



HAMID ULLAH

**MORITA-BAYLIS-HILLMAN EM SÍNTESE ORGÂNICA.
1) ESTUDOS PARA A SÍNTESE DE ALCALÓIDES DAS AMARYLLIDACEAE. 2)
SÍNTESE DIASTEREOSSELETIVA DE β -HIDRÓXI- α -AMINOÉSTERES.**

**CAMPINAS
2014**



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA**

**MORITA-BAYLIS-HILLMAN EM SÍNTESE ORGÂNICA.
1) ESTUDOS PARA A SÍNTESE DE ALCALÓIDES DAS AMARYLLIDACEAE. 2)
SÍNTESE DIASTEREOSSELETIVA DE β -HIDRÓXI- α -AMINOÉSTERES.**

ORIENTADOR: PROF. DR. FERNANDO ANTONIO SANTOS COELHO

**TESE DE DOUTORADO APRESENTADA AO
INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP PARA
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR EM
CIÊNCIAS.**

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA
POR HAMID ULLAH, E ORIENTADA PELO PROF. DR. FERNANDO ANTONIO SANTOS COELHO.**

Assinatura do Orientador

**CAMPINAS
2014**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca do Instituto de Química
Simone Lucas Gonçalves de Oliveira - CRB 8/8144

Ullah, Hamid, 1982-
UL4m Morita-Baylis-Hillman em síntese orgânica. 1) Estudos para a síntese de alcalóides das Amaryllidaceae. 2) Síntese diastereosseletiva de β -hidróxi- α -aminoésteres / Hamid Ullah. – Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador: Fernando Antonio Santos Coelho.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Reação de *Morita-Baylis-Hillman*. 2. *Amaryllidaceae*. 3. Alcalóides. 4. Ésteres de aminoácidos. I. Coelho, Fernando Antonio Santos. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Morita-Baylis-Hillman in organic synthesis. 1) Studies for the synthesis of Amaryllidaceae alkaloids. 2) Diastereoselective synthesis of β -hydroxy- α -aminesters

Palavras-chave em inglês:

Morita-Baylis-Hillman reaction

Amaryllidaceae

Alkaloids

Aminoacid esters

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Fernando Antonio Santos Coelho [Orientador]

Fernanda Gadini Finelli

Rodrigo Octavio Mendonça Alves de Souza

José Augusto Rosário Rodrigues

Paulo Cesar Muniz de Lacerda Miranda

Data de defesa: 20-02-2014

Programa de Pós-Graduação: Química

"E, quando você quer alguma coisa, todo o universo conspira (planeja) para ajudar você a alcançá-lo."

Paulo Coelho, The Alchemist

Dedico essa tese ao meu pai, Arab Khan, minha mãe, Isam Jana, meu primo Noor Zada e à minha família inteira. O suporte de vocês, carinho e amor incondicional me deu grande coragem para chegar até aqui. Essa conquista também é de vocês. Obrigado por tudo!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pelo dom da vida e por me deixar feliz e corajoso espiritualmente em todos os momentos da minha vida.

Ao Professor Fernando Coelho, pela oportunidade de fazer parte de seu grupo de pesquisa e pelo incentivo durante o desenvolvimento desse trabalho. Muito obrigado por compartilhar sua competência e sabedoria que contribuíram muito para minha formação pessoal e profissional. Toda a sua dedicação é muito estimulante para nós alunos.

Ao grande amigo Syed Badsha, Gabriel e Kristerson, pela ajuda e companhia que tornou a minha vida na Unicamp maravilhosa. Obrigado!

Agradeço todos os amigos do Laboratório de Síntese de Produtos Naturais e Fármacos, pela amizade e também pelas discussões que me fizeram crescer muito. Obrigado a todos: Kristerson, Bruno, Manoel, Luizão, José Tiago, André, Lucimara, Marília, Juliana, Naty, Bruno, João, Tiago, Natan e Lucas.

Para os amigos Manoel, Marília e Kristerson gostaria de fazer um agradecimento especial, por toda ajuda, discussões e sugestões ocorridas durante o desenvolvimento desse trabalho.

Aos técnicos Edson e Carolina pelo excelente suporte no laboratório.

Aos amigos dos Laboratórios dos Professores Roque, Pilli, Dias e Wanda Pereira Almeida, por toda a ajuda oferecida.

À toda minha família, por todo o suporte, amor e ensinamentos que levarei por toda a vida.

A todo o pessoal dos laboratórios de RMN, IV, e massas. Sônia, Paula, Anderson, e Rita.

Ao Instituto de Química-Unicamp, pela oportunidade de ter um ensino de qualidade e pela infraestrutura oferecida. Espero poder retribuir à sociedade todo o que eu aprendi nesta instituição.

À CNPq/TWAS, pela bolsa de Doutorado (Processo nº 190086/2010-6), e a Academia de Ciências do Terceiro Mundo (TWAS - Third World Academy of Sciences) pelo pagamento das despesas de traslado, auxílio-instalação e passagens de ida e volta para o meu país.

Súmula Curricular

Hamid Ullah

1. Formação acadêmica

- **2010-2014** Doutorado em Ciência (Data de defesa 20/02/2014). Orientador: Prof. Dr. Fernando Antônio Santos Coelho - IQ/UNICAMP, SP., Brasil.
Título: Morita-Baylis-Hillman em síntese orgânica. 1) Estudos para a síntese de alcalóides das Amaryllidaceae. 2) Síntese diastereosseletiva de β -hidróxi- α -aminoésteres.
- **2003-2006** Mestre em Química Orgânica – Universidade Federal de Artes, Ciência e Tecnologia, Karachi, Paquistão.
- **2006-2007** Bacharel em Educação (Química e Ciência Geral)– Universidade de Karachi, Paquistão.
- **2000-2002** Bacharel em Ciência (Química) – Universidade Gomal – Paquistão.

2. Produção científica

3.1 Publicações

Ullah, H.; Ferreira, A. V.; Bendasoli, J. A.; Rodrigues Jr, M. T.; Coelho*, F.
A versatile approach to non-coded β -hydroxy- α -amino esters and α -amino esters/acids from MBH adducts. (artigo submetido)

3.2 Congressos/eventos

(i) **Ullah, H.;** Coelho, F.; A direct approach towards the preparation of intermediates to the synthesis of Amaryllidaceae Alkaloids from Morita Baylis-

Hillman Adducts. (Apresentação de Trabalho/Poster) in *Blucher Chemistry Proceedings*, São Paulo, v. 1, n. 1,p.319, set.2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5151/chempro-14bmos-r0319-1>

(ii) **Ullah, H.**; Coelho, F. A direct approach towards the preparation of intermediates to the synthesis of Amaryllidaceae Alkaloids and β -hydroxy- α -amino acids from Morita Baylis-Hillman Adducts. (Apresentação de Trabalho/ pôster)./ *3rd Brazil Spain work shop on Organic chemistry*, IQ/UNICAMP, Brasil, **2012**.

(iii) **Ullah, H.**; Luna-Freire, K. R.; Coelho, F., A direct approach the preparation of intermediates to the synthesis of Amaryllidaceae Alkaloids from Morita Baylis-Hillman Adducts. (Apresentação de Trabalho/Seminário oral) / *11th international and 23rd national chemistry conference, Pakistan*, **2012**.

(iv) **Ullah, H.**; Ferreira, A. V.; Rodrigues Jr, M. T.; Coelho*, F., Synthesis of β -hydroxy- α -amino esters and non-proteinogenic α -amino acids from Morita-Baylis-Hillman adducts.; (Apresentação de Trabalho / pôster) in *Blucher Chemistry Proceedings*, São Paulo, v. 2, n. 1,p.173, set.2013. Disponível em: http://dx.doi.org/10.5151/chempro-15bmos-BMOS2013_2013819143637

(v) Guidotti, B. B.; Correia, J. T. M.; **Ullah, H.**; Coelho, F., An expeditious approach to (+)-polyoxamic acid and derivatives from asymmetric Morita-Baylis-Hillman reaction.; (Apresentação de Trabalho / pôster) in *Blucher Chemistry Proceedings*, São Paulo, v. 2, n. 1,p.190, set.2013. Disponível em: http://dx.doi.org/10.5151/chempro-15bmos-BMOS2013_2013820193928

(vi) *11th International symposium on natural product chemistry*, **2008** (Participante).

Resumo

Esse trabalho de doutorado visou explorar o potencial sintético da reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) na preparação de intermediários sintéticos, que possam ser utilizados na síntese total de produtos naturais. Na primeira parte deste trabalho, realizamos estudos para a síntese total do alcalóide (\pm)-Plicamina e de outros alcalóides, isolados de plantas da família das Amaryllidaceae, estruturalmente semelhantes. Desenvolvemos uma nova abordagem sintética para esse trabalho, que culminou com o estabelecimento de uma nova metodologia para a preparação de β -hidróxi- α -amino ésteres. A ozonólise, oximação e subsequente redução do aduto de Morita-Baylis-Hillman sililado, proveniente do bromopiperonal, forneceu um β -hidróxi- α -aminoéster, com estereoquímica relativa *anti*, e elevada diastereosseletividade. Esse foi transformado em um intermediário avançado (β -hidróxi- α -aminoéster *N*-alquilado) para a síntese do alcalóide, já que possui todos os grupos funcionais necessários para atingir o alvo final. Na segunda parte desse trabalho, avaliamos o escopo da nova metodologia de síntese de β -hidróxi- α -aminoésteres. Essa metodologia, simples e direta, permitiu a preparação de diferentes β -hidróxi- α -aminoésteres, com elevada diastereosseletividade em 4 etapas e bons rendimento globais. Esse é o primeiro exemplo de síntese β -hidróxi- α -aminoésteres, a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH).

Abstract

This work of doctorate explored the synthetic potential of Morita-Baylis-Hillman (MBH) reaction in the preparation of synthetic intermediates that could be utilized in the synthesis of natural products. In the first part of this work we performed studies towards the total synthesis of (\pm)-Plicamin and the other structurally related alkaloids, isolated from the plants of the Amaryllidaceae family.

We developed a new synthetic approach, which culminated with the establishment of the new methodology for the preparation of β -hydroxy- α -amino esters. The ozonolysis, oxymation and subsequent reduction of the silylated Morita-Baylis-Hillman adduct, obtained from bromopiperonal, furnished a β -hydroxy- α -aminoester, with a relative stereochemistry *anti*, in high diastereoselectivity. This was transformed further to an intermediate (*N*-alkylated β -hydroxy- α -aminoester), which has almost all the necessary functional groups to allow the synthesis of the target alkaloid.

In the second part of this work we evaluated the scope of the new methodology of the synthesis of β -hydroxy- α -aminoester. This simple and direct methodology allowed us the preparation of different β -hydroxy- α -aminoesters, with high diastereoselectivities, in four steps with good global yield. Additionally, this work demonstrates a first example the synthesis of β -hydroxy- α -aminoesters from the Morita-Baylis- Hillman (MBH) adducts.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	xxiii
LISTA DE ESQUEMAS.....	xxvii
LISTA DE TABELAS	xxix
Capítulo 1	1
Estudos para a síntese de Alcalóides das Amaryllidaceae.....	1
1. Introdução.....	1
1.1. Os Alcalóides da Família das Amaryllidaceae	1
1.1.1. O Alcalóide Plicamina	4
1.2. Reação de Morita-Baylis-Hillman	10
1.3. Objetivo.....	11
1.4. Análise retrosintética.....	12
2. Resultados e discussão	14
2.1. Obtenção do intermediário (\pm) 24: (diidroisoquinolínico <i>N</i> -alquilado)	14
2.1.1. As estratégias sintéticas para a preparação dos intermediários 31 e 32 .	17
2.2. Conclusões e Perspectivas	35
Capítulo 2	38
3. Síntese diastereosseletiva de β -hidróxi- α -aminoésteres.....	38
3.1. Introdução	38
3.2. Objetivos	45
3.3. Análise Retrossintética.....	46
3.4. Resultados e Discussão	47

3.4.1. Preparo dos adutos de MBH 83-89.....	47
3.4.2. Proteção dos adutos de MBH: preparo dos intermediários 76-82.....	48
3.4.3. Oxidação da ligação dupla (ozonólise) e a oximação dos intermediários 76-82: Preparo dos α -oximinoésteres 69-75.....	51
3.4.4. Redução dos Ésteres α -oximínicos: Preparo dos β -hidróxi- α -aminoésteres anti 62-68.	54
3.4.5. Comprovação da estereoquímica relativa dos β -hidróxi- α -aminoésteres.	57
3.5. Conclusão	60
4. Parte Experimental	61
4.1. Informações Gerais	61
4.2. Procedimentos e dados espectroscópicos da primeira parte do trabalho (relacionadas com a síntese total de plicamin)	62
4.2.1. Procedimento geral para preparação dos adutos de MBH.....	62
4.2.2. Procedimento para preparação do Tricloroacetimidato de p-metóxi-benzil	65
4.2.3. Procedimento geral para proteção do hidroxila do aduto de MBH com PMB	68
4.2.4. Procedimento geral para preparação de álcool 39	70
4.2.5. Procedimento geral de proteção com TBS	73
4.2.6. Procedimento geral para ozonólise e oximação.....	76
4.2.7. Procedimento para a redução da α -ceto-oxima.....	81
4.2.8. Procedimento para aminação redutivo para preparação de composto 32 90	

Capitulo 2	94
Parte Experimental	94
4.3. Procedimentos e dados espectroscópicos.....	94
4.3.1. Procedimento geral para a desproteção do grupo de TBS.....	140

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de algumas espécies de plantas Amaryllidaceae	1
Figura 2. Alguns Exemplos de alcalóides isolados de plantas da família Amaryllidaceae.....	3
Figura 3. Estrutura de alcalóide Plicamina	5
Figura 5. Estruturas de alcalóides Plicamina 6, Pantacristatina 2 e Narciclasina 3.	12
Figura 6. Rota retrossintética para a síntese de alcalóide Plicamina 6	13
Figura 7. Estruturas de intermediário (\pm) 24 (Diidroisoquinolínico <i>N</i> -alquilado)...	15
Figura 8. Estratégias para a síntese de Plicamina 6	16
Figura 10. Espectro de RMN de ^1H de 31 (600 MHz, CDCl_3).....	28
Figura 11. Proposta para o mecanismo da reação de redução da oxima	29
Figura 12. Espectro de RMN de ^1H de composto 32 (600 MHz, CDCl_3)	34
Figura 13. Representação geral da reações de aminação redutiva.....	35
Figura 14. Padrões estruturais de β -hidroxi- α -aminoésteres	39
Figura 15. Exemplo de compostos biologicamente ativos que apresentam o padrão estrutural de β -hidróxi- α -amino carbonílico e amino-álcool vicinal	40
Figura 16. Possíveis transformações químicas dos compostos β -hidróxi- α -aminocarbonílicos	43
Figura 17. Algumas metodologias empregadas para a síntese de β -hidróxi- α -aminocarbonílicos	44
Figura 18. Espectro de RMN de ^1H de 77 (250 MHz, CDCl_3).....	50
Figura 19. Mecanismo para a reação de proteção com o TBSCl.....	51
Figura 20. Espectro de RMN de ^1H de composto 72 (250 MHz, CDCl_3)	53
Figura 21. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto 65	56
Figura 22. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 90	59
Figura 23. Racionalização para explicar a diastereosseletividade <i>anti</i>	59

Figura 24. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do aduto de MBH 14	64
Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) do aduto de MBH 14	65
Figura 26. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 37	67
Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) do composto 37	67
Figura 28. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto 38	69
Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) do composto 38	70
Figura 30. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 62,5 MHz) do composto 39	72
Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) do 39	73
Figura 32. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto 28	75
Figura 33. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) do composto 28	76
Figura 34. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto 29	78
Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) do composto 29	79
Figura 36. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto 30	80
Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) do composto 30	81
Figura 38. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) do composto 31	83
Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 600 MHz) do composto 31	84
Figura 40. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto 40	85
Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) do composto 40	86
Figura 42. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 41	87
Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto 41	88
Figura 44. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 42	89
Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto 42	90
Figura 46. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 32	92
Figura 47. Espectro de RMN de ^{13}C (600 MHz, CDCl_3) do composto 32	93
Figura 48. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do aduto de MBH 84	95
Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do aduto de MBH 84	95
Figura 50. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do aduto de MBH 85	97

Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do aduto de MBH 85.....	97
Figura 52. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do aduto de MBH 86.....	98
Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do aduto de MBH 86.....	99
Figura 54. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do aduto de MBH 87.....	101
Figura 55. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do aduto de MBH 87...	101
Figura 56. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do aduto de MBH 88.....	102
Figura 57. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do aduto de MBH 88...	103
Figura 58. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do aduto de MBH 89.....	104
Figura 59. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do aduto de MBH 89...	105
Figura 60. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto 77	106
Figura 61. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do composto 77	106
Figura 62. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto 78	107
Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do composto 78	108
Figura 65. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do composto 79	110
Figura 66. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto 80	111
Figura 67. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do composto 80	112
Figura 68. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto 81	113
Figura 69. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5MHz, CDCl_3) do composto 81	114
Figura 70. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto 82	115
Figura 71. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do composto 82	116
Figura 72. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto 70	117
Figura 73. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do composto 70	118
Figura 74. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto 71	119
Figura 75. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do composto 71	120
Figura 76. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto 72	121
Figura 77. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do composto 72	122
Figura 78. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto 73	123

Figura 79. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do composto 73	124
Figura 80. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto 74	125
Figura 81. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do composto 74	126
Figura 82. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto 75	127
Figura 83. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do composto 75	128
Figura 84. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto 63	129
Figura 85. Espectro de RMN de ^{13}C (250MHz, CDCl_3) do composto 63	130
Figura 86. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto 64	131
Figura 87. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do composto 64	132
Figura 88. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto 65	133
Figura 89. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do composto 65	134
Figura 90. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto 66	135
Figura 91. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do composto 66	136
Figura 92. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 67	137
Figura 93. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto 67	138
Figura 94. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 68	139
Figura 95. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do composto 68	140
Figura 96. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 90	142
Figura 97. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 90	142

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. A síntese total de (+)-plicamina 6, descrita por Ley e colaboradores;...	6
Esquema 2. A síntese de intermediário diidroisoquinolínico 21	9
Esquema 3. A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH)	11
Esquema 4. Preparação do aduto de MBH 14;	17
Esquema 5. Preparação do intermediário 37	18
Esquema 6. Proteção do aduto 14. Formação do éter PMB 38.....	19
Esquema 7. Preparação do intermediário 28.....	20
Esquema 8. Preparação do intermediário 28.....	21
Esquema 9. Reação de preparo do intermediário 29.....	23
Esquema 10. Preparo da oxima 30.....	25
Esquema 11. Preparação da Amina 31.....	27
Esquema 12. Preparo da Amina 42.....	31
Esquema 13. Preparação do aldeído 44.....	32
Esquema 14. Preparação do intermediário 32.....	33
Esquema 15. Proposta para obtenção do Intermediário 33, 34 e (±)- Plicamina 6..	37
Esquema 16. Preparação dos compostos 54a, 54b.....	41
Esquema 17. Preparação do composto 56.....	41
Esquema 18. Preparação dos compostos <i>N</i> -difinilfosfofinilaziridinas 58a-g	42
Esquema 19. Preparação do composto <i>D-treo</i> - <i>N</i> -acetilesfingosina 61.....	42
Esquema 20. Estratégia retrossintética para a preparação dos β -hidróxi- α -aminoésteres <i>anti</i>	46
Esquema 21. Preparo dos ésteres oximínicos	52
Esquema 22. Síntese do derivado de β -Fenil serina 90.	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tentativas para preparação do aminoálcool 31.....	24
Tabela 2. Adutos de Morita-Baylis-Hillman.....	47
Tabela 3. Proteção da hidroxila dos Adutos de Morita-Baylis-Hillman.....	49
Tabela 4. Preparação dos α -oximínoésteres.	52
Tabela 5. Sínteses de β -hidróxi- α - aminoésteres.....	55

Capítulo 1

Estudos para a síntese de Alcalóides das Amaryllidaceae.

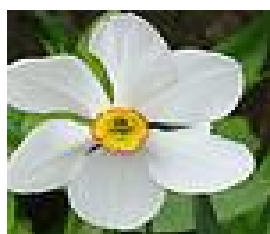
1. Introdução

1.1. Os Alcalóides da Família das Amaryllidaceae

As plantas da família das Amaryllidaceae se encontram distribuídas ao redor do mundo, principalmente nas regiões tropicais e temperadas. Esta família compreende espécies muito apreciadas como plantas ornamentais, como por exemplo, as flores do Narciso (*Narcissus*) e da Açucena (*Amaryllis*) (Figura 1)¹.



Galanthus nivalis



Flor de Narciso



Açucena

Figura 1. Exemplos de algumas espécies de plantas Amaryllidaceae

As plantas da família Amaryllidaceae são monocotiledôneas da ordem Asparagales Liliflorae, sendo atualmente constituídas por aproximadamente 1100 espécies, com 85 gêneros diferentes.² Esta família botânica é de grande importância farmacológica para os seres humanos, sendo conhecida desde a antiguidade. Por exemplo, aproximadamente 500 alcalóides estruturalmente diversos das espécies da família Amaryllidaceae já foram isolados e verificou-se ter uma grande variedade

¹ a) Lopez, S.; Bastida, J.; Viladomat, F.; Codin, C. *Life Sciences* **2002**, *71*, 2521–2529; b) <http://www.botanicalgarden.ubc.ca>

² Ahmad, S.; Swift, D. M.; Farrugia, J.L.; Senn, M.H.; Sutherland, A. *J. Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3937-3945.

de propriedades biológicas, incluindo antitumoral, antifúngica, antiviral, antibacteriana e anti-malária.³

Os primeiros relatos do valor medicinal e da utilização de plantas da família das Amaryllidaceae pelo homem são encontrados na Grécia antiga, onde o médico Hippócrates⁴ relatou o uso do óleo extraído da famosa flor de Narciso (*Narcissus poeticus L.*) para o tratamento de tumores uterinos. Na China, plantas da espécie *Zephyrantes rosea* foram utilizadas para o tratamento do câncer de mama. Em 1653, no Peru, o Padre Cobo utilizou extratos de plantas da família Amaryllidaceae da espécie *Zephyrantes parulla* para o tratamento de tumores.⁵

Ate o presente momento uma série de estruturas relativamente complexas têm sido isolados a partir de plantas da família das Amaryllidaceae. Neste contexto, os alcalóides Galantamina **1**, Pancratistatina **2**, Narciclasina **3**, Hippadina **4**, Anidrolícorinona **5**, Plicamina **6**, Licorina **7** e Licoricidina **8** são alguns exemplos que mostram claramente a diversidade estrutural encontrada em plantas dessa família botânica (Figura 2).³ Dentre estes, destacam-se os compostos com estruturas fenantridônicas poliidroxiladas, como a Licorina **7**, que foi primeiro alcalóide biologicamente ativo (anti-tumoral) isolado (1887) da espécie *Narcissus pseudonarcissus*.^{6,7} Em 1968, a partir de bulbos de espécies *Lycoris radiate* foram isolados a Narciclasina **3** e Licoricidina⁸ **8**. Em 1975, estes alcalóides foram identificados como promissores agentes antineoplásicos por apresentarem atividade contra o carcinoma de Ehrlich. Em 1984, Pettit e colaboradores, isolaram da

³ Lopes, E.C.S.; Coelho, F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1415-1438.

⁴ a) Pettit, G. R.; Gaddamidi, V.; Herald, D. L.; Singh, S. B.; Cragg, G. M.; Schmidt, J. M.; Boettner, F.E.; Williams, M.; Sagawa, Y. *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 995-1005.

⁵ a) Pettit, G. R.; Gaddamidi, V.; Herald, D. L.; Cragg, G. M.; Sagawa, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1693-1694; b) Pettit, G. R.; Gaddamidi, V.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 1018-1020; c) Pettit, G. R.; Pettit III, G. R.; Backhaus, R. A.; Boyd, M. R.; Meerow, A. W. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1682-1687.

⁶ McNulty, J.; Nair, J.; Codina, C.; Bastida, J.; Pandey, S.; Gerasimoff, J.; Griffin, C. *Phytochemistry* **2007**, *68*, 1068-1074 and references therein.

⁷ Fitzgerald, R.; Hartwell, J. L.; Leiter, J. *J. Nat. Cancer Inst.* **1958**, *20*, 763-774.

⁸ Ingrassia, L.; Lefranc, F.; Mathieu, V.; Darro, F.; Kiss, R. *Transl. Oncol.* **2008**, *1*, 1-13.

Pancratium littorale o alcalóide Pancratistatina **2**, substância oxigenada que apresenta atividade anticâncer *in vitro*, sendo ativa contra sarcomas do ovário e leucemia linfótica.⁹

Atualmente o alcalóide Galantamina **1**, isolado das espécies (*Leucojum spp*, *Narcissus sp* e *Galanthus spp*) vem recebendo muita atenção da comunidade científica da área médica, devido aos bons resultados apresentados na inibição da enzima acetilcolinesterase. Essa substância passou, recentemente, a ser utilizada como agente terapêutico no tratamento paliativo de pacientes portadores do mal de Alzheimer.^{10, 11}

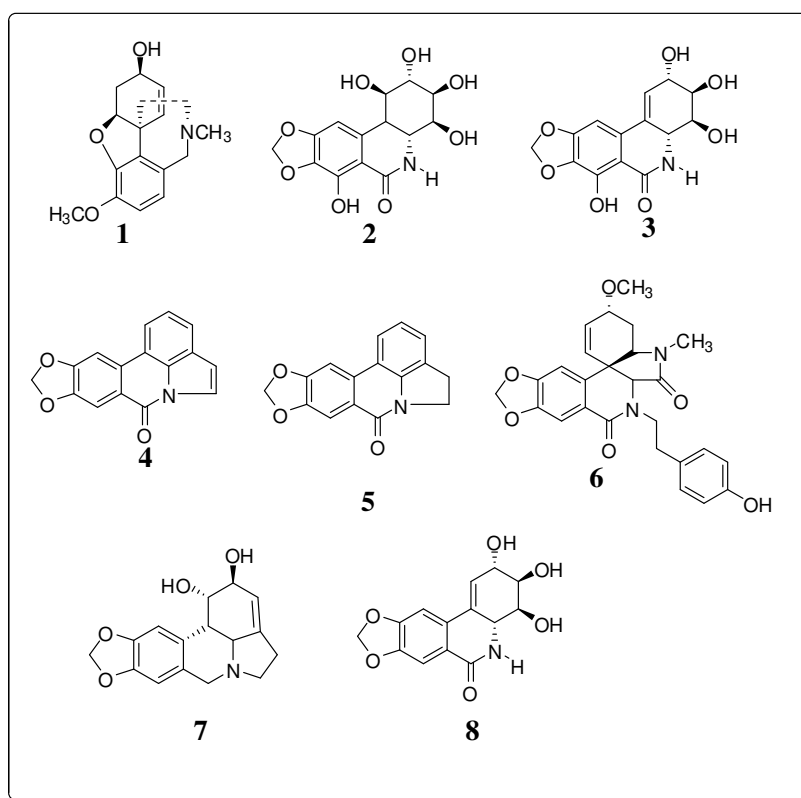


Figura 2. Alguns exemplos de alcalóides isolados de plantas da família Amaryllidaceae

⁹ Kim, S.; Ko, H.; Kim, E.; Kim, D. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 1343-1345 and references therein.

¹⁰ Heinrich, M.; Teoh, H. L. *J. Ethnopharmacology* **2004**, 92, 147-162.

¹¹ Takos, A.; M.; Rook.; F. *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, 14, 11713-11741.

Devido a sua importância biológica, há muito tempo, esses alcalóides ocupam uma posição de destaque na história da síntese de produtos naturais, devido à semelhança estrutural com o aminoácido essencial fenilalanina, além dos ácidos e metabólitos relacionados com a tirosina.^{1a} Por esse motivo, existe na literatura vários relatos publicados que descrevem tanto a síntese total e/ou a síntese de intermediários avançados, quanto o desenvolvimento de novas metodologias para a preparação dos esqueletos estruturais típicos destes alcalóides, o que também evidencia a grande relevância desse tema para a comunidade científica internacional.^{12,13}

1.1.1. O Alcalóide Plicamina

A plicamina (**6**, Figura 3), foi isolada da planta *Galanthus plicatus* subespécie *byzantinus*, em 1999 por Hesse e colaboradores.¹⁴ A planta *Galanthus plicatus* subsp. *Byzantinus* é nativa da região noroeste da Turquia. O alcalóide (+)-Plicamina **6** foi isolado em 3 mg a partir de 3,7 kg do total da planta seca e moída, correspondendo a um rendimento de apenas 0,0000811 %. A estrutura do alcalóide (+)-Plicamina **6** foi determinada através de métodos espectrométricos de RMN-1D, RMN-2D, IV, UV. Até onde vai o nosso conhecimento, não existe nenhum estudo relatando o perfil biológico desse alcalóide.¹⁴

¹² Para revisão sobre sínteses de alcalóides Amaryllidaceae ver: a) Lewis, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 223-258; b) Rinner, U.; Hudlicky, T. *Synlett* **2005**, *3*, 365-387.

¹³ a) Martín, S. F.; Tu, C. L.; Kimura, M.; Simonsen, S. H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3634-3643; b) Boeckman, R. K. Jr.; Goldstein, S. W.; Walters, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8250-8252; c) Bäckvall, J. E.; Andersson, P. G.; Stone, G. B.; Gogoll, A. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2988-2993; d) Danishefsky, S.; Lee, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4829-4837; e) Trost, B. M.; Pulley, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10143-10144; f) Hudlicky T.; Tian, X.; Königsberger, K.; Maurya, R.; Rouden, J.; Fan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10752-10765; g) Magnus, P.; Sebhat, I. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15509-15524.

¹⁴ Unver, N.; Gozler, T.; Walch, N.; Gozler, B.; Hesse, M. *Phytochemistry* **1999**, *50*, 1255-1261.

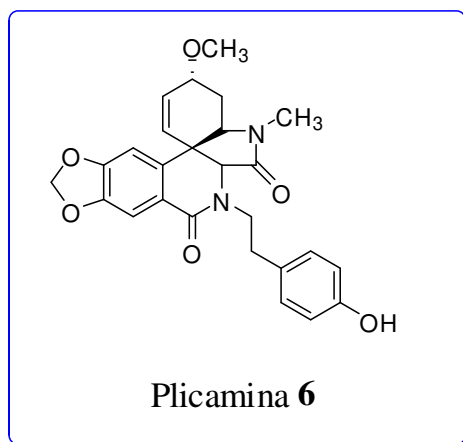
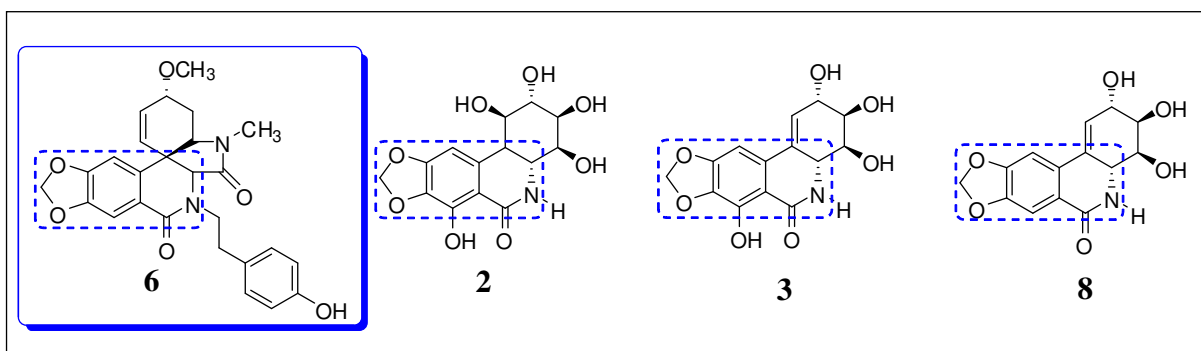


Figura 3. Estrutura de alcalóide Plicamina

A Plicamina **6** é especialmente atraente tanto do ponto de vista sintético, quanto estrutural. Ela reúne muitas das características estruturais encontradas em outros alcalóides dessa Família, principalmente da Pantacristatina **2**, Narciclasina **3** e da Licoricidina **8** (Figure 4).

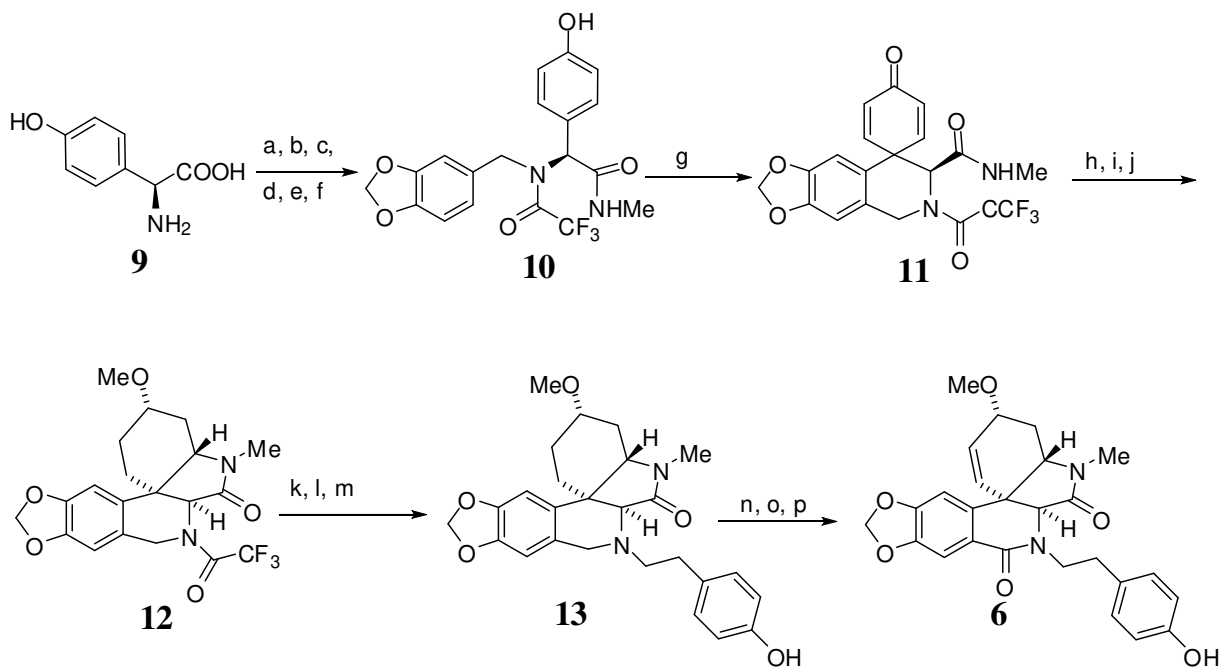


Fi

Figura 4. Estruturas comparadas dos alcalóides de plantas da família das Amaryllidaceae

A potencial atividade biológica e o complexo padrão estrutural da plicamina **6** atraiu esforços visando a sua síntese parcial, racêmica, bem como estereosseletiva. Em relação à plicamina, existe somente uma síntese total publicada na literatura, que apresentamos a seguir. A primeira síntese total e

assimétrica do alcalóide (+)-Plicamina **6** e de seu enantiômero foi realizada por Ley e colaboradores em 2002, empregando somente reagentes suportados em fase sólida, para obtenção de todos os intermediários sintéticos (Esquema 1).¹⁵



Esquema 1. A síntese total de (+)-plicamina **6**, descrita por Ley e colaboradores; *Reagentes e condições:* a) TMSCl (3 equiv), MeOH, t.a, 12 hr; b) Amberlyst 21 (3 equiv $\sim 3 \text{ mmol g}^{-1}$); c) NH_2Me (5 equiv), MeOH, 40°C , 24-48 hr; d) piperonal (1,1 equiv), EtOAc, t.a, 45 min; e) PS-boroidreto, MeOH/ CH_2Cl_2 (2:1), 2 hr; f) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, PVP (3 equiv), poly-DMAP (0.5 equiv), CH_2Cl_2 , 0°C , 1 hr; g) PS-iodínio diacetato (1.5 equiv), 2,2,2-trifluoroetanol, -5°C , 82%; h) Nafion-H, 24 hr; i) PS-boroidreto, MeOH/ CH_2Cl_2 (1:1) 2 h, quantitativo; j) TMS- CHN_2 , resina de ácido sulfônico, MeOH/ CH_2Cl_2 (3:2), 95%; k) Ambersep 900 (OH), MeOH, microondas, 100°C , 20 min, 96%; l) PS-carbonato (2 equiv), 4-(2-bromoetil)fenol (1.2 equiv), MeCN, microondas, 140°C , 2x15 min.; m) PS-mercaptoaminometil resina, 90%; n) CrO_3 (2.5 equiv), 3,5- dimetilpirrazol (2.5 equiv), CH_2Cl_2 , -45°C , 4 hr, 82% conversão por LC-MS; o) Amberlyst (10 equiv); p) (1:1 m/mt)

¹⁵ Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Piutti, C. *Angew. Chem.* **2002**, *41*, 2194-2197.

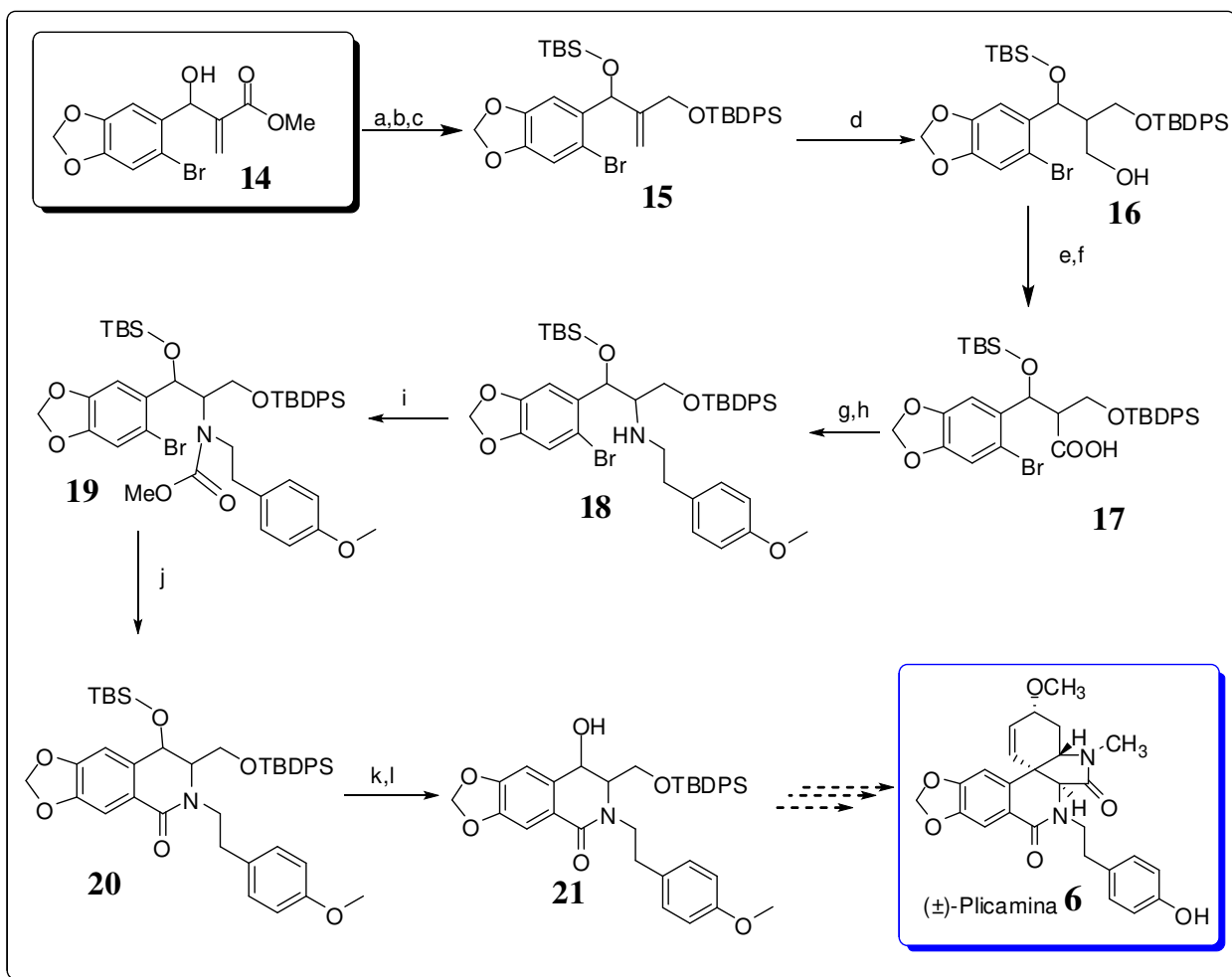
montmorilonita K 10/Varian Chem Elut CE1005 packing material, rendimento de 70% (para os 3 etapas n-p)

Ley e colaboradores iniciaram o trabalho pelo tratamento da (*S*)-4-hidroxifenilglicina com metanol, na presença de cloreto de trimetilsilila, para formar o éster metílico correspondente. O excesso de ácido clorídrico produzido no meio de reacional foi armadilhado pela resina básica. O éster metílico resultante foi então tratado com um excesso de metilamina para formar uma amida. A condensação da amida com piperonal levou à formação de uma imina, que foi reduzida com boroidreto suportado em polímero. O produto dessa reação foi tratado com anidrido trifluoroacético para fornecer o intermediário **10**. Esse último foi transformado em **11**, utilizando um acoplamento fenólico oxidativo. Em seguida, o **11** foi convertido para o intermediário **12**, através de uma reação do tipo Michael intramolecular, utilizando ácido tríflico (Nafion-H), seguida de uma reação de redução estereosseletiva com o emprego do polímero de borohidreto e finalmente uma reação de *O*-alquilação com o emprego de trimetilsilildiazometano na presença de uma resina de troca iônica ácida, respectivamente. Para a obtenção de **13**, o grupo trifluoroacetato presente em **12** foi removido com o emprego de uma resina básica de Ambersep 900, em metanol, na presença de energia de microondas em tubo de selado por 20 minutos a 100°C. Essa metodologia forneceu a amina livre correspondente, a qual foi submetida a uma reação de *N*-alquilação utilizando o brometo de 4-(2-bromoetil)fenol, na presença de uma resina básica de carbonato de sódio. O excesso de brometo foi capturado com emprego de uma resina de mercaptoaminoetila, levando à formação do produto **13**. A síntese foi finalizada através da oxidação de **13** com o trióxido de cromo (CrO₃) e 3,5-dimetil-pirazol. Os autores descreveram que esta reação de oxidação foi a transformação mais difícil de toda a seqüência reacional, pois exigiu purificações extensivas com Amberlist 15

para remoção do excesso de cromo, amina e pirazol. Assim como discutido acima, os autores utilizaram *S*-4-hidroxifenilglicina, como matéria-prima e a síntese total foi concluída em 16 etapas e com um rendimento global aproximado de 44%.

Até o presente momento, esse é o primeiro e único exemplo de uma síntese total descrita para a Plicamina **6**. A síntese em fase sólida tem algumas vantagens, tais como: elevados rendimentos, os produtos obtidos são facilmente separados (normalmente, os produtos são facilmente removidos mediante simples filtração e evaporação do solvente). Por outro lado, a síntese em fase sólida apresenta algumas desvantagens, tais como: elevado custo operacional, problemas de reciclagem das resinas, incompatibilidade das resinas com determinados solventes e reagentes que podem imobilizá-las ou mesmo atacá-las, dificuldade de monitoramento direto das reações através de técnicas de CCD e etc. Devido a esses fatores, a síntese utilizando reagentes suportados, apesar de interessante, ainda é uma ferramenta muito sofisticada e específica.

Em 2007, nosso grupo de pesquisa realizou estudos visando a síntese total do alcalóide (\pm)-Plicamina **6**.³ Esse trabalho culminou com a síntese do intermediário **21**. Esse produto reúne em sua estrutura grupamentos funcionais que poderiam permitir a finalização da síntese da plicamina, em uma versão racêmica. Os resultados alcançados nestes estudos são resumidos a seguir (Esquema 2).



Esquema 2. A síntese de intermediário diidroisoquinolínico **21**; *Reagentes e Condições:* a) TBSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a., 1h, 98%; b) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78°C, 2h, 97%; c) TBDPSCl, Et₃N, CH₂Cl₂, DMAP, t.a., 16h, 93%; d) 9-BBN, THF, 0°C→t.a., 16h, após NaOH 3 mol/L, H₂O₂ 30%, 0°C→t.a., 2h, 82%; e) TPAP, NMO, CH₂Cl₂, peneira mol. 4Å, t.a.1h, 98%; f) NaClO₂, NaH₂PO₄, *t*-BuOH, 2-metil-2-buteno, 0°C→t.a., 1h, 92%; g) i) acetona, Et₃N, ClCO₂Et, 0°C, 40min; ii) NaN₃, 0°C., 1h; tolueno, refluxo, 2h; iii) NaOH 1,5 mol/L, THF, 0°C→70°C, 4h, 62%; h) CH₃CN, Na₂CO₃, 1-(2-bromoetil)-4-metoxibenzeno, refluxo, 24h, 85%; i) acetona, Et₃N, ClCO₂Me, 0°C, 40min., 90%; j) THF, *t*-BuLi (3,0 eq), -78°C, 1h, 30%; k) TBAF, THF, t.a., 1h, 75%; l) TBDPSCl, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a., 24h, 80%

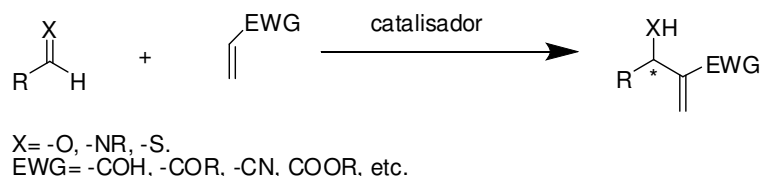
Inicialmente, o aduto de MBH **14** foi transformado no álcool bis-álíco **15** através da proteção da hidroxila benzílica, redução da carbonila da função éster com hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL-H), seguido da proteção da hidroxila gerada com TBDPS. A ligação dupla presnete na estrutura de **15** foi submetida a uma reação de hidroboração, fornecendo o intermediário **16**, com boa diastereosseletividade (7:1). Na seguinte etapa, a oxidação do álcool primário com o reagente de Pinnick gerou o ácido carboxílico **17**, que foi transformado na amina correspondente através de um rearranjo de Curtius. Subsequentemente, a amina foi convertida no intermediário **18** através de uma reação de *N*-alquilação, que, após a acilação e tratamento com *t*-BuLi, seguido pela desproteção seletiva do éter PMB levou à formação de isoquinolinona **21**. Assim, o intermediário **21** foi obtido (esquema 2), em 12 etapas e 6% de rendimento global.

A estratégia mencionada no esquema 2 é interessante já que utiliza material de partida simples como um aduto de MBH, mas apresenta um número muito elevado de etapas, principalmente de proteção e desproteção de grupos funcionais. Assim, o interesse em explorar o potencial sintético da química de reação de Morita-Baylis-Hillman nos estimulou a revisitar esse estudo, com o objetivo de desenvolver uma metodologia mais curta e eficiente, que nos permitisse descrever uma nova síntese total estereosseletiva da plicamina **6**.

1.2. Reação de Morita-Baylis-Hillman

A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) é uma transformação química, que envolve a formação de uma nova ligação σ C-C entre a posição α de um alceno ativado e um carbono sp^2 deficiente de elétrons (geralmente de aldeídos

e aldiminas alifáticas e aromáticas). Essa reação é catalisada por uma base de Lewis (normalmente aminas terciárias) (Esquema 3).¹⁶



Esquema 3. A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH)

As principais características da reação de Morita-Baylis-Hillman são as seguintes: regio- e quimiosseletiva, podendo também ser enantiosseletiva; apresenta uma elevada economia de átomos; requer condições reacionais brandas; fornece moléculas poli-funcionalizadas, que através da interconversão de grupos funcionais podem levar à uma gama de intermediários sintéticos, produtos naturais e fármacos. Outro aspecto importante desta reação é que ela origina pelo menos um centro estereogênico, e o controle desse centro mostra a potencialidade da reação. Devido a essas características, as reações de MBH ganharam uma grande importância e pode ser empregadas para o desenvolvimento de metodologias sintéticas eficientes.^{17,18}

1.3. Objetivo

O presente trabalho tem os seguintes objetivos:

i) Desenvolver uma estratégia alternativa para a síntese total do alcalóide plicamina **6** e de outros alcalóides de plantas da família das Amaryllidaceae,

¹⁶ a) Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815. b) Baylis, A.; Hillman, M.; Patente alemã 2155113, **1972** (*Chem. Abst.* 1972, 77, 34174q).

¹⁷ a) Amarante, G. W.; Rezende, P.; Cavallaro, M.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3744-3748; b) Coelho, F.; Rossi, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2797-2800; c) Mateus, C. R.; Coelho, F.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 386-396; d) Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447- 5674.

¹⁸ Junior, C. G. L.; Vasconcellos, M. L. A. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3954-3971.

principalmente daqueles estruturalmente relacionados à pantacristatina **2** e à Narciclasina **3** (Figura 5), a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman. O principal foco é diminuir o número de etapas para a preparação do intermediário **21**.

ii) Explorar o potencial sintético da reação de Morita-Baylis-Hillman na preparação de intermediários de maior valor agregado e que possam ser utilizados na síntese de produtos biologicamente ativos.

Os adutos de Morita-Baylis-Hillman são obtidos de forma direta e fácil, utilizando reagentes de baixo custo. Devido ao alto grau de substituição que apresentam, eles são substratos de grande potencial para o uso em química orgânica sintética.¹⁷

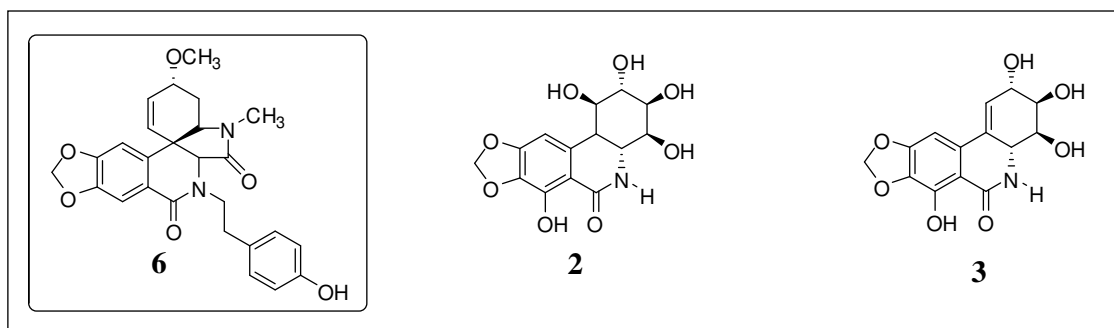


Figura 5. Estruturas de alcalóides Plicamina **6**, Pantacristatina **2** e Narciclasina **3**

1.4. Análise retrosintética

No nosso entender, a Plicamina **6** poderia ser sintetizada através da análise retróssintética mostrada a seguir (Figura 6).

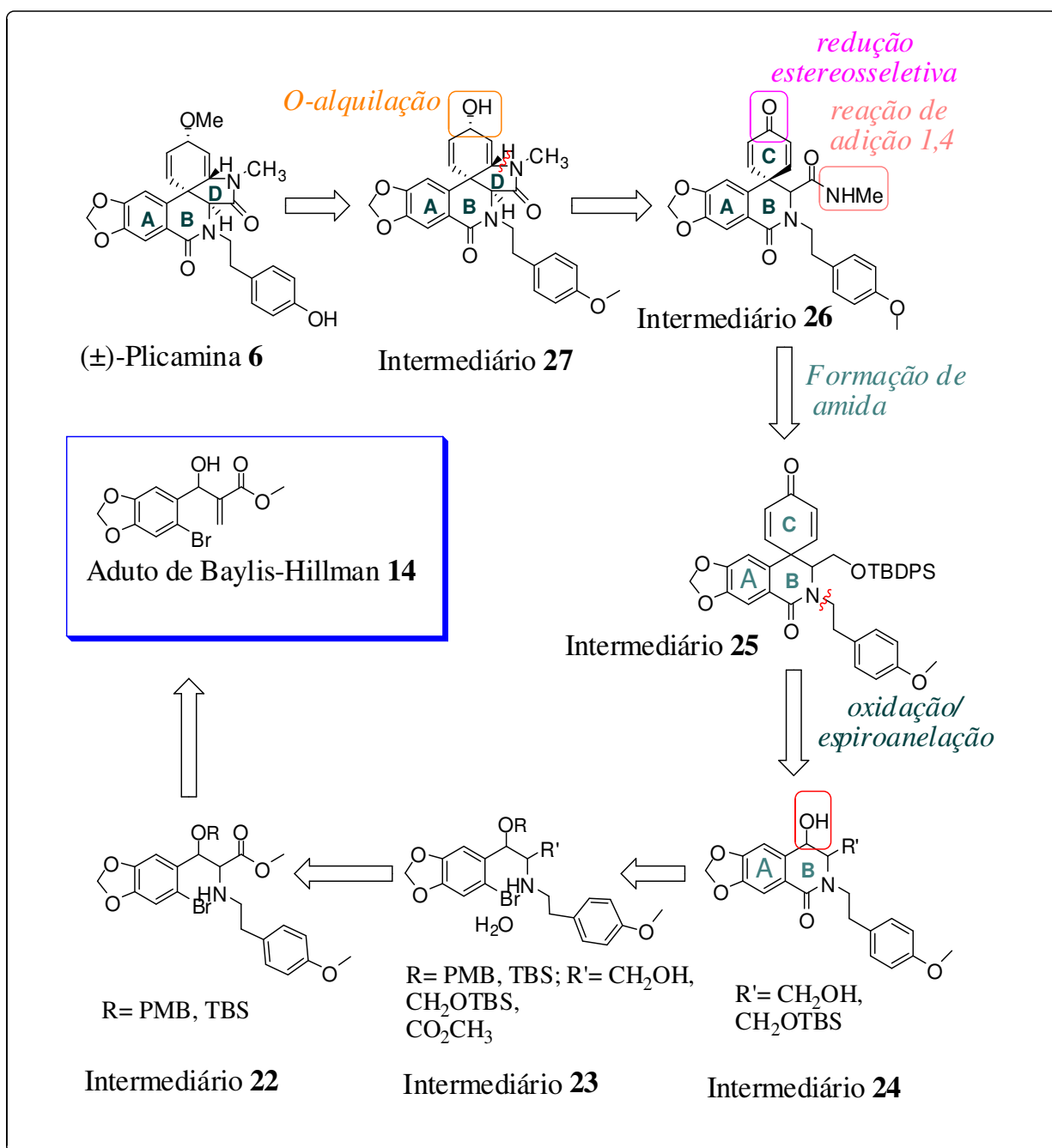


Figura 6. Rota retróssintética para a síntese de alcalóide Plicamina **6**

Segundo a nossa proposta, o alcalóide Plicamina **6** poderá ser obtido mediante uma reação de *O*-alquilação do intermediário **27**, o qual poderá ser obtido através da redução estereosseletiva do grupamento carbonila cetônico, presente no intermediário **26**. O anel **D** presente no intermediário **27** poderá ser obtido a partir

de intermediário **26**, através da reação de adição conjugada de uma amina ou amida sobre a dupla ligação de uma cetona α,β -insaturada (dienona). Por sua vez, o intermediário **26** poderá ser obtido a partir de **25**, que seria o substrato para a formação da amida. A estratégia de síntese para a construção do anel espiro **C** presente no intermediário **25** poderá ser alcançado a partir da oxidação da hidroxila benzílica presente no intermediário **24**, utilizando metodologias de formação de centros quaternários. O anel isoquinolínico **B** presente no intermediário **25**, poderá ser obtido realizando reação de acilação e ciclização com o emprego de *t*-BuLi. Segundo a proposta mencionada, **23** poderá ser preparado através de redução do grupo éster metílico presente em **22**. Por fim, a substância **22** poderá preparada a partir de aduto de Morita-Baylis-Hillman **14**, através de proteção, clivagem oxidativa da ligação dupla, oximação, redução de oxima para a amina e subsequentemente *N*-alquilação. Alternativamente, uma etapa de aminação redutiva será avaliada após a ozonólise da dupla ligação do aduto.

2. Resultados e discussão

2.1. Obtenção do intermediário (\pm) **24**: (diidroisoquinolínico *N*-alquilado)

Isoquinolina e seus derivados são padrões estruturais encontrados em vários alcalóides¹⁹ e em outros produtos naturais biologicamente ativos. Esses

¹⁹ a) Bentley, K. B. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 247-268; b) Hoshino, O. In *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; AC Press: San Diego, **1998**; Vol. 51, 323–424; (c) Martin, S. F. In *The Alkaloids*; Brossi, A., Ed.; AC Press: San Diego, 1987; Vol. 39, p. 251–376; d) Shamma, M. In *Isoquinoline Alkaloids, Chemistry and Pharmacology*; Academic Press: New York, 1972.

intermediários têm sido utilizados como precursores úteis na síntese de indenoisoquinolinas, protoberberinas, dibenzoquinolizinas e etc.^{20,21}

Geralmente, devido ao fácil acesso acompanhado com uma elevada economia de átomos, os adutos de MBH são empregados como substrato para a síntese de heterociclos.¹⁸ Nessa área de pesquisa, o nosso grupo vem dando valiosas contribuições através da síntese de pirazononas,²² pirrolizidinonas e pirrolidinas.²³

Assim, baseando-se na seqüência retrossintética mostrada na Figura 6, decidimos utilizar o aduto de MBH **14** como precursor sintético para a síntese do intermediário diidroisoquinolínico *N*-alquilado **24** (Figura 7), que tem em sua estrutura os grupos funcionais, que adequadamente manipulados, podem permitir a síntese total do alcalóide (±)-Plicamina **6**.

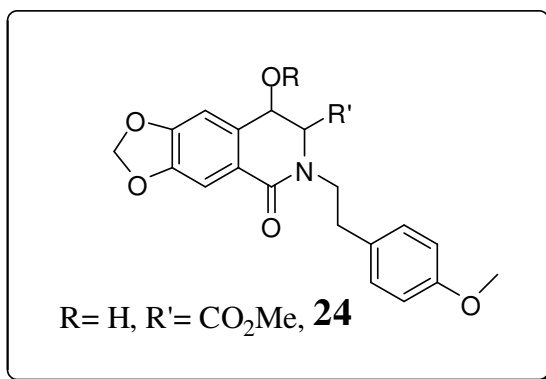


Figura 7. Estruturas de intermediário (±) **24** (Diidroisoquinolínico *N*-alquilado)

Este intermediário **24** pode ser obtido, em princípio, a partir de amino álcool **31** ou do amino éster **32**. Considerando isto, exploramos três estratégias visando a preparação dos intermediários desejados. Os resultados obtidos na

²⁰ a) Grycová, L.; Dostál, J.; Marek, R. *Phytochemistry*, **2007**, 68, 150–175; b) Coelho, F.; Veronese, D.; Lopes, E. C. S.; Rossi, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5731–5735 and references therein.

²¹ Gao, K.; Wu, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8611–8613.

²² Correia, J. T. M.; Rodrigues, M. T.; Santos, H.; Tormena, C. F.; Coelho, F. *Tetrahedron*, **2013**, 16, 826–832.

²³ Freire, K. R. L.; Tormena, C. F.; Coelho, F. *Synlett.* **2011**, 2011, 2059–2063.

exploração das estratégias **A**, **B** e **C** (Figura 8) serão discutidas a seguir. Nessa figura já apresentamos, de maneira resumida, os resultados obtidos na exploração das três rotas sintéticas.

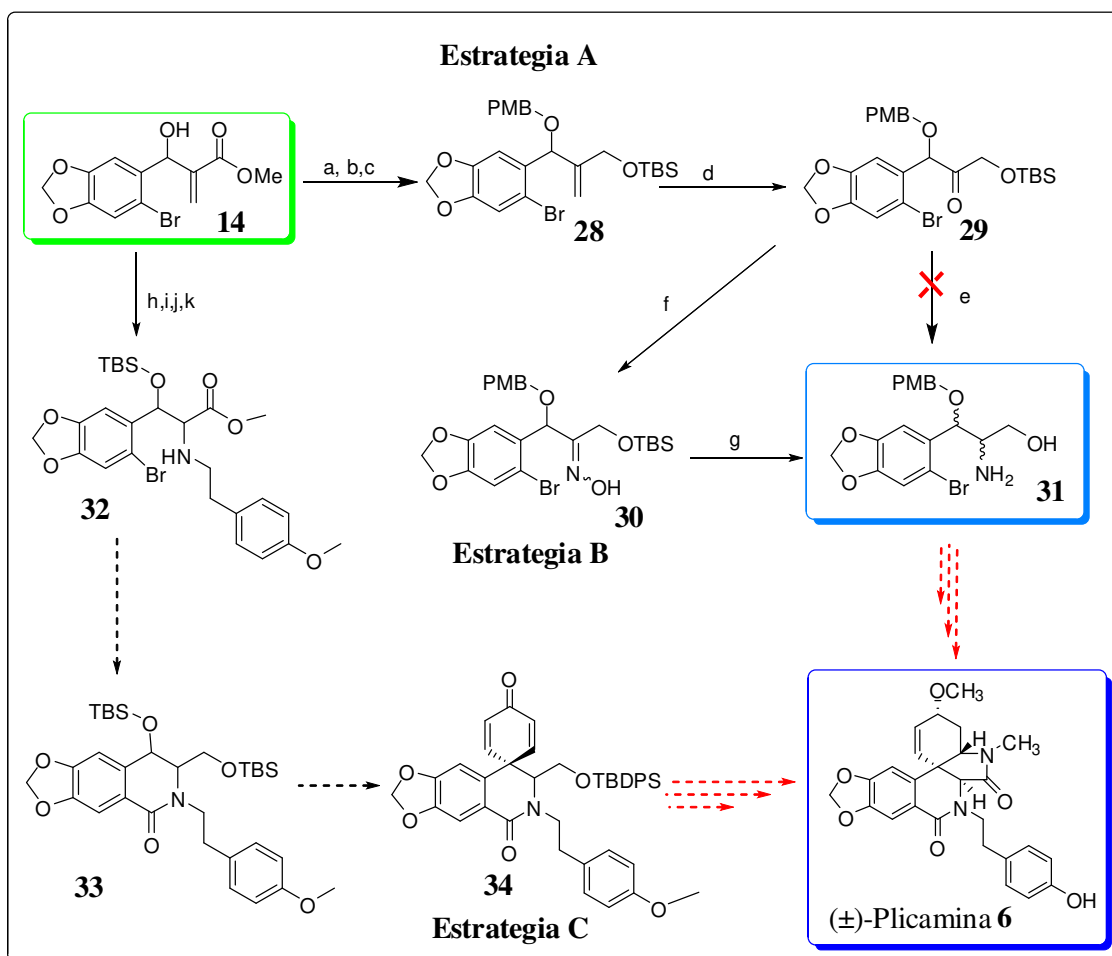


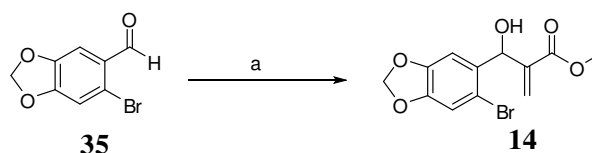
Figura 8. Estratégias para a síntese de Plicamina **6**; *Reagentes e condições:* a) Cl_3NHOPMB (**7**), CH_2Cl_2 , CSA, t.a., 18 h, 95%. b) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C , 2h, 94%. c) 1,5 eq. TBSCl, 2,5 eq. imidazol, DMF (4 gotas) t.a., 2h, 85%. d) i) O_3 , MeOH, -72°C , 20-30 min., ii) 10 eq. $\text{S}(\text{CH}_3)_2$, -72°C até t.a., 2h., 82%. e) MeOH (seco), RNH_2 , aminação reductiva. Alternativamente: f) HONH_3Cl , piridina (1 eq), MeOH (1,8 mL/1 mmol), 60°C , 25 min., 97%. g) NaBH_3CN (4 eq.), MoCl_5 (1eq.), $\text{NaHSO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3 eq.), EtOH, t.a., 89 %. h) TBSCl (1,5 eq.), imidazol (2,5

eq.), t.a., 92 %. i) i) O₃, MeOH, -72 °C; 10 eq. S(CH₃)₂, 2h, t. a. ii) HONH₃Cl, piridina (1 eq), MeOH (1,8 mL /1 mmol), 60 °C, 1h, 89%. j) NaBH₃CN (4 eq.), MoCl₅ (1eq.), NaHSO₄.H₂O (3eq.), t.a., 88%. k) 1,1 eq. do aldeído **18**, metanol anidro, 1,3 eq. de NaBH₃CN, t.a., 4.5 h, 82%

2.1.1. As estratégias sintéticas para a preparação dos intermediários **31** e **32**

2.1.1.2. Estratégias sintética A

Dando início a execução de nossa proposta de trabalho, preparamos o aduto de Morita-Baylis-Hillman, utilizando uma metodologia²⁴ estabelecida previamente em nosso grupo de pesquisa. Assim, uma mistura composta do aldeído **35**, acrilato de metila, líquido iônico ([bmim]Br -2 a 3 gotas) e DABCO foi deixada em um banho de ultrassom, a temperatura ambiente. Após 120 horas, observamos o total consumo do aldeído de partida. Isolamento e purificação cromatográfica da reação forneceu o aduto de Morita-Baylis-Hillman **14**, em 82% de rendimento (Esquema 4).

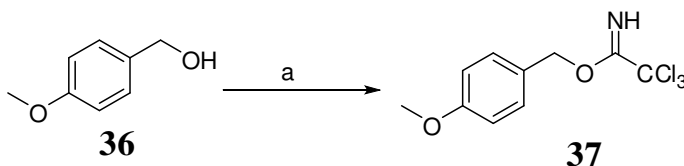


Esquema 4. Preparação do aduto de MBH **14**; *Reagentes e condições:* a) Acrilato de metila (5 eq.), DABCO (0,65 eq.), t.a., ultrassom, [bmim]Br (2-3 gotas), 120h, 82%.

²⁴ a) Paulo, C. R. R.; Pinheiro, S.; Lopez, C.C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4155-4158; b) Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopes, E. C. S.; Silveira, G. P. C.; Rossi, R. C.; Pavam, C. H. *Tetrahedron* **2002**, 58, 7437-7447; c) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8609-8612; d) Santos, M. S.; Coelho, F. *RSC Adv.* **2012**, 2, 3237-3241.

O composto **14** é conhecido. Portanto, compramos os seus dados espectroscópicos (RMN de ^1H e ^{13}C e espectro de massa) com os dados do mesmo composto descritos na literatura,³ confirmando a sua identidade estrutural.

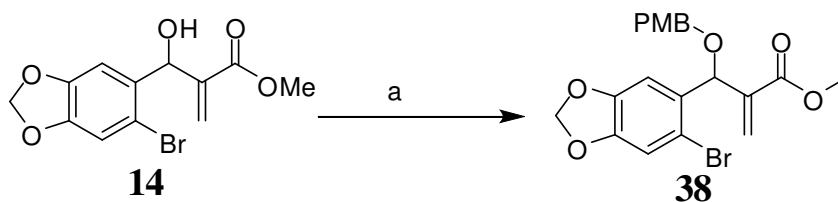
Com o objetivo de dar continuidade à estratégia sintética, seria necessário proteger a hidroxila benzílica. Optamos por testar dois grupos de proteção diferentes, que pudessem ser removidos facilmente, nas etapas finais da nossa sequência sintética. Inicialmente decidimos preparar o derivado *p*-metoxibenzoato (OPMB). O reagente tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila **37** foi preparado, com rendimento quantitativo, conforme a metodologia descrita na literatura (Esquema 5).²⁵ A caracterização do composto **37** foi efetuada com o emprego da espectroscopia de RMN de ^{13}C (dois novos sinais apareceram em torno de 91,5 e 162,5 ppm, que foram atribuídos aos carbonos $\underline{\text{C}}\text{ONHCCl}_3$ e $\text{CONH}\underline{\text{C}}\text{Cl}_3$, respectivamente de composto **37**).



Esquema 5. Preparação do intermediário **37**; *Reagentes e condições:* a) Cl_3CCN , CH_2Cl_2 , $\text{KOH}_{(\text{sol})}$ 50%, $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{NHSO}_4]$, $-15\text{ }^\circ\text{C}$ até t.a., 30 min., > 99%.

Assim, uma solução do aduto de MBH **14** em diclorometano foi tratada com o reagente **37**, na presença de uma quantidade catalítica de ácido canforssulfônico (CSA), para fornecer o derivado éter-*p*-metoxibenzílico **38**, em 95% de rendimento (Esquema 6).³

²⁵ Patil, V. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37,1481-1484.

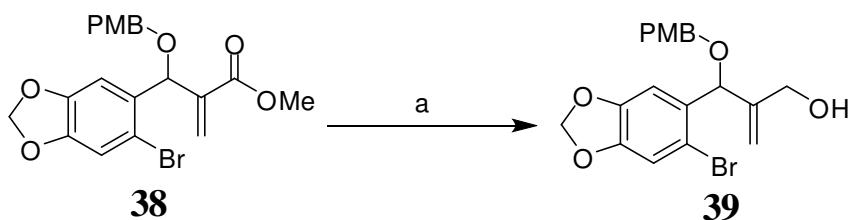


Esquema 6. Proteção do aduto **14**. Formação do éter PMB **38**; *Reagentes e condições:* a) Cl_3NHOPMB **26**, CH_2Cl_2 , CSA, t.a., 18 h, 95%

Baseando-se na espectroscopia de RMN de ^1H , ^{13}C e espectrometria de massa comprovamos a formação do produto **38**. A incorporação do grupo PMB no aduto foi comprovada pelo aparecimento dos seguintes sinais; no espectro de RMN de ^1H , o aparecimento dos sinais em: δ 3,80; 4,45; 6,85; 7,24 ppm, que foram atribuídos aos três hidrogênios do grupo metóxi, dois hidrogênios benzílicos e aos quatro hidrogênios aromáticos, respectivamente, evidenciando a presença do grupo PMB em **38**. Além disso, a análise do espectro de RMN de ^{13}C de **38** nos mostra o aparecimento de sinais em [(55,45; 77,74; 113,93; 115,22; 129,76; 130,26; 159,48 (aromáticos)], os quais estão relacionados com o grupo de proteção (PMB).

A próxima etapa dessa estratégia foi a obtenção do álcool alílico **39**. Na estrutura da substância **38**, devido à conjugação, existem dois sítios eletrofílicos reativos: a carbonila do éster e a ligação dupla. Para atingir o nosso objetivo, necessitaríamos utilizar um agente redutor que fosse seletivo para a carbonila da função éster. Optamos pelo uso do hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL-H), como agente redutor, baseando-se em metodologias que já foram utilizadas em nosso grupo e descritas na literatura.²⁶ Assim, o álcool alílico **39** foi obtido como único produto, com 94% de rendimento, através da reação do éter PMB **38**, com o DIBAL-H (2.4 eq.), a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (Esquema 7).

²⁶ Paioti, P. H. S.; Rezende, P.; Coelho, F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, *23*, 285-293.



Esquema 7. Preparação do intermediário 28.; *Reagentes e condições:* a) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 2h, 94%

No espectro de RMN do ^1H pode ser comprovada a formação do produto **39**, por meio da ausência do sinal associado ao grupo metila (CH_3) da função éster em δ 3,80 ppm e o aparecimento de um duplo duplete em δ 4,39 ppm, referente ao metileno diastereotópico alílico ($-\text{CH}_2\text{OH}$). No espectro de RMN de ^{13}C foi observado o desaparecimento dos sinais em δ 52,2 ppm e em δ 166,43 ppm, referentes aos carbonos do éster metílico (OCH_3) e da carbonila ($\text{C}=\text{O}$), respectivamente, também foi observado o aparecimento do sinal em δ 63,43 ppm, referente ao carbono metilênico sp^3 (CH_2). O mecanismo proposto para a reação de redução está indicado abaixo (Figura 9).

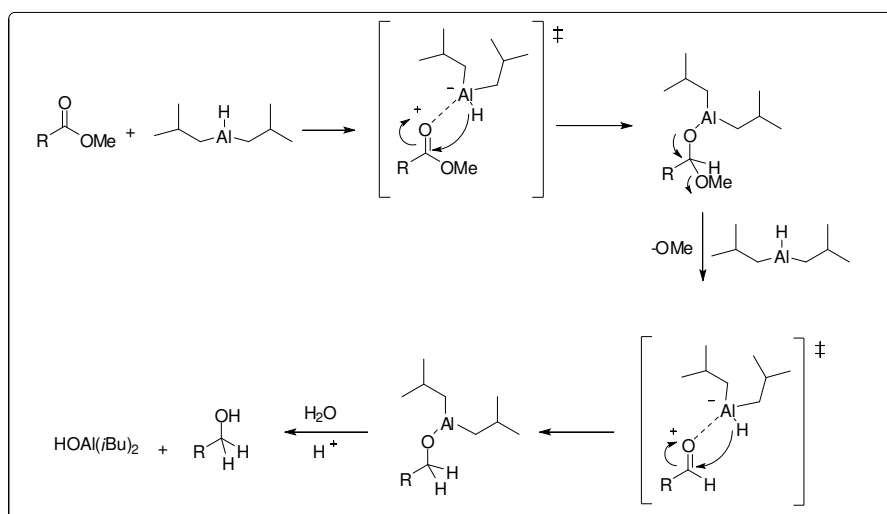
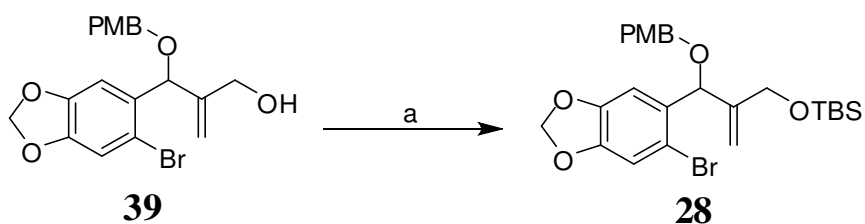


Figura 9. Mecanismo proposto para a redução com o DIBAL-H

A seletividade obtida pode ser explicada ao se considerar que o DIBAL-H se comporta como um ácido de Lewis, podendo se complexar com o oxigênio carbonílico, o que o torna mais eletrofílico. Desta forma, esta complexação promove a diminuição da energia do orbital π^* (LUMO) da carbonila, incrementando o coeficiente do carbono carbonílico e resultando em uma maior interação do HOMO do reagente com o LUMO do substrato. Devemos considerar também que a complexação do agente redutor com o oxigênio permite a aproximação do íon hidreto ao carbono carbonílico eletrofílico, facilitando sua adição.

Tendo obtido o álcool alílico **39**, a próxima etapa dessa estratégia seria a preparação do éter de silício do composto **28**. A escolha desse grupamento de proteção está diretamente relacionada à facilidade de execução da etapa de ozonólise. Baseando-se nas observações anteriores, decidimos utilizar a metodologia²⁷ já utilizada em nosso grupo para se realizar a proteção com o TBS-Cl. Assim, o composto sililado **28**, após tratamento do álcool alílico **39** com TBSCl na presença de imidazol e DMF, foi obtido com 85% de rendimento (Esquema 8).



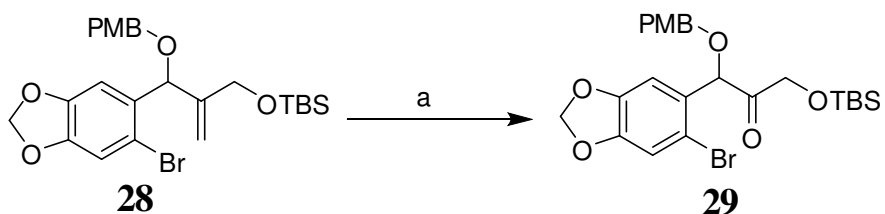
Esquema 8. Preparação do intermediário **28**; *Reagentes e condições:* a) 1,5 eq. TBSCl, 2,5 eq. imidazol, DMF (4 gotas) t.a., 2h, 85%.

²⁷ a) Kocienski, P. J. Em *Protecting Groups*; Thieme: Stuttgart, 1994; b) Greene, T.; Wuts. P. G. M. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; Wiley: New York, 1991.

A formação do álcool bis-álílico protegido **28** foi evidenciada pela análise do espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . No espectro de RMN de ^1H observamos o aparecimento de alguns novos sinais, além daqueles característicos do resto da estrutura de **28**. Entre esse novos sinais, podemos destacar, o aparecimento de um singlete em torno de 0,96 ppm e dois singletos próximos à 0,09 ppm, que foram atribuídos aos 6 hidrogênios de metilas ligadas ao átomo de silício e aos 9 hidrogênios do grupo *terc*-butila, presentes no grupamento de proteção introduzido (TBS), respectivamente.

No espectro de RMN de ^{13}C também observamos o aparecimento de 3 novos sinais, um em torno de 26,05 ppm, que corresponde às metilas dos substituintes *terc*-butila do grupo protetor de silício, outro em torno de 18,45 ppm que corresponde ao carbono terciário ligado ao silício do mesmo substituinte *terc*-butila e na região próxima a -5,23 ppm, localizam-se os sinais referentes às metilas ligadas ao silício.

Dando sequência a estratégia proposta, a ligação dupla do composto **28** foi submetida a clivagem oxidativa na presença de ozônio com o objetivo de sintetizar a cetona **29**, utilizando condições experimentais previamente estabelecidas²⁶ em nosso laboratório. Empregando esta metodologia, a reação de ozonólise funcionou de maneira bastante satisfatória, e forneceu o produto **29** em um bom rendimento (82%). Não observamos nenhum traço de produto de “*overoxidation*”, tanto no anel contendo o sistema metilenodioxi, quanto na posição benzilica do grupo de proteção PMB (Esquema 9).



Esquema 9. Reação de preparo do intermediário **29**; a) *Reagentes e condições:* a) O_3 , MeOH, $-72\text{ }^\circ\text{C}$ 20-30 min., b) 10 eq. $S(CH_3)_2$, $-72\text{ }^\circ\text{C}$ \rightarrow t.a., 2h., 82%

A síntese de intermediário **29** foi comprovada através da análise do espectro dos espectros de RMN de 1H e ^{13}C . No espectro de RMN de 1H , observamos o desaparecimento dos singletos relativos aos hidrogênios vinílicos do substrato **28**. No espectro de RMN de ^{13}C , observa-se o desaparecimento do sinal relativo ao carbono olefínico secundário do substrato **28**, e principalmente o aparecimento de um sinal em 204,53 ppm, atribuído ao carbono carbonílico (da cetona formada) do intermediário **29**.

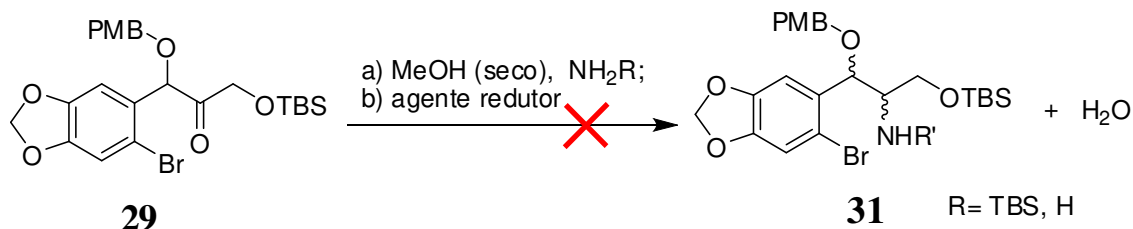
Visando diminuir o número de etapas para a incorporação do átomo de nitrogênio. A reação de aminação redutiva direta é uma das metodologias mais eficientes para incorporar um átomo de nitrogênio em uma molécula.²⁸

Considerando essa reação em nosso trabalho, recentemente, o nosso grupo de pesquisa desenvolveu algumas metodologias de aminação redutiva para substratos muito similares, mas com rendimentos moderados (em torno de 53%). Assim, dentre as condições testadas, as que proporcionaram os melhores resultados, foram empregadas para o nosso sistema (Tabela 1).^{26,29}

²⁸ Abdel-Magid, A. F.; Mehrman, S. J. *Org. Process. Res. Dev.* **2006**, *10*, 971-1031.

²⁹ Amarante, G. W.; Cavallaro, M.; Coelho, F. J. *Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 1568-1584.

Tabela 1. Tentativas para preparação do aminoálcool **31**.



Entrada	Solvente	Amina	Agente redutor	Temp. ^d	Tempo ^e
1	MeOH	<i>p</i> -metoxifeniletilamina ^a	NaBH ₃ CN (1.5 eq.)	t.a.	1h/overnight
2	MeOH	<i>p</i> -metoxifeniletilamina ^b	NaBH ₃ CN (1.5 eq.)	t.a.	3h/overnight
3	DCE	<i>p</i> -metoxifeniletilamina ^b	NaBH ₃ CN (1.5 eq.)	t.a.	2h/overnight
4	MeOH	<i>p</i> -metoxifeniletilamina ^c	LiBH ₄ (1.2 eq.)	t.a /-78 °C até t.a.	1h/12h

^a 30 eq. de amina; ^b 60 eq. de amina; ^c 3 eq. Amina; ^d temperatura na adição de amina/temperatura na adição de hidreto; ^e tempo de reação de amina/ tempo de reação após adição de hidreto.

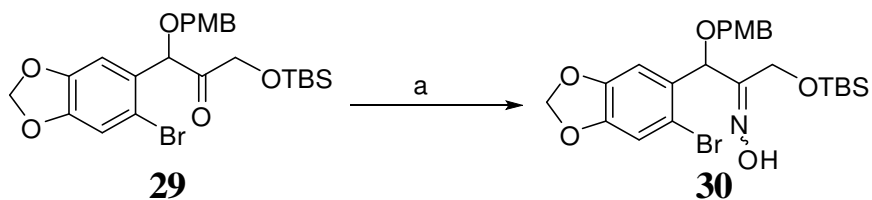
Nessa reação, foi utilizado NaBH₃CN como agente redutor, bem como LiBH₄. Fizemos reações utilizando solventes próticos e apróticos. Na entrada 1, 2 e 4 (Tabela 1), observamos a degradação do material de partida, enquanto que na entrada 3, o material de partida foi recuperado, sem qualquer sinal de degradação. Assim, nenhuma das condições testadas nos permitiu obter o produto desejado. Os resultados obtidos talvez possam estar relacionados ao impedimento estéreo ou a natureza menos reativa da cetona no material de partida (o que reduz a possibilidade de formação de carbinol amino ou reduz a possibilidade de formação de imina estável) e subsequente, hidratação rápida da imina (que desloca o

equilíbrio para a esquerda), são os fatores que provavelmente podem explicar esses resultados.

Já que não obtivemos o produto desejado utilizando a estratégia **A**, decidimos repensar a sequência e para isso desenhamos uma outra estratégia alternativa (Estratégia B), cujos resultados passamos a discutir.

2.1.1.3. Estratégia B

Ainda perseguindo uma sequência curta e de fácil execução, decidimos tentar transformar a cetona **29** na oxima **30**, que poderia posteriormente ser transformada na amina desejada **31** (ver estratégia B – Figura 8). Deste modo, em uma solução metanólica da cetona **29**, foi adicionado HONH₂.HCl (cloridrato de hidroxilamina) e piridina (1 eq.) e a reação foi aquecida até 60 °C. A oxima **30** foi obtida em um excelente rendimento (97%) e em curto tempo reacional (25 minutos) (Esquema 10).³⁰



Esquema 10. Preparo da oxima **30**; *Reagentes e condições:* a) HONH₃Cl, piridina (1 eq), MeOH (1,8 mL/1 mmol), 60 °C, 25 min., 97%

A formação da oxima **30** foi comprovada pela análise dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C. No espectro de RMN de ¹H, observamos que o deslocamento químico do singlete relativo ao hidrogênio benzílico em torno de 5,34 e ao duplete relativo ao hidrogênios metilênicos em torno de 5,99 do substrato **29**, se deslocaram para 5,70 e 5,96 ppm, respectivamente. No espectro de RMN de ¹³C, observa-se o

³⁰ Ritson, D. J.; Cox, R. J.; Berge, J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1921-1933.

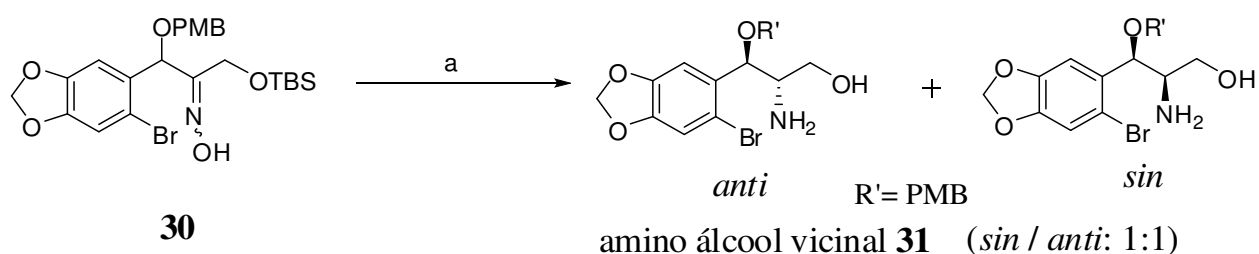
desaparecimento do sinal em torno de 204,53 ppm, atribuído ao carbono carbonílico do substrato **29**, que foi deslocado para 158,86 ppm, evidenciando um carbono sp^2 ligado ao nitrogênio da oxima (intermediário **30**).

Tendo a oxima **30** em mãos, a etapa seguinte da sequência sintética é a sua transformação em uma amina **31**. Vários métodos podem ser empregados para se realizar esta transformação seletiva, tais como, $NaBH_3CN$ em condições fortemente ácidas³¹ ou a mistura $NaBH_3CN/TiCl_3$, que é sensível a umidade.³² Contudo, estávamos interessados em empregar uma condição branda a fim de se evitar a remoção do grupo protetor, que é sensível ao meio ácido. Recentemente, Kouhkan *et al.* relataram um método simples e brando para se converter oximas em aminas.³³ Este método se baseia na combinação de um agente de redução com um sal de molibdênio e um tampão para se obter a amina em bons rendimentos. Assim, para se obter a amina **31**, a oxima **30** foi tratada com cianoboro-hidreto de sódio na presença de pentacloreto de molibdênio em etanol, a temperatura ambiente. Desta forma, a oxima **30** foi reduzida com sucesso (com a perda do grupo TBS) ao amino álcool vicinal correspondente **31**, em 89% de rendimento (Esquema 11).

³¹ a) Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897-2904; b) Khlestkin, V. K.; Mazhukin, D. G. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 967-993; c) Narasaka, K.; Kitamura, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4505-4519; d) Zeynizadeh, B.; Kouhkan, M. *Bull. Korean Soc. Chem.* **2011**, *32*, 3448-3452; e) Pakulski, M. M.; Mahato, S. K.; Boniak, M. J.; Kreminski, M. P.; Zaidlewicz, M. *Tetrahedron:Asymmetry* **2012**, *23*, 716-721; f) Breitenmoser, R. A.; Fink, T.; Abele, S. *Org. Process Res. Develop.* **2012**, *16*, 2008-2014; g) Espinosa, W. O. S.; Melendez, H. J.; Farré, S. M.; Alvarez, J. L.; Torres, V.; Martinez, I.; Santiago, K. M.; Ortiz-Marciales, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5314-5327.

³² Leeds, J. P.; Kirst, H. A. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 777-782.

³³ Kouhkan, M.; Zeynizadeh, B. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 3323-3326.



Esquema 11. Preparação da Amina **31**; *Reagentes e condições:* a) NaBH_3CN (4 eq.), MoCl_5 (1eq.), $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3 eq.), EtOH, t.a., 89 %

A formação da amina **31** foi comprovada pela análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C e por espectrometria de massas. Apesar da presença de todos os sinais relevantes nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto **32**, alguns picos característicos foram observados. No espectro de RMN de ^1H , observamos o aparecimento de um quarteto em torno de 2,98 ppm, relativo ao hidrogênio que está ligado ao metino que porta o átomo de nitrogênio (CH-NH_2). No espectro de RMN de ^{13}C , observa-se o aparecimento do sinal em torno de 63 ppm, relativo ao carbono ligado ao nitrogênio da amina **31**. Com base na análise de RMN do produto bruto, podemos observar a presença de uma mistura de diastereoisômeros *sin* e *anti*, em uma proporção de 1:1 (Figura 10). A falta de seletividade observada nessa redução, poderia estar relacionada à presença do grupo de proteção da hidroxila secundária. Para comprovar essa possibilidade alteramos novamente a nossa estratégia sintética.

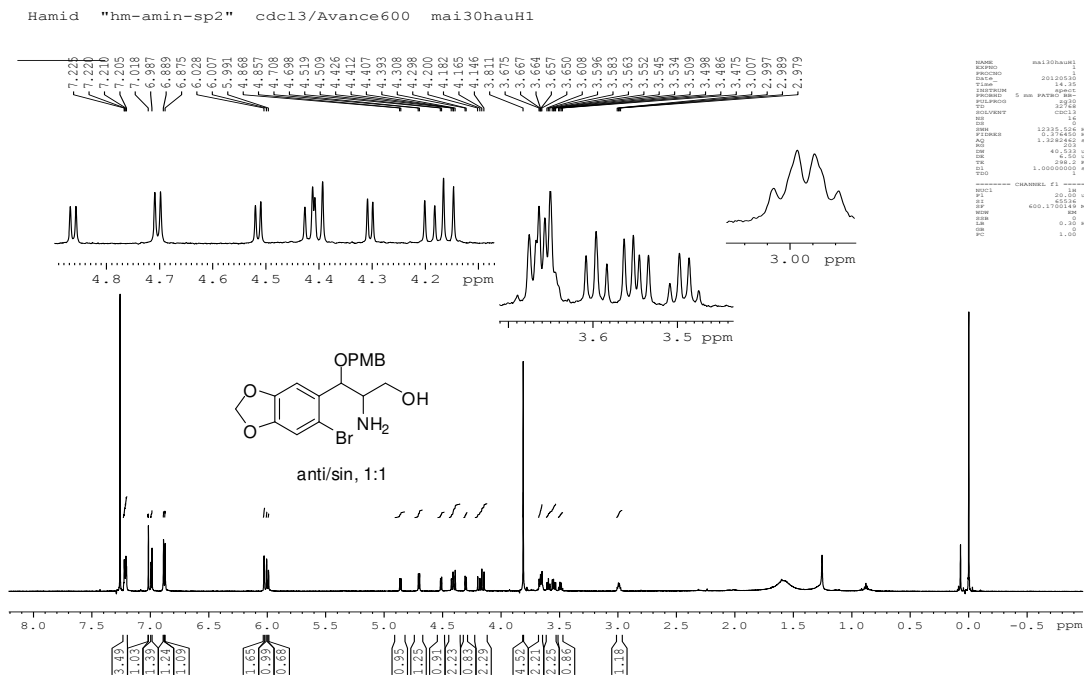


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H de **31** (600 MHz, CDCl_3)

Até onde vai o nosso conhecimento, não existe, até o momento, uma proposta mecanística para explicar o papel do molibdênio nessa reação. Portanto, propusemos o mecanismo mais provável (Figura 11). De acordo com este mecanismo, assumimos que a primeira etapa seria a formação de um complexo da oxima com pentacloreto de molibdênio. As demais etapas são similares a uma redução de carbonila por um hidreto.

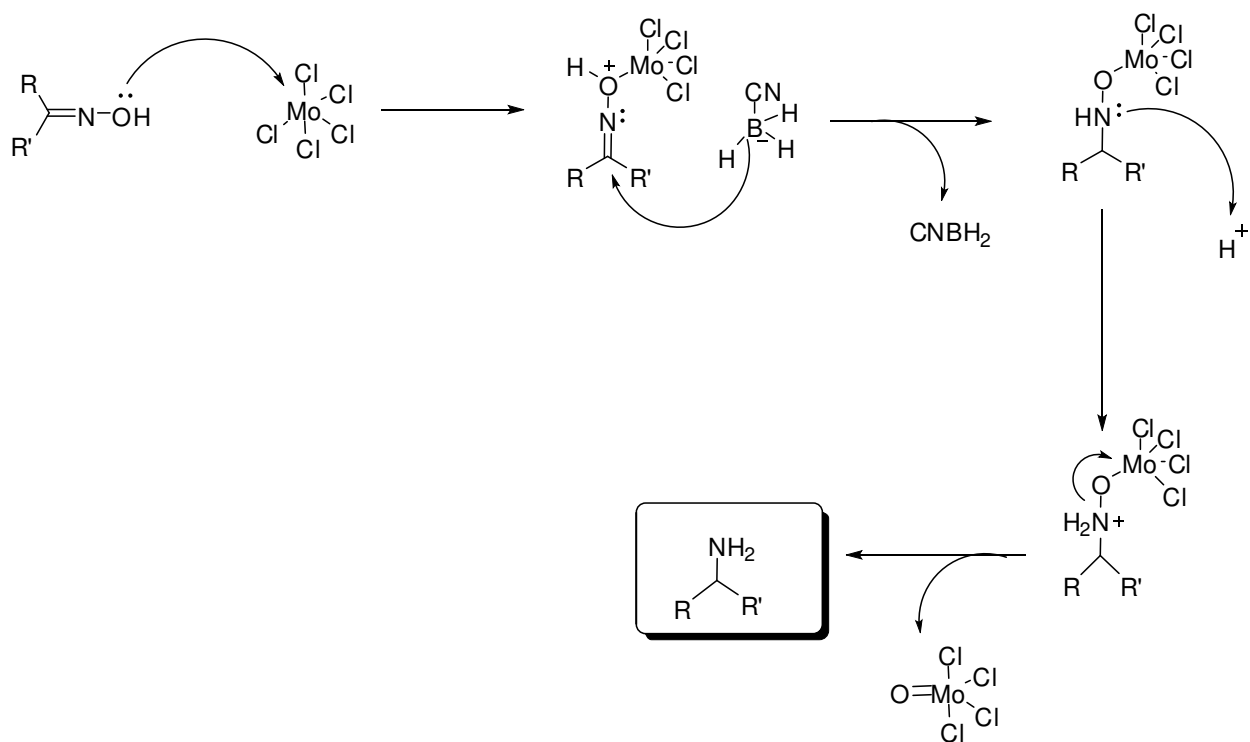


Figura 11. Proposta para o mecanismo da reação de redução da oxima

Como mostrado na esquema 11, conseguimos preparar a amina **31**, entretanto não observamos nenhuma seletividade. Esse resultado nos levou a avaliar uma outra estratégia (estratégia C), visando basicamente aumentar a estereosseletividade dessa sequência reacional.

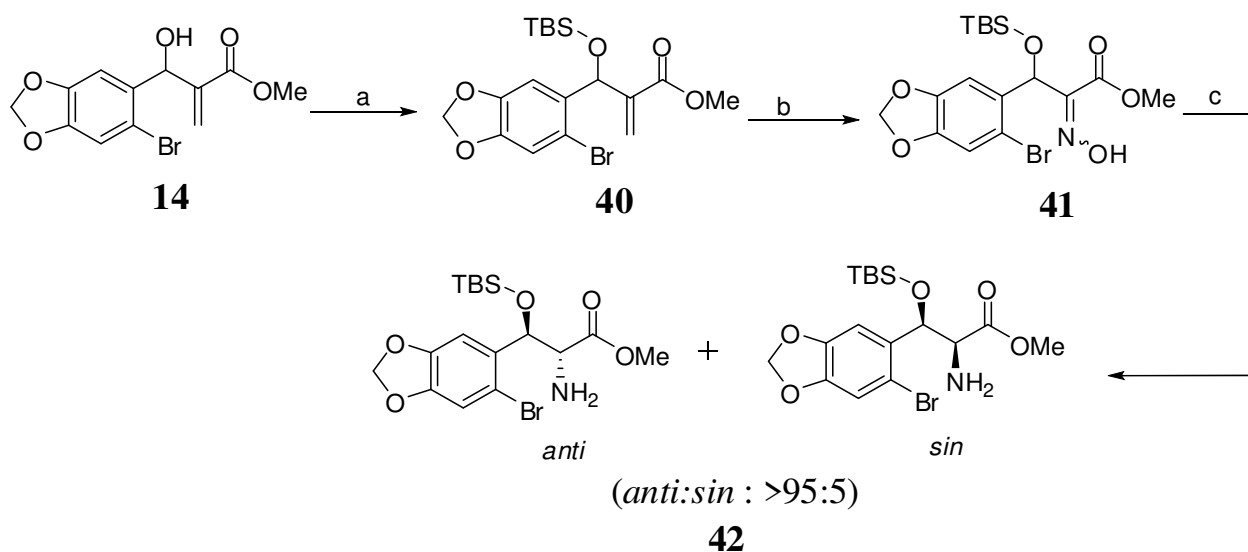
2.1.1.4. Estratégia C

Na terceira estratégia, buscamos melhorar a diastereosseletividade do processo de redução da oxima e ao mesmo tempo diminuir o número de etapas necessárias à preparação do intermediário nitrogenado. Baseado nesta idéia, decidimos considerar uma experiência anterior do nosso laboratório. Recentemente, observamos que a presença de grupos de proteção volumosos (TBS) pode ser utilizada como fator para o controle da diastereosseletividade em algumas reações

(hidrogenação, redução, etc).^{26,29} Optamos, dessa maneira, em testar essa estratégia para melhorarmos a diastereosseletividade obtida na redução da oxima.

O aduto de MBH **14** foi tratado com cloreto de TBS, na presença de imidazol e DMF, a temperatura ambiente, para fornecer o éter sililado **40**, em 92% de rendimento. O composto **40** já é conhecido e a sua formação foi comprovada pela comparação dos dados espectroscópicos do composto **40** sintetizado por nós, com os dados do mesmo composto disponíveis na literatura.³ Os dados espectrais (RMN de ¹H e ¹³C) mostraram ser compatíveis para a estrutura proposta para o composto **40**. Para diminuir o número de etapas, a ligação dupla do éter sililado **40** foi submetida diretamente à ozonólise e após o produto (α -cetoester) resultante foi tratado diretamente com cloridrato de hidroxilamina e piridina, a 60 °C, para fornecer a oxima **41**, em uma mistura de diastereoisômeros (*sin:anti*, *Z:E*), em 89% de rendimento. Essa mistura foi reduzida, sem qualquer separação, pelo tratamento com cianoboro-hidreto de sódio (NaCNBH₃) na presença de pentacloreto de molibdênio (MoCl₅) em etanol. Obtivemos a amina desejada **42**, agora com excelente diastereosseletividade *anti* (*sin:anti*, 95:5)³⁴ (Esquema 12).

³⁴ Seletividade determinada pela análise de RMN de ¹H do bruto do produto e a estereosseletividade *anti* foi estabelecida, por filiação química, ou seja, transformamos um dos nossos compostos em um produto conhecido na literatura, cujos dados de estereoquímica são bem conhecidos. A comparação desses dados com os nossos permitiu determinar a estereiquímica relativa sem ambiguidade (ver esquema 22, figura 98 e 99).



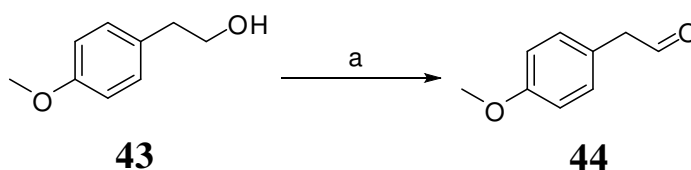
Esquema 12. Preparo da Amina **42**; *Reagentes e condições:* a) TBSCl (1,5 eq.), imidazol (2,5 eq.), t.a., 92 %. b) i) O₃, MeOH, -72 °C; 10 eq. S(CH₃)₂, 2h., t. a., ii) HONH₃Cl, piridina (1 eq), MeOH (1,8 mL/1 mmol), 60 °C, 1h, 89%. c) NaBH₃CN (4 eq.), MoCl₅ (1eq.), NaHSO₄.H₂O (3eq.), t.a., 88%

A formação dos compostos **41** e **42** foram comprovadas através da análise dos dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C e espectrométricos (EM - espectrometria de massas). Os dados espectroscópicos observados para o composto **42** são os seguintes; no espectro de RMN de ¹H, observamos o aparecimento de um singlete em torno de -2,22 ppm, um singlete em torno de 0,06 ppm, que correspondem aos 6 hidrogênios das metilas ligadas ao átomo de silício do grupo de proteção e um singlete em torno de 0,85 ppm que correspondem aos 9 hidrogênios do grupo *terc*-butila presente no grupo de proteção. Também observamos um duplete em torno de 3,57 ppm (*J* = 6,75 Hz) corresponde ao hidrogênio CH-NH₂ e um outro duplete em torno de 5.16 ppm (*J* = 7,0 Hz), correspondente o hidrogênio benzílico. Para os hidrogênios da metila (-OCH₃), observamos o aparecimento do sinal em torno de 3,70 ppm e também observamos um duplete em torno de 5,99 ppm, correspondendo os dois hidrogênios do grupo -OCH₂O-. Em torno de 6,95

ppm e 6,96 ppm, observamos o aparecimento de dois singletos que corresponde dos 2 hidrogênios aromáticos do composto **42**.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **42**, observamos 4 sinais para os 6 carbonos do grupo de proteção sililado (TBS) em torno de (-5,40, -4,80, 17,8, 25,5) ppm, dois sinais típicos em torno de 51,6 ppm, correspondendo ao carbono da metila do ester ($\text{C}\text{H}_3\text{O}$) e em torno de 173,5 ppm, que corresponde ao carbono carbonílico COCH_3 . Observamos também o aparecimento de sinais em torno de 61,8 ppm e 75,6 ppm, atribuídos aos carbonos α e β do composto **42**, respectivamente. Observamos ainda um sinal em 101,7 ppm, que foi atribuído ao carbono do grupo $-\text{O}\text{C}\text{H}_2\text{O}-$ e aparecimento de sinais em torno de (108,2; 111,9; 113,3; 133,8; 147,5; 147,9) ppm, que foram atribuídos aos carbonos aromáticos do composto **42**.

Tendo obtido a amina **42**, agora com excelente diastereosseletividade, decidimos alquilar essa amina **42**, utilizando uma aminação redutiva. Para isso, preparamos inicialmente o aldeído **44** em alto rendimento (88%), utilizando uma metodologia descrita na literatura³⁵ (Esqema 13).



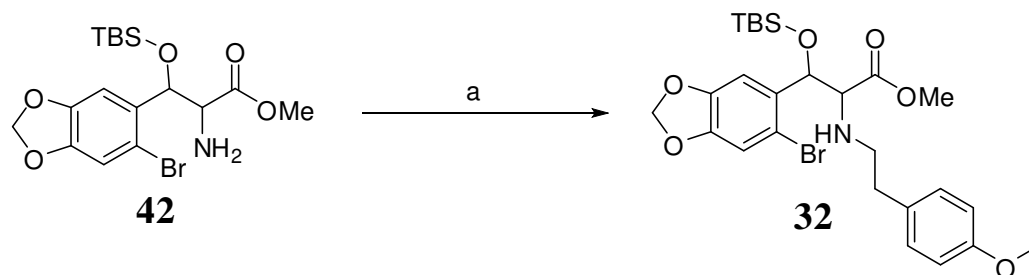
Esquema 13. Preparação do aldeído **44**; *Reagentes e condições:* a) IBX (3 eq.), acetato de etila, 80 °C, 1h 40 min, 88%.

O IBX utilizado nessa reação foi preparado³⁶ em excelente rendimento (92%), tratando o ácido *o*-iodobenzóico com bromato de potássio e solução aquosa de ácido sulfúrico 2 mol/L.

³⁵ Uyanik, M.; Ishihara, K. *Chem. Commun.* **2009**, 2086-2090.

³⁶ Boeckman, R. K.; Shao, P.; Mullins, J. J. *Org. Syn.* **2004**, *Coll. Vol. 10*, 696.

Em seguida, a amina **42** foi dissolvida, em metanol, na presença do aldeído **44** (recentemente preparado) e cianoboroidreto de sódio e agitado a temperatura ambiente. Após 4 h e 30 minutos, o produto foi obtido em 82% de rendimento (Esquema 14).



Esquema 14. Preparação do intermediário **32**; *Reagentes e condições:* a) 1,1 eq. de aldeído **44**, metanol anidro, 1,3 eq. de NaBH₃CN, t.a., 4,5 h, 82%

O intermediário **32** foi caracterizado através da espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C e espectrometria de massas. Abaixo, mostramos um espectro de RMN de ¹H de intermediário **32** (Figura 12). Neste espectro, observamos um multipletto em torno de 2,59-2,78 ppm, relativo ao quatros hidrogênios presentes na etilbenzilamina, dois singletos em 3,69 e 3,77 ppm, correspondente aos prótons de metilas (COCH₃ e ArOCH₃). Observamos ainda dois dupletos em 3,42 ppm (d, *J* = 6,0 Hz, 1H) e 5,15 ppm (d, *J* = 6.6Hz, 1H) que foram atribuídos ao hidrogênio R₂CH-NHR e ao hidrogênio benzílico do intermediário **32**, respectivamente. Os sinais próximos do 7,0 ppm (6H), correspondem aos seis hidrogênios aromáticos.

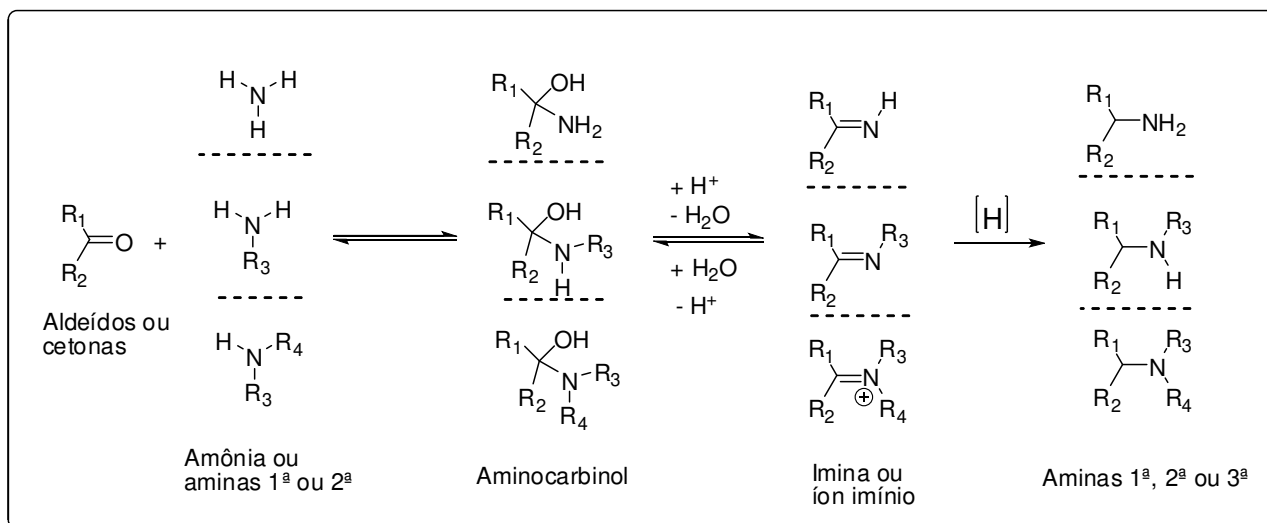


Figura 13. Representação geral das reações de aminação reductiva

Quando comparamos o primeiro estudo que realizamos para a síntese do alcalóide Plicamina **6**,^{3,15} com essas novas abordagens, vemos que elas são completamente diferentes e empregam estratégias bastante diferenciadas e com um número muito menor de etapas, ou seja, de 12 para apenas 3 etapas, a partir do aduto de Morita-Baylis-Hillman.

Considerando nossa proposta retrossintética inicial (ver Figura 6), o intermediário **32** tem, em sua estrutura, todos os grupos funcionais necessários para que possamos finalizar a síntese total de alcalóide (\pm)-Plicamina **6**, após várias etapas, sendo a etapa chave a construção do terceiro ciclo.

2.2. Conclusões e Perspectivas

Esta primeira parte do trabalho propiciou as seguintes conclusões:

i) Três estratégias foram testadas visando o estabelecimento de uma rota sintética para a preparação de um intermediário que poderá ser utilizado para a síntese total (+/-)-Plicamina **6**, a partir de aduto de MBH **14**. Uma das abordagens permite o

acesso a um intermediário importante para a síntese de **21**, em apenas três etapas, a partir do aduto de morita-Baylis-Hillman **14**;

ii) Embora tenhamos preparado a amina **31**, utilizando a estratégia **B**, não observamos nenhuma seletividade na sequência (*sin* e *anti* em uma proporção de 1:1);

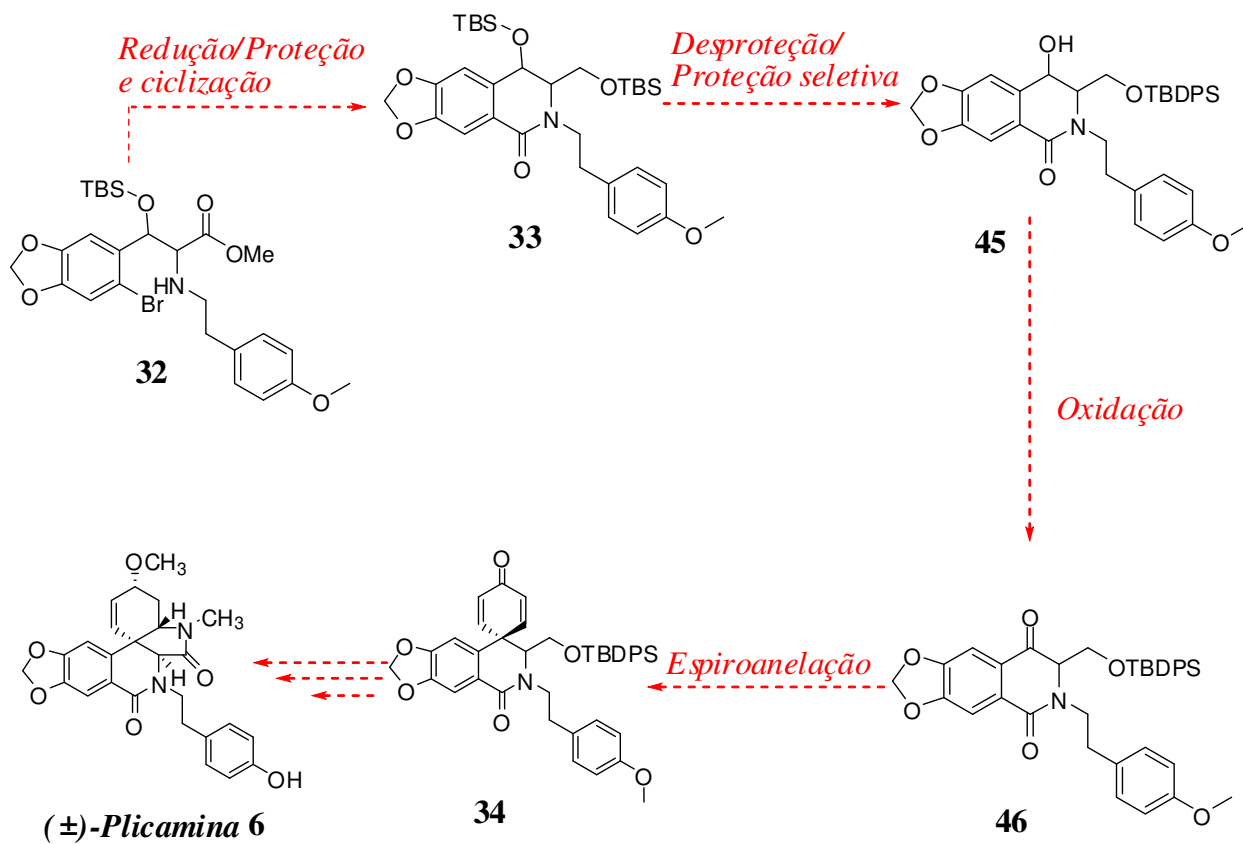
iii) Na estratégia **C**, o uso de um aduto protegido por um grupamento volumoso de silício, permitiu atingir um nível de diastereoseletividade bastante elevado. Nessa estratégia foi possível realizar uma sequência “one pot” envolvendo a ozonólise e oximação do aduto sililado **40**, seguida pela redução estereosseletiva. O controle da estereoquímica relativa exercido pelo grupo de proteção, nos permitiu preparar a amina **42**, com alta diastereoseletividade (e.d. > 95%) e com rendimento global de 59%. A amina **42** foi preparada em 4 etapas.

iv) Dando continuidade à estratégia **C**, transformamos o intermediário **42** no intermediário **32**, que é um intermediário que pode ser utilizado para a síntese total do alcalóide (\pm)-Plicamina **6**;

v) Embora não tenhamos concluído a síntese do alcalóide (\pm)-Plicamina **6**, devido ao tempo despendido no estabelecimento de diferentes abordagens sintéticas, foi possível estabelecer um caminho que nos permitirá construir o esqueleto de alguns desses alcaloides.

Como perspectiva do trabalho, acreditamos que a síntese de alcalóide (\pm)-Plicamina **6** pode ser completada efetuando as seguintes etapas: Redução/Proteção, ciclização, desproteção, proteção seletiva da hidroxila, oxidação para formação de intermediário **46** (conforme metodologia previamente testada por Coelho e

colaboradores), espiroanulação para formação de intermediário **34** e posteriormente formação de (±)-Plicamina **6**, conforme metodologia previamente descrita por Ley e colaboradores (Esquema **15**).



Esquema 15. Proposta para obtenção do Intermediário **33**, **34** e (±)- Plicamina **6**

Capítulo 2

3. Síntese diastereosseletiva de β -hidróxi- α -aminoésteres.

3.1. Introdução

Durante o desenvolvimento do estudo que visou o estabelecimento de uma rota de síntese para a plicamina (ver Capítulo 1), desenvolvemos uma sequência que permitiu a preparação de um intermediário, que baseado em precedentes prévios do nosso laboratório, poderia ser transformado em uma isoquinolinona, que, por sua vez, poderia ser considerado como um intermediário para a síntese da Plicamina **6**. Essa sequência (Abordagem C) nos permitiu preparar um β -hidroxi- α -aminoéster sililado com um bom rendimento, número reduzido de etapas e excelente diastereosseletividade.

Nesse parte do nosso trabalho de doutorado pretendemos avaliar o escopo dessa sequência na preparação de outros β -hidroxi- α -aminoésteres.

A síntese desses intermediários sintéticos tem grande interesse para os químicos orgânicos, pois alguns deles podem ser utilizados como precursores para a obtenção de produtos naturais e não-naturais biologicamente ativos.

Os β -hidroxi- α -aminoácidos e β -hidroxi- α -aminoésteres (padrões estruturais; Figura 14), em particular, são precursores sintéticos importantes, encontrados em uma variedade de produtos de interesse comercial, tais como, produtos farmacêuticos, herbicidas e fungicidas.

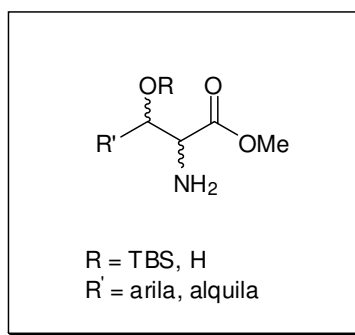


Figura 14. Padrões estruturais de β -hidroxi- α -aminoésteres

Alguns exemplos das substâncias (produtos naturais) que contêm essa unidade estrutural são: proteínas (aminos ácidos serina **49** e treonina **50**),³⁷ lipídios, tais como, esfingosinas (por exemplo, como a esfingofungina **48**, que apresenta atividade imunossupressiva),³⁸ e ciclomarinas (tal como aciclomarina A, **51**), esses últimos são produtos naturais que exibem propriedades anti-inflamatórias. O antibiótico tiopeptídico GE2270A **52**, as muraimicinas, e os antibióticos relacionados à vancomicina **47**, apresentam uma porção da *eritro*- e da *treo*- β -arilserina, que são derivados β -hidróxi- α -aminoácidos. Essas substâncias são utilizados no tratamento terapêutico de infecções causadas por cepas de *Staphilococcus aureus* resistentes à meticilina (Figura 15).^{39,40}

³⁷ a) Ludlow, B. S.; Villo, P.; Somfai, P. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7219; b) Van den Berg, R. J. B. H. N.; Van den Elst, H.; Korevaar, C. G. N.; Aerts, J. M. F. G.; Van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 6685–6689, and references therein.; c) Fesko, K.; Giger, L.; Hilvert, D.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5987–5990.

³⁸ a) Miyabe, Y.; Kozutsumi, Y.; Nakamura, S.; Fujita, T.; Kawasaki, T.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1995**, *211*, 396-403; b) Horn, W. S.; Smith, J. L.; Bitts, G. F.; Raghoobar, S. L.; Helms, G. L.; Kurtz, M. B.; Marrinan, J. A.; Frommer, B. R.; Thornton, R. A.; Mandala, S. M. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1692-1696. For some recent examples related to the total synthesis of sphingofungin E, see: c) Martinkova, M.; Gonda, J.; Raschmanova, J. S.; Slaninkova, M.; Kuchar, J. *Carbohydrate Res.* **2010**, *345*, 2427-2437; d) Ohfuné, Y.; Shinada, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5127-5143; e) Kang, S. H.; Kang, S. Y.; Lee, H. S.; Burlass, A. J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4537-4558; f) Nakamura, T.; Shiozaki, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8779-8791; g) Oishi, T.; Ando, K.; Inomiya, K.; Sato, H.; Iida, M.; Chida, N. *Bull. Soc. Chim. Jpn.* **2002**, *75*, 1927-1947; h) Oishi, T.; Ando, K.; Inomiya, K.; Sato, H.; Iida, M.; Chida, N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 151-154; i) Nakamura, T.; Shiozaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2701-2704; Wang, B.; Lin, X. M. *Yu. Q. J. Synlett* **2001**, 904-906.

³⁹ Ludlow, B. S.; Villo, P.; Hacker, C.; Somfai, P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5274-5277.

⁴⁰ Rama Rao, A. V.; Chakra Borty, T. K.; LaxmaReddy, K.; Srinivasa Rao, A. *Tett. Lett.* **1994**, *35*, 5043-5046.

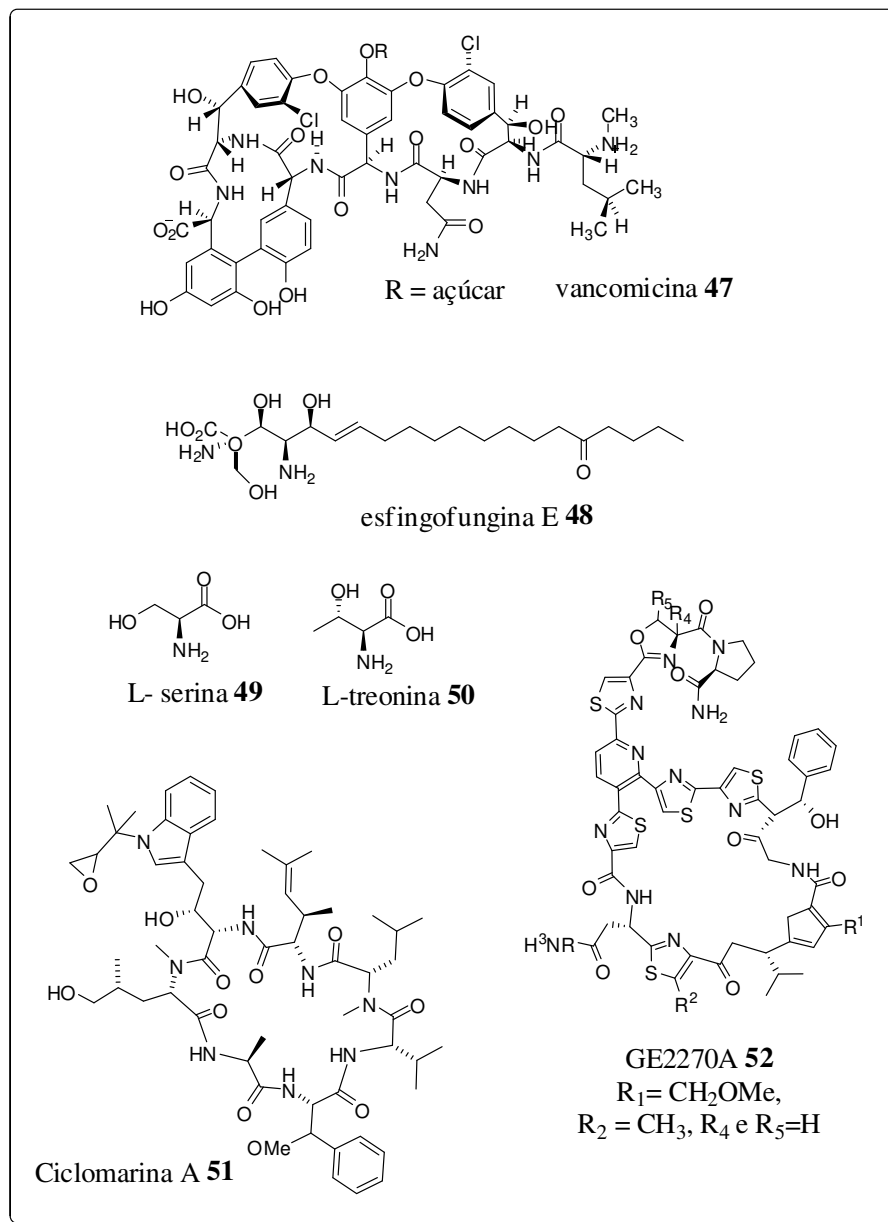
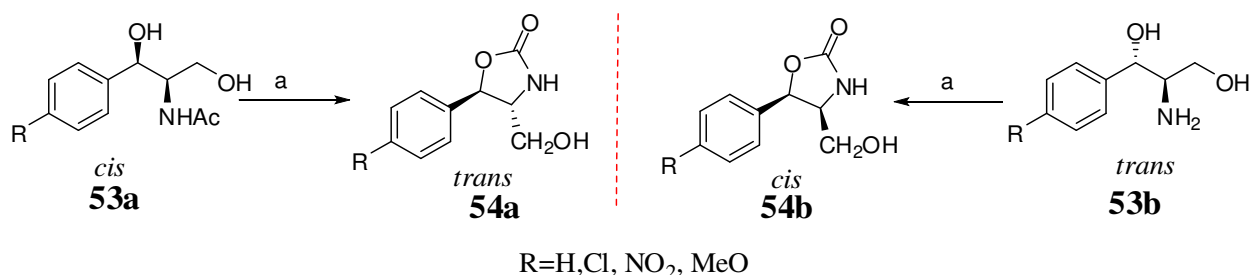


Figura 15. Exemplo de compostos biologicamente ativos que apresentam o padrão estrutural de β -hidróxi- α -amino carbonílico e amino-álcool vicinal

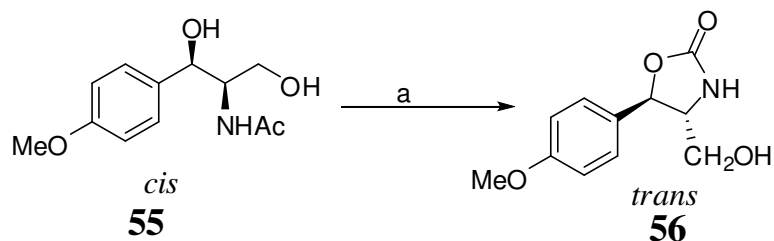
Além da presença destas unidades estruturais em uma gama de produtos naturais que são biologicamente ativos, estes intermediários-chave podem ser transformados rapidamente em uma variedade de outros compostos químicos, tais como, catalisadores, ligantes e auxiliares quirais, de grande uso e interesse em

síntese orgânica. Como exemplos podemos citar os compostos β -hidróxi- α -amino carbonílicos, que são empregados como intermediários para a síntese de oxazolidina-2-onas.⁴¹ Considerando isso, Hamersak e colaboradores prepararam a isocitoxazona e seus derivados, utilizados como agentes antiasmáticos, a partir de β -hidróxi- α -amino ésteres (Esquema 16).⁴²



Esquema 16. Preparação dos compostos **54a**, **54b**.; *Reagentes e condições:* a) i) (CCl₃)₂CO/Et₃N/THF, -10 °C a -15 °C, ii) NaBH₄/CaCl₂/THF, 75 a 95%

Coelho e colaboradores também empregaram 2-amino-1,3-dióis na preparação de oxazolidina-2-onas (Esquema 17).²⁶

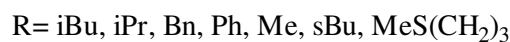
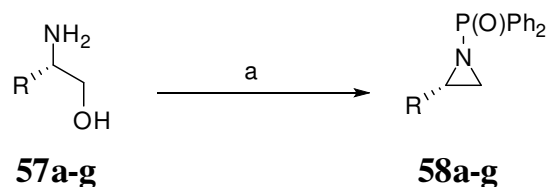


Esquema 17. Preparação do composto **56**.; *Reagentes e condições:* a) i) CO(OEt)₂, K₂CO₃, tolueno, reflux, 1 h; ii) LiOH, MeOH, H₂O, 1 h, t.a., 45%

⁴¹ Faight, G.; Paio, A.; Quadrelli, P.; Rancati, P.; Seneci, P. *Tett. Lett.* **2000**, *41*, 1265–1269.

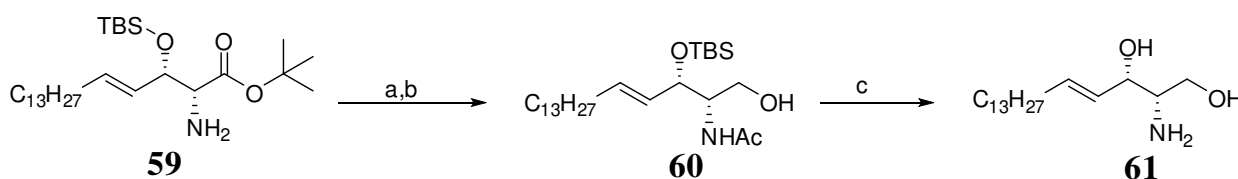
⁴² Hamersak, Z.; Šepac, D.; Žihir, D.; Šunjić, V. *Synthesis* **2003**, 375–382.

Entre outros exemplos, os β -hidróxi- α -amino carbonílicos e os seus aminoálcoois correspondentes foram transformados em aziridinas, as quais servem como interessantes intermediários sintéticos (Esquema 18).⁴³



Esquema 18. Preparação dos compostos *N*-difinilfosfofinilaziridinas **58a-g**; *Reagentes e condições:* a) Ph₂POCl (2 eq.), excesso de NaH

Corey e colaboradores prepararam o *D*-*treo*-*N*-acetilesfingosina **61**, importante composto bioativo que contém uma unidade de amino álcool vicinal, a partir do β -hidróxi- α amino éster **59** (Esquema 19).⁴⁴



Esquema 19. Preparação do composto *D*-*treo*-*N*-acetilesfingosina **61**; *Reagentes e condições:* a) Piridina, AcCl, DMAP, CH₂Cl₂, 100%. b) LiBH₄, THF, 23 °C. c) TBAF, THF, 23 °C, 100%

Além disso, uma pesquisa na literatura mostra que os β -hidróxi- α -amino ésteres já foram transformados em lactamas,⁴⁵ antibióticos e vários derivados dos ácidos β -hidróxi- α -amínicos (Figura 16).^{46,44}

⁴³ Sweeney, J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 247–258.

⁴⁴ Corey, E. J.; Choi, S. *Tett. Lett.* 2000, 41, 2765–2768.

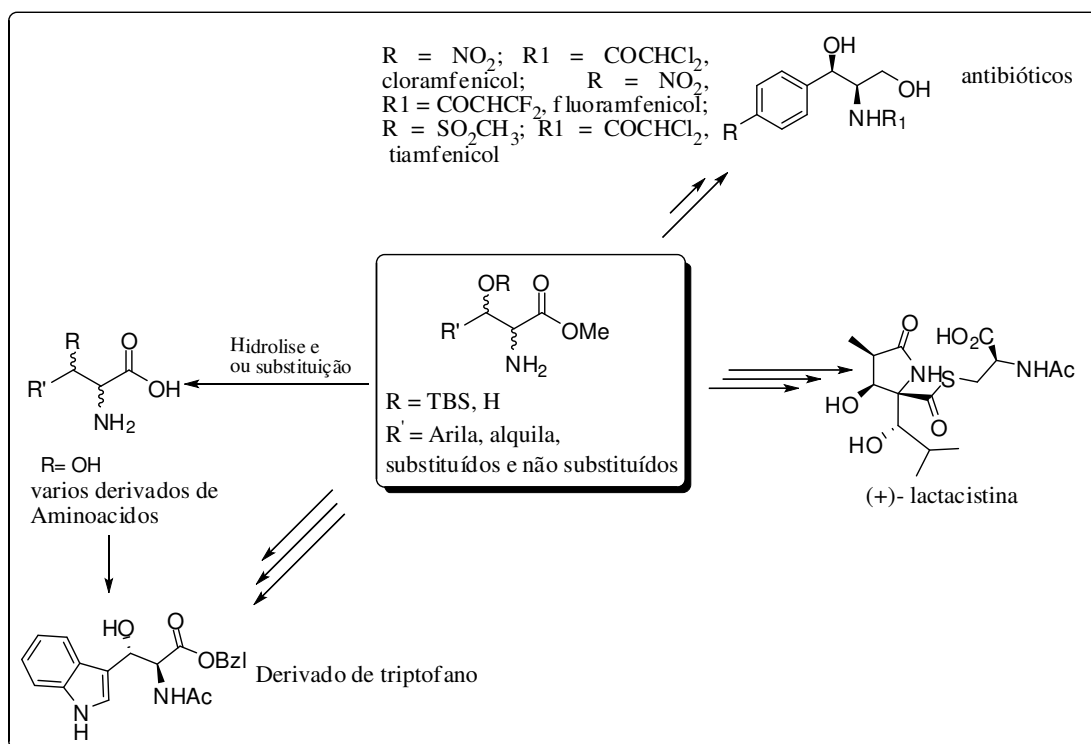


Figura 16. Possíveis transformações químicas dos compostos β -hidróxi- α -aminocarbonílicos

O potencial sintético mostrado pelos β -hidróxi- α -aminoésteres associado ao potencial biológico observado nas substâncias que contêm esse padrão estrutural têm chamado a atenção da comunidade científica, que vem realizando esforços no sentido de desenvolver estratégias visando à síntese estereosseletiva desse padrão estrutural.⁴⁷ Devido a importância dos compostos β -hidroxi- α -amino carbonílicos existe na literatura, várias abordagens enzimáticas^{48,49,50} e químicas^{51,52,37a} que permitem o acesso a essa classe de substâncias (Figura 17).

⁴⁵ Li, Q.; Yang, S. B.; Zhang, Z.; Li, L.; Fei Xu, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1627–1631.

⁴⁶ Crich, D.; Banerjee, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7106–7109.

⁴⁷ Najera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584 – 4671; b) Bergmeier, S. C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2561 – 2576.

⁴⁸ Wang, M. X.; Deng, G.; Wang, D. X.; Zheng, Q. Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2439–2444.

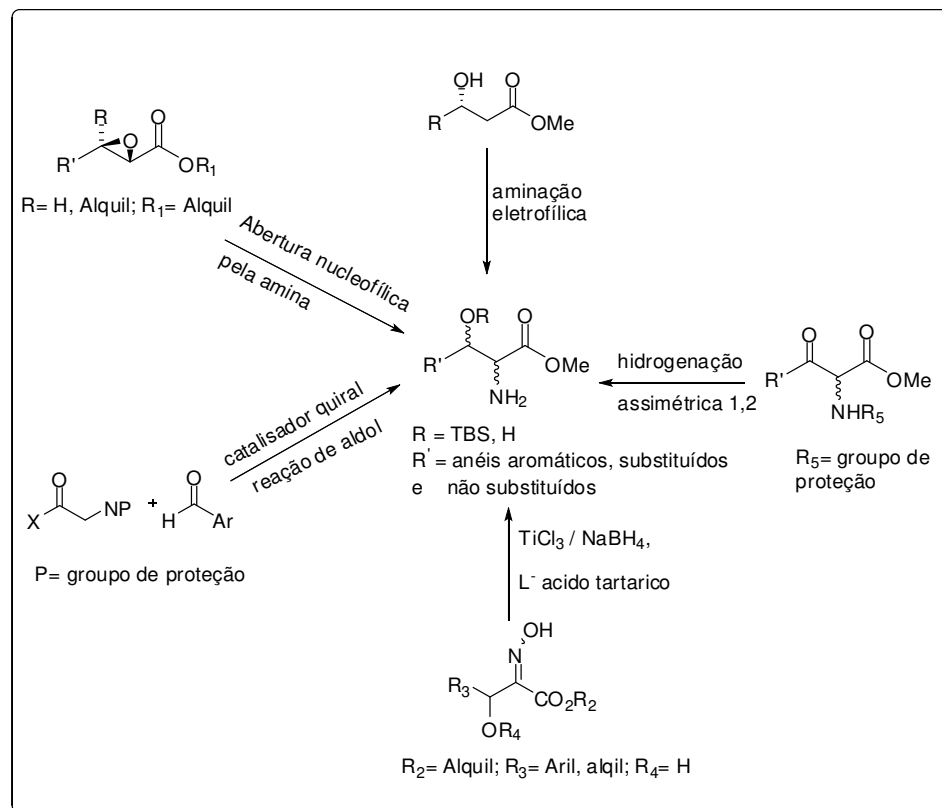


Figura 17. Algumas metodologias empregadas para a síntese de β -hidróxi- α -aminocarbônicos

Alguns destes métodos se baseiam nos seguintes processos: abertura nucleofílica de epóxidos,⁵³ aaminação eletrofílica,⁵⁴ hidrogenação assimétrica de α -amido- β -cetoésteres⁵⁵, reação de Strecker,⁵⁶ adição de “oxi-Michael”,⁵⁷

⁴⁹ Steinreiber, J.; Fesko, K.; Reisinger, C.; Schurmann, M.; Assema, F. V.; Wolberg, M.; Mink, D.; Griengl, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 918–926.

⁵⁰ Honig, H.; Wasserthal, P. S.; Weber, H. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 3841-3850.

⁵¹ a) Matsumoto, T.; Hata, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5506-5508; b) Willis, M. C.; Cutting, G. A.; Piccio, V. D.; Durbin, M. J.; John, M. P.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1543–1545.

⁵² Liu, Z.; Shultz, C. S.; Sherwood, C. A.; Krska, S.; Dormer, P. G.; Desmond, R.; Lee, C.; Sherer, E.C.; Shpungin, J.; Cuff, J.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1685-1688.

⁵³ a) Chong, J. M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1560-1563; b) Pons, D.; Savignac, M.; Genêt, J. P. *Tetrahedron. Lett.* **1990**, *31*, 5023-5026.

⁵⁴ Guanti, G.; Banfi, L.; Narisano, E. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5553-5562.

⁵⁵ Hamada, Y.; Koseki, Y.; Fujii, T.; Maeda, T.; Hibino, T.; Makino, K. *Chem. Commun.* **2008**, 6206-6208.

⁵⁶ Davis, F. A.; Srirajan, V.; Fanelli, D. L.; Portonovo, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7663-7666 and references cited therein.

fotocicloadição⁵⁸ e reação aldólica catalítica.^{51b} Estas estratégias apresentam vantagens, mas ao mesmo tempo apresentam desvantagens, tais como: menor rendimento global, rotas sintéticas longas, condições severas e em algumas metodologias são empregados reagentes de alto custo.^{59,60,31} Além disso, existem pouco exemplos que descrevem a preparação dos compostos β -hidróxi- α -aminocarbonílicos, a partir da redução estereosseletiva de ésteres α -oximínicos.^{61,62}

A importância biológica e sintética dos compostos β -hidróxi- α -aminocarbonílicos justifica a necessidade de dispormos de metodologias alternativas para a sua obtenção. Isso nos estimulou a avaliar o escopo de uma estratégia alternativa, curta e eficiente, para a preparação desses compostos, baseada no uso de adutos de Morita-Baylis-Hillman (ver primeira parte do projeto-estratégia C)

Para controlar a estereoquímica relativa dos dois centros estereogênicos presentes nesse padrão estrutural, pensamos em utilizar uma experiência anterior do nosso laboratório que utiliza adutos sililados de MBH. No estudos realizados anteriormente, o grupo TBS provou ser o responsável pela alta diastereoseletividade observada em algumas reações, tais como hidrogenação e epoxidação de adutos de Morita-baylis-Hillman.^{26,29}

3.2. Objetivos

A segunda parte desse trabalho de Doutorado tem por objetivo avaliar o escopo da estratégia de preparação seletiva de compostos β -hidróxi- α -

⁵⁷ Hernandez-Juan, F. A.; Richardson, R. D.; Dixon, D. J. *Synlett* **2006**, 2673-2675.

⁵⁸ a) Griesbeck, A. G.; Bondock, S.; Lex, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9899-9906; b) Huang, C. M.; Jiang, H.; Wang, R. Z.; Quah, C. K.; Fun, H. K.; Zhang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5023-5033.

⁵⁹ Barrett, A. G. M.; Dhanak, D.; Lebold, S. A.; Russel, M. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1894-1901.

⁶⁰ Evans, D. A.; Sjogren, E. B.; Weber, A. E.; Conn, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 39-42.

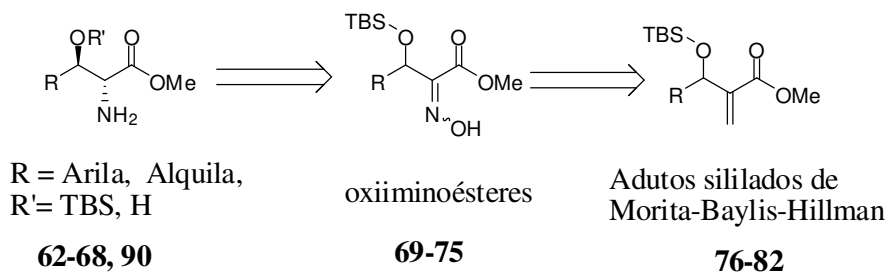
⁶¹ Miyata, O.; Asai, H.; Naito, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 355-360.

⁶² Boukhris, S.; Souizi, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1669-1672.

aminocarbônicos, (Estratégia C) utilizando um substrato abundante, de fácil preparação e uma sequência rápida e eficiente, como discutido anteriormente.

3.3. Análise Retrossintética

Para a preparação dos compostos β -hidróxi- α -aminocarbônicos, decidimos explorar a sequência descrita na abordagem C e para isso seria necessário preparar vários α -oximinoésteres (**69-75**). Os últimos poderiam ser obtidos através de uma sequência envolvendo uma reação de ozonólise, seguida de uma reação de oximação dos adutos de MBH sililados (**76-82**). A redução diastereosseletiva dos intermediários **69-75** e a subsequente desproteção deve permitir a formação dos β -hidróxi- α -aminoésteres desejados (**62-68** e **90**). O controle da estereoquímica relativa também seria obtida na etapa de redução da oxima, sendo o grupo de proteção volumoso peça fundamental desse controle. A análise retrossintética proposta está ilustrada abaixo (Esquema 20).



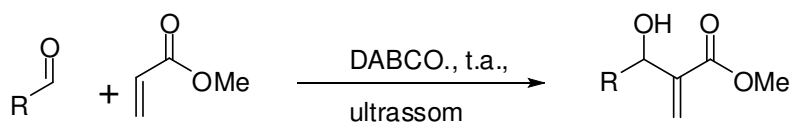
Esquema 20. Estratégia retrossintética para a preparação dos β -hidróxi- α -aminoésteres *anti*

3.4. Resultados e Discussão

3.4.1. Preparo dos adutos de MBH 83-89.

Os adutos de Morita-Baylis-Hillman foram preparados, utilizando a mesma descrita na parte inicial desse trabalho e desenvolvido em nosso laboratório.²⁴ Seguindo essa metodologia, uma mistura do aldeído com o acrilato de metila e DABCO foi deixada em um banho de ultrassom durante um determinado tempo para se obter os adutos desejados (Tabela 2). Os adutos foram obtidos com rendimentos variando de bons a excelentes, dependendo da natureza eletrônica do aldeído. O rendimento mais elevado foi obtido para a reação com aldeídos com grupos retiradores de elétrons ligados ao anel aromático (Tabela 2).

Tabela 2. Adutos de Morita-Baylis-Hillman.



R= Arila, Alquila

Adutos de MBH **83-89**

Entrada	Aldeído (R)	Aduto de MBH (%) ^a
1	6-Bromopiperonila	83 , (82) ^b
2	4-Metoxifenila	84 , (76)
3	4- <i>t</i> -Butilfenila	85 , (78)
4	Fenila	86 , (87)
5	3-Clorofenila	87 , (82)
6	Etila	88 , (80)
7	4-Nitrofenila	89 , (93)

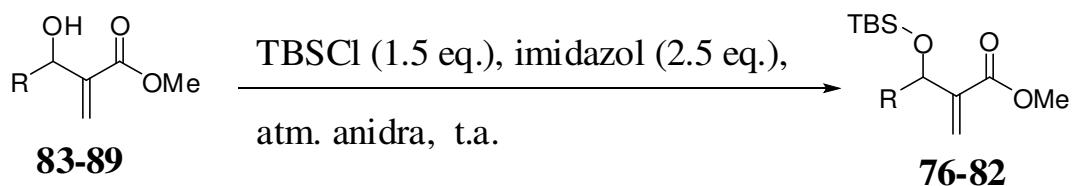
^a Os rendimentos referem-se aos produtos isolados e purificados. ^b O rendimento de 82% se refere ao aduto de MBH do bromopiperonal, que foi preparado de forma

semelhante aos demais, mas adicionando duas a três gotas de líquido iônico [bmim]Br no meio reacional.

3.4.2. Proteção dos adutos de MBH: preparo dos intermediários **76-82**.

A partir dos adutos de MBH, a próxima etapa da reação é a clivagem oxidativa da ligação dupla. Para tanto, protegemos inicialmente a hidroxila secundária para evitarmos problemas na etapa de oxidação. Resultados anteriores do nosso laboratório demonstram que os produtos sililados fornecem reações de ozonólise mais limpas e de mais fácil purificação. Esse grupamento também deve interferir na trajetória de adição de hidreto durante a etapa de redução da oxima. Optamos em utilizar *tert*-butildimetilsilila (TBS) como grupo protetor. Os adutos de MBH sililados **76-82** foram preparados utilizando a mesma metodologia descrita anteriormente^{22,27} (primeira parte desse trabalho - ver esquema 8) e os resultados obtidos resumidos abaixo (Tabela 3).

Tabela 3. Proteção da hidroxila dos Adutos de Morita-Baylis-Hillman.



Entrad a	(R)	Tempo (h)	Aduto de MBH sililado (%) ^a
1	6- Bromopiperonila	6	76 , (92) ^a
2	4-Metoxifenila	7	77 , (91) ^a
3	4- <i>t</i> -Butilfenila	6,5	78 , (90) ^a
4	Fenila	5	79 , (93) ^a
5	3-Clorofenila	4	80 , (94) ^a
6	Etila	4,5	81 , (85) ^a
7	4-Nitrofenila	4,8	82 , (95) ^a

^a Rendimentos referentes aos produtos isolados e purificados.

Os compostos **76-82** foram caracterizados por espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C e espectrometria de massas. Abaixo está representado um espectro de RMN de ¹H típico de um aduto de MBH sililado **77** (Figura 18).

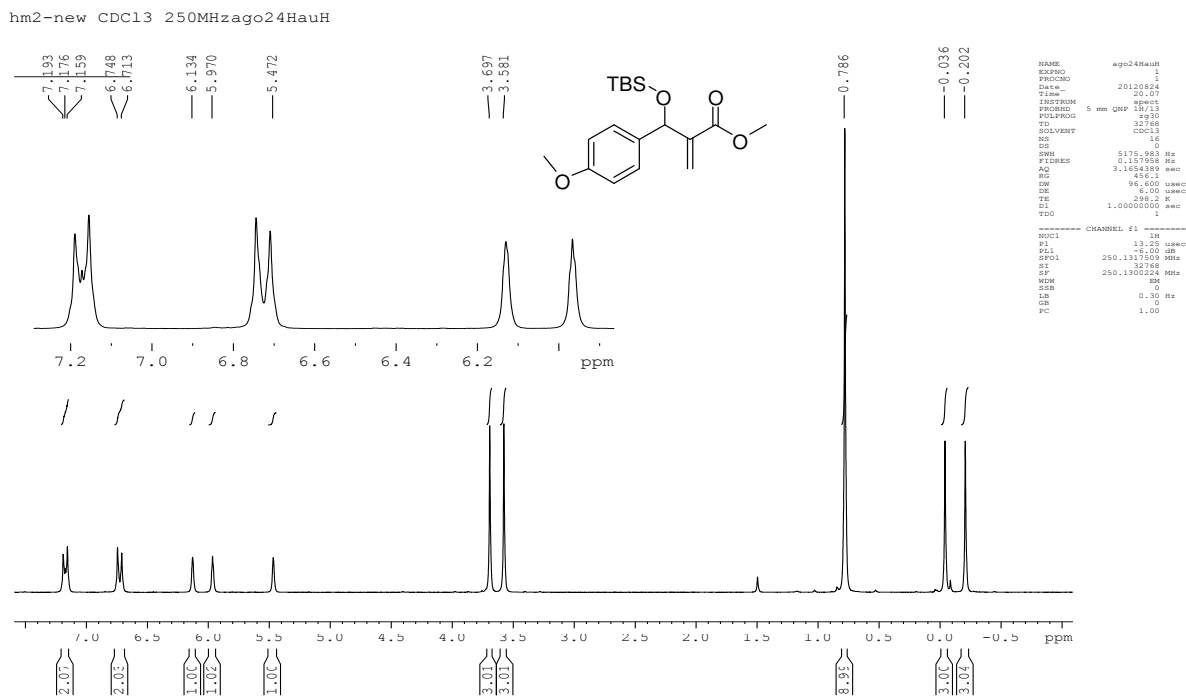


Figura 18. Espectro de RMN de ^1H de **77** (250 MHz, CDCl_3)

Neste espectro observamos o aparecimento de um singlete em torno de 0,78 ppm, que corresponde aos 9 hidrogênios do grupo *terc*-butila presente no grupo de proteção, e dois singletos em torno de -0,20 e -0,03 ppm, correspondentes às metilas ligadas ao átomo de silício do grupo TBS. Também os sinais em 3,58 e 3,69 ppm (para os hidrogênios das duas metilas), em 5,47 ppm (um singlete para o hidrogênio benzílico), em 5,97 e 6,13 ppm (para os dois hidrogênios vinílicos) e dois sinais (dupletos) em torno de 6,73 e 7,17 ppm, correspondentes aos 4 hidrogênios aromáticos do composto **78**.

O mecanismo mais aceito para a reação de proteção com o TBSCl está representado abaixo (Figura 19).⁶³

⁶³ <http://www.organic-chemistry.org/protectivegroups/hydroxyl/tbdms-ethers.htm>

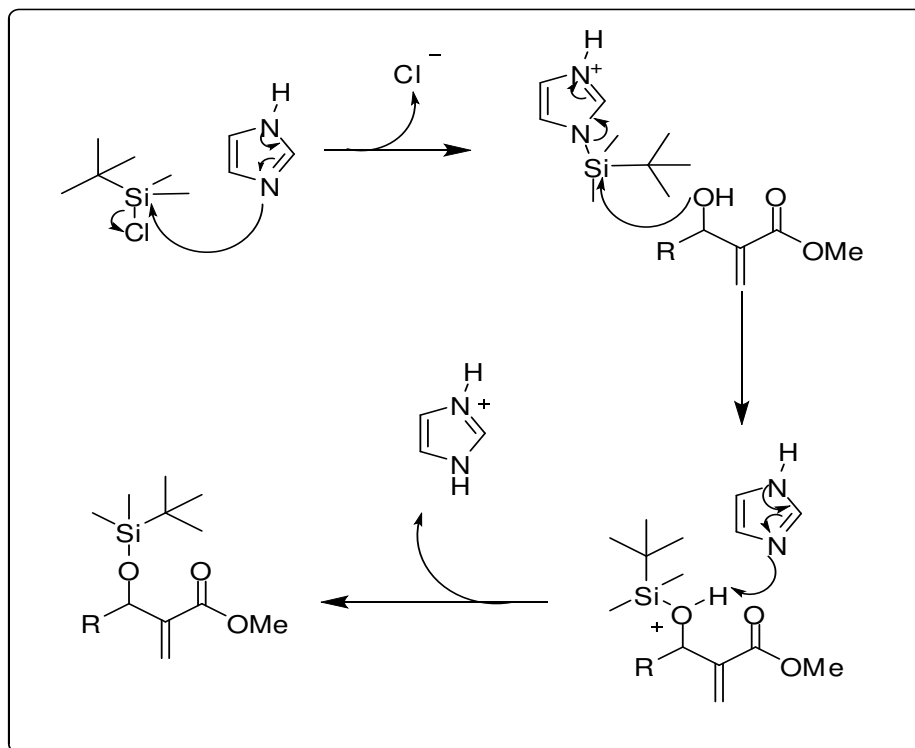
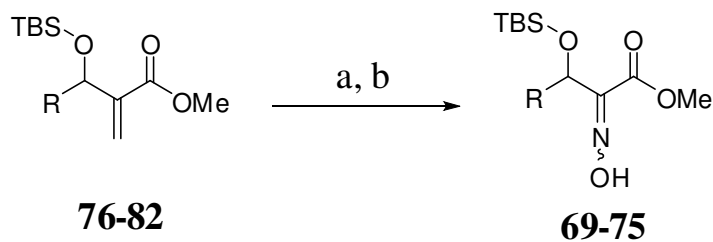


Figura 19. Mecanismo para a reação de proteção com o TBSCl

3.4.3. Oxidação da ligação dupla (ozonólise) e a oximação dos intermediários **76-82**: Preparo dos α -oximinoésteres **69-75**.

Após a reação de proteção, os adutos sililados foram submetidos à clivagem oxidativa na presença de ozônio e em seguida, no mesmo meio reacional, a reação de oximação foi processada, utilizando alguns dos métodos disponíveis na literatura.^{64,30} Assim, uma solução metanólica dos adutos MBH sililados foi tratada, primeiramente com ozônio a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$, por 15 a 50 minutos. Após tratamento redutivo do ozonídeo com sulfeto de dimetila $[\text{S}(\text{CH}_3)_2]$, foram adicionados a mistura reacional cloridrato de hidroxilamina ($\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$) e piridina (1 eq.). Mistura final foi, então, aquecida até $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Esquema 21).

⁶⁴ Coelho, F.; Abella, C.A.M.; Rezende, P.; Souza, M. L. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 145- 148.



Esquema 21. Preparo dos ésteres oximínicos; *Reagentes e condições:* a) O₃, MeOH, -72 °C; 10 eq. S(CH₃)₂, 2h., t. a. b) HONH₃Cl, piridina (1 eq), MeOH (1,8 mL /1 mmol), 60°C.

A reação de obtenção dos α -oximinoésteres foi muito rápida e os rendimentos obtidos variaram de bons a excelentes (Tabela 4).

Tabela 4. Preparação dos α -oximinoésteres.

Entrada	(R)	Tempo (Ozónólise., Oximação)	α -oximinoésteres (%) ^a
1	6-Bromopiperonila	28 min.; 1h	69 , (89)
2	4-Metoxifenila	25 min.; 1h e 10 min.	70 , (91)
3	4- <i>t</i> -butilfenila	20 min.; 1h e 20 min.	71 , (> 98)
4	Fenila	20min.; 55 min.	72 , (94)
5	3-Clorofenila	20min.; 40 min.	73 , (96)
6	Etila	15min.; 45 min.	74 , (90)
7	4-Nitrofenila	30min.; 40 min	75 , (80)

^aOs rendimentos são referentes aos produtos purificados e para duas etapas (ozonólise e oximação). Para os maioria dos produtos não houve necessidade de purificação, já que após as duas etapas os produtos obtidos tinham um grau de pureza muito elevado (avaliado por RMN ¹H).

A formação das oximas **69-75** foram comprovadas através de espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas. Por exemplo, abaixo mostramos o espectro de RMN de ^1H , da oxima **72**, como exemplo típico desses compostos (Figura 20). Os sinais neste espectro relacionados com os hidrogênios da oxima **72**, são os seguintes; os três singletos na região de 0,00, 0,09, 0,91ppm, correspondente aos 15 prótons do grupo do TBS, um singlete em 3,76ppm correspondente aos 3 hidrogênio de metila do grupamento éster, um singlete em 5,55ppm correspondente a hidrogênio benzílico, um multipletto em 7,27-7,40ppm, correspondente aos cinco hidrogênios aromáticos. Esse espectro também mostra um sinal, na forma de um singlete, em 9,28ppm, que foi atribuído ao hidrogênio da hidroxila da oxima **72**, comprovando dessa maneira a formação da oxima desejada, como um único diastereoisomero.

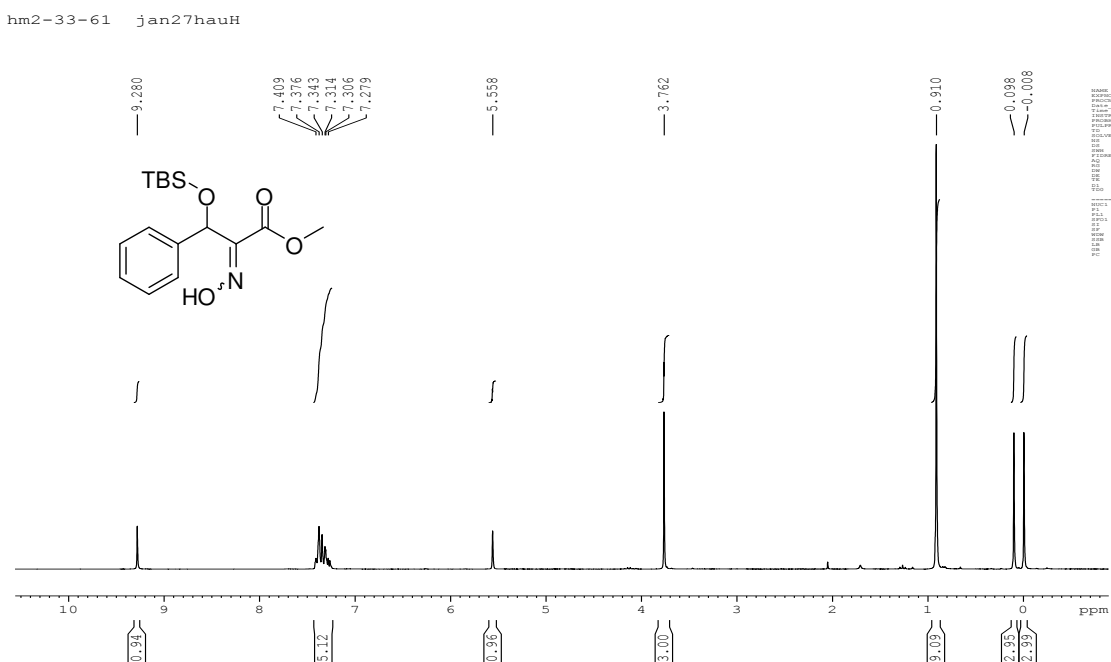
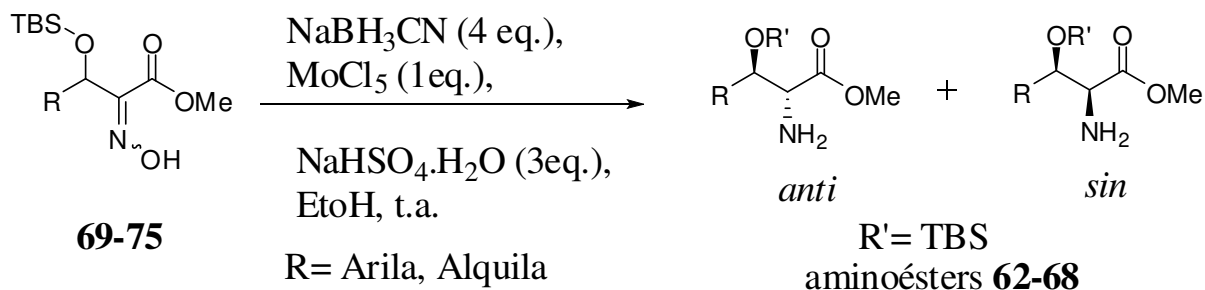


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H de composto **72** (250 MHz, CDCl_3)

3.4.4. Redução dos Ésteres α -oximínicos: Preparo dos β -hidróxi- α -aminoésteres anti **62-68**.

Uma etapa importante no presente trabalho se refere à redução estereosseletiva 1,2 dos α -oximinoésteres **69-75** aos correspondentes aminoésteres. Como foi discutido anteriormente (na primeira parte deste trabalho – esquema 11, ver parte 2.1.2.4), vários métodos^{31,32} podem ser empregados para se realizar esta transformação seletiva, mas um método³³ mais simples e brando que já foi discutido previamente, foi utilizado para obter os compostos desejados **62-68**.

Assim, uma solução etanólica de ésteres α -oximínicos **69-75** foi adicionada à uma mistura de $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{MoCl}_5/\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, para originar os aminoésteres. Essa metodologia permitiu a obtenção das moléculas-alvo e os resultados estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5. Sínteses de β -hidróxi- α - aminoésteres

Entrada	(R)	Tempo	β -hidróxi- α - aminoésteres (%) ^a	Razão <i>anti/syn</i> *
1	6-Bromopiperonila	55 min.	62 , (88)	> 95: 5
2	4-Metoxifenila	50 min.	63 , (95)	> 95: 5
3	4- <i>t</i> -butilfenila	45 min.	64 , (93)	>95:5
4	Fenila	40 min.	65 , (93)	>95: 5
5	3-Clorofenila	40 min.	66 , (96)	> 95: 5
6	Etila	48 min.	67 , (91)	80: 20
7	4-Nitrofenila	40 min.	68 , (80)	> 95: 5

*A diastereoseletividade relativa foi avaliada por meio da análise de RMN ^1H do material reacional bruto. ^aOs rendimentos dos produtos **63-65** são brutos, já que apresentam um grau de pureza suficiente. Os produtos **62** e **66-68** foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel.

Todos os produtos obtidos **62-68** nessa reação foram caracterizados através de espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas. Abaixo está representado um espectro de RMN de ^1H típico desses compostos, representado pelo β -hidróxi- α -amino éster **65** (Figura 21).

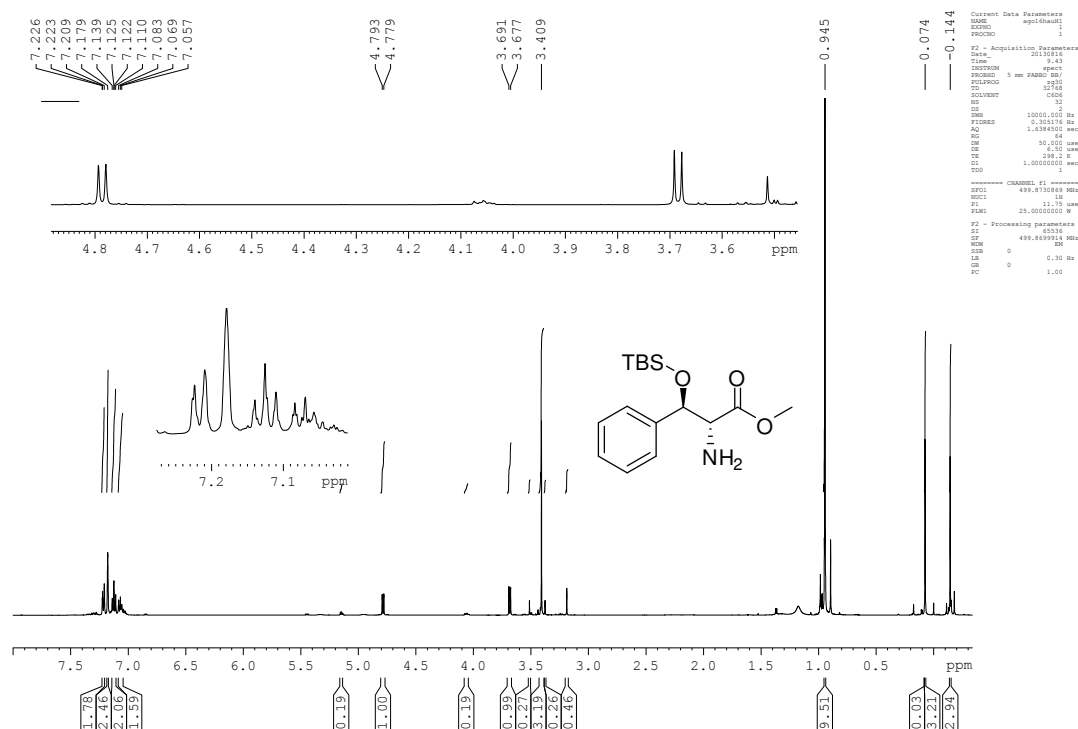


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto **65**

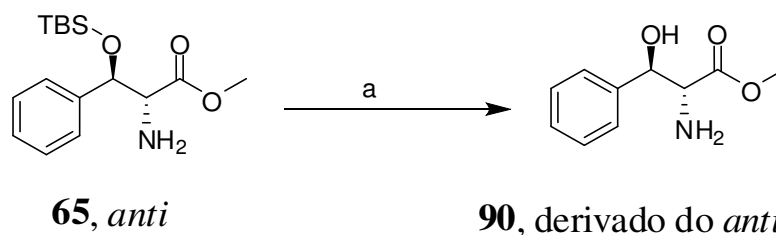
Os sinais deste espectro estão relacionados aos seguintes hidrogênios: os sinais na região de (-0,14 (s, 3 H de CH_3); 0,07 (s, 3 H de CH_3); 0,94 (s, 9 H de *tert*-butila)) ppm foram atribuídos ao grupo TBS. O sinal, na forma de um singlete, em 3,41 ppm (s, 3 H), proporcional a três hidrogênios, foi atribuído do grupo metila (COCH_3) do composto **65**.

O sinal na forma de um duplete em 3,68 ppm ($J = 7.0$ Hz, 1 H), proporcional a um hidrogênio foi atribuído ao grupo ($=\text{CH}_2\text{-NR}_2$), enquanto que o outro duplete em 4,79 ppm ($J = 7,0$ Hz, 1 H), foi atribuído ao hidrogênio benzílico (carbinólico) do composto **65**. Além disso também apareceu um multiplete em 7,05-7,22 ppm, proporcional a cinco hidrogênios, que foi atribuído aos hidrogênios aromáticos.

Na análise de RMN do produto bruto, observa-se apenas a presença de um único diastereoisômero, o que demonstra o elevado grau de diastereosseletividade obtida nesta etapa redutiva.

3.4.5. Comprovação da estereoquímica relativa dos β -hidróxi- α -aminoésteres.

Para se completar a sequência sintética foi necessário realizar a determinação da estereoquímica relativa dos β -hidróxi- α -amino ésteres sintetizados. Decidimos, então, converter um dos nossos aminoésteres sililados em um composto conhecido. Para fazer isso, utilizamos uma metodologia da literatura,⁶⁵ o aminoéster **65** foi, então, tratado com TBAF em THF, durante 45 minutos para originar o éster metílico da *anti*- β -fenil-serina **90**, com rendimento de 92% (Esquema 22).



Esquema 22. Síntese do derivado de β -Fenil serina **90**.; *Reagentes e condições:* a) TBAF, THF, 0 °C, 45 min., 92%

Ambos os diastereoisômeros (*anti* e *sin*) deste β -hidróxi- α -aminoéster são bem conhecidos e todos os dados espectroscópicos estão disponíveis na literatura.
66,42

A partir da β -fenil-serina **90** comparamos as constantes de acoplamento dos hidrogênios carbinólicos dos compostos sintetizados com aqueles descritos na literatura. Considerando aos dados para o diastereoisomero *anti*, o hidrogênio

⁶⁵ Kaburagi, Y.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 723-726.

⁶⁶ a) Adams, Z. M.; Jackson, R. F.W.; Palmer, N. J.; Rami, H. K.; Wyths, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1999**, *1*, 937-947.

carbinólico (hidrogênio benzílico) origina um duplete em 4,9 ppm, com uma constante de acoplamento (J) de 5,5 Hz, ao passo que para o diastereoisômero *sin* a constante de acoplamento desse hidrogênio, que também aparece como um duplete, 4,8ppm, é de 7,7 Hz.⁴⁶

Para composto **90** sintetizado nesse trabalho, observamos também um duplete em 4,88 ppm relacionado o hidrogênio benzílico, com uma constante de acoplamento (J) de 6,0 Hz, o que sugere uma estereoquímica relativa *anti* para esse β -hidroxi- α -amino éster (Figura 22).

Para todos os β -hidróxi- α -aminoésteres sililados sintetizados nesse trabalho (compostos **62-68**, Tabela 5), observamos um duplete (para o hidrogênio benzílico) com constante de acoplamento (J) variando de 6,0-7,0 Hz. O mesmo ocorre com o éster sililado **65**, que foi convertido ao aminoéster **90**. Nesse composto com grupo TBS, o hidrogênio carbinólico parece na forma de um duplete em 4,79ppm ($J = 7,0$ Hz) correspondendo a hidrogênio benzílico (Figura 21), o que sugere uma estereoquímica relativa *anti* para todos os β -hidróxi- α -aminoésteres protegido com TBS **62-68**.

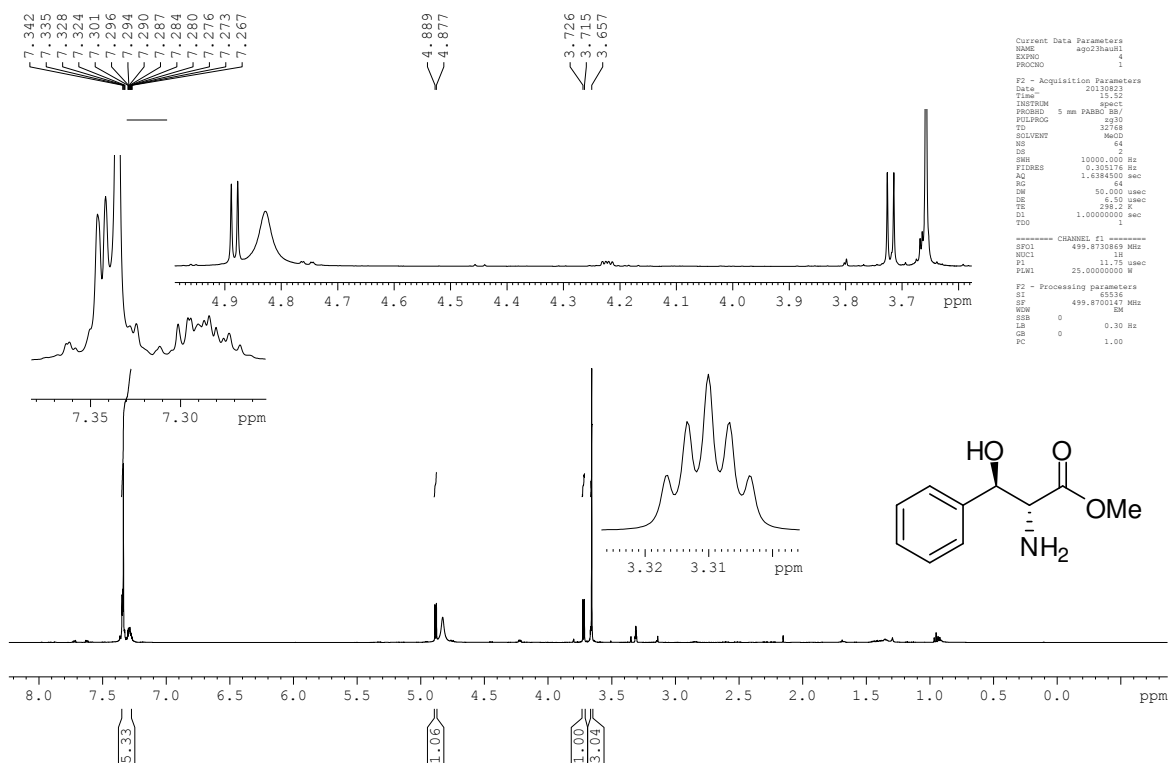


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **90**

A diastereosseletividade obtida pode ser racionalizada considerando o modelo de indução do tipo 1,2, proposto por Cram e Felkin, previamente relatado para esse tipo de redução pelo nosso grupo (Figura 23).^{26,29}

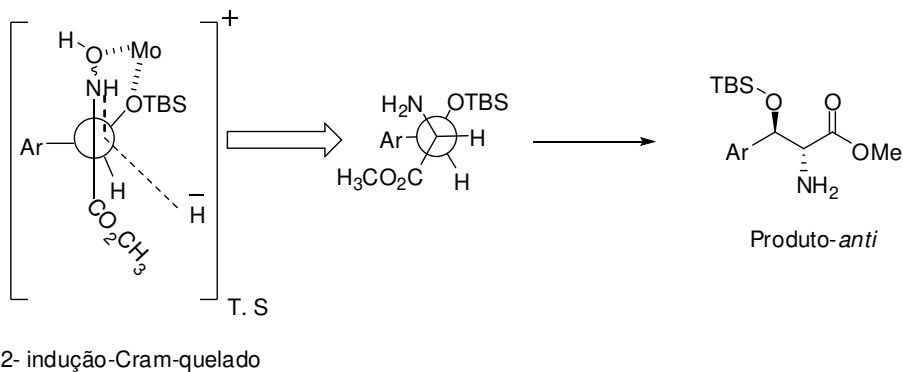


Figura 23. Racionalização para explicar a diastereosseletividade *anti*

Neste modelo, além do efeito estérico, os efeitos eletrônicos também podem influenciar a energia do estado de transição. Tal arranjo permite que o hidreto se aproxime somente a partir do lado menos impedido estericamente, originando o produto *anti*.

3.5. Conclusão

O presente trabalho propiciou as seguintes conclusões:

- i) Foi avaliado o escopo de uma nova metodologia, direta e eficiente, para a síntese de β -hidróxi- α -aminoésteres **62-68** e de um derivado desprotegido **90**, todos com estereoquímica relativa *anti*;
- iii) Os β -hidróxi- α -amino ésteres foram obtidos com elevada diasterosseletividade;
- ii) Os β -hidróxi- α -aminoésteres foram sintetizados em uma sequência de três etapas, a partir de adutos de MBH, com rendimentos globais variando de 60 a 86%;
- iv) Até onde vai o nosso conhecimento, esta é a primeira metodologia que descreve a síntese de β -hidróxi- α -aminoésteres, com estereoquímica relativa *anti*, a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman.
- v) A metodologia é muito eficiente e se iniciada com um aduto de Morita-Baylis-Hillman quiral pode permitir o acesso aos β -hidróxi- α -aminoésteres enantiomericamente puros.

4. Parte Experimental

4.1. Informações Gerais

Reagentes e Solventes: Os reagentes foram obtidos de fornecedores especializados sendo utilizados sem tratamento prévio. Todos os solventes anidros utilizados nas reações foram tratados previamente, seguindo procedimentos descritos na literatura⁶⁷ específicos para cada tipo de solvente, imediatamente antes do uso. Os solventes etéreos (éter etílico e tetraidrofurano) foram inicialmente destilados sob hidreto de cálcio e redistilados sob sódio/benzofenona. Diclorometano, etanol, e dimetilformamida foram destilado sob hidreto de cálcio. O sistema de ultrassom empregado nas reações de Morita-Baylis-Hillman foi de 1000W e 25 KHz.

Métodos de Purificação e caracterizações: Os maioria dos compostos foi purificada com o emprego da técnica de cromatografia em coluna de gel de sílica, utilizando-se tanto sílica-gel como fase estacionária (70-230 mesh), quanto sílica flash (230-400 mesh). Em alguns casos as purificações dos compostos foram realizadas utilizando-se alumina neutra como fase estacionária. O acompanhamento das reações foi realizado por cromatografia de camada delgada (CCD) em cromatoplasas Merck, utilizando solução reveladora de fosfomolibdato de amônio 5% em etanol e/ou ninidrina e/ou lâmpada de UV (400-700 nm) e/ou 2,4- dinitrofenilidrazina.

Espectrometria, ponto de fusão e nomenclatura: As caracterizações por espectroscopia de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram realizadas nos espectrômetros Bruker 250 MHz para ^1H e 62,5 MHz para ^{13}C ; Bruker 400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C ; Varian Inova 500 (500 MHz para ^1H e 125 MHz para ^{13}C). Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm utilizando como padrão

⁶⁷Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2ª Ed., Pergamon Press, **1987**.

interno: Clorofórmio deuterado (CDCl_3), com $\delta = 7,24$ ppm para ^1H e $\delta = 77,23$ ppm para ^{13}C .

As multiplicidades dos picos de hidrogênio foram indicadas seguindo a convenção: s (singlete); sl (singlete largo); d (duplete); dd (duplo duplete); ddd (duplo duplete de duplete); t (triplete); dt (duplo triplete); q (quarteto); qt (quinteto); hp (hepteto) e m (multiplete).

Os espectros de absorção na região do infravermelho (IV) expressos em cm^{-1} foram obtidos em espectrofotômetro de FT-IR Bomem MB series, modelo B100, sendo as amostras aplicadas em um filme de NaCl ou preparada em forma de pastilha de KBr.

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um aparelho Micromass (Manchester-UK) instrumento Q-Tof de configuração ESI-QqTof com resolução de 5.000 e 50.0 ppm de precisão no analisador de massas TOF.

Os valores de ponto de fusão foram determinados por meio do aparelho Electrothermal 9100, com um termômetro não aferido. A nomenclatura dos compostos foram fornecidas pelo programa MarvinSketch 5.5.0.1. correspondendo à nomenclatura oficial da IUPAC.

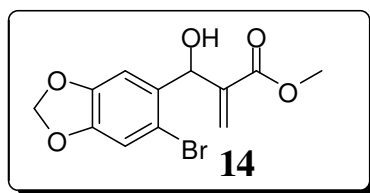
4.2. Procedimentos e dados espectroscópicos da primeira parte do trabalho (relacionadas com a síntese total de plicamin)

4.2.1. Procedimento geral para preparação dos adutos de MBH

Em um balão de fundo redondo de 50-100 mL, foram adicionados o aldeído de partida (5 a 10 mmol – 1 equivalente), dissolvido em 5 equivalentes de acrilato de metila e posteriormente adicionou-se 0,65 equivalentes de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO). A mistura reacional foi mantida em um banho de ultra-som a temperatura ambiente. O progresso da reação foi acompanhado por

cromatografia em camada delgada (CCD). Após o término da reação, o excesso de acrilato de metila foi removido sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação foi diluído com acetato de etila (50-100mL). A fase orgânica foi lavada com água destilada (3x20 mL) e solução saturada de NaCl (3x20mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro e filtrada. Após evaporação do solvente, o resíduo purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash*, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano: acetato de etila variando entre 15:85 a 40:60 (V:V).

2-[(6-bromo-2H-1,3-benzodioxol-5-il)(hidroxi)metil]prop-2-enoato de metila (**14**):



Tempo reacional: 120h com catalisador líquido iônico [bmim]Br ; **Rendimento:** 82%; **Característica:** sólido levemente amarelo

PF: 101-102 °C

IV (filme, ν_{\max}): 3483, 2954, 2920, 2854, 1720, 1631, 1477, 1234, 1038 cm⁻¹.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ : 3,19 (d, ³J = 4,2Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 5,63 (s, 1H); 5,86 (d, ³J = 3,8Hz, 1H); 5,99 (s, 2H); 6,34 (s, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,02 (s, 1H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃), δ : 52,34; 71,64; 102,05; 108,46; 112,81; 127,63; 133,04; 140,39; 147,91; 148,85; 167,16.

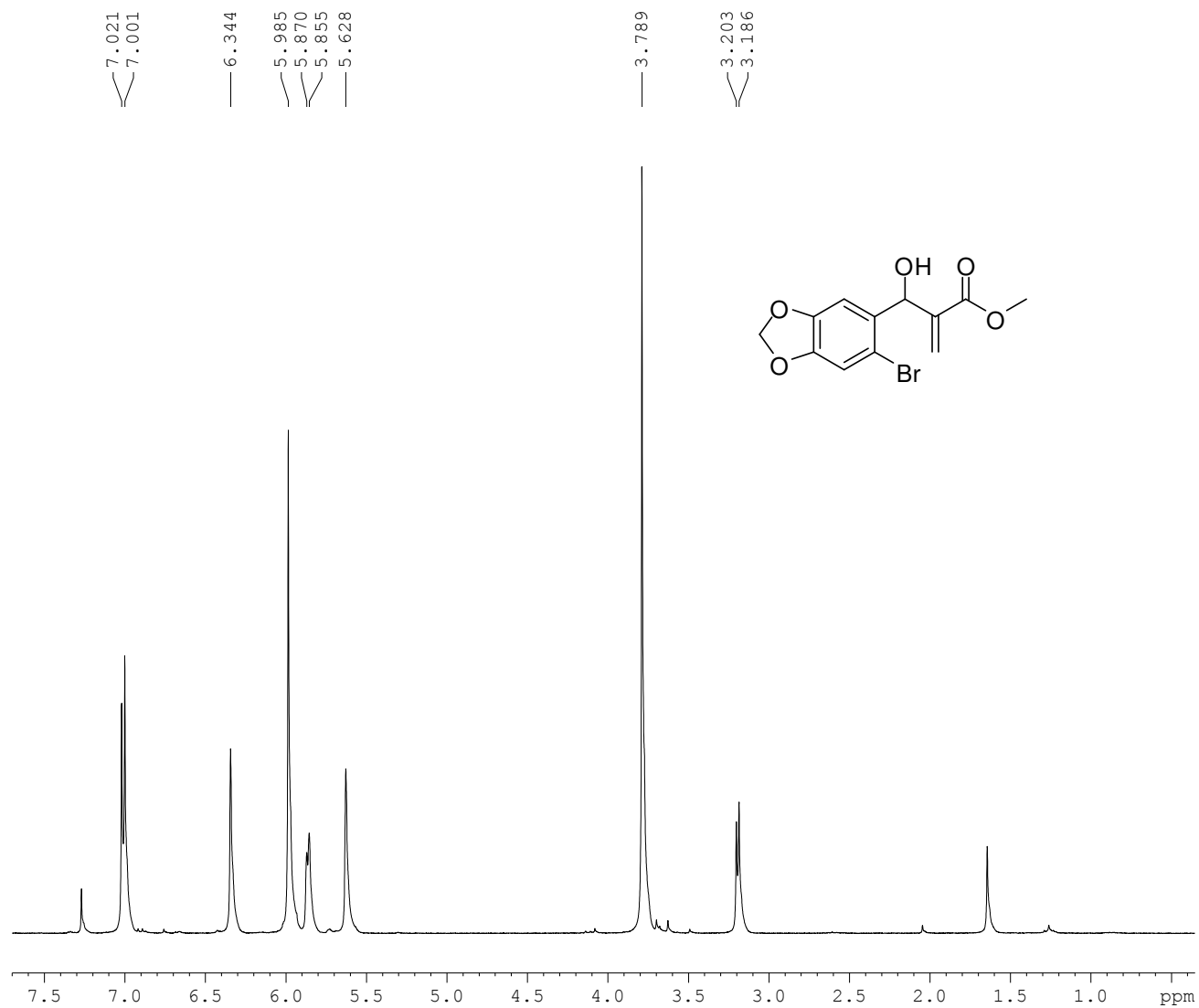


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do aduto de MBH **14**

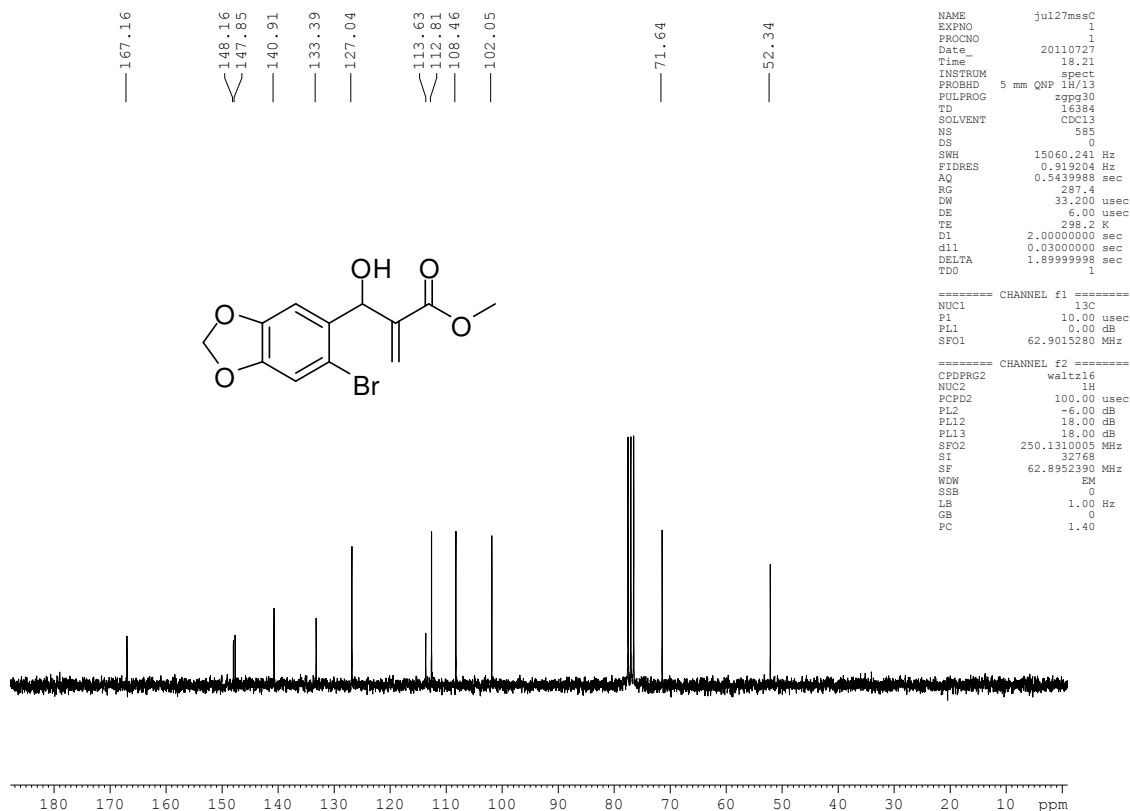


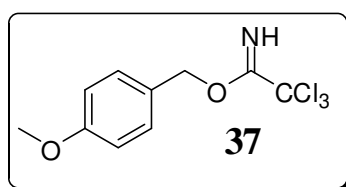
Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) do aduto de MBH 14

4.2.2. Procedimento para preparação do Tricloroacetimidato de *p*-metóxi benzil (4-metoxibenzil 2,2,2-tricloroacetimidato) 37

Num balão de fundo redondo (seco) de 100 mL provido de agitação magnética, adicionou-se 3,6 mL (28,98 mmol) de álcool *p*-metóxi benzílico, 40 mL de CH_2Cl_2 , 40 mL de solução aquosa de KOH 50% e 0,06 g (0,006 eq.; 0,176 mmol) de hidrogenossulfato de tetra-*n*-butilamônio, resfriou-se a solução a -15°C e após 5 minutos adicionou-se lentamente 3,5 mL (1,2 eq.; 34,76 mmol) de tricloroacetoneitrila. Agitou-se a solução resultante a -15°C por 30 minutos e a temperatura ambiente por mais 40 minutos. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) e após este período separaram-se as fases. Extraíu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Combinaram-se as fases orgânicas e secou-se sobre sulfato de sodio anidro. Filtrou-se a solução resultante

em Celite e evaporou-se o solvente. Obteve-se um óleo (8,20 g) em rendimento quantitativo, correspondendo ao produto **37**. O produto obtido apresentou um grau de pureza suficiente para ser utilizado na próxima etapa sem qualquer purificação adicional.

Composto 37: (4-metoxifenil)metil 2,2,2-tricloroetancarboximidato



Característica: óleo viscoso marrom

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ : 3,81 (s, 3H); 5,27 (s, 2H); 6,91 (d, 2H, $J=8,80$ Hz); 7,37 (d, 2H, $J= 8,80$ Hz); 8,36 (s,1H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3), δ : 55,23; 70,71; 113,82; 128,07; 129,84; 159,74; 162,52.

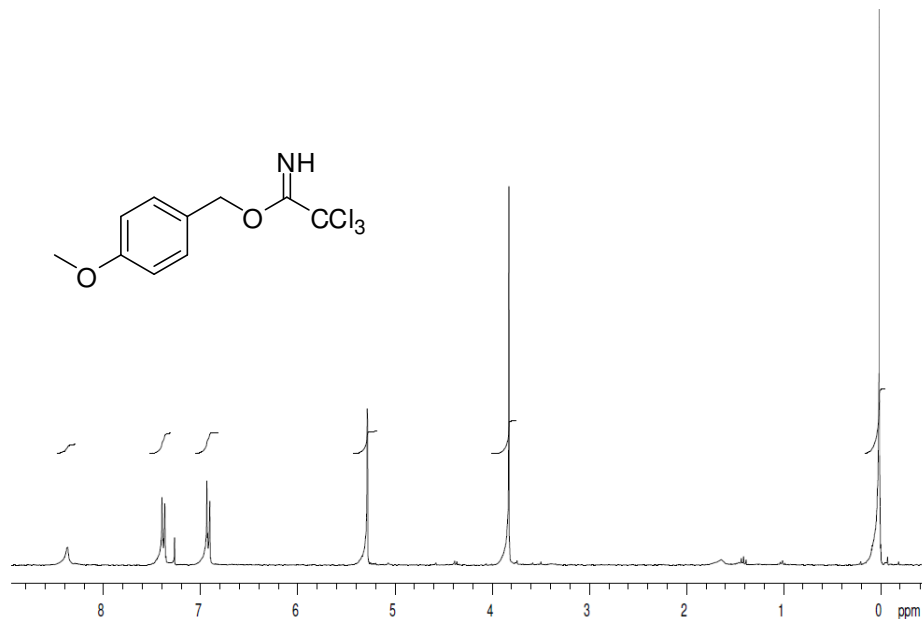


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 37

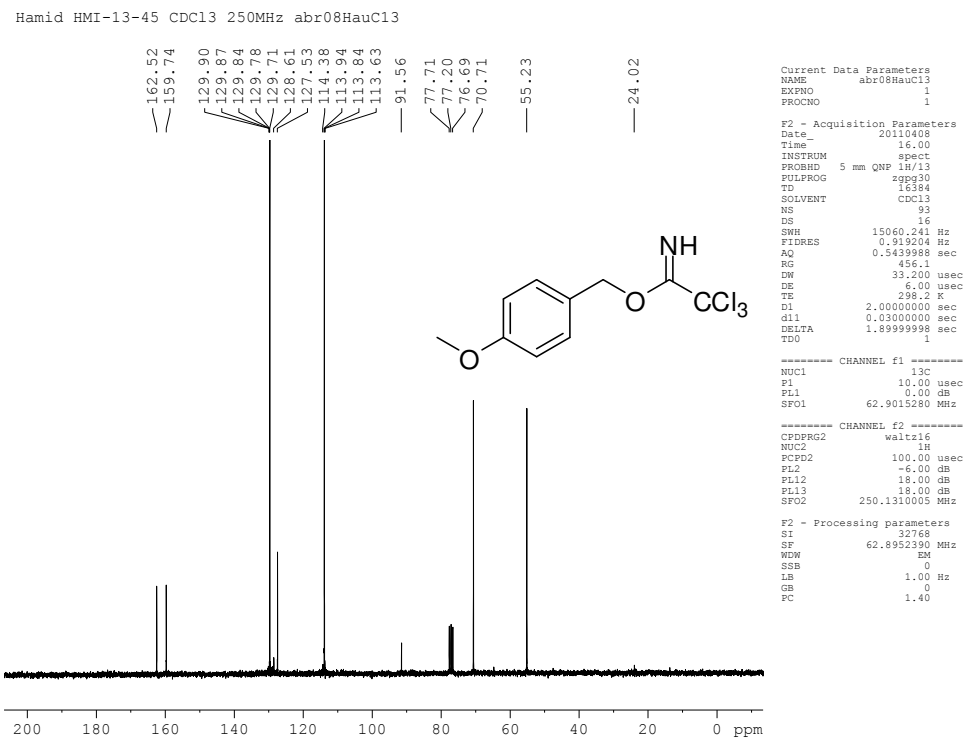
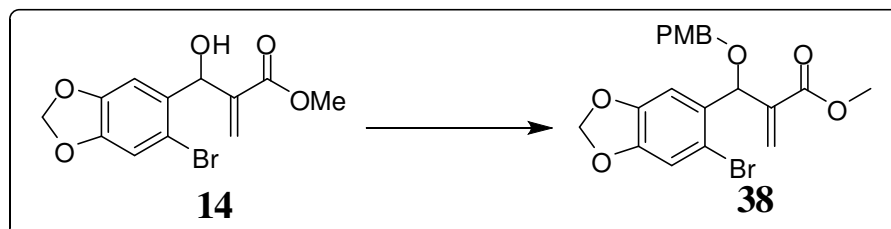


Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) do composto 37

4.2.3. Procedimento geral para proteção do hidroxila do aduto de MBH com PMB



Num balão de fundo redondo (50-100 mL) provido de agitação magnética, adicionou-se (1 a 5 mmol – 1 equivalente) do substrato **14**, diclorometano seco (10 a 20 mL), 1,5 equivalentes de tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila **37** e uma quantidade catalítica (2-3 cristais) do ácido canforsulfônico. A mistura resultante foi mantida, sob agitação, a temperatura ambiente por 13-15 h. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD). Após o fim da reação, o meio reacional foi diluído com diclorometano (25 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 15 mL), solução saturada de NaCl (2 x 15 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro e filtrada. Após evaporação do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash*, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano: acetato de etila variando entre 90:10 a 70:30 (V:V).

2-[(6-bromo-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)[(4-metoxifenil)metoxi] metil]prop-2-enoato de metila (**38**):

Característica: óleo incolor

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : 3,72 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,45 (bs, 2H); 5,68 (s, 1H); 5,75 (s, 1H); 5,97 (s, 2H); 6,36 (s, 1H); 6,85 (d, $J= 8,5$ Hz, 2H); 6,93 (s, 1H) ; 7,01 (s, 1H); 7,24 (d, $J= 8,0$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3), δ : 52,09; 55,45; 71,54; 77,74; 102,03; 108,85; 112,86; 113,93; 115,22; 126,70; 129,76; 130,26; 132,17; 140,51; 147,85; 148,24; 159,48; 166,43.

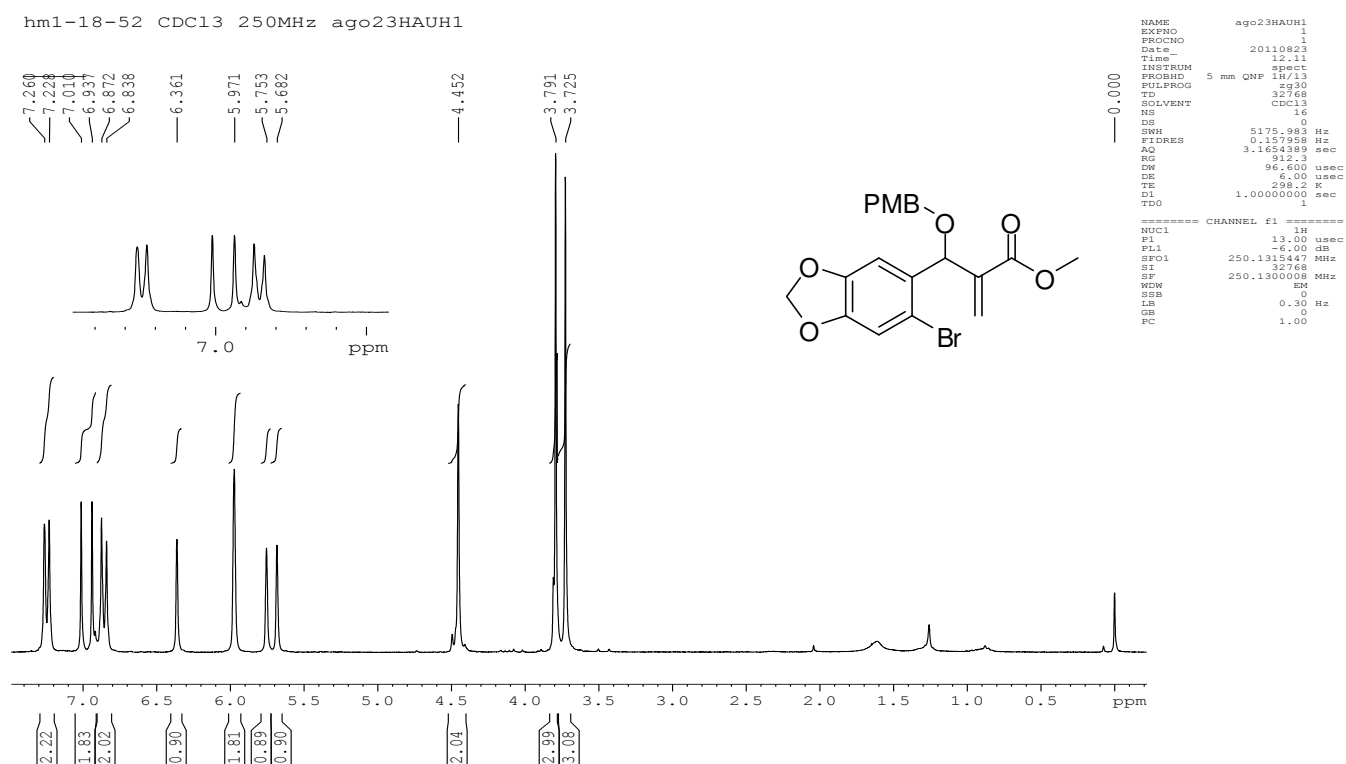


Figura 28. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto **38**

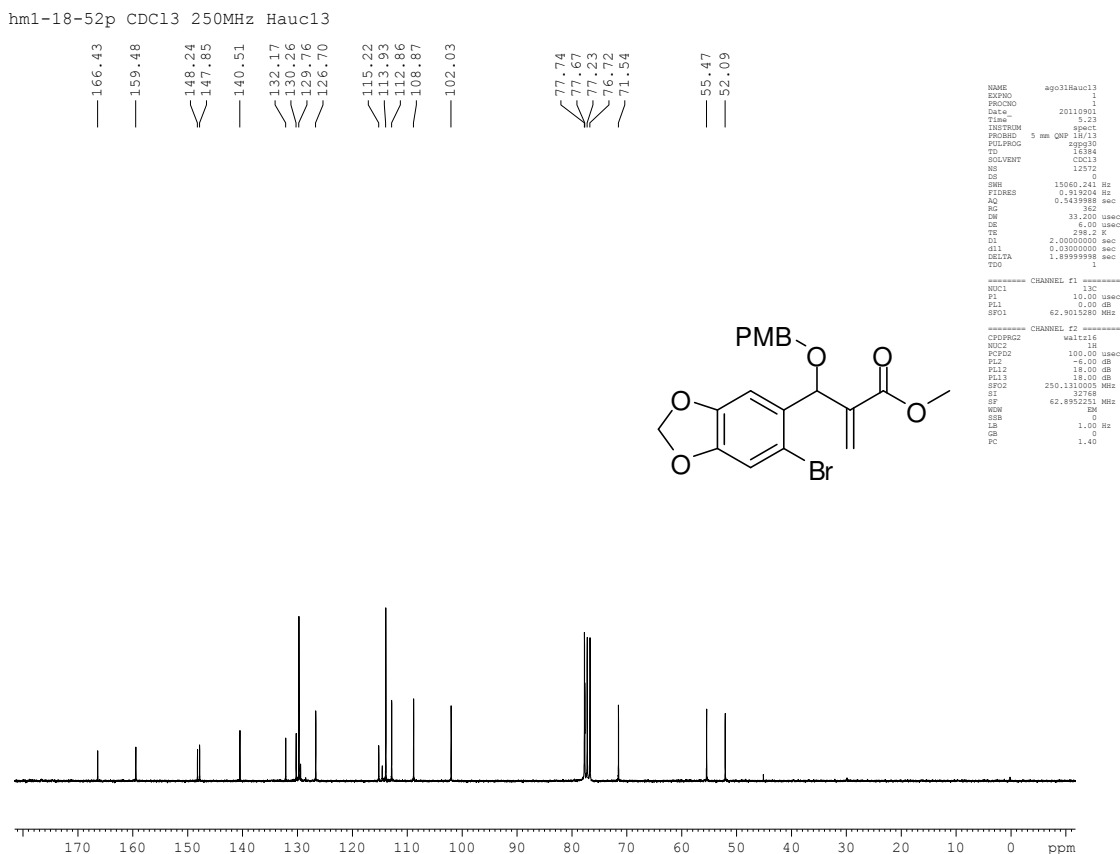
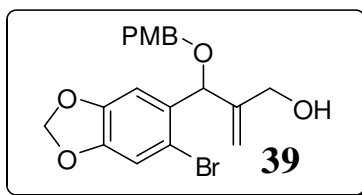


Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) do composto **38**

4.2.4. Procedimento geral para preparação de álcool **39**



Em uma balão de fundo redondo (25-100 mL), previamente seco, provido de agitação magnética, adicionou-se (1 a 4 mmol – 1 equivalente) do substrato **38**. Em seguida, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o diclorometano seco (3 mL / mmol), resfriando-se o sistema a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Então, foram adicionados lentamente 2,4 equivalentes de DIBAL-H (1M solução em tolueno-Nota). O sistema foi mantido,

sob agitação, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, por 1h. A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD).

Depois de completada a reação, foram adicionados (5 mL/1 mmol de material de partida) de uma solução saturada de acetato de sódio, tendo sido retirado banho refrigerante. Na sequência, foi realizada a transferência do conteúdo do balão para um béquer contendo (10 mL/1 mmol de material de partida de éter etílico) e (10 mL/1 mmol de material de partida de éter etílico) de uma solução saturada de NH_4Cl . A mistura resultante, foi mantida sob agitação, por 1 h, até observarmos a formação de um gel. O gel formado foi filtrado com Celite, lavado com alíquotas de éter etílico (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente foi removido por evaporação a pressão reduzida. O bruto formado foi purificado com a utilização da técnica de cromatografia em coluna de sílica flash, utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila 10 a 14%.

2-[(6-bromo-2H-1,3-benzodioxol-5-il)[(4- metoxifenil)metoxi] metil]prop-2-en-1-ol (**39**):

Tempo reacional: 2 h; **Rendimento:** 89%; **Característica:** óleo light yellow

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : 2,36 (s, 1H); 3,81 (s, 3H); 4,11 (bs, 2H); 4,39 (dd, 2H); 5,01 (s, 1H); 5,25 (s, 1H); 5,31 (s, 1H); 5,99 (bs, 2H); 6,80-7,04 (m, 4H); 7,16- 7,25 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3), δ : 55,5; 63,4; 70,9; 80,6; 102,0; 108,6; 112,63; 114,1; 114,2; 114,5; 114,5; 125,5; 128,4; 129,2; 129,8; 129,9; 132,4; 147,2; 148,1; 148,2; 159,6.

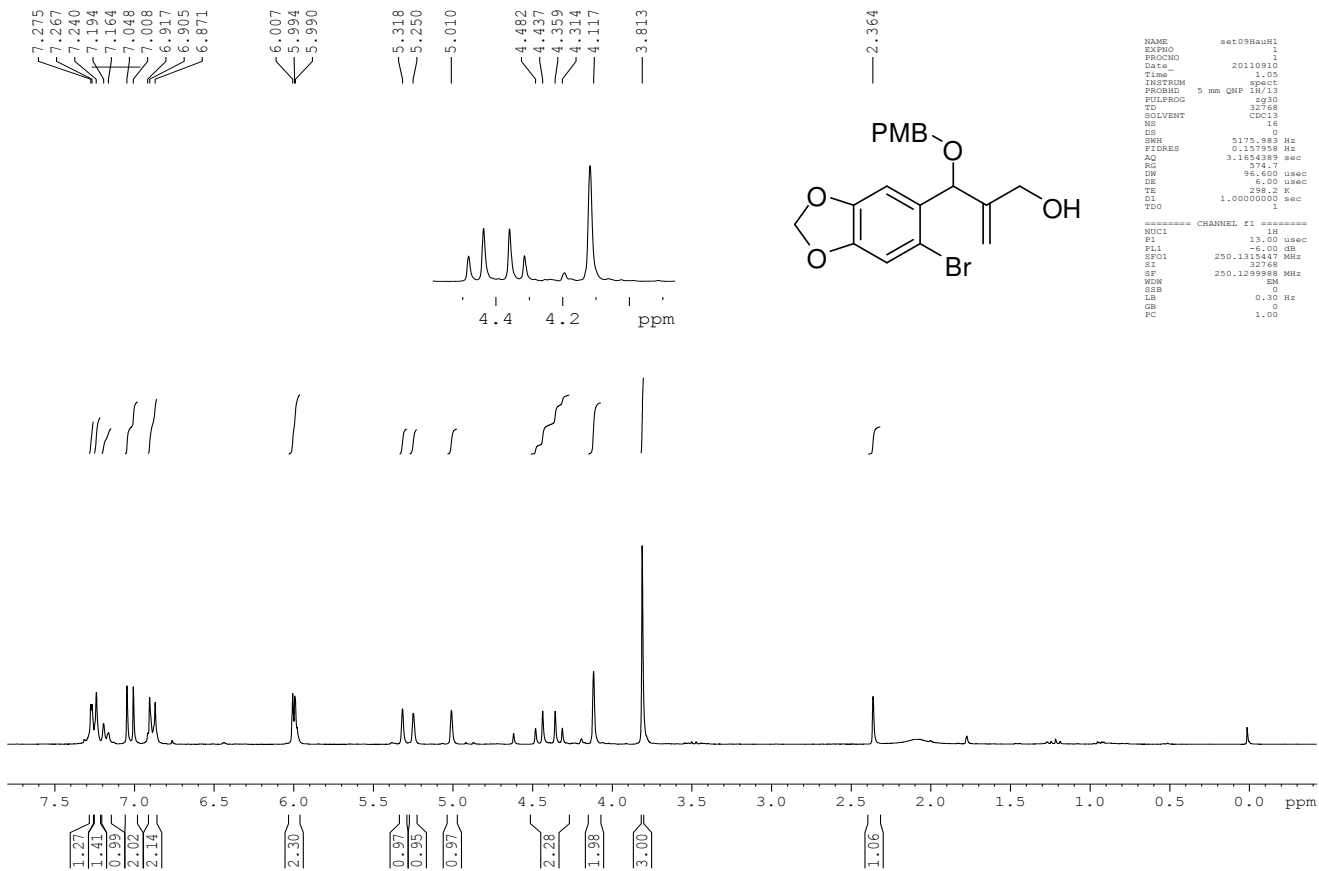


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 62,5 MHz) do composto **39**

hml-19-53 - CDCl3 - Bruker 250 MHz - set09Haulc13

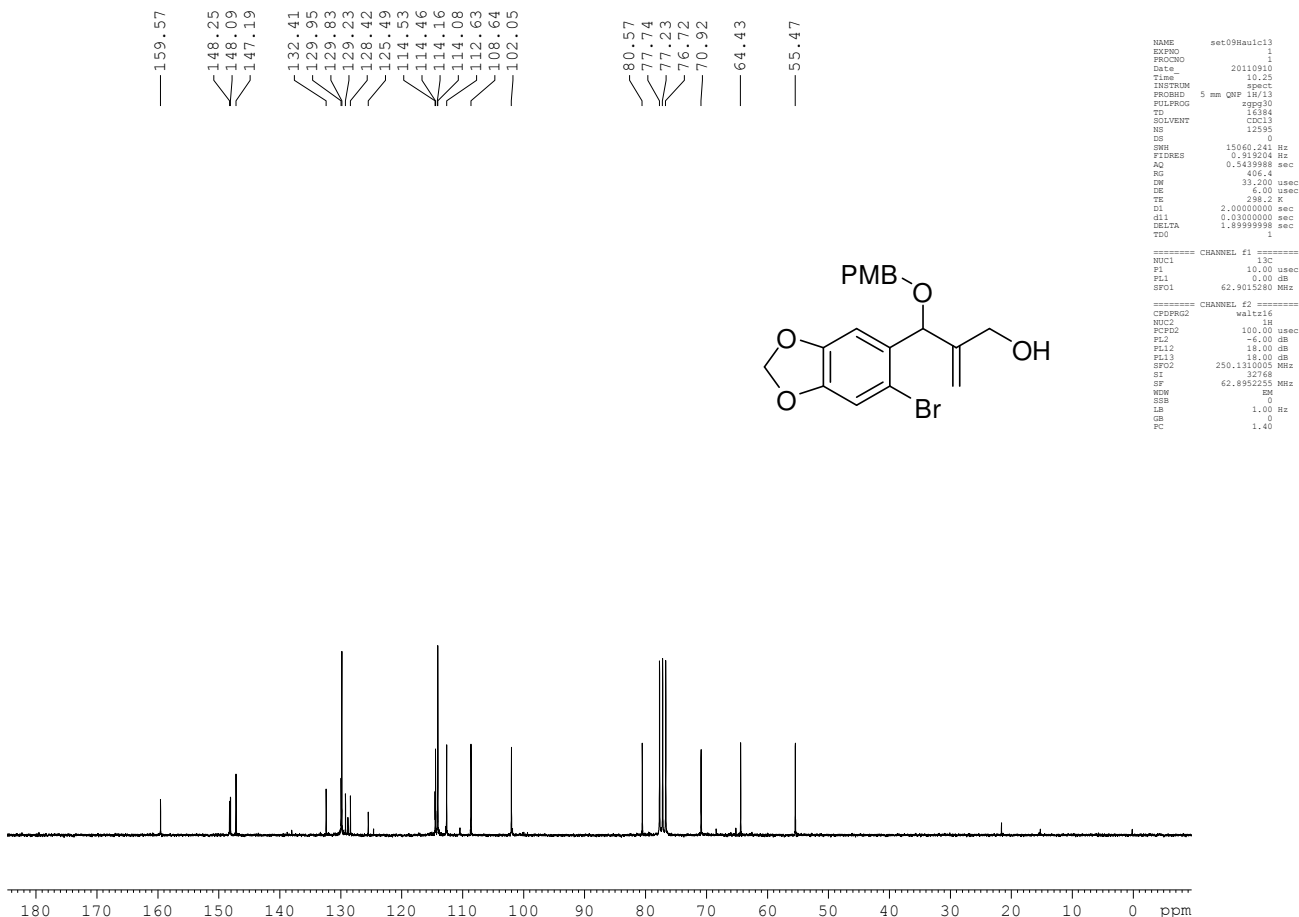


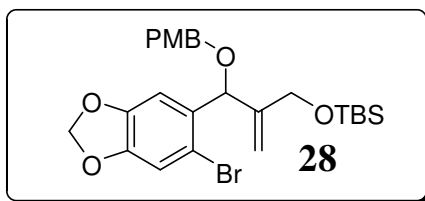
Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) do **39**

4.2.5. Procedimento geral de proteção com TBS

Num balão de fundo redondo (50 a 100 mL) seco provido de agitação magnética, adicionou-se o substrato (1 a 4 mmol – 1 equivalente) e, sob atmosfera de argônio, colocou-se 2,5 equivalentes de imidazol e em seguida, adicionou-se 1,5 equivalentes de TBSCl. A mistura resultante foi mantida sob agitação magnética, após a adição de 2-5 gotas de DMF seco (quantidade máxima). A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) e após 4 a 5h observamos a formação de uma mancha mais apolar e o desaparecimento da mancha correspondente ao substrato. Ao final da reação, o meio foi diluído com

acetato de etila. A fase orgânica resultante foi lavada com solução saturada de NaCl (3 x 15 mL) seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi então submetido à purificação em coluna cromatográfica de sílica *flash*, utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila variando 30%-50%.

({2-[(6-bromo-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)[(4-metoxifenil)metoxi]metil]prop-2-en-1-il}oxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (**28**):



Tempo reacional: 4 h; **Rendimento:** 92%; **Característica:** óleo viscos vermelho.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ: 0,09 (s, 6H); 0,96(s, 9H); 3,81 (s, 3H); 4,17 (bs, 2H); 4,45 (q, 2H); 5,14 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 5,36 (s, 1H); 5,97 (bs, 2H); 6,90 (d, 2H); 7,03 (s, 1H); 7,08 (s, 1H); 7,30 (d, *J*= 8,5MHz, 2H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃), δ: -5,28; δ: -5,25; 18,45; 26,05; 55,27; 63,41; 70,75; 79,40; 101,85; 108,71; 111,74; 112,46; 113,84; 114,56; 129,54; 130,38; 132,81; 147,43; 147,83; 147,99; 159,34.

Hamid CDC13
 hm1-19-54a
 nov01hauH1

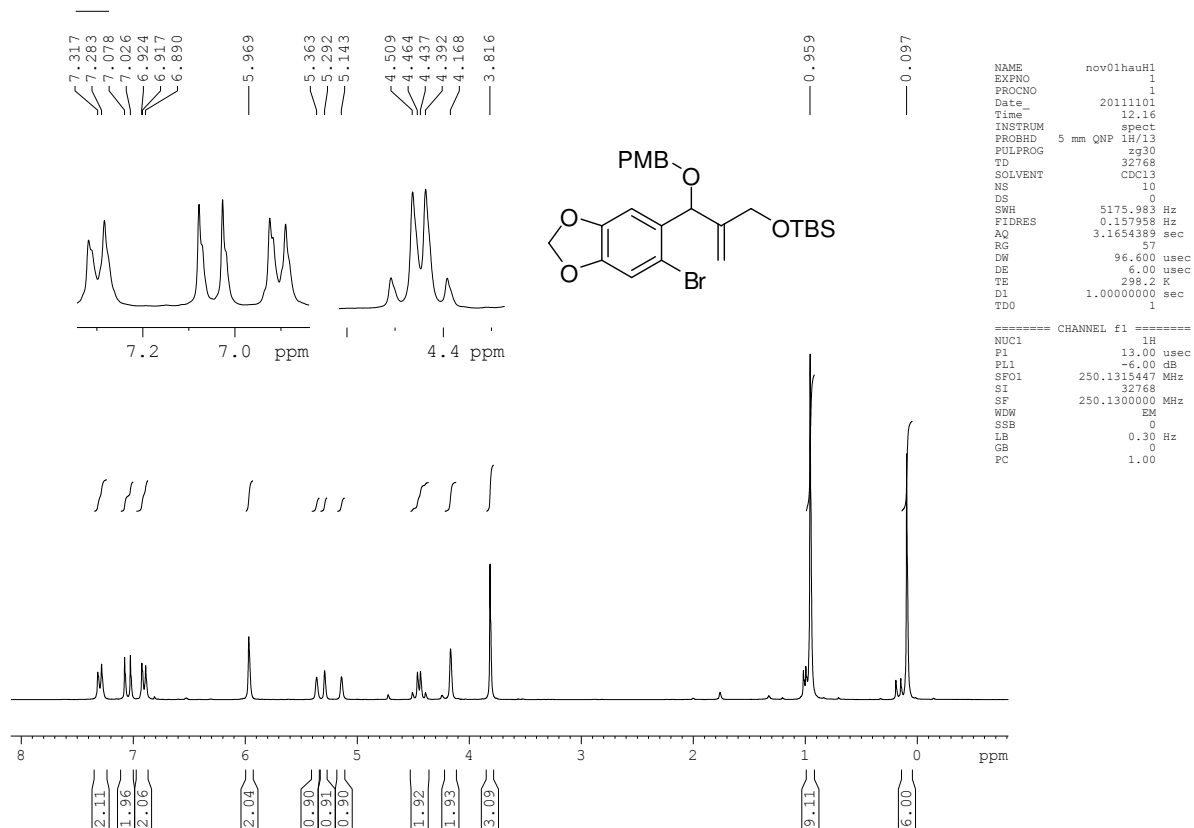


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto **28**

Hamid CDCl3
hml-19-54a
nov01hauCl

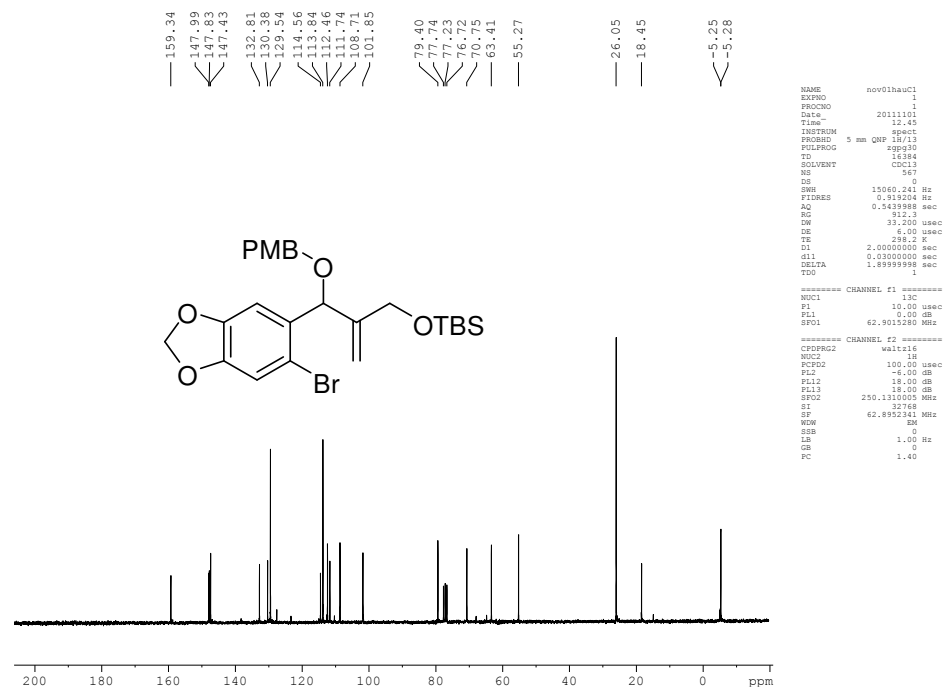


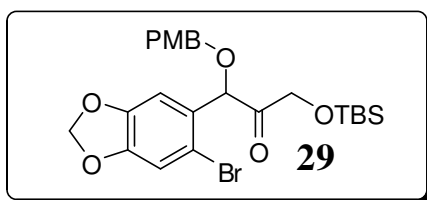
Figura 33. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) do composto **28**

4.2.6. Procedimento geral para ozonólise e oximação

Um fluxo de ozônio (O_3) foi passado por uma solução do substrato (1 a 5 mmol- 1 equiv.) em metanol, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Após 15-50 minutos de borbulhamento, observamos por CCD, o consumo total do substrato. Em seguida, adicionou-se $\text{S}(\text{CH}_3)_2$ (10 eq.) e após 2 horas a reação foi interrompida. Ao meio reacional foi adicionado 1 equivalente de hidrocloreto de hidroxilamina, em seguida, 1 equivalente de piridina. A reação foi agitada e aquecida até $60\text{ }^\circ\text{C}$ em um sistema equipado com um condensador de refluxo, por 30 a 50 min. Após os solventes foram removidos sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 e água (1:1). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída duas vezes com CH_2Cl_2 . As fases orgânicas foram combinadas, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada, em seguida, concentrada, obtendo-se o produto desejado (oxima). O produto **30** foi purificado em coluna

cromatográfica de sílica flash usando como eluente 20- 35% de acetato de etila em hexano.

[3-(6-bromo-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-3-[(4-metoxifenil)metoxi]-2-oxopropoxi] (*tert*-butil)dimetilsilano (**29**):



Característica: óleo vermelho escuro

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ: 0,03 (s, 6H); 0,87 (s,9H); 3,81 (s,3H); 4,33-4,55 (m, 4H); 5,34 (s, 1H); 5,99 (d, 2H); 6,86-6,90 (m, 3H); 7,02 (s,1H); 7,24-7,27 (m, 2H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃), δ: -5,47; -5,41; 18,40; 25,78; 55,15; 67,51; 71,07; 81,53; 102,04; 108,54; 112,69; 113,85; 114,89; 128,71; 128,94; 129,84; 147,98; 148,70; 159,52; 204,53.

hm-ozn-last - CDCl3 - abr22HauH

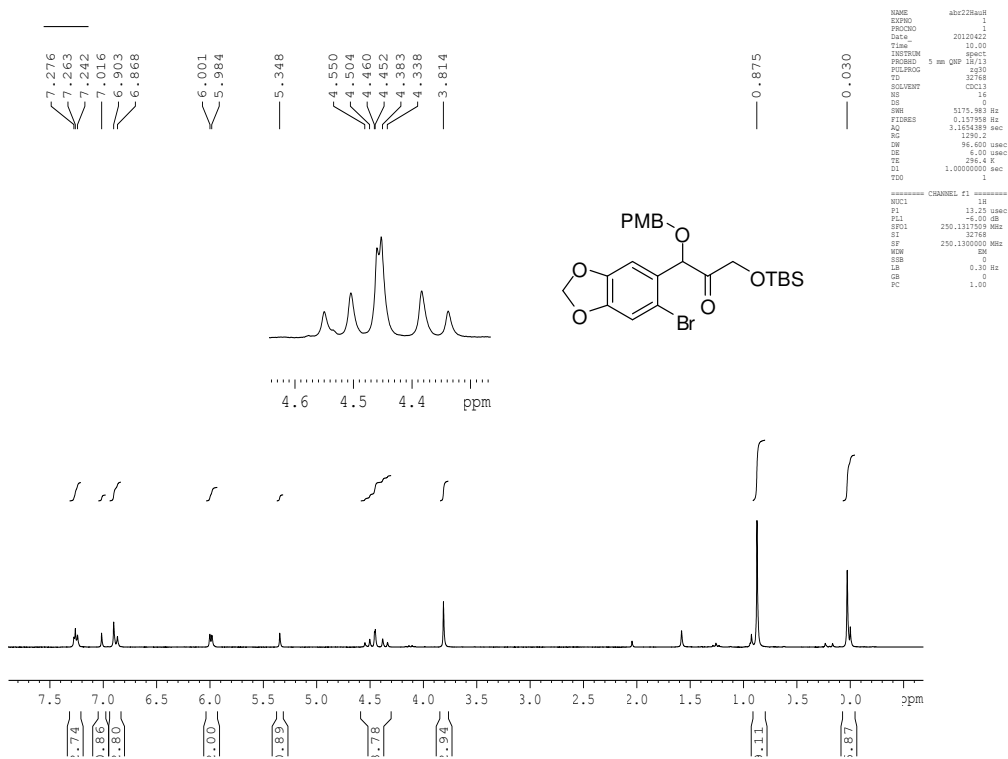


Figura 34. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto 29

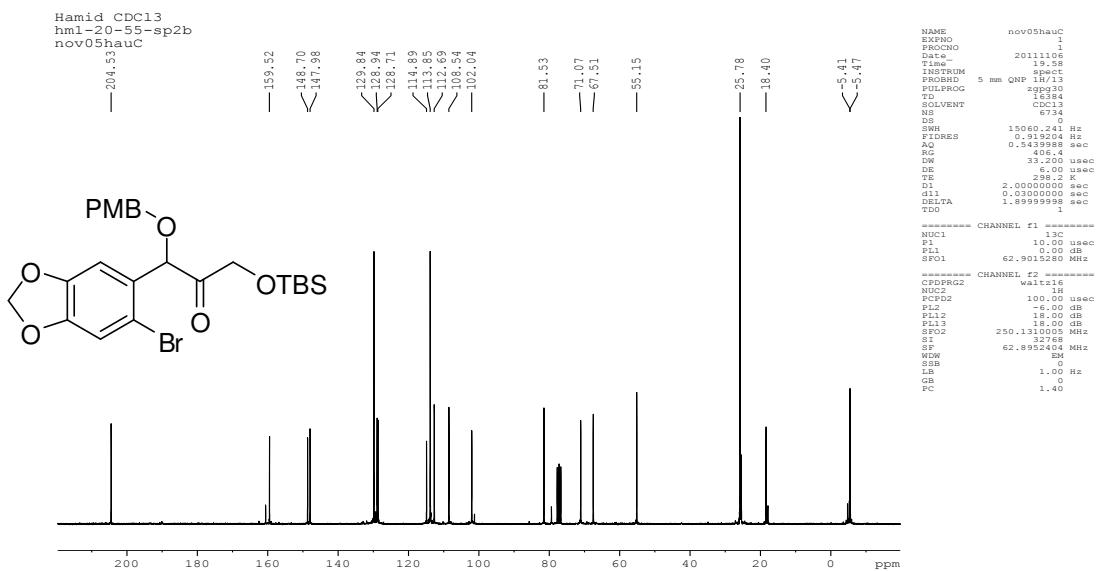
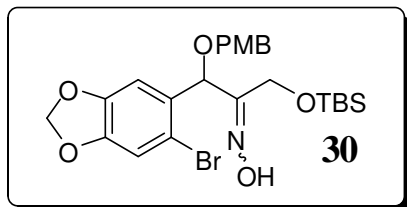


Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) do composto **29**

N-[1-(6-bromo-2H-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-[(4-metoxifenil)metoxi]propan-2-ilideno]hidroxilamina (**30**):



Rendimento: 92%; **Característica:** óleo levemente avermelhado

IV (filme, ν_{max}): 3351,9; 2929,6; 2856,6; 1514,6; 1503,8; 1250 cm^{-1} .

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : 0,01 (bs, 3H); 0,08 (bs, 3H); 0,88 (s, 9H); 3,79 (s, 3H); 4,22-4,66 (m, 4H); 5,70(s, 1H); 5,96 (d, 2H); 6,83-6,87 (m, 2H); 6,98(s, 1H); 7,08 (s, 1H); 7,25-7,28 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3), δ : -5,53; 18,48; 26,08; 55,44; 56,98; 72,01; 101,92; 109,25; 112,74; 113,87; 113,92; 114,39; 129,85; 130,15; 131,22; 147,74; 148,75; 159,04; 159,46.

HRMS (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ 540.1244 $[\text{M} + \text{H}]^+$; encontrado 540.1274.

hm-oxm-rep-brt 250MHz - mai08HauH

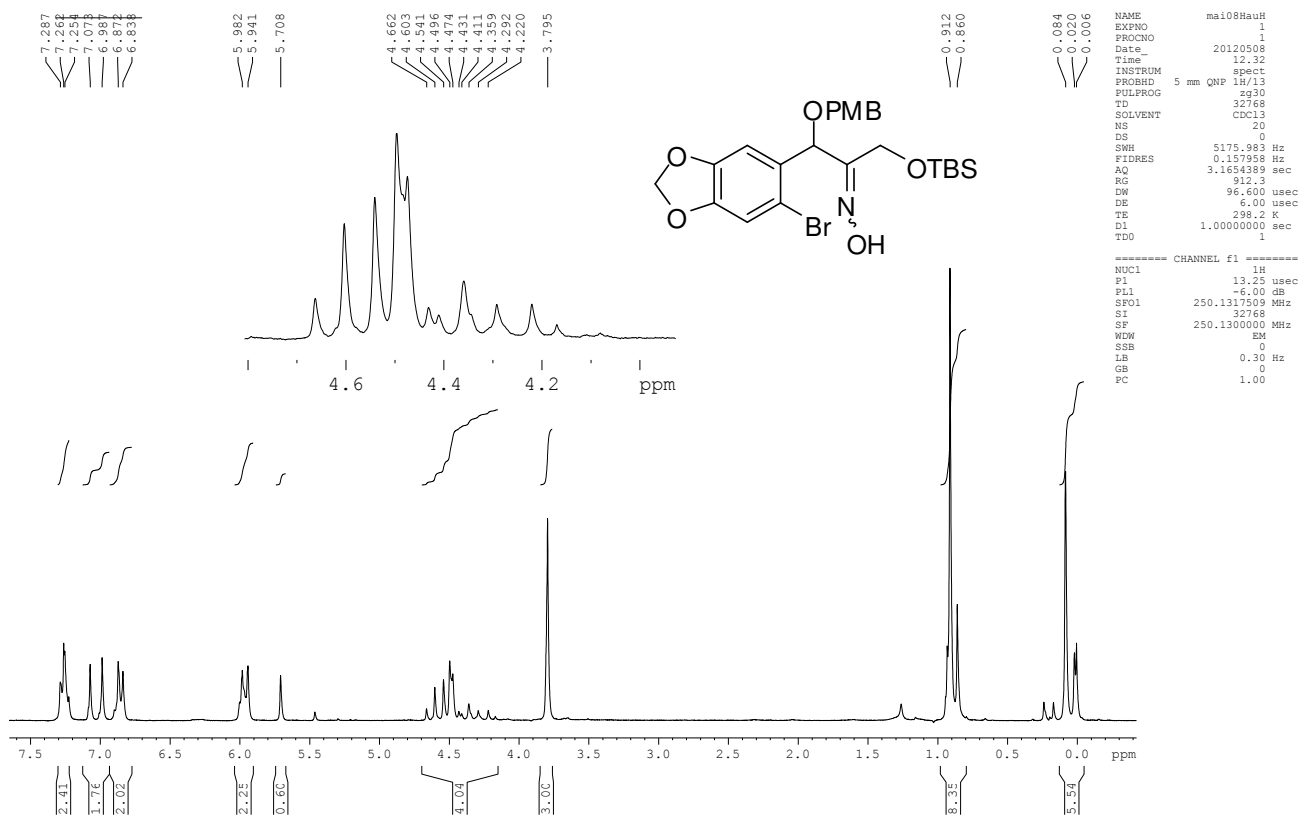


Figura 36. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) do composto 30

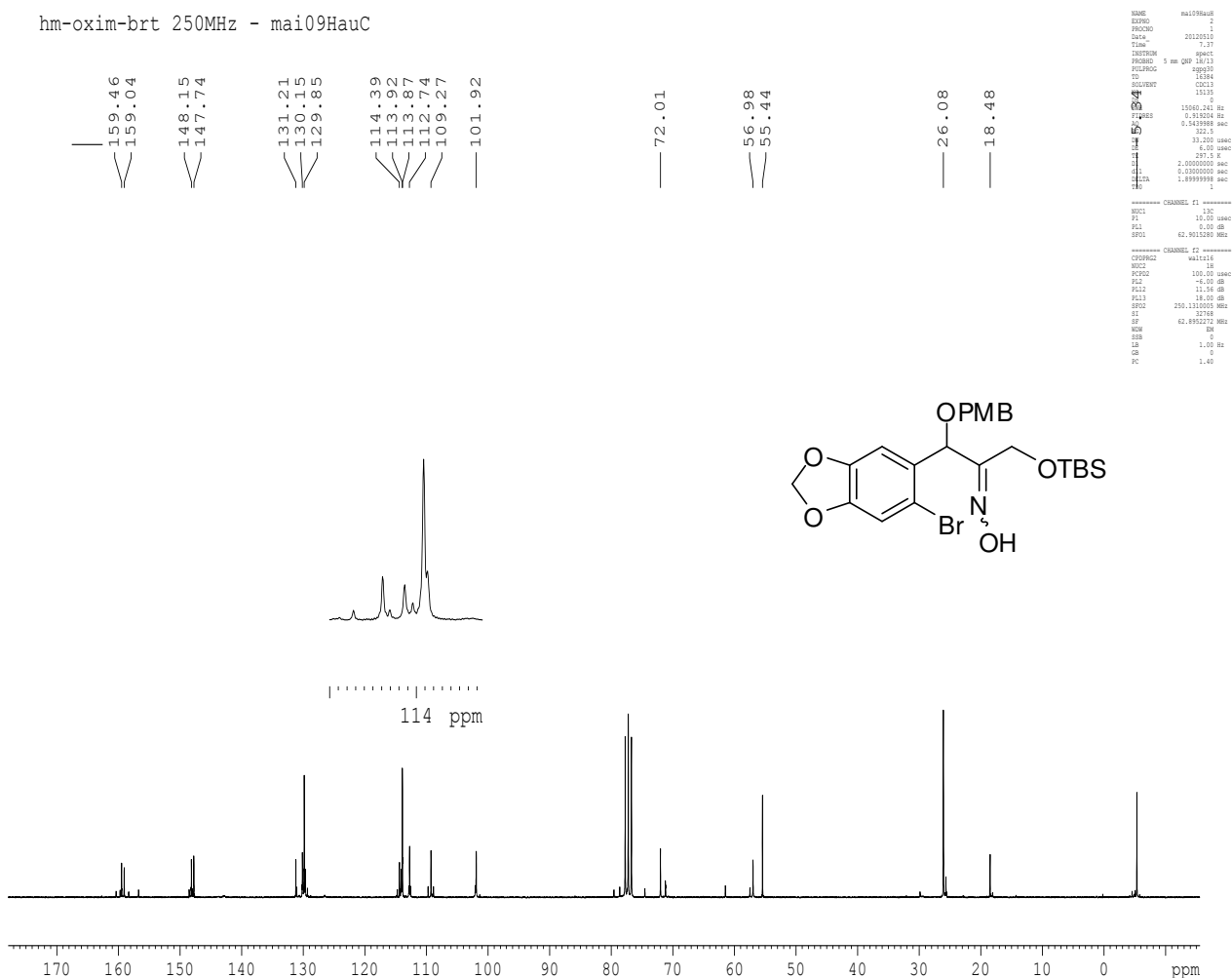


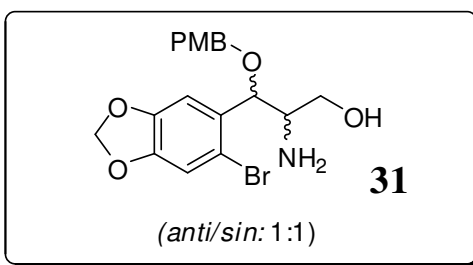
Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62.5 MHz) do composto **30**

4.2.7. Procedimento para a redução da α -ceto-oxima

Em um balão de fundo redondo de 50 mL seco e provido de agitação magnética, foi preparada uma solução de substrato (ceto-oxima) (1 a 2 mmol – 1 equivalente) EtOH (2 ml / 1 mmol de material de partida). Logo depois, em um outro balão de 50 mL de fundo redondo foi preparada uma mistura de NaBH_3CN (4 eq.), MoCl_5 (1eq.) e $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3eq.) em estado sólido e, em seguida, essa mistura foi adicionado à solução da oxima. A mistura resultante foi mantida sobre agitação, a refluxo, durante 50 min-60 min. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD). Depois de completada a reação, foi

adicionado no meio reacional uma solução aquosa de NaHCO_3 5% (10 mL). A mistura resultante foi extraída com CH_2Cl_2 (3x15 mL). Os extratos foram combinados, secos sobre Na_2SO_4 anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica flash (eluente: gradiente de acetato de etila: hexano variando desde 15:85 até 50:50 v / v).

2-Amino-3-(6-bromo-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-3-[(4-metoxifenil)metoxi]propan-1-ol (**31**):



Tempo reacional: 4 h; **Rendimento:** 92%; **Característica:** óleo amarelo forte.

IV (filme, ν_{max}): 3416; 2955; 2815,6; 1613; 1582,6; 1513,3; 1475,3; 1246,3 cm^{-1} .

RMN de ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), δ : 2,98 (q, 1H); 3,01 (m, 1H); 3,65-3,66 (m, 2H); 3,81 (s, 3H); 4,16 (d, 1H); 4,4(d, 2H); 4,4 (s, 1H), 5,90 (d, 2H); 6,0 (m, 2H); 6,88(s, 1H); 6,98 (s, 1H), 7,20-7,22 (m, 4H).

RMN de ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3), δ : 55,60; 63,76; 70,67; 82,15; 101,94; 107,46; 107,81; 112,55; 112,65; 113,90; 129,70; 132,31; 148,15; 159,43.

HRMS (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ 412.0585 $[\text{M} + \text{H}]^+$; encontrado 412.0553.

Hamid "hm-amin-sp2" cdcl3/Avance600 mai30hauH1

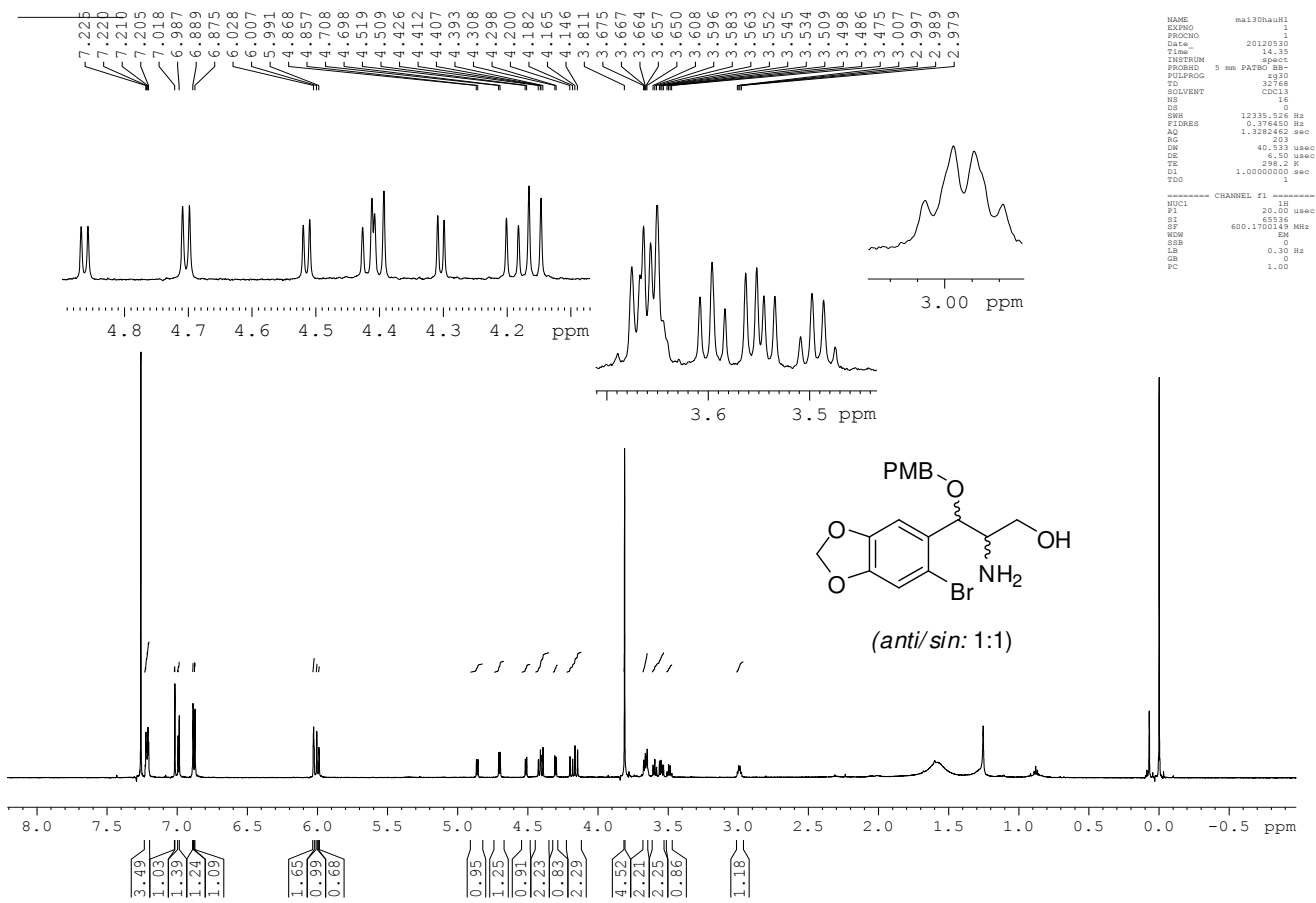


Figura 38. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) do composto **31**

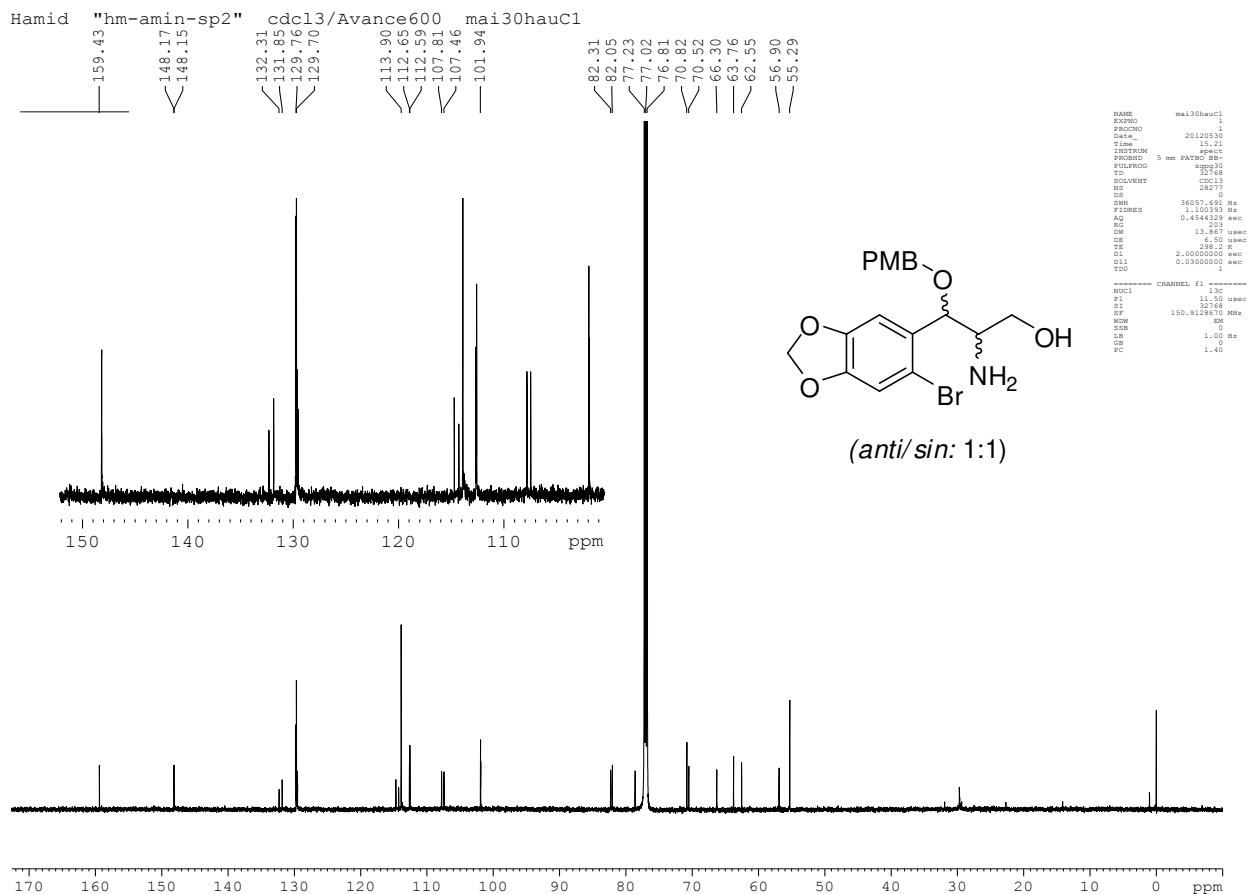
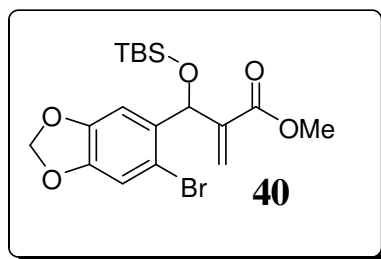


Figura 39. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 600 MHz) do composto **31**

2-[(6-bromo-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)][(*tert*-butildimetilsililoxi)metil]prop-2-enoato de metila (**40**):



Característica: óleo incolor

IV (filme, ν_{\max}): 2953, 2894, 2856, 1727, 1630, 1474, 1257, 1230, 1076, 1039, 837

cm-1.

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : -0,07 (s, 3H); 0,11 (s, 3H); 0,87 (s, 9H); 3,71 (s, 3H); 5,83 (s, 1H); 5,91 (d, 1H); 5,95 (d, 1H); 5,98 (m, 2H); 6,27 (s, 1H); 6,88 (s, 1H); 6,95 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3), δ : -5,0; -4,7; 18,1; 25,8; 51,7; 71,5; 101,7; 108,9; 112,2; 113,4; 125,0; 134,8; 143,1; 147,4; 147,7; 166,3.

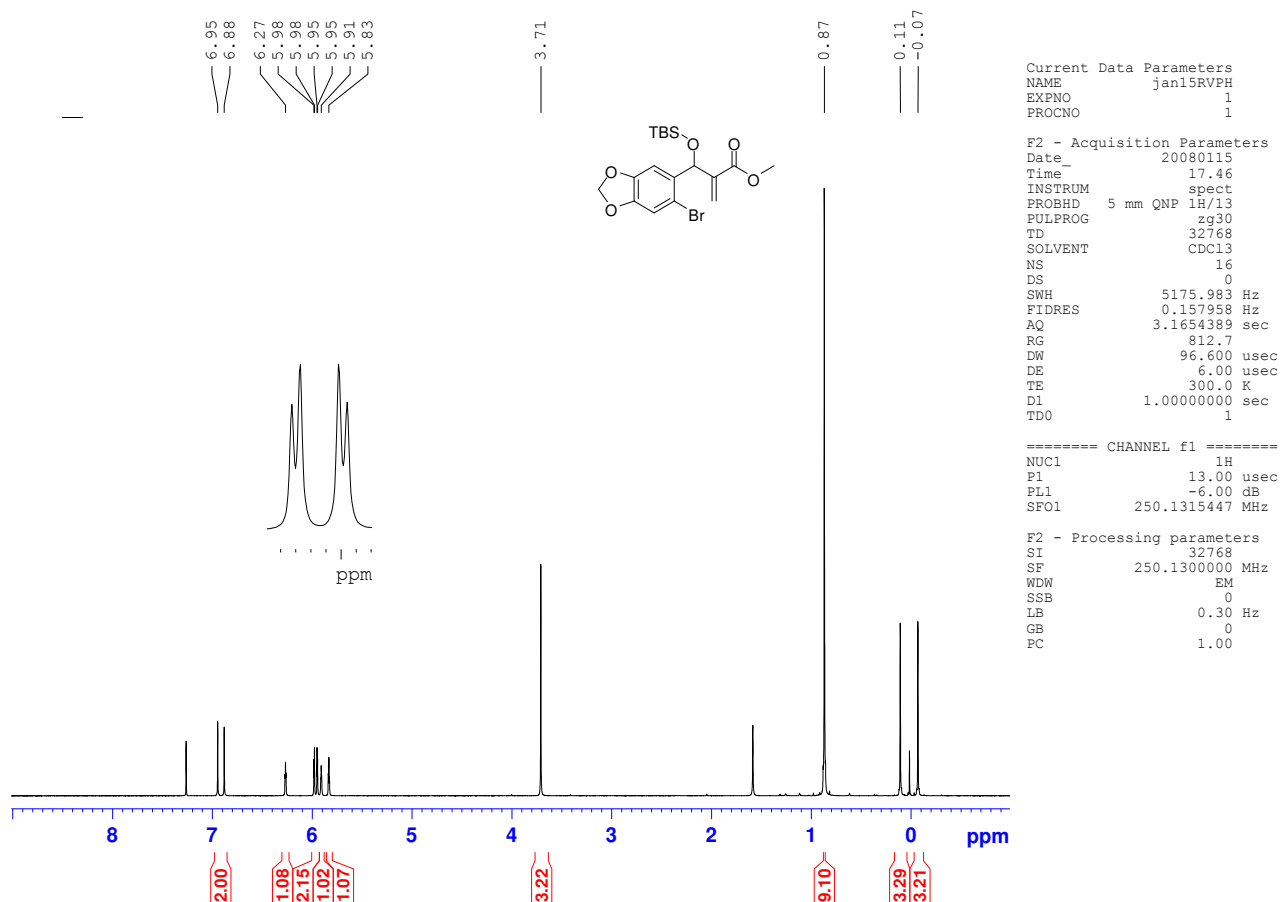


Figura 40. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto **40**

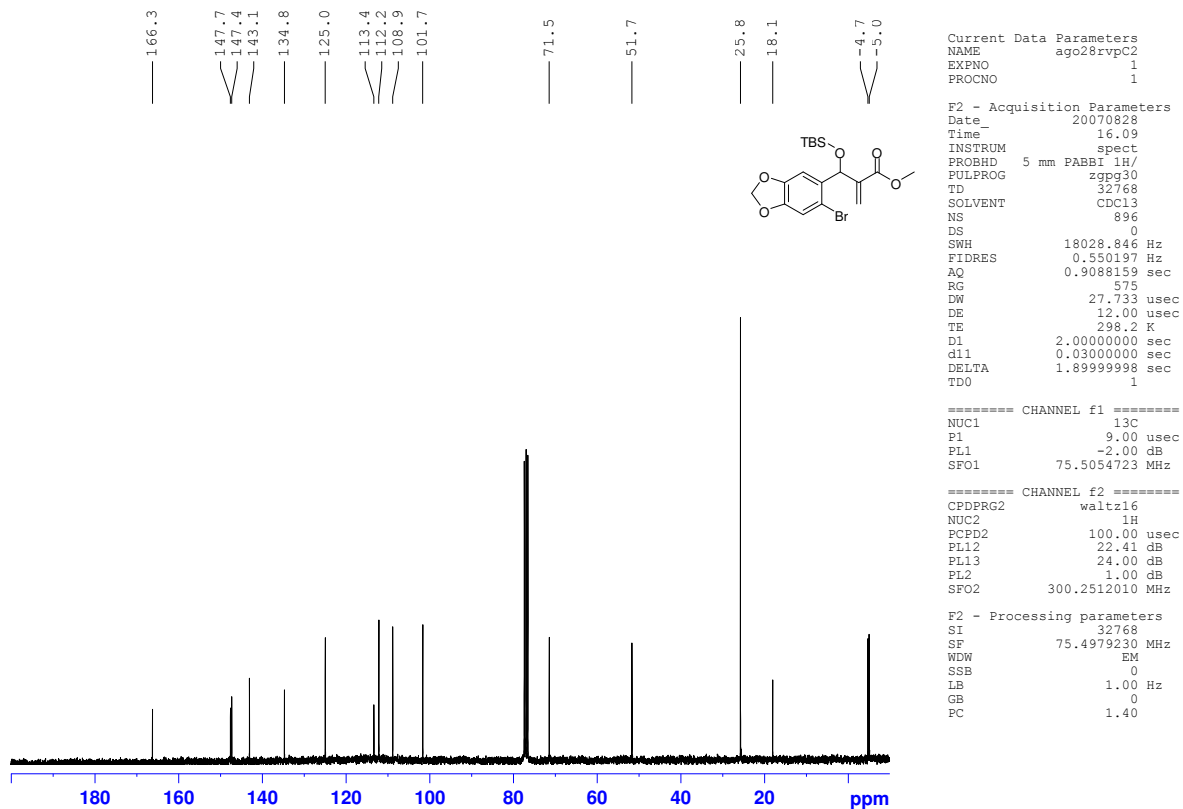
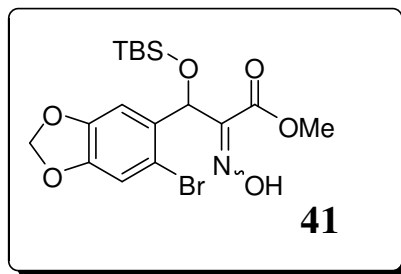


Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) do composto **40**

3-(6-bromo-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(*N*-hidroximino)propanoato de metila (**41**):



Tempo reacional: 1h; **Característica:** óleo incolor

IV (filme, ν_{max}): 3273, 2954, 2930, 2857, 1746, 1474, 1503, 1408, 1240 cm^{-1} .

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : -0,10 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,83 (s, 9H); 3,81 (s, 3H); 5,85 (s, 1H); 5,93 (d, $J = 10$ Hz, 2H); 6,90 (s, 2H); 7,02 (s, 1H); 8,90 (bs, 1H).

RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3), δ : -5,04; -4,60; 18,28; 25,82; 29,92; 52,46; 72,35; 102,06; 109,48; 112,32; 112,79; 132,54; 147,70; 148,41; 151,78; 163,00.

HRMS (ESI, m/z): Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{BrNNaO}_6\text{Si}$ 470.0436 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; found 470.0395.

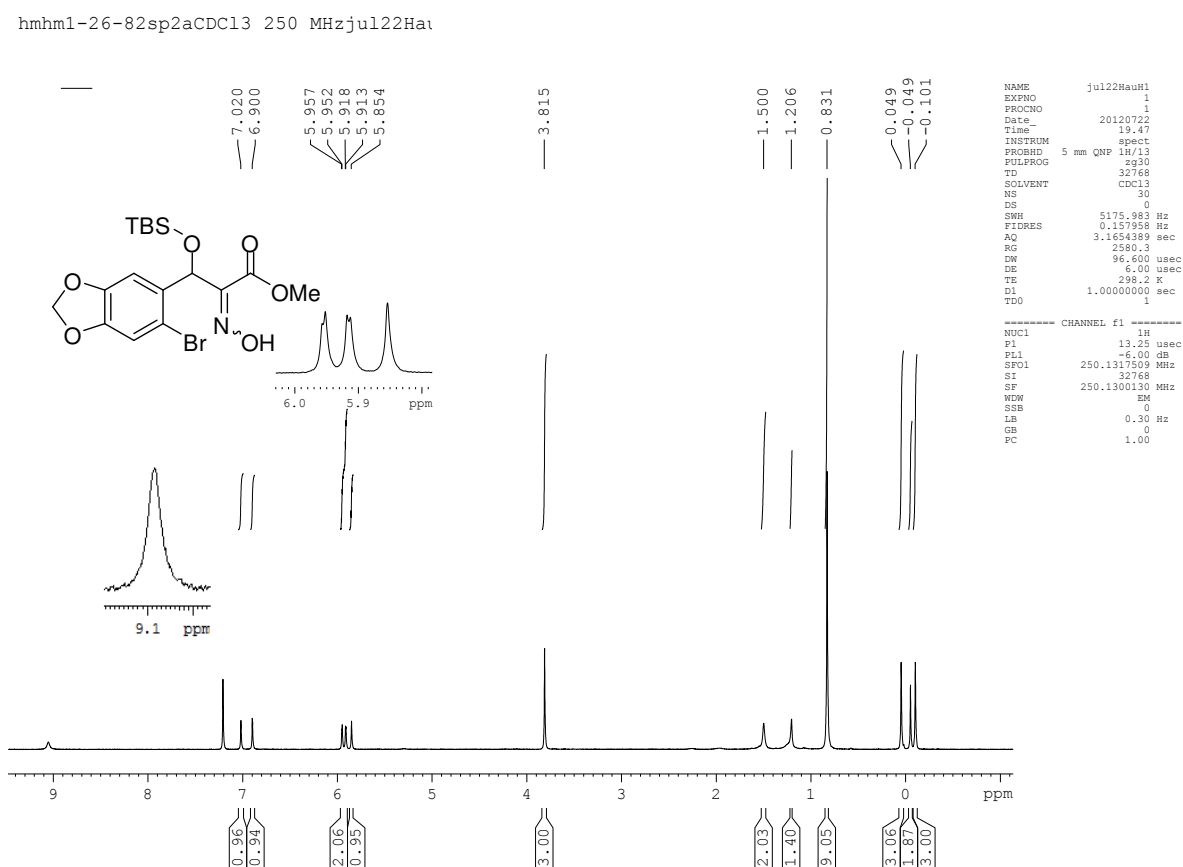


Figura 42. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **41**

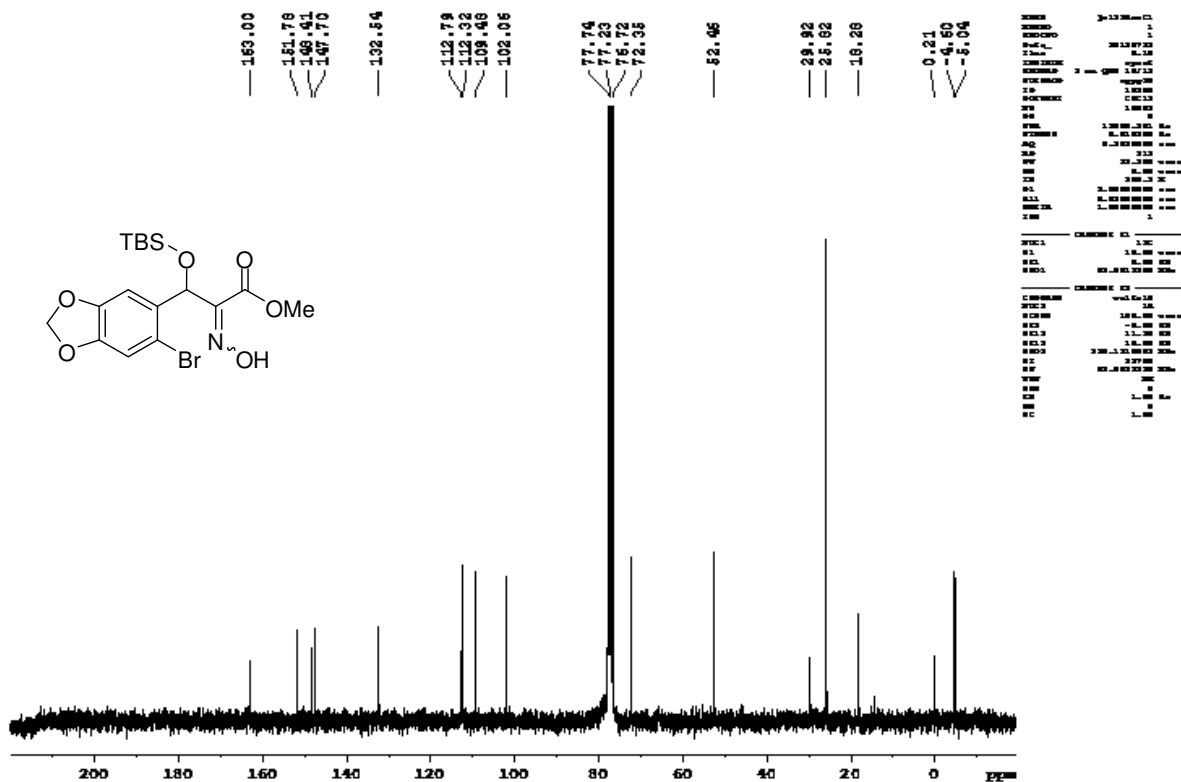
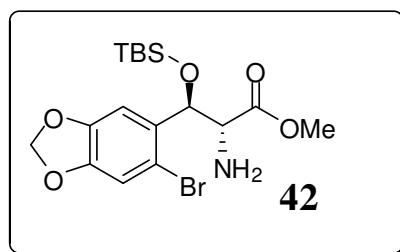


Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **41**

(±)-*anti*-2-Amino-3-(6-bromo-2H-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)propanoato de metila (**42**):



Tempo reacional: 55 min., /1,0 mmol de material de partida ; **Característica:** óleo levemente amarelado

IV (filme, ν_{\max}): 3627, 2950, 2924, 2853, 1740, 1510, 1475, 1250 cm^{-1} .

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : -0.17(s, 3H); 0.05(s, 3H); 0.85(s, 9H); 3.57 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H); 3,70 (s, 3H); 5,15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H); 5.98 (2d, 2 H); 6,95 (s, 1H); 6,96 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), δ : -5,43; -4,88; 17,81; 25,52; 51,62; 61,82; 75,61; 101,79; 108,20; 111,92; 113,30; 133,81; 147,59; 147,90; 173,54.

HRMS (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{BrNO}_5\text{Si}$ 434.0824 $[\text{M} + \text{H}]^+$; encontrado 434.0831

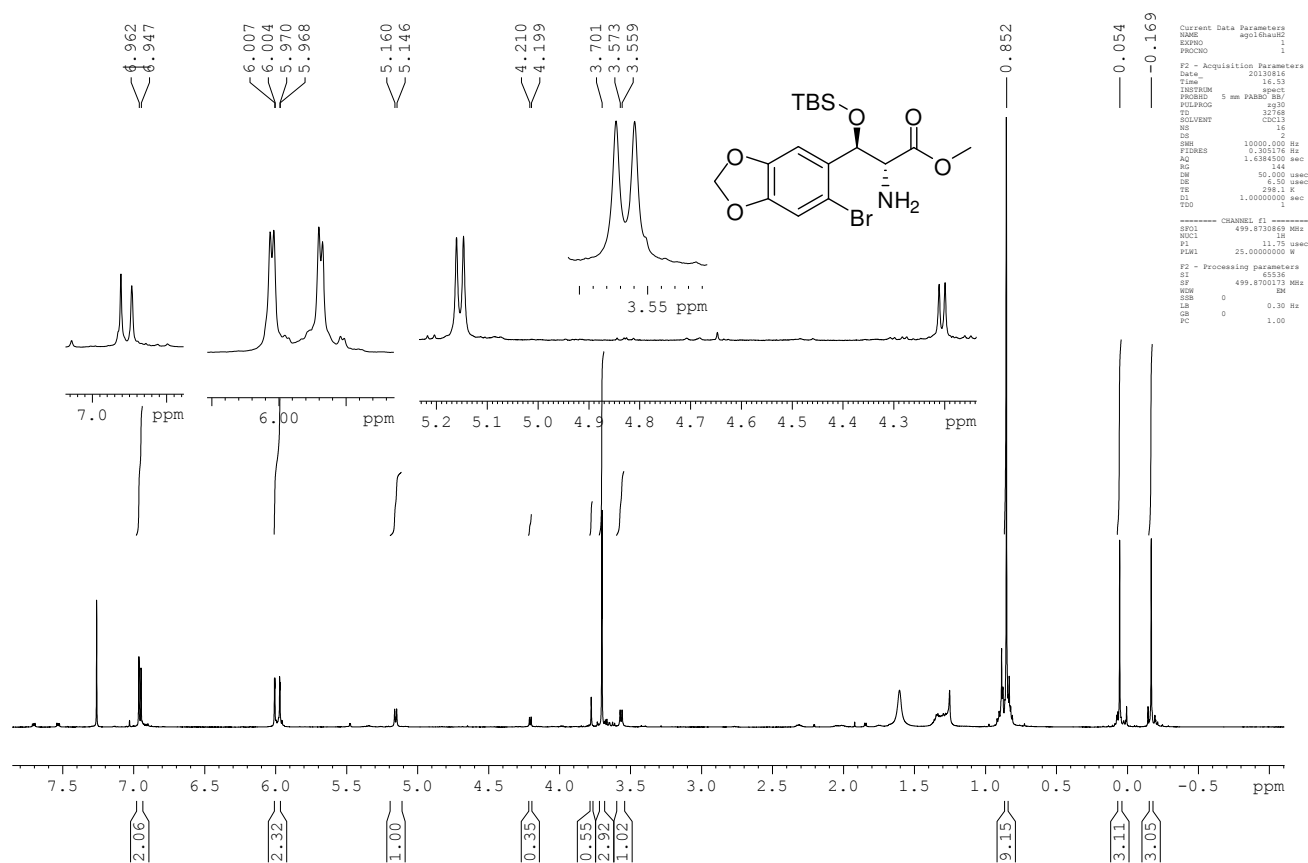


Figura 44. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **42**

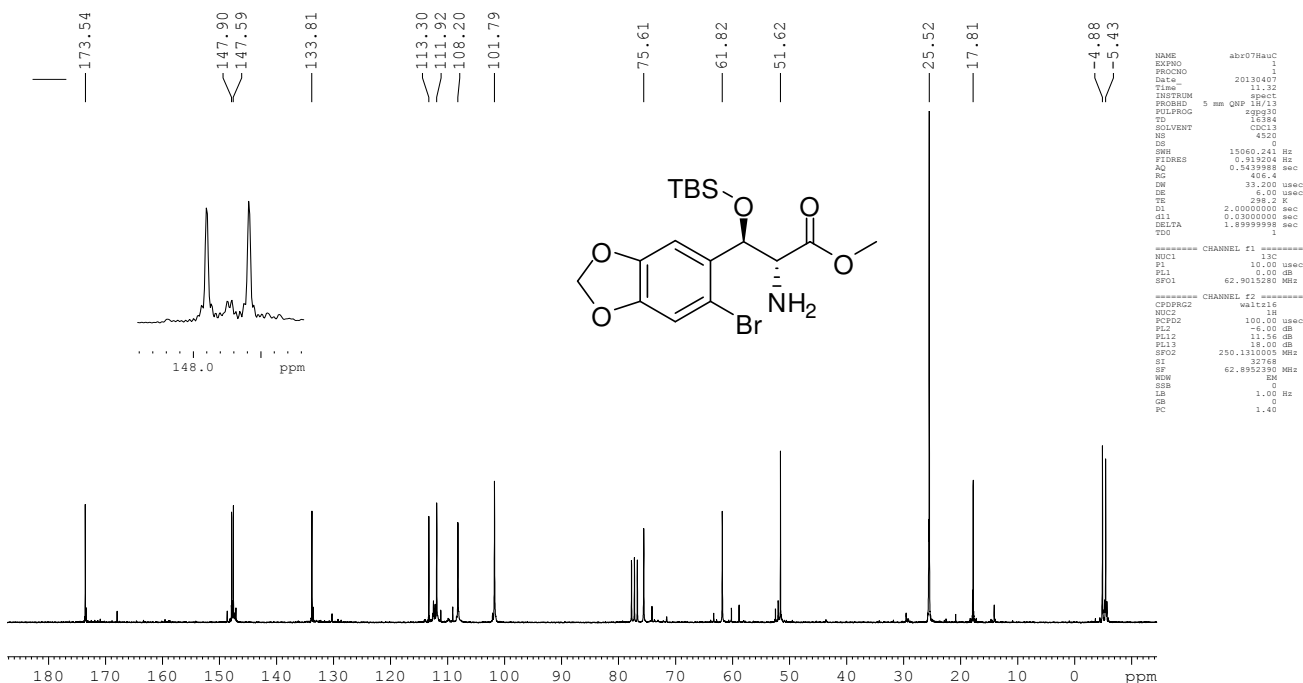
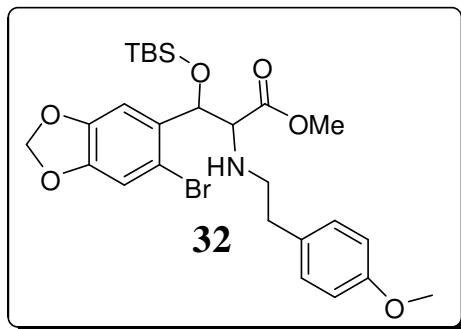


Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **42**

4.2.8. Procedimento para aminação reductivo para preparação de composto **32**

Em um balão de fundo redondo de 50 mL contendo substrato amina **42** (5 a 10 mmol – 1 equivalente) dissolvido em metanol anidro (3 mL para 1 mmol de material de partida) e foi adicionado 1,1 eq. do composto **44** (aldeído), sendo a solução agitada por 1 h a temperatura ambiente. Então, foi adicionado 1,3 eq. de cianoboroidreto de sódio e a solução agitada por mais 4h. A reação foi acompanhada por CCD. Após 4h, o solvente foi evaporado e produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica *flash* usando como eluente acetate de etila e hexane, começando a coluna com 15% (com gradiente de polaridade).

3-(6-Bromo-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-{{2-(4-metoxifenil)etil}amino} propanoato de metila (**32**):



Tempo reacional: 5h ; **Característica:** óleo incolor viscoso

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3), δ : -0,21 (s, 3H); 0,02(s, 3H); 0,82(s, 9H); 2,59-2,78 (m, 4H); 3,42 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H); 3,65 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 5,15 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H); 6,96 (d, 2H); 6,97 (bs, 1H); 7,02 (d, 2H).

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3), δ : -5,15; -4.57; 18,11; 25,81; 35,47; 49,72; 51,66; 55,41; 68,83; 74,51; 101,93; 108,29; 112,15; 113,38; 113,93; 129,83; 131,96; 134,72; 147,94; 158,12; 173,44.

HRMS (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{BrNO}_6\text{Si}$ 566.1535 $[\text{M} + \text{H}]^+$; encontrado 566.1573

Hamid - hm2-70-40 new - CDCl3 - Avance 600 MHz - mai06hauH1

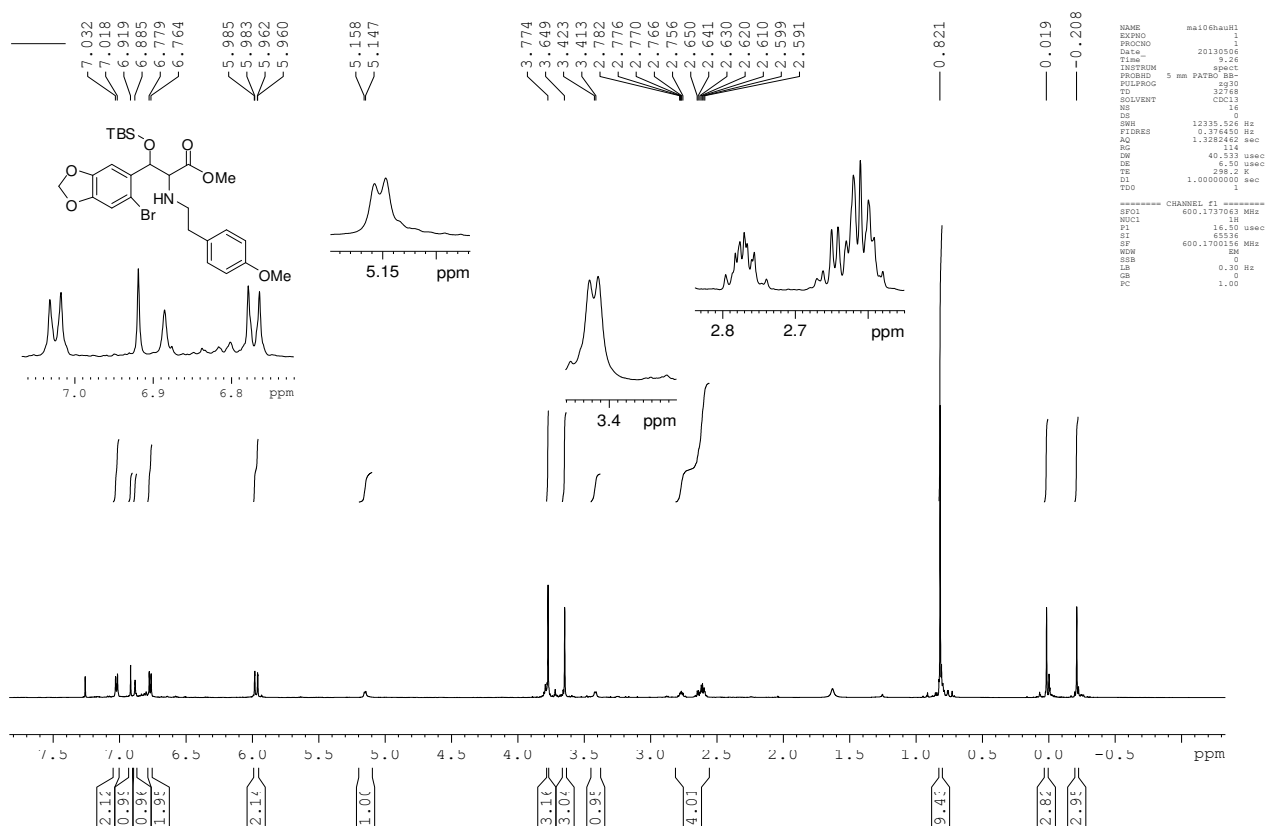


Figura 46. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **32**

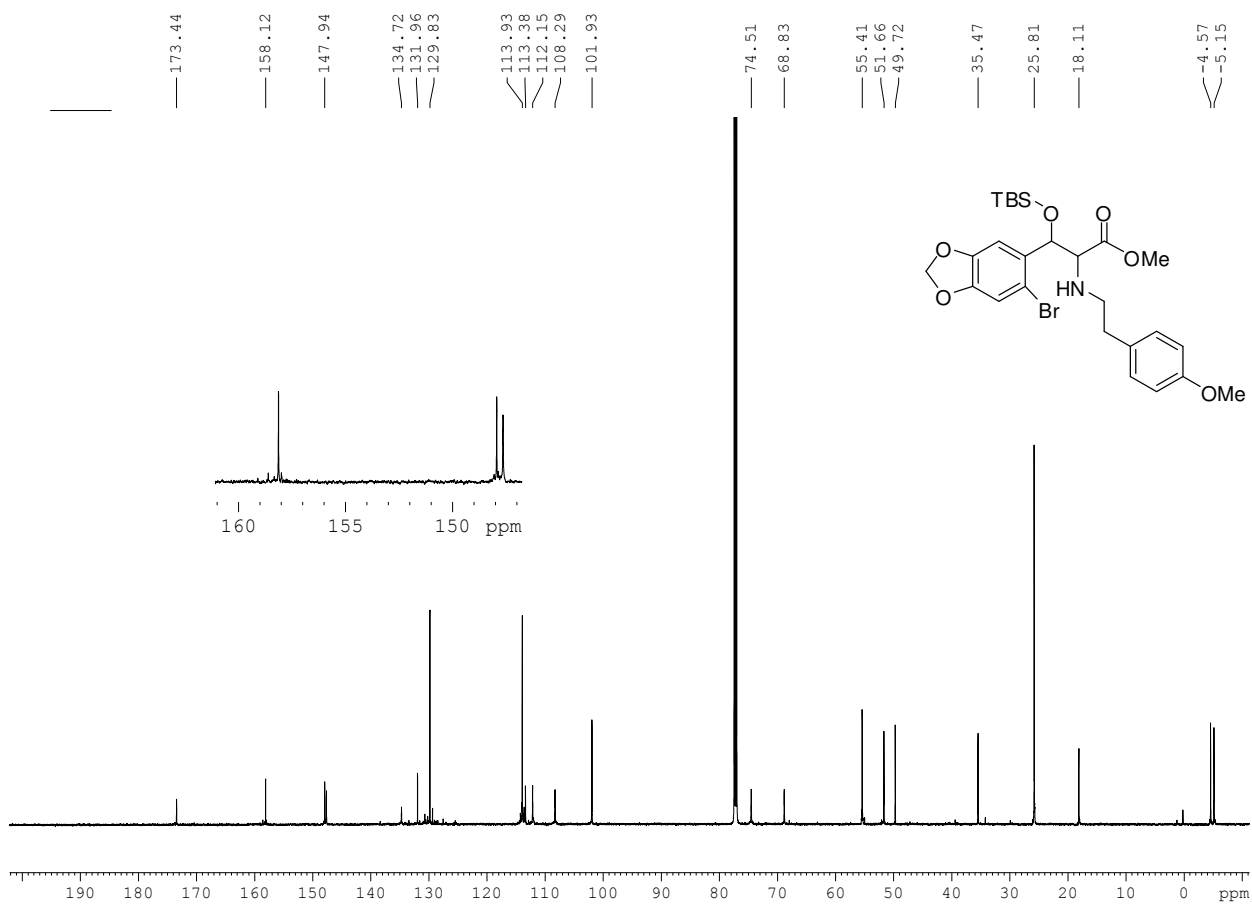


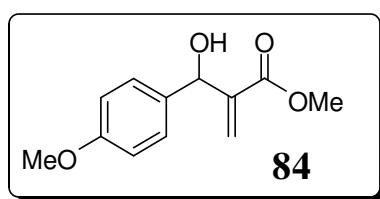
Figura 47. Espectro de RMN de ¹³C (600 MHz, CDCl₃) do composto **32**

Capítulo 2

Parte Experimental

4.3. Procedimentos e dados espectroscópicos⁶⁸

2-[Hidroxi(4-metoxifenil)metil]prop-2-enoato de metila (**84**):



Característica: sólido branco; **PF:** 60-63 °C

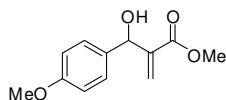
IV (Filme, ν_{\max}): 3465, 1714, 1611, 1512, 1465, 1034 cm^{-1} .

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : 2,93 (d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 5,52 (d, $J=4,9\text{Hz}$, 1H); 5,85 (s, 1H); 6,32 (s, 1H); 6,87 (d, $J=8,7\text{Hz}$, 2H); 7,28 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 2H).

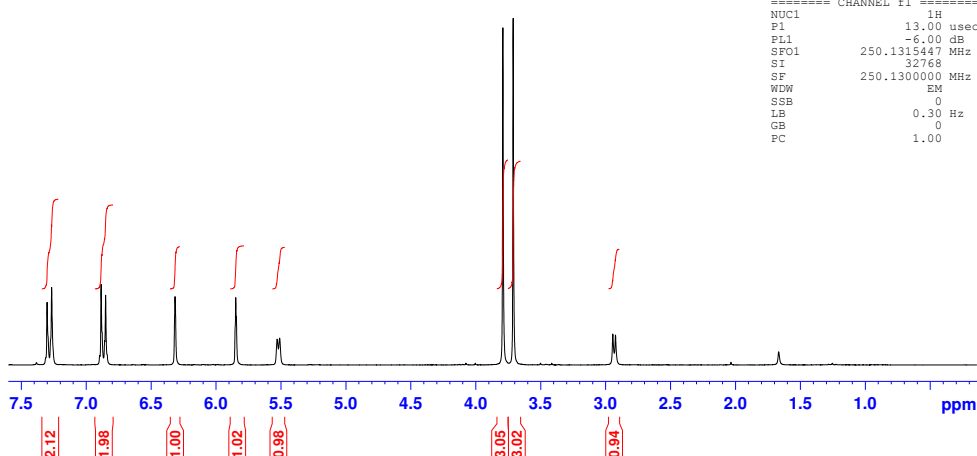
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3), δ : 52,10; 55,45; 72,96; 114,03; 125,80; 128,09; 133,66; 142,38; 159,43; 170,99.

⁶⁸ Os procedimentos para a reação de preparação dos adutos de MBH, proteção com TBS, ozonólise/oximação e redução de oxima estão discutido anteriormente na parte experimental 4.2.

p-metoxi CDCl3 250 MHz mai31mssH1



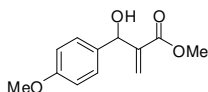
```
NAME      mai31mssH1
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20110531
Time      12.18
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         16
DS         0
SWH        5175.983 Hz
FIDRES     0.157958 Hz
AQ         3.1654389 sec
RG         645.1
DW         96.600 usec
DE         6.00 usec
TE         298.2 K
D1         1.0000000 sec
TDO        1
```



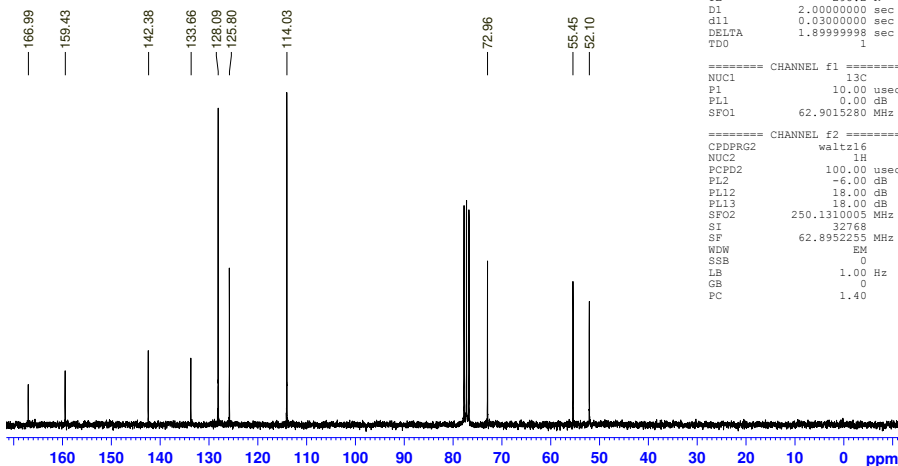
```
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
P1        13.00 usec
PL1       -6.00 dB
SFO1     250.1315447 MHz
SI        32768
SF        250.1300000 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB        0
PC        1.00
```

Figura 48. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do aduto de MBH 84

p-metoxi CDCl3 250 MHz mai31mssc



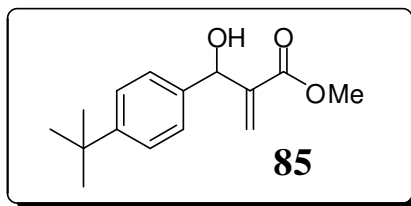
```
NAME      mai31mssc
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20110531
Time      13.04
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD         16384
SOLVENT   CDCl3
NS         1024
DS         0
SWH        15060.241 Hz
FIDRES     0.919204 Hz
AQ         0.5433988 sec
RG         406.4
DW         33.200 usec
DE         6.00 usec
TE         298.2 K
D1         2.0000000 sec
d11        0.0300000 sec
DELTA     1.89999998 sec
TDO        1
```



```
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      13C
P1        10.00 usec
PL1       0.00 dB
SFO1     62.9015280 MHz
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2      1H
PCPD2     100.00 usec
PL2       -6.00 dB
PL12      18.00 dB
PL13      18.00 dB
SFO2     250.1310005 MHz
SI        32768
SF        62.8952255 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB        0
PC        1.40
```

Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do aduto de MBH 84

2-[(4-*tert*-butilfenil)(hidroxi) metil]prop-2-enoato de metila (**85**):



Característica: sólido branco., **PF:** 64-66 °C.

IV (KBr, ν_{\max}): 3454, 2962, 2905, 2869, 1723, 1630, 1270, 1149, 1042, 854 cm^{-1} .

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : 1,32 (s, 9H), 3,02 (d, $J=5,5\text{Hz}$, 1H), 3,73 (s, 3H), 5,56 (d, $J=5,4\text{Hz}$, 1H), 5,88 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 7,30 (d, $J= 8,5\text{Hz}$, 2H), 7,38 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 2H),

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3), δ : 31,51; 34,70; 52,09; 73,18; 125,56; 126,03; 126,46; 138,49; 142,24; 150,91; 167,99.

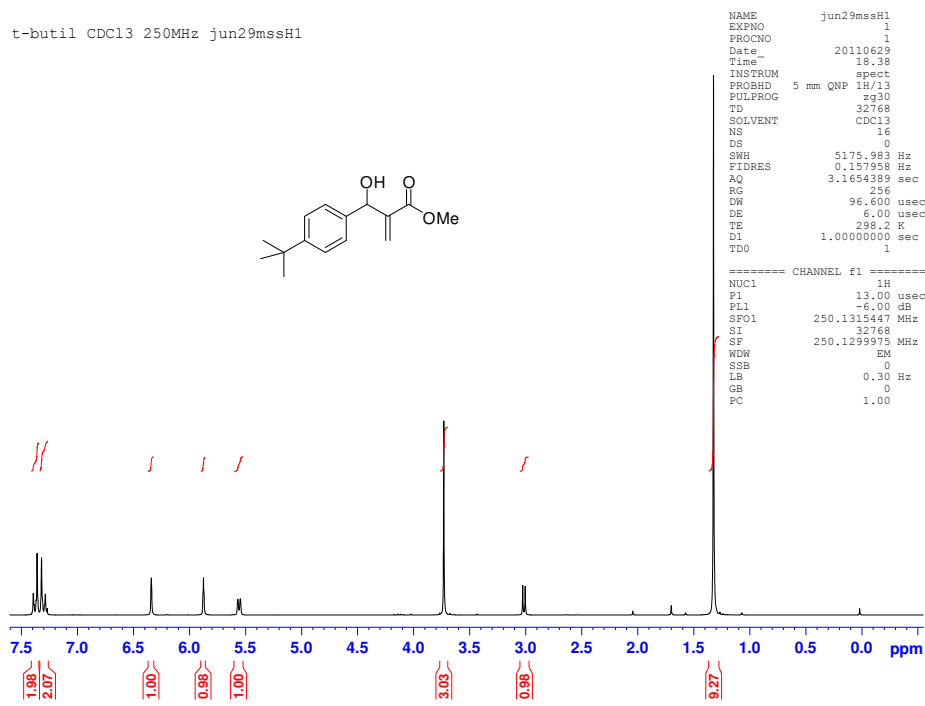


Figura 50. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do aduto de MBH 85

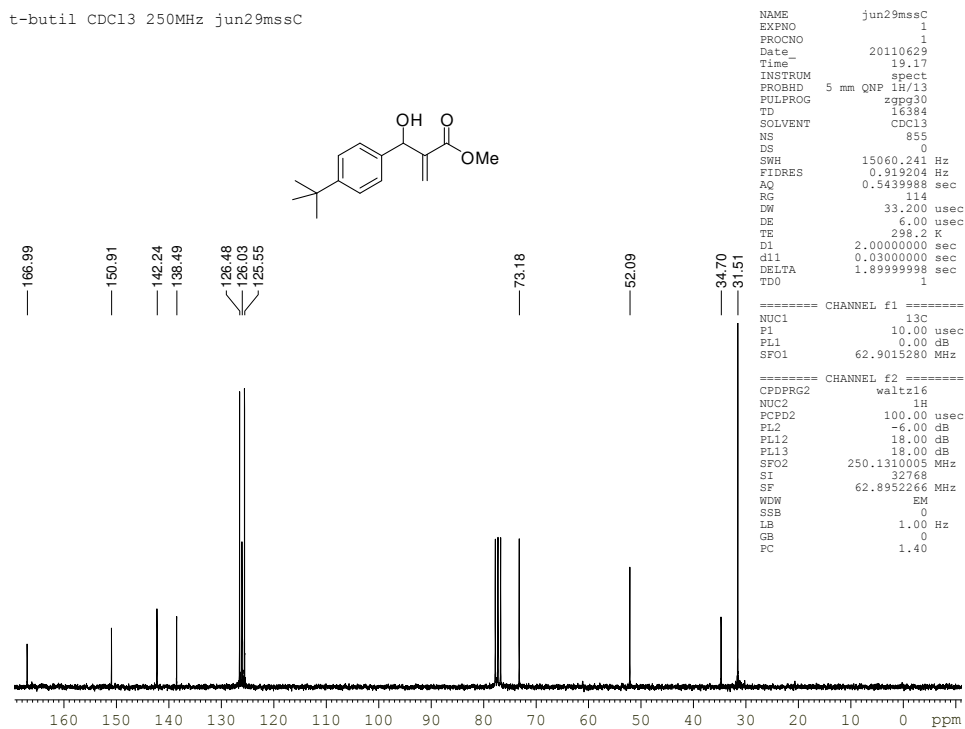
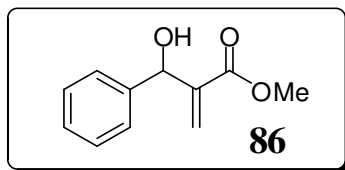


Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do aduto de MBH 85

2-[Hidroxi(fenil)metil]prop-2-enoato de metila (**86**):



Característica: óleo incolor.

IV (filme, ν_{\max}): 3463, 1717, 1629, 1439, 1277, 1148 cm^{-1} .

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : 3,14 (d, $J=5,5\text{Hz}$, 1H); 3,71 (t, 3H); 5,56 (d, $J=5,5\text{Hz}$, 1H); 5,84 (s, 1H); 6,33 (s, 1H); 7,29-7,33 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3), δ : 52,10; 73,35; 126,22; 126,77; 128,88; 128,59; 141,47; 142,18; 166,83.

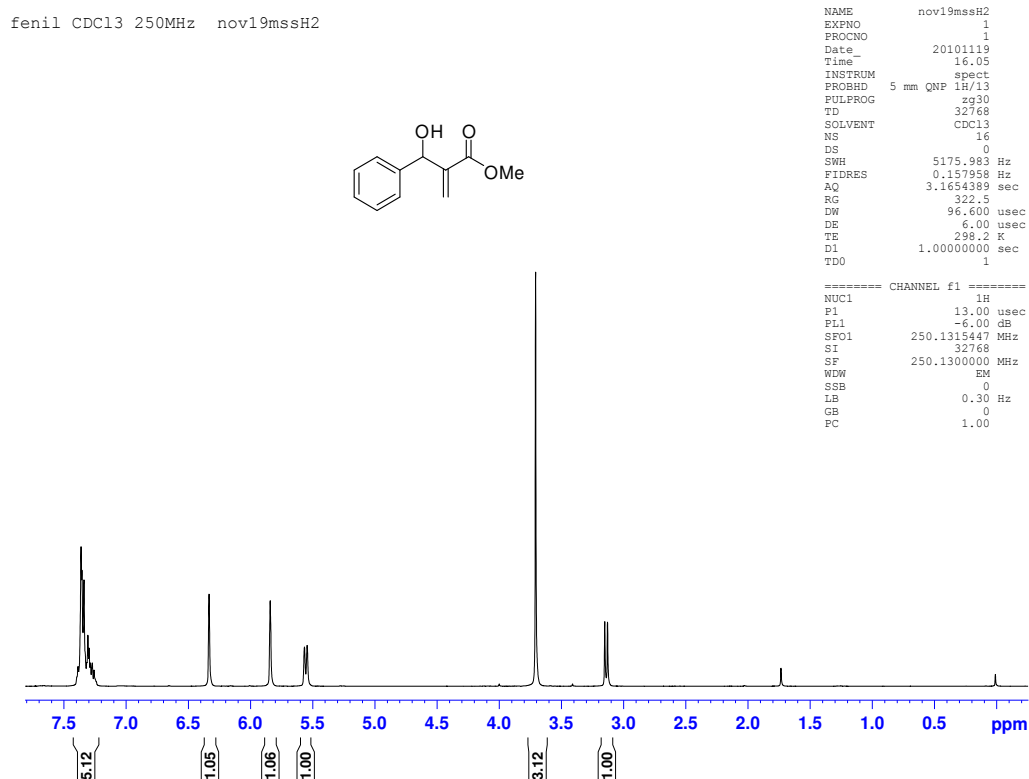


Figura 52. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do aduto de MBH **86**

Fenil CDC13 250MHz nov19mssC1

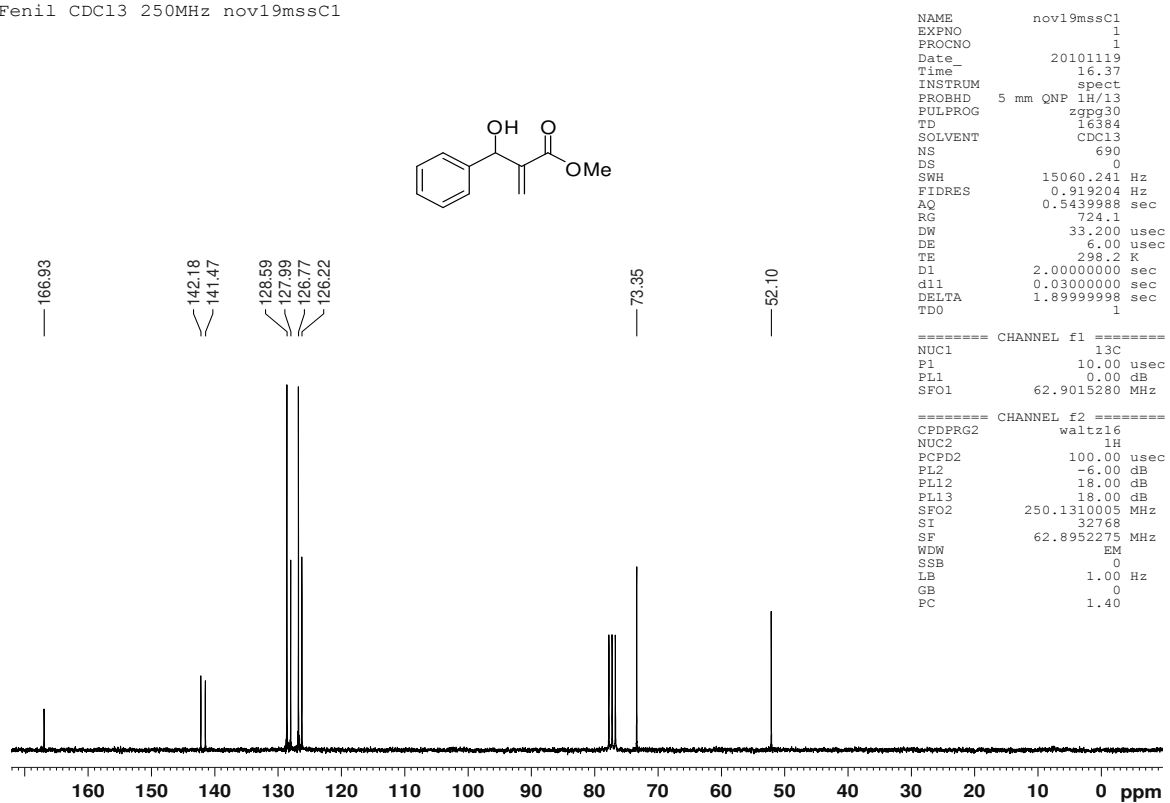
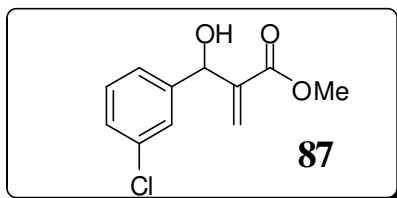


Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do aduto de MBH 86

2-[(3-Clorofenil)(hidroxi)metil]prop-2-enoato de metila (**87**):



Característica: óleo incolor.

IV (Filme, ν_{\max}): 3452, 1711, 1433, 1282, 1151, 1041 cm^{-1} .

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : 3,25 (d, $J=5,80$ Hz, 1H); 3,72 (s, 3H); 5,51 (d, $J=5,7$ Hz, 1H); 5,84 (s, 1H); 6,35 (s, 1H); 7,25 (s, 3H); 7,37 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3), δ : 52,12; 72,52; 124,93; 126,57; 126,86; 128,00; 129,76; 134,37; 141,59; 143,60; 166,62.

3-cloro CDC13 250MHz abr01mssH5

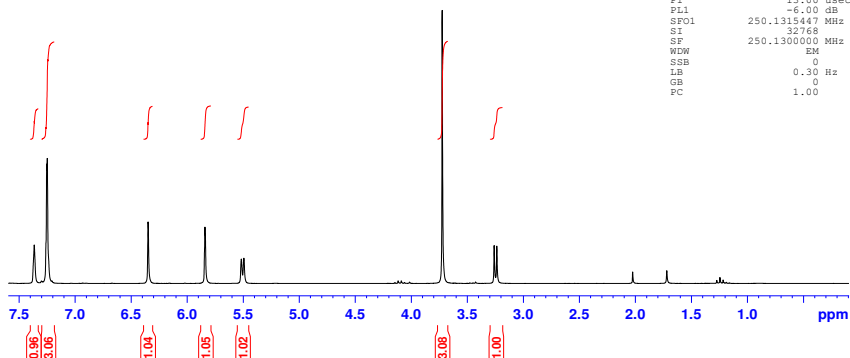
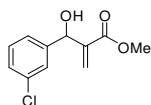


Figura 54. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do aduto de MBH 87

3-cloro CDC13 250MHz abr08mssC

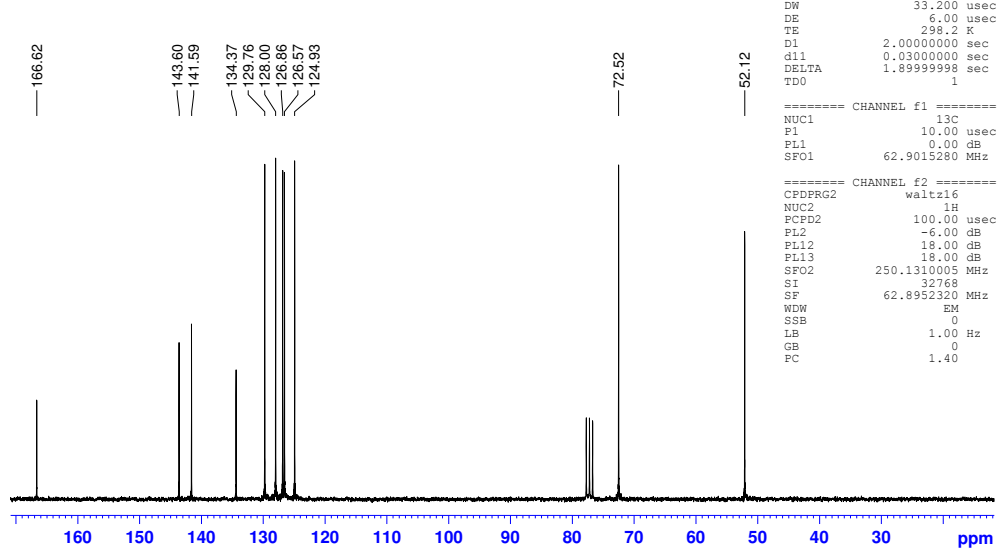
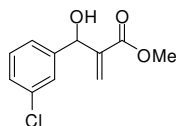
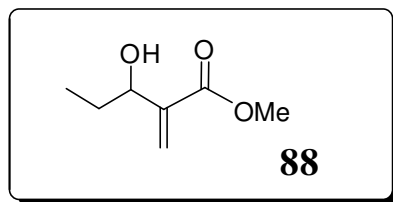


Figura 55. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do aduto de MBH 87

3-Hidroxi-2-metilidenopentanoato de metila (**88**):



Característica: óleo incolor.

IV (filme, ν_{\max}): 3447, 2976, 1714, 1629, 1464, 1373, 1274, 1176, 1159 cm^{-1} .

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : 0,86 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); 1,58 (m, 2H); 3,00 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H); 3,69 (s, 3H); 4,27 (q, $J = 5,7$ Hz, 1H); 5,74 (s, 1H); 6,15 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3), δ : 9,9; 29,0; 51,7; 72,4; 124,9; 142,3; 167,0.

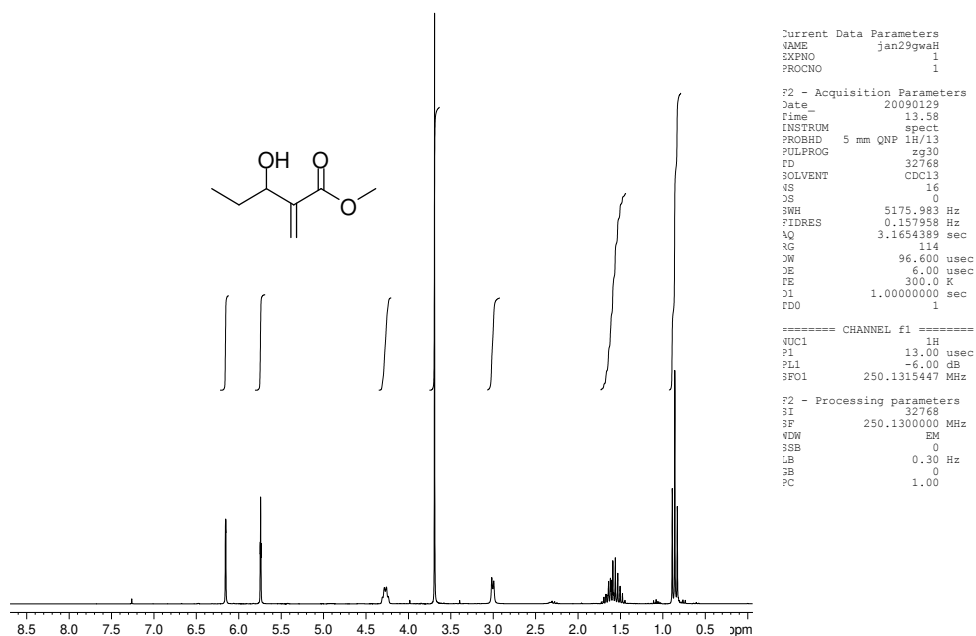


Figura 56. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do aduto de MBH **88**

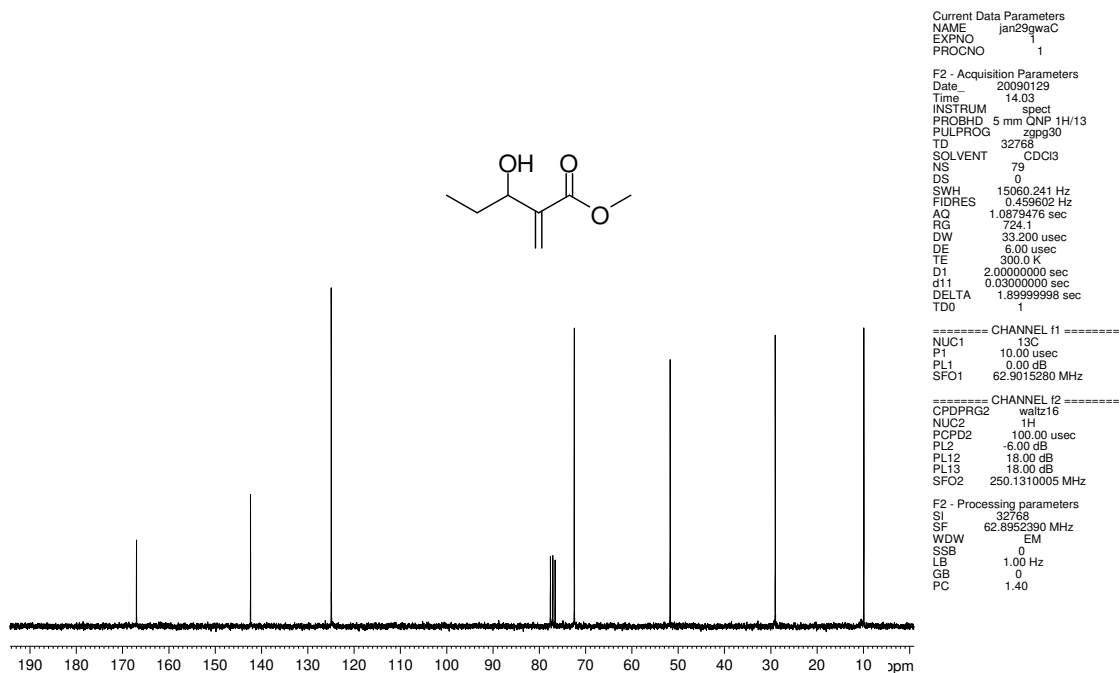
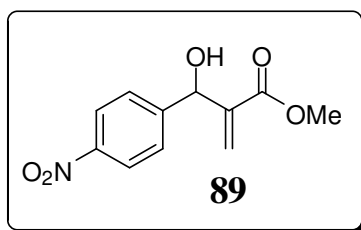


Figura 57. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do aduto de MBH **88**

2-[Hidroxi(4-nitrofenil)metil]prop-2-enoato de metila (**89**):



Característica: Sólido amarelo

IV (filme, ν_{max}): 3425, 2918, 1715, 1519 cm^{-1} .

.RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : 3,76 (s, 3H); 5,63 (s, 1H); 5,88 (s, 1H); 6,41 (s, 1H); 7,57 (d, $^3J=9\text{Hz}$, 2H); 8,20 (d, $^3J=9\text{Hz}$, 2H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3), δ : 52,2; 72,8; 123,7; 127,3; 141,0; 147,5; 148,6; 166,5.

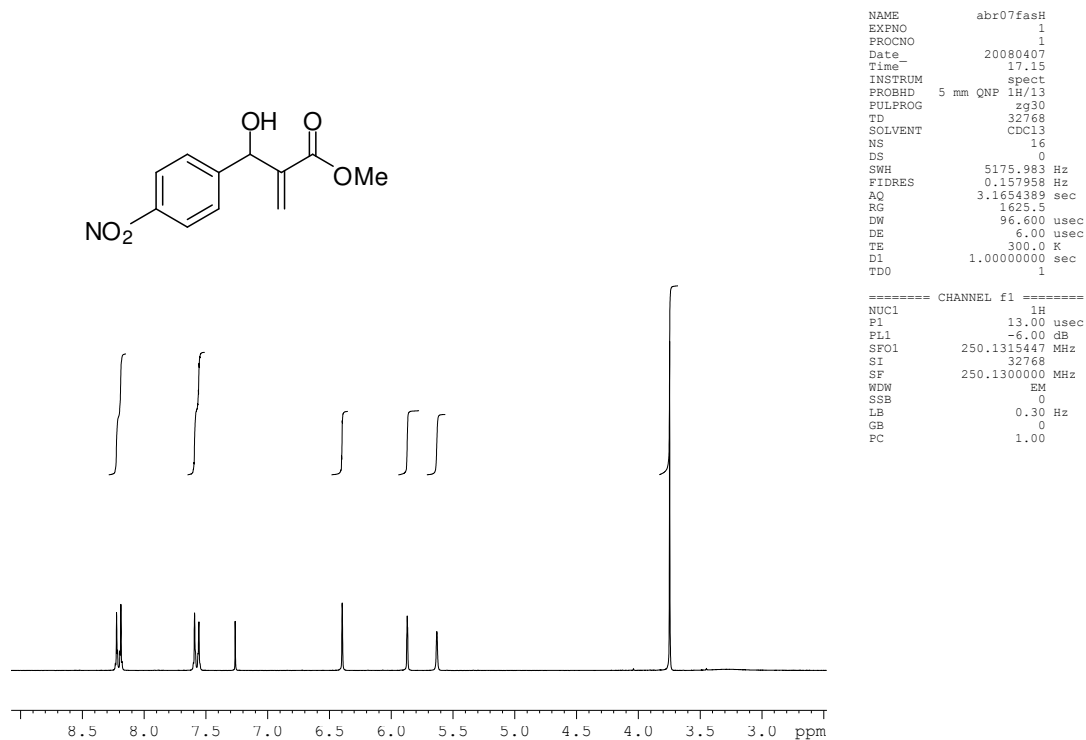


Figura 58. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do aduto de MBH **89**

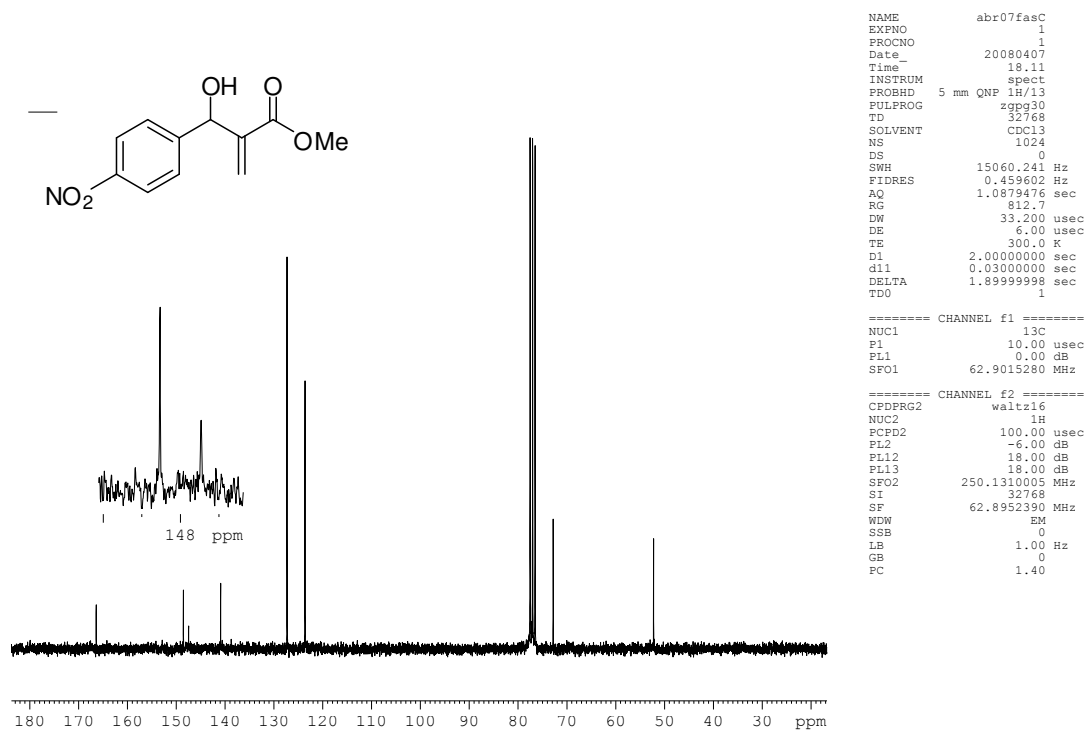
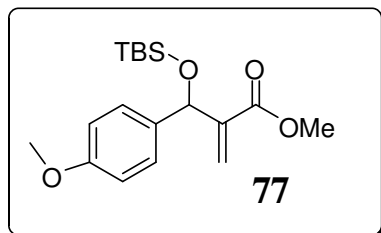


Figura 59. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do aduto de MBH **89**

2-[(*tert*-Butildimetilsililoxi) (4-metoxifenil)metil]prop-2-enoato de metila (**77**):



Característica: óleo incolor

IV (Filme, ν_{max}): 2954, 2857, 1724, 1611, 1512, 1211, 1088 cm^{-1} .

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : -0,20 (s, 3H); 0,03 (s, 3H); 0,80 (s, 9H); 3,58 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 5,47 (bs, 1H); 5,97 (bs, 1H); 6,13 (s, 1H); 6,72 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,16 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (250 MHz, CDCl_3), δ : -4,8; -4,6; 18,4; 25,9; 55,2; 72,5; 113,6; 123,5; 128,4; 135,0; 144,3; 159,0; 166,6.

hm2-new CDCl3 250MHzago24HauH

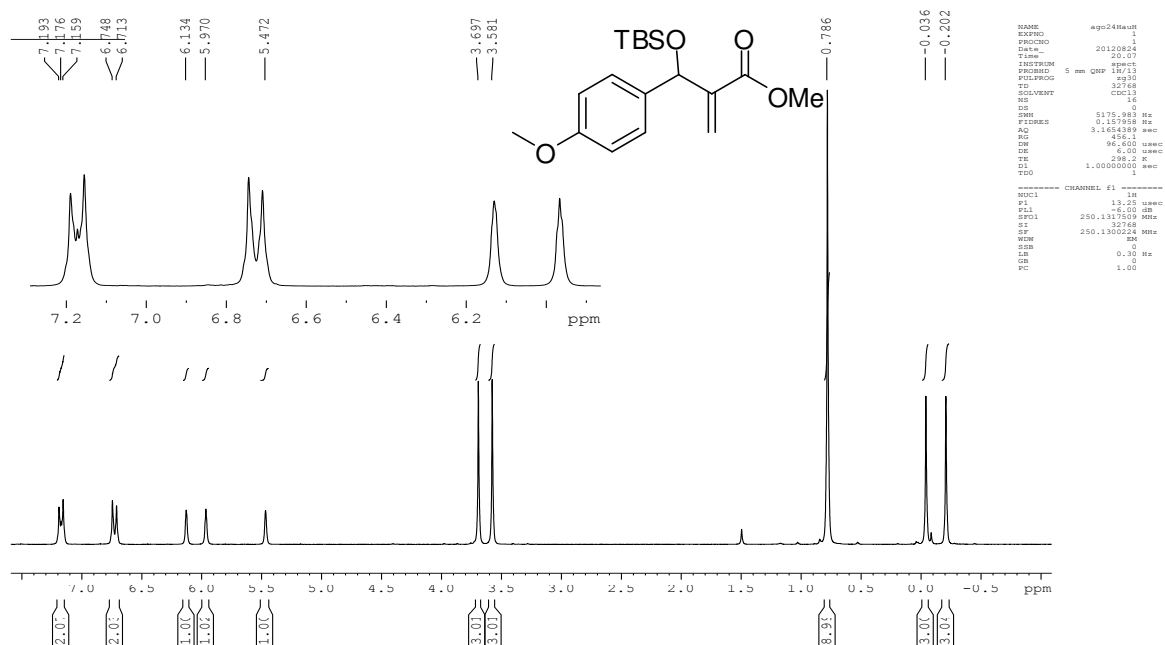


Figura 60. Espectro de RMN de ¹H (250MHz, CDCl₃) do composto 77

hm2-new CDCl3 250MHzago24HauC

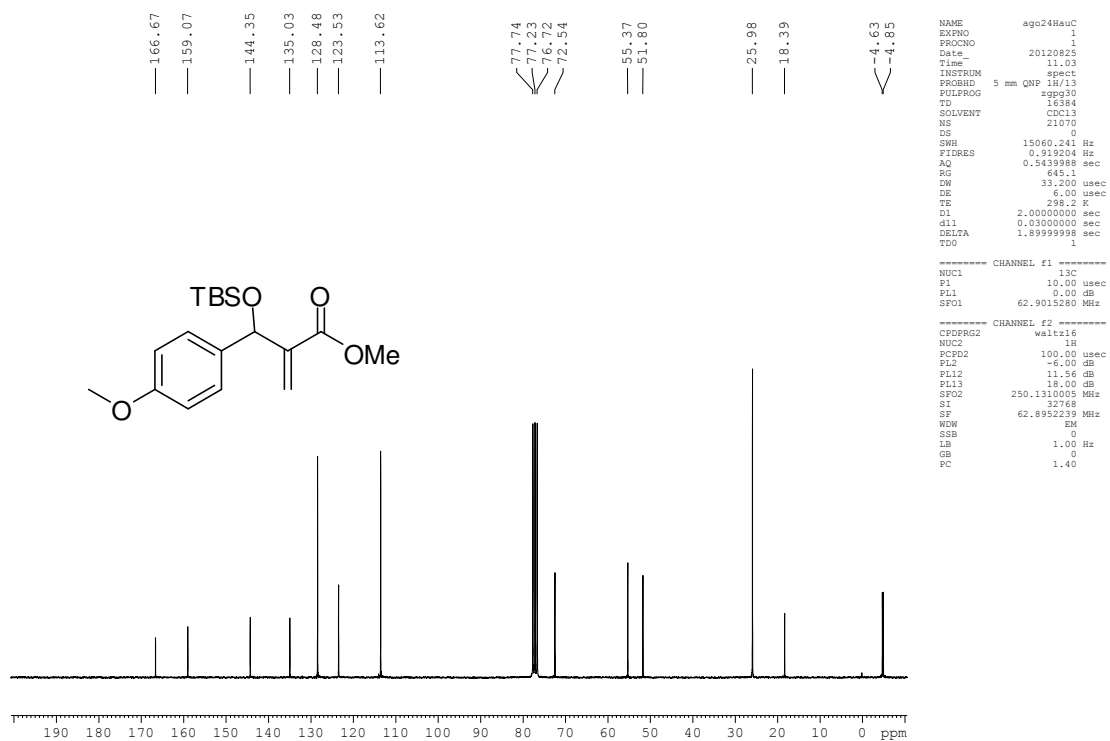
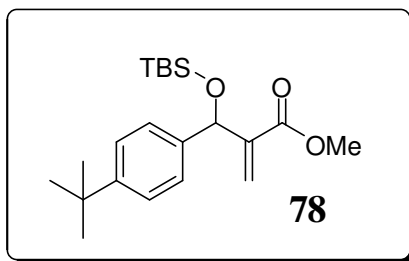


Figura 61. Espectro de RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) do composto 77

2-[(*tert*-Butildimetilsililoxi)(4-*tert*-butilfenil)metil]prop-2-enoato de metila (**78**):



Característica: óleo incolor

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : -0,09 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 1,31 (s, 9H); 3,69 (s, 3H); 5,62 (s, 1H); 6,07 (s, 1H); 6,24 (s, 1H); 7,28 (s, 4H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3), δ : -4,8; -4,7; 18,4; 26,0; 31,6; 34,7; 51,8; 72,6; 123,9; 125,1; 126,8; 139,8; 144,4; 150,3; 166,7.

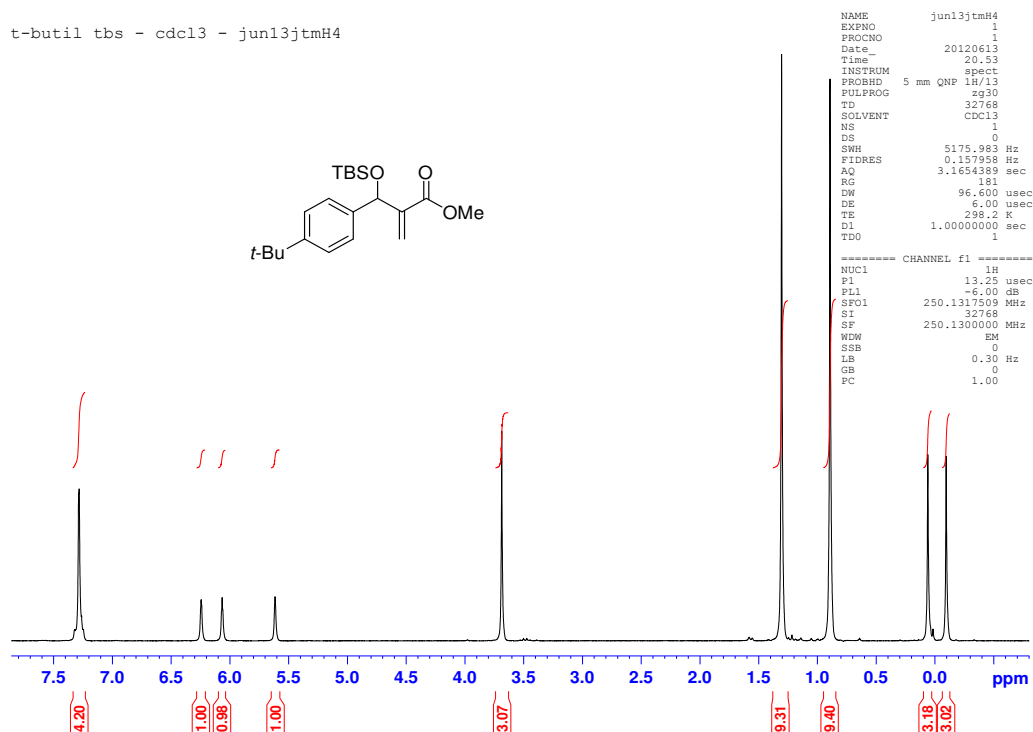


Figura 62. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto **78**

t-butyl tbs - cdc13 - jun13jtmC4

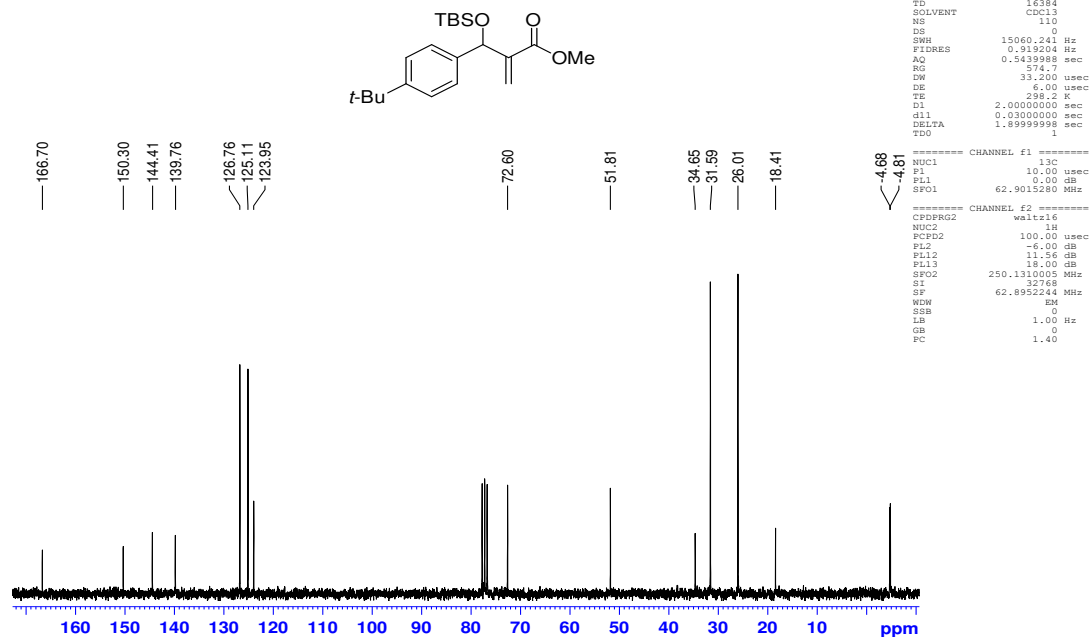
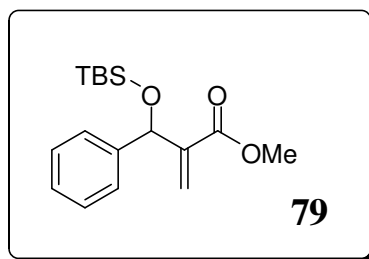


Figura 63. Espectro de RMN de ¹³C (62.5 MHz, CDCl₃) do composto 78

2-[(*tert*-Butildimetilsililoxi)(fenil)metil]prop-2-enoato de metila (79):

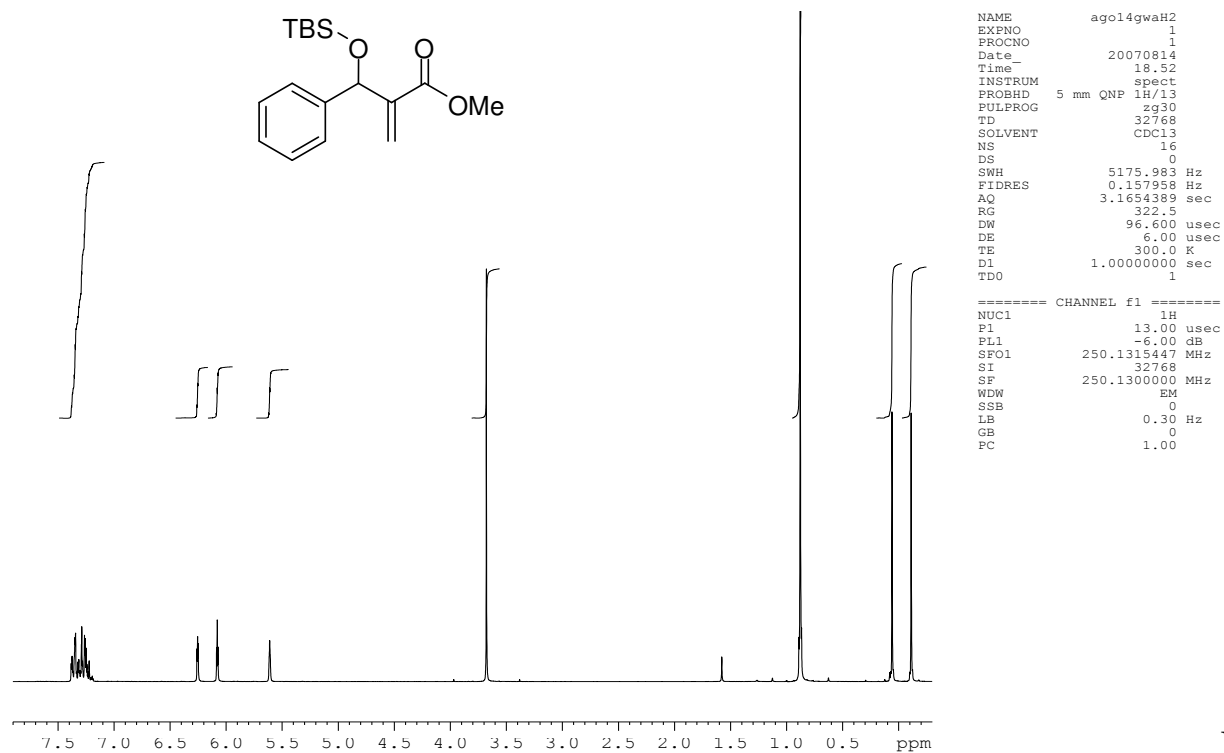


Característica: óleo incolor

IV (Filme, ν_{\max}): 2955, 2857, 1723, 1630, 1257 cm⁻¹.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ : -0,11 (s, 3 H); 0,06 (s, 3 H); 0,88 (s, 9 H); 3,68 (s, 3 H); 5,61 (s, 1 H); 6,08 (t, $J = 1.6$ Hz, 1 H); 6,26-6,24 (m, 1 H); 7,40-7,18 (m, 5 H).

RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3), δ : -5,1; -4,9; 18,3; 25,8; 51,6; 72,7; 123,8; 127,1; 127,4; 128,1; 142,6; 144,0; 166,4.



Fi

gura 64. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto **79**

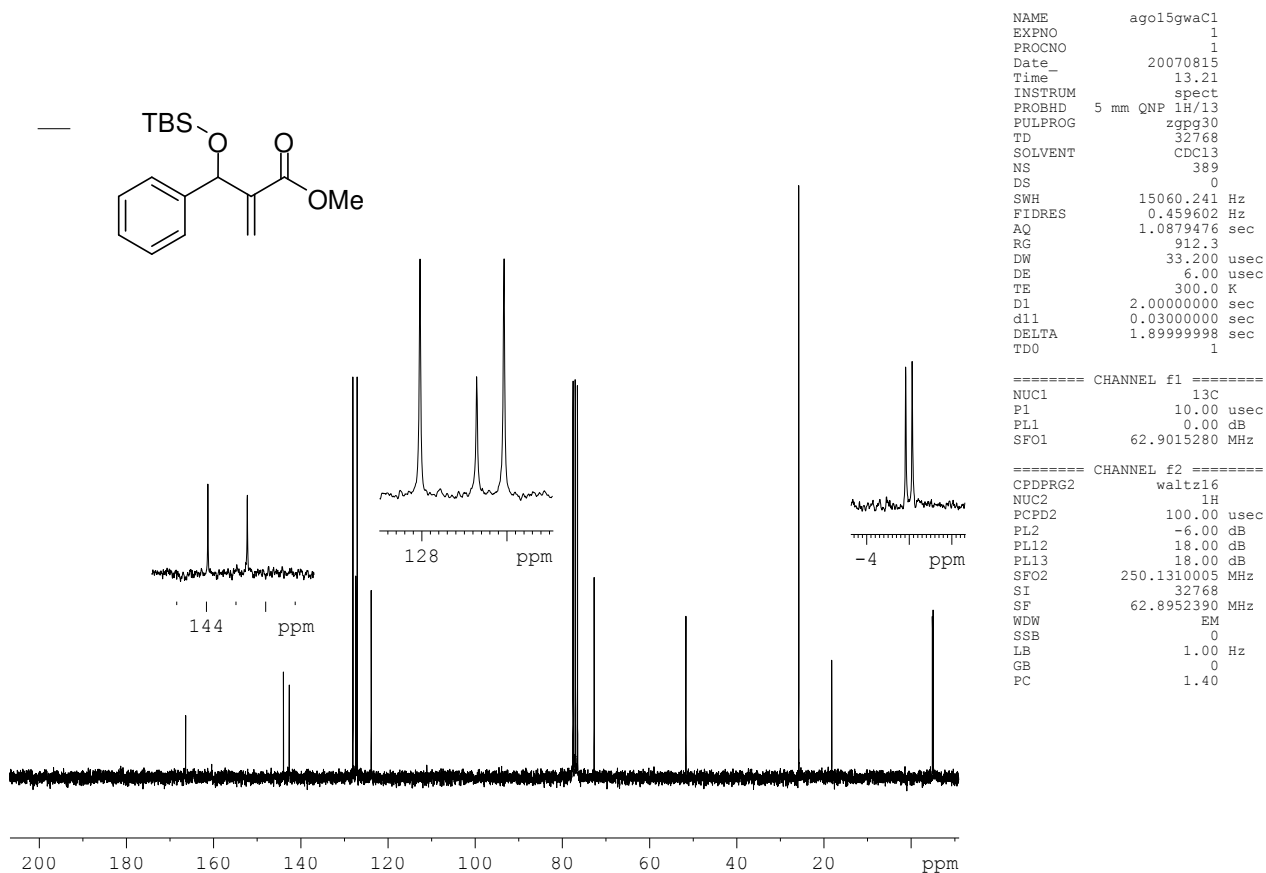
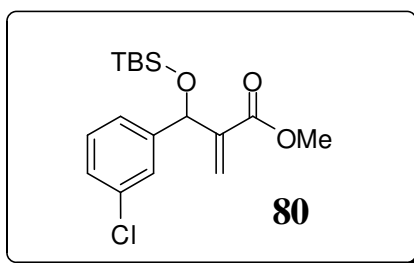


Figura 65. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do composto **79**

2-[(*tert*-Butildimetilsililoxi)(3-clorofenil)metil]prop-2-enoato de metila (**80**):



Característica: óleo incolor

IV (Filme, ν_{max}): 2949, 2929, 2855, 1707, 1061, 841, 780 cm^{-1} .

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : -0,07 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,88 (s, 9H); 3,70 (s, 3H); 5,54 (s, 1H); 6,19 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 7,23 (m, 3H); 7,34 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3), δ : -5,0; 18,1; 25,7; 71,9; 125,1; 127,0; 127,7; 129,4; 134,0; 142,6; 144,4; 170,1.

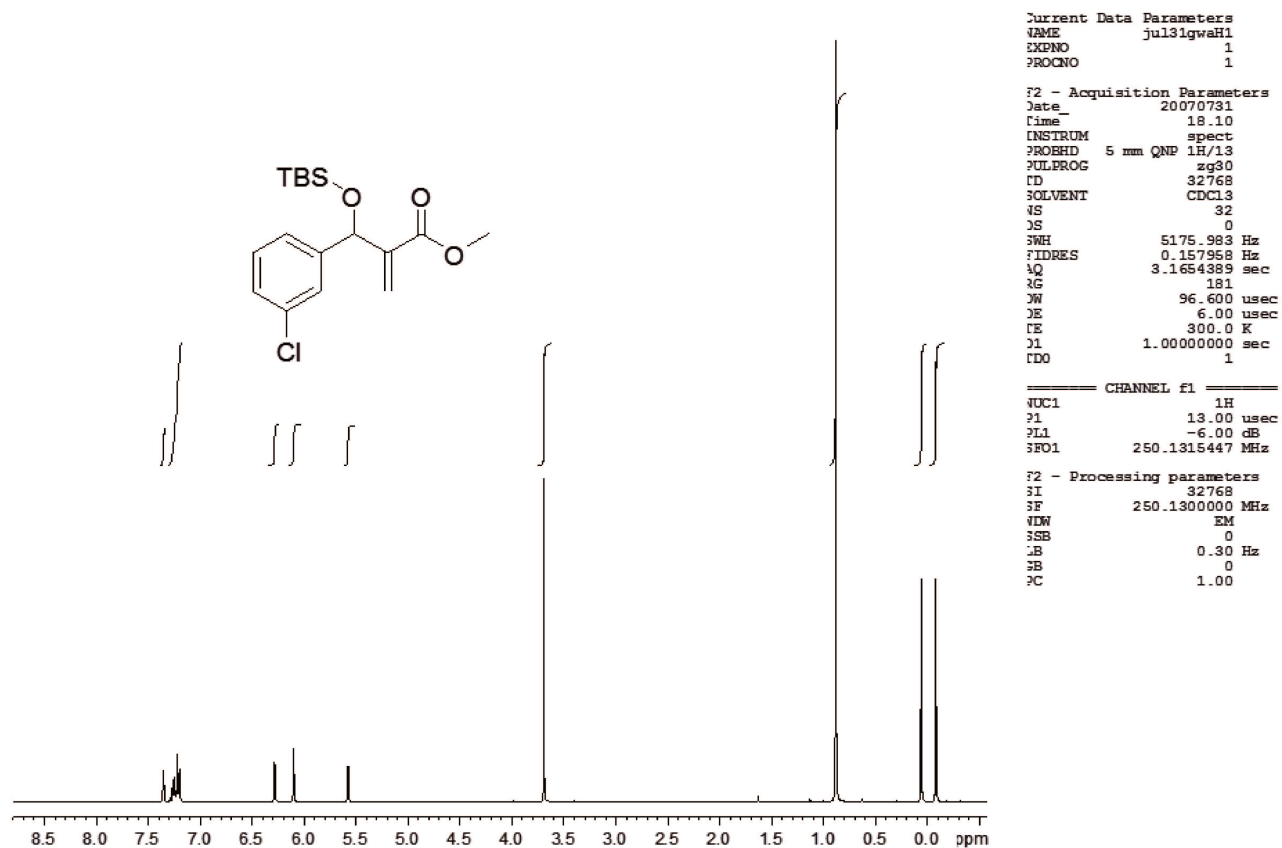


Figura 66. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto **80**

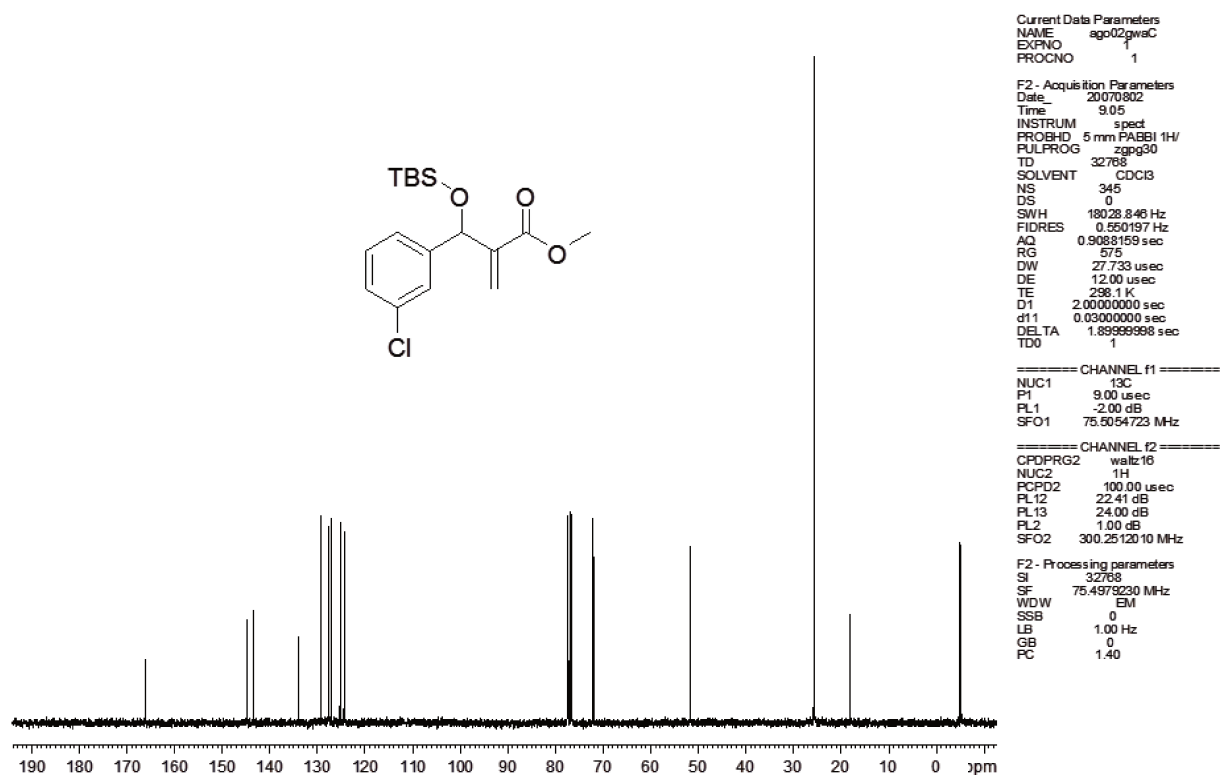
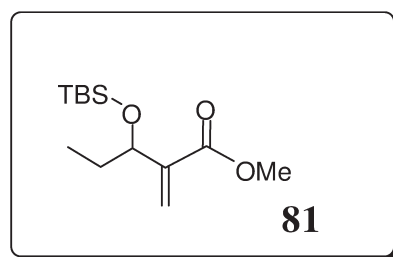


Figura 67. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **80**

3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-2-metilidenopentanoato de metila (**81**):



Característica: óleo incolor.

IV (Filme, ν_{max}): 2930, 2845, 1721 cm^{-1} .

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : -0,02 (s, 3 H); 0,05 (s, 3 H); 0,85 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H); 0,90 (s, 9 H); 1,55 (m, 2 H); 3,74 (s, 3 H); 4,55 (m, 1 H); 5,88 (m, 1 H); 6,22 (m, 1 H).

RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3), δ : -5,1; -4,8; 9,0; 18,1; 25,8; 30,3; 51,6; 71,0; 124,5; 143,6; 166,8.

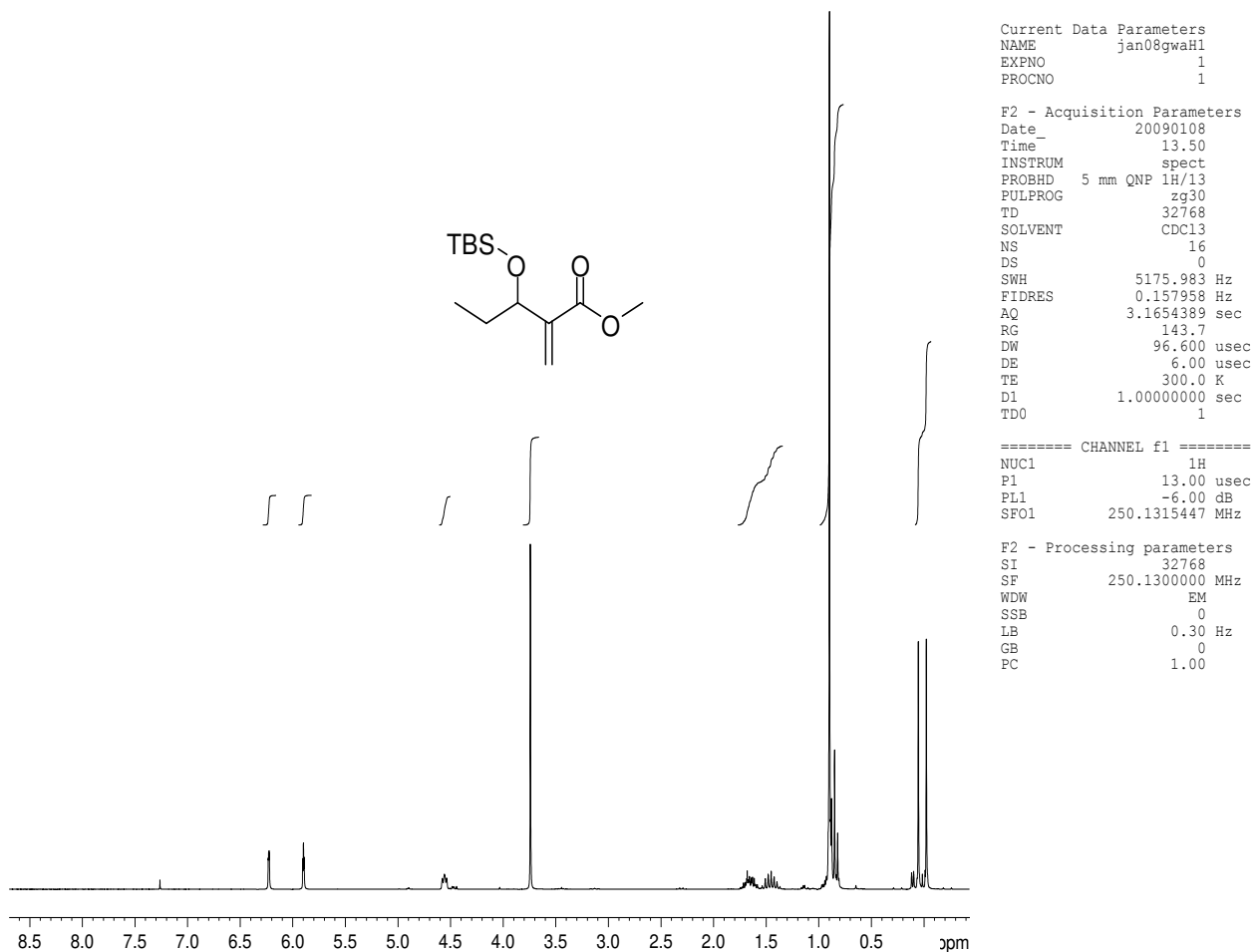


Figura 68. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto **81**

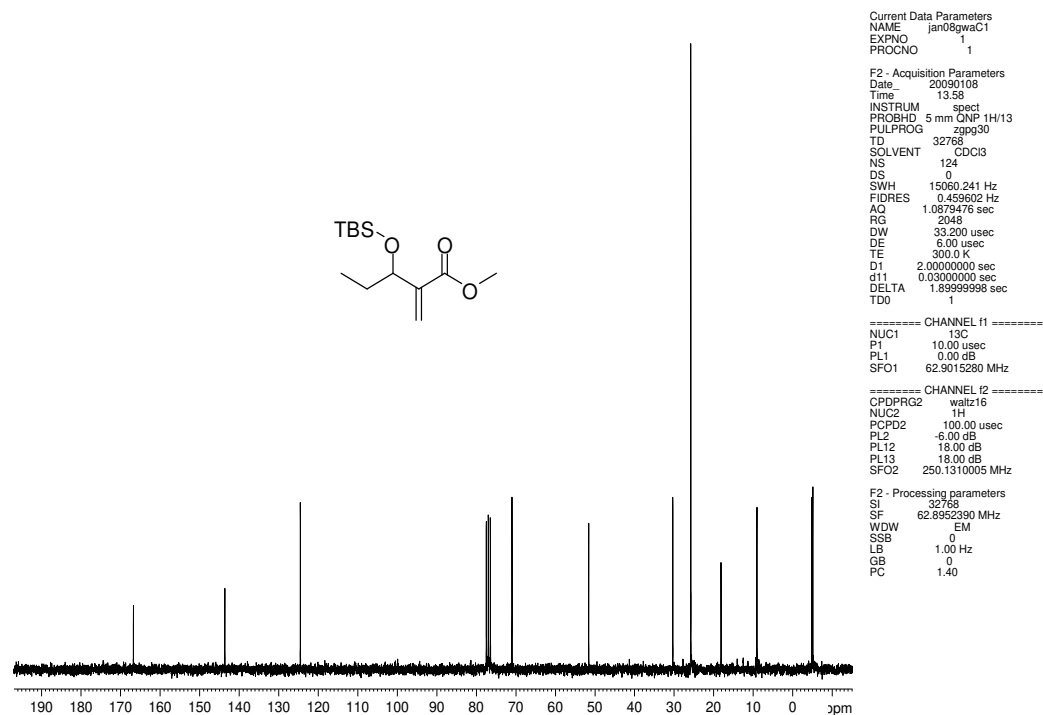
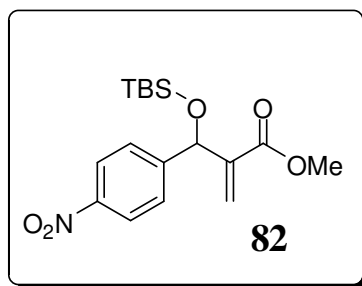


Figura 69. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5MHz, CDCl_3) do composto **81**

2-[(*tert*-Butildimetilsililoxi)(4-nitrofenil)metil]prop-2-enoato de metila (**82**):



Característica: Óleo amarelado

IV (Filme, ν_{max}): 2954, 2858, 1720, 1630, 1608 cm^{-1} .

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : -0,08 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,88 (s, 9H), 3,67 (s, 3H); 5,67 (s, 1H); 6,15 (s, 1H); 6,31 (s, 1H); 7,55 (d, $^3J = 9,0$ Hz, 2H); 8,13 (d, $^3J = 9,0$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ : -5,0; -4,9; 18,2, 25,6; 51,9; 71,9; 123,3; 125,2; 127,8; 142,9; 147,3; 150,3; 165,9.

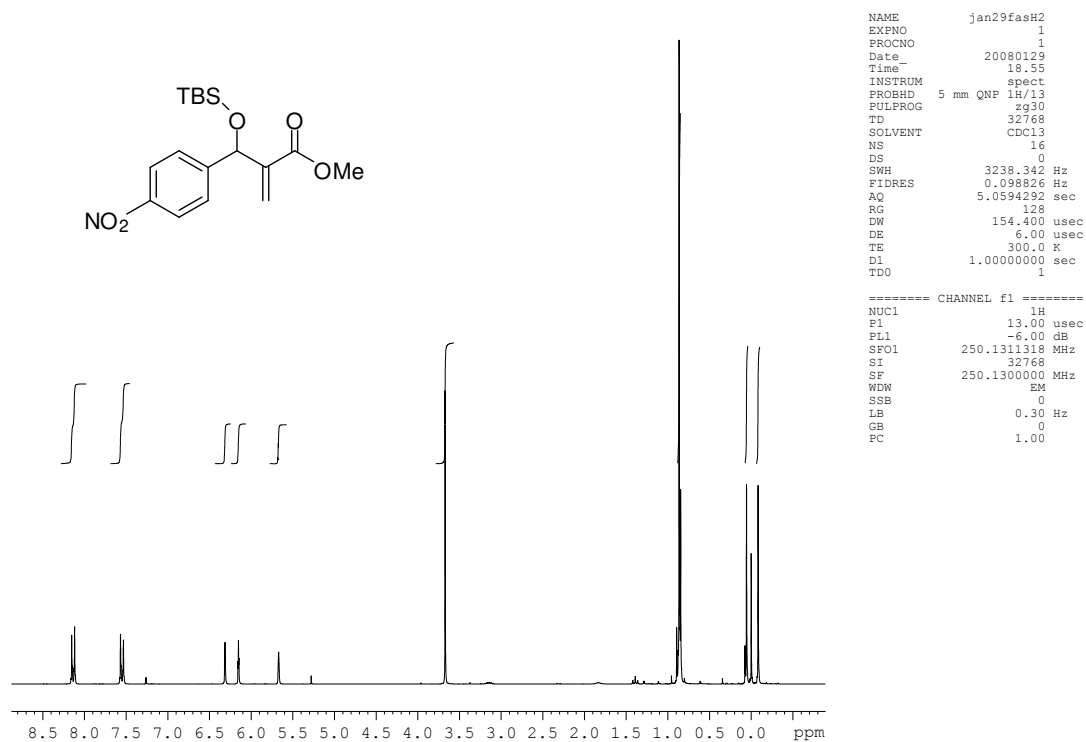


Figura 70. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto **82**

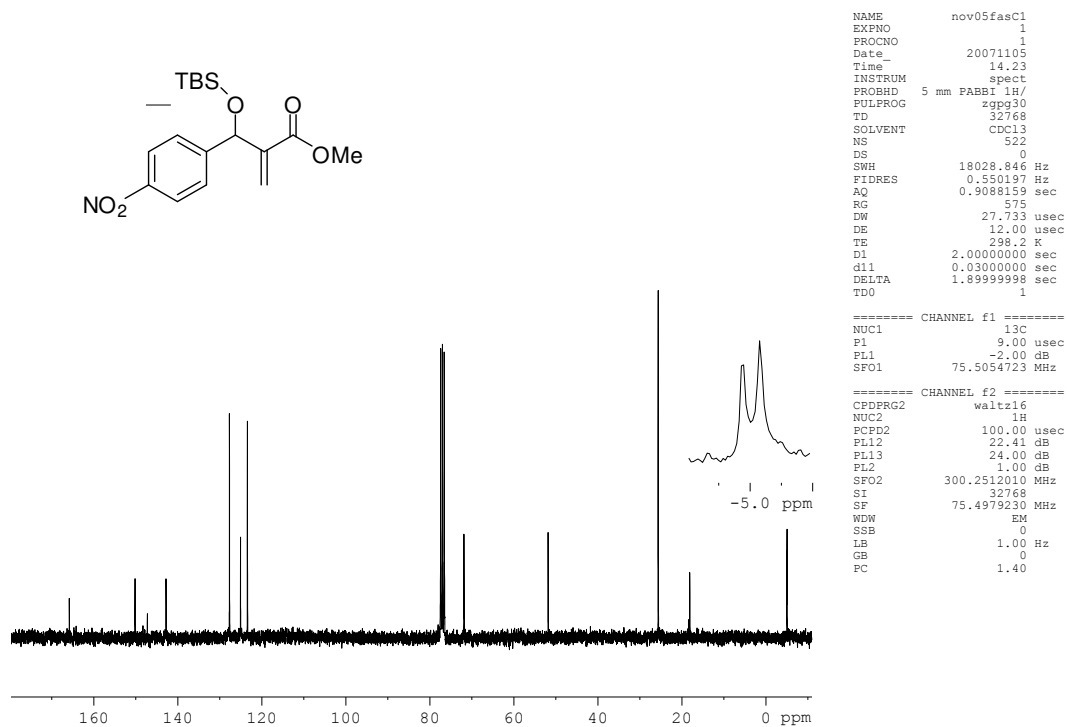
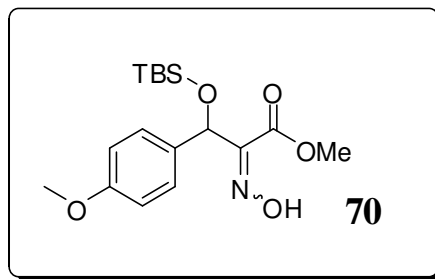


Figura 71. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **82**

3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-2-(*N*-hidroximino)-3-(4-metoxifinil) propanoato de metila (**70**):



Característica: óleo amarelo viscoso

IV (filme, ν_{max}): 3200-3479, 2954, 2928, 2856, 1735, 1611, 1520, 1445, 1434 cm^{-1} .

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : -0,03 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 3,78 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 5,51 (s, 1H); 6,87 (d, $J = 10$ Hz, 2H); 7,27 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3), δ : -5,03; -4,83; 18,26; 25,75; 52,11; 55,34; 73,30; 113,66; 113,78; 114,40; 127,52; 127,82; 128,67; 131,95; 149,87; 153,87; 159,43; 163,06.

HRMS (ESI, m/z): Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NNaO}_5\text{Si}$ 376.1556 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; encontrado 376.1548

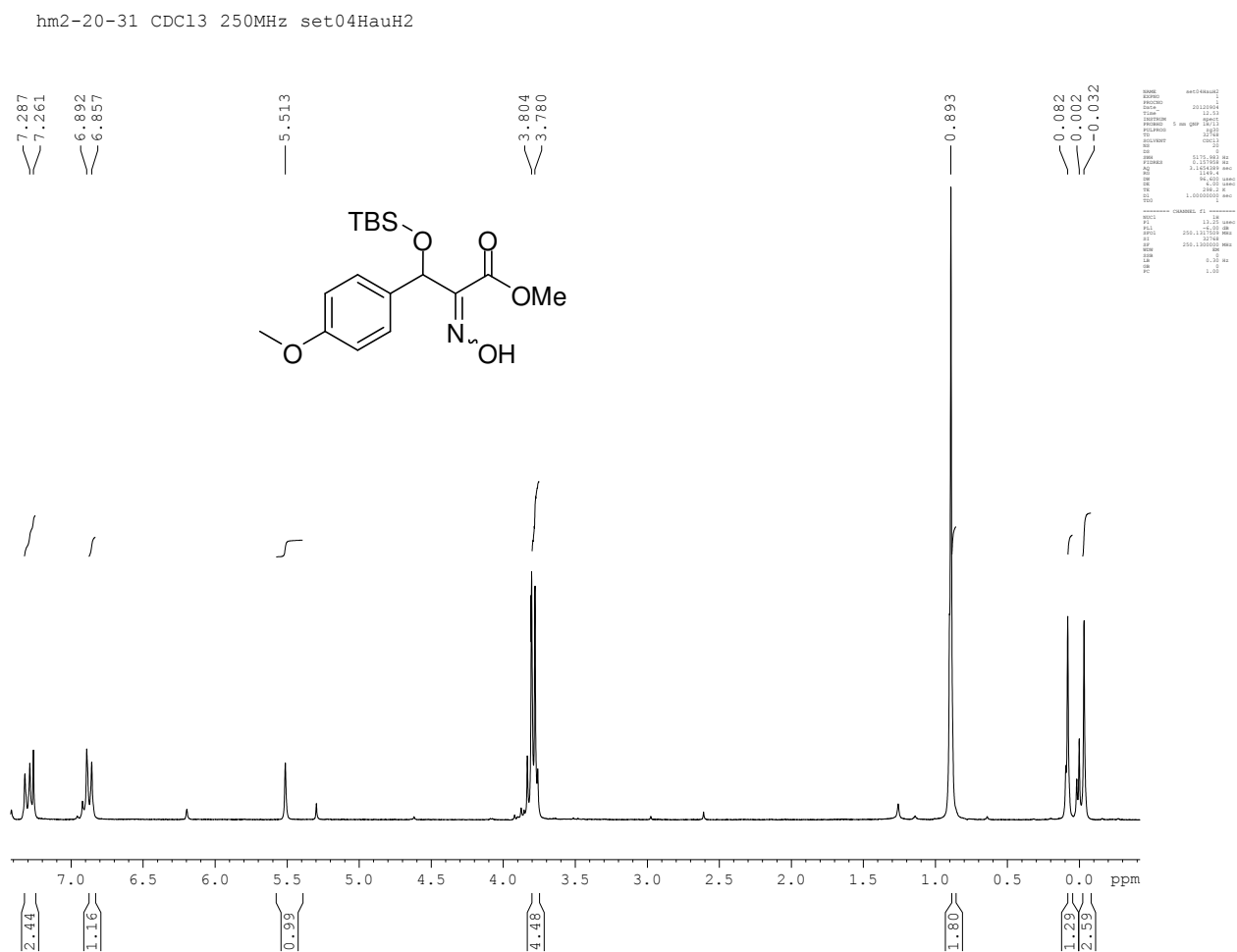


Figura 72. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto **70**

hm2-20-31 CDCl3 250MHz set04HauHC1

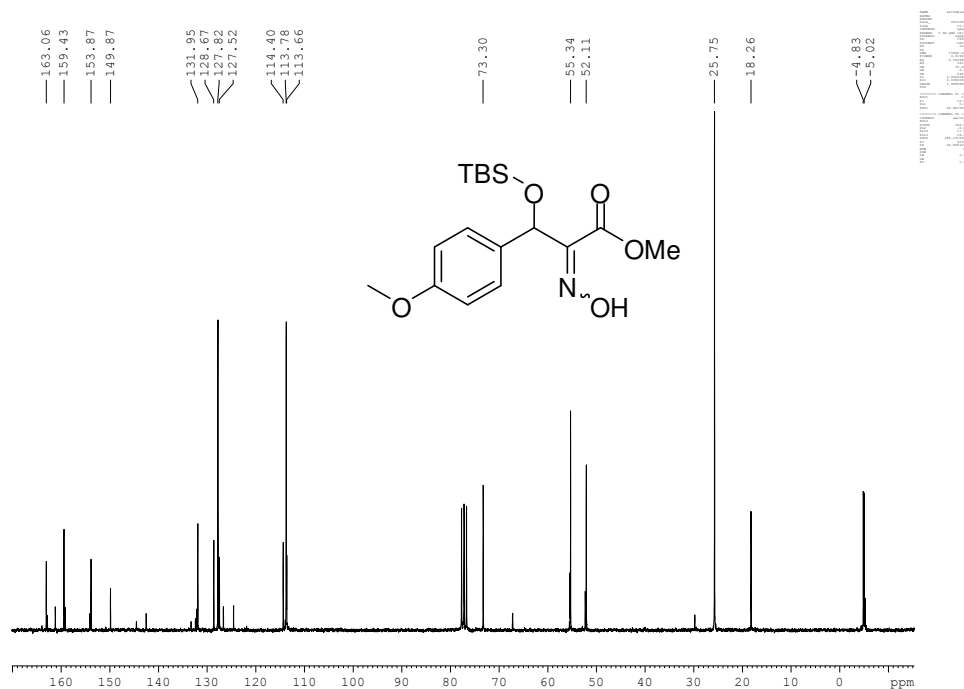
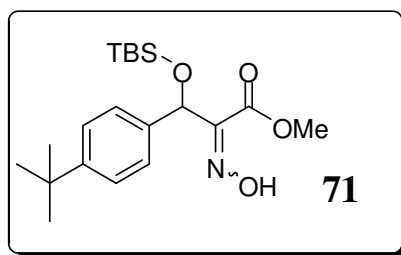


Figura 73. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **70**

3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-3-(4-*tert*-butilfinil)-2-(*N*-hidroximino) propanoato de metila (**71**):



Característica: óleo amarelo viscoso

IV (filme, ν_{max}): 3381, 2968, 2931, 2869, 1735, 1483, 1268, 1088 cm^{-1} .

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : -0,01 (s, 6H); 1,29 (s, 18H); 3,86 (s, 3H); 5,27 (s, 1H); 6,16 (s, 1H); 5,51 (s, 1H); 7,35 (d, 4H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), δ : -0,90; 0,02; 29,00; 31,50; 52,25; 68,34; 73,00; 127,02; 128,50; 137,05; 151,05; 152,57; 159,43; 163,50.

HRMS (ESI, m/z): Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{SiNa}$ 402.2071 $[\text{M} + \text{H}]^+$; encontrado 402.2056.

hm2-25-36CDCl3 250MHz set19HauH

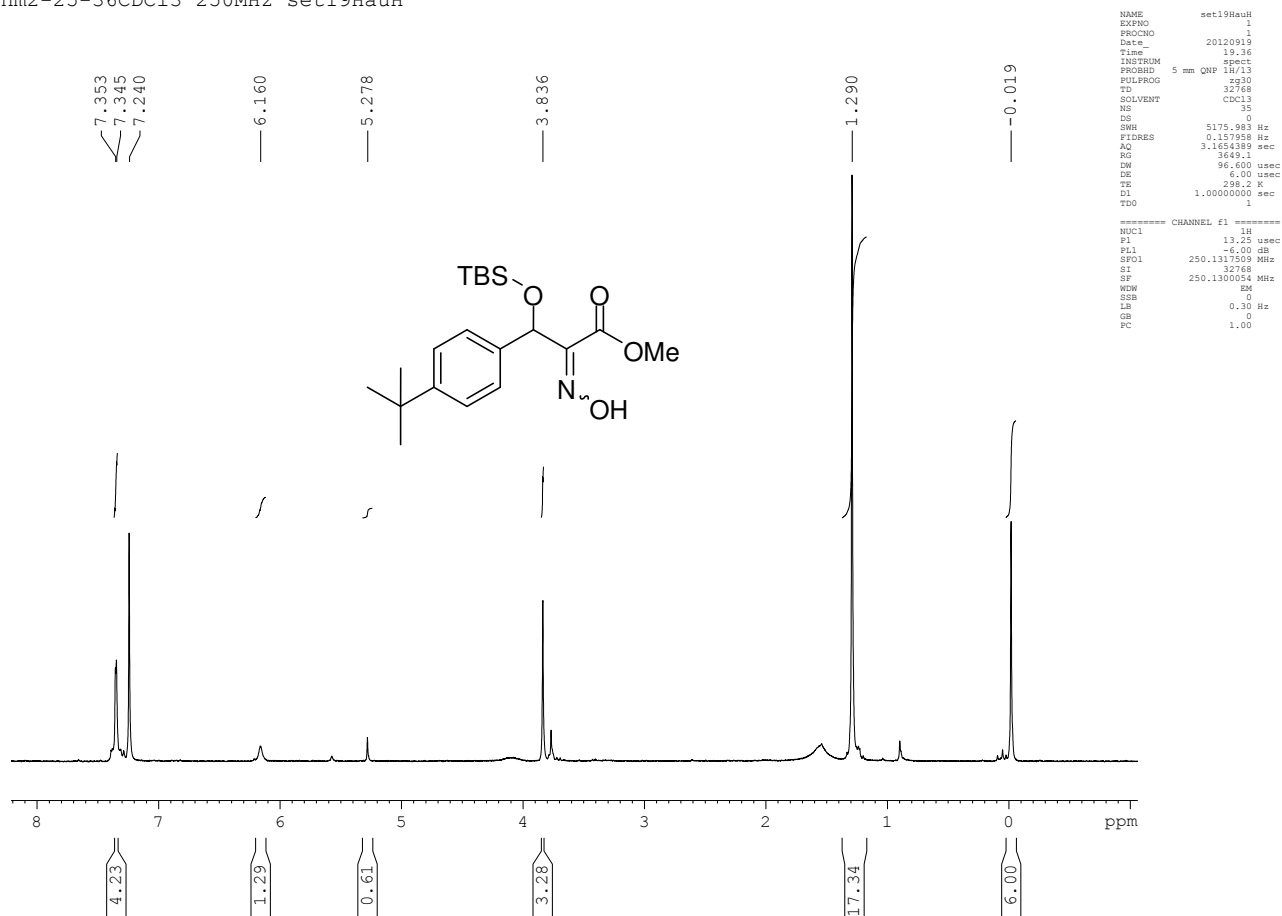


Figura 74. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto **71**

Hamid "hm2-25-36SP2" CDCl₃ / Avance 500MHz - set25hauC1

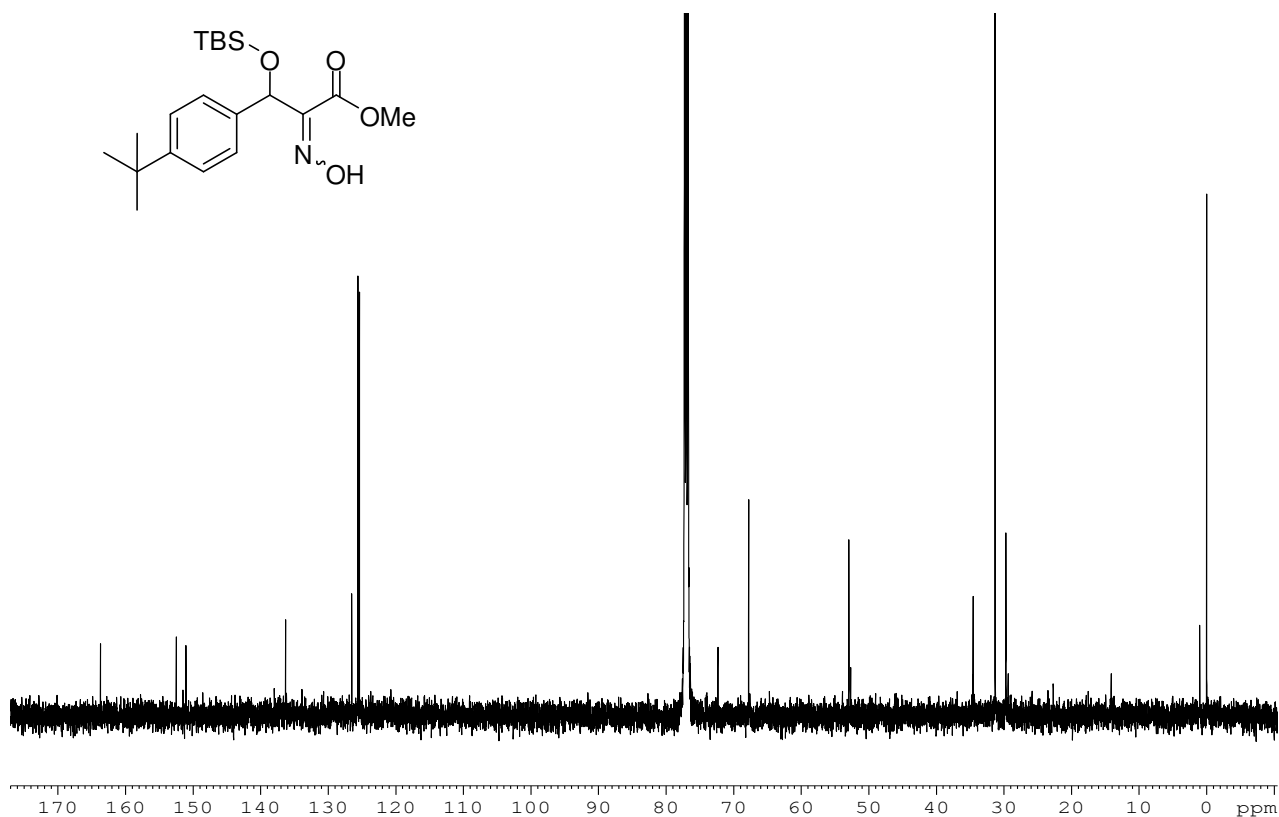
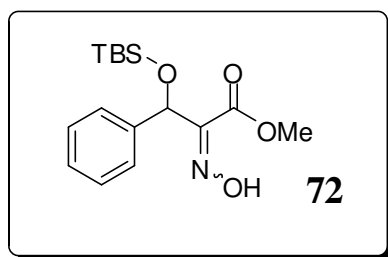


Figura 75. Espectro de RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) do composto **71**

3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-2-(*N*-hidroximino)-3-fenilpropanoato de metila (**72**):



Característica: óleo incolor viscoso

IV (filme, ν_{\max}): 3321, 2954, 2920, 2857, 1747, 1455, 1290, 1246, 1140 cm⁻¹.

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : -0,01 (s, 3H); 0,09 (s, 3H); 0,91 (s, 9H); 3,76 (s, 3H); 5,56 (s, 1H); 7,22-7,41 (m, 5H); 9,28 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), δ : -4,98; -4,87; 18,28; 25,77; 52,12; 73,65; 126,47; 128,11; 128,35; 139,70; 153,57; 162,84.

HRMS (ESI, m/z): Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{SiNa}$ 346.1451 $[\text{M} + \text{H}]^+$; encontrado 346.1416.

hm2-33-61 jan27hauH

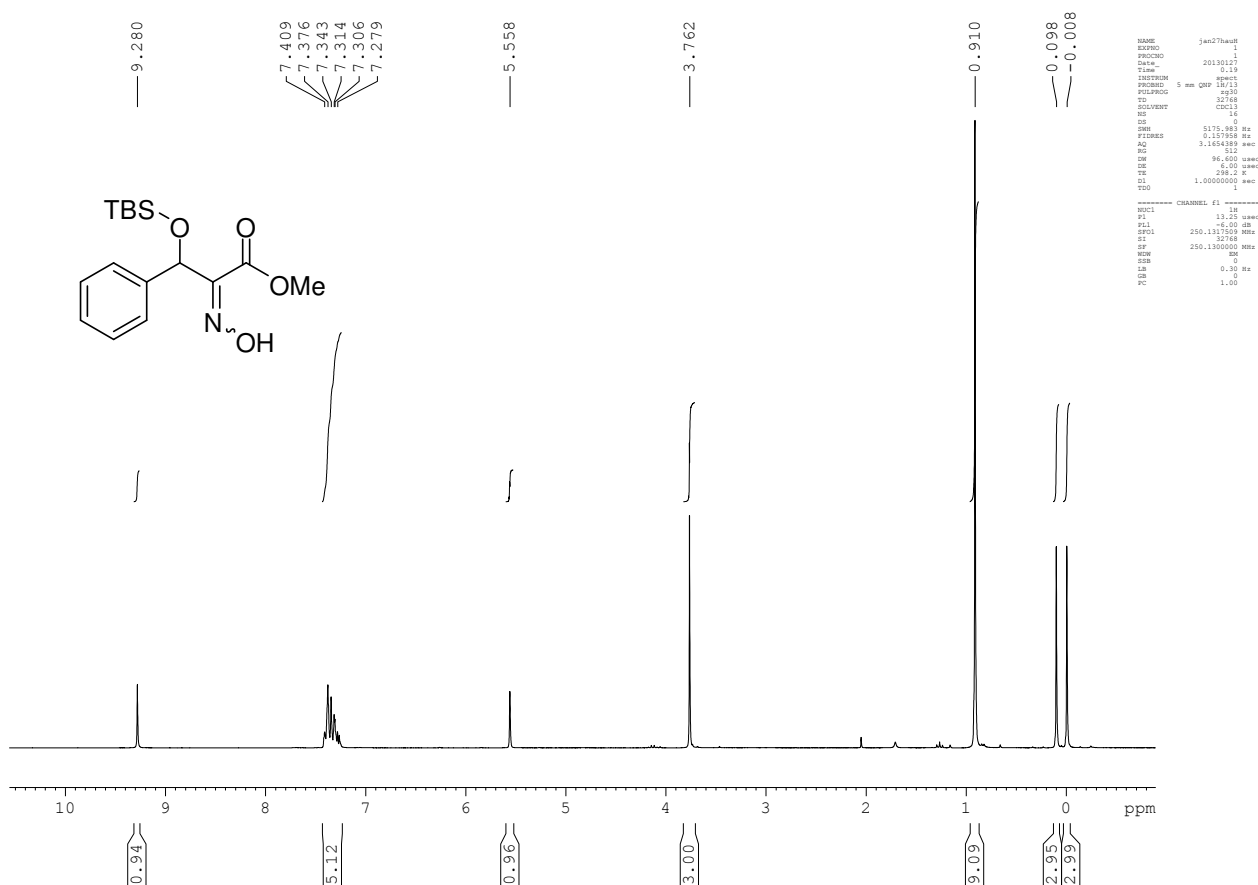


Figura 76. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto **72**

hm2-33-61 jan27hauC

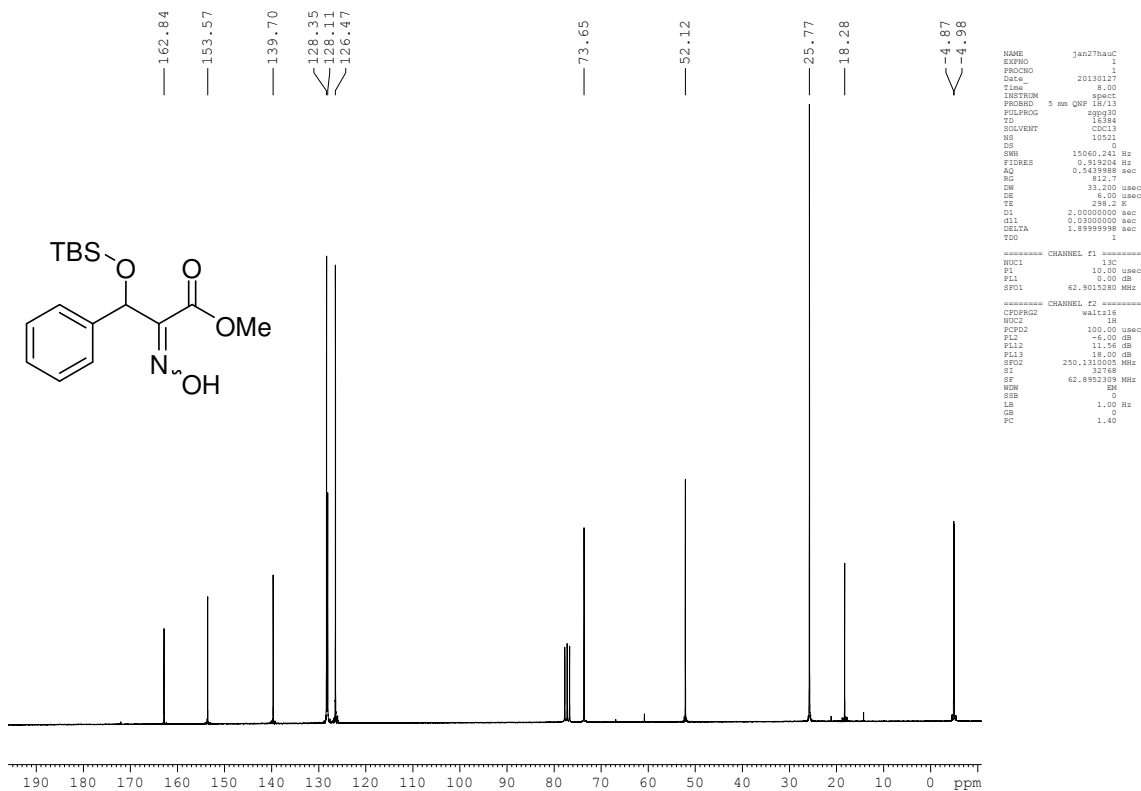
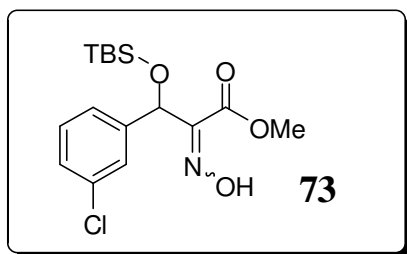


Figura 77. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **72**

3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-3-(3-clorofinil)-2-(*N*-hidroximino)
propanoato de metila (**73**):



Característica: óleo levemente amarelado viscoso

IV (filme, ν_{max}): 3200-3400, 2954, 2935, 2858, 1743, 1596, 1575, 1472, 1445, 1316 cm^{-1} .

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : -0,001 (s, 3H); 0,09 (s, 6H); 0,89 (s, 9H); 3,74 (s, 3H); 5,51 (s, 1H); 7,24-7,38 (m, 4H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3), δ : -4,90; 18,20; 25,70; 52,4; 73,00; 124,30; 126,25; 127,91; 129,50; 134,1; 142,15; 153,10; 162,60.

HRMS (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{ClNO}_4\text{Si}$ 358.1241 $[\text{M} + \text{H}]^+$; encontrado 358.1244.

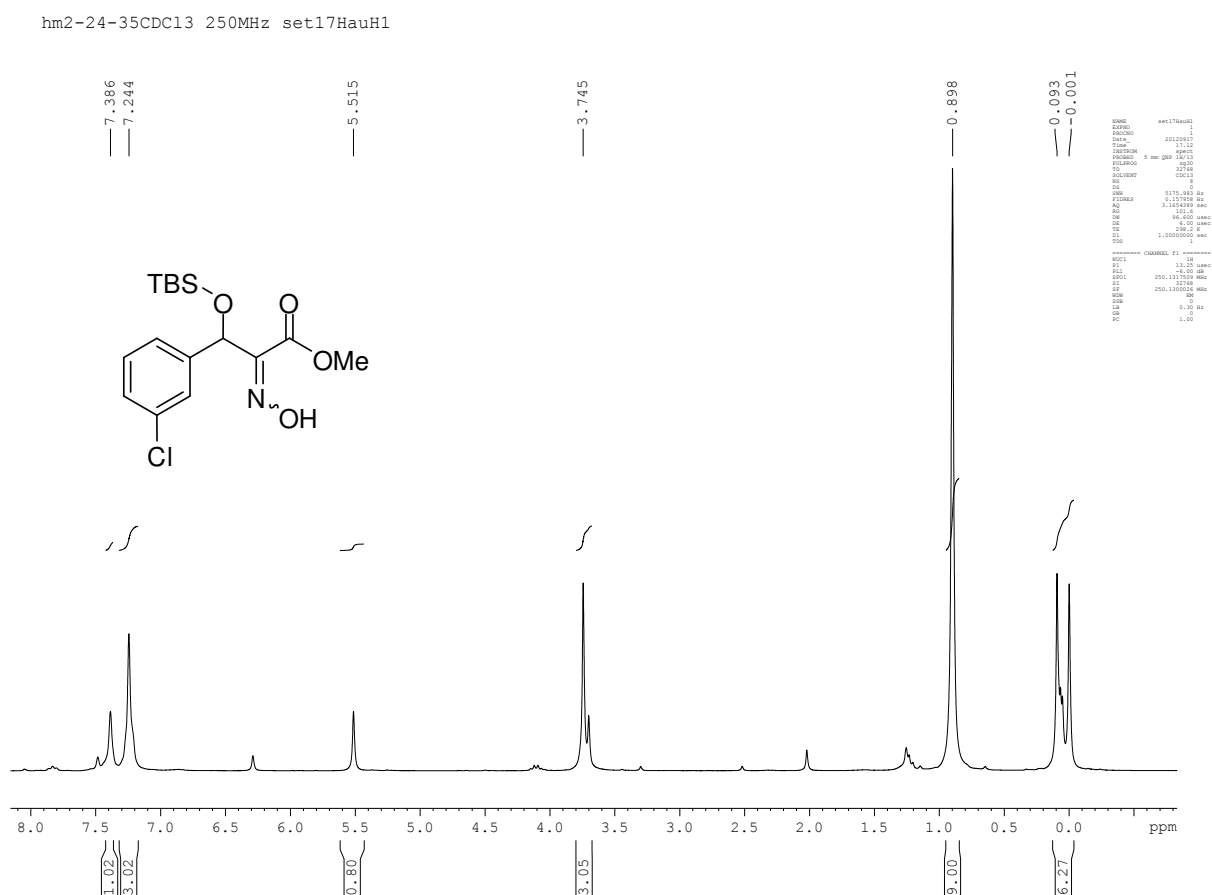


Figura 78. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto **73**

hm2-24-35CDCl3 250MHz set17HauCl

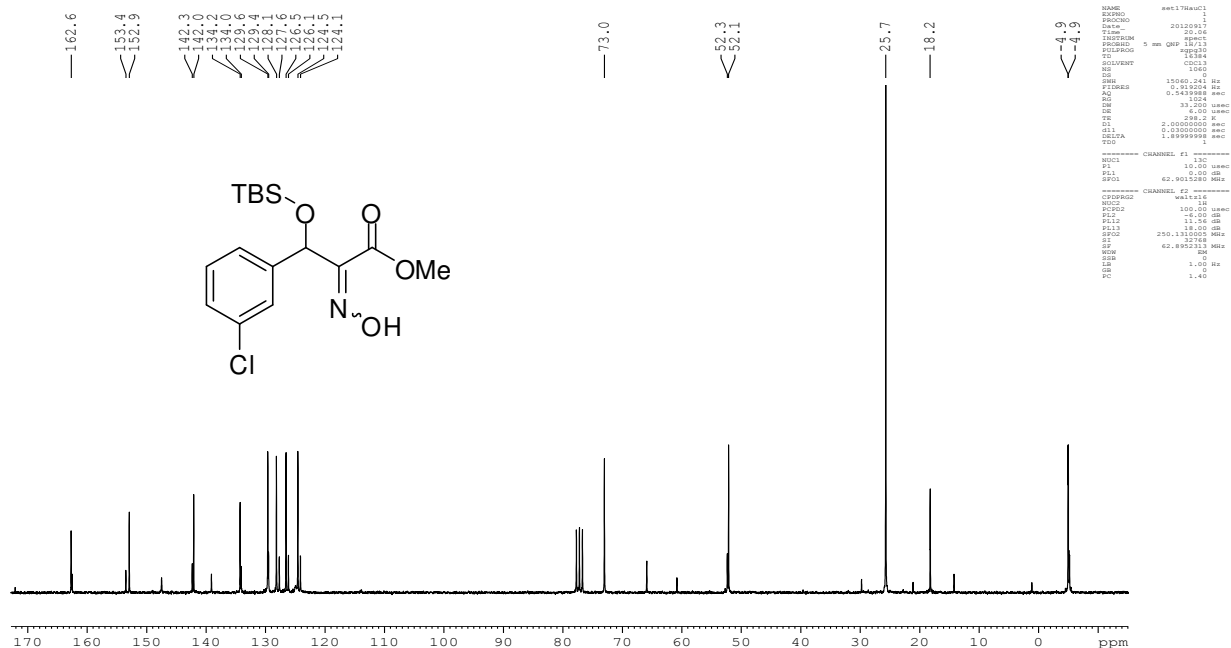
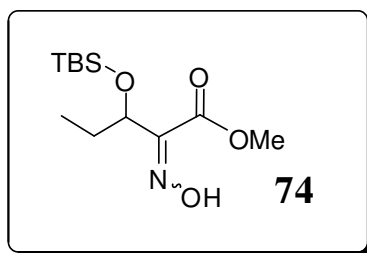


Figura 79. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **73**

3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-2-(*N*-hidroximino)pentanoato de metila (**74**):



Característica: óleo incolor

IV (filme, ν_{max}): 3200-3400, 2955, 2931, 2859, 1742, 1463, 1438, 1310, 1257, 1159, 1106 cm^{-1} .

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : 0,05 (s, 6 H); 0,86-0,89 (s, 9 H); 0,86-0,89 (m, 3 H); 1,68-,80 (m, 3 H); 3,82 (s, 3 H); 4,27 (t, $J = 6,7$ Hz, 1 H); 9,28 (br, 1 H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3), δ : -5,34; -5,13; 9,46; 17,88; 25,47; 28,84; 51,73; 73,11; 154,08; 162,93.

HRMS (ESI, m/z): Calcd. para $C_{12}H_{26}NO_4Si$ 276.1631 $[M + H]^+$; encontrado 276.1604.

hm2-38-67 CDC13 250 MHz mar06HauH

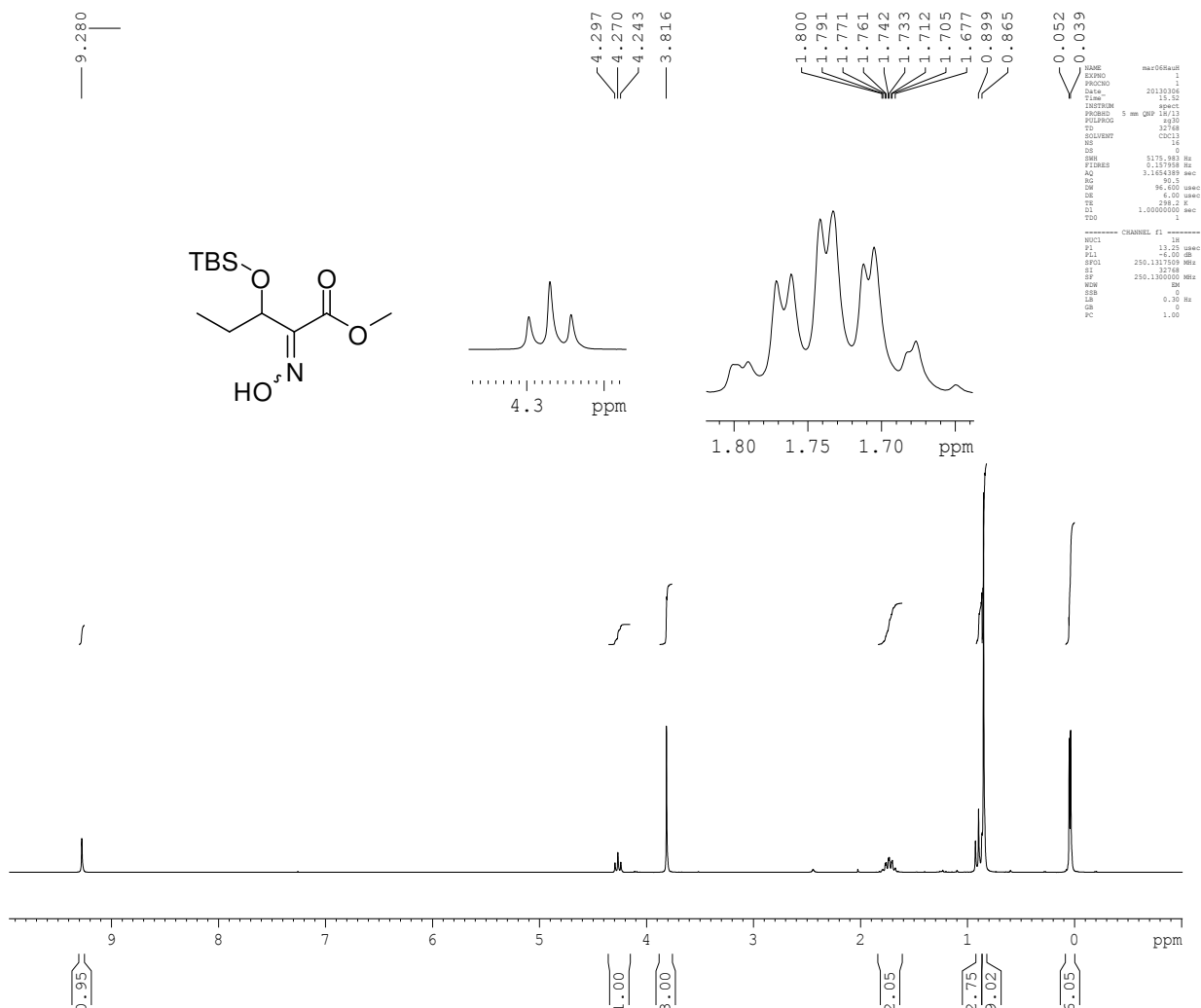


Figura 80. Espectro de RMN de 1H (250MHz, $CDCl_3$) do composto **74**

hm2-38-67 CDCl3 250 MHz mar06HauC

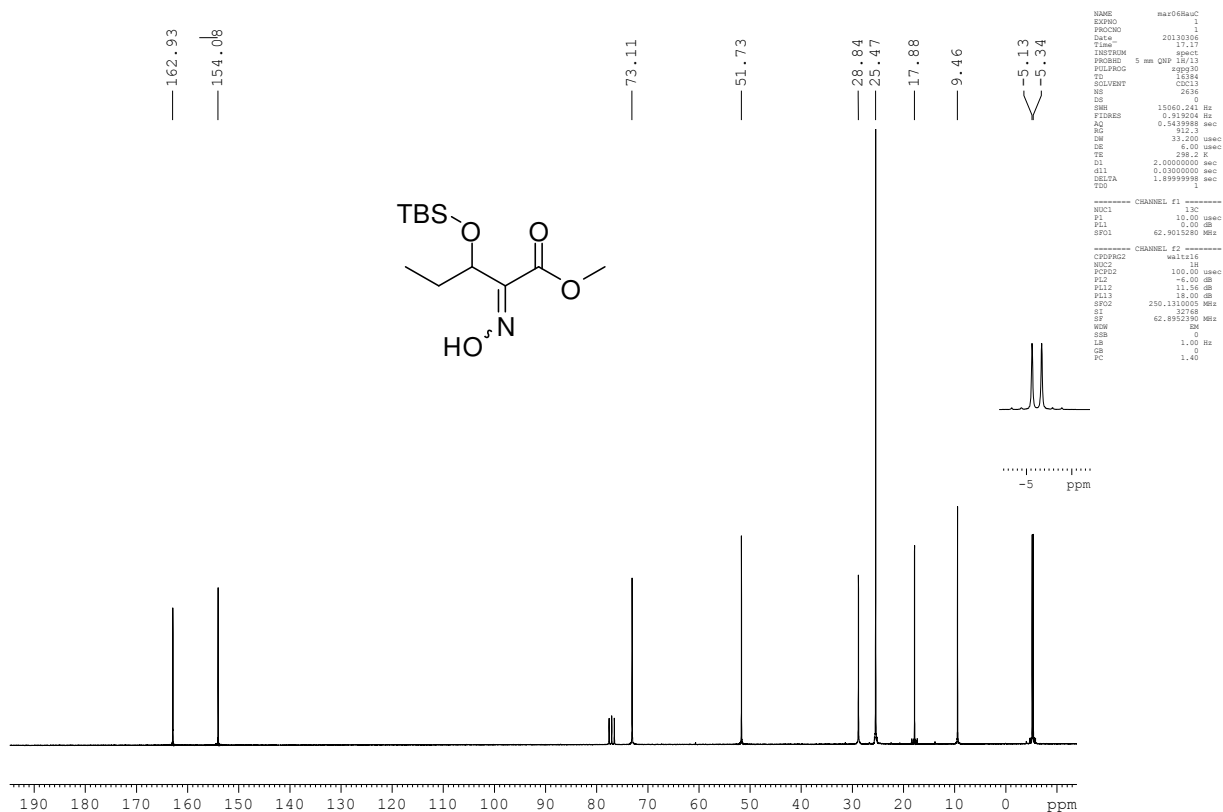
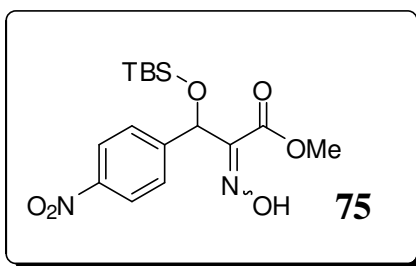


Figura 81. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **74**

3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-2-(*N*-hidroximino)-3-(4-nitrofenil) propanoato de metila (**75**):



Característica: óleo levemente avermelhado.

IV (filme, ν_{max}): 3392, 2949, 2925, 2855, 2857, 1742, 1462, 1362, 1258, 1166, 1088 cm^{-1} .

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : -0,005 (s, 3H); 0,088 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 3,73 (s, 3H); 5,60 (s, 1H); 7,54 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 8,16 (d, $J = 8,8$, 2H); 9,66 (s, 1H).

RMN de ^{13}C NMR (62,5 MHz, CDCl_3), δ : -4,9; 18,3; 25,7; 52,4; 55,3; 73,1; 123,7; 127,2; 147,3; 147,8; 152,1; 128,7; 131,9; 149,9; 153,9; 159,4; 162,4.

HRMS (ESI, m/z): Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$ 369,1467 $[\text{M} + \text{H}]^+$; encontrado 369,1467.

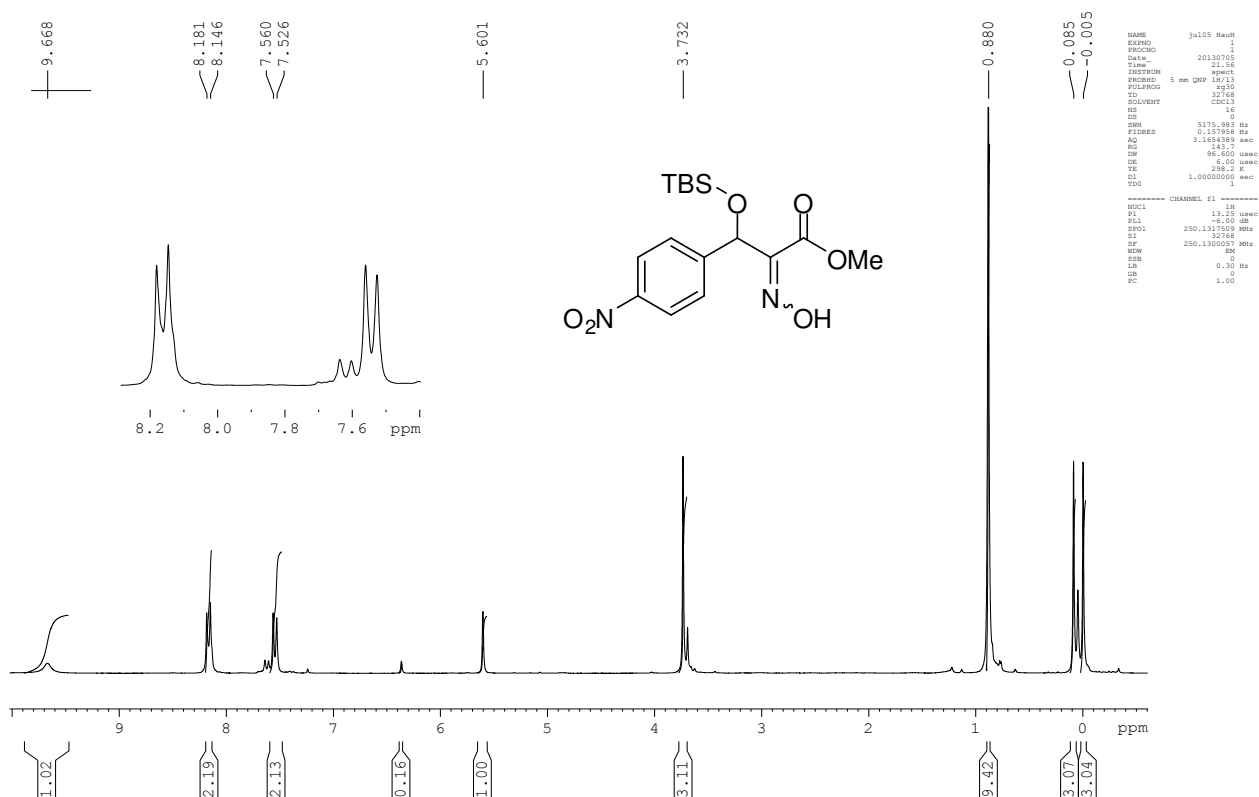


Figura 82. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto **75**

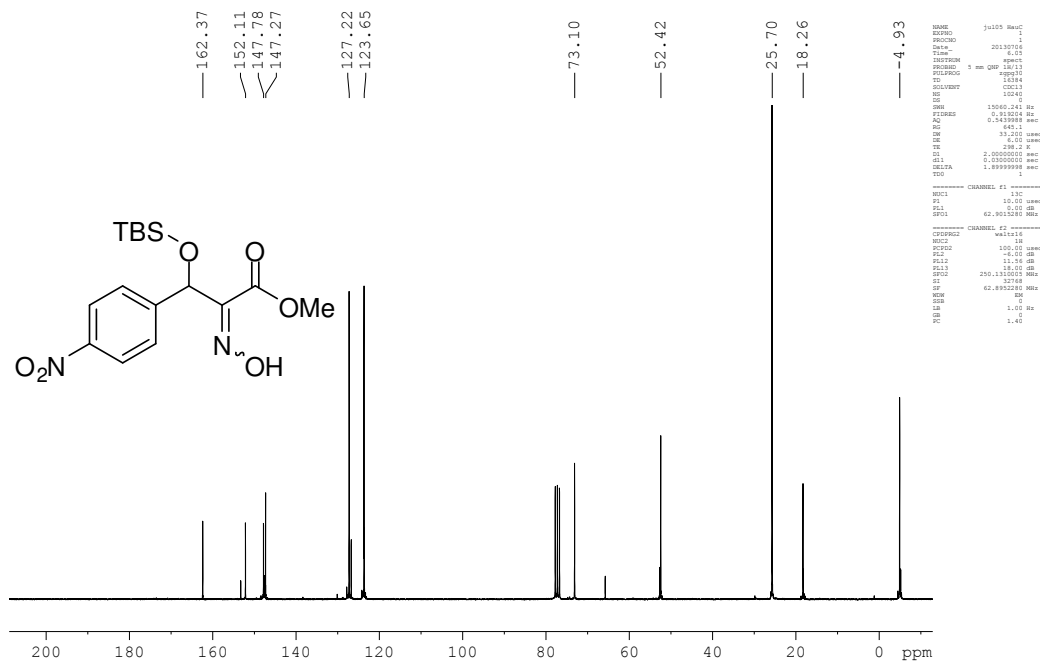
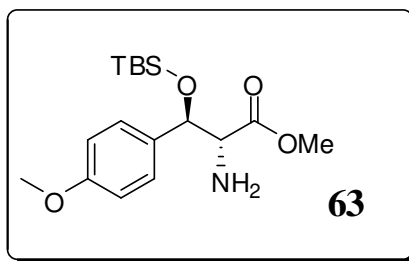


Figura 83. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **75**

(±)-*anti*-2-Amino-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-(4-metoxifinil) propanoato de metila (**63**):



Característica: óleo amarelo

IV (filme, ν_{max}): 3371, 2955, 2929, 2856, 1741, 1683, 1611, 1525, 1463, 1439 cm^{-1} .

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : -0,18 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,85 (s, 9H); 3,63 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,76 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); 6,86 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3), δ : -5,09; -4,45; 18,27; 25,87; 29,93; 52,0; 55,42; 62,49; 113,80; 128,31; 132,82; 159,59; 173,94.

HRMS (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{Si}$ 340,1944 $[\text{M} + \text{H}]^+$; encontrado 340,1945

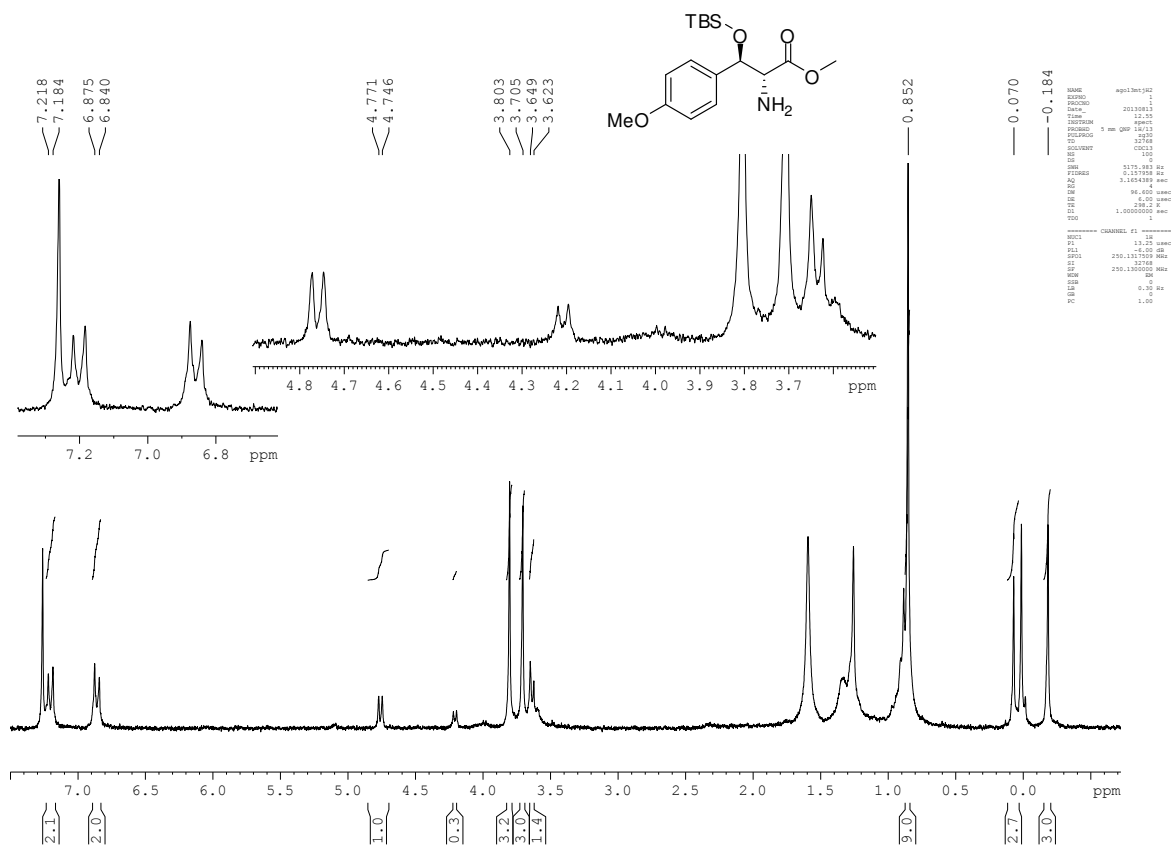


Figura 84. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto 63

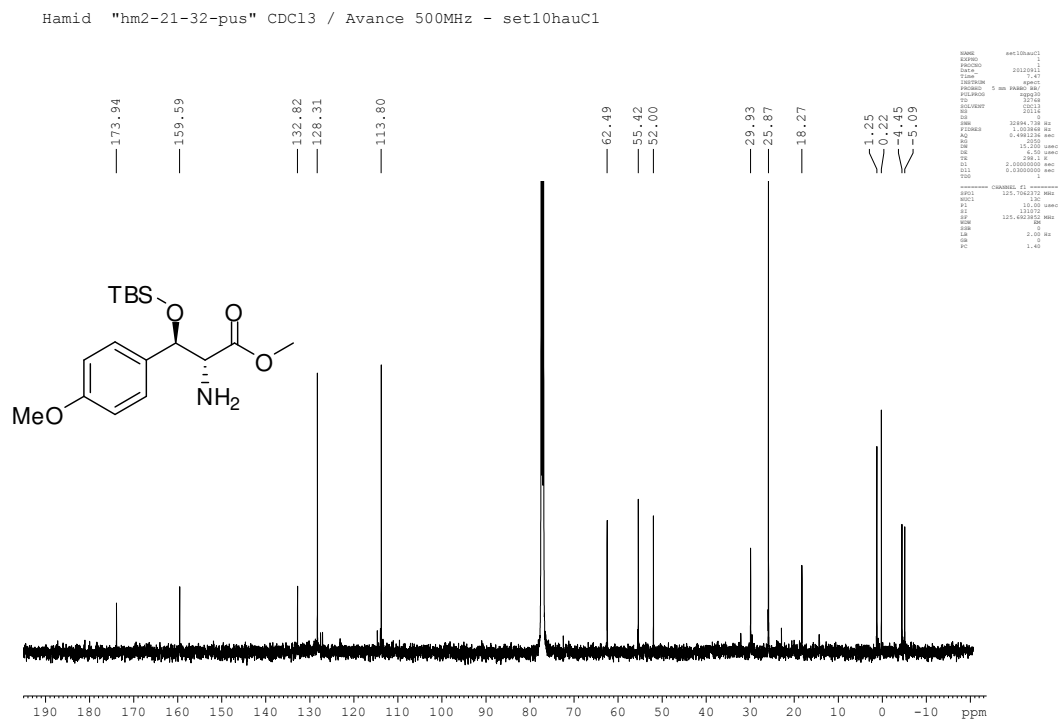
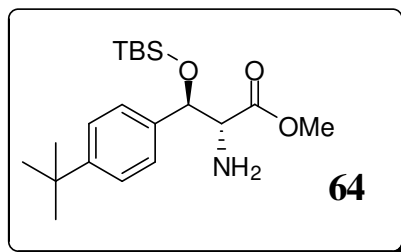


Figura 85. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5MHz, CDCl_3) do composto **63**

(±)-*anti*-2-Amino-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-(4-*terc*-butilfenil) propanoato de metila (**64**):



Característica: Óleo castanho avermelhado

IV (filme, ν_{max}): 3600, 3265, 2959, 2868, 1739, 1636, 1511, 1437, 1268, 1015 cm^{-1}

1.

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : -0,21 (s, 3 H), -0,02 (s, 3 H), 0,84 (s, 9 H), 1,28 (s, 9 H), 3,63 (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 3,68 (br s, 1 H), 4,75 (d, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 7,16 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7,30 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3), δ : -5,1; -4,1; 18,2; 25,9; 29,9, 31,5; 34,7, 51,9; 52,0; 62,4; 125,2; 126,8; 135,5; 151,1; 173,9.

HRMS (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ 252,1600 $[\text{M} + \text{H}]^+$; encontrado 252,1654.

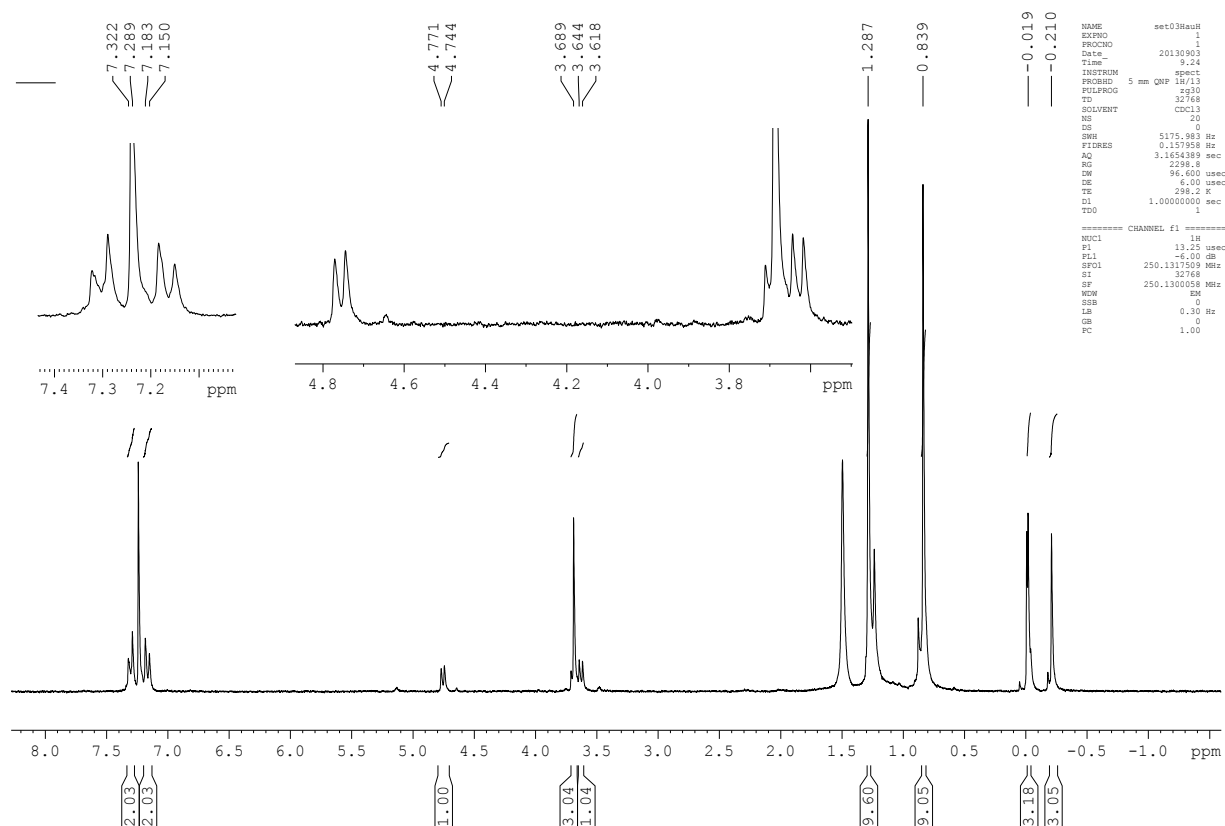


Figura 86. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto **64**

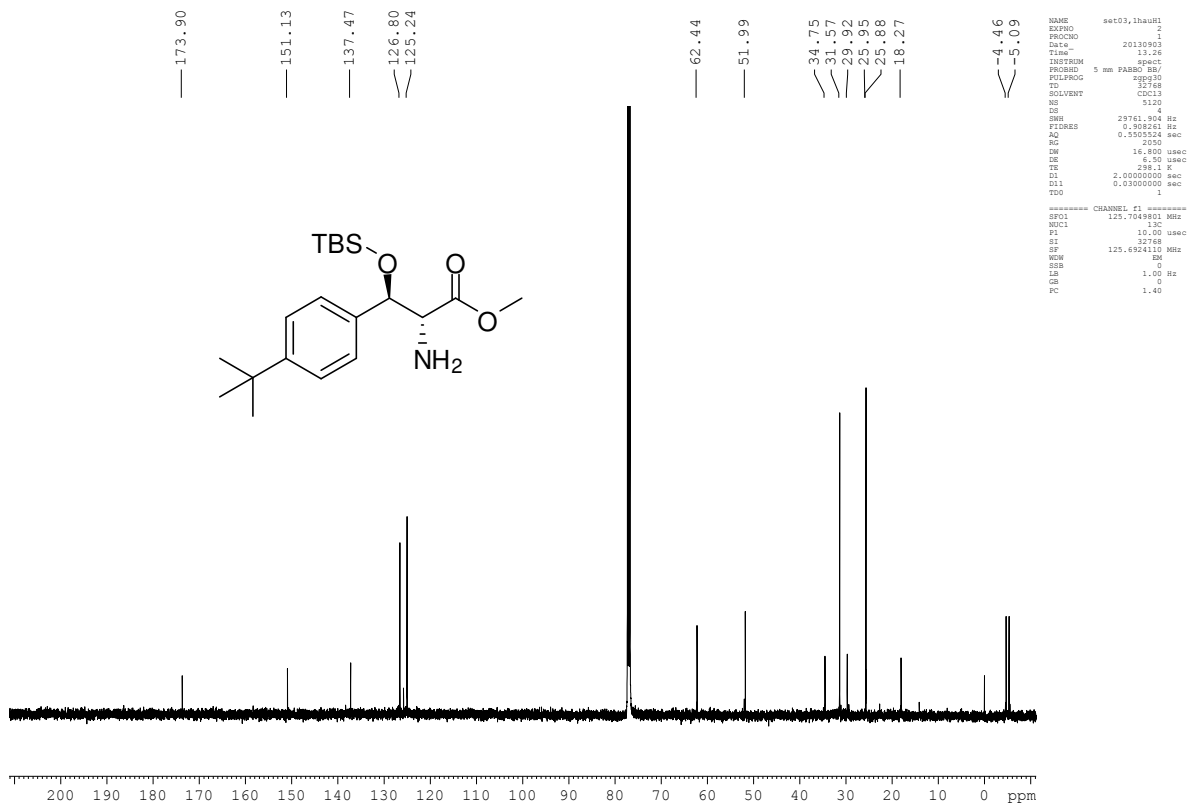
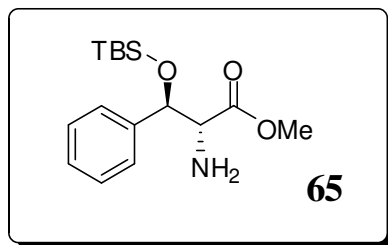


Figura 87. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **64**

(±)-*anti*-2-Amino-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-fenilpropanoato de metila (**65**):



Característica: óleo viscoso incolor

IR (filme, ν_{max}): 3483, 2954, 2920, 2854, 1720, 1477, 1447, 1234, 1038 cm^{-1} .

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : -0,14 (s, 3 H); 0,07 (s, 3 H); 0,94 (s, 9 H); 3,41 (s, 3 H); 3,68 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H); 4,79 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H); 7,05-7,22 (m, 5 H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3), δ : -5,3; -4,7; 18,0; 25,6; 51,7; 62,0; 76,5; 126,0; 126,8; 128,1; 140,3; 173,3.

HRMS (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{Si}$ 310.1838 $[\text{M} + \text{H}]^+$; encontrado 310.1826.

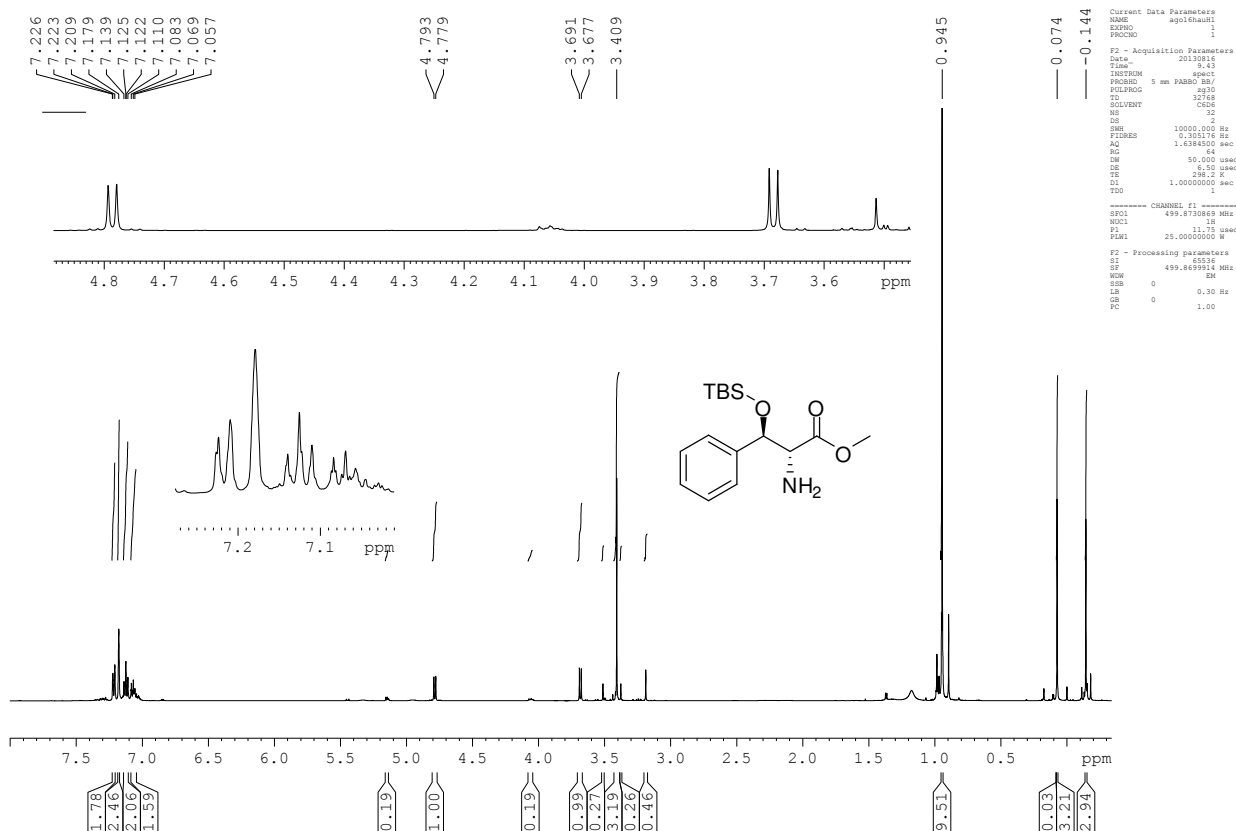


Figura 88. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto **65**

hm2-34-62 CDC13jan30HauC

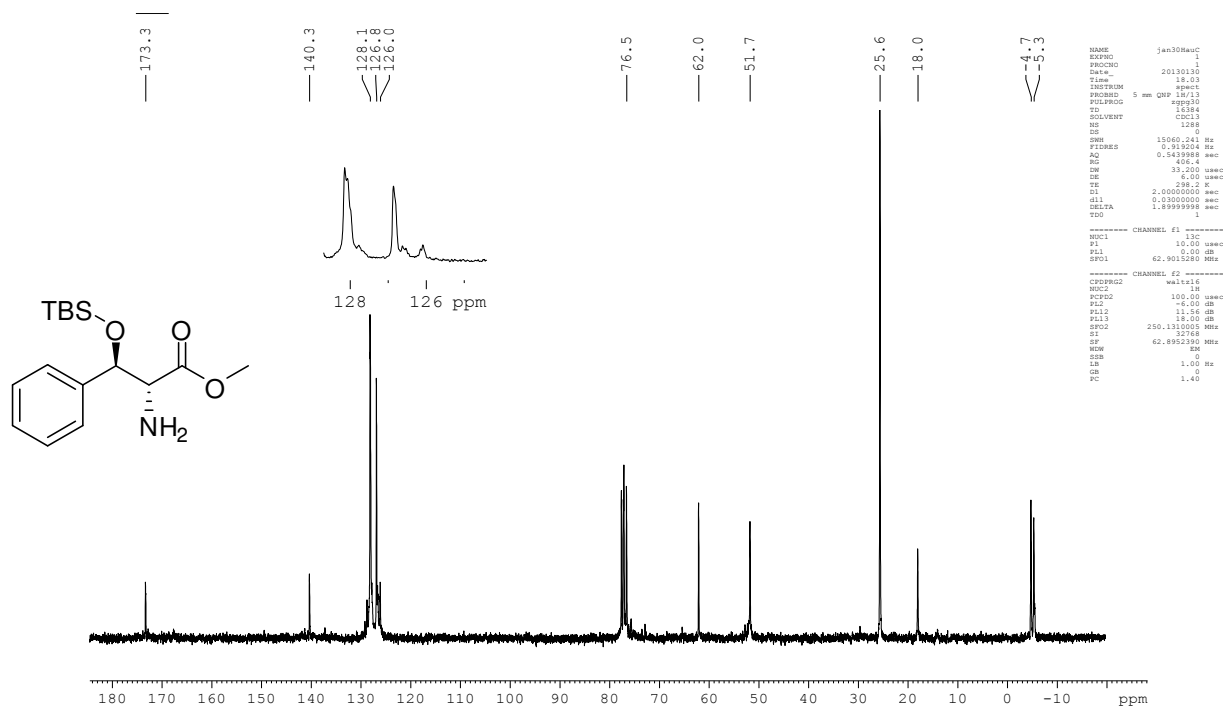
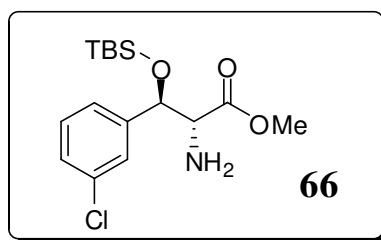


Figura 89. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **65**

(±)-*anti*-2-Amino-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-(3-clorofenil) propanoato de metila (**66**):



Característica: óleo amarelo viscoso

IV (filme, ν_{max}): 3392, 3388, 2972, 2915, 2857, 1752, 1598, 1483, 1436, 1274, 1102 cm^{-1} .

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : -0,14 (s, 3 H); 0,04 (s, 3 H); 0,88 (s, 9 H); 3,51 (s, 1 H); 3,65 (s, 3 H); 3,69 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H); 4,81 (d, $J = 6.3$ Hz, 1 H); 7,14-7,26 (m, 4 H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3), δ : -5,08; -4,51; 18,23; 25,82; 52,04; 62,26; 125,22; 127,25; 128,28; 129,62; 134,37; 142,95; 173,39.

HRMS (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{ClNO}_3\text{Si}$ 344.1449 $[\text{M} + \text{H}]^+$; encontrado 344.1450.

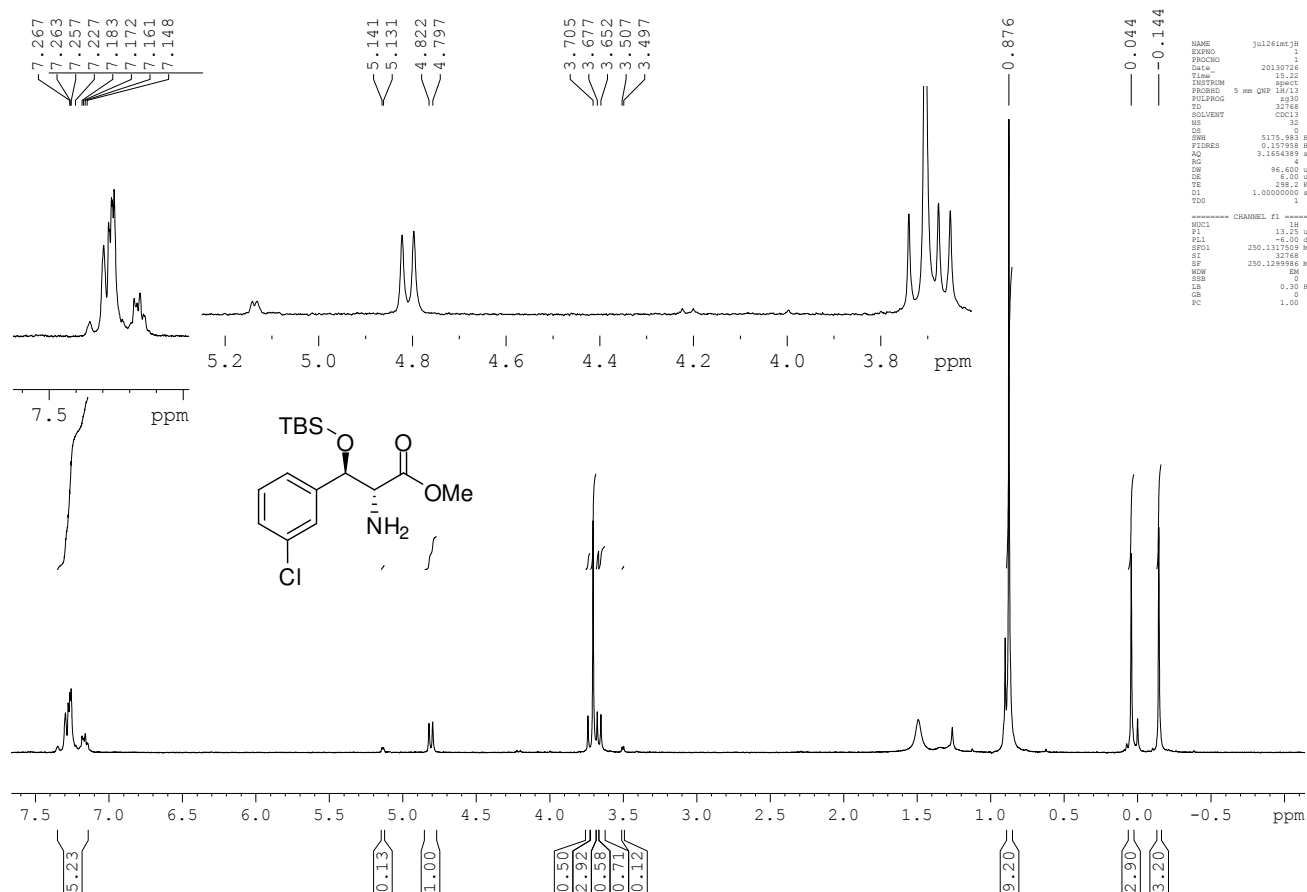


Figura 90. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto **66**

hm2-26-37p1c1 CDCl3-BRUKER250- set23hauC1

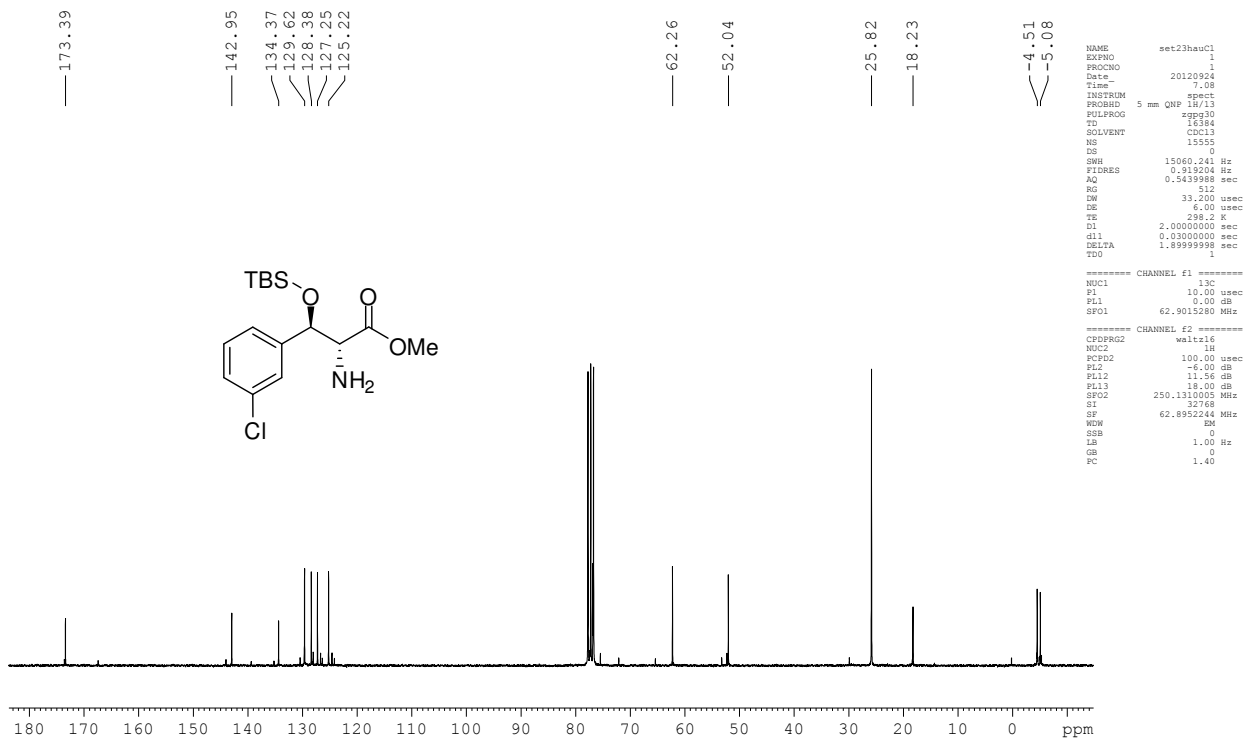
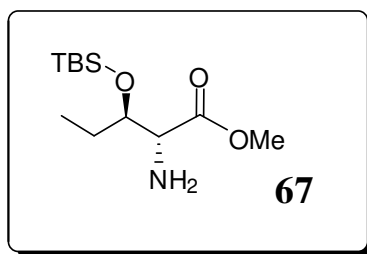


Figura 91. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **66**

(\pm)-*anti*-2-Amino-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)pentanoato de metila (**67**):



Característica: óleo incolor

IV (filme, ν_{max}): 3400, 2955, 2931, 2859, 1742, 1463, 1438, 1253, 1172, 1106, 1058 cm^{-1} .

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : -0,02 (s, 6H); 0,83 (m, 9H); 1,25-1,71 (m, 5H); 3,54 (dd, 1H); 3.764 (s, 3 H), 3.75-3.79 (m, 1 H).

RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3), δ : -4,62; -4,34; 9,84; 18,15; 51,94; 59,11; 75,75; 173,90.

HRMS (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{Si}$ 262.1838 $[\text{M} + \text{H}]^+$; encontrado 262.1833.

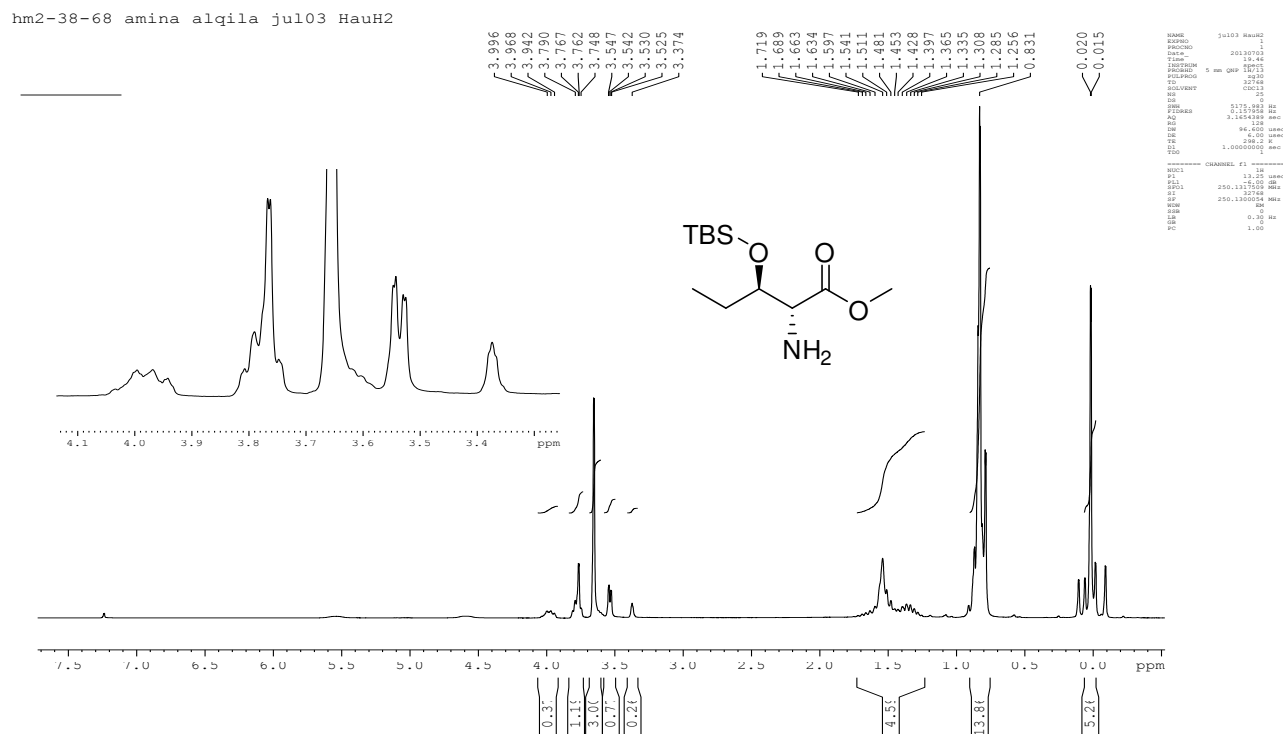


Figura 92. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 67

hm2-38-68 amina alçila jul03 HauC2

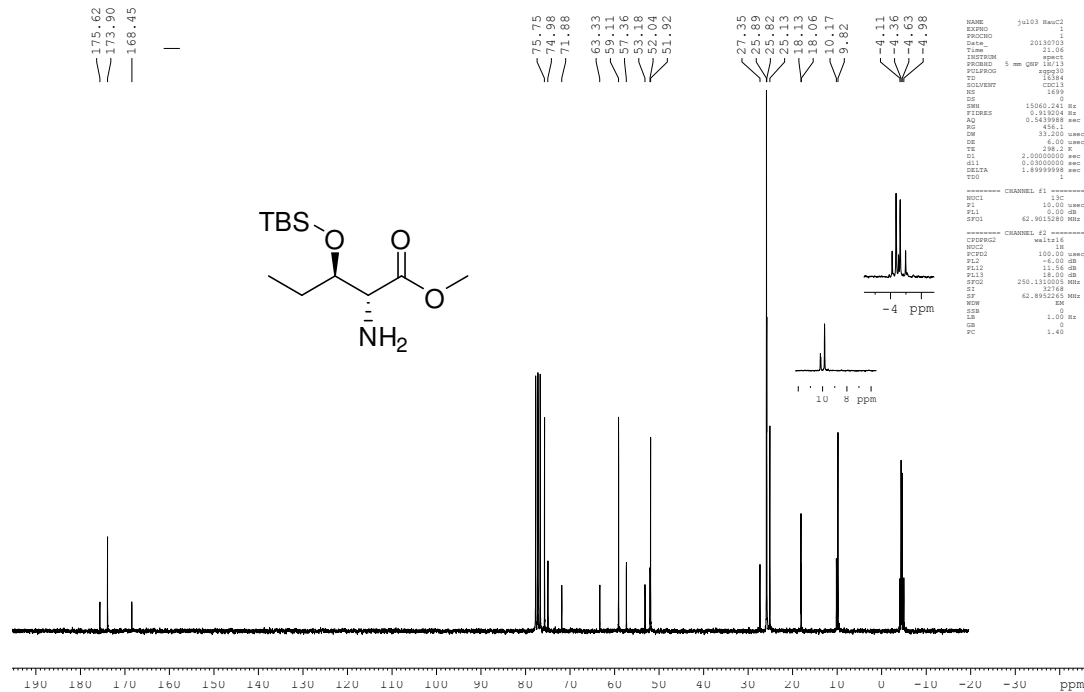
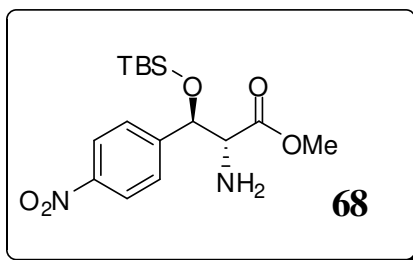


Figura 93. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **67**

(±)-*anti*-2-Amino-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-(4-nitrofenil)propanoato de metila (**68**):



Característica: óleo amarelo viscoso

IV (filme, ν_{max}): 3382, 2957 2929, 2860, 1741, 1572, 1524, 1346, 1258, 1087 cm^{-1} .

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3), δ : -0,16 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,86 (s, 9H); 3,67 (bs, 4H); 4,93 (d, $J = 6.0$ Hz 1H); 7,46 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); 8,18 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3), δ : -5,0; -4,5; 18,2; 25,8; 52,2; 62,2; 76,6; 123,5; 127,9; 147,9; 147,5; 173,2.

HRMS (ESI, m/z): Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$ 355.1684 $[\text{M} + \text{H}]^+$; encontrado 355.1683

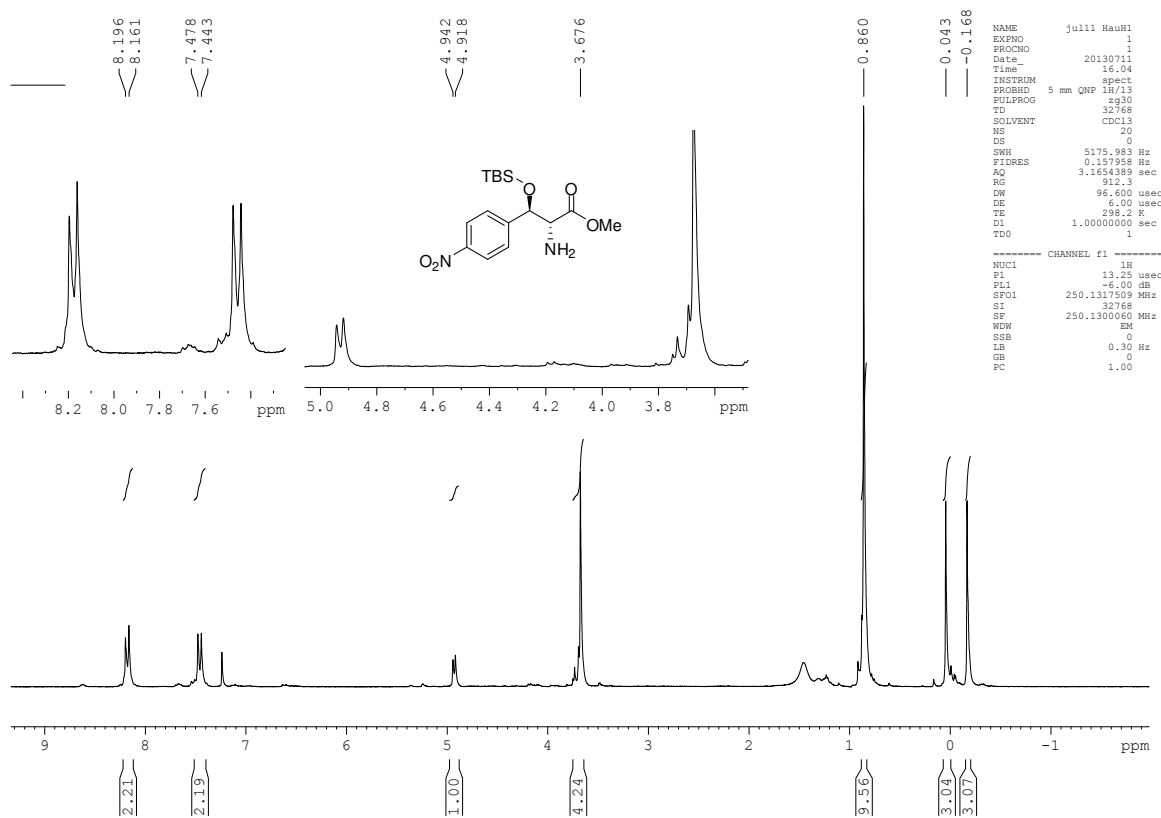


Figura 94. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 68

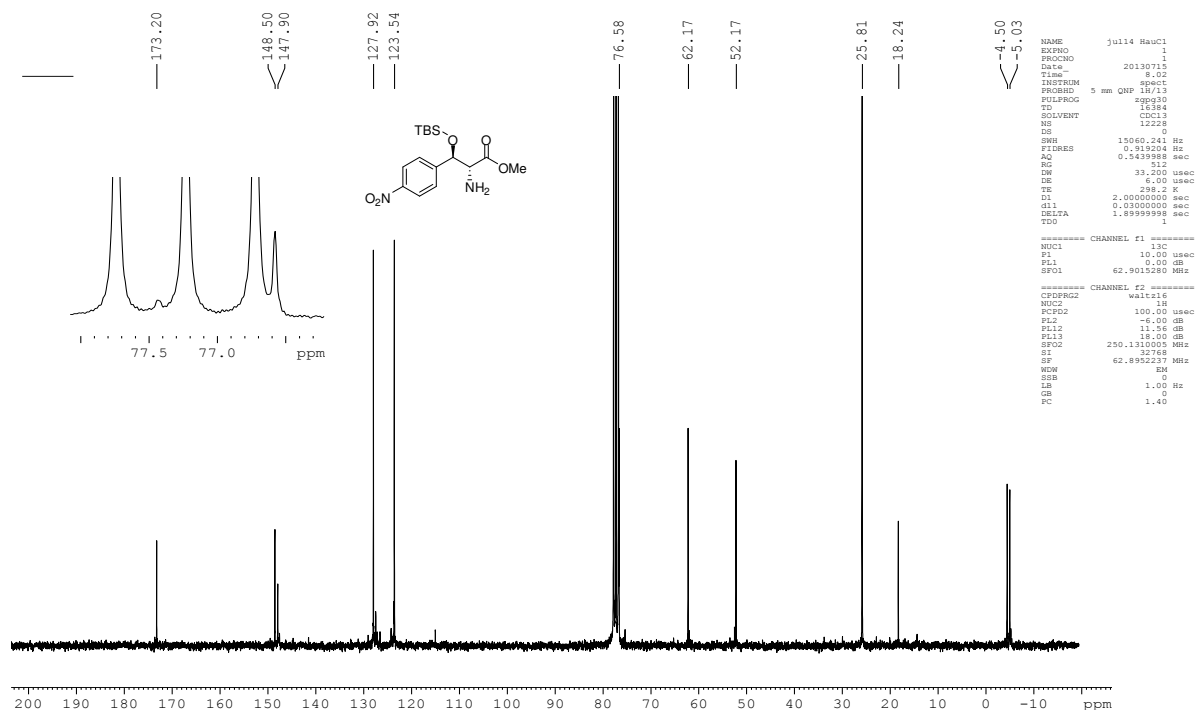


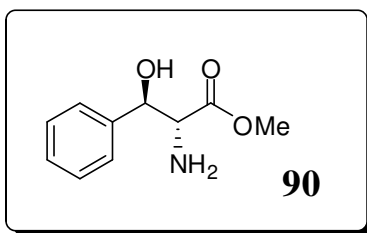
Figura 95. Espectro de RMN de ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) do composto **68**

4.3.1. Procedimento geral para a desproteção do grupo de TBS

Em um balão de fundo redondo de 50 mL, seco e equipado com agitação magnética, foi adicionado, sob atmosfera de gás inerte, o amino-álcool siliado (3 mmol-1 eq.) dissolvido em 20 mL de THF anidro. Em seguida, o meio reacional foi resfriado a 0 °C, com a ajuda de um banho de gelo. Após o resfriamento, foi adicionado, gota a gota, (1,2 eq.) de uma solução de TBAF (1mol/L em THF). A evolução da reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (TLC). Depois de alguns (20-40) minutos, observou-se que a reação se completou, pelo total consumo do material de partida. Então, o THF foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi diluído com acetato de etila (15 mL). Esta solução orgânica foi lavada com solução saturada de NH_4Cl (15 mL) e solução saturada de NaCl (15 ml). A fase orgânica foi seca sobre MgSO_4 anidro, filtrada, e concentrada

sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica flash (eluente: gradiente de acetato de etila: hexano variando desde 40:60 até 70:30 v / v).

(±)-*anti*-2-Amino-3-hidroxi-3-fenilpropanoato de metila (**90**):



Tempo reacional: 45 minutos; **Característica:** óleo amarelo

IV (filme, ν_{\max}): 3600, 3299, 2954, 1733, 1453, 1437, 1206, 1103, 1053 cm^{-1} .

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ : 3,66 (s, 3 H); 3,72 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H); 4,88 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H); 7,27-7,34 (m, 5 H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), δ : 52,2; 60,1; 74,5; 126,1; 126,4; 128,3; 128,5; 128,6; 139,8; 173,7.

HRMS (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ 196.0974 $[\text{M} + \text{H}]^+$; encontrado 196.0987.

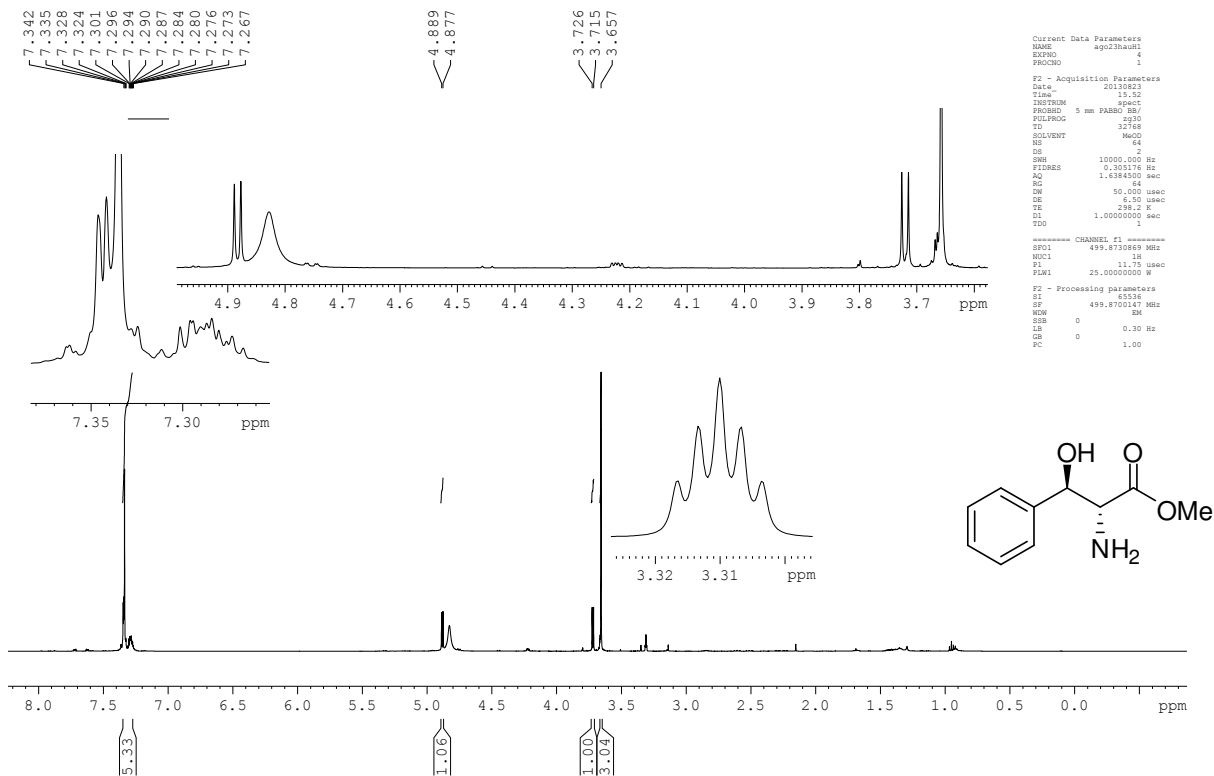


Figura 96. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 90

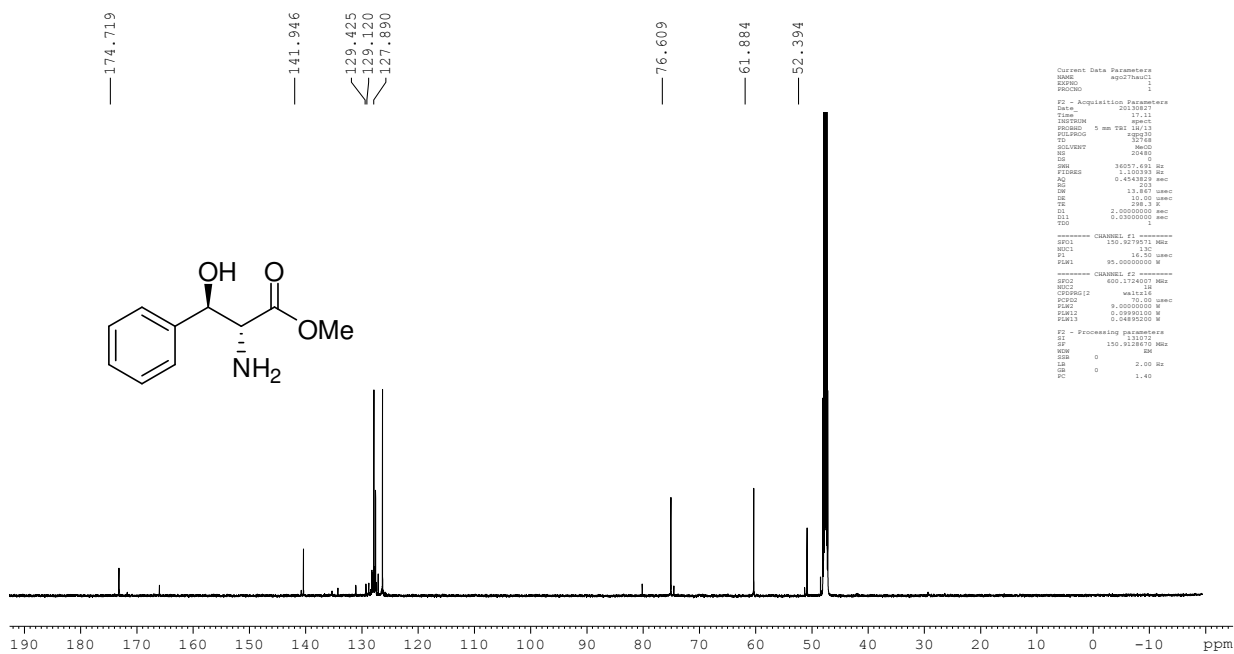


Figura 97. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 90