



**INSTITUTO DE QUÍMICA
PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA
TESE DE DOUTORADO**

**ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE TOTAL DA
TAMANDARINA B**

Autor: Rogério da Conceição Rodrigues

***Orientador: Edson Luiz da Silva Lima
Co-orientadora: Cláudia Moraes de Rezende***

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

TÍTULO: Estudos Visando a Síntese Total da Tamandarina B

AUTOR: Rogério da Conceição Rodrigues

UFRJ / IQ – Doutorado

ORIENTADOR: Prof. Edson Luiz da Silva Lima

CO-ORIENTADORA: Prof^a. Cláudia Moraes de Rezende

UFRJ / IQ
2005

ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE TOTAL DA TAMANDARINA B

Rogério da Conceição Rodrigues

Tese submetida ao corpo docente do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau Doutor em Ciências, em Química Orgânica.

Aprovado por:

Prof. Dr. Edson Luiz da Silva Lima

Prof^a. Dra. Cláudia Moraes de Rezende

Prof^a. Dra. Rosane Nora Castro

Prof. Dr. José Daniel Figueroa Villar

Prof. Dr. Ângelo da Cunha Pinto

Prof. Dr. Ayres Guimarães Dias

Prof. Dr. Alessandro Bolis Costa Simas

Prof. Dr. Simon John Garden

Rio de Janeiro – RJ

Setembro de 2005

Ficha Catalográfica

RODRIGUES, Rogério da Conceição

Estudos Visando a Síntese Total da Tamandarina B. Rio de Janeiro, UFRJ, IQ, 2005

xxxvii, 164p, ANEXO 01 128p.

Tese: Doutor em Ciências (Química Orgânica)

1. Ciclopeptídeos 2. *N*-metilaminoácidos

3. Reagentes de acoplamento 4. Ácido tricloroisocianúrico

5. Teses

I – Universidade Federal do Rio de Janeiro – IQ

Disse o Salmista:

Elevo os meus olhos para

os montes: de onde me virá o socorro?

O meu socorro vem do Senhor, que fez o céu e a terra.

Não deixará vacilar o teu pé: aquele que te guarda não tosquenejará.

Eis que não tosquenejará nem dormirá o guarda de Israel.

O Senhor é quem te guarda: o Senhor é a tua sombra à tua direita.

O sol não te molestará de dia nem a lua de noite.

O Senhor te guardará de todo mal: ele guardará a sua alma.

O senhor guardará a tua entrada e a tua saída, desde agora e para sempre.

Salmo 121.

Agradecimentos

A Deus por me conceder saúde, esperança, paciência e entendimento.

De forma muito especial, a minha esposa Elisangela Duarte Rodrigues pelo apoio incondicional e por ter entendido o motivo de ter deixado de estar junto em vários momentos importantes de nossas vidas e aos meus pais José e Sônia pelo incentivo e apoio.

Ao Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, que forneceu condições para realização deste trabalho.

Ao caro professor Edson Luiz da Silva Lima pela orientação, profissionalismo, incentivo e grande demonstração de amizade e companheirismo.

À professora Cláudia Moraes de Rezende por sua amizade e paciência.

Ao professor Simon Jonh Garden pela amizade e os momentos de discussão que tanto enriqueceram o desenvolvimento deste trabalho.

Aos amigos dos laboratórios 615 e 621, Emerson Teixeira, Rodrigo da Silva Ribeiro, Monique Gonçalves, Paulo Bergo, Caio, Flávio Violante, Michelle, Núbia, Andréa e a todos aqueles cujos nomes não me recordo.

A Leonice pelos espectros de IV.

Ao amigo Ricardo da cromatografia.

A central analítica pelas análises espectroscópicas realizadas, em especial a Adriana Mendes pelas muitas análises em caráter de emergência.

Ao CNPq pelo apoio financeiro.

RESUMO

Neste trabalho foi desenvolvida uma rota sintética que permitiu a obtenção de três intermediários que poderão ser empregados de forma convergente na síntese total da Tamandarina B, um ciclodepsipeptídeo isolado na ilha de Tamandaré, litoral do Rio de Janeiro, e que apresenta atividade antitumoral, antiviral e imunossupressora. Durante a elaboração deste estudo, uma nova metodologia para acoplamento de aminoácidos *N*-metilados foi desenvolvida e aplicada com eficiência a cada um dos fragmentos pesquisados, apresentando resultados compatíveis aos obtidos com reagentes comerciais de alto valor agregado.

ABSTRACT

A new alternative synthetic route to obtain three synthons has been developed, which can be useful to the total synthesis of Tamandarin B, a cyclodepsipeptides isolated from a marine tunicate, which presents immunosuppressive, antiviral and antitumor activity. A new methodology to the coupling of *N*-methylated amino acids has also been developed and efficiently applied to every synthon searched, presenting similar results as the ones obtained by using expensive reagents.

SUMÁRIO

Abreviaturas e Símbolos	xiv
Lista de abreviaturas para os reagentes de acoplamento	xvi
Lista de abreviaturas para as substâncias sintetizadas	xx
Índice de Esquemas	xxiii
Índice de Figuras	xxvii
Índice de Tabelas	xxix
Anexo 01 – Caderno de Espectros	xxx
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 – Depsipeptídeo e Tamandarinas A e B	1
1.2 – Nomenclatura dos ciclodepsipeptídeo	2
1.3 – Atividade biológica das Tamandarinas A e B	3
1.4 – Primeira síntese total da Tamandarina A	6
1.4.1 – Síntese do tetrapeptídeo 10	7
1.4.2 – Síntese da Hiv-isoestatina (11)	8
1.5 – Grupos de proteção e racemização de aminoácidos	11
1.5.1 – <i>N</i> -metilação de aminoácidos	14
1.6 – Síntese de peptídeos	21
1.6.1 – Ativação e acoplamento	21
1.6.1.1 – Cloretos de ácidos	21
1.6.1.2 – Anidridos simétricos	22
1.6.1.3 – Nova geração de reagentes de acoplamento	23
1.6.1.3.1 – Reagentes derivados dos sais de fosfônio	23
1.6.1.3.2 – Reagentes derivados dos sais de urônio	26

1.6.1.3.3 – Reagentes derivados dos sais de Immôniun	32
1.6.1.3.4 – Carbodiimidias	33
1.6.1.3.5 – Sais de imidazolium	37
1.6.1.3.6 – Organofosforados como reagentes de acoplamento	39
2. OBJETIVO	42
3. PLANEJAMENTO SINTÉTICO	43
4. DISCUSSÃO	48
4.1 – Proteção dos aminoácidos L-leucina e L-Prolina	48
4.2 – Acoplamento dos aminoácidos Fmoc-L-Leu-OH e H-L-pro-OBn com HBTU	49
4.3 – Síntese do Boc-L-MeTyr(Me)-OBn (58a)	50
4.4 – Acoplamento do ácido Boc-L-Leu-L-Pro-L-OH com a amina H-L MeTyr(Me)-OBn	52
4.5 – Permetilação do Boc-L-tirosina com dimetilsulfato e KOH como base	54
4.6 – Acoplamento da amina H-L-MeTyr(Me)-OMe com o ácido Boc-L-Leu -L- Pro-L-OH na presença de EDC.HCl/HOBt	57
4.7 – Formação da Estatina (65)	59
4.7.1 – D-valina: Redução, Proteção e Oxidação	60
4.7.2 – Síntese do 4R-tert-Butóxi-carbonilamino-3S-hidróxi-5-metil- hexanoato de etila, [Boc-(3S, 4R)-Est-OEt] (65)	63
4.7.3 – Confirmação da estereoquímica relativa da Estatina a partir das constantes de acoplamento geradas pela oxazolidinona (66)	67
4.7.4 – Proposta mecanística segundo o modelo de Felkin-Anh aplicado a síntese da Boc-(3S, 4R)-Est-OEt (65)	68

4.7.5 – Reações de proteção da Estatina 65	71
4.7.5.1 – Acetilação do Boc-(3S, 4R)-Est-OH e acoplamento com o álcool 61	74
4.7.6 – Síntese do Cbz-L-Thr(TBS)-OH (60) e do álcool (2S)-Hiv-OTce (61)	77
4.8 – Acoplamento da amina H-(3S,4R)-Est-OEt ao ácido 60 na presença de PyBop/DIEA	80
4.9 – Nova metodologia de acilação empregado na síntese de peptídeos	83
4.9.1 – Aplicação da nova metodologia na síntese de amidas, ésteres e peptídeo	84
4.9.2 – Síntese do tripeptídeo Boc-L-Leu-L-Pro-L-MeTyr(Me)-OMe (59) usando TCICA/Ph ₃ P	88
4.9.3 – Reação de acoplamento da H-(3S,4R)-Est-OEt.TFA com 60 usando TCICA/Ph ₃ P	90
4.9.4 – Nova tentativa de proteção do éster 69 usando Cl-SEM	93
4.9.5 – Hidrólise do Cbz-(L)-Thr(TBS)-(3S,4R)-Est-OEt (69)	95
4.9.6 – Síntese do Cbz-(L)-Thr(TBS)-(3S,4R)-Est-(2S)-Hiv-OTce (73) usando DCC/DMAP	96
4.9.7 – Esterificação do ácido 72 com o álcool 61 usando TCICA/Ph ₃ P	99
4.9.8 – Metilação do Boc-D-Leucina com dimetilsulfato	101
4.9.9 – Proteção do ácido L-láctico com Cl-TBS	102
4.9.10 – Proteção do ácido L-láctico com Ac ₂ O	103
4.9.11 – Reação de acoplamento do ácido 75 com a amina H-L-Pro-OBn utilizando EDC/HOBt	105
4.9.12 – Reação de acoplamento do ácido 75 com o sal H-L-Pro-OBn.TFA utilizando Ph ₃ P/TCICA	107

4.9.13	– Reação de acoplamento do Ac-L-Lac-L-Pro-OH (57b) com a amina H-D- MeLeu-OCH ₃ (74a) utilizando PyBrop	108
4.9.14	– Reação de acoplamento do ácido 57b com o sal H-L-MeLeu-OMe.HCl utilizando Ph ₃ P/TCICA	111
4.10	– Proposta mecanística para o acoplamento de aminoácidos utilizando Ph ₃ P/TCICA	112
4.11	– Esterificação dos intermediários 59c com 73a utilizando DCC/DMAP, EDC/HOBt e Ph ₃ P/TCICA	113
4.12	– Resumo esquemático	116
4.12.1	– Estruturas sintetizadas na construção do fragmento 59	116
4.12.2	– Estruturas sintetizadas na construção do fragmento 73	117
4.12.2.1	– Continuação das estruturas sintetizadas na construção do fragmento 73	118
4.12.3	– Estruturas sintetizadas na construção do fragmento 77	119
5. CONCLUSÕES		120
6. PERSPECTIVAS FUTURAS		121
7. EXPERIMENTAL		122
7.1	– Materiais e Métodos	122
7.2	– Condições das análises por cromatografia em fase gasosa	125
7.3	– Reações	125
7.3.1	– Procedimento padrão para proteção dos aminoácidos com (Boc) ₂ O: Proteção da L-Prolina	125
7.3.2	– Síntese do éster Boc-L-Pro-OBn (56), procedimento A	126
7.3.3	– Síntese do éster Boc-L-Pro-OBn (56), procedimento B: Ph ₃ P/Ácido tricloroisocianúrico (TCICA)	127

7.3.4 – Síntese do dipeptídeo Boc-L-Leu-L-Pro-OBn (57), procedimento A: EDC/HOBt	128
7.3.5 – Síntese do dipeptídeo Boc-L-Leu-L-Pro-OBn (57), procedimento B: Ph ₃ P/Ácido tricloroisocianúrico (TCICA)	129
7.3.6 – Síntese do Boc-L-MeTyr(Me)-OMe (58) com dimetilsulfato como agente alquilante	130
7.3.7 – Síntese do tripeptídeo Boc-L-Leu-L-Pro-L-MeTyr(Me)-OMe (59), fragmento I, procedimento A: EDC/HOBt	131
7.3.8 – Síntese do peptídeo Boc-L-Leu-L-Pro-L-MeTyr(Me)-OMe (59), fragmento I, procedimento B: Ph ₃ P/Ácido tricloroisocianúrico (TCICA)	132
7.3.9 – Síntese do Cbz-L-Thr(TBS)-OH (60)	133
7.3.10 – Síntese do (S)-2,2,2-tricloroetil-2-hidróxi-3-metilbutanoato [(2S)-Hiv- OTce] (61)	134
7.3.11 – Síntese do D-valinol	135
7.3.12 – Proteção do D-valinol com (Boc) ₂ O/DMAP	136
7.3.13 – Oxidação do Boc-D-valinol (63) usando o reagente de Dess-Martin	137
7.3.14 – Síntese do 4R-tert-Butóxi-carbonilamino-3S-hidróxi- 5-metil-hexanoato de etila [Boc-(3S, 4R)-Est-OEt] (65)	138
7.3.15 – Ciclização do Boc-(3S, 4R)-Est-OEt (65) com carbonildiimidazol (CDI)	139
7.3.16 – Síntese do Boc-(3S, 4R)-Est(SEM)-OEt (67)	140
7.3.17 – Síntese do Boc-(3S, 4R)-Est(Ac)-(2S)-Hiv-OTce (68)	141
7.3.18 – Síntese do Cbz-(L)-Thr(TBS)-(3S,4R)-Est-OEt (69), procedimento A: PyBop/DIEA	142
7.3.19 – Síntese do Cbz-(L)-Thr(TBS)-(3S,4R)-Est-OEt (69), procedimento B:	

Ph ₃ P/Ácido tricloroisocianúrico (TCICA)	143
7.3.20 – Síntese do Cbz-(L)-Thr(TBS)-(3S,4R)-Est-OTce (70), procedimento B:	
Ph ₃ P/Ácido tricloroisocianúrico (TCICA)	144
7.3.21 – Síntese do Cbz-(L)-Thr(TBS)-(3S,4R)-Est(SEM)-OEt (71)	145
7.3.22 – Hidrólise do Cbz-(L)-Thr(TBS)-(3S,4R)-Est-OEt (69)	146
7.3.23 – Síntese do Cbz-(L)-Thr(TBS)-(3S,4R)-Est-(2S)-Hiv-OTce (73), fragmento II, procedimento A: DCC/DMAP	147
7.3.24 – Síntese do Cbz-(L)-Thr(TBS)-(3S,4R)-Est-(2S)-Hiv-OTce (73), fragmento II, procedimento B: Ph ₃ P/TCICA	148
7.3.25 – Síntese do Boc-D-MeLeu-OMe (74) com dimetilsulfato como agente alquilante	149
7.3.26 – Acetilação do ácido L-láctico	150
7.3.27 – Síntese do Ac-L-Lac-L-Pro-OBn (76), procedimento A: EDC/HOBt	150
7.3.28 – Síntese do Ac-L-Lac-L-Pro-OBn (76), procedimento B: Ph ₃ P/TCICA	151
7.3.29 – Síntese do Ac-L-Lac-L-Pro-D-MeLeu-OMe (77), fragmento III, procedimento A: PyBrop/DIEA	152
7.3.30 – Síntese do Ac-L-Lac-L-Pro-D-MeLeu-OMe (77), fragmento III, procedimento B: Ph ₃ P/TCICA	153
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	155

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AA – aminoácido

Boc – *tert*-butoxycarbonyl

Cbz – carbobenzyloxycarbonyl

CCF – Cromatografia em camada fina

CG – Cromatografia gasosa

Cl-SEM – β -(trimethylsilyl)-ethoxymethyl chloride

COSY – Homonuclear correlated spectroscopy

DCM – diclorometano

DEPT – Distortionless enhancement by polarization transfer

DIEA – diisopropilmetilamina

Est – estatina

Fmoc – 9-fluorenylmethoxycarbonyl

Hip – α -(α -hidróxiisovaleril)-propiónico

Hiv – α -hidróxi-isovalérico

HMPA – hexametilfosforamida

HMQC – Heteronuclear multiple quantum coherence

HOBt – Hidróxibenzotriazol

IBX – 2-iodoxybenzoic acid

IC₅₀ – Concentração capaz de inibir 50% de uma determinada atividade

J – Constante de acoplamento

Lac – Ácido láctico

Leu – Leucina

NMM – *N*-metilmorfolina

Pfp – Pentafluorfenila

ppm – parte por milhão da frequência aplicada

Pro – Prolina

RMN ^{13}C - Ressonância magnética nuclear de carbono

RMN ^1H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

t.a. – Temperatura ambiente

Thr – Treonina

Tyr – Tirosina

Val – Valina

LISTA DE ABREVIATURAS PARA OS REAGENTES DE ACOPLAMENTO

AOMP – 5-(7-azabenzotriazol-1-yloxy)-3,4- dihydro-1-methyl 2H-pyrrolium

hexachloroantimonate

AOP – (7-azabenzotriazol-1-yl)oxytris-(dimethylamino) phosphonium

hexafluorophosphate

BDMP – 5-(1H-benzotriazol-1-yloxy)-3,4-dihydro-1-methyl 2H-pyrrolium

hexachloroantimonate

BDP – benzotriazol-1-yl diethylphosphate

BMP-Cl – N,N'-bismorpholinophosphinic chloride

BOI – 2-(benzotriazol-1-yl)oxy-1,3-dimethylimidazolidinium

hexafluorophosphate

BOMI – benzotriazol-1-yloxy-N,N-dimethyl-methaniminium

hexachloroantimonate

BOP- benzotriazol-1-yloxytris(dimethyl-amino)- phosphonium

hexafluorophosphate

BOP-Cl – N,N'-bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinic chloride

BPMP – 1-(1H-benzotriazol-1-yloxy)phenyl-methylene pyrrolidinium

hexachloroantimonate

BroP – bromotris(dimethylamino)phosphonium

hexafluorophosphate

CBMIT – 1,1'-carbonylbis(3-methyl-imidazolium)-triflate

CDI – 1,1'-carbonyldiimidazole

CIC – N-cyclohexyl-N'-isopropylcarbodiimide

CMBI – 2-chloro-1,3-dimethyl 1H-benzimidazolium
hexafluorophosphate

CPT-Cl – 1-oxo-chlorophospholane

DEBP – diethyl 2-(3-oxo-2,3-dihydro-1,2-benzisosulfonazolyl) phosphonate

DECP – diethylcyanophosphonate

DEPBO – N-diethoxyphosphoryl benzoxazolone

DEPBT – 3-(diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one

DEPC – diphenyl phosphorochloridate

DIC – N,N'-diisopropylcarbodiimide

DOMP – 5-(3,4-dihydro-4-oxo-10,20,30-benzotriazin-3'-yloxy)-3,4-dihydro-1-methyl 2Hpyrrolium hexachloroantimonate

DOPBT – 3-[O-(2-oxo-1,3,2-dioxaphosphorinanyl)-oxy]-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one

DPPA – diphenylphosphoryl azide

DPP-Cl – diphenylphosphinic chloride

EDC – 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride

FDPP – pentafluorophenyl diphenyl phosphinate

FOMP – 5-(pentafluorophenyl)-3,4-dihydro-1-methyl 2H pyrrolium
hexachloroantimonate

HAPiPU – O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-bis(pentamethylene) uronium
hexafluorophosphate

HAPyU – O-(benzotriazol-1-yl)oxybis-(pyrrolidino)- uronium
hexafluorophosphate

HATU – O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate

HBPYU – O-(benzotriazol-1-yl)oxybis-(pyrrolidino)- uronium
hexafluorophosphate

HBTU – O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate

HDTU – O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate

HOBt – 1-hydroxybenzotriazole

HPyOPfp – N,N,N',N'-bis(tetramethylene)-O-penta- fluorophenyluronium hexafluorophosphate

IBCF – isobutyl chloroformate

MPTA – dimethylphosphinothioyl azide

MPTO – 3-dimethylphosphinothioyl-2(3H)-oxazolone

NDPP – norborn-5-ene-2,3-dicarboximidodiphenylphosphate

PyAOP – [(7-azabenzotriazol-1-yl)oxy]tris-(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate

PyBop – benzotriazol-1-yloxytri(pyrrolidino)- phosphonium hexafluorophosphate

PyBrop – bromotri(pyrrolidino)phosphonium hexa- fluorophosphate

PyCIU – chloro-1,1,3,3-bis(tetramethylene)-formamidinium hexafluorophosphate

PyClop – chlorotri(pyrrolidino)phosphonium hexa- fluorophosphate

PyDOP – [(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3- yl)oxy]tris-(pyrrolidino)phosphonium hexa- fluorophosphate

PyFOP – [[6-(trifluoromethyl)benzotriazol-1-yl]oxy]- tris(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate

PyNOP – [(6-nitrobenzotriazol-1-yl)oxy]tris-(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate

PyTOP – (pyridyl-2-thio)tris(pyrrolidino)-phosphonium hexafluorophosphate

SOMP – 5-(succinimidylxy)-3,4-dihydro-1-methyl2H-pyrrolium

hexachloroantimonate

TATU – O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate

TBTU – O-benzotriazol-1-yl-1,1,3,3-tetramethyluronium

tetrafluoroborate

TDBTU – 2-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium

tetrafluoroborate

TNTU – 2-(5-norbornene-2,3-dicarboximido)- 1,1,3,3-tetramethyluronium

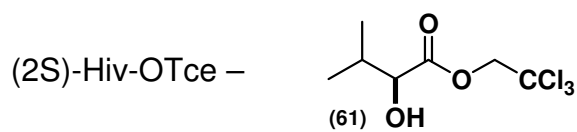
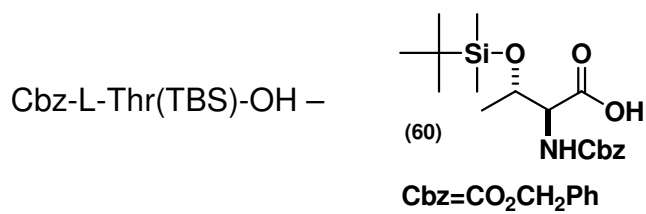
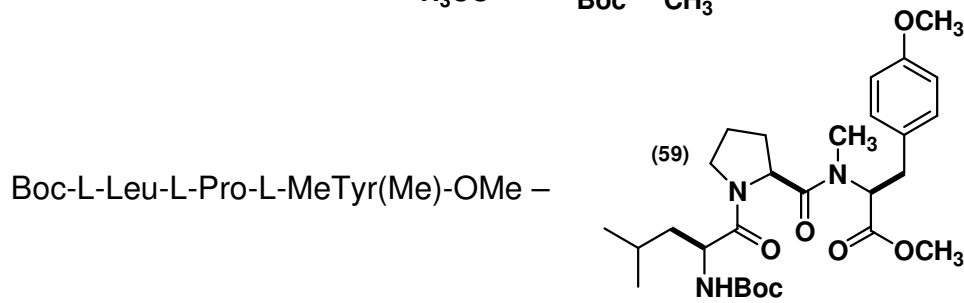
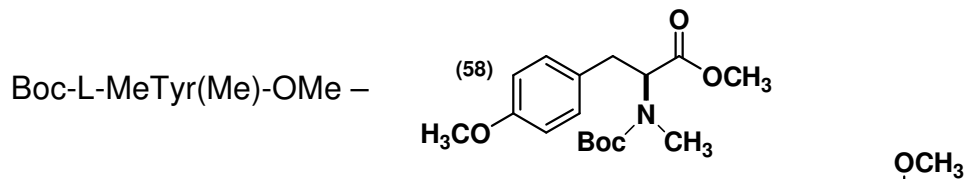
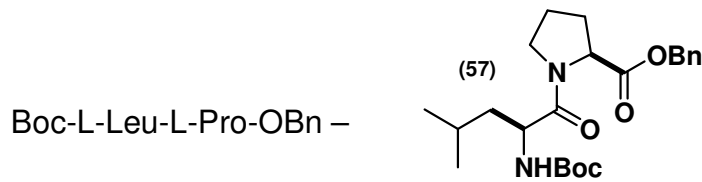
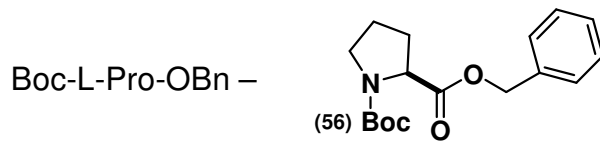
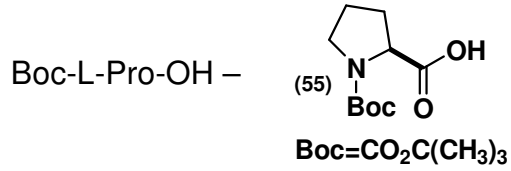
Tetrafluoroborate

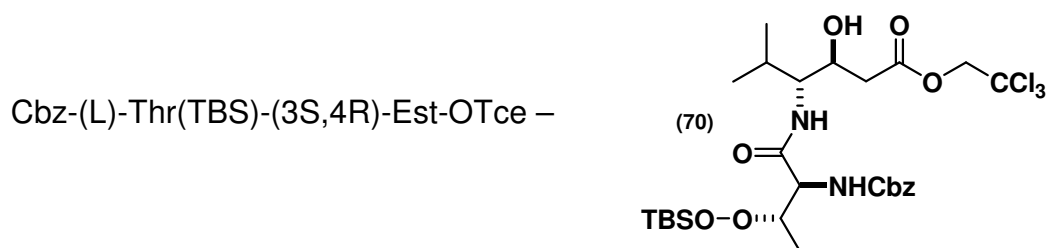
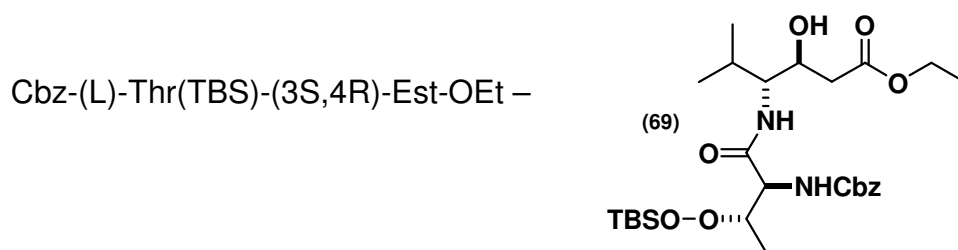
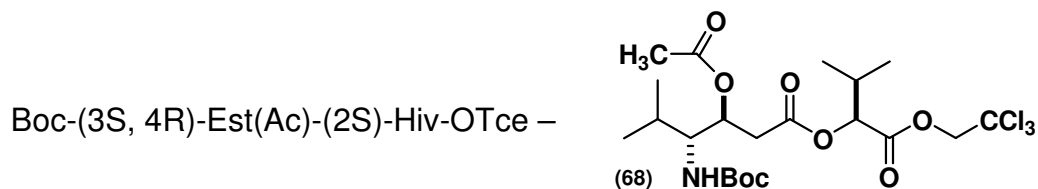
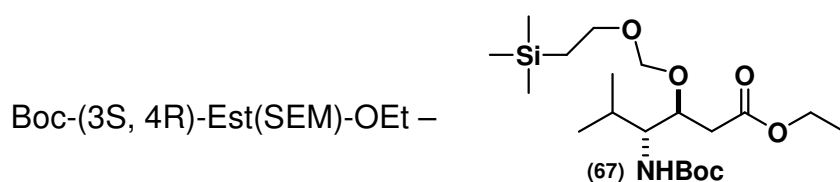
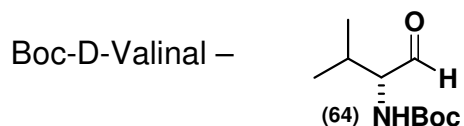
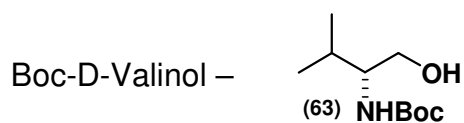
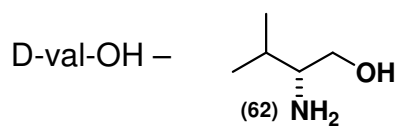
TOTU – O-[cyano(ethoxycarbonyl)methyleneamino]- N,N,N',N'-tetramethyluronium

tetra-fluoroborate

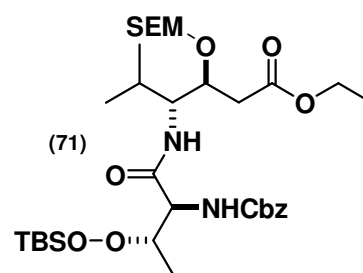
TSTU – 2-succinimido-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate

LISTA DE ABREVIATURAS PARA AS SUBSTÂNCIAS SINTETIZADAS

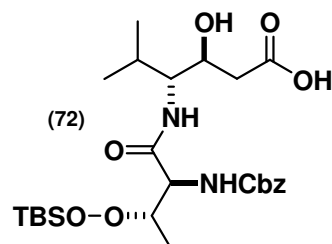




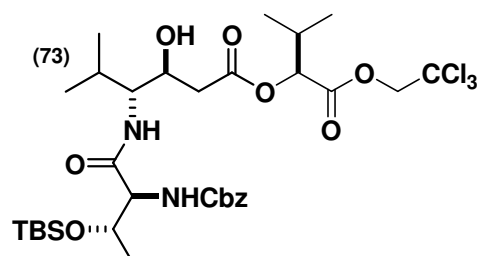
Cbz-(L)-Thr(TBS)-(3S,4R)-Est(SEM)-OEt –



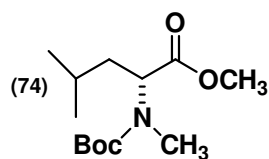
Cbz-(L)-Thr(TBS)-(3S,4R)-Est-OH –



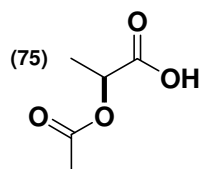
Cbz-(L)-Thr(TBS)-(3S,4R)-Est-(2S)-Hiv-OTce –



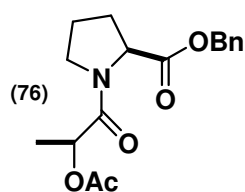
Boc-D-MeLeu-OMe –



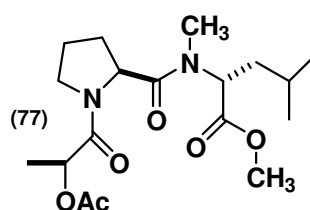
Ac-L-Lac-OH –



Ac-L-Lac-L-Pro-OBn –



Ac-L-Lac-L-Pro-D-MeLeu-OMe –



ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 01 : Síntese do tetrapeptídeo 10 a partir dos aminoácidos Protegidos	8
Esquema 02 : Síntese da isoestatina a partir da D-isoleucina	9
Esquema 03 : Formação do produto de lactamização	10
Esquema 04 : Síntese do fragmento 11 a partir do éster alílico	10
Esquema 05 : Síntese total da Tamandarina A	11
Esquema 06 : Redução de amidas com Et ₃ SiH/TFA	15
Esquema 07 : Ciclização e redução do núcleo oxazolidinona com Et ₃ SiH/TFA	15
Esquema 08 : Ciclização e redução do núcleo oxazolidinona com 10% Pd/C, H ₂	16
Esquema 09 : <i>N</i> -metilação do triptofano 27 usando NaH/Mel	18
Esquema 10 : <i>N</i> -metilação de AA a partir de (CH ₃) ₂ SO ₄ /NaH catalisada por NaOH	19
Esquema 11 : <i>N</i> -metilação dos AA a partir de (CH ₃) ₂ SO ₄ /KOH	20
Esquema 12 : Formação da amida pelo método Shotten-Baumann	22
Esquema 13 : Síntese de anidrido simétrico usando DCC	22
Esquema 14 : Utilização do BOP na ciclização da Trapoxina B	24
Esquema 15 : Mecanismo proposto para acoplar AA a partir do PyDOP	25
Esquema 16 : Seletividade para O/S	26
Esquema 17 : Síntese da SK&F 107647 utilizando TDBTU como reagente de Acoplamento	28
Esquema 18 : Síntese de PNA com diferentes reagentes de acoplamento	29
Esquema 19 : Síntese da Himastatina utilizando HATU na bismacrociclicização	30

Esquema 20 : Macrociclicização utilizando HATU/HOAt	31
Esquema 21 : Síntese do tripeptídeo Cbz-Gly-Phe-Val-OMe utilizando BOMI e BDMP	32
Esquema 22 : Síntese do análogo da Paclitaxel usando DCC	34
Esquema 23 : Síntese da Vancomicina Aglicona com EDC/HOBt	35
Esquema 24 : Síntese da Polixína J usando HOSu/DCC	36
Esquema 25 : Síntese da Mosaprida usando CDI	37
Esquema 26 : Síntese do precursor da Mirabazola C utilizando CIP/HOAt	38
Esquema 27 : Regiosseletividade frente a ataques nucleofílicos	40
Esquema 28 : Macrocilização do PF1022A utilizando BOP-Cl	40
Esquema 29 : Acoplamento da cadeia lateral ao macrocíclo utilizando DEPBT	41
Esquema 30 : Análise retrossintética da Tamandarina B	43
Esquema 31 : Análise retrossintética do tripeptídeo 59a	44
Esquema 32 : Estratégia adotada para a síntese do fragmento 73	44
Esquema 33 : Síntese do macrocíclo 80	45
Esquema 34 : Análise retrossintética do fragmento 77a	46
Esquema 35 : Formação da dicetopiperazina	46
Esquema 36 : Proteção da L-Leucina com Fmoc-OSu	48
Esquema 37 : Síntese do dipeptídeo Fmoc-L-Leu-L-Pro-L-OBn (57a)	49
Esquema 38 : Dimetilação do Boc-L-tirosina seguida da esterificação com brometo de benzila	50
Esquema 39 : Síntese do tripeptídeo Boc-L-Leu-L-Pro-L-MeTyr(Me)-OBn (59b)	52
Esquema 40 : Permetilação do Boc-L-tirosina com dimetilsulfato	54
Esquema 41 : Síntese do tripeptídeo Boc-L-Leu-L-Pro-L-MeTyr(Me)-OMe (59)	57
Esquema 42 : Análise retrossintética do Boc-(3S,4R)-Est-OEt	59

Esquema 43 : Síntese do Boc-D-valinal (64)	60
Esquema 44 : Redução direta do Boc-valina ao correspondente Boc-amino-álcool	60
Esquema 45 : Síntese da Estatina (65) a partir do silil-ceteno-acetal e do aldeído 64 , catalisada por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	63
Esquema 46 : Reação de ciclização da Estatina com CDI	67
Esquema 47 : Diastereosseletividade promovida pelo ataque do nucleófilo ao α - amino-aldeído 64	70
Esquema 48 : Formação do diastereoisômero minoritário através do ataque nucleofílico ao confômero B	71
Esquema 49 : Proteção da Estatina com Cl-SEM na presença de DIEA	71
Esquema 50 : Síntese do Boc-(3S, 4R)-Est(Ac)-(2S)-Hiv-OTce (68)	74
Esquema 51 : Proteção da L-treonina com Cbz-OSu e Cl-TBS	77
Esquema 52 : Síntese do (2S)-Hiv-OTce (61)	79
Esquema 53 : Acoplamento da Estatina a treonina 60 usando PyBop/DIEA	80
Esquema 54 : Formação de amidas ou ésteres por TCICA/ PPh_3	84
Esquema 55 : Mecanismo proposto	86
Esquema 56 : Síntese do dipeptídeo 57 a partir do TCICA/ Ph_3P	87
Esquema 57 : Síntese do tripeptídeo 59 usando TCICA/ Ph_3P	88
Esquema 58 : Acoplamento empregando TCICA/ Ph_3P	90
Esquema 59 : Reação de proteção com Cl-SEM	93
Esquema 60 : Hidrólise do intermediário 69	95
Esquema 61 : Síntese do fragmento 73 usando DCC/DMAP	96
Esquema 62 : Reação de esterificação usando TCICA/ Ph_3P	99
Esquema 63 : Síntese do aminoéster Boc-D-MeLeu-OMe	101

Esquema 64 : Síntese do TBS-L-Lac-OH	102
Esquema 65 : Reação de acetilação do ácido L-láctico	103
Esquema 66 : Acoplamento com EDC/HOBt	105
Esquema 67 : Acoplamento com Ph ₃ P/TCICA	107
Esquema 68 : Síntese da cadeia lateral, utilizando PyBrop como reagente de Acoplamento	108
Esquema 69 : Síntese da cadeia lateral utilizando Ph ₃ P/TCICA	111
Esquema 70 : Possível mecanismo de reação envolvendo o ácido Tricloroisocianúrico	112
Esquema 71 : Desproteção dos fragmentos 59 e 73	114
Esquema 72 : Reação de esterificação utilizando DCC, EDC e Ph ₃ P/TCICA	115

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 01 : Estruturas das Tamandarinas A e B e Didemnina B	1
Figura 02 : Invertebrado marinho do qual foram isoladas as Tamandarinas A e B	2
Figura 03 : Nomenclatura das Tamandarinas A e B	2
Figura 04 : Análogos das Tamandarinas e Didemninias	4
Figura 05 : Análise retrossintética da Tamandarina A	6
Figura 06 : Racemização de aminoácido	12
Figura 07 : Formação de oxazolonas a partir de aminoácidos protegidos	12
Figura 08 : Formação do <i>N</i> -carbóxiânidrido	13
Figura 09 : Estrutura da Jasplaquinolida	17
Figura 10 : Estrutura da (+)-Geodiamolida e Boc-D-MeTyr(TBS)-OH	18
Figura 11 : Sais de fosfônio	23
Figura 12 : Fosfôniums derivados de novos agentes supressivos de Racemização	25
Figura 13 : Sais de urônio	27
Figura 14 : Novos sais de urônio com estruturas modificadas	29
Figura 15 : Diferentes pontos de macrociclicização na síntese das Didemninias	31
Figura 16 : Sais de imônio	32
Figura 17 : Carbodiimidas corriqueiramente utilizadas na síntese de peptídeos	33
Figura 18 : Aditivos usados em combinação com carbodiimidas	36
Figura 19 : Sais de imidazolium	37
Figura 20 : Reagentes de acoplamento derivados de organofosforados	39
Figura 21 : Novos organofosforados resistentes a racemização	41

Figura 22 : Cromatogramas dos aminoésteres (D) e (D/L)	56
Figura 23 : Medida da constante de acoplamento para os hidrogênios H _e -H _g	68
Figura 24 : Síntese do éster 70 usando TCICA/Ph ₃ P	91

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 01 : Valores de citotoxicidade, IC ₅₀	3
Tabela 02 : importância da cadeia lateral na atividade biológica dos macrociclos	5
Tabela 03 : Grau de inibição em testes preliminares	5
Tabela 04 : Metilação de aminoácidos com iodeto de metila e óxido de prata	14
Tabela 05 : Aminoácidos <i>N</i> -Alquilados	16
Tabela 06 : Aminoácidos <i>N</i> -Alquilados após clivagem redutiva com H ₂ na presença de 10% Pd/C	17
Tabela 07 : Tempos e rendimentos obtidos na <i>N</i> -metilação de AA	20
Tabela 08 : Conversão de ácidos carboxílicos a amidas e ésteres por TCICA/PPh ₃	85
Tabela 09 : Reagentes utilizados na elaboração do trabalho	124

ANEXO 01 – CADERNO DE ESPECTROS

Espectro nº 01: Espectro de IV do Fmoc-L-Leu-OH (55a)	1
Espectro nº 02: Espectro de RMN ¹ H do Fmoc-L-Leu-OH (55a) em CDCl ₃	2
Espectro nº 03: Espectro de RMN ¹³ C do Fmoc-L-Leu-OH (55a) em CDCl ₃	3
Espectro nº 04: Espectro de IV do Fmoc-L-Leu-L-Pro-OBn (57a)	4
Espectro nº 05: Espectro de RMN ¹ H do Fmoc-L-Leu-L-Pro-OBn (57a) em CDCl ₃	5
Espectro nº 06: Espectro de RMN ¹³ C do Fmoc-L-Leu-L-Pro-OBn (57a) em CDCl ₃	6
Espectro nº 07: Espectro de DEPT 135 do Fmoc-L-Leu-L-Pro-OBn (57a) em CDCl ₃	7
Espectro nº 08: Espectro de COSY do Fmoc-L-Leu-L-Pro-OBn (57a) em CDCl ₃	8
Espectro nº 09: Espectro de HMQC do Fmoc-L-Leu-L-Pro-OBn (57a) em CDCl ₃	9
Espectro nº 10: Espectro expandido de HMQC do Fmoc-L-Leu-L-Pro-OBn (57a) em CDCl ₃	10
Espectro nº 11: Espectro expandido de HMQC do Fmoc-L-Pro-OBn (57a) em CDCl ₃	11
Espectro nº 12: Espectro de IV da Tirosina	12
Espectro nº 13: Espectro de IV do Boc-Tyr-OH	13
Espectro nº 14: Espectro de IV do Boc-MeTyr(Me)-OH	14

Espectro nº 15: Espectro de RMN ^1H do Boc-MeTyr(Me)-OH em CDCl_3	15
Espectro nº 16: Espectro de RMN ^{13}C do Boc-MeTyr(Me)-OH em CDCl_3	16
Espectro nº 17: Espectro de IV do Boc-L-MeTyr(Me)-OBn (58a)	17
Espectro nº 18: Espectro de RMN ^1H do Boc-MeTyr(Me)-OBn (58a) em CDCl_3	18
Espectro nº 19: Espectro de RMN ^{13}C do Boc-MeTyr(Me)-OBn (58a) em CDCl_3	19
Espectro nº 20: Espectro de DEPT 135 do Boc-MeTyr(Me)-OBn (58a) em CDCl_3	20
Espectro nº 21: Espectro de IV do Boc-L-Leu-L-Pro-OH (57b)	21
Espectro nº 22: Espectro de RMN ^1H do Boc-L-Leu-L-Pro-OH (57b) em CDCl_3	22
Espectro nº 23: Espectro de RMN ^1H do H-L-MeTry(Me)-OBn (58b) em CDCl_3	23
Espectro nº 24: Espectro de RMN ^1H do Boc-L-Leu-L-Pro-L-MeTry(Me)-OBn (59b) em CDCl_3	24
Espectro nº 25: Espectro de IV do Boc-L-Leu-OH	25
Espectro nº 26: Espectro de IV do Boc-L-MeLeu-OH	26
Espectro nº 27: Espectro de RMN ^1H Boc-L-MeLeu-OH em CDCl_3	27
Espectro nº 28: Espectro de RMN ^{13}C Boc-L-MeLeu-OH em CDCl_3	28
Espectro nº 29: Espectro de DEPT 135 Boc-L-MeLeu-OH em CDCl_3	29
Espectro nº 30: Espectro de IV do Boc-L-MeLeu-OBn	30
Espectro nº 31: Espectro de RMN ^1H Boc-L-MeLeu-OBn em CDCl_3	31
Espectro nº 32: Espectro de DEPT 135 Boc-L-MeLeu-OBn em CDCl_3	32
Espectro nº 33: Espectro de RMN ^{13}C Boc-L-MeLeu-OBn em CDCl_3	33

Espectro nº 34: Espectro de IV do Boc-L-Pro-OH (55)	34
Espectro nº 35: Espectro de RMN ¹ H Boc-L-Pro-OH (55) em CDCl ₃	35
Espectro nº 36: Espectro de PENDANT Boc-L-Pro-OH (55) em CDCl ₃	36
Espectro nº 37: Espectro de IV do Boc-L-Pro-OBn (56)	37
Espectro nº 38: Espectro de RMN ¹ H Boc-L-Pro-OBn (56) em CDCl ₃	38
Espectro nº 39: Espectro de DEPT 135 Boc-L-Pro-OBn (56) em CDCl ₃	39
Espectro nº 40: Espectro de RMN ¹³ C Boc-L-Pro-OBn (56) em CDCl ₃	40
Espectro nº 41: Espectro de IV do Boc-L-Leu-L-Pro-OBn (57)	41
Espectro nº 42: Espectro de RMN ¹ H Boc-L-Leu-L-Pro-OBn (57) em CDCl ₃	42
Espectro nº 43: Espectro de PENDANT Boc-L-Leu-L-Pro-OBn (57) em CDCl ₃	43
Espectro nº 44: Espectro de IV do Boc-L-MeTyr(Me)-OMe (58)	44
Espectro nº 45: Espectro de RMN ¹ H Boc-L-MeTyr(Me)-OMe (58) em CDCl ₃	45
Espectro nº 46: Espectro de RMN ¹³ C Boc-L-MeTyr(Me)-OMe (58) em CDCl ₃	46
Espectro nº 47: Espectro de IV do Tripeptídeo (59)	47
Espectro nº 48: Espectro de RMN ¹ H do Tripeptídeo (59) CDCl ₃	48
Espectro nº 49: Espectro de RMN ¹³ C Tripeptídeo (59) em CD ₃ CN	49
Espectro nº 50: Espectro de DEPT 135 do Tripeptídeo (59) em CD ₃ CN	50
Espectro nº 51: Espectro de COSY e HMQC do Tripeptídeo (59) em CD ₃ CN	51
Espectro nº 52: Espectro expandido de COSY do Tripeptídeo (59) em CD ₃ CN	52

Espectro nº 53: Espectro expandido de COSY do Tripeptídeo (59)	
em CDCl ₃	53
Espectro nº 54: Espectro de massas do Tripeptídeo (59)	54
Espectro nº 55: Espectro de IV do Cbz-Thr(TBS)-OH (60)	55
Espectro nº 56: Espectro de RMN ¹ H do Cbz-Thr(TBS)-OH (60)	
em CDCl ₃	56
Espectro nº 57: Espectro de IV do (2S)-Hiv-OTce (61)	57
Espectro nº 58: Espectro de RMN ¹ H do (2S)-Hiv-OTce (61)	
em CDCl ₃	58
Espectro nº 59: Espectro de PENDANT do (2S)-Hiv-OTce (61)	
em CDCl ₃	59
Espectro nº 60: Espectro de IV do D-Valinol (62)	60
Espectro nº 61: Espectro de RMN ¹ H do D-Valinol (62)	
em CDCl ₃	61
Espectro nº 62: Espectro de IV do Boc-D-Valinol (63)	62
Espectro nº 63: Espectro de RMN ¹ H do Boc-D-Valinol (63)	
em CDCl ₃	63
Espectro nº 64: Espectro de RMN ¹³ C Boc-D-Valinol (63)	
em CDCl ₃	64
Espectro nº 65: Espectro de IV do Boc-D-Valinal (64)	65
Espectro nº 66: Espectro de RMN ¹ H do Boc-D-Valinal (64)	
em CDCl ₃	66
Espectro nº 67: Espectro de PENDANT do Boc-D-Valinal (64)	
em CDCl ₃	67
Espectro nº 68: Espectro de IV do Boc-Est-OEt (65)	68

Espectro nº 69: Espectro de RMN ¹ H do Boc-Est-OEt (65) em CDCl ₃	69
Espectro nº 70: Espectro de RMN ¹³ C Boc-Est-OEt (65) em CDCl ₃	70
Espectro nº 71: Espectro de IV da oxazolidinona (66)	71
Espectro nº 72: Espectro de RMN ¹ H da oxazolidinona (66) em CDCl ₃	72
Espectro nº 73: Espectro de IV do Boc-Est(SEM)-OEt (67)	73
Espectro nº 74: Espectro de RMN ¹ H do Boc-Est(SEM)-OEt (67) em CDCl ₃	74
Espectro nº 75: Espectro de PENDANT do Boc-Est(SEM)-OEt (67) em CDCl ₃	75
Espectro nº 76: Espectro de RMN ¹ H do Boc-Est(Ac)-Hiv-OTce (68) em CDCl ₃	76
Espectro nº 77: Espectro de PENDANT do Boc-Est(Ac)-Hiv-OTce (68) em CDCl ₃	77
Espectro nº 78: Espectro de IV do Cbz-Thr(TBS)-Est-OEt (69)	78
Espectro nº 79: Espectro de RMN ¹ H do Cbz-Thr(TBS)-Est-OEt (69) em CDCl ₃	79
Espectro nº 80: Espectro de COSY do Cbz-Thr(TBS)-Est-OEt (69) em CDCl ₃	80
Espectro nº 81: Espectro de HMQC do Cbz-Thr(TBS)-Est-OEt (69) em CDCl ₃	81
Espectro nº 82: Espectro de HMQC expandido na região de 0,0-5,0 ppm do Cbz-Thr(TBS)-Est-OEt (69) em CDCl ₃	82
Espectro nº 83: Espectro de HMQC expandido na região de 0,5-3,5 ppm do Cbz-Thr(TBS)-Est-OEt (69) em CDCl ₃	83
Espectro nº 84: Espectro de PENDANT do Cbz-Thr(TBS)-Est-OEt (69)	

em CDCl ₃	84
Espectro nº 85: Espectro de IV do Cbz-Thr(TBS)-Est-OTce (70)	85
Espectro nº 86: Espectro de RMN ¹ H do Cbz-Thr(TBS)-Est-OTce (70) em CDCl ₃	86
Espectro nº 87: Espectro de RMN ¹ H do Cbz-Thr(TBS)-Est(SEM)-OEt (71) em CDCl ₃	87
Espectro nº 88: Espectro de RMN ¹³ C do Cbz-Thr(TBS)-Est(SEM)-OEt (71) em CDCl ₃	88
Espectro nº 89: Espectro de PENDANT do Cbz-Thr(TBS)-Est(SEM)-OEt (71) em CDCl ₃	89
Espectro nº 90: Espectro de IV do Cbz-Thr(TBS)-Est-OH (72)	90
Espectro nº 91: Espectro de RMN ¹ H do Cbz-Thr(TBS)-Est-OH (72) em CDCl ₃	91
Espectro nº 92: Espectro de IV do fragmento 73	92
Espectro nº 93: Espectro de RMN ¹ H do fragmento 73 em CDCl ₃	93
Espectro nº 94: Espectro de COSY do fragmento 73 em CDCl ₃	94
Espectro nº 95: Espectro de COSY expandido na região de 0,0-5,3 ppm do fragmento 73 em CDCl ₃	95
Espectro nº 96: Espectro de COSY expandido na região de 0,0-3,0 ppm do fragmento 73 em CDCl ₃	96
Espectro nº 97: Espectro de COSY expandido na região de 4,0-5,2 ppm do fragmento 73 em CDCl ₃	97
Espectro nº 98: Espectro de COSY expandido na região de 4,0-8,0 ppm do fragmento 73 em CDCl ₃	98
Espectro nº 99: Espectro de HMQC do fragmento 73 em CDCl ₃	99

Espectro nº 100: Espectro de HMQC expandido na região de 0,0-3,0 ppm do fragmento 73 em CDCl ₃	100
Espectro nº 101: Espectro de HMQC expandido na região de 0,9-1,3 ppm do fragmento 73 em CDCl ₃	101
Espectro nº 102: Espectro de HMQC expandido na região de 3,8-5,2 ppm do fragmento 73 em CDCl ₃	102
Espectro nº 103: Espectro de DEPT 135 do fragmento 73 em CDCl ₃	103
Espectro nº 104: Espectro de RMN ¹³ C do fragmento 73 em CDCl ₃	104
Espectro nº 105: Espectro de massas do fragmento 73	105
Espectro nº 106: Espectro de IV do Boc-L-MeLeu-OMe (74)	106
Espectro nº 107: Espectro de RMN ¹ H do Boc-L-MeLeu-OMe (74) em CDCl ₃	107
Espectro nº 108: Espectro de RMN ¹³ C do Boc-L-MeLeu-OMe (74) em CDCl ₃	108
Espectro nº 109: Espectro de IV do Ac-L-Lac-OH (75)	109
Espectro nº 110: Espectro de RMN ¹ H Ac-L-Lac-OH (75) em CDCl ₃	110
Espectro nº 111: Espectro de PENDANT Ac-L-Lac-OH (75) em CDCl ₃	111
Espectro nº 112: Espectro de IV do Ac-L-Lac-L-Pro-OBn (76)	112
Espectro nº 113: Espectro de RMN ¹ H Ac-L-Lac-L-Pro-OBn (76) em CDCl ₃	113
Espectro nº 114: Espectro de PENDANT Ac-L-Lac-L-Pro-OBn (76) em CDCl ₃	114
Espectro nº 115: Espectro de IV da cadeia lateral (77)	115
Espectro nº 116: Espectro de RMN ¹ H da cadeia lateral (77) em CDCl ₃	116

Espectro nº 117: Espectro de DEPT 135 da cadeia lateral (77) em CDCl ₃	117
Espectro nº 118: Espectro de RMN ¹³ C da cadeia lateral (77) em CDCl ₃	118
Espectro nº 119: Espectro de massas da cadeia lateral (77)	119
Espectro nº 120: Espectro de RMN ¹ H do D-Val(TBS)-OH em CDCl ₃	120
Espectro nº 121: Espectro de PENDANT do D-Val(TBS)-OH em CDCl ₃	121
Espectro nº 122: Espectro de IV L-Lac(TBS)-OMe	122
Espectro nº 123: Espectro de RMN ¹ H do L-Lac(TBS)-OMe em CDCl ₃	123
Espectro nº 124: Espectro de IV L-Lac(TBS)-OEt	124
Espectro nº 125: Espectro de RMN ¹ H do L-Lac(TBS)-OEt em CDCl ₃	125
Espectro nº 126: Espectro de PENDANT do L-Lac(TBS)-OEt em CDCl ₃	126
Espectro nº 127: Espectro de RMN ¹ H do benzil-2,2,2-tricloroacetimidato em CDCl ₃	127
Espectro nº 128 Espectro de PENDANT do benzil-2,2,2-tricloroacetimidato em CDCl ₃	128

1. INTRODUÇÃO

1.1 – Depsipeptídeo e Tamandarinas A e B

Depsipeptídeo são oligômeros similares aos peptídeos, mas os α -aminoácidos nessas estruturas são parcialmente ou completamente substituídos por hidróxi-ácidos e as ligações peptídicas substituídas por ésteres (RIGUERA, 1999).

Tamandarinas A e B (**1**) e (**2**), (Figura 01) são dois novos ciclodepsipeptídeos isolados de uma ascídea da família Didemnidae, invertebrado marinho recolhido na ilha de Tamandaré, litoral do Rio de Janeiro (Figura 02). Suas estruturas moleculares são similares à estrutura da Didemnina B (**3**), um potente antiviral, imunossupressor e antitumoral (FENICAL, 2000).

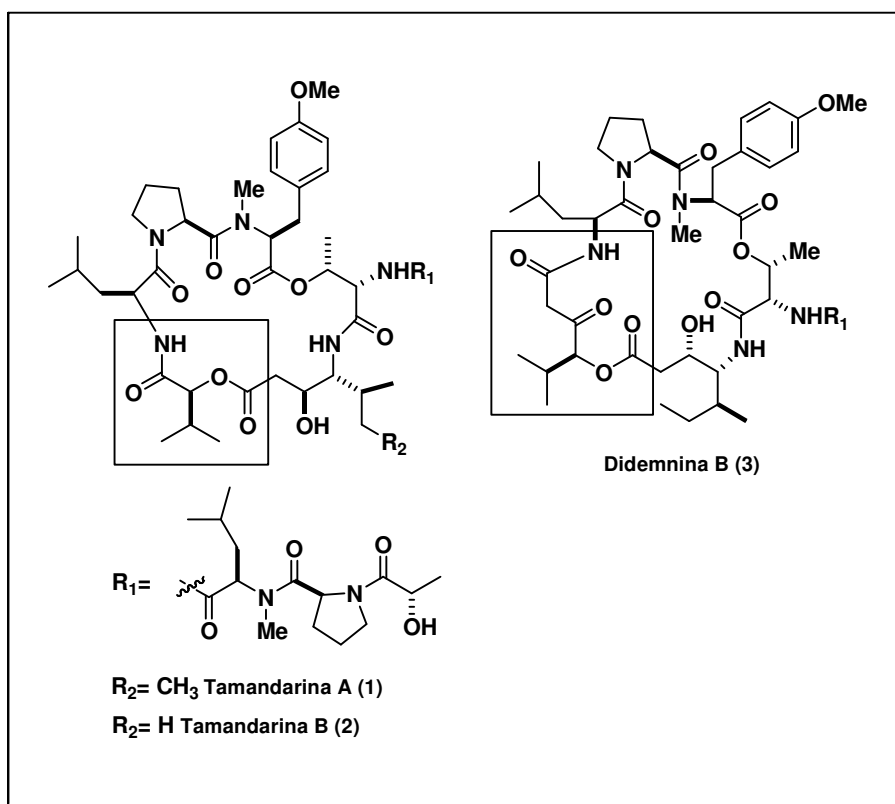


Figura 01: Estruturas das Tamandarinas A e B e Didemnina B



Figura 02: Invertebrado marinho do qual foram isoladas as Tamandarinas A e B

1.2 – Nomenclatura dos ciclodepsípeptídeo

As Tamandarinas diferem estruturalmente das Didemninas por possuírem o ácido α -hidróxi-isovalérico (**Hiv**) ao invés do ácido α -(α -hidróxi-isovaleril)-propiónico (**Hip**), unidade presente em todas as Didemninas do mesmo gênero. A Tamandarina B apresenta o resíduo norestatina ao invés do resíduo isoestatina, como na Tamandarina A.

O macrociclo é numerado a partir da unidade isoestatina ou norestatina, como resíduo **1**, Hiv como resíduo **2**, e assim por diante. A treonina é o resíduo **6** e o *N*-Me-D-Leucina pertencente a cadeia lateral são numerados consecutivamente. Essa conversão permite uma conveniente descrição dos macrociclos, sem causar equívoco (Figura 03), (JOULLIÉ, 2002a).

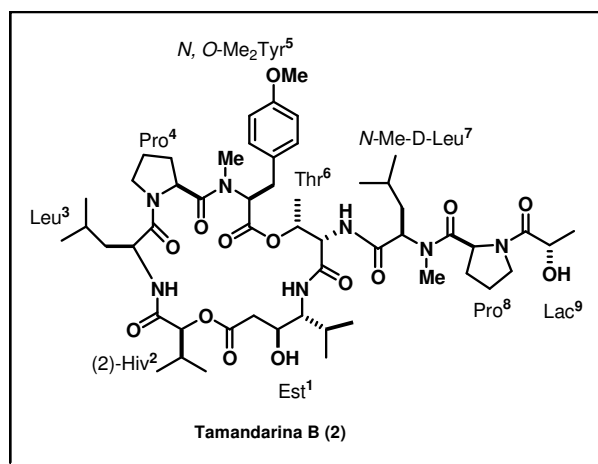


Figura 03: Nomenclatura das Tamandarinas A e B

1.3 – Atividade biológica das Tamandarinas A e B

A homologia estrutural da Tamandarina A com as Didemninas permite antecipar a similaridade nas atividades biológicas, já conhecidas na substância **3**. O extrato desse invertebrado marinho conseguiu inibir *in vitro* a multiplicação das células cancerosas de mama, ovário, próstata, pulmão, rins e pescoço. A Tamandarina A reteve os níveis de atividade antitumoral (1 a 2 ng/mL) inibindo a biosíntese de proteínas em células tumorais (JOULLIÉ, 2001a). A baixa concentração de **1** e **2** no extrato impede que a atividade biológica seja completamente investigada. Particularmente, não é possível dizer, categoricamente, se a Tamandarina A reproduz todas as atividades biológicas apresentadas por **3**, *in vitro* e *in vivo*. O que se sabe até o momento é que a Tamandarina A apresentou níveis compatíveis de citotoxicidade quando comparada com a Didemnina B (Tabela 01), (FENICAL, *op.cit.*).

Tabela 01: Valores de citotoxicidade em células tumorais, IC₅₀

	Tamandarina A (ng/mL)	Didemnina B (ng/mL)
carcinoma pancreático Bx-PC3	1,79	2,00
câncer de próstata	1,36	1,53
pescoço	0,99	1,76

Embora, o perfil biológico e o mecanismo de ação das Didemninas e Tamandarinas ainda não estejam completamente elucidados, acredita-se que a cadeia lateral seja responsável pela determinação da atividade biológica desses macrociclos. Estudos comparativos foram realizados a partir de análogos sintéticos,

tanto das Tamandarinas quanto das Didemninas (Figura 04), e os resultados demonstram que as Tamandarinas sintéticas apresentam níveis de atividade imunossupressora superiores às apresentadas pelas Didemninas sintéticas (Tabela 02), (JOUILLÉ, 2001a).

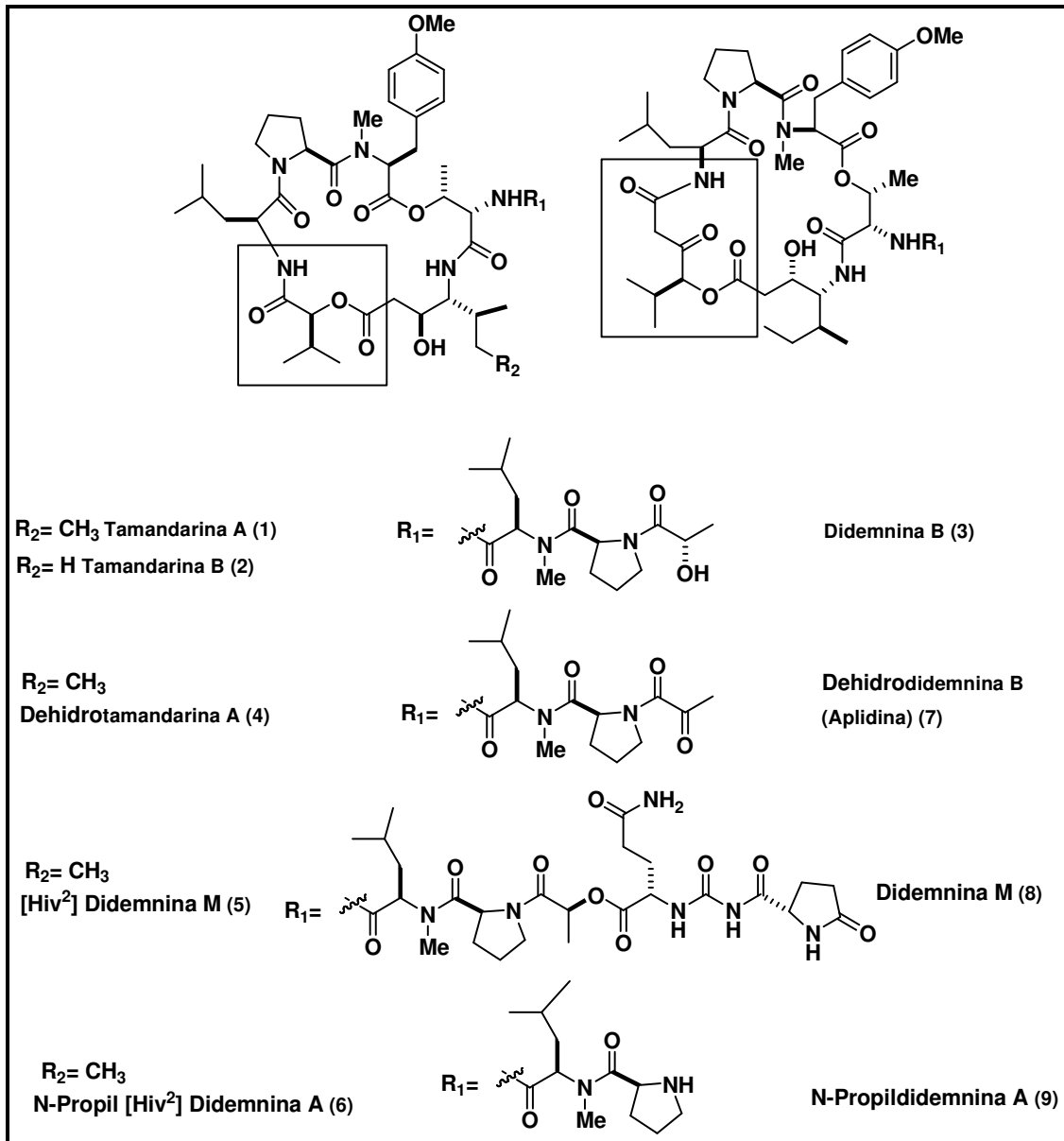


Figura 04: Análogos das Tamandarinas e Didemninas

Dehidro-didemnina B (Aplidina) (**7**), que contém o resíduo piruvila ao invés do grupo lactila como em **3** apresentou dez vezes mais cardiotoxicidade, enquanto que a Didemnina B apresentou baixos índices nos testes preliminares. Já a Didemnina M (**8**) que tem a cadeia lateral alongada, mostrou resultados excepcionais com relação à atividade imunossupressora, apresentando 0,76 pM de IC₅₀. N-propildidemnina A (**9**) que não possui o grupo lactila, apresentou citotoxicidade compatível a Didemnina B, (Tabela 02).

Tabela 02: importância da cadeia lateral na atividade biológica dos macrociclos

Substâncias analisadas	Atividade imunossupressora	Citotoxicidade/IC ₅₀ contra células P388
Didemnina A	0,98 nM	11,0 nM
Didemnina B (3)	0,42 nM	1,80 nM
Dehidro-didemnina B (Aplidina) (7)	0,38 nM	0,18 nM
Didemnina M (8)	0,00076 nM	1,50 nM

A Tamandarina B e os análogos sintéticos **4**, **5** e **6** foram expostos ao contato com diferentes grupos de células por um período de 48 h e as medidas do grau de inibição foram realizadas (Tabela 03).

Tabela 03: Grau de inibição em testes preliminares

Substâncias analisadas	Grau de Inibição (IG ₅₀)	50% das Células mortas (LC ₅₀)
Didemnina B (3)	13 nM	3,8 µM
Tamandarina B (2)	2,3 nM	1,4 µM
Dehidro-tamandarina A (4)	1,0 nM	2,7 µM
[Hiv ²] Didemnina M (5)	4,0 nM	7,6 µM
N-propil [Hiv ²] didemnina A (6)	16 nM	10,2 µM

Os dados de citotoxicidade mostram que a Tamandarina B é mais ativa que a Didemnina B e que a Dehidro-tamandarina A exibe um potencial dez vezes maior que a Didemnina. Ambos [Hiv²] didemnina M e *N*-propil [Hiv²] didemnina A possuem citotoxicidade compatível, embora, a atividade imunossupressora de **5** ainda esteja sendo testada. As modificações realizadas na cadeia lateral destes ciclodepsipeptídeos constituem uma forte evidência de que as Tamandarinas A e B apresentam as atividades biológicas já investigadas nas Didemninias, ao longo dos mais de 20 anos de pesquisa (RINEHART, 1981; GERWICK, 1987; LI, 1992; WATTERS, 1993; WIPF, 1995).

1.4 – Primeira síntese total da Tamandarina A

A primeira síntese total do ciclodepsipeptídeo, Tamandarina A, apresentada por Joullié *et al* possui três fragmentos importantes como podem ser vistos na análise retrossintética abaixo (Figura 05), (JOULLIÉ, 1999).

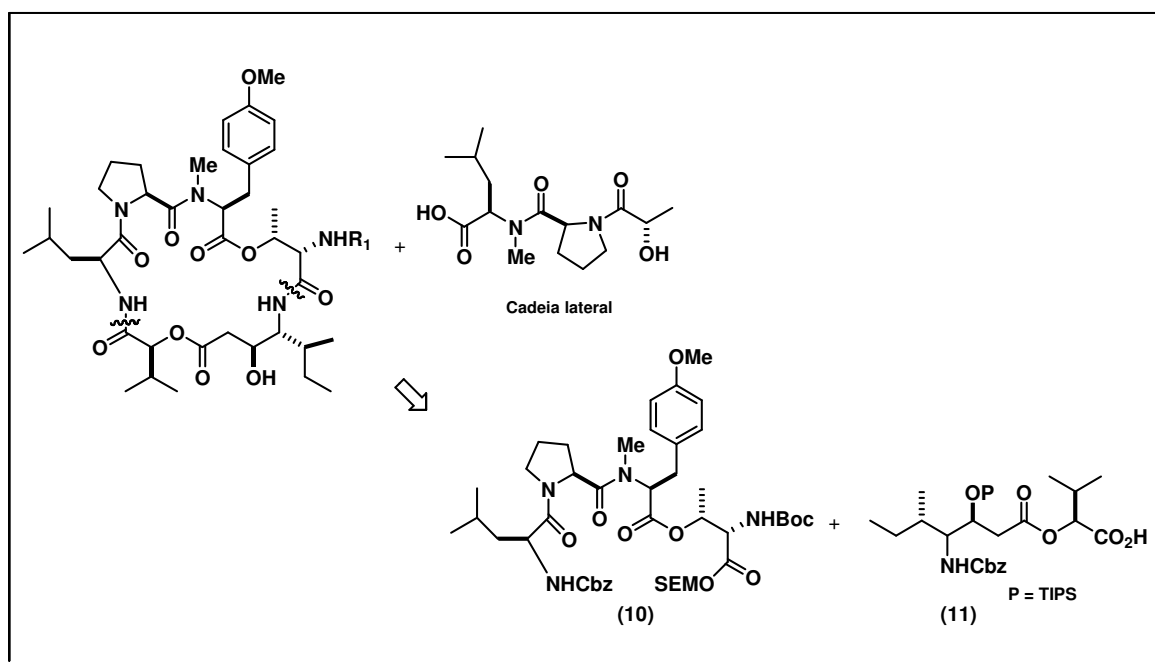


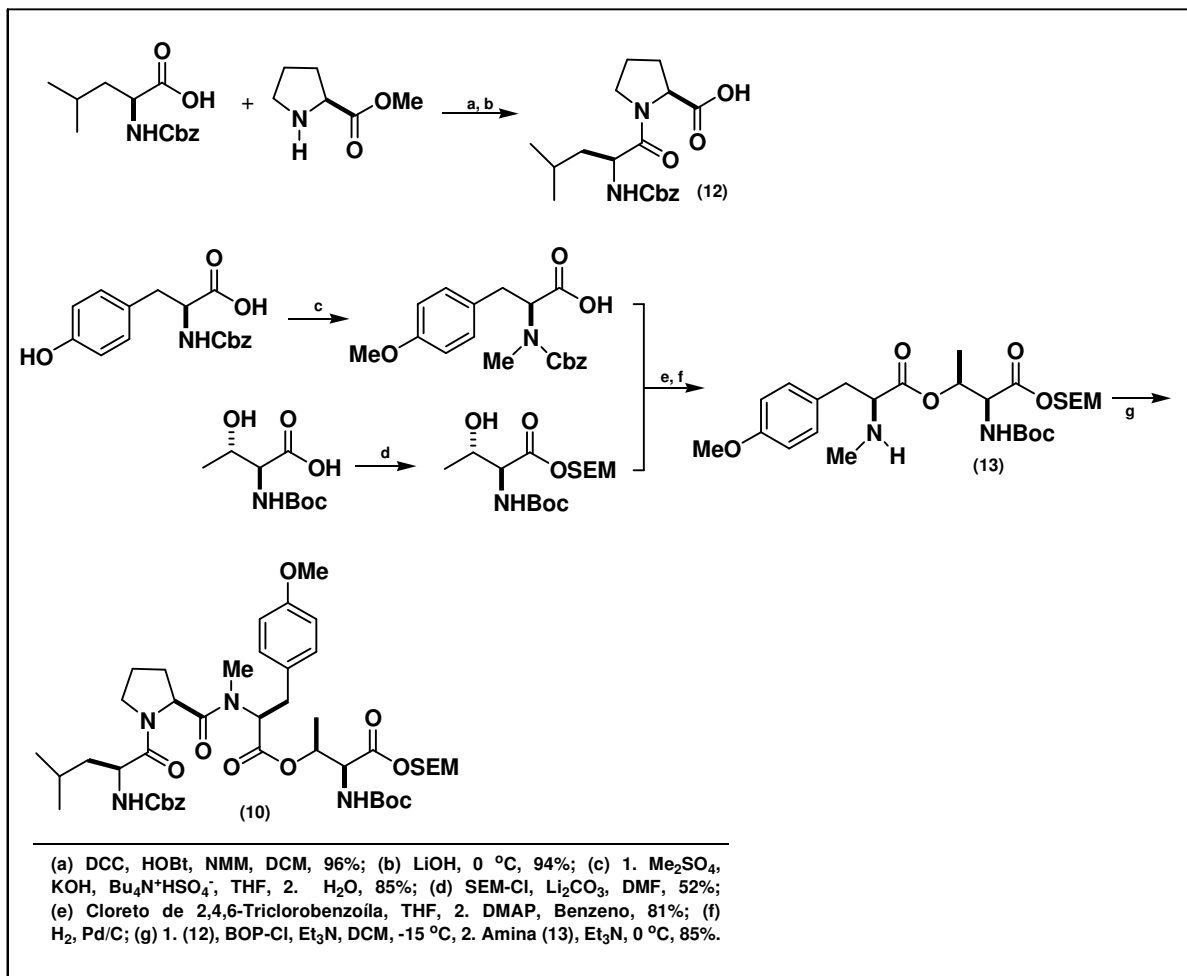
Figura 05: Análise retrossintética da Tamandarina A

A desconexão do macrociclo gerou um tetrapeptídeo **10** e o derivado Hiv-isoestatina, fragmento **11**. A cadeia lateral, constituída pelos aminoácidos L-Me-leucina, L-prolina e o ácido (S)-lático, foi o último fragmento manipulado nesta síntese total, permitindo durante todo o processo que o planejamento sintético fosse convergente.

1.4.1 – Síntese do tetrapeptídeo **10**

A primeira parte dessa síntese envolve o acoplamento dos aminoácidos Cbz-Leu-OH e L-Pro-OMe empregando DCC que após a hidrólise gera o ácido carboxílico **12**.

O próximo passo foi efetuar a dialquilação da tirosina protegida na presença de um catalisador para transferência de fase. O Boc-L-treonina foi estrategicamente protegido com cloreto de 2-(trimetilsilil)-etóximetila (Cl-SEM), sendo em seguida acoplado, via procedimento de Yamaguchi, ao Cbz-*N,O*-dimetil-L-tirosina, gerando um éster. O tetrapeptídeo pode ser concluído após a hidrogenação catalítica do respectivo éster, gerando a amina secundária **13** que, em presença do ácido **12** foi acoplado em bom rendimento com BOP-Cl (JOULLIÉ, 1990), (Esquema 01).

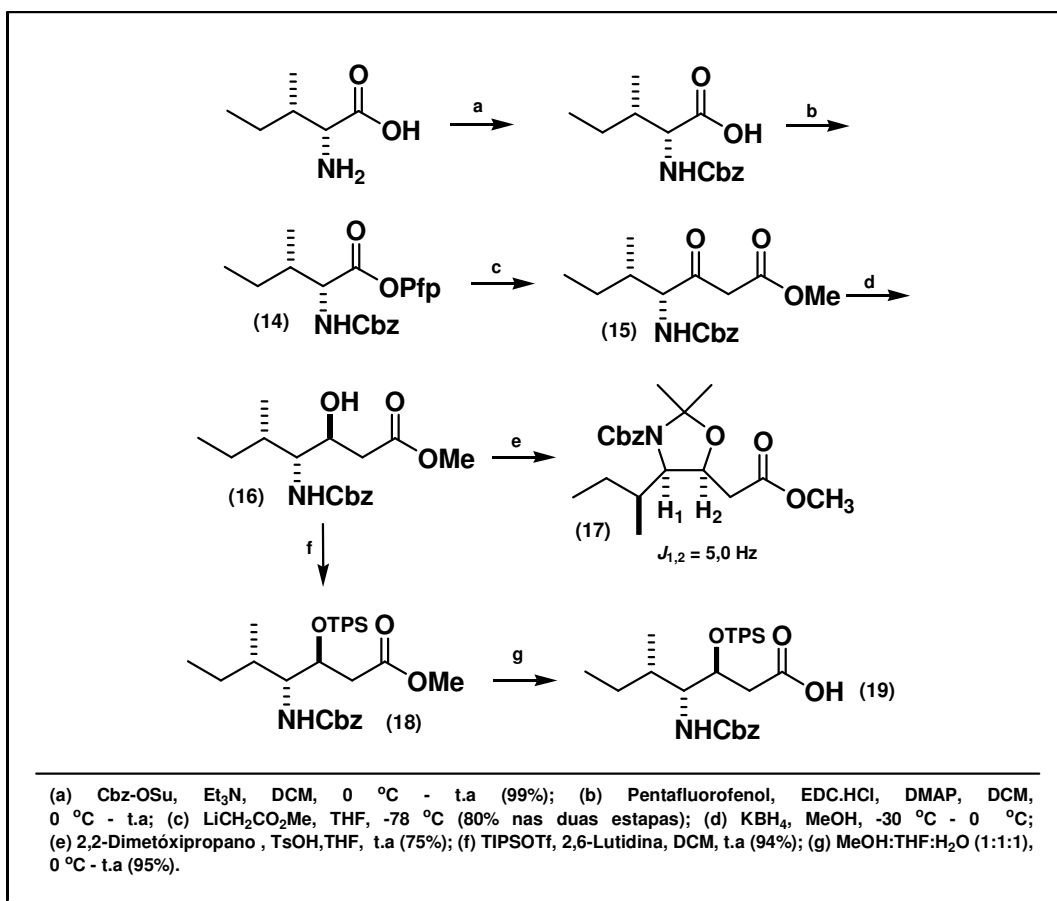


Esquema 01: Síntese do tetrapeptídeo **10** a partir dos aminoácidos protegidos

1.4.2 – Síntese da Hiv-isoestatina (**11**)

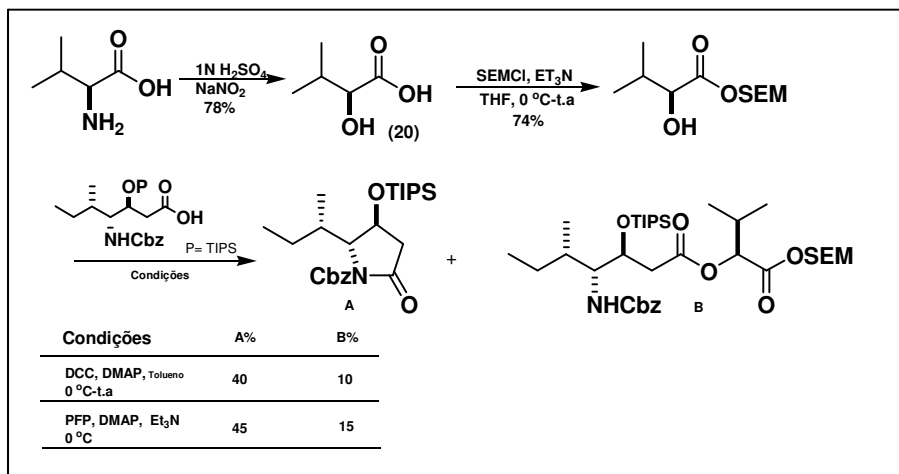
A síntese do fragmento **11** foi iniciada com a proteção do aminoácido D-isoleucina com Cbz. Após uma investigação exaustiva, a condensação do éster ativado **14** com o enolato de lítio gerou o β-cetoéster **15**. A etapa-chave dessa síntese envolve a redução seletiva da cetona com KBH₄, gerando uma mistura diastereoisomérica de razão 11:1. O isolamento de **16** permitiu confirmar que a estereoquímica do estereoisômero majoritário em C 3 é (S), a partir das constantes de acoplamento geradas pela oxazolidina ($J_{1,2} = 5,0$ Hz) **17**. A conversão da hidroxila

secundária ao éter protegido, seguida da hidrólise em **18** levou ao ácido carboxílico **19** sem comprometimento dos centros estereogênicos (Esquema 02).

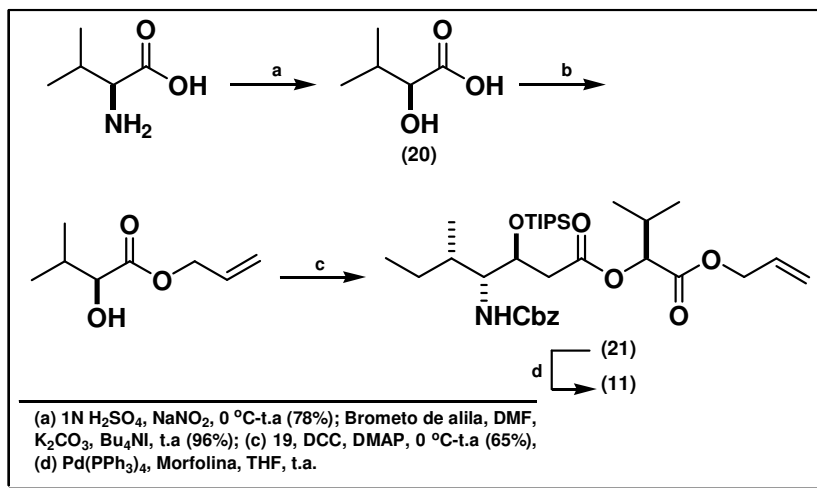


Esquema 02: Síntese da isoestatina a partir da D-isoleucina

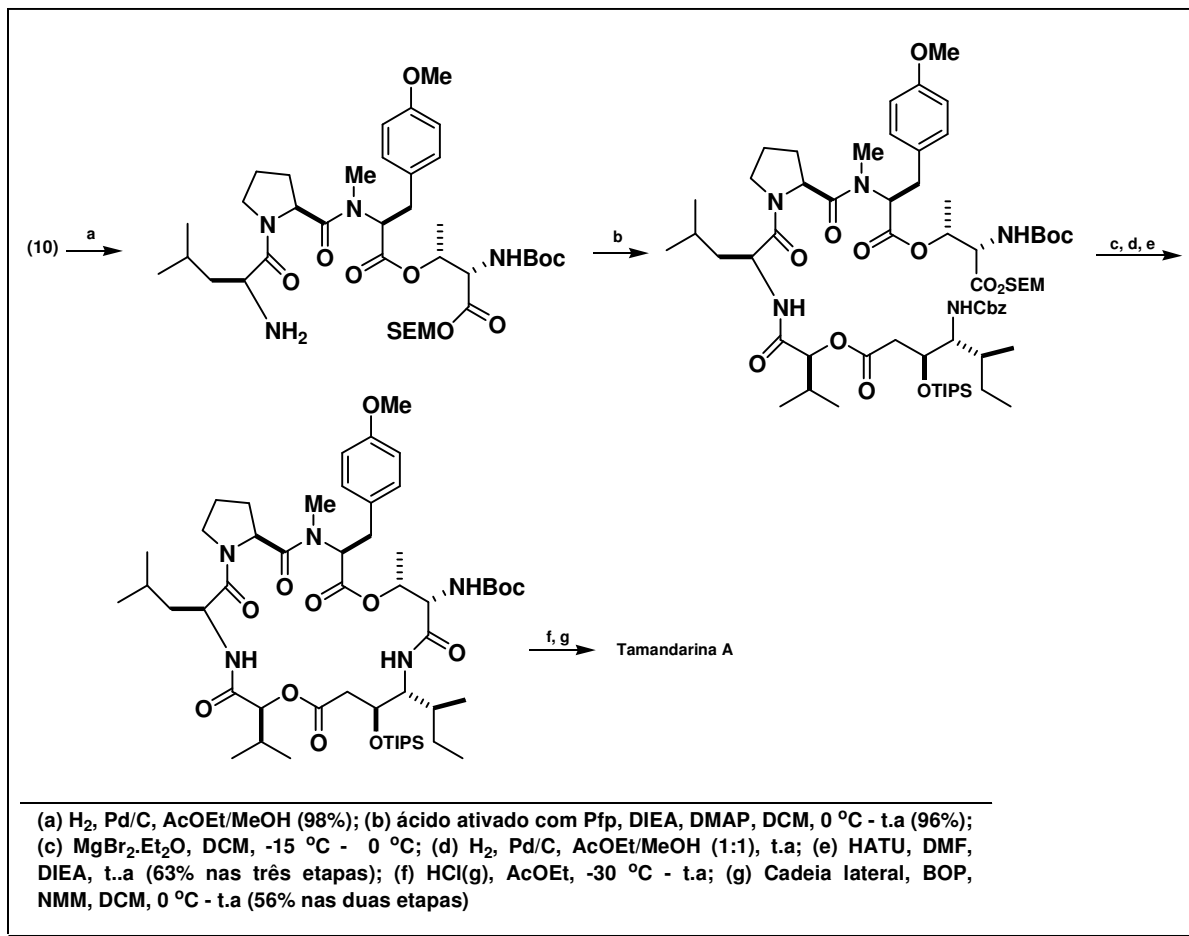
Com o ácido carboxílico **19** em mãos, o próximo passo foi gerar o ácido hidróxi-isovalérico (**20**) a partir do aminoácido correspondente. Nesta etapa da síntese, um cuidado especial teve que ser tomado, já que algumas tentativas anteriores, onde (SEM) foi usado como grupo de proteção do ácido **20**, um produto majoritário de lactamização foi obtido após o acoplamento com DCC e o mesmo observado quando o éster foi ativado com (Pfp) (Esquema 03) (FENICAL, 2000). O problema pode ser contornado quando brometo de alila foi empregado na esterificação de **20** (Esquema 04).



Esquema 03: Formação do produto de lactamização

Esquema 04: Síntese do fragmento **11** a partir do éster alílico

Nesta etapa, a clivagem seletiva dos grupos de proteção nos fragmentos **10** e **11** e a escolha dos reagentes de acoplamento foram fundamentais para o sucesso da síntese do macrociclo (Esquema 05). O desenvolvimento dessa estratégia sintética permitiu que análogos das Tamandarinas A e B fossem sintetizados e utilizados em testes farmacológicos que estão em desenvolvimento (Figura 04).



Esquema 05: Síntese total da Tamandarina A

1.5 – Grupos de proteção e racemização de aminoácidos

A manipulação de aminoácidos em Síntese Orgânica pode ser um obstáculo desafiador, levando em conta que a acidez do hidrogênio α à carbonila poderá favorecer a racemização durante a introdução e remoção dos grupos de proteção com um certo grau de facilidade (Figura 06). A escolha dos grupos de proteção, que geralmente depende da seqüência do peptídeo, define toda estratégia sintética (HECHT, 1998). Por esta razão, é fundamental que estes grupos sejam ortogonais e de fácil remoção ao término da síntese.

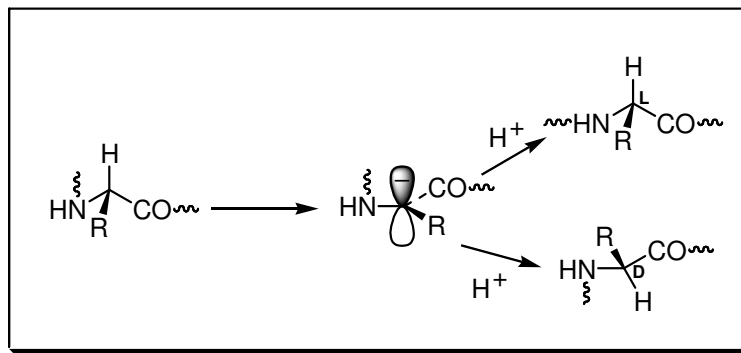


Figura 06: Racemização de aminoácido

O uso do benzilóxicarbonil (Cbz) e 9-fluorenil-metóxicarbonil (Fmoc) como grupos de proteção temporários de aminas primárias e secundárias e especialmente para aminoácidos, foi uma importante ferramenta no progresso da química de peptídeos (KOCIENSKI, 1994 e GREENE, 1999). Estes carbamatos, bem como o *tert*-butóxicarbonil (Boc), são muito úteis na minimização da racemização, geralmente favorecida pela formação de oxazolonas, quando aminoácidos *N*-acilados estão presentes (NÁGERA, 2002), (Figura 07).

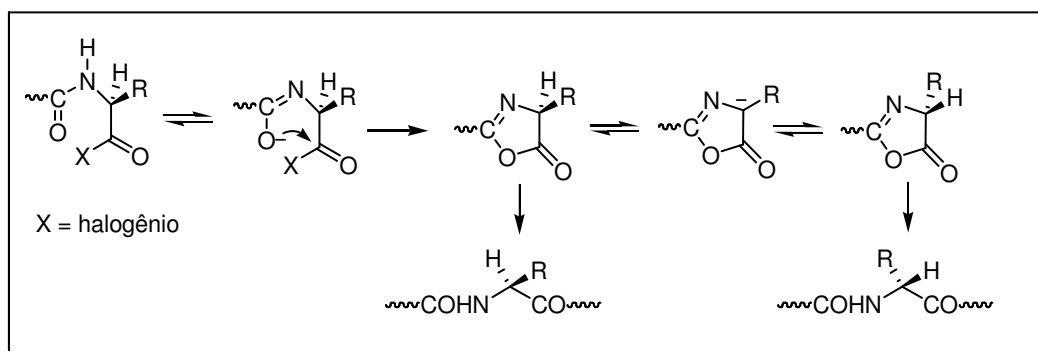


Figura 07: Formação de oxazolonas a partir de aminoácidos protegidos

A situação torna-se mais crítica e um cuidado especial deve ser tomado, quando o aminoácido é protegido com (Boc) e ao mesmo tempo *N*-metilado. Devido à velocidade de acoplamento ser mais lenta, o substrato ativado, favorece na presença de uma base, o processo de formação do íon oxazolônio, que por sua vez

decompõem-se ao *N*-carbóxiânidrido **22**, através da perda do cátion *tert*-butila (CHAMBERLING, 1997 e COSTE, 1994), (Figura 08).

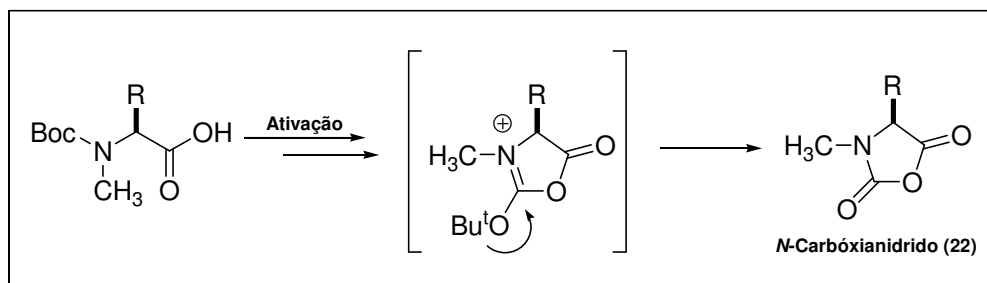


Figura 08: Formação do *N*-carbóxiânidrido

Embora, algumas dificuldades possam ser detectadas ao longo de uma estratégia sintética, a grande vantagem é que estes grupos de proteção podem ser clivados de forma branda sob diferentes condições de reação. Para a introdução do grupo protetor (Boc), o reagente mais útil é o *tert*-butildicarbonato (Boc)₂O, enquanto que para o (Cbz) e (Fmoc) são usados seus correspondentes cloroformatos. Mas, por serem instáveis, apresentarem alto grau de toxicidade e favorecerem reações colaterais, o uso de seus respectivos succinimidatos (Cbz-OSu e Fmoc-Suc) tem sido particularmente útil, promovendo a *N*-proteção na ausência, inclusive, de base.

Os aminoácidos protegidos nem sempre apresentam boa solubilidade frente aos solventes orgânicos mais comuns utilizados em Síntese Orgânica. Objetivando aumentar a solubilidade, tem sido cada vez mais freqüente o emprego dos correspondentes aminoésteres com seus respectivos grupos de proteção (GHOSH, 2001, ARMSTRONG, 1996, BOGER, 2002, HOVEYDA, 2003).

1.5.1 – *N*-metilação de aminoácidos

Aminoácidos *N*-metilados estão presentes em uma grande variedade de produtos naturais (JOUIN, 1989; PETTIR, 1994 e FORSYTH, 2003) e a presença dessas subunidades pode ter um papel fundamental no aumento ou diminuição dos índices de atividades biológicas, em uma estrutura complexa como nos ciclodepsipeptídeos, Didemninas e Tamandarinas (GIRALT, 1997).

A importância dos aminoácidos *N*-metilados compondo estruturas complexas tem sido alvo de interesse dos químicos sintéticos durante décadas. A elaboração de novas metodologias que apresentam baixos custos, baixos níveis de racemização e agentes alquilante eficientes, tem contribuído de forma significativa.

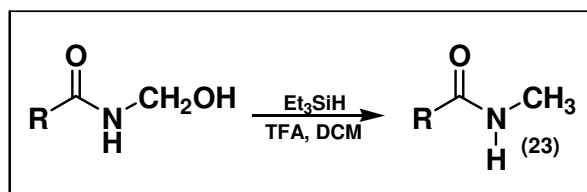
Um dos primeiros relatos na literatura a respeito de metilação de aminoácidos foi publicado por Olsen *et al* em 1969. Neste trabalho, aminoácidos protegidos com (Cbz) e (Boc) foram de forma eficiente alquilados com iodeto de metila em presença de óxido de prata tendo DMF como solvente, em excelentes rendimentos (Tabela 04).

Tabela 04: Metilação de aminoácidos com iodeto de metila e óxido de prata

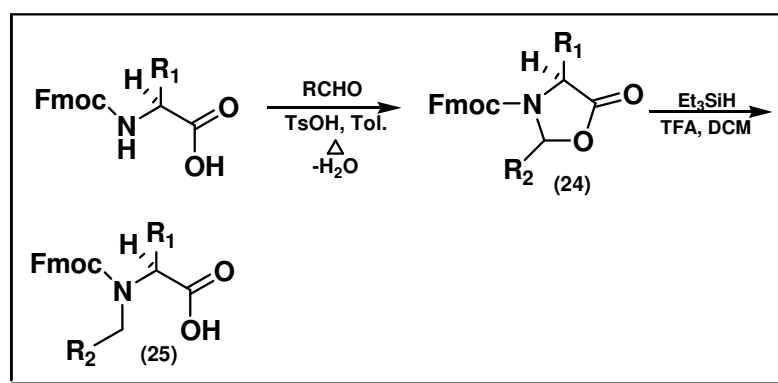
Aminoácidos	Aminoésteres	Rendimento, %
Cbz-Ala-OH	Cbz -MeAla-OMe	94
Cbz-Phe-OH	Cbz-MePhe-OMe	97
Cbz-Val-OBzINO ₂	Cbz-MeVal-OBzINO ₂	93
Boc-Ala-OH	Boc-MeAla-OMe	94
Boc-Ile-OH	Boc-Melle-OMe	98
Boc-Val-OH	Boc-MeVal-OMe	94

Embora o processo não seja racêmico, a hidrólise do éster obtido ao término da reação pode favorecer a racemização (OLSEN, 1969).

Uma alternativa interessante para metilar aminoácidos protegidos com (Fmoc), na ausência de esterificação, foi desenvolvida por Freidinger *et al* em 1983. Uma observação a partir das reduções das amidas preparadas por Weinreb, utilizando trietilsilano e ácido trifluoroacético (TFA) que gera como produto a amida metilada **23** (Esquema 06), permitiu uma aplicação dessa metodologia nas reações de clivagem redutiva das oxazolidinonas **24** geradas a partir da ciclização dos aminoácidos protegidos com os respectivos aldeídos, em presença do ácido *p*-toluenosulfônico (Esquema 07). A Tabela 05 apresenta os resultados obtidos a partir de diferentes aldeídos (FREIDINGER, 1983).



Esquema **06**: Redução de amidas com $\text{Et}_3\text{SiH/TFA}$



Esquema **07**: Ciclização e redução do núcleo oxazolidinona com $\text{Et}_3\text{SiH/TFA}$

Tabela 05: Aminoácidos *N*-Alquilados

Entrada	R ₁	R ₂	Rendimentos, %	
			24	25
a	CH ₃	H	96	98
b	CH ₃	CH ₂ Ph	30	95
c	CH ₃	CH ₃	79	74
d	(CH ₂) ₂ SCH ₃	H	88	22
e	CH ₂ OCH ₂ Ph	H	98	96

O único inconveniente dessa metodologia é que em alguns casos a oxazolidinona pode ser instável o suficiente, não sendo possível o seu isolamento, o que impossibilita a obtenção do produto *N*-alquilado. Embora, os resultados sejam promissores para o uso com (Fmoc) como grupo de proteção, não foram encontrados exemplos de aminoácidos protegidos com (Boc) ou (Cbz) nesta publicação.

A expansão da metodologia apresentada, só foi publicada em 1986 por Ivengar *et al.* Nesta comunicação, algumas oxazolidinonas foram geradas a partir de aminoácidos protegidos com (Boc) e (Cbz) (Tabela 06), seguidas da clivagem redutiva com hidrogênio e Pd/C como catalizador (Esquema 08). O mais importante nesse protocolo é que a clivagem redutiva passa por condições neutras, impossibilitando a recemização (IVENGAR, 1986) (Tabela 06).

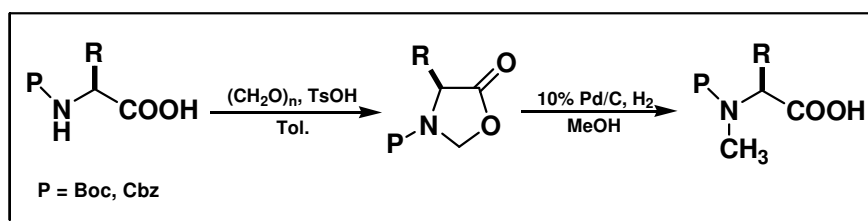
Esquema 08: Ciclização e redução do núcleo oxazolidinona com 10% Pd/C, H₂

Tabela 06: Aminoácidos *N*-Alquilados após clivagem reductiva com H₂ na presença de 10% Pd/C

Entrada	P	R	Entrada	P	R
1	Cbz	CH ₃	7	Boc	CH ₃
2	"	(CH ₃) ₂ CH	8	"	(CH ₃) ₂ CH
3	"	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	9	"	(CH ₃) ₂ CHCH ₂
4	"	CH ₃ CH ₂ CHCH ₂	10	"	CH ₃ CH ₂ CHCH ₂
5	"	PhCH ₂	11	"	PhCH ₂
6	"	HO-C ₆ H ₄ CH ₂			

Um método prático para *N*-metilação de um importante intermediário na síntese da Jasplaquinolida (**26**), um potente inseticida e fungicida (Figura 09), faz uso de hidreto de sódio como base em uma mistura de solventes (THF-DMF) com o sistema mantido sob aquecimento a 60 °C.

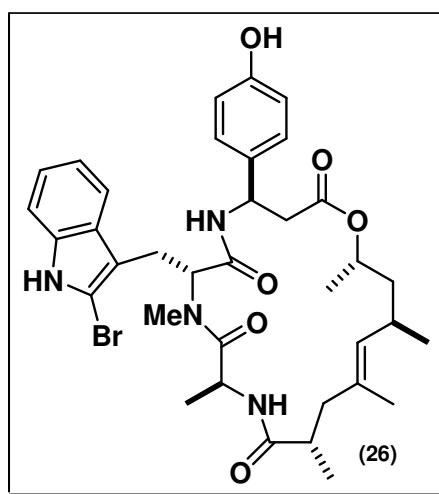
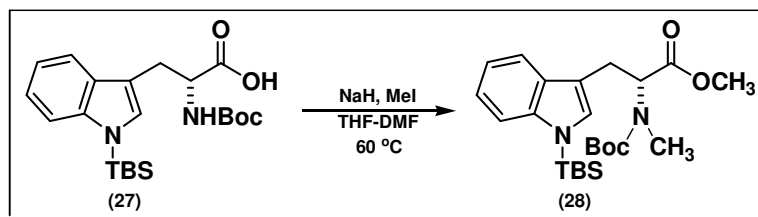


Figura 09: Estrutura da Jasplaquinolida

Embora, o uso de bases fortes e condições vigorosas seja desaconselháveis, por favorecer a racemização, Grieco *et al* provaram que a alquilação do intermediário *N*^α-Boc-*N*^γ-*tert*-butildimetil-D-triptofano (**27**), formou o *N*-metil-éster (**28**) preservando a integridade do centro quiral (Esquema 09), (GRIECO, 1988 a).



Esquema **09**: N-metilação do triptofano **27** usando NaH/Mel

O intermediário Boc-D-MeTyr(TBS)-OH (**29**), presente na estrutura da (+)-Geodiamolida (**30**), isolado de uma esponja marinha com atividade contra os fungos *candida albicans* (Figura 10), foi metilado com iodeto de metila em condições mais brandas de reação, a partir de *t*-BuLi em THF a -78 °C. A vantagem dessa metodologia, é que a baixa temperatura desfavorece a racemização e ao mesmo tempo impede que o agente metilante evapore do meio reacional durante o processo, não sendo necessário usá-lo em excesso, uma vez que o iodeto de metila é cancerígeno (GRIECO, 1988 b).

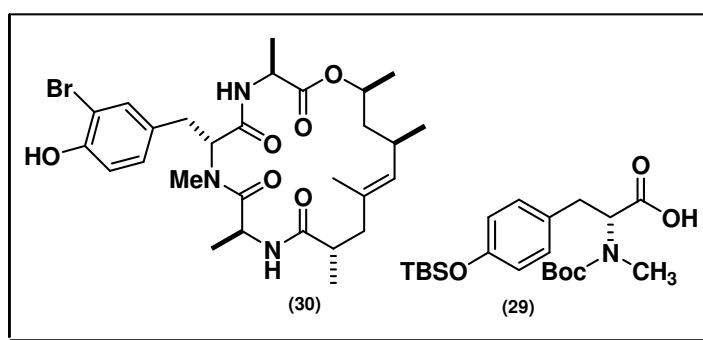
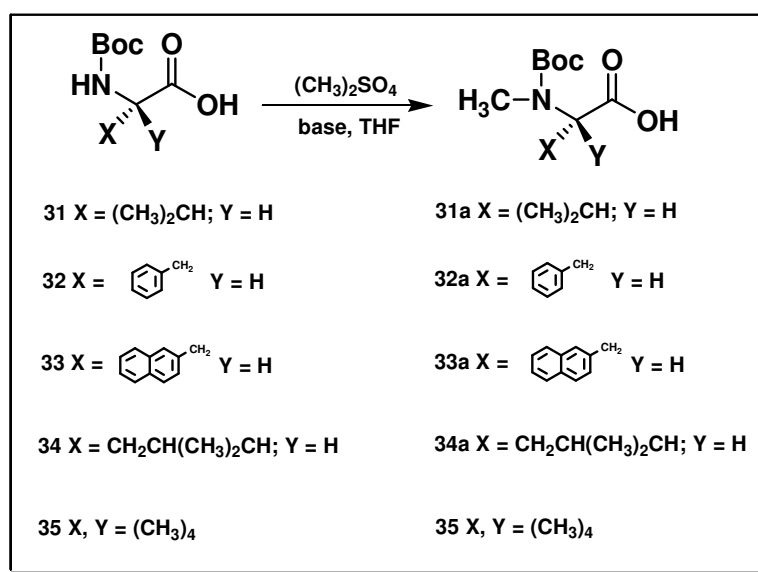


Figura **10**: Estrutura da (+)-Geodiamolida e Boc-D-MeTyr(TBS)-OH

Durante alguns anos, o emprego de bases fortes como NaH e *t*-BuLi nas mais diversas condições de temperatura e o uso de iodeto de metila como agente alquilante, permitiram que intermediários, derivados de aminoácidos fossem alquilados (WHITE, 1989; SHIOIRI, 1994; XUE 1995). Embora, nenhum estudo mais aprofundado sobre a possibilidade de recemização tivesse sido realizado nas

condições já descritas, Prashad *et al* investigaram a metilação de um grupo de aminoácidos protegidos com (Boc), fazendo uso de NaH como base e estabelecendo, a partir dessa investigação que o solvente THF desfavorece o processo de racemização, dentro de um rígido controle de temperatura (17-20 °C) (PRASHAD, 2003).

Inicialmente, o agente alquilante foi o iodeto de metila, mas por dificuldades em mantê-lo no meio reacional e, principalmente por sua toxicidade, melhores resultados foram obtidos com dimetilsulfato, que por ter alto ponto de ebulição permitiu um controle estequiométrico ao longo do processo, e principalmente porque o seu excesso pode ser destruído com eficiência, fazendo uso de uma solução 6 M hidróxido de amônio. Outra novidade apresentada nesta publicação foi à geração de hidróxido de sódio anidro, *in situ*, a partir de uma quantidade catalítica de água. Esta inovação permitiu que o tempo de reação fosse consideravelmente reduzido (1-2 h) (Tabela 07), garantido a integridade do centro quiral em todos os aminoácidos investigados (Esquema 10).

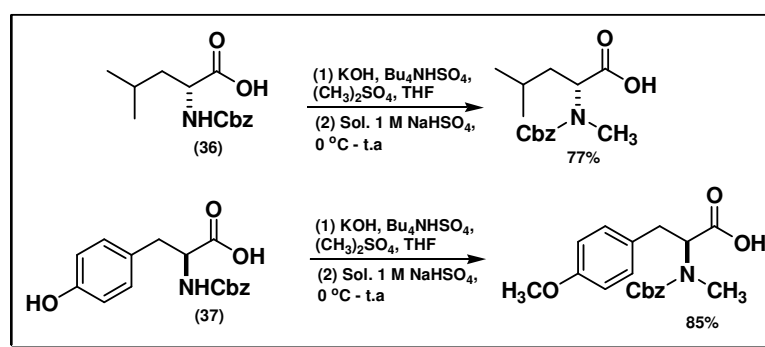


Esquema 10: N-metilação de AA a partir de (CH₃)₂SO₄/NaH catalisada por NaOH

Tabela 07: Tempos e rendimentos obtidos na *N*-metilação de AA

Entrada	Substrato	Produto	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	31	31a	2	91
2	32	32a	2	90
3	33	33a	2	80
4	34	34a	1	92
5	35	35	1	85

A utilização de KOH como uma base mais fraca, comparada ao NaH ou BuLi, foi investigada na alquilação dos aminoácidos protegidos Cbz-D-Leu-OH (**36**) e Cbz-L-Tyr-OH (**37**) (Esquema 11). A reação após a adição de dimetilsulfato e sulfato de tetrabutilamônio, um catalisador de transferência de fase, prosseguiu de forma suave em aproximadamente 50 min. Em seguida, a adição de uma solução 1 M NaHSO₄, com o sistema mantido a 0 °C, leva a pH ácido, promovendo a hidrólise do éster metílico sem comprometer o centro quiral (JOULLIÉ, 1990).

Esquema 11: *N*-metilação dos AA a partir de (CH₃)₂SO₄/KOH

As diversas alternativas apresentadas na literatura para *N*-metilação de aminoácidos têm contribuído de forma significativa para o desenvolvimento de novas moléculas com as mais diversas atividades biológicas (ZHU, 1996; SCHREIBER, 1997 e JOULLIÉ, 2001b).

1.6 – Síntese de peptídeos

A síntese de peptídeos sempre foi uma área que excitou a curiosidade dos químicos orgânicos. A possibilidade de executar em laboratório um dos processos mais complexos da natureza fascina o químico. Em qualquer seqüência de síntese de um determinado polipeptídeo existem dificuldades causadas pelas cadeias laterais dos aminoácidos individuais. Os problemas encontrados são numerosos e variados. Entretanto, alguns deles são comuns a todas as sínteses de peptídeos (ALLINGER, 1978).

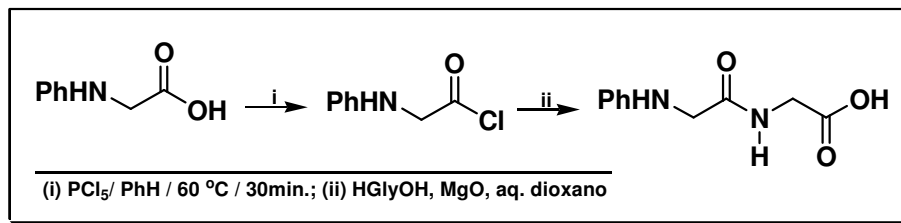
A introdução de grupos de saída ao componente carboxílico de aminoácidos, torna possível o ataque de nucleófilos. Isto é necessário porque normalmente ácidos carboxílicos são desativados e formam sais com aminas à temperatura ambiente e, a formação de amidas diretamente a partir desses sais requer condições drásticas, que é incompatível com grupos sensíveis que estejam presentes ao longo da estrutura molecular (BODANSZKY, 1993).

1.6.1 – Ativação e acoplamento

1.6.1.1 – Cloretos de ácidos

A ativação de aminoácido pela conversão ao correspondente cloreto de ácido, seguido da reação com o grupo amina de outro aminoácido, pelo método Shotten-Baumann (BAYARD, 1957) é em princípio a forma mais simples para sintetizar peptídeos (Esquema 12), mas à medida que a cadeia carbônica vai se alongando, a

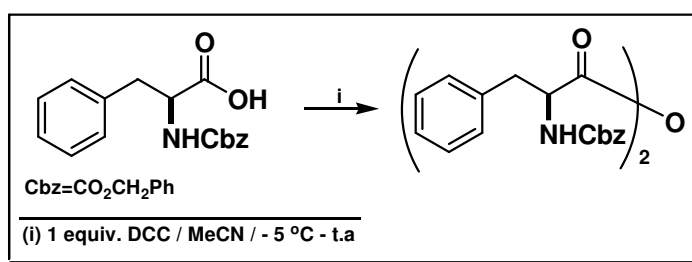
metodologia torna-se inadequada, principalmente quando grupos sensíveis a ácidos estão presentes no peptídeo a ser formado.



Esquema 12: Formação da amida pelo método Shotten-Baumann

1.6.1.2 – Anidridos simétricos

Anidridos simétricos podem ser preparados a partir dos correspondentes acila aminoácidos pelo uso de uma variedade de reagentes, inclusive pela ativação de carbodiimidas como a dicicloexilcarbodiimida (DCC), reagente que, em uma etapa, ativa a carbonila e efetua o acoplamento (Esquema 13). A inconveniência do método é que a metade desse anidrido não é aproveitada após a ligação amida ter sido formada, o que torna o método pouco apreciável (KONIG, 1970 *apud* HECHT, 1998).



Esquema 13: Síntese de anidrido simétrico usando DCC

1.6.1.3 – Nova geração de reagentes de acoplamento

As dificuldades mencionadas acima têm contribuído de forma significativa para o desenvolvimento de novos reagentes de acoplamento que são comumente utilizados na síntese de peptídeos. Entre eles, os sais de fosfônio (CASTRO, 1975), urônio (DOURTOGLOU, 1978), imônio (XU, 1999), imidazolium (ANDERSON, 1958), bem como as carbodiimidas, (SHEEHAN, 1955) e reagentes organofosforados (SHIOIRI, 1972).

1.6.1.3.1 – Reagentes derivados dos sais de fosfônio

Nos anos 70, Castro introduziu Clop e Brop com notável resistência a racemização (Figura 11) (CASTRO, 1972). Após a descoberta do HOBt como aditivo e supressor da racemização, um novo reagente BOP, que é a combinação do Clop com HOBt, foi introduzido em 1975 (CASTRO, *op.cit.*). A grande vantagem do BOP é que além de ser um sólido não higroscópico, pode ser facilmente preparado em larga escala.

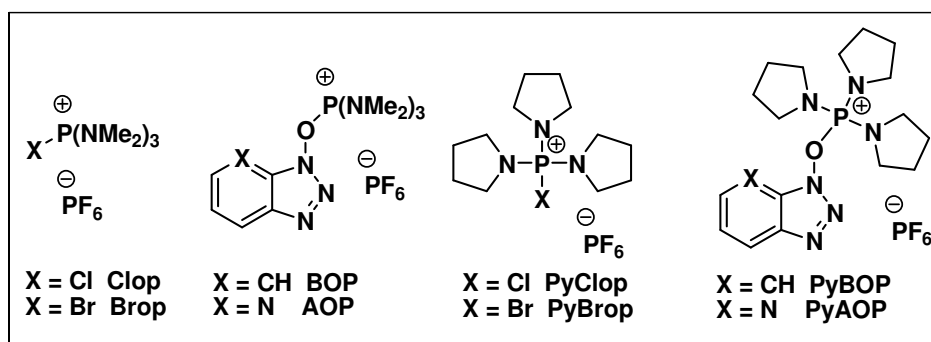
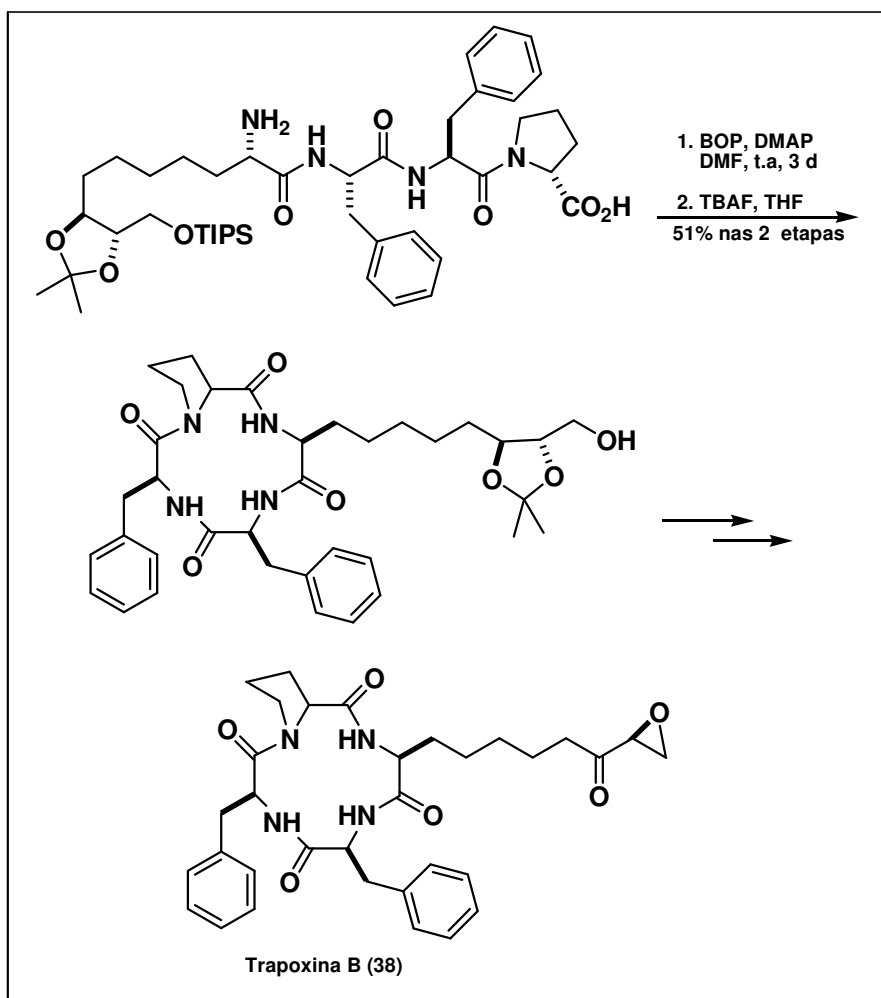


Figura 11: Sais de fosfônio

Schreiber reportou o uso do BOP na ciclização do anel de 12 membros derivado de um tetrapeptídeo na síntese da Trapoxina B (**38**) (SCHREIBER, 1996). O mesmo resultado não foi alcançado usando o protocolo de Schimidit, que faz uso do éster pentafluor-fenil (Pfp) (Esquema 14).

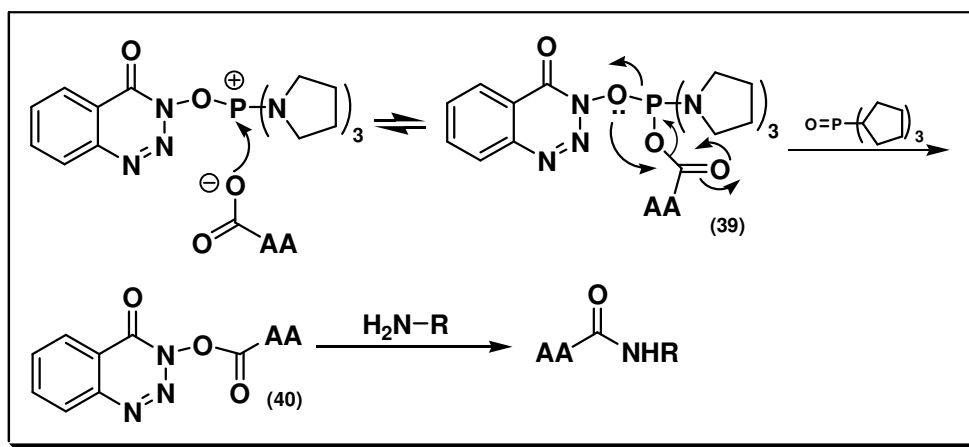


Esquema 14: Utilização do BOP na formação da Trapoxina B

Mais tarde, PyClop, PyBrop e PyBOP (Figura 11) foram introduzidos em acoplamentos difíceis em combinação com DIEA (COSTE, *op.cit*). A vantagem desses reagentes é que o subproduto da reação não é a hexametil-fosforamida (HMPA), uma substância cancerígena (CASTRO, 1990).

O trabalho de Coste reportou que os reagentes halogênio fosfônios dão melhores rendimentos do que os com base no HOBt, em acoplamentos envolvendo aminoácidos *N*-metilados. Por exemplo, PyBrop e PyClop dão 70-85% de rendimento na síntese do Boc-Pro-MeVal-OMe e Cbz-Val-MeVal-OMe, onde PyBOP apresentou apenas 11-26% de rendimento (COSTE, 1991).

Com o sucesso do HOBt como um agente supressivo da racemização, novos derivados têm sido explorados com essa finalidade. Por exemplo, AOP, PyAOP, PyTOP e PyDOP (Figuras 11 e 12). O mecanismo geral para essa classe de substância, envolve o ataque do carboxilato ao fosfônio gerando o intermediário **39** que por sua vez, sofre um rearranjo levando ao éster **40** sendo em seguida, atacado pela amina (Esquema 15).



Esquema 15: Mecanismo proposto para acoplar AA a partir do PyDOP

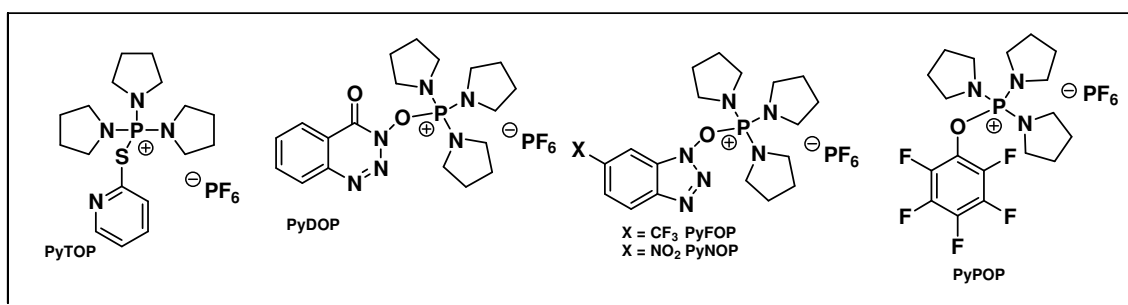
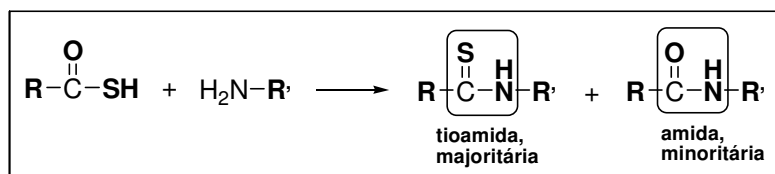


Figura 12: Fosfônios derivados de novos agentes supressivos de racemização

A adição de substituintes desativadores no anel benzotriazol gerou o CF₃-BOP, CF₃-PyBOP e o NO₂-PyBOP (Figura 12). Estes novos reagentes são empregados com eficiência no acoplamento de aminoácidos *N*-metilados (WIJKMANS, 1995).

Um estudo feito por Hoeg-Josem reporta a formação de uma tioamida como produto majoritário e uma amida como produto minoritário, quando o tioácido reagiu com uma amina em presença dos sais de fósforênio (BOP, PyBOP, PyNOP, PyBrop, PyClop, PyFOP, PyPOP e PyDOP) ou de halogênio fósforênios (BOP-Cl e ENDPP). Esta investigação demonstra que o fósforo forma uma ligação mais forte com o oxigênio do que com o enxofre, tornando estes reagentes seletivos na síntese de peptídeos (Esquema 16) (HOEG-JOSEM, 1994).



Esquema 16: Seletividade para O/S

1.6.1.3.2 – Reagentes derivados dos sais de urônio

O primeiro a introduzir o HBTU como progenitor dos reagentes de urônio foi Cross em 1978 (Figura 13) (DOURTOGLOU, *op.cit.*). A partir daí, vários análogos do HBTU foram preparados e investigados por Knorr. Os ânions tetrafluorborato e hexafluorofosfato são geralmente usados por não serem nucleofílicos (KNORR, 1989).

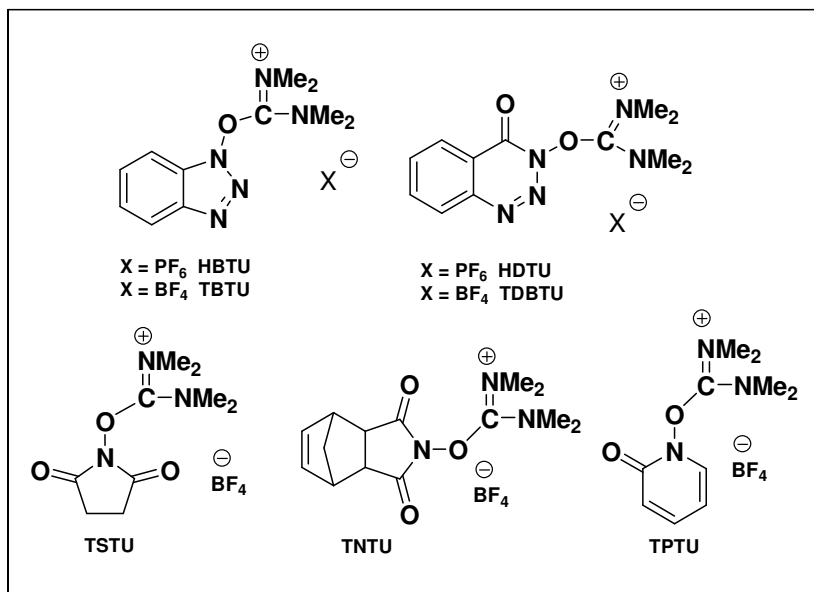
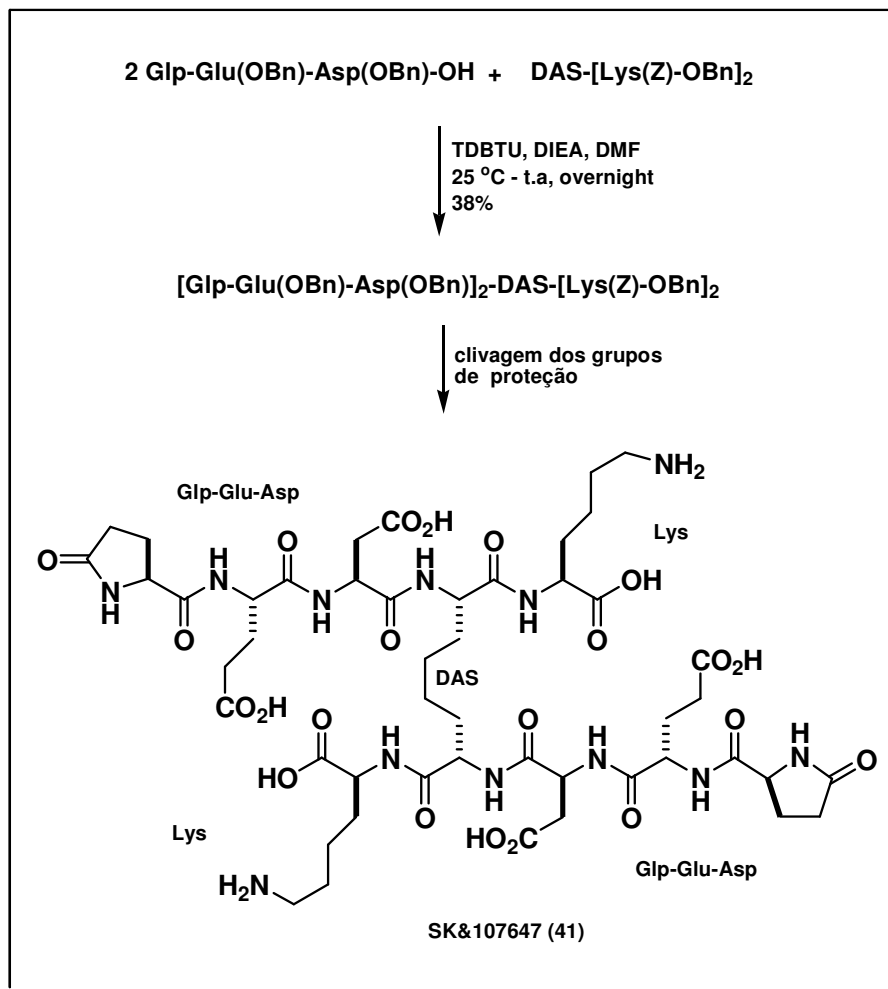


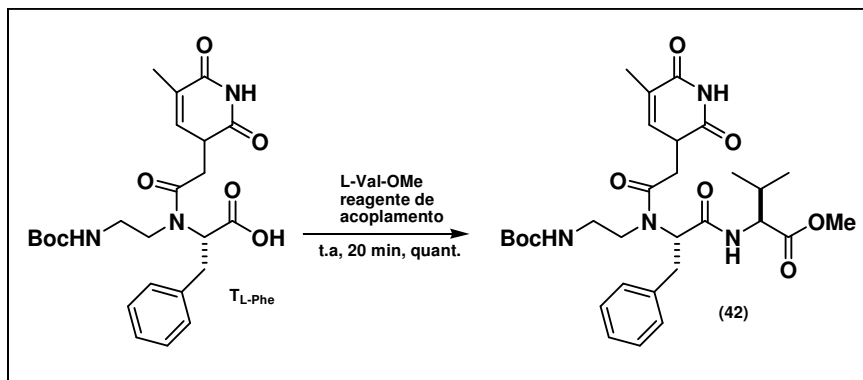
Figura 13: Sais de urônio

TSTU e TNTU foram úteis em acoplamentos de peptídeos em meio aquoso. O TDBTU foi utilizado com sucesso na síntese do hematoregulador SK&F 107647 (**41**) a partir do Glp-Glu(OBn)-Asp(OBn)-OH e Das-[Lys(Z)-OBn]₂ com uma pureza acima de 97% em uma escala sintética de Kg (Esquema 17). A utilização de outros reagentes de acoplamento não foram tão eficientes, inclusive a combinação TDBTU/DIEA foi melhor do que com as bases colidina e NMM (HIEBL, 1999, *apud* HAN, 2004).



Esquema 17: Síntese da SK&F 107647 utilizando TDBTU como reagente de acoplamento

Nielsen foi o primeiro a introduzir o PNA (ácido nucléico peptídico) (42), no qual a unidade fosfato-açúcar foi substituída por uma cadeia poliamida composta de aminoetilglicina, ligada covalentemente às bases do DNA (NIELSEN, 1991). Vários reagentes de acoplamentos foram empregados na síntese dos PNAs, como imitadores de DNA. Como exemplo, a reação de acoplamento entre T_{LPh} e L-Val-OMe usando TDBTU, DEPBT, HBTU ou HATU produziram monômeros com boa pureza enantiomérica (DEPBT/DIEA, 95,8% ee; TDBTU/DIEA 91,8% ee; HBTU/DIEA, 83,6% ee; HATU/DIEA, 77,2% ee) (Esquema 18) (TEDESCHI, 2002).



Esquema 18: Síntese de PNA com diferentes reagentes de acoplamento

A modificação do HBTU permitiu que novos reagentes de acoplamento do mesmo gênero e com boa atividade fossem sintetizados (ALBERICIO, 1998, e XU, 1992). A primeira modificação foi realizada na unidade HOBt, gerando o HATU, TATU e o TOTU (Figura 14). Já a segunda alteração foi realizada nas duas subunidades, HOBT e *O*-urônio, resultando no PyCIU, TPyCIU, HAPyU, HPyOPfp, HPySPfp e TAPipU.

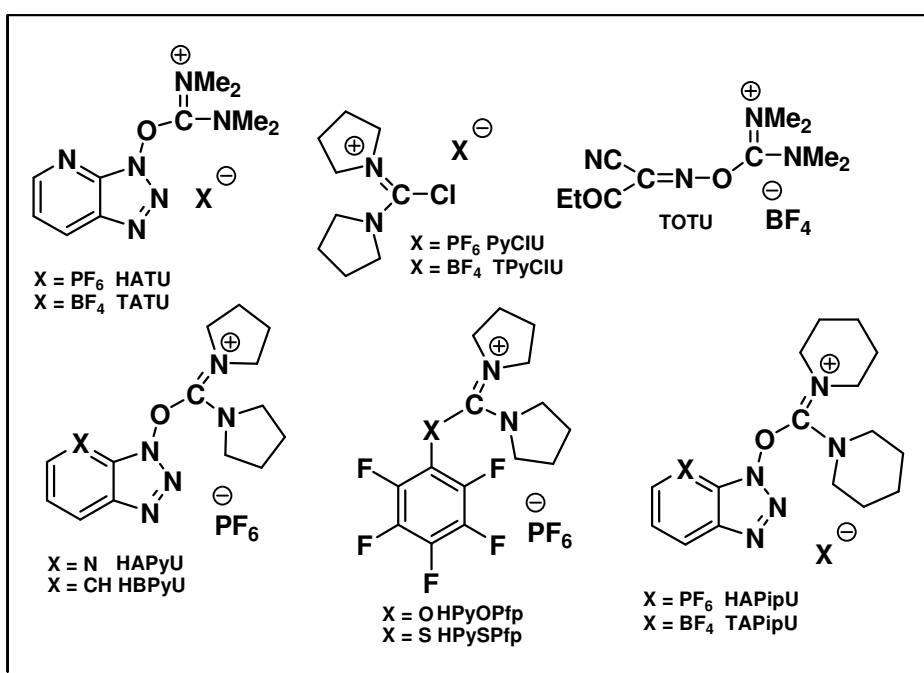
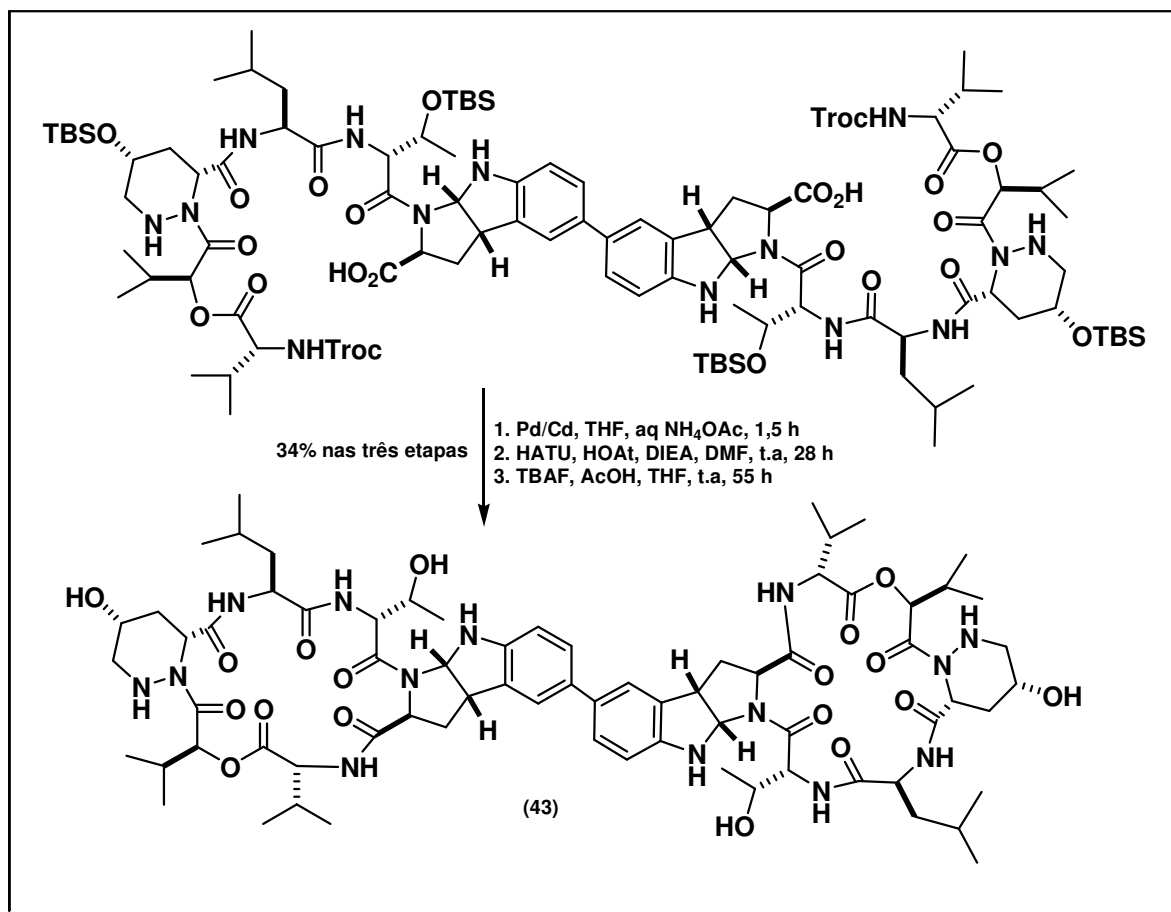


Figura 14: Novos sais de urônio com estruturas modificadas

HATU foi recentemente utilizado na macrociclicização de moléculas complexas, como a que foi reportada por Ehrlich, na síntese da Himastatina (**43**), que possui o grupo biarila ligando duas subunidades idênticas (Esquema 19). Foi possível ciclar simultaneamente, com sucesso, utilizando HATU/HOAt/DIEA (EHRlich, 1996).



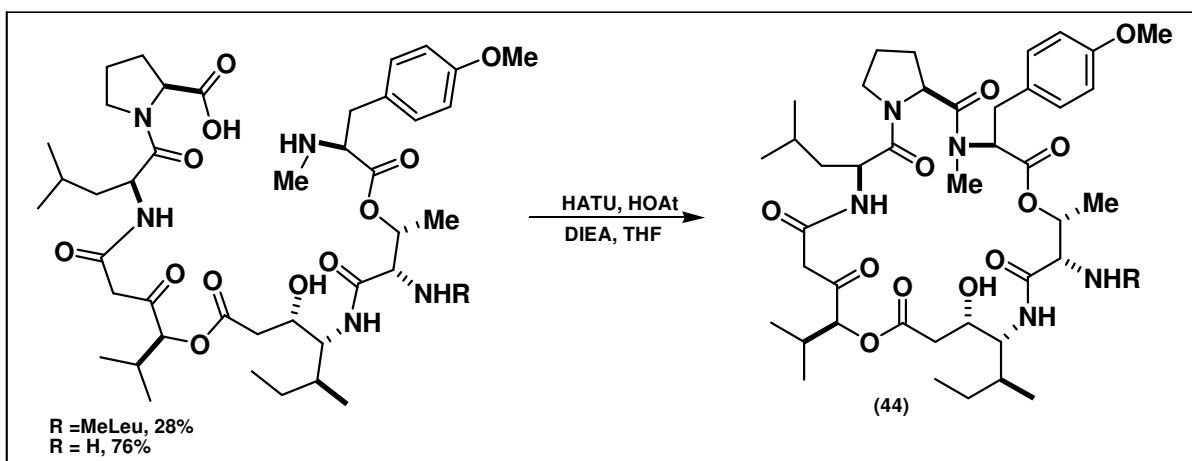
Esquema 19: Síntese da Himastatina utilizando HATU na bismacrociclicização

Outro exemplo importante que destaca a eficiência do HATU como reagente de acoplamento em macrociclicização, foi o aprimoramento sintético do macrociclo **44** (Esquema 20), a partir de duas rotas alternativas (RINEHART, 1987).

A primeira tentativa envolve o acoplamento do ácido carboxílico da prolina com a amina da MeTyr-OMe em presença do HATU/HOAt. Esta tentativa de macrociclicização, onde a cadeia lateral está ligada ao precursor linear, é semelhante

à estratégia adotada por Shioiri em **45** (Figura 15). Infelizmente o rendimento dessa macrociclicização é de apenas 28%.

A segunda rota envolve a macrocliclicização na ausência da cadeia lateral com HATU/HOAt, 76%; PyAOP/HOAt, 70% e PyBrop/HOA, 37%. A cadeia lateral é conectada ao macrociclo em uma etapa posterior (JOU, 1997).



Esquema 20: Macrocliclicização utilizando HATU/HOAt

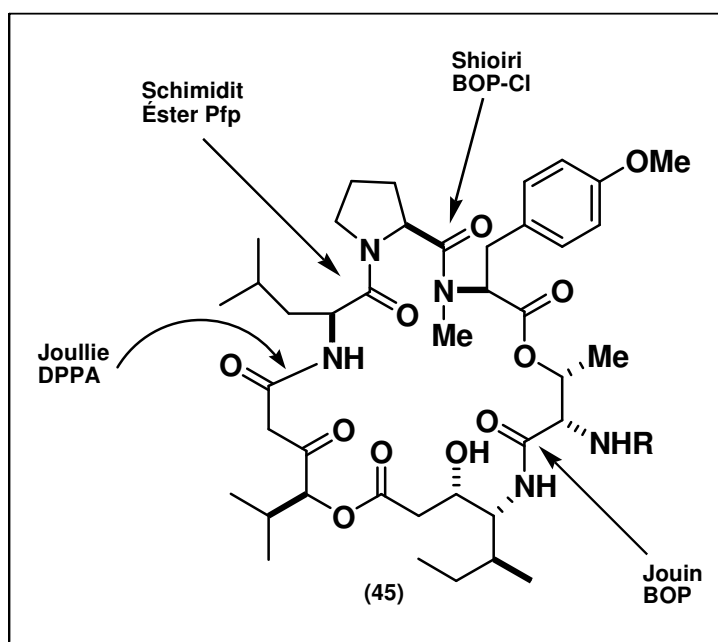


Figura 15: Diferentes pontos de macrocliclicização na síntese das Didemninas

1.6.1.3.3 – Reagentes derivados dos sais de Imâmônio

Os sais de imâmônio foram desenvolvidos por Xu com base nas modificações estruturais dos já conhecidos sais de urônio (*XU, op.cit.*). A distinção estrutural desses reagentes é que o grupo amino no carbono central nos sais de urônio é substituído por hidrogênio, um grupo alquila ou um grupo arila (Figura 16).

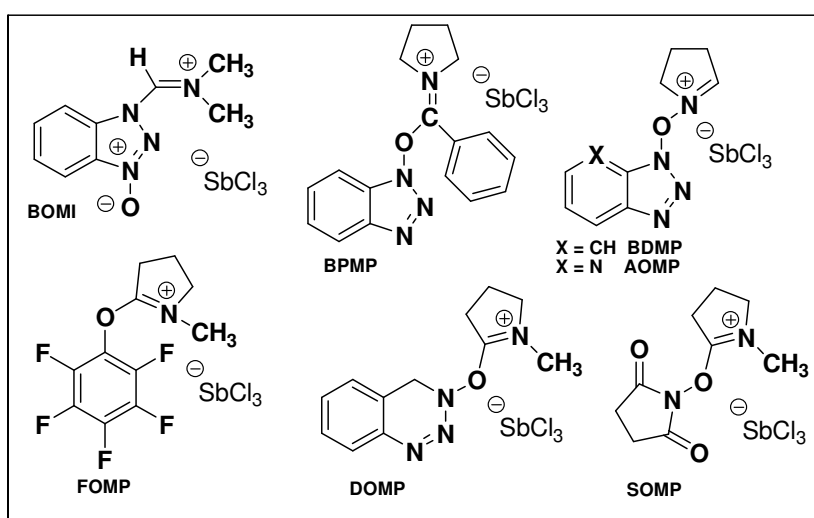
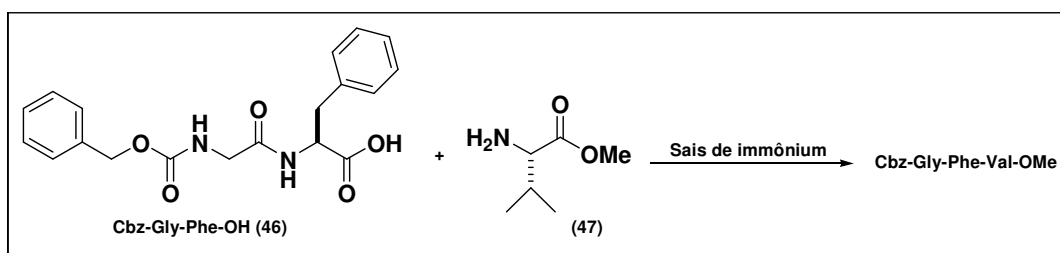


Figura 16: Sais de imâmônio

No acoplamento envolvendo o Cbz-Gly-Phe-OH (**46**) e o aminoéster, Val-OMe (**47**), BOMI e BDMP mostraram maior reatividade quando comparados a outros sais de imâmônio, tais como AOMP, FOMP, DOMP, BPMP e SOMP (*XU, 2000*) (Esquema 21).



Esquema 21: Síntese do tripeptídeo Cbz-Gly-Phe-Val-OMe utilizando BOMI e BDMP

Interessantemente, os sais de imônio apresentam melhores resultados quando comparados aos sais de urônio HAPyU e HBPyU (Figura 14), presumivelmente devido a estabilização da carga positiva por ressonância pelos substituintes amino e o átomo de carbono central contribuindo, desta forma, para a diminuição da reatividade. O mesmo fenômeno não pode ser observado nos sais de imônio por possuírem apenas um átomo de nitrogênio, o que aumenta a densidade de carga, e conseqüentemente promove um aumento na reatividade.

1.6.1.3.4 – Carbodiimidas

Carbodiimidas são largamente utilizadas na síntese de peptídeos por possuírem moderada atividade e serem de custo razoavelmente baixo (Figura 17). DCC foi reportado na literatura pela primeira vez em 1955 por Sheehan (SHEEHAN, *op.cit.*). A grande vantagem nas reações de acoplamento com DCC é que o subproduto da reação é uma uréia insolúvel na maioria dos solventes orgânicos, o que facilita a purificação do produto através de uma simples filtração.

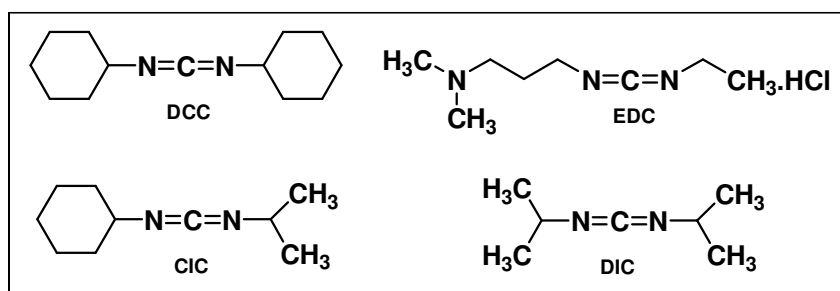
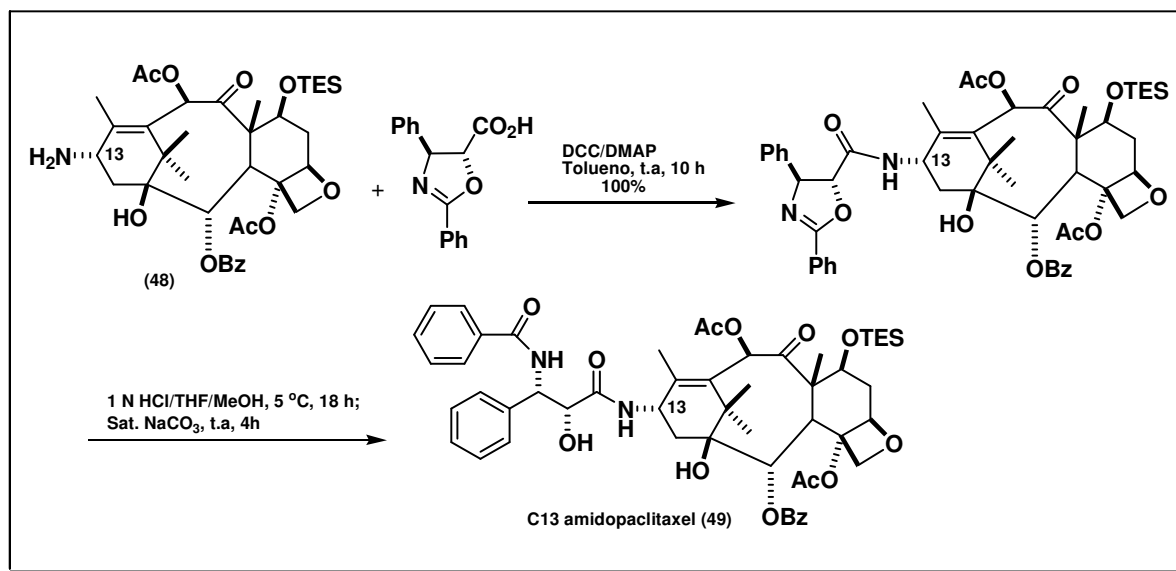


Figura 17: Carbodiimidas corriqueiramente utilizadas na síntese de peptídeos

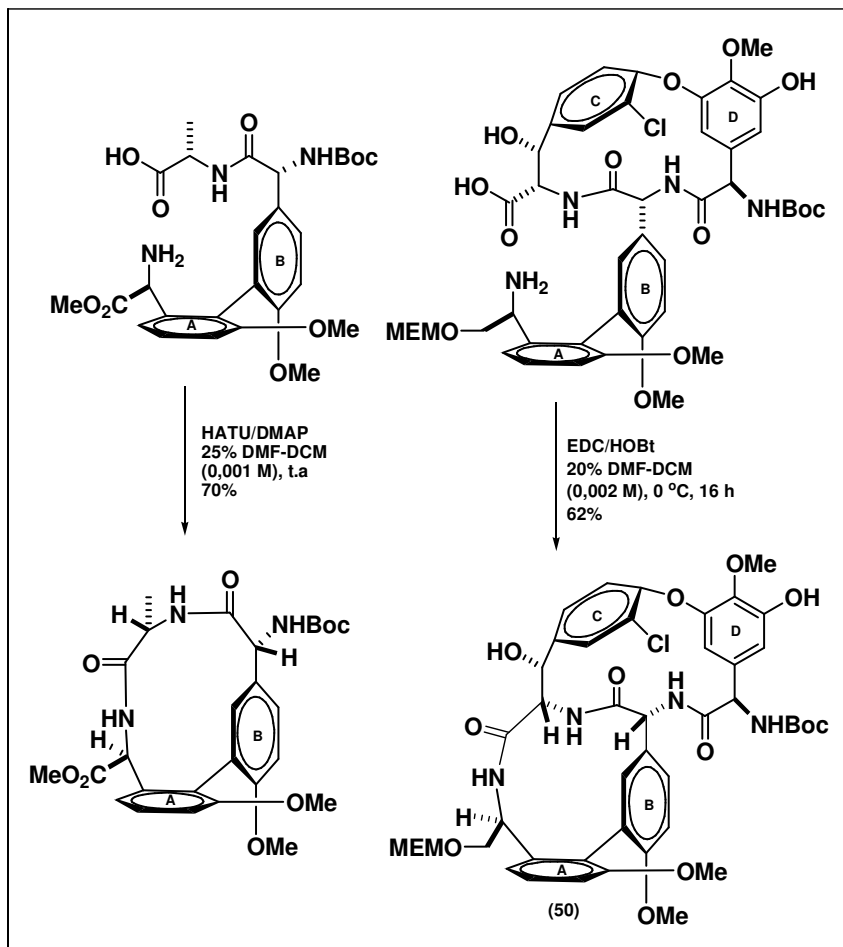
Um exemplo que destaca a utilização do DCC com sucesso foi no acoplamento da amina **48** do C-13 em um análogo da Paclitaxel (**49**) (Esquema 22).

A reação entre a amina e a oxazolina foi realizada usando a combinação DCC/DMAP, gerando o produto de interesse em um rendimento quantitativo (CHEN, 1996).



Esquema 22: Síntese do análogo da Paclitaxel usando DCC

Outro exemplo interessante é o que demonstra a eficiência do EDC, quando comparado ao reagente de acoplamento HATU, demonstrado por Boger na síntese da Vancomicina Aglicona (50) (Esquema 23). Para a formação do monociclo, inicialmente em um modelo que se aproxima do sistema real, fazendo uso da combinação HATU/DMAP, apresentou um resultado melhor quando comparado com PyBOP/DMAP ou EDC/HOBt. Conseqüentemente, a melhor condição empregada fez o diferencial na formação do sistema bicíclico da Vancomicina Aglicona, que foi a utilização de EDC/HOBt com 16 h de reação a 0 °C, obtendo-se o produto desejado em um rendimento de 60% (BOGER, 1999 e JOULLIÉ, 2002b).



Esquema 23: Síntese da Vancomicina Aglicona com EDC/HOBt

As carbodiimidas foram designadas para prevenir a formação de subprodutos, bem como, facilitar o processo de separação. Normalmente os subprodutos de reação, ocasionalmente, geram problemas na síntese poliamidas. Felizmente, as carbodiimidas DIC e CIC formam uréias relativamente mais solúveis em DCM (IZDEBSKI, 1994 *apud* HAN *op.cit.*). Estes reagentes são mais utilizados, inclusive na síntese em fase sólida.

A combinação de carbodiimidas com aditivos apropriados tem sido muito útil em acoplamentos de peptídeos, como podem ser observados nos trabalhos de Shields que fazem uso do *p*-nitrofenol como agente ativador (SHIELDS, 1961). Ésteres podem ser produzidos a partir de agentes ativadores, tais como *N*-

hidróxifitalimida e *N*-hidróxisuccinimida (Figura 18) (NEFKENS, 1961 e ANDERSON, 1963).

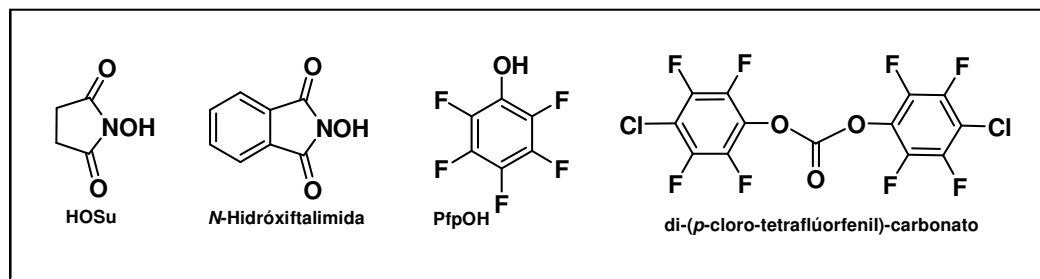
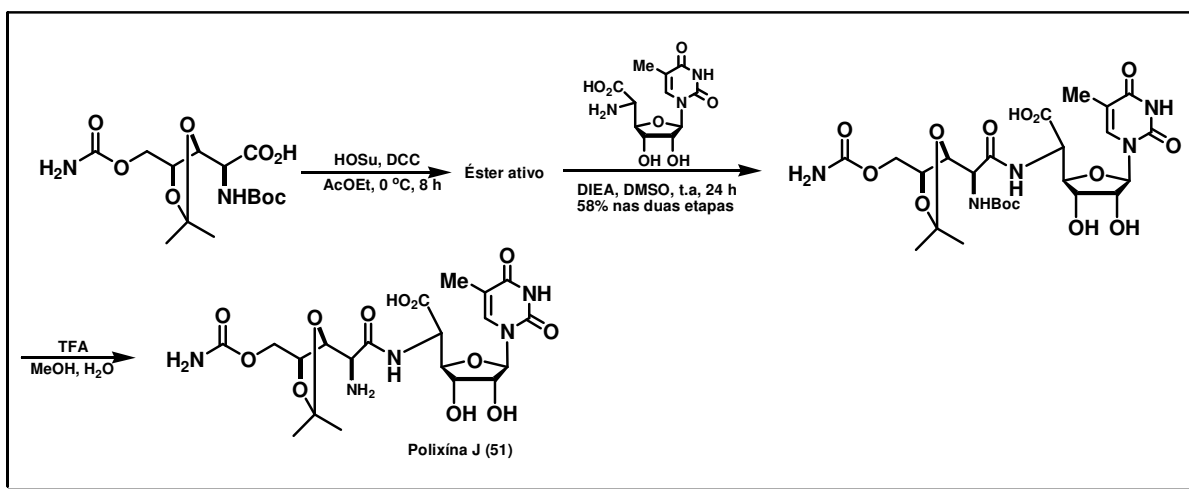


Figura 18: Aditivos usados em combinação com carbodiimidas

Como exemplo, a combinação, HOSu/DCC foi empregada na síntese do nucleosídeo antibiótico, Polixína J (**51**) (Esquema 24). O ácido carboxílico foi convertido ao éster ativado pela *N*-hidróxisuccinimida e acoplado, em seguida, a amina desprotegida, gerando o produto de interesse em 58% de rendimento (KOVACS, 1965).



Esquema 24: Síntese da Polixína J usando HOSu/DCC

1.6.1.3.5 – Sais de imidazolium

Estudos envolvendo ligações amidas contribuíram para a descoberta dos sais de imidazolium, que posteriormente puderam ser utilizados como reagentes de acoplamento (Figura 19). Nesta nova classe de substância o CDI destaca-se na síntese da Mosaprida (**52**) (Esquema 25) (ANDERSON, *op.cit.* e KATO, 1995). Esta mesma reação foi realizada com a carbodiimida EDC e um baixo rendimento foi alcançado.

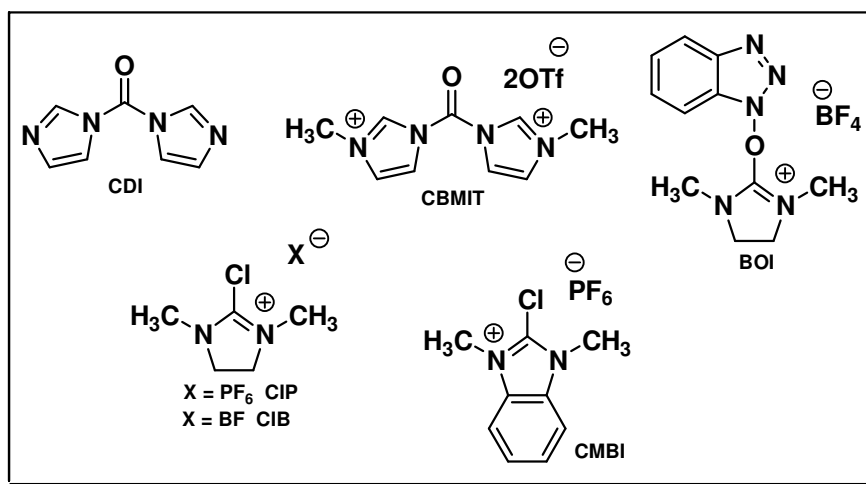
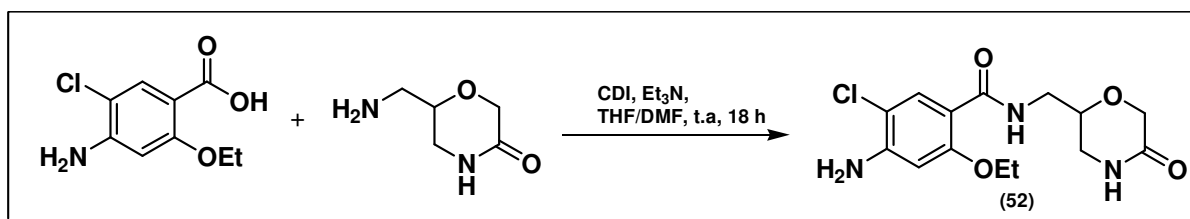


Figura 19: Sais de imidazolium

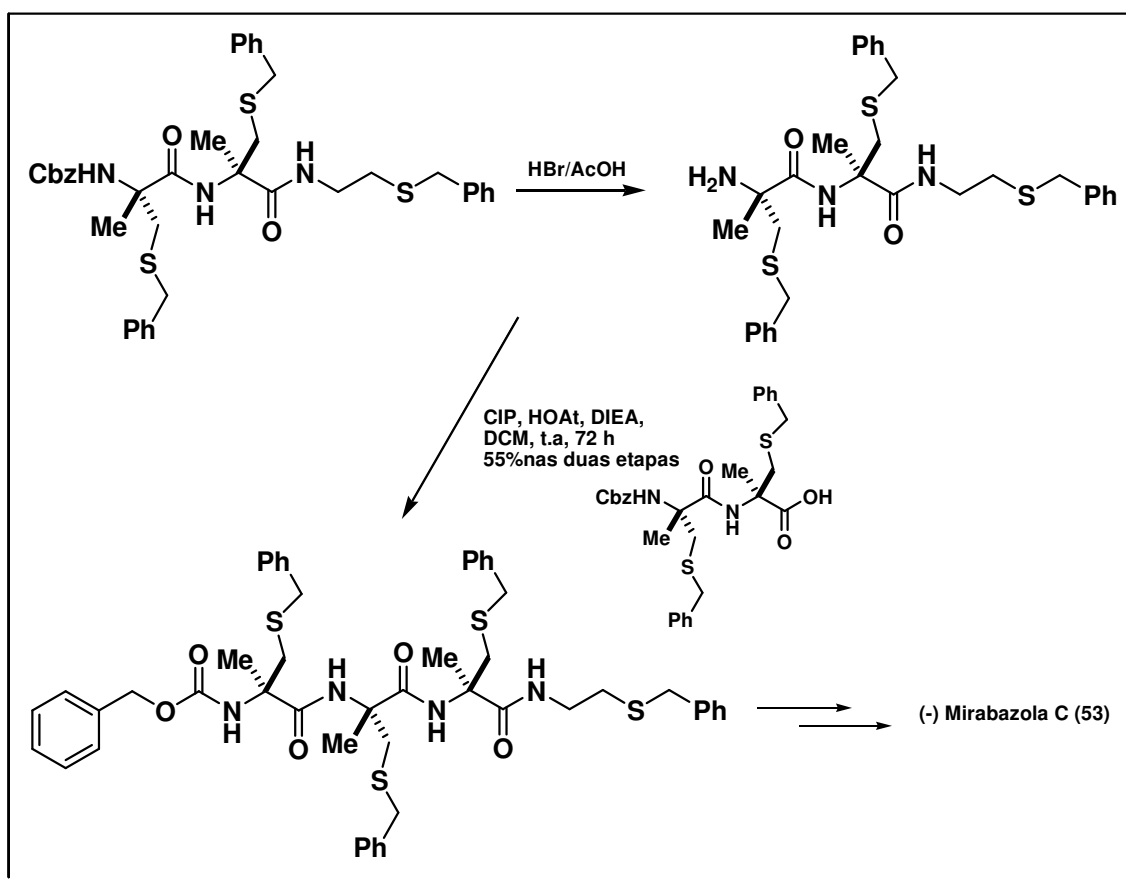


Esquema 25: Síntese da Mosaprida usando CDI

A bismetilação do CDI com triflato de metila gerou o CBMIT que é particularmente útil na síntese de peptídeos contendo aminoácidos estericamente impedidos como Val ou Aib (SAHA, 1989). Outro fato interessante é que nenhum

sinal de racemização foi observado quando o CBMIT foi utilizado em presença de CuCl_2 ou $\text{Cu}(\text{OTf})_2$. O único inconveniente é que devido a polaridade deste reagente ser alta, o solvente da reação fica limitado ao nitrometano (GIBSON, 1995).

Sais de imidazoliun modificados foram desenvolvidos por Kiso como, BOI e seu precursor CIP, semelhantes, estruturalmente, ao BOP, mas com uma diferença importante, o subproduto da reação não é tóxico como o HMPA (AKAJI, 1992). A eficiência do CIP, como reagente de acoplamento foi comprovada na síntese do precursor da (-)-Mirabazola C (**53**), que fez uso de um aminoácido α,α -dialquilado (Esquema 26).



Esquema 26: Síntese do precursor da Mirabazola C utilizando CIP/HOAt

Após a clivagem do (Cbz) com HBr/AcOH, a amina foi acoplada ao ácido *N*-Cbz-S-benzil-(R)-2-metilsisteína em presença do CIP/HOAt em 55% de rendimento (AKAJI, 1996)

1.6.1.3.6 – Organofosforados como reagentes de acoplamento

A utilização de anidridos fosfóricos na formação de ligações peptídicas foi primeiramente introduzida por Shioiri em 1972 com a aplicação do DPPA, obtido a partir do difenilfosfocloridrato e azida de sódio (SHIOIRI, *op.cit.*). Depois de comprovada a eficiência do DPPA, outros reagentes de acoplamento foram desenvolvidos (Figura 20).

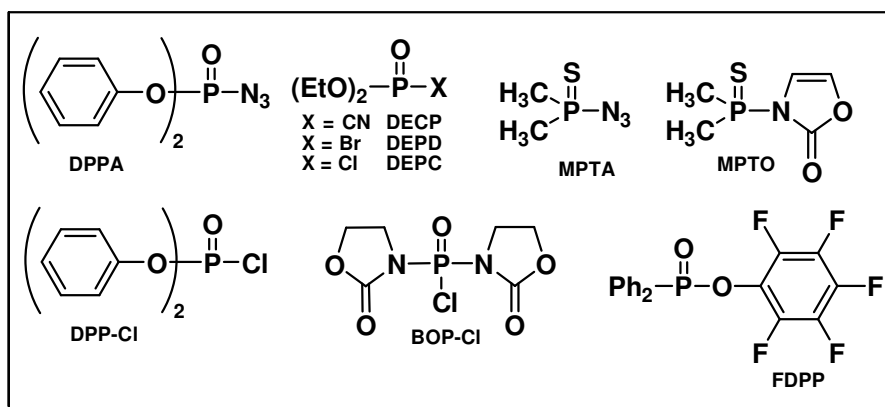
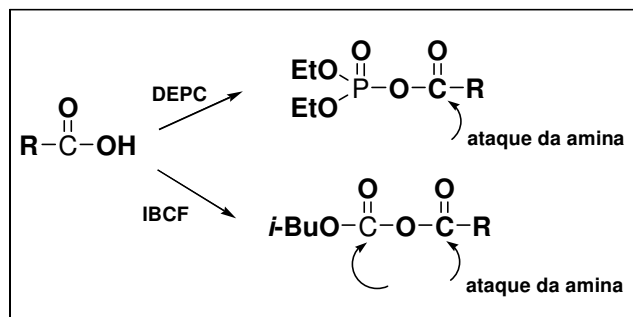


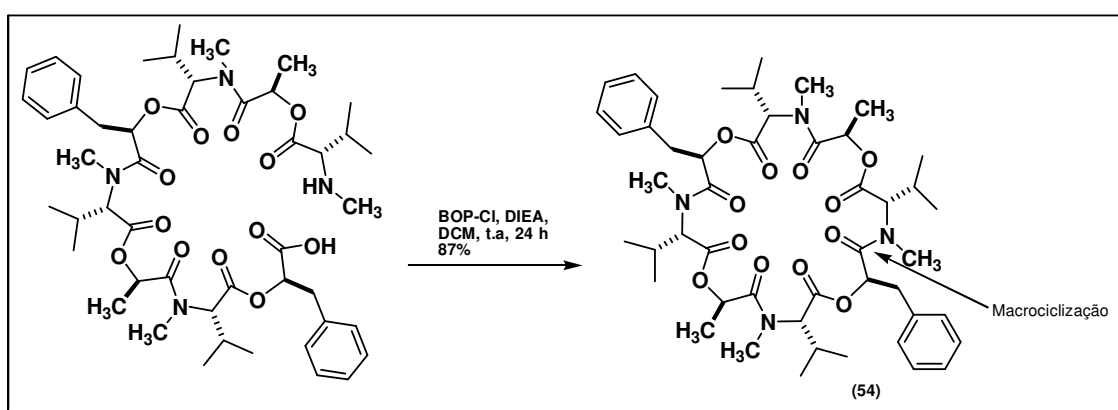
Figura 20: Reagentes de acoplamento derivados de organofosforados

Uma das grandes vantagens desta metodologia é que os anidridos fosfóricos apresentam alta regioseletividade frente a ataques nucleofílicos por componentes amínicos, quando comparados com anidridos mistos (Esquema 27) (JACKSON, 1976).



Esquema 27: Regiosseletividade frente a ataques nucleofílicos

Após Palomo-Coll desenvolver o BOP-Cl em 1980 (PALOMO-COLL, 1980), rapidamente o fez popular em aplicações práticas. O BOP-Cl tornou-se conhecido por ser um poderoso reagente para a síntese de peptídeos envolvendo aminoácidos *N*-alquilados, como pode ser observado na macrocilação do ciclooctadepsipeptídeo, PF1022A (**54**) (Esquema 28). Nesta aplicação o BOP-Cl apresentou um alto rendimento (87%) com racemização negligenciável, uma vez que o éster ativo Pfp ou a metodologia que emprega EDC/HOBt apresentaram somente rendimentos moderados (28% e 59%) (SCHERKENBECK, 1995).



Esquema 28: Macrocilação do PF1022A utilizando BOP-Cl

Os reagentes organofosforados têm demonstrado bons resultados na química de peptídeos, conseqüentemente, novos organofosforados do mesmo gênero foram

desenvolvidos nos últimos anos com notável resistência a racemização (Figura 21) (FAN, 1996).

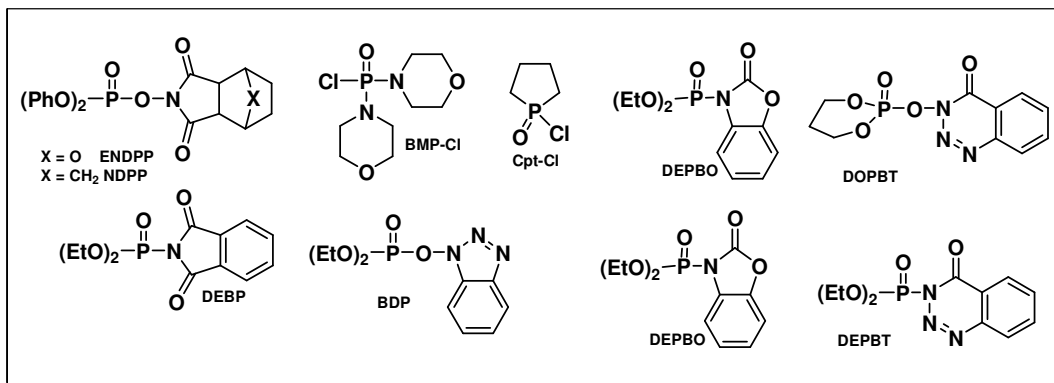
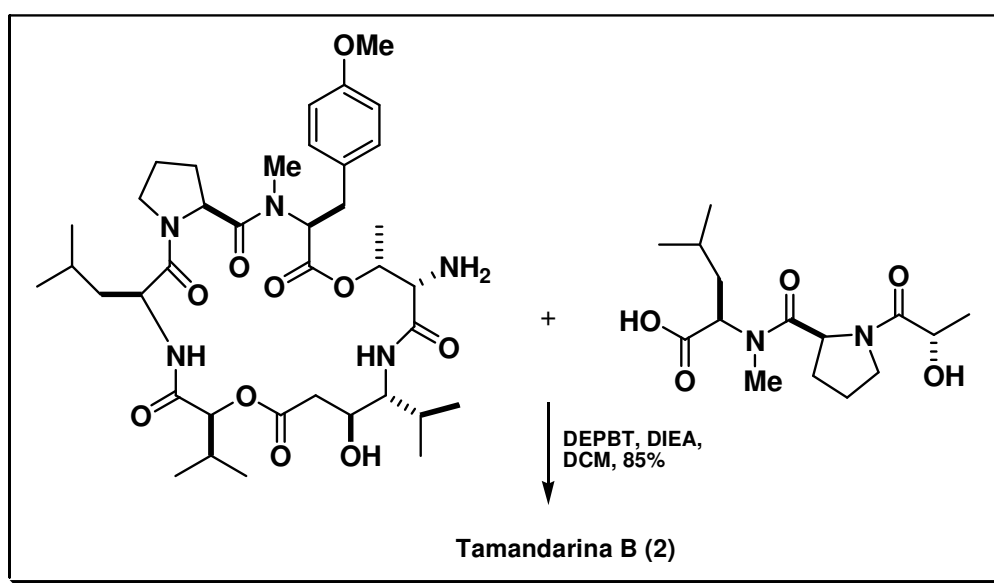


Figura 21: Novos organofosforados resistentes a racemização

Desta nova geração de organofosforados, o DEPBT tem se destacado em sínteses complexas como pode ser visto no trabalho de Joullié (Esquema 29) (JOULLIÉ, 2000). Onde a cadeia lateral foi acoplada ao macrociclo da Tamandarina B em 85% de rendimento, após exaustiva investigação com outros reagentes de acoplamento.

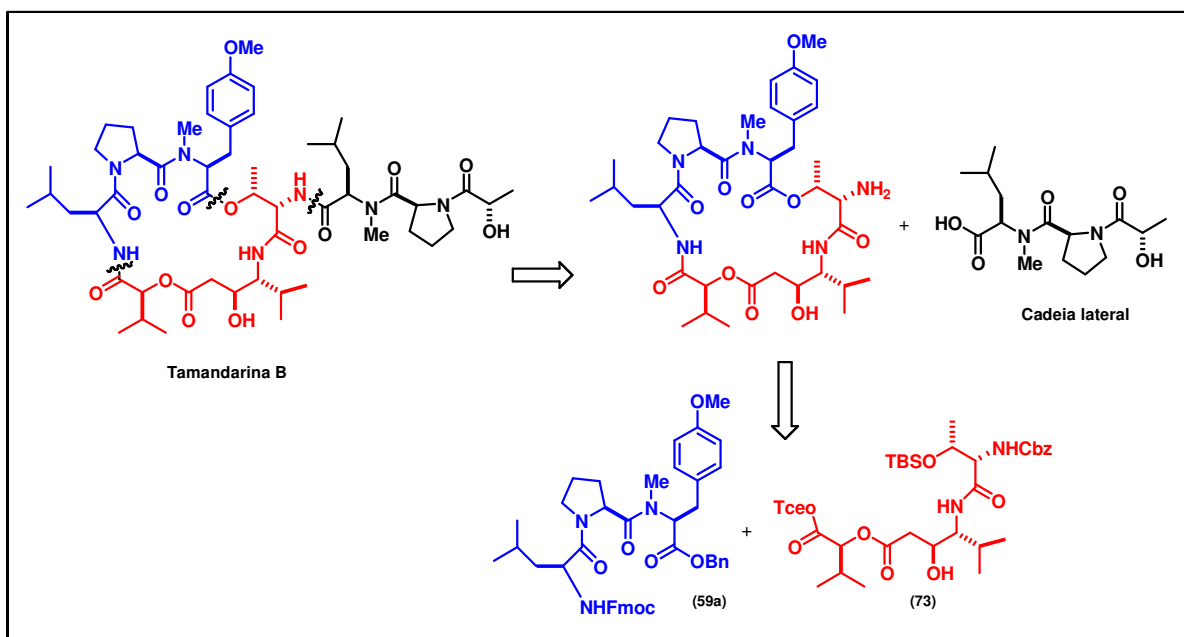


Esquema 29: Acoplamento da cadeia lateral ao macrociclo utilizando DEPBT

2. OBJETIVO

Visto que a baixa concentração da Tamandarina B no extrato obtido a partir do invertebrado marinho da família Didemnidae dificulta o avanço dos testes farmacológicos com essa substância e que a literatura só apresenta uma referência de síntese total deste ciclodepsipeptídeo, onde normalmente reagentes de custos elevados são empregados, é objetivo desse trabalho desenvolver uma nova rota sintética que permita a sua obtenção, de forma convergente.

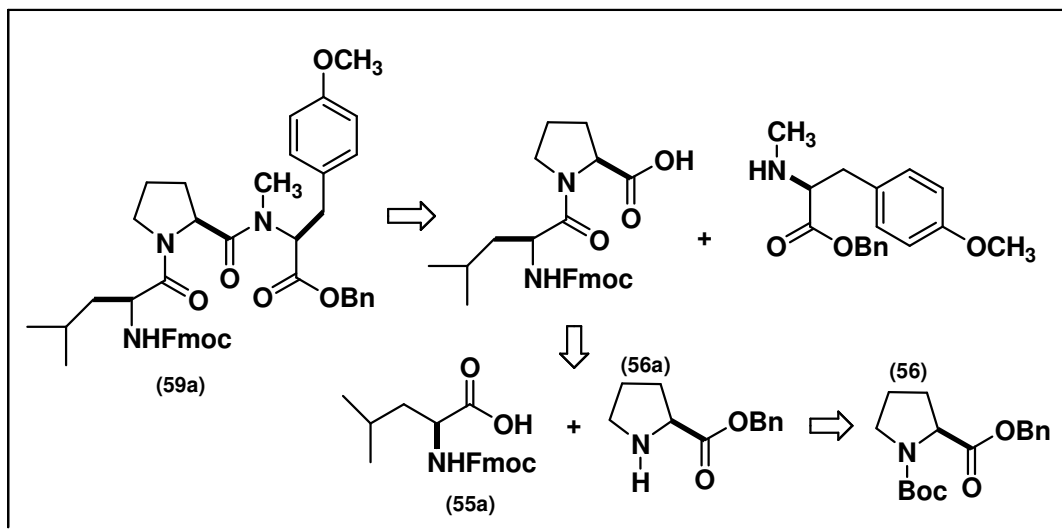
3. PLANEJAMENTO SINTÉTICO



Esquema 30: Análise retróssintética da Tamandarina B

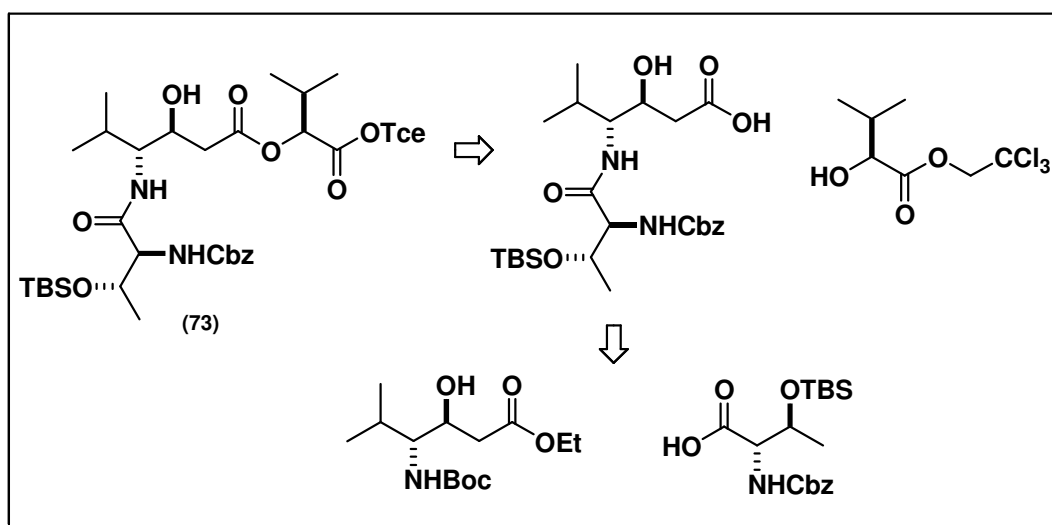
A partir das desconexões realizadas na estrutura da Tamandarina B, foi possível gerar três importantes fragmentos, que nos permitiram manipulá-los de forma convergente, durante toda estratégia sintética, com cuidado especial, visando sempre a integridade dos centros quirais (Esquema 30).

A primeira etapa do nosso trabalho, inicia-se com a construção do tripeptídeo Fmoc-L-Leu-L-Pro-L-MeTyr(Me)-OBn (**59a**), segundo a análise retróssintética apresentada no Esquema 31. A escolha dos grupos de proteção (Fmoc) e (Bn), nesta primeira fase é de fundamental importância, pois permite que as manipulações ocorram seletivamente em condições suáveis de reação, de acordo com o aumento da complexidade estrutural que a molécula vai adquirindo ao longo da síntese.



Esquema **31**: Análise retrossintética do tripeptídeo **59a**

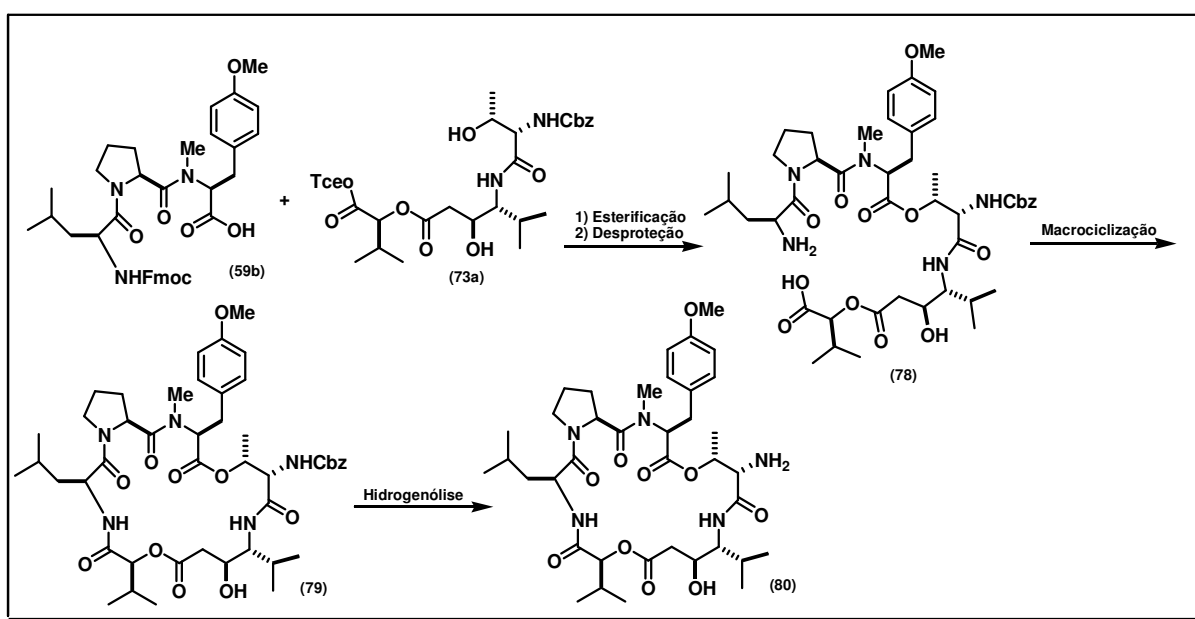
Definida a estratégia para a obtenção do tripeptídeo, passamos para a segunda etapa deste estudo que é sintetizar o fragmento Cbz-(L)-Thr(OTBS)-(3S,4R)-Est-(2S)-Hiv-OTce (**73**) conforme o Esquema 32.



Esquema **32**: Estratégia adotada para a síntese do fragmento **73**

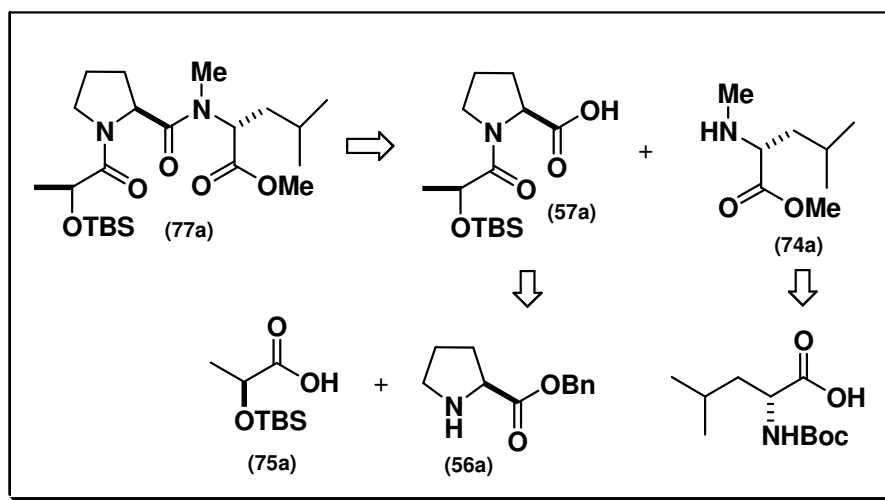
Novamente uma atenção especial na escolha dos grupos de proteção para este fragmento nos permite manipulá-lo de forma convergente. Vale ressaltar que os

três grupos escolhidos, (TBS), (Cbz) e (Tce) são ortogonais, podendo ser manipulados individualmente. A intenção, futuramente, é que **73**, após remoção do (TBS) por fluoreto de tetrabutylamônio (TBAF), seja acoplado ao ácido **59b**, gerado pela hidrogenólise do grupo (Bn) em **59a**, como mostra o Esquema 33. Mesmo aumentando consideravelmente a complexidade estrutural, a clivagem desses grupos ocorrerá seletivamente, em condições brandas, ao longo de todo processo. Após as devidas desproteções, uma reação de esterificação conduzirá a um intermediário, que em seguida, será submetido à clivagem dos grupos remanescentes (Fmoc), utilizando dietilamina e o (Tce), com uma solução 4 M AcNH₄ na presença de Zn⁰ em pó. Neste ponto da estratégia sintética, o intermediário desprotegido **78** estará pronto para a reação de macroclicização, dando origem ao ciclodepsipeptídeo **79** (Esquema 33), que será imediatamente submetido à reação de hidrogenólise para remoção do (Cbz). A clivagem desse grupo de proteção, por ocorrer em meio neutro, não compromete os demais grupos funcionais presentes em **80**.



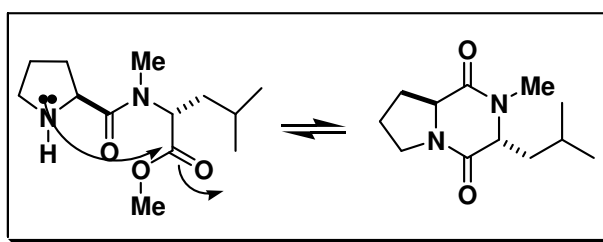
Esquema 33: Síntese do macrociclo **80**

Finalizada esta etapa, o próximo passo será a construção da cadeia lateral (**77a**), comum às Tamandarinas A e B. A estratégia sintética adotada é semelhante à do tripeptídeo **59a**, iniciada pelo acoplamento da amina H-L-Pro-OBn (**56a**) com o ácido **75a**. Em seguida, o ácido **57a**, obtido pela hidrogenólise do grupo benzila, será submetido ao acoplamento a amina secundária **74a** (Esquema 34).



Esquema 34: Análise retrossintética do fragmento **77a**

Esta escolha, assim como no tripeptídeo, visa impedir a formação do produto de ciclização, conhecido por dicetopiperazina (RICH, 1978) já que o processo é entropicamente favorecido, pois forma-se um anel de seis membros, fator que somado a restrição conformacional da prolina contribui de forma significativa para a formação desse heterocíclico (Esquema 35).



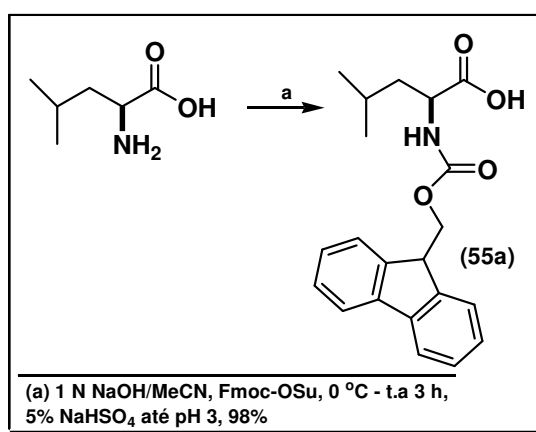
Esquema 35: Formação da dicetopiperazina

Após a clivagem do grupo de proteção (TBS) em **77a** e posterior hidrólise do éster metílico, a cadeia lateral estará pronta par ser acoplada ao macrociclo **80** (Esquema 33), por intermédio do sal de fosfônio (BOP) (Figura 11), levando a Tamandarina B (Esquema 30).

4. DISCUSSÃO

4.1 – Proteção dos aminoácidos L-leucina e L-Prolina

O primeiro reagente de proteção a ser investigado foi o Fmoc-OSu na proteção da L-leucina (Esquemas 36) (UNDHEIM, 1998). O (Fmoc) gera um carbamato estável em meio ácido e pode ser facilmente clivado na presença de uma amina secundária como a dietilamina, fazendo deste grupo de proteção um importante aliado na química de peptídeos (Espectros nº 01 e 02).

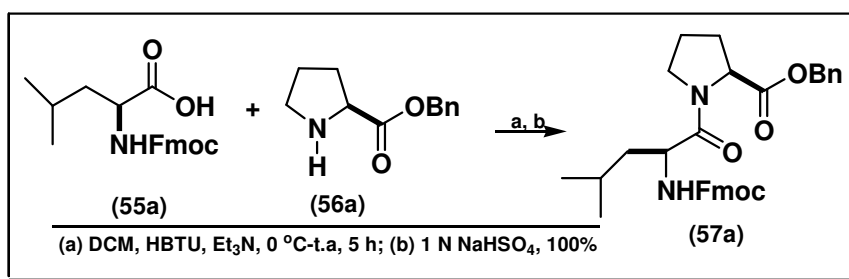


Esquema 36: Proteção da L-Leucina com Fmoc-OSu

Em seguida, passamos para a etapa de proteção da L-prolina, utilizando anidrido Boc, nas mesmas condições descritas no Esquema 36. O Boc-L-prolina (**55**) foi obtido em forma de um óleo viscoso a um rendimento de 98%, sendo posteriormente esterificado com brometo de benzila na presença de carbonato de céσιο (Espectro nº 34). O intermediário Boc-L-pro-OBn (**56**) após ser purificado por cromatografia *flash* (20% AcOEt:Hexano) foi tratado, em seguida, com TFA para a

clivagem seletiva do grupo de proteção (Boc), gerando um sal, com rendimento de 99%, não sendo necessário purificar.

4.2 – Acoplamento dos aminoácidos Fmoc-L-Leu-OH e H-L-pro-OBn com HBTU



Esquema 37: Síntese do dipeptídeo Fmoc-L-Leu-L-Pro-L-OBn (**57a**)

O acoplamento do aminoácido Fmoc-L-Leu-OH (**55a**) com a amina H-L-pro-OBn (**56a**) foi de 99% na presença do sal de urônio HBTU, em aproximadamente 5 h de reação, à temperatura ambiente. Após o tratamento com uma solução 1 N NaHSO₄, o dipeptídeo foi filtrado em uma pequena coluna contendo sílica gel e sua estrutura confirmada por RMN ¹H, RMN ¹³C e IV (Esquema 37) (Espectros nº 04-11).

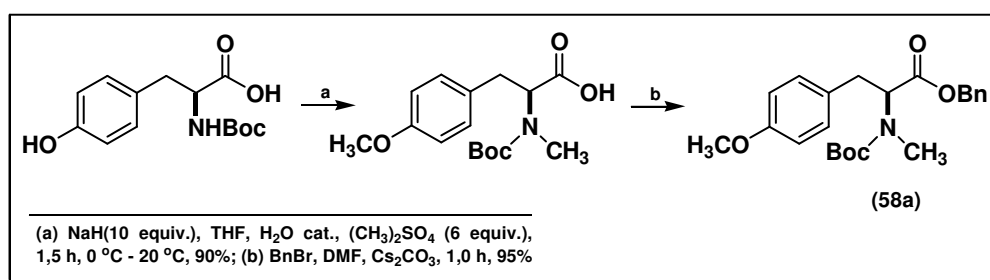
Visando o acoplamento posterior com a tirosina, o dipeptídeo foi submetido à reação de hidrogenólise na presença de Pd/C. Infelizmente, pôde-se detectar por CCF, nos primeiros minutos de reação à clivagem parcial do (Fmoc) e do éster benzílico simultaneamente, levando a uma mistura de difícil separação.

A dificuldade mencionada acima pôde ser contornada quando o (Fmoc) foi substituído por (Boc). Vale ressaltar que a mudança do grupo de proteção, nesta etapa da síntese, não causa alterações no planejamento inicial, apresentado no Esquema 31.

A tentativa em acoplar Boc-L-Leu-OH (**55b**) com a amina **56a**, seguindo as mesmas condições descritas anteriormente, não foi possível. Observou-se que a utilização de HBTU nesse acoplamento promovia uma mistura complexa, não sendo possível concluir se o dipeptídeo de interesse estava sendo formado. Após algumas tentativas, sob as mais diversas condições de reação, e posteriormente, substituindo o HBTU por CDI, DCC e EDC.HCl, concluímos que a carbodiimida EDC.HCl em combinação com HOBT, promoveu a síntese do dipeptídeo Boc-L-Leu-L-Pro-L-OBn (**57**) num rendimento de 95%, após 20 h de reação. O produto obtido foi facilmente isolado por cromatografia *flash* (5-10% AcOEt:Hexano) e todos os dados espectroscópicos coincidiram com os descritos na literatura (GIRALT, *op.cit*) (Espectros nº 41-43).

O próximo passo foi, novamente, submeter o dipeptídeo **57** à reação de hidrogenólise. Já nos primeiros minutos de agitação, pôde-se verificar a clivagem seletiva do éster benzílico e completo consumo do material de partida, após 1 h de reação. O ácido foi recuperado como um sólido amorfo, após ser filtrado em celite e concentrado no vácuo. O rendimento desta reação foi de 99%, não sendo necessário purificar.

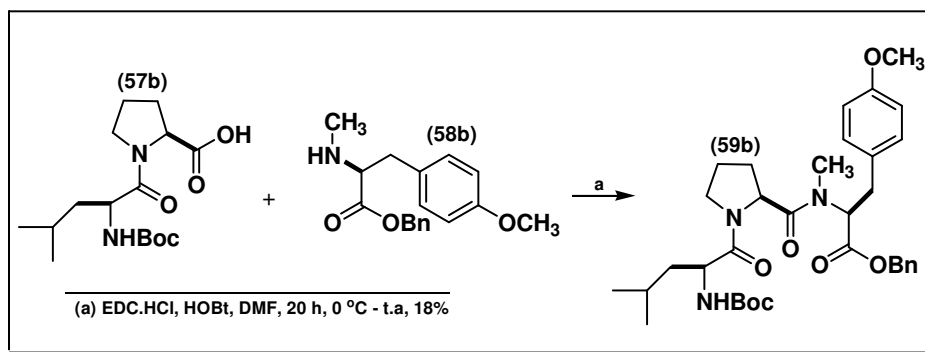
4.3 – Síntese do Boc-L-MeTyr(Me)-OBn (**58a**)



Esquema **38**: Dimetilação do Boc-L-tirosina seguida da esterificação com brometo de benzila

Após, a tirosina ser protegida com (Boc) nas mesmas condições descritas anteriormente para o dipeptídeo **57**, a etapa de metilação foi conduzida em uma suspensão de hidreto de sódio em THF e uma quantidade catalítica de água para a geração de NaOH anidro, com a temperatura interna sendo rigorosamente controlada, não excedendo 20 °C, segundo descrito por Prashad *et al* (PRASHAD, *op.cit.*). Inicialmente, o agente alquilante foi o iodeto de metila, mas por não ser possível controlar a concentração ao longo da reação, por causa da volatilidade, em uma segunda tentativa, foi utilizado o dimetilsulfato. Foi necessária a utilização de excesso do agente alquilante (6,0 equivalentes), já que além da *N*-metilação, a função fenólica também tinha que ser alquilada. Após 1,5 h de reação o Boc-*N,O*-dimetiltirosina foi isolado por cromatografia *flash* (10-20% AcOEt:Hexano) em forma de um óleo, com 90% de rendimento, sendo em seguida submetido à esterificação com brometo de benzila, na presença de carbonato de cézio (Esquema 38), (Espectros nº 17-20) . O éster benzílico **58a** foi escolhido por ser facilmente clivado através da reação de hidrogenólise, que ocorre em meio neutro, impedindo que o tripeptídeo corra o risco de epimerização no momento da desproteção.

4.4 – Acoplamento do ácido Boc-L-Leu-L-Pro-L-OH com a amina H-L-MeTyr(Me)-OBn



Esquema **39**: Síntese do tripeptídeo Boc-L-Leu-L-Pro-L-MeTyr(Me)-OBn (**59b**)

Após, o grupo de proteção (Boc) da tirosina funcionalizada **58a** ter sido clivado com TFA, o sal foi diluído com uma solução saturada de NaHCO₃, recuperando-se a amina secundária **58b** que foi imediatamente posta para reagir com o ácido **57b** (Esquema 39). O reagente de acoplamento escolhido foi novamente a carbodiimida EDC por ter apresentado boa eficiência na síntese do dipeptídeo. Mesmo não sendo muito comum a utilização de carbodiimidas em acoplamentos envolvendo aminoácidos *N*-metilados, o tripeptídeo **59b** foi formado com um rendimento modesto de 18%.

As tentativas para otimizar essa reação não apresentaram bons resultados, mesmo substituindo o EDC pelo sal de fosfônio PyBrop, muito comum em acoplamentos envolvendo aminoácidos estericamente impedidos. O rendimento obtido com PyBrop foi de apenas 20%, nas mais diversas condições de reação testadas.

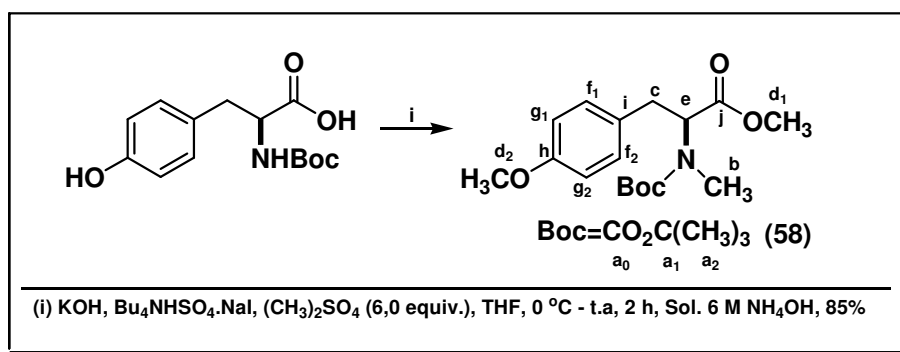
A caracterização do tripeptídeo por RMN ¹H apresentou indícios de epímero, já que o simpleto referente à metila ligada ao nitrogênio apresentava um

desdobramento, com deslocamentos químicos em 2,81 ppm e 2,86 ppm (Espectro nº 24).

Suspeitamos que a as condições de alquilação do Boc-L-tirosina poderiam favorecer a recemização, mesmo com todo suporte que a literatura nos disponibilizava. A certeza de que a metodologia adotada favorecia a racemização só foi possível através da cromatografia gasosa, utilizando uma coluna quiral, empregando as condições descritas no experimental, seção **7.2**. Como o éster **58a** não demonstrou estabilidade nos testes de CG, resolvemos fazer a *N*-metilação e a esterificação com brometo de benzila ao Boc-D-Leucina, nas mesmas condições de reação descritas no Esquema 38. Finalmente, pôde-se verificar com base nos picos principais, que o excesso enantiomérico (ee) era de apenas 33%.

Nem mesmo as tentativas empregando a metodologia descrita por Grieco *et al*, na qual uma suspensão contendo NaH e o agente alquilante são resfriados a 0 °C e em seguida, o aminoácido protegido é adicionado lentamente, sob agitação moderada, foi capaz de impedir a racemização. Outra tentativa para minimizar a racemização, foi utilizar *n*-BuLi como base, a -78 °C. Mas, novamente, foi detectado a racemização (GRIECO, *op.cit.*). A conclusão que chegamos é que o emprego de bases fortes não era o meio mais adequado para alquilar os aminoácidos pesquisados, mesmo nas mais diversas condições de reação.

4.5 – Permetilação do Boc-L-tirosina com dimetilsulfato e KOH como base



Esquema 40: Permetilação do Boc-L-tirosina com dimetilsulfato

A solução do problema só foi possível, quando empregamos a metodologia descrita por Joullié *et al*, com algumas adaptações (Esquema 40), fazendo uso da base KOH na presença de um reagente para transferência de fase (Bu₄NHSO₄·NaI) (JOULLIÉ, 1990), o que deveria levar à formação *in situ* de **58**. O Boc-L-tirosina foi permetilado em 2 h de reação, sendo em seguida submetido à agitação por 20 min com uma solução 6 M de NH₄OH para destruir o excesso de dimetilsulfato. Após a extração e purificação por cromatografia *flash* (10-20% AcOEt:Hexano), o produto foi recuperado em forma de éster metílico em 85% de rendimento.

A caracterização por RMN ¹H nos permitiu visualizar os simpletos referentes as metoxilas H_{d1} e H_{d2} em 3,72 ppm e um simpleto em 2,71 ppm referente ao H_b, comprovando que a permetilação foi eficiente. O hidrogênio α a carbonila por ser quiral, aparece como um multipeto desdobrado em 5,20 ppm (Espectro nº 45).

A RMN ¹³C mostra os sinais referentes as metoxilas C_{d1} e C_{d2} em 50,6 ppm e 54,6 ppm e o sinal referente ao C_b aparece desdobrado em 31,1 ppm e 31,9 ppm dando indícios da presença de isômeros rotacionais. A carbonila do éster pode ser

observada em 171,9 ppm e 172,4 ppm, novamente caracterizado a presença de (IR) (Espectro nº 46).

A análise por espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV), apresentou as absorções de deformações axiais características de éster em 1744 cm^{-1} de (C=O) e a absorção em 1248 cm^{-1} de (C-O-C). A ausência da absorção larga de deformação axial em aproximadamente em 3400 cm^{-1} referente ao fenol, não foi observada (Espectro nº 44).

O Boc-L-MeTyr(Me)-OCH₃ (**58**) foi analisado por cromatografia gasosa, utilizando uma coluna quiral, nas condições descritas no experimental, seção **7.2**, mas infelizmente o substrato apresentou considerável instabilidade, não sendo possível calcular o (ee). Imaginamos que o grupo de proteção (Boc) poderia ser lábil nas condições de análise adotadas. Optamos então, numa segunda tentativa, injetar a amina livre H-L-MeTyr(Me)-OCH₃ obtida pelo tratamento com TFA e neutralizada com uma solução saturada de NaHCO₃. Novamente detectou-se a degradação do substrato na coluna cromatográfica. A instabilidade apresentada pela tirosina funcionalizada nos impossibilitou verificar o (ee).

As mesmas condições de reação foram utilizadas para alquilar o Boc-D-Leucina e as análises de RMN ¹H, RMN ¹³C e IV comprovam que a dialquilação ocorreu com eficiência (Espectros nº 106-108). Este aminoácido foi escolhido por pertencer ao fragmento **77a**.

Apresentando um comportamento bem diferente de **58** o aminoéster Boc-D-MeLeu-OCH₃ (**74**) demonstrou boa estabilidade ao ser analisado por cromatografia gasosa, sendo possível registrar um único pico com tempo de retenção em 20 min. Mas, a confirmação de que não havia indícios de racemização só foi possível quando uma mistura (D/L) contendo o aminoéster desprotegido (H-MeLeu-OCH₃) foi

injetada e os picos referentes aos isômeros (D) e (L) registrados com os tempos de retenção em 10,75 min e 10,97 min. Em seguida, uma fração pura contendo o isômero (D) do aminoéster desprotegido, foi injetada e um único pico com tempo de retenção em 10,80 min coincidiu com o pico em 10,75 min na mistura (D/L). Com estes resultados, foi possível concluir que a metodologia empregada na alquilação dos aminoácidos estudados não era racemizante (Figura 22).

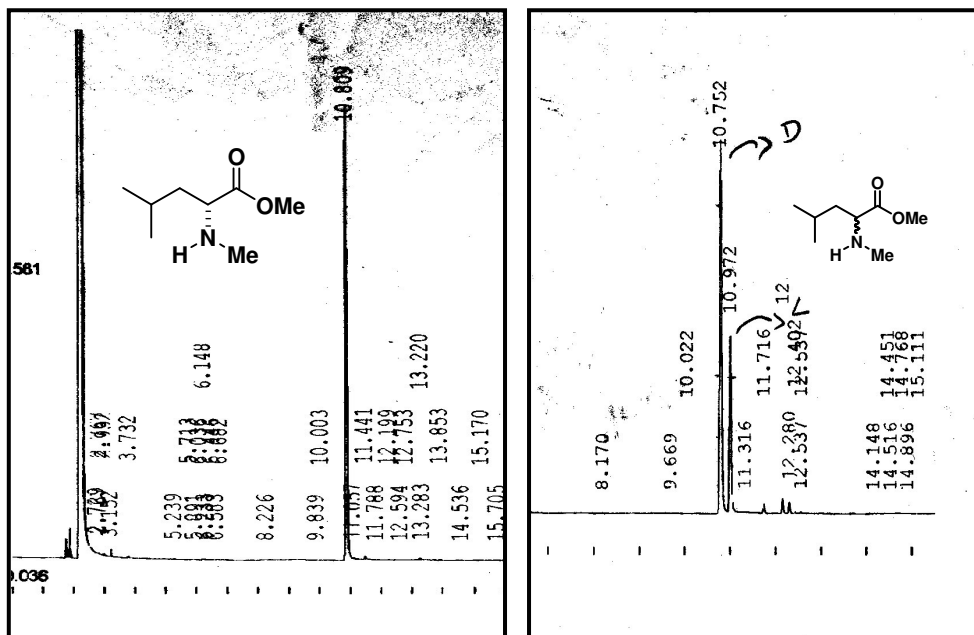
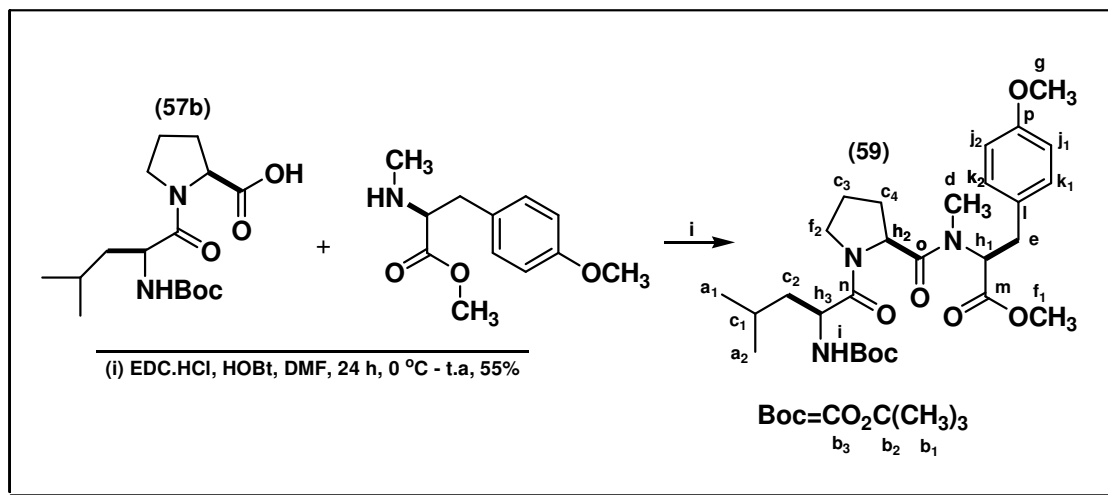


Figura 22: Cromatogramas dos aminoésteres (D) e (D/L)

4.6 – Acoplamento da amina H-L-MeTyr(Me)-OMe com o ácido Boc-L-Leu-L-Pro-L-OH na presença de EDC.HCl/HOBt



Esquema 41: Síntese do tripeptídeo Boc-L-Leu-L-Pro-L-MeTyr(Me)-OMe (**59**)

Utilizando as mesmas condições descritas na seção 4.4, o tripeptídeo **59** foi sintetizado em 55% de rendimento. A mudança no éster benzílico para metílico favoreceu o rendimento, que antes era de apenas 18%.

A caracterização deste tripeptídeo por RMN ¹H, auxiliado pelo COSY, nos permitiu verificar a ausência do epímero, detectado anteriormente. Os simples referentes às metoxilas podem ser vistos em 3,40-3,75 ppm e a metila ligada ao nitrogênio, H_d possui um deslocamento químico em 2,85 ppm, sem apresentar desdobramento de sinal. Um multipletto no intervalo de 2,99-3,24 ppm foi atribuído ao metileno H_e, enquanto que os metinos H_{h1}, H_{h2} e H_{h3} aparecem num intervalo de 4,30-4,85 ppm em forma de multipletto. Os hidrogênios aromáticos aparecem em forma de dois dupletos nos intervalos de 6,81-6,86 ppm, H_{k1} e H_{k2} (*J*= 8,8 Hz) e 7,09-7,14 ppm, H_{j1} e H_{j2} (*J*= 8,5 Hz) (Espectros n^o 48 e 51).

Na RMN ^{13}C , com auxílio do DEPT 135, foi possível identificar os carbonos referentes as duas metoxilas com deslocamentos químicos em 55,9 ppm para C_g e 61,1 ppm para C_{f1} . Já o carbono C_d possui deslocamento químico em 34,0 ppm. Os carbonos quirais, representados por C_{h1} , C_{h2} e C_{h3} apresentaram deslocamentos químicos em 63,0 ppm, 57,7 ppm e 52,7 ppm (Espectros nº 49 e 50).

A análise por IV apresentou uma absorção larga de média intensidade referente a deformação axial de (NH) em 3388 cm^{-1} , a absorção referente ao éster em 1741 cm^{-1} e a absorção de forte intensidade que caracteriza a ligação amida em 1646 cm^{-1} . A absorção referente ao grupo de proteção (Boc) foi observada em 1709 cm^{-1} (Espectro nº 47).

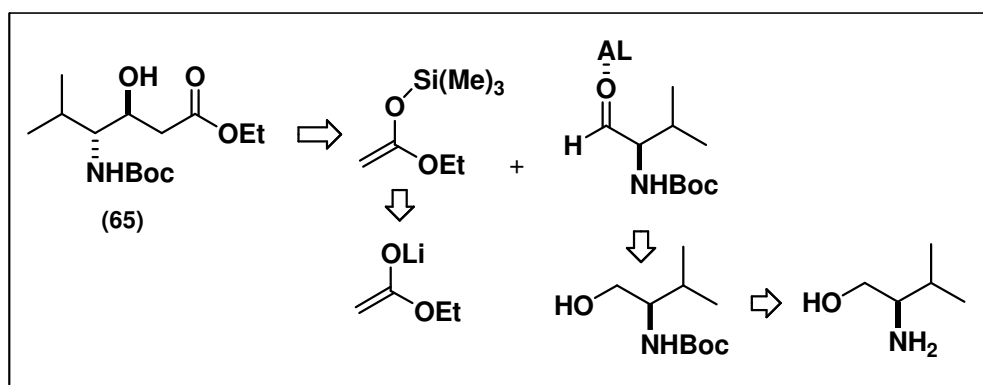
A caracterização deste fragmento pela espectrometria de massas detectou o íon molecular $\text{M}^+ = 533,2773$ (Espectro nº 54), sendo o valor teórico esperado 533,3110.

A obtenção do tripeptídeo em forma de éster metílico, diminuiu uma etapa sintética na estratégia adotada. Futuramente, este éster poderá ser clivado em meio básico, sem o risco de epimerização, empregando as condições descritas por Joullié, que faz uso de LiOH em uma mistura de solvente (THF/MeOH) (JOULLIÉ *op. cit.*).

4.7 – Formação da Estatina (65)

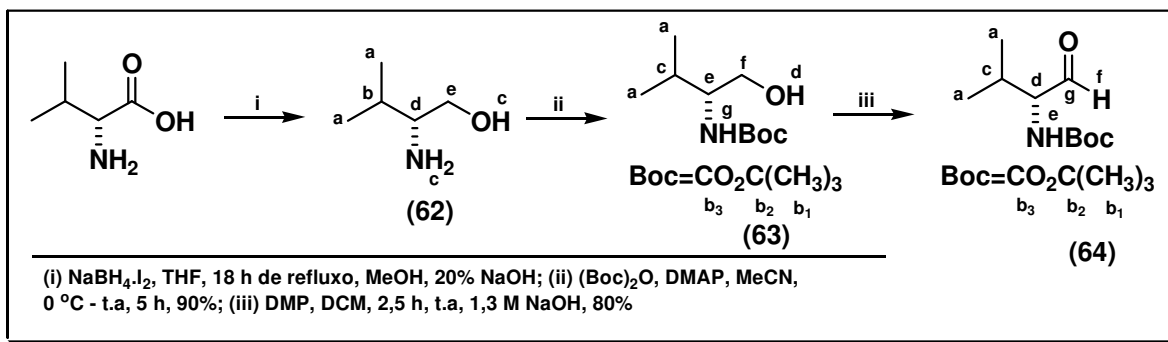
Como pode ser observado na estratégia adotada (Esquema 32), o fragmento **73** possui um intermediário chave que é o resíduo Estatina (**65**) na configuração (3S,4R). Existem várias metodologias disponíveis na literatura para a síntese de Estatinas, inclusive com o controle da esterequímica em β (RICH, 1988; TERASHIMA, 1990; LOH, 1990; RIERA, 1996; HOFFMAN, 1997). Estatinas são beta-hidróxi, gama-aminoácidos sem substituintes em alfa e estão presentes em vários produtos naturais com as mais diversas atividades biológicas (JOULLIÉ, 1999 e FENICAL, *op. cit.*). Um protocolo que permita a obtenção desse intermediário sintético de forma economicamente viável tem sido de grande interesse das indústrias farmacêuticas, visto que o preço dessa substância pode ultrapassar a marca de US \$ 1000/g.

A metodologia que adotamos para a síntese do Boc-(3S,4R)-Est-OEt foi a descrita por Loh *et al*, pela disponibilidade dos reagentes em nosso laboratório. Nesta síntese o intermediário silil-ceteno-acetal será condensado ao D-valinal catalisado por um ácido de Lewis conforme o Esquema 42.



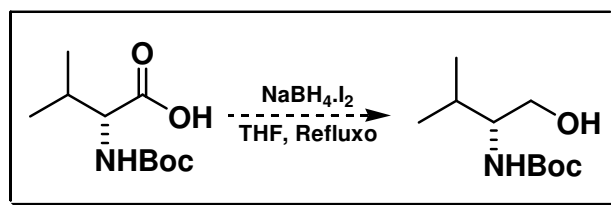
Esquema 42: Análise retrossintética do Boc-(3S,4R)-Est-OEt

4.7.1 – D-valina: Redução, Proteção e Oxidação



Esquema 43: Síntese do Boc-D-valinal (64)

O primeiro passo para chegar à estrutura da Estatina, foi buscar uma metodologia que nos permitisse obter o α -amino-aldeído **64**, que posteriormente seria condensado com o silil-ceteno-acetal. Inicialmente, a D-valina foi protegida com (Boc) e reduzida com $\text{NaBH}_4 \cdot \text{I}_2$ em THF seco (Esquema 44) (MEYERS, 1993).



Esquema 44: Redução direta do Boc-valina ao correspondente Boc-amino-álcool

Logo nas primeiras horas de refluxo foi possível detectar por CCF, que além do material de partida ser reduzido ao amino-álcool, parte do produto estava sendo desprotegido, nas condições adotadas. Ao término da reação, o material recuperado era de difícil separação e apresentava baixo rendimento.

Numa segunda tentativa, resolvemos reduzir a D-valina nas mesmas condições apresentadas no Esquema 44, sendo possível ao término de 18 h de

refluxo, verificar que todo material de partida havia sido consumido e nenhum subproduto foi detectado. Após a adição de metanol e uma solução de NaOH, o D-valinol (**62**) foi isolado, com rendimento de 99%, sem a necessidade de purificação.

A análise de RMN ^1H permitiu identificar dois dupletos, com o primeiro em 0,90 ppm (d, $J= 3,4$ Hz) e o segundo em 0,92 ppm (d, $J= 3,4$ Hz) referentes aos hidrogênios H_a . Já os hidrogênios que pertencem à hidroxila e a amina, aparecem em 2,16 ppm como um simpleto largo, classificados como H_c . Dois duplo-dupletos referentes aos hidrogênios H_e aparecem em 3,29 ppm (dd, $J= 8,7$ Hz e 10,6 Hz) e 3,62 (dd, $J= 3,8$ Hz e 10,6 Hz) (Espectro nº 61).

O espectro de IV apresenta uma absorção larga de forte intensidade em 3354 cm^{-1} referente ao grupo (OH) sobreposta ao (NH_2). Em 1593 cm^{-1} , 1468 cm^{-1} e 1388 cm^{-1} podem ser observadas as absorções referentes às deformações angulares de (C-H) (Espectro nº 60).

O D-valinol foi protegido com (Boc) na presença de uma quantidade catalítica de DMAP, sendo facilmente isolado por cromatografia *flash* com um rendimento de 90%, em forma de um óleo incolor. O amino-álcool **63** demonstrou boa estabilidade durante semanas, quando estocado em freezer.

A caracterização por RMN ^1H nos permitiu observar um sinal bem característico de que a proteção havia ocorrido, de forma eficiente, com um simpleto em 1,45 ppm referente aos 9 hidrogênios metílicos do (Boc) e os simpletos em 2,69 ppm e 4,73 ppm que representam os grupos (OH) e (NH) (Espectro nº 63).

O espectro de RMN ^{13}C nos permite visualizar os sinais referentes ao grupo de proteção, com deslocamento químico em 28,3 ppm, relativo às metilas C_{b1} e um sinal de fraca intensidade em 79,4 ppm pertencente ao carbono quartenário C_{b2} . O

sinal eferente à carbonila C_{b3} , apresentou um deslocamento químico em 156,8 ppm (Espectro nº 64).

Pelo espectro de IV, podemos destacar uma absorção de forte intensidade, relativa ao grupo (OH), novamente sobreposta ao grupo (NH) em 3350 cm^{-1} e a absorção de deformação axial de (C=O) referente ao (Boc) em 1693 cm^{-1} (Espectro nº 62).

A oxidação de **63** foi realizada na presença do reagente de Dess-Martin, previamente preparado, a partir do intermediário IBX (SPUTORE, 1999) em anidrido acético, catalisado por ácido *p*-toluenosulfônico (IRELAND, 1993). Esta reação ocorreu suavemente, sem comprometer a quiralidade do substrato e sem causar danos ao grupo de proteção. Ao término de 2,5 h, o meio reacional foi tratado com uma solução 20% NaOH. O aldeído **64** foi recuperado em 80% de rendimento em forma de um óleo com alta viscosidade.

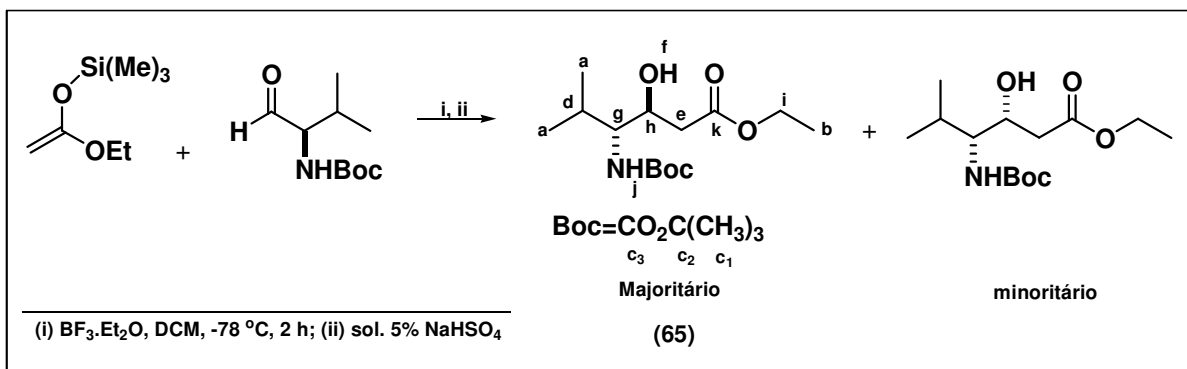
A caracterização de **64** por RMN ^1H indica um multipletto para o hidrogênio quiral H_d com deslocamento químico em 4,24 ppm. O hidrogênio referente ao grupo (NH) aparece em 5,09 ppm como um multipletto, enquanto que o H_f , que caracteriza o aldeído, pôde ser observado em 9,65 ppm em forma de um simpleto largo. A indicação de que o grupo de proteção permaneceu inalterado ao longo da reação e durante o isolamento, foi possível pelo simpleto atribuído às metilas, classificadas como H_{b1} em 1,45 ppm (Espectro nº 66).

Através do PENDANT foi possível identificar o carbono C_{b1} em 28,5 ppm atribuído às metilas referentes ao (Boc), assim como os carbonos quaternários C_{b2} em 80,1 ppm e C_{b3} em 156 ppm. O sinal pertencente ao carbono quiral C_d pode ser identificado em 64,8 ppm, enquanto que o aldeído pode ser observado em 200,6 ppm (Espectro nº 67).

O espectro de IV apresenta um perfil bem diferente do amino-álcool **63**, com uma absorção de média intensidade em 3288 cm^{-1} , atribuída a deformação axial de (NH). A absorção referente à ligação (C=O), do aldeído pode ser visualizada em 1735 cm^{-1} sobreposta a absorção de deformação axial da ligação (C=O), relativa ao grupo de proteção (Boc) (Espectro nº 65).

Inicialmente, pôde-se constatar que o aldeído apresentava pouca estabilidade devido à labilidade do centro quiral, sendo facilmente recemizado, mesmo quando estocado em freezer. Esta dificuldade foi contornada, oxidando **63** algumas horas antes da reação de condensação.

4.7.2 – Síntese do 4R-tert-Butóxi-carbonilamino-3S-hidróxi-5-metil-hexanoato de etila, [Boc-(3S, 4R)-Est-OEt] (**65**)



Esquema **45**: Síntese da Estatina a partir do silil-ceteno-acetal e do aldeído **64**, catalisada por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

Após a caracterização de **64**, nossos esforços foram direcionados à síntese da Estatina, visando que a formação do produto majoritário ocorresse com controle seletivo anti-diastereofacial, ao termino da reação (Esquema 45).

Como a preparação do silil-ceteno-acetal (Esquema 42) passa primeiramente pela formação do enolato de lítio, a partir de acetato de etila e LDA a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, com o cuidado especial para que a temperatura não se elevasse ao longo do processo, foi realizado um teste onde uma solução do aldeído **64** em THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ foi adicionada, lentamente, via cânula ao meio reacional contendo o enolato de lítio. Durante todo o procedimento, a atmosfera permaneceu inerte e a temperatura inalterada. Mesmo a baixa temperatura, pôde-se constatar por CCF que o material de partida era rapidamente consumido, nos primeiros 10 min de reação, já sendo inclusive, possível constatar a formação de subprodutos, e que após 40 min, era possível observar a formação de uma mistura complexa de difícil separação. Este teste preliminar nos deu indícios de que a condensação a partir do enolato de lítio não nos permitiu controlar a diastereosseletividade da reação, sendo necessário à utilização de um intermediário menos reativo, como o próprio silil-ceteno-acetal.

Na reação posterior, após a formação do enolato de lítio, foi adicionado ao meio reacional, cloreto de trimetilsilano, em excesso, mantendo a temperatura a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante os primeiros 20 min de reação. Quando o sistema atingiu a temperatura ambiente, o excesso de solvente (THF) foi evaporado e o material recuperado pôde ser destilado à temperatura de $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. O controle da temperatura nesta etapa é de fundamental importância, visto que o silil-ceteno-acetal, é facilmente degradado a $90\text{ }^{\circ}\text{C}$.

A reação de Mukaiyama foi feita através da adição lenta de um equivalente de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a uma solução do silil-ceteno-acetal e **64** em DCM a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, com cuidado para que a temperatura não se elevasse. Normalmente o controle da diastereosseletividade, dá-se em função do ácido de Lewis escolhido (LOH, *op.cit.*).

Neste caso, a escolha do $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, numa primeira tentativa, foi em função da sua qualidade e disponibilidade em nosso almoxarifado.

Logo nos primeiros minutos após a adição do BF_3 , foi possível observar por CCF a formação de duas manchas com R_f bem próximos. Ao término da reação, o meio foi diluído com uma solução 5% NaHSO_4 e extraído com Et_2O . Os produtos revelados na CCF foram isolados por cromatografia *flash* usando um gradiente de polaridade (20-40 Et_2O :hexano) (Esquema 45). Este material pode ser injetado num cromatógrafo a gás nas condições descritas no experimental, seção 7.2 e dois picos principais registrados, sendo o majoritário com tempo de retenção em 19,87 min e o minoritário em 19,40 min. A proporção entre esses dois picos demonstrou uma diastereosseletividade da ordem de 7:1.

Na RMN ^1H , a razão entre os dois dupletos referentes ao grupo (NH), classificado como H_j , com deslocamentos químicos em 4,41 ppm ($J= 9,9$ Hz) e em 4,83 ppm ($J= 10,2$ Hz) corrobora os resultados obtidos na cromatografia gasosa, apresentando novamente uma razão 7:1 (Espectro nº 69). Esta reação foi repetida por mais três vezes e em todas as tentativas foi possível isolar um sólido de $\text{pf}= 60$ -63 °C com 60% de rendimento.

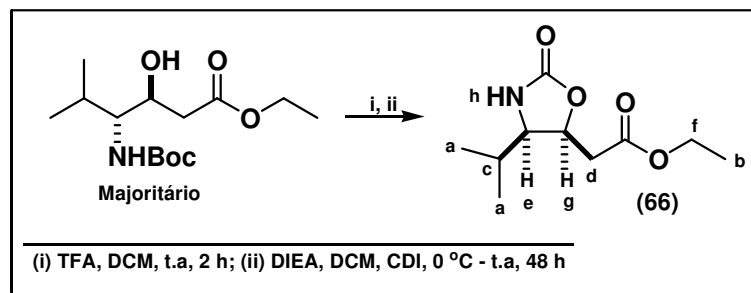
A caracterização mais detalhada desse sólido por RMN ^1H apresenta dois dupletos, sendo um em 0,88 ppm ($J= 6,9$ Hz) e o outro em 0,94 ppm ($J= 6,9$ Hz,) para os hidrogênios H_a , um tripleto em 1,26 ppm (t, $J= 7,2$ Hz) referente ao H_b do etóxido, enquanto que o simpleto que mostra que durante a reação o grupo de proteção (Boc) permaneceu intacto, pode ser facilmente visualizado com deslocamento químico para as metilas H_{c1} em 1,45 ppm. O multipletto referente ao hidrogênio H_g aparece em 3,52 ppm, enquanto que H_h por ser desblindado pela hidroxila, aparece em campo mais baixo, com deslocamento químico em 3,92 ppm

em forma de multiplete. Esses assinalamentos nos permitiram constatar que a Estatina **65** havia sido formada com boa diastereosseletividade, validando a metodologia adotada (Espectro nº 69).

O espectro de RMN ^{13}C contribuiu mais claramente para a completa caracterização deste β -amino-álcool. Os carbonos C_a caem em campos diferentes, em 16,2 ppm e 20,2 ppm. Este efeito é comum quando é possível a presença de isômeros rotacionais. Em campo mais baixo foi possível distinguir os metinos C_g e C_h , com deslocamentos químicos em 58,7 ppm e 60,3 ppm. O efeito indutivo da hidroxila foi novamente observado com relação à C_h . As metilas C_1 pertencentes ao (Boc) podem ser identificadas em 28,4 ppm, apresentando um sinal de forte intensidade, em quanto que o metileno C_e possui um deslocamento químico em 38,4 ppm. Os carbonos quaternários são identificados com deslocamentos químicos em 79,6 ppm para C_2 , 156,4 ppm para a carbonila do carbamato C_3 e 173,4 ppm para a carbonila do éster C_k (Espectro nº 70).

Com relação ao espectro de IV, podemos destacar a absorção larga de deformação axial da hidroxila, sobreposta à absorção referente ao grupo (NH) em 3449 cm^{-1} . A carbonila do éster pode ser observado em 1716 cm^{-1} , também sobreposta a absorção que caracteriza a carbonila do carbamato em 1697 cm^{-1} e em 1251 cm^{-1} a absorção de deformação axial correspondendo ao grupo (C-O-C) (Espectro nº 68).

4.7.3 – Confirmação da estereoquímica relativa da Estatina a partir das constantes de acoplamento geradas pela oxazolidinona (66)



Esquema 46: Reação de ciclização da Estatina com CDI

Para a determinação da estereoquímica relativa do diastereoisômero majoritário, o grupo de proteção da Estatina foi clivado com TFA e o sal de amônio, após a remoção do excesso de ácido, foi neutralizado com diisopropiletilamina. A ciclização do β -amino-álcool ocorreu na presença de CDI, por um período de 48 h à temperatura ambiente. A oxazolidinona **66** foi isolada por cromatografia *flash* (10-30% Et₂O:hexano) com um rendimento de 60%, em forma de um óleo incolor (Esquema 46).

Dados na literatura indicam que as constantes de acoplamento referentes aos hidrogênios H_e e H_g, na estrutura da oxazolidinona, determinam a estereoquímica do material de partida. Para uma constante de acoplamento entre 7,0 e 9,0 Hz, temos a indicação de que a configuração do produto ciclizado é *syn*, sugerindo que nas posições 3 e 4 da Estatina, a configuração seja do tipo (3S, 4R). Para uma constante de acoplamento entre 4,0 e 5,5 Hz, temos a indicação de que a configuração no anel de cinco membros é *anti*, logo nas posições 3 e 4 a configuração será do tipo (3R, 4R) (JOULLIÉ, 1988).

Para a oxazolidinona obtida a partir da ciclização com CDI, o espectro de RMN ^1H mostra que os hidrogênios designados H_d acopla com H_g em forma de dois duplo-dupletos, com deslocamentos químicos em 2,66 ppm (dd, $J= 5,1$ Hz e 16,5 Hz) e 2,84 ppm (dd, $J= 9,0$ Hz e 16,5 Hz,) enquanto que o tripleto para H_e aparece em 3,68 ppm (t, $J= 7,2$ Hz). Com essas constantes de acoplamento, podemos determinar que a oxazolidinona acima sugere uma configuração *syn* para o anel, logo podemos concluir que a estereoquímica da Estatina nas posições 3 e 4 é do tipo (3S, 4R) (Figura 23), (Espectro nº 72).

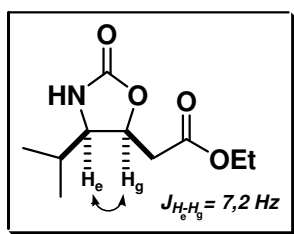


Figura 23: Medida da constante de acoplamento para os hidrogênios $\text{H}_e\text{-H}_g$

A caracterização a partir do espectro de IV nos permite identificar a absorção de deformação axial do grupo (NH) em 3268 cm^{-1} e a absorção de forte intensidade referente a carbonila do éster sobreposta a carbonila da oxazolidinona em 1759 cm^{-1} (Espectro nº 71)

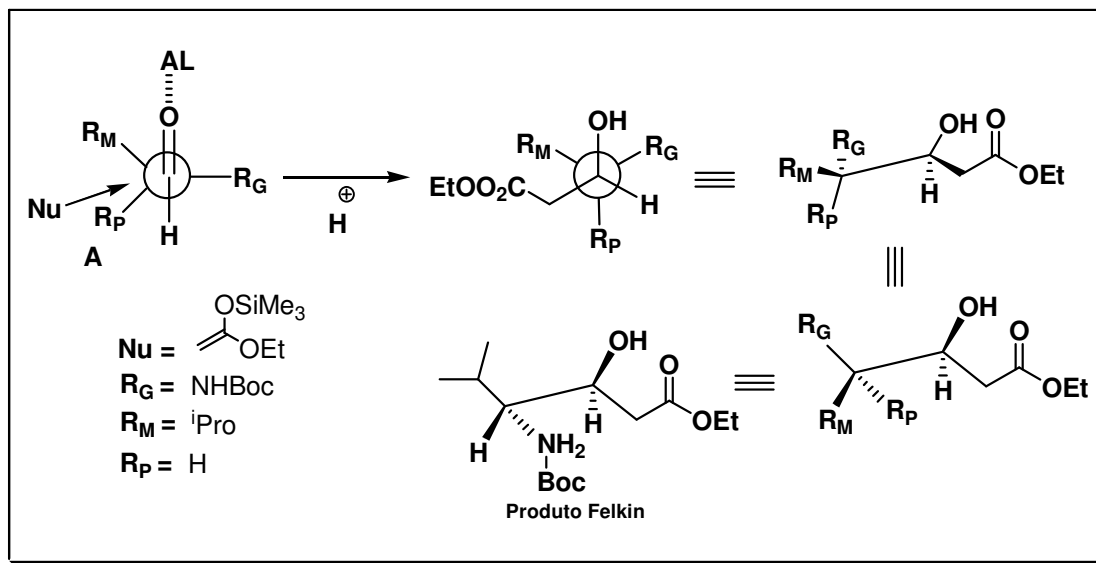
4.7.4 – Proposta mecanística segundo o modelo de Felkin-Anh aplicado a síntese da Boc-(3S, 4R)-Est-OEt (65)

Após a confirmação da estereoquímica relativa do produto majoritário com base nas constantes de acoplamento geradas pela oxazolidinona (Figura 23), fez-se necessário propor um modelo que explicasse a preferência na formação de um

diastereoisômero com relação ao outro. Como o provável mecanismo passa por um sistema acíclico, o melhor modelo a ser investigado é o de Felkin-Anh. A proposição por Felkin (confirmada através de cálculos teóricos por Anh) mostra que a formação do produto principal, nesse tipo de reação, é resultado do ataque do nucleófilo orientado *anti* ao grupo estericamente dominante (R_G), através da trajetória de Bürgi-Dunitz (107°), que minimiza interações não-ligantes com os substituintes adjacentes à carbonila.

Este modelo parte do princípio de que os estados de transição se assemelham, em geometria e energia, aos reagentes e não aos produtos e de que as conformações mais importantes são aquelas que intuitivamente poderíamos esperar se também fossem as mais estáveis, uma vez que não apresentam eclipsamento de grupos e uma vez que o grupo R_G encontra-se o mais afastado possível do átomo de oxigênio e hidrogênio, minimizando as repulsões estéricas entre eles. Papel importante é também desempenhado pelo nucleófilo, uma vez que a aproximação preferencial deve minimizar efeitos estéricos (COSTA, 2003).

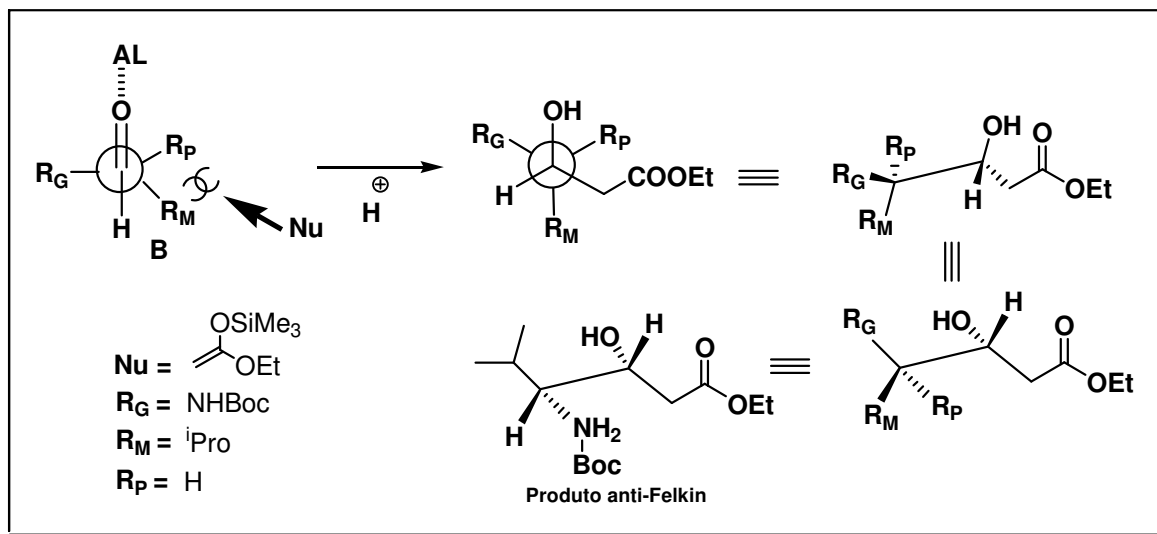
Com base nesses princípios, o provável mecanismo de formação do diastereoisômero majoritário passa através do confômero **A** proposto no Esquema 47.



Esquema 47: Diastereosseletividade promovida pelo ataque do nucleófilo ao α -amino-aldeído **64**

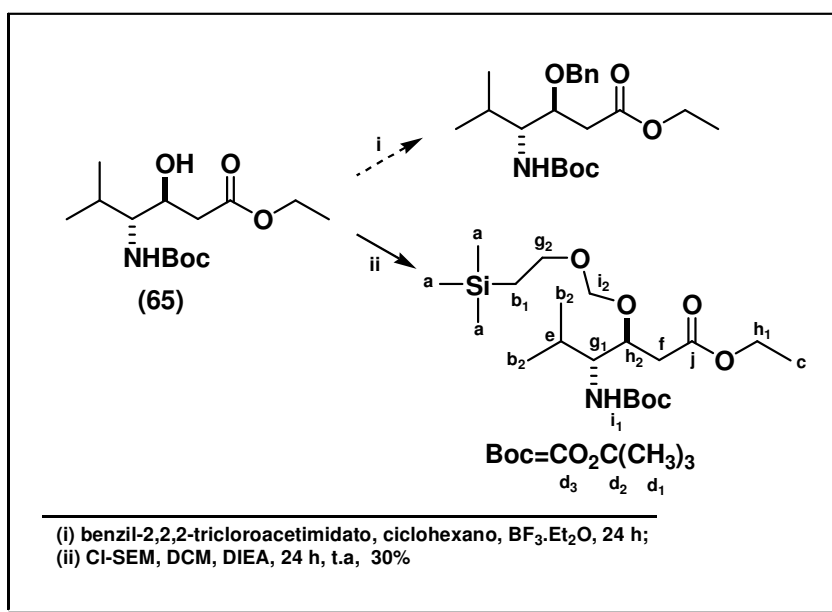
A disposição dos grupos classificados como R_G , R_M e R_P no modelo proposto faz com que as repulsões estéricas sejam as menores possíveis. Enquanto que a aproximação do nucleófilo pela face menos impedida o põe, no estado de transição, próximo ao grupo R_P , sendo esse o caminho de mais baixa energia, favorecendo o diastereoisômero principal, chamado de produto Felkin.

Analisando o confôrmero **B** (Esquema 48), podemos observar que a aproximação do nucleófilo segue uma trajetória estericamente mais impedida. Esta aproximação aumenta a energia do sistema no estado de transição, tornando o ataque do nucleófilo menos favorecido com base nas disposições dos grupos R_G , R_M e R_P . O ataque por essa face forma o diastereoisômero minoritário, chamado de produto anti-Felkin.



Esquema 48: Formação do diastereoisômero minoritário através do ataque nucleofílico ao confôrmero B

4.7.5 – Reações de proteção da Estatina 65



Esquema 49: Proteção da Estatina com CI-SEM na presença de DIEA

O acoplamento da Estatina aos aminoácidos protegidos poderia apresentar baixos rendimentos, se a hidroxila em β não fosse previamente protegida (JOULLIÉ, *op.cit.*). De acordo com o planejamento descrito no Esquema 32, os grupos de proteção são todos ortogonais, sendo possível a remoção em diferentes condições de reação ao longo da síntese total. A atenção a esta regra fez com que o grupo de proteção escolhido para o álcool secundário da Estatina fosse o grupo benzila, por ser estável tanto em meio ácido, quanto em meio básico e, principalmente, por ser facilmente clivado na reação de hidrogenólise na presença de Pd/C. Como uma primeira tentativa, **65** foi tratado com benzil-2,2,2-tricloroacetimidato (COSTA, *op.cit.*) em cicloexano e uma quantidade catalítica de BF_3 . O monitoramento por CCF, logo nas primeiras horas de reação, demonstrou que o material de partida era consumido quase que imperceptivelmente. Logo, uma quantidade estequiométrica do ácido de Lewis foi adicionada e o sistema permaneceu sob agitação por um período de 24 h à temperatura ambiente. Novamente, a análise do meio reacional por CCF mostrou que quase não houve mudança no consumo do material de partida. Infelizmente, após algumas tentativas, concluímos que a benzilação deste álcool, usando o acetimidato não seria possível (Esquema 49).

Uma nova alternativa foi tentar proteger **65** com $\text{ClCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$ (Cl-SEM). Este reagente é muito utilizado na proteção de álcoois primários e secundários e mesmo sendo clivado com fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF), como no caso do (TBS), as condições de reação são diferentes. O álcool protegido com (SEM) requer um período maior de reação, acompanhado de um ligeiro aquecimento (40-50 °C), enquanto que o (TBS) é facilmente clivado à temperatura ambiente. A presença desses grupos na mesma estrutura não impede que (TBS) seja manipulado seletivamente, simplesmente variando as condições de reação.

A Estatina foi protegida com 3,0 equivalentes de Cl-SEM e 4,0 equivalentes de diisopropiletilamina como base e DCM como solvente, por um período de 24 h à temperatura ambiente (Esquema 49). Após a purificação do produto por cromatografia *flash* (10% Acetona: CHCl₃), foi possível isolar um óleo com rendimento de apenas 30%. Este material pôde ser caracterizado por RMN ¹H, PENDANT e IV.

No espectro de RMN ¹H os principais sinais que caracterizam a presença do grupo de proteção, aparecem com deslocamentos químicos em 0,02 ppm para H_a, em forma de um simpleto e em campo mais baixo, devido a eletronegatividade dos dois oxigênios, os hidrogênios H_{i2} caem sobrepostos ao H_{i1} em 4,70 ppm em forma de um multipletto. O metino H_{g1} e o metileno H_{g2} caem sobrepostos, com deslocamento químico em 3,61 ppm em forma de um multipletto (Espectro nº 74).

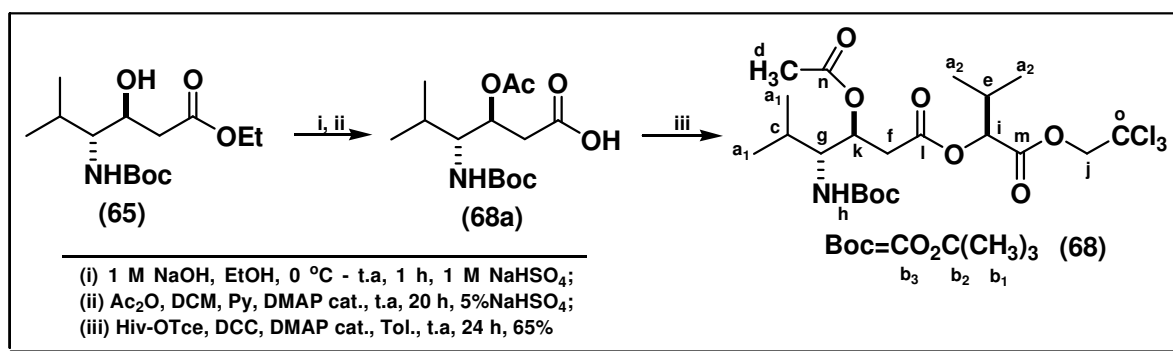
Através do PENDANT, em campo alto pôde-se detectar as metilas C_a em -1,4 ppm. O metileno C_{i2} deslocado pelos dois oxigênios em 95,0 ppm, novamente confirma a presença do grupo de proteção (SEM). Um sinal de fraca intensidade referente ao carbono quaternário C_{d3} em 156,2 ppm indica a presença do grupo de proteção (Boc), bem como os carbonos classificados como C_{d1} e C_{d2} em 28,5 ppm e 77,7 ppm, respectivamente (Espectro nº 75).

A contribuição do espectro de IV destaca a absorção de deformação axial referente ao grupo (NH) em 3369 cm⁻¹, enquanto que a absorção em 2959 cm⁻¹, sobreposta às absorções 2933 cm⁻¹ e 2897 cm⁻¹ indica um aumento no número de metilas e metilenos. Em 1720 cm⁻¹ podemos identificar a absorção de deformação axial de forte intensidade, relativa à carbonila do éster, sobreposta à carbonila do grupo de proteção (Boc) (Espectro nº 73).

O baixo rendimento obtido nesta reação tornou este grupo de proteção inadequado, partindo do princípio de que a obtenção do material de partida é trabalhosa e que o Cl-SEM, de alto valor, tem que ser utilizado em excesso.

Esse mesmo material foi hidrolisado com uma solução 1 M NaOH, na esperança de que o derivado do ácido pudesse ser acoplado com o Hiv-OTce (**61**), mas o acompanhamento dessa hidrólise por CCF revelou nos primeiros minutos de reação a formação de uma mistura complexa, não sendo possível identifica se o ácido estava sendo formado.

4.7.5.1 – Acetilação do Boc-(3S, 4R)-Est-OH e acoplamento com o álcool **61**



Esquema 50: Síntese do Boc-(3S, 4R)-Est(Ac)-(2S)-Hiv-OTce (**68**)

As opções de grupos de proteção foram sendo reduzidas a cada tentativa, restando apenas investigar se seria possível acetilar a Estatina e, conseqüentemente, tentar a primeira reação de acoplamento com o álcool **61**. A princípio, este acoplamento poderia causar um problema adicional, já que o produto seria composto por dois ésteres. A remoção do grupo acetila com NaHCO₃/MeOH, poderia clivar simultaneamente o éster derivado do Hiv. Mesmo diante dessa possibilidade, os experimentos foram postos em prática (Esquema 50).

Inicialmente, a Estatina foi hidrolisada com uma solução 1 M NaOH em metanol e extraída após ser acidificada com uma solução 1 M NaHSO₄. Durante o acompanhamento por CCF, foi observado que o material de partida era facilmente consumido, isento da formação de subprodutos ou epímeros. O óleo obtido foi usado diretamente, não sendo necessário sua purificação.

A reação de acetilação foi conduzida na presença de uma quantidade equimolar de Ac₂O/Py, com o solvente sendo o DCM, por um período de 20 h à temperatura ambiente (LAN, 1999). O acompanhamento por CCF revelou o aparecimento de uma mancha com R_f = 0,7, indicando que o possível produto era formado com boa pureza. O meio reacional foi acidificado com uma solução 5% NaHSO₄, seguido da extração com Et₂O, recuperando-se um óleo incolor, após ser concentrado no vácuo, com rendimento quantitativo. Este material foi usado diretamente na próxima etapa não sendo necessário sua purificação.

A esterificação do ácido **68a** com **61** foi realizada na presença da carbodiimida DCC, catalisada por DMAP. O tempo dessa reação foi de 24 h e o solvente utilizado foi o tolueno. Durante toda a reação, o sistema foi mantido sob atmosfera de Ar. Após esse período, foi possível isolar por cromatografia *flash* (2,5% EtOH:CHCl₃) um óleo ligeiramente castanho com R_f = 0,5, num rendimento de 65% (Esquema 50). Este material foi caracterizado por RMN ¹H e PENDANT.

A análise da estrutura do éster **68** por RMN ¹H apresenta um multipeto em 0,96 ppm relativo às metilas H_{a1} e H_{a2}, dando indício de que a esterificação havia ocorrido de forma eficiente. O simpleto intenso em 1,44 ppm, com nove hidrogênios classificados como H_{b1}, não deixa dúvidas de que o grupo de proteção (Boc) permaneceu inalterado durante as manipulações ocorridas antes do acoplamento. A seguir, um simpleto identifica a metila H_d referente ao grupo acetila em 2,04 ppm. Os

hidrogênios etilênicos H_j , deslocados para campo mais baixo, são identificados em 4,95 ppm como um multiplete, assim como os metinos H_g em 3,74 ppm, H_i em 4,68 ppm e H_k em 5,29 ppm (Espectro nº 76).

No PENDANT a metila C_d referente ao grupo acetila, aparece em 21,1 ppm, enquanto que as metilas C_{b1} do (Boc) são relacionadas ao sinal de forte intensidade em 28,5 ppm, sobrepostas ao metino C_e . Com deslocamento químico em 74,5 ppm é possível identificar o metileno C_j , assim como o carbono quaternário, deslocado para campo mais baixo pelos três átomos de cloro, com deslocamento químico em 94,6 ppm para C_o . As quatro carbonilas, com duas pertencentes aos respectivos grupos de proteção e duas pertencentes aos dois ésteres, presentes nessa estrutura, são observados com deslocamentos químicos em 156,1 ppm para C_{b3} , em 168,0 ppm para C_n , em 170,2 ppm para C_m , e com uma pequena diferença de deslocamento químico, a carbonila C_l em 170,5 ppm (Espectro nº 77).

Após a interpretação dos espectros de RMN, a investigação foi conduzida com o objetivo de avaliar se o grupo de proteção acetila poderia ser clivado seletivamente, sem afetar o éster derivado do (Hiv).

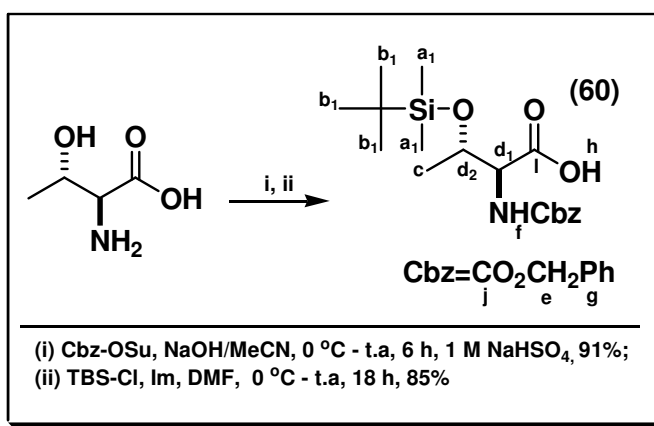
A reação de desproteção ocorreu na presença de $KHCO_3$ metanólico a -10 °C. O monitoramento por CCF revelou nos primeiros 15 min de reação a formação de impurezas de difícil separação, não sendo possível confirmar se o produto desejado estava sendo formado.

Apesar do objetivo não ter sido alcançado, foi possível verificar que a etapa de esterificação usando a carbodiimida DCC apresentou bom rendimento, com nenhuma dificuldade adicional no isolamento do produto.

4.7.6 – Síntese do Cbz-L-Thr(TBS)-OH (**60**) e do álcool (2S)-Hiv-OTce (**61**)

De acordo com a análise retrossintética proposta no Esquema 32, os intermediários **60** e **61** que compõem a estrutura do fragmento **73** foram preparados em bons rendimentos.

Inicialmente a L-treonina foi protegida com Cbz-OSu nas mesmas condições descritas no Esquema 36. O rendimento desta reação foi de 91%, recuperando-se um óleo que pôde ser usado diretamente na etapa seguinte. Em seguida, a hidroxila livre foi silanizada segundo o método clássico de Corey, onde uma solução do álcool em DMF seco é tratada com Cl-TBS na presença de excesso de imidazol, que atua como base e catalisador, ao mesmo tempo (COREY, 1972). Esta reação foi acompanhada por CCF e uma mancha com $R_f = 0,7$ indicou a formação do produto desejado. Após um período de 18 h, pôde-se detectar o consumo completo do material de partida e um óleo incolor foi isolado por cromatografia *flash* (5-10% Acetona:DCM) com rendimento de 85% (Esquema 51).



Esquema 51: Proteção da L-treonina com Cbz-OSu e Cl-TBS

A caracterização por RMN ^1H nos permite identificar os principais sinais referentes aos os grupos de proteção. Com relação ao (TBS), podemos destacar as metilas $\text{H}_{\text{a}1}$ ligadas ao silício com deslocamento químico numa faixa espectral de 0,06-0,09 ppm, em forma de multipletto e o simpleto em 0,87 ppm atribuído aos hidrogênios $\text{H}_{\text{b}1}$ do grupo (^tBu). Já, com relação ao grupo de proteção (Cbz), o simpleto em 5,15 ppm caracteriza o metileno H_{e} , enquanto que em campo mais baixo os hidrogênios aromáticos são vistos em forma de um simpleto em 7,38 ppm (Espectro nº 56).

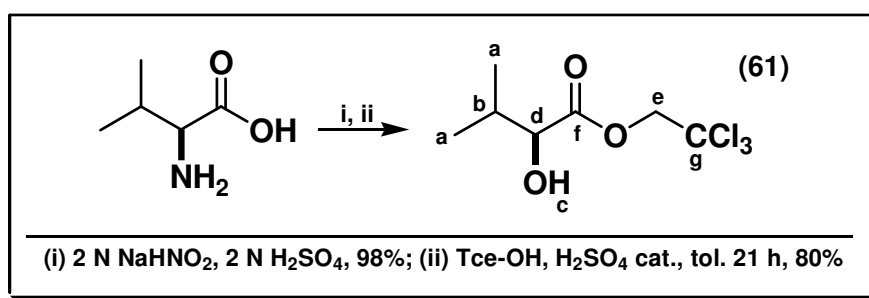
No IV destacamos a absorção de deformação axial referente ao grupo (NH) em 3407 cm^{-1} , uma absorção larga em 3092 cm^{-1} , atribuída a deformação axial gerada pela hidroxila da função ácida e as absorções das carbonilas que se destacam em 1737 cm^{-1} e 1688 cm^{-1} (Espectro nº 55).

Após as respectivas proteções da L-treonina, passamos para a síntese do ácido hidróxi-isovalérico. A metodologia utilizada foi à mesma desenvolvida por Kock (KOCK, 1983 *apud* JOULLIÉ, 1990), onde uma emulsão do aminoácido L-valina é tratada simultaneamente com as soluções 2 N H_2SO_4 e 2 N NaNO_2 , tendo o cuidado para que a temperatura do sistema se mantivesse a $0\text{ }^\circ\text{C}$, durante as primeiras horas da adição. Após 18 h de reação à temperatura ambiente, o material foi extraído com Et_2O e o resíduo cru, foi usado na etapa seguinte sem a necessidade de purificação (Esquema 52).

Inicialmente imaginamos que seria necessário proteger o álcool secundário com (TBS) antes da etapa de esterificação com tricloroetanol, procurando evitar uma possível competição ao longo do processo. Mesmo após várias tentativas, o material isolado apresentava baixos rendimentos, mesmo quando excesso de (TBS) e imidazol eram utilizados. As tentativas para benzilar o álcool com benzil-2,2,2-

tricloroacetimidato previamente preparado (COSTA, *op.cit.*), catalisado por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, também apresentaram baixos rendimentos com dificuldades no isolamento do possível produto. Estas reações nos permitiram observar que as dificuldades na proteção dessa hidroxila poderiam nos favorecer na etapa de esterificação, se o álcool primário fosse usado em excesso. Então, a partir do experimento via catalise ácida, o ácido hidróxi-isovalérico foi finalmente esterificado com tricloroetanol em 80% de rendimento (Esquema 52). O óleo isolado por cromatografia *flash* (10% Acetona:DCM) foi caracterizado por RMN ^1H , PENDANT e IV.

A escolha de **61** foi pelo fato de que a sua desproteção ocorre de forma suave na presença de acetato de amônio e Zn^0 em pó, tornando-o seletivo ao longo da síntese do macrociclo (Esquema 33).



Esquema 52: Síntese do (2S)-Hiv-OTce (**61**)

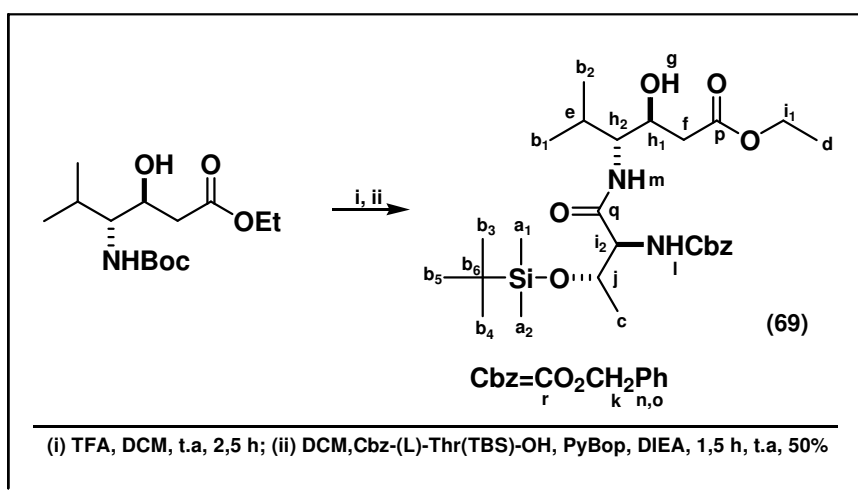
Podemos destacar no espectro de RMN ^1H os hidrogênios próquiais H_e que aparecem em campo baixo, devido ao efeito indutivo gerado pelos átomos de cloro, como dois dupletos em 4,70 ppm ($J= 11,9$ Hz,) e em 4,92 ppm ($J= 11,9$ Hz). Também em campo baixo, destaca-se o metino α à carbonila classificado com H_d com deslocamento químico em 4,16 ppm em forma de um multipletto (Espectro nº 58). No PENDANT, o carbono C_e em 74,6 ppm nos reafirma que a esterificação foi bem sucedida, assim como o carbono quaternário C_g em 95,0 ppm, ligado aos três

átomos de cloro. Um sinal de fraca intensidade em 173,5 ppm identifica a carbonila do éster (Espectro nº 59).

A caracterização deste éster por IV apresenta uma absorção larga, de média intensidade em 3500 cm^{-1} característica de álcool, enquanto que em 1755 cm^{-1} uma absorção de forte intensidade, refere-se à deformação axial do grupo (C=O) do éster (Espectro nº 57).

4.8 – Acoplamento da amina H-(3S,4R)-Est-OEt ao ácido **60** na presença de PyBop/DIEA

A utilização do sal de fofônio PyBop no acoplamento da amina H-(3S,4R)-Est-OMe a um derivado da cisteína, na síntese da Spiruchostatina A, foi recentemente publicada por Ganesan *et al*, com rendimento de 74% (GANESAN, 2004). Este trabalho nos possibilitou investigar se seria possível acoplar a Estatina desprotegida a treonina **60**, nas mesmas condições (Esquema 53).



Esquema **53**: Acoplamento da Estatina a treonina **60** usando PyBop/DIEA

Inicialmente o grupo de proteção (Boc) foi clivado com TFA em DCM à temperatura ambiente, por um período de 2,5 h. Em seguida, o solvente foi removido e o sal obtido lavado com tolueno até que todo excesso de TFA fosse removido. Um cuidado especial tem que ser tomado, visto que a neutralização deste sal poderá favorecer, rapidamente, a reação de ciclização intramolecular, pelo ataque da amina livre ao éster. O sal foi parcialmente solubilizado em MeCN e tratado com **60**, seguido da adição do reagente de acoplamento PyBop. A emulsão formada foi resfriada a 0 °C, enquanto Ar era borbulhado ao meio. Tanto o sal, quanto o PyBop apresentaram pouca solubilidade, mas a medida que o base (DIEA) era adicionada, o meio tornava-se homogêneo, acompanhado da mudança de cor, passando de amarelo claro para castanho. Durante os primeiros 10 min de reação já foi possível observar pelo monitoramento por CCF que uma mancha com $R_f = 0,4$ dava indícios de que o possível produto, derivado do acoplamento, estava sendo formado, isento da formação de produtos colaterais. Após 1,5 h de agitação à temperatura ambiente, isolou-se por cromatografia *flash*, usando um gradiente de polaridade (15-30% AcOEt:hexano), um óleo ligeiramente castanho com rendimento de 50% (Esquema 53).

O material isolado foi caracterizado por RMN ^1H , auxiliado pelo COSY, e os principais sinais identificados, como sendo um duplete em 0,17 ppm (d, $J = 7,8$ Hz) para as metilas H_{a1} e H_{a2} ligadas ao silício, indicando que a treonina foi acoplada a Estatina com sucesso. Mais adiante em 0,93 ppm, um sinal de forte intensidade, em forma de um simpleto com integração correspondendo a aproximadamente 15 hidrogênios, trás informação sobre H_{b1} , H_{b2} , H_{b3} , H_{b4} e H_{b5} , referentes aos grupos (^tBu), (TBS) e ao (^iPro) da Estatina. Um simpleto largo em 2,94 ppm indica que a hidroxila em β , classificada como H_g não sofreu qualquer modificação durante o

acoplamento, validando a metodologia adotada. Um multiplete em 3,94 ppm identifica os metinos H_{h1} e H_{h2} , assim como o duplete em 5,15 ppm (d, $J= 12,3$ Hz) que nos permite identificar os hidrogênios metilênicos H_k pertencentes ao grupo de proteção (Cbz). Os dois (NH), classificados como H_l e H_m , presentes nessa estrutura, aparecem com deslocamentos químicos em 5,91 ppm e 6,73 ppm em forma de simpletos largos, dando mais uma evidência de que o acoplamento foi eficiente. A boa separação dos sinais nesse espectro nos permite afirmar que não houve formação de epímeros, significando que o reagente de acoplamento empregado desempenhou bem a sua função (Espectros nº 79 e 80).

Quanto a análise realizada no PENDANT, com auxílio do HMQC, podemos destacar o sinal em -4,91ppm atribuído às metilas C_{a1} e C_{a2} e o sinal de forte intensidade em 25,9 ppm para as metilas do (^tBu), permitindo identificar o grupo de proteção (TBS). Com deslocamento químico em 38,4 ppm é possível identificar o metileno C_f α à hidroxila. O carbono em 58,0 ppm é atribuído ao metino C_{h2} , já o carbono classificados como C_{h1} pode ser identificado em 68,5 ppm, mais deslocado devido a influência da hidroxila em β . Quanto ao carbono que prova a existência da ligação peptídica, este sinal pode ser observado em 169,8 ppm, chamado de C_q . Os demais carbonos relacionados às carbonilas C_r e C_p podem ser identificadas com deslocamentos químicos em 156,3 ppm para o carbamato e 173,1 ppm para o éster (Espectros nº 81-84).

As principais absorções na análise de IV podem ser atribuídas à hidroxila, sobreposta a absorção de deformação axial dos grupos (NH) que aparece em 3343 cm^{-1} e, principalmente, as absorções na região de 1724 cm^{-1} a 1670 cm^{-1} , identificadas como absorções de deformação axial de (C=O), referentes ao éster, a ligação amida e ao carbamato (Espectro nº 78).

Após a elucidação estrutural, novas reações foram realizadas com o intuito de aumentar o rendimento, inclusive empregando outros reagentes de acoplamento tais como: PyBrop, TFFH, DCC, EDC e HBTU. Porém, os testes realizados revelaram que as carbodiimidas são ineficientes neste tipo de acoplamento, mesmo após longos períodos de reação (24-72 h). O sal de urônio HBTU proporcionou um rendimento de apenas 10%, enquanto que os reagentes holoenados, PyBrop e TFFH, independente da estequiometria, apresentaram rendimentos moderados (25-33%) com suspeitas de epimerização.

Indiscutivelmente, o melhor rendimento foi alcançado com 1,2 equivalente de PyBop e 3,5 equivalentes de DIEA com o tempo de reação otimizado para 1,5 h.

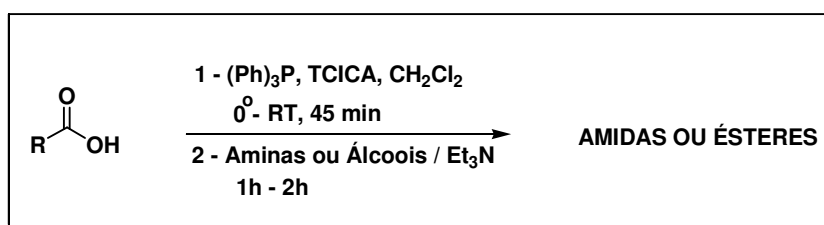
4.9 – Nova metodologia de acilação empregado na síntese de peptídeos

Como descrito em **1.6**, o acoplamento de aminoácidos nem sempre é uma tarefa trivial. Em consequência das dificuldades obtidas ao longo de um planejamento sintético, vários reagentes de acoplamento têm sido utilizados, tais como: fosfônio, urônio, imônio, imidazolium, carbodiimidas e os reagentes organofosforados. Infelizmente, a maioria desses reagentes é de alto custo e inadequado para síntese em larga escala, inclusive, com alguns apresentando altos índices de recemização.

As dificuldades obtidas ao longo desse projeto nos encorajaram desenvolver uma nova metodologia, inicialmente aplicada à síntese de amidas e ésteres e posteriormente, utilizada na síntese de peptídeos, com base nos cloretos de ácidos (BAYARD, *op.cit.*).

4.9.1 – Aplicação da nova metodologia na síntese de amidas, ésteres e peptídeo

Ao longo de nossos estudos, observamos que o tratamento de ácidos carboxílicos com o ácido tricloroisocianúrico (TCICA) e trifetilfosfina leva aos correspondentes cloretos de ácidos *in situ* sob condições brandas de reação. A adição de aminas ou álcoois, na presença de uma amina terciária gera as correspondentes amidas ou ésteres (Esquema 54).



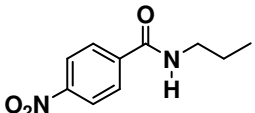
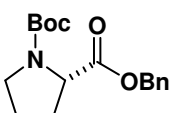
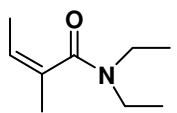
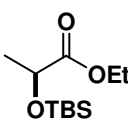
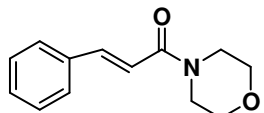
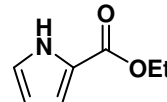
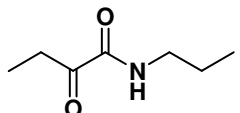
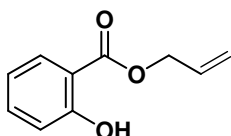
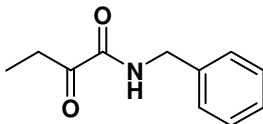
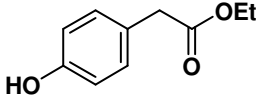
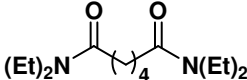
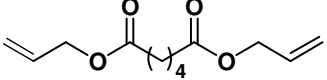
Esquema 54: Formação de amidas ou ésteres por TCICA/PPh₃

Em nosso experimento inicial, usamos uma razão 1:1:0,3 do RCOOH:PPh₃:TCICA, respectivamente. Porém, sob estas condições pôde-se observar baixa conversão e baixos rendimentos. Melhores resultados foram obtidos quando usamos uma razão 1:1:1.

Os ácidos carboxílicos foram misturados a trifetilfosfina e ao ácido tricloroisocianúrico em DCM a 0 °C, sob agitação durante 15 min, formando uma suspensão. Em seguida, o resfriamento foi removido e a mistura permaneceu a temperatura ambiente por 45 min. Trietilamina e as aminas ou os álcoois de interesse foram adicionados lentamente e mantidos sob agitação por um tempo adicional de 1-2 h (RODRIGUES, 2005).

Para ilustrar a aplicação do método, algumas amidas e ésteres de importância sintética puderam ser preparados, como mostra a Tabela 08.

Tabela 08. Conversão de ácidos carboxílicos a amidas e ésteres por TCICA/PPH₃

Entrada	Amida	Rendimento (%)	Entrada	Éster	Rendimento (%)
1		96 ^a	7		96 ^d
2		95 ^b	8		95 ^d
3		85 ^b	9		53 ^d
4		92 ^a	10		90 ^d
5		50 ^b	11		30 ^d
6		85 ^c	12		65 ^e

^a *n*-propilamina (6,0 equiv);

^b trietilamina (3,0 equiv) e a amina correspondente (1,0 equiv);

^c trietilamina (3,0 equiv) e a amina correspondente (2,0 equiv);

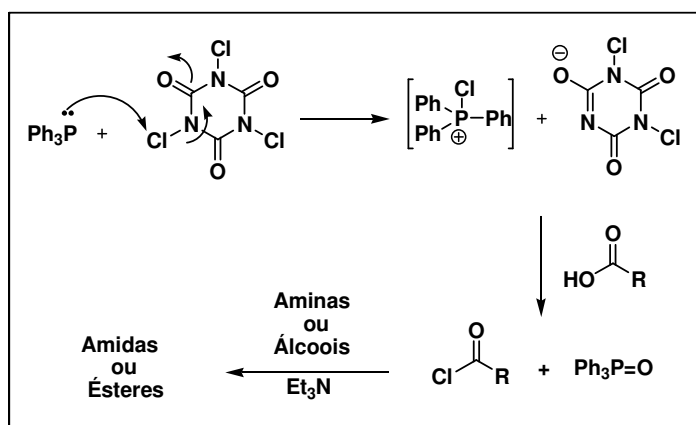
^d álcool correspondente (1,0 equiv) e trietilamina (3,0 equiv);

^e álcool correspondente (2,0 equiv) e trietilamina (3,0 equiv)

Um importante exemplo que demonstra a eficiência deste método, foi a síntese do (*Z*)-*N,N*-Dietil-2-metilbutenamida (entrada 2) obtida em 95% de rendimento sem isomerização (Lit. 49% de rendimento, 12% do isômero (*E*), sendo tratado com SOCl₂, NAIOTO, 1990). Quando a amina tem baixo ponto de ebulição poderá ser usada em excesso (entrada 1), sem a necessidade de trietilamina. α-cetoamidas são versáteis intermediários sintéticos e puderam ser preparadas por esta metodologia em bons rendimentos (entradas 4 e 5).

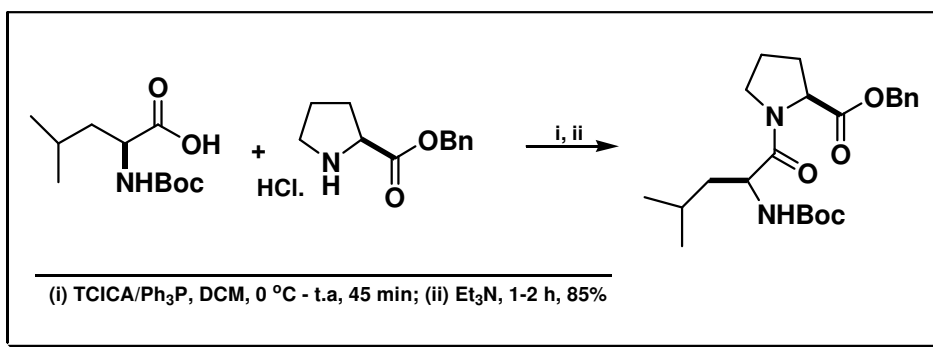
Alguns ésteres foram também sintetizados (entradas 7-12). Boc-(L)-prolina foi esterificado com álcool benzílico com rendimento de 96%, sem racemização observável após a hidrogenólise $\{[\alpha]^{20}_D = -60.1$ (c 2.0 AcOH), Lit -60.3 (KUROKAWA, 2003)} (entrada 7). O lactato protegido com (TBS) (entrada 8) foi preparado em bom rendimento e novamente não apresentou indícios de racemização $\{[\alpha]^{23}_D = -28.7$ (c 1.16 CHCl₃), Lit -28.9; (JOULLIÉ, 1990)}, levando a conclusão de que a acilação não passa pelo intermediário ceteno. Nos exemplos (entradas 9, 10 e 11) a esterificação ocorreu de forma eficiente sem que fosse necessário proteger os grupos funcionais, o que mostra a versatilidade do método. Finalmente, a utilização de um ácido dicarboxílico na presença de álcool alílico forneceu o correspondente diéster (entrada 12), assim como uma diamida foi formada na presença de dietilamina (entrada 6). Todas as substâncias sintetizadas obtiveram espectros satisfatórios.

O mecanismo proposto para a geração do cloreto de ácido está representado no Esquema 55. Um ataque inicial da trifetilfosfina ao halogênio do TCICA leva ao sal de fosfônio que então reage com o ácido carboxílico, levando ao óxido de trifetilfosfina e ao correspondente cloreto de ácido.



Esquema 55: Mecanismo proposto

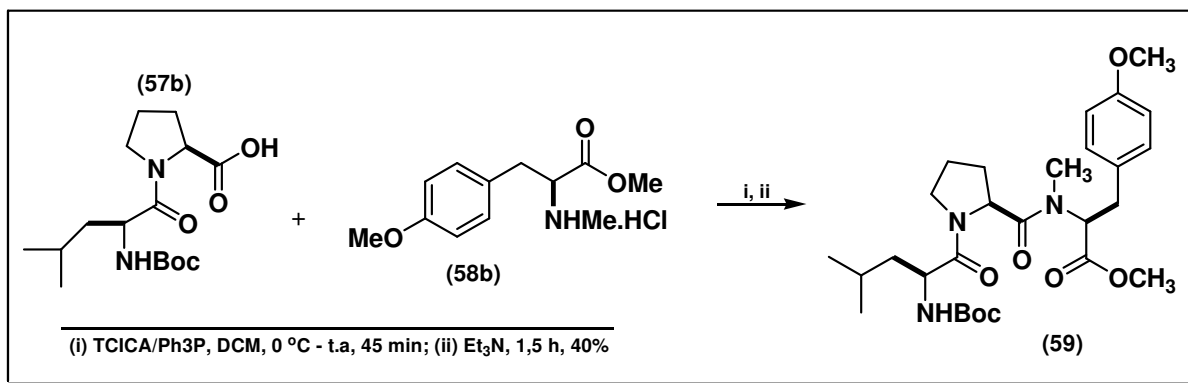
Esta metodologia foi aplicada à síntese do dipeptídeo Boc-L-Leu-L-Pro-OBn (**57**), intermediário comumente presente em ciclodepsipeptídeos. O éster Boc-L-Pro-OBn (entrada 6) após remoção do grupo de proteção por tratamento com uma solução 4 M HCl-AcOEt, pôde ser acoplado a Boc-L-Leu-OH em 85% de rendimento, usando as mesmas condições previamente descritas na seção 4.9.1, sem evidências de perda da pureza ótica $\{[\alpha]_D^{20} = -64.5 (c 2.0 \text{ DCM}), \text{ Lit } -64.7; (\text{GIRALT, } op.cit.)\}$ (Esquema 56).



Esquema 56: Síntese do dipeptídeo **57** a partir do TCICA/Ph₃P

Uma das grandes vantagens no uso desta metodologia é o preço do ácido tricloroisocianúrico, cerca de R\$ 5,00/Kg. Outra grande vantagem é o tempo curto de reação (1-2 h), dificultando a formação de produtos colaterais, acompanhada da facilidade no isolamento, através de uma simples filtração em sílica.

4.9.2 – Síntese do tripeptídeo Boc-L-Leu-L-Pro-L-MeTyr(Me)-OMe (**59**) usando TCICA/Ph₃P



Esquema **57**: Síntese do tripeptídeo **59** usando TCICA/Ph₃P

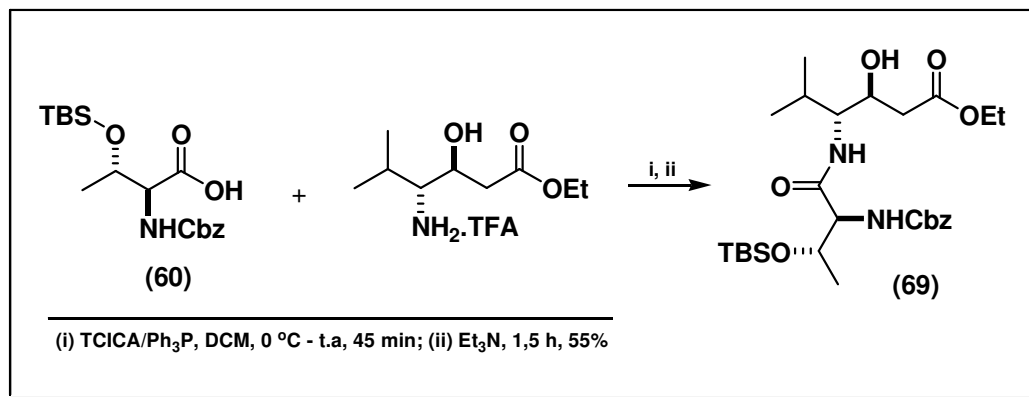
Após a constatação de que não houve epimerização na formação do dipeptídeo **57**, o óleo recuperado foi submetido à reação de hidrogenólise, nas condições descritas anteriormente. O ácido foi recuperado quantitativamente e usado diretamente, não sendo necessário sua purificação.

O tripeptídeo **59** que anteriormente foi sintetizado com a carbodiimida EDC com rendimento de 55%, pôde ser testado nas condições de reação utilizando TCICA/Ph₃P. Inicialmente uma suspensão em DCM contendo o TCICA e a trifetilfosfina foi resfriada a 0 °C e agitada por aproximadamente 5 min. O ácido **57b** foi adicionado em solução, cuidadosamente. Foi observado logo nos primeiros minutos da adição, uma leve alteração na coloração, passando de branco para um tom ligeiramente esverdeado. Esta solução permaneceu sob agitação por 45 min. A razão do RCOOH:PPh₃:TCICA permaneceu 1:1:1, visto que o melhor resultado, foi alcançado nessas condições. Após o tempo pré-determinado, o sal da tirosina permetilada (1,0 equivalente) foi adicionado ao meio reacional, seguido da adição de

Et₃N (3,0 equivalentes). O resfriamento foi removido e a reação permaneceu por um tempo adicional de 1,5 h. Uma coloração acastanhada foi observada no final da reação, acompanhado de um precipitado branco. A análise por CCF revelou o aparecimento de uma mancha com R_f = 0,6 (38:8:4 – CHCl₃: AcOEt: MeOH), compatível com o observado no experimento anteriormente. A solução foi filtrada e a fase orgânica lavada com água, seca e filtrada novamente em uma coluna contendo gel de sílica. O tripeptídeo foi recuperado em 40% de rendimento (Esquema 57). Embora, o rendimento tenha sido menor do que o obtido anteriormente com EDC (55%), a presente metodologia oferece vantagens com relação ao tempo, que passou de 24 h para apenas 1,5 h, e com relação ao custo, visto que EDC é um reagente caro. Todos os dados analíticos foram equivalentes aos obtidos a partir do experimento com EDC/HOBt e nenhum indício de epimerização foi observado.

Acoplamento envolvendo uma amina secundária em ligações peptídicas, normalmente é realizado na presença de reagentes halogenados (com alto valor agregado) como o PyBrop, que demonstrou ineficiência neste caso específico. Todavia, o sucesso nesse acoplamento prova que a metodologia adotada é compatível com a tirosina permetilada **58b**.

4.9.3 – Reação de acoplamento da H-(3S,4R)-Est-OEt.TFA com **60** usando TCICA/Ph₃P



Esquema **58**: Acoplamento empregando TCICA/Ph₃P

A eficiente aplicação desta nova metodologia na construção do primeiro fragmento nos incentivou a investigar se seria possível aplicá-la à construção do intermediário **69** (Esquema 58).

Anteriormente, este intermediário foi sintetizado em 50% de rendimento usando PyBop e não foi necessário proteger o álcool em β . Para verificar se as novas condições eram compatíveis, o sal da Estatina foi usado diretamente sem que o álcool fosse protegido.

Uma solução do TCICA/Ph₃P a 0 °C, mantendo a mesma quantidade estequiométrica, foi agitada por 5 min sendo em seguida, tratada com um solução do ácido **60** em DCM. Novamente foi possível observar uma ligeira alteração na cor, passando de branco para esverdeado. Conforme o ácido vai sendo consumido, o meio reacional torna-se mais solúvel e após 45 min de reação, verifica-se a formação de um precipitado branco. O acompanhamento por CCF durante o consumo do ácido, nos revelou uma única mancha, confirmando a formação *in situ* do respectivo cloreto de ácido. Ainda a 0 °C o sal da Estatina foi adicionado em

porções, seguido da adição de Et_3N . A agitação permaneceu por 1,5 h e uma mudança na coloração foi visivelmente observada, passando para um tom alaranjado. A análise por CCF nos deu indícios de que o produto havia sido formado por comparação com o R_f do produto gerado a partir do PyBop. Os dados analíticos para este intermediário foram equivalentes aos obtidos no experimento anterior, sem indícios de epimerização. O rendimento desta reação foi de 55%, sendo superior ao alcançado com PyBop.

Vale ressaltar que os grupos de proteção (TBS) e (Bn) foram compatíveis com as condições estabelecidas e que a hidroxila livre, não alterou os resultados.

Como nesse segundo fragmento existem três grupos de proteção (TBS, Cbz e Tce) (Esquema 32), o próximo grupo a ter sua resistência testada foi o (Tce).

Como o Boc-(3S,4R)-Est-OH (**72**) havia sido esterificado anteriormente com o álcool tricloroetanol para ser usado em outra finalidade, este material foi acoplado ao ácido **60** nas mesmas condições, previamente descritas. O rendimento dessa reação foi de 62% e nenhuma dificuldade foi observada no isolamento do produto (Figura 24).

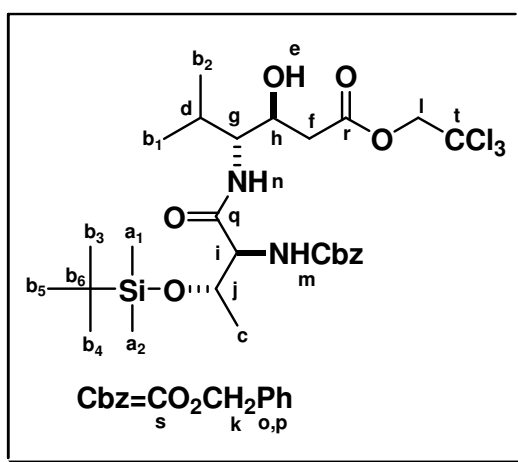
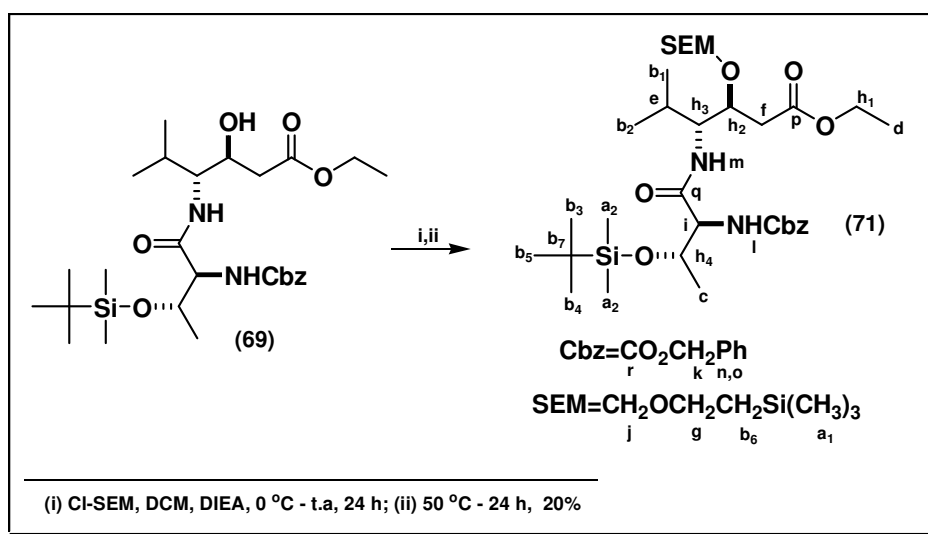


Figura 24: Síntese do éster **70** usando TCICA/ Ph_3P

A análise por RMN ^1H para a substância acima, apresenta um sinal em forma de duplete em 0,17 ppm ($d, J= 7,7 \text{ Hz}$,) indicando a presença de H_{a1} e H_{a2} referentes ao grupo de proteção (TBS). Em 0,95 ppm pode ser observado os hidrogênios H_{b1} e H_{b2} sobrepostos aos hidrogênios classificados como H_{b3} , H_{b4} .e H_{b5} pertencentes ao (^tBu), como um multiplete. Mais adiante um duplete em 1,14 ppm ($J= 6,3 \text{ Hz}$) indica a metila H_c , enquanto que o simpleto largo em 2,40 ppm nos permite identificar a hidroxila H_e . Os quatro metinos H_g , H_h , H_i e H_j , em forma de multiplete, caem separadamente no intervalo de 3,96-4,38 ppm. O duplete que indica a presença do metileno H_k referente ao grupo de proteção (Cbz) tem um deslocamento químico em 4,76 ppm ($J= 11,9 \text{ Hz}$) e os hidrogênios aromáticos H_o em 7,32 ppm. O duplete referente ao metileno H_l em 5,10 ppm ($J= 12,2 \text{ Hz}$) caracteriza a presença do grupo de proteção (Tce), provando que este grupo é compatível com a nova metodologia. Em 5,88 ppm e 6,76 ppm dois simpletos largos são representados por H_m e H_n referentes ao (NH) do carbamato e ao (NH) da ligação amida (Espectro nº 86).

No espectro de IV é praticamente imperceptível a diferença com relação ao espectro da substância anterior. Novamente, a absorção larga de deformação axial referente à hidroxila pode ser visualizada em 3380 cm^{-1} sobreposta aos grupos (NH), enquanto que as absorções de forte intensidade, atribuídas às carbonilas, aparecem em 1746 cm^{-1} , 1720 cm^{-1} e 1665 cm^{-1} (Espectro nº 85)

A resistência dos grupos de proteção a estas condições é uma prova antecipada de que a nova metodologia pode ser empregada com sucesso na construção de peptídeos.

4.9.4 – Nova tentativa de proteção do éster **69** usando CI-SEMEsquema **59**: Reação de proteção com CI-SEM

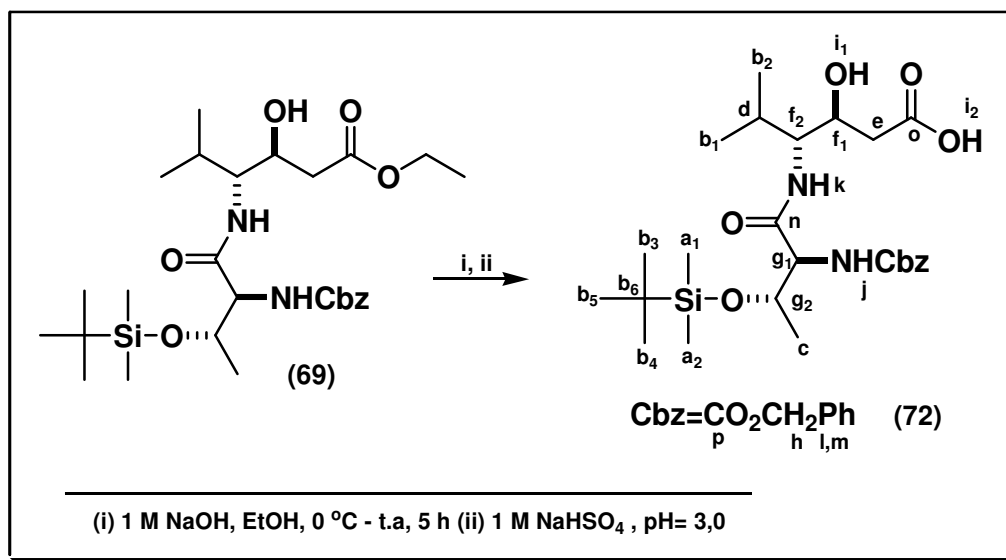
Uma segunda tentativa de proteção foi realizada na presença de CI-SEM/DIEA com o intuito de verificar se após o acoplamento com a treonina poderia haver mudanças na reatividade da molécula. Novamente, pôde-se detectar que a hidroxila em β é muito resistente as reações de proteção. Inicialmente a reação foi conduzida à temperatura ambiente por um período de 24 h, e o acompanhamento por CCF indicou um consumo parcial do material de partida, mesmo com o CI-SEM em excesso. Para tentar aumentar a eficiência da reação, o sistema foi aquecido a 50 °C por um tempo adicional de 24 h. As análises do meio reacional por CCF indicaram pouca conversão do material de partida e a formação de um possível subproduto gerado por causa do aquecimento. Em seguida, o produto foi isolado por cromatografia *flash* (30-40% AcOEt:hexano) e o resíduo recuperado em apenas 20% de rendimento (Esquema 59) sendo em seguida, caracterizado por RMN ^1H , RMN ^{13}C e PENDANT.

Na RMN ^1H é possível observar um aumento no número de hidrogênios na região de 0,01-0,16 ppm, devido as metilas H_{a1} referentes ao grupo de proteção (SEM), assim como o metileno H_j em campo mais baixo, com deslocamento químico em 4,69 (ppm), desblindado pelos dois átomos de oxigênio. A ausência do hidrogênio referente à hidroxila é uma indicação a mais de que a proteção ocorreu (Espectro nº 87). Os demais assinalamentos são similares aos observados no espectro de RMN ^1H do material de partida **69**.

Na análise de RMN ^{13}C , auxiliada pelo PENDANT, os sinais referentes ao grupo de proteção (SEM) podem ser visualizados em -4,8 ppm para as metilas C_{a1} , em 67,0 ppm o metileno C_g e em campo mais baixo o metileno C_j , com deslocamento químico em 94,6 ppm (Espectros nº 88 e 89).

Mesmo apresentando uma massa reduzida, este material foi submetido à hidrólise para uma posterior tentativa de acoplamento com o Hiv-OTce. Esta hidrólise foi realizada com uma solução 1 M LiOH em metanol, com um resfriamento inicial de $-10\text{ }^\circ\text{C}$ nos primeiros 15 min de reação e mantido a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante todo o processo, nos próximos 45 min. Infelizmente, foi detectado logo início da reação a formação de uma mistura complexa, de difícil separação.

4.9.5 – Hidrólise do Cbz-(L)-Thr(TBS)-(3S,4R)-Est-OEt (69)



Esquema 60: Hidrólise do intermediário 69

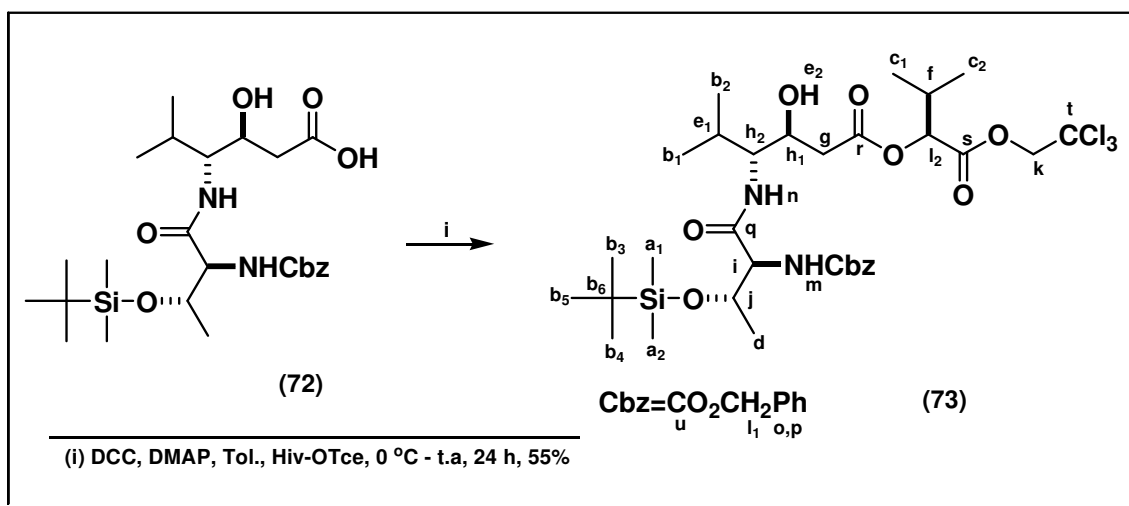
O éster **69** com a hidroxila desprotegida foi facilmente hidrolisado com uma solução 1 M NaOH. O acompanhamento por CCF revelou uma única mancha de maior polaridade com $R_f = 0,3$ e ausência da formação de produtos colaterais durante toda a reação. Com 5 h foi possível detectar o consumo completo do material de partida. O produto foi extraído, após ser acidificado com uma solução 1 M NaHSO₄, e concentrado no vácuo, dando origem a um sólido amorfo, com rendimento de 99%, não sendo necessário sua purificação (Esquema 60).

O espectro de RMN ¹H do material bruto apresenta um duplete em 0,16 ppm ($J = 6,8$ Hz) para os seis hidrogênios classificados como H_{a1} e H_{a2}, uma indicação de que o grupo de proteção (TBS) não foi afetado nas condições de hidrólise adotadas. Com deslocamento químico em 1,13 ppm ($J = 6,3$ Hz) é possível identificar o duplete referente a metila H_c, seguido do multiplete em 2,10 ppm para o metino H_d. Na região que vai de 3,92-4,50 ppm os quatro multipletos referem-se aos metinos H_{f1},

H_{f2} e H_{g1} , H_{g2} . O grupo de proteção (Cbz) pode ser identificado através dos sinais em 5,12 ppm ($J= 7,7$ Hz) para H_h , em forma de um duplete e o simpleto em 7,36 ppm para os hidrogênios aromáticos H_l . Um simpleto largo em 5,35 ppm indica as duas hidroxilas classificadas como H_{i1} , e H_{i2} , bem como os dois grupos (NH) com deslocamentos químicos em 5,95 ppm e 6,80 ppm (Espectro nº 91). Este espectro não demonstra qualquer indício da formação de epímero, validando a metodologia empregada.

Na análise de IV é notório o alargamento da absorção de deformação axial referente às hidroxilas, sobrepostas aos grupos (NH) em 3334 cm^{-1} e a sobreposição das absorções referentes aos grupos (C=O) em 1713 cm^{-1} e 1659 cm^{-1} (Espectro nº 90).

4.9.6 – Síntese do Cbz-(L)-Thr(TBS)-(3S,4R)-Est-(2S)-Hiv-OTce (73) usando DCC/DMAP



Esquema 61: Síntese do fragmento 73 usando DCC/DMAP

A reação de esterificação do ácido **72** com o Hiv-OTce foi realizada numa primeira tentativa, na presença de DCC/DMAP e tolueno como solvente. Logo nos primeiros minutos de reação foi possível observar a precipitação da uréia (DCU), indicando de forma positiva que o acoplamento estava sendo realizado. Atentando para uma possível reação de competição da hidroxila em β , no ácido, derivado da Estatina, propositalmente o Hiv-OTce foi utilizado em excesso (2,0 equivalentes). O acompanhamento por CCF revelou uma mancha com $R_f = 0,5$ após 1 h de reação, indicando que o material de partida estava sendo lentamente consumido. O meio reacional foi monitorado durante as primeiras 4 h de reação, e nenhuma mancha que pudesse indicar a presença de subprodutos foi observada. A agitação permaneceu por 24 h à temperatura ambiente sob atmosfera de Ar. Após este período, o excesso de DCU foi removido por filtração e o filtrado concentrado no vácuo, fornecendo um resíduo que foi purificado por cromatografia *flash* (5-10% Acetona:DCM), recuperando-se um óleo com rendimento de 55% (Esquema 61). Este material foi caracterizado por RMN ^1H , COSY, HMQC, RMN ^{13}C e DEPT 135.

No espectro de RMN ^1H , com auxílio do COSY e HMQC, o sinal em forma de duplete indica a presença do grupo de proteção (TBS) com as duas metila H_{a1} e H_{a2} em 0,17 ppm ($J = 7,6$ Hz.). Os multipletos sobrepostos em 0,94 ppm referem-se aos 15 hidrogênios classificados como H_{b1} , H_{b2} , H_{b3} , H_{b4} e H_{b5} , referentes aos grupos (^iPro) e (^tBu). As metilas H_{c1} e H_{c2} pertencentes ao resíduo do Hiv são observadas em forma de um multiplete, com deslocamento químico em 1,05 ppm. Logo após, em 1,15 ppm ($J = 6,3$ Hz) é possível localizar a metila H_d acoplada com o metino H_j . O multiplete em 2,10 ppm refere-se ao metino H_{e1} e a hidroxila H_{e2} , enquanto que o multiplete gerado pelo metileno H_f aparece com deslocamento químico em 2,30 ppm. O metileno H_g que compõe o resíduo da Estatina cai em 2,63 ppm como um

multiplete. Mais adiante, em campo mais baixo podem ser identificados os multipletos referentes aos hidrogênios classificados como $H_{h1, h2}$, H_i e H_j numa faixa de deslocamento químico que vai de 3,90-4,50 ppm. Mais uma seqüência de multipletos, num intervalo que vai de 4,60-4,90 ppm, identifica os hidrogênios H_k . O metino H_{l2} pode ser observado em 5,11 ppm, sobreposto ao metileno H_{l1} pertencente ao grupo de proteção (Cbz). Novamente, o padrão de simpletos largos em 5,90 ppm e 6,80 ppm pode ser atribuído aos grupos (NH), classificados como H_m e H_n (Espectros nº 93-102).

A caracterização por RMN ^{13}C , com auxílio do DEPT 135, foi mais eficiente na interpretação da estrutura estudada, levando em consideração que o campo magnético homogêneo de 75 MHz gerou uma boa separação entre sinais.

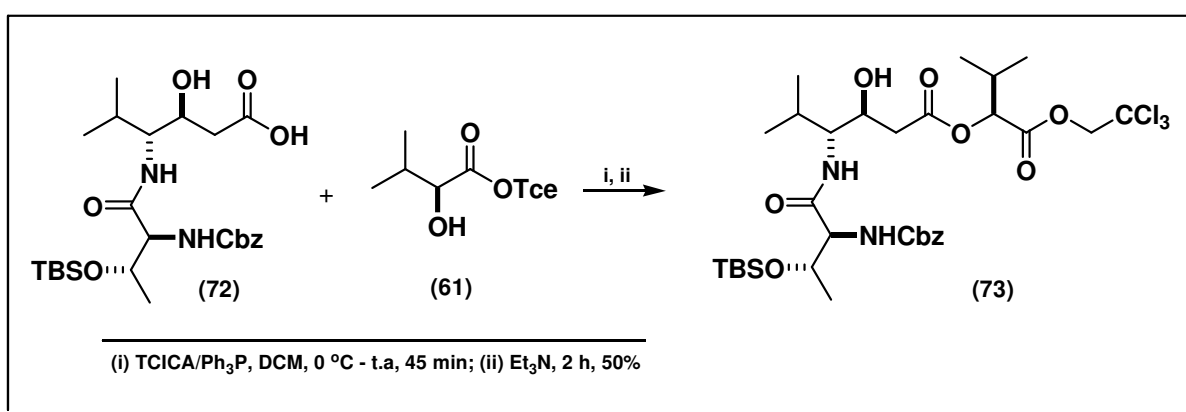
A interpretação dos principais sinais, inicia-se com as metilas C_{a1} e C_{a2} blindadas pelo átomo de silício em -4,7 ppm, indicando a presença do (TBS). O grupo (i Pro) referente ao resíduo do (Hiv) possui um deslocamento químico em 17,0 ppm e o grupo (i Pro) atribuído a Estatina em 18,2 ppm, seguido dos metinos C_{e1} e C_f em 27,8 ppm e 30,1 ppm, ambos ligados aos grupos (i Pro). Com o auxílio do DEPT 135, foi possível atribuir o deslocamento químico em 38,5 ppm ao metileno C_g , bem como o sinal referente ao metino C_{h2} em 58,1 ppm. O carbono C_{h1} , desblindado pela hidroxila, aparece em 68,6 ppm e o metino C_j possui um deslocamento químico em 69,2 ppm. Uma prova mais consistente de que a reação de esterificação ocorreu com sucesso, pode ser observada através dos sinais em 74,5 ppm para C_k e em 94,5 ppm para C_t , indicando a presença do grupo de proteção (Tce). Os carbonos aromáticos podem ser vistos em 128,4 ppm para C_p e 136,3 ppm para C_o . As carbonilas classificadas como C_u para o carbamato, C_q referente à ligação peptídica

o os dois ésteres apresentam deslocamentos químicos em 156,3 ppm, 168,6 ppm, 170,0 ppm e 172,4 ppm (Espectros nº 103 e 104).

No espectro de IV a absorção larga de forte intensidade é atribuída à deformação axial de (OH) em 3391 cm^{-1} , sobreposta às absorções referentes aos grupos (NH). Na região de $2962\text{--}2858\text{ cm}^{-1}$ um aumento na intensidade da absorção indica a presença das metilas e metilenos presentes na estrutura analisada. As absorções de deformação axial que caracterizam a presença das ligações (C=O), são observadas em 1729 cm^{-1} e 1673 cm^{-1} . As frequências de absorção em 1257 cm^{-1} e 1056 cm^{-1} referem-se, respectivamente, à deformação axial assimétrica e simétrica da ligação (C-O-C) (Espectro nº 92).

A caracterização feita pela espectrometria de massas detectou o íon molecular $M^+ = 740,2368$ (Espectro nº 105), sendo o valor teórico esperado 740,2429.

4.9.7 – Esterificação do ácido **72** com o álcool **61** usando TCICA/Ph₃P



Esquema **62**: Reação de esterificação usando TCICA/Ph₃P

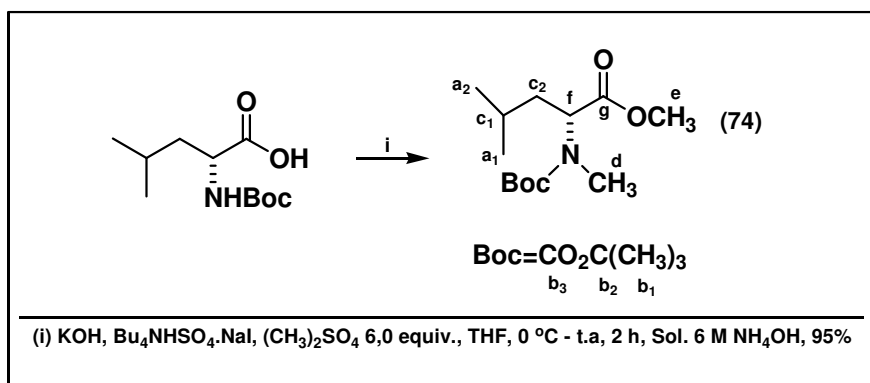
Depois de concluída a síntese do fragmento **73**, uma nova reação de esterificação foi realizada com o objetivo de melhorar o rendimento e ao mesmo

tempo testar a nova metodologia que emprega o TCICA/Ph₃P. Algumas reações de esterificação já haviam sido realizadas (Tabela 08), mas nenhuma apresentando o grau de complexidade observado na estrutura do intermediário Cbz-(L)-Thr(TBS)-(3S,4R)-Est-OH (**72**) e principalmente por se tratar de um álcool secundário (Hiv-OTce), competindo com a hidroxila em β presente no resíduo da Estatina.

Inicialmente, a solução contendo TCICA e trifetilfosfina foi preparada a 0 °C em DCM e agitada por aproximadamente 5 min para a formação do sal de fosfônio. Uma solução do ácido **72** em DCM foi adicionada lentamente e a agitação mantida por 45 min. O acompanhamento por CCF revelou, logo nos primeiros 10 min de reação, a formação do possível cloreto de ácido, acompanhado da formação do óxido de trifetilfosfina. Uma solução do álcool **61** em DCM foi adicionada após o tempo pré-estabelecido, seguido da adição de Et₃N. Houve mudança de cor, após a adição da base, passando de amarelo claro para uma coloração ligeiramente alaranjada. A agitação permaneceu por um tempo adicional de 2 h e o acompanhamento por CCF revelou uma mancha com R_f = 0,5 (5% Acetona:DCM), equivalente ao R_f do fragmento caracterizado anteriormente. Após o isolamento, recuperou-se um óleo com rendimento de 50% (Esquema 62). Este rendimento prova novamente a versatilidade da nova metodologia, aplicada tanto na formação de ligações peptídicas, quanto em reações de esterificação, inclusive diminuindo consideravelmente o tempo (1-2 h) em todos os exemplos investigados.

Este material foi isolado, e a sua caracterização mostrou que todos os dados analíticos foram equivalentes aos obtidos no experimento anterior, fazendo uso da carbodiimida DCC como reagente de acoplamento. Não foi observado nos espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C indício de epimerização.

4.9.8 – Metilação do Boc-D-Leucina com dimetilsulfato



Esquema 63: Síntese do aminoéster Boc-D-MeLeu-OMe

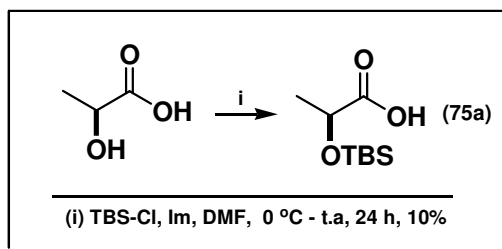
A primeira fase da construção da cadeia lateral foi iniciada com a dimetilação do Boc-D-Leucina, seguindo as mesmas condições adotadas na permetilação do Boc-L-tirosiana (Esquema 63). Após o isolamento, o material foi purificado por cromatografia *flash* (10-20% AcOEt:Hexano) e o óleo obtido apresentou um rendimento de 95%.

A caracterização desse material por RMN ¹H, apresenta dois dupletos, com o primeiro em 0,91 ppm ($J= 5,1$ Hz) e o outro em 0,93 ppm ($J= 5,1$ Hz), relacionados as metilas H_{a1}. Um sinal de forte intensidade em forma de duplete caracteriza a presença do grupo de proteção (Boc) em 1,45 ppm para H_{b1}. O metino H_{c1} e o metileno H_{c2} caem sobrepostos com um deslocamento químico em 1,66 ppm, enquanto que o *N*-metil aparece desdobrado em 2,76 e 2,79 ppm, indicando a presença de isômeros rotacionais. Um simpleto isolado em 3,69 ppm foi atribuído ao grupo metóxi e o hidrogênio α à carbonila pode ser visualizado em 4,50 e 4,90 ppm em forma dois multipletos. O desdobramento desse sinal é muito comum quando se trata de um hidrogênio quiral (Espectro nº 107).

O espectro de RMN ^{13}C destaca os principais sinais em 21,0 e 23,2 ppm para os carbonos C_{a1} e C_{a2} , apresentando desdobramento devido à presença de IR, assim como o metino C_{c1} em 24,5 e 24,9 ppm. O sinal característico ao *N*-metil também apresentou desdobramento, com deslocamentos químicos em 30,3 e 30,5 ppm. É possível ainda observar o efeito de desdobramento de sinais para os carbonos C_{c2} em 37,5 e 37,9 ppm, para o carbono quiral em 55,8 e 57,1 ppm e os carbonos quaternários, referentes ao carbamato C_{b3} em 155,5 e 156,2 ppm e o éster em 172,7 e 172,9 ppm classificado como C_g (Espectro nº 108).

Na análise de IV as absorções de deformação axiais relativas as carbonilas podem ser visualizadas em 1747 cm^{-1} para o éster e em 1700 cm^{-1} atribuída ao grupo de proteção (Boc) (Espectro nº 106).

4.9.9 – Proteção do ácido L-láctico com Cl-TBS



Esquema 64: Síntese do TBS-L-Lac-OH

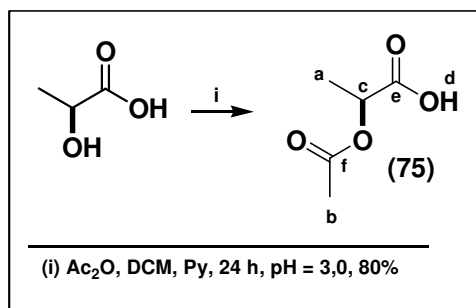
Pelo planejamento inicial, o grupo de proteção para o ácido láctico foi o (TBS) por ser facilmente removido em condições brandas de reação a partir de TBAF.

A proteção ocorreu de acordo com as condições pré-estabelecidas no Esquema 34. Ao término de 24 h o material recuperado, após a acidificação com uma solução 5% NaHSO_4 e extração com Et_2O , apresentou um rendimento de apenas 10%. Esta reação foi repetida mais duas vezes controlando rigorosamente o

pH, já que esta parte do processo poderia estar causando a clivagem do (TBS). Infelizmente, não houve nenhum aumento significativo no rendimento dessa reação (Esquema 64).

O próximo passo foi proteger o lactato de metila e o lactato de etila com Cl-TBS nas mesmas condições. A vantagem em usar o lactato é que ao término da reação, o produto pode ser extraído diretamente do meio reacional com Et₂O, não sendo necessário o tratamento com ácido, diminuindo as chances de uma possível clivagem do (TBS). Todavia, a volatilidade dessas substâncias dificultou o isolamento, obtendo-se, ao término da concentração, um rendimento entorno de 15% (Espectro nº 122-126).

4.9.10 – Proteção do ácido L-láctico com Ac₂O



Esquema 65: Reação de acetilação do ácido L-láctico

Os baixos rendimentos obtidos nas reações anteriores e as dificuldades encontradas durante as tentativas de otimização, contribuíram para que o grupo de proteção (TBS) fosse substituído pelo grupo acetil (Esquema 65). Vale ressaltar, que a acetilação não altera o planejamento inicial, descrito no Esquema 34, visto que a cadeia lateral poderá ser acoplada ao macrocíclo **80** com a hidroxila, no resíduo lactila, desprotegida (JOUILLIÉ, *op.cit.*).

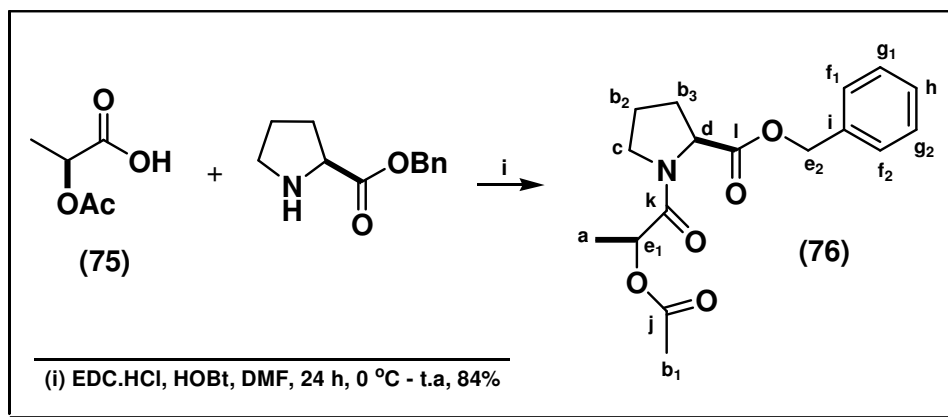
Esta reação ocorreu à temperatura ambiente por um período de 24 h e o material acetilado foi destilado a pressão reduzida (150 °C a 3,5 mmHg), recuperando-se um óleo com 80% de rendimento (Esquema 65).

As análises realizadas no espectro de RMN ^1H nos permitiram identificar o duplete em 1,52 ppm ($J= 7,1$ Hz) referente a metila H_a , acoplada ao hidrogênio α a carbonila. Em 2,14 ppm o simpleto atribuído a metila H_b não deixa dúvidas sobre a presença do grupo acetila. O quarteto em 5,10 ppm ($J= 7,1$ Hz) ppm nos dá informação a respeito do hidrogênio quiral H_c , enquanto que o simpleto largo em 9,45 ppm indica a presença da hidroxila H_d referente ao ácido (Espectro nº 110).

Os resultados obtidos no PENDANT corroboram os resultados anteriores com um sinal de forte intensidade, relativo a metila C_a em 16,8 ppm. Mais adiante, o sinal que caracteriza a presença do grupo acetila pode ser visto em 20,6 ppm para a metila C_b , enquanto que o carbono quiral C_c tem um deslocamento químico em 68,5 ppm. É possível distinguir, facilmente, os dois sinais referentes aos carbonos quaternários com deslocamentos químicos em 170,6 ppm para o grupo acetila, classificado como C_f e em 176,4 ppm para a carbonila do ácido, classificada como C_e (Espectro nº 111).

No espectro de IV, as principais absorções aparecem em 3470 cm^{-1} atribuída a deformação axial da hidroxila em 1739 cm^{-1} e uma absorção de forte intensidade, referente ao grupo acetila, sobreposta a absorção pertencente à função ácida (Espectro nº 109).

4.9.11 – Reação de acoplamento do ácido **75** com a amina H-L-Pro-OBn utilizando EDC/HOBt



Esquema **66**: Acoplamento com EDC/HOBt

O acoplamento do ácido **75** com a amina derivada da prolina seguiu os mesmos preceitos discutidos anteriormente, impossibilitando a formação da dicetopiperazina (Esquema 35). O reagente de acoplamento testado inicialmente foi a carbodiimida EDC, por ter apresentado bons rendimentos na construção do tripeptídeo **59** e porque o produto **76** apresenta uma similaridade estrutural com o dipeptídeo Boc-L-Leu-L-Pro-L-OBn (**57**).

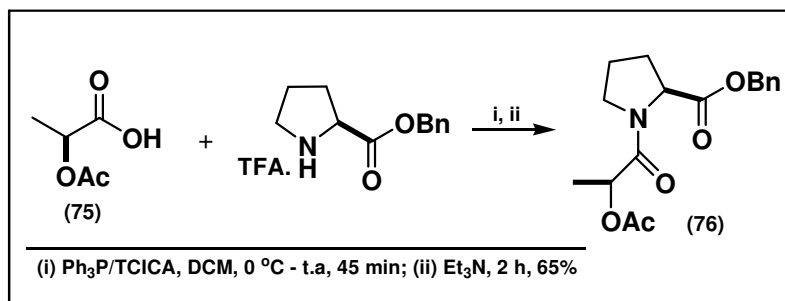
Durante as primeiras horas de reação já era possível verificar por CCF o consumo do material de partida e a formação de uma mancha com $R_f = 0,8$ (10% Acetona:Hexano) dando indícios de que o produto desejado estava sendo formado. O meio reacional permaneceu sob agitação por um período de 24 h e nenhum produto lateral foi observado, ao longo do tempo requerido, através das análises por CCF. Após o isolamento por cromatografia *flash* (5% Acetona:DCM), o óleo obtido com rendimento de 84% foi caracterizado por RMN ^1H , PENDANT e IV.

O espectro de RMN ^1H , para esta substância apresenta um duplete em 1,42 ppm ($J=6,8$ Hz) para os hidrogênios H_a e um multiplete referente aos metilenos H_{b2} e H_{b3} sobreposto ao simpleto atribuído a metila H_{b1} pertencente ao grupo acetila num intervalo de 1,95-2,30 ppm. A presença do átomo de nitrogênio adjacente ao metileno H_c desloca-o para campo mais baixo, sendo possível localizá-lo em 3,59 ppm e 3,72 ppm em forma de um multiplete desdobrado, devido o fato de se tratar de hidrogênios próquiais. Mais adiante, o multiplete em 4,63 ppm indica a presença do hidrogênio quiral pertencente a prolina, classificado como H_d . O grupo de proteção benzila, sobreposto ao metino H_{e1} pode ser identificado através do multiplete em 5,16 ppm para H_{e2} , seguido do simpleto em 7,33 ppm referente aos hidrogênios aromáticos H_f , H_g e H_h (Espectro nº 113).

No PENDANT o sinal que confirma a presença do grupo acetila, pode ser identificado em 20,8 ppm para a metila C_{b1} , enquanto que os metilenos C_{b2} e C_{b3} , pertencentes a prolina, podem ser visualizados em 25,1 ppm e 28,8 ppm. O carbono quiral C_d possui deslocamento químico em 59,1 ppm e em campo mais baixo é possível identificar o sinal em 68,1 ppm atribuído ao metino quiral C_{e1} , desblindado pelo átomo de oxigênio. Os três carbonos quaternários (C_j , C_i , C_k) pertencentes às carbonilas são observados com deslocamentos químicos em 169,4 ppm, 170,8 ppm e 171,8 ppm (Espectro nº 114).

Nas análises realizadas na espectroscopia vibracional na região do infravermelho, são destacadas as principais absorções relacionadas às carbonilas do éster benzílico e do grupo acetila, sobrepostas em 1742 cm^{-1} e a absorção de deformação axial em 1663 cm^{-1} característica de ligação amida. A absorção de forte intensidade em 1243 cm^{-1} corresponde à deformação axial do grupo (C-O-C) (Espectro nº 112).

4.9.12 – Reação de acoplamento do ácido **75** com o sal H-L-Pro-OBn.TFA utilizando Ph₃P/TCICA

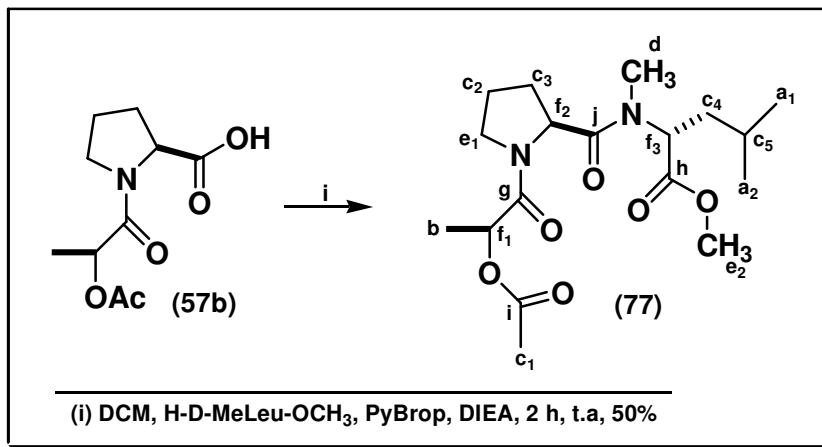


Esquema **67**: Acoplamento com Ph₃P/TCICA

O intermediário Ac-L-Lac-L-Pro-OBn (**76**), foi novamente sintetizado empregando Ph₃P/TCICA para verificar a eficiência do novo método de acoplamento na construção da cadeia lateral. O rendimento obtido nessa reação foi de 65% e a caracterização desse intermediário, não apresentou indícios de epimerização (Esquema 67). Todos os dados analíticos foram semelhantes aos obtidos a partir do experimento anterior.

O óleo isolado foi submetido à reação de hidrogenólise na presença de Pd/C sob atmosfera de hidrogênio, por um período de 1 h. O acompanhamento por CCF revelou uma mancha mais polar, indicando que o material de partida estava sendo consumido, sem indícios da formação de subprodutos. Após a filtração em celite, o ácido apresentou um aspecto esponjoso ao ser concentrado no vácuo. O rendimento dessa reação foi de 99% e a purificação não foi necessária.

4.9.13 – Reação de acoplamento do Ac-L-Lac-L-Pro-OH (57b) com a amina H-D-MeLeu-OCH₃ (74a) utilizando PyBrop



Esquema 68: Síntese da cadeia lateral, utilizando PyBrop como reagente de acoplamento

Este fragmento foi concluído empregando o reagente de acoplamento PyBrop, específico para formação de ligações amida envolvendo aminas secundárias, como é o caso da H-D-MeLeu-OCH₃. O PyBrop foi o reagente inicialmente escolhido para que o rendimento desse acoplamento pudesse ser comparado com o rendimento obtido a partir da reação que emprega o ácido tricloroisocianúrico.

Apresentando comportamento bem diferente das carbodiimidas, que normalmente requerem longos períodos de reação, o PyBrop demonstrou bom desempenho logo nos primeiros minutos após a adição de DIEA a mistura reacional. Quando a base foi gotejada houve mudança de cor acompanhado de despreendimento de calor. Com apenas 10 min de reação, foi possível observar pelo acompanhamento por CCF uma mancha mais apolar indicando a possível formação do produto. Ao término de 2 h de agitação, novamente o meio foi

analisado por CCF e foi possível detectar, além da mancha observada anteriormente, a presença de alguns produtos laterais. Para evitar uma possível degradação do produto desejado, o meio foi diluído com AcOEt e extraído em seguida. O material oleoso foi purificado por cromatografia *flash* (5-10% Acetona:DCM) e o aspecto após a purificação foi de um óleo incolor, com rendimento de 50% (Esquema 68). O material isolado foi caracterizado por RMN ^1H , RMN ^{13}C , DEPT 135 e IV.

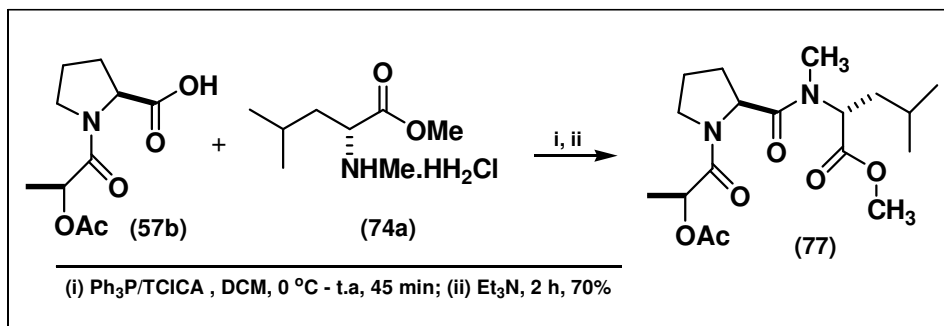
No espectro de RMN ^1H , observa-se um multiplete em 0,98 ppm referente ao grupo (Pro) da leucina com os hidrogênios classificados como $\text{H}_{\text{a}1}$ e $\text{H}_{\text{a}2}$. Um duplete em 1,45 ppm ($J=6,8$ Hz) trás informação sobre a metila H_{b} referente ao resíduo (Lac), enquanto que um multiplete no intervalo de 1,68-2,30 ppm com uma integração correspondendo a 10 hidrogênios, foi atribuído a metila $\text{H}_{\text{c}1}$ do grupo acetila, aos metilenos $\text{H}_{\text{c}2}$, $\text{H}_{\text{c}3}$ e $\text{H}_{\text{c}4}$, pertencentes a prolina e leucina, e ao metino $\text{H}_{\text{c}5}$, respectivamente. O sinal que caracteriza o *N*-metil aparece desdobrado em 2,84 ppm e 3,03 ppm para H_{d} . Todavia, esse desdobramento não representa epimerização, visto que a separação é de quase 1,00 ppm. Normalmente em casos que envolvem epimerização a diferença entre os deslocamentos químicos é bem menor, como foi possível observar no Espectro n^o 24. Este fenômeno pode estar relacionado à presença de isômeros rotacionais, muito comuns em resíduos envolvendo prolina-leucina. A população dessas espécies apresenta uma diferença significativa, com 74% para o rotâmero majoritário. Mais adiante, o simpleto referente ao metóxi cai em 3,65 ppm, sobreposto ao multiplete atribuído ao metileno $\text{H}_{\text{e}1}$ da prolina. Todos os metinos quirais, classificados com $\text{H}_{\text{f}1}$, $\text{H}_{\text{f}2}$ e $\text{H}_{\text{f}3}$ aparecem com deslocamento químico num intervalo de 4,80-5,30 ppm em forma de um multiplete (Espectro n^o 116).

A caracterização por RMN ^{13}C , com auxílio do DEPT 135, nos permitiu identificar a metila C_b em 16,3 ppm, a metila C_{c1} referente ao grupo acetila em 20,9 ppm. Com deslocamentos químicos em 21,6 ppm e 23,1 ppm é possível identificar as duas metilas C_{a1} e C_{a2} relacionadas ao grupo (^iPro). Apresentando um sinal invertido no DEPT 135, foi possível distinguir o metileno C_{c2} , dos demais sinais, com deslocamento químico em 24,9 ppm. Já os sinais atribuídos aos metilenos C_{c3} e C_{c4} podem ser observados em 28,4 ppm e 37,7 ppm. O pico referente a metila C_d aparece em campo mais baixo, desblindado pelo átomo de nitrogênio, com deslocamento químico em 32,3 ppm. Novamente, com auxílio do DEPT 135 foi possível distinguir o metileno C_{e1} em 46,8 ppm dos demais sinais. O metóxi C_{e2} aparece em 52,3 ppm, seguido dos sinais atribuídos aos metinos quirais C_{f2} em 55,6 ppm, e apresentando desdobramento de sinal, o carbono referente ao C_{f3} em 56,9 ppm e 57,1 ppm. Com deslocamento químico em campo mais baixo pode ser identificado em 68,4 ppm o metino quiral C_{f1} , enquanto que na região que vai de 170,5-172,4 ppm é possível localizar todos os carbonos quaternários, referentes às carbonilas (Espectros nº 117 e 118).

Esta substância foi caracterizada por espectroscopia vibracional na região do infravermelho e as principais absorções podem ser localizadas em 1740 cm^{-1} característica de deformação axial de (C=O) referente aos ésteres e a absorção de forte intensidade em 1654 cm^{-1} caracterizando as ligações amidas. Em 1243 cm^{-1} uma absorção de média intensidade indica a deformação axial das ligações (C-O-C) (Espectro nº 115).

A caracterização feita pela espectrometria de massas detectou o íon molecular $\text{M}^+ = 385,0807$ (Espectro nº 119), sendo o valor teórico esperado 384,2260.

4.9.14 – Reação de acoplamento do ácido **57b** com o sal H-L-MeLeu-OMe.HCl utilizando $\text{Ph}_3\text{P/TCICA}$

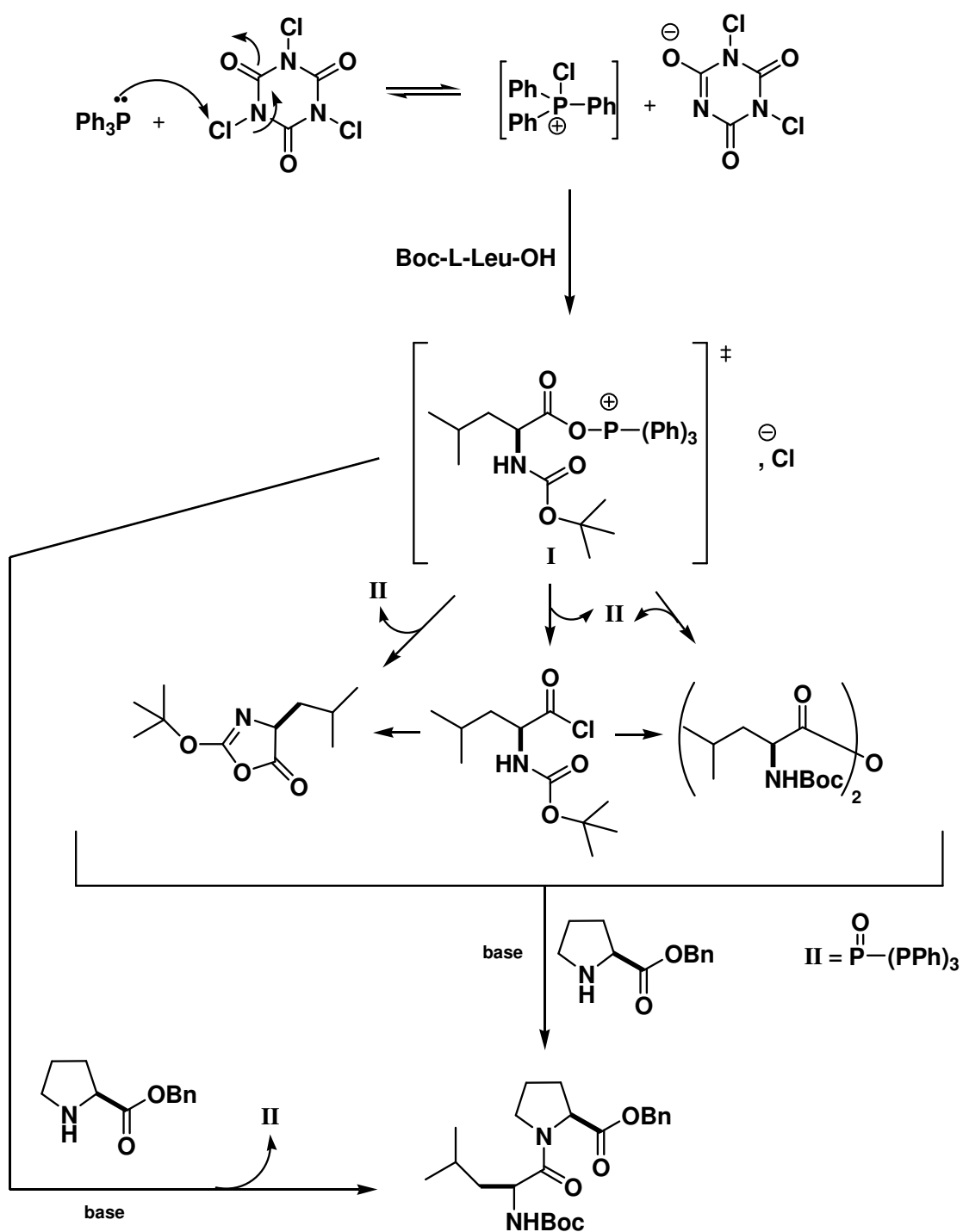


Esquema **69**: Síntese da cadeia lateral utilizando $\text{Ph}_3\text{P/TCICA}$

O fragmento **77** correspondente à cadeia lateral foi sintetizado novamente, conforme as condições descritas no Esquema 69 para comparar tanto o rendimento quanto o tempo de reação. O material isolado apresentou um rendimento de 70%, superior ao alcançado quando o reagente de acoplamento foi o PyBrop (50%). Quanto ao tempo de reação, nenhuma mudança significativa foi observada. Ambas ocorreram num tempo máximo de 2 h. Outra grande vantagem foi com relação ao isolamento do produto, não foi observado a formação de produtos laterais ao longo do processo.

Todos os dados analíticos foram compatíveis com os obtidos a partir do experimento anterior e novamente não foi detectado indício da formação de epímeros nas análises realizadas nos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C .

4.10 – Proposta mecanística para o acoplamento de aminoácidos utilizando $\text{Ph}_3\text{P}/\text{TCICA}$



Esquema 70: Possível mecanismo de reação envolvendo o ácido tricloroisocianúrico

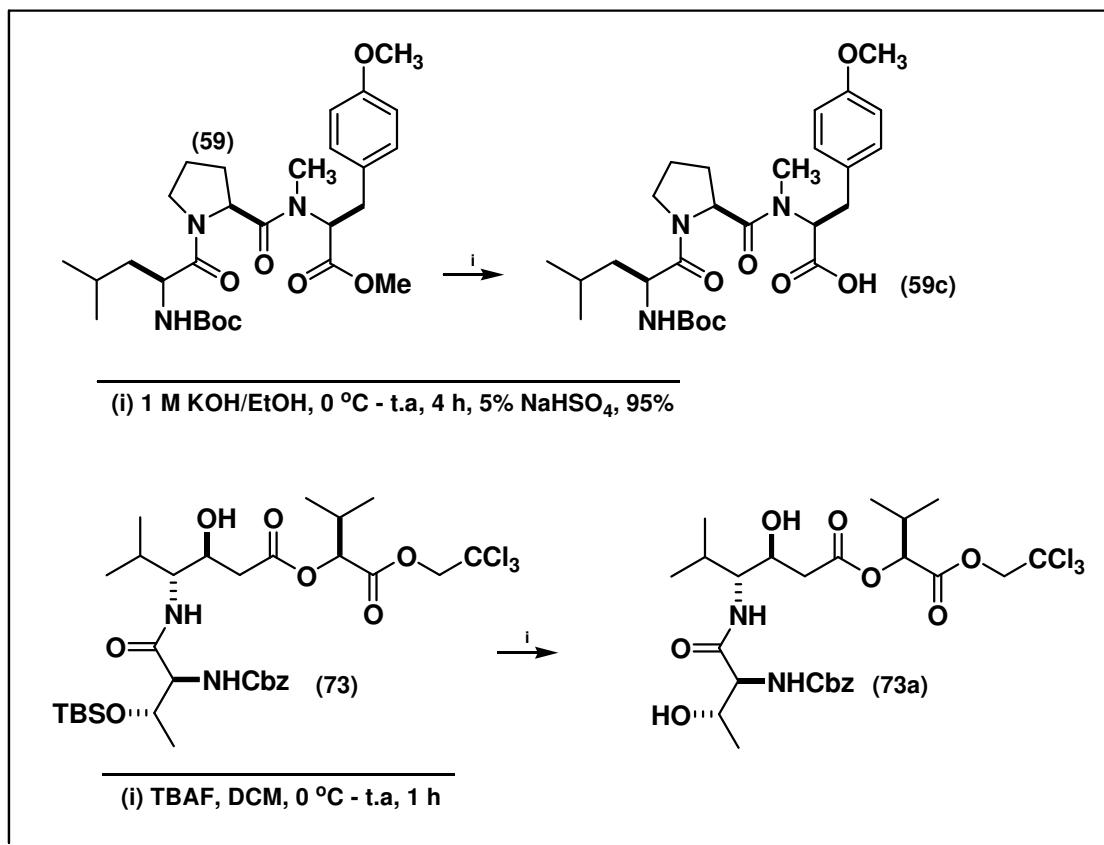
Como foi proposto no Esquema 55, inicialmente a espécie reativa a ser formada é o sal de fosfônio, reagindo em seguida com o aminoácido protegido (Boc-L-Leu-OH) dando origem a três possíveis intermediários que são: o cloreto de ácido, o anidrido simétrico e a oxazolona, que poderá ser formada tanto a partir do acilfosfônio, quanto do cloreto de ácido, acompanhado da perda do óxido de trifetilfosfina (**II**). Qualquer uma das três espécies levará ao peptídeo após a adição da amina (H-L-Pro-OBn) na presença de uma base orgânica (Esquema 70).

Uma das grandes vantagens da nova metodologia é que o tempo curto de reação desfavorece a aminólise via oxazolona, espécie menos reativa e que leva a racemização do aminoácido. Conseqüentemente, o ataque do nucleófilo passa a ser cineticamente mais favorável a partir do cloreto de ácido, visto que em nenhum dos exemplos pesquisados foi detectado a formação de epímeros.

4.11 – Esterificação dos intermediários 59c com 73a utilizando DCC/DMAP, EDC/HOBt e Ph₃P/TCICA

A esterificação foi escolhida, como primeira tentativa por se tratar de uma reação pouco usual em macrociclização, o que poderia causar um risco adicional na formação do macrociclo. Conseqüentemente, realizar a macrociclização a partir da ligação amida, após a clivagem dos grupos de proteção (Boc) e (Tce), é a forma mais segura para o êxito dessa síntese.

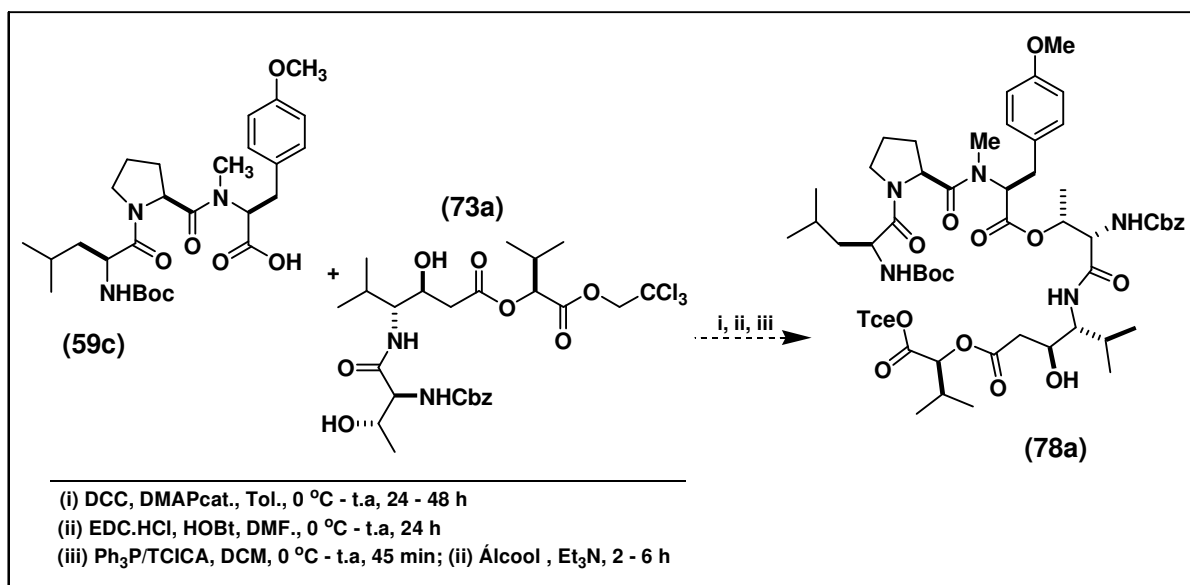
Inicialmente, o tripeptídeo **59** foi hidrolisado com uma solução 1 M KOH em rendimento de 95%, gerando o ácido **59c**. Em seguida, o fragmento **73** teve o grupo de proteção (TBS) clivado seletivamente na presença do (Cbz) e do (Tce) com TBAF a 85% de rendimento (Esquema 71).

Esquema 71: Desproteção dos fragmentos **59** e **73**

A esterificação foi conduzida, inicialmente, na presença da carbodiimida DCC catalisada por DMAP. Após 24 h de agitação à temperatura ambiente, o monitoramento por CCF não indicou consumo do material de partida. Esta reação permaneceu por mais 24 h sob agitação à temperatura ambiente, e o acompanhamento por CCF revelou a formação de alguns subprodutos de difícil separação.

Durante o curso de nossa investigação, a carbodiimida EDC foi testada, mas nenhuma mudança significativa foi observada, mesmo na presença do aditivo HOBt, utilizado em excesso. A metodologia que faz uso do TCICA/Ph₃P também foi testada e novamente a CCF nos revelou a formação de uma mistura complexa de produtos, impossibilitando que o produto desejado fosse identificado para uma possível

separação por cromatografia *flash*. A complexidade estrutural gerada por estes dois fragmentos nos impossibilitou concluir a síntese deste importante precursor linear **78a** (Esquema 72), fazendo uso dos reagentes que dispomos em nosso almoxarifado.



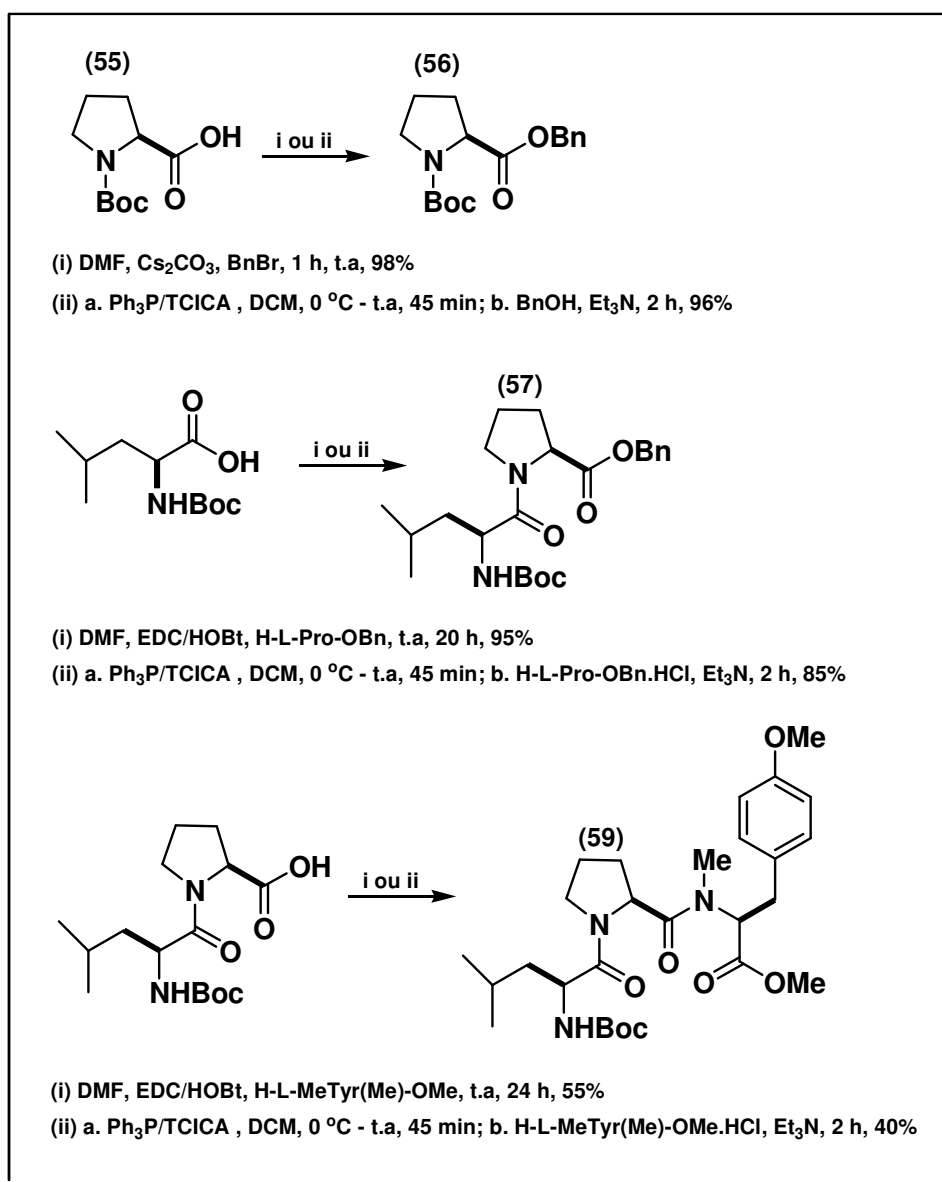
Esquema 72: Reação de esterificação utilizando DCC, EDC e Ph₃P/TCICA

Embora, os testes preliminares não tenham sido eficientes uma alternativa plausível para a conclusão deste intermediário seria estabelecer o uso de reagentes de acoplamento mais sofisticados, baseado nos sais de urônio e fosfônio, tais como o HATU, (Figuras 14), PyAOP e BOP (Figura 11). A escolha desses reagentes é devido ao fato de que além de serem bons candidatos para a reação de esterificação são comumente empregados, com boa eficiência, na etapa que envolve a macroclicização (EHRlich e SCHREIBER, *op.cit.*).

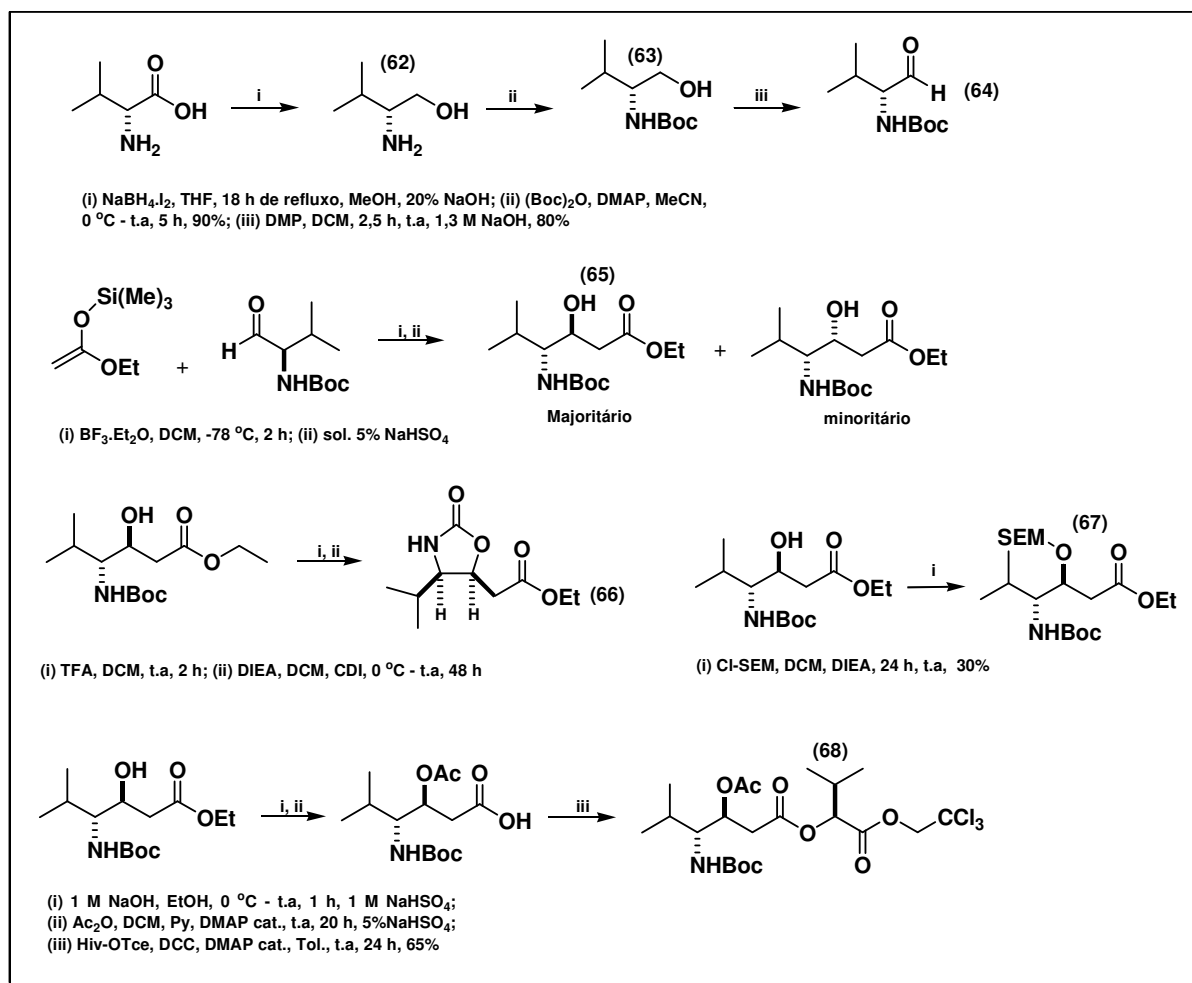
Infelizmente, a finalização desta etapa chave, bem como a macroclicização, seguida do acoplamento da cadeia lateral não foram executados durante o curso desse projeto devido unicamente à pouca disponibilidade de tempo.

4.12 – Resumo esquemático

4.12.1 – Estruturas sintetizadas na construção do fragmento 59

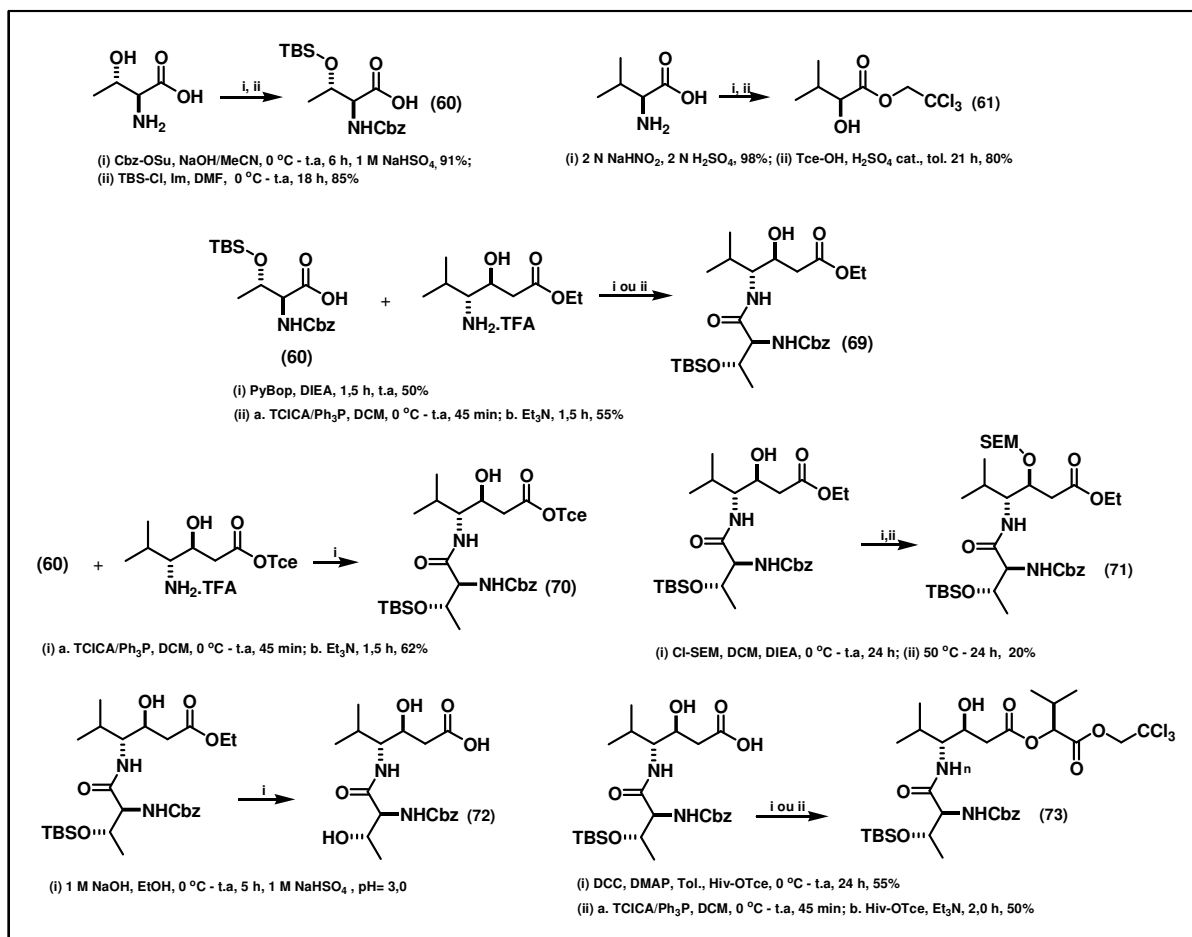


4.12.2 – Estruturas sintetizadas na construção do fragmento 73

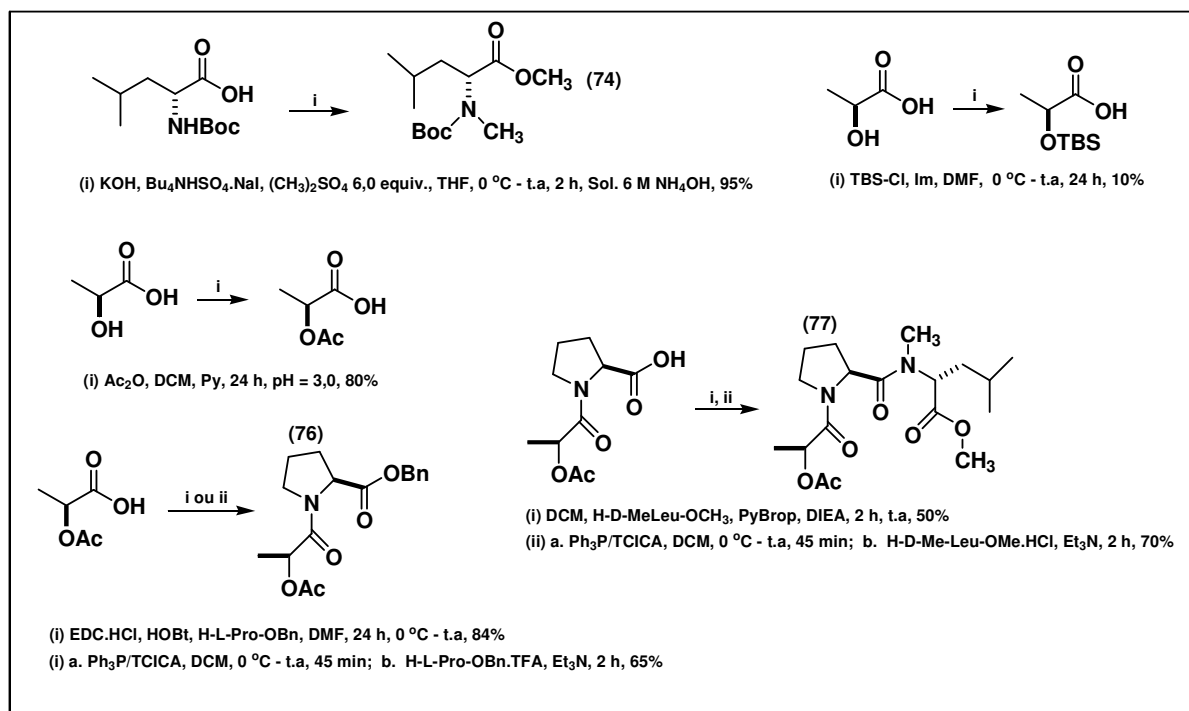


4.12.2.1 – Continuação das estruturas sintetizadas na construção do fragmento

73



4.12.3 – Estruturas sintetizadas na construção do fragmento 77



5. CONCLUSÕES

Foram sintetizados em bons rendimentos os três fragmentos que compõem a estrutura da Tamandarina B, fazendo uso das carbodiimidas EDC, DCC e dos sais de fosfônio PyBop e PyBrop.

Foi sintetizado a Estatina, na configuração (3S, 4R), a partir da reação de Mukaiyama com uma diastereosseletividade da ordem de 7:1 com rendimento de 60%.

Foi desenvolvido um procedimento inédito para reações de acilação, utilizando matéria-prima de baixo custo (TCICA). Este procedimento foi aplicado com sucesso no acoplamento de aminoácidos, culminando na construção de cada um dos fragmentos estudados. A eficiência desse método foi comparada com os resultados de reações efetuadas com reagentes comerciais, tendo-se verificado que:

- Os rendimentos são similares, sem que haja indícios de epimerização dos fragmentos em nenhum dos casos;
- O tempo de reação e os custos envolvidos neste novo procedimento são consideravelmente reduzidos.

6. PERSPECTIVAS FUTURAS

Investigar a reação de esterificação que leva ao precursor linear (Esquema 33), seguido da clivagem seletiva dos grupos de proteção, ambos em condições brandas, inicialmente na presença de $Zn^0/AcNH_4$ para remoção do (Tce), e posterior clivagem do (Boc) com uma solução 4 M HCl-AcOEt. O sal obtido poderá ser submetido à reação de ciclização na presença do HATU, reagente que demonstra bom desempenho nos estudos envolvendo macrociclização. Por fim, a cadeia lateral poderá ser fixada ao macrociclo fazendo uso do BOP, segundo o protocolo descrito por Joullé (JOULLIÉ. *op.cit.*).

7. EXPERIMENTAL

7.1 – Materiais e Métodos

Os valores de ponto de fusão (pf.) (valores não corrigidos) foram determinados com o uso do aparelho Mel-Tem. II.

Os espectros de massas foram obtidos no Espectrômetro de massas de alta resolução KRATOS MS-50, HREI 70 eV.

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos no espectrômetro de infravermelho por transformada de Fourier Nicolet modelo Magna-IR 760 usando pastilhas comprimidas em KBr grau FT-IR (Aldrich) ou evaporando a amostra na célula de KBr. Os valores para as absorções foram apresentados em número de ondas, utilizando como unidade o cm^{-1} .

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) foram obtidos a 200 MHz em aparelho DPX-200 Bruker (4,7 Telsa). Os valores de deslocamento químico foram referidos em unidades adimensionais δ , representando parte por milhão (ppm) da frequência aplicada.

As áreas relativas dos sinais foram obtidas por integração eletrônica e suas multiplicidades descritas do seguinte modo:

s = simpleto, d = duplete, t = tripleto, q = quarteto, m = multiplete, dd = duplo-duplete, sl = simpleto largo.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono 13 (RMN ^{13}C) foram obtidos a 50 MHz em aparelho DPX-200 Bruker (4,7 Telsa). Os valores de

deslocamento químico foram referidos em unidades adimensionais δ , representando parte por milhão (ppm) da frequência aplicada.

Os espectros de DEPT foram obtidos a 200 MHz em aparelho DPX-200 Bruker. Os valores de deslocamento químico foram referidos em unidades adimensionais δ , representando parte por milhão (ppm) da frequência aplicada.

Os espectros de COSY (correlação $^1\text{H} - ^1\text{H}$), HMQC (correlação $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$), foram obtidos a 300 MHz em aparelho DPX-300 Bruker (7,05 Telsa). Os valores de deslocamento químico foram referidos em unidades adimensionais δ , representando parte por milhão (ppm) da frequência aplicada.

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada fina (CCF) e os produtos após isolamento, purificados por cromatografia *flash*, empregando sílica de 230-400 mesh (Merck) ou por destilação a pressão reduzida.

Nos procedimentos de CCF foram utilizadas cromatoplaças Merck. A visualização das substâncias foi realizada a olhos nu através de irradiação com luz ultravioleta a 254 nm empregando o aparelho Model UVGLS-25, ou com indicadores de fluorescência de ninidrina (5% p/v de ninidrina em etanol) ou ácido fosfomolibídico (7% p/v em etanol).

Na purificação por cromatografia as dimensões das colunas foram representadas como diâmetro x altura, usando como unidade o centímetro.

A eliminação dos solventes foi realizada por evaporação sob pressão reduzida a temperatura controlada em rota-evaporador. O DMF, DCM, CH_3CN , Et_3N , DIEA, Diisopropilamina, Py, foram destilados a partir de CaH_2 , sendo recebido em peneira molecular. O THF e Tolueno foram destilados a partir de sódio metálico e benzofenona. Quando necessário, os líquidos foram purificados através de

destilação fracionada à pressão ambiente ou reduzida, conforme for o caso. A Tabela 09 apresenta os reagentes utilizados ao longo do trabalho.

Tabela 09: Reagentes utilizados na elaboração do trabalho

REAGENTES	PROCEDÊNCIA	GRAU DE PUREZA	OBS.
(Boc) ₂ O	Aldrich	97%	(1)
Ácido tricloroisocianúrico	Acros	99%	(1)
Brometo de benzila	Aldrich	99%	(2)
Cbz-OSu	Nova Biochem	98%	(1)
CDI	Merck	98%	(1)
CH ₃ CN	Vetec	p.a	(2)
Cloreto de trimetilsilano	Merck	98%	(2)
Cl-SEM	Aldrich	98%	(3)
Cl-TBS	Aldrich	99%	(1)
DCC	Aldrich	99%	(1)
DCM	Vetec	p.a	(2)
Diisopropiletilamina	Acros	p.a	(2)
Dimetilsulfato	Merck	p.a	(3)
D-leucina	Nova Biochem	99%	(1)
DMAP	Acros	99%	(1)
D-Valina	Nova Biochem	99%	(1)
EDC.HCl	Aldrich	98%	(1)
Et ₃ N	Vetec	p.a	(2)
HOBt	Nova Biochem	98%	(1)
L-leucina	Nova Biochem	99%	(1)
L-prolina	Nova Biochem	99%	(1)
L-tirosina	Nova Biochem	99%	(1)
L-Valina	Nova Biochem	99%	(1)
L-valina	Nova Biochem	99%	(1)
o-iodobenzóico	Aldrich	99%	(1)
Pd/C 10%	Merck	--	(1)
Ph ₃ P	Merck	98%	(1)
PyBop	Nova Biochem	99%	(1)
PyBrop	Nova Biochem	99%	(1)
(S)-Ácido láctico	Aldrich	90%	(3)
TFA	Tedia	HPLC	(3)
THF	Tedia	p.a	(2)
Tolueno	Tedia	p.a	(2)
Tricloroetanol	Aldrich	99%	(1)

(1) usado como recebido; (2) destilado à pressão de 760 mm Hg; (3) destilado à pressão de 5 mm Hg.

7.2 – Condições das análises por cromatografia em fase gasosa

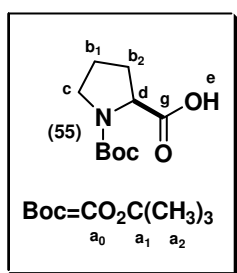
Usou-se um cromatógrafo - HP 5890 Série II para uso com coluna capilar. Detecção por ionização de chama e acoplado a um sistema de tratamento de dados Star Chromatography Soft, coluna 5% fenil-metil-silicone de 25 m, $d_{int.} = 0,25$ mm, espessura do filme 0,25 μ m, vazão da coluna 50 cm/s (gás carregador: Hélio), $T_{inj.} = 250$ °C, $T_{det.} = 300$ °C, condições de análise: 50 (2')-8-280 (10').

Para análise com coluna quiral, usou-se um cromatógrafo – Varian Star 3400 CX para uso com coluna capilar. Detecção por ionização de chama e acoplado a um sistema de tratamento de dados Star Chromatography Software V. 4,0, coluna Cyclodex B de 30 m, $d_{int.} = 0,25$ mm, espessura do filme 0,25 μ m, vazão da coluna 41 cm/s (gás carregador: Hélio), condições de análise: 60 (2')-6-190 (20').

7.3 – Reações

7.3.1 – Procedimento padrão para proteção dos aminoácidos com $(Boc)_2O$:

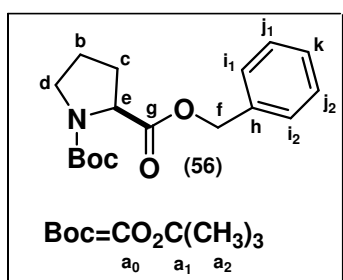
Proteção da L-Prolina



A um solução contendo 1,000 g da L-prolina (8,69 mmol) em uma mistura de acetonitrila (20 mL), água (10 mL) e 1 M NaOH (10 mL) a 0 °C, foi adicionado 1,9 mL (8,26 mmol) de di-*t*-butil-dicarbonato $(Boc)_2O$, lentamente durante 15 min sob agitação constante. Após 3 h à temperatura ambiente a solução foi concentrada em vácuo a aproximadamente 15 mL. Em seguida, 10 mL de acetato de etila foram

adicionados ao meio, e a acidez ajustada para pH = 3, com uma solução 1 M NaHSO₄. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 X 15 mL), seca Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em vácuo, fornecendo 1,749 g de um óleo incolor e denso com 98% de rendimento: R_f = 0,5 (2:1 – Hexano:AcOEt:); RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (9H, s, **H**_{a2}, IR) 2,20 (4H, m, **H**_{b1, b2}), 3,46 (2H, m, **H**_c), 4,23 – 4,25 (1H, m, **H**_d), 10,16 (1H, sl, **H**_e); PENDANT (200 MHz, CDCl₃) δ 23,8 e 24,5 (**C**_{b1}, IR), 28,5 (**C**_{a2}), 29,3 e 31,0 (**C**_{b2}, IR), 46,5 e 47,1 (**C**_c, IR), 59,2 (**C**_d), 80,6 (**C**_{a1}), 147,9 (**C**_{a0}), 178,8 (**C**_g); IV (Pastilha de KBr; ν_{máx}.cm⁻¹) – 3461, 2989, 2719, 2536, 1739, 1639, 1432, 1218, 901, 775, 555.

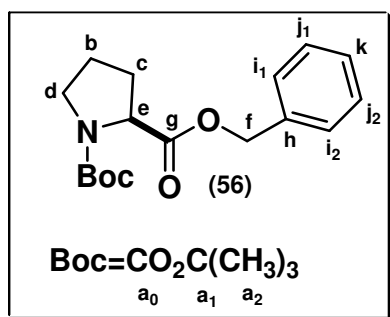
7.3.2 – Síntese do éster Boc-L-Pro-OBn (56), procedimento A



A uma solução contendo 2,000 g da Boc-L-Pro-OH (13,30 mmol) em 15 mL de DMF seco, foram adicionados 2,790 g (8,56 mmol) de Cs₂CO₃ em porções. O sistema foi resfriado a 0 °C seguido da adição de 1 mL (8,56 mmol) de brometo de benzila, lentamente, durante 10 min. A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 1 h. Em seguida, adicionou-se 20 mL de água destilada e extraiu-se com Et₂O (3 X 20 mL). A fase etérea foi lavada com uma solução 5% NaHSO₄ (10 mL), brine (10 mL), seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (20% AcOEt:Hexano) fornecendo 3,858 g de um óleo incolor com 98% de rendimento: R_f = 0,7 (2:1 – Hexano:AcOEt:); RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1,32 – 1,50 (9H, s, **H**_{a2}, IR), 1,80 – 1,98 (2H, m, **H**_b), 1,99-2,15 (2H, m, **H**_c), 3,40 – 3,52 (2H, m, **H**_d), 4,21 – 4,27 (1H, m, **H**_e), 5,09 – 5,20 (2H, m, **H**_f), 7,27 – 7,32 (5H, s, **H**_{i, j, k}); RMN ¹³C (50 MHz,

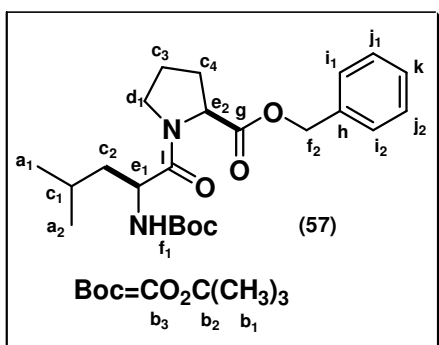
CDCl_3 , DEPT 135) δ 23,6 e 24,3 (C_b , IR), 28,2 e 28,4 (C_{a2} , IR), 29,9, 30,9 e 33,5 (C_c , IR), 46,3, (C_d), 58,9, (C_e), 66,6, (C_f), 79,8 (C_{a1}), 128,9 ($\text{C}_{i,j,k}$), 135,7 (C_h), 153,7 e 154,4 (C_{a0} , IR), 172,8 e 173,0 (C_g , IR); IV (Filme; $\nu_{\text{máx.}}\text{cm}^{-1}$) – 2977, 2881, 1748, 1701, 1398, 1161, 970, 772, 698.

7.3.3 – Síntese do éster Boc-L-Pro-OBn (**56**), procedimento B: Ph_3P /Ácido tricloroisocianúrico (TCICA)



A uma solução contendo trifenilfosfina (1,219 g, 4,65 mmol) e TCICA (1,081 g, 4,65 mmol) em DCM (30 mL) a 0 °C foi adicionado (1,000 g, 4,65 mmol) Boc-L-Pro-OH em porções. A solução foi agitada por 45 min, álcool benzílico (0,5 mL, 4,65 mmol) foi adicionado lentamente, seguido da adição de trietilamina (2 mL, 13,95 mmol). O banho foi removido e a solução agitada por 1,5 h. A mistura foi filtrada e a fase orgânica lavada com água destilada e seca com Na_2SO_4 anidro. O produto desejado foi filtrado em coluna cromatográfica contendo sílica gel (4,0 X 0,5) e o filtrado foi concentrado em vácuo fornecendo **56** em 96% de rendimento. Todos os dados analíticos foram equivalentes aos obtidos a partir do experimento anterior.

7.3.4 – Síntese do dipeptídeo Boc-L-Leu-L-Pro-OBn (57), procedimento A: EDC/HOBt



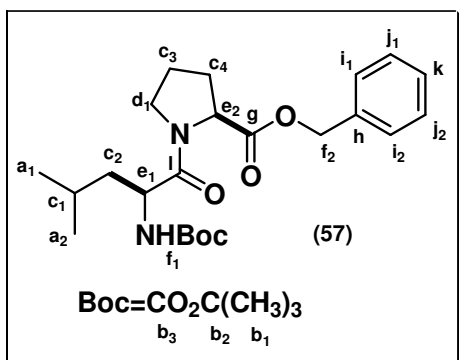
A uma solução do éster **56** (0,302 g, 0,99 mmol) em DCM (10 mL) a 0 °C, foi adicionado 0,8 mL de TFA lentamente, mantendo o sistema sob agitação por 4 h à temperatura ambiente. Após ser confirmado o completo consumo do material de

partida por CCF, o excesso de TFA foi removido por evaporação com tolueno (3 X 10 mL), sendo em seguida, diluído com AcOEt (10 mL) e lavado com uma solução saturada de NaHCO₃ (10 mL) e brine (10 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em vácuo. O material cru foi usado diretamente na próxima etapa.

A amina acima (1,860 g, 9,05 mmol) e Boc-L-Leu-OH (2,000 g, 8,65 mmol) em DMF (10 mL) a 0 °C foram adicionados EDC.HCl (2,653 g, 13,84 mmol) e HOBt (1,753 g, 12,98 mmol). A solução resultante permaneceu sob agitação por 20 h à temperatura ambiente. O meio reacional foi tratado com uma solução saturada de NH₄Cl (5 mL) e diluído com Et₂O (15 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução 5% NaHSO₄ (10 mL), 5% NaHCO₃ (10 mL) e brine (10 mL), sendo em seguida seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (5-10% AcOEt:Hexano) fornecendo 3,436 g de um óleo incolor com 95% de rendimento: R_f = 0,8 (2:1 – Hexano:AcOEt:); [α]_D²⁰ = -64.5 (c 2.0 DCM); NMR ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 0,86 (3H, d, J=6,5 Hz, H_{a1}), 0,88 (3H, d, J=6,5, H_{a2}), 1,45 (9H, s, H_{b1}), 1,56-2,45 (7H, m, H_{c1, 2, 3, 4}), 3,50-3,68 (2H, m, H_d). 4,38-4,54 (2H, m, H_{e1, 2}), 5,10 (2H, d, J=12,3 Hz, H_{f2}), 5,11 (1H, sl, H_{f1}), 7,24 (5H, m, H_{i, j, k}); IV

(Filme; $v_{\text{máx.}}\text{cm}^{-1}$) – 3414, 3305, 2958, 2871, 1746, 1709, 1651, 1500, 1433, 1275, 1169, 1045, 919, 735, 699.

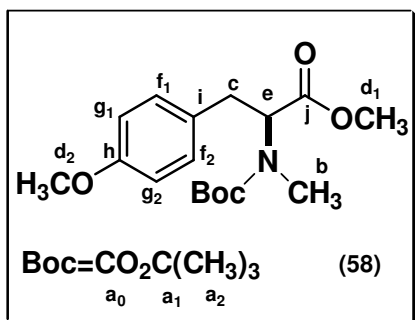
7.3.5 – Síntese do dipeptídeo Boc-L-Leu-L-Pro-OBn (57), procedimento B: Ph₃P/Ácido tricloroisocianúrico (TCICA)



A uma solução contendo trifetilfosfina (0,226 g, 0,86 mmol) e TCICA (0,200 g, 0,86 mmol) em DCM (4,3 mL) a 0 °C foi adicionado (0,200 g, 0,86 mmol) Boc-L-Leu-OH em DCM (4,6 mL). A solução foi agitada por 30 min. H-L-

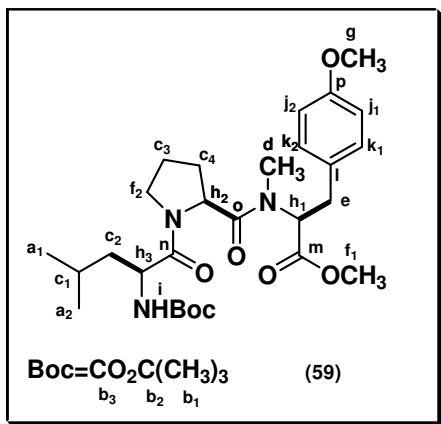
Pro-OBn.HCl (0,86 mmol) foi adicionado lentamente, em porções, seguido da adição de trietilamina (0,4 mL, 2,58 mmol). O banho foi removido e a solução agitada por 2 h. A mistura foi filtrada e a fase orgânica lavada com água destilada e seca com Na₂SO₄ anidro. A solução foi filtrada em coluna cromatográfica contendo sílica gel (6,0 X 0,5) e o filtrado foi concentrado em vácuo fornecendo o dipeptídeo **57** em 85% de rendimento. Todos os dados analíticos foram equivalentes aos obtidos a partir do experimento anterior.

7.3.6 – Síntese do Boc-L-MeTyr(Me)-OMe (58) com dimetilsulfato como agente alquilante



A uma solução contendo Boc-L-Tyr-OH (1,274 g, 4,53 mmol) em 15 mL de THF à temperatura ambiente foram adicionados em porções KOH (2,541 g, 45,28 mmol), seguido da adição de Bu₄NHSO₄.NaI (0,255 g, 20% p/p). Após 15 min de agitação, dimetilsulfato (2,6 mL, 27,18 mmol) foi adicionado ao meio reacional por um período de 15 min. A reação permaneceu sob agitação por um tempo adicional de 2 h, sendo em seguida, resfriada com um banho de gelo. Adicionou-se 15 mL de água destilada e extraiu-se a fase orgânica com Et₂O (3 X 15 mL). As frações etéreas foram reunidas e tratadas com uma solução 6 M NH₄OH para destruir o excesso de dimetilsulfato. Após 20 min de agitação, à temperatura ambiente, as fases foram separadas e a fase orgânica seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (10-20% AcOEt:Hexano) fornecendo 1,245 g de um óleo incolor com 85% de rendimento: R_f = 0,6 (2:1 – Hexano:AcOEt.); NMR ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,40 (9H, s, **H**_{a2}, IR), 2,71 (3H, s, **H**_b), 2,88-3,00 (2H, m, **H**_c), 3,72 (6H, s, IR, **H**_d), 4,80 e 5,20 (1H, m, **H**_e). 6,80 (2H, d, J=9,0 Hz, **H**_{f1}, **f**₂), 7,05 (2H, d, J=9,0 Hz, **H**_{g1}, **g**₂); RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 27,7 (**C**_{a2}), 31,1 e 31,9 (**C**_b, IR), 34,2 e 34,6 (**C**_c, IR), 50,6 e 54,6 (**C**_d), 59,6 e 61,8 (**C**_e), 80,1 (**C**_{a1}), 113,1 (**C**_g), 127,9 (**C**_f), 128,5 (**C**_i), 155,0 e 155,8 (**C**_h, IR), 158,4 e 158,7(**C**_{a0}, IR), 171,9 e 172,4 (**C**_j, IR); IV (Filme; ν_{máx}.cm⁻¹) – 3443, 3375, 2976, 2837, 1744, 1697, 1613, 1514, 1455, 1367, 1248, 1178, 1034, 820, 773, 558.

7.3.7 – Síntese do tripeptídeo Boc-L-Leu-L-Pro-L-MeTyr(Me)-OMe (59), fragmento I, procedimento A: EDC/HOBt



A uma solução 4.0 M HCl-AcOEt (10 mL) foi adicionada uma solução do éster **58** (1,245 g, 3,84 mmol) em 2,5 mL de AcOEt a 0 °C, por um período de 5 min. A agitação permaneceu por mais 1 h até que todo material de partida fosse consumido. Em seguida, Et₂O foi adicionado ao meio e evaporado

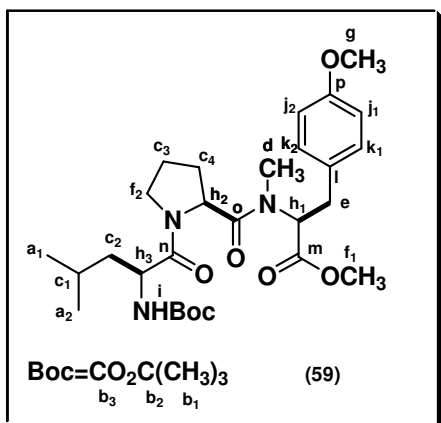
(3 X 10 mL). Obteve-se um sólido branco que foi diluído com uma solução saturada de NaHCO₃ (10 mL) e extraído com AcOEt (2 X 10 mL). A fase orgânica foi lavada com brine e seca com Na₂SO₄ anidro, concentrada em vácuo, fornecendo um óleo castanho que foi utilizado diretamente sem a necessidade de purificação.

O dipeptídeo **57** (0,800 g, 1,91 mmol) foi dissolvido em uma mistura 1:1 AcOEt:MeOH (5 mL). Em seguida, 10% Pd/C (40 mg, 2 mol/%) foi adicionado e o meio reacional purgado com H₂ durante 10 min. O sistema foi mantido sob agitação a atmosfera de H₂ por 1 h. Quando confirmado por CCF, o completo consumo do material de partida, a solução foi filtrada em celite e o filtro lavado com excesso de AcOEt. A solução foi concentrada em vácuo gerando um sólido amorfo, com rendimento quantitativo, sendo usado diretamente na próxima etapa.

A amina acima (0,100 g, 0,45 mmol) e Boc-L-Leu-L-Pro-OH (0,150 g, 0,45 mmol) em DMF (2 mL) a 0 °C foram adicionados EDC.HCl (0,138 g, 0,72 mmol) e HOBt (0,091 g, 0,68 mmol). A solução resultante permaneceu sob agitação por 24 h à temperatura ambiente. O meio reacional foi tratado com uma solução saturada de NH₄Cl (1 mL) e diluído com Et₂O (5 mL). A fase orgânica foi lavada com uma

solução 5% NaHSO₄ (2,5 mL), 5% NaHCO₃ (2,5 mL) e brine (2,5 mL), sendo em seguida seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (5% Acetona:DCM) fornecendo 0,132 g de um óleo incolor com 55% de rendimento: R_f = 0,6 (38:8:4 – CHCl₃: AcOEt: MeOH); RMN ¹H (200 MHz, CD₃CN, COSY) δ 0,89 – 0,96 (6H, m, **H**_{a1, a2}), 1,40 (9H, s, **H**_{b1}), 1,55 – 2,50 (7H, m, **H**_{c1, 2, 3, 4}), 2,85 (3H, s, **H**_d, IR), 2,99 – 3,24 (2H, m, **H**_e), 3,40 – 3,75 (3H, s, **H**_{f1, 2}), 3,75 (3H, s, **H**_g), 4,30 – 4,85 (3H, m, **H**_{h1, h2, h3}), 5,41 (1H, sl, **H**_i), 6,81 – 6,86 (2H, d, *J* = 8,8 Hz, **H**_{k1, k2}), 7,09 – 7,14 (2H, d, *J* = 8,5 Hz, **H**_{j1, j2}); RMN ¹³C (50 MHz, CD₃CN, DEPT 135) δ 21,9 (**C**_{a1}), 23,7 (**C**_{a2}), 25,5 (**C**_{c1, c3}), 28,7 (**C**_{b1}), 28,9 (**C**_{c4}), 34,0 (**C**_d), 34,3 (**C**_e), 42,1 (**C**_{c2}), 47,9 (**C**_{f2}), 52,7 (**C**_{h3}), 55,9 (**C**_g), 57,7 (**C**_{h2}), 61,1 (**C**_{f1}), 63,0 (**C**_{h1}), 80,0 (**C**_{b2}), 114,9 (**C**_{j1, j2}), 130,9 (**C**_l), 131,1 (**C**_{k1, k2}), 131,2 (**C**_p), 159,5 (**C**_{b3}), 171,0 (**C**_n), 172,4 (**C**_o), 173,25 (**C**_m); IV (Filme; ν_{máx}.cm⁻¹) – 3388, 2956, 2934, 2871, 1741, 1709, 1646, 1514, 1441, 1248, 1168, 1029, 754; Espectro de Massas, m/z - %) - (M⁺ = 533,2777), Valor teórico = 533,3101.

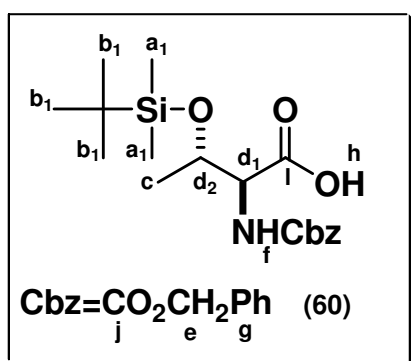
7.3.8 – Síntese do peptóide Boc-L-Leu-L-Pro-L-MeTyr(Me)-OMe (59), fragmento I, procedimento B: Ph₃P/Ácido tricloroisocianúrico (TCICA)



A uma solução contendo trifetilfosfina (0,039 g, 0,15 mmol) e TCICA (0,035 g, 0,15 mmol) em DCM (0,5 mL) a 0 °C foi adicionado (0,050 g, 0,15 mmol) Boc-L-Leu-L-Pro-OH em DCM (0,5 mL). A solução foi agitada por 45 min. H-L-MeTyr(Me)-OMe.HCl (0,15 mmol) foi

adicionado lentamente, seguido da adição de trietilamina (0,062 mL, 0,45 mmol). O banho foi removido e a solução agitada por 1,5 h. A mistura foi filtrada e a fase orgânica lavada com água destilada (5 mL) e seca com Na₂SO₄ anidro. A solução foi filtrada em coluna cromatográfica contendo sílica gel (3,0 X 0,5) e o filtrado foi concentrado em vácuo fornecendo tripeptídeo **59** em 40% de rendimento. Todos os dados analíticos foram equivalentes aos obtidos a partir do experimento anterior.

7.3.9 – Síntese do Cbz-L-Thr(TBS)-OH (**60**)



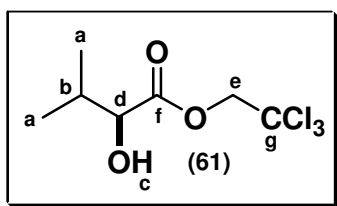
A uma solução contendo 2,000 g da L-treonina (16,79 mmol) em uma mistura de acetonitrila (20 mL), água (10 mL) e 1 M NaOH (10 mL) a 0 °C, foram adicionados 3,952 g (15,86 mmol) de Cbz-OSu, em porções sob agitação constante. Após 6 h

de reação à temperatura ambiente, a solução foi concentrada em vácuo a um volume de aproximadamente 15 mL. Em seguida, 10 mL de acetato de etila foram adicionados ao meio e o pH ajustado para 3 com uma solução 1 M de NaHSO₄. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 X 25 mL), seca Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em vácuo, fornecendo 3,870 g de um óleo, com 91% de rendimento, sendo usado diretamente na etapa seguinte.

O aminoácido protegido (3,640 g, 14,38 mmol) foi solubilizado em 10 mL de DMF seco, a 0 °C. Em seguida, foram adicionados imidazol (2,930 g, 43,14 mmol) e Cl-TBS (2,770 g, 18,41 mmol). Após 18 h à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com 10 mL de Et₂O e 20 mL de água destilada. A fase orgânica foi extraída com Et₂O (3 X 20 mL), seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada no rota-

evaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (5-10% Acetona:DCM) fornecendo 4,500 g de um óleo incolor, com 85% de rendimento: $R_f = 0,7$ (38:8:4 – CHCl_3 : AcOEt: MeOH); RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 0,06-0,09 (6H, m, H_{a1}), 0,87 (9H, s, H_{b1}), 1,21 (3H, d, $J = 6,5$ Hz, H_c), 4,35 (2H, m, $\text{H}_{d1}, d2$), 5,15 (2H, s, H_e), 5,53 (1H, d, $J = 8,9$ Hz, H_f), 7,38 (5H, s, H_g); IV (Pastilha de KBr; $\nu_{\text{máx.}} \text{cm}^{-1}$) – 3407, 3092, 3067, 2959, 2930, 2858, 1756, 1737, 1688, 1526, 1407, 1269, 1203, 1068, 964, 837, 776, 696.

7.3.10 – Síntese do (S)-2,2,2-tricloroetil-2-hidróxi-3-metilbutanoato [(2S)-Hiv-OTce] (61)

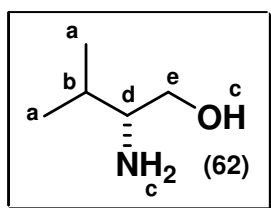


L-valina (16,000 g, 0,14 mmol) foi adicionada a um balão tritubulado com capacidade para 250 mL, seguida da adição de água (100 mL). Dois funis com capacidade para 250 mL foram acoplados ao balão, ambos com 75 mL das soluções 2 N H_2SO_4 e 2 N NaNO_2 . O sistema foi posto em um banho de gelo e a agitação mecânica iniciada. A solução ácida foi gotejada lentamente até que toda L-valina fosse solubilizada. Em seguida, a solução de nitrito de potássio foi gotejada, tendo o cuidado para não aumentar a temperatura do meio. O fluxo das soluções foi ajustado e a agitação permaneceu por mais 3 h a 0 °C, seguindo para temperatura ambiente por 18 h com agitação constante. Após esse tempo, a mistura foi extraída com AcOEt (4 X 60 mL). As fases foram reunidas e secas com Na_2SO_4 anidro, concentradas em rota-evaporador. O material obtido foi utilizado na etapa seguinte sem a necessidade de purificação.

O ácido acima (9,680 g, 81,94 mmol) foi transferido para um balão de duas bocas (100 mL), conectado a um condensador para refluxo. Adicionou-se tolueno

(40 mL), seguido do tricloro-etanol (16 mL, 163,88 mmol). Para catalisar a reação foi adicionado 1 mL de H₂SO₄ concentrado. O sistema permaneceu sob refluxo por 2 h. Após esse tempo, a mistura foi evaporada em rota-evaporador usando tolueno (3 X 20 mL) como solvente de arraste para completa remoção do excesso de álcool. O resíduo foi diluído com AcOEt (50 mL) e tratado com uma solução saturada de NaHCO₃ (25 mL) e brine (25 mL). A fase orgânica foi extraída com AcOEt (3 X 20 mL), seca com Na₂SO₄ anidro, concentradas em rota-evaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (10% Acetona:DCM) fornecendo 16,356 g de um óleo incolor, com 80% de rendimento: R_f = 0,5 (10% MeOH: CHCl₃); RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (3H, d, J= 6,8 Hz, **H_a**), 1,07 (3H, d, J= 6,8 Hz, **H_a**), 2,18 (1H, m, **H_b**), 2,60 (1H, d, J= 6,1 Hz, **H_c**), 4,16 (1H, m, **H_d**), 4,50 (1H, d, J= 11,9 Hz, **H_e**), 4,92 (1H, d, J= 11,9 Hz, **H_e**); PENDANT (200 MHz, CDCl₃) δ 15,9 e 18,8 (**C_a**), 32,2 (**C_b**), 74,6 (**C_e**), 75,0 (**C_d**), 95,0 (**C_g**), 173,5 (**C_f**); IV (Filme; ν_{máx}.cm⁻¹) – 3500, 2967, 2935, 2877, 1755, 1273, 1178, 1136, 1035, 821, 719.

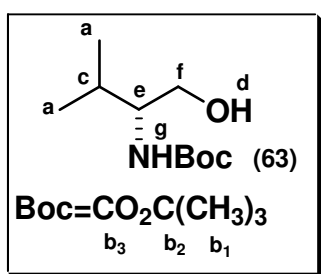
7.3.11 – Síntese do D-valinol



Em um balão de duas bocas com capacidade para 500 mL, foi acoplado um funil de adição de 125 mL. O sistema foi flambado por 15 min, mantendo uma atmosfera de Ar. Após o resfriamento, o balão foi carregado com D-valina (5,000 g, 42,70 mmol) e NaBH₄ (3,880 g, 102,48 mmol) em THF seco (100 mL). Ao funil de adição foi adicionada uma solução 3 M I₂ em THF seco (25 mL), por meio de uma seringa 25 mL. O sistema a 0 °C foi purgado com Ar por mais 20 min, seguido da adição lenta da solução de I₂. Após 1 h de agitação a 0 °C, o banho foi removido e o sistema posto

para refluxar por 18 h. Em seguida, metanol (20 mL) foi adicionado ao meio reacional até que a solução tornasse incolor, com cuidado para não elevar a temperatura. Foi observado um forte desprendimento de gás durante o processo. O metanol foi evaporado em rota-evaporador obtendo-se uma pasta branca que foi diluída com um a solução 20% NaOH, sob forte agitação por um período de 4 h. O produto desejado foi extraído com AcOEt (3 X 50 mL), seco com Na₂SO₄ anidro e concentrado, dando origem a um óleo incolor com rendimento quantitativo. O D-valinol foi usado na etapa seguinte sem a necessidade de purificação: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (3H, d, *J*= 3,4 Hz, **H_a**), 0,92 (3H, d, *J*= 3,4 Hz, **H_a**), 1,58 (1H, m, **H_b**), 2,16 (3H, sl, **H_c**), 2,55 (1H, m, **H_d**), 3,29 (1H, dd, *J*= 8,7 Hz e 10,6 Hz, **H_e**), 3,62 (1H, dd, *J*= 3,8 Hz e 10,6 Hz, **H_e**); IV (Filme; *v*_{máx}.cm⁻¹) – 3354, 2959, 2874, 1593, 1468, 1388, 1054, 1012, 929, 874.

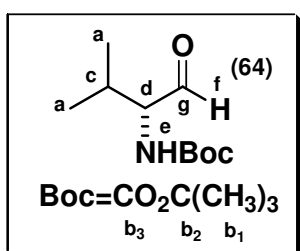
7.3.12 – Proteção do D-valinol com (Boc)₂O/DMAP



A uma solução do amino-álcool **62** (0,500 g, 4,85 mmol) em 5 mL de acetonitrila seca, foi adicionado 1,1 mL (4,85 mmol) de (Boc)₂O, seguido de uma quantidade catalítica de DMAP (0,49 mmol). A solução permaneceu sob agitação a 0 °C. Após 1 h o banho de gelo foi removido e a reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por mais 4 h. Quando foi possível observar por CCF o completo consumo do material de partida, o solvente foi removido por evaporação no rota-evaporador e o resíduo purificado por cromatografia *flash* (10-20% AcOEt:hexano) fornecendo 0,887 g de um óleo incolor, com 90% de rendimento: *R_f* = 0,4 (10% MeOH: CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (6H, m,

H_a), 1,45 (9H, s, H_{b1}), 1,83 (1H, m, H_c), 2,69 (1H, sl, H_d), 3,42 (1H, sl, H_e), 3,62 (2H, m, H_f), 4,73 (1H, sl, H_g); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 18,4 e 18,5 (C_a), 28,3 (C_{b1}), 32,6 (C_c), 58,0 e 58,2 (C_e), 64,1 e 68,5 (C_f), 79,4 (C_{b2}), 156,8 (C_{b3}); IV (Filme; $\nu_{\max} \cdot \text{cm}^{-1}$) – 3350, 2965, 2933, 1746, 1693, 1525, 1367, 1249, 1174, 1049, 981, 863.

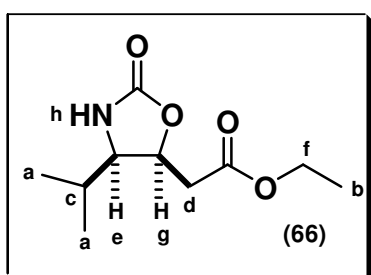
7.3.13 – Oxidação do Boc-D-valinol (**63**) usando o reagente de Dess-Martin



A uma solução do Boc-D-valinol (**63**) (0,240 g, 1,18 mmol) em 10 mL de DCM seco, foi adicionado DMP (2,000 g, 4,72 mmol). A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 2,5 h. Após este período, Et₂O (10 mL) foi adicionado ao meio, seguido da solução 1,3 M NaOH (10 mL). A agitação permaneceu por mais 20 min e o produto de interesse foi extraído com Et₂O (3 X 10 mL). As fases etéreas foram reunidas e secas com Na₂SO₄ anidro, concentrada no rota-evaporador, dando origem a 0,190 g de um óleo incolor ligeiramente amarelado, com 80% de rendimento, usado na etapa seguinte sem a necessidade de purificação: $R_f = 0,5$ (10% Acetona: $CHCl_3$); RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,94 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, H_a), 1,03 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, H_a), 1,45 (9H, s, H_{b1}), 2,28 (1H, m, H_c), 4,24 (1H, m, H_d), 5,09 (1H, sl, H_e), 9,65 (1H, s, H_f); PENDANT (300 MHz, $CDCl_3$) δ 17,7 e 19,2 (C_a), 28,5 (C_{b1}), 29,2 (C_c), 64,8 (C_d), 80,1 (C_{b2}), 156,0 (C_{b3}), 200,6 (C_g); IV (Pastilha; $\nu_{\max} \cdot \text{cm}^{-1}$) – 3288, 3155, 2983, 2932, 2877, 2718, 1735, 1700, 1479, 1394, 1366, 1255, 1176, 1088, 1015, 773, 671, 536.

Hz, **H_j**); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃.TMS) δ 14,2 (**C_b**), 16,2 e 20,2 (**C_a**), 27,6 (**C_d**), 28,4 (**C₁**), 38,4 (**C_e**), 58,7 (**C_g**), 60,9 (**C_i**), 69,3 (**C_h**), 79,6 (**C₂**), 156,4 (**C₃**), 173,4 (**C_k**); IV (Filme; ν_{máx}.cm⁻¹) – 3449, 3369, 2965, 2934, 1716, 1697, 1525, 1368, 1251, 1173, 1070, 1039, 985, 869.

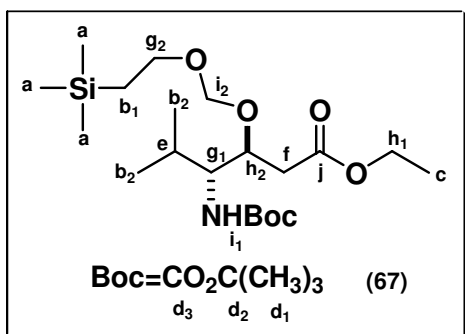
7.3.15 – Ciclização do Boc-(3S, 4R)-Est-OEt (**65**) com carbonildiimidazol (CDI)



A uma solução do éster **65** (0,058 g, 0,20 mmol) em DCM (0,5 mL) a 0 °C, foi adicionado 0,46 mL de TFA, lentamente, mantendo o sistema sob agitação por 2 h à temperatura ambiente. Após ser confirmado o completo consumo do material de partida por CCF, o excesso de TFA foi removido por evaporação com tolueno (3 X 5 mL). O sal obtido foi diluído com DCM seco (1,5 mL) e resfriado a 0 °C. Em seguida, diisopropiletilamina (0,1 mL) foi adicionada, seguido da adição do carbonildiimidazol (0,070 g, 0,43 mmol). A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente durante 48 h, sob atmosfera de Ar. Após este período, o meio reacional foi diluído com AcOEt (5 mL) e lavado com uma solução 5% NaHSO₄ (5 mL), 5% NaHCO₃ (5 mL), brine (5 mL), seco com Na₂SO₄ anidro e concentrado no rota-evaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash*, usando um gradiente de polaridade (10-30% Et₂O:hexano), fornecendo 0,026 g (60%) de um óleo incolor e viscoso: R_f = 0,6 (10% Acetona: CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃.TMS) δ 0,93 (6H, m, **H_a**), 1,28 (3H, t, J= 7,2 Hz, **H_b**), 1,76 (1H, m, **H_c**), 2,66 (1H, dd, J= 5,1 Hz e 16,5 Hz, **H_d**), 2,84 (1H, dd, J= 9,0 Hz e 16,5 Hz, **H_d**), 3,68 (1H, t, J= 7,2 Hz, **H_e**), 4,19 (2H, q, J= 7,2 Hz, **H_f**), 5,07 (1H, m,

H_g), 6,45 (1H, sl, H_h); IV (Filme; $\nu_{\text{máx.cm}^{-1}}$) – 3268, 2965, 2937, 2877, 1759, 1655, 1552, 1468, 1387, 1246, 1228, 1182, 1028, 966, 772, 671.

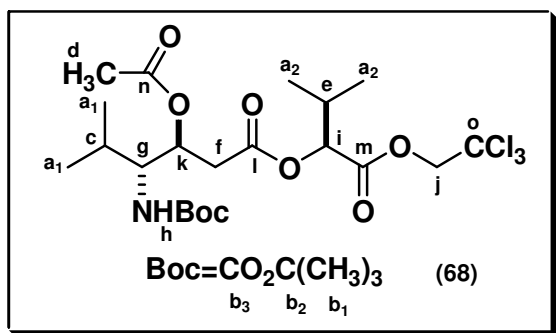
7.3.16 – Síntese do Boc-(3S, 4R)-Est(SEM)-OEt (67)



O éster **65** (0,253 g, 0,88 mmol) foi diluído em 5 mL de DCM e resfriado com um banho de gelo. Em seguida, Cl-SEM (0,47 mL, 2,64 mmol) foi adicionado, seguido da adição de diisopropilamina (0,61 mL, 3,52 mmol). O

banho foi removido, e a reação permaneceu sob agitação por 24 h. O solvente foi removido no rota-evaporador e o resíduo purificado por cromatografia *flash* (10% Acetona:DCM), fornecendo 0,110 g (30%) de um óleo incolor e viscoso: $R_f = 0,6$ (10% Acetona: $CHCl_3$); RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 0,02 (9H, s, H_a), 0,92 (8H, m, $H_{b1, b2}$), 1,26 (3H, t, $J = 7,2$ Hz H_c), 1,44 (9H, s, H_{d1}), 1,98 (1H, H_e), 2,57 (2H, m, H_f), 3,61 (3H, m, $H_{g1, g2}$), 4,13 (3H, m, $H_{h1, h2}$), 4,70 (3H, m, $H_{i1, i2}$); PENDANT (200 MHz, $CDCl_3$) δ -1,4 (C_a), 14,3 (C_c), 16,8 e 20,6 (C_{b2}), 18,1 (C_{b1}), 28,5 (C_{d1}), 31,0 (C_e), 38,1 (C_f), 55,0 (C_{g1}), 57,0 (C_{h2}), 60,7 (C_{h1}), 65,8 (C_{g2}), 77,7 (C_{d2}), 95,0 (C_{i2}), 156,2 (C_{d3}); IV (Filme; $\nu_{\text{máx.cm}^{-1}}$) – 3451, 3369, 2959, 2933, 2897, 2251, 1720, 1505, 1367, 1249, 1175, 1029, 920, 861, 836, 734.

7.3.17 – Síntese do Boc-(3S, 4R)-Est(Ac)-(2S)-Hiv-OTce (68)



A uma solução do éster **65** (0,175 g, 0,61 mmol) em 2 mL de EtOH, foi adicionado 1,20 mL de uma solução 1 M NaOH com o sistema mantido a 0 °C, nos primeiros 15 min. Após 1 h de reação, o

pH foi ajustado para 3 com uma solução 1 M NaHSO₄ e extraído com AcOEt (3 X 5 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrado no rota-evaporador. O material bruto foi usado diretamente na próxima etapa.

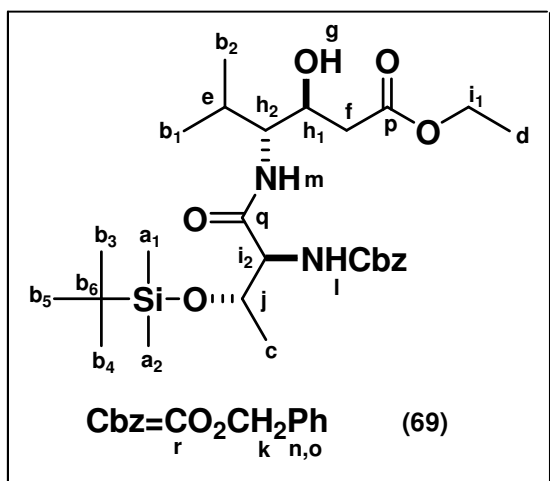
O ácido acima (0,100 g, 0,38 mmol), foi diluído em 2 mL de DCM, seguido da adição, a 0 °C de Ac₂O (0,07 mL, 0,76 mmol), Py (0,06 mL, 0,76 mmol) e uma quantidade catalítica de DMAP (2 mg). A solução permaneceu sob agitação por 20 h. Após esse tempo, o solvente foi evaporado e o resíduo diluído com Et₂O (5 mL), lavado com uma solução 5% NaHSO₄ (5 mL), 5% NaHCO₃ (5 mL), seca com Na₂SO₄ anidro e concentrado no rota-evaporador. O material bruto foi usado diretamente na próxima etapa.

O ácido β-acetilado (0,110 g, 0,36 mmol) foi posto para reagir como o álcool **61** (0,180 g, 0,72 mmol) em 1 mL de Tol. a 0 °C. A esta solução, foi adicionado DCC (0,09 g, 0,40 mmol), seguido de uma quantidade catalítica de DMAP (2 mg). A solução permaneceu sob agitação à temperatura ambiente em atmosfera de Ar por um período de 24 h. Em seguida, o tolueno foi evaporado, o produto derivado do acoplamento, purificado por cromatografia *flash* (2,5% EtOH:CHCl₃), fornecendo 0,125 g (65%) de um óleo ligeiramente castanho: R_f = 0,5 (10% EtOH: CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃.TMS) δ 0,96 (12H, m, **H**_{a1}, **H**_{a2}), 1,44 (9H, s, **H**_{b1}), 1,68 (1H, m,

H_c), 2,04 (3H, s, H_d), 2,33 (1H, m, H_e), 2,71 (2H, m, H_f), 3,74 (1H, m, H_g), 4,39 (1H, m, H_h), 4,68 (1H, m, H_i), 4,95 (2H, m, H_j), 5,29 (1H, m, H_k); PENDANT (300 MHz, $CDCl_3.TMS$) δ 17,3 e 20,1 (C_{a1}), 18,9 e 20,1 (C_{a2}), 21,1 (C_d), 28,5 (C_{b1} , C_e), 30,1 (C_c), 35,7 (C_f), 57,3 (C_g), 70,3 (C_k), 74,5 (C_j), 77,2 (C_i), 79,6 (C_{b2}), 94,6 (C_o), 156,1 (C_{b3}), 168,0 (C_n), 170,2 (C_m), 170,5 (C_l).

7.3.18 – Síntese do Cbz-(L)-Thr(TBS)-(3S,4R)-Est-OEt (69), procedimento A:

PyBop/DIEA

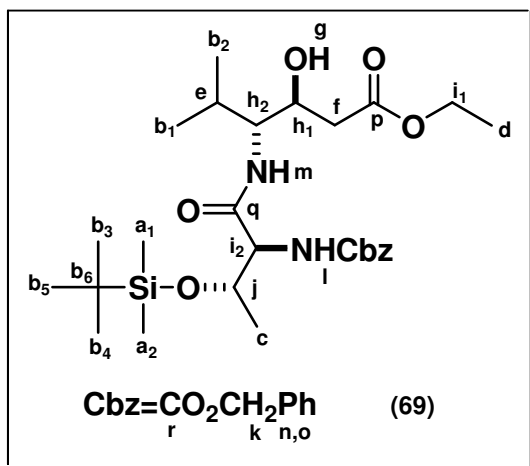


A uma solução do éster **65** (0,375 g, 1,26 mmol) em DCM (15 mL) a 0 °C, foi adicionado 3,9 mL de TFA, lentamente, mantendo o sistema sob agitação por 2,5 h à temperatura ambiente. Após ser confirmado o completo consumo do material de partida por CCF, o excesso de

TFA foi removido por evaporação com tolueno (3 X 10 mL). O sal obtido foi diluído com CH_3CN seca (6 mL) e resfriado a 0 °C. Em seguida, Cbz-(L)-Thr(TBS)-OH (0,463 g, 1,26 mmol) foi adicionado, seguido da adição do PyBop (0,785 g, 1,51 mmol) e DIEA (0,8 mL, 4,41 mmol). A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente durante 1,5 h, em atmosfera de Ar. Após este período, o meio reacional foi diluído com AcOEt (5 mL) e lavado com uma solução 5% $NaHSO_4$ (5 mL), 5% $NaHCO_3$ (5 mL), brine (5 mL), seco com Na_2SO_4 anidro e concentrado no rota-evaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash*, usando um gradiente de polaridade (15-30% AcOEt:hexano), fornecendo 0,339 g (50%) de um

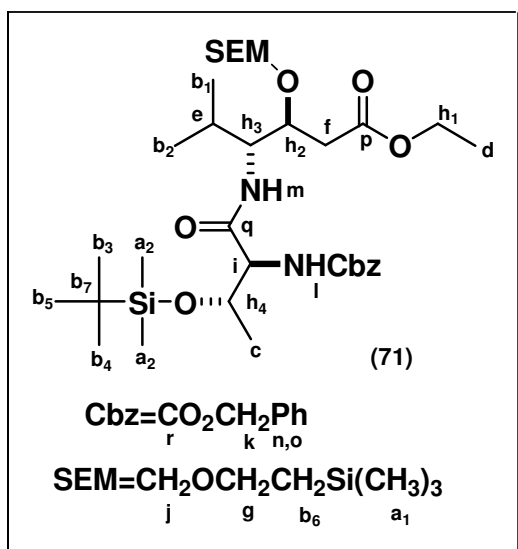
óleo ligeiramente castanho: $R_f = 0,4$ (5% Acetona: CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , COSY) δ 0,17 (6H, d, $J = 7,8$ Hz, \mathbf{H}_{a_1, a_2}), 0,93 (15H, s, $\mathbf{H}_{b_1, b_2, b_3, b_4, b_5}$), 1,16 (3H, d, $J = 6,3$ Hz, \mathbf{H}_c), 1,26 (3H, t, $J = 6,9$ Hz \mathbf{H}_d), 2,13 (1H, m, \mathbf{H}_e), 2,45 (2H, m, \mathbf{H}_f), 2,94 (1H, sl, \mathbf{H}_g), 3,94 (2H, m, \mathbf{H}_{h_1, h_2}), 4,16 (3H, m, \mathbf{H}_{i_1, i_2}), 4,38 (1H, m, \mathbf{H}_j), 5,15 (2H, d, $J = 12,3$ Hz, \mathbf{H}_k), 5,91 (1H, sl, \mathbf{H}_l), 6,73 (1H, sl, \mathbf{H}_m), 7,36 (5H, s, \mathbf{H}_n); PENDANT (300 MHz, CDCl_3 , HMQC) δ -4,91 (\mathbf{C}_{a_1, a_2}), 14,2 (\mathbf{C}_d), 16,9 (\mathbf{C}_{b_1, b_2}), 18,1 (\mathbf{C}_c), 20,6 (\mathbf{C}_{b_6}), 25,9 ($\mathbf{C}_{b_3, b_4, b_5}$), 27,7 (\mathbf{C}_e), 38,4 (\mathbf{C}_f), 58,0 (\mathbf{C}_{h_2}), 59,5 (\mathbf{C}_{i_2}), 60,9 (\mathbf{C}_{i_1}), 67,1 (\mathbf{C}_k), 68,5 (\mathbf{C}_{h_1}), 69,2 (\mathbf{C}_{c_j}), 128,6 (\mathbf{C}_n), 136,3 (\mathbf{C}_o), 156,3 (\mathbf{C}_r), 169,8 (\mathbf{C}_q), 173,1 (\mathbf{C}_p); IV (Filme; $\nu_{\text{máx. cm}^{-1}}$) – 3343, 2960, 2932, 2858, 1724, 1670, 1529, 1499, 1371, 1256, 1216, 1180, 1056, 836, 780, 698.

7.3.19 – Síntese do Cbz-(L)-Thr(TBS)-(3S,4R)-Est-OEt (69), procedimento B: $\text{Ph}_3\text{P}/\text{Ácido tricloroisocianúrico (TCICA)}$



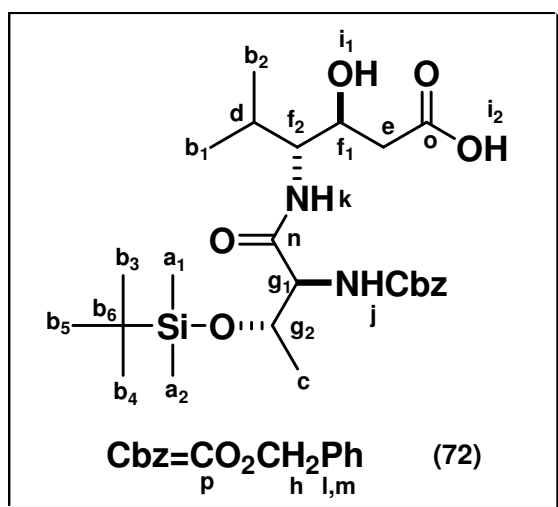
A uma solução contendo trifenilfosfina (0,105 g, 0,40 mmol) e TCICA (0,093 g, 0,40 mmol) em DCM (3 mL) a 0 °C foi adicionado (0,150 g, 0,40 mmol) **60** em DCM (3 mL). A solução foi agitada por 30 mim. H-(3S,4R)-Est-OEt.TFA (0,40 mmol) foi adicionado lentamente, em porções, seguido da adição de trietilamina (0,16 mL, 1,20 mmol). O banho foi removido e a solução agitada por 1,5 h. A mistura foi filtrada e a fase orgânica lavada com água destilada e seca com Na_2SO_4 anidro. A solução foi filtrada em coluna cromatográfica contendo sílica gel (3,0 X 0,5) e o filtrado foi concentrado em vácuo fornecendo o

7.3.21 – Síntese do Cbz-(L)-Thr(TBS)-(3S,4R)-Est(SEM)-OEt (71)



O éster **69** (0,280 g, 0,52, mmol) foi diluído em 4 mL de DCM e resfriado com um banho de gelo. Em seguida, Cl-SEM (0,28 mL, 1,56 mmol) foi adicionado, seguido da adição de DIEA (0,4 mL, 2,08 mmol). O banho foi removido, e a reação permaneceu sob agitação por 24 h. Após este período, o acompanhamento por CCF demonstrou

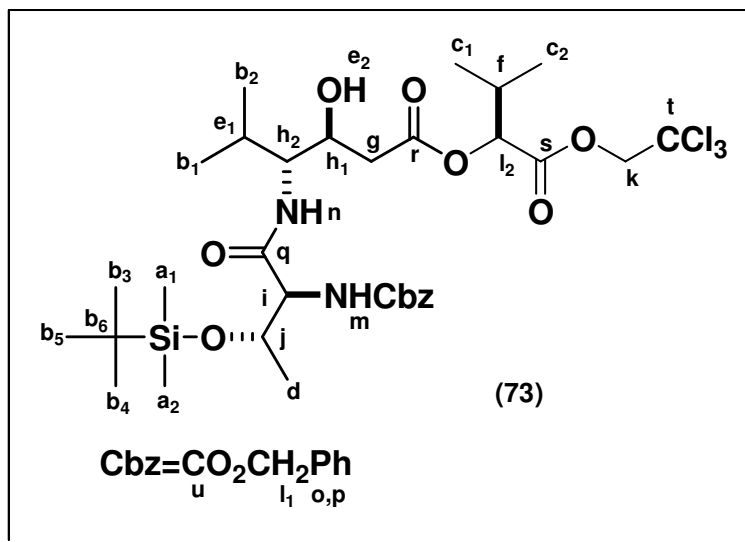
presença de material de partida. Então, o sistema foi conectado a um condensador para refluxo e aquecido a 50 °C por 24 h. Em seguida, o solvente foi removido no rota-evaporador e o resíduo purificado por cromatografia *flash* (30-40% AcOEt:hexano), fornecendo 0,070 g (20%) de um óleo castanho claro: $R_f = 0,5$ (40% AcOEt:hexano); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,01 (9H, s, **H_{a1}**), 0,16 (6H, d, (6H, d, $J = 8,3$ Hz, **H_{a2}**), 0,94 (17H, m, **H_{b1, b2, b3, b4, b5, b6}**), 1,24 (3H, d, $J = 6,3$ Hz **H_c**), 1,23 (3H, t, $J = 7,4$ Hz **H_d**), 1,90 (1H, m, **H_e**), 2,47 (2H, m, **H_f**), 3,58 (2H, m, **H_g**), 4,10 (5H, m, **H_{h1, 2h, 3h, 4h}**), 4,40 (1H, m, **H_i**), 4,69 (2H, s, **H_j**), 5,15 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, **H_k**), 5,90 (1H, sl, **H_l**), 6,64 (1H, sl, **H_m**), 7,33 (5H, s, **H_n**); RMN ¹³C (55 MHz, CDCl₃, PENDANT) δ - 4,8 (C_{a1}), -1,3 (C_{a2}), 14,2 (C_d), 17,5 (C_{b6}), 18,1 (C_{b1, b2, b7}), 20,7 (C_c), 25,9 (C_{b3, b4, b5}), 28,3 (C_e), 38,0 (C_f), 56,6 (C_{h3}), 59,5 (C_i), 60,2 (C_{h1}), 65,8 (C_k), 67,0 (C_g); 69,2 (C_{h4}), 75,4 (C_{h2}), 94,6 (C_j), 128,2 (C_n), 135,8 (C_o), 156,2 (C_r), 165,2 (C_q), 173,0 (C_p).

7.3.22 – Hidrólise do Cbz-(L)-Thr(TBS)-(3S,4R)-Est-OEt (**69**)

A uma solução do éster **69** (0,284 g, 0,53 mmol) em 5 mL de EtOH, foi adicionado 0,53 mL de uma solução 1 M NaOH com o sistema mantido a 0 °C, nos primeiros 15 min. Após 5 h de reação, o pH foi ajustado para 3 com uma solução 1 M NaHSO₄ e extraído com Et₂O (3 X 5

mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrado no rota-evaporador. O material bruto em forma de um sólido amorfo foi caracterizado e usado diretamente na próxima etapa: R_f = 0,3 (10% Acetona:DCM); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,16 (6H, d, J= 6,8 Hz, **H**_{a1, a2}), 0,93 (15H, m, **H**_{b1, b2, b3, b4, b5}), 1,13 (3H, d, J= 6,3 Hz **H**_c), 2,10 (1H, m, **H**_d), 2,49 (2H, m, **H**_e), 3,92-4,10 (2H, m, **H**_{f1, f2}), 4,30-4,50 (2H, m, **H**_{g1, g2}), 5,12 (2H, d, J= 7,7 Hz **H**_h), 5,35 (2H, sl, **H**_{i1, i2}), 5,95 (1H, sl, **H**_j), 6,80 (1H, sl, **H**_k), 7,36 (5H, s, **H**_l); IR (Filme; ν_{máx}.cm⁻¹) – 3334, 3091, 3067, 2959, 2931, 2857, 1713, 1659, 1532, 1467, 1257, 1065, 836, 777, 697, 601.

7.3.23 – Síntese do Cbz-(L)-Thr(TBS)-(3S,4R)-Est-(2S)-Hiv-OTce (73), fragmento II, procedimento A: DCC/DMAP

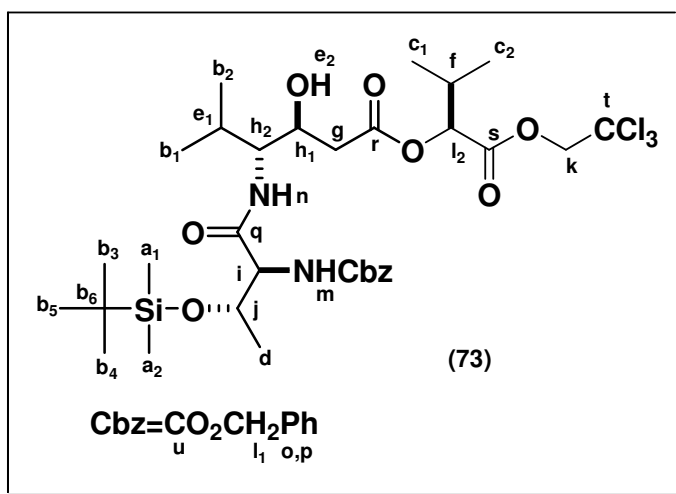


O ácido **72** (0,100 g, 0,19 mmol) foi posto para reagir como o álcool **61** (0,095 g, 0,38 mmol) em 1,7 mL de tolueno a 0 °C. A esta solução, foi adicionado DCC (0,048 g, 0,23 mmol), seguido de uma quantidade

catalítica de DMAP (5 mg). A solução permaneceu sob agitação à temperatura ambiente em atmosfera de Ar por um período de 24 h. Em seguida, o tolueno foi evaporado, o produto derivado do acoplamento, purificado por cromatografia *flash* (5-10% Acetona:DCM), fornecendo 0,076 g (55%) de um óleo incolor: $R_f = 0,5$ (5% Acetona:DCM); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, COSY, HMQC) δ 0,17 (6H, d, $J = 7,6$ Hz, **H**_{a1, a2}), 0,94 (15H, m, **H**_{b1, b2, b3, b4, b5}), 1,05 (6H, m, **H**_{c1, c2}), 1,15 (3H, d, $J = 6,3$ Hz **H**_d), 2,10 (2H, m, **H**_{e1, e2}), 2,30 (1H, m, **H**_f), 2,63 (2H, m, **H**_g), 3,90 (2H, m, **H**_{h1, h2}), 4,20 (1H, m, **H**_i), 4,50 (1H, m, **H**_j), 4,60-4,90 (2H, m, **H**_k), 5,11 (3H, m, **H**_{l1, l2}), 5,90 (1H, sl, **H**_m), 6,80 (1H, sl, **H**_n); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, DEPT 135) δ -4,7 (C_{a1, a2}), 17,0 (C_c), 18,2 (C_{b1, b2}), 18,8 (C_d), 20,7 (C_{b6}), 26,0 (C_{b3, b4, b5}), 27,8 (C_{e1}), 30,1 (C_f), 38,5 (C_g), 58,1 (C_{h2}), 59,5 (C_i), 67,2 (C_{l1}), 68,6 (C_{h1}), 69,2 (C_j), 74,5 (C_k), 77,4 (C_{l2}), 94,5 (C_t), 128,4 (C_p), 136,3 (C_o), 156,3 (C_u), 168,6 (C_s), 170,0 (C_q), 172,4 (C_r); IV (Filme; $\nu_{\text{máx. cm}^{-1}}$) – 3391, 2962, 2858, 1729, 1673, 1493, 1384, 1257, 1174, 1129, 1056,

834, 778, 721; Espectro de Massas, m/z - %) - ($M^+ = 740,2368$), Valor teórico = 740,2429.

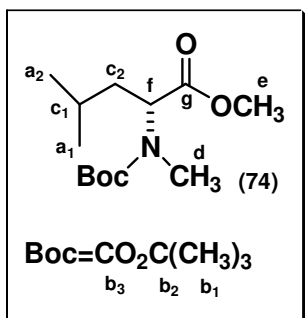
7.3.24 – Síntese do Cbz-(L)-Thr(TBS)-(3S,4R)-Est-(2S)-Hiv-OTce (**73**), fragmento II, procedimento B: $\text{Ph}_3\text{P}/\text{TCICA}$



A uma solução contendo trifetilfosfina (0,076 g, 0,29 mmol) e TCICA (0,067 g, 0,29 mmol) em DCM (0,5 mL) a 0 °C foi adicionado (0,150 g, 0,29 mmol) **72** em DCM (0,5 mL). A solução foi agitada por 45 min, (2S)-Hiv-

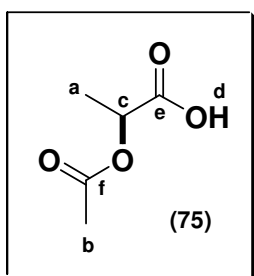
OTce **61** (0,145 g, 0,58 mmol) em DCM (0,5 mL) foi adicionado lentamente, seguido da adição de trietilamina (0,15 mL, 1,16 mmol). O banho foi removido e a solução agitada por 2 h. A mistura foi filtrada e a fase orgânica lavada com água destilada e seca com Na_2SO_4 anidro. O produto desejado foi filtrado em coluna cromatográfica contendo sílica gel (4,0 X 0,5) e o filtrado foi concentrado em vácuo fornecendo **73** em 50% de rendimento. Todos os dados analíticos foram equivalentes aos obtidos a partir do experimento anterior.

7.3.25 – Síntese do Boc-D-MeLeu-OMe (74) com dimetilsulfato como agente alquilante



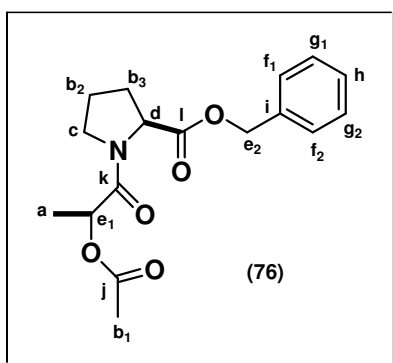
A uma solução contendo Boc-D-Leu-OH (0,662 g, 2,86 mmol) em 10 mL de THF à temperatura ambiente foi adicionados em porções KOH (1,600 g, 28,63 mmol), seguido da adição de Bu₄NHSO₄.NaI (0,066 g, 10% p/p). Após 15 min de agitação, dimetilsulfato (1,6 mL, 17,16 mmol) foi adicionado ao meio reacional por um período de 15 min. A reação permaneceu sob agitação por um tempo adicional de 2 h, sendo em seguida, resfriada com um banho de gelo. Adicionou-se 10 mL de água destilada e extraiu-se a fase orgânica com Et₂O (3 X 15 mL). As frações etéreas foram reunidas e tratadas com uma solução 6 M NH₄OH para destruir o excesso de dimetilsulfato. Após 20 min de agitação, à temperatura ambiente, as fases foram separadas e a fase orgânica seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (10-20% AcOEt:Hexano) fornecendo 0,666 g de um óleo incolor com 95% de rendimento: R_f = 0,7 (10% AcOEt:Hexano); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,91 (3H, d, J= 5,1 Hz, H_{a1}), 0,93 (3H, d, J= 5,1 Hz, H_{a2}), 1,45 (9H, s, H_{b1}), 1,66 (3H, m, H_{c1, c2}), 2,76 e 2,79 (3H, s, IR, H_d), 3,69 (3H, s, H_e), 4,50 e 4,90 (1H, m, H_f); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 21,0 e 23,2 (C_{a1, a2}), 24,5 e 24,9 (C_{c1}), 28,2 (C_{b1}), 30,3 e 30,5 (C_d), 37,5 e 37,9 (C_{c2}), 51,9 (C_e), 55,8 e 57,1 (C_f), 81,0 (C_{b2}), 155,5 e 156,2 (C_{b3}), 172,7 e 172,9 (C_g); IV (Filme; ν_{máx}.cm⁻¹) – 3477, 3381, 2958, 2935, 2872, 1747, 1700, 1470, 1457, 1392, 1327, 1256, 1234, 1153, 995, 907, 774.

7.3.26 – Acetilação do ácido L-láctico



Ácido L-láctico (5,000 g, 55,06 mmol), foi diluído em 50 mL de DCM, seguido da adição a 0 °C de Ac₂O (12,5 mL, 132,14 mmol), Py (11,0 mL, 132,14 mmol) e uma quantidade catalítica de DMAP (0,336 g). A solução permaneceu sob agitação por 24 h. Após esse tempo, o solvente foi evaporado e o resíduo diluído com água destilada (50 mL), sendo em seguida, acidificado com uma solução 10% HCl até pH= 3 e extraído com AcOEt (3 X 25 mL), seca com Na₂SO₄ anidro e concentrado no rota-evaporador. O produto desejado foi destilado a pressão reduzida (150 °C a 3,5 mmHg) gerando um óleo incolor com 80% de rendimento: RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1,52 (3H, d, *J*= 7,1 Hz, **H_a**), 2,14 (3H, s, **H_b**), 5,10 (1H, q, *J*= 7,1 Hz **H_c**), 9,45 (1H, sl, **H_d**); PENDANT (200 MHz, CDCl₃) δ 16,8 (C_a), 20,6 (C_b), 68,5 (C_c), 170,6 (C_f), 176,4 (C_e); IV (Filme; *v*_{máx}.cm⁻¹) – 3470, 3182, 2995, 2945, 1739, 1459, 1375, 1239, 1100, 1049, 877, 829, 683.

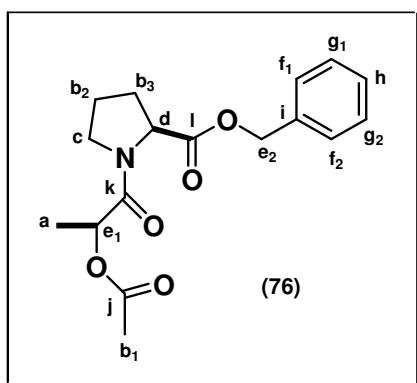
7.3.27 – Síntese do Ac-L-Lac-L-Pro-OBn (76), procedimento A: EDC/HOBt



A uma solução da amina H-L-Pro-OBn (0,340 g, 1,66 mmol) e **75** (0,219 g, 1,66 mmol) em DMF (7 mL) a 0 °C, foram adicionados EDC.HCl (0,509 g, 2,66 mmol) e HOBt (0,336 g, 2,49 mmol). A solução resultante permaneceu sob agitação por 24 h à temperatura ambiente. O meio reacional foi tratado com uma solução saturada NH₄Cl (5 mL) e diluído com Et₂O (10 mL). A fase orgânica foi lavada com uma

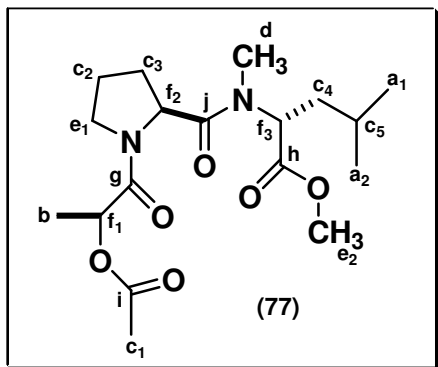
solução 5% NaHSO₄ (10 mL), 5% NaHCO₃ (10 mL) e brine (10 mL), sendo em seguida seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (5% Acetona:DCM), fornecendo 0,445 g de um óleo ligeiramente castanho com 84% de rendimento: R_f = 0,8 (10% Acetona:Hexano:); NMR ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,42 (3H, d, J=6,8 Hz, **H_a**), 1,95-2,30 (7H, m, **H_{b1, b2, b3}**), 3,59 e 3,72 (2H, m, **H_c**), 4,63 (1H, m, **H_d**), 5,16 (3H, m, **H_{e1, e2}**). 7,33 (5H, s, **H_{f, g, h}**); PENDANT (200 MHz, CDCl₃) δ 16,2 (**C_a**), 20,8 (**C_{b1}**), 25,1 (**C_{b2}**), 28,8 (**C_{b3}**), 46,6 (**C_c**), 59,1 (**C_d**), 67,0 (**C_{e2}**), 68,1 (**C_{e1}**), 114,7 (**C_h**), 128,3 (**C_{f, g}**), 135,7 (**C_i**), 169,4 (**C_j**), 170,8 (**C_i**), 171,8 (**C_k**); IV (Filme; ν_{máx}.cm⁻¹) – 3469, 2983, 2956, 2880, 1742, 1663, 1458, 1431, 1373, 1243, 1172, 1094, 1044, 752, 741, 700.

7.3.28 – Síntese do Ac-L-Lac-L-Pro-OBn (76), procedimento B: Ph₃P/TCICA



A uma solução contendo trifenilfosfina (0,396 g, 1,51 mmol) e TCICA (0,350 g, 1,51 mmol) em DCM (5 mL) a 0 °C foi adicionado (0,200 g, 1,51 mmol) **75** em DCM (2,5 mL). A solução foi agitada por 45 min, H-L-Pro-OBn.TFA (1,51 mmol) em DCM (2,5 mL) foi adicionado lentamente, seguido da adição de trietilamina (0,65 mL, 4,53 mmol). O banho foi removido e a solução agitada por 1,5 h. A mistura foi filtrada e a fase orgânica lavada com água destilada e seca com Na₂SO₄ anidro. O produto desejado foi filtrado em coluna cromatográfica contendo sílica gel (6,0 X 0,5) e o filtrado foi concentrado em vácuo fornecendo o produto desejado em 65% de rendimento. Todos os dados analíticos foram equivalentes aos obtidos a partir do experimento anterior.

7.3.29 – Síntese do Ac-L-Lac-L-Pro-D-MeLeu-OMe (77), fragmento III, procedimento A: PyBrop/DIEA



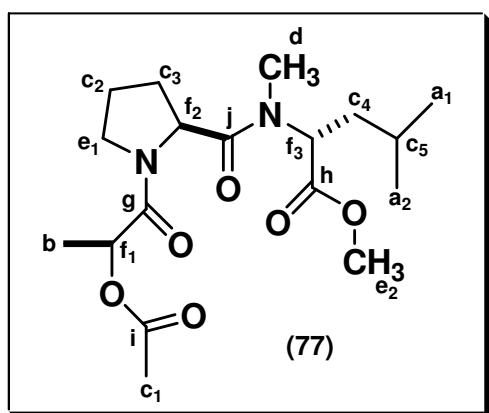
O éster **76** (0,266 g, 0,83 mmol) foi dissolvido em uma mistura 1:1 AcOEt:MeOH (4 mL). Em seguida, 10% Pd/C (26 mg, 3 mol/%) foi adicionado e o meio reacional e purgado com H₂ durante 15 min. O sistema foi mantido sob agitação em atmosfera de H₂ por 1 h. Quando confirmado por CCF, o completo consumo do material de partida, a solução foi filtrada em celite e o filtro lavado com excesso de AcOEt. A solução foi concentrada em vácuo gerando um sólido amorfo, com rendimento quantitativo.

A uma solução 4.0 M HCl-AcOEt (5 mL) foi adicionada uma solução do Boc-D-MeLeu-OMe (0,500 g, 1,93 mmol) em 1,5 mL de AcOEt a 0 °C, por um período de 5 min. A agitação permaneceu por mais 1 h até que todo material de partida fosse consumido. Em seguida, Et₂O foi adicionado ao meio e evaporado no rota-evaporador (3 X 5 mL). Obteve-se um sólido branco que foi diluído com uma solução saturada NaHCO₃ (5 mL) e extraído com AcOEt (2 X 10 mL). A fase orgânica foi lavada com brine e seca com Na₂SO₄ anidro, concentrada em vácuo, fornecendo um óleo amarelo que foi utilizado diretamente na etapa seguinte sem a necessidade de purificação.

O ácido acima, derivado da hidrogenólise (0,099 g, 0,44 mmol), foi posto para reagir como o a amina H-D-MeLeu-OCH₃ (0,085 g, 0,44 mmol) em 0,5 mL de DCM a 0 °C. A esta solução, foi adicionado PyBrop (0,308 g, 0,66 mmol), seguido de DIEA (0,31 mL). A solução permaneceu sob agitação à temperatura ambiente em

atmosfera de Ar por 2 h. Após este período, adicionou-se ao meio reacional AcOEt (10 mL), lavando a fase orgânica com uma solução 5% NaHSO₄ (5 mL), 5% NaHCO₃ (5 mL), brine (5 mL) e seca com Na₂SO₄ anidro. O solvente foi evaporado e o produto derivado do acoplamento, purificado por cromatografia *flash* (5-10% Acetona:DCM), fornecendo 81 mg (50%) de um óleo incolor: R_f = 0,6 (5% Acetona:Hexano:); NMR ¹H (CDCl₃.TMS, 200 MHz): δ 0,98 (6H, m, H_{a1}, a₂), 1,45 (3H, d, J=6,8 Hz H_b), 1,68-2,30 (10H, m, H_{c1}, c₂, c₃, c₄, c₅), 2,84 e 3,03 (3H, s, H_d), 3,60-3,90 (2H, m, H_{e1}) 3,65 (3H, s, H_{e2}). 4,80-5,30 (3H, m, H_{f1}, f₂, f₃); RMN ¹³C (55 MHz, CDCl₃.TMS, DEPT 135) δ 16,3 (C_b), 20,9 (C_{c1}), 21,6 (C_{a1}), 23,1 (C_{a2}), 24,9 (C_{c2}), 25,2 (C_{c5}), 28,4 (C_{c3}), 32,3 (C_d), 37,7 (C_{c4}), 46,8 (C_{e1}), 52,3 (C_{e2}), 55,6 (C_{f2}), 56,9 e 57,1 (C_{f3}), 68,4 (C_{f1}), 168,9 (C_j), 170,5 (C_i), 171,8 (C_h), 172,4 (C_g); IV (Filme; ν_{máx}.cm⁻¹) – 3470, 2957, 2873, 1740, 1654, 1461, 1435, 1372, 1243, 1091, 1040, 844; Espectro de Massas, m/z - %) - (M⁺ = 385,0807), Valor teórico = 384,2260.

7.3.30 – Síntese do Ac-L-Lac-L-Pro-D-MeLeu-OMe (77), fragmento III, procedimento B: Ph₃P/TCICA



A uma solução contendo trifetilfosfina (0,115 g, 0,44 mmol) e TCICA (0,102 g, 0,44 mmol) em DCM (3 mL) a 0 °C foi adicionado (0,100 g, 0,44 mmol) Ac-L-Lac-L-Pro-OH em DCM (1,0 mL). A solução foi agitada por 45 min, H-L-MeLeu-OMe.HCl (0,44 mmol) em

DCM (1,0 mL) foi adicionado lentamente, seguido da adição de trietilamina (0,2 mL, 1,32 mmol). O banho foi removido e a solução agitada por 2 h. A mistura foi filtrada e

a fase orgânica lavada com água destilada e seca com Na₂SO₄ anidro. O produto desejado foi filtrado em coluna cromatográfica contendo sílica gel (3,0 X 0,5) e o filtrado foi concentrado em vácuo fornecendo o produto desejado em 70% de rendimento. Todos os dados analíticos foram equivalentes aos obtidos a partir do experimento anterior.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKAJI, K. *et al.* **Anchoring of Fmoc amino acid to 4-alkoxybenzyl alcohol resin using a new esterification reagent.** *Tetrahedron Lett.*, v. 33, p. 3177-3180, 1992.

_____ ; KURIYAMA, N.; KISO, Y. **Convergent synthesis of (-)-Mirabazole C using a chloroimidazolidium coupling reagent, CIP.** *J. Org. Chem.*, v. 61, p. 3350-3357, 1996.

ALBERICIO, F. *et al.* **Use of onium salt-based coupling reagents in peptide synthesis.** *J. Org. Chem.*, v. 63, p. 9678-9683, 1998.

ALLINGER, N. L. *et al.* **Química Orgânica**, 2^a Edição; Editora Guanabara, Rio de Janeiro, 1978, Cap. 26, p. 646-671.

ANDERSON, G. W. ***N,N*-carbonyldiimidazole, a new reagent for peptide synthesis.** *J. Am. Chem. Soc.*, v.80, p. 4423, 1958.

_____ ; ZIMMERMAX, J. E.; CALLAHAN, F. M. ***N*-hydroxysuccinimide esters in peptide synthesis.** *J. Am. Chem. Soc.*, v. 85, p. 3039, 1963.

ARMSTRONG, R.W.; DINH, T. Q.; DU, X. **Synthesis and conformational analysis of the multidrug resistance-reversing agent hapalosin and its non-*N*-methyl analog.** *J. Org. Chem.*, v.61, p. 6606-6616, 1996.

BAYARD, B. M.; PENG, C. H. **The use of benzylsulfonyl chloride in peptide syntheses.** *J. Org. Chem.*, v. 05, p. 639-644, 1957.

BODANSZKY, M. **Principles of peptide Synthesis**, 2^a Edição; Springer, New York, 1993.

BOGER, D. *et al.* **Total synthesis of the Ramoplanin A2 and Ramoplanose aglycon.** *J. Am. Chem. Soc.*, v.124, p. 5288-5290, 2002.

_____. *et al.* **Total synthesis of the Vancomycin Aglycon.** *J. Am. Chem. Soc.*, v. 121, p. 10004-10011, 1999.

CASTRO, B. *et al.* **PyBOP: A new peptide coupling reagent devoid of toxic by-product.** *Tetrahedron Lett.*, v. 31, p. 205-208, 1990.

_____. *et al.* **Reactifs de couplage peptidique I (1) - l'hexafluorophosphate de benzotriazolyl N-oxytrisdimethylamino phosphonium (B.O.P.).** *Tetrahedron Lett.*, v. 16, p. 1219-1222, 1975.

_____; DORMOY, J.R. **Le perchlorate de chlorotrisdimethylaminophosphonium: un nouveau reactif pour le couplage peptidique.** *Tetrahedron Lett.*, V. 13, p. 4747-4750, 1972.

CHAMBERLING, R.A.; HUMPHREY, J.M. **Chemical synthesis of natural product peptides: Coupling methods for the incorporation of noncoded amino acids into peptides.** *Chem. Rev.*, v. 97, p. 2243-2266, 1997.

CHEN, S. H. *et al.* **Synthesis and biological evaluation of c-13 amide-linked Paclitaxel (Taxol) analogs.** *J. Org. Chem.*, v. 61, p.2065-2070, 1996.

COREY, E. J. VANKATESWARLU, A. **Protection of hydroxyl groups as tert-butyldimethylsilyl derivatives.** *J. Am. Chem. Soc.* v. 94, p. 6190, 1972.

COSTA, P. *et al.* **Substâncias carboniladas e derivados**, 1^a Edição; Bookman, Porto Alegre, 2003, Cap. 01, p. 128-131.

COSTE, P. J.; FRÉROT, E.; JOUIN, P. **Coupling N-methylated amino acids using PyBrop and PyClop halogenophosphonium salts: Mechanism and fields for applications.** *J. Org. Chem.*, v.59, p. 2437-2446, 1994.

_____. **Oxybenzotriazole free peptide coupling reagents for *N*-methylated amino acids.** *Tetrahedron Lett.*, v. 32, p. 1967-1970, 1991.

DOURTOGLOU, V.; ZIEGLER, J. C.; CROSS, B. **L'hexafluorophosphate de *O*-benzotriazolyl-*N,N*-tetramethyluronium: Un reactif de couplage peptidique nouveau et efficace.** *Tetrahedron Lett.* v. 19, p. 1269-1272, 1978.

EHRlich, A. **Cyclization of *all*-L-pentapeptides by means of 1-hydroxy-7-azabenzotriazole-derived uronium and phosphonium reagents.** *J. Org. Chem.*, v. 61, p. 8831-8838, 1996.

FAN, C. X.; HAO, X. L.; YE, Y. H. *Synth. Commun.*, v. 26, p.1455-1460, 1996.

FENICAL, W. *et al.* **Tamandarins A and B: New cytotoxic depsipeptides from a Brazilian ascidian of the family Didemnidae.** *J. Org. Chem.*, v.65, p. 782-792, 2000.

FORSYTH, C.J.; CHEN, J. **Total synthesis of Apratoxin A.** *J. Am. Chem. Soc.*, v. 125, p. 8734-8735, 2003.

FREIDINGER, R.M. **Synthesis of 9-fluorenylmethyloxycarbonyl-protected *N*-alkyl amino acids by reduction of oxazolidinones.** *J. Org. Chem.*, v. 48, p. 77-81, 1983.

GENESAN, A. *et al.* **Total synthesis of Spiruchostatin A, a potent histone deacetylase inhibitor.** *J. Am. Chem. Soc.* v. 126, p. 1030-1031, 2004.

GHOSH, A.K.; LIU, C. **Total synthesis of antitumor depsipeptide (-)-Doliculide.** *Org. Lett.*, v.3, p. 635-638, 2001.

GIBSON, F. S.; RAPOPORT, H. **Carboxy terminus coupling using 1,1'-carbonylbis (3-methylimidazolium triflate) (CBMIT) in the presence of Cu (II) Salts.** *J. Org. Chem.*, v. 60, p. 2615-2617, 1995.

GIRALT, E. *et al.* **Total synthesis of Dehydrodidemnin B. Use of uronium and phosphonium salt coupling reagents in peptides synthesis in solution** *J. Org. Chem.*, v. 62, p. 354-366, 1997.

GREENE, T.W. **Protective Groups in Organic Synthesis**, 3^a edição; John Wiley and Sons: New York, 1999.

GRIECO, P. A.; PEREZ-MEDRANO, A. **Total synthesis of the mixed peptide-polypropionate based cyclodepsipeptide (+)-Geodiamolide B.** *Tetrahedron Lett.*, v. 29, p. 4225-4228, 1988 (b).

_____; SON, Y. H.; PEREZ-MEDRANO, A. **A convergent, enantiospecific total synthesis of the novel cyclodepsipeptide (+)-Jasplakinolide.** *J. Am. Chem. Soc.*, v. 110, p. 1630-1631, 1988 (a).

HAN, S. Y.; KIM, Y. A. **Recent development of peptide coupling reagents in organic synthesis.** *Tetrahedron*, v. 60, p. 2447-2467, 2004.

HECHT, M. S. **Bioorganic Chemistry**. 1^a edição, Oxford University Press, New York, 1998, cap. 02, p. 27-64.

HOEG-JOSEM, T.; OLSEN, C. E.; JENSEN, T. H. **Thioacylation achieved by activation of a monothiocarboxylic acid with phosphorus reagents.** *J. Org. Chem.*, v. 59, p. 1994, 1257-1263, 1994.

HOFFMAN, R.V.; TAO, J. **An improved enantiospecific synthesis of Statine and Statine analogs via 4-(N,N-dibenzylamino)-3-keto esters.** *J. Org. Chem.* v. 62, p. 2292-2297, 1997.

HOVEYDA, A.H. *et al.* **Total synthesis of ant-Hiv agent Chloropectin I.** *J. Am. Chem. Soc.*, v.125, p. 9032-9034, 2003.

IRELAND, R. E.; LIU, L. **An improved procedure for the preparation of the Dess-Martin periodinane.** *J. Org. Chem.* v. 58, p. 2899, 1993.

IVENGAR, D.S.; VIDYASAGAR, R.; RAO, G.V. **A practical approach for the optically pure *N*-methyl- α -amino acids.** *Tetrahedron Lett.*, v. 39, p. 1985-1986, 1986.

JACKSON, A.G. *et al.* **Activation of carboxylic acids as diphenylphosphinic mixed anhydrides: application to peptide chemistry.** *Tetrahedron Lett.*, v. 17, p. 3627-3630, 1976.

JOU, G. *et al.* **Total synthesis of Dehydrodidemnin D. Use of uronium and phosphonium salt coupling reagents in peptide synthesis in solution.** *J. Org. Chem.*, v. 62, p. 354-366, 1997.

JOUIN, P. *et al.* **Synthesis of the cyclodepsipeptide Nordidemnin B, a cytotoxic minor product isolated from the sea tunicate *Trididemnum cyanophorum*.** *J. Org. Chem.*, v.54, p. 617-627, 1989.

JOULLIÉ, M. *et al.* **The first total synthesis of (-) – Tamandarin A.** *Org. Lett.*, v. 01, p. 1319-1322, 1999

_____. *et al.* **Total syntheses and biological investigations of Tamandarins A and B and Tamandarin A analogs.** *J. Am. Chem. Soc.*, v.123, p. 4469-4474, 2001 (a).

_____. *et al.* **Total synthesis of a conformationally constrained Didemnin B analog.** *J. Org. Chem.*, v. 66, p. 2734-2742, 2001 (b).

_____. *et al.* **Total synthesis and structural investigations of Didemnins A, B and C.** *J. Am. Chem. Soc.*, v. 112, p. 7659-7672, 1990

_____. *et al.* **Total synthesis of (-)-Tamandarin B.** *Tetrahedron Lett.*, v. 41, p. 9373-9376, 2000.

_____.; HARRIS, B. D. **Synthetic studies of Didemnins. III. Synthesis of Statine and Isostatine stereoisomers.** *Tetrahedron*, v. 44, p. 3489-3500, 1988.

_____.; VERA, M.D. **Natural products of cell biology: 20 years of Didemnin research.** *Med. Res. Reviews*, v.22, p.102-145, 2002 (a).

_____.; PARK, H.; CAO, B. **Total synthesis of Ustiloxin D.** *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 2002, 520-521, 2002 (b).

_____.; PROTONOVO, P.; LIANG, B. **A practical stereoselective synthesis of (2R,3S)-alloisoleucine.** *Tetrahedron: Asymmetry*, v. 10, p. 1451-1455, 1999.

KATO, S. *et al.* **Development of potent serotonin-3 (5-HT₃) receptor antagonists II. Structure-activity relationships of N-(1-benzyl-4-methylhexahydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)carboxamides.** *Chem. Pharm. Bull.*, v. 43, p. 699-702, 1995.

KNORR, *et al.* **New coupling reagents in peptide chemistry.** *Tetrahedron Lett.*, v. 30, p. 1927-1930, 1989.

KOCIENSKI, P.J. **Protecting Groups**; 1^a edição, Thieme Verlag: Stuttgart, 1994.

KOVACS, J.; KAPOOR, A. **Poly-β-L-aspartic acid. Synthesis through pentachlorophenyl active ester and conformational studies.** *J. Am. Chem. Soc.*, v. 87, p. 119-120, 1965.

KUROKAWA, M. *et al.* **Enzyme-catalyzed enantiomeric resolution of N-Boc-proline as the key-step in an expeditious route towards RAMP.** *Tetrahedron: Asymmetry*, v. 14, p. 1323, 2003.

LAN, J. *et al.* **The first total synthesis of (-)-Sinulariol-B and three other cembranoids.** *Tetrahedron*, v. 10, p. 1877-1885, 1999.

LOH, T.P. *et al.* **Aminoaldehyde-ene reaction: Stereoselective route to β -amino alcohols.** *Tetrahedron Lett.*, v. 32, p. 3909-3912, 1990.

MEYERS, A. I.; MCKENNON, M. J. **A convenient reduction of amino acids and their derivatives.** *J. Org. Chem.* v. 58, p. 3568-3571, 1993.

NÁGERA, G. **From α -amino acids to peptides: All you need for the journey.** *Synlett*, v.9, .p. 1388-1403, 2002

NAIOTO, T. *et al.* **A facile conversion of (Z)-2-alkenoic esters into the (E)-isomers with diphenyl disulfide.** *Synthesis*, v. 12, p. 1123-1125, 1990.

NEFKENS, G. H. L.; TESSER, G. I. **A novel activated ester in peptide syntheses.** *J. Am. Chem. Soc.*, v. 83, p. 1263, 1961.

NIELSEN, P. E. *et al.* **Sequence-selective recognition of DNA by strand displacement with a thymine-substituted polyamide.** *Science*, v. 254, p. 1497-1500, 1991.

OLSEN, R.K. **A convenient synthesis of protected N-methylamino acid derivatives.** *J. Org. Chem.*, v. 35, p. 1912-1915, 1969.

PALOMO-COLL, A.L. *et al.* **A new reagent for activating carboxyl groups: preparation and reactions of N,N-bis[2-oxo-3-oxazolidinyl]phosphorodiamidic chloride.** *Synthesis*, p. 547-551, 1980.

PETTIR, G.R. *et al.* **The Dolastatins. 17. Synthesis of Dolaproine and Related Diastereoisomers.** *J. Org. Chem.*, v.59, p. 6287-6295, 1994.

PRASHAD, M. *et al.* **An efficient and practical N-methylation of amino acid derivatives.** *Org. Lett.*, v.5, p. 125-128, 2003.

RICH, D. H. *et al.* **Synthesis of tentoxin and related dehydro cyclic tetrapeptides**. *J. Org. Chem.* v. 43, p. 296-302, 1978.

_____ ; MAIBAUM, J. **A facile synthesis of Statine and analogues by reduction of β -keto esters derived from Boc-protected amino acids. HPLC analyses of their enantiomeric purity.** *J. Org. Chem.* v. 53, p. 869-873, 1988.

RIERA, A. *et al.* **Ready access to stereodefined β -hydroxy- γ -amino acids. Enantioselective synthesis of fully protected cyclohexylstatine.** *Tetrahedron*, v. 52, p. 7063-7089, 1996.

RIGUERA, R. *et al.* **Monitoring the solid-phase synthesis of depsides and depsipeptides**, *Tetrahedron*, v. 55, p. 14807-14812, 1999.

RINEHART, K. L. *et al.* **Total synthesis of Didemnins A, B, and C.** *J. Am. Chem. Soc.*, v. 109, p. 6846-6848, 1987.

RODRIGUES, R. C.; LIMA, E. L. S.; BARROS, I. M. A. **Mild one-pot conversion of carboxylic acids to amides or esters with $\text{Ph}_3\text{P}/\text{Trichloroisocyanuric acid}$.** *Tetrahedron Lett.*, v. 46, p. 5945-5947, 2005.

SAHA, A. K.; SCHULTZ, P.; RAPOPORT, H. **1,1'-Carbonylbis(3-methylimidazolium) triflate: an efficient reagent for aminoacylations.** *J. Am. Chem. Soc.*, v. 111, p. 4856-4859, 1989.

SCHERKENBECK, J. *et al.* **A highly efficient synthesis of the anthelmintic cyclooctadepsipeptide PF 1022A.** *Tetrahedron*, v. 51, p. 8459-8470, 1995.

SCHREIBER, S. L. *et al.* **Synthesis of natural and modified Trapoxins, useful reagents for exploring histone deacetylase function.** *J. Am. Chem. Soc.*, v. 118, p. 10412-10422, 1996.

_____ ; BELSHAW, P.J. **Cell-specific Calcineurin inhibition by a modified Cyclosporin.** *J. Am. Chem. Soc.*, v. 119, p. 1805-1806, 1997.

SHEEHAN, J. C.; HESS, P. G. **A new method of forming peptide bonds.** *J. Am. Chem. Soc.*, v. 77, p. 1067-1068, 1955.

SHIELDS, J. E.; CARPENTE, F. H. **Synthesis of a heptapeptide sequence derived from bovine insulin.** *J. Am. Chem. Soc.*, v. 83, p. 3066-3070, 1961.

SHIOIRI, T.; HAMADA, Y.; IMAEDA, T. **Efficient syntheses of Geodiamolide A and Jaspamide.** *Tetrahedron Lett.*, v. 35, p. 591-594, 1994.

_____ ; NINOMIYA, K.; YAMADA, S. **Diphenylphosphorylazide: A new convenient reagent for a modified Curtius reaction and for the peptide synthesis.** *J. Am. Chem. Soc.*, v. 94, p. 6203-6205, 1972.

SPUTORE, S.; FRIGERIO, M.; SANTAGOSTINO, M. **A user-friendly entry to 2-iodoxybenzoic acid (IBX).** *J. Org. Chem.* v. 64, p. 4537-4538, 1999.

TEDESCHI, T. **Racemization of chiral PNAs during solid-phase synthesis: effect of the coupling conditions on enantiomeric purity.** *Tetrahedron: Asymmetry*, v. 13, p. 1629-1636, 2002.

TERASHIMA, S. *et al.* **An expeditious synthesis of (3S,4S)-Statine and (3S,4S)-cyclohexylstatine.** *Tetrahedron Lett.*, v. 31, p. 217-218, 1990.

UNDHEIM, K.; LANGE, M. **Stereoselective synthesis of α,α -bridged bis(α -alanine) derivatives.** *Tetrahedron*, v. 54, p. 5337-5344, 1998.

WHITE, J. D.; AMEDIO, J. C. **Total synthesis of Geodiamolide A, a novel cyclodepsipeptide of marine origin.** *J. Org. Chem.*, v. 54, p. 736-738, 1989.

WIJKMANS, *et al.* **CF₃-NO₂-PyBOP: A new and highly efficient coupling reagent for N-methyl amino acids.** *Tetrahedron Lett.*, v. 36, p. 4643-4646, 1995.

XU, J. C.; LI, P. **New and highly efficient immonium type peptide coupling reagents: synthesis, mechanism and application.** – *Tetrahedron*, v. 56, p. 4437-4445, 2000.

_____ ; CHEN, S. **A new coupling reagent for peptide synthesis. Benzotriazolvyloxy-bis (pyrroltdino)-carbonium hexaflouorophosphate (BBC).** *Tetrahedron Lett.*, v. 33, p. 647-650, 1992.

_____ ; LI, P. **BOMI - A Novel Peptide Coupling Reagent.** *Tetrahedron Lett.*, v. 40, p. 3605-3608, 1999.

XUE, C.; DEGRADO, W. L. **Novel synthesis of N^{α} -methyl-arginine and N^{α} -methyl-ornithine derivatives.** *Tetrahedron Lett.*, v. 36, p. 55-58, 1995.

ZHU, J.; WAGNER, B.; BEUGELMANS, R. **Synthesis of Hapalosin and 8-deoxy-Hapalosin.** *Tetrahedron Lett.*, v. 37, p. 6557-6560, 1996.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Instituto de Química

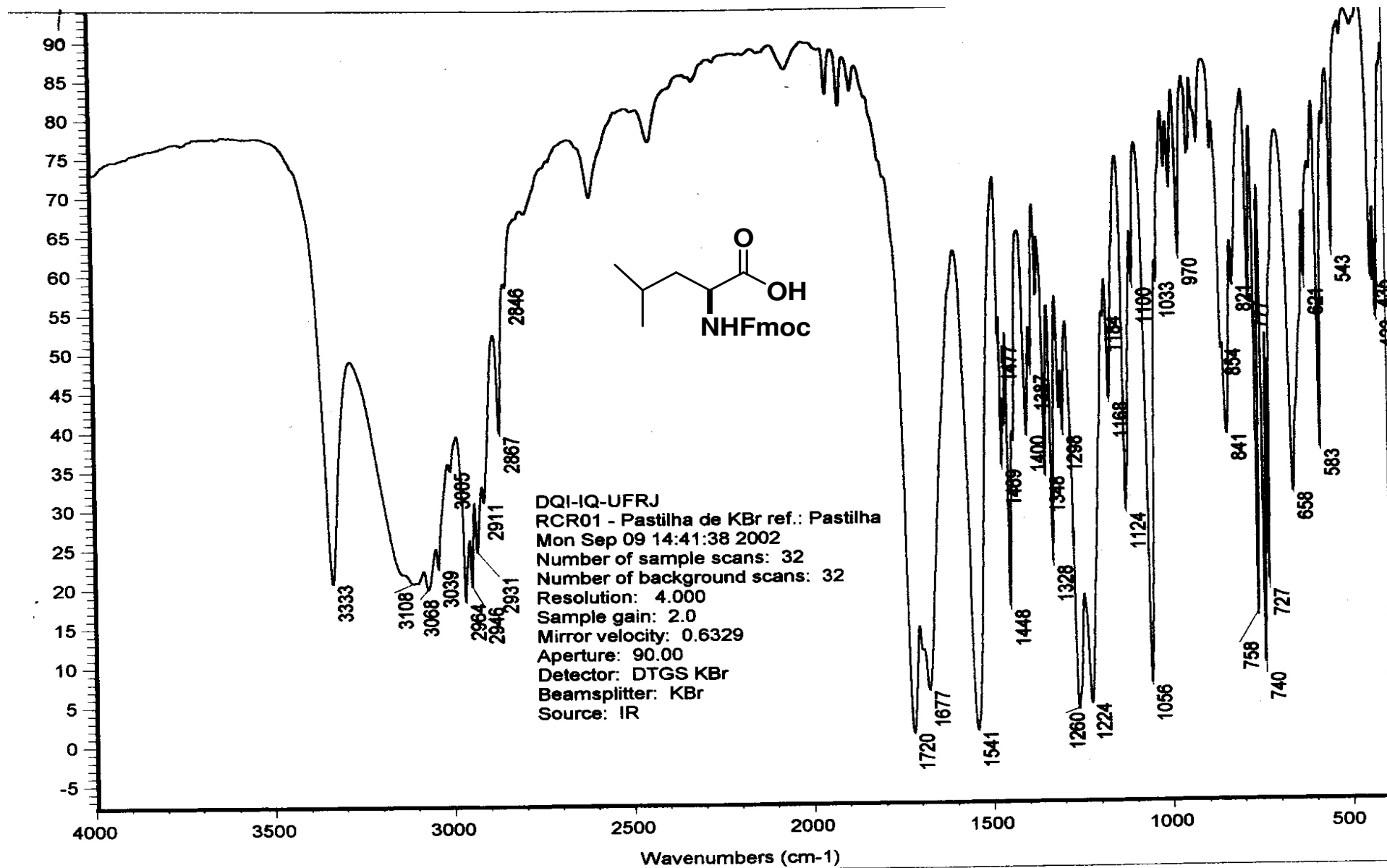
Pós-Graduação em Química Orgânica

ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE TOTAL DA TAMANDARINA B

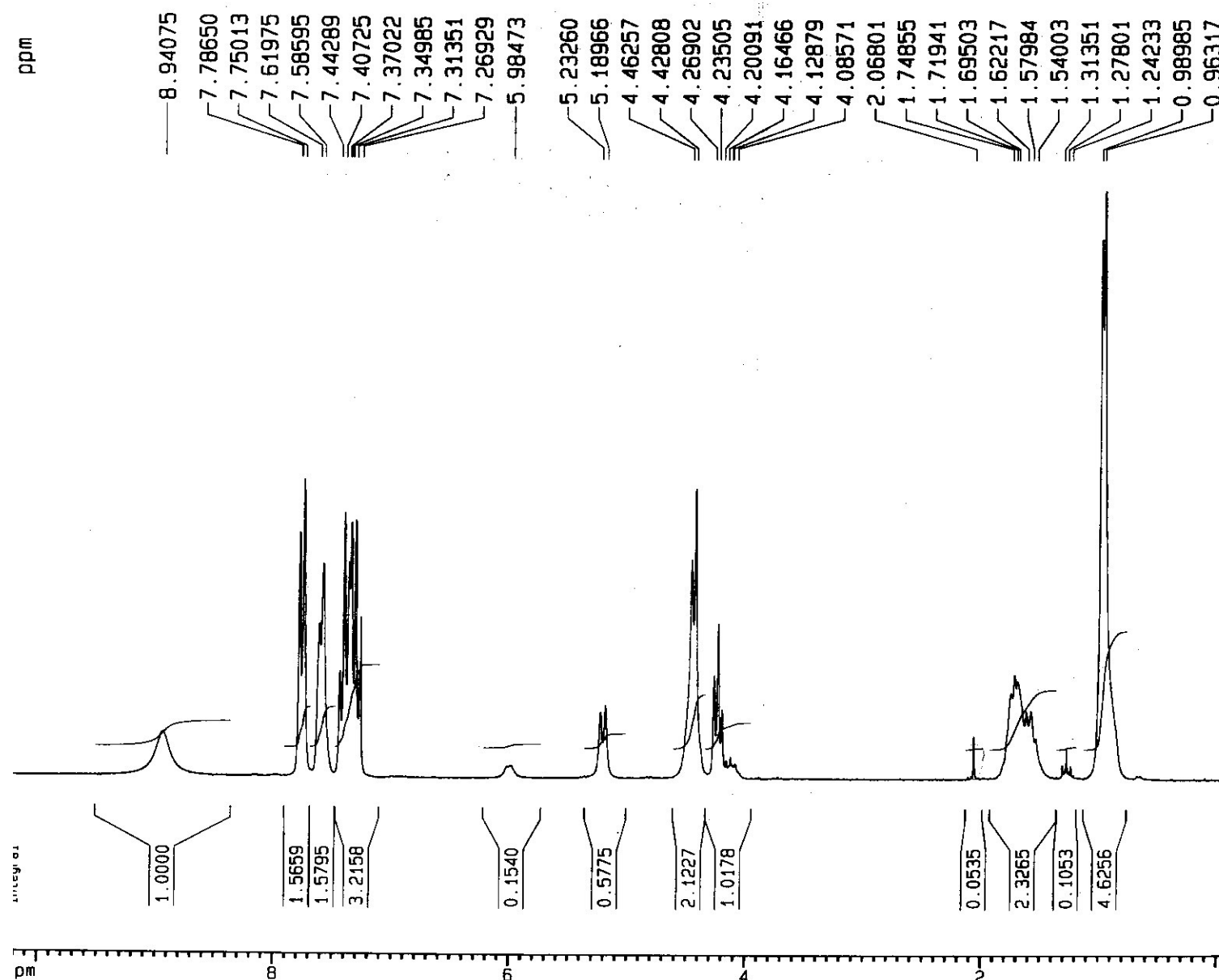
ANEXO 01 – CADERNO DE ESPECTROS

Rogério da Conceição Rodrigues

Rio de Janeiro
Setembro de 2005



Espectro nº 01: Espectro de IV do Fmoc-L-Leu-OH (55a)

Espectro nº 02: Espectro de RMN ¹H do Fmoc-L-Leu-OH (55a) em CDCl₃

Current Data Parameters

NAME Rogerio
EXPNO 56
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

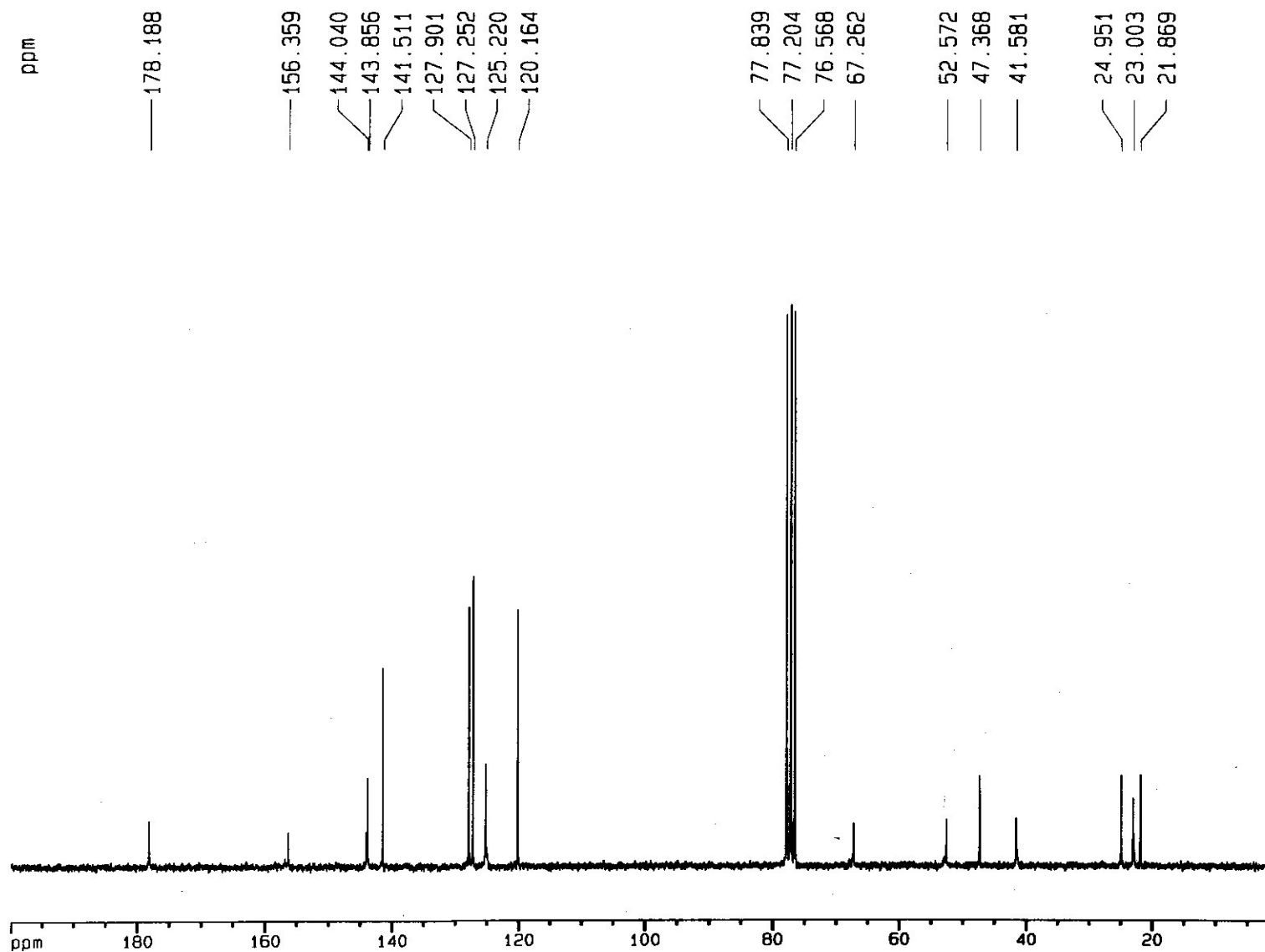
Date_ 500000
Time 12.13
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 4006.410 Hz
FIDRES 0.122266 Hz
AQ 4.0894966 sec
RG 2048
DW 124.800 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 0.69999999 sec
P1 14.00 usec
DE 6.00 usec
SF01 200.1318012 MHz
NUC1 1H
PL1 0.00 dB

F2 - Processing parameters

SI 16384
SF 200.1300066 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.10 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters

CX 20.00 cm
F1P 10.266 ppm
F1 2054.49 Hz
F2P -0.100 ppm
F2 -20.01 Hz
PPMCM 0.51829 ppm/cm
HZCM 103.72509 Hz/cm



Current Data Parameters

NAME Rogerio
 EXPNO 57
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 500000
 Time 12.15
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT MeOH
 NS 2048
 DS 2
 SWH 14124.294 Hz
 FIDRES 0.215520 Hz
 AQ 2.3200245 sec
 RG 32768
 DW 35.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D12 0.00002000 sec
 PL13 19.00 dB
 D1 1.20000005 sec
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 100.00 usec
 SFO2 200.1308005 MHz
 NUC2 1H
 PL2 0.00 dB
 PL12 17.00 dB
 P1 10.00 usec
 DE 6.00 usec
 SFO1 50.3277413 MHz
 NUC1 13C
 PL1 0.00 dB
 D11 0.03000000 sec

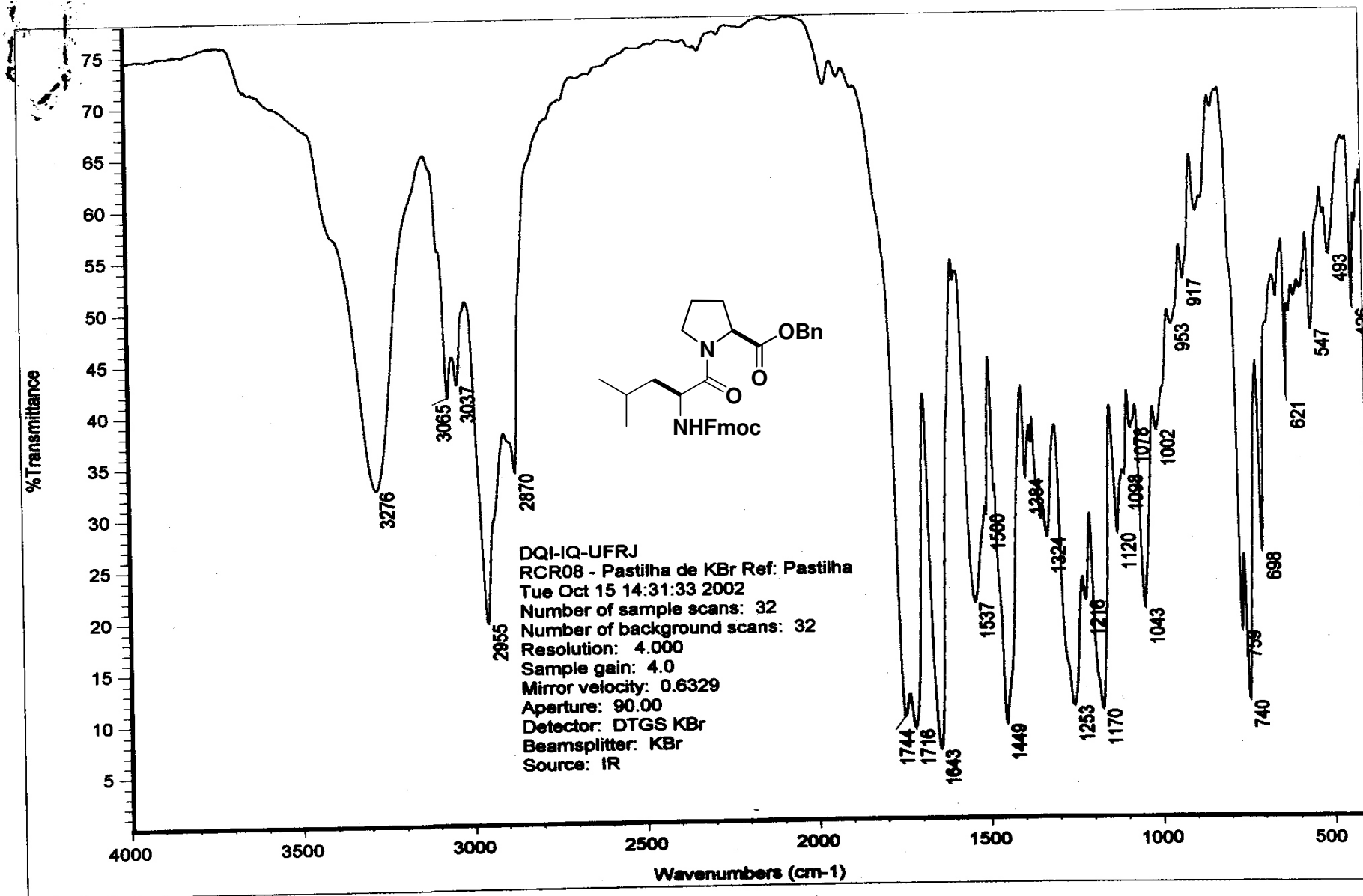
F2 - Processing parameters

S1 32768
 SF 50.3227214 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

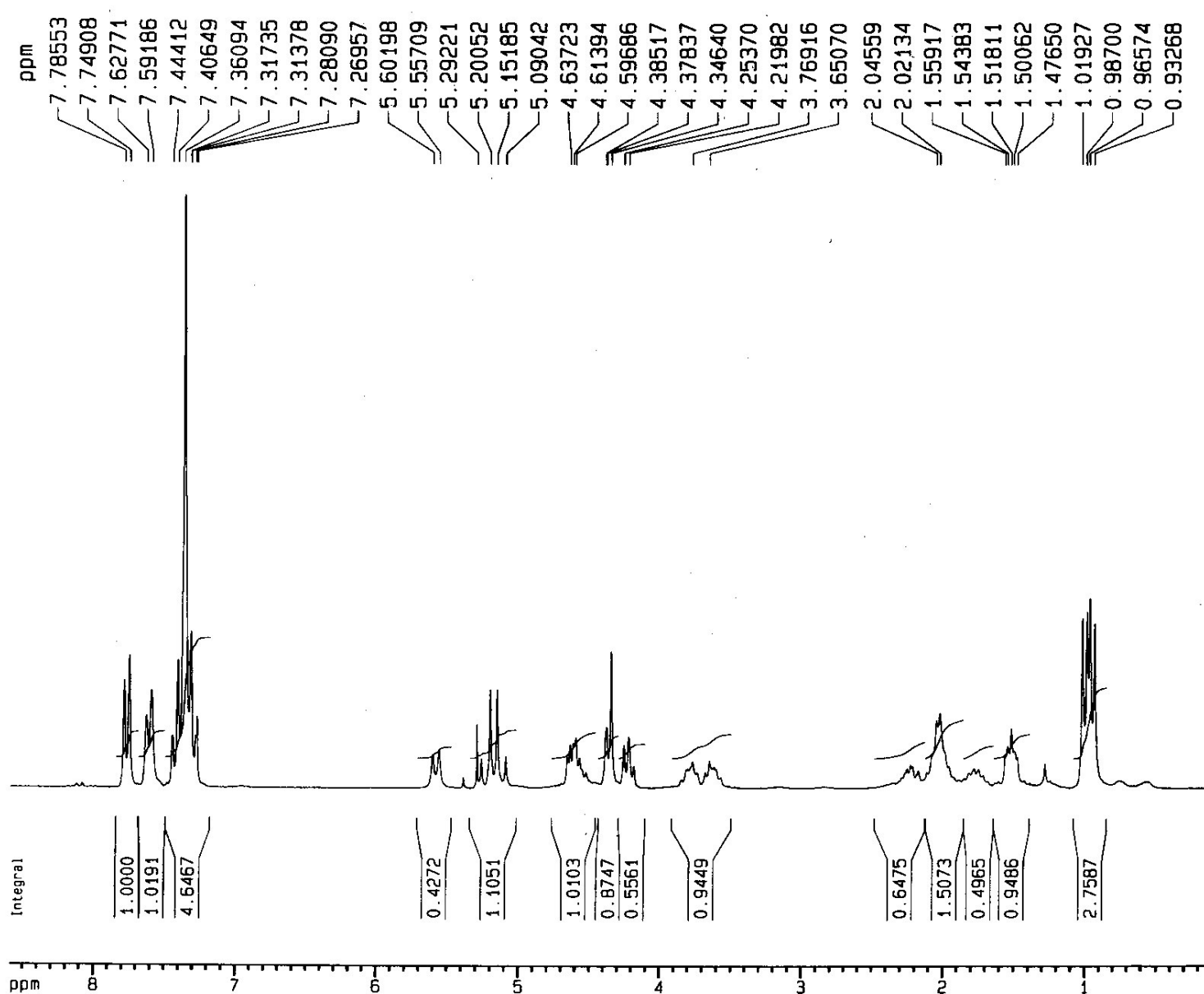
1D NMR plot parameters

CX 20.00 cm
 F1P 200.000 ppm
 F1 10064.54 Hz
 F2P 0.000 ppm
 F2 0.00 Hz
 PPMCM 10.00000 ppm/cm

Espectro nº 03: Espectro de RMN ¹³C do Fmoc-L-Leu-OH (55a) em CDCl₃



Espectro nº 04: Espectro de IV do Fmoc-L-Leu-L-Pro-OBn (57a)



Current Data Parameters

NAME Rogerio
EXPNO 60
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 500000
Time 10.25
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 4006.410 Hz
FIDRES 0.122266 Hz
AQ 4.0894966 sec
RG 256
OW 124.800 usec
OE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 0.69999999 sec
P1 14.00 usec
DE 6.00 usec
SF01 200.1318012 MHz
NUC1 1H
PL1 0.00 dB

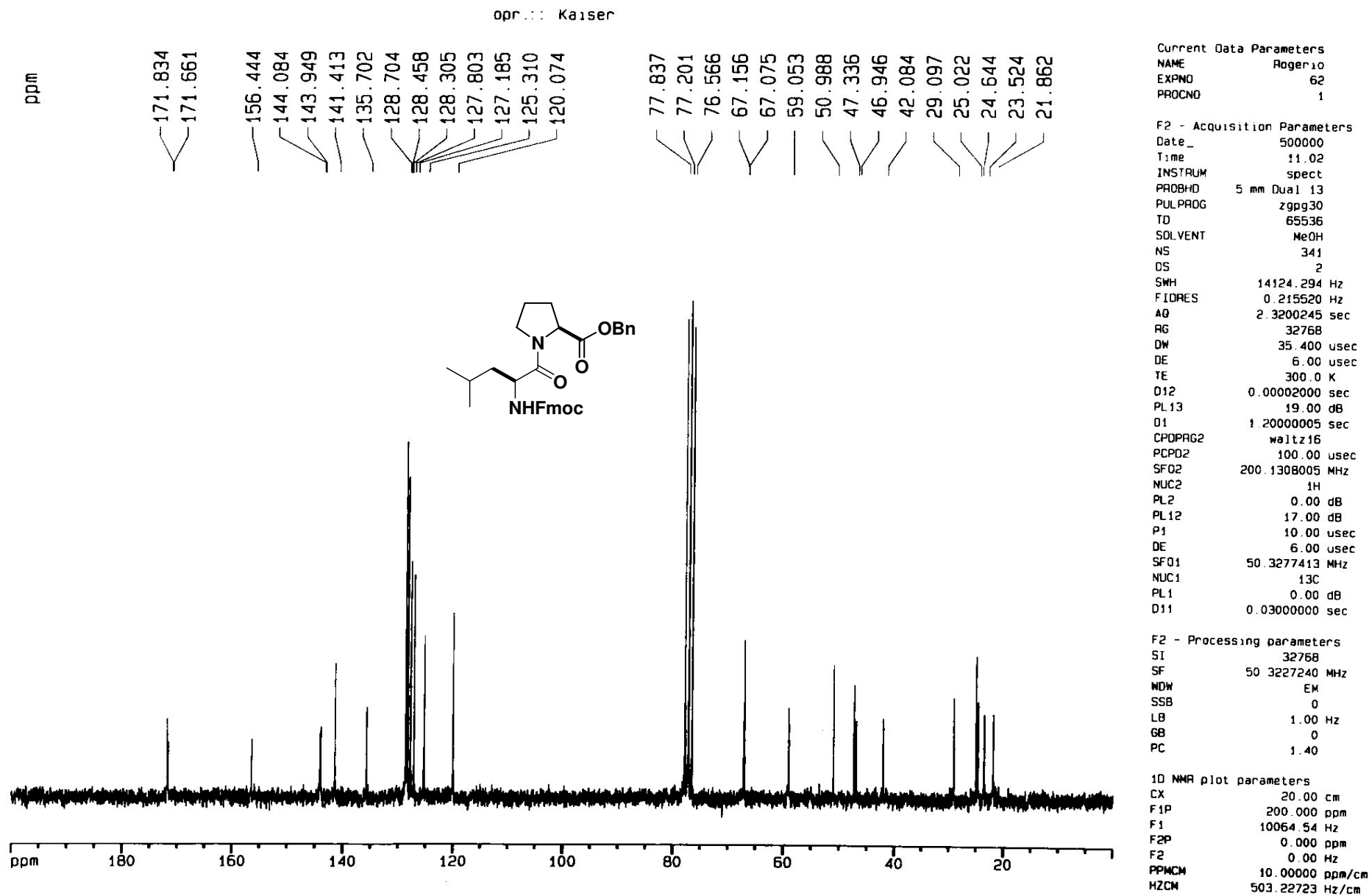
F2 - Processing parameters

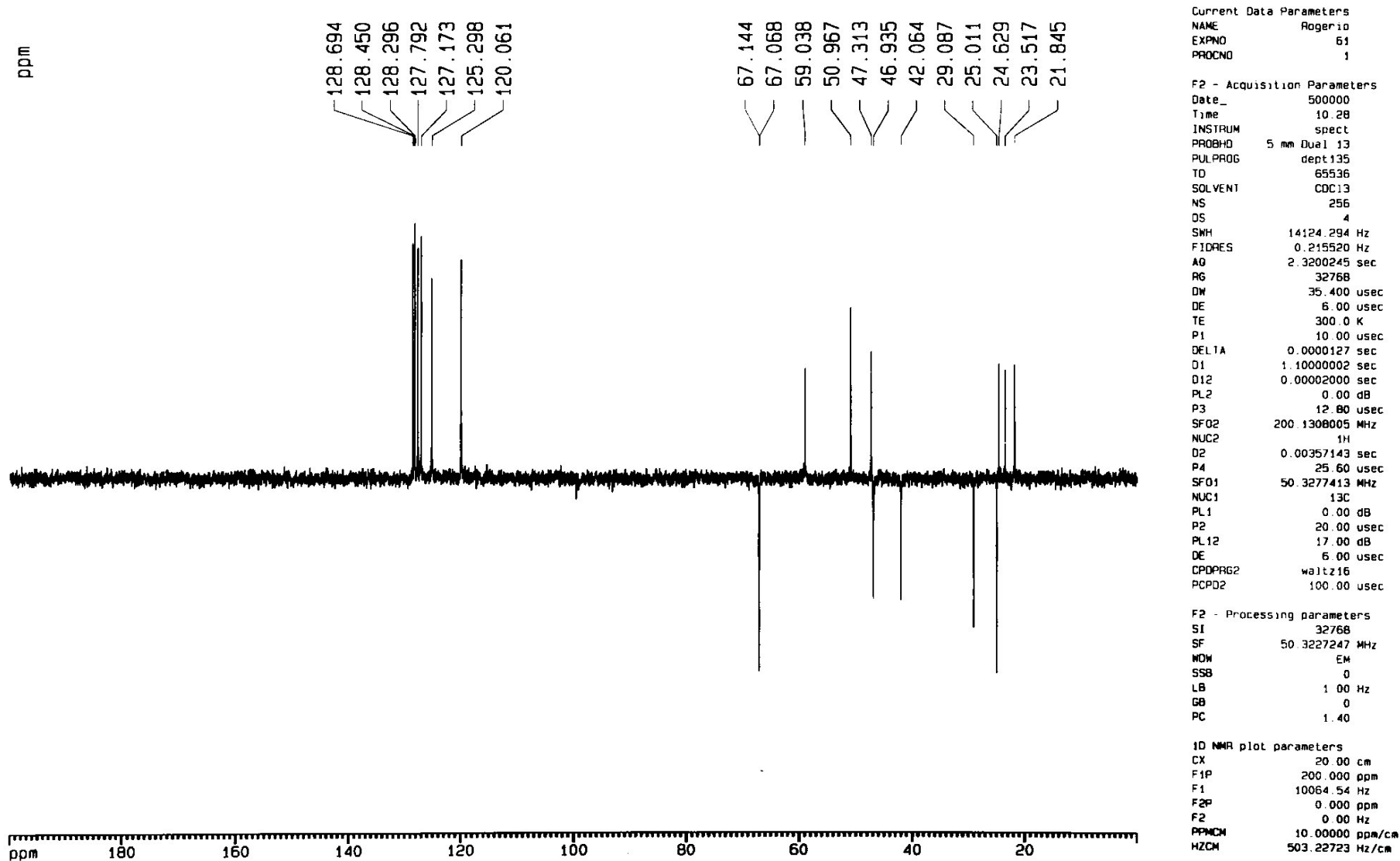
SI 16384
SF 200.1300066 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00

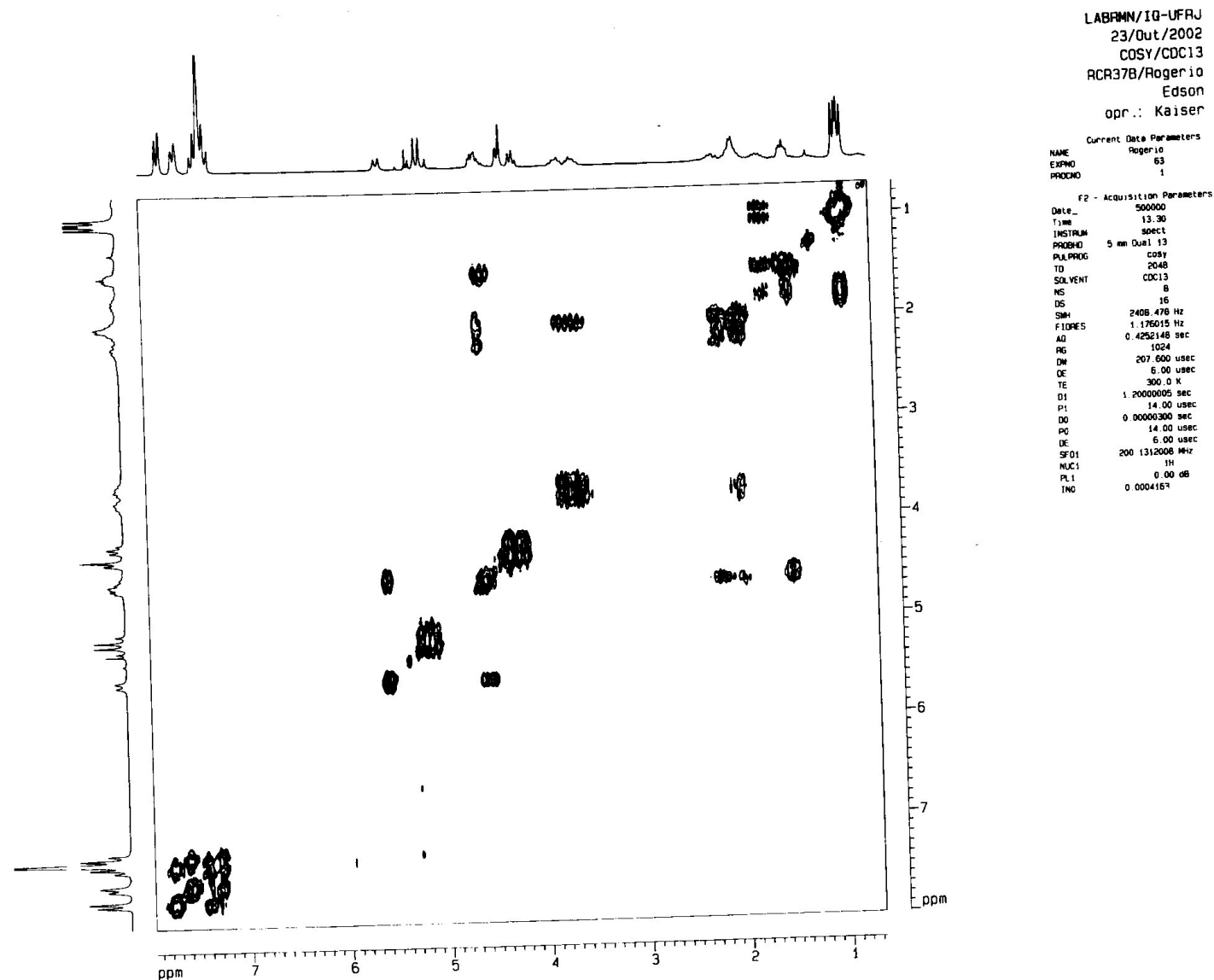
1D NMR plot parameters

CX 20.00 cm
F1P 8.587 ppm
F1 1718.47 Hz
F2P 0.123 ppm
F2 24.55 Hz
PPMCM 0.42321 ppm/cm
HZCM 84.69608 Hz/cm

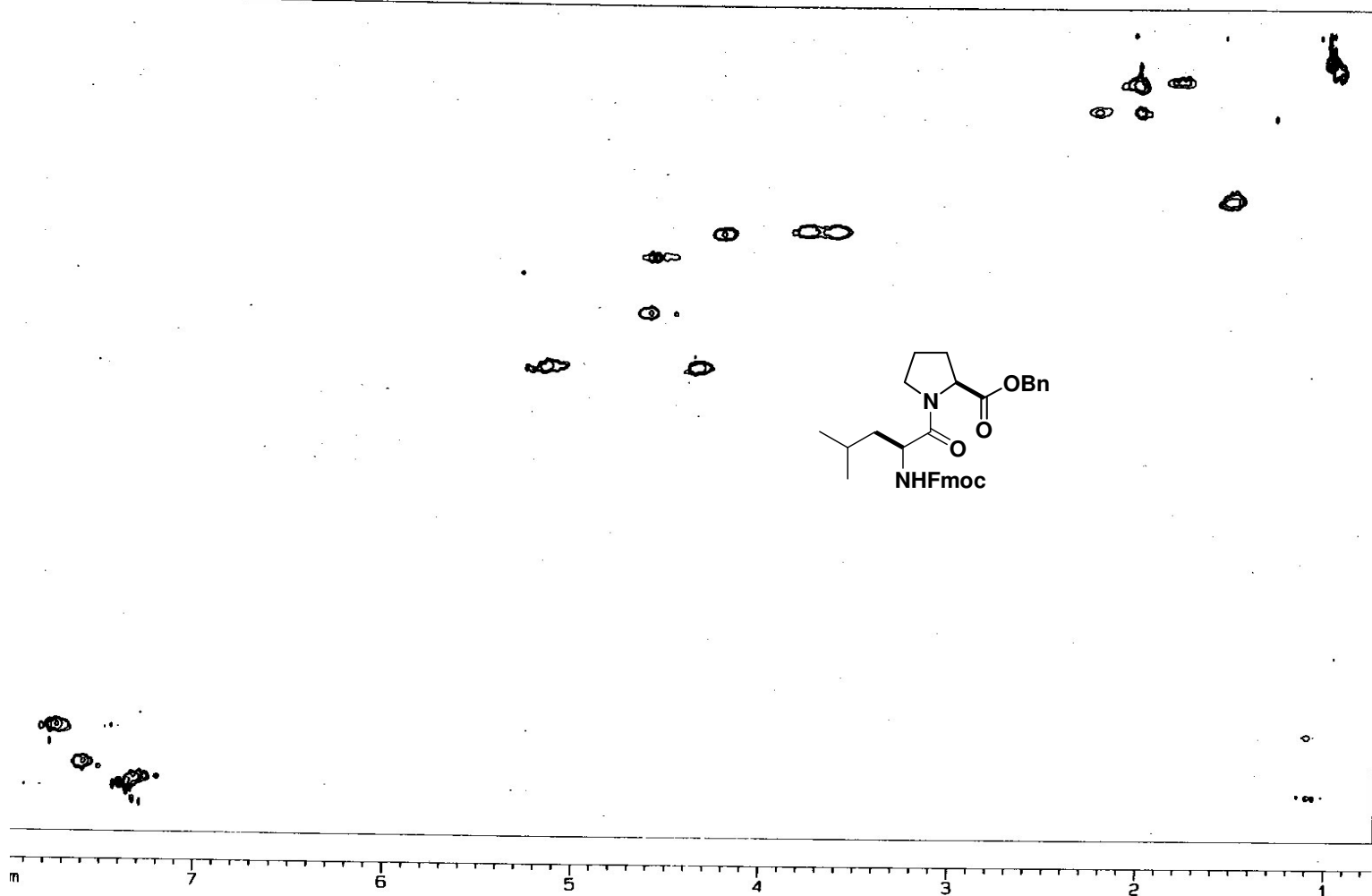
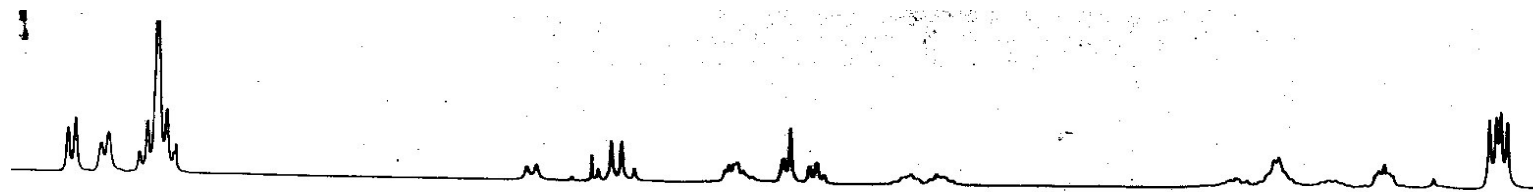
Espectro nº 05: Espectro de RMN ¹H do Fmoc-L-Leu-L-Pro-OBn (57a) em CDCl₃

Espectro nº 06: Espectro de RMN ¹³C do Fmoc-L-Leu-L-Pro-OBn (**57a**) em CDCl₃

Espectro nº 07: Espectro de DEPT 135 do Fmoc-L-Leu-L-Pro-OBn (**57a**) em CDCl₃



Espectro nº 08: Espectro de COSY do Fmoc-L-Leu-L-Pro-OBn (**57a**) em CDCl_3

Espectro nº 09: Espectro de HMQC do Fmoc-L-Leu-L-Pro-OBn (**57a**) em CDCl₃

LABRMN/IQ-UFRJ
23/Out/2002
HMOC/CDC13
ACR37B/Rogerio
Edson
opr.: Kaiser

Current Data Parameters
NAME Rogerio
EXPNO 64
PROCNO 1

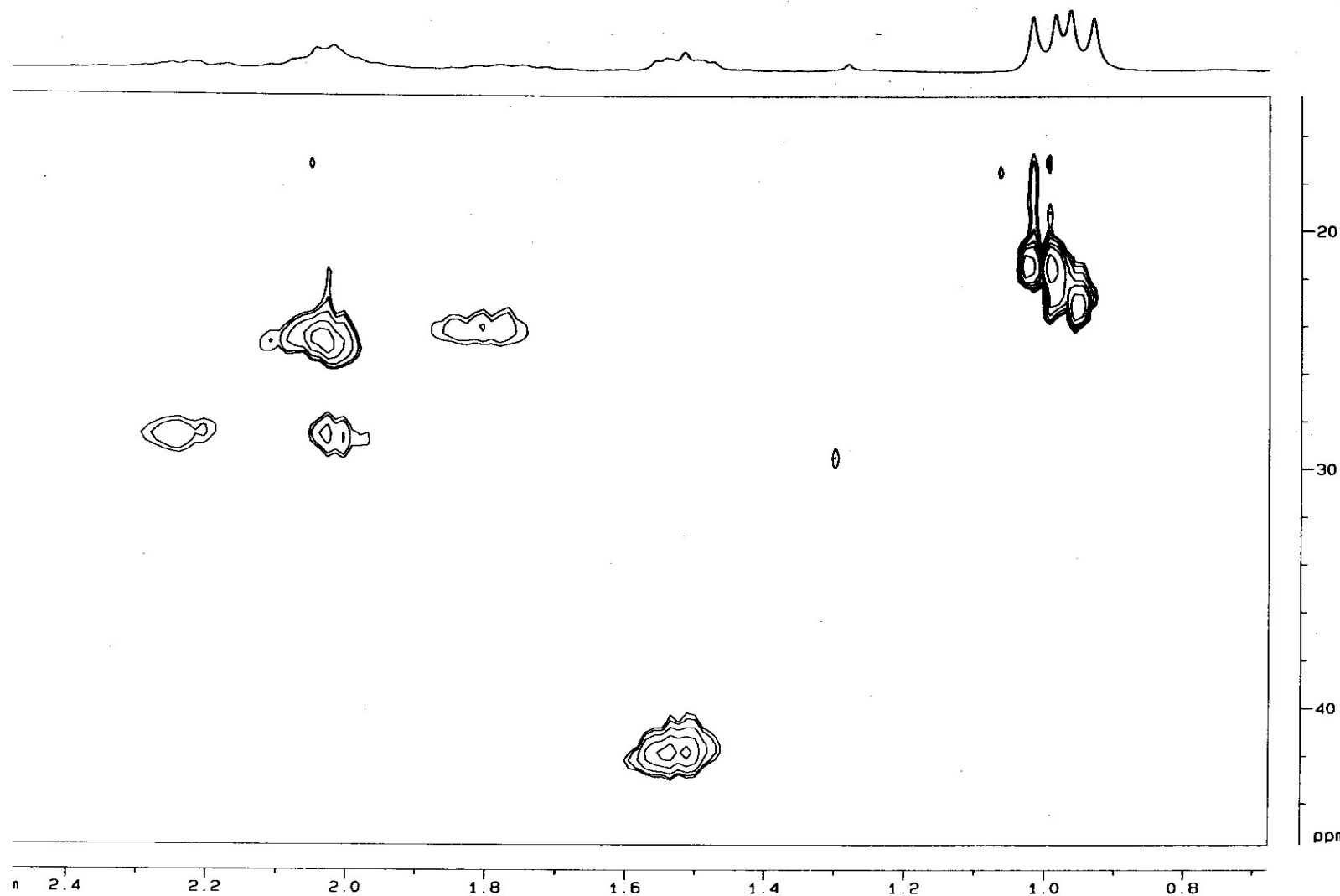
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 500000
Time 13 59
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG inv4lp
TD 2048
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 16
SWH 2408.478 Hz
FIDRES 1.176015 Hz
AQ 0.4252148 sec
RG 287.4
DM 207.600 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.39999998 sec
P1 14.00 usec
Q2 0.00346000 sec
PL2 0.00 dB
P3 10.00 usec
SFO2 50.3267348 MHz
NUC2 13C
DC 0.00000300 sec
P2 26.00 usec
D13 0.00000300 sec
PL12 15.00 dB
DE 6.00 usec
SFO1 200.1312008 MHz
NUC1 1H
PL1 0.00 dB
CPDPRG2 gpcp
PCPD2 80.00 usec
IN0 0.00002992 sec

F1 - Acquisition parameters
ND0 128
TD 128
SFO1 50.32673 MHz
FIDRES 65.267487 Hz
SM 166.000 ppm

F2 - Processing parameters
SI 1024
SF 200.1300066 MHz
MDM GSINE
SSB 2
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.40

F1 - Processing parameters
SI 512
MC2 1PP1
SF 50.3267196 MHz
MDM GSINE
SSB 2
LB 0.00 Hz
GB 0

2D NMR plot parameters
CX2 20.00 cm
CX1 15.00 cm
F2PL0 8.106 ppm
F2L0 1822.21 Hz
F2PH1 0.737 ppm
F2H1 147.49 Hz
F1PL0 136.208 ppm
F1L0 6854.37 Hz
F1PH1 13.320 ppm
F1H1 670.27 Hz
F2PMCH 0.3564 ppm/cm
F2HZCM 73.73611 Hz/cm
F1PPMCM 8.19258 ppm/cm
F1HZCM 412.27296 Hz/cm



LABRMN/IQ-UFRJ
23/Out/2002
HMOC/CDC13
RCR37B/Rogério
Edson
opr.: Kaiser

Current Data Parameters
NAME Rogério
EXPNO 64
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 500000
Time 13.59
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dui1 13
PULPROG inv4tp
TD 2048
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 16
SWH 2406.478 Hz
FIDRES 1.176015 Hz
AQ 0.4252148 sec
RG 297.4
DM 207.600 usec
DE 5.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.39999998 sec
P1 14.00 usec
D2 0.00345000 sec
PL2 0.00 dB
P3 10.00 usec
SFO2 50.3267348 MHz
NUC2 13C
D0 0.00000300 sec
P2 28.00 usec
D13 0.00000300 sec
PL12 15.00 dB
DE 5.00 usec
SFO1 200.1312008 MHz
NUC1 1H
PL1 0.00 dB
CPDPRG2 gprg
PCPD2 80.00 usec
IN0 0.00002932 sec

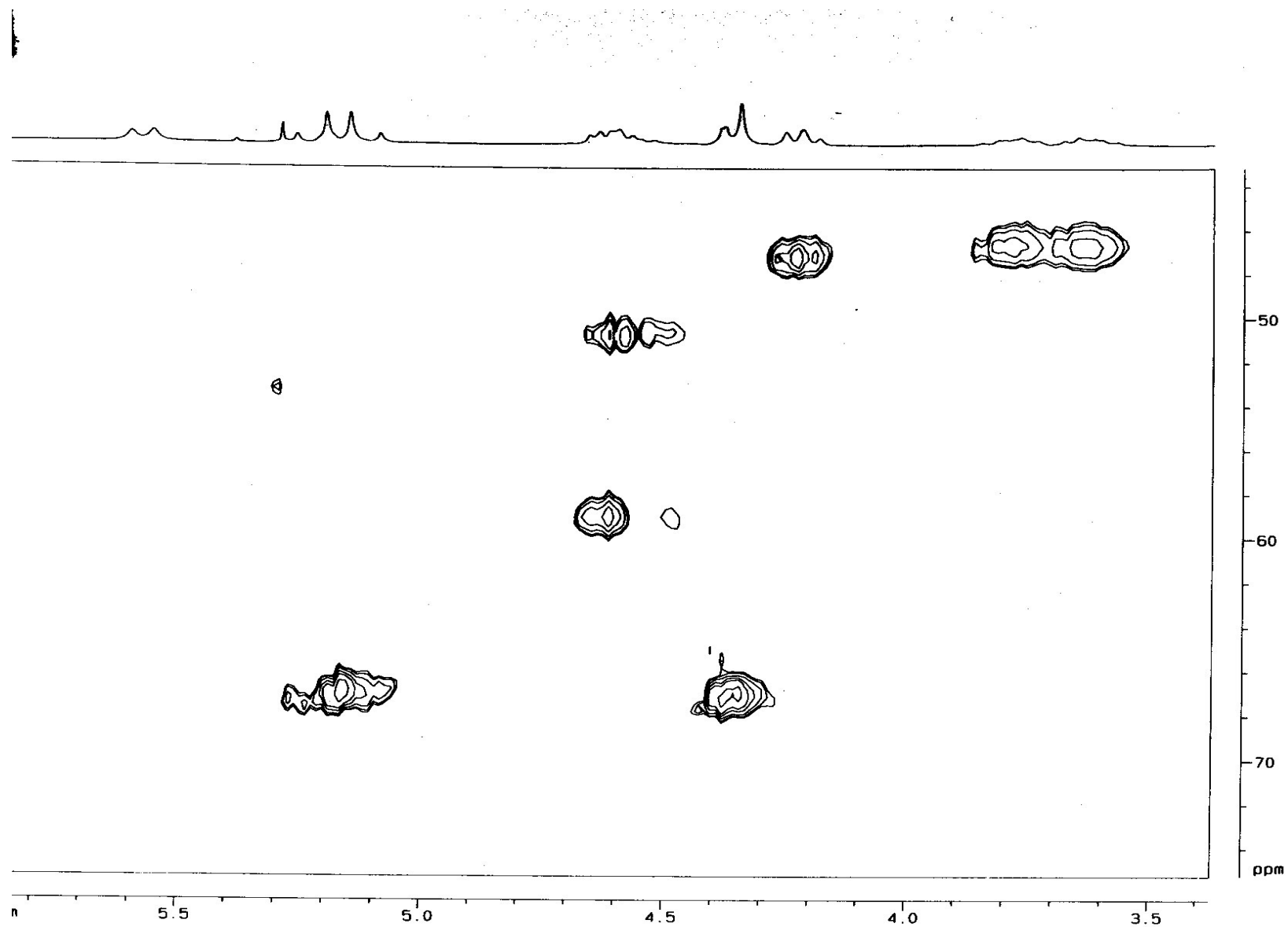
F1 - Acquisition parameters
ND0 4
TD 128
SFO1 50.32673 MHz
FIDRES 65.267487 Hz
SH 166.000 ppm

F2 - Processing parameters
SI 1024
SF 200.1300066 MHz
WDW DSINE
SBB 2
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.40

F1 - Processing parameters
SI 512
NC2 IPP1
SF 50.3227196 MHz
WDW DSINE
SBB 2
LB 0.00 Hz
GB 0

2D NMR plot parameters
CX2 20.00 cm
CX1 15.00 cm
F2PLO 2.512 ppm
F2LO 502.65 Hz
F2PHI 0.678 ppm
F2H 126.73 Hz
F1PLO 45.744 ppm
F1LO 2301.96 Hz
F1PHI 14.292 ppm
F1H 719.23 Hz
F2PRMCK 0.09167 ppm/cm
F2HZCM 18.34583 Hz/cm
F1PRMCK 2.09678 ppm/cm
F1HZCM 105.51577 Hz/cm

Espectro nº 10: Espectro expandido de HMOC do Fmoc-L-Leu-L-Pro-OBn (57a) em CDCl₃



LABRMN/IQ-UFRJ
23/Out/2002
HMOC/CDC13
RCR37B/Rogerio
Edsor
opr.: Kaiser

Current Data Parameters
NAME Rogerio
EXPNO 64
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 500000
Time 13 59
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG inv4lp
TD 2048
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 16
SWH 2408.478 Hz
AQ 1.178015 Hz
RG 0.4252148 sec
DW 287.4
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.39999998 sec
P1 14.00 usec
Q1 0.00345000 sec
PL2 0.00 dB
P3 10.00 usec
SF02 50.3267348 MHz
NUC2 13C
D2 0.0000300 sec
P2 28.00 usec
D13 0.0000300 sec
PL12 15.00 dB
DE 6.00 usec
SF03 200.1312008 MHz
NUC3 1H
PL1 0.00 dB
CPOPRG2 gpcp
PCPD2 80.00 usec
IN0 0.00002992 sec

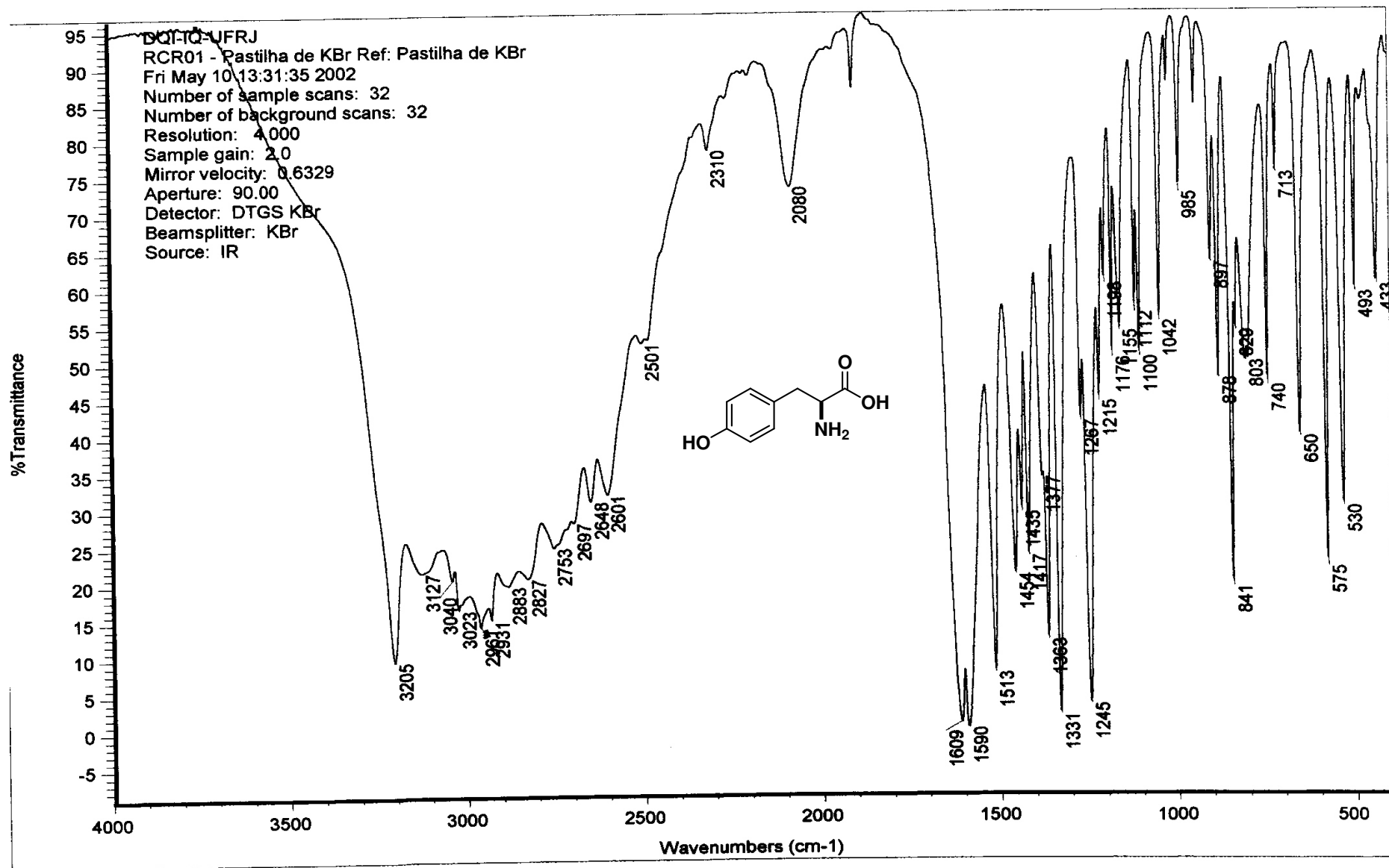
F1 - Acquisition parameters
ND0 4
TD 128
SF01 50.32673 MHz
FIDRES 65.267487 Hz
SW 156.000 ppm

F2 - Processing parameters
SI 1024
SF 200.130068 MHz
WDW QSINE
SSB 2
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.40

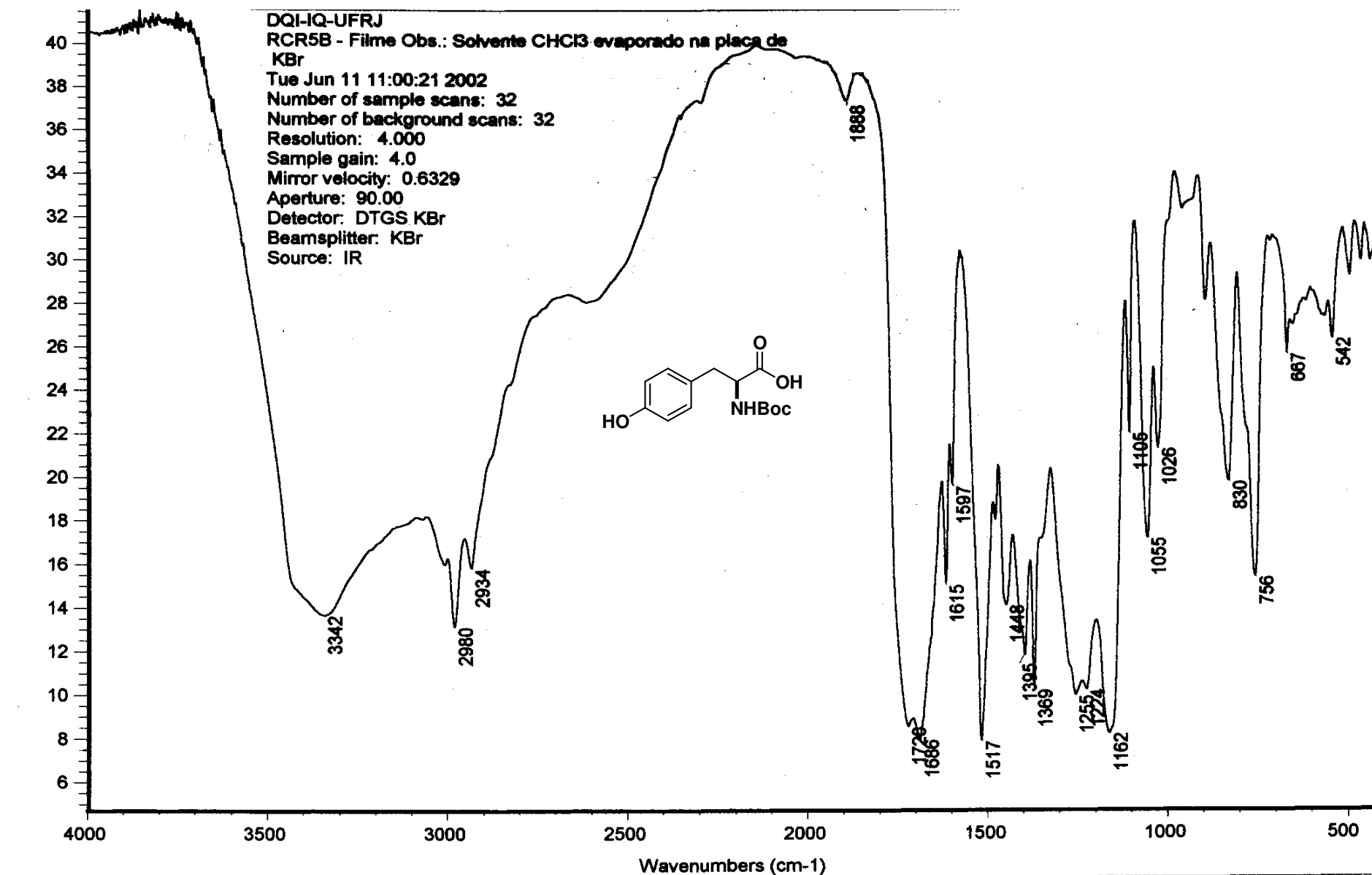
F1 - Processing parameters
SI 512
HC2 TPP1
SF 50.32673 MHz
WDW QSINE
SSB 2
LB 0.00 Hz
GB 0

20 MHz plot parameters
CX2 20.00 cm
CX1 15.00 cm
F2PL0 5.885 ppm
F2L0 1177.88 Hz
F2PH1 3.370 ppm
F2H1 674.35 Hz
F1PL0 75.250 ppm
F1L0 3786.80 Hz
F1PH1 43.150 ppm
F1H1 2171.43 Hz
F2PPMCM 0.12575 ppm/cm
F2HZCM 25.16671 Hz/cm
F1PPMCM 2.14001 ppm/cm

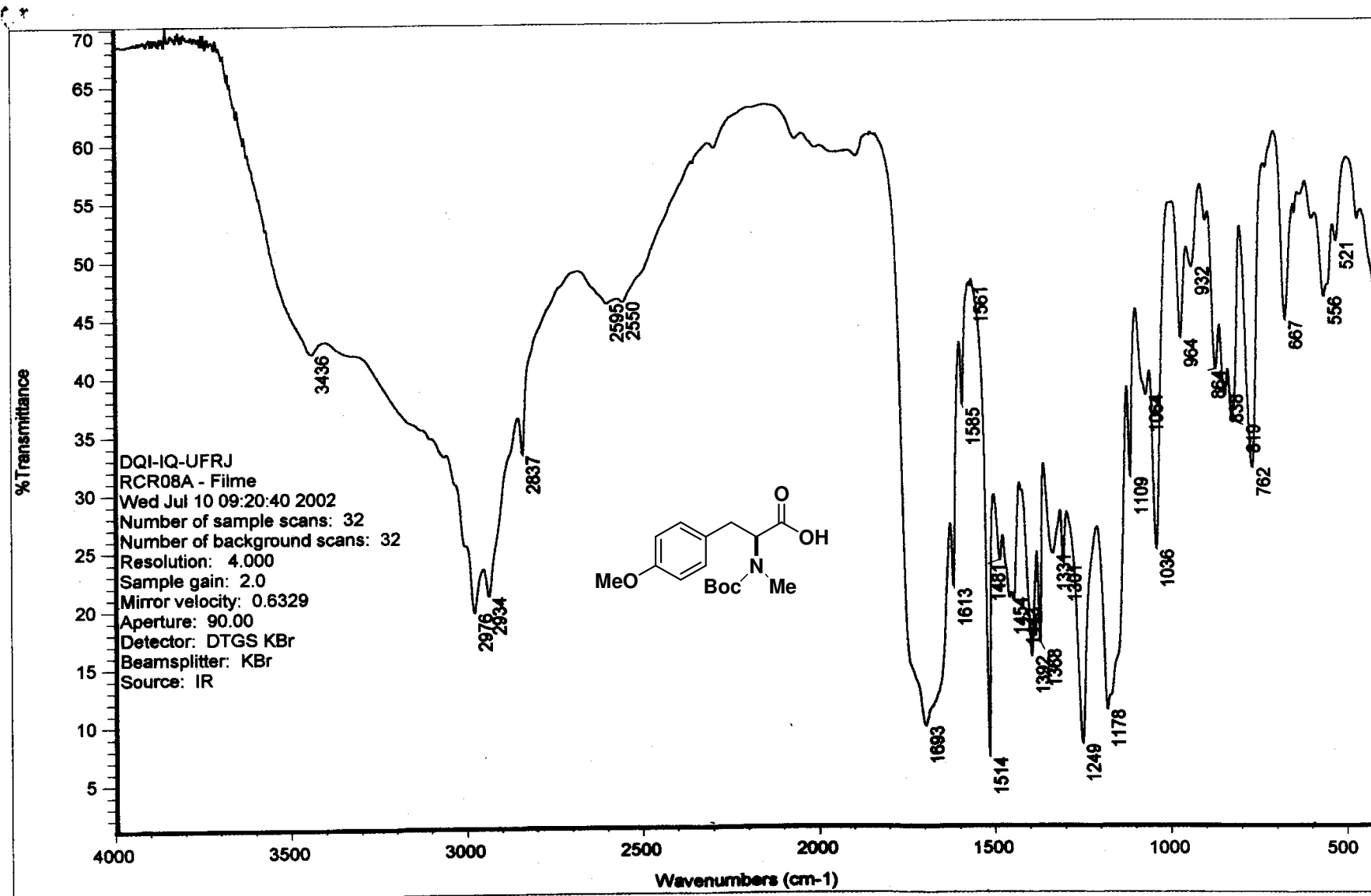
Espectro nº 11: Espectro expandido de HMOC do Fmoc-L-Pro-OBn (**57a**) em CDCl₃



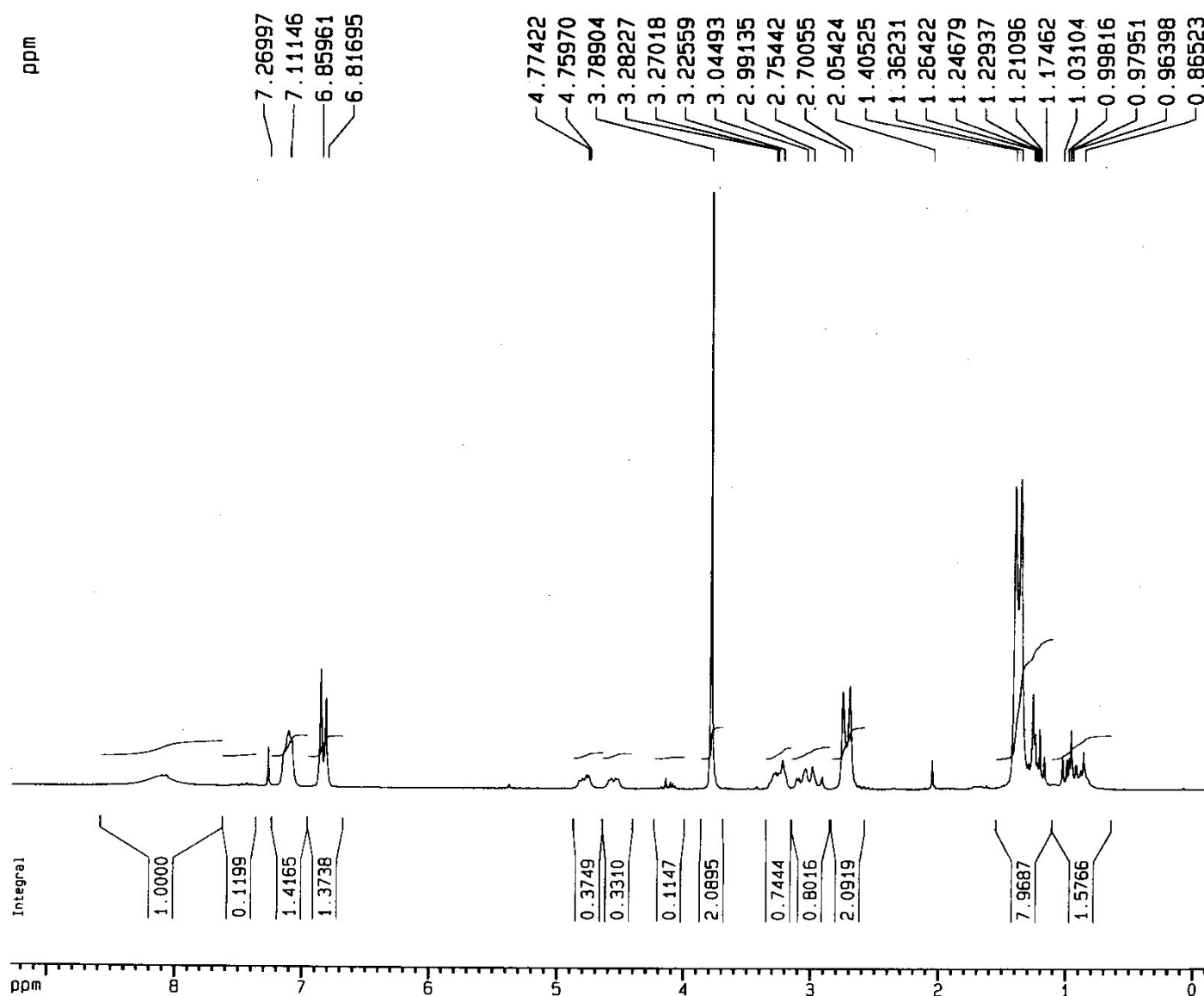
Espectro nº 12: Espectro de IV da Tirosina



Espectro nº 13: Espectro de IV do Boc-Tyr-OH



Espectro nº 14: Espectro de IV do Boc-MeTyr(Me)-OH



Current Data Parameters

NAME Rogerio
EXPNO 44
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 500000
Time 11.07
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 4006.410 Hz
FIDRES 0.122266 Hz
AQ 4.0894966 sec
RG 362
DW 124.800 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 0.69999999 sec
P1 14.00 usec
DE 6.00 usec
SF01 200.1318012 MHz
NUC1 1H
PL1 0.00 dB

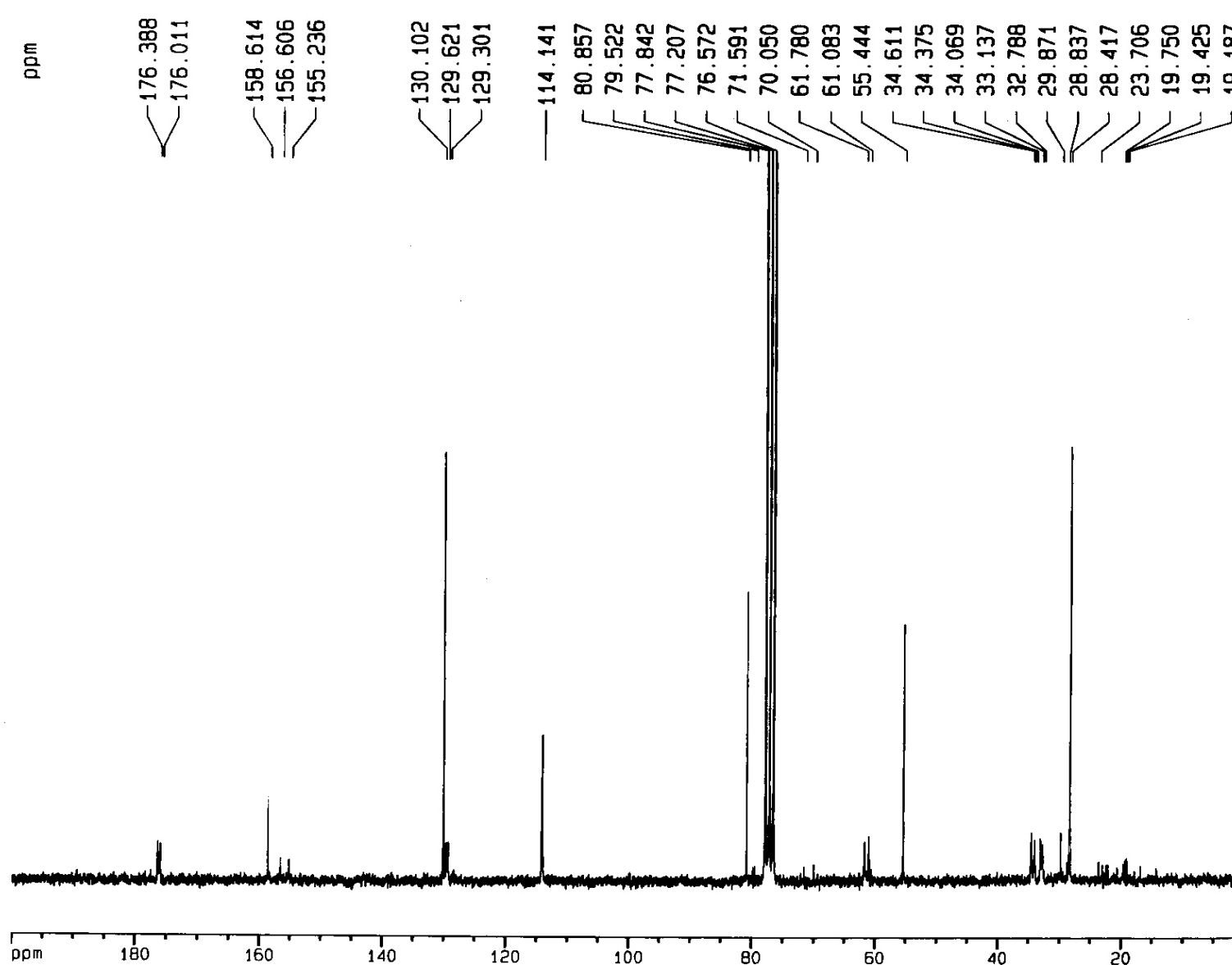
F2 - Processing parameters

SI 16384
SF 200.1300066 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.10 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters

CX 20.00 cm
F1P 9.278 ppm
F1 1856.84 Hz
F2P -0.121 ppm
F2 -24.19 Hz
PPMCM 0.46995 ppm/cm
HZCM 94.05151 Hz/cm

Espectro n^o 15: Espectro de RMN ¹H do Boc-MeTyr(Me)-OH em CDCl₃



Current Data Parameters

NAME Rogerio
EXPNO 46
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 500000
Time 15.30
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT MeOH
NS 3942
DS 2
SWH 14124.294 Hz
FIDRES 0.215520 Hz
AQ 2.3200245 sec
RG 32768
DW 35.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D12 0.00002000 sec
PL13 19.00 dB
D1 1.20000005 sec
CPOPRG2 waltz16
PCPD2 100.00 usec
SF02 200.1308005 MHz
NUC2 1H
PL2 0.00 dB
PL12 17.00 dB
P1 10.00 usec
DE 6.00 usec
SF01 50.3277413 MHz
NUC1 13C
PL1 0.00 dB
D11 0.03000000 sec

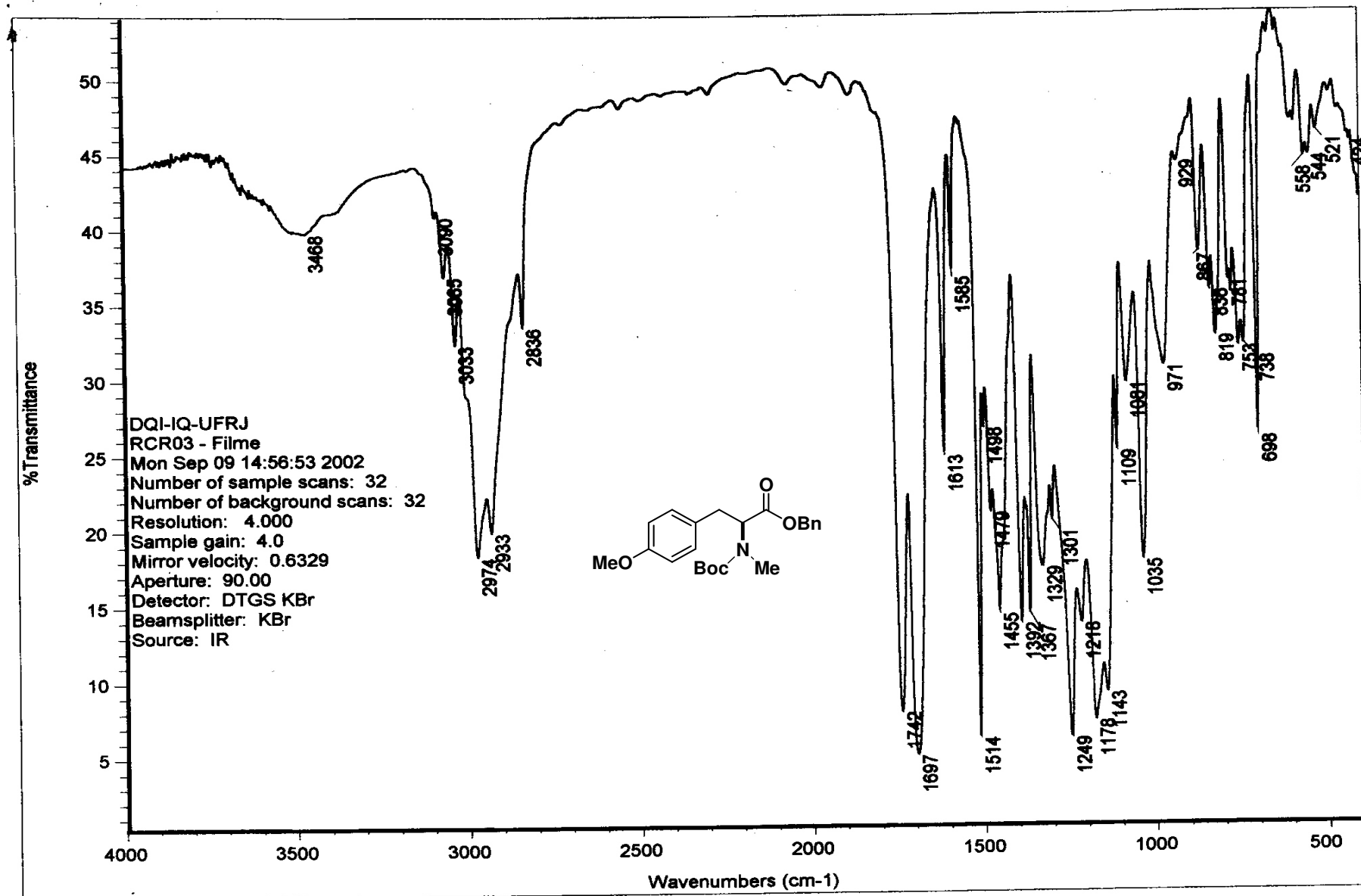
F2 - Processing parameters

SI 32768
SF 50.3227206 MHz
NDM EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

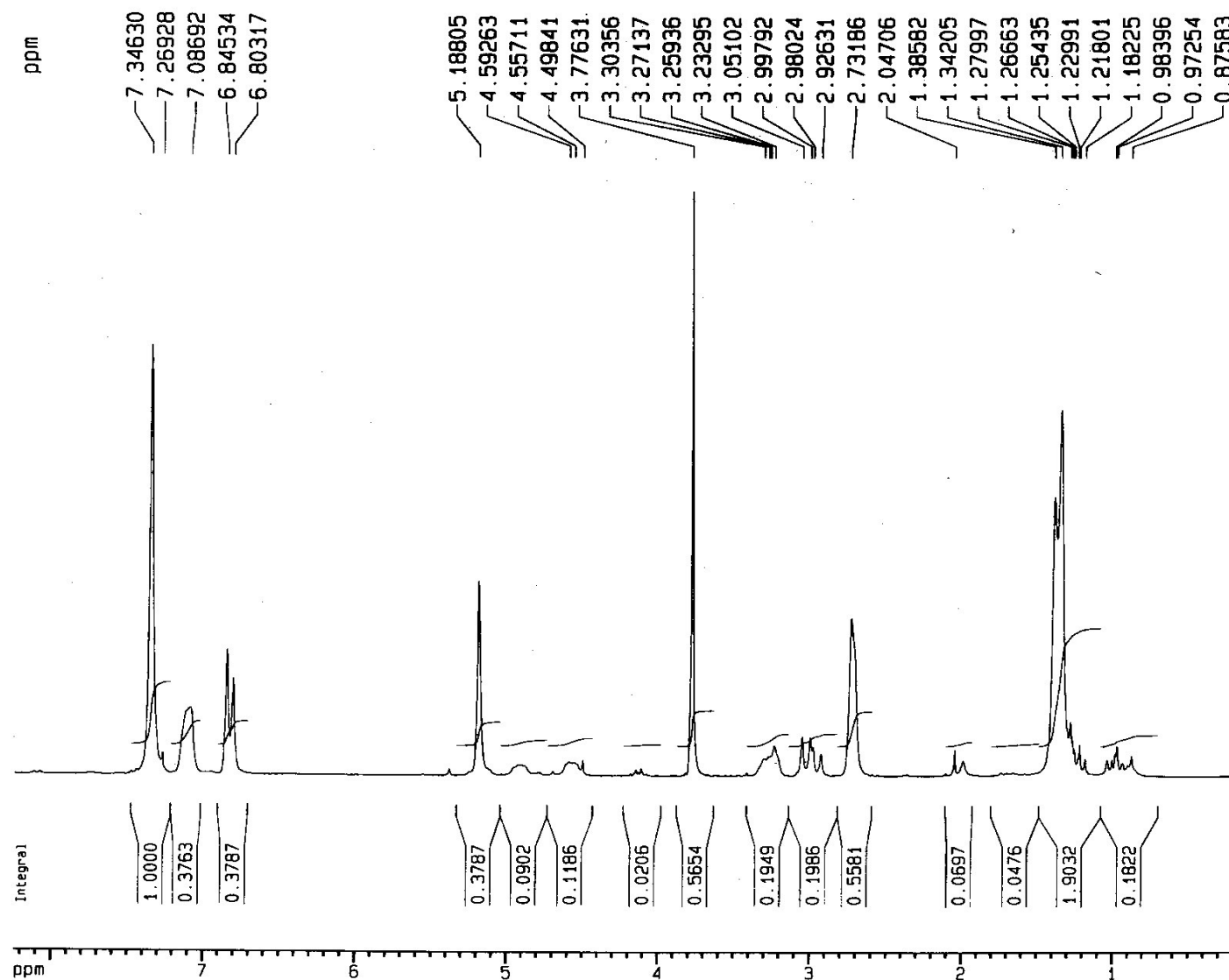
1D NMR plot parameters

CX 20.00 cm
F1P 200.000 ppm
F1 10064.54 Hz
F2P 0.000 ppm
F2 0.00 Hz
PPMCM 10.00000 ppm/cm
HZCM 503.22720 Hz/cm

Espectro nº 16: Espectro de RMN ¹³C do Boc-MeTyr(Me)-OH em CDCl₃



Espectro nº 17: Espectro de IV do Boc-L-MeTyr(Me)-OBn (58a)



Current Data Parameters

NAME Rogerio
EXPNO 47
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 500000
Time 15.35
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 4006.410 Hz
FIDRES 0.122266 Hz
AQ 4.0894966 sec
RG 90.5
DW 124.800 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 0.69999999 sec
P1 14.00 usec
DE 6.00 usec
SF01 200.1318012 MHz
NUC1 1H
PL1 0.00 dB

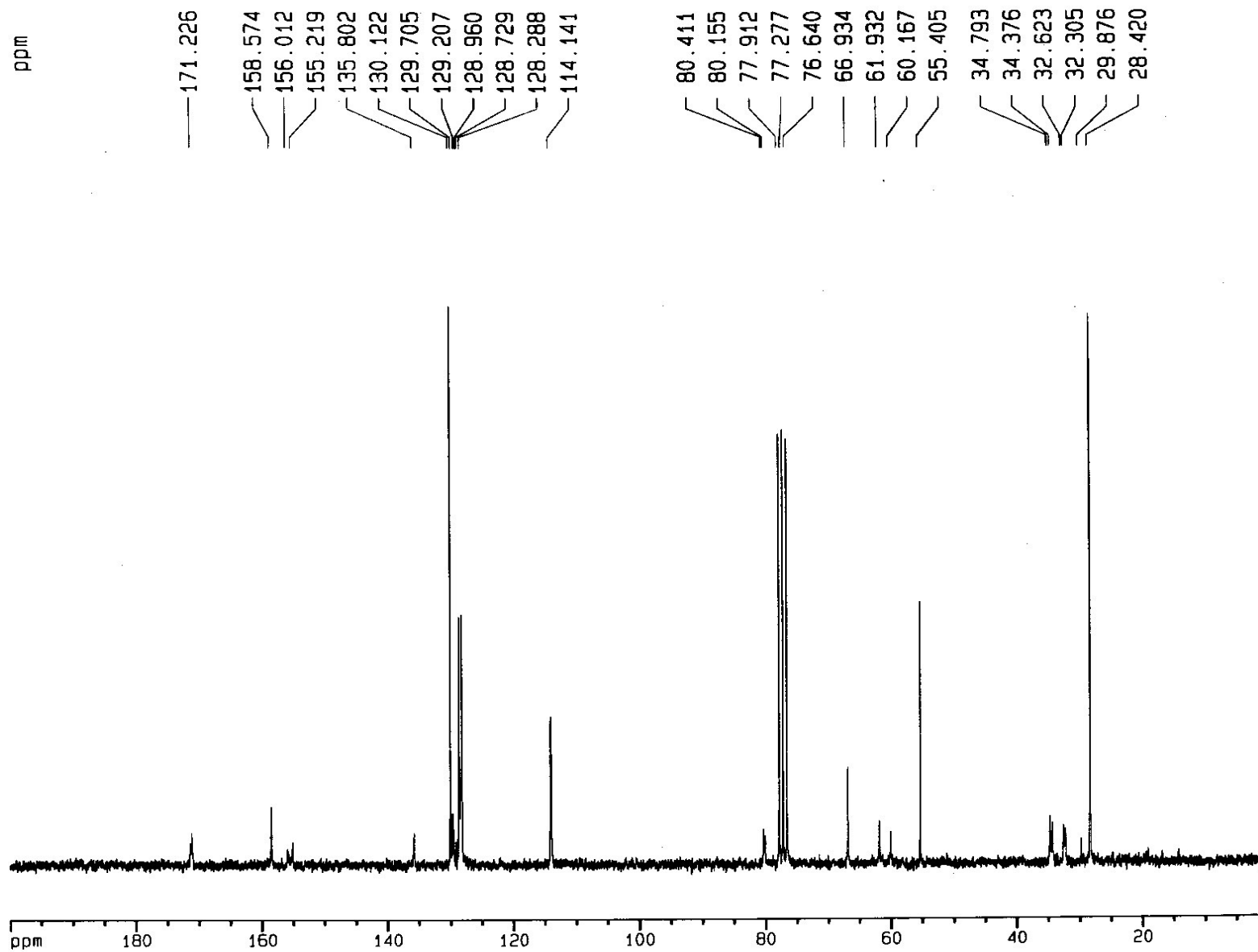
F2 - Processing parameters

SI 16384
SF 200.1300066 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters

CX 20.00 cm
F1P 8.242 ppm
F1 1649.37 Hz
F2P 0.179 ppm
F2 35.74 Hz
PPMCM 0.40315 ppm/cm
HZCM 80.68144 Hz/cm

Espectro nº 18: Espectro de RMN ¹H do Boc-MeTyr(Me)-OBn (**58a**) em CDCl₃

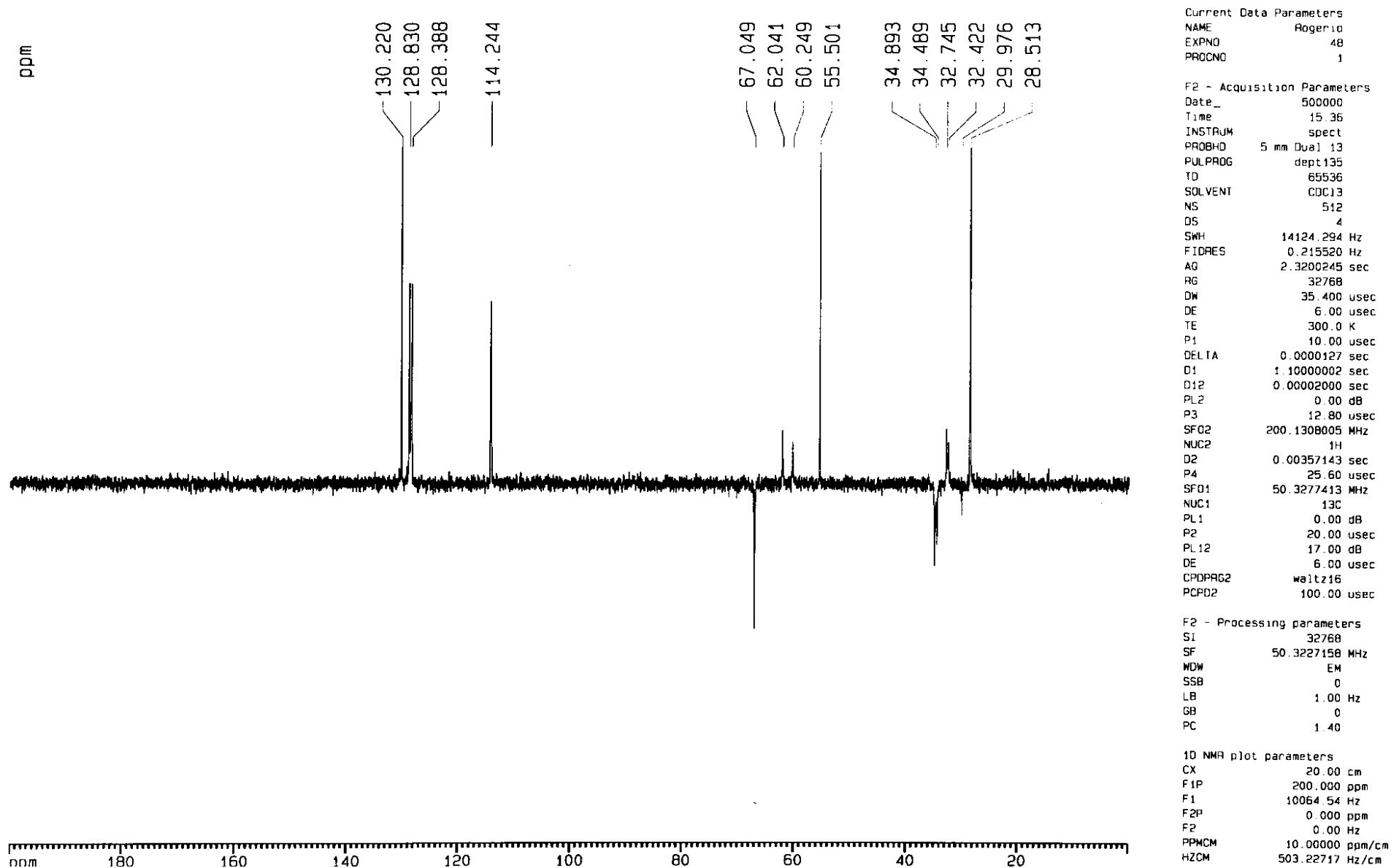
Espectro nº 19: Espectro de RMN ^{13}C do Boc-MeTyr(Me)-OBn (**58a**) em CDCl_3

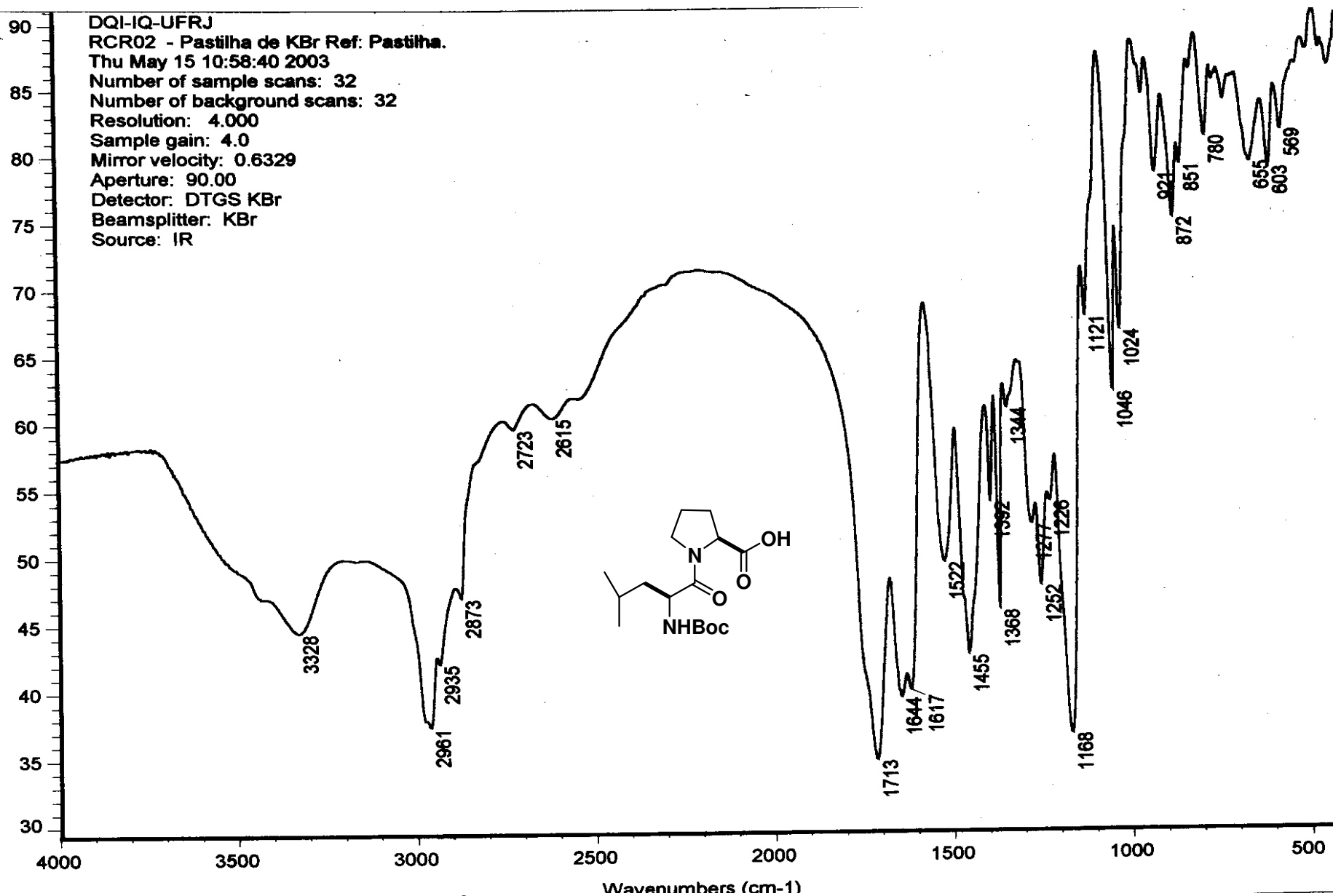
Current Data Parameters
 NAME Rogerio
 EXPNO 49
 PROCNO 1

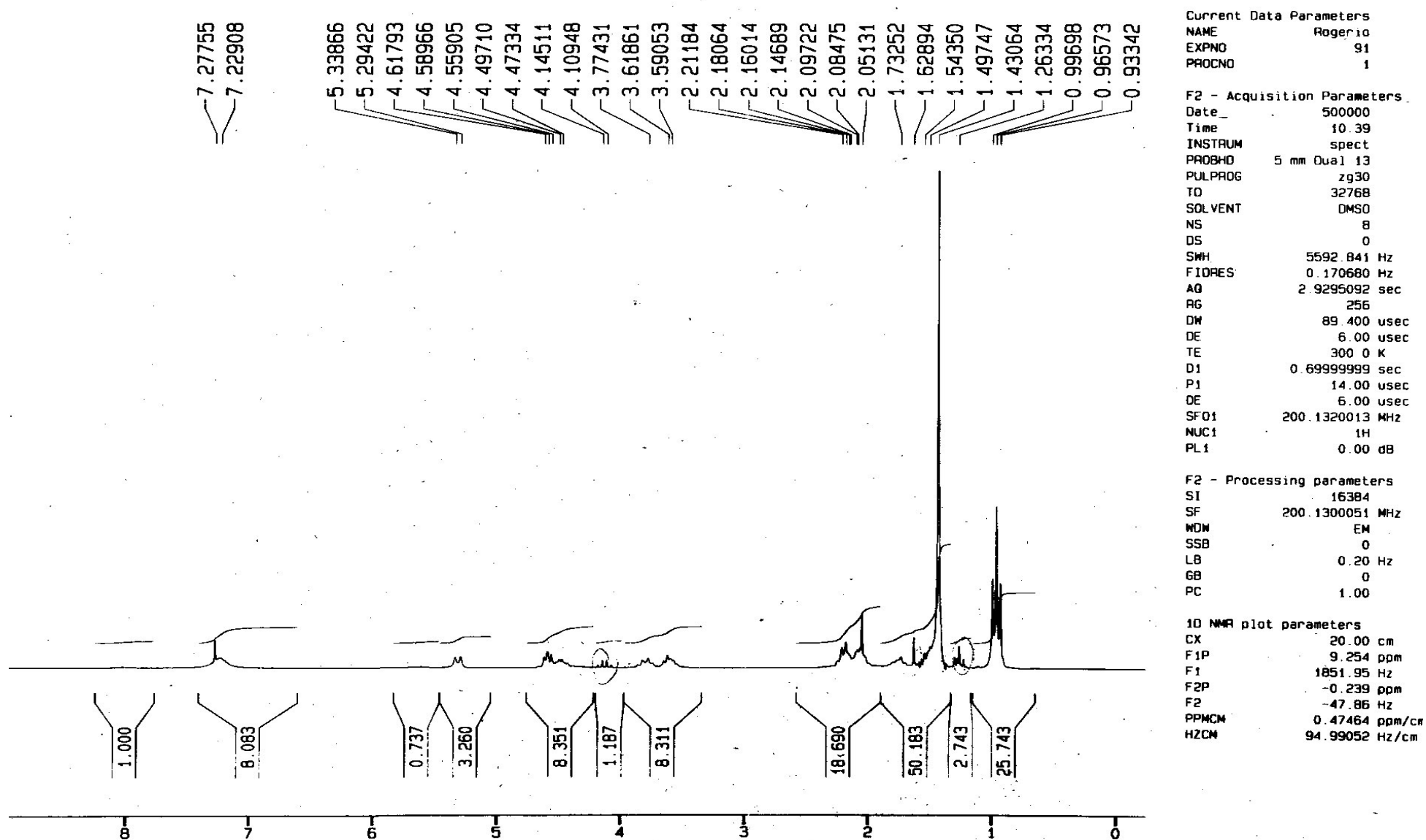
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 16.53
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 13
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT MeOH
 NS 814
 DS 2
 SWH 14124.294 Hz
 FIDRES 0.215520 Hz
 AQ 2.3200245 sec
 RG 32768
 DM 35.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D12 0.00002000 sec
 PL13 19.00 dB
 D1 1.20000005 sec
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 100.00 usec
 SF02 200.1308005 MHz
 NUC2 ^1H
 PL2 0.00 dB
 PL12 17.00 dB
 P1 10.00 usec
 DE 6.00 usec
 SF01 50.3277413 MHz
 NUC1 ^{13}C
 PL1 0.00 dB
 D11 0.03000000 sec

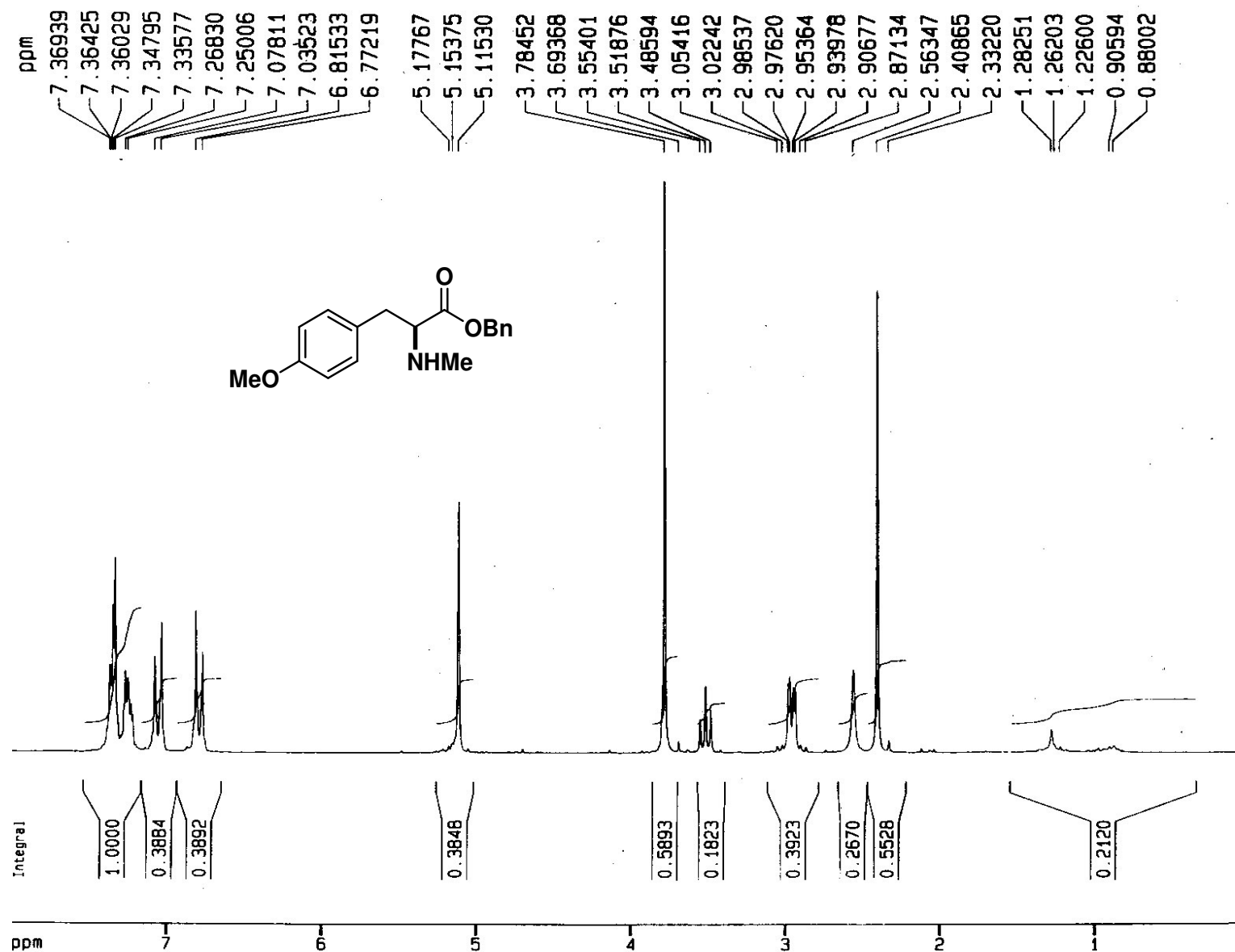
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 50.3227206 MHz
 NDM EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 200.000 ppm
 F1 10064.54 Hz
 F2P 0.000 ppm
 F2 0.00 Hz
 PPMCM 10.00000 ppm/cm
 uzm 503.22720 Hz/cm

Espectro nº 20: Espectro de DEPT 135 do Boc-MeTyr(Me)-OBn (**58a**) em CDCl₃



Espectro nº 22: Espectro de RMN ¹H do Boc-L-Leu-L-Pro-OH (57b) em CDCl₃



Current Data Parameters

NAME Rogerio
EXPNO 92
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 500000
Time 9.39
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 8
DS 0
SWH 5592.841 Hz
FIDRES 0.170680 Hz
AQ 2.9295092 sec
RG 256
DM 89.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 0.69999999 sec
P1 14.00 usec
DE 6.00 usec
SF01 200.1320013 MHz
NUC1 1H
PL1 0.00 dB

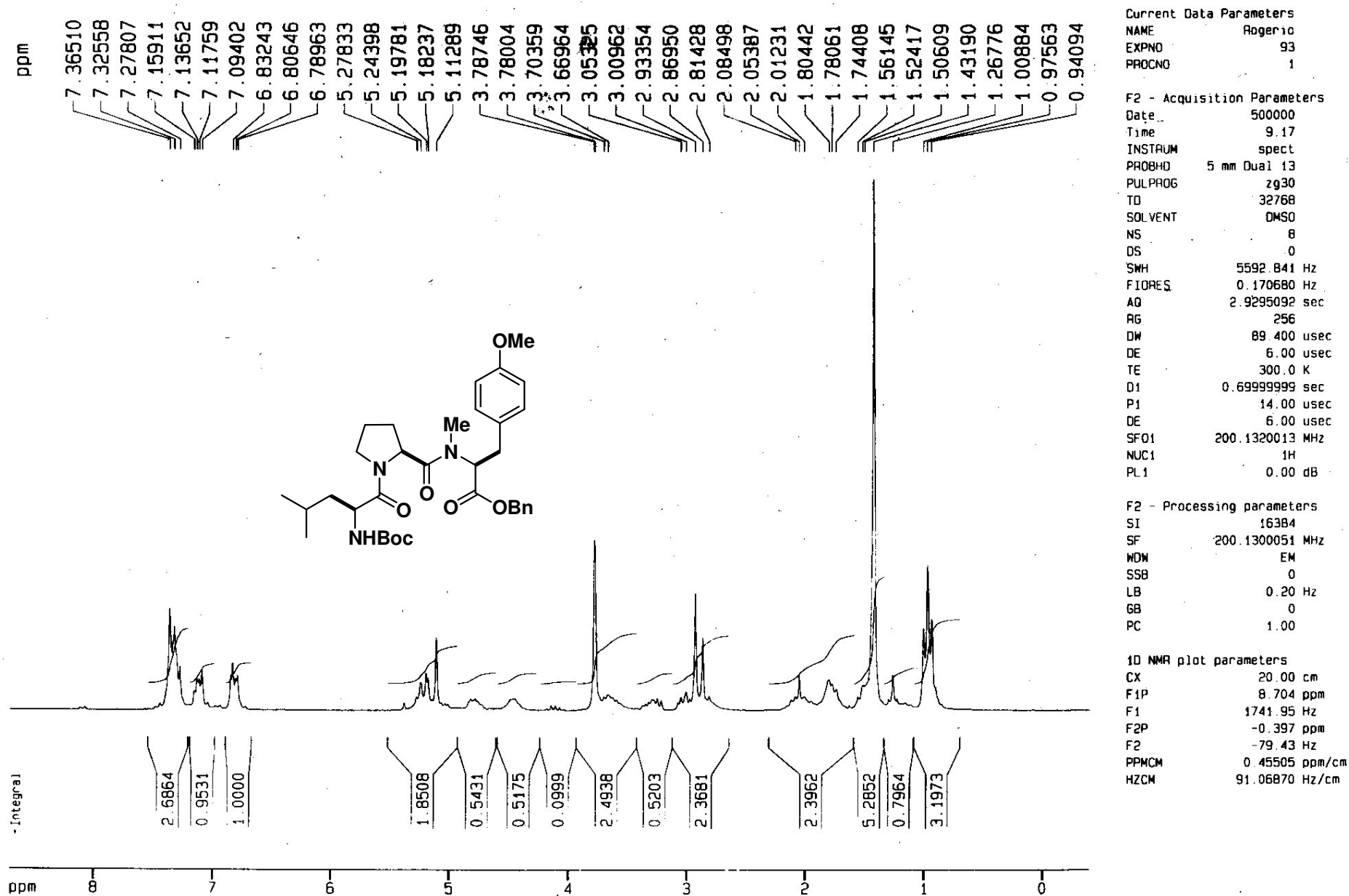
F2 - Processing parameters

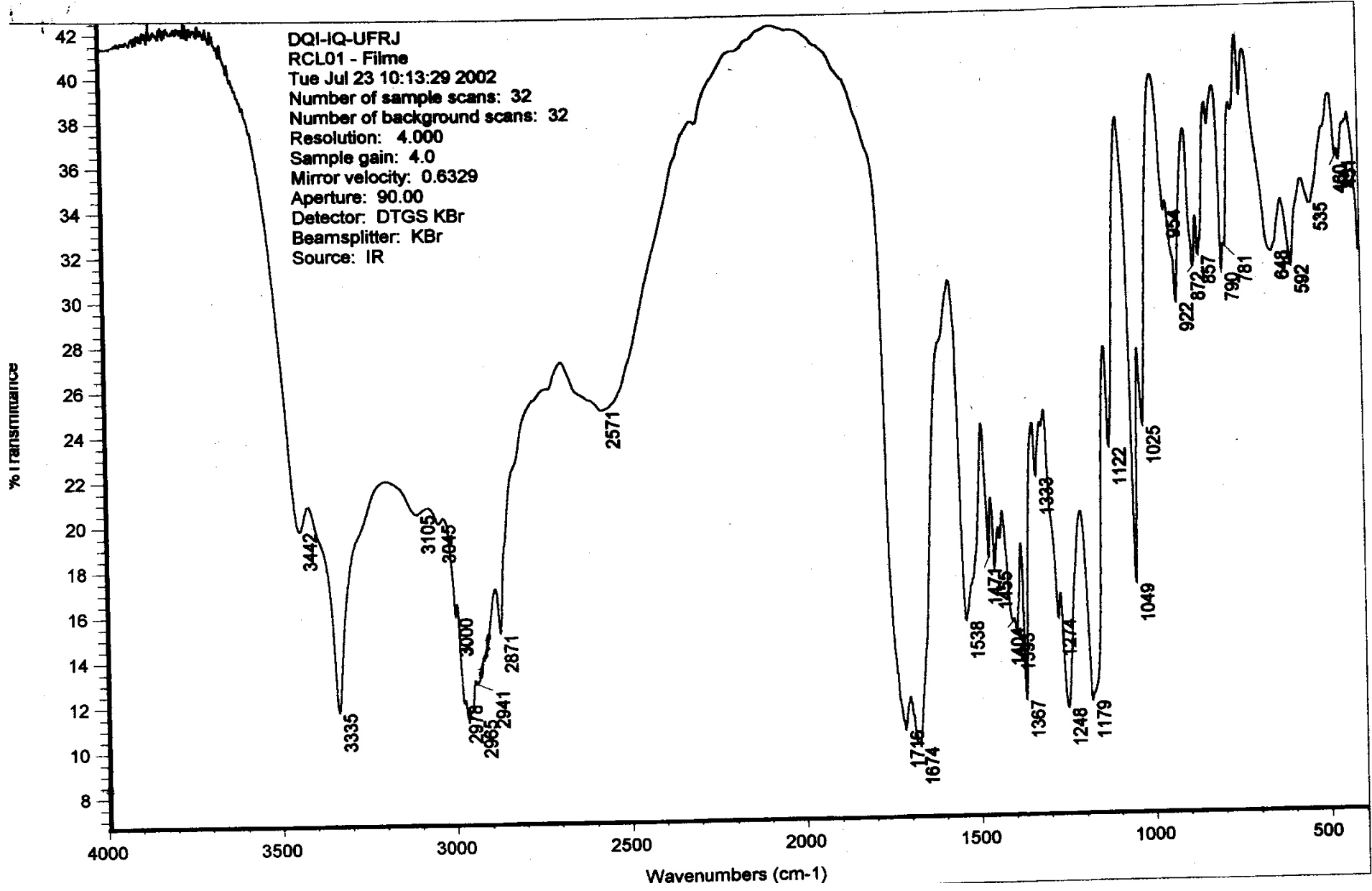
SI 16384
SF 200.1300051 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.20 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters

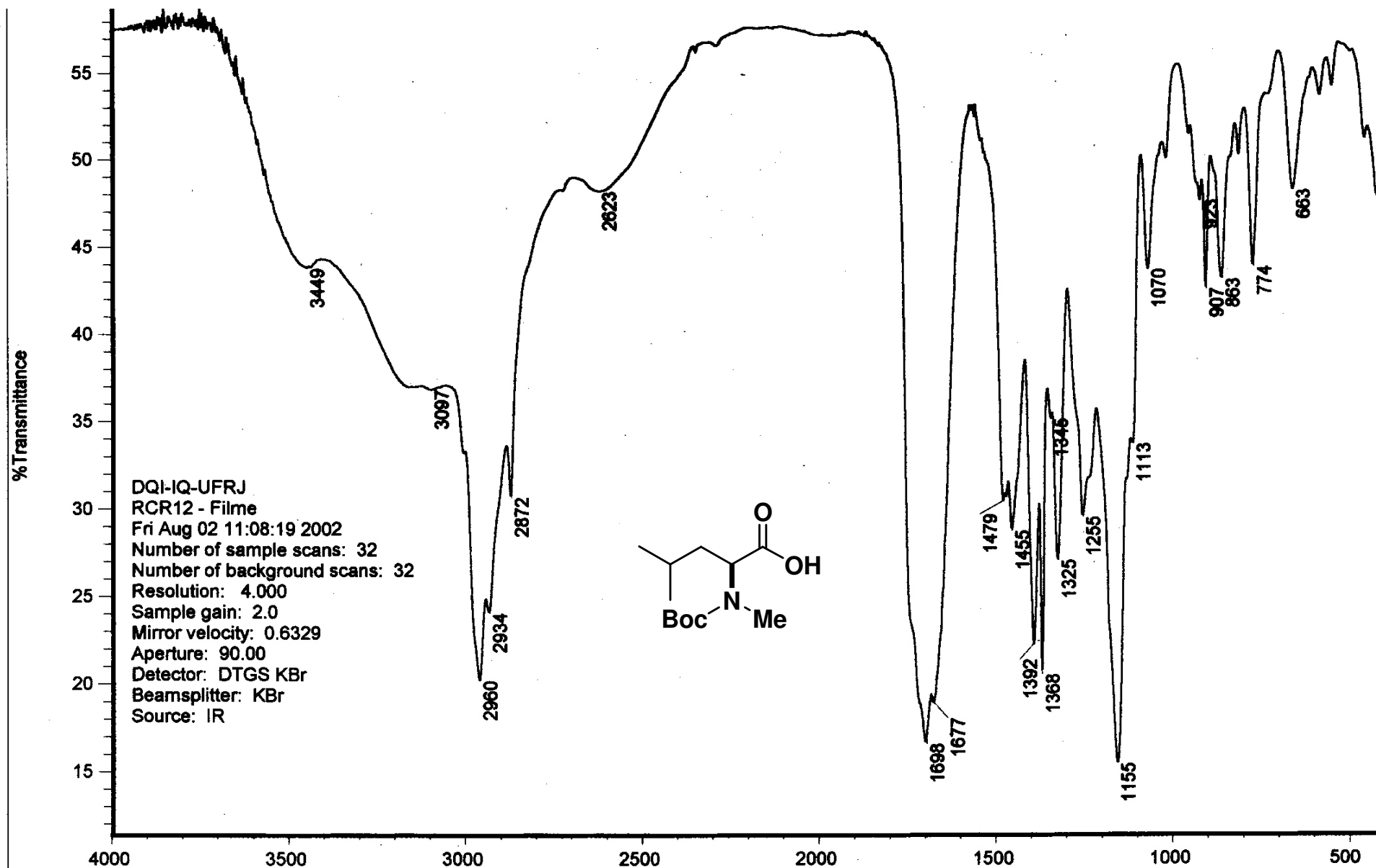
CX 20.00 cm
F1P 8.000 ppm
F1 1601.04 Hz
F2P 0.000 ppm
F2 0.00 Hz
PPMCH 0.40000 ppm/cm
HZCM 80.05200 Hz/cm

Espectro nº 23: Espectro de RMN ¹H do H-L-MeTry(Me)-OBn (58b) em CDCl₃

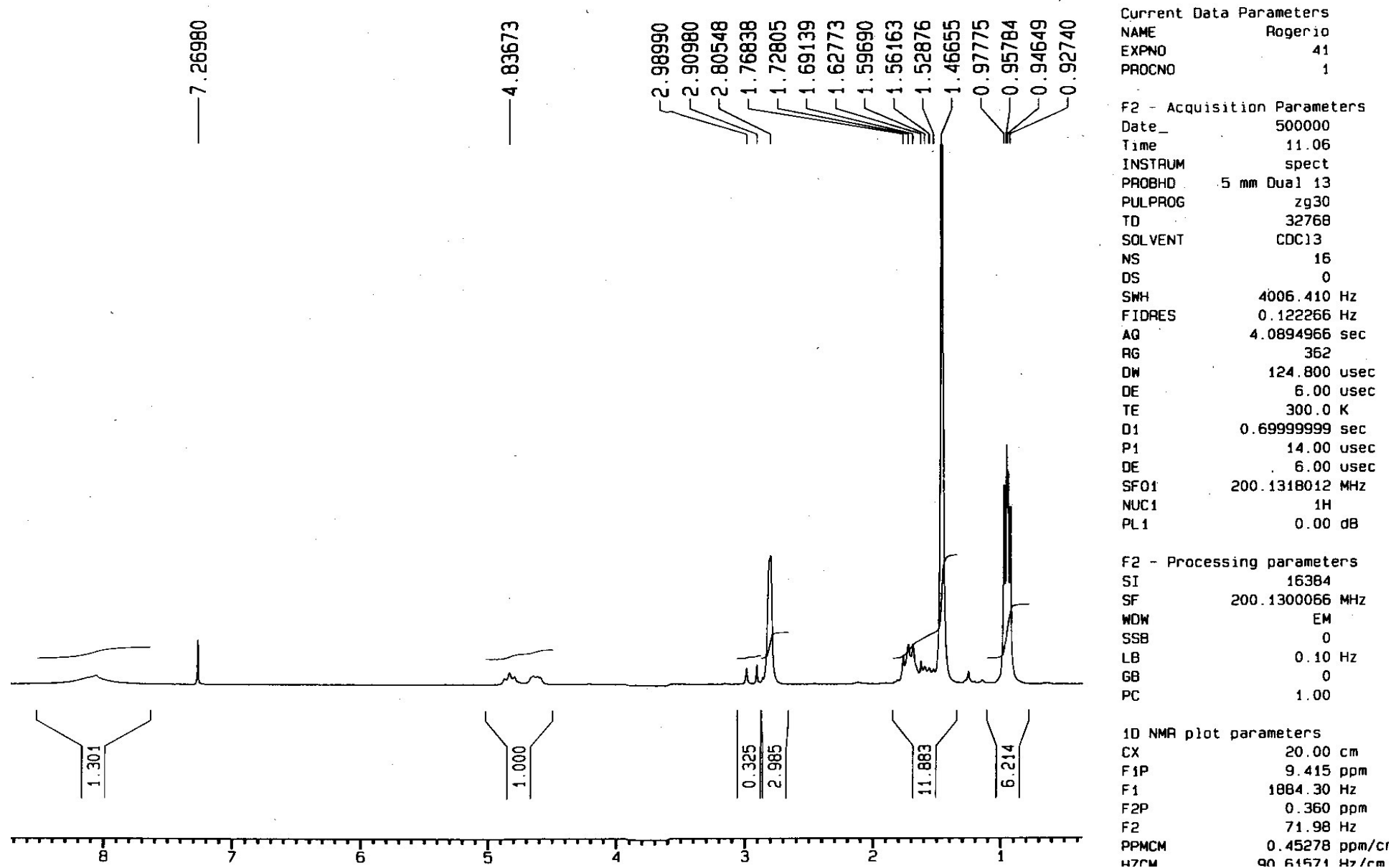
Espectro nº 24: Espectro de RMN ¹H Boc-L-Leu-L-Pro-L-MeTry(Me)-OBn (59b) em CDCl₃

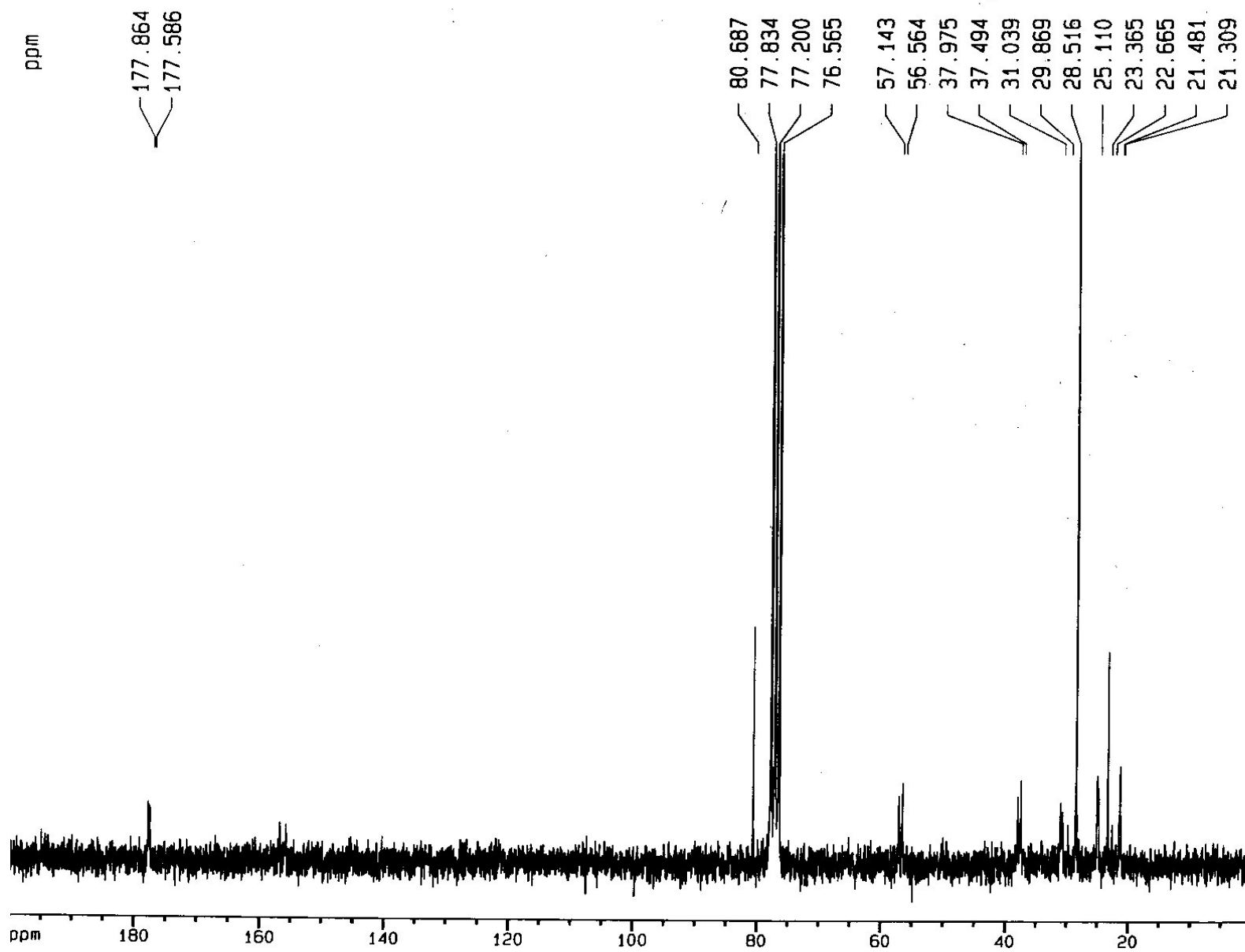


Espectro nº 25: Espectro de IV do Boc-L-Leu-OH



Espectro nº 26: Espectro de IV do Boc-L-MeLeu-OH

Espectro nº 27: Espectro de RMN ¹H Boc-L-MeLeu-OH em CDCl₃



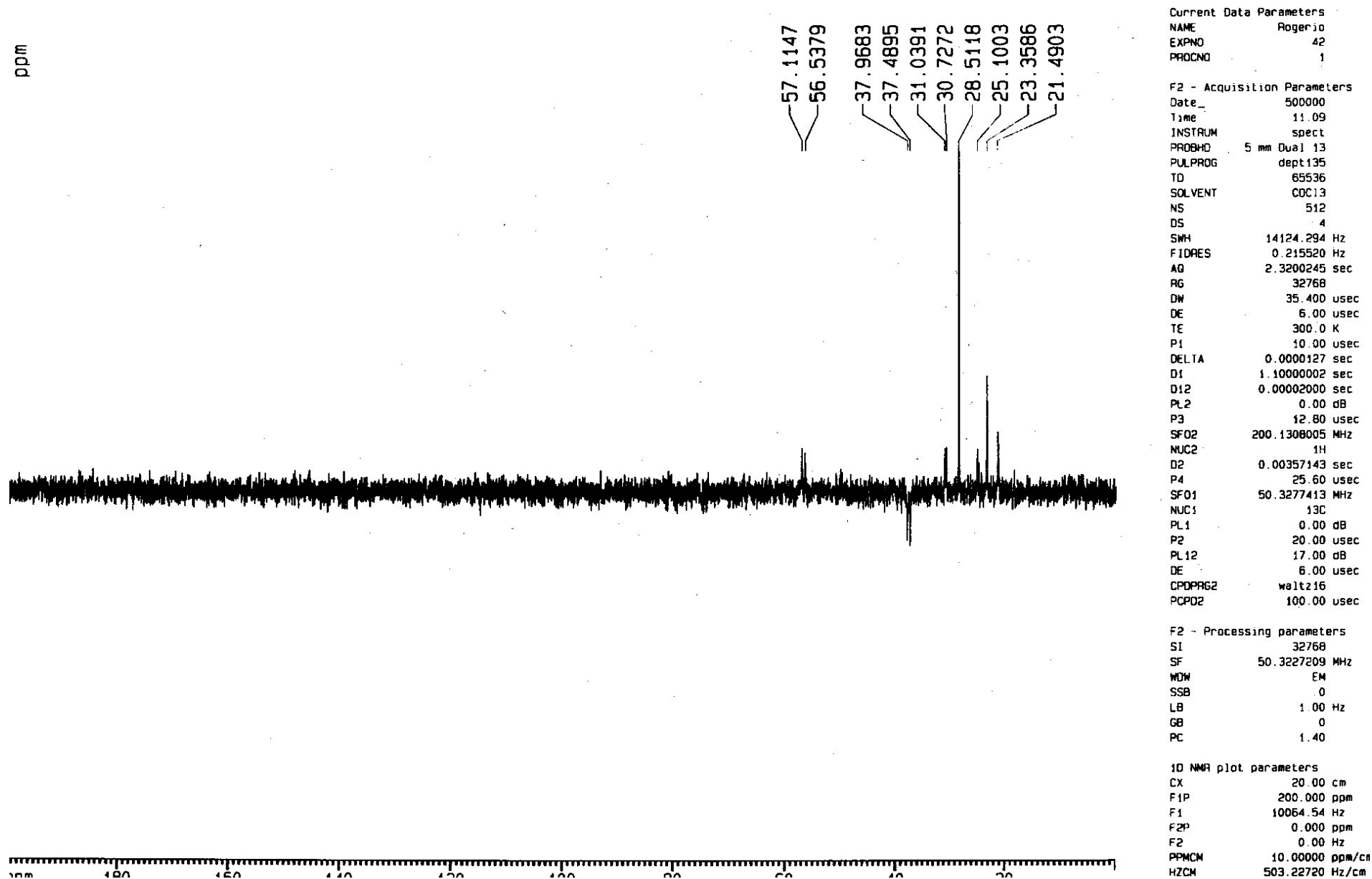
Current Data Parameters
 NAME Rogerio
 EXPNO 43
 PROCNO 1

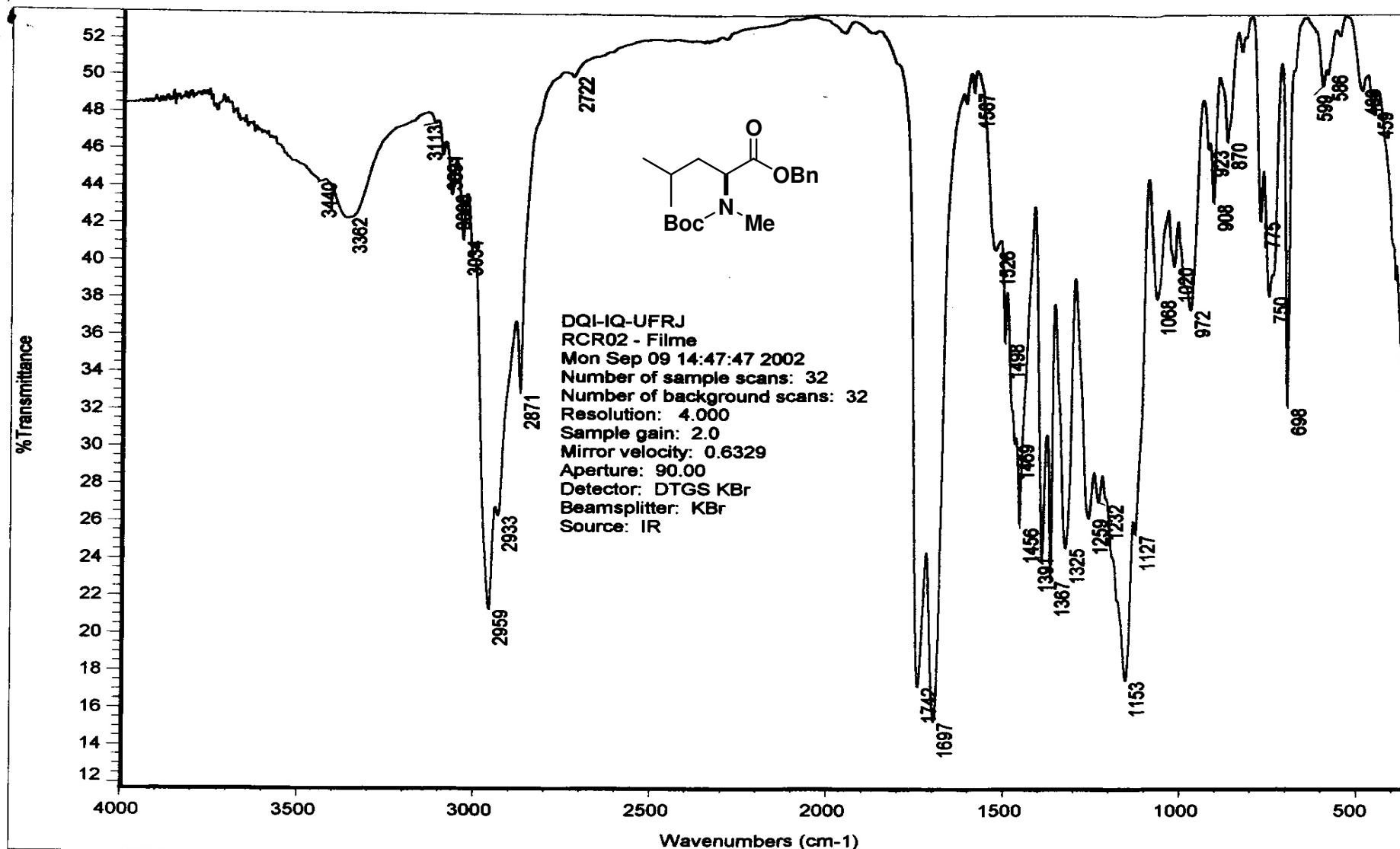
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 13.44
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT MeOH
 NS 2173
 DS 2
 SMH 14124.294 Hz
 FIDRES 0.215520 Hz
 AQ 2.3200245 sec
 RG 32768
 DW 35.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D12 0.00002000 sec
 PL13 19.00 dB
 D1 1.20000005 sec
 CPOPRG2 waltz16
 PCPD2 100.00 usec
 SF02 200.1308005 MHz
 NUC2 1H
 PL2 0.00 dB
 PL12 17.00 dB
 P1 10.00 usec
 DE 6.00 usec
 SF01 50.3277413 MHz
 NUC1 13C
 PL1 0.00 dB
 D11 0.03000000 sec

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 50.3227206 MHz
 WDM EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

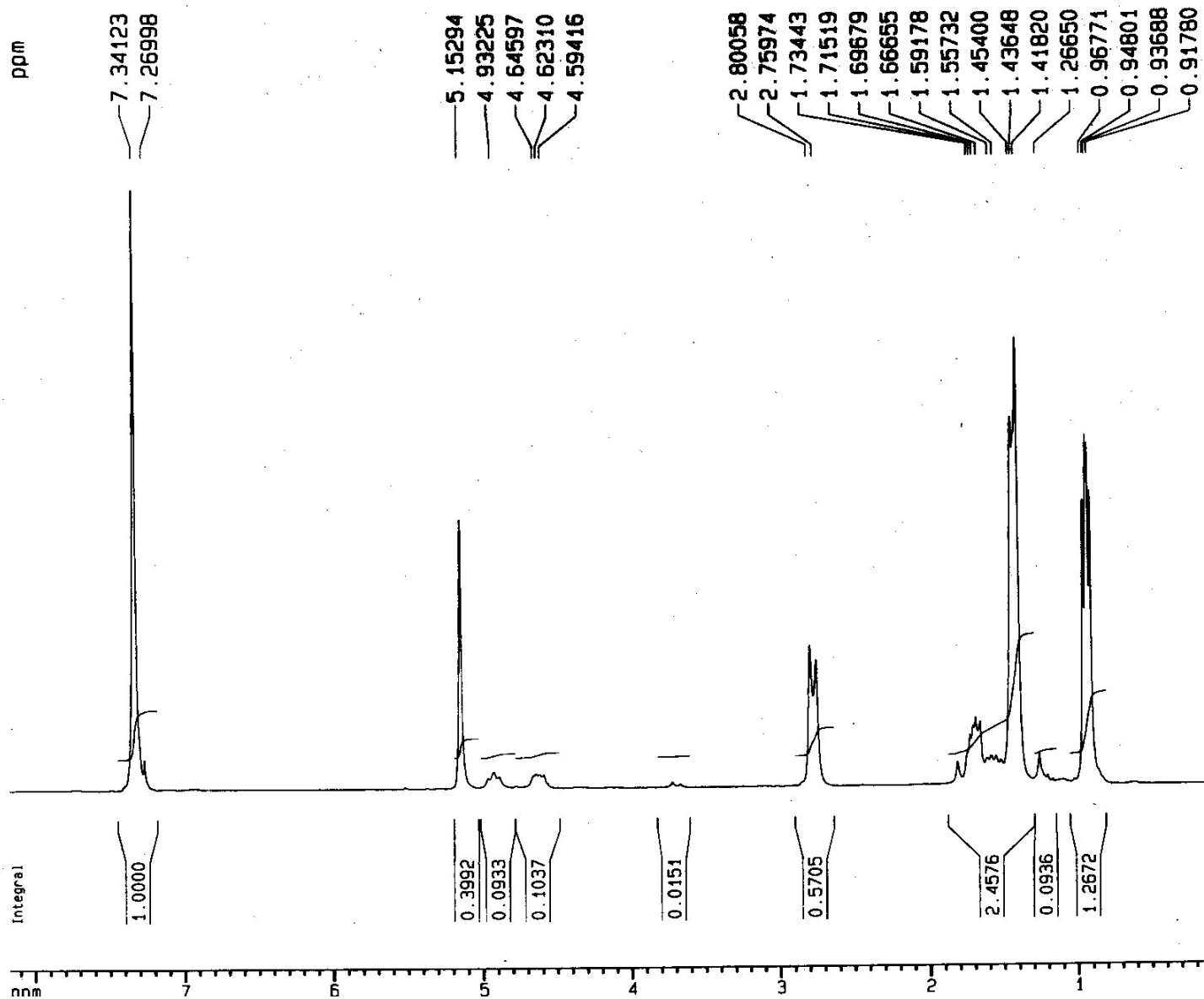
1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 200.000 ppm
 F1 10064.54 Hz
 F2P 0.000 ppm
 F2 0.00 Hz
 PPMCN 10.00000 ppm/cm

Spectro n° 28: Espectro de RMN ¹³C Boc-L-MeLeu-OH em CDCl₃





Espectro nº 30: Espectro de IV do Boc-L-MeLeu-OBn



Espectro nº 31: Espectro de RMN ¹H Boc-L-MeLeu-OBn em CDCl₃

Current Data Parameters

NAME Rogerio
EXPNO 50
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

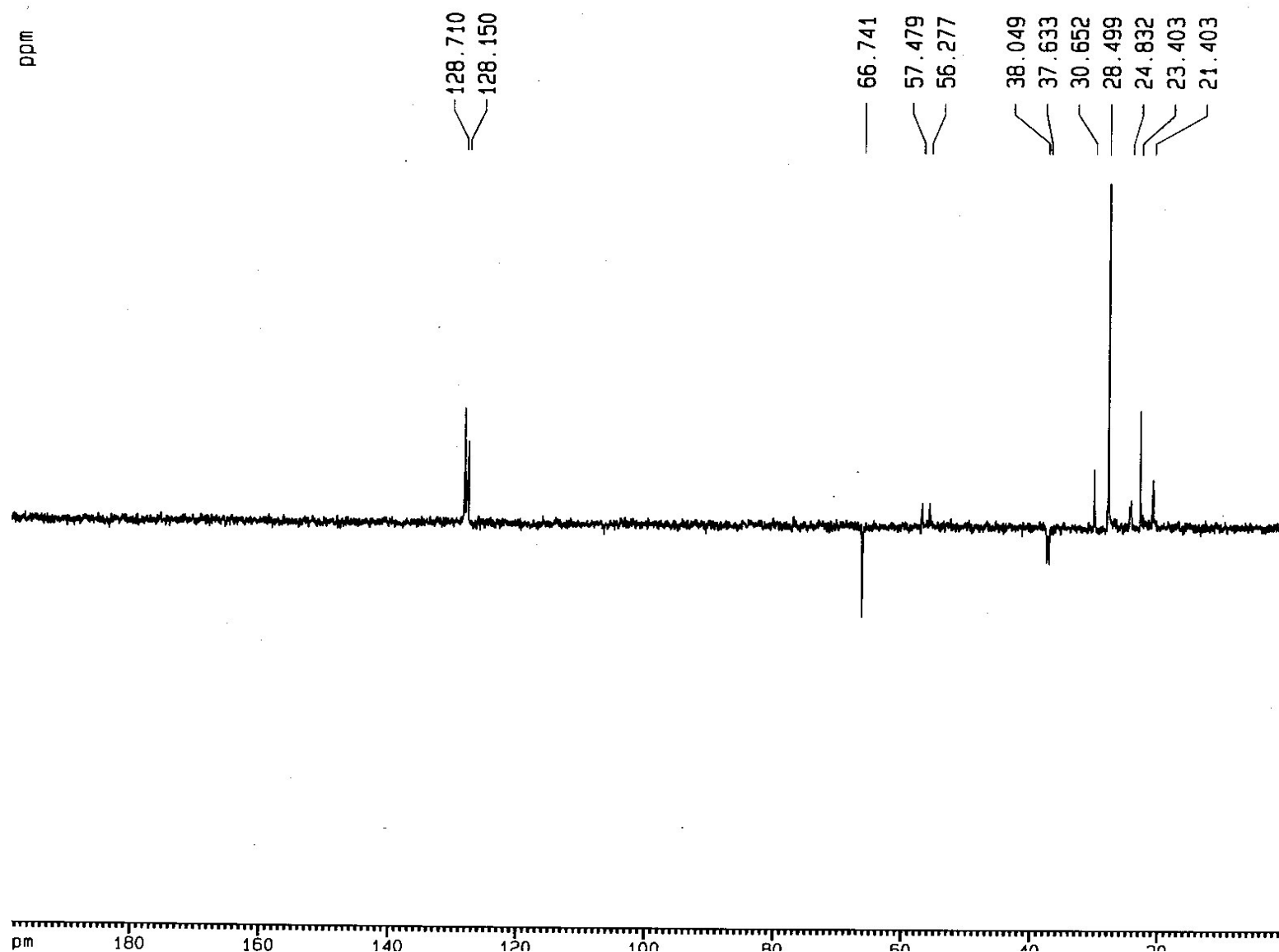
Date_ 500000
Time 16.59
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 4006.410 Hz
FIDRES 0.122266 Hz
AQ 4.0894966 sec
RG 128
DW 124.800 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 0.69999999 sec
P1 14.00 usec
DE 6.00 usec
SF01 200.1318012 MHz
NUC1 1H
PL1 0.00 dB

F2 - Processing parameters

SI 16384
SF 200.1300066 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.10 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters

CX 20.00 cm
F1P 8.172 ppm
F1 1635.54 Hz
F2P 0.109 ppm
F2 21.91 Hz
PPMCM 0.40315 ppm/cm
H7CM 80.68144 Hz/cm



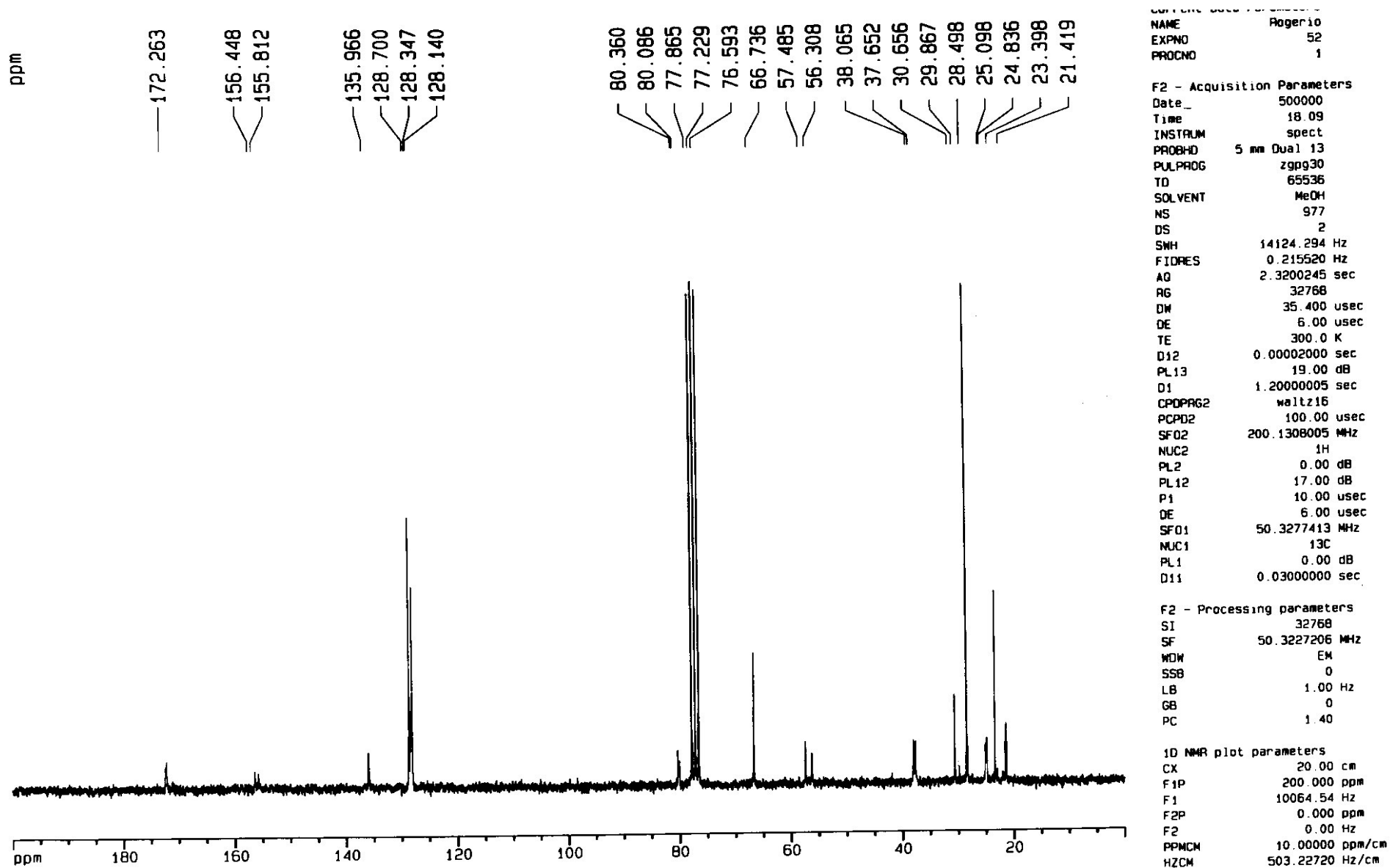
Current Data Parameters
 NAME Rogerio
 EXPNO 51
 PROCNO 1

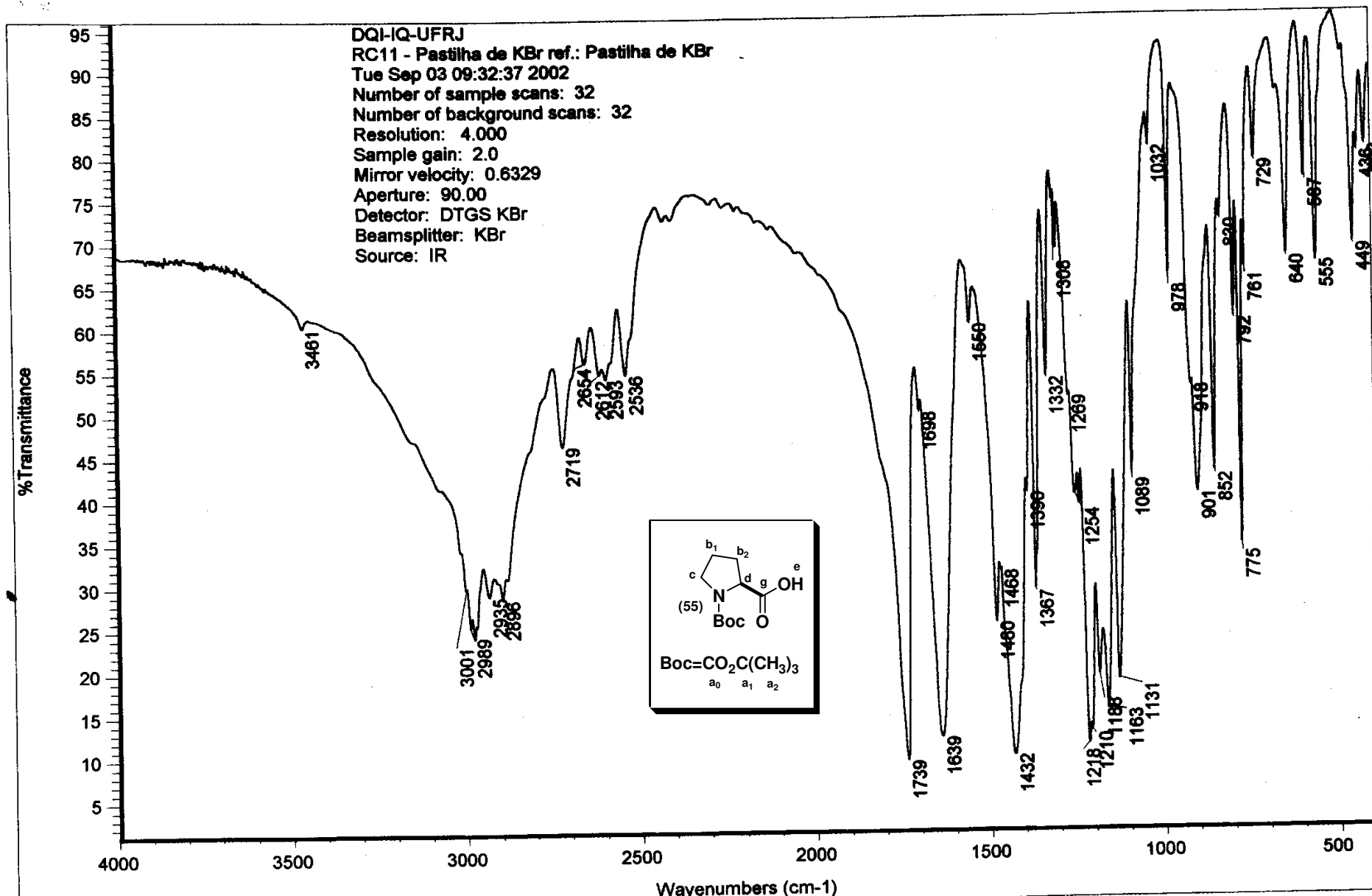
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 17.00
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG dept135
 TO 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 213
 DS 4
 SWH 14124.294 Hz
 FIDRES 0.215520 Hz
 AQ 2.3200245 sec
 RG 32768
 DW 35.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 P1 10.00 usec
 DELTA 0.0000127 sec
 D1 1.10000002 sec
 D12 0.00002000 sec
 PL2 0.00 dB
 P3 12.80 usec
 SF02 200.1308005 MHz
 NUC2 13C
 D2 0.00357143 sec
 P4 25.60 usec
 SF01 50.3277413 MHz
 NUC1 13C
 PL1 0.00 dB
 P2 20.00 usec
 PL12 17.00 dB
 DE 6.00 usec
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 100.00 usec

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 50.3227205 MHz
 NDM EM
 SSB 0
 LB 2.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 200.000 ppm
 F1 10064.54 Hz
 F2P 0.000 ppm
 F2 0.00 Hz
 PPMCM 10.00000 ppm/cm
 HZCM 503.22720 Hz/cm

Espectro nº 32: Espectro de DEPT 135 Boc-L-MeLeu-OBn em CDCl₃

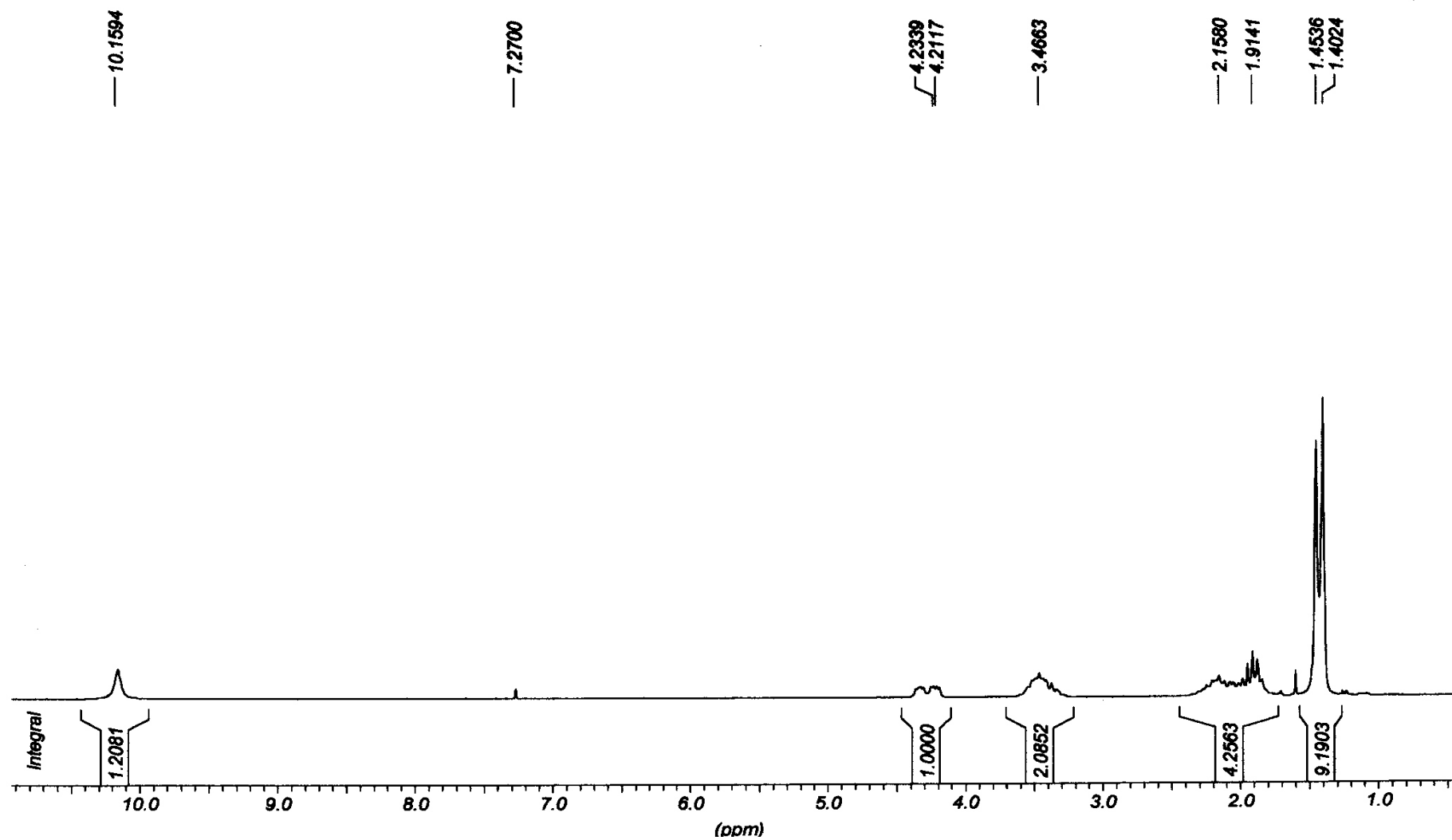
Espectro nº 33: Espectro de RMN ^{13}C Boc-L-MeLeu-OBn em CDCl_3



Espectro nº 34: Espectro de IV do Boc-L-Pro-OH (55)

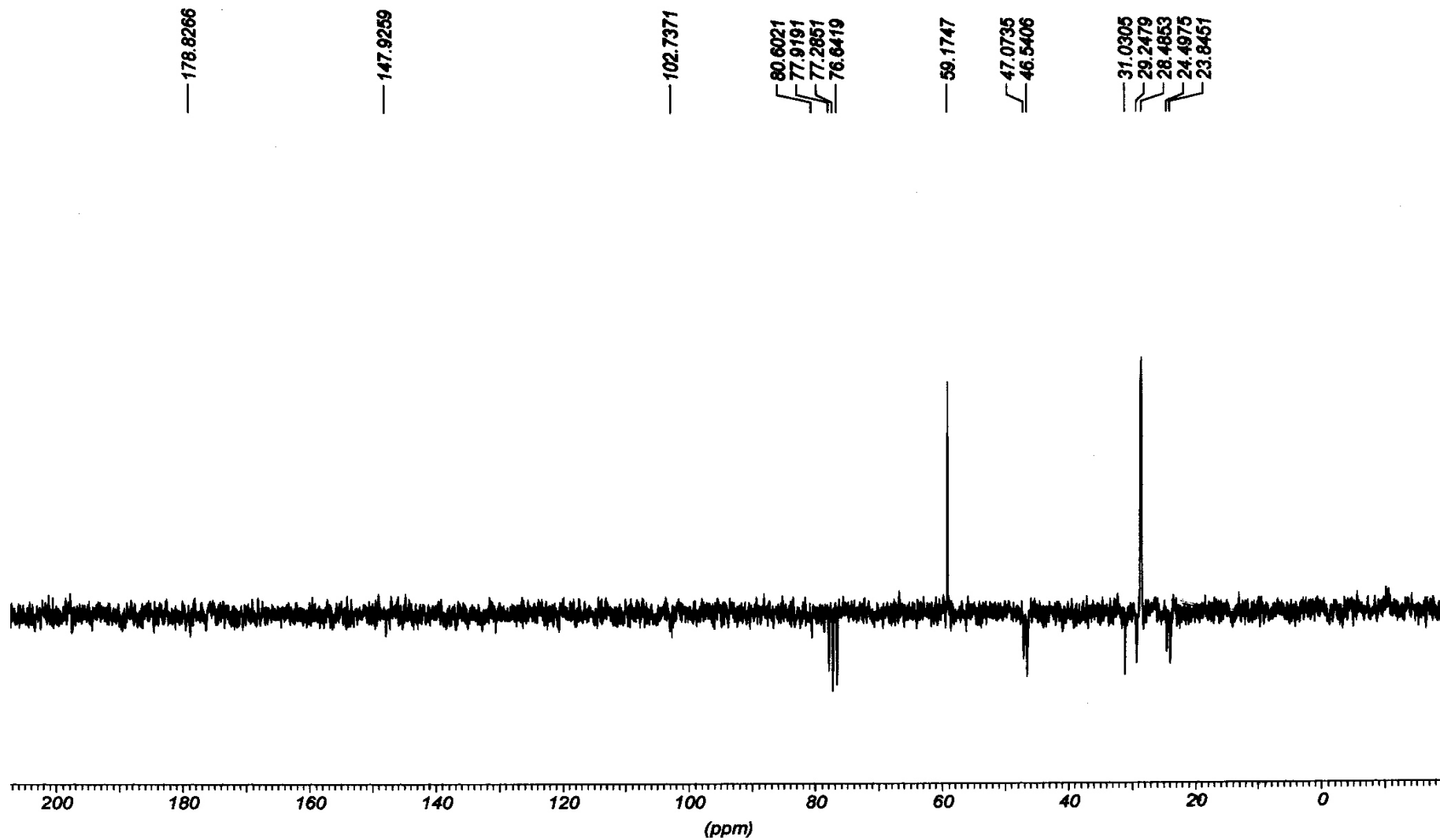


LAB. RMN IQ/UFRJ - Opr. Adriana
1H/CDCI3 200 MHz- 07 MAIO 2004
RCR-PRO-BOC - Rogério-27/Edson

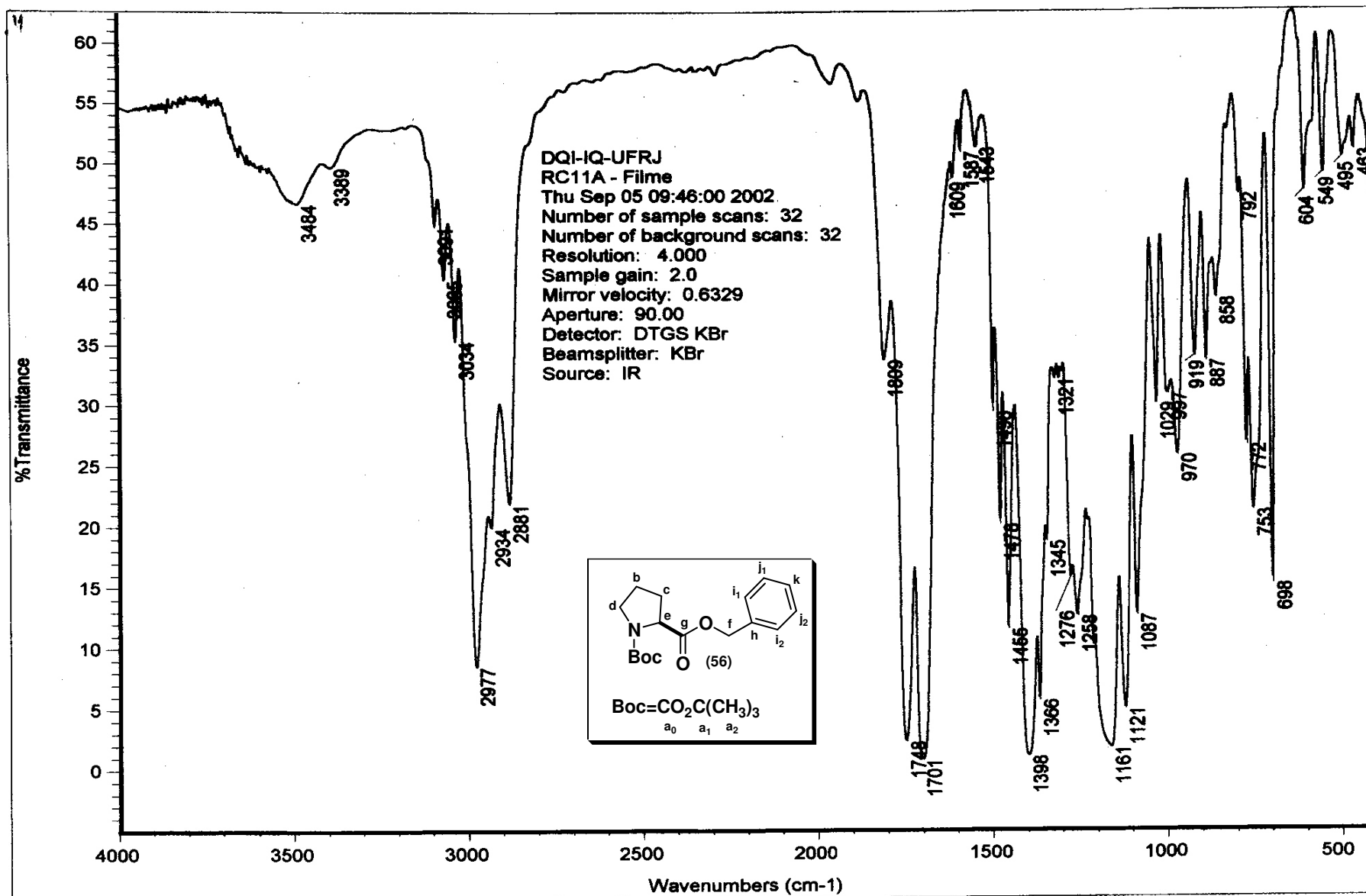


Espectro nº 35: Espectro de RMN ^1H Boc-L-Pro-OH (55) em CDCl_3

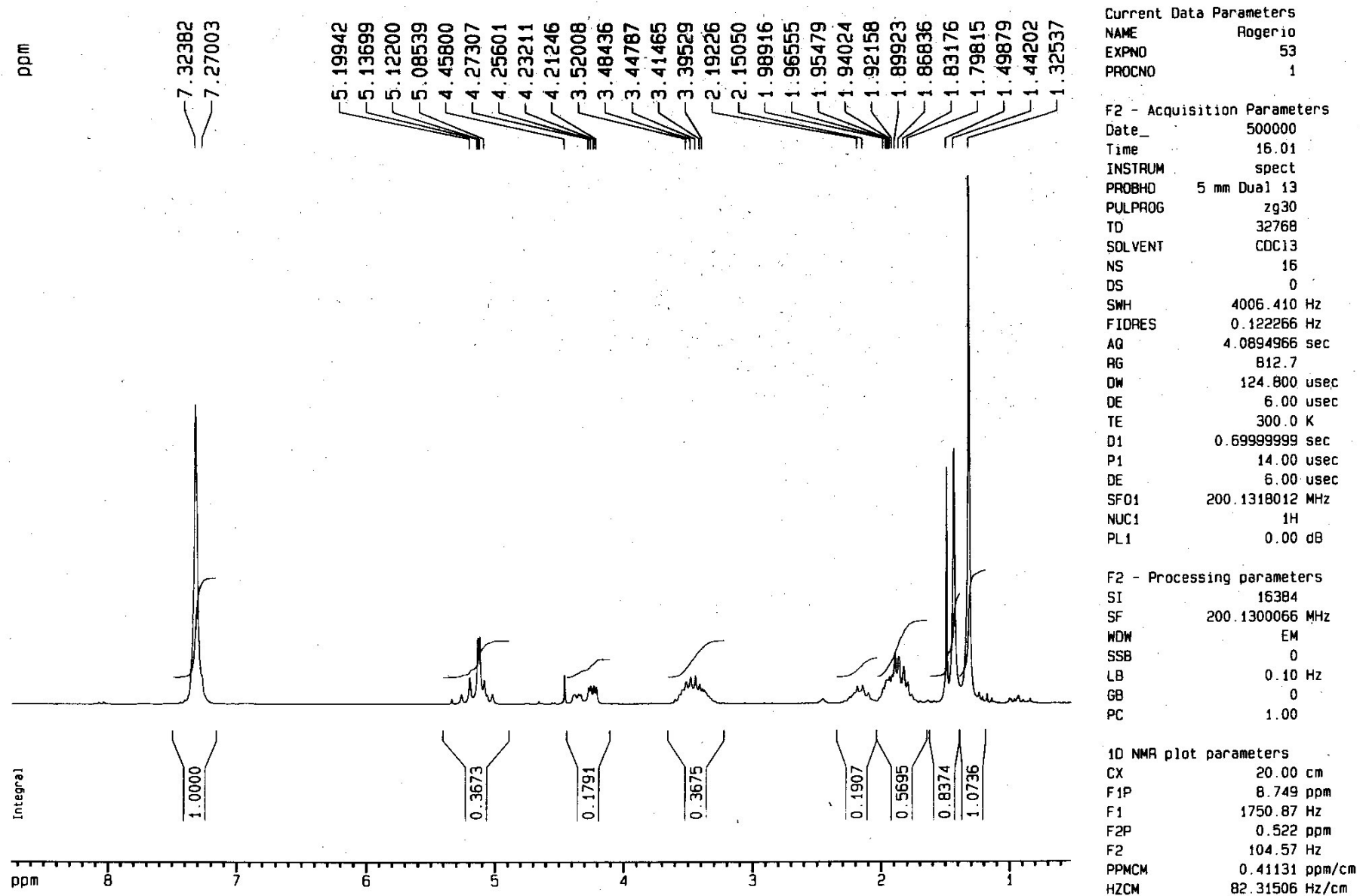
LAB. RMN IQ/UFRJ - Opr. Adriana
Pendant/CDCl₃ 50 MHz - 07 MAIO 2004
RCR-PRO-BOC - Rogério-28/Edson

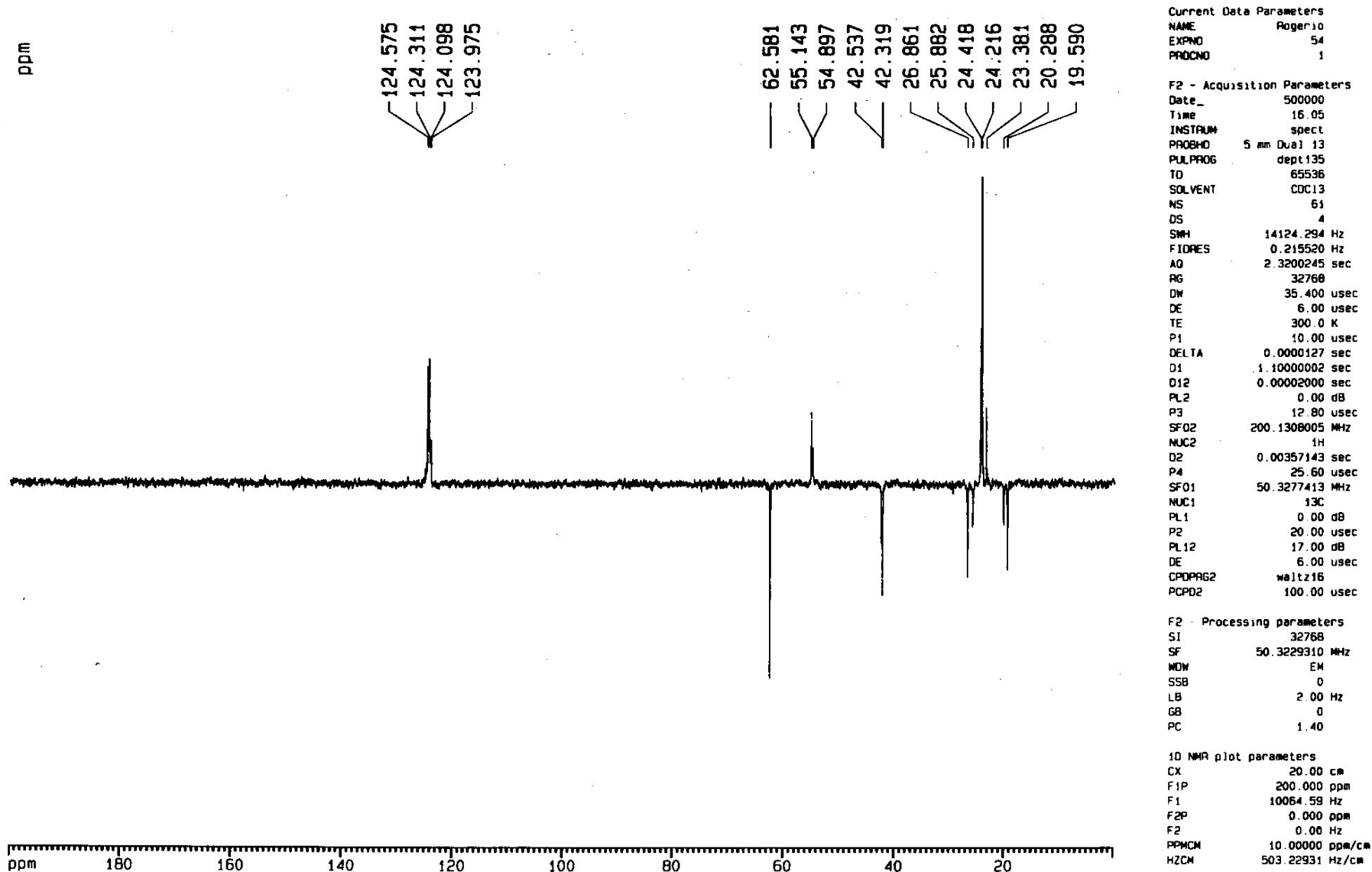


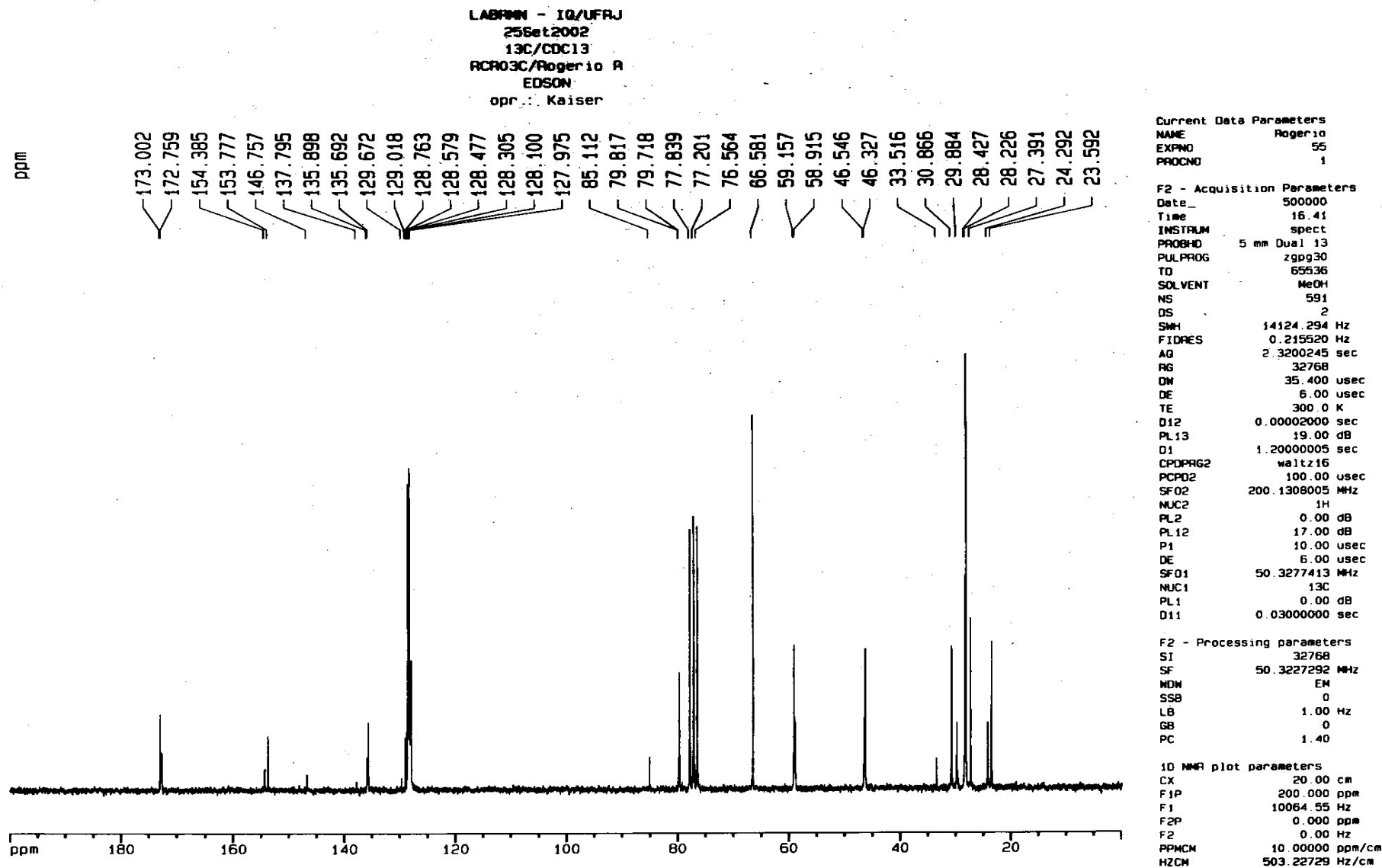
Espectro nº 36: Espectro de PENDANT Boc-L-Pro-OH (55) em CDCl₃

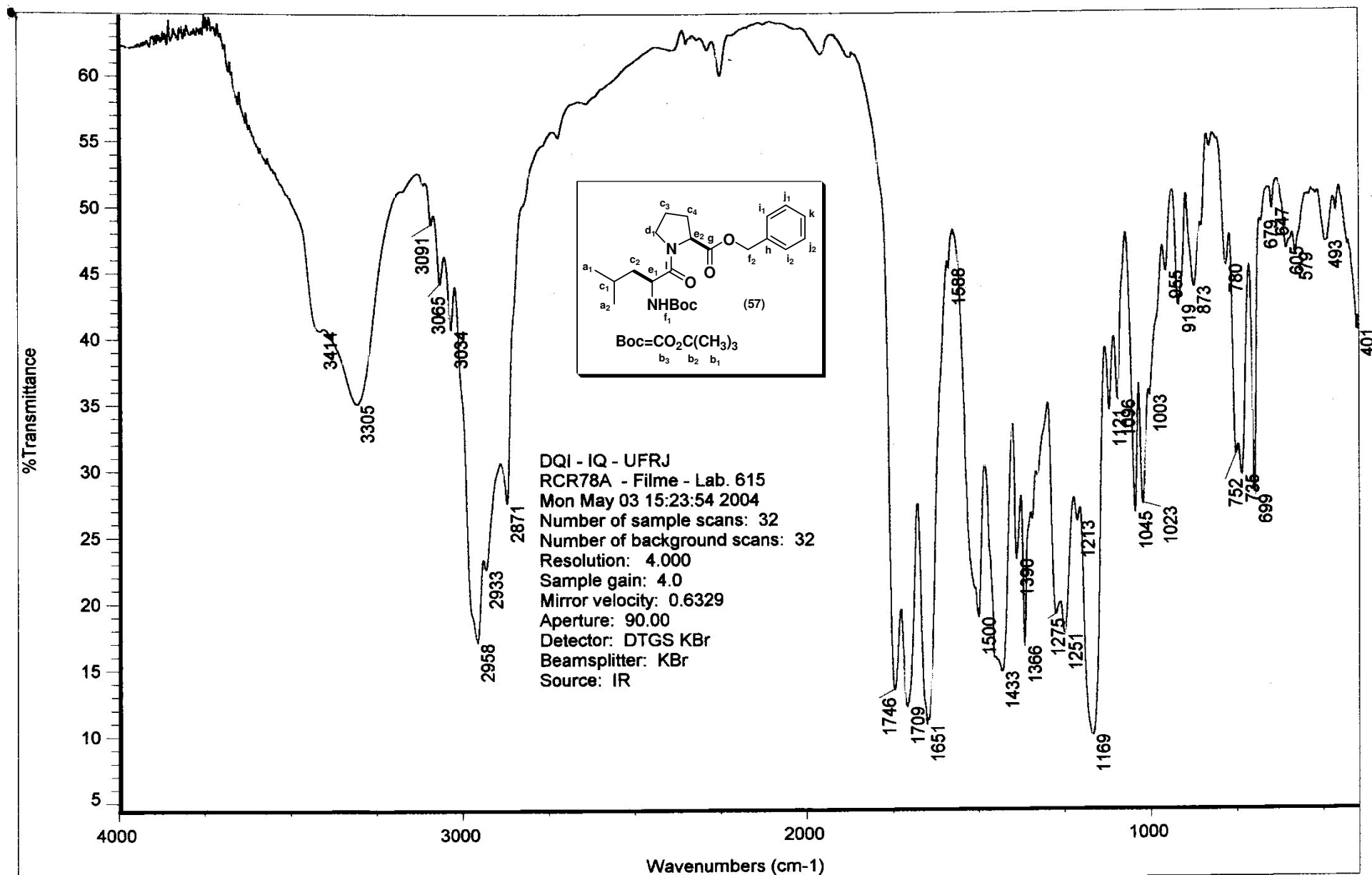


Espectro nº 37: Espectro de IV do Boc-L-Pro-OBn (56)

Espectro nº 38: Espectro de RMN ¹H Boc-L-Pro-OBn (**56**) em CDCl₃

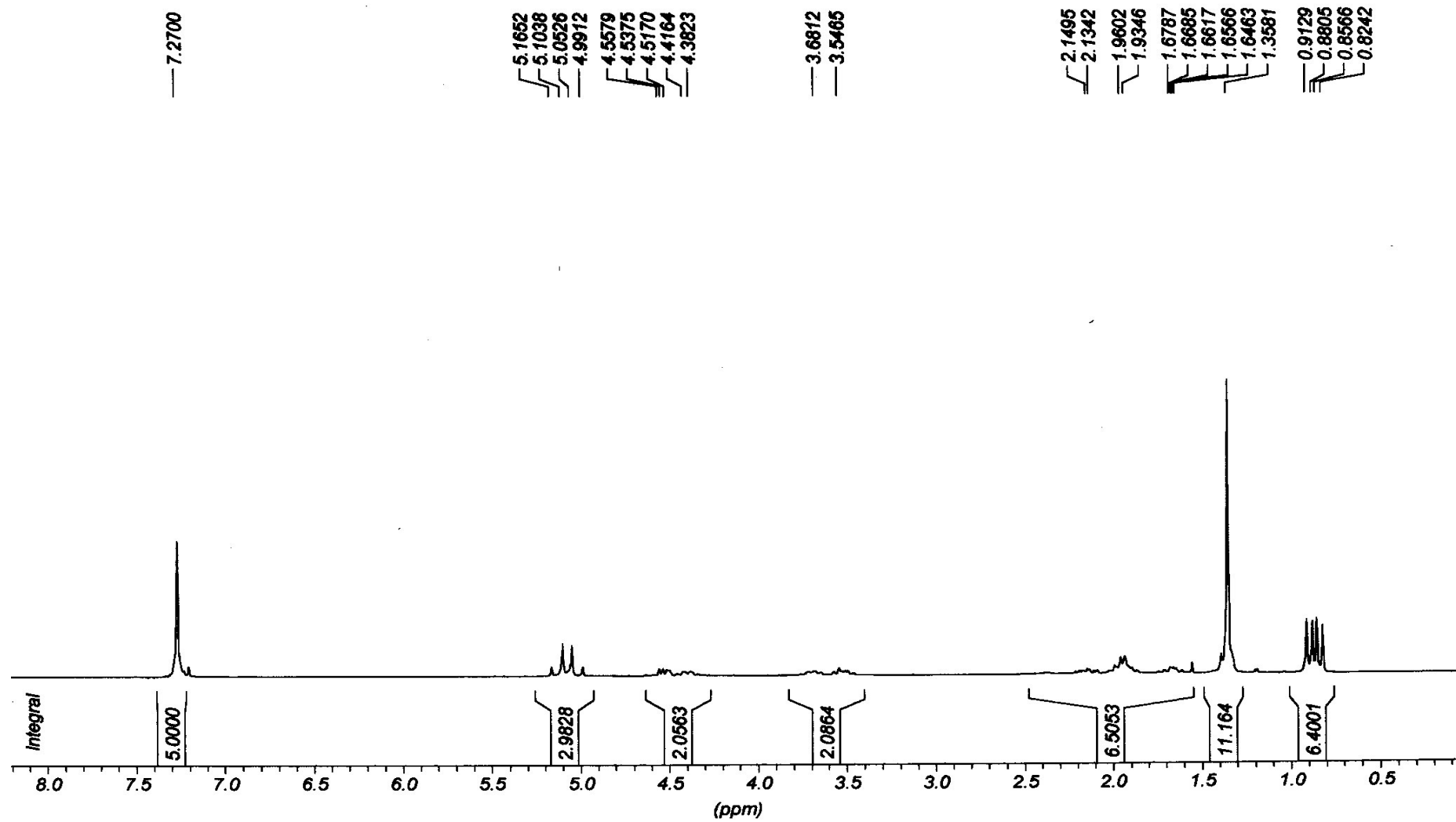
Espectro n^o 39: Espectro de DEPT 135 Boc-L-Pro-OBn (**56**) em CDCl₃

Espectro nº 40: Espectro de RMN ^{13}C Boc-L-Pro-OBn (56) em CDCl_3



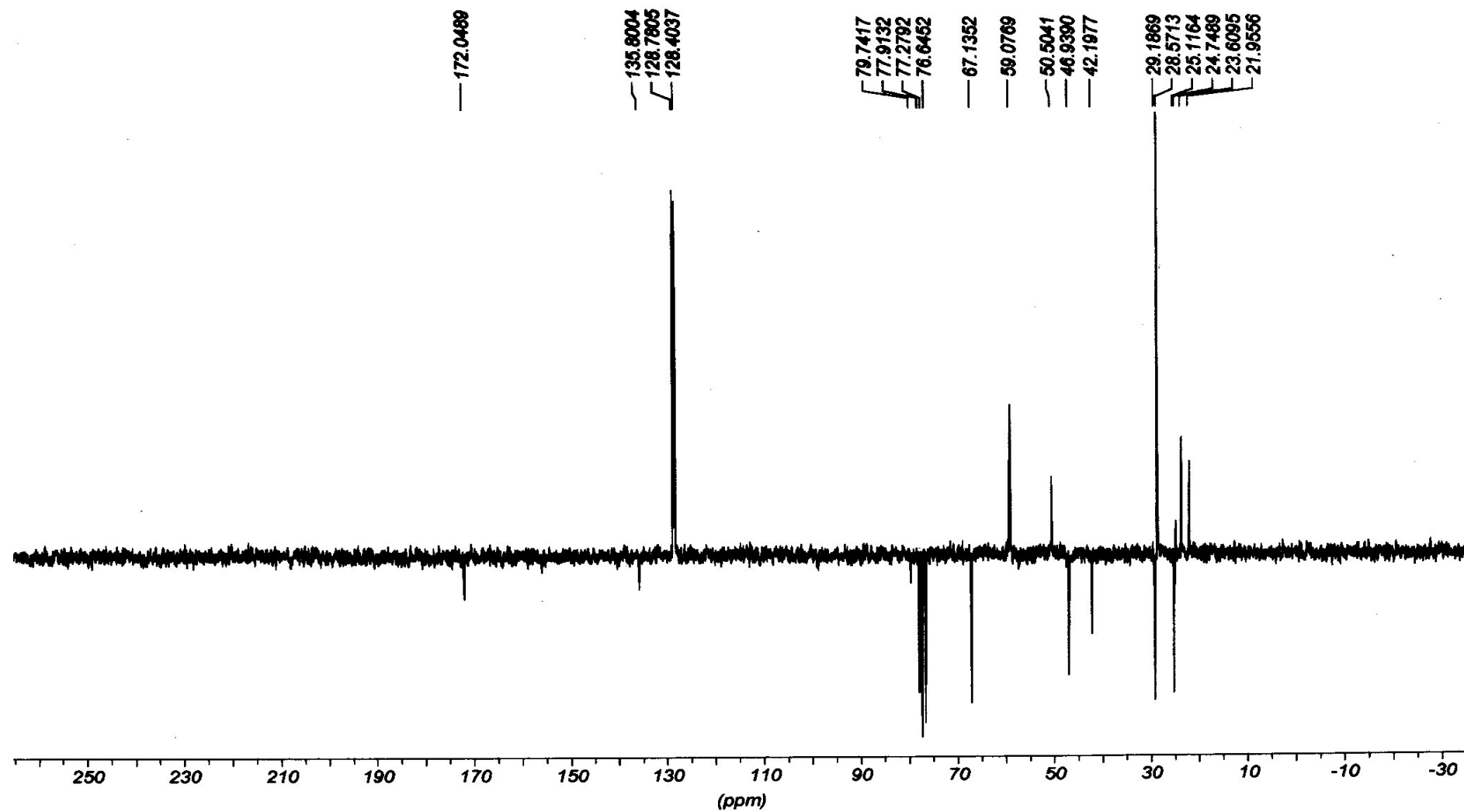
Espectro nº 41: Espectro de IV do Boc-L-Leu-L-Pro-OBn (57)

LABRMN - IQ/UFRJ opr.: Adriana
1H/CDCI3 200 MHz - 20/ABR/04
amostra: RCR78A - Rogério-23 / Edson

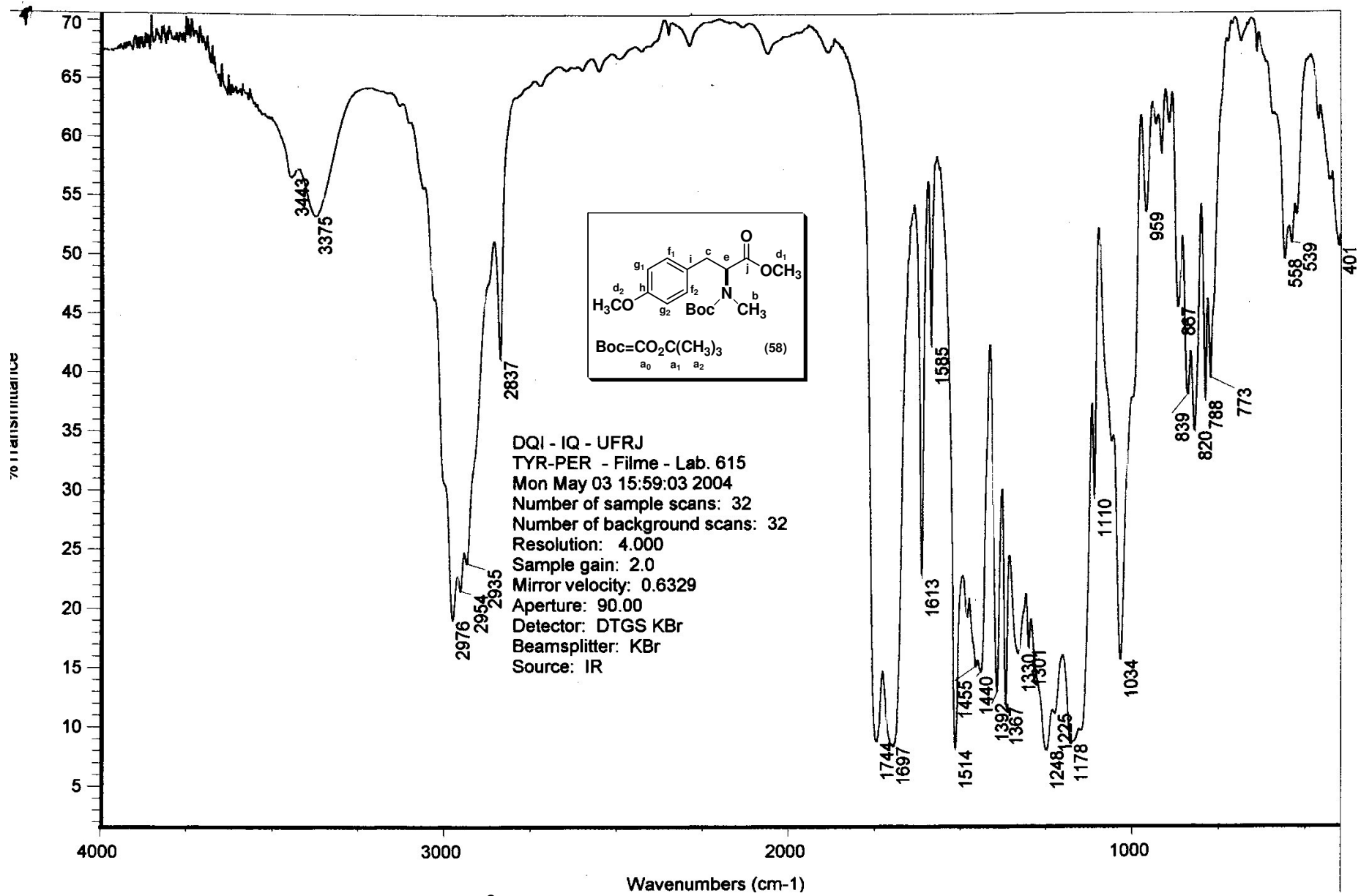


Espectro nº 42: Espectro de RMN ^1H Boc-L-Leu-L-Pro-OBn (**57**) em CDCl_3

LABRMN - IQ/UFRJ opr.: Adriana
PENDANT/CDCl₃ - 20/ABR04
amostra: RCR78A - Rogério-24 / Edeon

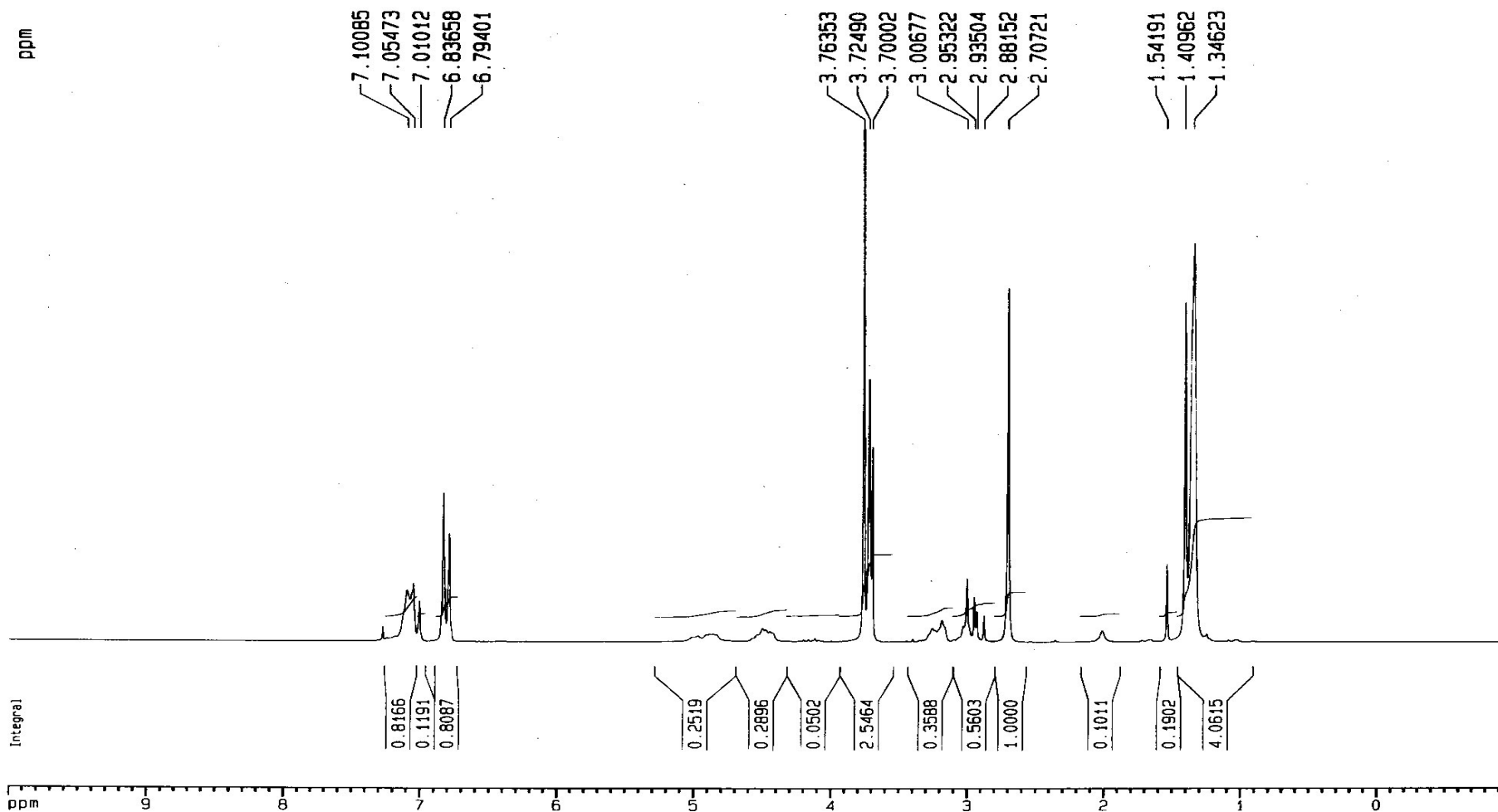


Espectro nº 43: Espectro de PENDANT Boc-L-Leu-L-Pro-OBn (57) em CDCl₃



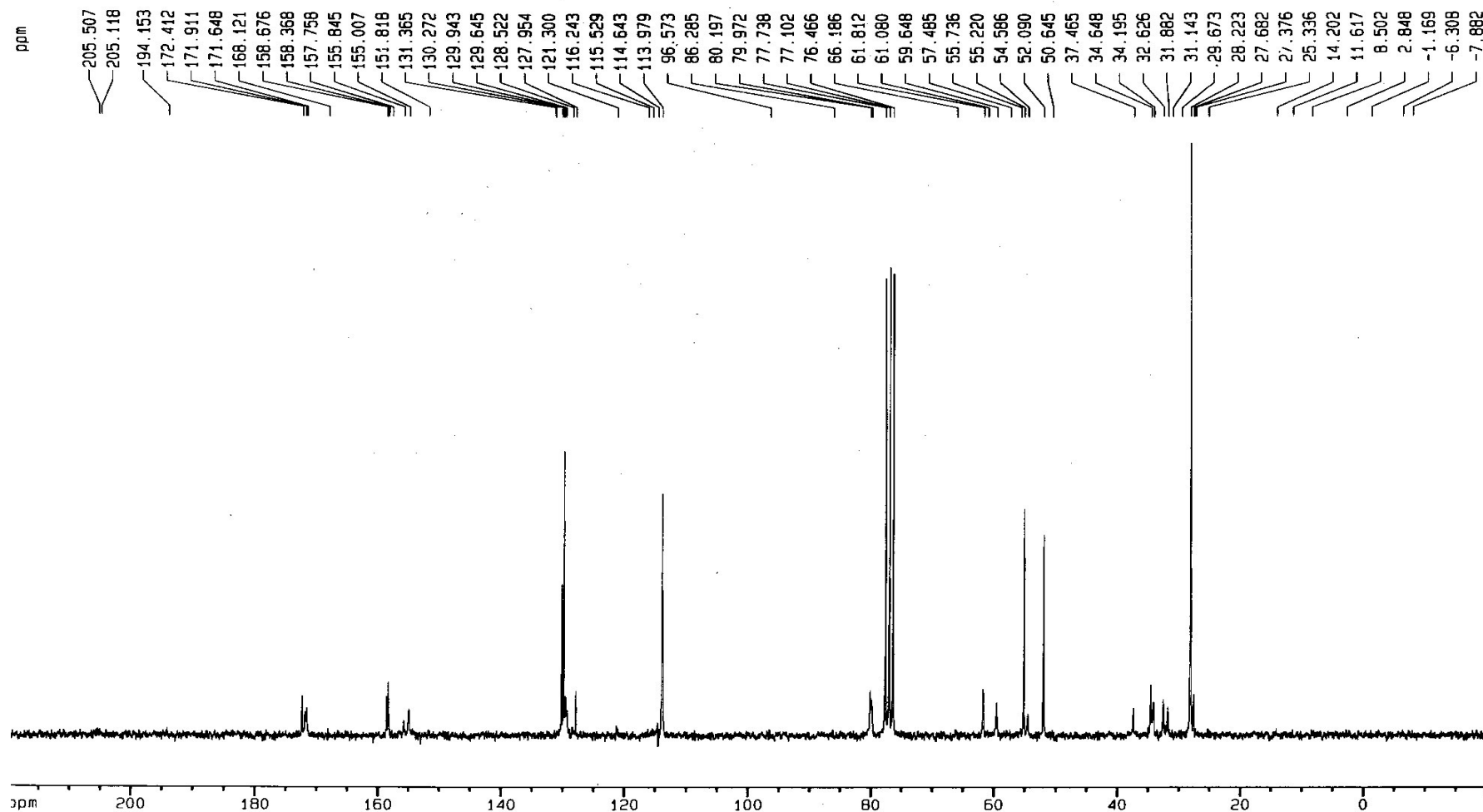
Espectro nº 44: Espectro de IV do Boc-L-MeTyr(Me)-OMe (58)

LABRMN IQ/UFRJ - Opr. Adriana Mendes
1H/CDC13 - 25 MAIO 2005 (DPX200)
TIR-PER - Rogerio-58/Edson

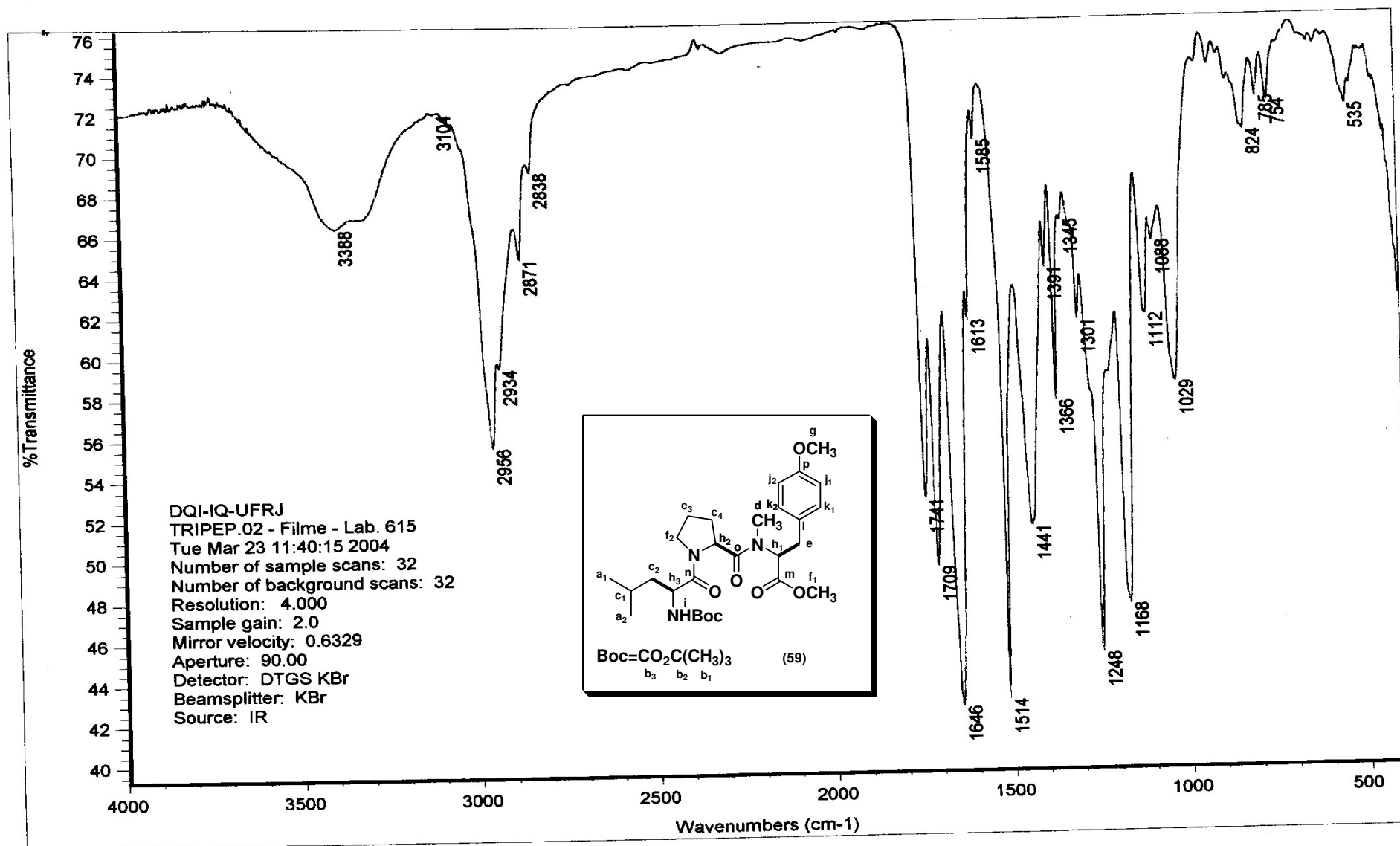


Espectro nº 45: Espectro de RMN ^1H Boc-L-MeTyr(Me)-OMe (**58**) em CDCl_3

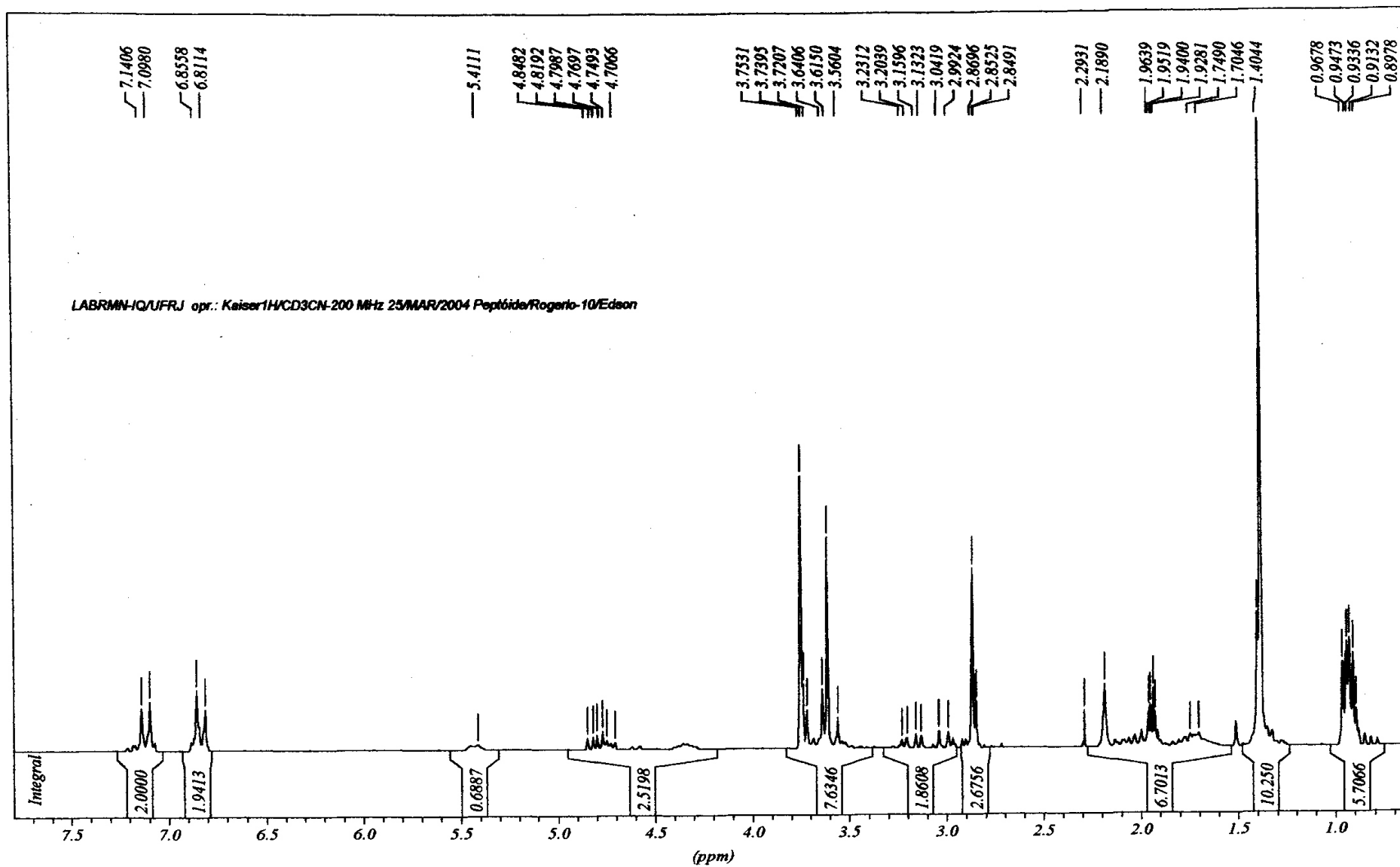
LABRMN IQ/UFRJ - Opr. Adriana Mendes
13C/CDC13 - 25 MAIO 2005 (DPX200)
TIR-PER - Rogerio-59/Edson

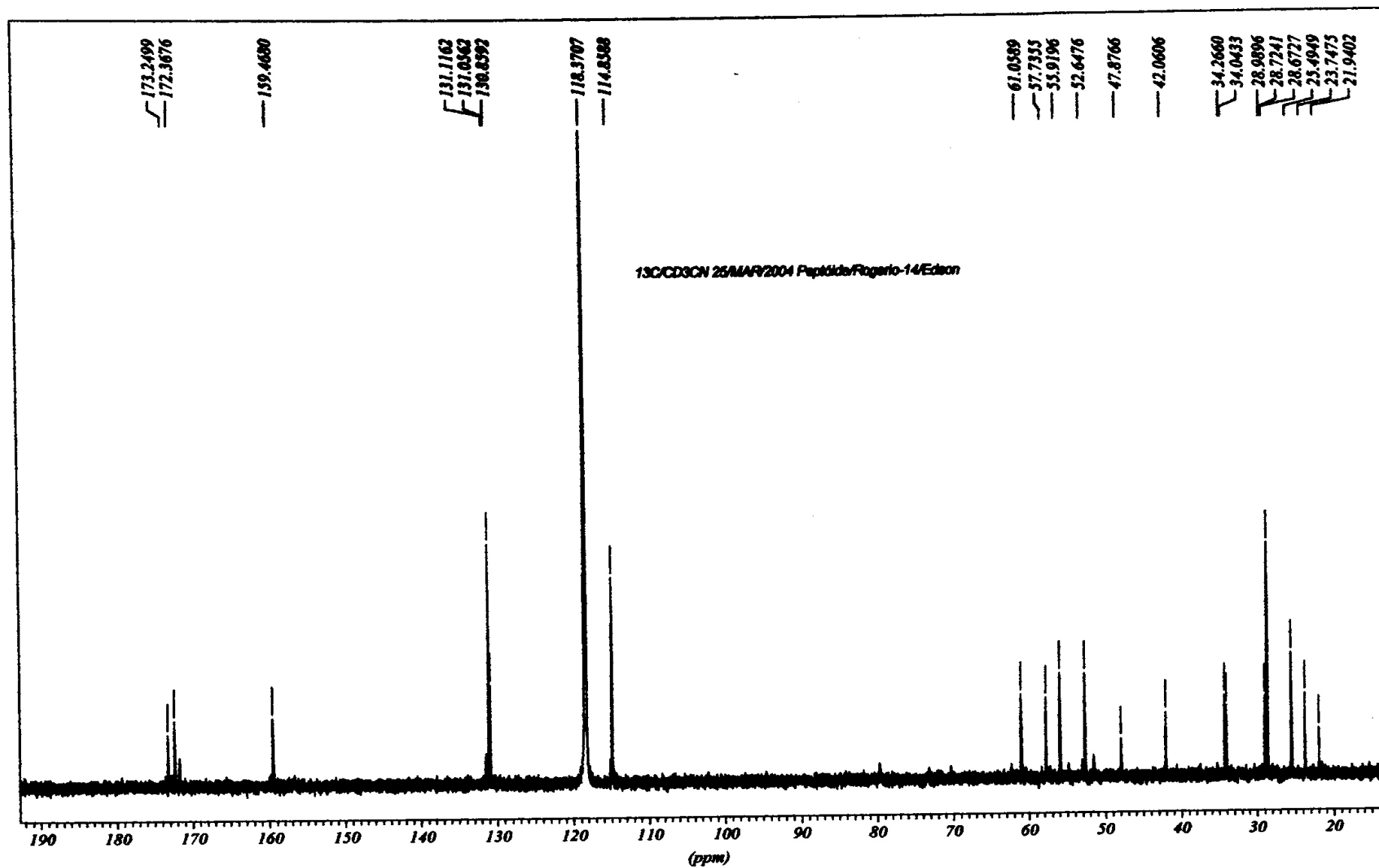


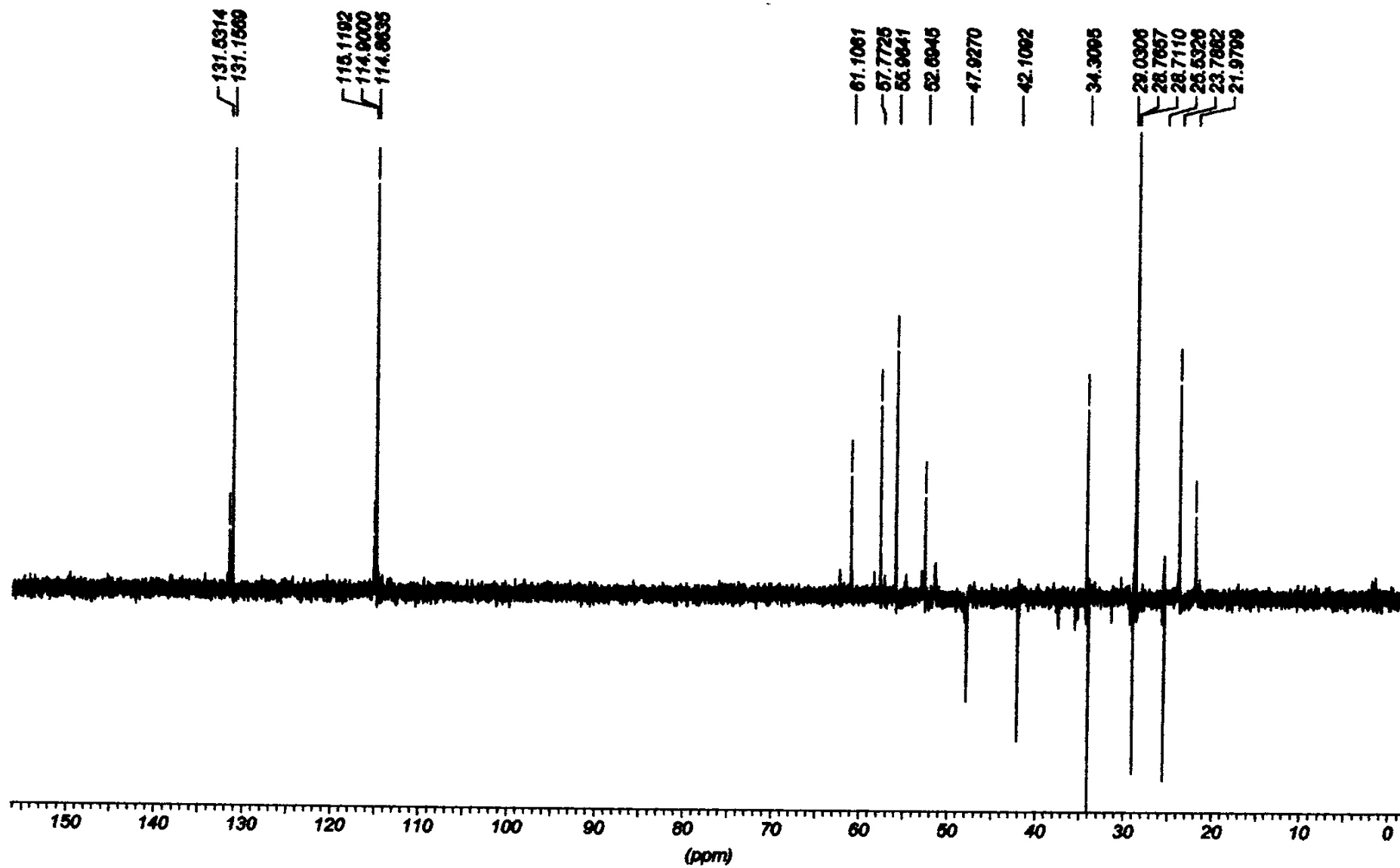
Espectro nº 46: Espectro de RMN ^{13}C Boc-L-MeTyr(Me)-OMe (**58**) em CDCl_3

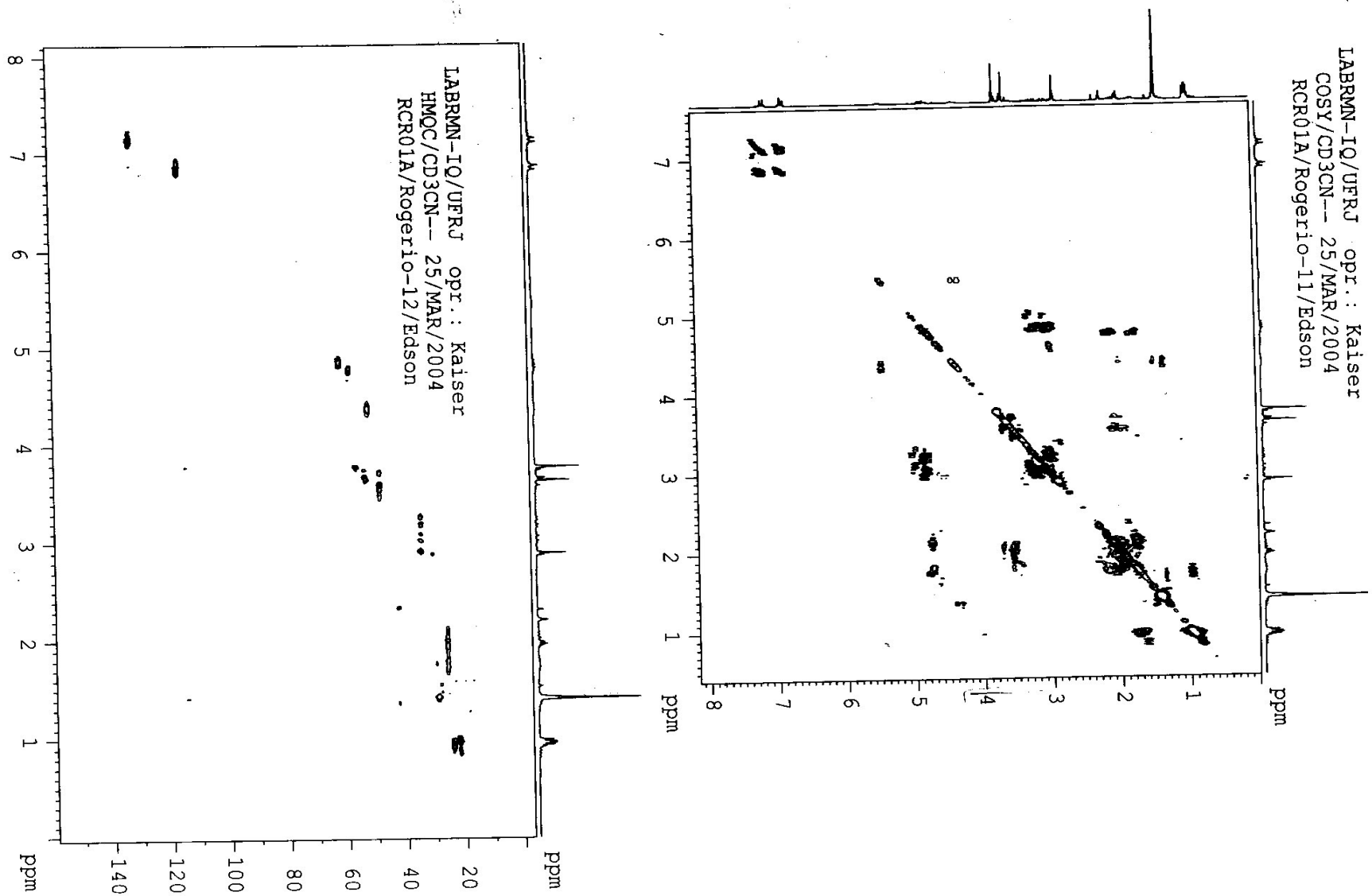


Espectro nº 47: Espectro de IV do Tripeptídeo (59)

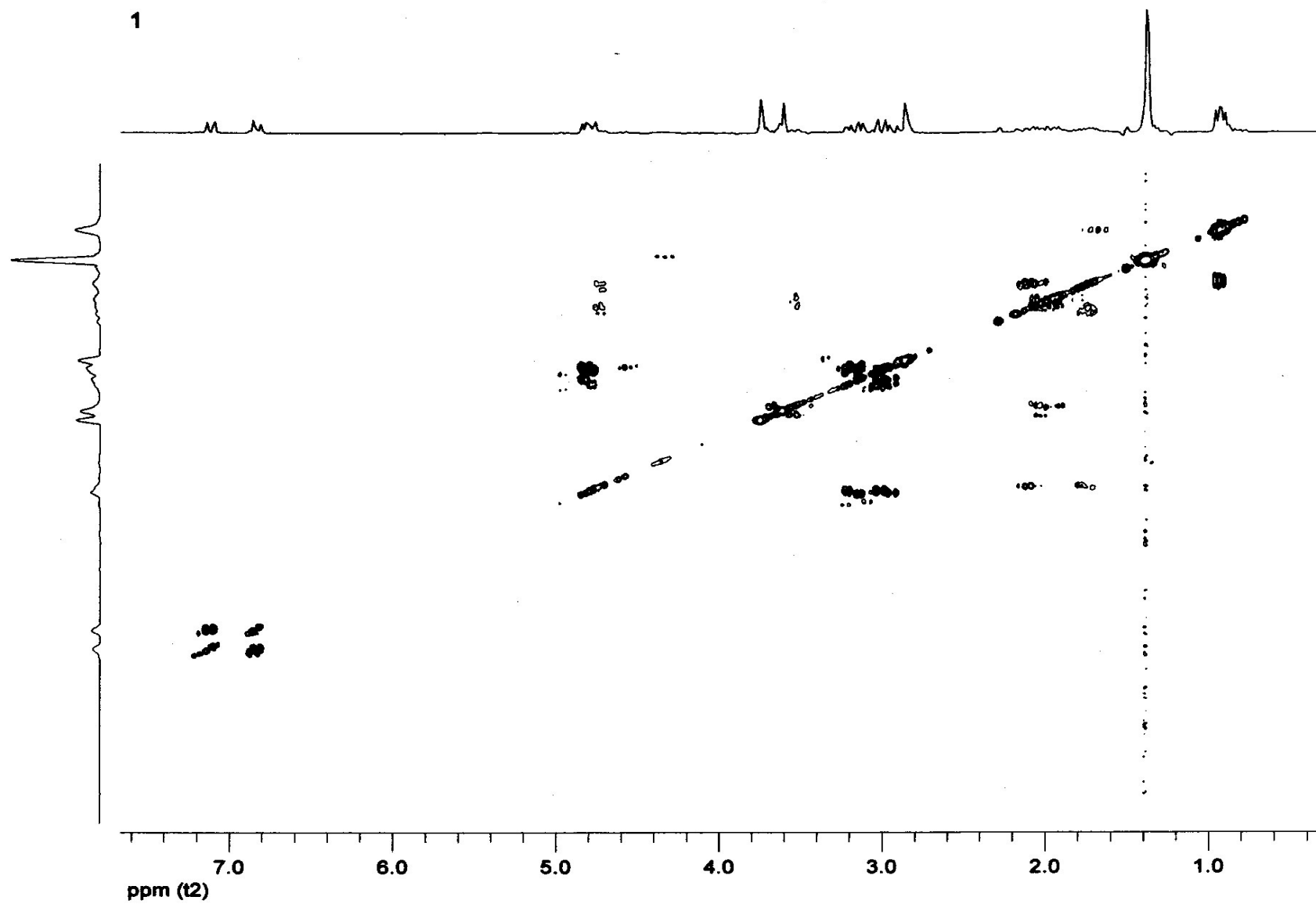
Espectro nº 48: Espectro de RMN ^1H do Tripeptídeo (59) CDCl_3

Espectro nº 49: Espectro de RMN ^{13}C Tripeptídeo (59) em CD_3CN

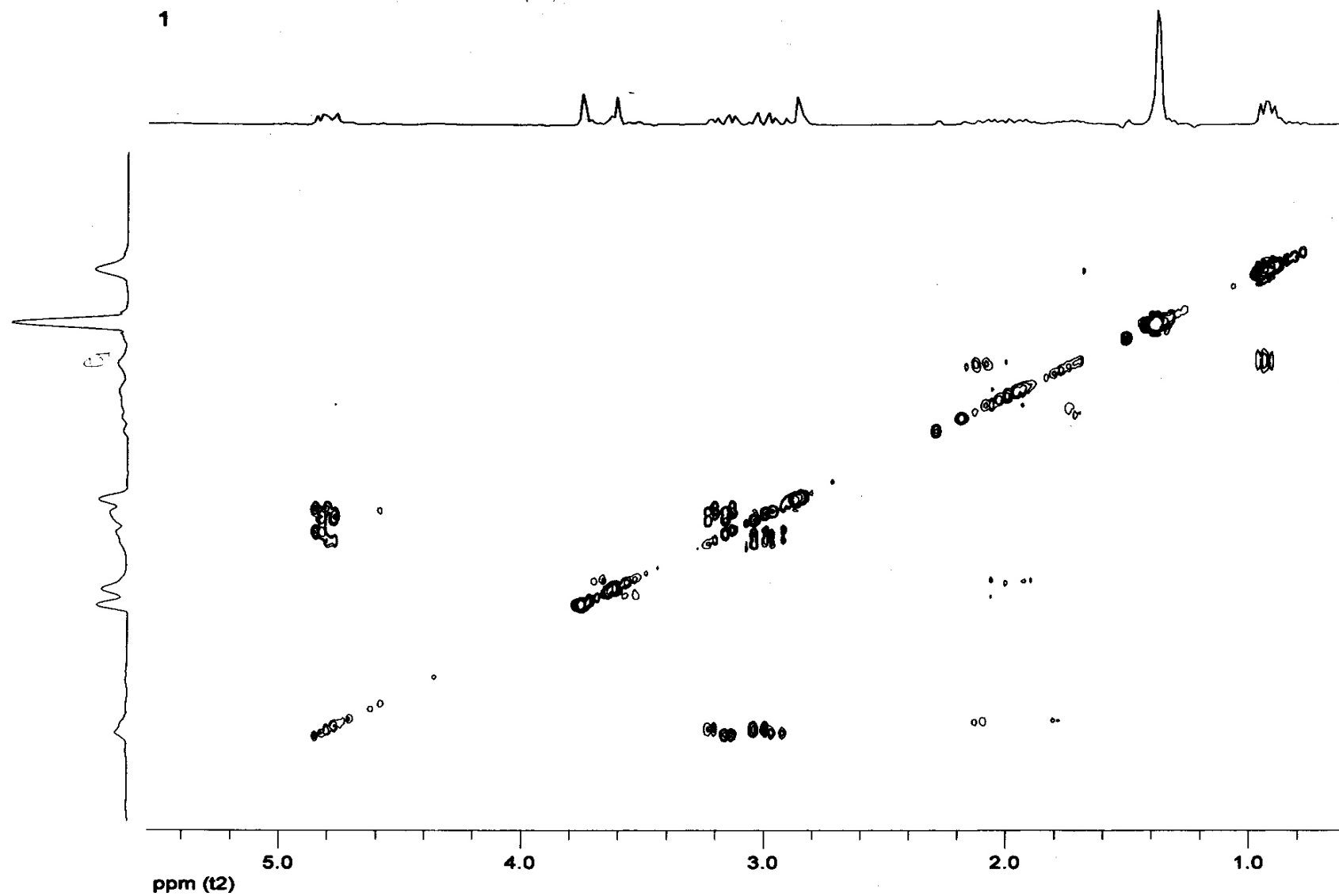
Espectro n^o 50: Espectro de DEPT 135 do Tripeptídeo (59) em CD₃CN



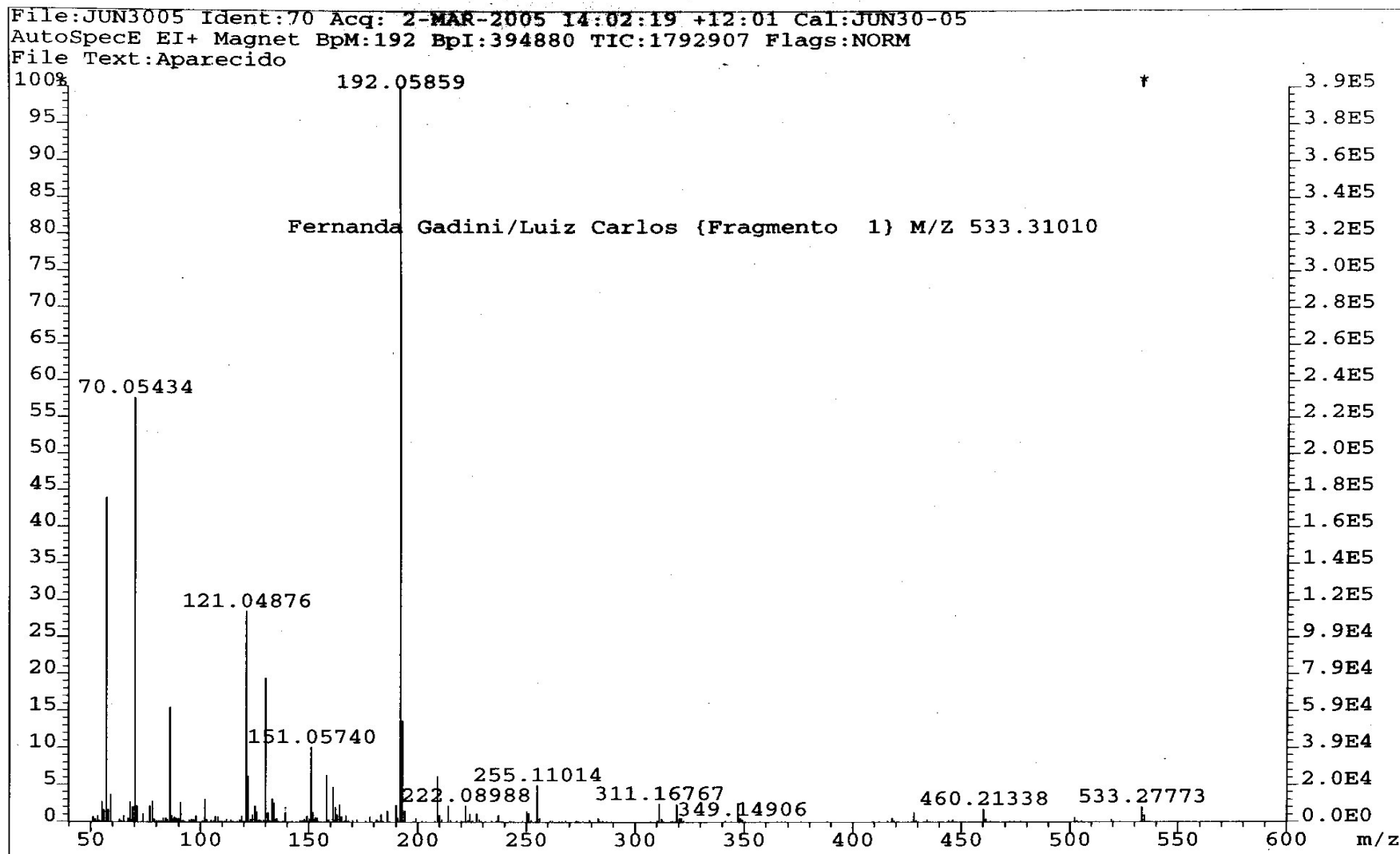
Espectro nº 51: Espectro de COSY e HMQC do Tripeptídeo (59) em CD₃CN



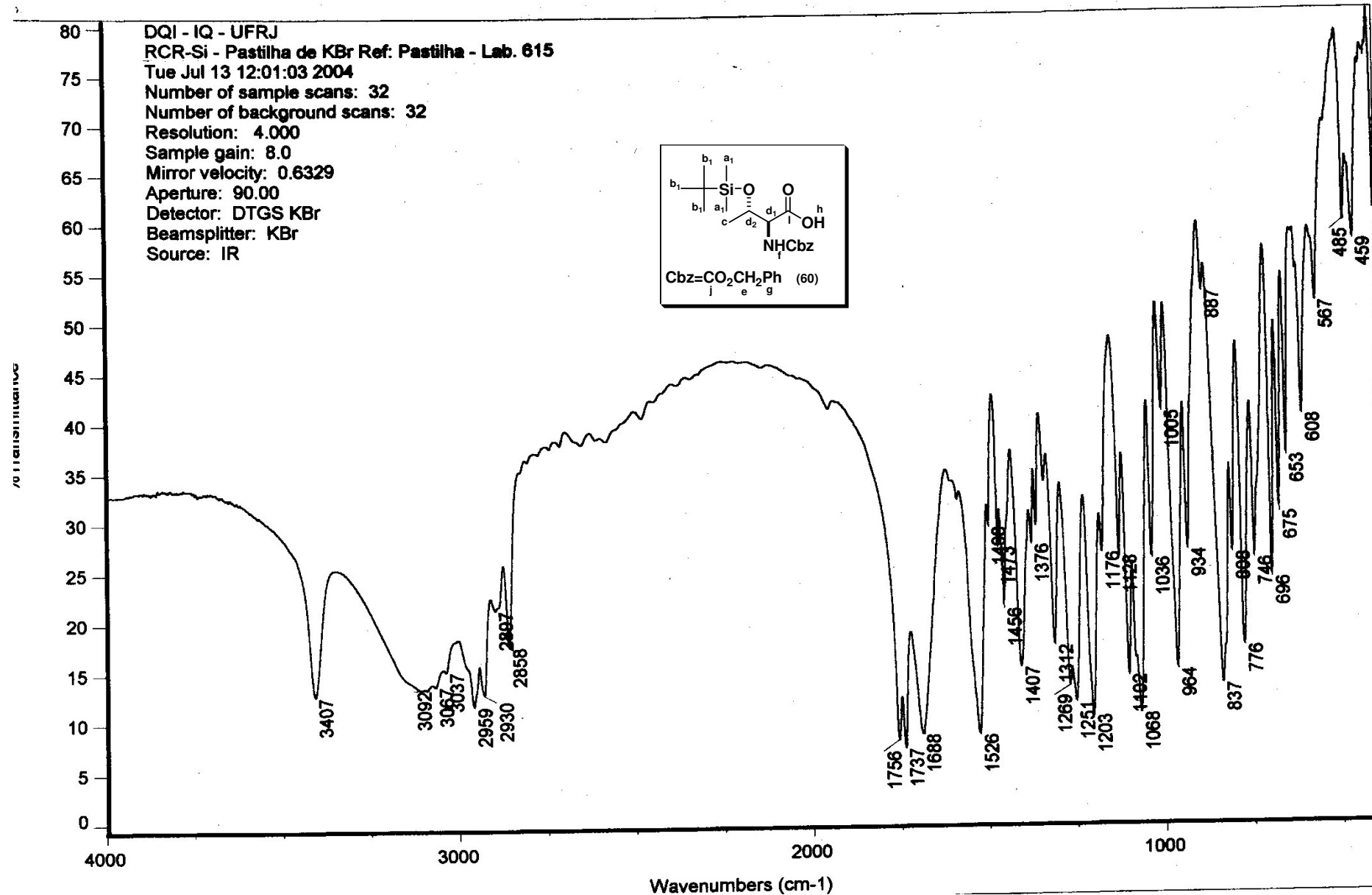
Espectro nº 52: Espectro expandido de COSY do Tripeptídeo (**59**) em CD₃CN



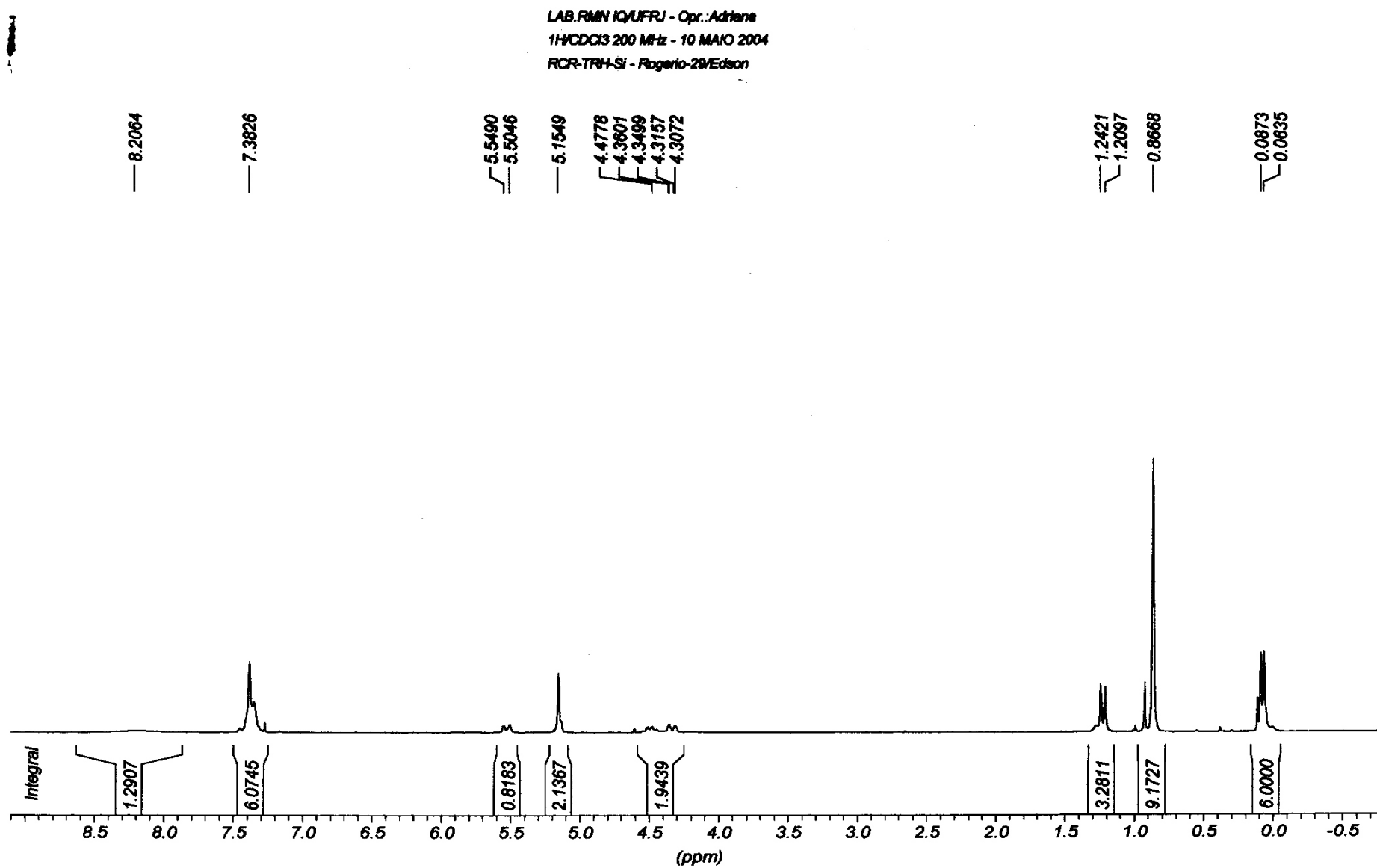
Espectro nº 53: Espectro expandido de COSY do Tripeptídeo (59) em CDCl_3

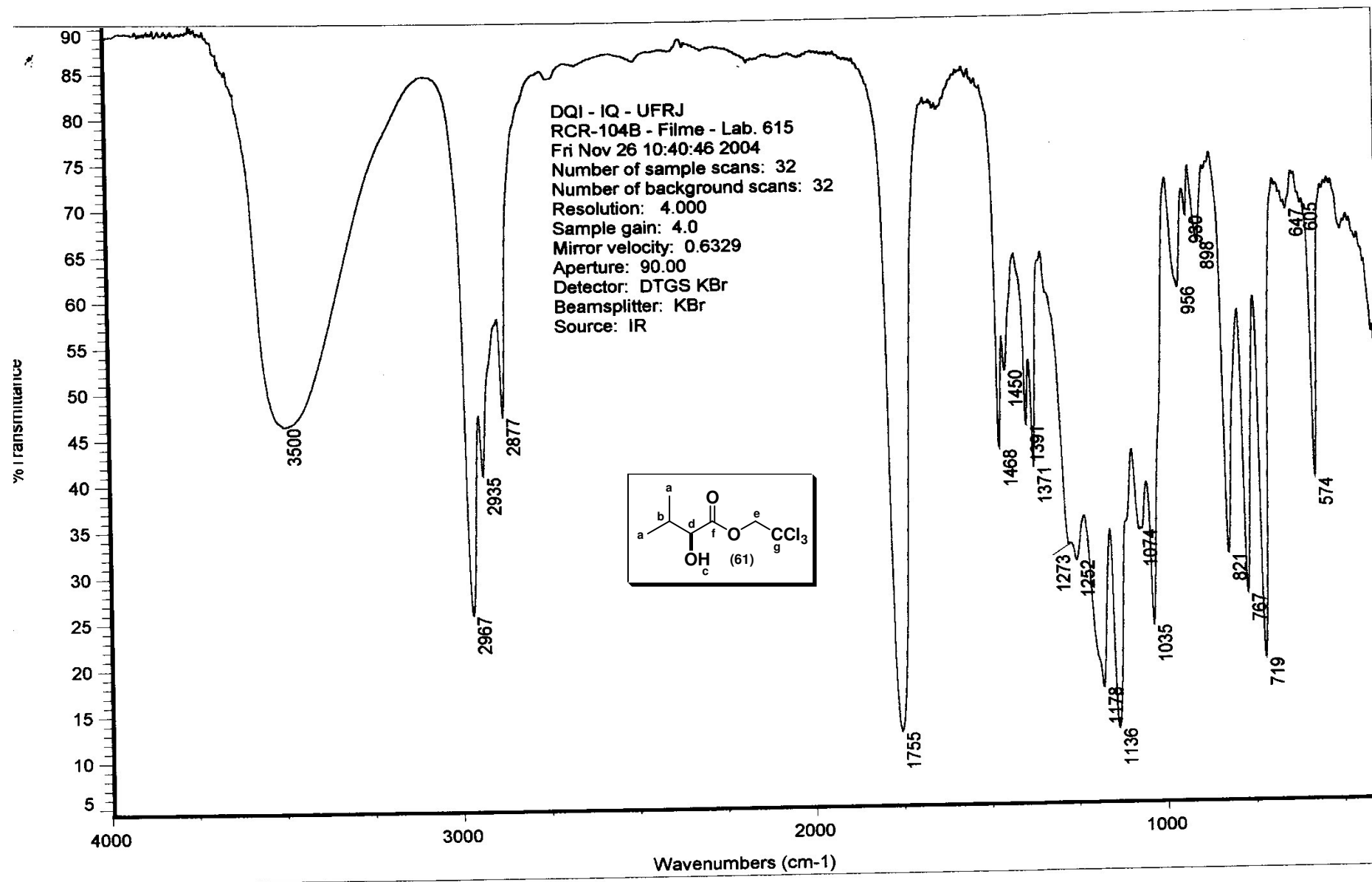


Espectro nº 54: Espectro de massas do Tripeptídeo (59)



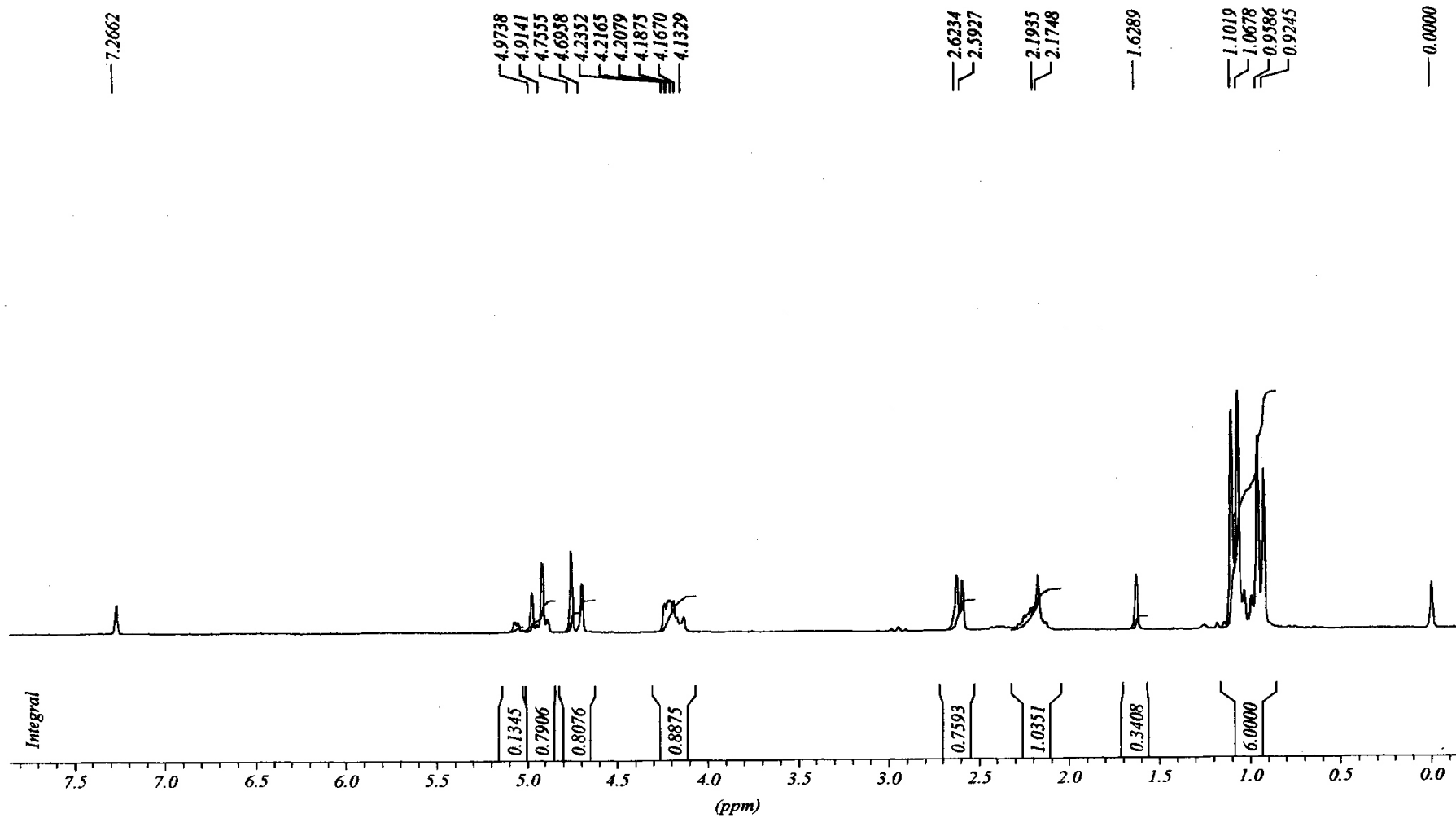
Espectro nº 55: Espectro de IV do Cbz-Thr(TBS)-OH (60)

Espectro nº 56: Espectro de RMN ¹H do Cbz-Thr(TBS)-OH (**60**) em CDCl₃

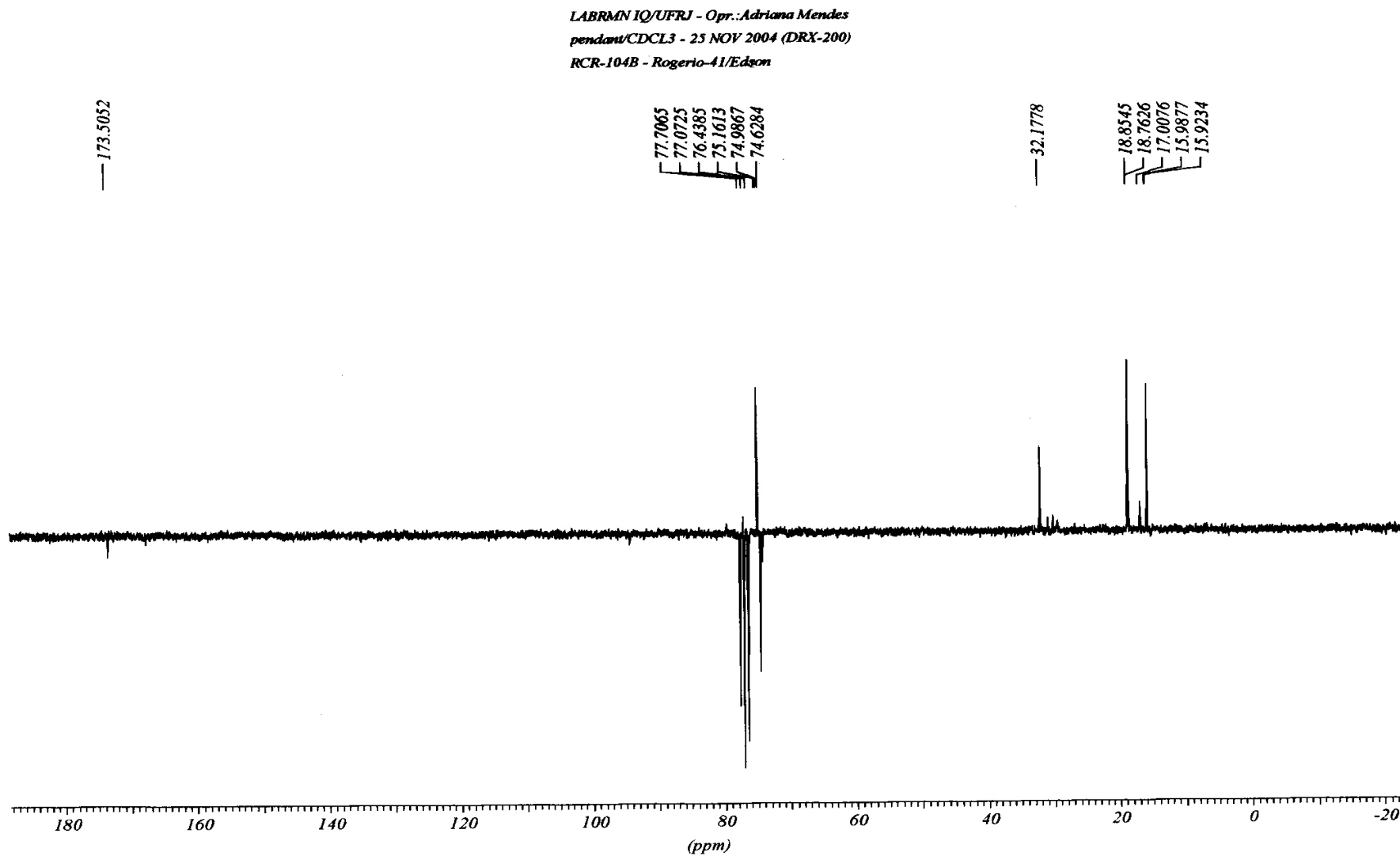


Espectro nº 57: Espectro de IV do (2S)-Hiv-OTce (61)

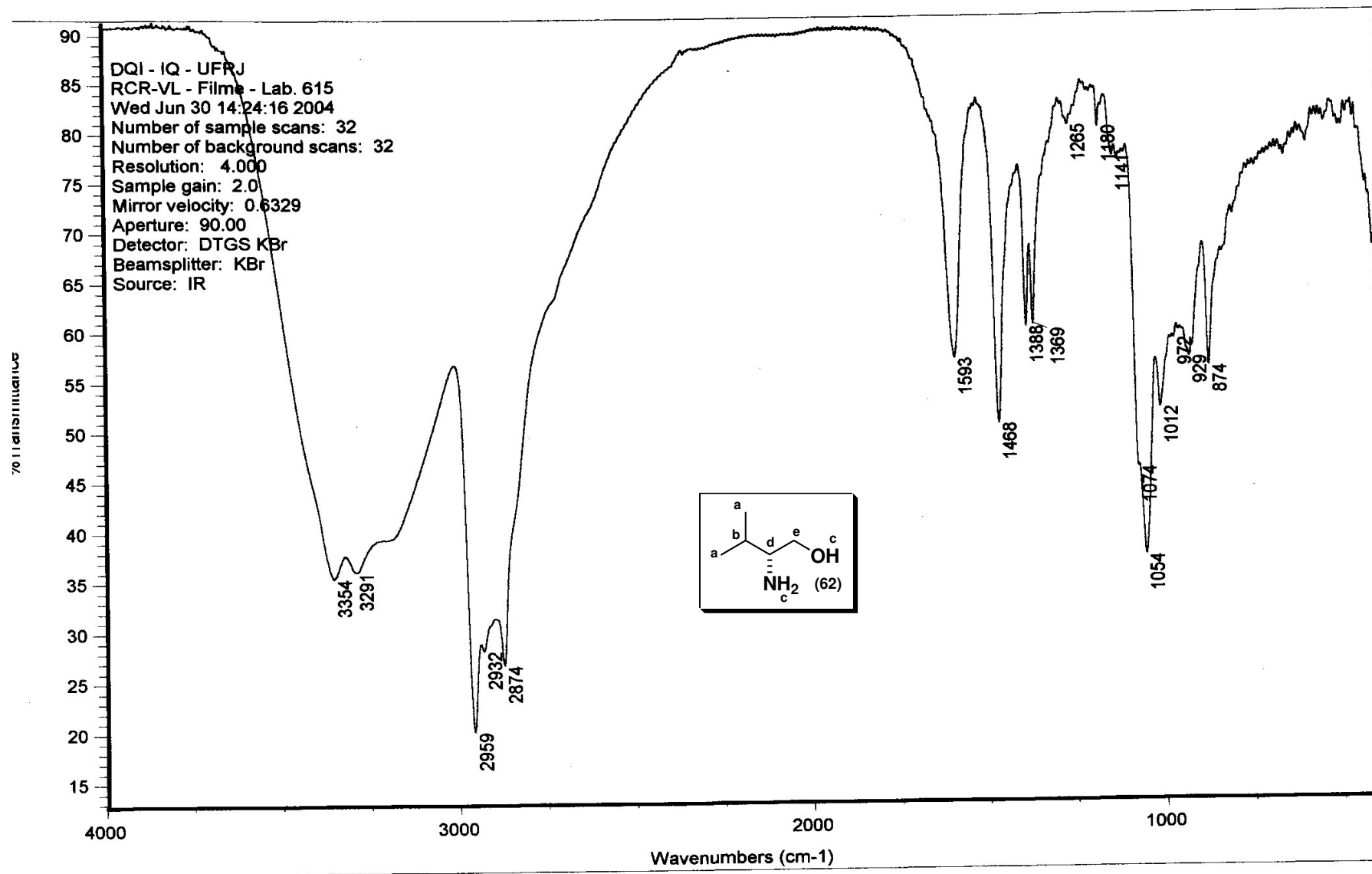
LABRMN IQ/UFRJ - Opr.: Adriana Mendes
1H/CDCl3 - 25 NOV 2004 (DRX-200)
RCR-104B - Rogério-40/Edson



Espectro n° 58: Espectro de RMN ^1H do (2S)-Hiv-OTce (**61**) em CDCl_3

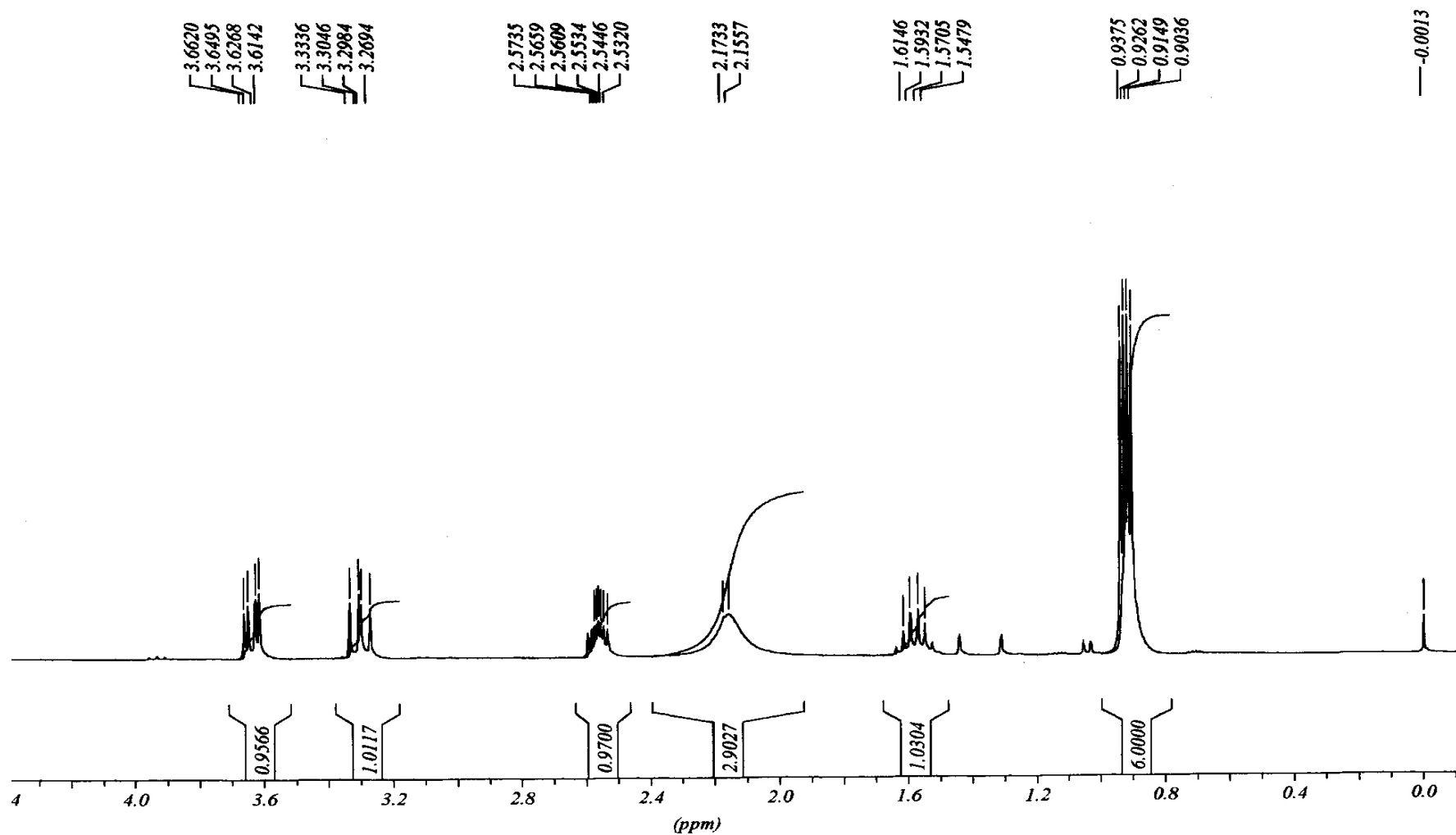


Espectro nº 59: Espectro de PENDANT do (2S)-Hiv-OTce (**61**) em CDCl₃

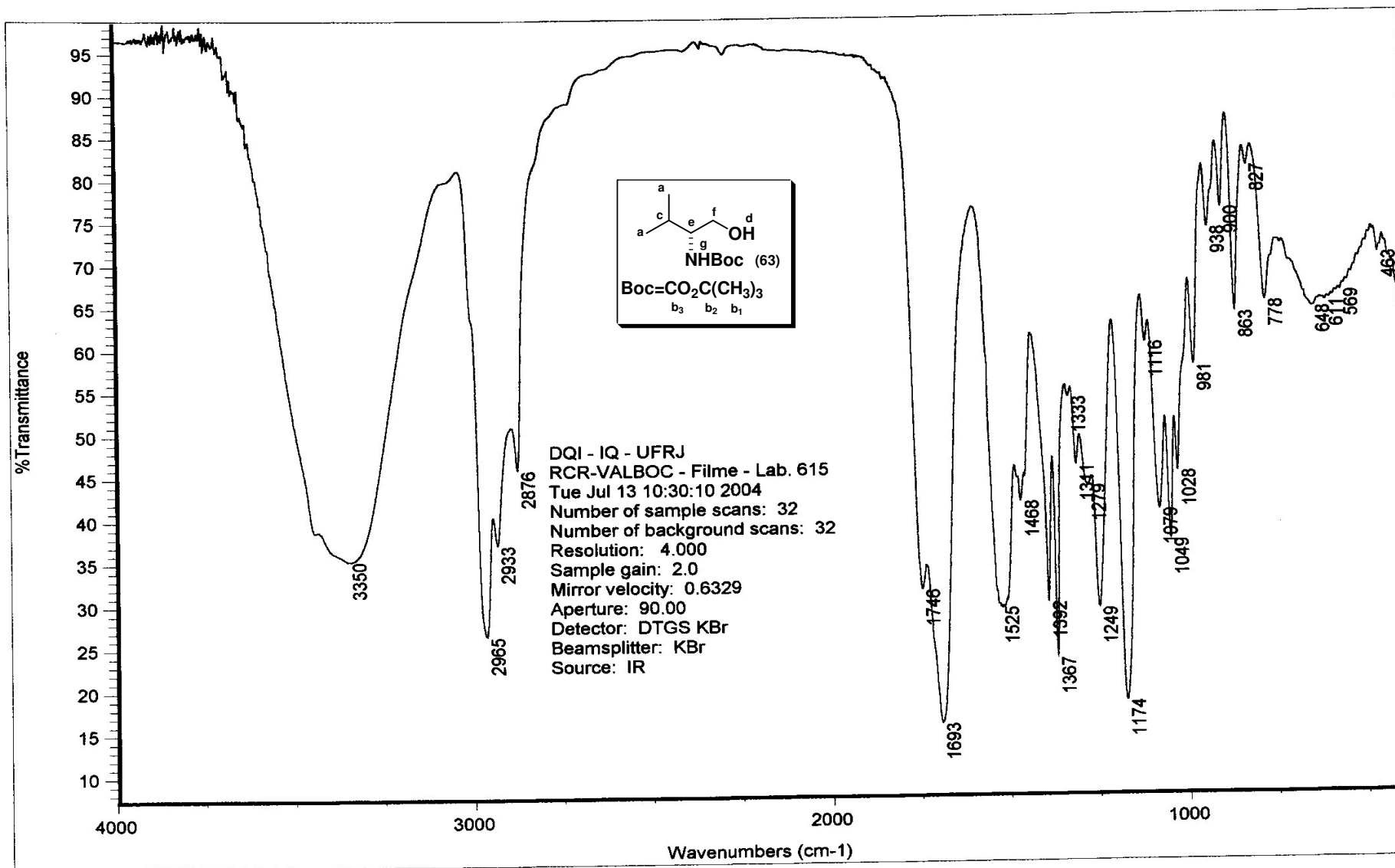


Espectro nº 60: Espectro de IV do D-Valinol (62)

LABRMN - IQ/UFRJ Opr.: Adriana Mendes
1H/CDCL3 - 09 JUL 2004 (300MHZ)
D-Valinol - Rogerio-40/Edson

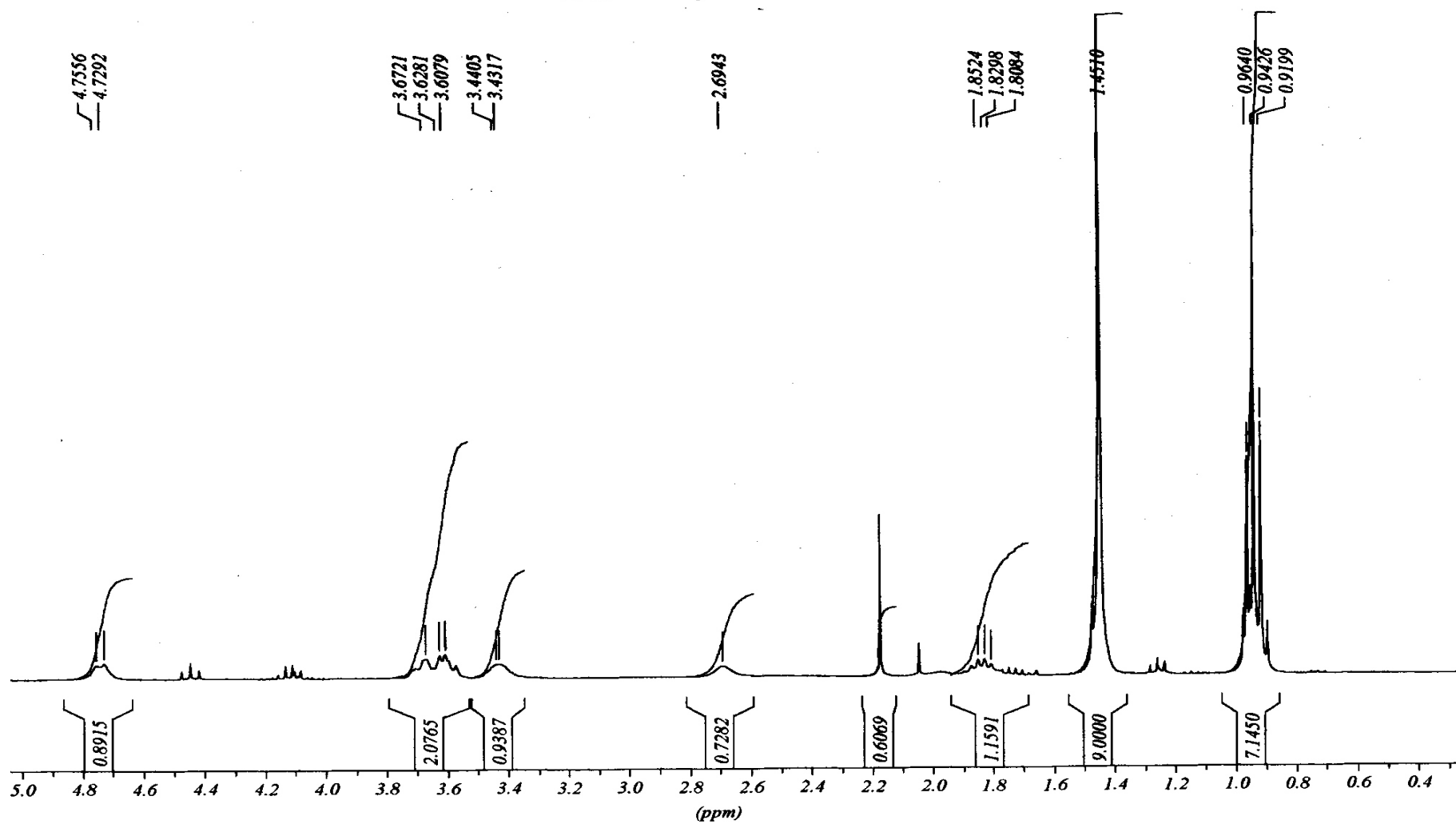


Espectro nº 61: Espectro de RMN ^1H do D-Valinol (62) em CDCl_3



Espectro nº 62: Espectro de IV do Boc-D-Valinol (63)

LABRMN - IQ/UFRJ Opr.: Adriana Mendes
1H/CDCl3 - 09 JUL 2004 (300MHZ)
D-Boc-Valinol- Rogério-41/Edson

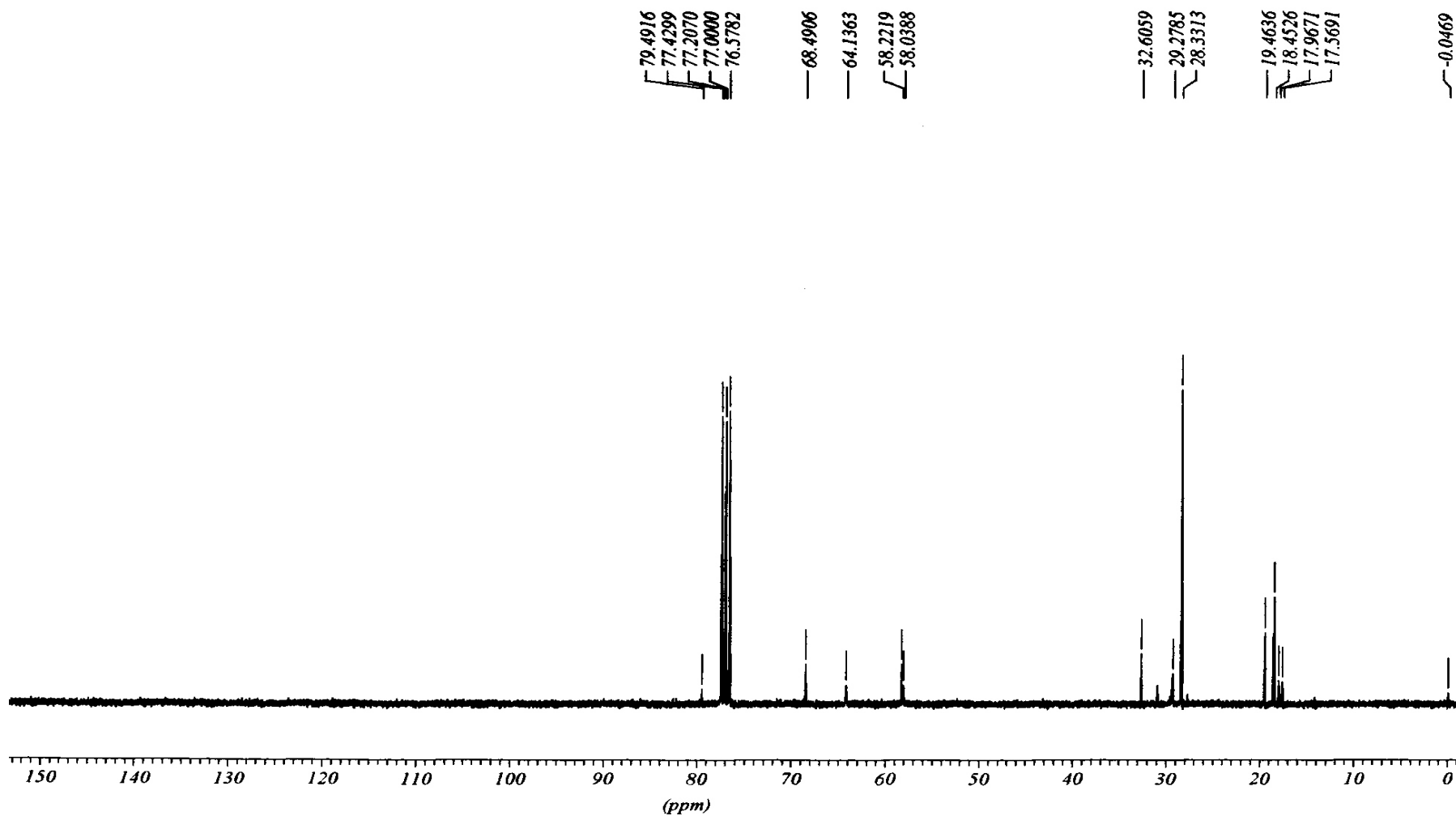


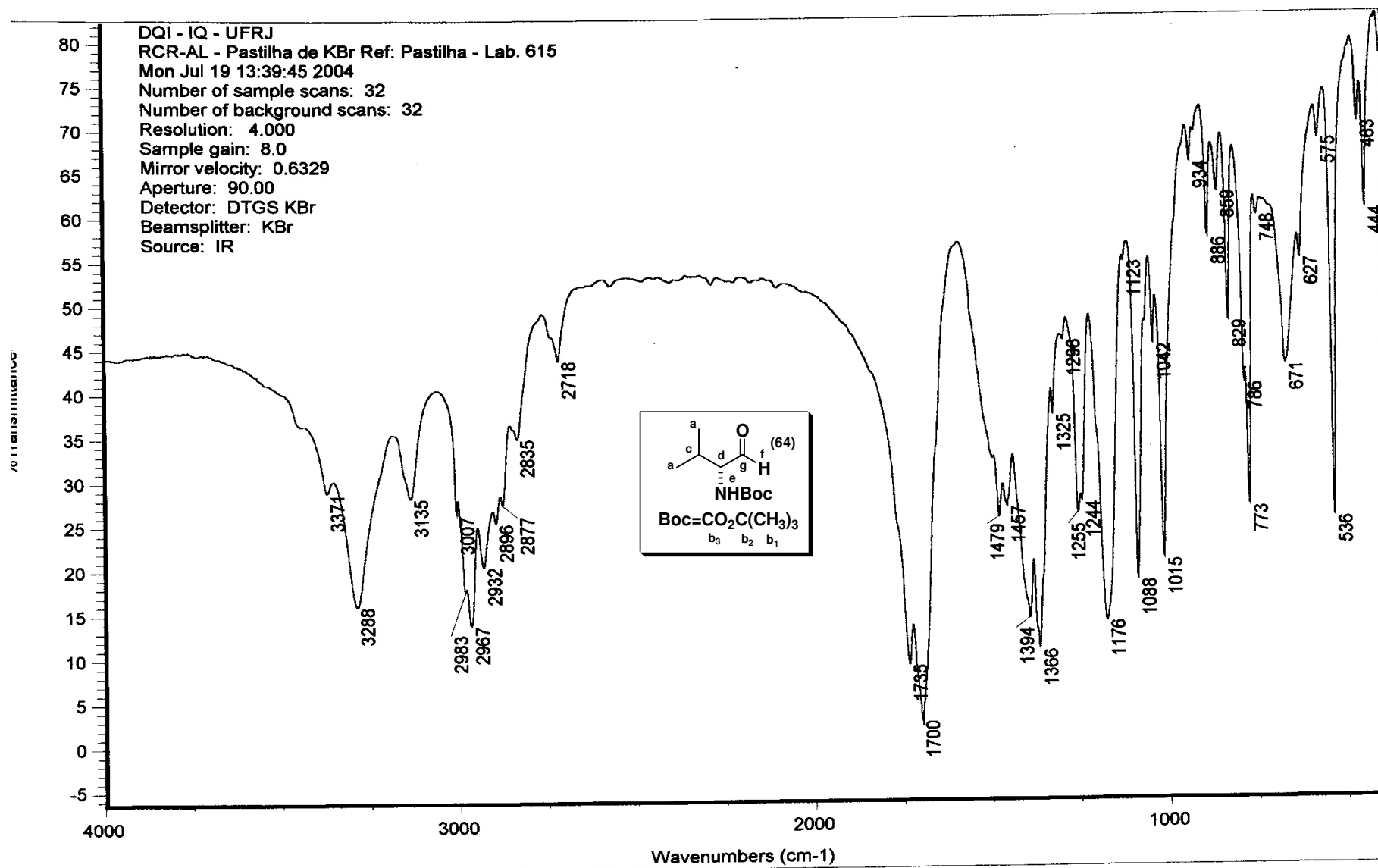
Espectro nº 63: Espectro de RMN ¹H do Boc-D-Valinol (63) em CDCl₃

LABRMN - IQ/UFRJ Opr.: Adriana Mendes

 $^{13}\text{C}/\text{CDCl}_3$ - 09 JUL 2004 (300MHZ)

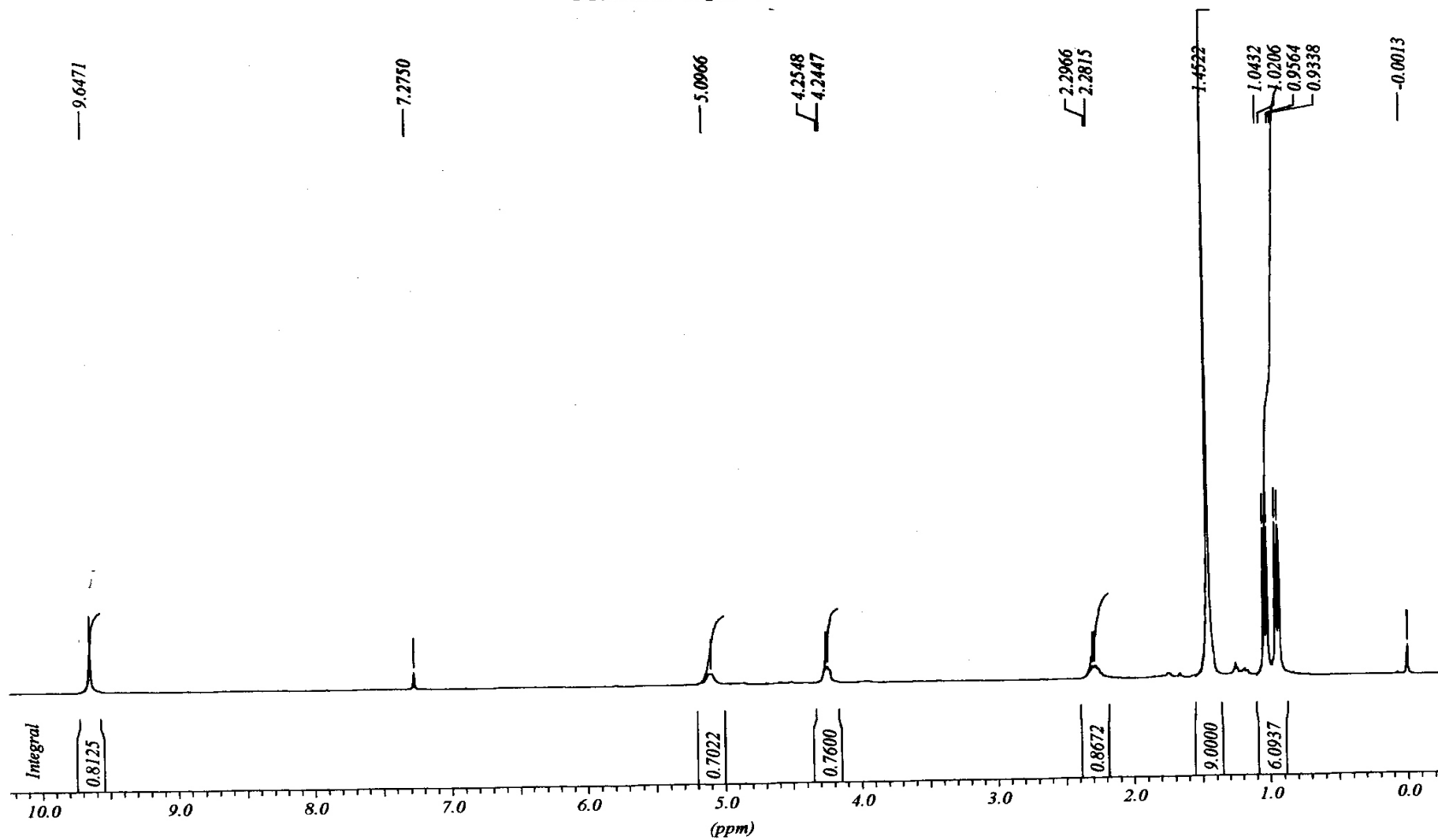
D-Boc-Valinol - Rogerto-42/Edson

Espectro nº 64: Espectro de RMN ^{13}C Boc-D-Valinol (**63**) em CDCl_3

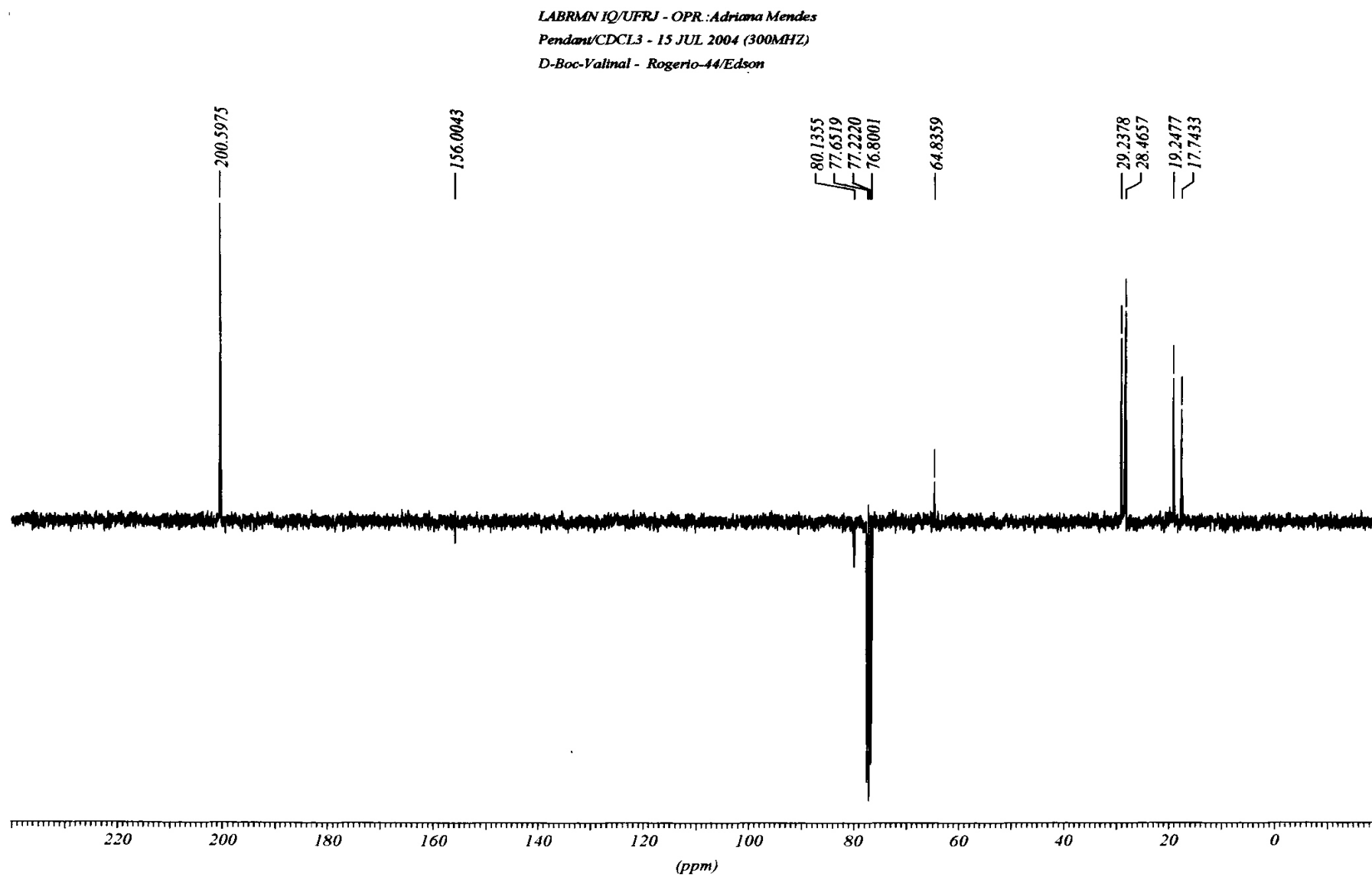


Espectro n° 65: Espectro de IV do Boc-D-Valinal (64)

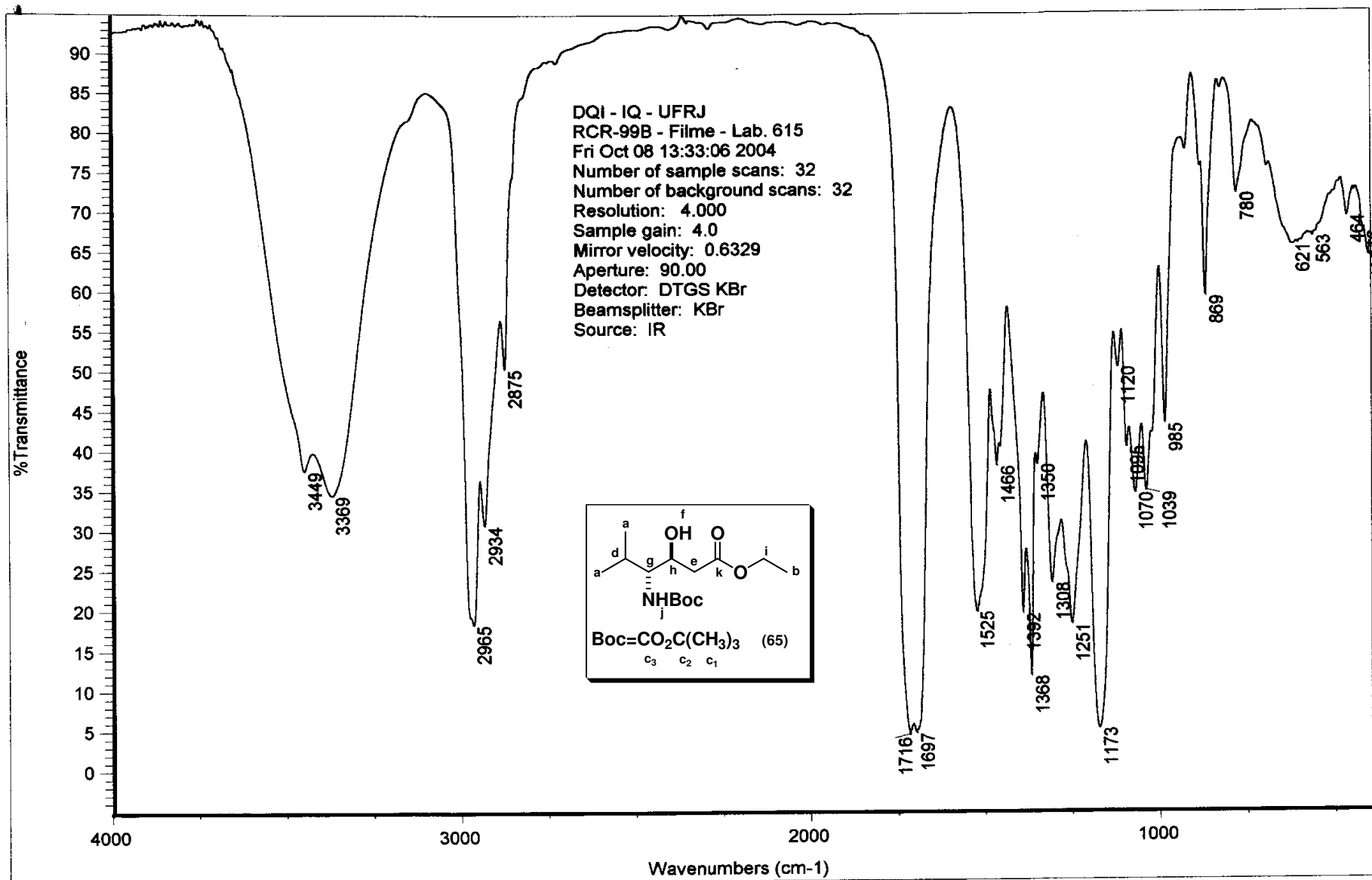
LABRMN IQ/UFRJ - OPR: Adriana Mendes
1H/CDCl3 - 15 JUL 2004 (300MHz)
D-Boc-Valinal - Rogério-43/Edson



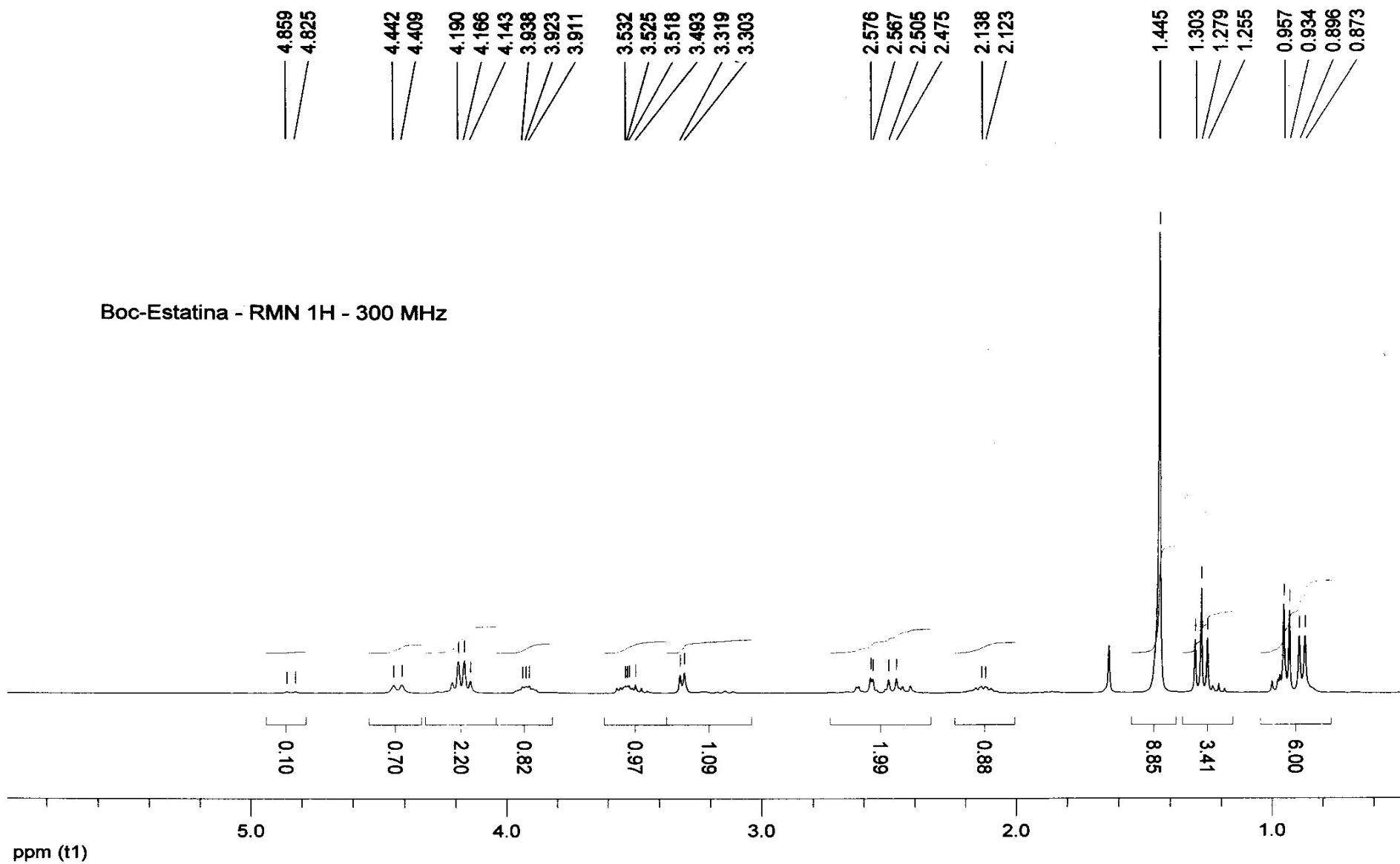
Espectro nº 66: Espectro de RMN ^1H do Boc-D-Valinal (**64**) em CDCl_3

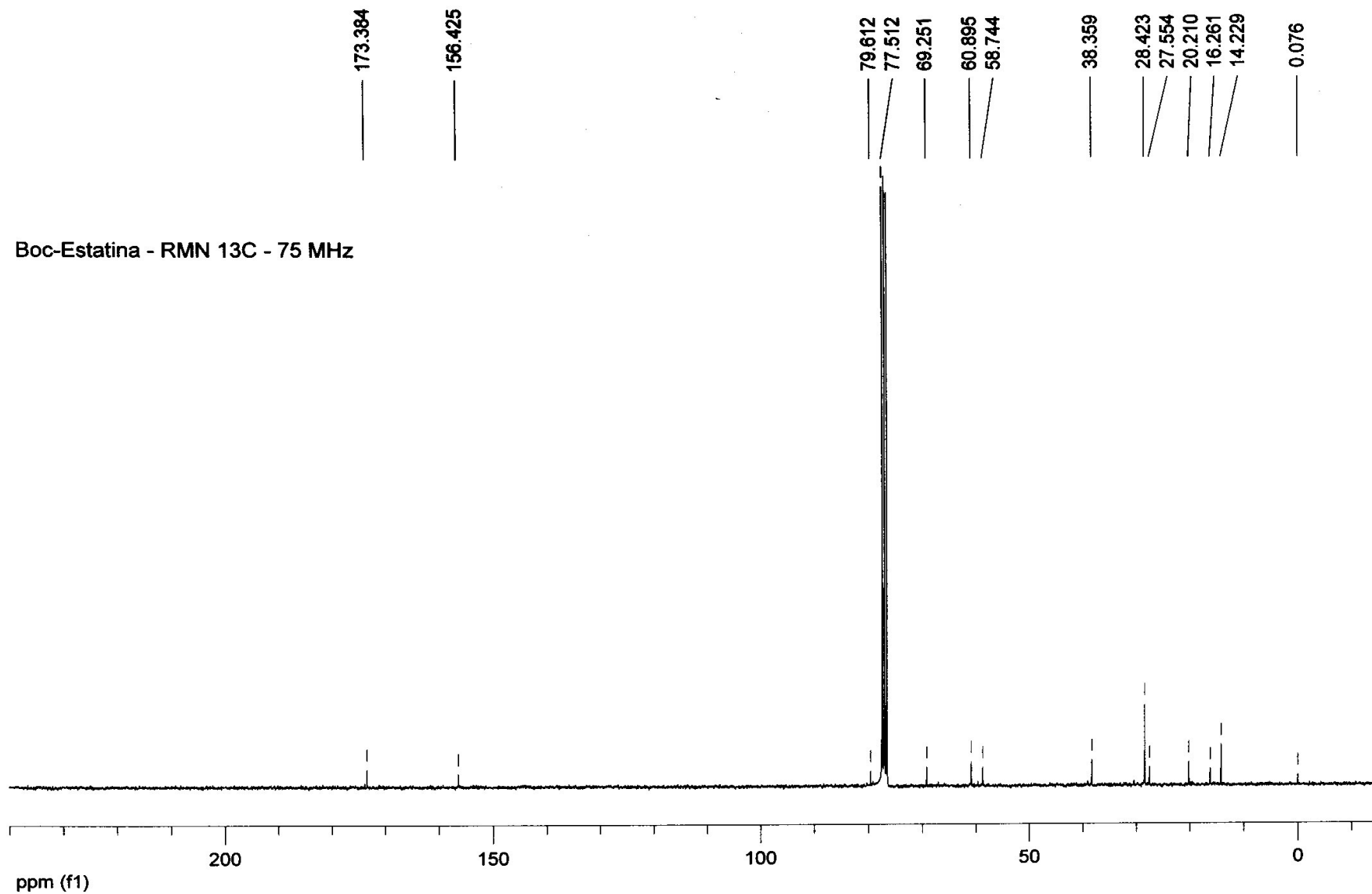


Espectro nº 67: Espectro de PENDANT do Boc-D-Valinal (**64**) em CDCl₃

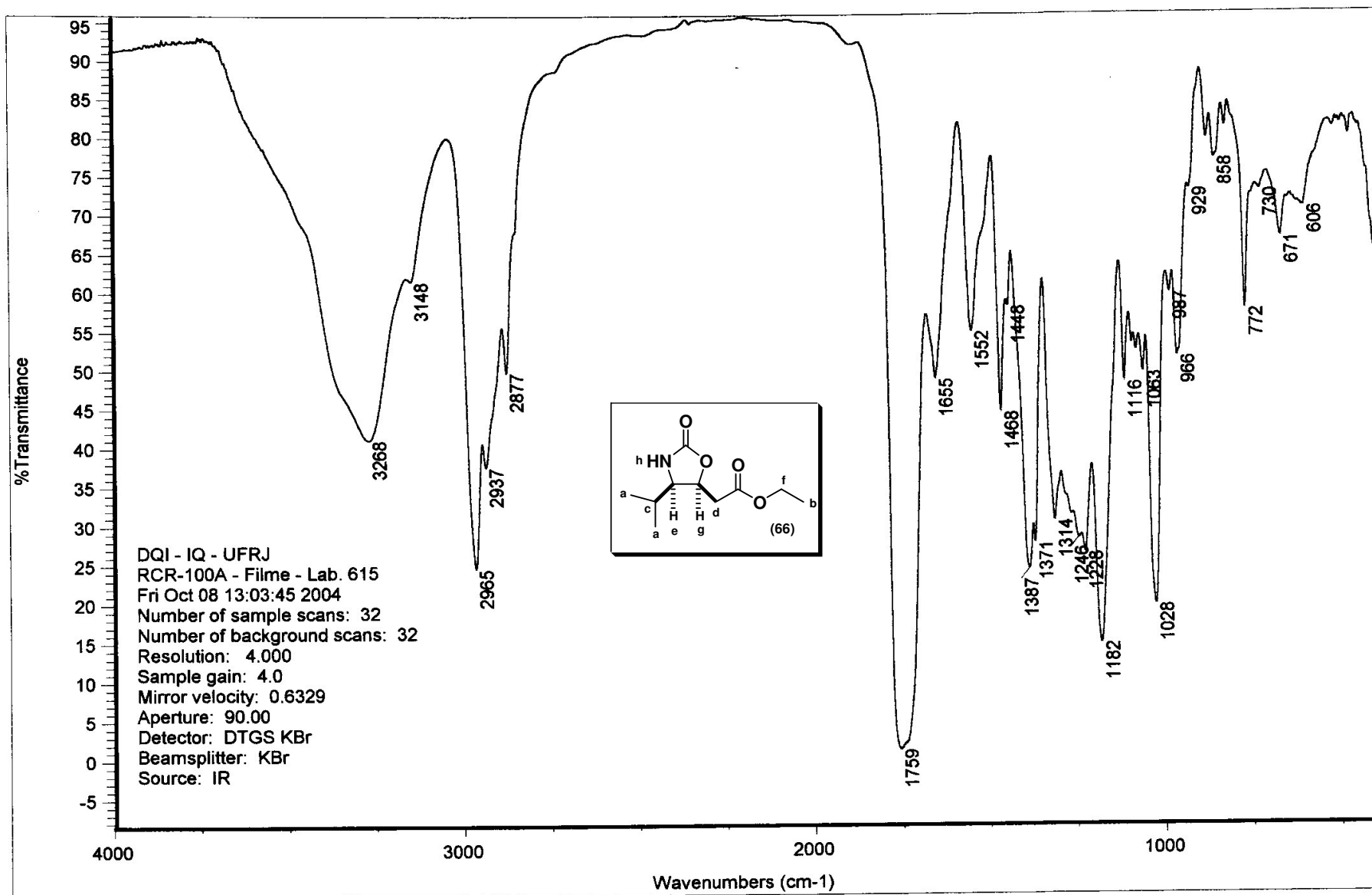


Espectro nº 68: Espectro de IV do Boc-Est-OEt (65)

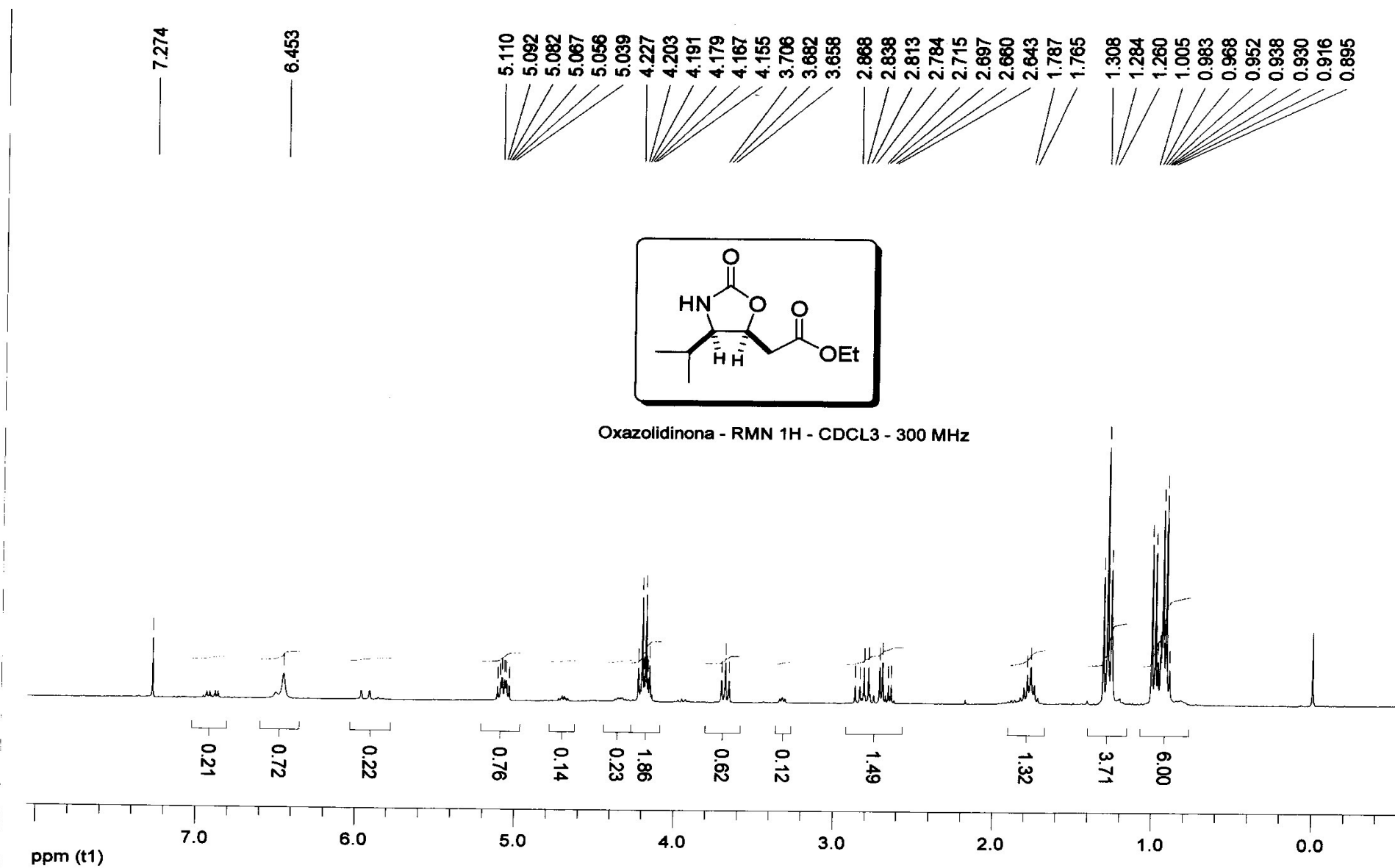
Espectro nº 69: Espectro de RMN ^1H do Boc-Est-OEt (**65**) em CDCl_3

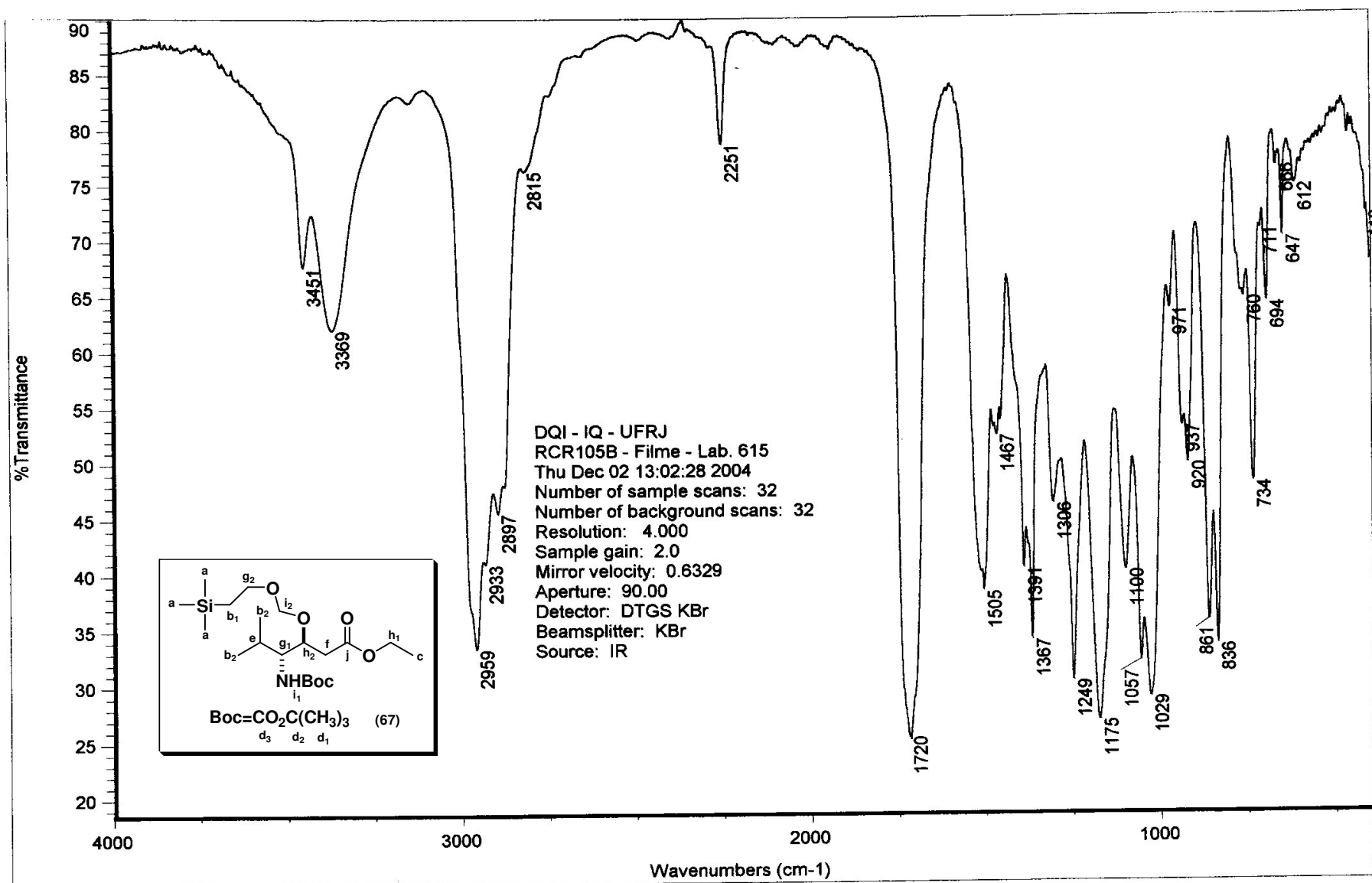


Espectro n° 70: Espectro de RMN ^{13}C Boc-Est-OEt (65) em CDCl_3



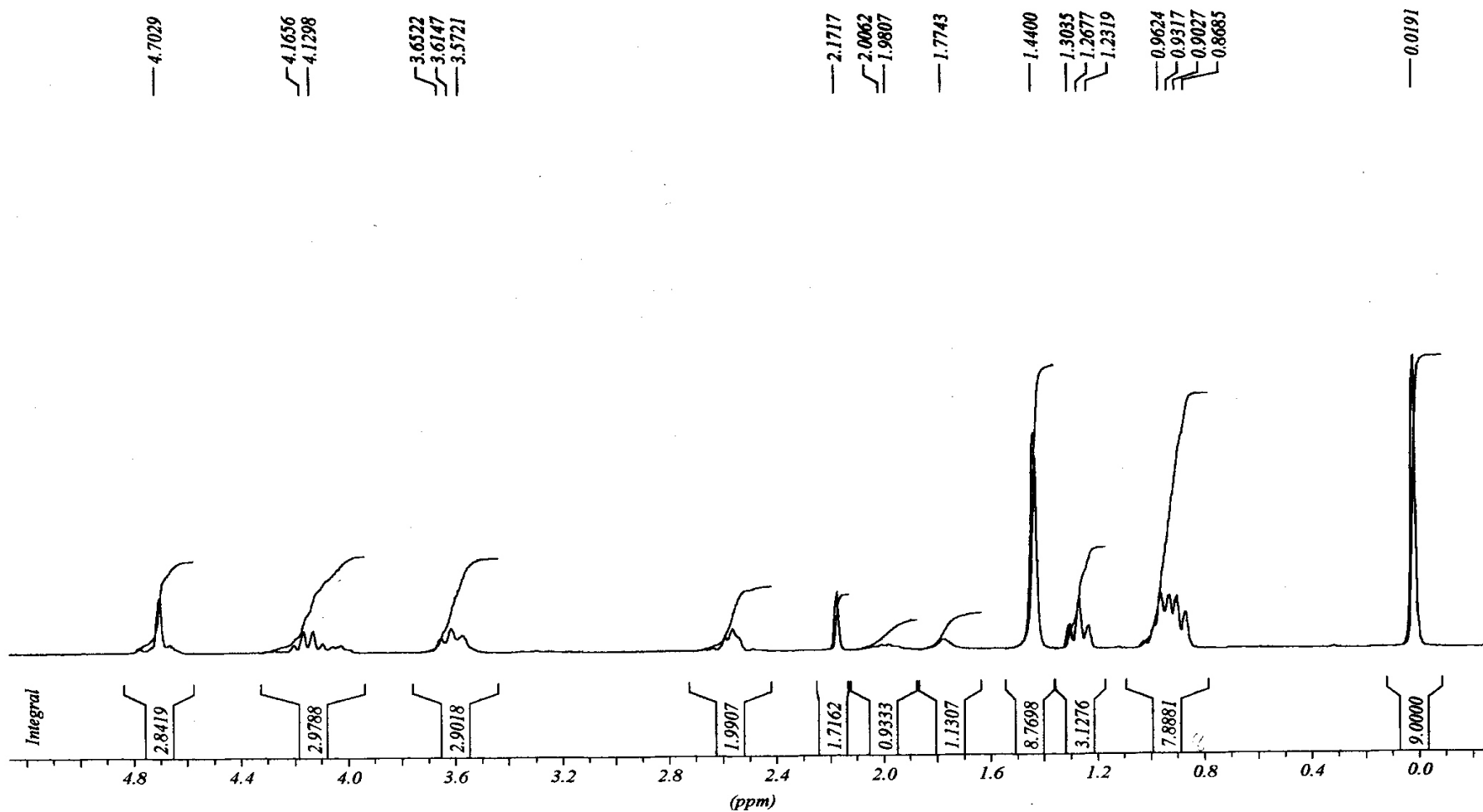
Espectro nº 71: Espectro de IV da oxazolidinona (66)

Espectro nº 72: Espectro de RMN ¹H da oxazolidinona (66) em CDCl₃



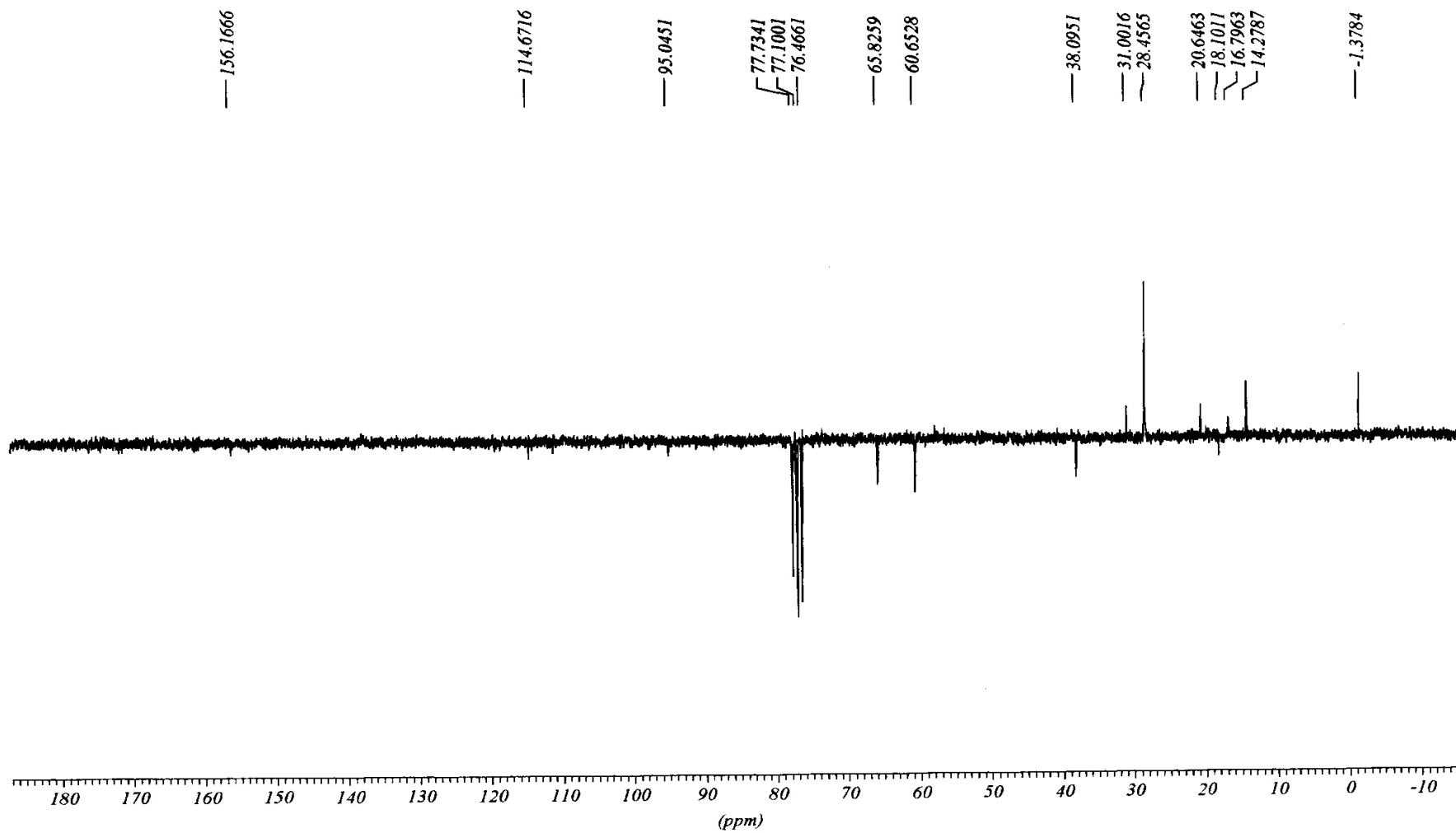
Espectro nº 73: Espectro de IV do Boc-Est(SEM)-OEt (67)

LABRMN IQ/UFRJ - Opr.: Adriana Mendes
1H/CDCL3 - 30 NOV 2004 (DPX200)
RCRI05B - Rogério-42/Edson

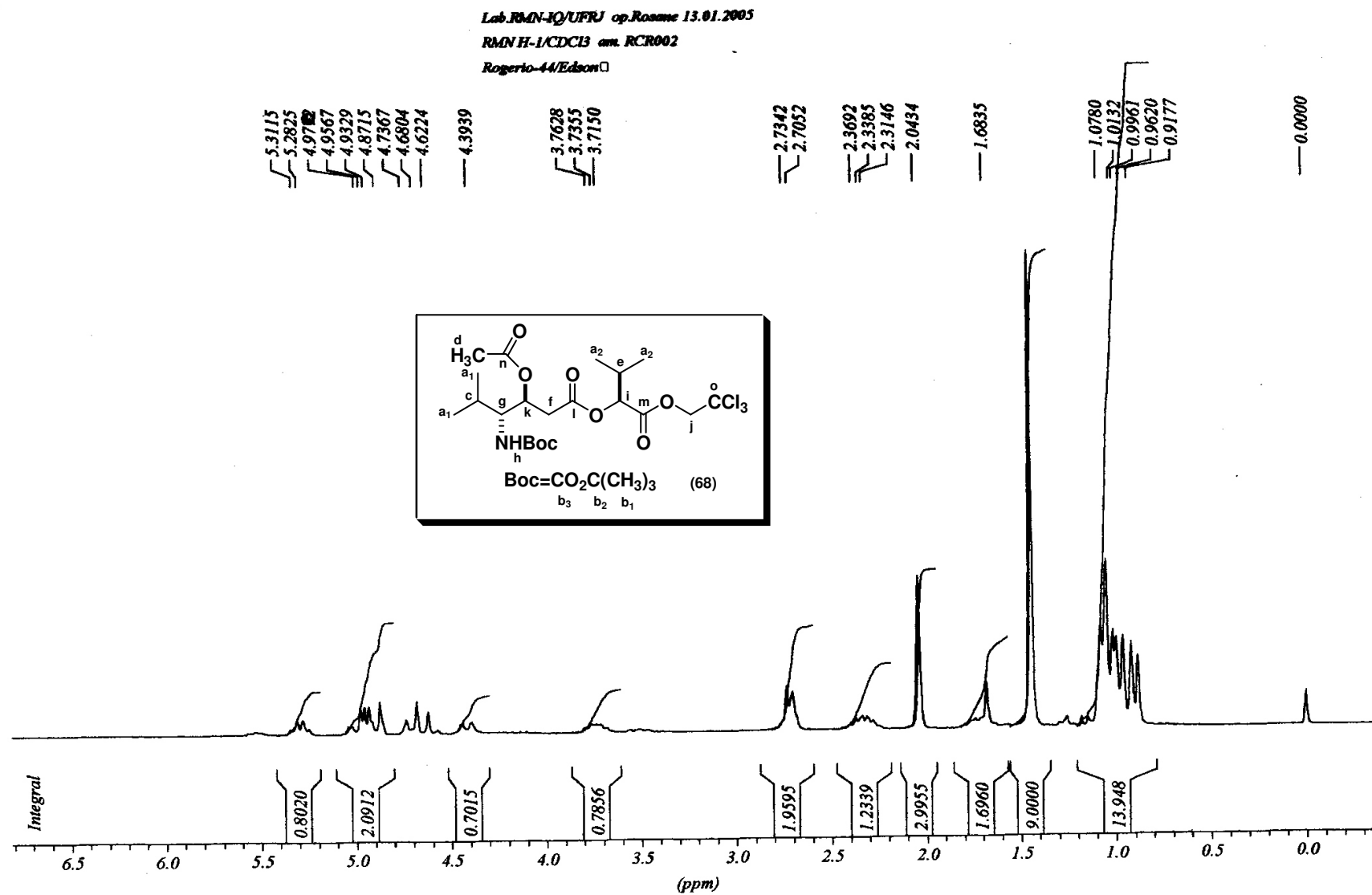


Espectro nº 74: Espectro de RMN ^1H do Boc-Est(SEM)-OEt (**67**) em CDCl_3

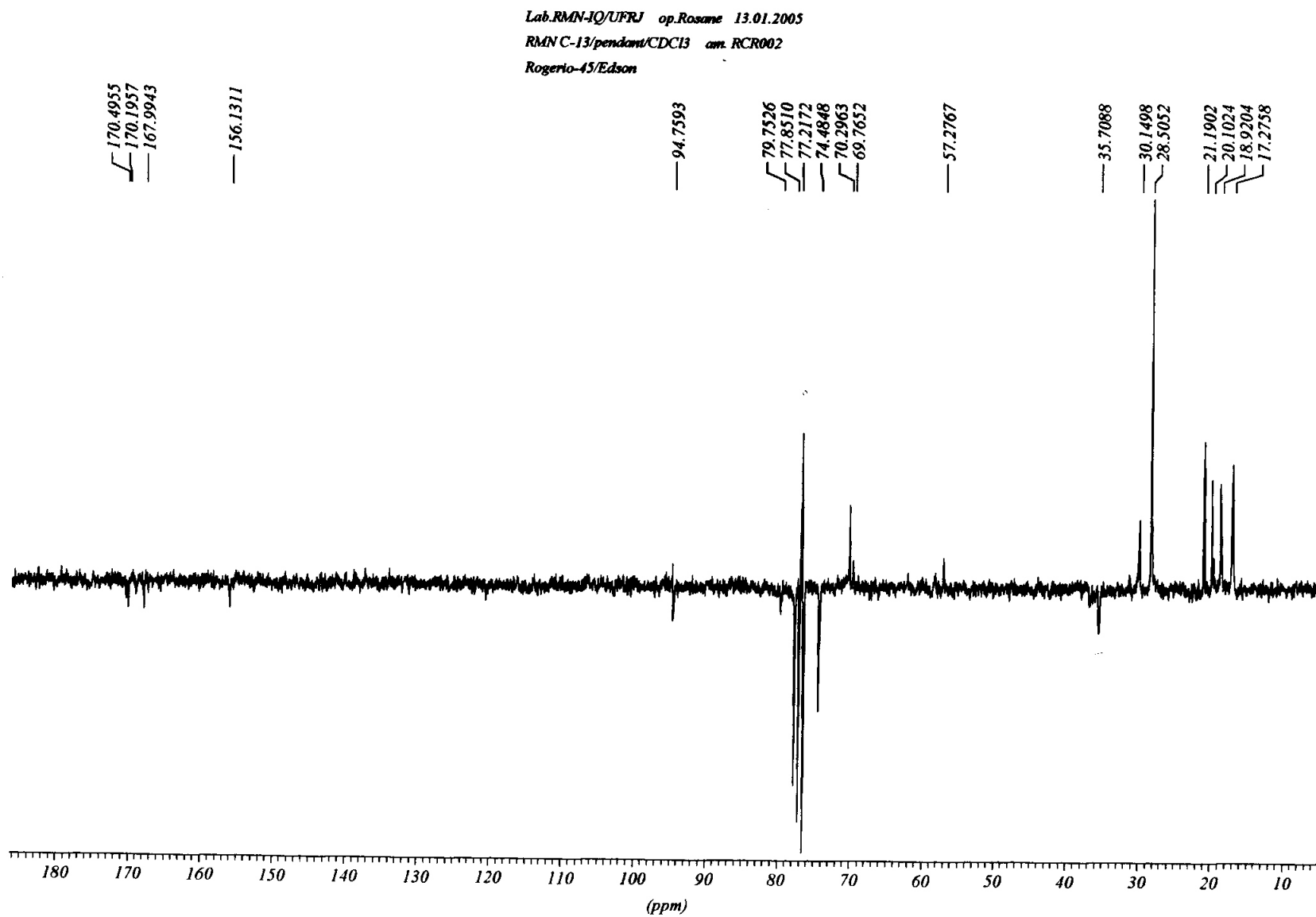
LABRMN IQ/UFRJ - Opr.: Adriana Mendes
Pendant/CDCL3 - 30 NOV 2004 (DPX200)
RCR105B - Rogerio-43/Edson



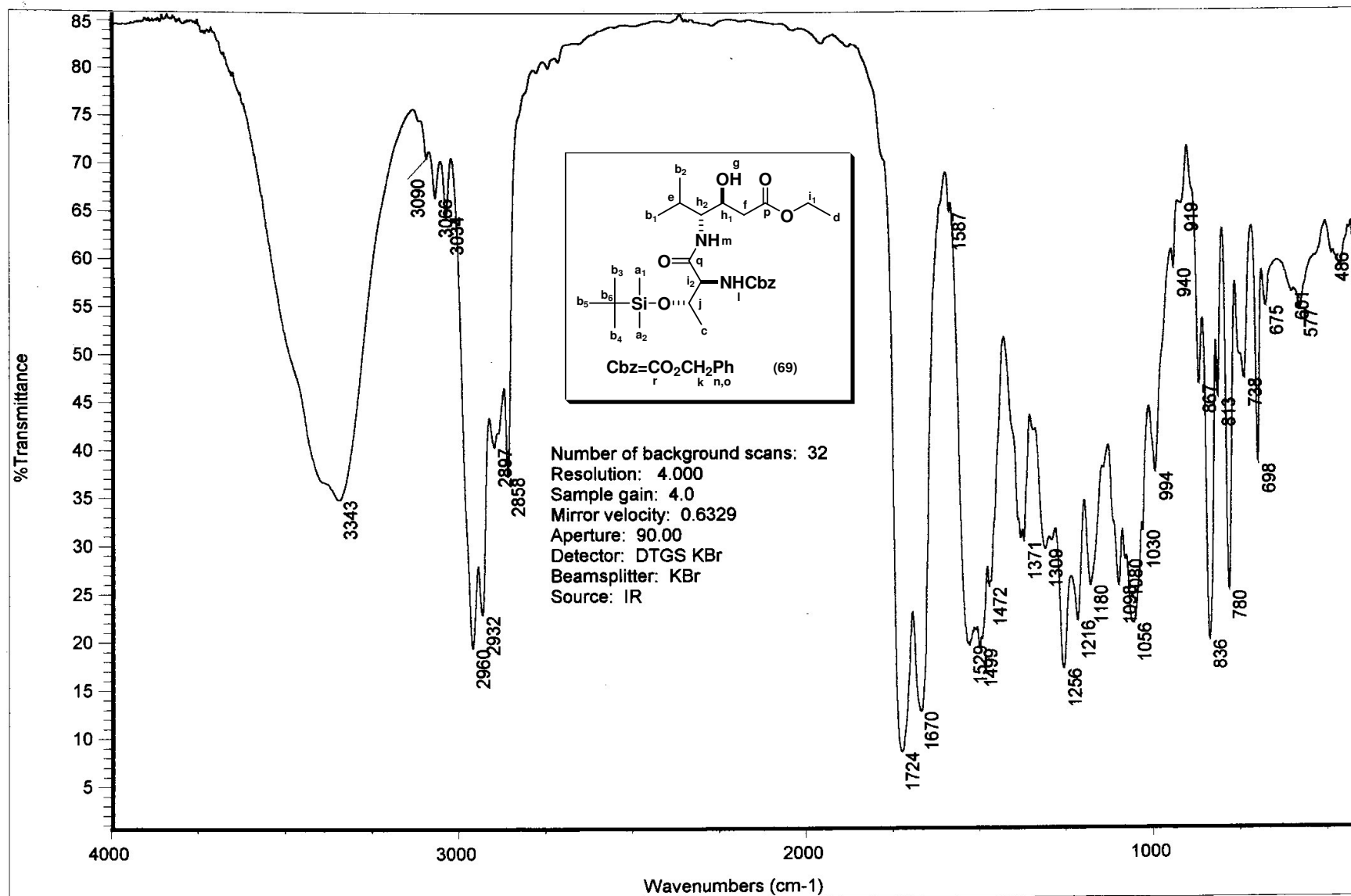
Espectro n^o 75: Espectro de PENDANT do Boc-Est(SEM)-OEt (**67**) em CDCl₃



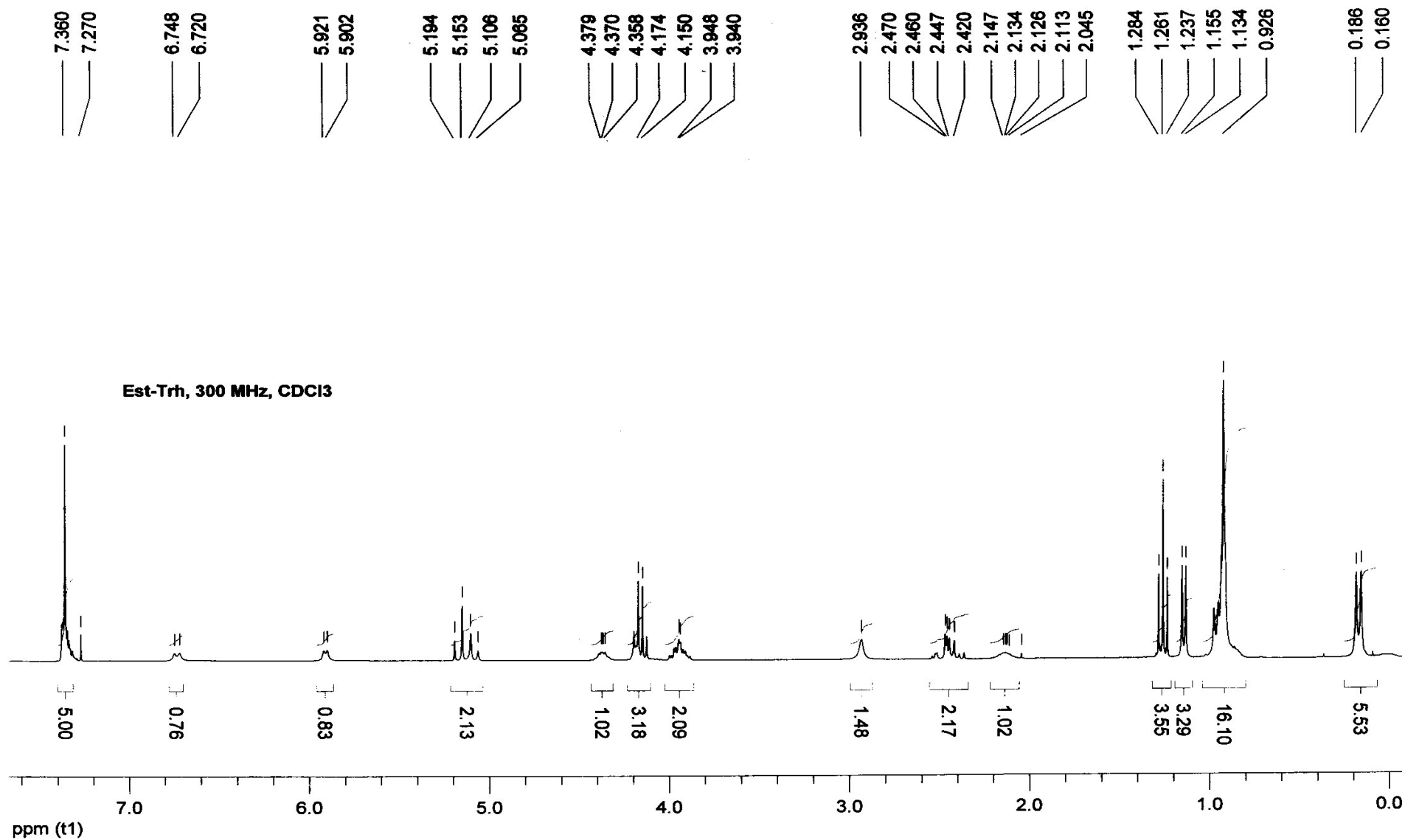
Espectro nº 76: Espectro de RMN ¹H do Boc-Est(Ac)-Hiv-OTce (68) em CDCl₃



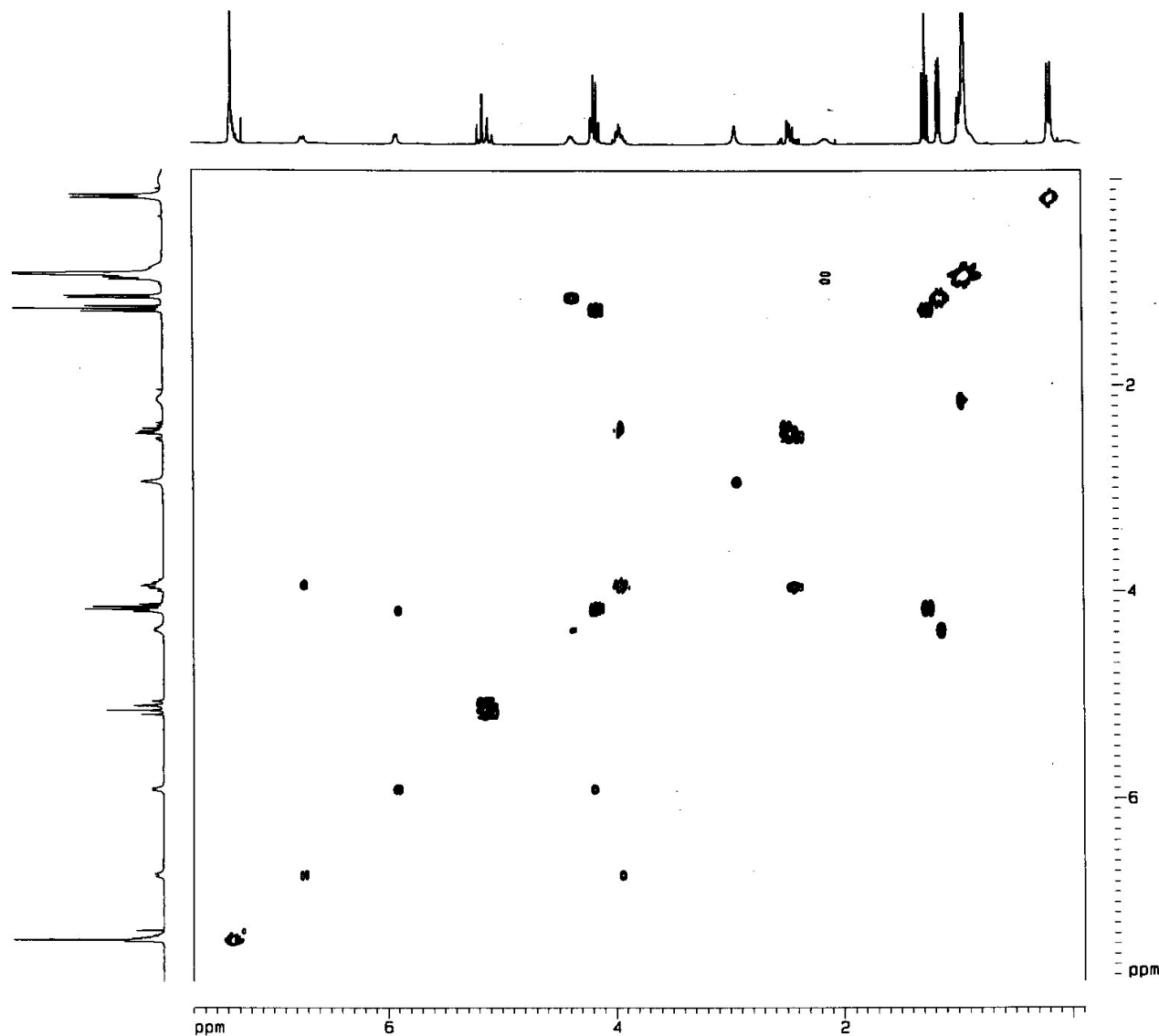
Espectro nº 77: Espectro de PENDANT do Boc-Est(Ac)-Hiv-OTce (**68**) em CDCl₃



Espectro nº 78: Espectro de IV do Cbz-Thr(TBS)-Est-OEt (69)



Espectro nº 79: Espectro de RMN ¹H do Cbz-Thr(TBS)-Est-OEt (**69**) em CDCl₃



LABRMN-IQ/UFRJ Opr: Prof. Kaiser
 COSY/CDC13/300MHz 23/02/2005
 RCR-03/Rogerio-64/Edson

```

Current Data Parameters
NAME Rogerio
EXPNO 64
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 500000
Time 11.21
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Multinucl
PULPROG cosy90
TD 1024
SOLVENT CDC13
NS 8
DS 16
SWH 3004.808 Hz
FIDRES 2.934382 Hz
AQ 0.1704436 sec
RG 256
DM 166.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
d0 0.0000030 sec
O1 1.00000000 sec
P1 8.00 usec
DE 6.00 usec
SFO1 300.131406 MHz
NUC1 1H
PL1 1.00 dB
IN0 0.00033260 sec

F1 - Acquisition parameters
ND0 1
TD 256
SFO1 300.1314 MHz
FIDRES 11.737932 Hz
SW 10.012 ppm

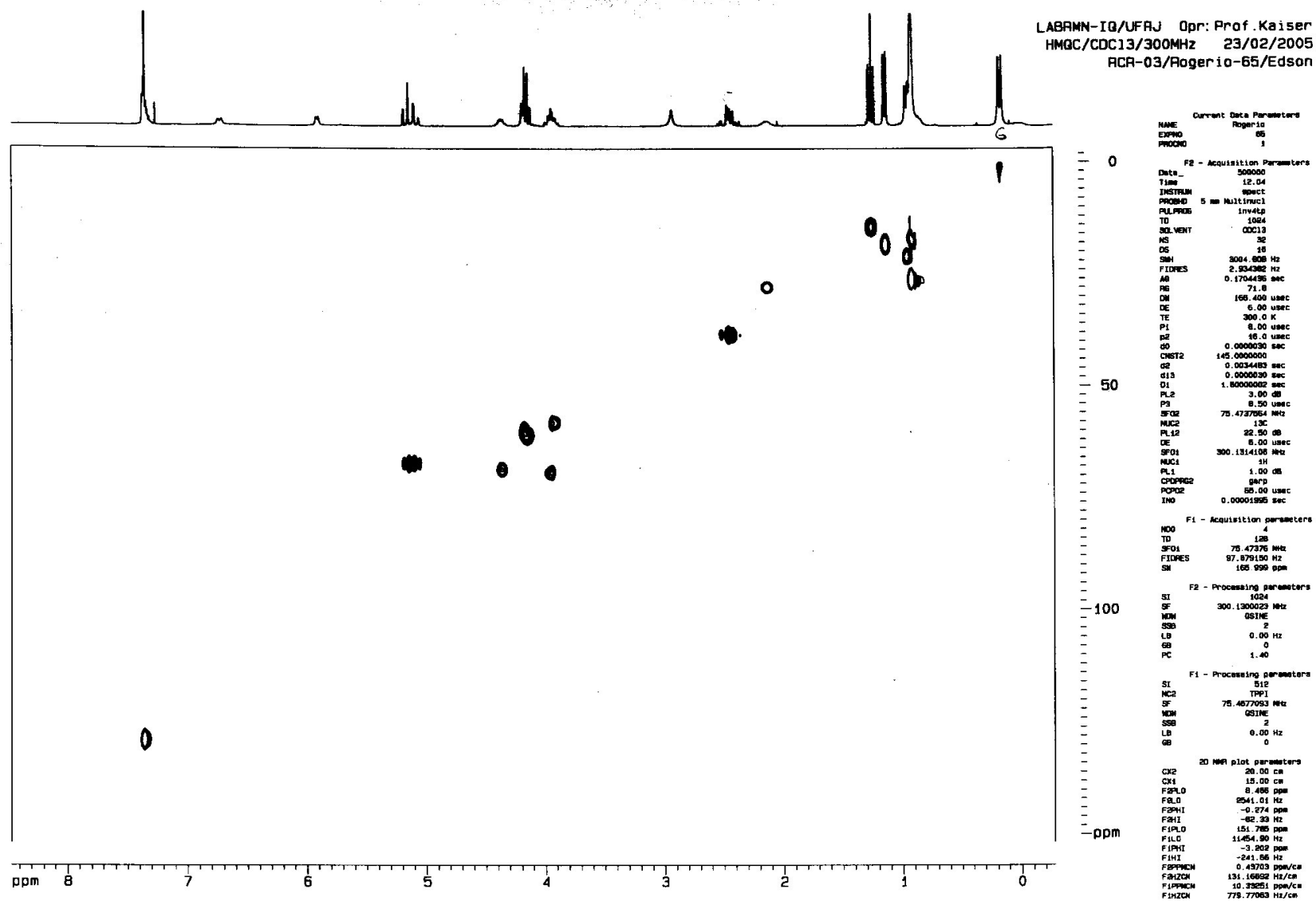
F2 - Processing parameters
SI 1024
SF 300.1300026 MHz
WDW SINE
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.40

F1 - Processing parameters
SI 1024
NC2 GF
SF 300.1298414 MHz
WDW SINE
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0

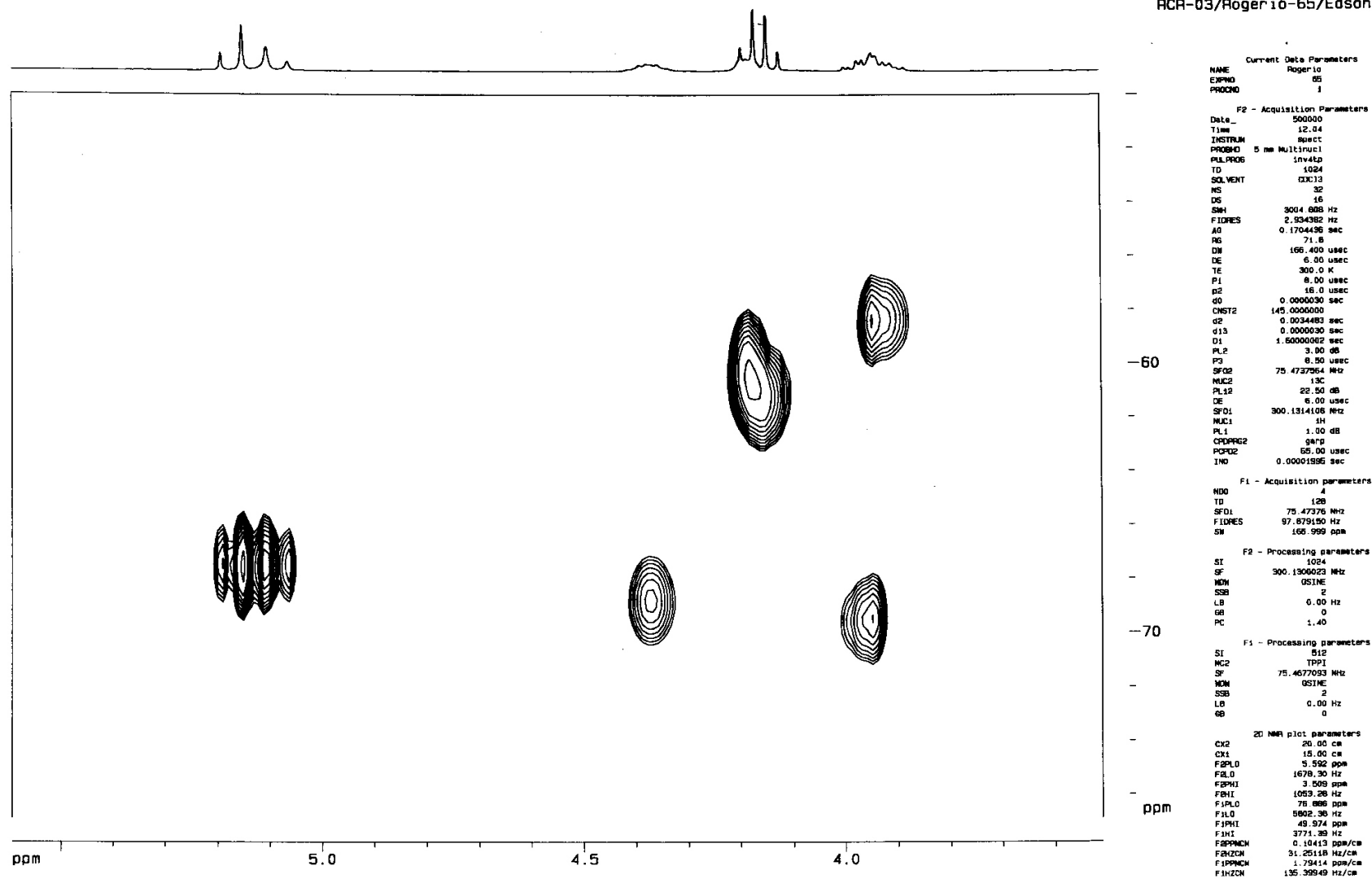
20 NMR plot parameters
CX2 15.00 cm
CX1 15.00 cm
F2PLO 7.703 ppm
F2L0 2311.85 Hz
F2PHI -0.109 ppm
F2HI -32.72 Hz
F1PLO 7.785 ppm
F1L0 2330.58 Hz
F1PHI -0.096 ppm
F1HI -28.89 Hz
F2PWCN 0.52079 ppm/cm
F2HZCN 156.30476 Hz/cm
F1PWCN 0.52405 ppm/cm
F1HZCN 157.28293 Hz/cm

```

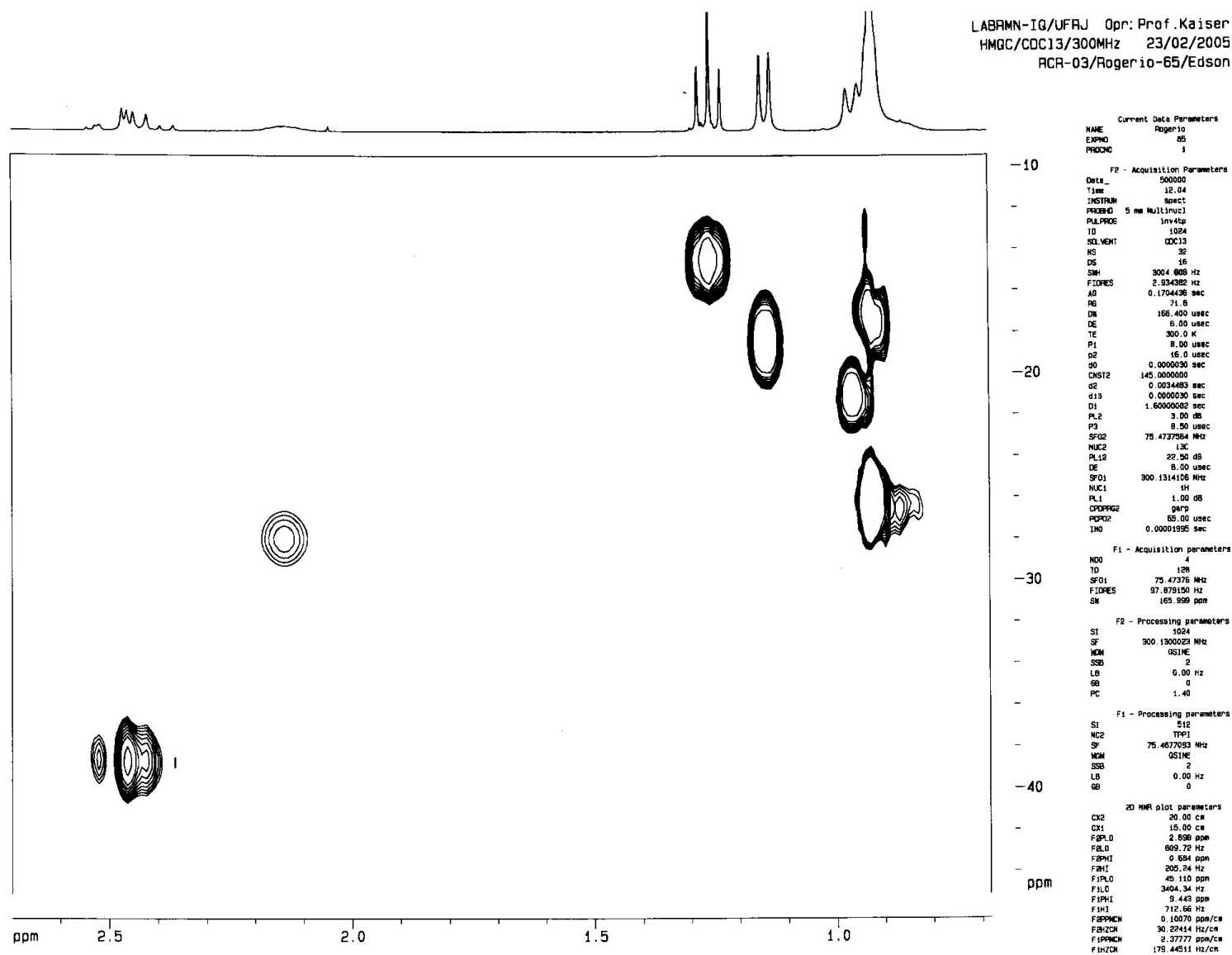
Espectro nº 80: Espectro de COSY do Cbz-Thr(TBS)-Est-OEt (**69**) em CDCl₃

Espectro nº 81: Espectro de HMQC do Cbz-Thr(TBS)-Est-OEt (**69**) em CDCl₃

LABRMN-IQ/UFRJ Opr: Prof. Kaiser
 HMGC/CDC13/300MHz 23/02/2005
 RCR-03/Rogerio-65/Edson

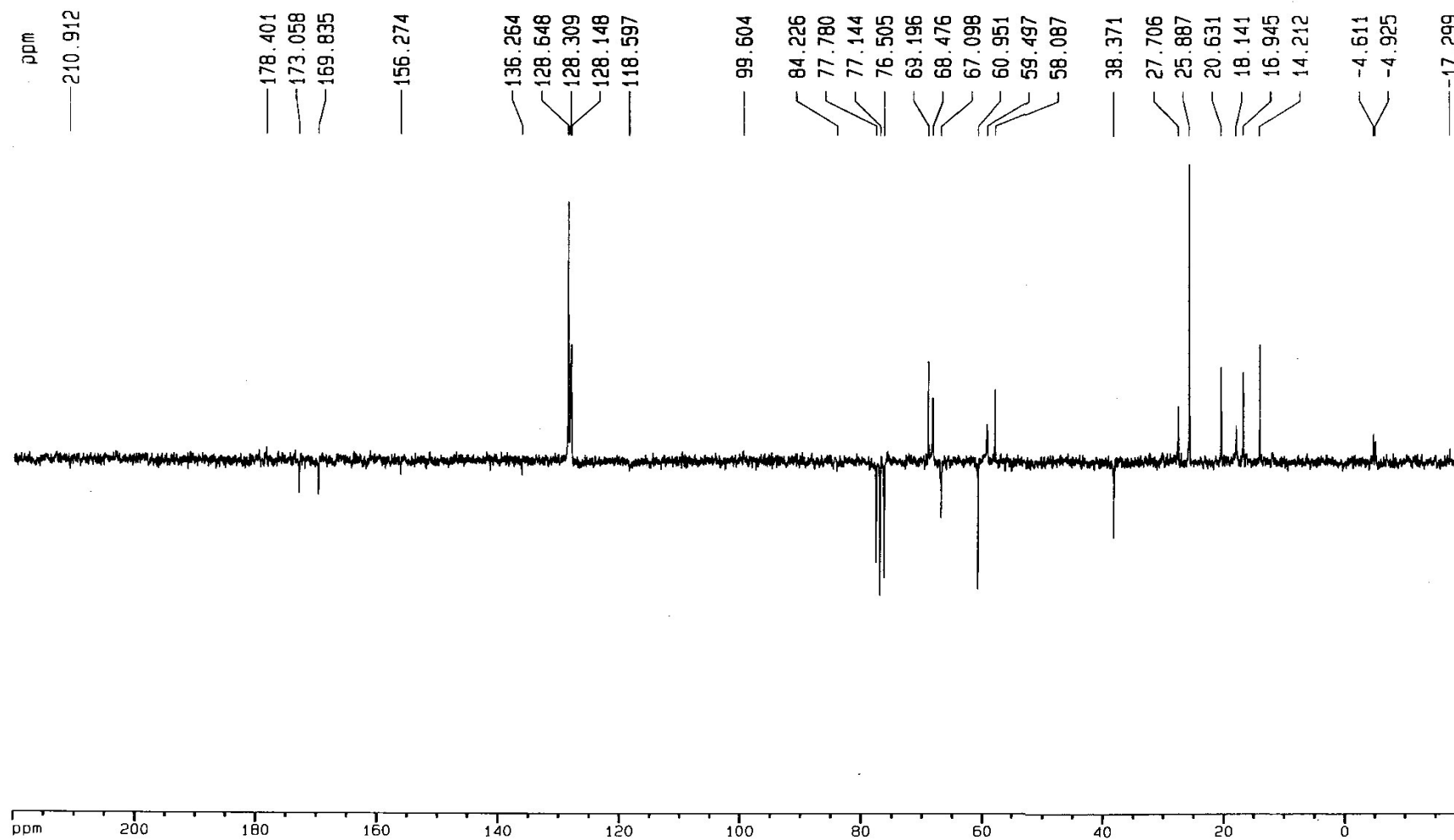


Espectro nº 82: Espectro de HMQC expandido na região de 0,0-5,0 ppm do Cbz-Thr(TBS)-Est-OEt (**69**) em CDCl_3

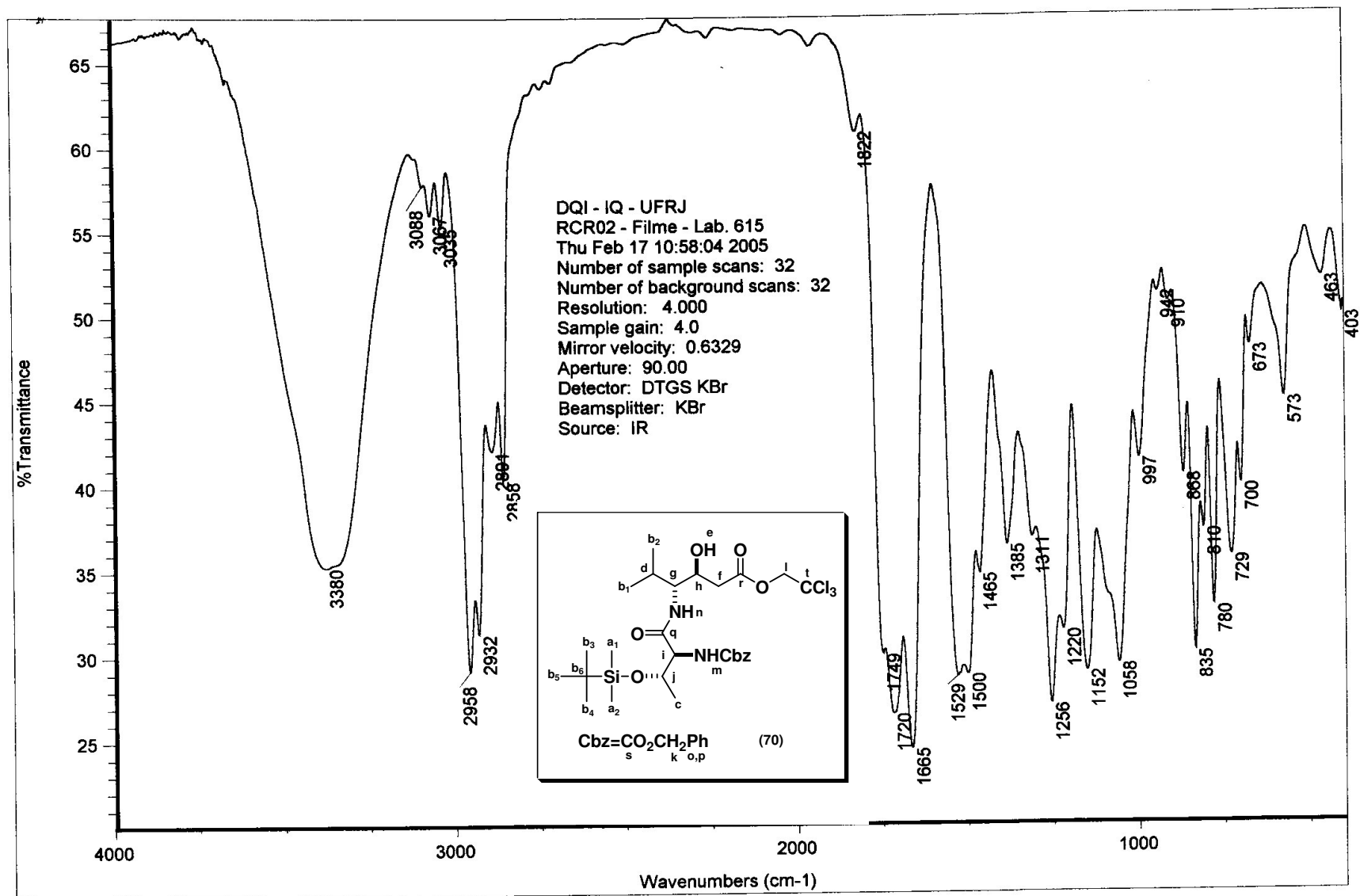


Espectro nº 83: Espectro de HMQC expandido na região de 0,5-3,5 ppm do Cbz-Thr(TBS)-Est-OEt (**69**) em CDCl_3

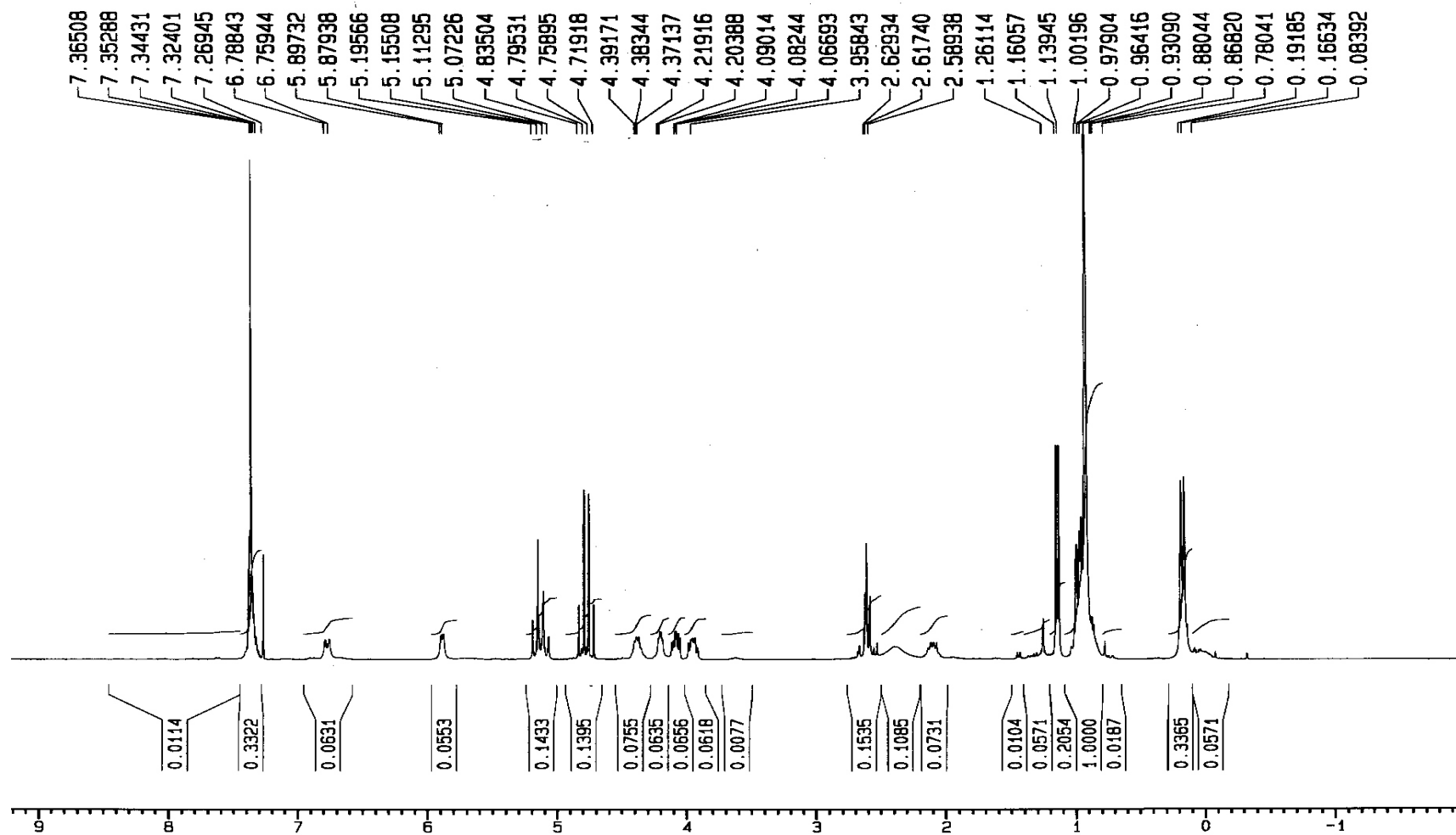
LABRMN IQ/UFRJ - Opr.: Adriana Mendes
Pendant/CDC13 - 21 FEV 2005 (OPX200)
RCR-03 - Rogerio-47/Edson



Espectro nº 84: Espectro de PENDANT do Cbz-Thr(TBS)-Est-OEt (**69**) em CDCl_3

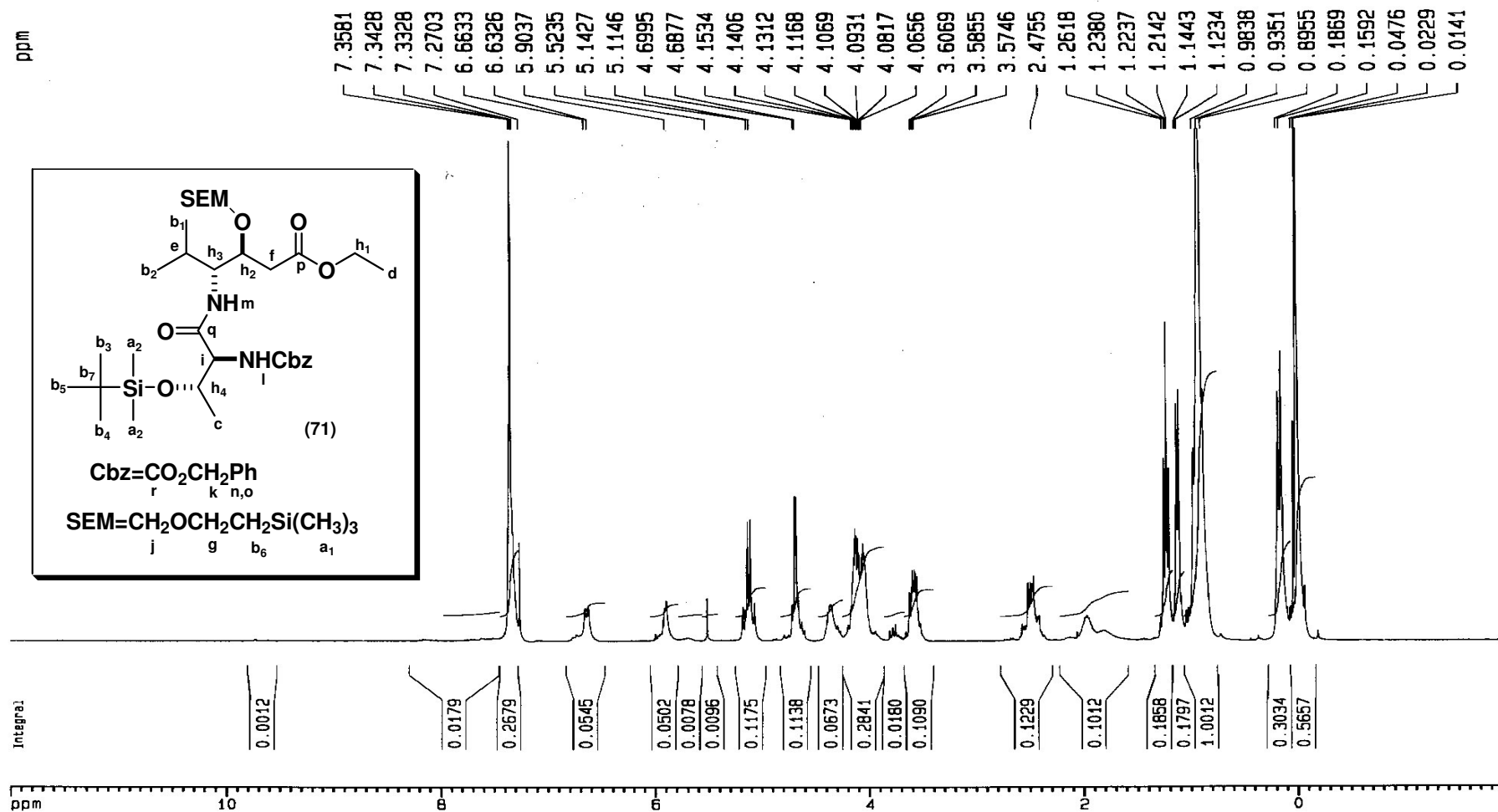
Espectro n^o 85: Espectro de IV do Cbz-Thr(TBS)-Est-OTce (70)

LABRMN IQ/UFRJ - Opr. Adriana Mendes
1H/CDC13 - 16 FEV 2005 (DRX300)
RCR02 - Rogerio-61/Edson



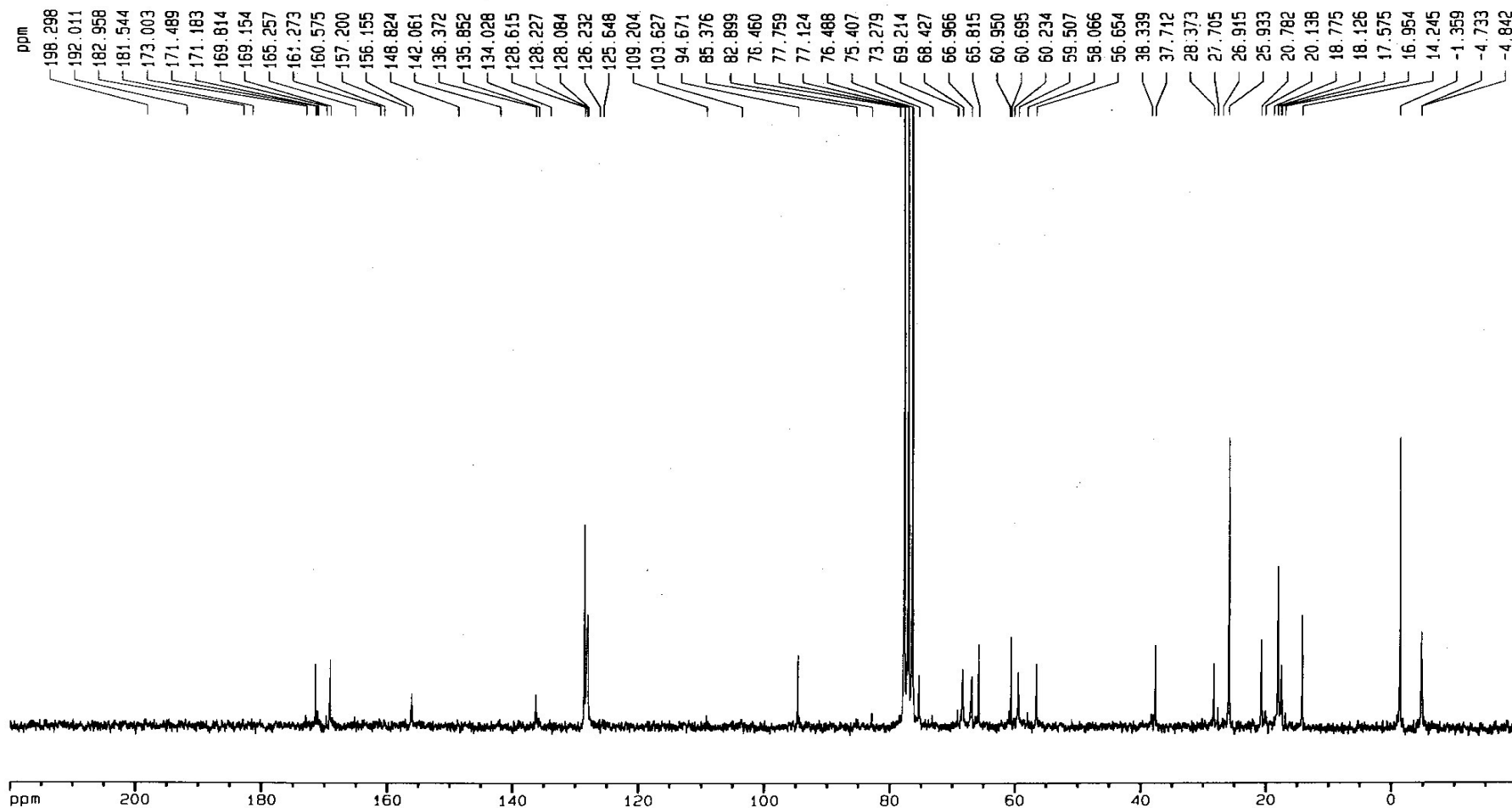
Espectro nº 86: Espectro de RMN ¹H do Cbz-Thr(TBS)-Est-OTce (**70**) em CDCl₃

LABRMN-IQ/UFRJ Opr.: Adriana Mendes
 1H/CDC13 - 25 FEV 2005 (DRX300)
 RCR-04 - ROGERIO-66/EDSON



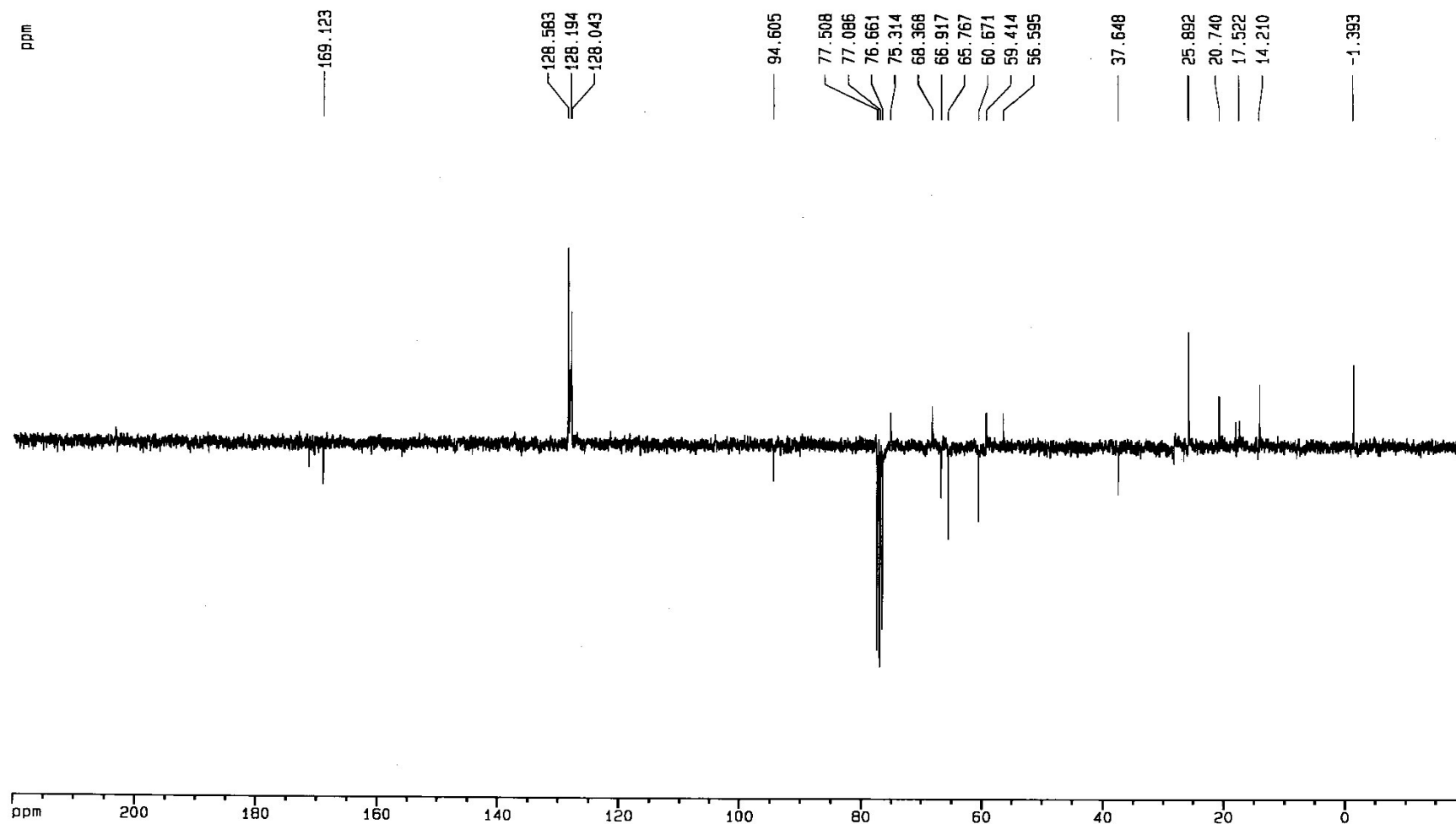
Espectro nº 87: Espectro de RMN ¹H do Cbz-Thr(TBS)-Est(SEM)-OEt (71) em CDCl₃

LABRMN IQ/UFRJ - Opr.: Adriana Mendes
13C/CDC13 - 04 MARCO 2005 (DPX200)
RCR-04 - Rogerio-48/Edson

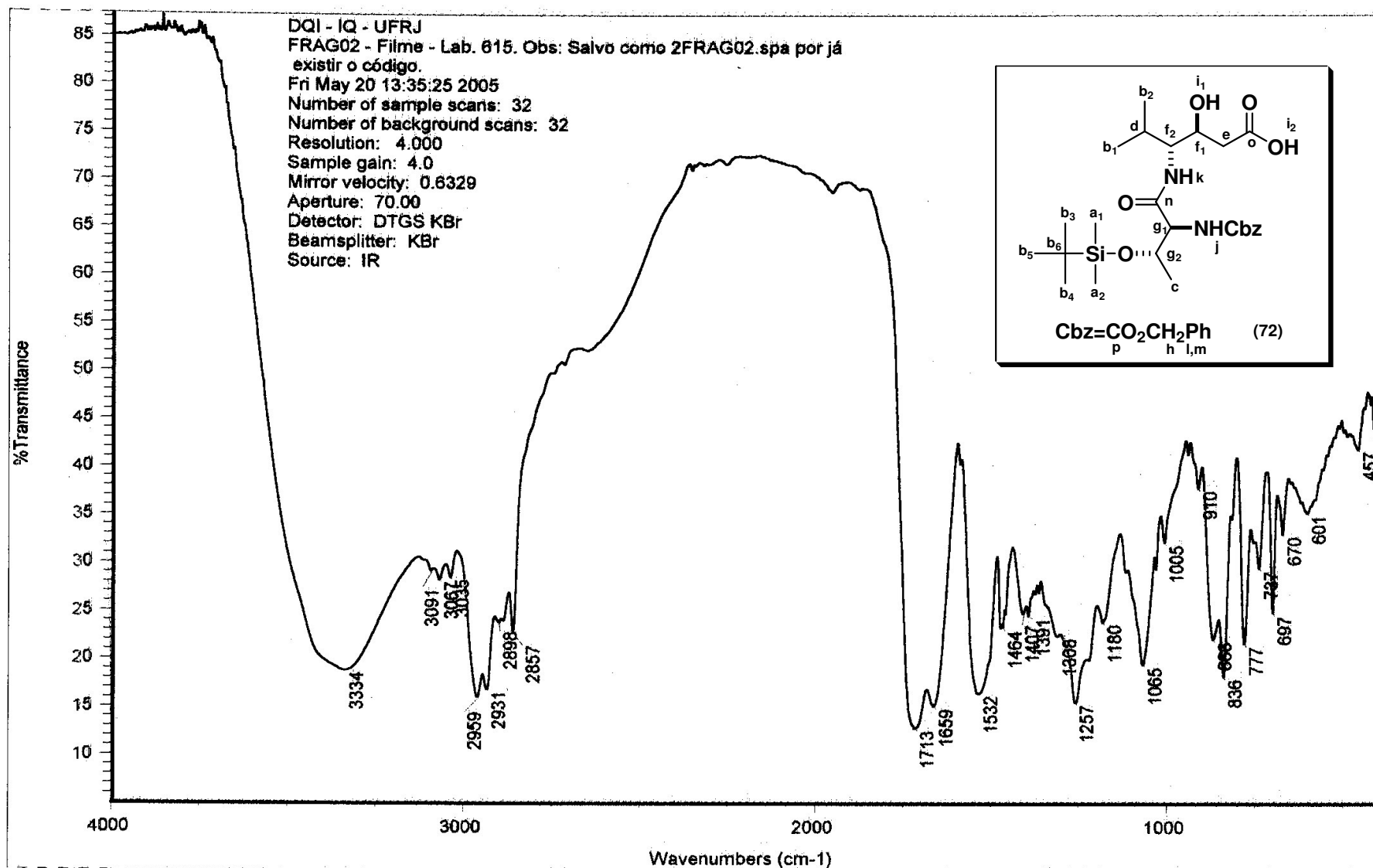


Espectro nº 88: Espectro de RMN ^{13}C do Cbz-Thr(TBS)-Est(SEM)-OEt (**71**) em CDCl_3

LABRMN-IQ/UFRJ Opr.: Adriana Mendes
Pendant/CDC13 - 25 FEV 2005 (DRX300)
RCR-04 - ROGERIO-67/EDSON

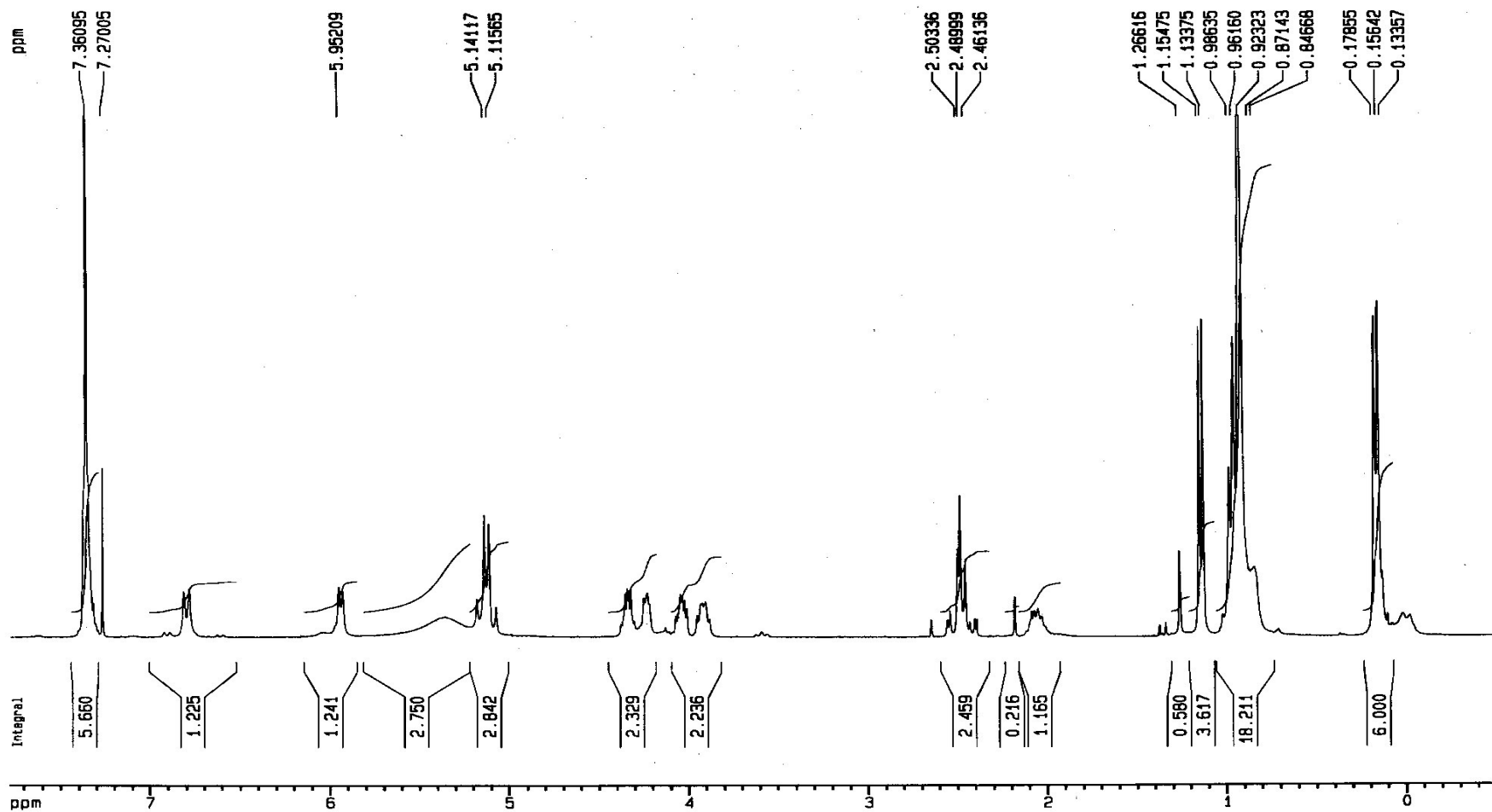


Espectro nº 89: Espectro de PENDANT do Cbz-Thr(TBS)-Est(SEM)-OEt (**71**) em CDCl_3

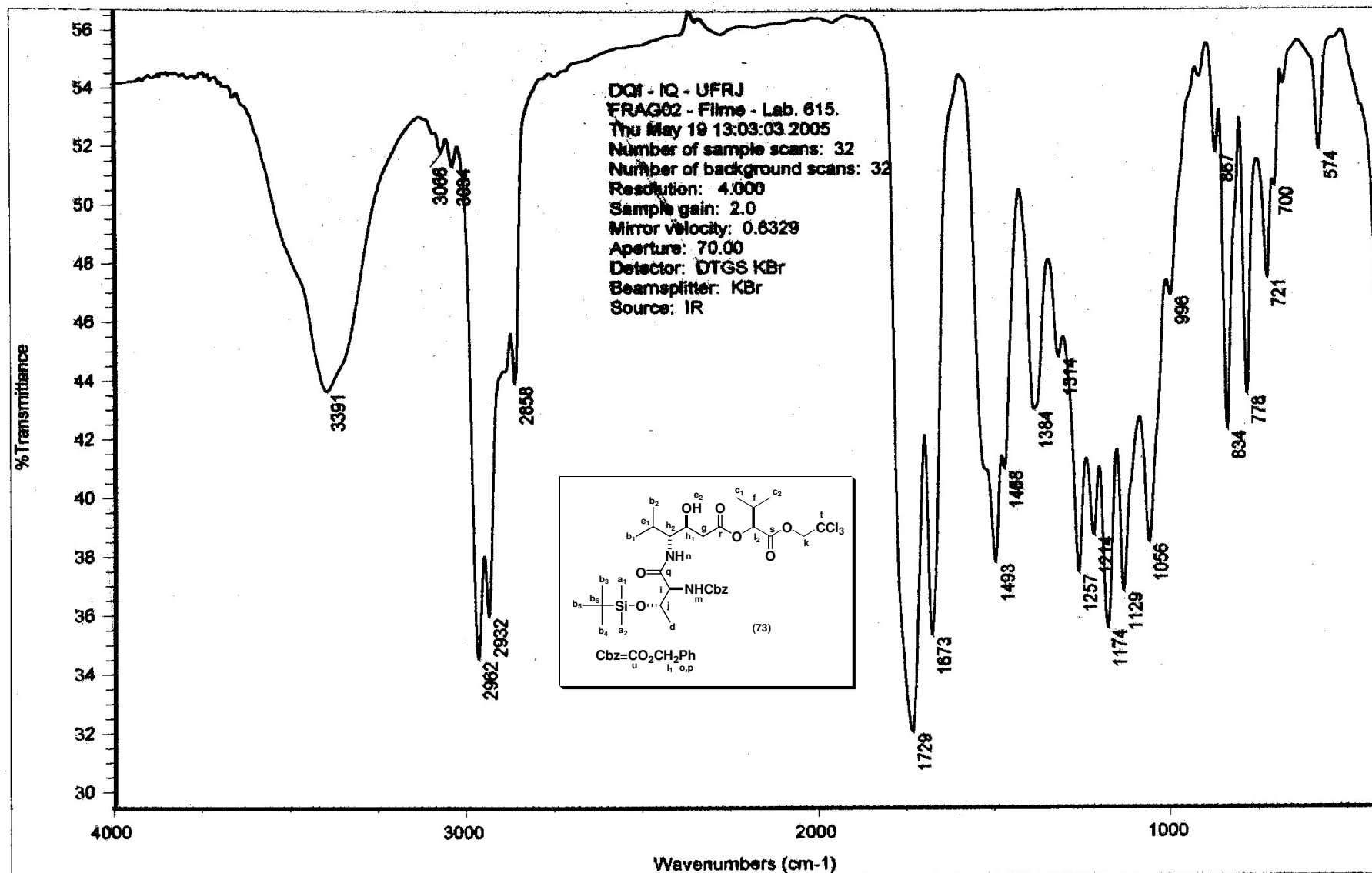


Espectro nº 90: Espectro de IV do Cbz-Thr(TBS)-Est-OH (72)

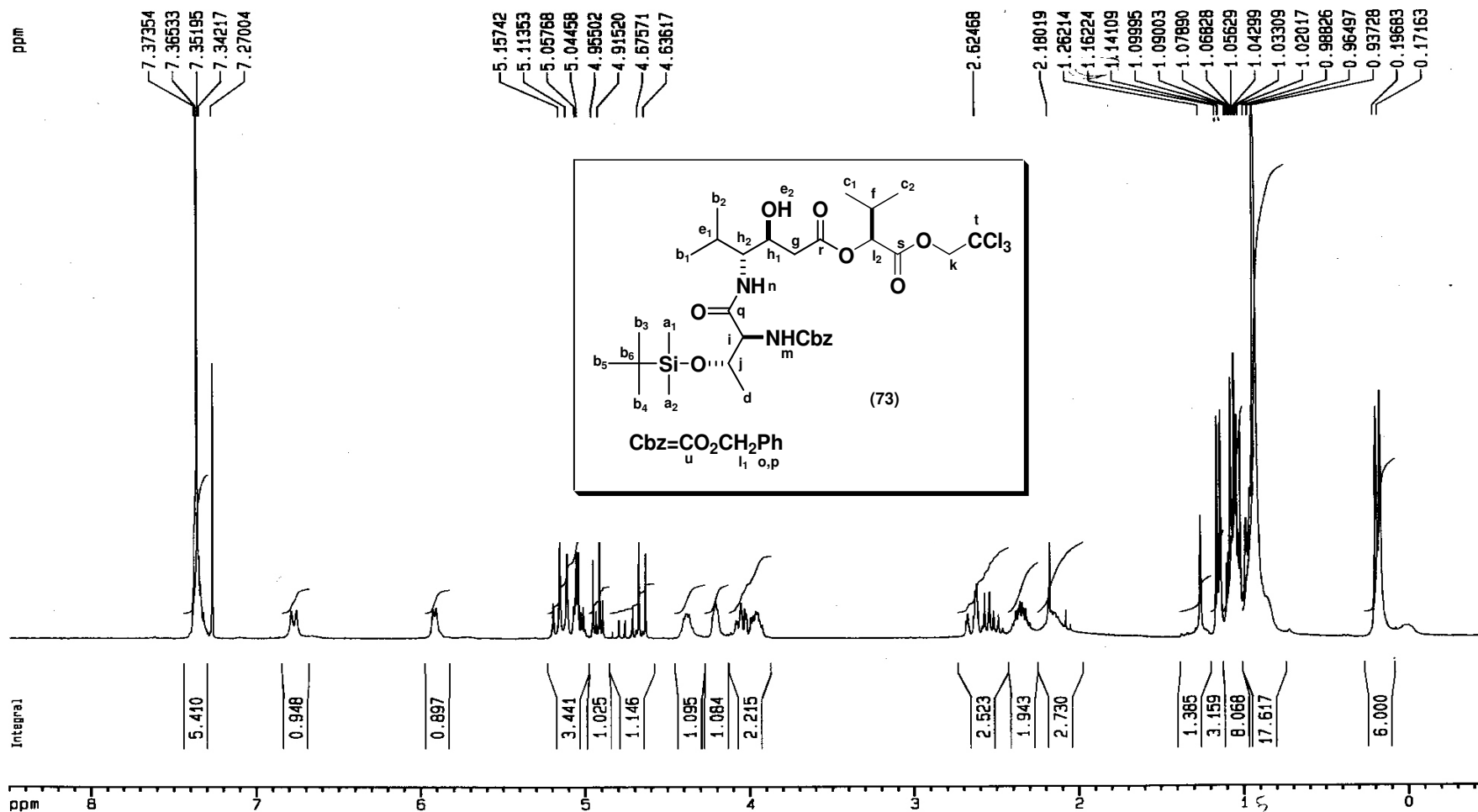
LABRMN - IQ/UFRJ opr.: Adriana Mendes
1H/CDCL3 - 06 MAIO 2005 (DPX300)
FRAG-02 - Rogerio-2/Edson



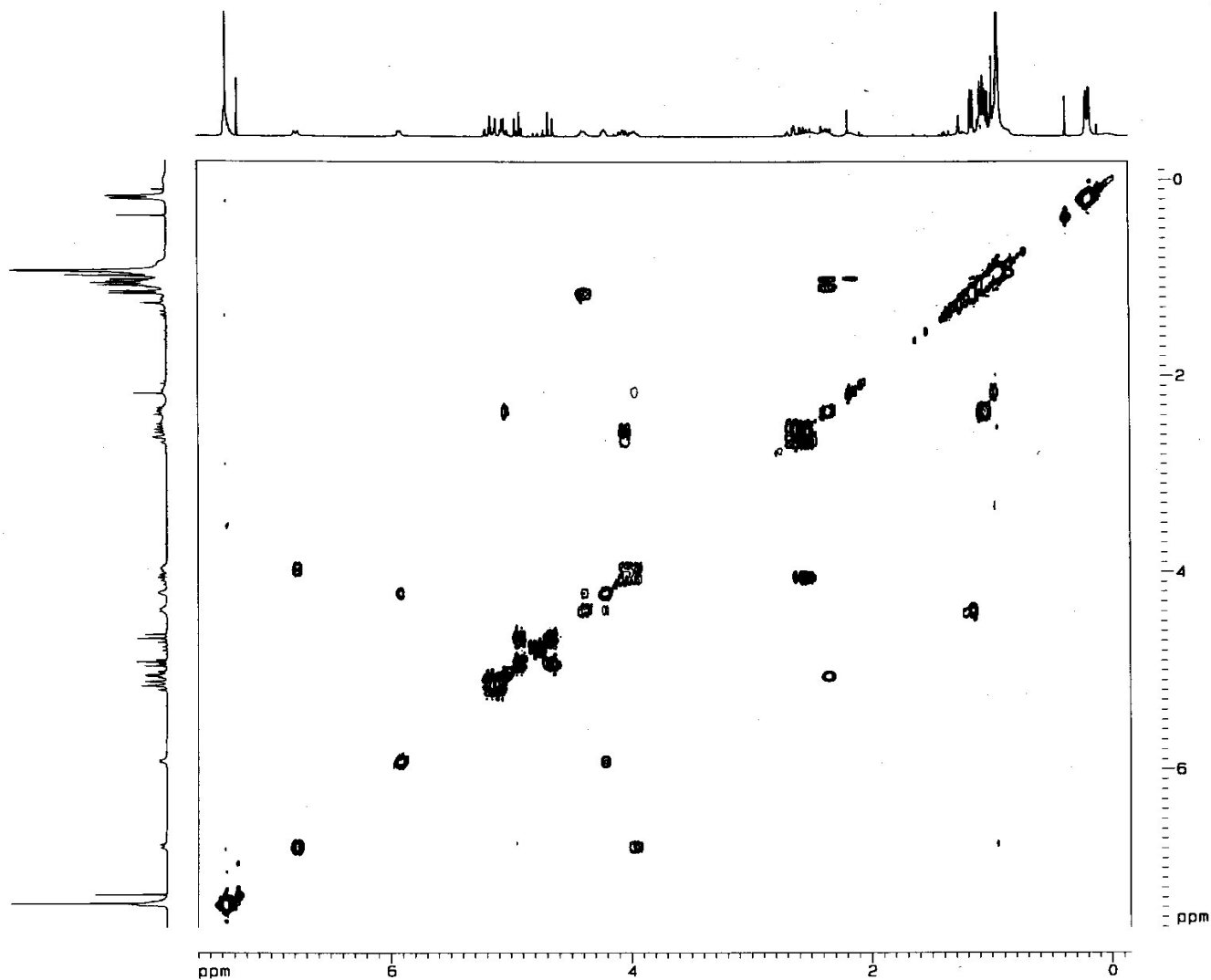
Espectro nº 91: Espectro de RMN ^1H do Cbz-Thr(TBS)-Est-OH (72) em CDCl_3

Espectro n^o 92: Espectro de IV do fragmento 73

LABRMN - IQ/UFRJ Opr.: Anderson
 1H/CDC13 13MAI2005
 FRAG-02 / Rogerio / Edson



Espectro nº 93: Espectro de RMN ¹H do fragmento **73** em CDCl₃



LABRMN - IQ/UFRJ Opr.: Kaiser
 COSY/CDC13 17MAI2005
 FRAG-02 / Rogerio-13 / Edson

```

Current Data Parameters
NAME Rogerio
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Data_ 500000
Time 9.08
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Multinucl
PULPROG cosy90
TD 2048
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 16
SWH 3306.878 Hz
FIDRES 1.614887 Hz
AQ 0.3097076 sec
RG 512
DM 151.200 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
d0 0.0000030 sec
D1 1.50000000 sec
P1 8.00 usec
DE 8.00 usec
SF01 300.1310505 MHz
NUC1 1H
PL1 1.00 dB
ING 0.00030240 sec

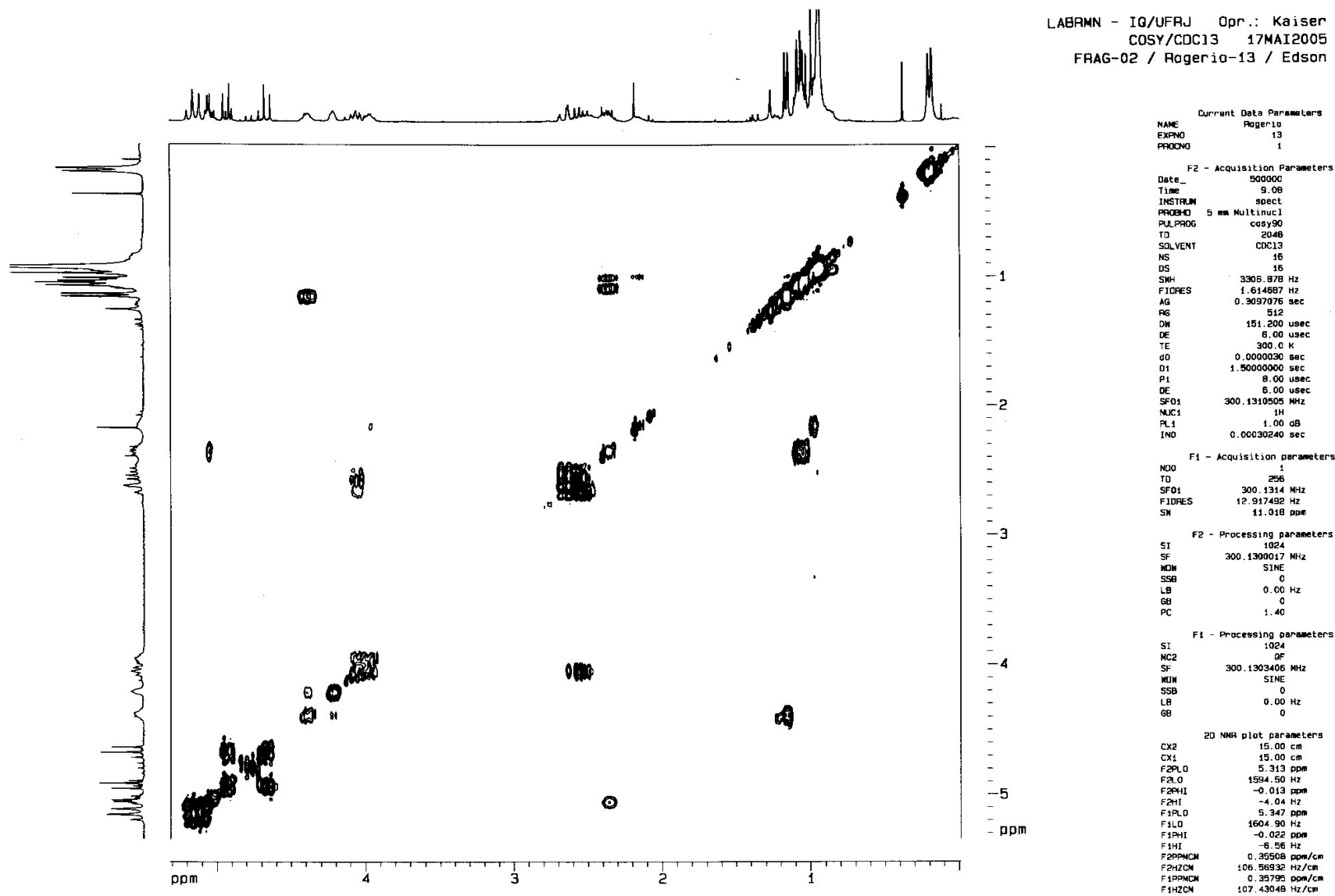
F1 - Acquisition parameters
ND0 1
TD 256
SF01 300.1314 MHz
FIDRES 12.917492 Hz
SN 11.018 ppm

F2 - Processing parameters
SI 1024
SF 300.1300017 MHz
WDW SINE
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.40

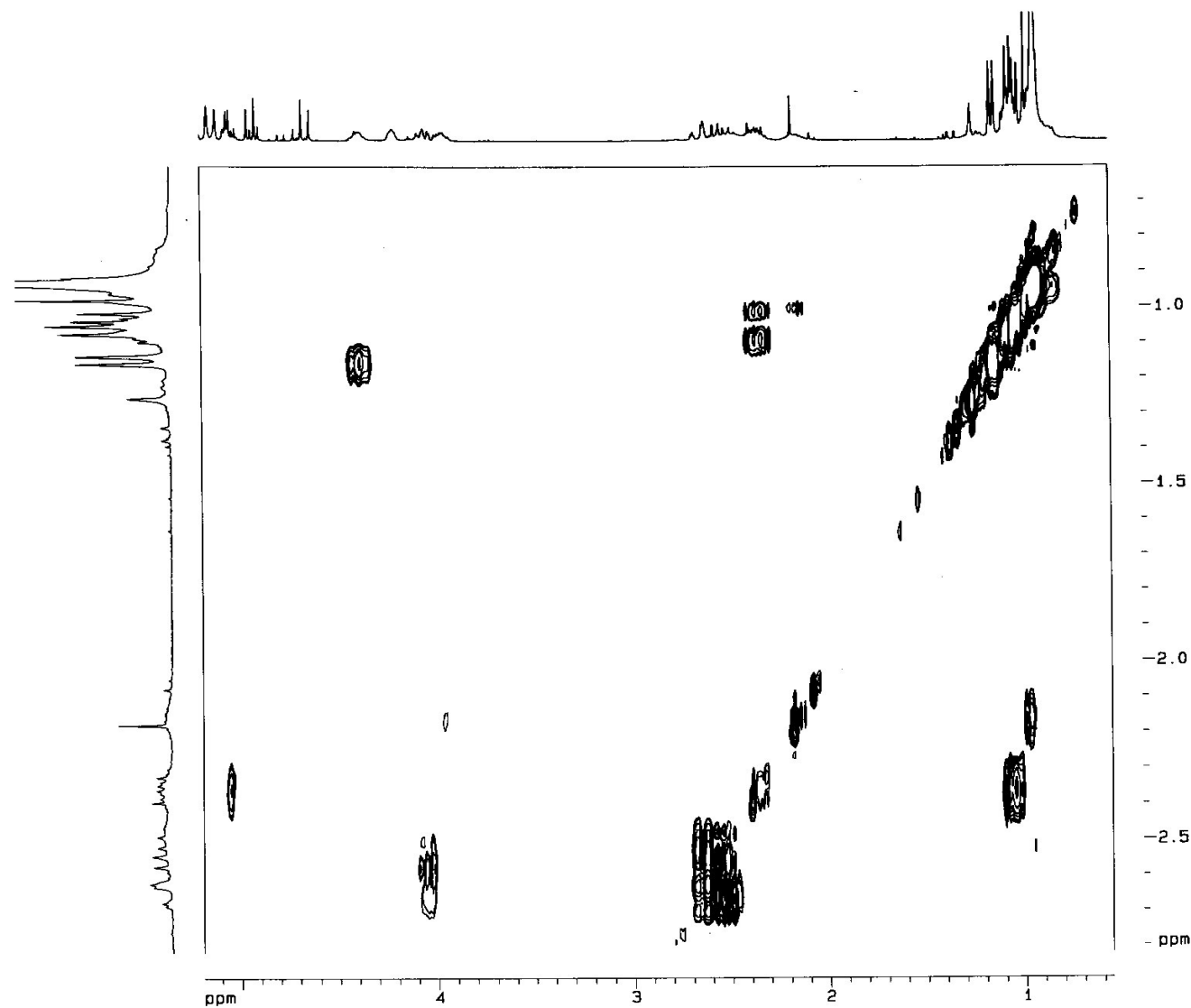
F1 - Processing parameters
SI 1024
NC2 0F
SF 300.1303406 MHz
WDW SINE
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0

2D NMR plot parameters
CX2 15.00 cm
CX1 15.00 cm
F2PLO 7.605 ppm
F2LO 2282.36 Hz
F2PHI -0.153 ppm
F2HI -46.02 Hz
F1PLO 7.807 ppm
F1LO 2283.07 Hz
F1PHI -0.154 ppm
F1HI -58.23 Hz
F2PPMCM 0.51719 ppm/cm
F2HZCM 156.25522 Hz/cm
F1PPMCM 0.53006 ppm/cm
F1HZCM 156.08635 Hz/cm
  
```

Espectro nº 94: Espectro de COSY do fragmento **73** em CDCl_3



Espectro nº 95: Espectro de COSY expandido na região de 0,0-5,3 ppm do fragmento **73** em CDCl_3



LABRMN - IQ/UFRJ Opr.: Kaiser
 COSY/CDC13 17MAI2005
 FRAG-02 / Rogerio-13 / Edson

```

Current Data Parameters
NAME          Rogerio
EXPNO         13
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         500000
Time          9.08
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm Multinucl
PULPROG       cosy90
TD            2048
SOLVENT       CDC13
NS            16
DS            16
SWH           3306.878 Hz
FIDRES        1.614687 Hz
AQ            0.3097076 sec
RG            512
DM            151.200 usec
DE            6.00 usec
TE            300.0 K
D0            0.0000030 sec
D1            1.5000000 sec
P1            8.00 usec
DE            6.00 usec
SFO1          300.1310505 MHz
NUC1          1H
PL1           1.00 dB
IN0           0.00030240 sec

F1 - Acquisition parameters
NO          1
TD          256
SFO1        300.1314 MHz
FIDRES       12.917492 Hz
SW           11.018 ppm

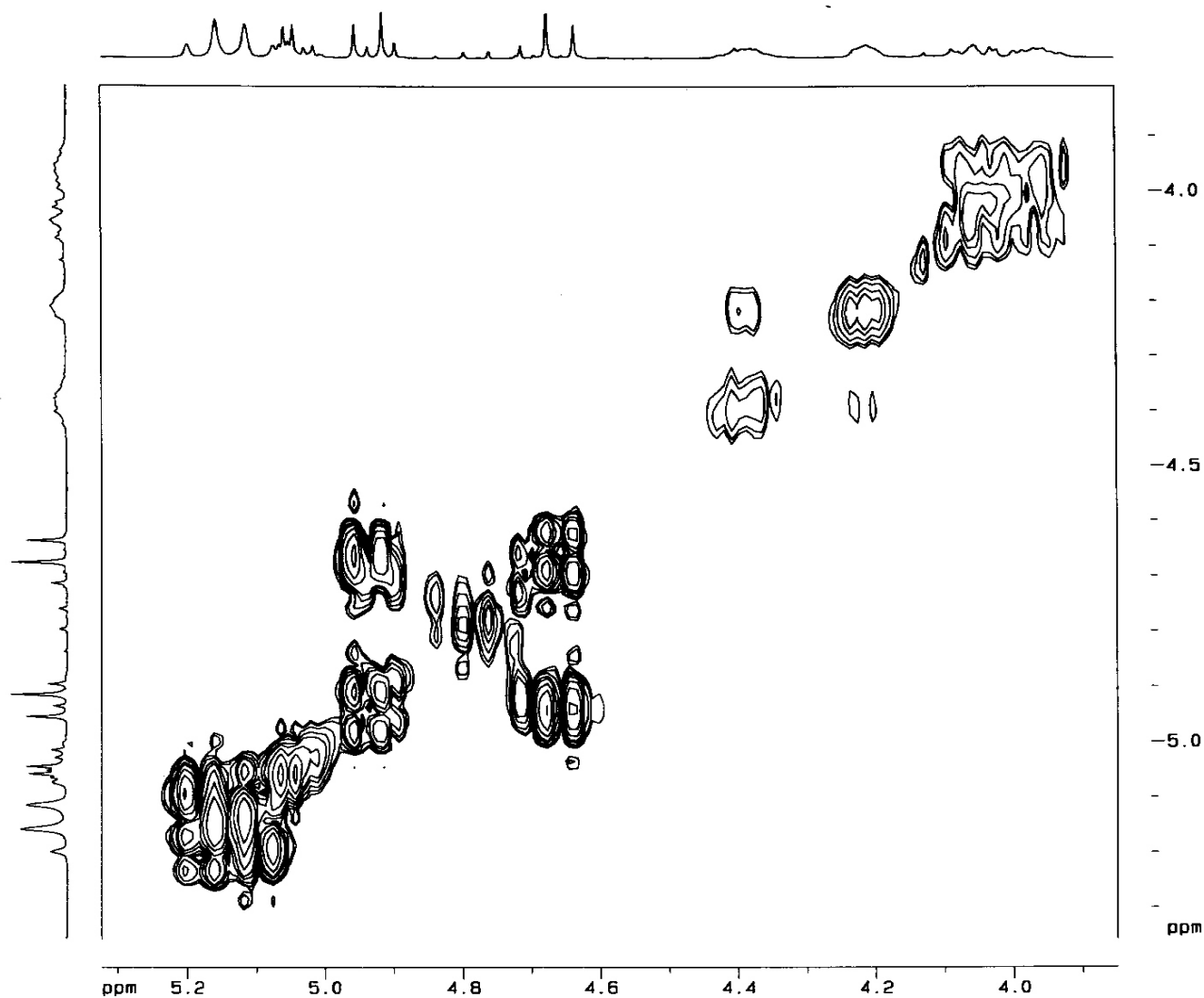
F2 - Processing parameters
SI           1024
SF           300.1300017 MHz
WDW          SINE
SSB          0
LB           0.00 Hz
GB           0
PC           1.40

F1 - Processing parameters
SI           1024
MC2          GF
SF           300.1303406 MHz
WDW          SINE
SSB          0
LB           0.00 Hz
GB           0

2D NMR plot parameters
CX2          15.00 cm
CX1          15.00 cm
F2PLO        5.194 ppm
F2LO         1558.98 Hz
F2PHI        0.557 ppm
F2HI         167.12 Hz
F1PLO        2.819 ppm
F1LO         846.00 Hz
F1PHI        0.602 ppm
F1HI         180.75 Hz
F2PPMCM      0.30917 ppm/cm
F2HZCM       92.75066 Hz/cm
F1PPMCM      0.14777 ppm/cm
F1HZCM       44.35005 Hz/cm
  
```

Espectro nº 96: Espectro de COSY expandido na região de 0,0-3,0 ppm do fragmento **73** em CDCl_3

LABRMN - IQ/UFRJ Opr.: Kaiser
 COSY/CDC13 17MAI2005
 FRAG-02 / Rogerio-13 / Edson



```

Current Data Parameters
NAME          Rogerio
EXPNO         13
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         500000
Time          9.08
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm Multinucl
PULPROG       cosy90
TD            2048
SOLVENT       CDC13
NS            16
DS            16
SMH           3306.878 Hz
FIDRES        1.614687 Hz
AQ            0.3097076 sec
RG            512
DM            151.200 usec
DE            8.00 usec
TE            300.0 K
d0            0.0000030 sec
D1            1.5000000 sec
P1            8.00 usec
DE            8.00 usec
SFO1          300.1310505 MHz
NUC1          1H
PL1           1.00 dB
IN0           0.00030240 sec

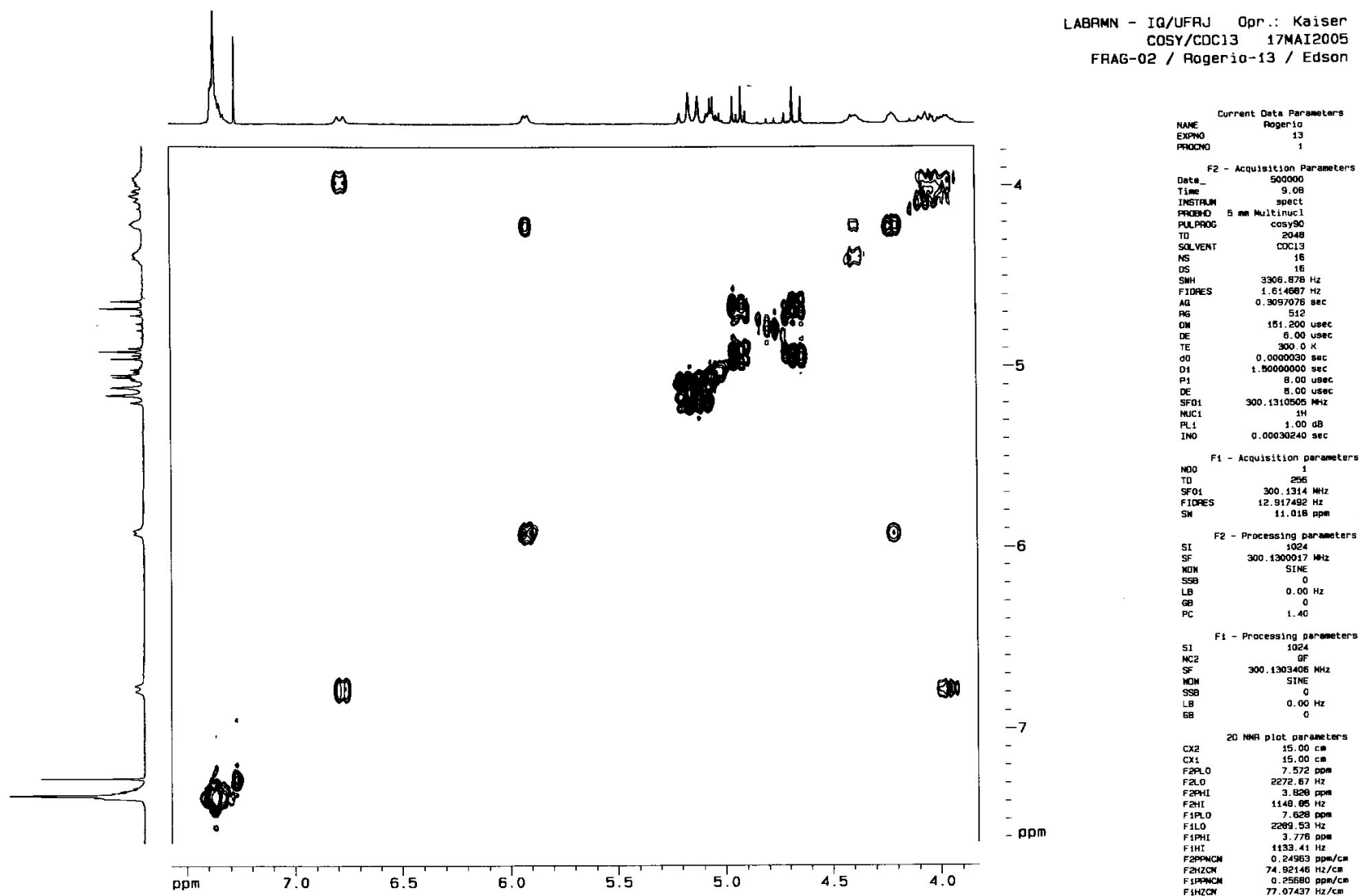
F1 - Acquisition parameters
ND0           1
TD            256
SFO1          300.1314 MHz
FIDRES        12.917492 Hz
SW            11.018 ppm

F2 - Processing parameters
SI            1024
SF            300.1300017 MHz
WDW           SINE
SSB           0
LB            0.00 Hz
GB            0
PC            1.40

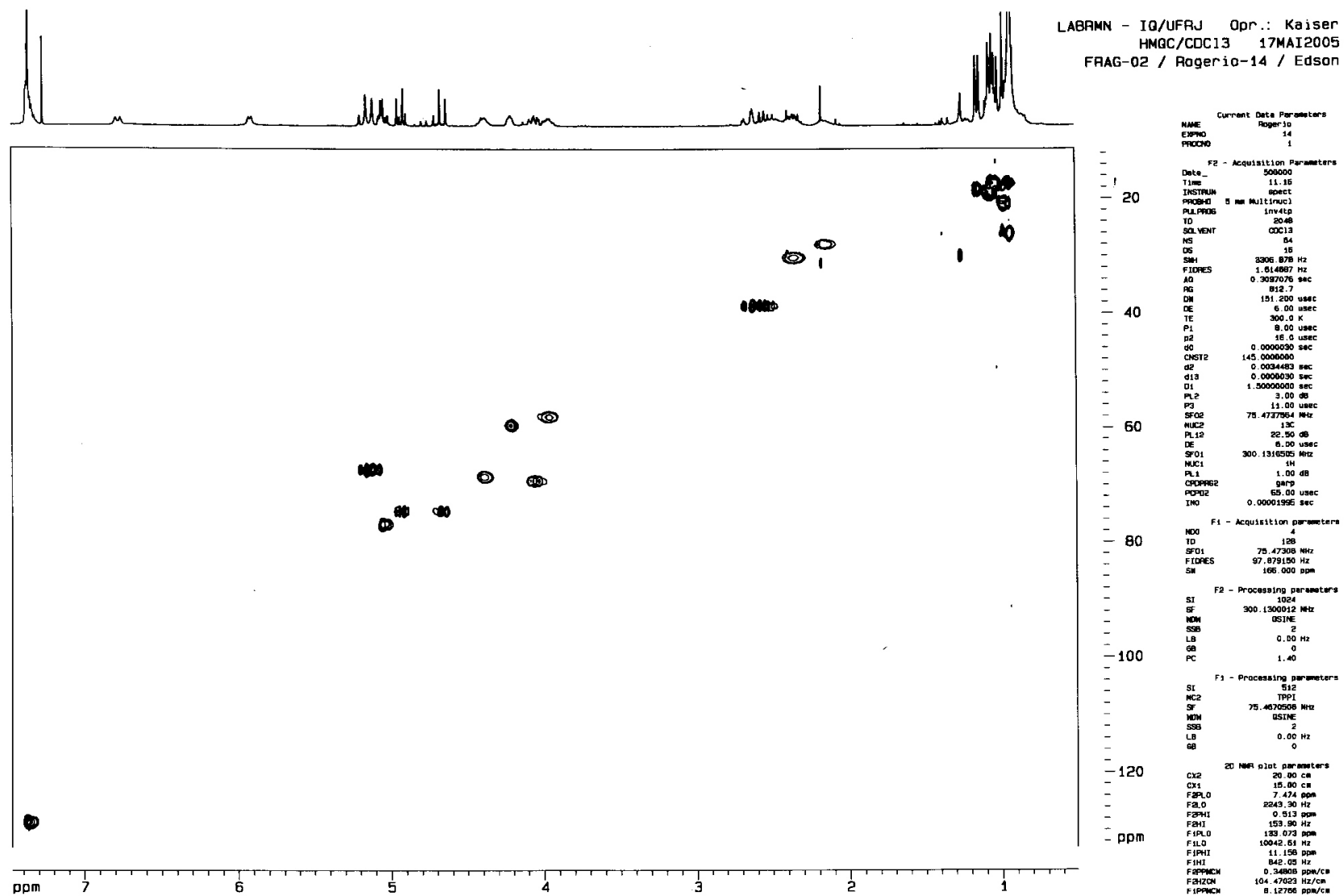
F1 - Processing parameters
SI            1024
MC2           0F
SF            300.1303406 MHz
WDW           SINE
SSB           0
LB            0.00 Hz
GB            0

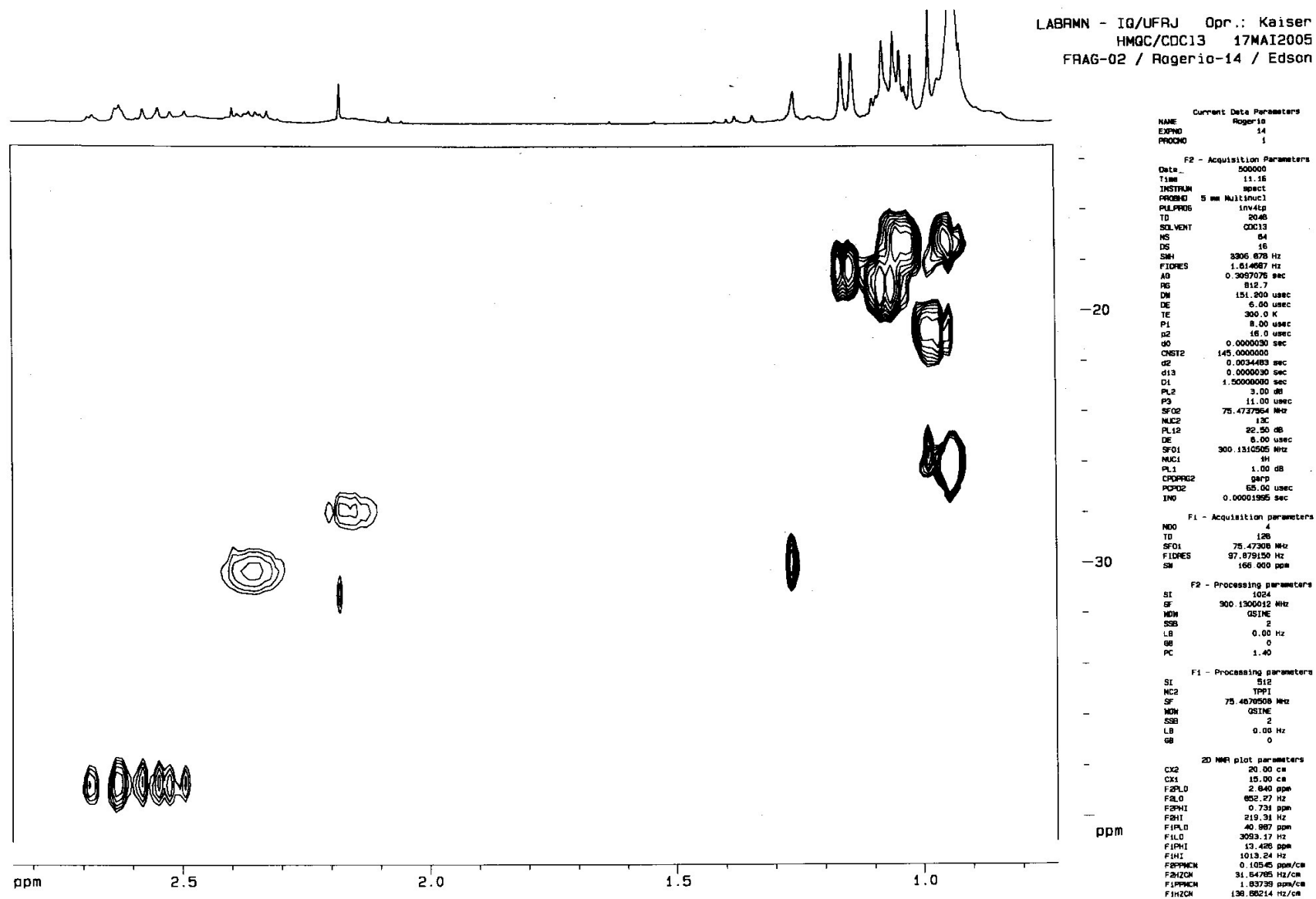
2D NMR plot parameters
CX2           15.00 cm
CX1           15.00 cm
F2PL0         5.323 ppm
F2L0          1597.73 Hz
F2PHI         3.849 ppm
F2HI          1195.31 Hz
F1PL0         5.358 ppm
F1L0          1608.13 Hz
F1PHI         3.809 ppm
F1HI          1143.10 Hz
F2PPMCM       0.09827 ppm/cm
F2HZCM        29.49494 Hz/cm
F1PPMCM       0.10330 ppm/cm
F1HZCM        31.00198 Hz/cm
  
```

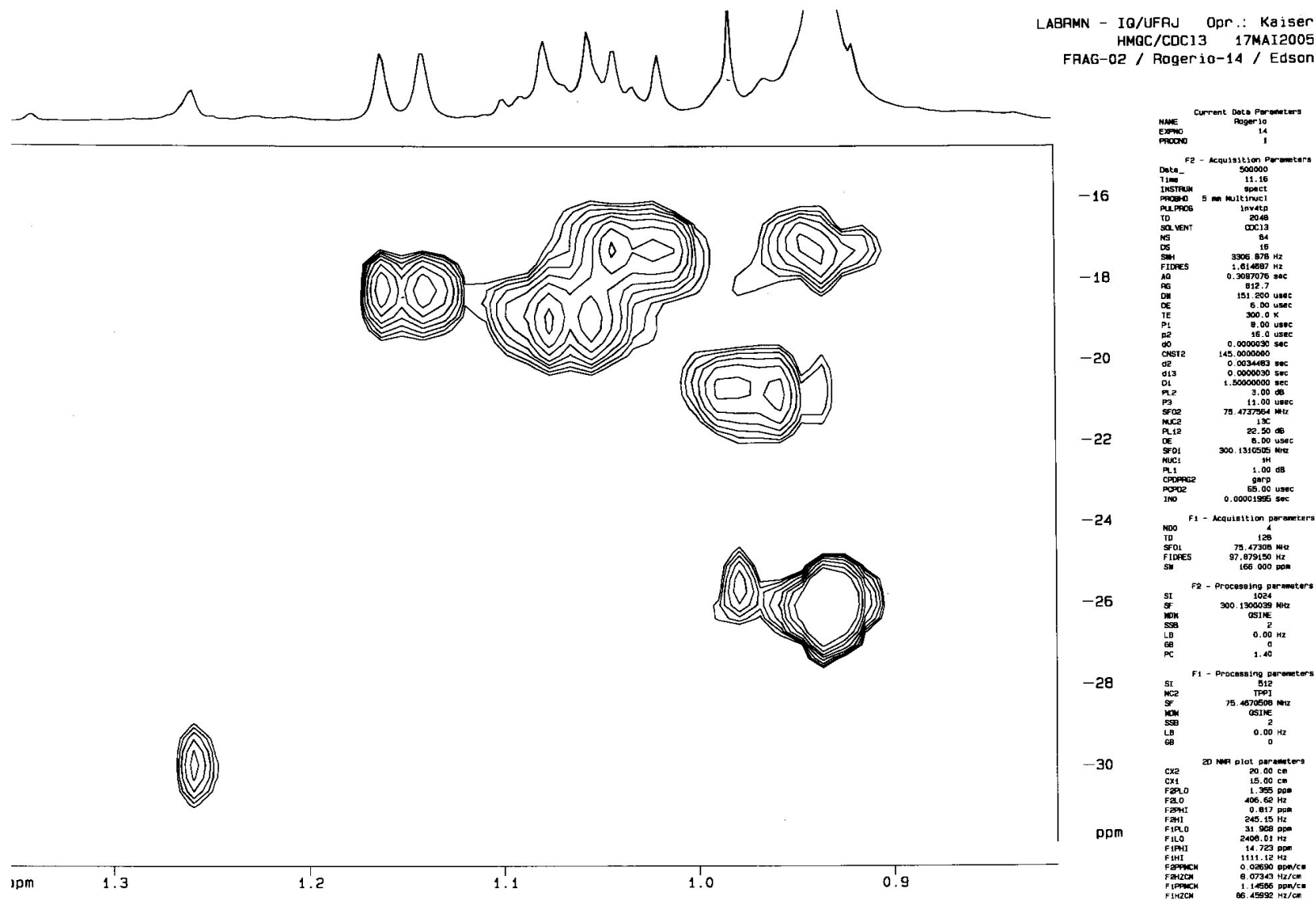
Espectro nº 97: Espectro de COSY expandido na região de 4,0-5,2 ppm do fragmento **73** em CDCl_3



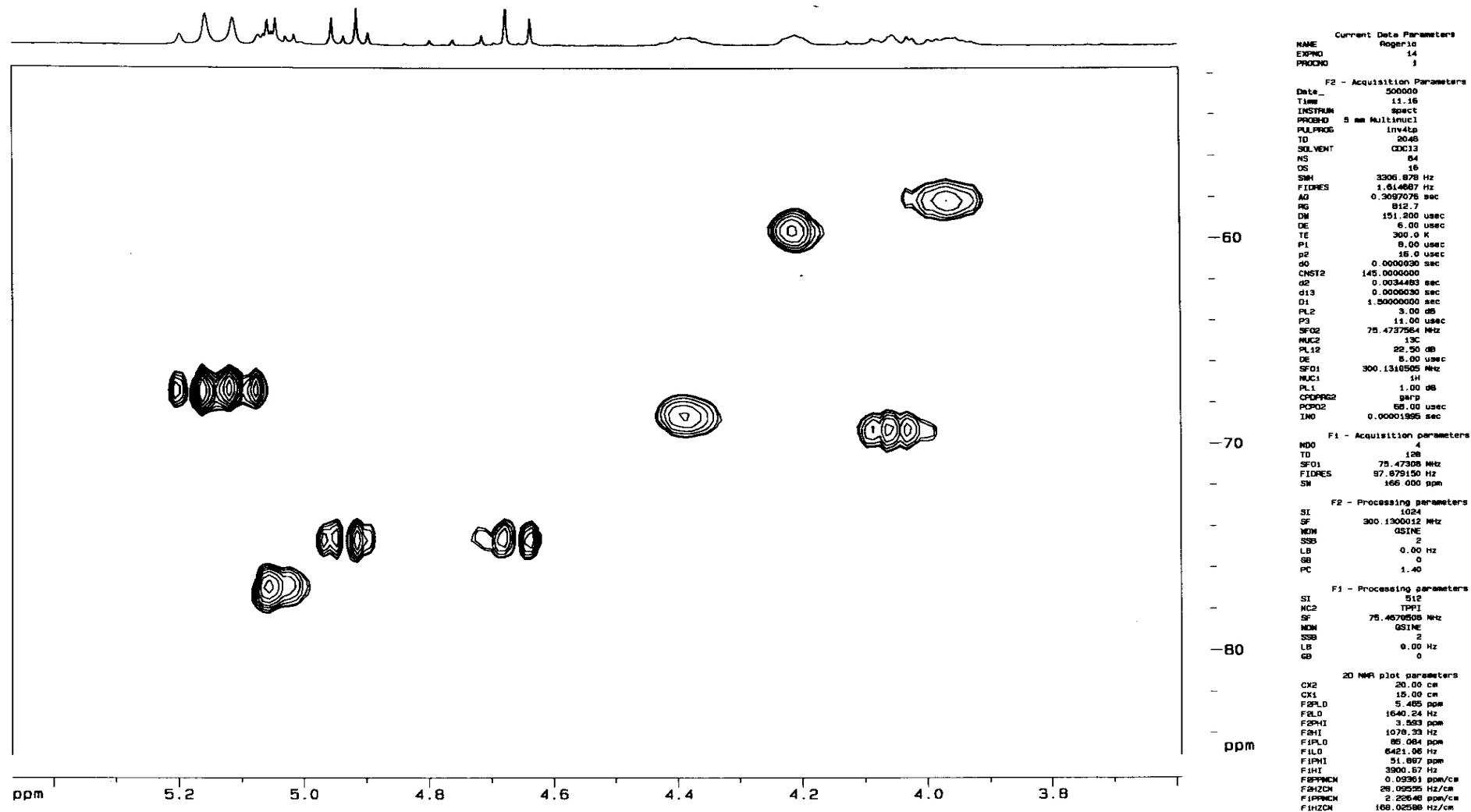
Espectro nº 98: Espectro de COSY expandido na região de 4,0-8,0 ppm do fragmento **73** em CDCl_3

Espectro nº 99: Espectro de HMQC do fragmento 73 em CDCl_3

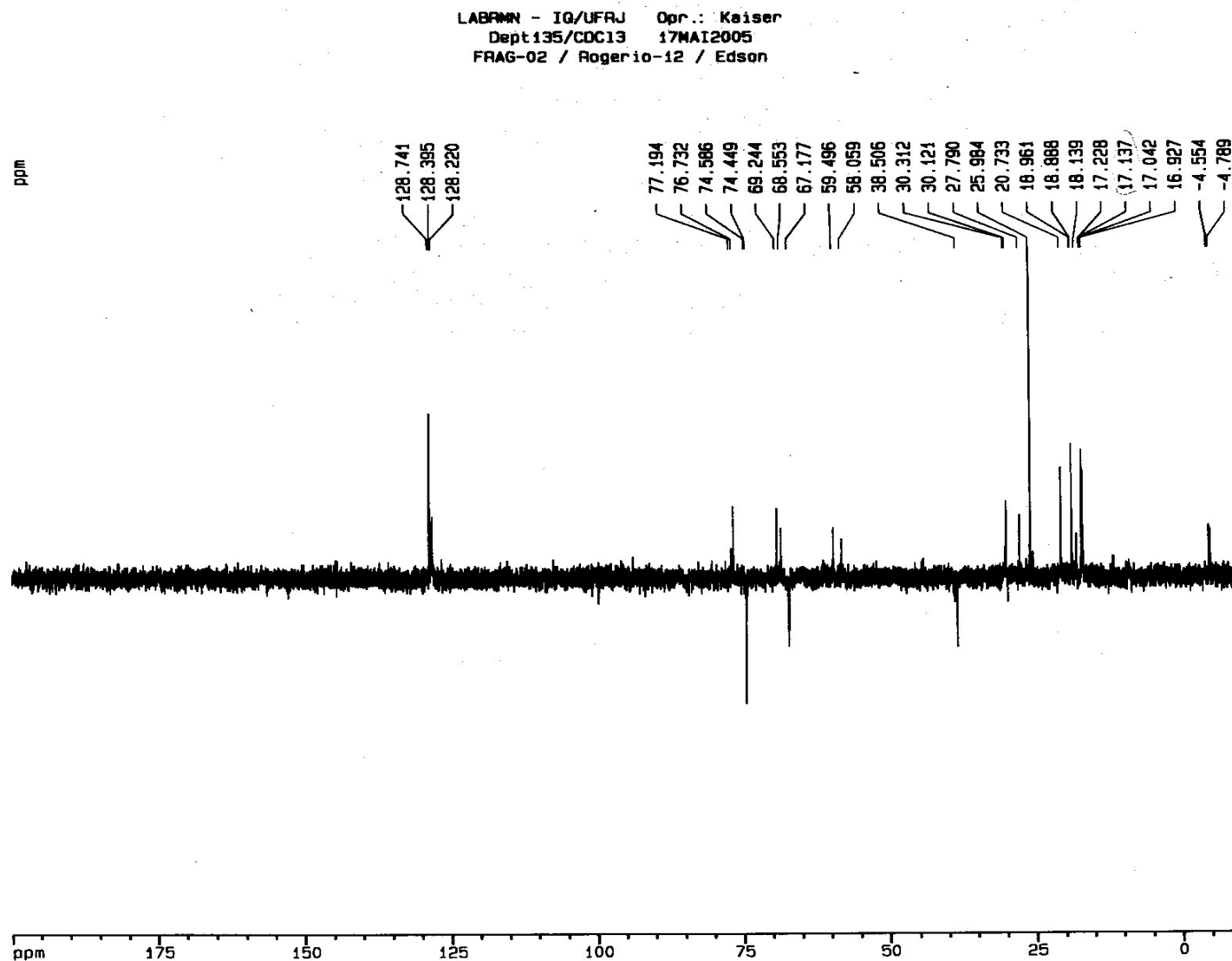
Espectro nº 100: Espectro de HMQC expandido na região de 0,0-3,0 ppm do fragmento **73** em CDCl₃

Espectro nº 101: Espectro de HMQC expandido na região de 0,9-1,3 ppm do fragmento 73 em CDCl₃

LABRMN - IQ/UFRJ Opr.: Kaiser
 HMBC/CDC13 17MAI2005
 FRAG-02 / Rogerio-14 / Edson



Espectro nº 102: Espectro de HMBC expandido na região de 3,8-5,2 ppm do fragmento **73** em CDCl₃



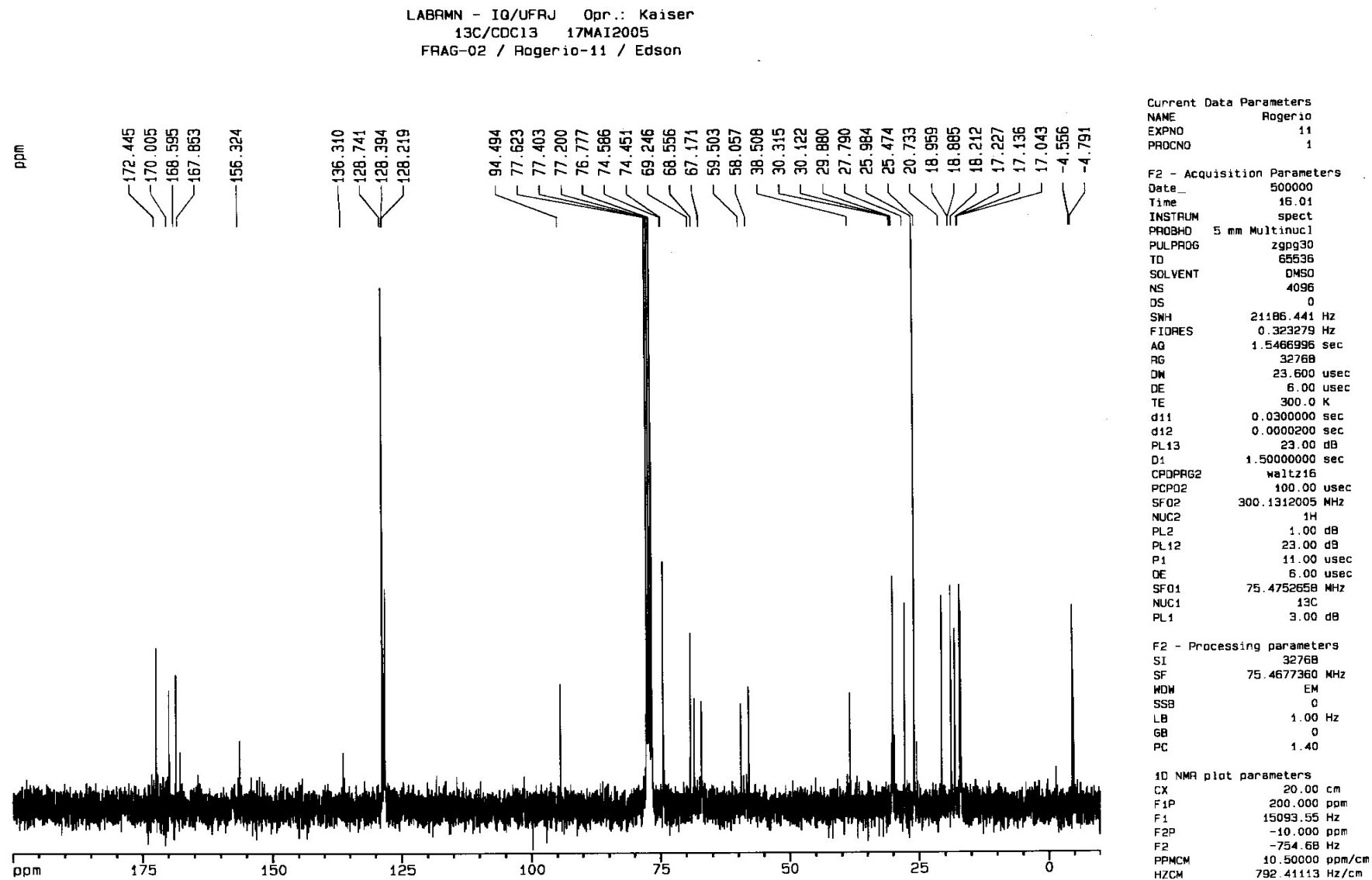
Current Data Parameters
 NAME Rogerio
 EXPNO 12
 PROCNO 1

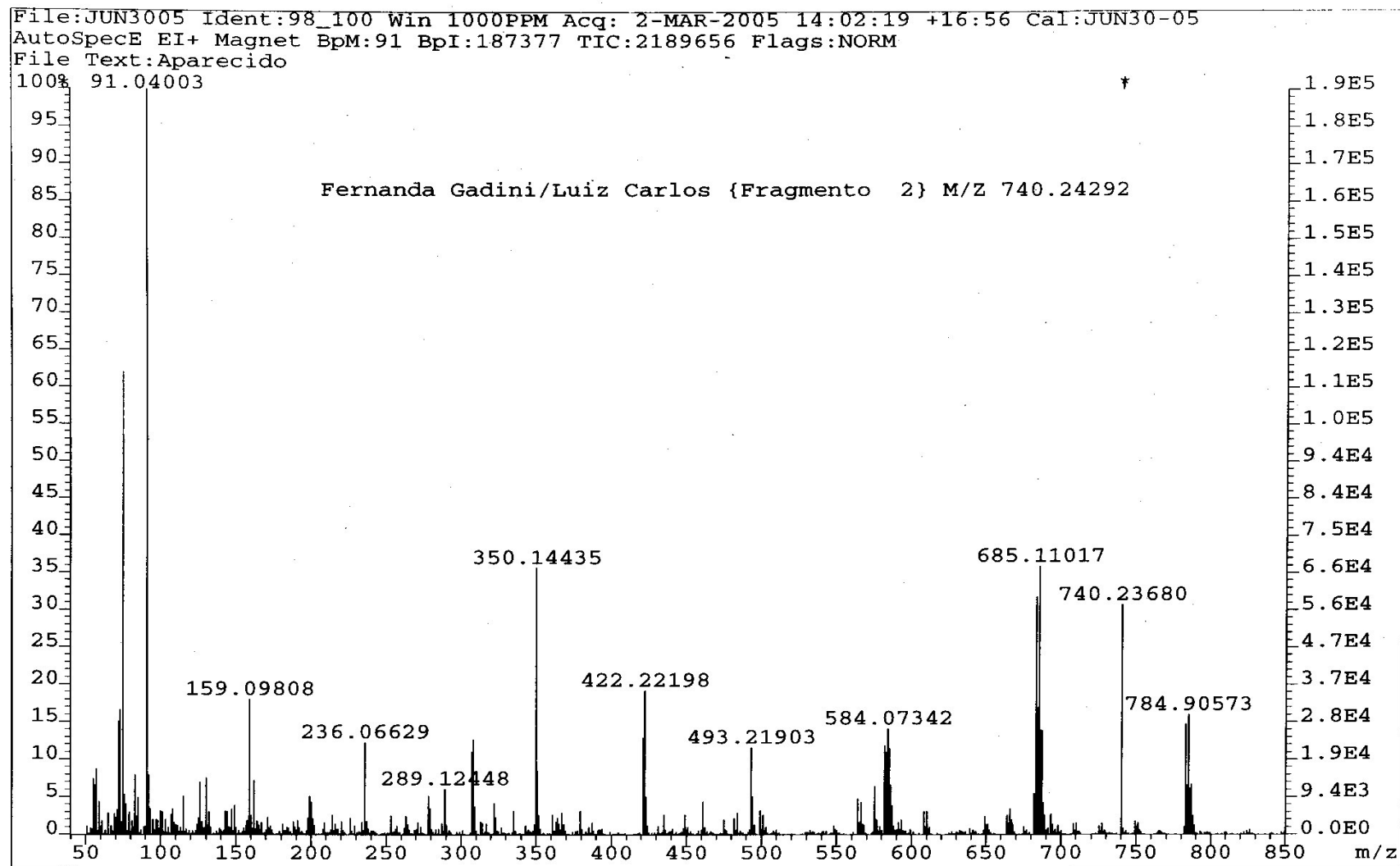
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 50000
 Time 17.25
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Multinucl
 PULPROG dept135
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 2048
 DS 4
 SMH 21186.441 Hz
 FIDRES 0.323279 Hz
 AQ 1.5466996 sec
 RG 32768
 JW 23.600 usec
 JE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 P1 11.00 usec
 P2 22.0 usec
 P3 8.00 usec
 P4 18.0 usec
 CNST2 145.000000
 d2 0.0034483 sec
 d12 0.0000200 sec
 DELTA 0.0000140 sec
 J1 2.00000000 sec
 RL2 1.00 dB
 SFO2 300.1312005 MHz
 NUC2 1H
 SFO1 75.4752658 MHz
 NUC1 13C
 RL1 3.00 dB
 RL2 23.00 dB
 JE 6.00 usec
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 100.00 usec

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677360 MHz
 MDW EN
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

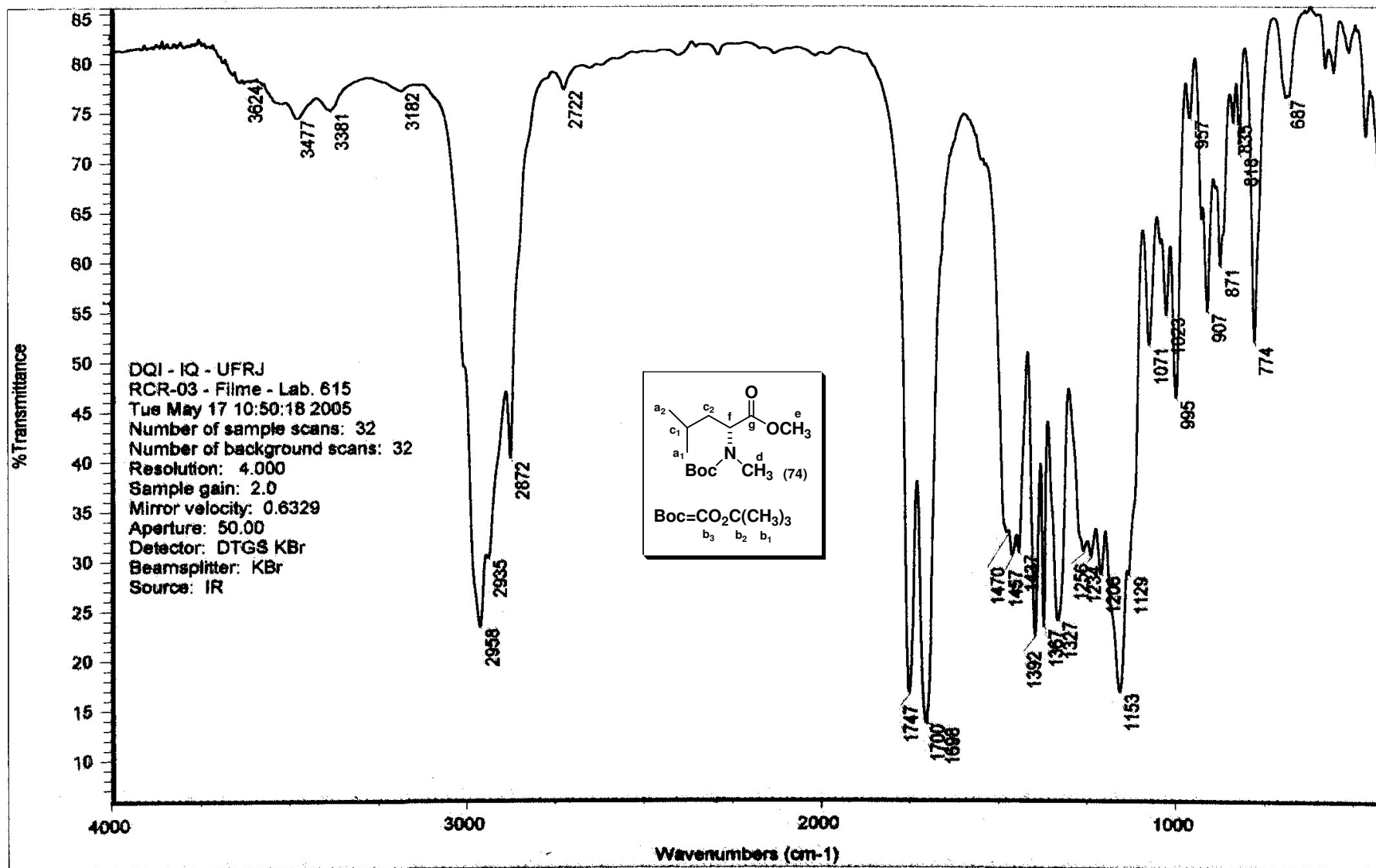
1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 200.000 ppm
 F1 15093.55 Hz
 F2P -10.000 ppm
 F2 -754.68 Hz
 PCNCH 10.50000 ppm/cm
 ICCH 792.41113 Hz/cm

Espectro nº 103: Espectro de DEPT 135 do fragmento **73** em CDCl_3

Espectro nº 104: Espectro de RMN ¹³C do fragmento **73** em CDCl₃

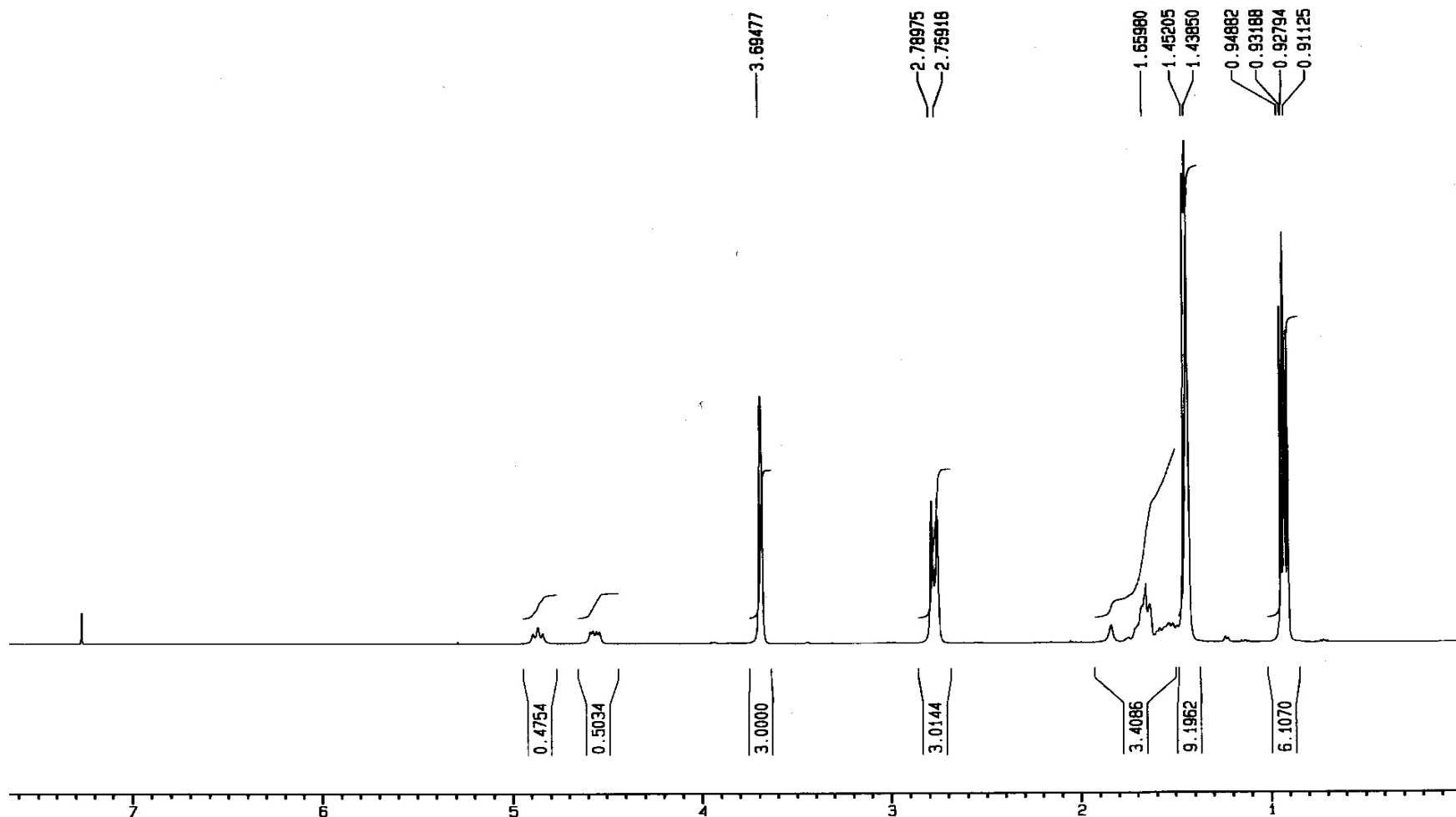


Espectro nº 105: Espectro de massas do fragmento 73



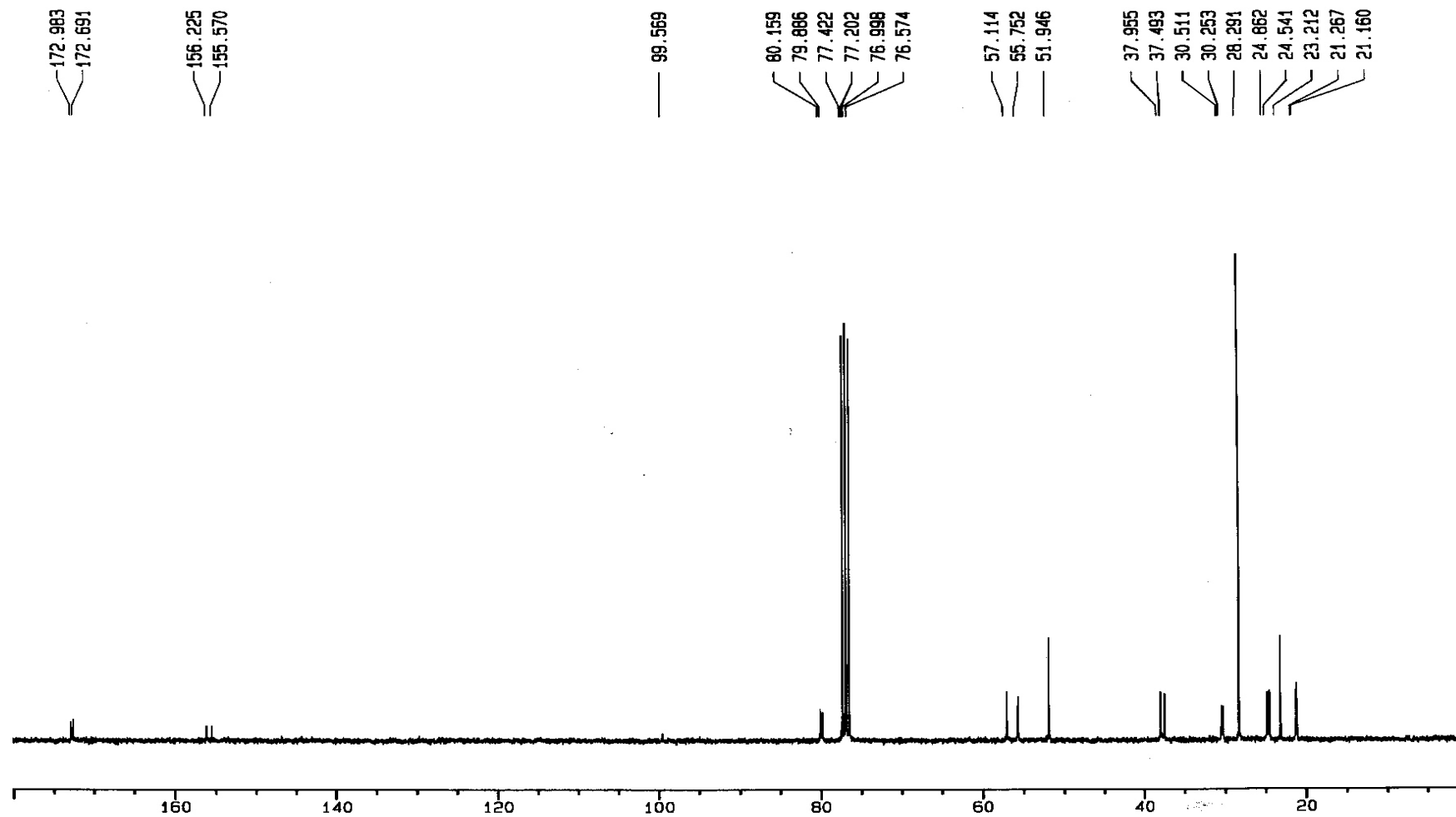
Espectro nº 106: Espectro de IV do Boc-L-MeLeu-OMe (74)

LABRMN - IQ/UFRJ opr.: Anderson
1H/CDC13 11MAI2005
RCR-03 / Rogerio / Edson

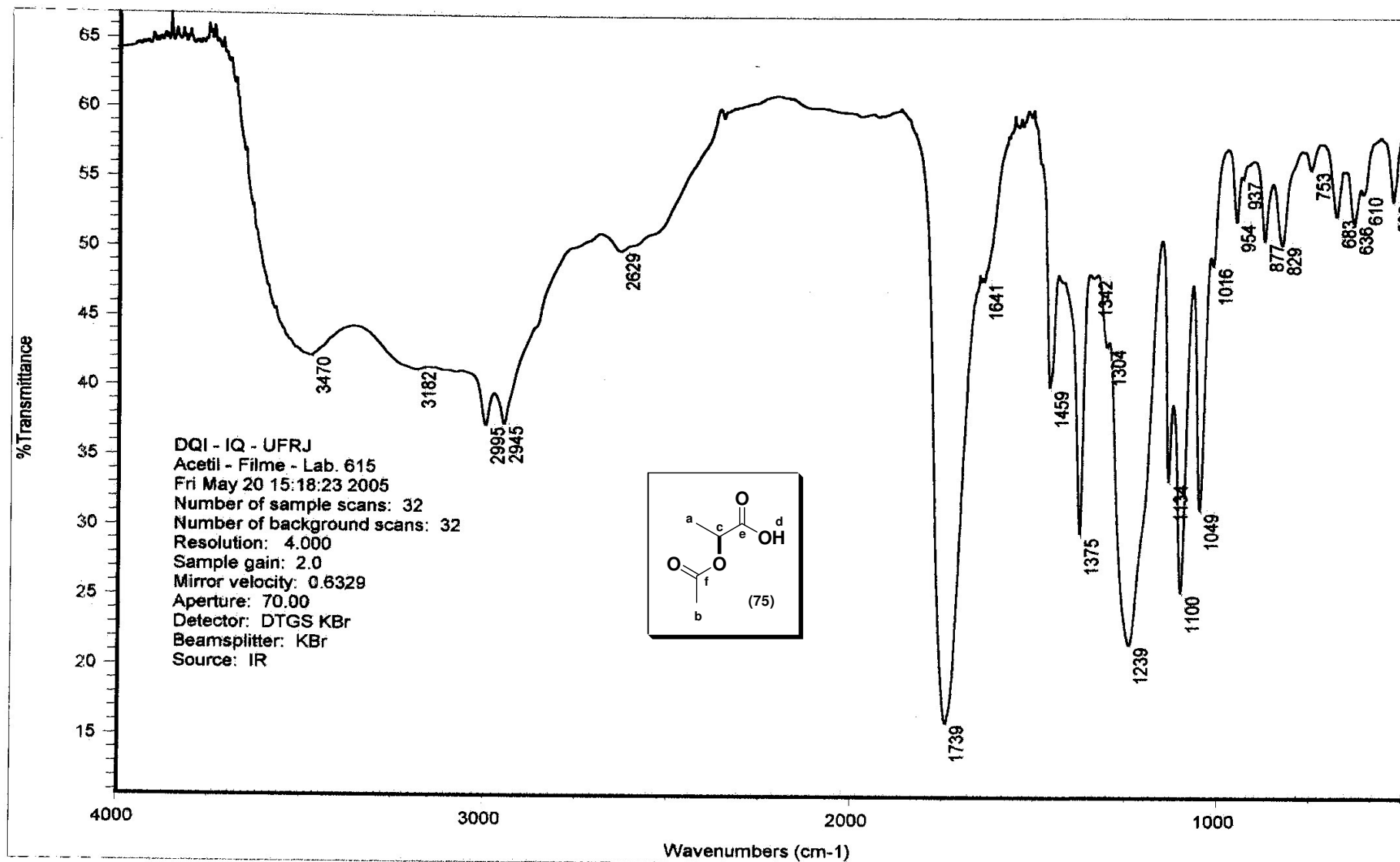


Espectro nº 107: Espectro de RMN ^1H do Boc-L-MeLeu-OMe (74) em CDCl_3

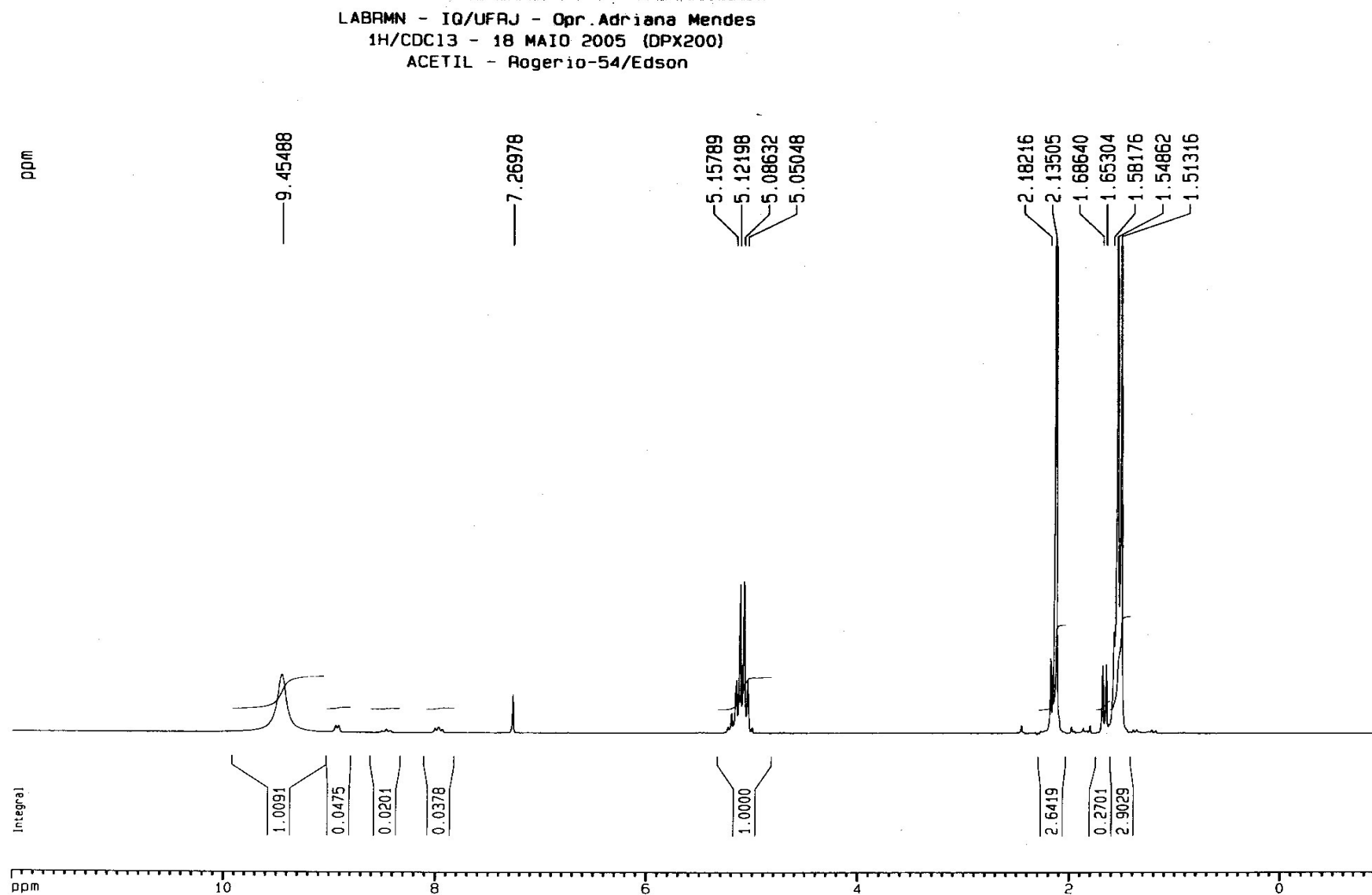
LABRMN - IQ/UFRJ opr.: Anderson
13C/CDC13 11MAI2005
RCR-03 / Rogerio / Edson



Espectro nº 108: Espectro de RMN ^{13}C do Boc-L-MeLeu-OMe (**74**) em CDCl_3

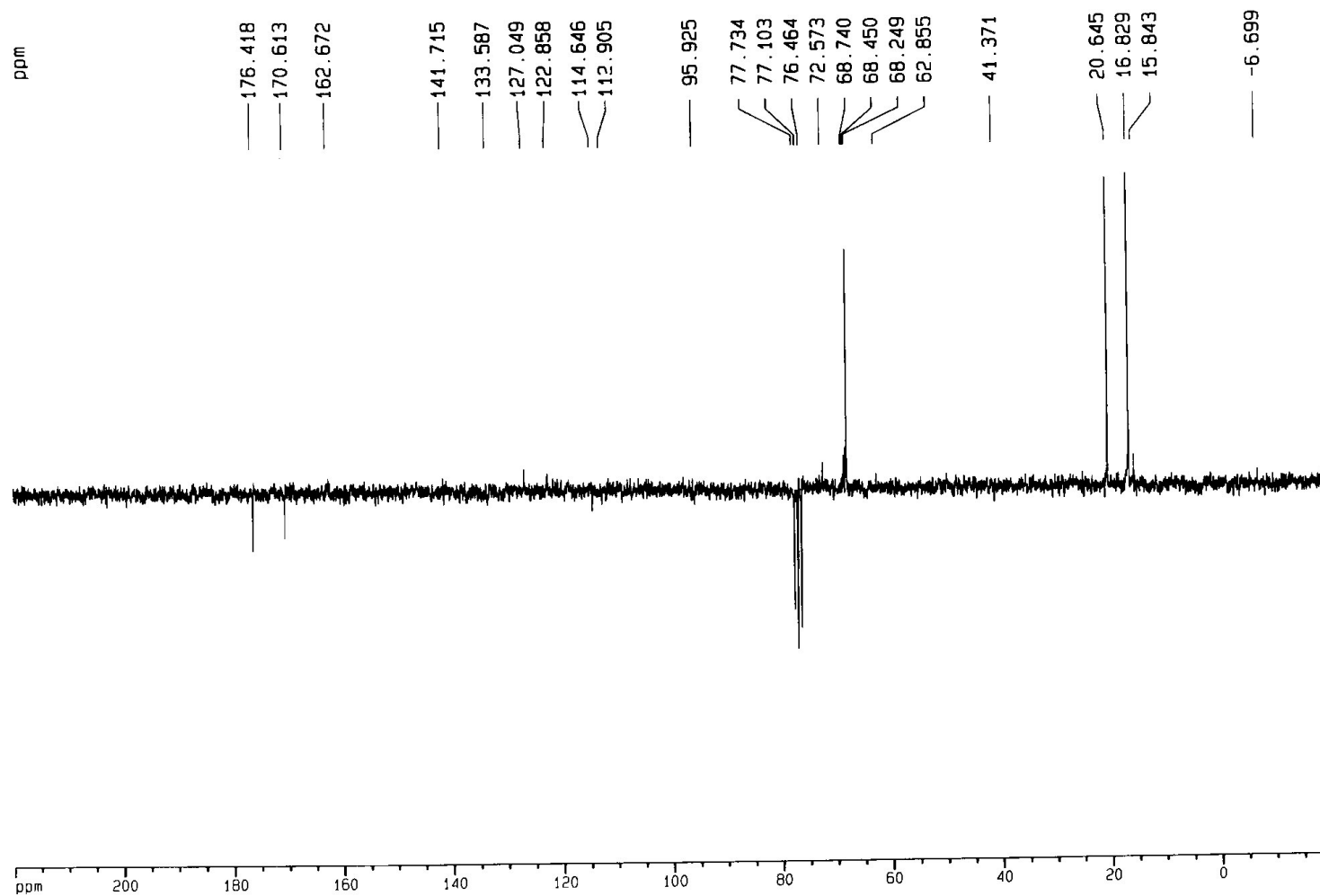


Espectro nº 109: Espectro de IV do Ac-L-Lac-OH (75)

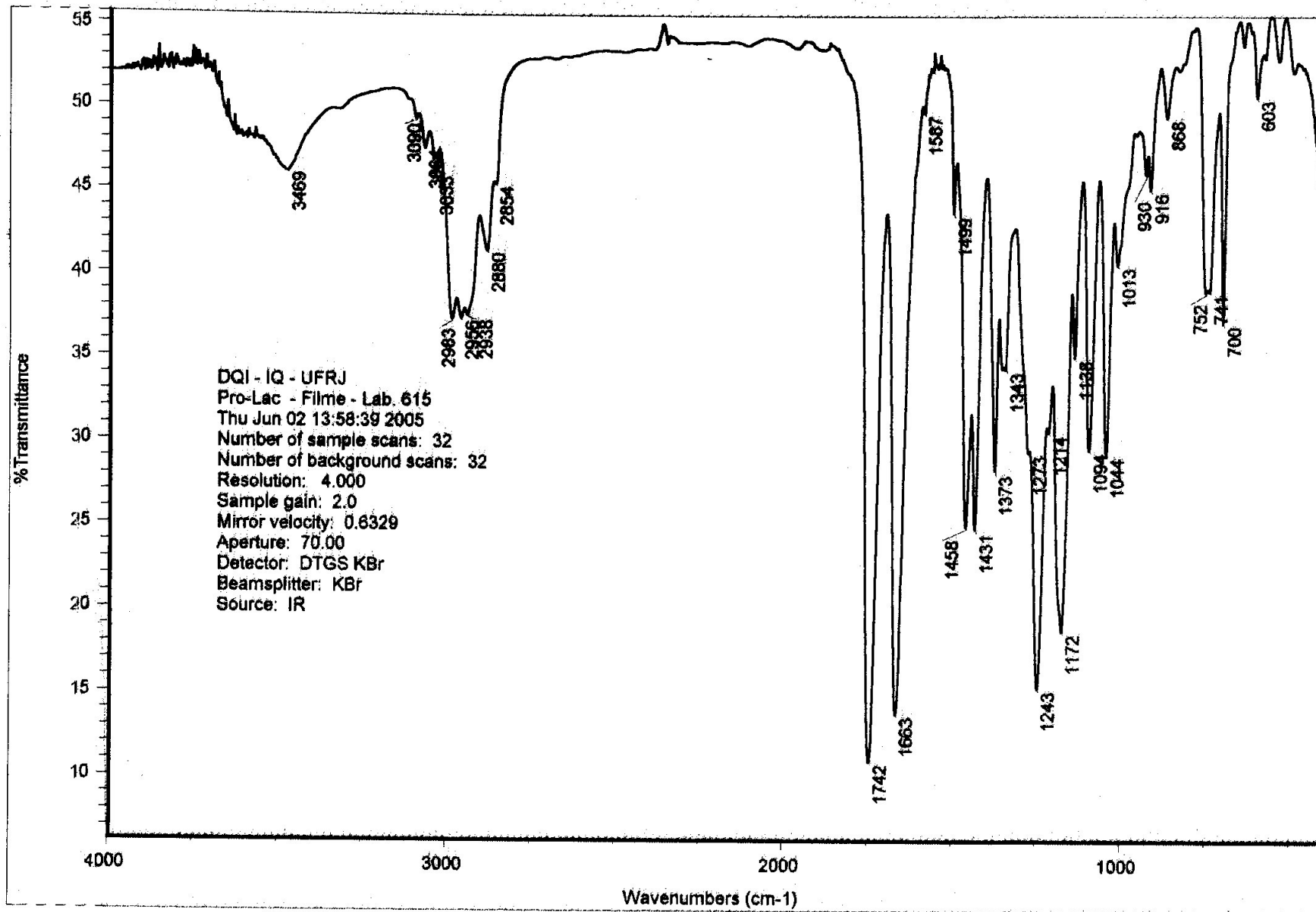


Espectro nº 110: Espectro de RMN ^1H Ac-L-Lac-OH (75) em CDCl_3

LABRMN - IQ/UFRJ - Opr. Adriana Mendes
Pendant/CDC13 - 18 MAIO 2005 (DPX200)
ACETIL - Rogerio-55/Edson

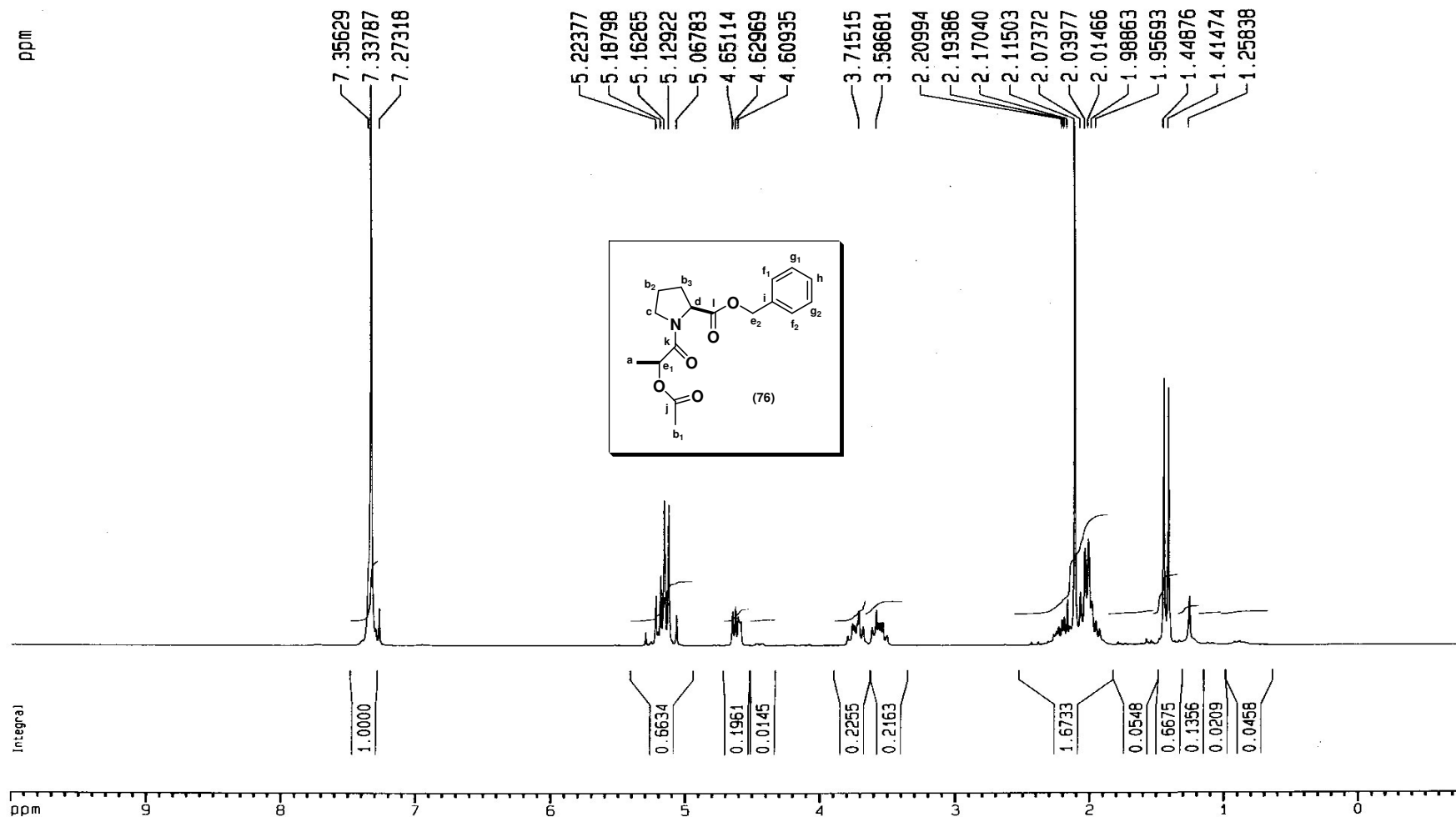


Espectro nº 111: Espectro de PENDANT Ac-L-Lac-OH (75) em CDCl_3



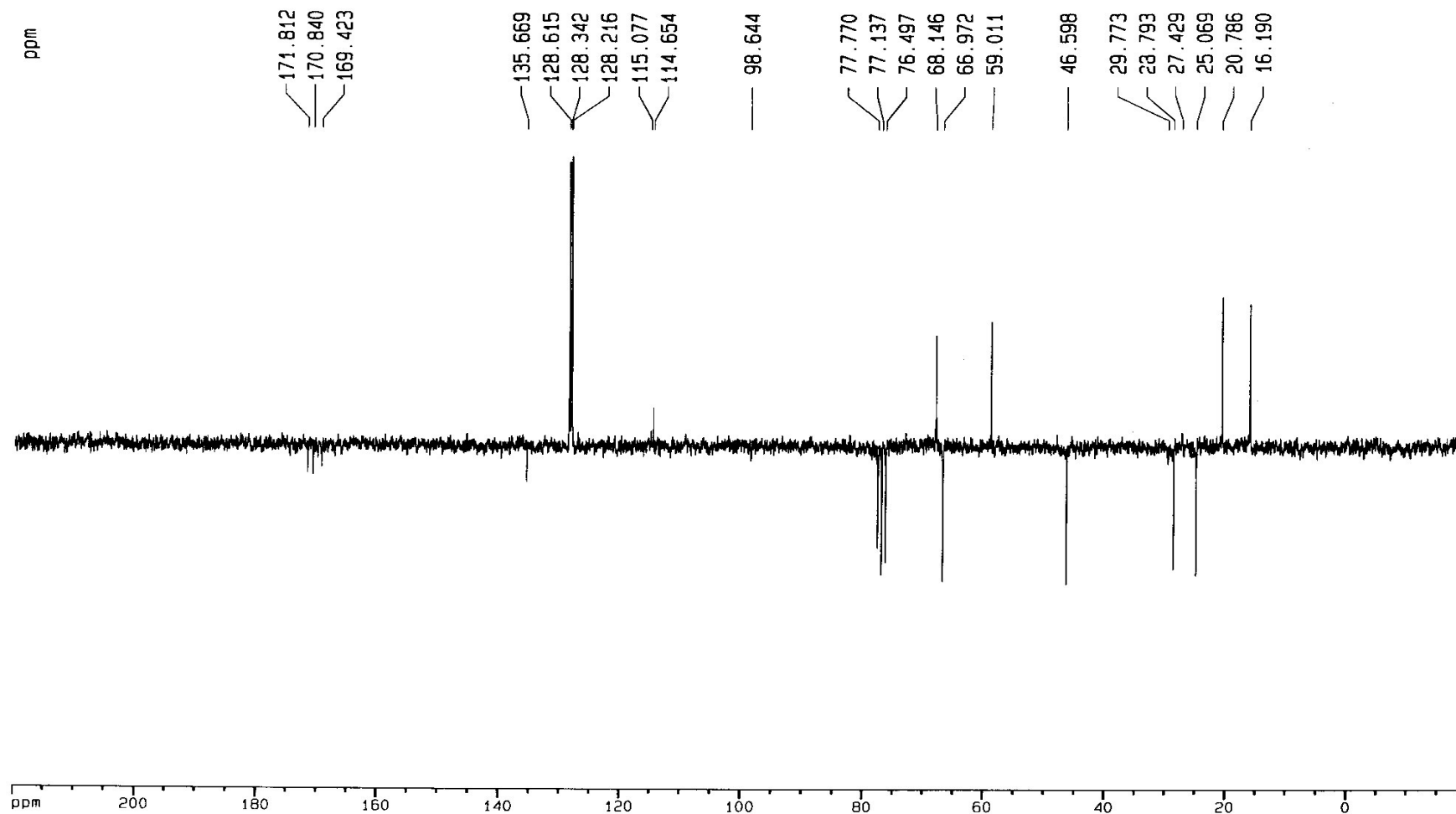
Espectro nº 112: Espectro de IV do Ac-L-Lac-L-Pro-OBn (76)

LABRMN IQ/UFRJ - Opr. Adriana Mendes
1H/CDC13 - 24 MAIO 2005 (DPX200)
FRAG03 - Rogerio-56/Edson

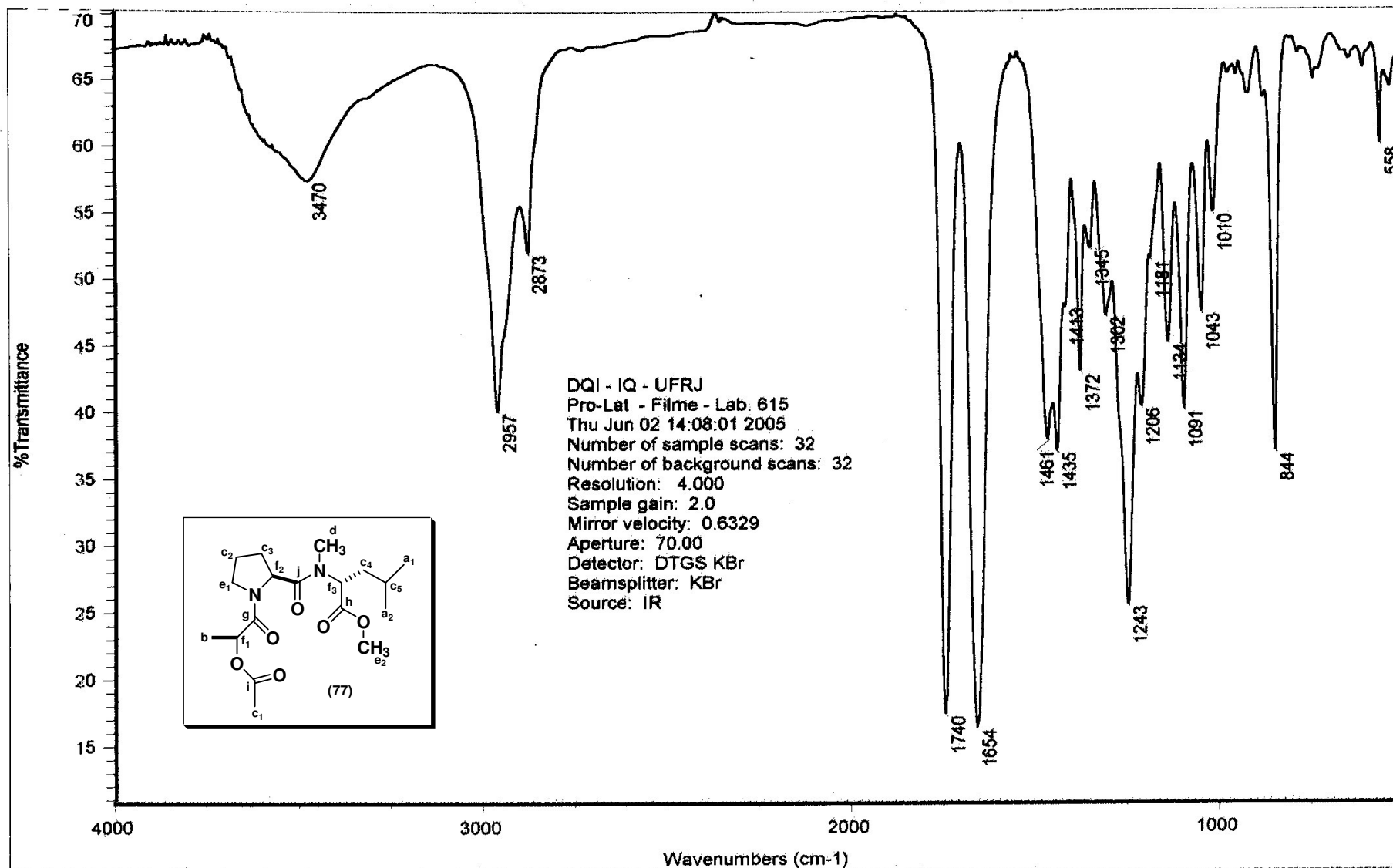


Espectro n^o 113: Espectro de RMN ¹H Ac-L-Lac-L-Pro-OBn (76) em CDCl₃

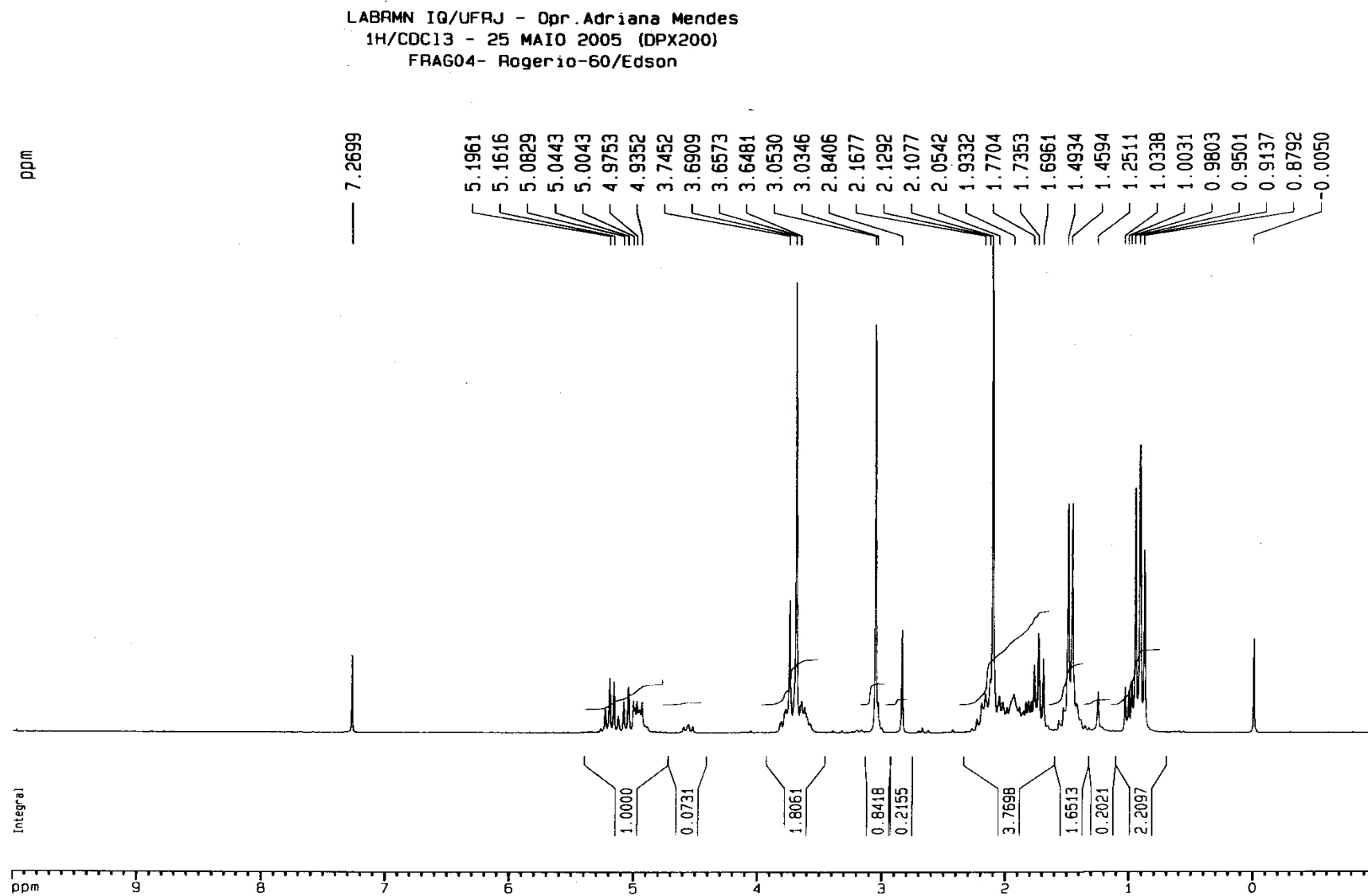
LABRMN IQ/UFRJ - Opr. Adriana Mendes
Pendant/CDC13 - 24 MAIO 2005 (DPX200)
FRAG03 - Rogerio-57/Edson



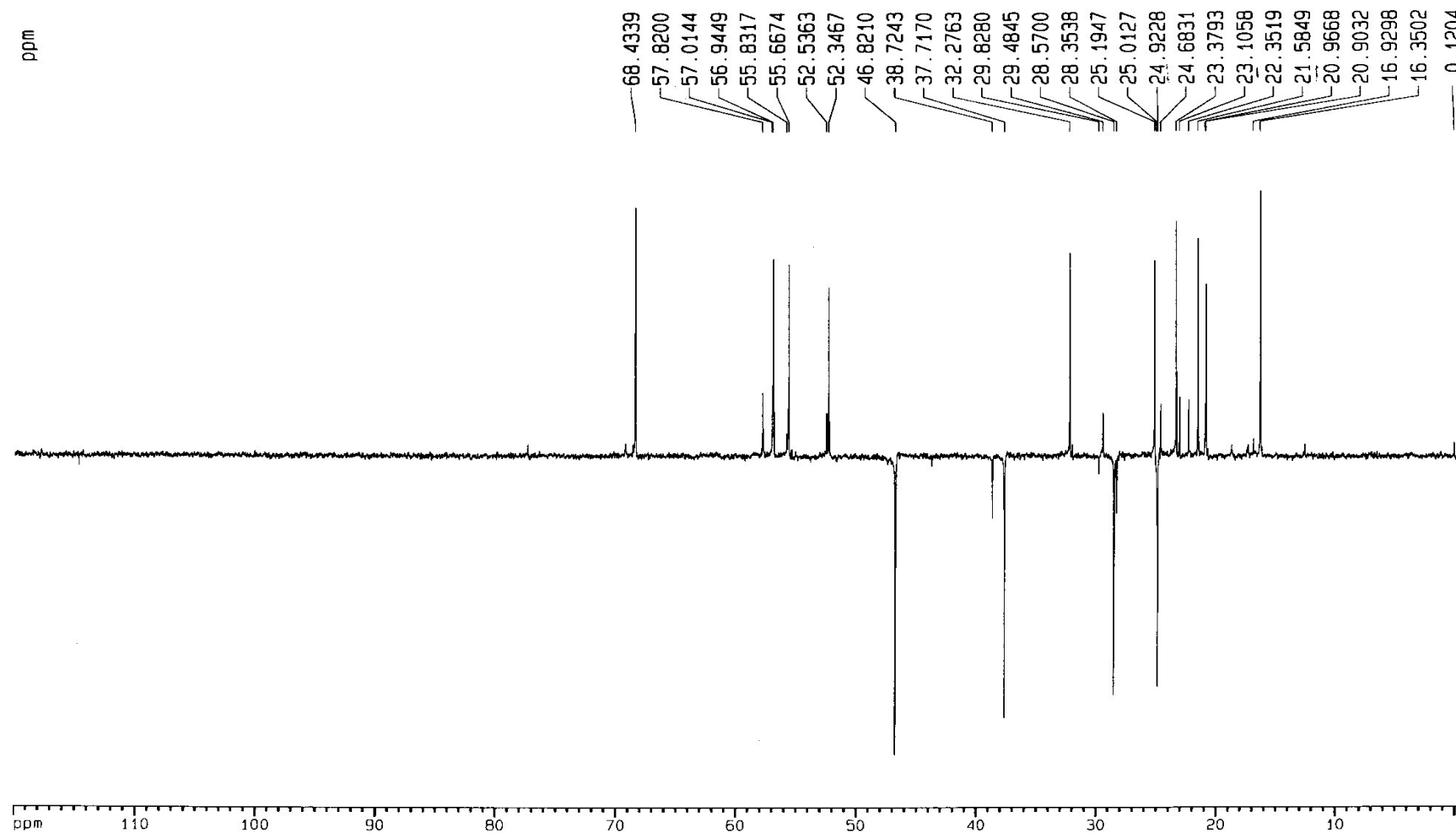
Espectro nº 114: Espectro de PENDANT Ac-L-Lac-L-Pro-OBn (**76**) em CDCl_3



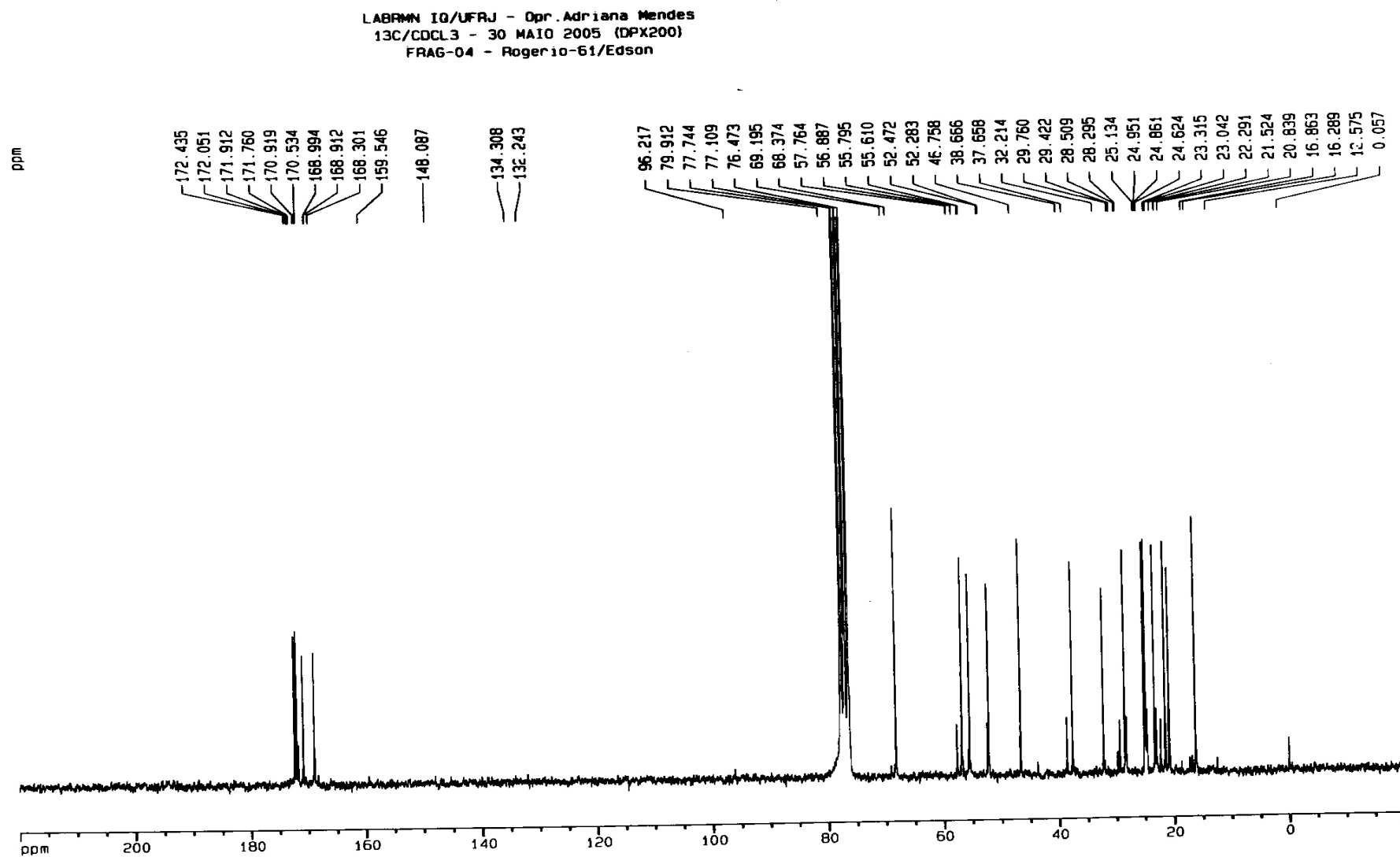
Espectro nº 115: Espectro de IV da cadeia lateral (77)

Espectro n^o 116: Espectro de RMN ¹H da cadeia lateral (77) em CDCl₃

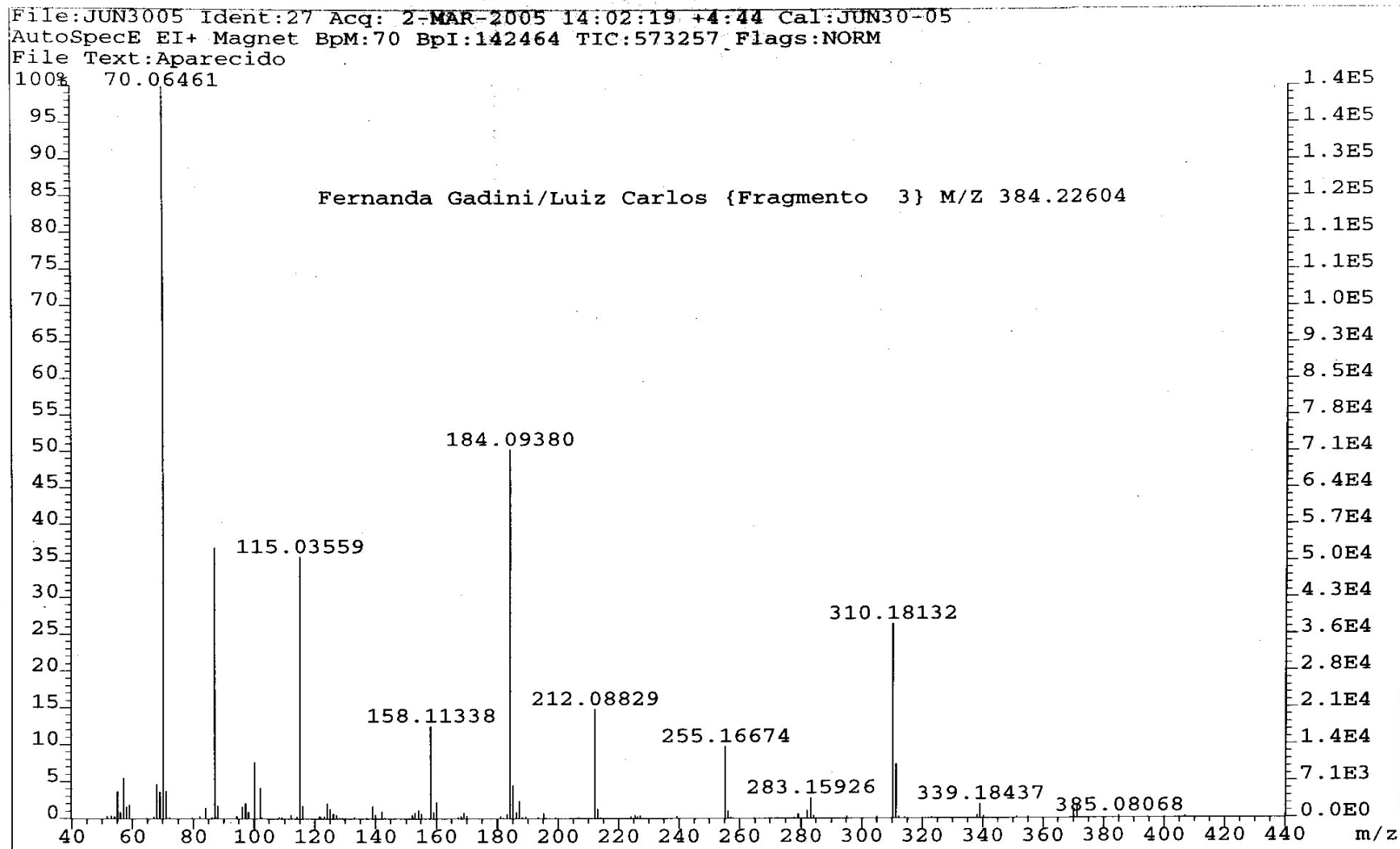
LABRMN IQ/UFRJ - Opr. Adriana Mendes
Dept-135/CDCL3 - 30 MAIO 2005 (DPX200)
FRAG-04 - Rogerio-62/Edson



Espectro n^o 117: Espectro de DEPT 135 da cadeia lateral (**77**) em CDCl₃

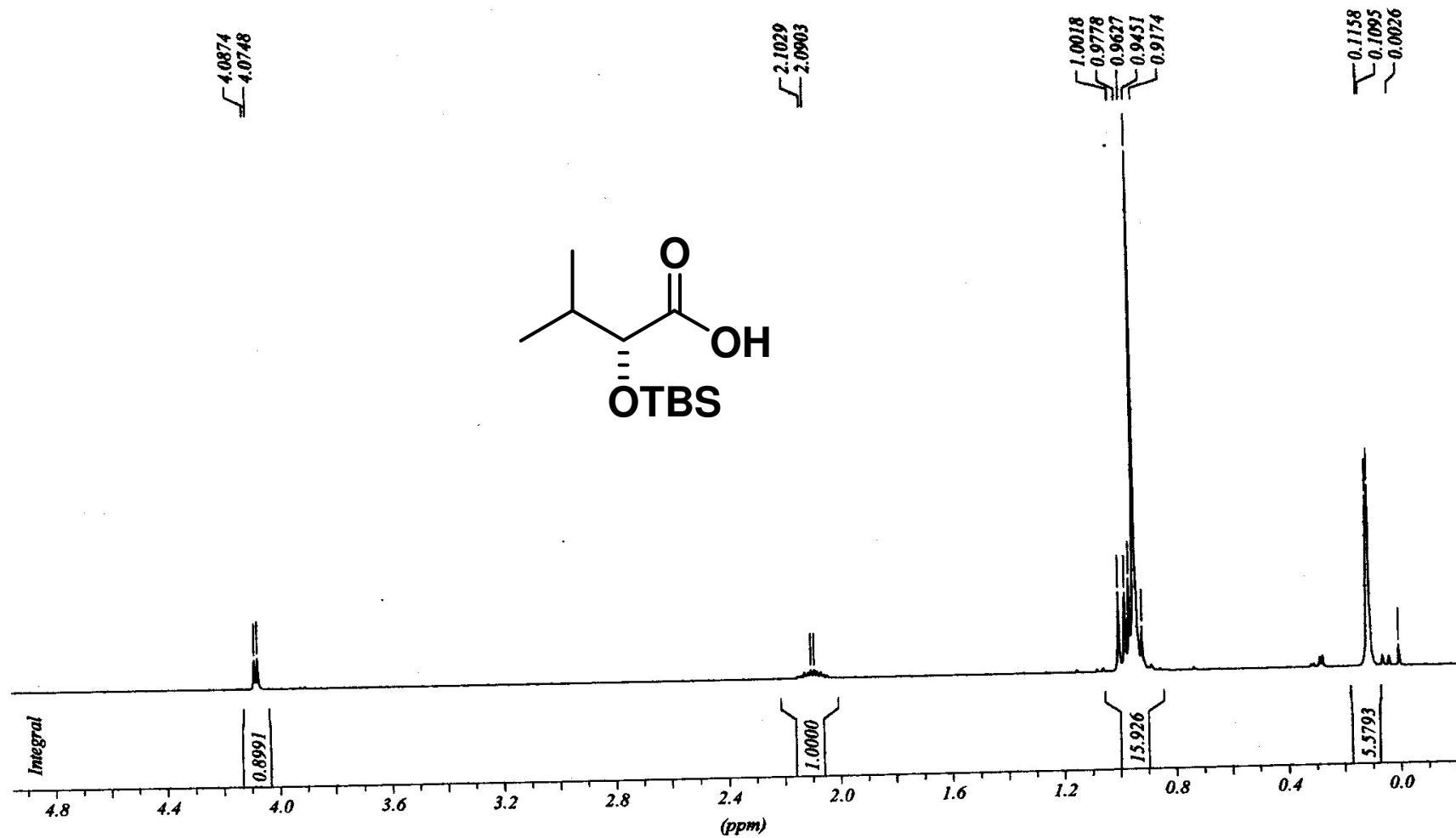


Espectro nº 118: Espectro de RMN ^{13}C da cadeia lateral (77) em CDCl_3



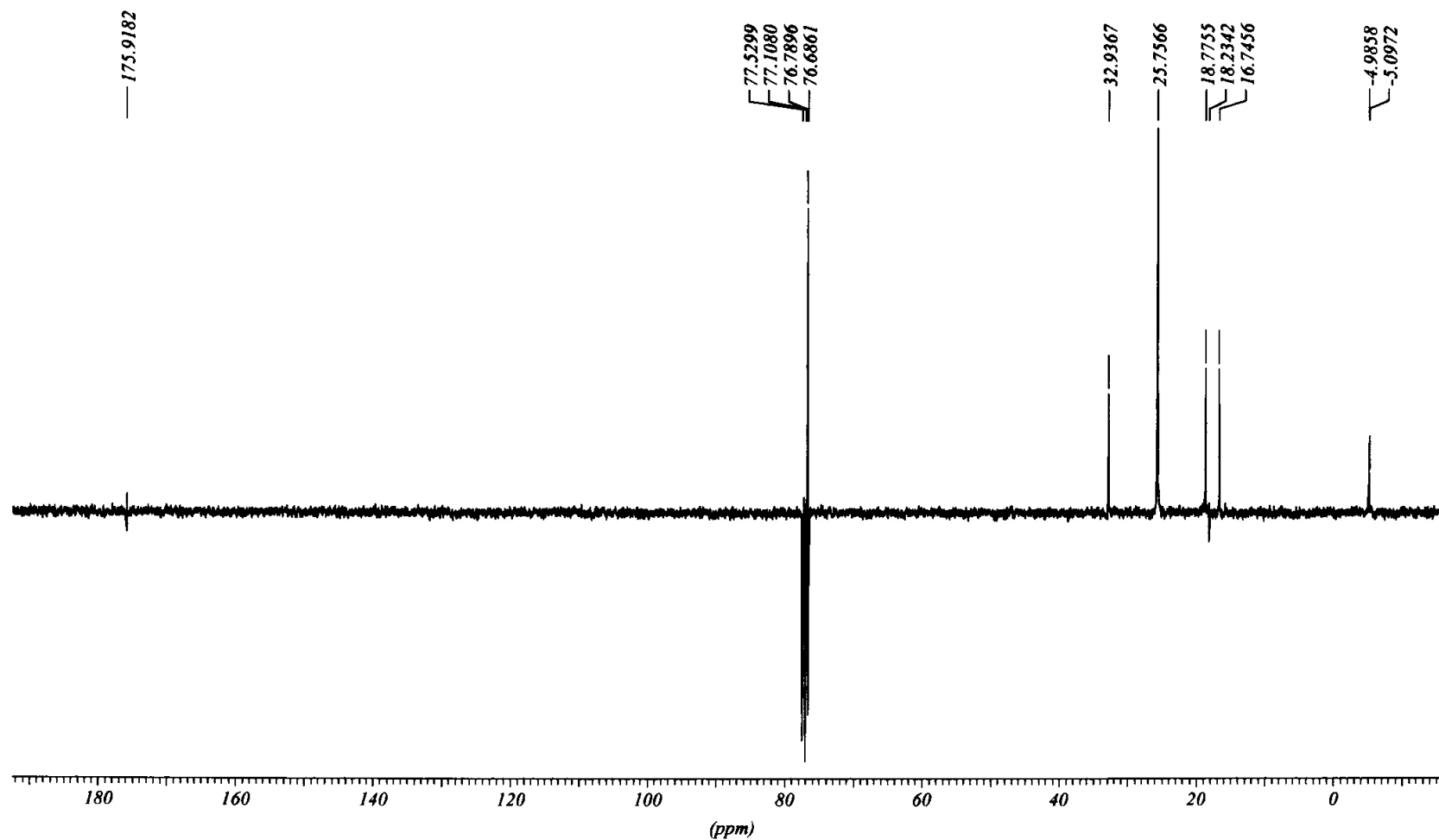
Espectro nº 119: Espectro de massas da cadeia lateral (77)

LABRMN IQ/UFRJ - Opr.: Adriana Mendes
1H/CDC13 - 22 OUT 2004
RCR-101BB - Rogério-37/Edson

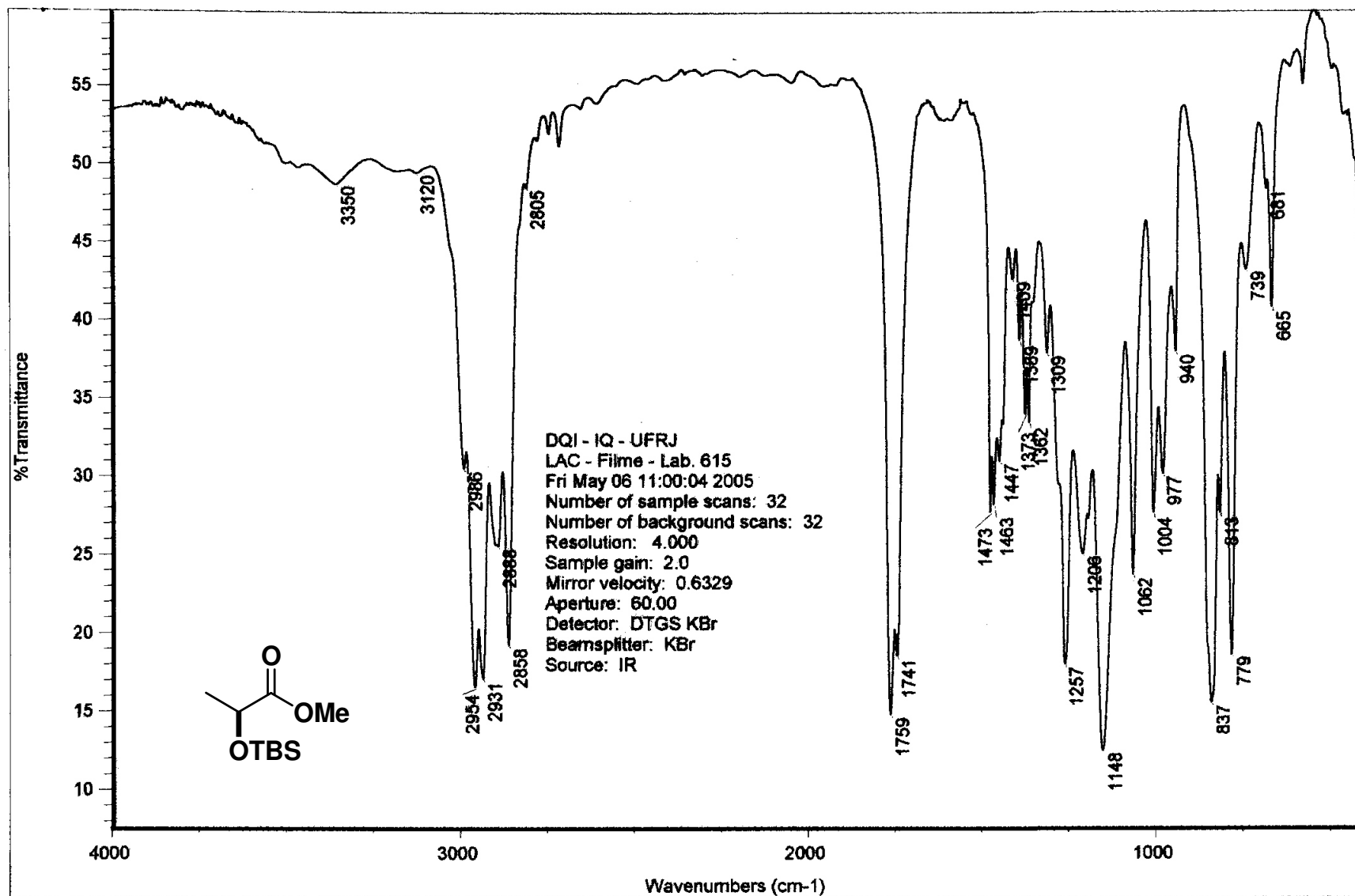


Espectro nº 120: Espectro de RMN ^1H do D-Val(TBS)-OH em CDCl_3

LABRMN IQ/UFRJ - Opr.: Adriana Mendes
Pendant/CDC13 - 22 OUT 2004
RCR-101BB - Rogerio-56/Edson

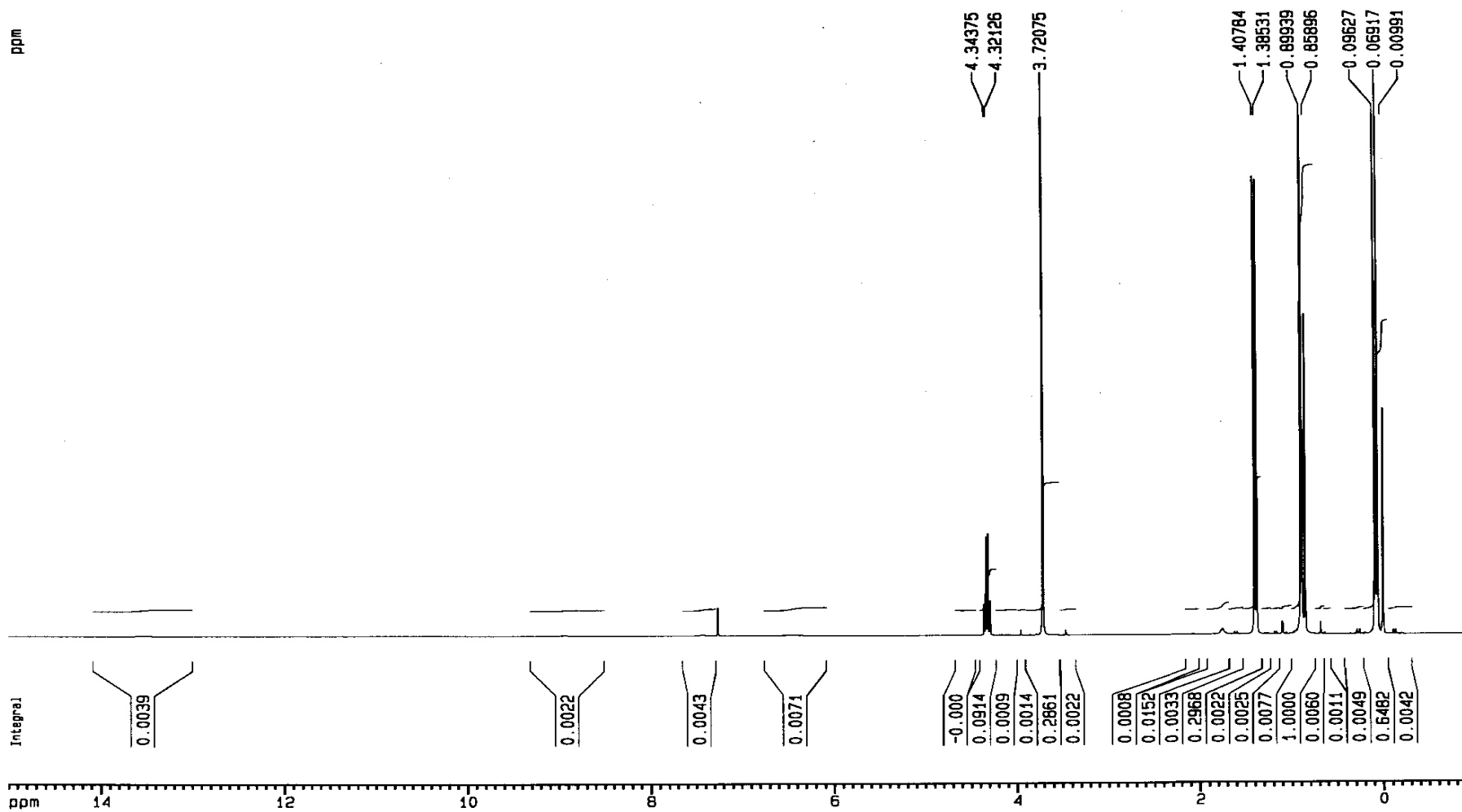


Espectro n^o 121: Espectro de PENDANT do D-Val(TBS)-OH em CDCl₃

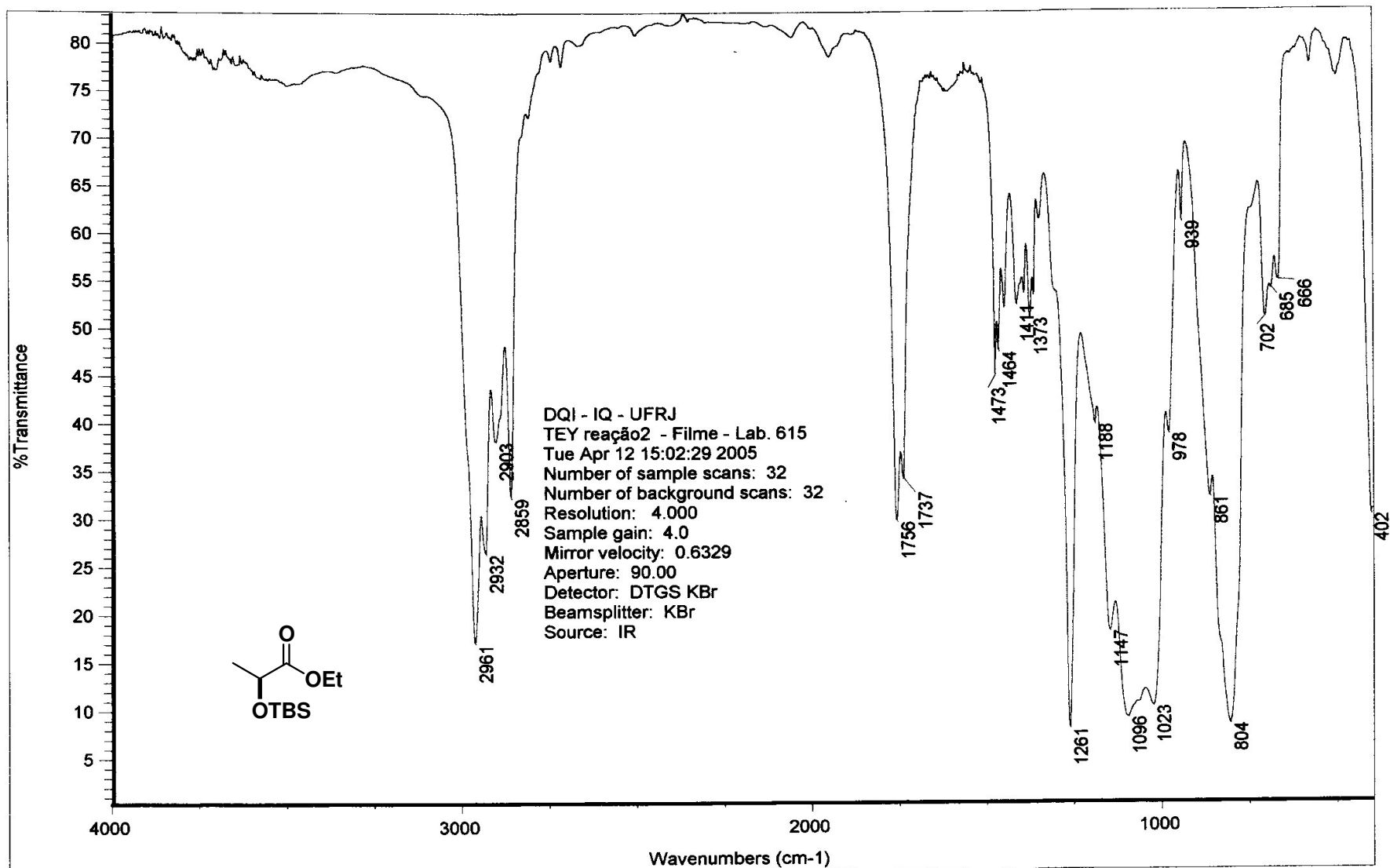


Espectro nº 122: Espectro de IV L-Lac(TBS)-OMe

LABRMN - IQ/UFRJ apr.: Adriana Mendes
1H/CDCL3 - 06 MAIO 2005 (DRX300)
LAC - Rogerio-1/Edson

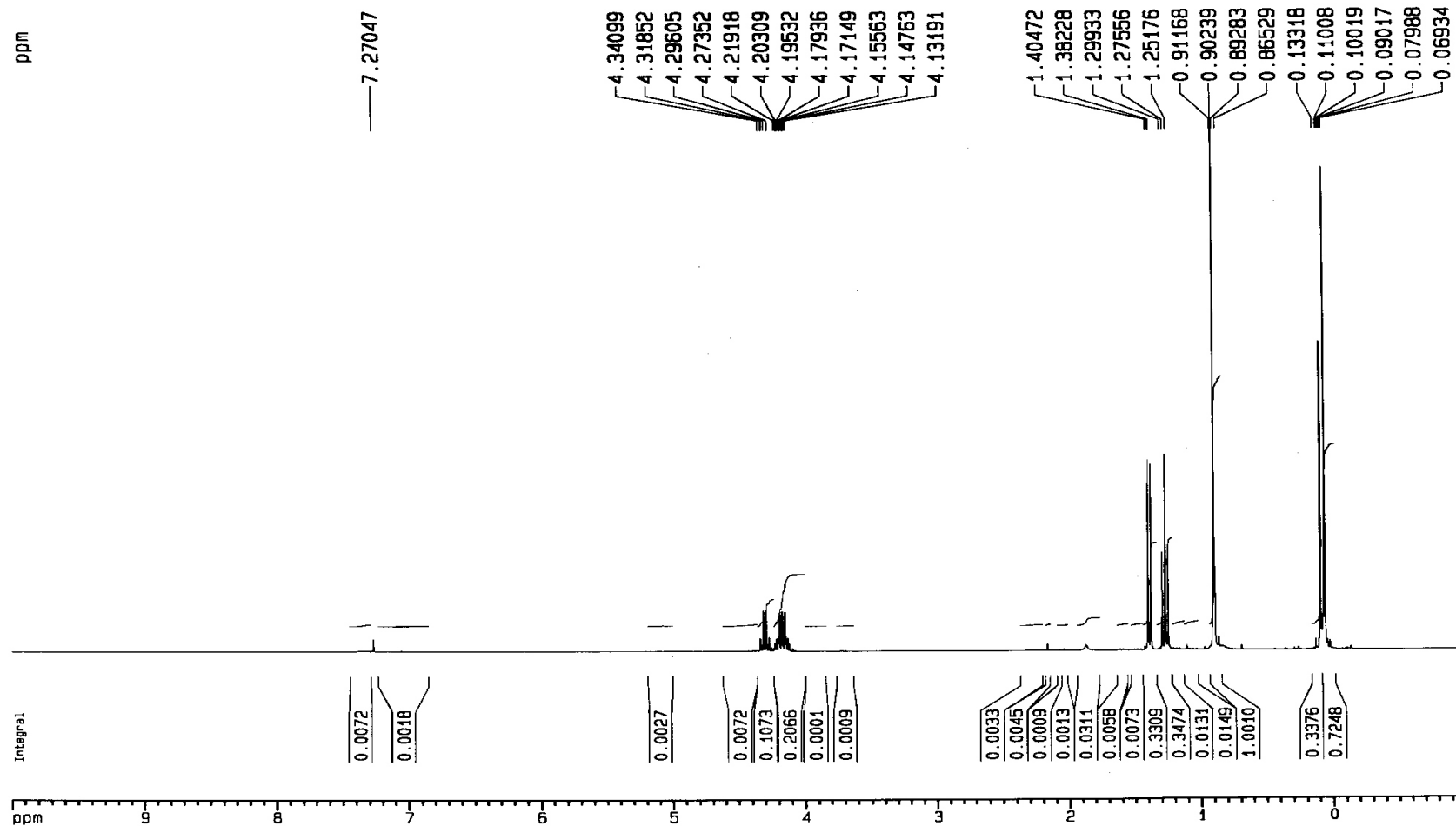


Espectro nº 123: Espectro de RMN ^1H do L-Lac(TBS)-OMe em CDCl_3



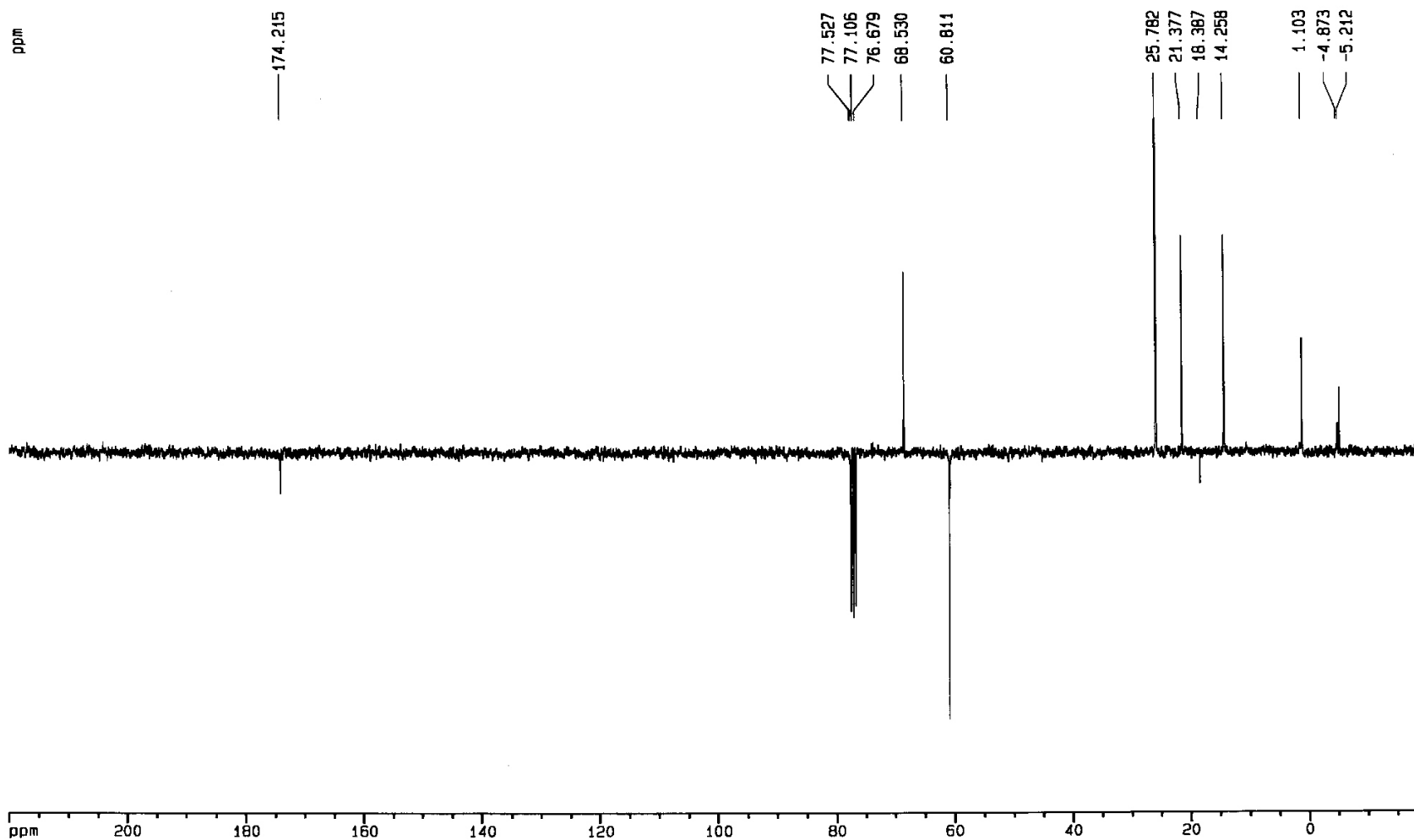
Espectro nº 124: Espectro de IV L-Lac(TBS)-OEt

LABRMN IQ/UFRJ - Opr.: Adriana Mendes
1H/CDC13- 08 MARCO 2005 (DRX300)
RCR-116-B - Rogerio-69/Edson



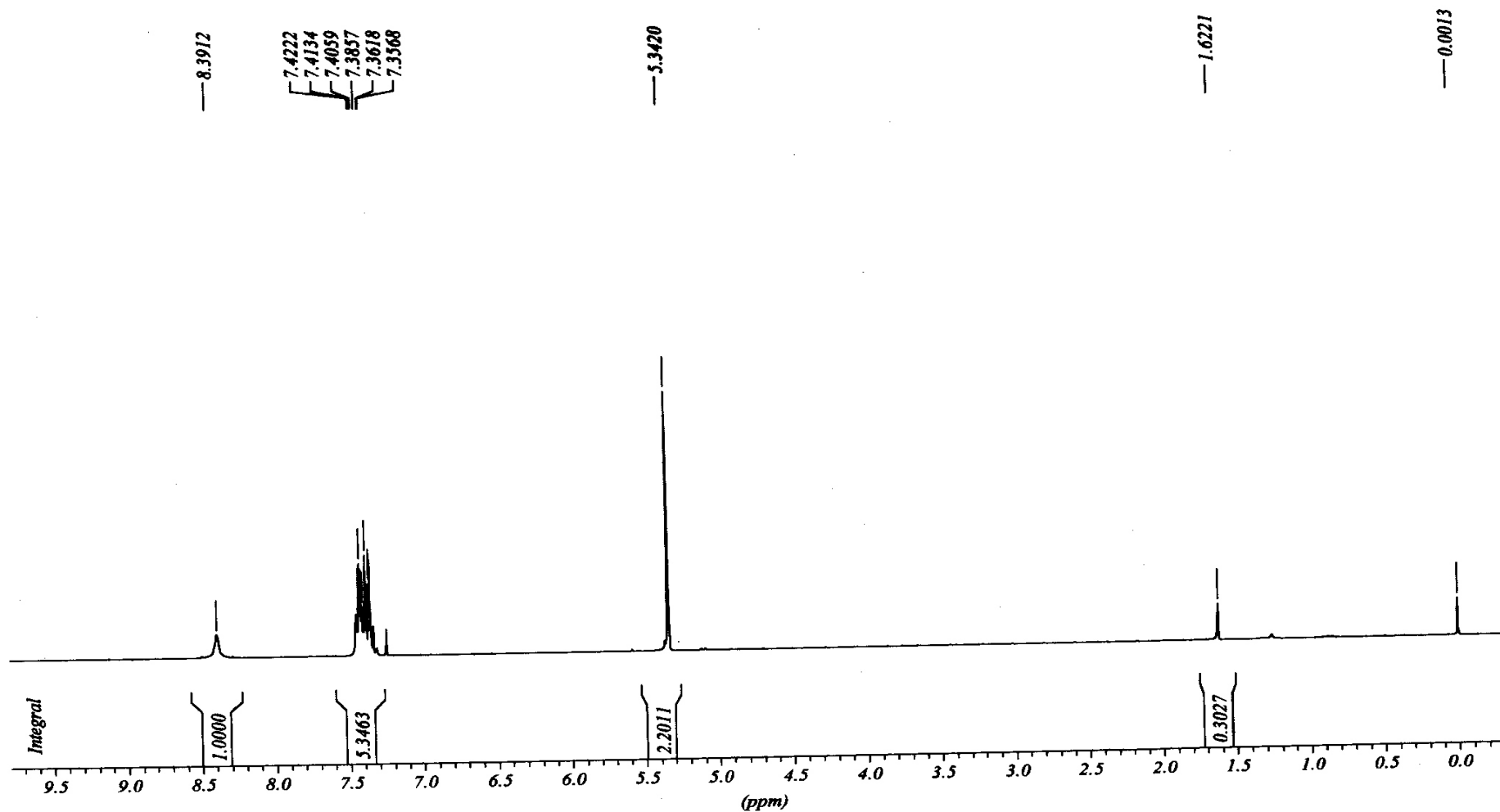
Espectro nº 125: Espectro de RMN ^1H do L-Lac(TBS)-OEt em CDCl_3

LABRMN IQ/UFRJ - Opr.: Adriana Mendes
Pendant/CDC13- 08 MARCO 2005 (DRX300)
RCR-116-B - Rogerio-70/Edson

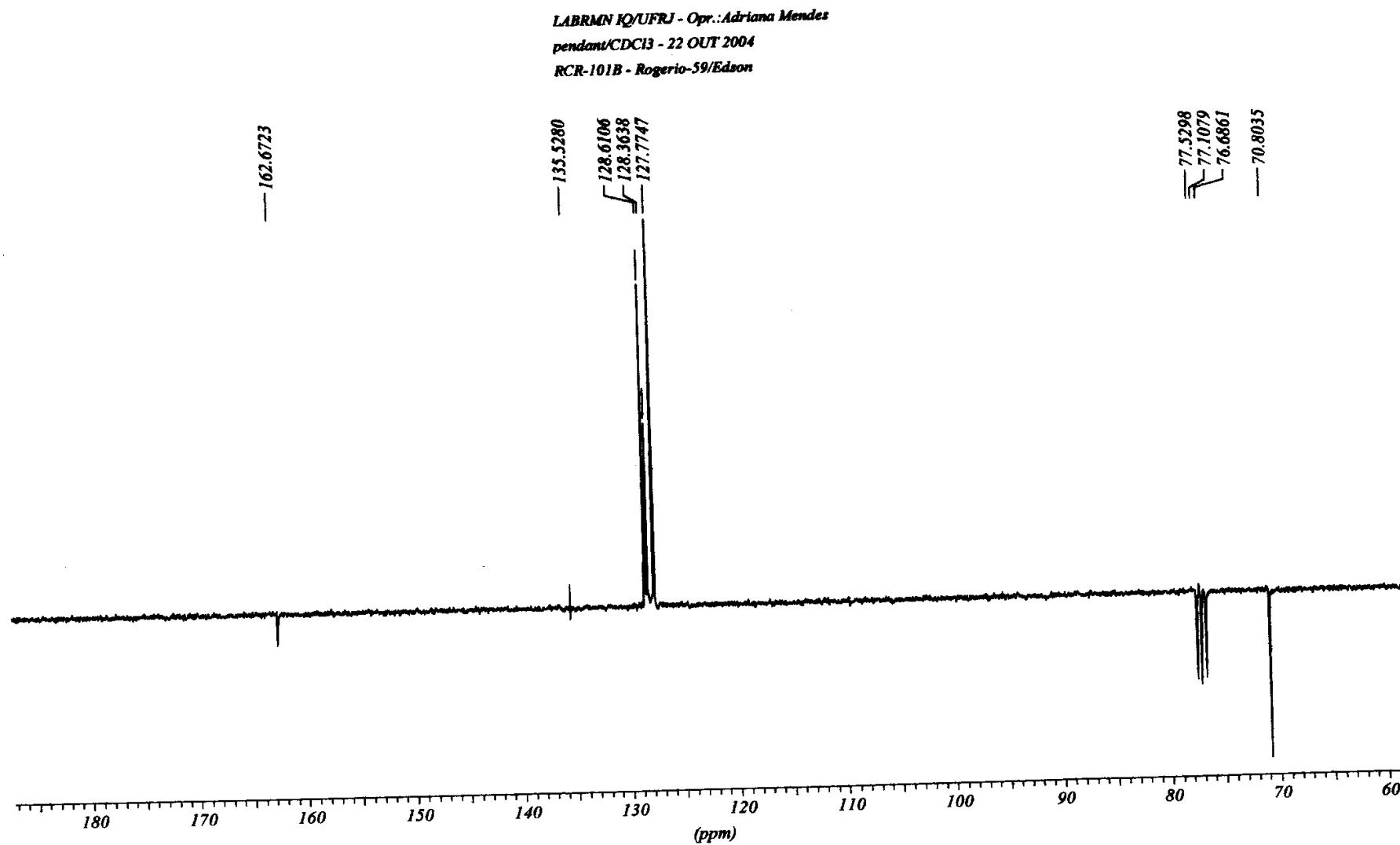


Espectro nº 126: Espectro de PENDANT do L-Lac(TBS)-OEt em CDCl_3

LABRMN IQ/UFRJ - Opr.: Adriana Mendes
1H/CDC13 - 22 OUT 2004
RCR-101B - Rogerio-58/Edson



Espectro nº 127: Espectro de RMN ^1H do benzil-2,2,2-tricloroacetimidato em CDCl_3



Espectro nº 128 Espectro de PENDANT do benzil-2,2,2-tricloroacetimidato em CDCl_3

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)