



# **SÍNTESE DE PSEUDOPEPTÍDEOS DERIVADOS DOS ÁCIDOS TARTÁRICO E MÁLICO. POTENCIAIS INIBIDORES DA HIV – 1 PROTEASE**

**Gabriel Oliveira de Resende**

Tese de Doutorado apresentada ao programa de Pós-graduação em Química de Produtos Naturais, Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em ciências.

**ORIENTADORES: Octavio Augusto Ceva Antunes  
Lucia Cruz de Sequeira Aguiar**

Rio de Janeiro

04/2008

# **Livros Grátis**

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

Milhares de livros grátis para download.



**NÚCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS**

Bloco H, CCS, 21941-590, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ  
Tel./Fax (021) 2562-6791 / 2562-6512 e-mail: [posgrad@mppn.ufrj.br](mailto:posgrad@mppn.ufrj.br)



**“Síntese de Pseudopeptídeos Derivados dos Ácidos Tartárico e Málico.  
Potenciais Inibidores da HIV – 1 Protease”**

**GABRIEL OLIVEIRA DE RESENDE**


(Autor)

**Lucia Cruz de Sequeira Aguiar e Octavio Augusto Ceva Antunes**  
(Orientadores)

Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-graduação em Química de Produtos Naturais, Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, da Universidade Federal do Rio de Janeiro-UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Ciências.


Aprovada por:

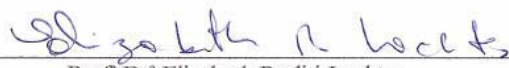
  
\_\_\_\_\_  
Presidente, Profª Drª Lucia Cruz de Sequeira Aguiar

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Alessandro Bolis Costa Simas

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Mauro Barbosa de Amorim

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Sergio Pinheiro

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Marcos Costa de Souza

  
\_\_\_\_\_  
Profª Drª Elizabeth Roditi Lachter

Rio de Janeiro  
Abril/2008

## FICHA CATALOGRÁFICA

Resende, Gabriel Oliveira

Síntese de pseudopeptídeos derivados dos ácidos Tartárico e Málico. Potenciais inibidores da HIV – 1 protease. Rio de Janeiro, NPPN/UFRJ – 2008, XVI, 198 f.

Orientador: Octavio Augusto Ceva Antunes  
Tese (Doutorado)- UFRJ / Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais/ Química de Produtos Naturais, 2008.

Referências bibliográficas: f. 129-133.

1. Inibidores de Protease 2. Anti-HIV 3. Síntese 4. Ácido tartárico 5. Ácido málico 6. Peptídeo. I. Antunes, Octavio Augusto Ceva II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Química de Produtos Naturais. III- Título

Para meus pais **Maria do Carmo**  
(*in memoriam*) e **Antônio Gabriel**  
(*in memoriam*).

## RESUMO

# SÍNTESE DE PSEUDOPEPTÍDEOS DERIVADOS DOS ÁCIDOS TARTÁRICO E MÁLICO. POTENCIAIS INIBIDORES DA HIV – 1 PROTEASE

Gabriel Oliveira de Resende

Orientadores: **Octavio Augusto Ceva Antunes**  
**Lucia Cruz de Sequeira Aguiar**

Resumo da Tese de Doutorado submetida ao programa de Pós-graduação em Química de Produtos Naturais, Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em ciências.

Pseudopeptídeos contendo cerne diidroxietileno e hidroxietileno foram sintetizados, facilmente, em poucas etapas. Inicialmente foi feita a síntese de anidridos derivados dos ácidos L e D-tartárico (**10a-b**), L-málico (**12**) e de diversos aminoésteres cloridratos (**11a-e**). De posse dos mesmos, a abertura do anidrido derivado do ácido tartárico foi realizada utilizando-se os aminoésteres do tipo **11** ou metanol, gerando os ácidos **7a-c** e **8** respectivamente. Já o anidrido derivado do ácido málico sofreu ataque nucleofílico apenas de aminoésteres do tipo **11**, gerando o ácido carboxílico **9**. Em seguida, acoplamentos peptídicos e desproteções em meio básico, geraram os dióis desejados **1a-i**, **2a-c** e **3a-c** (potenciais inibidores da HIV-1 protease).

Palavras-chave: Inibidores de Protease , Anti-HIV, Síntese, Ácido tartárico, Ácido málico , Peptídeo.

Rio de Janeiro  
04/2008

## ABSTRACT

### Synthesis of pseudo-peptides containing Tartaric and Malic acid. Potencial inhibitors of HIV-1 protease.

Gabriel Oliveira de Resende

Orientadores: Octavio Augusto Ceva Antunes  
Lucia Cruz de Sequeira Aguiar

Abstract da Tese de Doutorado submetida ao programa de Pós-graduação em Química de Produtos Naturais, Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em ciências.

Dihydroxyethylene and hydroxyethylene containing compounds derivated by L or D-tartaric and L-malic, envisaged as HIV-1 protease inhibitors (cores), were easily synthesized in few steps. Firstly, the preparation of L or D-tartaric anhydride (**10a-b**), L-malic anhydride (**12**) and several aminoesters hydrochloride (**11a-e**) were presented. Then, the opening of diacetyl tartaric or malic anhydride by aminoesters **11** or methanol afforded the carboxylic acids **7a-c**, **8** and **9**. Peptide coupling and deprotection under basic conditions, afforded the desired diols **1a-i**, **2a-c** e **3a-c** in a simple and inexpensive method.

Keywords: Protease inhibitors, Anti-HIV, Synthesis, Tartaric acid, Malic acid, Peptide.

Rio de Janeiro  
04/2008

## AGRADECIMENTOS

- Aos professores Lúcia Cruz de Sequeira Aguiar e Octávio Augusto Ceva Antunes pela excelente orientação e amizade.
- Aos amigos do laboratório 641 pela ótima convivência.
- Aos amigos Bruno Cotrim e Leandro Soter pela amizade e excelentes sugestões.
- Aos grandes amigos Emerson Teixeira e Juliano Monteiro pela ótima convivência no laboratório e na vida pessoal.
- À minha esposa Tatiana da Silva Melo por tudo.
- Aos meus Pais **Maria do Carmo Oliveira de Resende** e **Antônio Gabriel de Resende** que me deram, entre tantas outras coisas, educação para que eu pudesse chegar até aqui.
- A Deus.



## LISTA DE ABREVIATURAS

ACOEt - Acetato de etila  
AIDS - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida  
Asp - Ácido aspártico  
AZT – Zidovudina  
Bn – Benzil  
Boc - *tert*-butoxi carbonil  
ccf - cromatografia em camada fina  
col - colaboradores  
 $\delta$  - Deformação angular (IV) ou deslocamento químico (RMN)  
d - Dubleto  
dec - Decomposição  
DMSO - Dimetilsulfóxido  
DNA - Ácido Desoxirribonucléico  
dd - Duplo dubleto  
ddd - Duplo duplo dubleto;  
dt - Duplo tripleto  
EDC - N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida  
Et - Etil  
EUA - Estados Unidos da América  
FDA - Órgão responsável pela regulamentação de alimentos e drogas nos EUA  
gag - Grupo antigênico  
Gli - Glicina  
HIV - Virus da Imunodeficiência Humana  
HOBt - 1-Hidroxibenzotriazol  
iBu – isobutila  
iPr - isopropila  
IN - Integrase  
IP - Inibidor de Protease  
J - constante física de acoplamento

m – Multipleteo

Me – metila

NMM – N-metilmorfolina

NNRTI - Inibidor de Transcriptase Reversa Não-Nucleosídeo

NRTI - Inibidor de Transcriptase Reversa Nucleosídeo

NtRTI - Inibidor de Transcriptase Reversa Nucleotídeo

Ph – fenil

ppm – parte por milhão

PR - Protease

q - Quarteto

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

RNA - Ácido ribonucléico

RT - Transcriptase reversa

s - Singleto

sl - Singleto largo

THF - Tetraidrofurano

t - Tripleto

UNAIDS - Programa da Organização das Nações Unidas para AIDS/HIV

WHO - Organização Mundial da Saúde (OMS)

# SUMÁRIO

	página
<b>1 - INTRODUÇÃO</b>	1
1.1 - HISTÓRICO	1
1.2 - MORFOLOGIA DO VÍRUS HIV-1	2
1.3 - CICLO REPLICATIVO DO VÍRUS HIV-1	2
1.4 - TRATAMENTO TERAPÊUTICO	3
1.4.1 - CLASSES TERAPÊUTICAS APROVADAS PELA FDA	3
1.4.2 - OUTRAS CLASSES TERAPÊUTICAS	12
1.5 - ESTRATÉGIAS PARA O DESENVOLVIMENTO DE INIBIDORES DA PROTEASE DO HIV	16
1.5.1 - MECANISMO DE AÇÃO DOS INIBIDORES DA HIV-PR	17
1.5.2 - HISTÓRICO DOS PRINCIPAIS INIBIDORES DA HIV-PR APROVADOS PELO FDA	22
1.6 - INIBIDORES DA HIV PROTEASE DERIVADOS DO ÁCIDO TARTÁRICO	28
1.7 - FORMAÇÃO DE LIGAÇÃO PEPTÍDICA	32
<b>2 – OBJETIVO</b>	44
<b>3 - ESTRATÉGIAS SINTÉTICAS</b>	45
3.1 - SÍNTESE DOS CERNES DIIDROXIETILENOS DO TIPO 1 e 2 DERIVADOS DOS ÁCIDOS <i>D</i> E <i>L</i> - TARTÁRICO	45
3.2 - SÍNTESE DE CERNES HIDROXIETILENOS DERIVADOS DO ÁCIDO L-MÁLICO DO TIPO 3	47
<b>4 - RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	49
4.1 - CERNES DIIDROXIETILENOS DERIVADOS DOS ÁCIDOS <i>L</i> E <i>D</i> - TARTÁRICO DO TIPO 1.	49
4.2 - CERNES DIIDROXIETILENOS DERIVADOS DO ÁCIDO <i>L</i> - TARTÁRICO DO TIPO 2.	68

4.3 - CERNES HIDROXIETILENOS DERIVADOS DO ÁCIDO L- MÁLICO DO TIPO 3.	74
<b>5 – CONCLUSÕES</b>	84
<b>6 - EXPERIMENTAL</b>	85
6.1 - MATERIAL E MÉTODOS	85
6.2 - PREPARAÇÃO DO (3R,4R)-3,4-DIACETOXI-2,5-DIOXOTETRAIDRO- FURANO ( <b>10a</b> )	86
6.3 - PREPARAÇÃO DO (3S,4S)-3,4-DIACETOXI-2,5-DIOXOTETRAIDRO- FURANO ( <b>10b</b> )	87
6.4 - PREPARAÇÃO DO (S)-2-AMINO-3-FENILPROPANOATO DE METILA HIDROCLORETO ( <b>11a</b> )	87
6.5 - PREPARAÇÃO DO (S)-2-AMINO-3-METILBUTANOATO DE METILA HIDROCLORETO ( <b>11b</b> )	88
6.6 - PREPARAÇÃO DO (S)-2-AMINO-4-METILPENTANOATO DE METILA HIDROCLORETO ( <b>11c</b> )	89
6.7 - PREPARAÇÃO DO (S)-2-AMINO-2-FENILACETATO DE METILA HIDROCLORETO ( <b>11d</b> )	89
6.8 - PREPARAÇÃO DO (S)-2-AMINOPROPANOATO DE METILA HIDROCLORETO ( <b>11e</b> )	90
6.9 - PREPARAÇÃO DO ÁCIDO (2R,3R)-2,3-DIACETOXI-4-((S)-1-METOXI -1-OXO-3-FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANÓICO ( <b>7a</b> )	91
6.10 - PREPARAÇÃO DO ÁCIDO (2S,3S)-2,3-DIACETOXI-4-((S)-1-METOXI -1-OXO-3-FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANÓICO ( <b>7b</b> )	92
6.11 - PREPARAÇÃO DO ÁCIDO (2R,3R)-2,3-DIACETOXI-4-((S)-1-METOXI -3-METIL-1-OXOBUTAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANÓICO ( <b>7c</b> )	93
6.12 - PREPARAÇÃO DO 2-((2R,3R)-2,3-DIACETOXI-4-((S)-1-METOXI- 1-OXO-3-FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METIL- BUTANOATO DE METILA ( <b>4a</b> )	94
6.13 - PREPARAÇÃO DO 2-((2R,3R)-2,3-DIACETOXI-4-((S)-1-METOXI-	

1-OXO-3-FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METIL- PENTANOATO DE METILA ( <b>4b</b> )	96
6.14 - PREPARAÇÃO DO 2-((2R,3R)-2,3-DIACETOXI-4-((S)-2-METOXI- 2-OXO-1-FENILETILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-3- FENIL- PROPANOATO DE METILA ( <b>4c</b> )	97
6.15 - PREPARAÇÃO DO 2-((2R,3R)-2,3-DIACETOXI-4-((S)-1-METOXI- 3-METIL-1-OXOBUTAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METIL- PENTANOATO DE METILA ( <b>4d</b> )	99
6.16 - 2-((2S,3S)-2,3-DIACETOXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO-3-FENILPROPAN -2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METILBUTANOATO DE METILA ( <b>4e</b> )	100
6.17 - (S)-2-((2S,3S)-2,3-DIACETOXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO-3-FENIL- PROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANOATO DE ETILA ( <b>4f</b> )	101
6.18 - PREPARAÇÃO DO ÁCIDO (2R,3R)-2,3-DIACETOXI-4-METOXI-4- OXOBUTANÓICO ( <b>8</b> )	102
6.19 - PREPARAÇÃO DO (2R,3R)-2,3-DIACETOXI-4-((S)-2-METOXI -2-OXO-1-FENILETILAMINO)-4-OXOBUTANOATO DE METILA ( <b>5a</b> )	103
6.20 - PREPARAÇÃO DO (S)-2-((2R,3R)-2,3-DIACETOXI-4-METOXI-4- OXOBUTANAMIDO)-3-METILBUTANOATO DE METILA ( <b>5b</b> )	104
6.21 - PREPARAÇÃO DO (S)-2-((2R,3R)-2,3-DIACETOXI-4-METOXI-4- OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANOATO DE METILA ( <b>5c</b> )	105
6.22 - PREPARAÇÃO DO (R)-3-ACETOXI-2,5-DIOXOTETRAIDRO- FURANO ( <b>12</b> )	106
6.23 - ÁCIDO ACETOXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO-3-FENILPROPAN-2- ILAMINO)-4-OXOBUTANÓICO ( <b>9</b> )	106
6.24 - PREPARAÇÃO DO 2-((2R)-3-ACETOXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO-3- FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METILBUTANOATO DE METILA ( <b>6a</b> )	108
6.25 - PREPARAÇÃO DO 2-((2R)-3-ACETOXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO-3- FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-4- METILPENTANOATO DE METILA ( <b>6b</b> )	109

6.26 - PREPARAÇÃO DO 2-((2R)-3-ACETOXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO-3-FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-PROPANOATO DE METILA ( <b>6c</b> )	110
6.27 - PREPARAÇÃO DO (S)-2((2R,3R)-2,3-DIIDROXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO-3-FENIL-PROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METIL-BUTANOATO DE METILA ( <b>1a</b> )	111
6.28 - PREPARAÇÃO DO (S)-2((2R,3R)-2,3-DIIDROXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO-3-FENIL-PROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METIL PENTANOATO DE METILA ( <b>1b</b> )	112
6.29 - PREPARAÇÃO DO (S)-2((2R,3R)-2,3-DIIDROXI-4-((S)-2-METOXI-2-OXO-1-FENILETILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-3-FENILPROPANOATO DE METILA ( <b>1c</b> )	113
6.30 - ÁCIDO (S)-2-((2R,3R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-METILPROPILAMINO)-2,3-DIHIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANÓICO ( <b>1d</b> )	114
6.31 - PREPARAÇÃO DO ÁCIDO (S)-2-((2R,3R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-FENILETILAMINO)-2,3-DIIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METIL-BUTANÓICO ( <b>1e</b> )	115
6.32 - PREPARAÇÃO DO ÁCIDO (S)-2-((2R,3R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-FENILETILAMINO)-2,3-DIIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METIL-PENTANÓICO ( <b>1f</b> )	116
6.33 - PREPARAÇÃO DO ÁCIDO (S)-2-((2R,3R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-METILPROPILAMINO)-2,3-DIHIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANÓICO ( <b>1g</b> )	117
6.34 - PREPARAÇÃO DO ÁCIDO (S)-2-((2S,3S)-4-((S)-1-CARBOXI-2-FENILETILAMINO)-2,3-DIIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METIL-BUTANÓICO ( <b>1h</b> )	118
6.35 - PREPARAÇÃO DO ÁCIDO (S)-2-((2R,3R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-FENILETILAMINO)-2,3-DIIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METIL-PENTANÓICO ( <b>1i</b> )	119
6.36 - PREPARAÇÃO DO (2R,3R)-2,3-DIIDROXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO	

-3-FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANOATO DE METILA ( <b>2a</b> ).	120
6.37 - PREPARAÇÃO DO 2-((2R,3R)-2,3-DIIDROXI-4-METOXI-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METILPROPANOATO DE METILA ( <b>2b</b> )	121
6.38 - PREPARAÇÃO DO 2-((2R,3R)-2,3-DIIDROXI-4-METOXI-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANOATO DE METILA ( <b>2c</b> )	122
6.39 - PREPARAÇÃO DO ÁCIDO (S)-2-((R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-FENILETILAMINO)-3-HIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METILBUTANÓICO ( <b>3a</b> )	123
6.40 - ÁCIDO (S)-2-((R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-FENILETILAMINO)-3-HIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANÓICO ( <b>3b</b> )	124
6.41 - ÁCIDO (S)-2-((R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-FENILETILAMINO)-3-HIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-PROPANÓICO ( <b>3c</b> )	125
6.42 - (4R,5R)-N4,N5-DIMETOXI-N4,N5,2,2-TETRAMETIL-1,3-DIOXOLANO-4,5-DICARBOXAMIDA ( <b>21</b> )	126
6.43 - (3R, 4R) – 1,6-BIS(FENIL)-2,5-DIOXO-3,4-O-ISOPROPILIDENOEXANODIOL ( <b>19</b> )	127
6.44 - (2S)-2-(4-METILPENTAN-2-ILAMINO)-3-FENILPROPANOATO DE METILA ( <b>23</b> )	128
<b>7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	129
<b>8 - ANEXOS</b>	134
8.1 - ESPECTROS DE RMN <sup>1</sup> H E RMN <sup>13</sup> C	134
I. Espectro de RMN <sup>1</sup> H de <b>11a</b>	135
II. Espectro de RMN <sup>1</sup> H de <b>11b</b>	136
III. Espectro de RMN <sup>1</sup> H de <b>11c</b>	137
IV. Espectro de RMN <sup>1</sup> H de <b>11d</b>	138
V. Espectro de RMN <sup>1</sup> H de <b>7a</b>	139
VI. Espectro de RMN <sup>13</sup> C de <b>7a</b>	140
VII. Espectro de RMN <sup>1</sup> H de <b>4a</b>	141
VIII. Espectro de RMN <sup>13</sup> C de <b>4a</b>	142

IX. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>4b</b>	143
X. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de <b>4b</b>	144
XI. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>4c</b>	145
XII. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de <b>4c</b>	146
XIII. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>4d</b>	147
XIV. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de <b>4d</b>	148
XV. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>4e</b>	149
XVI. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>4f</b>	150
XVII. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de <b>4f</b>	151
XVIII. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>5a</b>	152
XIX. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de <b>5a</b>	153
XX. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>5b</b>	154
XXI. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de <b>5b</b>	155
XXII. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>5c</b>	156
XXIII. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de <b>5c</b>	157
XXIV. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>9</b>	158
XXV. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de <b>9</b>	159
XXVI. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>6a</b>	160
XXVII. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de <b>6a</b>	161
XXVIII. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>6b</b>	162
XXIX. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de <b>6b</b>	163
XXX. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>6c</b>	164
XXXI. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de <b>6c</b>	165
XXXII. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>1a</b>	166
XXXIII. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de <b>1a</b>	167
XXXIV. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>1b</b>	168
XXXV. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de <b>1b</b>	169
XXXVI. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>1c</b>	170
XXXVII. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de <b>1c</b>	171



XXXVIII. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>1d</b>	172
XXXIX. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de <b>1d</b>	173
XL. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>1e</b>	174
XLI. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de <b>1e</b>	175
XLII. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>1f</b>	176
XLIII. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de <b>1f</b>	177
XLIV. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>1g</b>	178
XLV. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>1h</b>	179
XLVI. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de <b>1h</b>	180
XLVII. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>1i</b>	181
XLVIII. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de <b>1i</b>	182
XLIX. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>2a</b>	183
L. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de <b>2a</b>	184
LI. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>2b</b>	185
LII. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de <b>2b</b>	186
LIII. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>2c</b>	187
LIV. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de <b>2c</b>	188
LV. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>3a</b>	198
LVI. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de <b>3a</b>	190
LVII. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>3b</b>	191
LVIII. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de <b>3b</b>	192
LIX. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>3c</b>	193
LX. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de <b>3c</b>	194
LXI. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>21</b>	195
LXII. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de <b>19</b>	196
LXIII. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>23</b>	197
8.2 –PUBLICAÇÕES	198

# 1) INTRODUÇÃO

## 1.1) HISTÓRICO

A síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) foi descrita em 1981<sup>1</sup>. Em 1983, o Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (HIV-1) foi isolado de pacientes com AIDS por Luc Montaigner<sup>2</sup>, na França, e Robert Gallo<sup>3</sup>, nos EUA, recebendo os nomes de LAV (Lymphadenopathy Associated Virus ou Vírus Associado à Linfadenopatia) e HTLV-III (Human T-Lymphotropic Virus ou Vírus TLinfotrópico Humano tipo III) respectivamente nos dois países. Em 1986 foi identificado um segundo agente etiológico, também retrovírus, com características semelhantes ao HIV-1, denominado HIV-2<sup>4</sup>. O HIV é um retrovírus, que carrega a informação genética sob a forma de RNA, pertencente à subfamília dos lentivírus. HIV-1 e HIV-2 são estruturalmente muito semelhantes e transmitidos pelas mesmas rotas. Entretanto, HIV-2 provou ser menos patogênico em comparação com o HIV-1<sup>5</sup>. O HIV-2 é a forma dominante em países da África Ocidental enquanto HIV-1 prevalece no resto do mundo, não sendo incomum encontrar indivíduos africanos com ambos os vírus<sup>6</sup>.

A AIDS é reconhecida como uma pandemia. A estimativa do número de pessoas vivendo com o vírus HIV em 2007 foi de 33,2 milhões de pessoas<sup>7</sup>. Todos os dias mais de 6800 pessoas são infectadas com o vírus HIV e mais de 5700 morrem de AIDS<sup>7</sup>.

Cerca de um terço das pessoas contaminadas com o vírus HIV na América latina são brasileiros<sup>7</sup>. Em 2005 estimou-se que 620.000 pessoas viviam infectadas com HIV<sup>7</sup>. O Brasil é o primeiro país em desenvolvimento a adotar o acesso universal ao tratamento da AIDS no seu sistema de saúde público<sup>8</sup>. Em 2004 mais de 150.000 pessoas tiveram acesso ao tratamento grátis financiado pelo governo. Desde a implantação da política de acesso universal ao tratamento anti-retroviral observou-se um aumento considerável do número de pacientes tratados com medicamentos e uma queda na taxa de hospitalização de pacientes

em tratamento. Observou-se também um aumento de cerca de cinco anos na taxa de sobrevivência dos pacientes<sup>8</sup>.

## **1.2) MORFOLOGIA DO VÍRUS HIV-1**

O HIV é constituído basicamente por um envelope viral onde estão contidas as glicoproteínas virais gp 120 e gp 41, um capsídeo constituído por proteínas estruturais onde estão contidos as enzimas integrase, transcriptase reversa e protease e o material genético viral constituído por duas cópias de RNA de fita simples<sup>9</sup>.

## **1.3) CICLO REPLICATIVO DO VÍRUS HIV-1**

Como o vírus HIV é um retrovírus<sup>9,10</sup>, ele carrega suas informações genéticas em forma de RNA. A infecção se dá através da ligação da partícula viral com o receptor da célula hospedeira CD4, uma proteína do tipo imunoglobulina que se encontra na superfície das células T<sup>9,10</sup>. A proteína gp 120 (uma glicoproteína localizada no envelope viral e que contém 515 aminoácidos) é a responsável pelo reconhecimento do receptor CD4 das células T<sup>9,10</sup>.

Após a ligação ao CD4, ocorre fusão do vírus à membrana celular, permitindo, assim, a entrada do capsídeo (RNA e enzimas virais) no citoplasma da célula hospedeira<sup>9,10</sup>. O RNA inserido na célula é transcrito em um DNA de dupla fita que, posteriormente, é transportado ao núcleo celular e, sob a ação da enzima integrase, o DNA viral é incorporado ao material genético da célula<sup>9,10</sup>. Posteriormente, há a transcrição do DNA viral em cópias do RNA viral que, por sua vez, será utilizado como RNA mensageiro (RNAm) realizando a tradução das poliproteínas virais chamadas gag e gag-pol e se tornará material genético de um novo vírus<sup>9,10</sup>. Dessa forma, o RNA juntamente com as poliproteínas virais darão origem a vírions não infectivos (“brotamento”)<sup>9,10</sup>. Somente sob a ação da HIV-Protease (PR), que processa poliproteínas em proteínas estruturais e enzimas

estruturais funcionais, serão formados vírions maduros capazes de infectar outros linfócitos T<sup>9,10</sup>

## **1.4) TRATAMENTO TERAPÊUTICO**

### **1.4.1) CLASSES TERAPÊUTICAS APROVADAS PELA FDA**

A infecção viral se espalha rapidamente pelo corpo, provocando, assim, o enfraquecimento e a destruição do sistema imunológico<sup>9,10</sup>. Isso pode ser amenizado se o infectado for submetido a tratamentos específicos que interrompam o ciclo de replicação viral. Atualmente estão disponíveis ou sob estudo fármacos de 6 classes terapêuticas<sup>11</sup>: a) Inibidores da transcriptase reversa nucleosídicos-nucleotídicos; b) inibidores da Transcriptase reversa não-nucleosídicos; c) inibidores da HIV protease d) inibidores de fusão e) antagonista do co-receptor CCR5; f) inibidores da Integrase

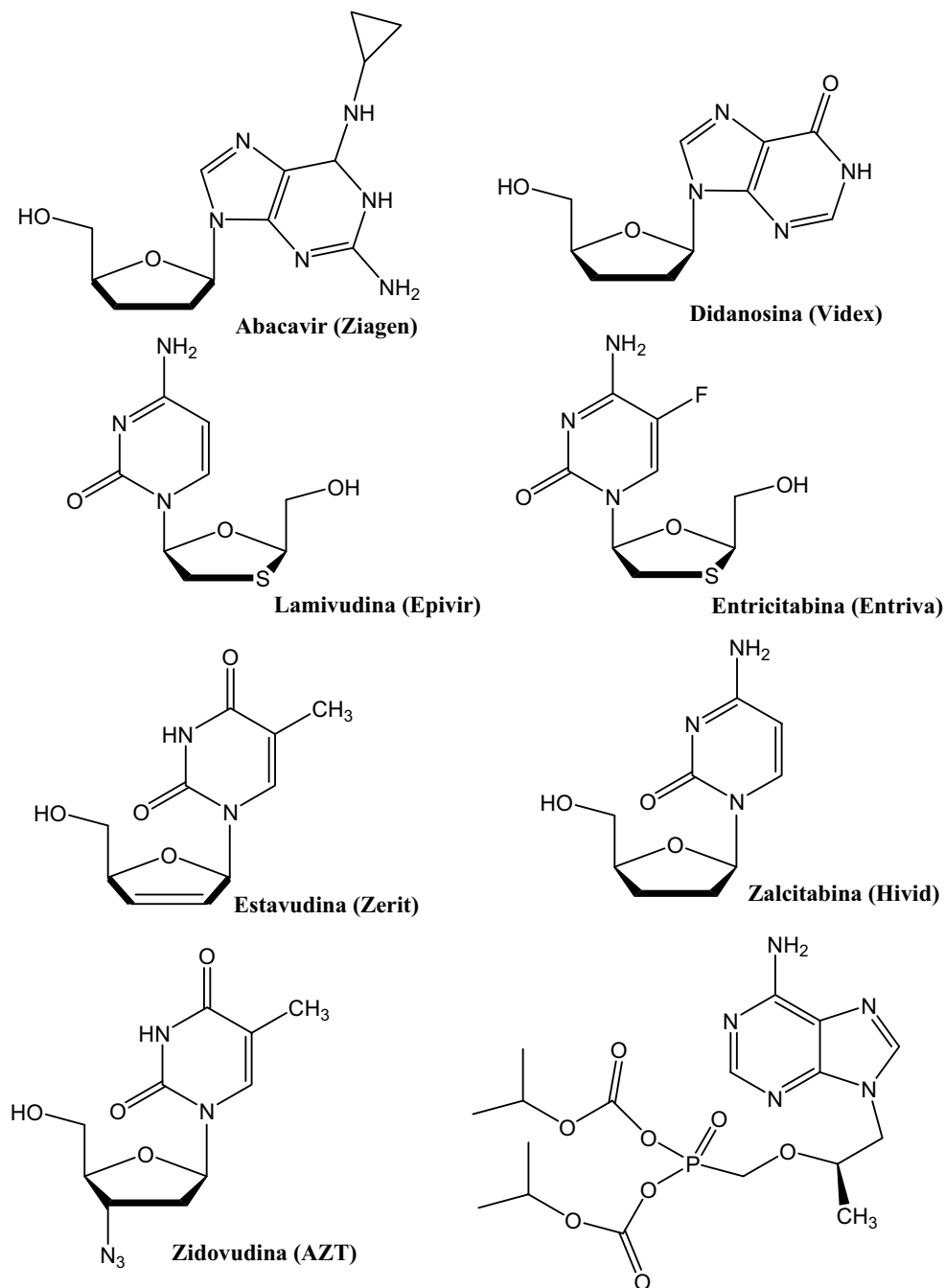
#### **A) INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NUCLEOSÍDICOS-NUCLEOTÍDICOS**

Atualmente no mercado, existem 8 fármacos do tipo nucleosídeo-nucleotídeo disponíveis (figura 1)<sup>11</sup>: ddI (Didanosina), 3TC (Lamivudina), d4T (Stavudina), ddC (Zalcitabina), AZT (Zidovudina), FTC (Emtriva), ABC (Abacavir) e o Tenofovir diisopropil fumarato (Viread).

Os inibidores TR nucleosídeos são compostos que, após sofrerem fosforilação intracelular<sup>12</sup>, incorporam-se ao DNA viral (previamente transcrito pela transcriptase reversa), agindo como terminadores de cadeia<sup>13</sup>, já que não possuem mais uma hidroxila na posição 3'.

Cabe ressaltar que o Tenofovir diisopropil já possui um grupo fosfonato, necessitando assim de somente duas fosforilações intracelulares para ser convertido em seu metabólito ativo, além de permitir uma maior estabilidade

metabólica pelo grupo fosfonato. Esta redução no número de fosforilações permite uma conversão mais rápida da droga em seu metabólito ativo<sup>15</sup>.



**Figura 1. Inibidores de transcriptase reversa do tipo nucleosídeo/nucleotídeo**

## B) INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO NUCLEOSÍDICOS-NUCLEOTÍDICOS

Os inibidores TR não nucleosídeos atuam num sítio alostérico localizado 10.000pm de distância do sítio catalítico<sup>16</sup>, provocando, provavelmente, uma mudança conformacional do sítio ativo da enzima<sup>17</sup>. Há disponíveis para comercialização três medicamentos<sup>11</sup>: Delavirdina, Nevirapina e o Efavirenz (figura 2).

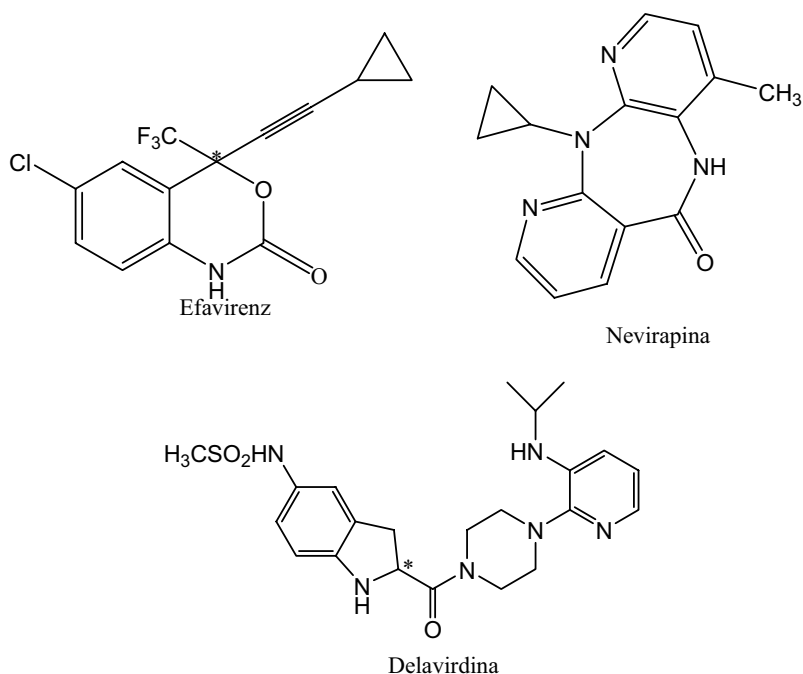
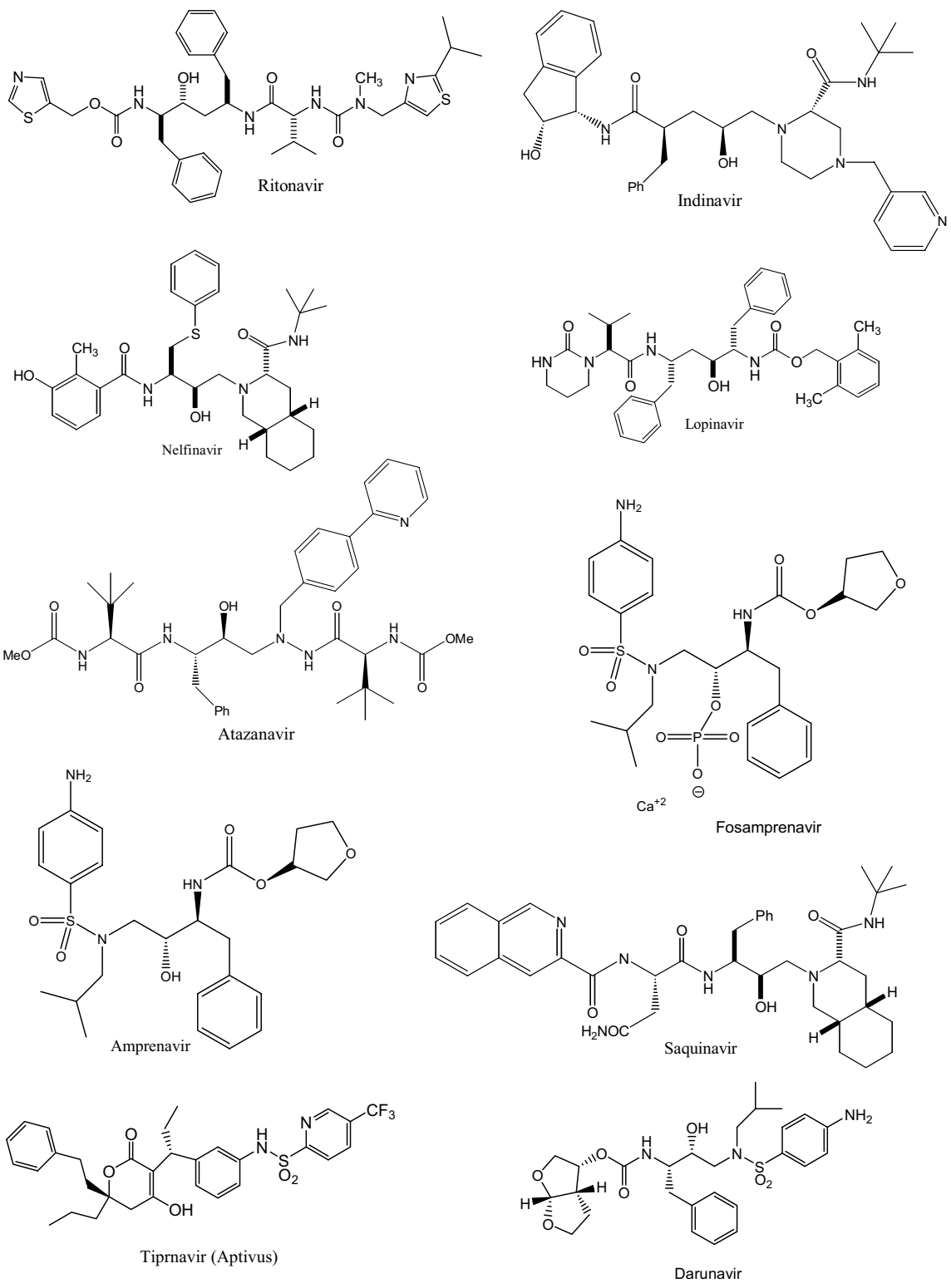


Figura 2. Inibidores de transcriptase reversa não nucleosídicos

### **C) INIBIDORES DA HIV-PROTEASE**

Com relação à inibição da **HIV-PR**, 09 fármacos estão disponíveis ao tratamento<sup>11</sup>: Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Amprenavir/Fosamprenavir, Lopinavir, Saquinavir, Atazanavir, Tipranavir e Duranavir (figura 3). Esses compostos promovem uma inibição competitiva da enzima<sup>18</sup>, já que substituem os substratos naturais no sítio catalítico da **PR**.



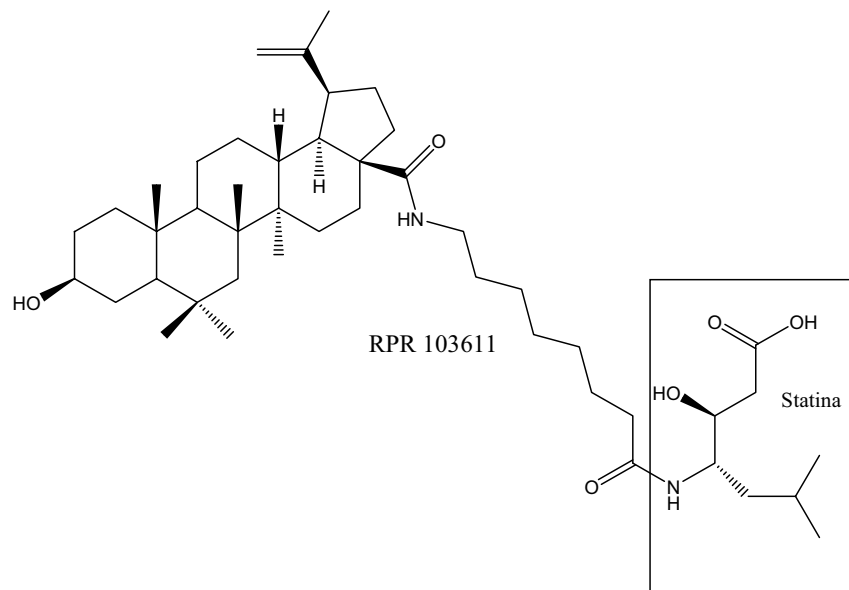
**Figura 3. Inibidores de HIV-protease aprovados pelo FDA**



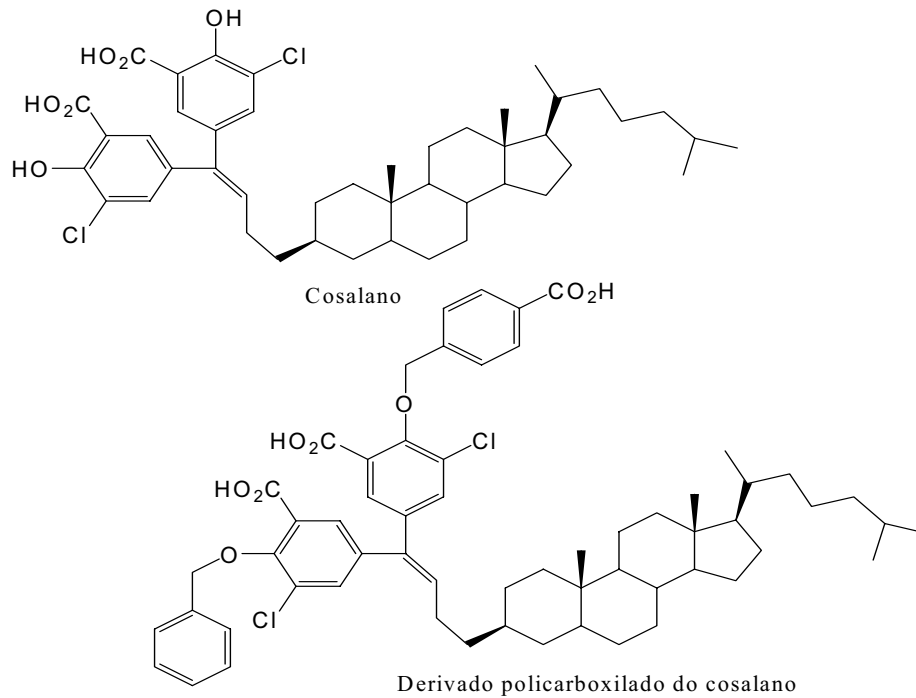
## D) INIBIDORES DE FUSÃO

O vírus HIV utiliza duas glicoproteínas (gp120 e gp41) para realizar a adesão e posterior fusão com o linfócito T<sup>9,10</sup>. Depois que a gp 120 se acopla ao receptor CD4 da célula hospedeira, ela sofre uma mudança conformacional<sup>10</sup>, permitindo que o vírus HIV se ligue aos co-receptores CCR5 ou CXCR4<sup>10</sup> (proteínas localizadas na superfície celular). Com isto, permite à gp41 se acoplar com a célula e promover a fusão vírus-célula (já que ocorre uma aproximação entre as membranas do vírus e da célula), acarretando, assim, o depósito do material genético viral<sup>10</sup>. No intuito de impedir o contato da glicoproteína gp 41 com a superfície celular, as multinacionais Roche Holding AG (Suíça) e Trimeris Inc. (USA) desenvolveram um peptídeo com 36 aminoácidos denominado Fuzeon (T-20 ou enfuvirtida)<sup>19</sup>, fármaco capaz de interagir com gp 41, interferindo no rearranjo estrutural requerido para o HIV invadir a célula. Cabe ressaltar que o RPR 103611<sup>19</sup> é o único protótipo de inibidor de baixo peso molecular não peptídico capaz de interagir com a gp41 (figura 4).

Novas pesquisas estão sendo desenvolvidas com o intuito de se evitar a penetração do vírus nos linfócitos T, impedindo a infecção celular. Com o objetivo de bloquear o acoplamento entre a gp120 e o receptor CD4, substâncias como cosalano e derivados estão sendo testadas (figura 5)<sup>9,10</sup>. Como possuem uma porção hidrofílica (ânions carboxilatos) não atravessam a membrana celular e, com isso, interferem na adesão da gp120 com a célula.



**Figura 4. Inibidor de fusão com baixo peso molecular(interacção com a gp41).**

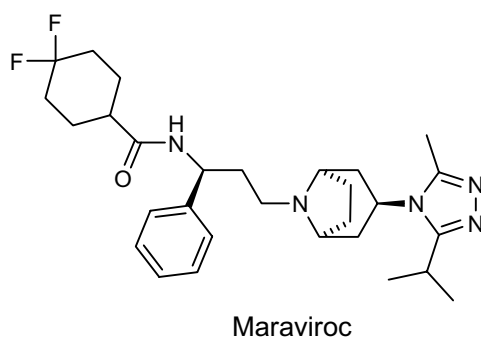


**Figura 5. Inibidores de fusão: interferência na adesão da gp120 com a célula**

## E) ANTAGONISTAS DOS RECEPTOR CCR5 e CXCR4

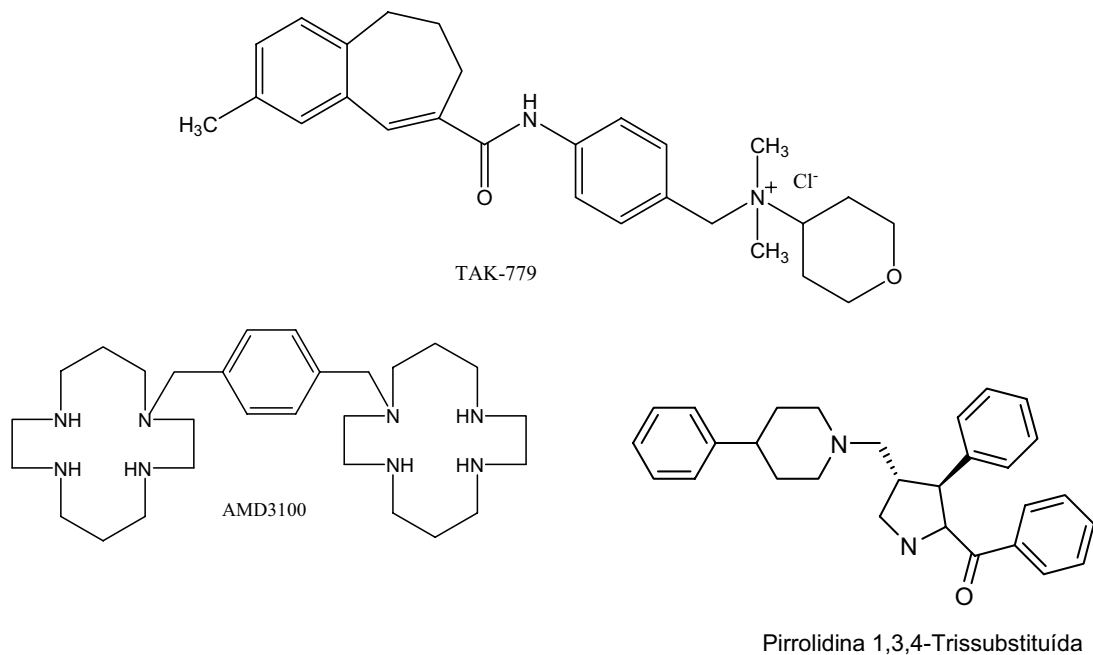
Para entrar na célula, as partículas de HIV devem interagir (através da glicoproteína viral gp120) com os co-receptores CXCR4 e CCR5, proteínas localizadas na superfície das células do sistema imunológico. CXCR4 é o co-receptor para cepas de HIV T-linfótropicas (ou X4), enquanto CCR5 é o co-receptor para cepas macrófago (M)-trópicas (ou X5)<sup>19</sup>. Após a interação, a conformação do envelope celular se altera fazendo com que a gp 41 entre em contato com a superfície celular.

A multinacional Pfizer's desenvolveu em um tempo recorde de 10 anos o Maraviroc (figura 6), um novo fármaco aprovado pela FDA, capaz de antagonizar o receptor CCR5<sup>11</sup>.



**Figura 6. Antagonista do receptor CCR5 aprovado pelo FDA.**

Vários protótipos que antagonizam os receptores CCR5 e CXCR4 estão sendo estudados: Pirrolidina 1,3,4-Trissubstituída<sup>20</sup>, AMD3100<sup>21</sup> e TAK-779<sup>22</sup> (figura 7).



**Figura 7. Protótipos que antagonizam os receptores CCR5 e CXCR4.**

## F) INIBIDORES DA HIV-INTEGRASE (HIV-IN)

Depois de transcrito, o DNA viral é integrado ao cromossoma hospedeiro por intermédio da enzima integrase. Por isso, é de suma importância o desenvolvimento de drogas capazes de inibir essa enzima. Uma das vantagens da HIV-IN é que não apresenta qualquer homólogo celular, o que auxiliaria no desenvolvimento de drogas com menor índice de efeitos colaterais<sup>23</sup>. Além disso, a HIV-IN utiliza um único sítio ativo para acomodar duas diferentes configurações dos substratos de DNA (DNA hospedeiro e DNA próviral). Isto pode restringir a habilidade para desenvolvimento de resistência<sup>24</sup>, já que estas enzimas são altamente conservadas nos retrovírus<sup>25</sup>.

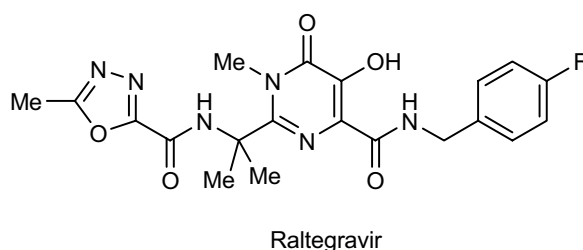
Em outubro de 2007 a FDA aprovou o primeiro inibidor de integrase chamado Raltegravir<sup>9</sup> (figura 8). Compostos como L-731-988<sup>26</sup>, ácido L-quicórico<sup>27</sup> e 5-CITEP<sup>28</sup> estão sendo testados, apresentando boa capacidade inibitória (figura 9).

## 1.4.2 ) OUTRAS CLASSES TERAPÊUTICAS

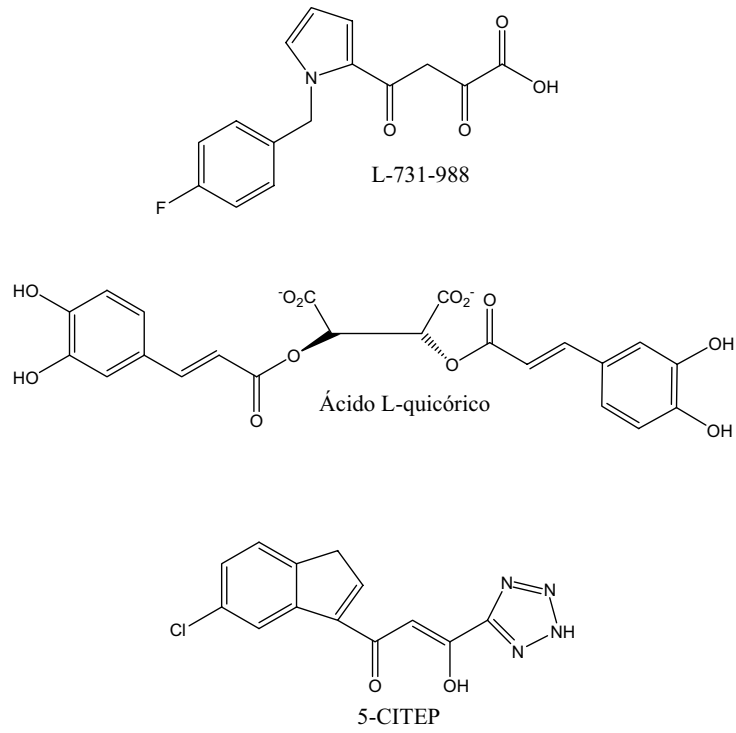
Além dos alvos terapêuticos já citados, outros também estão sendo estudados. Os mais importantes são: a) Inibidores da NC(p7); b) Inibidores da transcrição; c) Moduladores do Receptor CD4; d) Inibidores de glicoproteína viral gp120.

### A) INIBIDORES DA NC(P7)

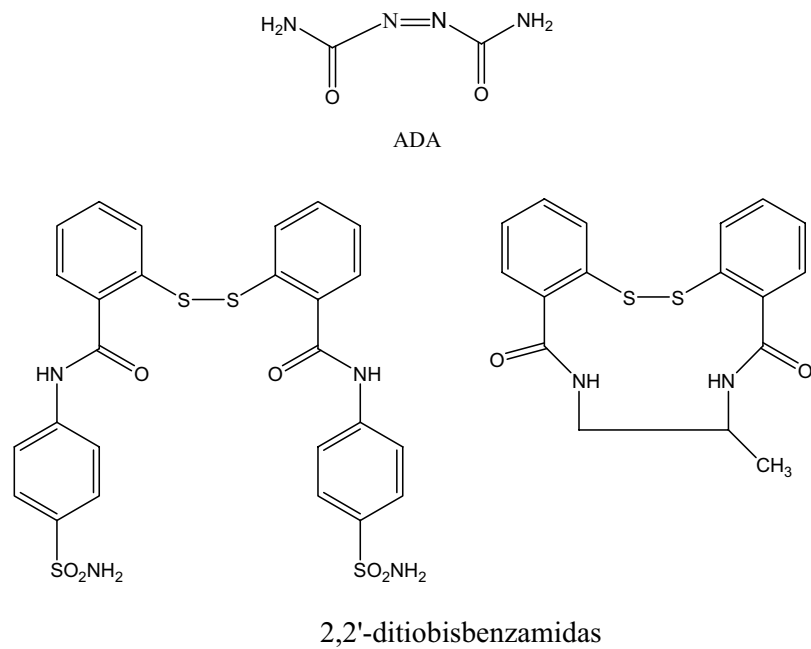
Outro tipo de inibição que vem sendo testada é referente à proteína NC(p7)<sup>29</sup>. A proteína nucleocapsídica NC(p7) possui um papel importante que corresponde ao desencapamento (fase inicial do ciclo) e à anelação do RNA. As principais drogas que se encontram em testes clínicos são: ADA (azodicarbonamida)<sup>30</sup> e os compostos da classe das 2,2'-ditiobisbenzamidás<sup>29</sup>, apresentados na figura 10.



**Figura 8. Primeiro inibidor de integrase aprovado pelo FDA.**



**Figura 9. Inibidores de integrase protótipos.**



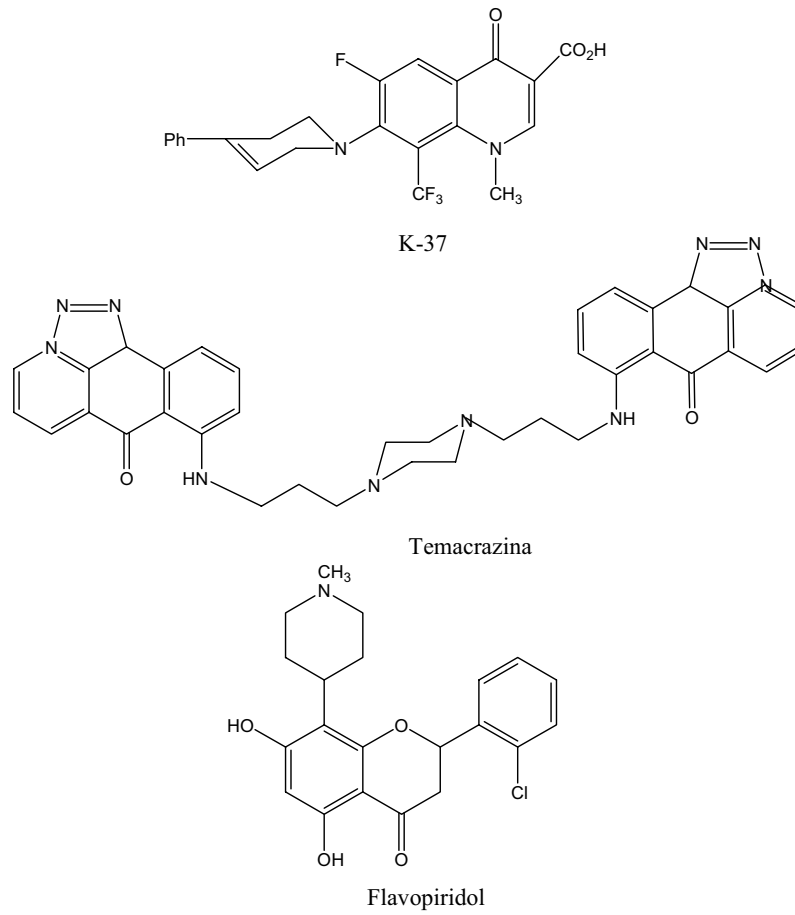
**Figura 10. Inibidores da NC(p7) protótipos.**

## **B) INIBIDORES DA TRANSCRIÇÃO**

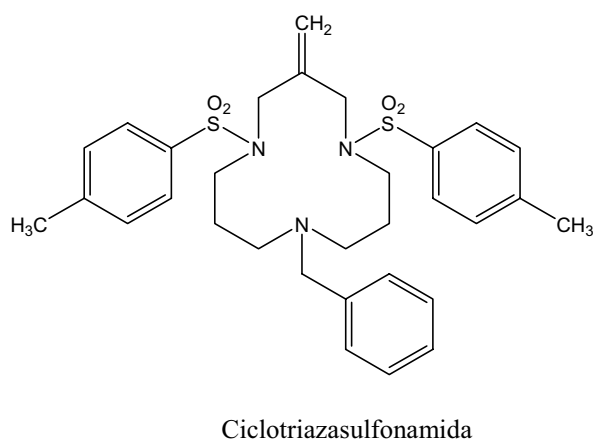
A transcrição é um processo de síntese de RNA que é feita por um complexo de enzimas, sendo a enzima principal desse processo a RNA polimerase. Inibidores como a Fluorquinolona K-37<sup>31</sup>, a Temacrazina<sup>32</sup> e o Flavopiridol<sup>33</sup> têm apresentado bons resultados na inibição desta enzima (figura 11).

## **C) MODULADORES DO RECEPTOR CD4**

A molécula CD4, presente na superfície do linfócito T, funciona como receptor para a ligação com o HIV. Assim, drogas que visam inibir a entrada viral na célula são consideradas uma boa forma de prevenção da infecção. A ciclotriazadissulfonamida (CADA), tem a capacidade de inibir a infecção pelo HIV pela modulação para baixo da expressão do receptor celular CD4 (figura 12)<sup>34</sup>.



**Figura 11. Inibidores da transcrição protótipos**



**Figura 12. Moduladores do Receptor CD4 protótipos.**



## **D) INIBIDORES DE GLICOPROTEÍNA VIRAL GP120**

As lectinas da *Galanthus nivalis* (GNA) e *Hippeastrum hybrid* (HHA) mostraram-se capazes de interromper o processo de entrada viral, interferindo com a glicoproteína do envelope viral gp120. Estas lectinas podem representar uma nova classe de candidatos a agentes anti-HIV, além de serem candidatas a agentes microbicidas na prevenção da transmissão sexual do HIV<sup>35</sup>. Outro potencial microbicida do HIV é a cianovirina-N, uma proteína de 11 kDa originalmente isolada da cianobactéria *Nostoc ellipsosporum*, que possui grande afinidade pela glicoproteína gp120<sup>36</sup>.

### **1.5) ESTRATÉGIAS PARA O DESENVOLVIMENTO DE INIBIDORES DA PROTEASE DO HIV**

A introdução dos inibidores de HIV-PR<sup>37</sup>, em 1995, revolucionou o tratamento da infecção por HIV. Antes, a quimioterapia da AIDS era realizada apenas com o uso de inibidores de TR (nucleosídeos)<sup>37</sup>, sendo administrados sozinhos ou combinados entre si. Embora houvesse uma modesta diminuição de RNA viral no sangue, geralmente, após alguns meses de tratamento com os nucleosídeos (forma unitária ou combinada), a resistência aparecia e o medicamento perdia o seu efeito completamente<sup>37</sup>. Em contrapartida, os inibidores de HIV-PR, mesmo quando utilizados de forma unitária, apresentavam uma substancial diminuição da carga viral<sup>37</sup>. Quando combinados com dois TR-nucleosídeos, ou combinados entre si, verificou-se que ocorria uma profunda supressão da replicação viral e a resistência acontecia de forma muito mais demorada<sup>37</sup>. Vale ressaltar que pacientes usuários desse novo tipo de tratamento apresentavam uma redução considerável nas doenças oportunistas<sup>37</sup>.

A HIV-PR é uma protease aspártica<sup>38</sup> (já que possui resíduos de ácido aspártico no sítio catalítico) com apenas um sítio catalítico que se apresenta como um homodímero (99 aminoácidos), contendo um eixo C2 na sua forma não

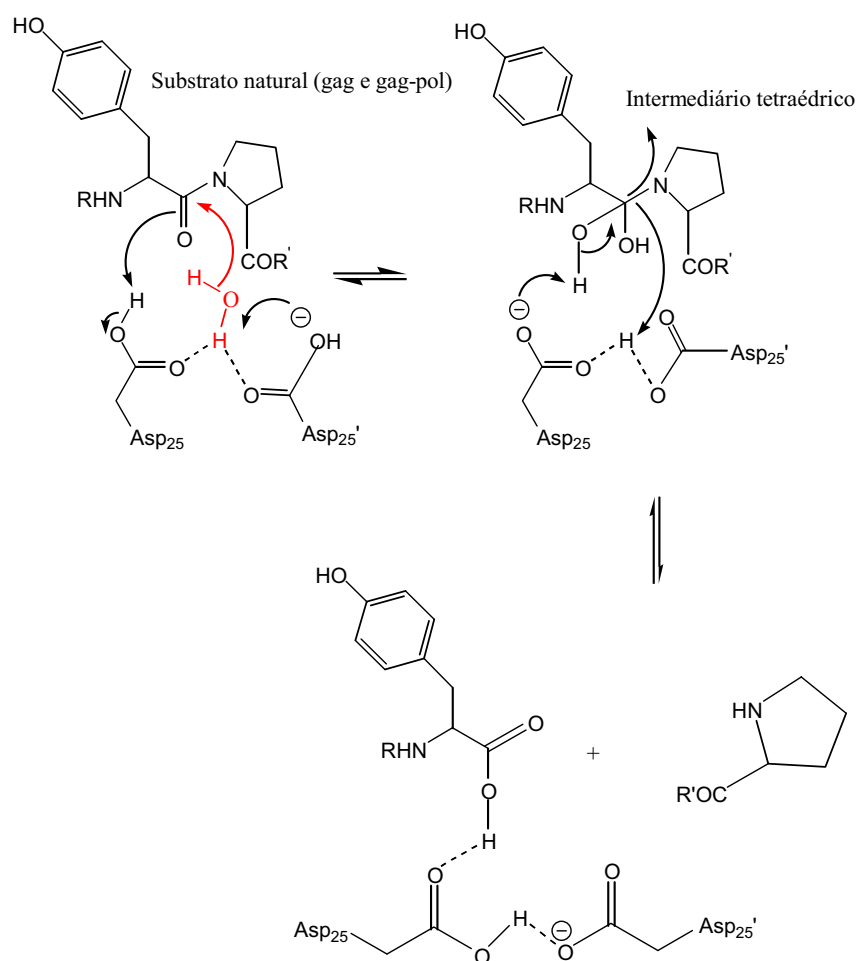
ligada<sup>39</sup>. Quando acontece a ligação da enzima com um substrato ou um inibidor assimétrico, há a perturbação da simetria existente<sup>40</sup>. Cada monômero contém nove folhas  $\beta$  e uma hélice simples, dispostas com pseudo-simetria C2<sup>41</sup>. Quatro folhas  $\beta$ , duas de cada monômero, formam a interface principal do dímero. Outras duas folhas  $\beta$  conduzem ao sítio ativo (Asp25-Thr26-Gly27). O sítio ativo encontra-se em uma região cuja estrutura é estabilizada por interações hidrogênio. As regiões amino e carboxilato terminal dos monômeros são responsáveis pela estabilização da estrutura dimérica da HIV-1 PR. Além disso, os grupos carboxilato presentes nos resíduos do sítio ativo (Asp25) de ambas cadeias são quase planares e estão em contato íntimo. A área adjacente ao sítio ativo é a mais conservada na molécula, enquanto as abas são mais dinâmicas<sup>42</sup>, podendo se movimentar cerca de 700 pm em relação à posição inicial, permitindo a entrada do substrato e ligando-se a este, contribuindo para a estabilidade enzima-substrato<sup>43</sup>.

### 1.5.1) MECANISMO DE AÇÃO DOS INIBIDORES DA HIV-PR

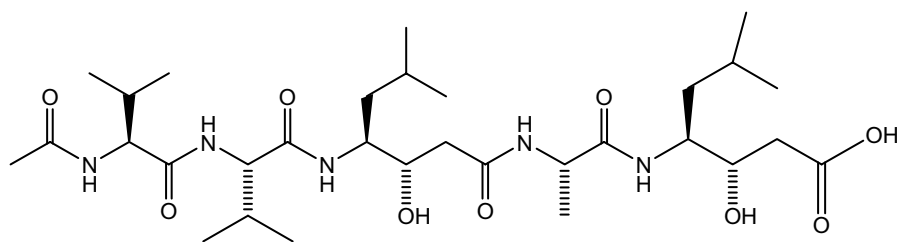
Os inibidores de HIV-PR interferem no ciclo de replicação do vírus HIV através de uma ligação competitiva com a HIV-PR. Através do estudo da especificidade da enzima pelo substrato<sup>44</sup> (poliproteínas gag e gag-pol) e a proposição do seu mecanismo de ação<sup>45</sup>, cogitou-se que a substituição de uma ligação amídica por uma ligação não hidrolizável, poderia levar a compostos capazes de inibir a HIV-PR<sup>46</sup>.

A clivagem das poliproteínas é uma hidrólise onde os resíduos de ácido aspárticos asp25 e asp25' da HIV-PR estão envolvidos, segundo estudos de efeitos isotópicos<sup>45</sup> e cinéticos com variação de pH<sup>45</sup>, sendo um na forma protonada e o outro na forma iônica. Nessa etapa, a ligação amídica do substrato natural seria hidratada, gerando, assim, um estado de transição tetraédrico com grande afinidade pelo sítio catalítico<sup>47</sup> (esquema 1). Assim, esse intermediário tetraédrico passou a ser investigado como um bom modelo para o desenvolvimento de inibidores de HIV-PR.

A pepstatina, um produto de fermentação microbiológica e um conhecido inibidor de proteases aspárticas como a pepsina<sup>48</sup>, foi o primeiro modelo de inibidor de HIV-PR, apesar de não apresentar uma inibição satisfatória. Já o seu derivado acetilado, acetilpepstatina (figura 13), apresentou uma boa inibição<sup>49</sup>. Assim, a substituição da ligação peptídica por uma subunidade hidroxietileno, não hidrolisável, faz com que o análogo do peptídeo permaneça ligado à enzima, causando sua inibição. Com isso, a subunidade hidroxietileno foi utilizada como base para o desenvolvimento de fármacos capazes de inibir a HIV-PR.



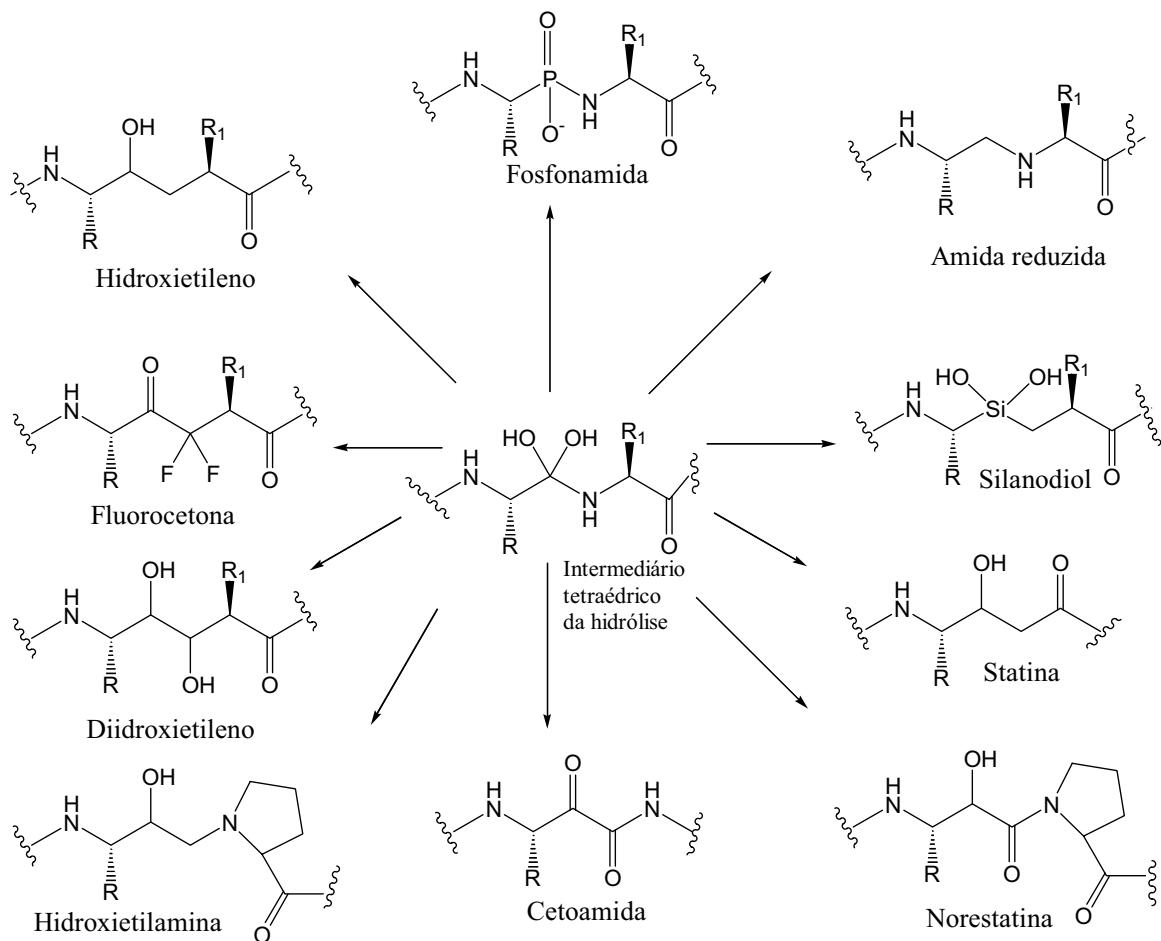
**Esquema 1. Provável mecanismo da hidrólise realizada pela HIV-1 PR.**



Acetilpepstatina

**Figura 13. Estrutura da acetilpepstatina.**

Posteriormente, outros tipos de grupos isósteros em inibidores de HIV-PR foram desenvolvidos (esquema 4)<sup>50</sup> como: diidroxietileno, difluorocetona, hidroxietilamina, entre outros.

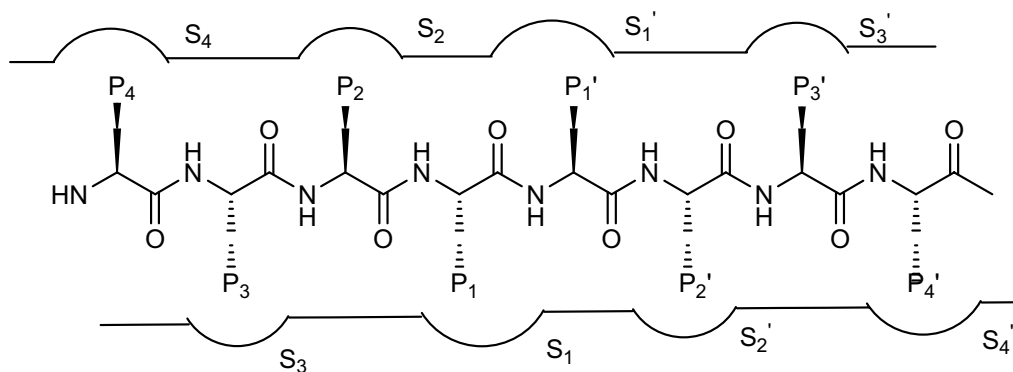


#### Esquema 4 - Principais isómeros encontrados nos inibidores de HIV-PR

Partindo dos aspartatos centrais existem quatro subsítios distintos chamados<sup>51</sup> S1, S2, S3 e S4, com correspondentes S1', S2', S3' e S4'. As cadeias laterais do substrato ou do inibidor são nomeadas de P1 a P4 partindo da ligação peptídica central até o grupo amino terminal e P1' a P4' até a carboxila terminal (figura 14).

Estudos sobre os requisitos estruturais dos resíduos da HIV-1 PR<sup>52</sup> indicam que um modelo adequado para o desenvolvimento de um inibidor deveria apresentar um resíduo pequeno e hidrofílico em P4, grupamentos grandes de polaridade variável em P3 e P3'. Asn ou resíduos hidrofóbicos em P2, resíduos hidrofóbicos ou aniônicos em P2' e grupamentos hidrofóbicos em P1 e P1' (figura

14). Além disso, o sítio catalítico comporta até um heptapeptídeo, ou seja, de P4 à P3'<sup>9</sup>. A tabela 1 relaciona alguns resíduos adequados ou não a candidatos a inibidores da protease do HIV-1.



**Figura 14. Diagrama das interações não-ligadas e das ligações de hidrogênio**

	Adequado	Não adequado
P <sub>3</sub>	Gly, Cys, Tyr, Arg, Val, Asn, Asp, Glu	Pro
P <sub>2</sub>	Val, Ile, Leu, Phe, Ala, Asp, Asn	Pro, Gly
P <sub>1</sub>	Tyr, Phe, Met, Leu, Norleucina	Glu, Arg, Ile, Val
P <sub>2</sub> '	Ile, Ala, Leu	Trp, Phe, Gly

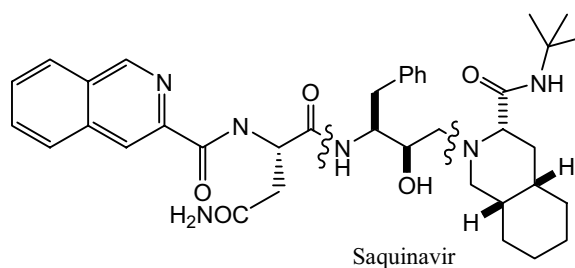
**Tabela 1. Resíduos adequados e não adequados à interação com a HIV-1 PR nas posições P3, P2, P1 e P2'**

## 1.5.2) HISTÓRICO DOS PRINCIPAIS INIBIDORES DA HIV-PR APROVADOS PELO FDA

Baseados na mimetização do estado de transição tetraédrico<sup>47</sup> e utilizando-se vários isósteros não hidrolisáveis do tipo hidroxietileno e hidroxietilamina (com exceção do Tipranavir), um número expressivo de inibidores potentes e seletivos de HIV-PR foi desenvolvido. Embora todos os inibidores desenvolvidos possuam o mesmo mecanismo de ação no tocante à ligação enzimática, as estruturas químicas desses compostos diferem substancialmente, refletindo, assim, o racional desenvolvimento desses fármacos (relação entre uma boa biodisponibilidade oral e uma boa potência inibitória)<sup>37</sup>.

Há atualmente 09 fármacos aprovados pelo FDA capazes de inibir a HIV-PR: a) Saquinavir, b) Ritonavir, c) Indinavir, d) Nelfinavir, e) Amprenavir / Fosamprenavir, f) Lopinavir, g) Atazanavir, h) Tipranavir e i) Darunavir.

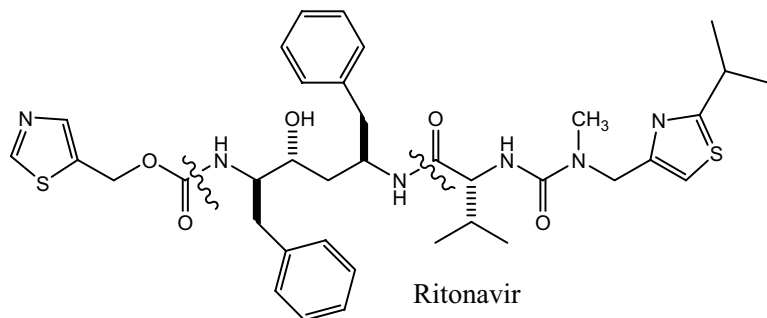
### A) SAQUINAVIR



O Saquinavir foi o primeiro inibidor de HIV-PR aprovado pelo FDA (1995), sendo descoberto pelos laboratórios Hoffmann-La Roche. Seu desenvolvimento foi baseado na utilização do isóstero hidroxietilamina e na especificidade da PR pelas ligações phe-pro do substrato natural. A substituição da prolina pela (S,S,S)-decaidroisoquinolina-3-carbonil gerou alta potência inibitória in vitro (IC<sub>50</sub>= 2nM e

$K_i = 0.12 \text{ nM}$ ) e alta seletividade (inibe menos de 50% das proteases aspárticas humanas). Em contrapartida, o Saquinavir possui baixa absorção e rápido processo metabólico (3-5 % de biodisponibilidade)<sup>53</sup>.

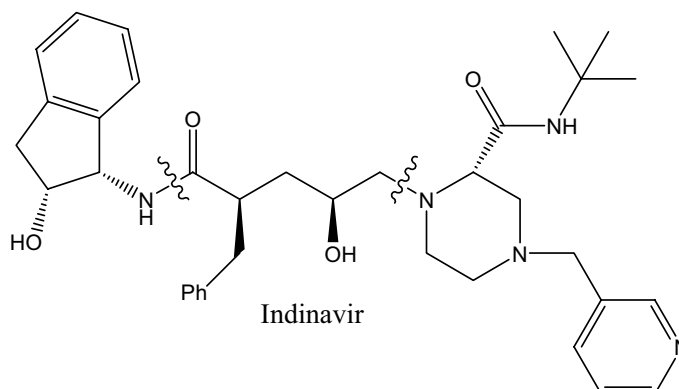
## B) RITONAVIR



O Ritonavir foi aprovado pelo FDA em 1997 pelo grupo de pesquisas Abbott. A idéia inicial era baseada no desenvolvimento de compostos que possuíssem um eixo de simetria C<sub>2</sub>, já que o sítio ativo da HIV-PR também possui um eixo C<sub>2</sub>. Vale ressaltar que compostos com essa simetria possuem pouca relação estrutural com peptídeos, acarretando maior estabilidade in vivo (metabolizados com maior dificuldade) e uma menor afinidade com enzimas humanas<sup>39</sup>. No entanto, compostos inicialmente desenvolvidos não apresentaram resultados satisfatórios in vivo, tanto em termos de biodisponibilidade como em relação à seletividade frente a outras proteases aspárticas. Posteriormente, depois de mudanças estruturais como principalmente a ausência do eixo de simetria C<sub>2</sub>, chegou-se a um composto (Ritonavir) com excelente biodisponibilidade e boa potência inibitória (IC<sub>50</sub> = 0.022-0.13  $\mu\text{M}$ ). Um detalhe muito importante referente a esse inibidor de HIV-PR é a sua capacidade de inibição do citocromo P450 (CYP) 3A4, presente no fígado e no intestino, o qual é responsável pelo metabolismo dos inibidores de HIV-PR. Essa característica específica do Ritonavir acarretou o seu uso como buster de outros inibidores de HIV-PR, aumentando o tempo de permanência destes no sangue<sup>37</sup>.

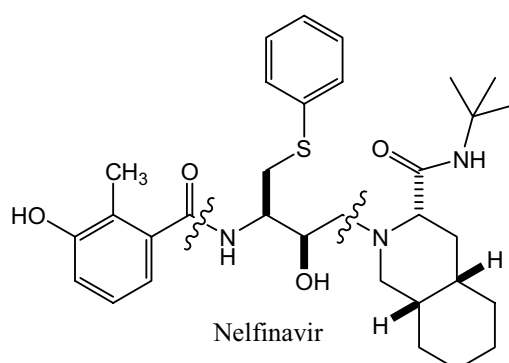


### C) INDINAVIR



O Indinavir foi desenvolvido pela MERCK e aprovado pelo FDA em 1996. Esse fármaco possui uma boa potência inibitória ( $IC_{50} = 0.56 \text{ nM}$ )<sup>53</sup> e seu desenvolvimento foi baseado em estudos de estrutura-atividade de inibidores pseudomiméticos de renina, que continham o isômero hidroxietileno<sup>37</sup>.

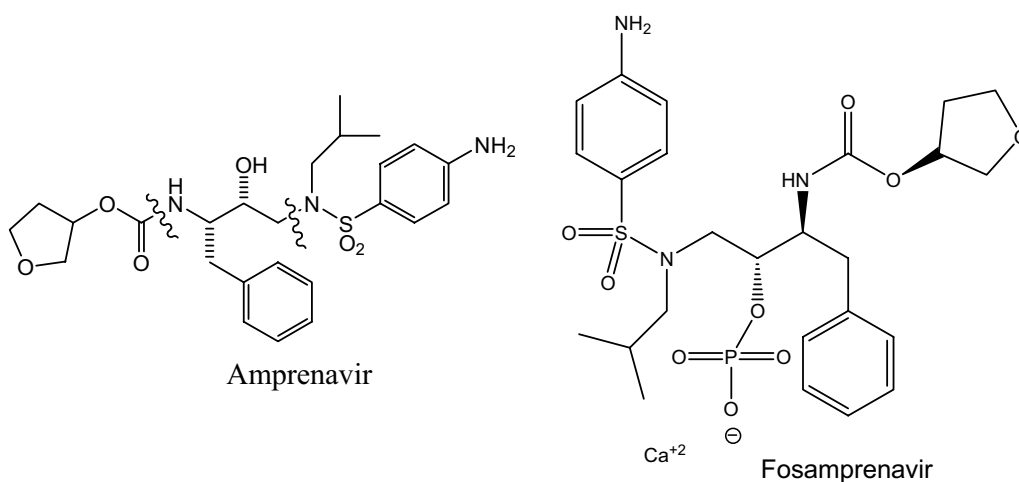
### D) NELFINAVIR



O Nelfinavir, potente inibidor da enzima HIV-PR que contém o grupo isômero hidroxietilamina, foi desenvolvido pela Agouron Pharmaceuticals e aprovado em 1997 pelo FDA<sup>53</sup>. Uma das extremidades do Nelfinavir é a unidade decaidroisoquinolina, também presente no Saquinavir. Sua melhor

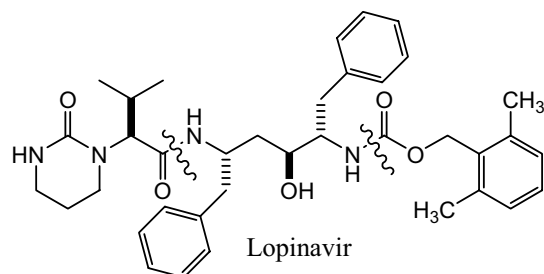
biodisponibilidade em relação a este último fármaco foi atribuída, principalmente, à substituição da outra extremidade N-terminal por outro grupamento menor<sup>37</sup>.

### E) AMPRENAVIR / FOSAMPRENAVIR



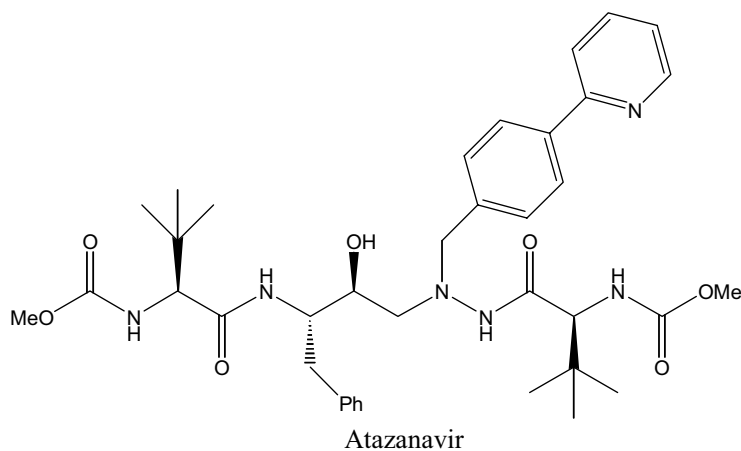
O Amprenavir foi desenvolvido pela GlaxoSmithKline e aprovado pelo FDA em 1999<sup>53</sup>. Assim como o Saquinavir e o Nelfinavir, esse fármaco contém o grupo isômero hidroxietilamina, mas o grupamento amino é sulfonilado (hidroxietilsulfonamida). Essa molécula resultou da premissa de se querer obter moléculas com baixo peso molecular (aumento da biodisponibilidade), mantendo a potência inibitória<sup>37</sup>. O Fosamprenavir é a pró-droga éster fosfato de cálcio do Amprenavir, em forma cristalina, mais adequada ao desenvolvimento farmacêutico e solúvel em água<sup>37</sup>.

## F) LOPINAVIR



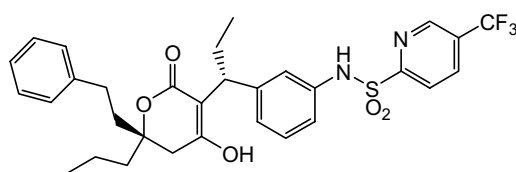
O Lopinavir foi desenvolvido pela Abbott e aprovado pelo FDA em 2000<sup>53</sup>. Sua estrutura é baseada no mesmo diaminoálcool encontrado no Ritonavir. Estudos cristalográficos do Ritonavir ligado ao sítio da HIV-PR revelaram que a porção da valina, presente no mesmo, era a responsável pela mutação durante o desenvolvimento de resistência pelo fármaco. Mediante esses estudos, o Lopinavir foi desenvolvido, sendo sua administração realizada na presença de pequenas concentrações do Ritonavir, já que o mesmo, eleva a concentração do novo inibidor no sangue (inibe as enzimas responsáveis pelo metabolismo do Lopinavir)<sup>37</sup>.

## G) ATAZANAVIR



O aza-dipeptídeo Atazanavir (Bristol-Myers-Squibb) foi o sétimo inibidor de protease aprovado para uso clínico<sup>11</sup>. Ele combina perfil de resistência favorável, distinto dos outros inibidores, com perfil farmacocinético favorável, permitindo uma única dose diária. Além disso, cepas de HIV-1 resistentes a Nelfinavir, Saquinavir e Amprenavir permanecem sensíveis ao Atazanavir<sup>54</sup>.

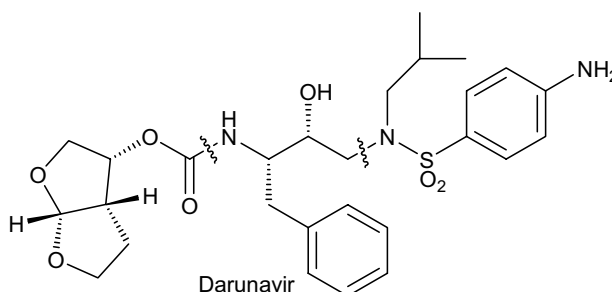
## H) TIPRANAVIR



Tipranavir

O Tipranavir (PNU-140690) foi o penúltimo inibidor aprovado para uso clínico. É um inibidor não peptídico desenvolvido pela avaliação sistemática de modificações na 5,6-diidro-4-hidróxi-2-pirona<sup>55</sup>. Este composto apresentou baixa resistência cruzada e potente atividade anti-HIV-1 a vírus resistentes a outros inibidores de HIV-PR<sup>56</sup>.

## I) DARUNAVIR



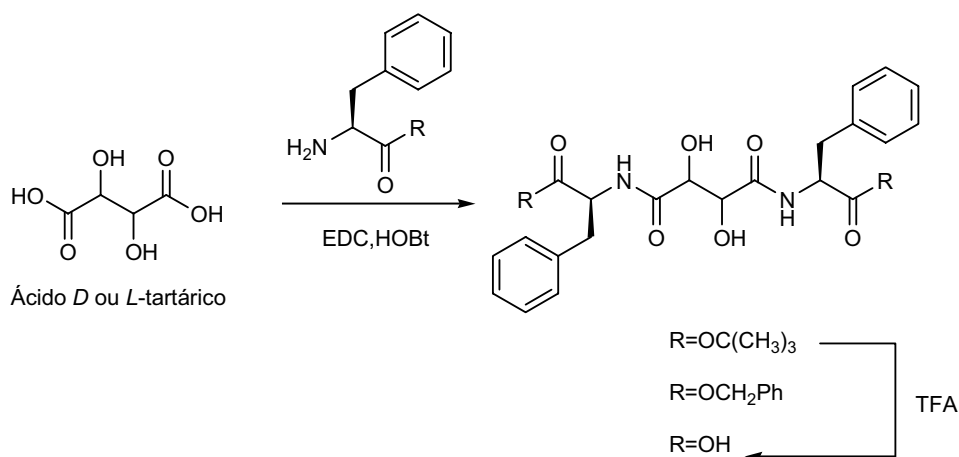
Darunavir

O Darunavir foi projetado com o objetivo de realizar fortes ligações de hidrogênio com os subsítios S2 e S2'da HIV-PR, utilizando o radical bis-THF como ligante P2 e a (*R*)-(hidroxietil)-aminosulfonamida como ligante P2<sup>57,58</sup>.

## 1.6) INIBIDORES DA HIV PROTEASE DERIVADOS DO ÁCIDO TARTÁRICO

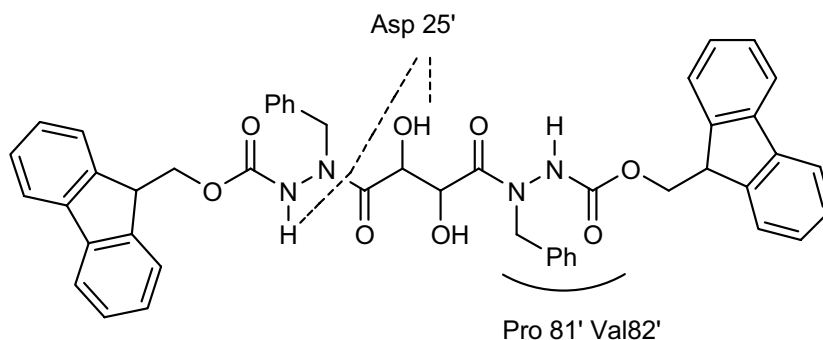
O fato da HIV-1 PR ser um homodímero, possuindo potencialmente um eixo de simetria C<sub>2</sub>, induziu a síntese de inibidores contendo a mesma simetria, pois estes apresentariam uma complementaridade estrutural adequada com a enzima, levando a uma potência farmacológica adequada<sup>59</sup>. Além disso, compostos com eixo de simetria C<sub>2</sub>, por mostrarem menor relação estrutural com peptídeos, apresentariam uma melhor estabilidade metabólica in vivo e uma menor afinidade por enzimas humanas<sup>18</sup>.

Marastoni e colaboradores<sup>60</sup> foram os primeiros a trabalhar com candidatos a inibidores de protease contendo um cerne diidroxietileno derivado de ácido *D* ou *L*-tartárico. Sua estratégia de síntese, apresentada no esquema 2, permitiu a obtenção de pseudopeptídeos que exibiram IC<sub>50</sub> na faixa de 10 μM.



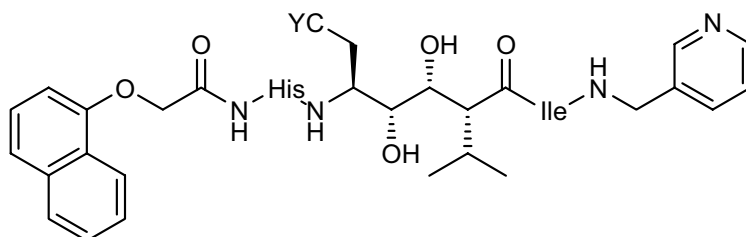
**Esquema 2. Inibidor contendo cerne diidroxietileno derivado do ácido tartárico.**

Ainda neste trabalho<sup>60</sup>, os estudos de modelagem molecular em azapeptídeos contendo cerne diidroxietileno evidenciaram a interação entre a hidroxila do inibidor e o resíduo ASP do sítio ativo, e que uma substituição no nitrogênio permitiria uma melhor interação com Pro81 e Val82 (figura 15).



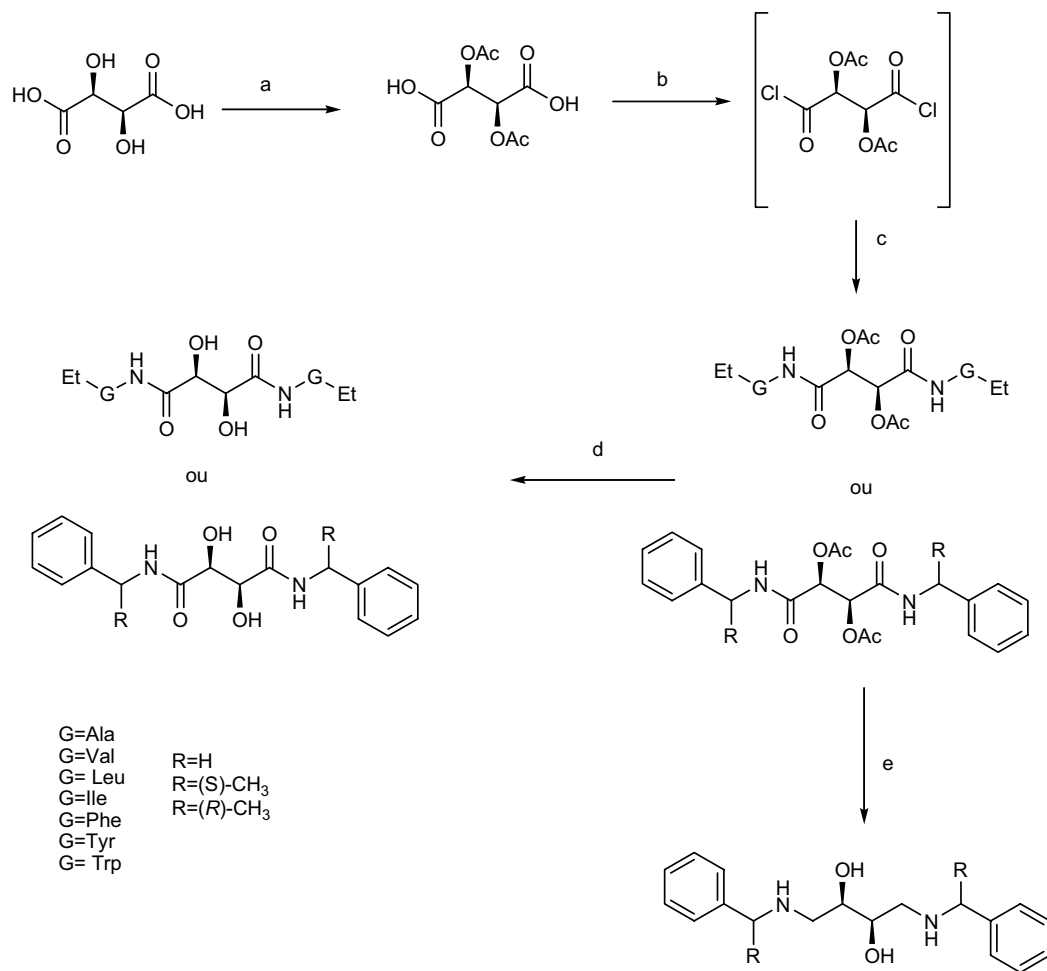
**Figura 15. Estudo de modelagem molecular em azapeptídeo contendo cerne diidroxietileno derivado de ácido tartárico**

Em 2000, Figueiredo e Antunes<sup>61</sup> aplicaram uma metodologia de classificação quimiométrica multivariada a um conjunto de 24 inibidores visando comparar estruturas sintetizadas com inibidores existentes e propor uma classificação dos inibidores. Nesta análise estatística foram utilizados descritores teóricos como calor de formação, comprimento de ligação N-H e O-H, momento dipolo, energia do HOMO, raio molecular, carga em um átomo de oxigênio de carbonila e logP calculado e se identificaram então variáveis relacionadas à atividade anti-HIV-1 PR que refletem o modo de ligação de seus inibidores. O modelo obtido foi capaz de classificar um conjunto de inibidores em três categorias – bons inibidores, moderados e fracos – estando o inibidor abaixo (figura 16), contendo o cerne diidroxietileno, na fronteira entre as duas melhores classificações ( $K_i < 1 \text{ nM}$ )<sup>61</sup>.



**Figura 16. Inibidor contendo cerne diidroxietileno**

A partir do estudo teórico mencionado acima, Antunes e colaboradores<sup>62</sup> sintetizaram e investigaram a atividade farmacológica de diversos candidatos a inibidores de HIV-1 PR contendo cerne diidroxietileno. O esquema 3 ilustra a rota sintética utilizada na preparação dos pseudopeptídeos derivados do ácido D-tartárico e L-aminoésteres ou aminas benzílicas, contendo eixo C2 de simetria. Os inibidores derivados da *S* e *R* -1-feniletilamina apresentaram atividade anti HIV-1 intermediária (2 $\mu$ M e 4  $\mu$ M, respectivamente) aos sintetizados por Marastoni e colaboradores (~10  $\mu$ M) e o Indinavir (0,2  $\mu$ M).



(a) AcCl, Refluxo, 48h, 85%; (b) Cloreto de oxalila, diclorometano, DMF, 2h; (c) Aminas primárias, diclorometano, TEA, 30 minutos (d) Etanol, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, refluxo; (e) LiAlH<sub>4</sub>, THF, refluxo, 72 horas.

**Esquema 3. Rota sintética desenvolvida por Antunes e col. na síntese de inibidores de HIV-1 Protease derivados do ácido D-tartárico.**



## 1.7) FORMAÇÃO DE LIGAÇÃO PEPTÍDICA

Peptídeos são ingredientes farmacêuticos ativos, como por exemplo, antibióticos, antivirais, anti-câncer, analgésicos e antialérgicos<sup>63</sup>.

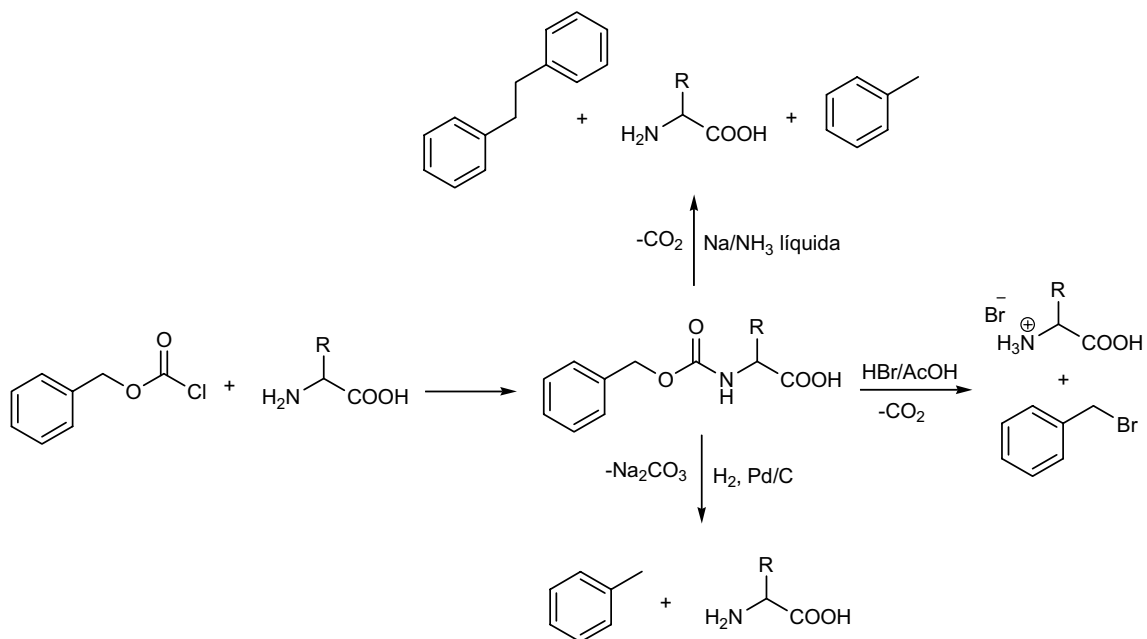
A etapa chave na síntese de peptídeos é a formação da ligação peptídica. O desenvolvimento desta química levou, principalmente, a diversos avanços de metodologias sintéticas como: a) descoberta de apropriados grupos de proteção para  $\alpha$ -aminoácidos e b) desenvolvimento de eficientes reagentes de acoplamento visando a ativação do grupamento carboxila.

### A) GRUPOS DE N-PROTEÇÃO

Atualmente os grupos de N-proteção mais eficientes no tocante à prevenção de racemização e praticidade (fácil obtenção e clivagem) são as uretanas<sup>64</sup>, onde o Cbz, Boc e, principalmente, o Fmoc são os mais utilizados. As carboxamidas (acetil, benzoil, etc.) são pouco utilizadas, visto que são quimicamente muito parecidas com a ligação peptídica, dificultando uma clivagem seletiva efetiva.

#### - Benziloxicarbonil ou Cbz

O N-benziloxicarbonil aminoácido ou peptídeo é facilmente sintetizado a partir do cloroformiato de benzila na presença de uma solução aquosa de NaOH ou NaHCO<sub>3</sub> (esquema 4). Já a N-desproteção se dá através de hidrogenação catalítica, acidólise (HBr/AcOH) ou redução com Na/Li<sup>64</sup>.

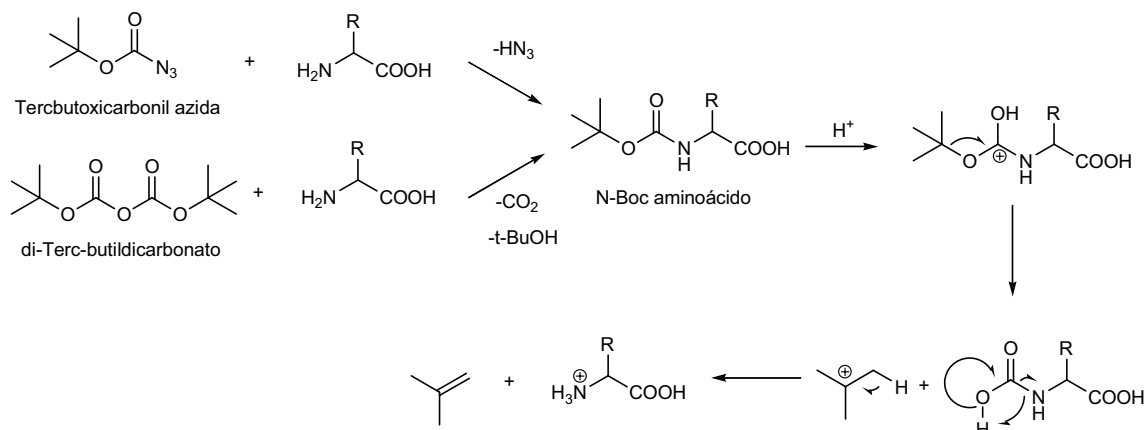


**Esquema 4. Obtenção e clivagem de N-Cbz aminoácidos**

#### - Tercbutoxicarbonil ou Boc

O N-tercbutoxicarbonil aminoácido ou peptídeo é sintetizado a partir da tercbutoxicarbonil azida ou do di-terc-butildicarbonato (esquema 5). O último protocolo é mais utilizado, visto que azidas tem um grande potencial explosivo<sup>64</sup>.

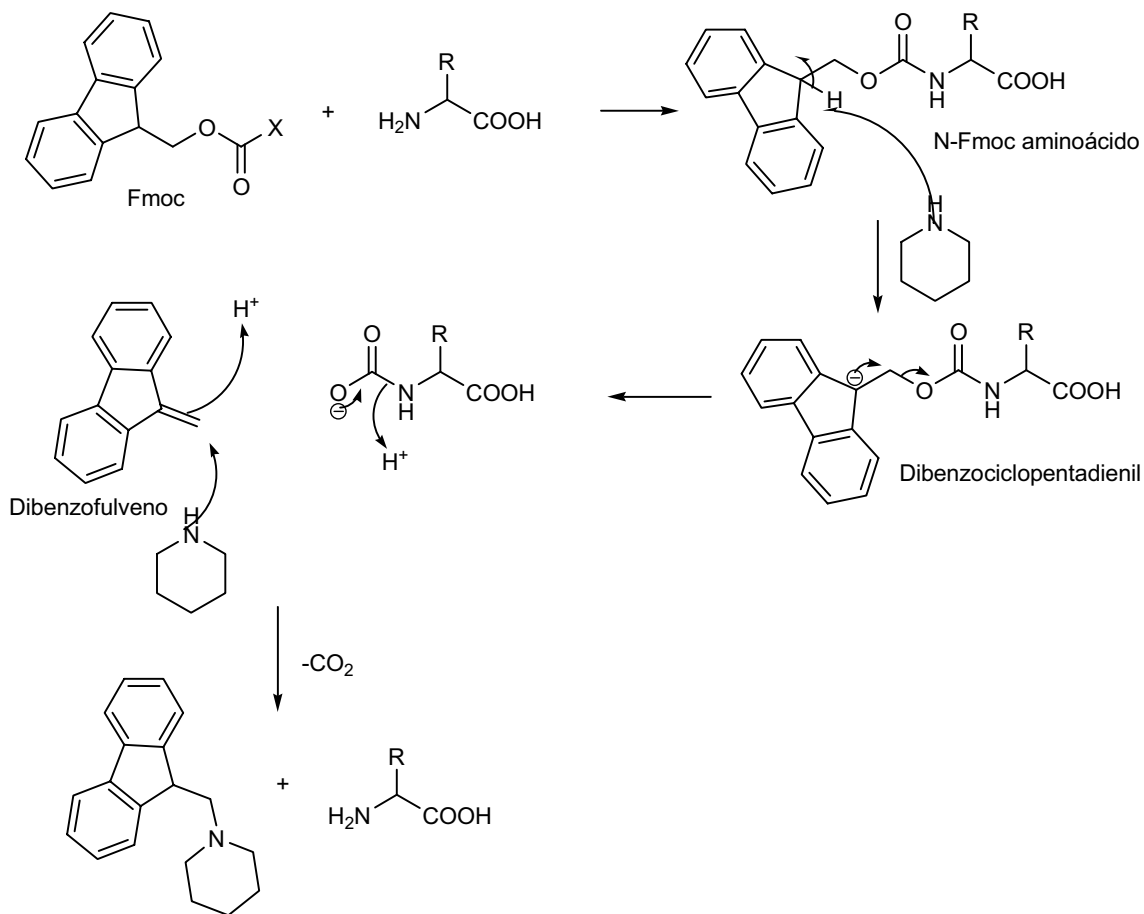
A N-desproteção ocorre em meio ácido sob condições brandas (TFA, 0<sup>0</sup>C). Vale ressaltar que ele é resistente à hidrogenação catalítica, hidrólise alcalina e redução com Na / NH<sub>3</sub> líquida<sup>64</sup>.



**Esquema 5 . Obtenção e mecaniso da clivagem de N-Boc aminoácidos.**

### - 9-fluorenilmetoxicarbonil ou Fmoc

O 9-fluorenilmetoxicarbonil é o grupo de proteção mais utilizado, já que é clivado sob condições muito brandas (esquema 6). N-Fmoc aminoácidos são desprotegidos em meio básico, a partir de soluções diluídas (5%) de piperidina ou dietilamina<sup>64</sup>. A reação acontece via um mecanismo de eliminação (E1Cb), com a abstração inicial de um próton, gerando o ânion estabilizado dibenzociclopentadienil<sup>64</sup>. O dibenzofulveno formado é atacado pela piperidina, formando um subproduto estável e o aminoácido desprotegido desejado.

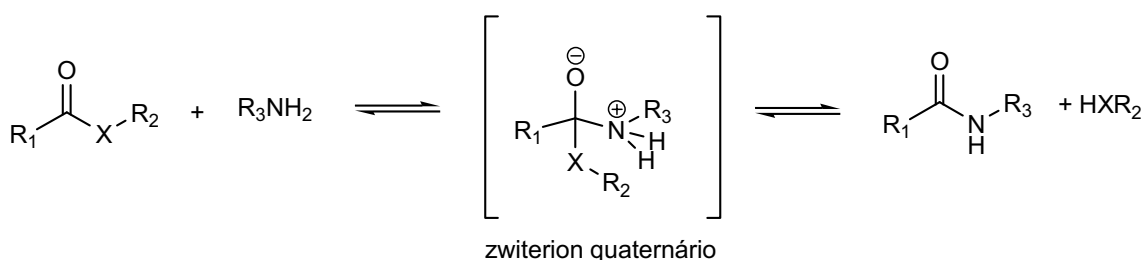


**Esquema 6. Obtenção e mecanismo da clivagem de N-Fmoc aminoácidos.**

## B) REAGENTES DE ACOPLAMENTO

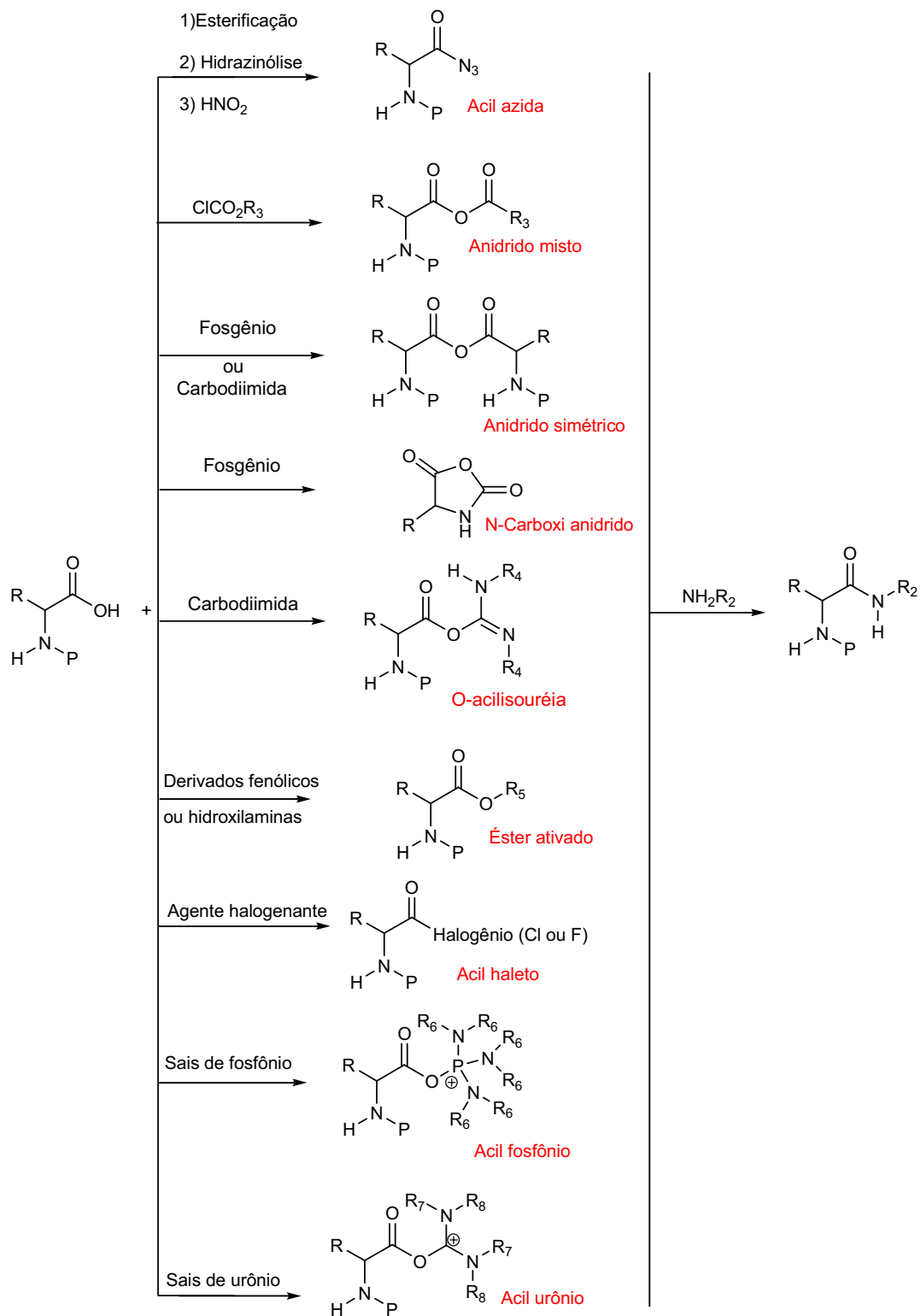
A formação de uma ligação peptídica é uma reação de substituição nucleofílica onde o grupamento amino substitui o grupamento hidroxila da carboxila, envolvendo um intermediário tetraédrico. No entanto, ácidos carboxílicos reagem com amônia ou aminas em temperatura ambiente, gerando sais de amônio e não as desejadas carboxamidas. Então, a ativação da carboxila é imprescindível para que a formação da ligação peptídica possa ser realizada em condições brandas e sob temperatura ambiente.

A ativação da carboxila, ou seja, aumento da eletrofilicidade, é conseguida através da introdução de grupos puxadores de elétrons. Isso faz com que a densidade eletrônica da carbonila seja diminuída, favorecendo, então, o ataque nucleofílico do grupamento amina. Quando o par de elétrons do nitrogênio ataca a carboxila é gerado um intermediário quaternário zwitteriônico (esquema 7), formando a ligação peptídica após a dissociação do grupo de saída do intermediário quaternário. A velocidade da reação é influenciada pelo tipo de grupo de saída.



### Esquema 7. Mecanismo de formação de uma ligação peptídica

A variação do grupo de saída provê um amplo espectro de metodologias, tais como: acil azida, haletos de acila, anidridos, carbodiimidas, ésteres ativados, sais de fosfônio e urônio<sup>64</sup>. O esquema 8 ilustra, de forma sintética, as principais metodologias de ativação da carboxila de aminoácidos a partir dos mais importantes reagentes de acoplamento.

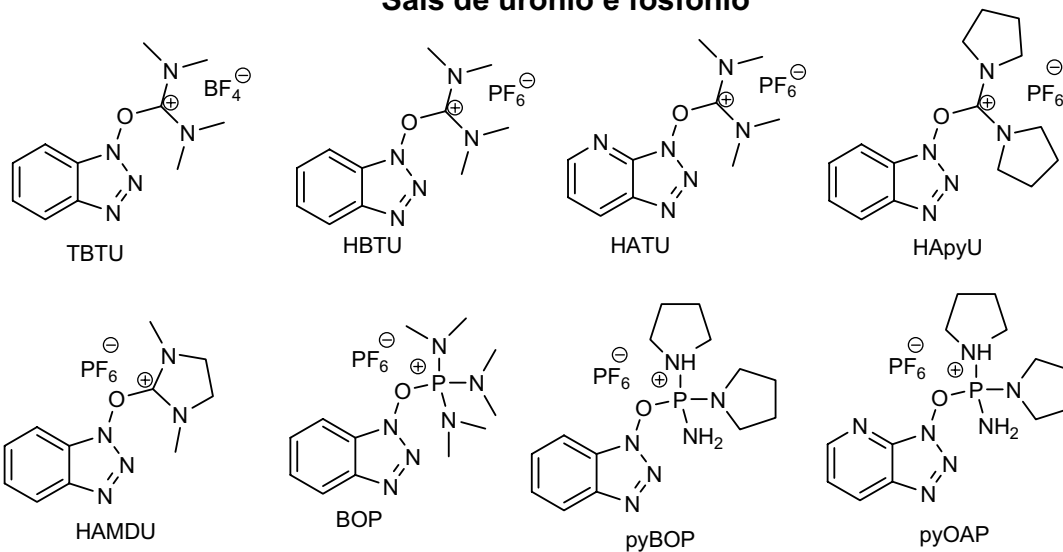


**Esquema 8. Principais metodologias utilizadas na formação de uma ligação peptídica.**

Dentre as metodologias mostradas no esquema 8 as mais recentes são as que utilizam sais de urônio, fosfônio e ésteres ativados (figura 17), porém a mais utilizada é a das carbodiimidas<sup>64</sup>. As principais vantagens do uso das carbodiimidas na condensação entre grupos carboxila e amina se devem ao fato destas serem solúveis na maioria dos solventes e possuírem um custo relativamente baixo. A pioneira foi a N-diciclohexil carbodiimida (DCC, figura 18), que durante a formação da ligação peptídica é convertido em N,N-diciclohexil uréia. Atualmente as carbodiimidas mais utilizadas são as que possuem uma porção de sal de amônio quaternário ou amina terciária como o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC ou WSCI) e o iodeto de 1-ciclohexil-3-(3-trimetilamôniopropil) carbodiimida (figura 18), já que as uréias resultantes das mesmas são solúveis em água ou em soluções aquosas ácidas, facilitando a purificação.

O mecanismo aceito para a ativação via carbodiimidas (esquema 9) sugere a formação do intermediário O-acilissouréia<sup>64</sup> (muito reativo), que reage com o grupamento amina, levando à formação da ligação peptídica e a respectiva uréia (rota A). De forma alternativa, o mesmo intermediário O-acilissouréia é atacado por um segundo carboxilato, formando um anidrido simétrico que, por sua vez, também leva à formação do peptídeo desejado (rota B). Uma reação lateral indesejada é a acil migração, resultando na formação de N-aciluréias (rota C). Essa migração é catalisada por bases, pelo próprio aminoácido ou pela própria carbodiimida, além do uso de solventes polares.

### Sais de urônio e fosfônio



### Ésters ativados

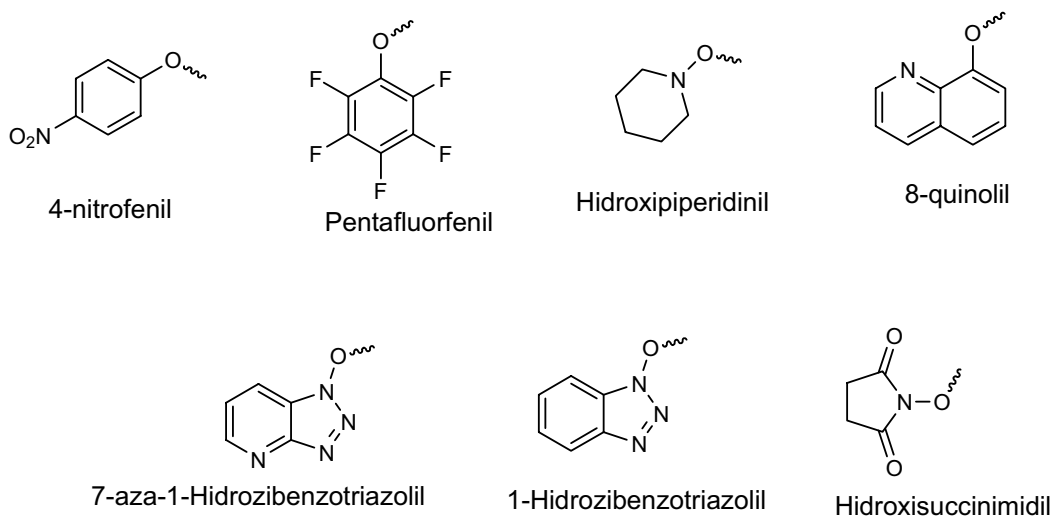


Figura 17. Principais sais de urônio, fosfônio e ésteres ativados utilizados na formação de uma ligação peptídica.



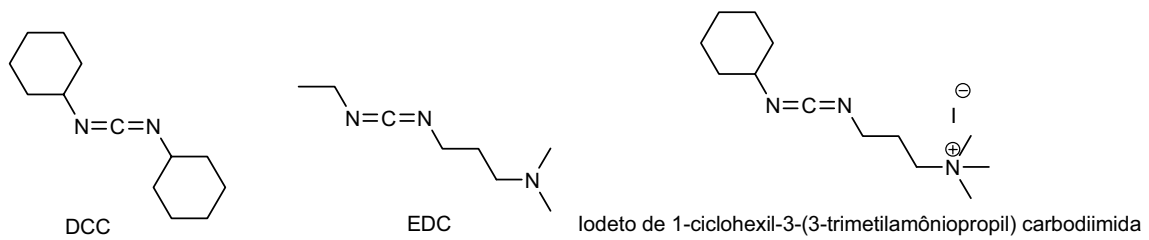
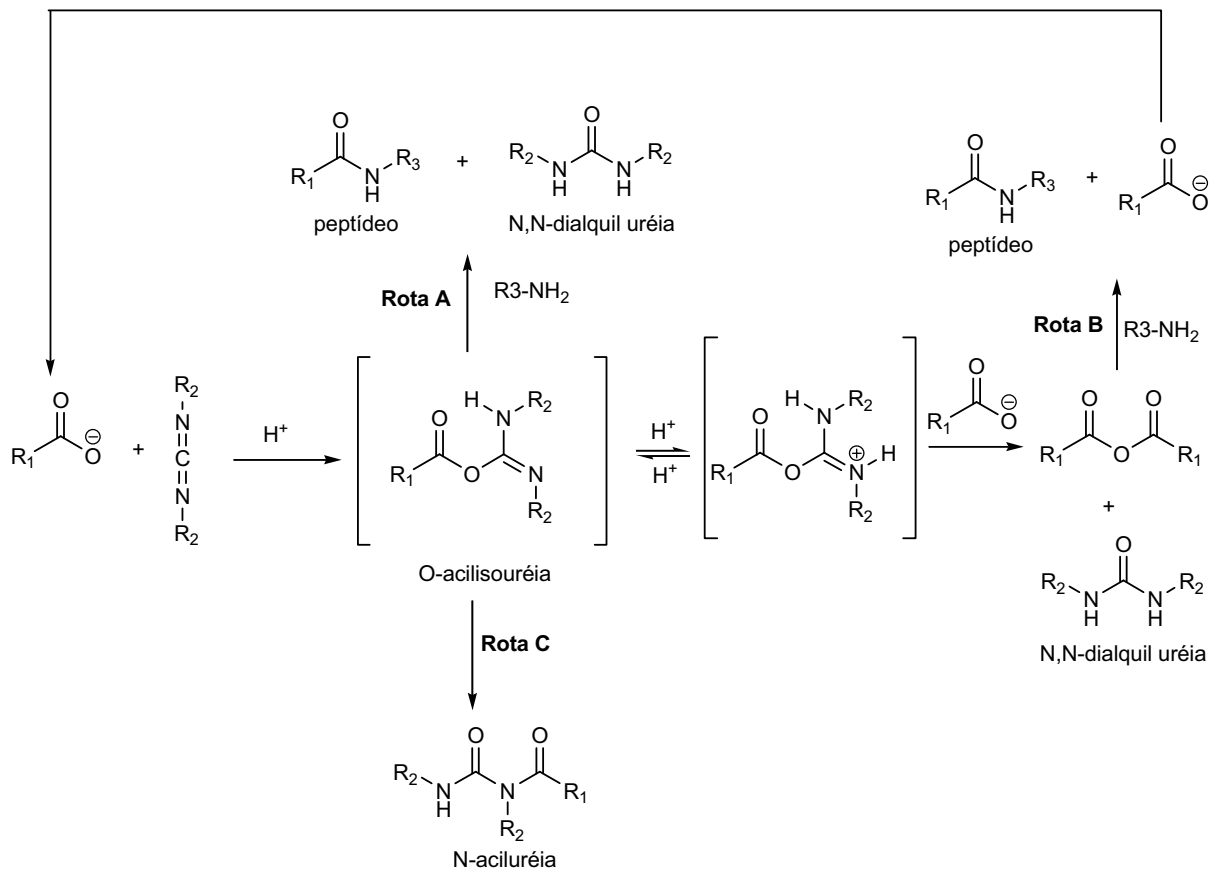


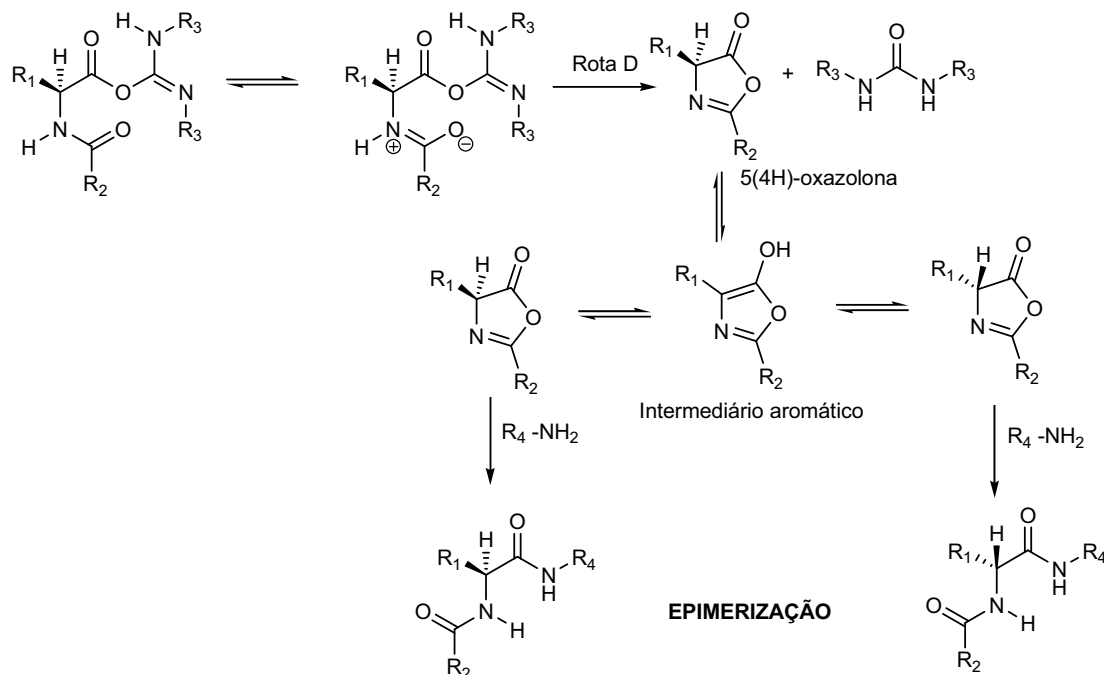
Figura 18. Estruturas das principais carbodiimidas.



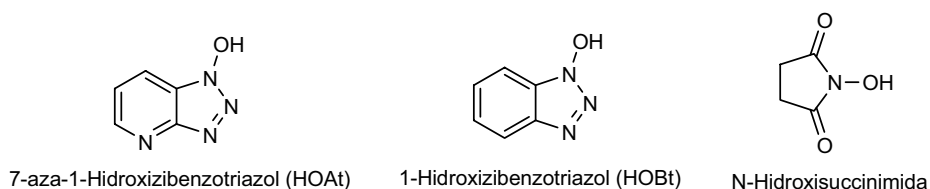
Esquema 9. Mecanismo proposto para a formação de uma ligação peptídica a partir do protocolo de carbodiimidas.

Outra reação lateral indesejada é a ciclização da O-acilisouréia formando 5(4H)-oxazolonas (esquema 10)<sup>64</sup>. As oxazolonas são suscetíveis à racemização, devido à formação de um intermediário aromático durante o equilíbrio tautomérico em meio básico. Como as 5(4H)-oxazolonas continuam sendo potenciais agentes acilantes, o peptídeo desejado é formado com algum grau de epimerização. Para diminuir a epimerização o nitrogênio dos aminoácidos é protegido, geralmente, sob a forma de uretanas. Dessa forma, a acidez do hidrogênio ligado ao mesmo nitrogênio é diminuída, acarretando menor velocidade de ciclização intramolecular, ou seja, a formação da 2-alcoxi-5(4H)-oxazolona<sup>64</sup>.

No intuito de se diminuir tanto a formação de N-aciluréias (rota C) quanto a racemização via oxazolonas (rota D), diversos aditivos foram investigados (figura 19)<sup>64</sup>. O papel desses aditivos é interceptar a O-acilisouréia, formando um éster menos reativo, porém com reatividade suficiente para sofrer a aminólise. O primeiro protocolo foi introduzido em 1966 na síntese do glucagon<sup>65</sup> e da calcitonina<sup>66</sup>, utilizando DCC e a N-hidroxisuccinimida (HOSu). Porém novos aditivos foram investigados devido a reações entre o DCC e o HOSu, quando submetidos a acoplamentos em peptídeos com grande impedimento estérico<sup>67</sup>.



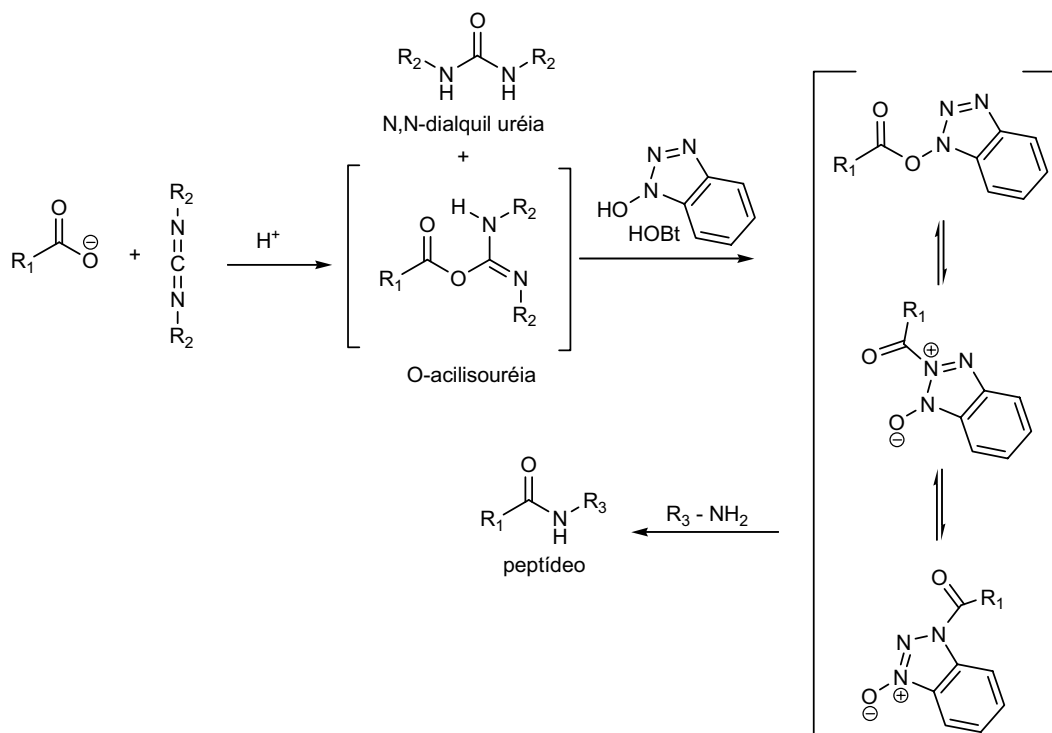
**Esquema 10. Mecanismo de racemização para o protocolo das carbodiimidias.**



**Figura 19. Aditivos utilizados na formação de ligação peptídica via carbodiimidias.**

Embora o aditivo mais eficiente seja o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol<sup>68</sup> (HOAt) devido a presença do anel piridínico na molécula (grupo básico não nucleofílico), o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) é o mais utilizado. Eles reagem rapidamente com a O-acilisouréia e o éster formado sofre aminólise três vezes mais rápido que o succinimidil (esquema11)<sup>64</sup>. Logo rearranjos, ciclizações e

formação de anídridos simétricos são eficientemente suprimidos na presença desses aditivos. Cabe ressaltar que halogenetos de zinco também se mostraram muito eficientes como aditivos<sup>69</sup>. O  $\text{CuCl}_2$ <sup>70</sup> mostrou superioridade com relação a supressão da racemização, principalmente quando combinado com o HOBt.



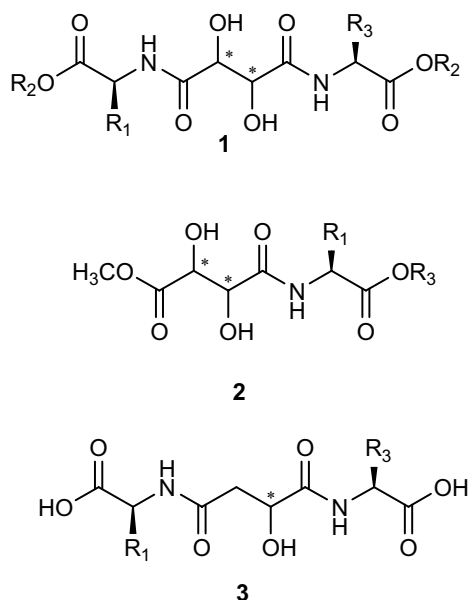
**Esquema 11. Protocolo de formação de ligação peptídica via carbodiimida e HOBt.**

A formação da ligação amídica juntamente com a quiralidade das moléculas (aminoácidos) são ingredientes essenciais na preparação de importantes peptídeos e pseudopeptídeos. Logo, o desenvolvimento de novas tecnologias capazes de gerar ligações peptídicas com praticidade, custo baixo e alto grau de pureza ótica são fundamentais nessa área de pesquisa.

## 2) OBJETIVO

O objetivo desse trabalho consiste no desenvolvimento de uma metodologia simples, eficiente e de baixo custo, que possibilite a síntese de candidatos a inibidores (figura 20) da HIV-1 PR com:

- Cerne dihidroxietileno derivado do ácido *D* e *L*- tartárico tipo **1** e **2**.
- Cerne hidroxietileno derivado do ácido *D* e *L*- málico tipo **3**.



**Figura 20. Potenciais candidatos a inibidores de HIV-1 protease.**

Os novos candidatos a inibidores de proteases propostos (**1-3**), pseudopeptídeos derivados dos ácidos tartárico e málico, não possuem eixo de simetria C<sub>2</sub>. Dessa forma, apresentam-se atrativos para um estudo comparativo com os análogos citados na literatura<sup>60,62</sup> (portadores de eixo de simetria C<sub>2</sub>) que já apresentaram boas atividades inibitórias frente à HIV1-PR.

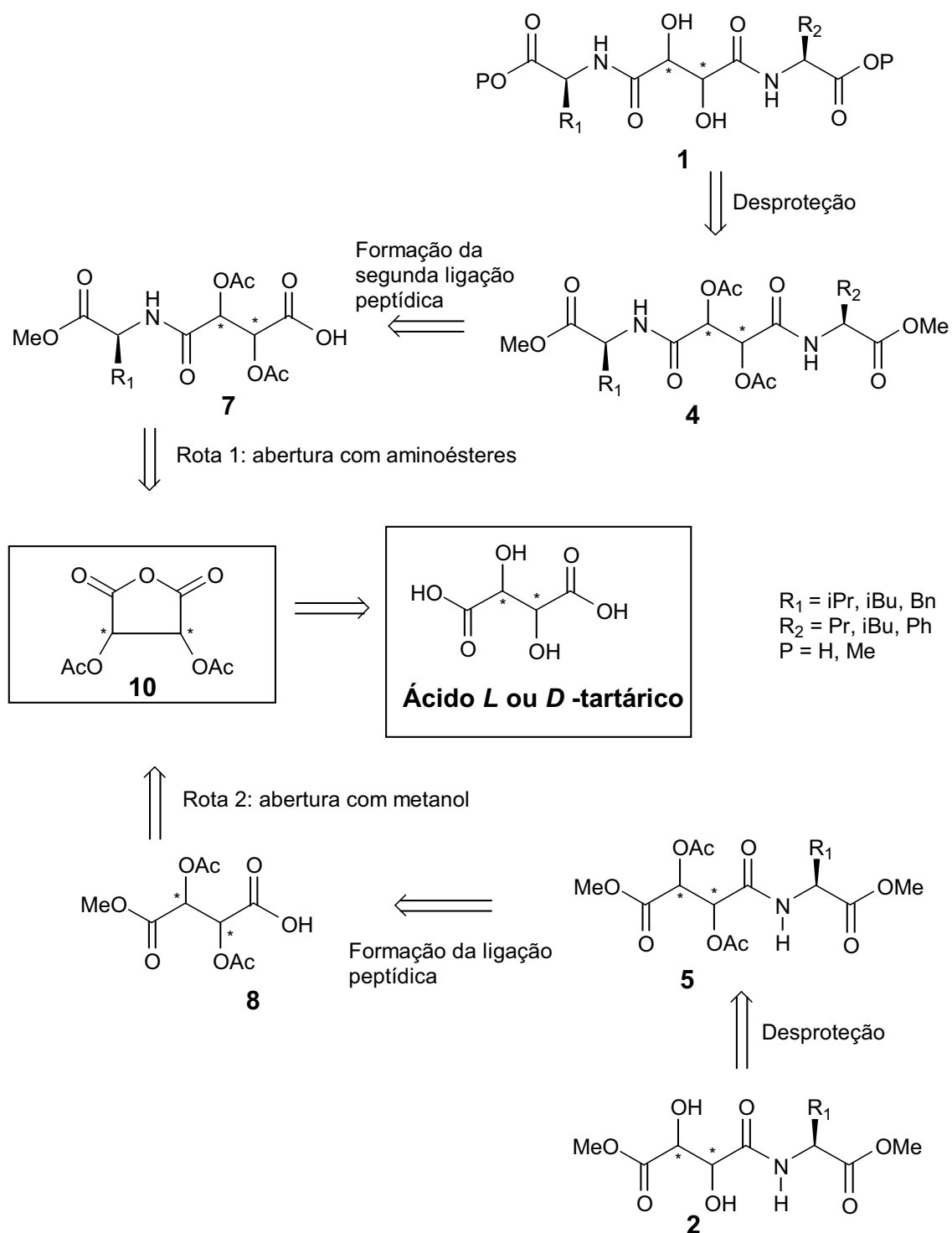
### 3) ESTRATÉGIAS SINTÉTICAS

Visando alcançar o objetivo proposto, foram idealizadas as rotas sintéticas abaixo (via formação de anidridos), levando-se em conta o baixo custo das etapas de O-proteção e ativação da carboxila no tocante à formação da ligação peptídica dos compostos **1-3**.

#### 3.1) SÍNTESE DOS CERNES DIIDROXIETILENOS DO TIPO **1** e **2** DERIVADOS DOS ÁCIDOS *D* E *L*- TARTÁRICO.

Na síntese dos cernes diidroxietilenos almejados **1** e **2** será utilizado um intermediário comum: o anidrido **10**, derivado dos ácidos *D* e *L*- tartárico<sup>72</sup>. As principais vantagens desse intermediário são: o fato de ser facilmente preparado, O-protegido com um grupo de fácil retirada tanto em meio ácido quanto em meio básico (acetil) e, principalmente, sua versatilidade de poder gerar uma ligação amídica (ataque nucleofílico de uma amina) ou um éster (ataque nucleofílico de um álcool).

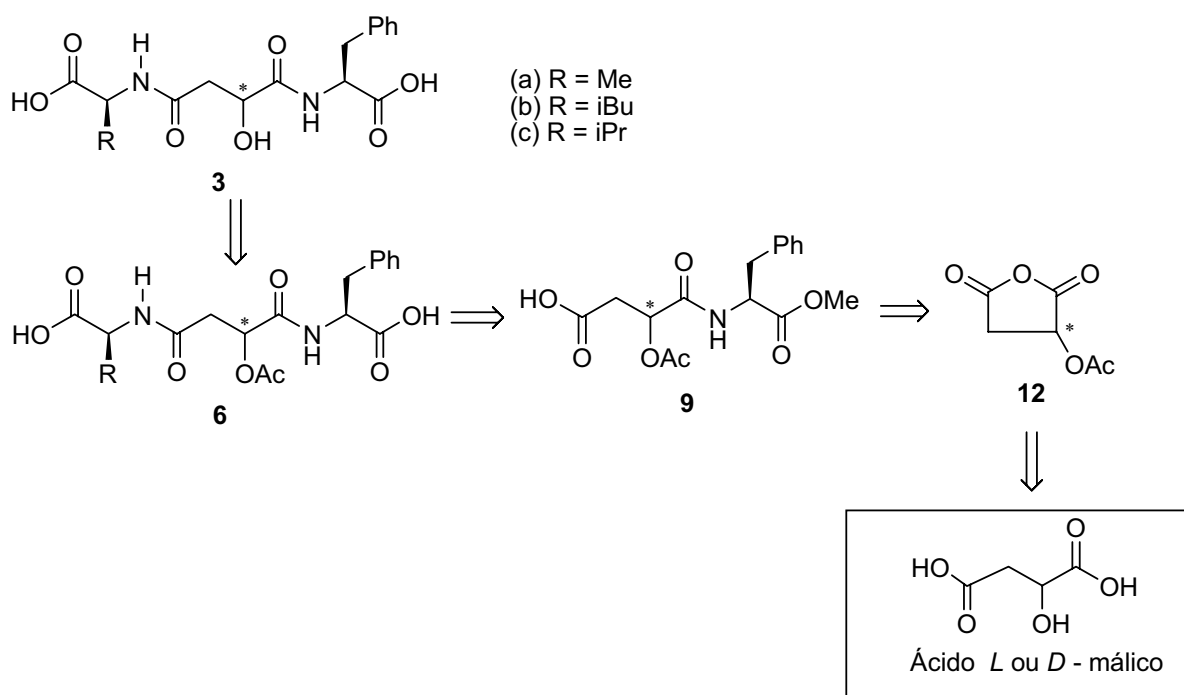
Para a obtenção dos compostos do tipo **1** serão realizadas aberturas do anel do anidrido **10**<sup>73</sup>, através de ataques nucleofílicos realizados por L-aminoésteres<sup>74</sup> (rota 1), visando-se obter ácidos carboxílicos tipo **7**. A seguir, a segunda ligação peptídica será formada por métodos tradicionais de ativação da carboxila<sup>64</sup>, gerando os pseudopeptídeos tipo **4**. A etapa final dessa rota consistirá na O-desacetilação<sup>75</sup> ou desacetilação/desesterificação<sup>76</sup>, em meio básico (esquema 12). Já os compostos do tipo **2** serão obtidos, inicialmente, pelo ataque nucleofílico do metanol ao anidrido **10**, gerando o ácido carboxílico **8**<sup>77</sup>. A seguir, será formada a ligação amídica pelo ataque de um L-aminoéster e, finalmente, a O-desacetilação (esquema 15). Essas duas rotas deverão permitir a preparação de diversos pseudopeptídeos derivados dos ácidos *D* e *L*- tartárico, sem eixo de simetria C<sub>2</sub>, a serem futuramente testados em relação as suas atividades inibitórias frente a proteases.



**Esquema 12. Retroanálises das estratégias sintéticas para obtenção dos pseudo-peptídeos do tipo 1 e 2.**

### 3.2) SÍNTESE DE CERNES HIDROXIETILENOS DERIVADOS DO ÁCIDO L-MÁLICO DO TIPO 3

Para a obtenção dos compostos com cerne hidroxietileno almejados **3a-c**, será realizada uma metodologia semelhante à utilizada para a obtenção dos compostos do tipo **1** e **2**: a) abertura do anidrido derivado do ácido L-málico **12** com o aminoéster metílico derivado da L-fenilalanina b) formação da segunda ligação amídica e c) desproteção dos grupamentos funcionais de **6** (Esquema 13).

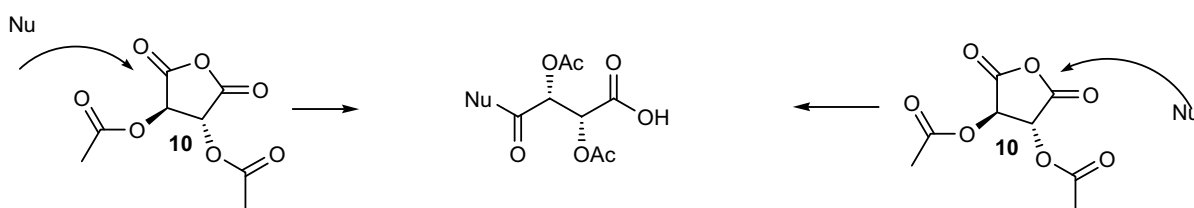


Esquema 13. Retroanálise da estratégia sintética para obtenção dos pseudo-peptídeos do tipo 3.

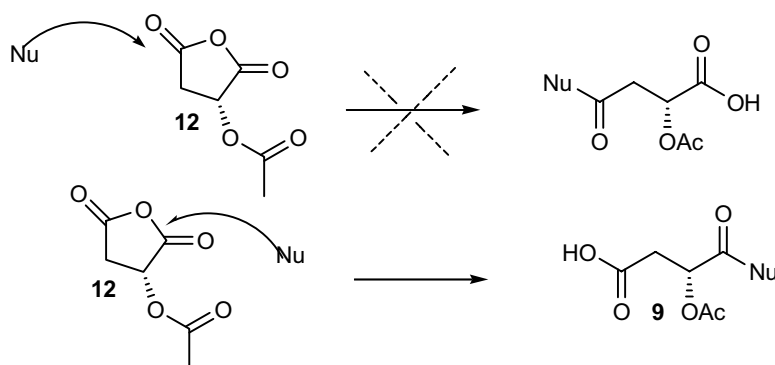
Cabe ressaltar que o anidrido derivado do ácido tartárico **10**, quando submetido a um ataque nucleofílico, dá origem apenas a um produto (esquema



14). Por outro lado, um ataque nucleofílico ao anidrido derivado do ácido málico pode gerar 2 produtos distintos, já que o nucleófilo pode atacar a carboxila  $\alpha$ -substituída ou a não substituída (esquema 15). Entretanto vários exemplos na literatura<sup>78</sup> mostram que a carboxila  $\alpha$ -substituída é a preferencial no caso de ataques nucleofílicos, provavelmente devido ao efeito indutivo causado pela forte eletronegatividade do oxigênio no C $\alpha$  (OAc). Dessa forma, o produto preferencial esperado, indicado nos esquemas 16 e 18, será o ácido carboxílico tipo **9**.



**Esquema 14. Ataque nucleofílico ao anidrido 10 derivado do ácido L-tartárico.**



**Esquema 15. Ataque nucleofílico ao anidrido 12 derivado do ácido L-málico.**

## 4- RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir serão apresentados os resultados encontrados no estudo de preparação dos pseudopetídeos do tipo **1**, **2** e **3**.

Os dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  mais relevantes dos produtos sintetizados também serão discutidos nesta seção. Maiores detalhes experimentais das diversas reações realizadas, assim como os espectros dos produtos obtidos, podem ser encontrados na seção experimental.

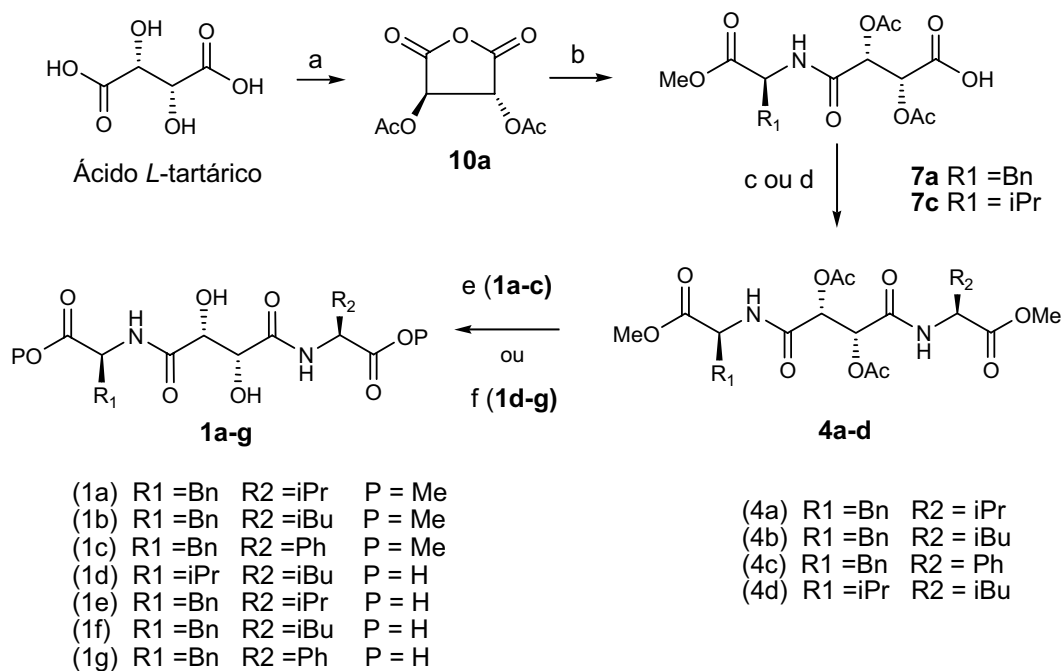
### 4.1) CERNES DIIDROXIETILENOS DERIVADOS DOS ÁCIDOS L E D- TARTÁRICO DO TIPO 1.

O esquema 16 ilustra de forma mais detalhada os pseudopeptídeos sintetizados no presente trabalho, assim como as condições reacionais utilizadas.

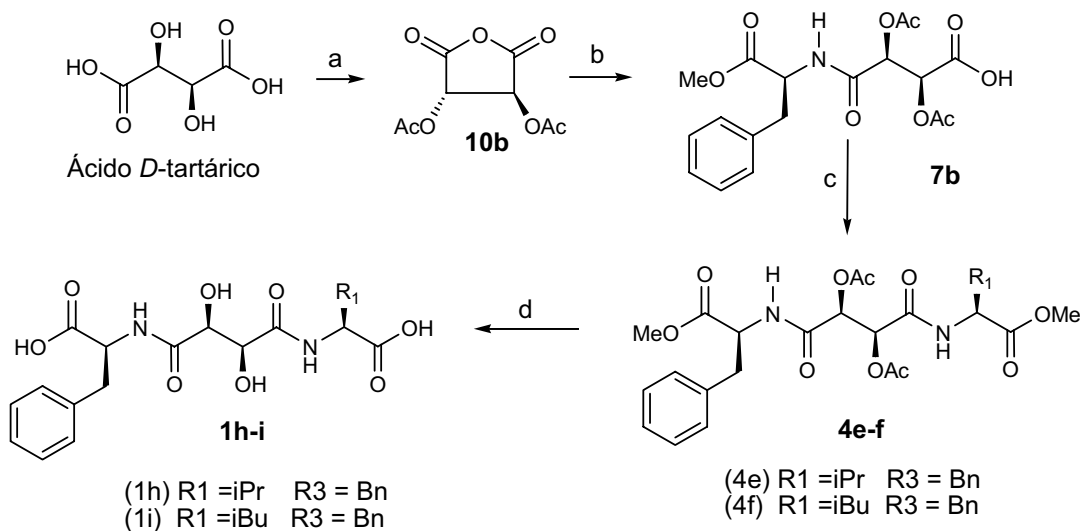
A preparação dos compostos do tipo **1a-i** (esquema 16) foi investigada segundo a estratégia anteriormente indicada (*vide* esquema 12), através da abertura do anidrido **10a** (derivado do ácido L-tartárico) e **10b** (derivado do ácido D-tartárico) com os aminoésteres **11a-b** (Phe-OMe e Val-OMe, respectivamente); formação da segunda ligação amídica com os L-aminoésteres **11b-d** (Val-OMe; Leu-OMe e fenilglicina-OMe) e, finalmente, a desacetilação ou hidrólise total (ésteres metílicos e grupo acetila) dos pseudopeptídeos **4a-f**.

Cabe mencionar que a metodologia escolhida (via os anidridos **10a-b**) permite, mais facilmente, a funcionalização do ácido tartárico, diferentemente da estratégia anteriormente utilizada por Antunes e colaboradores<sup>62</sup> (via formação de cloreto de ácido; Esquema 6).

Uma vez que o ácido L-tartárico é natural (de menor custo em relação ao D-tartárico), as sínteses de seus pseudopetídeos derivados (**1a-g**) foram investigadas inicialmente, sendo a mesma metodologia posteriormente aplicada na preparação dos pseudopeptídeos análogos (**1h-i**), derivados do ácido D-tartárico.



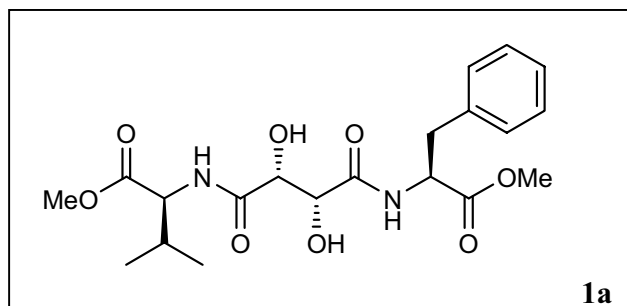
(a) Anidrido acético, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, refluxo (b) Aminoéster metílico (cloridrato) derivado da *L*-Phe ou *L*-Val, NMM, THF  
 (c) 1 - ClCO<sub>2</sub>Et, NMM, 0<sup>o</sup>C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 2 - **11b-d**, N-metilmorfolina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (d) EDC.HCl, HOBT, **11b-d**, NMM, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
 (e) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH (f) LiOH, THF, metanol, H<sub>2</sub>O.



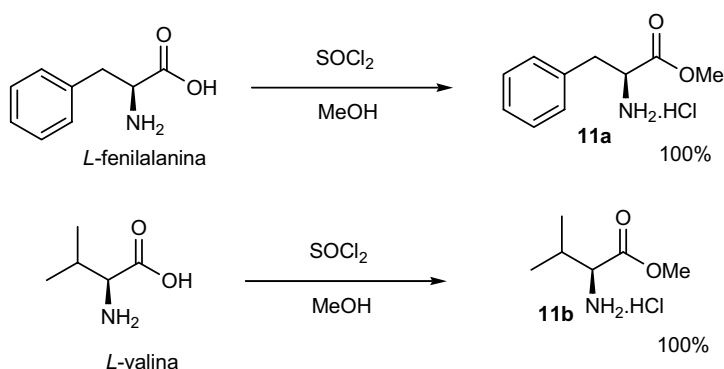
(a) Anidrido acético, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, refluxo (b) **11a**, NMM, THF (c) EDC.HCl, HOBT, **11b-c**, NMM, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
 (d) LiOH, THF, metanol, H<sub>2</sub>O.

### Esquema 16. Estratégia idealizada com a finalidade de se obter os pseudo-peptídeos do tipo 1.

#### 4.1.1) (S)-2((2R,3R)-2,3-DIIDROXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO-3-FENIL-PROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METILBUTANOATO DE METILA (1a).

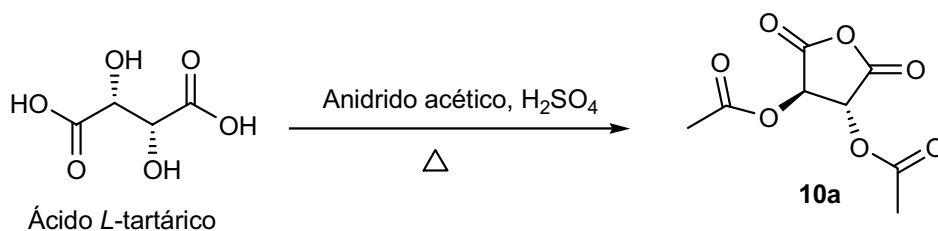


Visando a preparação do (S)-2((2R,3R)-2,3-diidroxi-4-((S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenil-propan-2-ilamino)-4-oxobutanamido)-3-metilbutanoato **1a**, os aminoácidos L-Phe e L-Val foram transformados em ésteres metílicos através da reação com metanol e cloreto de tionila (1,5 eqg) à temperatura ambiente por 24 horas, fornecendo os respectivos cloridratos (sólido branco, **11a** e **11b**) em rendimento quantitativo (esquema 17). Amostras analíticas foram obtidas através de recristalização com MeOH/éter etílico. Os compostos foram caracterizados através de RMN  $^1\text{H}$ . A ocorrência de um singlete por volta de 3,60ppm comprovou a inserção do grupamento metila nos dois aminoácidos. Cabe ressaltar que não houve racemização, pois a rotação específica encontrada está em consonância com a literatura ( $[\alpha]_{\text{D}}$ : +31,10 e +22,31, respectivamente)<sup>71</sup>.



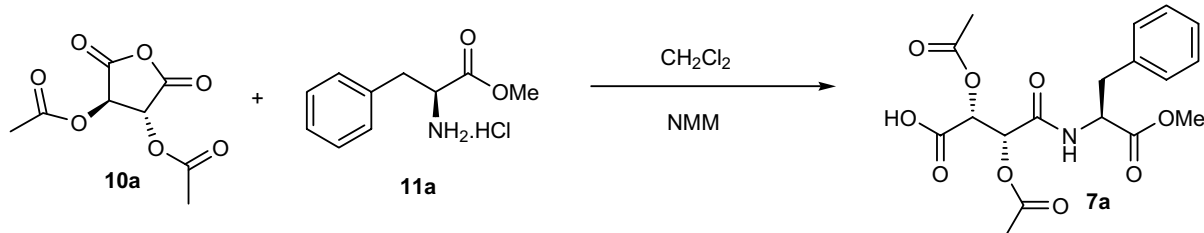
**Esquema 17. Preparação do aminoésteres metílicos derivados da L-Val e L-Phe.**

O anidrido derivado do ácido tartárico **10a** (sólido cristalino; esquema 18) foi obtido em 68-75% de rendimento, aquecendo-se sob refluxo o ácido L-tartárico, anidrido acético e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> catalítico. A caracterização de **10a** por RMN <sup>1</sup>H ou RMN <sup>13</sup>C não foi feita devido a grande instabilidade do mesmo, entretanto o ponto de fusão (P.F.=131<sup>0</sup>C) e a rotação específica ([α]<sub>D</sub>: +58,4) encontrados estavam em consonância com a literatura<sup>72</sup>, assegurando, assim, a não racemização dos centros estereogênicos presentes.



**Esquema 18. Preparação do anidrido derivado da ácido *L*-tartárico **10a**.**

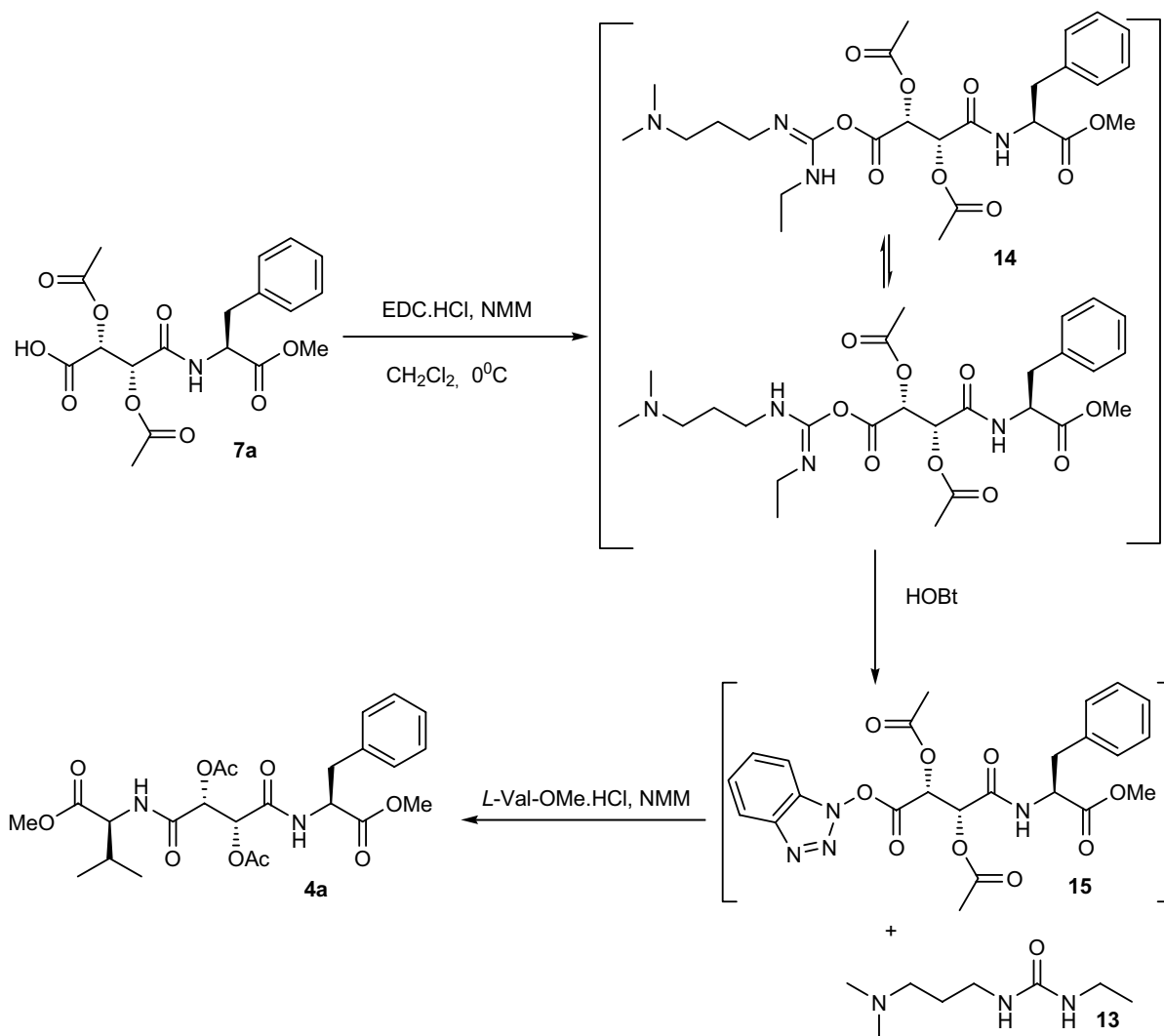
O tratamento do éster metílico cloridrato **11a**, com o anidrido **10a** (TA) na presença de N-metilmorfolina (NMM), gerou o ácido **7a** em rendimento quantitativo (esquema 19). A caracterização do ácido **7a** foi feita através de RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C, observando-se um multiplete na região entre 3,03 e 3,21 ppm referente aos hidrogênios diastereotópicos benzílicos, um singlete em torno 3,76ppm referente ao grupamento metila (CO<sub>2</sub>Me) e hidrogênios aromáticos em 7,02 - 7,79ppm, corroborando com a inserção do éster metílico derivado da L-Phe. Nesse mesmo espectro observam-se, também, dois singletos em 2,07 e 2,10ppm, referentes às metilas dos grupamentos O-acetila.



**Esquema 19. Preparação do ácido 7a.**

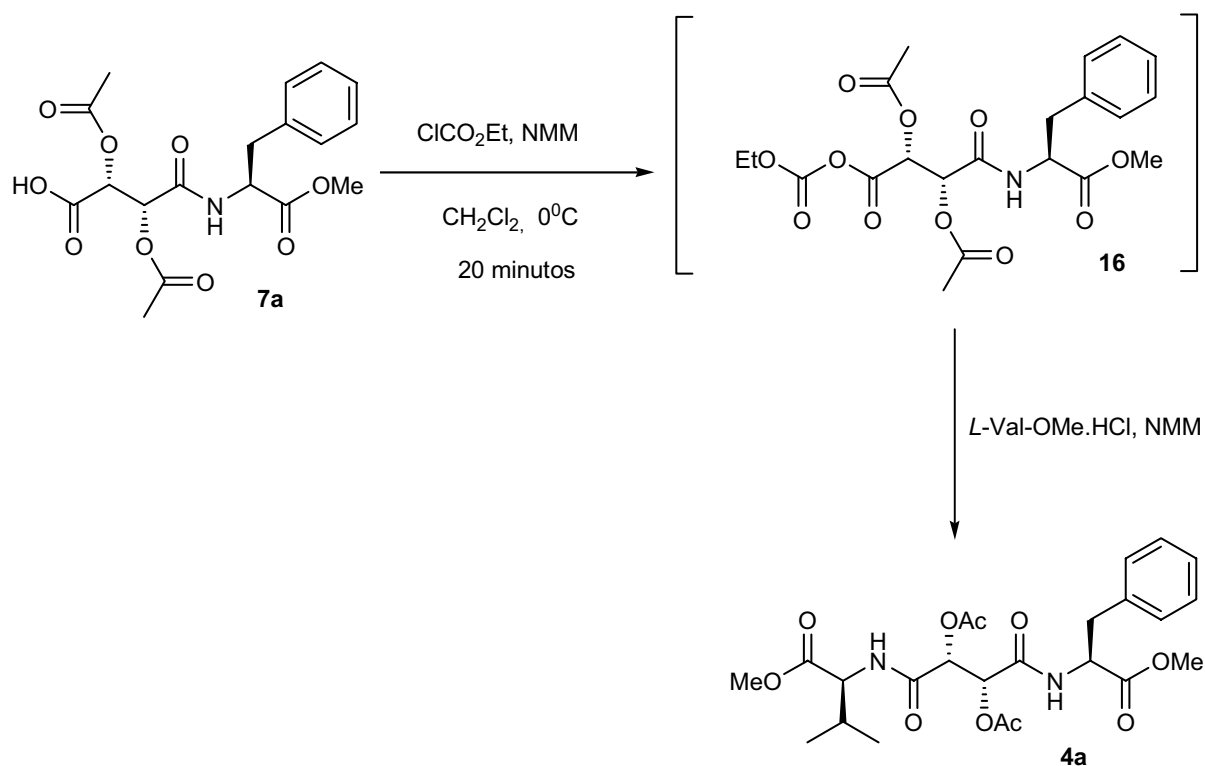
A segunda ligação amídica, presente em **1a**, foi obtida através da ativação do ácido **7a** através de duas metodologias diferentes: carbodiimidas ou anidrido misto.

Um dos inconvenientes de se utilizar carbodiimidas é a formação de subprodutos (alquiluréias) de difícil retirada do meio reacional, dificultando a purificação do produto desejado. O 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) (EDC) foi a carbodiimida utilizada, devido à formação da uréia **13** (solúvel em água), facilitando a retirada desse contaminante<sup>64</sup>. O tratamento do ácido carboxílico **7a** com o EDC, gerou a reativa O-acilisoureia **14** (esquema 20), que, na presença do aditivo HOBt, gerou o éster ativado **15**. Cabe ressaltar que, como anteriormente mencionado (item 1.8), a presença desse aditivo (HOBt) é muito importante, pois ele reage rapidamente com a O-acilisoureia **14**, formando o éster menos reativo **15**, evitando, assim, o problema da racemização e a formação de produtos colaterais<sup>64</sup>. Concomitantemente, o éster **15** sofreu uma aminólise causada pelo ataque nucleofílico do éster metílico derivado da L-Val **11b** (esquema 20), gerando o composto **4a** em 85% de rendimento, após recristalização com ACOEt / hexano.



**Esquema 20. Preparação do pseudopeptídeo 4a via EDC.HCl / HOBt.**

Na segunda metodologia testada para formação da ligação peptídica (via anidrido misto), o reagente utilizado foi o cloroformiato de etila, na presença de NMM, dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0°C (esquema 21). Depois de formado o anidrido misto **16** (20 minutos de reação), o éster metílico cloridrato derivado da L-Val **11b** foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e adicionado ao meio reacional, na presença de NMM, gerando o pseudopeptídeo desejado **4a** em 72% de rendimento, após recristalização com ACOEt / hexano.



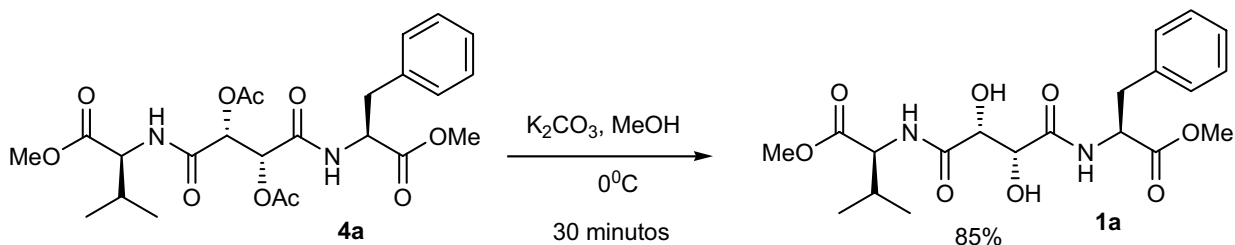
**Esquema 21. Preparação do pseudopeptídeo 4a via anidrido misto.**

A caracterização de **4a** foi feita através de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ , observando-se o aparecimento de dois dubletos situados em 0,82-0,90ppm referentes as metilas do grupamento isopropila e de mais um singleto em 3,75 ppm relativo ao radical metila (éster metílico), confirmando, assim, a incorporação do éster metílico derivado da *L*-Val **11b**.

A etapa final referente à desacetilação dos grupamentos hidroxila foi realizada tratando-se o pseudopeptídeo **4a** com  $\text{K}_2\text{CO}_3$  em metanol ( $0^\circ\text{C}$ ; esquema 22), gerando o diol **1a** desejado em 85% de rendimento, após recristalização com MeOH / éter etílico. O composto **1a** foi caracterizado através de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ . Os singletos em 2,07 e 2,15ppm referentes às metilas do grupamento *O*-acetila não apareceram mais no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , ratificando o sucesso da total desacetilação. Além disso, o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  apresenta dois



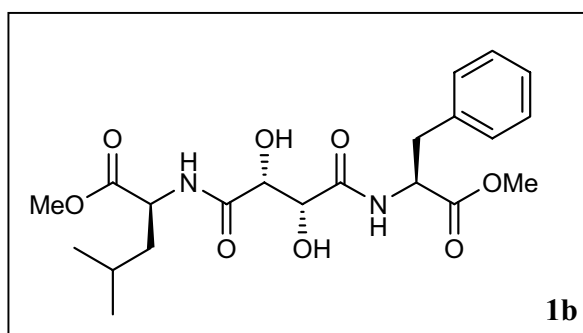
sinais em 71,78 e 71,81 ppm (região característica de álcoois), suportando, assim, a estrutura **1a** proposta.



### Esquema 22. Preparação do pseudopeptídeo **1a**.

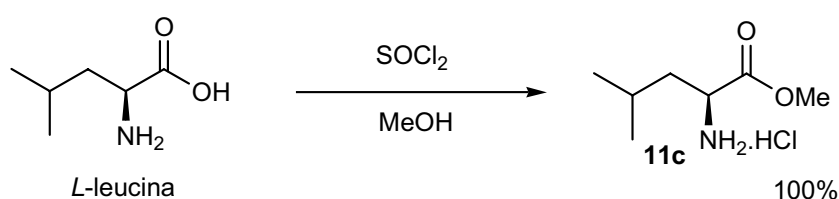
Cabe ressaltar que a não observação do desdobramento dos sinais no espectro de RMN  $^{13}C$  indicou a não racemização dos centros estereogênicos presentes. A rotação específica do pseudopeptídeo **1a** encontrada foi de + 69,11 ( $c = 0,68$ ;  $CH_2Cl_2$ ).

#### 4.1.2) (S)-2((2R,3R)-2,3-DIIDROXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO-3-FENIL-PROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANOATO DE METILA (**1b**).



A preparação do (S)-2((2R,3R)-2,3-diidroxi-4-((S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenil-propan-2-ilamino)-4-oxobutanamido)-4-metilpentanoato de metila **1b** se deu a partir da transformação da L-Leu em éster metílico (**11c**) através da reação com metanol e cloreto de tionila (1,5 eq) à temperatura ambiente por 24 horas,

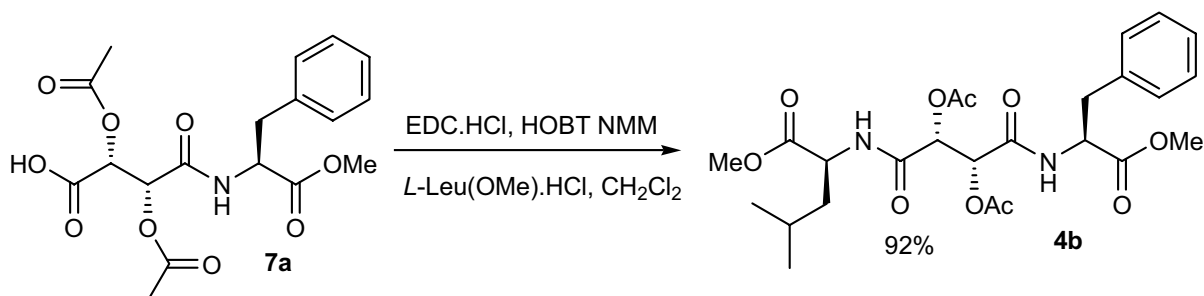
forneendo o respectivo cloridrato (sólido branco) em rendimento quantitativo (esquema 23). Amostras analíticas foram obtidas através de recristalização com MeOH/éter etílico. O aminoéster foi caracterizado através de RMN  $^1\text{H}$ . A ocorrência de um singlete por volta de 3,55 ppm comprovou a inserção do grupamento metila. Cabe ressaltar que o aminoéster **11c**, assim como os outros já mencionados (**11a-b**), apresentaram rotação específica em consonância com a literatura<sup>71</sup>.



**Esquema 23. Preparação do aminoéster cloridrato derivado da *L*-Leu **11c**.**

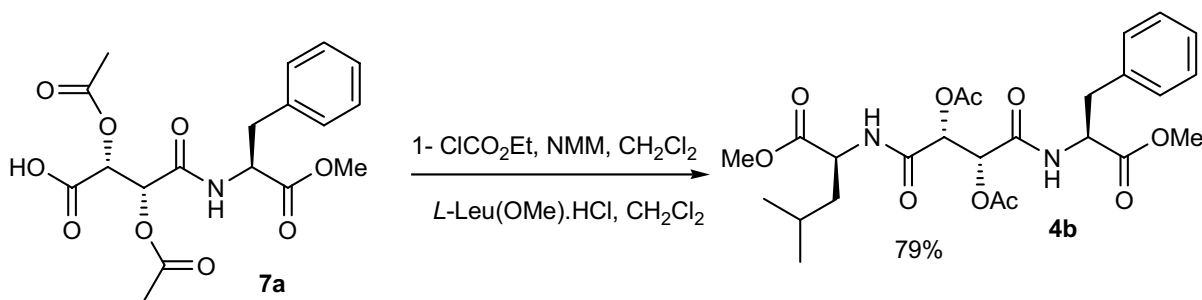
De maneira análoga à obtenção do composto **4a**, o pseudopeptídeo **4b** foi obtido através da ativação do ácido **7a** utilizando-se as duas mesmas metodologias já descritas: carbodiimidas ou anidrido misto.

O tratamento do ácido carboxílico **7a** com o EDC.HCl / HOBT, na presença do éster metílico cloridrato derivado da *L*-Leu e NMM em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (esquema 24), gerou o composto **4b** em 92% de rendimento, após recristalização com ACOEt / hexano.



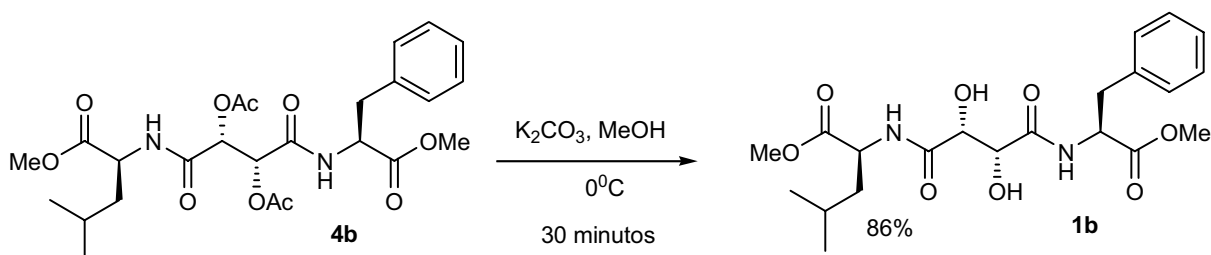
**Esquema 24. Preparação do pseudopeptídeo **4b**.**

Já o tratamento do mesmo ácido carboxílico **7a**, com cloroformiato de etila (NMM/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) e posterior adição do éster metílico cloridrato derivado da L-Leu, deu origem à **4b** em 79%, após recristalização com ACOEt / hexano (esquema 25). A caracterização de **4b** foi feita através de RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C, observando-se o aparecimento de um só dubleto em 0,90ppm (6H) referente às 2 metilas diastereotópicas do grupamento isobutila e de mais um singlete em 3,72ppm referente ao radical metila (éster metílico), confirmando, assim, a incorporação do éster metílico derivado da L-Leu **11c**. O espectro de RMN <sup>13</sup>C de **4b** suporta a estrutura proposta e não indicou sinais relativos a possíveis diastereoisômeros.



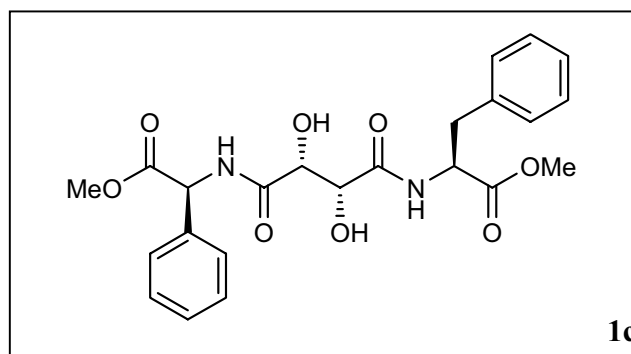
**Esquema 25. Preparação do pseudopeptídeo 4b.**

A etapa final referente à desacetilação foi realizada tratando-se o pseudopeptídeo **4b** com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em metanol (0<sup>0</sup>C; esquema 26), gerando o diol **1b** desejado em 86% de rendimento após recristalização com MeOH / éter etílico. O composto **1b** foi caracterizado através de RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C. Os dois singletos em 2,06 e 2,12 ppm referentes às metilas do grupamento O-acetila não apareceram no espectro de RMN <sup>1</sup>H, ratificando o sucesso da desacetilação. Além disso, o espectro de RMN <sup>13</sup>C apresenta um sinal em 71,67 ppm (região característica de álcoois), suportando, assim, a estrutura **1b** proposta.



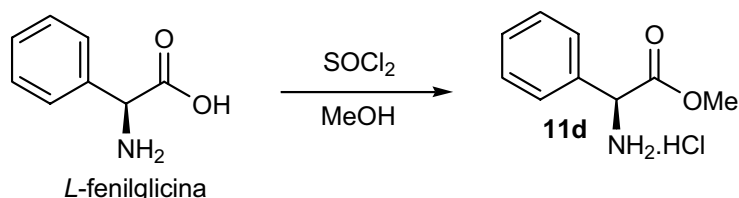
**Esquema 26. Preparação do pseudopeptídeo 1b.**

**4.1.3) (S)-2((2R,3R)-2,3-DIIDROXI-4-((S)-2-METOXI-2-OXO-1-FENILETILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-3-FENILPROPANOATO DE METILA (1c)**



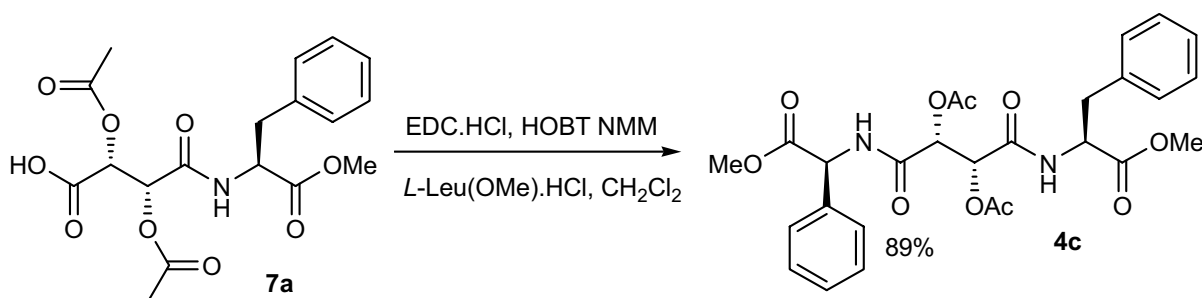
No intuito de se preparar o (S)-2((2R,3R)-2,3-diidroxi-4-((S)-2-metoxi-2-oxo-1-feniletilamino)-4-oxobutanamido)-3-fenilpropanoato de metila **1c** a L-fenilglicina **11d** foi transformada em éster metílico através da reação com metanol e cloreto de tionila (1,5 eqg) à temperatura ambiente por 24 horas, fornecendo o respectivo cloridrato (sólido branco) em 92% de rendimento (esquema 27). Amostras analíticas foram obtidas através de recristalização com MeOH/éter etílico. O aminoéster **11d** foi caracterizado através de RMN  $^1\text{H}$ . A ocorrência de um singlete por volta de 3.7ppm suporta a presença do grupamento metila de **11d**. Cabe

ressaltar que o aminoéster **11d**, assim como os outros já mencionados (**11a-c**), apresentaram rotação específica em consonância com a literatura<sup>71</sup>.



**Esquema 27. Preparação do aminoéster cloridrato derivado da L-fenilglicina **11d**.**

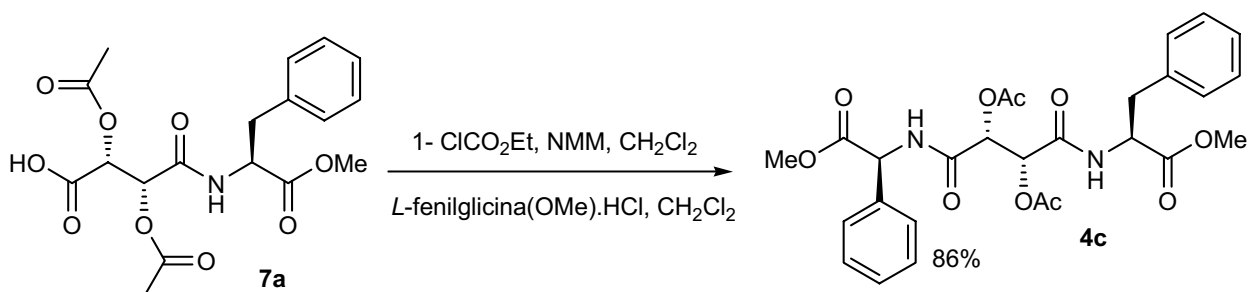
O tratamento do ácido carboxílico **7a** com o EDC.HCl / HOBT, na presença do éster metílico cloridrato derivado da L-fenilglicina **11d** e NMM em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , gerou o composto **4c** em 89% de rendimento, após recristalização com ACOEt / hexano (esquema 28).



**Esquema 28. Preparação do pseudopeptídeo **4c** via EDC.HCl / HOBT.**

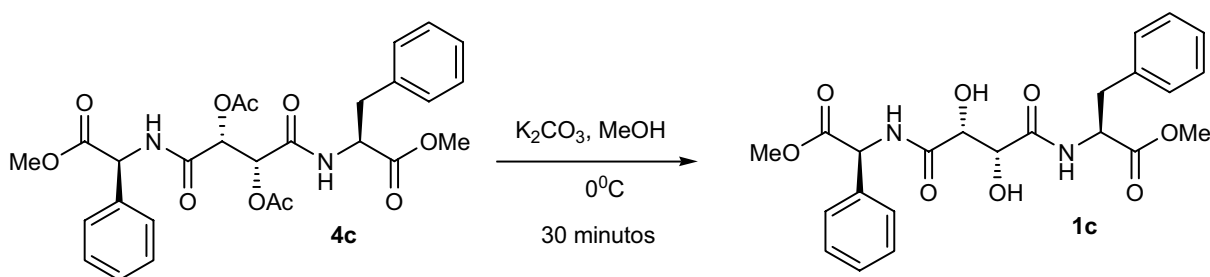
Já o tratamento do mesmo ácido carboxílico **7a** com cloroformiato de etila (NMM em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) e a posterior adição do éster metílico cloridrato derivado da L-fenilglicina, deu origem a **4c** em 86%, após recristalização com ACOEt / hexano (esquema 29). A caracterização de **4c** foi feita através de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ ,

observando-se o aparecimento de um dubleto em 5,49 ppm, referente ao metino  $\alpha$ -carboxila da fenilglicina e, principalmente, a presença de um multiplete em 7,8-7,01 ppm referente a 10 hidrogênios aromáticos.



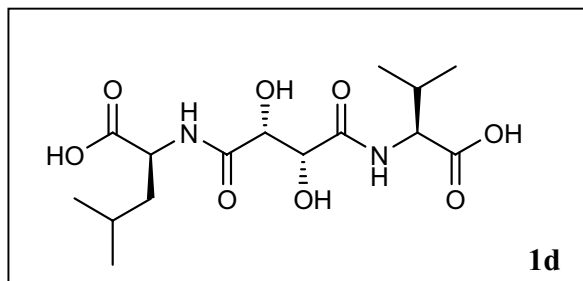
### Esquema 29. Preparação do pseudopeptídeo **4c** via anidrido misto.

A etapa final referente à desacetilação foi realizada tratando-se o pseudopeptídeo **4c** com  $\text{K}_2\text{CO}_3$  em metanol ( $0^\circ\text{C}$ ; esquema 30), gerando o diol **1c** desejado em 86% de rendimento, após recristalização com MeOH / éter etílico. O composto **1c** foi caracterizado através de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ . Os singletos em 2,06 e 2,12ppm, referentes às metilas do grupamento O-acetila, não apareceram mais no espectro de RMN  $^1\text{H}$ . Além disso, o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  apresenta dois sinais em 71,14 e 71,60 ppm (região característica de álcoois), suportando, assim, a estrutura **1c** proposta.

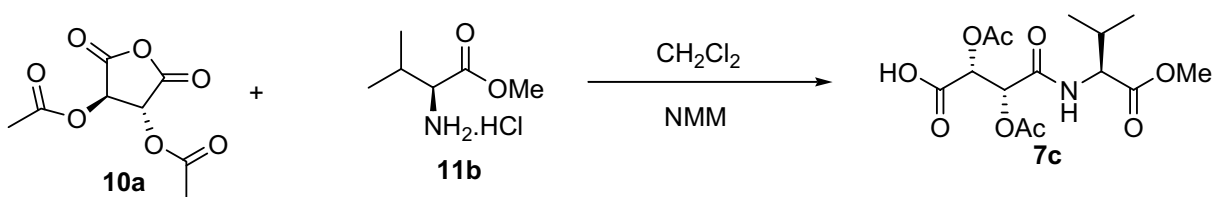


### Esquema 30. Preparação do pseudopeptídeo **1c**.

**4.1.4 ) ÁCIDO (S)-2-((2R,3R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-METILPROPILAMINO)-2,3-DIHI-DROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANÓICO (1d)**



O tratamento do éster metílico cloridrato derivado da L-Val **11b** com o anidrido **10a** (esquema 31), na presença de N-metilmorfolina (NMM), gerou o ácido **7c** em rendimento quantitativo.



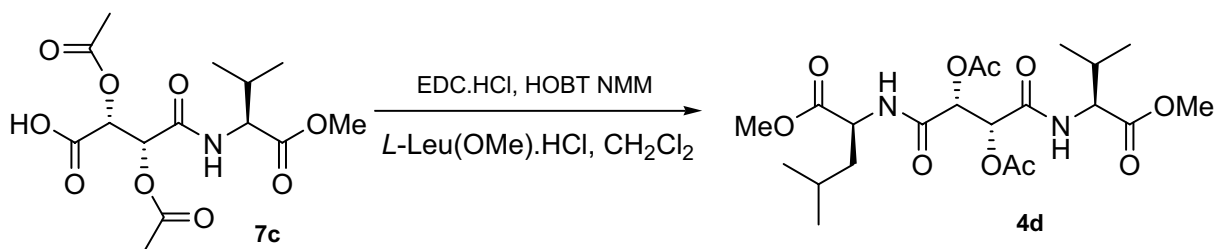
**Esquema 31. Preparação do ácido carboxílico 7c.**

Comparando-se os rendimentos químicos referentes às duas metodologias estudadas no tocante à formação de ligações peptídicas, ficou claro que o protocolo da carbodimida (EDC.HCl /HOBT) é superior ao do anidrido misto (tabela 2).

Composto	Rendimento (%)	Rendimento (%)
	EDC.HCl / HOBT	ClCO <sub>2</sub> Et
<b>4a</b>	85	72
<b>4b</b>	92	79
<b>4c</b>	89	86

**Tabela 2. Rendimentos obtidos nos protocolos via EDC/HOBT e anidrido misto.**

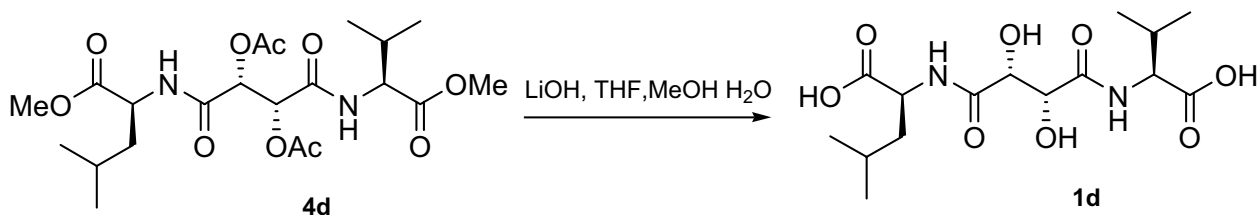
Sendo assim, o composto **4d** foi obtido apenas pelo tratamento do ácido carboxílico **7a** com o EDC.HCl / HOBT, na presença do éster metílico cloridrato derivado da L-leucina **11c** e NMM em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (esquema 32). O rendimento obtido foi de 86%, após recristalização com ACOEt / hexano. A caracterização de **4d** foi feita através de RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C, observando-se o aparecimento de um multiplete em torno de 1,21 ppm, referente aos três hidrogênios do metino e metileno do grupamento isobutila, além de mais um singlete (3,74 ppm), referente ao éster metílico da L-Leu incorporada.



#### Esquema 32. Preparação do pseudopeptídeo **4d**.

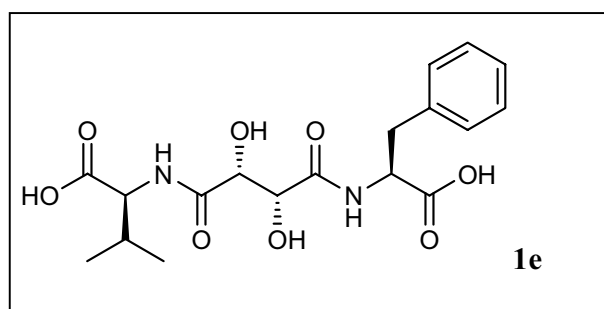
A última etapa foi realizada em 92% de rendimento (após recristalização com MeOH / éter etílico), através da hidrólise total (esquema 33) do composto **4d** com LiOH dissolvido em uma mistura de THF/MeOH e água (3:1:1). O composto **1d** foi caracterizado através de RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C. Os singletos em torno de 2,21 ppm referentes às metilas do grupamento O-acetila e os singletos em torno de 3,74ppm referentes às metilas dos ésteres metílicos não apareceram mais no espectro de RMN <sup>1</sup>H, ratificando o sucesso da hidrólise total (desacetilação e hidrólise do éster metílico). Além disso, o espectro de RMN <sup>13</sup>C apresenta dois sinais em 74,08 e 74,16 ppm (região característica de álcoois), suportando, assim, a estrutura **1d** proposta.





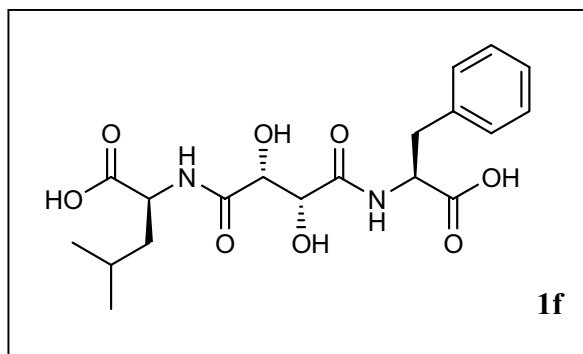
**Esquema 33. Preparação do pseudopeptídeo 1d.**

#### 4.1.5) ÁCIDO (S)-2-((2R,3R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-FENILETILAMINO)-2,3-DIIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METILBUTANÓICO (1e)



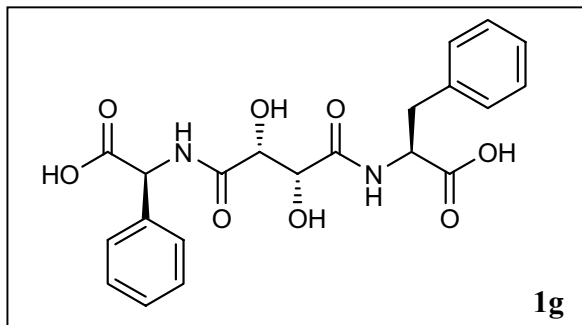
A preparação do ácido (S)-2-((2R,3R)-4-((S)-1-carboxi-2-feniletilamino)-2,3-diidroxi-4-oxobutanamido)-3-metilbutanóico **1e** foi realizada em 90% de rendimento (recristalização com MeOH / éter etílico) através da hidrólise total do composto **4a** a partir da reação com LiOH dissolvido em uma mistura de THF, MeOH e água (3:1:1). O composto **1e** foi caracterizado através de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ . Os singletos em 2,07 e 2,15ppm referentes às metilas do grupamento O-acetila e os singletos em 3,72 e 3,75ppm referentes às metilas dos ésteres metílicos não apareceram no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , ratificando o sucesso da hidrólise total (desacetilação e hidrólise do éster metílico). Além disso, o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  apresenta dois sinais em 74,00 e 74,03 ppm (região característica de álcoois), suportando, assim, a estrutura **1e** proposta.

**4.1.6) ÁCIDO (S)-2-((2R,3R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-FENILETILAMINO)-2,3-DIIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANÓICO (1f)**



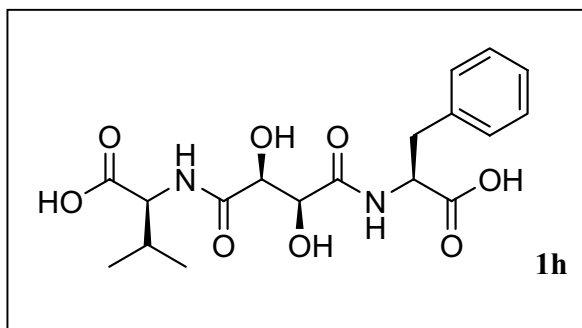
A preparação do ácido (S)-2-((2R,3R)-4-((S)-1-carboxi-2-feniletilamino)-2,3-diidroxi-4-oxobutanamido)-4-metilpentanóico **1f** foi realizada em 87% de rendimento (recristalização com MeOH / éter etílico) através da hidrólise total do composto **4b** a partir da reação com LiOH dissolvido em uma mistura de THF, MeOH e água (3:1:1). O composto **1f** foi caracterizado através de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ . Os singletos em 2,08 e 2,14ppm referentes às metilas do grupamento O-acetila e os singletos em 3,72 e 3,76ppm referentes às metilas dos ésteres metílicos não apareceram no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , ratificando o sucesso da hidrólise total (desacetilação e hidrólise do éster metílico). Além disso, o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  apresenta dois sinais em 74,04 e 74,09 ppm (região característica de álcoois), suportando, assim, a estrutura **1f** proposta.

**4.1.7) ÁCIDO (S)-2-((2R,3R)-4-((S)-CARBOXI(FENIL)METILAMINO)-2,3-DIIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-3-FENILPROPANÓICO (1g)**



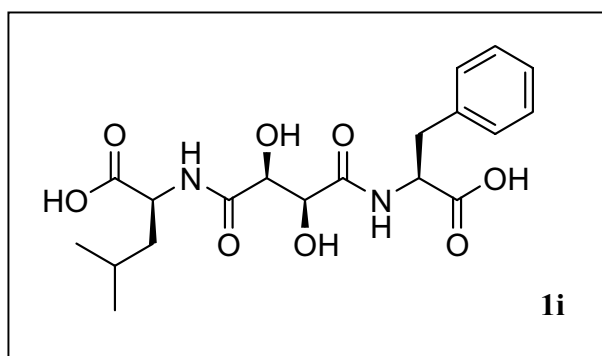
A preparação do ácido (S)-2-((2R,3R)-4-((S)-carboxi(fenil)metilamino)-2,3-diidroxi-4-oxobutanamido)-3-fenilpropanóico **1g** foi realizada em 85% de rendimento (recristalização com MeOH / éter etílico) através da hidrólise total do composto **4c**, a partir da reação com LiOH dissolvido em uma mistura de THF, MeOH e água (3:1:1). O composto **1g** foi caracterizado apenas através de RMN <sup>1</sup>H. Os singletos em 2,06 e 2,12ppm referentes às metilas do grupamento O-acetila e os singletos em 3,72 e 3,75ppm referentes às metilas do ésteres metílicos não apareceram no espectro de RMN <sup>1</sup>H, indicando o consumo total do produto de partida **4c**.

**4.1.8) ÁCIDO (S)-2-((2S,3S)-4-((S)-1-CARBOXI-2-FENILETILAMINO)-2,3-DIIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METILBUTANÓICO (1h)**



O protocolo utilizado na preparação do pseudopeptídeo **1h**, derivado do ácido D-tartárico, foi semelhante ao utilizado na síntese de **1a**. Abertura do anidrido **10b** com éster metílico da L-Phe **11a** gerou o ácido **7b** em rendimento quantitativo. Em seguida o acoplamento do éster metílico da L-Val **11b** utilizando EDC.HCl /HOBT levou ao pseudopeptídeo **4e** com rendimento de 90%. Finalmente, realizou-se a hidrólise de **4e** com LiOH (rendimento de 83%). A caracterização de **1h** foi possível por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Os singletos em 2,12 e 2,18ppm referentes às metilas do grupamento O-acetila e os singletos em 3,68 e 3,73ppm referentes às metilas dos ésteres metílicos não apareceram no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , ratificando o sucesso da hidrólise total (desacetilação e hidrólise do éster metílico). Além disso, o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  apresenta dois sinais em 72,47 e 72,72 ppm (região característica de álcoois), suportando, assim, a estrutura **1h** proposta.

#### 4.1.9) ÁCIDO (S)-2-((2S,3S)-4-((S)-1-CARBOXI-2-FENILETILAMINO)-2,3-DIIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANÓICO (1i)

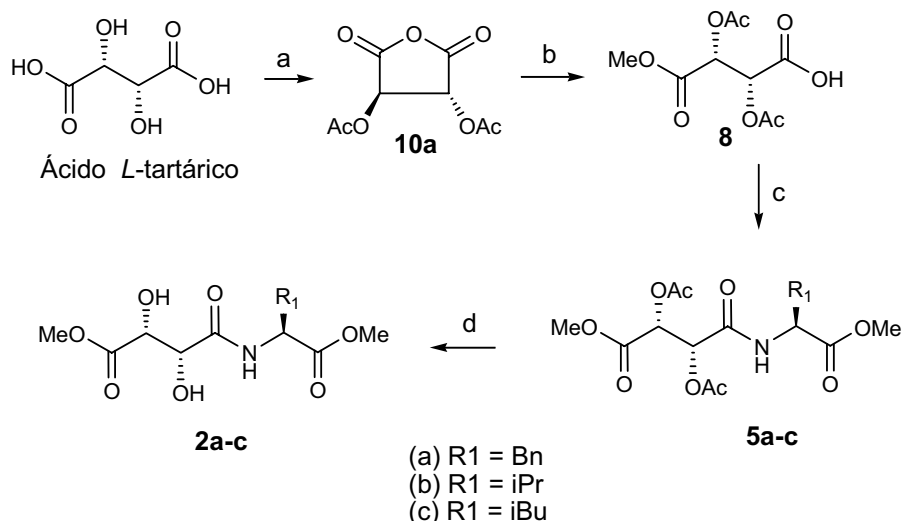


O protocolo utilizado foi semelhante ao utilizado na síntese de **1a**. A partir do ácido **7b** foi feito o acoplamento do éster metílico da L-Leu **11c** (EDC.HCl /HOBT), gerando o pseudopeptídeo **4f** com rendimento de 84%, que após hidrólise com LiOH levou a **1i**, em rendimento de 85%. Os singletos em 2,11 e 2,14ppm referentes às metilas do grupamento O-acetila e os singletos em 3,69 e 3,72ppm

referentes às metilas dos ésteres metílicos não apareceram no espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **1i**, ratificando o sucesso da hidrólise total (desacetilação e hidrólise do éster metílico). Além disso, o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  apresenta dois sinais em 72,44 e 72,60 ppm (região característica de álcoois), suportando, assim, a estrutura **1i** proposta.

#### 4.2) CERNES DIIDROXIETILENOS DERIVADOS DO ÁCIDO L-TARTÁRICO DO TIPO 2.

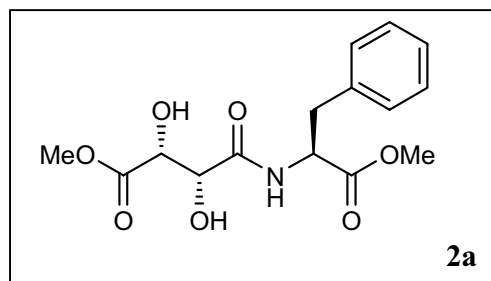
A preparação dos compostos do tipo **2a-c** foi investigada segundo a estratégia anteriormente indicada (*vide* esquema 12), através da abertura do anidrido derivado do ácido L-tartárico **10a** com metanol, seguida de formação da ligação amídica com aminoésteres metílicos derivados da L-Phe, L-Val e L-Leu (**11a-c**). A etapa final consistiu na desacetilação seletiva dos pseudopeptídeos **5a-c**, gerando os pseudopeptídeos **2a-c** desejados (esquema 34).



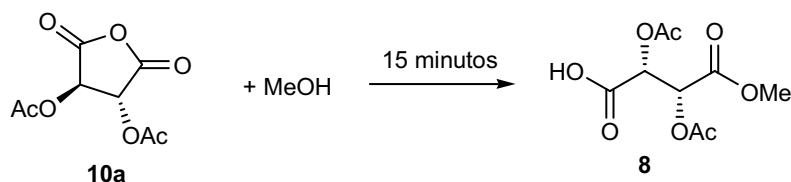
(a) Anidrido acético,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , refluxo (b) MeOH (c) 1-  $\text{SOCl}_2$ ,  $50^\circ\text{C}$ ; 2- **11a-c**, NMM,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , (d)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH.

**Esquema 34. Rota sintética empregada na obtenção dos pseudopeptídeos 2a-c.**

**4.2.1) (2*R*,3*R*)-2,3-DIIDROXI-4-((*S*)-1-METOXI-1-OXO-3-FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANOATO DE METILA (2a).**



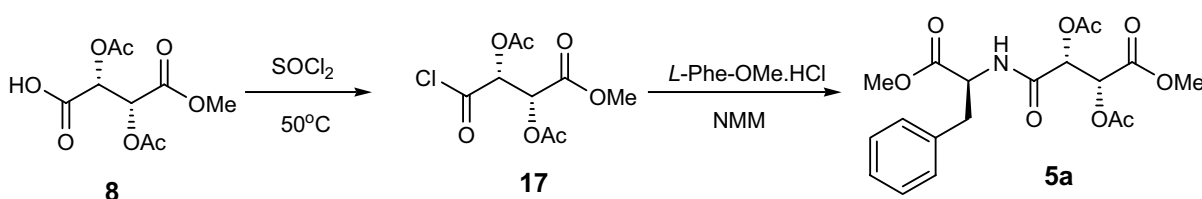
Visando a preparação do (2*R*,3*R*)-2,3-diidroxi-4-((*S*)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de metila **2a**, reagiu-se MeOH anidro com o anidrido **10a** à temperatura ambiente, durante 15 minutos, gerando o ácido carboxílico **8** em rendimento quantitativo (esquema 35), utilizado na etapa seguinte sem purificação. Amostras analíticas foram obtidas recristalizando-se o produto bruto com éter isopropílico ou ACOEt / Hexano. O estrutura do ácido **8** foi confirmada através de RMN <sup>1</sup>H, ponto de fusão e desvio de rotação ótica.



**Esquema 35. Preparação do ácido carboxílico 8.**

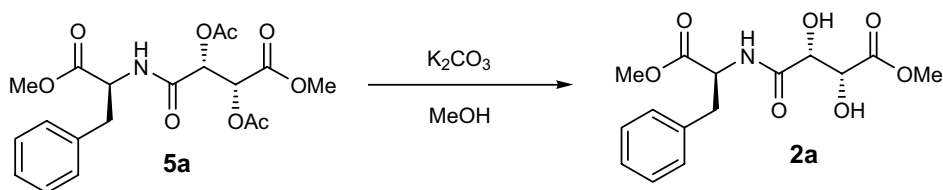
A etapa seguinte consistiu na ativação da carboxila com um cloreto de ácido e formação de uma ligação amídica. Inicialmente reagiu-se o ácido **8** com cloreto de tionila, sob temperatura de 50<sup>0</sup>C. Após 2 horas de reação, o excesso de cloreto de tionila foi evaporado, gerando um sólido branco correspondente ao cloreto de ácido **17**. O cloreto bruto foi ressuspensão em diclorometano e deixado reagir, durante 30 minutos, com o previamente sintetizado éster metílico cloridrato

derivado da L-Phe (esquema 36) na presença de NMM, gerando o pseudopeptídeo **5a** em 92% de rendimento depois de recristalização com ACOEt / hexano. O pseudopeptídeo **5a** foi caracterizado através de RMN  $^1\text{H}$ , apresentando um multiplete em 3,06 ppm referente aos hidrogênios diastereotópicos benzílicos, mais um singlete em 3,69ppm referente à metila do éster metílico, além dos hidrogênios aromáticos na região entre 6,95 e 7,15ppm, suportando a inserção do éster metílico derivado L-fenilalanina **11a**.



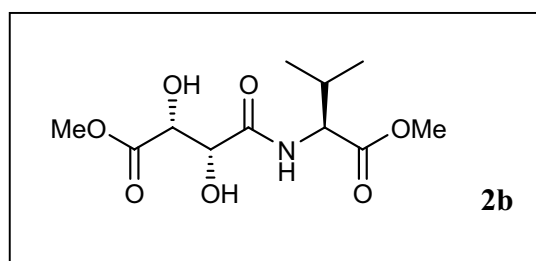
**Esquema 36. Preparação do pseudopeptídeo 5a.**

Finalmente o composto **2a** foi obtido após uma desproteção seletiva reagindo o composto **5a** com  $\text{K}_2\text{CO}_3$  em MeOH ( $0^\circ\text{C}$ ; esquema 37). Após 30 minutos de reação, 2/3 do solvente foram evaporados e a solução restante passada através de uma pequena coluna de sílica gel. Após evaporação do solvente, obteve-se **2a** sob a forma de um óleo incolor, em 89% de rendimento. O pseudopeptídeo **2a** foi caracterizado através de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ . Os singletos situados em 1,99 e 2,04 das metilas do grupamento O-acetila não foram mais observados no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , comprovando total desacetilação. Entretanto, a presença de 2 singletos em 3,74 e 3,66ppm é indicativa da manutenção das 2 metilas dos grupamentos carboxilas. Além disso, o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  apresenta dois sinais em 71.50 e 72.75 ppm (região característica de álcoois), suportando, assim, a estrutura **2a** proposta.

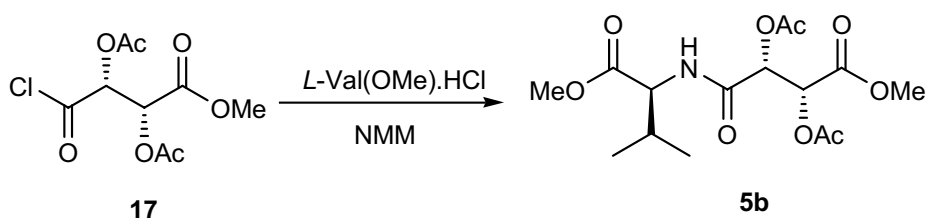


**Esquema 37. Preparação do pseudopéptido 2a.**

#### 4.2.2) 2-((2R,3R)-2,3-DIIDROXI-4-METOXI-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METILPROPANOATO DE METILA (2b)



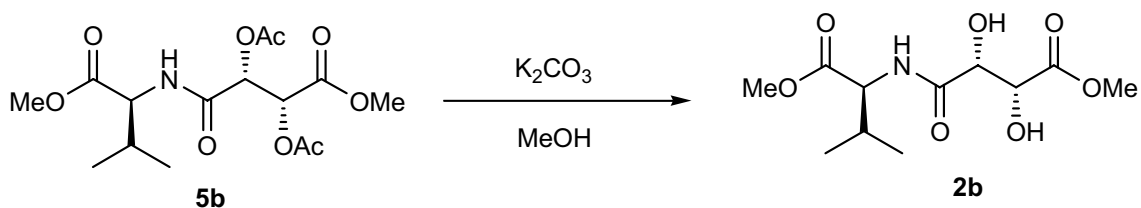
De forma análoga ao protocolo realizado para a obtenção do composto **2a**, o cloreto de ácido **17** (esquema 38) reagiu com o éster metílico derivado da *L*-Val **11b** na presença da NMM, gerando o pseudopeptídeo **5b** (óleo incolor) em 87% de rendimento, após purificação por cromatografia em coluna utilizando eluente ACOEt / hexano (40 : 60). O composto **5b** foi caracterizado através de RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C, apresentando dois dubletos em 0,81-0,92 ppm referentes as metilas do grupo isopropila e mais um singlete em 3,67ppm referente à metila do éster metílico, suportando a inserção do éster metílico derivado *L*-valina.



**Esquema 38. Preparação do pseudopéptido 5b.**

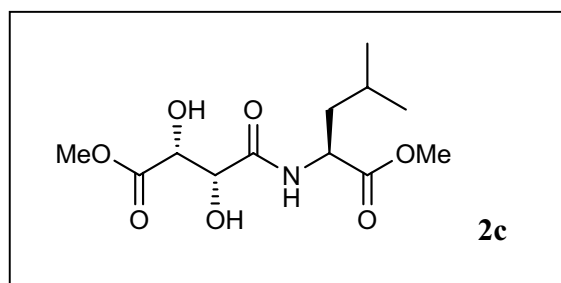


Uma vez preparado **5b**, este foi submetido a uma desproteção seletiva, nas mesmas condições já estabelecidas para a desacetilação ( $K_2CO_3/MeOH$  a  $0^\circ C$ ; esquema 39). O composto **2b** (óleo incolor; 86% de rendimento) foi caracterizado através de RMN  $^1H$  e RMN  $^{13}C$ . Os singletos situados em 2,07 e 2,12 das metilas do grupamento O-acetila não apareceram mais no espectro de RMN  $^1H$ , estando os demais sinais em concordância com a estrutura proposta. Entretanto, a presença de 2 singletos em 3,76 e 3,68 ppm é indicativa da manutenção das 2 metilas dos grupamentos carboxilas. Além disso, o espectro de RMN  $^{13}C$  apresenta dois sinais em 71,65 e 72,88 ppm (região característica de álcoois), suportando, assim, a estrutura **2b** proposta.

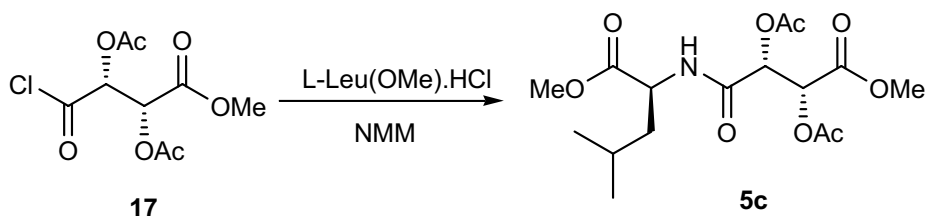


**Esquema 39. Preparação do pseudopéptido 2b.**

#### 4.2.3) 2-((2*R*,3*R*)-2,3-DIIDROXI-4-METOXI-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANOATO DE METILA (2c)

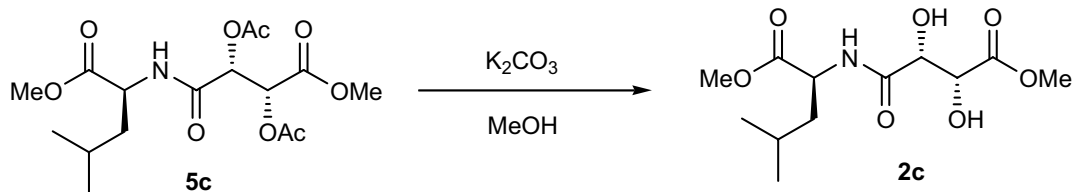


De forma análoga ao protocolo realizado para a obtenção do composto **2a**, o cloreto de ácido **17** (esquema 40) reagiu com o éster derivado da L-Leu **11c** na presença da NMM, gerando o pseudopeptídeo **5c** (óleo incolor) em 90% de rendimento, após purificação por cromatografia em coluna utilizando eluente ACOEt / hexano (40 : 60). O composto **5c** foi caracterizado através de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ , apresentando um dubleto em 0,87 ppm referente as metilas do grupo isobutila e mais um singleto em 3,68 ppm referente à metila do éster metílico, suportando a inserção do éster metílico derivado L-leucina.



**Esquema 40. Preparação do pseudopeptídeo 5c.**

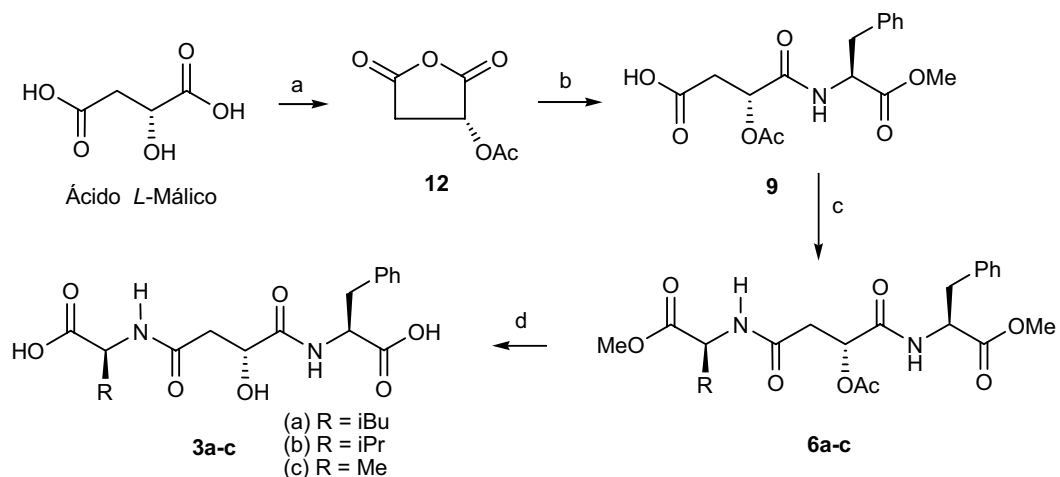
A seguir, a preparação de **2c** foi realizada (89% de rendimento) reagindo o composto **5c** com  $\text{K}_2\text{CO}_3$  em MeOH a  $0^\circ\text{C}$  (esquema 41). O composto **2c** foi caracterizado através de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ . Os singletos situados em 2,12 e 2,15 das metilas do grupamento O-acetila não apareceram no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , ratificando o sucesso da desacetilação. Entretrando, a presença de 2 singletos em 3,75 e 3,68 ppm é indicativa da manutenção das 2 metilas dos grupamentos carboxilas. Além disso, o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  apresenta dois sinais em 71.40 e 72.12 ppm (região característica de álcoois), suportando, assim, a estrutura **2c** proposta.



**Esquema 41. Preparação do pseudopéptido 2c.**

### 4.3) CERNES HIDROXIETILENOS DERIVADOS DO ÁCIDO L-MÁLICO DO TIPO 3.

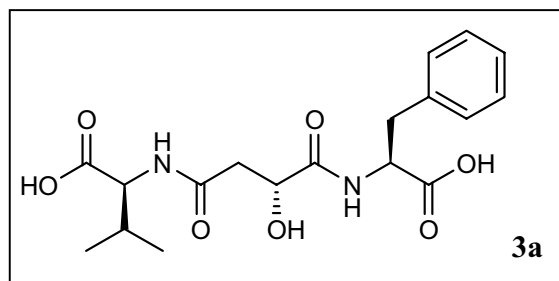
O esquema abaixo ilustra a rota utilizada na síntese dos compostos do tipo **3a-c**. Através da abertura do anidrido derivado do ácido L-málico **12** com o aminoéster **11a** (derivado da L-fenilalanina) e formação de outra ligação amídica com os aminoésteres derivados da L-Val, L-Leu e L-Ala (**11b,c,e**), foram preparados os pseudopeptídeos intermediários **6a-c** que, após hidrólise total, levaram à formação de **3a-c**.



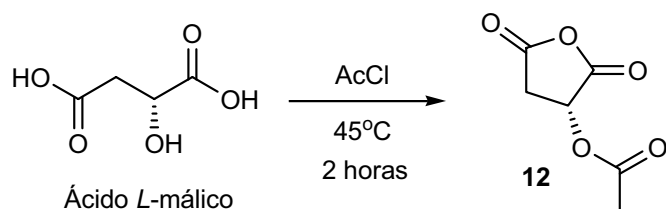
(a) Cloreto de acetila, 40°C (b) Aminoéster metílico (cloridrato) derivado da L-Phe, NMM (c) EDC.HCl, HOBT, **11b-c,e**, NMM, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (d) LiOH, THF, MeOH, H<sub>2</sub>O.

**Esquema 42. Rota sintética utilizada na obtenção dos pseudopeptídeos 3.**

#### 4.3.1) ÁCIDO (S)-2-((R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-FENILETILAMINO)-3-HIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METILBUTANÓICO (3a)

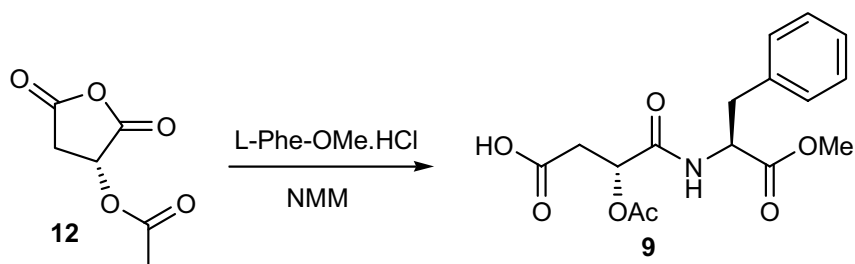


Para a preparação do ácido (S)-2-((R)-4-((S)-1-carboxi-2-feniletilamino)-3-hidroxi-4-oxobutanamido)-3-metilbutanóico **3a** o anidrido derivado do ácido L-málico **12** foi sintetizado a partir do aquecimento a 45°C de ácido L-málico com cloreto de acetila (esquema 43). Após 2 horas de reação, obteve-se um sólido branco em 90% de rendimento. O anidrido **12** não foi caracterizado e foi utilizado na etapa seguinte, de forma bruta, sem qualquer purificação.



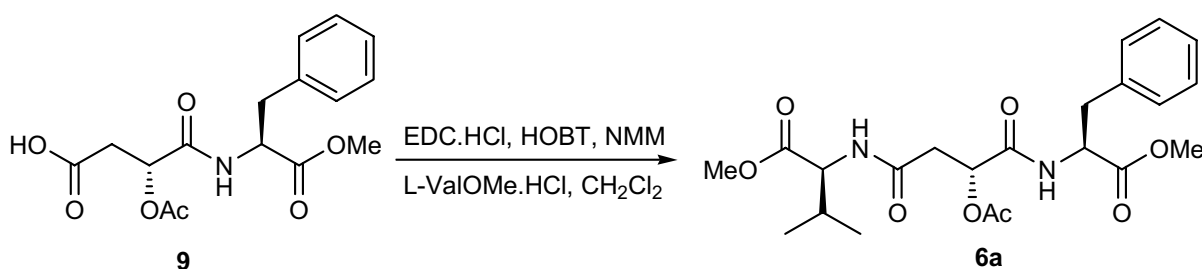
#### Esquema 43. Preparação do anidrido derivado do ácido L-málico **12**.

A seguir, foi realizada a abertura do anidrido **12** com o éster metílico da L-Phe **11a** na presença de NMM, gerando o ácido carboxílico **9** (óleo incolor muito viscoso, esquema 44) em 80% de rendimento. O ácido **9** foi caracterizado por RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C. Pode-se observar nestes dois espectros, obtidos a partir do produto bruto, que somente foi formado um único regioisômero. A atribuição da estrutura do ácido carboxílico **9** foi baseada nos precedentes da literatura<sup>78</sup>.



**Esquema 44. Preparação do ácido 9.**

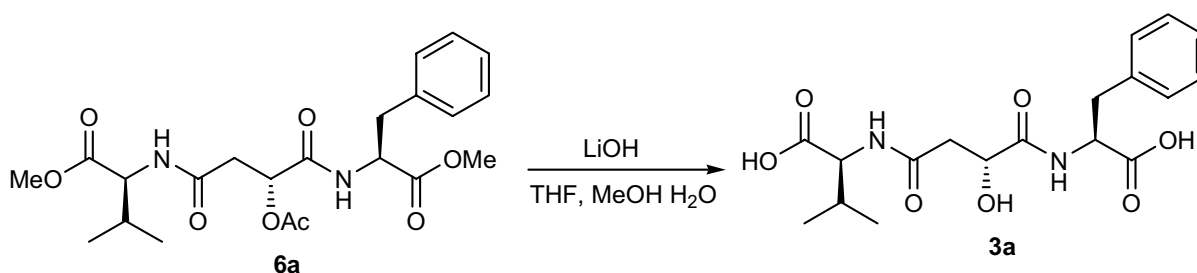
No intuito de se atingir o objetivo principal, o ácido **9** foi ativado utilizando-se a metodologia do EDC.HCl / HOBT e, simultaneamente, sofreu um ataque nucleofílico do éster metílico derivado da L-Val **11b** na presença de NMM em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0°C, gerando o pseudopeptídeo **6a** (sólido branco) em 91% de rendimento, após recristalização com ACOEt / hexano (esquema 45). O pseudopeptídeo **6a** foi caracterizado por RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C, apresentando dois dubletos em 0,83-0,95 ppm referentes as metilas do grupo isopropila e mais um singleto em 3,70 ppm referente à metila do éster metílico, comprovando a inserção do éster metílico derivado L-valina.



**Esquema 45. Preparação do pseudopeptídeo 6a.**

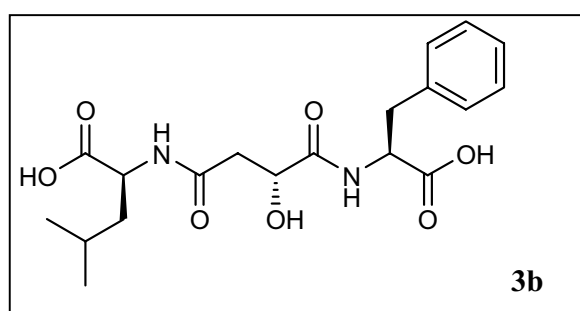
Finalmente, o composto **3a** (sólido branco) foi obtido em 86% após a hidrólise total (desacetilação + hidrólise do éster metílico) reagindo-se o composto **6a** com LiOH em THF, MeOH e H<sub>2</sub>O (3:1:1), seguido de recristalização com MeOH / éter etílico (esquema 46). A caracterização de **3a** foi possível por RMN de

$^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . O desaparecimento dos singletos em 2,08 ppm (referente à metila do grupamento *O*-acetila), 3,70 e 3,73 ppm (referentes às metilas do ésteres metílicos) e o surgimento de um singlete largo em torno de 12,60 ppm (referente ao hidrogênio da carboxila) ratificou o sucesso da hidrólise total (desacetilação e hidrólise do éster metílico). Além disso, o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  apresenta um sinal em 68,31 ppm (região característica de álcoois), suportando, assim, a estrutura **3a** proposta.



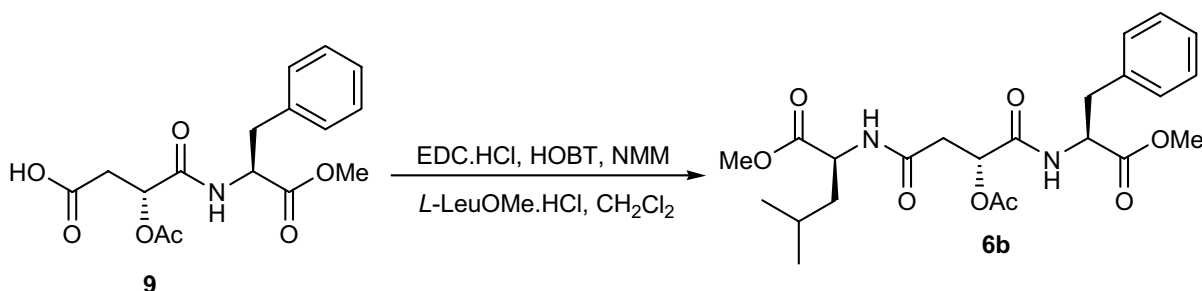
**Esquema 46. Preparação do pseudopeptídeo 3a.**

#### 4.3.2) ÁCIDO (S)-2-((R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-FENILETILAMINO)-3-HIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANÓICO (3b)



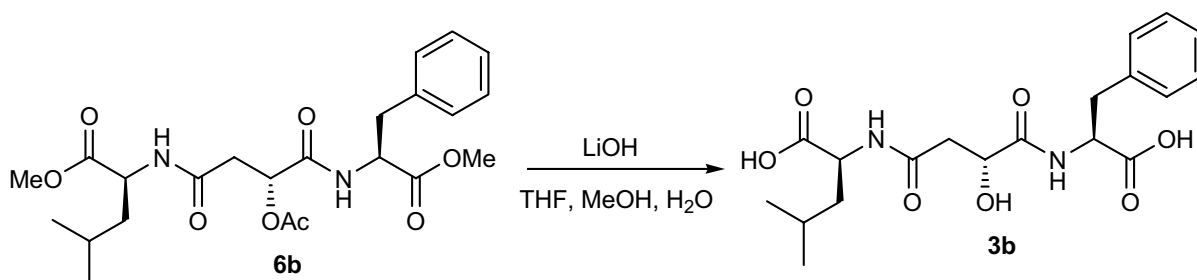
De forma análoga ao protocolo realizado para a obtenção do composto **3a**, o ácido carboxílico **9** reagiu com o éster derivado da L-Leu **11c**, na presença de EDC.HCl / HOBT e NMM em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (esquema 47). Um sólido branco referente ao pseudopeptídeo **6b** foi obtido em 88% de rendimento, após recristalização com

ACOEt / hexano. O pseudopeptídeo **6b** foi caracterizado por RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ , apresentando um multiplete em 0,96 ppm referente às 2 metilas do grupo isobutila e um multiplete em 1,62 ppm referente aos três hidrogênios da cadeia lateral da L-Leu (um metileno e um metino).



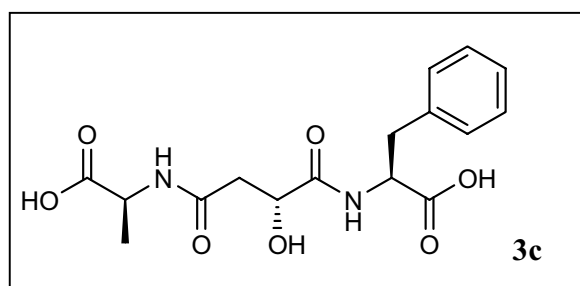
**Esquema 47. Preparação do pseudopeptídeo 6b.**

A etapa final consistiu na hidrólise total (desacetilação + hidrólise do éster metílico) reagindo o composto **6b** com LiOH em THF, MeOH e H<sub>2</sub>O (3:1:1), seguida de recristalização com MeOH / éter etílico, gerando **3b** em 90% de rendimento (esquema 48). A caracterização de **3b** foi possível por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . O desaparecimento dos singletos em 2,10 ppm (referente à metila do grupamento O-acetila), 3,72 e 3,74 ppm (referentes às metilas dos ésteres metílicos) indica o total consumo do produto de partida **6b**. Além disso, o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  apresenta um sinal em 70,03 ppm (região característica de álcoois), suportando, assim, a estrutura **3b** proposta.



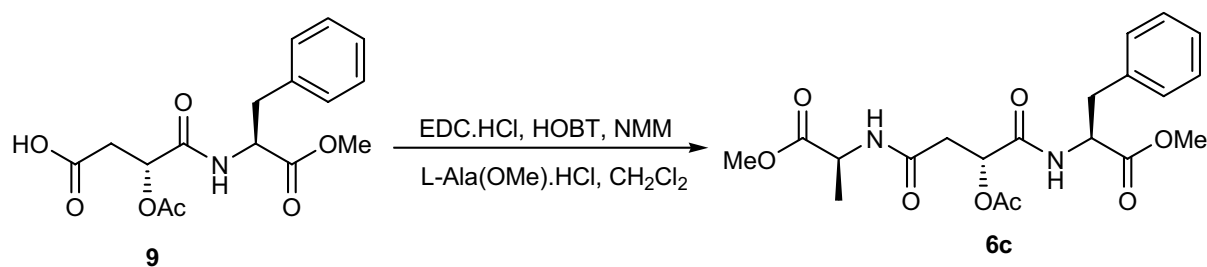
Esquema 48. Preparação do pseudopéptido **3b**.

#### 4.3.3) ÁCIDO (S)-2-((R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-FENILETILAMINO)-3-HIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-PROPANÓICO (**3c**)



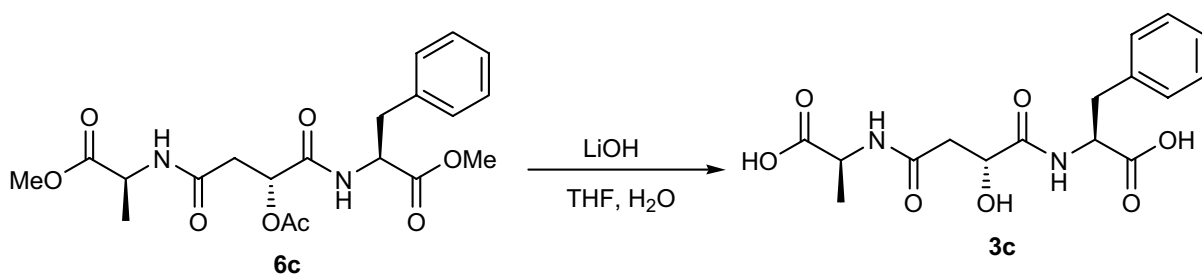
De forma análoga ao protocolo realizado para a obtenção do composto **3a**, o ácido carboxílico **9** reagiu com o éster derivado da L-Ala **11e**, na presença de EDC.HCl / HOBT e NMM em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (esquema 49). Um sólido branco referente ao pseudopeptídeo **6c** foi obtido em 80% de rendimento, após recristalização com ACOEt / hexano. Este foi caracterizado por RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C, apresentando um dubleto em 1,47 ppm referente à metila da cadeia lateral da L-Ala e um multipletto em 4,56 ppm referente ao hidrogênio alfa à carbonila do éster derivado da L-Ala.





**Esquema 49. Preparação do pseudopéptido 6c.**

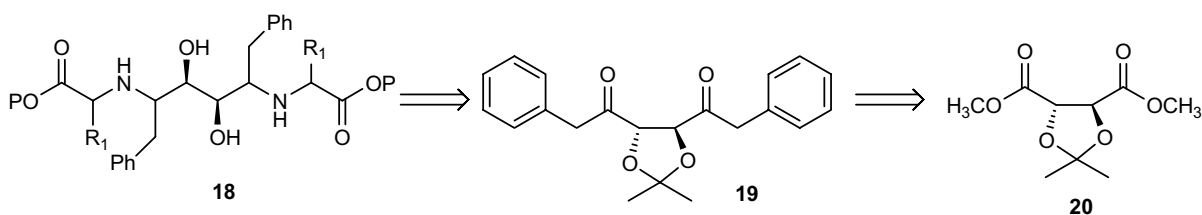
A etapa final consistiu na hidrólise total (desacetilação + hidrólise do éster metílico) reagindo o composto **6c** com LiOH em THF/ MeOH / H<sub>2</sub>O (3:1:1), seguida de recristalização com MeOH / éter etílico, gerando **3c** em 85% de rendimento (esquema 50). A caracterização de **3c** foi possível por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. O desaparecimento dos singletos em 2,10 ppm (referente à metila do grupamento O-acetila), 3,72 e 3,76 ppm (referente às metilas dos ésteres metílicos) e o surgimento de um singlete largo em 12,61 ppm (referente ao hidrogênio da carboxila) ratificou o sucesso da hidrólise total (desacetilação e hidrólise do éster metílico). Além disso, o espectro de RMN <sup>13</sup>C apresenta um sinal em 68,23 ppm (região característica de álcoois), suportando, assim, a estrutura **3c** proposta.



**Esquema 50. Preparação do pseudopéptido 3c.**

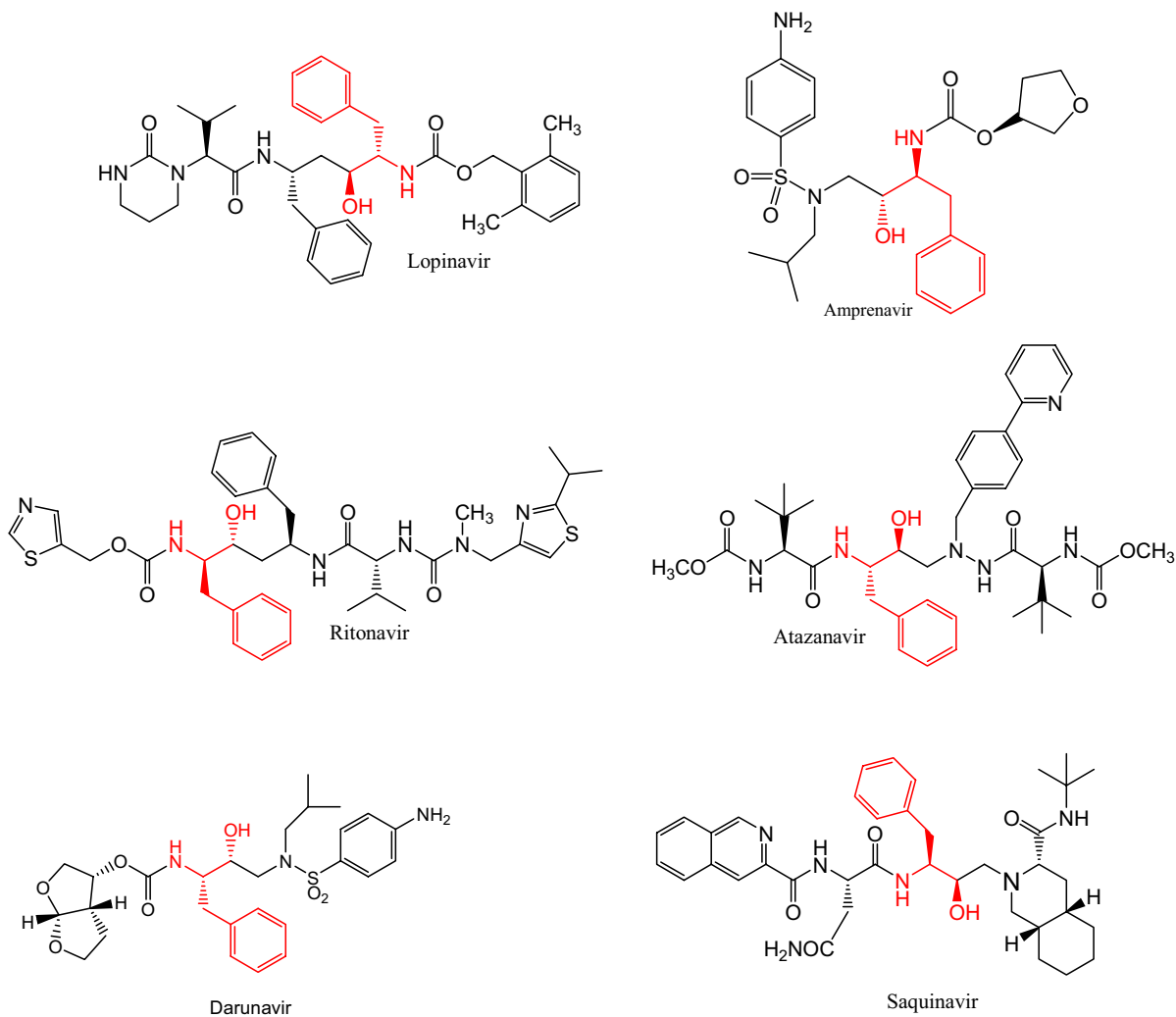
#### 4.4) SÍNTESE DE CERNES DIIDROXIETILENOS DERIVADOS DO ÁCIDO D-TARTÁRICO COM EIXO DE SIMETRIA C<sub>2</sub> DO TIPO 18.

Apesar de não ter sido um alvo inicial, idealizou-se a obtenção de candidatos a inibidores do tipo **18** a partir da aminação reductiva estereosseletiva da 1,4-dicetona **19**, conforme mostrado no esquema 51.



#### Esquema 51. Retroanálise da estratégia sintética para obtenção dos compostos do tipo 4.

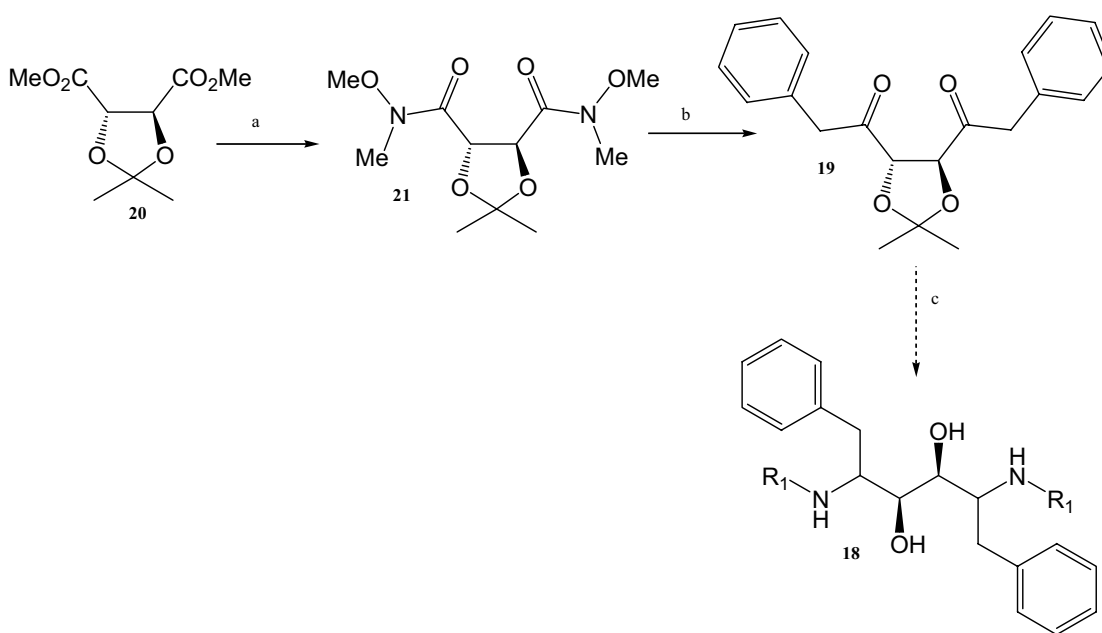
Esse estudo complementar foi realizado no intuito de se testar também, futuramente, a atividade dos pseudopeptídeos **18**, já que eles apresentam similaridade estrutural em relação a diversos inibidores aprovados pela FDA (figura 21).



**Figura 21. Inibidores da HIV-1 PR que possuem o mesmo cerne do composto 18.**

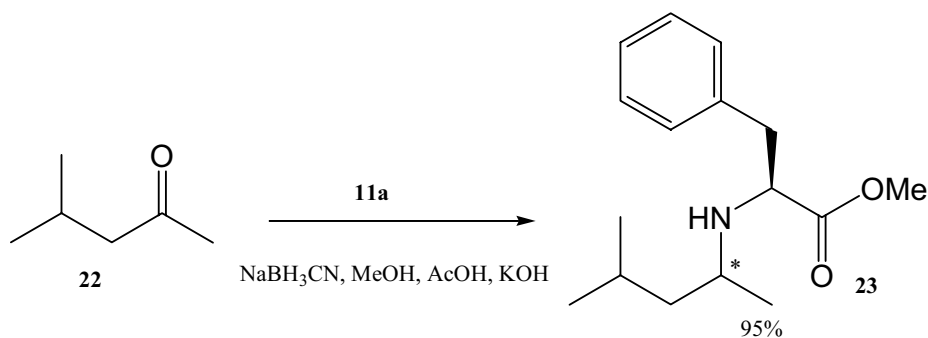
Inicialmente o acetonídeo comercial **20**, derivado do ácido D- tartárico, através do tratamento com  $\text{HN}(\text{Me})\text{OMe} \cdot \text{HCl}$  (na presença de  $\text{AlMe}_3$ ), gerou a amida de Weinreb **21** (81% de rendimento)<sup>79</sup> que, após reagir com cloreto de benzilmagnésio, deu origem a 1,4-dicetona **19** em 89% de rendimento<sup>79</sup>, conforme mostrado no esquema 52. Os intermediários **21** e **19** foram caracterizados por RMN  $^1\text{H}$ . Com o objetivo de se testar a eficiência do protocolo escolhido para a etapa final de aminação reductiva de **19** ( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , metanol e ácido acético

catalítico), realizou-se o estudo modelo com a cetona comercial 4-metilpentan-2-ona **22**, obtendo-se a amina **23** em 95% de rendimento (esquema 53)<sup>80</sup>. Uma vez que a metodologia mostrou-se eficiente, essas condições reacionais serão utilizadas na síntese do pseudopeptídeo **18** que, por questões de tempo ainda não foi realizada.



(a)  $\text{HN}(\text{Me})\text{OMe}(\mathbf{22})\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{AlMe}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 81%; (b)  $\text{BnMgCl}$ , THF anidro, 89%; (c) Aminoésteres **11a-e**,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , MeOH, AcOH, KOH.

**Esquema 52. Esquema sintético para a obtenção dos compostos do tipo 18.**



**Esquema 53. Estudo modelo da etapa de aminação redutiva.**

## 5) CONCLUSÕES

De acordo com a estratégia sintética idealizada foi possível a síntese de diversos pseudopeptídeos contendo cerne diidroxietileno (sem eixo de simetria C<sub>2</sub>) derivados dos ácidos L e D-tartárico (**1a-i** e **2a-c**) e compostos contendo cerne hidroxietileno derivados do ácido L-málico (**3a-c**) para que suas atividades inibitórias frente a proteases sejam avaliadas.

Os pseudopeptídeos derivados do ácido L-tartárico (**1a-g** e **2a-c**) foram sintetizados a partir da abertura do anidrido **10a** com os aminoésteres metílicos derivados da L-fenilalanina (**11a**) e L-valina (**11b**) em altos rendimentos (>92 %) ou com metanol (100%). Os ácidos carboxílicos gerados **7a** e **7c** (abertura com aminoésteres) foram submetidos a duas distintas metodologias de ativação da carboxila, para formação da segunda ligação peptídica (via anidrido misto e via carbodiimida). A formação da ligação peptídica via carbodiimida, em todos os casos estudados, levou a maiores rendimentos dos pseudopeptídeos O-acetilados tipo **4** (>85%), em relação à metodologia via anidrido misto. Já a carboxila do ácido **8** (resultante da abertura do anidrido **10a** com metanol) foi ativada via cloreto de ácido, levando à formação dos pseudopeptídeos protegidos **5a-c**, também em altos rendimentos (≥86%).

Foi possível estabelecer tanto condições de desproteção parcial (O-desacetilação; K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/MeOH) de **4a-d** e **5a-c** quanto hidrólise total (desacetilação + desesterificação; LiOH/THF:MeOH:H<sub>2</sub>O) de **4a-d**, levando aos pseudopeptídeos desejados **1a-g** e **2a-c**, em rendimentos superiores a 83%.

Os pseudopeptídeos **1h-i**, derivados do ácido D-tartárico, também puderam ser sintetizados pela mesma metodologia descrita acima para **1a-g**, em altos rendimentos.

Metodologias análogas às empregadas para a obtenção dos derivados dos ácidos L e D-tartárico **1** e **2**, também permitiram a preparação dos pseudopeptídeos tipo **3**, derivados do ácido L-málico, em altos rendimentos.

A estrutura proposta do composto **9** sintetizado está baseada nos exemplos citados na literatura<sup>78</sup>, uma vez que os espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dessa substância não possibilitaram, de forma inequívoca, diferenciar **9** de seu regioisômero.

## **6) EXPERIMENTAL**

### **6.1) MATERIAL E MÉTODOS**

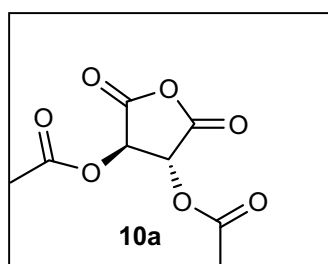
Os reagentes e os solventes utilizados, nos diversos experimentos realizados, são comercializados pela Vetec, Merck, Fluka e Aldrich e não foram previamente purificados. Na secagem do diclorometano e metanol utilizou-se hidreto de cálcio. O SOCl<sub>2</sub> foi purificado por destilação simples.

Para a técnica de cromatografia em coluna foram utilizadas diversas colunas de vidro com gel de sílica 230-400 mesh (Merck) e para a cromatografia de camada fina (c.c.f.) folhas de alumínio recobertas com gel de sílica com indicador fluorescente. Os métodos de revelação empregados para a visualização das placas de cromatografia em camada fina foram a luz ultravioleta (254 nm), solução 7% (p/v) de ácido fosfomolibdênio em etanol, revelação com vapores de iodo e solução 5% de vanilina em H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear foram realizados em espectrômetro Bruker de Transformada de Fourier AMX-200. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) são expressos em ppm em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como referência interna. As constantes de acoplamento (J) são expressas em Hertz (Hz).

Todos os pontos de fusão (não corrigidos) foram medidos em aparelho MelTemp. Análises de poder rotatório foram realizadas em polarímetro JASCO DIP- 370.

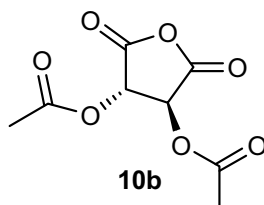
## 6.2) PREPARAÇÃO DO (3*R*,4*R*)-3,4-DIACETOXI-2,5-DIOXOTETRAIDROFURANO (10a)



A um balão de 50mL contendo 5,0 g (33,3 mmol) de ácido L-tartárico é adicionada uma solução contendo 0,15 mL de ácido sulfúrico e 16,0 mL de anidrido acético. Depois da dissolução com intensa agitação (reação extremamente exotérmica), a solução é aquecida sob refluxo durante 10 minutos. A mistura reacional é então colocada em um erlenmeyer e resfriada a 0°C (banho de gelo) durante aproximadamente 1 hora. O sólido bruto é filtrado em funil de Büchner, lavado duas vezes com tolueno (cerca de 6mL no total), agitado com cerca de 20,0 ml de éter etílico gelado, filtrado e colocado em um dessecador à vácuo com pentóxido de fósforo por 24 horas. Foram obtidos 4,90 – 5,40 g do produto desejado.

- Aspecto: Sólido cristalino
- Rendimento: 68-75%
- PF: 131°C (lit<sup>71</sup> 130-135°C)
- $[\alpha]_D$ : +58,4 (c=6, acetona; lit<sup>71</sup>: +60,0 c = 6, acetona)

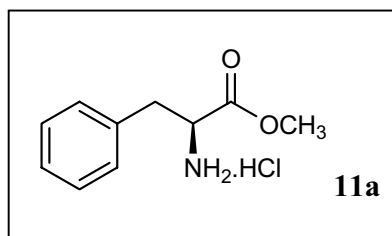
### 6.3) PREPARAÇÃO DO (3S,4S)-3,4-DIACETOXI-2,5-DIOXOTETRAIDROFURANO (10b)



Foi sintetizado de forma semelhante ao anidrido **10a**, utilizando-se 5g (33 mmol) de ácido D-tartárico, 0,15 mL de ácido sulfúrico e 16 mL de anidrido acético. Foram obtidos 5,0 – 5,4g do produto desejado.

- Aspecto: Sólido cristalino
- Rendimento: 69-75%
- PF: 133°C (lit<sup>71</sup> 133-134°C)
- $[\alpha]_D$ : +96,9 (c = 0,47, clorofórmio; lit<sup>71</sup>: + 97,2, c = 0,47, clorofórmio)

### 6.4) PREPARAÇÃO DO (S)-2-AMINO-3-FENILPROPANOATO DE METILA CLORIDRATO (11a)



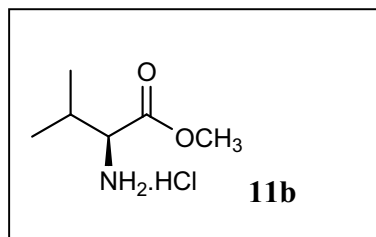
A uma suspensão resfriada a 0°C (banho de gelo) contendo 10,0 g (60,5 mmol) de L-Phe e 100,0 mL de metanol anidro foram adicionados 6,2 mL (84,2



mmol) de cloreto de tionila gota-a-gota. Após 18 h de reação em temperatura ambiente, o solvente foi evaporado, gerando 13,0 g do produto desejado.

- Aspecto: Sólido branco
- Rendimento: 100%
- PF: 160-162<sup>0</sup> C (lit<sup>71</sup>:158-162 °C)
- [α]<sub>D</sub>: +31,10 (c = 2, etanol; lit<sup>71</sup>:+32,4, c = 2, etanol)
- RMN <sup>1</sup>H (200MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) - δ(ppm): 8,8 (sl, 3H), 7,33-7,22 (m, 5H), 4,25-4,18 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,27-311 (m, 2H).

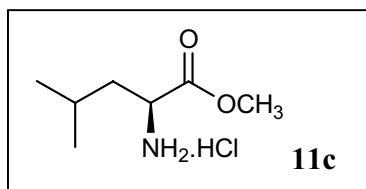
## 6.5) PREPARAÇÃO DO (S)-2-AMINO-3-METILBUTANOATO DE METILA CLORIDRATO (11b)



O cloridrato do éster metílico da L-val foi sintetizado segundo o mesmo procedimento realizado no item 6.4 a partir de 7,10 g de L-val, 6,15 mL de SOCl<sub>2</sub> e 80,0 mL de metanol anidro. O solvente foi evaporado até *secura*, fornecendo 10,1g do produto desejado.

- Aspecto: Sólido branco
- Rendimento: 100%
- PF: 171<sup>0</sup>C (lit<sup>71</sup>:171-173 °C)
- [α]<sub>D</sub>: +22,31 (c= 2% metanol; lit<sup>71</sup> :+23±1, c = 2%, metanol)
- RMN <sup>1</sup>H (200MHz, D<sub>2</sub>O) - δ(ppm): 4,51 (s, 3H), 3,89-383 (m, 1H), 1,62-1,39 (m,1H), 0,66 (d, J= 6,77 Hz, 6H).

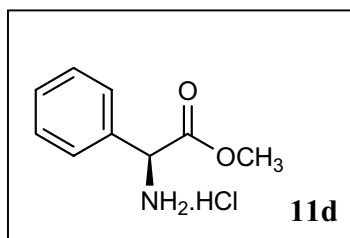
## 6.6) PREPARAÇÃO DO (S)-2-AMINO-4-METILPENTANOATO DE METILA CLORIDRATO (11c)



O cloridrato do éster metílico da L-Leu foi sintetizado segundo o mesmo procedimento realizado no item 6.4 a partir de 7,9 g de L-Leu, 6,15 mL de  $\text{SOCl}_2$  e 80,0 mL de metanol anidro. O solvente foi evaporado até *secura*, fornecendo 11,0 g do produto desejado.

- Aspecto: Sólido branco
- Rendimento: 100%
- PF: 151° C (lit<sup>71</sup>:151-153 °C)
- $[\alpha]_D$ : 20,24 (c=4,5%, metanol; lit:+20±1, c = 4.5%, metanol)
- RMN <sup>1</sup>H (200MHz, D<sub>2</sub>O) -  $\delta$ (ppm): 3,86 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,62 – 1.39 (m, 3H), 0,66 (d, J= 6.9 Hz, 6H).

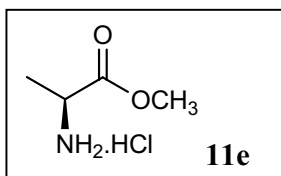
## 6.7) PREPARAÇÃO DO (S)-2-AMINO-2-FENILACETATO DE METILA CLORIDRATO (11d)



O cloridrato do éster metílico da L-Leu foi sintetizado segundo o mesmo procedimento realizado no item **6.4** a partir de 9,10 g de L-fenilglicina, 6,15 mL de SOCl<sub>2</sub> e 100,0 mL de metanol anidro. O solvente foi evaporado até secura, fornecendo 11,2 g de **11d**.

- Aspecto: Sólido branco
- Rendimento: 92%
- PF: 200<sup>0</sup>C (dec.; lit<sup>71</sup>: 200<sup>0</sup>C (dec.))
- [α]<sub>D</sub>: + 121,22 (c = 1, H<sub>2</sub>O; lit<sup>71</sup>: +120, c = 1, H<sub>2</sub>O)
- RMN <sup>1</sup>H (200MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) - δ(ppm): 9,19 (sl, 3H), 7,55-7,42 (m, 5H), 5,23 (s, 1H), 3,62 (s, 3H).

### 6.8) PREPARAÇÃO DO (S)-2-AMINOPROPANOATO DE METILA CLORIDRATO (11e)

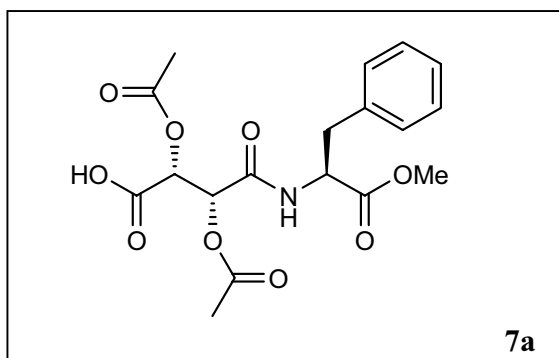


O cloridrato do éster metílico da L-Ala foi sintetizado segundo o mesmo procedimento realizado no item **6.4** a partir de 5,40 g de L-Ala, 6,15mL de SOCl<sub>2</sub> e 60,00 mL de metanol anidro. O solvente foi evaporado até secura, fornecendo 8,40 g de **11e**.

- Aspecto: Sólido branco
- Rendimento: 100%
- PF: 107-110 °C (lit<sup>71</sup>: 109-111 °C)
- [α]<sub>D</sub>: +7,23 (c= 2%, metanol; lit<sup>71</sup>: +7.5±0.5, c = 2%, metanol)

## 6.9) PREPARAÇÃO DO ÁCIDO (2*R*,3*R*)-2,3-DIACETOXI-4-((*S*)-1-METOXI-1-OXO-3-FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANÓICO

(7a)

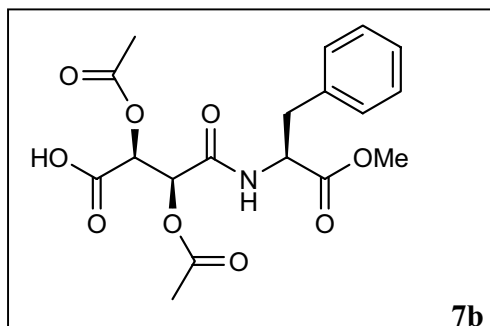


Foi feita uma solução contendo 5,0 g (23,2 mmol) do anidrido **7a** e 20,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro. Esta foi resfriada a 0°C (banho de gelo) e, em seguida, foram adicionados, gota-a-gota, solução contendo 6,0 g (27,8 mmol) do éster metílico derivado da L-Phe (cloridrato) **11a** e 3,1 mL (27,8 mmol) de NMM em 15,0 mL de diclorometano anidro. A mistura reacional foi deixada sob agitação durante 30 minutos e o solvente foi evaporado sob vácuo. O óleo resultante foi dissolvido em 30,0 mL de ACOEt, lavado sucessivamente com solução aquosa de HCl 10%, solução aquosa saturada de NaCl e seco com sulfato de sódio anidro e evaporado. Foram obtidos 9,2 g de um óleo muito viscoso que foi utilizado, na etapa seguinte, sem a necessidade de purificação.

- Aspecto: óleo incolor viscoso
- Rendimento: 100%
- RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 7,53-7,02 (m, 5H), 6,62 (d, J = 7,96 Hz, 1H), 5,74 (d, J=2,1 Hz, 1H), 5,60 (d, J= 2,1 Hz , 1H), 4,85 (m, 1H), 3,76 (s, 6H), 3,12 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

- RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 20,25, 20,42, 37,47, 52,63, 52,73, 70,66, 72,01, 127,48, 128,80, 129,25, 135,15, 185,05, 189,01, 189,56, 170,10, 171,38.

**6.10) PREPARAÇÃO DO ÁCIDO (2S,3S)-2,3-DIACETOXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO-3-FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANÓICO  
(7b)**

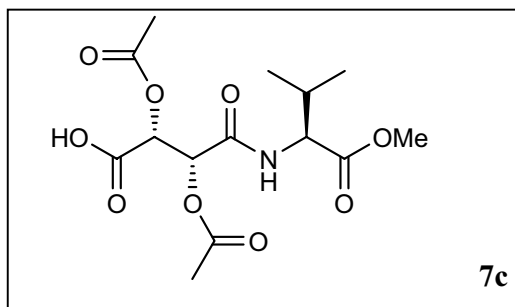


O ácido **7b** foi sintetizado de forma semelhante ao ácido **7a**, utilizando-se 5,0 g (23,2 mmol) do anidrido **10b** dissolvidos em 20,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro, 6 g (27,8 mmol) do éster metílico derivado da L-Phe (cloridrato) **11a** e 3,1 mL (27,8 mmol) de NMM. Foram obtidos 9,1 g do produto desejado **7b**.

- Aspecto: óleo incolor viscoso
- Rendimento: 100%

## 6.11) PREPARAÇÃO DO ÁCIDO (2*R*,3*R*)-2,3-DIACETOXI-4-((*S*)-1-METOXI-3-METIL-1-OXOBUTAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANÓICO

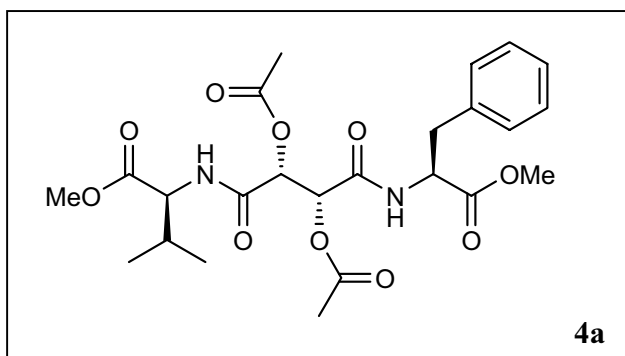
(7c)



O (2*R*,3*S*)-2,3-diacetoxi-4-((*S*)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanóico **7c** foi sintetizado segundo o mesmo procedimento para obtenção de **7a** a partir de 2,00 g (9,3 mmol) do anidrido **10a**, 1,9 g (11,1 mmol) do éster metílico derivado da L-val (cloridrato) **11b**, 1,2 mL (11,1 mmol) de NMM dissolvidos em 8,0 mL de diclorometano. Foram obtidos 3,0 g de um óleo muito viscoso.

- Aspecto: óleo incolor
- Rendimento: 92%

## 6.12) PREPARAÇÃO DO 2-((2R,3R)-2,3-DIACETOXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO-3-FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METILBUTANOATO DE METILA (4a)



### - Via carbodiimida

A uma suspensão resfriada a 0°C (atmosfera de argônio), contendo 600 mg (1,5 mmol) do ácido **7a**, 305 mg (1,8 mmol) do éster metílico derivado da L-val (cloridrato) **11b** e 7,0 mL de diclorometano anidro, foram adicionados 364 mg (1,9 mmol) de EDC.HCl, 308 mg (2,3 mmol) de HOBT e 0,5 mL (4,7 mmol) de NMM. Após 30 minutos, o banho de gelo foi retirado e a reação foi mantida à TA, sob agitação magnética, por 18 horas. O solvente foi evaporado sob vácuo e o óleo residual foi dissolvido em ACOEt. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, solução aquosa de HCl 10%, água, solução saturada de NaCl, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob vácuo, gerando um óleo que cristaliza quando tratado com éter etílico gelado. Foram obtidos 657 mg de **4a**, após recristalização com ACOEt / hexano.

### - Via anidrido misto

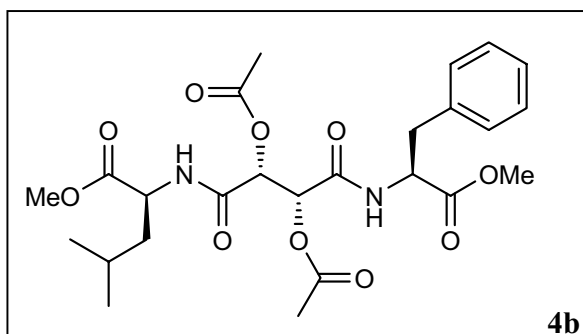
A uma solução contendo 601 mg (1,5 mmol) do ácido **7a** e 5,0 mL de diclorometano anidro a 0°C, foram adicionados 0,17 mL (1,5 mmol) de NMM e 0,15 mL (1,5 mmol) de cloroformiato de etila. Após 20 minutos de reação, uma solução contendo 266 mg (1,6 mmol) do éster metílico derivado da L-val

(cloridrato) **11b** e 0,17 mL (1,6 mmol) de NMM dissolvidos em diclorometano anidro foi adicionada. Após 1 hora de agitação sob temperatura ambiente, o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em ACOEt e lavado sucessivamente com água, solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, solução saturada de NaCl, seco com sulfato de sódio anidro e evaporado, gerando um sólido amarelado. Após recristalização com ACOEt / hexano foram obtidos 556 mg de um sólido branco.

- Aspecto: Sólido branco
- Rendimento: 85% e 72% respectivamente
- PF: 117<sup>0</sup>C
- [α]<sub>D</sub>: =+45,21 (c= 0,57, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)
- RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 7,26 – 7,05 (m, 5H), 6,54(d, J= 8,96 Hz, 1H), 6,50 (d, J= 8,18 Hz, 1H) 5,69 (d, J= 6,93, 2H), 4,93 – 4,8 (m, 1H), 4,53-4,49 (m,1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,14 – 3,08 (m,2H), 2,15 (s, 3H), 2,15 – 2,07 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 0,89 (d, J= 6,93 Hz, 3H), 0,84 (d, J= 6,77 Hz, 3H).
- RMN <sup>13</sup>C (50MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 17,52, 18,96, 20,49, 31,07, 37,51, 52,34, 52,51, 56,87, 72,26, 72,54, 127,43, 128,79, 129,30, 135,29, 165,97, 166,22, 168,85, 169,09, 171,39, 172,06.



### 6.13) PREPARAÇÃO DO 2-((2*R*,3*R*)-2,3-DIACETOXI-4-((*S*)-1-METOXI-1-OXO-3-FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANOATO DE METILA (**4b**)



#### - Via carbodiimida

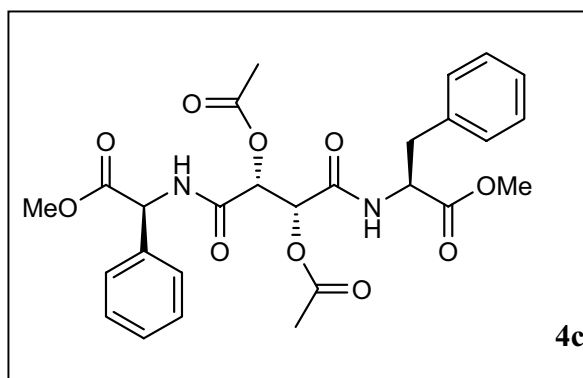
O 2-((2*R*,3*R*)-2,3-diacetoxi-4-((*S*)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilamino)-4-oxobutanamido)-4-metilpentanoato de metila **4b** foi sintetizado segundo o mesmo procedimento para obtenção de **4a** a partir de 600 mg (1,5 mmol) do ácido **7a**, 330 mg (1,8 mmol) do éster metílico derivado da L-Leu (cloridrato) **11c**, 7,0 mL de diclorometano anidro, 364 mg (1,9 mmol) de EDC.HCl, 308 mg (2,3 mmol) de HOBt e 0,52 mL (4,7 mmol) de NMM. 730 mg foram obtidos após recristalização com ACOEt / hexano.

#### Via anidrido misto

O 2-((2*R*,3*R*)-2,3-diacetoxi-4-((*S*)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilamino)-4-oxobutanamido)-4-metilpentanoato de metila **4b** foi sintetizado segundo o mesmo procedimento para obtenção de **4a** a partir de 600 mg (1,5 mmol) do ácido **7a**, 5,0 mL de diclorometano anidro, 0,17 mL (1,5 mmol) de NMM, 0,15 mL (1,5 mmol) de cloroformiato de etila, 288 mg (1,6 mmol) do éster metílico derivado da L-leu (cloridrato) **11c** e 0,17 mL (1,6 mmol) de NMM. Foram obtidos 627 mg de **4b** após recristalização com ACOEt / hexano.

- Aspecto: Sólido branco
- Rendimento: 92% e 79% respectivamente
- PF: =121°C
- $[\alpha]_D$ : +23,66 (c= 1,69, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).
- RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) -  $\delta$ (ppm): 7,35 – 7,01 (m, 5H), 6,72 – 6,55(m, 2H), 5,78 – 5,61 (m, 2H), 4,93 – 4,83 (m, 1H), 4,69 – 4,51 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,12 – 3,05 (m,2H), 2,21 – 2,05 (m, 9H), 0,88 – 0,83 (d, J= 6,77 Hz, 6H).
- RMN <sup>13</sup>C (50MHz, CDCl<sub>3</sub>) -  $\delta$ (ppm): 20,49, 20,54, 21,79, 22,86, 24,94, 37,43, 41,12, 50,72, 52,47, 52,54, 52,61, 72,22, 127,42, 128,79, 129,29, 135,35, 166,07, 166,16, 168,85, 169,03, 171,55, 173,17.

**6.14) PREPARAÇÃO DO 2-((2R,3R)-2,3-DIACETOXI-4-((S)-2-METOXI-2-OXO-1-FENILETILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-3-FENILPROPANOATO DE METILA (4c)**



## - Via carbodiimida

O 2-((2*R*,3*R*)-2,3-diacetoxi-4-((*S*)-2-metoxi-2-oxo-1-feniletilamino)-4-oxobutanamido)-3- fenilpropanoato de metila **4c** foi sintetizado segundo o mesmo procedimento para obtenção de **4a**, a partir de 600 mg (1,5 mmol) do ácido **7a**, 367 mg (1,8 mmol) do éster metílico derivado da L-fenilglicina (cloridrato) **11e**, 7,0 mL de diclorometano anidro, 364 mg (1,9 mmol) de EDC.HCl, 308 mg (2,3 mmol) de HOBt e 0,52 mL (4,7 mmol) de NMM. Foram obtidos 733 mg de **4c** após recristalização com ACOEt / hexano.

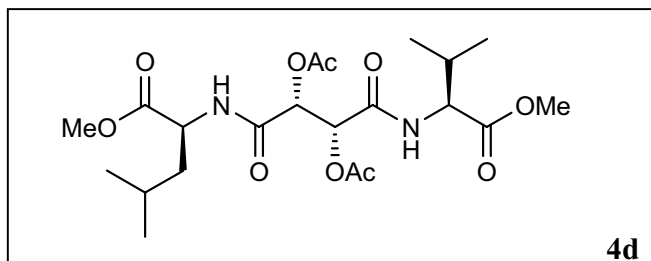
## Via anidrido misto

O 2-((2*R*,3*R*)-2,3-diacetoxi-4-((*S*)-2-metoxi-2-oxo-1-feniletilamino)-4-oxobutanamido)-3- fenilpropanoato de metila **4c** foi sintetizado segundo o mesmo procedimento para obtenção de **4a** a partir de 600 mg (1,5 mmol) do ácido **7a**, 5,0 mL de diclorometano anidro, 0,17 mL (1,5 mmol) de NMM, 0,15 mL (1,5 mmol) de cloroformiato de etila, 320 mg (1,6 mmol) do éster metílico derivado da L-fenilglicina (cloridrato) e 0,17 mL (1,6 mmol) de NMM. Foram obtidos 709 mg de **4c**, após recristalização com ACOEt / hexano.

- Aspecto: Sólido branco
- Rendimento: 89% e 86% respectivamente
- PF: 142°C.
- $[\alpha]_D$ : +80,28 (c= 0,24, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).
- RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 7,84 – 7,01 (m, 11H), 6,43 (d, J=8.56Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 5,49 (d, J= 8,49 Hz, 1H), 4,94 – 4,84 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,20 – 3,00 (m,2H), 2,19 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

- RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 20,05, 38,12, 53,25, 54,12, 58,28, 72,40, 127,05, 128,73, 129,38, 129,45, 136,70, 138,47, 170,70, 171,89, 172,04, 172,46, 172,49.

### 6.15) PREPARAÇÃO DO 2-((2*R*,3*R*)-2,3-DIACETOXI-4-((*S*)-1-METOXI-3-METIL-1-OXOBUTAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANOATO DE METILA (4d)

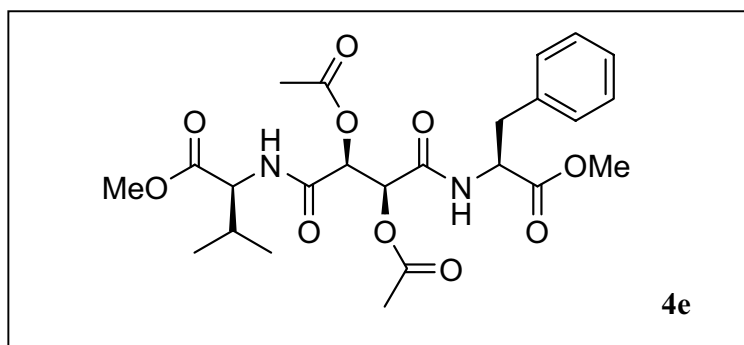


O 2-((2*R*,3*R*)-2,3-diacetoxi-4-((*S*)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanamido)-4-metilpentanoato de metila **4d** foi sintetizado segundo o mesmo procedimento para obtenção de **4a** a partir de 600 mg (1,5 mmol) do ácido **7c**, 329 mg (1,8 mmol) do éster metílico derivado da L-Leu (cloridrato) **11c**, 7,0 mL de diclorometano anidro, 364 mg (1,9 mmol) de EDC.HCl, 308 mg (2,3 mmol) de HOBT e 0,52 mL (4,7 mmol) de NMM. 620 mg foram obtidos após recristalização com ACOEt / hexano.

- Aspecto: Sólido branco
- Rendimento: 86%
- PF: 114<sup>0</sup>C
- RMN  $^1\text{H}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 6,66-6,57 (m, 2H), 5,72 (m, 2H), 4,61-4,56 (m, 2H), 3,74 (s,6H), 2,21 (s, 7H), 1,21 (3H), 0,93-0,84 (m, 6H).

- RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 17,56, 18,97, 20,53, 20,57, 21,81, 22,85, 24,93, 31,04, 41,19, 50,70, 52,33, 52,45, 56,91, 72,23, 72,57, 166,15, 166,28, 169,07, 169,16, 172,14, 173,07.

**6.16) 2-((2S,3S)-2,3-DIACETOXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO-3-FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METILBUTANOATO DE METILA (4e)**

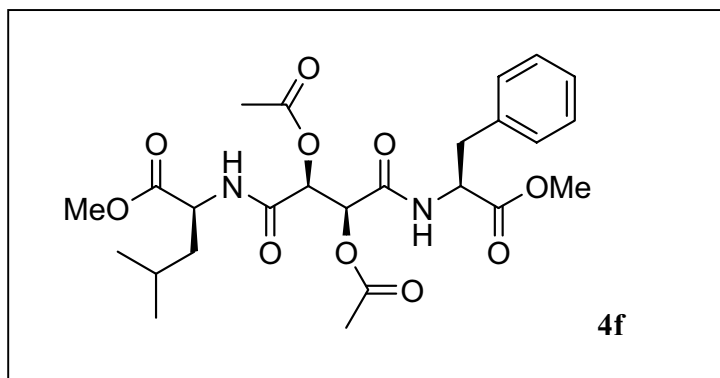


O 2-((2*R*,3*R*)-2,3-diacetoxi-4-((*S*)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobutanamido)-4-metilpentanoato de metila **4e** foi sintetizado segundo o mesmo procedimento para obtenção de **4a** a partir de 600 mg (1,5 mmol) do ácido **7b**, 304 mg (1,8 mmol) do éster metílico derivado da L-Val (cloridrato) **11b**, 7,0 mL de diclorometano anidro, 364 mg (1,9 mmol) de EDC.HCl, 308 mg (2,3 mmol) de HOBT e 0,52 mL (4,7 mmol) de NMM. 695 mg foram obtidos após recristalização com ACOEt / hexano.

- Aspecto: Sólido branco
- Rendimento: 90%
- PF: 115 $^{\circ}$ C

- RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 7,34 – 7,11 (m, 5H), 6,67(d, J= 8,70 Hz, 1H), 6,61 (d, J= 7,52 Hz, 1H) 5,63-5,58 (m, 2H), 4,85 – 4,75 (m, 1H), 4,51-4,46 (m,1H), 3,73 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,11 (d, J=5,16 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,15 – 2,12 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 0,93 (d, J= 6,82 Hz, 3H), 0,89 (d, J= 6,85 Hz, 3H).

**6.17) (S)-2-((2S,3S)-2,3-DIACETOXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO-3-FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANOATO DE METILA (4f)**

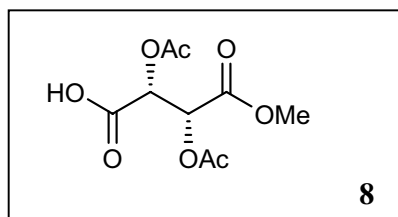


O (S)-2-((2S,3S)-2,3-diacetoxi-4-((S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilamino)-4-oxobutanamido)-4-metilpentanoato de metila **4f** foi sintetizado segundo o mesmo procedimento para obtenção de **4a** a partir de 600 mg (1,5 mmol) do ácido **7b**, 330 mg (1,8 mmol) do éster metílico derivado da L-Leu (cloridrato) **11c**, 7,0 mL de diclorometano anidro, 364 mg (1,9 mmol) de EDC.HCl, 308 mg (2,3 mmol) de HOBt e 0,52 mL (4,7 mmol) de NMM. Foram obtidos 666 mg de **4f**, após recristalização com ACOEt / hexano.

- Aspecto: Sólido branco
- Rendimento: 84%
- PF: 119<sup>0</sup>C

- RMN  $^1\text{H}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 7,27 – 7,16 (m, 5H), 6,75 (d,  $J=7,62$  Hz, 1H), 6,70 (d,  $J= 8,71$  Hz, 1H) 5,63 (m, 2H), 4,82 – 4,79 (m, 1H), 4,61 (m,1H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,13-3,10 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,62 (m, 3H), 0,94 (m, 6H).
- RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm):20,46, 20,62, 21,93, 22,81, 24,75, 37,84, 41,69, 50,76, 52,48, 53,36, 72,03, 127,26, 128,65, 129,31, 135,55, 165,72, 169,07, 171,29, 172,92.

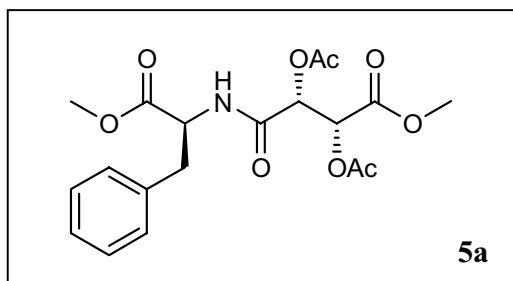
### 6.18) PREPARAÇÃO DO ÁCIDO (2*R*,3*R*)-2,3-DIACETOXI-4-METOXI-4-OXOBUTANÓICO (8)



Em um balão contendo metanol anidro foram adicionados, em pequenas porções, 5,0g (23,1 mmol) do anidrido **10a**. A solução foi agitada por um período de 15 minutos e o solvente foi evaporado. 5,7g foram obtidos com pureza suficiente para ser utilizado na etapa seguinte. Amostras analíticas foram obtidas recristalizando-se com éter isopropílico ou ACOEt / hexano.

- Rendimento: 100%
- PF: 120<sup>0</sup>C (lit<sup>77</sup> : 122<sup>0</sup>C)
- $[\alpha]_D$ : -16,11 (c= 1,5,  $\text{CHCl}_3$ ; lit<sup>77</sup>: -16,2 c= 1,5,  $\text{CHCl}_3$ )
- RMN  $^1\text{H}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 9,2 (sl, 1H), 5,7 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

### 6.19) PREPARAÇÃO DO (2R,3R)-2,3-DIACETOXI-4-((S)-2-METOXI-2-OXO-1-FENILETILAMINO)-4-OXOBUTANOATO DE METILA (5a)



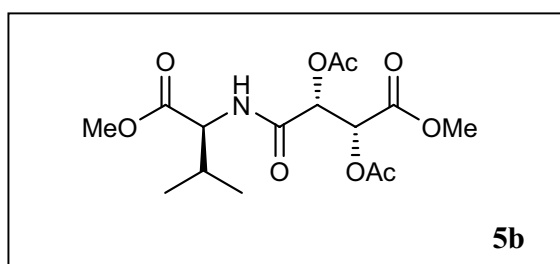
Uma solução contendo 248 mg (1mmol) do ácido carboxílico **8** e 1,5 mL de  $\text{SOCl}_2$  foi aquecida a  $50^\circ\text{C}$ . Após 2 horas de reação o solvente foi evaporado, gerando um sólido branco (cloreto de ácido **17**) que foi ressuspensão em 3,0 mL de diclorometano anidro e adicionado a uma solução que continha 322 mg (1,5 mmol) de éster metílico derivado da L-Phe (cloridrato), 0,27 mL (2,5 mmol) de NMM e 3,0 mL de diclorometano anidro. Após 30 minutos de agitação magnética, o solvente foi removido sob vácuo e redissolvido em ACOEt. A solução foi lavada com água, solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , solução saturada de  $\text{NaCl}$ , seca com sulfato de sódio anidro e evaporada sob vácuo. 363 mg foram obtidos após recristalização com ACOEt / hexano.

- Aspecto: Sólido branco
- Rendimento: 92%
- PF:  $110^\circ\text{C}$
- $[\alpha]_D$ : +12,34 ( $c=0.31$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )
- RMN  $^1\text{H}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )-  $\delta$ (ppm): 7,24 – 6,84 (m, 5H), 6,42 (d,  $J=8.42$  Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,84 – 4,77 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).



- RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 20,32, 20,50, 37,53, 52,54, 52,92, 70,94, 72,04, 127,47, 128,77, 129,26, 135,21, 165,48, 167,09, 168,70, 169,58, 171,17.

## 6.20) PREPARAÇÃO DO (S)-2-((2R,3R)-2,3-DIACETOXI-4-METOXI-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METILBUTANOATO DE METILA (5b)

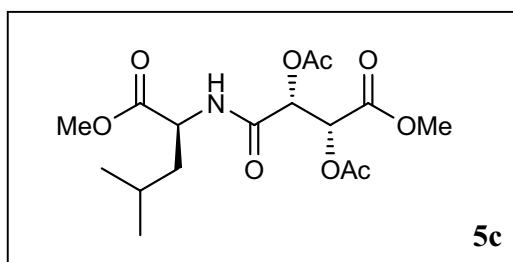


O (S)-2-((2R,3R)-2,3-diacetoxi-4-metoxi-4-oxobutanamido)-3-metilbutanoato de metila **5b** foi sintetizado segundo o mesmo procedimento para obtenção de **5a** a partir de 248 mg (1,0 mmol) do ácido carboxílico **8** e 1,5 mL de  $\text{SOCl}_2$  para a formação do cloreto de ácido **17**. Para se fazer o acoplamento foram utilizados 251 mg (1,5 mmol) do éster metílico derivado da L-val (cloridrato) **11b**, 0,27 mL (2,5 mmol) de NMM e 3,0 mL de diclorometano anidro. Foram obtidos 314 mg de **5b**, após purificação através de cromatografia em coluna utilizando como eluente hexano / ACOEt 60:40.

- Aspecto: Óleo incolor
- Rendimento: 87%
- $[\alpha]_D$ : -12.98 (c=2.31,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )
- RMN  $^1\text{H}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 6,71(d, J= 8,57), 5,69 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,48 – 4,41 (m ,1H), 3,79 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 0,88 (d, J= 6,46, 3H), 0,85 (d, J= 6,52 Hz, 3H).

- RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 17,54, 18,87, 20,25, 31,11, 52,39, 52,86, 56,90, 70,40, 72,29, 165,88, 167,06, 168,83, 169,53, 171,80.

## 6.21) PREPARAÇÃO DO (S)-2-((2R,3R)-2,3-DIACETOXI-4-METOXI-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANOATO DE METILA (5c)

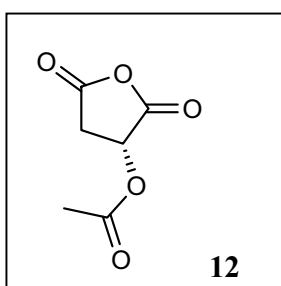


O (S)-2-((2R,3R)-2,3-diacetoxy-4-methoxy-4-oxobutanamido)-4-metilpentanoato de metila **5c** foi sintetizado segundo o mesmo procedimento para obtenção de **5a** a partir de 248 mg (1,0 mmol) do ácido carboxílico **8** e 1,5 mL de  $\text{SOCl}_2$  para a formação do cloreto de ácido **17**. Para se fazer o acoplamento foram utilizados 272 mg (1,5 mmol) do éster metílico derivado da L-val (cloridrato), 0,27 mL (2,5 mmol) de NMM e 3,0 mL de diclorometano anidro. Foram obtidos 337 mg de **5c**, após purificação através de cromatografia em coluna utilizando como eluente hexano / ACOEt 60:40.

- Aspecto: Óleo incolor
- Rendimento: 90%
- $[\alpha]_D$ : -20.09 (c=2.19,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )
- RMN  $^1\text{H}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 6,55 (d, J= 1H), 5,70 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,62 – 4,51 (m, 1H), 3,73 (s, 6H), 2,15 (s,3H), 2,12 (s, 3H), 1,71-1,48 (m, 3H), 0,87 (d, J= 6,48 Hz, 6H).

- RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 20,28, 20,47, 21,77, 22,70, 24,88, 41,18, 50,66, 52,36, 52,80, 70,40, 72,02, 165,73, 167,55, 168,11, 168,57, 172,72.

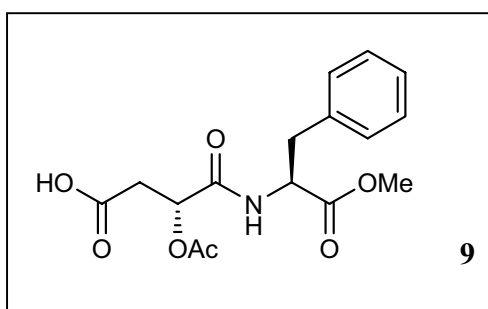
## 6.22) PREPARAÇÃO DO (*R*)-3-ACETOXI-2,5-DIOXOTETRAIDROFURANO (12)



5,0g (37,3 mmol) de ácido L-málico foram aquecidos a 45<sup>0</sup>C com 9,3 mL (130,6 mmol) de cloreto de acetila recém destilado (destilação simples) durante 2 horas. O solvente foi evaporado sob vácuo até a secura, gerando 5,9 g do produto desejado **12**, que foi utilizado sem purificação na etapa posterior.

- Aspecto: Sólido branco
- Rendimento: 100%

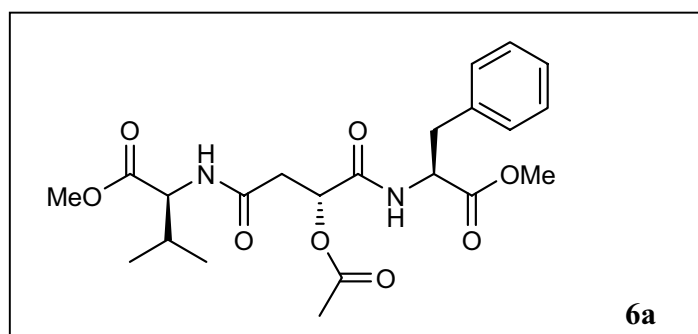
## 6.23) ÁCIDO ACETOXI-4-((*S*)-1-METOXI-1-OXO-3-FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANÓICO (9)



Foi feita uma solução contendo 5,5 g (34,8 mmol) do anidrido **12** e 20,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro. Esta foi resfriada a 0<sup>o</sup>C (banho de gelo) e, em seguida, foi adicionada, gota-a-gota, uma solução contendo 9,0 g (41,8 mmol) do éster metílico derivado da L-Phe (cloridrato) **11a** e 4,6 mL (41,8 mmol) de NMM dissolvidos em 15,0 mL de diclorometano anidro. A mistura reacional foi deixada sob agitação durante 30 minutos e o solvente foi evaporado sob vácuo. O óleo resultante foi dissolvido em 30,0 mL de ACOEt e lavado sucessivamente com solução aquosa de HCl 10%, solução aquosa saturada de NaCl, seco com sulfato de sódio anidro e evaporado. Foram obtidos 9,4 g de um óleo muito viscoso, o qual foi utilizado na etapa seguinte sem a necessidade de purificação.

- Aspecto: Óleo levemente amarelo
- Rendimento: 80%
- RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 9,31 (sl, 1H), 7,28-7,06 (m, 5H), 6,85 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 5,47-5,41 (m, 1H), 4,91- 4,81 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,13 - 3,07 (m, 2H), 2,96 – 2,80 (m, 2H), 2,07 (s, 3H).
- RMN <sup>13</sup>C (50MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm):20,64, 35,91, 37,74, 52,51, 53,08, 69,52, 127,19, 128,61, 129,47, 135,59, 168,51, 170,10, 172,08, 173,88.

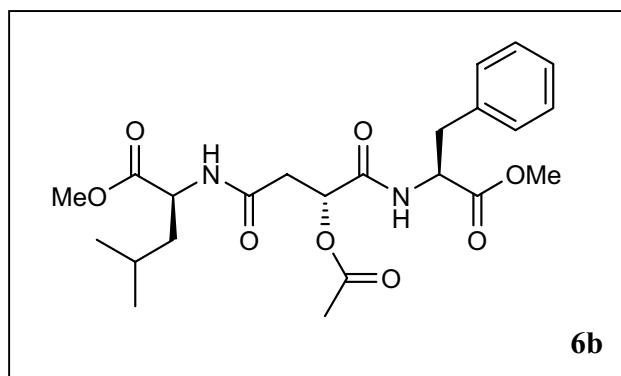
**6.24) PREPARAÇÃO DO 2-((2R)-3-ACETOXI-4-((S)-1-METOXI-1-  
OXO-3-FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-3-  
METILBUTANOATO DE METILA (6a)**



O (S)-2-((2R,3R)-2,3-diacetoxi-4-(2-metoxi-2-oxoetilamino)-4-oxobutanamido)-3-fenilpropanoato de metila **6a** foi sintetizado a partir de 512 mg (1,5 mmol) do ácido **9**, 305 mg (1,8 mmol) do éster metílico derivado da L-Val (cloridrato) **11b**, 7,0 mL de diclorometano anidro, 364 mg (1,9 mmol) de EDC.HCl, 308 mg (2,3 mmol) de HOBt e 0,52 mL (4,7 mmol) de NMM. 622 mg foram obtidos após recristalização com ACOEt / hexano.

- Aspecto: Sólido branco
- Rendimento: 91%
- PF: 103<sup>0</sup>C
- RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 7,30-7-14 (m, 5H), 6,87 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6,55 (d, J=8,6 Hz, 1H), 5,43 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 5,38 (d, J= 6,1 Hz, 1H), 4,90-4,81 (dd, J= 7,9 e 5,9 Hz, 1H), 4,57-4,50 (dd, J= 8,7 e 4,9), 3,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,13 (d, J=5,8, 2H), 2,79 (d, J=6,5 Hz, 2H), 2,20-1,99 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 0,93 (d, J=6,5 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,6 Hz, 3H).
- RMN <sup>13</sup>C (50MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 17,80, 18,95, 20,69, 31,16, 37,67, 38,19, 52,20, 52,37, 53,24, 57,30, 70,35, 127,21, 128,61, 129,39, 135,67, 168,51, 168,71, 169,77, 171,57, 172,39.

## 6.25) PREPARAÇÃO DO 2-((2R)-3-ACETOXI-4-((S)-1-METOXI-1- OXO-3-FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-4- METILPENTANOATO DE METILA (6b)

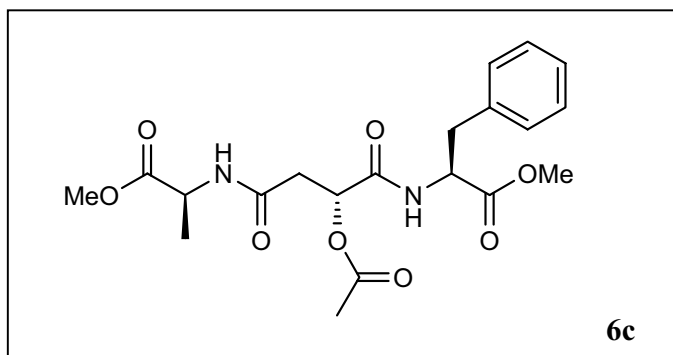


O 2-((2R)-3-acetoxy-4-((S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilamino)-4-oxobutanamido)-4-metilpentanoato de metila **6b** foi sintetizado a partir de 512 mg (1,5 mmol) do ácido **9**, 330 mg (1,8 mmol) do éster metílico derivado da L-leu (cloridrato), 7,0 mL de diclorometano anidro, 364 mg (1,9 mmol) de EDC.HCl, 308 mg (2,3 mmol) de HOBt e 0,52 mL (4,7 mmol) de NMM. 621 mg foram obtidos após recristalização com ACOEt / hexano.

- Aspecto: Sólido branco
- Rendimento: 88%
- PF: 108<sup>0</sup>C
- RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 7,32-7,16 (m, 5H), 6,97 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 6,62 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 5,41-5,29 (dd, J=6,1 e 5,5 Hz, 1H), 2,8 (d, J=5,3 Hz, 1H), 4,91-4,82 (td, J=7,6; 5,9 e 5,9 Hz, 1H), 4,66-4,58 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,15 (d, J=5,9 Hz, 2H), 2,78 (d, J=6,2 Hz, 1H), 1,75-1,50 (m, 3H), 0,95 (d, J= 5,4 Hz, 6H).

- RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 20,64, 21,71, 22,85, 24,87, 37,60, 38,23, 41,23, 50,99, 51,07, 52,38, 53,34, 70,31, 127,20, 128,61, 129,20, 135,70, 168,51, 168,80, 169,80, 171,78, 173,55.

### 6.26) PREPARAÇÃO DO 2-((2*R*)-3-ACETOXI-4-((*S*)-1-METOXI-1- OXO-3-FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)- PROPANOATO DE METILA (6c)

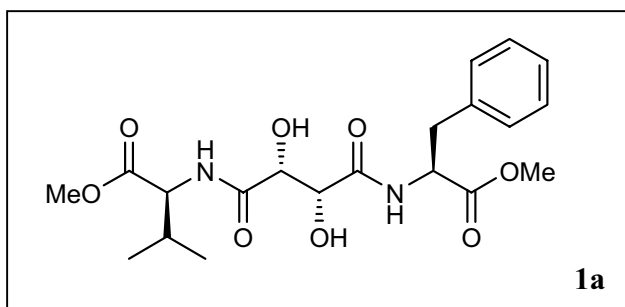


O 2-((2*R*)-3-acetoxi-4-((*S*)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilamino)-4-oxobutanamido)-propanoato de metila **6c** foi sintetizado a partir de 512 mg (1,5 mmol) do ácido **9**, 254 mg (1,8 mmol) do éster metílico derivado da L-Ala (cloridrato) **11f**, 7,0 mL de diclorometano anidro, 364 mg (1,9 mmol) de EDC.HCl, 308 mg (2,3 mmol) de HOBT e 0,52 mL (4,7 mmol) de NMM. 513 mg foram obtidos após recristalização com ACOEt / hexano.

- Aspecto: Sólido branco
- Rendimento: 80%
- PF: 112<sup>0</sup>C

- RMN  $^1\text{H}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 7,36-7,26 (m, 5H), 6,96 (d,  $J= 8,1$  Hz, 1H), 6,71 (d,  $J= 7,1$ , 1H), 5,42 (t,  $J= 6,1$  Hz, 1H), 4,91-4,82 (td,  $J=7,7$ ; 6,0 e 6,0, 1H), 4,68-4,49 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,14 (d,  $J= 6$ Hz, 2H), 2,80 (d,  $J= 5,9$  Hz, 1H), 2,78 (d,  $J= 6,2$  Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,40 (d,  $J= 7,2$  Hz, 3H).
- RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 18,09, 20,69, 37,64, 38,10, 48,24, 52,37, 52,52, 53,29, 70,23, 127,20, 128,60, 129,37, 135,70, 168,22, 168,73, 169,77, 171,74, 173,44.

**6.27) PREPARAÇÃO DO (S)-2((2R,3R)-2,3-DIIDROXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO-3-FENIL-PROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METILBUTANOATO DE METILA (1a)**



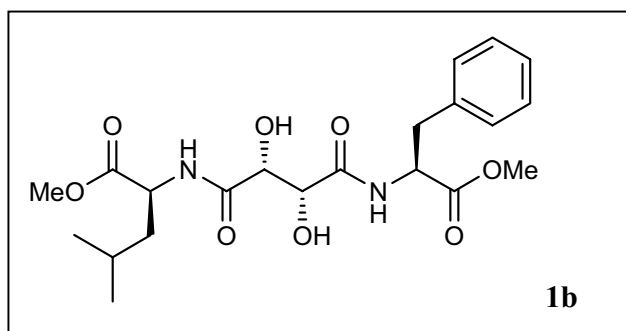
340mg (0,7 mmol) de **4a** foram dissolvidos em 30,0 mL de metanol a 0°C. 18,3 mg de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  foram adicionados e, após 30 minutos de reação, 2/3 do solvente foram evaporados e a solução resultante foi filtrada através de uma pequena coluna de sílica gel. O solvente foi evaporado gerando 242 mg do produto desejado **1a**.

- Aspecto: Sólido branco higroscópico
- Rendimento: 85%



- PF: 102-104<sup>0</sup>C.
- [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +69.11 (c=0.68, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).
- RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) -  $\delta$ (ppm): 7,47 – 7,04 (m, 7H), 4,75 – 4,73 (m, 2H), 4,68 – 4,39 (m, 2H), 3,62 (s,6H), 3,08 – 3,01 (m, 2H), 2,18 – 2,14 (m, 1H), 0,86 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,84 (d, J= 6,6 Hz, 3H).
- RMN <sup>13</sup>C (50MHz, CDCl<sub>3</sub>) -  $\delta$ (ppm): 17,76, 1899, 31.21, 37,54, 52,29, 52,47, 53,34, 57,31, 71,78, 71,82, 127,20, 128,65, 129,12, 135,67, 171,65, 172,00, 172,22, 172,40.

**6.28) PREPARAÇÃO DO (S)-2((2R,3R)-2,3-DIIDROXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO-3-FENIL-PROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANOATO DE METILA (1b).**

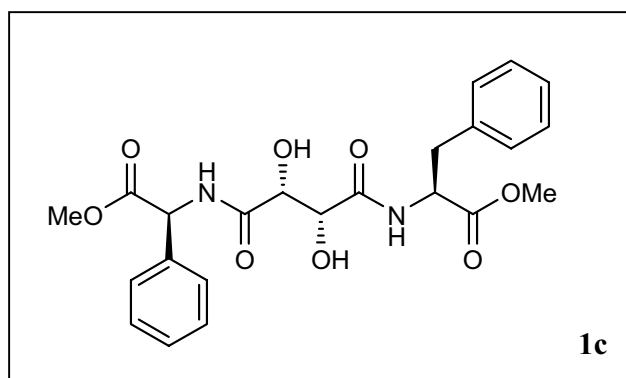


O (S)-2((2R,3R)-2,3-diidroxi-4-((S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenil-propan-2-ilamino)-4-oxobutanamido)-4-metilpentanoato de metila **1b** foi sintetizado segundo o mesmo procedimento para obtenção de **1a** partir de 350 mg de **4b**, 30,0 mL de MeOH e 18,3 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Foram obtidos 252 mg do produto desejado **1b**.

- Aspecto: Sólido branco higroscópico
- Rendimento: 86%

- PF: 101 -102°C
- $[\alpha]_D$ : +18.09 (c=1.05, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)
- RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) -  $\delta$ (ppm): 7,23-7,04 (m, 7H), 4,62– 4,34 (m, 5H), 3,65 (s, 6H), 3,22 – 2,91 (m, 2H), 1,61 – 1,55 (m, 3H), 0,87 (s,6H).
- RMN <sup>13</sup>C (50MHz, CDCl<sub>3</sub>) -  $\delta$ (ppm): 21,70, 22,92, 24,94, 37,60, 40,79, 50,89, 52,61, 53,37, 71,67, 127,37, 128,81, 129,18, 135,61, 171,67, 172,36, 172,64, 173,15.

**6.29) PREPARAÇÃO DO (S)-2((2R,3R)-2,3-DIIDROXI-4-((S)-2-METOXI-2-OXO-1-FENILETILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-3-FENILPROPANOATO DE METILA (1c)**

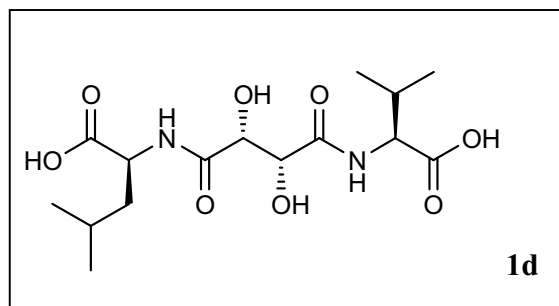


O (S)-2((2R,3R)-2,3-diidroxi-4-((S)-2-metoxi-2-oxo-1-feniletilamino)-4-oxobutanamido)-3-fenilpropanoato de metila **1c** foi sintetizado segundo o mesmo procedimento para obtenção de **1a** partir de 363 mg de **4c**, 30,00 mL de MeOH e 18,3 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Foram obtidos 264 mg do produto desejado **1c**.

- Aspecto: Sólido branco higroscópico
- Rendimento: 86%

- PF: 131<sup>0</sup>C.
- [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +37.07 (c=0.89, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).
- RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) -  $\delta$ (ppm): 7,91 (d, J = 6,9Hz, 1H), 7,81 (d, J = 6,7Hz, 1H), 7,35-7,03 (m, 10H), 5,41 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 4,77-4,62 (m, 1H), 4,66-4,30 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,06-2,97 (m, 2H).
- RMN <sup>13</sup>C (50MHz, CDCl<sub>3</sub>) -  $\delta$ (ppm): 52,55, 53,04, 53,26, 53,37, 56,68, 71,14, 71,60, 127,24, 127,37, 127,49, 128,79, 128,94, 129,03, 129,19, 135,60, 171,02, 171,29, 172,23, 172,49.

**6.30) ÁCIDO (S)-2-((2R,3R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-METILPROPILAMINO)-2,3-DIHIIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANÓICO (1d)**

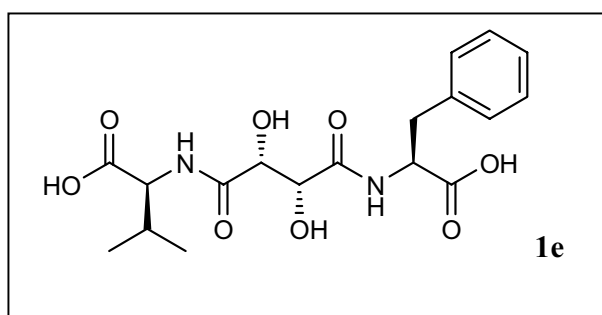


607 mg (1,3 mmol) do composto **4d** foram dissolvidos numa solução contendo 36,0 mL de THF, 11,0 mL de MeOH e 11,0 mL de água (3:1:1) a 0<sup>0</sup>C. 429 mg (17,9 mmol) de LiOH<sub>(s)</sub> foram adicionados. A mistura reacional foi agitada durante 4 horas e levada ao rotaevaporador para a retirada dos solventes orgânicos. A solução aquosa resultante foi tratada com HCl 10% até pH=2 sob banho de gelo e lavada com ACOEt 5 vezes (30,0 mL). A solução orgânica foi lavada com 5,0 mL de solução aquosa saturada de NaCl, seca com sulfato de

sódio anidro e levada ao rotaevaporador. Foram obtidos 417 mg de um sólido branco após recristalização com éter metílico e metanol.

- Aspecto: sólido branco
- Rendimento: 92%
- PF: 122<sup>0</sup>C
- RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CD<sub>3</sub>OD) - δ(ppm): 4,98 (sl, 1H), 4,54-4,38 (m, 4H), 2,29-2,09 (m, 1H), 1,70-1,68 (m, 3H), 0,98-0,93 (m, 6H).
- RMN <sup>13</sup>C (50MHz, CD<sub>3</sub>OD) - δ(ppm): 18,26, 19,51, 22,27, 23,43, 26,16, 32,43, 42,21, 52,13, 58,62, 74,08, 74,16, 174,30, 174,41, 175,76.

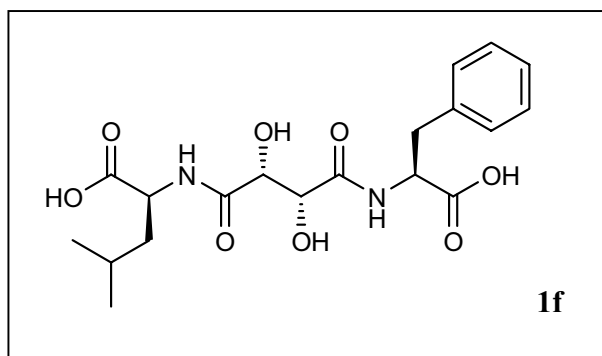
### 6.31) PREPARAÇÃO DO ÁCIDO (S)-2-((2R,3R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-FENILETILAMINO)-2,3-DIIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METILBUTANÓICO (1e)



O ácido **1e** foi sintetizado segundo o mesmo procedimento para obtenção de **1d** a partir de 616 mg (1,2 mmol) do éster **4a** e 427 mg (17,8 mmol) de LiOH dissolvidos em 34,0 mL de THF, 10,0 mL de MeOH e 10,0 mL de H<sub>2</sub>O. Foram obtidos 431mg de **1e** após recristalização com éter etílico / metanol.

- Aspecto: sólido branco
- Rendimento: 90%
- PF: 121<sup>o</sup>C
- RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CD<sub>3</sub>OD) - δ(ppm): 7,29-7,18 (m, 5H), 4,72 (t, J= 6,7 Hz, 1H), 4,49-4,37 (m, 3H), 3,30 – 3,03 (m, 2H), 2,24 - 2,15 (m, 1H), 0,96 (d, J= 6,8 Hz, 3H), 0,95 (d, J= 6,8Hz, 3H).
- RMN <sup>13</sup>C (50MHz, CD<sub>3</sub>OD) - δ(ppm):18,25, 19,50, 32,40, 38,57, 54,78, 58,65, 74,00, 74,03, 128,06, 129,60, 130,56, 137,93, 174,13, 174,26, 174,37, 174,43.

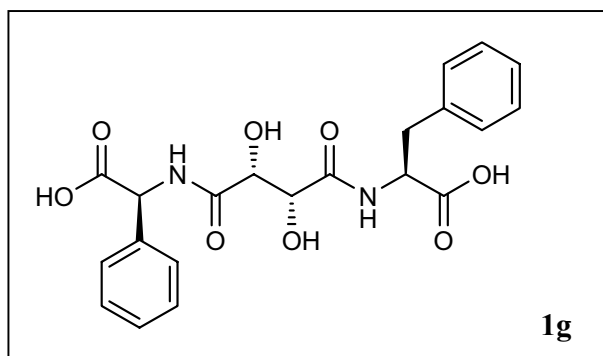
**6.32) PREPARAÇÃO DO ÁCIDO (S)-2-((2R,3R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-FENILETILAMINO)-2,3-DIIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANÓICO (1f)**



O ácido **1f** foi sintetizado segundo o mesmo procedimento para obtenção de **1d** a partir de 916 mg (1,8 mmol) do éster **4b** e 619 mg (25,8 mmol) de LiOH dissolvidos em 49,0 mL de THF, 16,0 mL de MeOH e 16,0 mL de H<sub>2</sub>O. 624 mg foram obtidos após recristalização com éter etílico / metanol.

- Aspecto: Sólido branco
- Rendimento: 87%
- PF: 128<sup>o</sup>C
- RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CD<sub>3</sub>OD) - δ(ppm): 7,29-7,15 (m, 5H), 4,72 (t, J= 6,6, Hz, 1H), 4,53-4,41 (m, 3H), 3,39-3,03 (m, 2H), 1,69-1,66 (m, 3H), 0,96-0,91(m, 6H)
- RMN <sup>13</sup>C (50MHz, CD<sub>3</sub>OD) - δ(ppm):22,24, 23,43, 26,14, 38,55, 42,15, 52,12, 54,75, 74,04, 74,09, 128,05, 129,59, 130,56, 137,91, 174,05, 174,26, 174,40, 175,78.

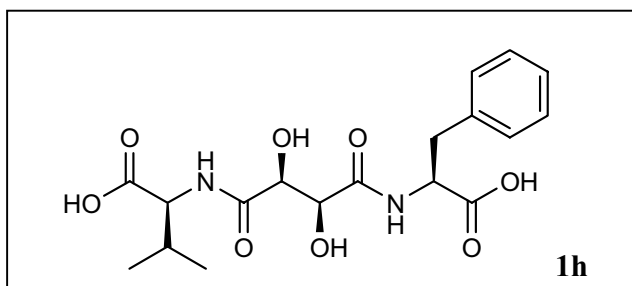
### 6.33) PREPARAÇÃO DO ÁCIDO (S)-2-((2R,3R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-METILPROPILAMINO)-2,3-DIHIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANÓICO (1g)



O ácido **1g** foi sintetizado segundo o mesmo procedimento para obtenção de **1d** a partir de 542 mg (1,0 mmol) do éster **4c** e 360 mg (15,0 mmol) de LiOH dissolvidos em 30,0 mL de THF, 10,0 mL de MeOH e 10,0 mL de H<sub>2</sub>O. Foram obtidos 366 mg de **1g** após recristalização com éter etílico / metanol.

- Aspecto: Sólido branco
- Rendimento: 85%
- PF: 140<sup>o</sup>C
- RMN <sup>1</sup>H (200MHz, DMSO-D6) - δ(ppm): 8,07 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,36 – 7,15 (m, 10H), 5,32 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,25 (d, J= 9,1 Hz, 2H), 3,01 (m, 2H).

**6.34) PREPARAÇÃO DO ÁCIDO (S)-2-((2S,3S)-4-((S)-1-CARBOXI-2-FENILETILAMINO)-2,3-DIIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METILBUTANÓICO (1h)**

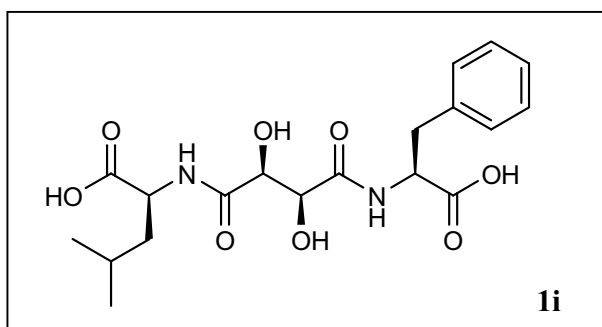


O ácido **1h** foi sintetizado segundo o mesmo procedimento para obtenção de **1d** a partir de 616 mg (1,2 mmol) do éster **4e** e 427 mg (17,8 mmol) de LiOH dissolvidos em 34,0 mL de THF, 10,0 mL de MeOH e 10,0 mL de H<sub>2</sub>O. 329 mg foram obtidos após recristalização com éter etílico / metanol.

- Aspecto: sólido branco
- Rendimento: 83%
- PF: 125<sup>o</sup>C

- RMN  $^1\text{H}$  (200MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) -  $\delta$ (ppm): 12,80 (sl, 1H), 7,64 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,27-7,20 (m, 5H), 5,89 (sl, 2H), 4,60-4,51 (td, J= 7,5, 5,7, 5,6 Hz, 1H), 4,30-4,20 (m, 3H), 3,06 (d, J= 5,6 Hz, 2H), 2,17-1,90 (m, 1H), 0,89 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 0,87 (d, J= 6,7Hz, 3H).
- RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) -  $\delta$ (ppm): 18,80, 18,92, 30,52, 36,82, 52,82, 56,56, 72,46, 72,72, 126,52, 128,20, 129,36, 136,75, 171,50, 171,75, 172,26, 172,65.

### 6.35) PREPARAÇÃO DO ÁCIDO (S)-2-((2R,3R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-FENILETILAMINO)-2,3-DIIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANÓICO (1i)



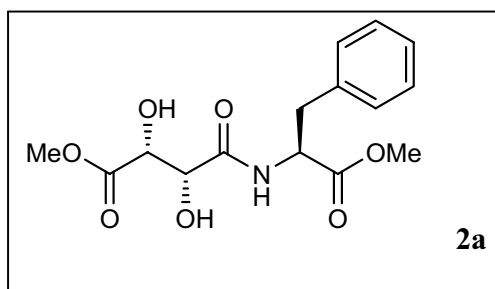
O ácido **1i** foi sintetizado segundo o mesmo procedimento para obtenção de **1d** a partir de 916 mg (1,8 mmol) do éster **4f** e 619 mg (25,8 mmol) de LiOH dissolvidos em 49,080 mL de THF, 16,0 mL de MeOH e 16,0 mL de H<sub>2</sub>O. . Foram obtidos 624 mg de **1i** após recristalização com éter etílico / metanol.

- Aspecto: Sólido branco higroscópico
- Rendimento: 85%
- PF: 127<sup>0</sup>C



- RMN  $^1\text{H}$  (200MHz, DMSO-D6) -  $\delta$ (ppm): 12,80 (sl, 1H), 7,64 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,31-7,17 (m, 5H), 5,78 (m, 2H), 4,60-4,51 (td, J= 7,5; 5,7; 5,7 Hz, 1H), 4,38-4,22 (m, 1H), 3,05 (d, J= 5,6 Hz, 2H), 1,74-1,51 (m, 3H), 0,89 (d, J= 5,6 Hz, 3H), 0,87 (d, J=5,6 Hz, 3H).
- RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz, DMSO-D6) -  $\delta$ (ppm): 22,79, 23,35, 24,02, 36,84, 49,96, 52,76, 72,44, 72,60, 126,51, 128,18, 129,36, 136,73, 171,58, 171,67, 172,25, 173,78.

**6.36) PREPARAÇÃO DO (2R,3R)-2,3-DIIDROXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO-3-FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANOATO DE METILA (2a).**

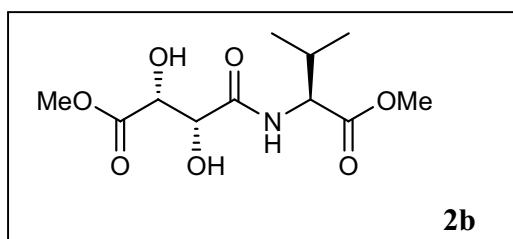


O (2R,3R)-2,3-diidroxi-4-((S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilamino)-4-oxobutanoato de metila **2a** foi sintetizado segundo o mesmo procedimento para obtenção de **1a** partir de 274 mg de **5a**, 30,0 mL de MeOH e 18,3 mg de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Foram obtidos 194 mg do produto desejado **2a**.

- Aspecto: óleo incolor
- Rendimento: 89%

- $[\alpha]_D$ : +62.23 (c=1.88, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)
- RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) -  $\delta$ (ppm): 7,27 – 7,03 (m, 5H), 4,86 – 4,74 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,94 (sl, 2H).
- RMN <sup>13</sup>C (50MHz, CDCl<sub>3</sub>) -  $\delta$ (ppm): 37,82, 52,61, 53,08, 53,33, 71,50, 72,75, 127,31, 128,73, 129,28, 129,43, 136,70, 170,70, 171,89, 172,84.

### 6.37) PREPARAÇÃO DO 2-((2R,3R)-2,3-DIIDROXI-4-METOXI-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METILPROPANOATO DE METILA (2b)



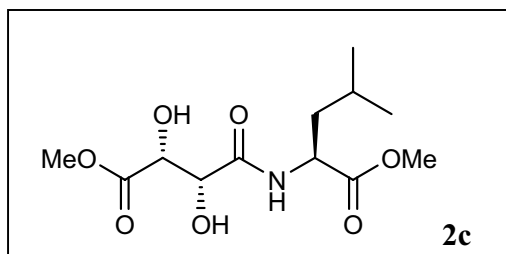
O 2-((2R,3R)-2,3-dihidroxi-4-metoxi-4-oxobutanamido)-3-metilpropanoato de metila **2b** foi sintetizado segundo o mesmo procedimento para obtenção de **1a** partir de 242 mg de **5b**, 30,0 mL de MeOH e 18,3 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Foram obtidos 160 mg do produto desejado **2b**.

- Aspecto: óleo incolor
- Rendimento: 86%
- $[\alpha]_D$ : +27.51 (c=0.94, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)
- RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) -  $\delta$ (ppm): 7,19 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,44 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,68

(s, 3H), 3,61 (sl, 2H), 2,27-2,06 (m, 1H), 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

- RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 17,78, 18,97, 31,21, 52,40, 52,97, 57,24, 71,65, 72,88, 171,13, 172,41, 172,89.

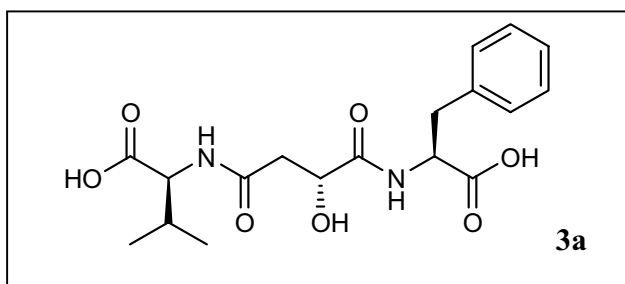
### 6.38) PREPARAÇÃO DO 2-((2R,3R)-2,3-DIIDROXI-4-METOXI-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANOATO DE METILA (**2c**)



O 2-((2R,3R)-2,3-dihidroxi-4-metoxi-4-oxobutanamido)-4-metilpentanoato de metila **2c** foi sintetizado segundo o mesmo procedimento para obtenção de **1a** partir de 251 mg de **5c**, 30,0 mL de MeOH e 18,3 mg de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Foram obtidos 174 mg do produto desejado **2c**.

- Aspecto: óleo incolor
- Rendimento: 89%
- $[\alpha]_D$ : +21.50 (c=0.93,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )
- RMN  $^1\text{H}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,65-4,54 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,40 (sl, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 1,62-1,60 (m, 3H), 0,90 (m, 6H).
- RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 21,64, 22,75, 24,60, 40,94, 50,70, 52,29, 52,45, 73,05, 73,94, 172,01, 172,78, 173,00.

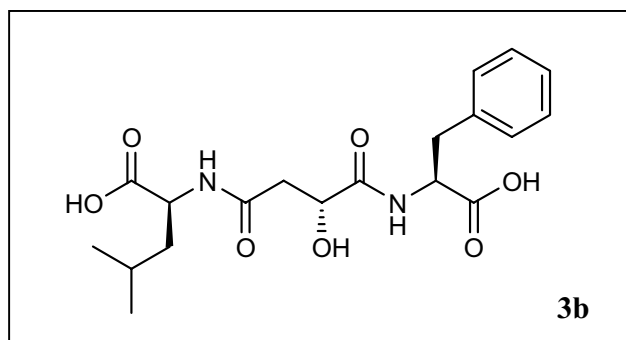
**6.39) PREPARAÇÃO DO ÁCIDO (S)-2-((R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-FENILETILAMINO)-3-HIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METILBUTANÓICO (3a)**



O ácido **3a** foi sintetizado segundo o mesmo procedimento para obtenção de **1a** a partir de 554 mg (1,2mmol) do éster **6a** e 324 mg (13,5 mmol) de LiOH dissolvidos em 24,0 mL de THF, 8,0 mL de MeOH e 8,0 mL de H<sub>2</sub>O. Foram obtidos 402 mg de **3a**, após recristalização com éter etílico / metanol.

- Aspecto: Sólido branco
- Rendimento: 86%
- PF: 122<sup>o</sup>C
- RMN <sup>1</sup>H (200MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) - δ(ppm): 12,70 (sl, 1H), 8,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,33 - 7,16 (m, 5H), 5,79 (sl, 1H), 4,51 – 4,48 (m, 1H), 4,21 – 4,14 (m, 2H), 3,08 – 3,02 (m, 2H), 2,50 – 2,37 (m, 2H), 2,07 – 2,01 (m, 1H), 0,92 - 0,87 (m, 6H).
- RMN <sup>13</sup>C (50MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) - δ(ppm): 18,12, 19,16, 29,90, 36,59, 52,75, 59,81, 68,31, 126,57, 128,28, 129,25, 137,20, 170,24, 172,61, 172,75, 173,23.

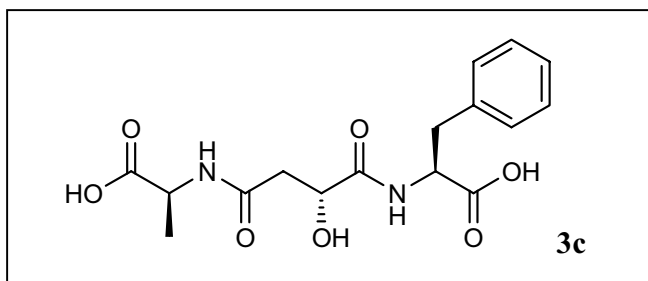
**6.40) ÁCIDO (S)-2-((R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-FENILETILAMINO)-3-HIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANÓICO (3b)**



O ácido **3b** foi sintetizado a partir de 230 mg (0,5 mmol) do éster **6b** e 129 mg (5,4 mmol) de LiOH dissolvidos em 10,0 mL de THF, 3,0 mL de MeOH e 3,0 mL de H<sub>2</sub>O. Foram obtidos 174 mg de **3b**, após recristalização com éter etílico / metanol.

- Aspecto: Sólido branco
- Rendimento: 90%
- PF: 120<sup>o</sup>C
- RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CD<sub>3</sub>OD) - δ(ppm): 12,62 (sl, 1H), 8,15 (d, J= Hz, 1H), 7,80 (d, J= , 1H), 7,32 – 7,16 (m, 5H), 5,78 (sl, 1H), 4,52 – 4,48 (m, 1H), 4,26 – 4,18 (m, 1H), 3,16 – 2,89 (m, 2H), 2,44 – 2,18 (m, 2H), 1,68 – 1,45 (m, 3H), 0,90 – 0,87 (m, 6H).
- RMN <sup>13</sup>C (50MHz, CD<sub>3</sub>OD) - δ(ppm): 18,50, 20,66, 22,37, 26,01, 38,55, 41,49, 52,38, 54,69, 70,03, 128,02, 130,29, 130,48, 138,07, 173,12, 173,60, 174,90, 175,79.

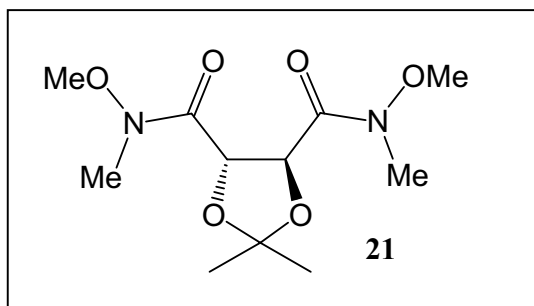
**6.41) ÁCIDO (S)-2-((R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-FENILETILAMINO)-3-HIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-PROPANÓICO (3c)**



O ácido **3c** foi sintetizado a partir de 464 mg (1,1 mmol) do éster **6c** e 290 mg (12,1 mmol) de LiOH dissolvidos em 22,0 mL de THF, 7,0 mL de MeOH e 7,0 mL de H<sub>2</sub>O. 329 mg foram obtidos após recristalização com éter etílico / metanol.

- Aspecto: Sólido branco
- Rendimento: 85%
- PF: 115<sup>0</sup>C
- RMN <sup>1</sup>H (200MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) - δ(ppm): 12,61 (sl, 1H), 8,19 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 – 7,15 (m, 5H), 5,81 (sl, 1H), 4,55 - 4,45 (m, 1H), 4,25 – 4,18 (m, 2H), 3,15 – 2,89 (m, 2H), 2,50 – 2,16 (m, 2H), 1,24 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
- RMN <sup>13</sup>C (50MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) - δ(ppm): 17,26, 36,57, 47,58, 52,69, 68,23, 126,57, 128,27, 129,26, 137,19, 169,79, 172,62, 173,12, 174,22.

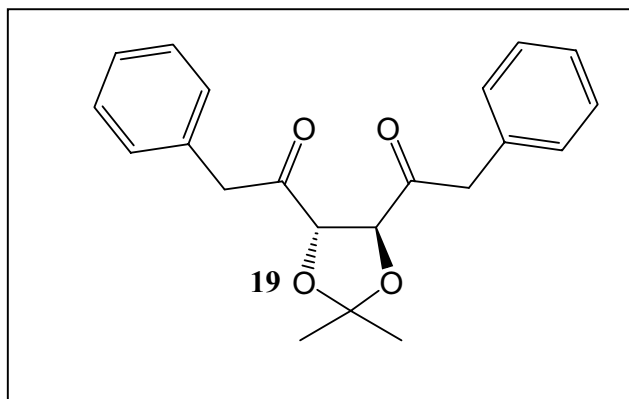
**6.42) (4S,5S)-N<sup>4</sup>,N<sup>5</sup>-DIMETOXI-N<sup>4</sup>,N<sup>5</sup>,2,2-TETRAMETIL-1,3-DIOXOLANO-4,5-DICARBOXAMIDA (21)**



A uma solução do cloridrato de N,O-dimetilhidroxilamina (7,3 g; 75 mmol) em diclorometano (0°C) foi adicionado trimetilalumínio ( 37,5 mL; 75 mmol, 2M em hexano) durante 15 minutos. A solução foi agitada durante 15 minutos sob temperatura ambiente e, novamente, resfriada (-10°C). Adicionou-se, durante 15 minutos, o (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-dicarboxilato de dimetila **20** (3,6 g; 16,5 mmol) dissolvido em 10,0 mL de diclorometano. Após a mistura reacional ter sido agitada por 2 horas, adicionou-se cuidadosamente solução aquosa de HCl 10%. A mistura reacional foi extraída com diclorometano, lavada com solução aquosa de NaCl saturada, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna (5% metanol / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), gerando 3,8 g do produto desejado **21**.

- Aspecto: Sólido branco
- Rendimento:81%
- PF: 79<sup>0</sup> C
- RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 5,16 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,22 (s, 6H), 1,51 (s, 6H).

**6.43) (3S, 4S) – 1,6-BIS(FENIL)-2,5-DIOXO-3,4-O-  
ISOPROPILIDENOEXANODIOL (19)**

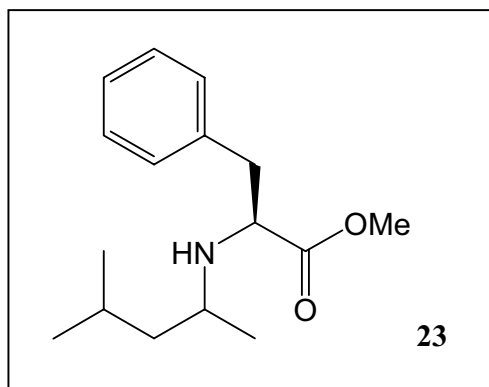


A uma solução contendo a amida de Weinreb **21** (2,2 g; 8,1 mmol) dissolvida em 75,0 mL de THF anidro (0°C), foi adicionada solução de cloreto de benzilmagnésio (66 mL; 50 mmol, 0,75 M em éter) gota-a-gota. Depois de 3 horas (0°C), adicionou-se uma solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. A mistura reacional foi acidificada com HCl 1N e extraída com ACOEt. A solução orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia em coluna (10% ACOEt / Hexano), gerando 2,5 g do produto desejado **19**.

- Aspecto: óleo incolor
- Rendimento:89%
- RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm):7,32 – 7,17 (m, 10H), 4,69 (s, 2H), 3,93 (s, 4H), 1,44 (s, 6H).



#### 6.44) (2S)-2-(4-METILPENTAN-2-ILAMINO)-3-FENILPROPANOATO DE METILA (23)



A uma mistura contendo **11a** (430 mg; 2 mmol), cianoboroidreto de sódio (126,0 g; 2 mmol), KOH (112,0 g; 2 mmol), AcOH (60,0 g; 1 mmol) e 6,0 mL de metanol a 0° C foi adicionado 4-metilpentan-2-ona (200 mg; 2 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 6 horas. O solvente foi evaporado e foi adicionada uma solução aquosa de NaOH 10%. A solução aquosa foi extraída com éter e evaporada, gerando 489 mg de um óleo incolor sem a necessidade de purificação.

- Aspecto: óleo incolor
- Rendimento:95%
- RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm):7,42 – 7,01 (m, 5H), 3,82 – 3,41 (m, 3H), 3,03 – 2,80 (m, 2H), 2,75 – 2,40 (m, 1H), 1,82 – 1,40 (m, 3H), 1,02 – 0,80 (m, 9H).

## 7) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – Drew, W. L.; Mintz, L.; Miner, R. C.; Sands, M.; Ketterer, B. *J. Infect. Dis.* **1981**, 143, 188.
- 2 - Barre-Sinoussi, F.; Chermann, J. C.; Rey, F.; Nugeyre, M. T.; Chamaret, S.; Gruest, J.; Dauguet, C.; Axler-Blin, C.; Vezinet-Brun, F.; Rouzioux, C.; Rozenbaum, W.; Montagnier, L. *Science* **1983**, 220, 868.
- 3 - Gallo, R. C.; Sarin, P. S.; Gelmann, E. P.; Robert-Guroff, M.; Richardson, E.; Kalyanaraman, V. S.; Mann, D.; Sidhu, G. D.; Stahl, R. E.; Zolla-Pazner, S.; Leibowitch, J.; Popovic, M. *Science* **1983**, 220, 865.
- 4 - Clavel, F.; Guetard, D.; Brun-Vezinet, F.; Chamaret, S.; Rey, M. A.; Santos-Ferreira, M. O.; Laurent, A. G.; Dauguet, C.; Katlama, C.; Rouzioux, C. *Science* **1986**, 233, 343.
- 5 - Balint, G. A. *Pharmacol. Ther.* **2001**, 89,17.
- 6 - Foye, W. O.; Lemke, T. L.; Williams, D. A. *Principles of Medicinal Chemistry, Baltimore: Williams & Wilkins, 1995*, 4<sup>a</sup> ed.
- 7 - UNAIDS. *2007 AIDS epidemic update: latest developments in the global AIDS epidemic*. Disponível em: [www.unaids.org](http://www.unaids.org), Acessado em **12/2007**.
- 8 - Ministério da saúde brasileiro; *Programa de Doenças Sexualmente Transmissíveis*. Disponível em: [www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br); Acessado **12/2007**.
- 9 - Peçanha E. P.; Antunes, O. A. C.; Tanuri, A. *Quim. Nova*, **2002**, 25, 1108.
- 10 - Souza, M.V.N.; Almeida, M.V. *Quim. Nova* **2003**, 26, 366.
- 11 – Food and Drugs Administration (FDA). Disponível em: [www.fda.gov/oashi/aids](http://www.fda.gov/oashi/aids); Acessado em **12/2007**.
- 12- de Clercq, E.; *Clin. Microbiol. Rev.* **1995**, 8, 200.
- 13- de Clercq, E.; *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2491.
- 14- Voet, D.; Voet, J. G.; Pratt, C.W. *Fundamentos de Bioquímica ed. Artmed, 2000*, p. 59-63, Porto alegre.

- 15 – a) Cohen, J. *Science* **1995**, 270, 1121; b) Tsai, C. C.; Follis K. E.; Sabo, A. *Science* **1995**, 270: 1197; c) Arimilli, M. N.; Cundy, K.C.; Dougherty, J. P. *US PATENT 5,922,695*, **1999**.
- 16- de Clercq, E.; *Antiviral Res.* **1998**, 38, 153.
- 17- Wong, C. H.; Brik, A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 5.
- 18 - Wlodawer, A.; Vondrasek, J. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1998**, 27, 249.
- 19 – a) de Clercq, E. *J. Biochem. Cell. Biol* **2004**, 36,1800; b) Cooper, D. A.; Lange, J. M. A. *Lancet Infect Dis.* **2004**, 4, 426.
- 20- de Clercq, E. *Int J Biochem Cell Biol* **2004**, 36,1800.
- 21 - de Clercq, E. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2003**, 2, 581.
- 22 - Ikemoto, T.; Nishiguchi, A.; Mitsudera, H. *Tetrahedron* **2001**, 57,1525.
- 23 - Dayam, R.; Neamati, N. *Curr. Pharm. Des.* **2003**, 9, 1789.
- 24 - [www.avert.org/virus.htm](http://www.avert.org/virus.htm), acessada em 12/07.
- 25 - Pommier, Y.; Marchand, C.; Neamati, N.; *Antiviral Res.* **2000**, 47, 139.
- 26- Hazuda, D. J.; Felock, P.; Witmer, M.; Wolfe, A. *Science* **2000**, 287, 646.
- 27- king, P. J.; Robinson jr., W. E. *J. Virol.* **1998**, 72, 8420.
- 28- Golgur, Y.; Craige, R.; Cohen, G. H.; Fujiwara, T. *Proc. Natl. Acad. sci. U.S.A.* **1999**, 96, 13040.
- 29- Witvrouw, M.; Balzarini, J.; Pannecouque, C.; de Clercq, E. *Antimicrob. Agents chemother.* **1997**, 41, 262.
- 30- Vandeveldel, M.; Witvrouw, M.; Schmidt, J.C.; Sprecher, S.; de Clercq, E.; Tassignon, J. P. *Aids Res. Hum.Retroviruses* **1996**, 12, 567.
- 31- Okamoto, H.; Cujec, T.P.; Okamoto, M.; Peterlin, B.M.; Baba, M.; Okamoto, T. *Virology* **2000**, 272, 402.

- 32- Turpin, J.A.; Bruckheit jr., R.W.; Derse, D.; Hollingshead, M. *Antimicrob. Agents chemother* **1998**, 42, 487.
- 33- Murti, K.; Dubay, M.; McClure, M.C.; Brizuela, L.; Boisclair, M.D.; Worland, P.J.; Mansuri, M. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1037.
- 34- a) Vermeire, K.; Zhang, Y.; Princen, K. *Virology* **2002**, 302, 342. b) Bell, T. W.; Choi, H.-J. *T Mol. Pharmacol.* **2003**, 63, 203.
- 35 - Balzarini, J.; Van Laethem, K.; Hatse, S. *J. Virol.* **2004**, 78, 10617. b) Hatse, S.; Vermeire, K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, 48, 3858.
- 36 - Boyd, M. R.; Gustafson, K. R.; Mori, T. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, 1, 1521.
- 37- de Clercq, E. *Antiretroviral Therapy ed. Asm Press*, **2001**, 147-168, Washington.
- 38- Babine, R. E.; Bender, S. L. *Chem Rev.* **1997**, 97, 1359.
- 39- Weber, I. T.; Miller, M.; Jaskolski, M.; Leis, J.; Skalka, A. M.; Wlodawer, A. *Science* **1989**, 243, 928.
- 40- Miller, M.; Schneider, J.; Sathyanarayana, B. K.; Toth, M.V.; Marshall, G.R.; Clawson, L.; Selk, L.; Kent, S. B.; Wlodawer, A. *Science* **1989**, 246, 299.
- 41 - Wlodawer, A.; Miller, M.; Kent, S. B. H. *Science* **1989**, 245, 616.
- 42 - Wlodawer, A; Erickson, J. W. *Annu. Rev. Biochem.* **1993**, 62, 543; b) Mahalingam B.; Louis, J. M.; Reed, C. C. *Eur. J. Biochem.* **1999**, 263, 238.
- 43 - Miller M.; Schneider J.; Sathyanarayana, B. K. *Science* **1989**, 246, 1149.
- 44- Margolin, N.; Heath, W.; Osborne, E.; Lai, M.; Vlahos, C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1990**, 167, 554.
- 45- Hyland, L. J.; Tomaszek, T. A.; Meek, T. D. *Biochemistry* **1991**, 30, 8454.
- 46- de Clercq, E.; Meek, T. D.; Lambert, D. M.; Metcalf, B. W.; Petteway, S. R.; Dreyer, G. B. *Design of anti-aids drugs* ed. Elsevier: Amsterdam, **1990**, p. 225.
- 47- Moore, M. L.; Dreyer, G. B. *Perspect. Drug discovery Des.* **1993**, 1, 85.

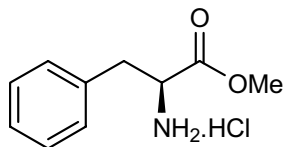
- 48- Fitzgerald, P. M. D.; Mckeever, B. M.; Vanmiddlesworth, J. F.; Springer, J. P.; Heimbach, J. C.; Leu, C.-T.; Werbert, W. K.; Dixon, R. A. F.; Darke, P. L. *J. Biol. Chem.* **1990**, 265, 14209.
- 49- Richards, A. D.; Roberts, R. F.; Dunn, B. M.; Graves, M. C.; Kay, J. *Febs Lett.* **1989**, 247, 113.
- 50 - Brik, A.; Wong, C.-H. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 5.
- 51 - Schlechter, I.; Berger, A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1967**, 27, 157.
- 52 - Meek, T. D. *J. Enzyme Inhib.* **1992**, 6, 65.
- 53 - Ghosh, A. K.; Bilcer, G.; Schiltz, G. *Synthesis* **2001**, 15, 2203.
- 54 - Gong, Y. F.; Robinson, B. S.; Rose, R. E. *Antimicrob. Agents Chemother* **2000**, 44, 2319.
- 55 - Fors, K. S.; Gage, J. R.; Heier, R.F. *J. Org. Chem* **1998**, 63, 7348. b) Poppe, S. M.; Slade, D. E.; Chong, K. T. *Antimicrob. Agents Chemother* **1997**, 41, 1058. c) Turner, S. R.; Strohbach, J. W.; Tommasi, R. A. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 3467. d) Thaisrivongs, S.; Tomich, P. K.; Watenpaugh, K. D. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3200.
- 56 - Rusconi, S.; la Seta Catamancio, S.; Citterio, P. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, 44, 1328.
- 57 - McCoy, C. *Clinical Therapeutics* **2007**, 29, 1559.
- 58 - Ghosh, A. K.; Schiltz, G.; Perali, R. S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, 16, 1869.
- 59 - Erickson, J.; Neidhart, D. J.; Vandrie, J. *Science* **1990**, 249, 527.
- 60 – Marastoni, M.; Bergonzoni, M.; Bortolotti, F. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **1997**, 47, 899.
- 61 – Figueiredo, L. J. O.; Antunes, O. A. C. *Int. J. Quant. Chem.* **2000**, 76, 744.
- 62 - Peçanha; E. P.; Antunes, O. A. C. *Il Farmaco* **2003**, 58, 149.
- 63 - A. Loffet; *J. Peptide Sci.* **2002**, 8, 1.

- 64 – Sewald, N.; Jakubke, H. D.; *Peptides: Chemistry and Biology* ed. Willey, **2002**, p.143-208.
- 65 - Wünsch E.; Dress, F. *Chem. Ber.* **1966**,99, 110.
- 66 – Weygand, F.; Hoffmann , D.; Wünsch, E. *Naturforsch. B* **1966**, 21, 426.
- 67 – Gross, H.; Bilk, L. *Tetrahedron* **1968**, 24,6935.
- 68 – Carpino, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4397. b) Carpino, L. A.; El-Faham, A.; Albericio, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2279. c) Carpino, L. A.; El-Faham, A.; Minor , C. A.; Albericio, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 201 d) Carpino, L. A.; El-Faham, A. *Tetrahedron* **1999**, 55, 6813.
- 69- Przybylski , J.; Sokolowska, B. *Pol. J. Chem.* **1984**, 58, 455.
- 70 – Nishiyama, Y.; Tanaka, M.; Saito, S.; Ishizuka, S.; Mori, T.; Kurita, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, 47, 576.
- 71 – [www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com), acessado em 11/07.
- 72 – Shriner, R. L.; Furrow, C. L. *Organic Syntheses*, Coll. **1963**, 4, 242.
- 73 – Gawronsky, J.; Gawronska, K. *Tartaric and Malic Acids in Synthesis*; John Wiley and Sons : 1999.
- 74 - You, J.; Wróblewski, A. E.; Verkade, J. G. *Tetrahedron* **2004**, 60, 7877.
- 75 – Wagner, J.; Lerner, R.A.; Barbas, C.F. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 901.
- 76 - Yamanaka, T.; Ohkubo, M.; Kuroda, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**,13, 4343.
- 77 – Duhamel, L.; Herman, T.; Angibaud, P. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 735.
- 78 – a) Coppola, G. M.; Schuster, H. F.  *$\alpha$ -Hydroxy Acids in Enantioselective Synthesis*; VHC: Weinheim, Germany, 1997. b) Bajwa, J. S.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1114. c) Liesen, G. P.; Sukenik, C. N. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 455. d) Mitsos, C. A.; Zografos, A. L.; Markopoulou, O. I. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5852. e) Mhaske, S. B.; Argade, N. P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 9038.
- 79 – Nugiel, D. A. e Col. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2169.
- 80 – Manescalchi, F.; Nardi, A. R.; Savoia, D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2775.

## **8) ANEXOS**

### **8.1) ESPECTROS DE RMN <sup>1</sup>H E RMN <sup>13</sup>C.**

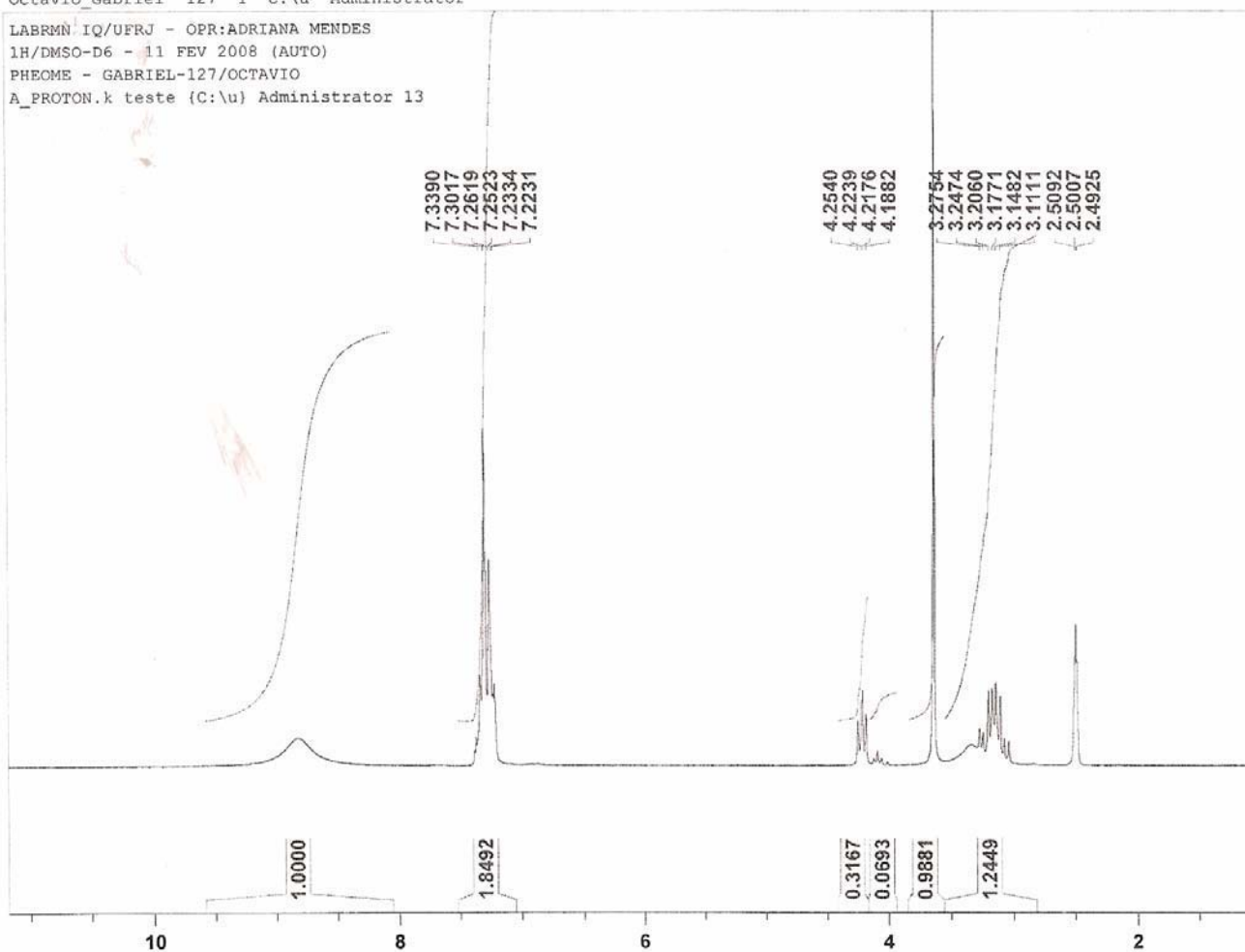
**I - (S) – 2-AMINO-3-FENILPROPANOATO DE METILA  
HIDROCLORETO (11a)**



RMN <sup>1</sup>H (200MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) - δ(ppm): 8,8 (sl, 3H), 7,33-7,22 (m, 5H), 4,25-4,18 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,27-3,11 (m, 2H).

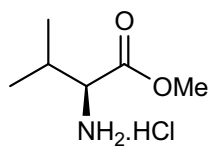
Octavio\_Gabriel 127 1 C:\u Administrator

LABRMN IQ/UFRJ - OPR:ADRIANA MENDES  
1H/DMSO-D6 - 11 FEV 2008 (AUTO)  
PHEOME - GABRIEL-127/OCTAVIO  
A\_PROTON.k teste (C:\u) Administrator 13

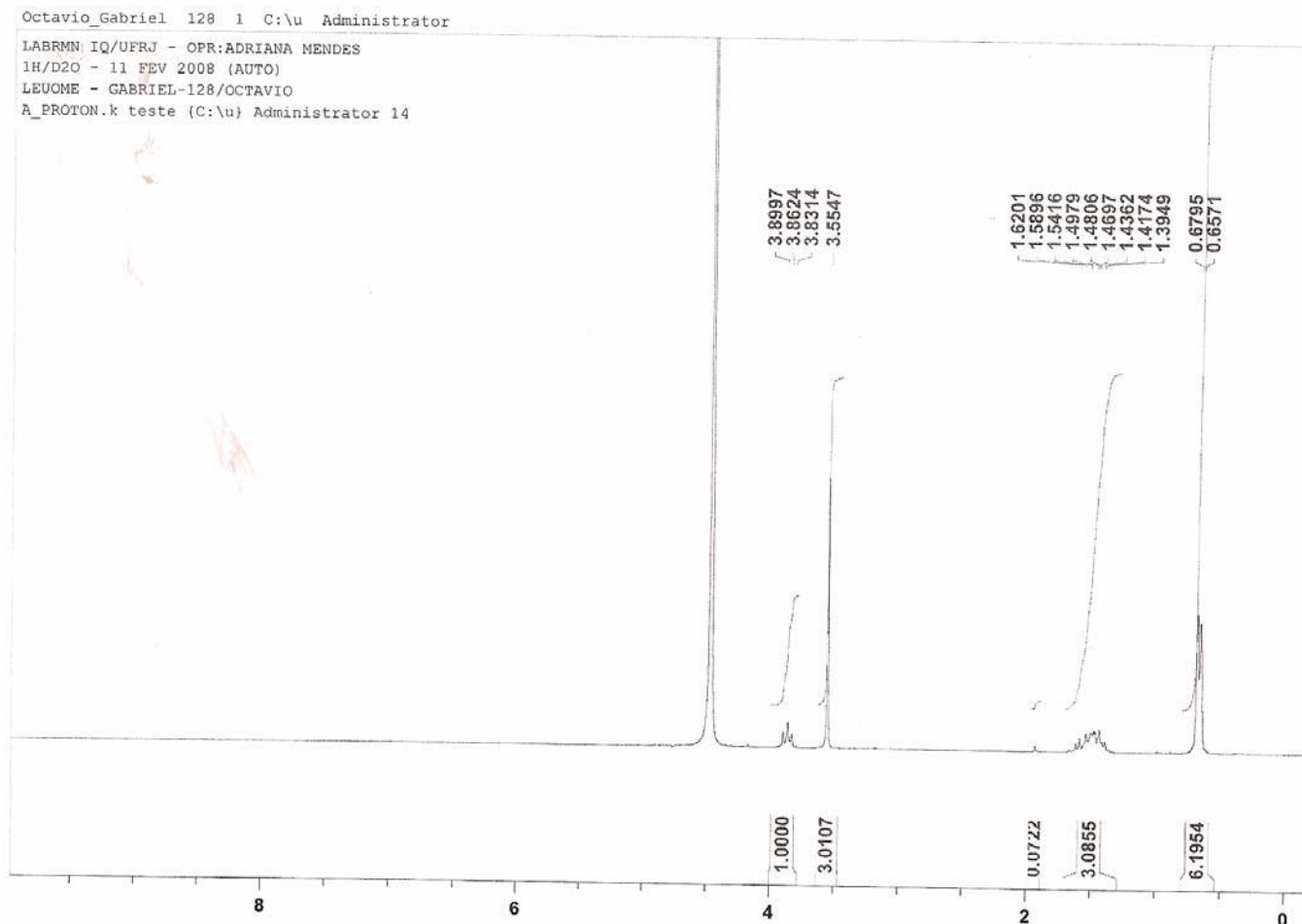




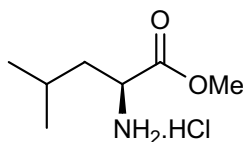
II - (S) – 2-AMINO-3-METILBUTANOATO DE METILA  
HIDROCLORETO (11b)



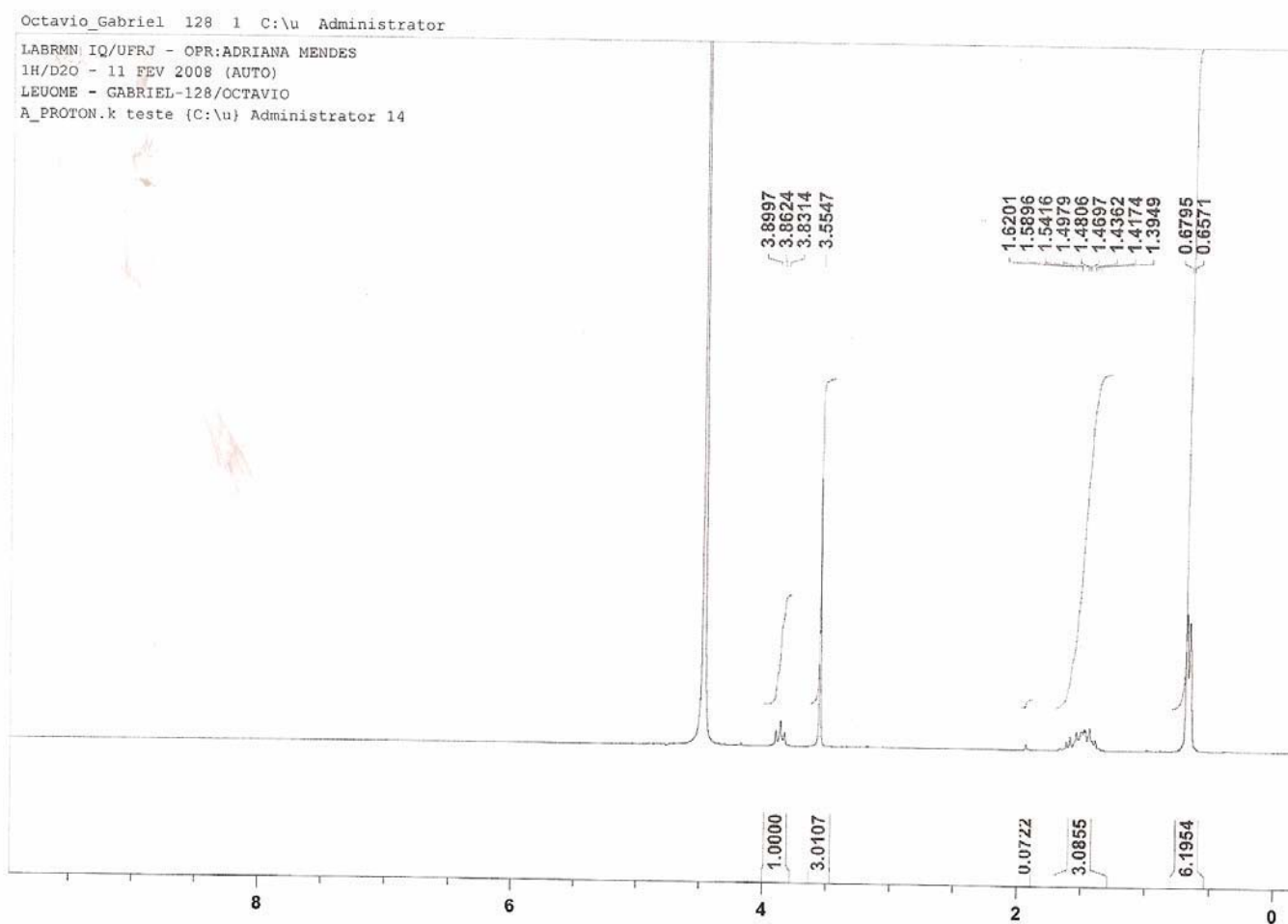
RMN <sup>1</sup>H (200MHz, D<sub>2</sub>O) - δ(ppm): 4,51 (s, 3H), 3,89-383 (m, 1H), 1,62-1,39 (m,1H), 0,66 (d, J= 6,77 Hz, 6H).



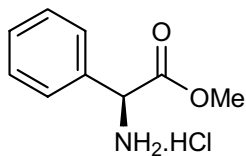
III - (S) – 2-AMINO-4-METILPENTANOATO DE METILA  
HIDROCLORETO (11c)



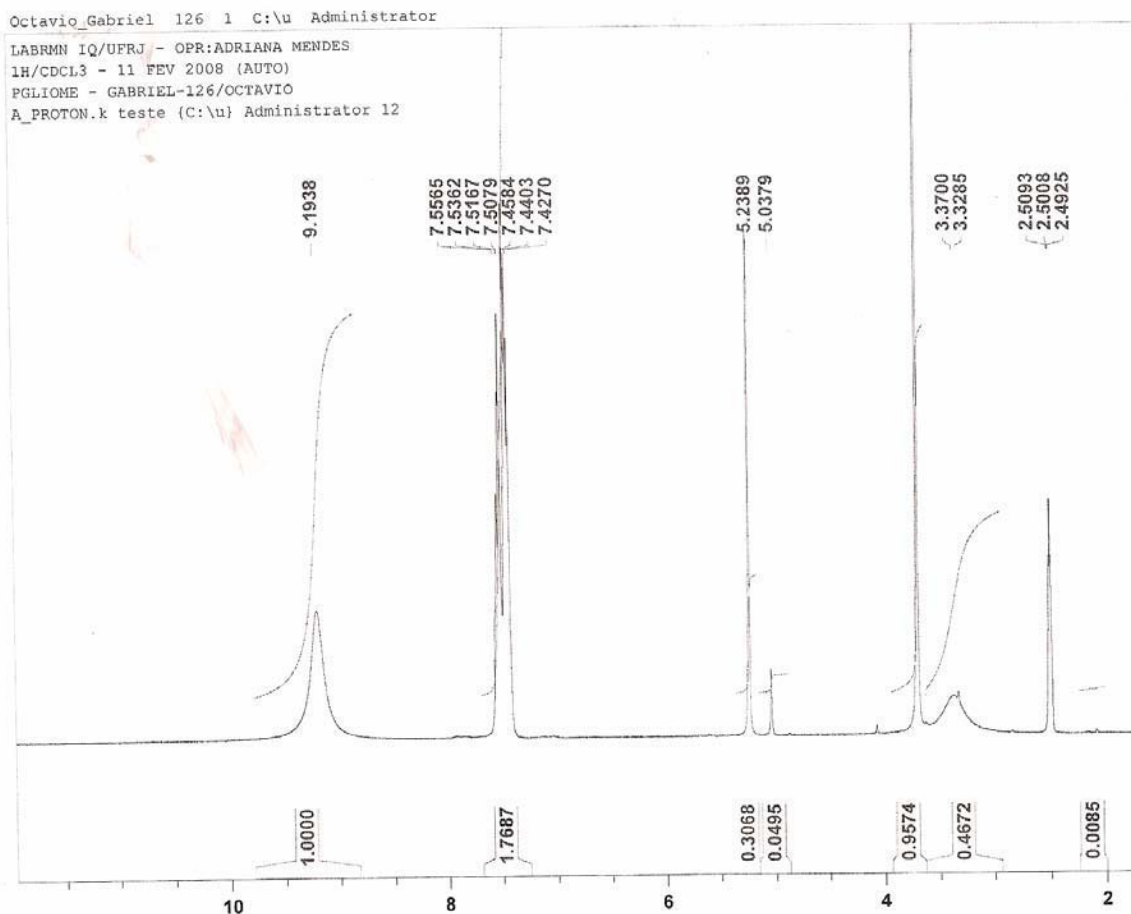
RMN <sup>1</sup>H (200MHz, D<sub>2</sub>O) - δ(ppm): 3,86 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,62 – 1.39 (m, 3H), 0,66 (d, J= 6.9 Hz, 6H).



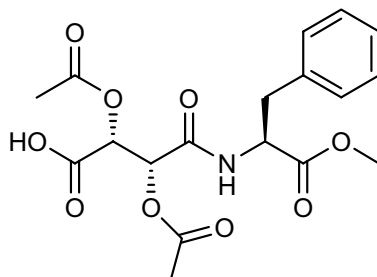
IV - (S) – 2-AMINO-2-FENILACETATO DE METILA HIDROCLORETO  
(11d)



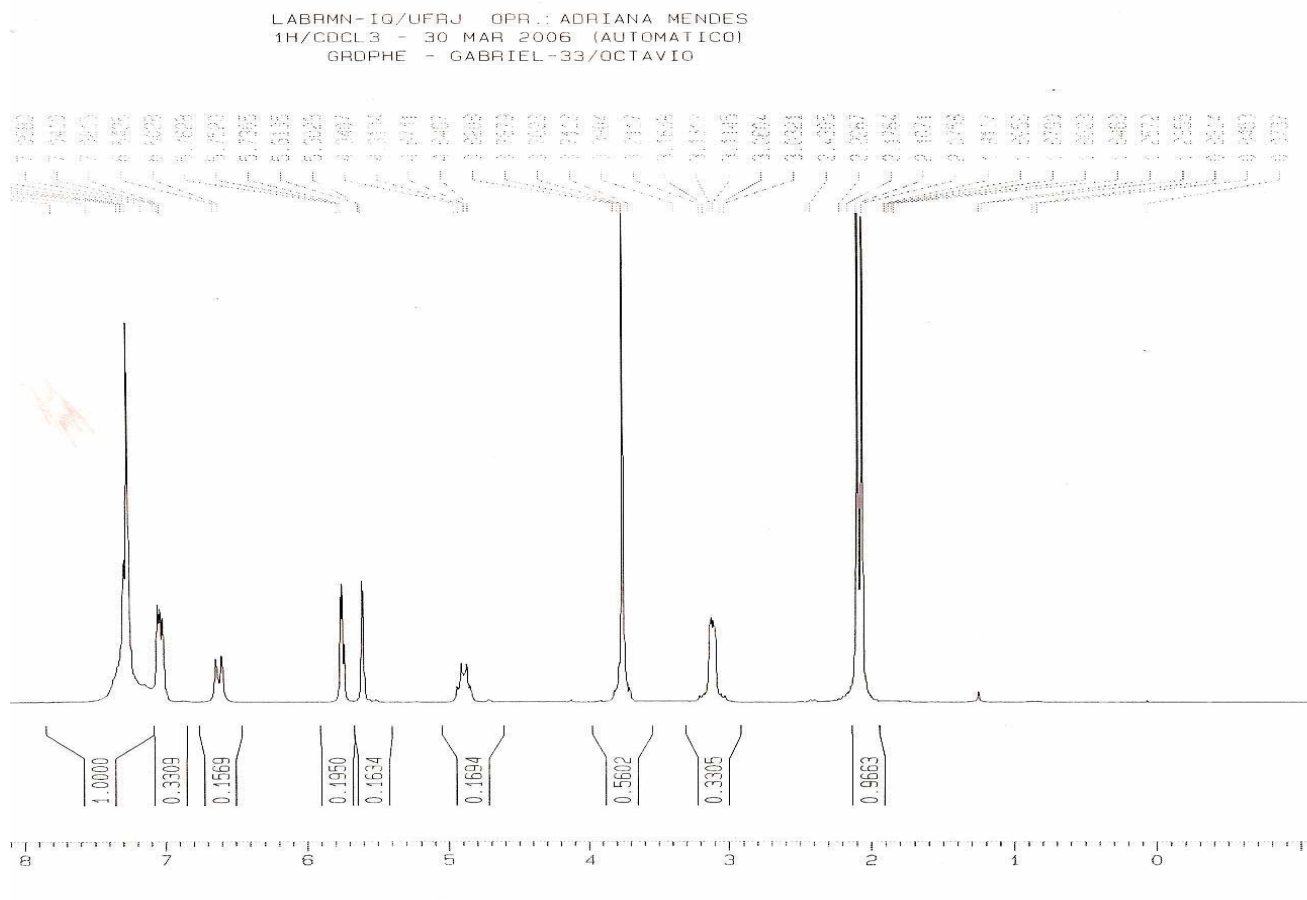
RMN <sup>1</sup>H (200MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) - δ(ppm): 9,19 (sl, 3H), 7,55-7,42 (m, 5H), 5,23 (s, 1H), 3,62 (s, 3H).

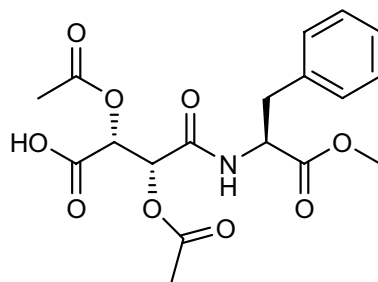


**V - (2R,3R)-2,3-DIACETOXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO-3-FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANÓICO (7a)**

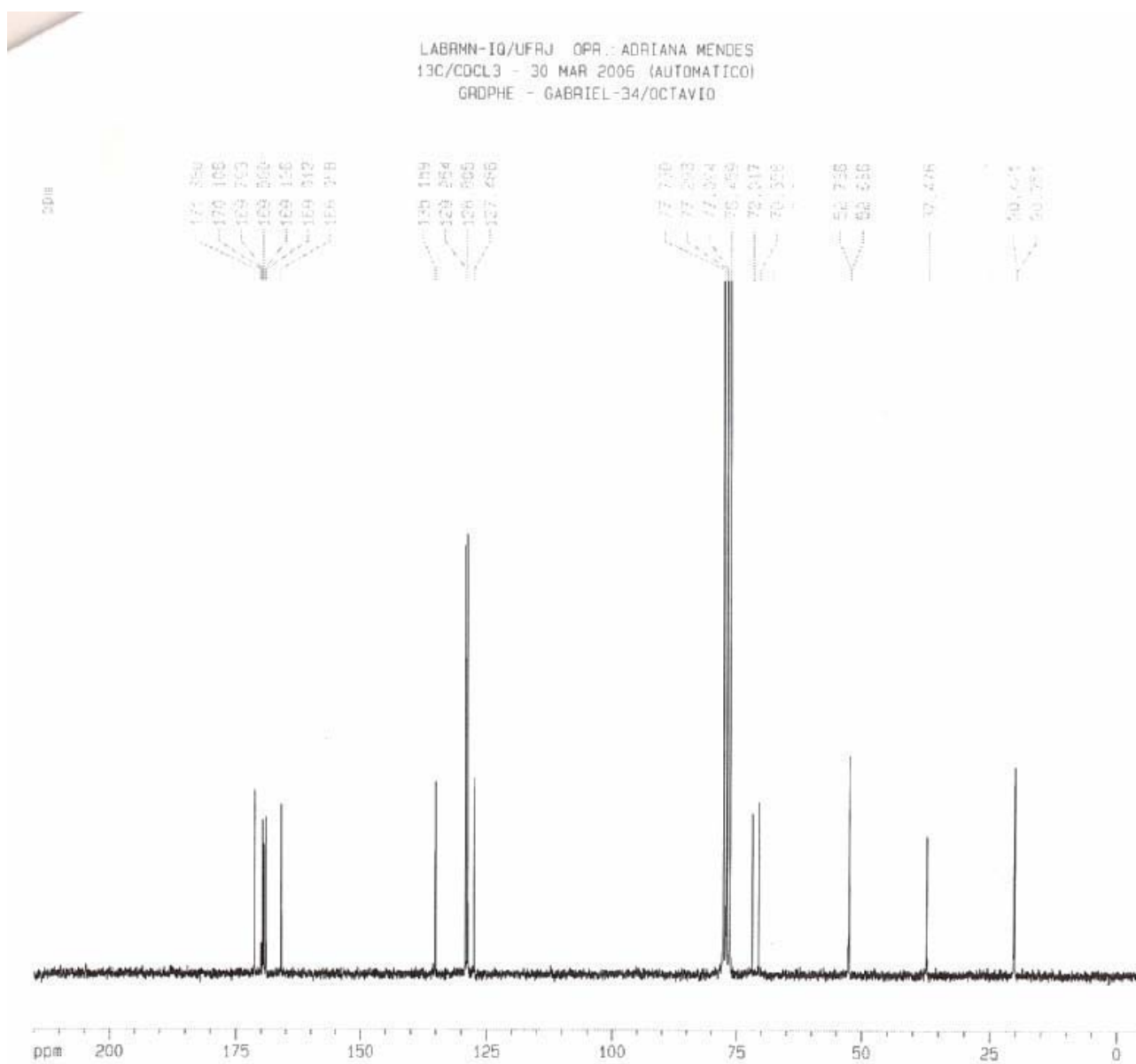


RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 7,53-7,02 (m, 5H), 6,62 (d, J = 7,96 Hz, 1H), 5,74 (d, J=2,1 Hz, 1H), 5,60 (d, J= 2,1 Hz , 1H), 4,85 (m, 1H), 3,76 (s, 6H), 3,12 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

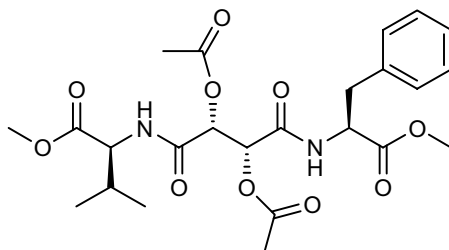




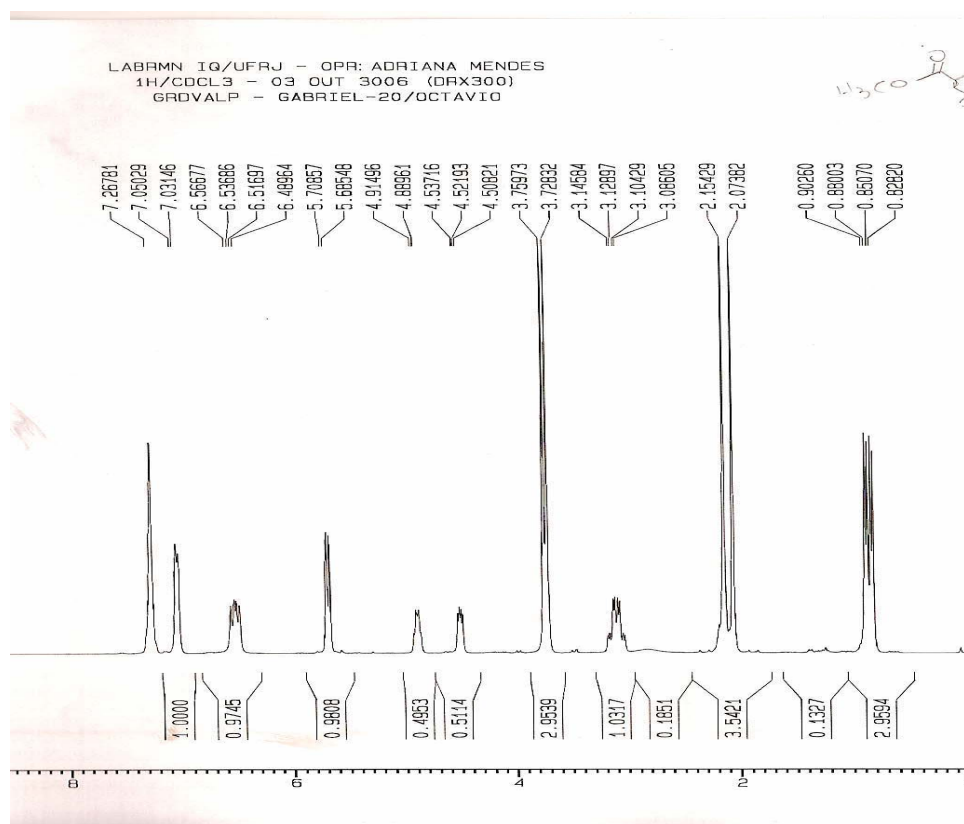
RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta(\text{ppm})$ : 20,25, 20,42, 37,47, 52,63, 52,73, 70,66, 72,01, 127,48, 128,80, 129,25, 135,15, 185,05, 189,01, 189,56, 170,10, 171,38.

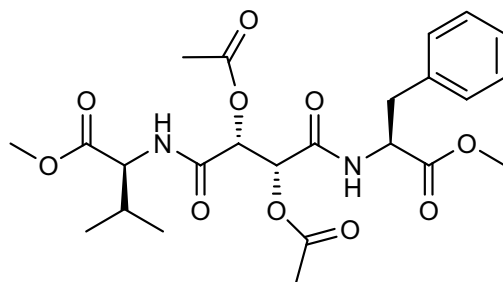


VII - 2-((2R,3R)-2,3-DIACETOXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO-3-FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METILBUTANOATO DE METILA (4a)

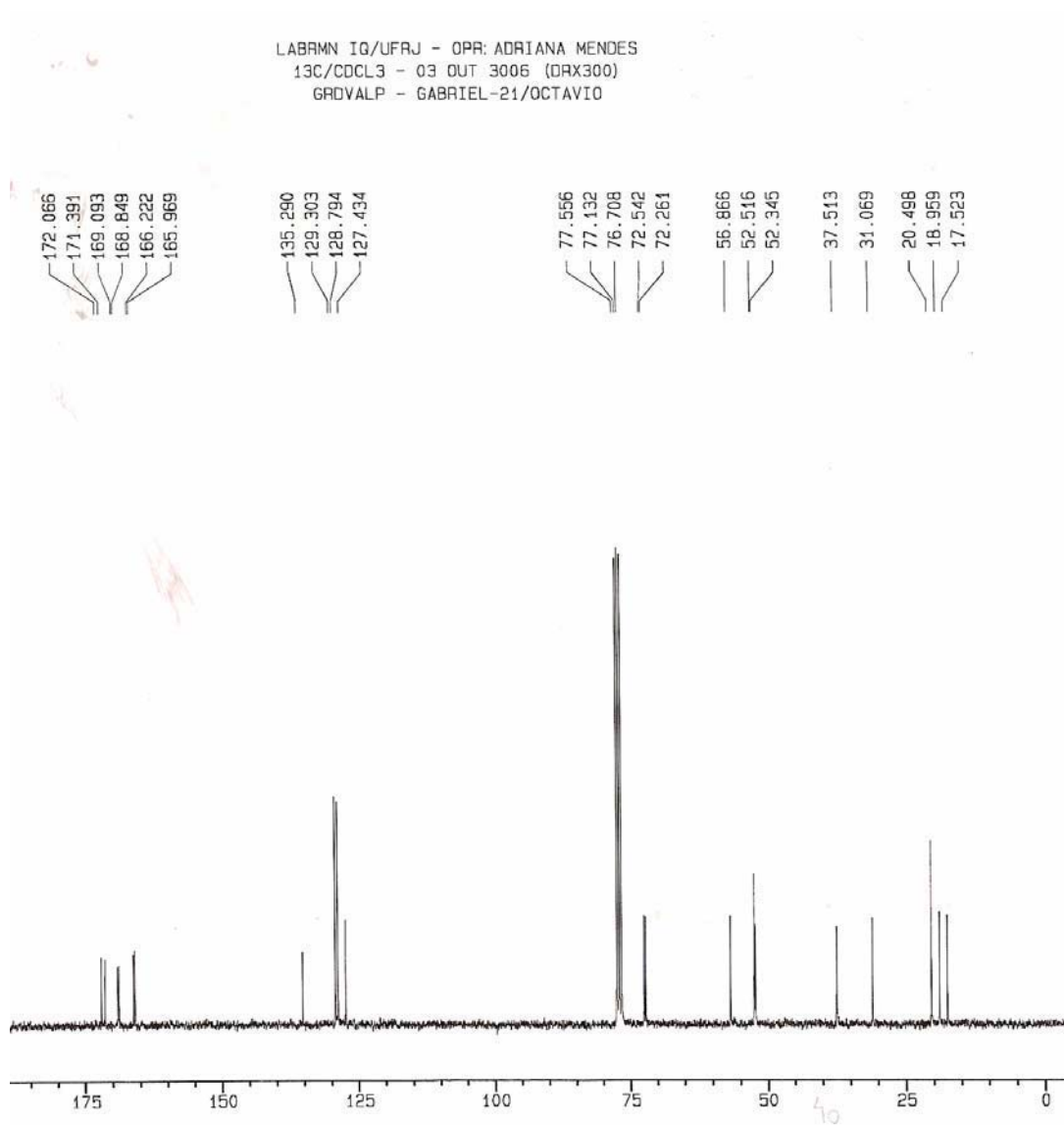


RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 7,26 – 7,05 (m, 5H), 6,54(d, J= 8,96 Hz, 1H), 6,50 (d, J= 8,18 Hz, 1H) 5,69 (d, J= 6,93, 2H), 4,93 – 4,8 (m, 1H), 4,53-4,49 (m,1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,14 – 3,08 (m,2H), 2,15 (s, 3H), 2,15 – 2,07 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 0,89 (d, J= 6,93 Hz, 3H), 0,84 (d, J= 6,77 Hz, 3H).

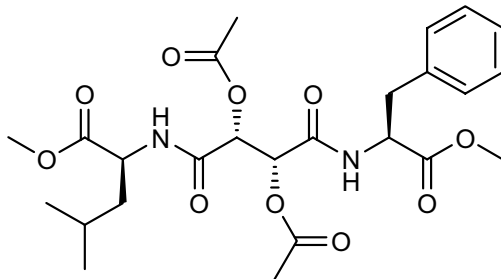




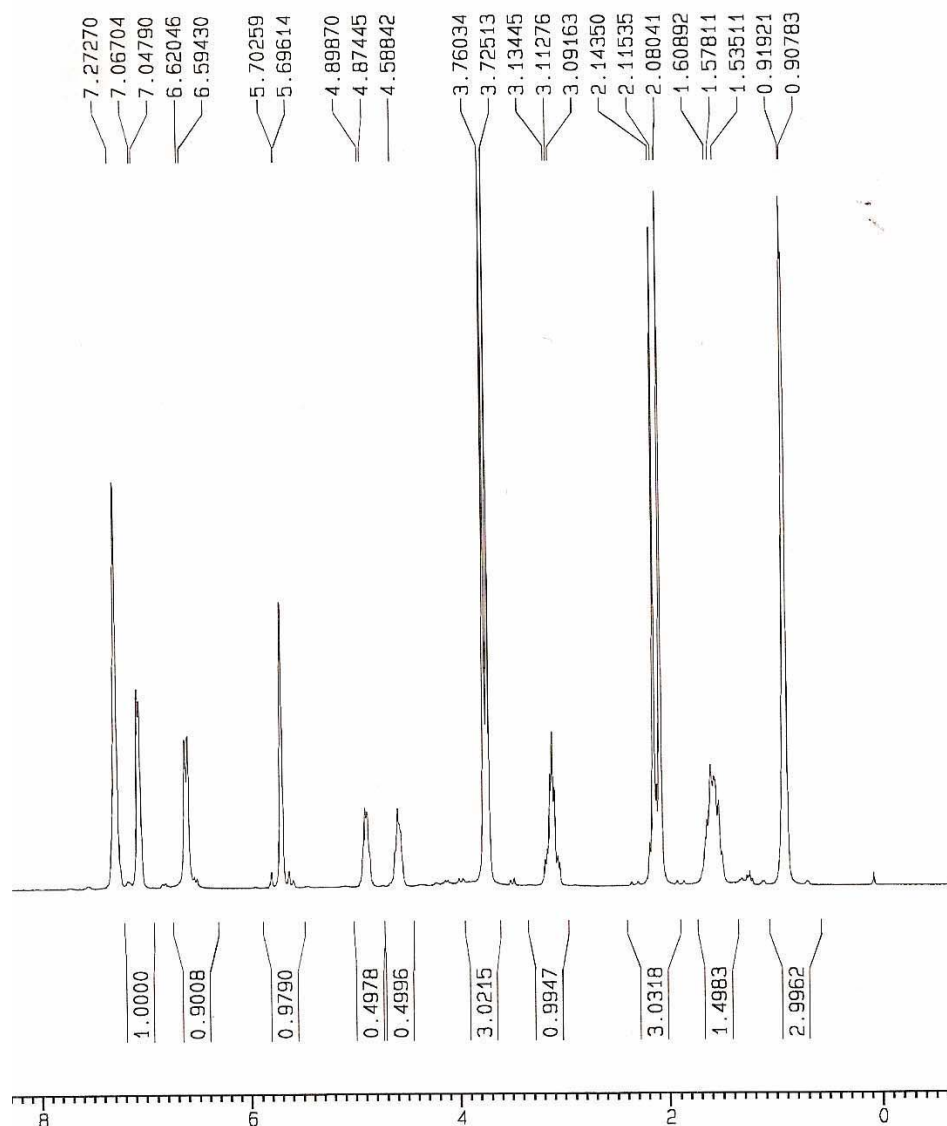
RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 17,52, 18,96, 20,49, 31,07, 37,51, 52,34, 52,51, 56,87, 72,26, 72,54, 127,43, 128,79, 129,30, 135,29, 165,97, 166,22, 168,85, 169,09, 171,39, 172,06.



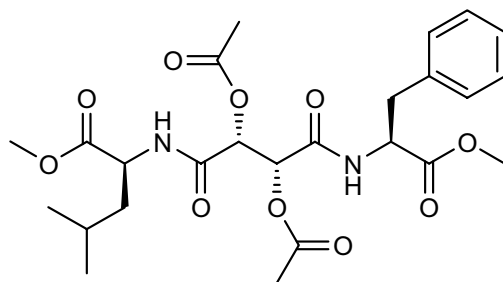
**IX - 2-((2R,3R)-2,3-DIACETOXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO-3-FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANOATO DE METILA (4b)**



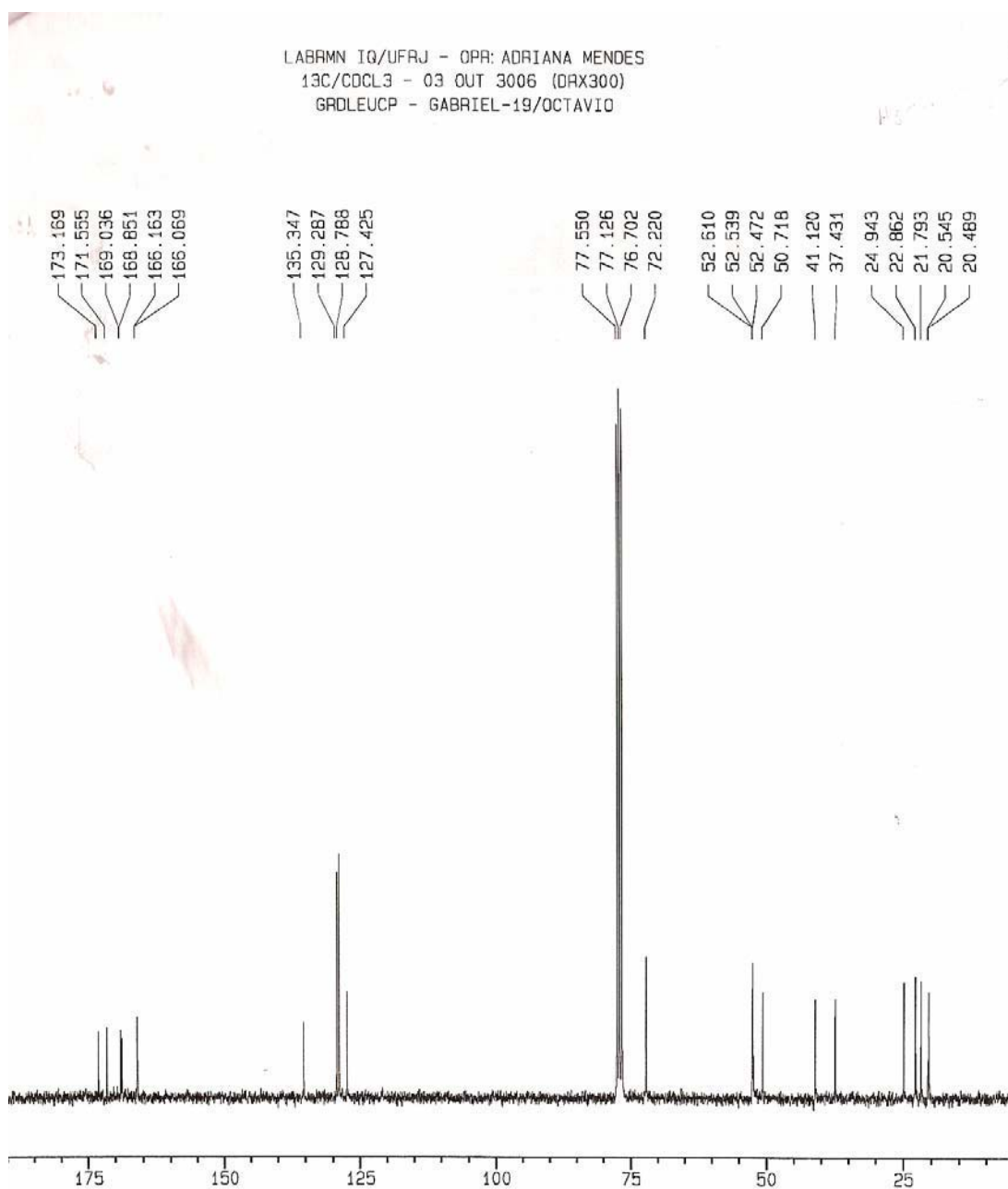
RMN  $^1\text{H}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 7,35 – 7,01 (m, 5H), 6,72 – 6,55(m, 2H), 5,78 – 5,61 (m, 2H), 4,93 – 4,83 (m, 1H), 4,69 – 4,51 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,12 – 3,05 (m,2H), 2,21 – 2,05 (m, 9H), 0,88 – 0,83 (d, J= 6,77 Hz, 6H).



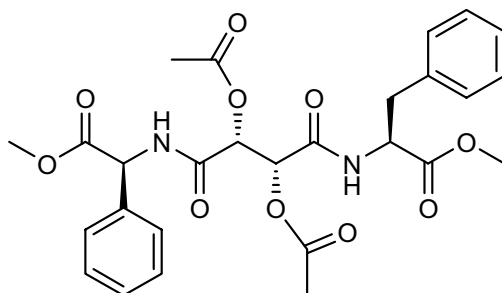




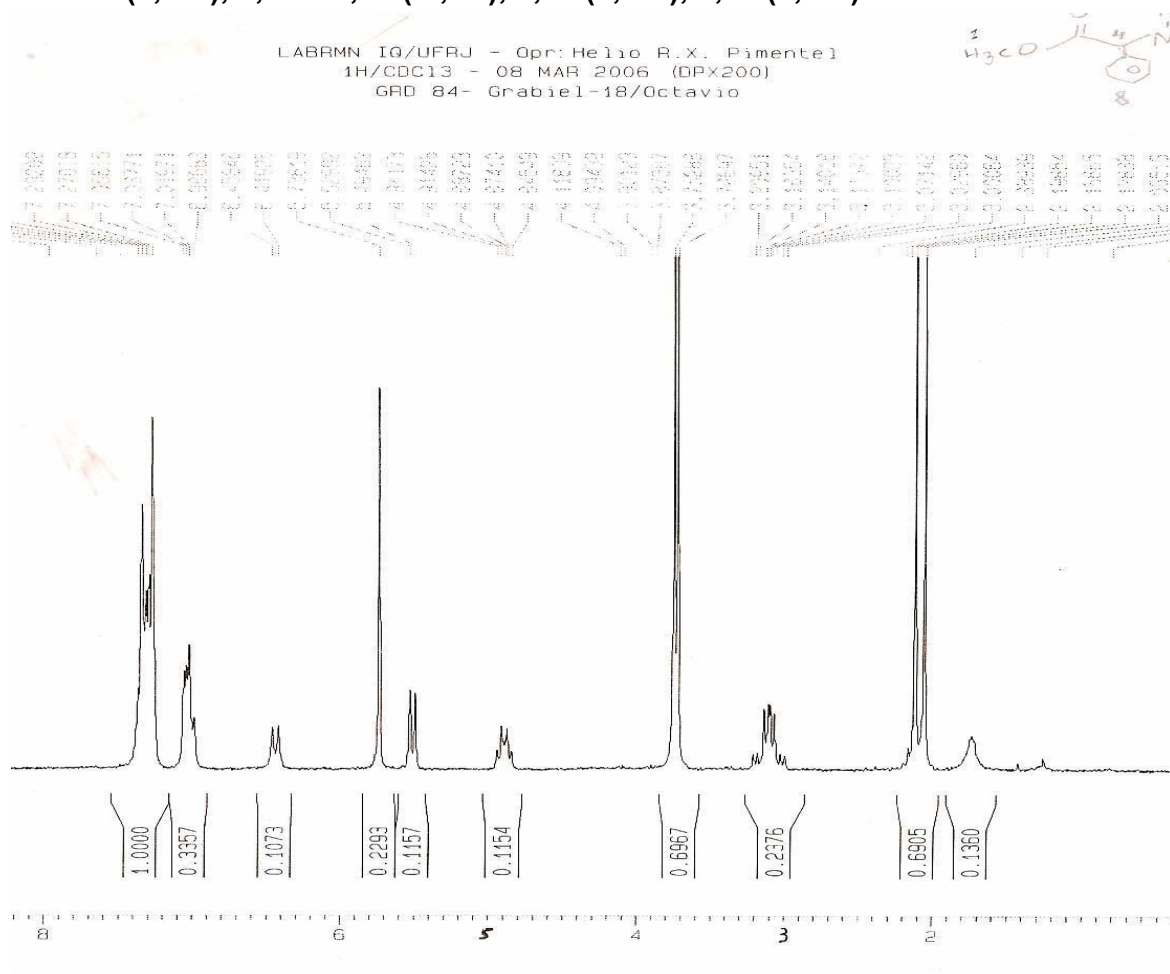
**X - RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 20,49, 20,54, 21,79, 22,86, 24,94, 37,43, 41,12, 50,72, 52,47, 52,54, 52,61, 72,22, 127,42, 128,79, 129,29, 135,35, 166,07, 166,16, 168,85, 169,03, 171,55, 173,17.**

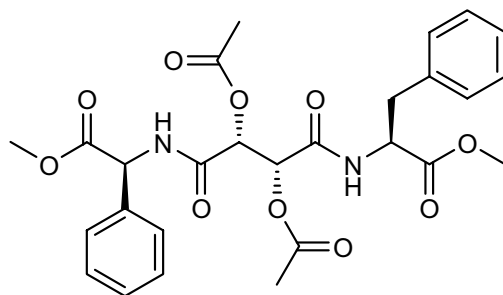


**XI - 2-((2R,3R)-2,3-DIACETOXI-4-((S)-2- METOXI-2-OXO-1-FENILETILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-3- FENILPROPANOATO DE METILA (4c)**

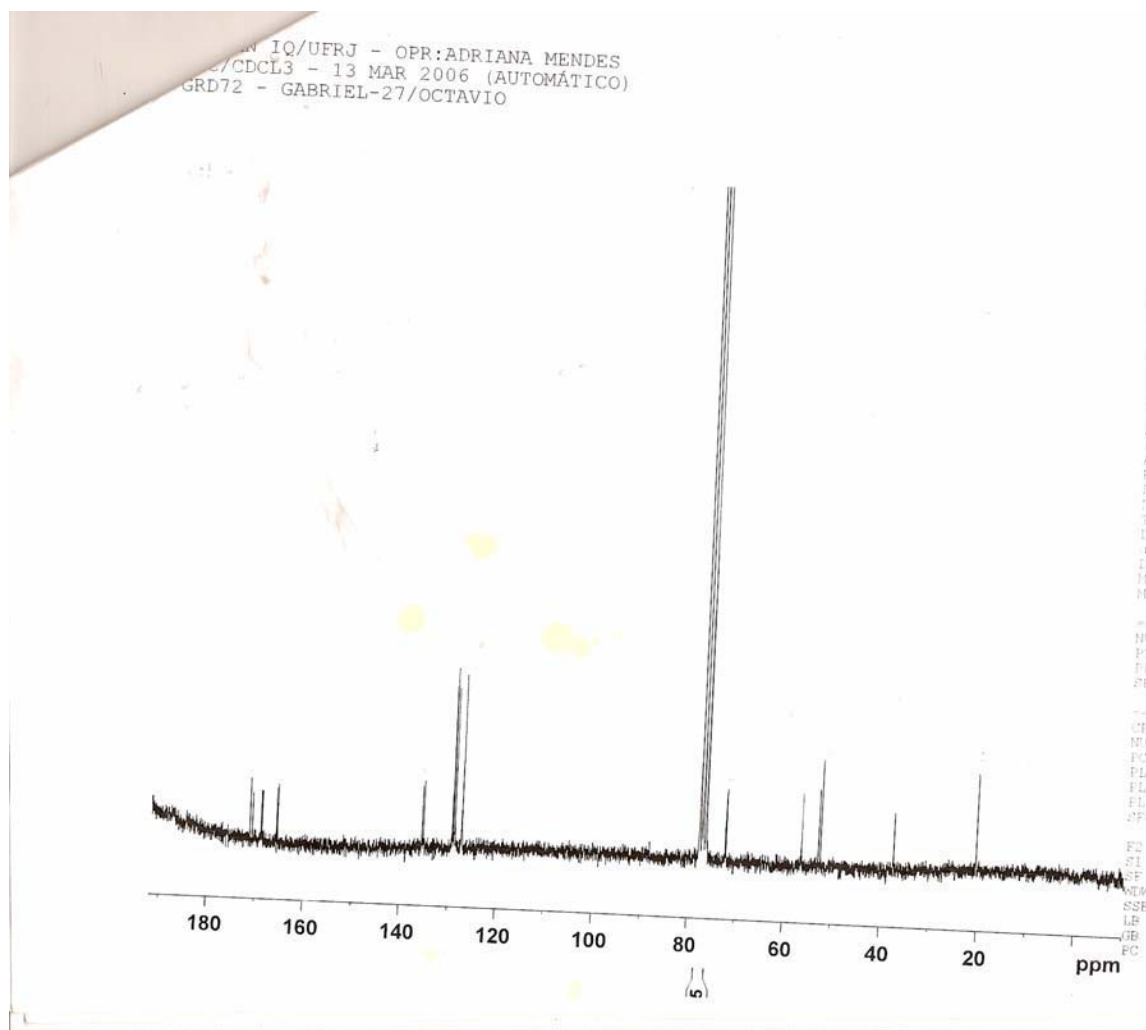


RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 7,84 – 7,01 (m, 11H), 6,43 (d, J= 8.56Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 5,49 (d, J= 8,49 Hz, 1H), 4,94 – 4,84 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,20 – 3,00 (m,2H), 2,19 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

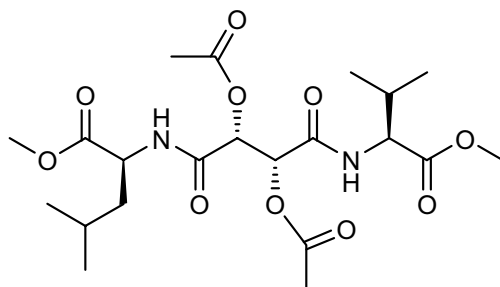




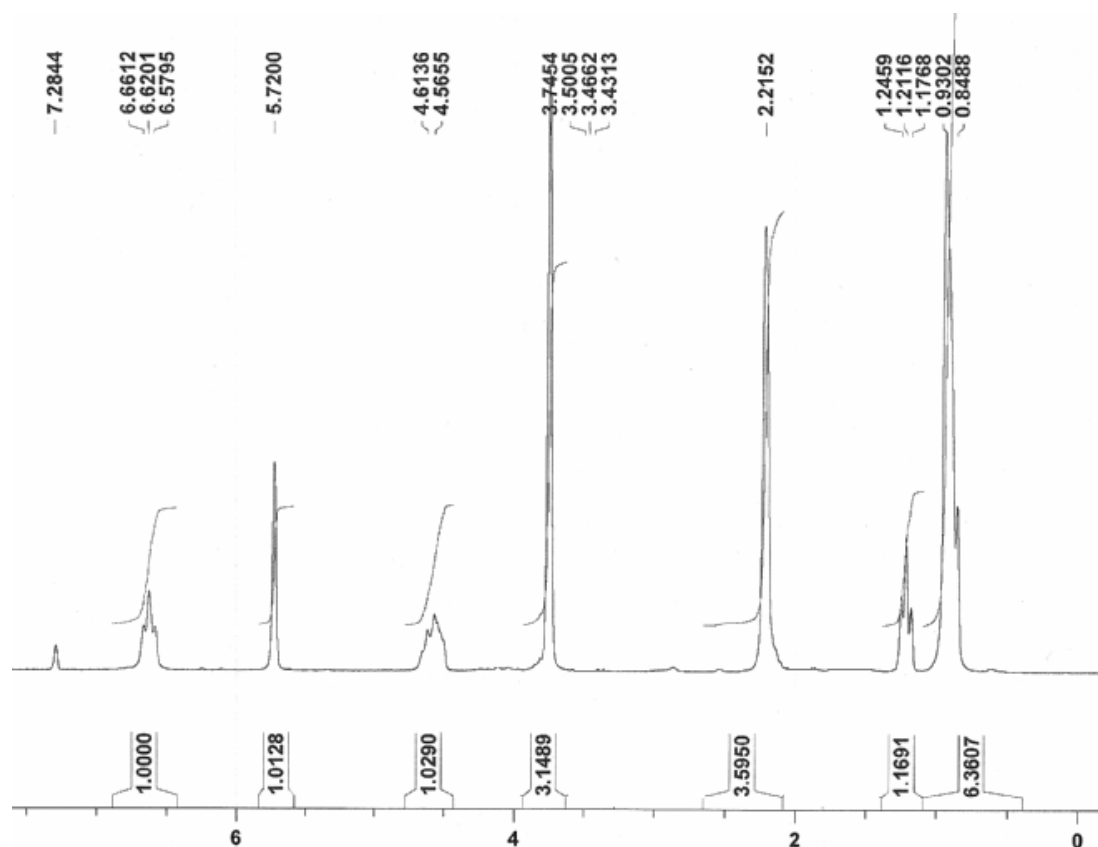
**XII - RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 20,05, 38,12, 53,25, 54,12, 58,28, 72,40,127,05, 128,73, 129,38, 129,45, 136,70, 138,47, 170,70, 171,89, 172,04, 172,46, 172,49.**

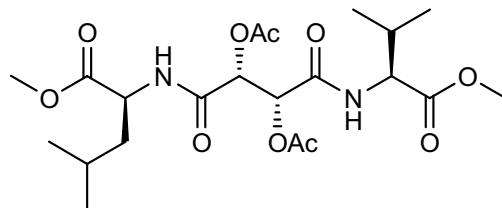


XIII- 2-((2*R*,3*R*)-2,3-DIACETOXI-4-((*S*)-1-METOXI-3-METIL-1-  
OXOBUTAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-4-  
METILPENTANOATO DE METILA (4d)

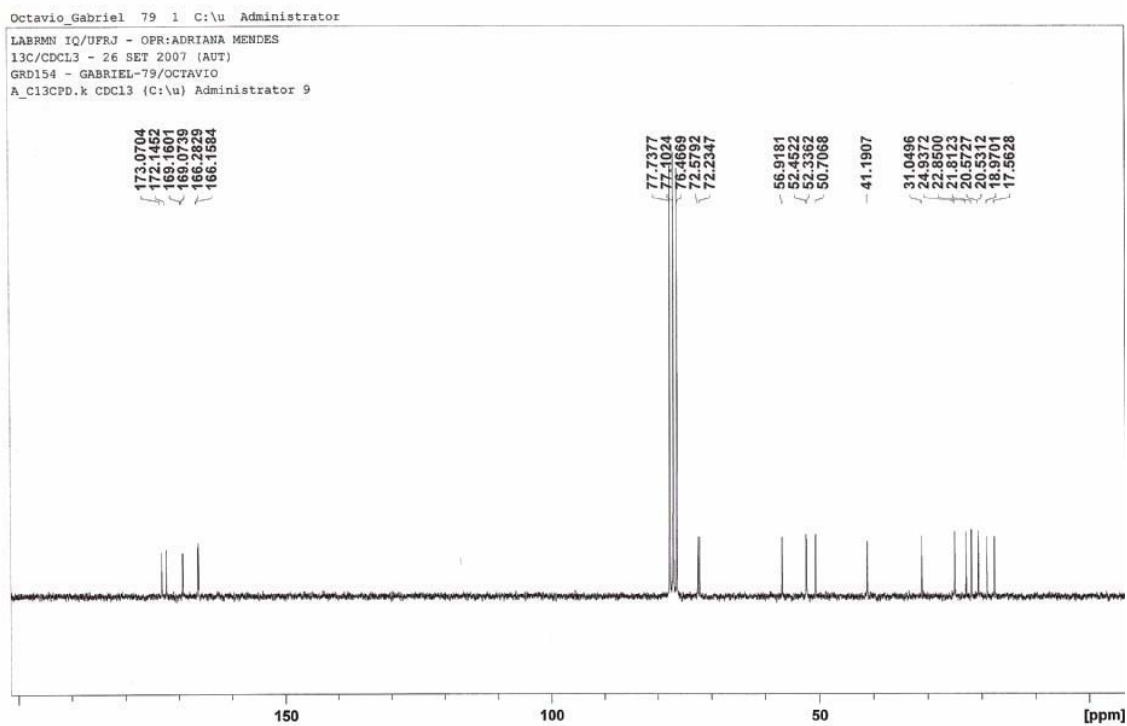


RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 6,66-6,57 (m, 2H), 5,72 (m, 2H), 4,61-4,56  
(m, 2H), 3,74 (s,6H), 2,21 (s, 7H), 1,21 (3H), 0,93-0,84 (m, 6H).

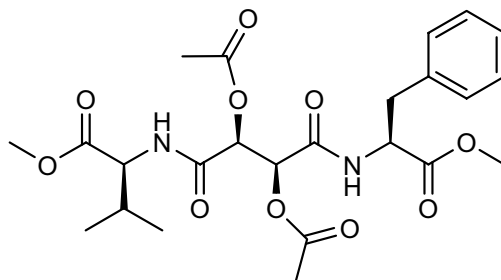




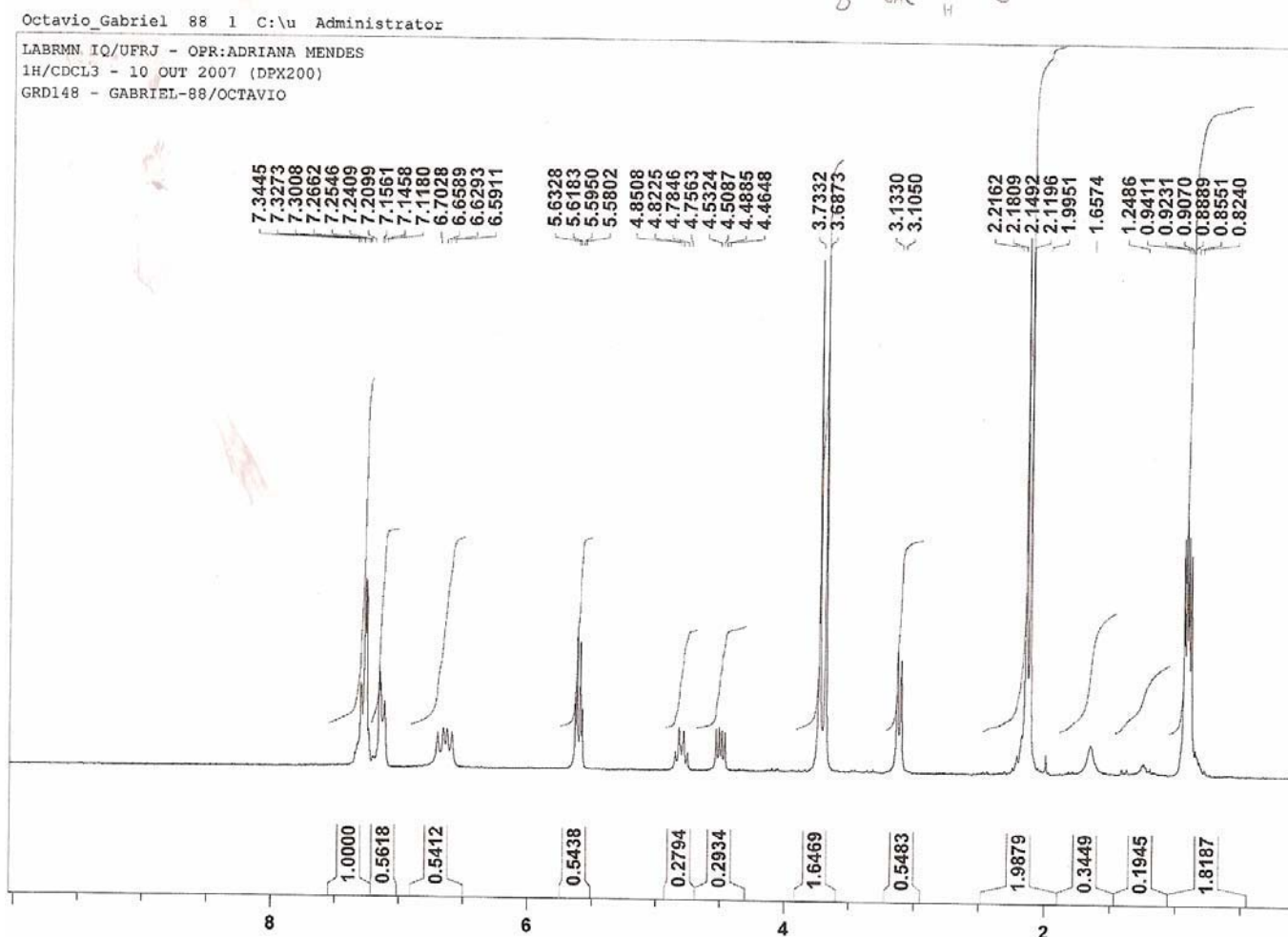
**XIV - RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 17,56, 18,97, 20,53, 20,57, 21,81, 22,85, 24,93, 31,04, 41,19, 50,70, 52,33, 52,45, 56,91, 72,23, 72,57, 166,15, 166,28, 169,07, 169,16, 172,14, 173,07.**



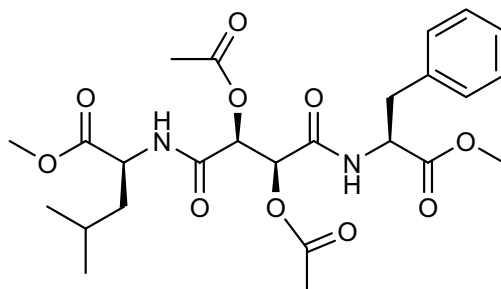
**XV - 2-((2S,3S)-2,3-DIACETOXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO-3-FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METILBUTANOATO DE METILA (4e)**



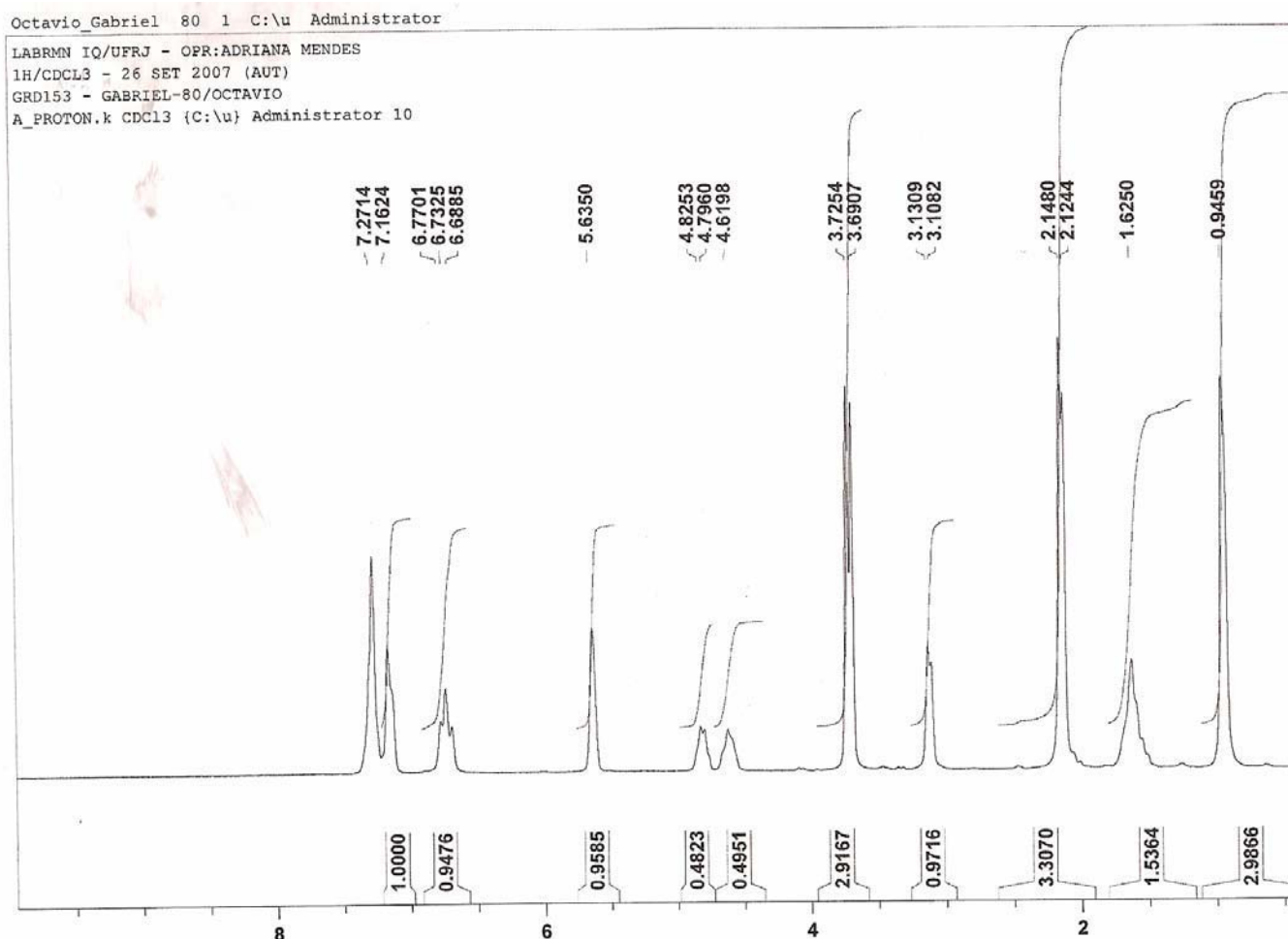
RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 7,34 – 7,11 (m, 5H), 6,67(d, J= 8,70 Hz, 1H), 6,61 (d, J= 7,52 Hz, 1H) 5,63-5,58 (m, 2H), 4,85 – 4,75 (m, 1H), 4,51-4,46 (m,1H), 3,73 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,11 (d, J=5,16 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,15 – 2,12 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 0,93 (d, J= 6,82 Hz, 3H), 0,89 (d, J= 6,85 Hz, 3H).

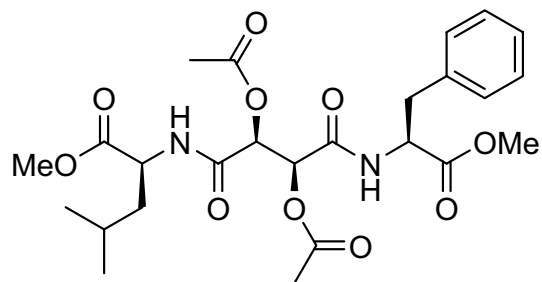


**XVI - (S)-2-((2S,3S)-2,3-diacetoxi-4-((S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilamino)-4-oxobutanamido)-4-metilpentanoato de metila (4f)**



RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 7,27 – 7,16 (m, 5H), 6,75 (d, J=7,62 Hz, 1H), 6,70 (d, J= 8,71 Hz, 1H) 5,63 (m, 2H), 4,82 – 4,79 (m, 1H), 4,61 (m,1H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,13-3,10 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,62 (m, 3H), 0,94 (m, 6H).

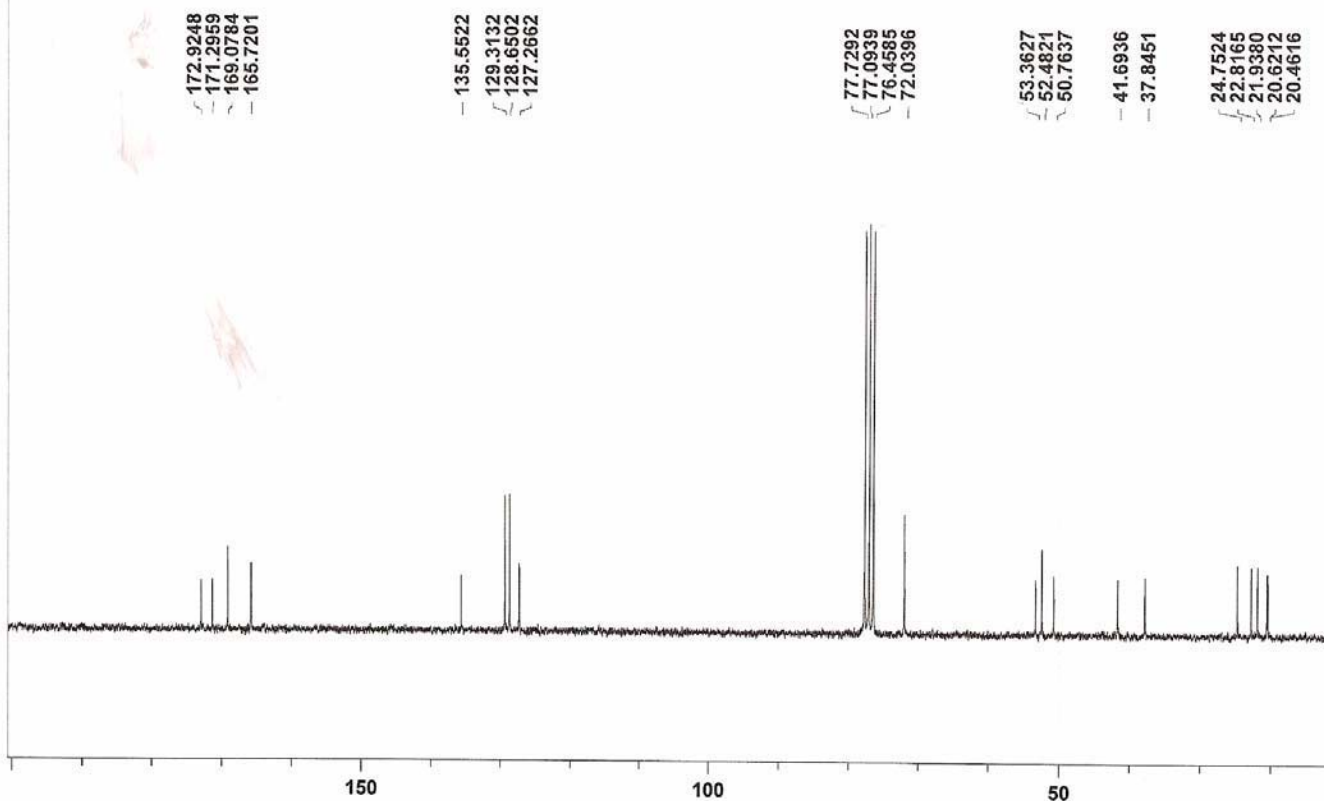




**XVII - RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm):20,46, 20,62, 21,93, 22,81, 24,75,  
37,84, 41,69, 50,76, 52,48, 53,36, 72,03, 127,26, 128,65, 129,31, 135,55, 165,72,  
169,07, 171,29, 172,92.**

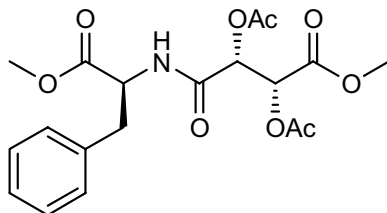
Octavio\_Gabriel 81 1 C:\u Administrator

LABRMN IQ/UFRJ - OPR:ADRIANA MENDES  
13C/CDCL3 - 26 SET 2007 (AUT)  
GRD153 - GABRIEL-81/OCTAVIO  
A\_C13CPD.k CDC13 {C:\u} Administrator 10

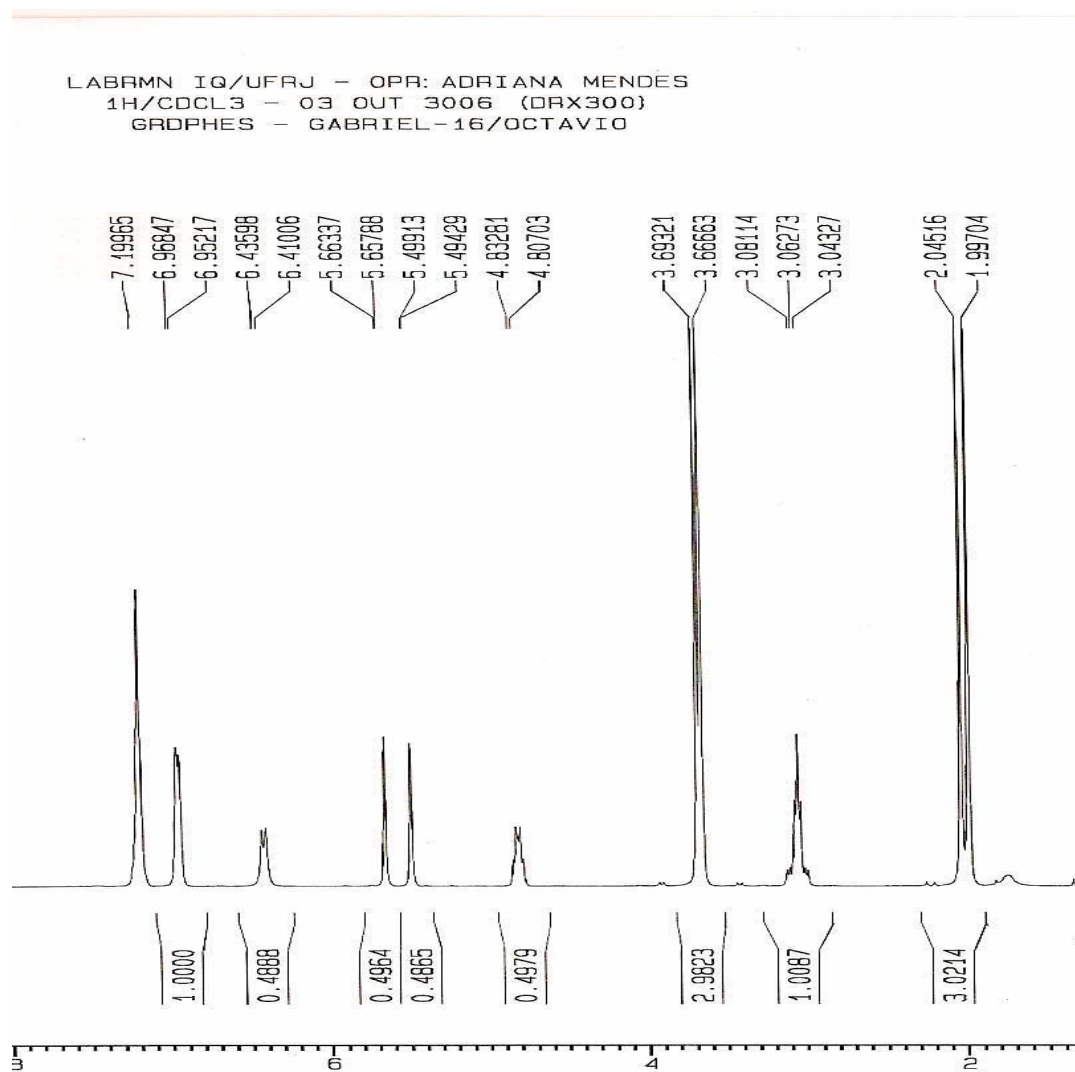


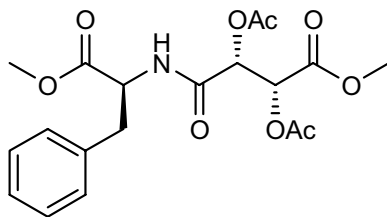


**XVIII - (2R,3R)-2,3-DIACETOXI-4-((S)-2-METOXI-2-OXO-1-FENILETILAMINO)-4-OXOBUTANOATO DE METILA (5a)**



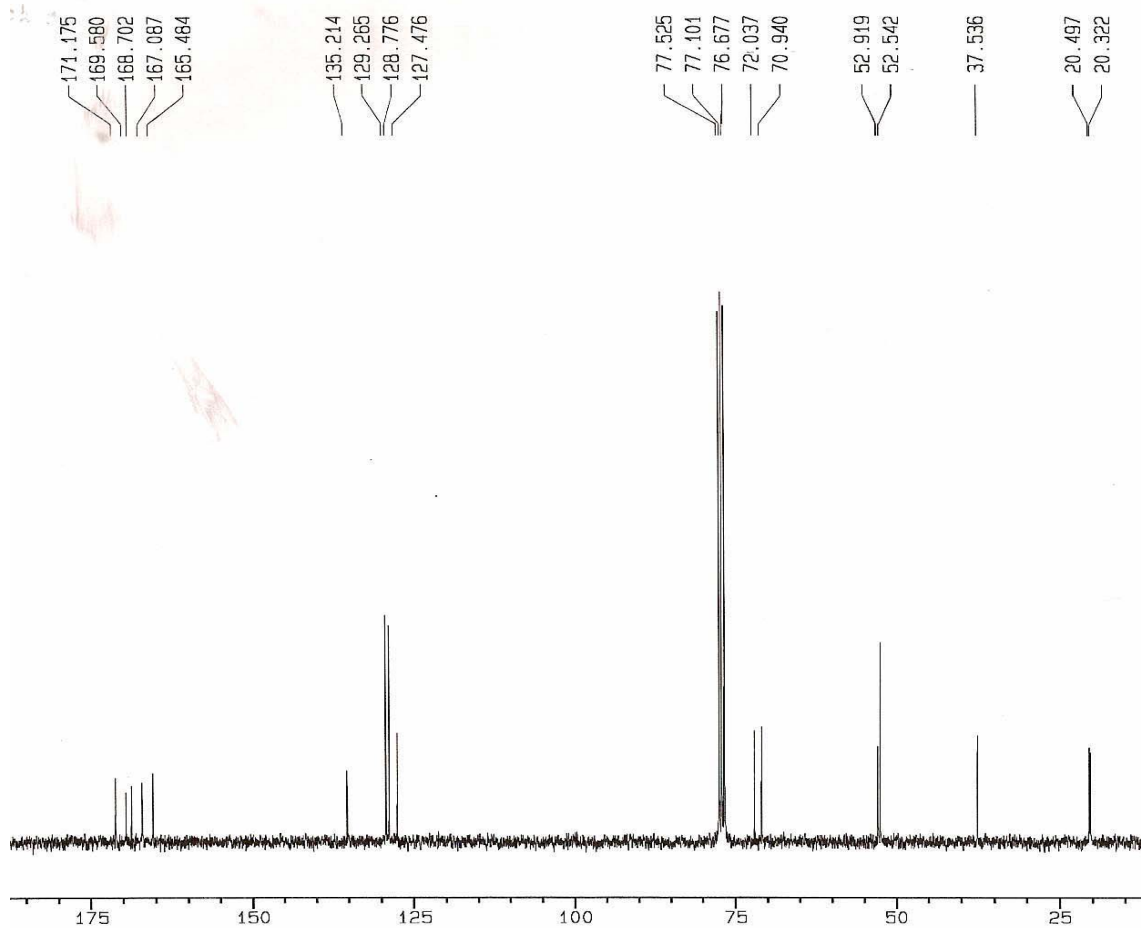
RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)- δ(ppm): 7,24 – 6,84 (m, 5H), 6,42 (d, J=8,42 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,84 – 4,77 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).



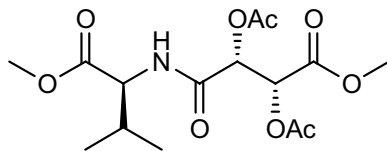


**XIX - RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 20,32, 20,50, 37,53, 52,54, 52,92, 70,94, 72,04, 127,47, 128,77, 129,26, 135,21, 165,48, 167,09, 168,70, 169,58, 171,17.**

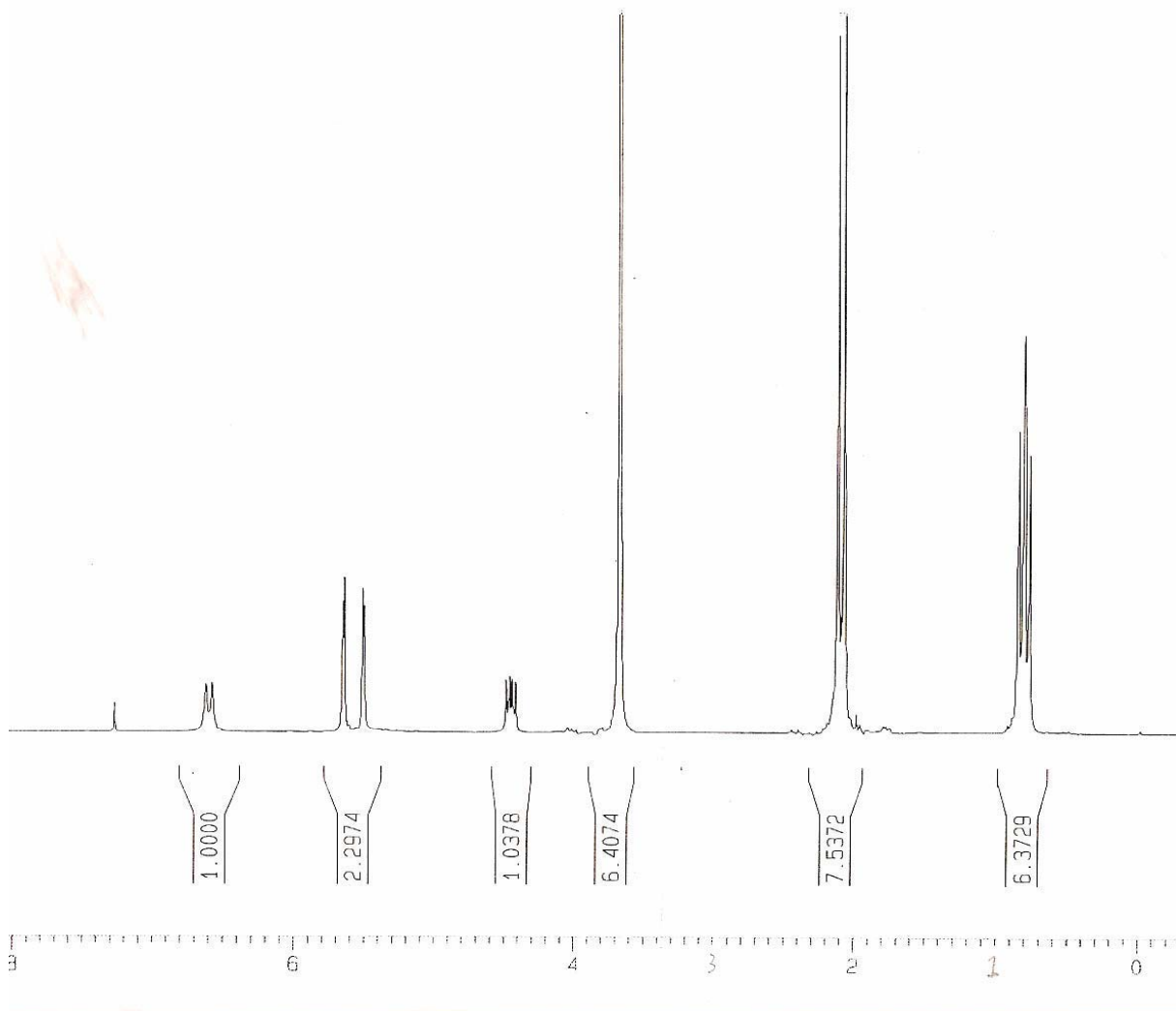
LABRMN IQ/UFRJ - OPR: ADRIANA MENDES  
 $^{13}\text{C}/\text{CDCl}_3$  - 03 OUT 3006 (DRX300)  
 GRDPHES - GABRIEL-17/OCTAVIO

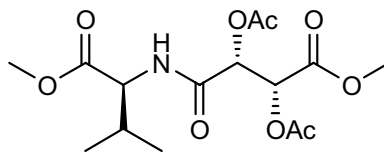


**XX - (S)-2-((2R,3R)-2,3-DIACETOXI-4-METOXI-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METILBUTANOATO DE METILA (5b)**



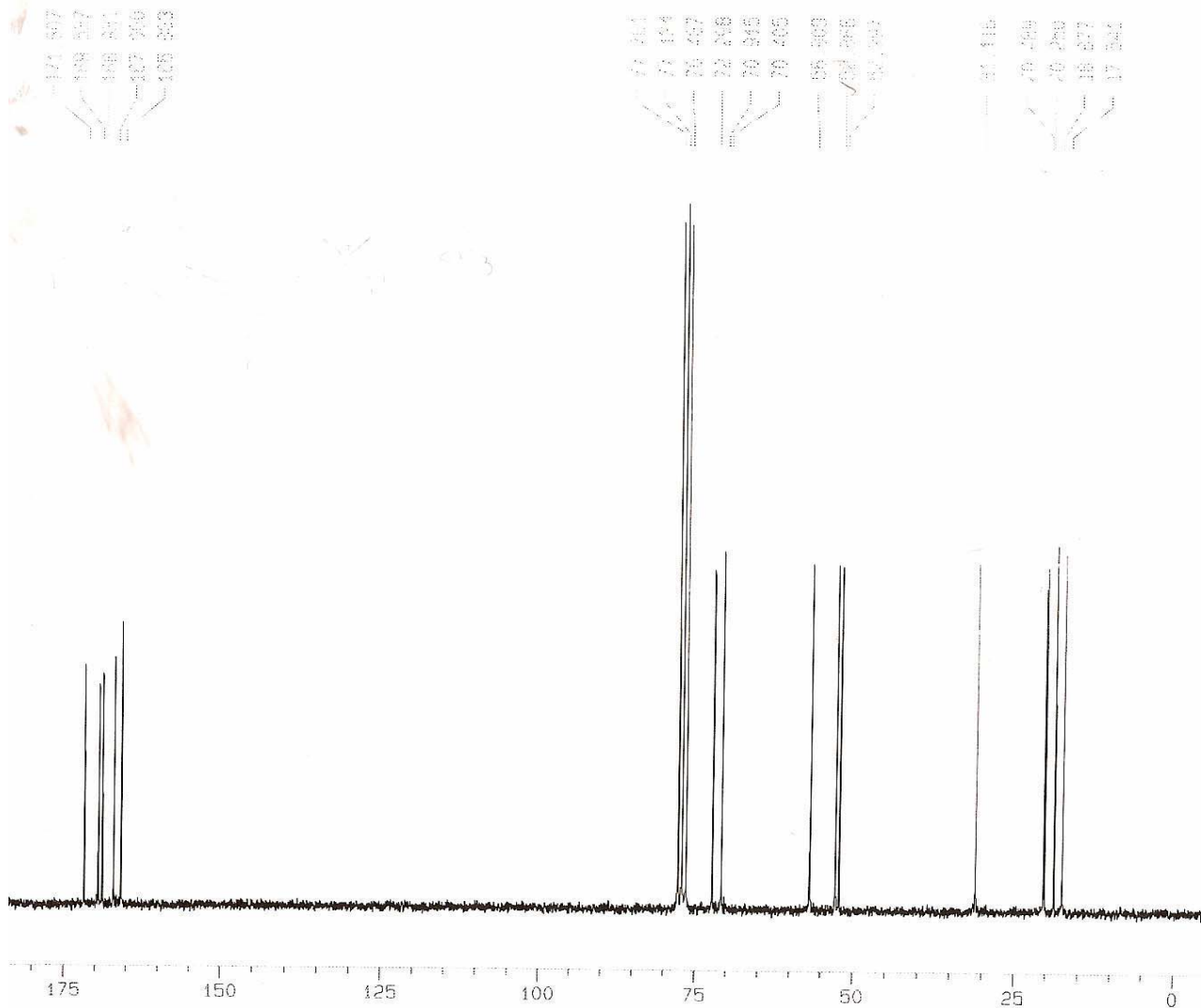
RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 6,71(d, J= 8,57), 5,69 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,48 – 4,41 (m ,1H), 3,79 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 0,88 (d, J= 6,46, 3H), 0,85 (d, J= 6,52 Hz, 3H).



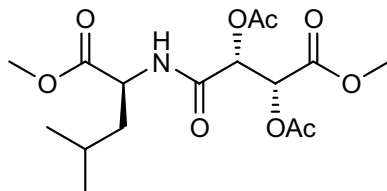


**XXI - RMN <sup>13</sup>C (50MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 17,54, 18,87, 20,25, 31,11, 52,39, 52,86, 56,90, 70,40, 72,29, 165,88, 167,06, 168,83, 169,53, 171,80.**

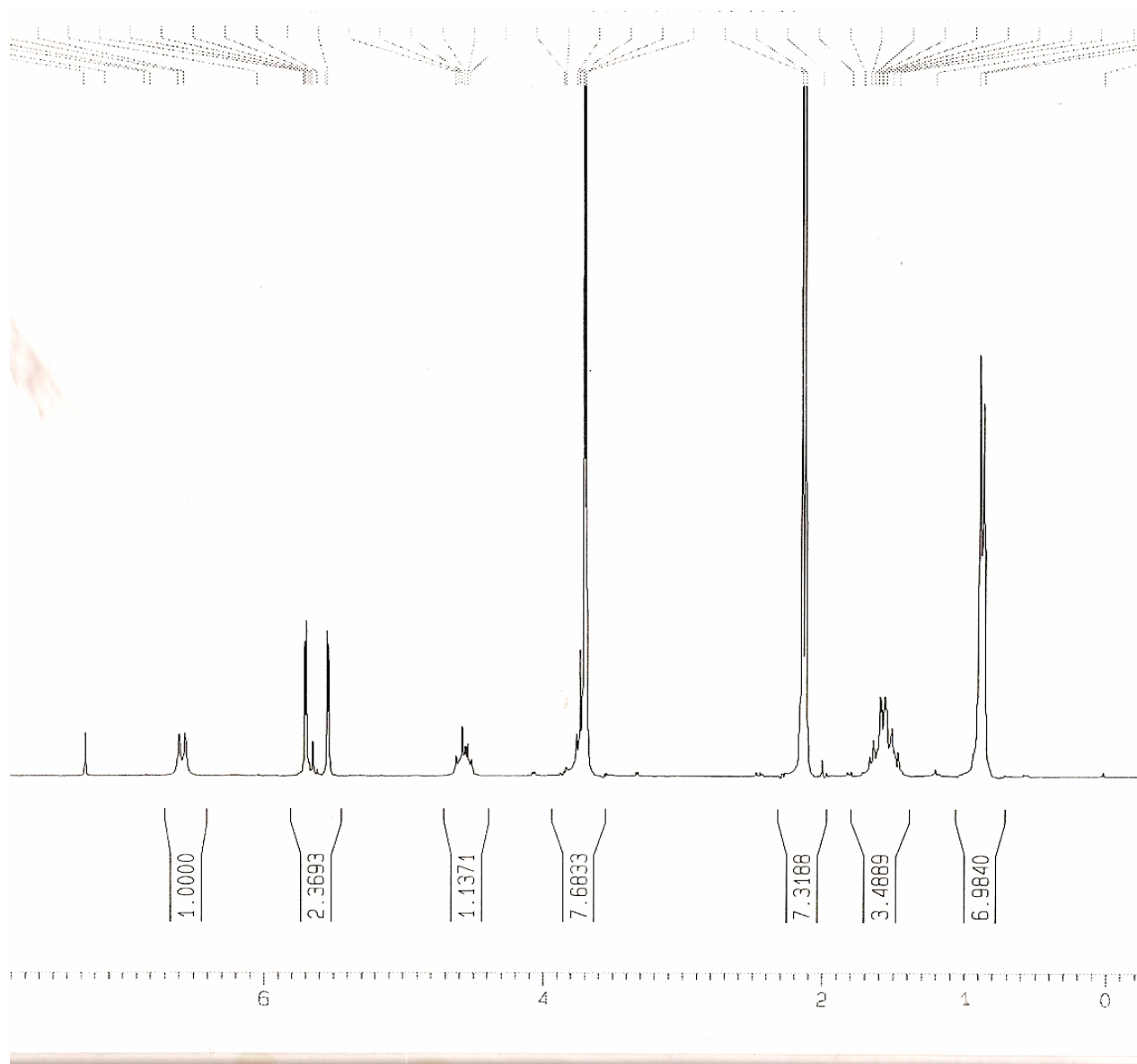
LABRMN IQ/UFRJ - OPR: ADRIANA MENDES  
 13C/CDCl<sub>3</sub> - 13 MAR 2006 (AUTOMTICO)  
 GR064 - GABRIEL-26/OCTAVIO  
 85

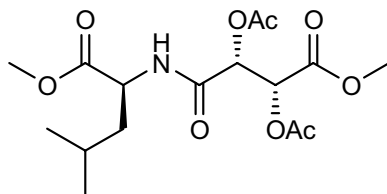


**XXII - (S)-2-((2R,3R)-2,3-DIACETOXI-4-METOXI-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANOATO DE METILA (5c)**



RMN  $^1\text{H}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 6,55 (d, J= 1H), 5,70 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,62 – 4,51 (m, 1H), 3,73 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,71-1,48 (m, 3H), 0,87 (d, J= 6,48 Hz, 6H).

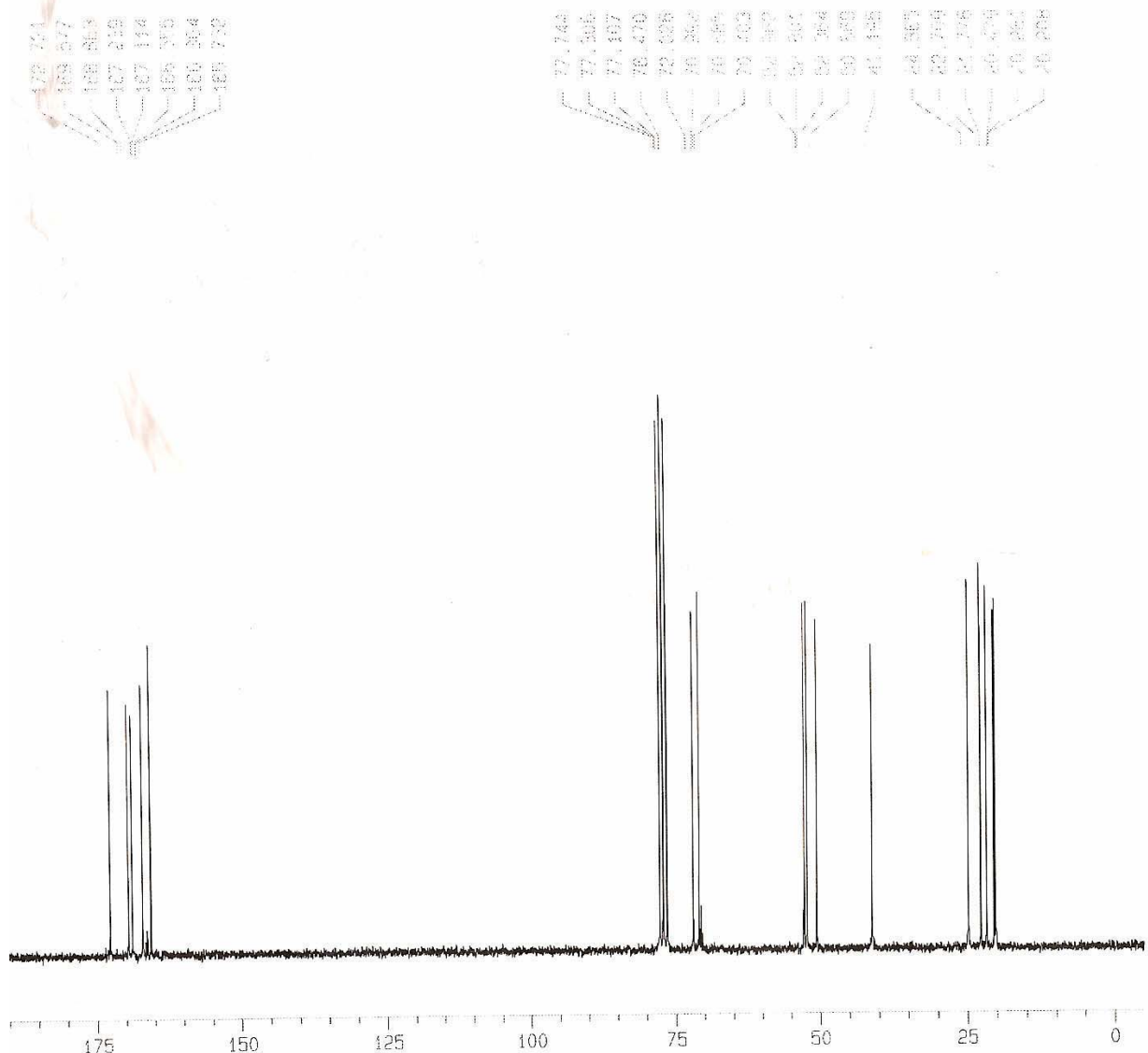




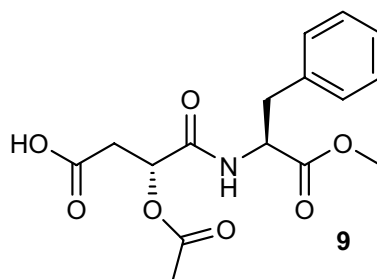
**XXIII - RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 20,28, 20,47, 21,77, 22,70, 24,88, 41,18, 50,66, 52,36, 52,80, 70,40, 72,02, 165,73, 167,55, 168,11, 168,57, 172,72.**

LABRMN IQ/UFRJ - OPR: ADRIANA MENDES  
 $^{13}\text{C}/\text{CDCl}_3$  - 13 MAR 2006 (AUTOMICO)  
 GRD02 - GABRIEL-24/OCTAVIO

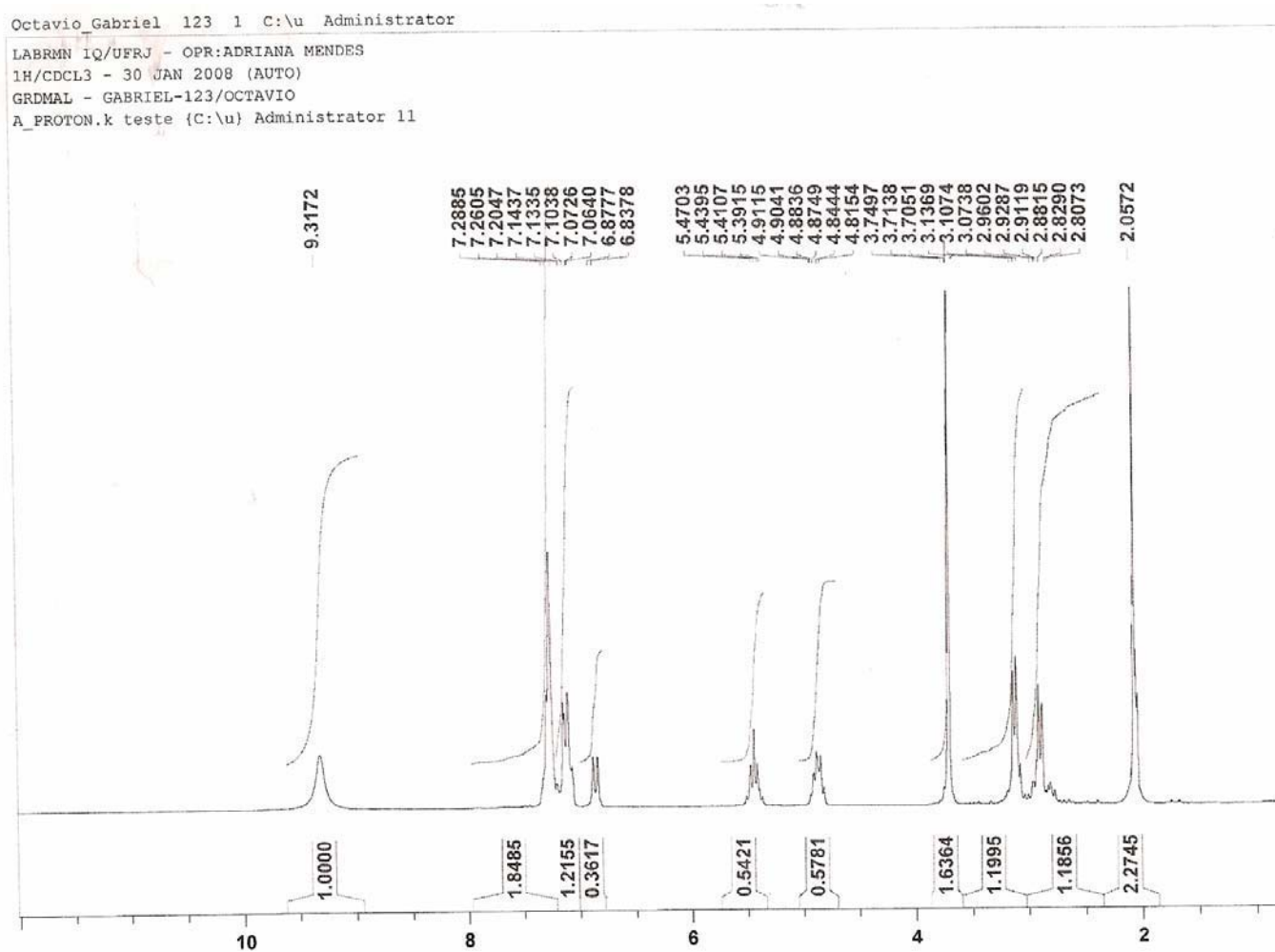
83

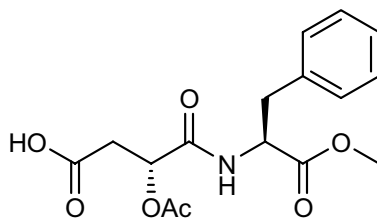


**XXIV - ÁCIDO (R)-3-ACETOXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO-3-FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANÓICO (9)**



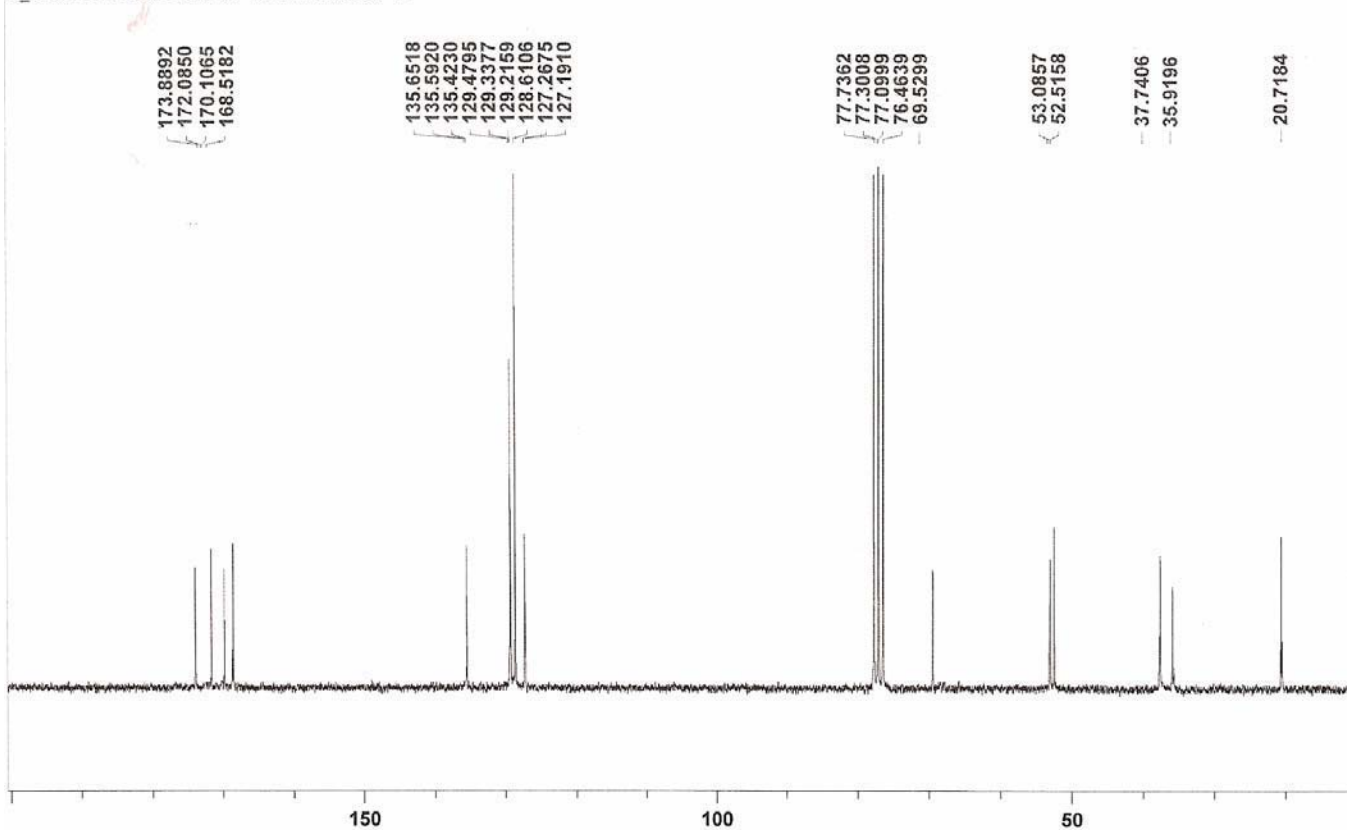
**RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 9,31 (sl, 1H), 7,28-7,06 (m, 5H), 6,85 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 5,47-5,41 (m, 1H), 4,91- 4,81 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,13 - 3,07 (m, 2H), 2,96 – 2,80 (m, 2H), 2,06 (s, 3H).**





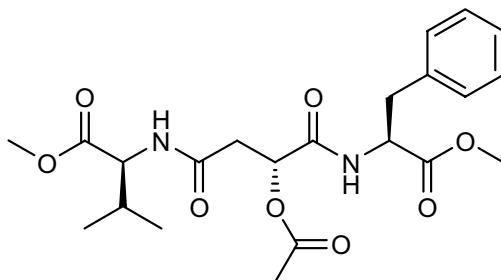
**XXV - RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm):20,64, 35,91, 37,74, 52,51, 53,08,  
69,52, 127,19, 128,61, 129,47, 135,59, 168,51, 170,10, 172,08, 173,88.**

Octavio\_Gabriel 124 1 C:\u Administrator  
LABRMN IQ/UFRJ - OPR:ADRIANA MENDES  
13C/CDCL3 - 30 JAN 2008 (AUTO)  
GRDMAL - GABRIEL-124/OCTAVIO  
A\_C13CPD.k teste {C:\u} Administrator 11

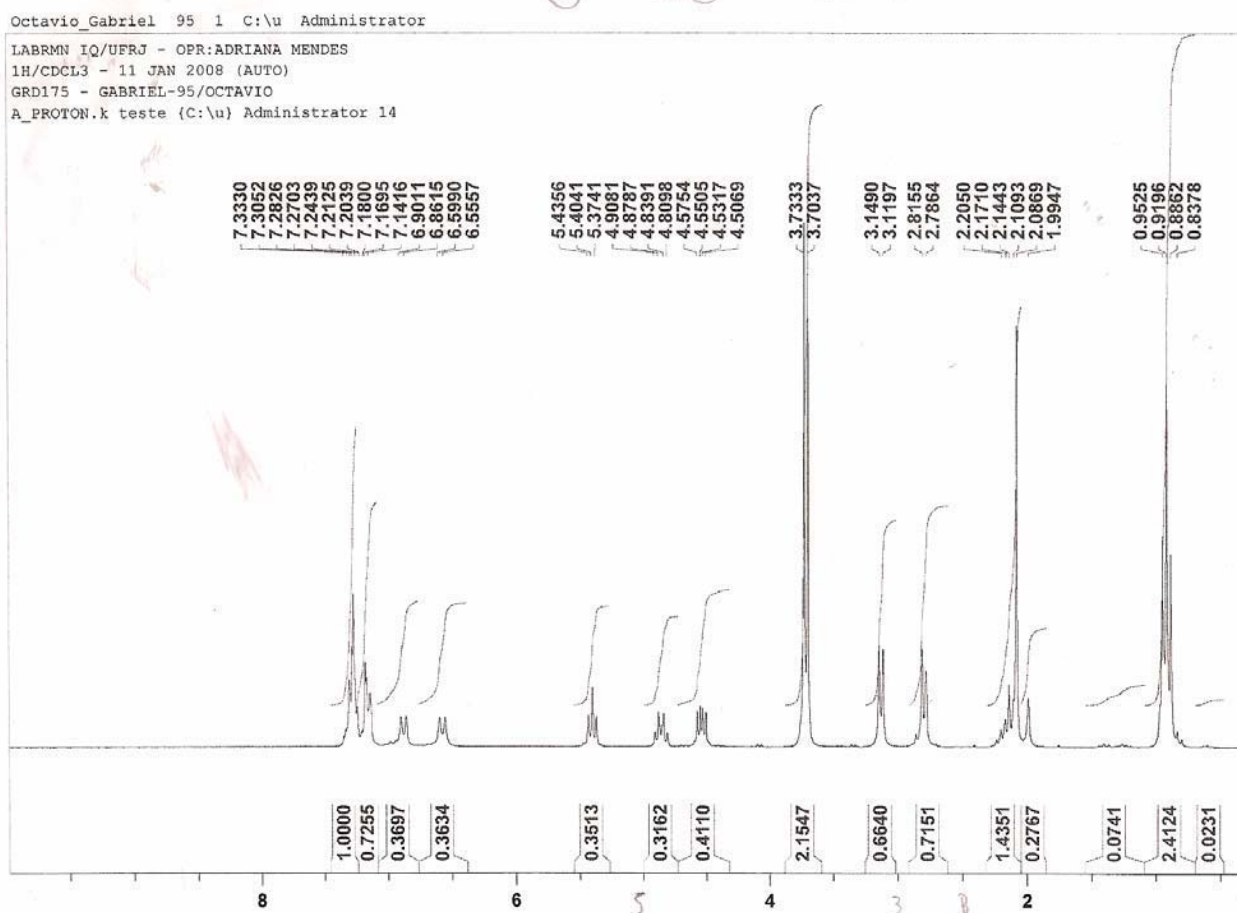


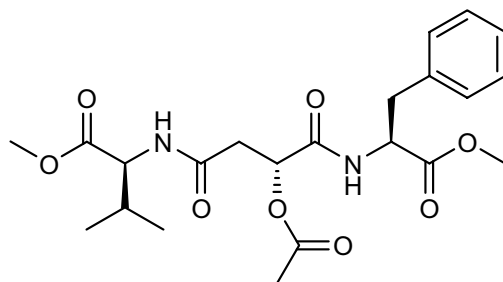


**XXVI - 2-((2R)-3-ACETOXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO-3-FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METILBUTANOATO DE METILA (6a)**



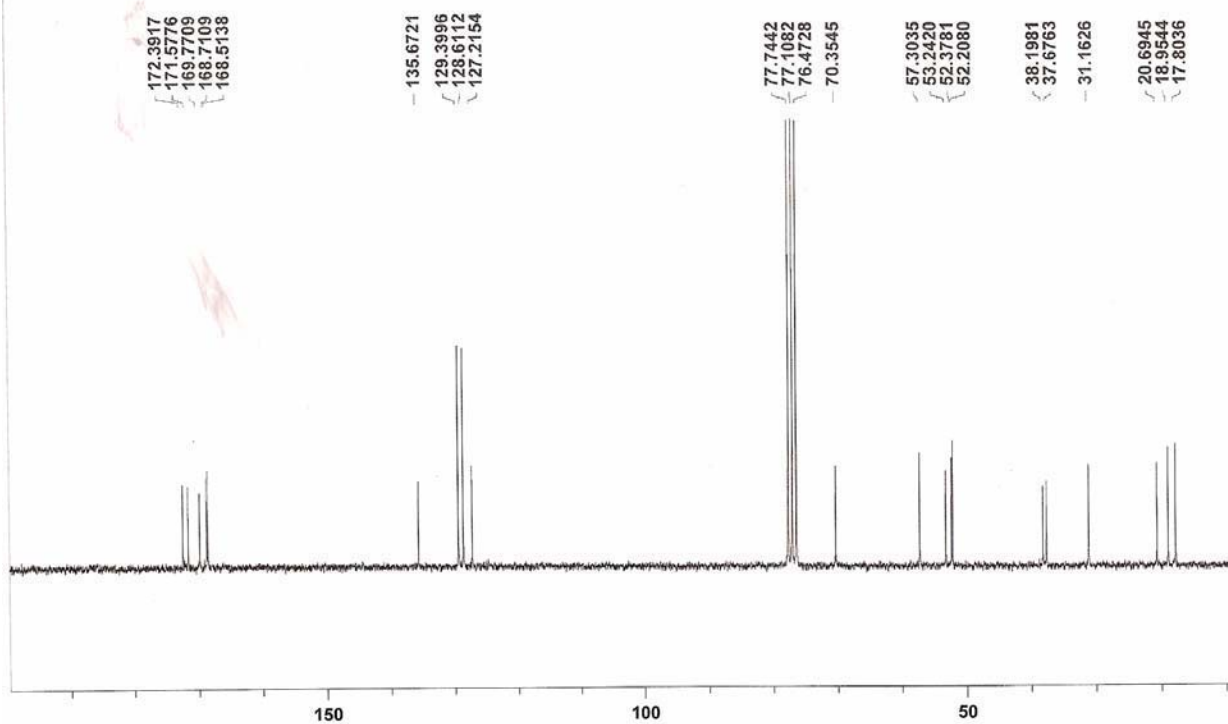
RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 7,30-7-14 (m, 5H), 6,87 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6,55 (d, J=8,6 Hz, 1H), 5,43 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 5,38 (d, J= 6,1 Hz, 1H), 4,90-4,81 (dd, J= 7,9 e 5,9 Hz, 1H), 4,57-4,50 (dd, J= 8,7 e 4,9), 3,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,13 (d, J=5,8, 2H), 2,79 (d, J=6,5 Hz, 2H), 2,20-1,99 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 0,93 (d, J=6,5 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,6 Hz, 3H).



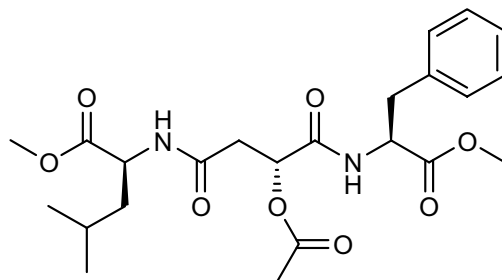


**XXVII - RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 17,80, 18,95, 20,69, 31,16, 37,67, 38,19, 52,20, 52,37, 53,24, 57,30, 70,35, 127,21, 128,61, 129,39, 135,67, 168,51, 168,71, 169,77, 171,57, 172,39.**

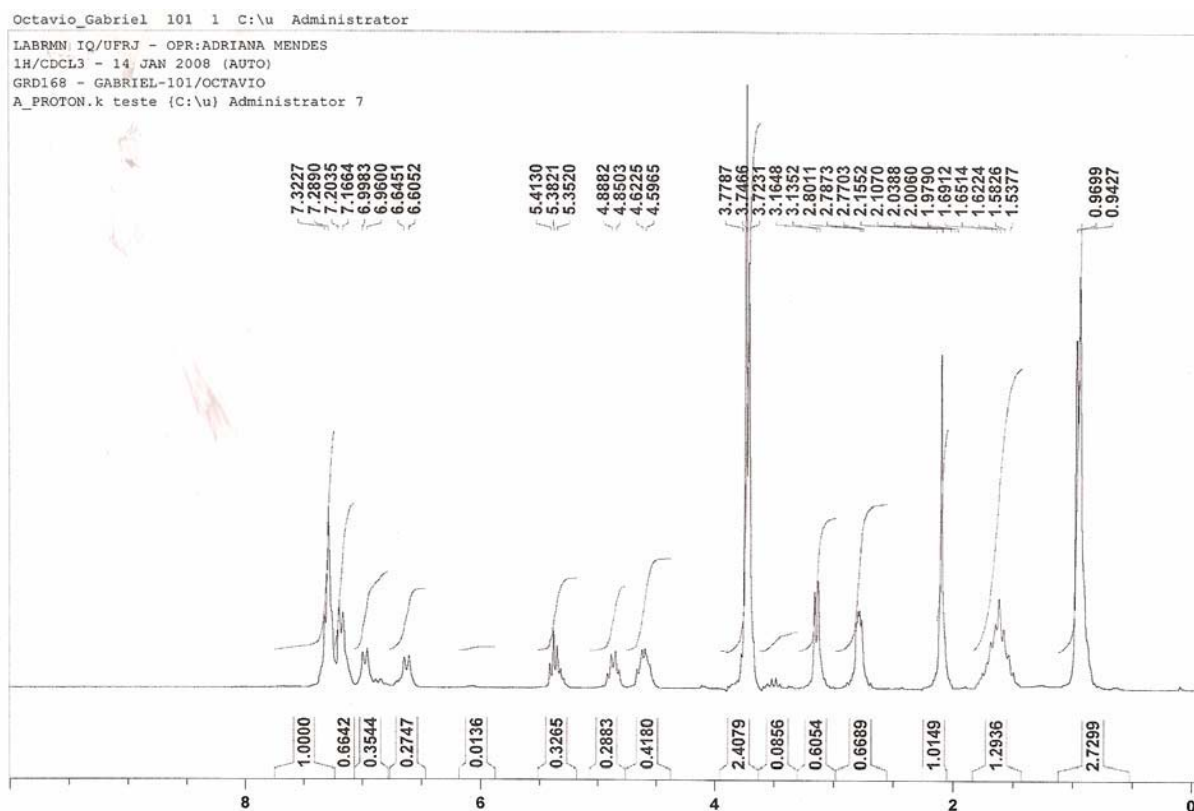
Octavio\_Gabriel\_96\_1 C:\u Administrator  
 LABRMN IQ/UFRJ - OPR:ADRIANA MENDES  
 13C/CDCL3 - 11 JAN 2008 (AUTO)  
 GRD175 - GABRIEL-96/OCTAVIO  
 A\_C13CPD.k teste (C:\u) Administrator 14

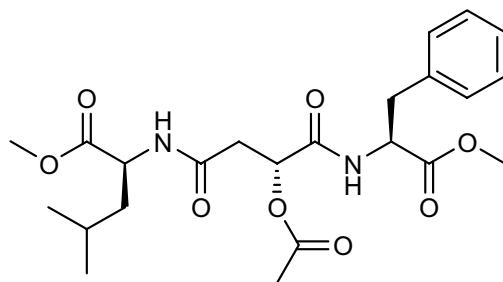


**XXVIII - 2-((2R)-3-ACETOXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO-3-FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANOATO DE METILA (6b)**



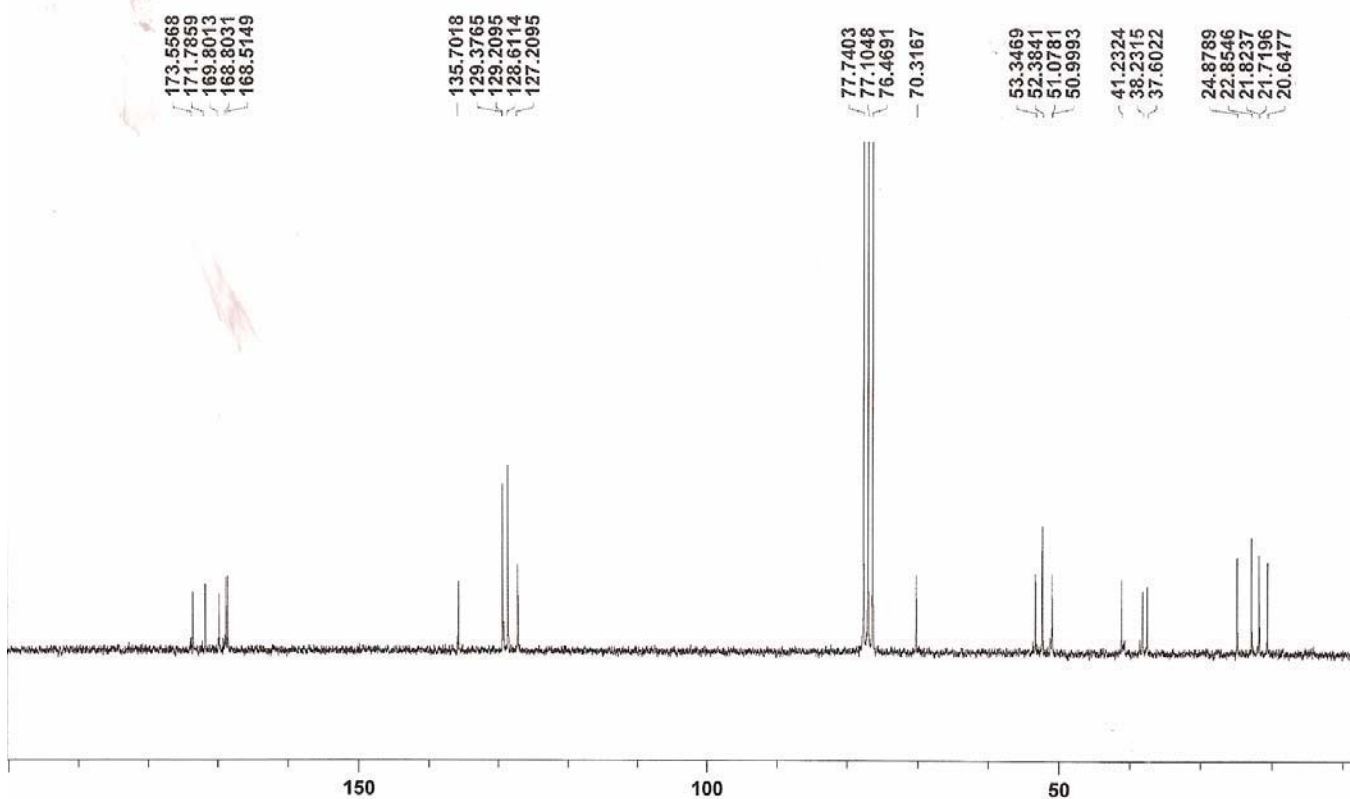
**RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 7,32-7,16 (m, 5H), 6,97 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 6,62 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 5,41-5,29 (dd, J=6,1 e 5,5 Hz, 1H), 2,8 (d, J=5,3 Hz, 1H), 4,91-4,82 (td, J=7,6; 5,9 e 5,9 Hz, 1H), 4,66-4,58 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,15 (d, J=5,9 Hz, 2H), 2,78 (d, J=6,2 Hz, 1H), 1,75-1,50 (m, 3H), 0,95 (d, J= 5,4 Hz, 6H).**



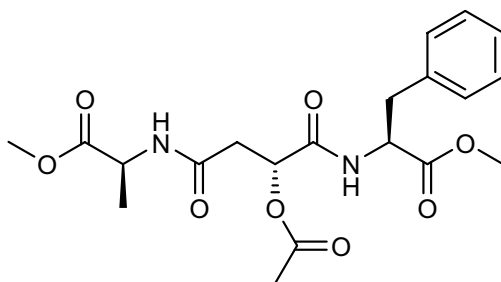


**XXIX - RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 20,64, 21,71, 22,85, 24,87, 37,60, 38,23, 41,23, 50,99, 51,07, 52,38, 53,34, 70,31, 127,20, 128,61, 129,20, 135,70, 168,51, 168,80, 169,80, 171,78, 173,55.**

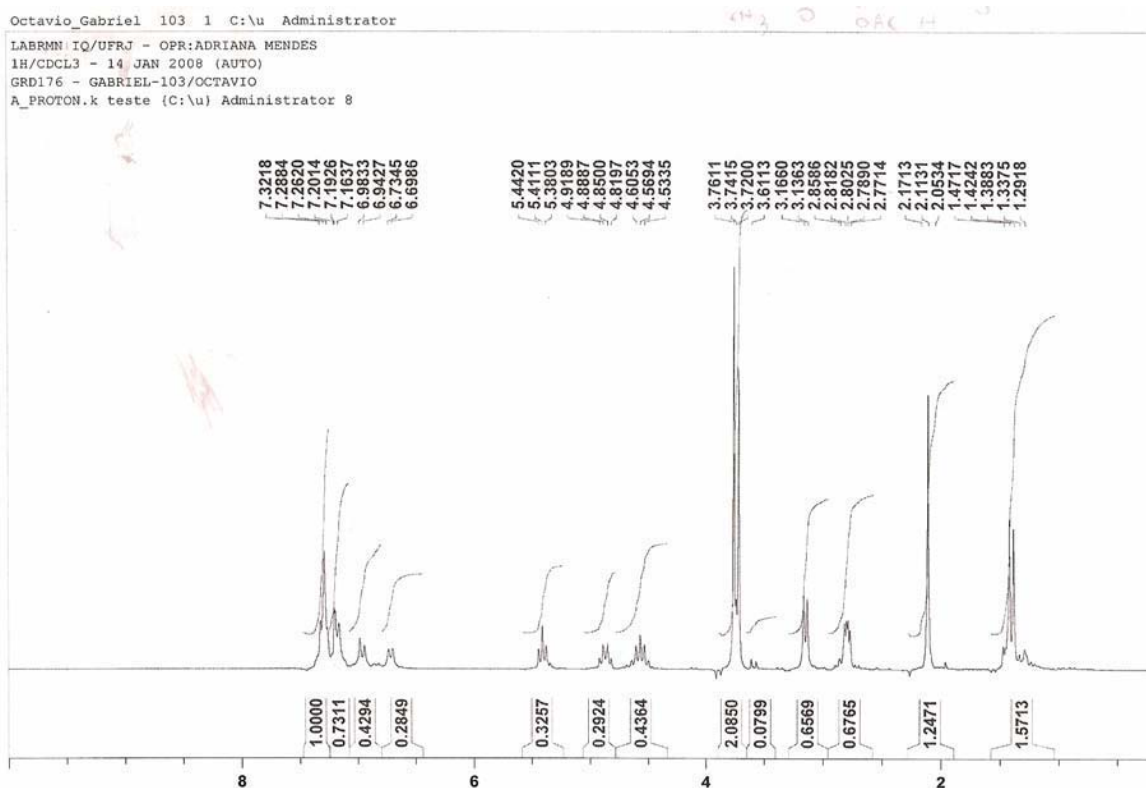
Octavio\_Gabriel 102 1 C:\u Administrator  
 LABRMN IQ/UFRJ - OPR:ADRIANA MENDES  
 13C/CDCL3 - 14 JAN 2008 (AUTO)  
 GRD168 - GABRIEL-102/OCTAVIO  
 A\_C13CPD.k teste (C:\u) Administrator 7

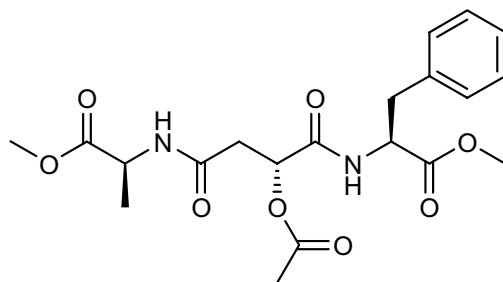


**XXX - 2-((2R)-3-ACETOXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO-3-FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-PROPANOATO DE METILA (6c)**



**RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 7,36-7,26 (m, 5H), 6,96 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,71 (d, J= 7,1, 1H), 5,42 (t, J= 6,1 Hz, 1H), 4,91-4,82 (td, J=7,7; 6.0 e 6,0, 1H), 4,68-4,49 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,14 (d, J= 6Hz, 2H), 2,80 (d, J= 5,9 Hz, 1H), 2,78 (d, J= 6,2 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,40 (d, J= 7,2 Hz, 3H).**





XXXI - RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 18,09, 20,69, 37,64, 38,10, 48,24,  
 52,37, 52,52, 53,29, 70,23, 127,20, 128,60, 129,37, 135,70, 168,22, 168,73,  
 169,77, 171,74, 173,44.

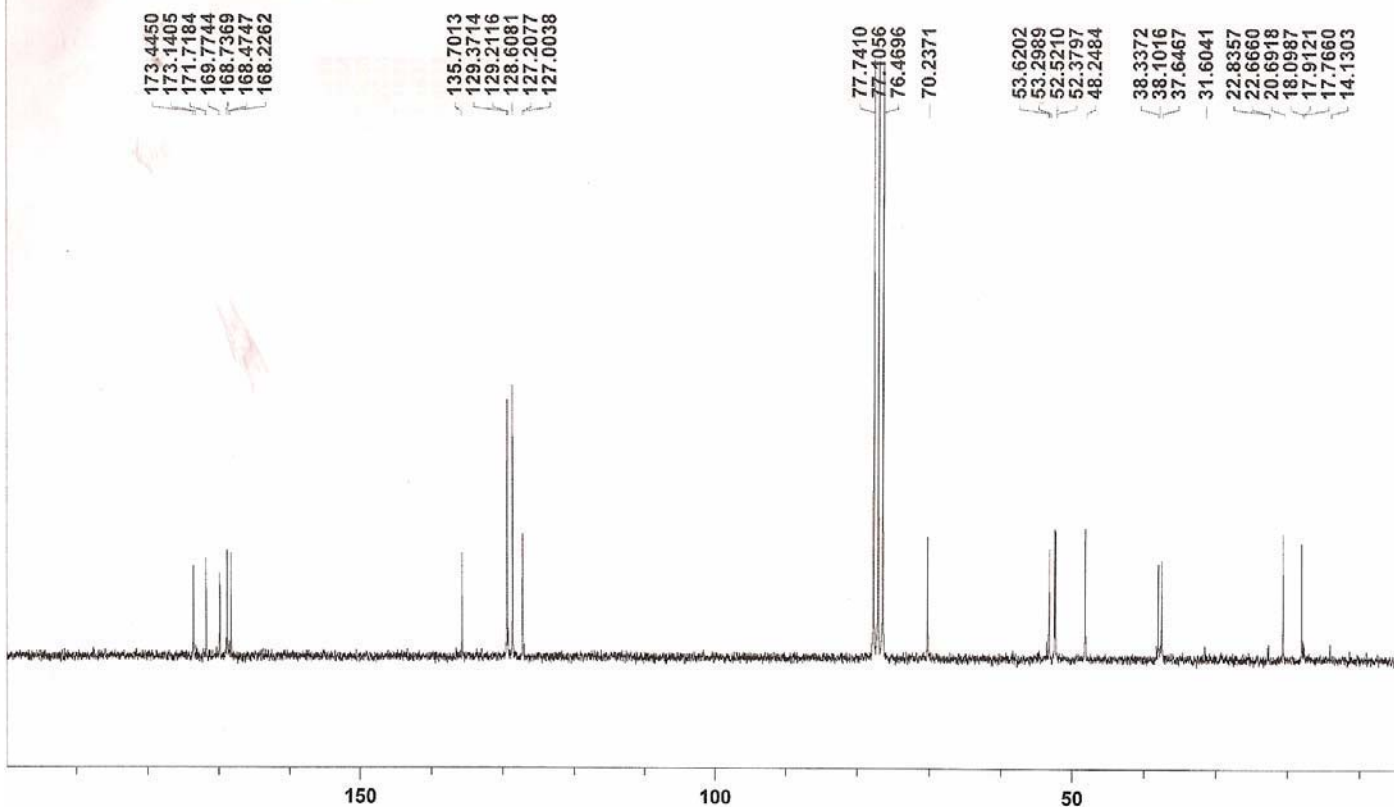
Octavio\_Gabriel 104 1 C:\u Administrator

LABRMN IQ/UFRJ - OPR:ADRIANA MENDES

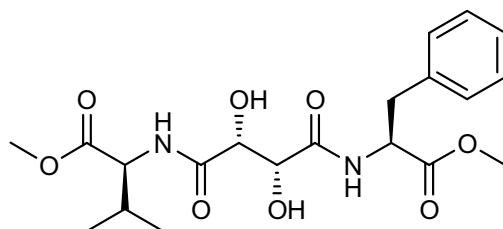
13C/CDCL3 - 14 JAN 2008 (AUTO)

GRD176 - GABRIEL-104/OCTAVIO

A\_C13CPD.k teste (C:\u) Administrator 8

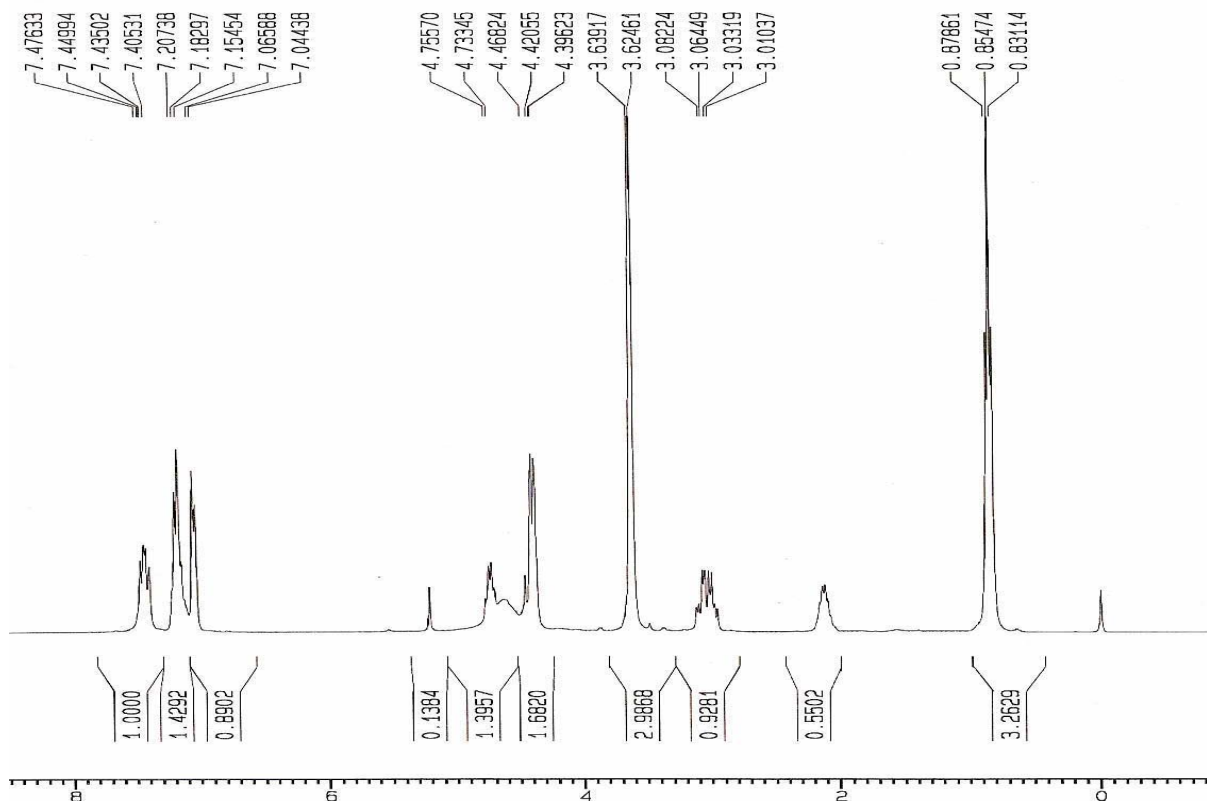


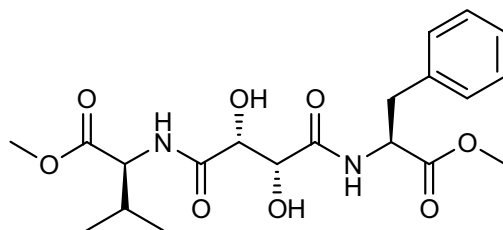
**XXXII - (S)-2((2R,3R)-2,3-DIIDROXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO-3-FENIL-PROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METILBUTANOATO DE METILA (1a)**



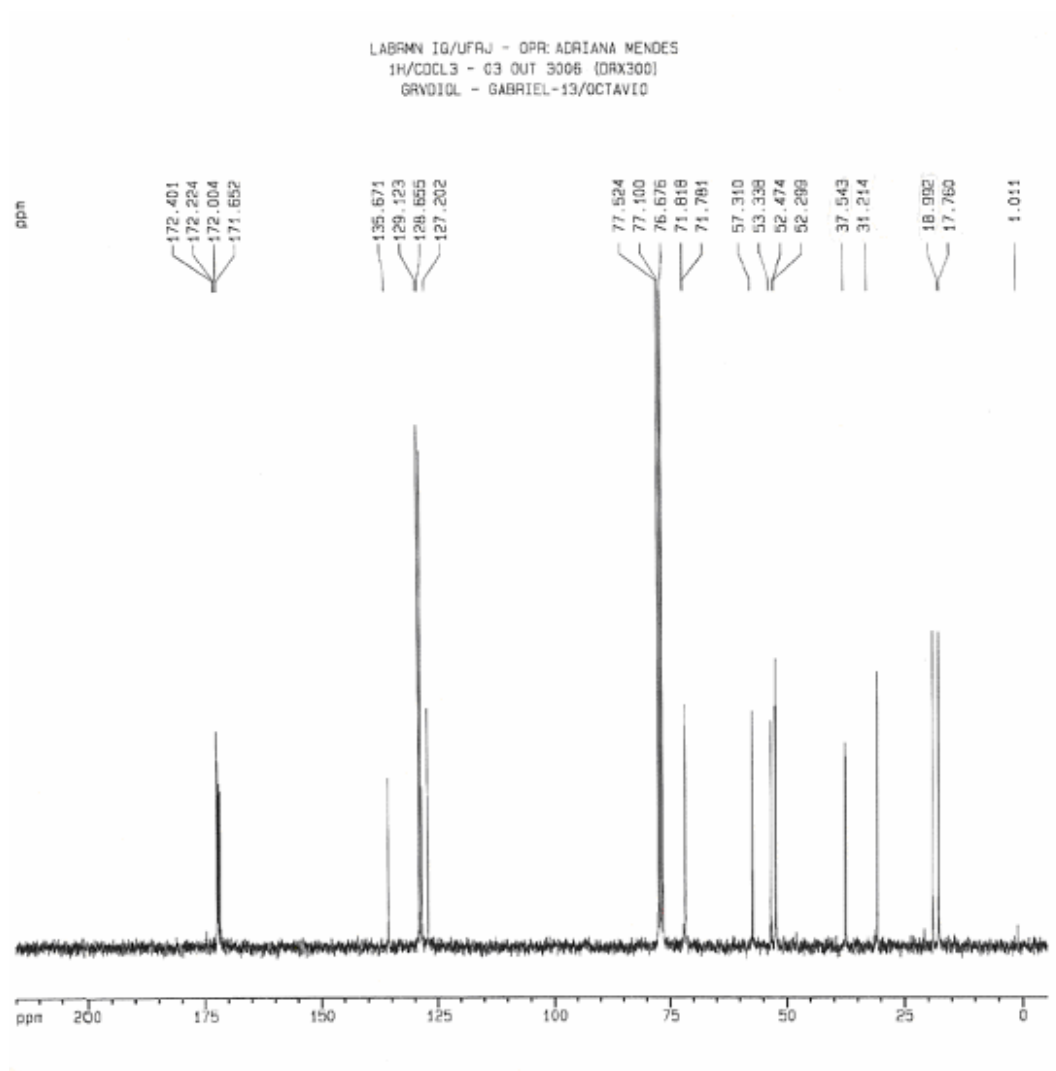
RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 7,47 – 7,04 (m, 7H), 4,75 – 4,73 (m, 2H), 4,68 – 4,39 (m, 2H), 3,62 (s,6H), 3,08 – 3,01 (m, 2H), 2,18 – 2,14 (m, 1H), 0,86 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,84 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

LABRMN IQ/UFRJ - OPR: ADRIANA MENDES  
<sup>1</sup>H/CDCL<sub>3</sub> - 03 OUT 3006 (DRX300)  
 GRVDIOL - GABRIEL-12/OCTAVIO



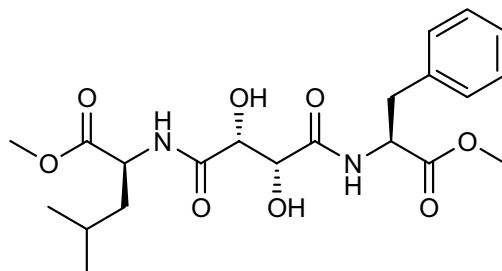


**XXXIII - RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 17,76, 1899, 31,21, 37,54, 52,29, 52,47, 53,34, 57,31, 71,78, 71,82, 127,20, 128,65, 129,12, 135,67, 171,65, 172,00, 172,22, 172,40.**

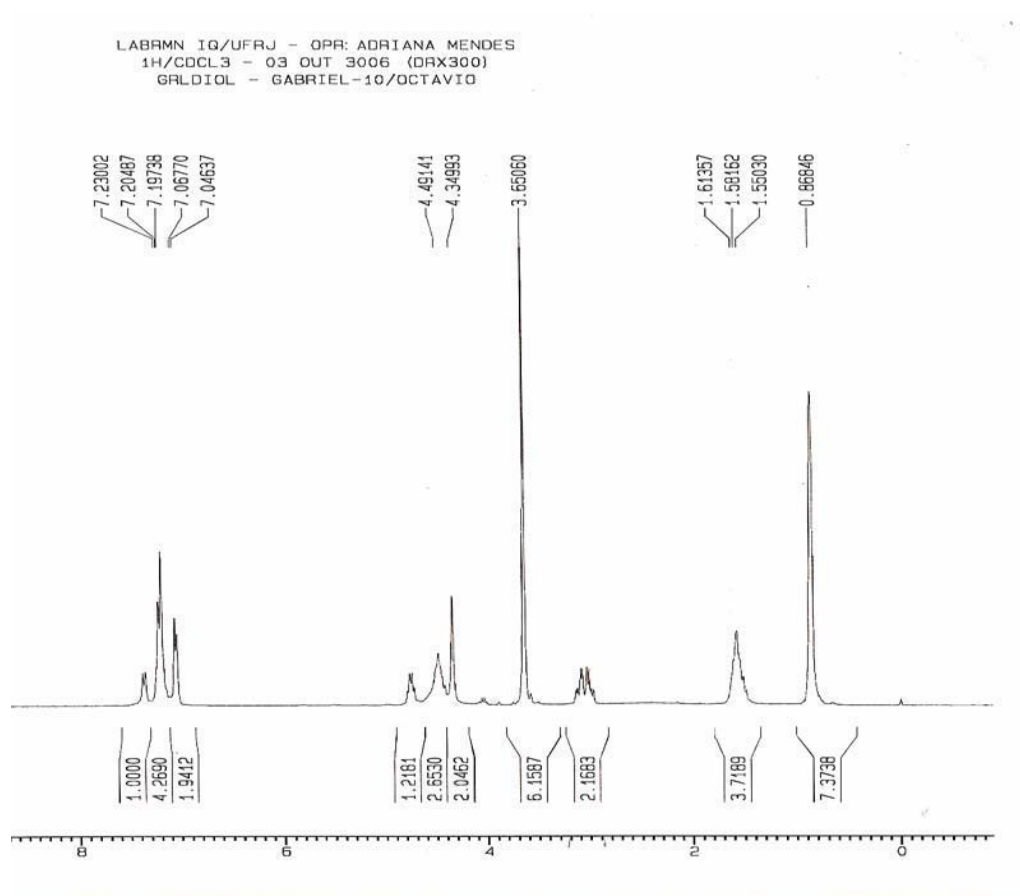


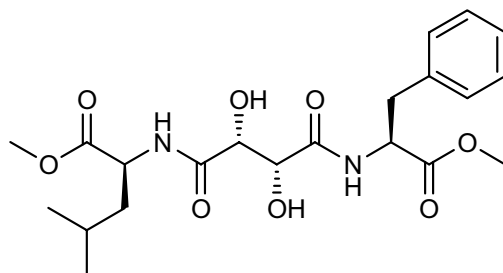


**XXXIV - (S)-2((2R,3R)-2,3-DIIDROXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO-3-FENIL-PROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANOATO DE METILA (1b).**

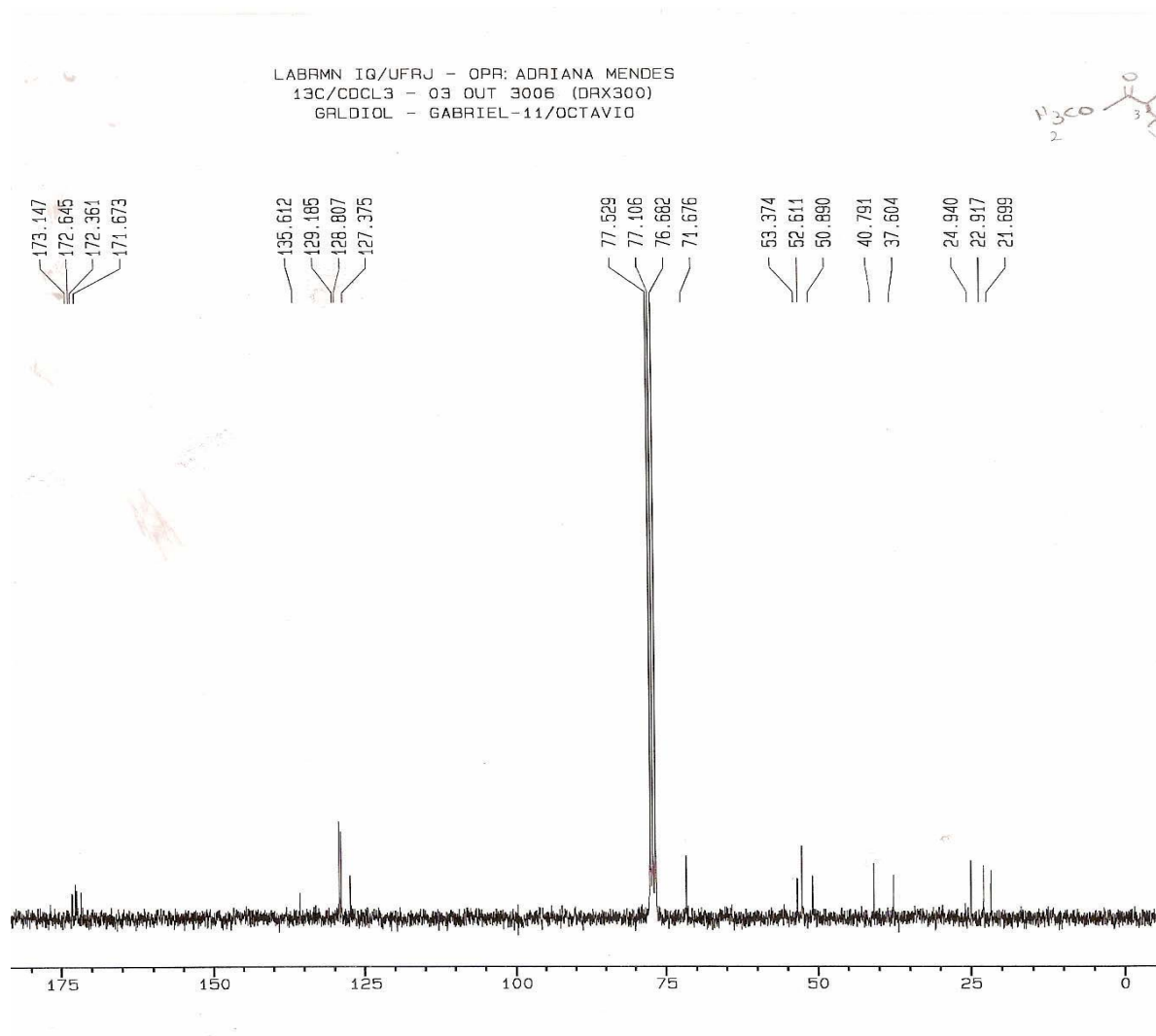


**RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 7,23-7,04 (m, 7H), 4,62– 4,34 (m, 5H), 3,65 (s, 6H), 3,22 – 2,91 (m, 2H), 1,61 – 1,55 (m, 3H), 0,87 (s,6H).**

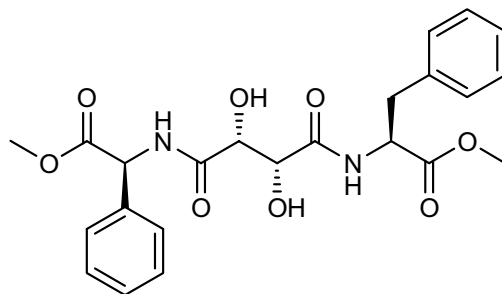




XXXV - RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 21,70, 22,92, 24,94, 37,60, 40,79, 50,89, 52,61, 53,37, 71,67, 127,37, 128,81, 129,18, 135,61, 171,67, 172,36, 172,64, 173,15.

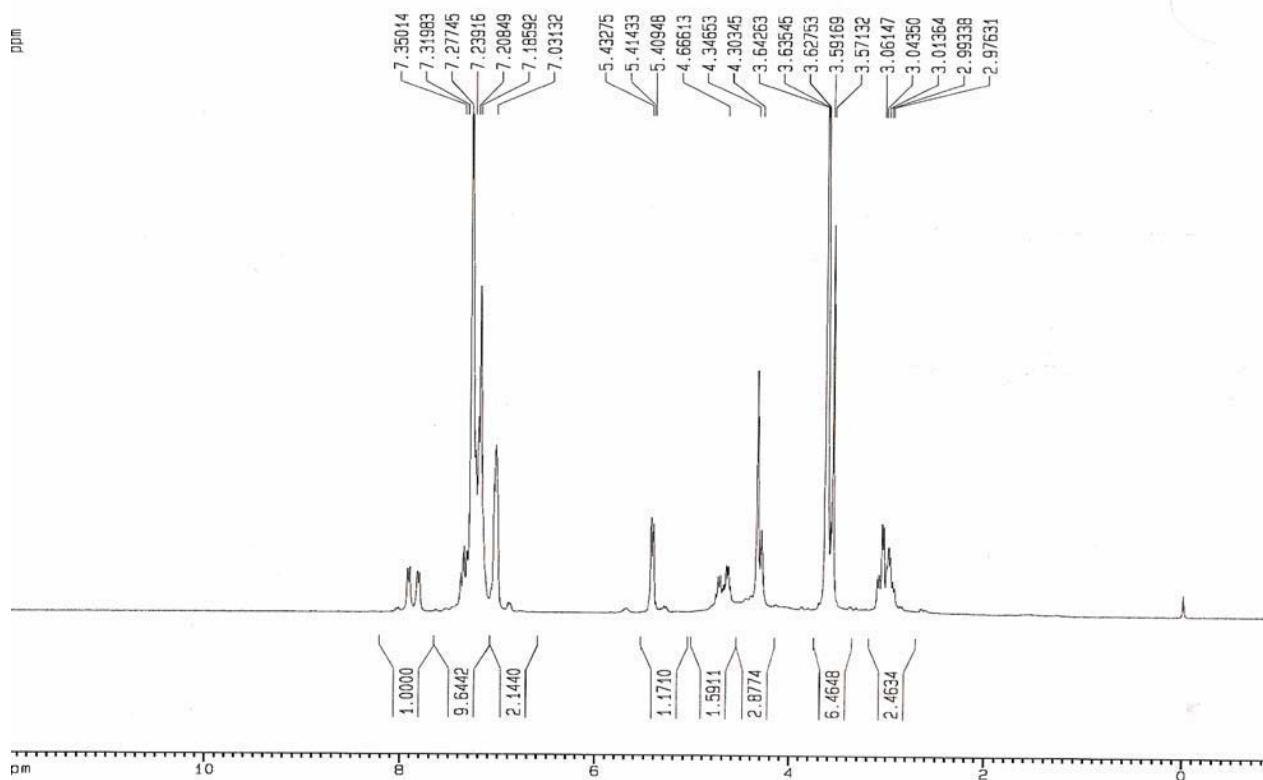


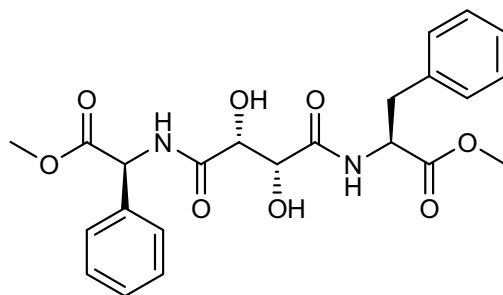
**XXXVI - (S)-2((2R,3R)-2,3-DIIDROXI-4-((S)-2-METOXI-2-OXO-1-FENILETILAMINO)-4-OXOBUTANAMIDO)-3-FENILPROPANOATO DE METILA (1c)**



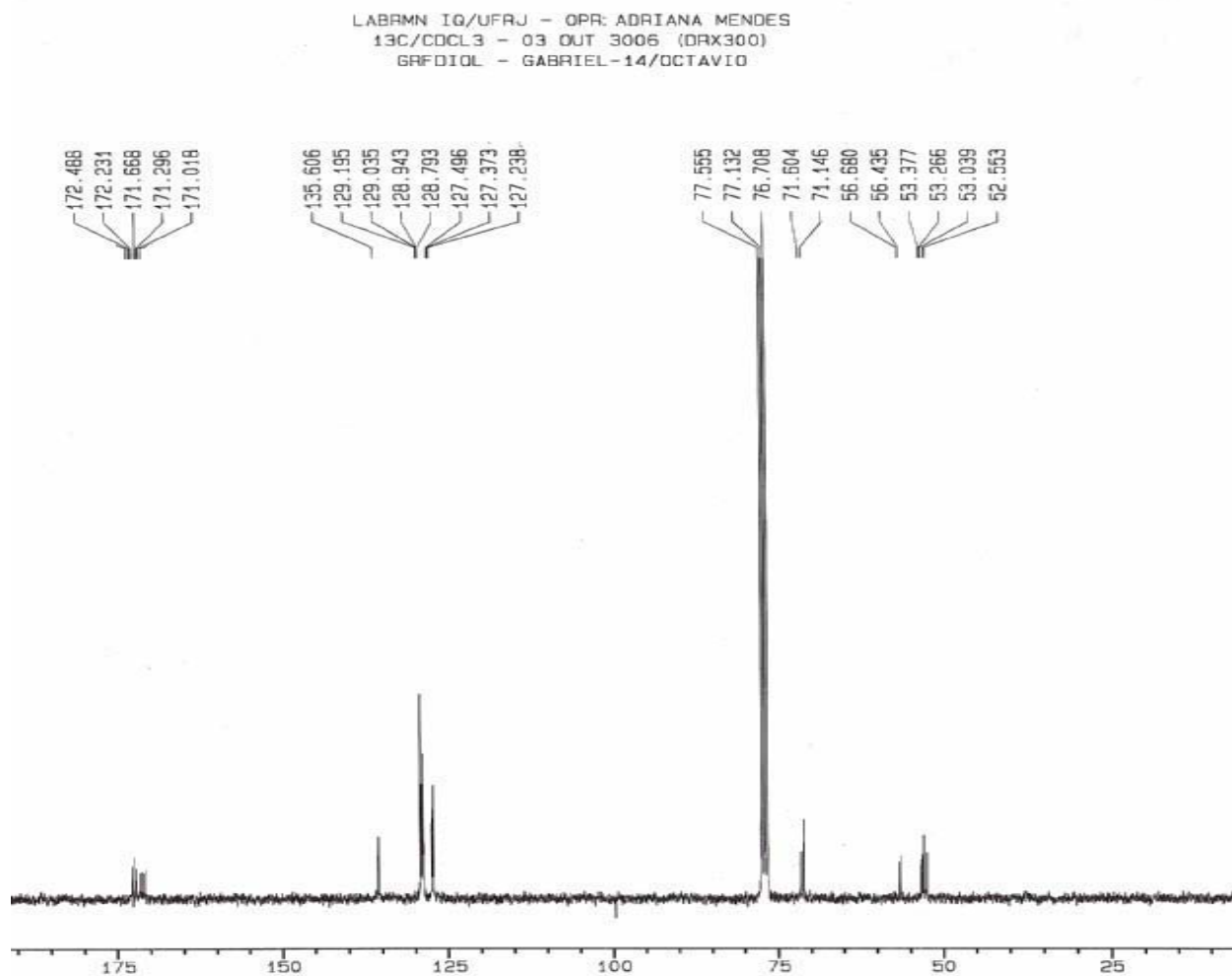
RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 7,91 (d, J = 6,9Hz, 1H), 7,81 (d, J = 6,7Hz, 1H), 7,35-7,03 (m, 10H), 5,41 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 4,77-4,62 (m, 1H), 4,66-4,30 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,06-2,97 (m, 2H).

LABRMN IQ/UFRJ - OPR: ADRIANA MENDES  
<sup>1</sup>H/CDCL<sub>3</sub> - 03 OUT 2006 (DRX300)  
 GRFDIOL - GABRIEL-14/OCTAVIO

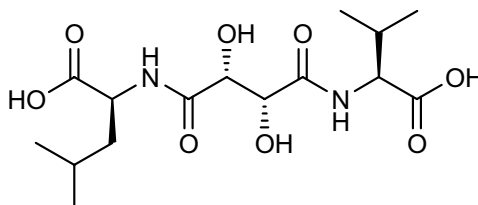




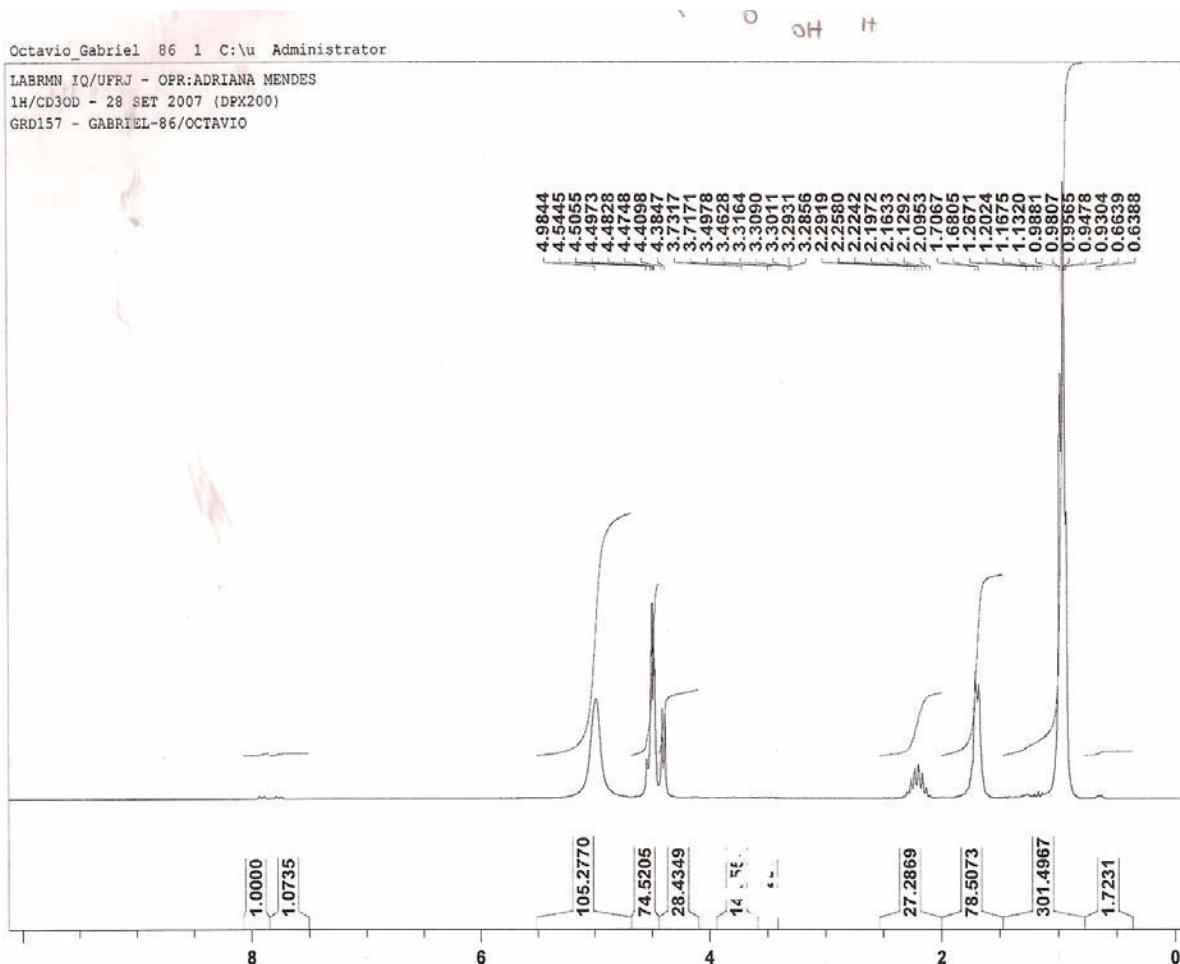
**XXXVII - RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 52,55, 53,04, 53,26, 53,37, 56,68, 71,14, 71,60, 127,24, 127,37, 127,49, 128,79, 128,94, 129,03, 129,19, 135,60, 171,02, 171,29, 172,23, 172,49.**

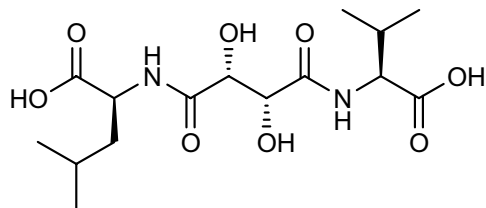


**XXXVIII - ÁCIDO (S)-2-((2R,3R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-METILPROPILAMINO)-2,3-DIHI-DROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANÓICO (1d)**



**RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CD<sub>3</sub>OD) - δ(ppm): 4,98 (sl, 1H), 4,54-4,38 (m, 4H), 2,29-2,09 (m, 1H), 1,70-1,68 (m, 3H), 0,98-0,93 (m, 6H).**





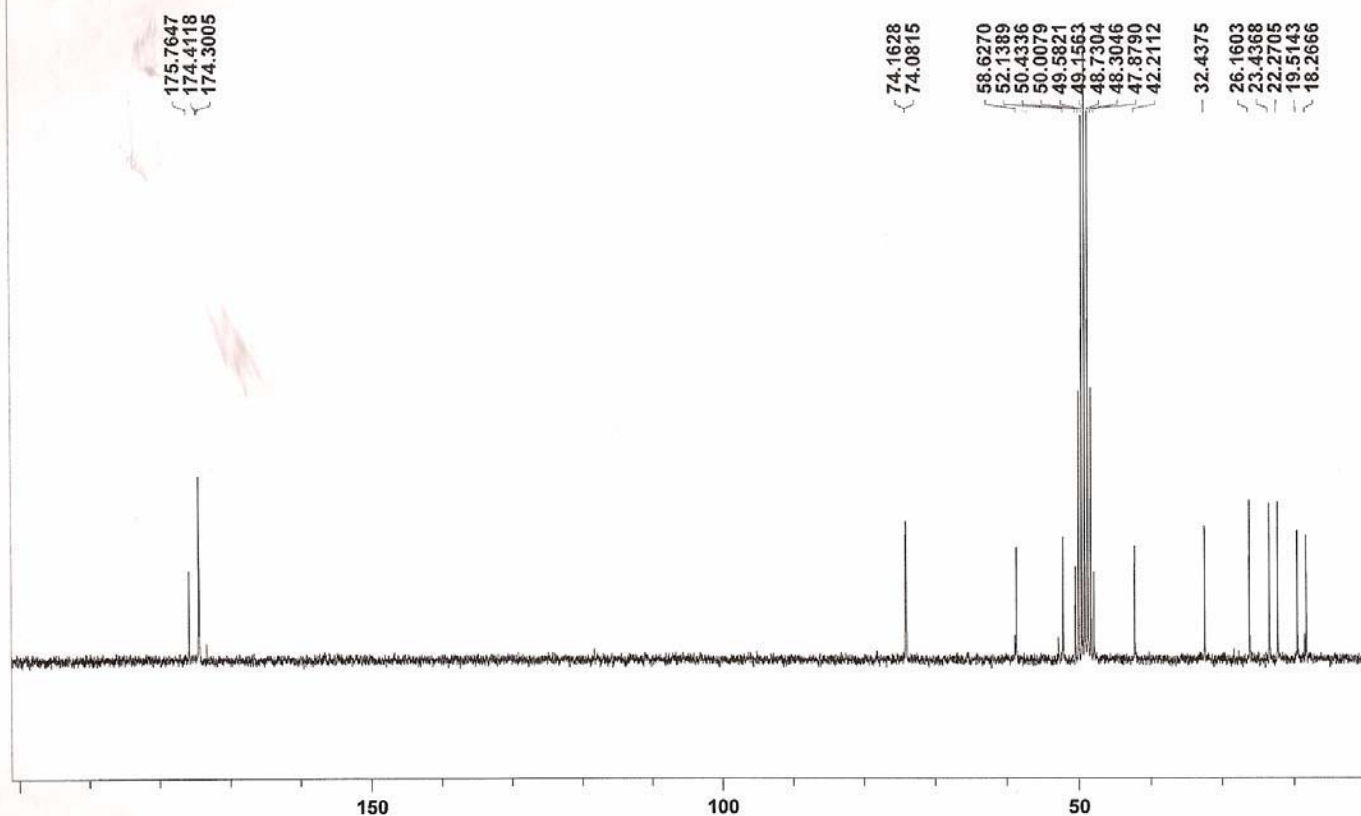
XXXIX - RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) -  $\delta(\text{ppm})$ : 18,26, 19,51, 22,27, 23,43, 26,16, 32,43, 42,21, 52,13, 58,62, 74,08, 74,16, 174,30, 174,41, 175,76.

Octavio\_Gabriel 87 1 C:\u Administrator

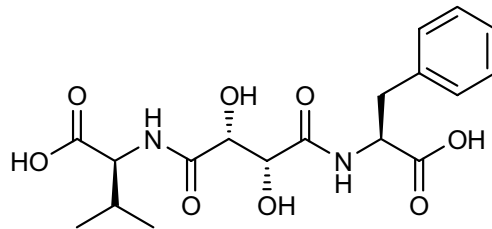
LABRMN IQ/UFRJ - OPR:ADRIANA MENDES

13C/CD3OD - 28 SET 2007 (DPX200)

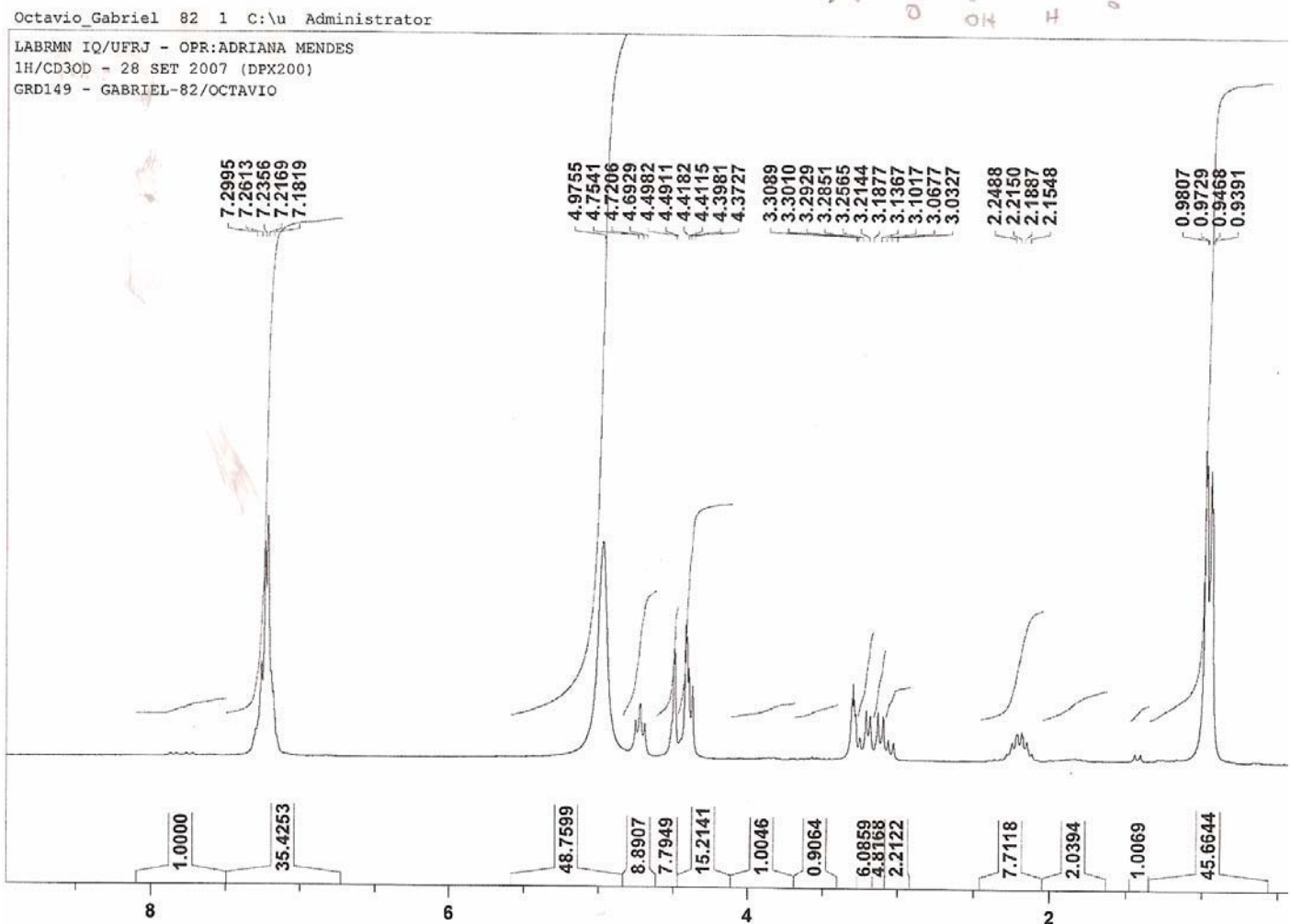
GRD157 - GABRIEL-87/OCTAVIO

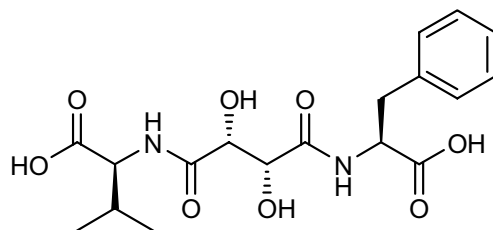


**XL - ÁCIDO (S)-2-((2R,3R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-FENILETILAMINO)-2,3-DIIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METILBUTANÓICO (1e)**



**RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CD<sub>3</sub>OD) - δ(ppm): 7,29-7,18 (m, 5H), 4,72 (t, J= 6,7 Hz, 1H), 4,49-4,37 (m, 3H), 3,30 – 3,03 (m, 2H), 2,24 - 2,15 (m, 1H), 0,96 (d, J= 6,8 Hz, 3H), 0,95 (d, J= 6,8Hz, 3H).**





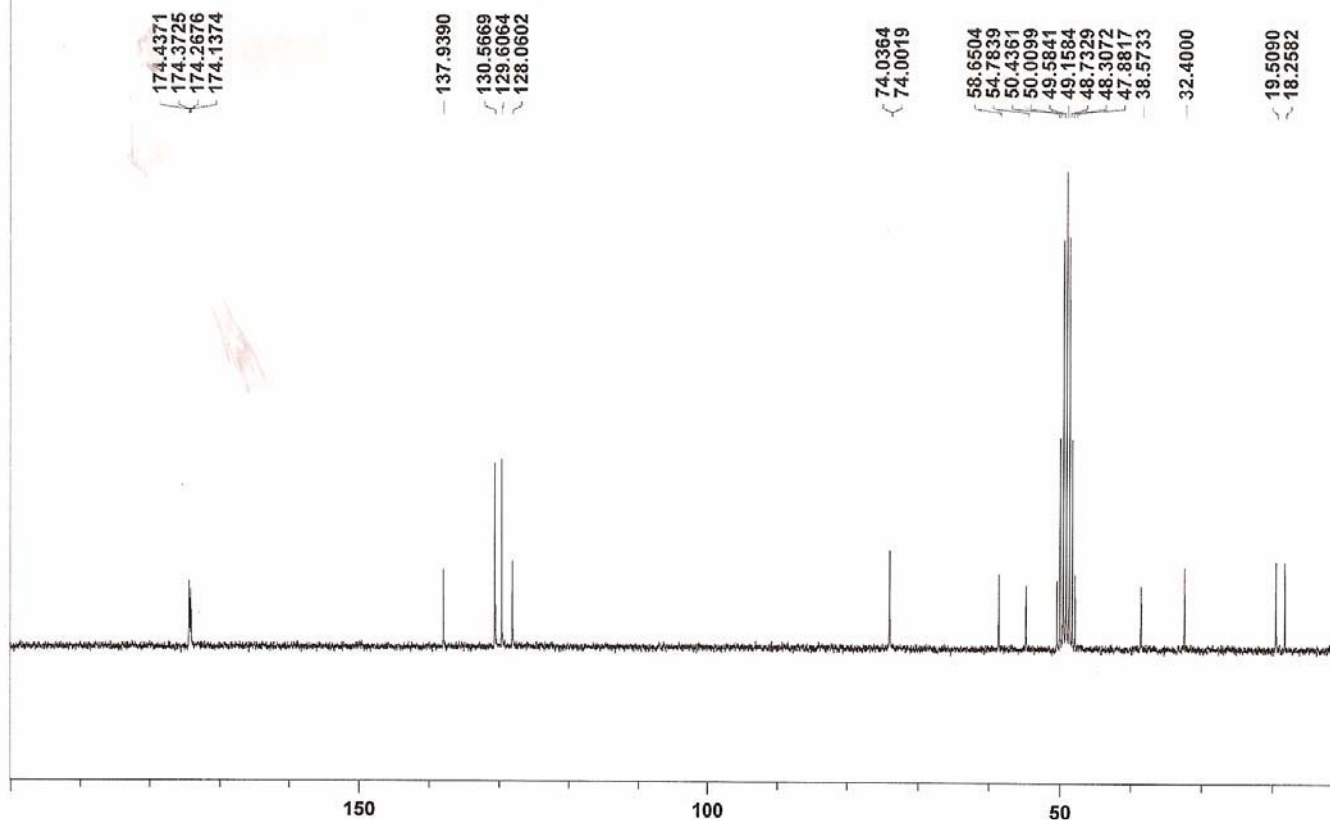
LXI - RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) -  $\delta(\text{ppm})$ : 18,25, 19,50, 32,40, 38,57, 54,78, 58,65, 74,00, 74,03, 128,06, 129,60, 130,56, 137,93, 174,13, 174,26, 174,37, 174,43.

Octavio\_Gabriel 83 1 C:\u Administrator

LABRMN IQ/UFRJ - OPR:ADRIANA MENDES

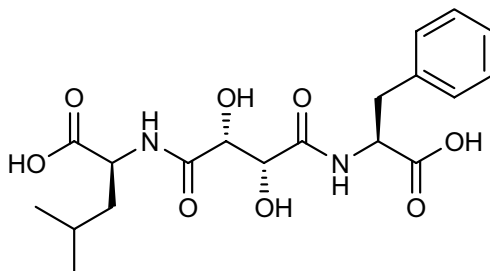
13C/CD3OD - 28 SET 2007 (DPX200)

GRD149 - GABRIEL-83/OCTAVIO

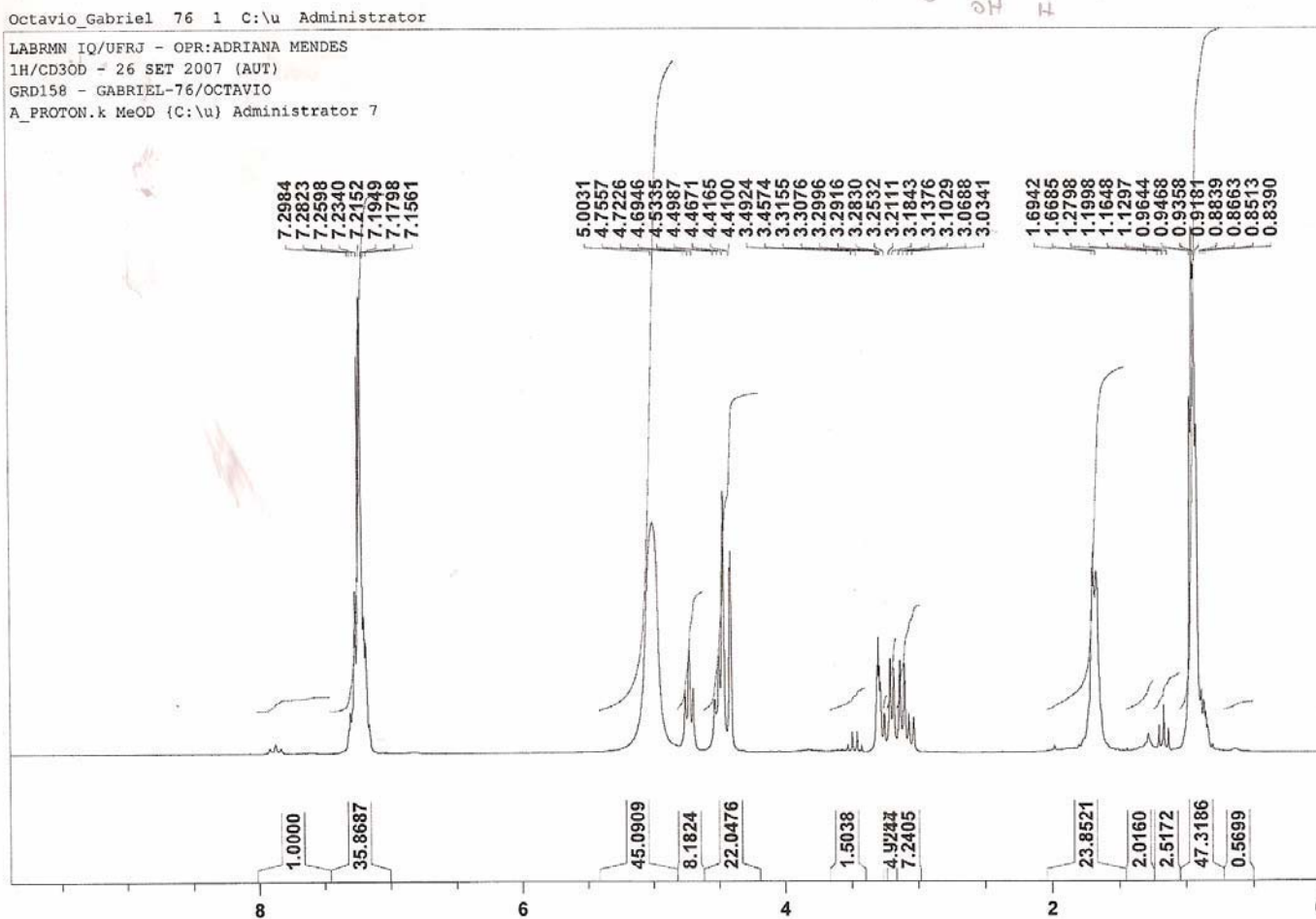


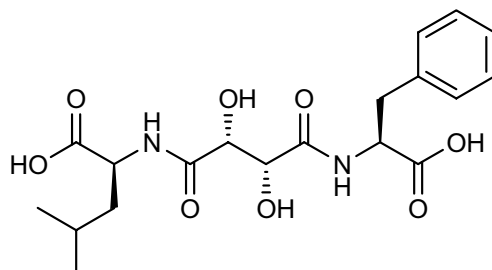


**XLII - ÁCIDO (S)-2-((2R,3R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-FENILETILAMINO)-2,3-DIIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANÓICO (1f)**



**RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CD<sub>3</sub>OD) - δ(ppm): 7,29-7,15 (m, 5H), 4,72 (t, J= 6,6, Hz, 1H), 4,53-4,41 (m, 3H), 3,39-3,03 (m, 2H), 1,69-1,66 (m, 3H), 0,96-0,91(m, 6H)**





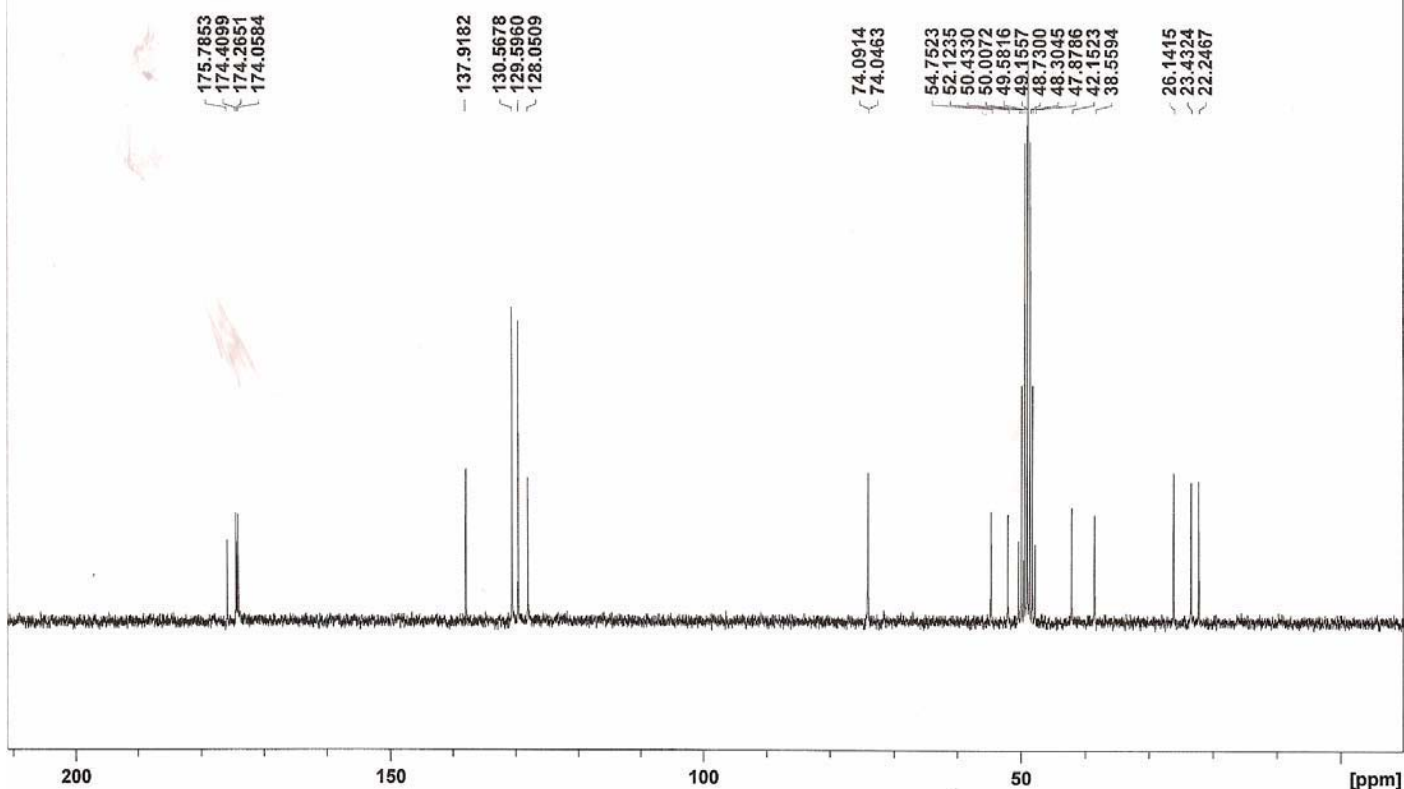
**XLIII - RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) -  $\delta$ (ppm):22,24, 23,43, 26,14, 38,55, 42,15, 52,12, 54,75, 74,04, 74,09, 128,05, 129,59, 130,56, 137,91, 174,05, 174,26, 174,40, 175,78.**

Octavio\_Gabriel 77 1 C:\u Administrator

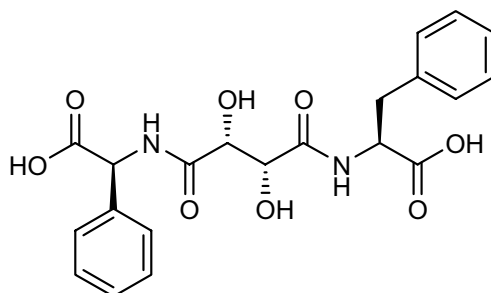
LABRMN IQ/UFRJ - OPR:ADRIANA MENDES

13C/CD3OD - 28 SET 2007 (DPX200)

GRD158 - GABRIEL-77/OCTAVIO

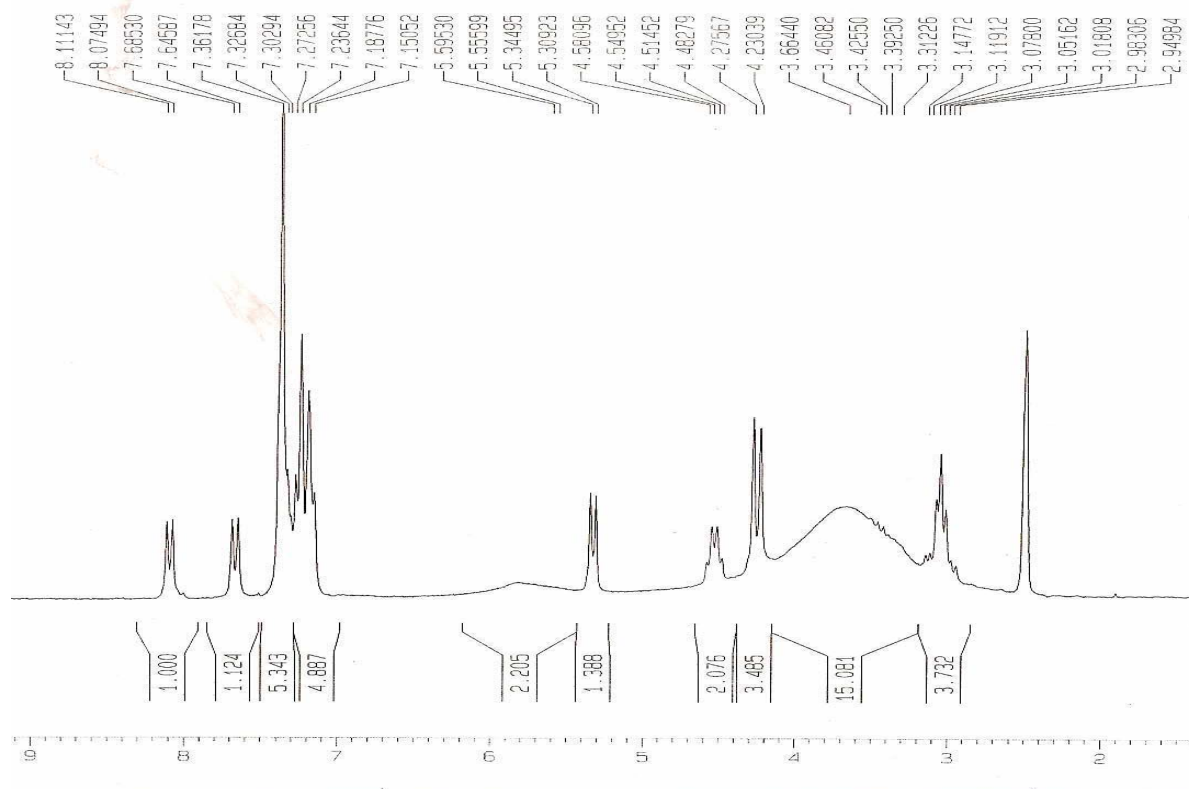


**XLIV - ÁCIDO (S)-2-((2R,3R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-METILPROPILAMINO)-2,3-DIHI-DROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANÓICO (1g)**

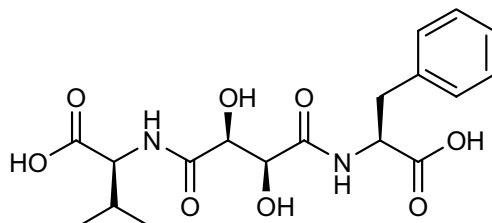


**RMN <sup>1</sup>H (200MHz, DMSO-D6) - δ(ppm): 8,07 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,36 – 7,15 (m, 10H), 5,32 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,25 (d, J= 9,1 Hz, 2H), 3,01 (m, 2H).**

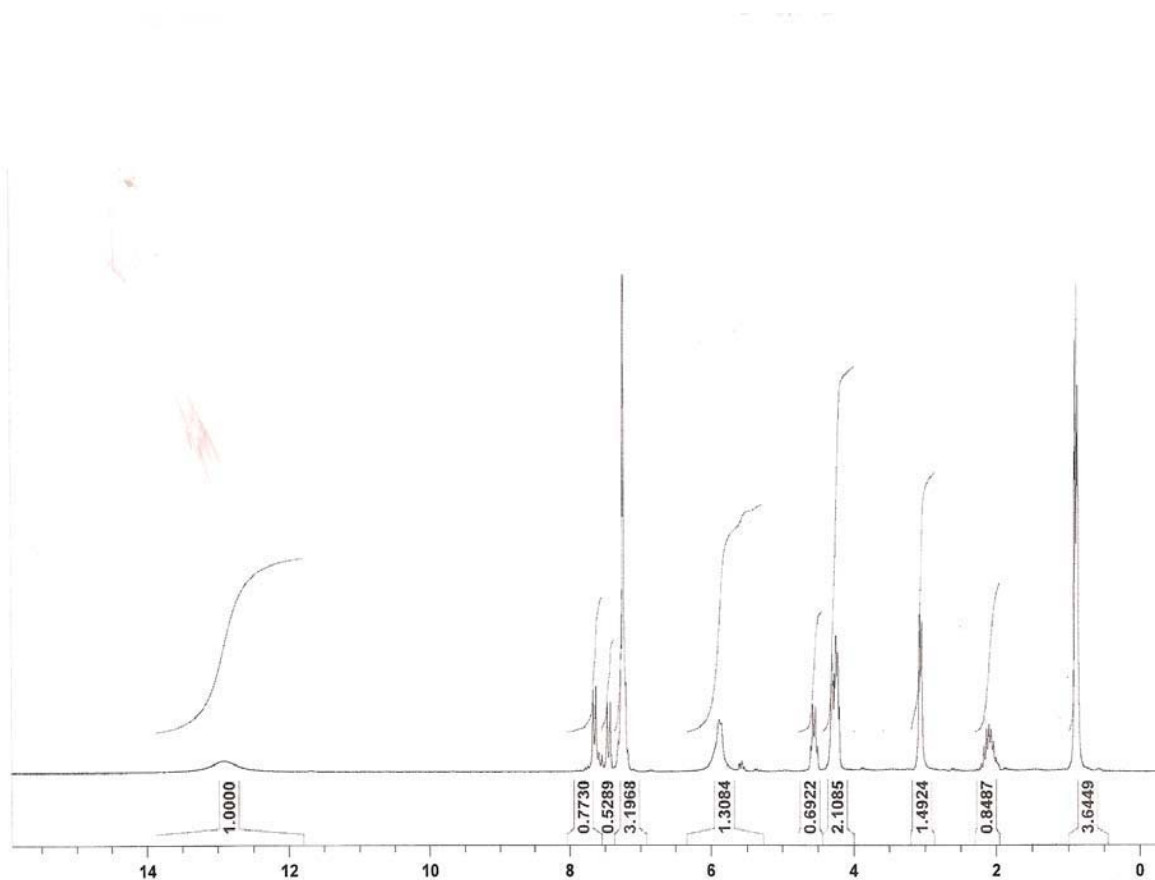
LABRMN IQ/UFRJ - OPR: ADRIANA MENDES  
<sup>1</sup>H/DMSO-D6 - 02 JUNHO 2006  
 GRD109 - GABRIEL-47/OCTAVIO

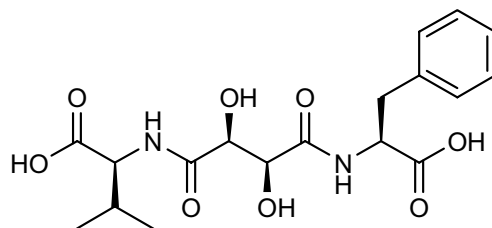


**XLV - ÁCIDO (S)-2-((2S,3S)-4-((S)-1-CARBOXI-2-FENILETILAMINO)-2,3-DIIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METILBUTANÓICO (1h)**

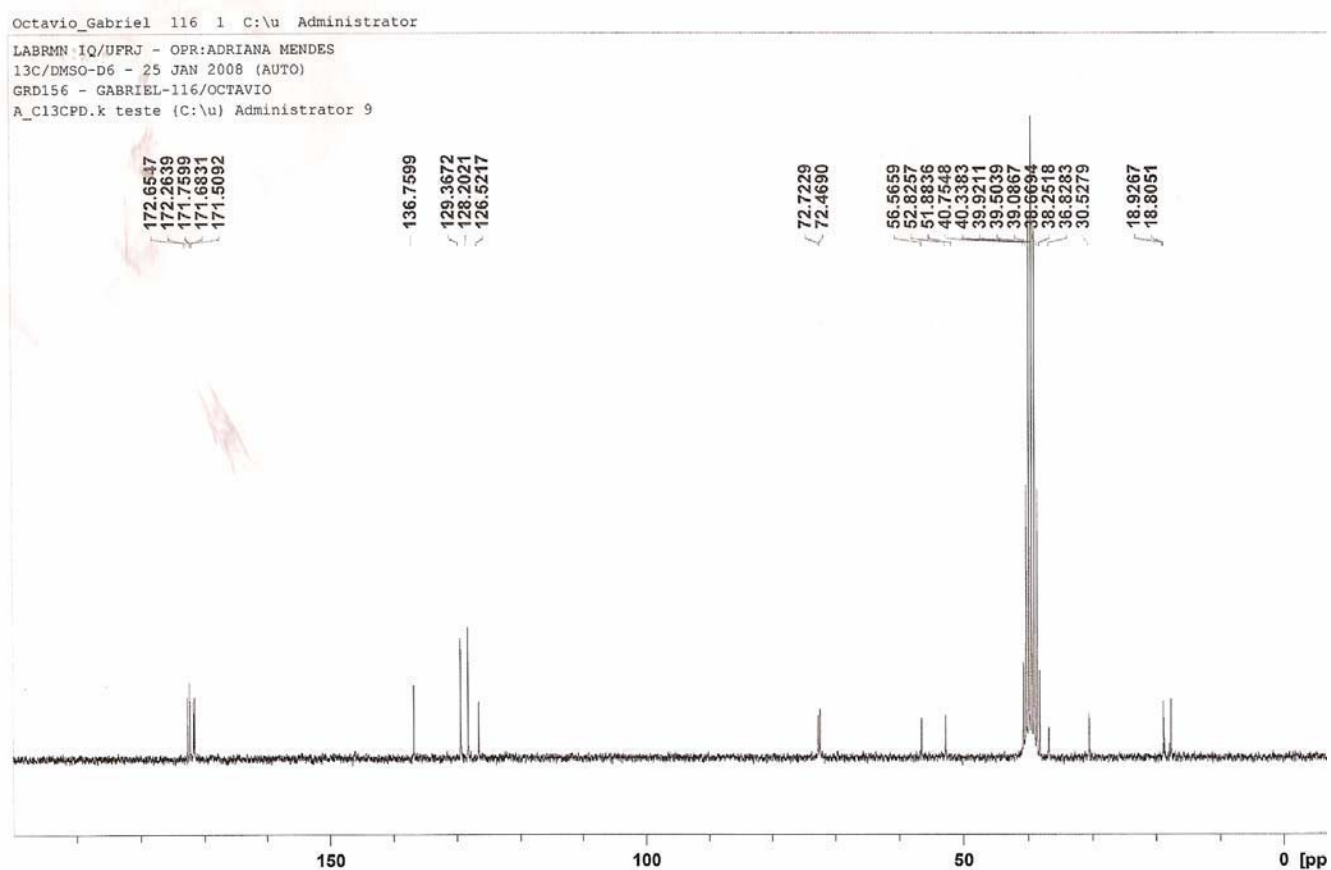


RMN  $^1\text{H}$  (200MHz, DMSO-D6) -  $\delta$ (ppm): 12,80 (sl, 1H), 7,64 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,27-7,20 (m, 5H), 5,89 (sl, 2H), 4,60-4,51 (td, J= 7,5, 5,7, 5,6 Hz, 1H), 4,30-4,20 (m, 3H), 3,06 (d, J= 5,6 Hz, 2H), 2,17-1,90 (m, 1H), 0,89 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 0,87 (d, J= 6,7Hz, 3H).

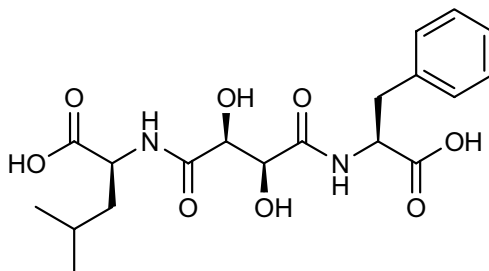




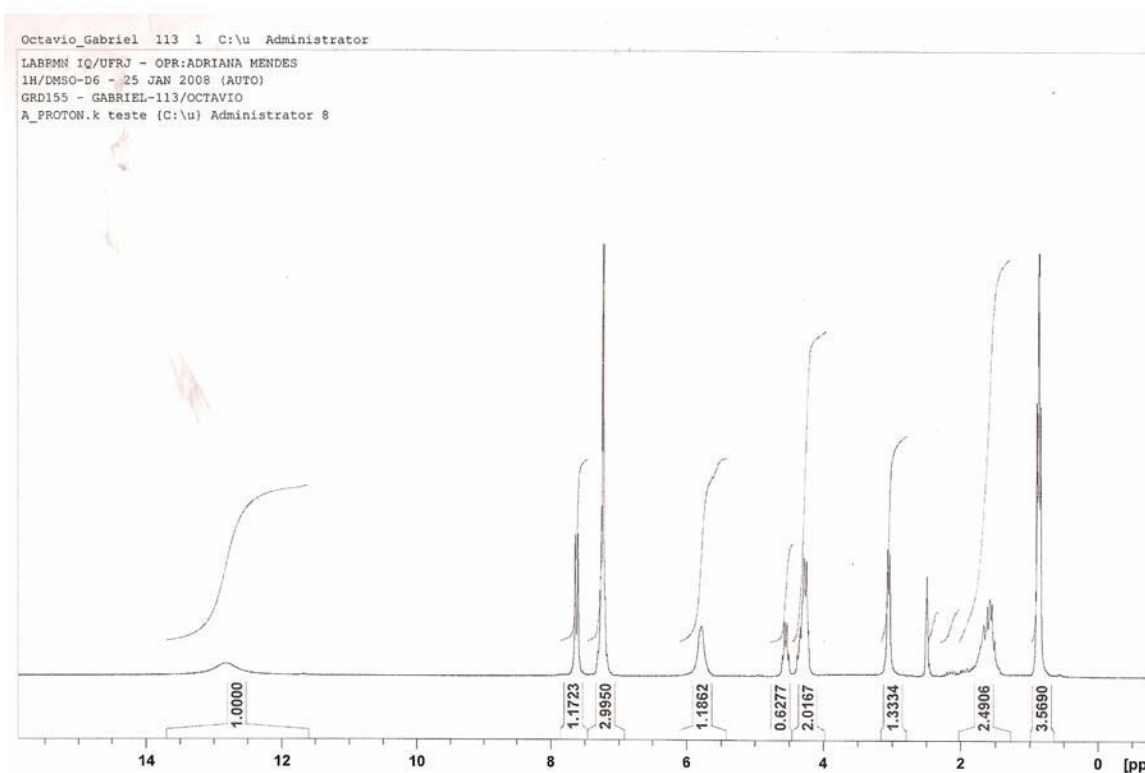
**XLVI - RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz, DMSO-D6) -  $\delta$ (ppm): 18,80, 18,92, 30,52, 36,82, 52,82, 56,56, 72,46, 72,72, 126,52, 128,20, 129,36, 136,75, 171,50, 171,75, 172,26, 172,65.**

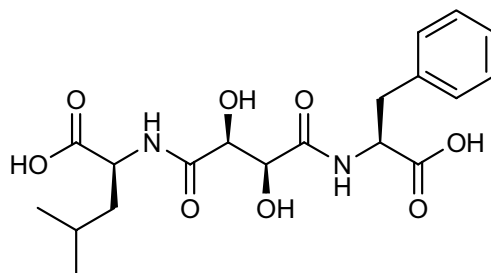


**XLVII - ÁCIDO (S)-2-((2R,3R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-FENILETILAMINO)-2,3-DIIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANÓICO (1i)**



**RMN <sup>1</sup>H (200MHz, DMSO-D6) - δ(ppm): 12,80 (sl, 1H), 7,64 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,31-7,17 (m, 5H), 5,78 (m, 2H), 4,60-4,51 (td, J= 7,5; 5,7; 5,7 Hz, 1H), 4,38-4,22 (m, 1H), 3,05 (d, J= 5,6 Hz, 2H), 1,74-1,51 (m, 3H), 0,89 (d, J= 5,6 Hz, 3H), 0,87 (d, J=5,6 Hz, 3H).**

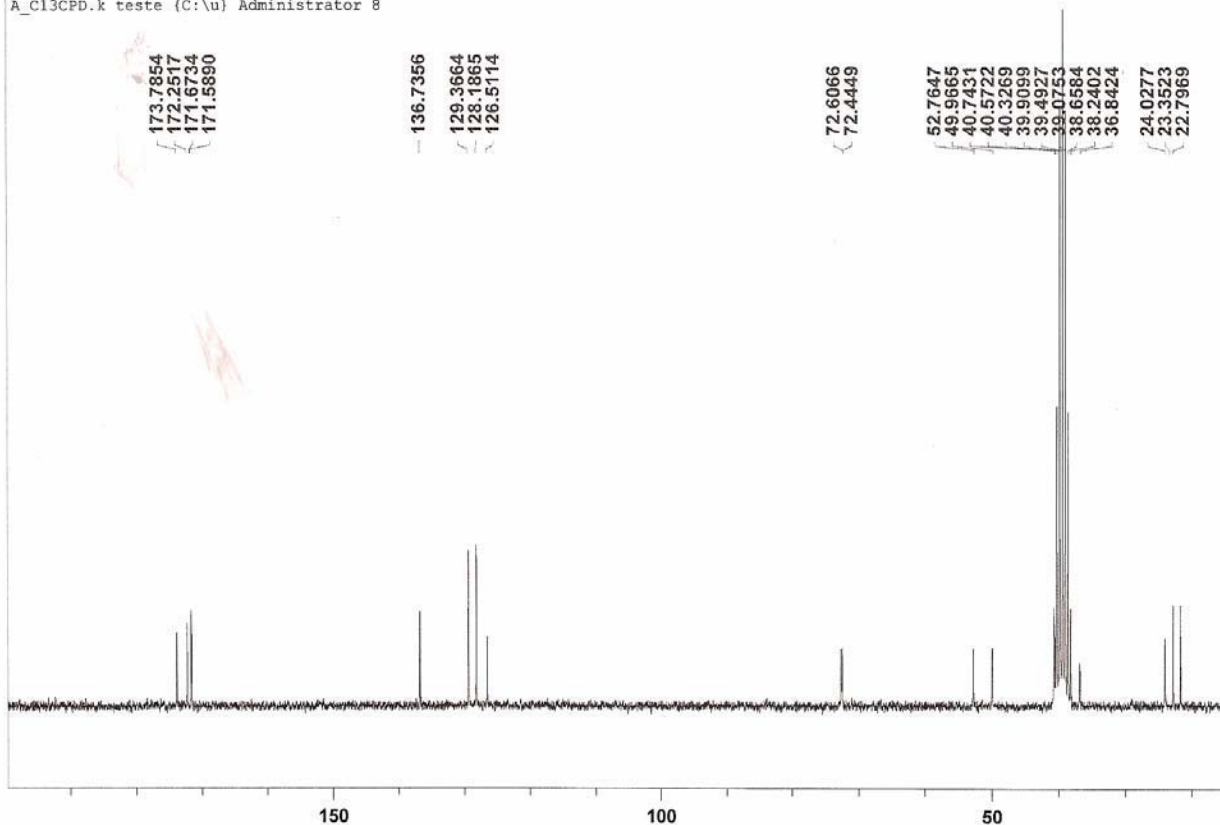




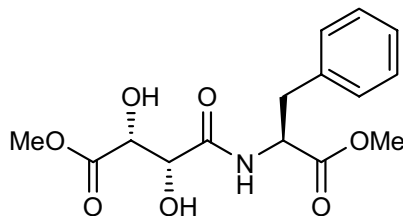
**XLVIII - RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz, DMSO-D6) -  $\delta$ (ppm): 22,79, 23,35, 24,02, 36,84, 49,96, 52,76, 72,44, 72,60, 126,51, 128,18, 129,36, 136,73, 171,58, 171,67, 172,25, 173,78.**

Octavio\_Gabriel 114 1 C:\u Administrator

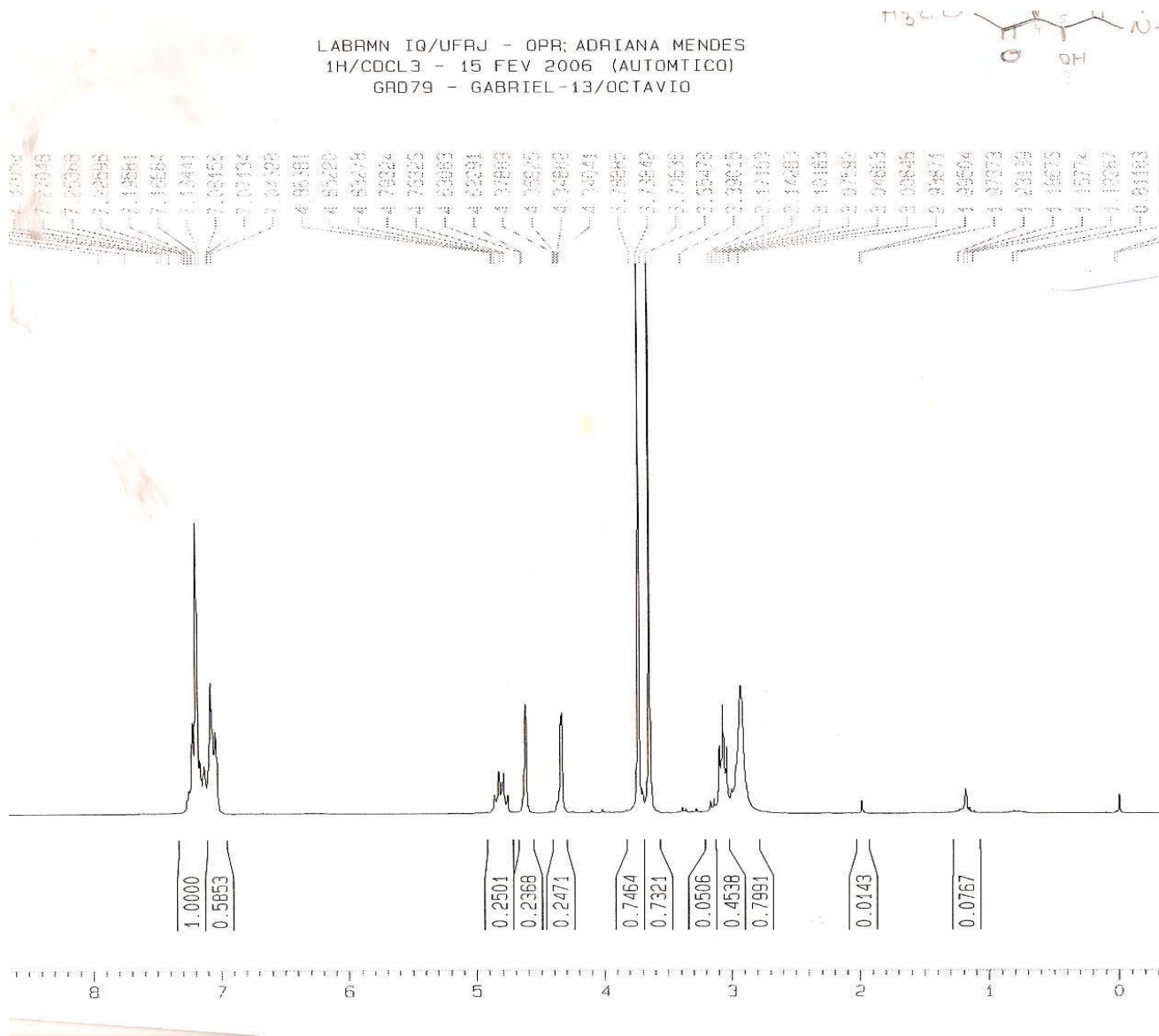
LABRMN IQ/UFRJ - OPR:ADRIANA MENDES  
 13C/DMSO-D6 - 25 JAN 2008 (AUTO)  
 GRD155 - GABRIEL-114/OCTAVIO  
 A\_C13CPD.k teste (C:\u) Administrator 8



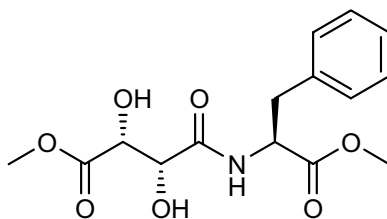
**XLIX - (2R,3R)-2,3-DIIDROXI-4-((S)-1-METOXI-1-OXO-3-FENILPROPAN-2-ILAMINO)-4-OXOBUTANOATO DE METILA (2a).**



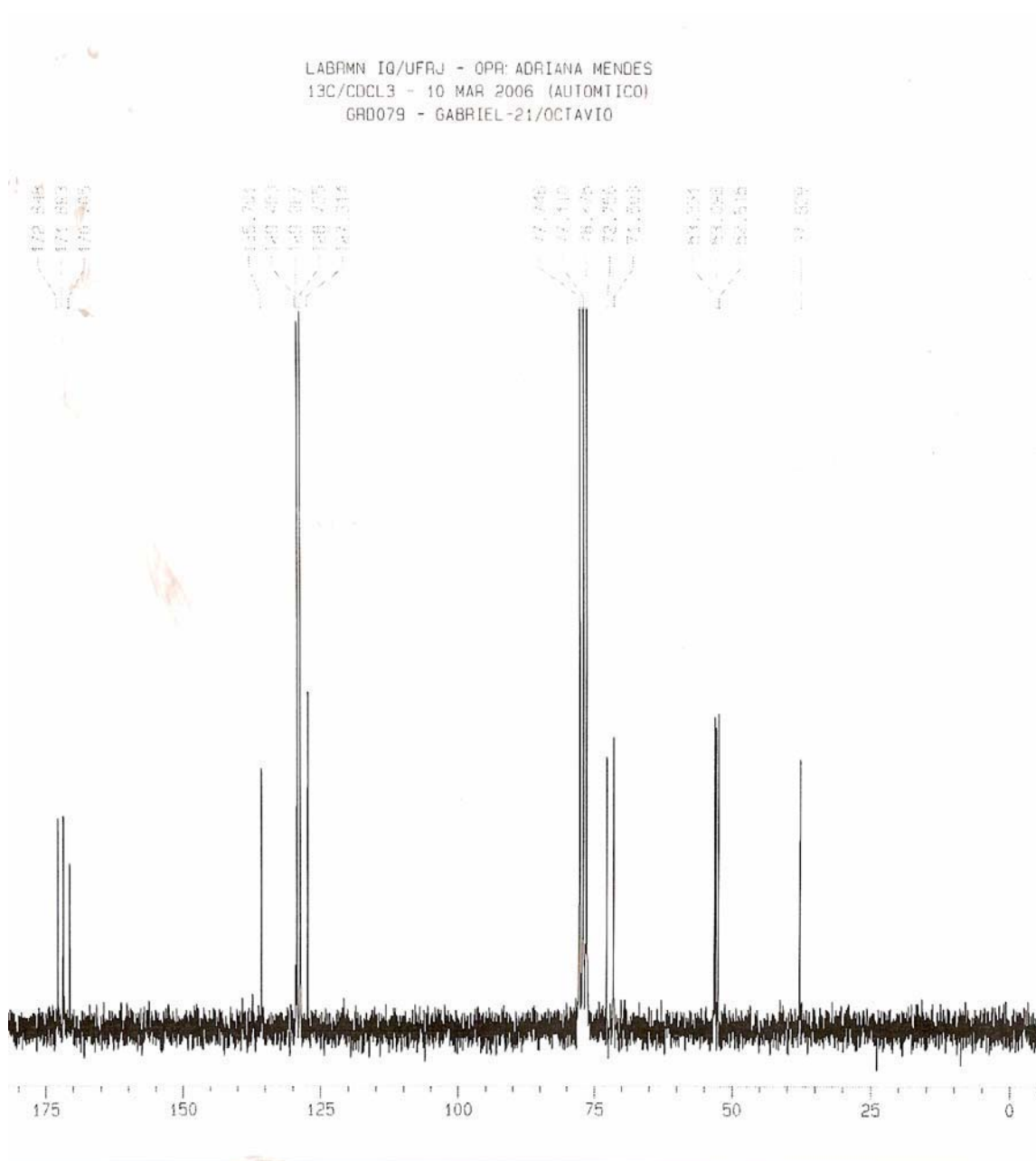
**RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 7,27 – 7,03 (m, 5H), 4,86 – 4,74 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,94 (sl, 2H).**



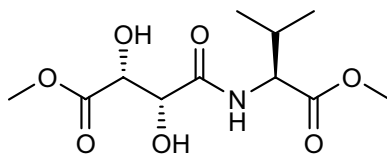




**L - RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 37,82, 52,61, 53,08, 53,33, 71,50, 72,75, 127,31, 128,73, 129,28, 129,43, 136,70, 170,70, 171,89, 172,84.**

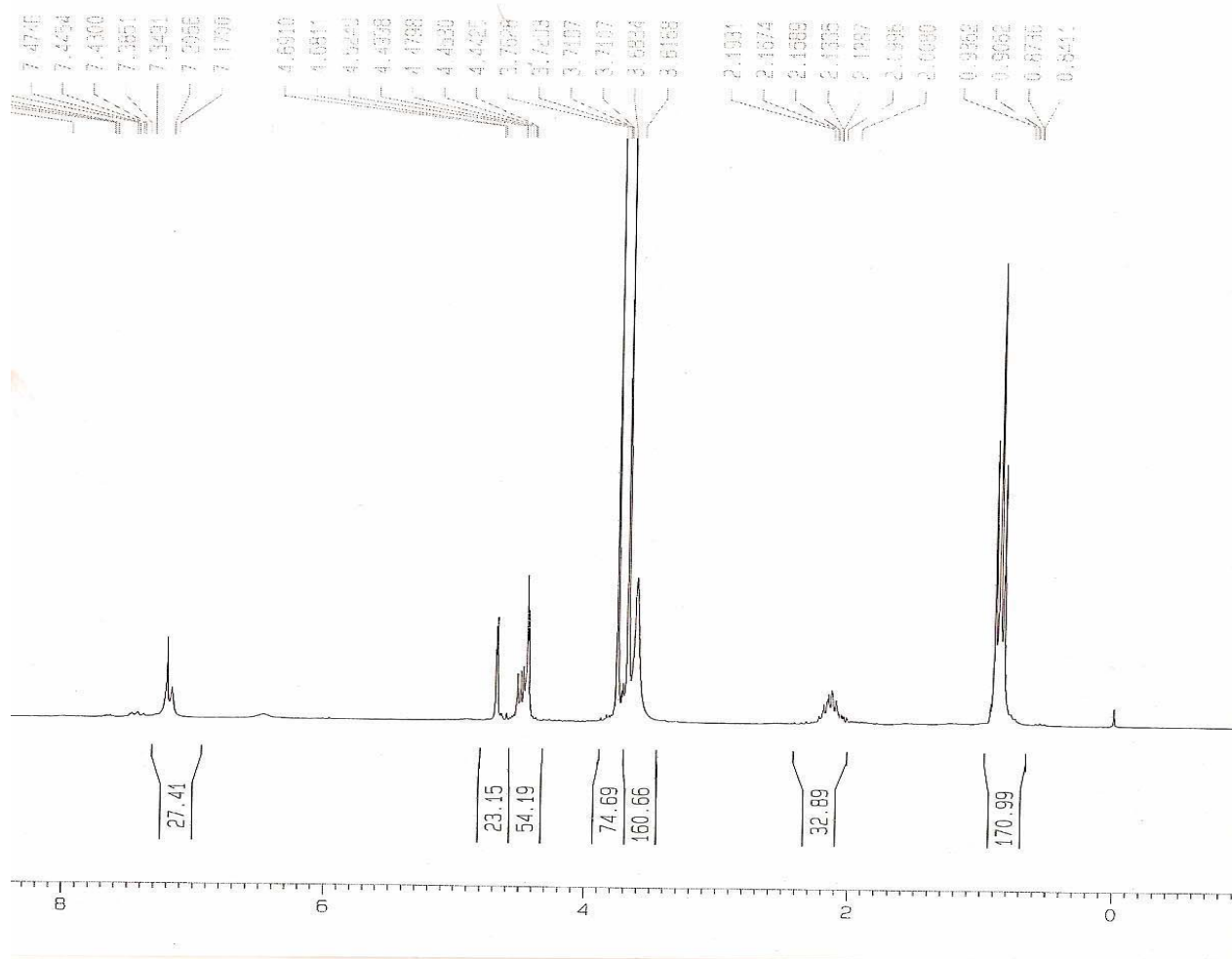


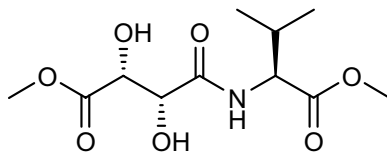
**LI - 2-((2R,3R)-2,3-DIIDROXI-4-METOXI-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METILPROPANOATO DE METILA (2b)**



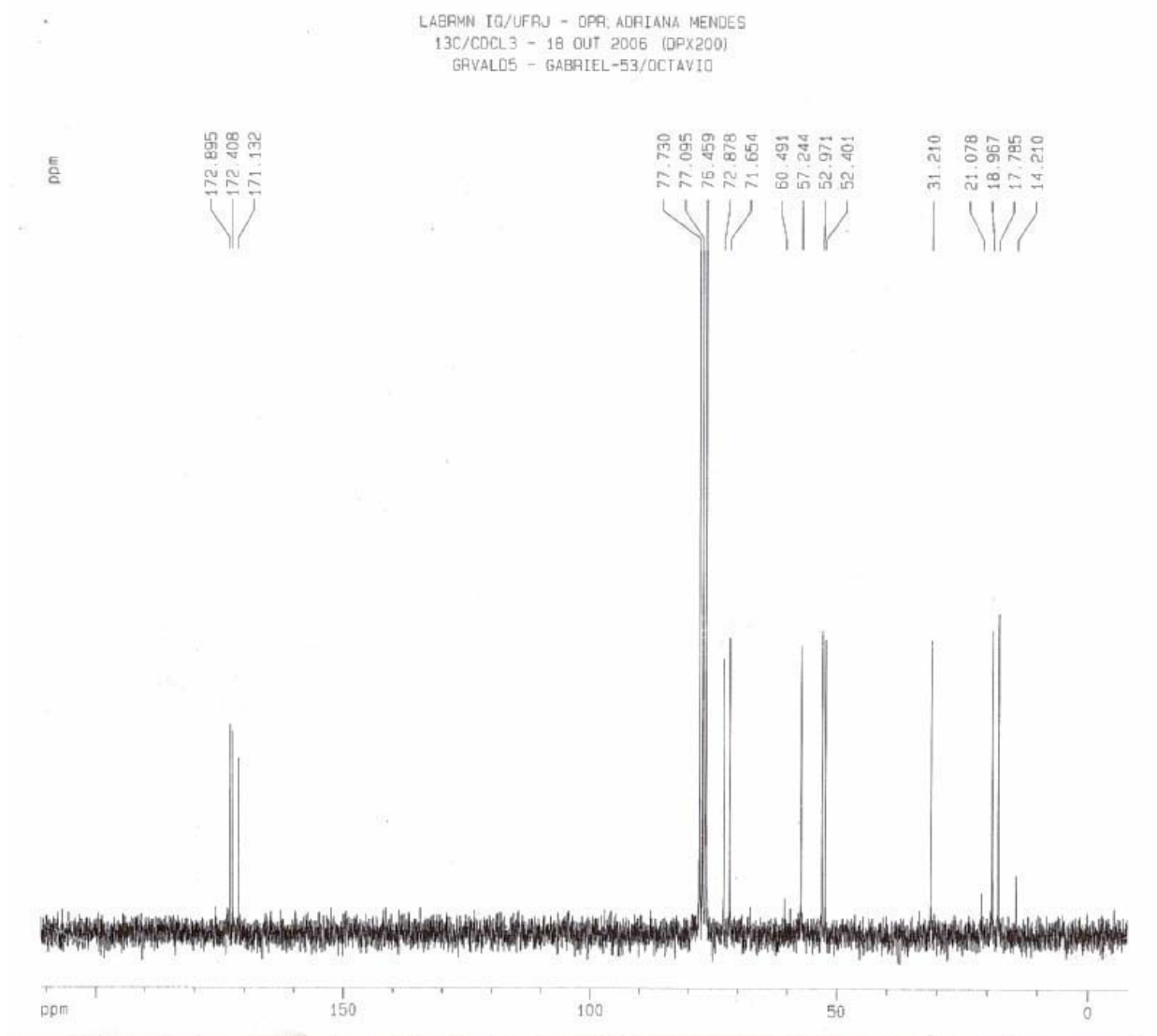
RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 7,19 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,44 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (sl, 2H), 2,27-2,06 (m, 1H), 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

LABRMN IQ/UFRJ - OPR: ADRIANA MENDES  
1H/CDCL<sub>3</sub> - 12 ABRIL 2006 (AUTOMATICO)  
GRD092 - GABRIEL-37/OCTAVIO

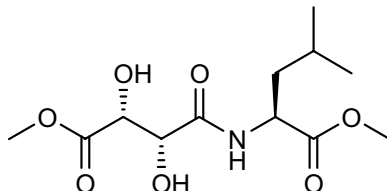




LII - RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta(\text{ppm})$ : 17,78, 18,97, 31,21, 52,40, 52,97, 57,24, 71,65, 72,88, 171,13, 172,41, 172,89.

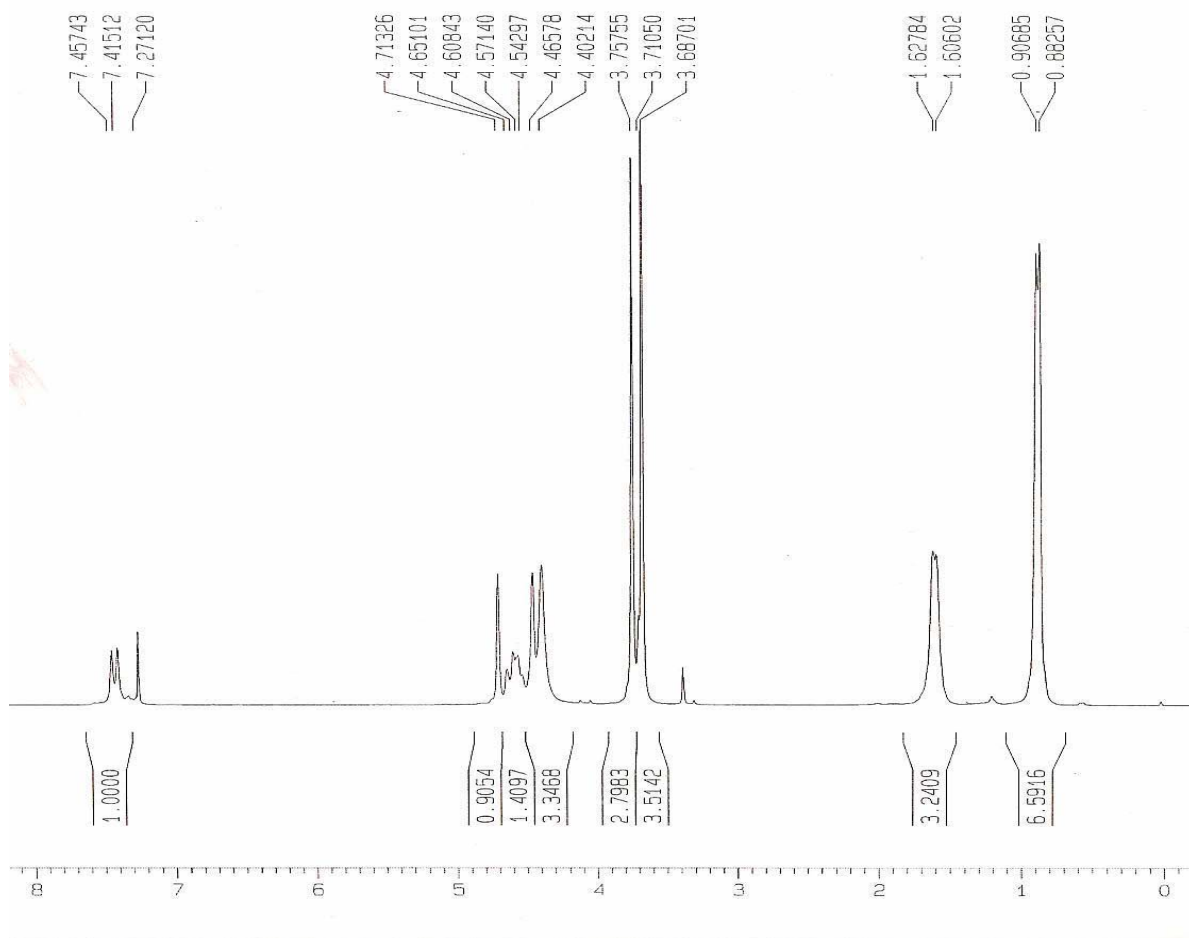


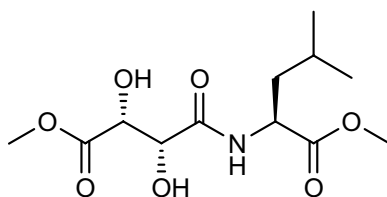
**LIII - 2-((2R,3R)-2,3-DIIDROXI-4-METOXI-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANOATO DE METILA (2c)**



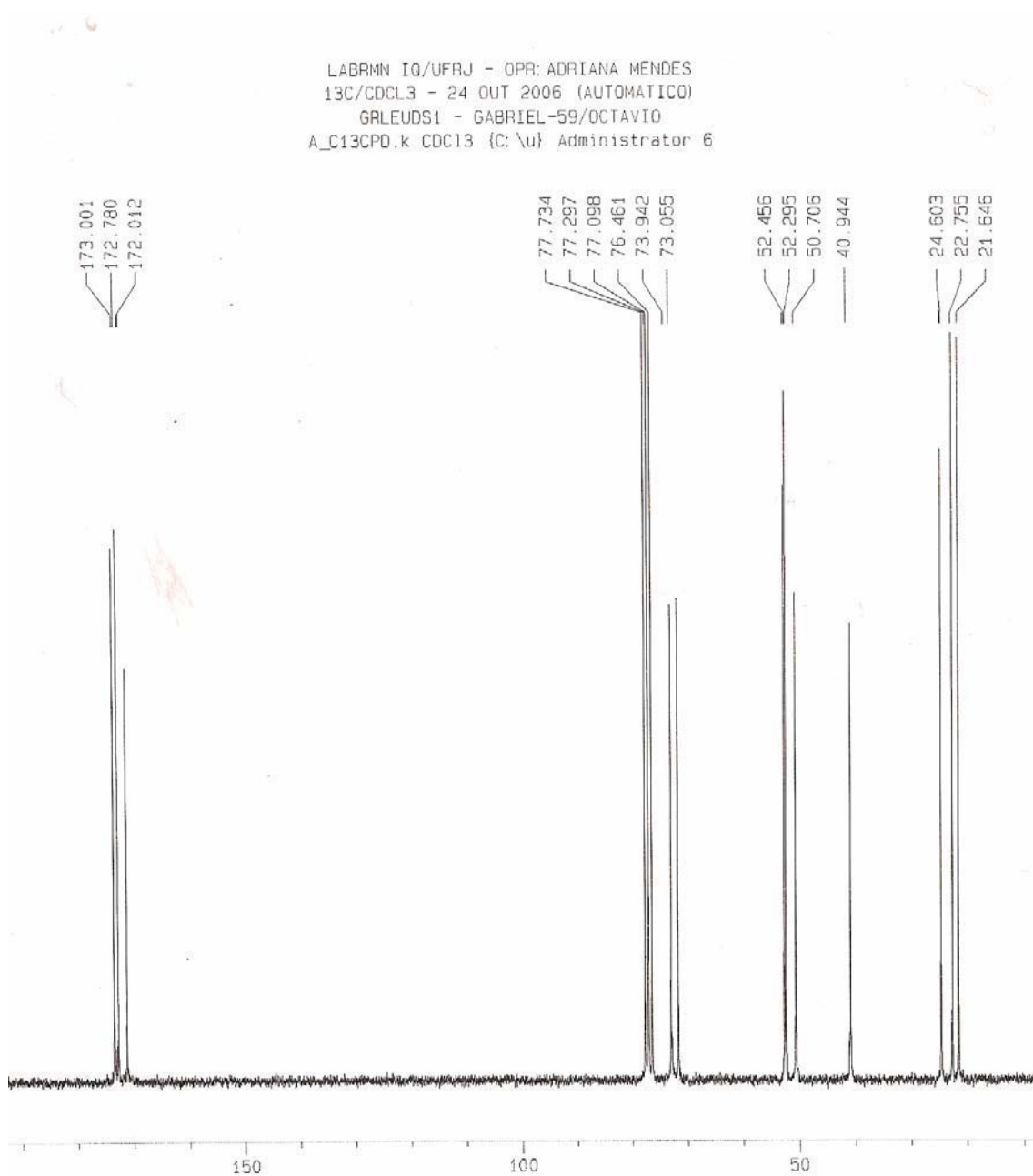
**RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,65-4,54 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,40 (sl, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 1,62-1,60 (m, 3H), 0,90 (m, 6H).**

LABRMN IQ/UFRJ - OPR: ADRIANA MENDES  
 1H/CDCL3 - 24 OUT 2006 (AUTOMATICO)  
 GRLEUDS1 - GABRIEL-58/OCTAVIO  
 A\_PROTON.k CDC13 {C:\u} Administrator 6

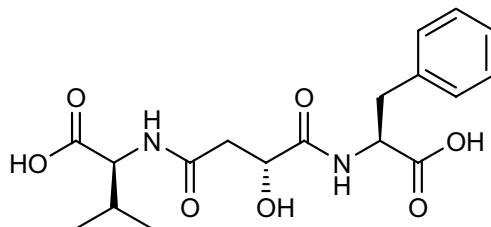




LIV - RMN <sup>13</sup>C (50MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 21,64, 22,75, 24,60, 40,94, 50,70,  
52,29, 52,45, 73,05, 73,94, 172,01, 172,78, 173,00.

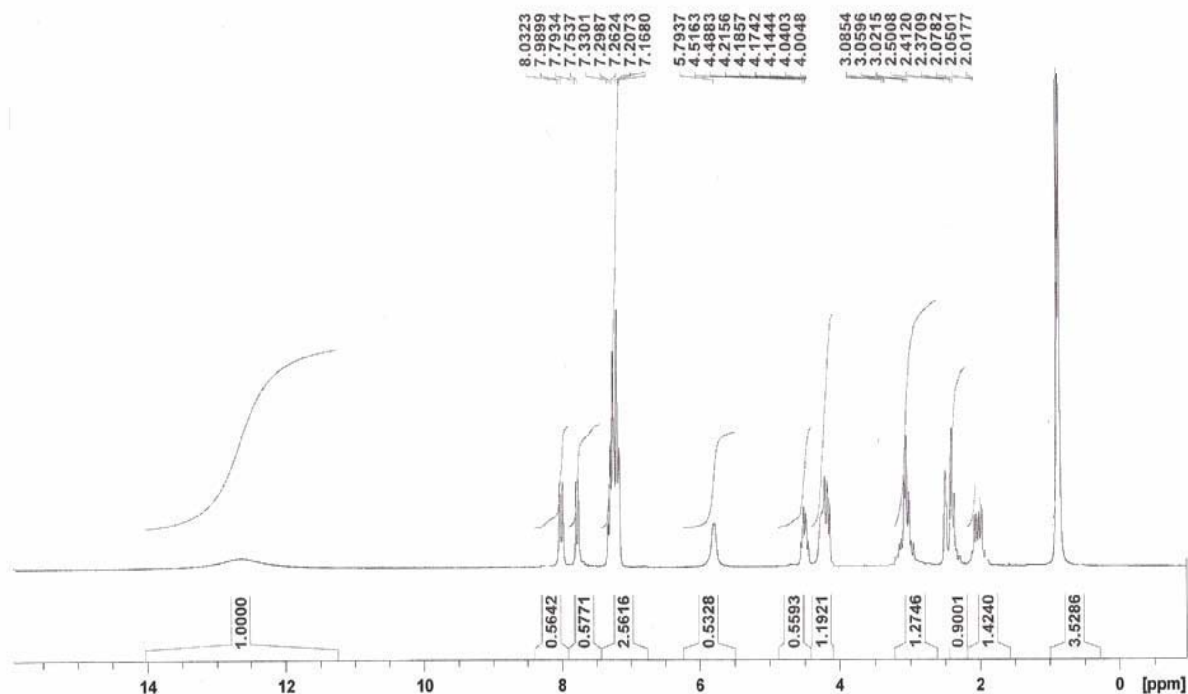


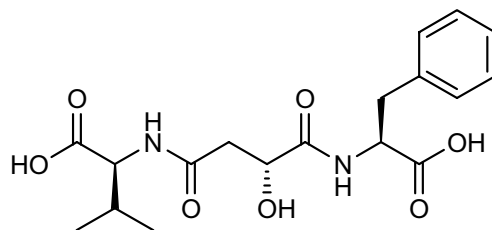
**LV - ÁCIDO (S)-2-((R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-FENILETILAMINO)-3-HIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-3-METILBUTANÓICO (3a)**



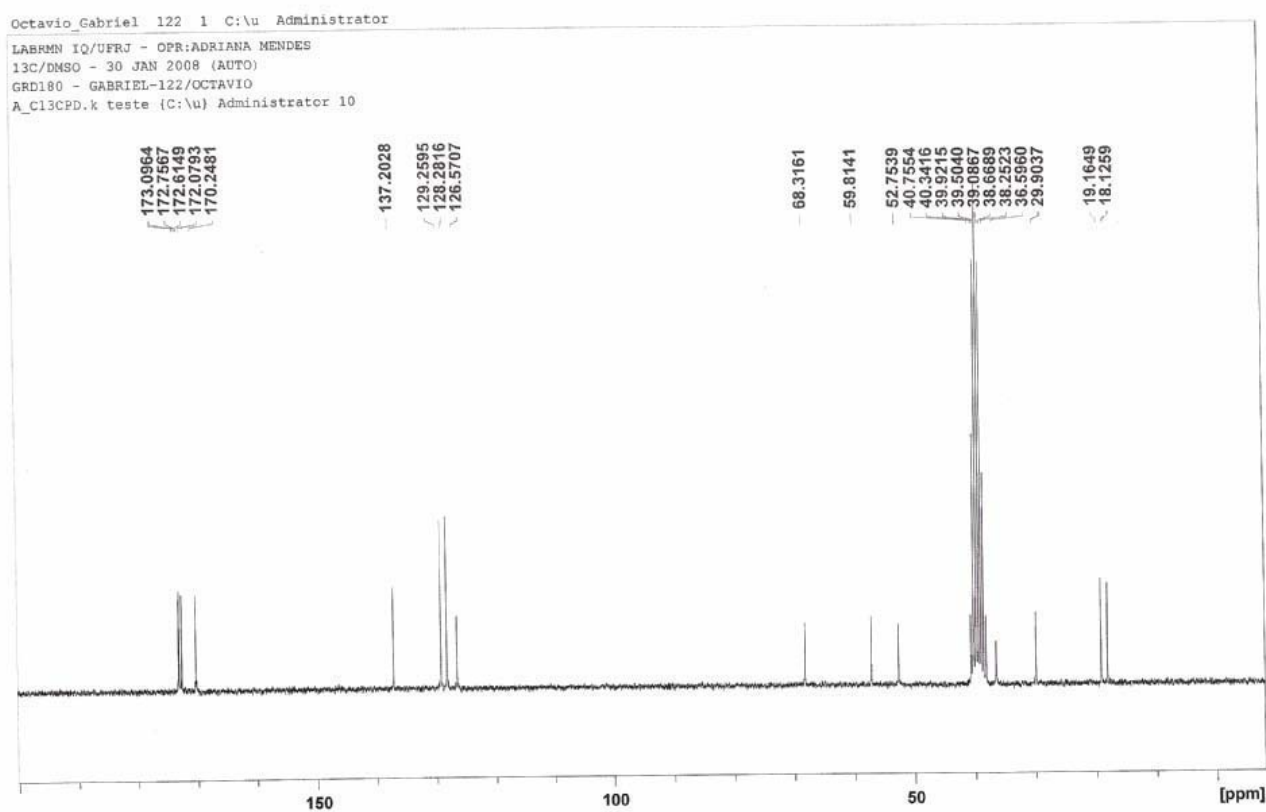
**RMN <sup>1</sup>H (200MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) - δ(ppm): 12,70 (sl, 1H), 8,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,33 - 7,16 (m, 5H), 5,79 (sl, 1H), 4,51 - 4,48 (m, 1H), 4,21 - 4,14 (m, 2H), 3,08 - 3,02 (m, 2H), 2,50 - 2,37 (m, 2H), 2,07 - 2,01 (m, 1H), 0,92 - 0,87 (m, 6H).**

Octavio\_Gabriel 121 1 C:\u Administrator  
 LABRMN IQ/UFRJ - OPR:ADRIANA MENDES  
 1H/DMSO - 30 JAN 2008 (AUTO)  
 GRD180 - GABRIEL-121/OCTAVIO  
 A\_PROTON.k teste (C:\u Administrator 10

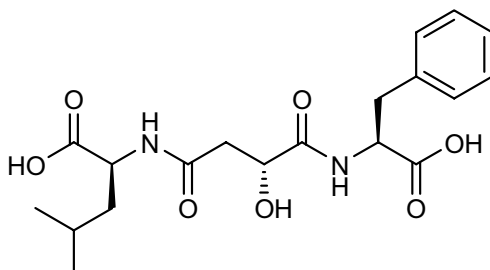




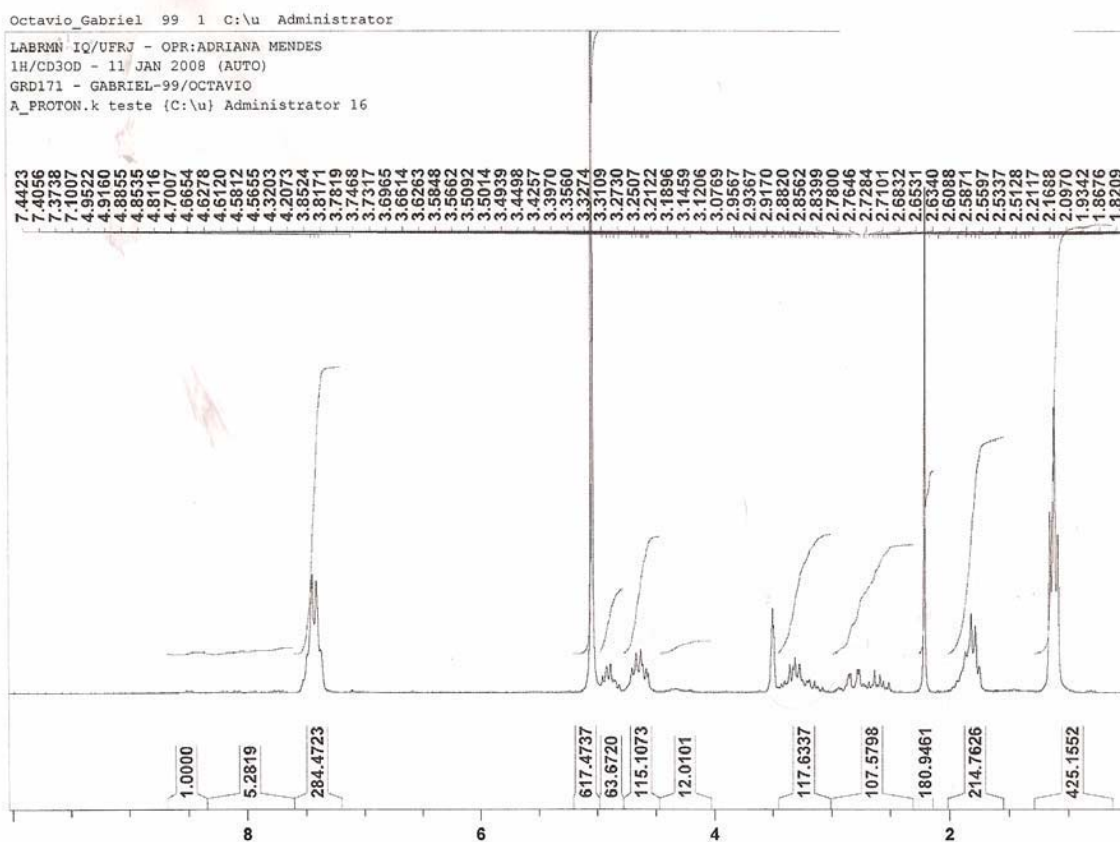
**LVI - RMN <sup>13</sup>C (50MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) - δ(ppm): 18,12, 19,16, 29,90, 36,59, 52,75, 59,81, 68,31, 126,57, 128,28, 129,25, 137,20, 170,24, 172,61, 172,75, 173,23.**



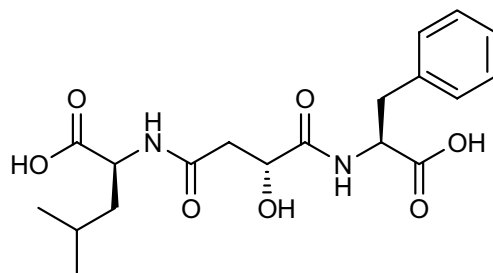
**LVII - ÁCIDO (S)-2-((R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-FENILETILAMINO)-3-HIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-4-METILPENTANÓICO (3b)**



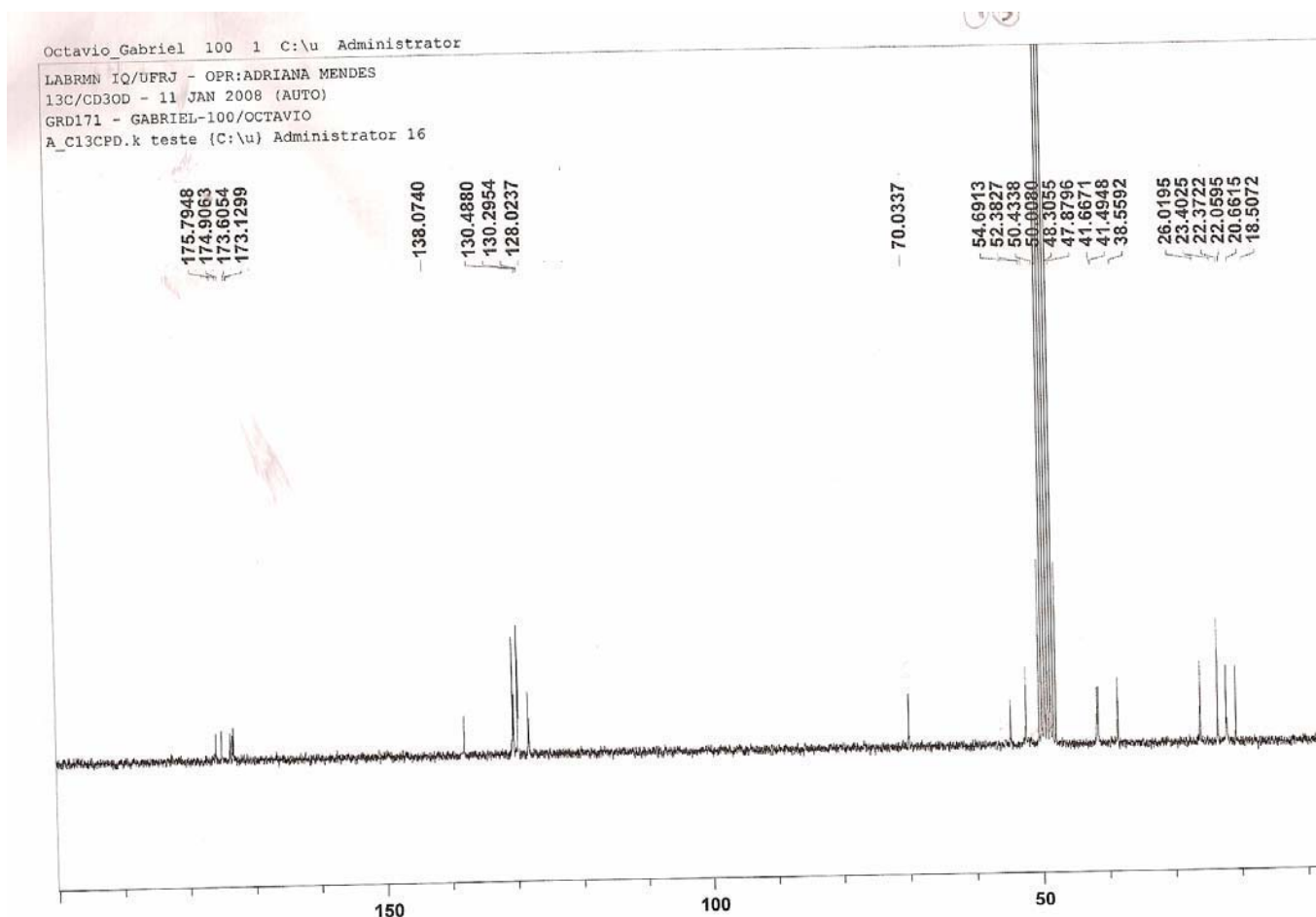
RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CD<sub>3</sub>OD) - δ(ppm): 12,62 (sl, 1H), 8,15 (d, J= Hz, 1H), 7,80 (d, J= , 1H), 7,32 – 7,16 (m, 5H), 5,78 (sl, 1H), 4,52 – 4,48 (m, 1H), 4,26 – 4,18 (m, 1H), 3,16 – 2,89 (m, 2H), 2,44 – 2,18 (m, 2H), 1,68 – 1,45 (m, 3H), 0,90 – 0,87 (m, 6H).



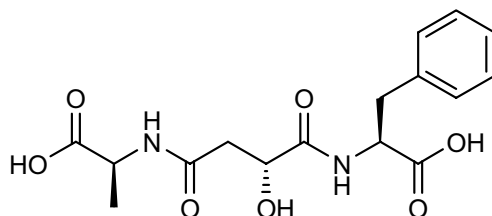




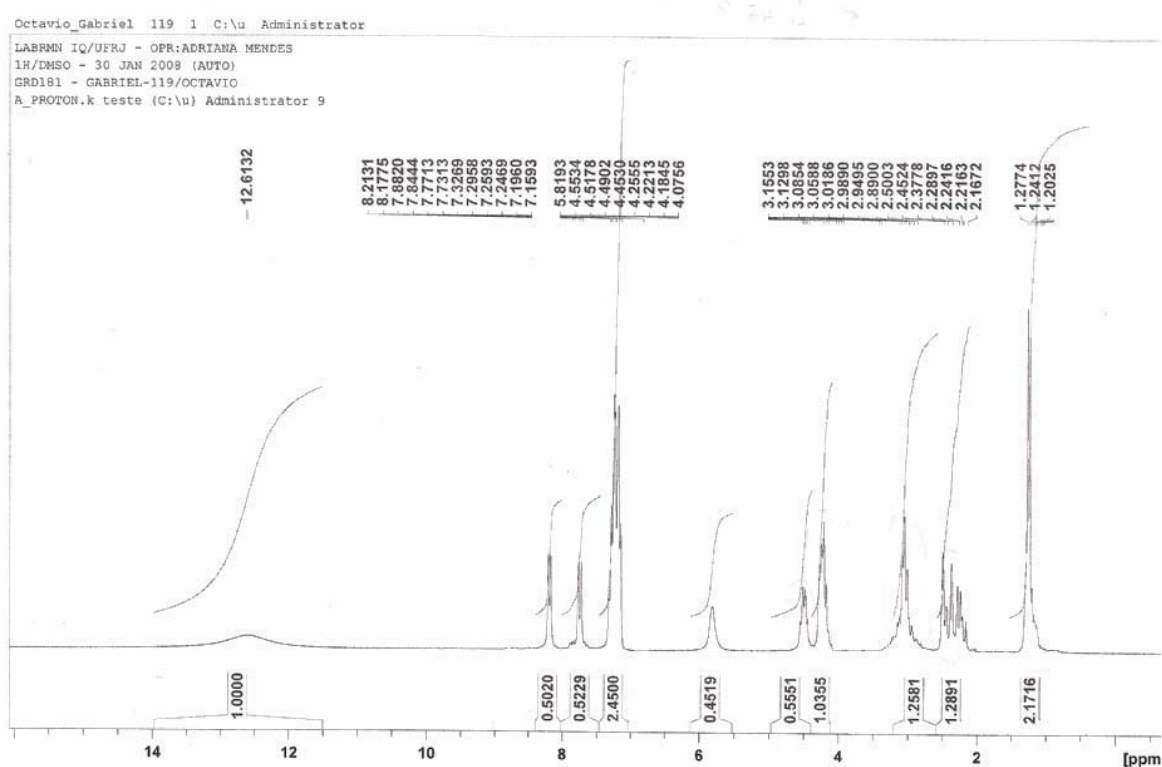
**LVIII - RMN  $^{13}\text{C}$  (50MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) -  $\delta$ (ppm): 18,50, 20,66, 22,37, 26,01, 38,55, 41,49, 52,38, 54,69, 70,03,128,02, 130,29, 130,48, 138,07, 173,12, 173,60, 174,90, 175,79.**

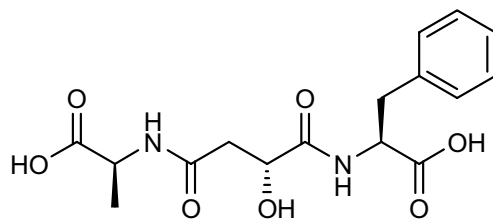


**LIX- ÁCIDO (S)-2-((R)-4-((S)-1-CARBOXI-2-FENILETILAMINO)-3-HIDROXI-4-OXOBUTANAMIDO)-PROPANÓICO (3c)**

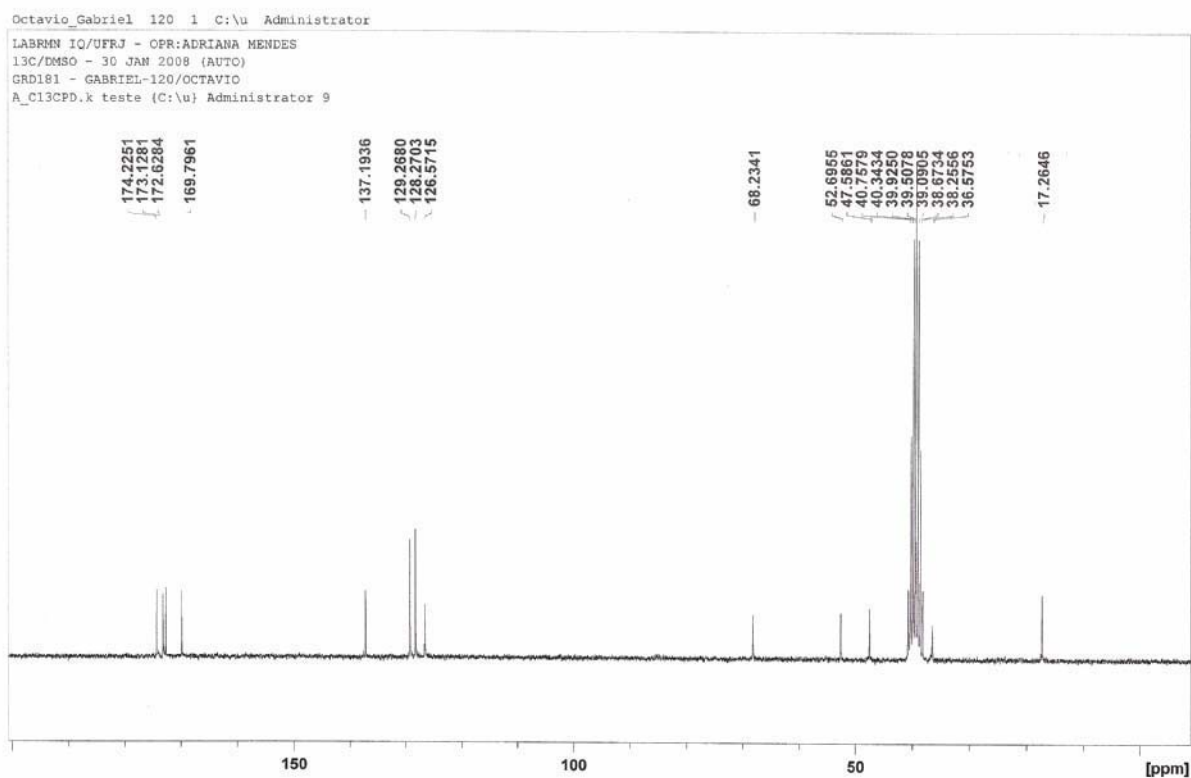


**RMN <sup>1</sup>H (200MHz, DMSO-D6) - δ(ppm): 12,61 (sl, 1H), 8,19 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 – 7,15 (m, 5H), 5,81 (sl, 1H), 4,55 - 4,45 (m, 1H), 4,25 – 4,18 (m, 2H), 3,15 – 2,89 (m, 2H), 2,50 – 2,16 (m, 2H), 1,24 (d, J = 7,1 Hz, 3H).**

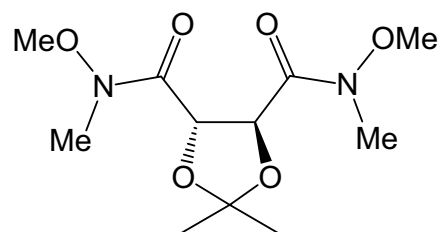




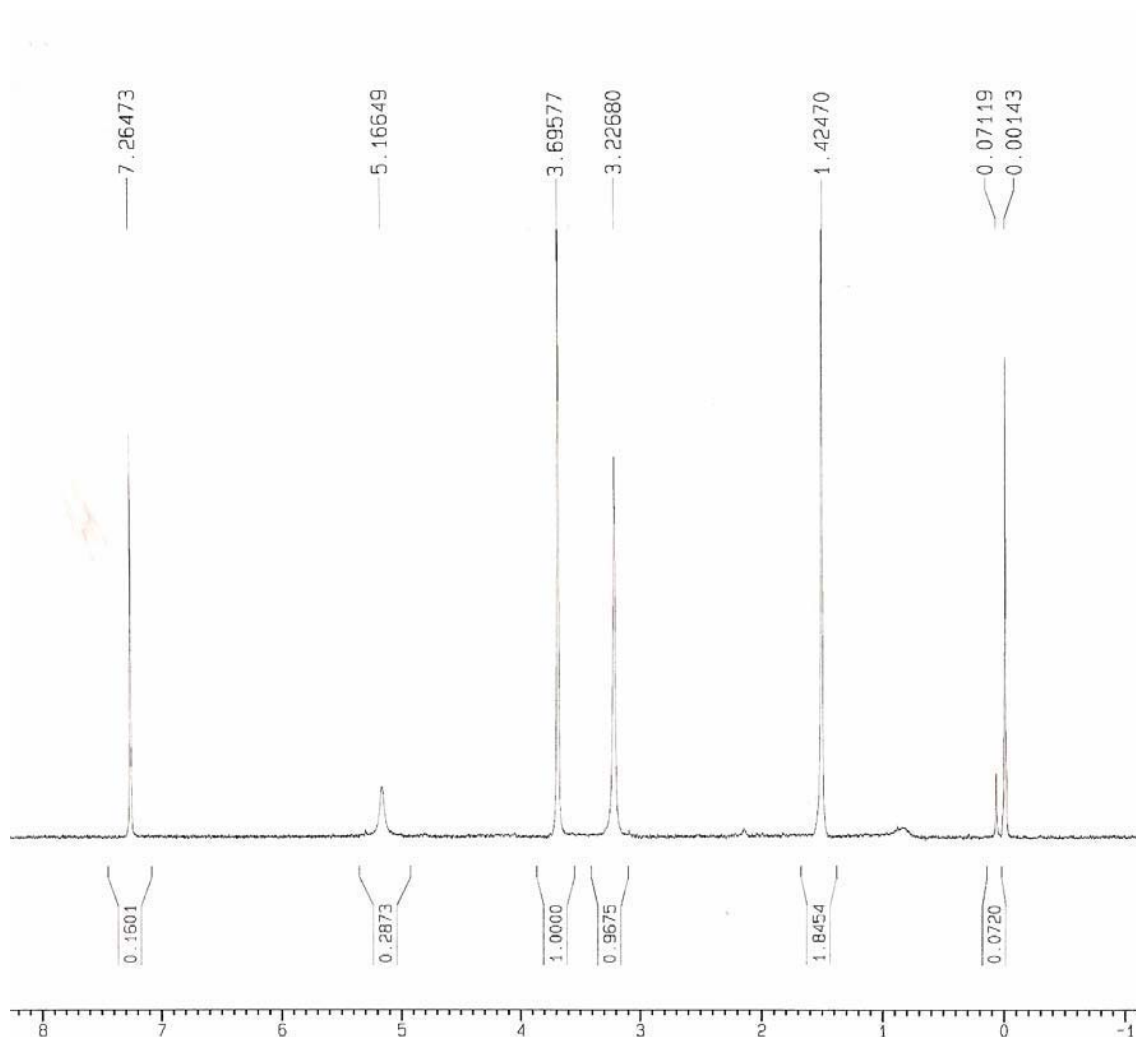
LX - RMN <sup>13</sup>C (50MHz, DMSO-D6) - δ(ppm): 17,26, 36,57, 47,58, 52,69, 68,23,  
126,57, 128,27, 129,26, 137,19, 169,79, 172,62, 173,12, 174,22.



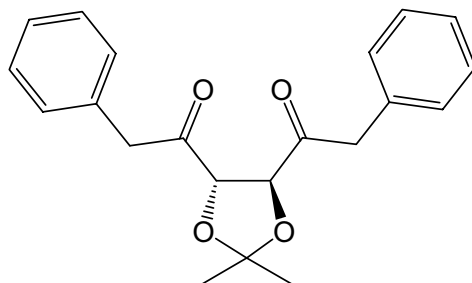
**LXI - (4S,5S)-N<sup>4</sup>,N<sup>5</sup>-dimetoxi-N<sup>4</sup>,N<sup>5</sup>,2,2-tetrametil-1,3-dioxolano-4,5-dicarboxamida (21)**



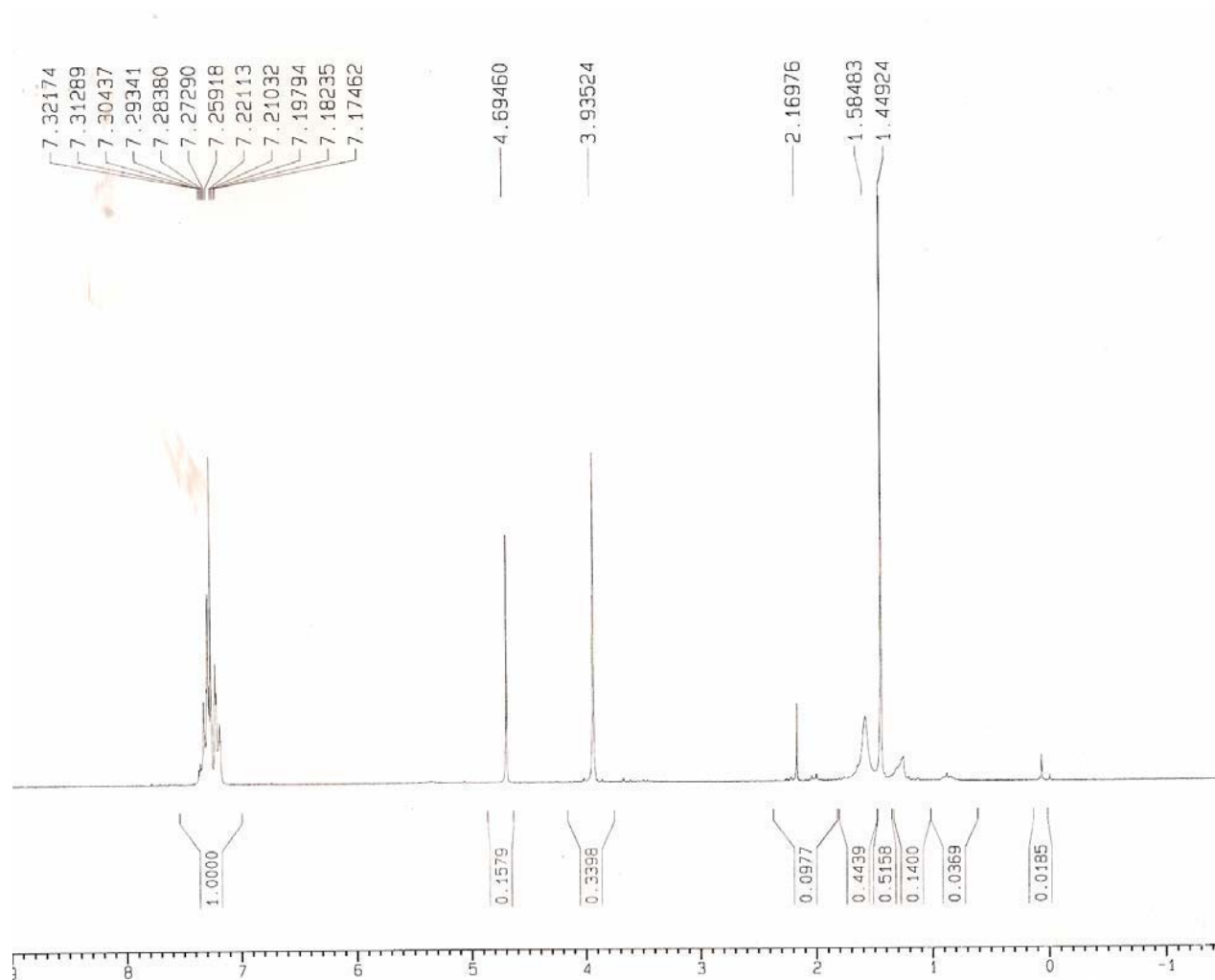
RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm): 5,16 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,22 (s, 6H), 1,51 (s, 6H).



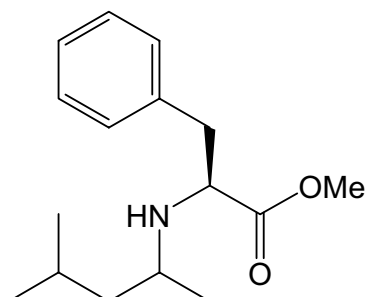
**LXII - (3S, 4S) – 1,6-BIS(FENIL)-2,5-DIOXO-3,4-O-  
ISOPROPILIDENOEXANODIOL (19)**



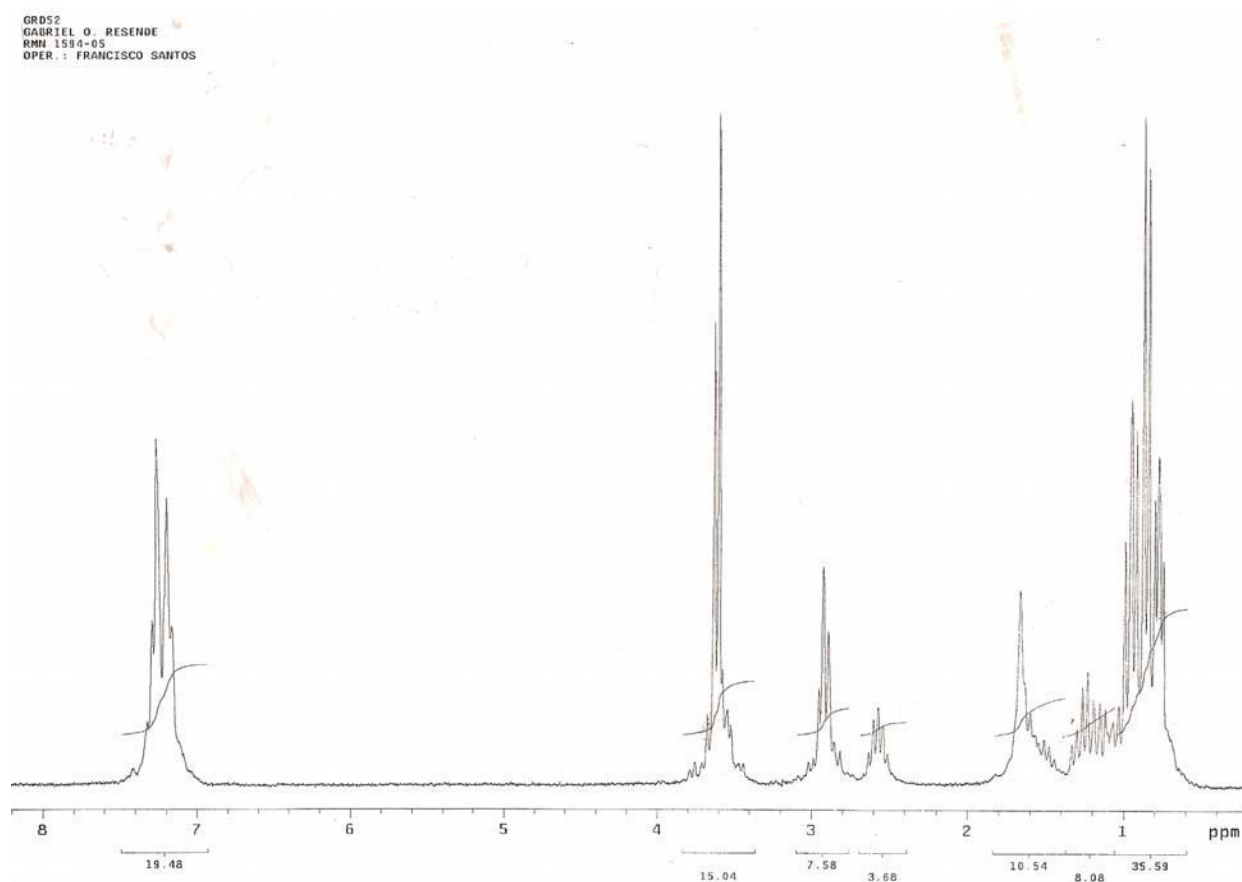
**RMN <sup>1</sup>H (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) - δ(ppm):7,32 – 7,17 (m, 10H), 4,69 (s, 2H), 3,93 (s, 4H), 1,44 (s, 6H).**



**LXIII - (2S)-2-(4-METILPENTAN-2-ILAMINO)-3-FENILPROPANOATO  
DE METILA (23)**



RMN  $^1\text{H}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -  $\delta$ (ppm): 7,42 – 7,01 (m, 5H), 3,82 – 3,41 (m, 3H),  
3,03 – 2,80 (m, 2H), 2,75 – 2,40 (m, 1H), 1,82 – 1,40 (m, 3H), 1,02 – 0,80 (m,  
9H).



## **8.2) PUBLICAÇÕES**

# Synthesis of Asymmetric Peptide Mimetic Compounds Containing Tartaric Acid Core. Potential Inhibitors of HIV-1 Protease

Gabriel O. de Resende<sup>a</sup>, Lucia C.S. Aguiar<sup>a</sup>, Bruno A. Cotrim<sup>b</sup>, João F.C. da Silva, O.A.C. Antunes<sup>\*,a,b</sup>

<sup>a</sup>Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, UFRJ, Cidade Universitária, CCS Bloco H, Rio de Janeiro, RJ 21941-590, Brazil. <sup>b</sup>Instituto de Química, UFRJ, Cidade Universitária, CT Bloco A, Lab. 641, Rio de Janeiro, RJ 21949-900, Brazil

Received February 14, 2007; Revised April 18, 2007; Accepted April 20, 2007

**Abstracts:** Dihydroxyethylene containing compounds, envisaged as aspartic protease inhibitors (cores), were easily synthesized in few steps, by a sequence involving ring opening of diacetyl tartaric anhydride, peptide coupling and de-esterification under basic conditions affording the desired diols in a simple and inexpensive method.

**Keywords:** HIV-Protease, inhibitor, dihydroxyethylene, diacetyl tartaric anhydride, ring opening, peptide, mimetic.

## INTRODUCTION

Peptidomimetics, in which a non-hydrolyzable isostere replaces the central dipeptide in a short peptide (mimetic) chain, are potent inhibitors of aspartic proteases. Considering the crucial role played by enzymes belonging to this class in the propagation of several pathologies, such as acquired immunodeficiency syndrome (HIV-1 protease) [1], hypertension (renin) [2] and malaria (plasmepsin) [3], the development of new inhibitors, potentially useful in therapy, is becoming increasingly important [4]. HIV-1 protease inhibitors having tartaric acid backbones [5] have been previously proved to be effective (Fig. 1). These compounds, however, were synthesized either making use of the corresponding acid chloride or *via* the DCC (EDC) HOBt protocol from the free acid, so yielding the corresponding pseudopeptides having a  $C_2$  symmetry axis. In our recently published paper, we described a  $C_2$  symmetry axis containing pseudo peptide derived from tartaric acid *via* acid chloride [5d].

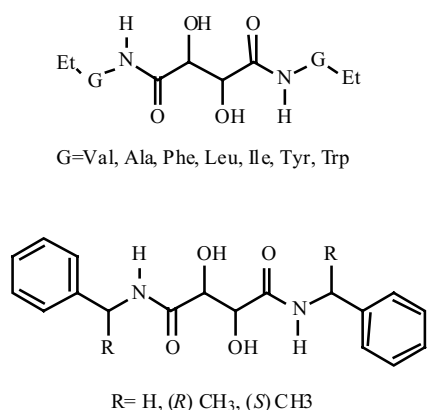
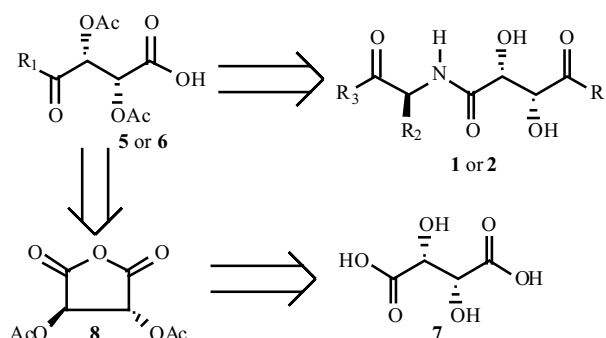


Fig. (1).

## RESULTS AND DISCUSSION

In the present paper a cost-effective asymmetric synthesis of HIV-1 protease inhibitors (cores) having tartaric acid backbones is described. Contrary to previous published procedures in which only  $C_2$  symmetric compounds are obtained, our strategy, outlined in scheme 1, makes use of the diacetylanhydride **8** which allows the production of asymmetric (no symmetry operation allowed) derivatives. In the initial step to afford the desired compounds **1a-c** and **2a-c**, L-tartaric acid **7** in acetic anhydride containing a catalytic amount of sulfuric acid was heated under reflux to obtain *O,O*-diacetyl-L-tartaric anhydride **8** in 70% yield [6]. The crystalline diacetyltartaric anhydride **8** is allowed then to react with methanol [7] or L-phenylalanine methyl ester to afford monomethyl diacetyl tartrate **5** and *N*-[2(*R*),3(*R*)-Diacetoxy-4-methoxybutanedioyl]-L-phenylalanine methyl ester **6**, respectively, in quantitative yields (Scheme 2).



Scheme 1.

The second step was the coupling reaction. Carboxylic acid **5** was activated by the classical acyl chloride method (method A). A solution of thionyl chloride and **5** was heated at 50°C for 2 hours. The excess of thionyl chloride was evaporated and crude acid chloride allowed to react with methyl esters of L-phenylalanine, L-valine and L-leucine, in the presence of a non-nucleophilic tertiary amine (N-methylmorpholine), to give compounds **3a-c**<sup>8</sup> in 87 – 92% yields. Alternatively, carboxylic acid **6** was activated by the

\*Address correspondence to this author at the Instituto de Química, UFRJ, Cidade Universitária, CT Bloco A, Lab. 641, Rio de Janeiro, RJ 21949-900, Brazil; E-mail: octavio@iq.ufrj.br



mixed anhydride method (method B). The reaction of ethyl chloroformate and crude **6**, in the presence of *N*-methylmorpholine, followed by the slow addition of amino acid methyl esters of Val, Leu and phenylglycine afforded diacetyl compounds **4a-c** in 72 – 86% yields. In the final step the diacetyl esters **3a-c** and **4a-c** were deprotected selectively under basic conditions. A selective de-esterification [8] (methanolysis) of the acetyl group was obtained treating the compounds **3a-c** and **4a-c** with  $K_2CO_3$  and methanol to afford the desired diols **1a-c** and **2a-c** in 85–89% yield.

## CONCLUSION

In conclusion, in the present paper a new protocol to synthesize peptide mimetic compounds derived from tartaric acid is described. The compounds lacking the  $C_2$  symmetry axis were produced *via* diacetyltartaric anhydride opening

allowing different patterns of substitution. These compounds are envisaged as (cores) of aspartyl protease inhibitors.

## EXPERIMENTAL

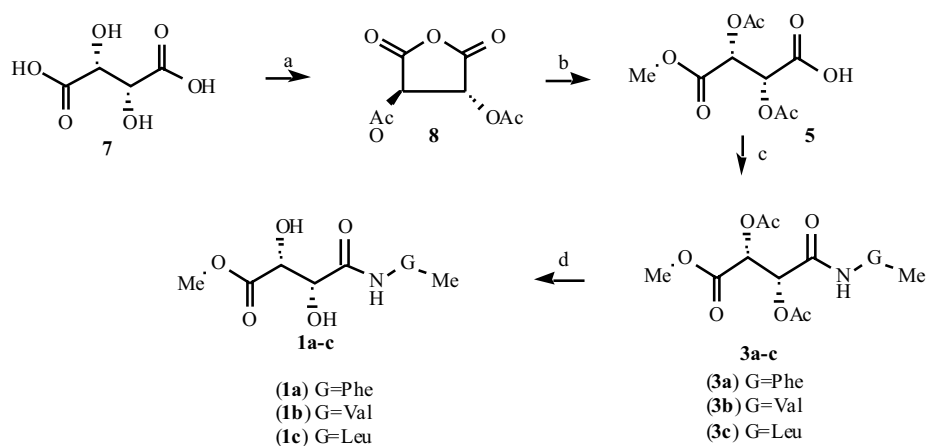
### Production of 1a-c and 2a-c

Compounds **3a-c** or **4a-c** (0.67 mmol) was dissolved in methanol (30 mL). After cooling to 0°C,  $K_2CO_3$  (18.3 mg) was added. After 30 minutes at 0°C, two-thirds of the solvent was evaporated and the residue was filtered through a short bed of silica gel. The solvent was evaporated to furnish pure **1a-c** or **2a-c**.

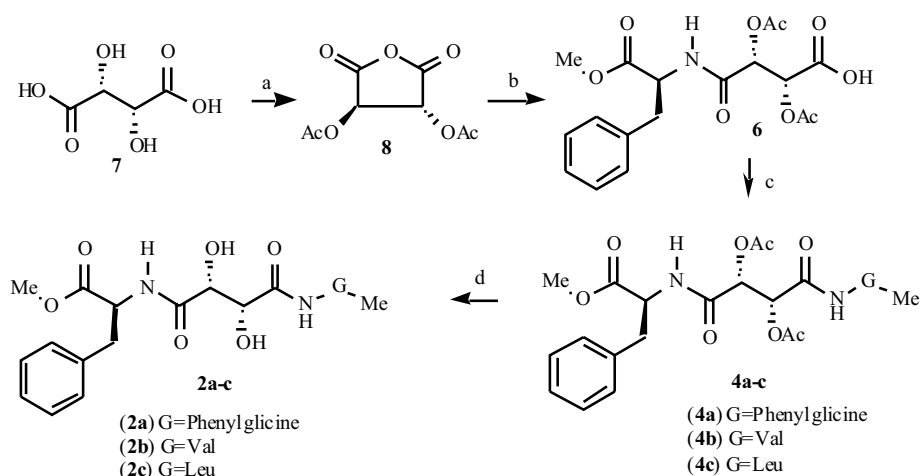
### Production of 4a-c

To a stirred solution of crude **6** (1.52mmol) in dry dichlorometane (5mL) at 0°C was added 4-

Method A



Method B



**Scheme 2.** Method A: (a) Acetic anhydride,  $H_2SO_4$ , reflux, 10 minutes, 68-75% ; (b) MeOH, 15 minutes, 100% ; (c) 1-  $SOCl_2$ , 50°C, 2h; 2- Methyl esters of L-aminoacids (Val, Leu and Phe), *N*-methylmorpholine,  $CH_2Cl_2$ , 30 minutes, 87-92% ; (d)  $K_2CO_3$ , MeOH, 30 minutes, 86-89%. Method B: (a) Acetic anhydride,  $H_2SO_4$ , reflux, 10 minutes, 65-75% ; (b) Methyl ester of L-phenylalanine, THF, 30 minutes, 100%; (c) 1 -  $ClCO_2Et$ , *N*-methylmorpholine,  $CH_2Cl_2$ , 0°C, 20 minutes ; 2 - Methyl esters of L-aminoacids (Val, Leu, phenylglycine),  $CH_2Cl_2$ , 1h, 72-86% ; (d)  $K_2CO_3$ , MeOH, 30 minutes, 85-89% .

methylmorpholine (1.52mmol) and ethyl chloroformate (1.54mmol). After 20 minutes, a solution of the appropriate amino acid methyl ester hydrochloride (1.59mmol) in dry dichloromethane containing 4-methylmorpholine (1.59mmol) was added. Stirring continued for 1 hour and then the volatiles were removed. The residue was extracted with ethyl acetate and water. The organic phase was washed successively with water, a saturated NaHCO<sub>3</sub> solution and brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated to furnish crude **4a-c**.

#### Production of 3a-c

A solution of crude **5** (1mmol) and SOCl<sub>2</sub> (1.5mL) was heated at 50°C for 2 hours. Then the volatiles were removed. The white solid (crude acid chloride) was dissolved in dry dichloromethane (3mL) and added, in several portions, to a solution of the appropriate amino acid methyl ester hydrochloride (1.5mmol) in dry dichloromethane (3mL) containing 4-methylmorpholine (2.5 mmol). The mixture is allowed to stand at room temperature for 30 minutes and then the volatiles were removed. The residue was extracted with ethyl acetate and water. The organic phase was washed successively with water, a saturated NaHCO<sub>3</sub> solution and brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated to furnish crude **3a-c**.

#### Compound 1a

Colorless oil. Yield: 89%. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +62.23 (c=1.88, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.27 – 7.03 (m, 5H), 4.86 – 4.74 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 2.94 (br s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 37.82, 52.61, 53.08, 53.33, 71.50, 72.75, 127.31, 128.73, 129.28, 129.43, 136.70, 170.70, 171.89, 172.84.

#### Compound 1b

Colorless oil. Yield: 86%. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +27.51 (c=0.94, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.19 (d, J= 8.60 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.61 (br s, 2H), 2.22-2.03 (m, 1H), 0.88 (d, J= 6.48 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.57 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 17.78, 18.97, 31.21, 52.40, 52.97, 57.24, 71.65, 72.88, 171.13, 172.41, 172.89.

#### Compound 1c

Colorless oil. Yield: 89%. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +21.50 (c=0.93, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.08 (d, J= 8.59Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.62-4.45 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.41 (br s, 2H), 2.04 -1.93 (m, 3H), 0.87 (d, J= 6.58 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 20.29, 20.47, 21.79, 41.21, 50.68, 52.35, 52.80, 71.40, 72.12, 165.82, 167.50, 168.12, 168.55, 172.78.

#### Compound 2a

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +37.07 (c=0.89, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Yield: 86%. M.p.=131°C. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.94 (d, J= 8.55 Hz, 1H), 7.78 (d, J= 8.56 Hz, 1H), 7.37 – 7.04 (m, 10H), 5.45 – 5.40 (m, 1H), 4.78 – 4.69 (m, 1H), 4.40 (s,

2H), 3.64 (s, 6H), 3.20 – 3.01 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 52.55, 53.04, 53.26, 53.37, 56.68, 71.14, 71.60, 127.24, 127.37, 127.49, 128.79, 128.94, 129.03, 129.19, 135.60, 171.02, 171.29, 172.23, 172.49.

#### Compound 2b

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +69.11 (c=0.68, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Yield: 85%. M.p.=102-104°C. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.69 – 7.01 (m, 7H), 4.82 – 4.75 (m, 2H), 4.52 – 4.30 (m, 2H), 3.64 (s,6H), 3.19 – 3.03 (m, 2H), 2.18 – 2.14 (m, 1H), 1.99 (s, 2H), 0.88 – 0.83 (m, 6H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 17.76, 18.99, 31.21, 52.29, 52.47, 53.34, 57.31, 71.78, 71.82, 127.20, 128.65, 129.12, 135.67, 171.65, 172.00, 172.22, 172.40.

#### Compound 2c

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +18.09 (c=1.05, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Yield: 86%. M.p.=101 -102°C. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.23-7.04 (m, 7H), 4.49-4.34 (m, 1H), 4.62 – 4.21 (m, 5H), 3.65 (s, 6H), 3.22 – 2.91 (m, 2H), 1.61 – 1.55 (m, 3H) 0.87 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 21.70, 22.92, 24.94, 37.60, 40.79, 50.89, 52.61, 53.37, 71.67, 127.37, 128.81, 129.18, 135.61, 171.67, 172.36, 172.64, 173.15.

#### Compound 3a

Recrystallized from ethyl acetate/hexane; Yield: 92%. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +12.34 (c=0.31, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). M.p.=110°C. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.24 – 6.84 (m, 5H), 6.42 (d, J=8.42 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.84 – 4.77 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 20.32, 20.50, 37.53, 52.54, 52.92, 70.94, 72.04, 127.47, 128.77, 129.26, 135.21, 165.48, 167.09, 168.70, 169.58, 171.17.

#### Compound 3b

Colorless oil after purification on silica gel eluting with 60:40 hexane/ethyl acetate; yield: 87%. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -12.98 (c=2.31, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.71 (d, J= 8.57), 5.69 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.48-4.41 (m, 1H), 3.79 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 0.88 (d, J= 6.46, 3H), 0.85 (d, J= 6.52 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 17.54, 18.87, 20.25, 31.11, 52.39, 52.86, 56.90, 70.40, 72.29, 165.88, 167.06, 168.83, 169.53, 171.80.

#### Compound 3c

Colorless oil after purification on silica gel eluting with 60:40 hexane/ethyl acetate; yield: 90%. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -20.09 (c=2.19, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.55 (d, J= 1H), 5.70 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.62 – 4.51 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.71-1.48 (m, 3H), 0.87 (d, J=6.48 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 20.28, 20.47, 21.77, 22.70, 24.88, 41.18, 50.66, 52.36, 52.80, 70.40, 72.02, 165.73, 167.55, 168.11, 168.57, 172.72.

#### Compound 4a

Recrystallized from ethyl acetate/hexane; Yield: 86%. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +80.28 (c= 0.24, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). M.p.=142°C. <sup>1</sup>H NMR

(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.84 – 7.01 (m, 11H), 6.43 (d, J= 8.56Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.49 (d, J= 8.49 Hz, 1H), 4.94 – 4.84 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.20 – 3.00 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 20.05, 38.12, 53.25, 54.12, 58.28, 72.40, 127.05, 128.73, 129.38, 129.45, 136.70, 138.47, 170.70, 171.89, 172.04, 172.46, 172.49.

#### Compound 4b

Recrystallized from ethyl acetate/hexane; Yield: 72%.  $[\alpha]_D^{25} = +45.21$  (c= 0.57, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). M.p.=117°C. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.32 – 7.05 (m, 5H), 6.57 – 6.48 (m, 2H), 5.72 – 5.68 (m, 2H), 4.93 – 4.83 (m, 1H), 4.53 – 4.48 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.19 – 3.03 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.18 – 2.05 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 0.88 – 0.83 (m, 6H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 17.52, 18.96, 20.49, 31.07, 37.51, 52.34, 52.51, 56.87, 72.26, 72.54, 127.43, 128.79, 129.30, 135.29, 165.97, 166.22, 168.85, 169.09, 171.39, 172.06.

#### Compound 4c

Recrystallized from ethyl acetate/hexane; Yield: 79%.  $[\alpha]_D^{25} = +23.66$  (c= 1.69, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). M.p.=121°C. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.35 – 7.01 (m, 5H), 6.72 – 6.55 (m, 2H), 5.78 – 5.61 (m, 2H), 4.93 – 4.83 (m, 1H), 4.69 – 4.51 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.12 – 3.05 (m, 2H), 2.21 – 2.05 (m, 9H), 0.88 – 0.83 (m, 6H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 20.49, 20.54, 21.79, 22.86, 24.94, 37.43, 41.12, 50.72, 52.47, 52.54, 52.61, 72.22, 127.42, 128.79, 129.29, 135.35, 166.07, 166.16, 168.85, 169.03, 171.55, 173.17.

#### ACKNOWLEDGMENTS

Financial support from CNPQ, FAPERJ and CAPES (Brazilian Agencies) are acknowledged.

#### REFERENCES

- [1] (a) Ghosh, A.K.; Bilcer, G.; Schiltz, G. *Synthesis*, **2001**, 2203; (b) Lebon, F.; Ledecq, M. *Curr. Med. Chem.*, **2000**, 455; (c) Thaisrivongs, S.; Tomasselli, A.G.; Moon, J.B.; Hui, J.; McQuade, T.J.; Turner, S.R.; Strohbach, J.W.; Howe, W.J.; Tarpley, W.G.; Heinrichson, R.L. *J. Med. Chem.*, **1991**, 2344.
- [2] (a) Venkatesan N.; Kim B.H. *Curr. Med. Chem.*, **2002**, 2243; (b) Luly, J.R.; BaMaung, N.; Soderquist, J.; Fung, A.K.L.; Stein, H.; Kleinert, H.D.; Marcotte, P.A.; Egan, D.A.; Bopp, B.; Merits, I.; Bolis, G.; Greer, J.; Perun, T.J.; Plattner, J.J. *J. Med. Chem.*, **1988**, 2264
- [3] Boss, C.; Richard-Bildstein, S.; Weller, T.; Fischli, W.; Meyer, S.; Binkert, C. *Curr. Med. Chem.*, **2003**, 883.
- [4] (a) Crackett, P.; Demont, E.; Eatherton, A.; Frampton, C.S.; Gilbert, J.; Kahn, I.; Redshaw, S.; Watson, W. *Synlett*, **2004**, 679; (b) Alonso, E.; Alonso, E.; Solís, A.; del Pozo, C. *Synlett*, **2000**, 698.
- [5] (a) Peçanha, E.P.; Figueiredo, L.J.O.; Brindeiro, R.M.; Tanuri, A.; Calazans, A.R.; Antunes, O.A.C. *Farmaco*, **2003**, 149; (b) Marastoni, M.; Bergonzoni, M.; Bortolotti, F.; Tomatis, R. *Arzneimittelforschung*, **1997**, 889; (c) Marastoni, M.; Fantin, G.; Tomatis, R. *Arzneimittelforschung*, **1996**, 1099; (d) Barros, J.C.; da Silva, J.F.M.; Calazans, A.; Tanuri, A.; Brindeiro, R.; Williamson, J.S.; Antunes, O.A.C. *Lett. Org. Chem.*, **2006**, 3, 882.
- [6] Shriner, R.L.; Furow, C.L. *Org. Synth.*, **1963**, 242.
- [7] Duhamel, L.; Herman, T.; Angibaud, P. *Synth. Commun.*, **1992**, 735.
- [8] Wagner, J.; Lerner, R.A.; Barbas, C.F. *Bioorg. Med. Chem.*, **1996**, 901.

# 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](#)