

**Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Química**

**ADIÇÃO DE ALILSILANOS À ALDEÍDOS
DERIVADOS DE
 α -AMINOÁCIDOS QUIRAIS**

Dissertação de Mestrado

Paulo Roberto Rodrigues Meira

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

Junho/1999



UNIDADE	IQ
N.º CHAMADA:	TIUNICAMP
	M477d
V.	Ex
TOMBO BC	39810
PROC.	229/99
	☐ ☐ ☐ ☒
	R\$ 11,00
	13-12-99
N.º OPD	

CM-00130632-2

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

M477d

Meira, Paulo Roberto Rodrigues

Adição de alilsilanos à aldeídos derivados de α - aminoácidos quirais/
Paulo Roberto Rodrigues Meira. -- Campinas, SP: [s.n.], 1999.

Orientador: Luiz Carlos Dias.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas.
Instituto de Química.

1. Álcoois homoalílicos. 2. Dupla- diastereodiferenciação. 3. Análogos
de peptídeos. I. Dias, Luiz Carlos. II. Universidade Estadual de
Campinas. Instituto de Química. III. Título.

"Senhor

No silêncio deste dia que amanhece,

Venho pedir-te a Paz,

A Sabedoria, a Força.

Quero olhar hoje o mundo

Com olhos cheios de Amor,

Ser paciente, compreensivo

Manso e Prudente,

Ver além das transparências, teus filhos

Como Tu mesmo vês, e assim...

Não ver senão o bem em cada um.

Guarda minha língua de toda maldade.

Que só de bênçãos se encha meu espírito.

Que eu seja tão bondoso e alegre,

Que todos quanto se achegarem a mim

Sintam Tua presença.

Reveste-me de Tua beleza, Senhor

E que no decurso deste dia,

Eu te revele a todos

Assim seja!"

Agradecimentos

Ao Prof. Luiz Carlos Dias pela orientação, amizade, dedicação e compreensão.

A todos os companheiros de laboratório: Anna Maria, Andrea, Carol, Débora, Edilson, Helena, Luciana Gonzaga, Luciana Jardim, Márcio, Osana, Rosana Zanetti e Simone pela amizade e excelente convivência.

A Rosana Giacomini pela colaboração em alguns trabalhos.

Aos Profs. Ronaldo Aloise Pilli, Carlos Roque Duarte Correia, Anita Marsaioli, Regina Buffon e Fernando Antonio Coelho pelo empréstimo de alguns reagentes.

À técnica Valéria pela ajuda.

Às técnicas do RMN, Paula Pilli, Sonia Fanelli e Sonia Crisostomo pelos espectros.

À todas as pessoas do Instituto de Química, que de alguma forma contribuíram para a elaboração deste trabalho.

Ao Ronaldo Pelegrini e família que ao chegar aqui me acolheu em seu lar.

A FAPESP pelo auxílio financeiro.

Em especial, Maria Gênia, minha esposa pelo seu carinho, amor, dedicação e compreensão.

Índice

1. Abreviações utilizadas	5
2. Resumo	7
3. Abstract	10
4. Introdução	13
5. Objetivos	18
6. Dupla-diastereodiferenciação	20
7. Indução assimétrica	21
8. Ácidos de Lewis	25
9. Grupos protetores	28
10. Reações de adição de alilsilanos à α -aminoaldeídos	30
11. Alilsilanos	34
11.1 Obtenção de alilsilanos	36
11.2 Reatividade dos alilsilanos	40
12 Reações entre alilsilano quiral com aldeídos aquirais	43
12.1 Determinação da estereoquímica relativa	45
13. Preparação dos materiais de partida	47
13.1 Preparação de N-Boc- α -aminoésteres	47
13.2 Preparação dos α -aminoaldeídos 6	49
13.3 Preparação do alilsilano quiral	51
14. Resultados e discussão	56
14.1 Reações entre alilsilano aquiral com aldeídos quirais	57
14.1.1 Determinação da estereoquímica relativa dos α -aminoálcoois 16/17	61
14.2 Reações entre alilsilano quiral com α -aminoaldeídos quirais	64
14.2.1 Aldeídos 6(R)	64
14.2.2 Determinação da estereoquímica relativa para o aminoálcool 8	70
14.3 Aldeídos 6(S)	72
15. Estudo de transmetalacão	76
15.1 Espectro de RMN- ^1H	76

15.2 Espectro de RMN-¹³C	81
15.3 Espectro de RMN-¹¹⁹Sn	82
16. Cálculos teóricos	86
17. Conclusão	88
18. Perspectivas	89
19. Bibliografia	90
20. Parte experimental	98
20.1 Procedimentos Gerais	98
20.2 Compostos preparados	99
21. Espectros	124

1. Abreviações utilizadas

Técnicas:

CG-EM- Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massa

HOMO- Orbital Molecular Ocupado de mais Alta Energia

IV- Infra-vermelho

LUMO- Orbital Molecular Desocupado de mais Baixa Energia

NOESY- Interação Espacial ^1H - ^1H

Rf- Índice de Retenção

RMN- ^1H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN- ^{13}C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono13

TLC- Cromatografia de Camada Delgada

Reagentes, Solventes, Grupos Protetores e Grupos Substituintes:

Ac- Acetila

Bn- Benzila

Boc – tert-butilcarbonil

Bu- Butila

DIBAL-H - Hidreto de Diisobutil Alumínio

DMAP- 4-Dimetil Amino Piridina

DDQ- 1,2-dicloro-4,5-diciano Benzoquinona

Et- Etila

Et₃N- Trietilamina

LiDBB- Lítio-4,4'-di-terc-Butil Difenil

Me- Metila

Nu- Nucleófilo

Ph- Fenila

PMB- p-Metoxibenzila

TBAF- Fluoreto de n-Tetrabutylamônio

TBS- terc-Butildimetilsilila

THF- Tetrahydrofurano

TMS- Trimetilsilila

Símbolos:

D- Deutério

d- Dubleto

dd- Duplo Dubleto

ddd- Duplo Duplo Dubleto

ddt- Duplo Duplo Tripleto

dt- Duplo Tripleto

δ - Deslocamento Químico

2J - Constante de Acoplamento à duas ligações

3J - Constante de Acoplamento à três ligações

q- Quarteto

quint- Quinteto

s- Singleto

sext- Sexteto

sl- Singleto Largo

t- tripleto

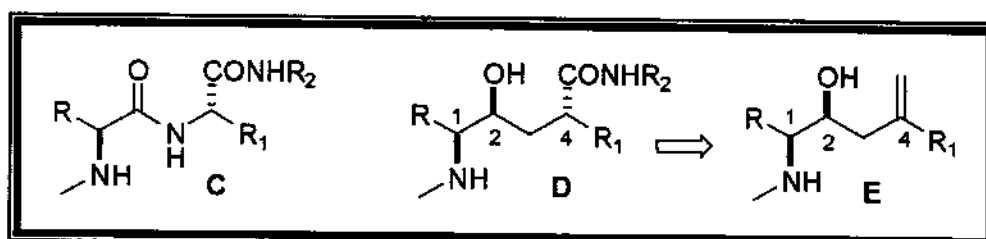
td- Triplo Dubleto

R, S- Descritores Estereoquímicos no Sistema CIP (Cahn-Ingold-Prelog)

Re, Si- Descritores de Faces Diastereotópicas

2. Resumo

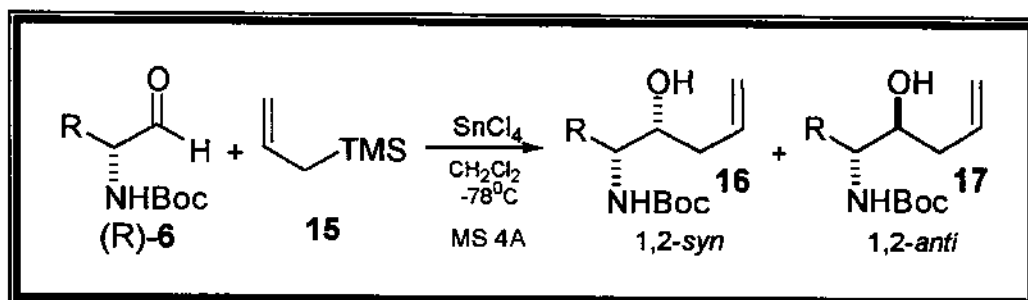
O esqueleto hidróxi amida **D**, onde a ligação peptídica da sequência **C** foi trocada por um grupo $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$, é a unidade básica de potentes inibidores da HIV-1 protease.



A metodologia descrita neste trabalho é útil para a preparação de moléculas do tipo **E** contendo um substituinte chiral (Grupo R_1) na posição 4 e consiste no primeiro passo para a obtenção de moléculas do tipo **D**.

Adição de alilsilano quiral a N-Boc- α -Aminoaldeídos na presença de SnCl_4 em CH_2Cl_2 a -78°C fornece álcoois homoalíficos com estereoquímica relativa 1,2-*syn*, que são intermediários em potencial para a síntese de peptídeos hidróxi-etileno isósteros. A diastereosseletividade depende da configuração absoluta dos aldeídos, com os (R)- α -aminoaldeídos (relação *matched* /adição *anti*-Felkin) conduzindo a seletividades maiores que o seu respectivo enantiômero (relação *mismatched* /adição Felkin).

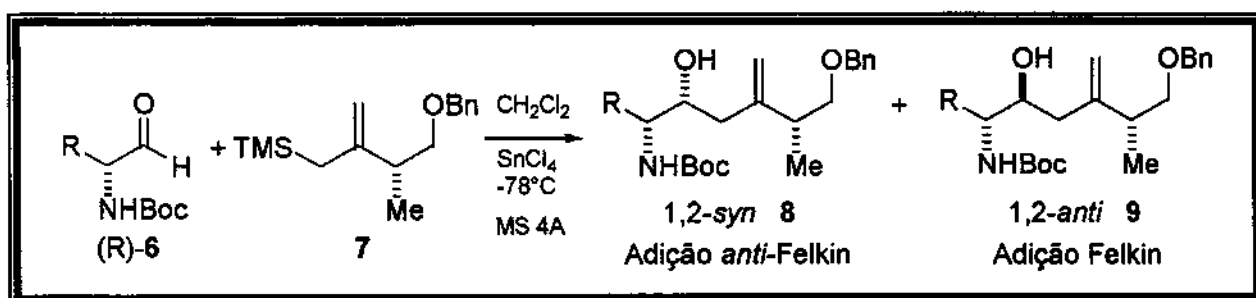
Com o objetivo de checar a seletividade facial dos (R)-N-Boc- α -aminoaldeídos **6**, nós investigamos a reação destes com aliltrimetilsilano comercial na presença de SnCl_4 em 4 condições diferentes.



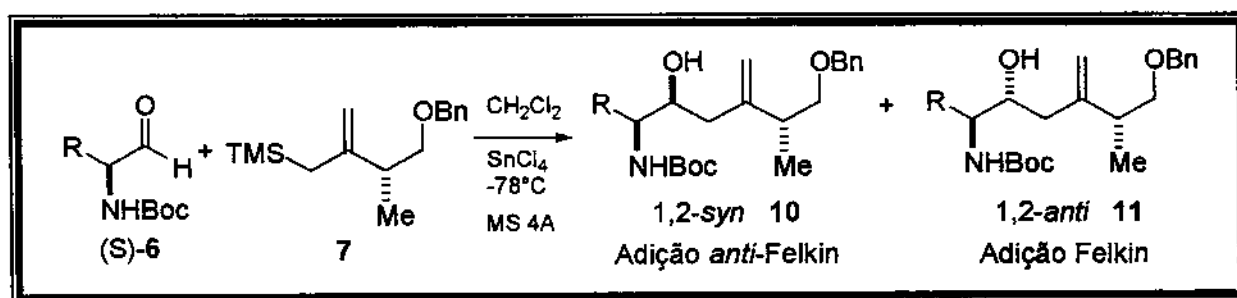
1. Aldeído e SnCl_4 foram misturados por 5 min. antes da adição do alilsilano; 2. Alilsilano e SnCl_4 foram misturados por 1h antes da adição do aldeído; 3. SnCl_4 foi adicionado a uma mistura de alilsilano e aldeído em CH_2Cl_2 a -78°C ; 4. Alilsilano e SnCl_4 foram misturados por 1h a -78°C antes da adição de uma solução do aldeído pré-misturado com SnCl_4 .

Em todos os casos, o produto majoritário resulta de uma reação controlada por quelação fornecendo o isômero 1,2-*syn*, mostrando que os (R)- α -aminoaldeídos **6** tem preferência por ataque *anti*-Felkin (face *Re*). Aumento do volume do grupo R conduz a melhores seletividades.

Nas mesmas 4 condições, o alilsilano quiral **7** reagiu com (R)- α -aminoaldeídos **6** para fornecer uma mistura de distereoisômeros 1,2-*syn* e 1,2-*anti* com boa seletividade favorecendo o isômero 1,2-*syn* com adição *anti*-Felkin e ataque na face *Re* do aldeído.

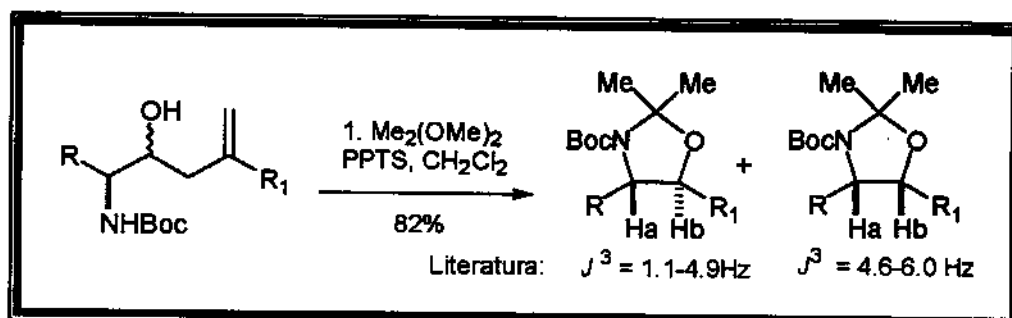


Como resultados de trabalhos anteriores mostraram que o alilsilano quiral **7** tem preferência por ataque a face *Re* do aldeído, este é um exemplo de uma reação *matched*. Nas mesmas condições descritas anteriormente, o alilsilano quiral **7** reagiu com os enantiômeros dos aldeídos **6** para fornecer uma mistura de produtos 1,2-*syn* e 1,2-*anti* com nenhuma seletividade.



Os (S)- α -aminoaldeídos apresentam preferência para ataque na face *Si* e como o alilsilano quiral **7** prefere adição pela face *Re*, este resultados são consistentes com uma reação *mismatched*.

A estereoquímica relativa 1,2-*syn* em todos os exemplos foi determinada através de análise espectroscópica das oxazolidinas *trans* (após irradiação dos hidrogênios adjacentes a H_a e H_b). As constantes de acoplamento observadas ($J^{\beta} = 2.3 \text{ Hz}$) indicam que os hidrogênios H_a and H_b estão em faces opostas do anel heterocíclico, e a oxazolidina é derivada de um produto com a relação 1,2-*syn*.



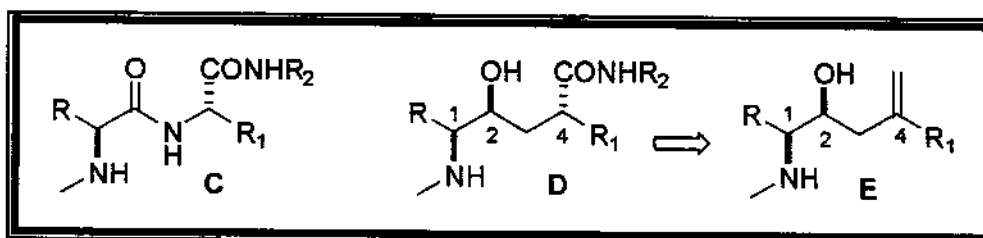
A estereosseletividade destas reações de adição do alilsilano quiral a α -aminoaldeídos é consistente com um mecanismo envolvendo transmetalção dos alilsilanos com SnCl_4 para levar a um intermediário aliltricloroestanho que é estabilizado por interação estanho-oxigênio. Este intermediário reage com os aldeídos via um estado de transição de seis membros do tipo cadeira em que o aldeído aproxima-se do complexo pelo lado oposto ao grupo metil.

A participação de aliltricloroestananas intermediárias foi provada por estudos de RMN- ^1H , ^{13}C e ^{119}Sn . O alilsilano quiral 7 reagiu com SnCl_4 em um tubo de ressonância, e forneceu a aliltricloroestanana intermediária através de um processo de transmetalção.

Estes exemplos mostram que a seletividade facial π é dependente da configuração absoluta dos N-Boc- α -aminoaldeídos e que o centro estereogênico no alilsilano quiral 7 não é o único responsável pela distereosseletividade observada.

3. Abstract

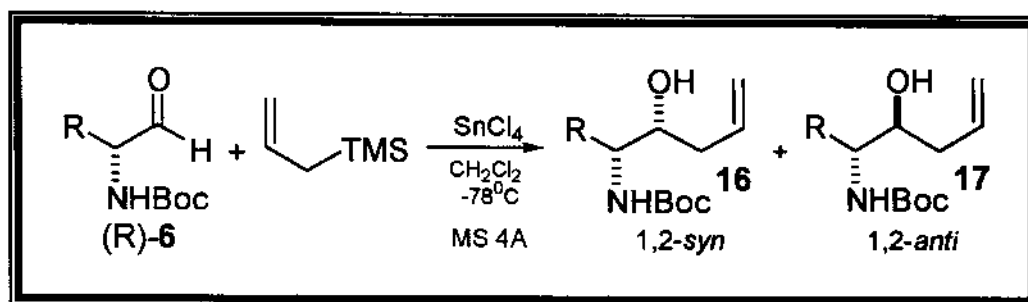
The hydroxy amide framework **D**, where the peptidic linkage of the sequence **C** is replaced by a $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ group, resulted as the core unit of potent inhibitors of HIV-1 protease.



The present methodology is useful for the preparation of molecules of type **E** carrying chiral substituent (R_1 group) in position 4 and consists as the first step in the preparation of molecules of type **D**.

Addition of a chiral allylsilane to chiral N-Boc- α -Aminoaldehydes in the presence of SnCl_4 in CH_2Cl_2 at -78°C affords 1,2-*syn* homoallylic alcohols, potential intermediates for the synthesis of hydroxyethylene peptide isosteres. The diastereoselectivity depends on the aldehyde absolute configuration, with (R)- α -aminoaldehydes (*matched* case/*anti*-Felkin addition) exhibiting higher stereoselectivity than their enantiomers (*mismatched* case/Felkin addition).

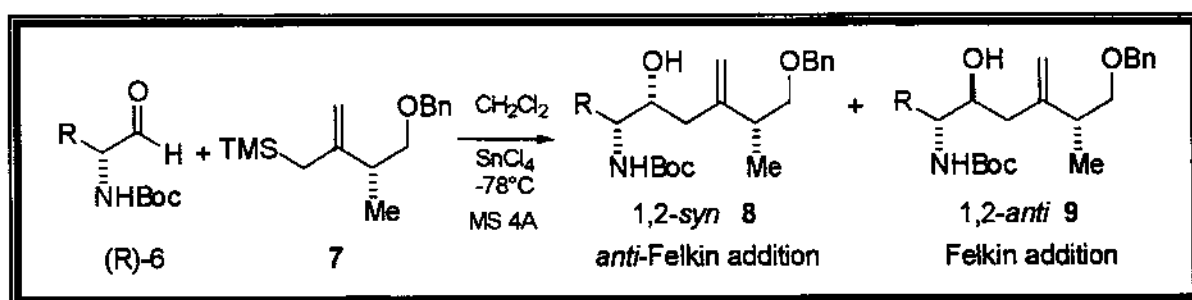
In order to check the facial selectivity of the (R)-N-Boc- α -aminoaldehydes **6**, we reacted them with commercial allyltrimethylsilane in the presence of SnCl_4 under 4 different conditions.



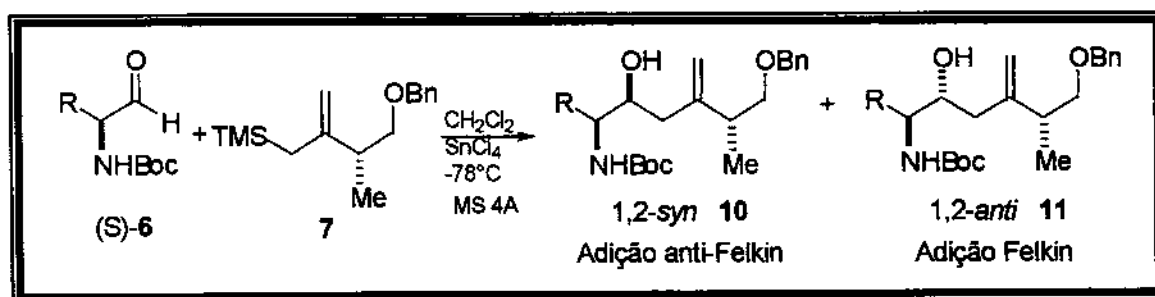
1. Aldehyde and SnCl_4 were mixed for 5 min. before the addition of allylsilane; 2. Allylsilane and SnCl_4 were mixed for 1h before the addition of a solution of the aldehyde; 3. SnCl_4 was added to a mixture of allylsilane and aldehyde in CH_2Cl_2 at -78°C ; 4. Allylsilane and SnCl_4 were mixed for 1h at -78°C before the addition of a solution of the aldehyde pre-mixed with SnCl_4 at -78°C .

In all cases, the major product results from a chelation controlled reaction that mainly gives the 1,2-*syn* isomer, showing that the (R)- α -aminoaldehydes **6** have a preference for *anti*-Felkin addition (*Re* face attack). Increased steric bulk of the R group gives better diastereoselection.

Under these 4 conditions chiral allylsilane **7** reacted with (R)- α -aminoaldehydes **6** to give a mixture of 1,2-*syn* and 1,2-*anti*-diastereomers with useful diastereoselectivities, favoring the 1,2-*syn*-isomer with *anti*-Felkin addition and aldehyde *Re* face attack.



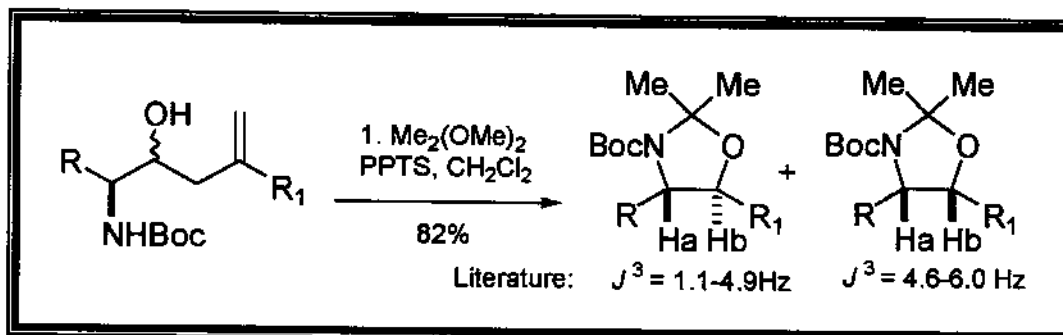
As we know from a previous work that the chiral allylsilane **7** has a preference for *Re* face approach, this is an example of a *matched* reaction. Under the same conditions described above, chiral allylsilane **7** reacted with the enantiomers of aldehydes **6** to give a mixture of 1,2-*syn* and 1,2-*anti* products with essentially no selectivity.



The (S)- α -aminoaldehydes should have a preference for *Si* face attack and as the chiral allylsilane **7** prefers to add to the *Re* face, these results are consistent with a *mismatched* reaction.

The 1,2-*syn* relative stereochemistry in all the examples was ascertained by spectroscopic analysis of the corresponding *trans* oxazolidines (upon irradiation of the hydrogens adjacent to H_a and H_b). Observed average coupling constants ($J^{\text{F}} = 2.3 \text{ Hz}$)

indicate that protons H_a and H_b are on opposite faces of the heterocyclic ring, and therefore the oxazolidine is derived from a 1,2-*syn* adduct.



The stereoselectivity of the tin(IV)chloride promoted reactions of allylsilanes with aldehydes is consistent with a mechanism involving transmetallation of the allylsilanes to give an intermediate allyltin trichloride which is stabilized by tin-oxygen interaction, and which then reacts with the aldehyde via a chair-like six membered ring transition state in which the aldehyde approaches the complex from the opposite side to the methyl group.

The intermediacy of an allyltrichlorostannane has been proved by a ^1H -, ^{13}C - and ^{119}Sn -NMR study. Chiral allylsilane **7** reacted with SnCl_4 in a NMR tube, and cleanly afforded the corresponding allyltrichlorostannane via a transmetallation process.

The examples have shown that the levels of π -facial selection are dependent on the absolute stereochemistry of the N-Boc- α -aminoaldehydes and that the stereocenter in chiral allylsilane **7** is not the only responsible for the observed diastereoselection.

4. Introdução

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) tem ocupado um intenso e crescente espaço nos meios de comunicação e científico.¹ O potencial epidemiológico e o desfecho fatal desta doença, desencadeado pela atuação de um retrovírus, o vírus da imunodeficiência humana (HIV), colocam a AIDS como um dos grandes desafios para a ciência na virada deste século.

Desde a descoberta do vírus HIV como o agente causador da AIDS, enormes esforços têm sido dirigidos no desenvolvimento de novas drogas para o tratamento da AIDS.

A primeira espécie viral a ser associada à AIDS foi encontrada no mundo ocidental e na África Central e foi denominada de HIV-1.² Após a descoberta do HIV-1, outra grande e distinta espécie do vírus, chamada de HIV-2, foi descoberta no oeste da África. Os genomas do HIV-1 e HIV-2 são aproximadamente 40% idênticos, mas o genoma do HIV-2 é quase 80% idêntico ao vírus da imunodeficiência símia (SIV), que infecta certas espécies de macacos africanos.³

Os principais alvos para o tratamento etiológico da AIDS são duas enzimas envolvidas na replicação viral, a transcriptase reversa (TR) e a protease (PR). Os diferentes estágios do ciclo de vida do vírus constituem também diversos alvos para intervenção terapêutica, como por exemplo, a ligação do vírus à membrana celular e a inibição de proteínas regulatórias.

As principais estratégias para o desenho e descoberta de inibidores enzimáticos baseiam-se em:

- 1) “Screenings” de compostos *in vitro* em larga-escala, nas quais são testadas diversas substâncias, na tentativa de se encontrar uma estrutura líder ou um análogo promissor. Sistemas robóticos que podem realizar centenas de testes por dia⁴ e associados à rápida geração de peptídeos e oligonucleotídeos através de bibliotecas combinatoriais⁵ poderão contribuir para o surgimento de novas entidades químicas.

- 2) Desenho racional de inibidores enzimáticos baseados na estrutura do substrato, sem necessariamente dispor da estrutura alvo. Estes inibidores são capazes de formar complexos com a enzima, por apresentarem analogia estrutural com o substrato, mas, porém, contém grupos que os distinguem do substrato.⁶ Esta estratégia tem sido utilizada para inibidores da renina e para os inibidores da HIV protease;
- 3) Técnicas computacionais, as quais podem colaborar tanto na descoberta, como na otimização de compostos líderes a partir de informações de receptores macromoleculares, principalmente proteínas e ácidos nucleicos. Princípios teóricos e dados experimentais são usados para propor uma série de ligantes putativos.⁶ Estas técnicas têm sido bastantes úteis, principalmente no estudo da estrutura da HIV protease em complexo com diferentes inibidores, desde que esta enzima tem sido isolada e purificada na forma de cristal.⁷

Desde os numerosos pontos de intervenção que podem ser explorados no desenvolvimento de drogas para a terapia da AIDS, a HIV protease tem-se revelado como um dos alvos mais promissores e conhecidos. Esta enzima é especialmente importante porque, assim como as proteases retrovirais em geral, é essencial para a maturação e replicação viral. A inibição da HIV protease leva a um desarranjo das vias de maturação do virion, resultando na produção de partículas virais não infecciosas.⁸ A HIV protease é indispensável no processo de catálise de poliproteínas virais produzidas a partir dos genes gag-pol, cujos produtos desta catálise são a transcriptase reversa, a integrase e a própria protease.⁹

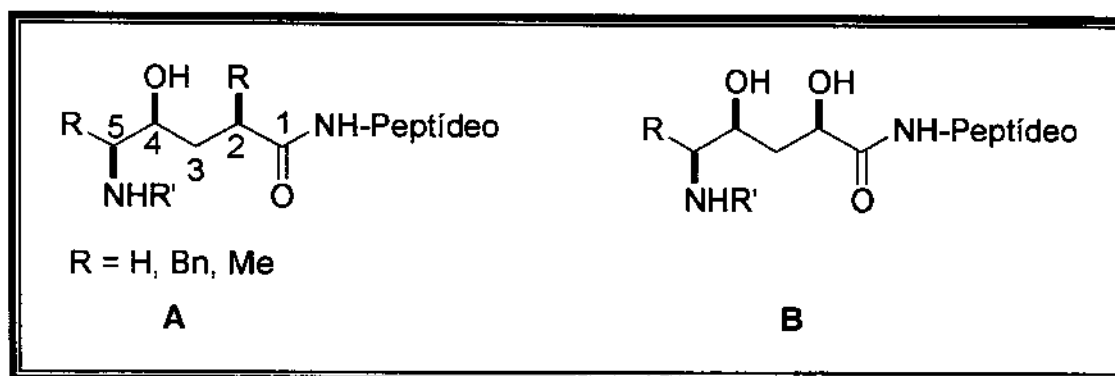
A HIV protease é uma aspartil protease, homodimérica, formada por 99 aminoácidos e apresenta dois resíduos aspárticos no sítio catalítico⁸ e é estrutural e mecanisticamente semelhante a outras aspartil proteases de mamíferos, tais como a pepsina, a catepsina D, a renina e a tripsina. Entretanto, em contraste com as proteases celulares, que são monoméricas, a HIV protease é um homodímero.¹⁰ Este conhecimento foi particularmente importante pois, dada a analogia entre estas enzimas, possibilitou o recente avanço no desenvolvimento de potentes inibidores da HIV protease.

O planejamento de inibidores da renina baseou-se na caracterização da especificidade do substrato desta enzima, seguido subsequente pela síntese de peptídeos com aspectos similares, mas com a ligação amida hidrolizável substituída por um isótero não reativo. Estes “isósteros” apresentam geometria tetraédrica com o objetivo de mimetizar o estado de transição da reação catalisada pela protease.

Estes análogos peptídicos do substrato natural são chamados de “análogos do estado de transição” e são planejados levando-se em conta os aspectos estruturais e mecanísticos de reconhecimento e hidrólise do substrato pela enzima.⁸ Dipeptídeos isósteros A que substituem a ligação amida nas seqüências de peptídeo por um grupo hidroxietileno têm despertado enorme interesse pelo seu uso na preparação de novos agentes terapêuticos.¹¹ (Figura 1)

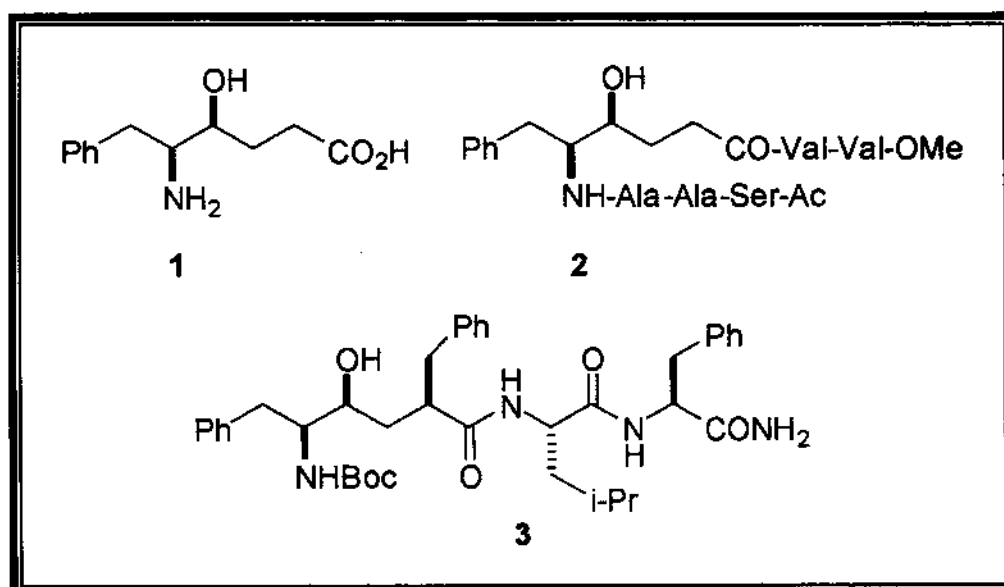
Estes mimetizadores de peptídeos possuem a função β -aminoálcool que quase sempre apresenta a estereoquímica (4S,5S). Eles também possuem tipicamente um substituinte na posição 2 com a configuração absoluta indicada em B. (Figura 1 - B)

Figura 1. Peptídeos isósteros.

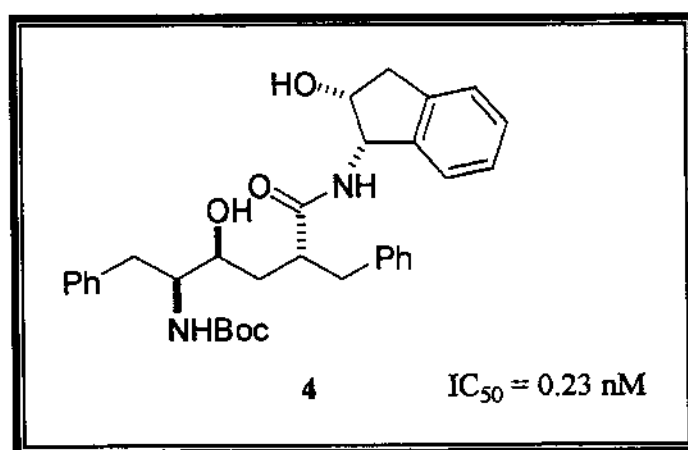


Muitos inibidores da família das aspartil proteases têm sido usados para controlar a pressão sanguínea regulando a enzima renina, e o vírus da imunodeficiência humana (AIDS) regulando a enzima HIV-1 protease.^{12,13}

Uma destas estruturas, o ácido (4S,5S)-4-hidróxi-5-amino-6-fenil-hexanóico 1, é um isótero análogo do dipeptídeo Phe-Gly 2. Substituição desta subunidade pelo dipeptídeo Tyr-Pro conduz a 3, um potente inibidor da HIV-1 protease.^{14,15} (Figura 2)

Figura 2. Inibidores da Aspartilprotease.

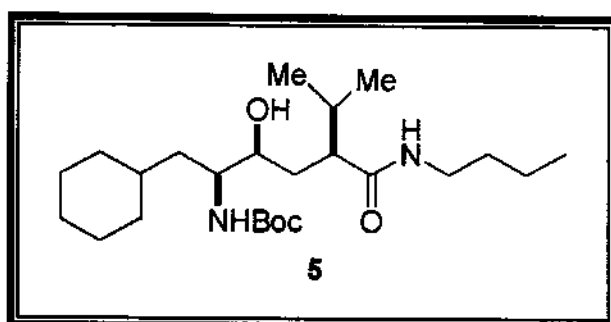
Estudos de atividade biológica mostram que o composto 4 apresenta alta atividade como inibidor da HIV-1 protease com valor de $IC_{50}=0.23\text{nM}$.¹⁶ (Figura 3)

Figura 3. Inibidor da HIV-1 protease.

O isômero hidróxi-etileno de um dipeptídeo n-butilamida do ácido (2S,4S,5S) -5-amino-6-ciclohexil-4-hidróxi-2-isopropil-hexanóico **5** têm sido utilizado em inibidores da renina aspartil protease como análogo no estado de transição para substituir a porção

dipeptídica Leu-Val do substrato renina.¹⁷ Acredita-se que o grupo hidroxila mimetiza o intermediário tetraédrico formado durante a hidrólise de ligações amida Leu-Val. (**Figura 4**)

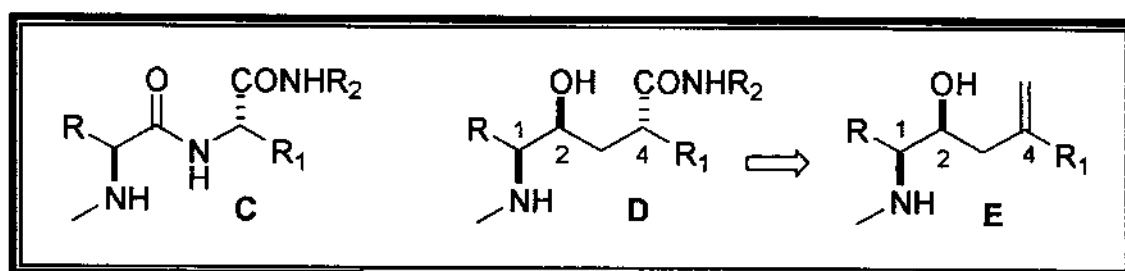
Figura 4. Dipeptídeo isótero (2S,4S,5S)-5-amino-6-ciclohexil-4-hidróxi-2-isopropil-hexanóico.



5. Objetivos

A γ -hidroxi-amida (Estrutura D) na Figura 5, em que a ligação peptídica na sequência da estrutura C é trocada por um grupo $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2^{18}$, é unidade alvo de potentes inibidores da HIV-1 protease.

Figura 5 – Estrutura de unidade alvo de inibidores de HIV-1 protease.

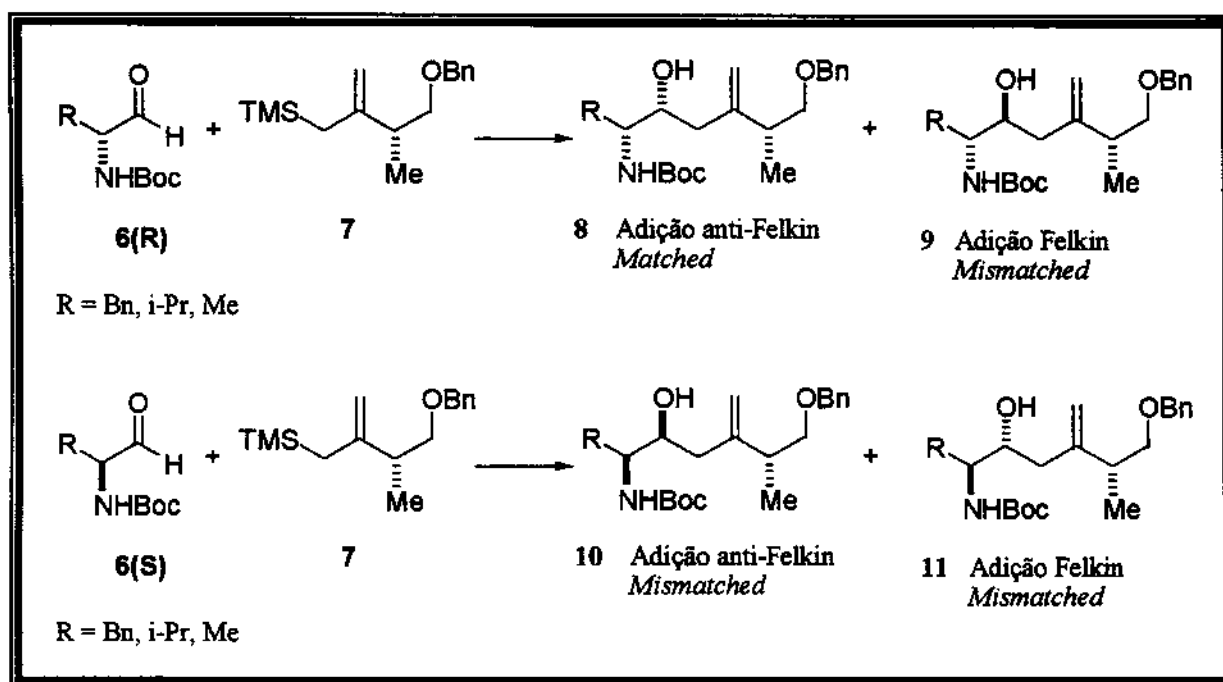


Uma metodologia sintética que permite que compostos com variações programadas de substituinte sejam sintetizados é particularmente importante na análise da atividade farmacológica e no estudo das relação estrutura e atividade diretamente relacionados ao modelo dos melhores substituintes na posição 4 (grupo R_1). A metodologia empregada neste trabalho é útil na preparação de moléculas do tipo E com grupo R_1 na posição 4 contendo a unidade quiral $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{OBn}$ e consiste no primeiro passo na preparação de moléculas do tipo D. Vale a pena salientar que a dupla ligação na unidade E pode ser transformada no grupo amida após uma sequência que envolve:

- hidroboração da dupla ligação;
- oxidação do álcool primário a ácido carboxílico;
- formação da amida.

O objetivo deste trabalho é estudar os elementos de controle que influenciam a dupla-diastereodiferenciação em reações entre os α -aminoaldeídos quirais 6(R) e 6(S) com o alilsilano quiral 7, com a finalidade de se preparar os álcoois homoalílicos 8-11 com boa diastereosseletividade (esquema 1).

Esquema 1 – Reações entre alilsilano **7** e α -aminoaldeídos.



As reações foram realizadas em quatro condições diferentes e os grupos R na posição alfa ao aldeído foram variados sistematicamente com a finalidade de avaliar os efeitos estéricos e eletrônicos destes na seletividade da reação.

Também foram feitas reações entre os aldeídos quirais com alilsilano aquiral (aliltrimetilsilano) e aldeídos aquirais com o alilsilano **7** para verificar a influência das seletividades faciais intrínsecas de cada reagente.

6. Dupla-diastereodiferenciação

É possível uma melhora significativa na diastereosseletividade quando se utiliza a síntese assimétrica dupla ou dupla-diastereodiferenciação. Quando mais de um dos reagentes participantes da reação é quiral, a estereosseletividade deve depender da relação entre as respectivas configurações absolutas e a proximidade dos centros estereogênicos na estrutura do estado de transição.

Dois fatores determinantes associados com a quiralidade dos parceiros de reação individuais podem influenciar a estereoquímica do novo centro formado quando estes reagentes são combinados. Neste caso, os dois reagentes (nucleófilo e eletrófilo) quirais podem fornecer os seguintes resultados: a) quando as preferências diastereofaciais intrínsecas do eletrófilo e nucleófilo são cooperativas favorecendo o mesmo produto diastereoisomérico a reação é dita *matched*; b) quando as preferências diastereofaciais intrínsecas são diferentes, com cada reagente favorecendo um produto diastereoisomérico, a reação é dita *mismatched*. É importante salientar que ambos os reagentes podem possuir mais de um elemento de controle para seletividade facial π . Na situação onde os dois reagentes quirais apresentam a estereosseletividade aumentada com relação a uma reação de referência onde apenas um dos participantes é quiral, os reagentes são considerados *matched*. Se a estereosseletividade é diminuída, consideramos os reagentes como *mismatched*.

7. Indução assimétrica

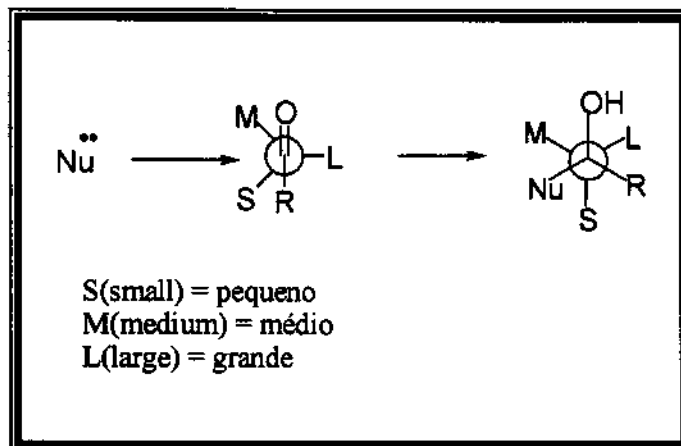
Vários estudos foram realizados com a finalidade de obter uma melhor explicação da seletividade facial π nas adições de nucleófilos em compostos que apresentam dupla ligação,¹⁹ em especial o grupo carbonílico, gerando vários modelos e hipóteses para este ataque, se tornando um dos principais objetivos no campo da síntese estereosseletiva. Alguns desses modelos são essenciais para explicar esta preferência facial, e alguns fatores que devem ser levados em consideração são:

- Repulsão estérica;
- Preferência para uma conformação no estado de transição para minimizar a tensão torsional;
- Modelo eletrostático;
- Ataque preferencial antiperiplanar para o melhor doador eletrônico, e;
- Ataque preferencial antiperiplanar para o melhor aceptor eletrônico.

Vários modelos têm sido desenvolvidos para prever ou racionalizar os resultados estereoquímicos na adição de um nucleófilo ao grupo carbonila de aldeídos e cetonas quirais, no qual um centro estereogênico está adjacente ao grupo carbonila. O modelo Felkin surgiu como sendo um dos melhores e mais satisfatórios para explicar os resultados envolvendo considerações teóricas. Felkin postulou que a tensão torsional envolvendo ligações parciais (estado de transição), representava uma fração substancial da tensão entre ligação completamente formada, até mesmo quando o grau de ligação no estado de transição é pequeno.

O estado de transição proposto por Felkin²⁰ baseia-se na hipótese que o ligante mais volumoso ligado ao carbono α à carbonila posiciona-se na posição perpendicular em relação ao plano do grupo carbonila, favorecendo a aproximação do nucleófilo pela face oposta, com o ligante de volume médio (**M**) com uma interação do tipo *gauche* com o oxigênio carbonílico. (Figura 6)

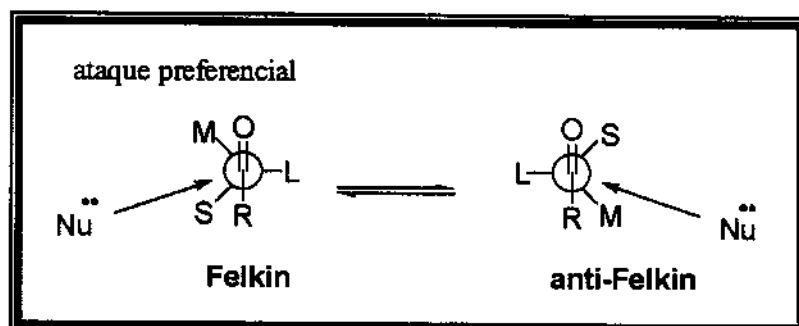
Figura 6 - Modelo Felkin.



Anh e Eisenstein avaliaram o modelo de Felkin de estruturas hipotéticas de estado de transição através de cálculos *ab initio* (ST-3G basis set)²¹ e verificaram que os conformeros de Felkin apresentaram energia significativamente menor do que os respectivos conformeros de Cram e Karabatsos, não apenas em sistemas substituídos com grupo alquil, mas também para sistemas com cloro na posição alfa. Posteriormente, eles concluíram que com um grupo mais eletronegativo no lugar do grupo mais volumoso, havia minimização da repulsão coulômbica entre o ligante eletronegativo e a aproximação do nucleófilo.

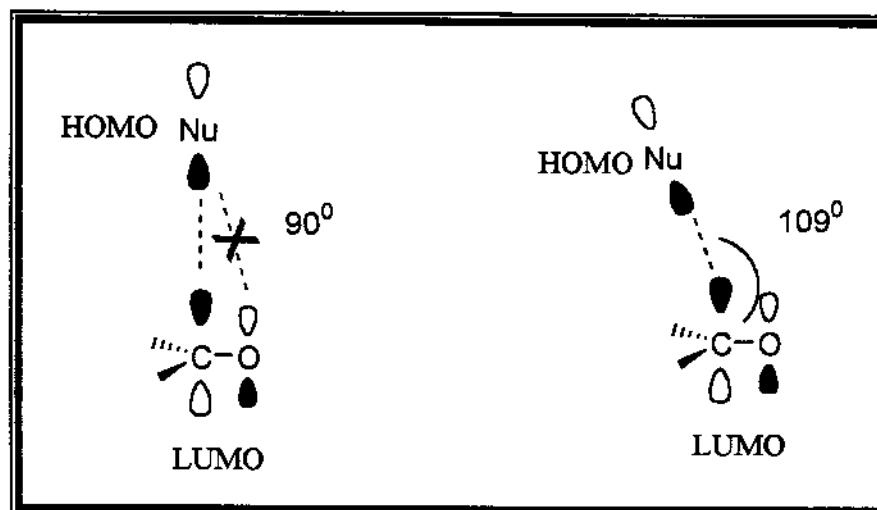
Foram duas as contribuições de Anh e Eisenstein para o modelo de Felkin. A primeira foi a incorporação da trajetória de Burgi e Dunitz, baseando-se na análise de Raio-X de estruturas cristalinas de amino-cetonas²² e cálculos *ab initio* (SCF-LCGO-MO) na adição do ânion hidreto ao formaldeído.^{23,24} Com estes dados, concluíram que a aproximação do nucleófilo ocorre em um plano perpendicular ao da molécula formando um ângulo de aproximação de 109° com relação à ligação C=O (**Figura 7**).

Figura 7 - Modelo Felkin – Trajetória de Burgi-Dunitz.



O ângulo de ataque do nucleófilo à carbonila também pode ser racionalizado pela teoria de orbitais moleculares de fronteira. A aproximação do nucleófilo com um ângulo de 90° em relação ao plano da carbonila mostra uma interação ligante (nucleófilo-carbono) e antiligante (nucleófilo-oxigênio), (**Figura 8**).²⁵ O ângulo de ataque 109° minimiza a interação antiligante entre o nucleófilo e o oxigênio, reforçando os resultados experimentais e teóricos (**Figura 8**).

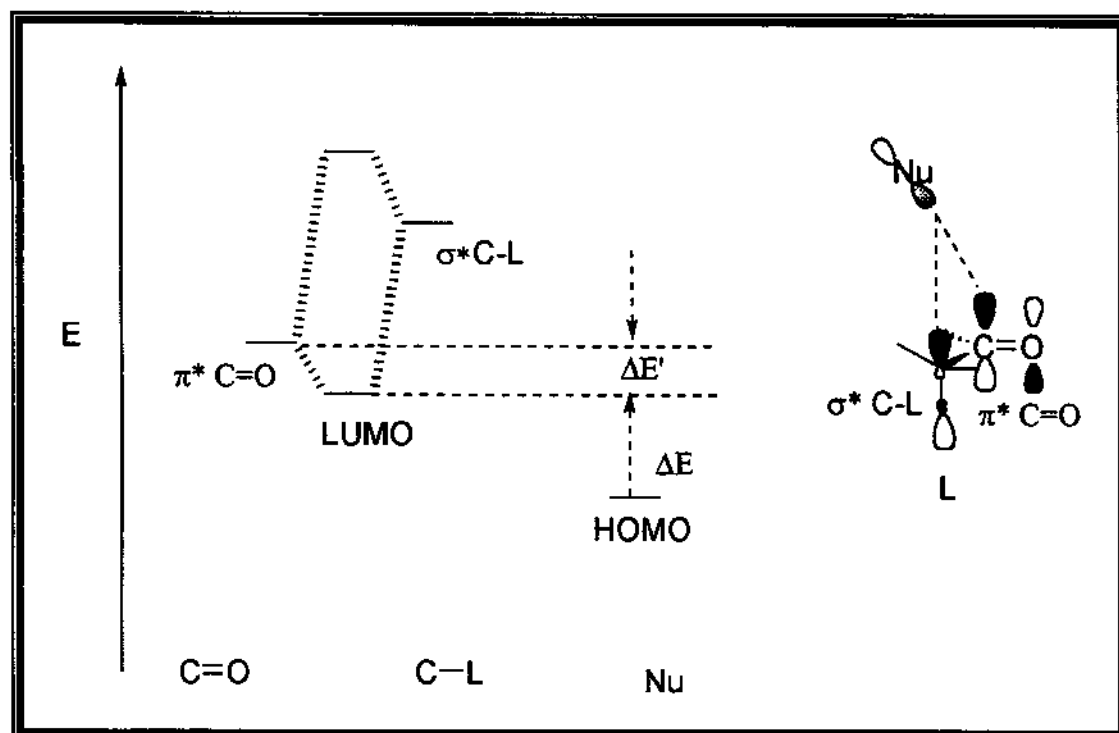
Figura 8 – ângulo de ataque do nucleófilo à carbonila.



A segunda contribuição baseada na teoria de orbitais moleculares de fronteira, diz que o ligante com orbital σ^* de mais baixa energia deve alinhar-se ortogonalmente à carbonila. Nesta conformação várias interações HOMO e LUMO podem contribuir para a

estabilização, principalmente quando o ligante possui alta eletronegatividade pela existência de uma interação entre o orbital π^* da carbonila com o orbital σ^* do ligante em α . A interação dos orbitais antiligantes reduz a energia do LUMO da carbonila em $\Delta E'$ favorecendo a reação por diminuir a diferença de energia entre o HOMO do nucleófilo e o LUMO da carbonila (**Esquema 3**). Esta conformação também favorece a aproximação *antiperiplanar* do nucleófilo, que apresenta interações ligantes com os orbitais π^* da carbonila e σ^* do substituinte mais eletronegativo. (**Esquema 3**)

Esquema 3 – Diagrama de energia HOMO-LUMO para o ataque do nucleófilo à carbonila. Aproximação *antiperiplanar* do nucleófilo.

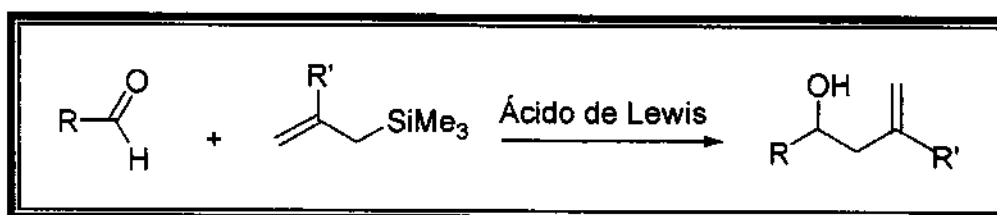


8. Ácidos de Lewis

Ácidos de Lewis são definidos como moléculas que atuam como aceptores de pares de elétrons. Neste caso, eles são usados para ativar compostos que possuem pares de elétrons livres, como o grupo carbonil, para a adição de nucleófilos.

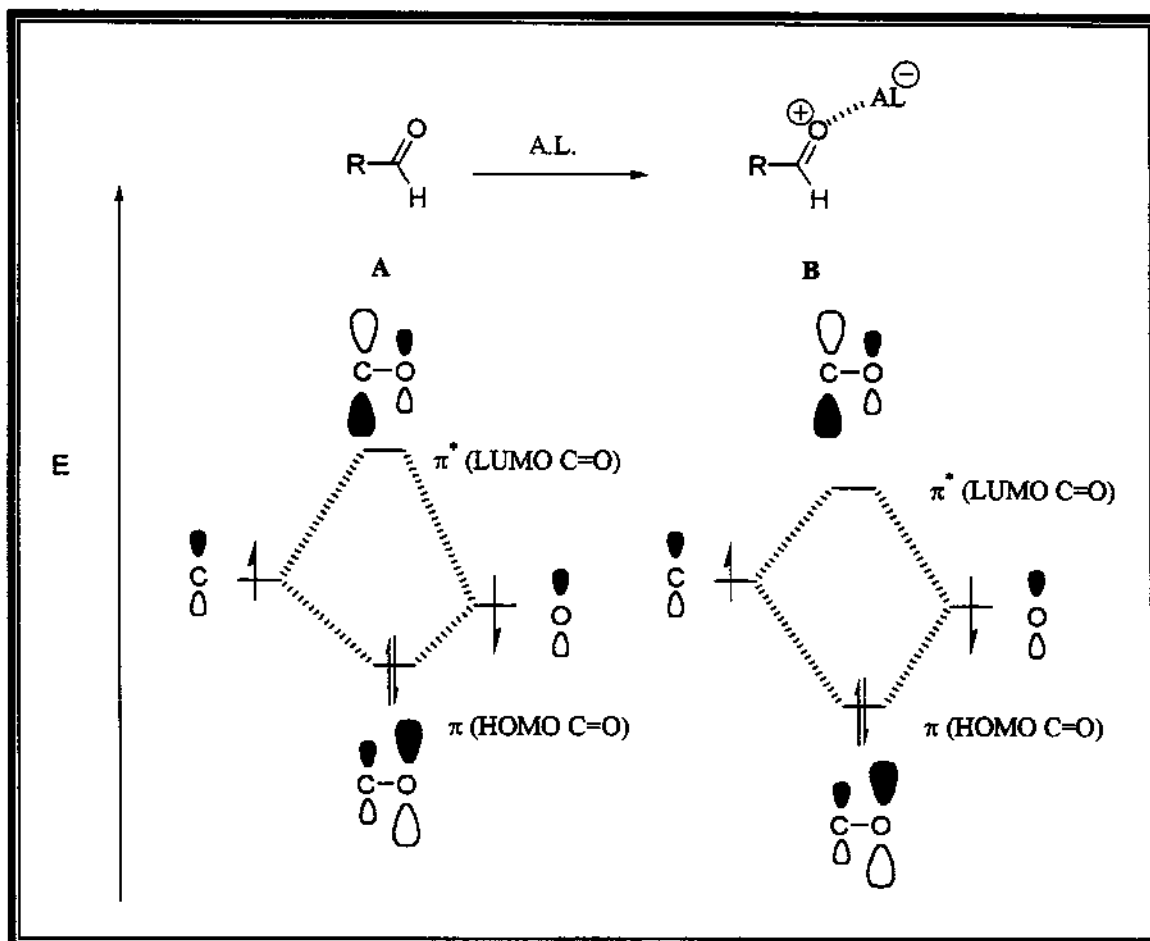
Na ausência de ácido de Lewis, alilsilanos reagem apenas com cetonas com um grande caráter eletrofílico, mas na presença de ácido de Lewis,²⁶ alilsilanos reagem com aldeídos e cetonas menos reativas levando a formação de álcoois homoalílicos (**Esquema 4**).

Esquema 4 – Reação de alilsilanos com compostos carbonílicos ativados por ácido de Lewis.



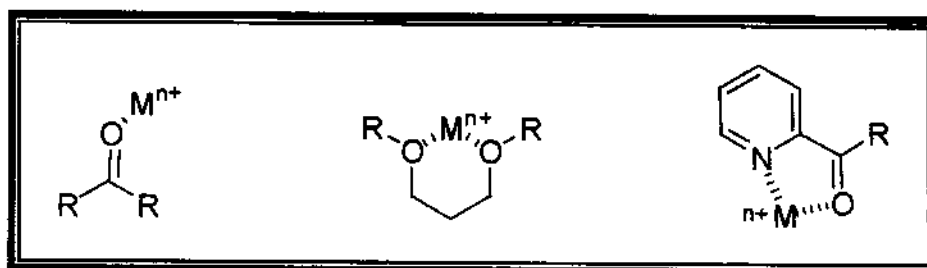
Uma grande variedade de ácidos de Lewis são usados para realizar estes acoplamentos, mas tetracloreto de titânio (TiCl₄), tetracloreto de estanho (SnCl₄) e trifluoreto de boro eterato (BF₃.OEt₂) são os mais utilizados. Quando o ácido de Lewis complexa com o oxigênio carbonílico, diminui a energia de HOMO e LUMO do sistema carbonílico tornando-o mais reativo para o ataque de nucleófilos.²⁷ (**Esquema 5**)

Esquema 5 – Energias de HOMO e LUMO da ligação C=O na coordenação com ácido de Lewis.



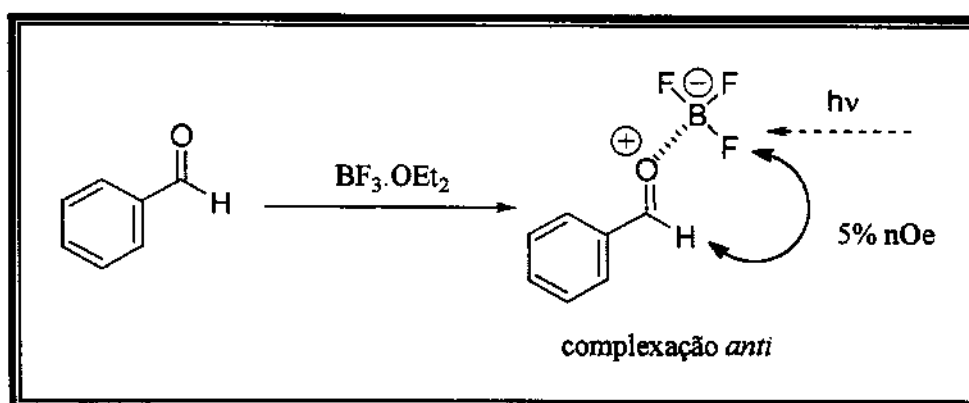
O fenômeno de complexação é importante porque permitiu o desenvolvimento de reagentes nucleofílicos que reagem em condições mais brandas, como por exemplo, organossilanos.²⁸ O resultado de uma complexação é que o átomo doador transforma-se em elemento mais eletronegativo. A presença de dois átomos doadores de elétrons em uma geometria relativamente favorável com ácidos de Lewis bidentados como TiCl_4 e SnCl_4 , pode conduzir a um estado de transição com a participação de intermediários do tipo cíclico quelado. (**Esquema 6**).

Esquema 6 – Modelos de coordenação



Reações envolvendo o ácido de Lewis BF_3 , que apresenta apenas um sítio de coordenação, passam necessariamente por um estado de transição aberto. Reetz e colaboradores determinaram através de estudos de cristalografia de raio-X que a estrutura do complexo benzaldeído/ BF_3 apresenta o BF_3 complexado *anti* ao grupo fenil. Este resultado foi confirmado para o complexo benzaldeído/ BF_3 que apresentou um efeito nOe de 5% de aumento na absorção do hidrogênio do aldeído quando os átomos de flúor foram irradiados. Cálculos MNDO também mostram que o complexo *anti* é cerca de 2,5 Kcal/mol de energia mais baixa que o complexo *syn*.²⁹ (Esquema 7)

Esquema 7 – Complexação do tipo *anti* em aldeído.



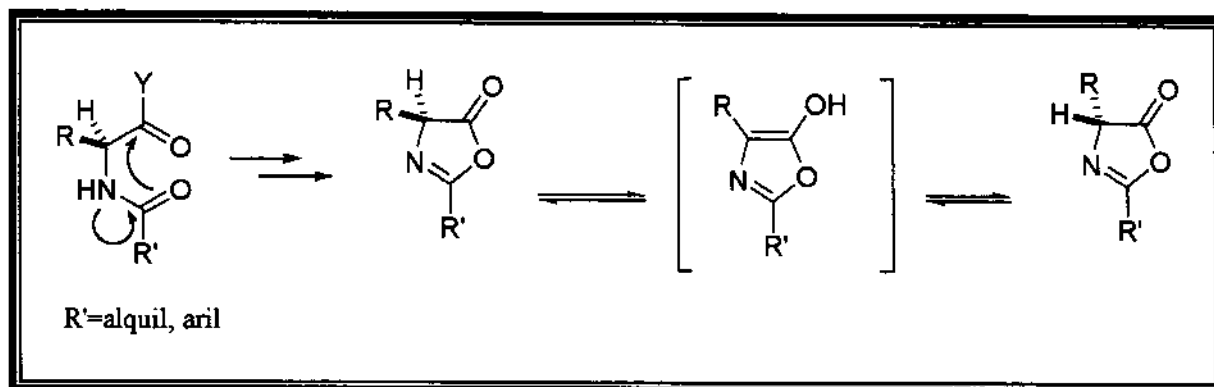
9. Grupos protetores

A escolha de um bom grupo protetor é uma etapa importante em metodologia sintética, pois um bom grupo protetor deve combinar estabilidade frente a uma variedade de condições.

Muitos grupos protetores tem sido desenvolvidos para o grupo amino, incluindo os carbamatos ($>\text{NCO}_2\text{R}$), usados para a proteção de aminoácidos em síntese de peptídeos, proteínas e amidas.

Os carbamatos são utilizados como grupo protetor de aminoácidos para minimizar racemização³⁰ em síntese de peptídeos e evitar a formação de complexo do tipo quelado entre o nitrogênio e os ácidos de Lewis. Em algumas reações de compostos com o grupo amino protegido, na presença de base, pode ocorrer racemização através da participação do intermediário oxazolidinona ($\text{R}'=\text{alquil, aril}$). (Esquema 8)

Esquema 8 - Racemização de grupos amino.

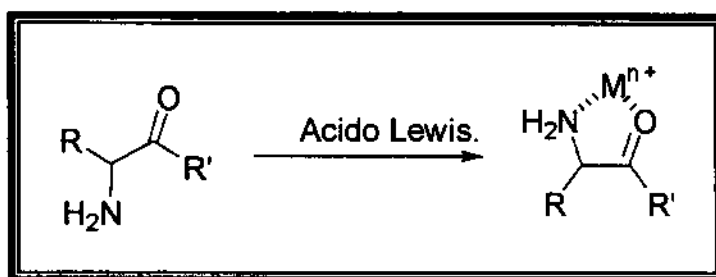


Para minimizar a racemização, o uso de solventes apolares, baixa concentração de base, reações em baixas temperaturas, e grupos carbamatos protetores ($\text{R}'=\text{O-alquil, O-aril}$) são mais eficazes. No caso do uso de carbamatos como protetores os mais usualmente utilizados são t-Butil (Boc), que cliva facilmente por hidrólise ácida e benzil (Cbz), que é retirado por hidrogenólise catalítica.

Compostos carbonílicos com a função amino na posição α na presença de ácido de Lewis podem formar um complexo quelado entre o oxigênio da carbonila e o nitrogênio do

grupo amino,³¹ o que pode mudar a preferência facial do ataque do nucleófilo à carbonila ativada ou até desativar o ácido de Lewis e impedir a adição à carbonila. (Esquema 9)

Esquema 9 – Complexação entre ácido de Lewis e o nitrogênio.



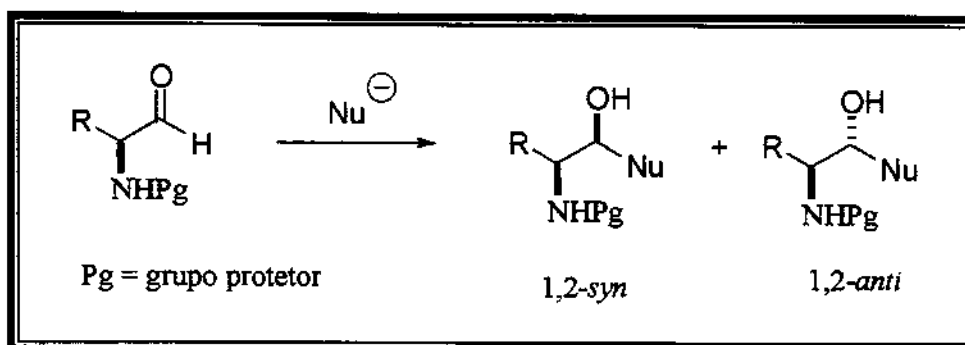
Para minimizar este efeito, o grupo Boc é usado intensamente para a proteção do grupo amino. Eles não são hidrolizados sob condição básicas e são inertes na presença de vários tipos de reagentes nucleofílicos, ácidos de Lewis e facilmente retirados em condições levemente ácidas.

10. Reações de Adição de Alilsilanos à α -aminoaldeídos

Vários grupos têm estudado a condensação entre α -aminoaldeídos protegidos com carbamatos e alilsilanos na presença de ácido de Lewis levando a formação de álcoois homoalílicos, que são intermediários em potencial na construção de dipeptídeos isósteros.

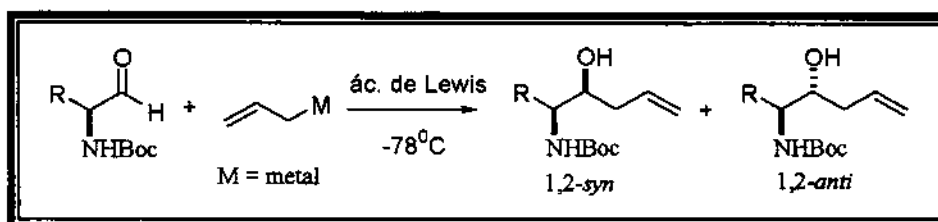
A indução assimétrica na reação de um nucleófilo com um composto carbonílico possuindo um centro quiral na posição α carbonila é usualmente racionalizada pelos modelos de Felkin-Anh ou cíclico de Cram, que prevêem a formação de diastereoisômeros com estereoquímica relativa oposta, sendo a princípio possível obter os isômeros 1,2-*syn* e 1,2-*anti* empregando condições que favorecem o estado de transição acíclico ou cíclico quelado, respectivamente. (Esquema 10)

Esquema 10 – Ataque de nucleófilos à α -aminoaldeídos.



Inicialmente, Vara Prasad e colaboradores³² examinaram sistematicamente a reação entre α -aminoaldeídos com reagentes alilmetálicos aquirais. (Esquema 11)

Esquema 11 - Reação entre α -aminoaldeídos com reagentes alilmetálicos aquirais.



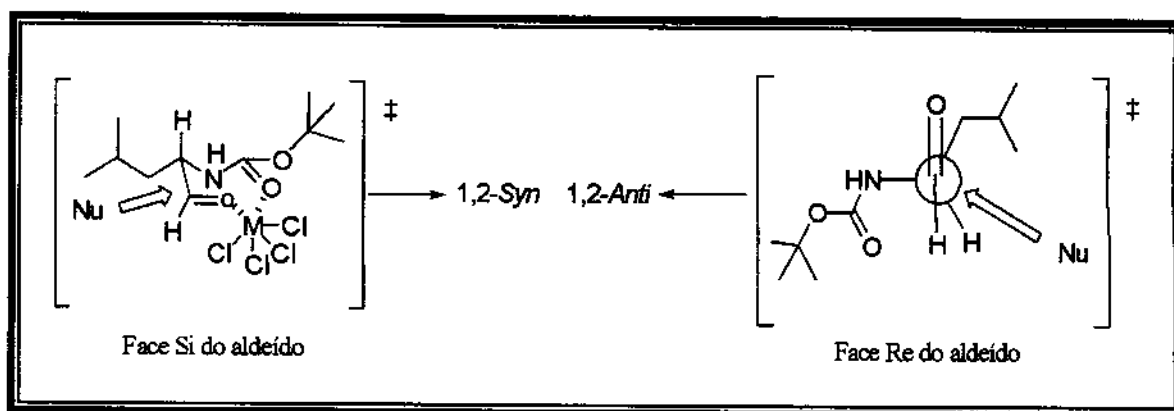
Neste trabalho foram utilizados TiCl_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ e SnCl_4 como ácidos de Lewis, Boc como grupo protetor e reagentes alílicos derivados de MgBr , SnBu_3 , SiMe_3 e B-9-BBN, onde os resultados estão mostrados na Tabela 1. O autor verificou que os melhores resultados foram obtidos nas reações do alitrimetilsilano na presença de SnCl_4 , onde foram utilizados dois equivalentes do ácido de Lewis. Concluiu-se que o aumento do volume estérico no grupo protetor e no grupo “R” forneceram as melhores diastereosseletividades e que em todas as condições de reação o produto majoritário foi obtido através de um estado de transição cíclico quelado, favorecendo a formação do isômero 1,2-*syn*.

Tabela 1 – Reações de α -aminoaldeídos com reagentes alilmetal aquiral.

R	Ácido de Lewis	M	Razão de diastereoisômeros 1,2- <i>anti</i> : 1,2- <i>syn</i>
n-Bu	-	MgBr	1 : 4
n-Bu	-	B-9-BBN	1 : 1,3
n-Bu	TiCl_4	SnBu_3	1 : 2,7
n-Bu	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	SnBu_3	1 : 4,5
n-Bu	SnCl_4	SiMe_3	1 : 11
Bn	SnCl_4	SiMe_3	1 : 6
$-(\text{CH}_2)_3-$	SnCl_4	SiMe_3	1 : 2,8

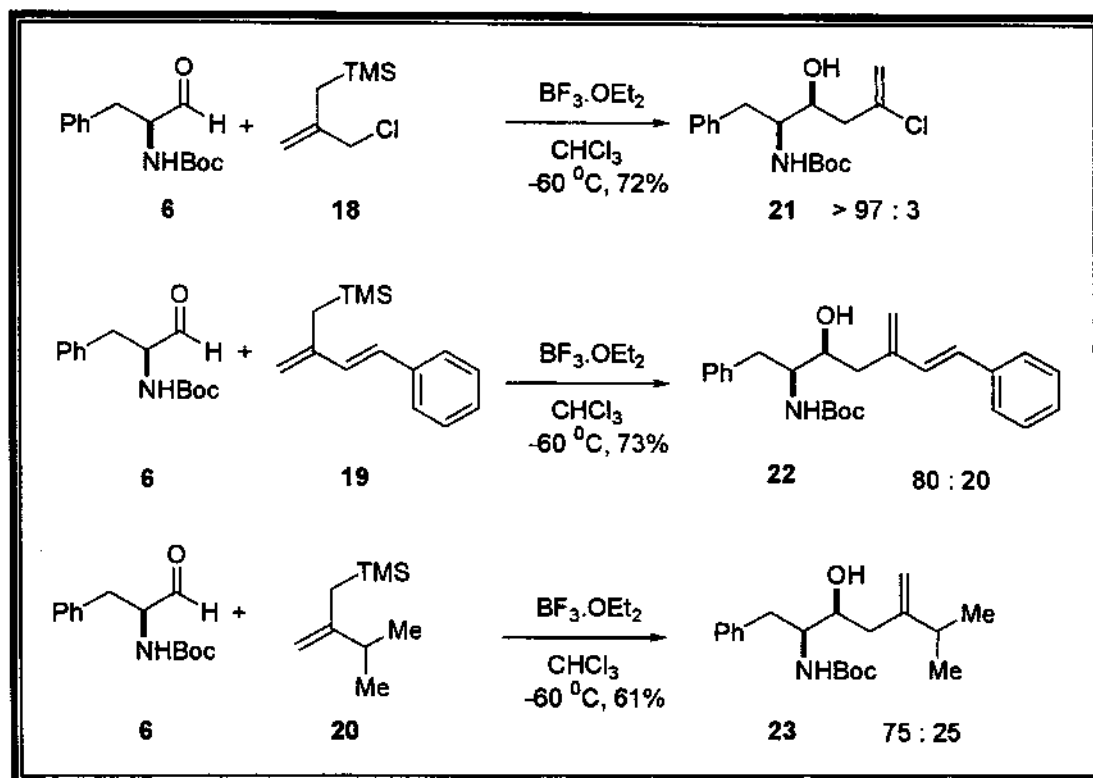
Para explicar a razão entre os diastereoisômeros, os autores propuseram que as reações que envolvem α -aminoaldeídos protegidos com carbamatos na presença de ácidos de Lewis possam estar passando por um estado de transição cíclico quelado. Esta complexação ocorre entre dois sítios do substrato formando um intermediário cíclico onde o ácido de Lewis se liga ao oxigênio carbonílico do aldeído e ao oxigênio carbonílico do carbamato, favorecendo a formação de um álcool homoalílico com estereoquímica relativa 1,2-*syn* (Esquema 12).

Esquema 12 - Complexação do tipo cíclico quelado.



Taddei e colaboradores^{16,18,33} utilizaram a reação de adição de vários alilsilanos a α -aminoaldeídos na presença de ácido de Lewis como estratégia sintética para a obtenção de álcoois homoalílicos. A estereoquímica relativa pode ser explicada pela regra de Cram e as reações forneceram geralmente bons níveis de estereocontrole para o produto 1,2-*syn* (Esquema 13).

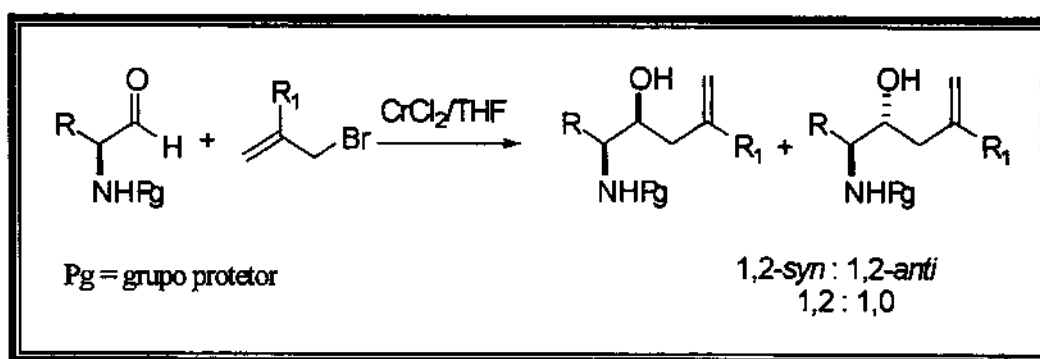
Esquema 13 - Adição de alilsilanos a α -aminoaldeídos.



Taddei concluiu que a natureza do solvente e do ácido de Lewis influenciam na proporção dos produtos obtidos. Outra observação importante foi que a utilização de BF_3 como ácido de Lewis e CHCl_3 como solvente forneceu os melhores resultados em termos de rendimentos químicos e excesso diastereoisomérico, e que os melhores resultados foram obtidos para o alilsilano 18.

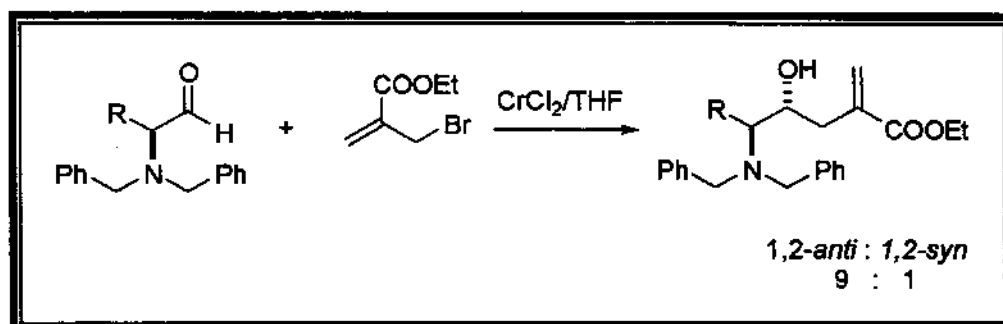
Recentemente, Taddei³⁴ reportou um estudo onde foi utilizado CrCl_2 para promover a adição de brometos alílicos a α -aminoaldeídos. Foram utilizados vários grupos protetores e vários reagentes alílicos de Cr(II) com diferentes aldeídos (**Esquema 14**).

Esquema 14- Reação entre N-Boc- α -aminoaldeído e brometos alílicos.



Quando foram utilizados carbamatos como grupos protetores as diastereosseletividades foram baixas favorecendo o produto 1,2-*syn*. No entanto, quando foram utilizados grupos benzílicos como protetores no nitrogênio a estereoquímica foi afetada favorecendo a formação do produto 1,2-*anti*. (**Esquema 15**)

Esquema 15 – Reação entre α -dibenzilaminoaldeídos e brometos alílicos.



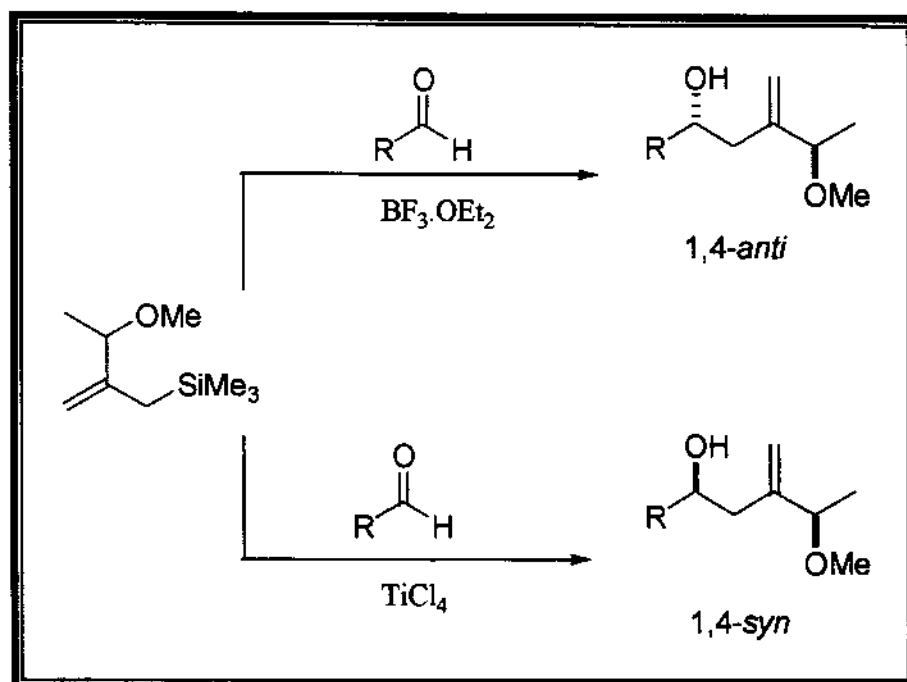
11. Alilsilanos

Nos últimos anos, observou-se um aumento significativo na aplicação de alilsilanos como intermediários em síntese orgânica. Este interesse motivou a pesquisa de novas metodologias de obtenção destes compostos, mas ainda é limitada a preparação de reagentes alílicos opticamente ativos visando a síntese de compostos enantiomericamente puros.

Panek em um trabalho de revisão reportado recentemente mostrou a utilização de alilsilanos quirais para o controle da estereoquímica em sistemas acíclicos em uma série de transformações.³⁵

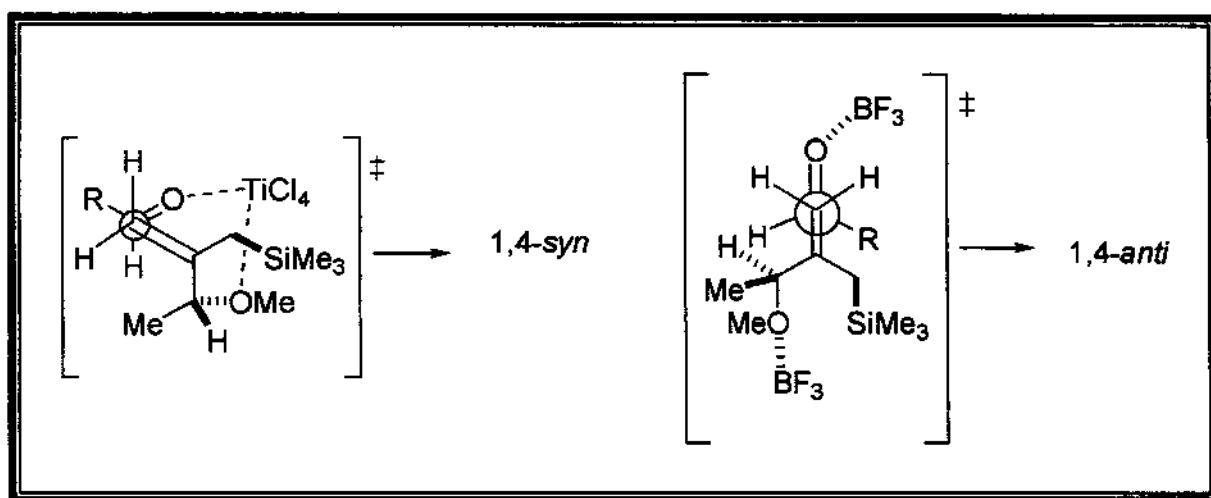
As reações de adição entre o γ -metoxialilsilano racêmico e aldeídos, variando o ácido de Lewis, forneceram os álcoois homoalílicos 1,4-*syn* e 1,4-*anti*, com a diastereosseletividade dependendo do ácido de Lewis utilizado. As reações mediadas por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (estado de transição aberto) forneceram diastereosseletivamente os isômeros 1,4-*anti*, enquanto as reações mediadas por TiCl_4 (estado de transição cíclico quelado), forneceram preferencialmente os isômeros 1,4-*syn* (Esquema 16).

Esquema 16 - Reações de adição entre o γ -metoxialilsilano racêmico e aldeídos.



A diastereosseletividade é explicada em termos das diferentes formas de complexação do ácido de Lewis com o substrato (aldeído). No caso do TiCl_4 , a reação se processa formando uma espécie quelada favorecendo a formação do álcool com estereoquímica relativa 1,4-*syn*. Por outro lado, com o uso de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a reação deve estar passando por um intermediário aberto e favorecendo a formação do álcool 1,4-*anti*. (Esquema 17)

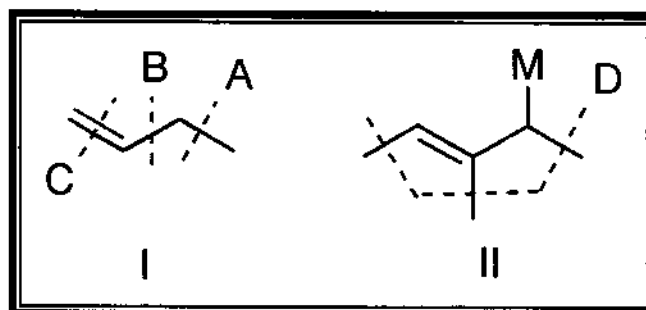
Esquema 17 – Estado de transição com diferentes ácido de Lewis.



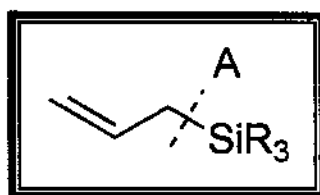
11.1 Obtenção de alilsilanos

Sakar em um estudo de revisão, apresentou vários métodos de obtenção de alilsilanos simples e funcionalizados.³⁶ De acordo com a classificação de Ian Fleming, esta preparação pode ser dividida em quatro categorias, dependendo de qual ligação (desconexões A – D) nas estruturas gerais I e II é construída na reação (Figura 9).³⁷

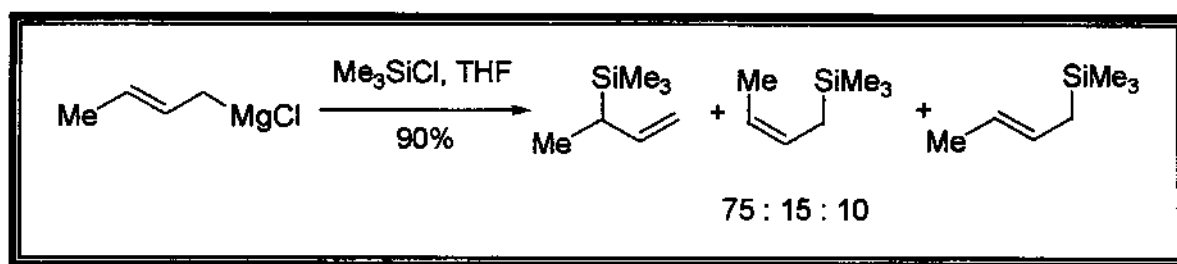
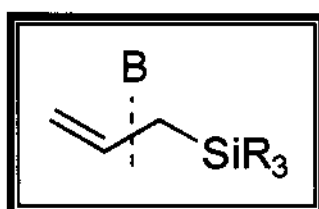
Figura 9 - Tipos de desconexões na síntese de alilsilanos.



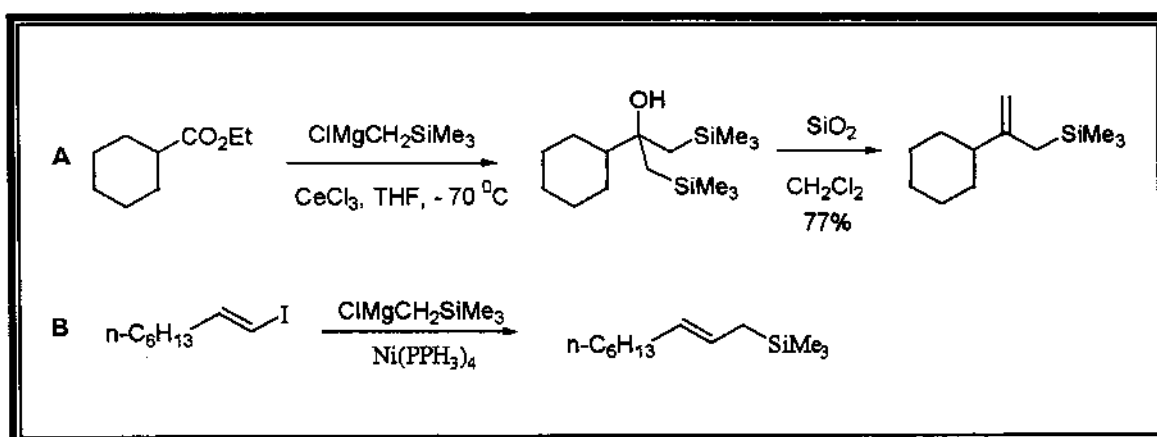
Desconexão A



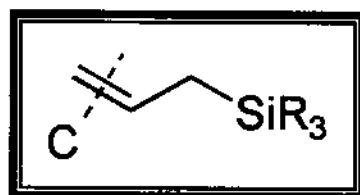
Alilsilanos podem ser obtidos pelo método de desconexão A, através da reação de sililação de um reagente organometálico alílico, semelhante a um Grignard ou reagente de lítio. Podem ocorrer problemas com regiocontrole quando as extremidades do sistema alílico não apresentam graus de substituição diferenciados.³⁸ (**Esquema 18**)

Esquema 18 – Obtenção de alilsilanos pela desconexão A.**Desconexão B.**

A reação entre reagente de Grignard e vários substratos como ésteres ou haletos de vinila (**Esquema 19 - B**) é um método comum para se obter alilsilanos pela desconexão B. Este processo também é usado para obtenção de compostos enantiomericamente puros e foi aplicado na preparação do alilsilano utilizado neste trabalho.³⁹ (**Esquema 19 - A**)

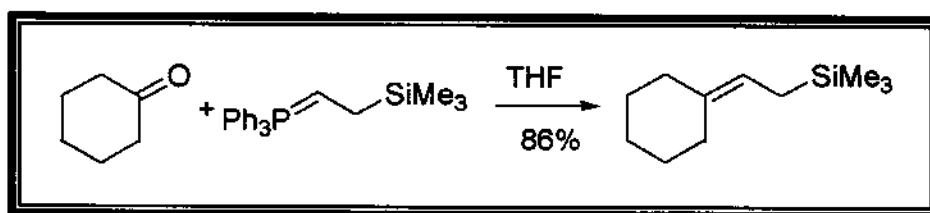
Esquema 19 – Obtenção de alilsilanos pela desconexão B.

Desconexão C

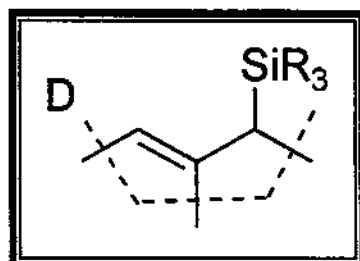


O método C é principalmente baseado na reação de Wittig. A problemática desta metodologia está relacionada com a dificuldade de se preparar as fosforanas substituídas.⁴⁰ (Esquema 20)

Esquema 20 – Obtenção de alilsilanos pela desconexão C.

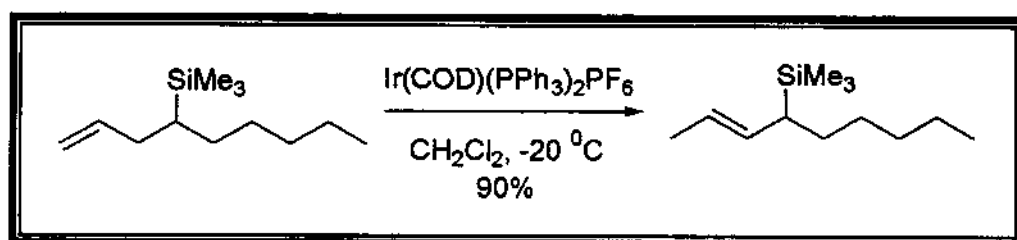


Desconexão D.



No método de desconexão D, o procedimento comumente usado é alquilar um sistema alílico pré-existente ou mover uma dupla também já existente na molécula para a posição alílica.⁴¹ (Esquema 21)

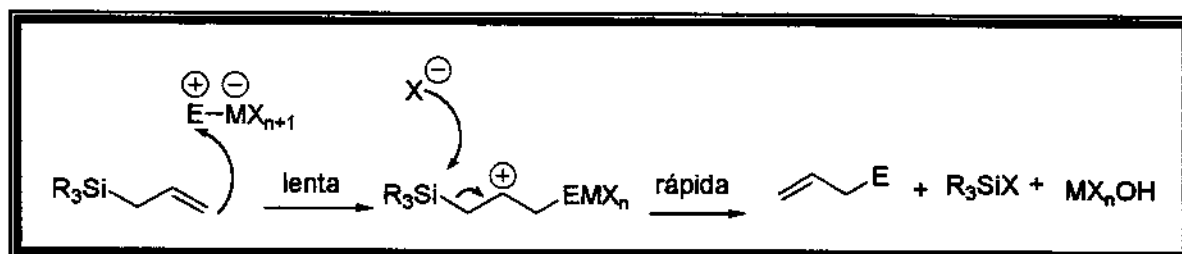
Esquema 21 – Obtenção de aliisilanos pela desconexão D.



11.2 Reatividade dos alilsilanos

Os alilsilanos na ausência de ácido de Lewis reagem somente com cetonas extremamente eletrofílicas como hexafluoracetona.⁴² Na presença de ácidos de Lewis, reagem com compostos carbonílicos conduzindo à formação de álcoois homoalílicos.⁴³ (Esquema 22)

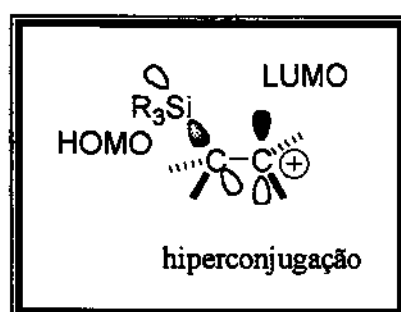
Esquema 22 – Mecanismo de substituição eletrofílica.



A utilização de reagentes de organosilício em reações de formação de ligações carbono-carbono estereosseletivas pode ser atribuída ao grande número de grupos funcionais e condições de reação que ele pode se submeter e a habilidade de funcionar como doador e aceptor de elétrons. Podemos citar como principais componentes eletrônicos do silício o efeito indutivo e o efeito de hiperconjugação.⁴⁴

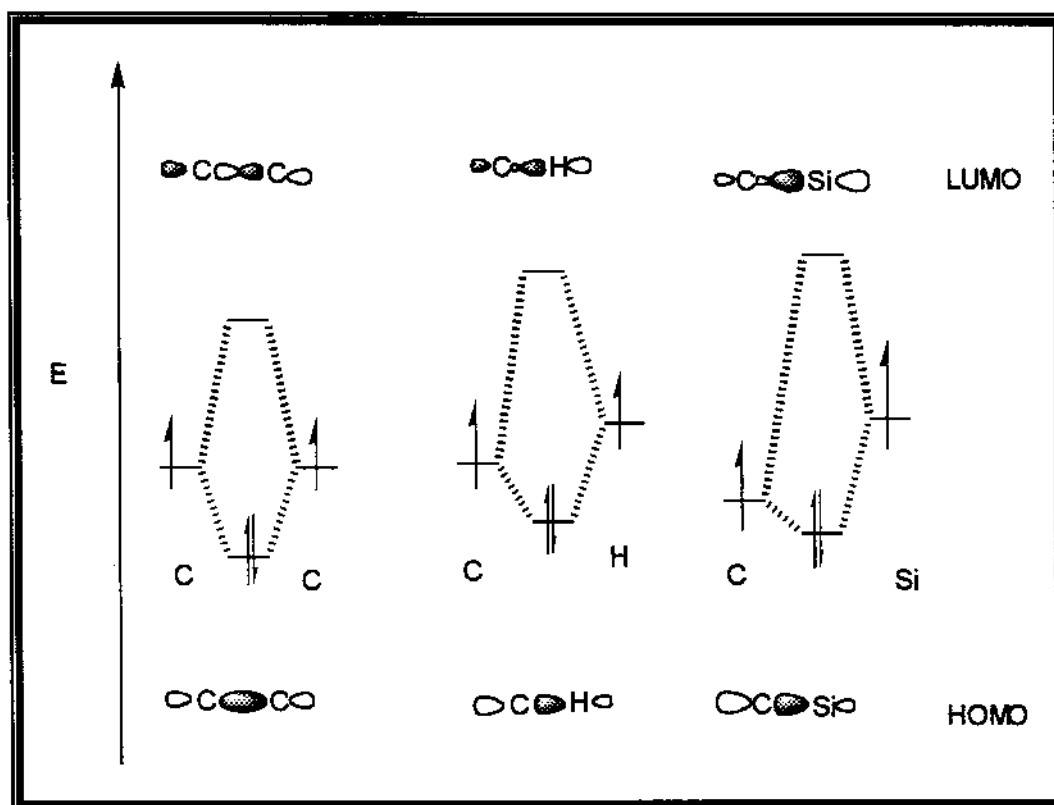
O grupo silila age nos alilsilanos através do efeito indutivo como um “super-próton” ativando a dupla ligação para o ataque eletrofílico. O silício também estabiliza por hiperconjugação o intermediário carbocátion em posição β através do alinhamento do orbital HOMO da ligação C-Si com o orbital LUMO do carbocátion.⁴⁵ (Figura 10)

Figura 10 – Hiperconjugação da ligação Si-C e $C^{\oplus}$.



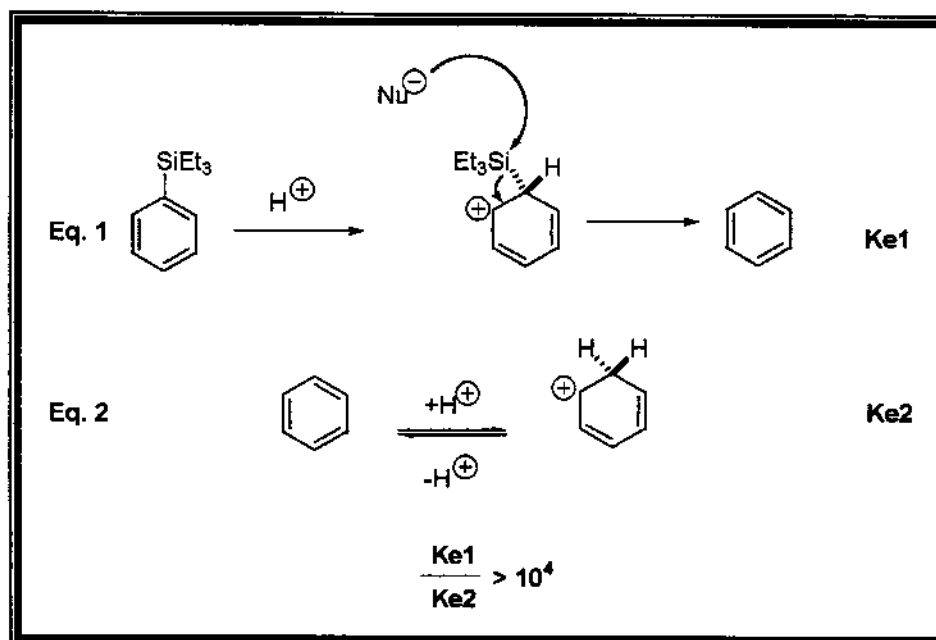
Esta sobreposição preferencial pode ser explicada pela teoria de orbitais moleculares de fronteira. Podemos ver qualitativamente no **Esquema 23** que a ordem de energia dos orbitais atômicos aumenta na ordem $C < H < Si$, fazendo com que a energia do orbital σ_{C-Si} seja maior que σ_{C-C} , interagindo mais fortemente com o orbital 'p' antiligante e contribuindo mais para a estabilização do carbocátion. É importante salientar que a ligação C-Si apresenta maior coeficiente no HOMO centrado no carbono que as respectivas ligações C-H e C-C.

Esquema 23 – Energia dos HOMO e LUMO para as ligações C-C, C-H, C-Si.



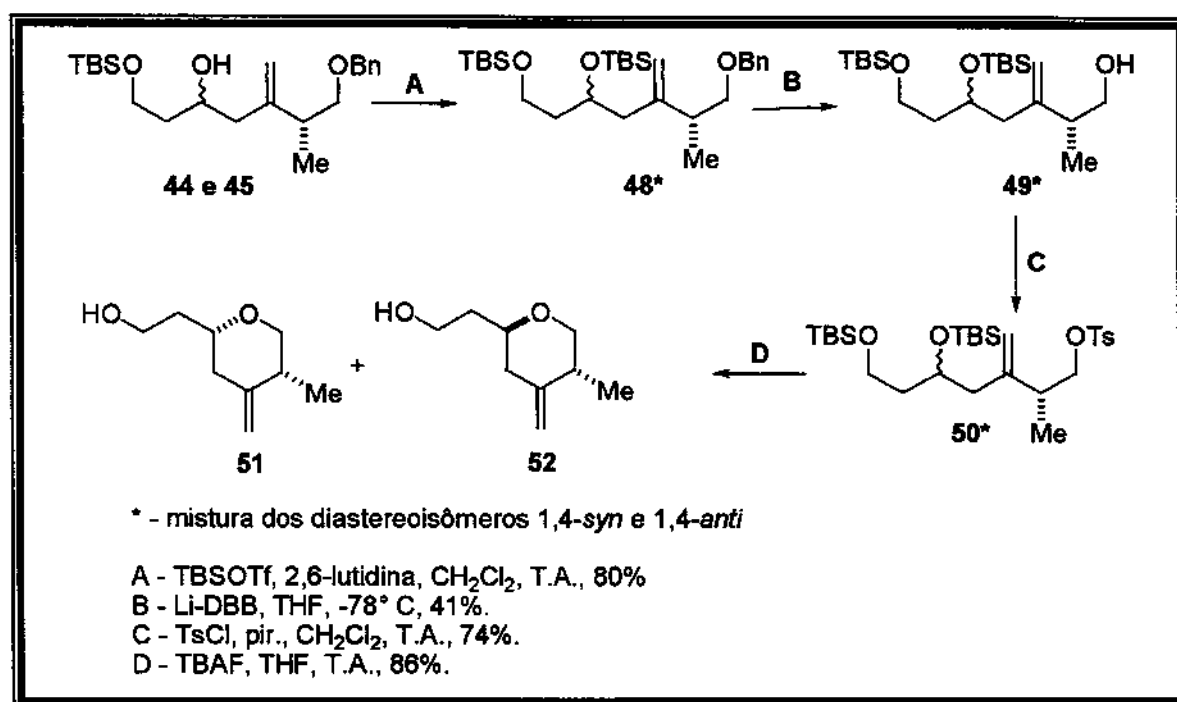
A principal evidência para a estabilização de um carbocátion pela ligação C-Si vem da observação da protodessililação de um sililbenzeno em relação à troca de um próton no benzeno. Eaborn observou que a protodessililação do trietilsililbenzeno (eq. 1) é cerca de 10^4 vezes mais rápida do que a adição do próton ao anel benzênico (eq. 2), e esta velocidade é aumentada na Eq. 1 porque o cátion produzido é estabilizado pelo efeito doador de elétrons da ligação C-Si por hiperconjugação.⁴⁶ (Esquema 24)

Esquema 24 – Estabilização por hiperconjugação na protodessililação.



80% de rendimento. Em seguida, a desproteção do éter benzílico foi feita com o ânion radical lítio-di-terc-butilbifenila em THF para fornecer o álcool **49*** em 41% de rendimento.⁶⁸ A hidrogenólise é um método mais convencional para desproteção de éteres benzílicos, mas não pode ser utilizado neste caso porque os compostos **44** e **45** apresentam ligação C=C. O álcool primário **49*** foi tosilado com cloreto de tosilato em diclorometano/piridina⁶⁹ para fornecer **50*** em 74% de rendimento, que sofreu ciclização quando os álcoois primário e secundário foram desprotegidos com TBAF em THF, fornecendo a mistura de derivados de tetraidropirano **51** e **52** em 86% de rendimento (Esquema 26).

Esquema 26 - Preparação dos derivados de tetraidropirano.



Vale ressaltar que esta é uma rota alternativa para síntese de derivados de pirano funcionalizados, anel encontrado em muitos produtos naturais com atividade farmacológica pronunciada.⁷⁰

12.1 Determinação da estereoquímica relativa

Após a preparação dos derivados de tetraidropirano a determinação da estereoquímica relativa foi realizada pela análise de constantes de acoplamento no espectro de RMN- ^1H em C_6D_6 da mistura de **51** e **52**. As constantes de acoplamento de $^2J = 11,0$ Hz e $^3J_{\text{ax-eq}} = 3,3$ Hz para **Hb**, e $^2J = 11,0$ Hz e $^3J_{\text{eq-eq}} = 1,83$ Hz para **Hc** indicam uma orientação axial para o grupo metila no anel. Outra indicação que confirma a relação 1,4-*syn* são as constantes de $^2J = 13,5$ e $^3J_{\text{ax-eq}} = 2,9$ Hz para **He** e $^2J = 13,5$ e $^3J_{\text{ax-ax}} = 11,0$ Hz para **Hf** posicionando **Hd** em axial. Os resultados estão mostrados no **Esquema 27** e **Tabela 3** e confirmam a estrutura do pirano **51**.

Esquema 27 - Determinação da estereoquímica relativa.

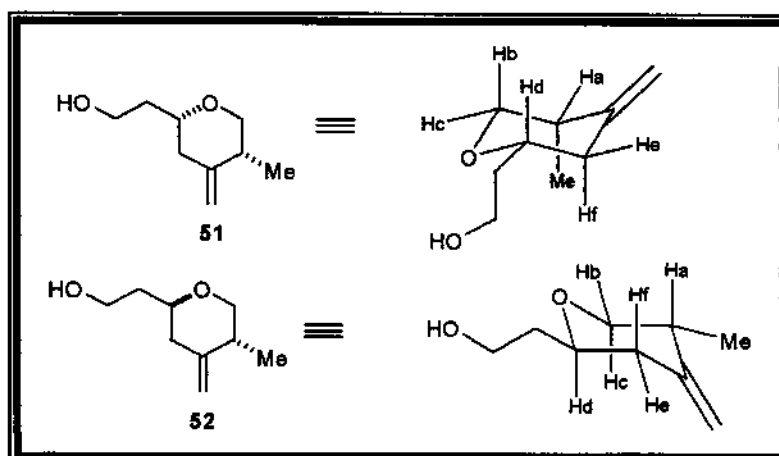


Tabela 3 - Deslocamentos químicos (δ) e constantes de acoplamento (J) para **Hb**, **Hc**, **He** e **Hf** do composto **51**.

Hidrogênio	δ	$J(\text{Hz})$	Multiplicidade
Hb	3,22	$^2J = 11,0$ $^3J = 3,3$	dd
Hc	3,41	$^2J = 11,0$ $^3J = 1,8$	dd
He	1,70	$^2J = 13,5$ $^3J = 2,9$	dd
Hf	2,05	$^2J = 13,5$ $^3J = 11,0$	ddt

Baseado nestes resultados, conclui-se que o alilsilano quiral **7** prefere a adição pela face *Re* do aldeído, fornecendo como produto majoritário os diastereoisômeros com estereoquímica relativa 1,4-*syn* **44/46**.

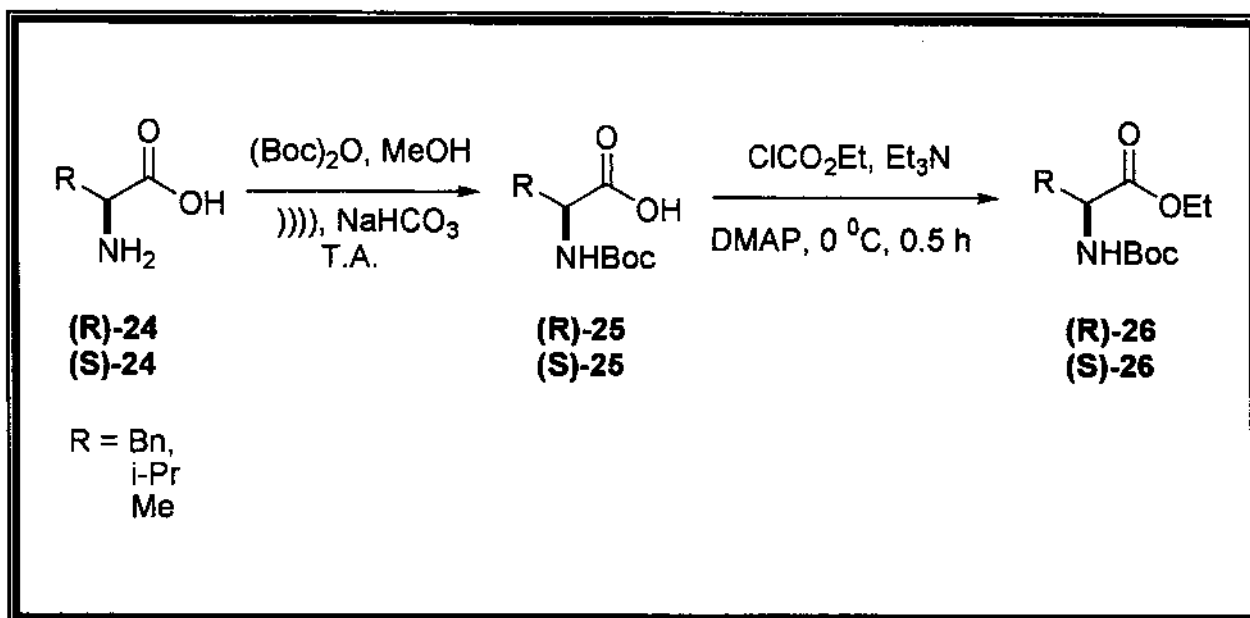
13. Preparação dos materiais de Partida

A primeira parte do trabalho envolveu a preparação dos materiais de partida necessários para o desenvolvimento deste estudo, como o alilsilano quiral **7** e os α -aminoaldeídos **6**.

13.1 Preparação de N-Boc- α -aminoésteres

Os α -aminoésteres **26** foram preparados a partir dos α -aminoácidos **24**, utilizando métodos descritos na literatura.^{32, 47} (Esquema 28).

O tratamento dos α -aminoácidos **24** com di-terc-butildicarbonato ((Boc)₂O) em metanol (MeOH) em banho de ultrassom, produz os compostos **25** com Boc no nitrogênio em bons rendimentos. Os produtos dessas reações foram utilizados na próxima etapa sem prévia purificação. Na etapa seguinte, os intermediários **25** foram tratados com cloroformiato de etila (ClCO₂Et), trietilamina (Et₃N) e (DMAP) para produzir os N-Boc-aminoésteres **26** (Tabela 4). A estrutura destes produtos foi confirmada por espectro de RMN-¹H, no qual apresentaram um sinal do grupo t-butil como um singlete em $\delta \cong 1,4$ ppm, com integração para 9H, onde podemos concluir a inserção do mesmo nos compostos **26**. A confirmação da reação de esterificação pode ser verificada através do sinal do tripleto (3H) com um deslocamento químico em $\delta \cong 1,2$ ppm e de um quarteto (2H) com um deslocamento químico $\delta \cong 4,15$ ppm, com constante de acoplamento $^3J = 7,32$ Hz, caracterizando o grupo etila (Et) nos ésteres. Todas as reações realizadas apresentaram bons rendimentos, como se pode verificar na Tabela 4, salientado-se que os rendimentos apresentados equivalem às duas etapas acima citadas (proteção com Boc e esterificação). Vale a pena salientar que estas reações foram realizadas com ambos os enantiômeros de cada um dos α -aminoácidos e os rendimentos obtidos foram os mesmos para cada enantiômero.

Esquema 28. Preparação dos α -aminoésteres 26.Tabela 4 - Rendimentos nas reações de proteção e esterificação dos α -aminoácidos.

α -aminoácido (24)	α -aminoéster (26)
R	Rendimento % ^{a,b}
Bn	73
i-Pr	82
Me	82

- a. Rendimentos para duas etapas, proteção com Boc e esterificação.
 b. Mesmos rendimentos para ambos os enantiômeros.

13.2 Preparação dos α -aminoaldeídos 6

Os α -aminoaldeídos 6 foram preparados a partir dos ésteres 26, utilizando método descrito na literatura.^{47b-51} (Esquema 29)

O tratamento dos α -aminoésteres 26 com DIBAL-H (solução 1M em tolueno) em tolueno forneceu os α -aminoaldeídos 6 em bons rendimentos (Tabela 5) após purificação por coluna cromatográfica (somente para caracterização). Por análise do espectro de RMN-¹H, os compostos apresentaram um sinal com deslocamento químico em $\delta \cong 1,42$ ppm, com integração para 9H, o que indica a presença do grupo t-butil comparando com o espectro do respectivo α -aminoéster, e um sinal com deslocamento químico em $\delta \cong 9,64$ ppm com integração para 1H, o que caracteriza o hidrogênio do aldeído. Nestas reações, a preparação da solução 1M de DIBAL-H em tolueno no momento da reação, leva a melhores rendimentos dos aldeídos.

Esquema 29. Preparação dos α -aminoaldeídos 6.

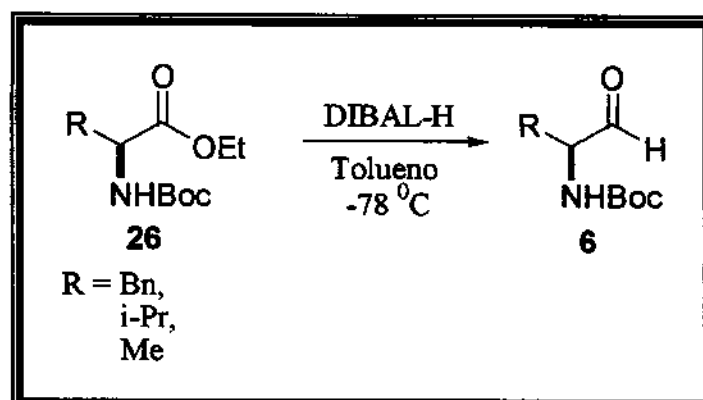


Tabela 5 - Rendimentos nas reações de preparação dos α -aminoaldeídos.

α -aminoéster (26)	α -aminoaldeído (6)
R	Rendimentos % ^a
Bn	89
i-Pr	68
Me	79

a. Estas reduções foram utilizadas para ambos os enantiômeros dos ésteres 26.

Os α -aminoaldeídos foram também preparados a partir das respectivas amidas de Weinreb **27** (apenas para as derivadas dos aminoácidos naturais da valina e alanina), utilizando método descrito na literatura.^{52,53} (**Esquema 30**)

O tratamento da amida de Weinreb **27** derivada do aminoácido natural da valina em tolueno e da alanina em CH_2Cl_2 com DIBAL-H (solução 1M em tolueno) forneceu α -aminoaldeídos **6**. Os rendimentos obtidos nas reações com a amida foram melhores que os obtidos com os respectivos aminoésteres para o bruto da reação (**Tabela 6**). Um outro fato importante é que os produtos das reações das amidas são mais puros, ou seja, por cromatografia em camada delgada, eles apresentaram uma única mancha, o que não ocorre quando se utiliza os aminoésteres.

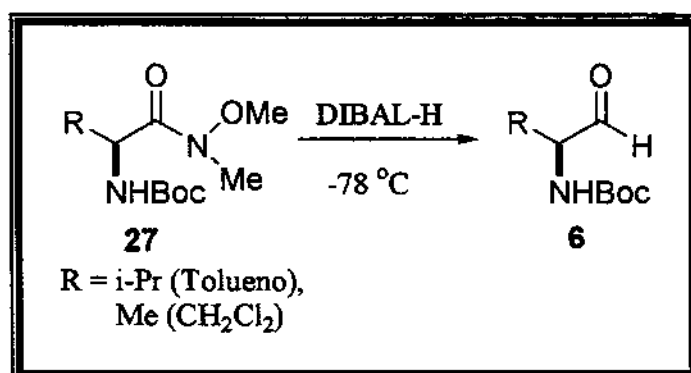
Esquema 30 - Preparação dos α -aminoaldeídos a partir das amidas de Weinreb.

Tabela 6 - Rendimentos nas reações de preparação dos α -aminoaldeídos.

Amidas de weinreb (27)	α -aminoaldeídos (6)
R	Rendimentos %
i-Pr	85
Me	90

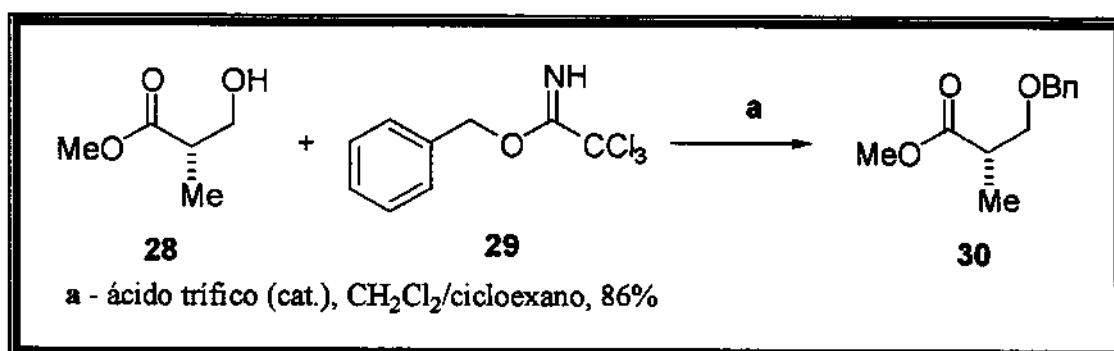
13.3 Preparação do alilsilano quiral

A adição nucleofílica de um reagente de Grignard ou compostos organo-lítio ao grupo carbonílico constitui um dos mais importantes processos de formação de ligações carbono-carbono em síntese orgânica. Apesar de sua versatilidade e ampla utilização sintética, a reação de adição é freqüentemente acompanhada por reações de competição, entre elas a enolização, adição conjugada no caso de compostos carbonílicos α,β -insaturados, redução e condensação. Isto ocorre principalmente devido ao fato da alta basicidade e alto potencial de oxidação dos reagentes de Grignard e organo-lítio, que podem as vezes controlar o processo de adição normal, resultando em baixos rendimentos do produto desejado. Vários estudos vem sendo realizados com a finalidade de melhorar as propriedades dos reagentes organometálicos para facilitar a adição normal, o que tem despertado grande interesse do químico orgânico sintético. Desde os anos 70, muita atenção têm sido dirigida para a formação e utilização sintética de compostos organolantanídeos.⁵⁵ Para a formação da ligação C-C, vários organolantanídeos, incluindo especialmente cério e samário, são úteis sinteticamente. Esta área de pesquisa tem crescido rapidamente e os reagentes de organocério são bastante aplicados para facilitar as reações de adição nucleofílica a compostos carbonílicos, nos casos em que reagentes de Grignard ou organolítio não fornecem bons resultados.

O alilsilano **7** foi preparado a partir do éster **30**, utilizando pequena modificação do método descrito por Bunnelle e Narayanan,^{40a} segundo o método de desconexão **B** na classificação de Ian Fleming. (Esquema 19, pag. 37).

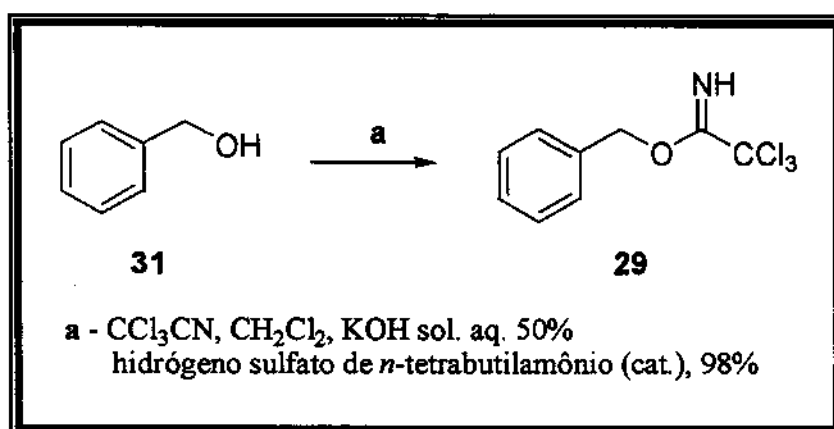
A benzilação de (S)- α -metil-hidroxi-propionato de metila **28** (comercialmente disponível) em diclorometano/cicloexano, na presença de 2,2,2-tricloroacetimidato de benzila **29** e quantidade catalítica de ácido trifluorometanossulfônico, forneceu o éster **30** em 86% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica. (Esquema 31)⁵⁶

Esquema 31 - Benzilação com tricloroacetimidato de benzila.

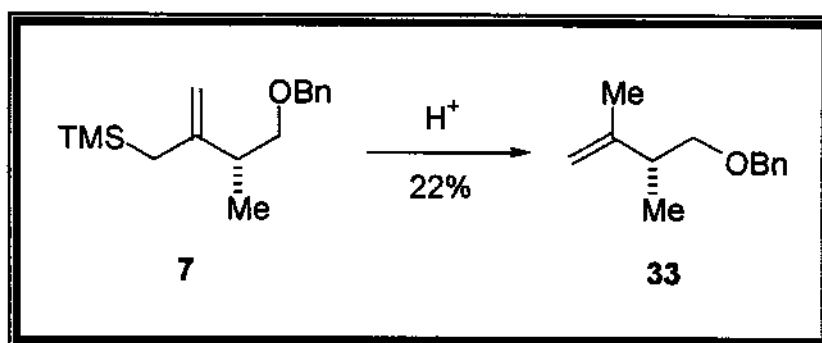


O tricloroacetimidato **29** utilizado para a proteção do éster **28** foi preparado pelo método descrito por Patil.⁵⁷ O álcool benzílico **31** em diclorometano, tratado com tricloroacetnitrila em presença de solução aquosa de hidróxido de potássio 50% e quantidade catalítica de hidrógeno sulfato de *n*-tetrabutilamônio, forneceu o produto **29** em 98% de rendimento. (Esquema 32) Foi observado um alto grau de pureza por análise de RMN-¹H, sem a necessidade de purificação prévia.

Esquema 32 - Preparação do tricloroacetimidato de benzila.



Esquema 34 - Reação de Protodessililação.



Como é conhecido, o grupo silil apresenta efeito ativante sobre a dupla ligação por hiperconjugação, que em meio ácido pode causar a protodessililação.⁵⁹ Esta suspeita foi confirmada por análise dos espectros de RMN-¹H. No espectro do composto sililado **7** observamos o sinal com deslocamento químico em $\delta = 0.02$ ppm, com integração para 9H relativo ao grupo TMS. No composto **22**, onde ocorreu a protodessililação, o sinal do TMS desaparece e, um sinal com deslocamento químico em $\delta = 1.73$ ppm, integrando para 3 H, é observado, o que caracteriza uma metila sob dupla. Como alternativa para resolver este problema, concluímos esta etapa da reação utilizando solução saturada de cloreto de amônio como descrito por Forsyth e colaboradores⁶⁰, para a preparação de aliisilanos análogos.

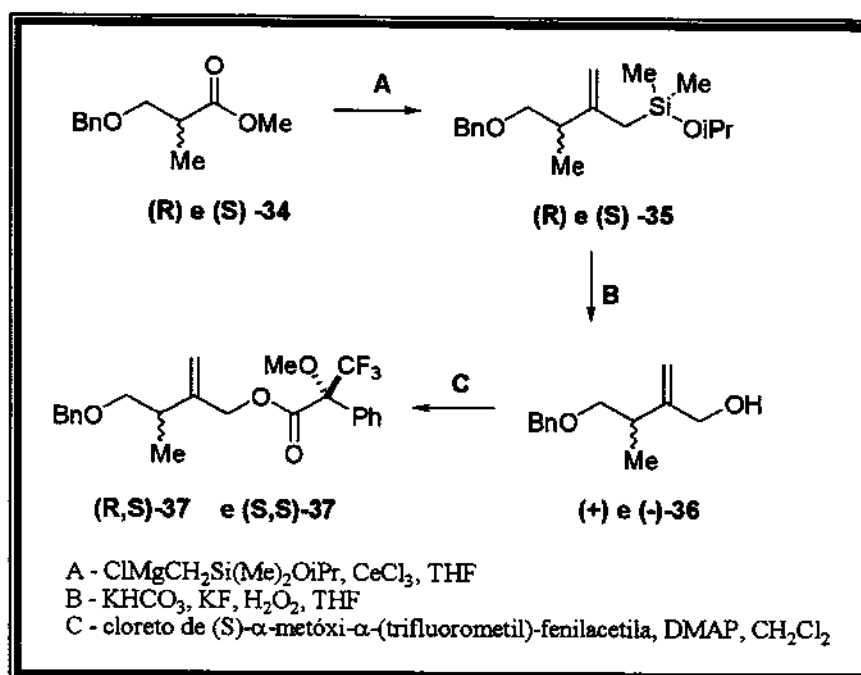
Vários problemas podem influenciar na reprodução e rendimento desta reação, tais como, a secagem do $CeCl_3 \cdot 7H_2O$, a preparação do reagente de Grignard e o procedimento para concluir a reação. O trabalho de Bunnelle e Narayanan descreve que a secagem do cloreto de cério III heptaidratado é feita a 150°C e 0.1 torr por 2 horas. Também é conhecido que o aquecimento a 150°C por 12 horas a 0.03 torr, resulta em um material de composição elementar $[CeCl_3(H_2O)]_n$, devendo-se considerar a presença de 1 eq. de água.⁶¹ O reagente de Grignard deve ser de ótima qualidade. Para o seu preparo, o cloreto de metiltrimetilsilano deve ser destilado imediatamente antes de ser utilizado. A utilização do reagente de Grignard comercialmente disponível conduz a rendimentos mais baixos.

O uso do reagente organocério é essencial para a obtenção do aliisilano **7**. Sua fácil preparação, baixa basicidade e forte nucleofilicidade faz dos compostos organocério reagentes em potencial a serem escolhidos em reações de adição envolvendo compostos

carbonílicos. Estes reagentes têm se mostrado superiores aos correspondentes reagentes de organo-lítio e de Grignard, e são freqüentemente usados em lugar destes, especialmente quando os eletrófilos são considerados estericamente impedidos ou susceptíveis à enolização.

Para verificar a possibilidade de enolização e epimerização do centro estereogênico α à carbonila na presença de alilsilanos quirais, Forsyth e col.⁶⁰ descreveram a preparação dos compostos (R) e (S)-37 derivados dos enantiômeros (R) e (S)-34 do éster 3-benziloxi-2-metilpropionato. Para verificar se houve enolização e epimerização do centro estereogênico α nesta reação, estes alilsilanos sofreram tratamento oxidativo com KF e H_2O_2 fornecendo os álcoois alílicos (R) e (S)-36 que, tratados com cloreto de (S)- α -(trifluorometil)-fenilacetila e DMAP em CH_2Cl_2 , forneceram os ésteres de Mosher (S,R) e (S,S)-37 (Esquema 35). Segundo os autores, os compostos 37 apresentaram um deslocamento químico único por espectroscopia de RMN- 1H de 500 MHz, demonstrando desta forma, que nenhum traço dos correspondentes epímeros foram detectados, mantendo a integridade do centro estereogênico após o processo de derivatização dos ésteres (R) e (S)-34.

Esquema 35 - Formação dos ésteres de Mosher.



14. Resultados e discussão.

Os experimentos de adição de alilsilanos a aldeídos seguiram quatro condições de reação pré-estabelecidas. Todos os experimentos foram realizados utilizando CH_2Cl_2 como solvente a -78°C e na proporção de 1 equivalente para todos os reagentes, com exceção da condição D que utiliza 2 eq. de SnCl_4 . As condições estão descritas a seguir e demonstradas no Esquema 36.

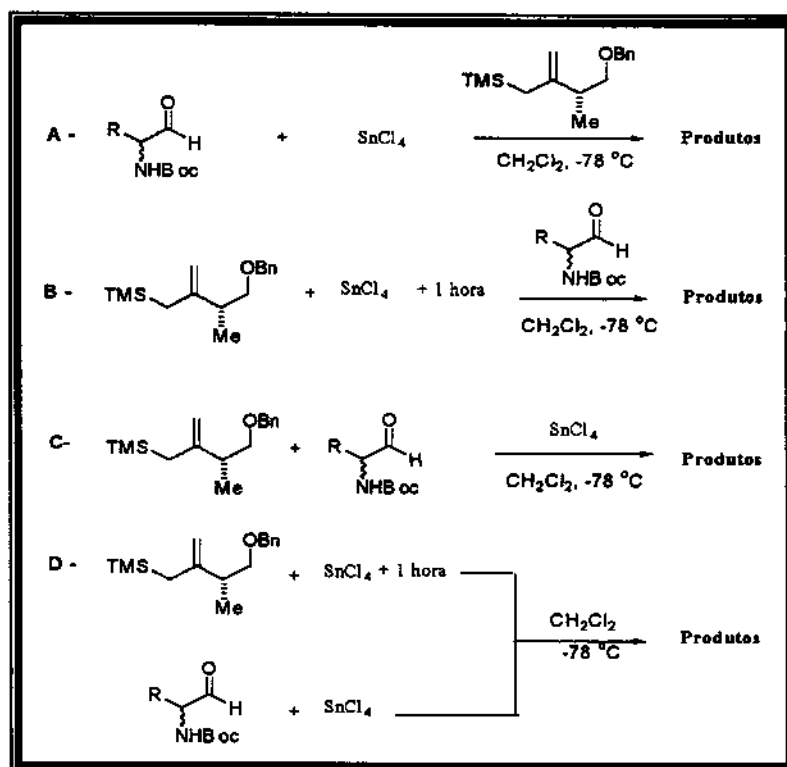
A - Aldeído e SnCl_4 foram misturados e após 5 min. uma solução de alilsilano em CH_2Cl_2 foi adicionada.

B - Alilsilano e SnCl_4 foram misturados e após 1 hora uma solução de aldeído em CH_2Cl_2 foi adicionada.

C - Alilsilano e aldeído foram misturados e após 5 min. SnCl_4 foi adicionado.

D - Alilsilano e SnCl_4 foram misturados e após 1 hora uma solução de aldeído e SnCl_4 pré-misturados em CH_2Cl_2 foi adicionada.

Esquema 36 - Condições de reação na adição de alilsilanos a aldeídos.



14.1 Reações entre alilsilano aquiral com aldeídos quirais

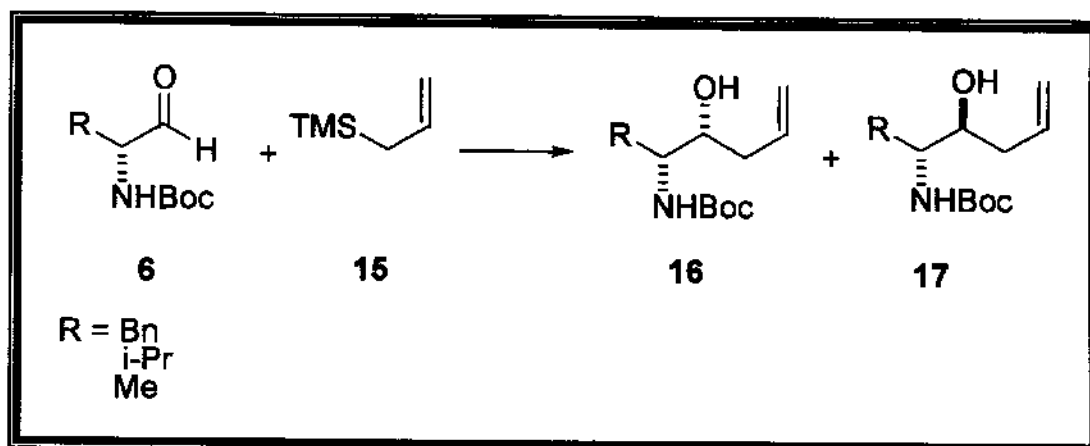
Alilsilanos na presença de ácido de Lewis, reagem com aldeídos formando álcoois homoalílicos.⁶² Tipicamente as reações são feitas à temperatura de -78°C em solução de diclorometano (CH_2Cl_2) e utilizando 1 equivalente de ácido de Lewis em relação ao aldeído.⁶³

Com o objetivo de determinar a preferência facial dos α -aminoaldeídos, realizamos primeiramente um estudo de adição do aliltrimetilsilano **15** (alilsilano aquiral) a estes aldeídos **6**. Estes experimentos, como já foi citado, foram realizados utilizando as quatro condições citadas anteriormente, ou seja:

- a) adição normal;
- b) adição inversa;
- c) adição do ácido de Lewis a uma solução em agitação de aldeído com alilsilano;
- d) adição de uma solução de aldeído com ácido de Lewis em outra solução contendo alilsilano e ácido de Lewis.

Para o aldeído **6(R)**, nas quatro condições de reação com o alilsilano **15** (**Esquema 37**), observamos pela análise dos espectros de RMN- ^1H a formação de um diastereoisômero preferencialmente, conforme os sinais observados para as metilas do grupo Boc. Em todos os experimentos o sinal com deslocamento químico em $\delta \cong 1,41$ ppm foi mais intenso que em $\delta \cong 1,35$ ppm. O experimento que apresentou melhor diastereosseletividade e rendimento, foi a condição “B” e todos os experimentos favoreceram a formação do isômero com estereoquímica relativa 1,2-*syn* **16** (**Tabela 7**). O ataque pela face Re (*anti*-Felkin) do aldeído deve levar a formação do produto 1,2-*syn* **16**, e o ataque pela face Si (Felkin) do aldeído, à formação do produto 1,2-*anti* **17** (**Esquema 38**).

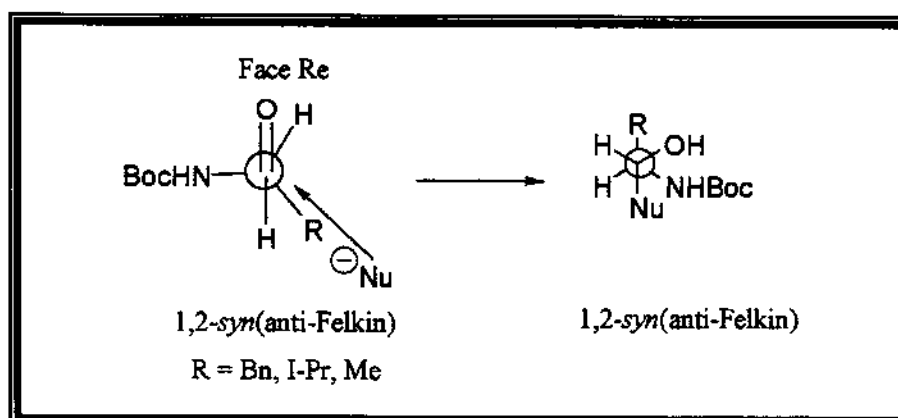
Podemos observar também que grupos “R” mais volumosos conduzem a maiores seletividades.

Esquema 37 – Reação entre o aldeído e o alilsilano aquiral.**Tabela 7** - Proporções e rendimentos das reações dos aldeídos 6 com alilsilano 15.

Condição	R = Bn ^a	Rend. ^b	R = i-Pr	Rend.	R = Me	Rend.
	16 : 17	(%)	16 : 17	(%)	16 : 17	(%)
	1,2-syn : 1,2-anti		1,2-syn : 1,2-anti		1,2-syn : 1,2-anti	
A	75 : 25	62	85 : 15	70	74 : 26	58
B	90 : 10	66	90 : 10	74	88 : 12	65
C	86 : 14	61	88 : 12	62	81 : 19	57
D	90 : 10	49	95 : 05	52	81 : 19	47

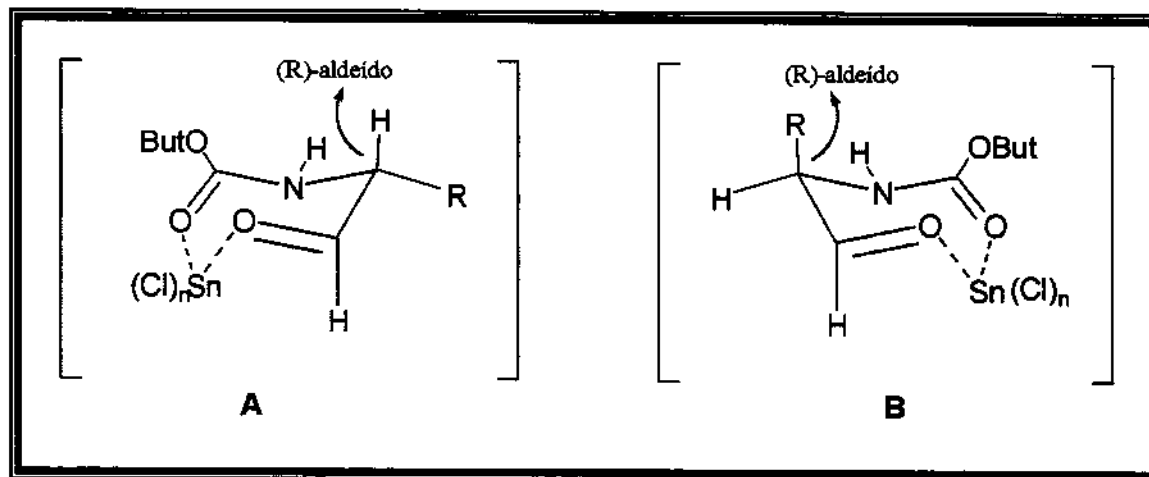
a - Determinado por RMN-¹H e ¹³C.

b - Os rendimentos apresentados na tabela correspondem a duas etapas: redução do éster e a condensação com alilsilano.

Esquema 38 - Ataque do nucleófilo ao aldeído 6(R).

Cálculos teóricos de energia conformacional mostraram que para todos os α -aminoaldeídos há uma preferência pela conformação A onde o grupo R se encontra em uma posição pseudo-equatorial no anel de 7 membros, formado após quelação entre o oxigênio do aldeído e do grupo Boc com o estanho. (Esquema 39 - A) Na conformação B, o grupo R ocupa posição pseudo-axial e apresenta interação estérica desfavorável com o grupo t-Bu.

Esquema 39 – Estado conformacional.

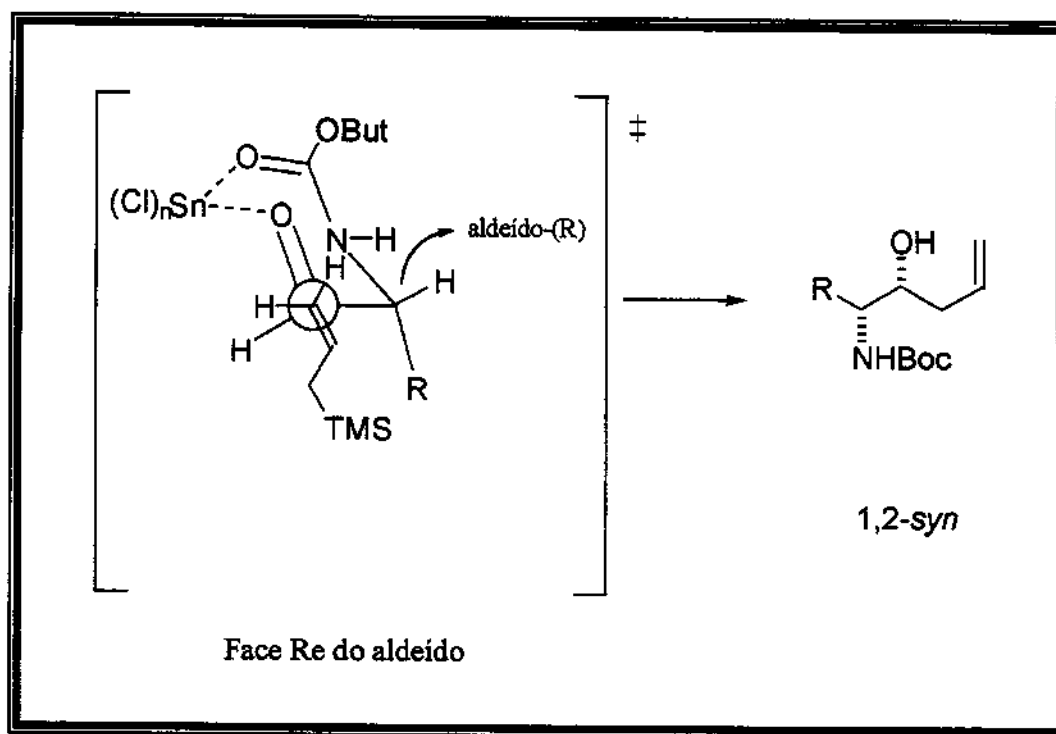


Nesta conformação a face Re do aldeído 6(R) fica livre para o ataque nucleofílico, o que justifica a aproximação análoga à *anti*-Felkin do nucleófilo.

Para explicar as seletividades encontradas na Tabela 7, consideremos alguns modelos de estados de transição que podem estar operando de acordo com a condição utilizada.

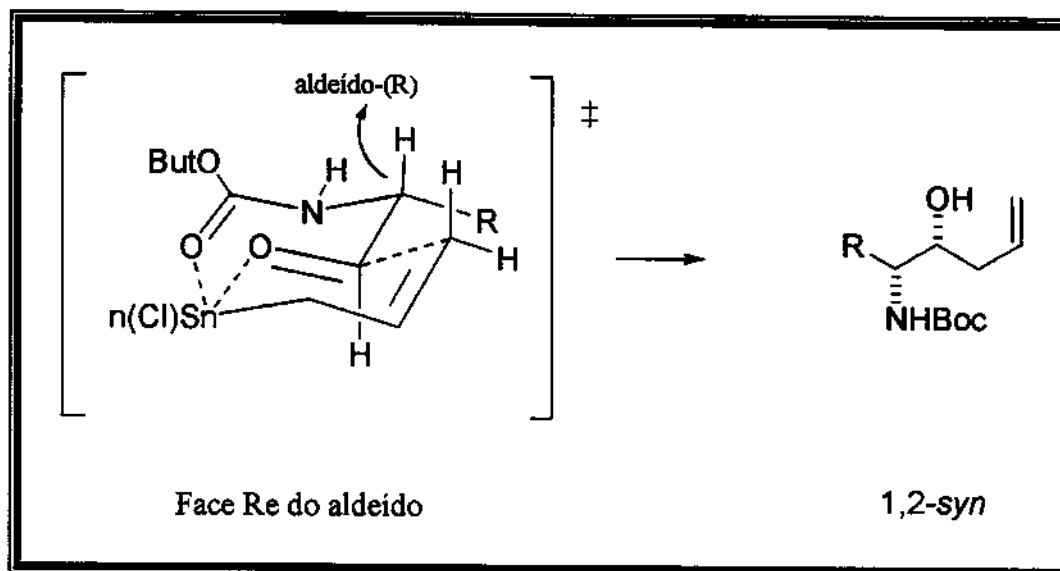
Para a condição “A”, primeiro o aldeído coordena com o ácido de Lewis e em seguida adiciona-se o alilsilano. Esta reação pode estar passando por um estado de transição aberto, tornando-se menos seletiva, mas ainda com um grande favorecimento do produto 1,2-*syn* pelo ataque na face Re (*anti*-Felkin) do aldeído (aproximação antiperiplanar), devido à preferência do grupo R em ocupar uma posição pseudo-equatorial no anel de 7 membros, acarretando em uma menor interação com o nucleófilo que se aproxima do aldeído. (Esquema 40)

Esquema 40 –Condição A, estado de transição aberto



Para as condições “B”, “C” e “D”, as reações podem estar passando por um estado de transição cíclico quelado de seis membros com a aproximação ocorrendo pela face Re (*anti*-Felkin), levando ao produto 1,2-syn (Esquema 41). Após a transmetalização, ocorre a formação de um intermediário cíclico de seis membros através da complexação do estanho com o oxigênio da carbonila do aldeído e de um intermediário cíclico de sete membros através da complexação do estanho com o oxigênio da carbonila do carbamato.

Esquema 41 – Condições “B”, “C” e “D”, estado de transição do tipo cadeira com participação de alilestanana intermediária.



Apesar de ser difícil a visualização no desenho, este estado de transição é viável, segundo a análise de modelos moleculares.

Isto pode explicar melhor a seletividade para as condições B, C e D quando comparadas com a condição A. As melhores seletividades são observadas para grupos “R” mais volumosos no aldeído, sendo que este prefere ocupar uma posição pseudo-equatorial no estado de transição favorecendo a aproximação análoga à *anti*-Felkin.

14.1.1 Determinação da estereoquímica relativa dos α -aminoálcoois 16/17

Para a determinação da estereoquímica relativa dos álcoois homoalíficos 16/17, estes foram transformados nas respectivas oxazolidinonas 38/39 e acetonídeos 40/41. Tratamento dos aminoálcoois 16/17 (R = Bn, i-Pr) com uma solução de ácido clorídrico em acetato de etila para a retirada do grupo Boc, seguido da adição de trifosgênio forneceu as respectivas oxazolidinona 38/39. Por análise do espectro de RMN- ^1H e comparando os resultados com

A estereoquímica relativa foi determinada também através da conversão dos mesmos aminoálcoois diretamente em acetonídeos cíclicos.⁶⁵ Tratamento da mistura de isômeros 16/17 com dimetoxipropano na presença de quantidade catalítica de *p*-TsOH conduziu aos respectivos acetonídeos 40/41 em bons rendimentos. (Esquema 43)

Recentemente, Benedetti e col.^{65a} mostraram que as constantes de acoplamento para os hidrogênios ligados ao anel dos acetonídeos apresentam valores diferentes para os isômeros *cis* e *trans*. Neste caso, o valor da constante de acoplamento entre hidrogênios vicinais para os acetonídeos *trans* é de 1.1-4.9 Hz. Para o isômero *cis*, o valor da constante de acoplamento varia entre 4.6-6.0 Hz. Para o composto 40 (R = Bn, *i*-Pr), após irradiação dos sinais em 2,4 e 2,8 ppm correspondentes aos prótons alílicos e benzílicos respectivamente, os hidrogênios Ha e Hb do anel aparecem como um duplete com constantes de acoplamento 4,39 Hz (R = Bn) e 2,20 Hz (R = *i*-Pr), correspondendo ao acetonídeo *trans* e confirmando a estereoquímica relativa 1,2-*syn* para o produto de adição. (Esquema 43, Tabela 9)

Esquema 43 - Determinação da estereoquímica relativa.

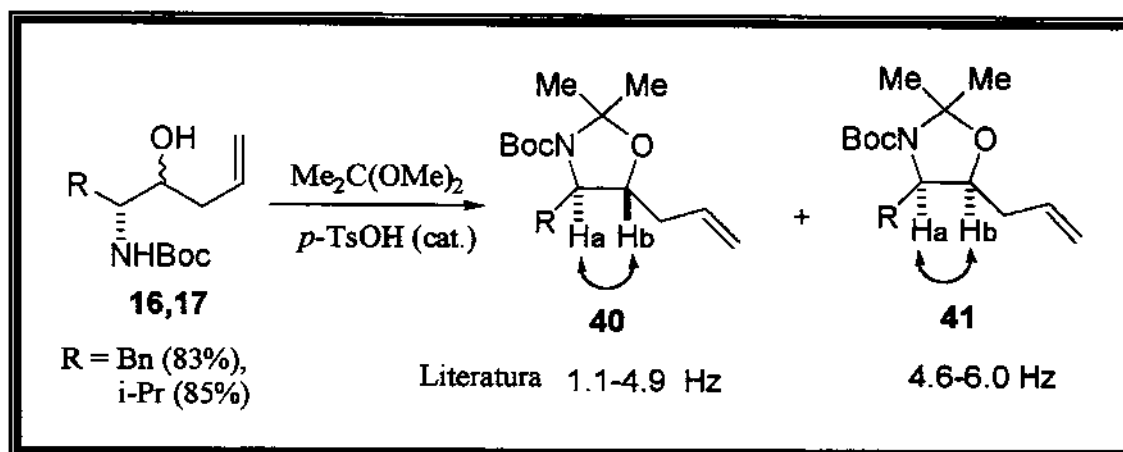


Tabela 9 – Valores de constante de acoplamento

Constante de acoplamento	
R	(Hz) (40)
Bn	4,39
i-Pr	2,20

Baseado nestes resultados, concluímos que os α -aminoaldeídos **6(R)** preferem a adição do nucleófilo pela face *Re*, fornecendo como produto majoritário o diastereoisômero com estereoquímica relativa 1,2-*syn*. Consequentemente os α -aminoaldeídos **6(S)** preferem a adição do nucleófilo pela face *Si*.

14.2 Reações entre alilsilano quiral com α -aminoaldeídos quirais

Estas reações foram realizadas com ambos os enantiômeros dos aldeídos, e os resultados são mostrados a seguir.

14.2.1 Aldeídos **6(R)**

Foram realizadas reações de adição entre o alilsilano quiral **7** e os aldeídos **6(R)**, nas quatro condições citadas anteriormente:

- adição normal;
- adição inversa;
- adição do ácido de Lewis a uma solução em agitação de aldeído com alilsilano;
- adição de uma solução de aldeído com ácido de Lewis em outra solução contendo alilsilano e ácido de Lewis.

Para os aldeídos **6**, com centro estereogênico (**R**) (**Esquema 44**), observou-se pela análise dos espectros de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C a formação de um diastereoisômero preferencialmente, conforme os sinais observados para as metilas do grupo Boc e sinais de RMN- ^{13}C . Em todos os experimentos o sinal com deslocamento químico em $\delta \cong 1,40$ ppm foi mais intenso que em $\delta \cong 1,35$ ppm, e nos espectros de RMN- ^{13}C , conforme os sinais observados para o carbono metínico (CH) com deslocamento químico em $\delta \cong 41$ ppm. Basicamente o espectro apresentou um único sinal para cada carbono, mostrando assim que a seletividade foi excelente, como podemos verificar na **Tabela 10**. O ataque pela face Re (correspondente a ataque *anti*-Felkin) do aldeído deve levar a formação do produto 1,2-*syn*, e o ataque pela face Si (correspondente a ataque Felkin) do aldeído, à formação do produto 1,2-*anti*.

É interessante observar que o nível de diastereosseletividade é muito alto, independente da natureza estérica do grupo R nos aldeídos. Em alguns casos as seletividades observadas com o grupo R = Me são inclusive mais altas. Estes resultados são coerentes com a aproximação *anti*-Felkin, em que um grupo R menos volumoso deve favorecer mais a aproximação do nucleófilo.

Esquema 44 – Reação do aldeído **6(R)** com o alilsilano quiral.

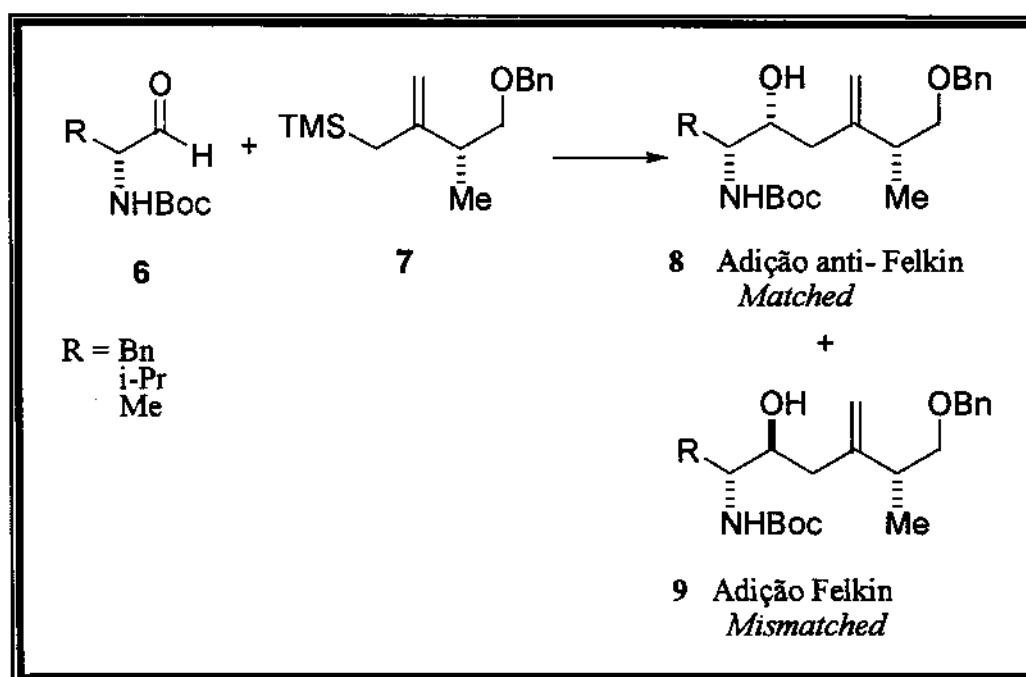


Tabela 10 - Proporções e rendimentos das reações do aldeído 6(R) com alilsilano 13.

Condição	R = Bn (R) ^a 8 : 9 1,2-syn : 1,2-anti	Rend. ^b (%)	R = i-Pr (R) 8 : 9 1,2-syn : 1,2-anti	Rend. (%)	R = Me (R) 8 : 9 1,2-syn : 1,2-anti	Rend. (%)
A	89 : 11	49	95 : 05	69	85 : 15	67
B	95 : 05	64	93 : 07	75	95 : 05	78
C	86 : 14	57	92 : 08	61	95 : 05	40
D	92 : 08	50	96 : 04	55	94 : 06	41

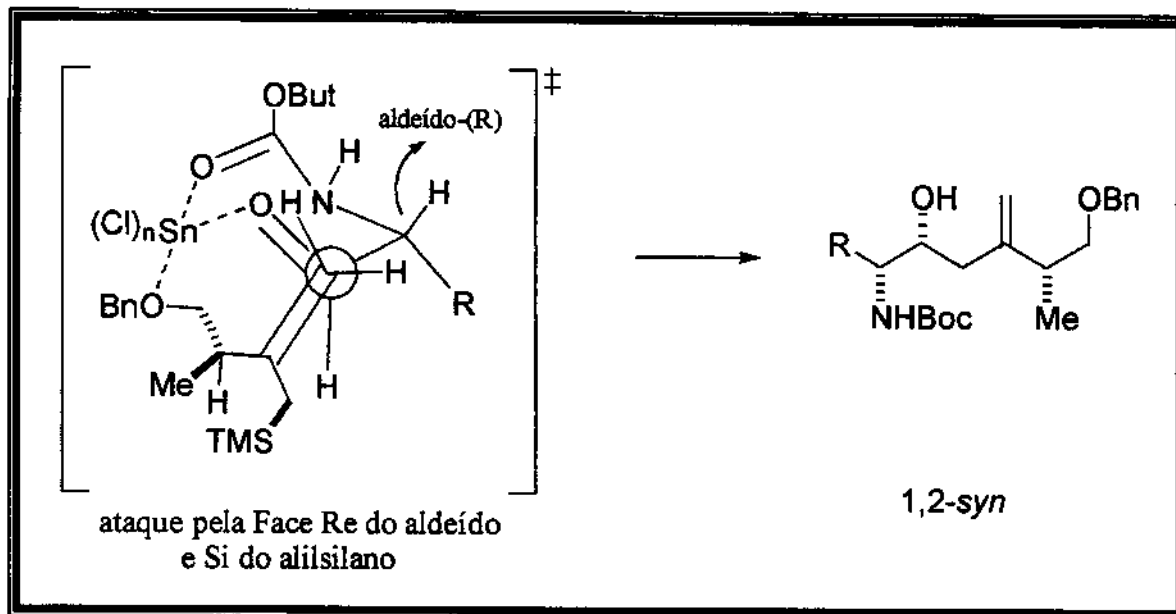
a - Determinado por RMN-¹H e ¹³C.

b - Os rendimentos apresentados na tabela correspondem a duas etapas: redução do éster e a condensação com alilsilano.

Para explicar as seletividades encontradas na Tabela 10, consideremos alguns modelos de estados de transição que podem estar operando de acordo com a condição utilizada.

Para a condição "A", primeiro o aldeído coordena com o ácido de Lewis e em seguida adiciona-se o alilsilano. Esta reação pode estar passando por um estado de transição em que ocorre coordenação do estanho aos oxigênios, do aldeído, do grupo Boc e do grupo benzil, tornando-se menos seletiva, mas ainda com um grande favorecimento do produto 1,2-*syn* pelo ataque na face Re (correspondente a ataque *anti*-Felkin) do aldeído. A preferência do grupo R em ocupar uma posição pseudo-equatorial no estado de transição, acarreta em uma menor interação com o nucleófilo que se aproxima do aldeído. Acreditamos que efeito de tensão alílica (A_{1,3}) deva ser responsável pela conformação proposta para o alilsilano neste estado de transição. (Esquema 45)

Esquema 45 – Condição “A”, estado de transição aberto.



Nesta aproximação ao alilsilano possui uma preferência por reagir pela face Si, lado oposto ao grupo metila, menos impedido estericamente. (Figuras 11, 12)

Foram realizados cálculos teóricos de energia conformacional do alilsilano quiral através do programa PC Spartan Plus. Estes cálculos nos mostraram que a estrutura ilustrada nas Figuras 11 e 12 apresentou uma menor energia e que nesta conformação a face Si do alilsilano é a menos impedida estericamente para a aproximação do nucleófilo, possibilitando uma possível quelação do oxigênio benzílico com o estanho.

Figura 11 – Conformação preferencial para o alilsilano

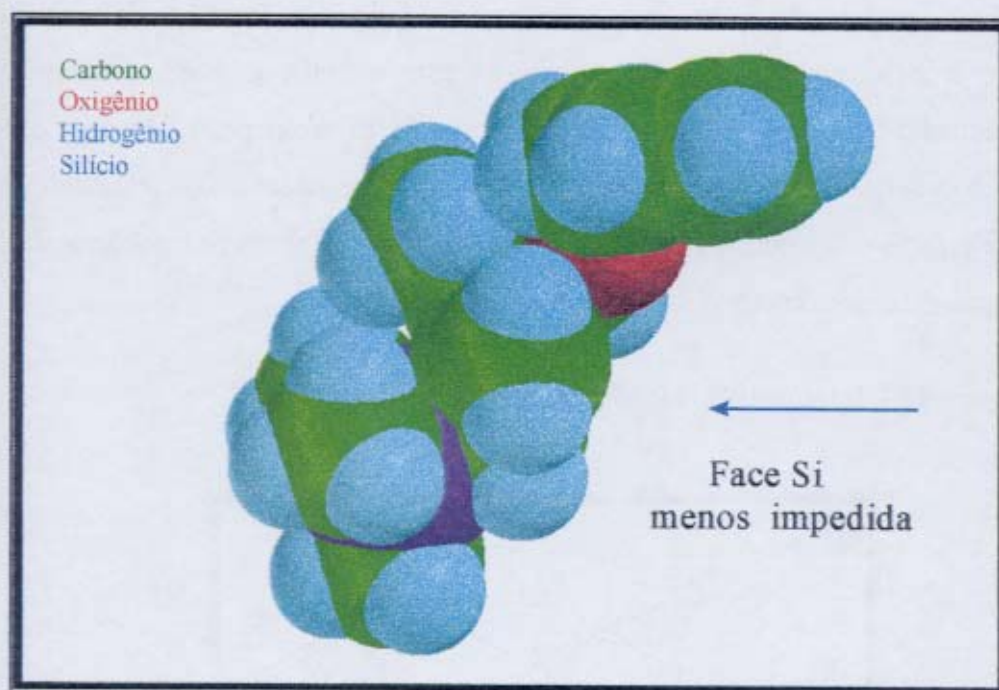
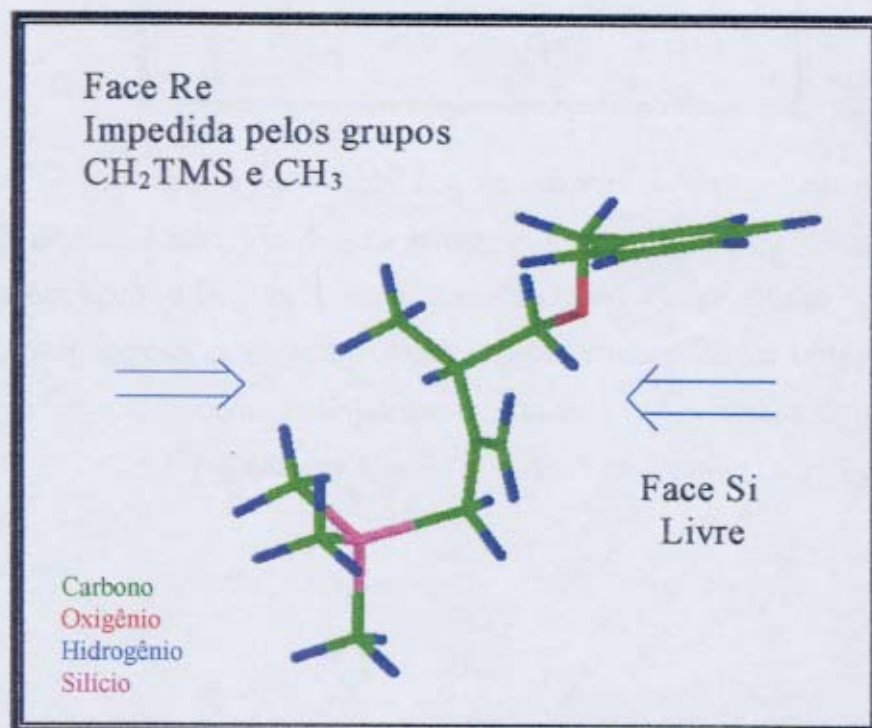
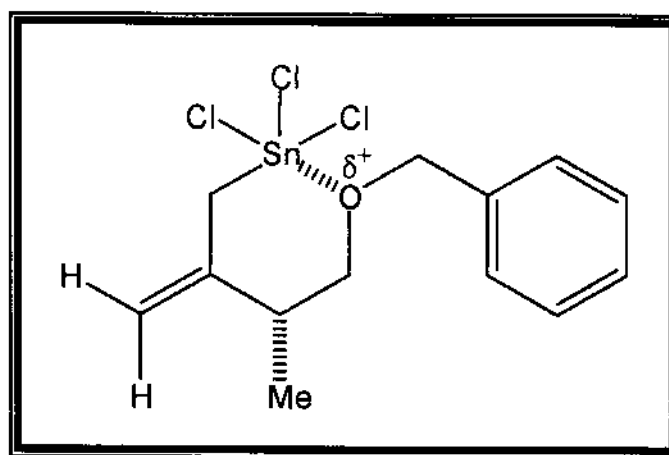


Figura 12 – conformação preferencial para o alilsilano.



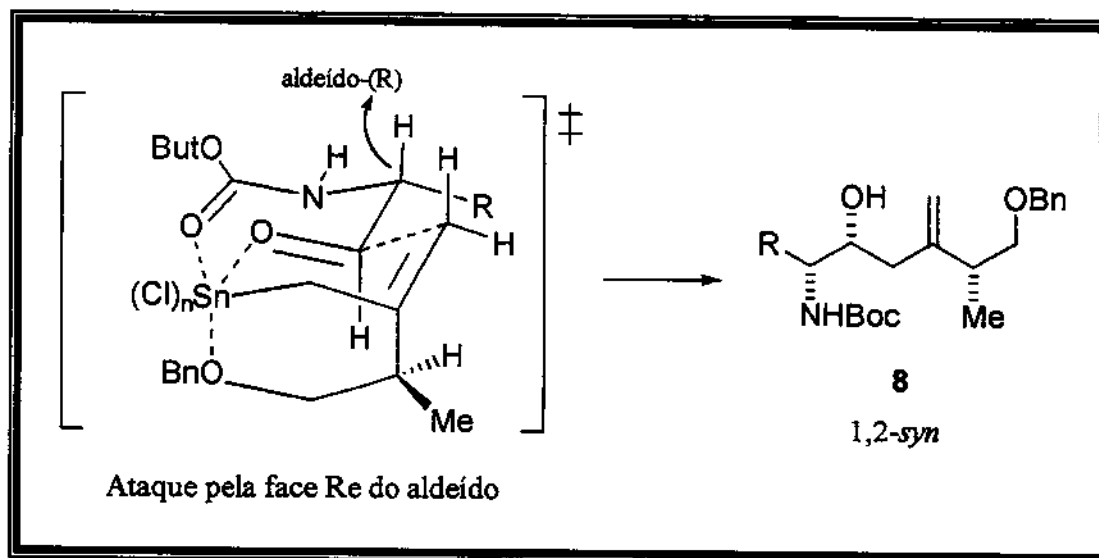
Para as condições “B”, “C” e “D”, as reações podem estar passando por um estado de transição cíclico quelado de seis membros. A seletividade nesta reação pode ser explicada a partir de uma transmetalção do alilsilano **7** com o SnCl_4 gerando o intermediário aliltricloroestanho **7a** (Figura 13) no qual o átomo de oxigênio protegido com o grupo benzil está coordenado intramolecularmente com o átomo de estanho deficiente de elétrons. Esta última espécie reage com aldeídos conduzindo a razoáveis níveis de indução assimétrica 1,4 a favor do diastereoisômero *syn*.

Figura 13 – Intermediário cíclico quelado **7a**.



Em seguida ocorre a aproximação do aldeído pela face menos impedida da alilestanana (face Si), ou seja, oposta ao grupo CH_3 . Neste estado de transição ocorre complexação do estanho com o oxigênio da carbonila do aldeído favorecendo a formação de um intermediário cíclico quelado de sete membros através da complexação do estanho com o oxigênio da carbonila do carbamato, com o aldeído usando a face preferencial (face Re, ataque *anti*-Felkin), levando ao produto 1,2-*syn* (Esquema 46).

Esquema 46 – Condições “B” e “C”, estado de transição do tipo cadeira com formação de alilestanana.



Neste caso temos a relação *Matched*, pois ambos os parceiros (aldeído e alilsilano) usam suas faces preferenciais (aldeído usa face Re, e o alilsilano prefere a adição pela face Re do aldeído).

14.2.2 Determinação da estereoquímica relativa para o aminoálcool **8**

Para os produtos derivados de aldeídos protegidos com Boc no nitrogênio, a estereoquímica relativa foi determinada através da conversão dos mesmos diretamente em derivados cíclicos. Tratamento da mistura dos isômeros com dimetoxipropano na presença de *p*-TsOH em quantidade catalítica conduziu aos respectivos acetonídeos **54/55** em bons rendimentos. (**Esquema 47**)

Como já foi citado anteriormente, as constantes de acoplamento para os hidrogênios ligados ao anel dos acetonídeos apresentam valores diferentes para os isômeros *cis* e *trans*. Neste caso, o valor da constante de acoplamento entre hidrogênios vicinais para os acetonídeos *trans*, é de 1.1-4.9 Hz. Para o isômero *cis*, o valor da constante de acoplamento varia entre 4.6-6.0 Hz. Para os compostos **8** (R = *i*-Pr, Me), após irradiação

dos sinais em 2,4 e 2,8 ppm correspondentes aos prótons alílicos e benzílicos, respectivamente, os hidrogênios **Ha** e **Hb** do anel aparecem como um duplete com constantes de acoplamento 2,68 Hz ($R = i\text{-Pr}$) e 2,44 Hz ($R = \text{Me}$) correspondendo ao acetoneideo *trans* e confirmando que o aminoálcool apresenta configuração relativa 1,2-*syn*. (Esquema 47, Tabela 11)

Esquema 47. Determinação da estereoquímica relativa.

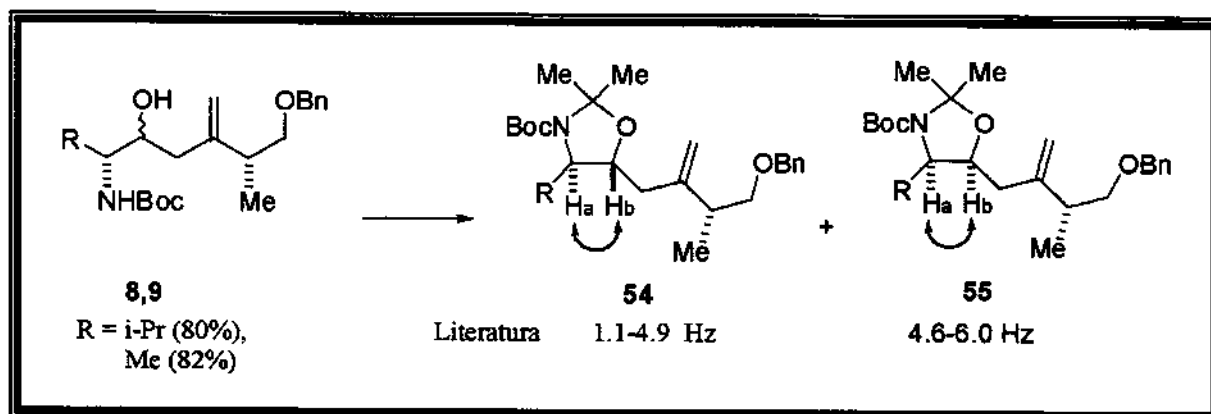


Tabela 11 – Valores de constante de acoplamento

R	Constante de acoplamento
	observada (Hz) (54)
<i>i</i> -Pr	2,68
Me	2,44

Baseado nestes resultados, concluímos que os α -aminoaldeídos **6(R)** preferem a adição do nucleófilo pela face *re*, fornecendo como produto majoritário o diastereoisômero com estereoquímica relativa 1,4-*syn* e 1,2-*syn*.

14.3 Aldeídos 6(S)

Para os aldeídos **6**, com centro estereogênico (S) (**Esquema 48**), observou-se pela análise dos espectros de RMN- ^1H a formação de mistura de diastereoisômeros com seletividades bem menores quando comparadas com os aldeídos (R), conforme os sinais observados para as metilas do grupo Boc. Em todos os experimentos o sinal com deslocamento químico em $\delta \cong 1,40$ ppm foi mais intenso que em $\delta \cong 1,35$ ppm. Nos espectros de RMN- ^{13}C , conforme o sinais observados para um dos carbonos metínicos (CH), com deslocamento químico em $\delta \cong 41$ ppm pode-se observar um duplo sinal para cada carbono, mostrando que a seletividade foi baixa, como podemos verificar na **Tabela 12**. O ataque pela face Si (*anti*-Felkin) do aldeído deve levar a formação do produto **16** (1,2-*syn*), e o ataque pela face Re (Felkin) do aldeído, à formação do produto **10** (1,2-*anti*).

Um outro dado interessante é o que ocorreu com a condição “B” para o aldeído **6b**, onde ocorre a inversão do produto formado como majoritário que pode ser confirmada pela análise do espectro de RMN- ^{13}C da amostra.

Esquema 48 – Reação do aliilsilano **6** com aliilsilano quiral.

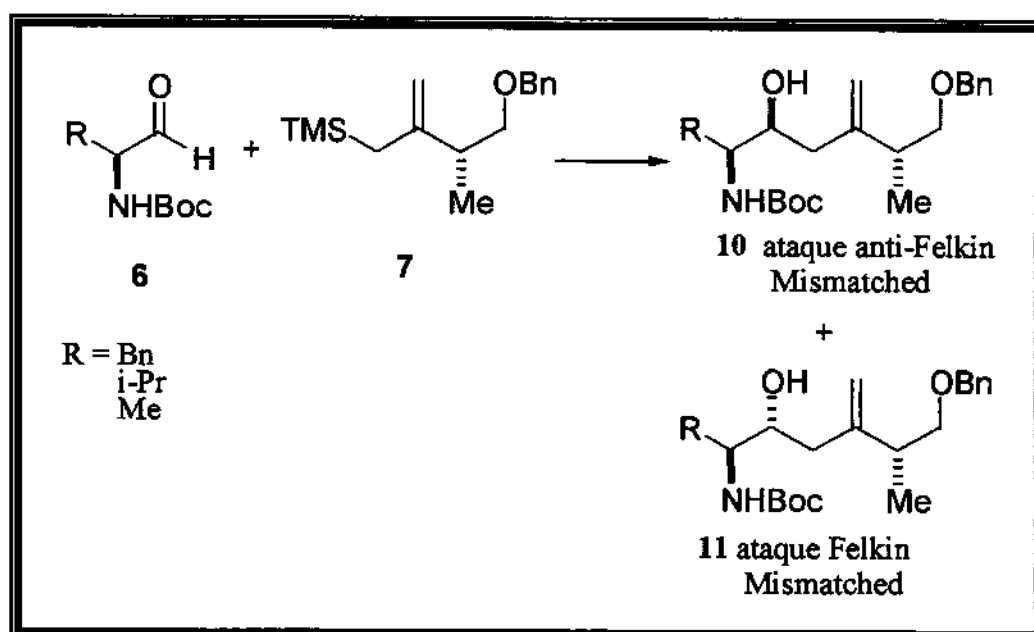


Tabela 12 - Proporções e rendimentos das reações do aldeído 6(S) com alilsilano 7.

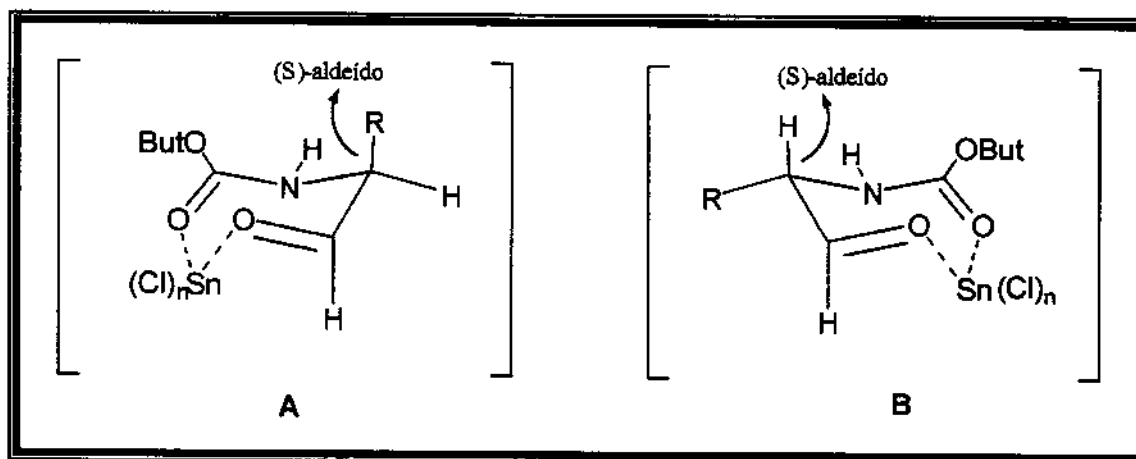
Condição	R = Bn (S) ^a 10 : 11 1,2-syn : 1,2-anti	Rend. ^b (%)	R = i-Pr (S) 10 : 11 1,2-syn : 1,2-anti	Rend. (%)	R = Me (S) 10 : 11 1,2-syn : 1,2-anti	Rendimentos (%)
A	60 : 40	61	75 : 25	70	54 : 46	50
B	56 : 41	72	42 : 58	72	33 : 67	70
C	64 : 36	59	60 : 40	60	54 : 46	46
D	50 : 50	50	50 : 50	52	34 : 64	32

a - Determinado por RMN-¹H e ¹³C.

b - Os rendimentos apresentados na tabela correspondem a duas etapas: redução do éster e a condensação com alilsilano.

Cálculos teóricos de energia conformacional mostraram que para todos os α -aminoaldeídos com configuração absoluta (S) há uma preferência pela conformação **B**, onde o grupo R se encontra em uma posição pseudo-equatorial no anel de 7 membros, formado na quelação entre o oxigênio do aldeído e do grupo Boc com o estanho. (Esquema 49 - A)

Esquema 49 – Estudo conformacional.

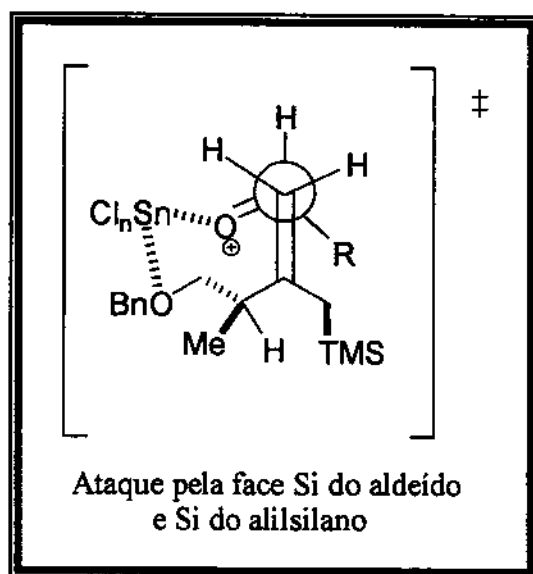


Nesta conformação a face Si fica livre para o ataque nucleofílico, o que justifica a aproximação análoga à *anti*-Felkin do nucleófilo.

Para explicar as seletividades encontradas na Tabela 12, consideremos alguns modelos de estados de transição que podem estar operando de acordo com a condição utilizada.

Para a condição “A”, primeiro o aldeído coordena com o ácido de Lewis e em seguida adiciona-se o alilsilano. Esta reação pode estar passando por um estado de transição aberto, tornando-se menos seletiva, mas ainda com um pequeno favorecimento do produto 1,2-*syn* pelo ataque na face Si, embora seja estericamente favorecida, esta aproximação ocorre através de ataque *anti*-Felkin do aldeído. (Esquema 50).

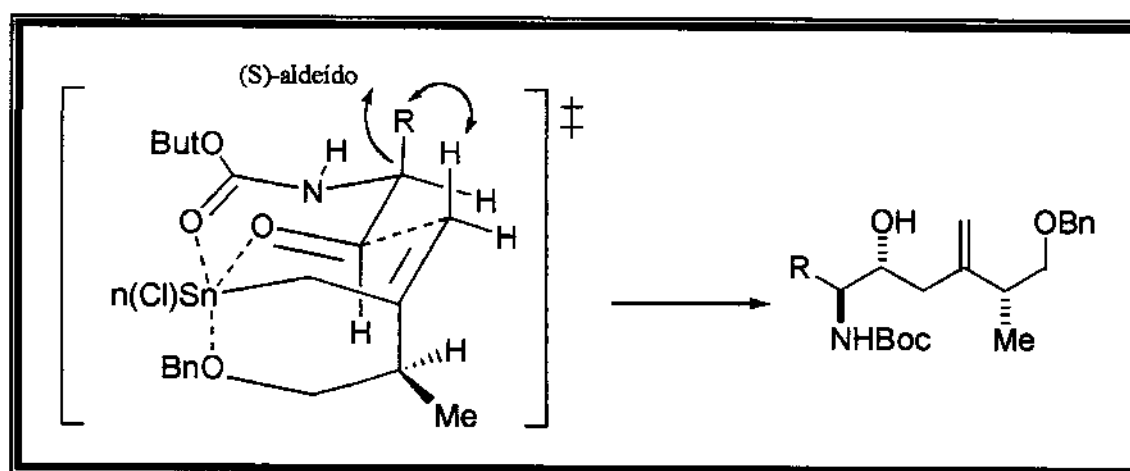
Esquema 50 – Condição “A”, estado de transição aberto.



Para as condições “B”, “C” e “D”, as reações podem estar passando por um estado de transição cíclico de seis membros. Primeiro ocorre a transmetalacão entre o alilsilano e SnCl_4 , que leva a intermediário cíclico de seis membros através da complexação do estanho com o oxigênio do alilsilano. Em seguida o aldeído aproxima-se pela face menos impedida da alilestanana (face Re), ou seja, oposta ao grupo CH_3 . Pode ocorrer complexação do estanho com o oxigênio da carbonila do aldeído e também a formação de um intermediário

cíclico de sete membros através da complexação do estanho com o oxigênio da carbonila do carbamato. O problema é que o aldeído não usa sua face preferencial, com a aproximação ocorrendo pela face Re, com ataque análogo à ataque Felkin. Neste estado de transição o grupo R ocupa a posição pseudo-axial e o ataque conduz ao produto 1,2-*anti* (Esquema 51).

Esquema 51 – Condições “B”, “C” e “D”, estado de transição do tipo cadeira com formação de alilestanana.



Para confirmar a baixa seletividade podemos levar em consideração uma competição entre a face Re e a face Si do aldeído ao ataque do nucleófilo, uma vez que já foi definido que o nucleófilo em questão possui uma preferência para o ataque pela face Re do aldeído, que neste caso não é o mais favorecido, pois o ataque *anti*-Felkin deve ocorrer na face Si do aldeído.

15. Estudo de Transmetalção

Decidimos investigar a possibilidade da transmetalção estar ocorrendo,⁷¹⁻⁷⁴ realizando a reação entre alilsilano e SnCl_4 em um tubo de ressonância e acompanhando a mesma por RMN- ^1H , ^{13}C e ^{119}Sn .

15.1 Espectro de RMN- ^1H

Em um tubo de ressonância de 10 mm adicionamos SnCl_4 (1,0 eq.) a uma solução 0.38 M do alilsilano **7** (1,0 eq.) em CDCl_3 como solvente. O espectro de RMN- ^1H foi realizado a 25 °C e a -60 °C. Como pode-se observar pela comparação dos espectros do alilsilano (**Figura 15**) e da espécie obtida após adição do SnCl_4 (**Figuras 16, 17**), houve grandes mudanças em termos de deslocamento químico.

Com exceção dos hidrogênios “d”, todos os outros sinais sofreram deslocamento químico para campo mais baixo, quando comparados com os sinais observados para o alilsilano. (**Figura 14**)

Figura 14. Dados obtidos do espectro de RMN- ^1H (δ em ppm)

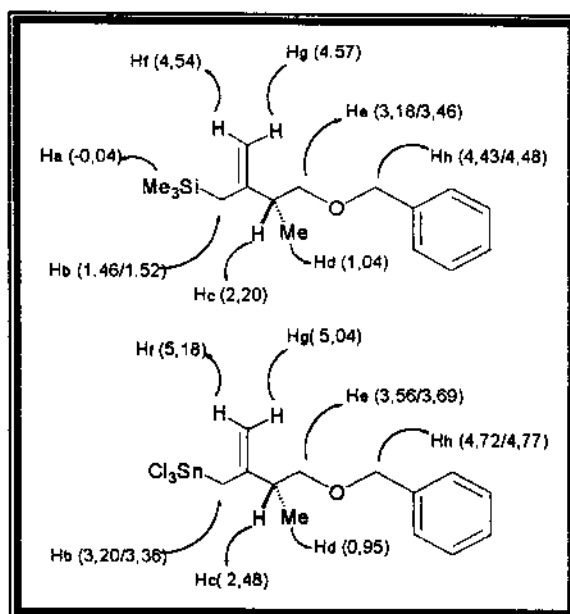


Figura 15 – Espectro de RMN- ^1H do alilsilano **7**.

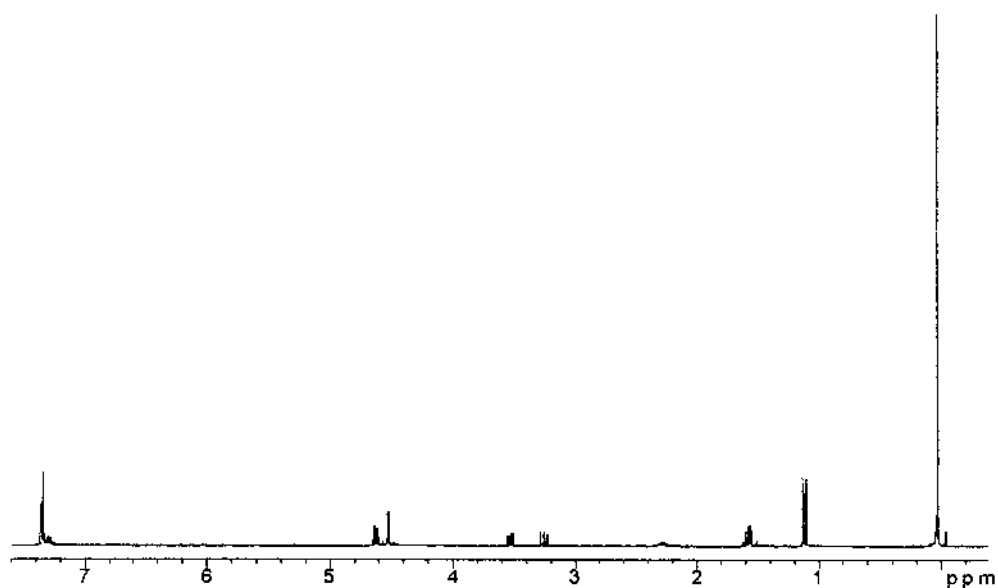
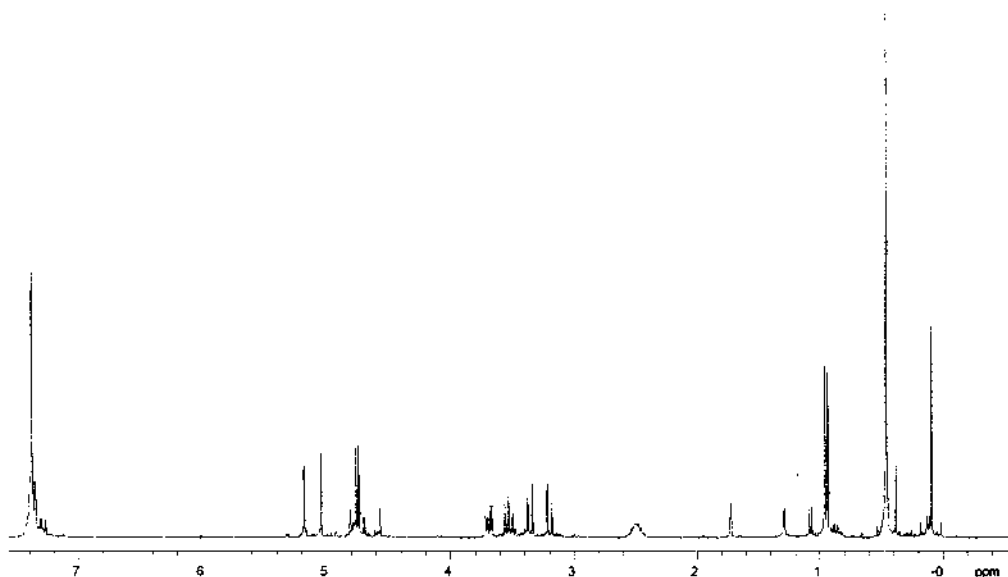
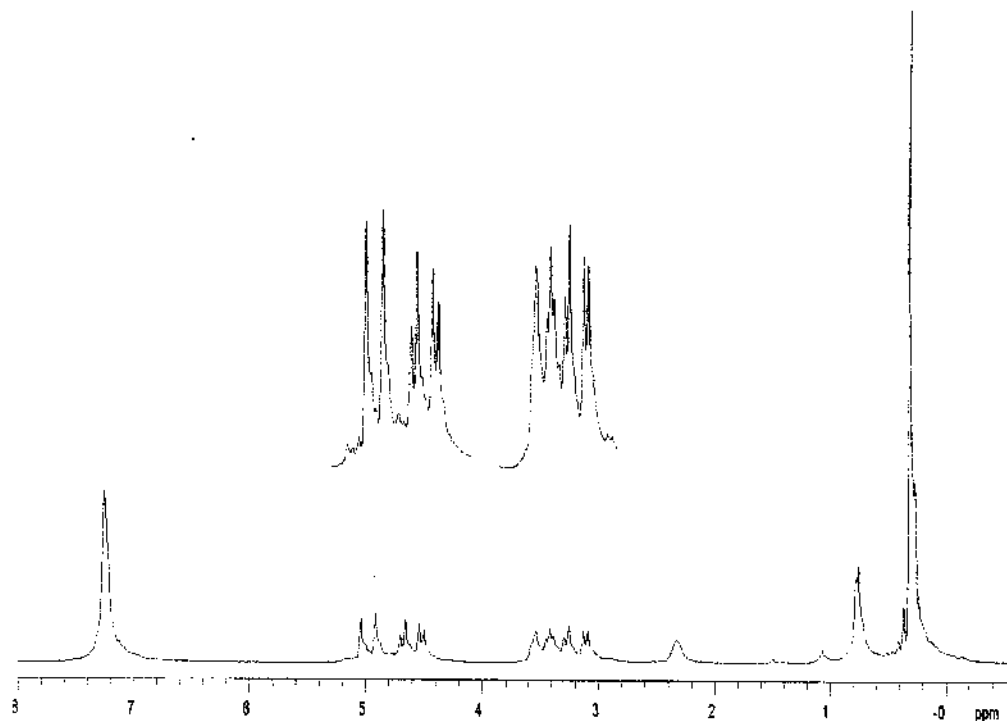


Figura 16 - Espectro de RMN- ^1H da provável aliltricloroestana **7a** à 25 °C.



Obs.: Os sinais pequenos que aparecem no espectro de RMN- ^1H são relativos ao composto **33**, formado, provavelmente devido à traços de HCl presentes no SnCl_4 . Como pode-se observar pelo espectro obtido a $-60\text{ }^\circ\text{C}$, este sinal não foi observado pois este experimento foi realizado sob condições de atmosfera inerte.

Figura 17 - Espectro de RMN- ^1H da provável aliltricloroestana **7a** à $-60\text{ }^\circ\text{C}$.



Esta desproteção é esperada, visto que estamos trocando um grupo $\text{Me}_3\text{Si-}$ por um grupo $\text{Cl}_3\text{Sn-}$, bem mais eletronegativo. Vale a pena salientar que as eletronegatividades de silício e estanho são muito próximas. (Tabela 13)

Tabela 13 – Eletronegatividade

Eletronegatividade ^a	Si	Sn
Pauling	1,90	1,96
Allred e Rochow	1,74	1,72

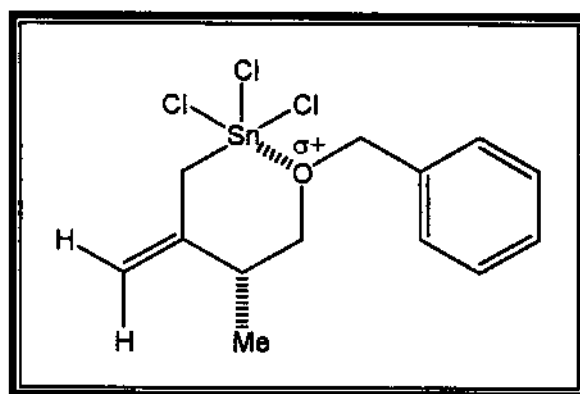
a: <http://www.webelements.com/>

Um fato curioso que nos chamou a atenção foi a desproteção observada para os hidrogênios metilênicos “e” e “h”.

No alilsilano os hidrogênios “e” aparecem como dois duplo-dubletos próximos em $\delta = 3,18$ ppm e $\delta = 3,46$ ppm. Na provável alilestanana eles apareceram também como dois duplo-dubletos, mas mais desprotegidos em $\delta = 3,56$ ppm e $\delta = 3,69$ ppm. Já os hidrogênios “h” aparecem no alilsilano como dois dubletos muito próximos em $\delta = 4,43$ ppm e $\delta = 4,48$ ppm. Na espécie intermediária estes mesmos sinais aparecem como dois dubletos em $\delta = 4,72$ ppm e $\delta = 4,77$ ppm. Pelo fato destes hidrogênios estarem distantes do grupo Cl_3Sn - e sofrerem efeito indutivo retirador de elétrons fraco, não deveriam mostrar uma desproteção tão acentuada.

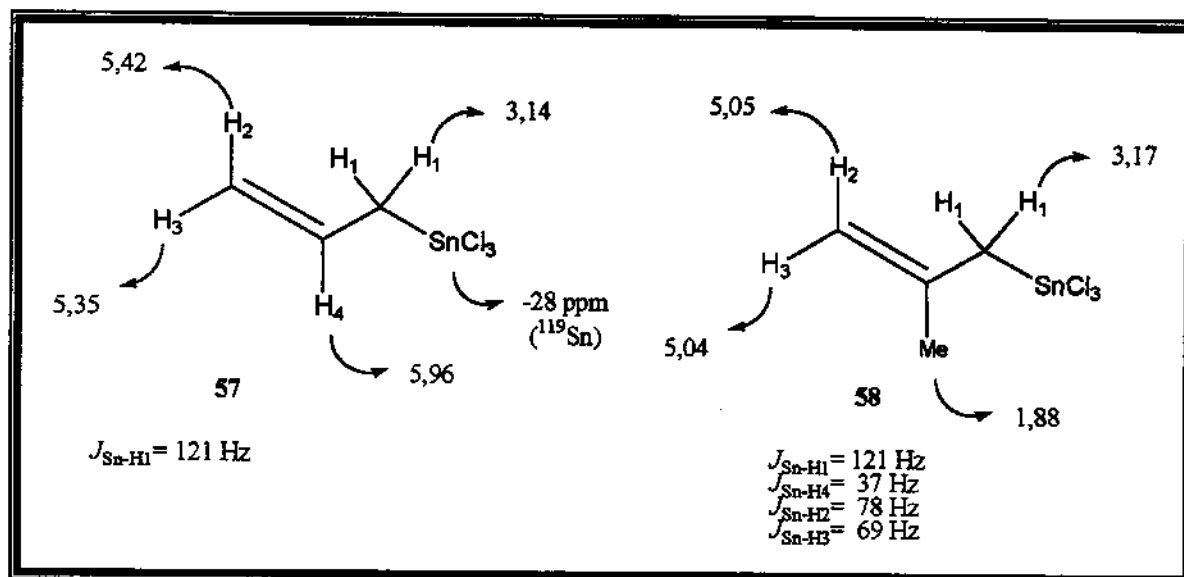
Acreditamos que estes resultados possam ser explicados pela coordenação do “Sn” ao oxigênio benzílico, deixando este parcialmente positivo e exercendo efeito indutivo retirador de elétrons em ambos hidrogênios “h” e “e”. (Figura 13)

Figura 13 – Intermediário cíclico quelado 7 a.



Estes deslocamentos químicos estão de pleno acordo com um estudo muito interessante de transmetalção de alilestananas realizados por Naruta e colaboradores⁷² em 1989. Alilestananas reagiram com SnCl_4 a 25 °C em CDCl_3 . Os autores observaram que cada aliltricloroestanana apresenta como característica marcante deslocamentos químicos para H_1 na faixa de 3,11 a 3,17 ppm e constantes de acoplamento entre H_1 e Sn na faixa de 104-122 Hz^{72} . (Figura 18)

Figura 18 – Deslocamento químicos dos hidrogênios nas alilestananas.

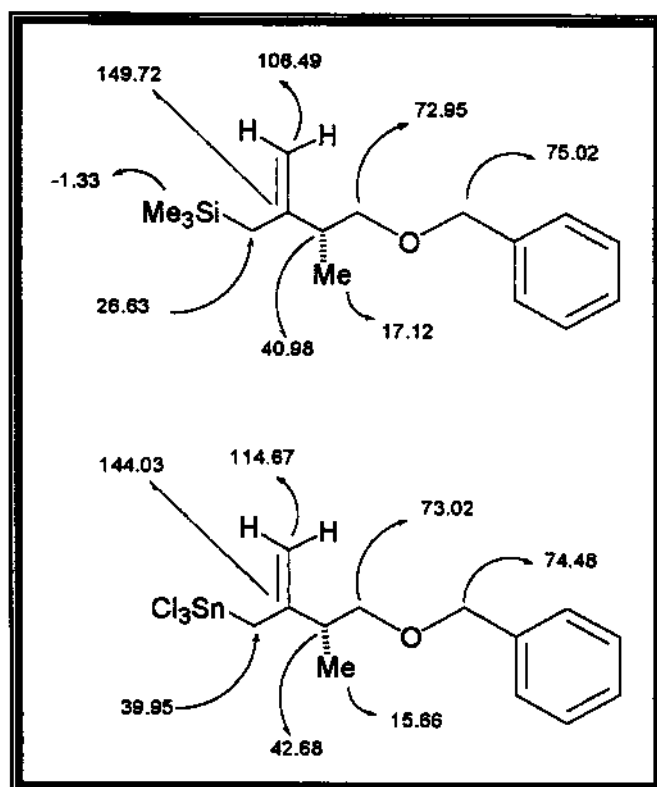


O sinal observado em nosso experimento para os hidrogênios metilênicos α ao estanho (δ 3,20 e 3,36) são próximos aos relatados para a aliltricloroestanana **58** (δ = 3,17). Também os hidrogênios vinílicos em nosso experimento (δ = 5,04 e 5,18), apresentam deslocamentos muito próximos ao desta mesma espécie (δ = 5,04 e 5,05) .

15.2 Espectro de RMN- ^{13}C

O espectro de RMN- ^{13}C mostrou alguns resultados interessantes, como pode-se observar pelos dados apresentados abaixo (Figura 18).

Figura 18. Dados obtidos do espectro de RMN- ^{13}C (δ em ppm)



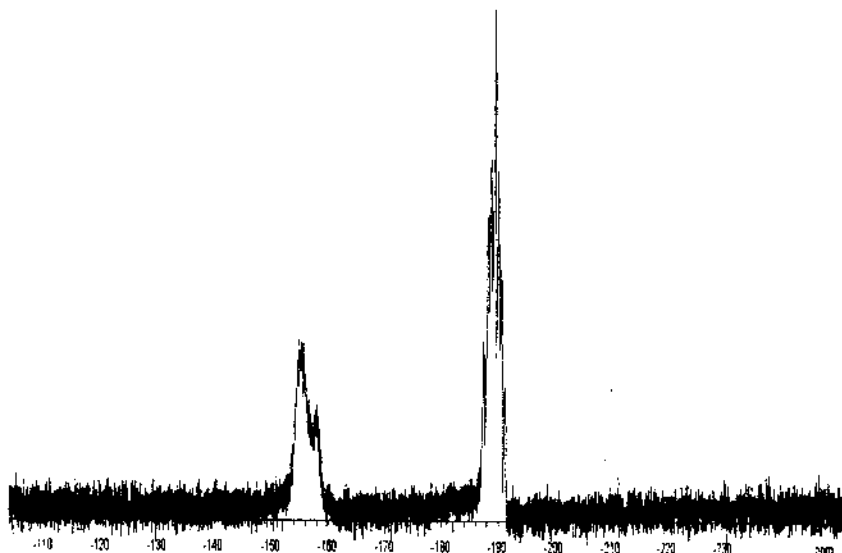
Os sinais que mais chamam a atenção são os correspondentes ao sistema alílico. O carbono metilênico α ao silício aparece em δ 26.63 ppm no alilsilano e é deslocado para δ 39.95 ppm na aliltricloroestannana. O carbono C $_{\beta}$ da dupla ligação sofre uma proteção de cerca de 5 ppm, enquanto o carbono terminal apresenta uma desproteção de cerca de 8 ppm. É interessante observar que os carbonos metilênicos α ao oxigênio praticamente não sofreram nenhuma alteração em termos de deslocamento químico, o que, a princípio, não era esperado em vista da coordenação proposta deste oxigênio com o estanho.

15.3 Espectro de RMN- ^{119}Sn

Nós realizamos também um estudo de RMN- ^{119}Sn com o objetivo de investigar o número de espécies de estanho presentes no meio. A referência utilizada foi Me_4Sn ($\delta = 0,00$ ppm). É conhecido que Me_4Sn sofre troca de ligantes com SnCl_4 rapidamente, mesmo a 25°C , o que impede a colocação do padrão no tubo de reação.

Este experimento foi realizado a -60°C e, no espectro desacoplado, observamos 2 sinais pequenos e largos, em $\delta = -153,21$ e $\delta = -155,45$ ppm e um sinal bastante intenso em $\delta = -186,82$ ppm. Segundo a literatura, o sinal correspondente ao SnCl_4 aparece em $\delta = -156$ ppm, o que nos faz crer que o sinal em $\delta = -155,45$ ppm corresponde ao SnCl_4 e que possivelmente temos mais 1 espécie em baixa concentração próxima ao sinal do SnCl_4 , além da espécie intensa em $\delta = -186$ ppm. (Figura 19)

Figura 19 – Espectro de RMN- ^{119}Sn .

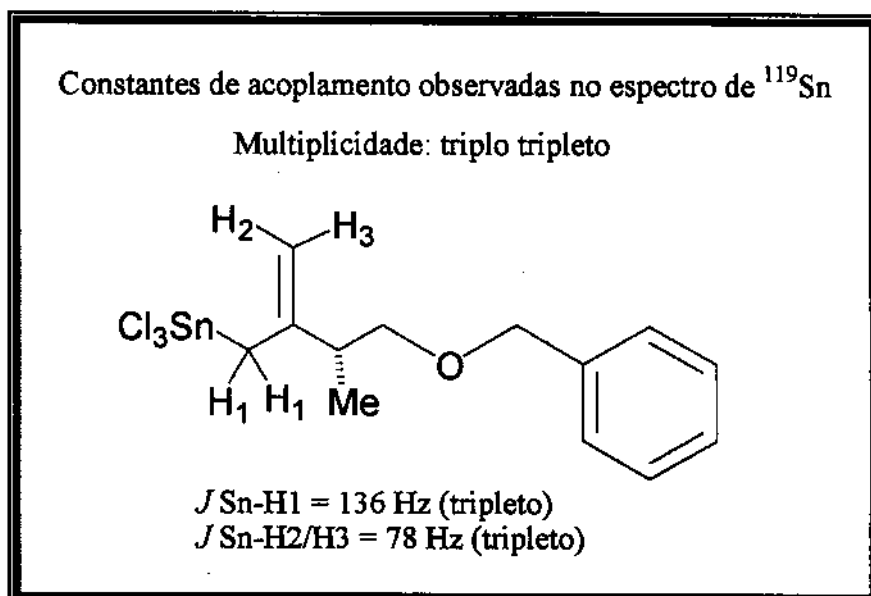


No espectro acoplado os sinais na região de $\delta = -153$ a -156 ppm não mudam, o que mostra que estas espécies de estanho não estão ligadas a carbono contendo hidrogênios. Já

o sinal em $\delta = -186,82$ ppm, quando é feito o espectro acoplado aparece como um triplo-tripletto largo com constantes $J_{\text{Sn-H1}} = 136$ Hz e $J_{\text{Sn-H2/H3}} = 78$ Hz (após desconvolução dos sinais), o que corresponde a estanho acoplado com dois hidrogênios diferentes.

Acreditamos que o estanho está acoplado, provavelmente com os hidrogênios vizinhos H_b fornecendo um tripletto largo ($J_{\text{Sn-H1}} = 136$ Hz) e também com os hidrogênios vinílicos, H_f e H_g , como um tripletto com $J = 78$ Hz. (Figura 20)

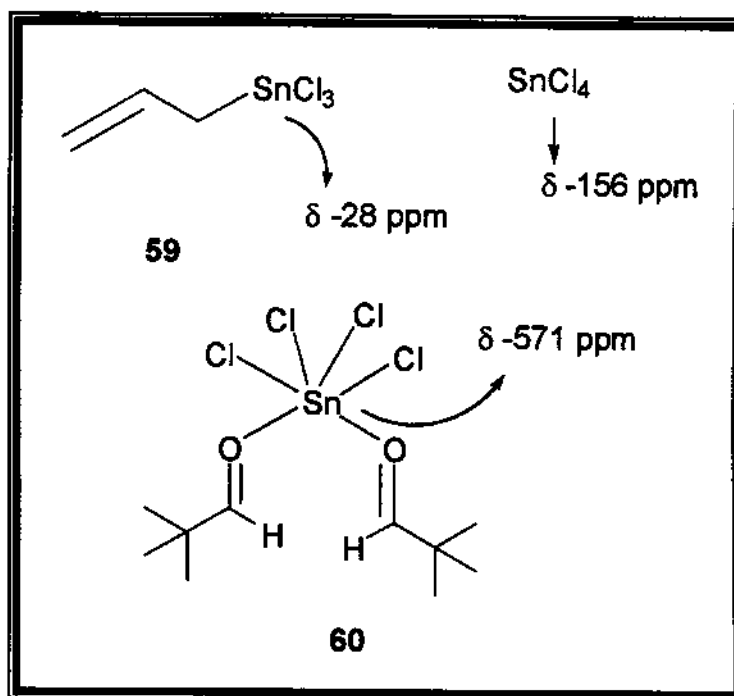
Figura 20 – Valores de constantes de acoplamento $J_{\text{Sn-H}}$.



Um fato interessante é o deslocamento químico de estanho descrito na literatura para as espécies abaixo.

O deslocamento químico descrito para o estanho na aliltricloroestannana é de $\delta -28$ ppm. O observado em nosso espectro de ^{119}Sn foi $\delta -186$ ppm, bem mais protegido que o esperado e mais protegido inclusive que o sinal do SnCl_4 , que aparece em $\delta -156$ ppm. A espécie 60, em que o estanho está coordenado a dois átomos de oxigênio, apresenta um deslocamento químico de $\delta -571$ ppm, mostrando o efeito de proteção causado por cada oxigênio, através do compartilhamento de seus pares de elétrons. (Figura 21)

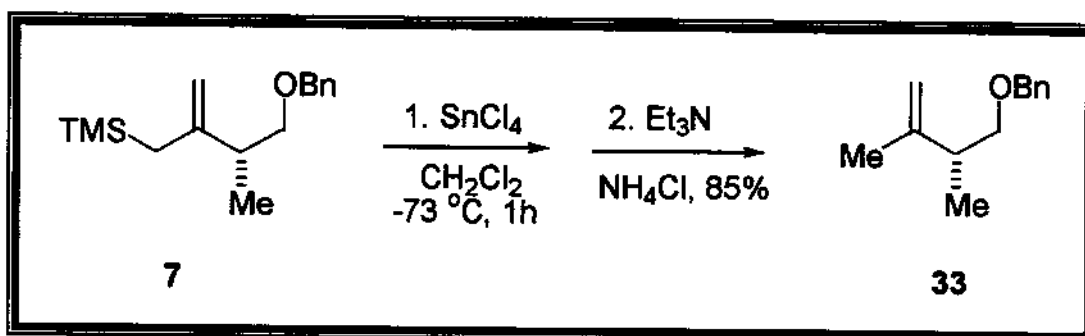
Figura 21 – Deslocamento químico do estanho.



Acreditamos que o deslocamento químico observado em nosso experimento pode ser mais uma evidência a favor do intermediário cíclico 7a, com o estanho coordenado ao oxigênio. É de se esperar que nesta espécie, o estanho seja mais protegido do que na aliltricloroestannana e que o próprio SnCl_4 , devido a coordenação com o oxigênio.

É interessante também observar as constantes de acoplamento no espectro ^{119}Sn com os hidrogênios H_1 , H_2 , H_3 e H_4 . O estanho apresenta constantes de acoplamento grandes com os hidrogênios vizinhos H_1 (121 Hz) e também com os hidrogênios da dupla, H_2 (78 Hz) e H_3 (69 Hz), assim como com H_4 (37 Hz) .

Em um outro teste para verificar se está ocorrendo a transmetalração, foi realizada a reação abaixo (Esquema 52), onde o alilsilano 7 foi mantido em agitação em presença de SnCl_4 por 1 hora a -78°C . Em seguida a reação foi concluída sem adicionar o aldeído, pela adição de trietilamina e observou-se a formação do composto 33 em 85% de rendimento, mostrando que, provavelmente a reação possa por um intermediário tricloroestanho.

Esquema 52 - Formação da alilestanana.

16. Cálculos Teóricos

Alguns resultados interessantes foram obtidos quando calculou-se as energias de HOMO/LUMO e coeficientes no HOMO para o alilsilano (**Figura 22**) e para a alilestanana intermediária (**Figura 23**).

Como pode-se observar, o alilsilano possui energia de HOMO ligeiramente mais alta que a energia de HOMO da alilestanana. O mais interessante são os valores de coeficientes no HOMO para os carbonos do sistemas alílico (**Figura 24**). Podemos observar que os respectivos valores de coeficientes para o sistema alílico no HOMO da alilestanana são menores que os valores correspondentes para o alilsilano.

Figura 22 – Superfície de HOMO do alilsilano.

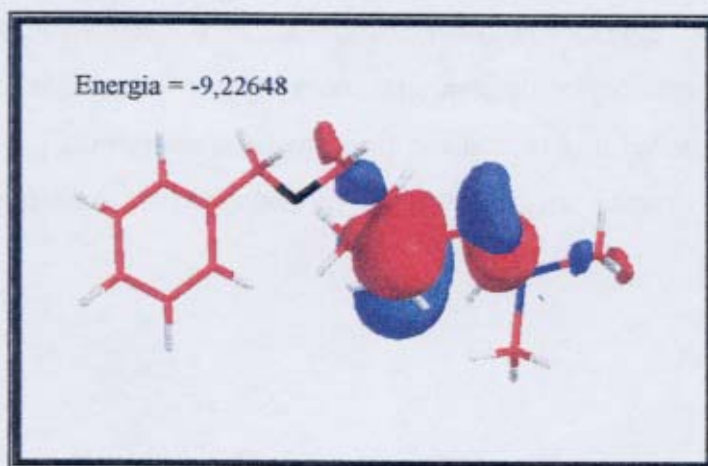


Figura 23 – Superfície de HOMO da alilestanana intermediária.

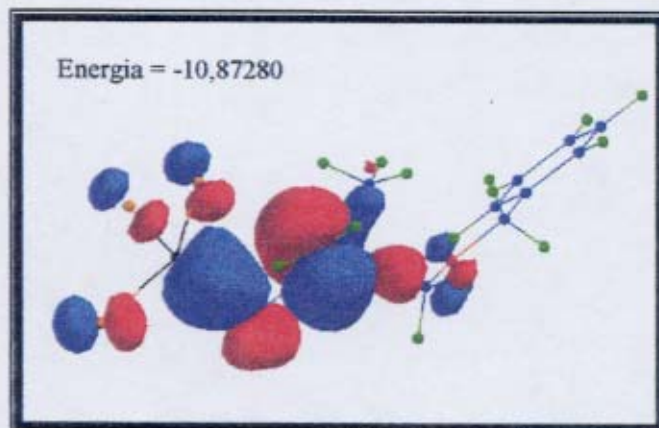
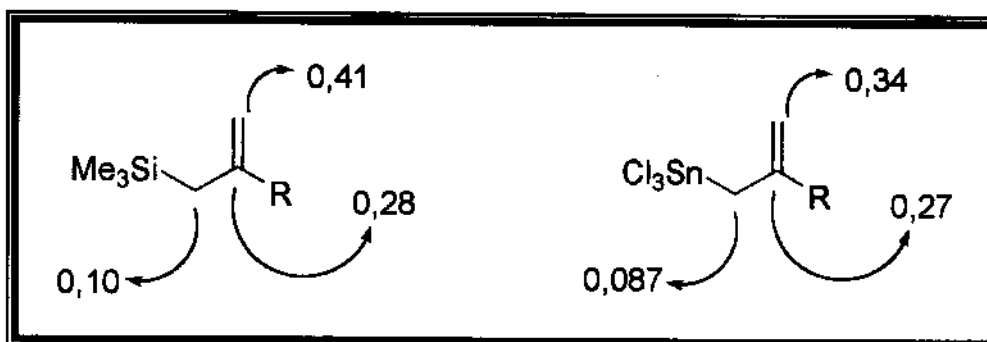


Figura 24 – Valores de Coeficiente de HOMO.



A menor energia de HOMO e menores valores de coeficientes para a alilestanana mostram, de certa forma, o efeito retirador de elétrons do grupo Cl_3Sn . Esta mesma tendência é observada no espectros de RMN- ^1H da provável alilestanana intermediária.

Baseados nestes resultados, acreditamos que a estereoseletividade destas reações deve-se à interação dos aminoaldeídos com uma nova espécie formada na reação entre o alilsilano e SnCl_4 . É possível que o alilsilano primeiro reaja com SnCl_4 para formar uma espécie reativa, provavelmente tricloroestanana, formada através de uma reação de transmetalização.

17. Conclusão

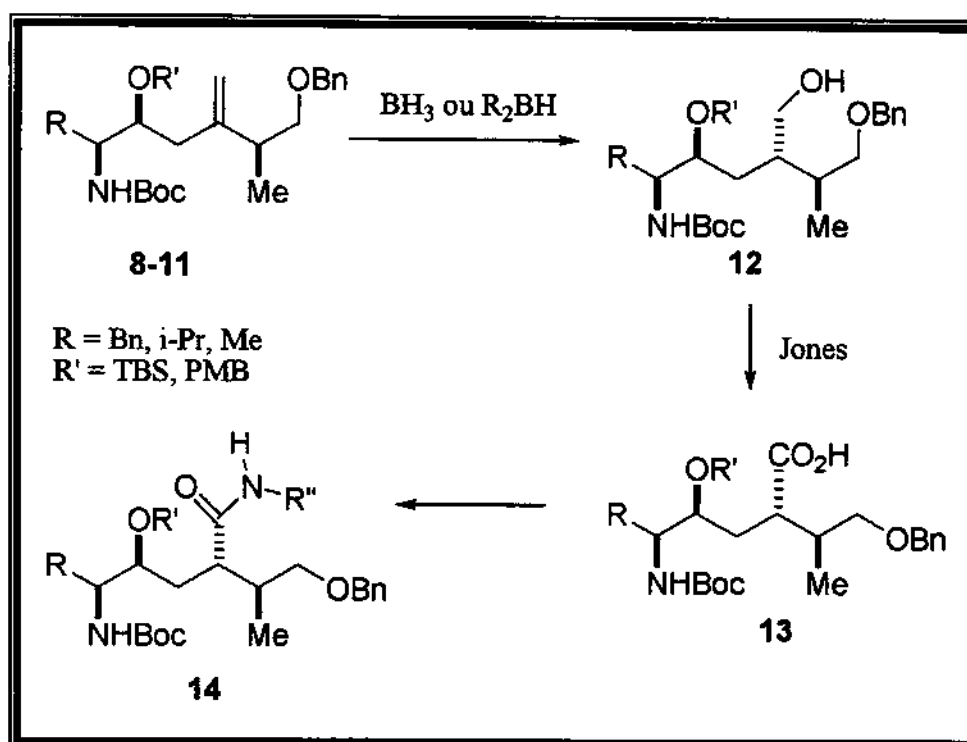
As reações de adição do alilsilano quiral **7** aos aldeídos mostram indução assimétrica 1,2-*syn* com boa diastereosseletividade. Para explicar a diastereosseletividade consideramos a transmetalração entre o alilsilano e SnCl_4 para formar uma espécie aliltricloroestanana. A nova espécie reativa possui o átomo de estanho deficiente de elétrons e por isso facilita a quelação intramolecular com o grupo $-\text{OBn}$ e a quelação intermolecular com o oxigênio do aldeído. Na coordenação intramolecular, a aliltricloroestanana deixa uma das faces mais impedidas sendo o elemento chave determinante para a diastereosseletividade observada. Os aldeídos quirais apresentaram preferência facial pela aproximação *anti*-Felkin. No caso dos aldeídos com configuração absoluta (**R**) em reação com o alilsilano quiral, temos a relação *Matched*, pois ambos os parceiros (aldeído e alilsilano) usam suas faces preferenciais (face Re, face Si respectivamente). Em relação aos aldeídos com configuração absoluta (**S**), temos a relação *Mismatched*, pois o alilsilano prefere a aproximação pela face Re do aldeído, que neste caso não é a mais favorecida para o aldeído (**S**). A aproximação pela face Re dos aldeídos deixa sempre o grupo alquil preferencialmente na posição pseudo-equatorial no estado de transição cíclico do tipo cadeira levando aos produtos observados com estereoquímica relativa 1,2-*syn* e 1,4-*syn*.

Das condições de reação estudadas, os melhores resultados foram observados para condição **B**, onde a transmetalração é mais favorecida. Estes resultados foram observados para os α -aminoaldeídos (**R**), independente do grupo **R**.

18. Perspectivas

Um dos objetivos deste trabalho é sua aplicação na obtenção das amidas **14**. (Esquema 2) Os compostos **8-11** quando colocados em condições de hidroboração da ligação dupla devem fornecer os álcoois primários **12** que são intermediários em potencial para a preparação dos respectivos ácidos carboxílicos **13**, necessários para a preparação das amidas **14**. (Esquema 2) Um estudo detalhado deverá ser realizado, com o objetivo de encontrar as melhores condições para efetuar a hidroboração (BH_3 , R_2BH) com boa seletividade. Neste ponto, estudos teóricos também serão realizados com o intuito de se estudar o equilíbrio conformacional para os compostos **8,10** e/ou **9,11** e os fatores que podem afetar a seletividade nestas reações de hidroboração (Tensão Alílica $A_{1,3}$; $-\text{OR}'$; $-\text{OBn}$).

Esquema 2 – Preparação de análogos de peptídeos.



19. Bibliografia

1. a) Rawls, R. **"Peptidomimetic Molecules Show Biological Activity Against Cancer, AIDS"**, *Chemical & Engineering News*, April 8, 1996, 37. b) Wilson, E. K. **"AIDS Conference Highlights Hope of Drug Cocktails, Chemokine Research"**, *Chemical & Engineering News*, July 29, 1996, 42. c) Rawls, R. **"Ribozymes Move Closer to Applications for AIDS Therapy"**, *Chemical & Engineering News*, January 29, 1996, 26.
2. Barré-Sinoussi, F.; Chermann, J. C.; Rey, F.; Nugeyre, M. T.; Chamaret, S.; Gruest, J.; Dauguet, C.; Axler-Blin, C.; Vézinet-Brun, F.; Rouzioux, C.; Rozenbaum, W.; Montagnier, L. **"Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)"**, *Science*, 1983, 220, 868.
3. Chakrabarti, L.; Guyader, M.; Alizon, M.; Daniel, M. D.; Desrosiers, R. C.; Tiollais, P.; Sonigo, P. **"Sequence of Simian Immunodeficiency Virus from Macaque and Its Relationship to other Human and Simian Retroviruses"**, *Nature* 1987, 328, 543.
4. Felder, R. A.; Boyd, J. C.; Margrey, K.; Holman, W.; Savory, J. **"Robotics in the Medical Laboratory"**, *Clin. Chem.* 1990, 36, 1534.
5. Houghten, R. A.; Pinilla, C.; Blondelle, S. E.; Appel, J. R.; Dooley, C. T.; Cuervo, J. H. **"Generation and Use of Synthetic Peptide Combinatorial Libraries for Basic Research and Drug Discovery"**, *Nature* 1991, 354, 84.
6. Kuntz, I. D. **"Structure-Based Strategies for Drug Design and Discovery"**, *Science* 1992, 257, 1078.
7. Ren, J.; Esnouf, R.; Hopkins, A.; Ross, C.; Jones, Y.; Stammers, D.; Stuart, D. **"The Structure of HIV-1 Reverse Transcriptase Complexed with 9-Chloro-TIBO: Lessons for Inhibitor Design"**, *Structure* 1995, 3, 915.
8. Thaisrivongs, S.; Tomasselli, A. G.; Moon, J. B.; Hui, J.; McQuade T. J.; Turner, S. R.; Strohbach, J. W.; Howe, W. J.; Tarpley, W. G.; Heinrikson, R. L. **"Inhibitors of The Protease from Human-Immunodeficiency-Virus-Design and Modeling of a Compound Containing a Dihydroxyethylene Isostere Insert with High Binding-Affinity and Effective Antiviral Activity"**, *J. Med. Chem.* 1991, 34, 2344.

9. Oliveira, L. H. S. **"Vírus da Imunodeficiência Humana"**, Virologia Humana, Editora Cultura Médica, Rio de Janeiro, 1994, 192.
10. Berndt, K. D.; Güntert, P.; Wüthrich, K. **"Nuclear Magnetic Resonance Solution Structure of Dendrotoxin K from the Venom of *Dendroaspis polylepis polylepis*"**, *J. Mol. Biol.* 1993, 234, 735.
11. (a) Rich, D. H. **Peptidase Inhibitors** in *"Comprehensive Medicinal Chemistry"*, Sammer, P.G.; ED.; Pergamon Press, Oxford, 1990, vol. 2, p. 391. b) Keenan, R. M.; Eppley, D. F.; Tomaszek Jr, T. A. **"Synthesis and Activity of an HIV-1 Protease Inhibitor Containing a Contiguous (E)-Olefin-Hydroxyethylene Peptide Mimetic"** *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 819.
12. (a) Greenlee, W. **"Renein Inhibitors"**, *J. Med. Res. Rev.* 1990, 10, 173. (b) Lagu, B. R.; Liotta, D. C. **"Diastereoselective Synthesis of the Key Lactone Intermediate for the Preparation of Hydroxyethylene Dipeptide Isosteres"**, *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 547.
13. (a) Ghosh, A. K.; McKee, S. P.; Thompson, W. J. **"An Efficient Synthesis of Hydroxyethylene Dipeptide Isosteres: The Core Unit of Potent HIV-1 Protease Inhibitors"**, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 6500. (b) Tam, T. F.; Carrière, J.; MacDonald, I. D.; Castelhana, A. L.; Pliura, D. H.; Dewdney, N. J.; Thomas, E. M.; Bach, C.; Barnett, J.; Chan, H.; Krantz, A. **"Intriguing Structure-Activity Relations Underlie the Potent Inhibition of HIV Protease by Norstatine-Based Peptides"**, *J. Med. Chem.* 1992, 35, 1318.
14. Diederich, A. M.; Ryckman, D. M. **"Stereoselective Synthesis of a Hydroxyethylene Dipeptide Isostere"** *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 6169.
15. Kiyooka, S.; Shiomi, Y.; Kira, H.; Kaneko, Y.; Tanimori, S. **"A Novel $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -Catalyzed [3+2] Annulation of *N*-Cbz- α -Amino Aldehyde with Allyltrimethylsilane. Highly Stereoselective Synthesis of Cis-2,3,5-Trisubstituted Pyrrolidines"**, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 1958.
16. D'Aniello, F.; Mann, A.; Mattii, D.; Taddei, M. **"Stereoselective "Ene" Reaction of Allylsilanes with Amino Aldehydes. An Application to the Synthesis of Potential HIV-1 Protease Inhibitors"**, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 3762.

17. Poss, M. A.; Reid, J. A. "Synthesis of the Hydroxyethylene Dipeptide Isostere, (2S,4S,5S)-5-Amino-6-Cyclohexyl-4-Hydroxy-2-Isopropyl Hexanoic Acid n-Butyl Amide", *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 1411.
18. D'Aniello, F.; Géhanne, S.; Taddei, M. "A Convenient Approach to Hydroxyethylene Dipeptide Isosteres Using Allylsilane Chemistry", *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 5621.
19. Eliel, E. L.; Wilen, S. H. "Stereochemistry of Organic Compound" John Wiley & Sons, 1994, 935.
20. a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. "Torsional Strain Involving Partial Bonds. The Stereochemistry of The Lithium Aluminium Hydride Reduction of Some Simple Open-Chain Ketones", *Tetrahedron Lett.* 1968, 2199. b) Lodge, E. P.; Heathcock, C. H. "Steric Effects, as Well as δ^* -Orbital Energies, Are important in Diastereoface Differentiation in Additions to Chiral Aldehydes" *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 3353. c) Lodge, E. P.; Heathcock, C. H. "On the Origin of Diastereofacial Selectivity in Additions to Chiral Aldehydes and Ketones: Trajectory Analysis" *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 2819.
21. Anh, N. T. "Regio- and Stereo-Selectivities in Some Nucleophilic Reactions", *Top. Curr. Chem.* 1980, 88, 145.
22. Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. "Geometrical Reaction Coordinates. II. Nucleophilic Addition to a Carbonyl Group", *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 5065.
23. Bürgi, H. B.; Lehn, J. M.; Wipff, G. "An *ab Initio* Study of Nucleophilic Addition to a Carbonyl Group", *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 1956.
24. Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J. M.; Wipff, G. "Stereochemistry of Reaction Paths at Carbonyl Centres", *Tetrahedron* 1974, 30, 1563.
25. Laszlo, P. "Organic Reactions – Simplicity and Logic" John Wiley & Sons, 1995, 30.
26. Fleming, I.; Dunogues, J.; Smithers, R. H. "The Electrophilic Substitution of Allylsilanes and Vinylsilanes", *Org. React.* 1989, 37, 57.
27. Dias, L. C. "Chiral Lewis Acid Catalysts in Diels-Alder Cycloadditions: Mechanistic Aspects and Synthetic Applications of Recent Systems", *J. Braz. Chem. Soc.* 1997, 8, 289.

28. Denmark, S. E.; Almstead, N. G. "Spectroscopic Studies on the Structure and Conformation of Lewis Acid-Aldehyde Complexes", *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3133.
29. Reetz, M. T.; Hüllmann, M.; Massa, W.; Berger, S.; Rademacher, P.; Heymanns, P. "Structure and Electronic Nature of the Benzaldehyde/Boron Trifluoride Adduct", *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2405.
30. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, **1991**, 315.
31. Ghosh, A. K.; Cappiello, J. "Stereoselective Synthesis of Dihydroisocoumarin Moiety of Microbial Agent AI-77-B: a Diels-Alder Based Strategy" *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8803.
32. Prasad, J. V. N. V.; Rich, D. H. "Addition of Allylic Metals to α -Aminoaldehydes. Application to the Synthesis of Statine, Ketomethylene and Hydroxyethylene Dipeptide Isosteres", *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1803.
33. a) D'Aniello, F.; Taddei, M. "A Stereoselective Method for the Preparation of HIV-1 Protease Inhibitors Based on the Lewis Acid Mediated Reaction of Allylsilanes and *N*-Boc- α -amino Aldehydes", *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5247.
34. d) Ciapetti, P.; Falorni, M.; Taddei, M. "CrCl₂ Mediated Addition of Allylic Halides or Phosphates to *N*-Protected α -Amino Aldehydes. Stereocontrolled Synthesis of a New Core for C₂ Symmetric HIV-Protease Inhibitors", *Tetrahedron*. **1996**, *52*, 7379.
35. Masse, C. E.; Panek, J. S. "Diastereoselective Reactions of Chiral Allyl- and Allenylsilanes with Activated C=X π -Bonds", *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1293.
36. a) Sakar, T. K. "Methods for the Synthesis of Allylsilanes. Part 1" *Synthesis* **1990**, 969. b) Sakar, T. K. "Methods for the Synthesis of Allylsilanes. Part 2" *Synthesis* **1990**, 1101.
37. Fleming, I. "Allylsilanes, Allylstannanes and Related Systems", *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2, 563.
38. Sakurai, H.; Kudo, Y.; Miyoshi, H. "The Reaction of the Butenyl Grignard Reagent with Trimethylchlorosilane", *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 1433.

39. a) Narayanan, B. A.; Bunnelle, W. H. "The Cerium Mediated Conversion of Esters to Allylsilanes", *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 6261. b) Bunnelle, W. H.; Narayanan, B. A. "The Conversion of Esters to Allylsilanes: Trimethyl(2-Methylene-4-Phenyl-3-Butenyl)Silane", *Org. Synth.* 1990, 69, 89. c) Trost, B. M.; Buch, M.; Miller, M. L. "Convenient Alternative Approach to 2-(Acetoxymethyl)-3-(Trimethylsilyl)Propene", *J. Org. Chem.* 1988, 53, 4887. d) Lee, T. V.; Porter, J. R.; Roden, F. S. "Direct Access to Functionalised Allylsilanes: The Cerium (III) Mediated Grignard Reaction of Functionalised Esters and Lactones", *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 5009. e) Mickelson, T. J.; Koviach J. L.; Forsyth, C. J. "Carboxylate Methylenation with a Functionalized Silylmethyl Anion: A Two-Step Synthesis of 2-Substituted Allylic Alcohols from Esters", *J. Org. Chem.* 1996, 61, 9617.
40. Seyferth, D.; Wursthorn, K. R.; Lim, T. F. O.; Sepelak, D. J. "The Wittig Synthesis Of Allylic Organosilicon Compounds" *J. Organomet. Chem.* 1979, 181, 293.
41. Matsuda, I.; Kato, T.; Sato, S.; Izumi, Y. "Regiocontrolled Synthesis of Allylsilanes by Means of Rhodium(I) or Iridium(I) Catalized Isomerization of Olefins", *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 5747.
42. Abel, E. W.; Rowley, R. J. "The Reaction of Perhalogenoketones with Allylic Derivatives of Silicon and Tin", *J. Organomet. Chem.* 1975, 84, 199.
43. Hagen, G.; Mayr, H. "Kinetics of the Reactions of Allylsilanes, Allylgermanes, and Allenstannanes with Carbenium Ions", *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 4954.
44. Fleming, I. "Silyl-to-Hydroxy Conversion in Organic Synthesis", *Chemtracts - Organic Chemistry* 1996, 9, 1.
45. Barton, S. D.; Ollis, W. D. *Comprehensive Organic Chemistry*, 1979, Volume 3, 541.
46. Earborn, C. "Influence of σ - π Conjugation on the Rate of Protodemetalation Reactions: A Comment", *J. C. S. Chem. Comm.* 1972, 1255.
47. a) Einhorn, J.; Einhorn, C.; Luche, J. L. "A Mild and Efficient Sonochemical *tert*-Butoxycarbonylation of Amines from Their Salts" *Synlett* 1991, 37. b) Golebiowski, A.; Jacobsson, U.; Jurczak, J. "High Pressure Approach to The Total Synthesis of 6-EPI-D-Purpurosamine B" *Tetrahedron* 1987, 43, 3063.

48. a) Jurczak, J.; Golebiowski, A. "Optically Active N-Protected α -Amino Aldehydes in Organic Synthesis", *Chem. Rev.* 1989, 89, 149; b) Reetz, M. T. "New Approaches to the Use of Amino Acids as Chiral Building Blocks in Organic Synthesis", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1991, 30, 1531. c) Luly, J. R.; Dellaria, J. F.; Plattner, J. J.; Soderquist, J. L.; Yi, N. "A Synthesis of Protected Aminoalkyl Epoxides from α -Amino Acids" *J. Org. Chem.* 1987, 52, 1487. d) Rich, D. H.; Sun, E. T.; Boparai, A. S. "Synthesis of (3S,4S)-4-Amino-3-Hydroxy-6-Methylheptanoic Acid Derivatives. Analysis of Diastereomeric Purity" *J. Org. Chem.* 1978, 43, 3624. e) Stanfield, C. F.; Parker, J. E.; Kanellis, P. "Preparation of Protected Amino Aldehydes" *J. Org. Chem.* 1981, 46, 4797.
49. Romo, D.; Meyer, S. D.; Johnson, D. D.; Schreiber, S. L. "Total Synthesis of (-)-Rapamycin Using an Evans-Tishchenko Fragment Coupling" *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 7906.
50. Matsushima, T.; Horita, K.; Nakajima, N.; Yonemitsu, O. "Synthetic Studies of 18-Membered Anti-Tumor Macrolide, Tedanolide. Computer-Aided Conformational Design of a Seco-Acid Derivative for Efficient Macrolactonization" *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 385.
51. Prasad, J. V. N. V.; Rich, D. H. "Synthesis of Hydroxyethylene Dipeptide Isosteres That Mimic A Cyclic Amino Acid at the P1' Subsite", *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 5857.
52. Kiyooka, S.; Nakano, M.; Shiota, F.; Fujiyama, R. "Dramatic Changes in Diastereoselectivity with The Quantity of Titanium Tetrachloride Used in Lewis Acid Mediated Reactions of Allylsilane with α -Amino Aldehyde", *J. Org. Chem.* 1989, 54, 5409.
53. Saari, W. S.; Fisher, T. E. "A Convenient and Versatile Synthesis of Chiral Aliphatic and Allylic Amines" *Synthesis* 1990, 453.
54. Fehrentz, J. A.; Castro, B. "An Efficient Synthesis of Optically Active α -(t-Butoxycarbonylamino)-aldehydes from α -Amino Acids" *Synthesis* 1983, 676.
55. Liu, H. J.; Shia, K. S.; Shang, X.; Zhu, B. Y. "Organocerium Compounds in Synthesis", *Tetrahedron* 1999, 55, 3803.

56. Paterson, I. Norcross, R. D.; Ward, R. A.; Romea, P.; Lister, M. A. "Studies in Macrolide Synthesis: A Stereocontrolled Synthesis of Oleandolide Employing Reagent- and Substrate-Controlled Aldol Reactions of (S)-1-(Benzyloxy)-2-Methylpentan-3-one" *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 11287.
57. Patil, V. J. "A Simple Access to trichloroacetimidates" *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 1481.
58. Funchs, P. L.; Anderson, M. B. "An efficient Method for Conversion of Carboxylic Acid Derivatives to Allylsilanes" *Synth. Comm.* 1987, 17, 621.
59. Fleming, I.; Pearce, A. "Controlling the Outcome of a carbocation-Initiated Cyclisation" *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1981, 9, 251.
60. Forsyth, J.; Michelson, T. J.; Koviach, J. L. "Carboxylate Methylenation with a Functionalized Silylmethyl Anion: A Two-Step Synthesis of 2-substituted Allylic Alcohols from Esters" *J. Org. Chem.* 1996, 61, 9617.
61. Evans, W. J.; Feldman, J. D. "The Presence of water in the Common CeCl_3/RLi Alkylation System" *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 4581.
62. Fleming, I.; Barbero, A.; Walter, D. "StereoChemical Control in Organic Synthesis Using Silicon-Containing Compound" *Chem. Rev.* 1997, 97, 2064.
63. Keck, G. E.; Abbott, D. E. "Stereochemical Consequences for The Lewis Acid Mediated Additions of Allyl and Crotyltri-n-Butylstannane to Chiral β -Hydroxyaldehyde Derivatives", *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 1883.
- 64 a) Futagawa, S.; Inui, T.; Shiba, T. "Nuclear Magnetic Resonance Study of the Stereoisomeric 2-Oxazolidone and 2-Phenyl-2-oxazoline Derivatives of α -Amino- β -hydroxy Acids" *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1973, 46, 3308. b) Ciapetti, P.; Taddei, M.; Ulivi, P. " CrCl_2 Mediated Allylation of N-Protected α -Amino Aldehydes. A Versatile Synthesis of Polypeptides Containing an Hydroxyethylene Isostere", *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3183. c) Rich, D. H.; Sun, E. T. O. "Synthesis of Analogues of the Carboxyl Protease Inhibitor Pepstatin. Effect of Structure on Inhibition of Pepsin and Renin" *J. Med. Chem.* 1980, 23, 27. d) Kano, S.; Yokomatsu, T.; Iwasawa, H.; Shibuya, S. "A New Facile Diastereoconversion of 2-Amino Alcohols Involving A Novel Cyclocarbamation" *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 6331. e) Wuts, P. G. M.; Pruitt, L. E. "An Efficient Synthesis of (4S)-(-)-4-Isopropyl-

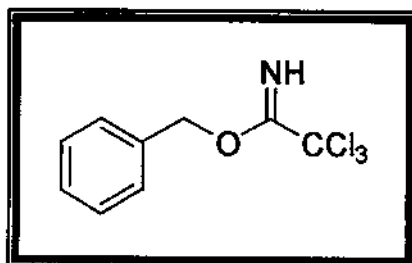
- 2-oxazolidinone**", *Synthesis* 1989, 622. f) Correa, A.; Denis, J.-N.; Greene, A. E. "A Safe, Simple, One-Pot- Preparation of N-Derivatized β -Amino Alcohols and Oxazolidinones from Amino Acids" *Synth. Comm.* 1991, 21, 1.
65. Benedetti, F.; Miertus, S.; Norbedo, S.; Tossi, A.; Zlatoidky, P. "Versatile and Stereoselective Synthesis of Diamino Diol Dipeptide Isosteres, Core Units of Pseudopeptide HIV Protease Inhibitors" *J. Org. Chem.* 1997, 62, 9348.
66. a) Dias, L. C.; Giacomini, R. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 5343. b) Dias, L. C.; Giacomini, R. *J. Braz. Chem. Soc.* 1998, 9, 357. c) Giacomini, R. Dissertação de Mestrado: "Adição de Alilsilano Quiral a Aldeídos Quirais α -Metil- β -alcóxi Substituídos". agosto, 1998, Instituto de Química – UNICAMP.
67. Jones, D. M.; Nilson, B.; Szelke, M. "A Short Stereocontrolled Synthesis of Hydroxyethylene Dipeptide Isosteres", *J. Org. Chem.* 1993, 58, 2286.
68. Freeman P. K.; Hutchinson, L. L. "Alkylolithium Reagents from Alkyl Halides and Lithium Radical Anions", *J. Org. Chem.* 1980, 45, 1924.
69. Kabalka, G. W.; Varma, M.; Rajender, S.; Srivastava, P. C.; Knapp Jr, F. F.; "Tosylation of Alcohols", *J. Org. Chem.* 1986, 51, 2386.
70. Snider, B. B.; Vo, N. H.; O'Neil, S. V. "Synthesis of ($\pm$)-Allocyathin B₂ and (+)-Erinacine A", *J. Org. Chem.* 1998, 63, 4732.
71. Fishwick, M. F.; Wallbridge, M. G. H. "Exchange and Addition Reactions Involving Tin-Allyl compounds", *J. Org. Chem.* 1977, 136, C46.
72. Naruta, Y.; Nishigaichi, Y.; Maruyama, K. "NMR Study on Transmetallation Reaction Between Allyltins and SnCl₄", *Tetrahedron* 1989, 45, 1067.
73. Denmark, S. E.; Wilson, T.; Wilson, T. M. "On the Lewis Acid Induced Addition of Allylstannanes to Aldehydes: A Spectroscopic Investigation", *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 984.
74. Boaretto, A.; Marton, D.; Tagliavini, G. " Stereochemical Course of The Addition Reactions of (*E/Z*)-Bu₃SnCH₂CH=CHCH₃ with Aldehydes in the Presence of Lewis Acids (Bu₂SnCl₂, BF₃.Et₂O and TiCl₄)" *J. Organomet. Chem.* 1987, 321, 199.

20. Parte experimental

20.1 Procedimentos gerais

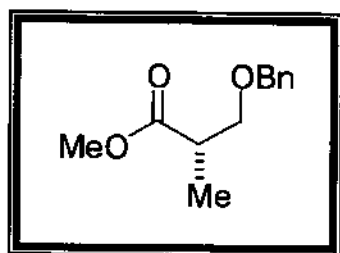
Todas as reações foram feitas sob condições anidras utilizando atmosfera de argônio, com exceção da preparação de tricloroacetimidato de benzila que utiliza meio aquoso. Diclorometano, trietilamina, ciclohexano, tetracloreto de estanho foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Tetrahydrofurano e Tolueno foram tratados com sódio e benzofenona e destilado antes do uso. Clorometiltrimetilsilano e cloro formiato de etila foram destilados antes do uso. Cloreto de cério foi secado sob vácuo e a temperatura de 150 °C durante 48 horas. Os demais reagentes e solventes foram utilizados sem tratamento prévio. Cromatografia de adsorção em coluna foi realizada utilizando-se sílica-gel Aldrich (230-400 mesh). Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN-¹H) e de carbono (RMN-¹³C) foram obtidos nos aparelhos Bruker AC 300/P, Varian Gemini 300 e Inova 500. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm e referenciados pelo sinal do clorofórmio deuterado ($\delta = 7,26$ ppm) no espectro de RMN-¹H e ($\delta = 77$ ppm) no espectro de RMN-¹³C. O espectro de ¹¹⁹Sn foi obtido no Bruker ac 300/p e usou Me₄Sn ($\delta = 0,00$ ppm) como referência interna. Os espectros de infravermelho foram obtidos no aparelho Perkin-Elmer 1600 FTIR. Os espectros de massa acoplado a cromatografia gasosa foram obtidos nos aparelhos GC/MS HP-5988-A e por VG AutoSpec. As medidas de rotações óticas foram obtidas no aparelho Polarímetro Polamat A, Carl Zeiss Jene. As análises elementares foram obtidas no aparelho Perkin Elmer Series II CNH/O Analyser 2400. Os cálculos teóricos foram obtidos através do programa PC Spartan Plus.

20.2 Compostos preparados



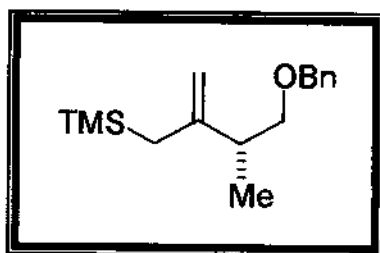
1-benziloxi-2,2,2-tricloro-1-etanimina (29)

Em um balão de 50 mL foi adicionado 1,0 g (7,24 mmol) de álcool benzílico **31** e 10 mL de CH_2Cl_2 . A solução resultante foi levada a $-15\text{ }^\circ\text{C}$ (banho de etilenoglicol/ CO_2) e então, adicionado 10 mL de solução aquosa de KOH 50% e 0,015 g (quantidade catalítica) de hidrogenossulfato de *n*-tetrabutylamônio. Após 5 min., adicionou-se 0,87 mL (8,68 mmol) de tricloroacetoneitrila gota a gota e a temperatura foi mantida por 30 min. Em seguida, a reação foi levada a temperatura ambiente e mantida durante 30 min. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa lavada com 2X 10 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi secada com MgSO_4 , concentrada até 1/3 do volume inicial, filtrada em celite (5 cm) e concentrada novamente. O produto obtido apresentou alto grau de pureza (CG e RMN- ^1H) não necessitando de purificação prévia. A massa resultante foi de 2 g, correspondente a 98% de rendimento. TLC: Rf: 0.42, hexano/acetato de etila 75/25. RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5,37 (s, 2H), 7,42 (m, 5H), 8,42 (sl, 1H) (**Espectro E-1**). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 70,7 (CH_2), 91,4 (C_0), 127,7 (CH), 128,3 (CH), 128,6 (CH), 135,5 (C_0), 162,7 (C_0) (**Espectro E-2**). IV (**filme**): 3340, 3090, 3066, 2949, 2885, 1666, 1586, 1498, 1455, 1379, 1291, 1212, 1073, 1029, 994, 907, 888, 827, 795, 736, 712, 648 cm^{-1} (**Espectro E-3**).



(2S)-3-(benziloxi)-2-metilpropionato de metila (30)

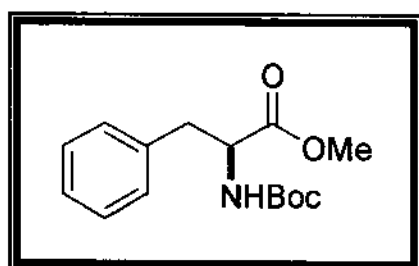
Para uma solução em agitação do composto comercial (S)-3-hidroxi-2-metilpropionato de metila (5,5 mL, 50,0 mmol) em 180 mL de cloreto de metileno, foi adicionado através de uma cânula uma solução de tricloroacetimidato de benzila (10,2 mL, 55,0 mmol) em ciclohexano (360 mL). Em seguida, ácido trifílico (1,77 mL, 20 mmol) foi adicionado gota a gota, formando um precipitado branco (tricloroacetamida). A reação foi deixada em 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 (2x 50 mL) e esta fase orgânica foi reunida ao sobrenadante. O extrato orgânico foi então lavado com 70 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio aquoso e depois com 70 mL de solução saturada de NaCl e, em seguida seco com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado em um rotaevaporador sob pressão reduzida à temperatura ambiente. O resíduo foi lavado com hexano (2x 100 mL) e concentrado novamente. O produto foi purificado por cromatografia flash (eluente: hexano/acetato de etila 97/3) resultando em um óleo incolor em 75% de rendimento. **RMN-¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,17 (d, 3H, ³J = 7,32), 2,77 (sext, 1H, ³J = 5,86), 3,49 (dd, 1H, ³J = 5,86 e 9,16), 3,65 (dd, 1H, ³J = 7,32 e 9,16), 3,69 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 7,32 (m, 5H) (**Espectro E-4**); **RMN-¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 13,69 (CH₃), 39,99 (CH), 51,60 (CH₃); 71,89 (CH₂), 73,04 (CH₂), 127,74 (CH), 127,76 (CH), 128,52 (CH), 138,35 (C₀), 175,67 (C₀) (**Espectro E-5**); **IV (filme)**: 2950, 2856, 1740, 1496, 1454, 1433, 1364, 1250, 1200, 1172, 1098, 1028, 838, 738, 698 cm⁻¹ (**Espectro E-6**); **Massa m/z**: (EI, 70 eV) 179 (100%), 165 (14%), 91 (98%), 57 (35%) (**Espectro E-7**). **TLC**: R_f: 0,26, Eluente: Hexano/Acetato de etila 95/5. $[\alpha]_D^{20} = +13,7$ (c 1,9, CHCl₃).



2-[(1R)-2-benziloxi-1-metiletil]alil(trimetil)silano (7)

Em um balão de três bocas de 500 mL, foi adicionado 21 g (57,45 mmol) de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ que foi aquecido sob vácuo (3 mmHg), com agitação à temperatura de 160 °C durante 10 horas, resultando na formação de um pó branco. Este balão foi resfriado à temperatura ambiente e, sob fluxo de argônio e banho de gelo (0 °C), foi adicionado 90 mL de THF anidro com forte agitação formando uma suspensão branca uniforme. Neste momento o banho de gelo foi retirado e mantida a agitação por 6 horas. Durante este tempo, em outro balão de 3 bocas de 100 mL com um condensador e funil gotejante foi adicionado 1,4g (57,61 mmol) de magnésio metálico e todo o sistema foi flambado sob fluxo de argônio. Uma solução de 7 g (57,09 mmol) de ClCH_2TMS em 30 mL de THF foi adicionado gota a gota ao magnésio através do funil gotejante e sob agitação. Esta solução foi agitada durante 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 foi adicionado gota a gota via cânula. A agitação foi mantida durante 2 horas nesta temperatura e, então, adicionou-se gota a gota, 4 g (19,23 mmol) de (2S)-3-(benziloxi)-2-metilpropionato de metila (composto 30) dissolvido em 10 mL de THF. A solução resultante foi levada à temperatura ambiente e mantida em agitação até o consumo de todo material de partida, onde esta foi acompanhada por TLC. Em seguida foi resfriada à temperatura de 0 °C e encerrada pela adição de uma solução saturada de cloreto de amônio (NH_4Cl). A reação foi levada à temperatura ambiente e extraída com 2X de 100 mL de éter etílico. A fase orgânica combinada foi lavada com 100 mL de solução saturada de NaCl e 100 mL de solução saturada de NaHCO_3 , e então secada com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4). O solvente foi evaporado em rotaevaporador à temperatura ambiente e pressão reduzida. O produto da reação foi então purificado através de cromatografia flash (eluente hexano/éter etílico 99/1) resultando em 2,17 g em rendimento de 62%. Recentemente, observamos após

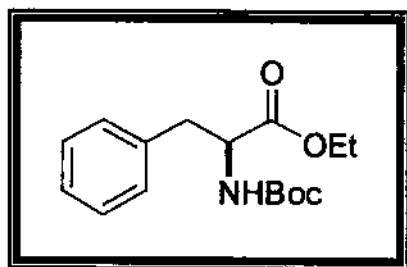
análise por cromatografia que o produto obtido após a olefinação de Peterson apresenta pureza suficiente para ser utilizado nas etapas de condensação sem prévia purificação, aumenta consideravelmente o rendimento, pois o produto bruto é obtido em cerca de 86% de rendimento. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz):** δ -0,04 (s, 9H), 1,04 (d, 3H, ³J = 6,96), 1,46 (dd, 1H, ³J = 13,55 e 1,10), 1,56 (dd, 2H, ³J = 13,55 e 1,10), 2,20 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H, ³J = 8,06 e 9,15), 3,46 (dd, 1H, ³J = 5,12 e 9,15), 4,45 (d, 2H, ³J = 2,19), 4,50 (dd, 1H, ³J = 2,19 e 1,09), 4,55 (t, 1H, ³J = 1,09), 7,23 (m, 5H) (**Espectro E-8**); **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz):** δ -1,33 (CH₃), 17,12 (CH₃), 26,63 (CH₂), 40,98 (CH), 72,95 (CH₂), 75,02 (CH₂), 106,49 (CH₂), 127,41 (CH), 127,50 (CH), 128,28 (CH), 138,70 (C₀), 149,72 (C₀) (**Espectro E-9**); **IV (filme):** 3068, 3030, 2957, 2851, 1632, 1497, 1453, 1414, 1364, 1247, 1158, 1097, 1031, 952, 852, 735, 696, 634 (**Espectro E-10**). **Massa de alta resolução:** Esperado: 262,1752 - Encontrado: (M-106) 156,1227 (**Espectro E-11**). Cromatograma (**Espectro E-12**). **TLC:** R_f 0,26, Eluente: Hexano/Éter etílico 99/1. $[\alpha]_D^{20} = +12,6$ (c 1,3, CHCl₃).



(2S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenilpropionato de metila (61)

Uma mistura de 0,59 mmol (120,7 mg) do sal metil α -aminoéster, 0,59 mmol (126,62 mg) de di-terc-butil-dicarbonato ((Boc)₂O) e 2,14 mmol (179,61 mg) de bicarbonato de sódio em 3 mL de metanol foram colocados em um banho de ultra-som até o final da evolução de CO₂, por aproximadamente 4 horas. Os sólidos foram então filtrados e o solvente evaporado. O produto foi purificado por cromatografia flash (eluente hexano/acetato de etila 90/10) resultando em 164,8 mg de um óleo amarelo em 88% de rendimento. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz):** δ 1,40 (s, 9H), 3,03 (dd, 1H, ²J = 13,8, ³J = 6,23), 3,14 (dd, 1H, ²J = 13,8, ³J = 5,86), 3,70 (s, 3H), 4,59 (ddl, 1H, ³J = 5,86 e 6,23), 4,99 (d, 1H, ³J = 6,23), 7,12 (d, 2H, ³J = 6,59), 7,21-7,32 (m, 3H) (**Espectro E-13**); **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz):** δ 28,03 (CH₃), 38,14 (CH₂), 52,02 (CH₃), 54,27 (CH), 79,85 (C₀), 127,15 (CH), 128,68 (CH), 129,43 (CH), 136,20 (C₀), 155,32 (C₀), 172,66 (C₀)

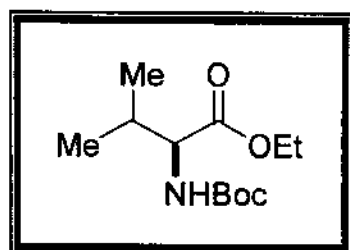
(Espectro E-14); IV (filme): 3433, 3374, 2979, 1744, 1715, 1498, 1438, 1366, 1251, 1211, 1168, 1057, 1020, 911, 733, 701, 647 cm^{-1} (Espectro E-15); Massa m/z (70 eV) M^+ 279 (22%), 223 (11%), 206 (8%), 178 (6%), 162 (71%), 120 (18%), 91 (30%) 57 (100%) (Espectro E-16). TLC: Rf. 0,47, Eluente: Hexano/Acetato de etila 80/20. $[\alpha]_D^{20} = -38,5$ (c 1,3, CHCl_3).



(2S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenilpropionato de etila (26a)

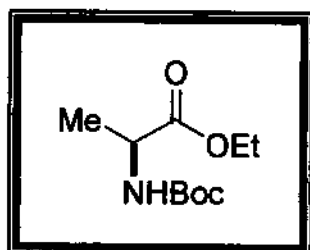
Uma mistura de 3,77 mmol (622,91 mg) do correspondente α -aminoácido, 3,77 mmol (821,86 mg) de di-terc-butil-dicarbonato $((\text{Boc})_2\text{O})$ e 11,22 mmol (942,5 mg) de bicarbonato de sódio em 19 mL de metanol foi colocada em um banho de ultra-som até o final da evolução do CO_2 , por aproximadamente 4 horas. Os sólidos foram então filtrados e o solvente evaporado. O resíduo foi dissolvido em 37,7 mL de água destilada. Esta solução foi resfriada em um banho de gelo e acidificada com solução saturada de bissulfato de potássio (KHSO_4) até pH 2. A fase aquosa foi extraída com éter etílico (3X 20 mL), a fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4) e o solvente evaporado para fornecer o aminoácido protegido que foi usado imediatamente na obtenção do respectivo aminoéster. Em seguida, a uma solução do α -aminoácido protegido (976,2 mg, 3,68 mmol) em cloreto de metileno (11,1 mL), trietilamina (0,56 mL, 5,39 mmol) foi adicionada a 0 °C, seguida da adição do cloroformiato de etila (0,29 mL, 3,80 mmol). Após 10 min de agitação, 4-dimetilaminopiridina (46,25 mg, 0,37 mmol) foi adicionada em uma porção e a agitação permaneceu por mais 20 min. A mistura reacional foi diluída com éter etílico (36,8 mL) e extraída com ácido clorídrico 1 N. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (2X 12mL), secada com sulfato de magnésio (MgSO_4) e concentrada. O resíduo oleoso foi cromatografado em coluna de sílica gel (hexano- acetato de etila 90/10) para fornecer 800,1 mg do produto (73 % de rendimento). RMN- ^1H

(CDCl₃, 300 MHz): δ 1,22 (t, 3H, $^3J = 7,32$), 1,41 (s, 9H), 3,07 (dd, 2H, $^2J = 13,92$, $^3J = 6,23$), 4,15 (q, 2H, $^3J = 7,32$), 4,55 (ddl, 1H, $^3J = 5,86$, 6,23), 4,99 (dl, 1H, $^3J = 6,23$), 7,13 (d, 2H, $^3J = 6,59$), 7,15-7,31 (m, 3H) (**Espectro E-17**); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 13,81 (CH₃), 28,05 (CH₃), 38,20 (CH₂), 54,33 (CH), 61,19 (CH₂), 79,80 (C₀), 127,10 (CH), 128,63 (CH), 129,52 (CH), 136,30 (C₀), 155,35 (C₀), 172,20 (C₀) (**Espectro E-18**); **IV (filme)**: 3433, 3370, 2978, 2932, 1715, 1604, 1497, 1454, 1391, 1367, 1348, 1251, 1168, 1079, 1054, 1027, 861, 738, 700cm⁻¹ (**Espectro E-19**); **Massa m/z**: (70 eV) M⁺ 293 (9%), 237 (12%), 220 (10%), 192(7%), 176 (73%), 164 (16%), 120 (28%), 102 (27%), 91 (25%), 57 (100%) (**Espectro E-20**). TLC: Rf: 0.45, Eluente: Hexano/Acetato de etila 80/20. $[\alpha]_D^{20} = -28,1$ (c 1,5, CHCl₃).



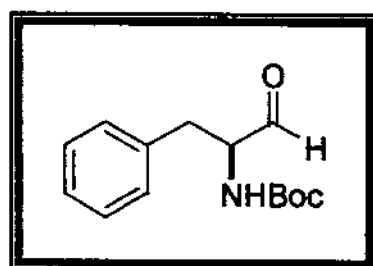
(2S)-3-metil-2-terc-butoxicarbonilaminobutanoato de etila (26b)

O produto foi purificado por cromatografia flash (eluente hexano/acetato de etila 90/10) resultando em 917,8 mg um óleo amarelo (82% de rendimento). RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,87 (d, 3H, $^3J = 6,95$), 0,94 (d, 3H, $^3J = 6,59$), 1,27 (t, 3H, $^3J = 6,95$), 1,43 (s, 9H), 2,11 (m, 1H), 4,18 (m, 3H), 5,03 (dl, 1H) (**Espectro E-21**); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 13,92 (CH₃), 17,28 (CH₃), 18,68 (CH₃), 28,06 (CH₃), 31,11 (CH), 58,41 (CH), 60,94 (CH₂), 79,64 (C₀), 155,95 (C₀), 172,72 (C₀) (**Espectro E-22**); **IV (filme)**: 3444, 3369, 2973, 2934, 1718, 1500, 1466, 1391, 1368, 1310, 1248, 1177, 1159, 1091, 1027, 868, 780 cm⁻¹ (**Espectro E-23**); **Massa m/z**: M⁺ 245 (3%), 200 (3%), 172 (22%), 144 (18%), 116 (77%), 72 (91%), 57 (100%) (**Espectro E-24**). TLC: Rf: 0,56, Eluente: Hexano/Acetato de etila 80/20. $[\alpha]_D^{20} = -13,6$ (c 1,2, CHCl₃).



(2S)-2-terc-butoxicarbonilaminopropionato de etila (26c)

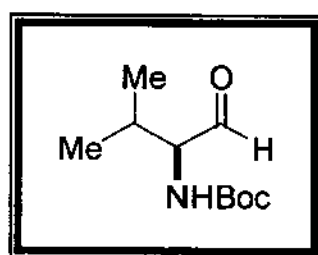
O produto foi purificado por cromatografia flash (eluente hexano/acetato de etila 90/10) resultando em 951,47 mg de um óleo amarelo (82% de rendimento). **RMN-¹H** (**CDCl₃**, 300 MHz): δ 1,26 (t, 3H, $^3J = 7,32$), 1,36 (d, 3H, $^3J = 7,32$), 1,42 (s, 9H), 4,18 (q, 2H, $^3J = 7,32$), 4,27 (m, 1H), 5,06 (sl, 1H) (**Espectro E-25**); **RMN-¹³C** (**CDCl₃**, 75 MHz): δ 13,85 (CH₃), 18,43 (CH₃), 28,08 (CH₃), 49,12 (CH), 61,18 (CH₂), 79,75 (C₀), 155,39 (C₀), 173,72 (C₀) (**Espectro E-26**); **IV (filme)**: 3366, 2980, 2933, 1738, 1718, 1522, 1458, 1367, 1338, 1300, 1250, 1211, 1166, 1094, 1069, 1025, 888, 856, 783 cm⁻¹ (**Espectro E-27**). **Massa m/z**: 170 (8%), 144 (12%), 97 (28%), 83 (36%), 69 (46%), 57 (100%) (**Espectro E-28**) **TLC**: R_f: 0,36, Eluente: Hexano/Acetato de etila 80/20. $[\alpha]_D^{20} = - 39,5$ (c 1,7, CHCl₃).



(2S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenilpropanal (6a)

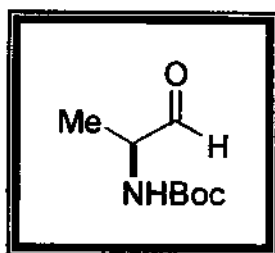
Procedimento geral: Para uma solução do correspondente α -aminoéster (0,7 mmol, 202,4 mg) em tolueno seco (1,9 mL) sob agitação, foi adicionado gota a gota durante 30 min. 1,37 mmol de uma solução 1M de hidreto de diisobutilaluminio (DIBAL-H) em Tolueno à -78 °C sob atmosfera de argônio. Após 30 min., metanol (0,08mL) foi cautelosamente adicionado, e à mistura foi adicionado uma solução saturada de sal de Rochelle (Tartarato de sódio e potássio, 0,75 mL) à 0 °C sob agitação. Decorridos 60 min.

após início da agitação, a mistura foi filtrada, e o sólido lavado com éter (5X 10 mL). A fase aquosa foi extraída com éter (2X 10 mL) e a fase orgânica combinada foi secada com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4), filtrado, e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia flash (eluente hexano/acetato de etila 85/15) resultando 153,08 mg de um sólido branco em 89% de rendimento. **RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz):** δ 1,42 (s, 9H), 3,12 (d, 2H, $^3J = 6,59$), 4,43 (dd, 2H, $^3J = 6,59$), 5,04 (sl, 1H), 7,26 (m, 5H), 9,64 (s, 1H) (**Espectro E-29**); **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz):** δ 28,0 (CH_3), 35,3 (CH_2), 60,7 (CH), 80,2 (C_0), 111,8 (C_0), 128,4 (CH), 129,3 (CH), 129,8 (CH), 135,8 (C_0), 199,8 (CH) (**Espectro E-30**); **IV (pastilha de KBr):** 3787, 3422, 3369, 2980, 2922, 2833, 1690, 1630, 1523, 1452, 1388, 1366, 1250, 1170, 1033, 1002, 755, 700, 628 cm^{-1} (**Espectro E-31**); **Massa m/z (70 eV):** M^+ 249 (16%), 220 (24%), 179 (12%), 164 (36%), 120 (58%), 91 (54%), 59 (36%), 57 (100%) (**Espectro E-32**); **TLC:** Rf: 0.36, Eluente: Hexano/Acetato de etila 80/20.



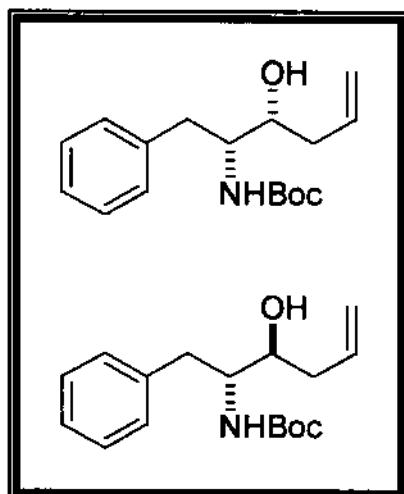
(2S)-3-metil-2-terc-butoxicarbonilaminobutanal (6b)

O produto foi purificado por cromatografia flash (eluente hexano/acetato de etila 85/15) resultando 34,9 mg de um em 68% de rendimento. **RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz):** δ 0,84 (d, 3H, $^3J = 6,95$), 0,98 (d, 3H, $^3J = 6,95$), 1,31 (s, 9H), 2,15, (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 5,22 (sl, 1H), 9,51 (s, 1H) (**Espectro E-33**); **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz):** δ 17,29 (CH_3), 18,76 (CH_3), 28,68 (CH_3), 29,05 (CH), 64,37 (CH), 79,42 (C_0), 155,63 (C_0), 200,28 (CH) (**Espectro E-34**); **IV (filme):** 3453, 3375, 3280, 3136, 2968, 2930, 2890, 2812, 2724, 1737, 1699, 1464, 1393, 1364, 1253, 1170, 1087, 1064, 1014, 774, 535 cm^{-1} (**Espectro E-35**); **Massa de alta resolução:** Esperado: 201,13649 - Encontrado: (M-29) 172,0984 (**Espectro E-36**). $[\alpha]_D^{20} = + 58,6$ (c 0,7, CHCl_3). **TLC:** Rf: 0.29, Eluente: Hexano/Acetato de etila 80/20.



(2S)-2-tert-butoxycarbonylaminopropanal (6c)

O produto foi purificado por cromatografia flash (eluente hexano/acetato de etila 85/15) resultando em 38,6 mg de um sólido branco em 79% de rendimento. **RMN-¹H** (**CDCl₃**, 300 MHz): δ 1,26 (d, 3H, $^3J = 7,32$), 1,38 (s, 9H), 4,14 (sl, 1H), 5,27 (sl, 1H), 9,50 (s, 1H) (**Espectro E-37**); **RMN-¹³C** (**CDCl₃**, 75 MHz): δ 14,54 (CH₃), 28,13 (CH₃), 55,31 (CH), 79,84 (C₀), 155,27 (C₀), 199,93 (CH) (**Espectro E-38**); **IV** (pastilha KBr): 3526, 3447, 3330, 3047, 2984, 2940, 2818, 2724, 1732, 1682, 1531, 1460, 1364, 1314, 1253, 1170, 1058, 1035, 829, 629 cm^{-1} (**Espectro E-39**); **Massa de alta resolução**: Esperado: 173,10519 - Encontrado: (M-29) 144,0447 (**Espectro E-40**). $[\alpha]_D^{20} = +30,7$ (c 0,5, CHCl₃). **TLC**: R_f: 0.33, Eluente: Hexano/Acetato de etila 80/20.



(2S,3S)-2-tert-butoxycarbonyl-amino-1-phenyl-5-hexen-2-ol (16a)

(2S,3R)-2-tert-butoxycarbonyl-amino-1-phenyl-5-hexen-2-ol (17a)

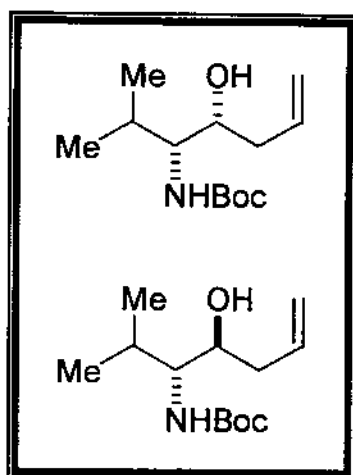
Condição “A”: Em um balão de 25 mL foi adicionado 1 mL de CH_2Cl_2 anidro, 50 mg (0,20 mmol) do aldeído **6a** a -78°C e então, adicionado gota a gota 1 eq. de SnCl_4 (23 μL). Em seguida, adicionou-se, via seringa, uma solução de 1 eq. do aliltrimetilsilano (23 mg, 0,20 mmol) dissolvido em 1 mL de CH_2Cl_2 anidro. Após 30 min. a reação foi concluída adicionando-se 1 eq. de trietilamina (14 μL) permanecendo em agitação por 15 min. A reação foi diluída com 2 mL de CH_2Cl_2 , adicionado 5 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) e levada a temperatura ambiente. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com 2X 5 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica reunida foi secada com sulfato de magnésio (MgSO_4) e concentrada em rota-evaporador à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia de coluna flash (hexano/acetato de etila 90/10).

Condição “B”: Em um balão de 25 mL foi adicionado 23 mg. de aliltrimetilsilano (0,20 mmol), em 1 mL de CH_2Cl_2 anidro, levado à -78°C , e adicionado gota a gota 1 eq. de SnCl_4 (23 μL). Esta solução permaneceu em agitação por 1 h, e então uma solução de 1 eq. do aldeído **6a** (0,050 g ou 0,20 mmol em 1 mL de CH_2Cl_2), foi transferida para o balão de reação via cânula. Após 30 min a reação foi concluída adicionando-se 1 eq. de trietilamina (14 μL) e permaneceu em agitação por 15 min. A reação foi diluída com 2 mL de CH_2Cl_2 , adicionado 5 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) e levada a temperatura ambiente. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com 2X 5 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica reunida foi secada com sulfato de magnésio (MgSO_4) e concentradas em rota-evaporador à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia de coluna flash (hexano/acetato de etila 90/10).

Condição “C”: Em um balão de 25 mL foi adicionado 0,050 g (0,20 mmol) do aldeído **6a**, dissolvido em 1 mL de CH_2Cl_2 anidro, levado à -78°C e adicionado 1 eq. de aliltrimetilsilano (23 mg, 0,20 mmol). A esta solução em agitação adicionou-se 1 eq. de SnCl_4 (23 μL). Após 30 min a reação foi concluída adicionando-se 1 eq. de trietilamina (14 μL) e permaneceu em agitação por 15 min. A reação foi diluída com 2 mL de CH_2Cl_2 , adicionado 5 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) e levada a temperatura ambiente. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída

com 2X 5 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica reunida foi secada com sulfato de magnésio (MgSO_4) e concentradas em rota-evaporador à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia de coluna flash (hexano/acetato de etila 90/10).

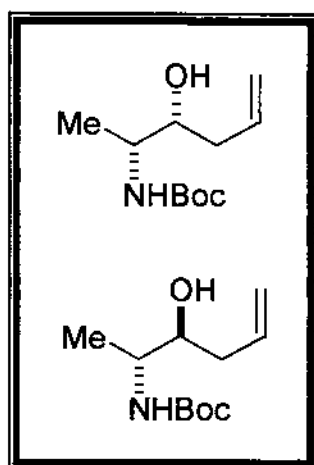
Condição "D": Em um balão de 25 mL foi adicionado 23 mg de aliltrimetilsilano (0.20 mg), dissolvido em 1 mL de CH_2Cl_2 anidro, levado à -78°C , e adicionado gota a gota 1 eq. de SnCl_4 (23 μL). Esta solução permaneceu em agitação por 1h, e então, foi adicionado via cânula, uma solução do aldeído **6a** (50 mg, 0,20 mmol), preparada com 1 mL de CH_2Cl_2 e 1 eq. de SnCl_4 (23 μL) à -78°C . Após 30 min a reação foi concluída adicionando-se 1 eq. de trietilamina (14 μL) e permaneceu em agitação por 15 min. A reação foi diluída com 2 mL de CH_2Cl_2 , adicionado 5 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) e levada a temperatura ambiente. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com 2X 5 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica reunida foi secada com sulfato de magnésio (MgSO_4) e concentradas em rota-evaporador à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia de coluna flash (hexano/acetato de etila 90/10). **RMN- ^1H - mistura de 16a/17a - (CDCl_3 , 300 MHz):** δ 1,41(s, 9H), 2,10 (d, 1H, $^3J = 3,66$), 2,25(d, 2H, $^3J = 6,95$), 2,94 (m, 2H), 3,60 (sl, 1H), 3,79 (dd, 1H, $^3J = 7,50$ e 8,60), 4,87 (d, 1H, $^3J = 8,60$), 5,10 (s, 1H), 5,15 (s, 1H) 5,76 (m, 1H, m), 7,25 (m, 5H) (**Espectros E-41, 42, 43, 44**). **RMN- ^{13}C - mistura de 16a/17a - (CDCl_3 , 75 MHz):** δ 28,1 (CH_3), 38,6 (CH_2), 39,1 (CH_2), 55,1 (CH), 70,0 (CH), 79,3 (C_0), 118,7 (CH_2), 126,5 (CH), 128,6 (CH), 129,5 (CH), 134 (CH), 138,4 (C_0), 156,3 (C_0) (**Espectro E-45**). **IV (filme):** 3430, 3064, 3026, 2978, 2931, 2248, 1689, 1641, 1604, 1562, 1496, 1453, 1392, 1366, 1283, 1250, 1169, 1051, 1022, 915, 867, 734, 700, 647, 547 cm^{-1} (**Espectros E-46, 47**). **Massa de alta resolução:** Esperado: 291,1834 - Encontrado: (M-91) 200,0505 (**Espectro E-48**). **TLC:** Rf: 0.33 , eluente: Hexano/Acetato de etila 80/20.



(4S,5S)-6-metil-5-terc-butoxicarbonilamino-1-hepten-4-ol (16b)

(4R,5S)-6-metil-5-terc-butoxicarbonilamino-1-hepten-4-ol (17b)

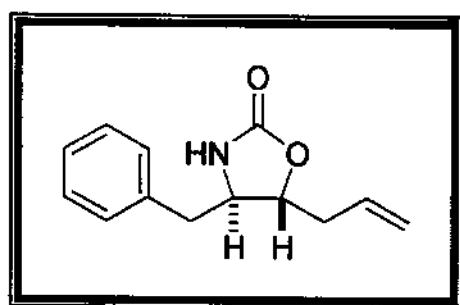
RMN-¹H - mistura de 16b/17b - (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,95 (d, 3H, $^3J = 6,59$), 0,97 (d, 3H, $^3J = 5,49$), 1,45 (s, 9H), 1,85 (m, 1H), 1,90 (dl, 1H), 2,26 (m, 2H), 3,21 (tl, 1H, $^3J = 8,05$), 3,82 (sl, 1H), 4,80 (dl, 1H, $^3J = 8,42$), 5,18 (s, 1H), 5,21 (sl, 1H), 5,84 (m, 1H) (Espectros E-49, 50). **RMN-¹³C** - mistura de 16b/17b - (CDCl₃, 75 MHz): δ 19,13 (CH₃), 19,74 (CH₃), 28,30 (CH₃), 30,28 (CH), 39,65 (CH₂), 59,35 (CH), 69,90 (CH), 79,05 (C₀), 118,5 (CH₂), 134,69 (CH), 156,70 (C₀) (Espectros E-51, 52, 53). **IV (filme)**: 3422, 2976, 3932, 1684, 1508, 1456, 1391, 1366, 1248, 1169, 1097, 1045, 1027, 990, 914, 865, 781 cm⁻¹. **TLC**: Rf: 0.38, eluente: Hexano/Acetato de etila 8/2.



(2S,3S)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-hexen-3-ol (16c)

(2S,3R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-hexen-3-ol (17c)

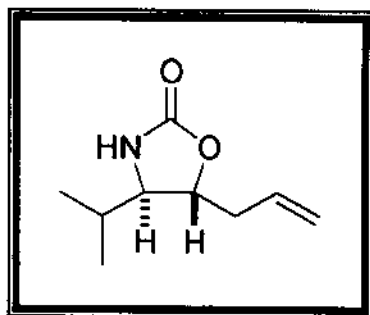
RMN-¹H - mistura de 16c/17c - (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,19 (d, 3H, $^3J=6,95$), 1,44 (s, 9H), 2,22 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,67 (sl, 1H), 4,74 (sl, 1H), 5,12 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 5,83 (m, 1H) (Espectros E-54, 55, 56, 57). **IV (filme)**: 3422, 2976, 3932, 1684, 1508, 1456, 1391, 1366, 1248, 1169, 1097, 1045, 1027, 990, 914, 865, 781 cm⁻¹ (Espectro E-58). **Massa de alta resolução**: Esperado: 215,15214 – Encontrado: (M-45) 170,0526 (Espectro E-59). **TLC**: Rf. 0.38, eluente: Hexano/Acetato de etila 8/2.



(4S,5S)-5-alil-4-benzil-1,3-oxazolan-2-ona (38a)

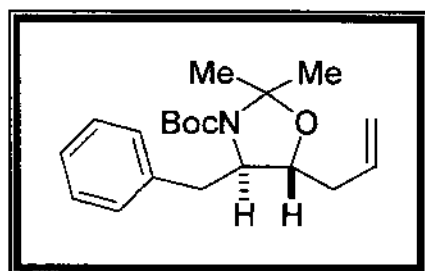
Uma solução da mistura dos aminoálcoois 16a/17a (0,050g, 0,18 mmol) e ácido clorídrico 3M (0,15 mL) em acetato de etila (0,25 mL) foi mantido sob agitação a temperatura ambiente durante 3 horas. Após a adição de 10 mL de éter etílico, a solução foi basificada com a adição de 5 mL de hidróxido de sódio (10%). A fase orgânica foi extraída e o solvente evaporado. O produto da reação foi dissolvido em 1 mL de diclorometano (CH₂Cl₂) e colocado em banho a 0 °C. A solução de trifosgênio em diclorometano foi adicionada gota a gota sobre a mistura reacional durante 1 h. Após 2 horas de agitação à 20 °C, a mistura foi diluída em diclorometano e lavada com solução saturada de carbonato de sódio. A fase orgânica foi extraída e o solvente evaporado a pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia flash (eluente hexano/acetato de etila 95/5) resultando em 30 mg de um óleo amarelo (80% de rendimento). **RMN-¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 2,41 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 3,74 (dt, 1H, $^3J = 5,37$ e 4,38), 4,36 (q, 1H, $^3J = 5,87$), 5,15 (m, 2H), 5,73 (m, 1H), 7,76 (m, 5H) (Espectros E-60, 61, 62, 63, 64, 65). **RMN-¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 38,5 (CH₂), 41,6 (CH₂), 58,0 (CH), 80,7 (CH), 119,5 (CH₂), 128,9 (CH), 129,0 (CH), 131,2 (CH), 135,9 (C₀), 158,1 (C₀) (Espectros E-66, 67). **IV (filme)**: 3281, 2922, 2850, 1955, 1755, 1745, 1643, 1600, 1495, 1454, 1392, 1259, 1081, 1016, 988, 922, 801,

766, 736, 701 cm^{-1} (**Espectro E-68**). TLC: Rf: 0.3 , eluente: Hexano/Acetato de etila 80/20.



(4S,5S)-5-alil-4-isopropil-1,3-oxazolan-2-ona (38b)

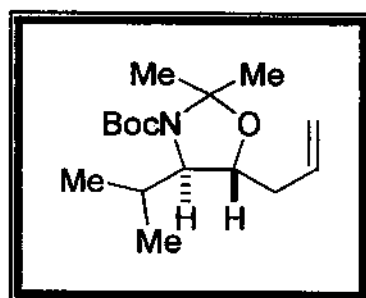
O produto foi purificado por cromatografia flash (eluente hexano/acetato de etila 95/5) resultando em 45 mg de um óleo amarelo (83% de rendimento). **RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz):** δ 0,90 (d, 3H, $^3J = 6,86$), 0,92 (d, 3H, $^3J = 6,86$), 1,69 (m, 1H), 2,43 (m, 2H), 3,24 (dt, 1H, $^3J = 5,61$ e 4,63), 4,31 (dt, 1H, $^3J = 4,63$ e 4,39), 5,20 (m, 2H), 5,80 (m, 1H), 6,90 (sl, 1H) (**Espectros E-69, 70, 71, 72**). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz):** δ 17,35 (CH_3), 17,78 (CH_3), 32,24 (CH), 39,50 (CH_2), 62,27 (CH), 79,16 (CH), 119,37 (CH_2), 131,64 (CH), 159,74 (C_0) (**Espectros E-73, 74**). **IV (filme):** 3263, 3144, 3082, 2964, 2933, 2876, 1743, 1640, 1393, 1238, 1058, 986, 919 cm^{-1} (**Espectro E-75**). **Massa de alta resolução:** Esperado: 169,1102 – Encontrado: 169,1094 (**Espectro E-76**). TLC: Rf: 0.28, eluente: Hexano/Acetato de etila 80/20.



(4S,5S)-5-alil-4-benzil-2,2-dimetil-3-terc-butoxicarbonil-1,3-oxazolano (40a)

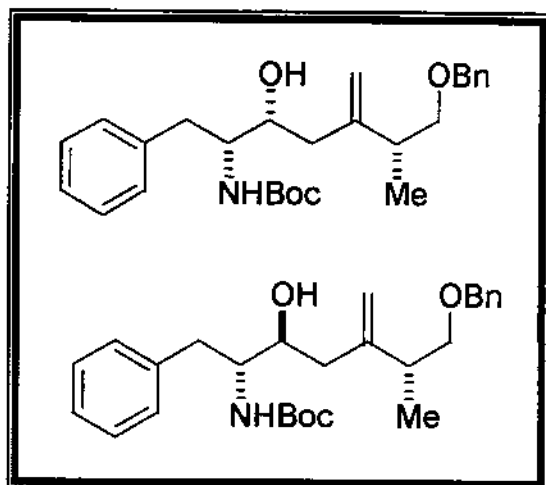
Uma solução da mistura dos aminoálcoois **16a/17a** (55 mg, 0,19 mmol) e ácido *p*-toluenosulfônico (10 mg) em 2,2-dimetoxipropano (3 mL) foi mantida em agitação por 48 horas a temperatura ambiente. Em seguida foram adicionado 10 mL de éter etílico, e a fase orgânica foi lavada com uma solução de NaHCO_3 10% e secada com MgSO_4 , filtrada e concentrada à pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna flash com sílica

gel (hexano/acetato de etila 90/10) forneceu 55 mg do produto em 83 % de rendimento. **RMN-¹H** (**CDCl₃**, 300 MHz): δ 1,25 (sl, 3H), 1,53 (s, 12H), 2,19 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,23 (dd, 1H, $^3J = 2,93$ e 12,81), 3,80 (sl, 1H), 3,96 (dt, 2H, $^3J = 4,39$ e 1,83), 4,95 (dl, 2H, $^3J = 9,15$), 5,50 (sl, 1H), 7,24 (m, 5H) (**Espectros E-77, 78, 79, 80**). **RMN-¹³C** (**CDCl₃**, 75 MHz): δ 26,96 (CH₃), 28,51 (CH₃), 37,55 (CH₂), 38,00 (CH₂), 62,66 (CH), 79,99 (C₀), 117,43 (CH₂), 126,47 (CH), 128,43 (CH), 129,41 (CH), 129,79 (CH), 133,68 (C₀), 137,70 (C₀), 151,85 (C₀) (**Espectros E-81, 82**). **Massa de alta resolução**: Esperado: 283,2147 – Encontrado: (M-43) 240,1549 (**Espectros E-84, 85**). **IV (filme)**: 3426, 3068, 3024, 2974, 2930, 1699, 1460, 1387, 1253, 1175, 1075, 708 cm⁻¹ (**Espectro E-83**). **TLC**: Rf: 0.29 , eluente: Hexano/Acetato de etila 80/20.



(4S,5S)-5-allyl-4-isopropil-2,2-dimetil-3-terc-butoxicarbonil-1,3-oxazolano (40b)

O produto foi purificado por cromatografia flash (eluente hexano/acetato de etila 90/10) resultando em 60 mg de um óleo amarelo (85% de rendimento). **RMN-¹H** (**CDCl₃**, 300 MHz): δ 0,92 (d, 6H, $^3J = 6,22$), 1,48 (s, 15H), 2,35 (m, 3H), 3,71 (sl, 1H) 3,90 (dt, 1H, $^3J = 2,20$ e 6,77), 4,13 (m, 1H), 5,10 (s, 1H), 5,15 (d, 1H, $^3J = 6,95$), 5,80 (m, 1H) (**Espectro E-86**). **TLC**: Rf: 0,32 , eluente: Hexano/Acetato de etila 8/2.



(2R,3R)-5-[(1R)-2-benziloxi-1-metiletil]-2-terc-butoxicarbonilamino-1-fenil-5-hexen-3-ol (8a)

(2R,3S)-5-[(1R)-2-benziloxi-1-metiletil]-2-terc-butoxicarbonilamino-1-fenil-5-hexen-3-ol (9a)

Condição “A”: Em um balão de 25 mL foram adicionados 1 mL de CH_2Cl_2 anidro, 87 mg (0,35 mmol) do aldeído **6a** a -78°C e então, adicionado gota a gota 1 eq. de SnCl_4 (40 μL). Em seguida, adicionou-se, via seringa, uma solução de 1 eq do alilsilano **7** (0,092 g) dissolvido em 1 mL de CH_2Cl_2 anidro. Após 30 min. a reação foi concluída adicionando-se 1 eq. de trietilamina (48 μL) permanecendo em agitação por 15 min. A reação foi diluída com 2 mL de CH_2Cl_2 , adicionado 5 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) e levada a temperatura ambiente. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com 2X 5 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica reunida foi secada com sulfato de magnésio (MgSO_4) e concentra em rota-evaporador à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia de coluna flash (hexano/acetato de etila 90/10).

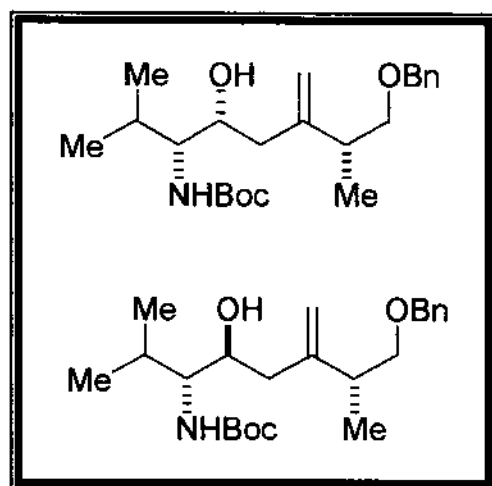
Condição “B”: Em um balão de 25 mL foi adicionado 104 mg de alilsilano **7** (0,40 mmol), dissolvidos em 1 mL de CH_2Cl_2 anidro, levado à -78°C , e adicionado gota a gota 1 eq. de SnCl_4 (40 μL). Esta solução permaneceu em agitação por 1 h, e então uma solução de 1 eq. do aldeído **6a** (99,6 mg ou 0,40 mmol em 1 mL de CH_2Cl_2), foi transferida para o balão de reação via seringa. Após 30 min a reação foi concluída adicionando-se 1 eq. de trietilamina (48 μL) e permaneceu em agitação por 15 min. A reação foi diluída com 2 mL de CH_2Cl_2 , adicionado 5 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) e levada a temperatura ambiente. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com 2X 5 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica reunida foi secada com sulfato de

magnésio (MgSO_4) e concentradas em rota-evaporador à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia de coluna flash (hexano/acetato de etila 90/10).

Condição “C”: Em um balão de 25 mL foi adicionado 104,5 mg (0,42 mmol) do aldeído **6a**, dissolvido em 1 mL de CH_2Cl_2 anidro, levado à -78°C e adicionado 1 eq. de alilsilano **7** (100 mg). A esta solução em agitação adicionou-se 1 eq. de SnCl_4 (40 μL). Após 30 min a reação foi concluída adicionando-se 1 eq. de trietilamina (48 μL) e permaneceu em agitação por 15 min. A reação foi diluída com 2 mL de CH_2Cl_2 , adicionado 5 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) e levada a temperatura ambiente. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com 2X 5 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica reunida foi secada com sulfato de magnésio (MgSO_4) e concentradas em rota-evaporador à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia de coluna flash (hexano/acetato de etila 90/10).

Condição “D”: Em um balão de 25 mL foi adicionado 90 mg do alilsilano **7** (0,34 mmol), dissolvido em 1 mL de CH_2Cl_2 anidro, levado à -78°C , e adicionado gota a gota 1 eq. de SnCl_4 (40 μL). Esta solução permaneceu em agitação por 1h, e então, foi adicionado via canula, uma solução do aldeído **6a**, preparada com 1 mL de CH_2Cl_2 e 1 eq. de SnCl_4 (40 μL) à -78°C . Após 30 min. a reação a reação foi concluída adicionando-se 1 eq. de trietilamina (48 μL) e permaneceu em agitação por 15 min. A reação foi diluída com 2 mL de CH_2Cl_2 , adicionado 5 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) e levada a temperatura ambiente. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com 2X 5 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica reunida foi secada com sulfato de magnésio (MgSO_4) e concentradas em rota-evaporador à pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia de coluna flash (hexano/acetato de etila 90/10). **RMN- ^1H - mistura de 8a/9a - (CDCl_3 , 300 MHz):** δ 0,93(d, 3H, $^3J = 6,95$), 1,40 (s, 9H), 2,24 (d, 1H, $^3J = 10,25$), 2,32 (dd, 2H, $^3J = 6,95$ e 5,85), 2,91 (m, 3H), 3,35 (dd, 1H, $^3J = 8,78$ e 5,49), 3,41 (t, 1H, $^3J = 5,49$) 3,75 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,94 (m, 3H), 7,27 (m, 10H) (**Espectros E-87, 88, 89, 90**). **RMN- ^{13}C - mistura de 8a/9a - (CDCl_3 , 75 MHz):** δ 17,52 (CH_3), 28,36 (CH_3), 38,56 (CH), 39,18 (CH_2), 40,93 (CH_2), 55,36 (CH), 67,72 (CH), 73,01 (CH_2), 74,61 (CH_2), 112,73 (CH_2), 127,81 (CH), 128,37 (CH), 128,47 (CH) 137,78 (C_0), 138,67 (C_0),

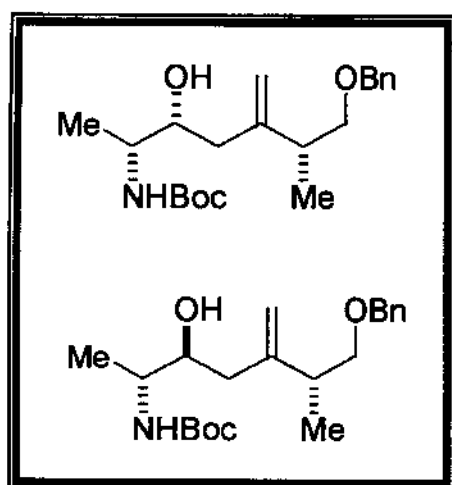
148,66 (C_0), 155,95 (C_0), 199,57 (C_0) (**Espectros E-91, 92, 93, 94, 95, 96, 97**). IV (filme): 3375, 3091, 3063, 3030, 2963, 2924, 2857, 1949, 1682, 1643, 1604, 1520, 1453, 1393, 1364, 1314, 1253, 1170, 1087, 1002, 891, 735, 696 cm^{-1} . (**Espectro E-98**). **Massa alta resolução:** Esperado: 439,2722 – Encontrado: 291,6855 (**Espectro E-99**). **Análise elementar calculada:** C: 73,77%; H: 8,48%; N: 3,19% - **Encontrada:** C: 73,26%; H: 8,45%; N: 3,65%. **TLC:** Rf: 0.29, eluente: Hexano/Acetato de etila 8/2. $[\alpha]^{20}_D = +10,8$ (c 1,18, $CHCl_3$).



(4R,5R)-2-[(1R)-2-benziloxi-1-metiletil]-6-metil-5-terc-butoxicarbonilamino-1-hepten-4-ol (8b)

(4S,5R)-2-[(1R)-2-benziloxi-1-metiletil]-6-metil-5-terc-butoxicarbonilamino-1-hepten-4-ol (9b)

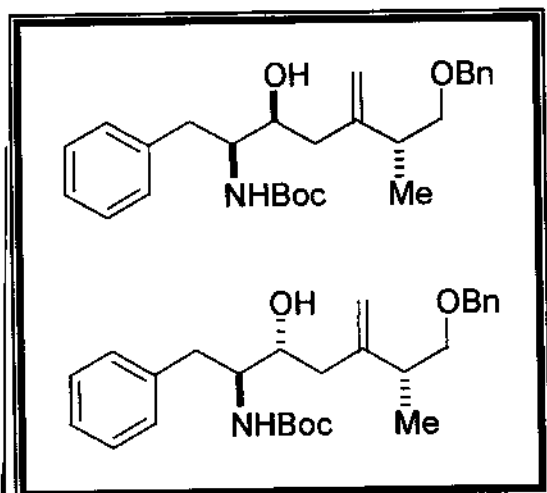
RMN- 1H - mistura de 8b/9b - ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0,94 (d, 3H, $^3J = 6,59$), 0,95 (d, 3H, $^3J = 6,59$), 1,03 (d, 3H, $^3J = 6,59$), 1,43 (s, 9H), 1,82 (m, 2H), 2,19 (d, 2H, $^3J = 7,32$), 2,46 (m, 1H), 3,19 (t, 1H, $^3J = 8,60$), 3,43 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,87 (d, 1H, $^3J = 10,25$), 4,98 (sl, 2H), 7,30 (m, 5H) (**Espectros E-99, 100, 101, 102**). **RMN- ^{13}C - mistura de 8b/9b - ($CDCl_3$, 75 MHz):** δ 17,59 (CH_3), 19,49 (CH_3), 19,84 (CH_3), 28,42 (CH_3), 30,96 (CH), 38,88 (CH), 41,36 (CH_2), 59,57 (CH), 67,69 (CH), 73,10 (CH_2), 76,74 (CH_2), 78,74 (C_0), 112,68 (CH_2), 127,73 (CH), 128,38 (CH), 137,81 (C_0), 148,88 (C_0), 156,54 (C_0), 199,57 (C_0) (**Espectros E-103, 104, 105, 106, 107, 108**). IV (filme): 3442, 3065, 3029, 2963, 2871, 1713, 1643, 1497, 1453, 1390, 1365, 1246, 1171, 1094, 1019, 876, 735, 697 cm^{-1} (**Espectros E-109, 110, 111**). **Massa de alta resolução:** Esperado: 391,2722 – Encontrado: (M-90) 301,7508 (**Espectro E-112**). **Análise elementar calculada:** C: 70,55%; H: 9,52%; N: 3,58%. **Encontrada:** C: 70,87%; H: 9,65%; N: 3,65%. **TLC:** Rf: 0,29, eluente: Hexano/Acetato de etila 8/2. $[\alpha]^{20}_D = +56,8$ (c 1,04, $CHCl_3$).



(2R,3S)-5-[(1R)-2-benziloxi-1-metiletil]-2-terc-butoxicarbonilamino-5-hexen-3-ol (9c)

(2R,3R)-5-[(1R)-2-benziloxi-1-metiletil]-2-terc-butoxicarbonilamino-5-hexen-3-ol (8c)

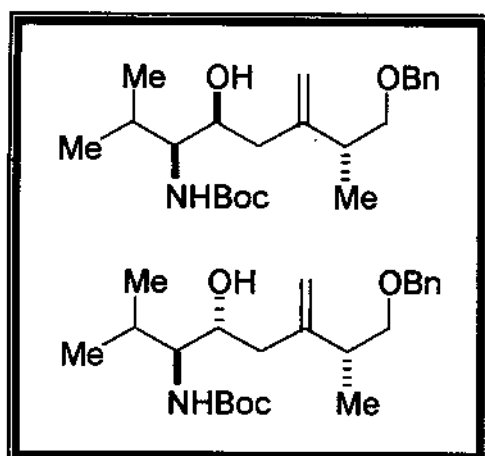
RMN-¹H - mistura de 8c/9c - (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,01 (d, 3H, ³J = 6,86), 1,21 (d, 3H, ³J = 6,86), 1,45 (s, 9H), 2,21 (m, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,82 (sl, 1H), 3,37 (dd, 1H, ³J = 5,76 e 9,06), 3,46 (t, 2H, ³J = 9,06), 3,69 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 7,32 (m, 5H) (Espectros E-113, 114, 115, 116). **RMN-¹³C** - mistura de 8c/9c - (CDCl₃, 75 MHz): δ 17,48 (CH₃), 18,87 (CH₃), 28,36 (CH₃), 38,86 (CH), 40,86 (CH), 71,43 (CH), 73,02 (CH₂), 74,39 (CH₂), 79,50 (C₀), 112,62 (CH₂), 127,65 (CH), 128,33 (CH), 137,78 (C₀), 148,65 (C₀), 155,91 (CH₀), 199,71 (C₀) (Espectros E-117, 118, 119). **IV (filme)**: 3442, 3065, 3029, 2963, 2871, 1713, 1643, 1497, 1453, 1390, 1365, 1246, 1171, 1094, 1019, 876, 735, 697 cm⁻¹. (Espectro E-120). **Massa alta resolução**: Esperado: 363,2409 - Encontrado: (M-144) 219,0860. (Espectro E-121). **Análise elementar calculada**: C: 69,39%; H: 9,15%; N: 3,85%. **Encontrada**: C: 68,47%; H: 8,91%; N: 4,00%. **TLC**: R_f 0,30, eluente: Hexano/Acetato de etila 80/20. [α]_D²⁰ = + 27,48 (c 1,6, CHCl₃).



(2S,3S)-5-[(1R)-2-benziloxy-1-metiletil]-2-terc-butoxicarbonilamino-1-fenil-5-hexen-3-ol (10a)

(2R,3R)-5-[(1R)-2-benziloxy-1-metiletil]-2-terc-butoxicarbonilamino-1-fenil-5-hexen-3-ol (11a)

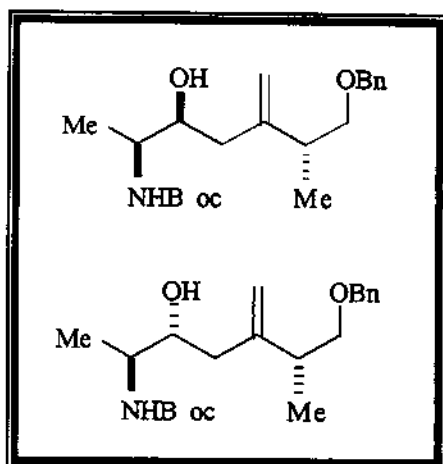
RMN-¹H - mistura de 10a/11a - (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,93 (d, 3H, ³J = 6,95), 1,35 (s, 9H), 1,40 (s, 9H), 2,24 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,94 (m, 2H), 7,27 (m, 10H) (Espectros E-122, 123, 124). RMN-¹³C - mistura de 10a/11a - (CDCl₃, 75 MHz): δ 17,49 (CH₃), 17,58 (CH₃), 28,37 (CH₃), 38,46 (CH), 35,52 (CH), 39,77 (CH₂), 40,34 (CH₂), 40,86 (CH₂), 55,48 (CH), 67,72 (CH), 39,33 (CH), 73,10 (CH₂), 74,67 (CH₂), 74,89 (CH₂), 79,09 (C₀), 112,75 (CH₂), 126,20 (CH), 127,73 (CH), 127,87 (CH), 128,32 (CH), 128,40 (CH), 128,49 (CH), 129,48 (CH), 129,63 (CH), 137,71 (C₀), 138,61 (C₀), 149,02 (C₀), 149,15 (C₀), 155,97 (C₀), 156,08 (C₀), 199,48 (C₀) (Espectros E-125, 126). IV (filme): 3375, 3091, 3063, 3030, 2963, 2924, 2857, 1949, 1682, 1643, 1604, 1520, 1453, 1393, 1364, 1314, 1253, 1170, 1087, 1002, 891, 735, 696 cm⁻¹. TLC: R_f 0.29, eluente: Hexano/Acetato de etila 80/20. [α]_D²⁰ = + 20,7 (c 1,93, CHCl₃).



(4S,5S)-2-[(1R)-2-benziloxi-1-metiletil]-6-metil-5-terc-butoxicarbonilamino-1-hepten-4-ol (10b)

(4R,5S)-2-[(1R)-2-benziloxi-1-metiletil]-6-metil-5-terc-butoxicarbonilamino-1-hepten-4-ol (11b)

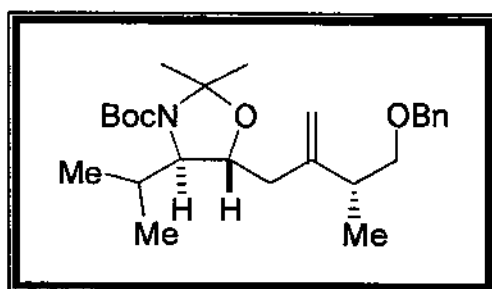
RMN- ^1H - mistura de 10b/11b - (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,94 (d, 3H, $^3J = 6,59$), 1,03 (d, 3H, $^3J = 6,59$), 1,43 (s, 9H), 1,82 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,43 (m, 3H), 3,97 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 7,30 (m, 5H) (Espectros E-127, 128, 129, 130). RMN- ^{13}C - mistura de 10b/11b - (CDCl_3 , 75 MHz): δ 17,20 (CH_3), 17,42 (CH_3), 17,51 (CH_3), 19,32 (CH_3), 19,37 (CH_3), 19,71 (CH_3), 28,22 (CH_3), 28,30 (CH_3), 30,71 (CH), 30,84 (CH), 39,65 (CH), 41,36 (CH_2), 41,55 (CH_2), 59,50 (CH), 59,66 (CH), 67,64 (CH), 69,10 (CH), 73,13 (CH_2), 74,55 (CH_2), 76,5 (CH_2), 78,79 (C_0), 79,10 (C_0), 112,6 (CH_2), 112,85 (CH_2), 127,72 (CH), 127,80 (CH), 128,45 (CH), 137,90 (C_0), 138,09 (C_0), 148,94 (C_0), 149,34 (C_0), 156,44 (C_0), 156,67 (C_0), 198,88 (C_0), 199,2 (C_0) (Espectros E-131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138). IV (filme): 3445, 2962, 2929, 2872, 1716, 1696, 1498, 1454, 1390, 1366, 1309, 1247, 1172, 1094, 1022, 894, 876, 736, 698 cm^{-1} . TLC: Rf. 0,29, eluente: Hexano/Acetato de etila 80/20. $[\alpha]_D^{20} = +14,2$ (c 0,59, CHCl_3).



(2S,3S)-5-[(1R)-2-benziloxi-1-metiletil]-2-terc-butoxicarbonilamino-5-hexen-3-ol (10c)

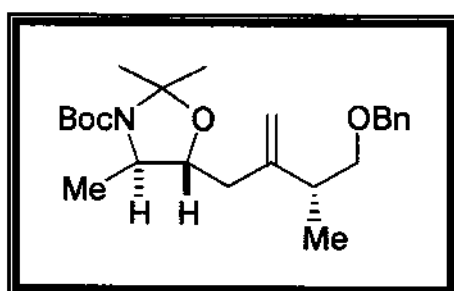
(2S,3R)-5-[(1R)-2-benziloxi-1-metiletil]-2-terc-butoxicarbonilamino-5-hexen-3-ol (11c)

RMN-¹H - mistura de 10c/11c - (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,02 (d, 3H, ³J = 6,86), 1,07 (d, 3H, ³J = 6,86), 1,12 (d, 3H, ³J = 6,86), 1,21 (d, 3H, ³J = 6,86), 1,45 (s, 9H), 2,21 (m, 1H), 2,49 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 7,32 (m, 5H) (**Espectros E-139, 140, 141, 142**). **RMN-¹³C** - mistura de 10c/11c - (CDCl₃, 75 MHz): δ 17,23 (CH₃), 17,52 (CH₃), 18,77 (CH₃), 19,09 (CH₃), 28,36 (CH₃), 38,56 (CH), 39,62 (CH), 40,24 (CH), 40,97 (CH), 71,43 (CH), 71,75 (CH), 73,08 (CH₂), 73,11 (CH₂), 74,63 (CH₂), 74,96 (CH₂), 79,11 (C₀), 112,62 (CH₂), 112,75 (CH₂), 127,65 (CH), 127,68 (CH), 127,71 (CH), 127,39 (CH), 128,83 (CH), 137,81 (C₀), 138,04 (C₀), 148,78 (C₀), 149,10 (C₀), 155,52 (CH₀), 155,96 (C₀), 199,71 (C₀) (**Espectro E-143**). **IV (filme)**: 3442, 3065, 3029, 2963, 2871, 1713, 1643, 1497, 1453, 1390, 1365, 1246, 1171, 1094, 1019, 876, 735, 697 cm⁻¹. **Análise elementar calculada**: C: 69,39%; H: 9,15%; N: 3,85%. **Encontrada**: C: 68,47%; H: 8,91%; N: 4,00%. Rf. 0,30, eluente: Hexano/Acetato de etila 80/20. [α]_D²⁰ = + 17,22 (c 1,6, CHCl₃).



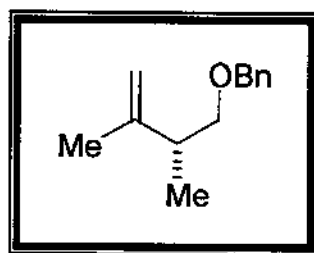
(4R,5R)-5-{2-[(1R)-2-benziloxi-1-metiletil]alil}-4-isopropil-2,2-dimetil-3-terc-butoxicarbonil-1,3-oxazolano (54b)

Uma solução da mistura dos aminoálcoois **8a/9a** (110 mg, 0,25 mmol) e ácido *p*-toluenosulfônico (15 mmg) em 2,2-dimetoxipropano (4 mL) foi mantida em agitação por 48 horas a temperatura ambiente. Em seguida foram adicionado 10 mL de éter etílico, e a fase orgânica foi lavada com uma solução de NaHCO₃ 10% e secada com MgSO₄, filtrada e concentrada à pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna flash com sílica gel (hexano/acetato de etila 90/10) forneceu 96 mg do produto em 80 % de rendimento. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz):** δ 0,88 (sl, 3H), 0,95 (sl, 3H, ³*J* = 6,59), 1,11 (d, 3H, ³*J* = 6,83), 1,48 (s, 9H), 1,78 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,38 (dd, 1H, ³*J* = 6,46 e 7,81), 2,48 (dd, 1H, ³*J* = 6,83 e 6,10), 2,56 (dd, 1H, ³*J* = 6,80 e 7,58), 3,25 (dd, 1H, ³*J* = 7,56 e 6,10), 3,51 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,58 (d, 2H, ³*J* = 6,59), 4,92 (sl, 1H), 5,02 (s, 1H), 7,34 (m, 5H) (**Espectros E-144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151**). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz):** δ 17,01 (CH₃), 22,59 (CH₃), 28,48 (CH₃), 39,61 (CH), 51,91 (CH), 72,98 (CH₂), 74,62 (CH₂), 80,09 (CH₂), 111,55 (CH₂), 127,46 (CH), 128,30 (CH), 138,52 (C₀), 148,16 (CH₂), 152,13 (C₀) **TLC:** Rf. 0,29, eluente: Hexano/Acetato de etila 80/20.



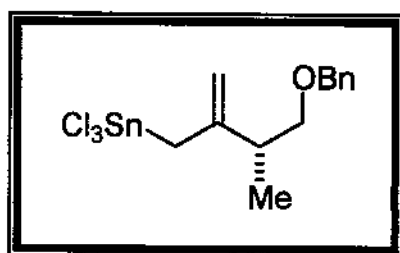
(4R,5R)-5-{2-[(1R)-2-benziloxi-1-metiletil]alil}-2,2,4-trimetil-3-terc-butoxicarbonil-1,3-oxazolano (54c)

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,86 (s, 3H), 0,88 (d, 3H, ³*J* = 6,59), 1,18 (d, 3H, ³*J* = 6,83), 1,48 (s, 9H), 2,38 (dd, 1H, ³*J* = 6,83), 2,48 (dd, 1H, ³*J* = 6,83, 6,10), 2,56 (dd, 1H, ³*J* = 6,80 e 7,58), 3,25 (dd, 1H, ³*J* = 7,56 e 6,10), 3,51 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,58 (d, 2H, ³*J* = 6,59), 4,92 (sl, 1H), 5,02 (s, 1H), 7,34 (m, 5H) (**Espectros E-152, 153, 154, 155, 156, 157**). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz):** δ 17,5 (CH₃), 28,4 (CH₃), 38,8 (CH), 59,5 (CH), 67,6 (CH), 73,0 (CH₂), 78,7 (C₀), 112,6 (CH₂), 127,7 (CH), 137,8 (C₀), 148,8 (C₀), 153,5 (C₀) (**Espectro E-158**). **IV (filme):** 3413, 3068, 2980, 2934, 1874, 1699, 1453, 1387, 1258, 1097 cm⁻¹ (**Espectro E-159**). **Massa alta resolução:** Esperado: 403,2722 – Encontrado: (M-15) 388,1632 (**Espectro E-160, 161**). **TLC:** Rf. 0,29, eluente: Hexano/Acetato de etila 80/20.



(2S)-3-benziloxi-2-metilpropionato de metila (33)

Em um balão de 25 mL foi adicionado 92 mg do alilsilano 7 (0,35 mmol), dissolvidos em 1 mL de CH_2Cl_2 anidro, levado à -78°C , e adicionado gota a gota 1 eq. de SnCl_4 (40 μL). Esta solução permaneceu em agitação por 1 h. Após 30 min a reação foi concluída adicionando-se 1 eq. de trietilamina (48 μL) que permaneceu em agitação por 15 min. A reação foi diluída com 2 mL de CH_2Cl_2 , adicionado 5 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) e levada a T.A. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa extraída com 2X 5 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica reunida foi secada com sulfato de magnésio (MgSO_4) e concentrada em rota-evaporador à pressão reduzida. **RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz):** δ 1,07 (d, 3H, $^3J = 6,96$), 1,73 (s, 3H), 2,52 (sext, 1H, $^3J = 6,96$), 3,33 (dd, 1H, $^2J = 9,15$, $^3J = 6,96$), 3,45 (dd, 1H, $^2J = 9,15$, $^3J = 6,59$), 4,54 (s, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 7,36 (m, 5H) (**Espectro E-162**). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz):** δ 16,6 (CH_3), 20,1 (CH_3), 41,0 (CH), 72,9 (CH_2), 73,9 (CH_2), 110,4 (CH_2), 127,4 (CH), 127,6 (CH), 128,3 (CH), 138,6 (C_0), 147,7 (C_0) (**Espectro E-163**). **IV (filme):** 3065, 3028, 2963, 2854, 1807, 1645, 1603, 1495, 1453, 1371, 1308, 1247, 1202, 1097, 1028, 999. 961. 889, 854, 734, 696 cm^{-1} (**Espectro E-164**). **Massa m/z:** 91 (100%), 84 (30%), 69 (19%), 41 (15%) (**Espectro E-165**).

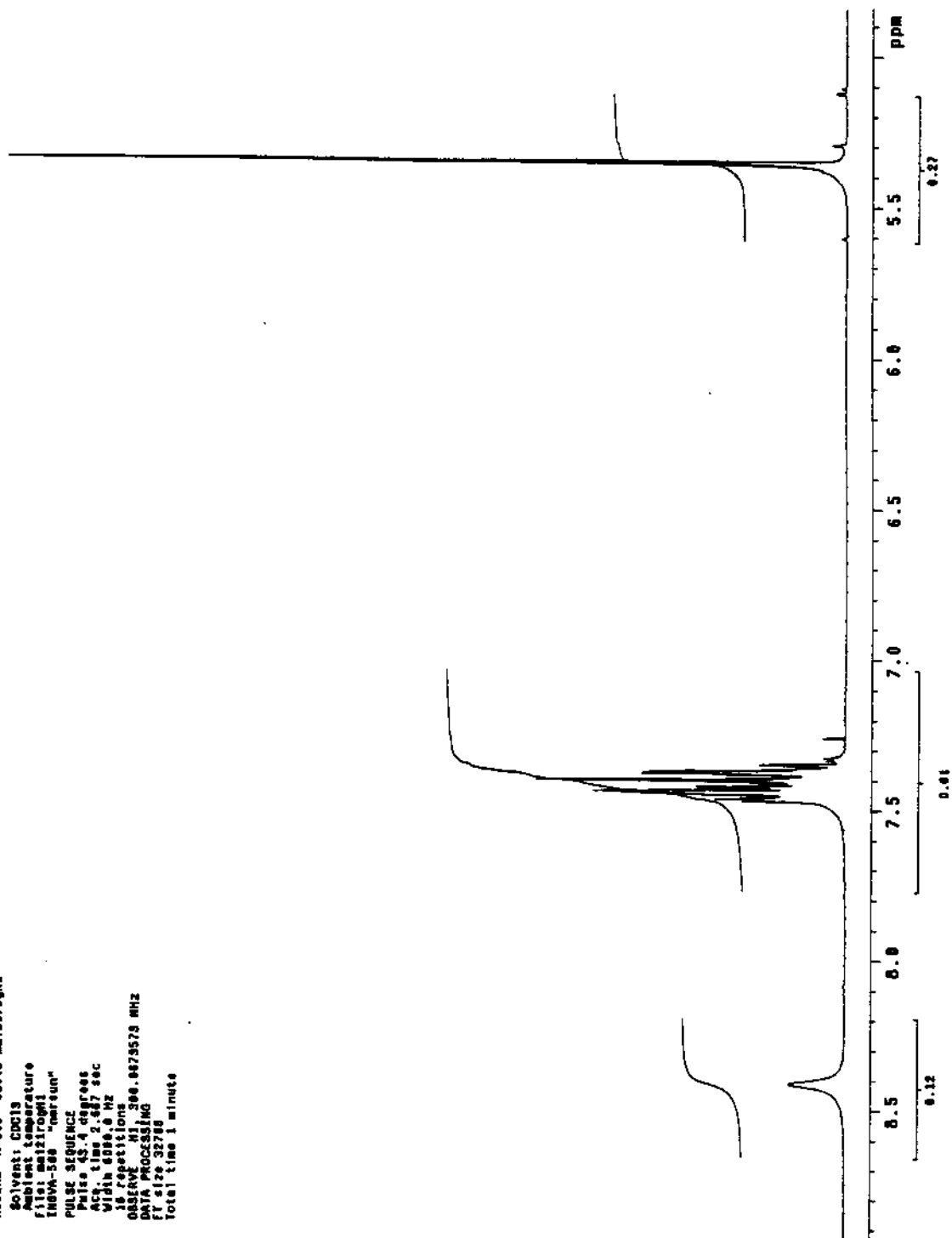
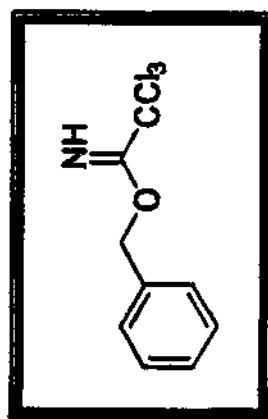


2-[(1R)-2-benziloxi-1-metiletil]alil(tricloro)estanana (7a)

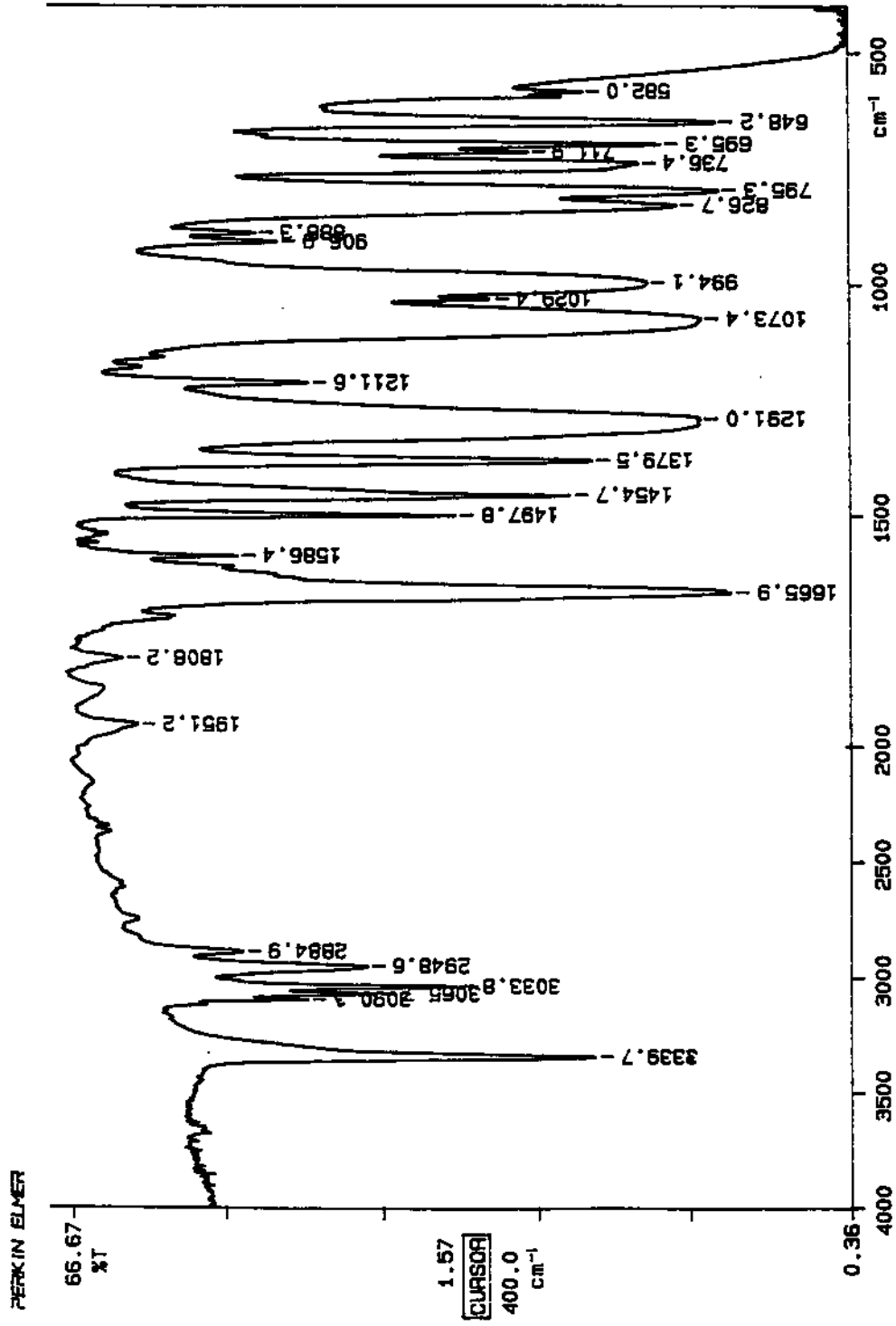
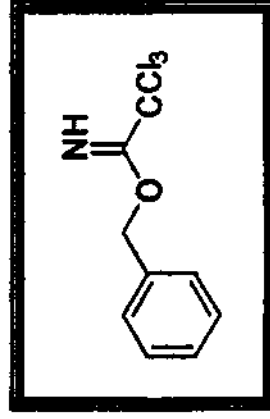
Em um tubo para ressonância magnética (10 mm), adicionou-se 0,13 mL de SnCl_4 (1,13 mmol) em uma solução alilsilano 7 (1,13 mmol, 297,1 mg) em clorofórmio deuterado à $-72\text{ }^\circ\text{C}$. Em seguida o tubo foi injetado no aparelho e o experimento realizado à $-60\text{ }^\circ\text{C}$. Por análise do espectro de RMN- ^1H percebeu-se que após algum tempo já não havia a presença do alilsilano 7. O experimento também realizado à temperatura ambiente. RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,95 (d, 3H, $^3J = 6,96$), 2,48 (m, 1H), 3,19 (d, 1H, $^3J = 10,98$), 3,36 (d, 1H, $^3J = 11,35$), 3,53 (dd, 1H, $^3J = 8,42$ e $9,88$), 3,70 (dd, 1H, $^3J = 4,39$ e $9,88$), 4,71 (1H, d, $^3J = 13,18$), 4,77 (d, 1H, $^3J = 5,86$), 5,04 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 7,40 (s, 5H) (Espectros E-166, 167); RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (CH_3), 15,66 (CH_3), 39,95 (CH_2), 42,68 (CH), 73,02 (CH_2), 74,48 (CH_2), 114,64 (CH_2), 144,03(C_0), 127,50 (CH), 128,28 (CH), 128,67 (CH), 138,70 (C_0) (Espectro E-168); RMN- ^{119}Sn (CDCl_3 , 111,92 MHz): δ -186,87 (tt, $^2J_{\text{Sn-H}} = 136$, $^4J_{\text{Sn-H}} = 78$) (Espectros E-169, 170, 171).

21. Espectros

Rosend "R-135" cdc13 ma121rogH1
 Solvent: CDC13
 Acquisition temperature
 125.00 MHz
 INOVA-500 "mrfcnu"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 45.4 degrees
 C19, time 2.887 sec
 C19, time 2.887 sec
 C19, time 2.887 sec
 C19, time 2.887 sec
 OBSERVE M1 300.8875573 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 1 minute

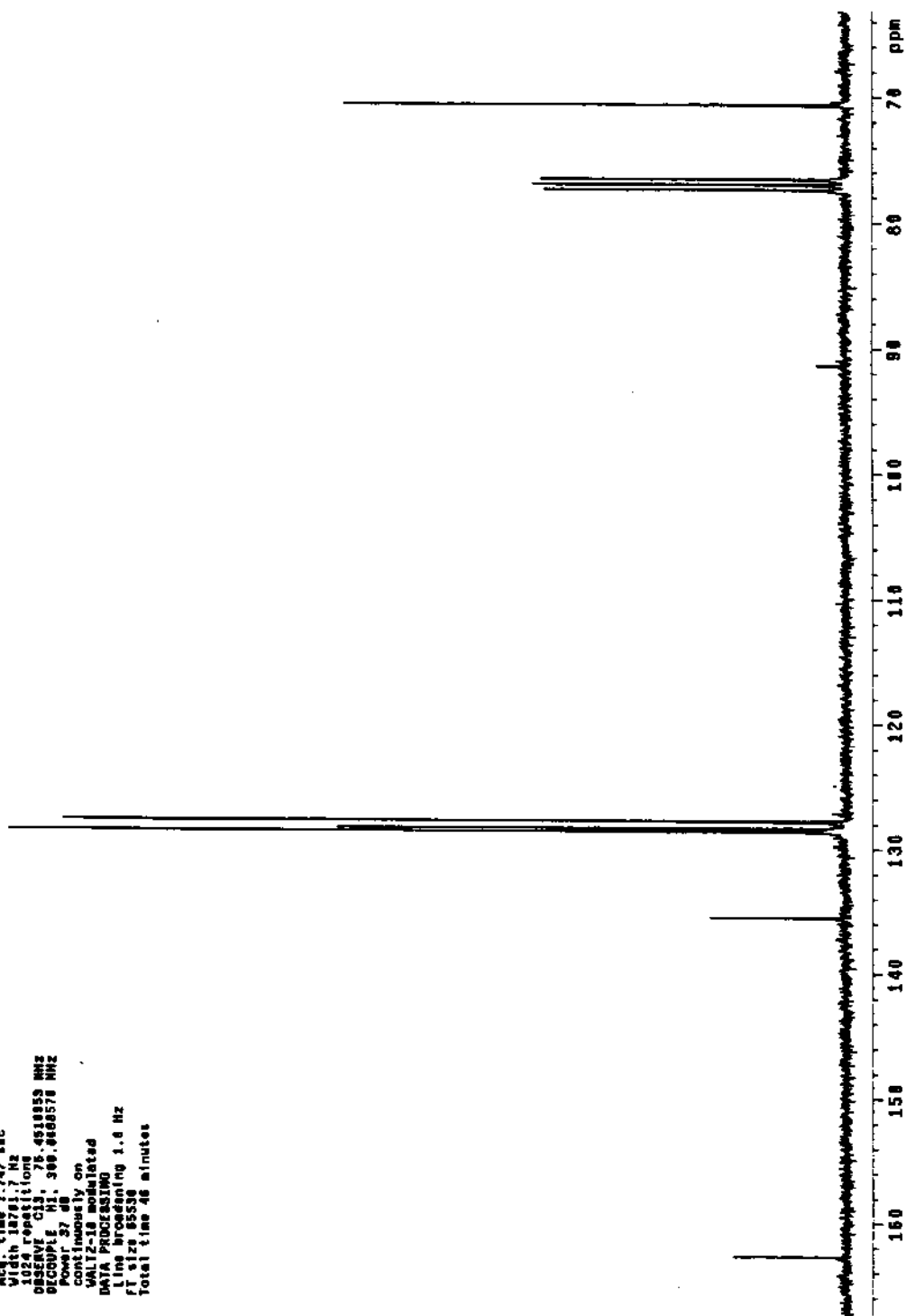
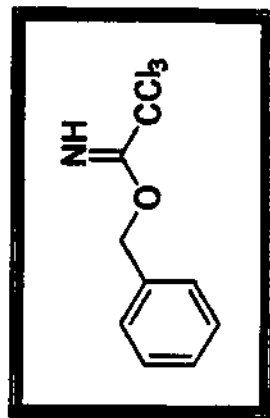


E-1 - Espectro de RMN-¹H em CDCl₃, 300 MHz (29)



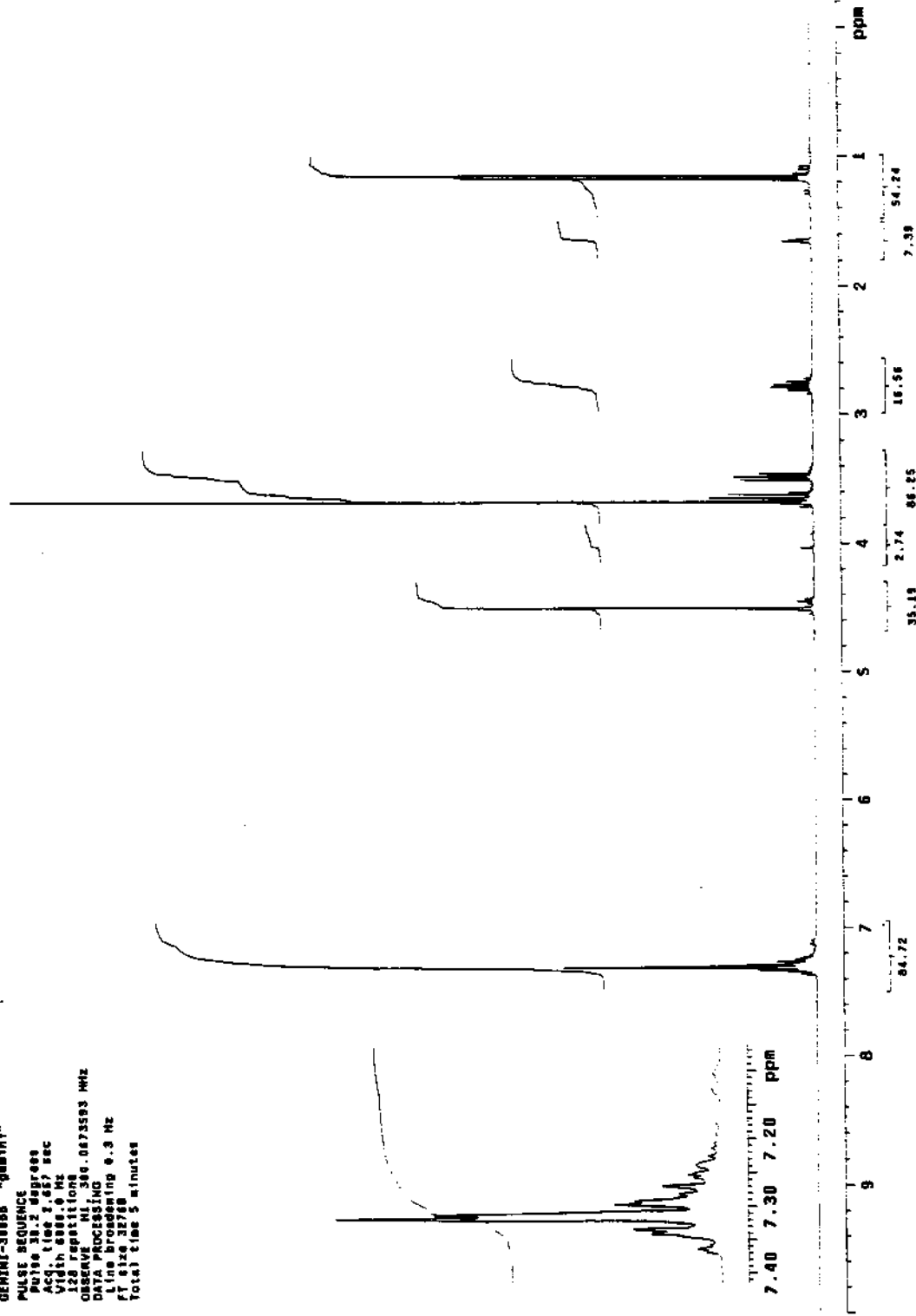
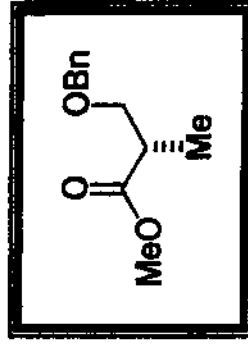
E-3 - Espectro de IV (Filme) (29)

Rosane "R-183" cdc13.mn121rogC1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: mn121rogC1
 INOVA-300 "MFT-500"
 PULSE SEQUENCE
 Relax: delay 1.000 sec
 Acq: 128.130 sec
 Pulse: 12.000 sec
 Dec: 12.000 sec
 Width: 12781.7 Hz
 1024 repetitions
 OBSERVE C13, 75.451855 MHz
 DECOUPLE H1, 300.6406578 MHz
 Power 37 dB
 continuously on
 VALTZ-18 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 File size 85536
 Total time 46 minutes



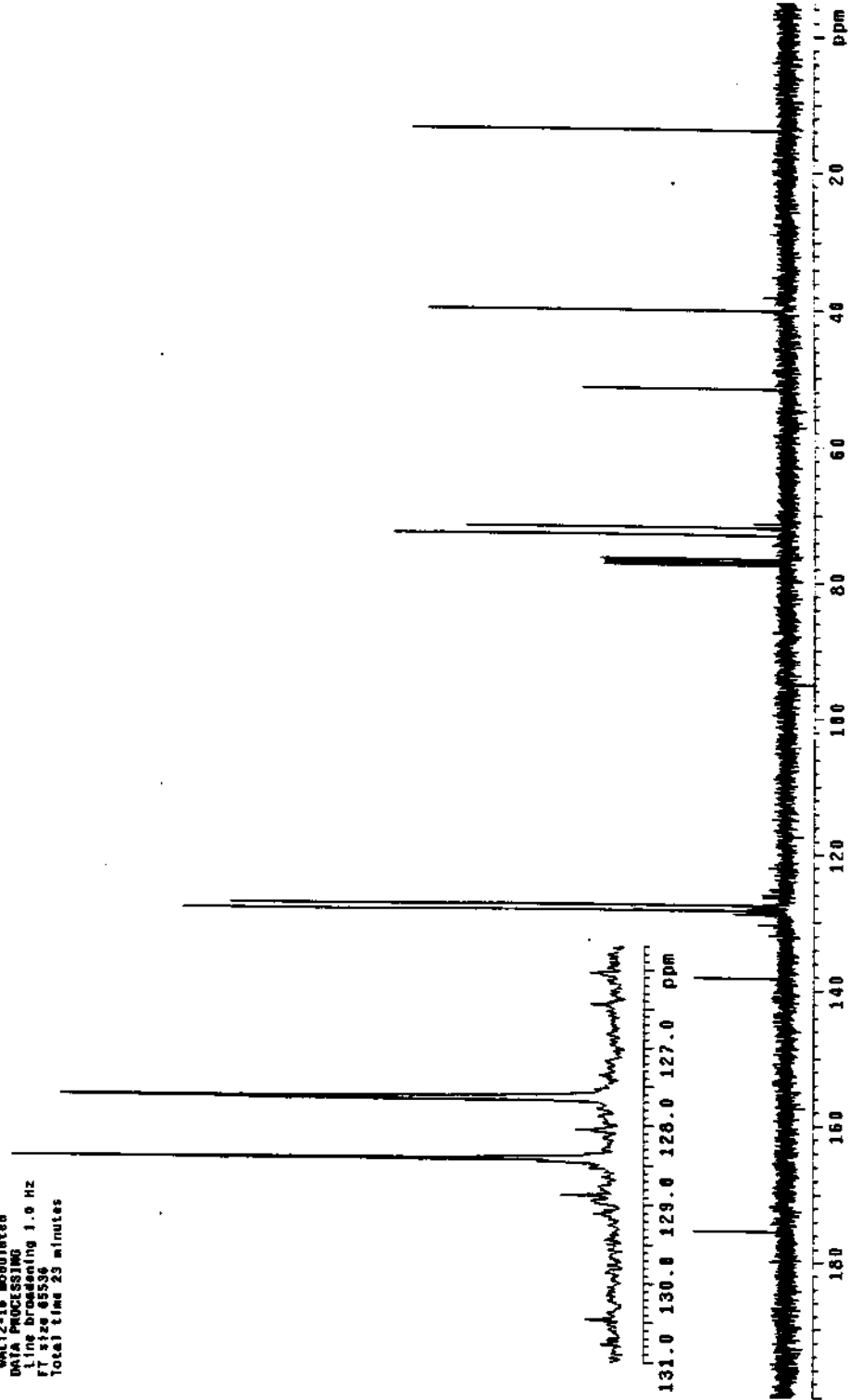
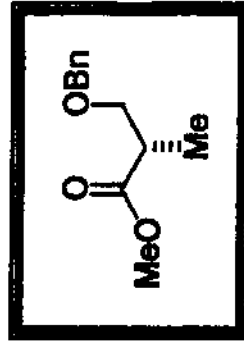
E-2 - Espectro de RMN-¹³C em CDCl₃, 75 MHz (29)

Rotana "g-1" CDCl₃ fev19rgh
 Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 GENI-3885 "gamin"
 PULSE SEQUENCE
 pulse 32.2 degrees
 Acq. time 2.657 sec
 Width 8886.0 Hz
 128 repetitions
 OBSERVE MI 389.087593 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.3 Hz
 F1 size 1278
 Total time 5 minutes

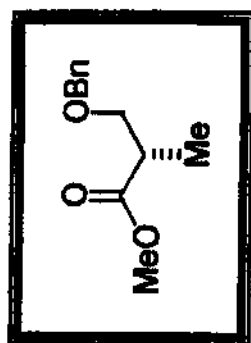
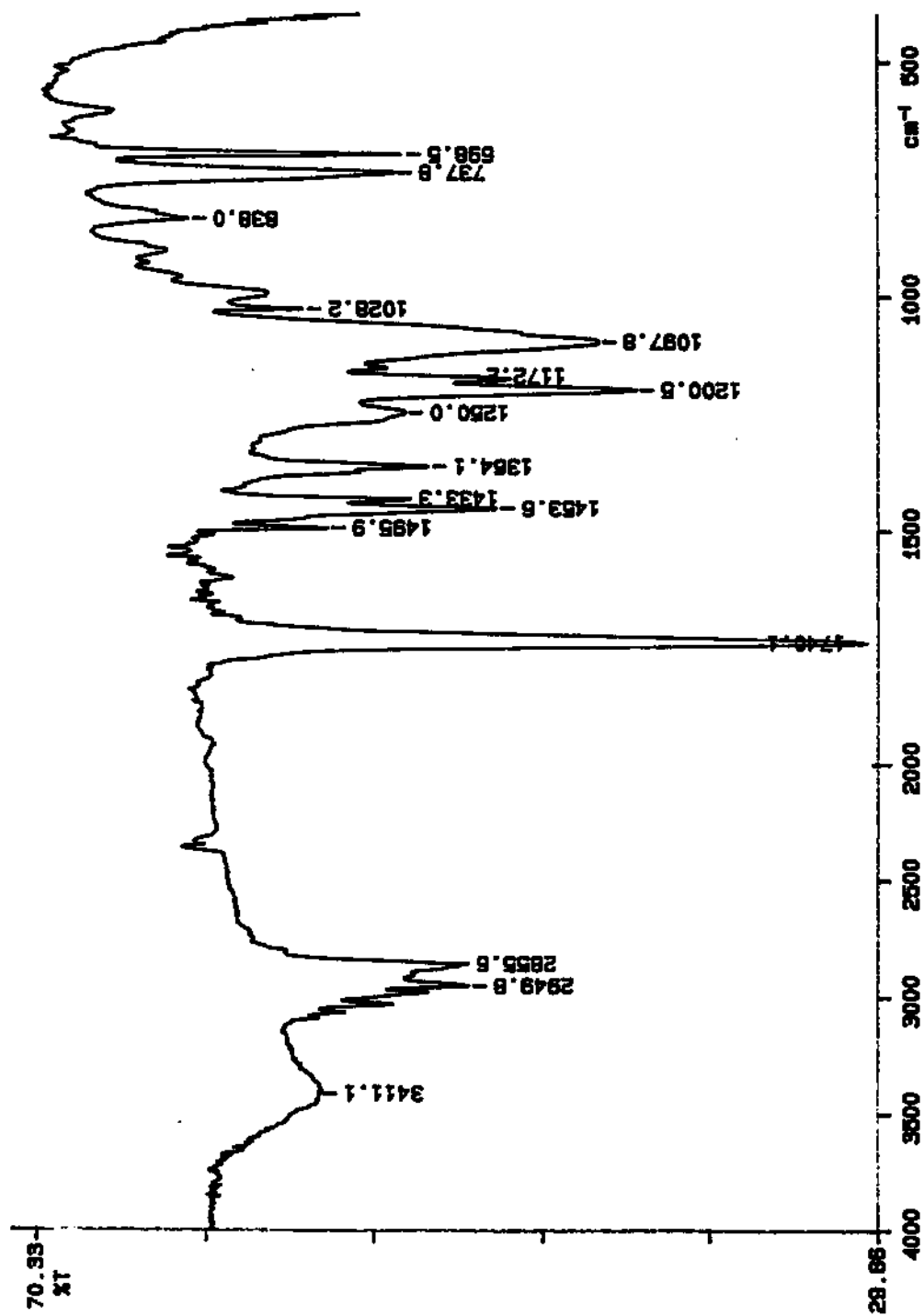


E-4 - Espectro de RMN-¹H em CDCl₃, 300 MHz (30)

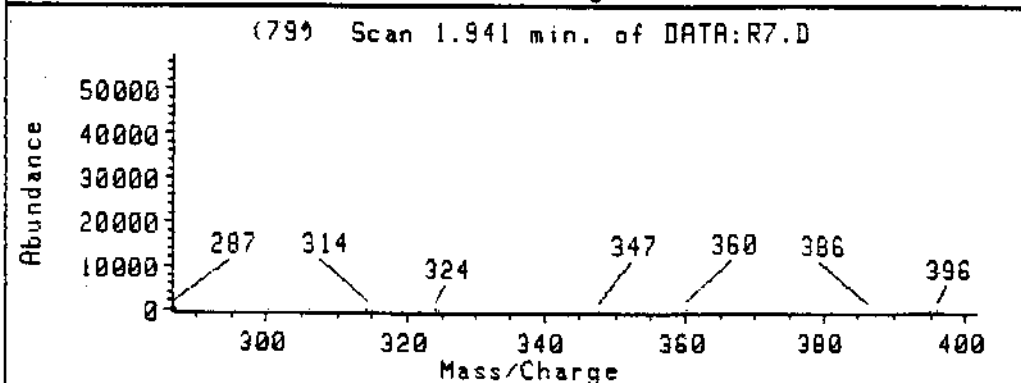
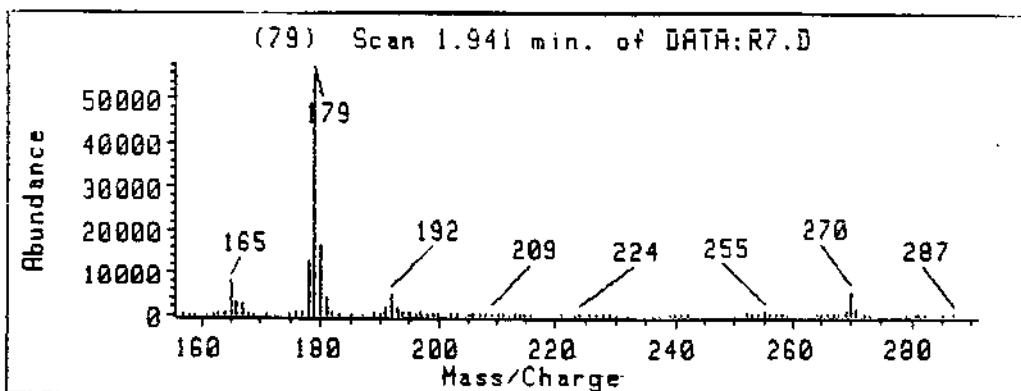
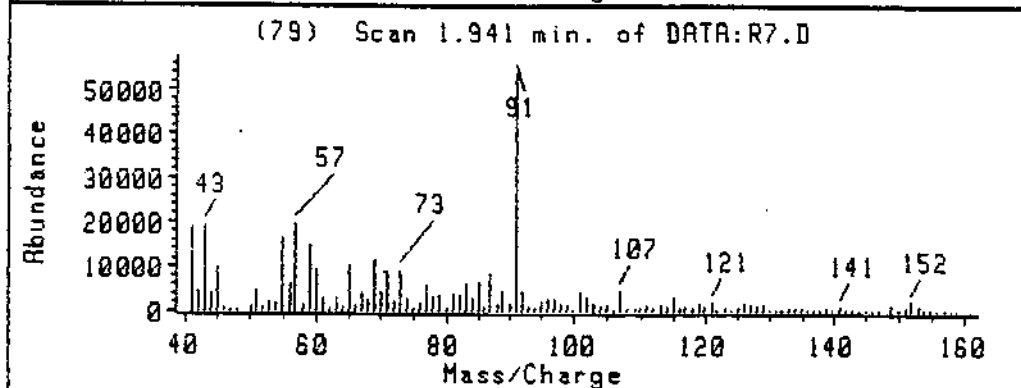
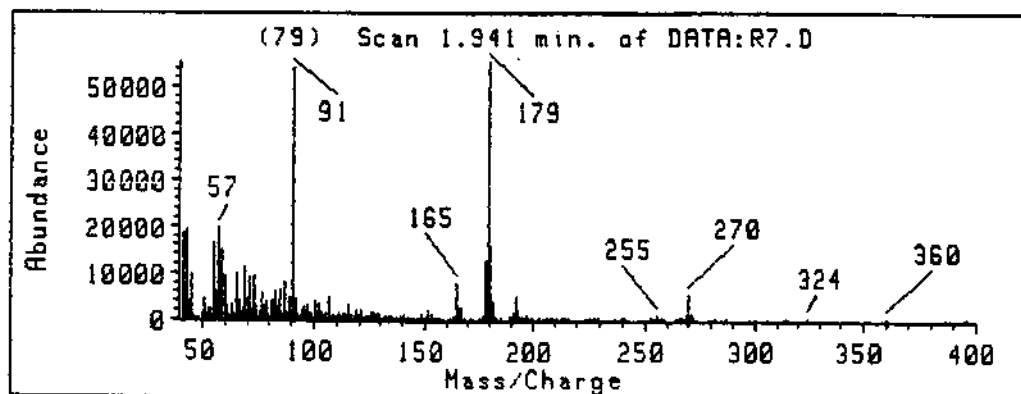
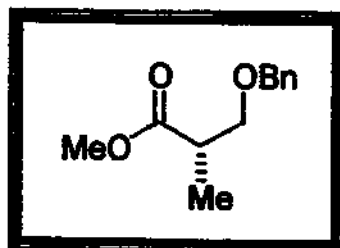
Rosam "R-7" CDCl3 Jan23ra9C
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 GEMINI-3000S "gemin1"
 PULSE SEQUENCE: zgpg30
 Relax. delay: 1.000 sec
 Pulse: 4.000 sec
 Acq. time: 1.880 sec
 Width: 20400.0 Hz
 541 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4519972 MHz
 DECOUPLE H1, 300.6094076 MHz
 Power 37 dB
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT 414.45536
 Total time 23 minutes

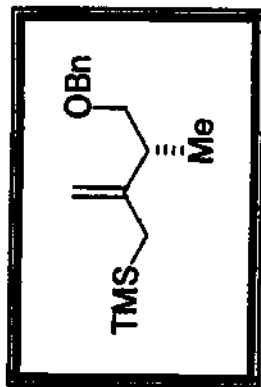
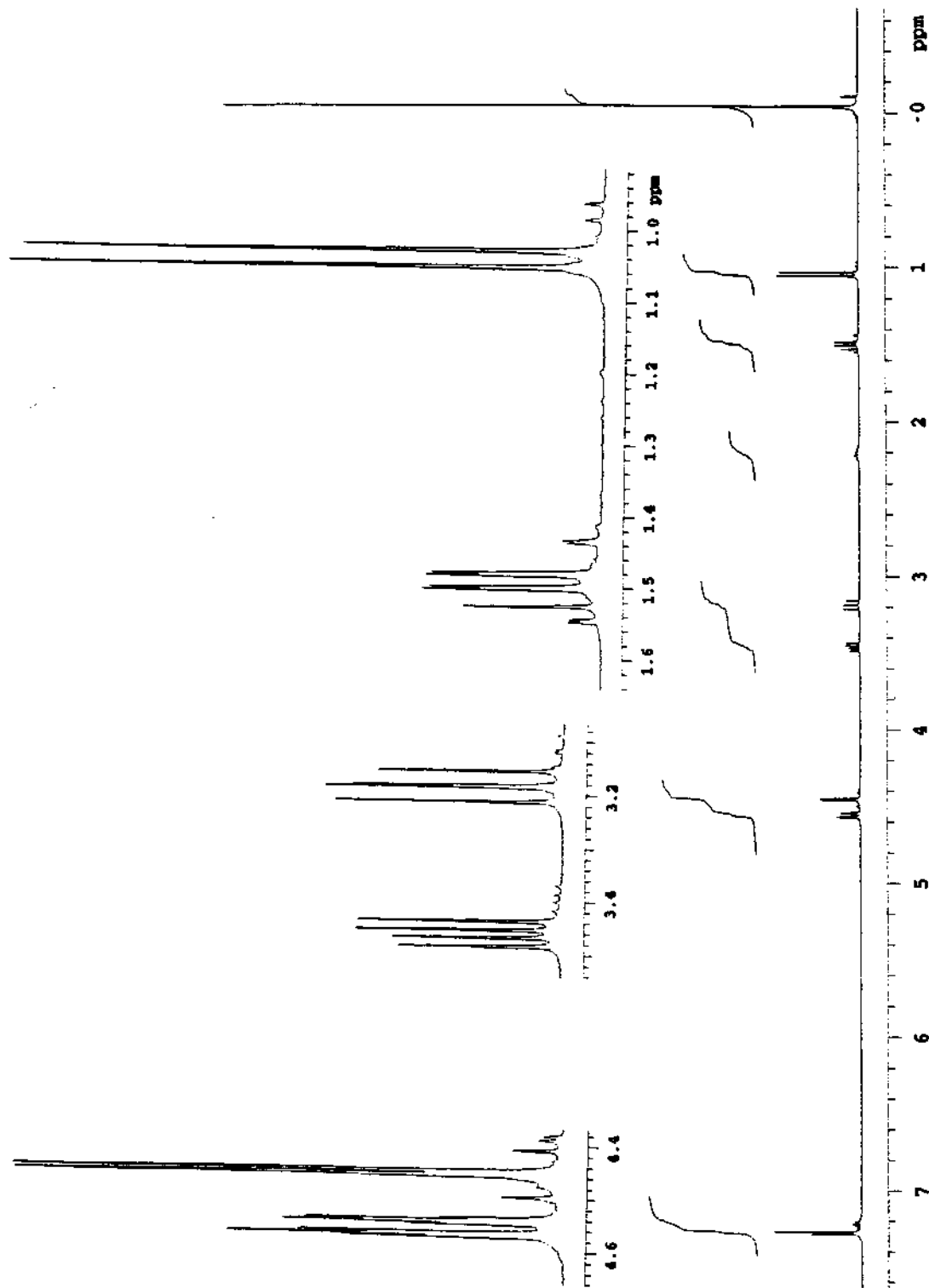


E-5 - Espectro de RMN-¹³C em CDCl₃, 75 MHz (30)



E-6 - Espectro de IV (Filme) (30)





E-8 - Espectro de RMN- ¹H em CDCl₃, 300 MHz (7)

Paulo Meira P-194, cd013 ,mar19prmc

Pulse sequence: zgpg30

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: mar19prmc

INOVA-500 "MKS" 500 MHz

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 42.2 degrees

Acq. time 0.800 sec

width 20000.0 Hz

2780 repetitions

OBSERVE C13, 75.451977 MHz

DECOUPLE H1, 300.0660275 MHz

Power 56 dB

continuously on

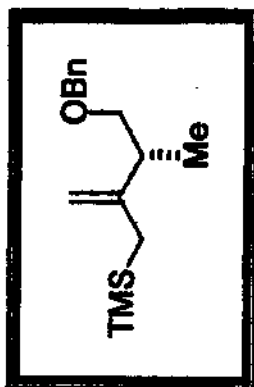
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

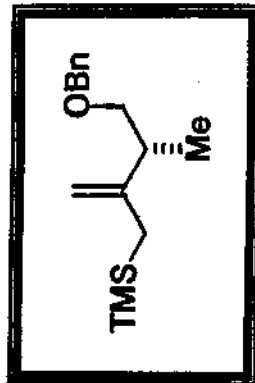
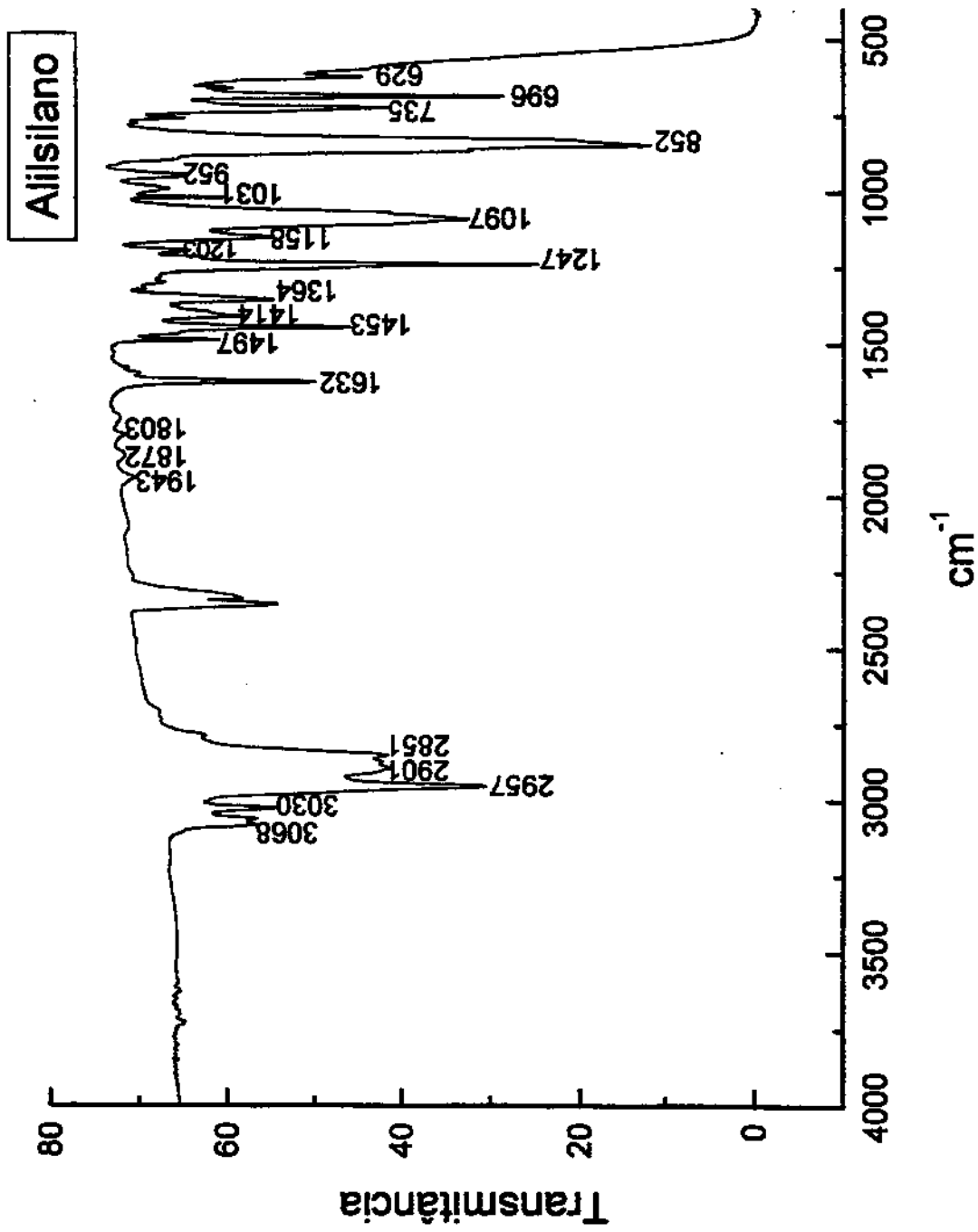
FT size 32768

Total time 2.2 hours



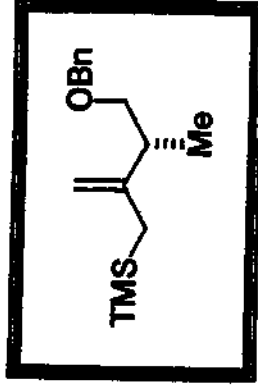
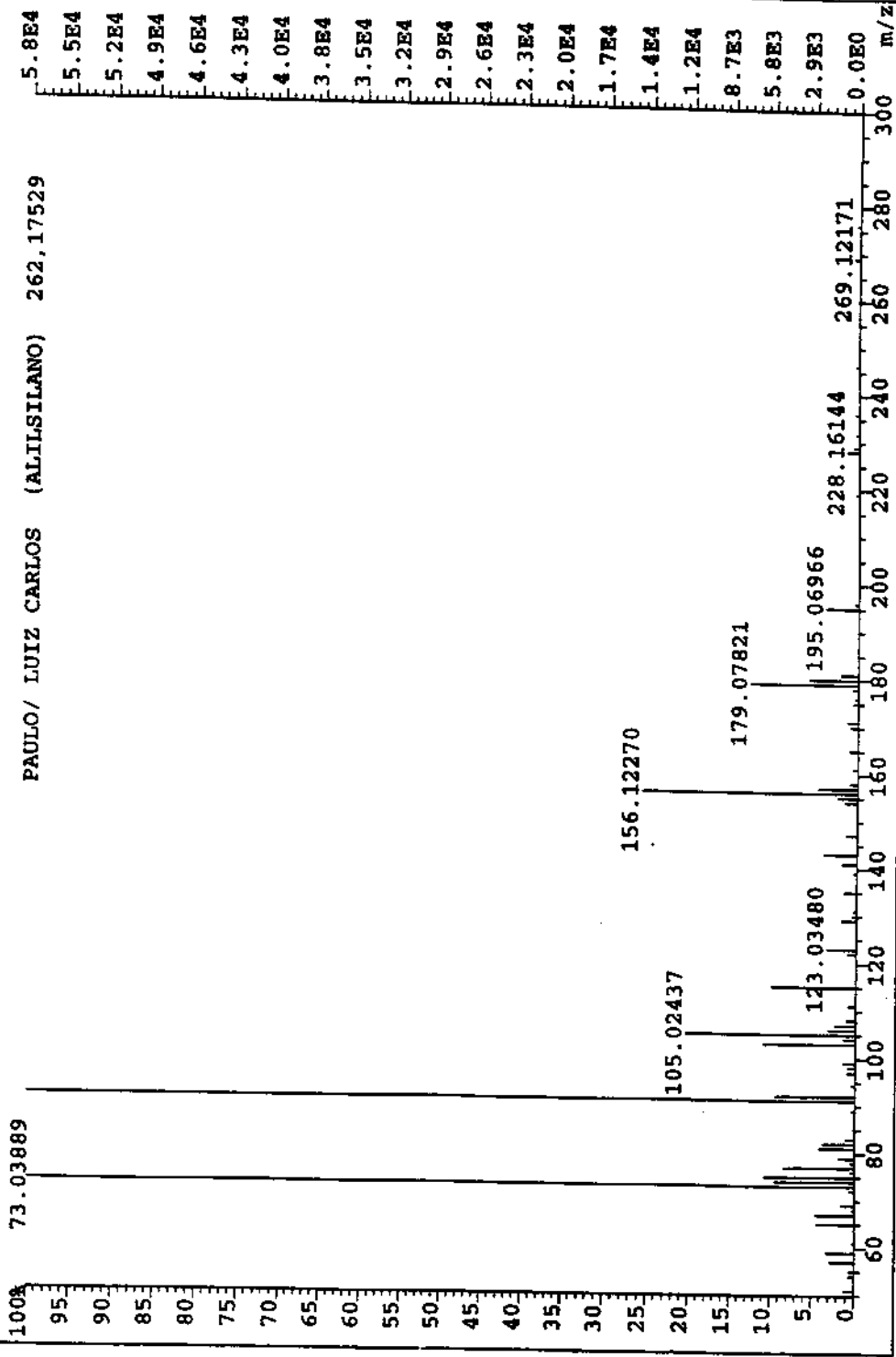
140 120 100 80 60 40 20 0 ppm

E-9 - Espectro de RMN-¹³C em CDCl₃, 75 MHz (7)

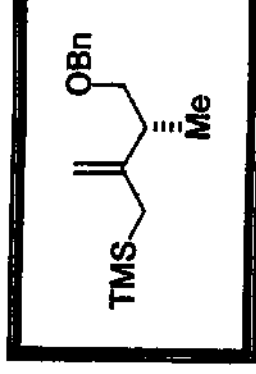


AutoSpec EI+ Magnet BpI:57761 TIC:244773 Flags:HALL

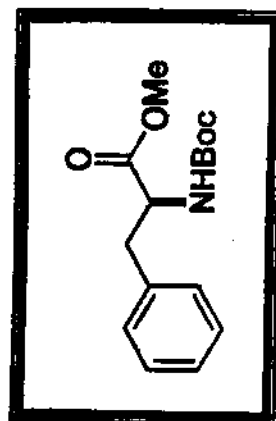
PAULO/ LUIZ CARLOS (ALILSILANO) 262,17529



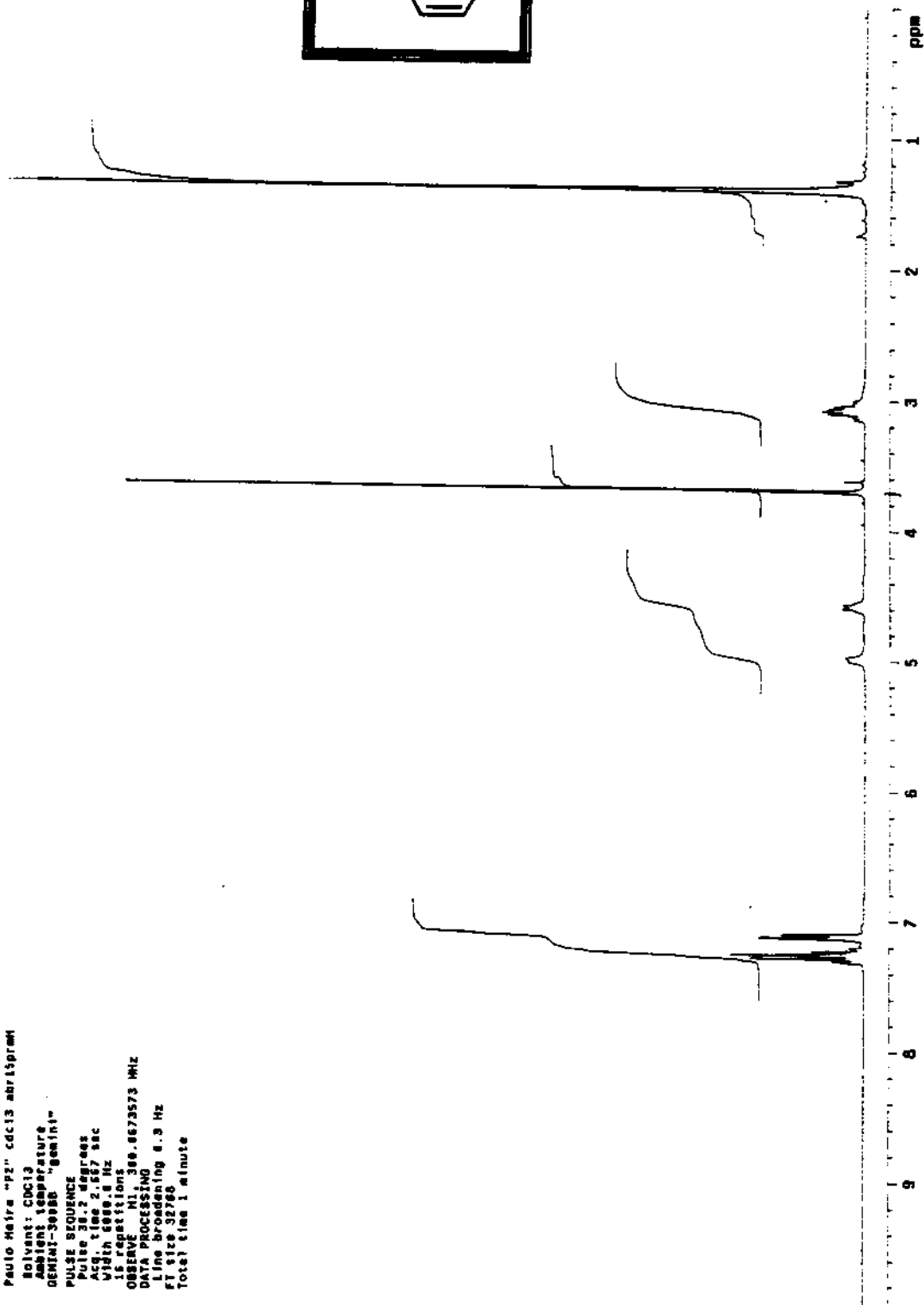
Chromatogram plot showing detector response (pA) versus time (min). The y-axis ranges from 0.0E+00 to 2.0E+08 pA. The x-axis ranges from 0.00 to 10.00 min. A single sharp peak is labeled 'ALISILANO 2 220' and occurs at approximately 2.22 minutes.



Paulo Maira "p2" cdc13 abrt15pm
 Solvent: CDCl3
 Acquisition temperature:
 GEMINAL-300B "GEMIN1"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 38.2 degrees
 Width 1.00 sec
 Width 1.00 sec
 Width 1.00 sec
 15 repetitions
 OBSERVE M1 300.8573573 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 4.3 Hz
 FT size 32768
 Total time 1 minute

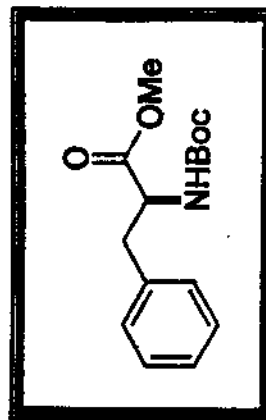
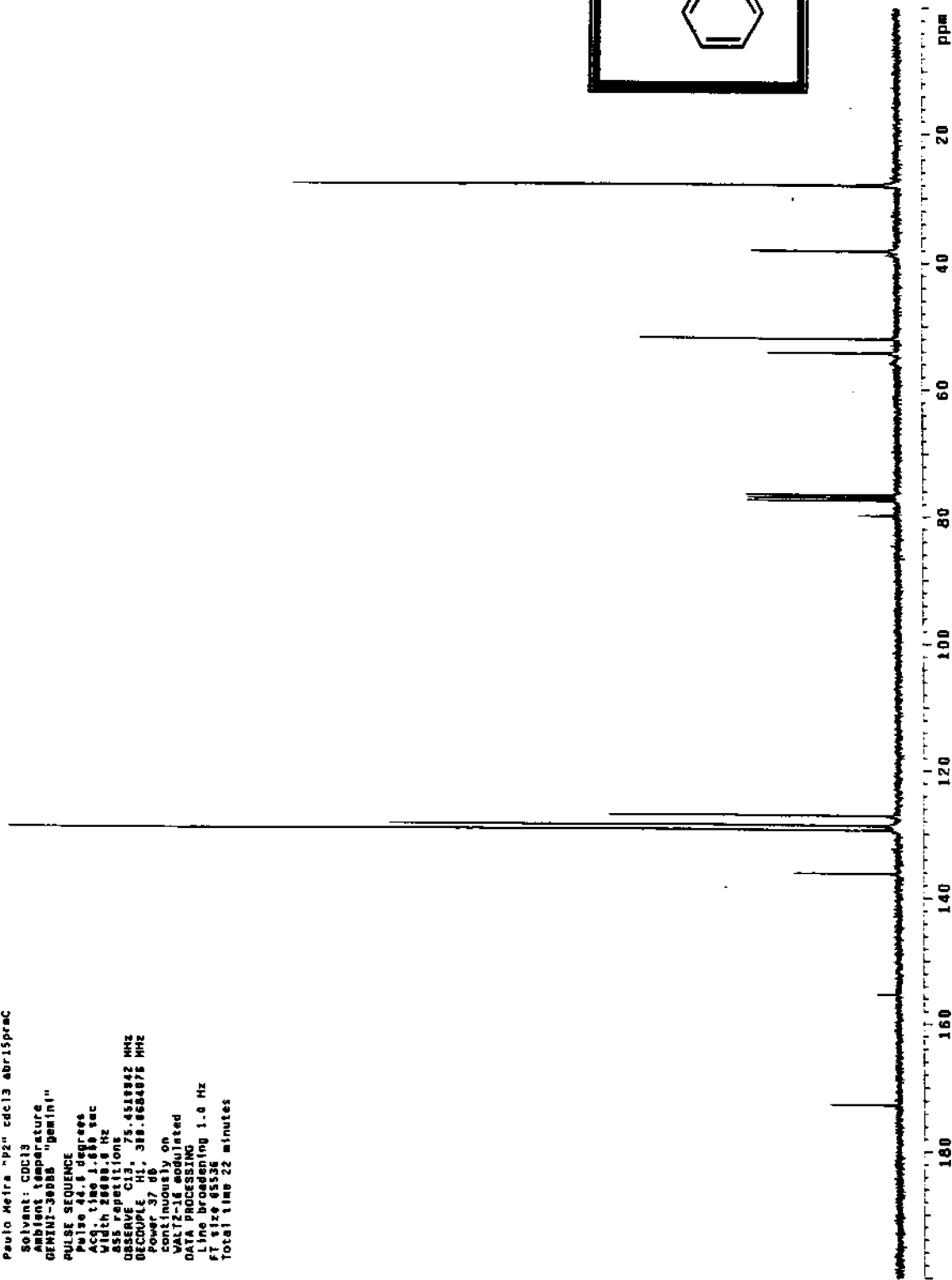


DRICAMP
 BIBLIOTECA CENTRAL

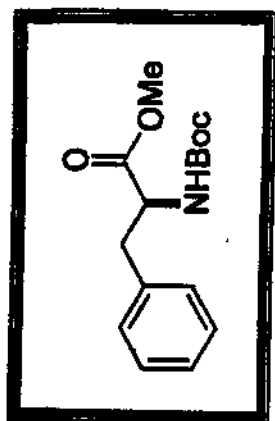
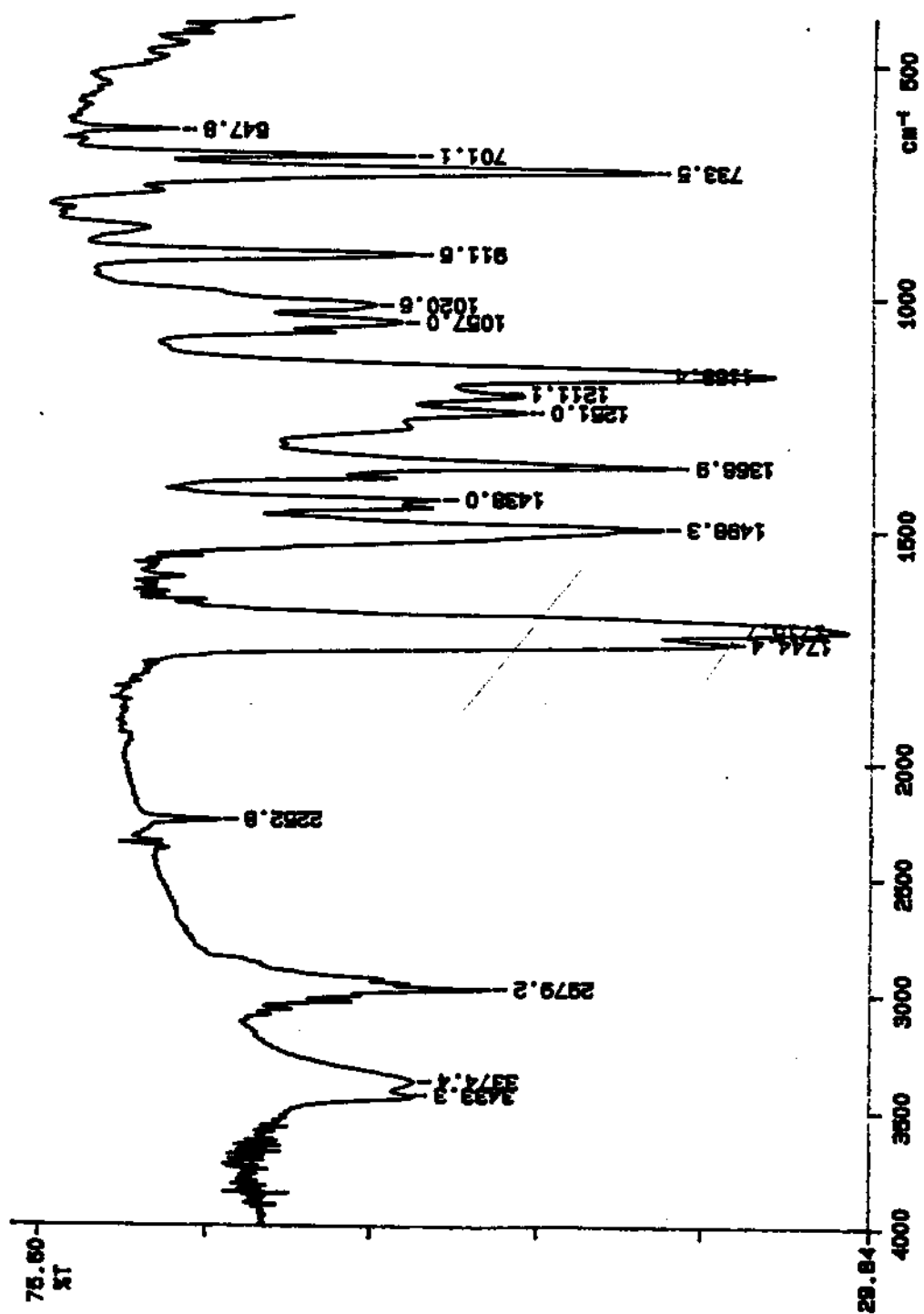


E-13 - Espectro de RMN-¹H em CDCl₃, 300 MHz (61)

Paulo Meira "p2" cdc13 abrisprc
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 GEMINI-300B "gemin1"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 44.8 degrees
 Acq. time 1.686 sec
 Width 28888.8 Hz
 855 repetitions
 OBSERVE C13, 75.451842 MHz
 DECOUPLE H1, 389.668475 MHz
 Power 37.000
 Continuously on
 VOLTAGE modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 22 minutes

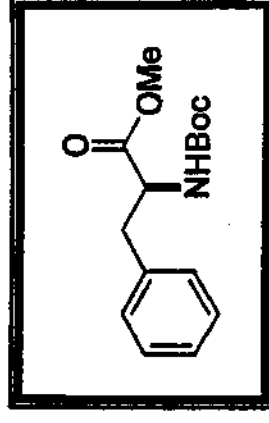
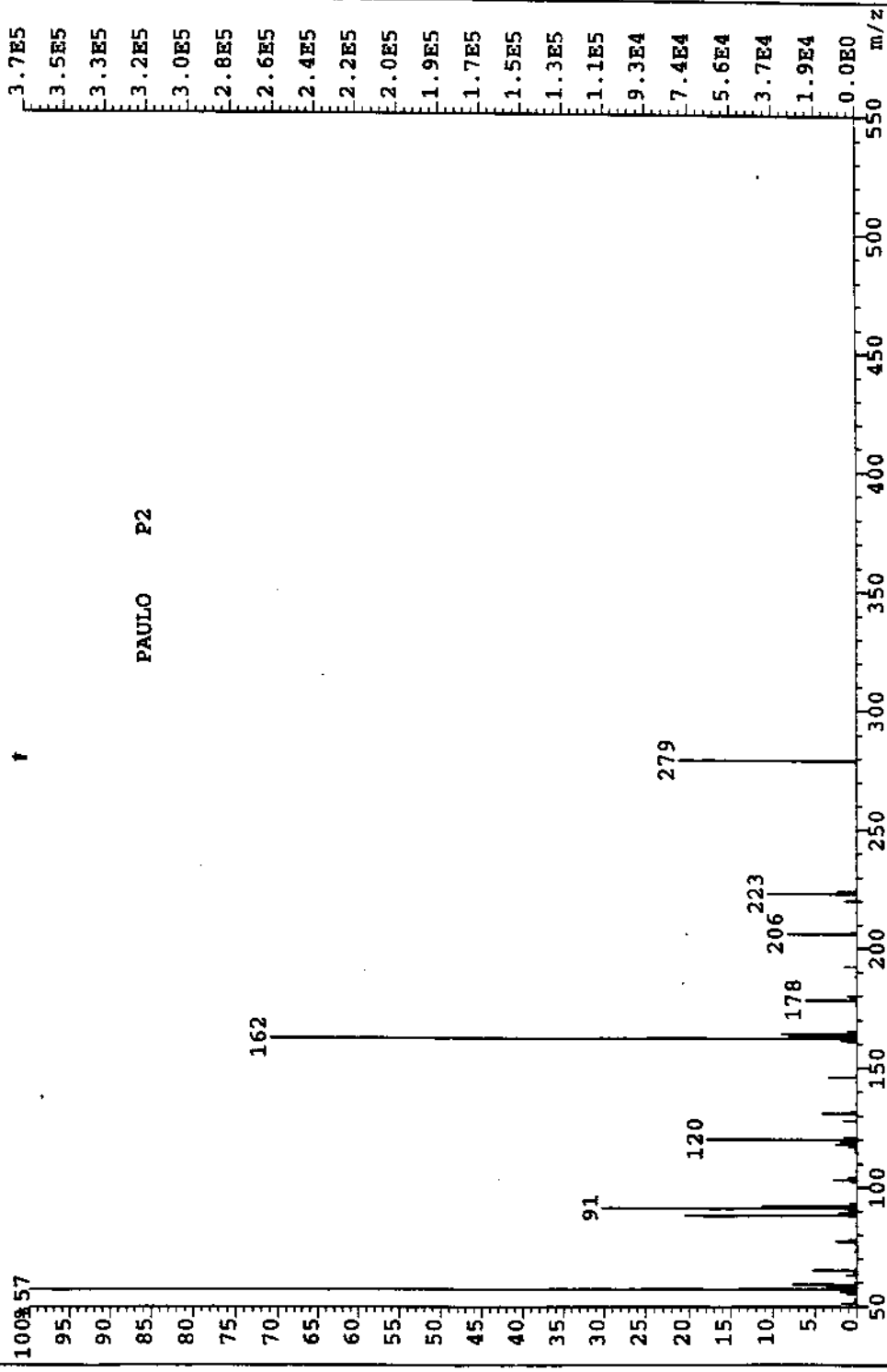


E-14 - Espectro de RMN-¹³C em CDCl₃, 75 MHz (61)

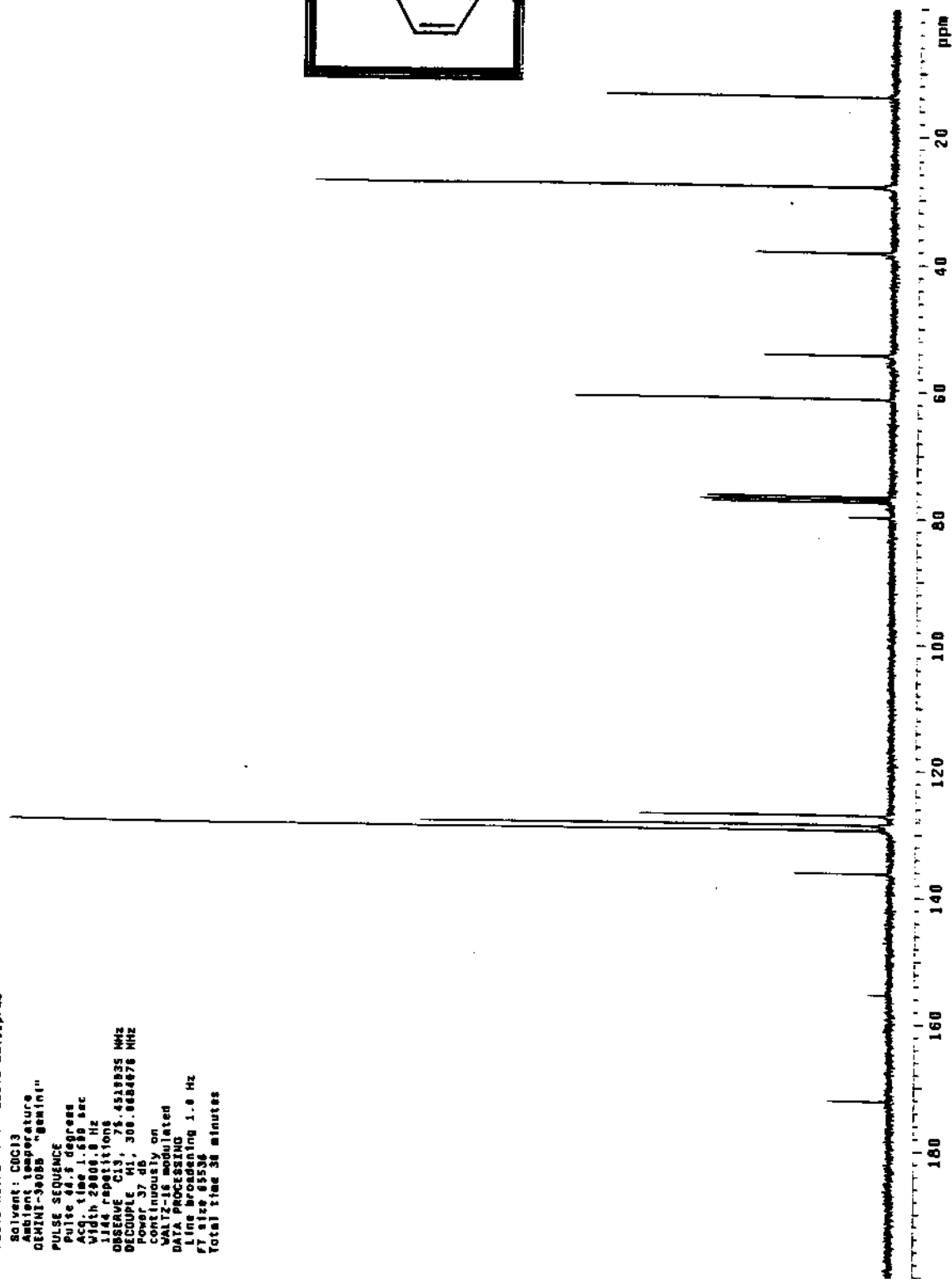
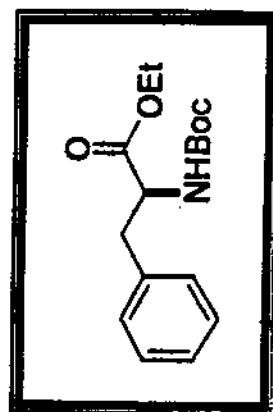


E-15 - Espectro de IV (Filme) (61)

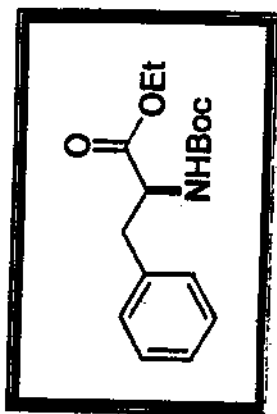
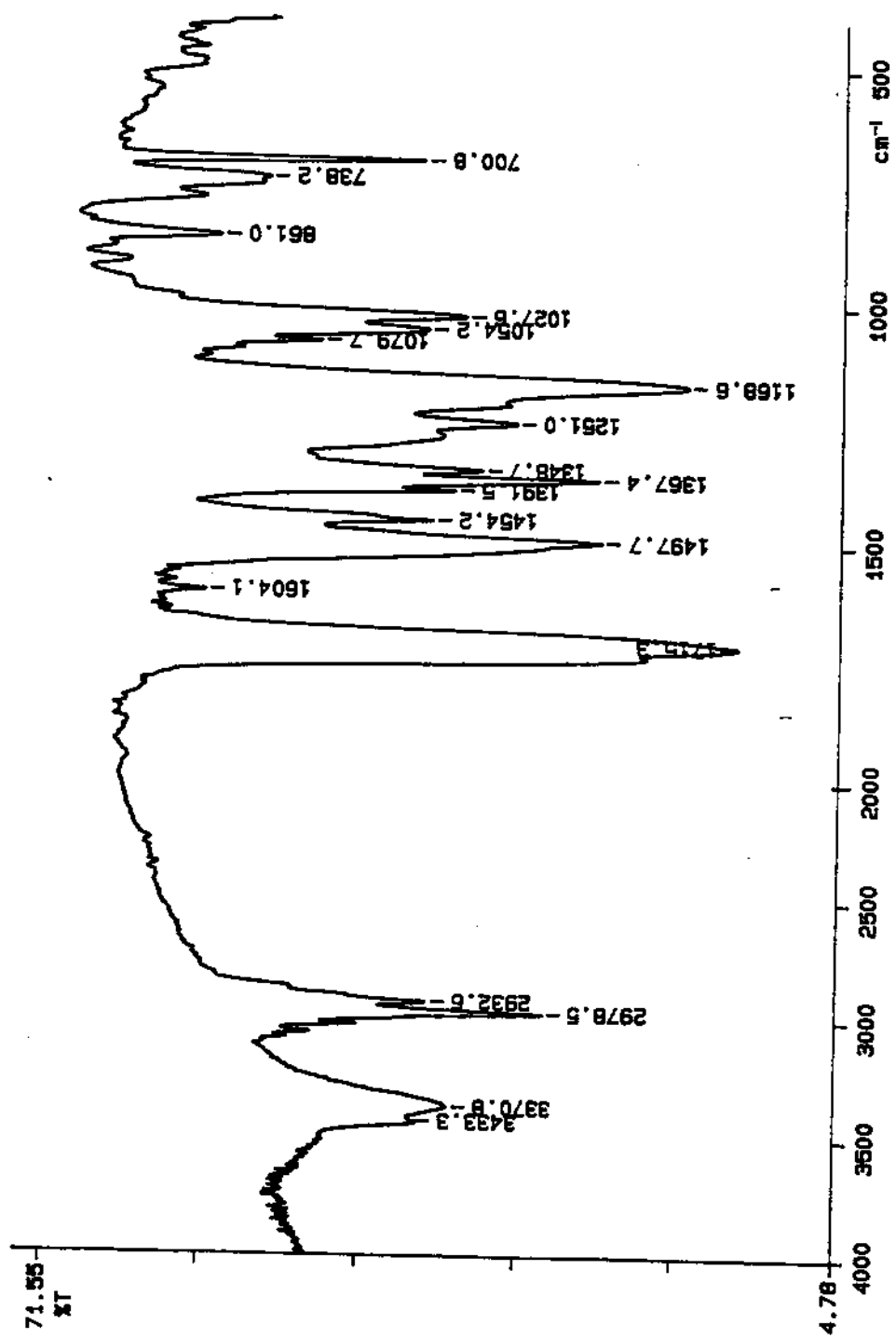
File: MAY14A Ident: 315 Acq: 12-FEB-1997 16:55:34 +41:09 Cal: 222
 AutoSpec EI+ Magnet BpI: 371331 TIC: 1372696 Flags: HALL



Paulo Meira "p-7" cdc13 ma112prc
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 CERNI-30055 "Gemin"i
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 44.5 degrees
 Acq. time 1.595 sec
 Width 29806.8 Hz
 128 acquisitions
 OBSERVE CH 13
 DECOUPLE 14, 308.882475 MHz
 Power 37 dB
 continuously on
 VAI2-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 38 minutes

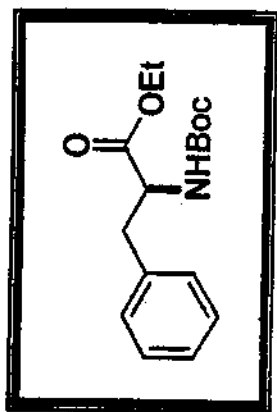
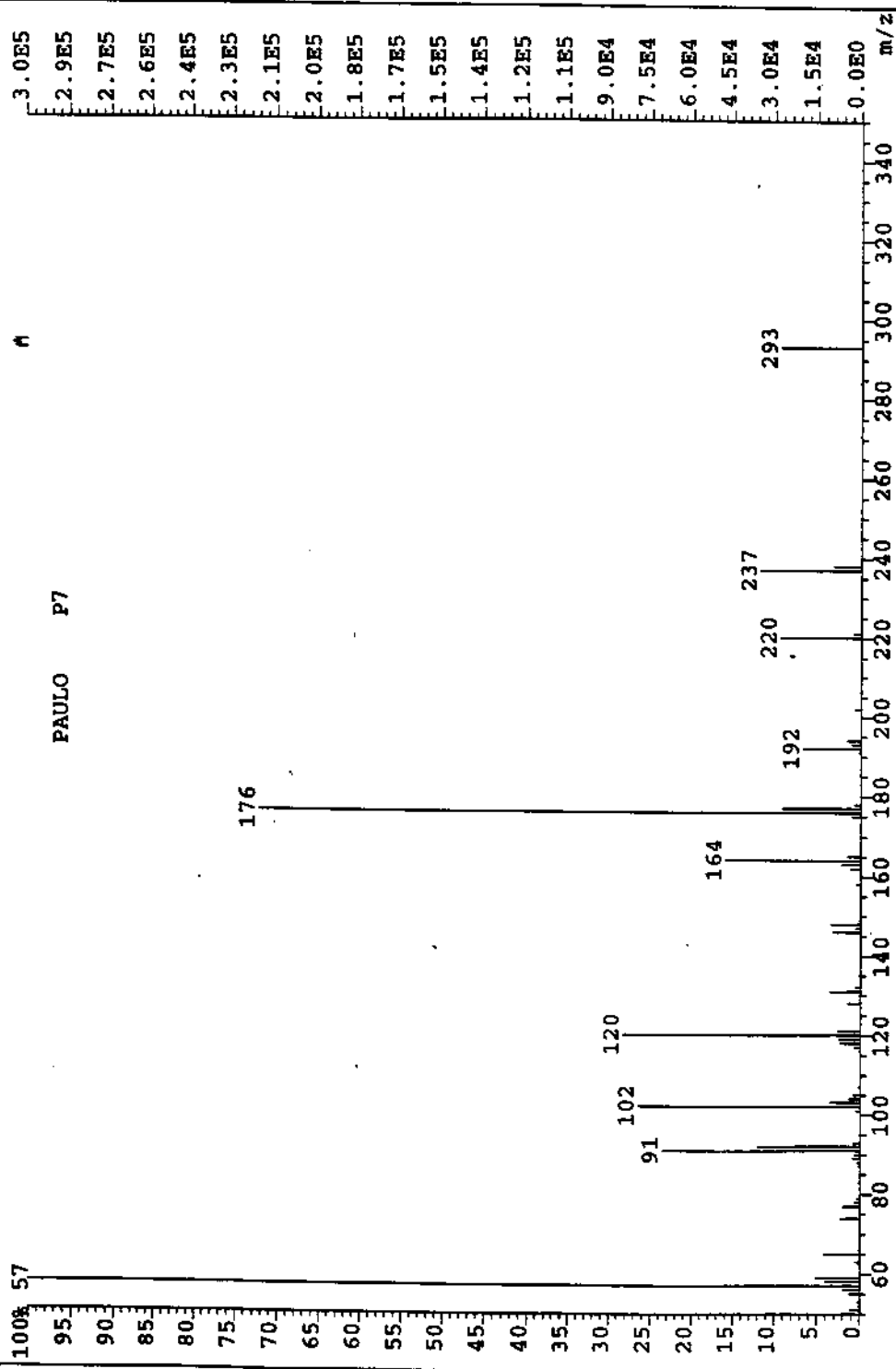


E-18 - Espectro de RMN-¹³C em CDCl₃, 75 MHz (26a)

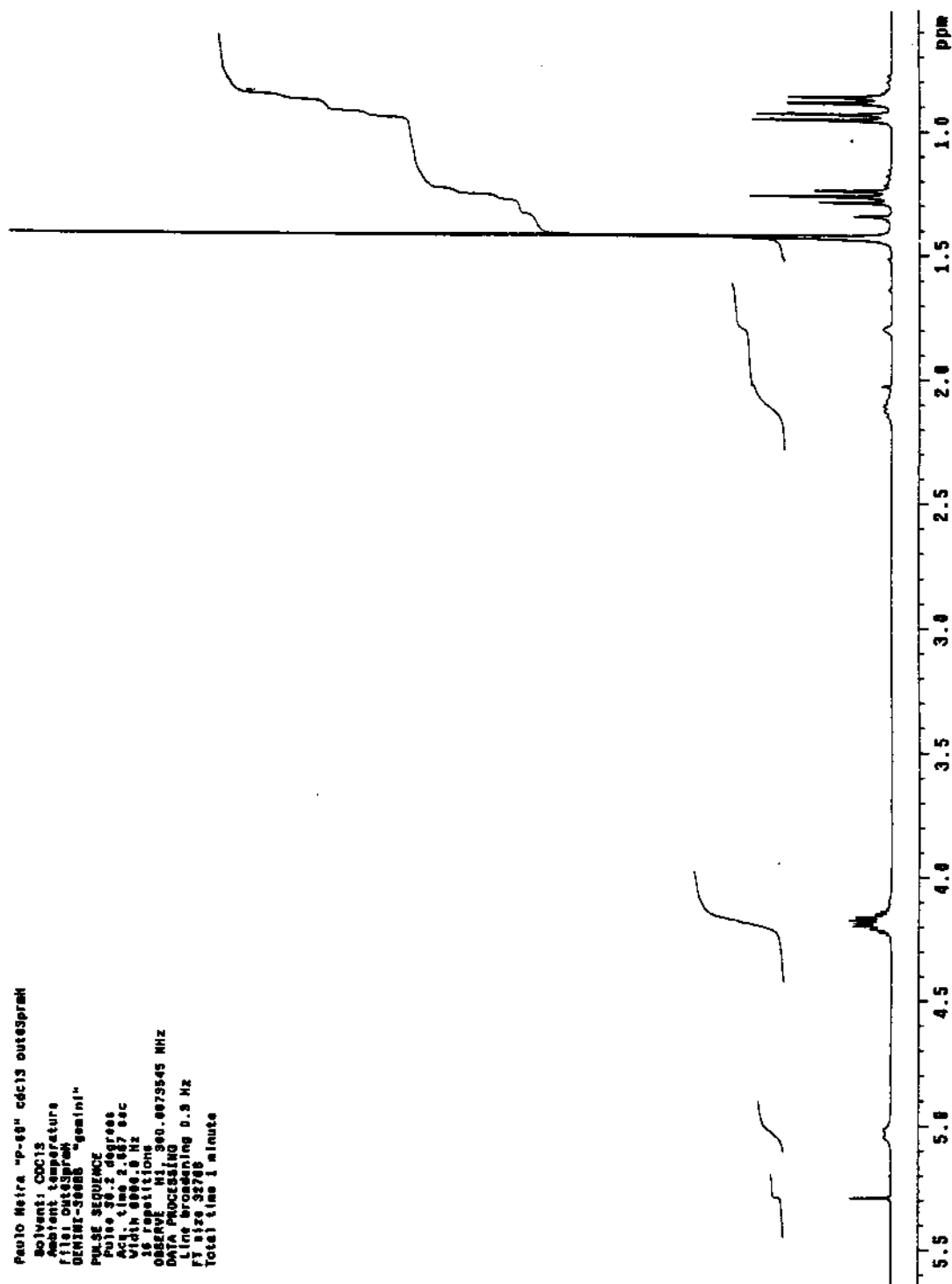
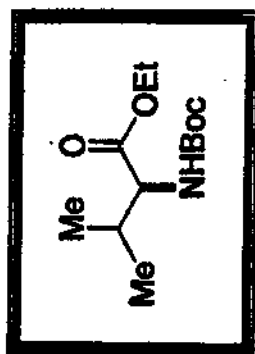


E-19 - Espectro de IV (Filme) (26a)

File: MAY14A Ident: 374 Acq: 12-FEB-1997 16:55:34 +48:50 Cal: ZZZ
AutoSpec EI+ Magnet BpI: 300925 TIC: 1206153 Flags: HALL

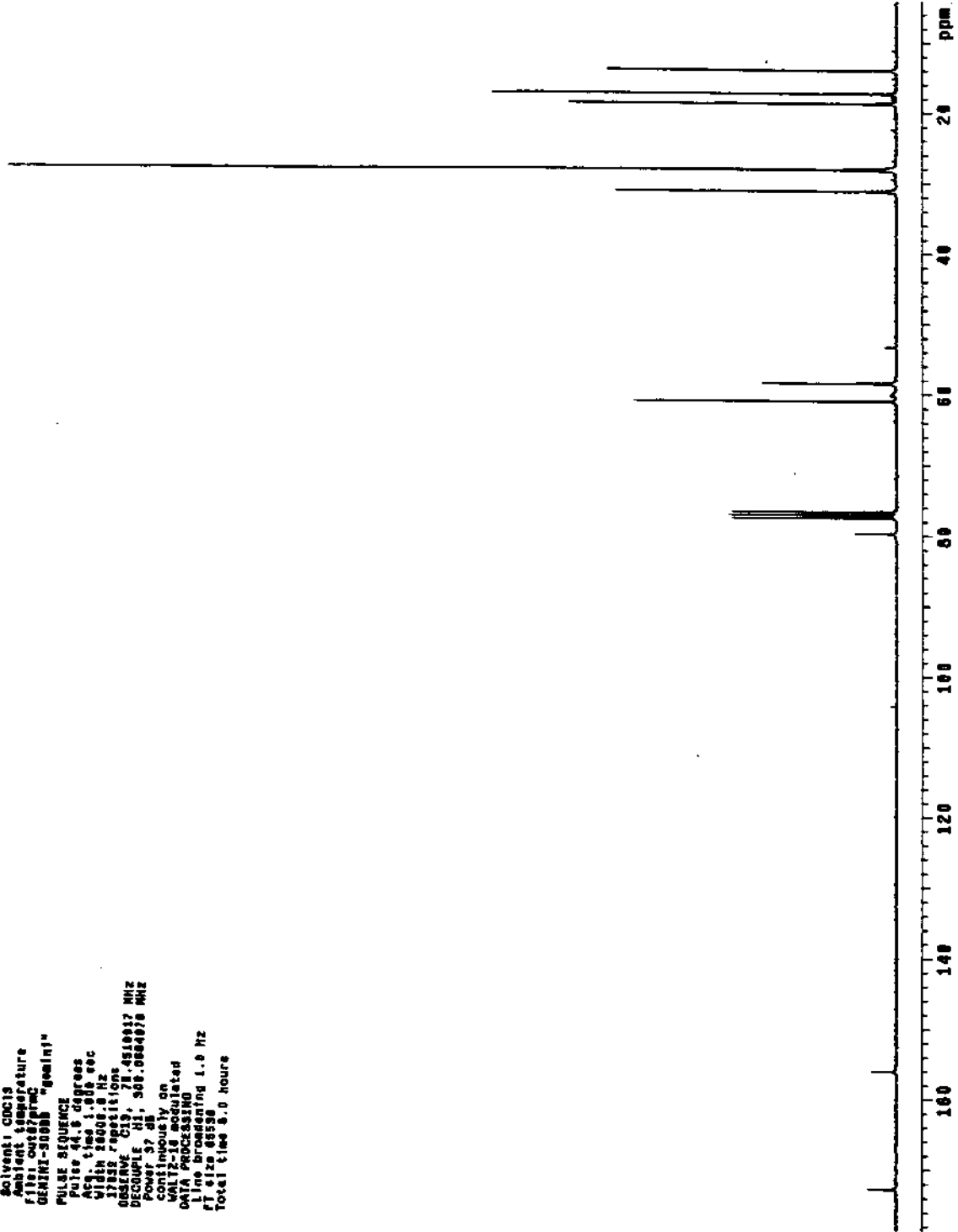
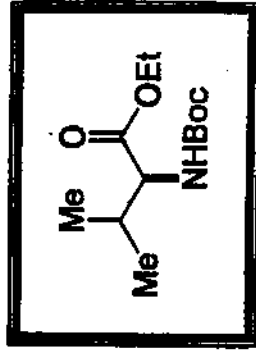


Paulo Meira "p-eg" cdc13 outSprah
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: OutSprah
 GEMINI-300B "gemin1"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 30.2 degrees
 Acq. time 2.527 sec
 Width 8000.0 Hz
 16 Repetitions
 OBSERVE H1 300.0075545 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 F1 size 32768
 Total time 1 minute

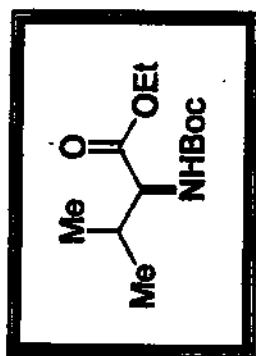
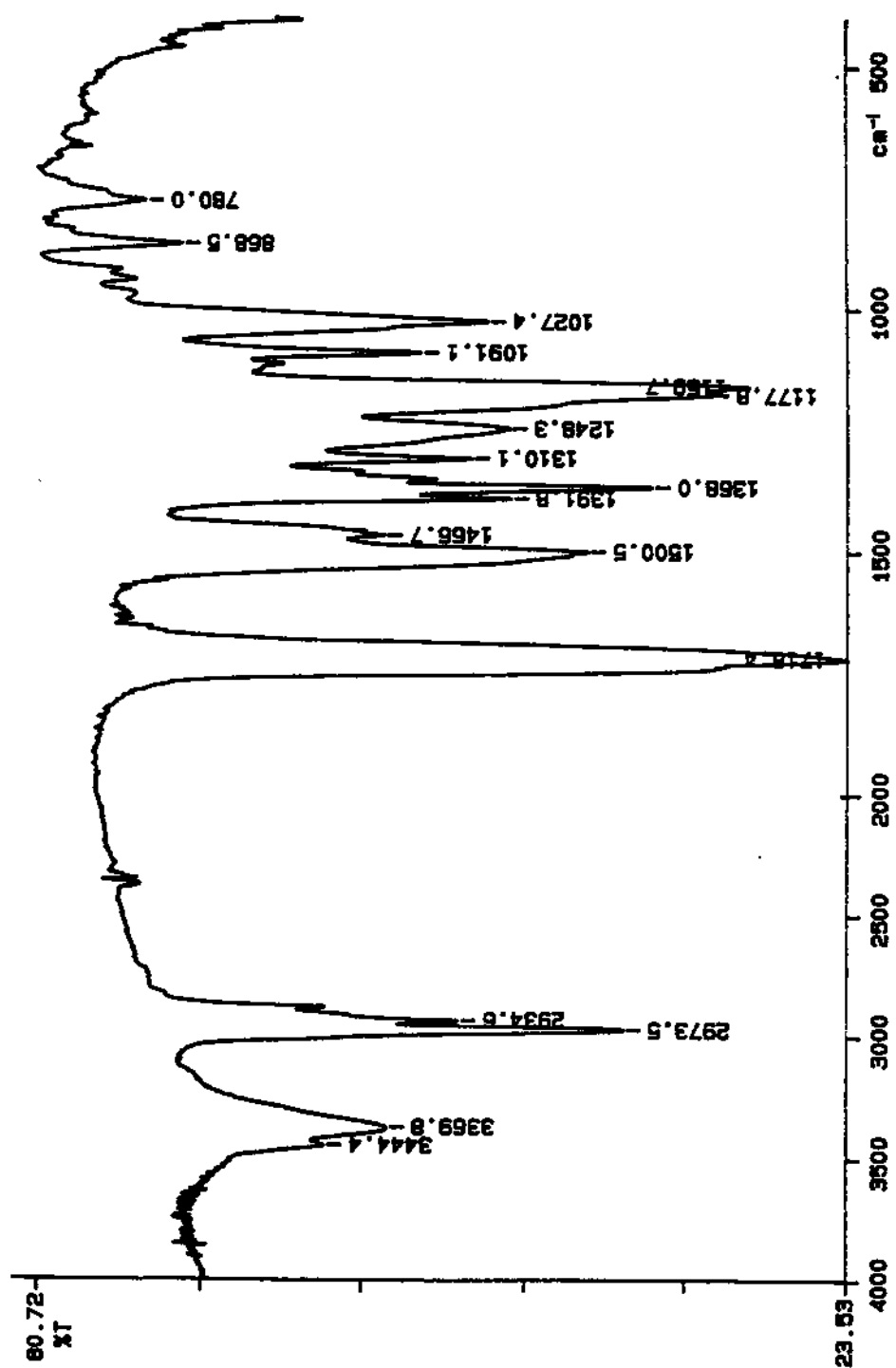


E-21 - Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (26b)

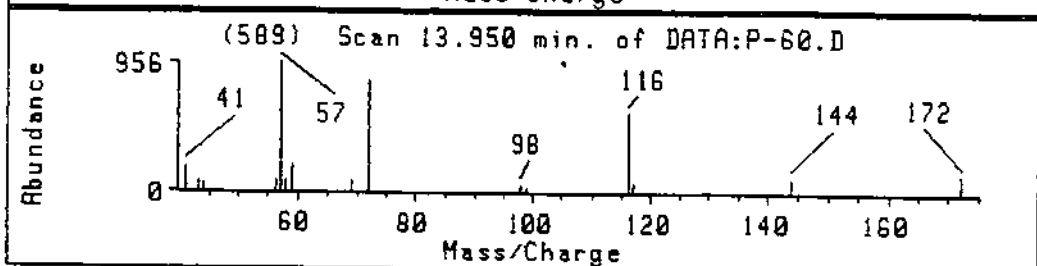
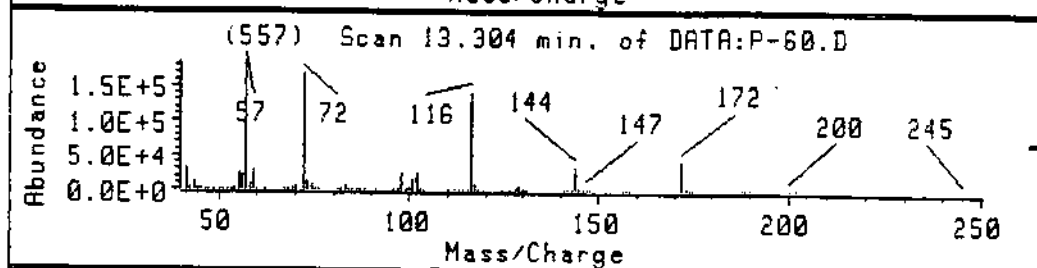
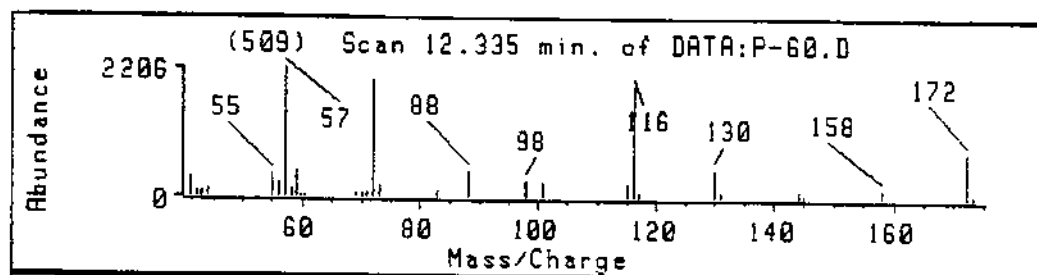
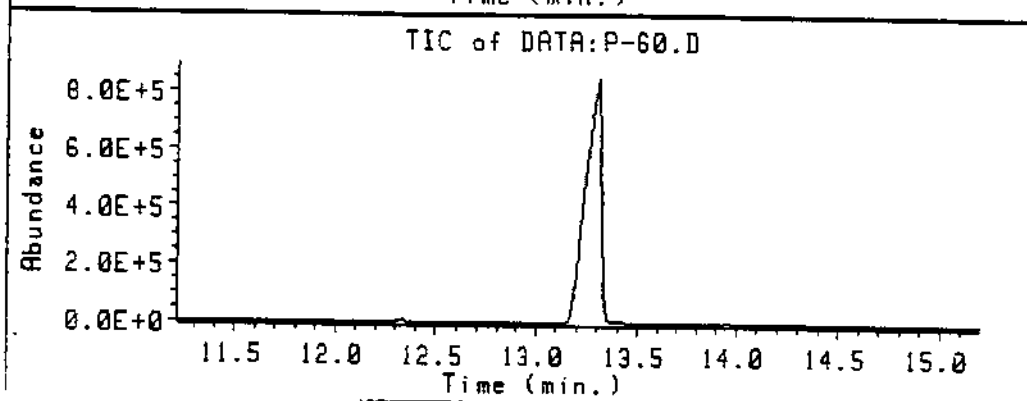
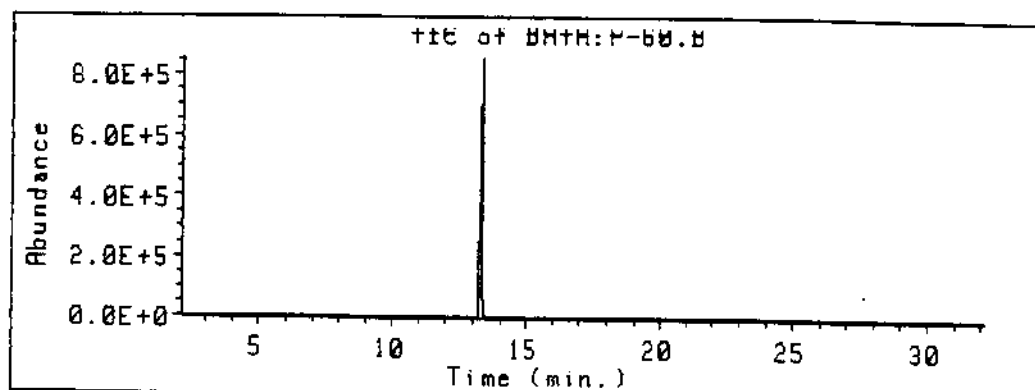
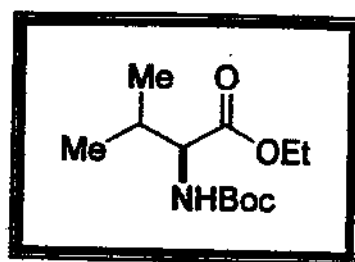
paulo Meira "p-s0" cdc19 out07pmc
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: out07pmc
 GENI-300B "gcn1"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 44.6 degrees
 Acq. time 1.00 sec
 Width 26008.0 Hz
 17282 repetitions
 OBSERVE C13, 71.4510917 MHz
 DECOUPLE H1, 508.0664078 MHz
 Power 37.85
 Continuously on
 VAL12-18
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 48556
 Total time 8.0 hours



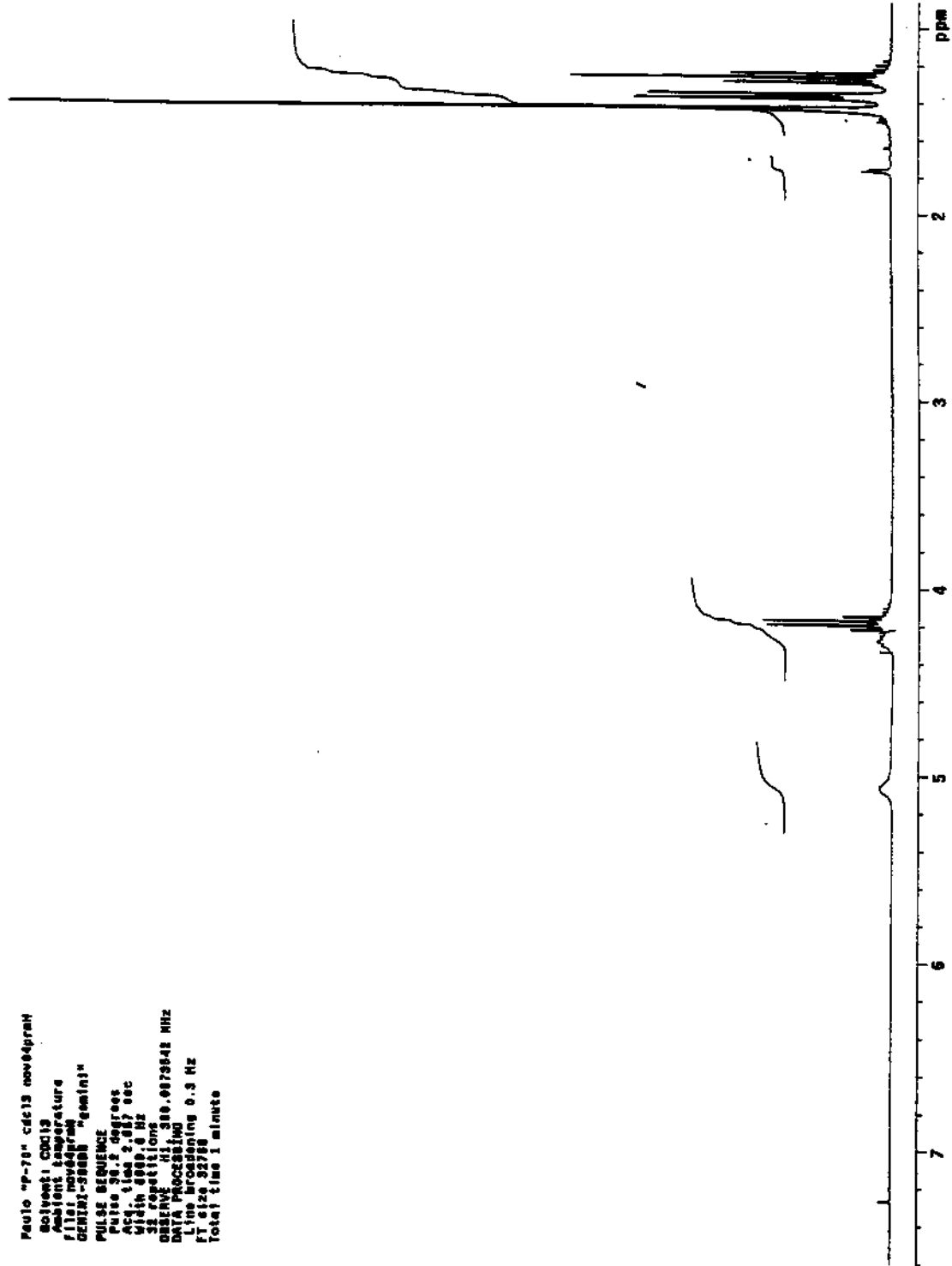
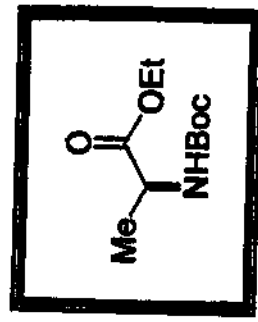
E-22 - Espectro de RMN-¹³C em CDCl₃, 75 MHz (26b)



E-23 - Espectro de IV (Filme) (26b)

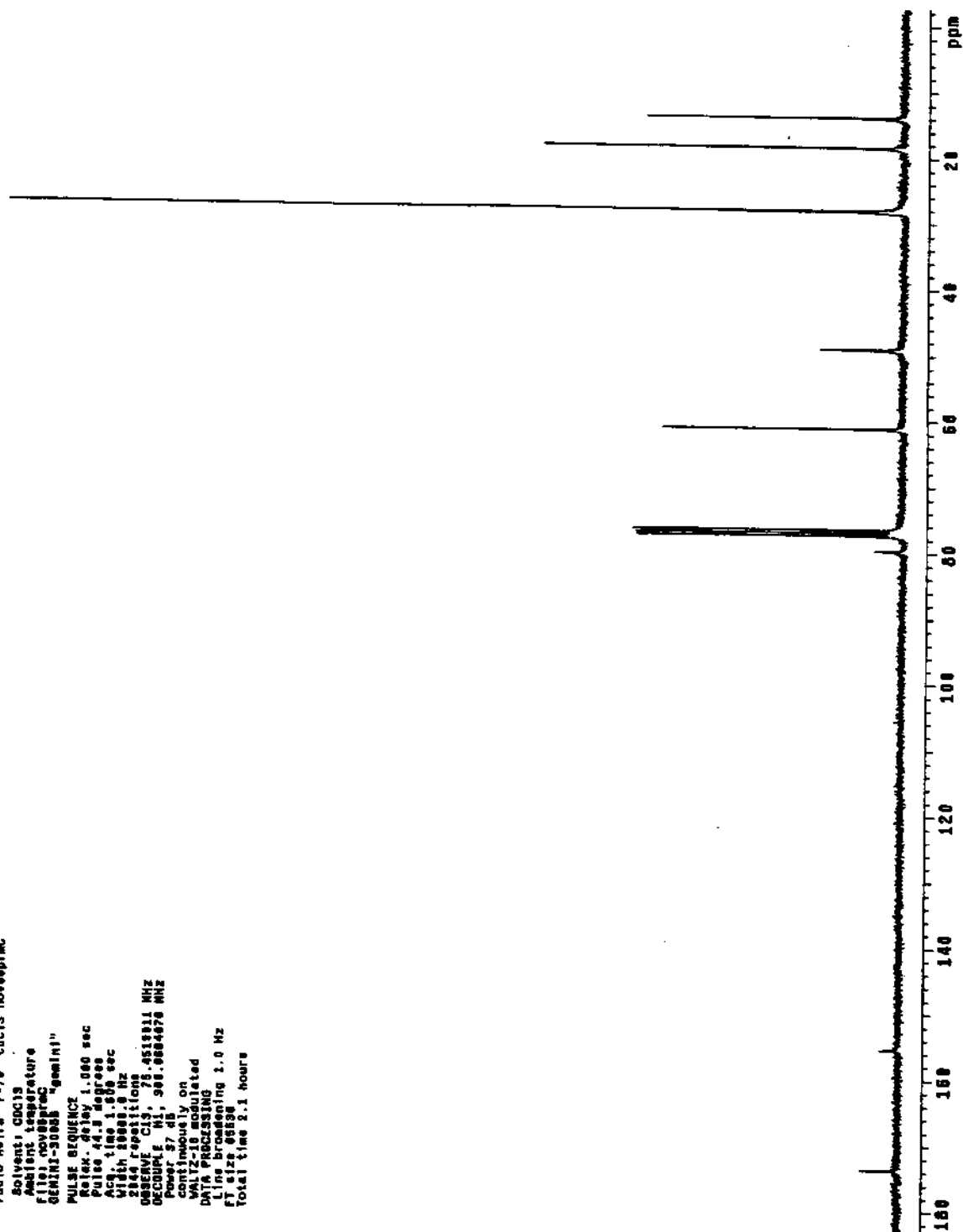
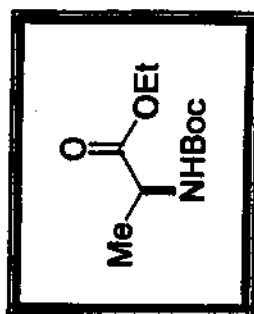


Paulo "p-78" cdc13 nov04prnH
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
File: nov04prnH
GENI21-5400 "gemin3"
PULSE SEQUENCE
Pulse 39.2 degrees
Acq. time 2.017 sec
Width 889.6 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1 300.0079842 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.3 Hz
FT size 32786
Total time 1 minute

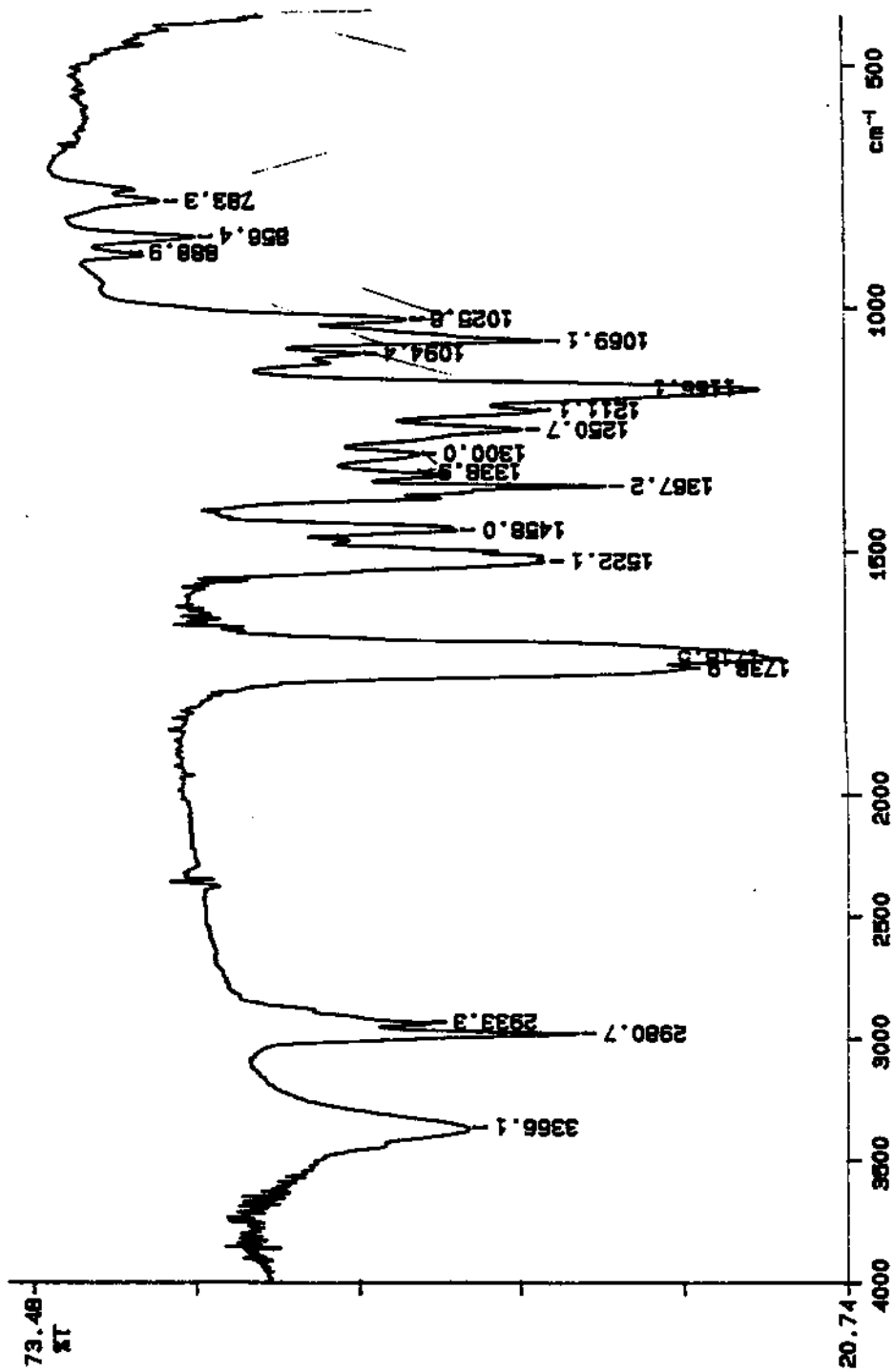
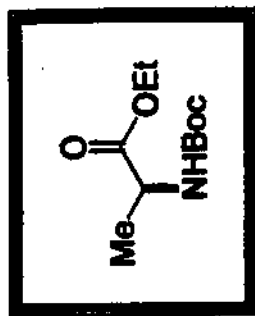


E-25 - Espectro de RMN-¹H em CDCl₃, 300 MHz (26c)

Paulo Vieira "P-79" cdc13 nov06pmc
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: nov06pmc
 GENI-30005 "geni1"
 PULSE SEQUENCE
 Relax delay 1.000 sec
 Pulse 44.8 degrees
 Acq. time 1.000 sec
 Width 20000.0 Hz
 2044 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4518911 MHz
 DECOUPLE H1, 99.9864678 MHz
 Power 37.45
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 2.1 hours

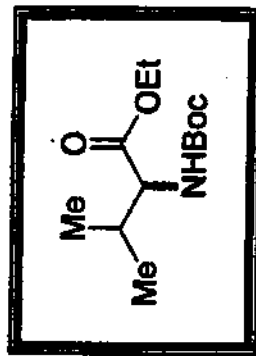
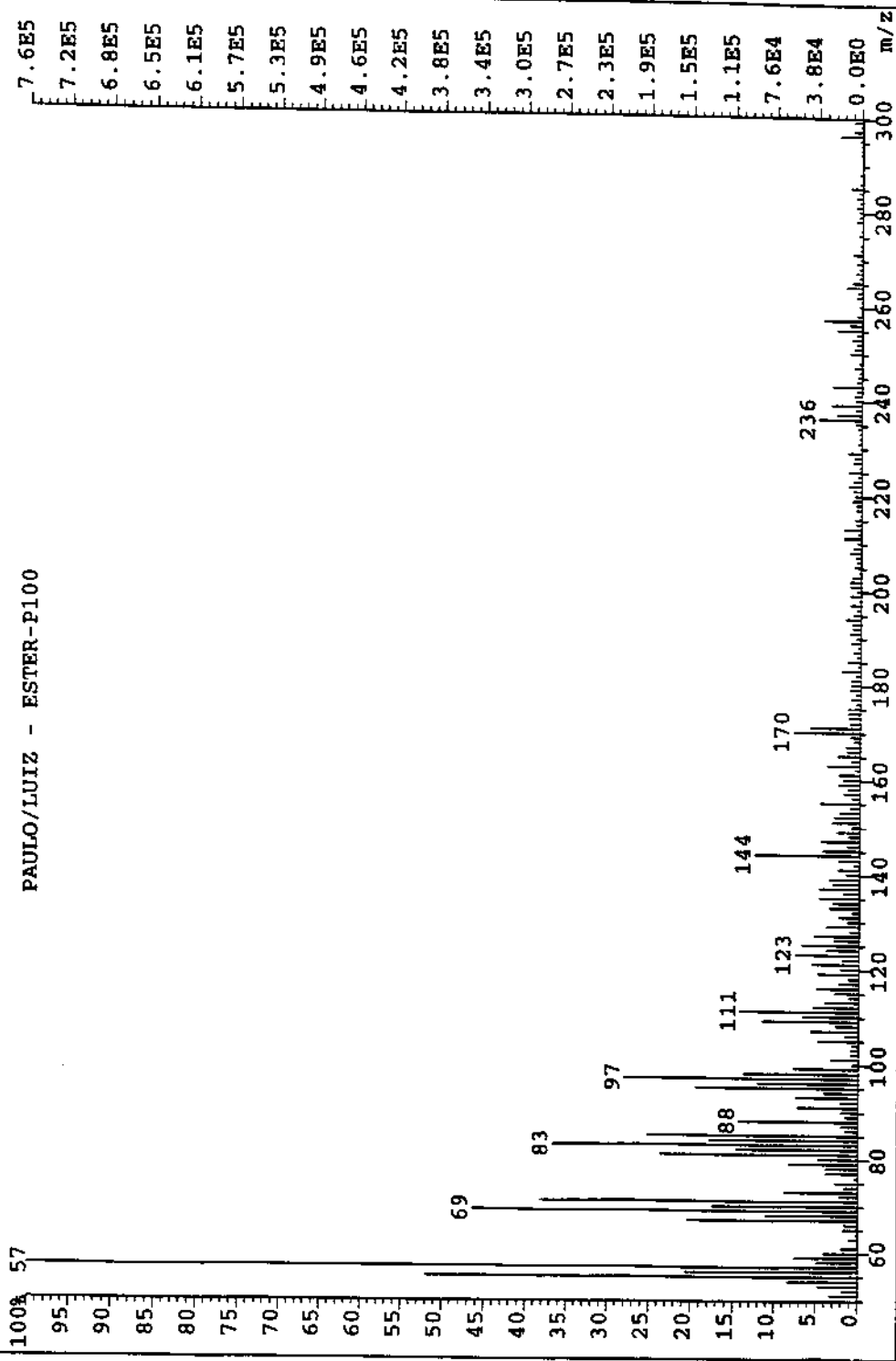


E-26 - Espectro de RMN- ^{13}C em CDCl_3 , 75 MHz (26c)

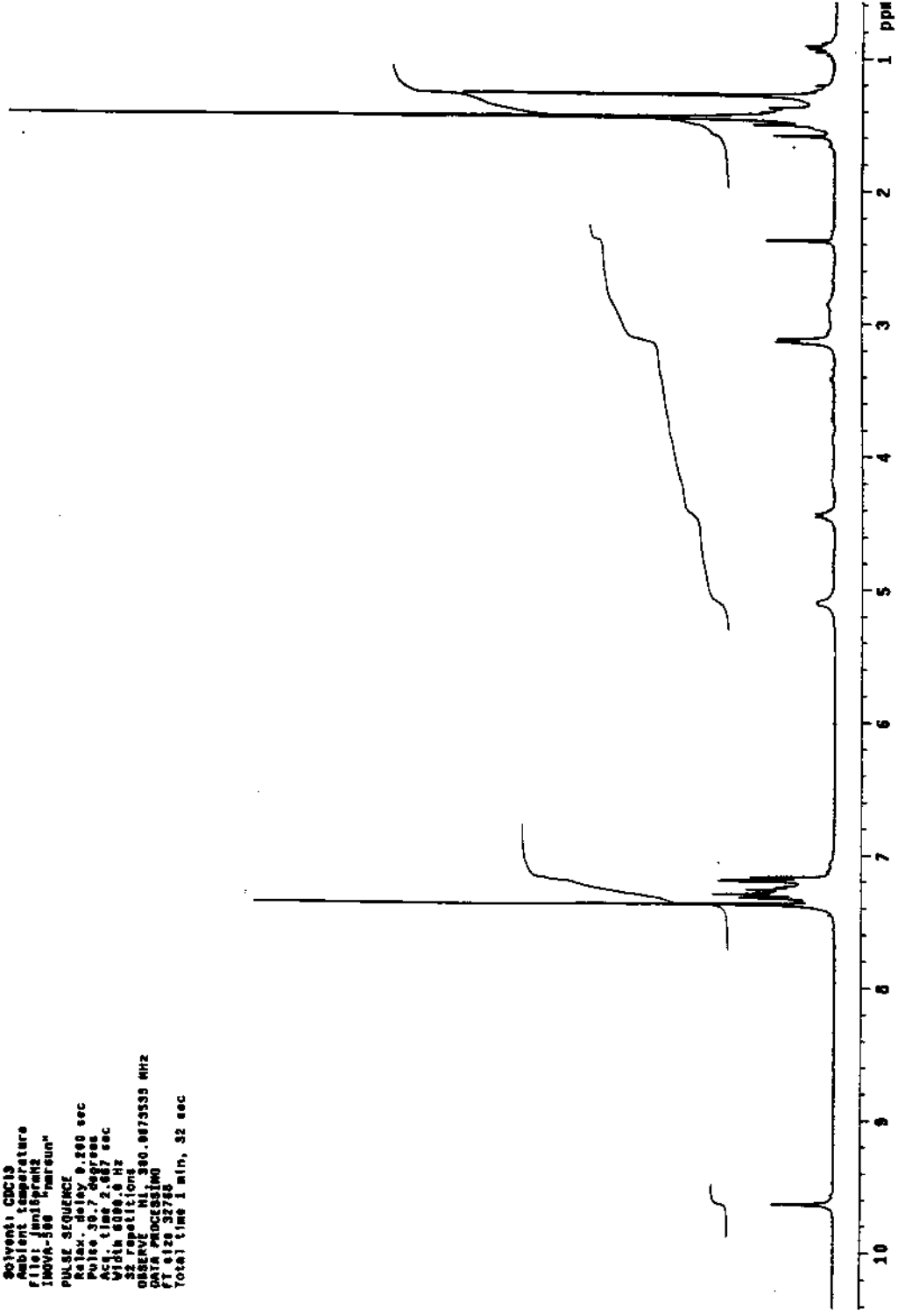
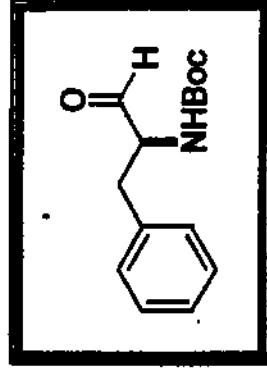


E-27 - Espectro de IV (Filme) (26c)

File: ABRIJA Ident: 337_339 Win 1000PPM Acq: 13-APR-1999 13:56:59 +33:28 Cal: ABR-13
 AutoSpec EI+ Magnet BpM: 57 BpI: 759381 TIC: 7835186 Flags: HALL



P-Meire pha 1h/cdcl3 Jun18prmh2
Pulse Sequence: zgpg1
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
File: Jun18prmh2
INOVA-500 "mareun"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 9.200 sec
Pulse 30.7 degrees
Acq. time 2.087 sec
Width 6000.0 Hz
32 repetitions
OBSERVE N1 380.0073555 MHz
DATA PROCESSING
F1 size 32768
Total time 1 min, 32 sec



E-29 - Espectro de RMN-¹H em CDCl₃, 300 MHz (6a)

P.Metra ph2 13c/cdcl3 jun15prmc2

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: jun15prmc2

INOVA-500 "Herschel"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 41.5 degrees

Acq. time 0.860 sec

Width 20000.0 Hz

778 repetitions

OBSERVE C13, 75.4520017 MHz

DECOUPLE H1, 300.886576 MHz

Lowpass filter on

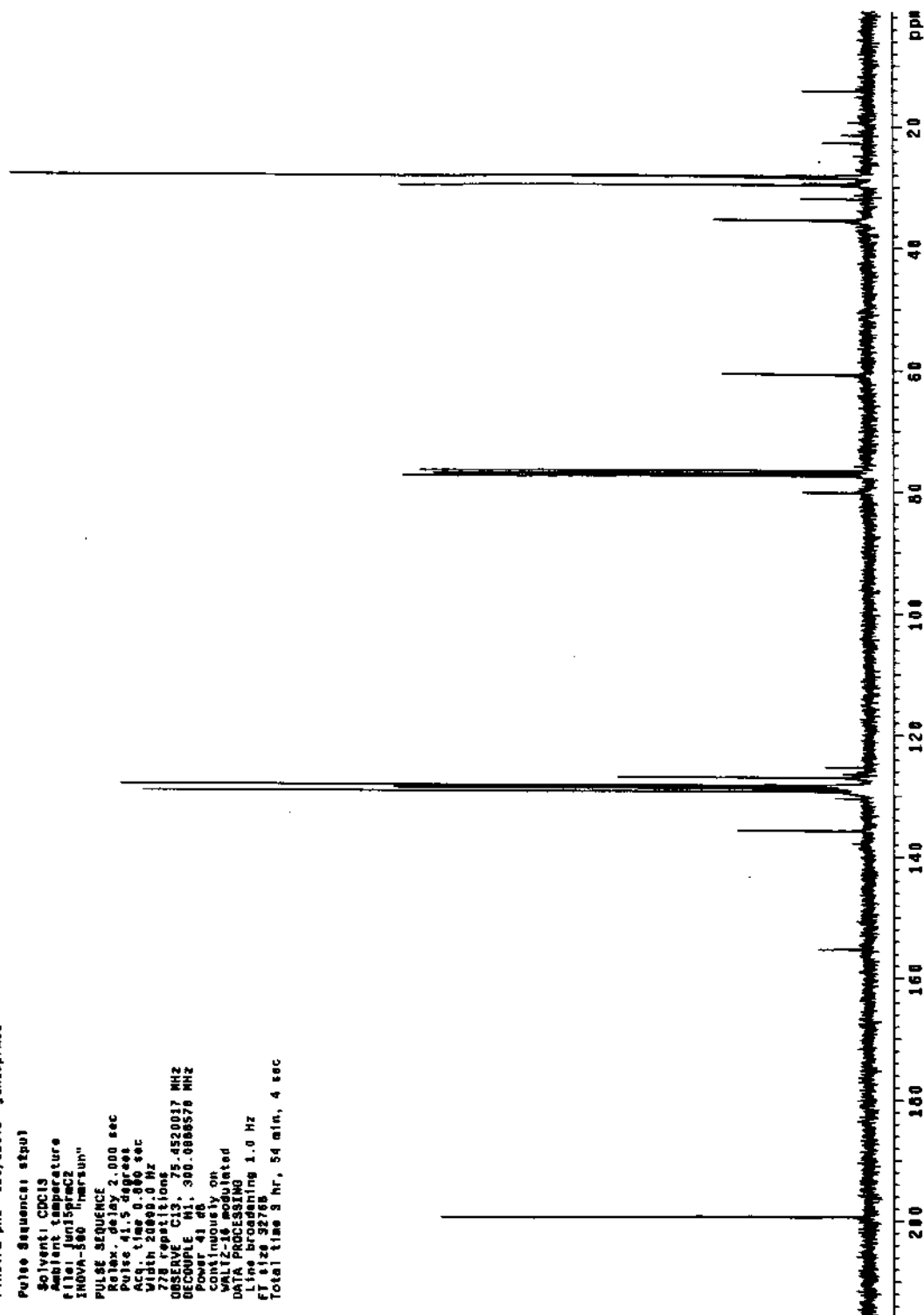
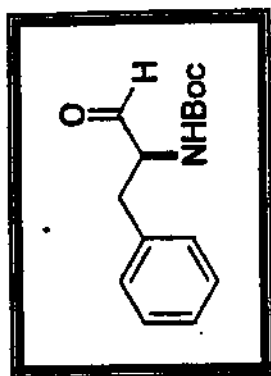
Continuously on

DATA PROCESSING

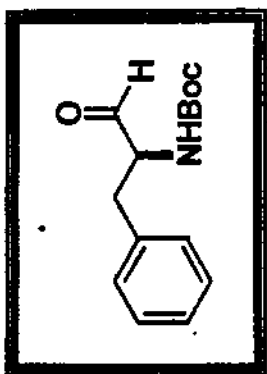
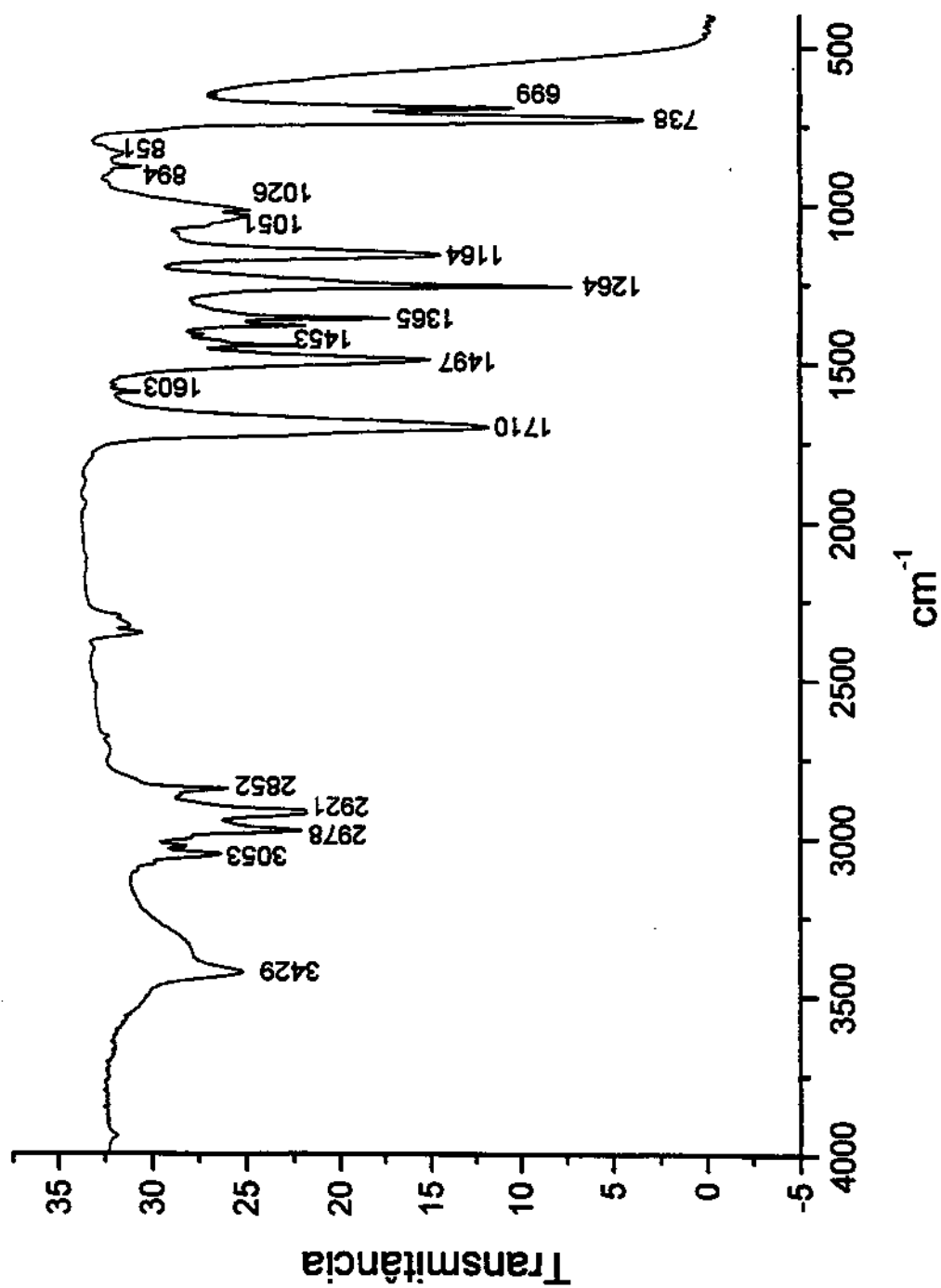
Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 8 hr, 54 min, 4 sec

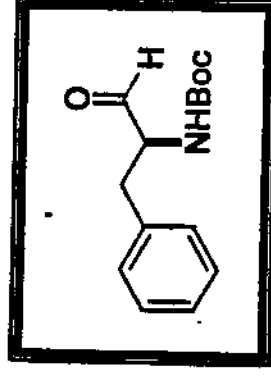
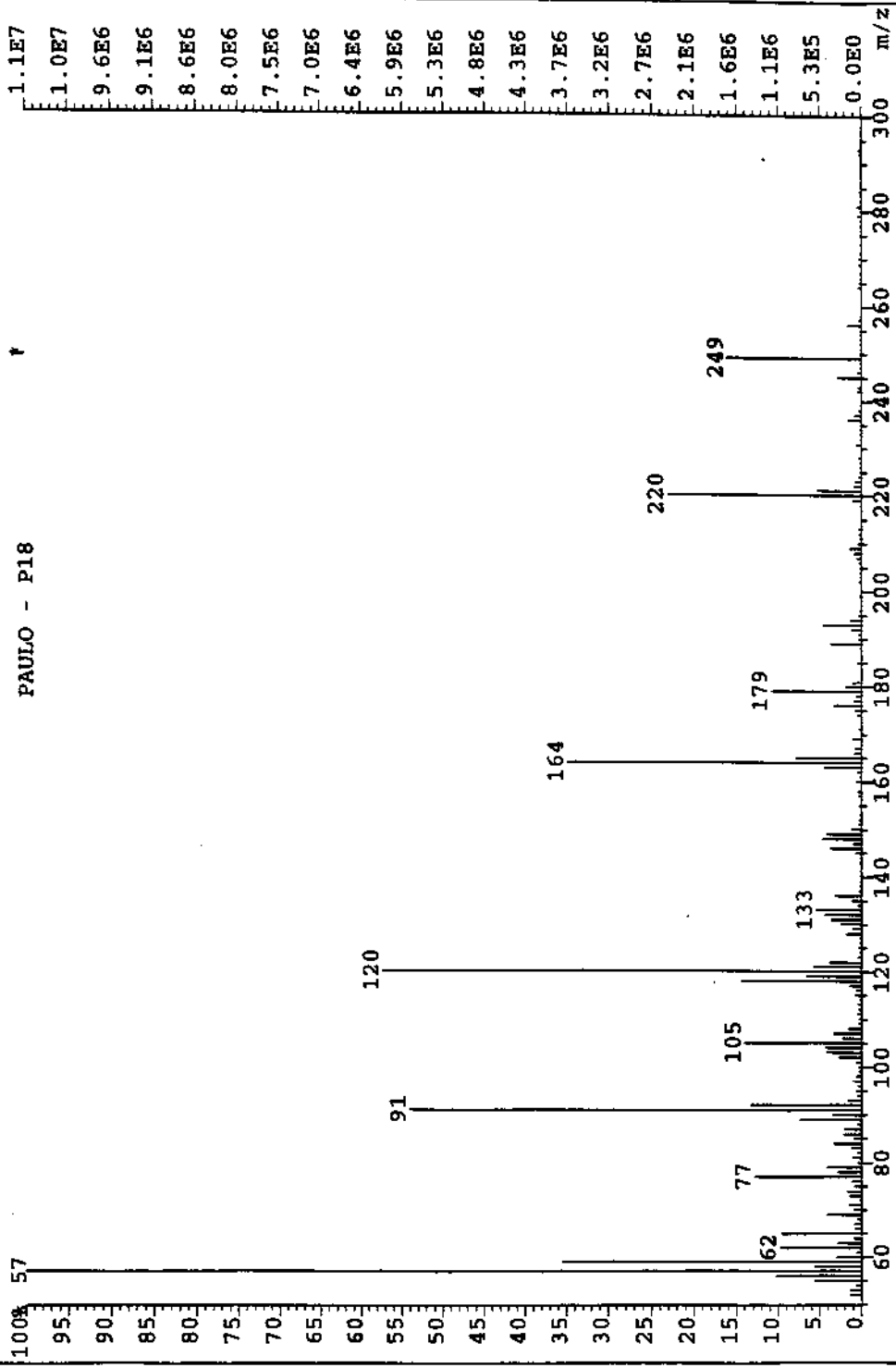


E-30 - Espectro de RMN-¹³C em CDCl₃, 75 MHz (6a)



E-31 - Espectro de IV (Pastilha de KBr) (6a)

File: NOV-07 Ident: 118 Acq: 7-NOV-1997 14:45:46 +11:17 Cal: CAL12
AutoSpec EI+ Magnet BpI: 10700834 TIC: 68094608 Flags: HALL



P.Nota P150 in/cdc13 abri19pm

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: cdcl3

Acquisition Temperature:

P1: 0.000000

INDV: 000000

PULSE SEQUENCE:

Relax. delay: 0.200 sec

Pulse 14.5 degrees

Acq. time 2.000000

Width 8000.0 Hz

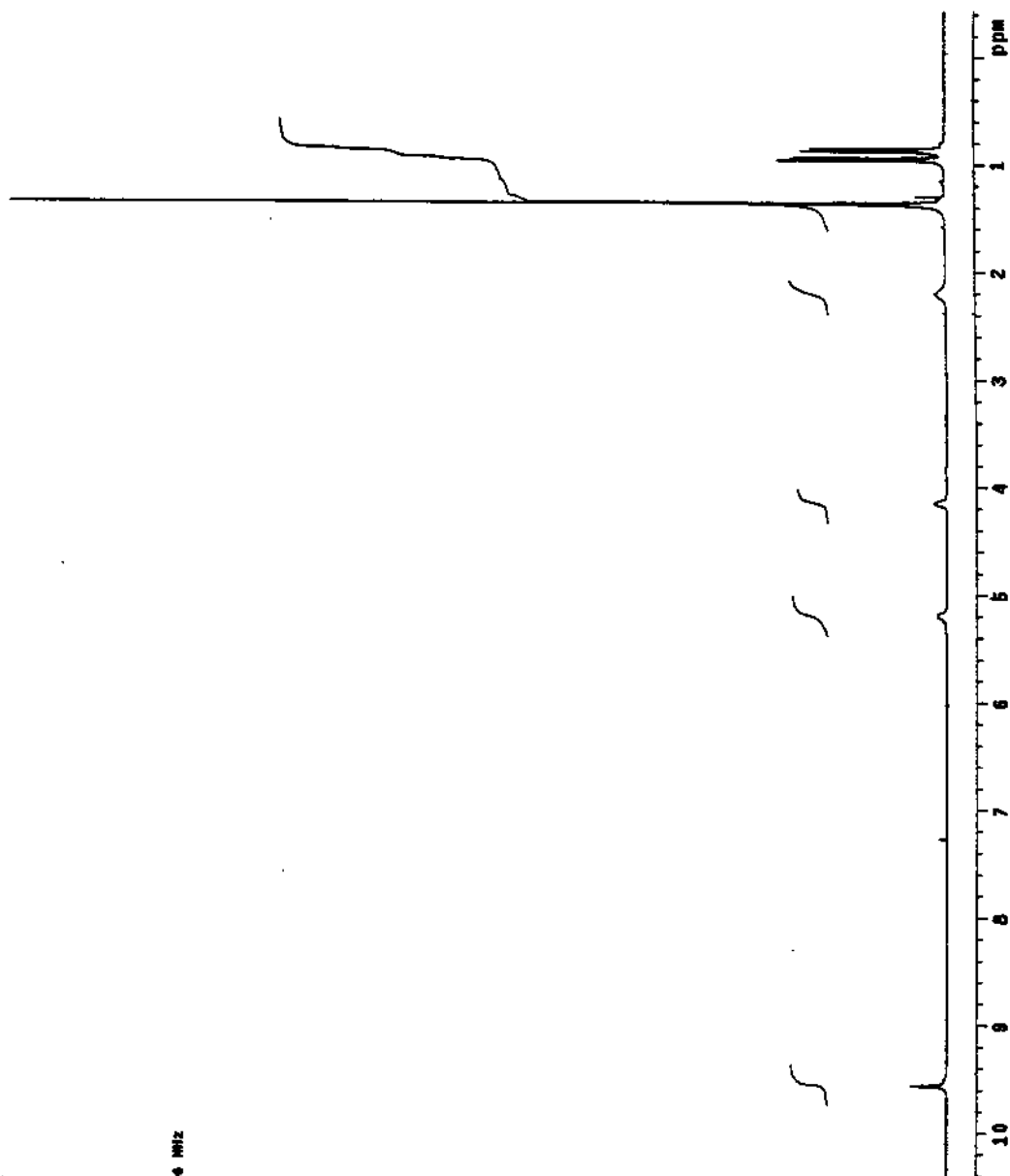
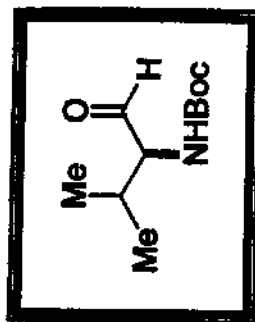
21 repetitions

Observed F1: 300.067300 MHz

NUC1: 13C

NUC2: 1H

Total time 1 minute



E-33 - Espectro de RMN-¹H em CDCl₃, 300 MHz (6b)

Paulo Maira, p-19a, cdcl3, abri4pmc2

Pulse sequence: w2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: abri4pmc2

INOVA-500 "nucsun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 43.6 degrees

Acq. time 1.024 sec

Width 32051.3 Hz

640 repetitions

OBSERVE C13, 125.6956151 MHz

DECOUPLE H1, 499.8851632 MHz

Power 33 dB

continuously on

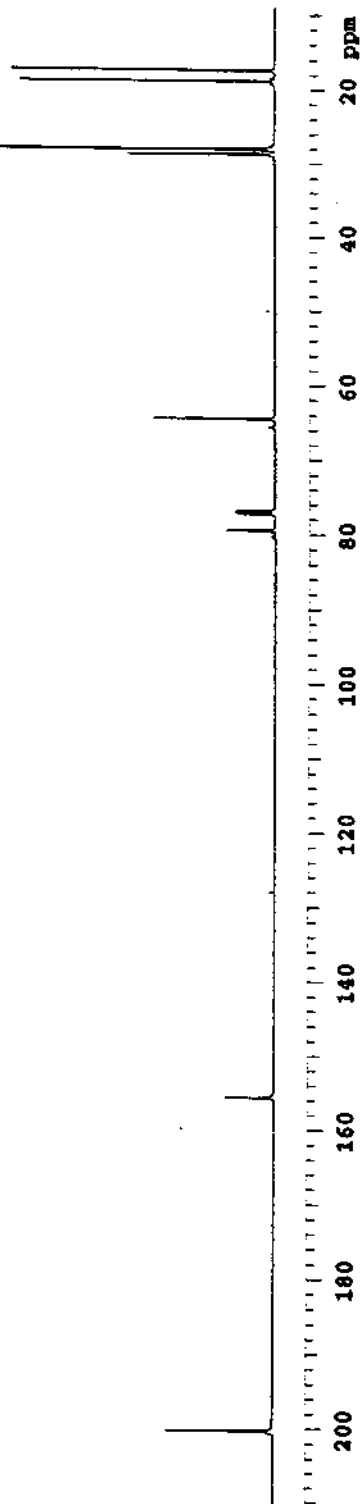
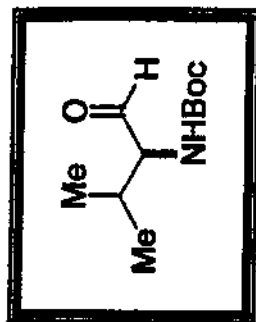
MULTI-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

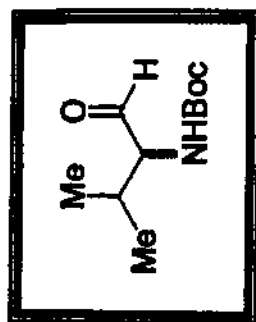
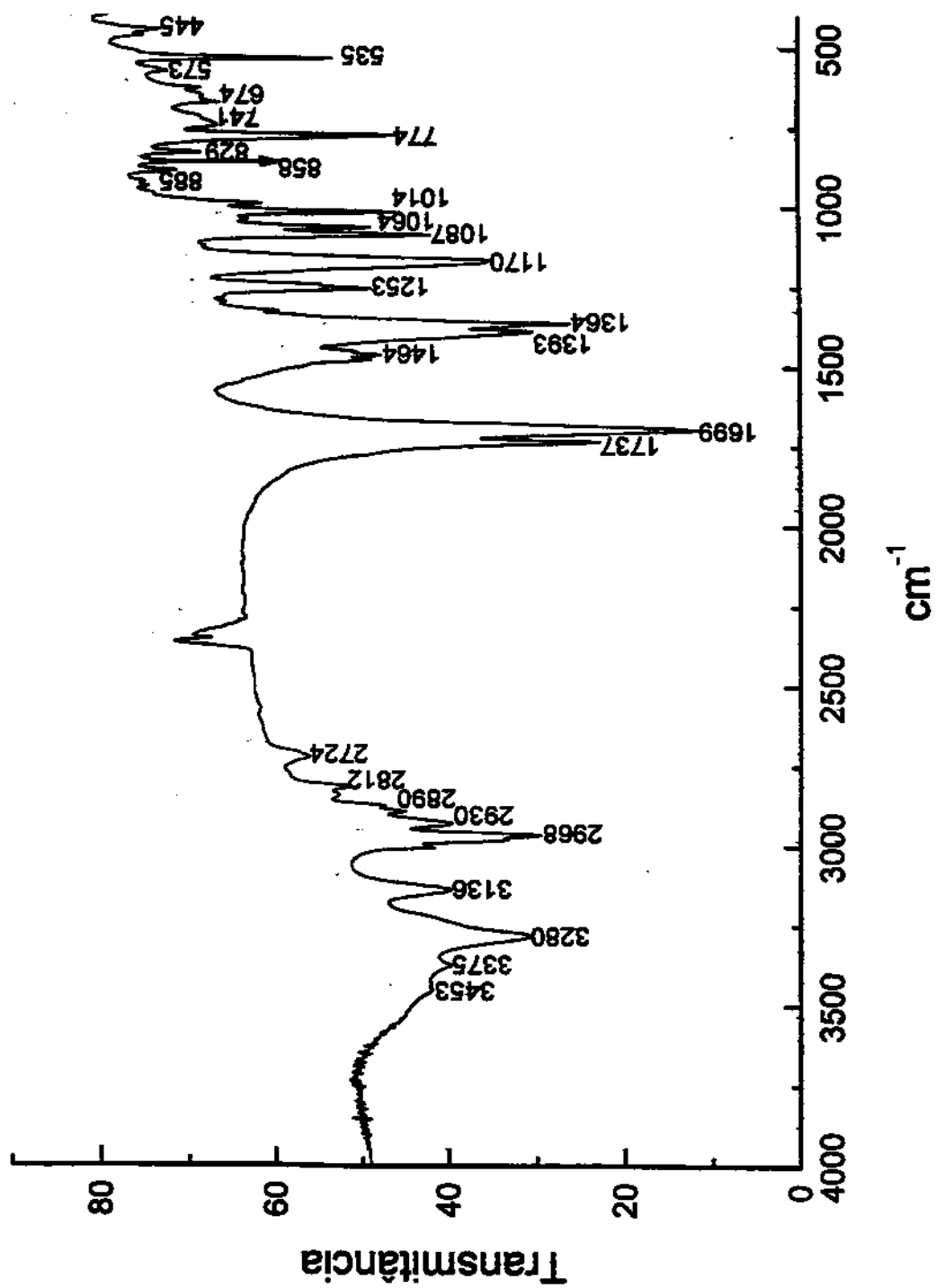
FT size 131072

Total time 26 minutes



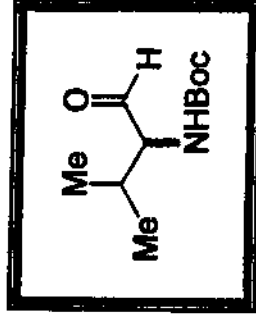
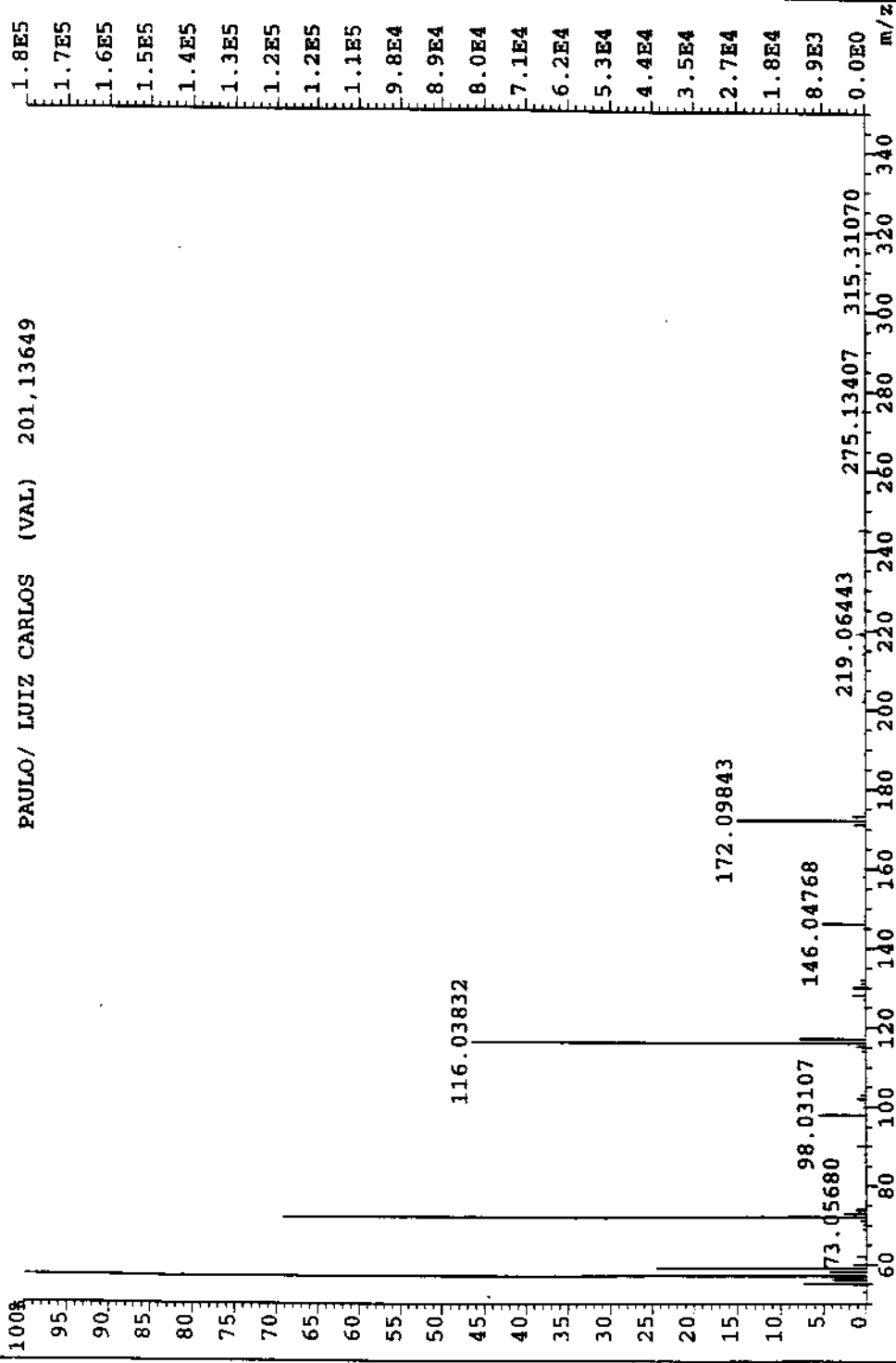
E-34 - Espectro de RMN-¹³C em CDCl₃, 75 MHz (6b)

VAL

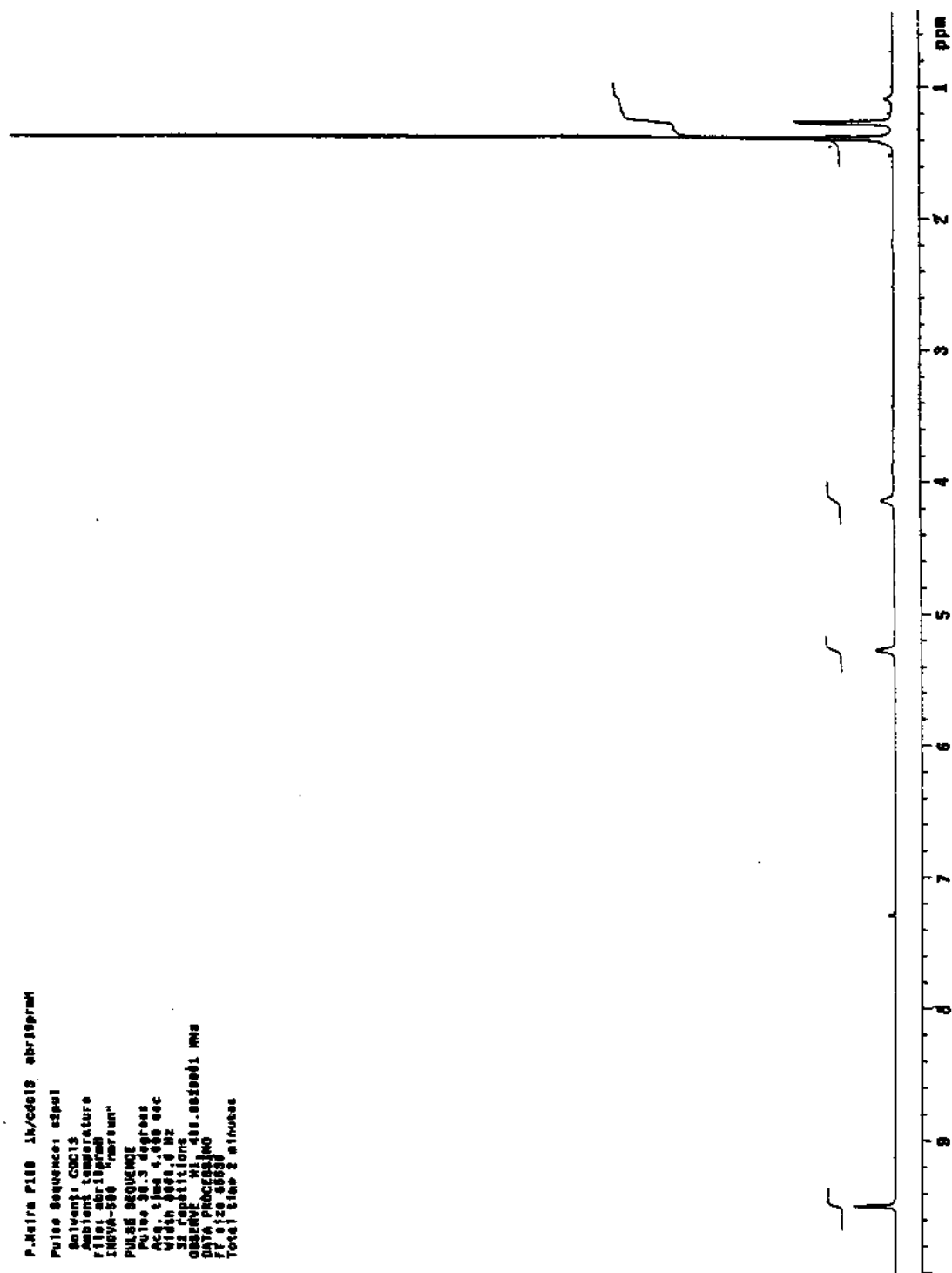
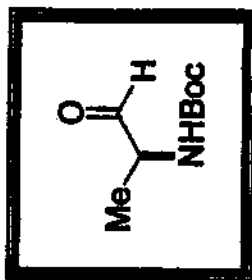


E-35 - Espectro de IV (Filme) (6b)

File: MAY24 Ident: 123 Acq: 24-MAY-1999 09:56:10 +15:32 Cal: MAY24
 AutoSpec EI+ Magnet Bp1: 177472 TIC: 578876 Flags: HALL



P.Neira P100 1H/cdc13 ahrispram
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Acquisition Temperature: 300 K
 File: ahrispram
 INOVA-300 1H.mr
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 38.3 degrees
 Width: 12.00 sec
 Delay: 1.00 sec
 32 excitations
 OBSERVED: 414.800000 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time 2 minutes



E-37 - Espectro de RMN-¹H em CDCl₃, 300 MHz (6c)

P.Nitra P-188 13c/cdc13 scribprmc

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: scribprmc

INNOVA-300 "Varian"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 43.8 degree

Acq. time 1.024 sec

Width 32831.3 Hz

228 repetitions

Observed CH, 115.895078 MHz

Observed CD, 408.681882 MHz

Power 35 dB

continuously on

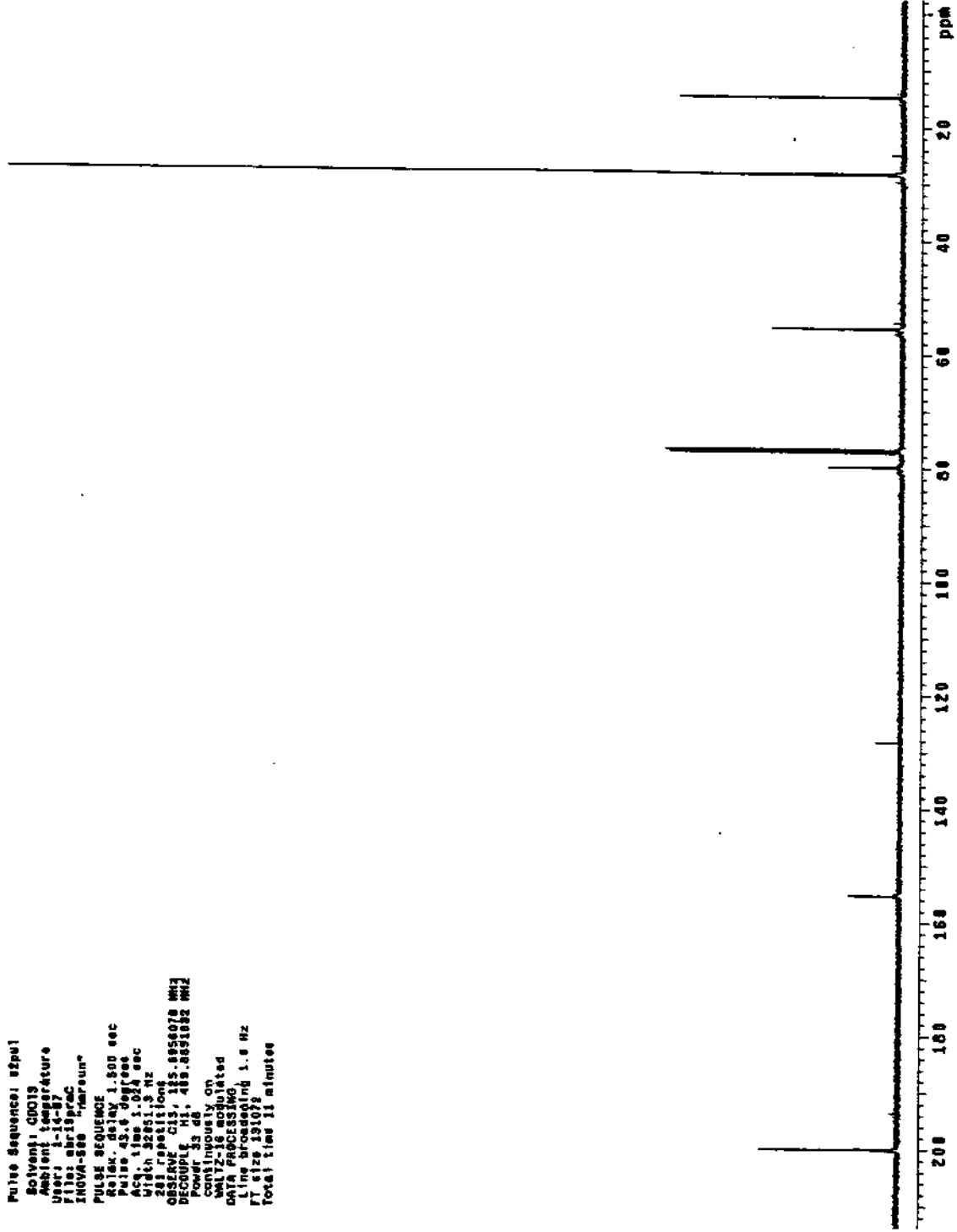
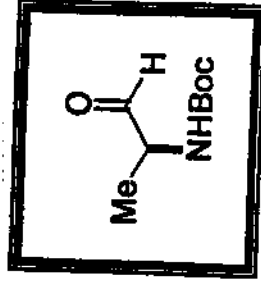
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

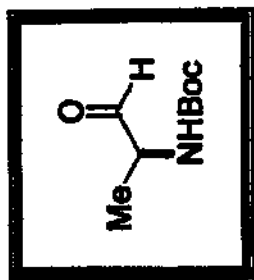
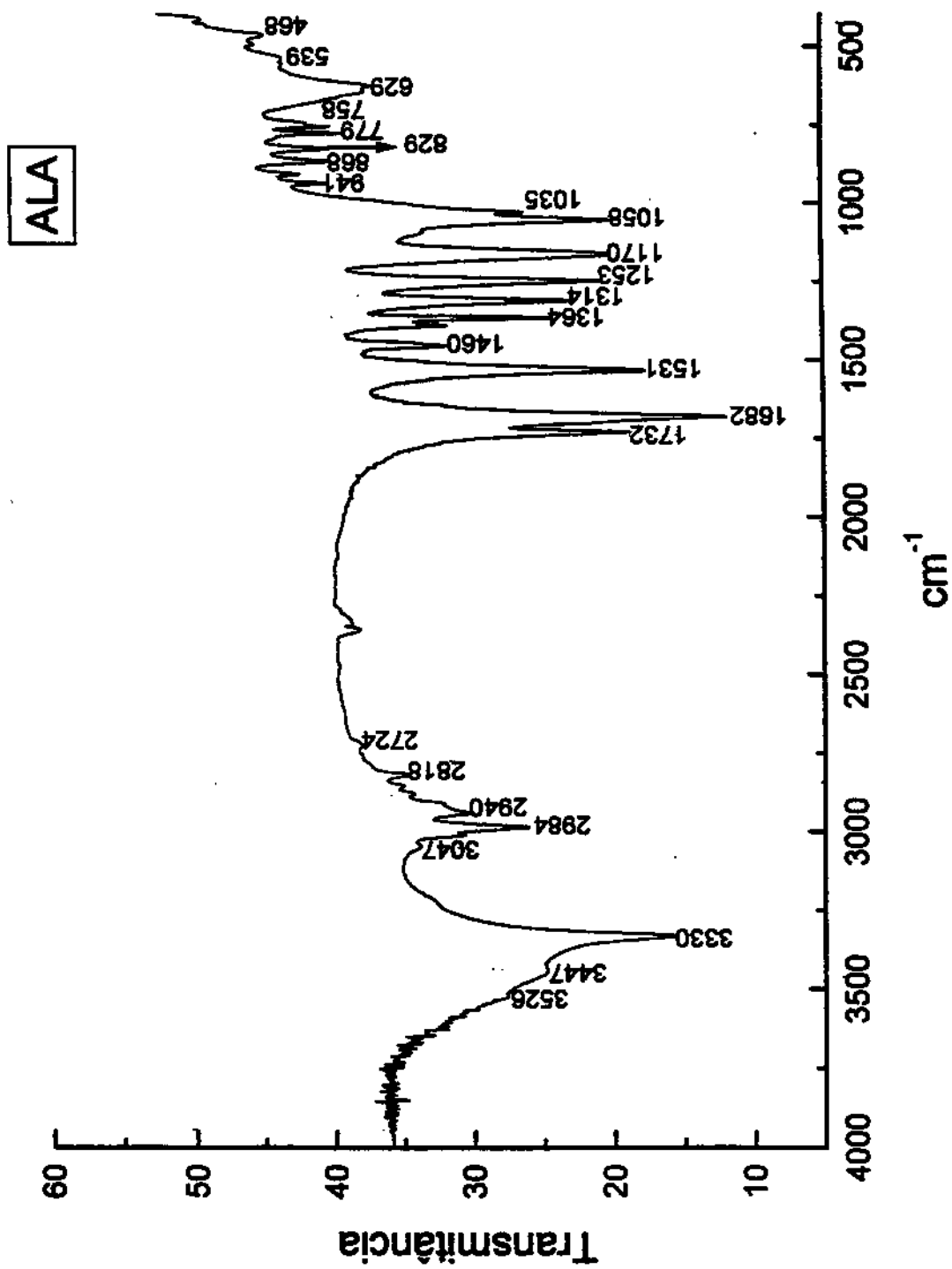
Line broadening 1.0 Hz

FT size 131078

Total time 11 minutes



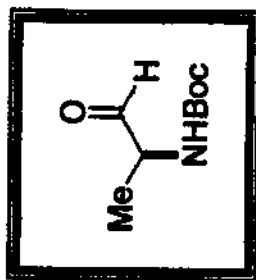
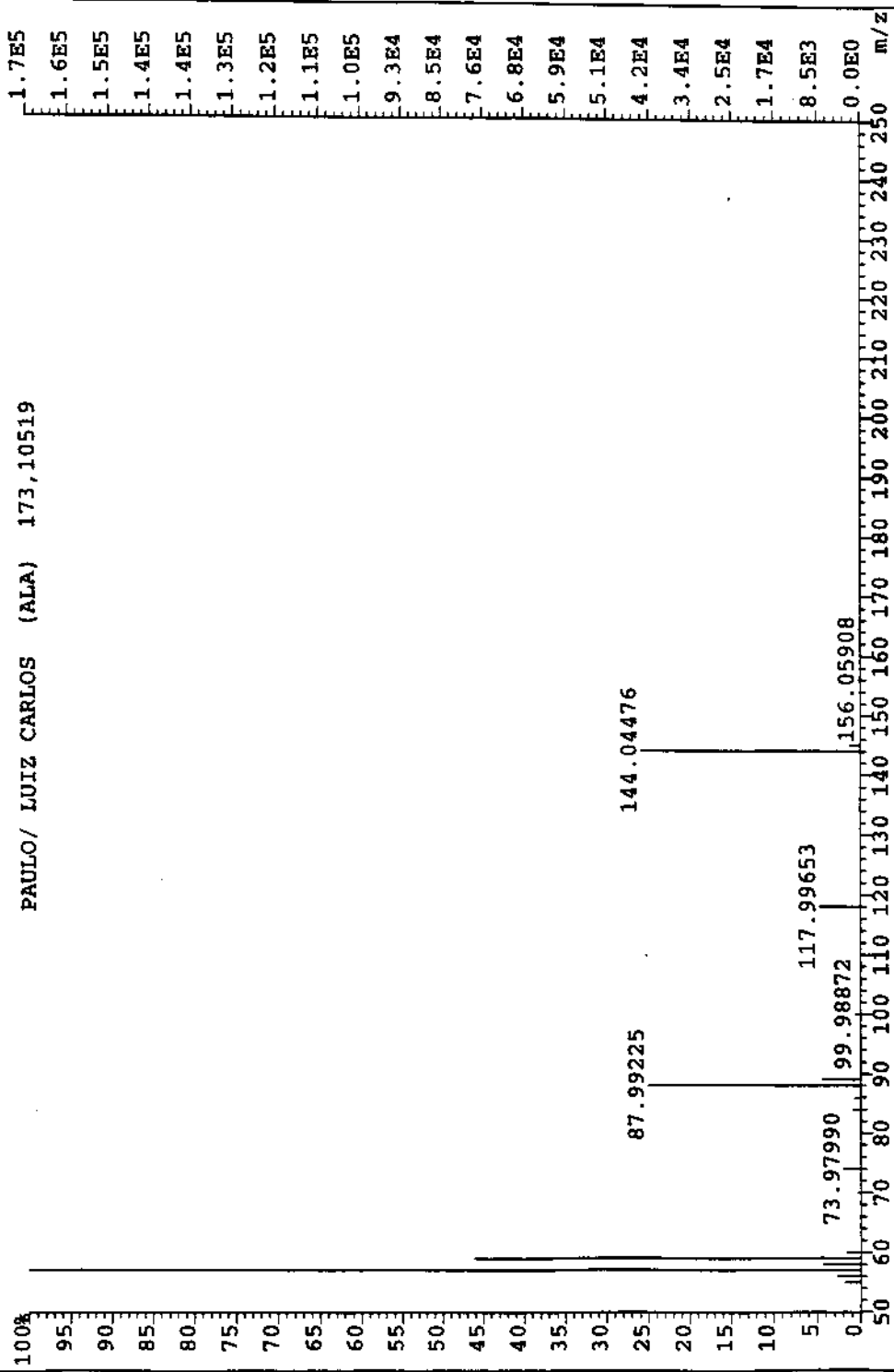
E-38 - Espectro de RMN-¹³C em CDCl₃, 75 MHz (6c)



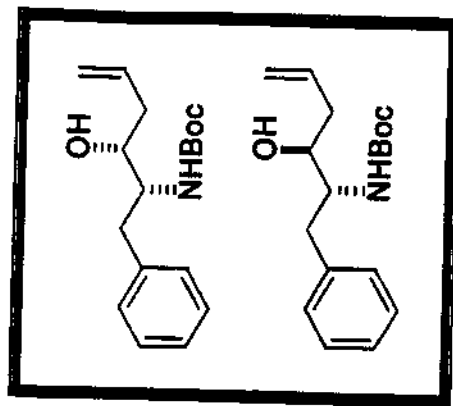
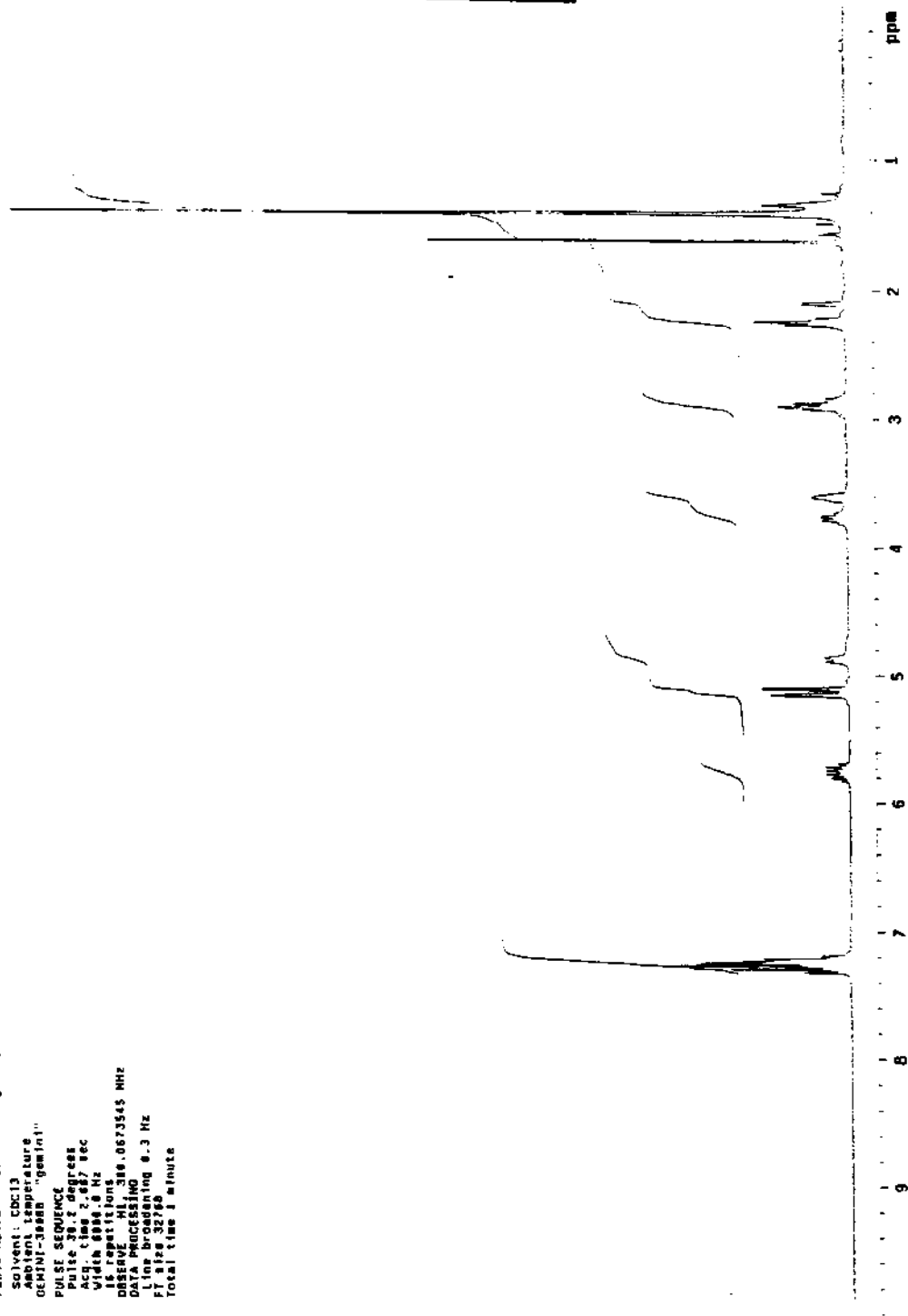
E-39 - Espectro de IV (Pastilha de KBr) (6c)

File:MAI24 Ident:190 Acq:24-MAY-1999 09:56:10 +23:56 Cal:MAI24
AutoSpec EI+ Magnet BpI:169481 TIC:386763 Flags:HALL

PAULO/ LUIZ CARLOS (ALA) 173,10519

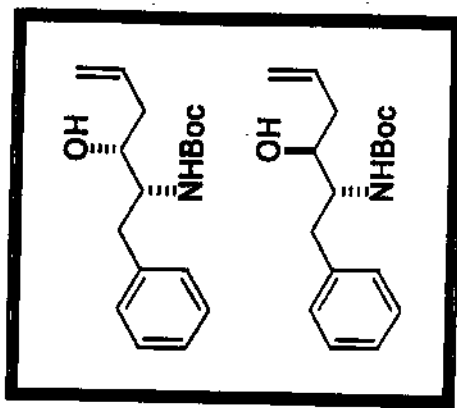
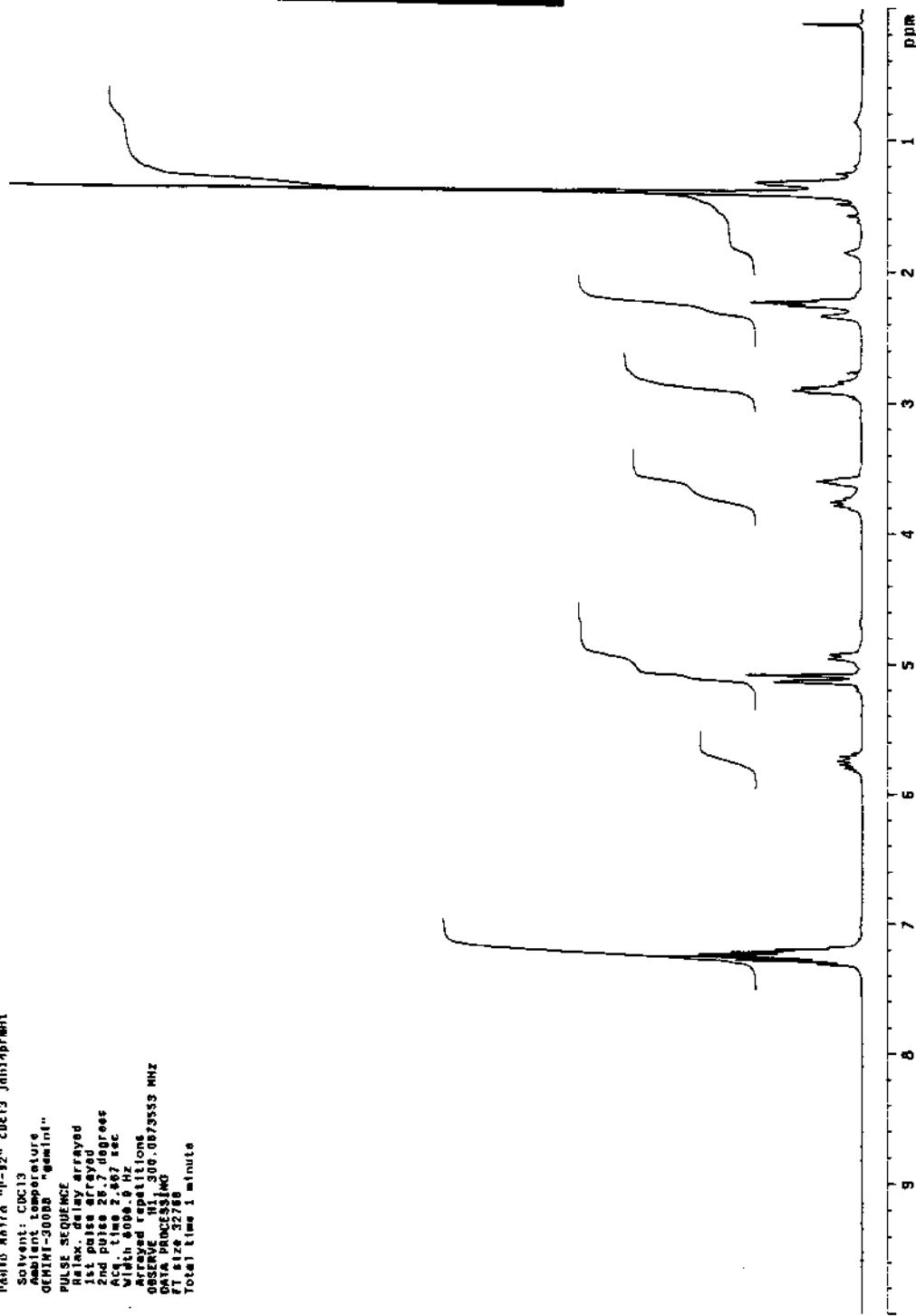


Paulo Maira "p-3a" cdc13 julo3prmh4
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 DEPT-135deg "gemini"
 PULSE SEQUENCE
 pulse: 20.0 degrees
 Acq. time 2.627 sec
 Vich 6000.0 Hz
 16 repetitions
 DEPT-135deg
 DEPT-90deg
 Line broadening 0.3 Hz
 FT size 32768
 Total time 1 minute

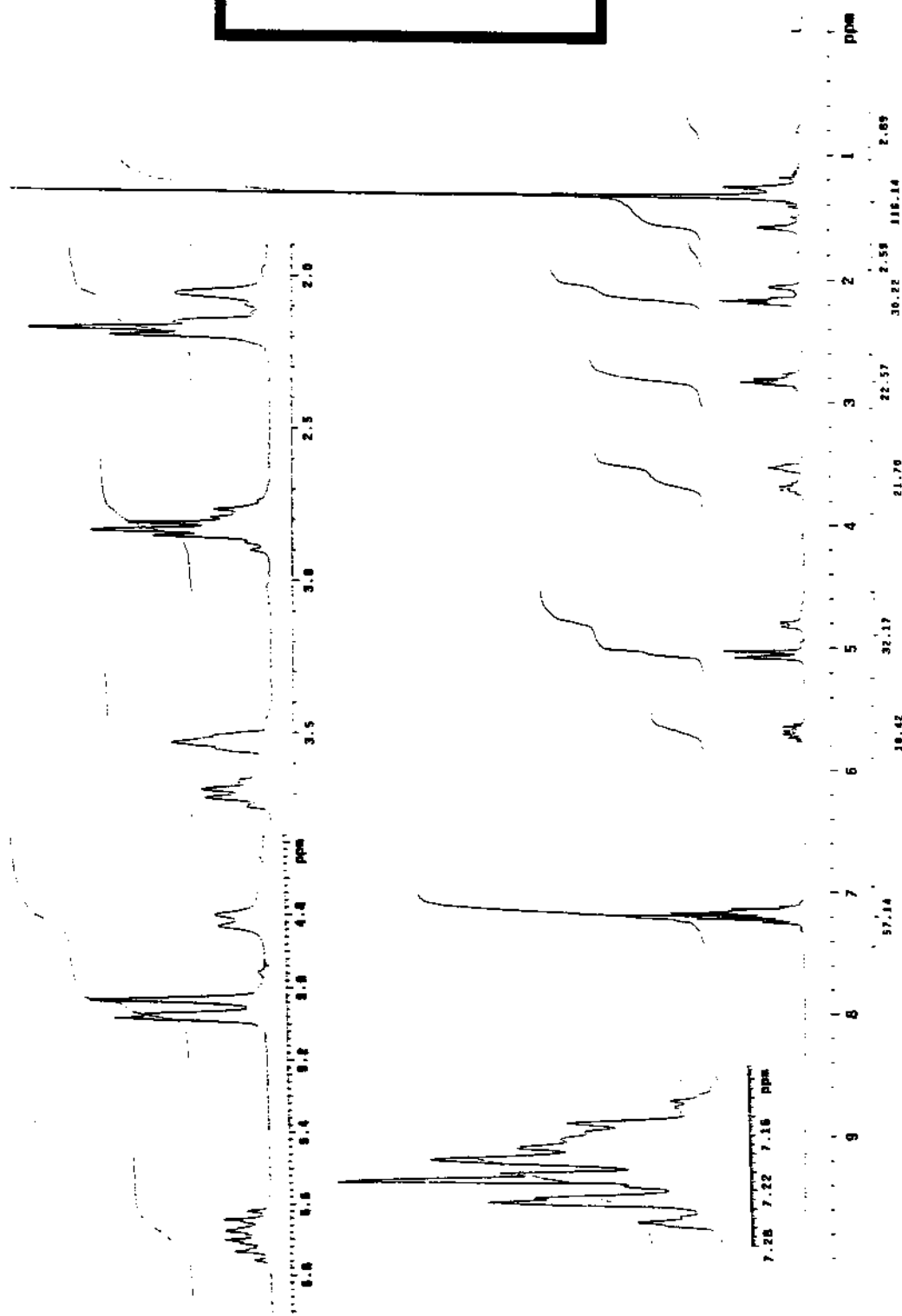


E-41 - Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (16° , 17°) Condição A

Ponto Matra "B-92" cde13 Junitapramit
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 DETAIL-30000 "gemini"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay arrayed
 1st pulse 25.7 degrees
 2nd pulse 25.7 degrees
 Acq. time 2.667 sec
 Width 4000.0 Hz
 Arrayed repetitions
 OBSERVE F1 300.087553 MHz
 DATA PROCESSING
 F2 file 32716
 Total time 1 minute

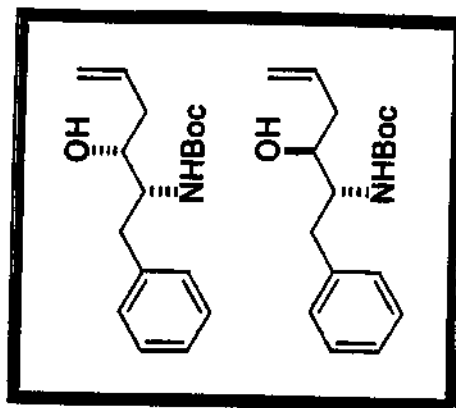
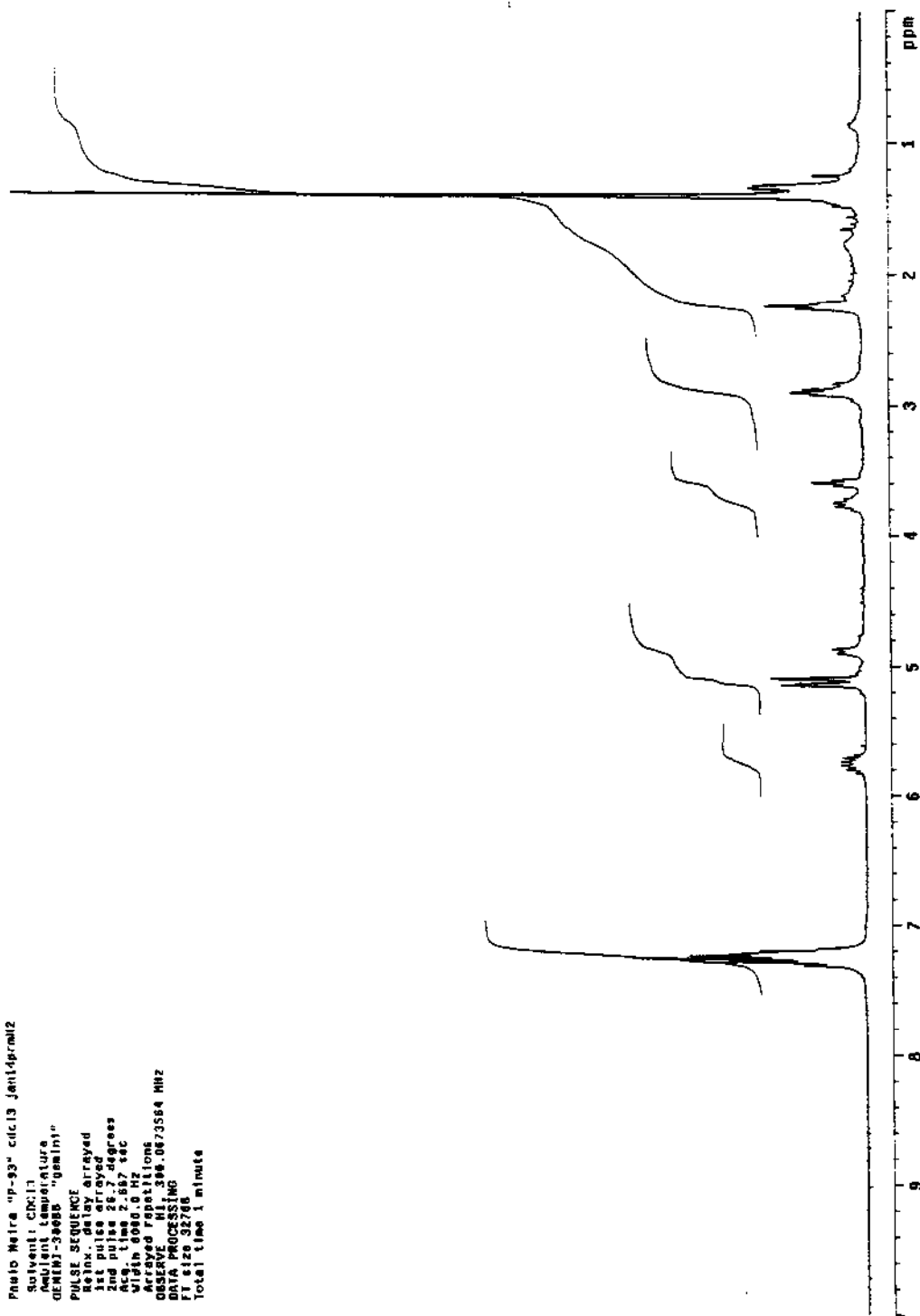


E-42 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (16^a, 17^a) Condição B



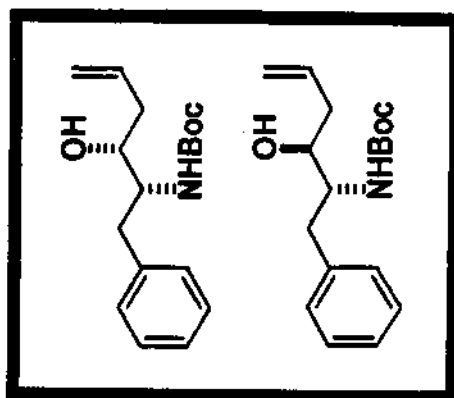
E-43 - Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (16^a , 17^a) Condição C

Paulo Meira "p-99" cdc13 jent4pm12
 solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 GENMI-3000B "gemini"
 PULSE SEQUENCE
 relax. delay arrayed
 1st pulse arrayed
 2nd pulse 28.2 degrees
 3rd pulse 182.5 deg
 4th pulse 182.5 deg
 Arrayed repetitions
 OBSERVE H1 300.0673584 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 1 minute



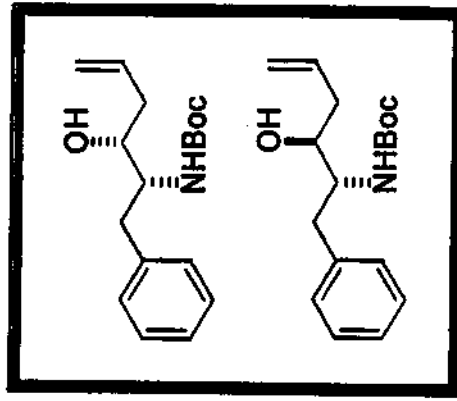
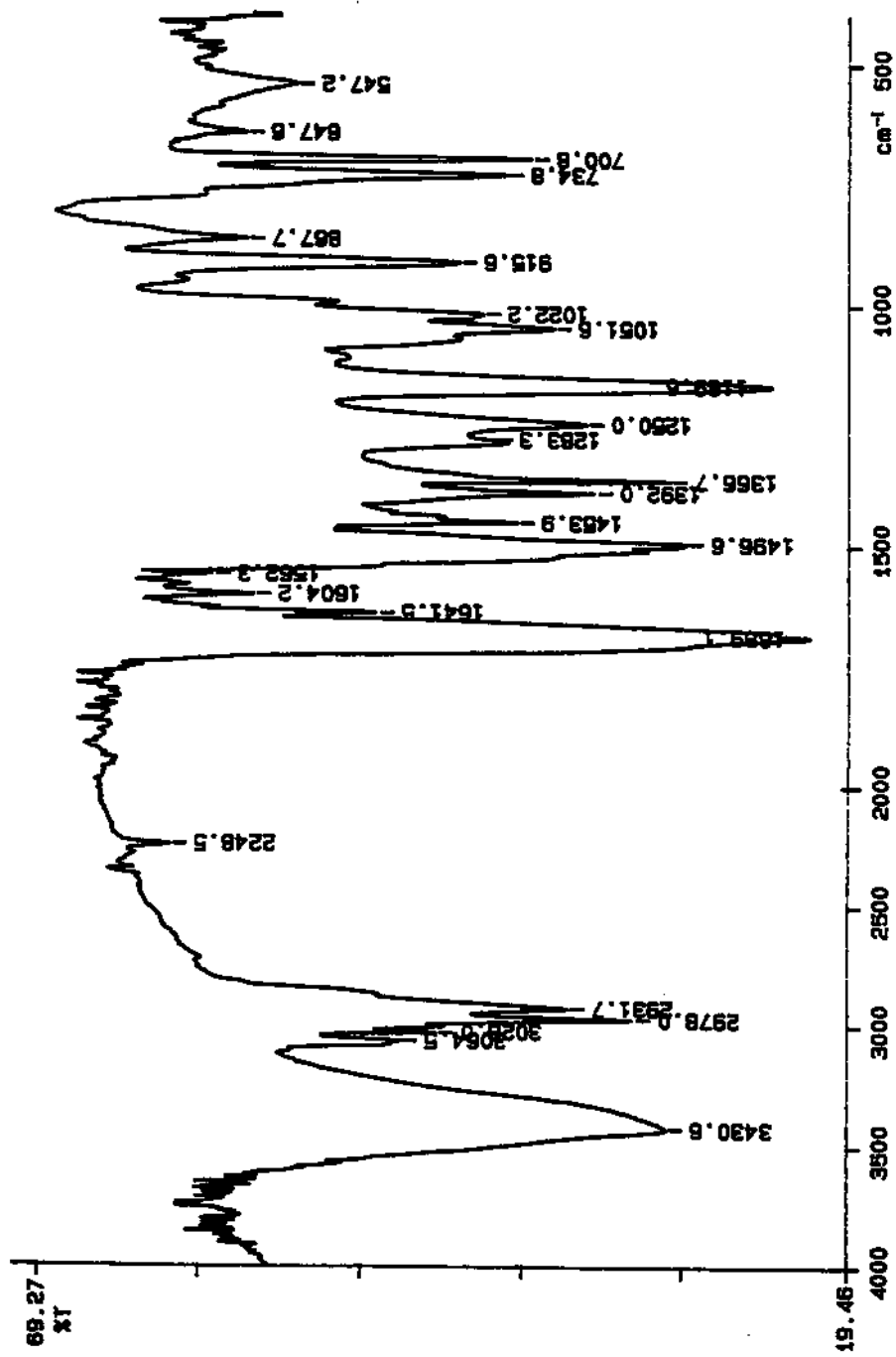
E-44 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (16°, 17°) Condição D

Paulo Nefra "p-3d" cdc13 jul23pmc
 Solvent: CDCl3
 Temperature: 300.2 K
 QNP: 13C
 PULSED SEQUENCE: zgpg30
 Relax. delay: 1.000 sec
 Acquisition: 1.000 sec
 Pulse delay: 1.000 sec
 Width: 20000.0 Hz
 2369 repetitions
 OBSERVE C13, 75.451917 MHz
 DECOUPLE H1, 300.135076 MHz
 Power: 37 dB
 Continuous ON
 Acquisition: 1.000 sec
 Data collected
 DATA PROCESSING
 Line broadening: 1.0 Hz
 FT size: 45536
 Total time: 102 minutes

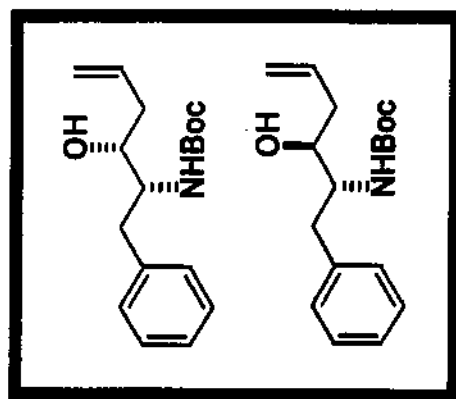
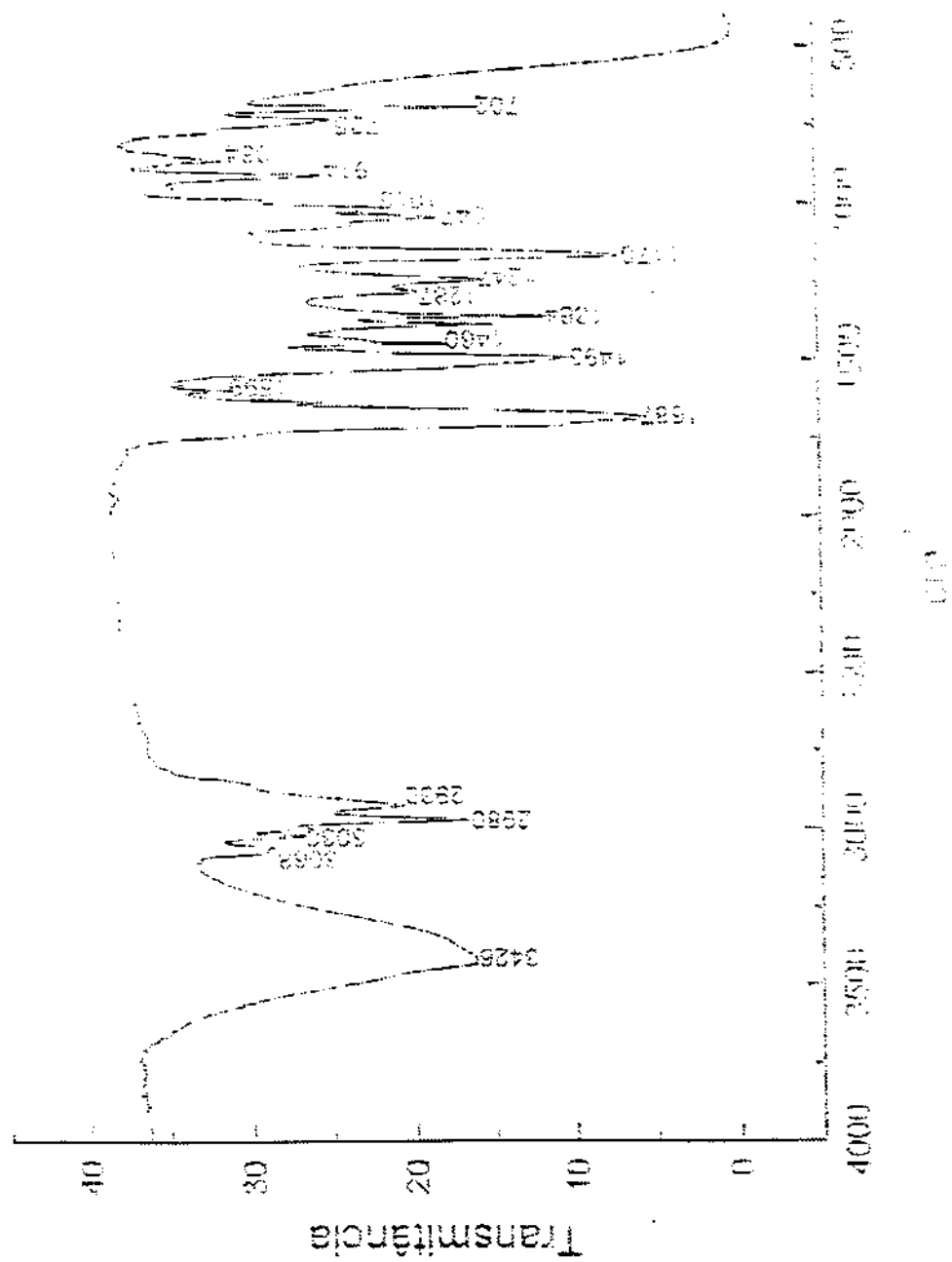


E-45 - Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃. 75 MHz (16a, 17a) Condição A

PERKIN ELMER

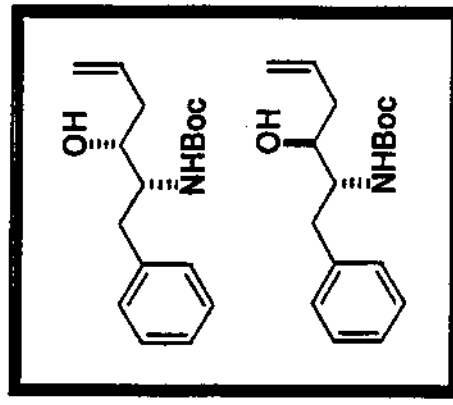
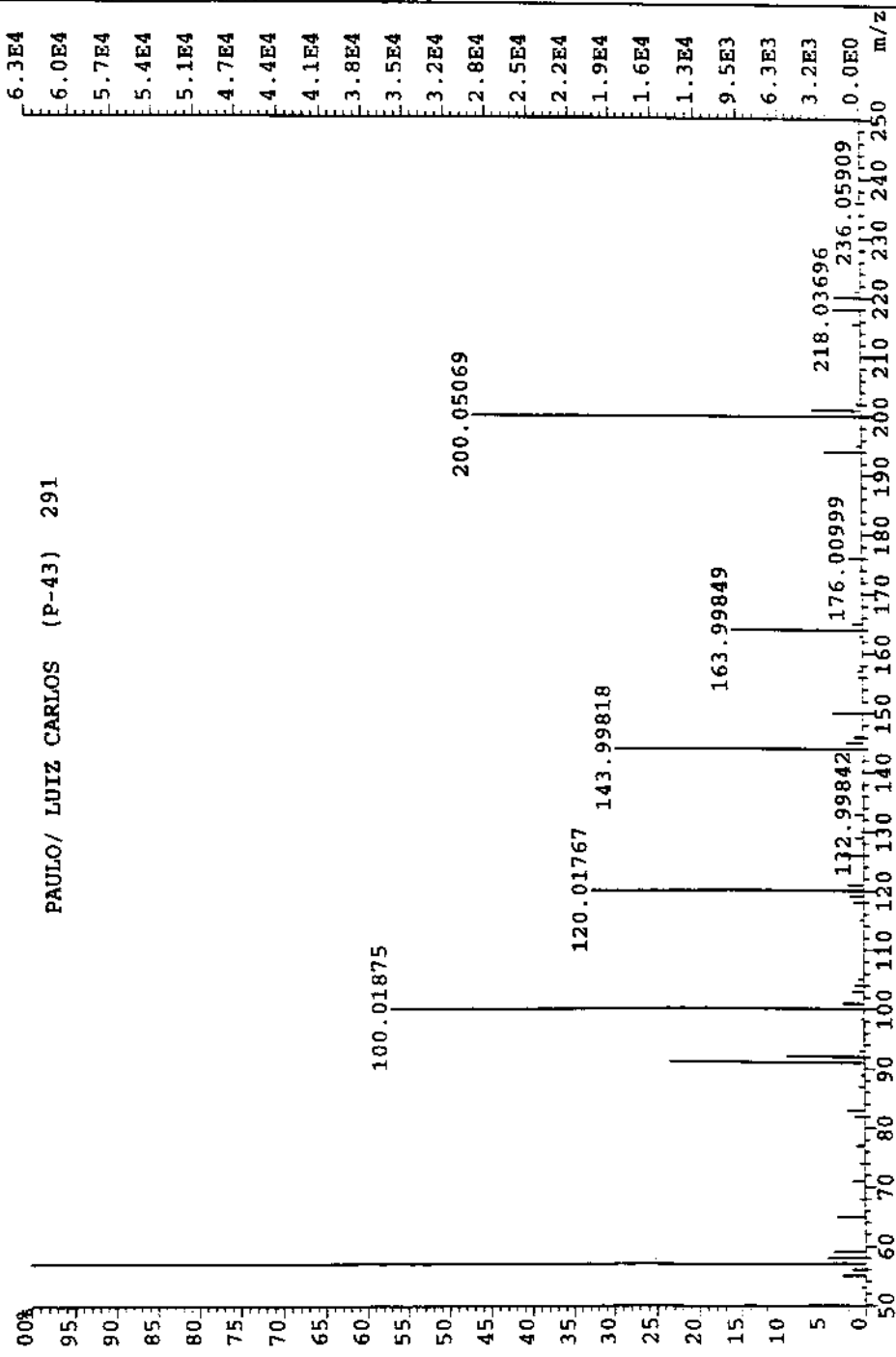


E-46 - Espectro de IV(Filme) (16^a, 17^a) Condição A



E-47 - Espectro de IV(Filme) (16^a, 17^a) Condição B

il:MAI24 Ident:252 Acq:24-MAY-1999 09:56:10 +31:43 Cal:MAI24
 utoSpec EI+ Magnet BpI:63304 TIC:274329 Flags:HALL



P. MEIRA P161 1h/cdc13 nov30prnh1

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: CDCl3

Acquisition Temperature

File Name: 161030prnh1

INSTRUMENT: spect

PROBHD: 5mm 1H/13

PULSE SEQUENCE: zgpg30

Pulse 1: 2.00 sec

Width: 1000.0 Hz

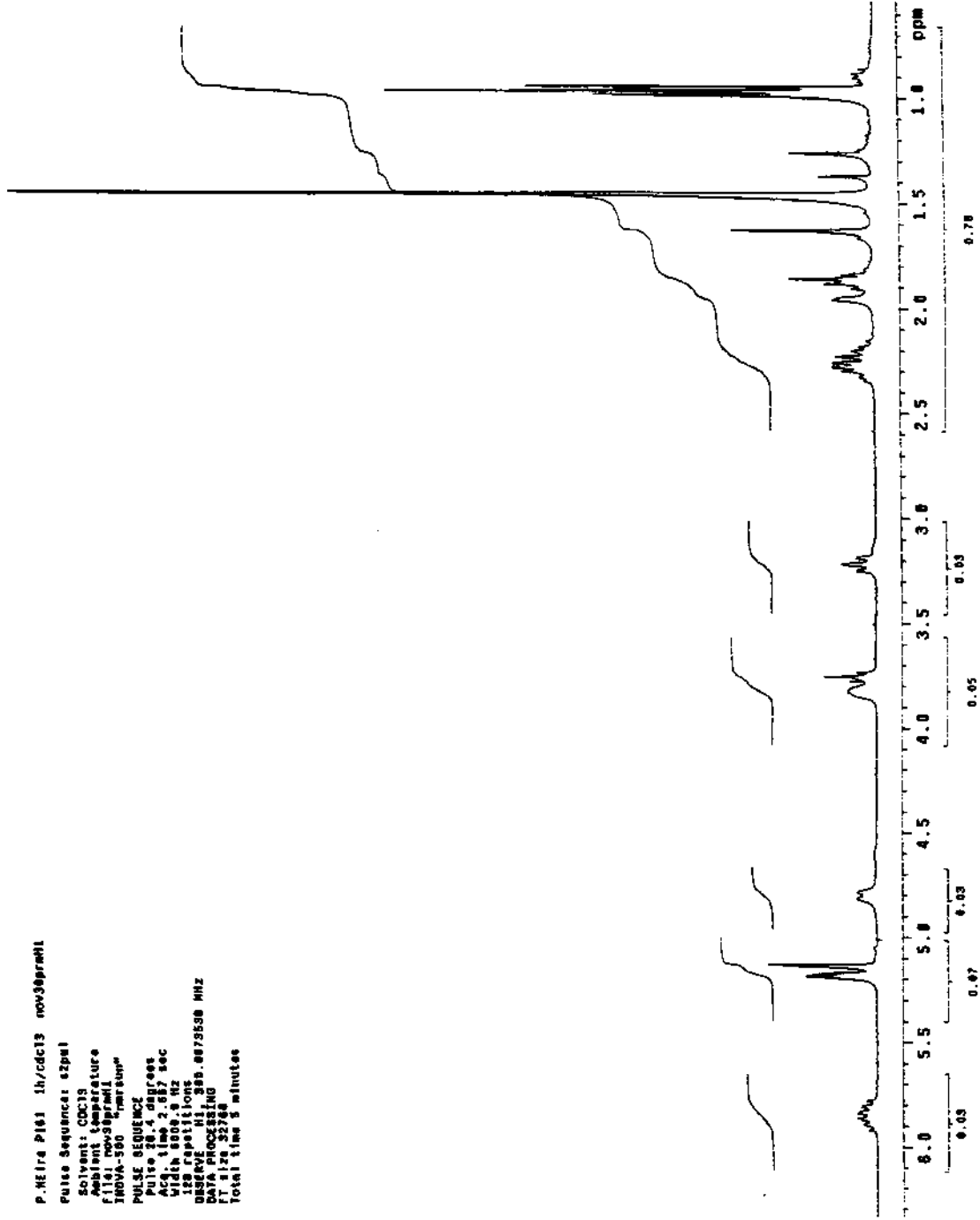
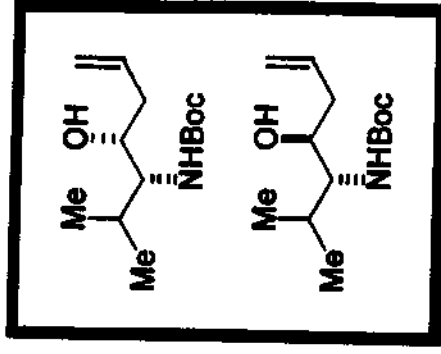
128 Repetitions

USERS: H1, 398.8875538 MHz

DATA PROCESSING

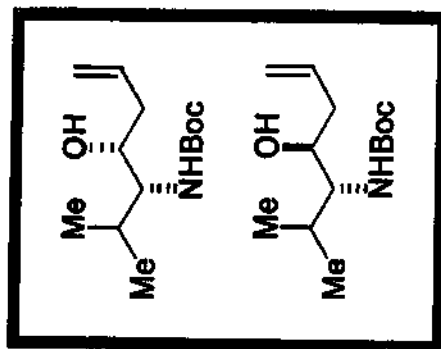
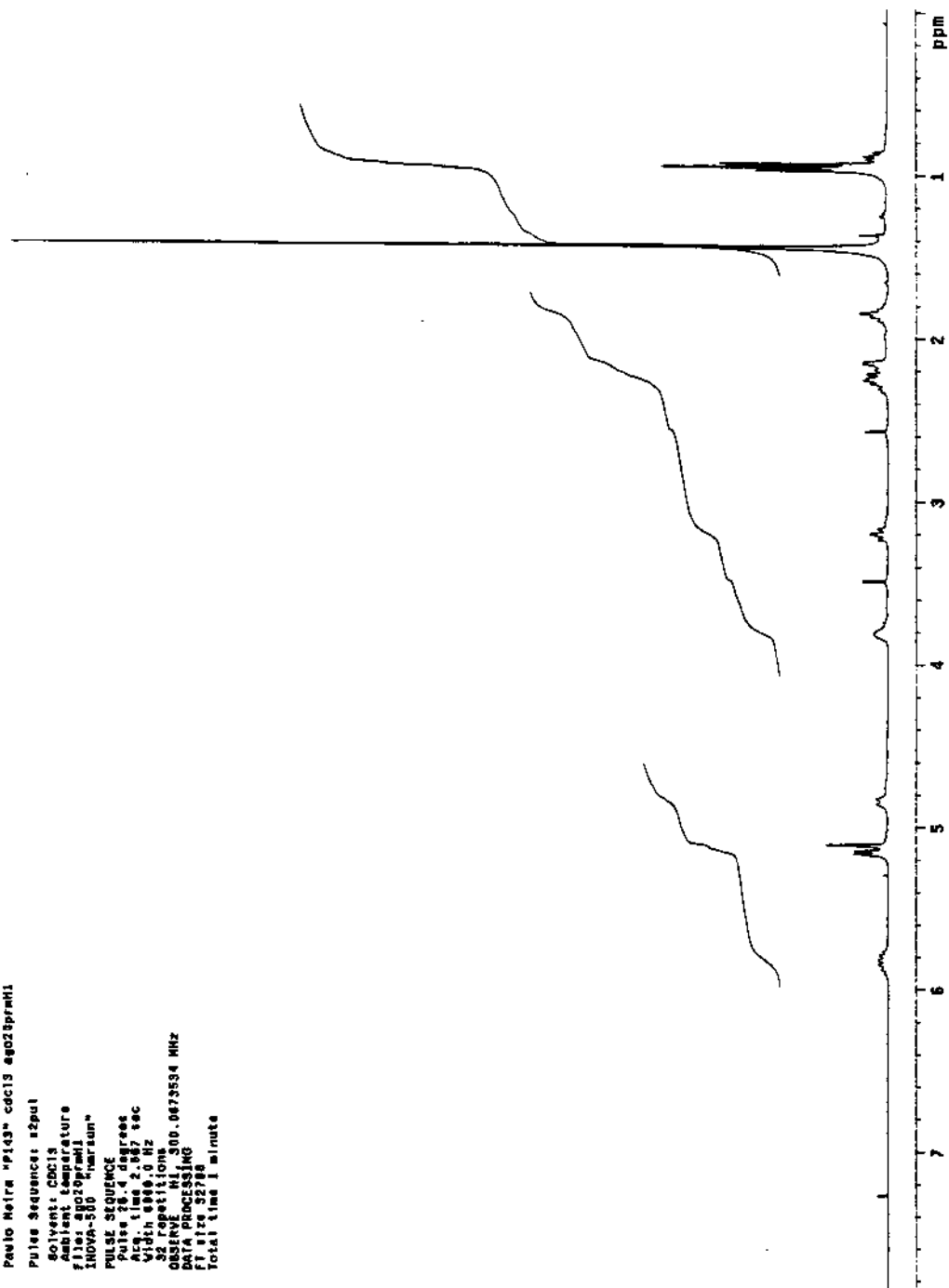
File size: 32768

Total time: 5 minutes



E-49 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (16b, 17b) Condição A

Paulo Meira "e143" cdc13 ago29pmh1
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: ago29pmh1
 INOVA-500 "harsun"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 28.4 degrees
 Acq. time 2.087 sec
 Width 896.0 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE M1 300.0873534 MHz
 DATA PROCESSING
 32 scans
 Total time 1 minute



E-50 - Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (16b, 17b) Condição B

Paulo Meira "P-143" cdcl3 eg029rnc

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: eg029rnc

INOVA-500 "Inertum"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 49.000000 sec

Acq. 1.000000 sec

Width 3200.0 Hz

2248 repetitions

OBSERVE C13, 125.6950219 MHz

DECOUPLE H1, 400.6052557 MHz

Power 55 dB

continuously on

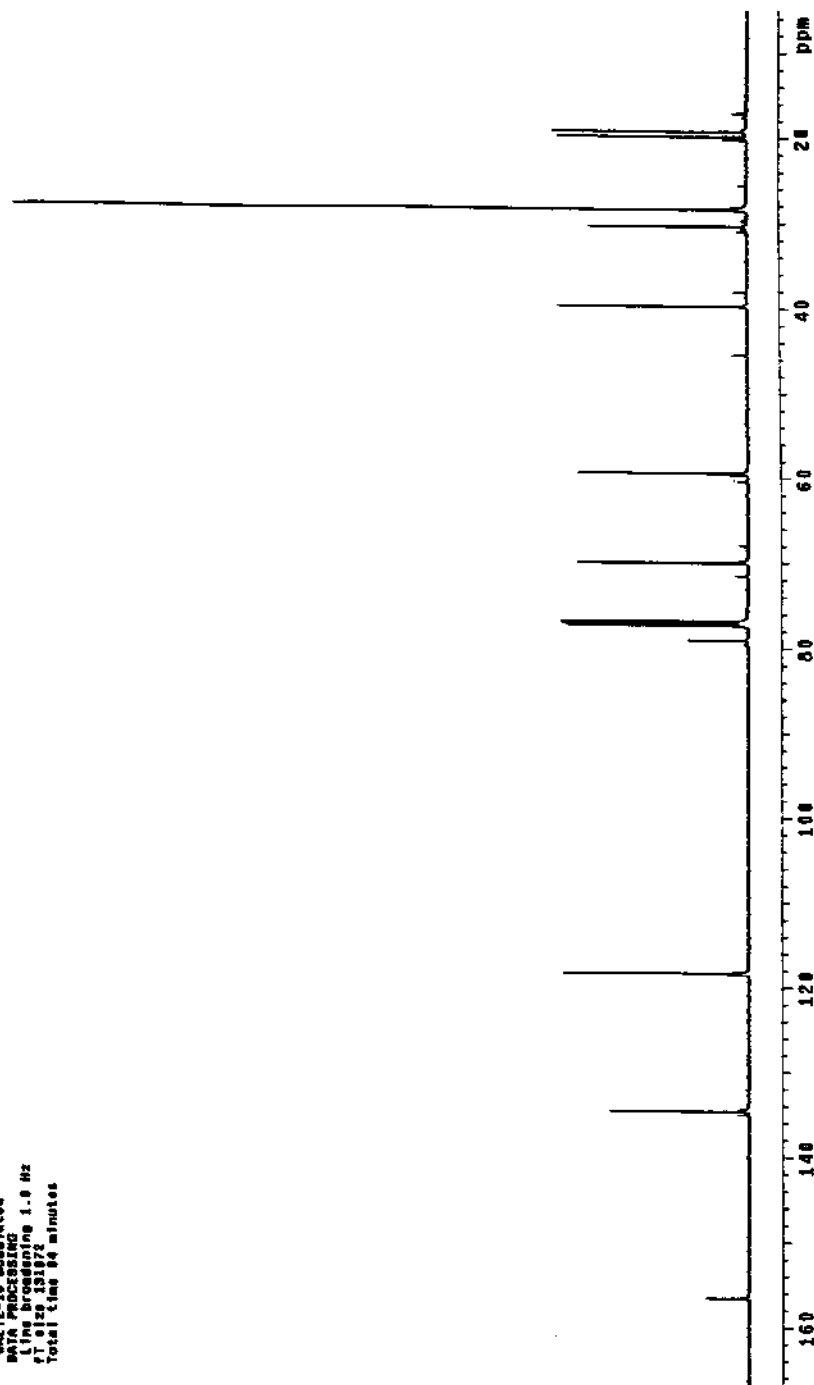
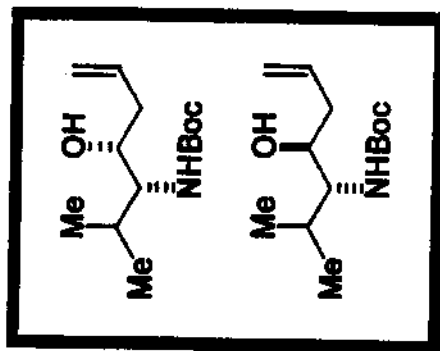
auto 1.000000 sec

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 131072

Total time 84 minutes



E-51 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 , 75 MHz (16b, 17b) Condição A

F:Meira PI'-1d1 13c/cdc13 442089mc

Pulse Sequence: e2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient Temperature

F101: 400MHz

EMVA: 500 Hz

PULSE SEQUENCE

Relax: delay 1.500 sec

Acq: delay 0.050 sec

Acq: time 9.955 sec

Width 18761.7 Hz

21248 repetitions

OBSERVE C13, 75.4519118 MHz

DECOUPLE H1, 500.886576 MHz

Power 50 dB

Cont: intensity ON

Cont: intensity ON

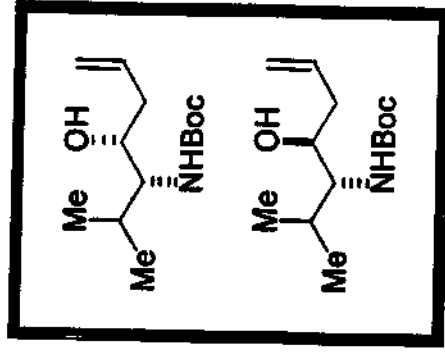
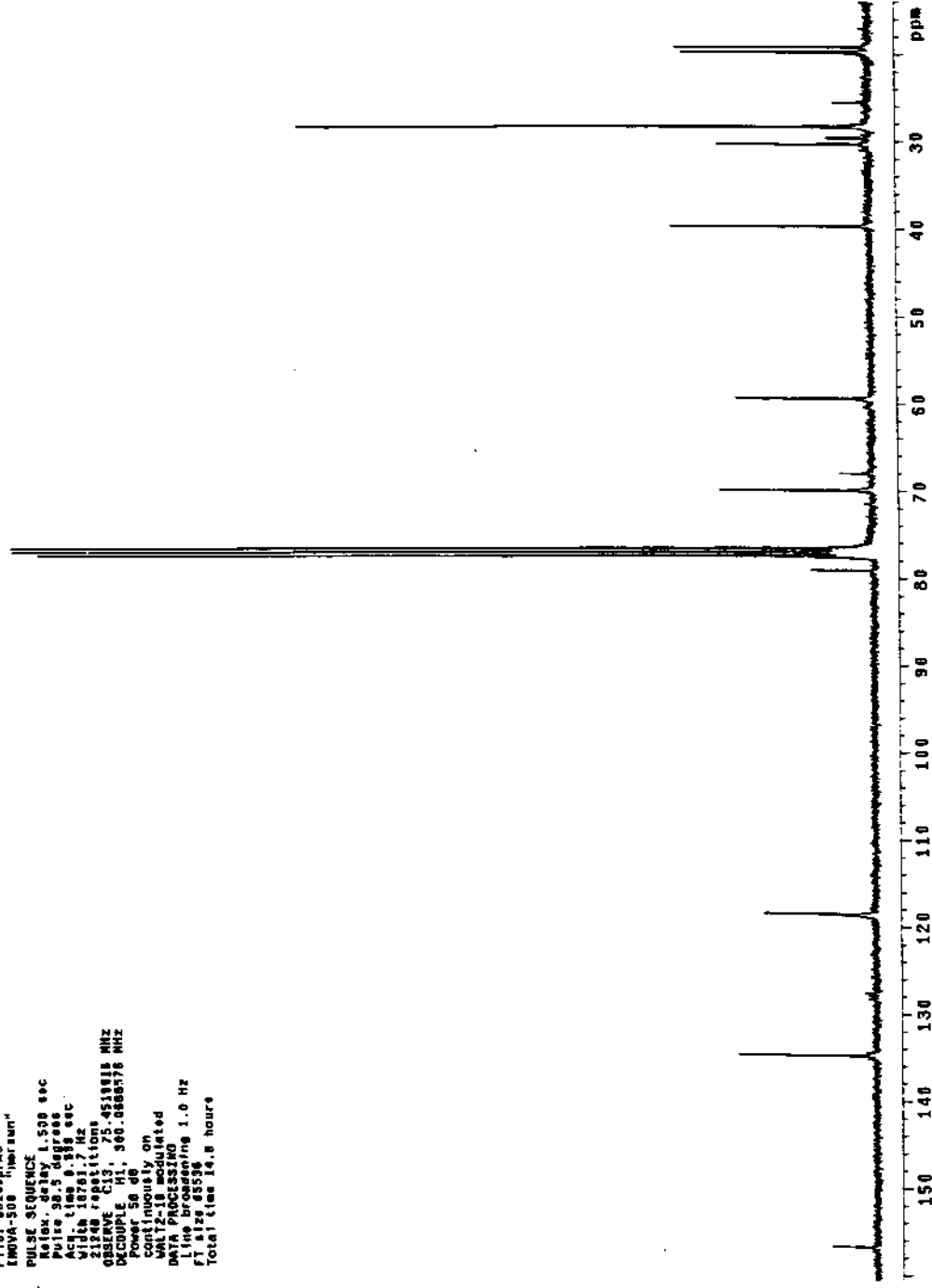
Cont: intensity ON

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 45536

Total time 14.8 hours



E-52 - Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃, 75 MHz (16b, 17b) Condição B

Paulo Meira "p-143" ago2iprd

Pulse Sequence: dept

Solvent: cdcl3

Ambient temperature

File: ago2iprd

INDYA-596 "umruu"

PULSE SEQUENCE: dept

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 19.0 degrees

Acq. time 1.000 sec

Waltz 180/2.0 Hz

768 repetitions

OBSERVE C13 155.9958891 MHz

DECOUPLE H1 499.6052557 MHz

Power 35 dB

on during acquisition

Off during delay

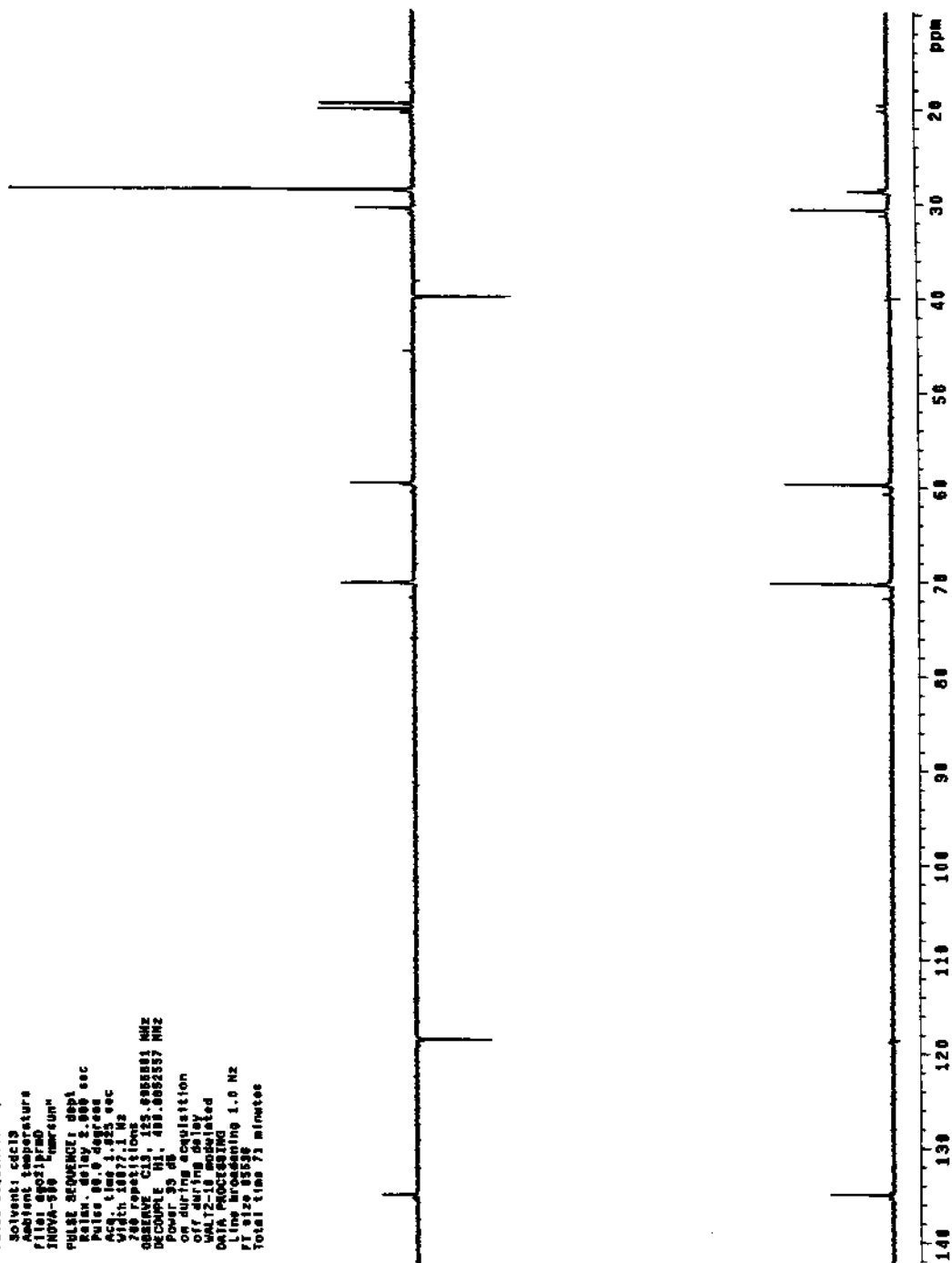
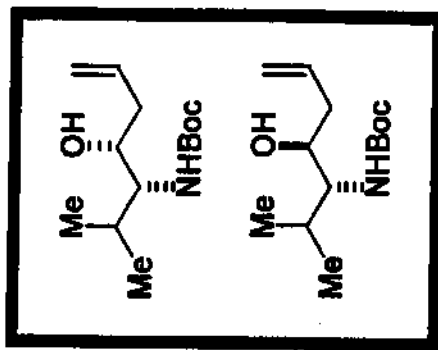
Cal 72.18 calibrated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

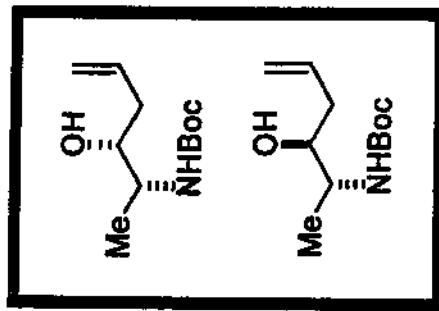
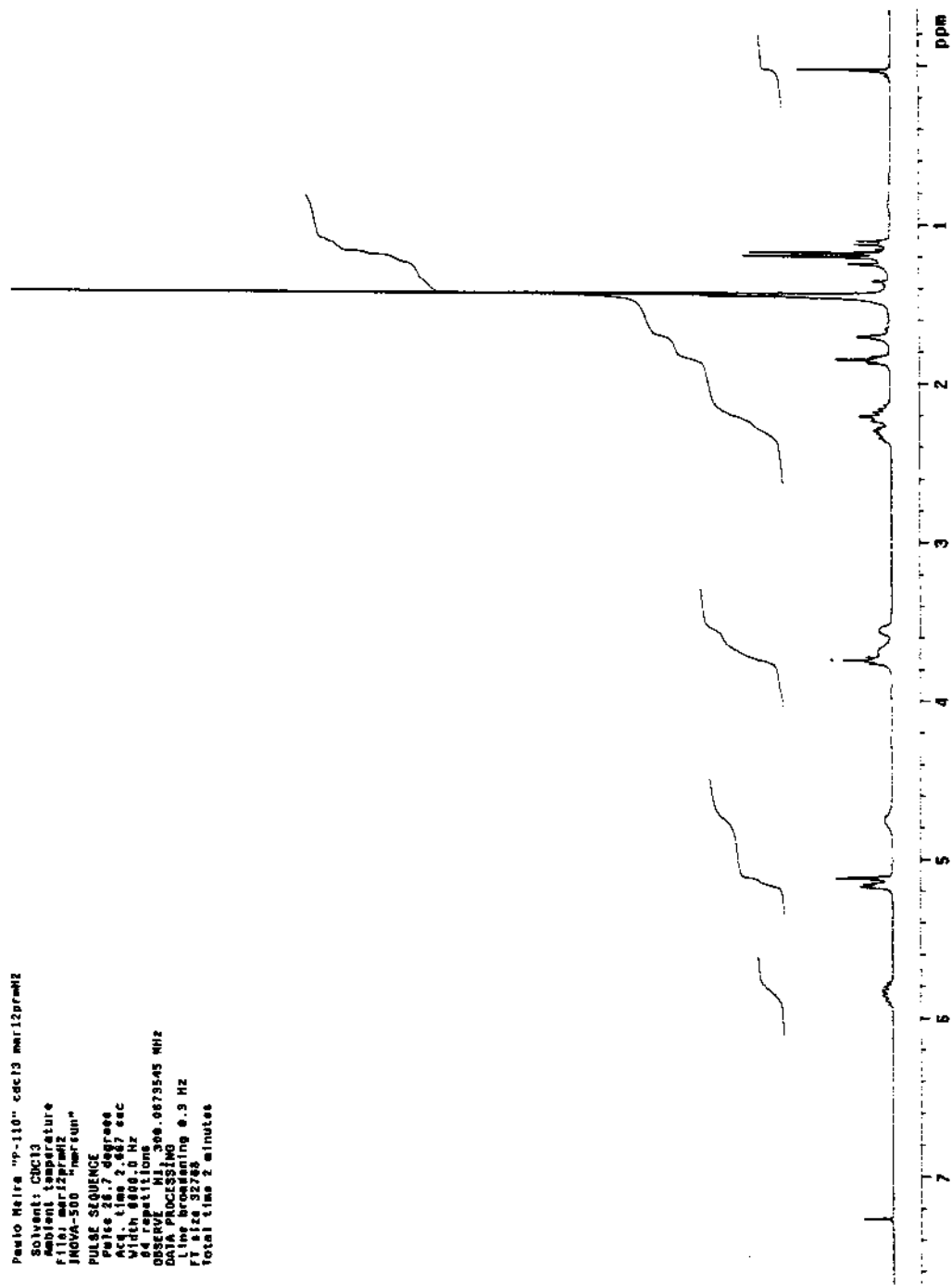
FT size 85528

Total time 71 minutes



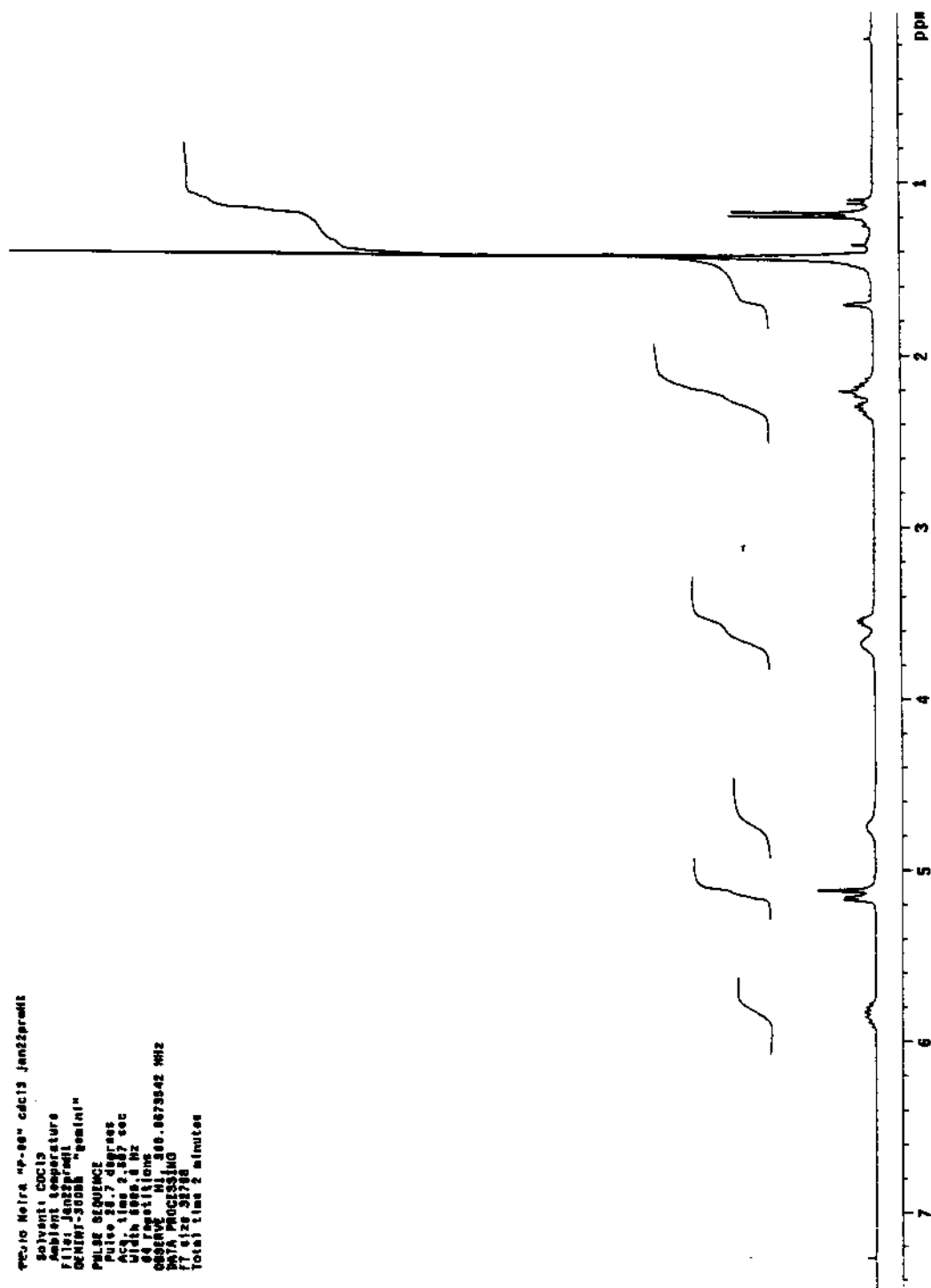
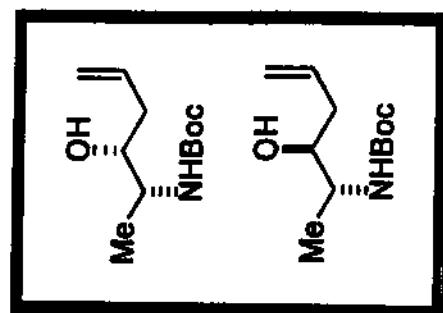
E-53 - Espectro de DEPT em CDCl₃, (16b, 17b)

Paulo Vieira "p-110" cdc13 mar12prmh2
 Solvent: CDC13
 Ambient temperature
 File: mar12prmh2
 INOVA-500 "mercury"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 18.7 degrees
 Acq. time 2.667 sec
 Width 8860.0 Hz
 Spectrometer
 Observed 1H
 Data processing
 Line broadening 0.3 Hz
 FT size 32768
 Total time 2 minutes



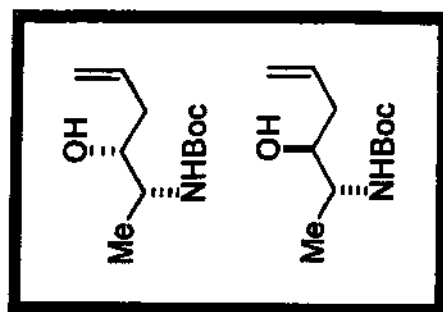
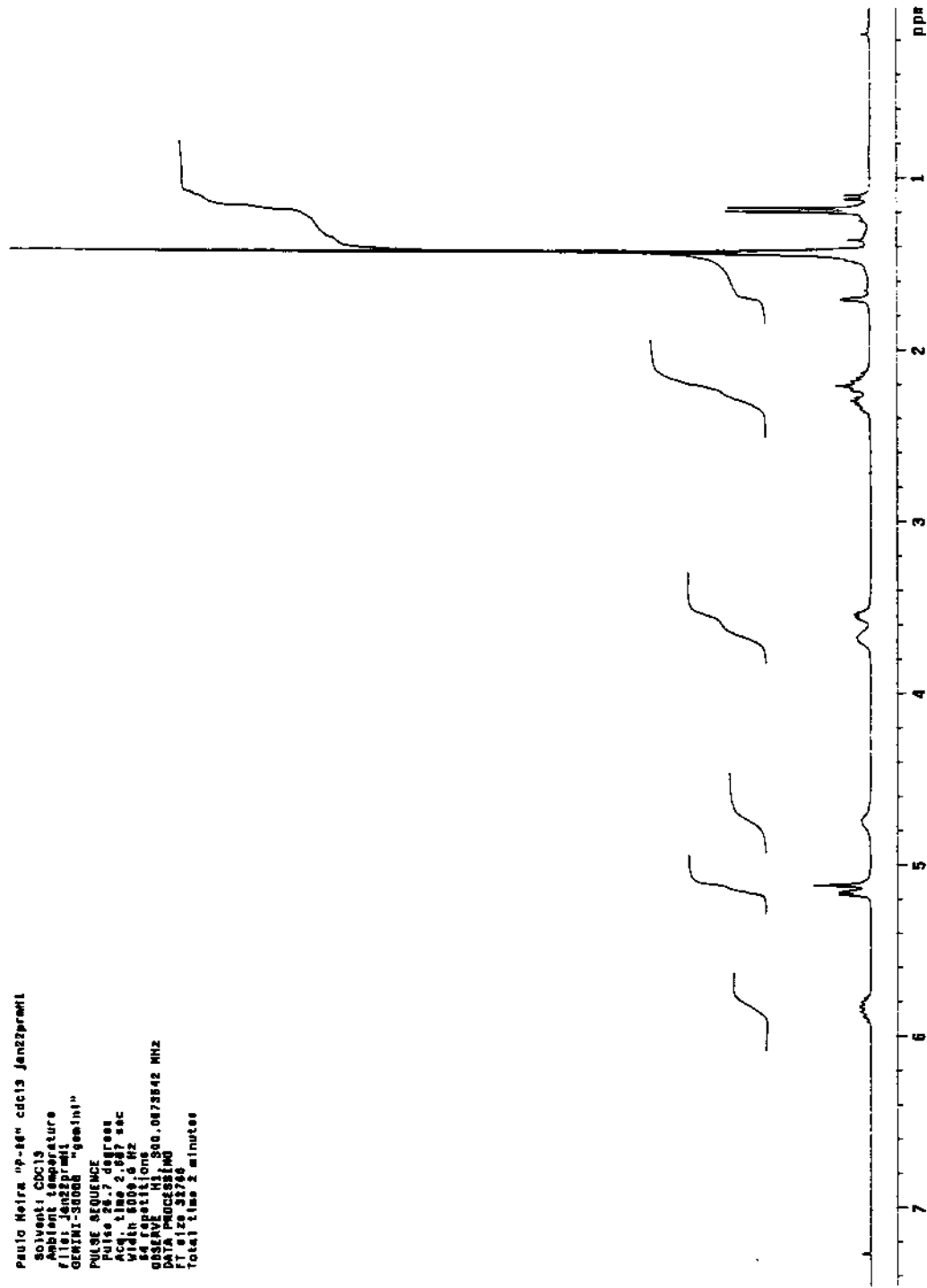
E-54 - Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 . 300 MHz (16c, 17c) Condição A

arquivo Neira "p-ee" cdc13 Jan22prml
 Solvent: Cdc13
 Ambient Temperature
 File: Jan22prml
 Date: 01/20/2025 "gemin"
 PULPROG zgpg30
 PCPRG2 zgpg30
 Pulse 14.7 degrees
 ACR: time 2.287 sec
 Width 6000.0 Hz
 64 repetitions
 OBSERVED F1: 300.0073542 MHz
 NUC1: 13C
 P1: 12.00
 Total time 2.00 minutes



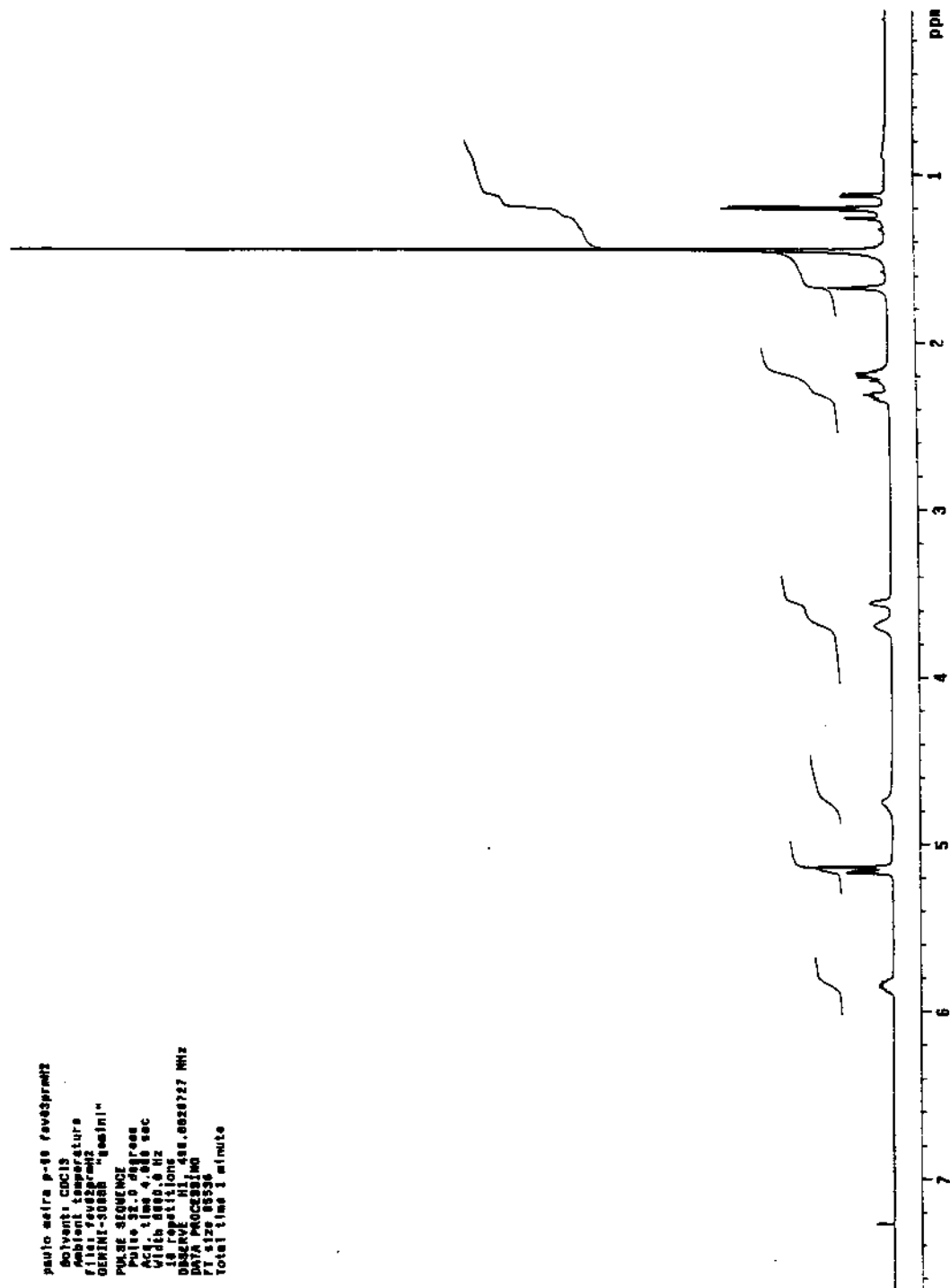
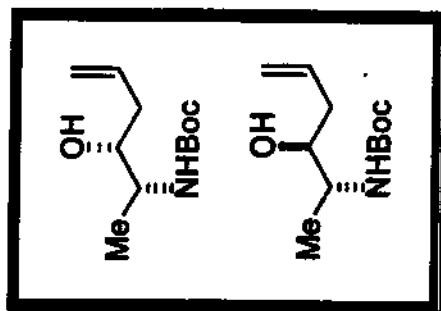
E-55 - Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 - 300 MHz (16c, 17c) Condição B

Paulo Meira "p-se" cdc13 jcn22prmi1
 solvent: CDC13
 Ambient temperature
 File: jcn22prmi1
 GEMINI-SB008 "gemini"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 28.7 degrees
 Acq. time 2.987 sec
 Width 8009.6 Hz
 Observed F1 300.130851 MHz
 Observed H1 300.0825842 MHz
 DATA PROCESSING
 FI size 31768
 Total time 2 minutes



E-56 - Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 . 300 MHz (16c, 17c) Condição C

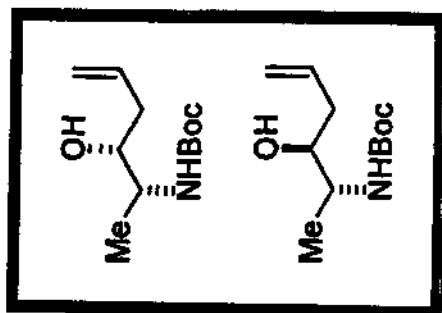
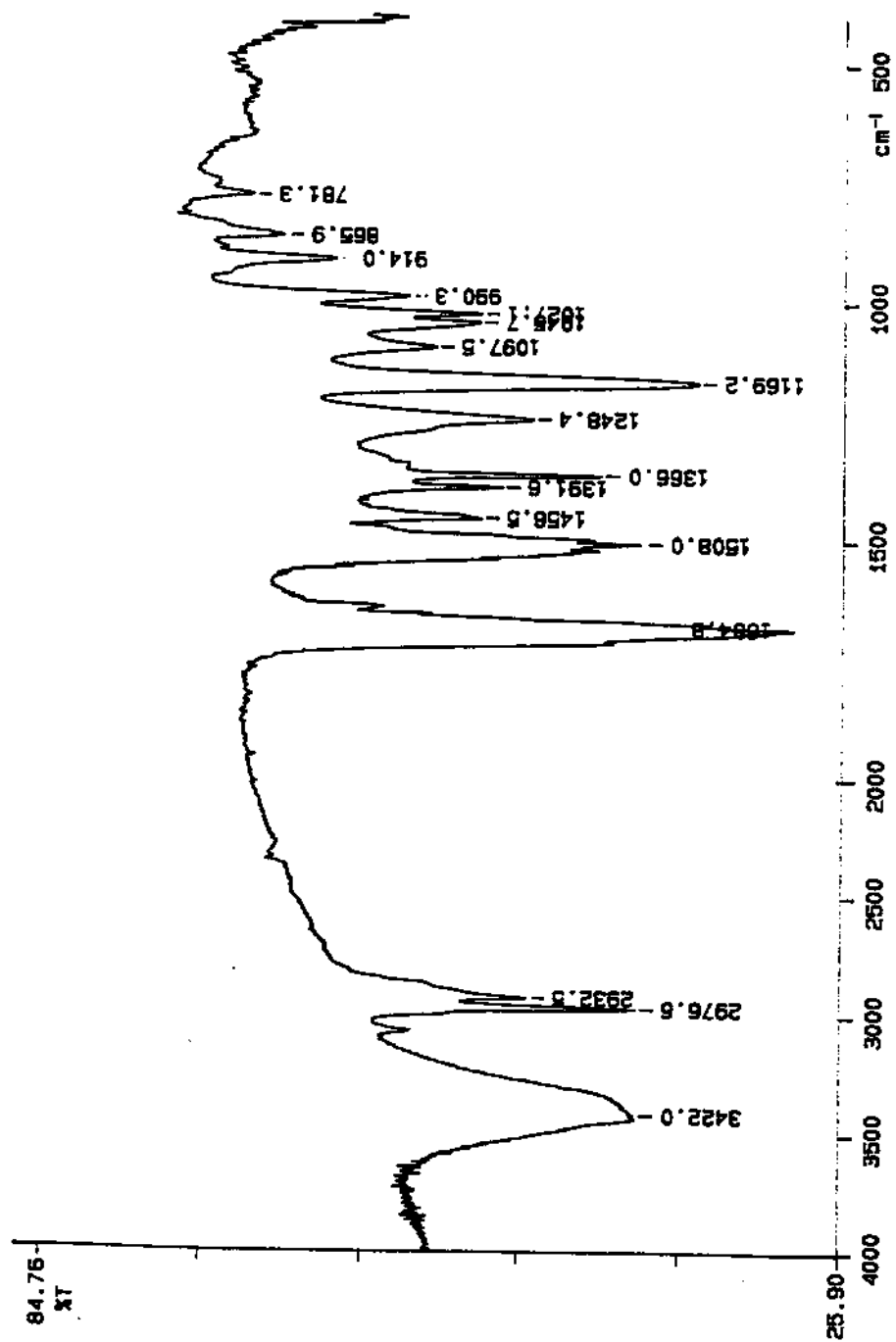
paulo melira p-48 f4602prmi2
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: f4602prmi2
 GEMINI-300MHz "gemin1"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 32.0 deg/sec
 Acq. time 4.280 sec
 FID file f4602
 16 F2 acquisition
 DSSEPROF H1 488.0828727 MHz
 DATA F4602CS31M0
 FT size 85536
 Total time 3 minute



E-57 - Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 . 300 MHz (16c, 17c) Condição D

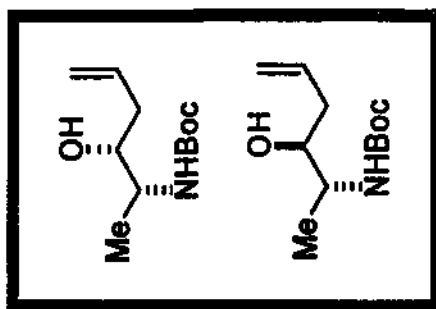
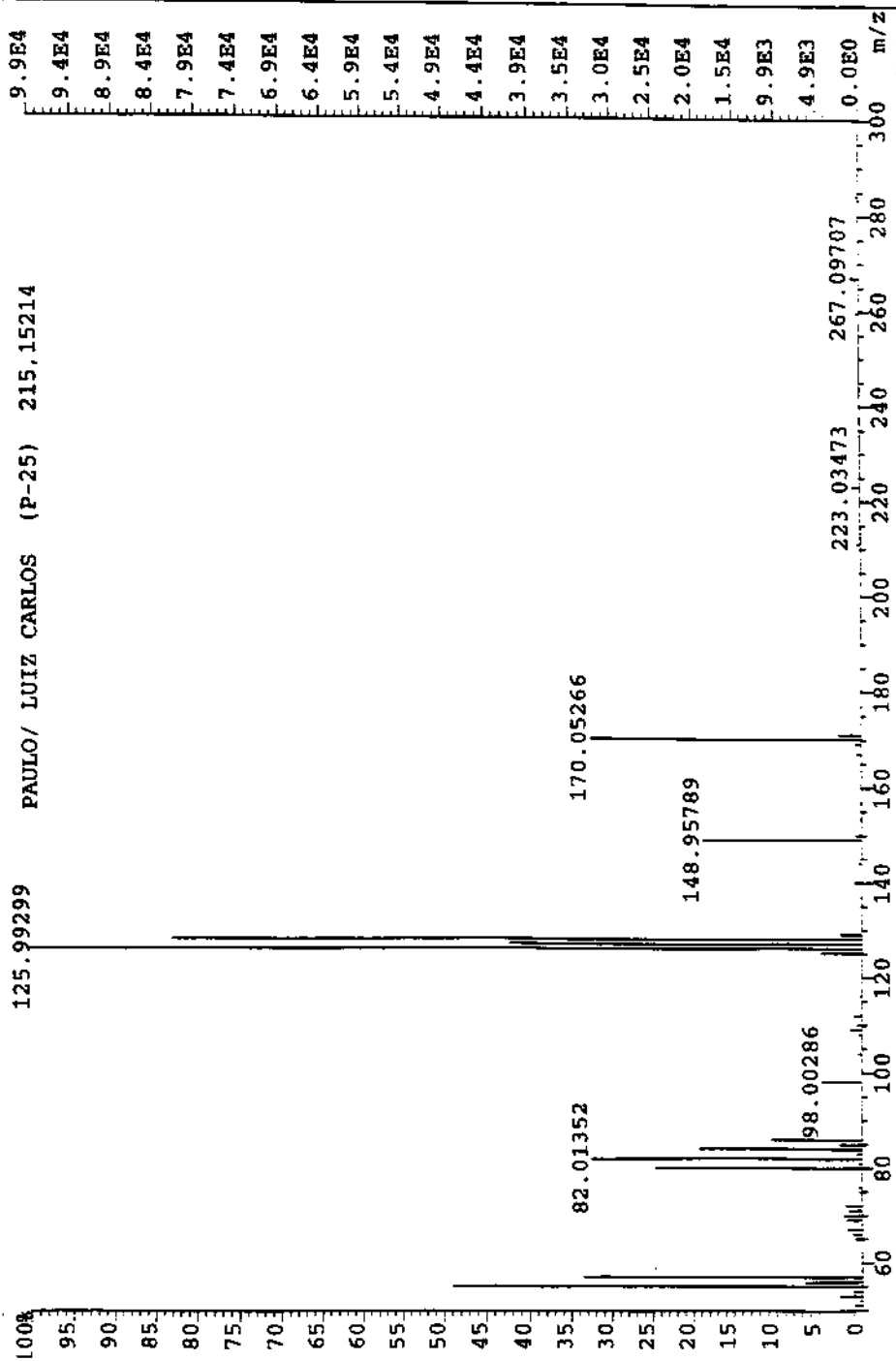
PERKIN ELMER

84.75
%T



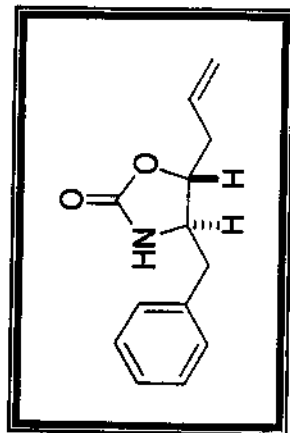
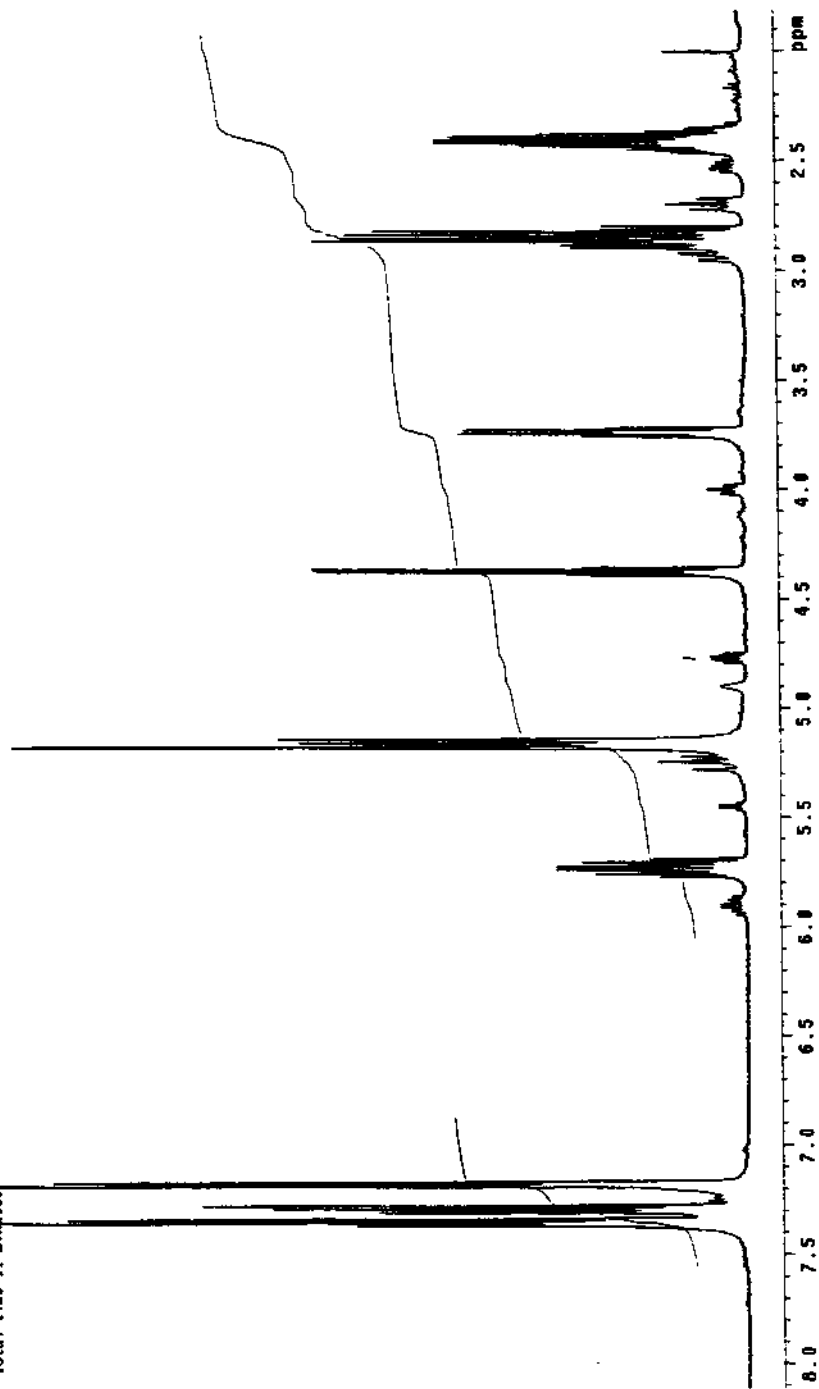
E-58 - Espectro de IV (Filme) (16c, 17c)

File: MAY24 Ident: 309 Acq: 24-MAY-1999 09:56:10 +38:52 Cal: MAY24
 AutoSpec EI+ Magnet BpI: 98602 TIC: 524763 Flags: HALL



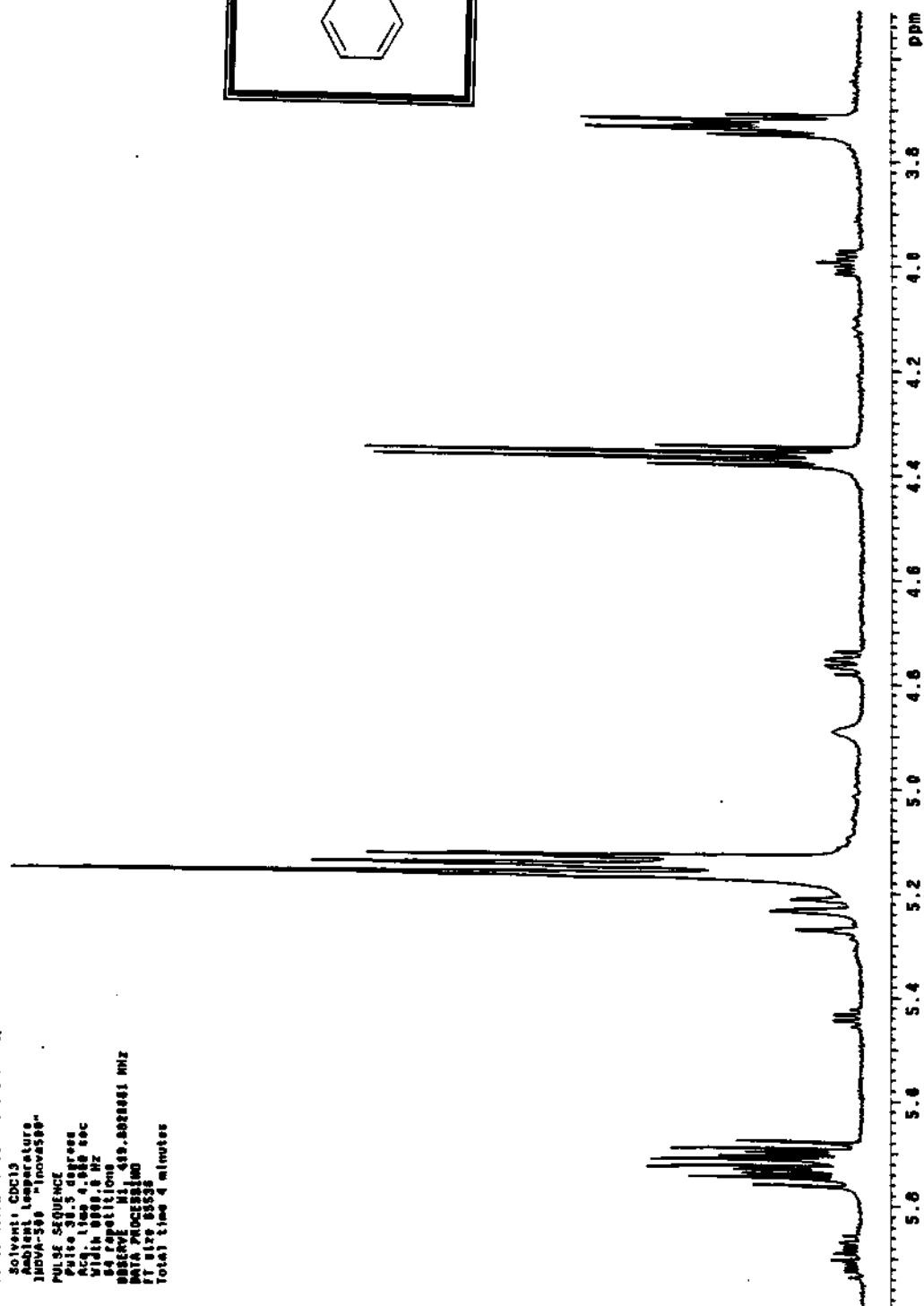
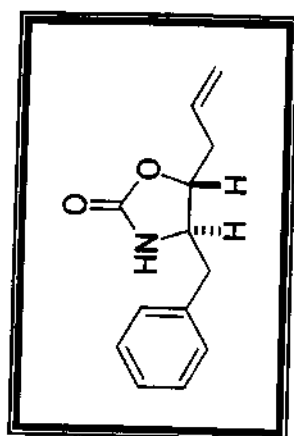
E-59 - Espectro de Massa (16c, 17c)

Paulo Maira "p14" cdc13 mersiprmi
Solvent: CDCl3
Acquire temperature
File: mersiprmi
INOVA-500 "mercup"
PULSE SEQUENCE
Pulse 30.5 degree
Acq. time 4.56 sec
Width 8880.0 Hz
178 repetitions
DSERVE H1 499.082656 MHz
DATA PROCESSING
F1 size 8532
Total time 11 minutes



E-60 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃. 300 MHz (38a)

Paulo Meira "P-114" cdcl3 abrdlprmh
 Solvent: CDCl3
 Radiant temperature
 INOVA-300 "INOVAS60"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 38.5 degrees
 C14 time 4.000 sec
 C14 in 0.1111 Hz
 C14 in 0.1111 Hz
 OBSERVE H1 400.002001 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 83538
 Total time 4 minutes



E-61 - Espectro de RMN- ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (38a) Expansão

Paulo Naira "p-114-1rr2.85ppm" cdc13 abra9pm1RR2

Solvent: CDC13

Ambient temperature

INDVA-500 "INOVAS00"

PULSE SEQUENCE

Pulse 30.5 degree

Acq. time 4.000 sec

Width 6899.0 Hz

64 repetitions

RESERVE M1 439.0026993 MHz

DETERM M2 439.0040383 MHz

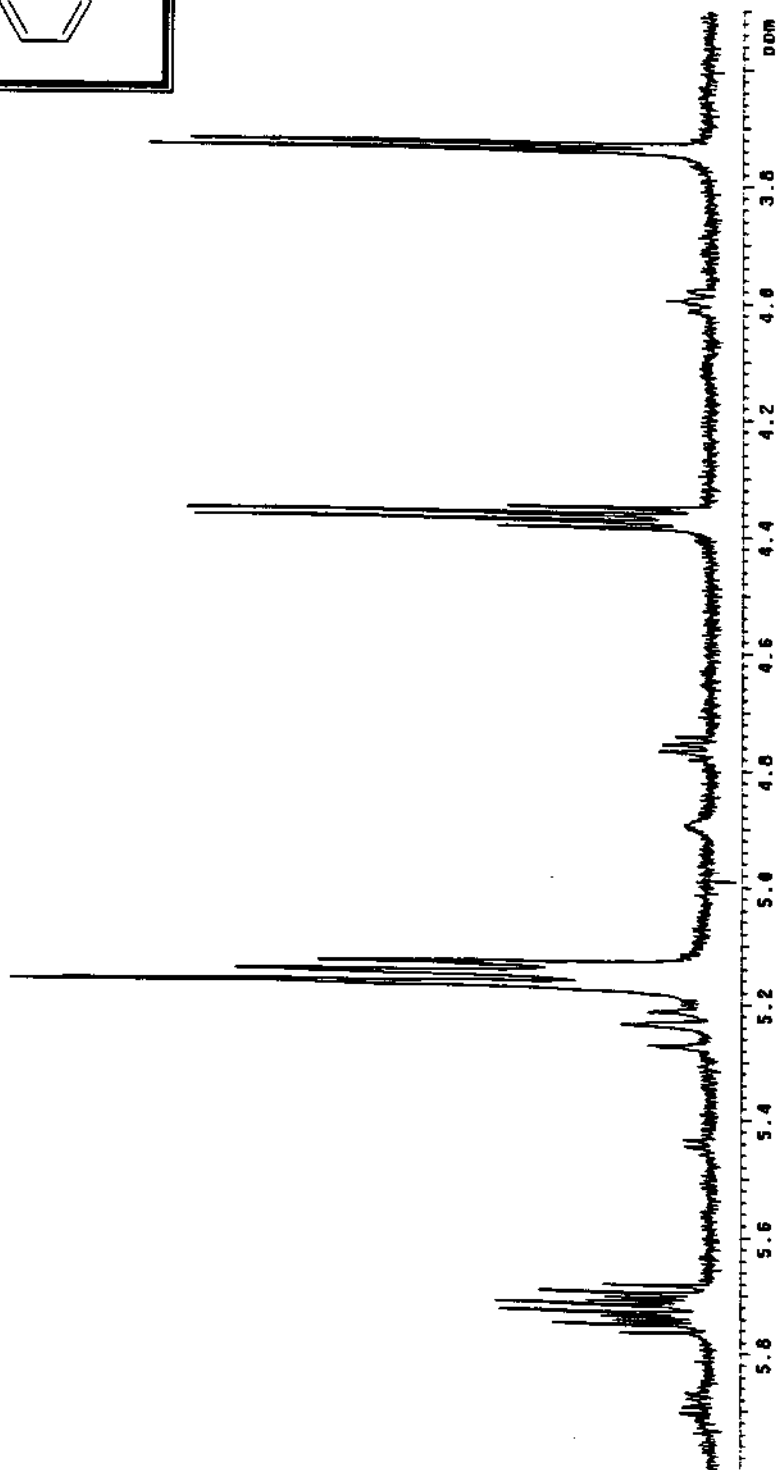
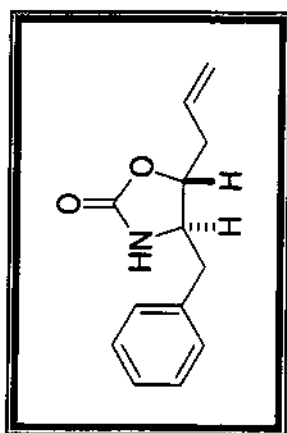
Continuously on

single frequency

DATA PROCESSING

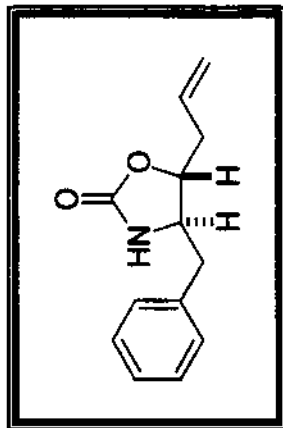
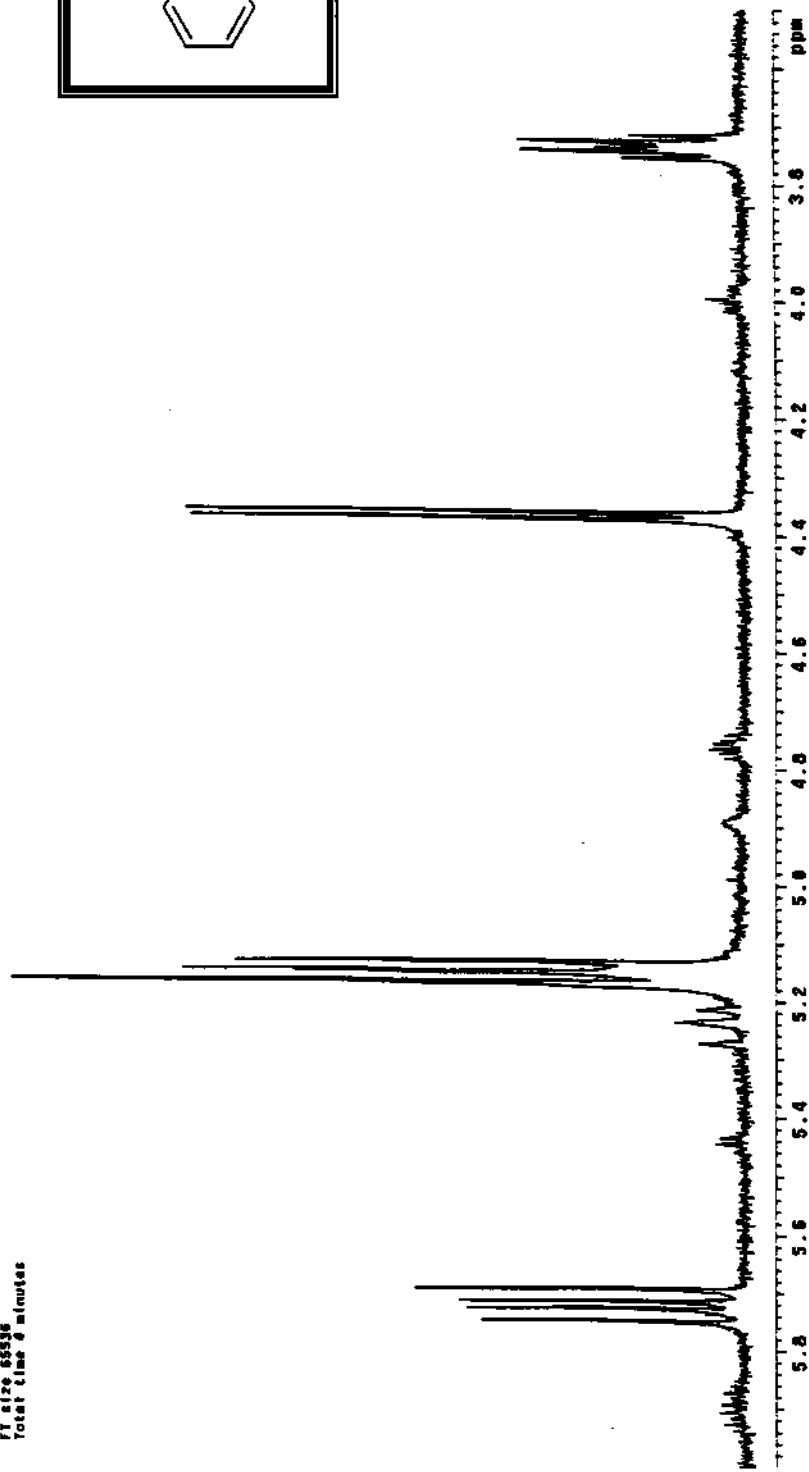
FT size 65536

Total time 4 minutes



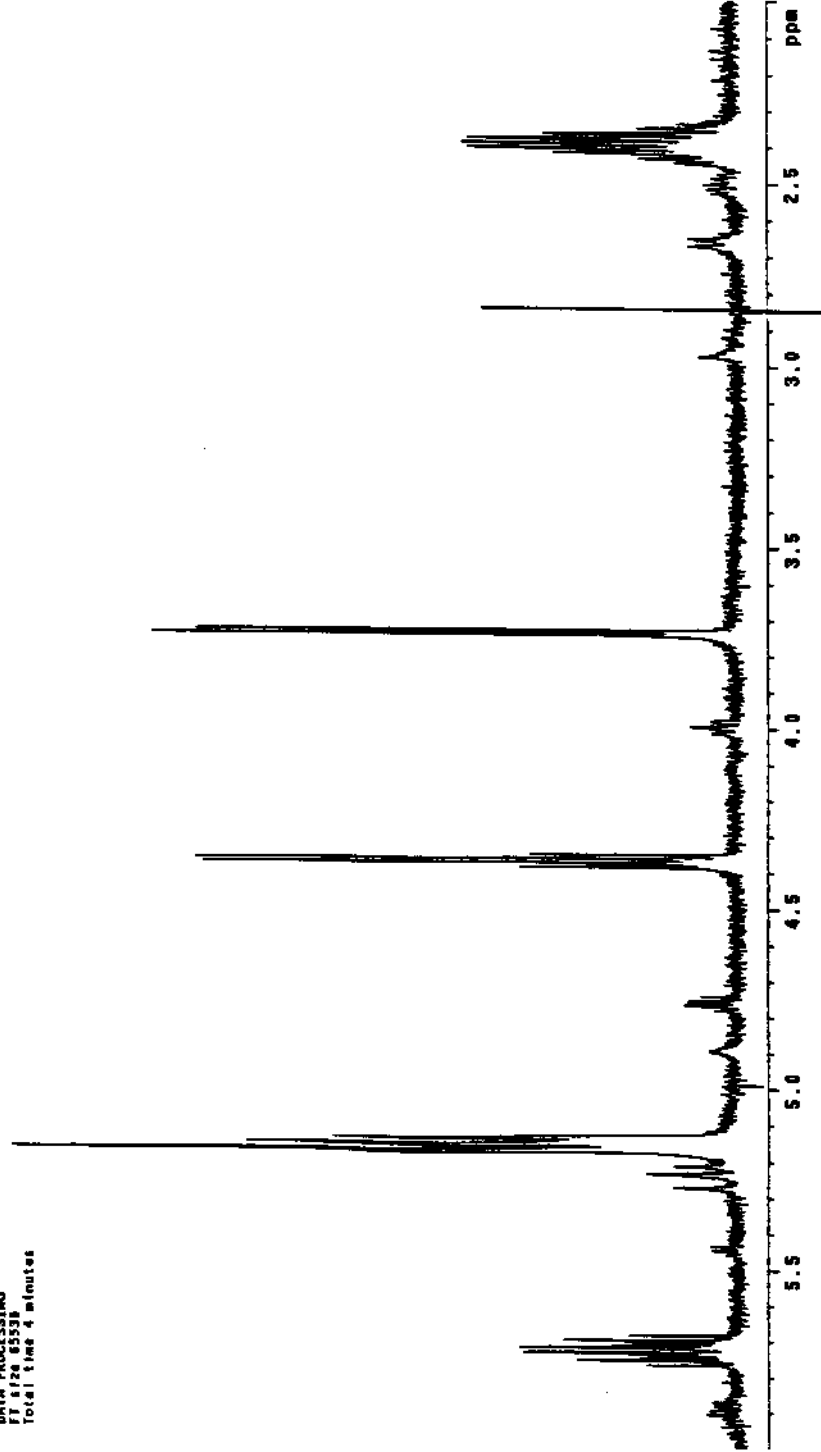
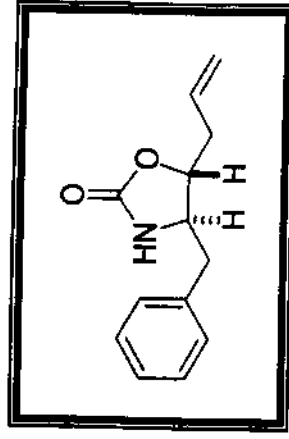
E-62 - Espectro de RMN- ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (38a) Irradiação em 2,85 ppm

Rasto Naira "P-114-1cr2.4ppe" cdc13 4br61paz1221
 Solvent: CDCl3
 Acquire temperature: 300.2 K
 INOVA-500 "11nov2318"
 PULSE SEQUENCE
 F1: zgpg30
 PC: 12.00 sec
 ACQ: 1.00 sec
 Width: 800.0 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE: M1, 439.024661 MHz
 DECOUPLE: M1, 439.024661 MHz
 Power: 17.00
 continuously on
 single frequency
 DATA PROCESSING
 F1 size: 65536
 Total time: 4 minutes



E-63 - Espectro de RMN- ¹H em CDCl₃, 300 MHz (38a) Irradiação em 2,4 ppm

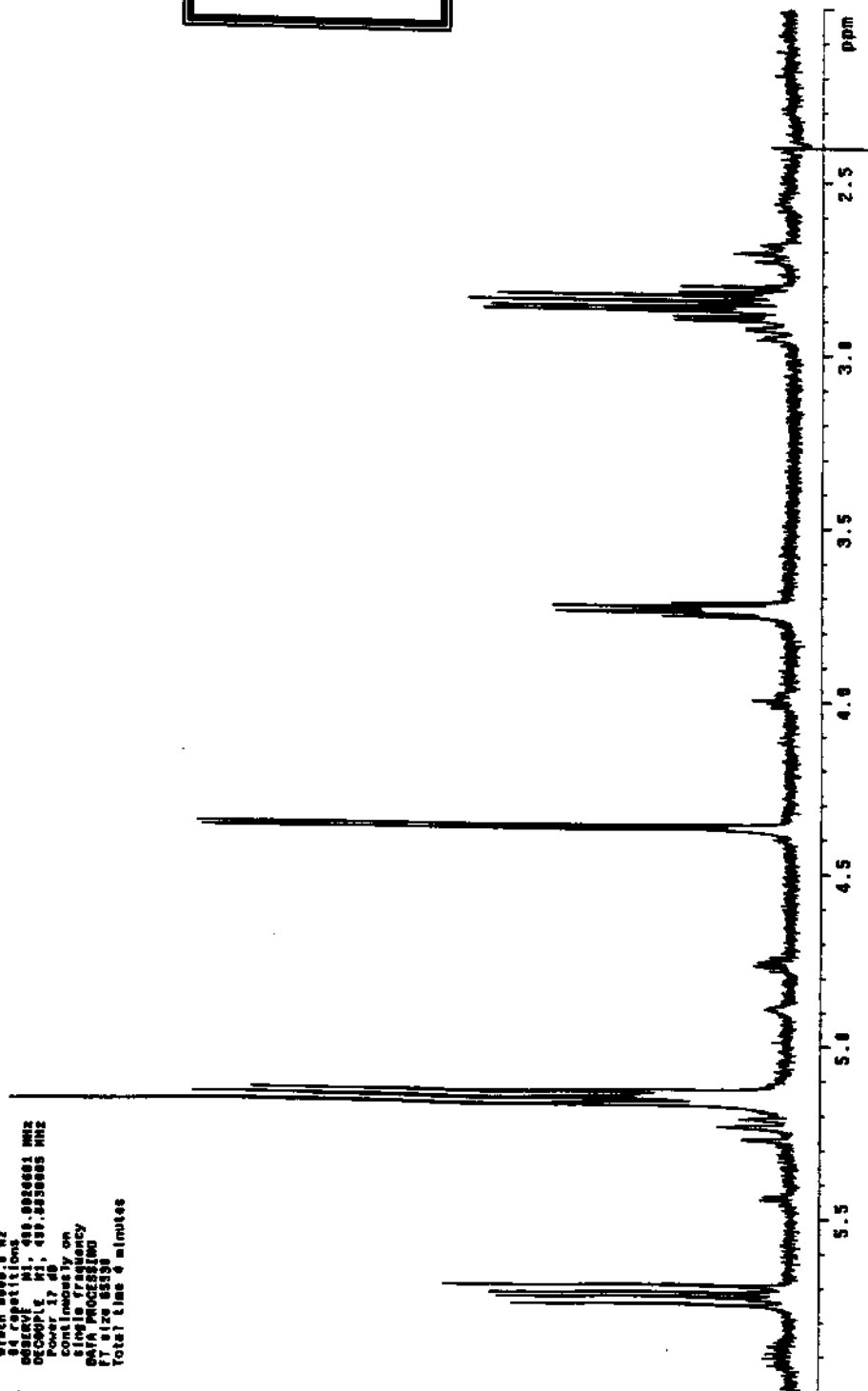
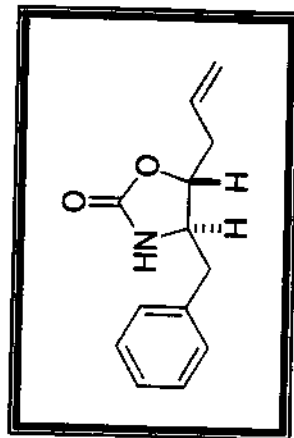
Paulo Meira "p-154-irr2.05ppm" cdc13 abrdiprm1RR2
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: abrdiprm1RR2
 INOVA-500 "Inova500"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 30.5 degrees
 Acq. time 4.080 sec
 Width 8000.0 Hz
 84 repetitions
 OBSERVE H1, 493.882603 MHz
 DECOUPLE H1, 493.884093 MHz
 Power 17.000 W
 Continuously on
 13000 frequency
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time 4 minutes



E-64 - Espectro de RMN- ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (38a) Irradiação em 2,85 ppm

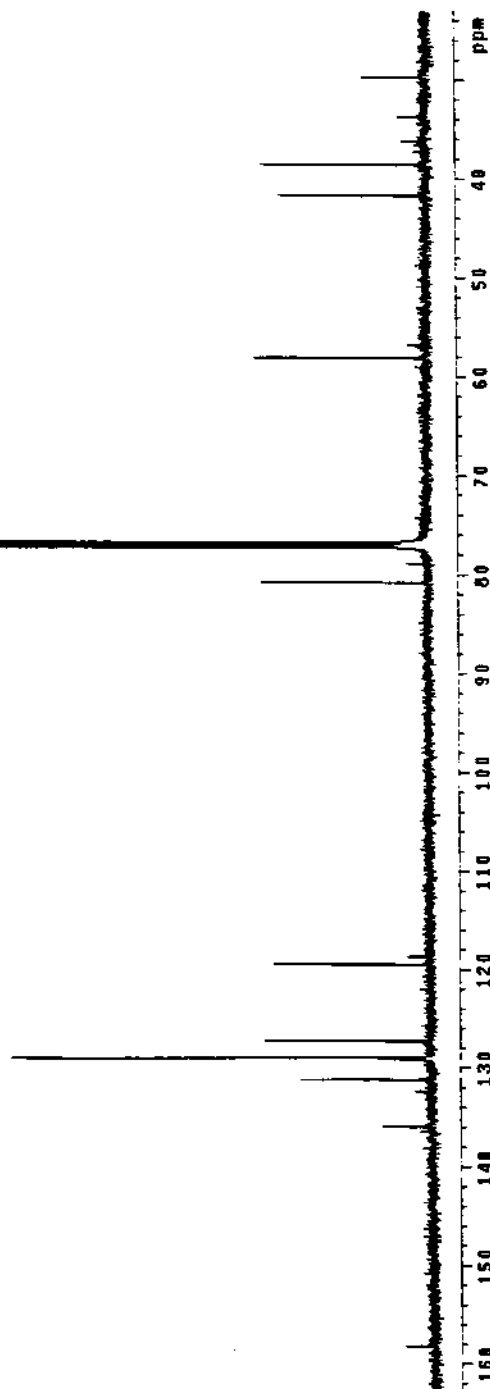
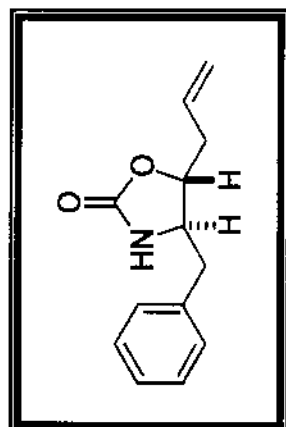
Paulo Naira "p-314-lrr2.oppa" cdc13 shrdlprn001

Solvent: CDCl3
 Acquire Date: 11/06/2001
 Acquire Time: 11:00:50
 PULSE SEQUENCE
 zgpg30
 AS: 4, 150 sec
 Width: 8888.8 Hz
 34 repetitions
 observe: 400.130000 MHz
 decouple: 400.130000 MHz
 CONTINUED ON
 SINGLE TRANSMIT
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time 0 minutes



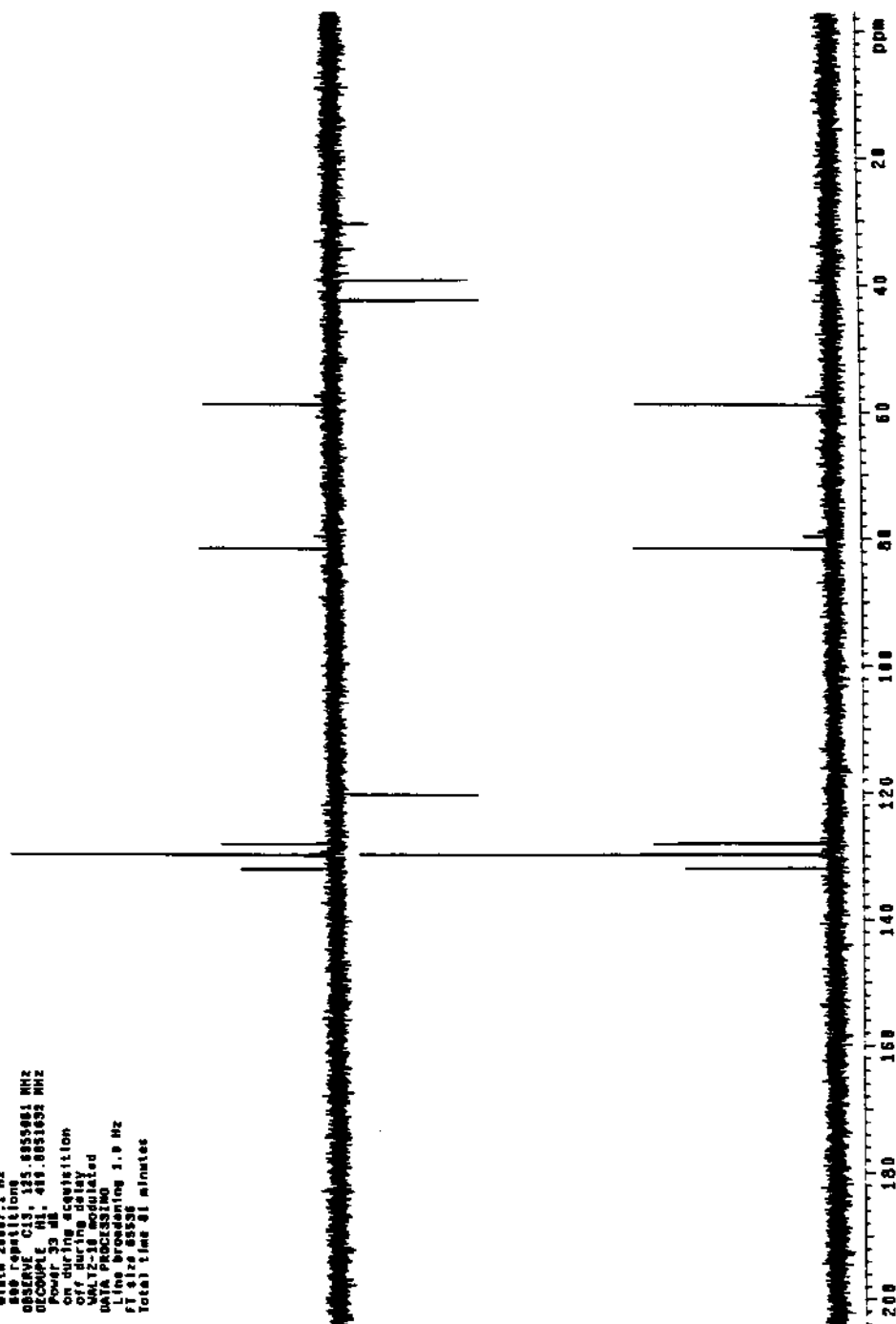
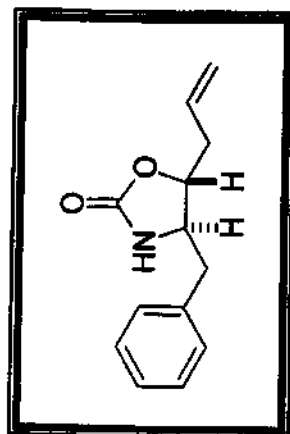
E-65 - Espectro de RMN- ¹H em CDCl₃, 300 MHz (38a) Irradiação em 2,4 ppm

Paulo Meira "p-114" cdc19 mar31pmc
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 User: 1-14-87
 File: mar31pmc
 INOVA-500 "Hertum"
 PULSE SEQUENCE
 Relax: delay 1.000 sec
 Relax: delay 1.000 sec
 Relax: delay 1.000 sec
 Width: 32360.0 Hz
 3072 repetitions
 OBSERVE C13, 125.8355877 MHz
 DECOUPLE H1, 499.8851632 MHz
 Power 33 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 0.15 sec/1000 Hz
 Time Broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 143 minutes



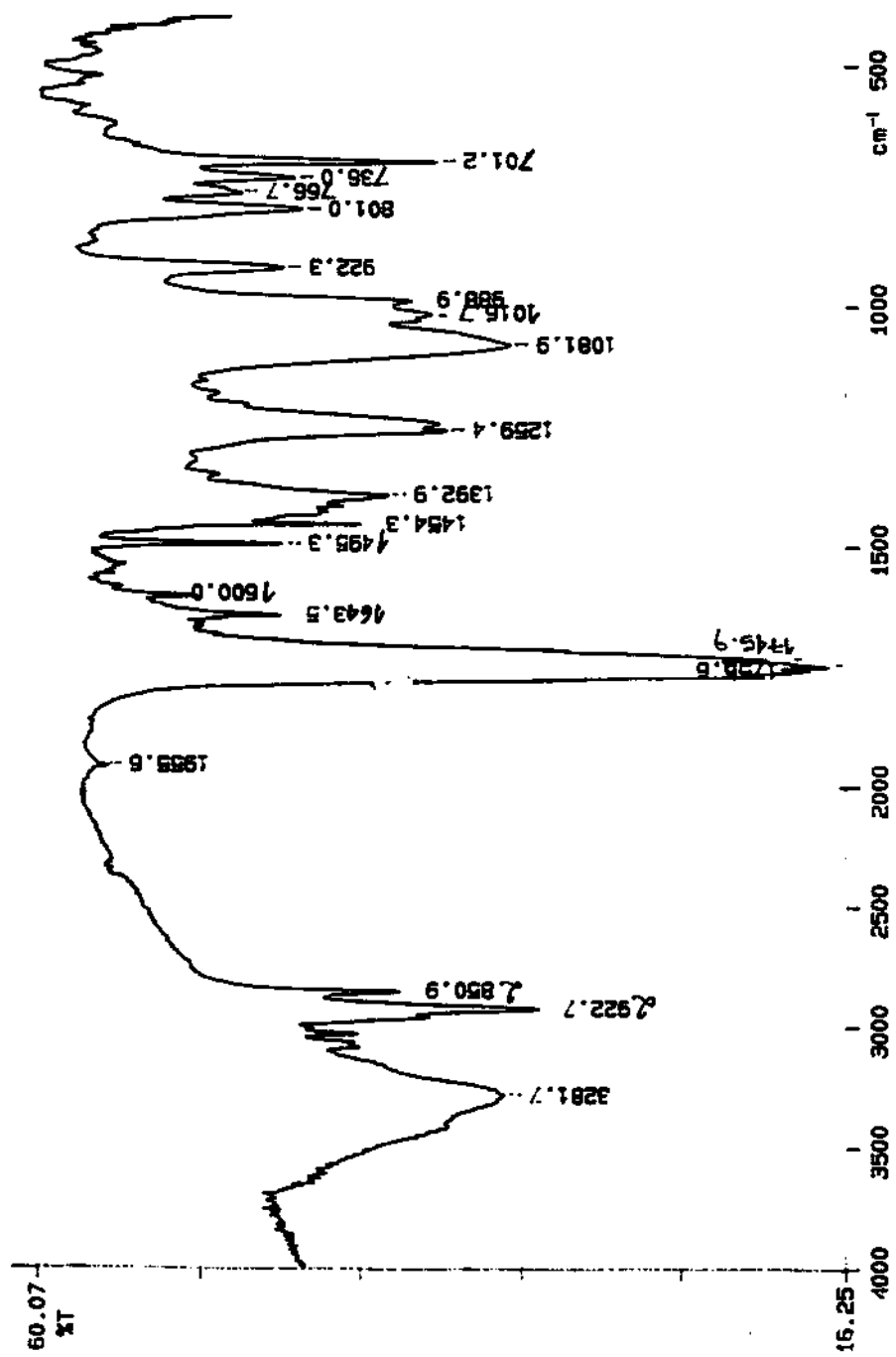
E-66 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 . 75 MHz (38a)

Solvents: C_6D_6
Ambient temperature
fil: 4000000
INVA-300 "Harrum"
PULSE SEQUENCE: dgt
Relax. delay 2.000 sec
Pulse 10.0 degree
Acq. time 1.024 sec
Width 20887.1 Hz
500 repetitions
OBSERVE C13, 135.885080
DECOUPLE H1, 415.881050
Power 35
On during acquisition
Off during delay
MULT-150 regulated
WATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
F2 size 65536
Total time 81 minutes

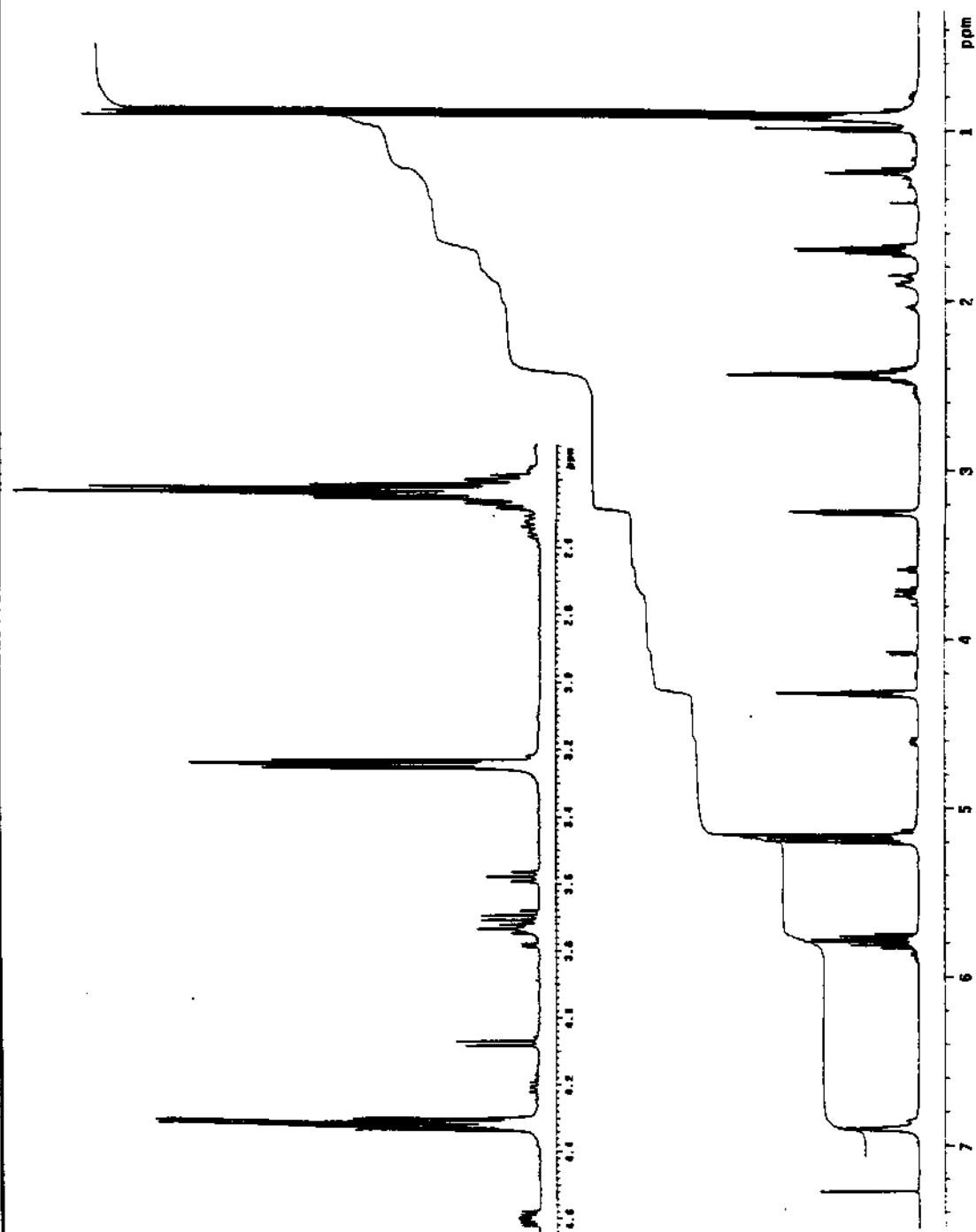


E-67 - Espectro de DEPT CDCl_3 (38a)

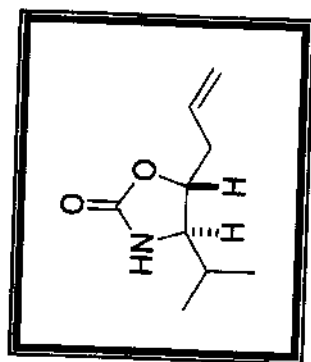
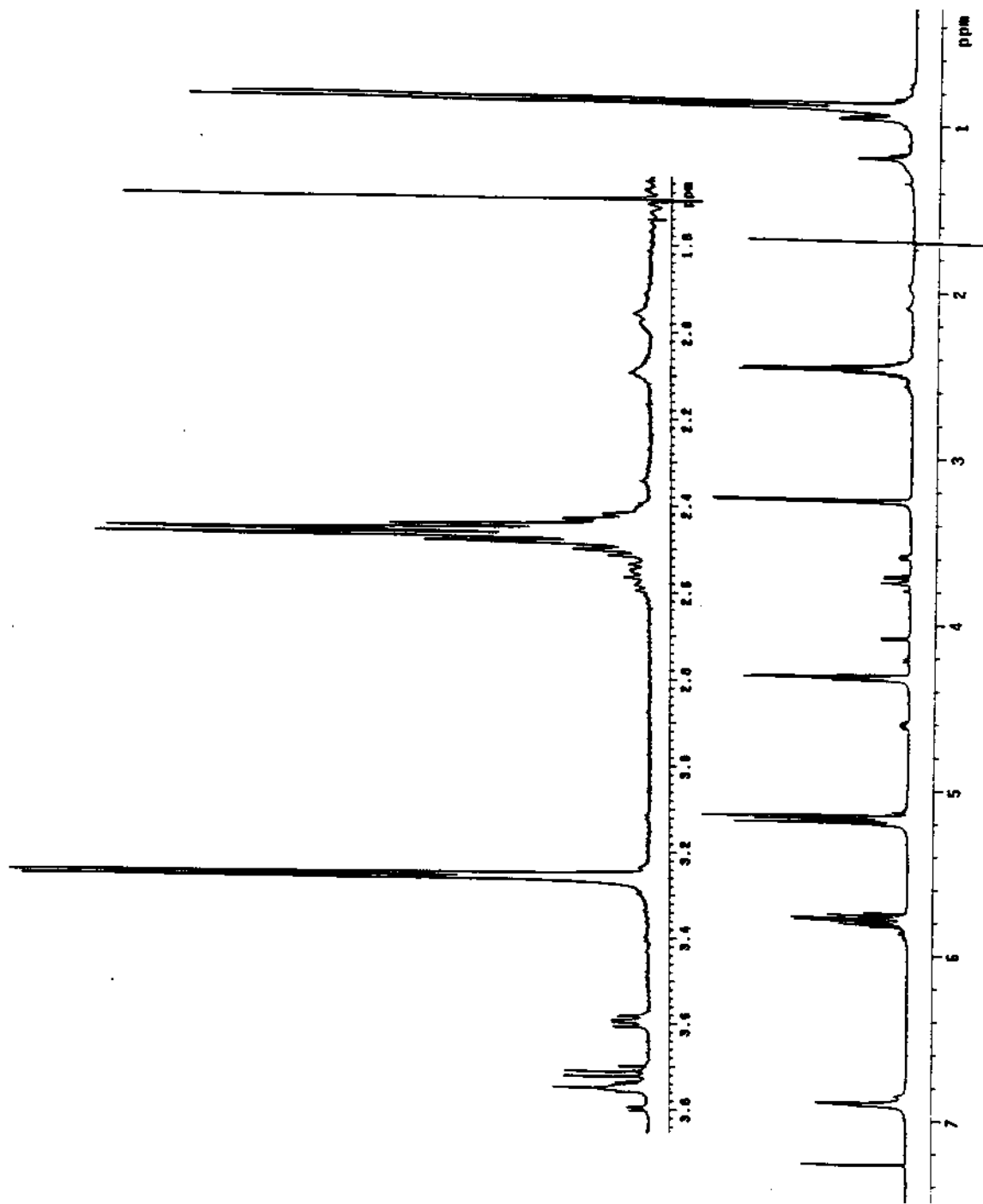
PERKIN ELMER



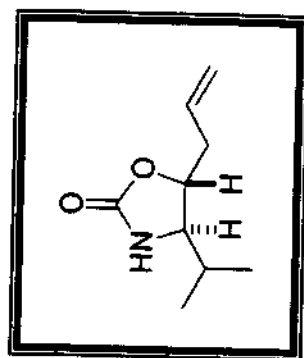
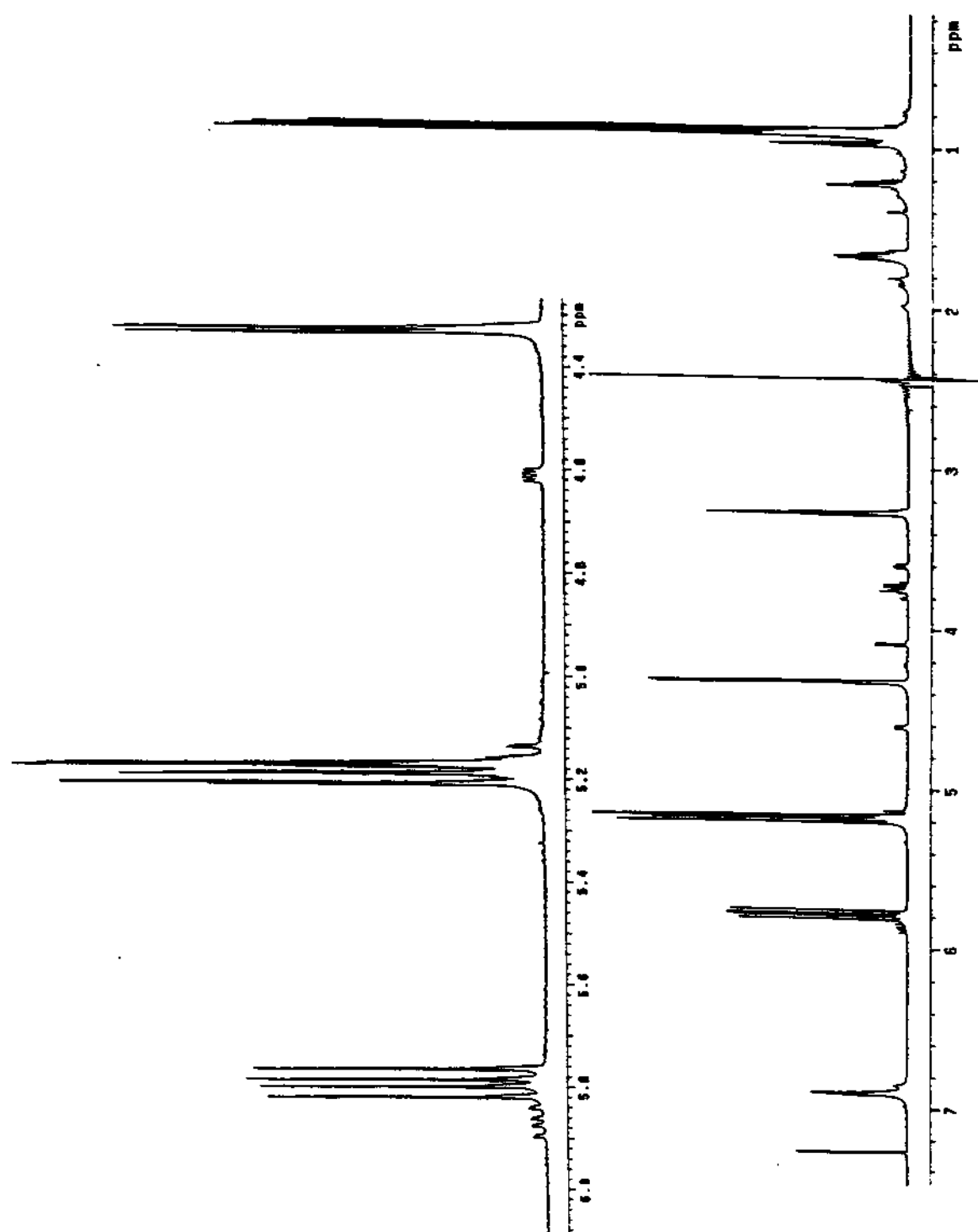
E-68 - Espectro de IV (Filme) (38a)



E-69 - Espectro de RMN- ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (38b)



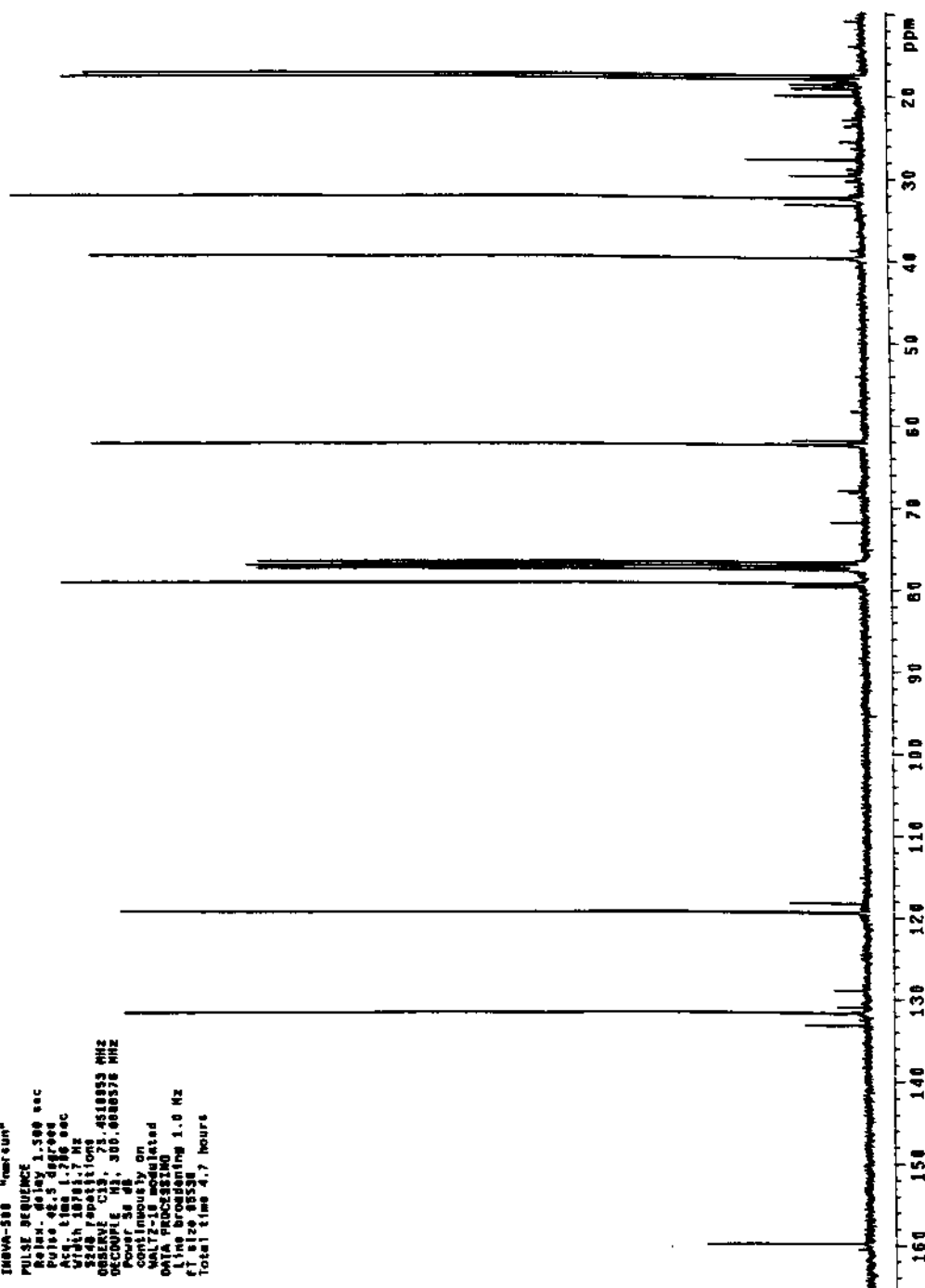
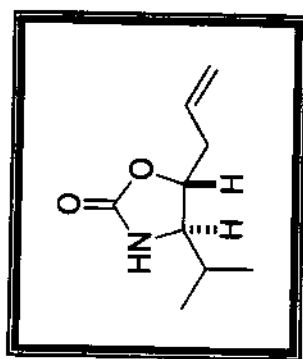
E-70 - Espectro de RMN- ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (38b) Irradiação em 1,7 ppm



E-72 - Espectro de RMN- ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (38b) Irradiação em 2,4 ppm

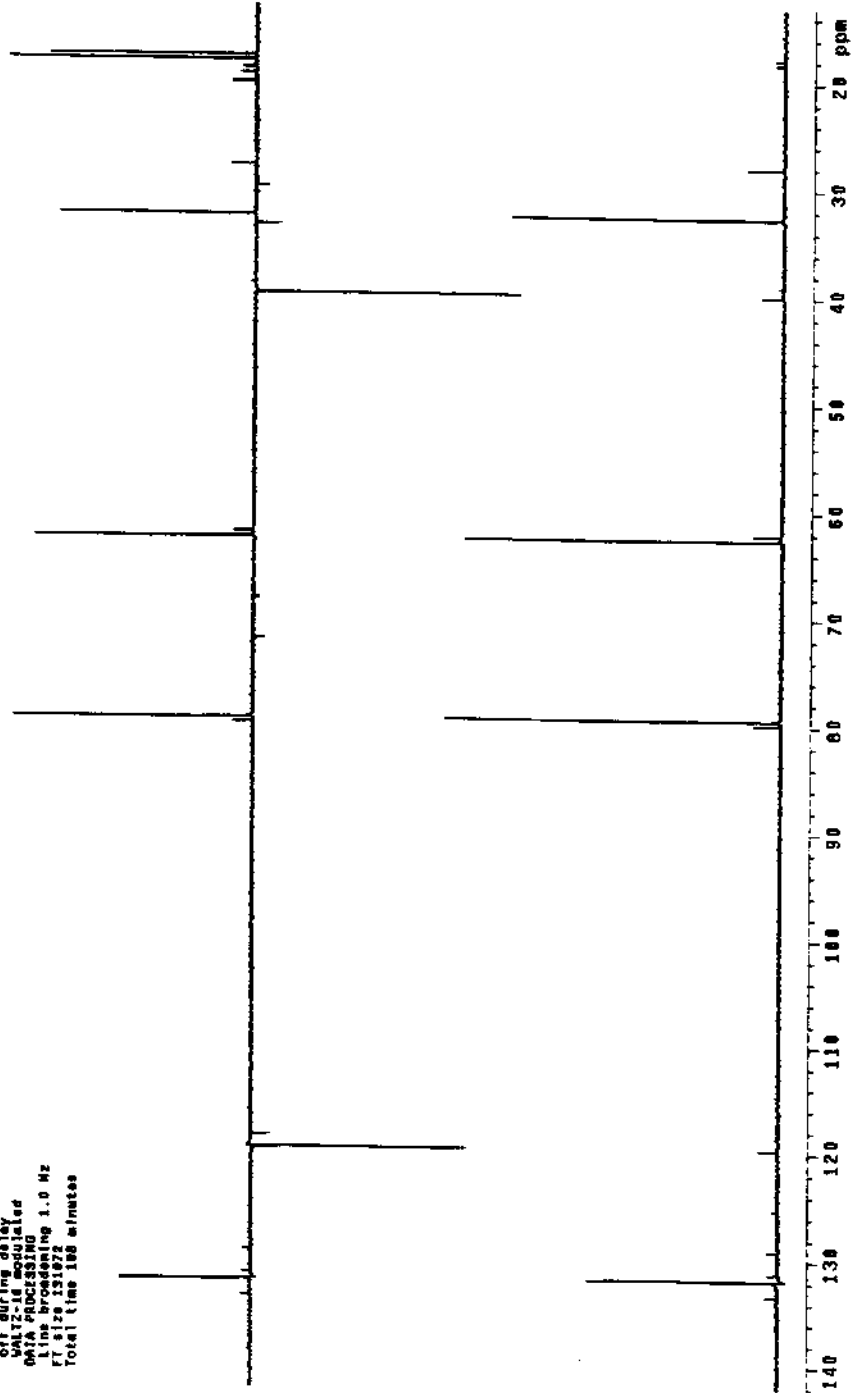
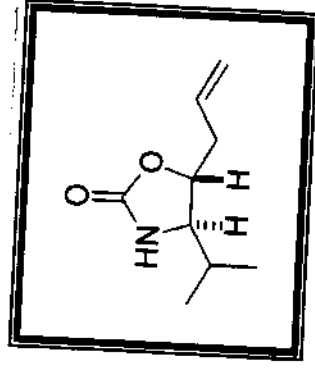
```

Paulo Neira "p169" fev01prmc
Pulse Sequence: zgpg30
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
File: fev01prmc
INOVA-500 "nucsun"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 1.500 sec
Pulse 42.5 degree
Acq. time 1.700 sec
F1 100.626110 MHz
SFO 500.136099 MHz
OBSERVE C13 75.4518953 MHz
DECOUPLE H1 300.6080576 MHz
Power 58 dB
continuously on
MAGZ-18 modulated
ONIA PROCESSING
FID size 65536
AQ 1.00000000 sec
PT 1.00000000 sec
Total time 4.7 hours
  
```

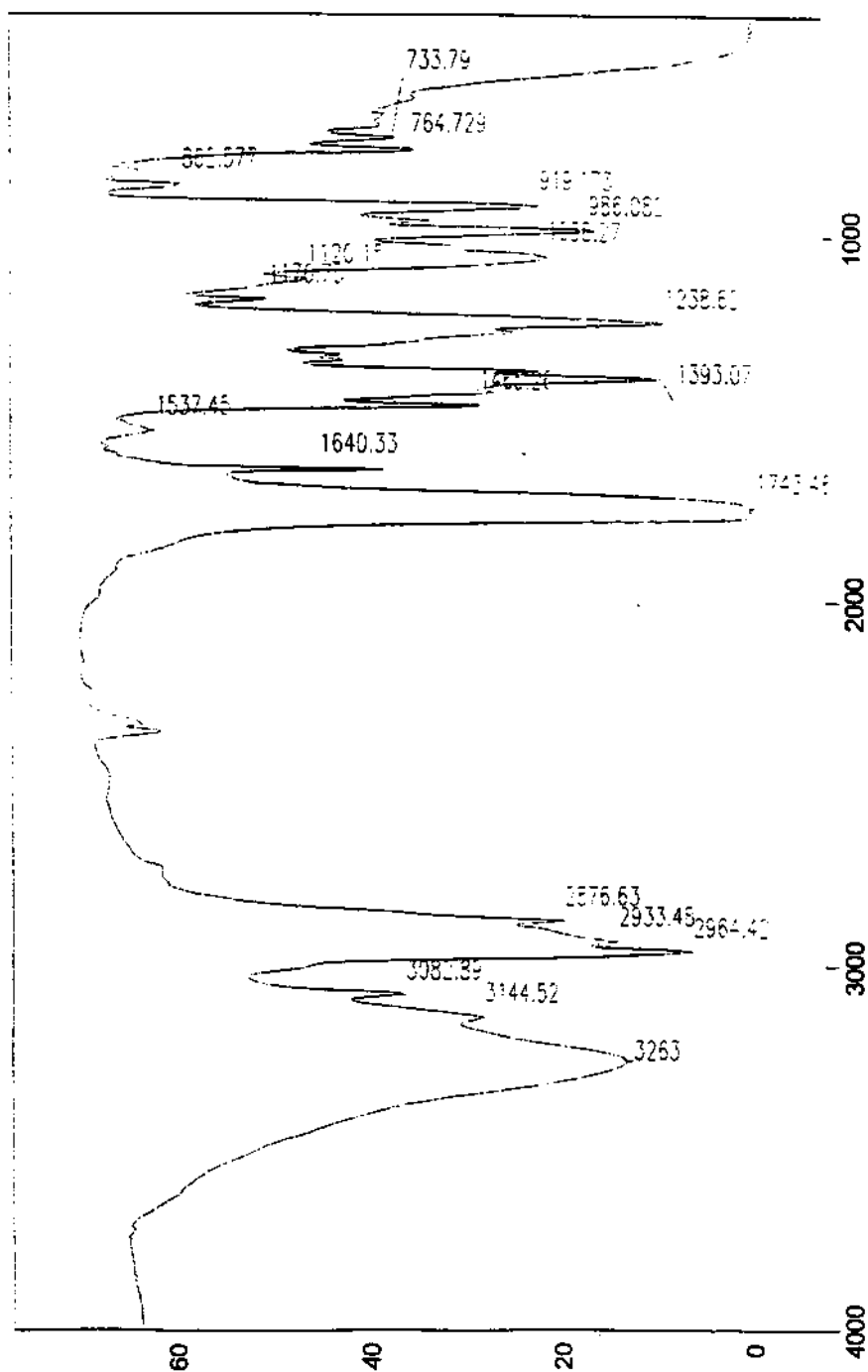
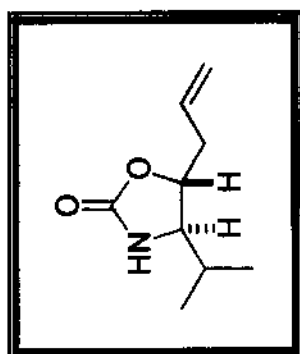


E-73 - Espectro de RMN- ¹³C em CDCl₃, 75 MHz (38b)

Auto NMR P100 7005pm0
 Pulse Sequence: dept
 Solvent: cdcl3
 Ambient temperature
 F1/01 7005pm0
 INOVA-300 "nuc100"
 PULSE SEQUENCE: dept
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 10.0 uS
 Pulse 10.0 uS
 Width 32651.3 Hz
 1600 repetitions
 OBSERVE C13, 125.000001 MHz
 DECOUPLE H1, 400.000001 MHz
 Power 32 dB
 or during acquisition
 or during decoupling
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FI size 131072
 Total time 100 minutes

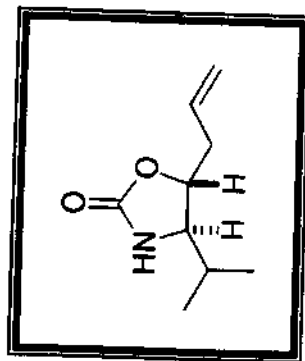
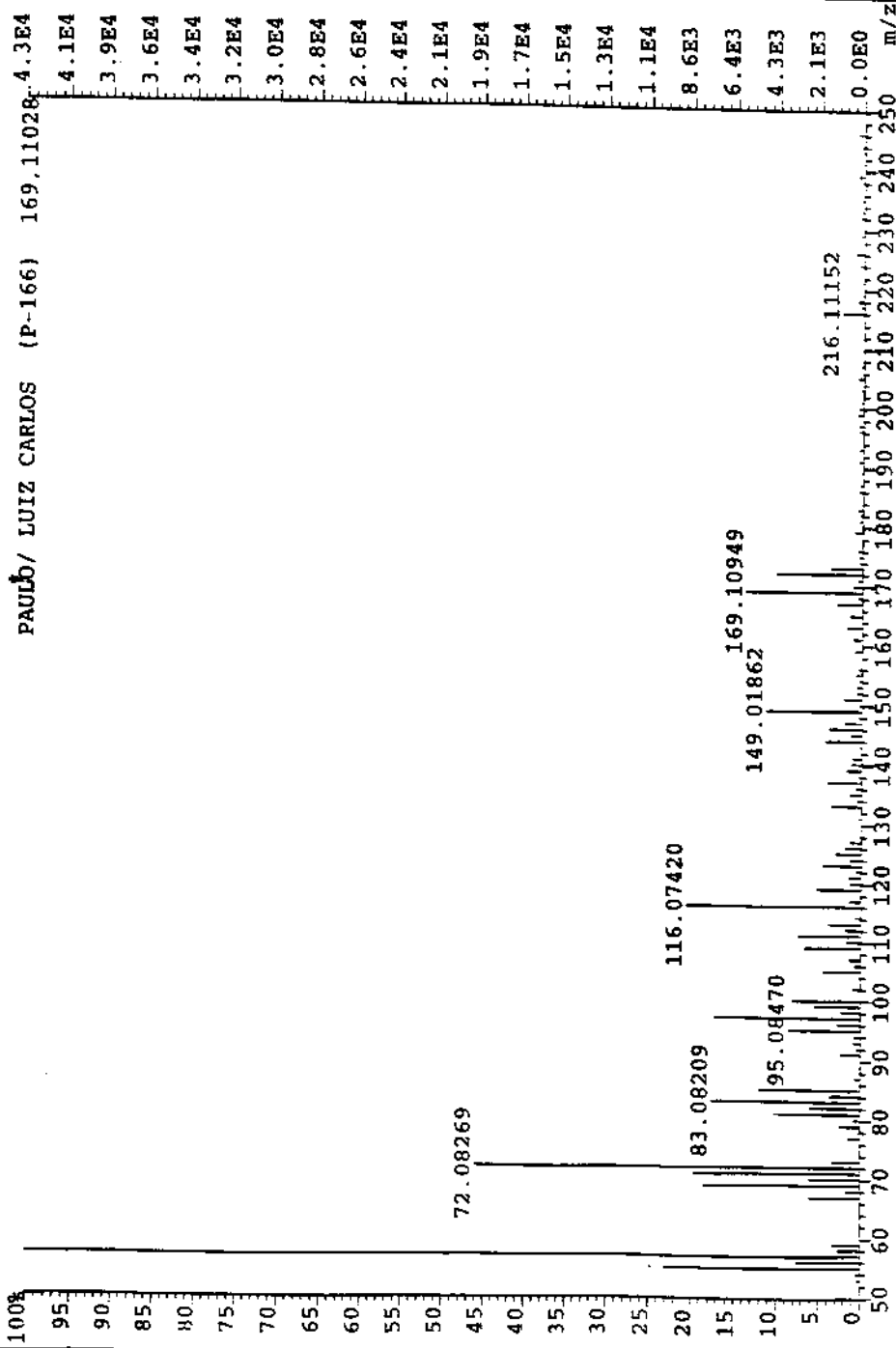


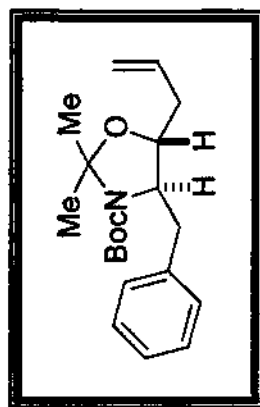
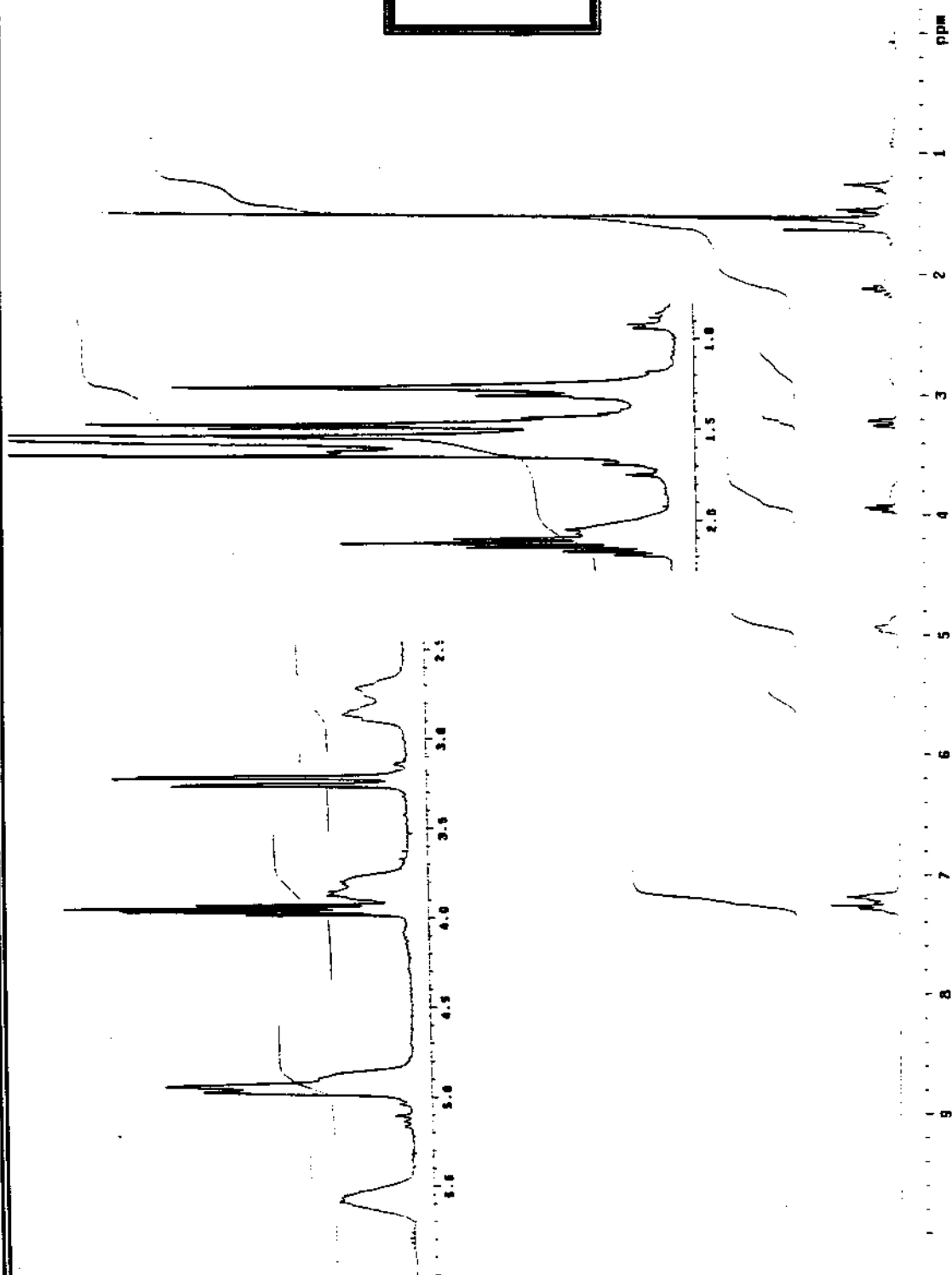
E-74 - Espectro de DEPT em CDCl₃ (38b)



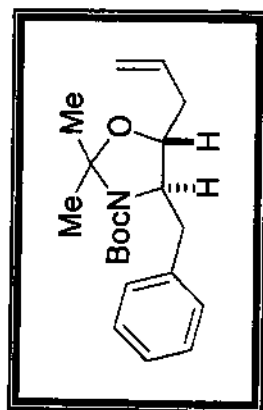
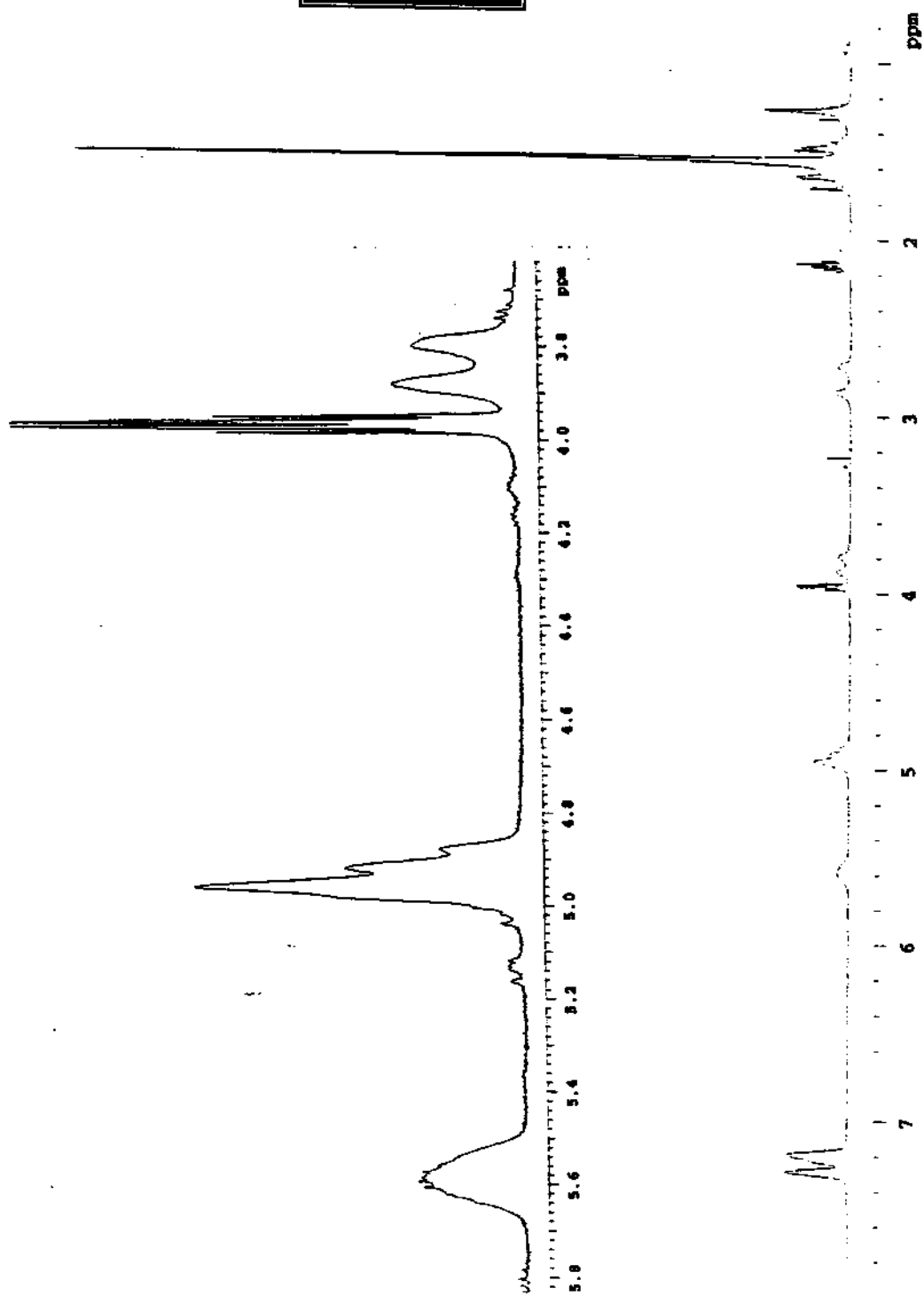
E-75 - Espectro de IV (Filme) (38b)

File: MAY24B Ident: 159+121 Win 1000PPM Acq: 24-MAY-1999 14:04:24 +17:42 Cal: MAY24B
 AutoSpec EI+ Magnet BpM: 57 BpI: 42916 TIC: 225136 Flags: HALL

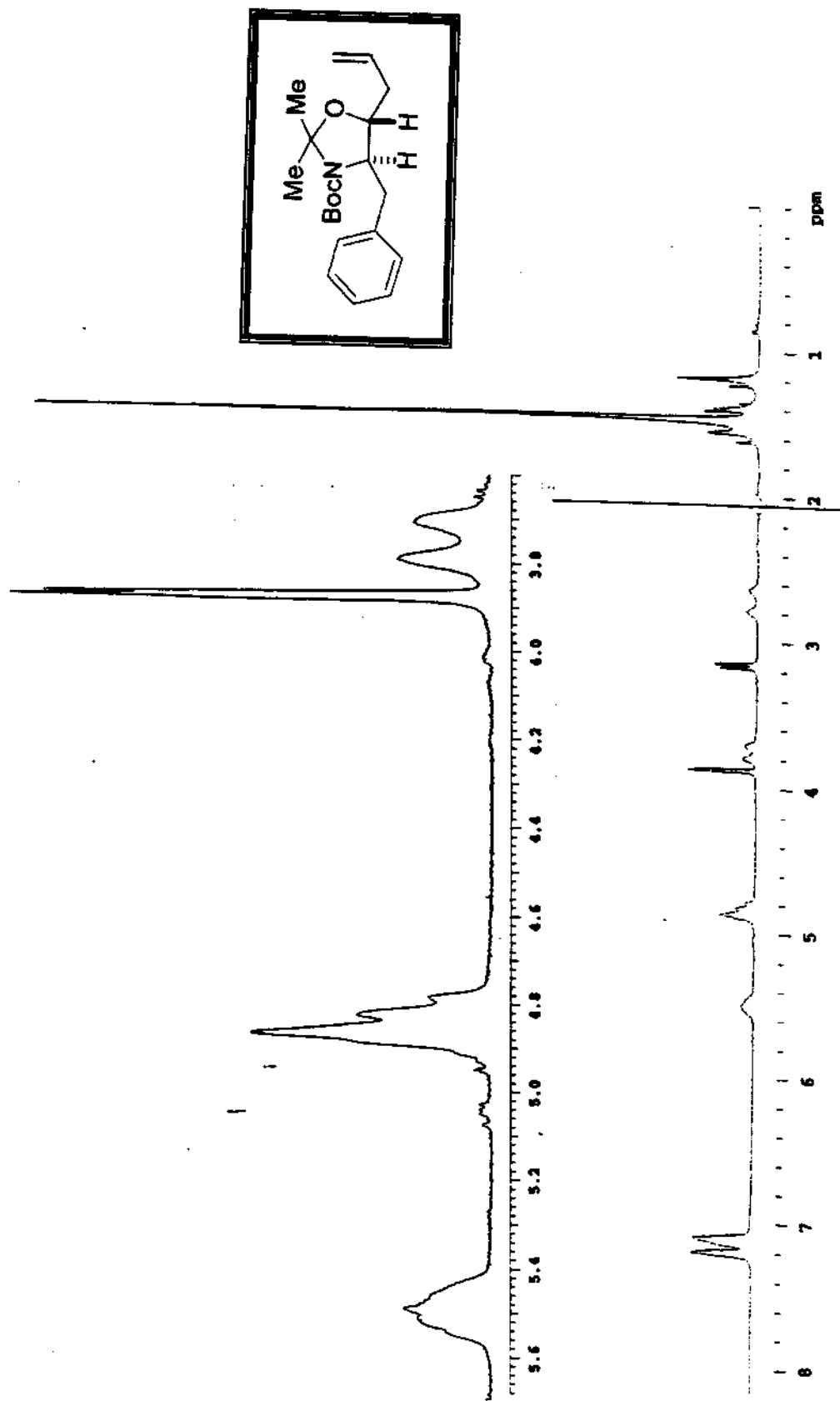




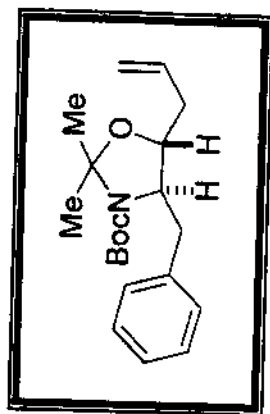
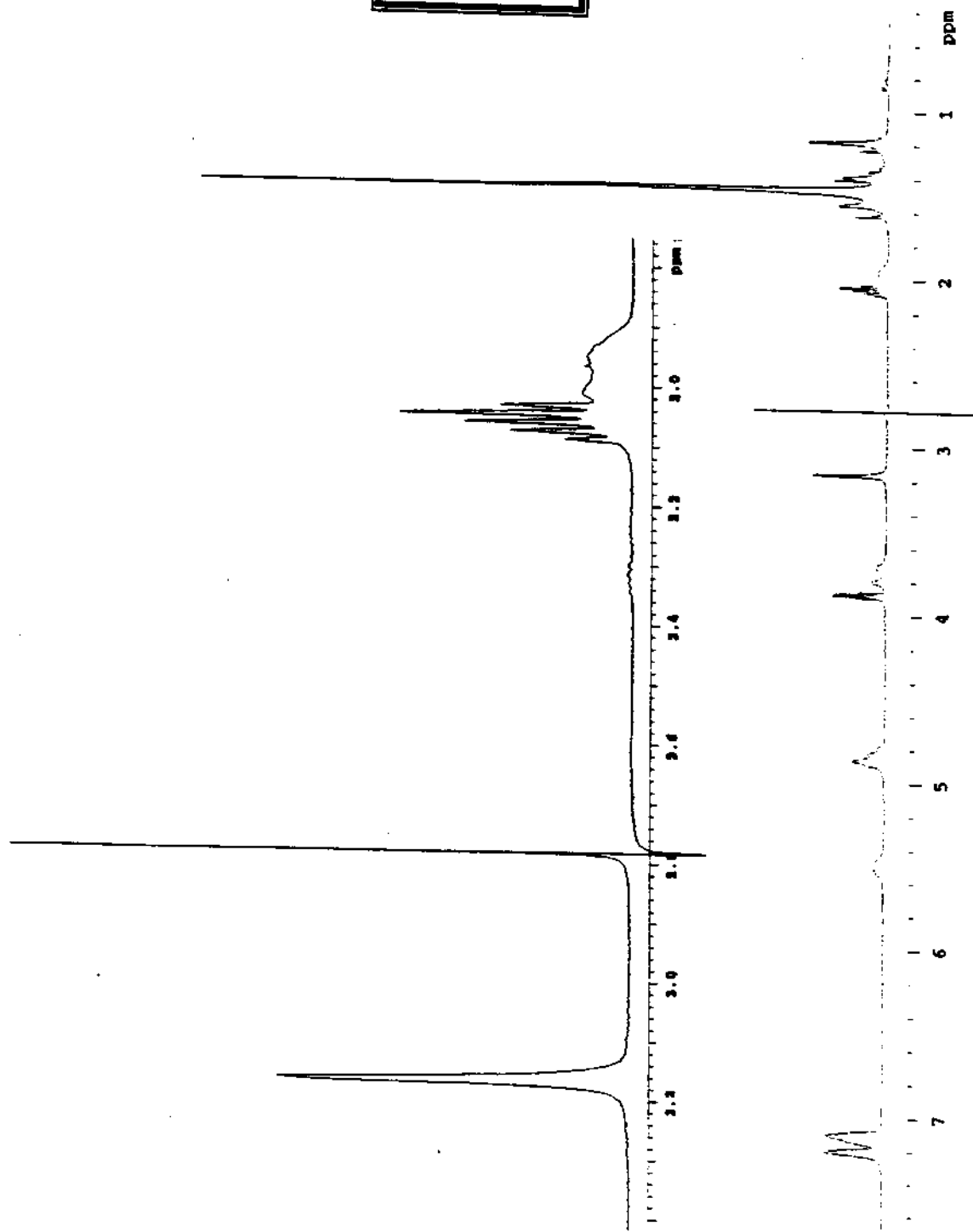
E-77 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (40a)



E-78 - Espectro de RMN- ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (40a) Irradiação em 3,2 ppm



E-79 - Espectro de RMN- ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (40a) Irradiação em 2-2,1 ppm



E-80 - Espectro de RMN- ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (40a) Irradiação em 2,7-2,9 ppm

P.Melita P50 13c/cdcl3 mar05prmc

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: mar05prmc

INOVA-500 "Inova500"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 42.5 degrees

Acq. time 0.800 sec

Width 20000.0 Hz

2560 repetitions

OBSERVE C13, 75.451975 MHz

DECOUPLE H1, 100.6261516 MHz

Power 56.00

continuously on

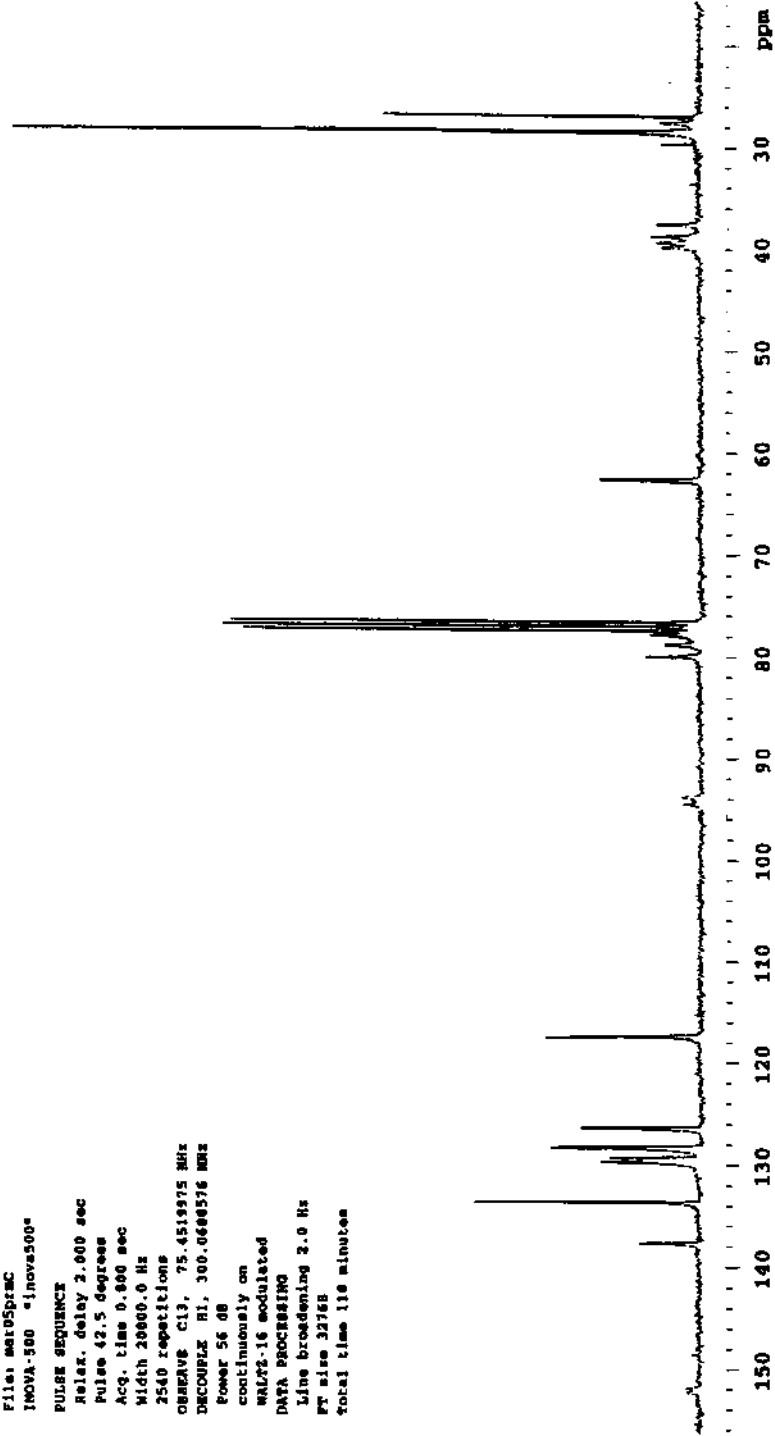
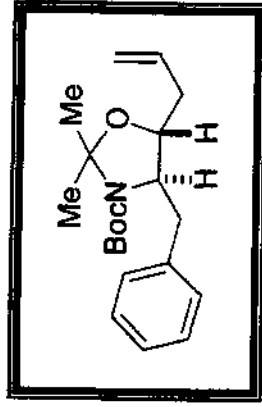
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 2.0 Hz

FT size 32768

Total time 110 minutes



E-81 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 , 75 MHz (40a)

P.Neira P58 APT mar05prma

Pulse sequence: apt

Solvent: cdcl3

Ambient temperature

File: mar05prma

INNOVA-500 "inova500"

PULSE sequence: apt

Relax. delay 2.000 sec

1st pulse 180.0 degrees

2nd pulse 42.5 degrees

Acq. time 0.800 sec

Width 20000.0 Hz

2168 repetitions

OBSERVE C13, 75.451975 MHz

DECOUPLE H1, 300.0688576 MHz

Power 56 dB

on during acquisition

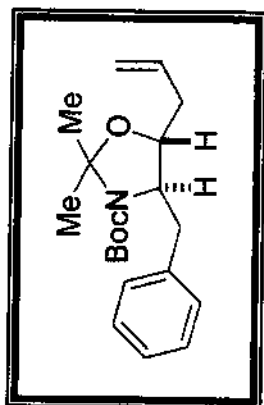
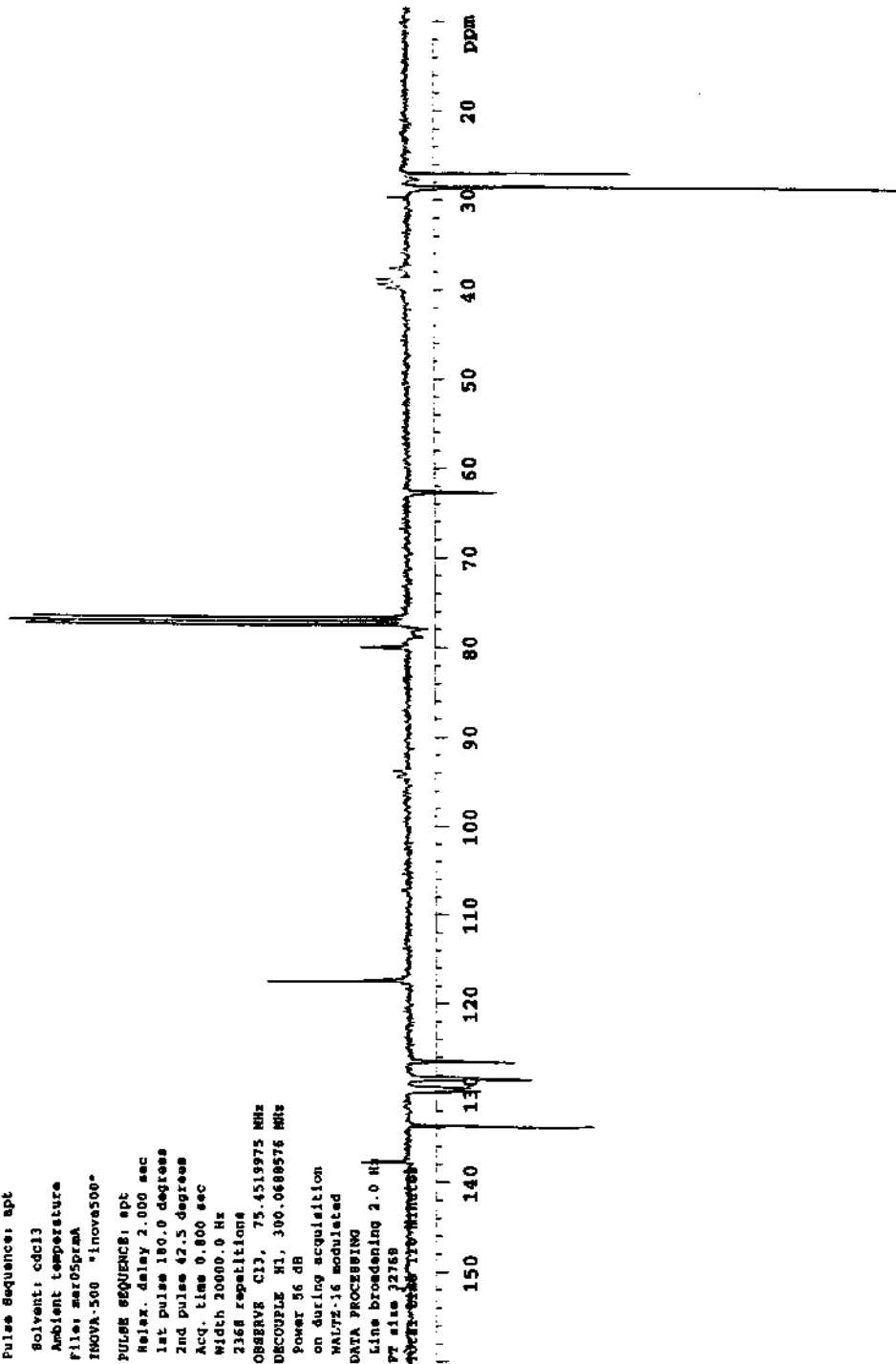
WALTZ-16 modulated

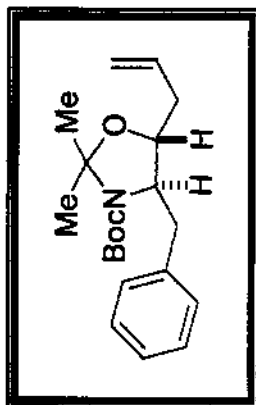
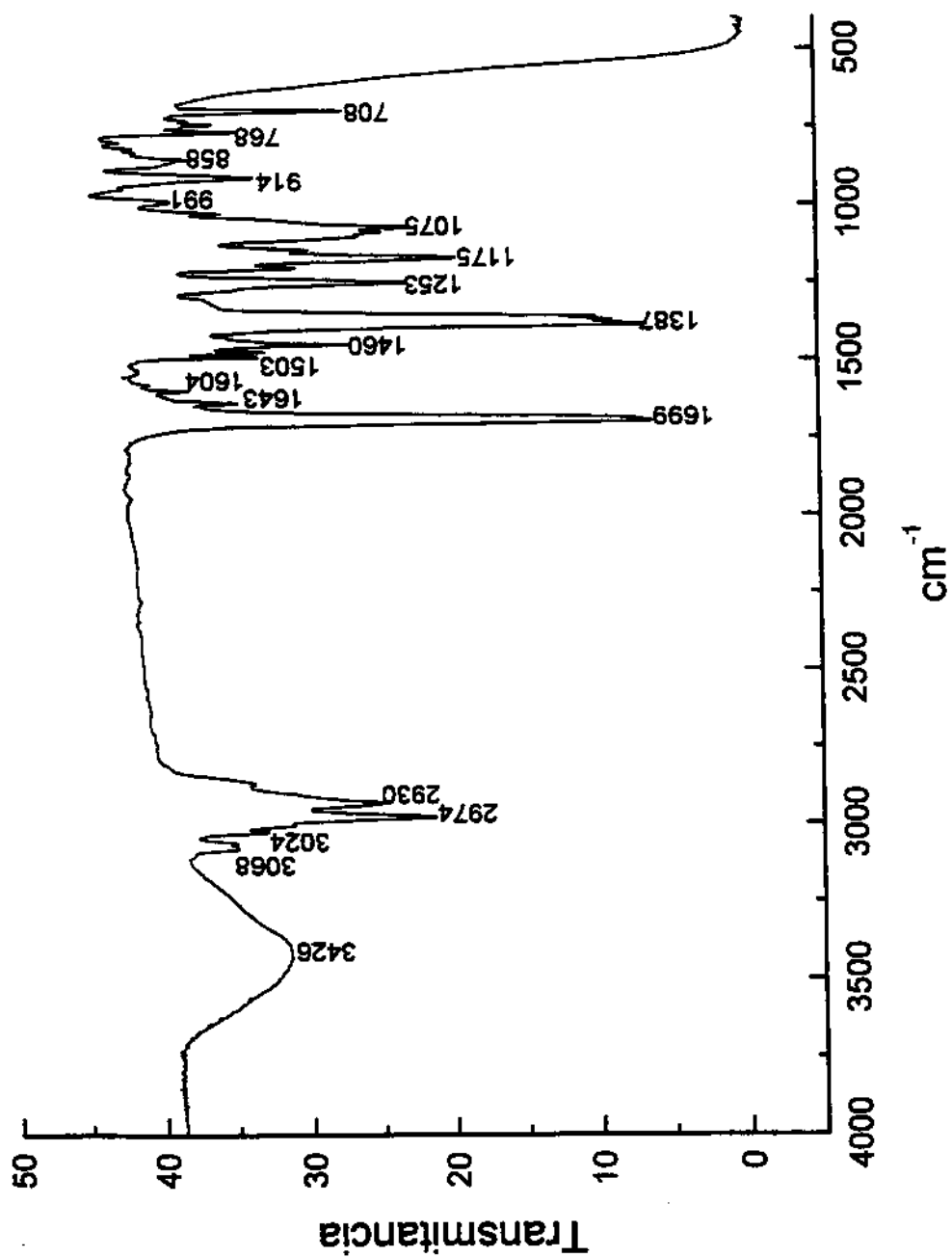
DATA PROCESSING

Line broadening 2.0 Hz

PT also 32768

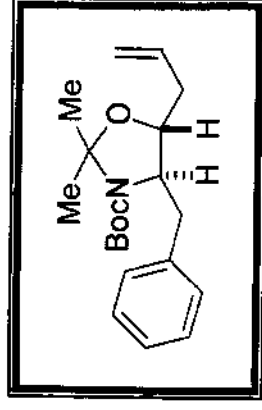
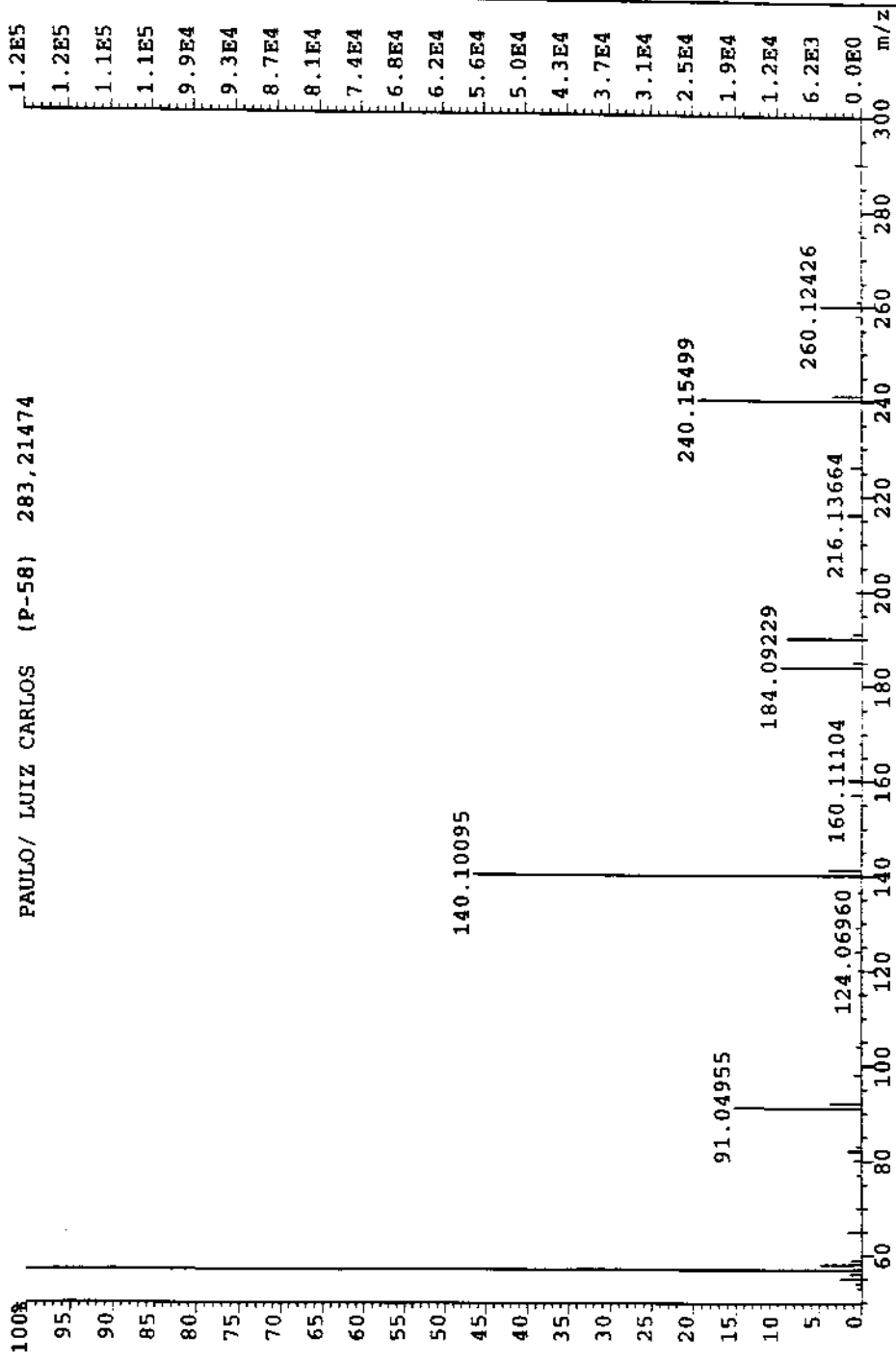
75.451975 MHz



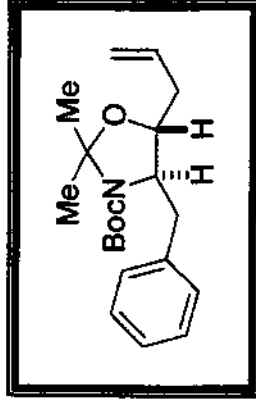
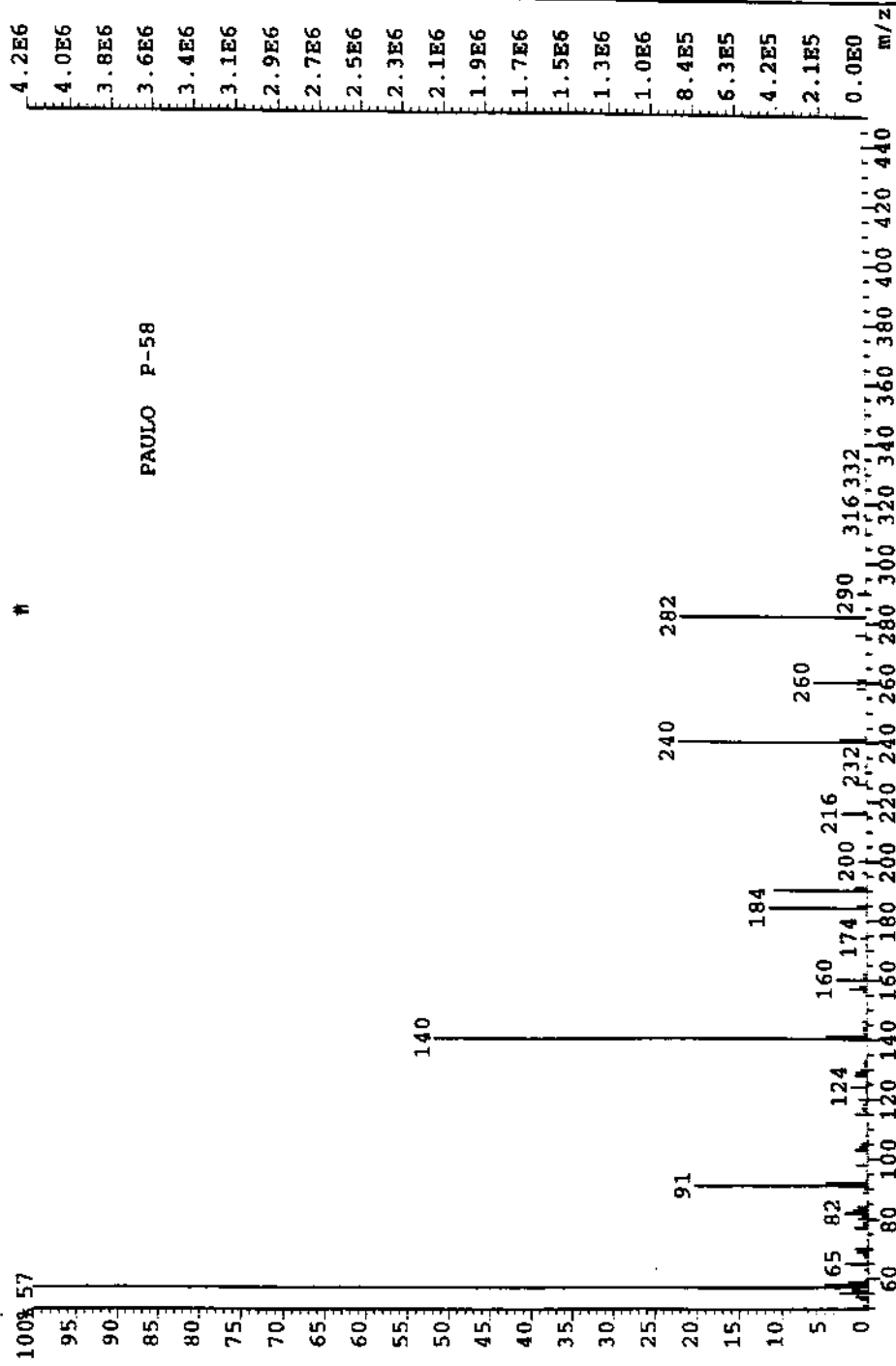


E-83 - Espectro de IV (Filme) (40a)

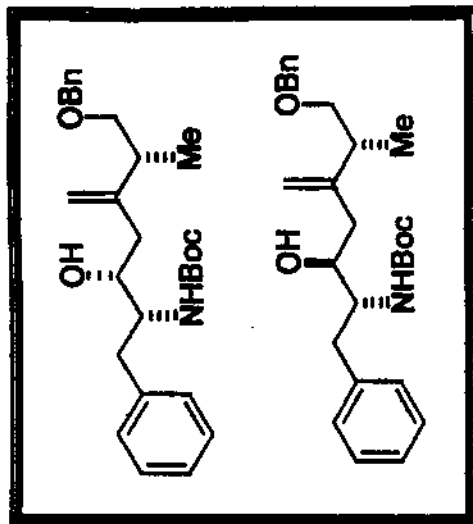
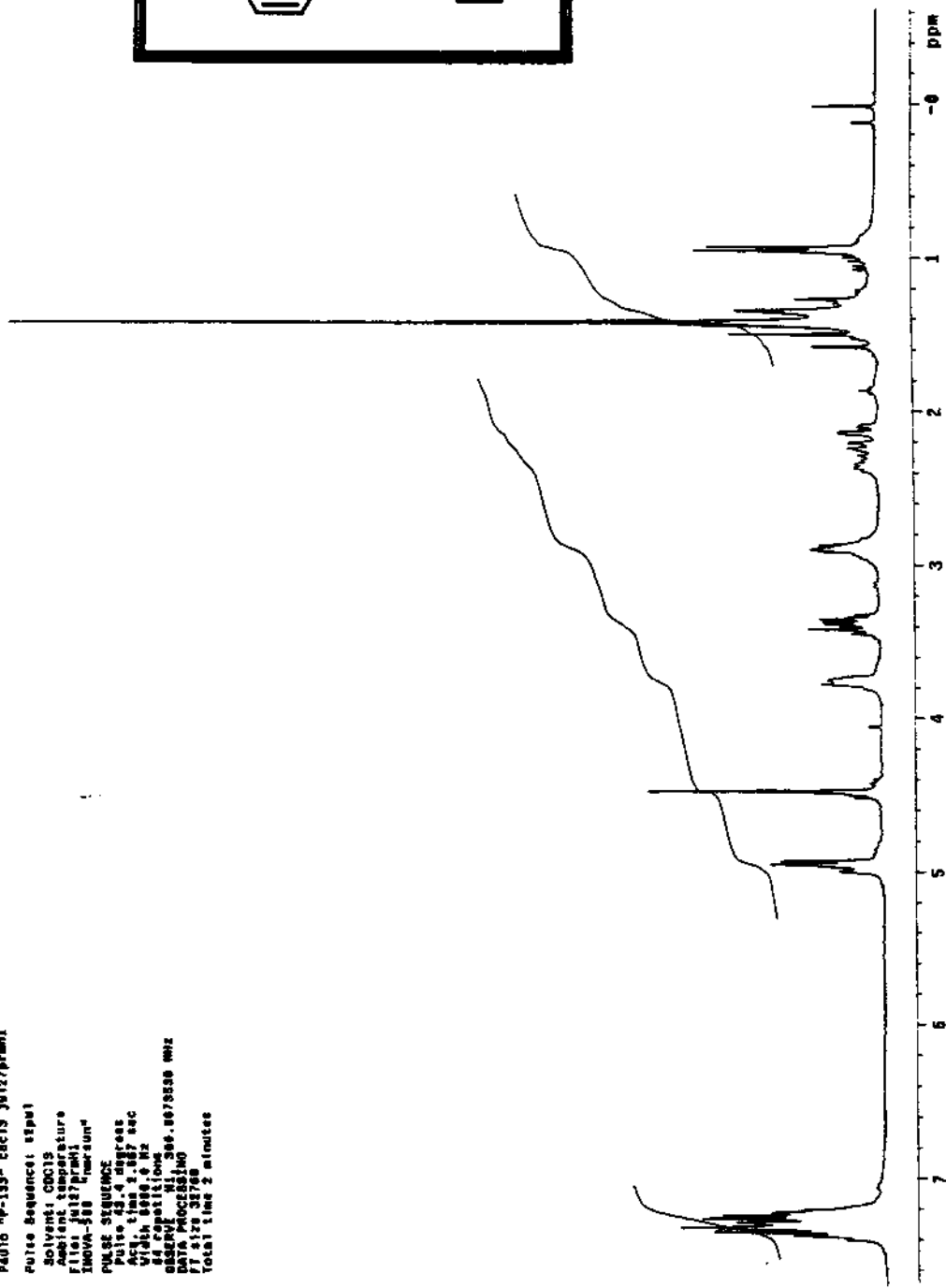
File:MAI24B Ident:496 Acq:24-MAY-1999 14:04:24 +I:02:22 Cal:MAI24B
AutoSpec EI+ Magnet BpI:123975 TIC:321478 Flags:HALL



File:MAIL18 Ident:192 Acq:18-MAY-1999 14:14:59 +38:49 Cal:MAIL18
 AutoSpec EI+ Magnet BpI:4198556 TIC:13333473 Flags:HALL



Paulo "P-135" cdc19 j0127pmh1
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Acq. Temp: 300.2 K
 F1 (1H) 300.13 MHz
 INOVA-500 "mercury"
 PULSE SEQUENCE
 zgpg30
 Acq. time 1.007 sec
 Vial ID 00000000
 44 Repetitions
 OBSERVED F2 300.13 MHz
 P1 1.20 sec
 Total time 2 minutes



E-87 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ 300 MHz (8a, 9a) Condição A

Paulo Meira, p-136, cdc13, abri4pram6

Pulse Sequence: e2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: abri4pram6

PROVA-500 "hmrsum"

PULSE SEQUENCE

Pulse 30.3 degree

Acq. time 4.000 sec

Width 8000.0 Hz

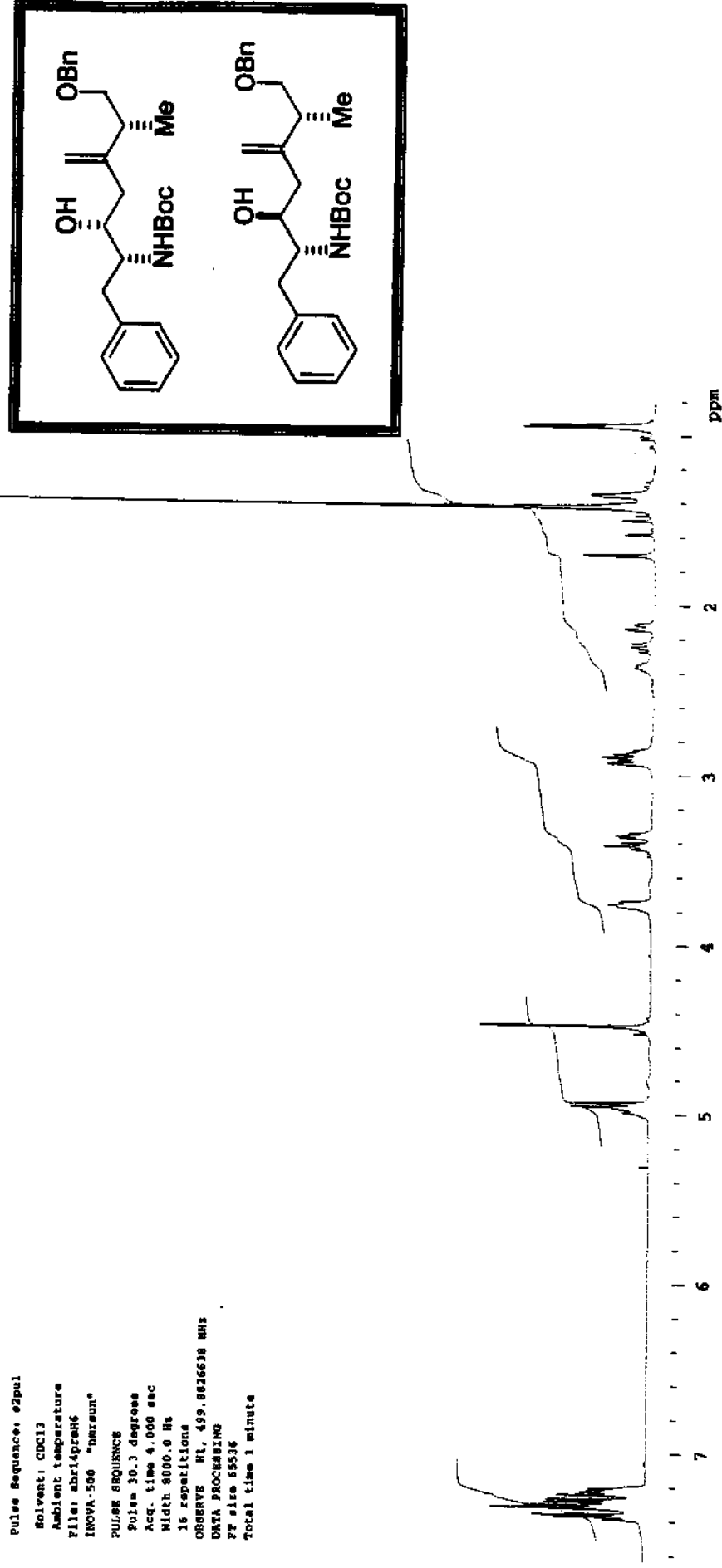
16 repetitions

OBSERVE H1, 499.8626638 MHz

DATA PROCESSING

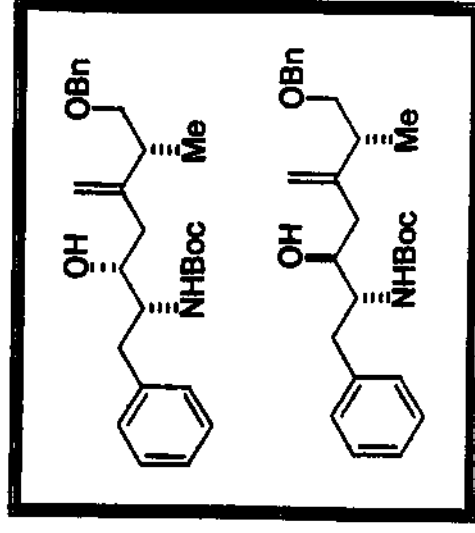
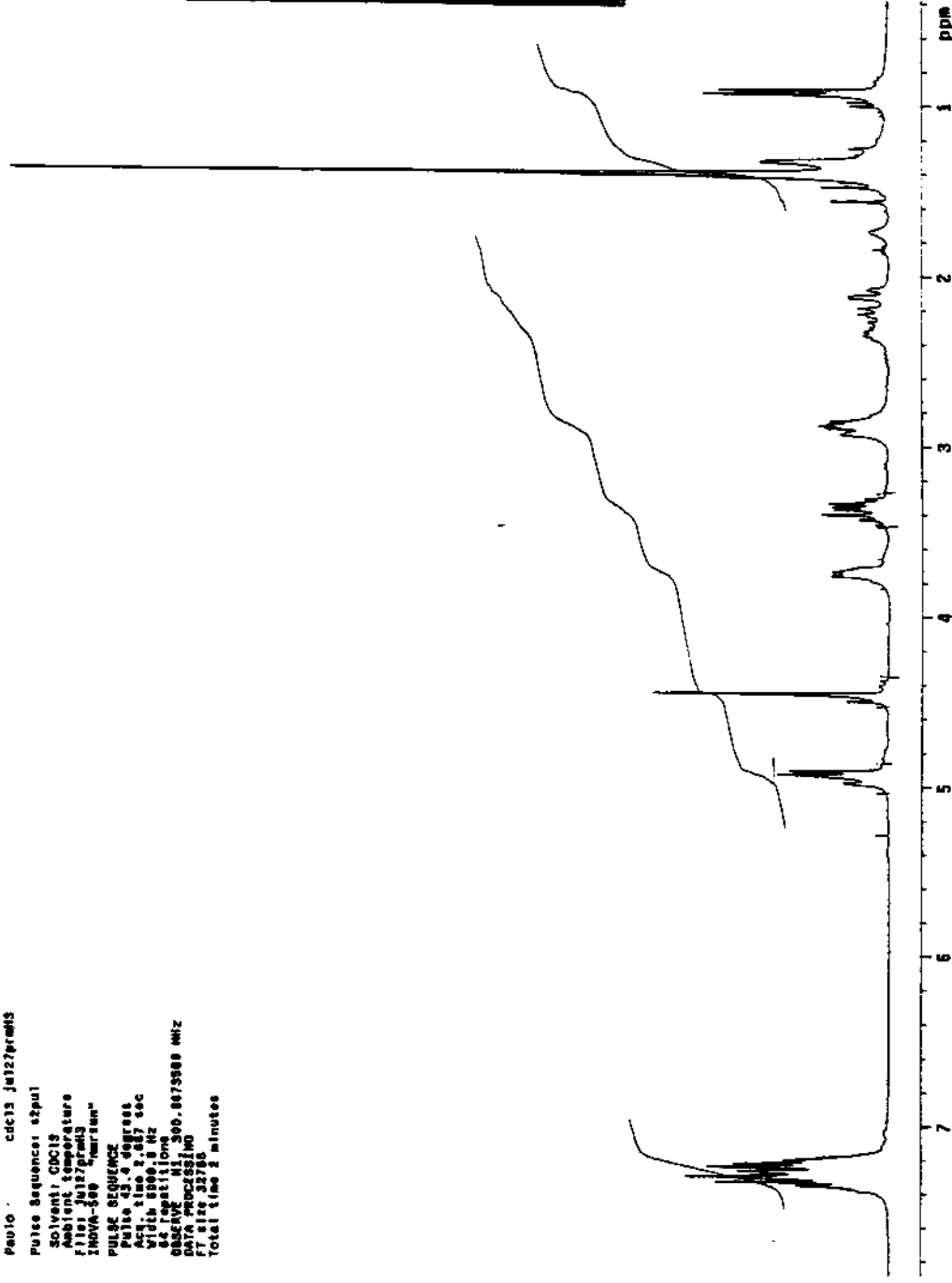
FT size 55536

Total time 1 minute



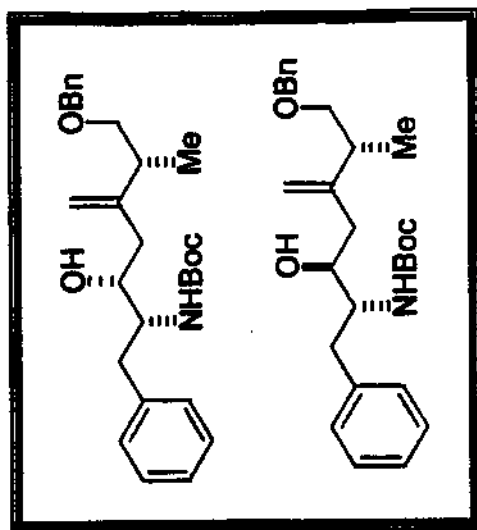
E-88 - Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 300 MHz (8a, 9a) Condição B

Paulo . cdcl3 j4127pmh3
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Acquisition Temperature: 300.2 K
 File Name: j4127pmh3
 INOVA-300 "mercury"
 PULSE SEQUENCE
 zgpg30: zgpg30
 Acq. time: 2.447 sec
 Width: 8100.0 Hz
 Repeatability: 8
 OBSERVE: H1 300.867500 MHz
 DATA PROCESSING
 F2 file: j4127f5
 Total time: 2 minutes

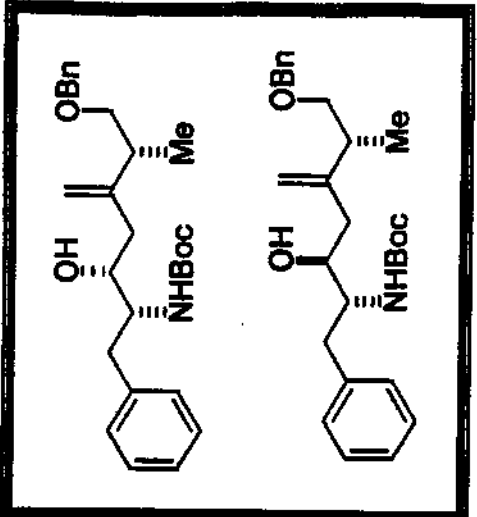


E-89 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (8a, 9a) Condição C

Paulo "P-506" cdc13 jui27pm14
 Pulse Sequence: s2p01
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Files: jui27pm14
 INOVA-600 "inveum"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 43.4 degrees
 Acq. time 2.887 sec
 Width 800.0 Hz
 48 repetitions
 80.807586 MHz
 25.000000 MHz
 100.626126 MHz
 FT size 32788
 Total time 2 minutes



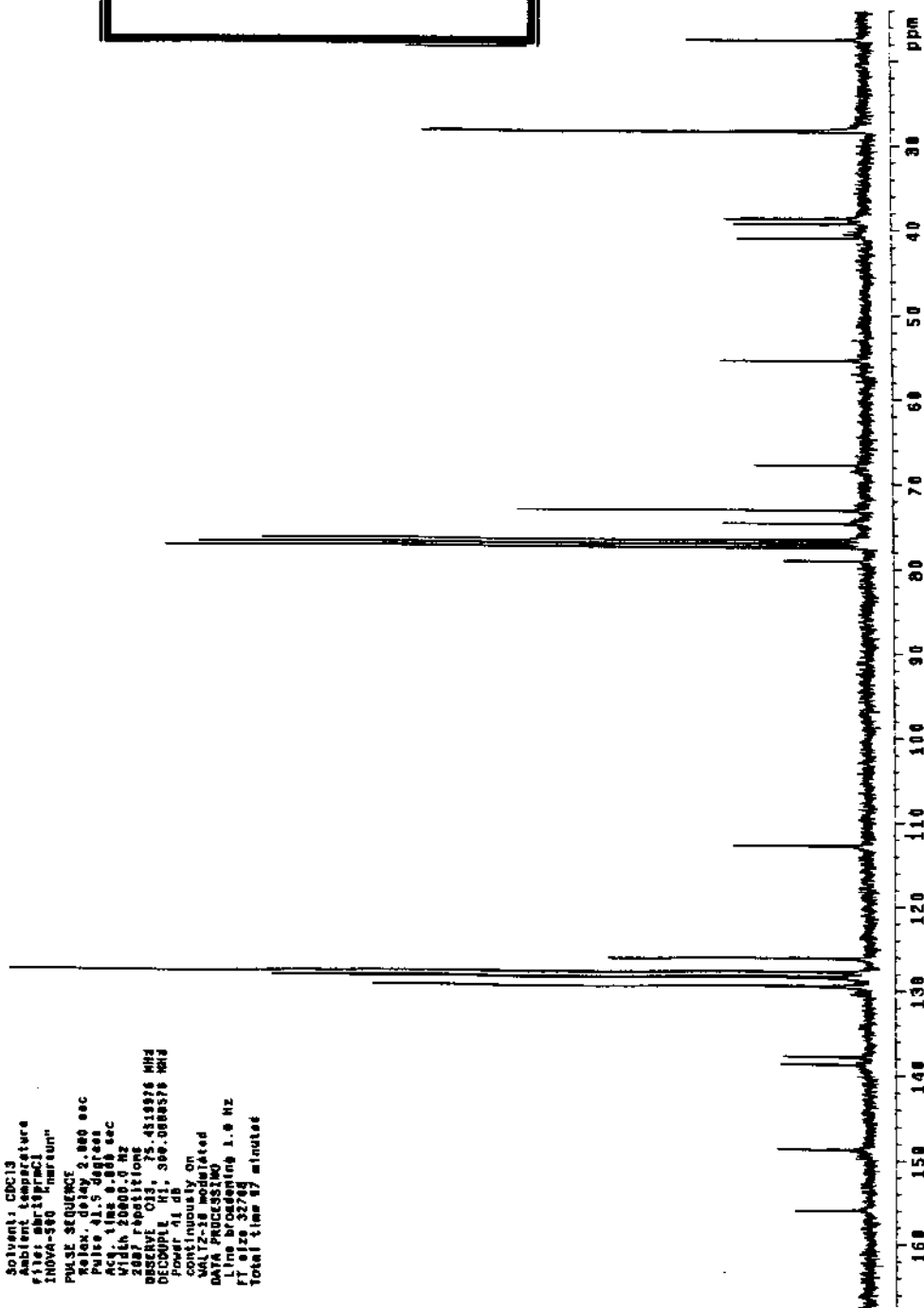
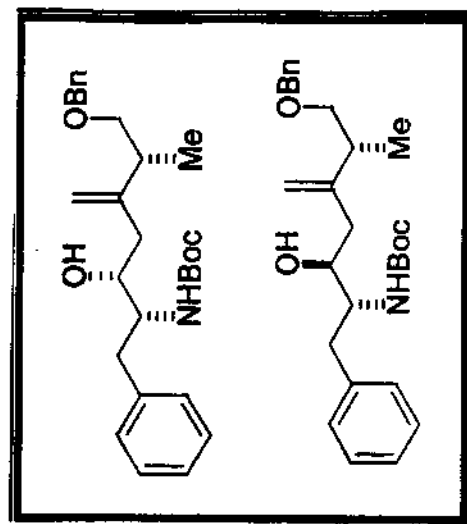
E-90 - Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 300 MHz (8a, 9a) Condição D



E-91 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 , 75 MHz (8a, 9a) Condição A

P.Meira P-130 13C/cdc13 abr19prc1

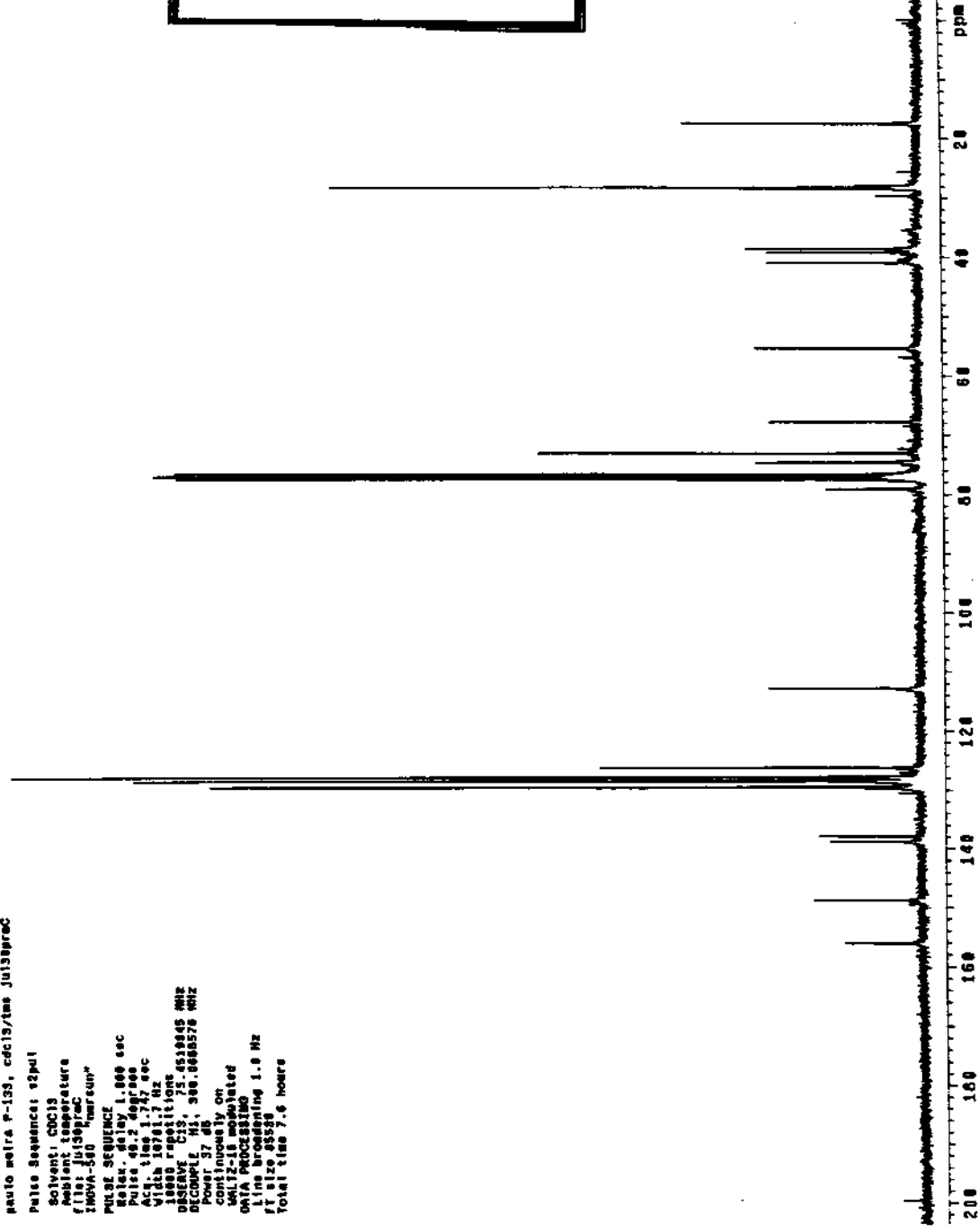
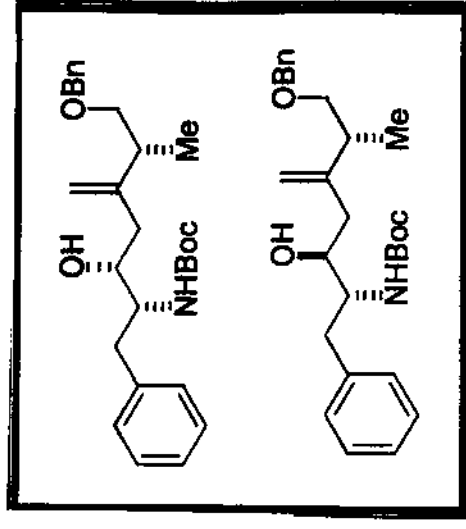
Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Filter: sbr13prc1
 INOVA-S60 "narrun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax, delay 2.000 sec
 Pulse 41.5 degrees
 Acq. time 8.000 sec
 Width 20000.0 Hz
 ZSPP Position
 RESERVE F01, 75, 415076 MHz
 DECP01, H1, 399.008576 MHz
 Power 41 dB
 continuously on
 WALTZ-16 Modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 F1 size 32768
 Total time 17 minutes



E-92 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 , 75 MHz (8a, 9a) Condição B

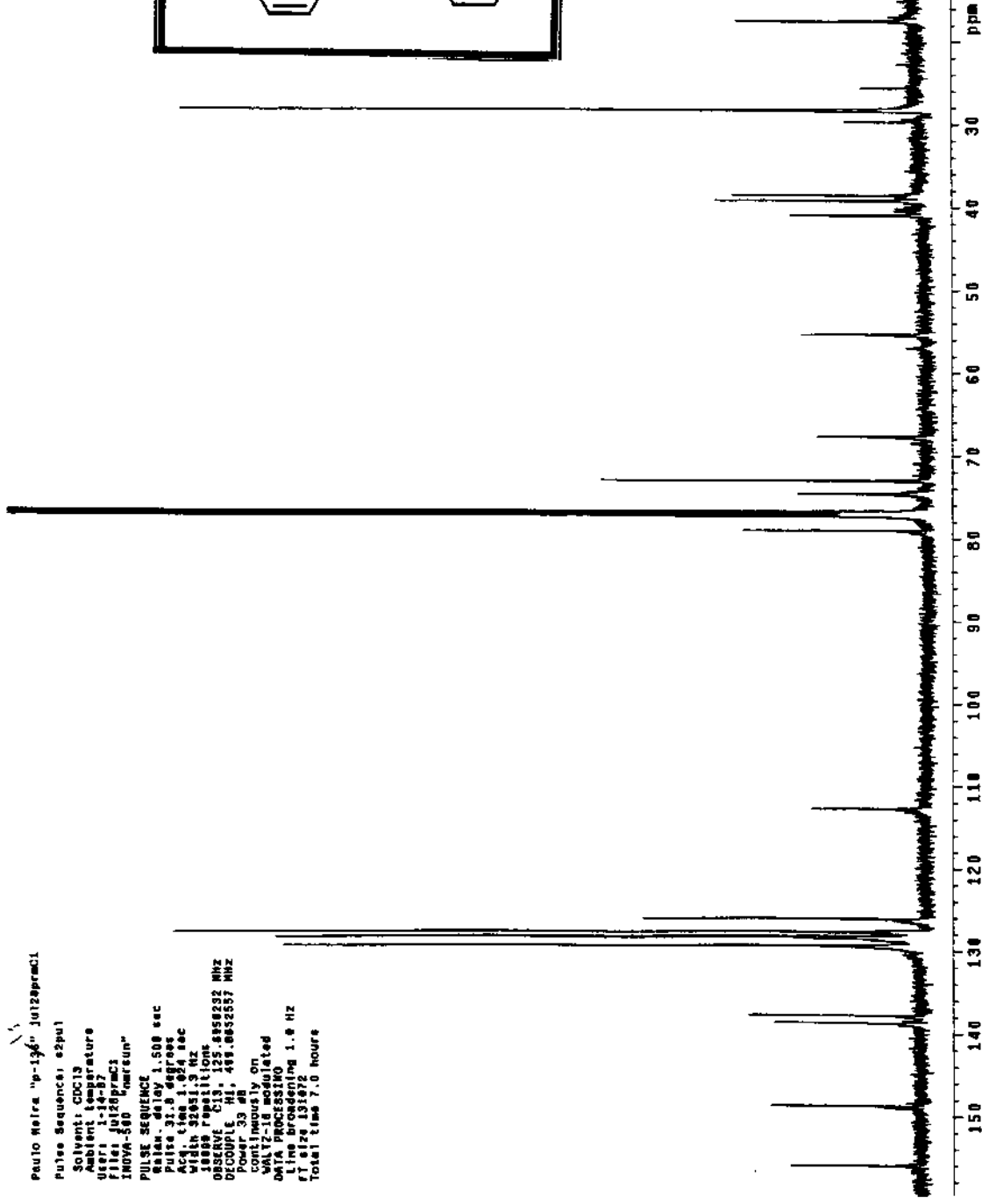
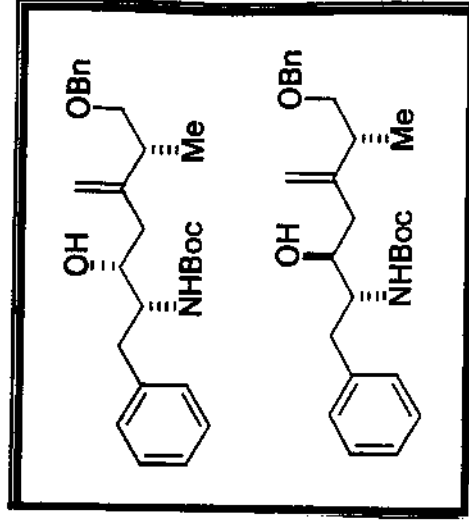
Paula melira P-135, cdc19/tms jui39prcC

Pulse Sequence: v2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: jui39prcC
 INOVA-560 "nucruin"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 18.20000000
 Delay 1.00000000 sec
 Width 18741.7 Hz
 10000 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4519945 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0004570 MHz
 Power 37 dB
 Continuously on
 Continuously on
 Data: F0C039130
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 35556
 Total time 7.6 hours



E-93 - Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃, 75 MHz (8a, 9a) Condição C

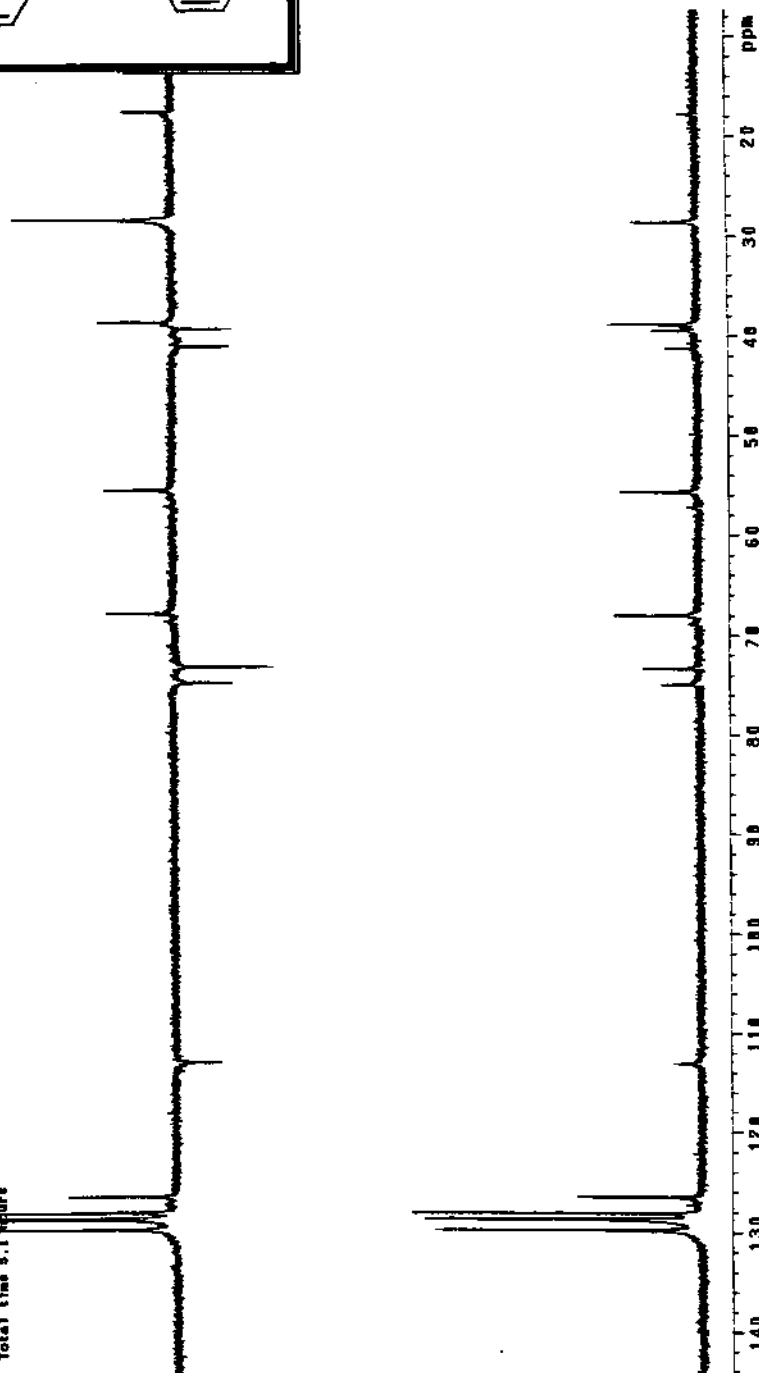
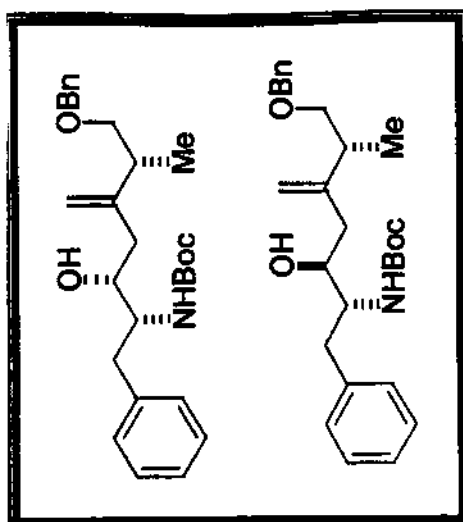
Paulo Vieira "p-136" j012apr01
Pulse Sequence: e2pul
Solvent: CDCl3
Ambient Temperature
User: 1-14-87
File: j012apr01
INNOVA-500 "nucsun"
PULSE SEQUENCE
gates, delay 1.500 sec
pulse 31.8 degrees
Acq. time 1.024 sec
width 32051.3 Hz
38880 repetitions
DECOUPLE: 13C 419.863257 MHz
DECOUPLE H3 419.863257 MHz
Power 33 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FI size 13192
Total time 7.0 hours



E-94- Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ 75 MHz (8a, 9a) Condição D

Paulo Vieira P-135, cdc13/1ms jul29pm02

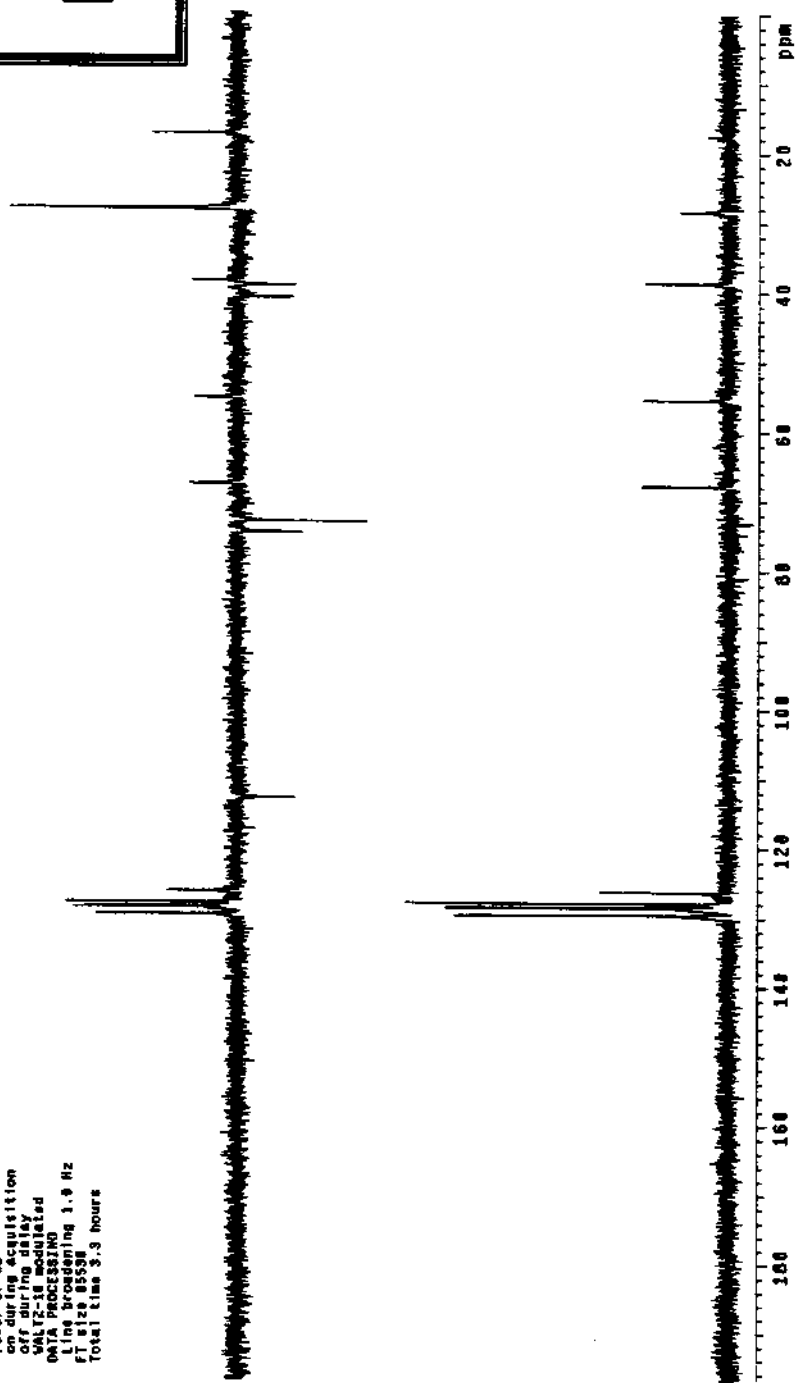
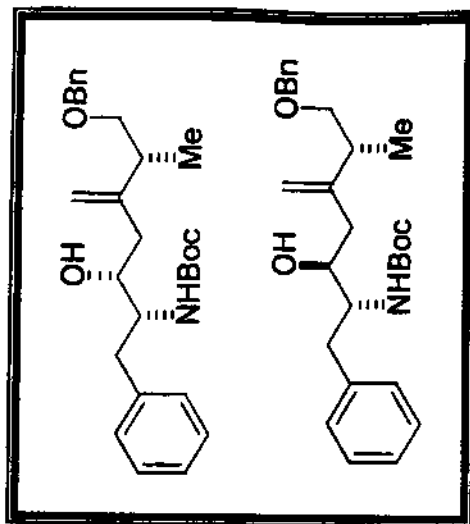
Pulse Sequence: dept
 Solvent: cdc13
 Ambient temperature
 File: jul29pm02
 INOVA-500 "martini"
 PULSE SEQUENCE: dept
 Relax. delay 2.000 sec
 Pulse 99.0 degrees
 Acq. time 1.424 sec
 Width 32001.3 Hz
 Observed frequency 500.135 MHz
 DECOUPLE 1H: 499.883357 MHz
 Power 33 dB
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulation
 DATA PROCESSING
 F1: 500.135 MHz
 F2: 125.761 MHz
 Total time 5.149 sec



E-95- Espectro de DEPT em CDCl₃ (8a, 9a) Condição A

Paulo Meira P-133, cdc13/tee juisiprmd

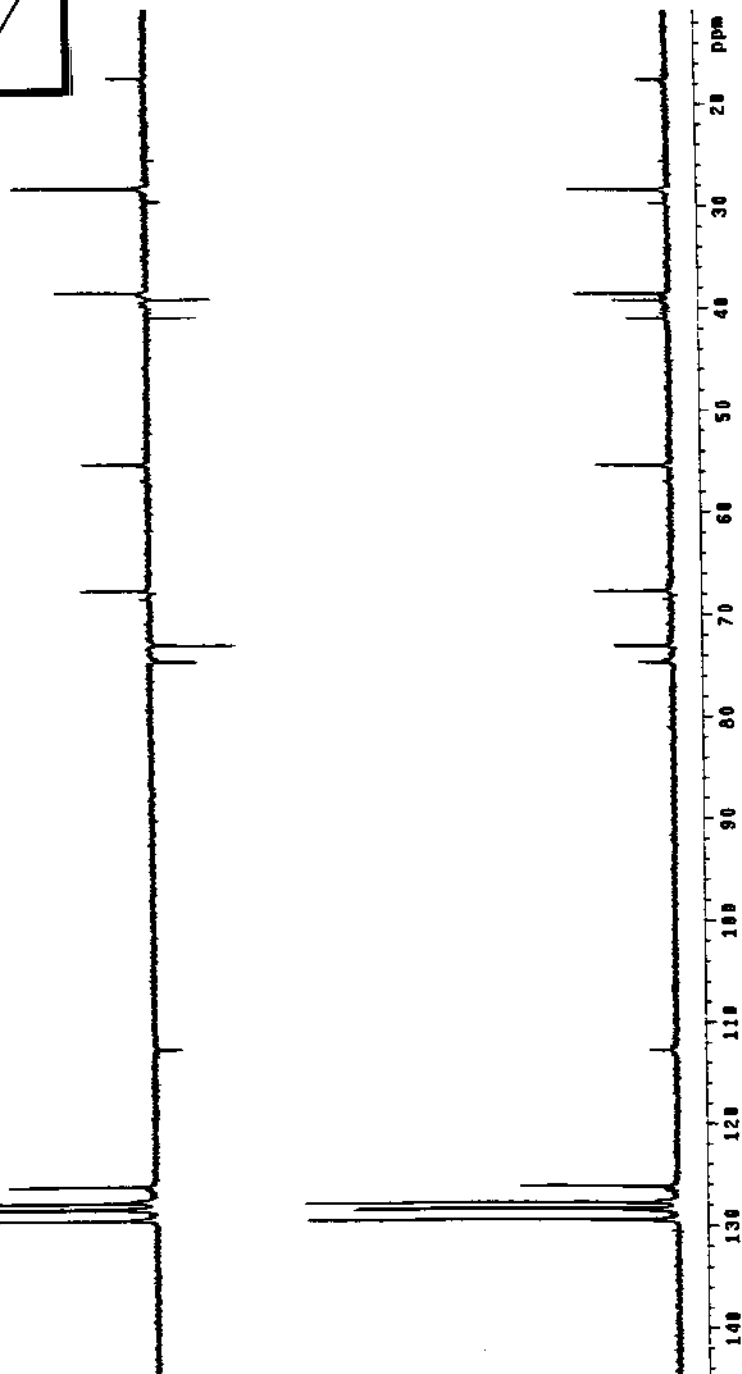
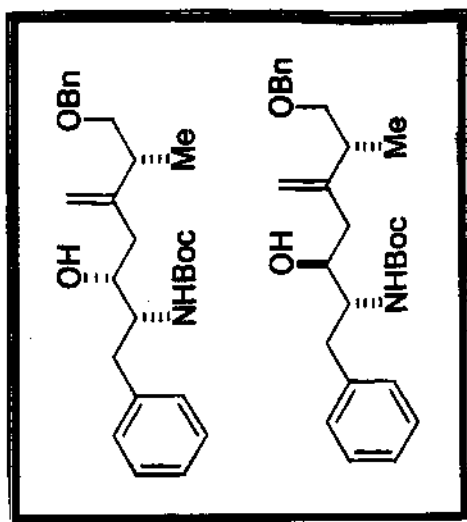
Pulse Sequences: dept
 Solvent: cdcl3
 Ambient temperature
 File: juisiprmd
 INOVA-500 "harsun"
 PULSE SEQUENCE: dept
 Relax delay 2.000 sec
 Acq. time 1.747 sec
 Pulse 35.0 degrees
 Width 18701.7 Hz
 2500000000
 OBSERVATION: 4513000 MHz
 RECDPLX: H1, 350.0066576 MHz
 Power 37.40
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 3.3 hours



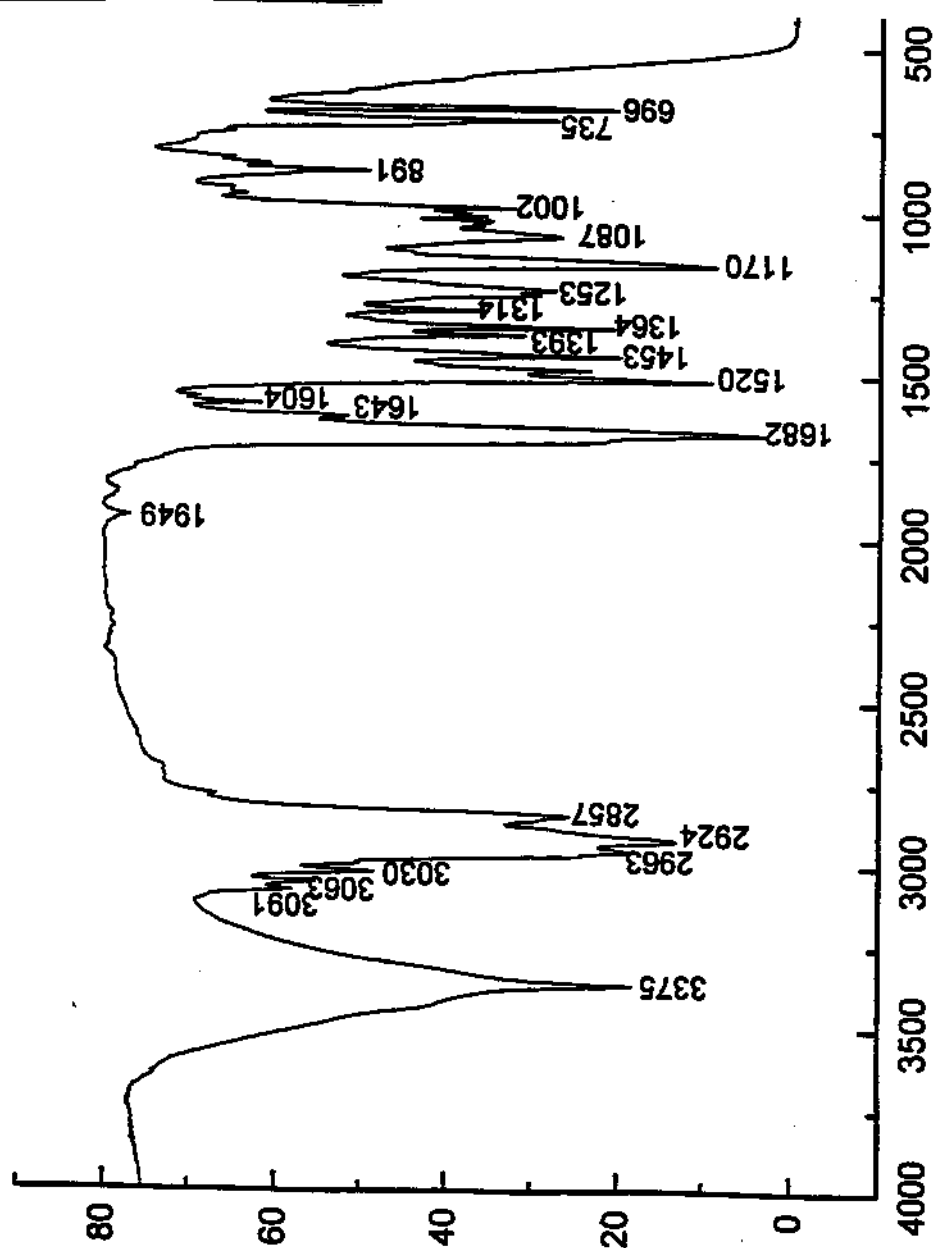
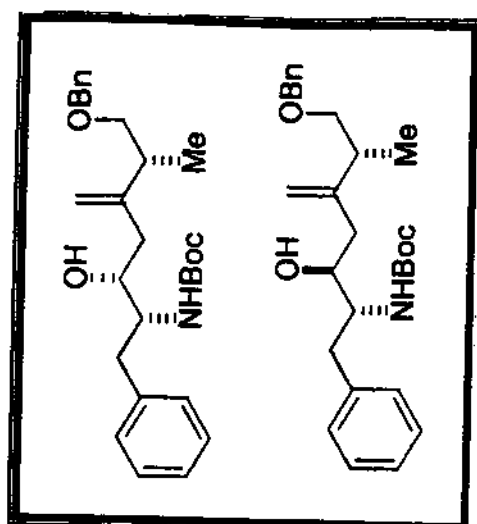
E-96- Espectro de DEPT em CDCl_3 (8a, 9a) Condição B

Paulo Maira "p-126" jui26prmd1

Pulse Sequence: dept
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
File: jui26prmd1
INNOVA-500 "nmrscn"
PULSE SEQUENCE: dept
Relax. delay: 2.000 sec
Pulse 30.0 degrees
Acq. time 1.000 sec
VIA 32003.3 Hz
VIA 32003.3 Hz
DECODE: C13, 125.1355232 MHz
DECODE: H1, 400.1485257 MHz
Power 33 dB
on during acquisition
off during delay
DATA ACQUISITION
DATA PROCESSING
F1: 400.1485257 MHz
F2: 125.1355232 MHz
Total time 11.5 hours

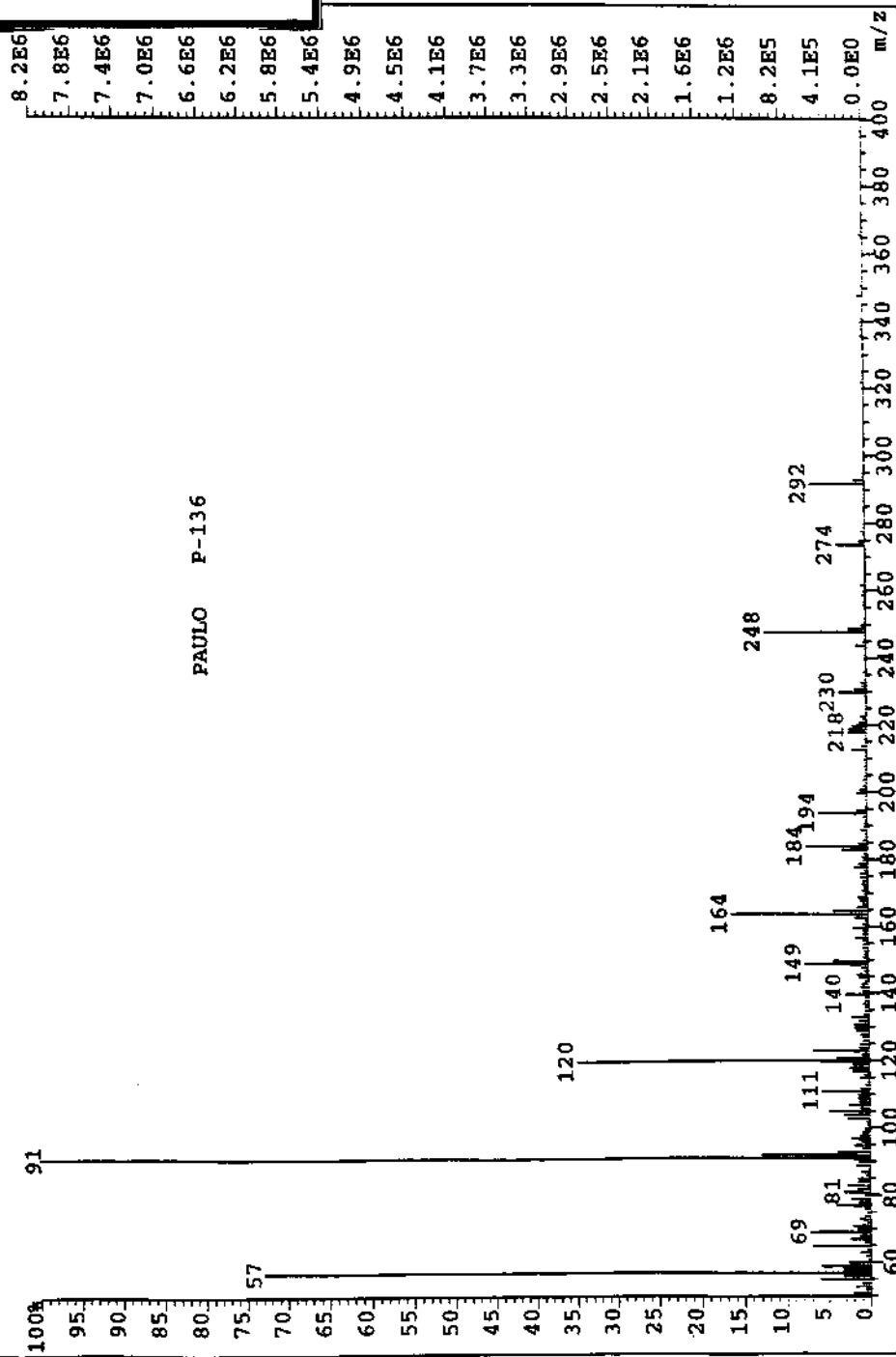


E-97 - Espectro de DEPT em CDCl_3 (8a, 9a) Condição C

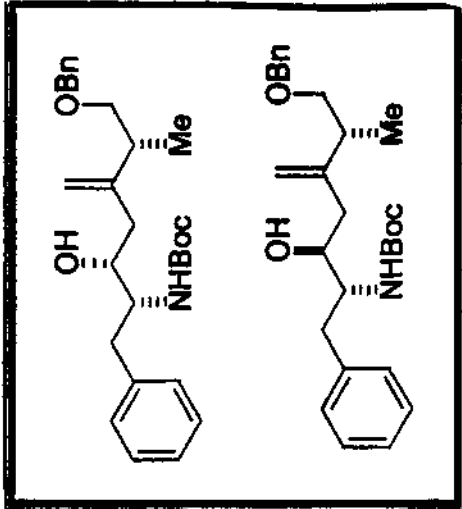


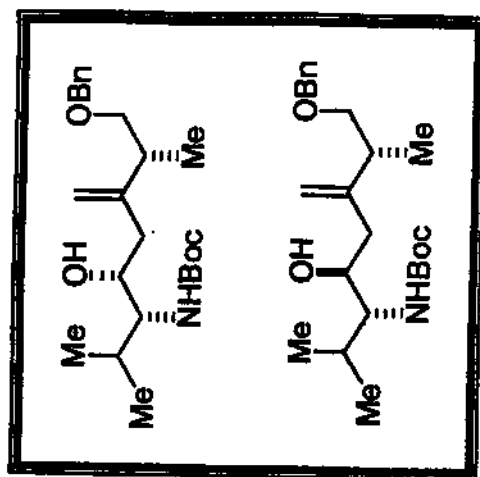
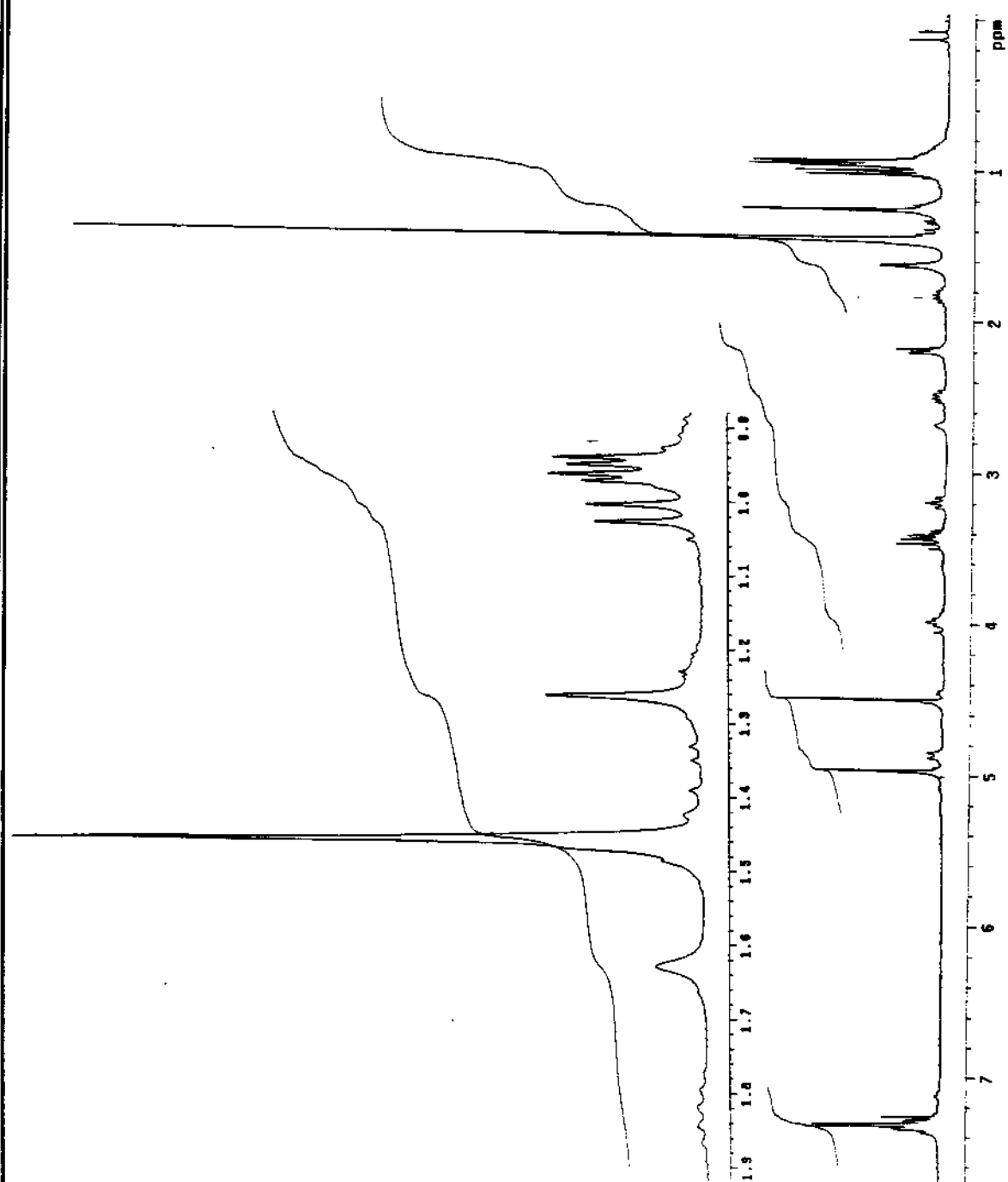
E-98- Espectro de IV (Filme) (8a, 9a)

File:SE02 Ident:206_221 Win 1000PPM Acq: 2-SEP-1998 13:27:58 +22:23 Cal:SET02
 AutoSpec EI+ Magnet BpM:91 BpI:8243456 TIC:43287704 Flags:HALL



PAULO P-136





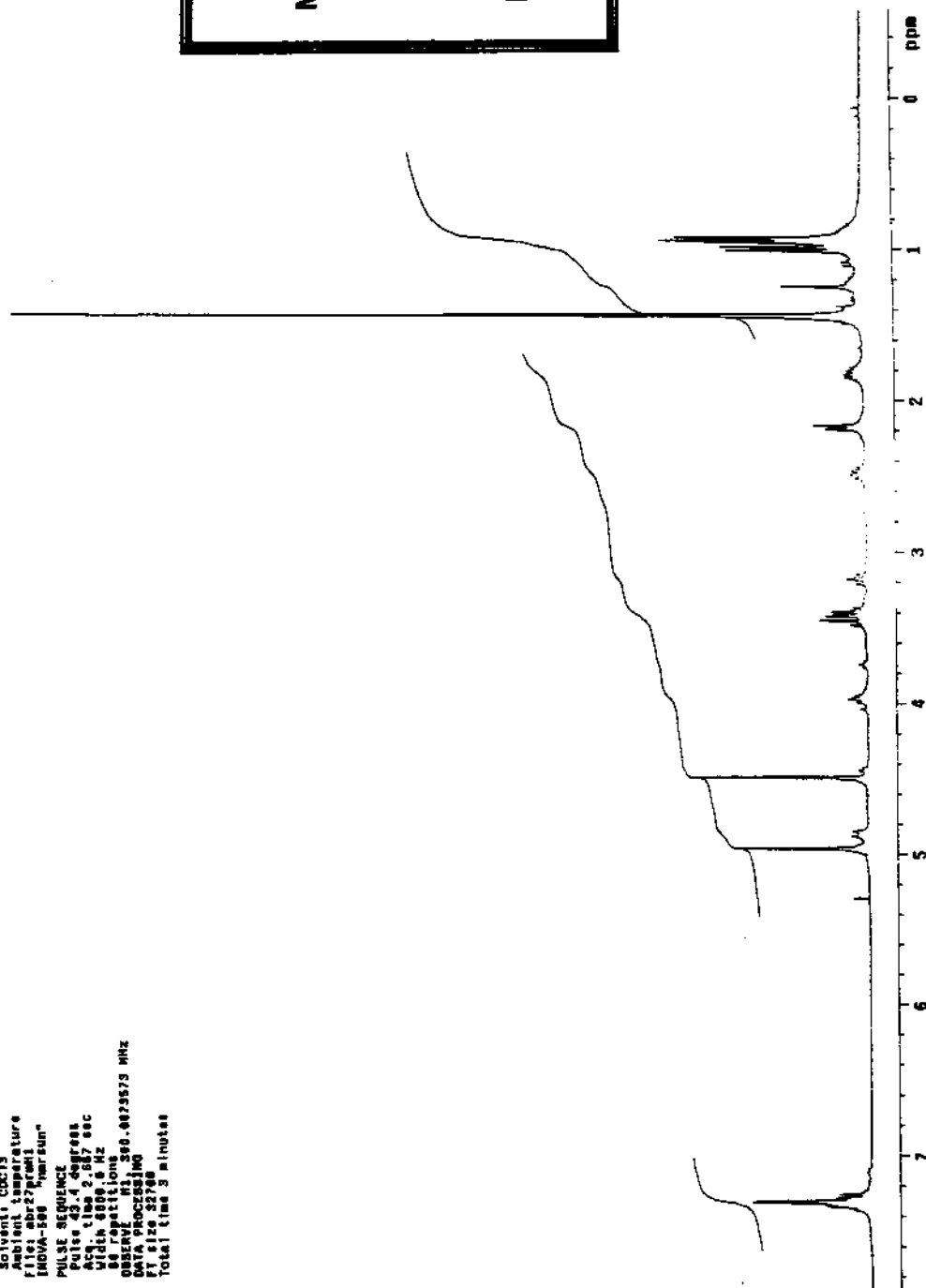
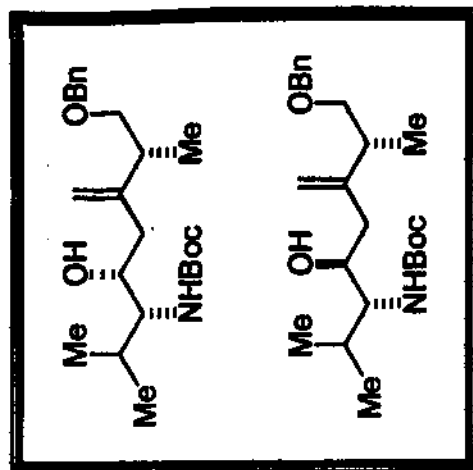
E-99 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ 300 MHz (8b, 9b) Condição A

Solvent: CDCl₃
Ambient temperature
File: sbr27.prm
NOVA-500 400MHz

```

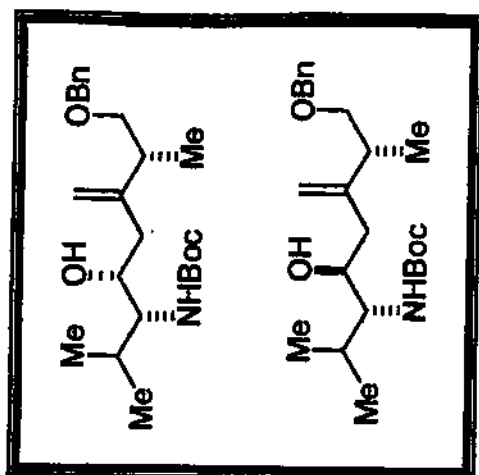
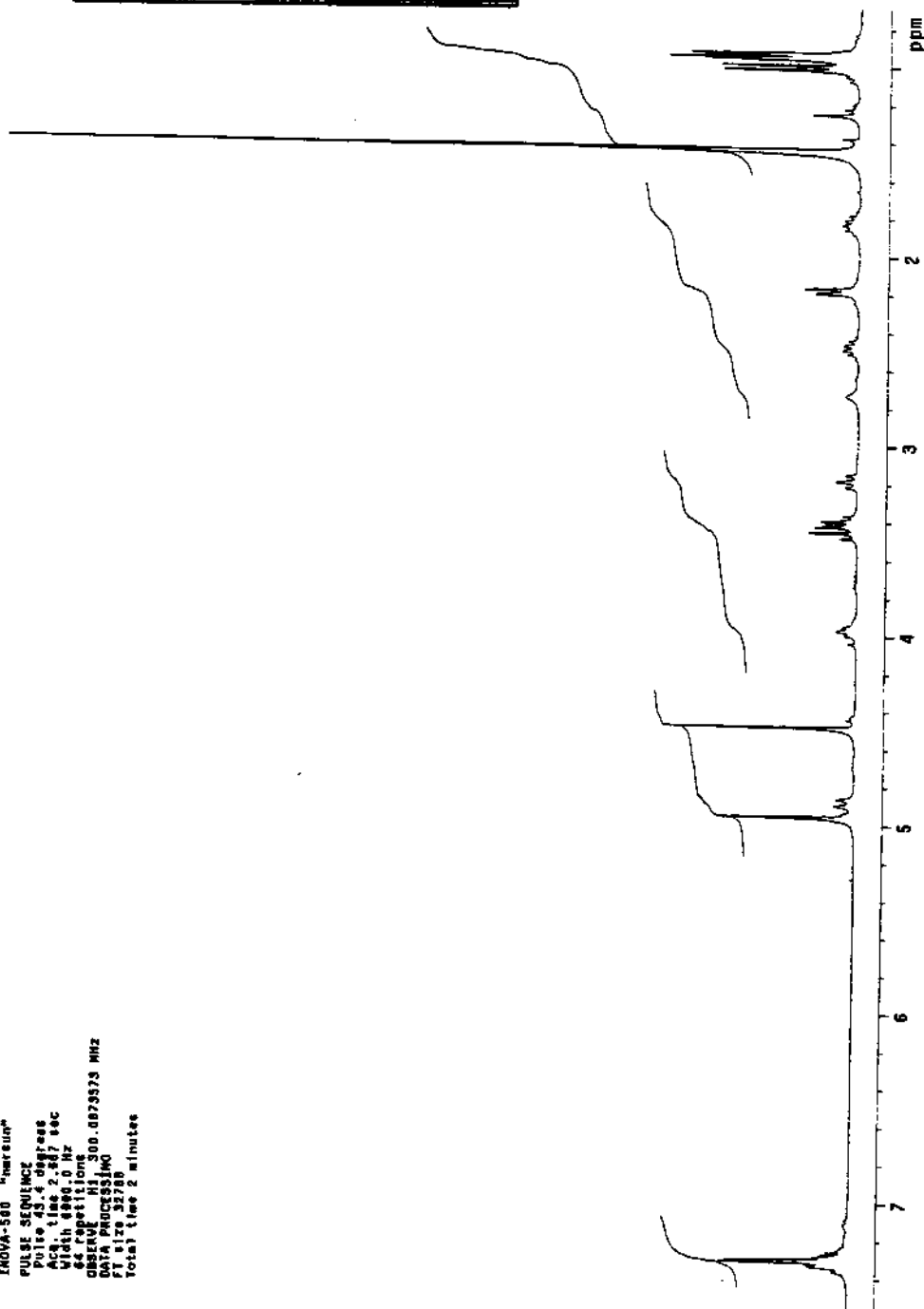
PULSE SEQUENCE
Pulse 13.4 degrees
Acq. time 2.587 sec
Width 600.0 Hz
ns repetitions
OBSERVE M1 300.0029573 MHz
DATA PROCESSING
Ff size 3768
Total time 3 minutes

```

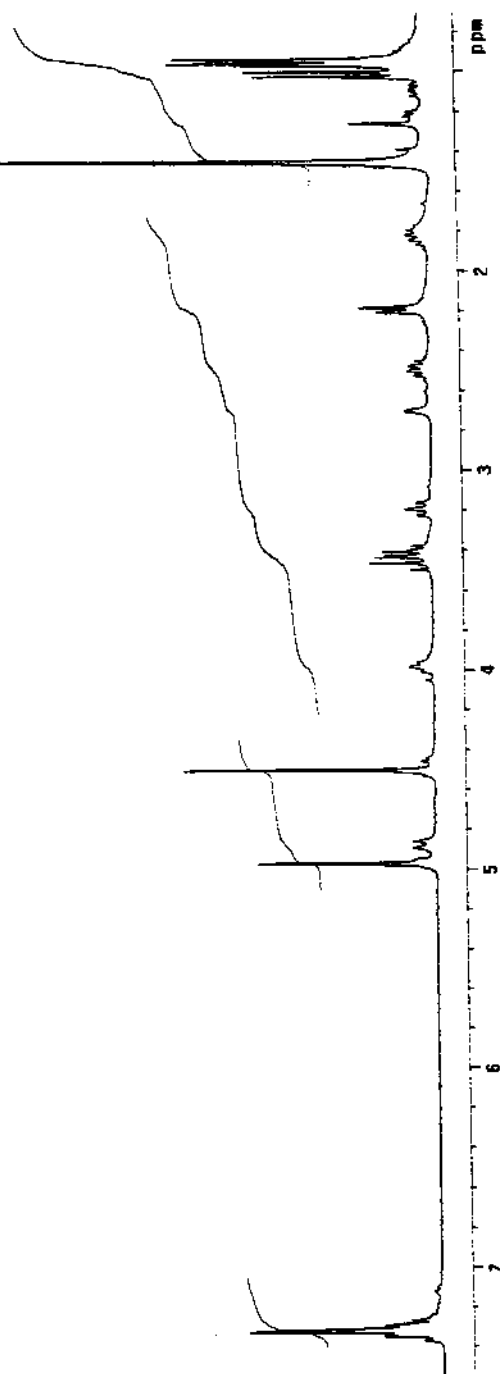
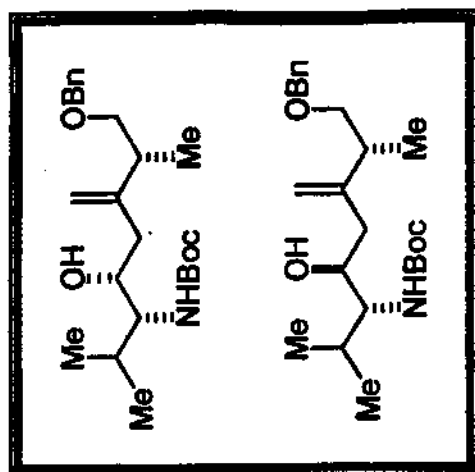


E-100 - Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (8b, 9b) Condição B

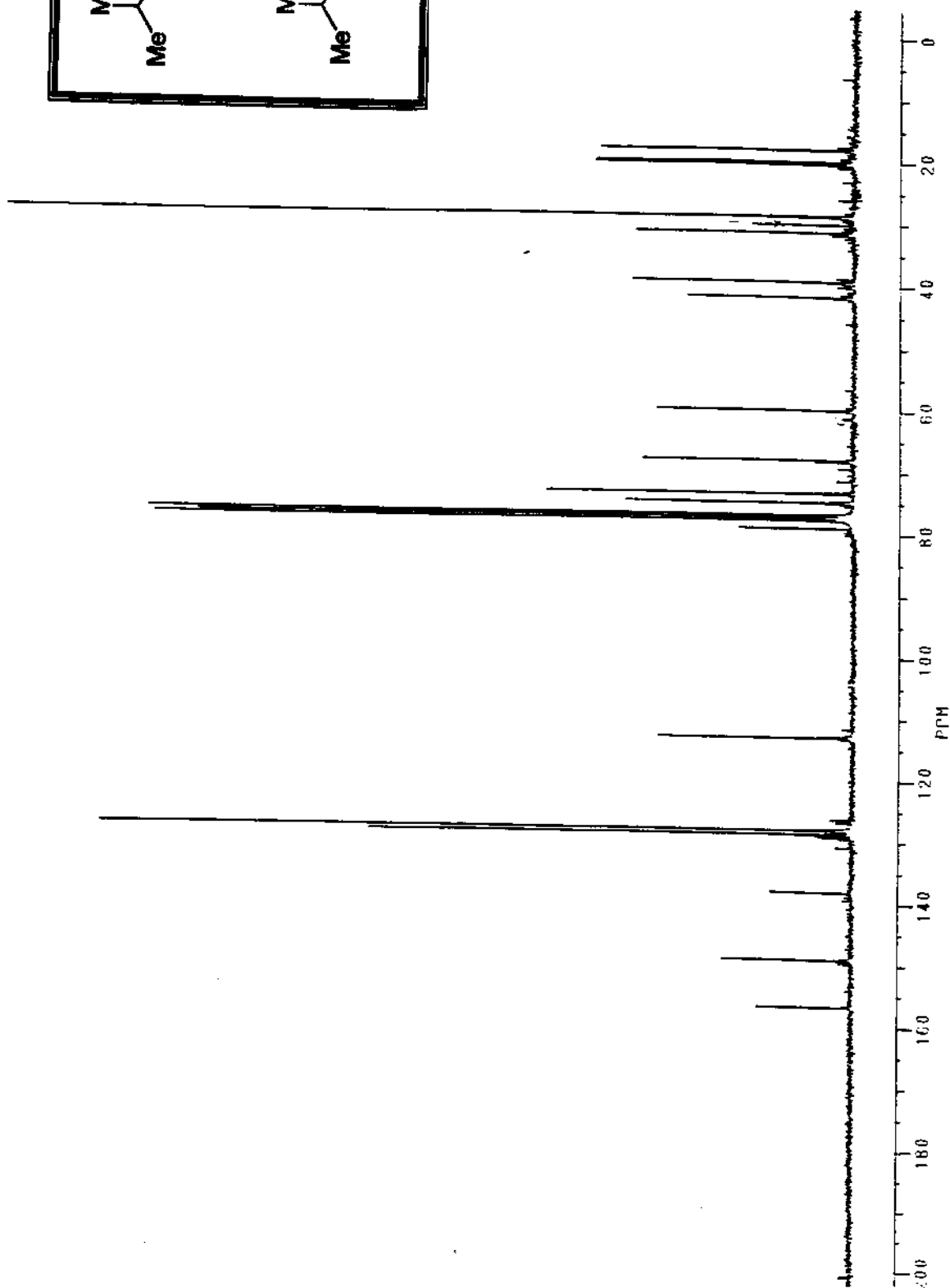
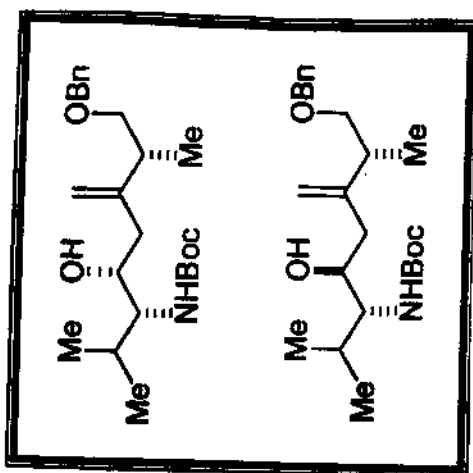
Paulo Nalra "P-113" cdc13 mbr27cmH2
 Solvent: CDCl3
 Acq. time 2.487 sec
 File: mbr27cmH2
 INOVA-500 "Harsco"
 PULSE SEQUENCE
 zgpg30
 Date_ 21/06/2006
 Acq. time 2.487 sec
 Width 6000.0 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE H1 300.087575 MHz
 DATA PROCESSING
 FI size 32780
 Total time 2 minutes



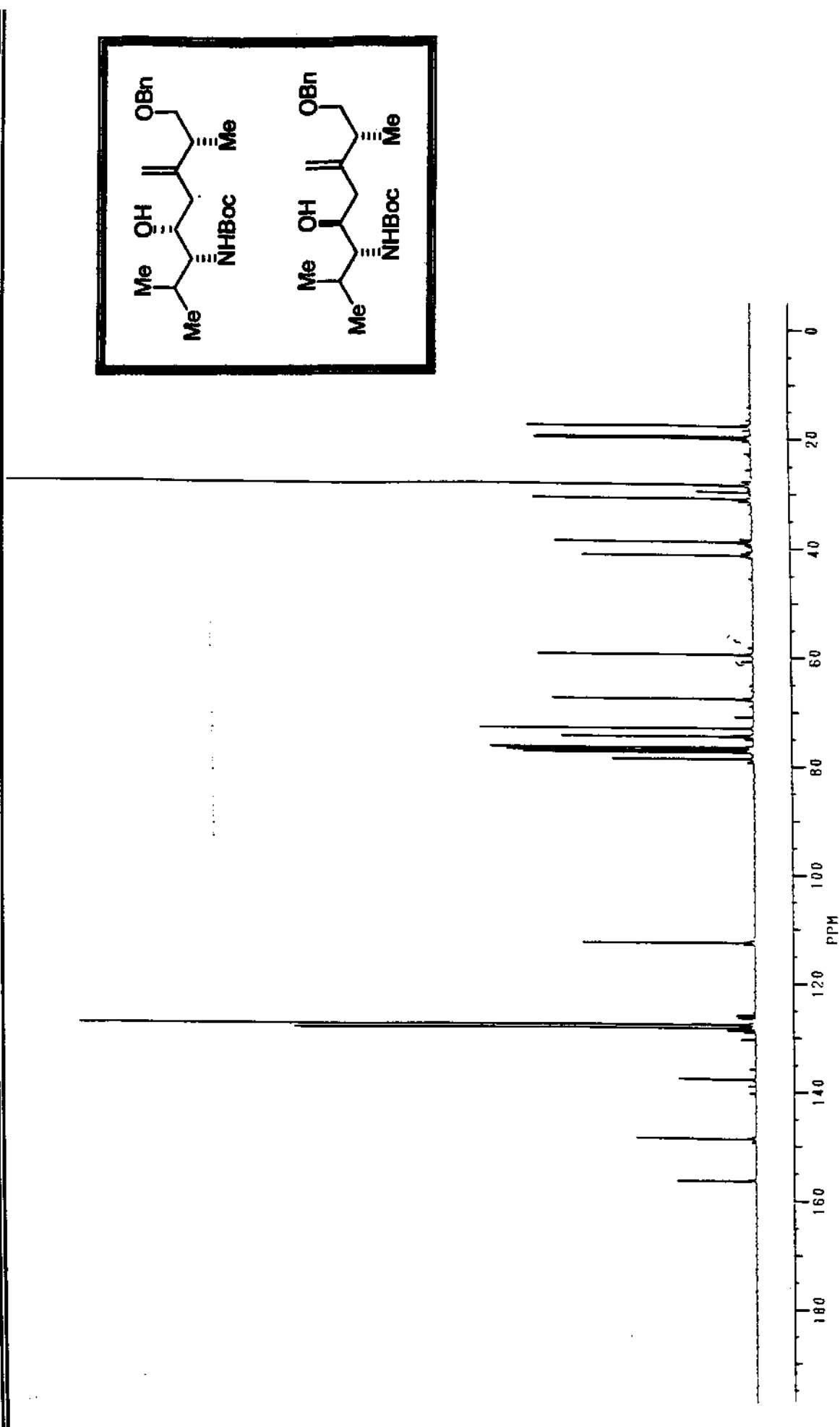
E-101 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ 300 MHz (8b, 9b) Condição C



E-102 - Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 300 MHz (8b, 9b) Condição D

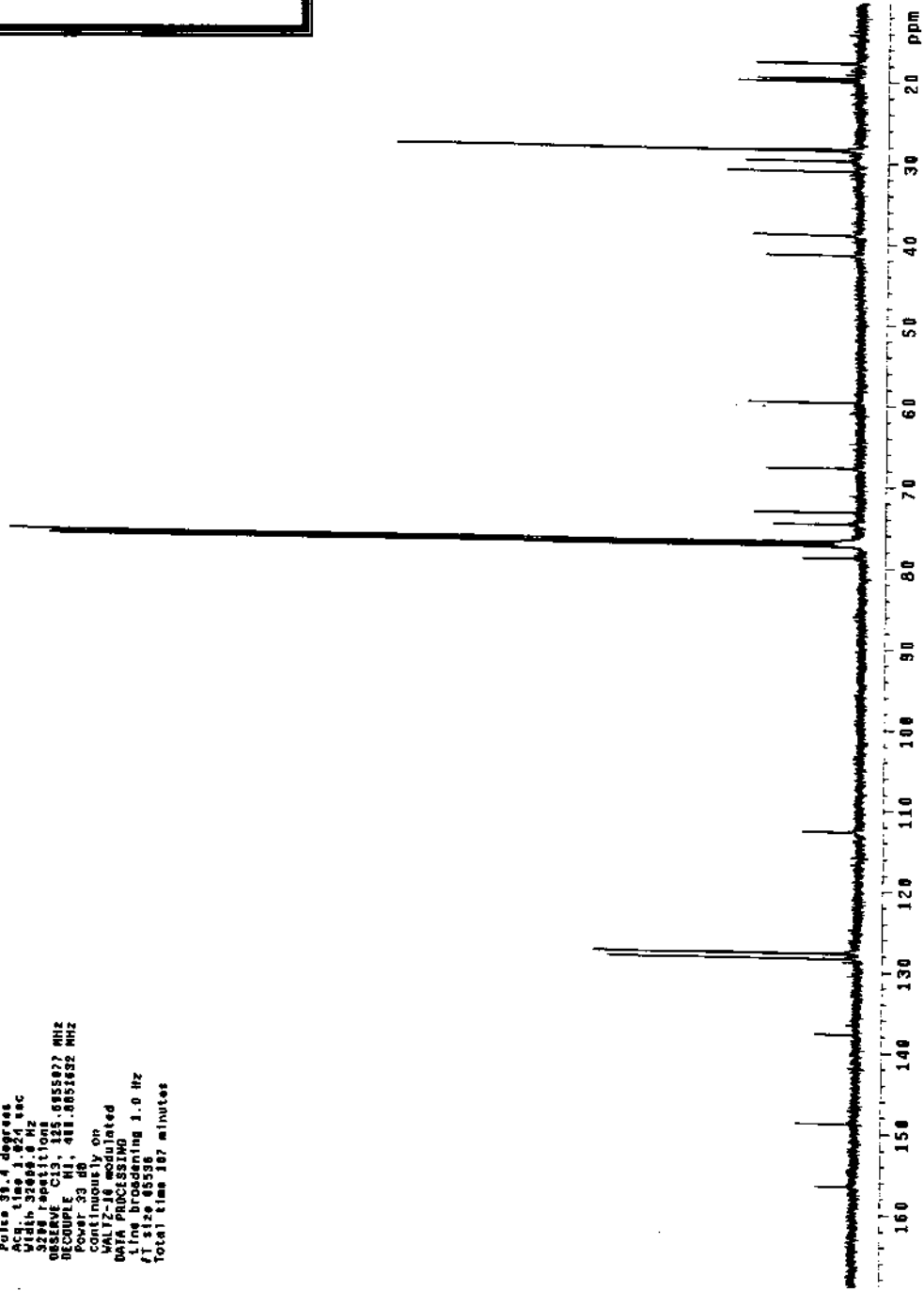
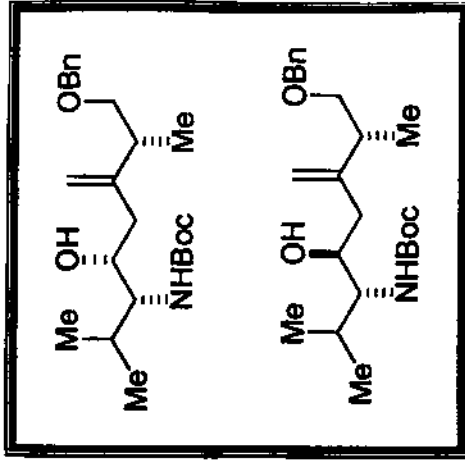


E-103 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 75 MHz (8b, 9b) Condição A

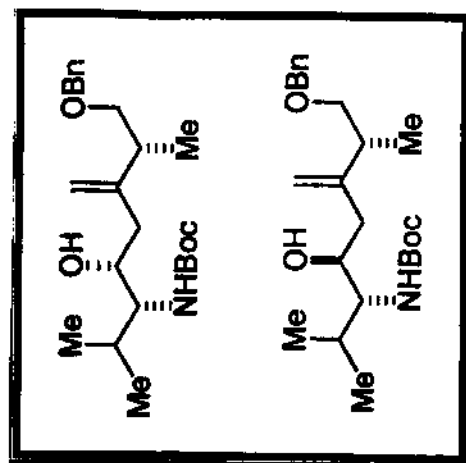
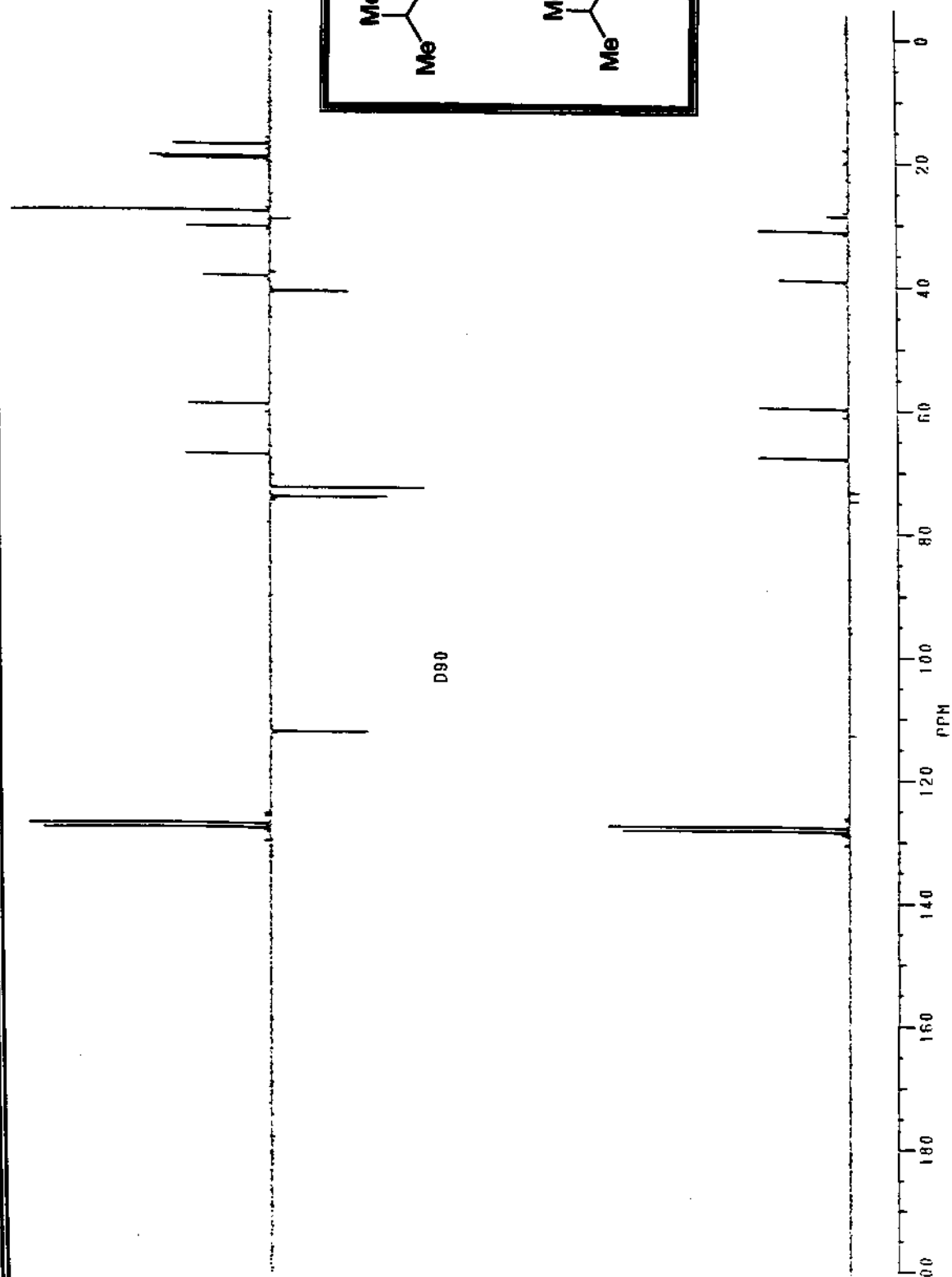


E-104 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 75 MHz (8b, 9b) Condição B

Paulo Maira "P112" cdcl3 abrispmc
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 User: 1-10-87
 File: abrispmc
 INOVA-500 ν mrsmc
 PULSE SEQUENCE
 gden, delay 1.000 sec
 Pulse 39.4 degrees
 Acq. time 1.424 sec
 ν mr, 32000.0 Hz
 ν mr, 125.000 MHz
 OBSERVE CH 1
 DECOUPLE CH 2
 Power 33 dB
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 ν mr, 45536
 Total time 107 minutes

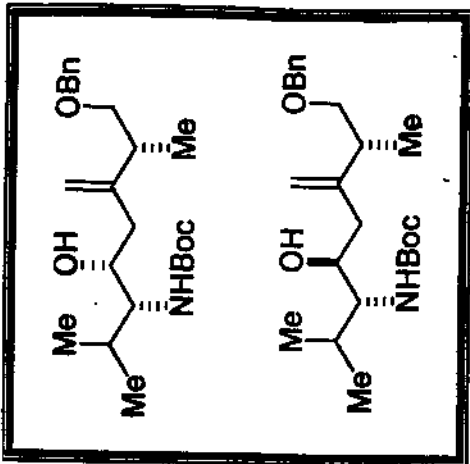
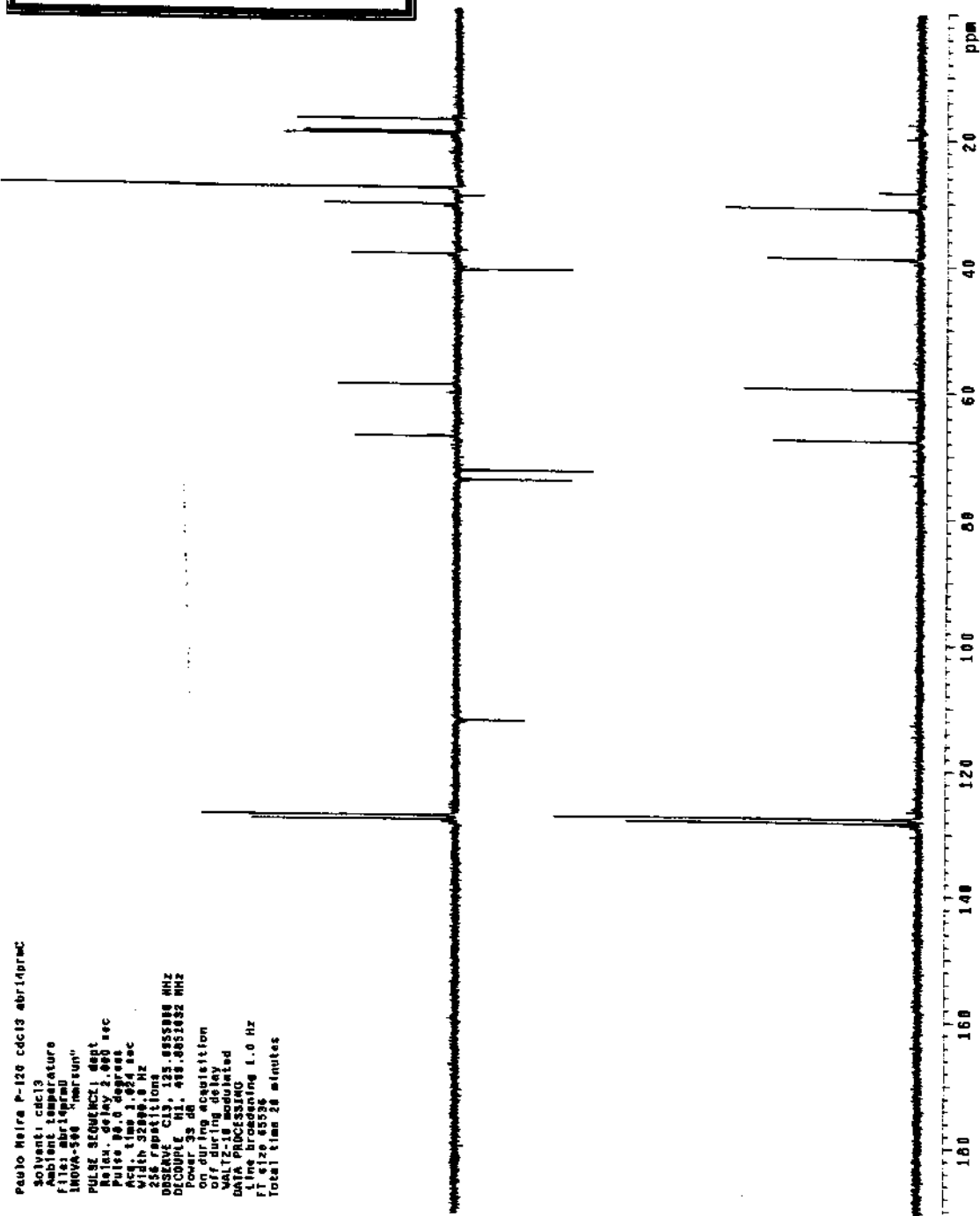


E-105 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 75 MHz (8b, 9b) Condição C



E-106 - Espectro de DEPT em CDCl₃ (8b, 9b) Condição A

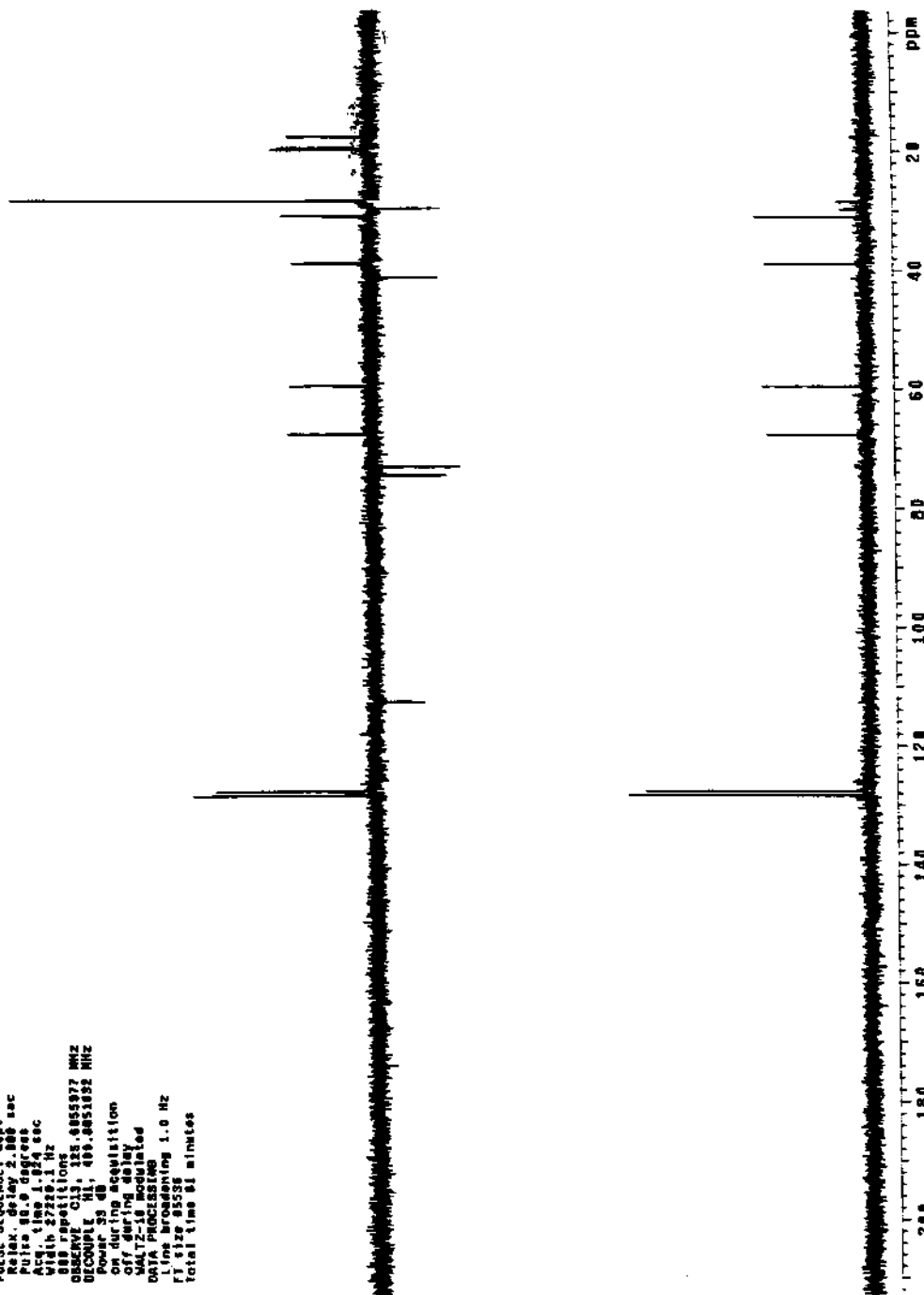
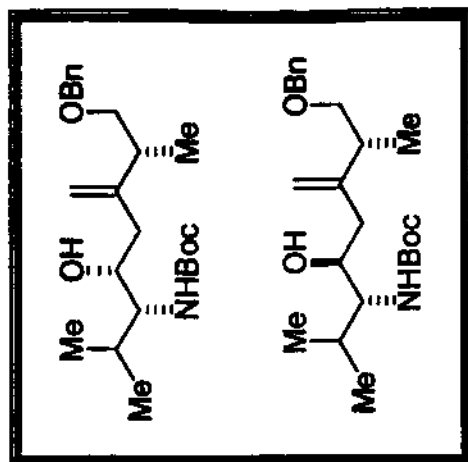
Paulo Meira P-120 cdc13 ebr14prmc
 Solvent: cdc13
 Ambient temperature
 File: ebr14prmc
 INOVA-500 "mrsun"
 PULSE SEQUENCE: dept
 Relax. delay: 2.000 sec
 Pulse: 16.0 degrees
 Acq. time: 2.000 sec
 Wdth: 12000.00 Hz
 256 repetitions
 OBSERVE C13: 125.455588 MHz
 DECOUPLE H1: 415.4851432 MHz
 Power: 35 dB
 on during acquisition
 off during delay
 WFT: 0.000000
 Data: 0.000000
 DATA PROCESSING
 Line broadening: 1.0 Hz
 FT size: 65536
 Total time: 28 minutes



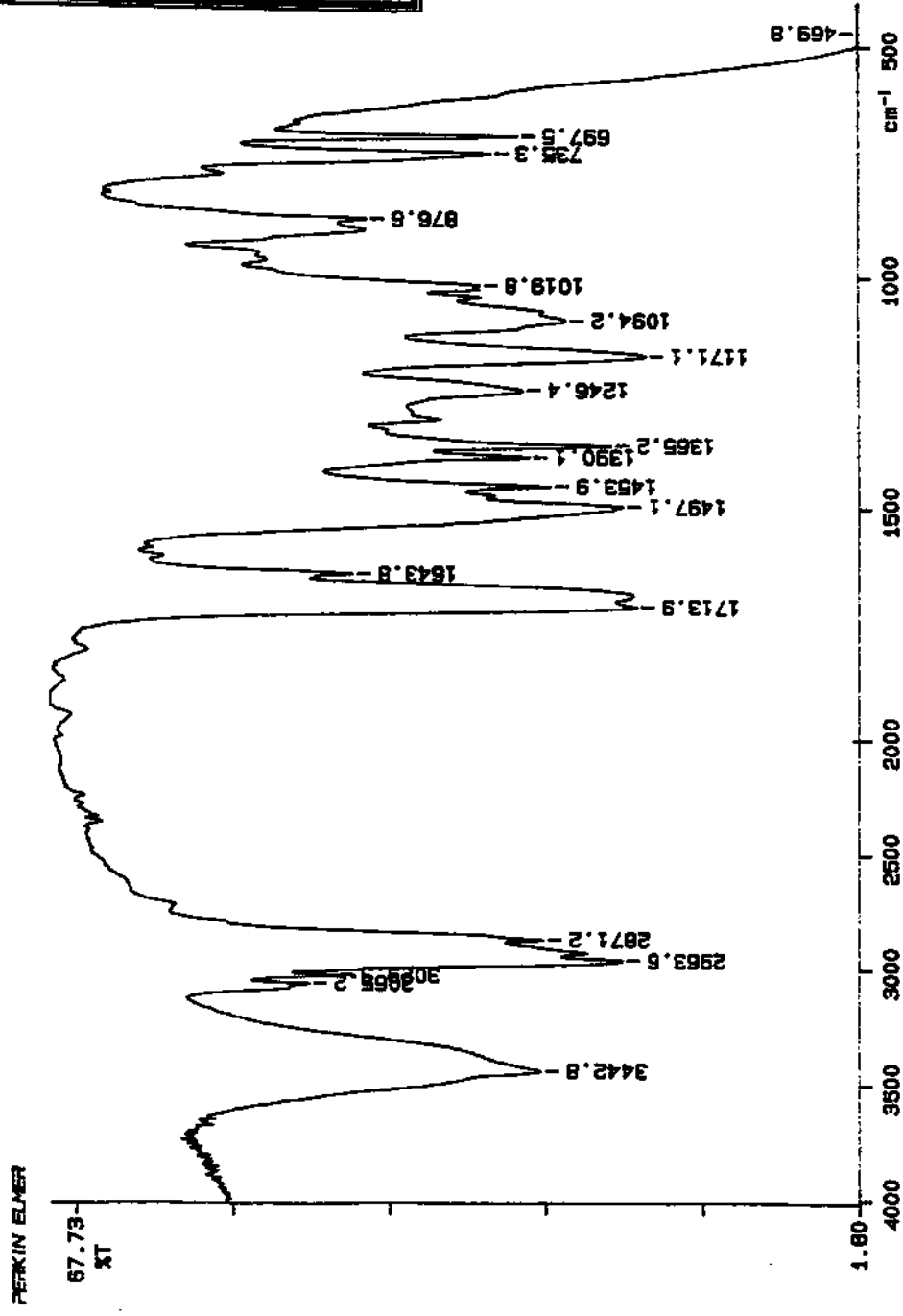
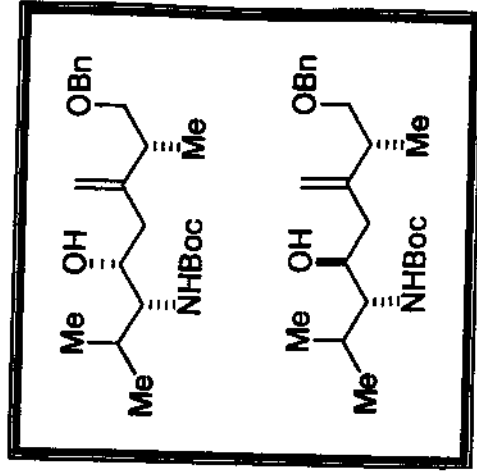
E-107 - Espectro de DEPT em CDCl_3 (8b, 9b) Condição B

Paulo Naira p17m cdc13 ebr15prad

Solvent: cdc13
 solvent temperature
 files ebr15prad
 INOVA-300 100mhz
 PULSE SEQUENCE: zgpg30
 Relax delay 2.000 sec
 Pulse 90.0 degrees
 Acq. time 1.024 sec
 width 27220.1 Hz
 655 repetitions
 SCALED 100
 F2 400.1465972 MHz
 DECOUPLE 1H, 400.14651832 MHz
 Power 35 dB
 on during acquisition
 off during delay
 MALTZ-18 modulated
 DATA PROCESSING
 F1 F2 Broadening 1.0 Hz
 F1 F2 0.000000
 Total time 61 minutes



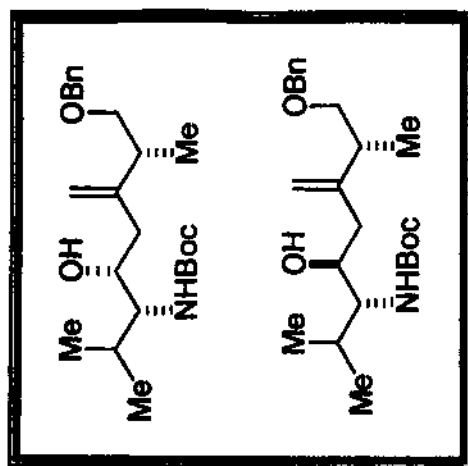
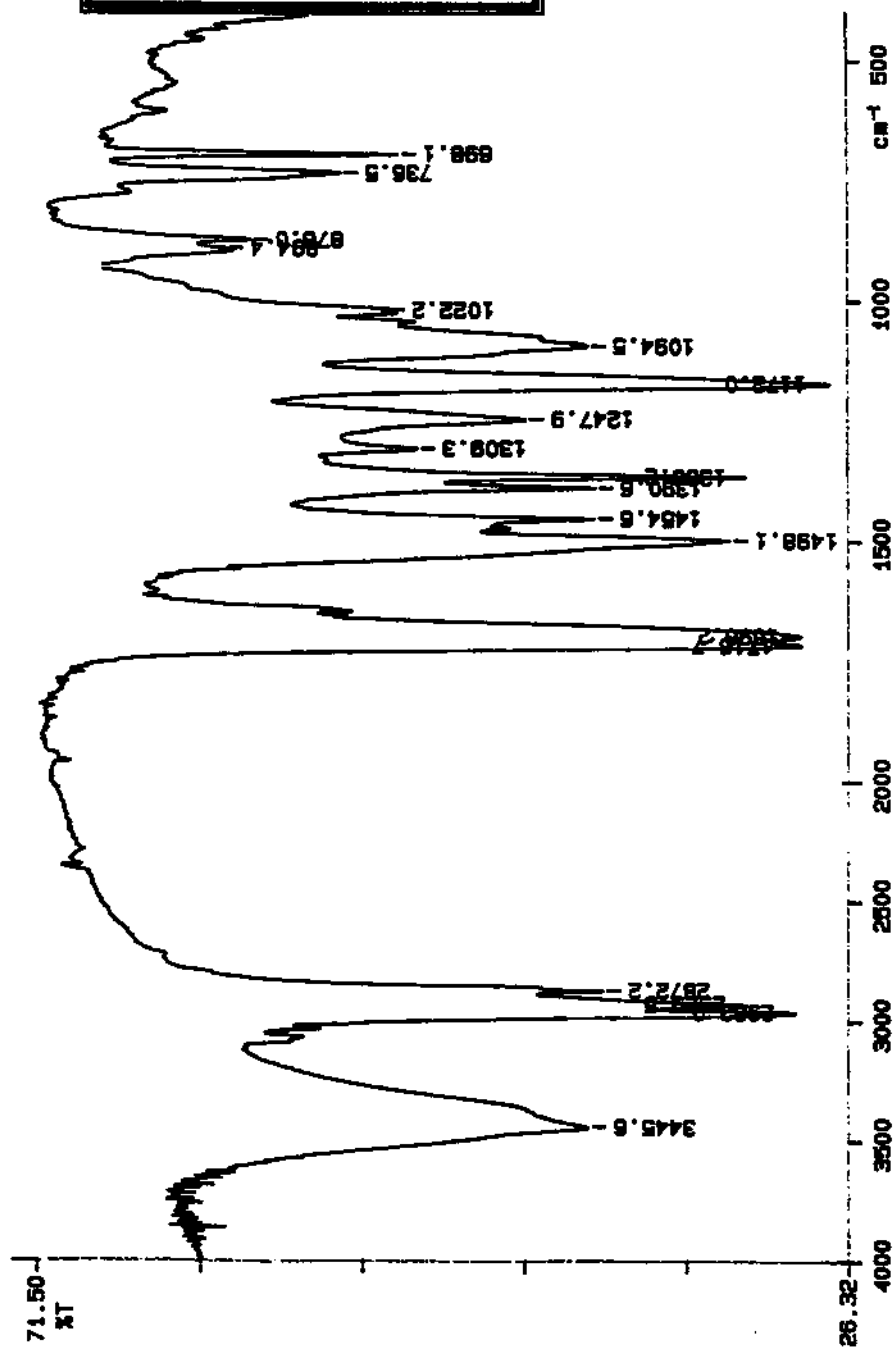
E-108 - Espectro de DEPT em CDCl_3 (8b, 9b) Condição C



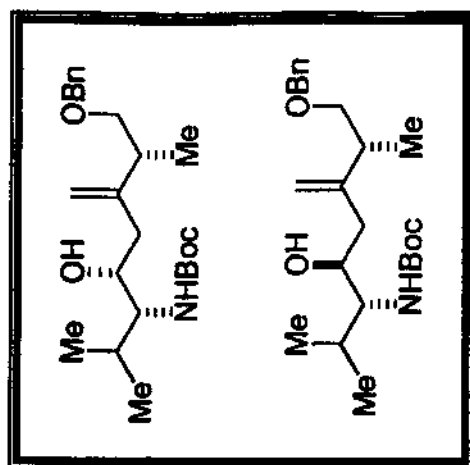
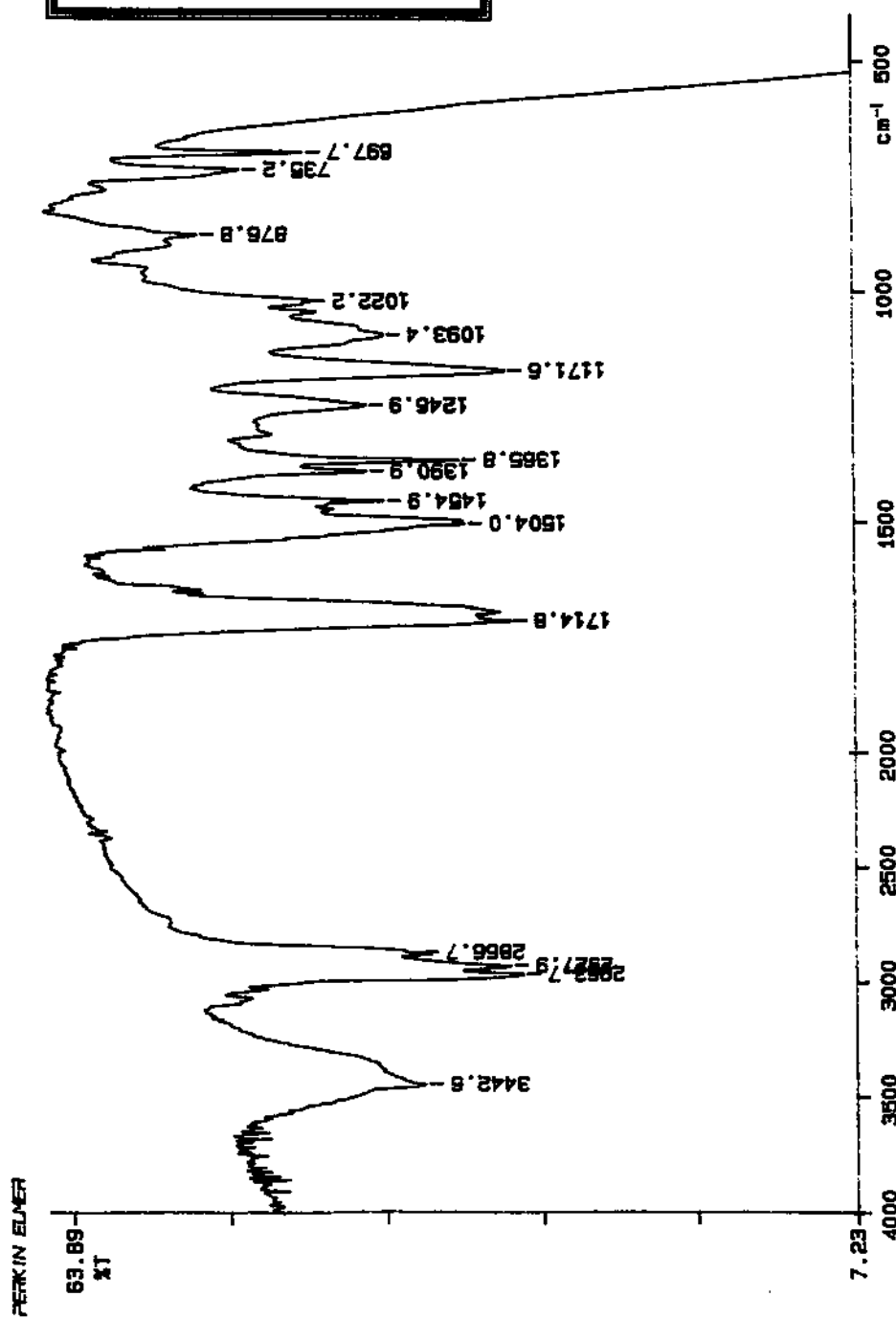
E-109 - Espectro de IV (Filme) (8b, 9b) Condição A

PERKIN ELMER

71.50
XT

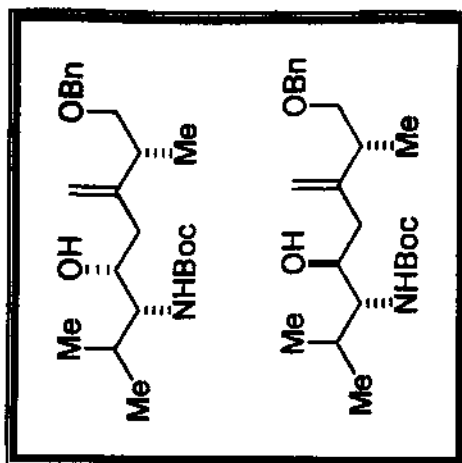
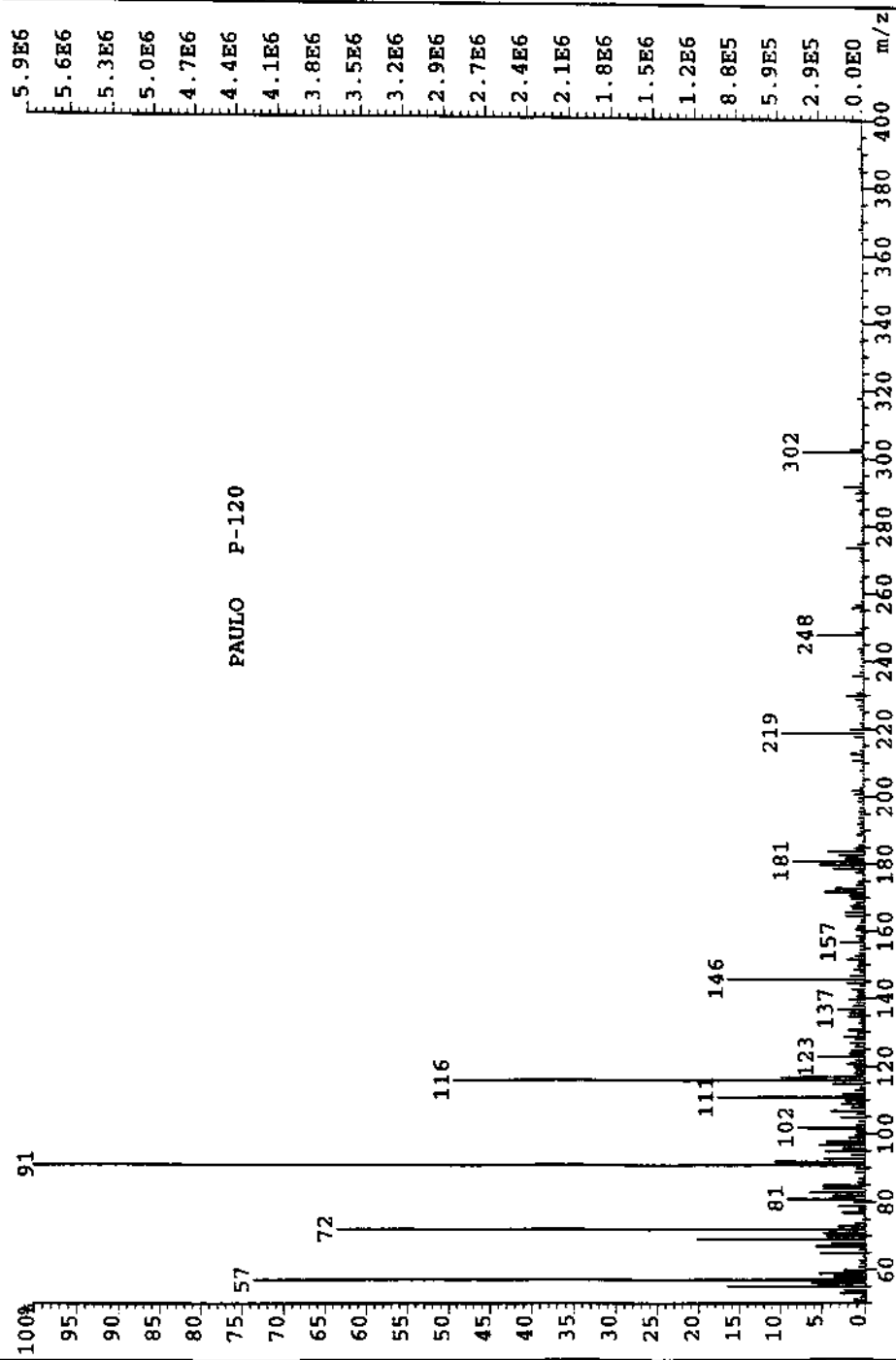


E-110 - Espectro de IV (Filme) (8b, 9b) Condição B

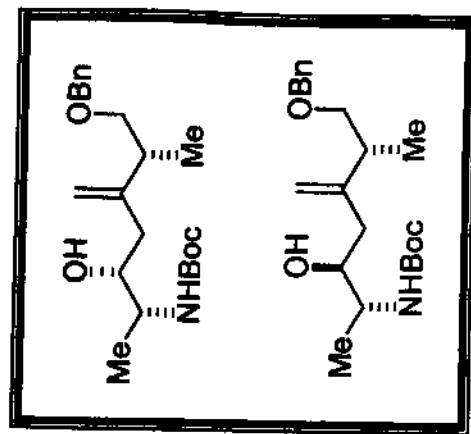
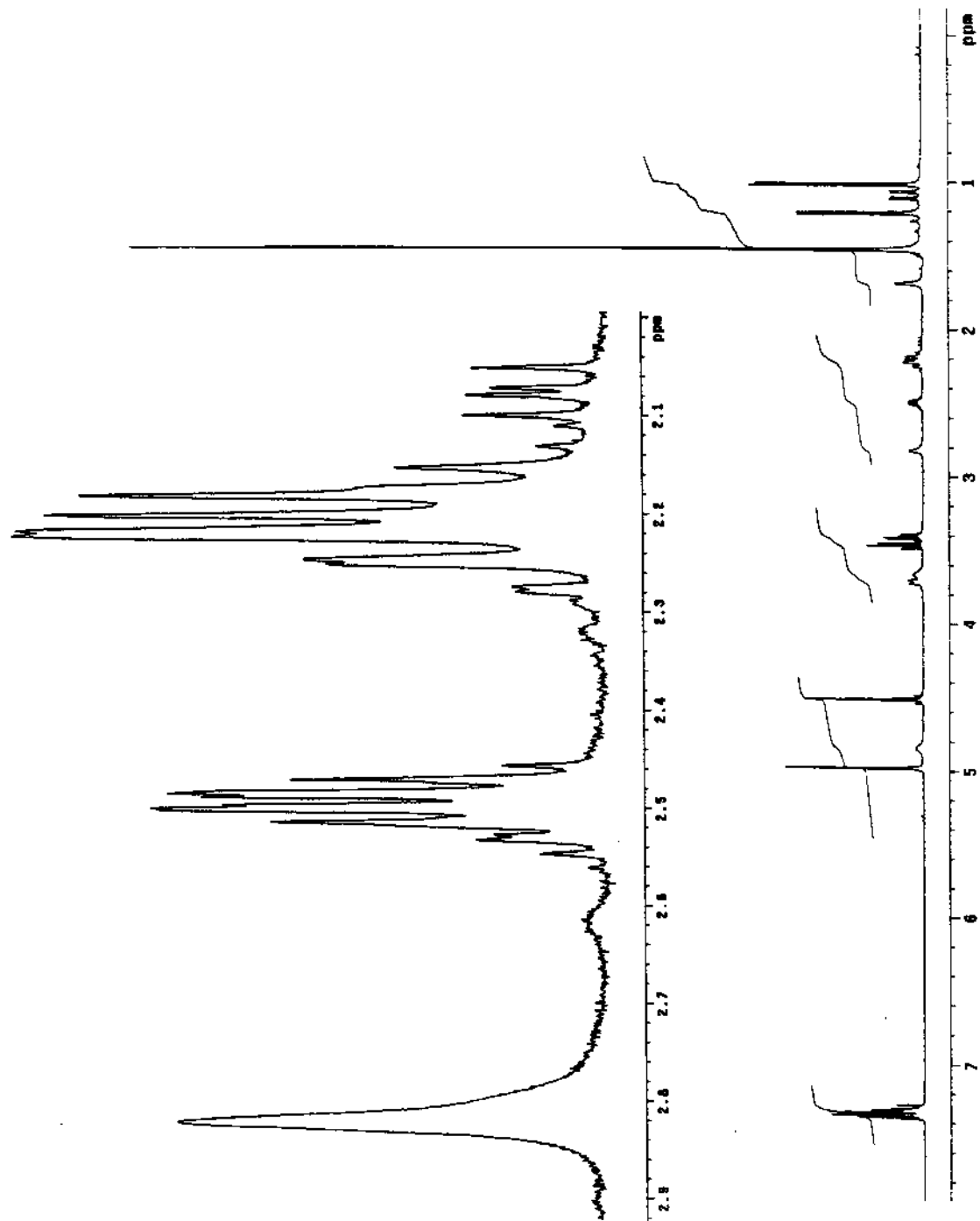


E-111 - Espectro de IV (Filme) (8b, 9b) Condição C

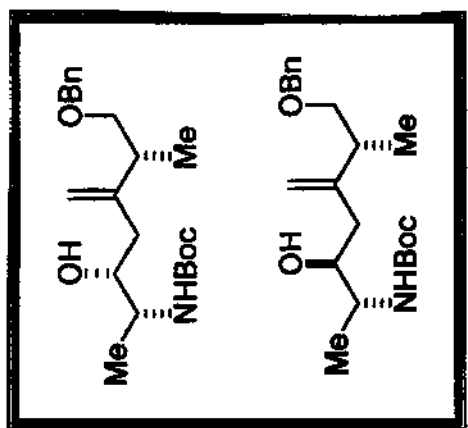
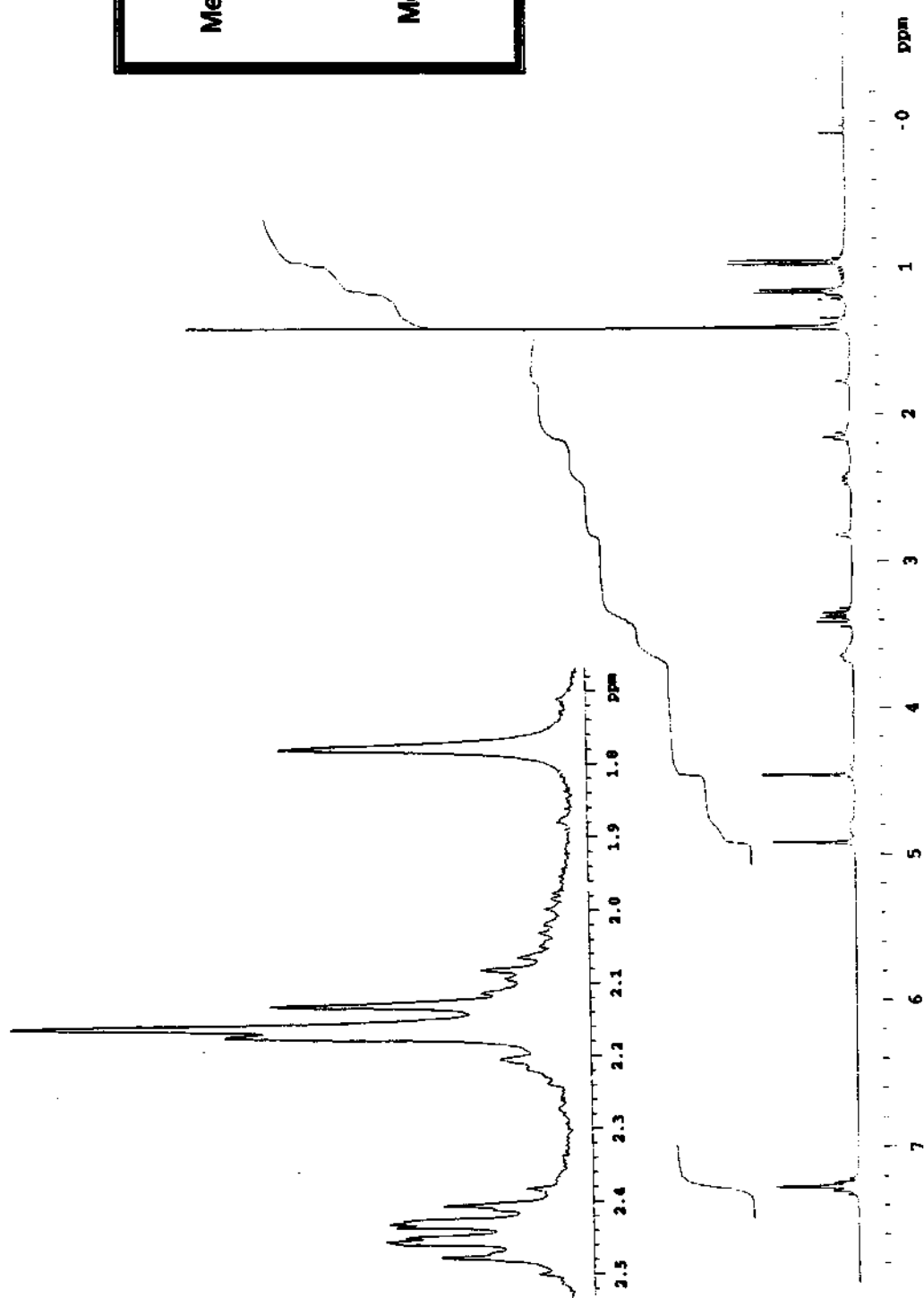
File:SET02 Ident:143_150 Win 1000PPM Acq: 2-SEP-1998 13:27:58 +15:23 Cal:SET02
 AutoSpec EI+ Magnet BpM:91 BpI:5895552 TIC:43060736 Flags:HALL



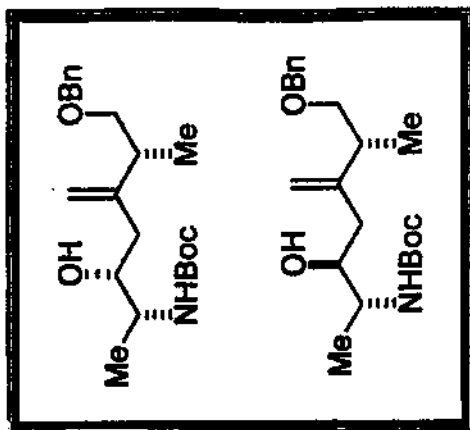
E-112 - Espectro de Massa (8b, 9b)



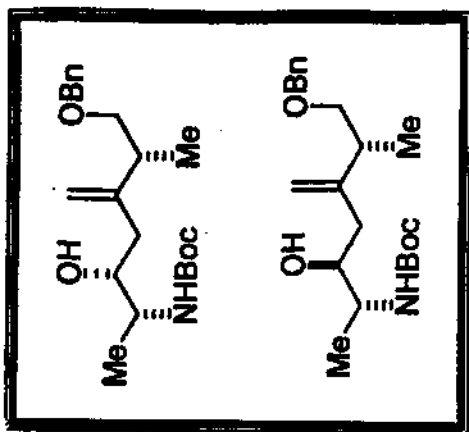
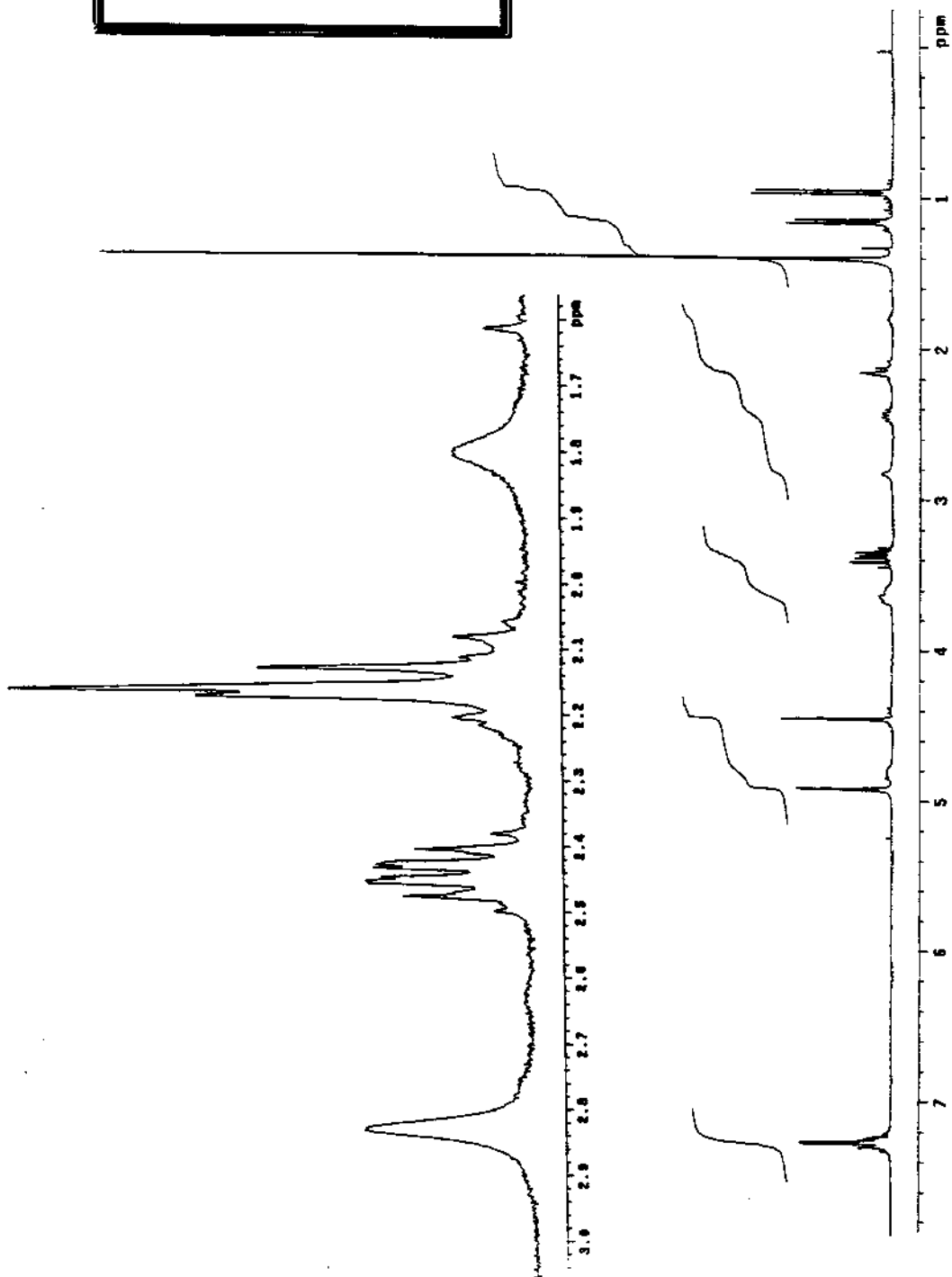
E-113 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (8c, 9c) Condição A



E-114 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (8c, 9c) Condição B



E-115 - Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (8c, 9c) Condição C



E-116 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (8c, 9c) Condição D

P.Helira P176 13c/cdcl3 mar09pmc

Pulse Sequence: a2pul

Solvent: CDCl3

Ambient Temperature

File: mar09pmc

INOVA-500 -inova500-

PULSER SEQUENCE

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 42.5 degrees

Acq. time 0.800 sec

Width 20000.0 Hz

1920 repetitions

OBSSRV CL3, 75.451999 MHz

DECOUPLE H1, 300.0689576 MHz

Power 56 dB

continuously on

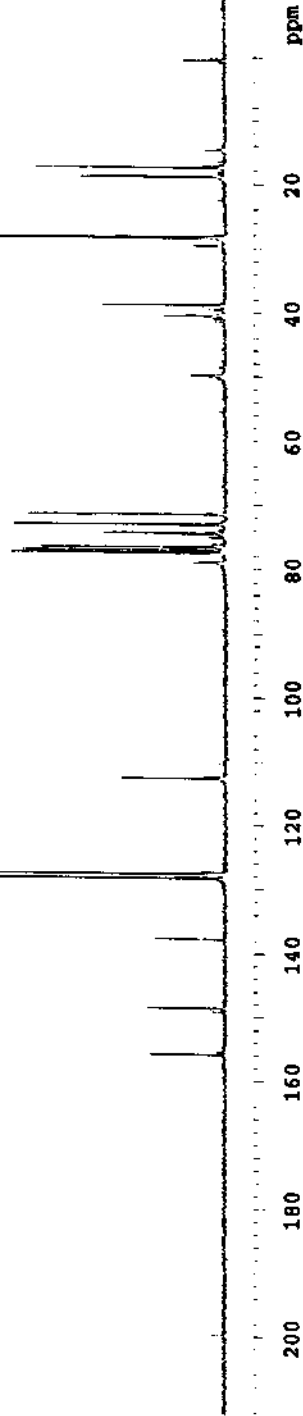
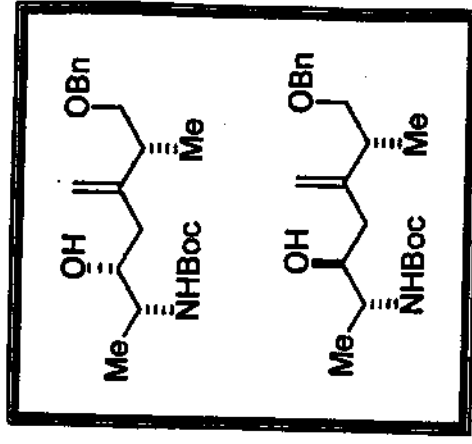
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 89 minutes



E-117 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 75 MHz (8c, 9c) Condição A

P. Maira P178 marioprac

Pulse sequence: zgpg30

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

P178 marioprac

INOVA-500 "Inova500"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 42.5 degrees

Acq. time 0.800 sec

Width 20000.0 Hz

8000 repetitions

OBSERVE CL3, 75.451997 MHz

DECOUPLE H1, 100.628576 MHz

Power 56 dB

continuously on

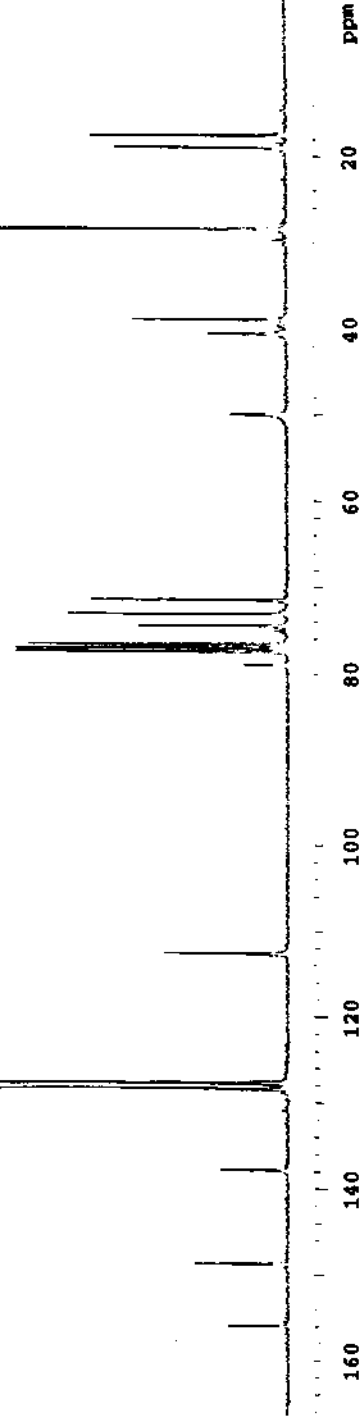
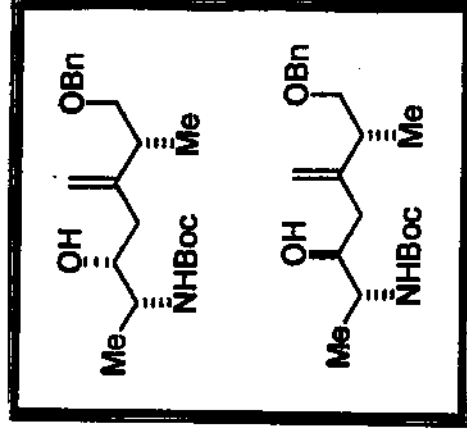
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 6.2 hours



E-118 - Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ 75 MHz (8c, 9c) Condição B

Paulo Meira P-177 mar08pmc

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: mar08pmc

INOVA-500 *jnova500*

PULPROG

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 58.7 degrees

Acq. time 1.064 sec

Width 29996.3 Hz

1472 repetitions

OBSERVE C13, 125.6956011 MHz

DECOUPLE H1, 499.8851632 MHz

Power 33 dB

continuously on

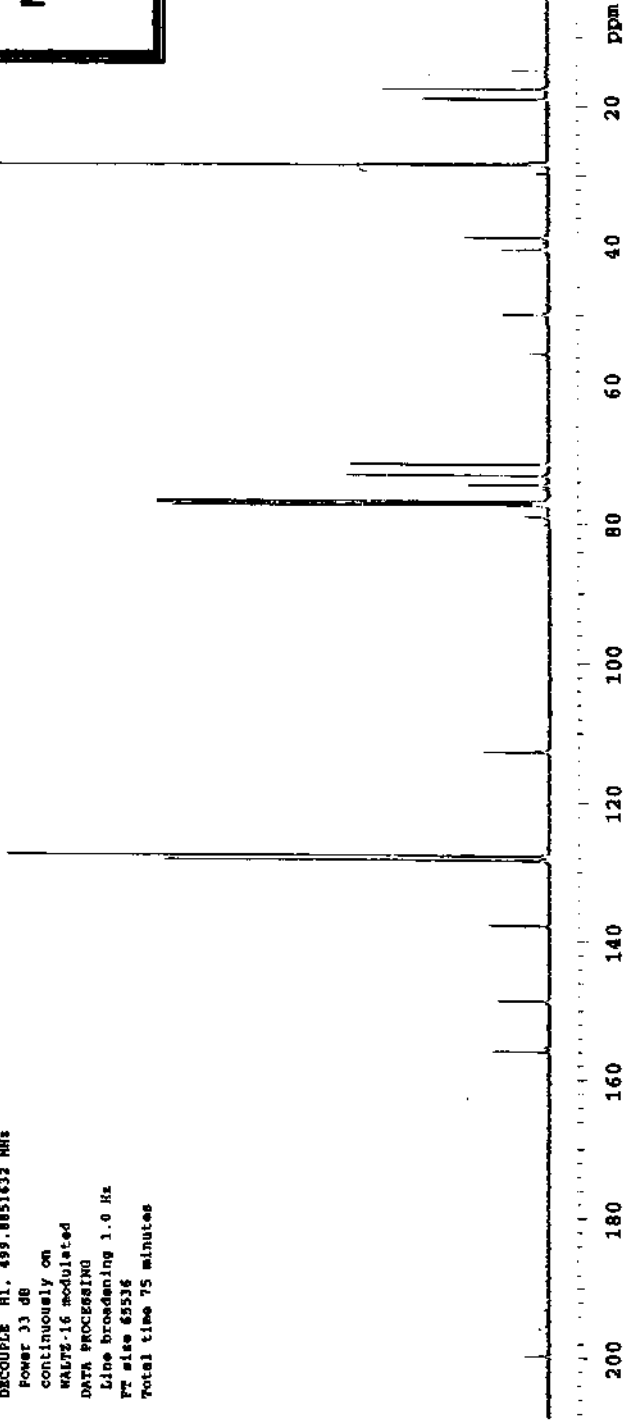
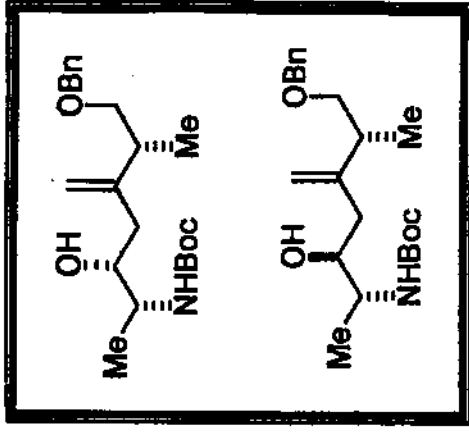
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

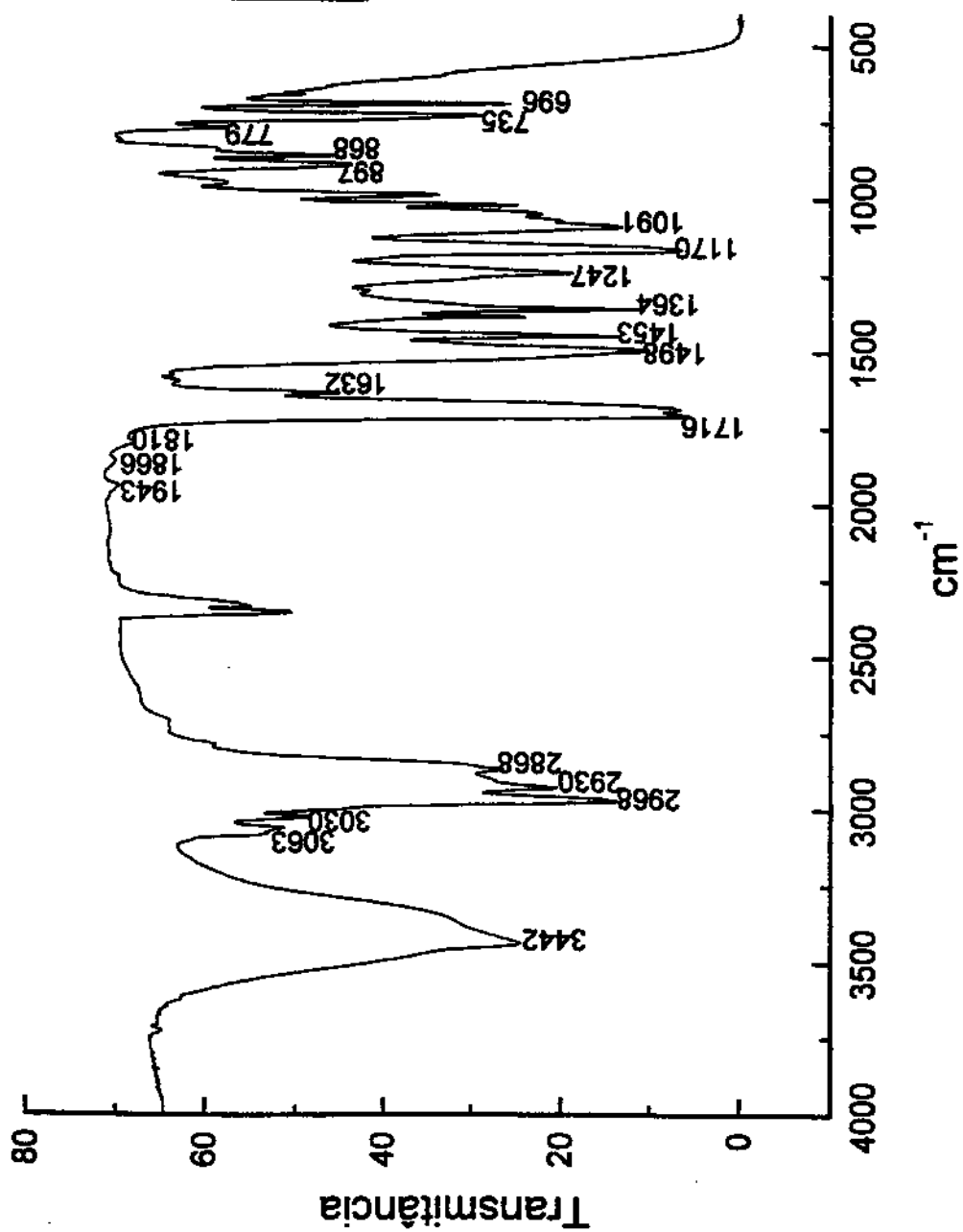
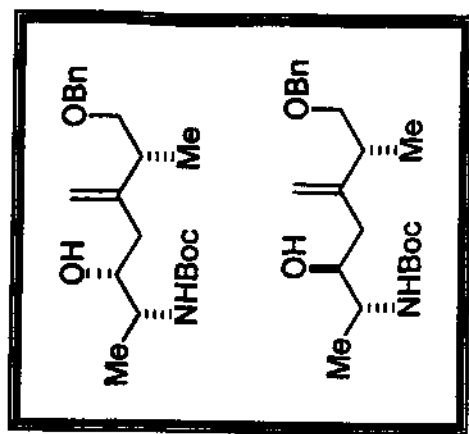
Line broadening 1.0 Hz

F2 size 65536

Total time 75 minutes



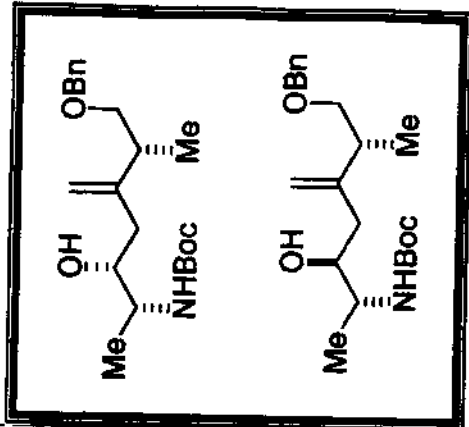
E-119 - Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ 75 MHz (8c, 9c) Condição C



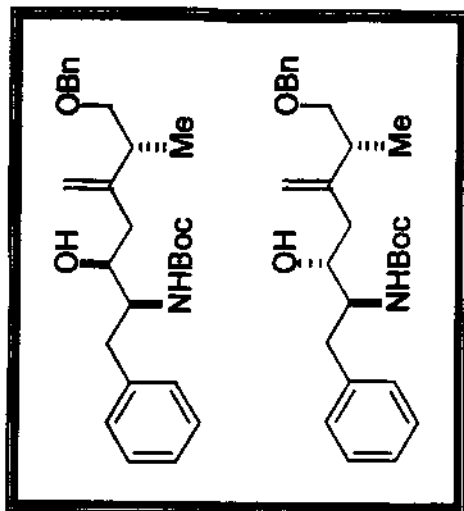
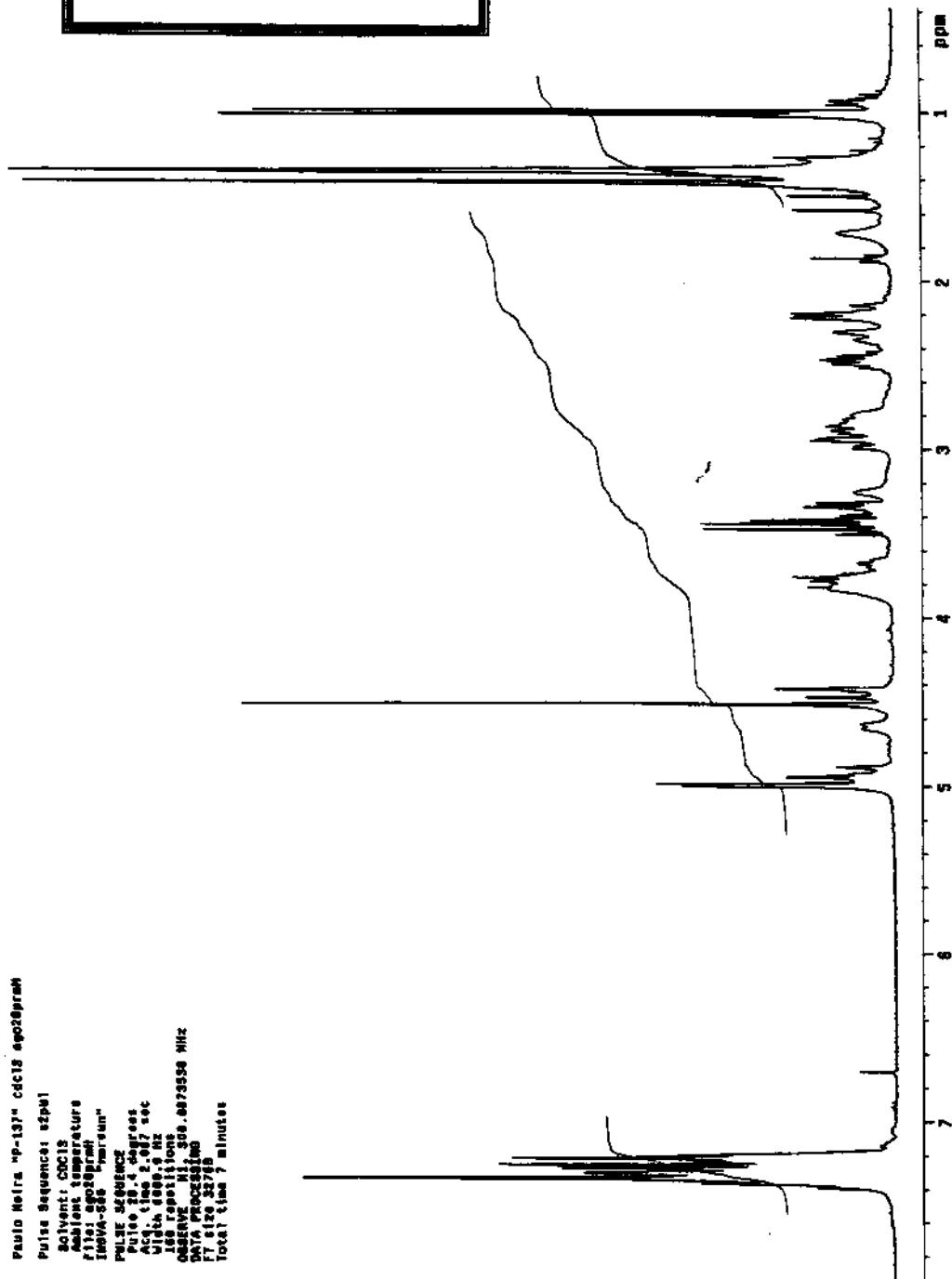
E-120 - Espectro de IV (Filme) (8c, 9c)

PAULO/ LUIZ CARLOS (P-190) 363,24096

m/z	Relative Intensity (%)
91.02391	100
111.04652	30
144.05857	15
183.07316	10
219.08606	15



Paulo Meira "P-137" cdc13 ap038pruh
 Pulse Sequence: e2p01
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 F10: ap038pruh
 INOVA-300 "nuisum"
 PULSE SEQUENCE
 Acq: 12.40 sec
 Relax: 1.00 sec
 Aq: 1.00 sec
 W: 600.13 MHz
 128 repetitions
 OBSERVE: H1, 300.1373558 MHz
 DATA PROCESSING
 F1 size 32768
 Total time 7 minutes



E-122- Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ 300 MHz (10a, 11a) Condição A

P-Me1ra P139 1h/cdc13 set01prnH1

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDC13

Acquisition Date: 20080808

File: set01prnH1

INNOVA-500 "mercury"

PULSE SEQUENCE

Pulse: 28.4 degree

Acq. time: 2.087 sec

Width: 6880.6 Hz

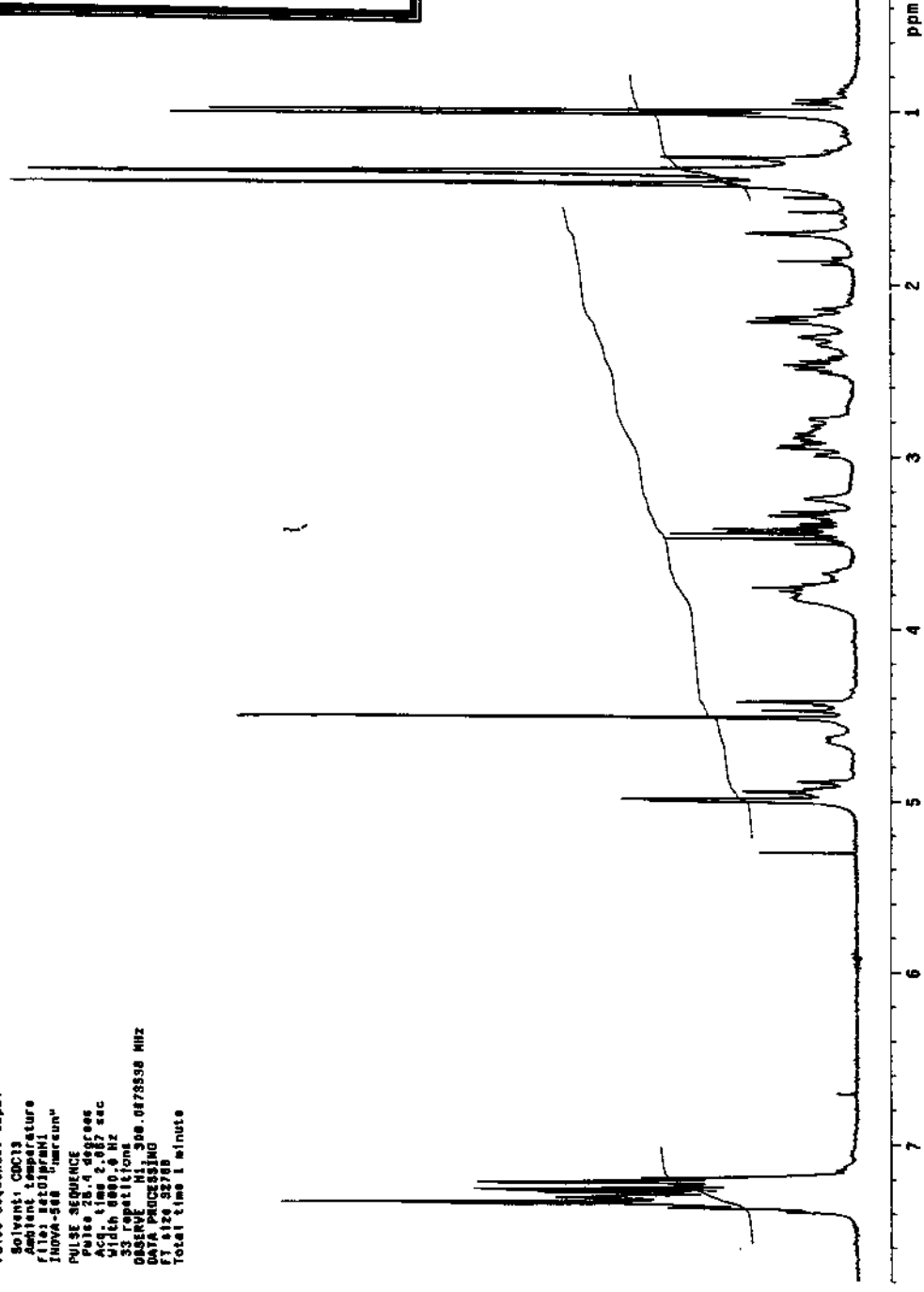
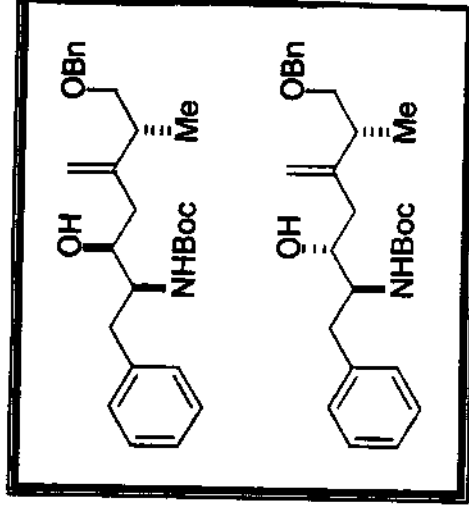
33 repetitions

OBSERVE N1, 300.087858 MHz

DATA PROCESSING

F1 size: 32785

Total time: 1 minute



E-123- Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (10a, 11a) Condição B

p.no: 9139 lh/cdc13 satelpmhz

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: CDCl3

Acq. time: 2.087 sec

File: satelpmhz

INNOVA-500 "mercury"

PULSE SEQUENCE

Pulse 18.4 degrees

Acq. time 2.087 sec

Width 8880.0 Hz

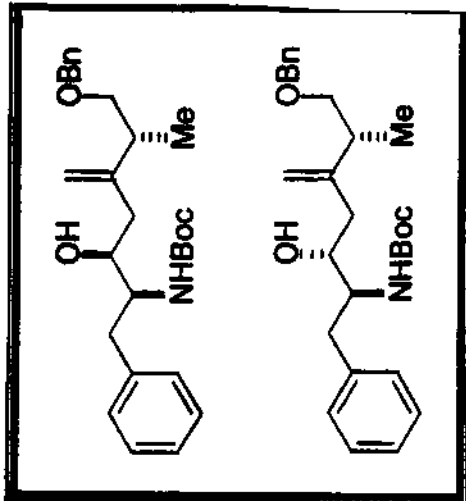
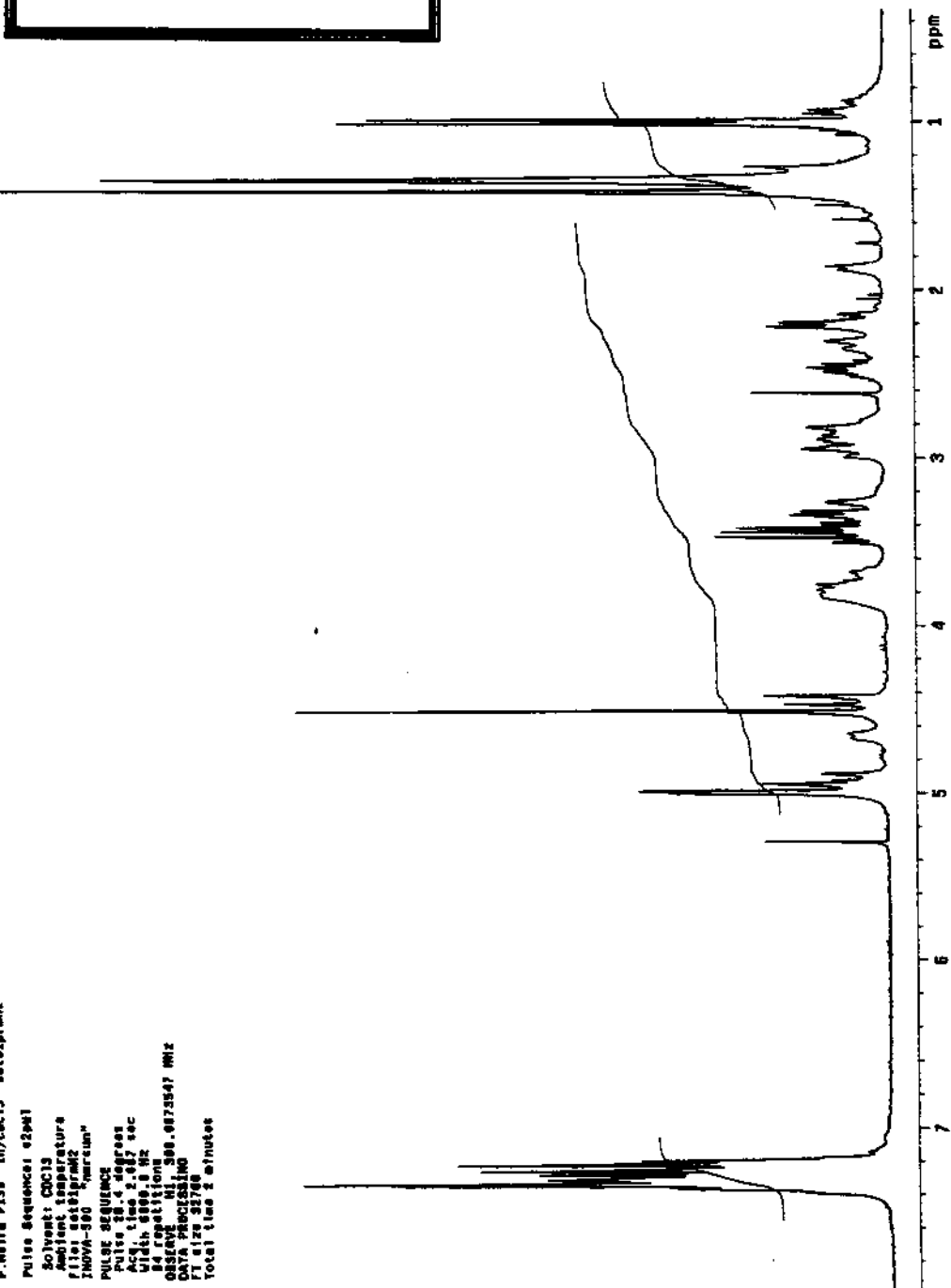
34 repetitions

Observed F1 300.072547 MHz

Q1Z1F2C23110

F1 size 32768

Total time 2.1 minutes



E-124- Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ 300 MHz (10a, 11a) Condição C

Paulo Melica "P-130" cdc13 set03prmc1

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: set03prmc1

INNOVA-500 "Heraun"

PUL32 SEQUENCE

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 48.2 degrees

Acq. time 1.747 sec

3454 Hz

3454 Hz

ORSEAVZ C13 25.451833 MHz

DECOUPLE H1 300.628578 MHz

Power 58 dB

continuously on

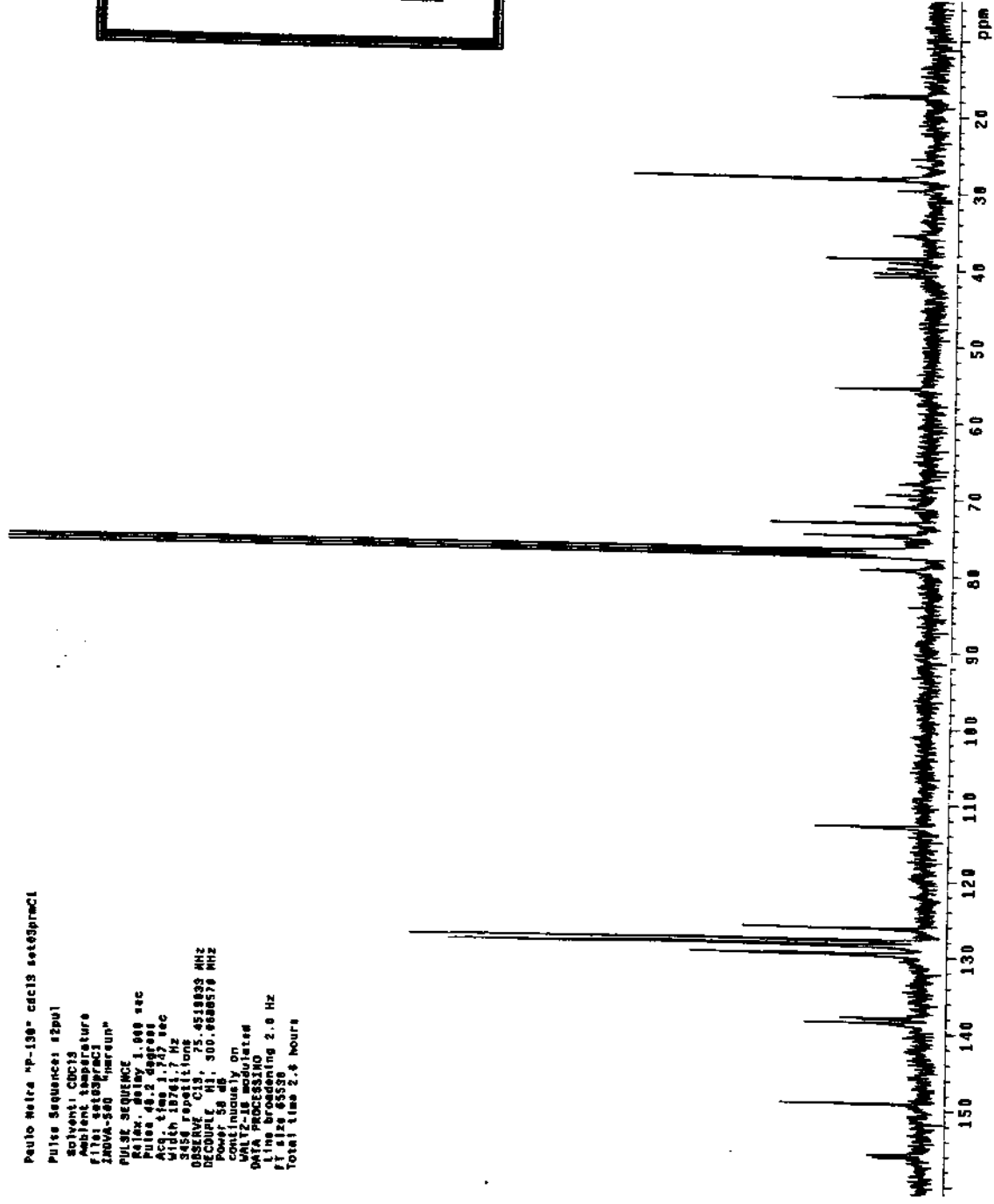
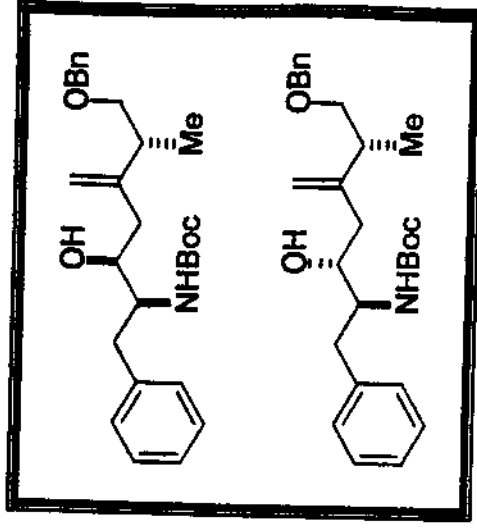
VM12-18 modules

DATA PROCESSING

Time offset 2.0 Hz

FT size 65536

Total time 2.6 hours



E-125- Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 75 MHz (10a, 11a) Condição A

Paulo Maira P-139 cdc13 est04prmc2

Pulse sequence: zgpg30

Solvent: CDCl3

Acquisition temperature

File name: est04prmc2

INSTRUMENT: spect

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 2.200 sec

Pulse time 1.717 sec

Width 10761.7 Hz

1855 repetitions

OBSERVE C13, 75.451035 MHz

DECOUPLE H1, 300.9685578 MHz

Power 35.00 W

Continuously on

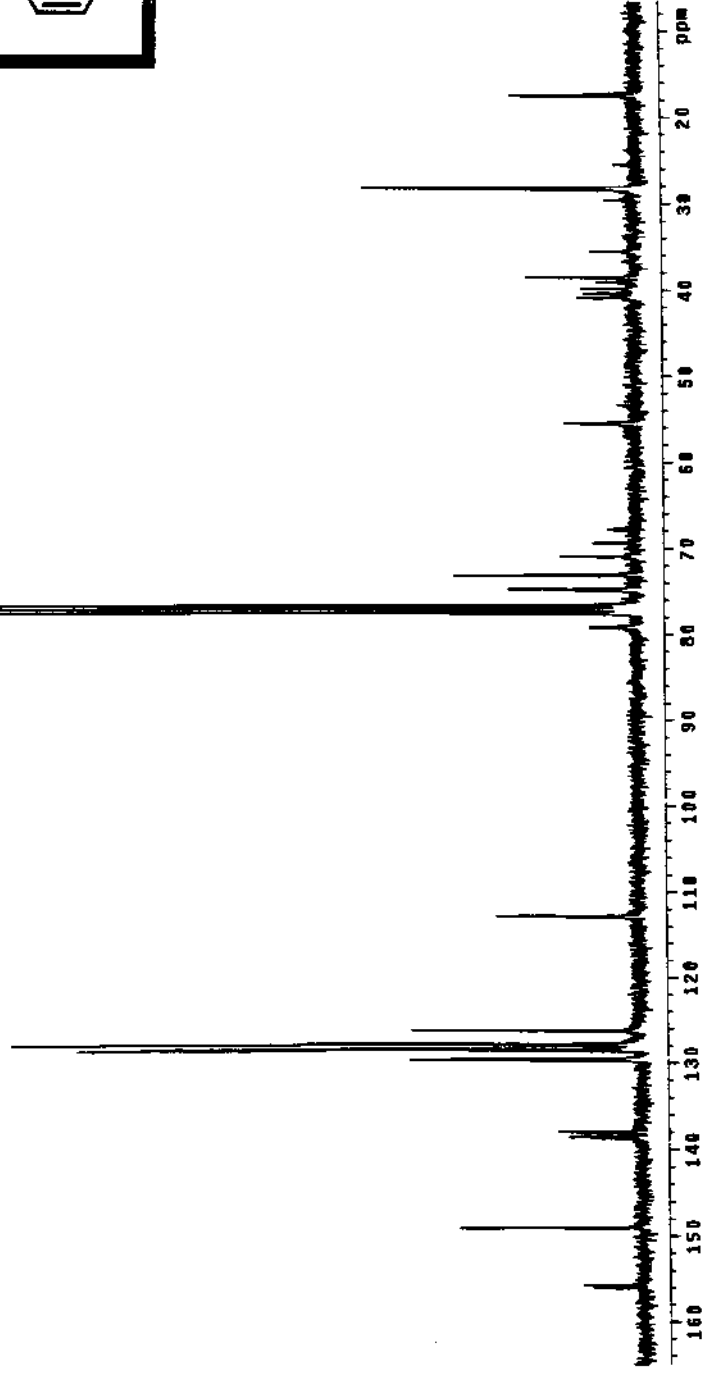
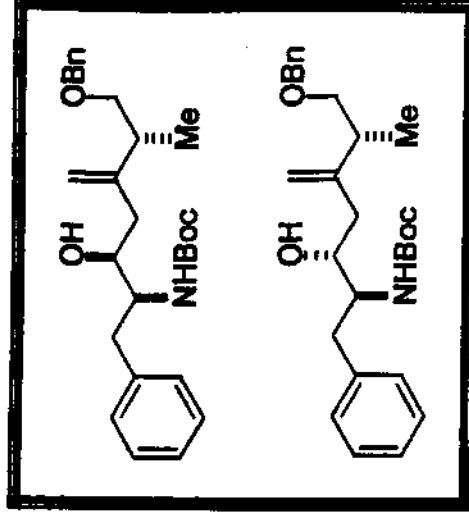
WALTZ-16 simulated

DATA PROCESSING

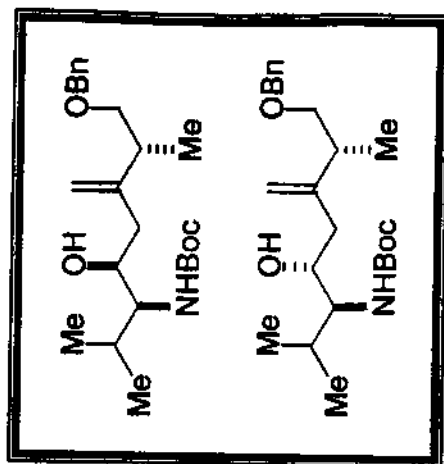
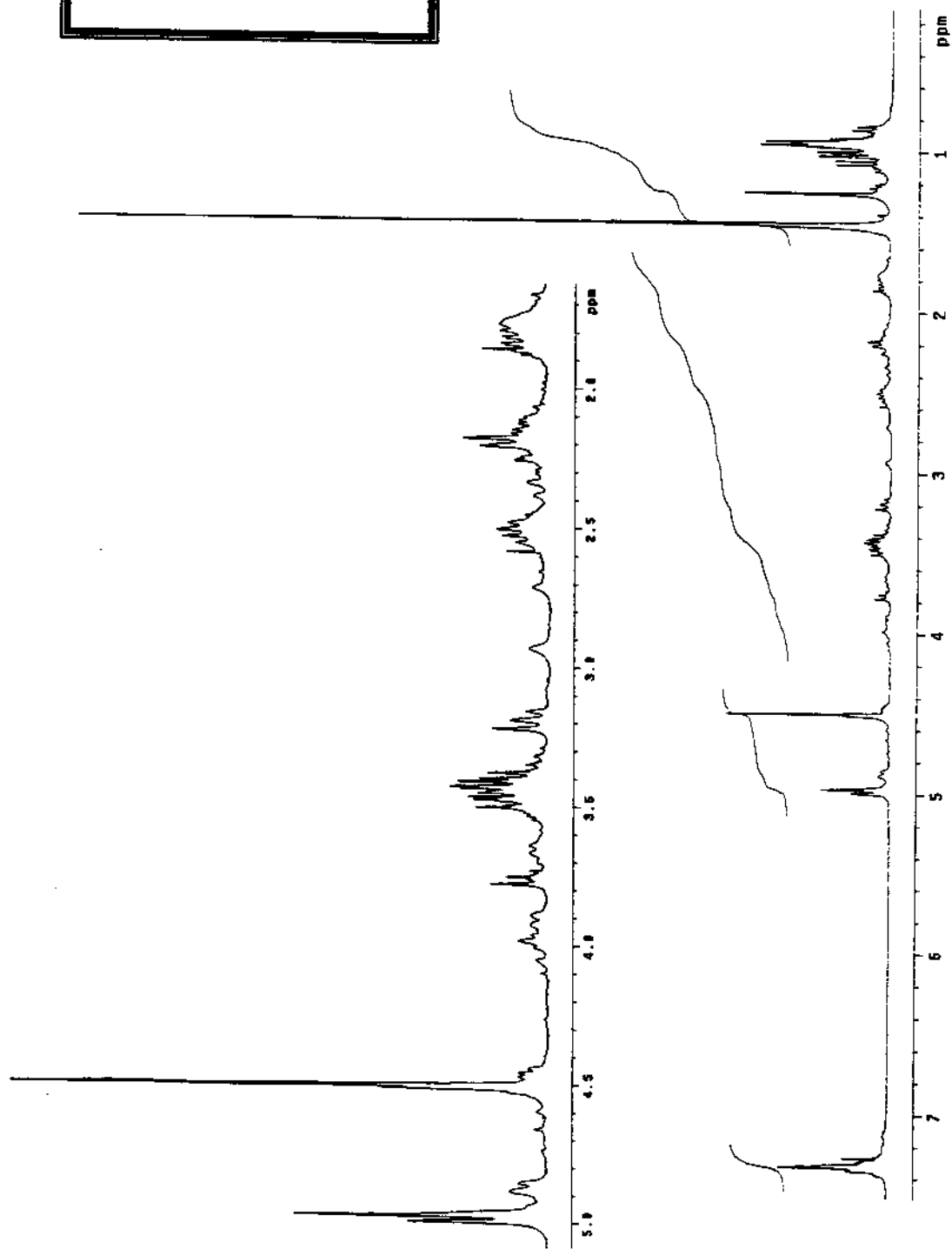
Line broadening 1.0 Hz

FT size 65536

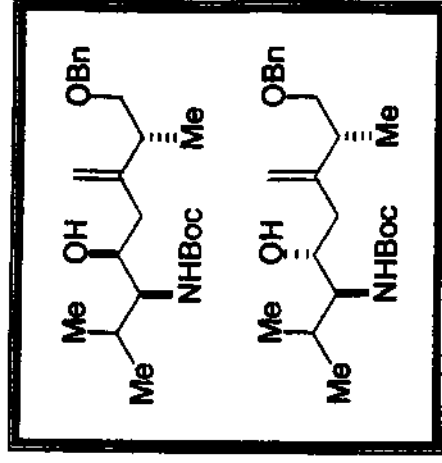
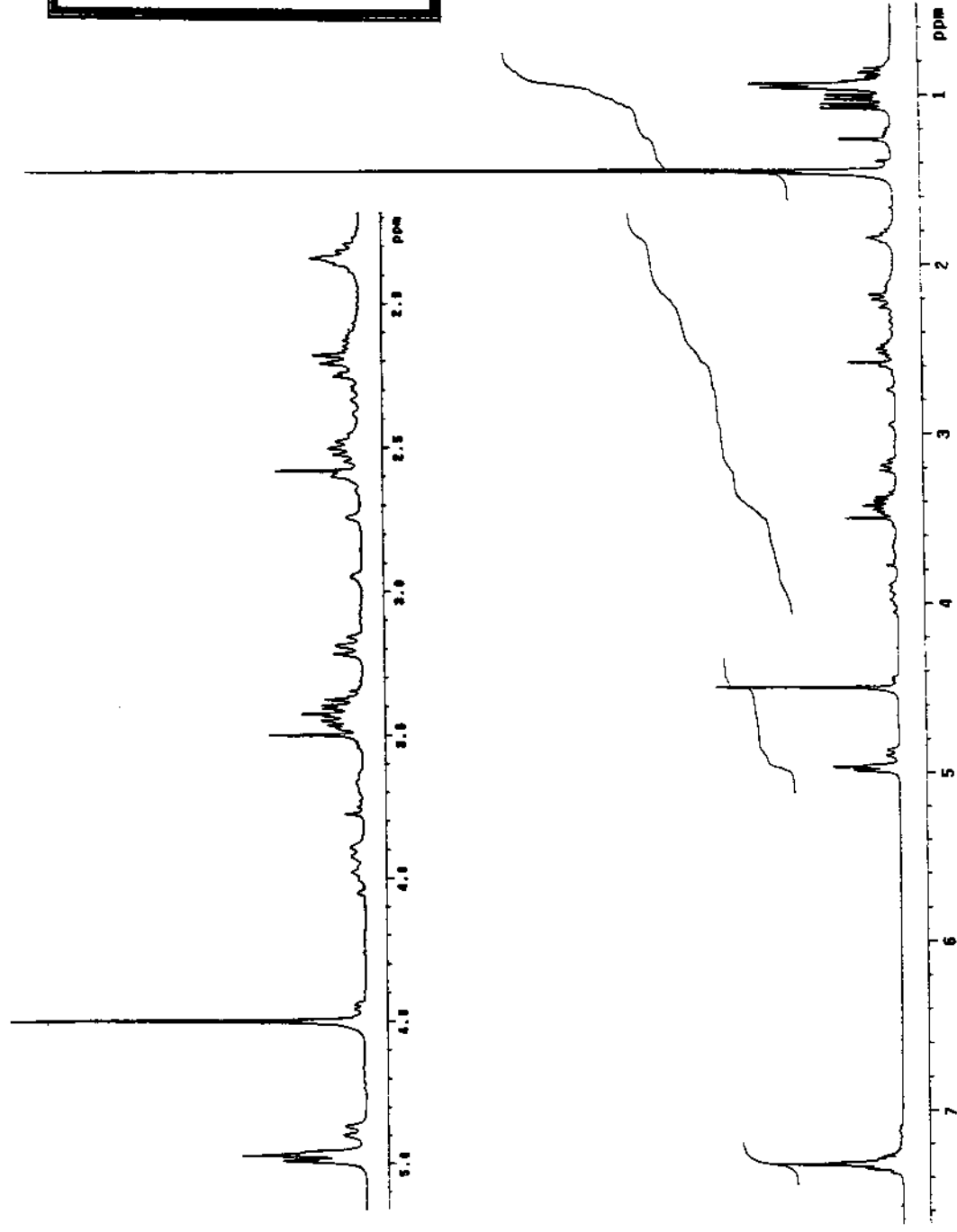
Total time 2.2 hours



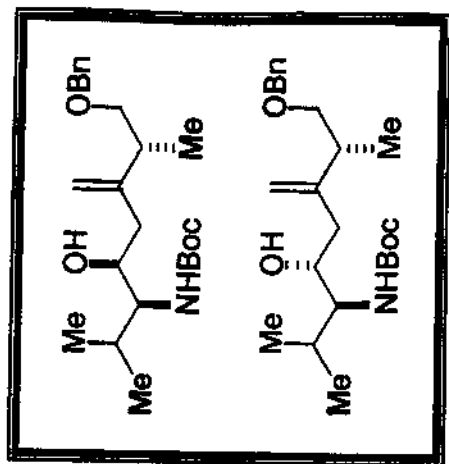
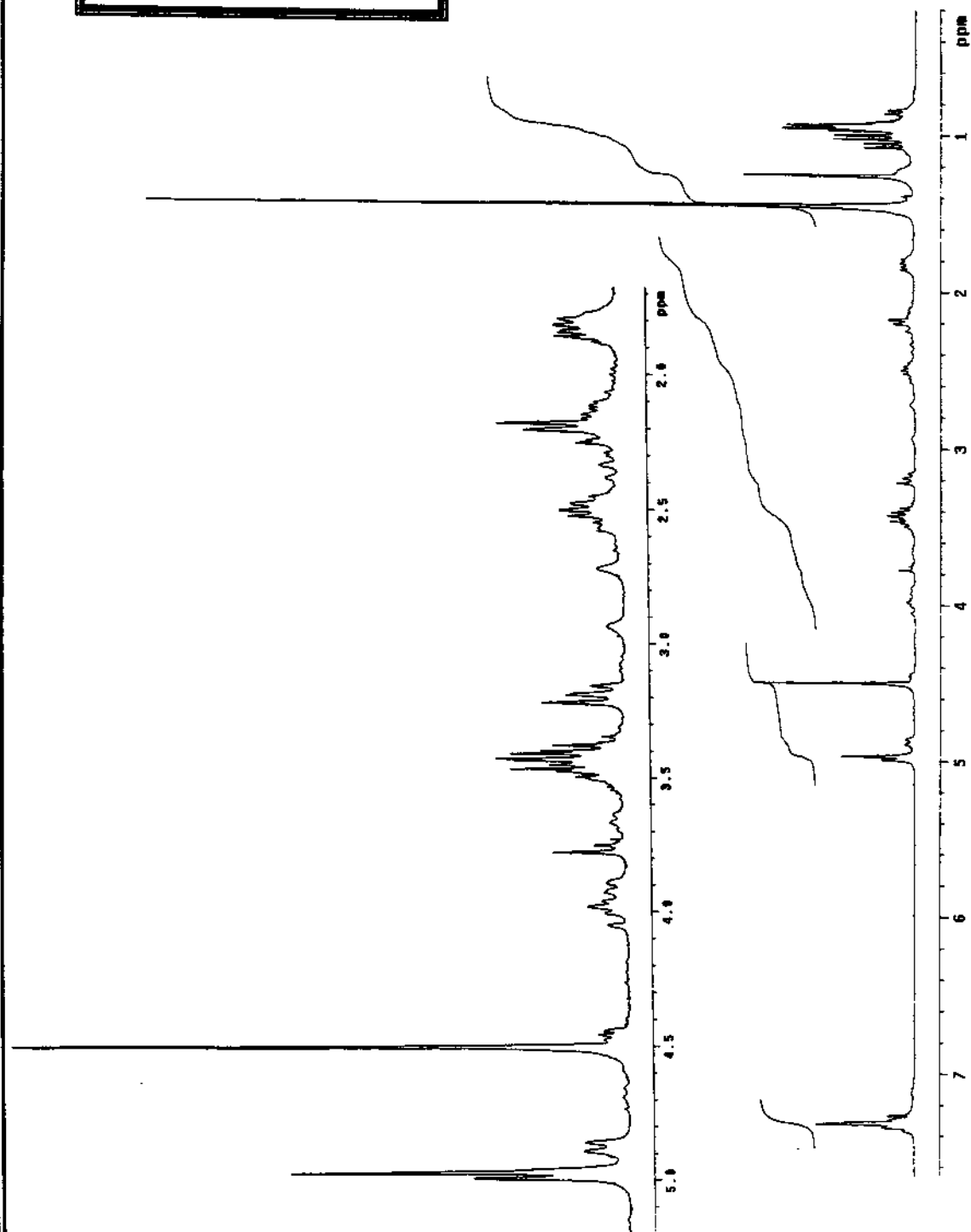
E-126- Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 75 MHz (10a, 11a) Condição B



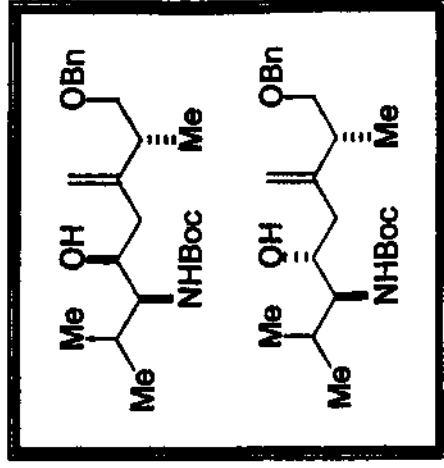
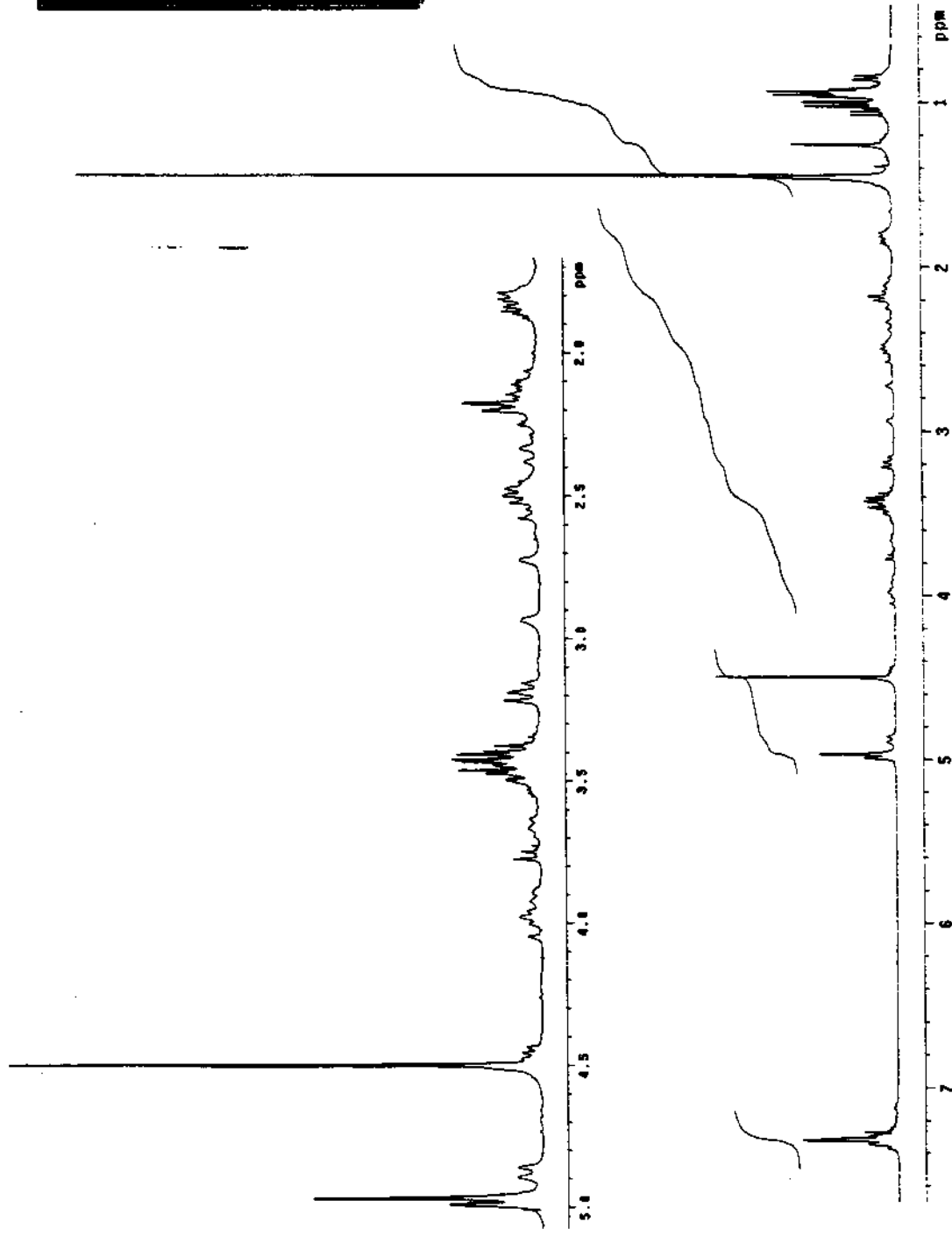
E-127 - Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ 300 MHz (10b, 11b) Condição A



E-128- Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ 300 MHz (10b, 11b) Condição B



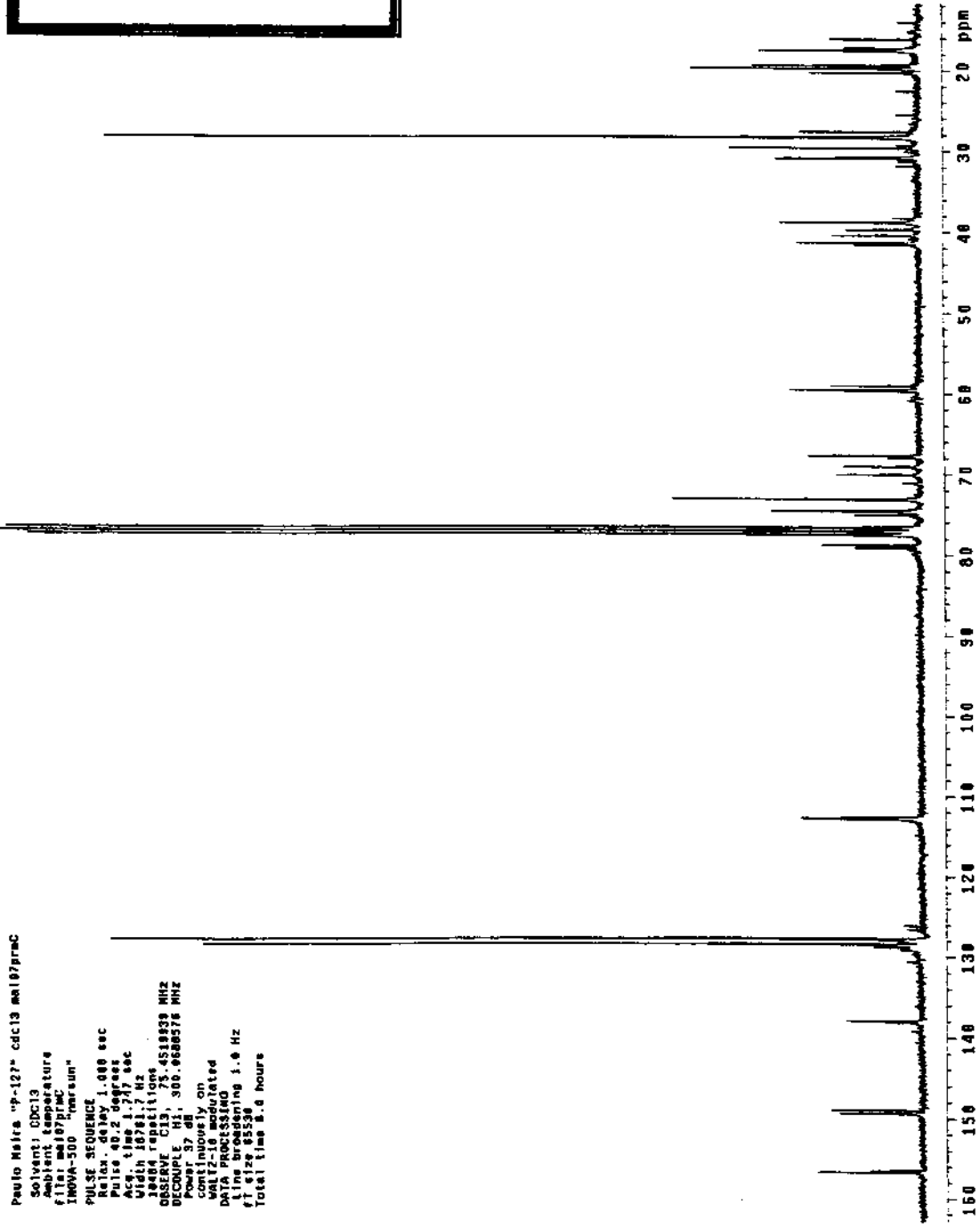
E-129- Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 300 MHz (10b, 11b) Condição C



E-130- Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ 300 MHz (10b, 11b) Condição D

Paulo Maira "p-127" cdc13 ma107pmc

Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 f1lat ma107pmc
 INOVA-500 "mrsum"
 PULSE SEQUENCE
 Relax delay 1.000 sec
 Pulse 40.2 degree
 Acq time 1.7 sec
 Freq 125.76 MHz
 34004 repetitions
 OBSERVE C13, 75.451933 MHz
 DECOUPLE H1, 300.628576 MHz
 Power 37 dB
 continuously on
 100% H1 decoupled
 Data Proc 83460
 Line broadening 1.0 Hz
 F1 size 85536
 Total time 8.0 hours



E-131- Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ 75 MHz (10b, 11b) Condição A

E-132- Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 , 75 MHz (10b, 11b) Condição B

paolo.melira_P-129, cdc13.malisprmc

Solvent: CDCl₃

Acquisition temperature

File: MAL101PRMC

INNOVA-500 1nmr300n

PULSE SEQUENCE

Relax delay 1.000 sec

Pulse 40.2 degrees

Acq. time 1.747 sec

Width 10761.7 Hz

14000 repetitions

OBSERVE C13, 75.461850 MHz

DECOUPLE H1, 300.000578 MHz

Power 57 dB

continuously on

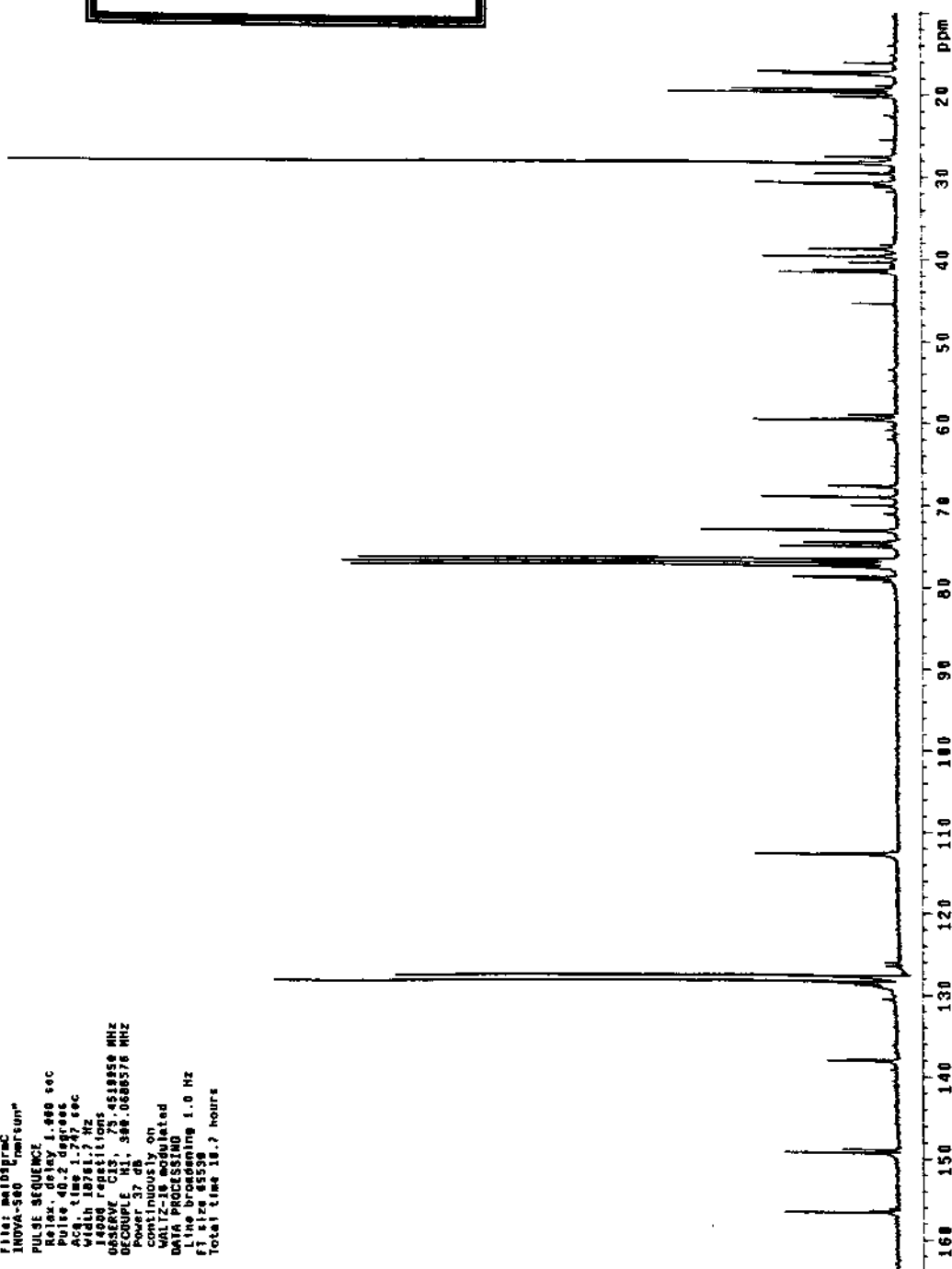
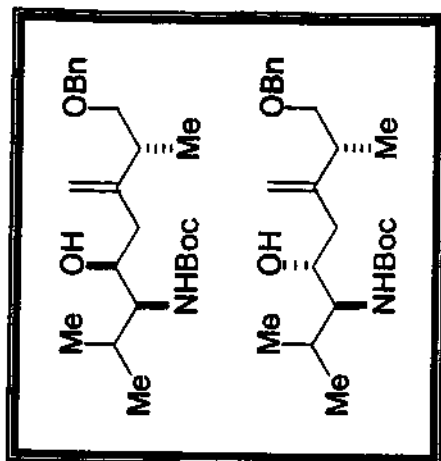
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

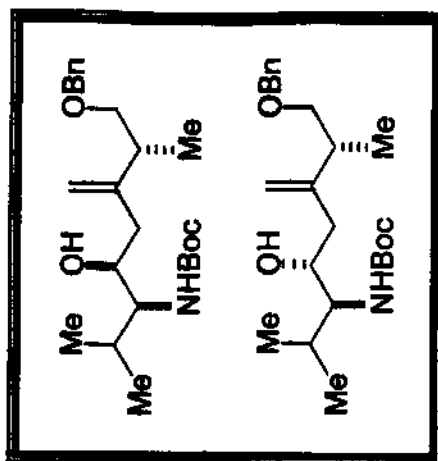
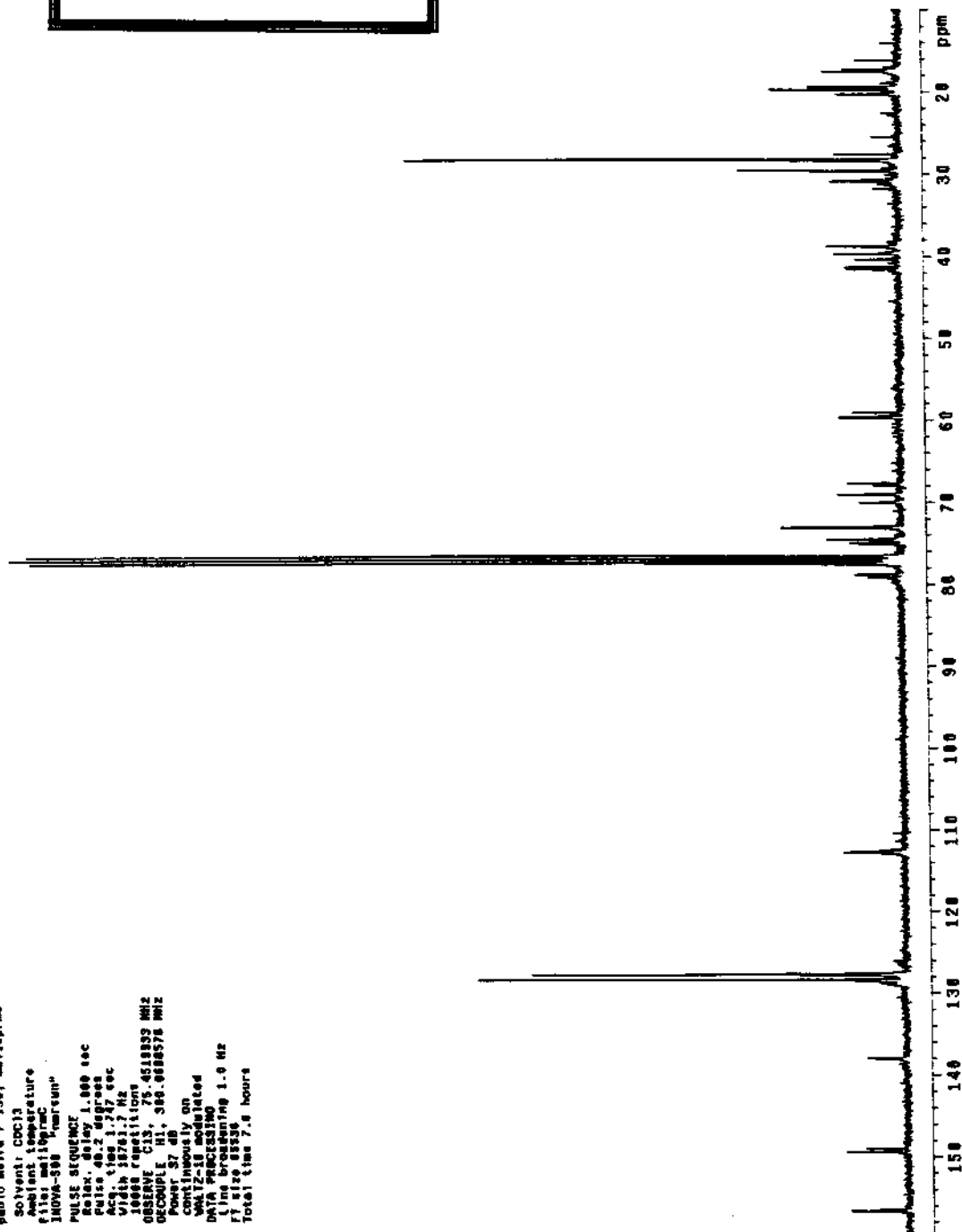
FI size 65536

Total time 18.7 hours



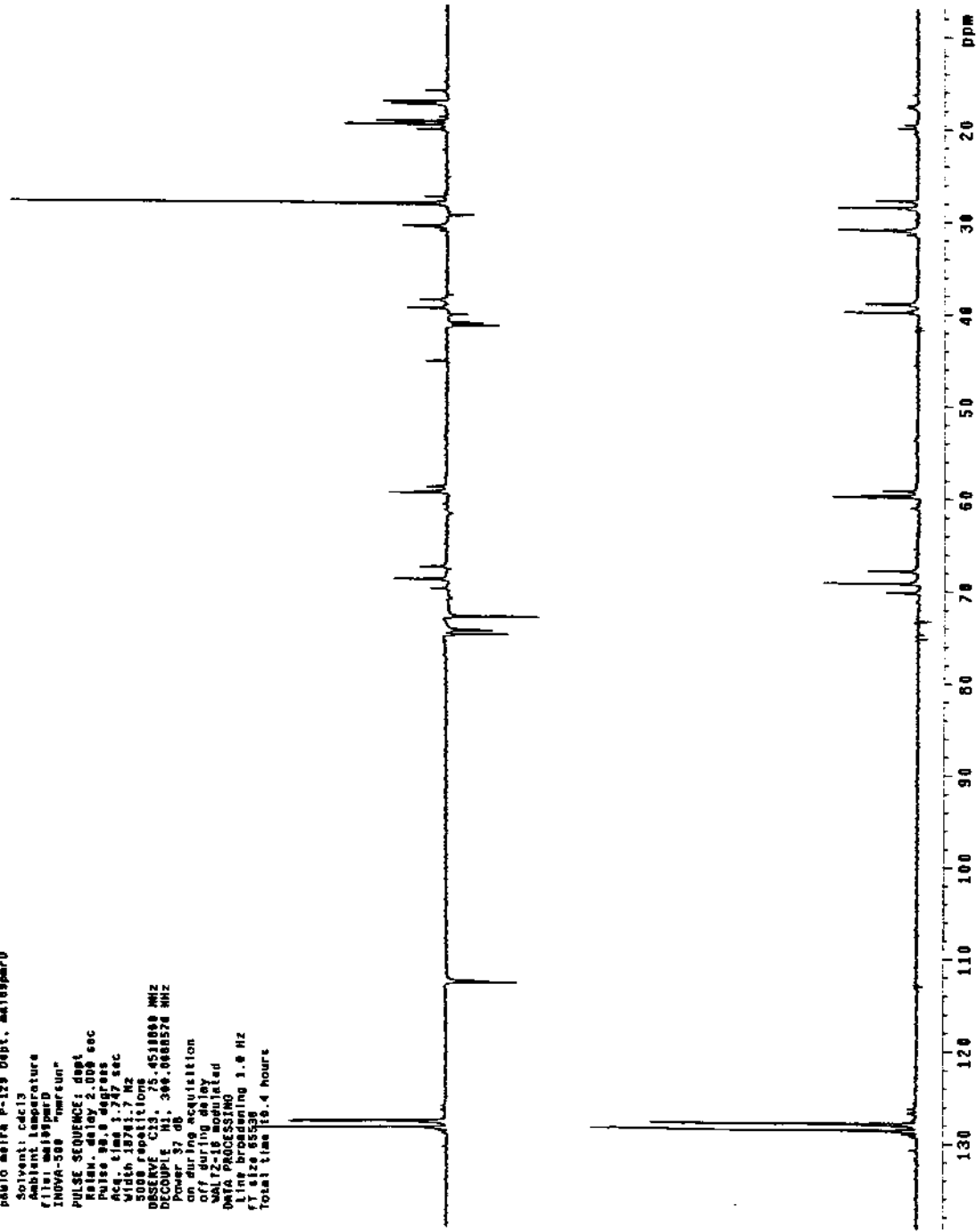
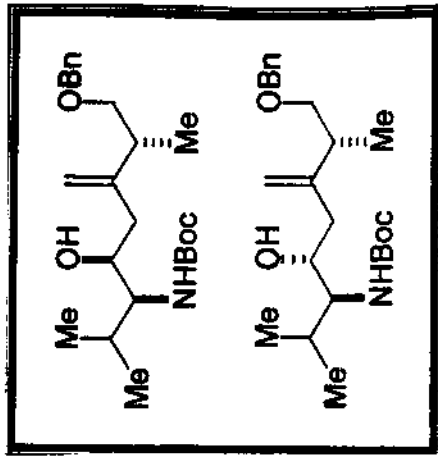
E-133- Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ 75 MHz (10b, 11b) Condição C

paulo melre P-130, mal10prmc
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: mal10prmc
 INOVA-S90 "Harrum"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.2 degrees
 Acq. time 0.127 sec
 Width 16761.2 Hz
 10000 repetitions
 OBSERVE C13, 75.451833 MHz
 DECOUPLE H1, 399.968578 MHz
 Power 37 dB
 continuously on
 VML2-18 modulated
 Data Acquisition
 (F1) 100000000 1.0 Hz
 F1 size 85536
 Total time 7.6 hours



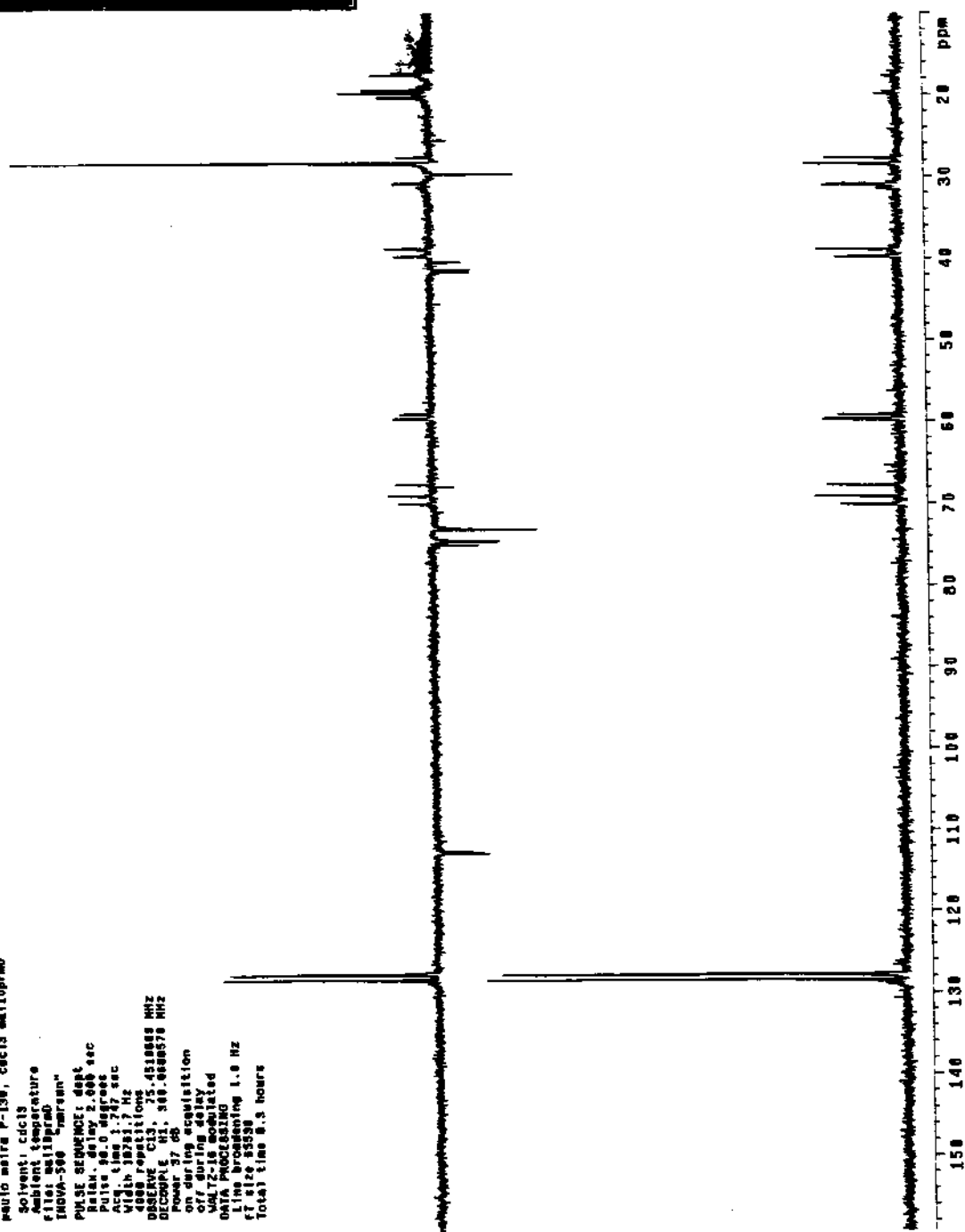
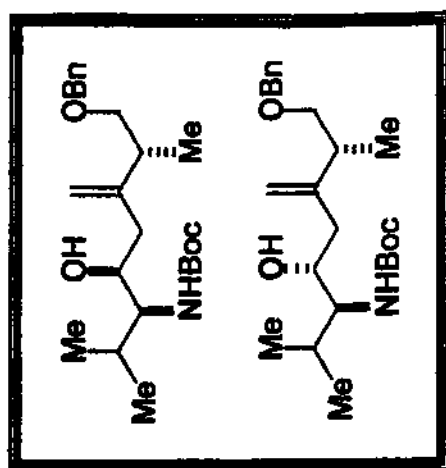
E-134- Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ 75 MHz (10b, 11b) Condição D

paulo.maira P-129 Dept., mair09parD
 Solvent: cdcl3
 Acquisition Date: 2010-05-10
 INOVA-500 "mreclun"
 PULSE SEQUENCE: dnet
 Relax. delay: 2.000 sec
 Pulse prg: zgpg30
 Acq. time: 1.247 sec
 Width: 13741.7 Hz
 5000 repetitions
 OBSERVE C13: 75.4518000 MHz
 DECOUPLE H1: 399.0680570 MHz
 Power: 37 dB acquisition
 on during acquisition
 off during relaxation
 VAL12-18: modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening: 1.0 Hz
 FT size: 65536
 Total time: 16.4 hours

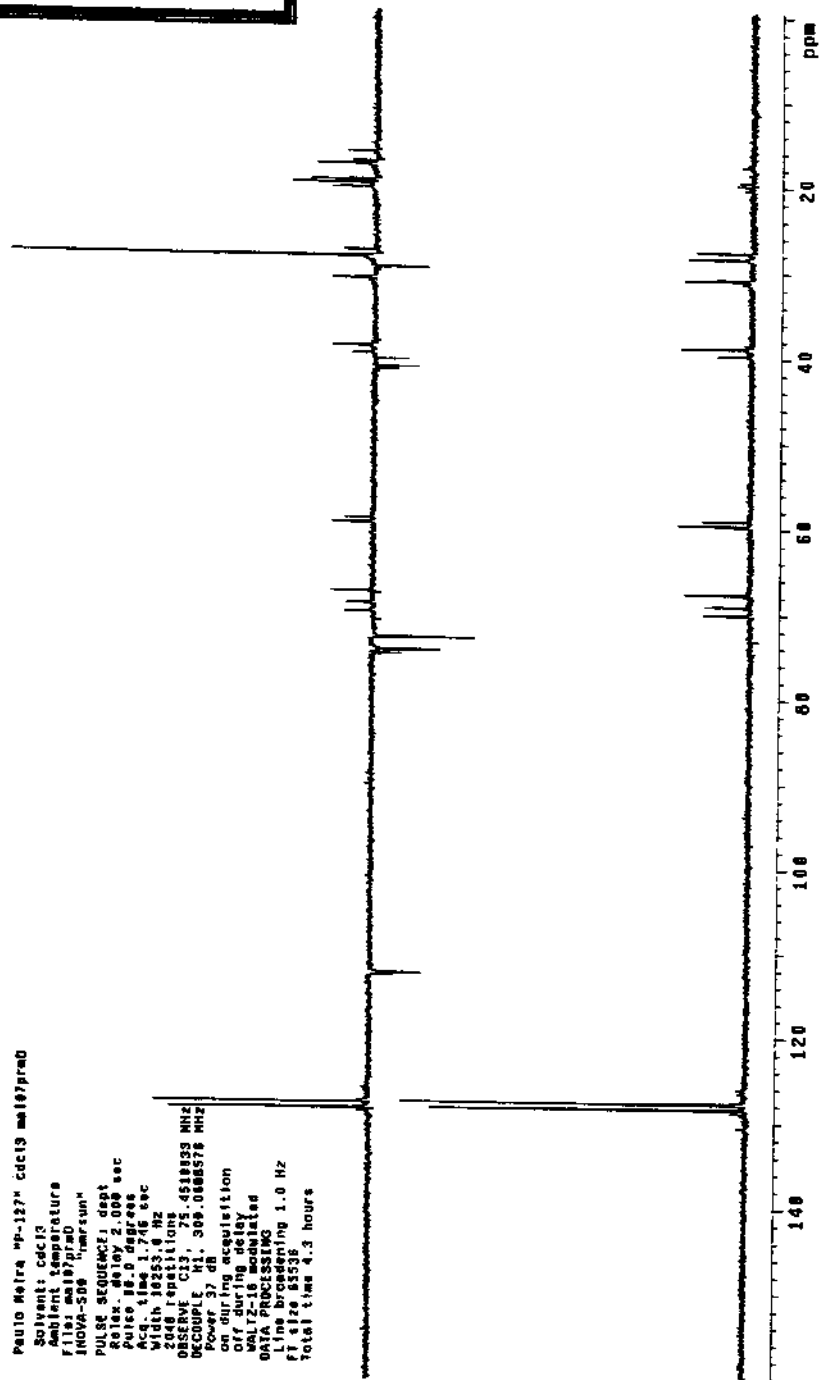
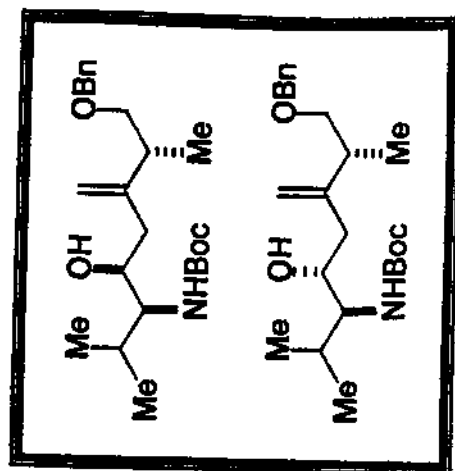


E-135- Espectro de DEPT em CDCl_3 (10b, 11b) Condição A

paulo maira P-136, cdc13 msl10prmd
 Solvent: cdc13
 Ambient temperature
 File: msl10prmd
 INOVA-500 "mrean"
 PULSE SEQUENCE: dept
 Relax. delay 2.000 sec
 Pulse 1: 12.000 sec
 Pulse 2: 1.000 sec
 Pulse 3: 1.000 sec
 Width 18281.7 Hz
 4000 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4518658 MHz
 DECOUPLE H1, 516.008576 MHz
 Power 37 dB
 On-resonance excitation
 or, during delay
 VMLT2-16 Modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 35536
 Total time 8.5 hours



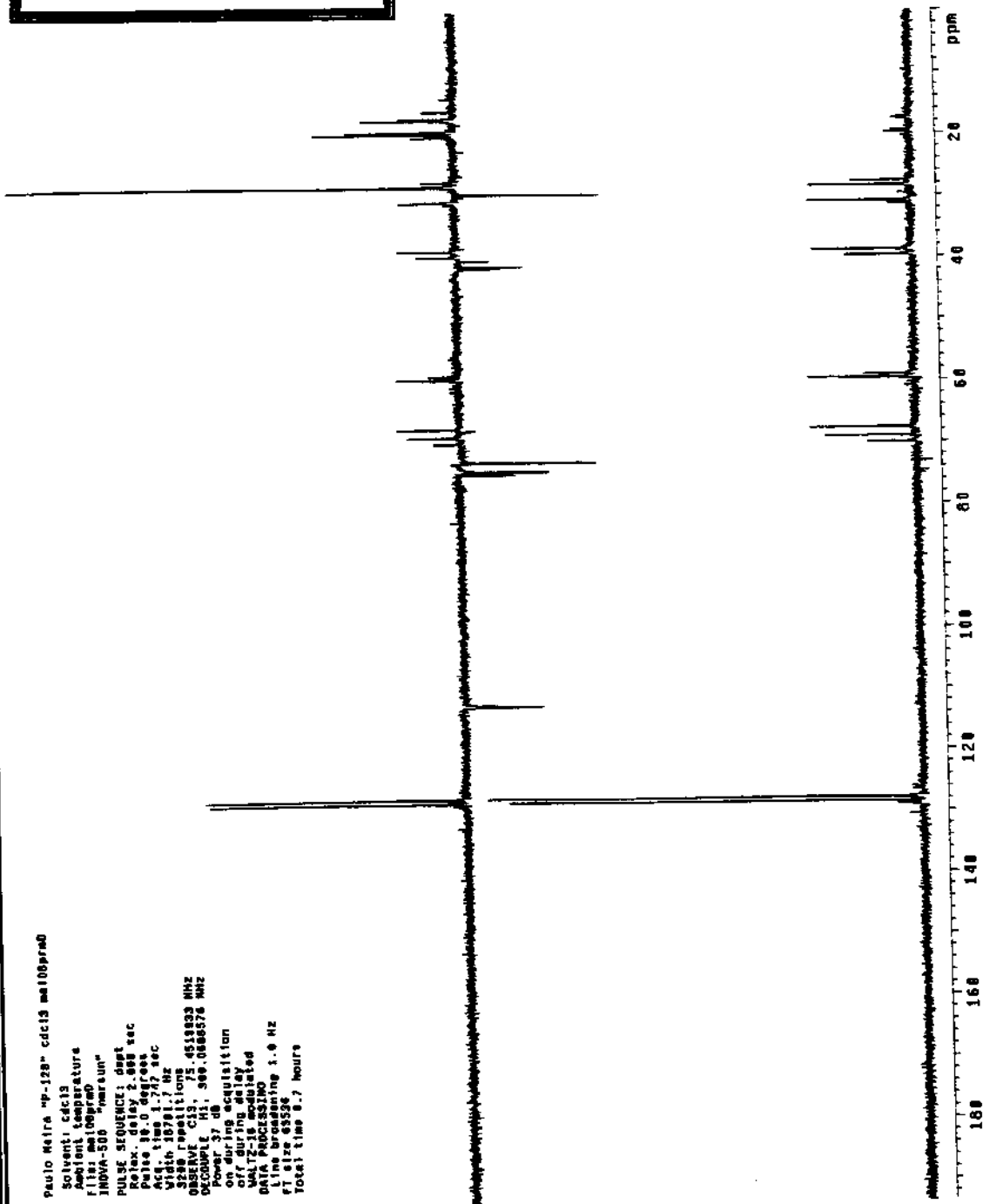
E-136- Espectro de DEPT em CDCl₃ (10b, 11b) Condição B



E-137- Espectro de DEPT em CDCl_3 (10b, 11b) Condição C

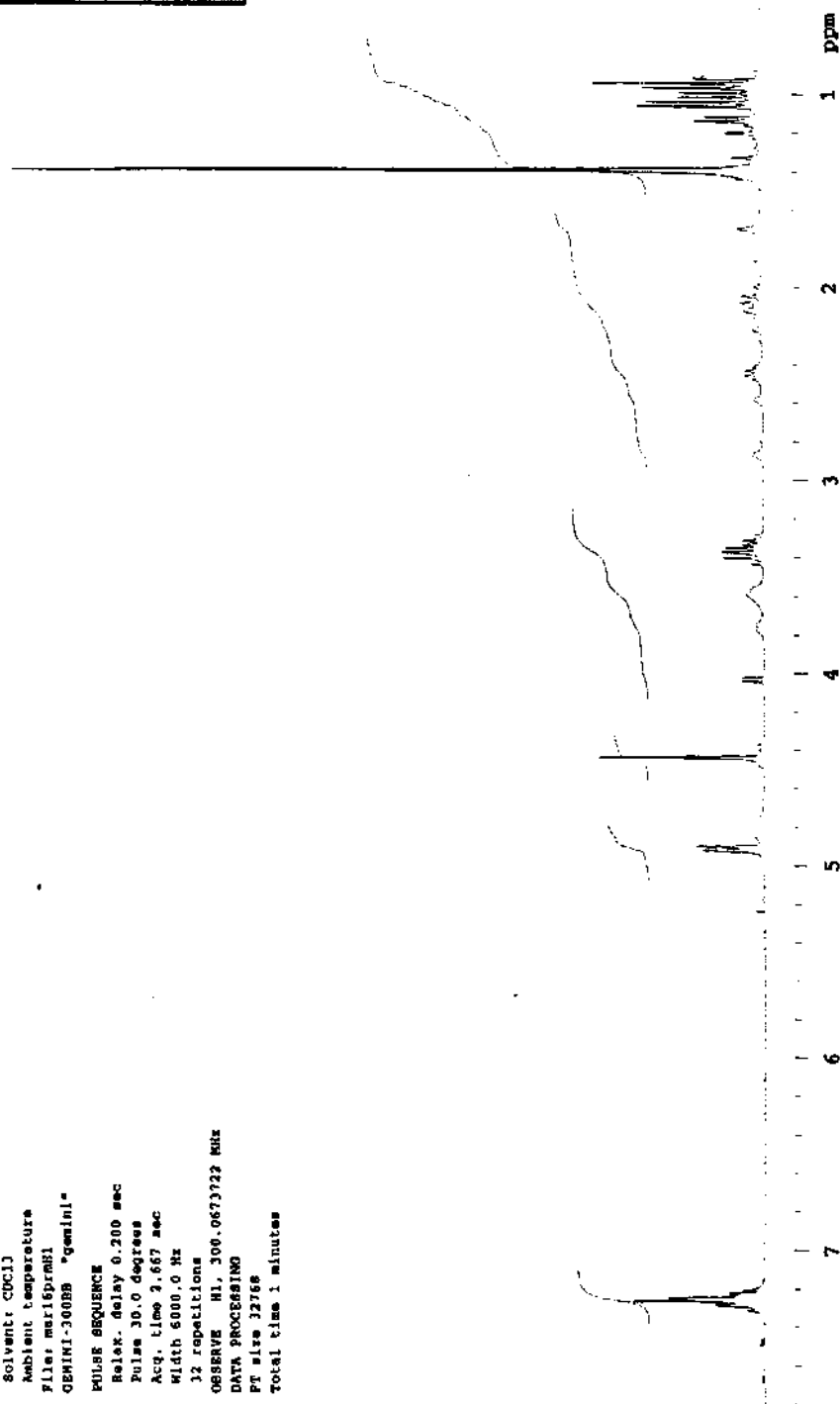
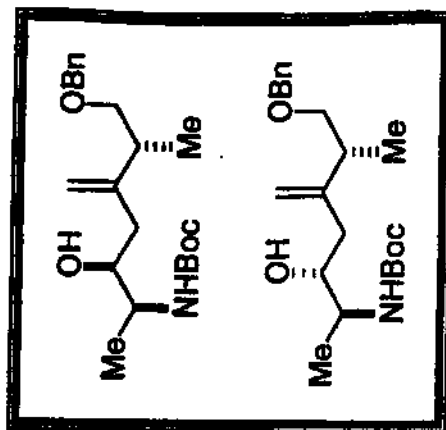
Paulo Vieira "P-128" cdc13 ma100pm0

Solvent: cdc13
 Solvent temperature
 File: ma100pm0
 INOVA-500 "ma100pm0"
 PULSE SEQUENCE: zgpg30
 Relaxation delay: 2.000 sec
 Pulse program: zgpg30
 Acq. time: 1.747 sec
 Width: 10781.7 Hz
 3200 repetitions: 4518033 MHz
 OBSERVE: C13, 101.625 MHz
 P1: 12.00 sec
 P2: 0.00 sec
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulation
 DATA PROCESSING
 Line broadening: 1.0 Hz
 Frequency offset: 0.000 MHz
 Total time: 8.7 hours

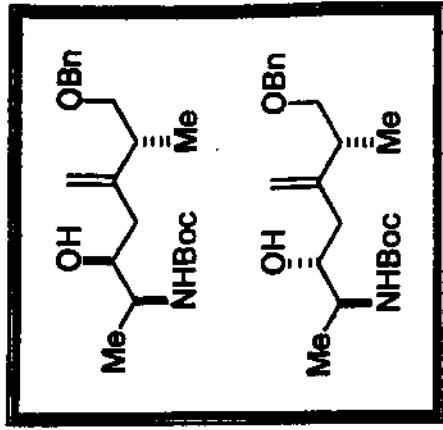
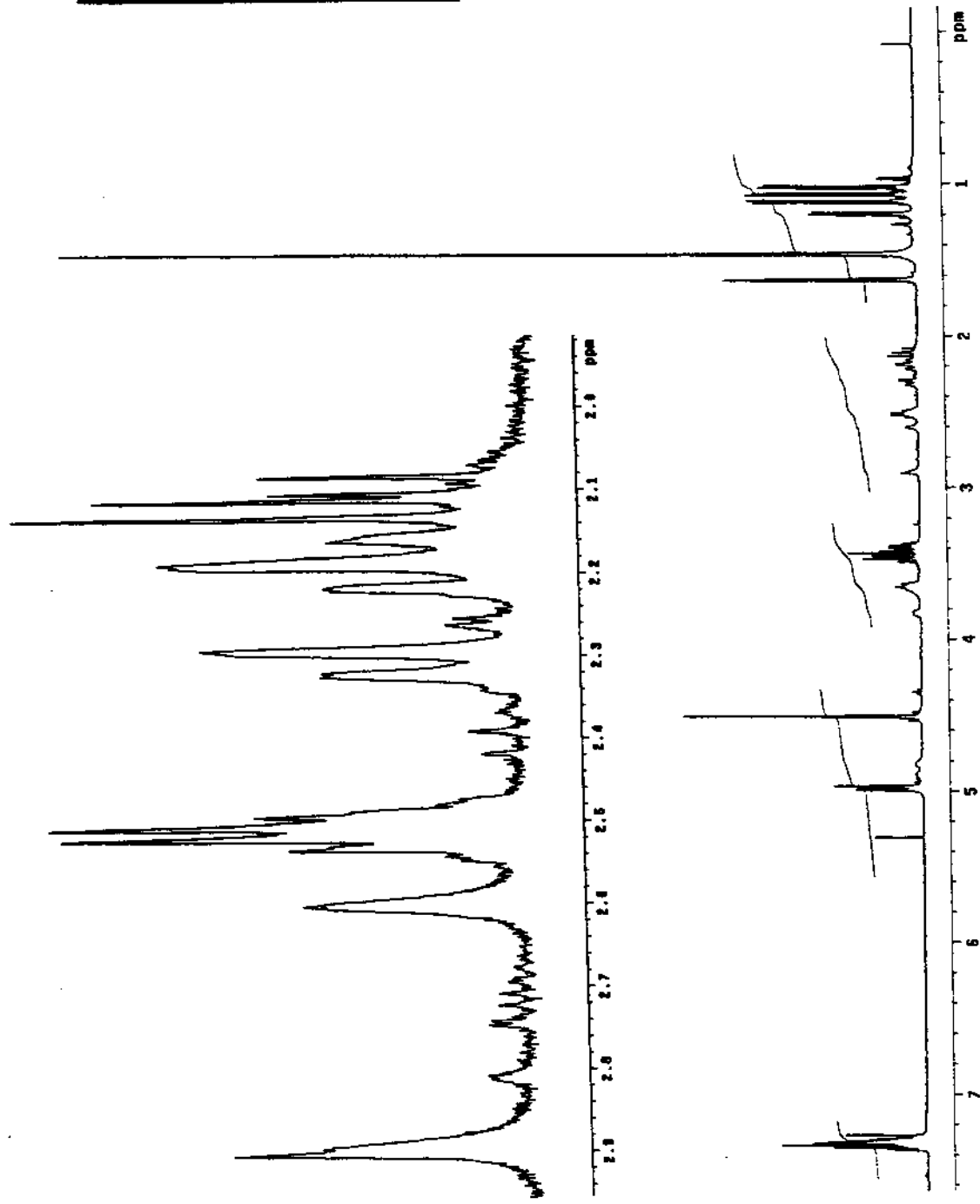


E-138- Espectro de DEPT em CDCl₃ (10b, 11b) Condição D

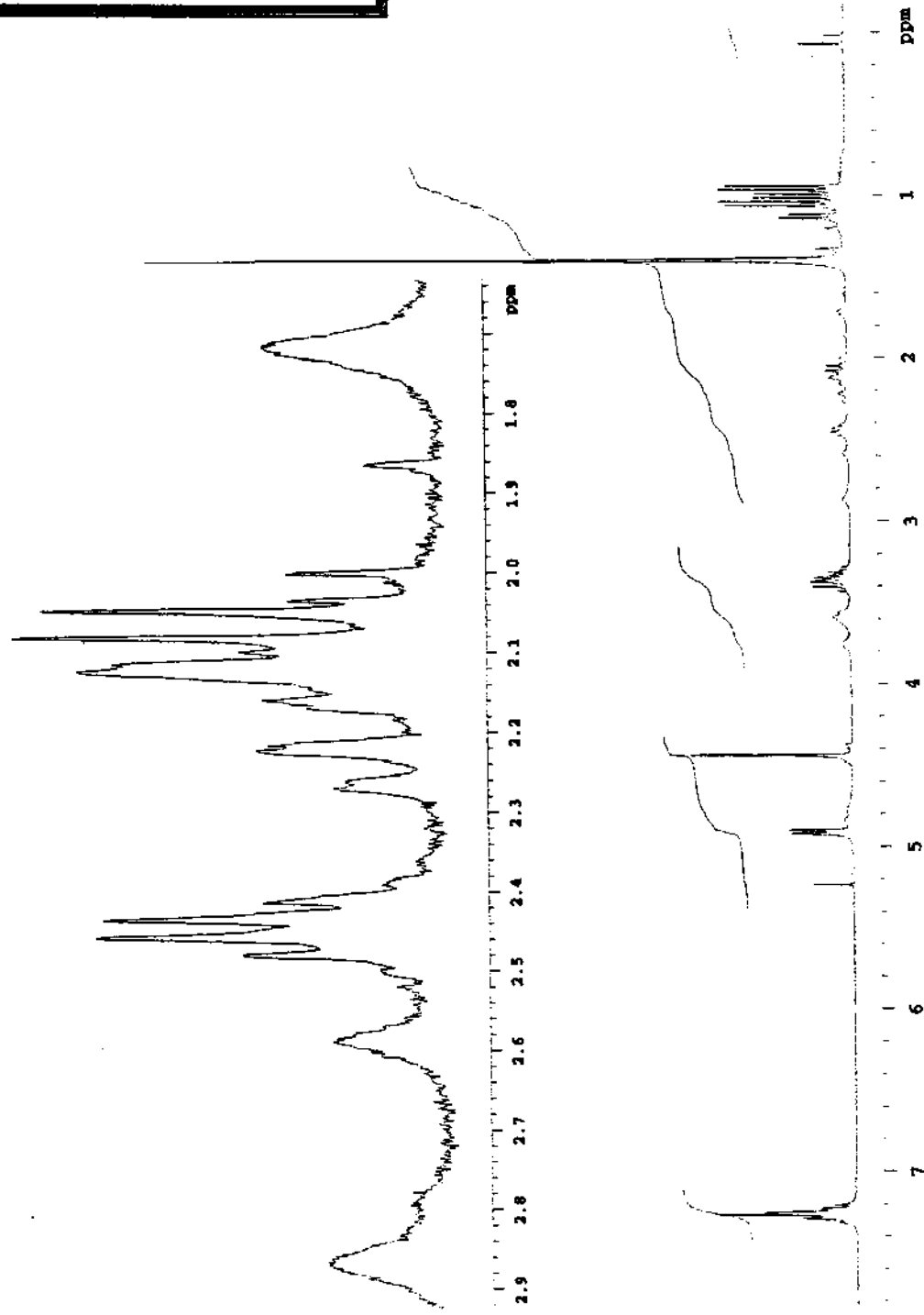
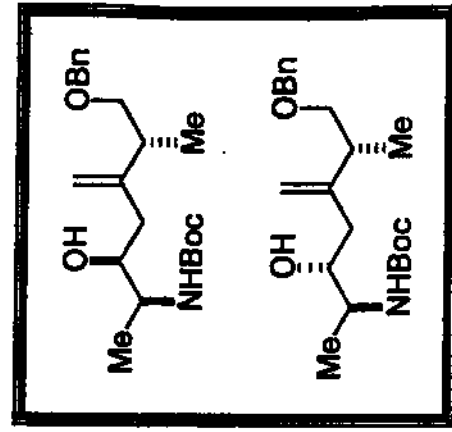
Paulo Meira P-180 mar16prn01
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
File: mar16prn01
GEWINI-300SB "geminl"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 0.200 sec
Pulse 30.0 degrees
Acq. time 2.667 sec
Width 6000.0 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 300.0673722 MHz
DATA PROCESSING
F1 size 32768
Total time 1 minutes



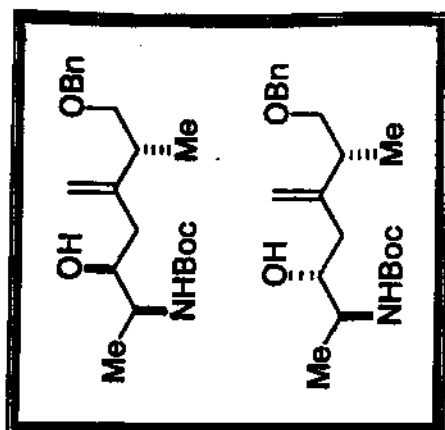
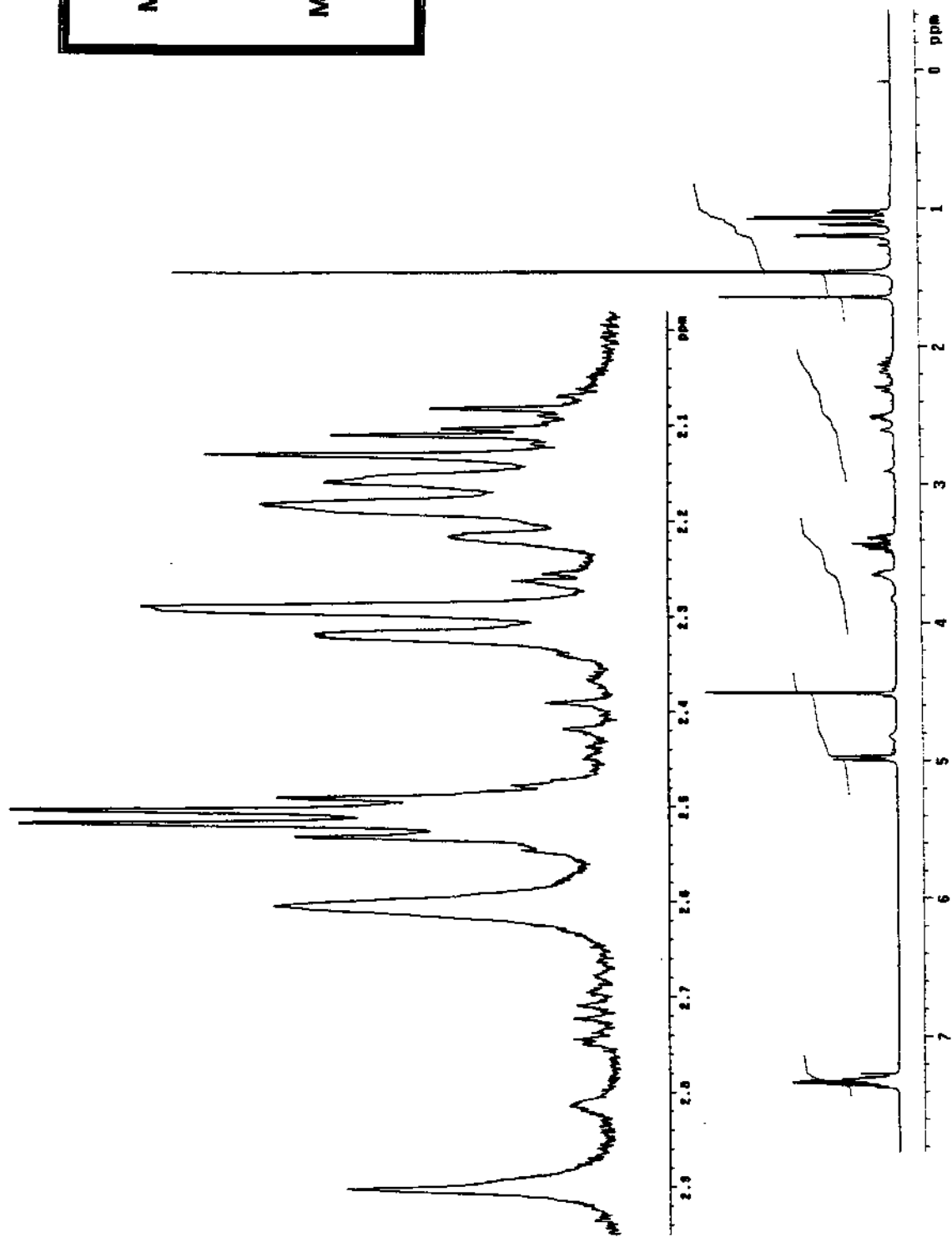
E-139- Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ 300 MHz (10c, 11c) Condição A



E-140- Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 300 MHz (10c, 11c) Condição B



E-141- Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 300 MHz (10c, 11c) Condição C



E-142- Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, 300 MHz (10c, 11c) Condição D

Paulo Naira p-180 mar16prmc1

Pulse sequence: zgpg30

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: mar16prmc1

INNOVA-500 "Inova500"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 42.5 degrees

Acq. time 0.800 sec

Width 20000.0 Hz

3668 repetitions

OBSERVE C13, 75.4519965 MHz

DECOUPLE H1, 100.6264576 MHz

Power 56 dB

continuously on

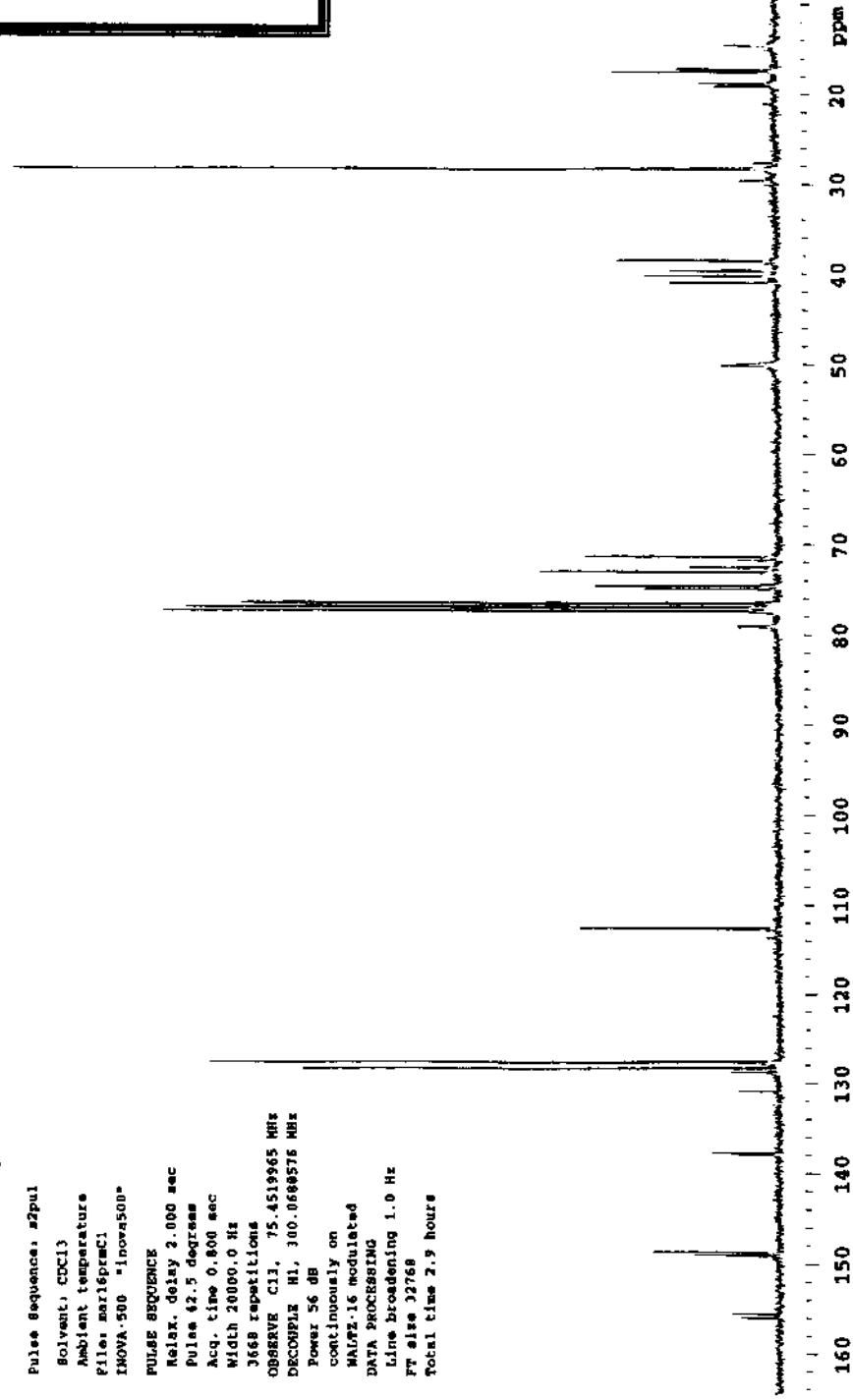
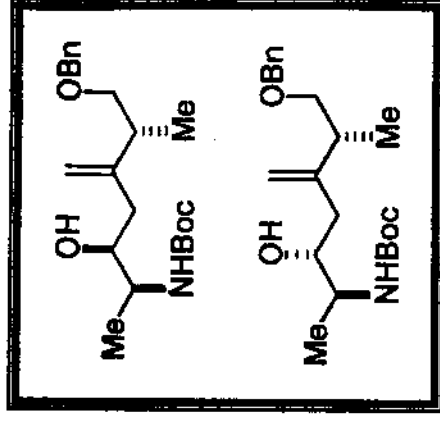
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

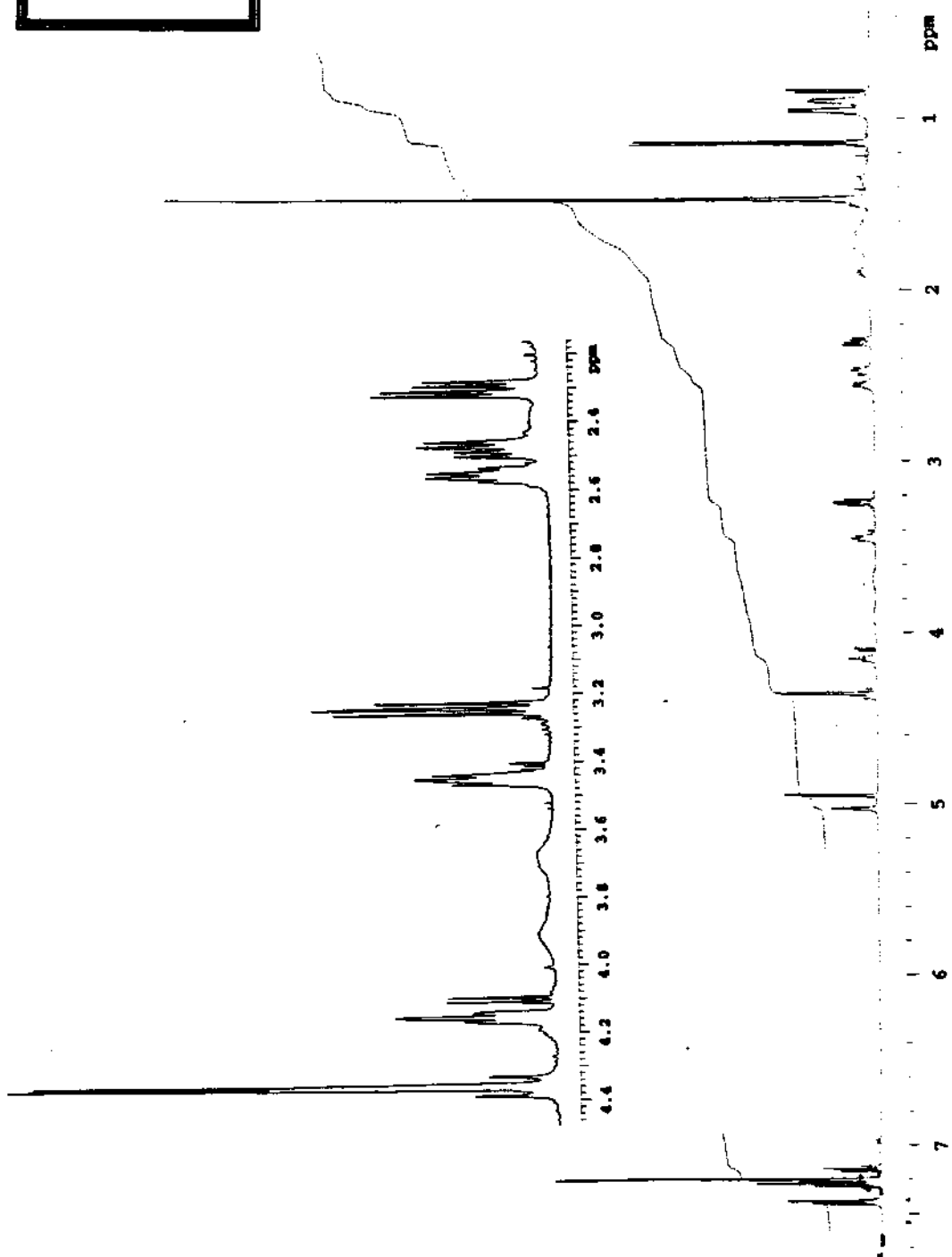
Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

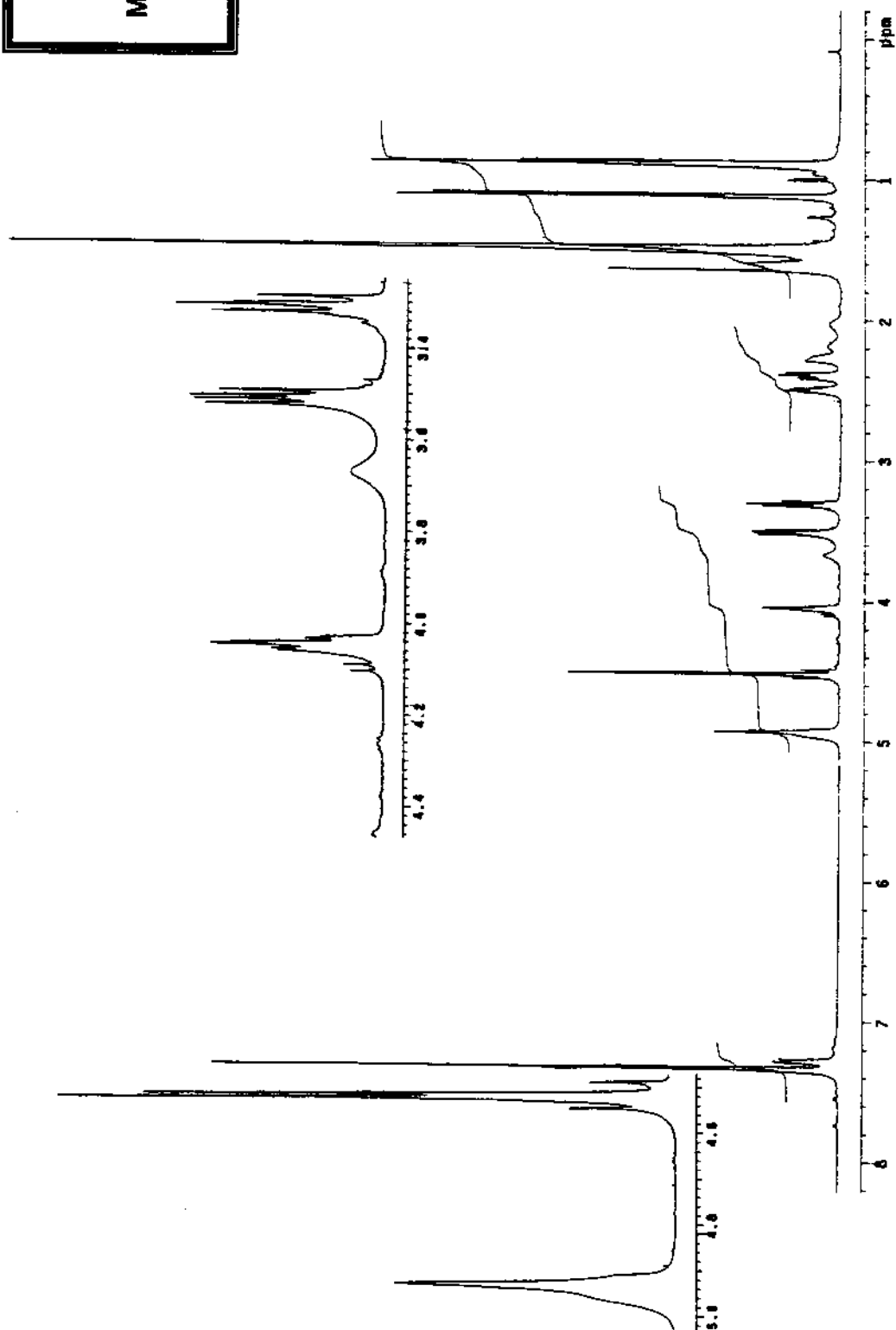
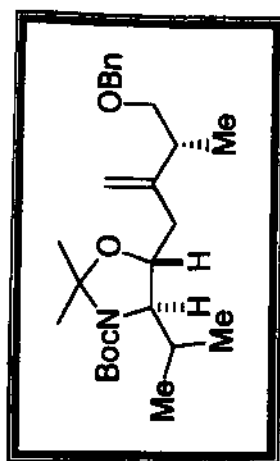
Total time 2.9 hours



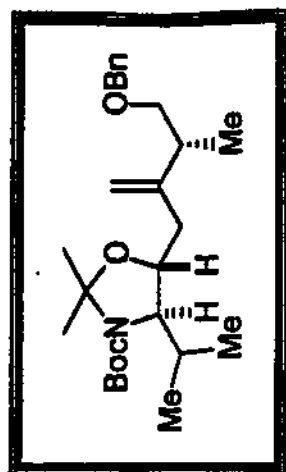
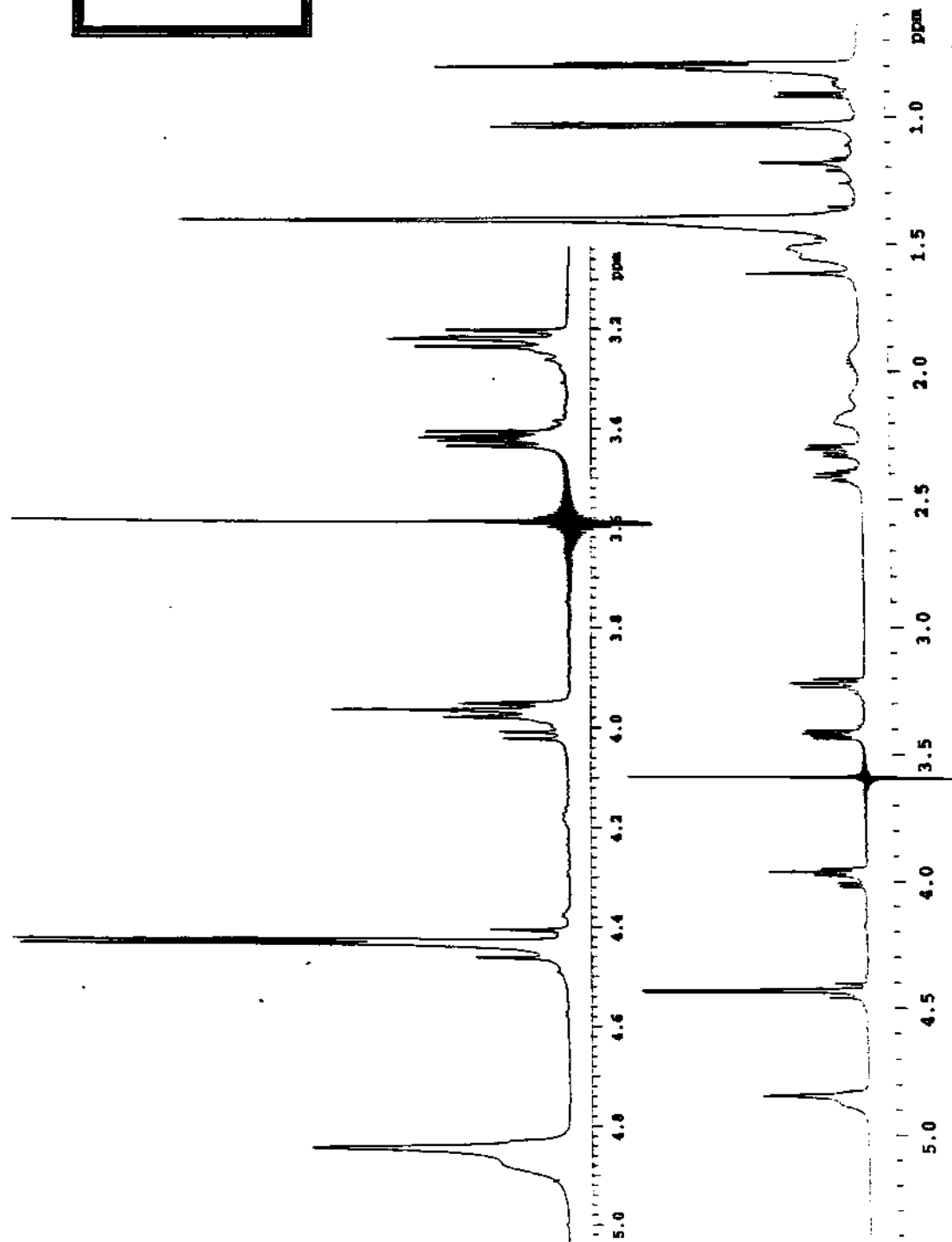
E-143- Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ 75 MHz (10c, 11c) Condição A



E-144- Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 300 MHz (54b)



E-145- Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 300 MHz (54b)



E-146 - Espectro de RMN- ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (54) Irradiação em 3,6 ppm

Paulo Meira P-175/4.0 mar09pm1111

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: CDCl₃

Ambient Temperature

File: mar09pm1111

INOVA-500 *Inova500*

PULPROG

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 30.0 degrees

Acq. time 1.998 sec

Width 8999.5 Hz

32 repetitions

OBSERVE H1, 499.8827078 MHz

DECOUPLE H1, 499.8846998 MHz

Power 25 dB

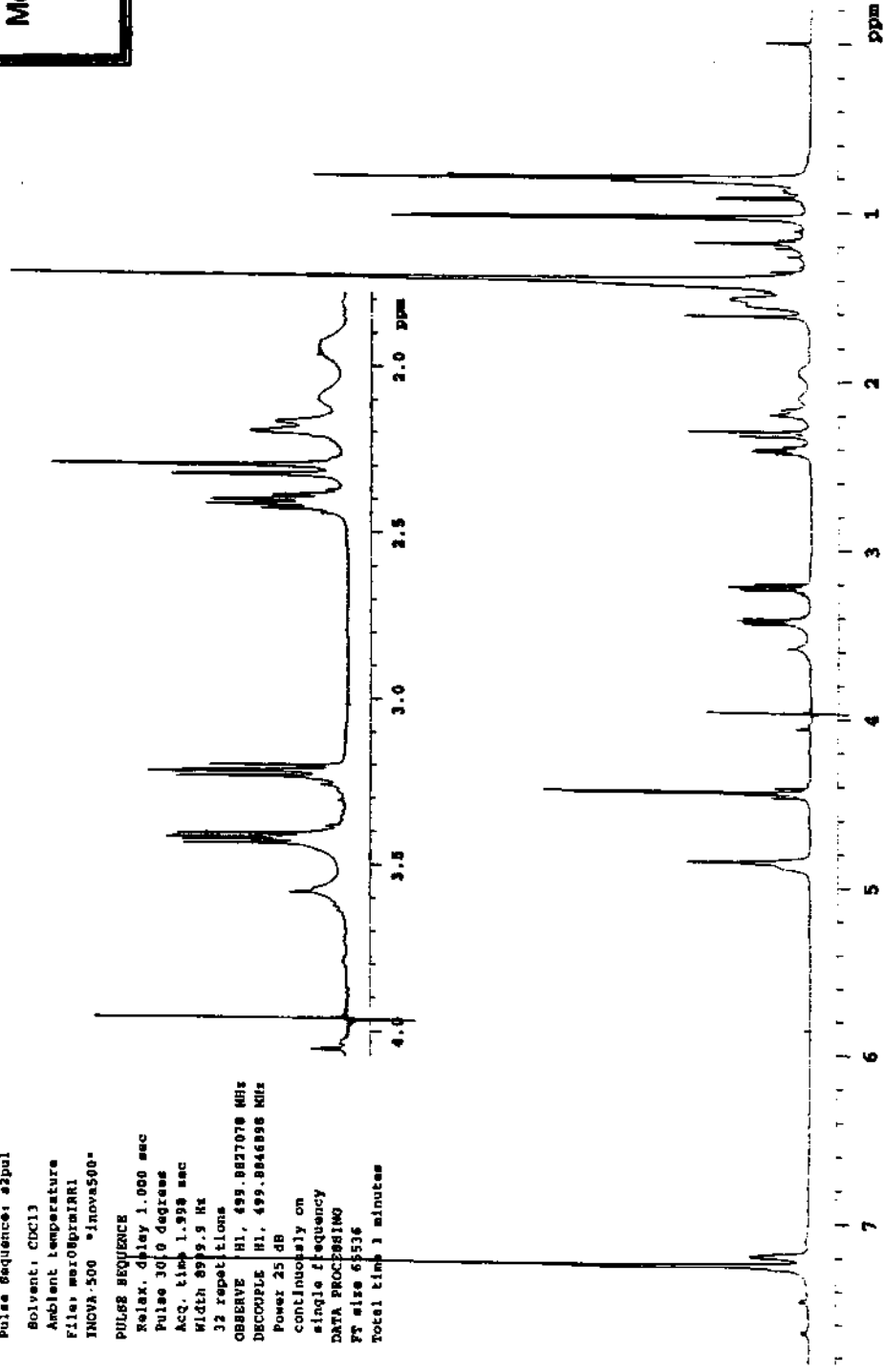
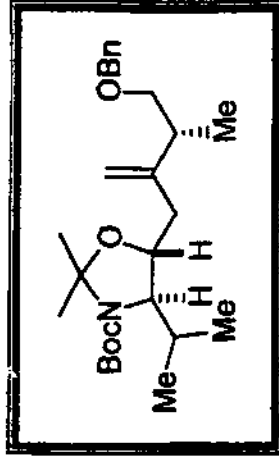
continuously on

single frequency

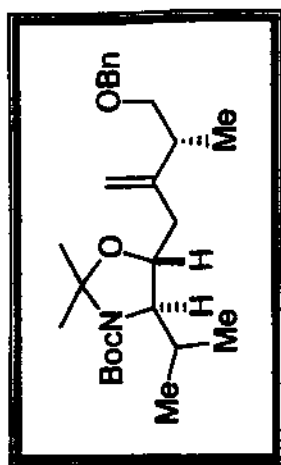
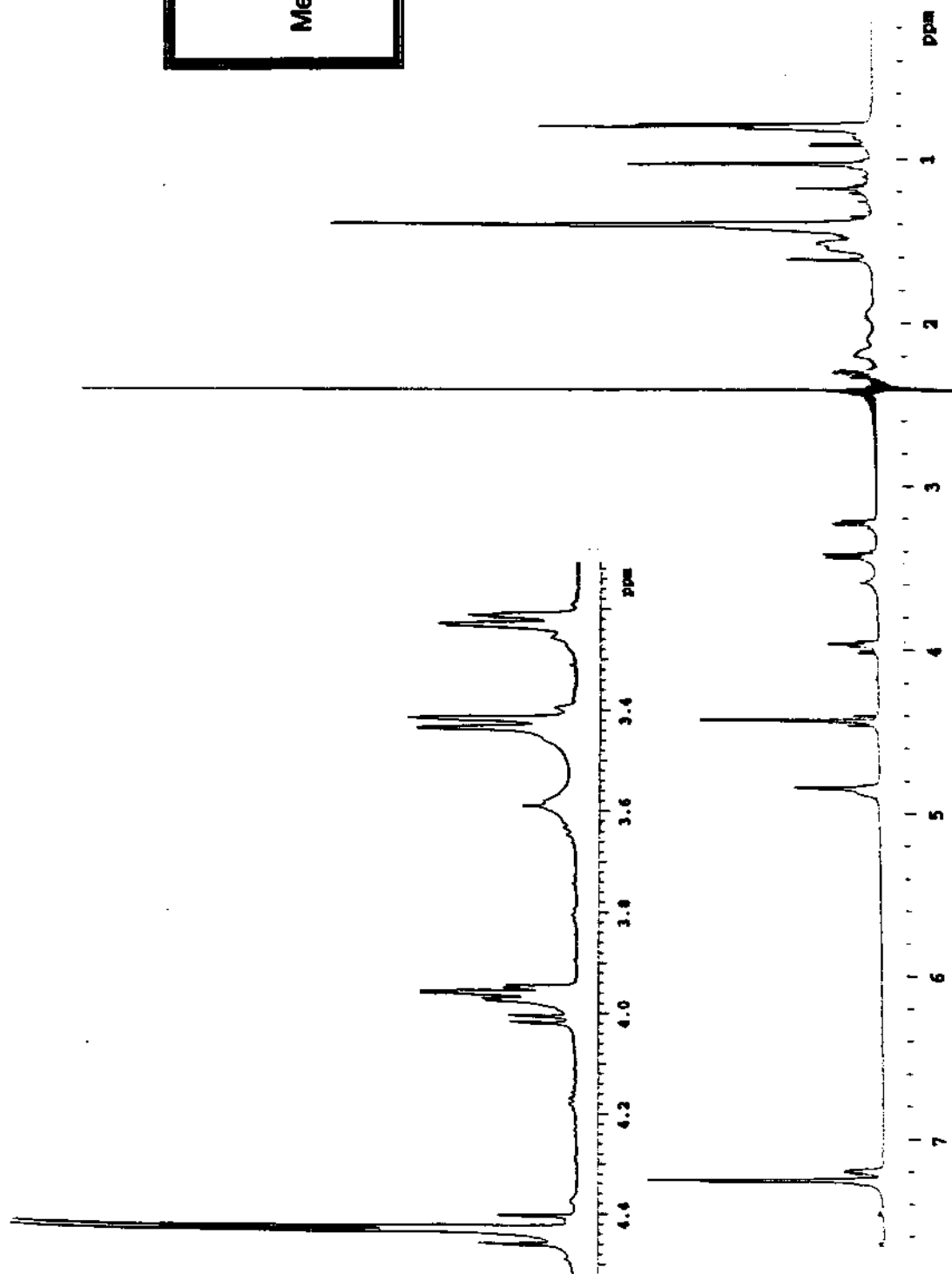
DATA PROCESSING

FT size 65536

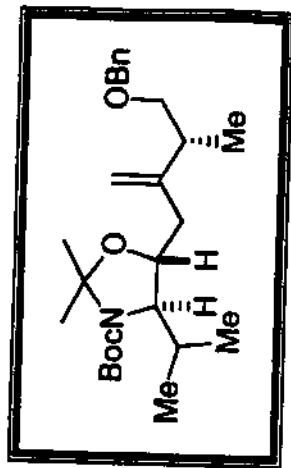
Total time 3 minutes



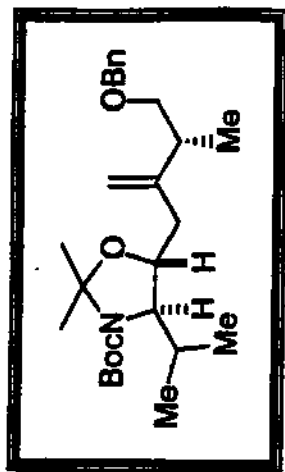
E-147 - Espectro de RMN-¹H em CDCl₃, 300 MHz (54b) Irradiação em 4,0 ppm



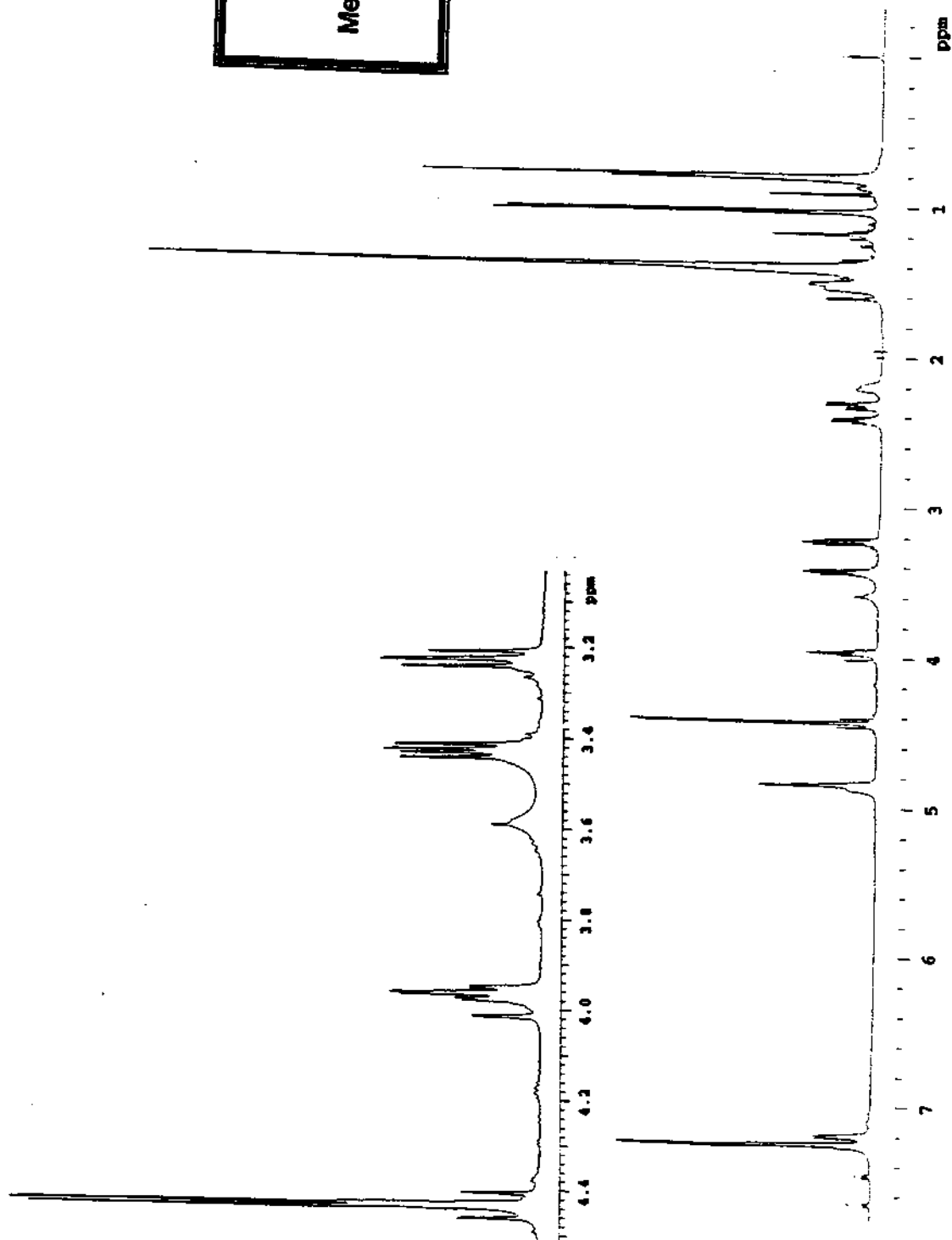
E-148 - Espectro de RMN- ¹H em CDCl₃, 300 MHz (54b) Irradiação em 2,41 ppm



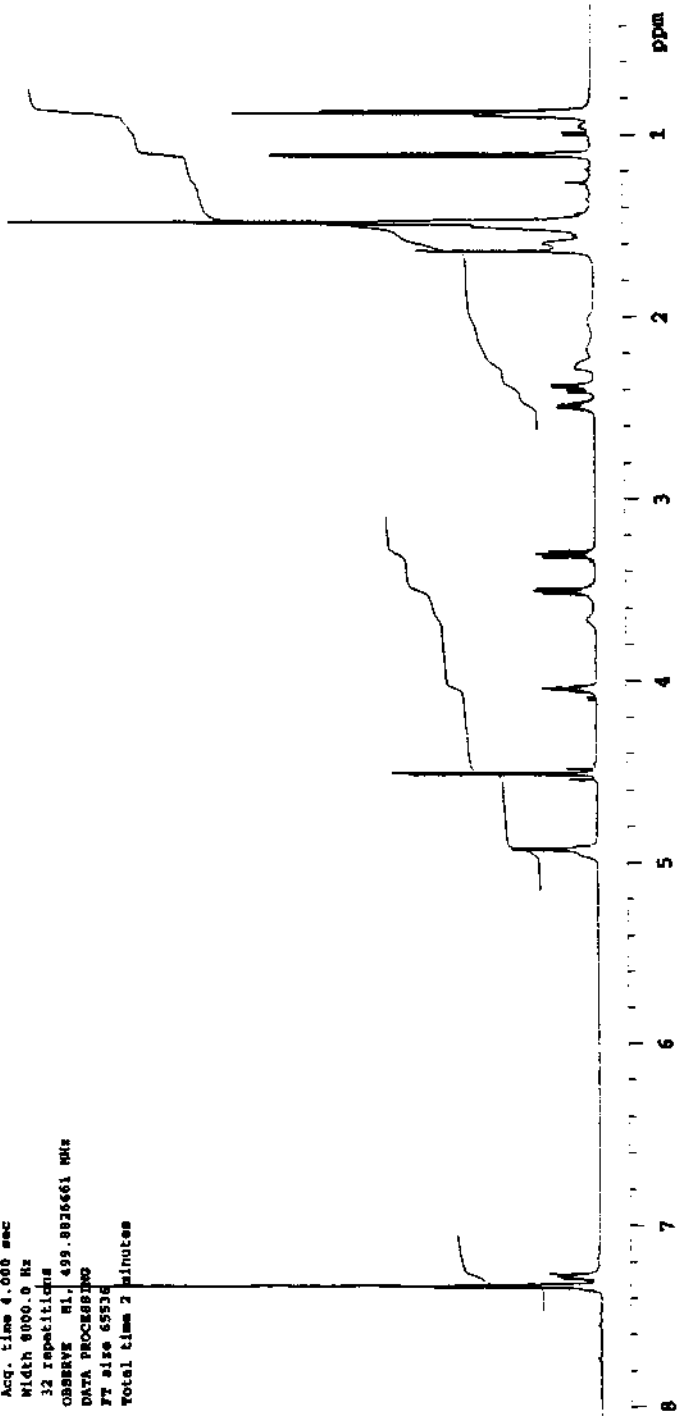
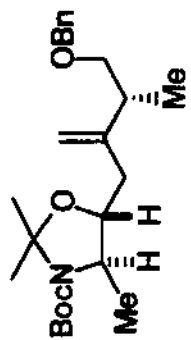
E-149 - Espectro de RMN- ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (54b) Irradiação em 2,3 ppm



E-150 - Espectro de RMN- ¹H em CDCl₃, 300 MHz (54b) Irradiação em 2,2 ppm



E-151 - Espectro de RMN- ^1H em CDCl_3 , 300 MHz (54b) Irradiação em 2,0 ppm



E-152- Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 300 MHz (54c)

Paulo melira, p192, cdc13, abr21pranndesy

Puter Sequence: NOESY.

Solvent: CDC13

Temp. 25.1 C / 299.1 K

File: br2
Page: 249
ASPNWd

MINERAL OILS

Pulse sequence: 70178
AS20M : 936

max. delay	1.250 sec
min	0.200 sec

Running 0.200 sec
Acq. time, 0.139 sec

[illegible]20 Width 3676.5 142
in. Floor 1210K10 repetitions
2 x 120 increments

ORDER 2 K 120 INCREASE M1, 433.8026

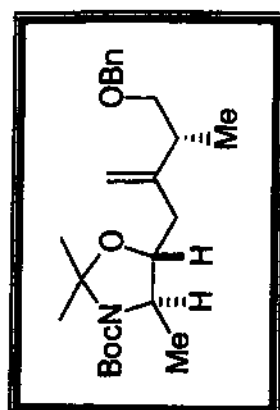
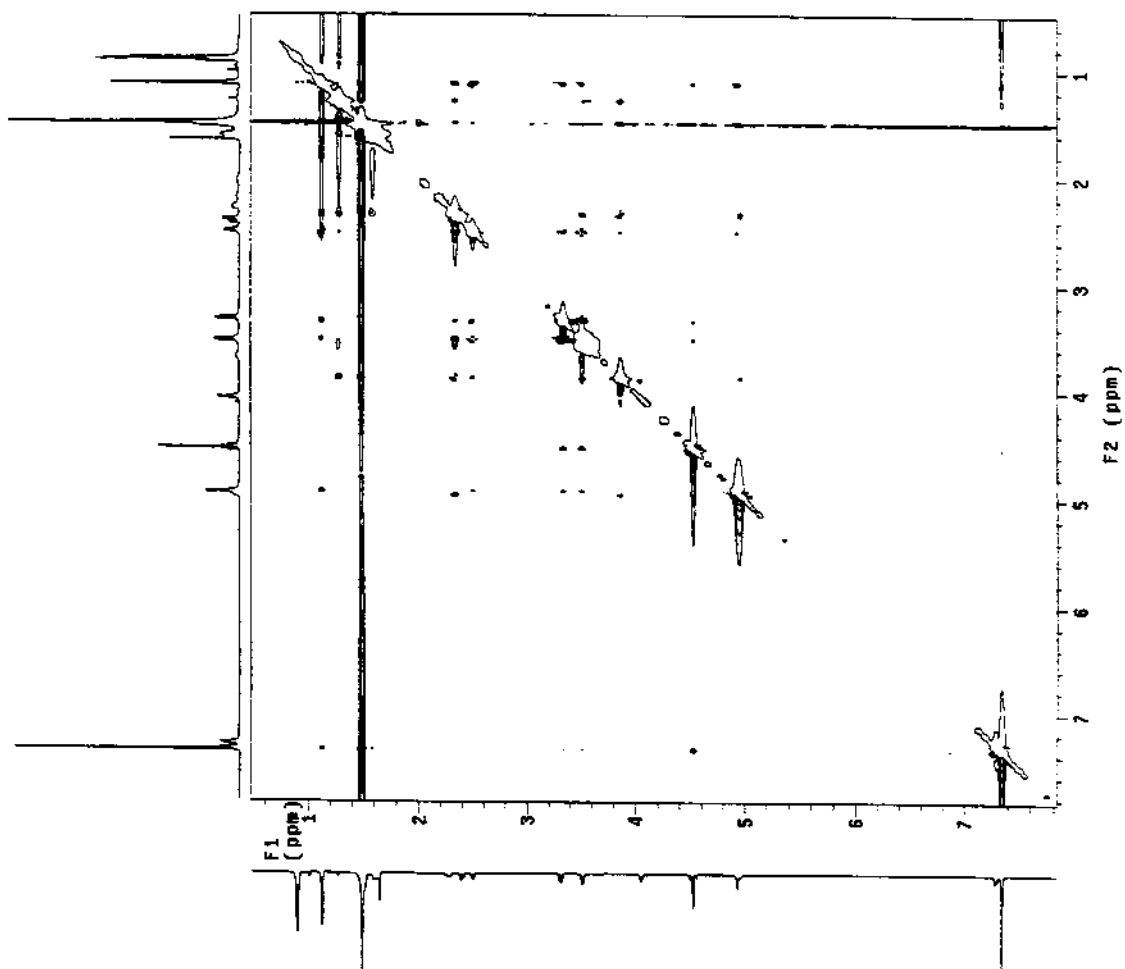
DATA PROCESSING

GAUSS apodization 0.064 udc
SI DATA ENDRESTART

FI DATA PROCESSING
Guest authorization 0. b35 r4c

Case # 2048 K 2410
FT size 0.035 sec

Total time 110 minutes



E-153- Espectro de NOESY em CDCl_3 (54c)

Paulo deira, P192, cdc13, nhr2prnm05v

Pulse sequence: NOESY

Solvent: CDCl3 298.1 K

Time: 02:21:00

INSTR: spect

Pulse sequence: NOESY

Mixing: 0.125 sec

Acq. time: 0.125 sec

Acq. time: 0.125 sec

20 vpm 3275.5 Hz

18 repetitions

2 vpm 3275.5 Hz

DATA PROCESSING

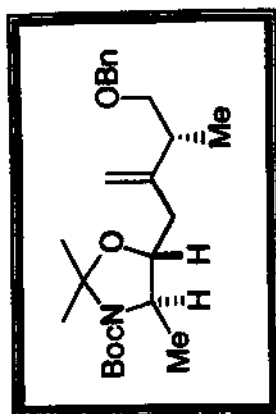
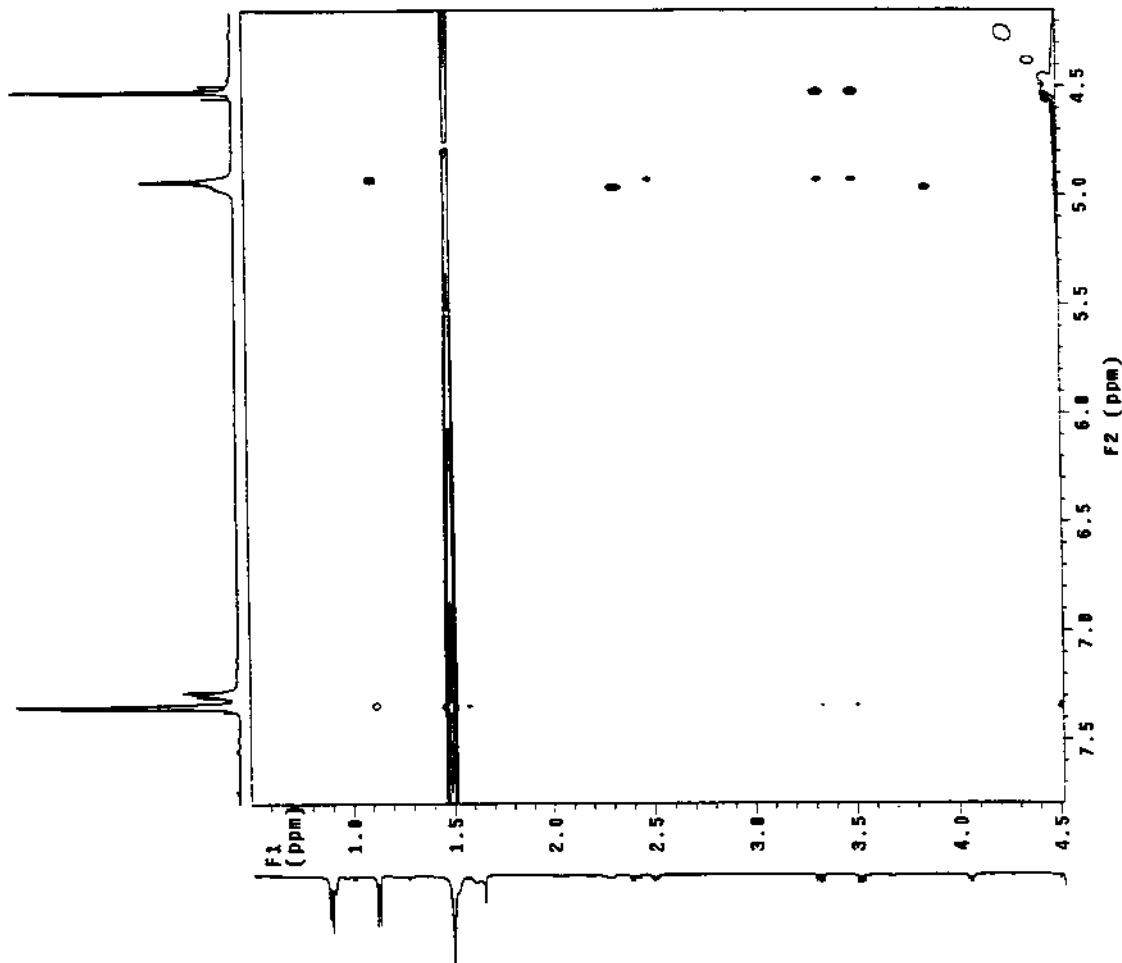
Gain: 0.004 sec

PI DATA PROCESSING

Gain: 0.005 sec

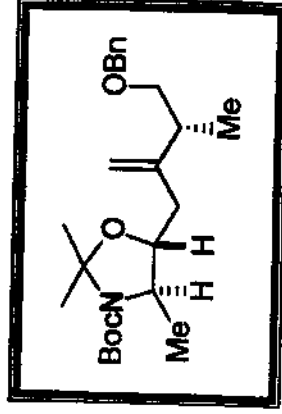
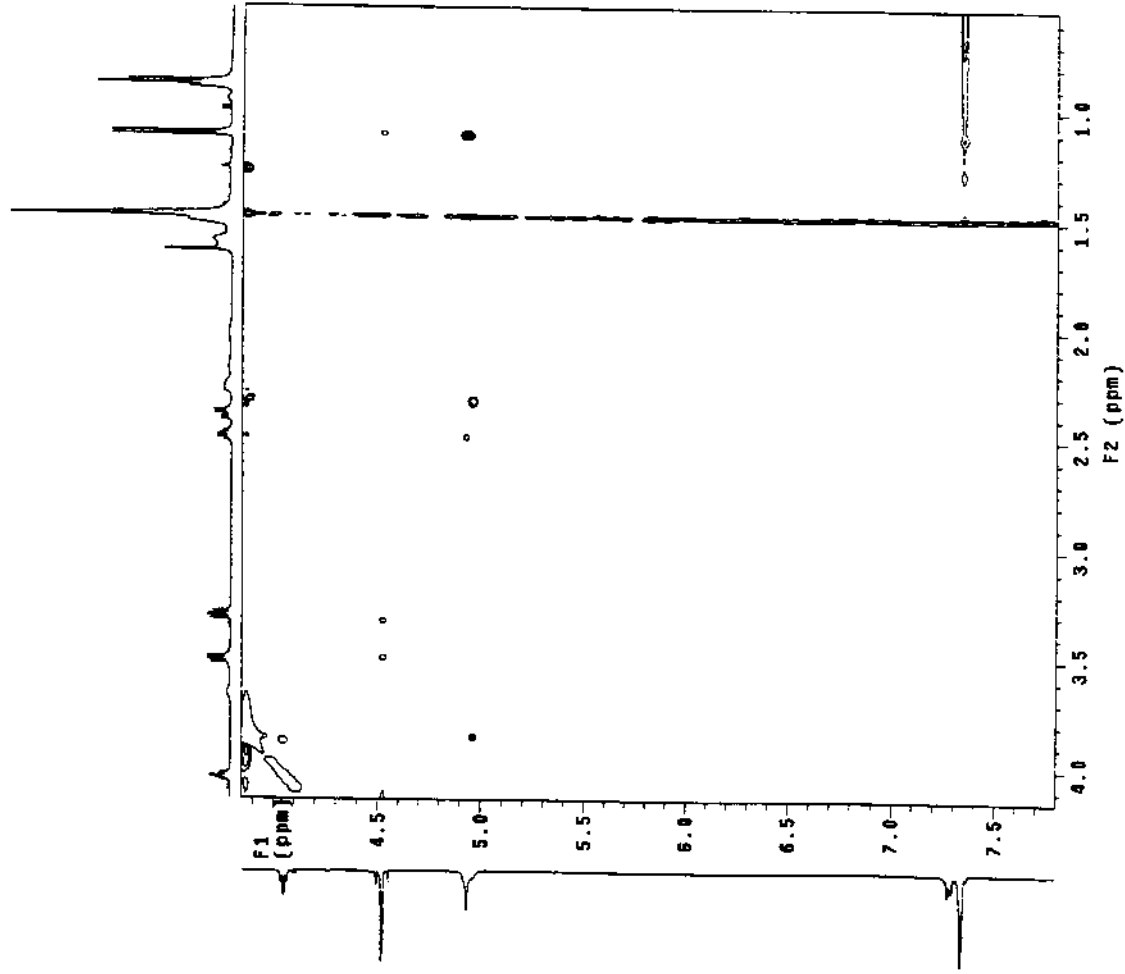
PI file 2848 N 2948

Total time 110 minutes



E-154- Espectro de NOESY em CDCl₃ (54c) Expansão

Paulo Vieira, P192, CDCl₃, 400MHz, NOESY
 Pulse sequence: NOESY
 Solvent: QDC13
 Temp: 25.0 C / 219.1 K
 File: 400219rmNOESY
 INOVA-500 "ndreup"
 PULSE sequence: NOESY
 Relax. delay 1.250 sec
 Mixing 0.400 sec
 CPMG time: 0.300 sec
 CPMG: 307.5 Hz
 20 Vials 307.5 Hz
 16 repetitions
 2 x 128 increments
 OBSERVE: H1/498.822626 MHz
 DATA PROCESSING
 Gain: amplification 0.064 sdc
 F1: PROCESSING
 Gain: amplification 0.035 sec
 F1 size 3048 x 2048
 Total time 110 minutes



E-155- Espectro de NOESY em CDCl₃ (54c) Expansão

Paulo Vieira, P192, cdc13, Abr21prNOESY

Pulse Sequence: NOESY

Solvent: QDC13

Temp: 25.3 C / 284.1 K

File: Abr21prNOESY

INSTR: Bruker

PULSE SEQUENCE: NOESY

Relax: delay 1.250 sec

Mixing: 0.200 sec

Acq. time 0.130 sec

2D Width 327.5 Hz

14 Requisitions

2 x 226 increments

Observed H1, 493.845850 MHz

DATA PROCESSING: 0.044 sec

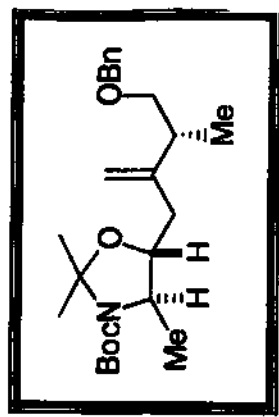
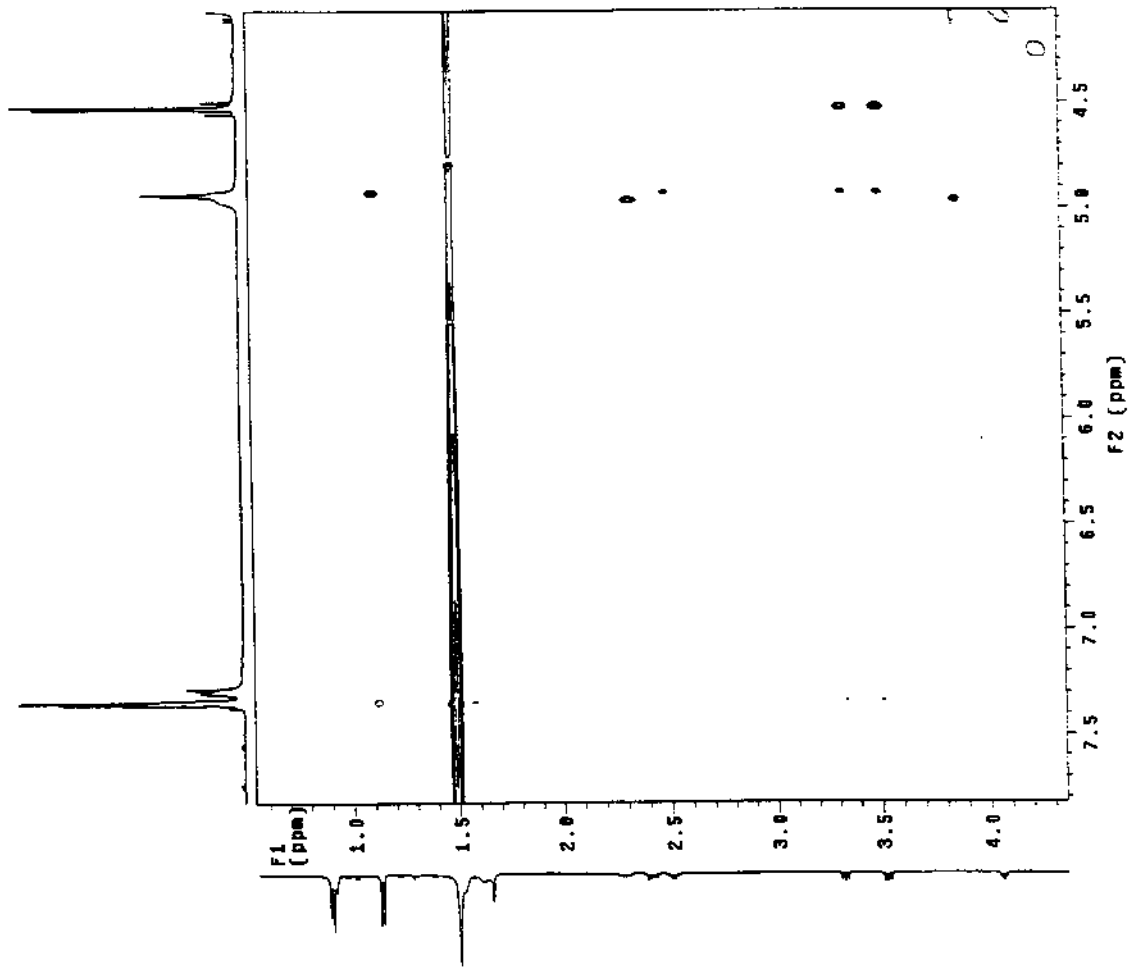
Global multiplication 0.044 sec

Global multiplication 0.044 sec

Global multiplication 0.044 sec

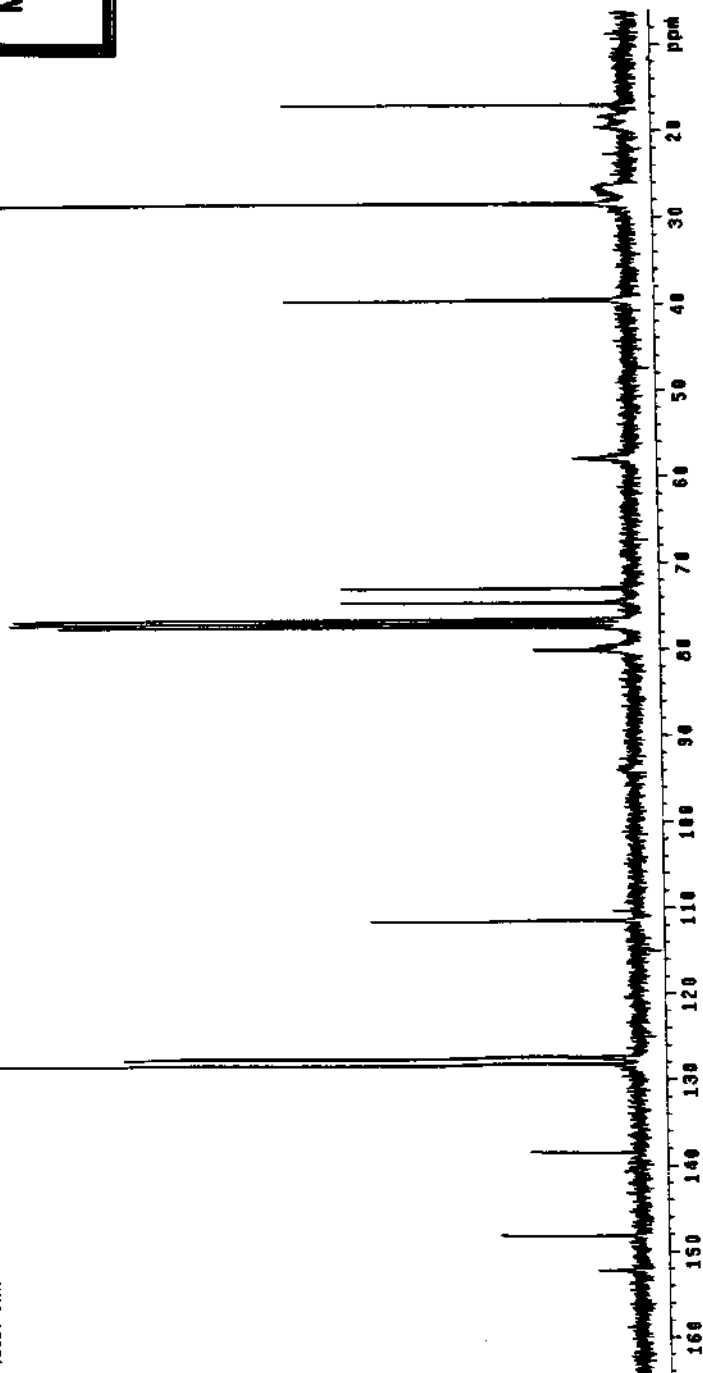
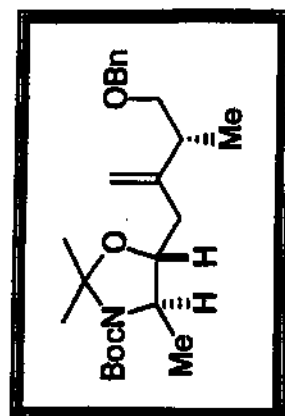
PT 0.130 sec x 226

Total time 110 minutes

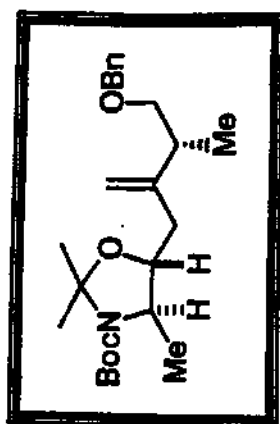
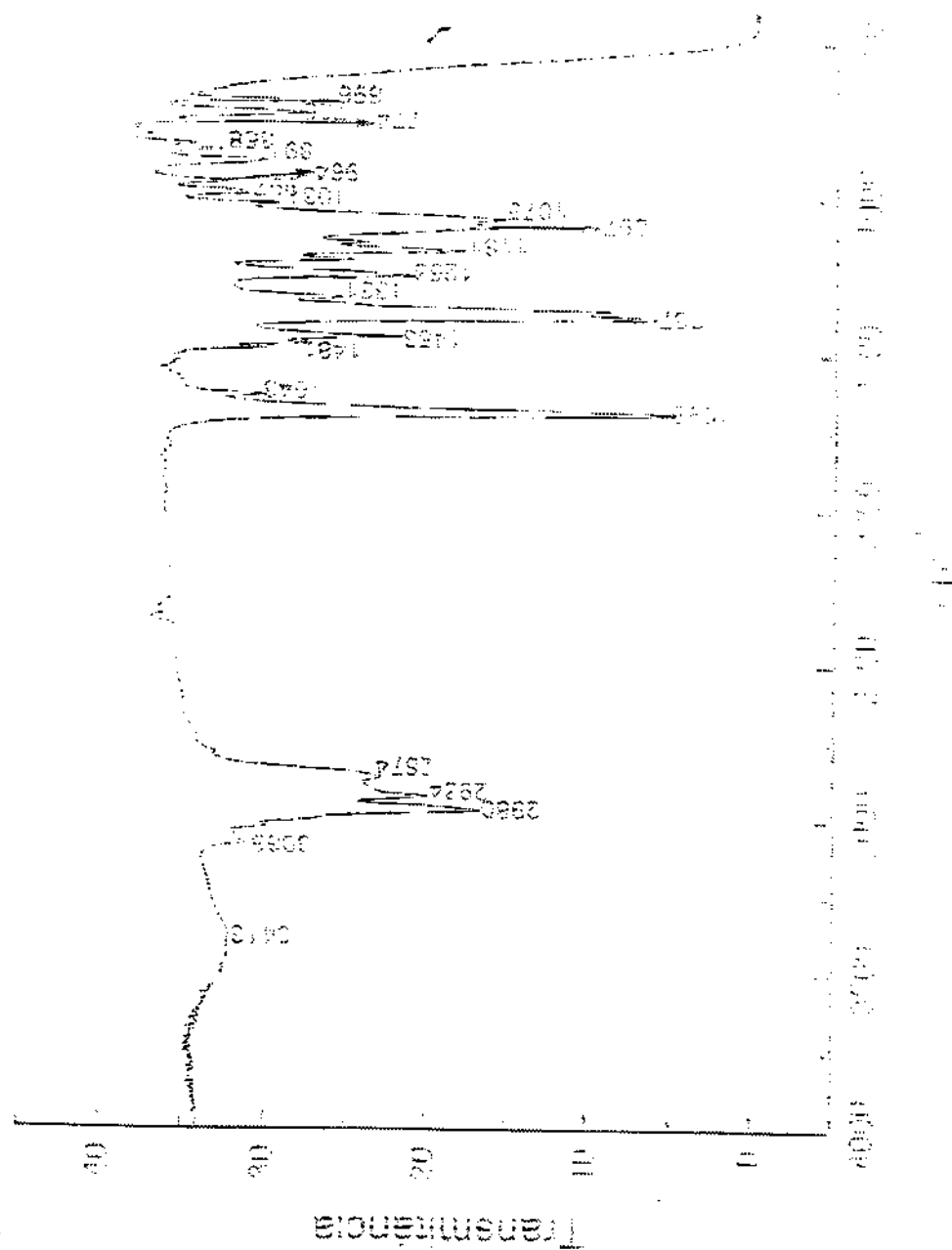


E-156- Espectro de NOESY em CDCl₃ (54c) Expansão

P.Metra 0-102 13C/cec13 abr19pmc
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: abr19pmc
 INOVA-500 "mreum"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 3.000 sec
 Pulse 41.5 degrees
 Acq. time 0.200 sec
 V1 10001.00 Hz
 V2 10001.00 Hz
 QASPRV C13 75.451884 MHz
 DECOUPL 41 350.000576 MHz
 Power 41 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 F1 time offsetting 1.0 Hz
 F1 F2 32768
 Total time 31 minutes



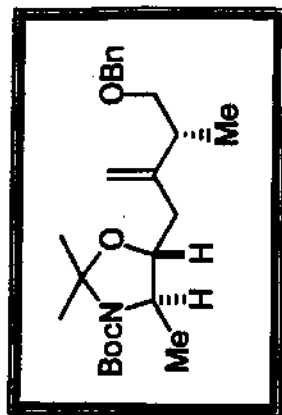
E-158- Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ 75 MHz (54c)



E-159- Espectro de IV (Filme) (54c)

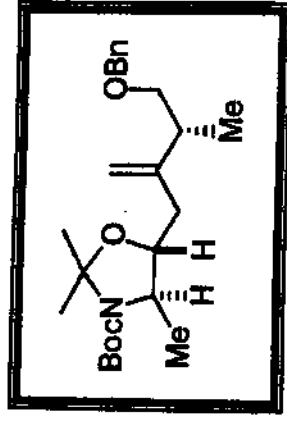
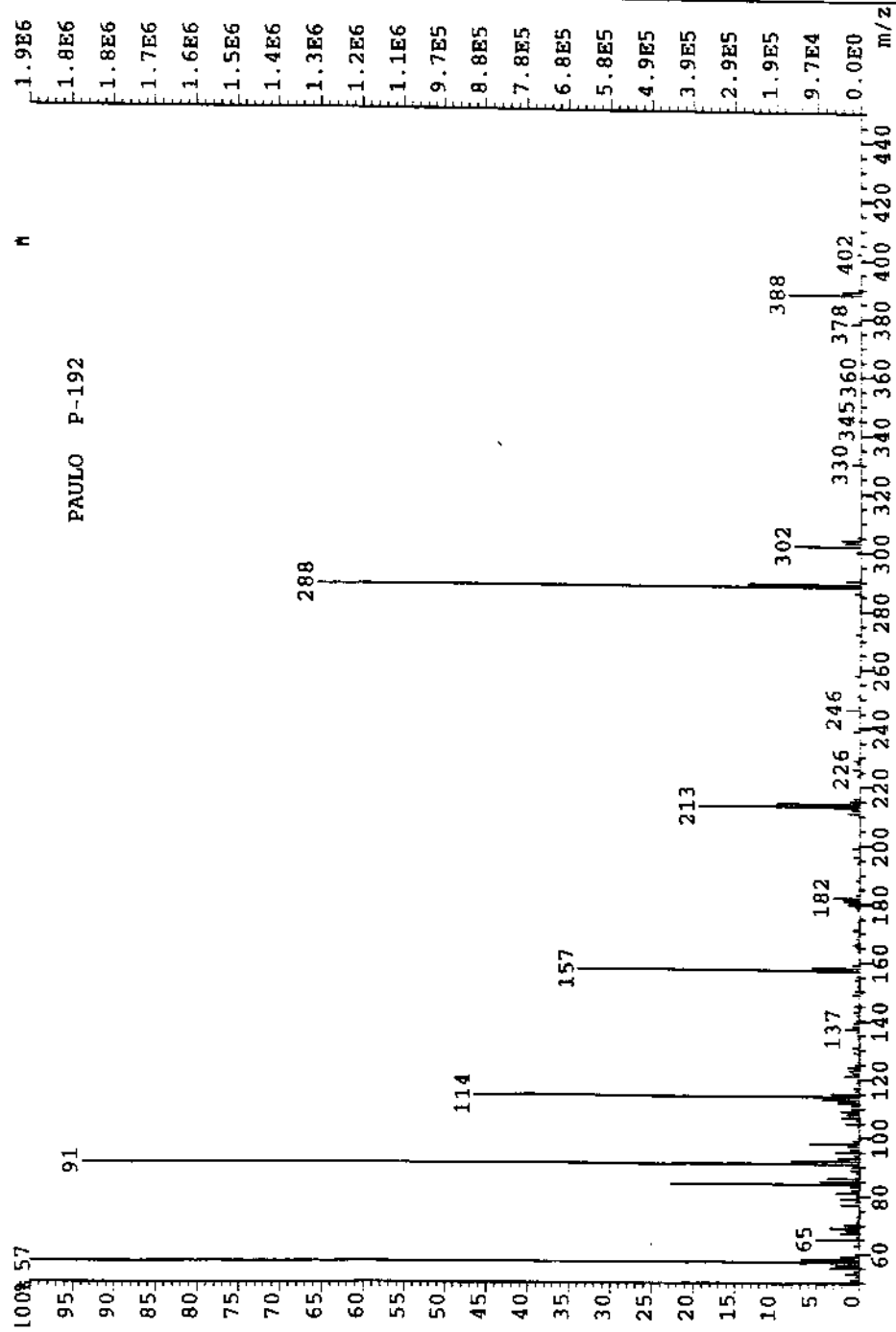
PAULO/ LUIZ CARLOS (P-192) 403.27226

m/z	Relative Intensity (approx.)
91.02500	95
115.05809	5
157.03117	45
182.10147	5
213.07906	20
288.12885	100
388.16322	5

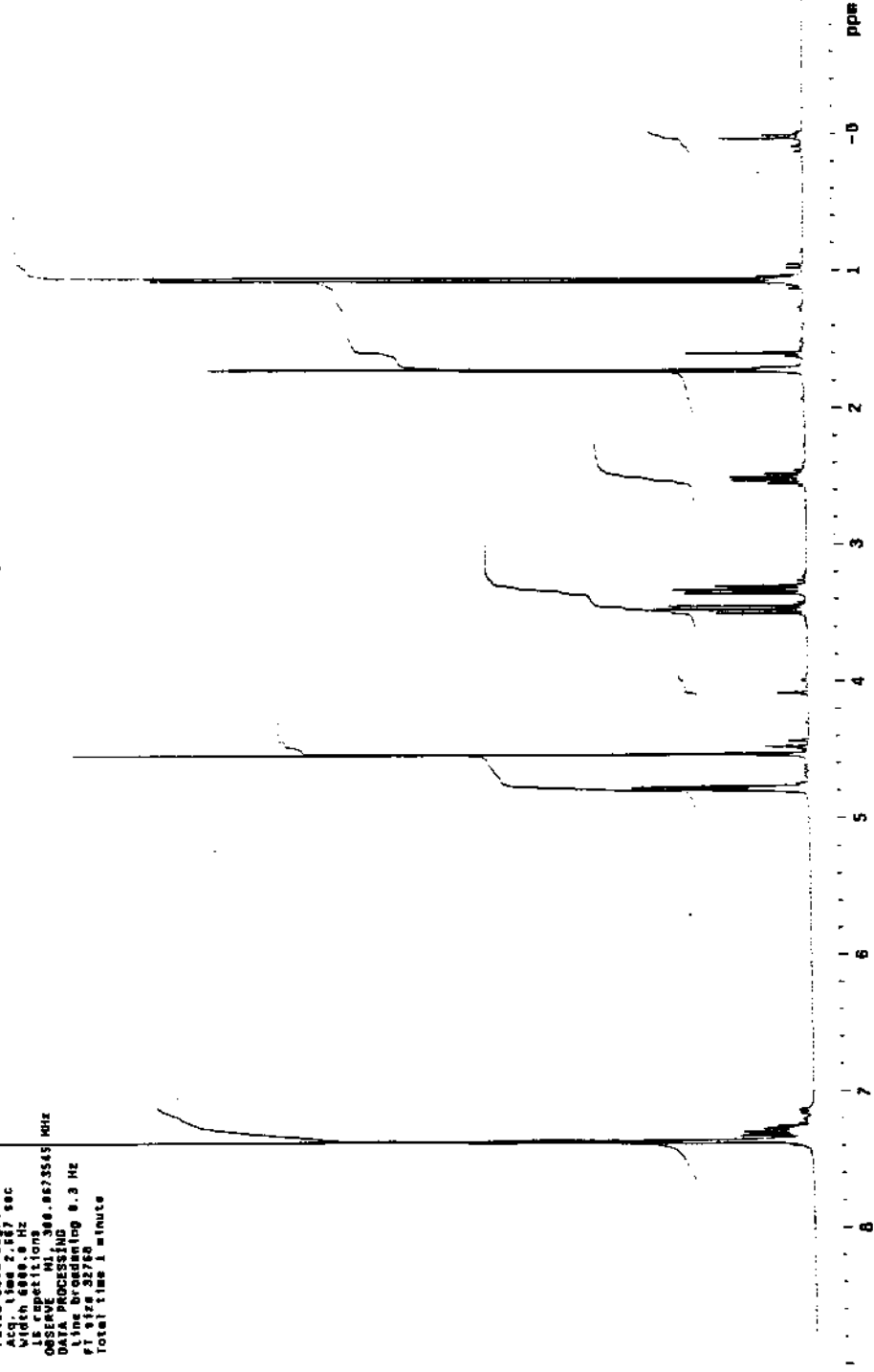
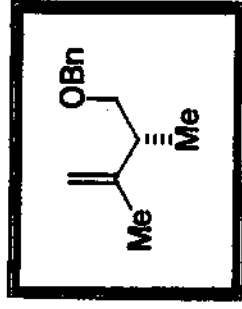


E-160- Espectro de Massa (54c)

File:MAI18 Ident:344_364 Win 1000PPM Acq:18-MAY-1999 14:14:59 +35:04 Cal:MAI18
 AutoSpec EI+ Magnet BpM:57 BpI:1945015 TIC:11416996 Flags:HALL

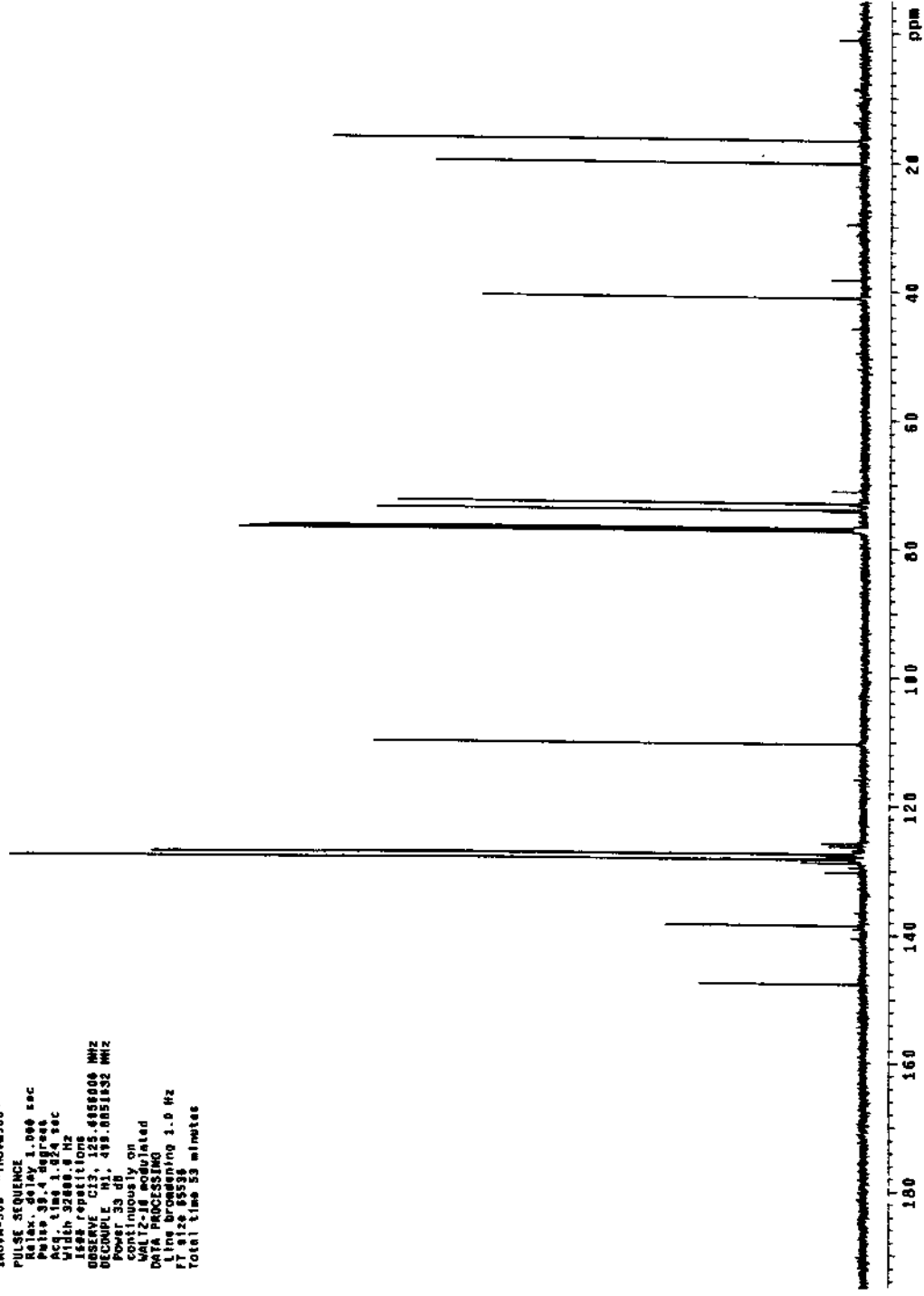
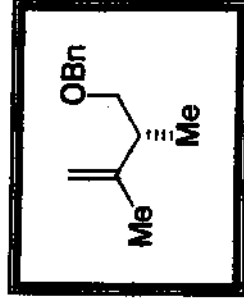


Rosana "4.53" cdcl3 jun2009h
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 DEINH-30000 "gemin1"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 30.2 degrees
 Acq. time 2.161560
 Norm method
 15 cm attenuation
 OBSERVE M1 300.8625545 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.3 Hz
 FI size 32768
 Total time 1 minute



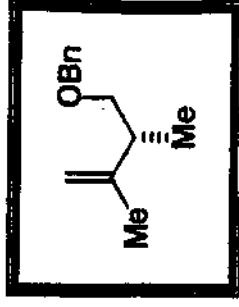
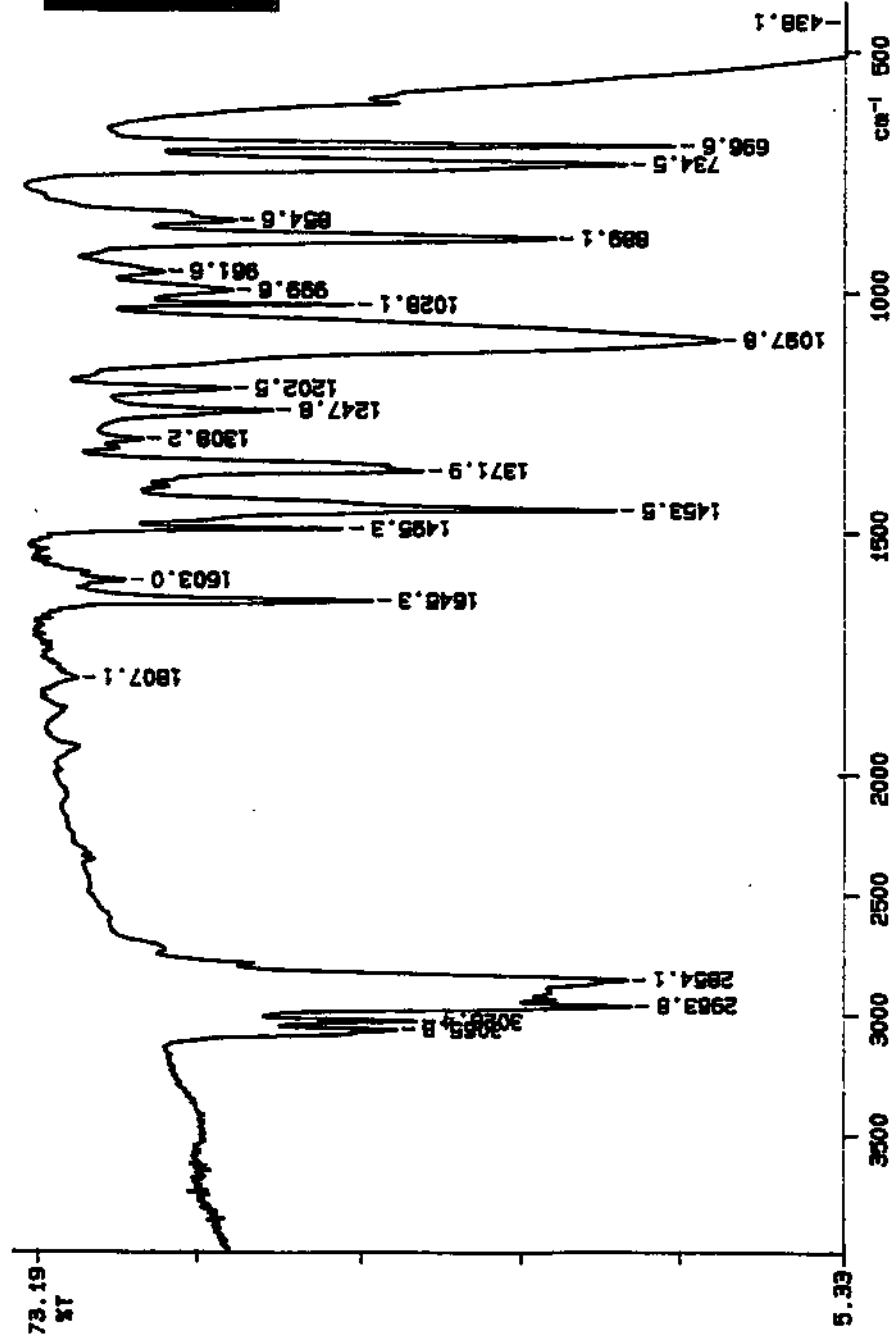
E-162- Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 300 MHz (33)

Rosana "H-125" cdc13 abr-02rogC
 Solvent: CDCl3
 Temp: 1.4 deg
 INOVA-500 "Inova500"
 PULSE SEQUENCE
 Relax: 40.00 sec
 Pulse 39.4 degrees
 Acq. time 1.024 sec
 Width 32000.0 Hz
 1600 repetitions
 OBSERVE C13, 125.495000 MHz
 DECOUPLE H1, 499.805102 MHz
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 53 minutes

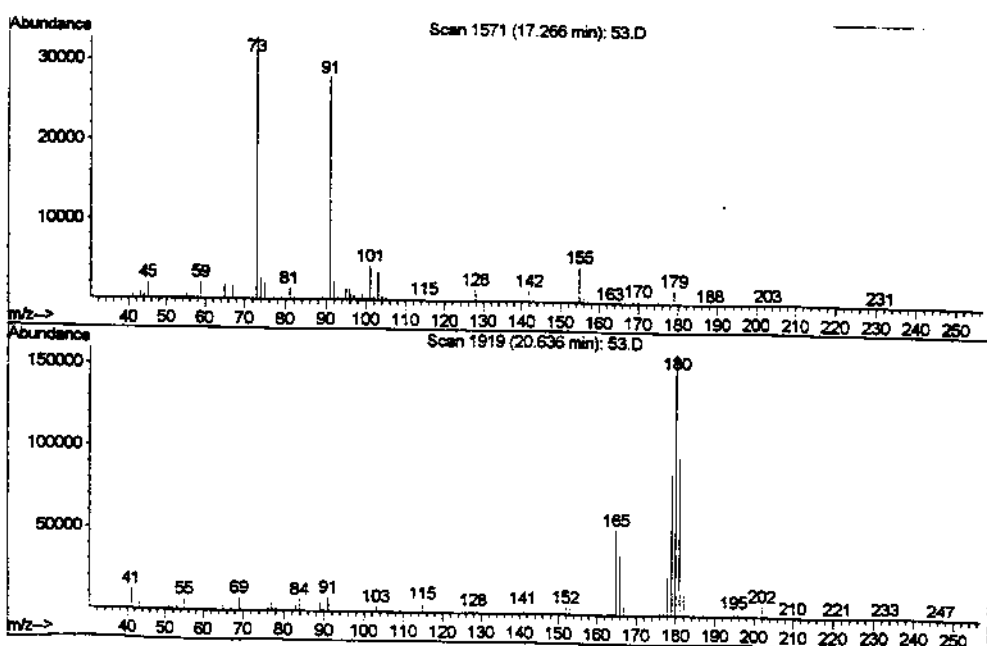
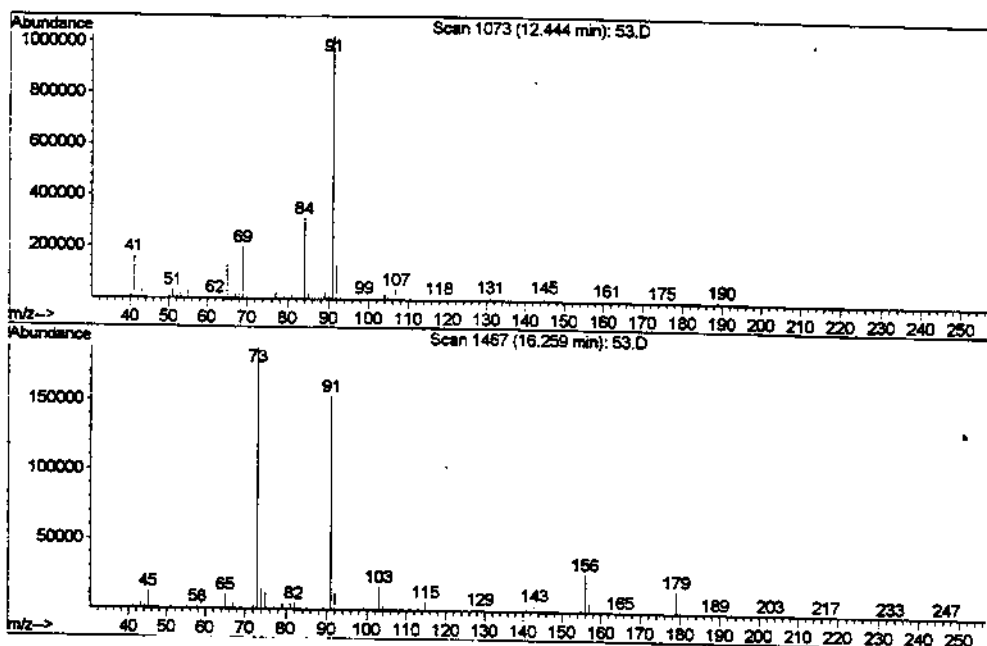
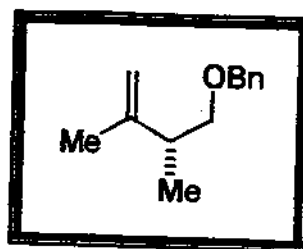


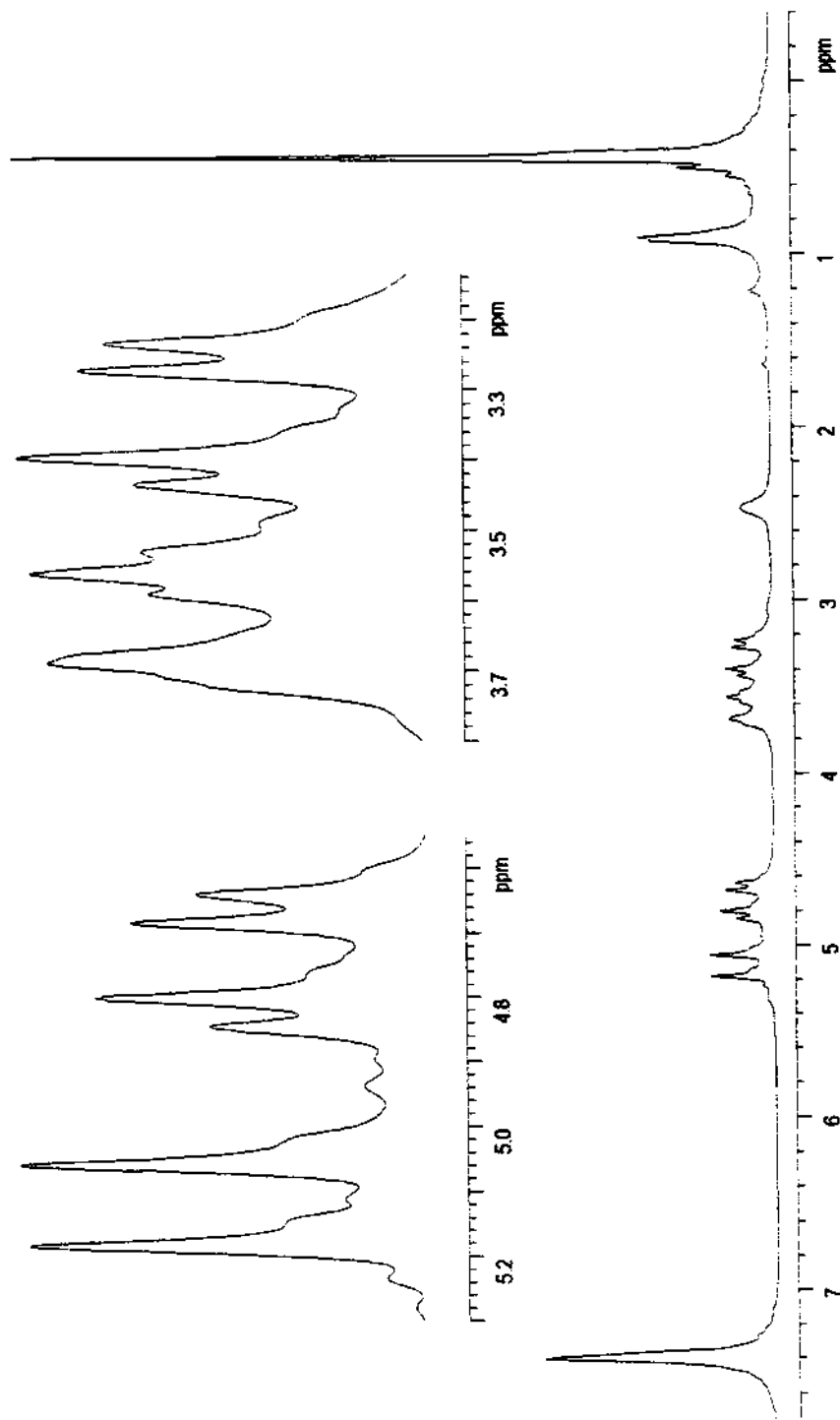
E-163- Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 75 MHz (33)

PERKIN ELMER

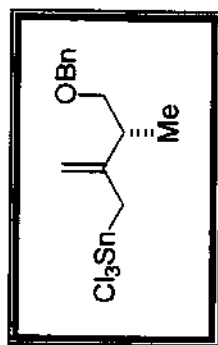
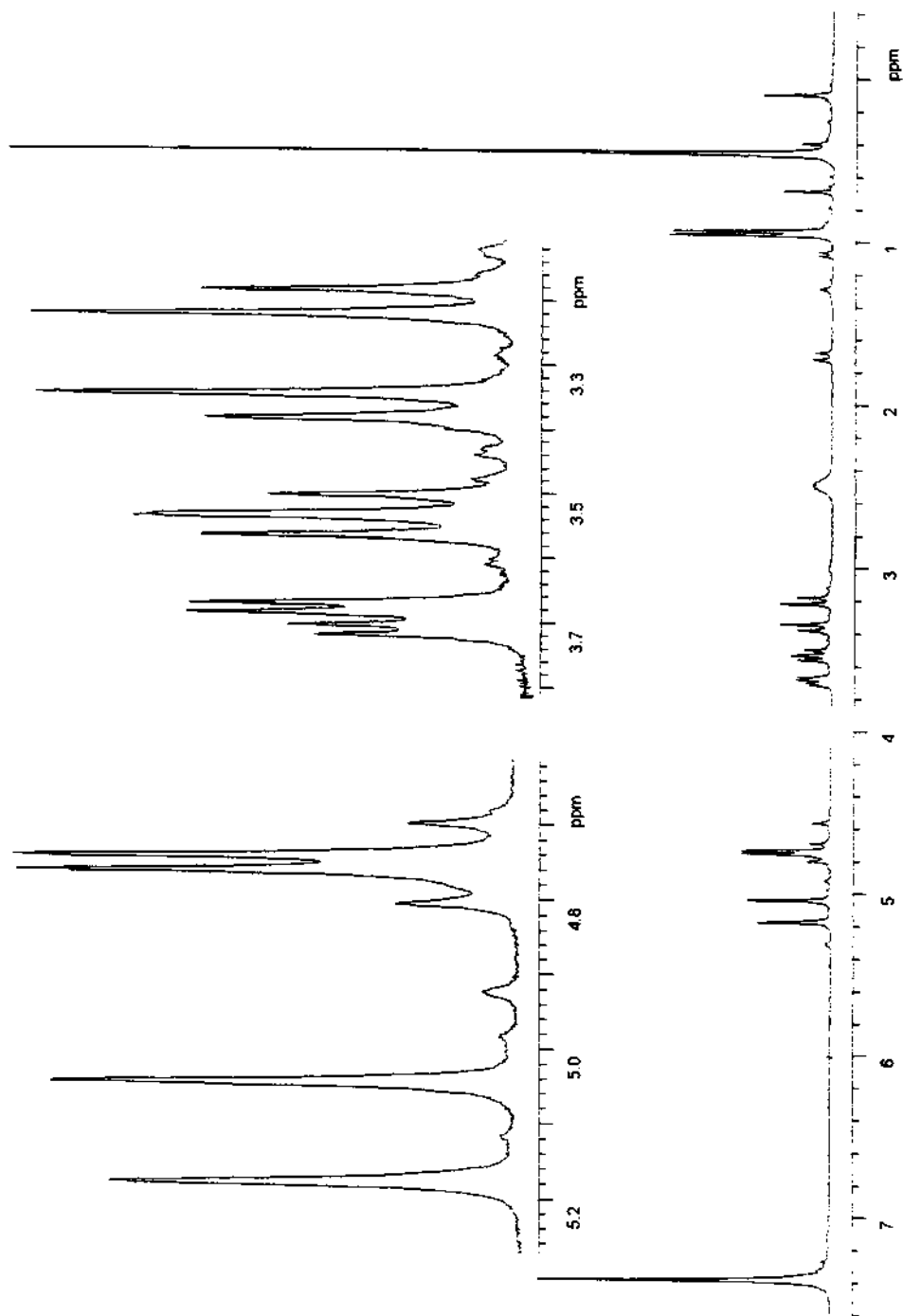


E-164- Espectro de IV (Filme) (33)

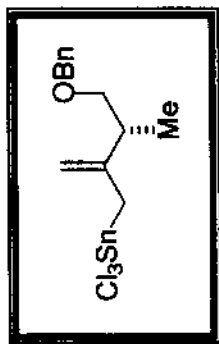
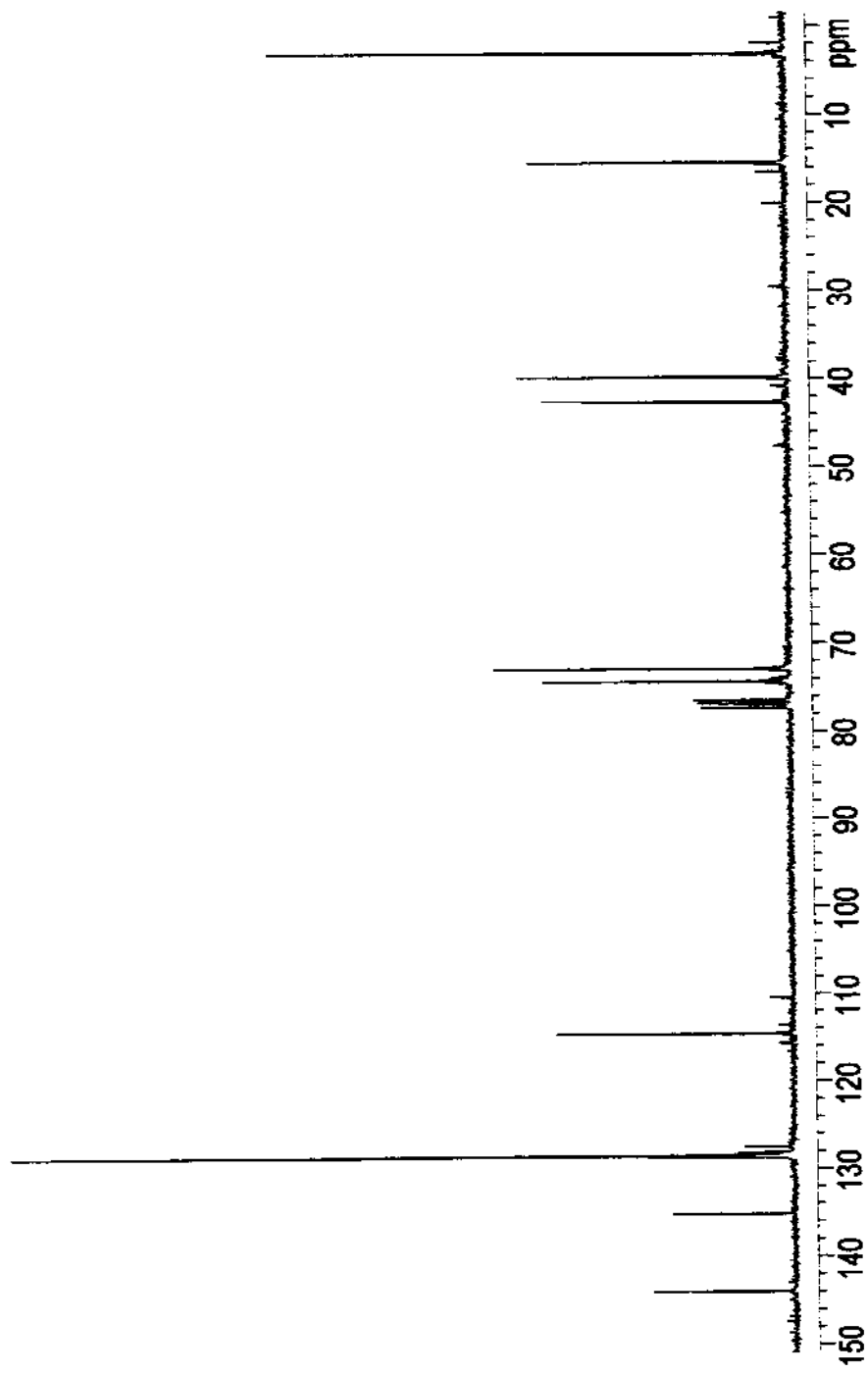




E-166 - Espectro de RMN- ^1H em CDCl_3 à -60°C (7a)

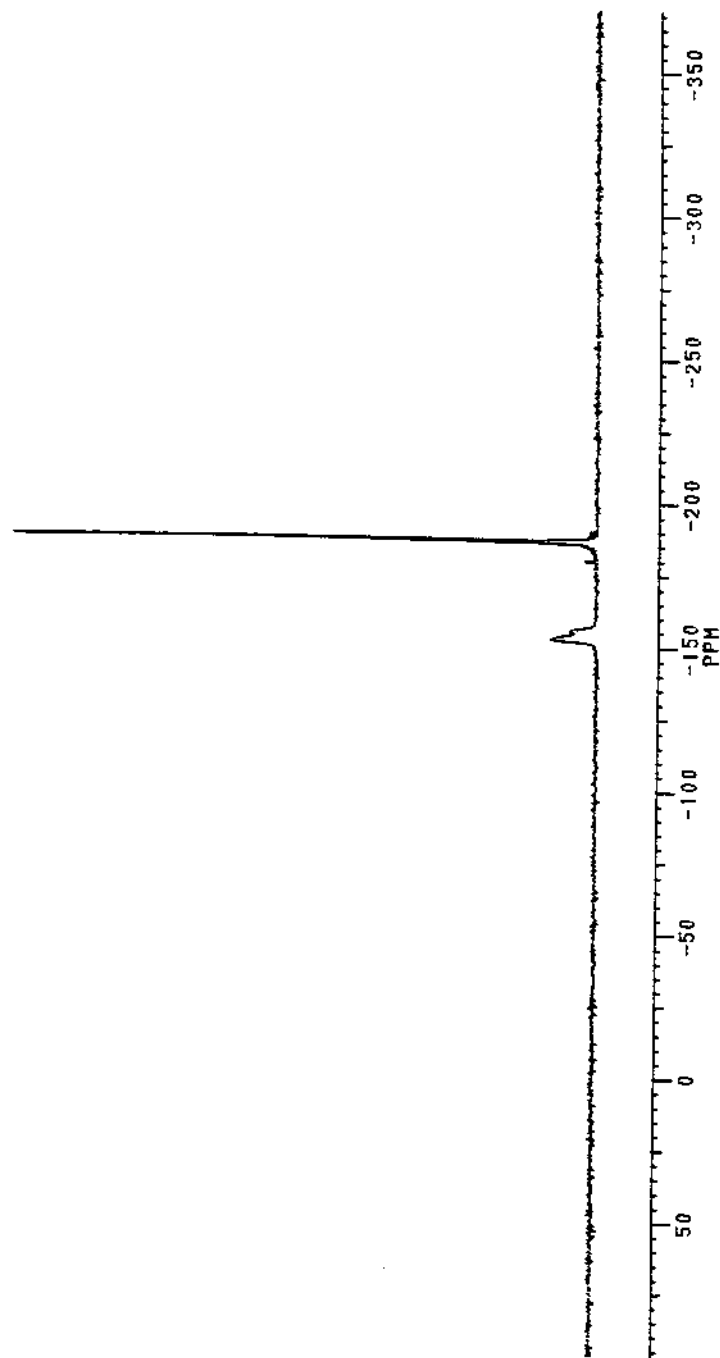
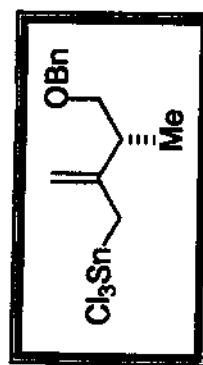


E-167 - Espectro de RMN- ¹H em CDCl₃ à 25 °C, 300 MHz (7a)



E-168 - Espectro de RMN- ¹³C em CDCl₃ à 25 °C, 75 MHz (7a)

PAULO STAN SNI19/CDCL₃/BB/-60 °C



E-169- Espectro de RMN ¹¹⁹Sn em CDCl₃, desacoplado -60 °C (7a)

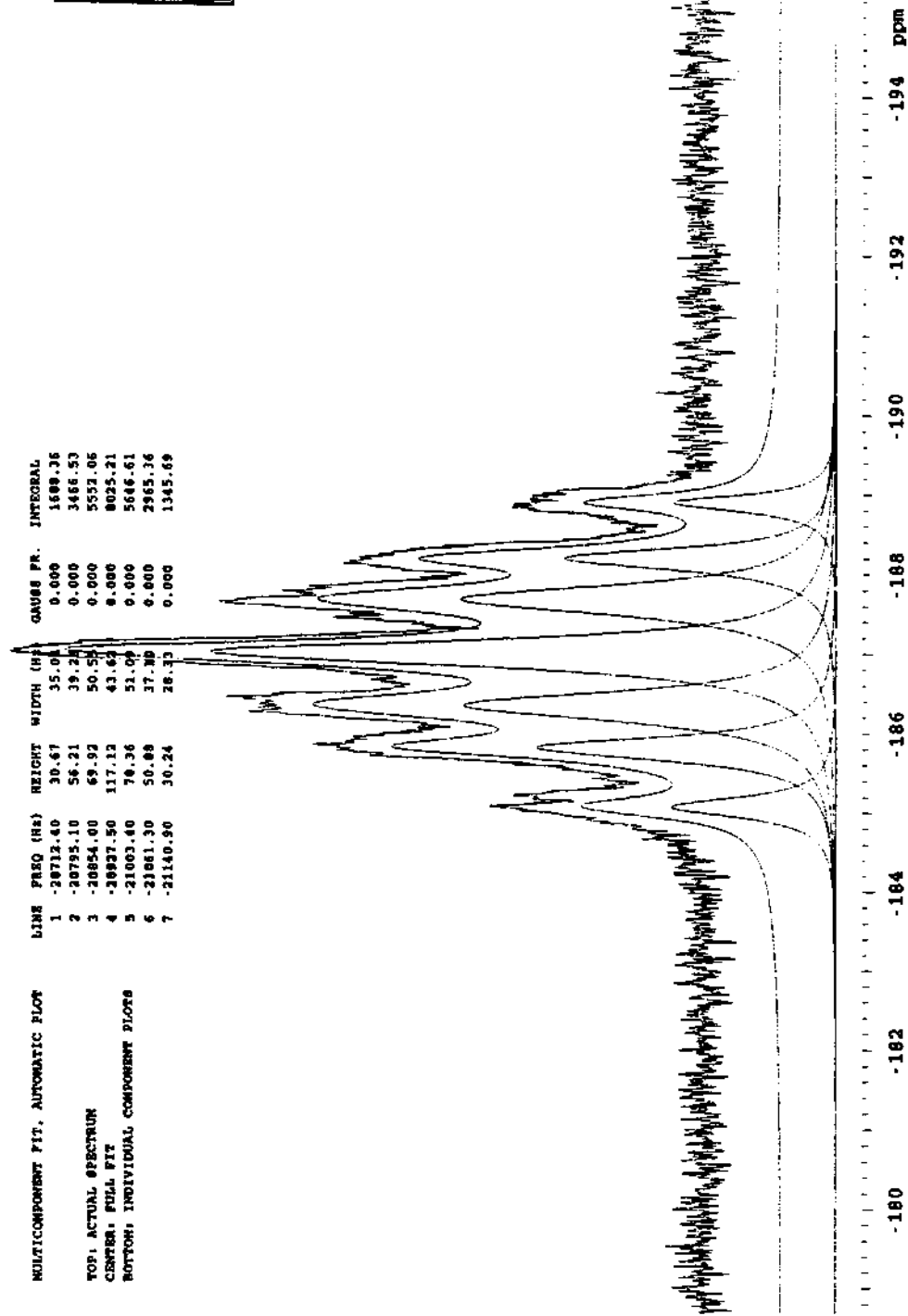
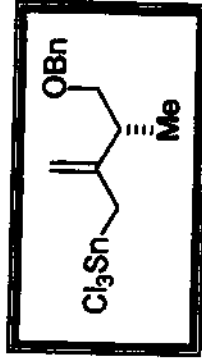
MULTICOMPONENT FIT, AUTOMATIC PLOT

TOP: ACTUAL SPECTRUM

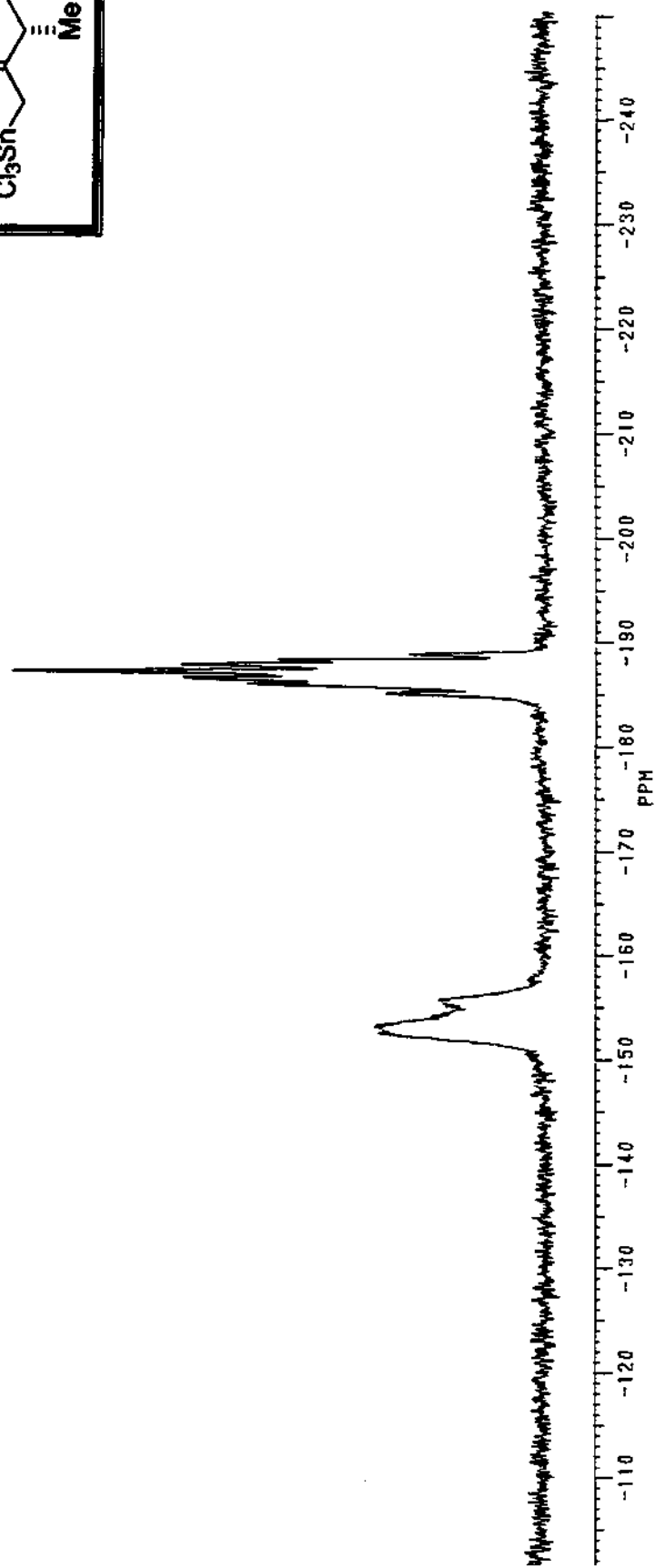
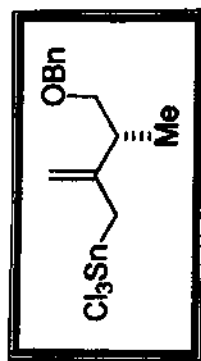
CENTER: FULL FIT

BOTTOM: INDIVIDUAL COMPONENT PLOTS

LINE	PSQ (Hz)	HEIGHT	WIDTH (Hz)	GAUSS PR.	INTEGRAL
1	-20712.40	30.67	35.04	0.000	1689.36
2	-20795.10	56.21	39.24	0.000	3466.53
3	-20854.00	69.92	50.55	0.000	5531.06
4	-20937.50	117.12	43.63	0.000	8025.21
5	-21003.40	78.36	51.09	0.000	5646.61
6	-21061.30	50.88	37.80	0.000	2965.36
7	-21140.90	30.24	28.33	0.000	1345.69



E-170 - Espectro de RMN ^{119}Sn em CDCl_3 , desconvolução do sinal em -186 ppm; -60°C (7a)



E-171- Espectro de RMN ^{119}Sn em CDCl_3 , acoplado -60 °C (7a)