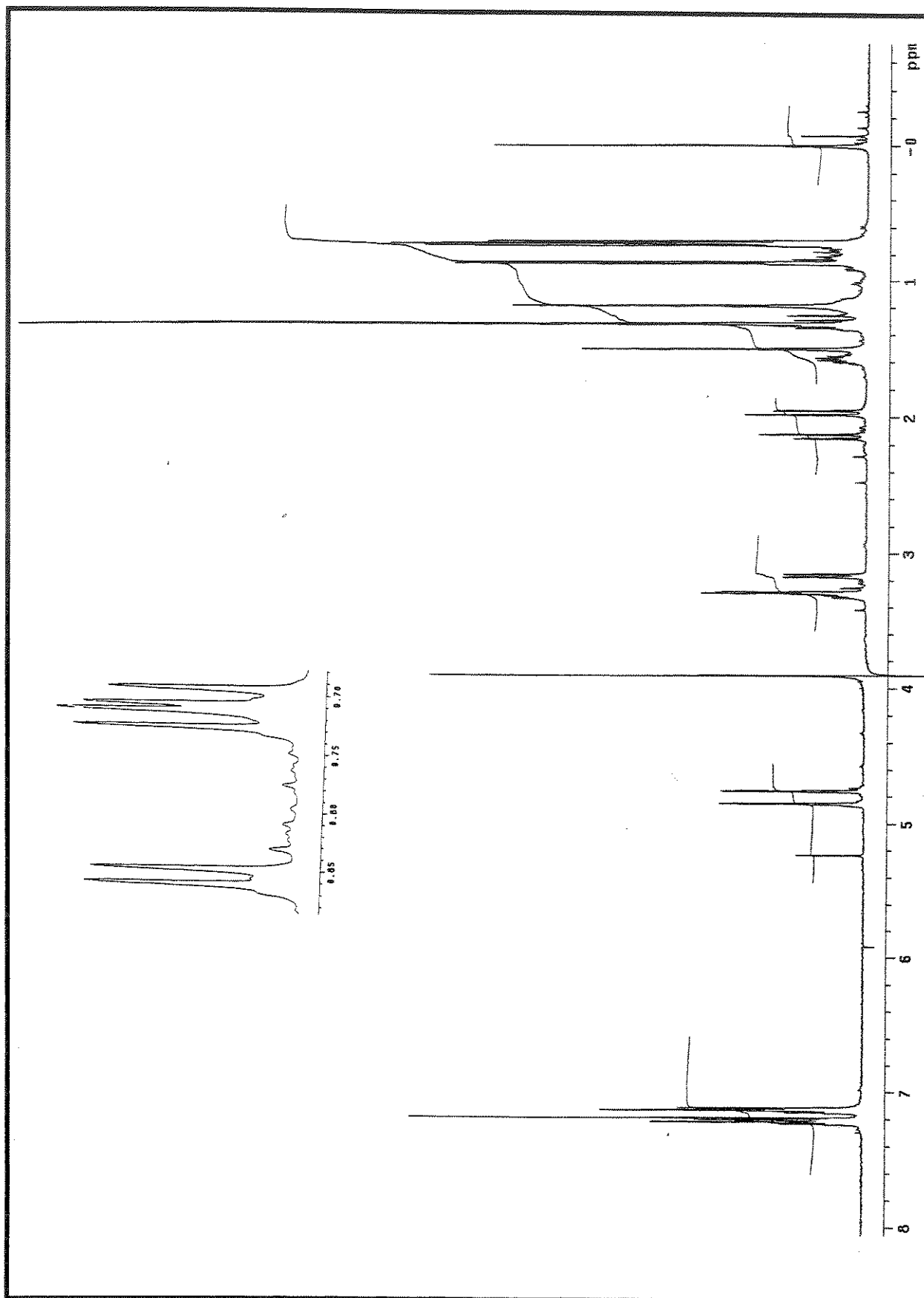


Figura 60. Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (**34**) (Irradiação em 3.9 ppm)

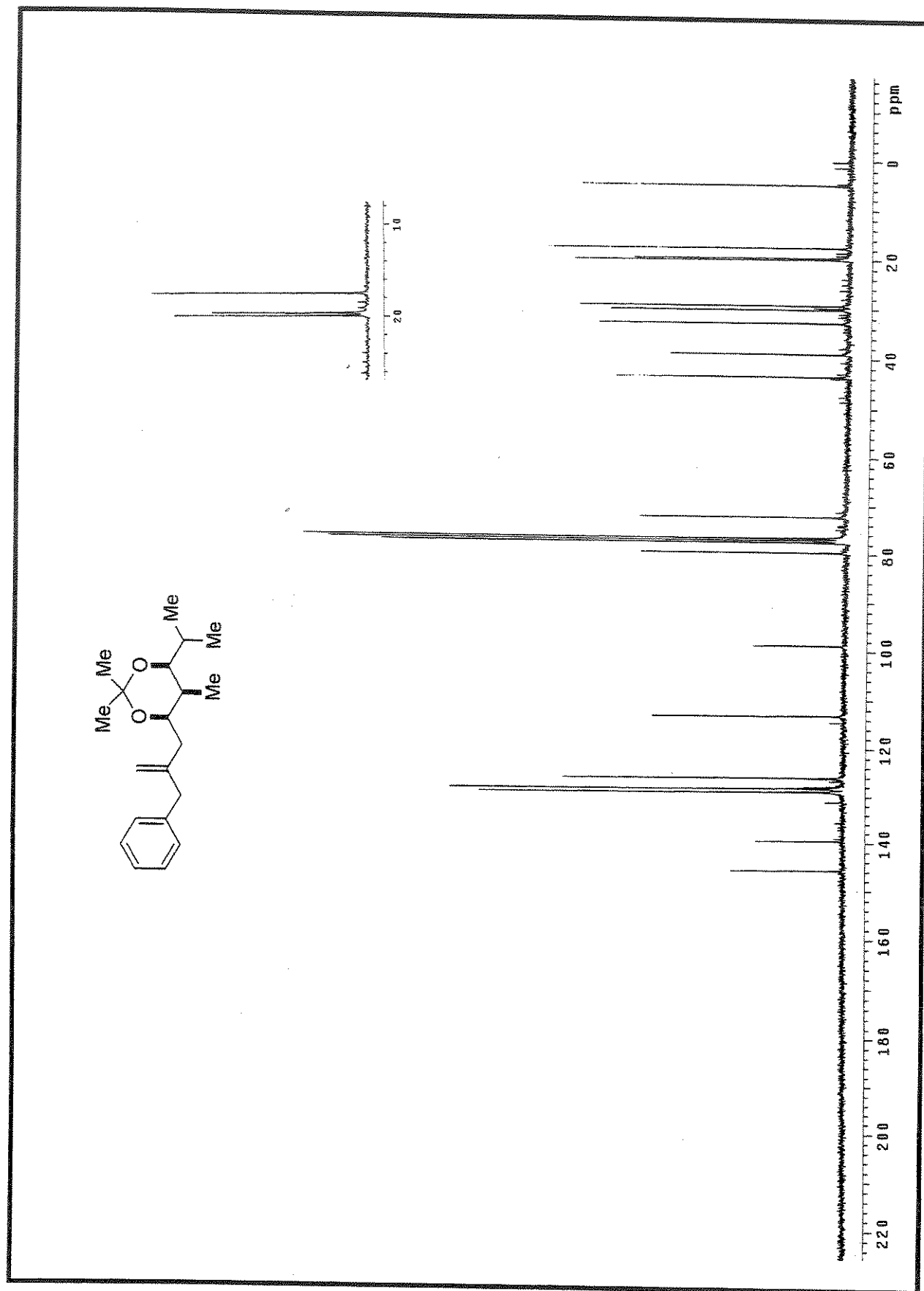


Figura 61. Espectro de RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto **34**



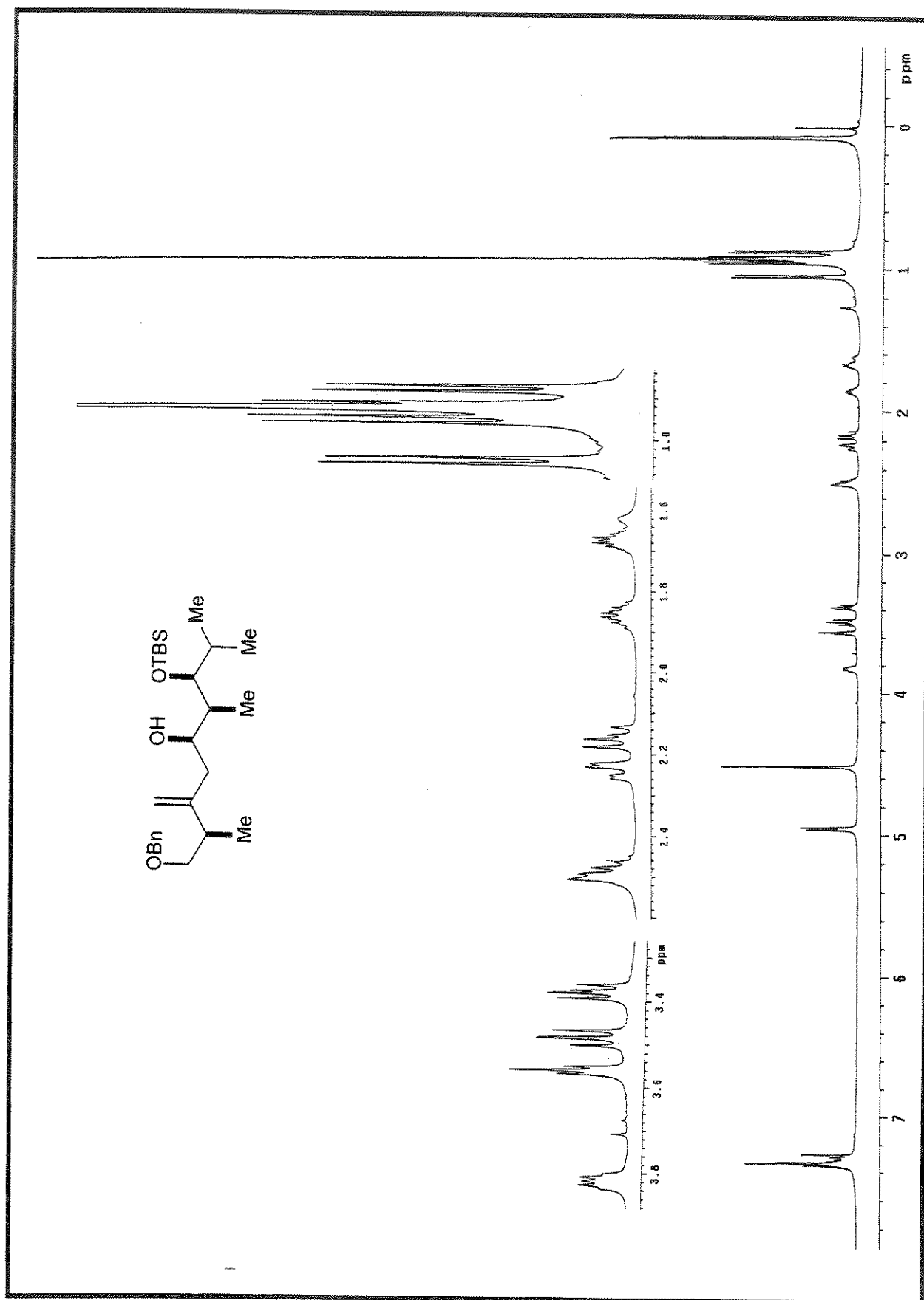


Figura 63. Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **35**

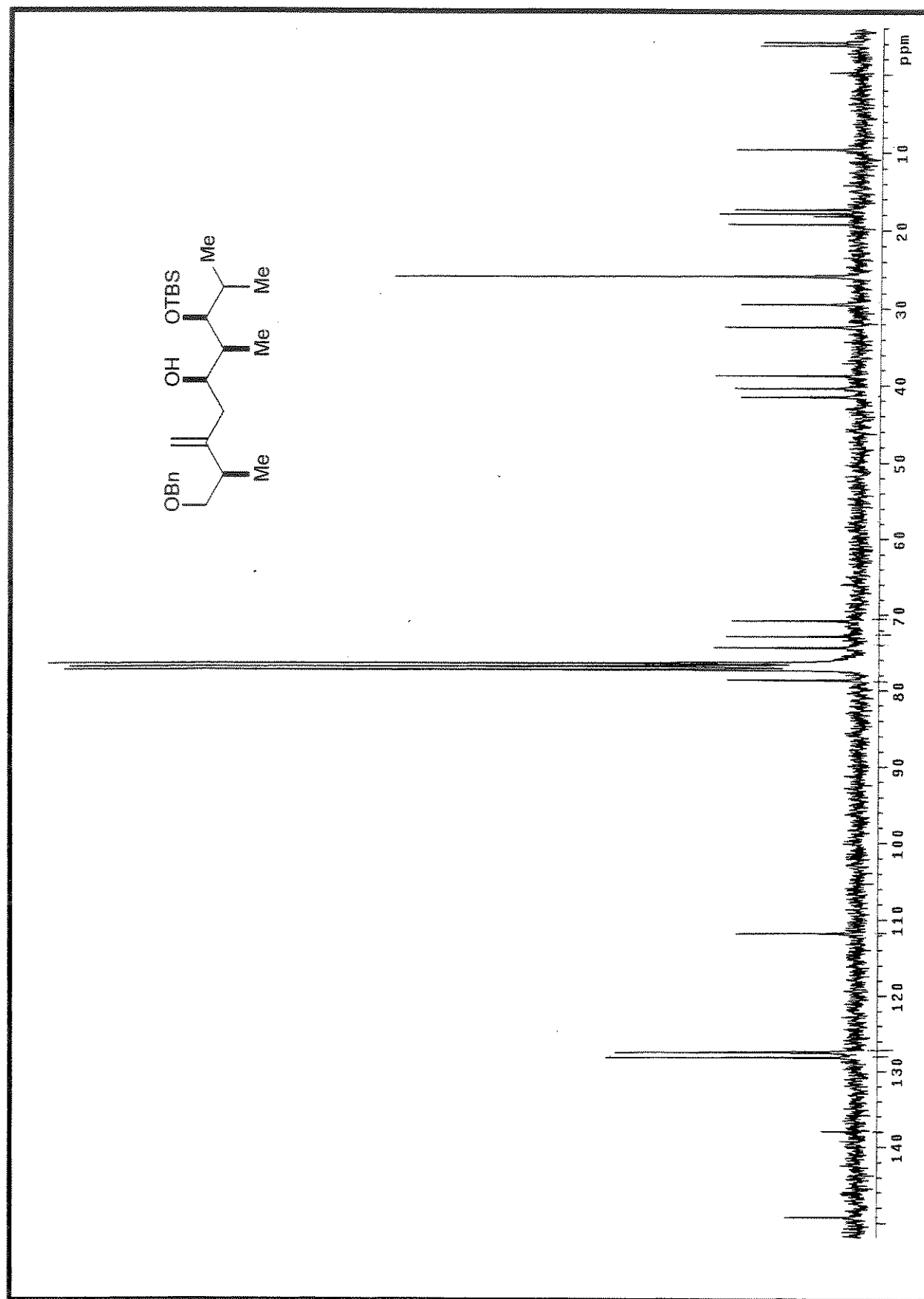


Figura 64. Espectro de RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto 35

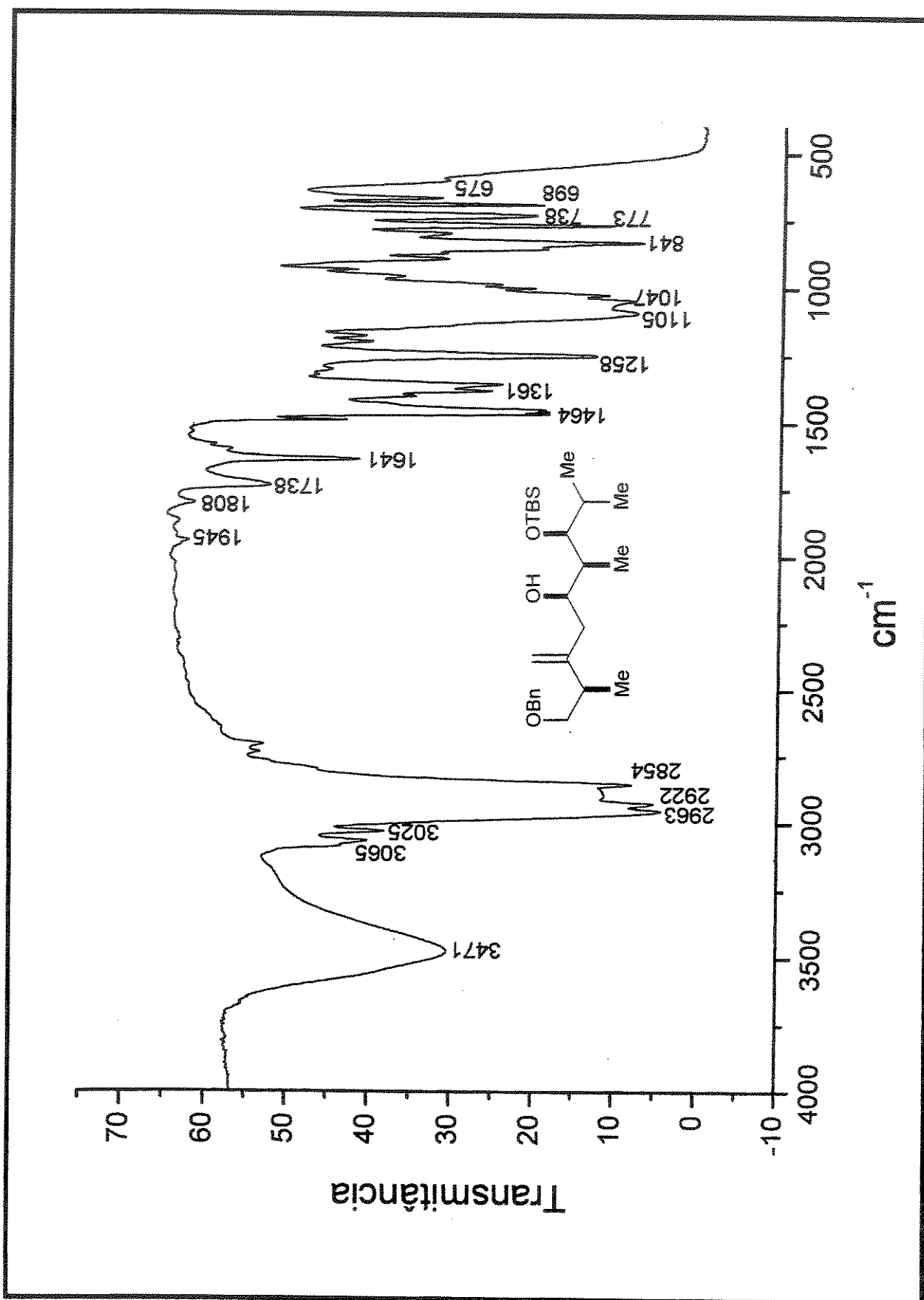


Figura 65. Espectro de IV (KBr) do composto 35



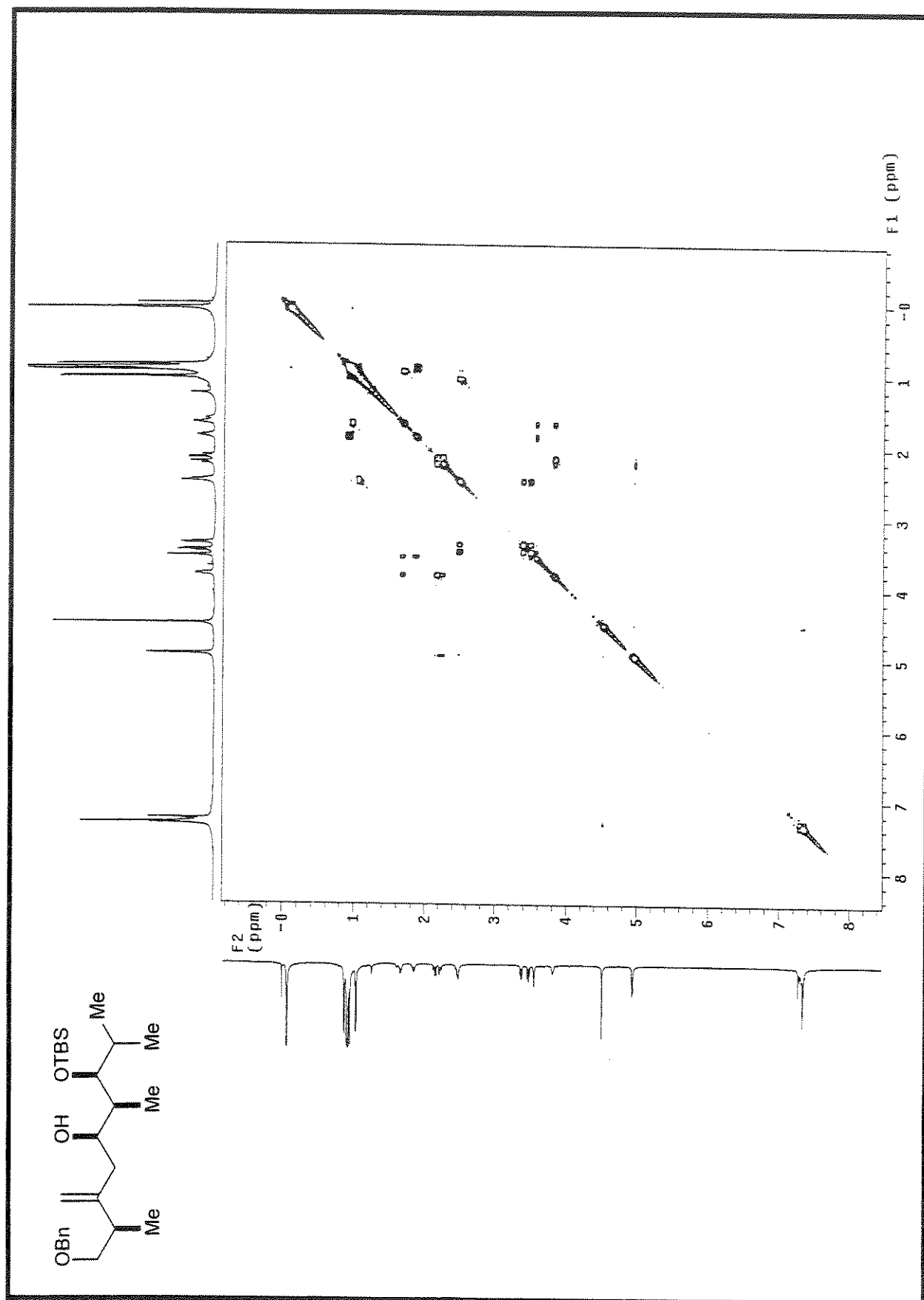


Figura 67. COSY do composto 35

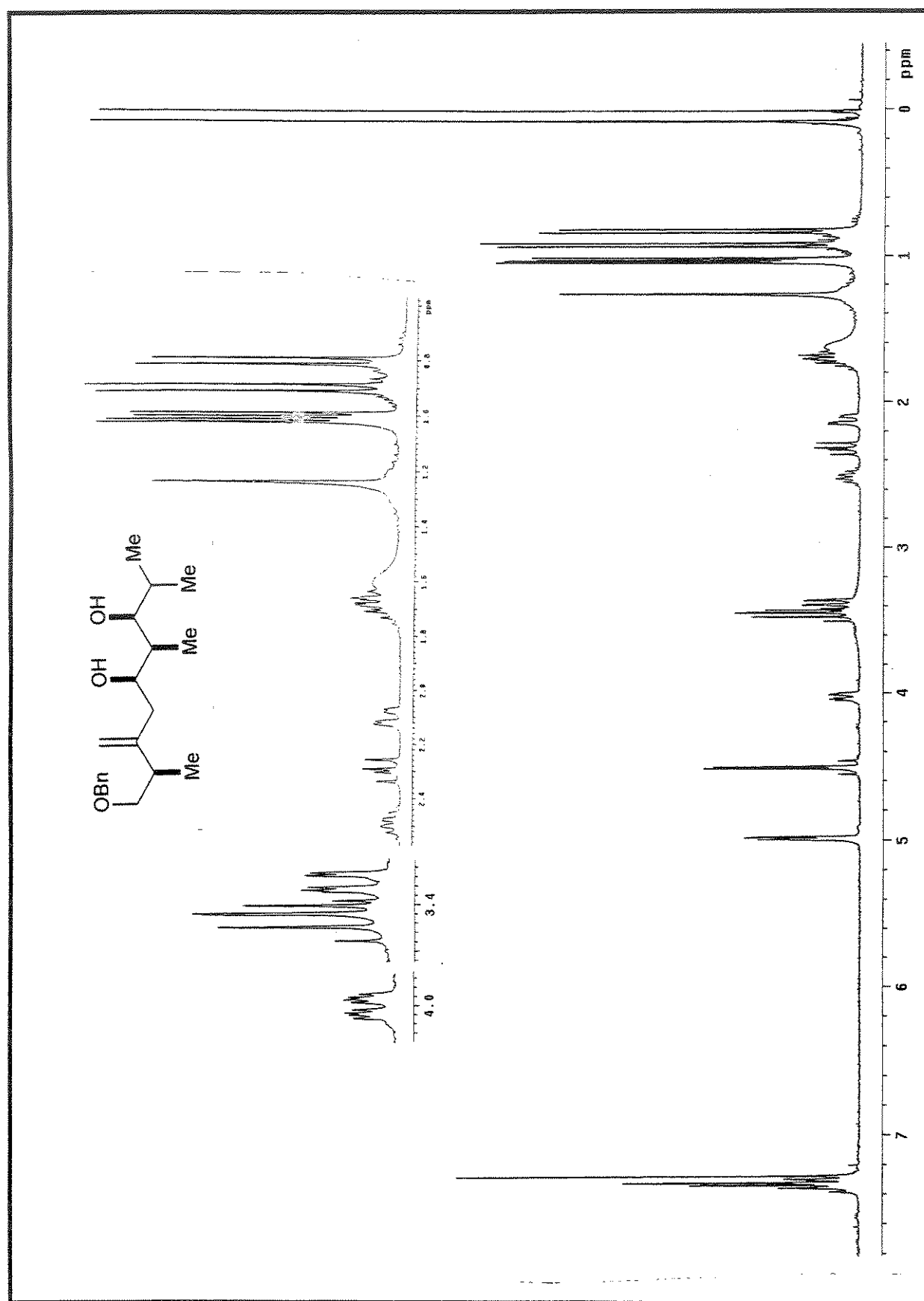
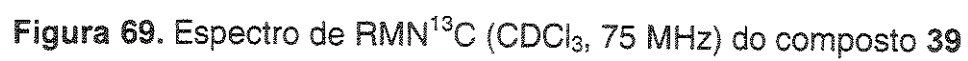


Figura 68. Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 39



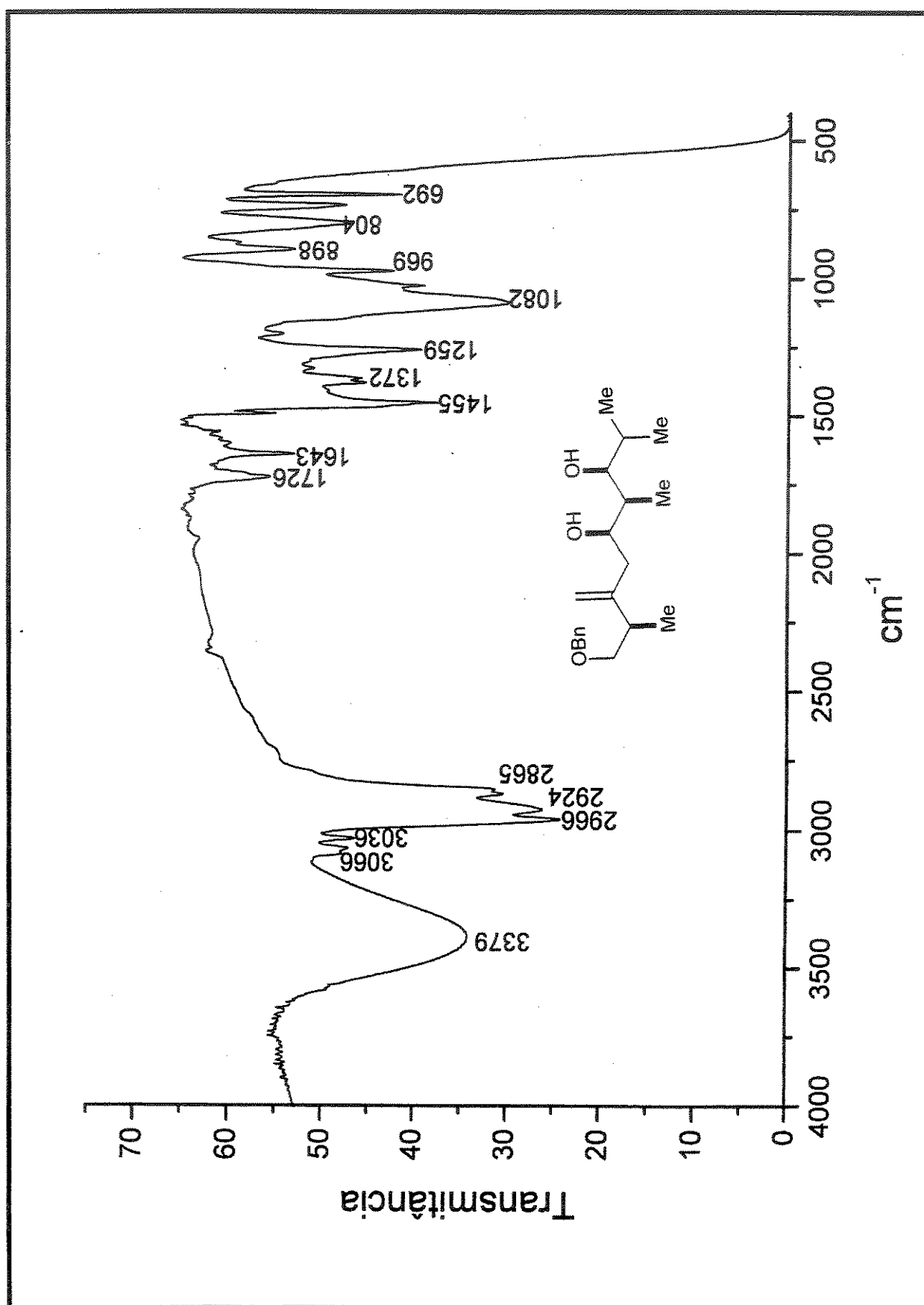
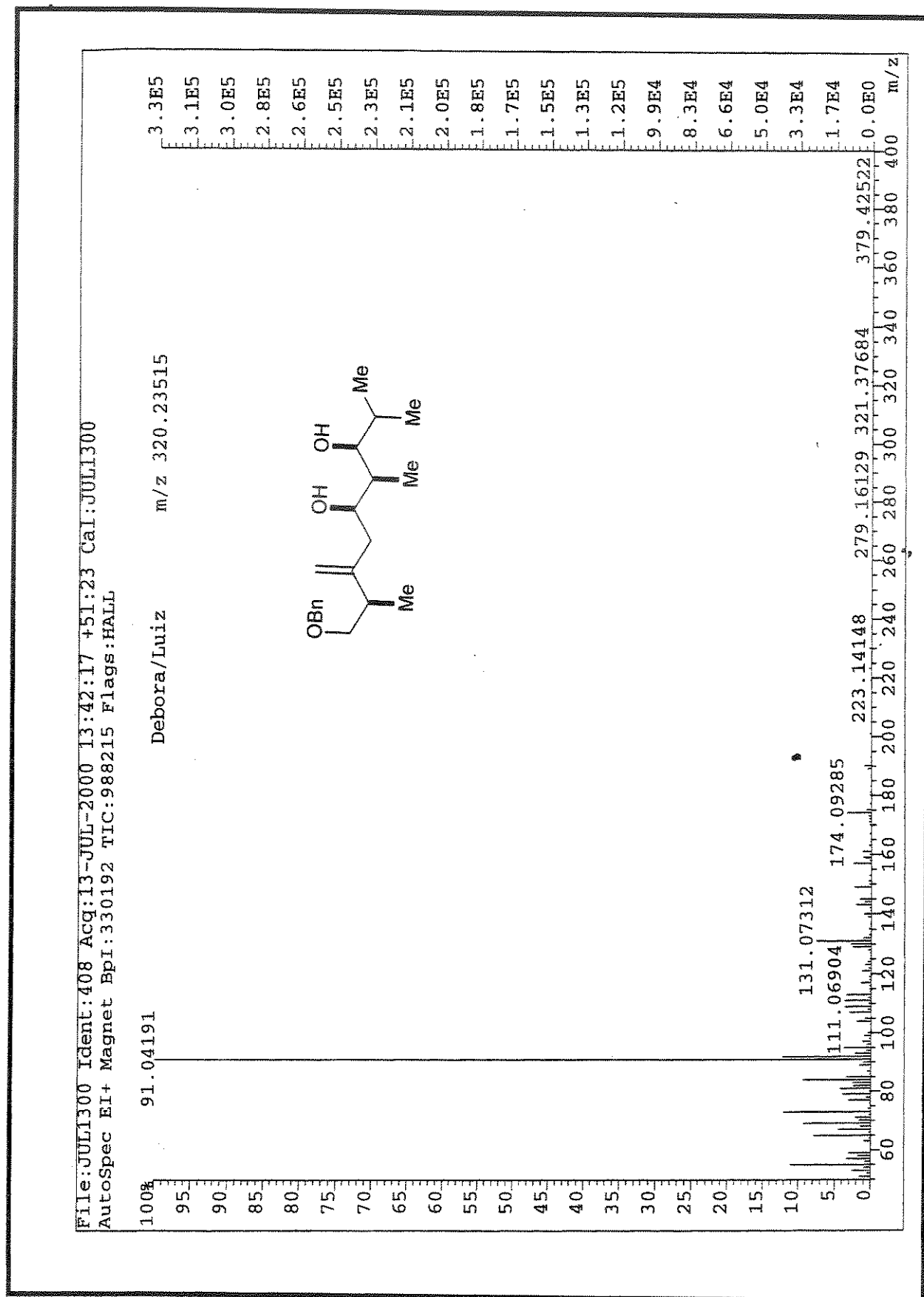
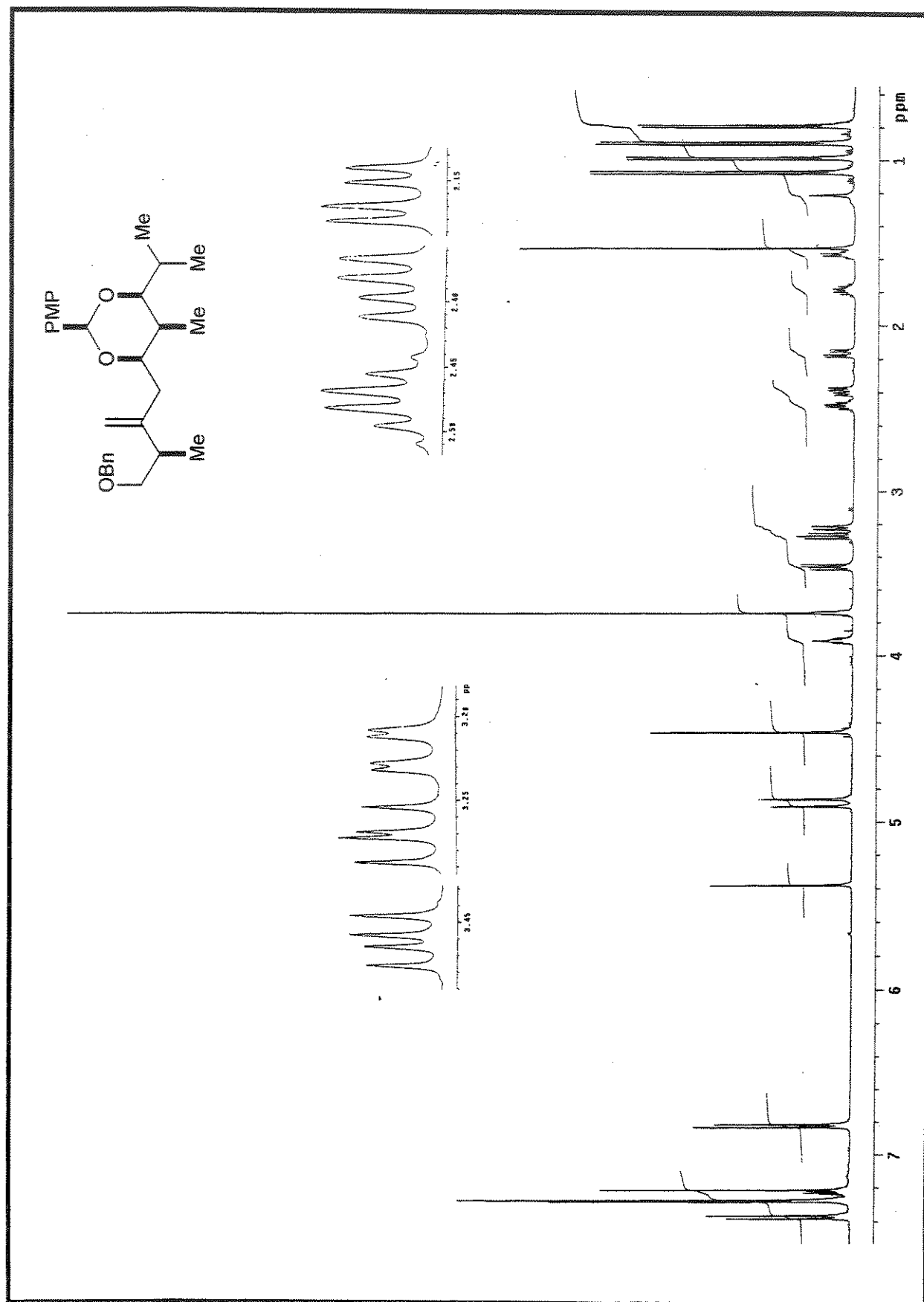


Figura 70. Espectro de IV (KBr) do composto 39



Figura 72. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 40

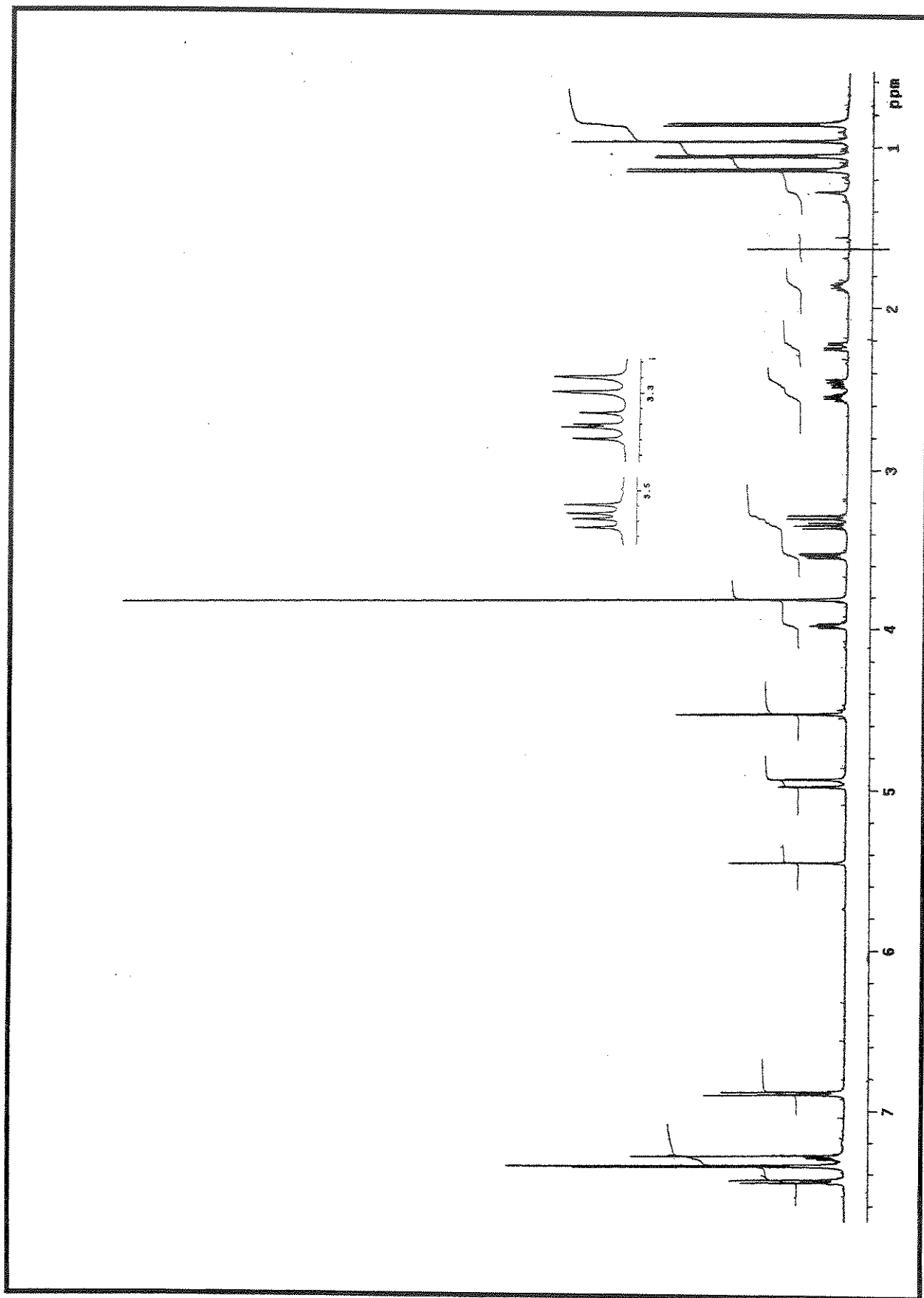


Figura 73. Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (**40**) (Irradiação em 1.62 ppm)

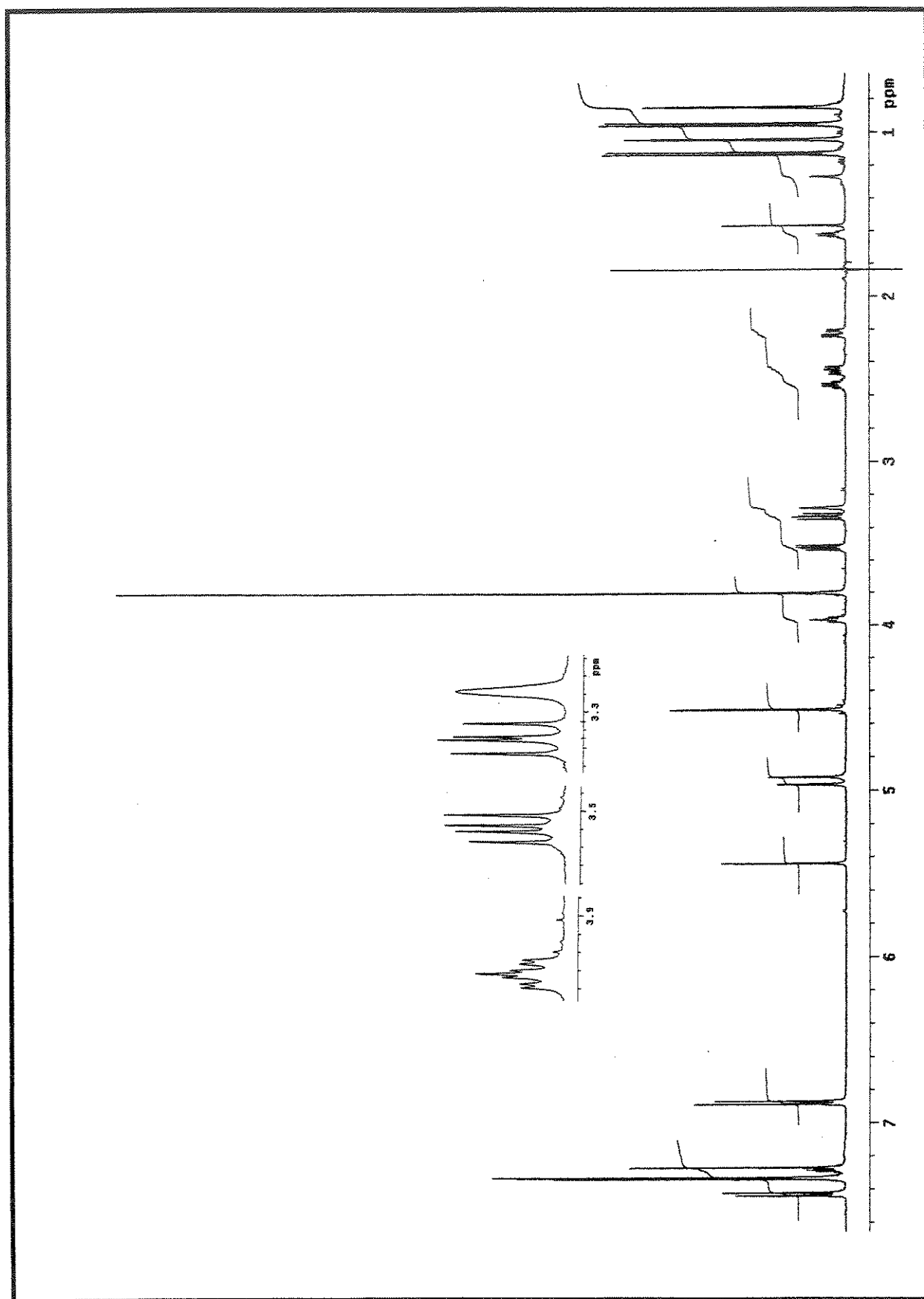


Figura 74. Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (**40**) (Irradiação em 1.84 ppm)

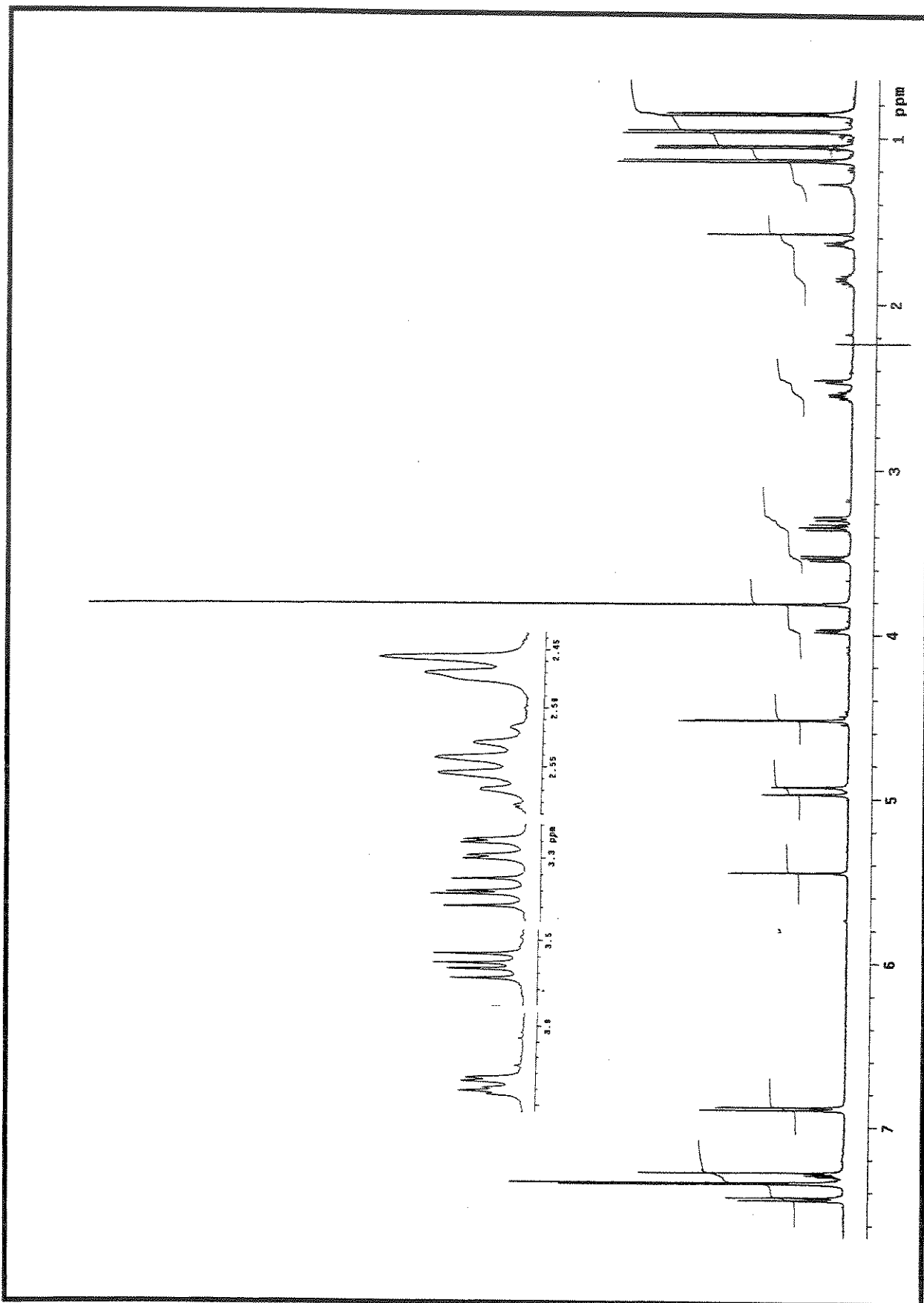


Figura 75. Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (**40**) (Irradiação em 2.23 ppm)

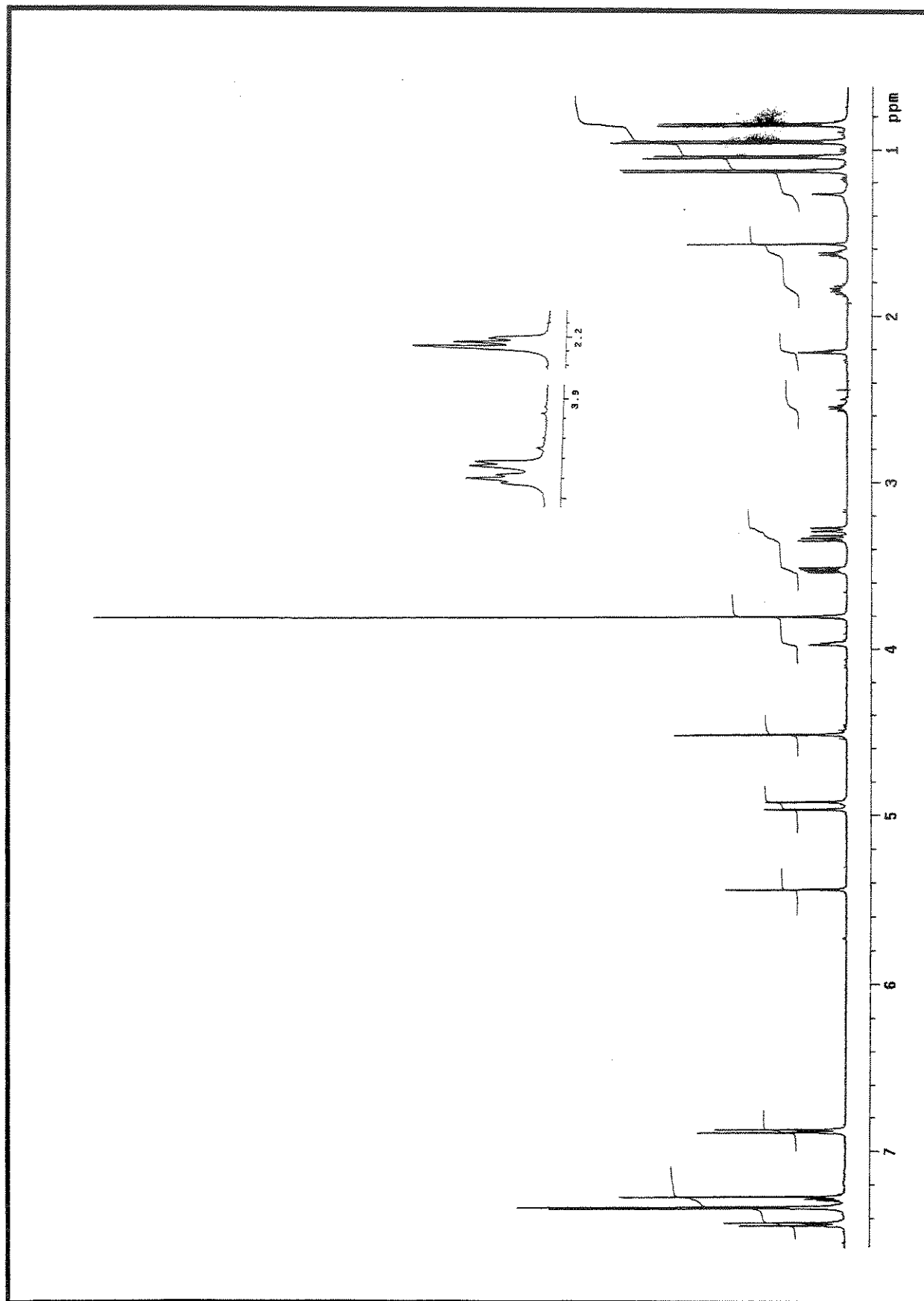


Figura 76. Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (**40**) (Irradiação em 2.44 ppm)

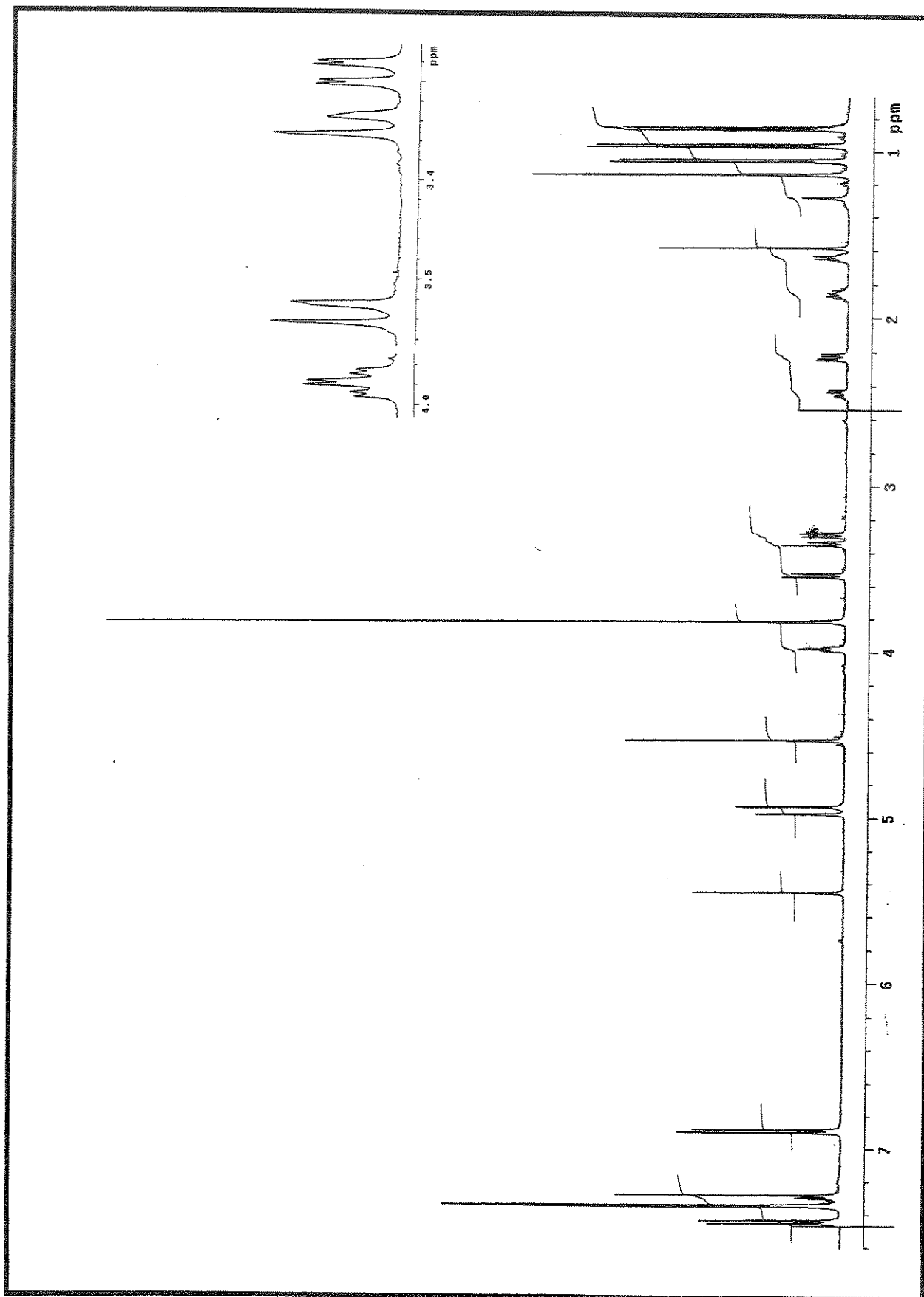


Figura 77. Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (**40**) (Irradiação em 2.53 ppm)

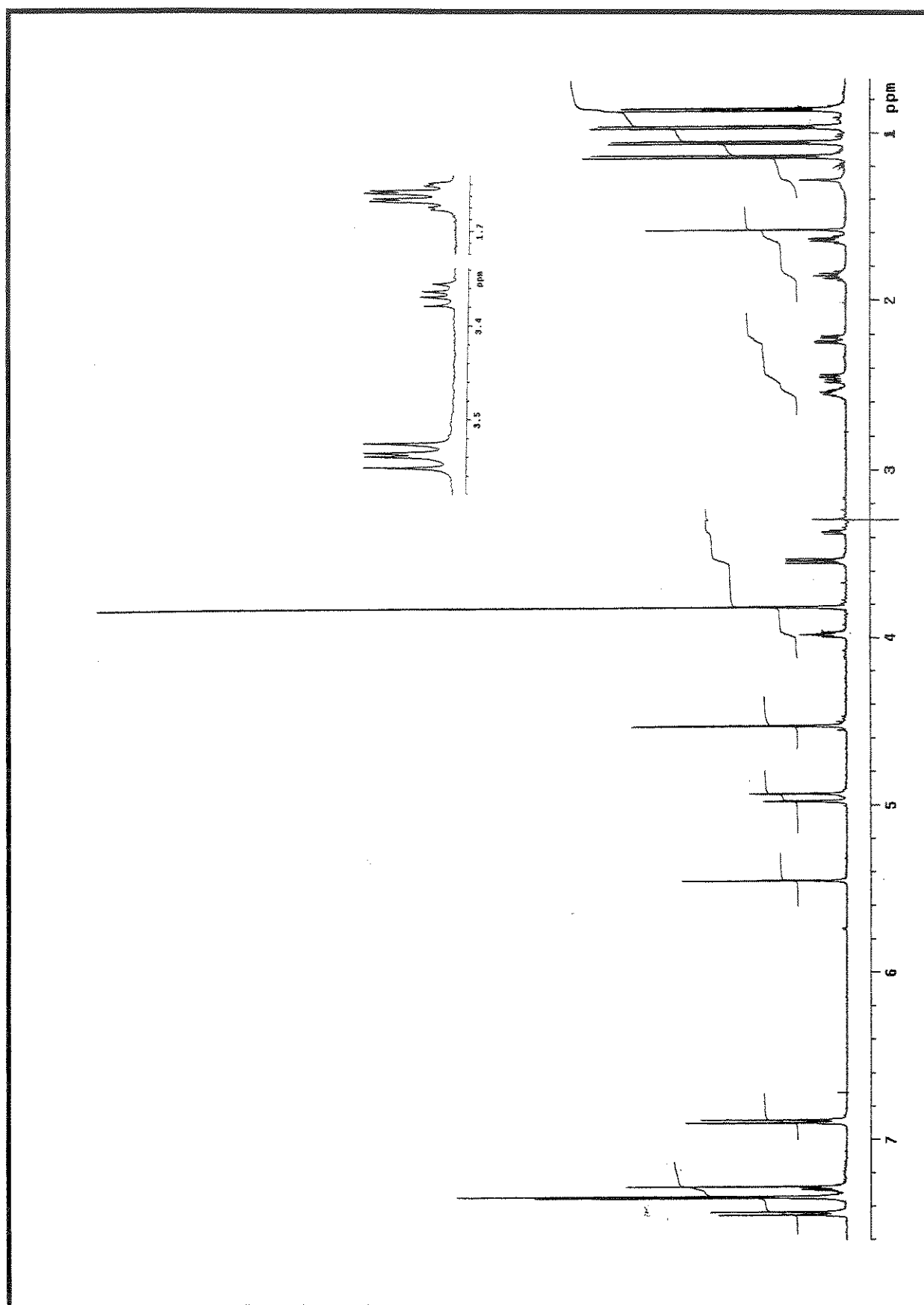


Figura 78. Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (**40**) (Irradiação em 3.28 ppm)

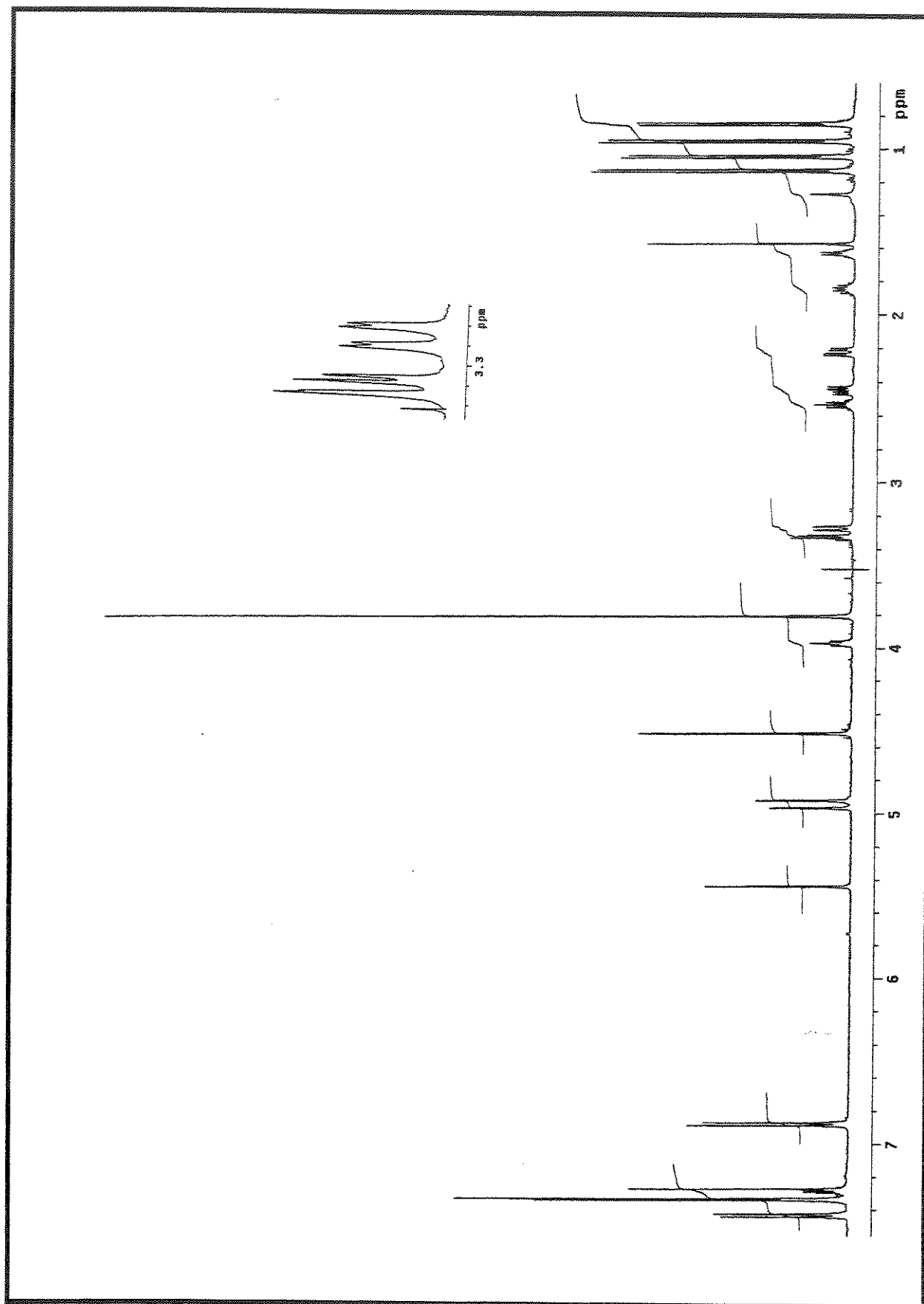


Figura 79. Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (**40**) (Irradiação em 3.52 ppm)

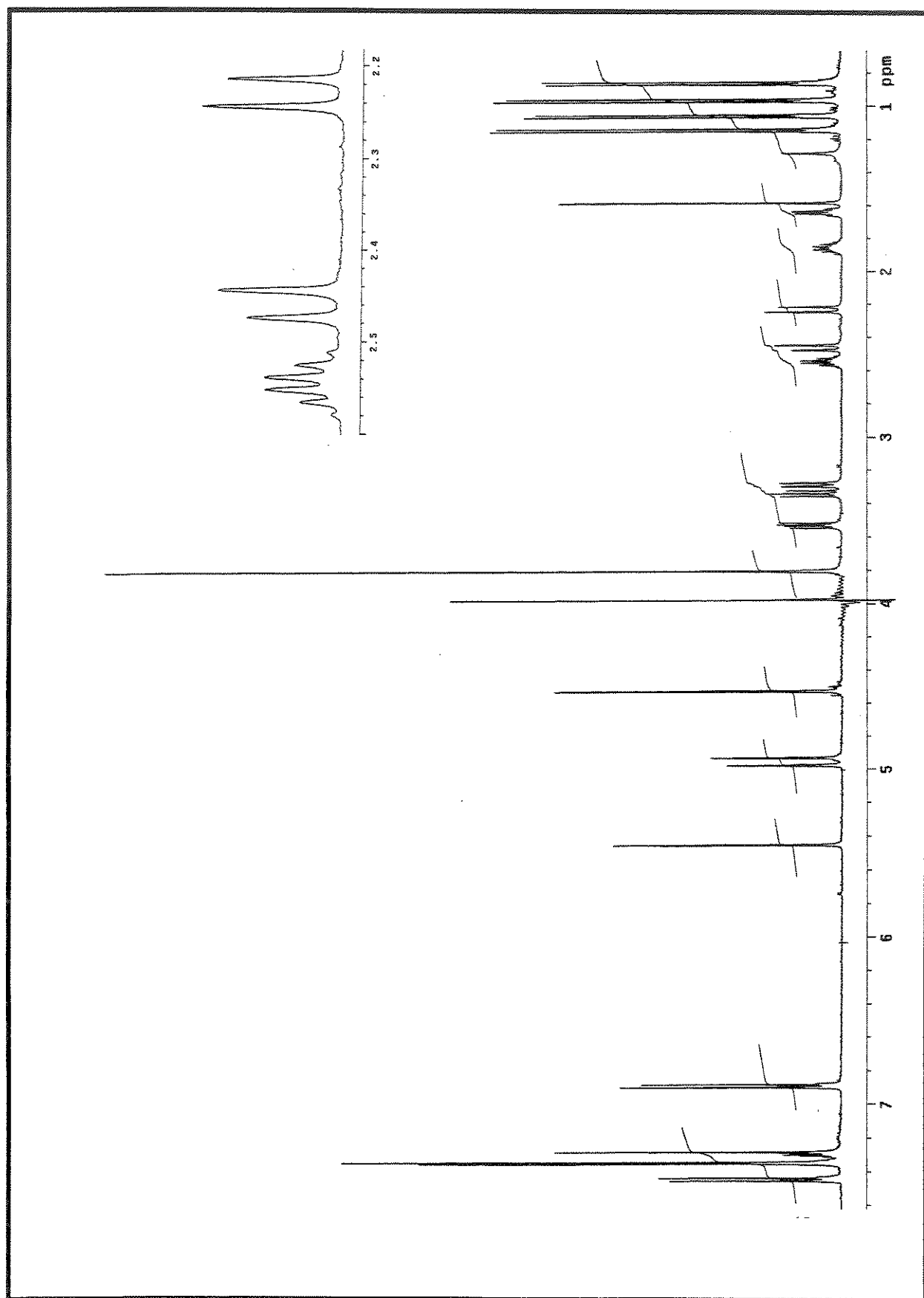


Figura 80. Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (**40**) (Irradiação em 3.97 ppm)

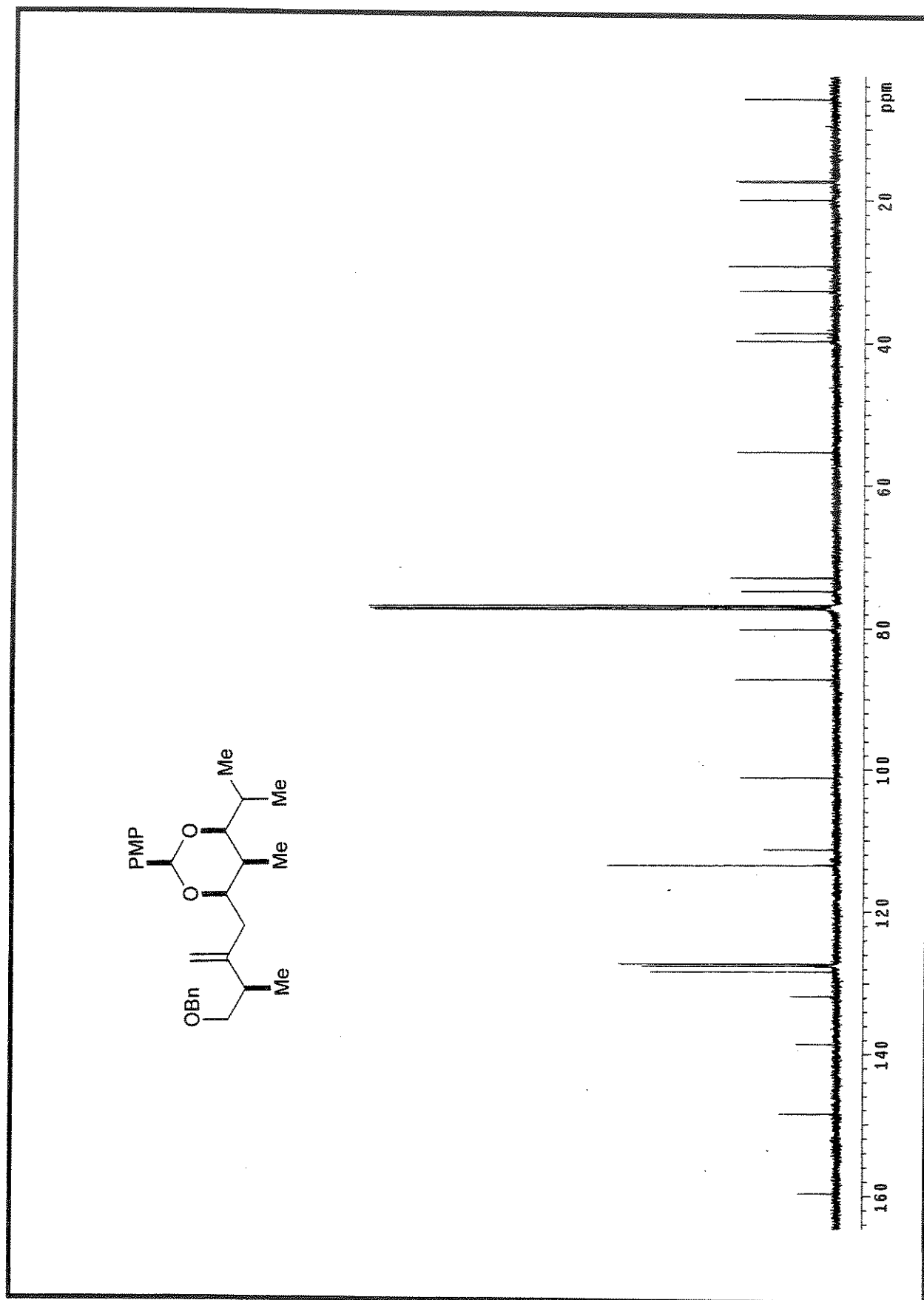


Figura 81. Espectro de RMN^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 40

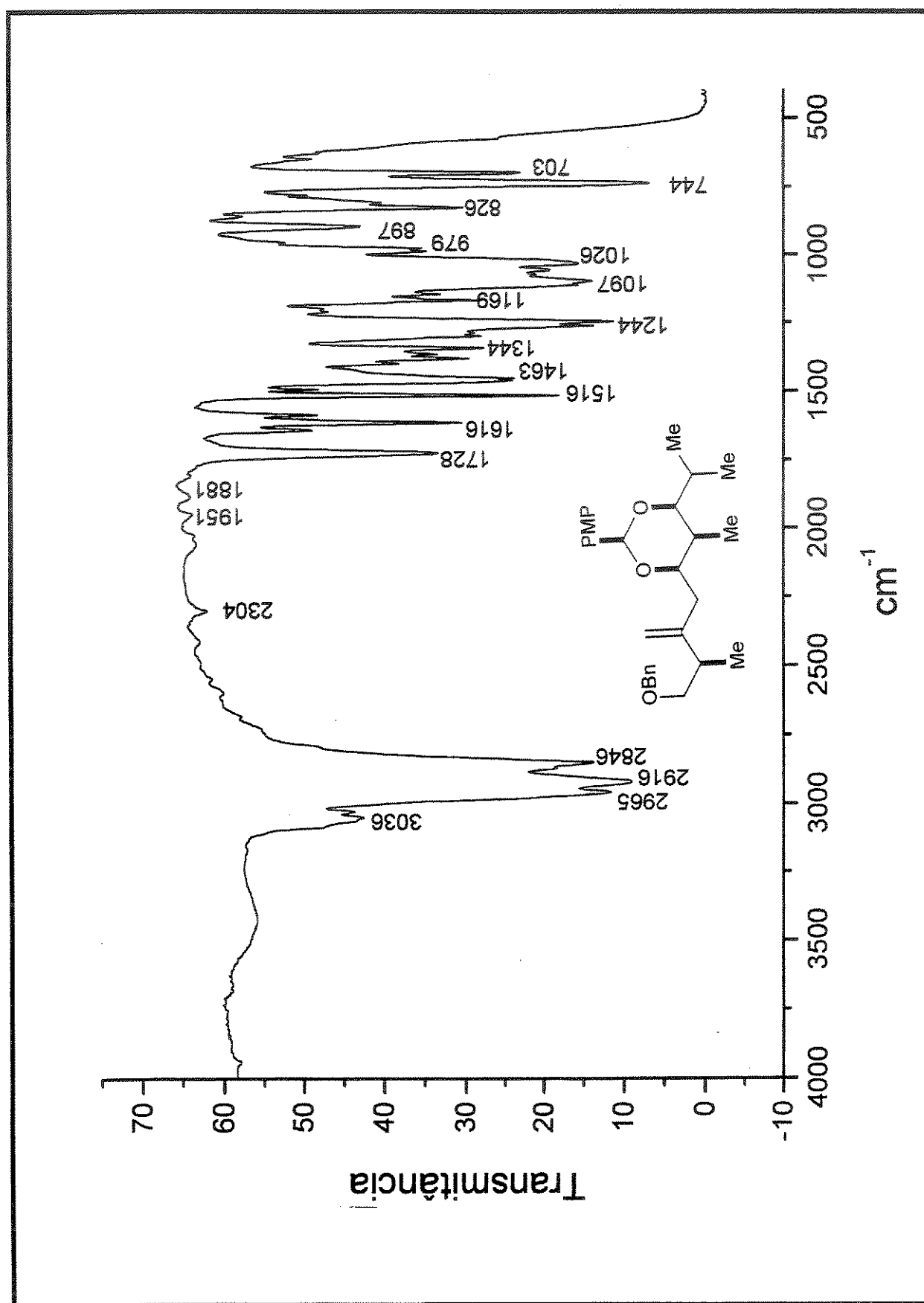


Figura 82. Espectro de IV (KBr) do composto 40



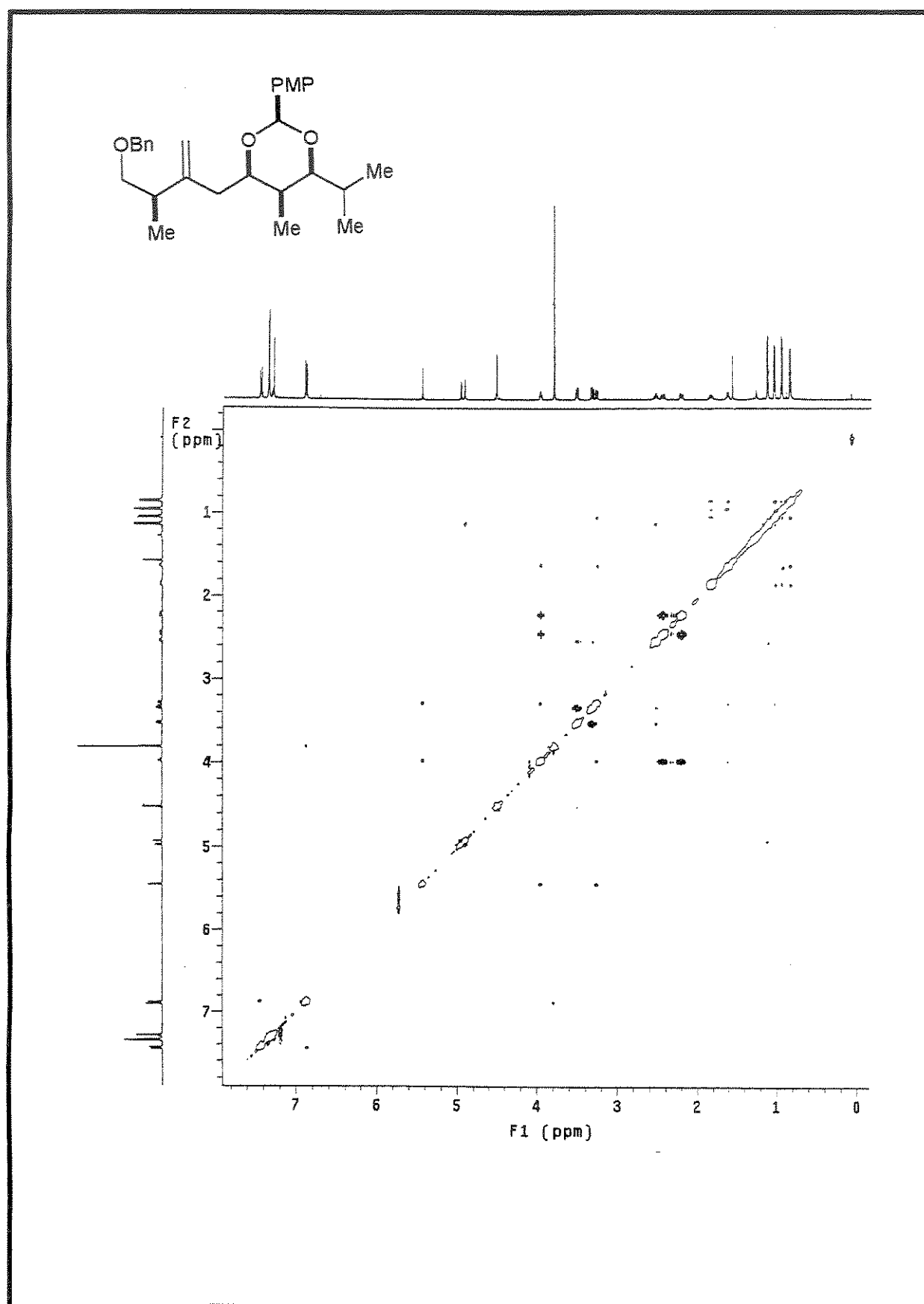
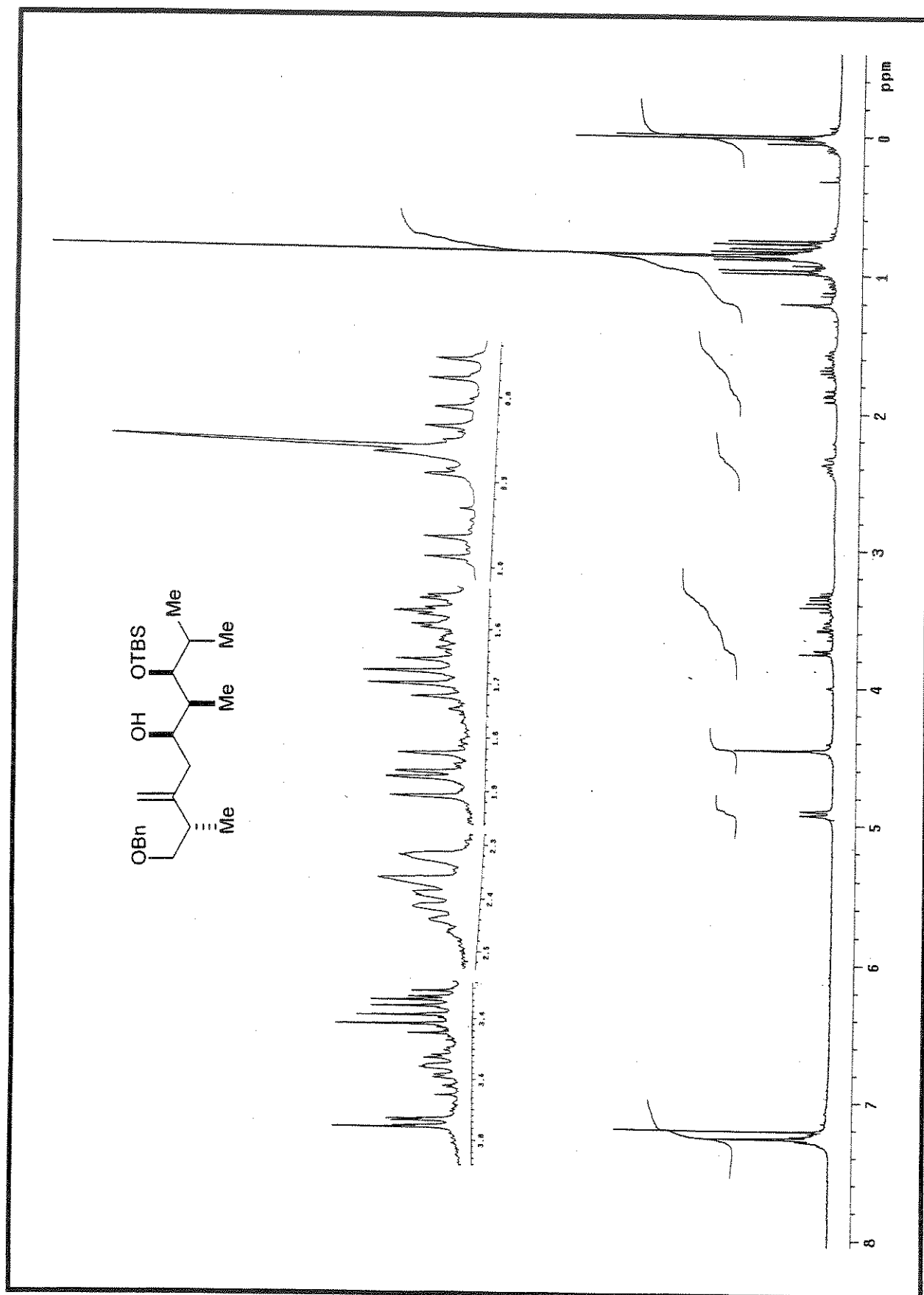


Figura 84. NOESY do composto 40

Figura 85. Espectro de RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 44

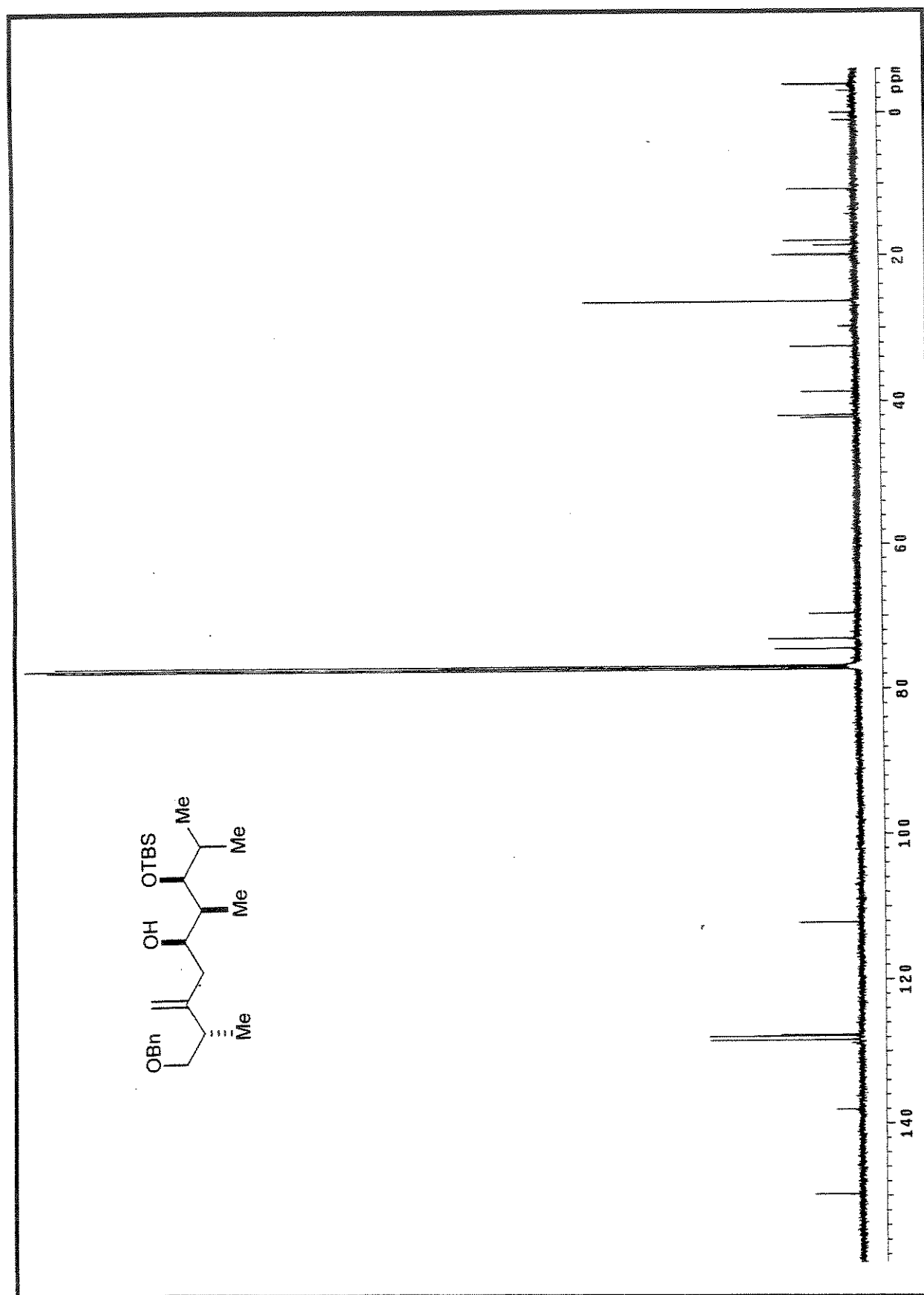


Figura 86. Espectro de RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto **44**

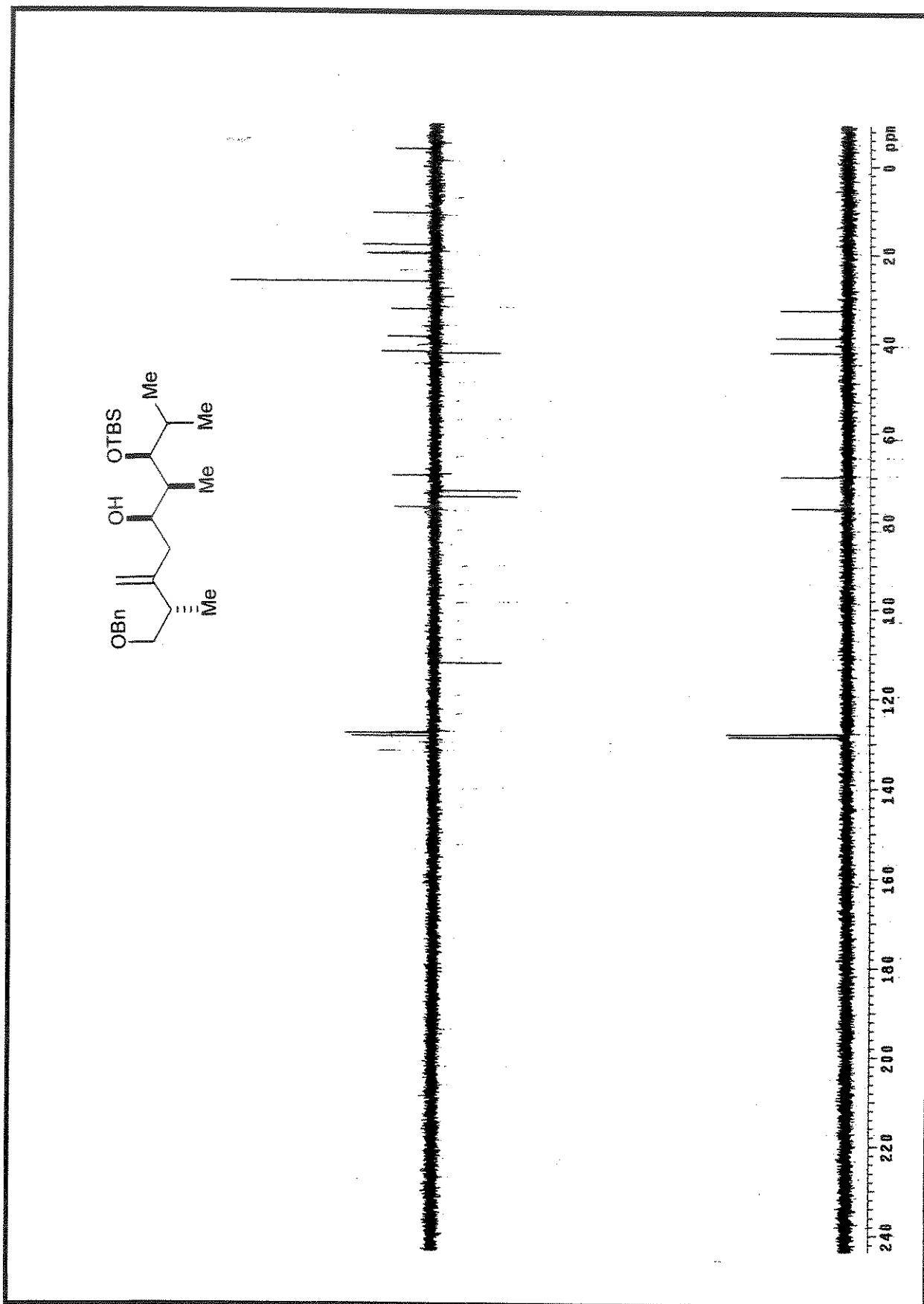


Figura 87. Espectro de $\text{RMN}^{13}\text{C}/\text{DEPT } 135^\circ, 90^\circ$ (CDCl_3 , 75MHz) do composto 44

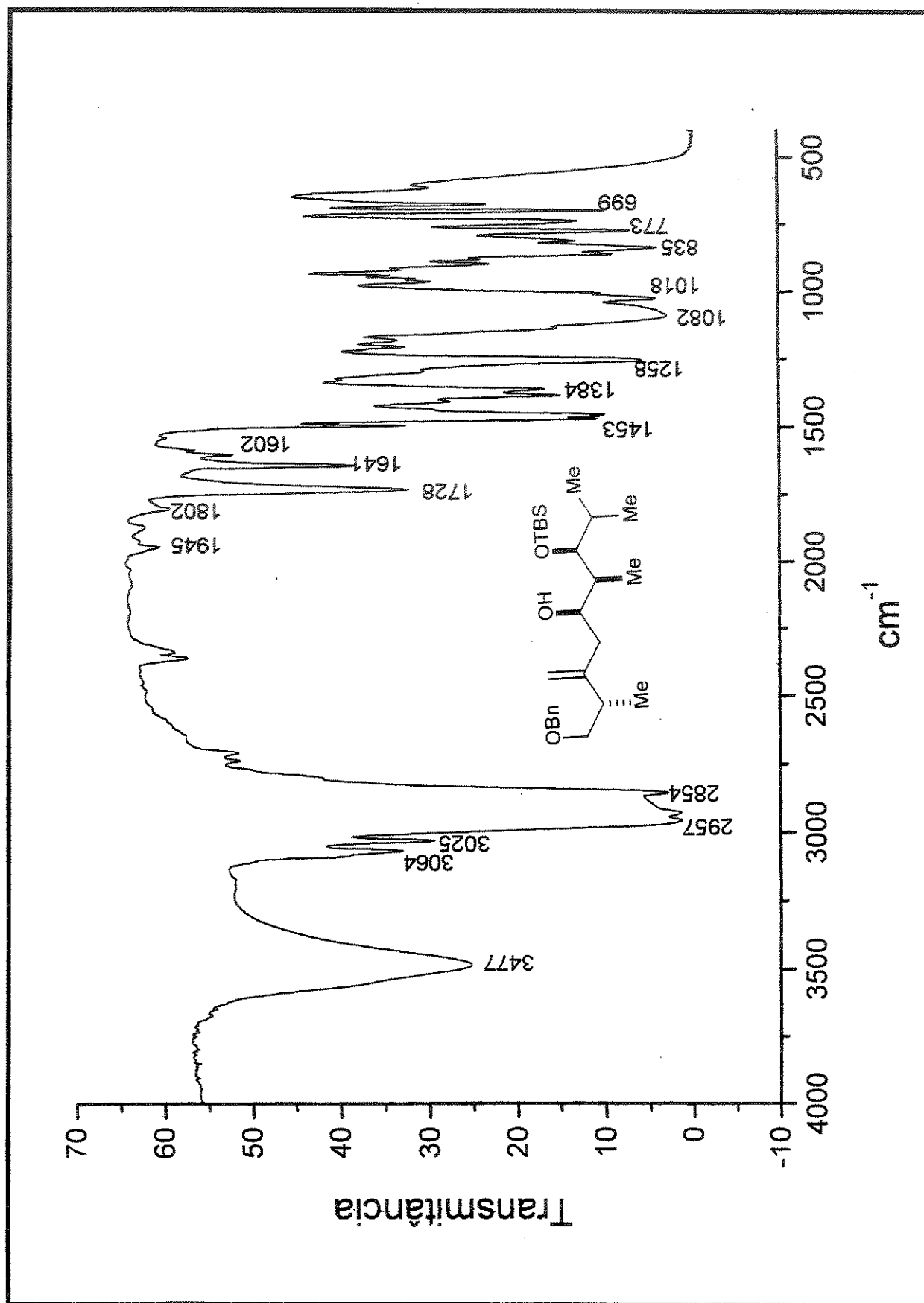
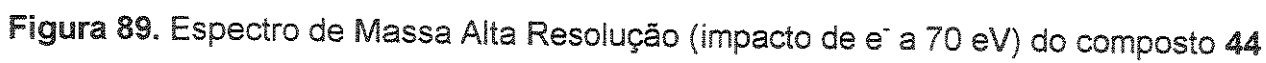


Figura 88. Espectro de IV (KBr) do composto **44**



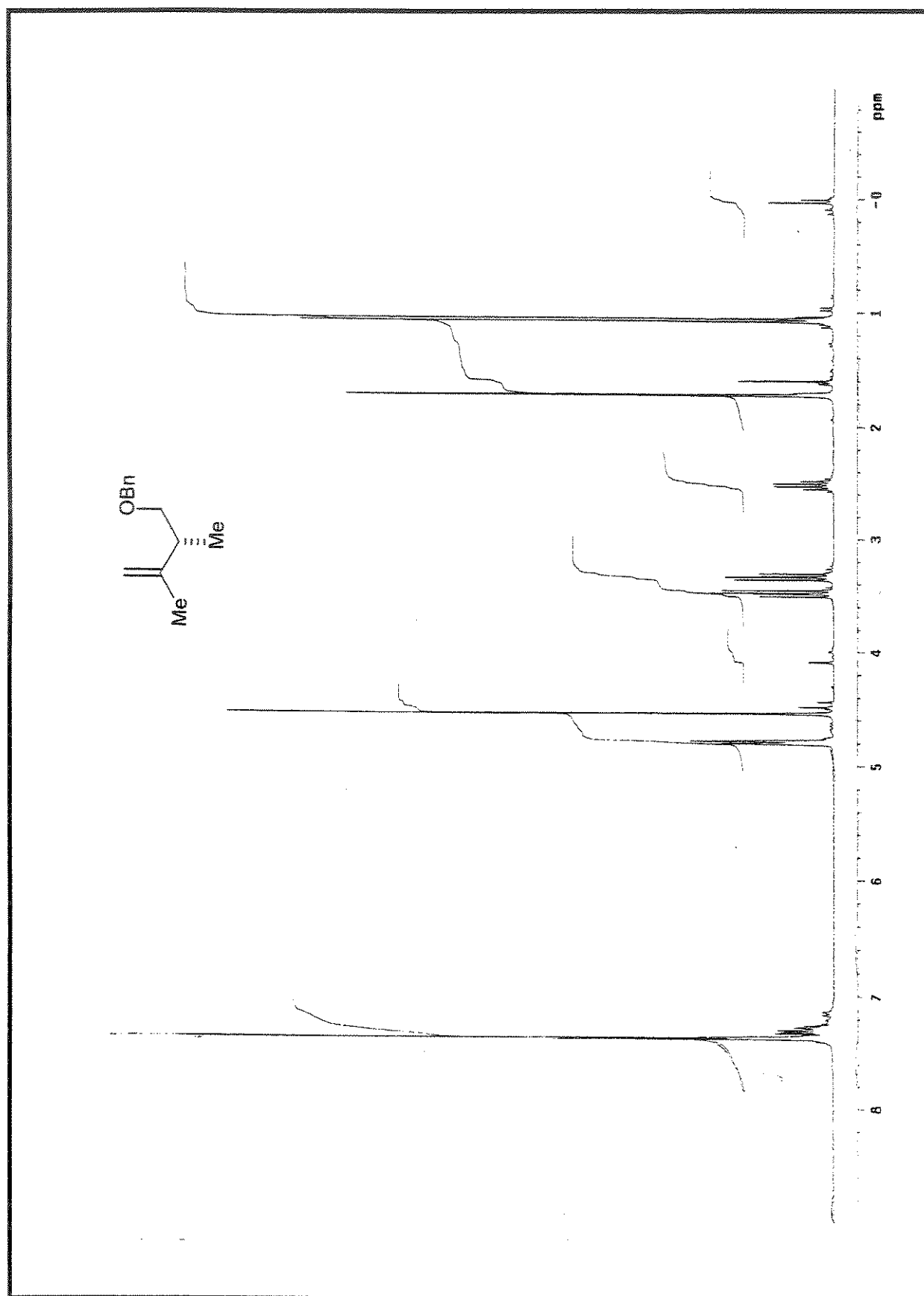


Figura 90. Espectro de RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 37

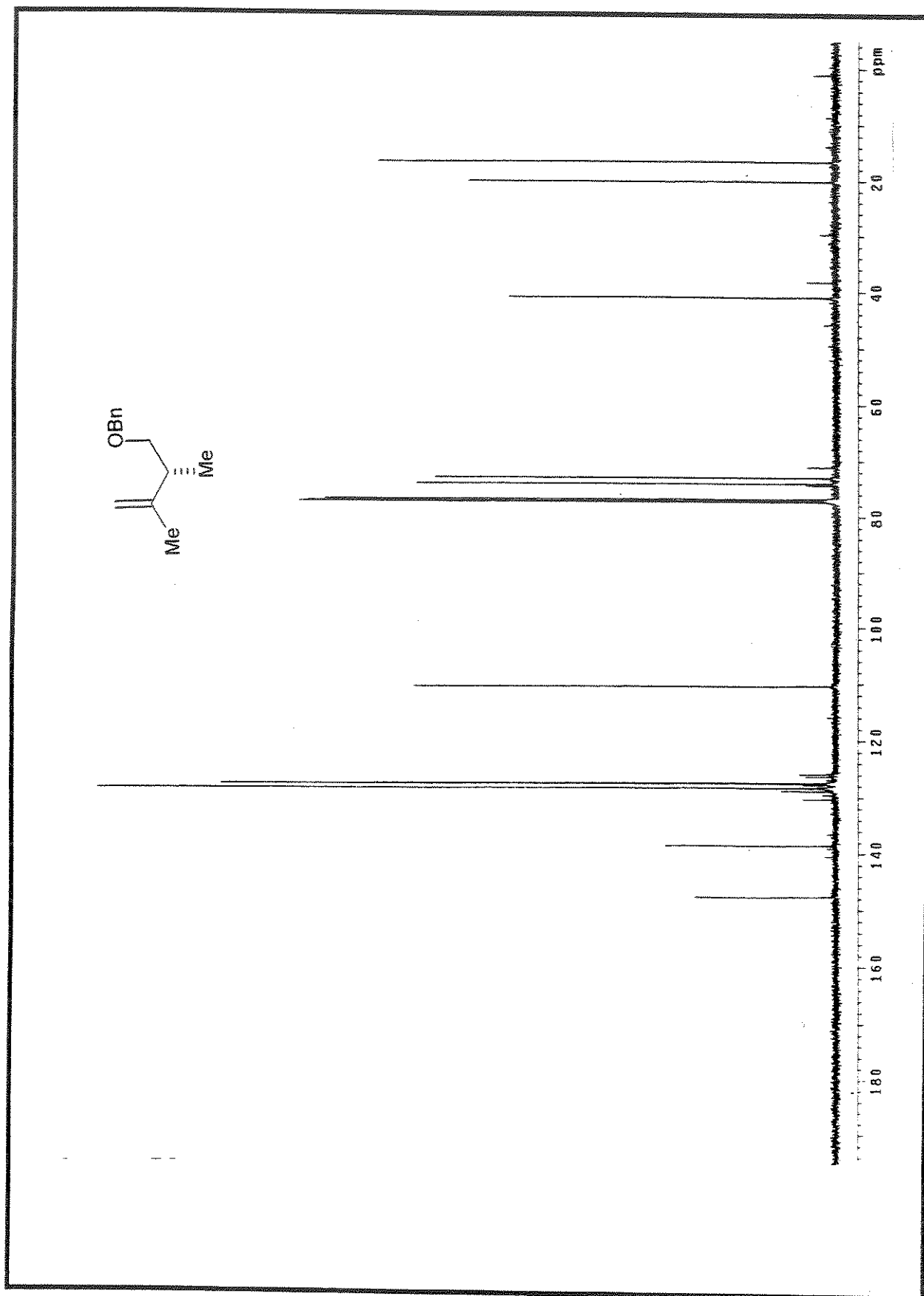


Figura 91. Espectro de RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto 37

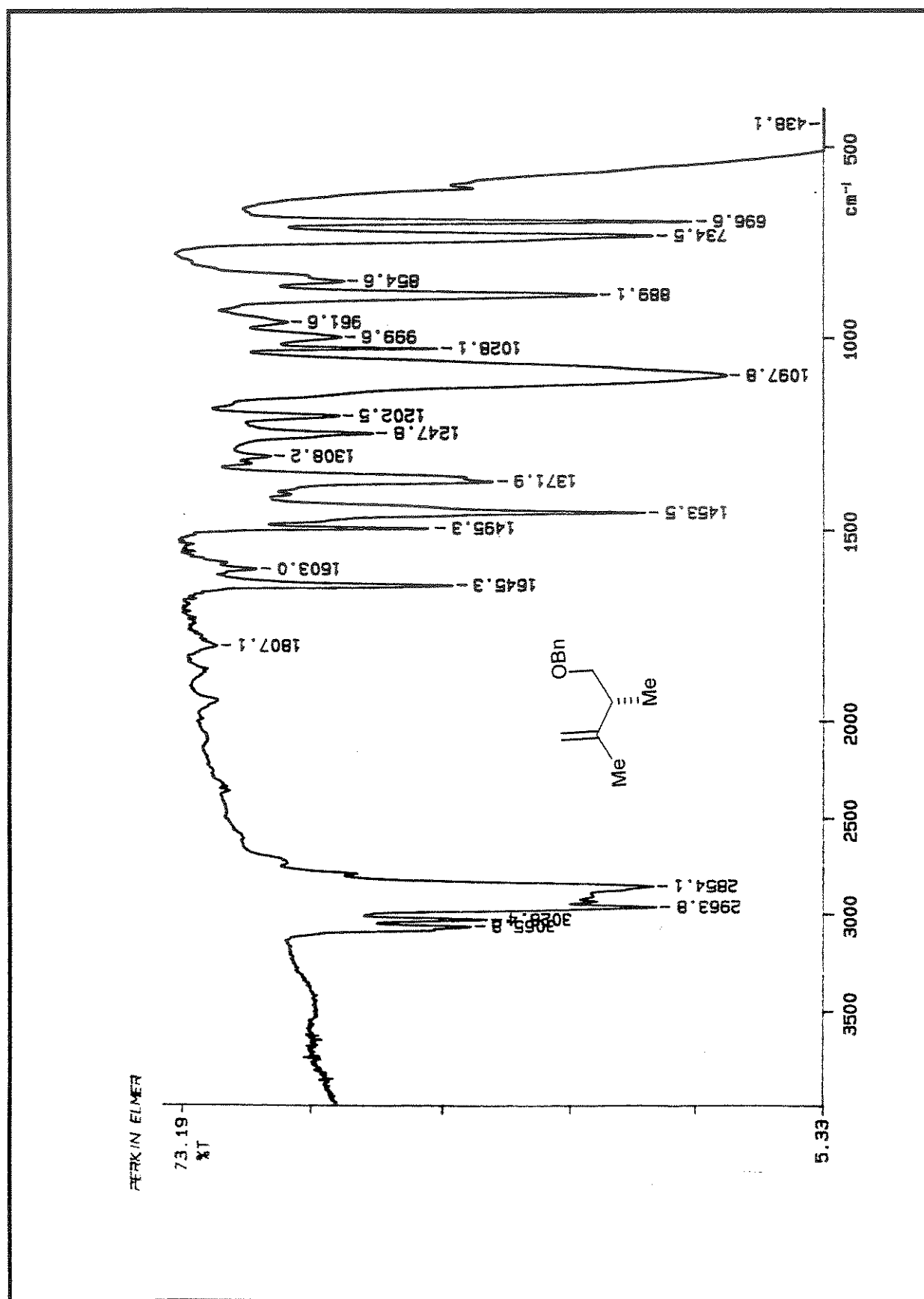
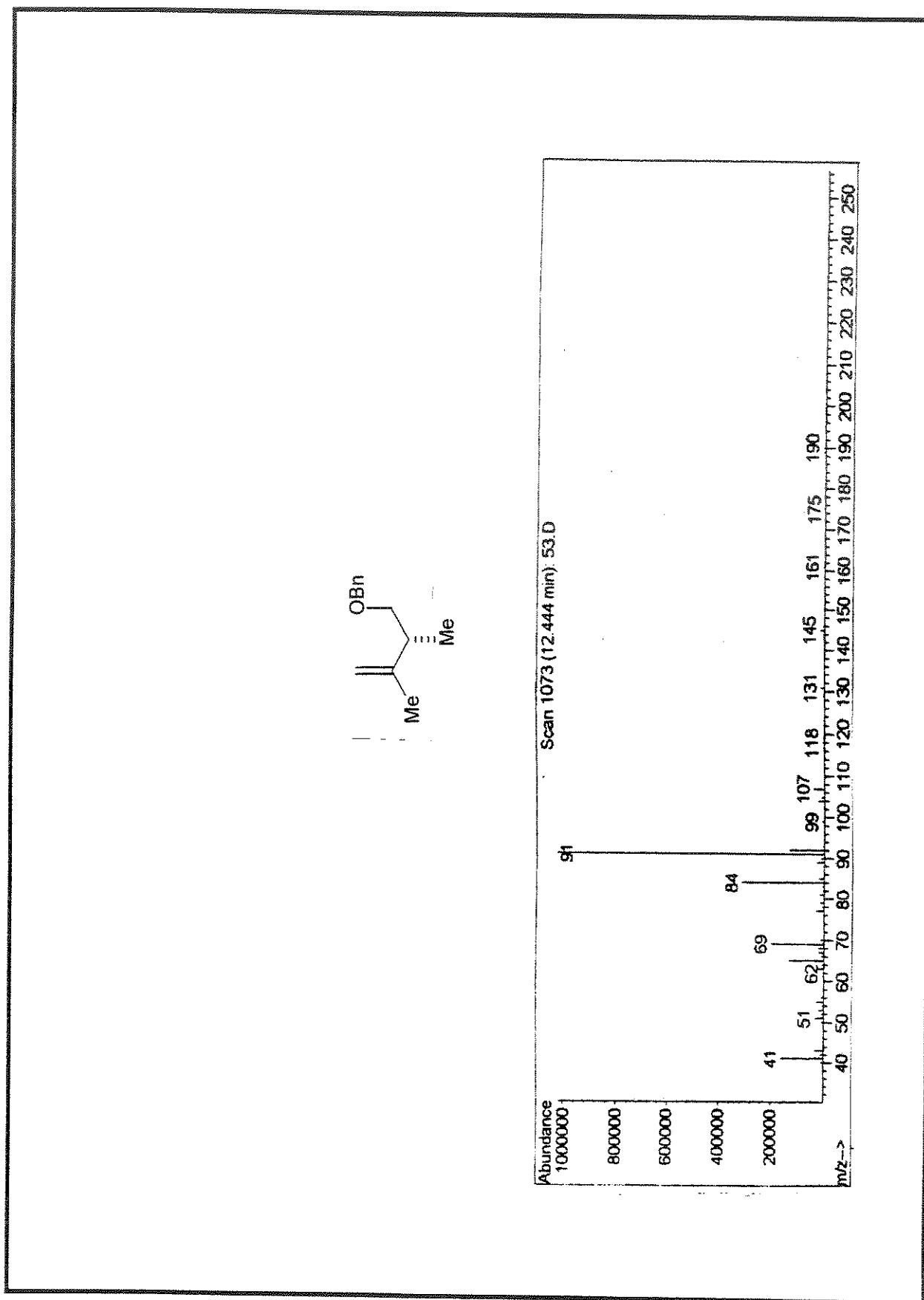
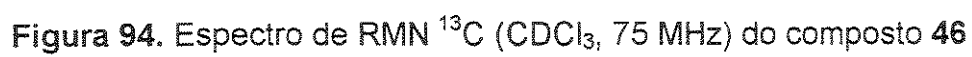


Figura 92. Espectro de IV (KBr) do composto 37

Figura 93. Espectro de Massa (impacto de e^- a 70 eV) do composto 37



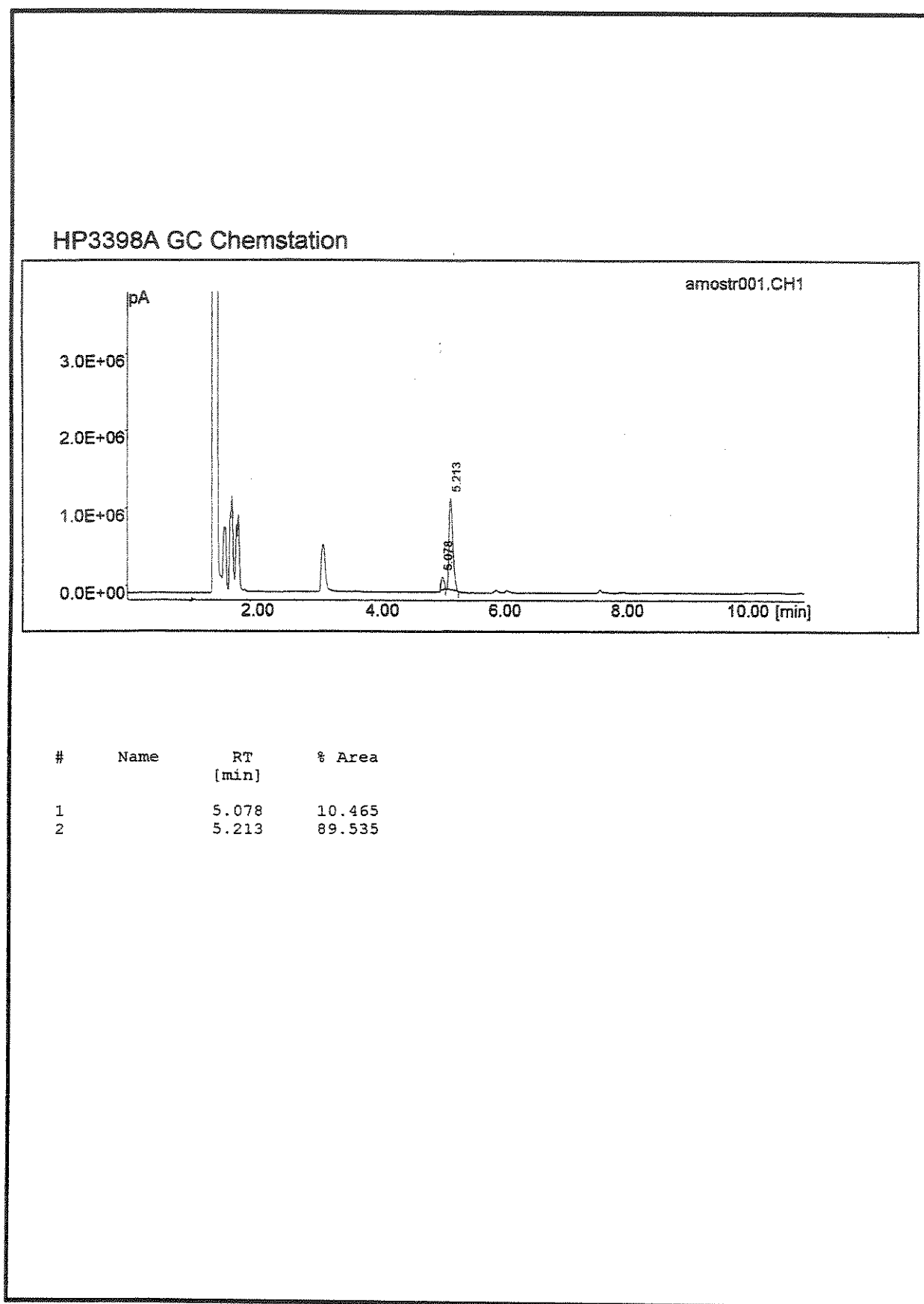


Figura CG1. Cromatograma da reação entre o alilsilano **10** e o aldeído **11** – condição a

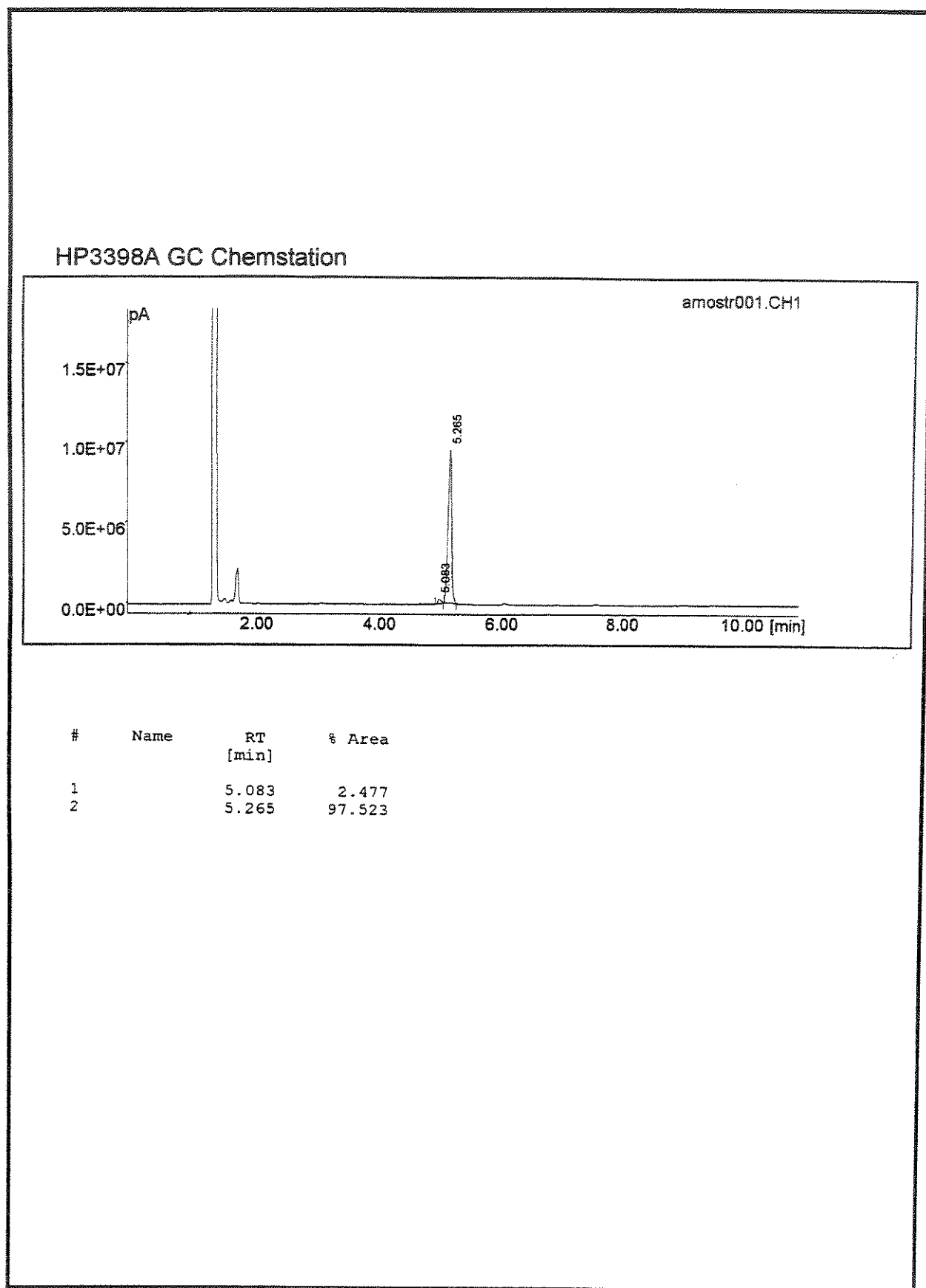


Figura CG2. Cromatograma da reação entre o alilsilano **10** e o aldeído **11** – condição b

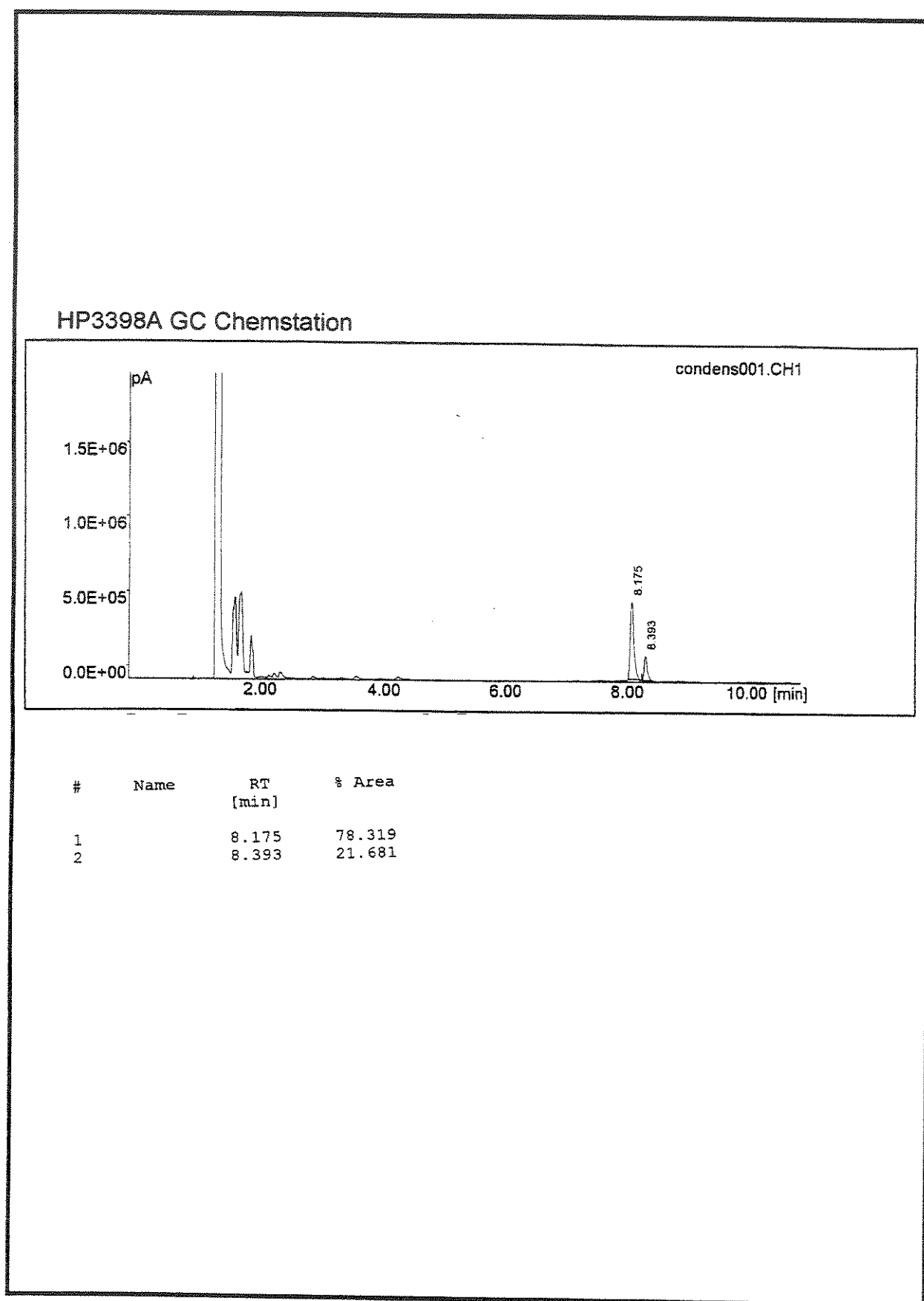


Figura CG3. Cromatograma da reação entre o alilsilano (S)-**13** e o aldeído **11** – condição a

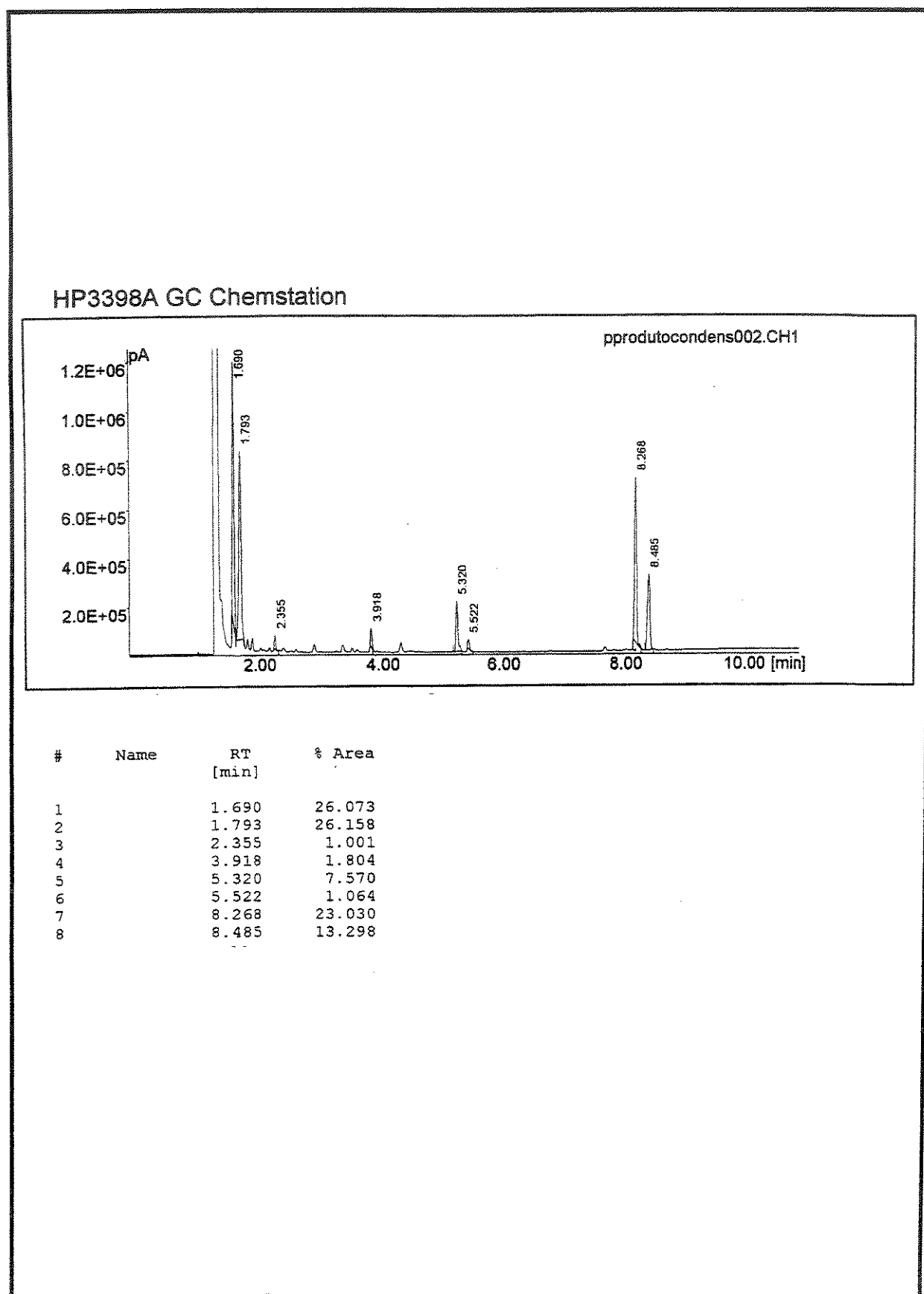


Figura CG4. Cromatograma da reação entre o alilsilano (S)-13 e o aldeído 11 – condição b