

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
NÚCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS


“ADIÇÃO DE NITROMETANO A ENOATOS SUBSTITUÍDOS NA
POSIÇÃO α DERIVADOS DO (R)-GLICERALDEÍDO ACETONÍDEO:
OBTENÇÃO DE γ -BUTIROLACTONAS TRISSUBSTITUÍDAS”.

AMERICO CAIADO PINTO

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO NÚCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS
NATURAIS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS
REQUISITOS À OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIAS.

Rio de Janeiro, 30 de outubro de 1997.

Aprovada por:



VERA LUCIA PATROCINIO PEREIRA



MARCO EDILSON FREIRE DE LIMA



CARLOS MAGNO ROCHA RIBEIRO

**ADIÇÃO DE NITROMETANO A ENOATOS
SUBSTITUÍDOS NA POSIÇÃO α DERIVADOS DO
(R)-GLICERALDEÍDO ACETONÍDEO: OBTENÇÃO
DE γ -BUTIROLACTONAS TRISSUBSTITUÍDAS.**

AMÉRICO CAIADO PINTO

Tese apresentada como um dos requisitos para a obtenção do grau de
Mestre em Ciências, junto ao **Núcleo de Pesquisas de Produtos
Naturais (NPPN)** da **Universidade Federal do Rio de Janeiro**
(UFRJ).

1997

FICHA CATALOGRÁFICA

Pinto, Américo Caiado.

Adição de nitrometano a enoatos substituídos na posição α derivados do (*R*)-gliceraldeído acetonídeo: Obtenção de γ -butirolactonas trissubstituídas.

Rio de Janeiro, UFRJ, NPPN, 1997, xiii; 157.

Tese: Mestre em Ciências (Química de Produtos Naturais)

1. Adição de Michael Diastereosseletiva. 2. Nitroalcanos. 3. γ -lactonas α,β,γ -trissubstituídas.

I. Universidade Federal do Rio de Janeiro - NPPN

II. Título

Este trabalho foi realizado sob a orientação dos professores Vera Lúcia Patrocínio Pereira e Paulo Roberto Ribeiro Costa, do Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

À minha esposa Karla.

AGRADECIMENTOS

Aos profs. Dra. Vera Lúcia Patrocínio Pereira e Dr. Paulo Roberto Ribeiro Costa pela orientação, ensinamentos e dedicação durante o desenvolvimento deste trabalho.

Aos companheiros do laboratório H1-027 pelo convívio, apoio e sobretudo a amizade, fundamentais na realização deste trabalho.

Aos companheiros da turma de mestrado de 1995 pelo incentivo e amizade.

Aos profs. Dr. Gilberto Alves Romeiro e Dr. Vítor F. Ferreira meus professores de iniciação científica.

Ao amigo Sérgio Pinheiro pelo incentivo e confiança.

A todos os funcionários da Central Analítica pela dedicação e presteza na obtenção dos espectros.

Aos professores do NPPN que sempre foram solícitos em transmitir os seus conhecimentos.

A todos os funcionários do NPPN que de alguma forma tornaram este trabalho possível.

Ao laboratório do prof. Dr. Previato pela utilização do polarímetro.

A Capes pelo o auxílio financeiro.

Aos meus pais pelo exemplo de perseverança e retidão de caráter.

À minha esposa pela paciência, dedicação, apoio e incentivo, pois sem estes reagentes a química não funcionaria.

SUMÁRIO

Pág.

RESUMO	i
ABSTRACT	ii
LISTA DE ABREVIATURAS	iii
ÍNDICE DE QUADROS	v
ÍNDICE DE FIGURAS	v
ÍNDICE DE ESQUEMAS	vi
ÍNDICE DE TABELAS	viii
ÍNDICE DE ESPECTROS	ix
I - INTRODUÇÃO	1
I.1 - Metodologias utilizadas para a obtenção de derivados γ -butirolactônicos enantiopuros	5
I.2 - Utilização de γ -butirolactonas como intermediários sintéticos de produtos naturais	15
II - OBJETIVO	21
III - ESTRATÉGIA	22
IV - RESULTADOS e DISCUSSÃO	25
IV.1 - Obtenção dos enoatos 58 e 59	25
IV.2 - Adição diastereosseletiva de nitrometano aos enoatos 58 e 59	32
IV.3 - Lactonização dos adutos 60a , 60b e 61	41

IV.4 - Determinação da estereoquímica relativa e absoluta das γ -butirolactonas 62a , 62b , 63a e 63b	44
IV.5 - Atribuição das configurações relativas dos adutos 60a , 60b e 61 , a partir de suas respectivas γ -butirolactonas 62a , 62b , 63a e 63b	49
IV.6 - Considerações mecanísticas sobre a adição de Michael de nitroalcanos aos enoatos a alquilados Z-58 , E-58 e 59	51
V - CONCLUSÃO	59
VI - PARTE EXPERIMENTAL	61
VI.1 - Materiais e métodos	61
VI.2 - Obtenção do 1,2:5,6-O-isopropilideno-D-(+)- manitol 64	63
VI.3 - Obtenção do (<i>R</i>)-2,3-O-isopropilidenogliceraldeído 53	64
VI.4 - Obtenção do trimetil-2-benzilfosfonoacetato 56	65
VI.5 - Obtenção do Z/E-(<i>S</i>)-4,5-O-isopropilideno-2-metil pent-2-enoato de etila 58	67
VI.6 - Obtenção dos adutos (<i>2R,3S,4S</i>)-2-metil-3-nitro metil-4,5-O-isopropilideno pentanoato de etila 60a e (<i>2S,3S,4S</i>)-2-metil-3-nitrometil-4,5-O-isopropilideno pentanoato de etila 60b	82
VI.7 - Obtenção da (<i>2R,3S,4S</i>)-4-hidroxi-2-metil-3-nitro metil- γ -butirolactona 62a	101

VI.8 - Obtenção da (2S,3S,4S)-4-hidroxi-2-metil-3-nitrometil- γ -butirolactona 62b	110
VI.9 - Transformação da γ -butirolactona 62b em 62a	119
VI.10 - Obtenção do Z/E-(S)-4,5-O-isopropilideno-2-benzilpent-2-enoato de metila 59	120
VI.11 - Obtenção do aduto (3S,4S)- 2-benzil-3-nitrometil-4,5-O-isopropilidenopentanoato de metila 61	126
VI.12 - Obtenção das (2R,3S,4S)-4-hidroxi-2-benzil-3-nitrometil- γ -butirolactona 63a e (2S,3S,4S)-4-hidroxi-2-benzil-3-nitrometil- γ -butirolactona 63b	136
VI.13 - Transformação da γ -butirolactona 63b em 63a	153
VII - REFERÊNCIAS E NOTAS	154

RESUMO

Enoatos quirais alquilados na posição α (alquil=metil, E-**58** e Z-**58**; alquil=benzil, **59** como uma mistura de isômeros E e Z). Foram preparados a partir do (*R*)-(+)-gliceraldeído acetonídeo **53**. Foi observada uma seletividade *sin* na adição de Michael de nitrometano a estes enoatos (configuração *S* na nova ligação carbono-carbono gerada), enquanto que o segundo centro quiral, formado na posição α , foi obtido como uma mistura de epímeros.

Os adutos *sin* **60a** e **60b** (epímeros no carbono α) foram formados com *e.d.*>90% a partir do enoato Z-**58**, enquanto a partir do enoato E-**58** o *e.d.* desses adutos baixou para 50%. Surpreendentemente, os adutos **61** (mistura de epímeros no carbono α) foram obtidos em alto *e.d.* (>90%) pela adição do nitrometano ao enoato **59**, utilizado como uma mistura de isômeros geométricos (E/Z - 1,8:1,0).

As configurações absolutas desses adutos foram determinadas, através da sua transformação nas respectivas γ -butirolactonas trissubstituídas **62a,62b,63a** e **63b**, seguida pela análise cristalográfica de raio-X (**62b** e **63a**) e transformação química (**62a** e **63b**).

ABSTRACT

Chiral enoates alkylated at the α position (alkyl=methyl, E-**58** and Z-**58**; alkyl=benzyl, **59** as a mixture of E and Z isomers) were prepared from (*R*)-(+)-glyceraldehyde acetonide **53**. A *syn*-selective Michael addition of nitromethane to these enoates have been observed (*S* configuration at the new generated carbon-carbon bond) while in the second chiral center, formed at the α position, was obtained as a mixture of epimers.

The *Syn*-adducts **60a** e **60b** (epimers at the α carbon) were formed in *d.e.* > 90% from enoate Z-**58**, while from enoate E-**58** the *d.e.* these adducts lowered to 50%. Surprisingly, adducts **61** (mixture of epimers at the α carbon) were obtained in high *d.e.* (>90%) from the addition of nitromethane to enoate **59** used as a mixture of geometric isomers (E/Z - 1.8:1.0).

The absolute configuration of these adducts were determined by their transformation in the corresponding trisubstituted γ -butirolactones **62a**, **62b**, **63a** and **63b**, followed by X-ray analysis (**62b** and **63a**) and chemical correlation (**62a** and **63b**).

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

$[\alpha]_D$	rotação óptica específica na raia D do sódio (589 nm)
BY	Baker's yeast
e.e.	excesso enantiomérico
SiMe ₂ t-BuCl	Cloreto de dimetilterbutilsililano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
n-BuLi	n-Butilítio
THF	Tetraidrofurano
Bu ₄ NF	Fluoreto de tetrabutílamônio
TBDMS	terc-Butildimetilsilano
m-CPBA	Ácido m-cloroperbenzóico
PAF	fator de agregação plaquetária
Me	Metila
Et	Etila
Bn	Benzila
TBAF. 3H ₂ O	Fluoreto de tetrabutílamônio
2,2-DMP	2,2-Dimetoxipropano
DMSO	Dimetilsulfóxido
APTS	Ácido p-toluenosulfônico
KO ^t Bu	terc-Butóxido de potássio
MeOH	Metanol
Pr ⁱ	Isopropila

Ph	Fenila
CLAE	cromatografia líquida de alta eficiência
solv.	solvente
Rend.	rendimento
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
TMAF	Fluoreto de tetrametilamônio
<i>e.d.</i>	excesso diastereoisomérico
pág.	página
RMN - ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN - ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
t.a.	temperatura ambiente
quant.	Quantitativo
NOE	Efeito Overhauser Nuclear
MHz	megahertz
nm	nanometro
<i>c</i>	concentração (%p/v)
APT	attached proton test
E.M.	espectro de massas
I.V.	espectro de infravermelho

ÍNDICE DE QUADROS

<u>Quadro 1:</u> Substâncias contendo esqueleto γ -butirolactônico e suas atividades biológicas	3
--	---

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Diferenciação π -facial do Z-enol-éter 26	12
Figura 2: Diferenciação π -facial das furanonas 47 e 48	20
Figura 3: Reagentes de Wittig ou Emmons-Horner usados na síntese do enoato 58	26
Figura 4: Raio-X da γ -butirolactona 62b	46
Figura 5: Raio-X da γ -butirolactona 63a	46
Figura 6: Intermediário enolato formado nas adições aos enoatos 58 e 59	58

ÍNDICE DE ESQUEMAS

<u>Esquema 1</u> : Utilização da redução microbiológica síntese da γ -butirolactona 18	6
<u>Esquema 2</u> : Resolução do racemato 19	8
<u>Esquema 3</u> : Lactonização de (<i>R</i>)- 19 , (<i>S</i>)- 19 , (<i>R</i>)- 21 e (<i>S</i>)- 21	9
<u>Esquema 4</u> : Síntese estereosseletiva da (-)-Metilenolactocina 5	11
<u>Esquema 5</u> : Obtenção do (+)-Canadensólido 34 via <i>Chiron Approach</i>	14
<u>Esquema 6</u> : Síntese formal da Eritromicina A 40 usando as γ -butirolactonas 37 e 38 como intermediários sintéticos	16
<u>Esquema 7</u> : Obtenção de 43 utilizando como intermediário a γ -butirolactona quiral 42	17
<u>Esquema 8</u> : Obtenção de 51 e 52 utilizando como intermediários as γ -butirolactonas 49 e 50 , respectivamente	19
<u>Esquema 9</u> : Obtenção de γ -butirolactonas trissubstituídas a partir de enoatos α -alquilados	21
<u>Esquema 10</u> : Estratégia retrossintética da obtenção das γ -butirolactonas 62 e 63	23
<u>Esquema 11</u> : Reação geral de obtenção de fosfonatos utilizada por Heathcock	25
<u>Esquema 12</u> : Obtenção do fosfonato 56	26
<u>Esquema 13</u> : Obtenção do (<i>R</i>)-gliceraldeído acetonídeo 53	27
<u>Esquema 14</u> : Formação dos enoatos 58 e 59 a partir do manitol	

diprotetido 64	28
<u>Esquema 15</u> : Condições reacionais para preparação dos enoatos 58 e 59	29
<u>Esquema 16</u> : Condições de obtenção de enoatos de geometria Z usada por Kishi	30
<u>Esquema 17</u> : Adição diastereosseletiva dos nitroderivados 66a-g aos enoatos 65-Z e 65-E	32
<u>Esquema 18</u> : Conformações preferenciais propostas para os enoatos 65-Z e 65-E e suas diferenciações π -faciais	35
<u>Esquema 19</u> : Adição de nitrometano aos enoatos E- 58 , Z- 58 e 59	36
<u>Esquema 20</u> : Transformação do aduto 60a na γ -butirolactona 62a	42
<u>Esquema 21</u> : Transformação do aduto 60b na γ -butirolactona 62b	42
<u>Esquema 22</u> : Transformação do aduto 61 nas γ -butirolactonas 63a e 63b	43
<u>Esquema 23</u> : Transformação da γ -butirolactona 62b na 62a	47
<u>Esquema 24</u> : Transformação da γ -butirolactona 63b na 63a	48
<u>Esquema 25</u> : Atribuição das configurações relativas e absolutas dos adutos 60a , 60b e 61 , a partir de suas respectivas γ -butirolactonas 62a , 62b , 63a e 63b	50
<u>Esquema 26</u> : Conformações consideradas para os enoatos Z- 65 e E- 65 e suas diferenciações π -faciais	52
<u>Esquema 27</u> : Conformações mais estáveis propostas para os enoatos α alquilados 58 e 59 e suas diferenciações π -faciais	53
<u>Esquema 28</u> : Aproximação dos nitronatos pela face <i>Re</i> da	

conformação C_{Z1} dos enoatos α alquilados 58 e 59	56
<u>Esquema 29</u> : Aproximação dos nitronatos as conformações C_{E1} e C_{E2} dos enoatos α alquilados 58 e 59	57

ÍNDICE DE TABELAS

<u>Tabela 1</u> : Condições reacionais para preparação dos enoatos 58 e 59	29
<u>Tabela 2</u> : Condições de obtenção de enoatos de geometria Z usada por Kishi	30
<u>Tabela 3</u> : Adição diastereosseletiva dos nitroderivados 66a-g aos enoatos 65-Z e 65-E	32
<u>Tabela 4</u> : Adição de nitrometano aos enoatos E- 58 , Z- 58 e 59	36

ÍNDICE DE ESPECTROS

Espectro de RMN de ^1H do fosfonato 56	66
Espectro de RMN de ^1H do enoato Z-58	70
Espectro de RMN de ^{13}C do enoato Z-58	71
Espectro APT do enoato Z-58	72
Espectro de massas do enoato Z-58	73
Espectro de RMN de ^1H do enoato E-58	74
Espectro de RMN de ^{13}C do enoato E-58	75
Espectro APT do enoato E-58	76
Espectro de massas do enoato E-58	77
Espectro de RMN de ^1H da mistura E/Z (24:1) do enoato 58	78
Ampliação do espectro de RMN de ^1H da mistura E/Z (24:1) do enoato 58	79
Espectro de RMN de ^1H da mistura E/Z (1:1,3) do enoato 58	80
Ampliação do espectro de RMN de ^1H da mistura E/Z (1:1,3) do enoato 58	81
Espectro de RMN de ^1H do aduto 60a	85
Espectro de RMN de ^{13}C do aduto 60a	86
Espectro APT do aduto 60a	87
Espectro de massas do aduto 60a	88
Espectro de infravermelho do aduto 60a	89

Espectro de RMN de ^1H do aduto 60b	90
Espectro de RMN de ^{13}C do aduto 60b	91
Espectro APT do aduto 60b	92
Espectro de massas do aduto 60b	93
Espectro de infravermelho do aduto 60b	94
Espectro de RMN de ^1H da mistura de adutos obtido na adição de nitrometano ao enoato E- 58 em TBAF/THF	95
Espectro de RMN de ^{13}C da mistura de adutos obtido na adição de nitrometano ao enoato E- 58 em TBAF/THF	96
Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da mistura de adutos obtido na adição de nitrometano ao enoato E- 58 em TBAF/THF	97
Espectro de RMN de ^1H da mistura de adutos obtido na adição de nitrometano ao enoato Z- 58 em TBAF/THF	98
Espectro de RMN de ^{13}C da mistura de adutos obtido na adição de nitrometano ao enoato Z- 58 em TBAF/THF	99
Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da mistura de adutos obtido na adição de nitrometano ao enoato Z- 58 em TBAF/THF	100
Espectro de RMN de ^1H da γ -butirolactona 62a	102
Ampliação do espectro de RMN de ^1H da γ -butirolactona 62a	103
Ampliação do espectro de RMN de ^1H da γ -butirolactona 62a	104
Ampliação do espectro de RMN de ^1H da γ -butirolactona 62a	105
Espectro de RMN de ^{13}C da γ -butirolactona 62a	106
Espectro APT da γ -butirolactona 62a	107
Espectro de massas da γ -butirolactona 62a	108

Espectro de infravermelho da γ -butirolactona 62a	109
Espectro de RMN de ^1H da γ -butirolactona 62b	111
Ampliação do espectro de RMN de ^1H da γ -butirolactona 62b	112
Ampliação do espectro de RMN de ^1H da γ -butirolactona 62b	113
Ampliação do espectro de RMN de ^1H da γ -butirolactona 62b	114
Espectro de RMN de ^{13}C da γ -butirolactona 62b	115
Espectro APT da γ -butirolactona 62b	116
Espectro de massas da γ -butirolactona 62b	117
Espectro de infravermelho da γ -butirolactona 62b	118
Espectro de RMN ^{-1}H do enoato 59 com uma relação diastereoisomérica E/Z de 1,8:1,0	122
Espectro de RMN ^{-13}C do enoato 59 com uma relação diastereoisomérica E/Z de 1,8:1,0	123
Ampliação do espectro de RMN ^{-13}C do enoato 59 com uma relação diastereoisomérica E/Z de 1,8:1,0	124
Espectro de massas do enoato 59 com uma relação diastereoisomérica E/Z de 1,8:1,0	125
Espectro de RMN ^{-1}H da mistura epimérica em C2 do aduto 61 obtido na reação com DBU	128
Espectro de RMN ^{-13}C da mistura epimérica em C2 do aduto 61 obtido na reação com DBU	129
Ampliação do espectro de RMN ^{-13}C da mistura epimérica em C2 do aduto 61 obtido na reação com DBU	130
Ampliação do espectro de RMN ^{-13}C da mistura epimérica em	

C2 do aduto 61 obtido na reação com DBU	131
Ampliação do espectro de RMN - ¹³ C da mistura epimérica em	
C2 do aduto 61 obtido na reação com DBU	132
Espectro de massas da mistura epimérica em C2 do aduto 61	
obtido na reação com DBU	133
Espectro de RMN - ¹³ C da mistura do aduto 61 obtido na reação	
com TBAF	134
Ampliação do espectro de RMN - ¹³ C da mistura do aduto 61	
obtido na reação com TBAF	135
Espectro de RMN de ¹ H da γ -butirolactona 63a	138
Ampliação do espectro de RMN de ¹ H da γ -butirolactona 63a	139
Ampliação do espectro de RMN de ¹ H da γ -butirolactona 63a	140
Espectro de RMN de ¹³ C da γ -butirolactona 63a	141
Espectro APT da γ -butirolactona 63a	142
Espectro de massas da γ -butirolactona 63a	143
Espectro de infravermelho da γ -butirolactona 63a	144
Espectro de RMN de ¹ H da γ -butirolactona 63b	145
Ampliação do espectro de RMN de ¹ H da γ -butirolactona 63b	146
Ampliação do espectro de RMN de ¹ H da γ -butirolactona 63b	147
Ampliação do espectro de RMN de ¹ H da γ -butirolactona 63b	148
Espectro de RMN de ¹³ C da γ -butirolactona 63b	149
Espectro APT da γ -butirolactona 63b	150
Espectro de massas da γ -butirolactona 63b	151
Espectro de infravermelho da γ -butirolactona 63b	152

I - INTRODUÇÃO

A presença de anéis lactônicos é muito comum na estrutura de produtos naturais.¹ Esta unidade estrutural está presente nas mais variadas classes destes produtos, que ocorrem com diferentes graus de complexidade e diversificados padrões de substituição. Em virtude desta ampla diversidade estrutural, produtos naturais que possuem anéis lactônicos em seu arcabouço, têm apresentado variadas atividades biológicas.¹ Em razão disso, é crescente o interesse nestas estruturas, seja tanto do ponto de vista do isolamento de novas substâncias, quanto na síntese de produtos naturais com comprovada atividade biológica, ou de seus análogos. Adicionalmente, lactonas são freqüentemente utilizadas como intermediários na síntese de produtos naturais podendo estes conter em sua estrutura o anel lactônico ou não.

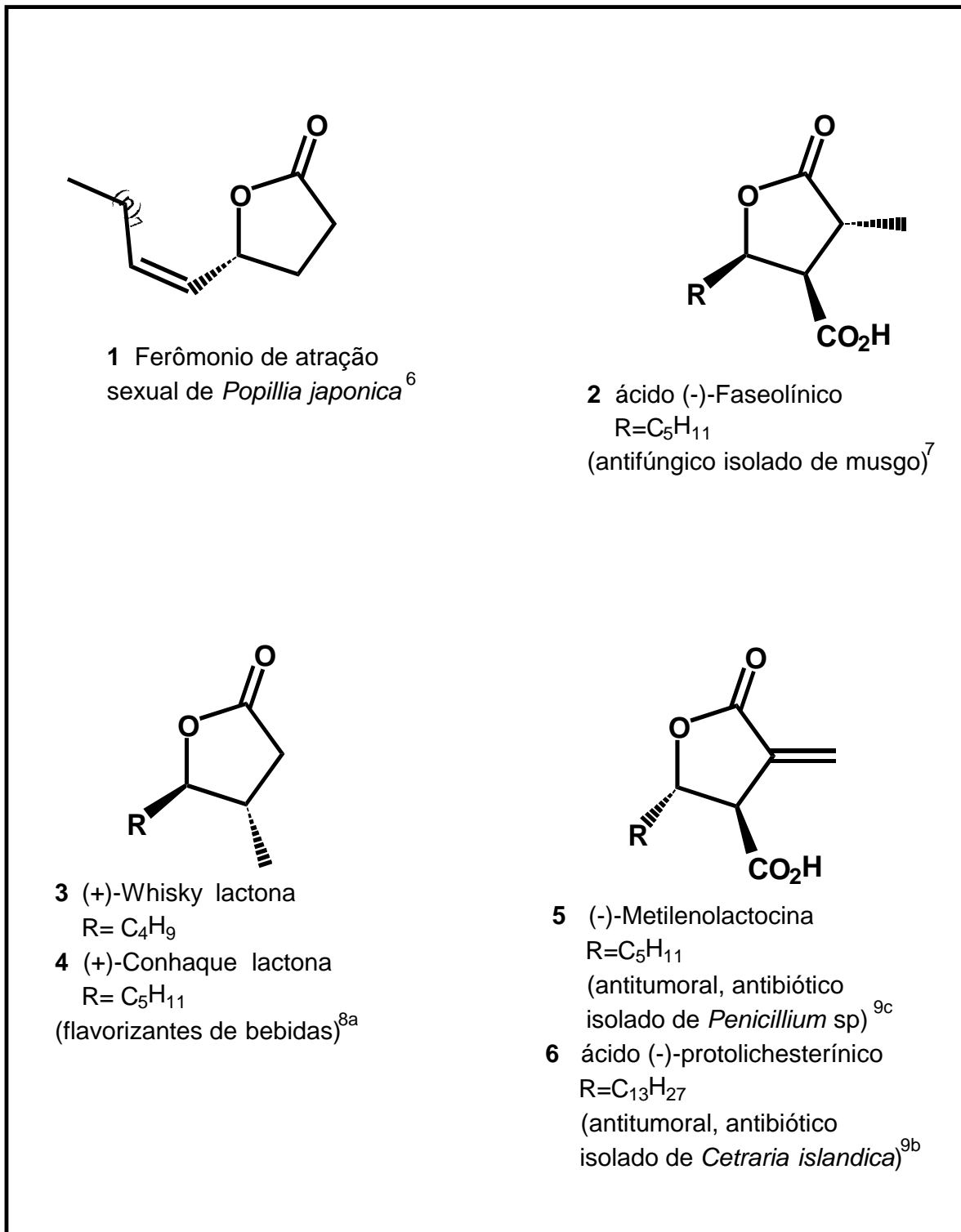
Centralizaremos, nesta discussão, nosso interesse em γ -butirolactonas enantiopuras funcionalizadas, cuja a síntese estereosseletiva é um dos alvos deste trabalho.

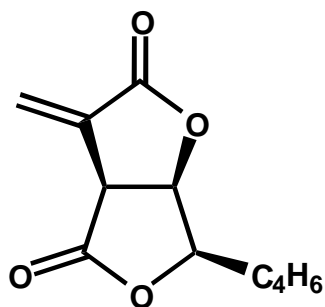
A alta pureza óptica de uma substância é um fator determinante para suas propriedades biológicas, uma vez que nos organismos vivos os receptores são altamente estereoespecíficos, possuindo a capacidade de distinguir e produzir respostas diferentes para substâncias enantioméricas. Atualmente a indústria farmacêutica bem como a alimentícia e a de defensivos agrícolas, vem utilizando cada vez mais substâncias enantiopuras em seus processos produtivos, na busca de tornar as atividades biológicas de seus produtos mais seletivas e, em

conseqüência mais eficiente. Estas medidas buscam alcançar um padrão de qualidade que atenda as necessidades de um mercado cada vez mais exigente.² Este fato explica o crescente interesse ao longo dos anos na síntese estereosseletiva de produtos naturais e/ou sintéticos biologicamente ativos, como mostra a exponencial demanda por substâncias enantiopuras para a aplicações em diversas áreas.

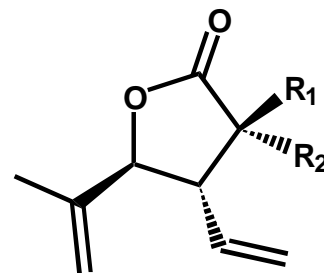
As γ -butirolactonas funcionalizadas e quirais estão presentes em uma grande variedade de produtos naturais e de substâncias biologicamente ativas, tais como: feromônios de atração sexual de insetos, componentes de flavorizantes, metabólitos reguladores de crescimento de plantas, metabólitos de fungos, musgos e líquens, diterpenos e lignanas, entre outros grupos de produtos naturais.³⁻⁵ No quadro 1 pode-se observar a diversidade, tanto no grau de substituição do anel γ -butirolactônico, como também na configuração relativa e absoluta de seus substituintes, bem como a variada gama de atividades biológicas de substâncias naturais com o esqueleto γ -butirolactônico em sua estrutura.

Quadro 1 Substâncias contendo esqueleto γ -butirolactônico e suas atividades biológicas.

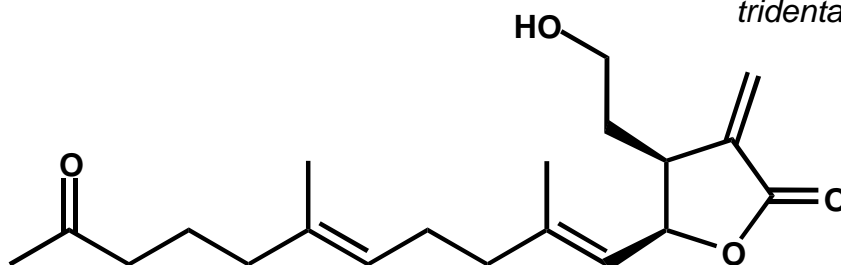




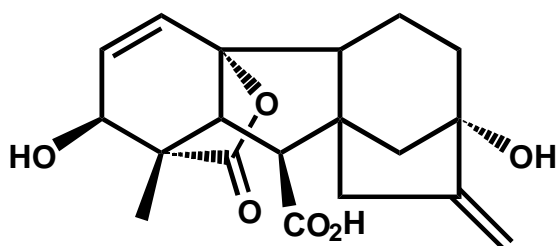
7 (-)-Canadensolid
antifúngico (isolado do
bolor *Penicillium canadense*)¹⁰



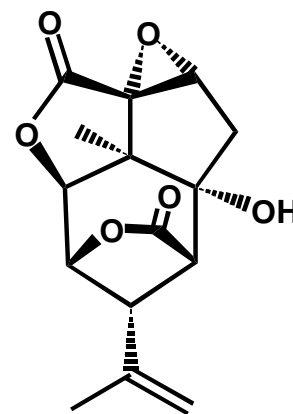
8 (-)-Santolinolido A
R₁=H, R=CH₃
9 (+)-Santolinolido B
R₁=CH₃, R=H
(isolados de *Artemisia tridentata tridentata*)¹¹



10 Mayolido A (isolado de coral *Sinularia mayi*)¹²



11 ácido Giberélico
(regulador de crescimento
de plantas)¹³



12 Picrotoxina
(atividade neurotóxica
isolado de *Penispermum
coclulus*)¹⁴

Quadro 1 (cont.)

I.1- METODOLOGIAS UTILIZADAS PARA A OBTENÇÃO DE DERIVADOS γ -BUTIROLACTÔNICOS ENANTIOPUROS.

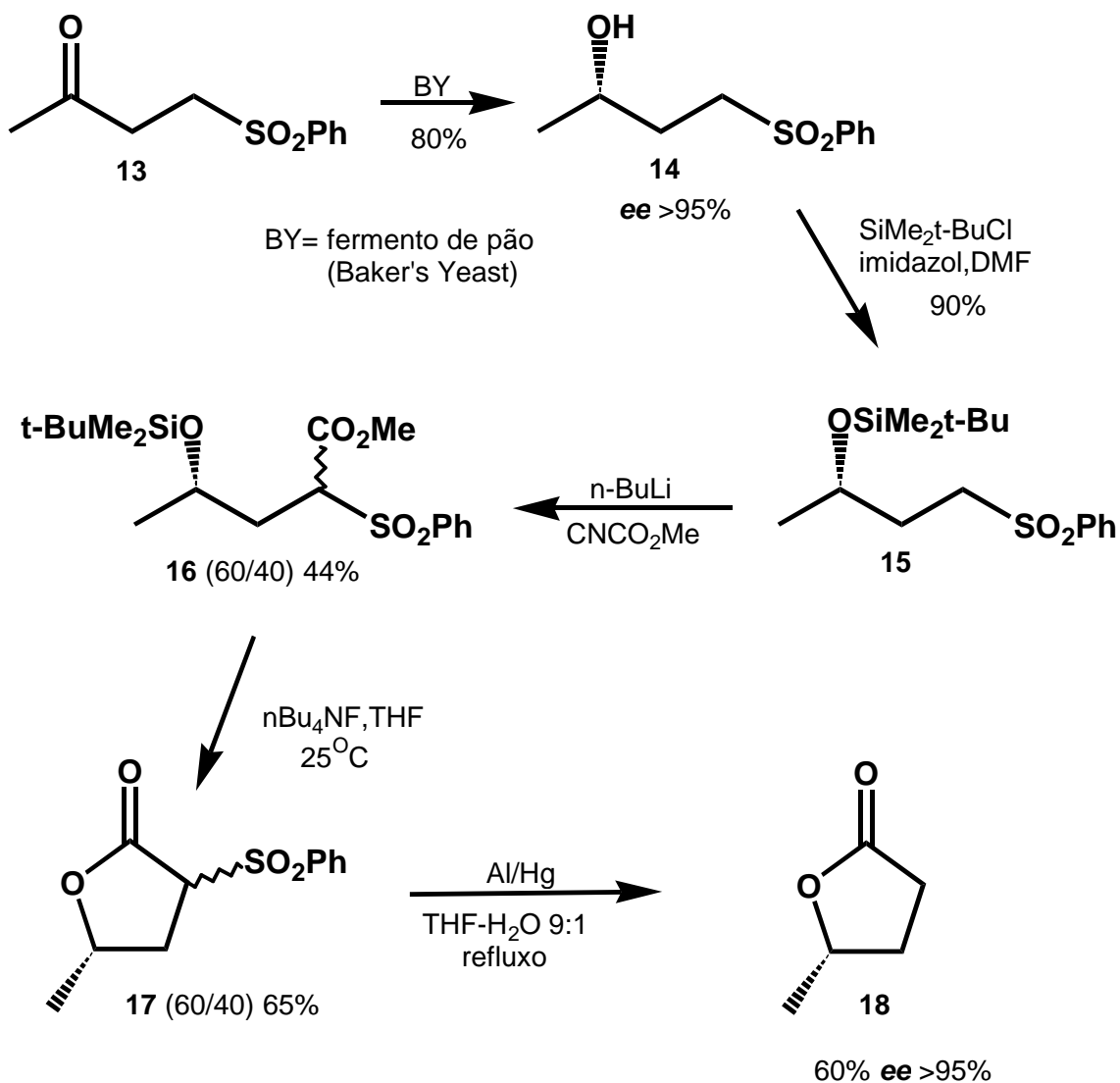
De maneira geral pode se obter substâncias enantiopuras através do isolamento da natureza, transformações microbiológicas e enzimáticas, resolução de racematos química ou biológica, utilização de agentes quirais em síntese (síntese assimétrica) e utilizando matérias primas enantiopuras (*chiron approach*). Cada uma destas metodologias mencionadas acima será ilustrada de forma sucinta a seguir.

O uso industrial de substâncias naturais, em suas formas opticamente puras, geralmente é um processo economicamente inviável, tendo um custo ecológico normalmente grande. Tomemos como exemplo o Taxol um potente anticancerígeno isolado das cascas de *Taxus brevifolia* por Wani e colaboradores em 1971. Uma árvore adulta fornece apenas 1g do produto, após ser sacrificada. A natureza, entretanto, tem desempenhado papel importante como fonte de inspiração na obtenção de novas substâncias bioativas que podem ser preparadas sinteticamente.

As transformações microbiológicas e enzimáticas são metodologias antigas na preparação de substâncias enantiopuras¹⁵. Geralmente a utilização de enzimas disponíveis comercialmente ou culturas de microorganismos, fornece produtos com alta pureza óptica. Estes sistemas, entretanto, são altamente específicos, e pequenas alterações na estrutura do substrato, nas condições reacionais ou até mesmo na qualidade das enzimas ou meios de culturas empregados, pode ter como consequência direta a perda de eficiência da reação.

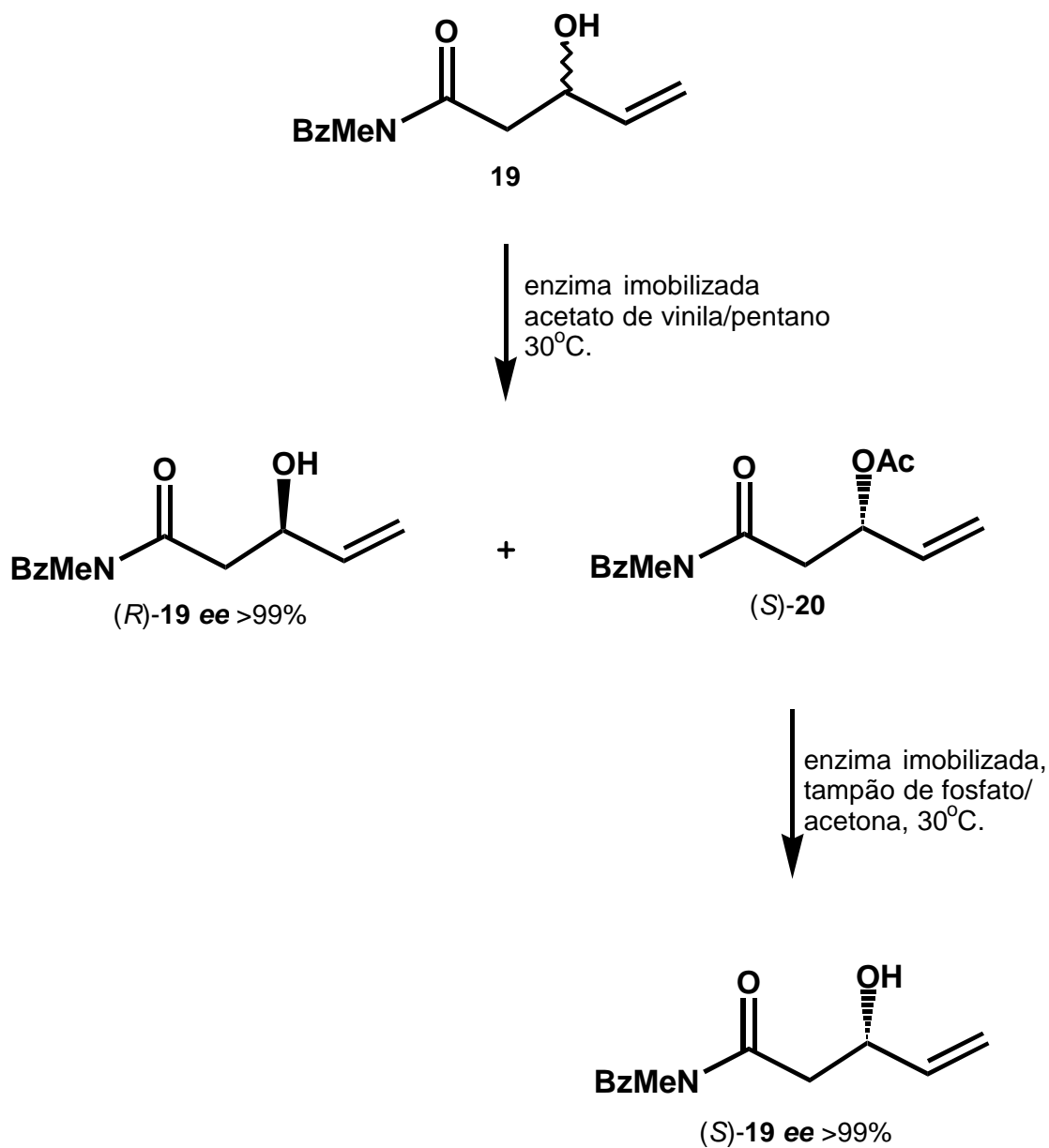
Um trabalho que ilustra esta metodologia foi descrito por Robin e Huet¹⁶. Assim a redução microbiológica da cetossulfona **13**, utilizando fermento de pão (*baker's yeast*), produziu a hidroxissulfona **14** com *ee* > 95%. Esta foi transformada na γ -butirolactona **18** mantendo-se o mesmo excesso enantiomérico do intermediário **14** (Esquema 1).

Esquema 1: Utilização da redução microbiológica na síntese da γ -butirolactona **18**.



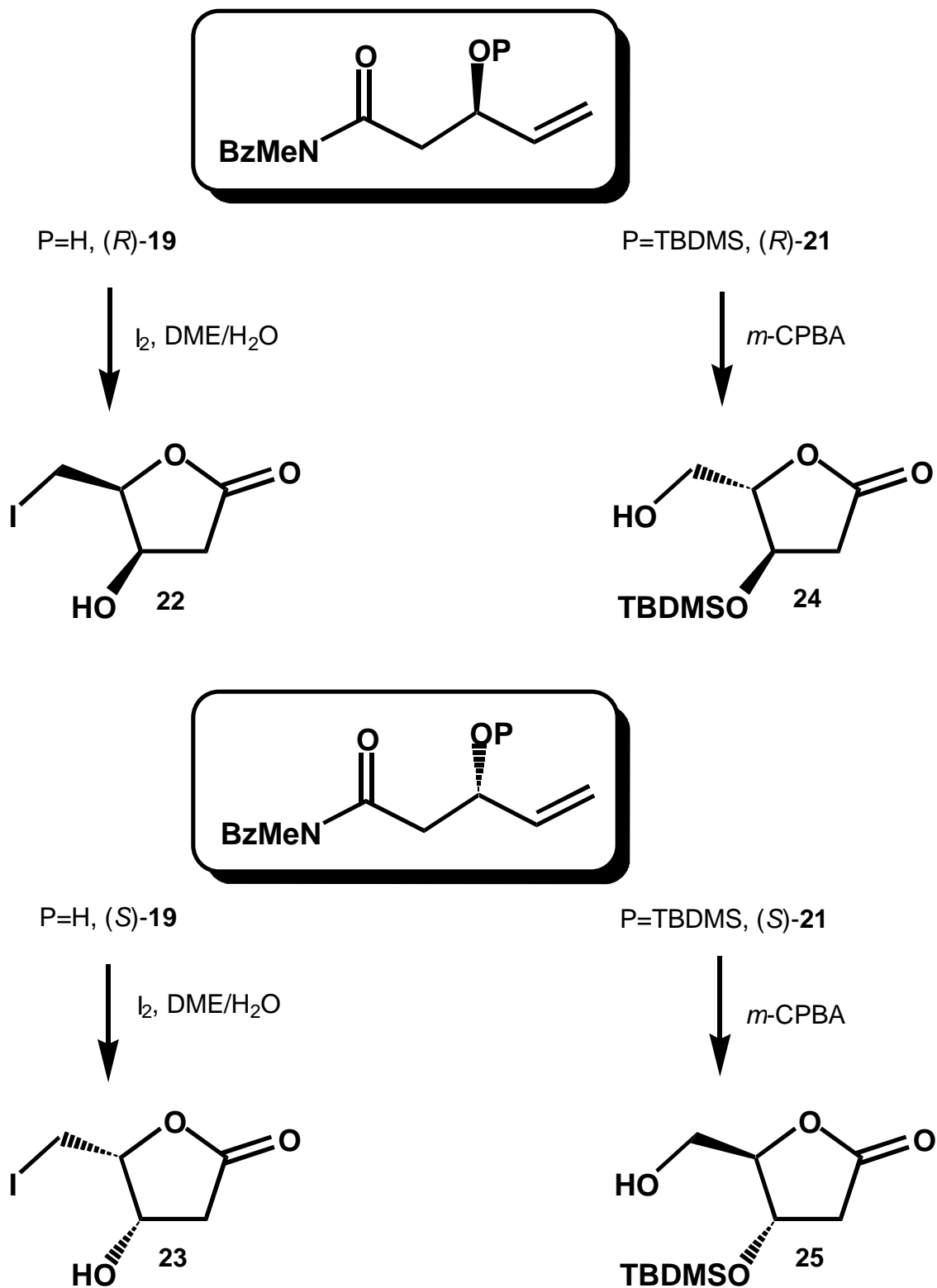
A resolução de racematos é uma metodologia de custo normalmente elevado em função dos rendimentos químicos baixos. Uma vez que, em uma mistura de racematos somente no máximo 50% (em geral 40%) da massa, que corresponde ao enantiômero desejado, é utilizado. Industrialmente, entretanto, o método é ainda muito utilizado, principalmente se o enantiômero, geralmente um fármaco, apresenta alto valor agregado. A seguir será mostrado um exemplo da literatura, dentre os vários disponíveis, onde a resolução bioquímica de um racemato foi utilizada. Takahata e colaboradores descreveram a resolução do racemato **19** utilizando uma enzima, para obter γ -butirolactonas enantiopuras e as utilizou na síntese de uma variada gama de produtos naturais.^{3,8} A transesterificação da *N*-benzil-*N*-metil-3-hidroxi-4-pentenamida racêmica **19** em presença de um meio contendo lipase imobilizada fornece o produto (*R*)-**19** com **ee** >99% e o acetato (*S*)-**20** que hidrolizado também em presença da enzima produz o (*S*)-**19** com **ee** >99% (Esquema 2).

Esquema 2: Resolução do racemato 19.



Os álcoois alílicos secundários enantiomericamente puros (*R*)-19 e (*S*)-19 foram, então, convertidos por meio de uma iodo lactonização, nas γ -butirolactonas **22** e **23**, respectivamente. Já os álcoois protegidos (*R*)-21 e (*S*)-21 foram transformados nas γ -butirolactonas **24** e **25**, através de uma oxi-lactonização (Esquema 3).

Esquema 3: Lactonização de (R)-19, (S)-19, (R)-21 e (S)-21.

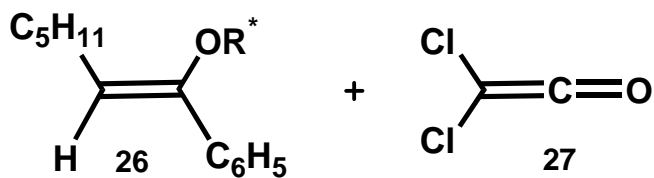


Mais recentemente, técnicas cromatográficas de resolução que utilizam colunas com fases estacionárias quirais vêm sendo empregadas, mas devido ao custo elevado, tais técnicas se restringem ao uso analítico.

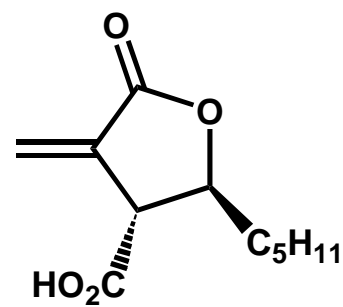
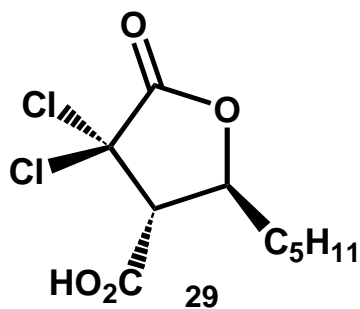
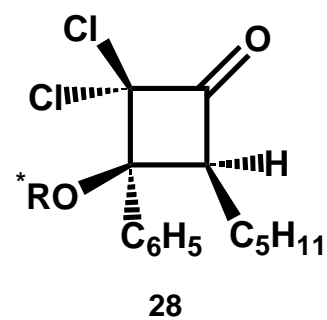
A síntese assimétrica é a metodologia que mais tem se desenvolvido nas últimas décadas, uma vez que novas estratégias de preparo de substâncias enantiopuras vem sendo criadas a cada dia. Em linhas gerais, ela se baseia na utilização de agentes quirais (catalisadores quirais, indutores de quiralidade, solventes quirais, etc.), em reações em que o substrato contenha grupos ou faces pró-quirais, onde estes agentes promovem uma diferenciação de energia entre os estados de transição passíveis de serem formados. Estes agentes são na maioria das vezes, recuperados ao final da reação, havendo a formação de produtos, com alta pureza óptica ou bastante enriquecidos.

Por este ser um assunto extremamente vasto selecionamos da literatura, dentre os vários disponíveis, um exemplo que faz uso de um auxiliar de quiralidade como agente quiral, ilustrando a metodologia descrita acima. Veremos a seguir o trabalho de Greene e colaboradores que descreve a primeira síntese total estereosseletiva da (-)-Metilenolactocina **5**^{9c}, um produto natural que possui atividades antitumorais e antibióticas, isolado de *Penicillium* sp por Nakayama e colaboradores em 1988¹⁸. Realizando uma cicloadição entre o Z-enol éter quiral **26** e o dicloroceteno **27** Greene obteve estereosseletivamente a ciclobutanona **28**, a qual posteriormente foi transformada na α,α -dicloro- γ -butirolactona **29** através de uma expansão do anel, promovida pela reação de Baeyer-Villiger (Esquema 4).

Esquema 4: Síntese estereosseletiva da (-)-Metilenolactocina 5.



$\text{R}^* = (1R,2S)\text{-}(-)\text{-}2\text{-fenilciclohexanol}$



5 (-)- Metilenolactocina

A etapa chave desta estratégia é a utilização de um indutor de quiralidade, que está covalentemente ligado ao substrato, na etapa de formação da butanona **28**. Este indutor promove uma diferenciação entre as faces pró-quirais do Z-enol éter **26** ao bloquear a face *Si*, tornando qualquer ataque por esta face altamente energético. Por outro lado a aproximação do dicloroceteno **27** à face *Re* do enol, a qual é desimpedida estericamente, proporciona a formação de um estado de transição de mais baixa energia, o que justifica a estereosseletividade obtida (Figura 1).

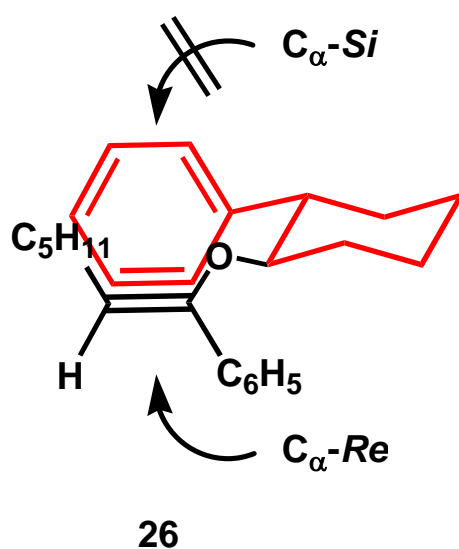
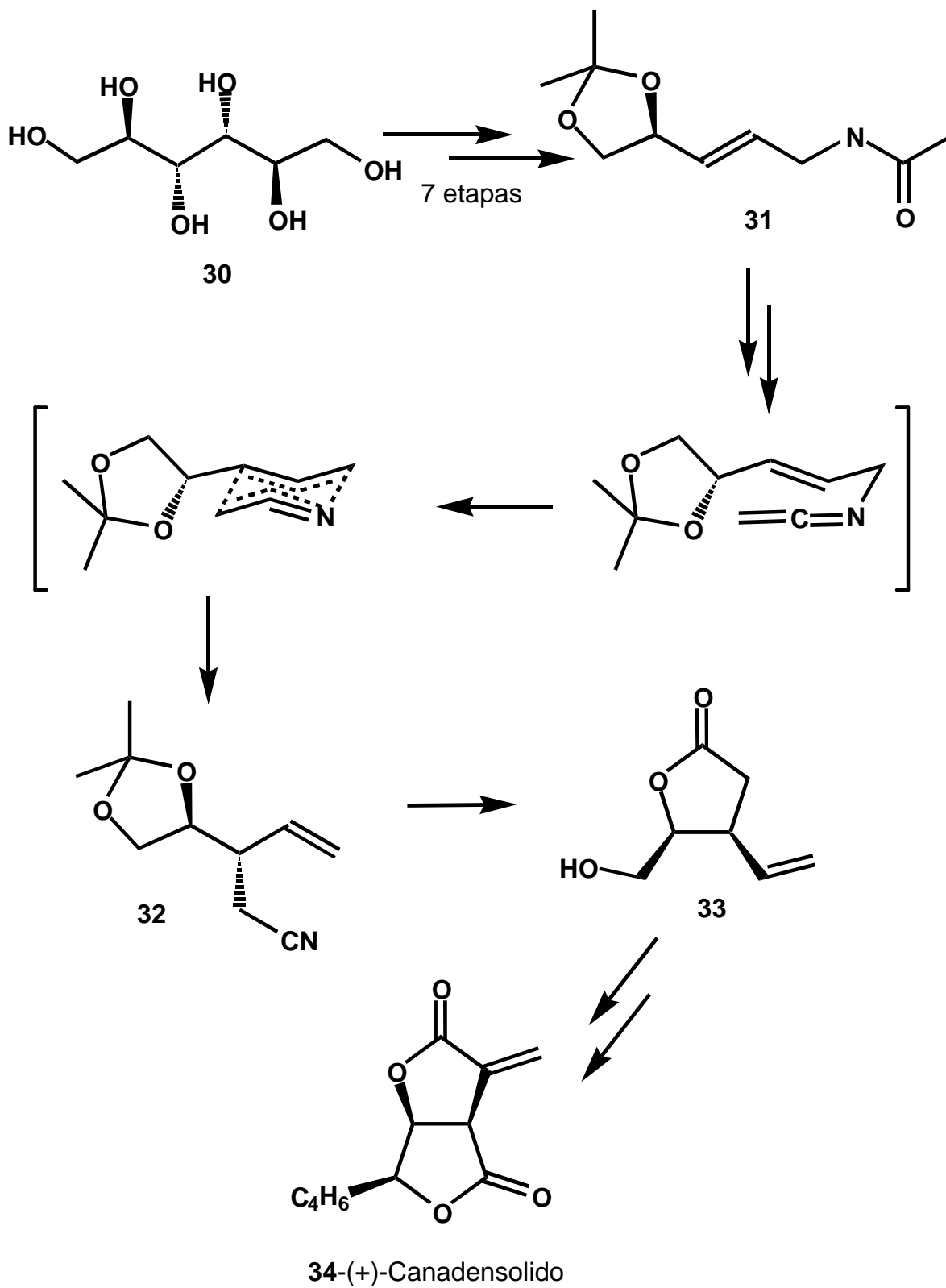


Figura 1: Diferenciação π -facial do Z-enol-éter **26**.

Por último, abordaremos a metodologia que se utiliza de matérias primas enantiopuras abundantes (*chiron approach*). Similarmente à resolução de racematos e à catálise assimétrica, essa metodologia é amplamente utilizada industrialmente na síntese de substâncias enantiopuras. A denominação *chiron approach* foi introduzida por Hanessian¹⁹, para descrever a metodologia sintética que utiliza matérias-primas enantiopuras abundantes na natureza, tais como: carboidratos, aminoácidos, terpenos, etc., na obtenção de intermediários opticamente puros ou enriquecidos (escalêmicos)²⁰ mais elaborados, os quais ele denominou de *chiron* (*chiral synthon*). Os estereocentros provenientes da matéria-prima natural, são usados para induzir a formação de novos estereocentros por transferência de quiralidade, normalmente indução 1,2.

Nubbemeyer^{21c} descreveu a síntese do (+)-Canadensolido **34**, empregando como material de partida o D-manitol **30** que em 7 etapas foi transformado na (S)-N-alilacetamida **31**. O autor postula um intermediário imino ceteno que sofre um rearranjo tipo Claisen na etapa chave, fornecendo a nitrila **32**, que sob condições de lactonização produziu a γ -butirolactona **33** sendo esta transformada, após algumas etapas, no (+)-Canadensolido **34** (Esquema 5).

Esquema 5: Obtenção do (+)-Canadensolido **34** via *Chiron Approach*.

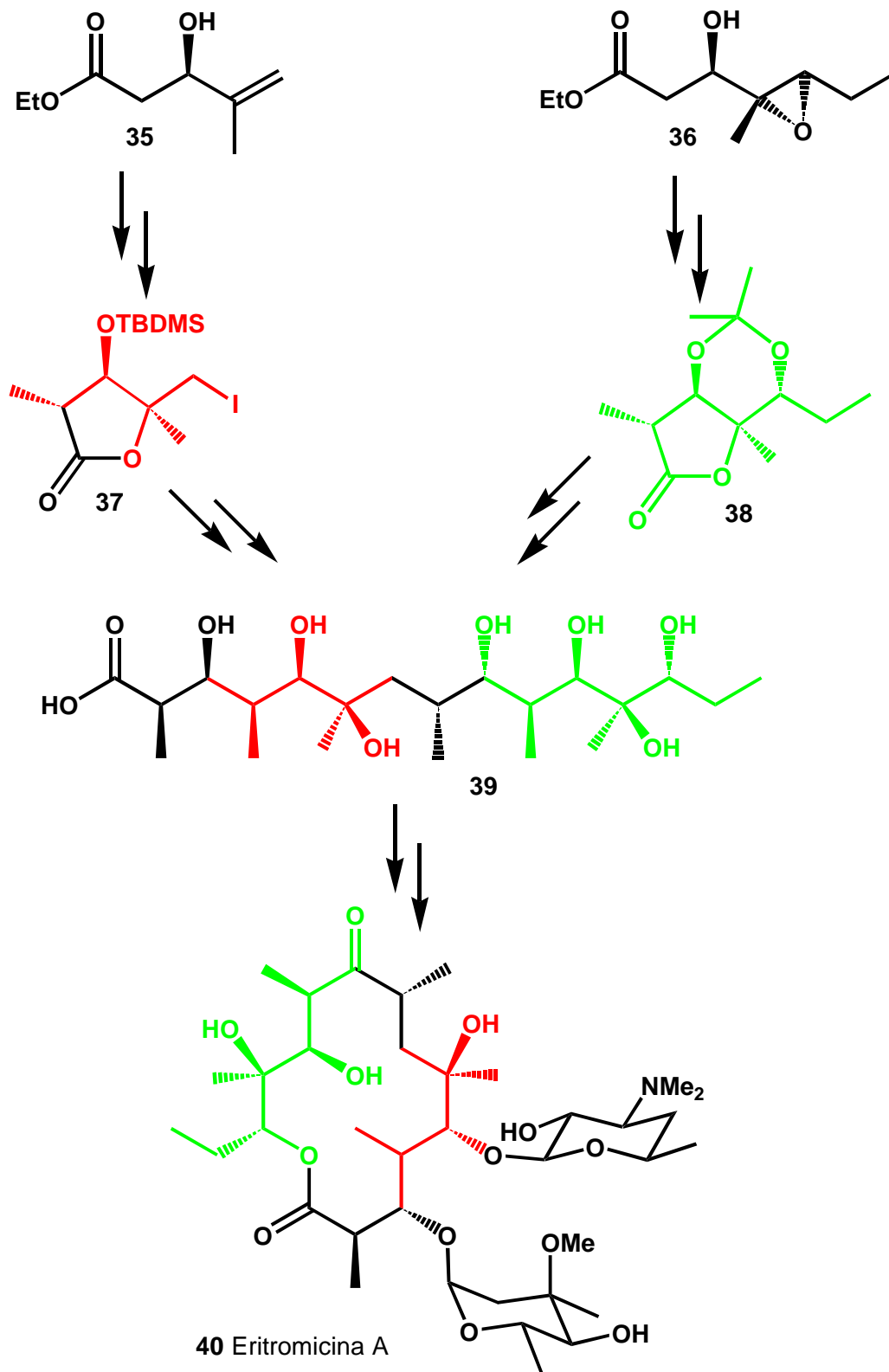


I.2- UTILIZAÇÃO DE γ -BUTIROLACTONAS COMO INTERMEDIÁRIOS SINTÉTICOS DE PRODUTOS NATURAIS.

A utilização de γ -butirolactonas opticamente puras, com diversos padrões de substituição e estereoquímica, como intermediários sintéticos de variadas classes de produtos naturais ou substâncias biologicamente ativas, tais como: alcalóides, antibióticos macrociclos, lignanas lactônicas, antileucêmicos, antitumorais entre outros⁵ é largamente difundida na literatura. Veremos a seguir algumas aplicações de γ -butirolactonas como intermediários sintéticos.

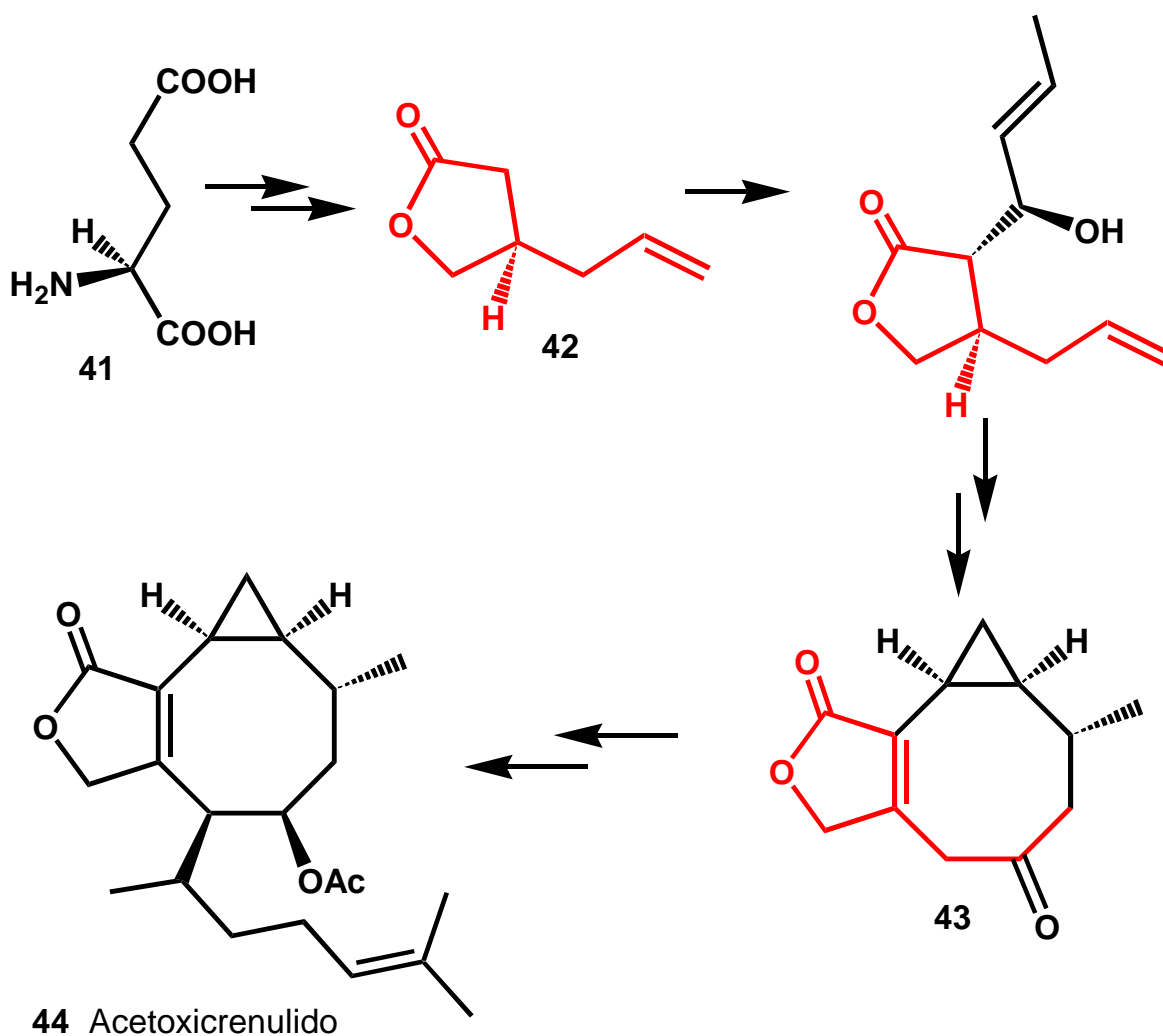
A Eritromicina A **40**, isolada de uma cultura de *Streptomyces erythraeus* em 1952²², é um importante antibiótico macrocíclico sendo sua síntese total descrita por Woodward e colaboradores²³. Stork²⁴ e Corey²⁵, entre outros, publicaram a sua síntese formal e/ou a de seus derivados sintéticos. No Esquema 6 é mostrado, resumidamente, como Chamberlin e colaboradores²⁶ descreveram a síntese formal da Eritromicina A **40**. O intermediário chave 9(S)-Diidroeritronolido **39** foi preparado a partir das γ -butirolactonas funcionalizadas enantiopuras **37** e **38**, que foram obtidas a partir dos β -hidroxiésteres **35** e **36**, respectivamente.

Esquema 6: Síntese formal da Eritromicina A **40** usando as γ -butirolactonas **37** e **38** como intermediários sintéticos.



Um outro exemplo da utilização de γ -butirolactonas enantiopuras pode ser visto no trabalho de Paquette e colaboradores²⁷ (Esquema 7). Eles descreveram a síntese do intermediário avançado **43** para a obtenção do Acetoxicrenulido **44**, um diterpeno singular que apresenta em sua estrutura um anel ciclopropano, tendo sido isolado por Fenical²⁸ a partir de algas marinhas marrons da família Dictyotacea. Paquette utilizou como intermediário quiral a γ -butirolactona **42** obtida a partir do ácido *L*-glutâmico **41**.

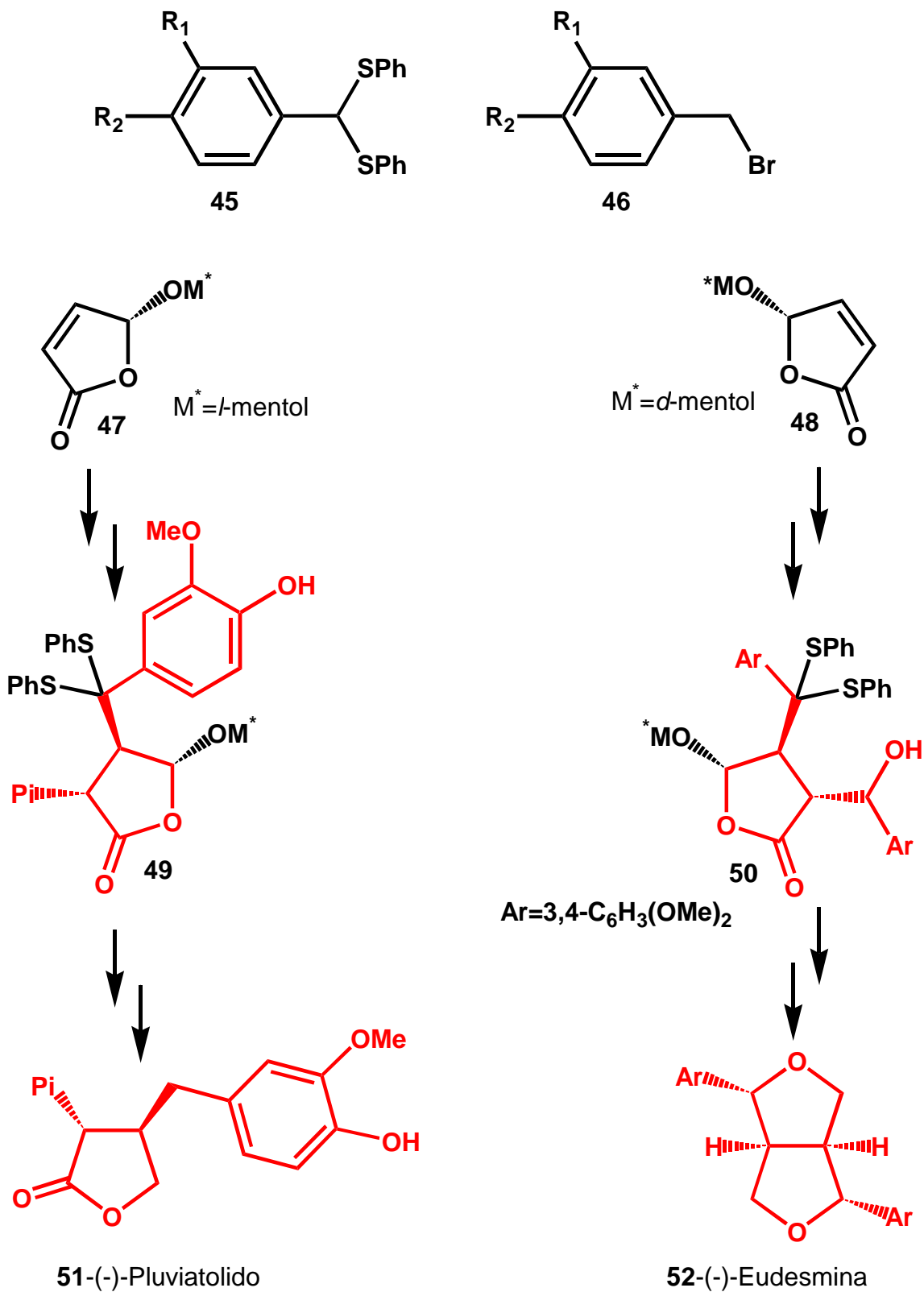
Esquema 7: Obtenção de **43** utilizando como intermediário a γ -butirolactona quiral **42**.



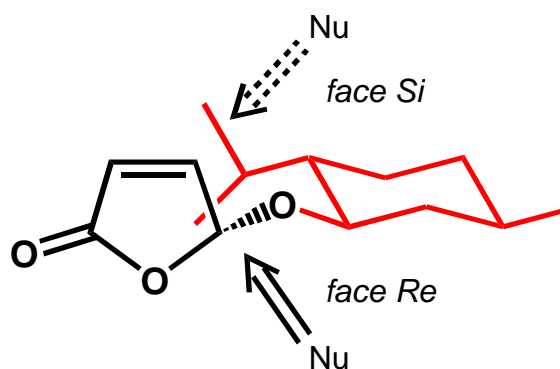
Veremos a seguir um último exemplo que demonstra a grande versatilidade de γ -butirolactonas como intermediários sintéticos (Esquema 8). As lignanas são uma classe de substâncias naturais encontradas principalmente em leguminosas e que tem despertado grande interesse dos pesquisadores, devido a apresentarem importantes atividades farmacológicas, tais como: atividade antitumoral e atividade anti-PAF, entre outras.

Feringa e colaboradores²⁹ descreveram a síntese de diversas lignanas, entre as quais a (-)-Pluviatolido **51** e a (-)-Eudesmina **52**, onde os butenolidos **47** e **48**, ligados aos auxiliares de quiralidade *l*-mentol e *d*-mentol, respectivamente, foram submetidos a uma adição de Michael na qual tioacetais do tipo **45** são utilizados como nucleófilos. Os enolatos intermediários da adição, foram alquilados com brometos do tipo **46**, obtendo-se como produtos as γ -butirolactonas enantiopuras **49** e **50**, respectivamente, que posteriormente foram transformadas nos produtos desejados.

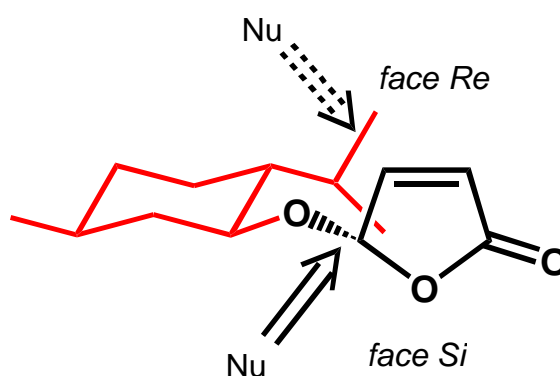
Esquema 8: Obtenção de **51** e **52** utilizando como intermediários as γ -butirolactonas **49** e **50**, respectivamente.



Os autores sugerem que a estereosseletividade na reação de Michael é resultado da diferenciação facial promovida pelos indutores de quiralidade usados, que bloqueiam uma das faces do butenolido deixando a face oposta livre para a aproximação do nucleófilo, como é mostrado nos modelos de estado de transição da figura 2.



47 (5*R*)-(l)-mentiloxi-2(5H)-furanona



48 (5*S*)-(d)-mentiloxi-2(5H)-furanona

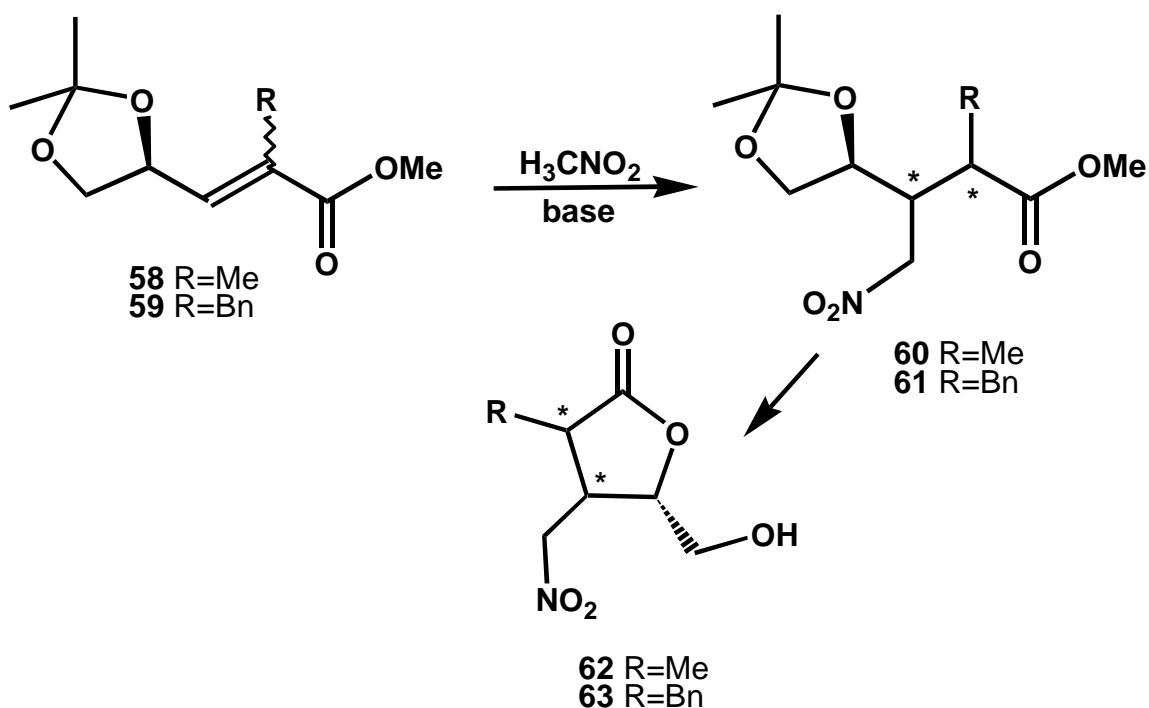
Figura 2: Diferenciação π -facial das furanonas **47** e **48**.

II - OBJETIVO

Este trabalho tem por objetivo estudar a reatividade e diastereosseletividade da adição de nitrometano aos enoatos α -alquilados **58** e **59**, derivados do (*R*)-gliceraldeído acetonídeo. Será também investigada a influência da geometria E/Z destes enoatos na diastereosseletividade da reação.

Os adutos **60** e **61** formados, serão usados na preparação das γ -butirolactonas trissubstituídas **62** e **63**, as quais são importantes intermediários na síntese de diversos produtos naturais (veja item 1.2). Estas lactonas poderão ser usadas, futuramente, como intermediários sintéticos de lignanas (Esquema 9).

Esquema 9: Obtenção de γ -butirolactonas trissubstituídas a partir de enoatos α -alquilados.



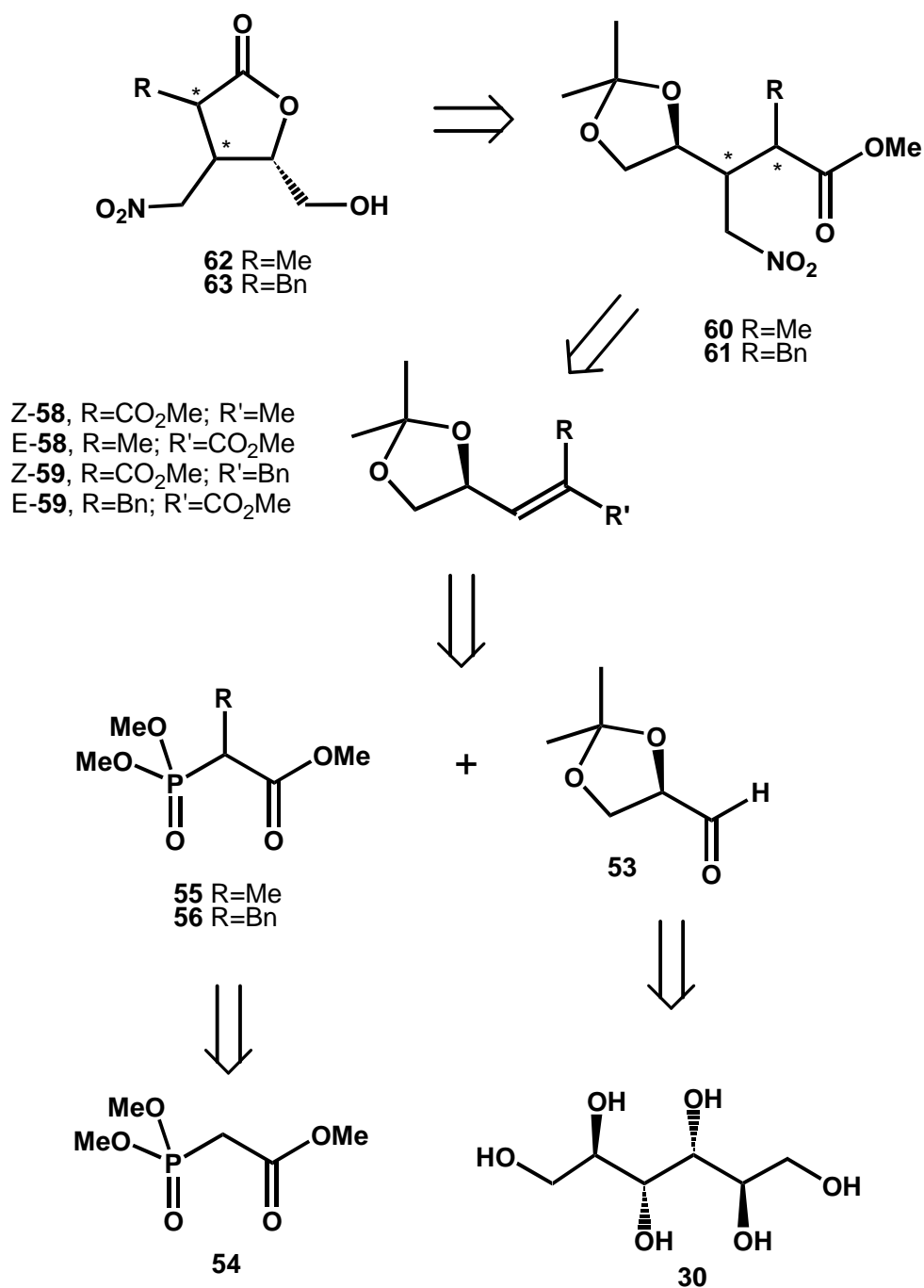
III - ESTRATÉGIA.

Em nossa estratégia retrosintética (Esquema 10) imaginamos a formação das γ -butirolactonas **62** e **63** através da desproteção, em meio ácido, do grupo cetal nos adutos **60** e **61** com subsequente lactonização.^{31a} Os adutos **60** e **61** seriam obtidos, diastereosseletivamente, a partir de uma adição conjugada de nitrometano aos enoatos aceptores **58** e **59**.³¹ Estes últimos poderiam ser sintetizadas via uma reação de Emmons-Horner entre os fosfonatos α alquilados **55** e **56** e o (*R*)-gliceraldeído acetonídeo **53**. Já os fosfonatos **55** e **56** seriam obtidos através da alquilação do trimetilfosfonoacetato **54**, o qual é disponível comercialmente, com os agentes alquilantes adequados.

Algumas considerações sobre a estratégia sintética são feitas a seguir: a adição de Michael é a etapa chave da estratégia, pois nela é definida a estereoquímica dos novos estereocentros formados. Baseados nos resultados obtidos em estudos realizados em nosso grupo de pesquisa³¹ (estes resultados serão discutidos no item IV.2 pág. 32), esperamos que também ocorra uma *sin* diastereosseleção na indução 1,2 proporcionada pelo estereocentro γ -oxigenado presente nos enoatos selecionados. Com relação ao segundo centro estereogênico formado na posição α carbonila, há relatos na literatura onde não se observa um estereocontrole para este centro.³² Em nosso caso é de se esperar que também não ocorra controle do mesmo, que nos levaria a obter os adutos **60** e **61** epiméricos no centro C2 e conseqüentemente as correspondentes γ -butirolactonas **62** e **63** também epiméricas em C2. Este fato, porém, é um

inconveniente que poderá ser contornado, uma vez que estas lactonas são passíveis de serem convertidas em um único produto, termodinamicamente mais estável, através de uma epimerização em meio básico no centro α carbonila, o que é amplamente descrito na literatura.⁷

Esquema 10: Estratégia retrossintética da obtenção das γ -butirolactonas **62** e **63**.



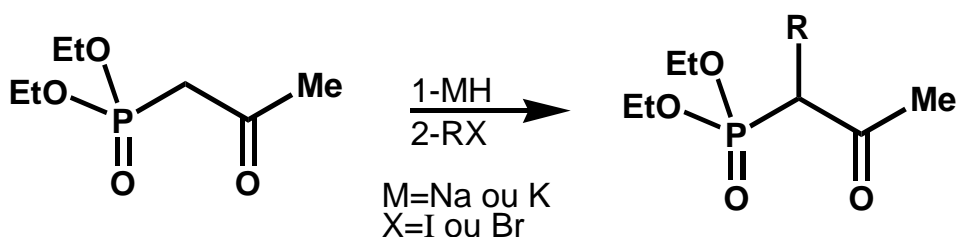
Uma outra questão a ser considerada, é a obtenção dos enoatos com a geometria desejada. A diastereosseletividade E/Z nas reações de Emnos-Horner entre fosfonatos α alquilados e aldeídos, são descritas na literatura³³ como sendo de difícil controle. Vários são os fatores que influenciam tal diastereosseletividade. Por exemplo, o solvente no qual a reação é conduzida, as características estruturais tanto do reagente de Wittig ou Emnos-Horner quanto dos aldeídos ou cetonas empregadas, são responsáveis diretos pelo resultado estereoquímico destas reações. O tamanho dos substituintes, tanto do grupo fosforil quanto do éster, são descritos como decisivos na estereoquímica de formação de enoatos α alquilados.³³ Assim, substituintes menos volumosos produzem preferencialmente enoatos Z, ao contrário dos substituintes mais volumosos que tendem a formar enoatos de geometria oposta. Este fato, no entanto, não é crítico em nossa estratégia, uma vez que nosso estudo fará uso tanto do enoato Z quanto do enoato E.

IV - RESULTADOS E DISCUSSÃO

IV.1- OBTENÇÃO DOS ENOATOS 58 E 59.

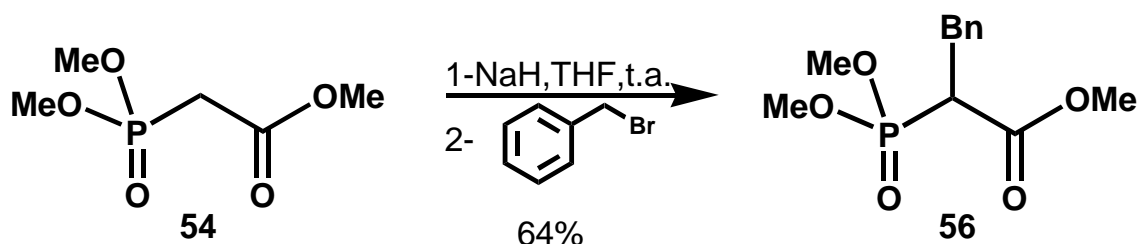
Iniciamos o nosso trabalho experimental objetivando primeiramente a obtenção dos enoatos **58** e **59** (esquema 10, pág. 23). Desta forma necessitávamos sintetizar os fosfonatos **55** e **56**, utilizamos para esta etapa uma adaptação do experimental descrito por Heathcock e colaboradores³⁴ onde eles relatam a alquilação de enolatos de sódio e potássio formados a partir de dietil-2-oxoalcanofosfonatos utilizando diversos haletos de alquila (Esquema 11).

Esquema 11: Reação geral de obtenção de fosfonatos utilizada por Heathcock.



Utilizando, então, um experimental análogo foi possível obter, após destilação, o fosfonato α benzilado **56** em 64% de rendimento. Usamos para este fim hidreto de sódio para a formação do enolato do fosfonato **54** e brometo de benzila como agente alquilante, (Esquema 12).

Esquema 12: Obtenção do fosfonato **56**.



Para a metilação dos fosfonatos Heathcock descreveu a utilização de hidreto de potássio como base. Como não dispúnhamos desta base em nosso laboratório, utilizamos as mesmas condições empregadas na síntese de **56**, na obtenção do fosfonato α metilado **55**. Entretanto o uso de NaH como base não se mostrou eficiente, uma vez que não foram alcançados rendimentos superiores a 15%, o que inviabilizou o uso deste método na preparação do fosfonato α metilado **55**. Este fato nos levou a optar pelo uso do trietil-2-fosfonopropionato **55a** ou trifenil-2-fosforanilidenopropionato de etila **57** que são comerciais (Figura 3).

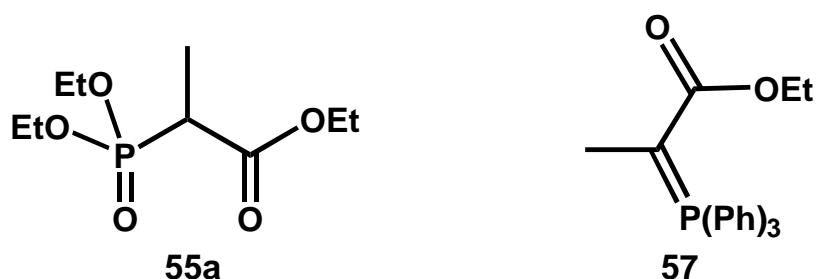
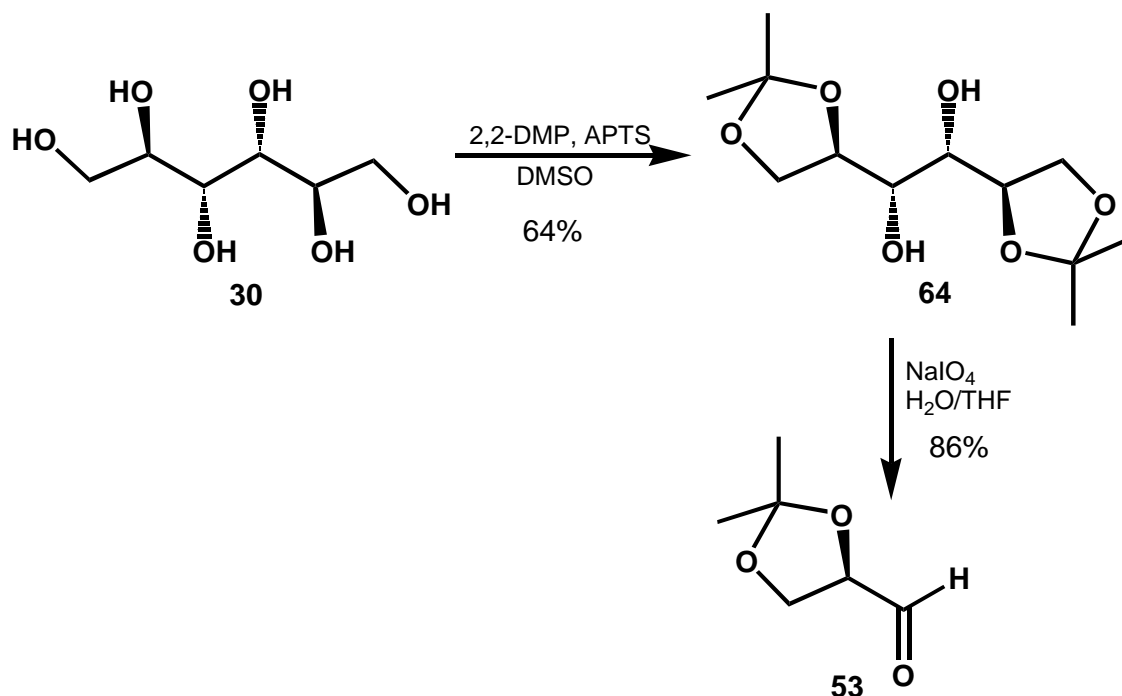


Figura 3: Reagentes de Wittig ou Emmons-Horner usados na síntese do enoato **58**.

De posse dos fosfonatos **55a**, e **56** e do fosforano **57**, nos voltamos para a obtenção do aldeído **53**, que é um intermediário comum na síntese dos enoatos α -substituídos de nosso interesse. O aldeído **53** foi, então, obtido em duas

etapas a partir do D-(+)-manitol **30**, um produto natural de baixo custo e facilmente disponível (Esquema 13).

Esquema 13: Obtenção do (*R*)-gliceraldeído acetonídeo **53**.

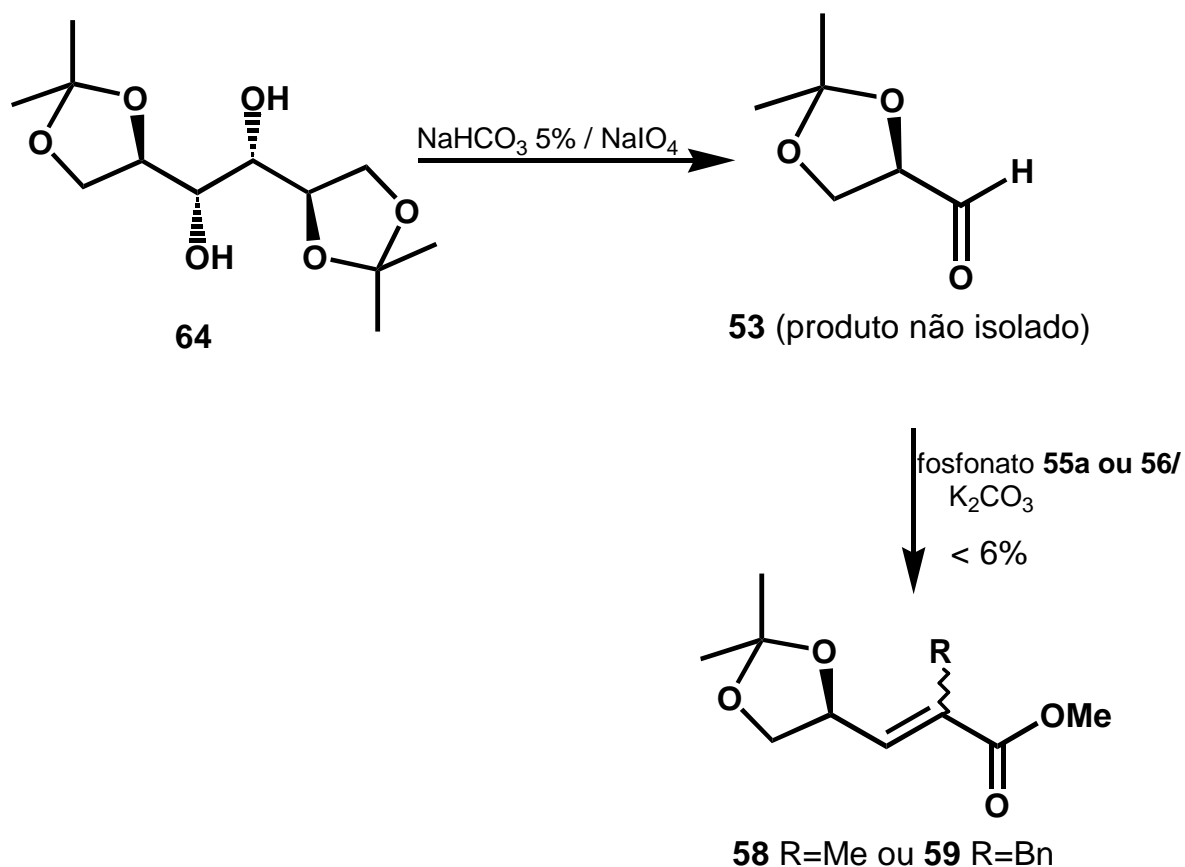


A proteção das hidroxilas primárias do D-(+)-manitol **30** com 2,2-dimetoxipropano em DMSO seco, catalisada por ácido p-toluenossulfônico, originou como produto o 1,2:5,6-O-diisopropilideno-D-(+)-manitol **64** em 64% de rendimento. A subsequente clivagem oxidativa do diol **64**, empregando-se NaIO₄ em THF/H₂O, forneceu o aldeído enantiopuro **53** em 86% de rendimento.

Apesar de já possuímos tanto os fosfonatos **55a** e **56**, bem como o aldeído **53**, a primeira tentativa de preparação dos enoatos **58** e **59** desejados foi utilizando um procedimento descrito por Takano e colaboradores,³⁵ o qual

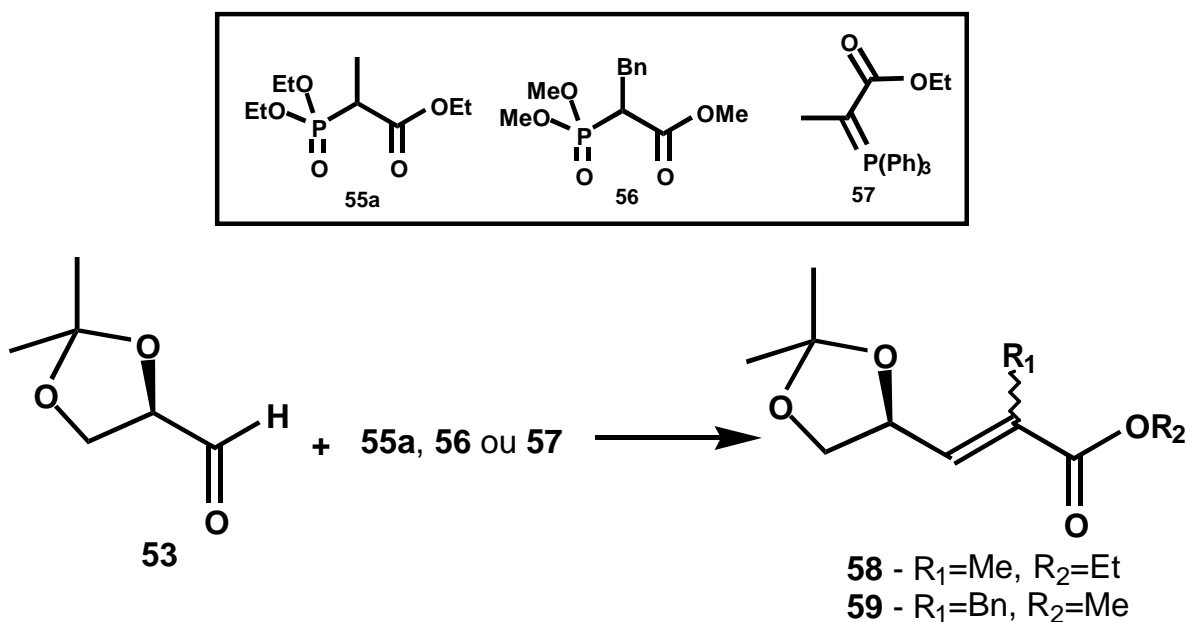
proporcionaria uma etapa a menos em nossa estratégia original. Takano preparou o enoato **58** com uma relação E/Z de 3:2 a partir do D-(+)-manitol diprotetido **64**, diretamente, sem isolar o aldeído **53** gerado como intermediário. A utilização deste procedimento, no entanto, não se mostrou reproduzível uma vez que não foram alcançados rendimentos superiores a 6% tanto para o fosfonato **55a**, quanto para o **56** (Esquema 14),

Esquema 14: Formação dos enoatos **58** e **59** a partir do manitol diprotetido **64**.



Diante dos baixos rendimentos obtidos passamos a investigar algumas outras condições reacionais disponíveis na literatura,³⁶⁻³⁹ para estabelecermos as melhores condições de formação dos enoatos **58** e **59** desejados, como podemos ver no esquema 15, Tabela 1 abaixo:

Esquema 15, Tabela 1: Condições reacionais para preparação dos enoatos **58** e **59**.



Entrada	Fosfonato ou fosforano	Condições reacionais solv./tempo/temperatura	Enoato	Rend (%) ^a	E:Z ^b
1 ³⁶	56	sol. K ₂ CO ₃ /48h/t.a.	59	23	2:1
2 ³⁷	57	MeOH/2h/0°C	58	68	24:1
3 ³⁸	55a	KO ^t Bu/THF/1h/-78°C	X	---	---
4 ³⁸	56	KO ^t Bu /THF/1h/-78°C	X	---	---
5 ³⁹	55a	NaH/THF/1h/-78°C->t.a.	58	61	1,0:1,3
6 ³⁹	56	NaH/THF/1h/-78°C->t.a.	59	68	1,8:1,0

a) rendimentos calculados após purificação em coluna cromatográfica de gel de sílica. b) relação medida por RMN-¹³C quantitativo.

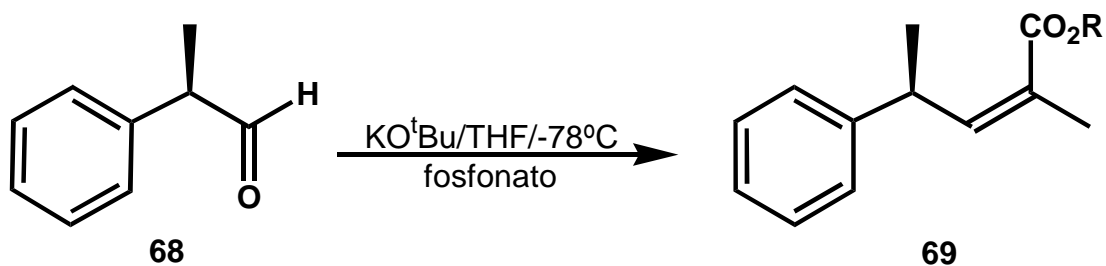
Como mostrado no esquema 15, Tabela 1, utilizamos um experimental que já havia sido usado em nosso grupo, para sintetizar vários outros tipos de enoatos γ -oxigenados (tabela 1, entrada 1); uma vez que este tipo de reação é realizada em meio aquoso ela é bastante vantajosa, pois cuidados especiais na manipulação não são necessários. No entanto, os rendimentos

químicos mostraram-se baixos, inviabilizando a utilização deste experimental para a obtenção dos enoatos desejados.

Partimos, então, para a utilização do fosforano **57** e o aldeído **53** (tabela1, entrada 2) através de uma reação de Wittig em metanol a 0°C, a qual forneceu o enoato **58** em 68% de rendimento, no entanto com uma relação E/Z de 24/1 o que não nos oferecia quantidades apreciáveis do enoato Z-**58** para que pudéssemos estudar a influência da geometria do enoato na diastereosseletividade da adição.

Na tentativa de se obter o enoatos Z-**58** e Z-**59** fizemos uso de um experimental descrito por Kishi e colaboradores,³⁸ onde estes utilizaram KO^tBu (terbutóxido de potássio) na etapa de desprotonação do fosfonato (Esquema 16, Tabela 2).

Esquema 16, Tabela 2: Condições de obtenção de enoatos de geometria Z usada por Kishi.



Fosfonato	Z/E
(EtO) ₂ P(O)CH(Me)CO ₂ Et	60 : 40
(Pr ^t O) ₂ P(O)CH(Me)CO ₂ Pr ^t	5 : 95
(Pr ^t O) ₂ P(O)CH(Me)CO ₂ Et	10 : 90
MeO) ₂ P(O)CH(Me)CO ₂ Et	90 : 10
(MeO) ₂ P(O)CH(Me)CO ₂ Me	95 : 5

Nestas condições os autores sugerem que substituintes menos volumosos na porção éster dos fosfonatos, favorecem a formação de enoatos de geometria Z. Utilizando, então, os fosfonatos **55a** e **56** e as condições de Kishi, em nosso caso, os enoatos desejados não se formaram; observamos somente uma mistura complexa de produtos de degradação (tabela 1, entradas 3 e 4).

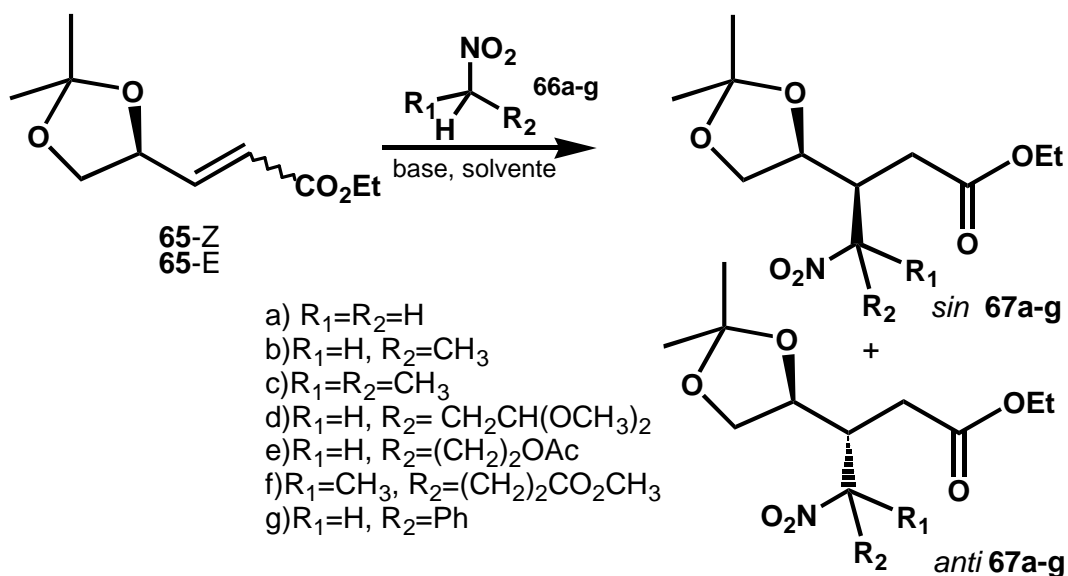
Realizamos uma outra tentativa de se obter os enoatos **58** e **59**, desta vez com sucesso. Utilizando-se NaH na etapa de desprotonação dos fosfonatos **55a** e **56**, em THF seco a -78°C , seguida da adição do aldeído **53**. Desta forma, ao usarmos o fosfonato **55a**, obtivemos o enoato α metilado **58** em 61% de rendimento, como uma mistura de isômeros E/Z na razão de 1,0/ 1,3 (tabela 1, entrada 5). Esta mistura, posteriormente, foi facilmente separada em coluna cromatográfica, de gel de sílica do tipo *flash*, obtendo-se assim os enoatos Z-**58** e E-**58**, isoladamente. Os dados espectroscópicos e de $[\alpha]_D$ destas substâncias estão totalmente de acordo com a literatura³². As mesmas condições reacionais foram empregadas para o fosfonato benzilado **56**. Desse modo, o enoato **59** foi obtido em 68% de rendimento, como uma mistura de isomêros E/Z na razão de 1,8/ 1,0 (Entrada 6). Esta mistura de enoatos, contrariamente à mistura de enoatos metilados **58**, não pôde ser separada, tanto por cromatografia em coluna de gel de sílica como por CLAE.

Com os enoatos Z-58a, E-58a e 59(E/Z-1,8/1,0) em mãos, iniciamos a investigação da adição conjugada de nitrometano.

IV.2- ADIÇÃO DIASTEREOSSELETIVA DE NITROMETANO AOS ENOATOS 58 E 59.

Primeiramente serão mostrados, de maneira resumida, os resultados obtidos na adição de Michael de diversos nitroderivados a enoatos γ -oxigenados enantiopuros **65** derivados do (*R*)-gliceraldeído acetonídeo **53**^{31b} (Esquema 17, Tabela 3). Esta adição foi amplamente estudada pelo nosso grupo de pesquisa,³¹ e foi o ponto de partida na concepção do estudo da reatividade e seletividade da adição de Michael de nitrometano aos enoatos α alquilados **58** e **59**.

Esquema 17, Tabela 3: Adição diastereosseletiva dos nitroderivados **66a-g** aos enoatos **65-Z** e **65-E**.



Entrada	65	66	base ^a /solv./ tempo (h)	Rend (%) ^b	<i>sin</i> -67/ <i>anti</i> -67	ed. ^c (%)
1	Z ou E	66a	0.1eq.TBAF/THF/4	71	95:5	90
2	Z	66a	1.0eq.DBU/CH ₃ CN/4	70	90:10	80
3	Z	66b	1.0eq.DBU/CH ₃ CN/4	70	95: 5	90
4	Z	66b	0.1eq.TBAF/THF/4	75	95: 5	90

5	E	66b	1.0eq.DBU/CH ₃ CN/4	65	75:25	50
6	E	66b	0.1eq.TBAF/THF/4	65	75:25	50
7	Z	66c	1.0eq.DBU/CH ₃ CN/4	70	97:3	94
8	Z	66c	0.2eq.TBAF/THF/4	80	97:3	94
9	E	66c^d	1.0eq.DBU/CH ₃ CN/4)	68	50:50	0
10	Z	66d	0.1eq.TBAF/THF/4	77	97:3	94
11	E	66d	0.2eq.TBAF/THF/4	70	67:33	34
12	Z	65e	0.1eq.TBAF/THF/4	63	96:4	92
13	Z	66f	0.2eq.TBAF/THF/4	80	100:0 ^e	100
14	E	66f	1.0eq.DBU/CH ₃ CN/4	70	47:53	6
15	Z	66g	0.1eq.TBAF/THF/12	62	90:10	80
16	E	66g	0.1eq.TBAF/THF/12	60	90:10	80
17	Z	66g	1.0eq.DBU/CH ₃ CN/4/	67	90:10	80
18	E	66g	1.0eq.DBU/CH ₃ CN/4	65	90:10	80

a) Outras bases tais como: TMAF em DMSO e KF suportado em alumina/THF foram também usadas. Rendimentos e *e.d.* similares foram observados. b) Após purificação em cromatografia em coluna. c) medido em RMN-¹³C quantitativo e/ou CLAE. d) Foi usado éster metílico. e) Somente o isômero *sin* foi detectado no espectro de ¹³C-RMN.

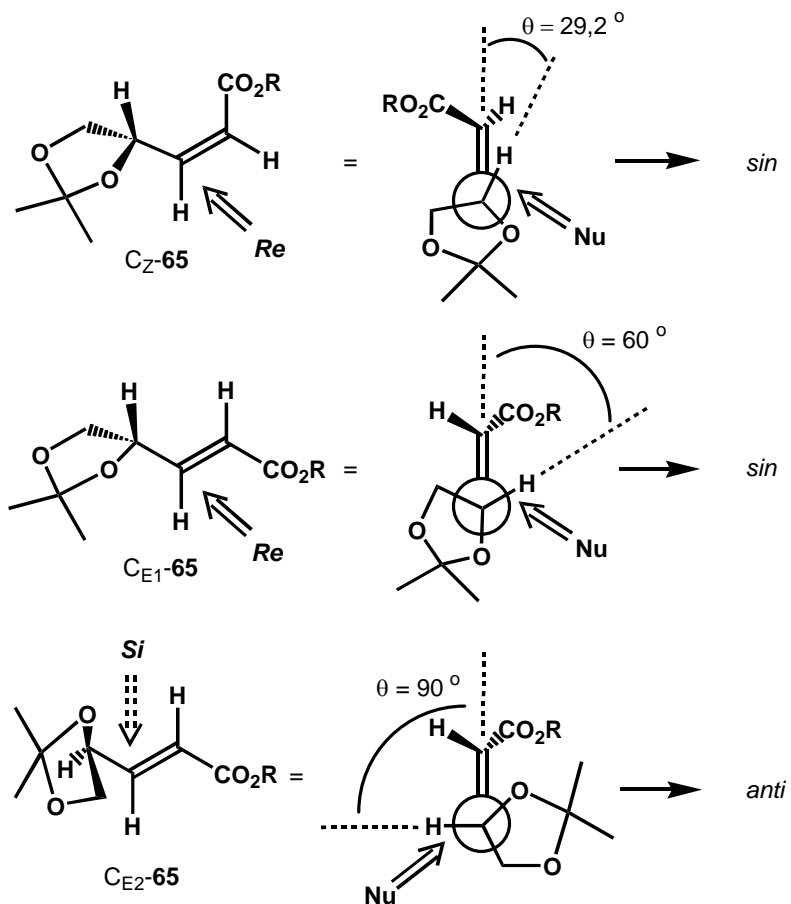
Analisando a tabela 2, observa-se que uma diastereosseletividade *sin* sempre foi obtida, independente da base empregada. Um outro fato altamente relevante é a influência da geometria do enoato **65** na diastereosseleção da adição. O enoato Z-**65** se mostrou sempre altamente *sin* seletivo (Entradas 1,2,3,4,7,8,10,12,13,15 e 17), ao contrário do enoato E-**65** em que a magnitude da seletividade se mostrou dependente do nitroderivado empregado (Entradas 1,5,6,9,11,14,16 e 18).

Um outro ponto a ser destacado, é a alta seletividade *sin* conseguida tanto para o enoato Z-**65** quanto para o E-**65** quando nitrometano **66a** e fenilnitrometano **66g** foram empregados como nucleófilos (Entradas 1,15-18),

mostrando que para esses experimentos a adição não foi dependente da geometria do enoato.

A preferencial seletividade *sin* foi racionalizada utilizando-se modelos de estados de transição baseados nas conformações mais estáveis C_Z-**65**, C_{E1}-**65** e C_{E2}-**65** adotadas pelos enoatos γ -oxigenados usados (Esquema 18). Estas conformações menos energéticas foram estabelecidas por Casas e colaboradores através de cálculos semiempíricos (AM1).⁴⁰ Desse modo, para o enoato **65-Z** a conformação mais estável seria a C_Z-**65**, onde a aproximação do nucleófilo pela face *Re* menos impedida nos levaria ao produto de configuração relativa *sin*. Já para o enoato **65-E**, os cálculos teóricos apontaram para os dois confôrmeros preferenciais C_{E1}-**65** e C_{E2}-**65** que são praticamente isoenergéticos, onde, o confôrmero C_{E1}-**65** leva a um produto de configuração relativa *sin* e o confôrmero C_{E2}-**65** leva a um produto de configuração relativa *anti*, o que explica a perda de diastereosseletividade *sin* observada na adição ao enoato **65-E** (Entradas 5,6,9,11 e 14 da tabela 3, pág. 33).

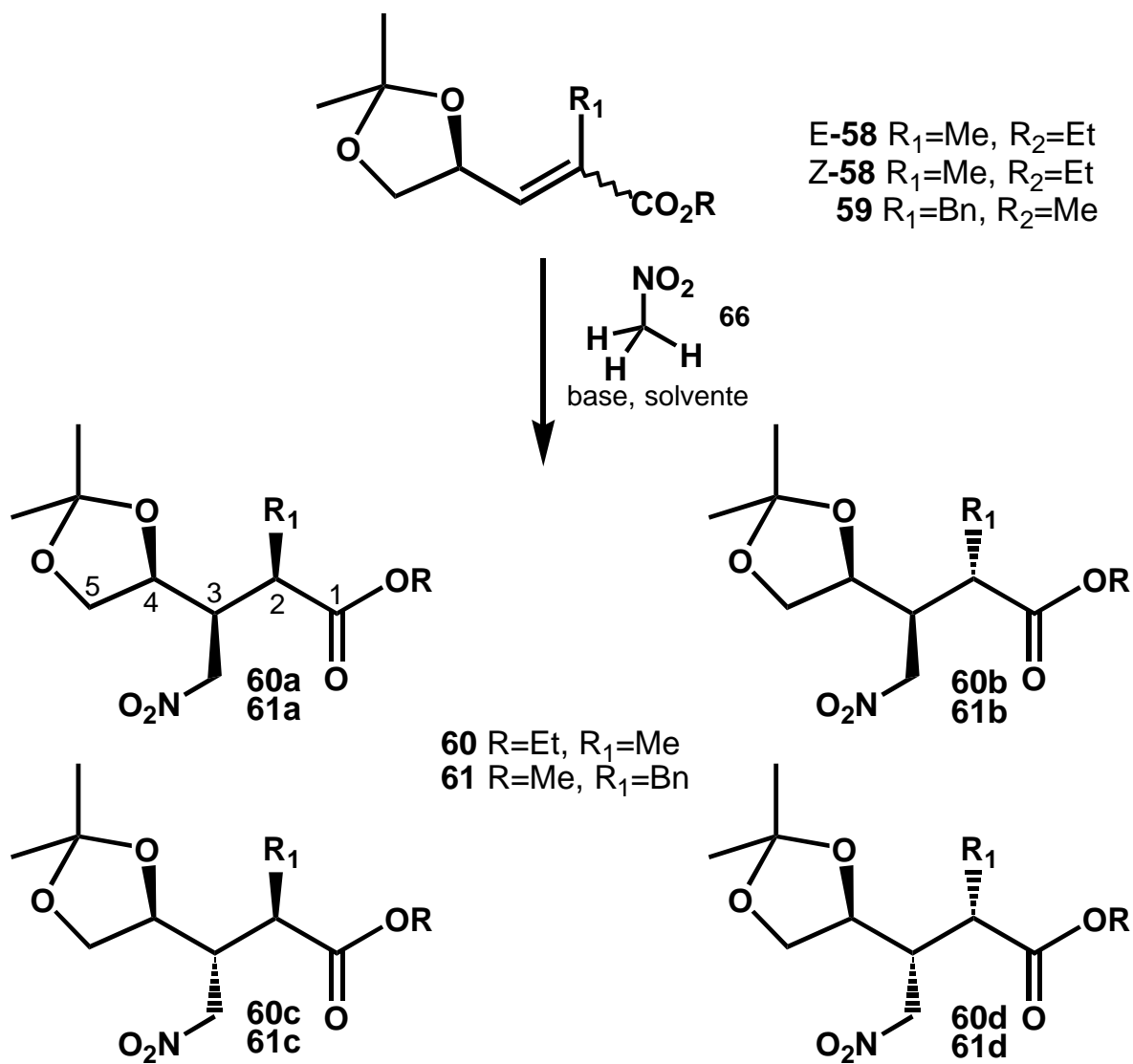
Esquema 18: Conformações preferenciais propostas os enoatos **65-Z** e **65-E** e suas diferenciações π -faciais.



Baseados nos resultados apresentados acima, imaginamos que a adição conjugada de nitroalcanos a enoatos, agora α alquilados (**Z-58**, **E-58** e **59**), teria um perfil semelhante. Desta forma realizamos diversos experimentos de adição aos enoatos **Z-58**, **E-58** e **59** por nós sintetizados, a fim de estabelecermos não só as condições reacionais ótimas para um melhor rendimento químico da adição, como também observarmos o nível de diastereosseleção frente ao nitrometano. Utilizamos nessas adições o mesmo procedimento já descrito anteriormente, utilizando TBAF. 3 H₂O ou DBU como base para gerar o nitronato,

que atua como nucleófilo, no meio reacional. Os resultados destas adições estão sumarizadas no esquema 19, Tabela 4, a seguir

Esquema 19, Tabela 4: Adição de nitrometano aos enoatos E-58, Z-58 e 59.



Entrada	Enoato	Nitroalcano	Condições	Rend. (%) ^a	Sin:Anti em C3 ^b
1	59	CH ₃ NO ₂	TBAF 0,1 eq./THF/50°C/2h.	62	c
2	59	CH ₃ NO ₂	TBAF 0,5 eq./THF/t.a./20h.	75	90:10
3	59	CH ₃ NO ₂	TBAF 1 eq./THF/t.a./12h.	65	90:10
4	59	CH ₃ NO ₂	TBAF 1 eq./THF/t.a./20h.	93	90:10

5	59	CH ₃ NO ₂	DBU 1 eq./CH ₃ CN/t.a./4d.	41	> 95:5
6	59	(CH ₃) ₂ CHNO ₂	DBU 1 eq./CH ₃ CN/t.a./4d.	-----	-----
7	E-58	CH ₃ NO ₂	TBAF 1 eq./THF/t.a./7h.	56	75:25
8	E-58	CH ₃ NO ₂	TBAF 1 eq./THF/t.a./20h.	54	75:25
9	Z-58	CH ₃ NO ₂	TBAF 1 eq./THF/t.a./4h.	76	> 95:5
10	Z-58	CH ₃ CH ₂ NO ₂	DBU 1 eq./CH ₃ CN/t.a./5d.	-----	-----

a) Rendimentos obtidos após purificação. b) Relações medidas em RMN-¹³C. c) Houve a formação dos quatro possíveis diastereoisômeros, os quais não tiveram suas relações estereoquímicas estabelecidas.

A adição de nitrometano **66a** ao enoato α benzilado **59** foi inicialmente realizada nas mesmas condições já estabelecidas em nosso grupo, usando-se 0,1 eq. de TBAF em THF a temperatura ambiente (entrada 1, tabela 3 pág. 33), tais condições não se mostraram eficientes, já que não foi formado produto em quantidades apreciáveis. O meio reacional foi, então, aquecido a 50⁰C por 2 horas e obtivemos um produto, que através da análise de RMN de ¹H e de ¹³C constatamos ser uma mistura dos quatro possíveis diastereoisômeros da adição conjugada, não sendo observada nenhum tipo de adição 1,2 (entrada 1, tabela 4). Ficou evidenciado, assim, que embora as condições mais energéticas tenham levado a formação de produtos, tais condições não foram seletivas. Deste modo partimos para utilização de quantidades maiores de base e, conseqüentemente, do nucleófilo, à temperatura ambiente.¹

¹ * as atribuições destas configurações foram propostas baseados na experiência do nosso grupo de pesquisa no assinalamento dos adutos similares (**67a-g**, esquema 17, pág. 32) por RMN de ¹H e ¹³C.^{31b} Adiante no item IV.5 veremos que essas atribuições estereoquímicas puderam ser inequivocamente confirmadas por correlação química com as respectivas γ -butirolactonas, as quais, tiveram suas configurações relativas e absolutas determinadas.

As entradas de 2 a 4 mostram que ao utilizarmos concentrações mais elevadas de TBAF, um tempo reacional maior e temperatura ambiente; obtivemos um rendimento químico melhor, de um produto, cujos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , mostraram constituir-se de uma mistura dos quatro possíveis diastereoisômeros da adição 1,4 (esquema 19, pág. 36). Esta mistura, porém, apresentava uma relação estereoisomérica bastante enriquecida de dois dos diastereoisômeros, a qual foi atribuída uma estereoseletividade *sin* 90:10 entre os carbonos C3 e C4 e uma natureza epimérica ao nível do carbono C2 (veja isômeros **61a** e **61b** pág. 36). Apesar de não termos conseguido isolar os produtos minoritários em sua forma pura, atribuímos uma configuração *anti* entre C3 e C4 com uma relação epimérica no carbono α carbonila, (veja isômeros **61c** e **61d** pág. 36), uma vez que os dois outros estereoisômeros dos quatro possíveis, tiveram suas estereoquímicas inambigüamente determinadas.

Na entrada 5 verificamos que ao utilizarmos DBU como base, houve um significativo aumento da diastereosseletividade *sin* passando-se a ter uma relação *sin:anti* superior a 95:5, muito embora tenha ocorrido uma diminuição do rendimento químico.

Na tentativa de observarmos o comportamento do enoato α benzilado **59** na presença de nitronatos mais volumosos, o que levaria a uma maior diversidade estrutural dos nitroadutos obtidos, a adição de 2-nitropropano foi realizada utilizando DBU/ CH_3CN , um sistema que é descrito na literatura como próprio para sistemas impedidos⁴¹ (entrada 6). Nestas condições experimentais não foi observada a formação de produtos, o que indica uma menor reatividade do enoato α benzilado **59** se comparado ao enoato não substituído em α **65** (esquema 17 pág. 32).

O bom nível de diastereosseleção apresentada pela mistura E/Z do enoato α benzilado **59**, frente a adição do nitrometano nos levou a acreditar em uma independência da geometria do enoato na seletividade da reação de adição, embora não tenhamos condições de afirmar que este perfil se manterá para a adição de outros nitroderivados, uma vez que um nitroalcano mais volumoso não se mostrou reativo nas condições experimentais empregadas.

Passamos, então, a investigar as adições aos enoatos E-**58** e Z-**58**, separadamente. O perfil reacional em termos de diastereosseleção apresentou-se de forma semelhante àquela do enoato α benzilado **59**, ou seja, foram obtidos somente produtos de adição 1,4, com uma predominância de dois produtos de diastereosseletividade atribuída *sin* entre os carbonos C3 e C4 e uma relação epimérica no carbono C2. O grau da diastereosseleção, no entanto, foi bastante distinto para os dois enoatos. Assim, pôde-se observar que o enoato E-**58** (entradas 7 e 8) apresentou uma diastereosseletividade *sin* consideravelmente menor (50% de e.d.) aliada a uma menor reatividade, se comparado ao enoato Z-**58** (entrada 9), que apresentou um e.d. superior a 90% e um rendimento químico na ordem de 75%. Os dois isômeros minoritários, que também não puderam ser isolados em sua forma pura como veremos adiante, foram tomados como uma mistura epimérica no carbono α à carbonila com uma estereoquímica *anti* entre C3 e C4, já que os majoritários tiveram suas estereoquímicas confirmadas como veremos no item IV.5.

Uma outra tentativa de observarmos o comportamento dos enoatos α alquilados frente a um nitroalcano de maior volume foi realizada. Desse modo ao submetemos o acceptor Z-**58**, já que este se mostrou mais reativo, à condições de

adição, utilizando nitroetano **66b** em DBU/CH₃CN para gerar o nitronato, não foi produzido o aduto esperado (Entrada 10).

Similarmente ao enoato α benzilado **59**, os enoatos α metilados Z-**58** e E-**58** mostraram-se não reativos frente a um nitroalcano de maior volume, se comparados ao enoato não substituído em α **65** (esquema 17). No entanto, ficou evidente que os enoatos α metilados, contrariamente ao enoato **59**, apresentaram uma dependência do nível da seletividade com a sua geometria.

Foi medido o $[\alpha]_D$ dos enoatos Z-**58** e E-**58**, não reagidos, isolados das reações de adição, a fim de investigarmos a integridade do centro estereogênico em γ destes enoatos, no meio reacional usados nas reações de adição, os valores de α_D obtidos foram totalmente condizentes com os descritos na literatura.³²

Para obtermos cada nitroaduto, isoladamente, o que facilitaria a determinação da configuração relativa dos mesmos, passamos a investigar a sua separação. Para a mistura de adutos α benzilados **61**, utilizamos tanto cromatografia em coluna de gel de sílica, como cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), entretanto, não conseguimos condições para a separação.

Já para os adutos α metilados **60** tentamos, primeiramente, a separação da mistura, oriunda da reação de adição ao enoato E-**58** que foi menos seletiva (Entradas 7 e 8), o que nos levaria a obter os quatro nitroadutos separadamente. No entanto, ao submetermos esta mistura a condições de separação em coluna cromatográfica de gel de sílica, não foi possível separar totalmente a mistura dos quatro diastereoisômeros, uma vez que os adutos minoritários **60c** e **60d** (pág. 36) considerados de configuração *anti* entre C3 e C4,

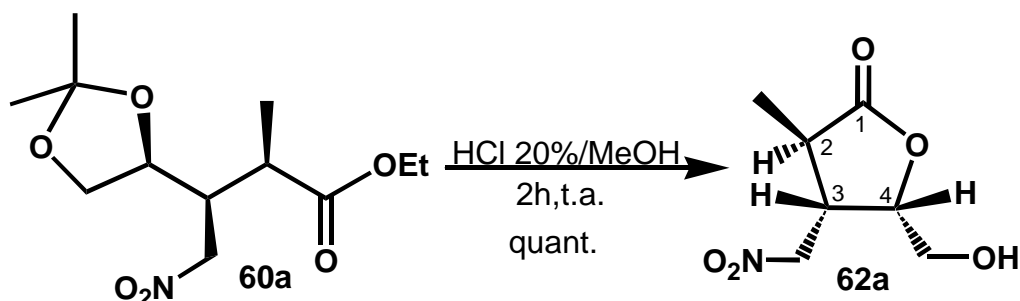
apresentaram o mesmo rf de um dos adutos de configuração *sin*. Passamos, então a tentar separação da mistura de adutos **60**, oriunda da reação de adição ao enoato **Z-58** que se mostrou mais seletiva (Entrada 9), não apresentando quantidades apreciáveis dos adutos de configuração *anti*. Assim, foram facilmente obtidos os adutos **60a** e **60b**, através da cromatografia em coluna de gel de sílica,

IV.3- LACTONIZAÇÃO DOS ADUTOS **60a**, **60b** E **61**.

Após termos obtido, isoladamente, os adutos α metilados **60a** e **60b** e a mistura de α benzilados **61**, necessitávamos determinar inequivocamente qual era a natureza da diastereosseleção obtida. Porém, devido a grande liberdade conformacional destes adutos acíclicos e estes serem óleos viscosos, técnicas de elucidação estrutural como NOE ou cristalografia de raios-X, não puderam ser empregadas para estas substâncias.

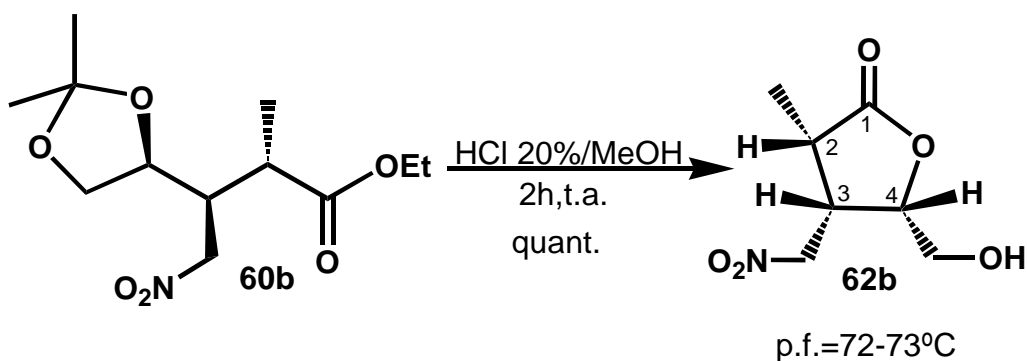
Passamos, então, a etapa de lactonização dos adutos, uma vez que as γ -butirolactonas, além de se constituírem em um dos nossos objetivos, apresentam uma rigidez conformacional maior, e ainda, pela possibilidade destas se apresentarem na forma sólida. De posse das γ -butirolactonas teríamos condições maiores de determinação das suas configurações relativas e por conseguinte, por correlação química, a natureza da diastereosseleção nos adutos obtidos. Assim, ao usarmos para o aduto **60a** uma solução de HCl 20% em metanol a temperatura ambiente, ocorreu a desproteção grupo cetal do aduto e a subsequente lactonização,^{31a} obtendo-se a γ -butirolactona **62a** como um óleo extremamente viscoso ligeiramente amarelado (Esquema 20).

Esquema 20: Transformação do aduto **60a** na γ -butirolactona **62a**.



Utilizamos o mesmo procedimento descrito acima, para obtermos a γ -butirolactona **62b** como um sólido branco recristalizado em CHCl_3 com p.f.= 72-73°C, a partir do aduto **60b** (Esquema 21).

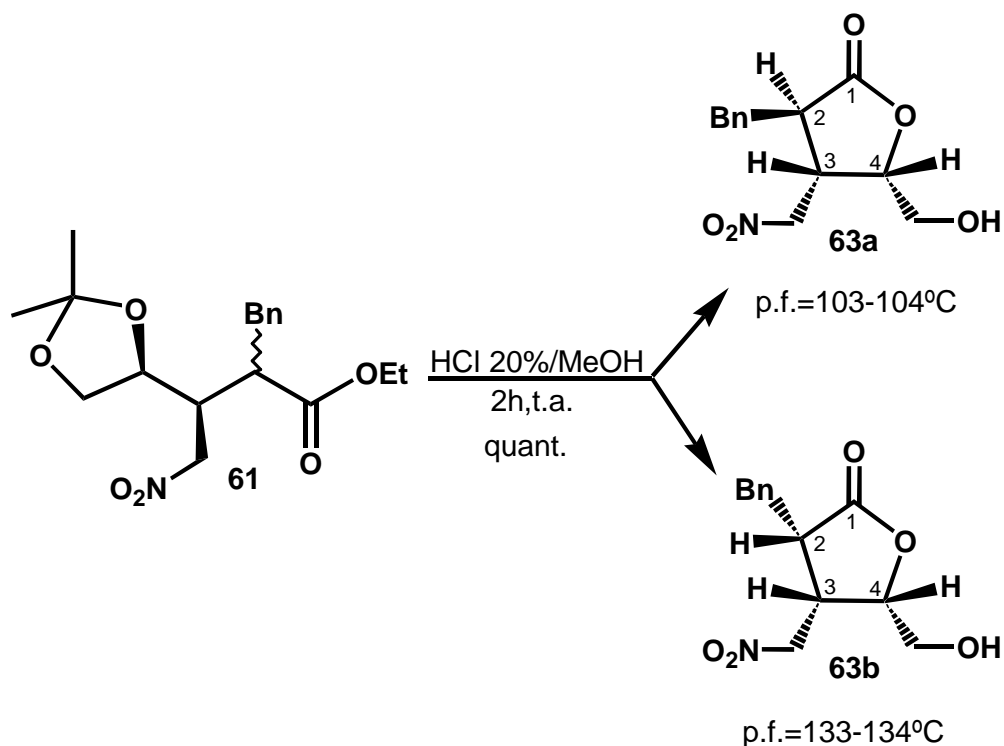
Esquema 21: Transformação do aduto **60b** na γ -butirolactona **62b**.



A mistura de adutos **61** foi submetida as mesmas condições de lactonização já descritas, o que nos forneceu a correspondente mistura de lactonas **63** em rendimentos quantitativos. Esta mistura foi, então, separada através de coluna cromatográfica de gel de sílica, obtendo-se assim a γ -butirolactona **63a**

menos polar na forma de um sólido branco, recristalizado em CHCl_3 e com ponto de fusão de $103\text{-}104^\circ\text{C}$. A lactona **63b** mais polar, igualmente obtida como um sólido branco e recristalizado em CHCl_3 , apresentando p.f.= $133\text{-}134^\circ\text{C}$ (Esquema 22).

Esquema 22: Transformação do aduto **61** nas γ -butirolactonas **63a** e **6b**.



Não foram detectadas as γ -butirolactonas oriundas da lactonização dos adutos **61c** e **61d** (esquema 19, pág. 36), já que estes adutos se apresentavam na mistura em pequenas proporções.

IV.4- DETERMINAÇÃO DA ESTEREOQUÍMICA RELATIVA E ABSOLUTA DAS γ -BUTIROLACTONAS **62a**, **62b**, **63a** E **63b**.

A fim de determinarmos a estereoquímica relativa e absoluta das γ -butirolactonas trissubstituídas sintetizadas, e por conseguinte dos adutos que lhes deram origem, recorreremos a literatura em busca de possíveis exemplos que estabelecessem uma relação direta, entre as constantes de acoplamento e a estereoquímica relativa deste tipo de lactona, uma vez que esta correlação é amplamente descrita para sistemas dissustituídos.^{42,43} No entanto, para γ -butirolactonas trissubstituídas não encontramos na literatura, tais correlações que pudessem ser usadas.

Nosso interesse nestas correlações foi motivado pelo fato de que as constantes de acoplamento observadas entre os hidrogênios ligados diretamente ao anel lactônico nas γ -butirolactonas **62a** e **63a**, mostraram magnitudes bastante parecidas. Assim, na γ -butirolactona **62a** observamos $J_{H_2,H_3} = 11,7\text{Hz}$ e $J_{H_3,H_4} = 8,1\text{Hz}$, enquanto que para a γ -butirolactona **63a** essas constantes foram $J_{H_2,H_3} = 11,0\text{Hz}$ e $J_{H_3,H_4} = 8,0\text{Hz}$, o que nos fez pensar que estas duas substâncias pudessem ter a mesma estereoquímica relativa. Mais do que semelhança nas constantes de acoplamento, os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C destas γ -lactonas também apresentaram deslocamentos químicos dos seus hidrogênios e carbonos correspondentes bastantes parecidos, o que corroborava a idéia de termos em mãos γ -lactonas idênticas quanto a sua estereoquímica relativa.

Para as γ -butirolactonas **62b** e **63b**, não pudemos estabelecer uma comparação entre as constantes de acoplamento dos hidrogênios ligados ao anel,

devido a complexidade dos seus espectros de RMN de ^1H . Entretanto, os deslocamentos químicos tanto destes espectros quanto dos espectros de ^{13}C , também eram bastante semelhantes indicando que estávamos diante de γ -butirolactas idênticas quanto a sua estereoquímica relativa.

Como foi dito antes, não encontramos faixas padrões de constantes de acoplamento na literatura que pudessem ser comparados com os J das γ -butirolactonas **62a**, **62b**, **63a** e **63b**, mostrando assim a dificuldade em se estabelecer as relações estereoquímicas em sistemas γ -butirolactônicos trissubstituídos. Entretanto, tem sido utilizadas para este fim, várias outras maneiras para se estabelecer as relações estereoquímicas deste tipo de substância, o que inclui experimentos de NOE, correlação química com substâncias conhecidas e cristalografia de raio-X.⁴⁴

Ao constatarmos tal fato, tentamos utilizar estas técnicas para estabelecermos de maneira inequívoca as estereoquímicas relativas e absolutas das nossas γ -butirolactonas **62a**, **62b**, **63a** e **63b**. Primeiramente alguns experimentos de NOE foram tentados, no entanto, apesar dos esforços, limitações de ordem operacional inviabilizam a utilização desta técnica em nosso trabalho.

Paralelamente, as γ -butirolactonas **62b**, **63a** e **63b** por serem sólidos cristalinos foram enviadas para análise cristalográfica de raio-X.⁴⁵ Esta técnica foi possível ser aplicada ao cristais das γ -butirolactonas **62b** e **63a**.

Assim, verificou-se que a γ -butirolactona **62b** apresentava uma configuração relativa *cis* tanto entre os carbonos C2 e C3 quanto entre C3 e C4 (Figura 4). Uma vez que o centro estereogênico do carbono C4 tem a configuração absoluta (S), conhecida em virtude deste centro ser oriundo da matéria-prima

natural usada, confirmando-se, assim, as configurações absolutas também para os centros C2 (S) e C3 (S).

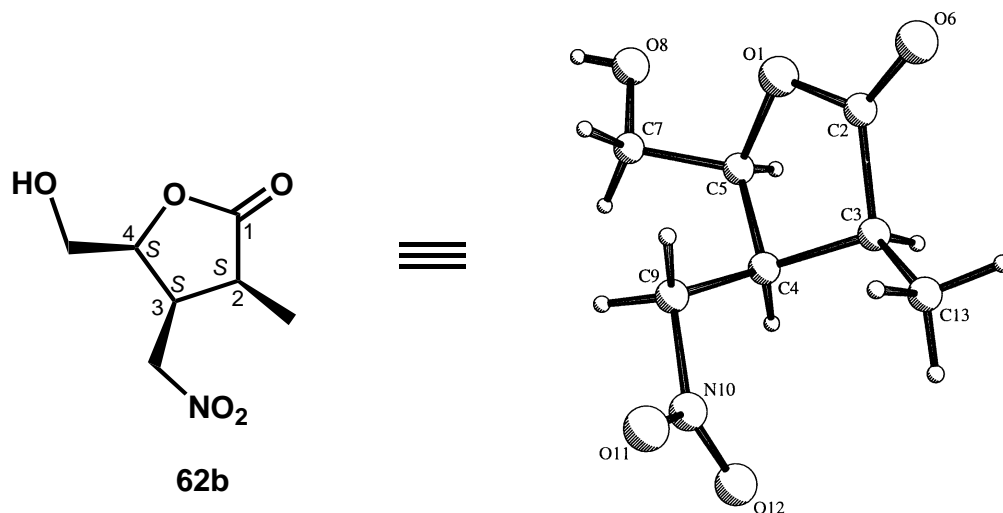


Figura 4: Raio-X da γ -butirolactona **62b**.

Já para a γ -butirolactona **63a**, observou-se uma configuração relativa *trans* entre os carbonos C2 e C3 e *cis* entre C3 e C4 (Fig. 5). Assim, ficou estabelecida a configuração absoluta para os centros estereogênicos desta lactona como sendo: C2 (R), C3 (S) e C4(S).

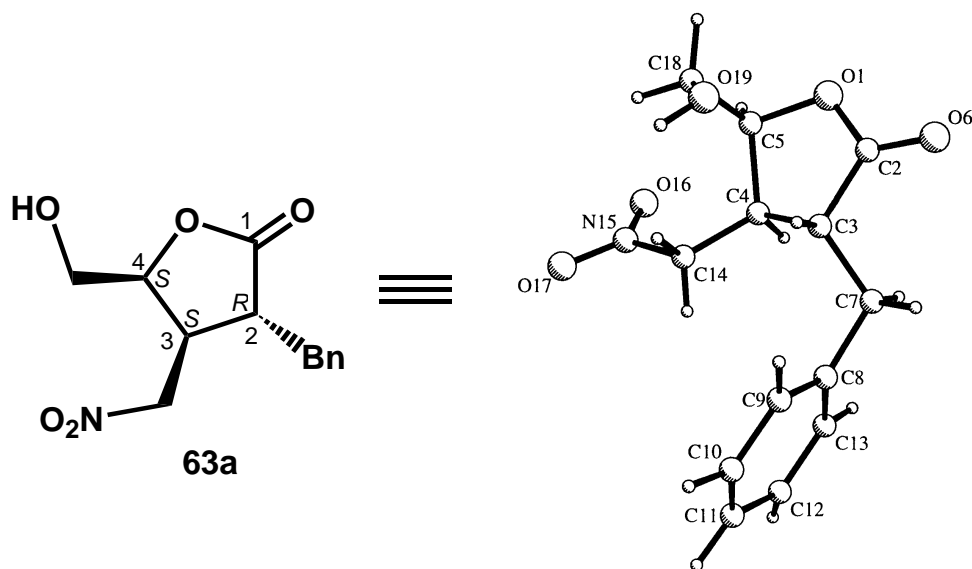
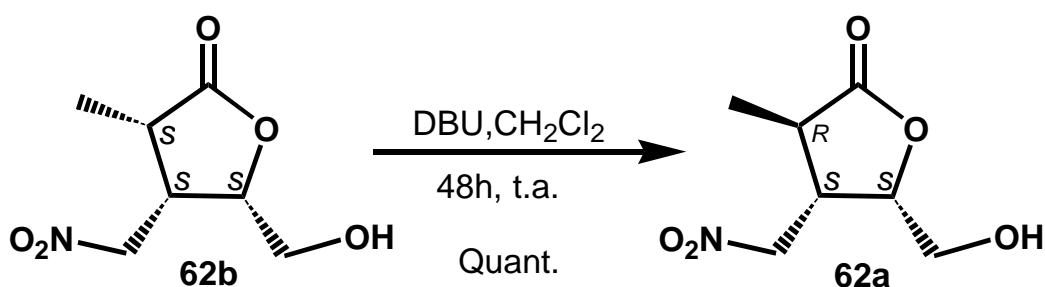


Figura 5: Raio-X da γ -butirolactona **63a**.

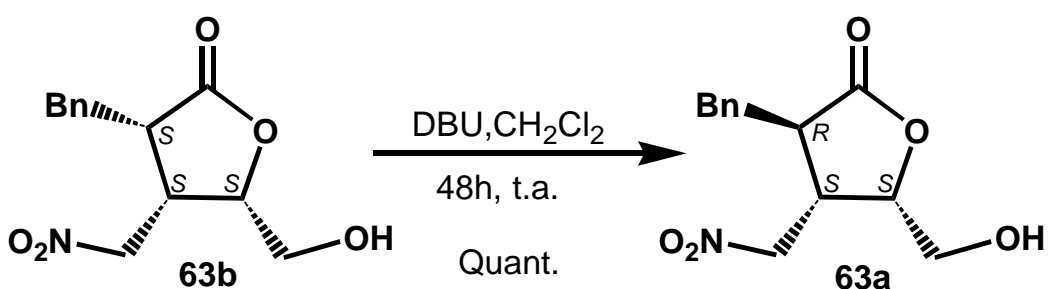
Faltava, agora, estabelecermos as configurações relativas das γ -butirolactonas **62a** e **63b**, para as quais não foi possível obter o raio-X. Baseados na informação de que a γ -butirolactona **62b**, apresentou no raio-X, uma configuração toda *cis* entre os centros estereogênicos do anel γ -lactônico, sendo esta configuração a mais tensionada dentre as possíveis para estes sistemas; e supondo-se que a γ -butirolactona **62a** fosse o epímero em C2, termodinamicamente mais estável da γ -butirolactona **62b**. Submetemos **62b** de configuração conhecida, à condições de epimerização em DBU/CH₂Cl₂,⁷ a fim de obtermos **62a** através da epimerização no centro estereogênico α carbonila (Esquema 23). O produto isolado, em rendimentos quantitativos, apresentou dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C bem como o $[\alpha]_D$, condizentes com a γ -butirolactona **62a**, obtida pela lactonização do aduto **60a**, para a qual pôde ser atribuída de maneira inequívoca, uma configuração relativa *trans* entre os carbonos C2 e C3 e *cis* entre C3 e C4, e conseqüentemente uma configuração absoluta dos centros estereogênicos (C2 (*R*), C3 (*S*) e C4 (*S*)).

Esquema 23: transformação da γ -butirolactona **62b** na **62a**.



Como achávamos que a γ -butirolactona **63b** possuía a mesma estereoquímica relativa *cis-cis* da γ -butirolactona **62b**, submetemos **63b** as mesmas condições de epimerização já descritas (Esquema 24). Assim, obtivemos um produto que apresentou dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C bem como o $[\alpha]_D$, condizentes com a γ -butirolactona **63a**, a qual teve suas configurações relativa e absoluta determinada por raio-X.

Esquema 24: Transformação da γ -butirolactona **63b** na **63a**.



Pode ser confirmada para a γ -butirolactona **63b** uma relação *cis* tanto entre os carbonos C2 e C3 quanto para C3 e C4, conseqüentemente foram estabelecidas as configurações absolutas para os centros estereogênicos C2 (S), C3 (S) e C4 (S).

IV.5- ATRIBUIÇÃO DAS CONFIGURAÇÕES RELATIVAS DOS ADUTOS 60a, 60b E 61, A PARTIR DE SUAS RESPECTIVAS γ -BUTIROLACTONAS 62a, 62b, 63a E 63b.

Como visto no ítem anterior, através de raio-X e correlação química foi possível estabelecer as configurações relativas e absolutas, para as γ -butirolactonas **62a**, **62b**, **63a** e **63b**. Como estas γ -lactonas foram originadas a partir dos adutos majoritários obtidos na reação de Michael diastereosseletiva, e a lactonização não alterou a natureza dos centros estereogênicos das moléculas, foi possível usar esta informação para atribuir aos adutos as suas configurações relativas e absolutas. Assim, baseados no fato de que a γ -butirolactona **62a** foi originada a partir do aduto **60a** (Esquema 25), pôde-se ser conferida a este aduto uma estereoquímica relativa *sin* tanto entre os carbonos C2 e C3 quanto entre C3 e C4, sendo a configuração absoluta para os seus centros quirais definidos como (R) C2, (S) C3 e (S).

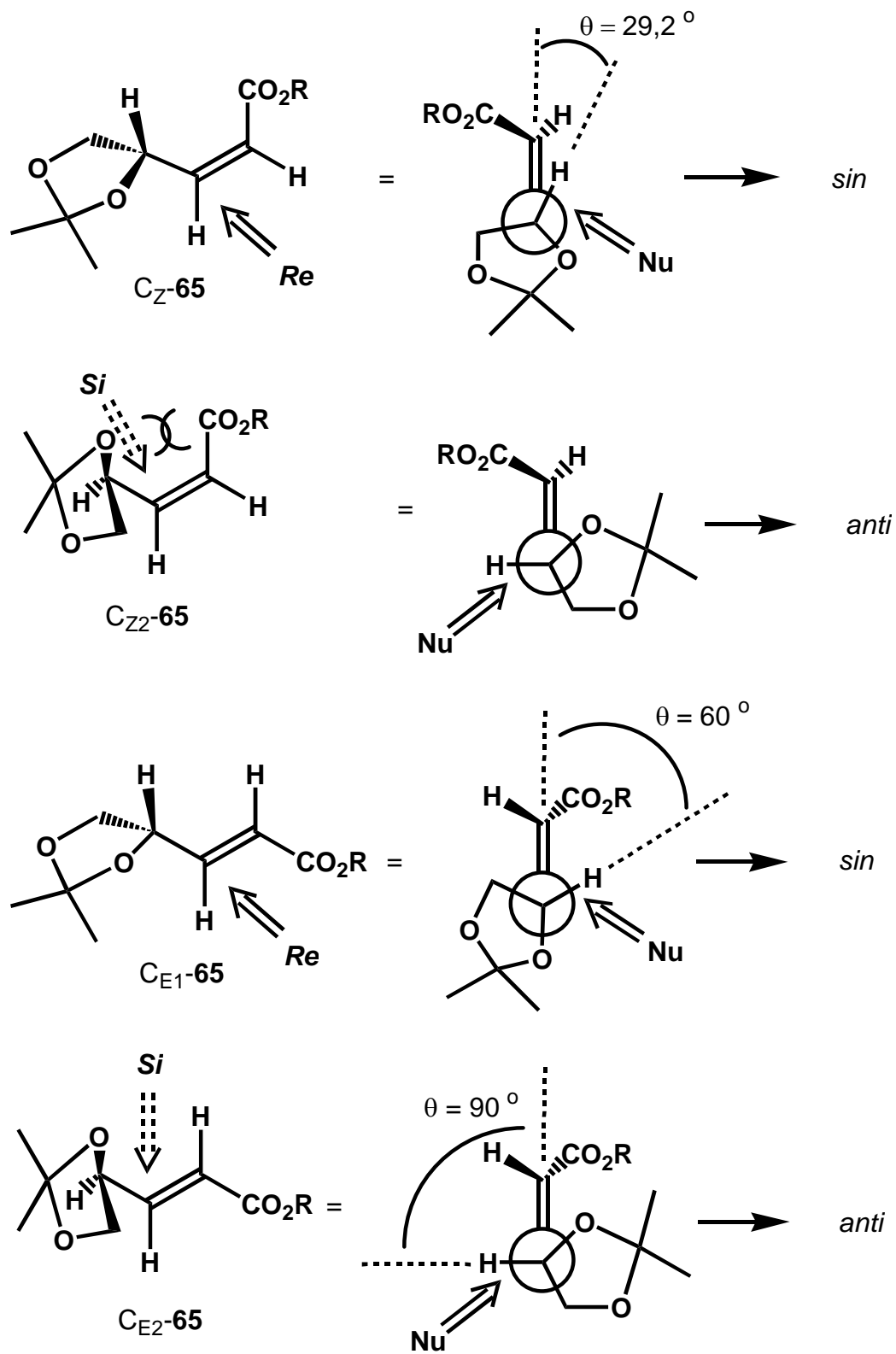
Da mesma forma, estabelecemos para o aduto **60b** uma estereoquímica relativa *anti* entre os carbonos C2 e C3 e *sin* entre C3 e C4, com seus centros quirais definidos como (S) C2, (S) C3 e (S) C4, já que este aduto deu origem a γ -butirolactona **62b** (Esquema 25).

IV.6- CONSIDERAÇÕES MECANÍSTICAS SOBRE A ADIÇÃO DE MICHAEL DE NITROALCANOS AOS ENOATOS α AQUILADOS Z-58, E-58 E 59.

Antes de fazermos qualquer consideração mecanística sobre a adição de nitroalcanos ao enoatos por nós estudados, convém nos reportarmos, mais uma vez, aos resultados obtidos pelo nosso grupo, na adição de nitroderivados ao enoato **65**.^{31b} Os estados de transição que permitiram explicar as estereosseletividades obtidas foram propostos, a partir do conhecimento das conformações preferenciais dos enatos E-**65** e Z-**65**, e admitindo-se que cada conformação presente levaria a estados de transição diferentes tanto em energia como em pró-quiralidade.

Conforme discutido anteriormente (item IV.2, pág. 32), o enoato E-**65** é uma mistura de dois confôrmeros isoenergéticos, enquanto que para o enoato Z-**65**, apenas uma conformação parece existir. A não ocorrência do confôrmero C_{Z2}-**65** (Esquema 26) quando a geometria da olefina é Z pode ser explicada pela forte interação estérica entre o grupo éster e o átomo de oxigênio ligado ao centro quiral, ausente quando a geometria é E (C_{E2}-**65**).

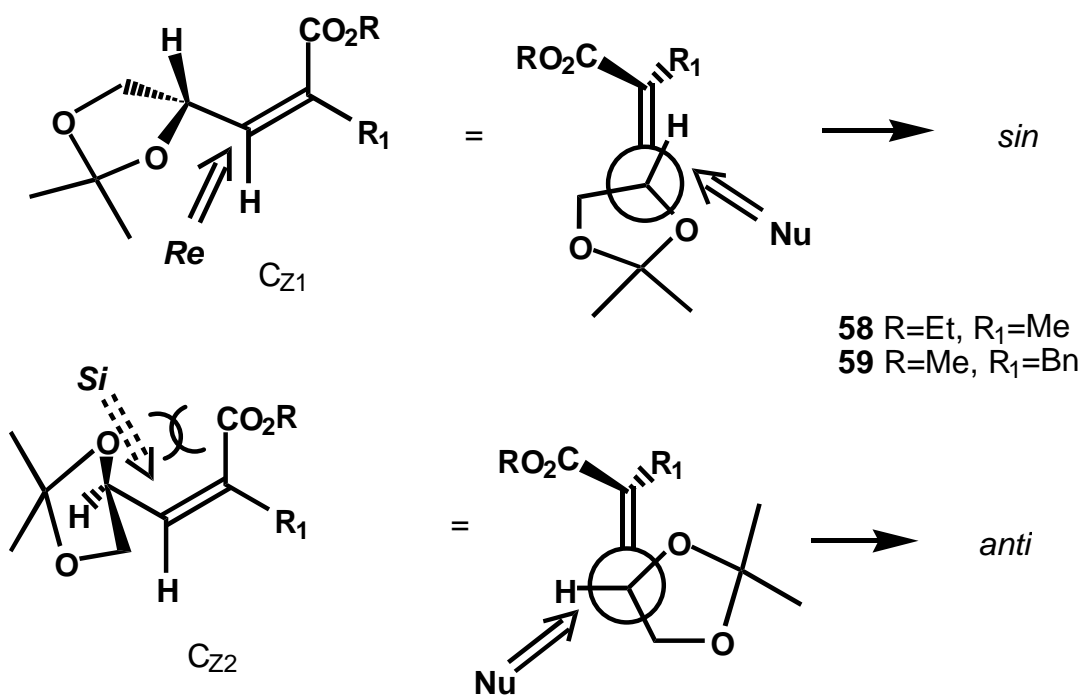
Esquema 26: Conformações consideradas para os enoatos Z-65 e E-65 e suas diferenciações π -faciais.

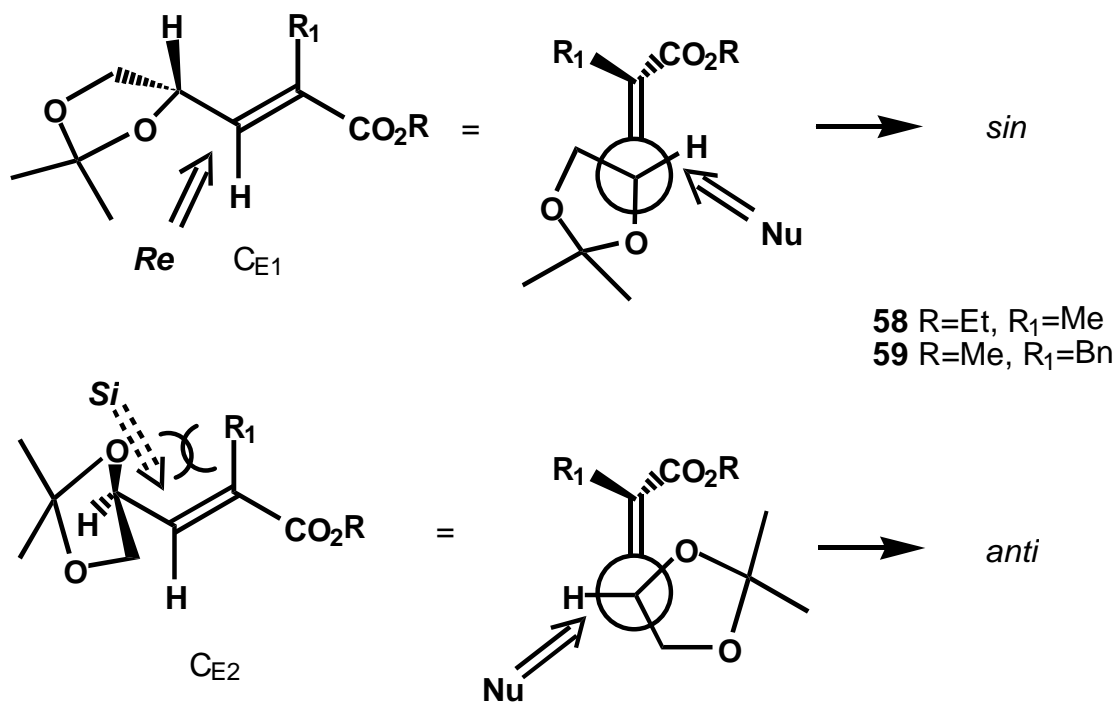


As conformações apresentadas no esquema 27 para os enoatos α alquilados E-58, Z-58, E-59 e Z-59 podem ser propostas, admitindo-se que estes enoatos também apresentem confôrmeros preferenciais de estruturas bastante próximas a dos enoatos E-65 e Z-65.

Para os enoatos α alquilados de geometria Z, teríamos C_{Z1} como conformação preferencial, a qual possibilitaria a aproximação do nucleófilo pela face *Re* do enoato, o que nos levaria a obter um produto de adição com uma alta seletividade *sin*. A conformação C_{Z2} , que poderia fornecer um produto de adição com estereosequímica *anti* não deve ocorrer, uma vez que as possíveis interações estéricas entre a carboxila do éster e o anel dioxolano, tornariam esta conformação mais energética e conseqüentemente menos provável.

Esquema 27: Conformações mais estáveis propostas para os enoatos α alquilados 58 e 59 e suas direfenciações π -faciais.





Em contraste com o proposto para o enoato E-**65**, os enoatos α alquilados de geometria E deveriam apresentar C_{E1} como a conformação mais estável, devido as interações estéricas entre os grupos R₁ e o anel dioxolano presentes em C_{E2}. Da mesma forma que C_{Z1}, C_{E1} possibilitaria a aproximação do nucleófilo pela face *Re* do enoato, o que nos levaria a obter o produto de adição com uma alta seletividade *sin*, já que a conformação C_{E2}, que poderia nos levar a obter o produto de adição *anti*, seria energeticamente desfavorável. Entretanto, os resultados experimentais obtidos se mostraram, a primeira vista, contraditórios com a proposição de um único confômero preferencial para os enoatos α alquil de geometria E, uma vez que o enoato α metil E-**58** apresentou uma seletividade *sin* de 50%, enquanto que a mistura E/Z (1,8:1,0) do enoato α benzil **59** apresentou *e.d.* na faixa de 80->90%.

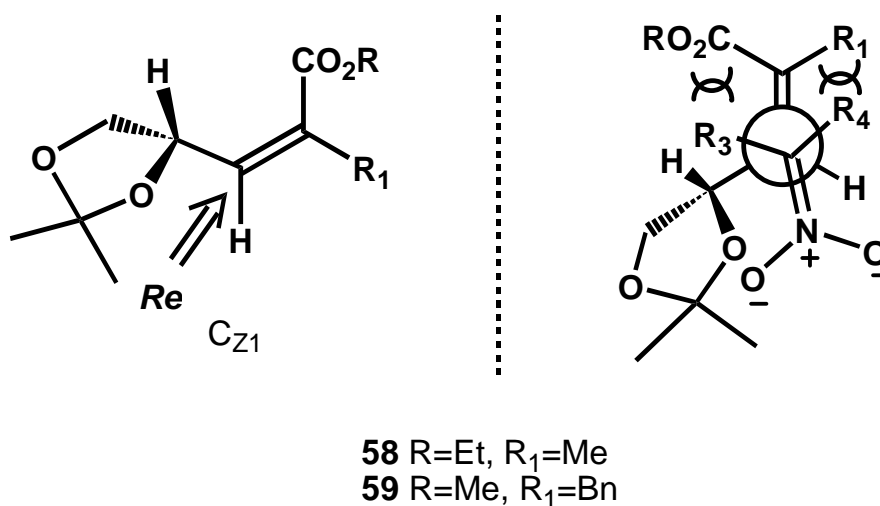
Estes fatos poderiam ser explicados, se admitirmos que a conformação C_{E2} para o enoato α benzil, apresente fortes interações estéricas entre o grupo benzil e o anel dioxolano, inviabilizando a existência desta conformação. Desse modo, teríamos para a mistura E/Z de enoatos **59** somente as conformações C_{Z1} e C_{E1} , que forneceria produtos de adição com estereoquímica *sin*, o que justificaria a alta diastereosseleção obtida experimentalmente.

Já para o enoato α metil E-**58**, teríamos que admitir que no conformero C_{E2} as interações estéricas, agora entre o grupo metila e o anel dioxolano, seriam menos significativas não excluindo-o do equilíbrio conformacional. Assim, teríamos presentes as conformações C_{E1} e C_{E2} , que levariam a produtos de adição contrários em termos de diastereosseleção, justificando a baixa seletividade obtida experimentalmente.

Também podemos racionalizar a menor reatividade apresentada pelos enoatos α alquilados, frente a nitroalcanos mais volumosos, se levarmos em consideração que, de modo semelhante a adição de nitroderivados ao enoato **65**,^{31b} a reação de adição aos enoatos α alquilados **58** e **59** ocorre com controle cinético através de um estado transição acíclico, onde a aproximação do nitronato à face menos impedida do enoato é antiperiplanar. Podemos considerar que para o modelo de estado de transição originado a partir da conformação C_{Z1} , a aproximação ocorreria pela face *Re* do enoato. Nos nitronatos mais volumosos, onde R_3 e/ou R_4 é diferente de hidrogênio (Esquema 27), as interações de natureza estérica entre estes substituintes e os grupo carboxila do éster e α alquil do enoato seriam de tal ordem que levariam a um estado de transição altamente energético, inviabilizando a reação. Já quando os substituintes R_3 e R_4 do nitronato são hidrogênios, que é o caso do nitrometano, as interações estéricas seriam

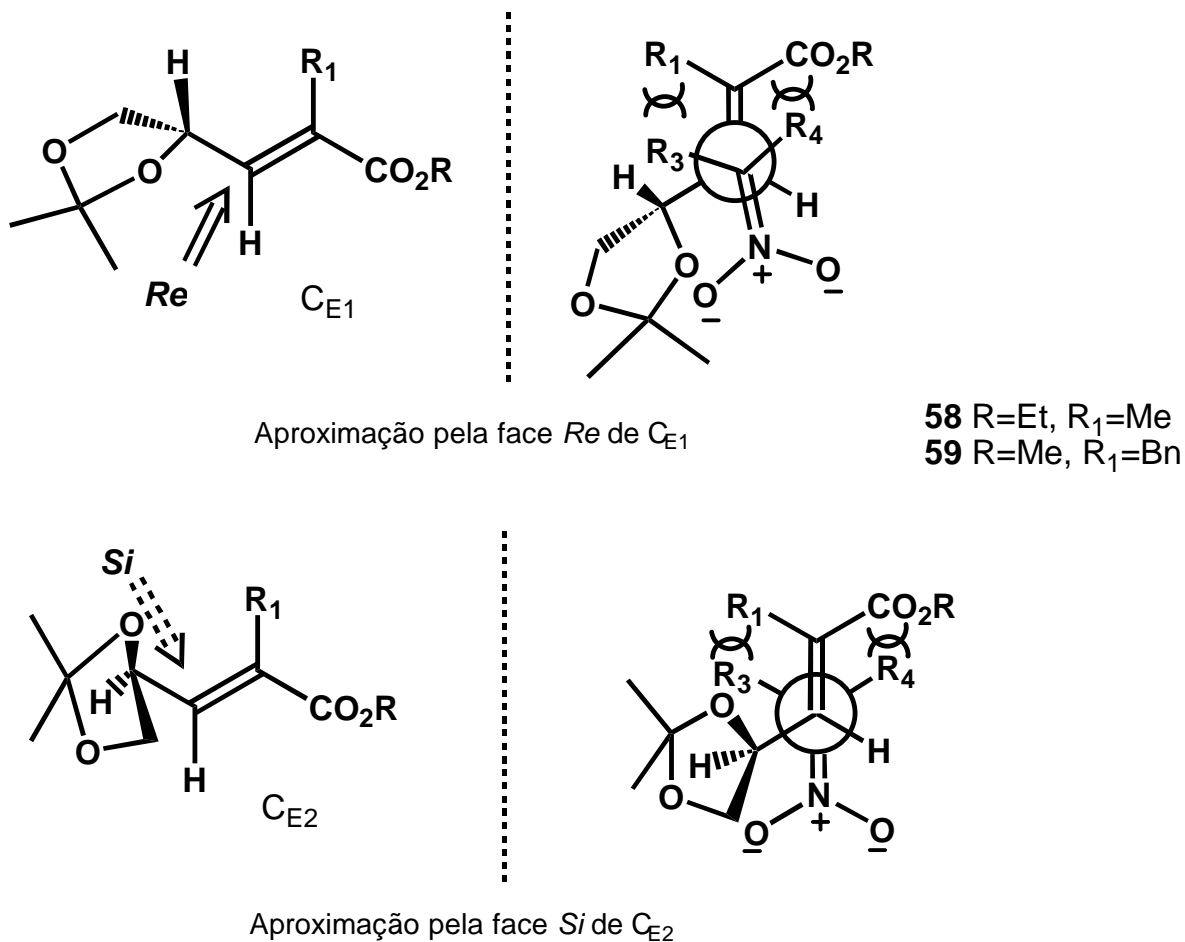
desprezíveis possibilitando a sua aproximação, e por conseguinte o curso da reação com um estado de transição de menor energia. Estas considerações explicariam, assim, a reatividade obtida para os enoatos α alquilados de geometria Z.

Esquema 28: Aproximação dos nitronatos pela face *Re* da conformação C_{Z1} dos enoatos α alquilados **58** e **59**.

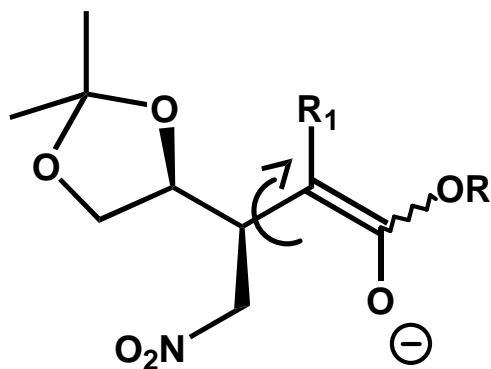


Para as conformações C_{E1} e C_{E2} , consideramos que o mesmo tipo de interações apresentadas entre os nitronatos e a conformação C_{Z1} , estão também presentes. Quando a aproximação de nitronatos volumosos (R_3 e/ou R_4 são diferentes de hidrogênio) ocorre, tanto para o confôrmero C_{E1} quanto para C_{E2} (Esquema 28), as interações estéricas seriam significativas, acarretando estados de transição de mais alta energia, o que impediria o curso da reação. Já para o nitrometano (onde R_3 e R_4 são hidrogênios) estas interações estariam minimizadas, levando a um estado de transição de menor energia, o que favoreceria o curso da reação, explicando os resultados experimentais obtidos.

Esquema 29: Aproximação dos nitronatos as conformações C_{E1} e C_{E2} dos enoatos α alquilados **58** e **59**.



Com relação a ausência controle no centro estereogênico C_2 , podemos considerar que no mecanismo por nós aceito para reação de adição, ocorre a formação de um enolato intermediário, provavelmente com baixa seletividade geométrica (Fig. 6). Nas condições reacionais usadas (ausência de cátions metálicos), estes enolatos apresentam liberdade conformacional, o que acarreta uma baixa diferenciação de suas faces pró-quirais pelo próton. Deve-se considerar adicionalmente, a possibilidade de epimerização deste centro após a sua formação.



58 R=Et, R₁=Me

59 R=Me, R₁=Bn

Figura 6: Intermediário enolato formado nas adições aos enoatos **58** e **59**.

Cabe ressaltar que todas as racionalizações mecanísticas feitas, são baseadas em suposições, que levam em consideração não só os resultados experimentais obtidos, como também a experiência adquirida pelo nosso grupo pesquisa, na adição de nitroderivados a enoatos semelhantes aos utilizados por nós.

V - CONCLUSÃO

O estudo da adição de Michael de nitrometano aos enoatos α alquilados E-**58**, Z-**58** e **59** na presença de DBU ou TBAF, permitiu-nos verificar a ocorrência de uma seletividade *sin* a nível de C3 e C4 independentemente da geometria do enoato utilizado. Essa seletividade *sin* foi alta (*e.d.* >90%) para o enoato α metil Z-**58**, e apenas moderada para o enoato E-**58** (*e.d.* 50%). Para a mistura E/Z do enoato α benzil **59**, uma alta seletividade *sin* foi, também, obtida a nível de C3 e C4 (*e.d.* 80->90%), não sendo a sua magnitude dependente da geometria do enoato.

Nas condições reacionais por nós empregadas, todos os adutos foram obtidos sem seletividade em nível do estereocentro C2, devido a não diferenciação π -facial do intermediário formado no curso reacional.

Os enoatos estudados não apresentaram reatividade, frente a nitroalcanos mais volumosos, provavelmente pela ocorrência de interações estéricas entre estas espécies, que levariam a estados de transição altamente energéticos.

Os adutos obtidos puderam ser facilmente transformados nas respectivas γ -butirolactonas trissubstituídas **62a**, **62b**, **63a** e **63b**, as quais, são vistas por nós como potenciais “*chirons*” na síntese de produtos naturais bioativos.

A possibilidade de interconversão da mistura epimérica das γ -butirolactonas em um único produto mais estável termodinamicamente, torna esta

estratégia de preparação de γ -butirolactonas trissubstituídas mais atraente, do ponto de vista sintético.

Pudemos racionalizar a seletividade *sin* observada, através de modelos de estado de transição propostos, baseados principalmente em adições similares descritas na literatura.³¹

VI - PARTE EXPERIMENTAL

VI.1- MATERIAIS E MÉTODOS

Todas as adições conjugadas foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio seco. O THF foi destilado a partir de sódio e benzofenona, sob atmosfera de nitrogênio seco. O brometo de benzila foi destilado à pressão reduzida antes de ser usado. O TBAF. 3H₂O e os demais reagentes utilizados tinham grau de pureza analítico sendo empregados sem qualquer purificação.

As purificações e separações isoméricas foram realizadas por cromatografia em coluna do tipo “*flash*”, utilizando gel de sílica Merck de granulação 0,040 - 0,063 mm. As cromatografias em camada fina, CCF, foram realizadas sobre cromatofolhas de alumínio de gel de sílica 60 F₂₅₄, sendo a visualização efetuada por irradiação com luz ultravioleta de 254 nm, e/ou por imersão da cromatofolha numa solução a 7% de ácido fosfomolibdênico em etanol, submetendo, posteriormente, a placa ao aquecimento.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN -¹H) foram obtidos a 200 MHz em um aparelho Varian modelo Gemini-200. Tetrametilsilano (TMS) foi usado como padrão de referência interna. Os deslocamentos químicos foram medidos em unidades adimensionais (δ) representando partes por milhão da frequência aplicada, sendo as áreas relativas dos sinais de absorção obtidos por integração eletrônica. As constantes de acoplamento (J) foram expressas em Hertz (Hz) e descritas da seguinte forma: sinal simples (s), sinal duplo (d), sinal triplo (t), duplo sinal duplo (dd), duplo sinal

duplo duplo (ddd), duplo sinal duplo duplo duplo (dddd) duplo sinal triplo (dt), sinal múltiplo (m) e sinal simples largo (sl).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono 13 (RMN-¹³C) foram obtidos a 50 MHz em um aparelho Varian modelo Gemini-200, utilizando tetrametilsilano (TMS) como padrão de referência interna. As multiplicidades foram observadas pelo uso da técnica APT.

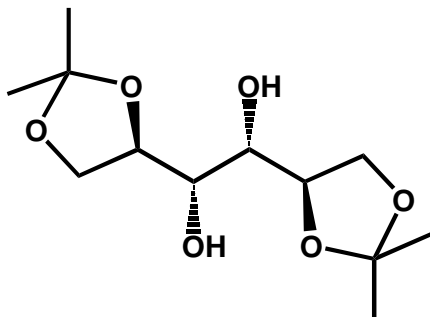
As medidas de rotação específica foram efetuadas em um polarímetro da Perkin-Elmer modelo 243-B.

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Thomas Hoover, sendo o termômetro aferido.

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos a 70 eV, por impacto de elétrons em aparelho Shimadzu modelo CG-MS - QP500 ou VG AutoSpec Q.

Os espectros de absorção no infravermelho (I.V.) foram obtidos em um espectrofotômetro Nicolet FT-IR Spectrometer modelo 202. Os valores para as absorções foram referidos em N^o de onda, utilizando-se como unidade o centímetro recíproco (cm⁻¹). Os valores foram corrigidos por calibração com filme de poliestireno de 0,05 mm de espessura nas absorções de 3027, 1601 e 1028 cm⁻¹.

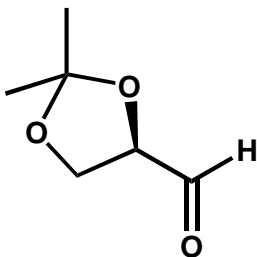
VI.2 - Obtenção do 1,2:5,6-O-Isopropilideno-D-(+)-manitol **64**.



Uma mistura de D-(+)-manitol **30** (54,6g - 0,3mol) finamente pulverizado, ácido p-toluenossulfônico (0,3g - 1,57mmol) e 2,2- dimetoxipropano (78,0g ou 92,09mL - 0,75mol) em 90mL de dimetilsulfóxido (DMSO) seco foram agitados a temperatura ambiente em condições anidras. Em uma hora os sólidos em suspensão se dissolveram. Após 16 horas o meio reacional foi vertido em uma solução a 3% de NaHCO₃ e extraída com AcOEt (1x 450mL , 3x 300mL). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com água (3x 150mL), secas com Na₂SO₄ e concentradas a pressão reduzida (banho a 45°C) obtendo-se uma massa sólida. O produto bruto foi então recristalizado refluxando-o em AcOEt para dissolver a massa sólida, e a solução foi diluída com hexano quente (800mL). Deixou-se esfriar a mistura por uma noite obtendo-se um material cristalino que foi filtrado, lavado com uma solução gelada de Et₂O:hexano (1:3) e seco a temperatura ambiente, obtendo-se 50,17g (64%) de **64**

pf = 117-118°C

VI.3 - Obtenção do (R)-2,3-O-Isopropilidenogliceraldeído **53**.

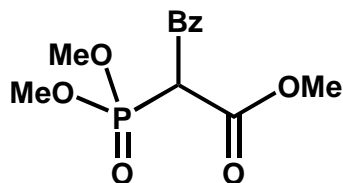


Uma solução de 1,2:5,6-Di-O-Isopropilideno-D-(+)-manitol **64** (6g - 22,85mmol) em THF (50mL) foi adicionado a uma suspensão de NaIO₄ (5,38g - 25,14mmol) em água (8mL) e THF (12mL). Um precipitado branco gelatinoso foi formado e a mistura agitada manualmente em um Erlenmeyer por uma hora, sendo a reação ligeiramente exotérmica. Após esse tempo adicionou-se 80mL de éter etílico à mistura reacional, que foi filtrada em celite e o solvente evaporado. O resíduo obtido foi diluído em CH₂Cl₂, a solução seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a pressão reduzida, obtendo-se 5,16 g (86%) de um óleo translúcido ligeiramente amarelado.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 80,1^{\circ} (c=1,534, \text{benzeno}) (\text{literatura})^{46}$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 74,8^{\circ} (c=1,6; \text{benzeno}) (\text{lido})$$

VI.4 - Obtenção do Trimetil-2-benzilfosfonoacetato **56**.



A uma suspensão de hidreto de sódio (1,32g - 55mmol) em 90mL de THF seco, agitada à temperatura de 0°C e sob atmosfera inerte (N₂), foi adicionado gota à gota uma solução de Trimetilfosfonoacetato **54** (10g - 55mmol) em 10mL de THF seco, deixando-se reagir por 30min à temperatura ambiente. Em seguida adicionou-se brometo de benzila (6,55mL - 55mmol) mantendo-se a agitação por 48h. A mistura reacional foi então vertida em 100ml de uma solução 5% de HCl e extraída com clorofórmio (3 x 50mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi então destilado a 127°C e 0,7mm de Hg, obtendo-se 9,56g (64%) de um óleo viscoso translúcido ligeiramente amarelado.

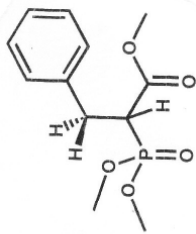
RMN 1H (200MHz, CDCl₃) - 3,10-3,58; (m; 3H); 3,65; (s; 3H); 3,79; (s; 3H); 3,83; (s; 1H); 7,15-7,33; (m; 5H).



NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

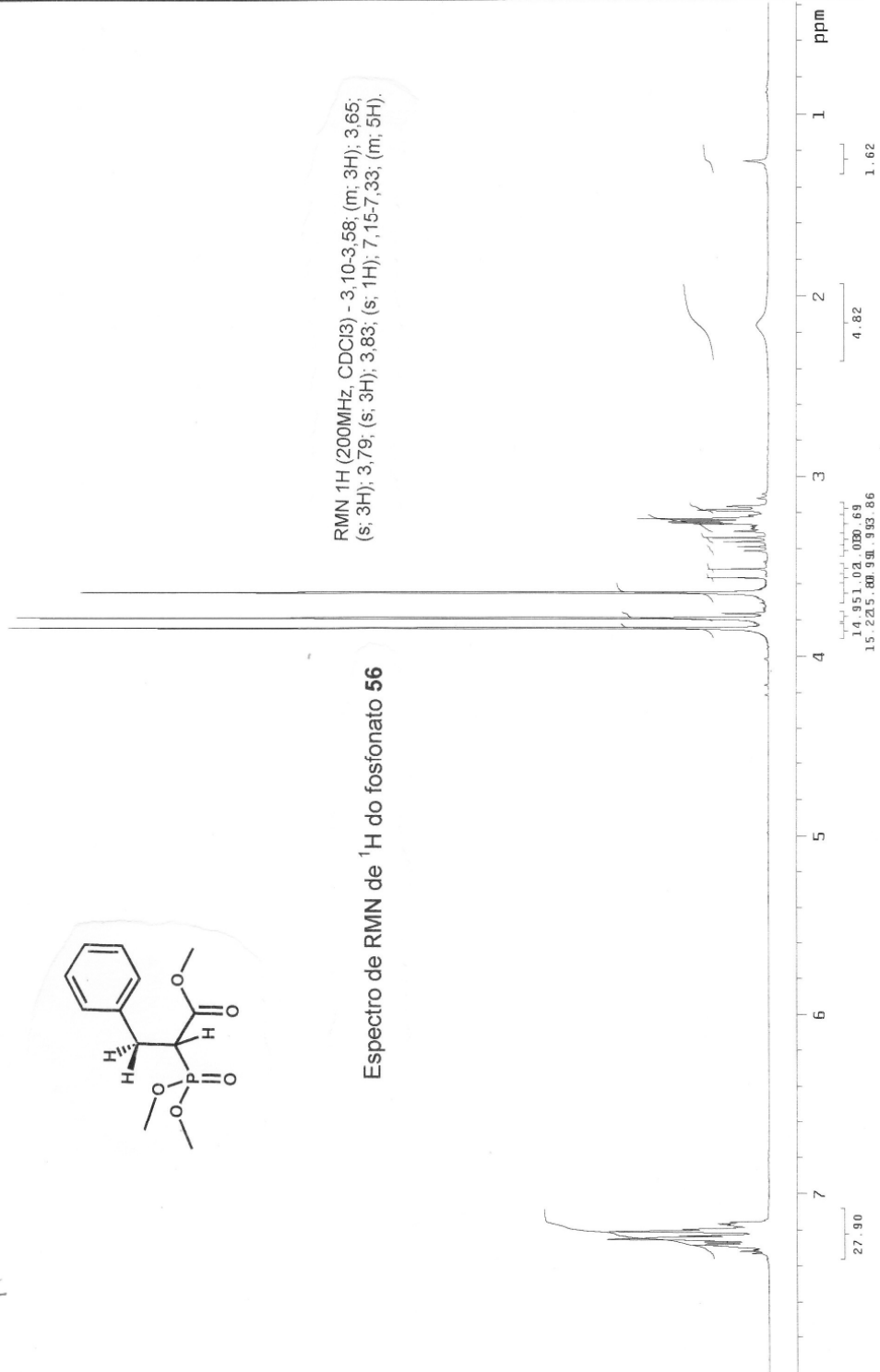
FOSBZ
AMERICCO C. PINTO
RMN 1892-97
OPER.: FRANCISCO SANTOS

Francisco



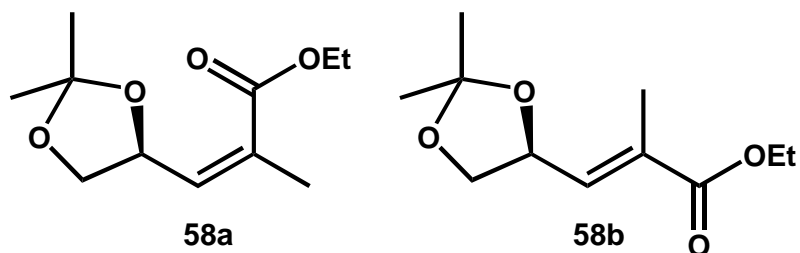
Espectro de RMN de ^1H do fosfonato **56**

RMN ^1H (200MHz, CDCl_3) - 3,10-3,58; (m; 3H); 3,65; (s; 3H); 3,79; (s; 3H); 3,83; (s; 1H); 7,15-7,33; (m; 5H).



PULSE SEQUENCE Pulse 45.0 degrees Acq. time 2.666 sec Width 3000.3 Hz 16 repetitions	OBSERVE H1, 199.4739313	DATA PROCESSING FT size 65536 Total time 1 minute	FOSBZ AMERICCO C. PINTO RMN 1892-97 OPER.: FRANCISCO SANTOS Solvent: cdcl3 Ambient temperature User: miguez File: FOSBZ
---	--------------------------------	--	---

VI.5 - Z/E-(S)-4,5-O-Isopropilideno-2-metilpent-2-enoato de etila **58.**



a) A partir do trietil-2-fosfonopropionato **55a:**

A uma suspensão de hidreto de sódio (504mg - 21mmol) em 50 mL de THF seco, agitada à temperatura ambiente e sob atmosfera inerte (N₂), foi adicionado gota à gota uma solução do Trietil-2-fosfonopropionato **55a** (5g - 21mmol) em 5mL de THF seco, observando-se a evolução de hidrogênio. Após 30min de reação baixou-se a temperatura do sistema para -78°C, com banho de gelo seco/etanol e adicionou-se o aldeído **53** (3,28g - 25,14mmol) gota à gota sob agitação, deixando após a adição, o banho atingir a temperatura ambiente em 1h. A reação foi terminada adicionando-se 30mL de uma solução saturada de NH₄Cl, evaporou-se o THF a pressão reduzida e o resíduo foi particionado em 20mL de H₂O e (3 x50mL) de acetato de etila. Em seguida, a fase orgânica foi lavada com 40mL de uma solução saturada de K₂CO₃ e posteriormente com salmoura (2 x 50mL), sendo então seca com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada à pressão reduzida, o resíduo foi purificado em coluna filtrante de gel de sílica, eluída com uma mistura de acetato de etila/hexano a 15%, obtendo-se 2,76g (61,4%) de um óleo incolor constituído de uma mistura de Z-**58** E-**58** na razão de 1,3:1,0. Os enoatos foram separados através de cromatografia em coluna de gel de sílica do tipo *flash*, eluída com uma solução de acetato de etila/hexano a 5%.

b) A partir do Trifenil-2-fosforanilidenopropionato de etila 57:

A uma solução do trifenil-2-fosforanilidenopropionato de etila **57** (3,5g - 9,7mmol) em 20mL de MeOH sob agitação magnética e à temperatura de 0°C, foi adicionado lentamente o aldeído **53** (1,51g - 11,59mmol). Após 2h o solvente foi evaporado à pressão reduzida, obtendo-se uma massa amarelada, esta foi extraída com 100mL de hexano quente. A solução foi, então, concentrada à pressão reduzida, e o resíduo foi filtrado em coluna cromatográfica de gel de sílica, obtendo-se 1,4g (68%) de um óleo incolor constituído de uma mistura de Z-**58** e E-**58** na razão de 1:24.

enoato Z-**58**.

$[\alpha]_D^{27} = + 64,64^\circ$ ($c = 1,02$; CHCl_3) (literatura)⁴⁰.

$[\alpha]_D^{25} = + 66,34^\circ$ ($c = 1,02$; CHCl_3) (lido).

I.V. (filme): $\nu =$

E.M. (70eV): m/z (%): $M^+ - 1$: 213 (2,4); $M^+ - 15$: 199 (11,2); 111 (100); 98 (75,8); 83 (61,5); 72 (77,0); 55 (31)

RMN ^1H (200MHz, CDCl_3) - 1,31; (t; $J=7,1$; 3H); 1,38; (s; 3H); 1,45; (s; 3H); 1,93; (d; $J=1,4$; 3H); 3,59; (dd; $J=8,2$; $J=6,9$; 1H); 4,20; (q; $J=7,1$; 2H); 4,31; (dd; $J=8,2$; $J=6,7$; 1H); 5,27; (ddd; $J=6,9$; $J=6,9$; $J=6,7$; 1H); 6,07; (dq; $J=6,9$; $J=1,4$; 1H).

RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3) - 13,89; (CH_3); 19,64; (CH_3); 25,17; (CH_3); 26,33; (CH_3); 60,31; (CH_2); 69,32; (CH_2); 73,71; (CH); 109,01; (C); 129,03; (C); 142,05; (CH); 166,59; (C).

enoato E-**58**.

$[\alpha]_D^{25} = + 16,40^\circ$ ($c = 1,01$; CHCl_3) (literatura)⁴⁰.

$[\alpha]_D^{25} = + 17,60^\circ$ ($c = 1,25$; CHCl_3) (lido).

I.V. (filme): $\nu =$

E.M. (70eV): m/z (%): $M^+ - 1$: 213 (2,4); $M^+ - 15$: 199 (11,2); 111(66,4); 98 (45,3); 83 (42,5); 72 (100); 55 (37,3).

RMN ^1H (200MHz, CDCl_3) - 1,30; (t; $J=7,0$; 3H); 1,41; (s; 3H); 1,46; (s; 3H); 1,90; (d; $J=1,5$; 3H); 3,63; (dd; $J=8,2$; $J=7,6$; 1H); 4,16; (dd; $J=8,2$; $J=6,2$; 1H); 4,21; (q; $J=7,0$; 2H); 4,87; (ddd; $J=6,2$; $J=6,6$; $J=7,6$; 1H); 6,65; (dq; $J=6,6$; $J=1,5$; 1H).

RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3) - 12,72; (CH_3); 13,89; (CH_3); 25,56; (CH_3); 26,36; (CH_3); 60,60; (CH_2); 68,46; (CH_2); 72,51; (CH); 109,51; (C); 130,79; (C); 137,86; (CH); 167,05; (C).

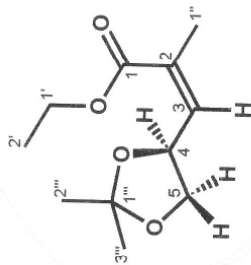


NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

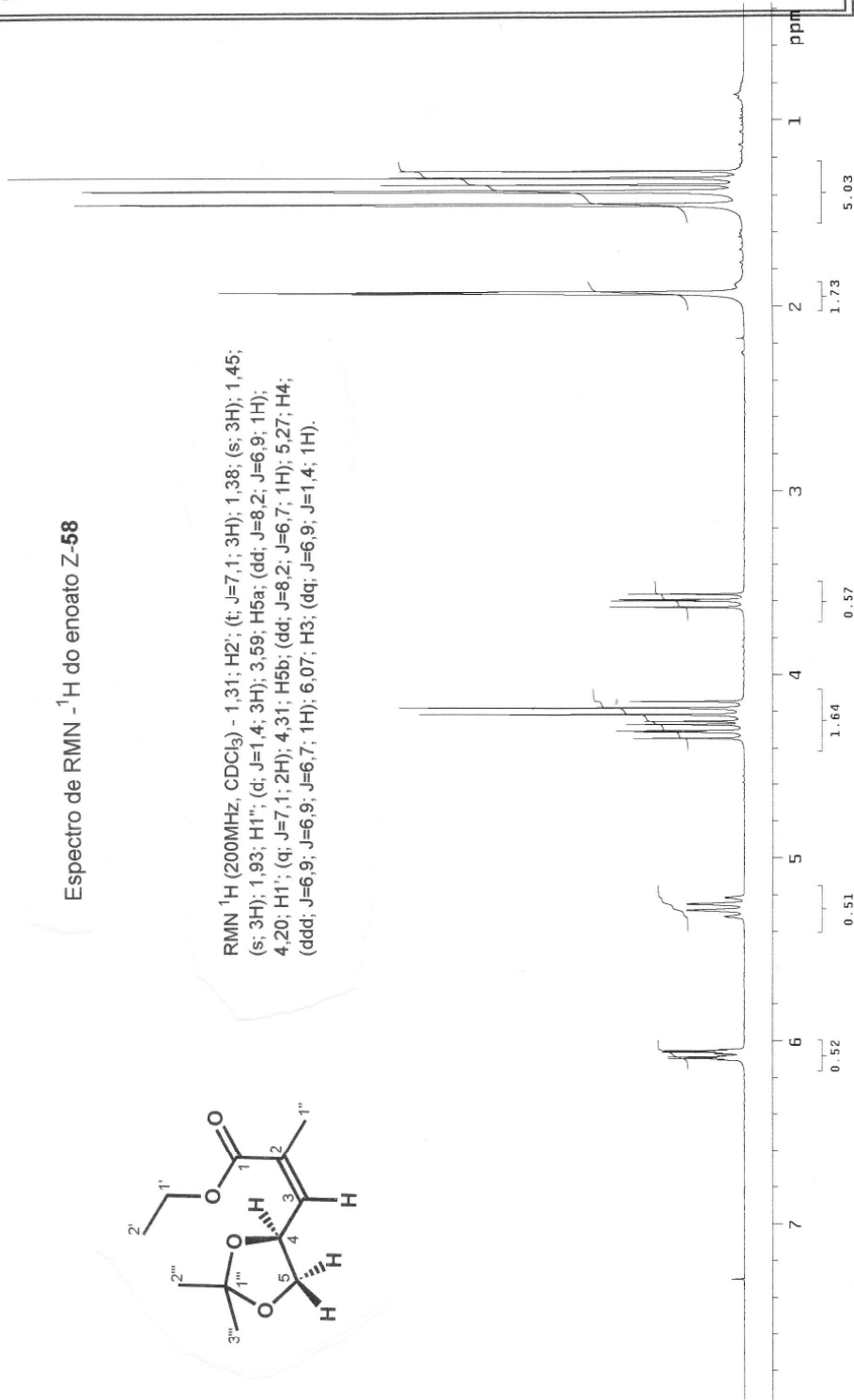
ENOMTF * 1
AMERICO C. PINTO
RMN 1775-96
OPER.: FRANCISCO SANTOS

Francisco

Espectro de RMN -¹H do enoato Z-58



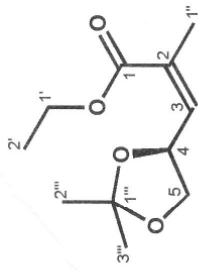
RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) - 1,31; H2; (t, J=7,1; 3H); 1,38; (s; 3H); 1,45; (s; 3H); 1,93; H1''; (d; J=1,4; 3H); 3,59; H5a; (dd; J=8,2; J=6,9; 1H); 4,20; H1''; (q; J=7,1; 2H); 4,31; H5b; (dd; J=8,2; J=6,7; 1H); 5,27; H4; (ddd; J=6,9; J=6,7; 1H); 6,07; H3; (dq; J=6,9; J=1,4; 1H).



PULSE SEQUENCE Pulse 2 Acq time 2.666 sec Width 3000.3 Hz 16 repetitions	OBSERVE H1, 199.9738278	DATA PROCESSING File 177596 Total time 1 minute	ENOMTF * 1 AMERICO C. PINTO RMN 1775-96 OPER.: FRANCISCO SANTOS Solvent: cdcl3 Ambient temperature User: miguez File: enotf1
--	-------------------------	---	---

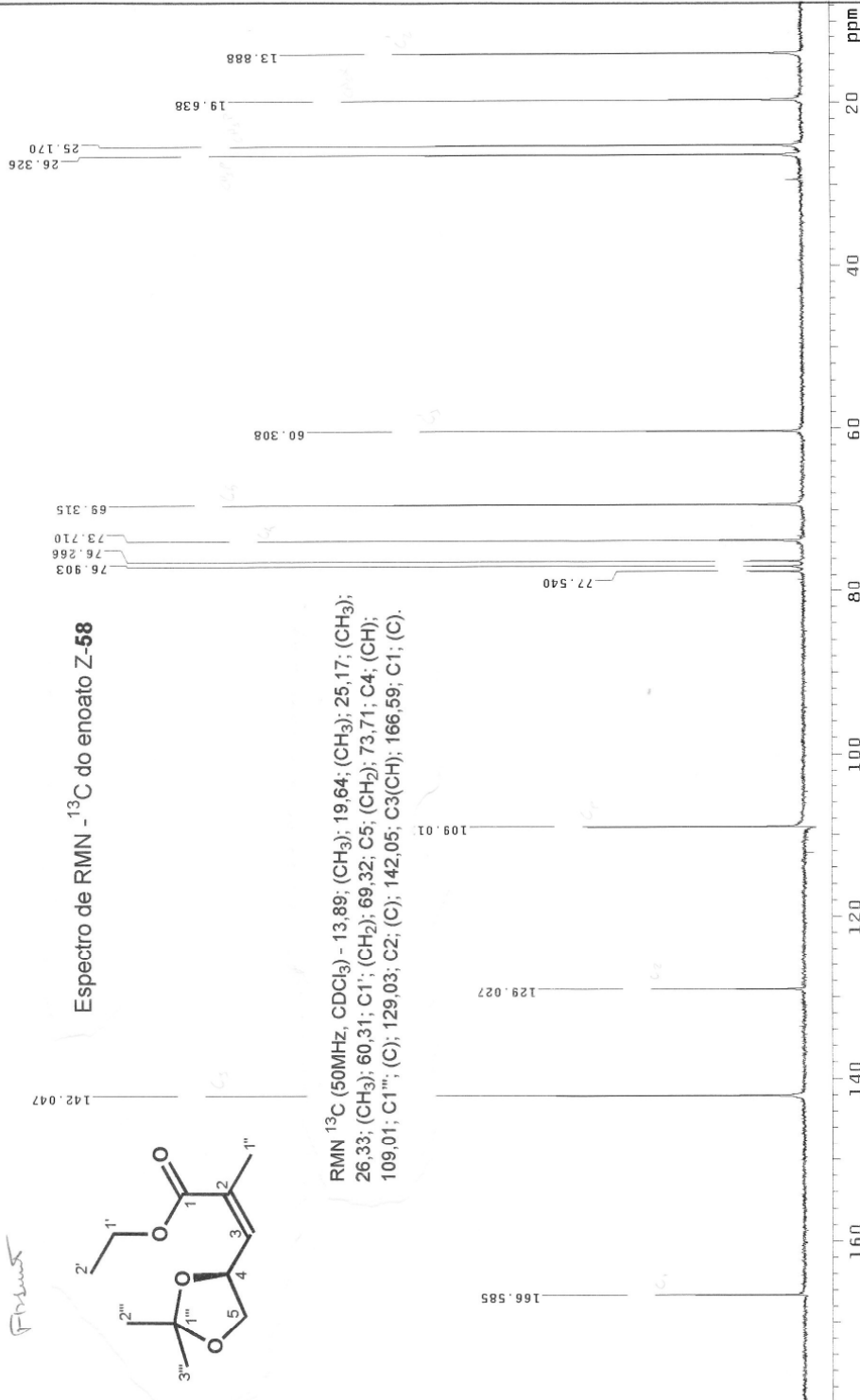
ENOMT2
 AMERICO C. PINTO
 RMN 1057-97
 OPER.: FRANCISCO SANTOS
 CARBONO 13 DES

Francisco



Espectro de RMN ¹³C do enoato Z-58

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) - 13,89; (CH₃); 19,64; (CH₃); 25,17; (CH₃);
 26,33; (CH₃); 60,31; C1'; (CH₂); 69,32; C5; (CH₂); 73,71; C4; (CH);
 109,01; C1''; (C); 129,03; C2; (C); 142,05; C3(CH); 166,59; C1; (C).



PULSE SEQUENCE Pulse 45.0 degrees Width 14.000 sec With 14392.5 Hz 1500 repetitions	OBSERVE C13, 50.2837590 DECOUPLE H1, 139.9750061 Power 50 Continuously on	DATA PROCESSING Line broadening 1.0 Hz F2 65532 Total time 25 minutes	ENOMT2 AMERICO C. PINTO RMN 1057-97 OPER.: FRANCISCO SANTOS CARBONO 13 DES Solvent: cdcl3 Ambient temperature User: miguelz
--	---	---	---

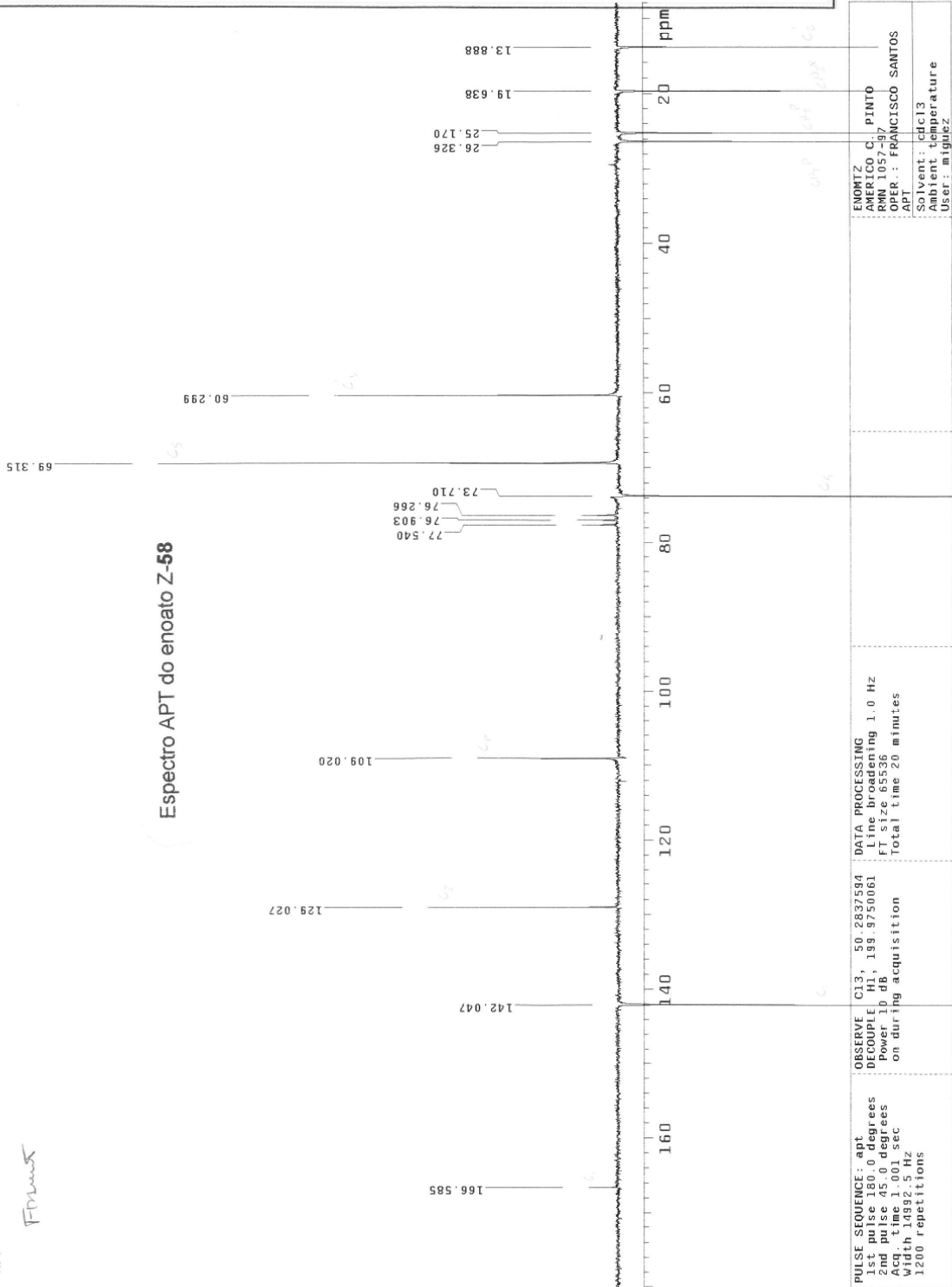


NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

ENOMTZ
AMERICO C. PINTO
RMN 1057-97
OPER.: FRANCISCO SANTOS
APT

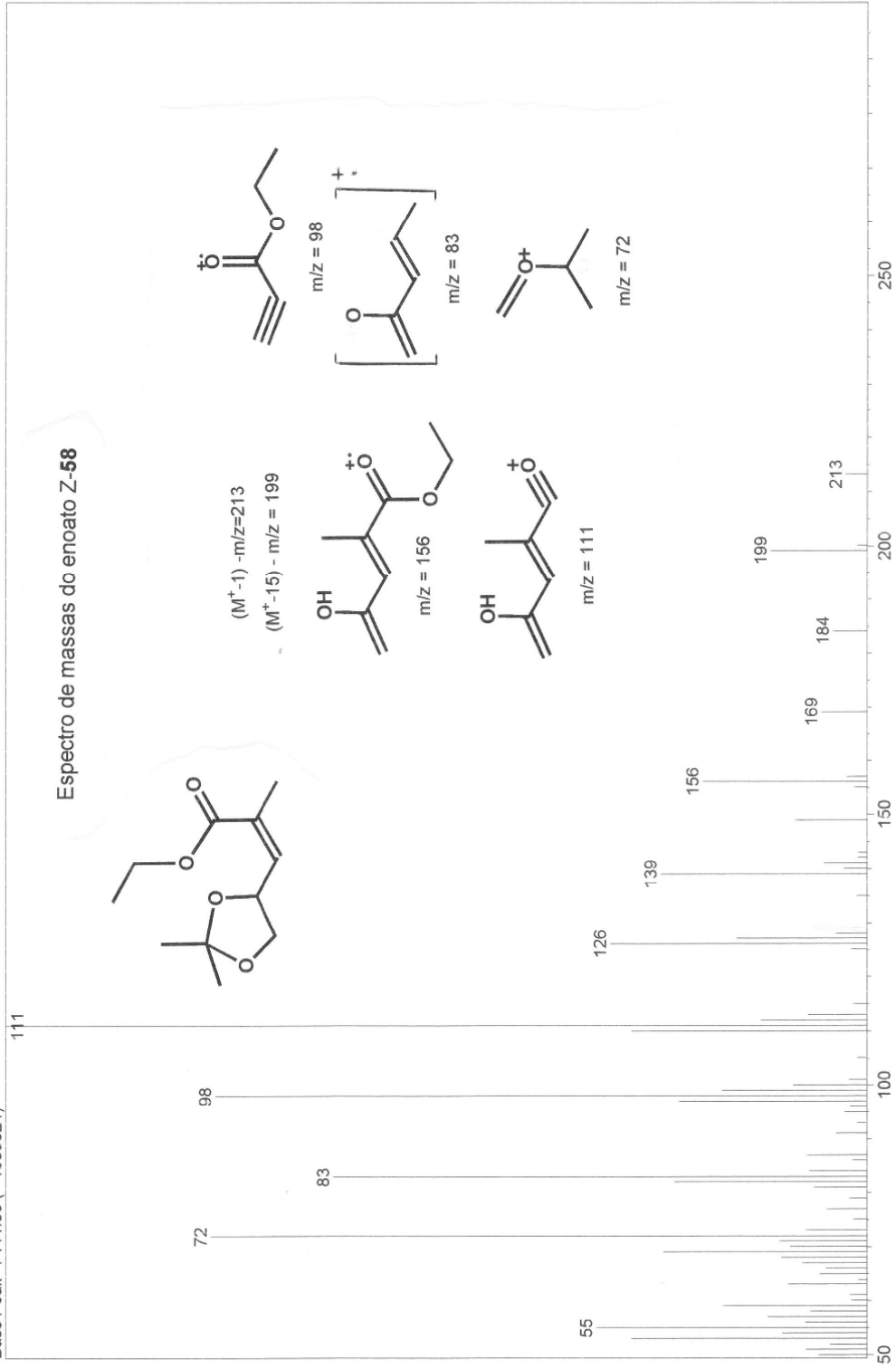
FRANCISCO

Espectro APT do enoato Z-58



<p>PULSE SEQUENCE: apt 1st pulse 45.0 degrees 2nd pulse 45.0 degrees Acq. time 1.001 sec Width 14592.5 Hz 1200 repetitions</p>	<p>OBSERVE: C13, 50 2837594 Pulse 1.001 sec Power 10.0 dB, 139.9750061 on during acquisition</p>	<p>DATA PROCESSING F2 size 65556 Total time 20 minutes</p>	<p>ENOMTZ AMERICO C. PINTO RMN 1057-97 OPER.: FRANCISCO SANTOS APT Solvent: cdcl3 Ambient temperature User: miguelz</p>
--	--	--	---

Scan # : (3 - 6)
 Mass Peak # : 69 Ret Time : (0.515 - 0.541)
 Base Peak : 111.05 (1039621)





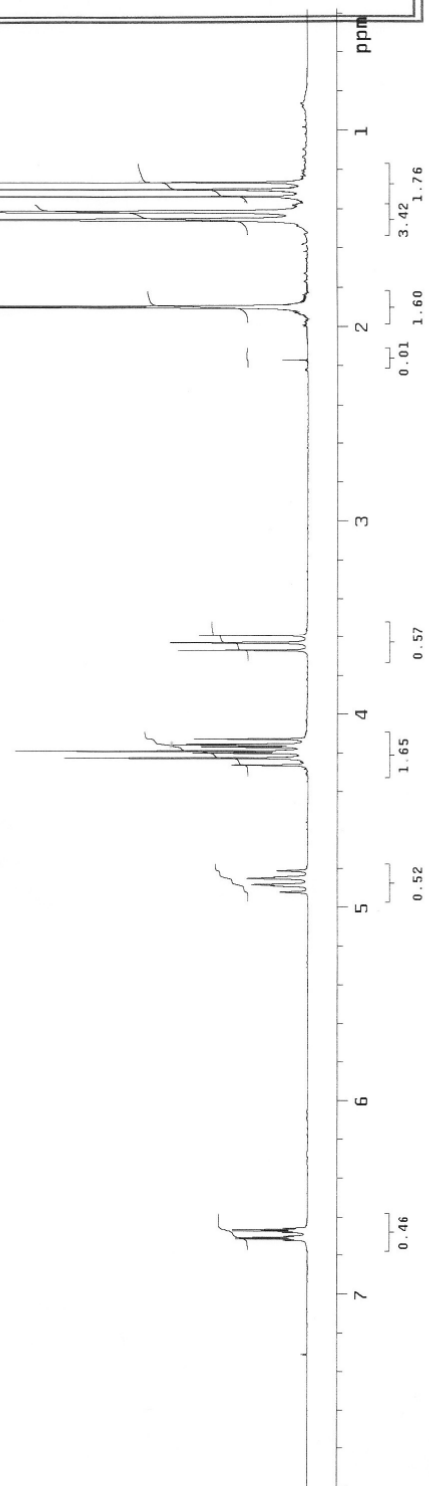
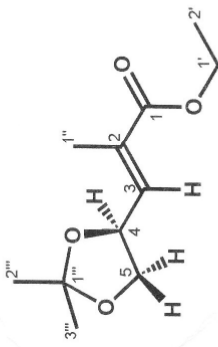
NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

ENOMTF * 2
AMERICO C. PINTO
RMN 1776-96
OPER.: FRANCISCO SANTOS

Francisco

Espectro de RMN ¹H do enoato E-58

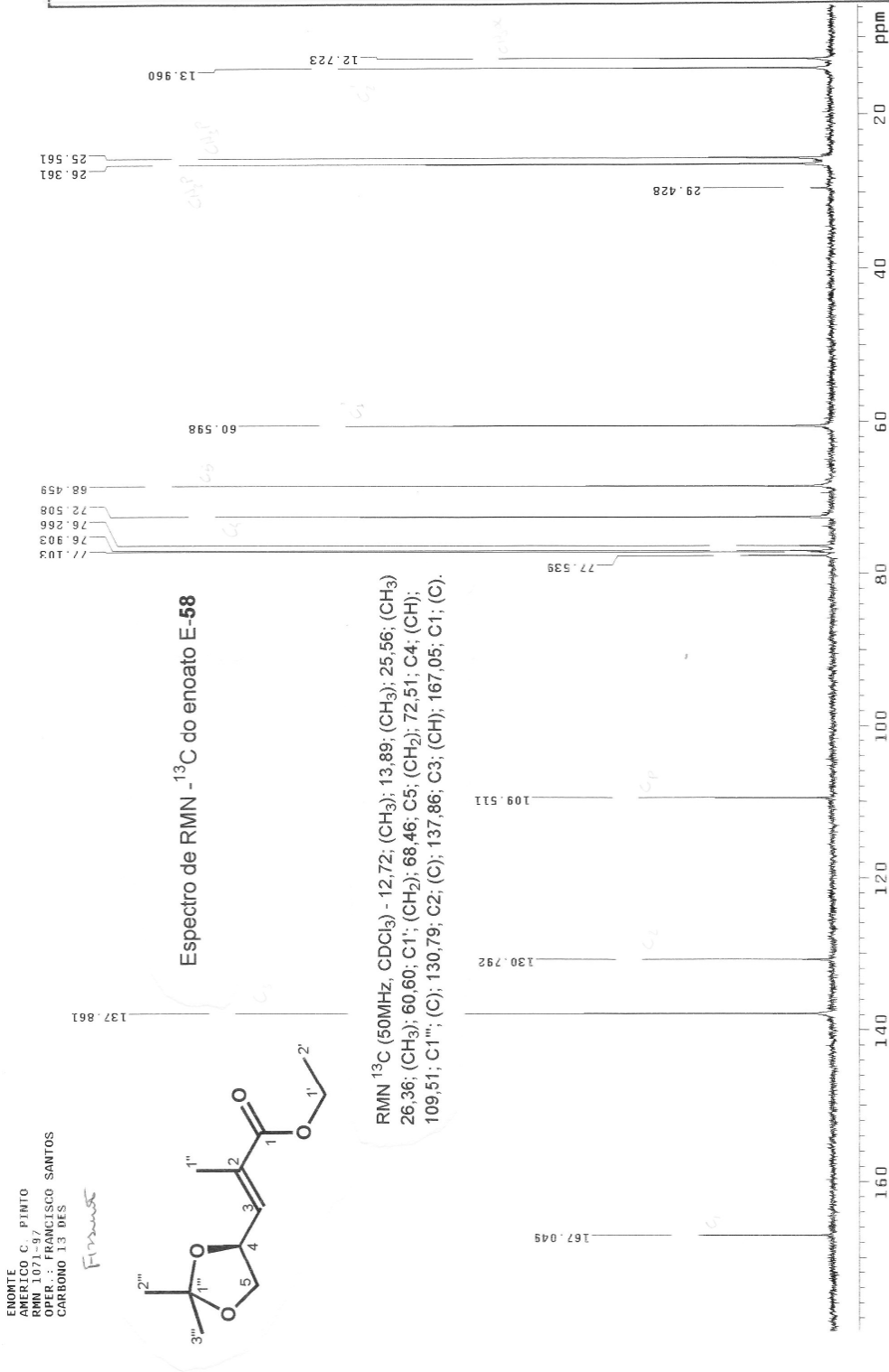
RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) - 1,30; H2'; (t; J=7,0; 3H); 1,41; H2''; (s; 3H); 1,46; H3''; (s; 3H); 1,90; H1''; (d; J=1,5; 3H); 3,63; H5a; (dd; J=8,2; J=7,6; 1H); 4,16; H5b; (dd; J=8,2; J=6,2; 1H); 4,21; H1'; (q; J=7,0; 2H); 4,87; H4; (ddd; J=6,2; J=6,6; J=7,6; 1H); 6,65; H3; (dq; J=6,6; J=1,5; 1H).



PULSE SEQUENCE Pulse 42.9 degrees Acq. time 2.666 sec Width 3000.3 Hz 16 repetitions	OBSERVE H1, 199.3739255	DATA PROCESSING FT size 65536 Total time 1 minute	ENOMTF * 2 AMERICO C. PINTO RMN 1776-96 OPER.: FRANCISCO SANTOS Solvent: cdcl3 Ambient temperature User: miguelz File: enot12
--	-------------------------	---	--



NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN



PULSE SEQUENCE Pulse 45.0 degrees Acq. time 1.001 sec Width 14992.5 Hz 1300 repetitions	OBSERVE C13, 50.2837590 DECOUPLE H1, 199.9750061 Power 30 dB continuously on	DATA PROCESSING Line broadening 1.0 Hz FT size 65536 Total time 25 minutes	ENOMTE AMERICO C. PINTO RMN 1071-97/FRANCISCO SANTOS CARBONO 13 DES Solvent: cdcl3 Ambient temperature User: miguez
--	---	--	--

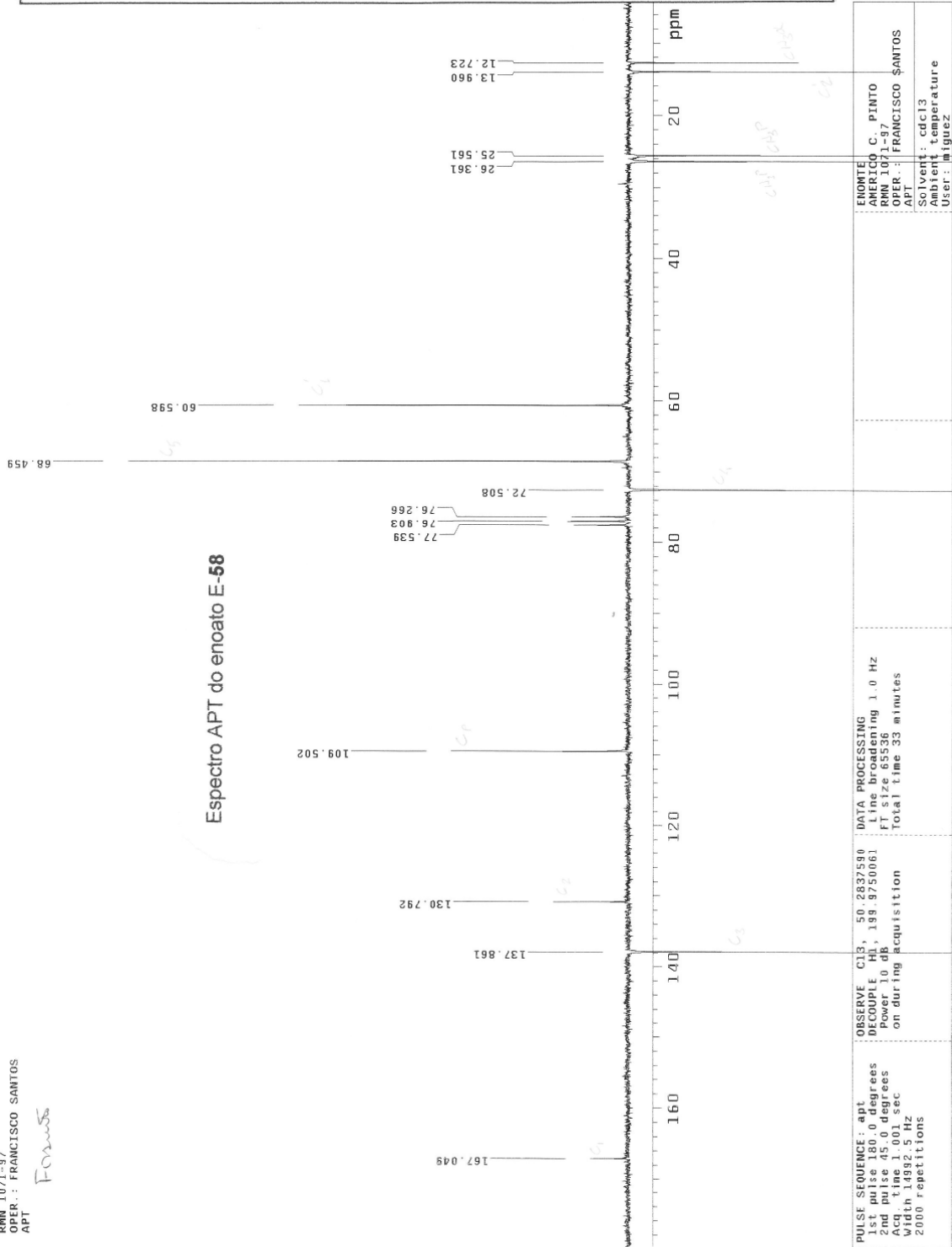


NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

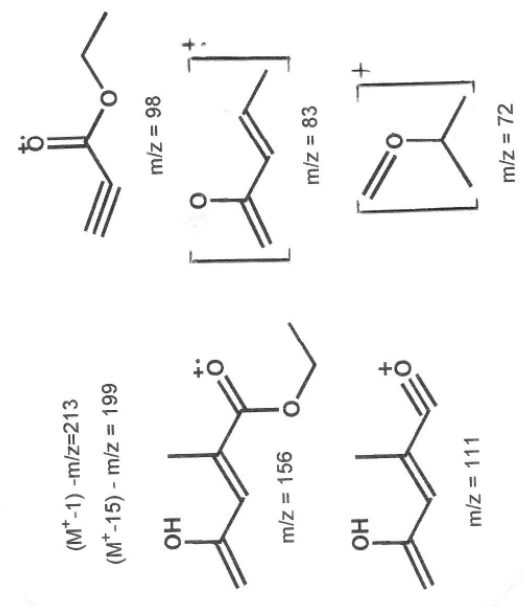
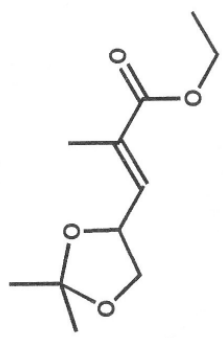
ENOMTE
AMERICO C. PINTO
RMN 1071-97
OPER.: FRANCISCO SANTOS
APT

Formis

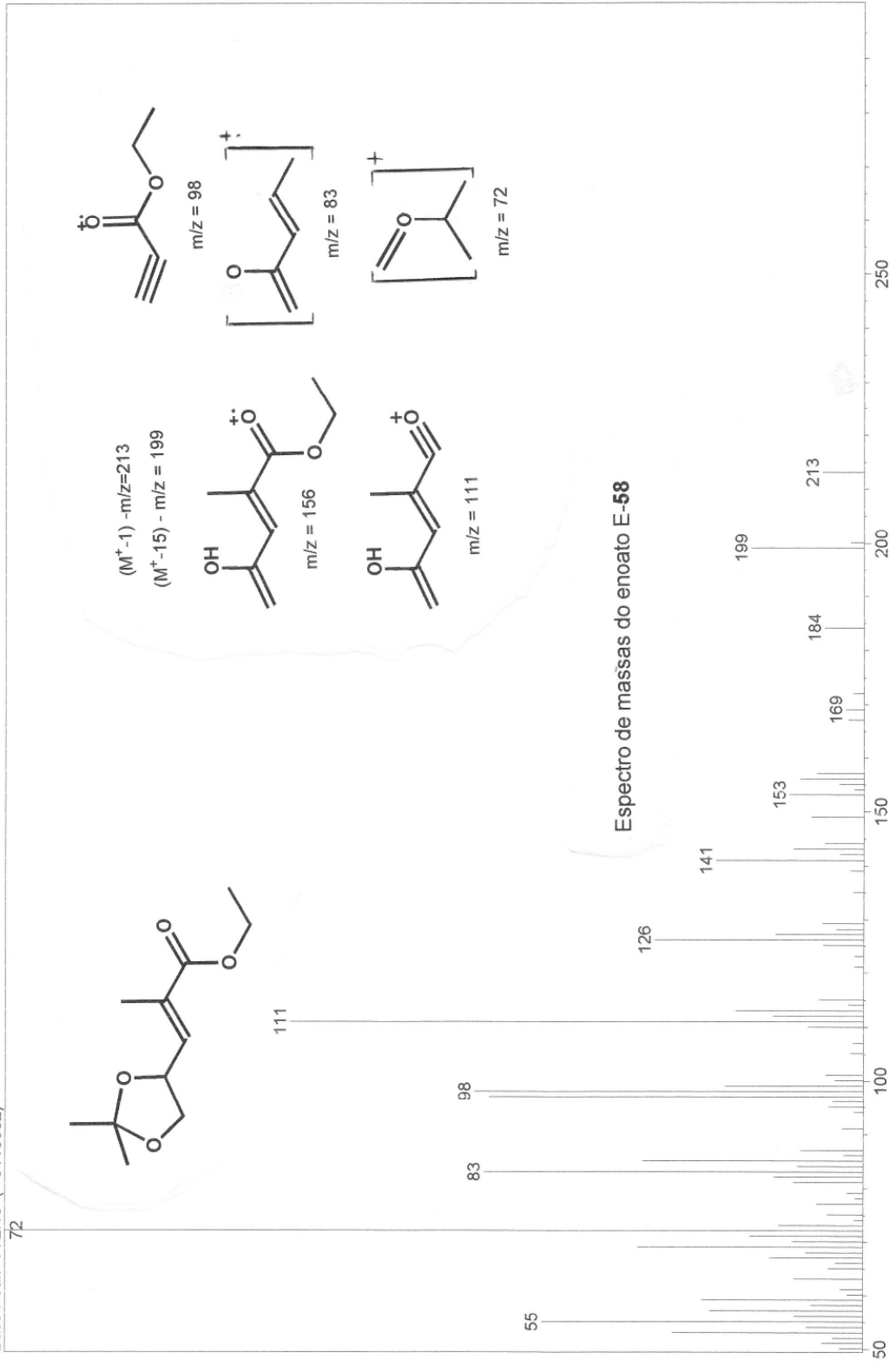
Espectro APT do enoato E-58



Scan # : (1 - 18)
 Mass Peak # : 80 Ret. Time : (0.500 - 0.639)
 Base Peak : 72.10 (6110382)



Espectro de massas do enoato E-58



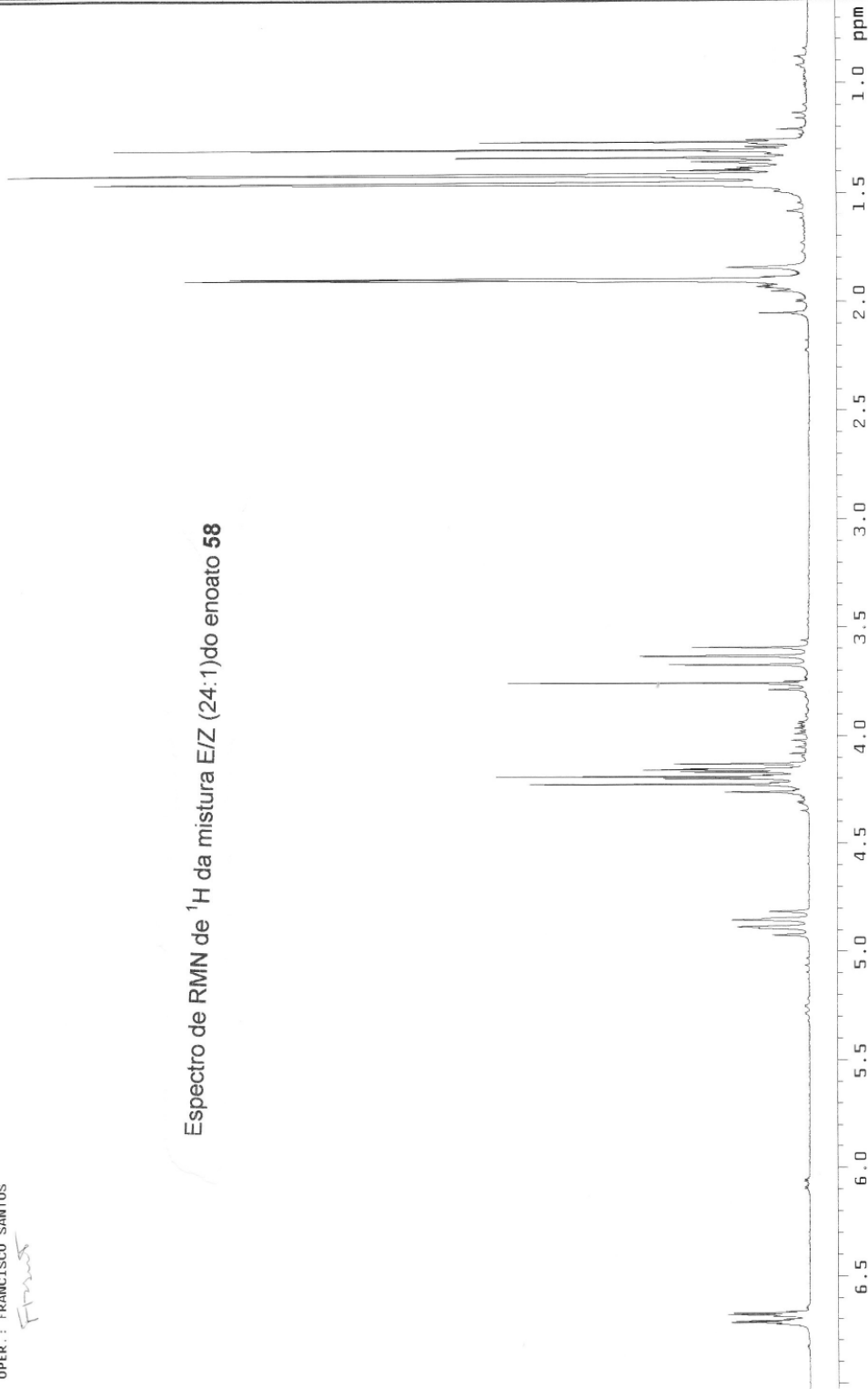


NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

ENOMT * 03
AMERICO C. PINTO
RMN 1121-96
SOLVENTE: CDCL3
OPER.: FRANCISCO SANTOS

Francisco

Espectro de RMN de ^1H da mistura E/Z (24:1) do enoato 58



PULSE SEQUENCE Pulse: 05.0 degrees Width: 2.000 sec Width: 3000.3 Hz 16 repetitions	OBSERVE HI, 199.3739295	DATA PROCESSING Total size: 155336 Total time: 1 minute	ENOMT * 03 AMERICO C. PINTO RMN 1121-96 SOLVENTE: CDCL3 OPER.: FRANCISCO SANTOS Solvent: cdcl3 Ambient temperature User: miguez
--	--------------------------------	--	---

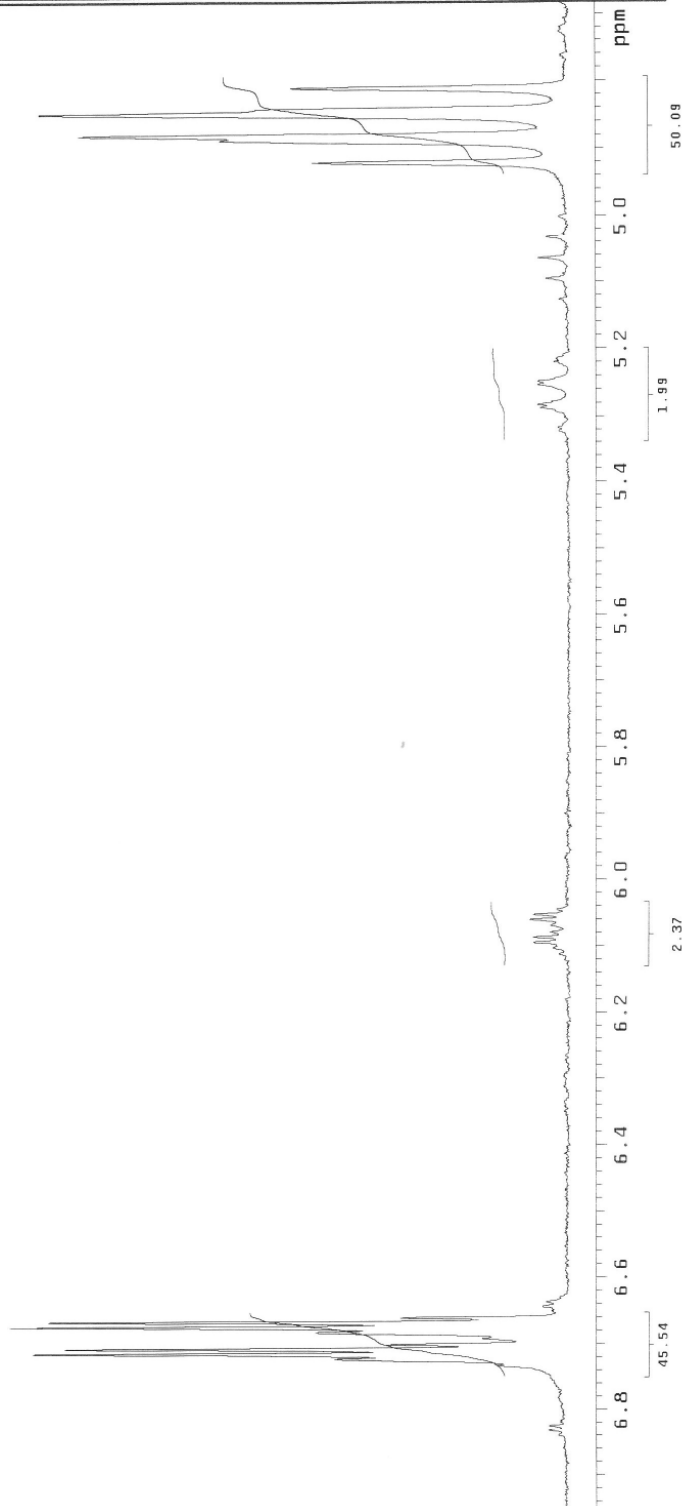


NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

ENOMT * 03
AMERICO C. PINTO
RMN 1121-96
SOLVENTE : CDCL3
OPER. : FRANCISCO SANTOS

FRM

Ampliação do espectro de RMN de ^1H da mistura E/Z (24:1) do
enoato **58**



PULSE SEQUENCE Pulse 45.0 degrees Acq. time 2.666 sec Width 3000.3 Hz 16 repetitions	OBSERVE H1, 199.9739295	DATA PROCESSING FT size 65536 Total time 1 minute	ENOMT * 03 AMERICO C. PINTO RMN 1121-96 SOLVENTE : CDCL3 OPER. : FRANCISCO SANTOS Solvent : cdcl3 Ambient temperature User : miguez
---	--------------------------------	--	---

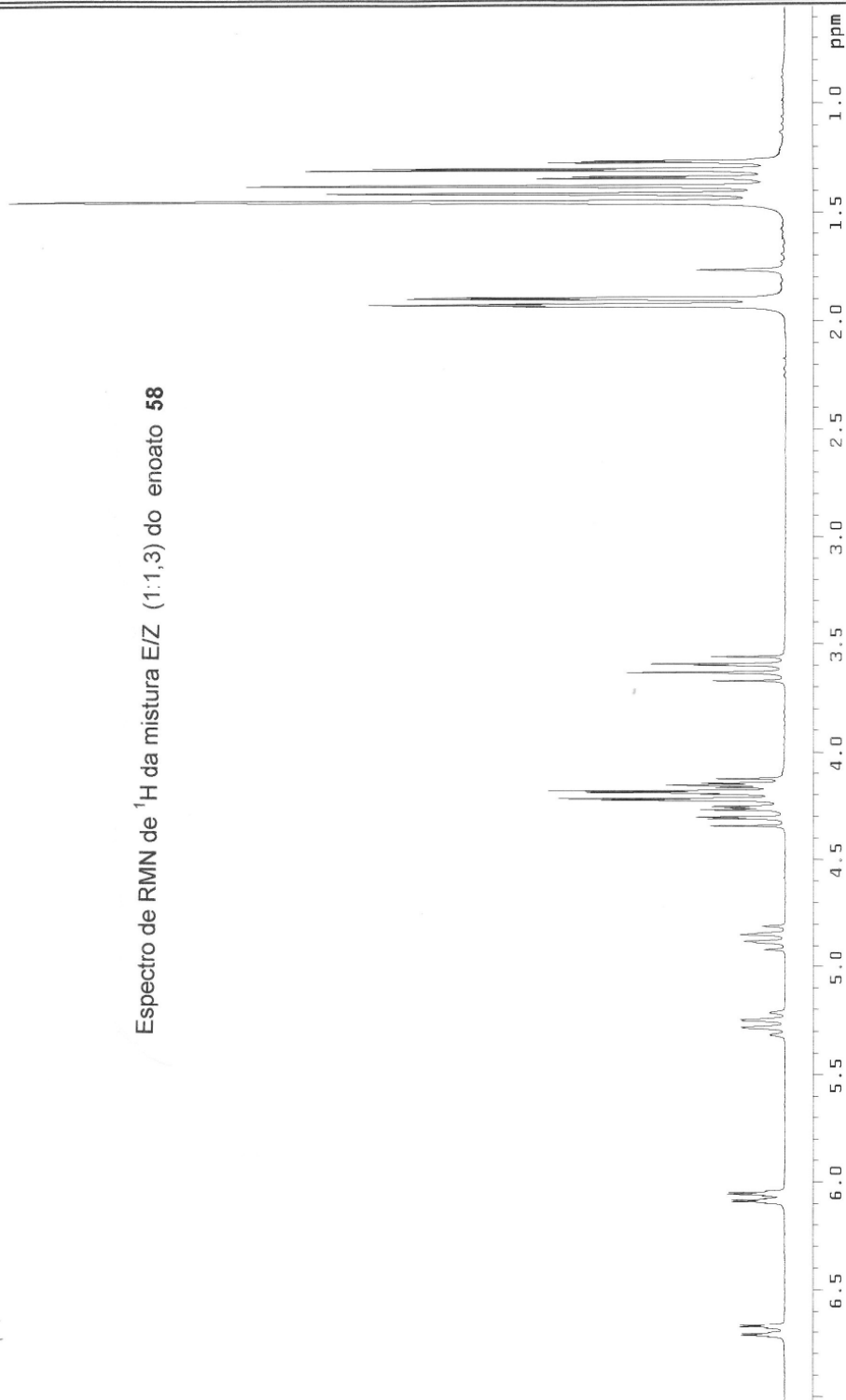


NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

ENOMT * 6
AMERICO C. PINTO
RMN 1484-96
OPER.: FRANCISCO SANTOS

Francisco

Espectro de RMN de ^1H da mistura E/Z (1:1,3) do enoato 58



PULSE SEQUENCE Pulse 45.0 degrees Acq. time 2.666 sec Width 3000.3 Hz 16 repetitions	OBSERVE H1, 199.9739307	DATA PROCESSING FT size 65536 Total time 1 minute	ENOMT * 6 AMERICO C. PINTO RMN 1484-96 OPER.: FRANCISCO SANTOS Solvent: cdcl3 Ambient temperature User: mguez File: enomt6
---	--------------------------------	--	--

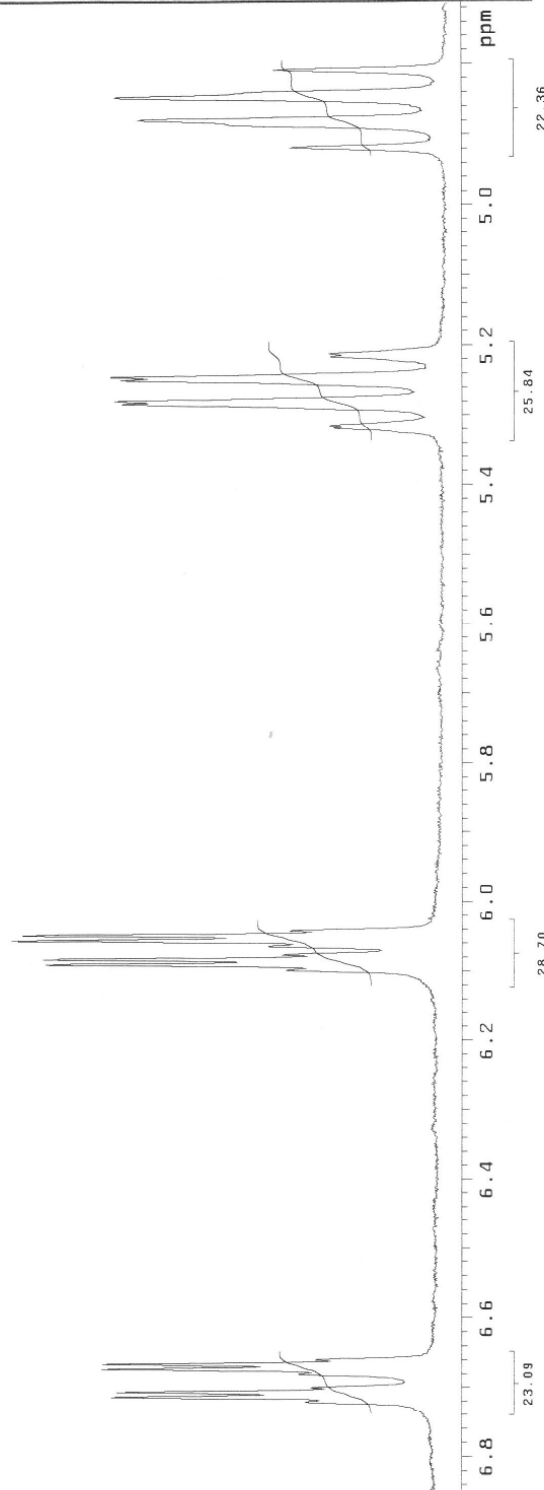


NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

ENOMT * 6
AMERICO C. PINTO
RMN 1484-96
OPER.: FRANCISCO SANTOS

Frank

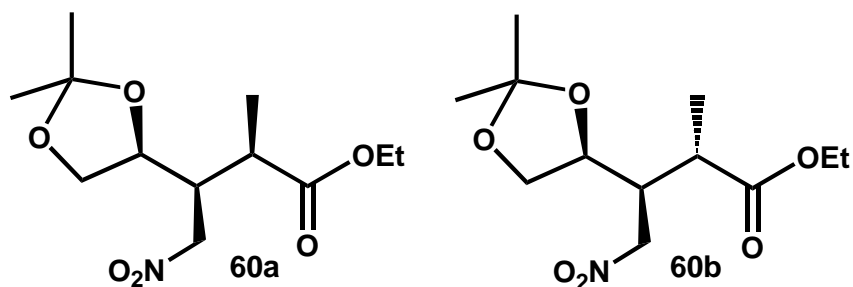
Ampliação do espectro de RMN de ^1H da mistura E/Z (1:1,3)
do enoato 58



PULSE SEQUENCE Pulse 45.0 degrees Acq. time 2.666 sec Width 3000.3 Hz 16 repetitions	OBSERVE H1, 199.9739307	DATA PROCESSING FT size 65536 Total time 1 minute	ENOMT * 6 AMERICO C. PINTO RMN 1484-96 OPER.: FRANCISCO SANTOS Solvent: cdcl3 Temperature User: amigue File: enomt6
---	--------------------------------	--	---

VI.6- (2*R*,3*S*,4*S*)-2-Metil-3-nitrometil-4,5-O-Isopropilidenopentanoato de etila **60a**

e (2*S*,3*S*,4*S*)-2-Metil-3-nitrometil-4,5-O-Isopropilidenopentanoato de etila **60b**.



a) A partir do enoato **Z-58**.

A uma solução de TBAF.3H₂O (0,54g - 2,07mmol) e nitrometano (253mg - 4,14mmol) em 20mL de THF seco, sob atmosfera inerte (N₂) e agitação magnética, à temperatura ambiente, adicionou-se uma solução do enoato **Z-58** (0,89g - 4,14mmol) em 5mL de THF seco. Após 4h a mistura reacional foi vertida em 25ml de H₂O e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 50mL), a fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna filtrante de gel de sílica, eluída com uma solução de acetato de etila/hexano 3% para retirar o enoato não reagido. A coluna foi, então, eluída com uma solução de acetato de etila/hexano 40%, obtendo-se 664mg (58%) (76% calculado a partir do enoato recuperado) de um óleo constituído dos adutos **60a** e **60b** numa relação *sin/anti* entre o carbono C3 e C4 maior que 95:5 não havendo estereocontrole no carbono C2. A mistura de adutos foi, então, separada por cromatografia em coluna de gel de sílica do tipo *flash*, eluída com uma solução de acetato de etila/hexano 5%.

b) A partir do enoato E-58.

A uma solução de TBAF. 3H₂O (130mg - 0,5mmol) e nitrometano (74mg - 1,2mmol) em 3mL de THF seco, sob atmosfera inerte (N₂) e agitação magnética, à temperatura ambiente, adicionou-se uma solução do enoato E-58 (214mg - 1mmol) em 2mL de THF seco. Após 8h a mistura reacional foi vertida em 10mL de H₂O e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 15mL), a fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna filtrante de gel de sílica, eluída com uma mistura de acetato de etila/hexano 3% para retirar o enoato não reagido. A coluna foi, então, eluída com uma solução de acetato de etila/hexano 40%, obtendo-se 149mg (56%) (68% calculado a partir do enoato recuperado) de um óleo constituído dos adutos **60a** e **60b** numa relação *sin/anti* entre o carbono C3 C4 de 75:25 não havendo estereocontrole no carbono C2 A mistura de adutos foi, então, separada por cromatografia em coluna de gel de sílica do tipo *flash*, eluída com uma solução de acetato de etila/hexano 5%.

aduto **60a**.

$[\alpha]_D^{25} = -6,98$ ($c = 1,48$; CHCl₃).

I.V. (filme): $\nu = 2987$; 2939; 1733; 1557; 1378; 858 cm⁻¹

E.M. (70eV): m/z (%): M⁺-15: 260 (19,9); 172 (100); 141 (34,8); 101 (52,8); 83 (74,5); 72 (47,5).

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) - 1,20; (d; J=7,2; 3H); 1,28; (t; J=7,1; 3H); 1,31; (d; J=0,5 3H); 1,38; (d; J=0,5; 3H); 2,63; (dq; J=7,2; J=5,0; 1H); 2,77-2,88; (m; 1H); 3,66-3,77; (m; 1H); 4,08-4,21; (m; 2H); 4,16; (q; J=7,1; 2H); 4,58; (d; J=5,8; 2H).

RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3) - 13,56; (CH_3); 13,95; (CH_3); 25,81; (CH_3) 25,89; (CH_3); 39,77; (CH); 42,67; (CH); 60,98; (CH_2); 68,00; (CH_2); 73,83; (CH_2); 75,00; (CH); 109,45; (C); 173,67; (C).

aduto **60b**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 13,33$ ($c = 1,35$; CHCl_3).

I.V. (filme): $\nu = 2987$; 2939; 1730; 1556; 1378; 857 cm^{-1}

E.M. (70eV): m/z (%):m/z (%): M^+ -15: 260 (7,4); 172 (29,5); 141 (12,4); 83 (100); 69 (23).

RMN ^1H (200MHz, CDCl_3) - 1,27; (t; $J=7,1$; 3H); 1,27; (d; $J=7,2$; 3H); 1,31; (s; 3H); 1,37; (s; 3H); 2,63; (dq; $J=7,2$; $J=4,8$; 1H); 2,73-2,84; (m; 1H); 3,70; (ddd; $J=11,6$; $J=6,0$; $J=3,9$; 2H); 4,15; (q; $J=7,1$; 2H); 4,54; (dd; $J=14,1$; $J=6,0$; 1H); 4,63; (dd; $J=14,1$; $J=5,4$; 1H).

RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3) - 13,90; (CH_3); 14,15; (CH_3); 24,91; (CH_3) 25,94; (CH_3); 39,50; (CH); 42,99; (CH); 60,93; (CH_2); 67,85; (CH_2); 73,97; (CH_2); 74,88; (CH); 109,45; (C); 173,59; (C).

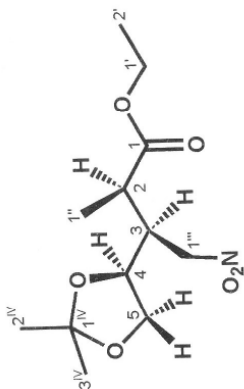


NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

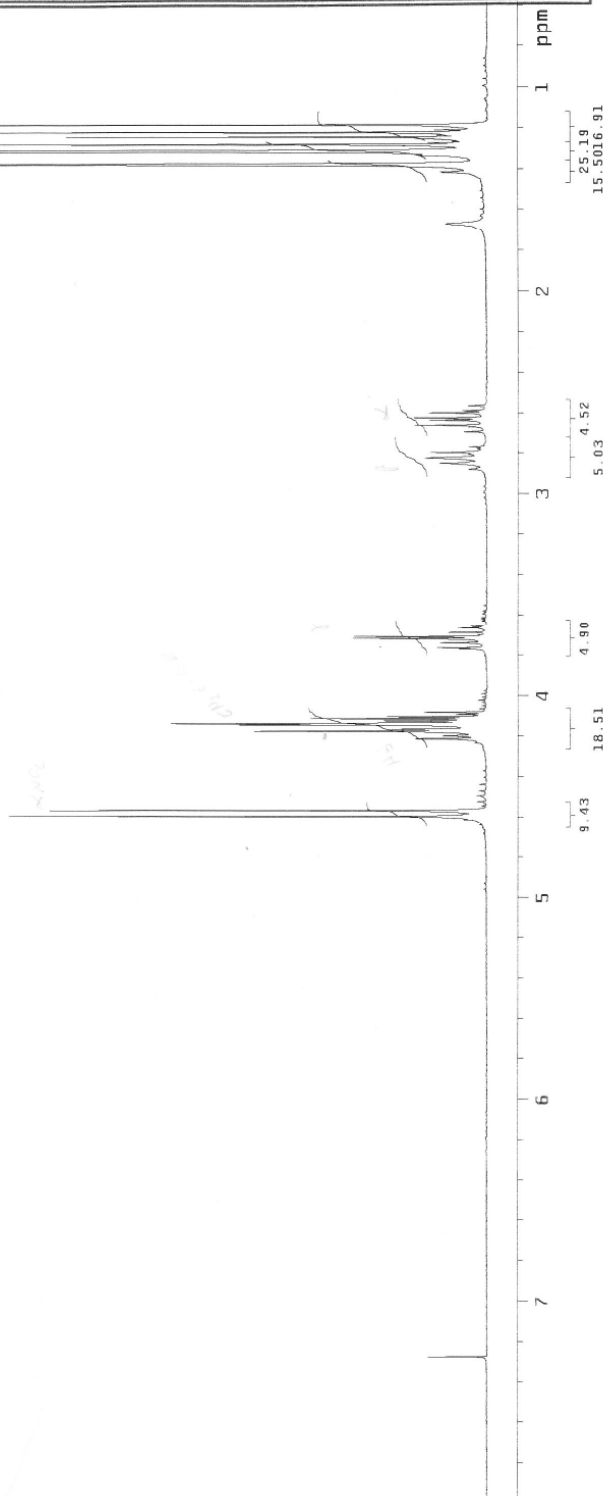
MTANM102F
AMERICO C. PINTO
RMN 516-97
OPER.: FRANCISCO SANTOS

Francis

Espectro de RMN - ¹H do aduto 60a



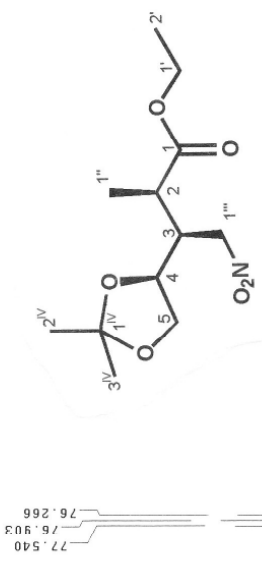
RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) - 1,20; H1''; (d, J=7,2; 3H); 1,28; H2'; (t; J=7,1; 3H); 1,31; (d; J=0,5; 3H); 1,38; (d; J=0,5; 3H); 2,63; H2; (dq; J=7,2; J=5,0; 1H); 2,77-2,88; H3; (m; 1H); 3,66-3,77; H4; (m; 1H); 4,08-4,21; H5; (m; 2H); 4,16; H1' (q; J=7,1; 2H); 4,58; (d; J=5,8; 2H).



PULSE SEQUENCE Pulse 45.0 degrees Acq. time 2.656 sec Width 3000.3 Hz 16 Repetitions	OBSERVE H1, 199.9739326	DATA PROCESSING FT size 65536 Total time 1 minute	MTANM102F AMERICO C. PINTO RMN 516-97 OPER.: FRANCISCO SANTOS Solvent: cdcl3 Ambient temperature User: a Jorge File: mt102f
--	-------------------------	---	--

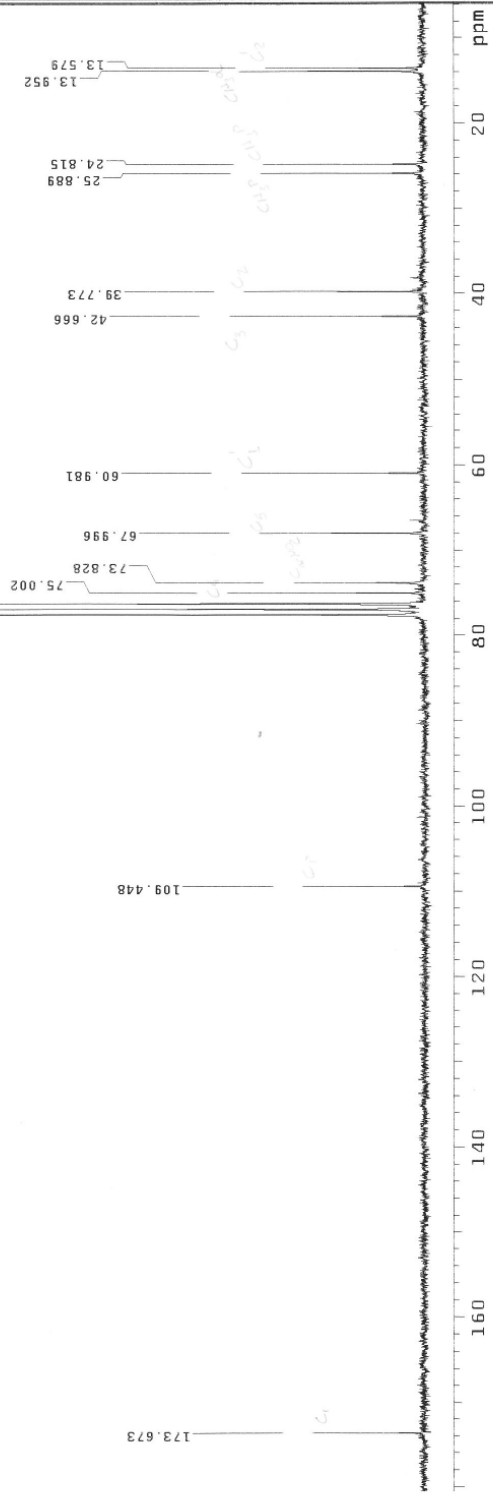
MTANM102F
 AMERICO C. PINTO
 RMN 516-87
 OPER.: FRANCISCO SANTOS
 CARBONO 13 QUANTI.

Francisco



Espectro de RMN - ¹³C do aduto **60a**

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) - 13,56; (CH₃); 13,95; (CH₃); 13,95; (CH₃); 25,81; (CH₃); 25,89; (CH₃); 39,77; C₂; (CH); 42,67; C₃; (CH); 60,98; C_{1'}; (CH₂); 68,00; C₅; (CH₂); 73,83; C_{1''}; (CH₂); 75,00; C₄; (CH); 109,45; C₁^{IV}; (C); 173,67; C₁(C).



PULSE SEQUENCE Relax. delay 10.000 sec Pulse 85.0 degrees Acq. time 1.001 sec Width 14992.5 Hz 3444 repetitions	OBSERVE C13, 50.2837562 DECOUPLE H1, 199.9750061 Power 30 dB on during acquisition off during delay	DATA PROCESSING Line broadening 1.0 Hz FT size 65536 Total time 10.5 hours	MTANM102F AMERICO C. PINTO RMN 516-87 OPER.: FRANCISCO SANTOS CARBONO 13 QUANTI. Solvent: cdcl3 Ambient temperature User: aJorge
--	---	---	---

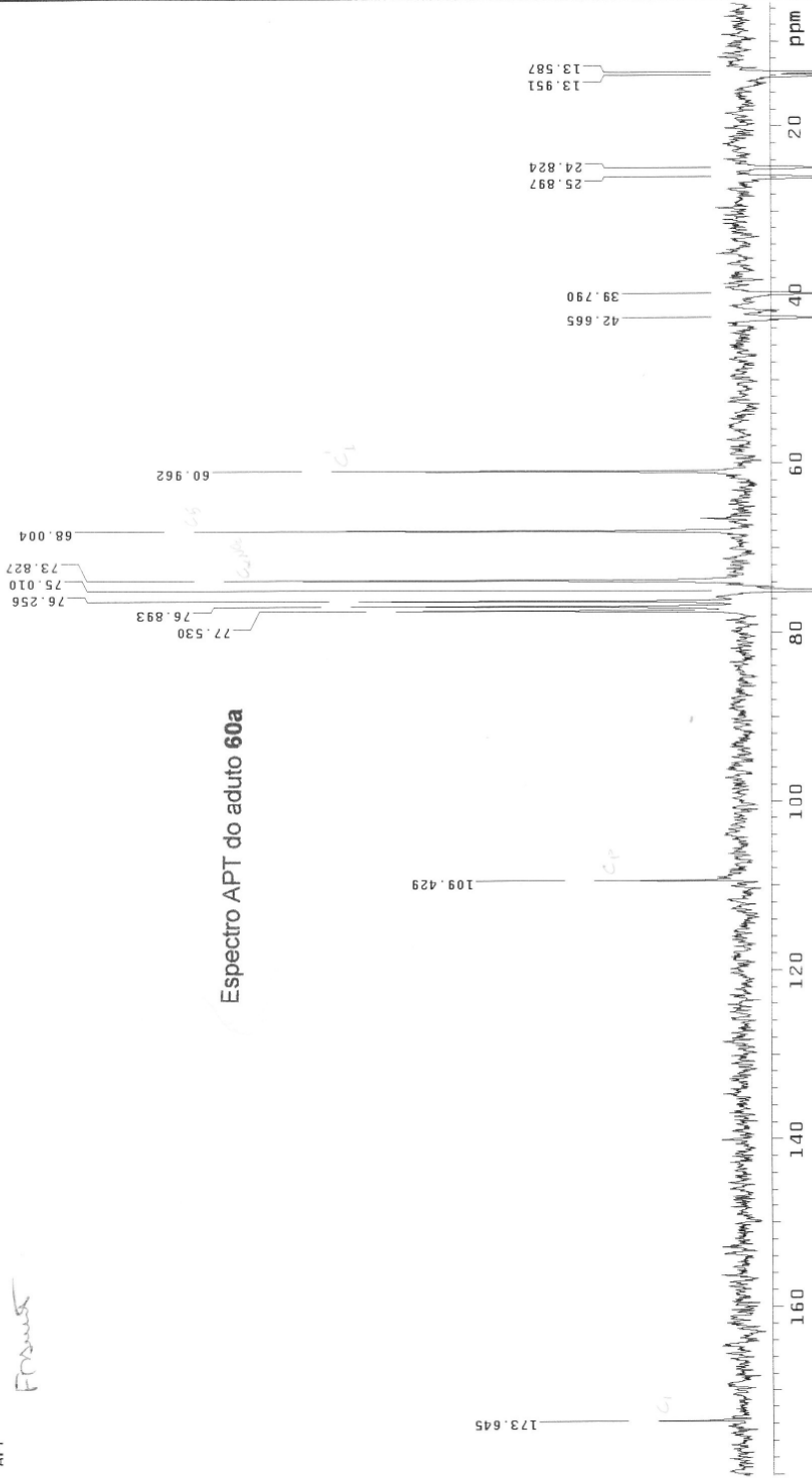


NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

XTANM102F
OPER.: C. PINTO
RNM: 516-37
OPER.: FRANCISCO SANTOS
APT

Francisco

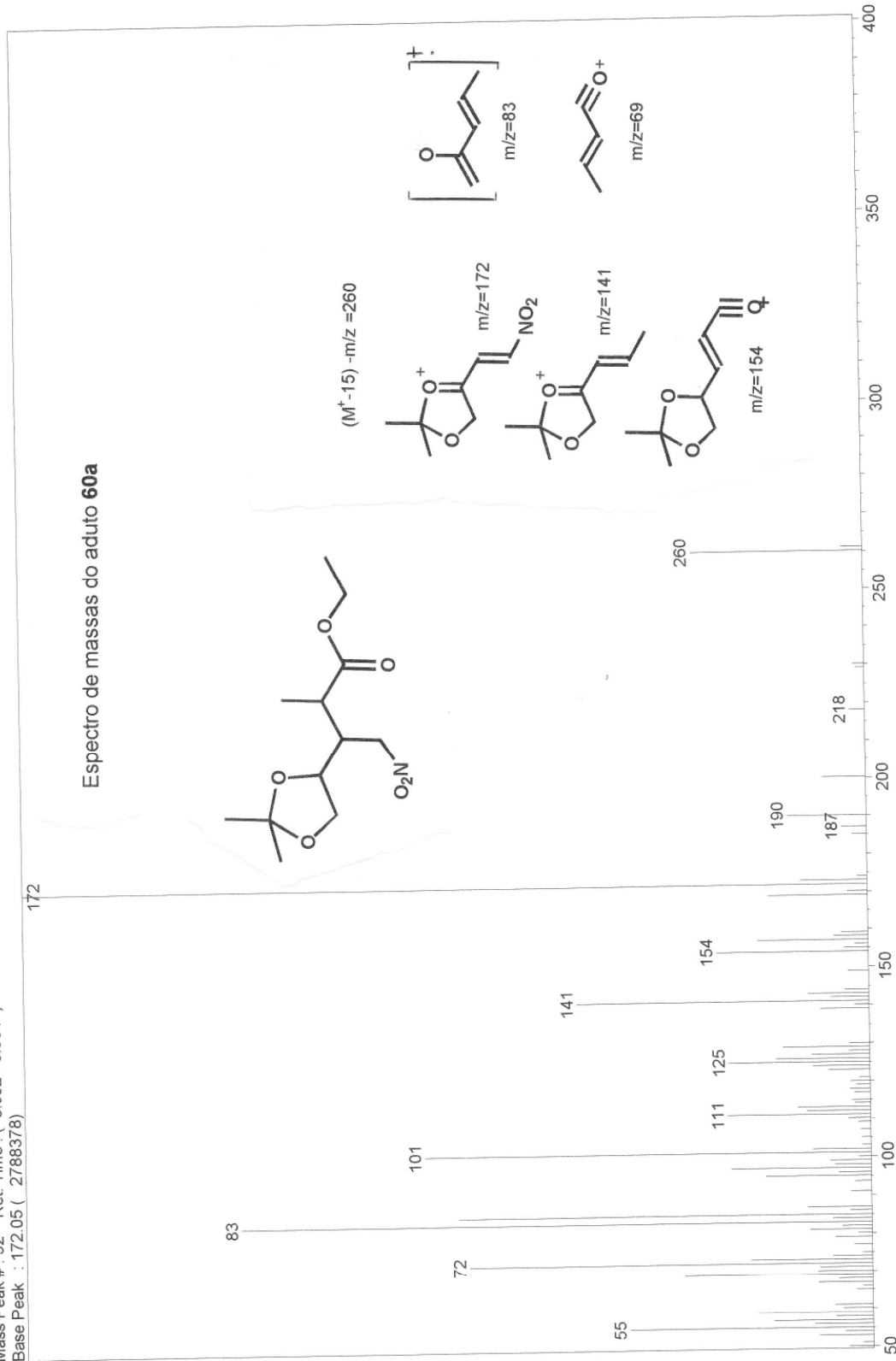
Espectro APT do aduto 60a

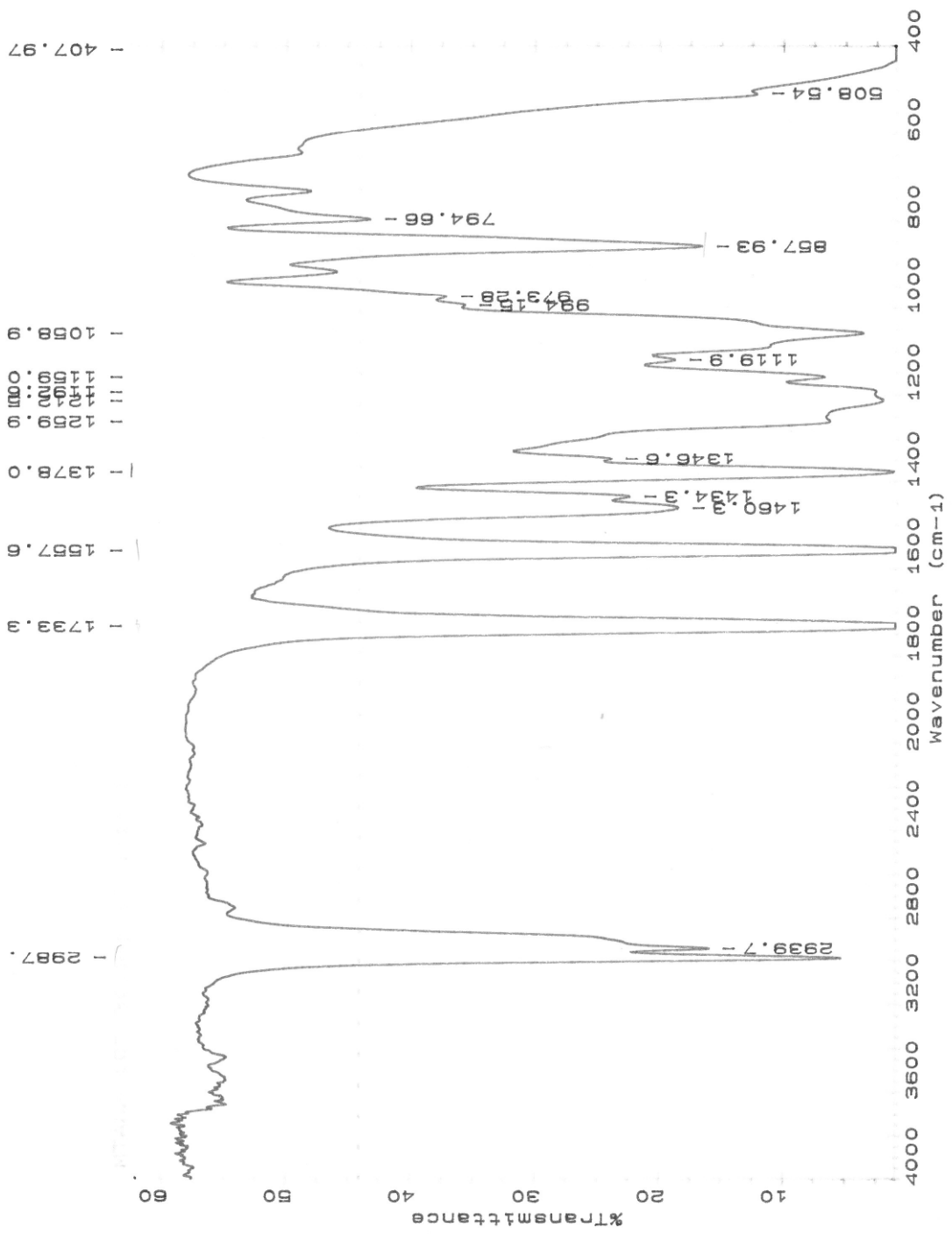


PULSE SEQUENCE: apt 1st pulse 180.0 degrees 2nd pulse 15.0 degrees 3rd pulse 1.001 sec Width 1492.5 Hz 6000 repetitions	OBSERVE: C13 DECOUP: 10 d1 on during acquisition	DATA PROCESSING Time 24.00 min ET 6.553 Total time 100 minutes	MTANM102F OPER.: C. PINTO RNM: 516-37 OPER.: FRANCISCO SANTOS APT Solvent: cdc13 Ambient temperature User: albrge
--	--	---	--

Scan # : (2 - 5)
 Mass Peak # : 92 Ret. Time : (0.502 - 0.531)
 Base Peak : 172.05 (2788378)

Espectro de massas do aduto 60a





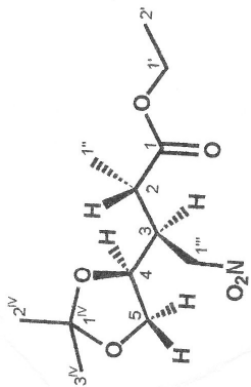
60w



NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

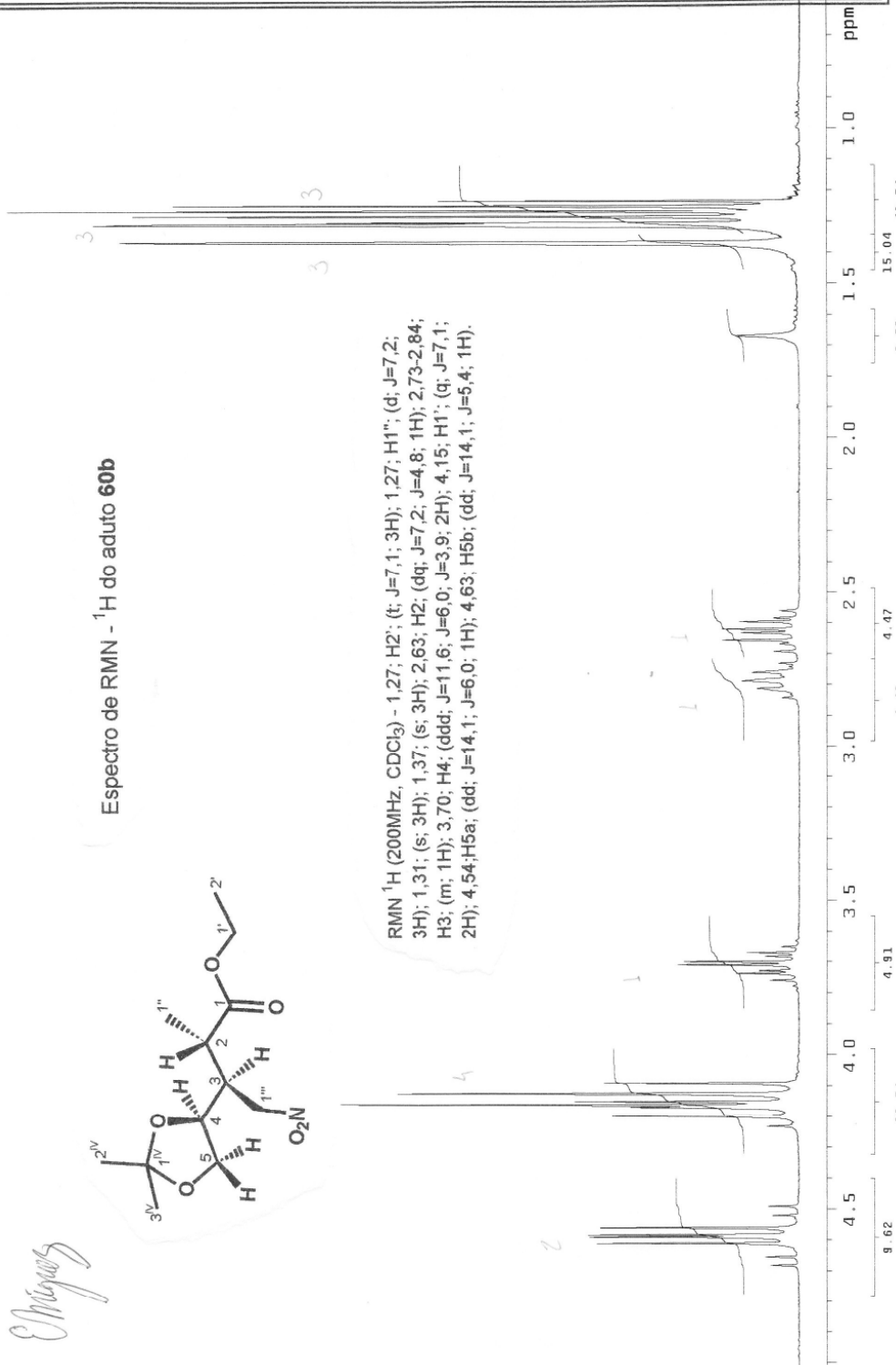
MTAN * M-61F
AMERICO PINTO
RMN 2043-96
OPER.: E. MIGUEZ

E. Miguez



Espectro de RMN - ¹H do aduto 60b

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) - 1,27; H₂; (t, J=7,1; 3H); 1,27; H₁''; (d; J=7,2; 3H); 1,31; (s; 3H); 1,37; (s; 3H); 2,63; H₂; (dq; J=7,2; J=4,8; 1H); 2,73-2,84; H₃; (m; 1H); 3,70; H₄; (ddd; J=11,6; J=6,0; J=3,9; 2H); 4,15; H₁''; (q; J=7,1; 2H); 4,54; H_{5a}; (dd; J=14,1; J=6,0; 1H); 4,63; H_{5b}; (dd; J=14,1; J=5,4; 1H).



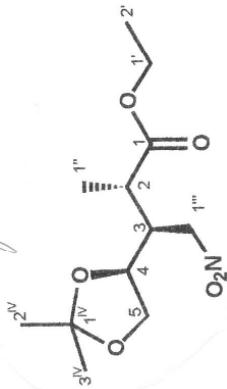
PULSE SEQUENCE Pulse 45.0 degrees Acq. time 2.666 sec Width 3000.3 Hz 16 repetitions	OBSERVE H1, 199.9739326 FT size 65536 Total time 1 minute	DATA PROCESSING FT size 65536 Total time 1 minute	MTAN * M-61F AMERICO PINTO RMN 2043-96 OPER.: E. MIGUEZ Solvent: cdcl3 Ambient Temperature User: miguez File: mt61f
---	--	--	---



NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

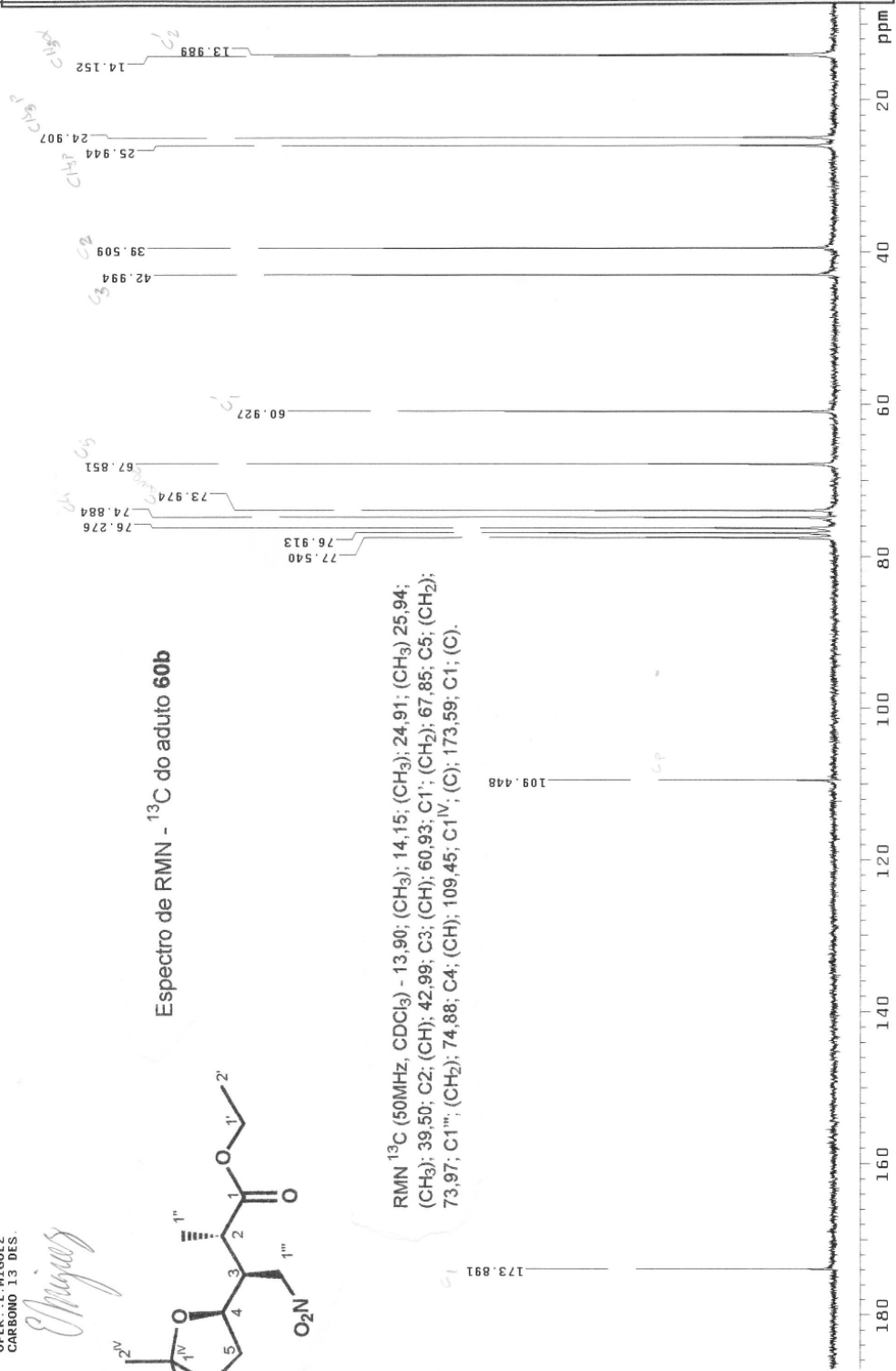
MTAN * M-61F
AMERICO PINTO
RMN 2043-96
OPER.: E. MIGUEZ
CARBONO 13 DES.

E. Miguez



Espectro de RMN - ¹³C do aduto 60b

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) - 13,90; (CH₃); 14,15; (CH₃); 24,91; (CH₃) 25,94;
(CH₃); 39,50; C2; (CH); 42,99; C3; (CH); 60,93; C1'; (CH₂); 67,85; C5; (CH₂);
73,97; C1''; (CH₂); 74,88; C4; (CH); 109,45; C1'V; (C); 173,59; C1; (C).



PULSE SEQUENCE Pulse 45.0 degrees Acq. time 1.001 sec Width 14992.5 Hz 20400 repetitions	OBSERVE C13, 50 2837557 DECOUPLE H1, 199.9750061 Power 30 dB continuously on	DATA PROCESSING Line broadening 1.0 Hz FT size 65536 Total time 5.7 hours	MTAN * M-61F AMERICO PINTO RMN 2043-96 OPER.: E. MIGUEZ CARBONO 13 DES. Solvent: cdcl3 Ambient temperature User: miguez
---	---	---	--

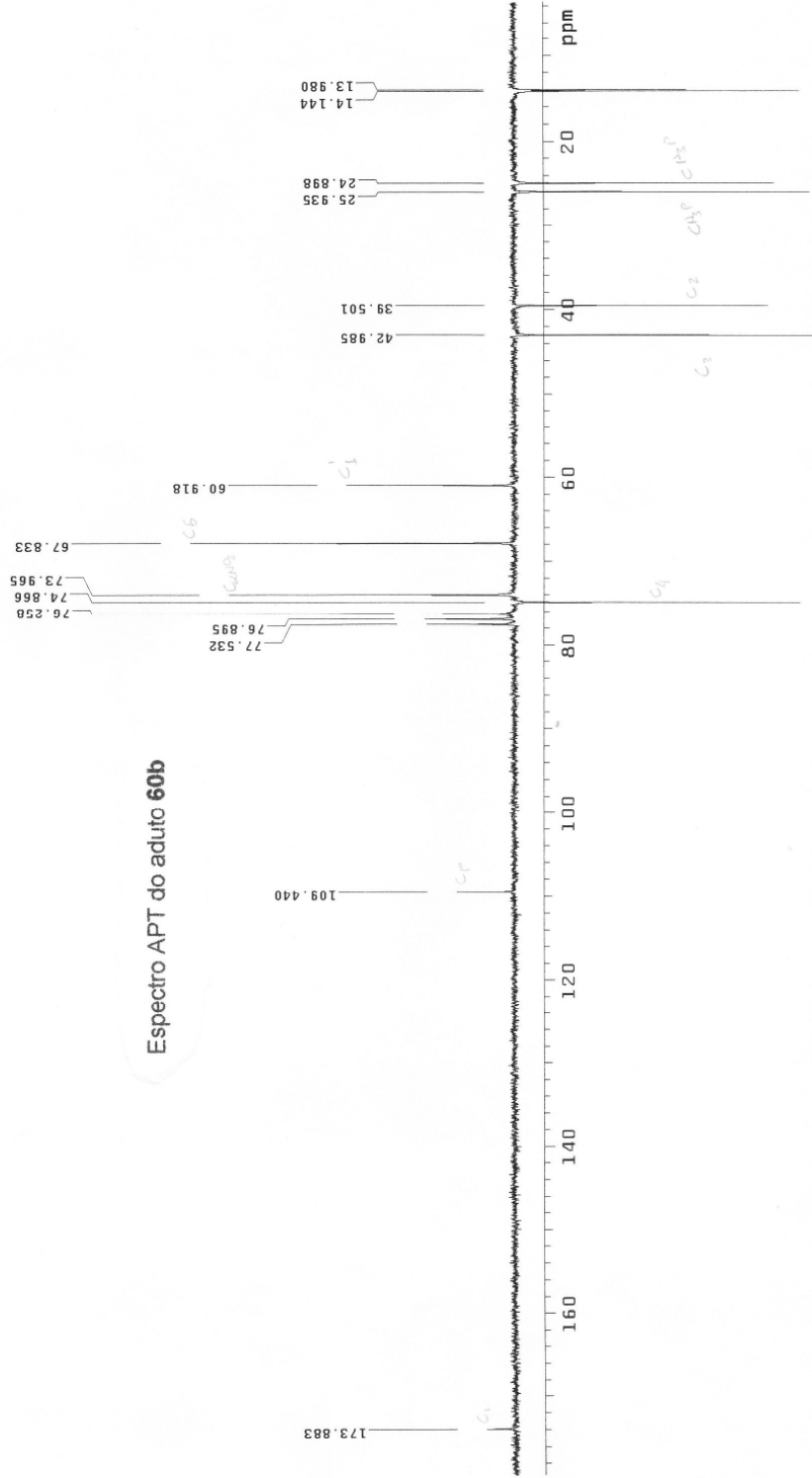
MTAN * M-61F
 AMERICO PINTO
 RMN 2043-96
 OPER.: E. MIGUEZ
 APT
 CH3 E CH P/ BA1X0



NÚCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS - UFRJ
 CENTRAL ANALÍTICA
 LABORATORIO DE RMN

E. Miguez

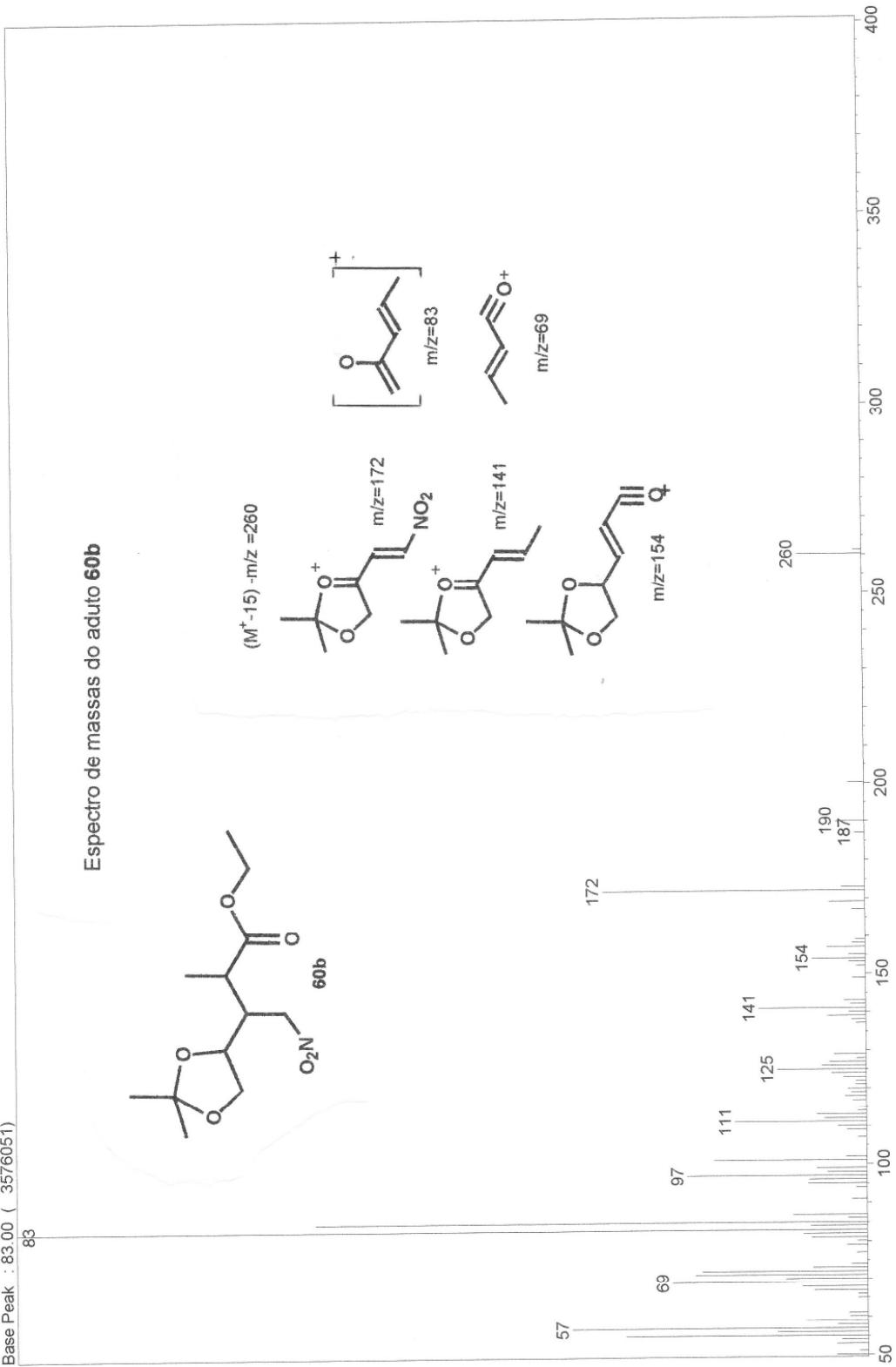
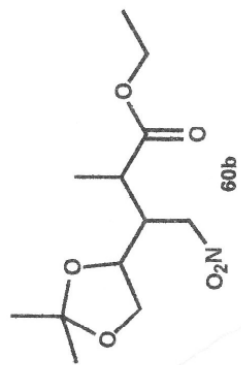
Espectro APT do aduto 60b

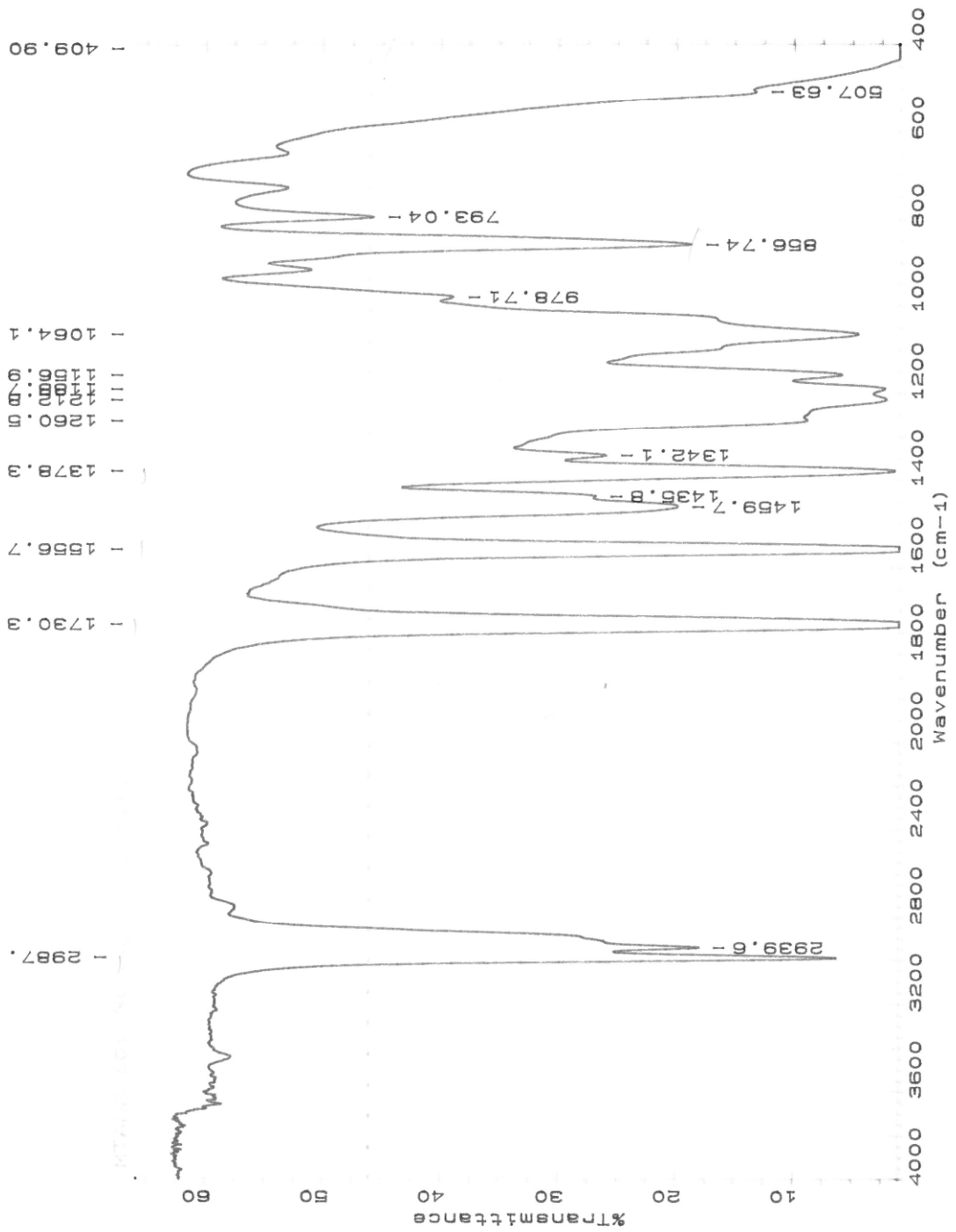


<p>PULSE SEQUENCE: apt Relax. delay 0.500 sec 1st pulse 180.0 degrees 2nd pulse 90.0 degrees 3rd pulse 180.0 degrees Width 14892.5 Hz 6400 repetitions</p>	<p>OBSERVE C13, 50.2837561 DECOUPLE H1, 199.9750061 Power 10 db on during acquisition</p>	<p>DATA PROCESSING Line broadening 1.0 Hz FT size 65536 Total time 10.7 hours</p>	<p>MTAN * M-61F AMERICO PINTO RMN 2043-96 OPER.: E. MIGUEZ APT CH3 E CH P/ BA1X0 Solvent: cdcl3 Ambient temperature</p>
--	--	--	--

Scan # : (2 - 13)
 Mass Peak # : 85 Ret. Time : (0.506 - 0.593)
 Base Peak : 83.00 (3576051)

Espectro de massas do aduto **60b**





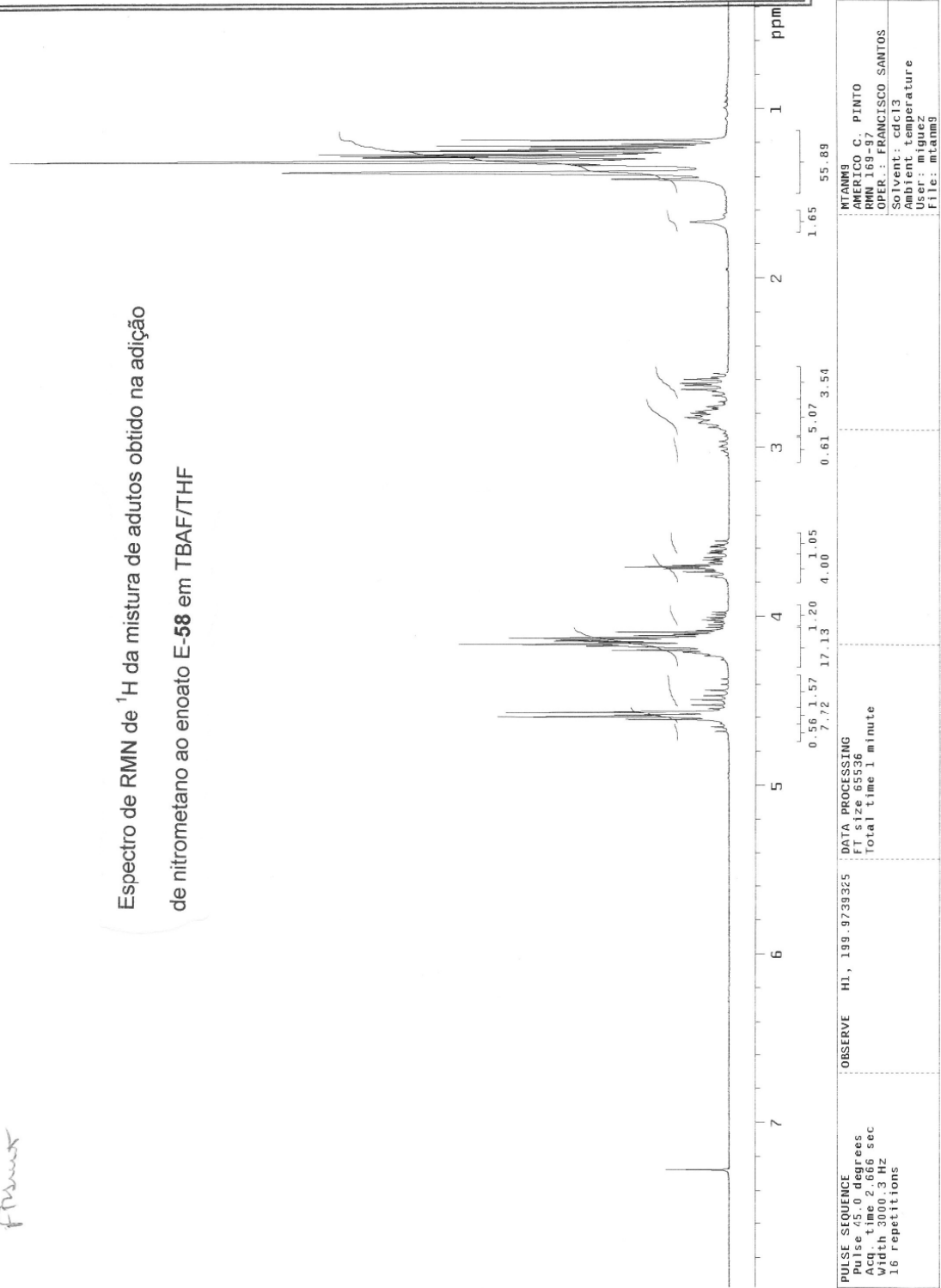
606

MTAMM9
AMERICO C. PINTO
RMN 169-97
OPER.: FRANCISCO SANTOS

Francisco

NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

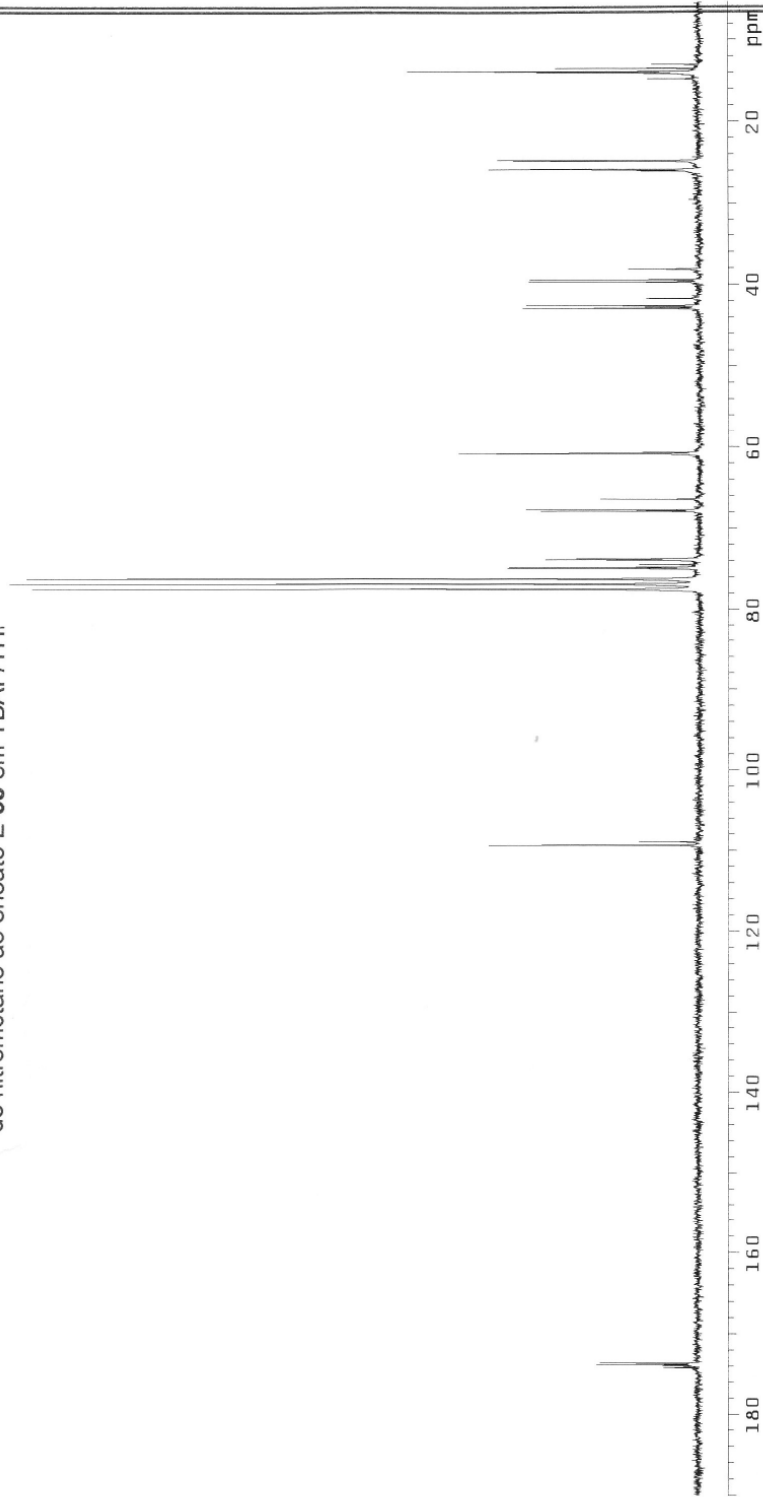
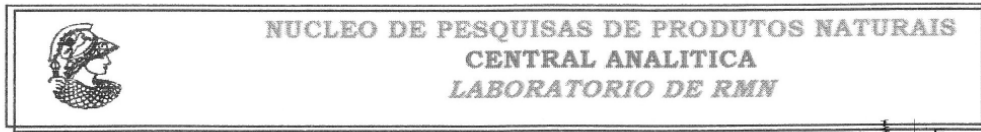
Espectro de RMN de ^1H da mistura de adutos obtido na adição
de nitrometano ao enoato E-58 em TBAF/THF



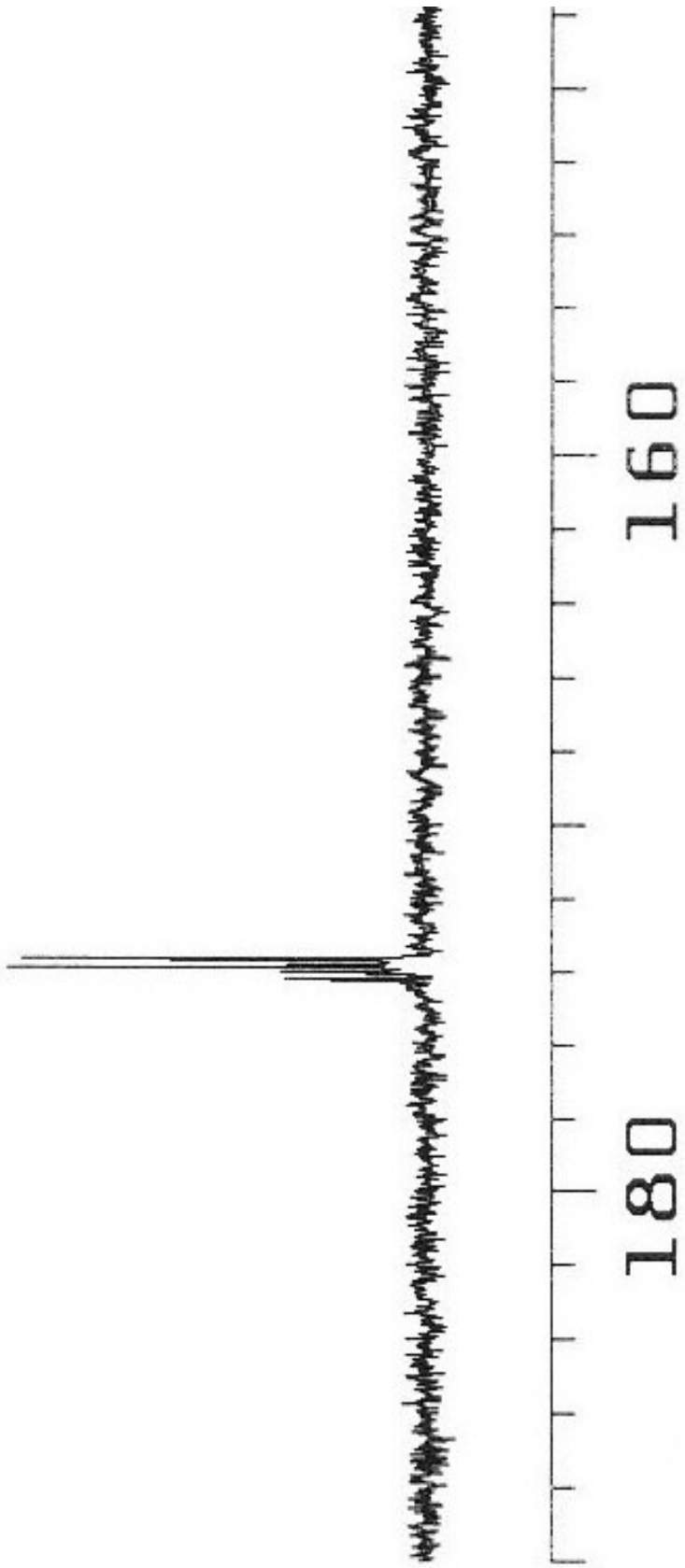
MTAMMS
AMERICO C. PINTO
RMN 211-97
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 QUANT.

Francisco

Espectro de RMN de ^{13}C da mistura de adutos obtido na adiçã
de nitrometano ao enoato E-58 em TBAF/THF



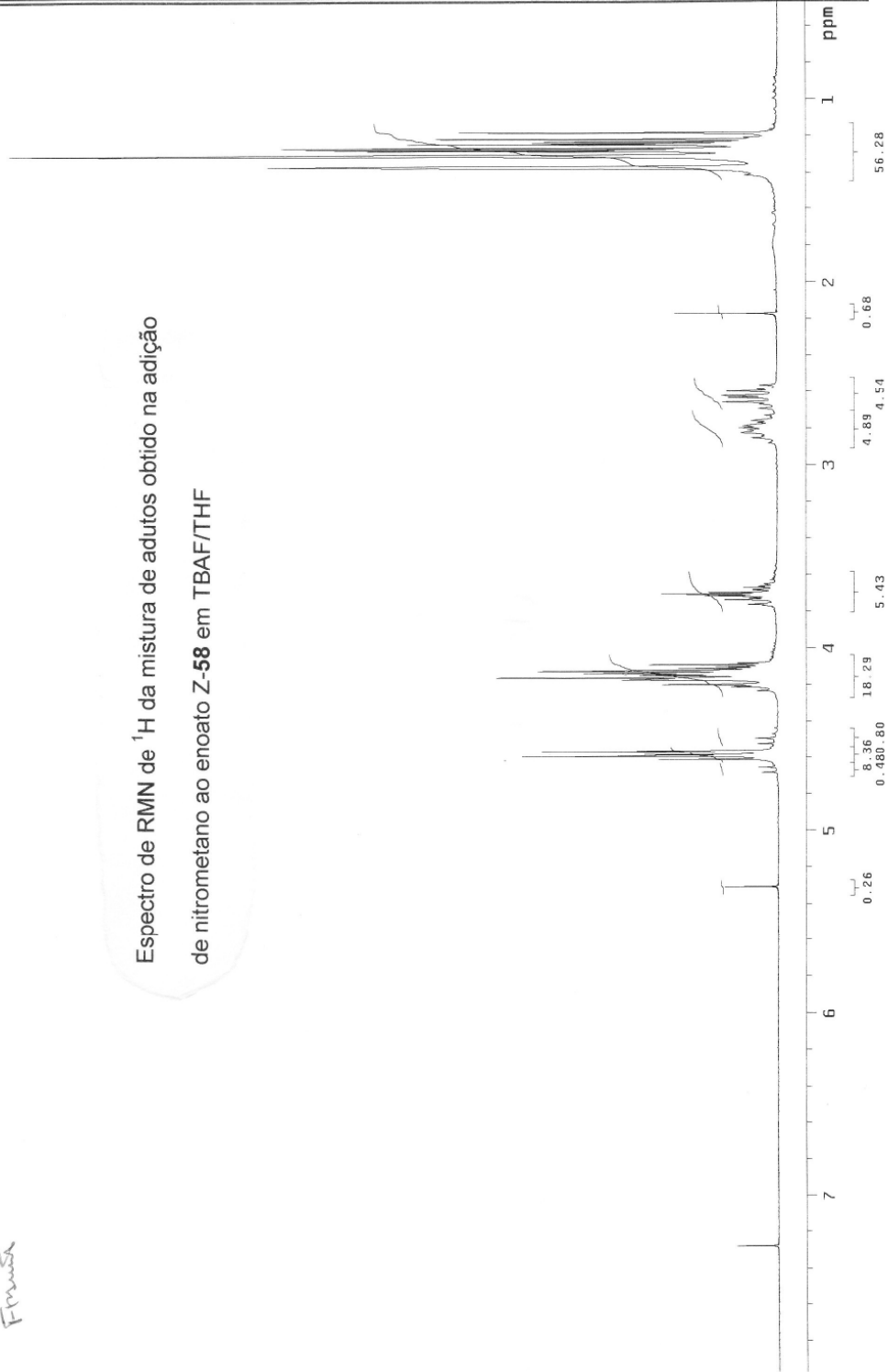
PULSE SEQUENCE Relax. delay 10.000 sec Pulse 85.0 degrees Acq. time 1.00000000 sec Width 10892.5 Hz 6000 repetitions	OBSERVE C13, 50.2837574 DECOUPLE H1, 199.9750061 Power 30 dB on during acquisition off during delay	DATA PROCESSING Line broadening 1.0 Hz F1 size 65536 Total time 18.3 hours	MTAMMS AMERICO C. PINTO RMN 211-97 OPER.: FRANCISCO SANTOS CARBONO 13 QUANT. Solvent: cdcl3 Ambient temperature User: miguelz
--	--	--	---



MTANM10
AMERICO C. PINTO
RMN 338-97
OPER.: FRANCISCO SANTOS

Francisco

Espectro de RMN de ^1H da mistura de adutos obtido na adição
de nitrometano ao enoato Z-58 em TBAF/THF



PULSE SEQUENCE Pulse sequence: 1d Acq. time: 2.656 sec Width: 3000.3 Hz 16 repetitions	OBSERVE H1, 199.9739324 DATA PROCESSING FT size: 65536 Total time: 1 minute	MTANM10 AMERICO C. PINTO RMN 338-97 OPER.: FRANCISCO SANTOS Solvent: cdcl3 Ambient temperature User: miguez File: mtm10
--	--	--

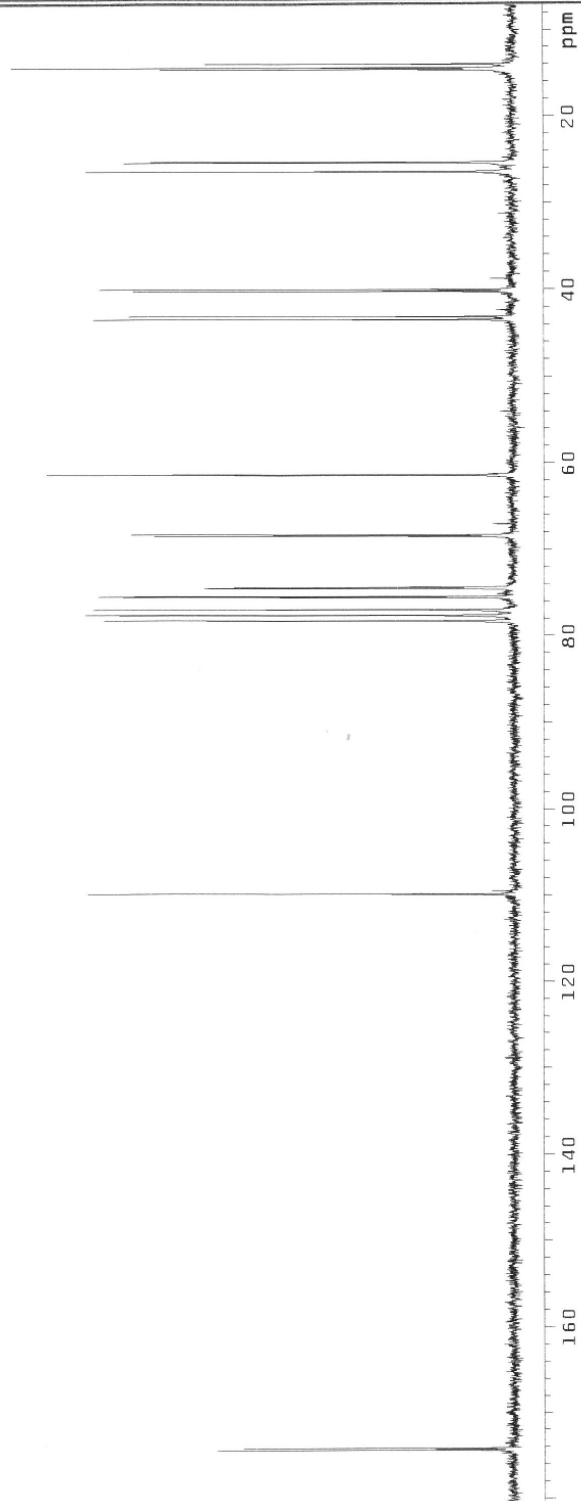
MTANM10
AMERICO C. PINTO
RMN 338-97
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 QUANTITATIVO

Franco

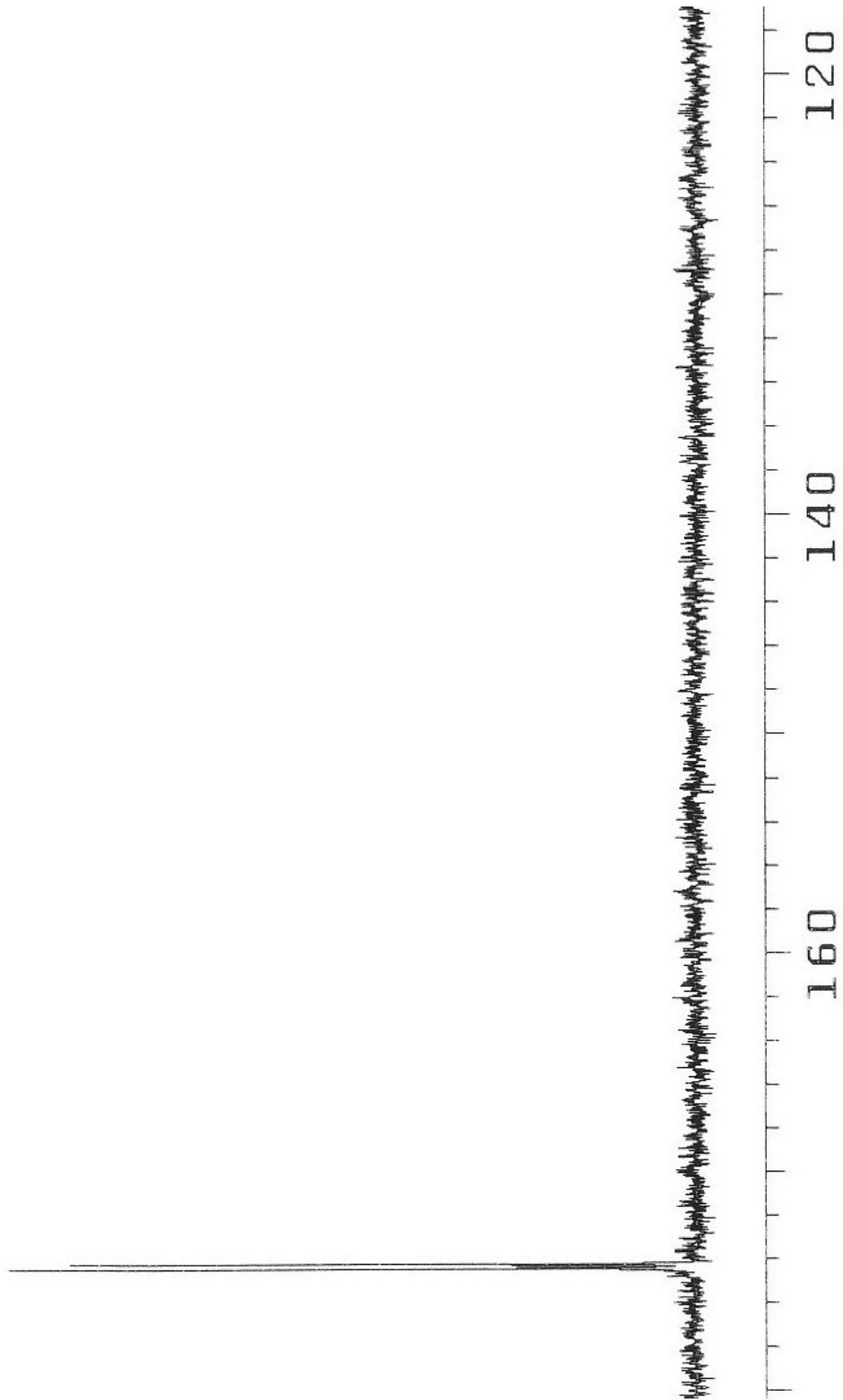


NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

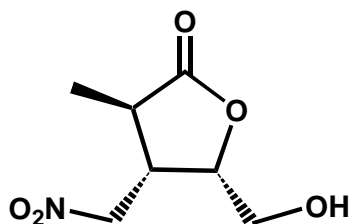
Espectro de RMN de ^{13}C da mistura de adutos obtido na adição
de nitrometano ao enoato Z-58 em TBAF/THF



PULSE SEQUENCE Relax delay 10.000 sec Pulse 85.0 degrees Acq. time 1.001 sec Width 14992.5 Hz 1000 repetitions	OBSERVE C13 , 50.2837250 DECOUPLE H1 , 199.9750061 Power 30 dB on during acquisition off during delay	DATA PROCESSING Line broadening 1.0 Hz FT size 65536 Total time 3.1 hours	MTANM10 AMERICO C. PINTO RMN 338-97 OPER.: FRANCISCO SANTOS CARBONO 13 QUANTITATIVO Solvent: cdcl3 Ambient temperature User: miguez
--	---	---	---



VI.7 - (2R,3S,4S)-4-Hidroximetil-2-metil-3-nitrometil- γ -butirolactona **62a.**



A uma solução do aduto **60a** (200 mg - 0,73mmol) em 3mL de MeOH, à temperatura ambiente mantida sob agitação magnética, foram adicionados 65 μ L de HCl 20%. Após 2h o solvente foi evaporado à pressão reduzida e o resíduo purificado através de coluna de gel de sílica com uma pequena camada de NaHCO₃. A eluição com uma solução de acetato de etila/hexano 50% forneceu a γ -butirolactona **62a**, em rendimento quantitativo, como um óleo viscoso e incolor.

$[\alpha]_D^{25} = +113,68$ ($c = 1,16$; MeOH).

I.V. (filme): $\nu = 3490$; 2975; 2938; 1771; 1557; 1183 cm^{-1}

E.M. (70eV): m/z (%): M^+ -31: 158 (6); 111 (70); 83 (46); 55 (100).

RMN ¹H (200MHz, CD₃CN) - 1,16; (d; $J=7,0$; 3H); 2,65; (dq; $J=11,7$; $J=7,0$; 1H); 3,10; (dddd; $J=11,7$; $J=9,1$; $J=8,1$; $J=5,5$; 1H); 3,29; (t; $J=4,8$; 1H); 3,59; (ddd; $J=12,8$; $J=4,8$; $J=2,2$; 1H); 3,84; (ddd; $J=12,8$; $J=4,8$; $J=3,1$; 1H); 4,66; (ddd; $J=8,1$; $J=3,1$; $J=2,2$; 1H); 4,72; (dd; $J=14,9$; $J=5,5$; 1H); 4,63; (dd; $J=14,9$; $J=9,1$; 1H).

RMN ¹³C (50MHz, CD₃CN) - 14,71; (CH₃); 38,17; (CH); 43,59; (CH); 61,54; (CH₂); 75,01; (CH₂); 79,25; (CH); 178,98; (C).

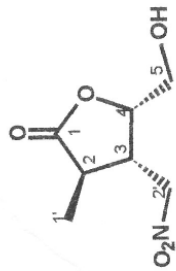
LACMT31F
 AMERICO C. PINTO
 RMN 640-37
 OPER.: FRANCISCO SANTOS

Francisco

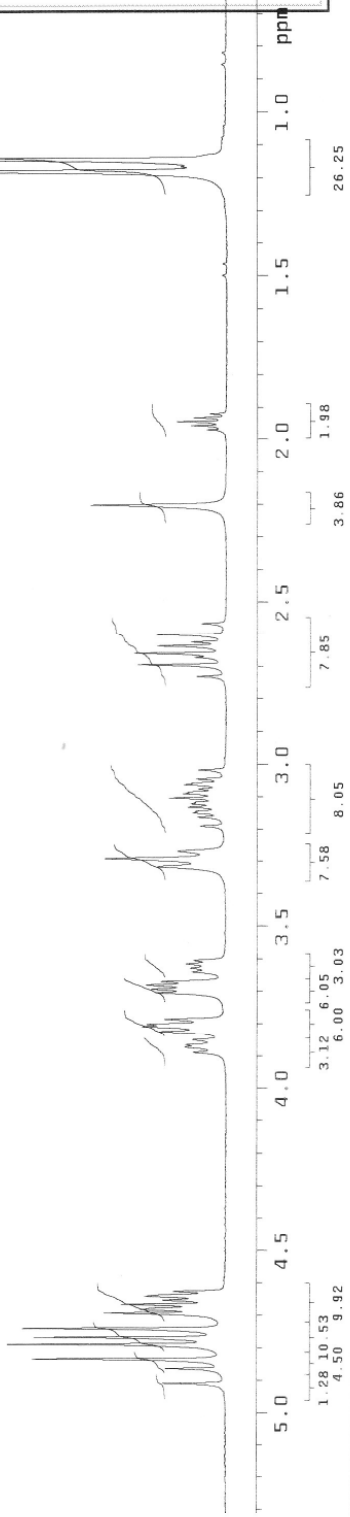


NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
 CENTRAL ANALITICA
 LABORATORIO DE RMN

Espectro de RMN ¹H da γ-butirolactona 62a



RMN ¹H (200MHz, CD₃CN) - 1,16; H1'; (d; J=7,0; 3H); 2,65; H2; (dq; J=11,7; J=7,0; 1H); 3,10; H3; (dddd; J=11,7; J=9,1; J=8,1; J=5,5; 1H); 3,29; OH; (t; J=4,8; 1H); 3,59; H5a; (ddd; J=12,8; J=4,8; J=2,2; 1H); 3,84; H5b; (ddd; J=12,8; J=4,8; J=3,1; 1H); 4,66; H4; (ddd; J=8,1; J=3,1; J=2,2; 1H); 4,72; H2'a; (dd; J=14,9; J=5,5; 1H); 4,63; H2'b; (dd; J=14,9; J=9,1; 1H).



PULSE SEQUENCE Pulse: 45.0 degrees Width: 600 sec Width: 3000 Hz 16 repetitions	OBSERVE H1, 199.9739293 DATA PROCESSING FI size 65536 Total time 1 minute	LACMT31F AMERICO C. PINTO RMN 640-37 OPER.: FRANCISCO SANTOS Solvent: acetone Temperature: User: miguelz File: la31f
---	--	---

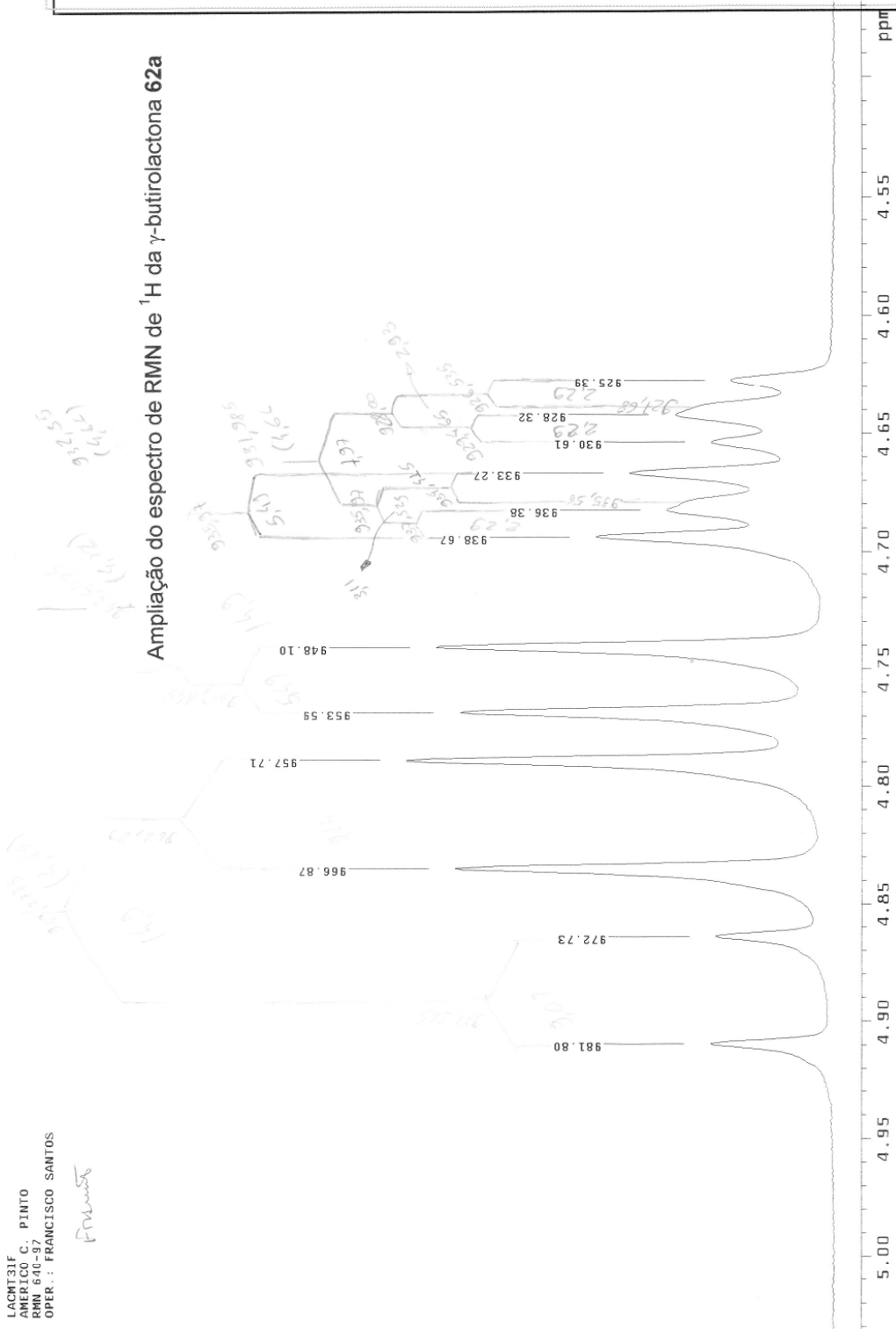


NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

LACMT31F
AMERICO C. PINTO
RMN 640-37
OPER.: FRANCISCO SANTOS

Francisco

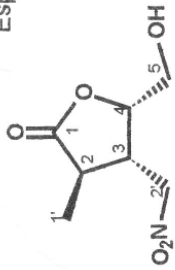
Ampliação do espectro de RMN de ^1H da γ -butirolactona 62a



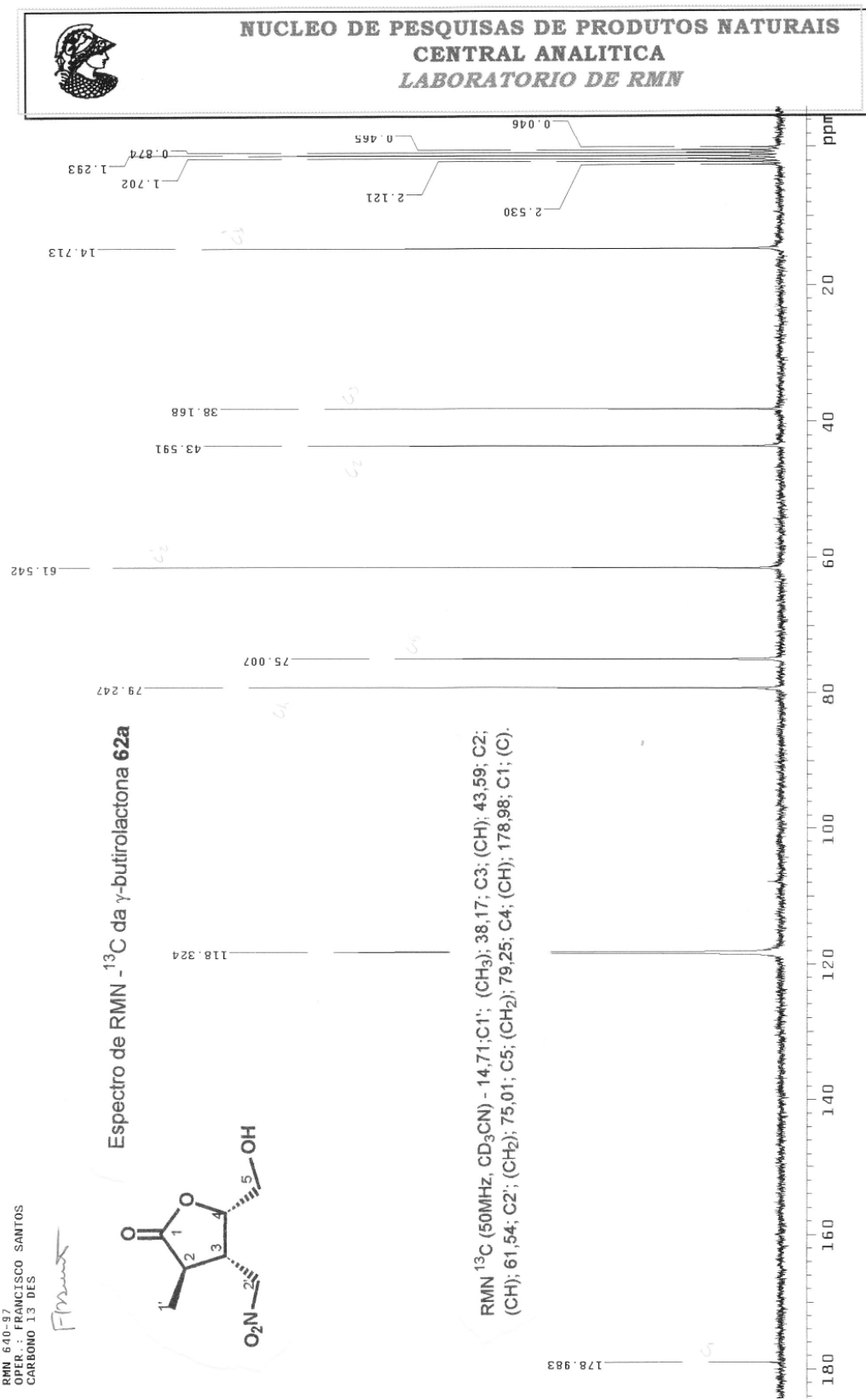
LACMT31F
 AMERICO C. PINTO
 RMN 640-97
 OPER.: FRANCISCO SANTOS
 CARBONO 13 DES

Front

Espectro de RMN ¹³C da γ -butirolactona 62a



RMN ¹³C (50MHz, CD₃CN) - 14,71; C1'; (CH₃); 38,17; C3; (CH); 43,59; C2; (CH); 61,54; C2'; (CH₂); 75,01; C5; (CH₂); 79,25; C4; (CH); 178,98; C1; (C).



NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
 CENTRAL ANALITICA
 LABORATORIO DE RMN

<p>PULSE SEQUENCE Pulse 45.0 degrees Acq. time 1.001 sec Wdth 1882.3 Hz 4000 repetitions</p>	<p>OBSERVE C13, 50 2839687 DECOUPLE H1, 199.9750061 Power 30.0 dB continuously on</p>	<p>DATA PROCESSING Line broadening 1.0 Hz FI size 65536 Total time 66 minutes</p>	<p>LACMT31F AMERICO C. PINTO RMN 640-97 OPER. FRANCISCO SANTOS CARBONO 13 DES Solvent: acetone Ambient temperature User: miguez</p>
--	--	--	--

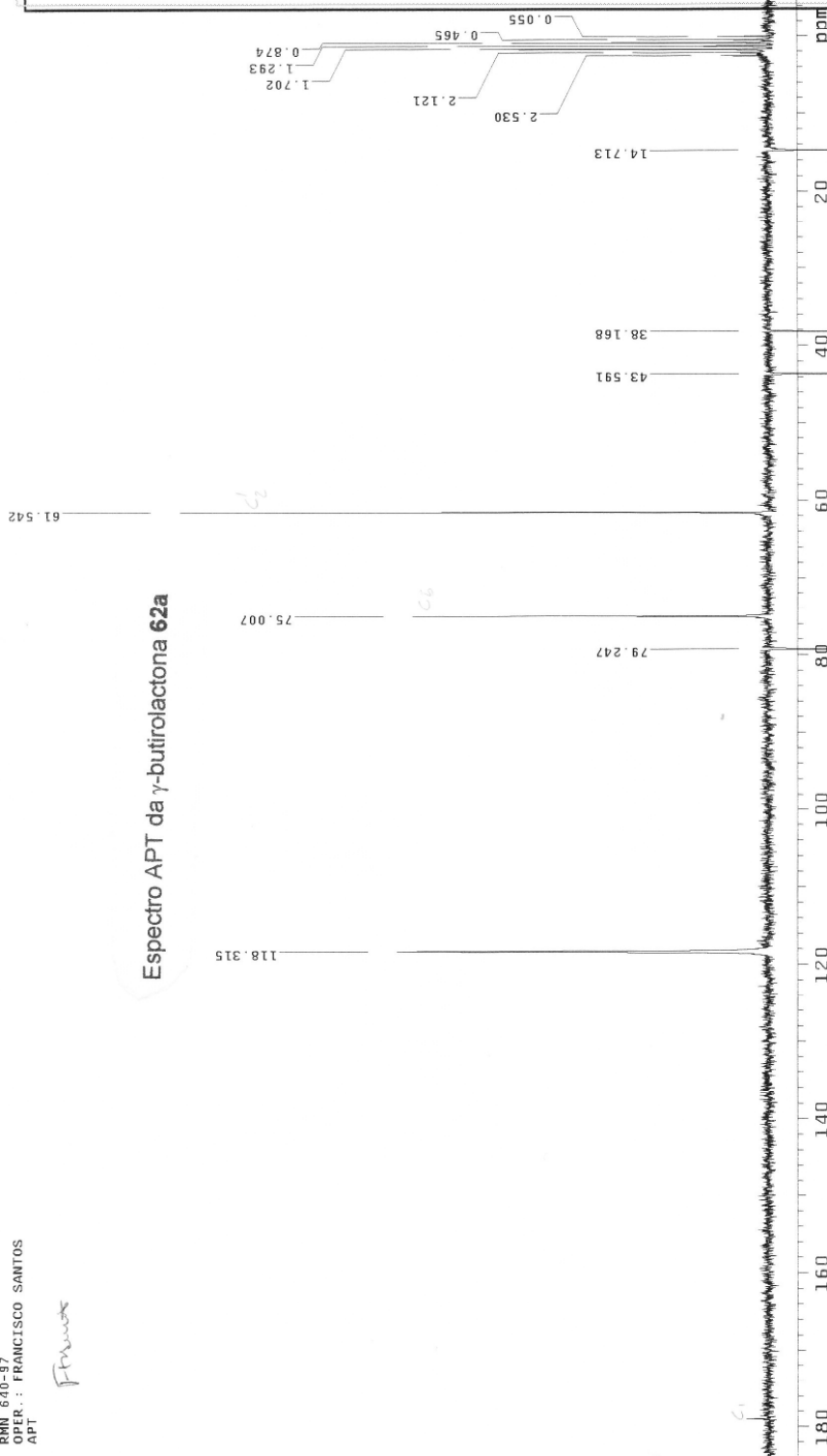


NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

LACMT31F
AMERICO C. PINTO
RMN 640-97
OPER.: FRANCISCO SANTOS
APT

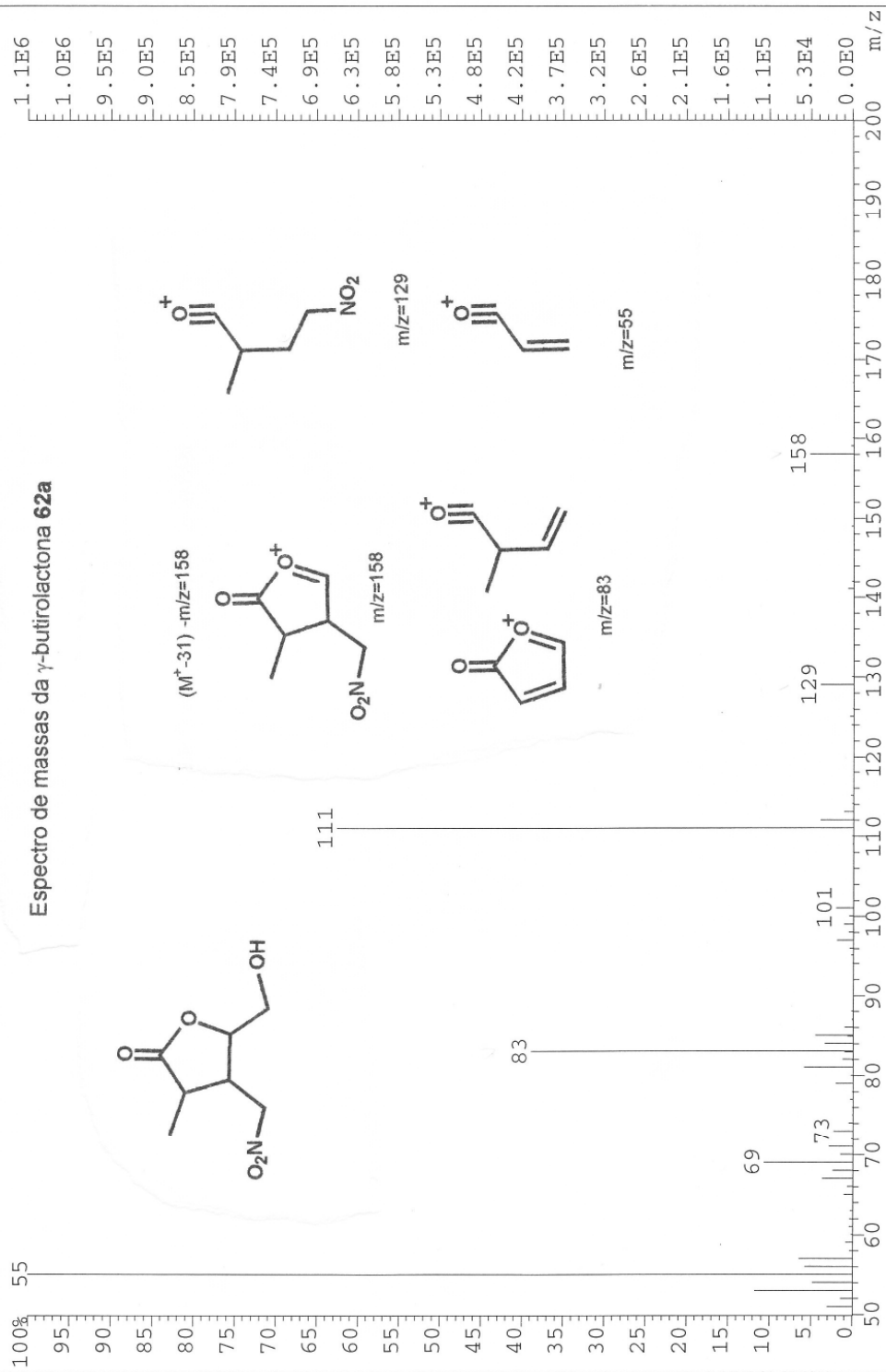
Francisco

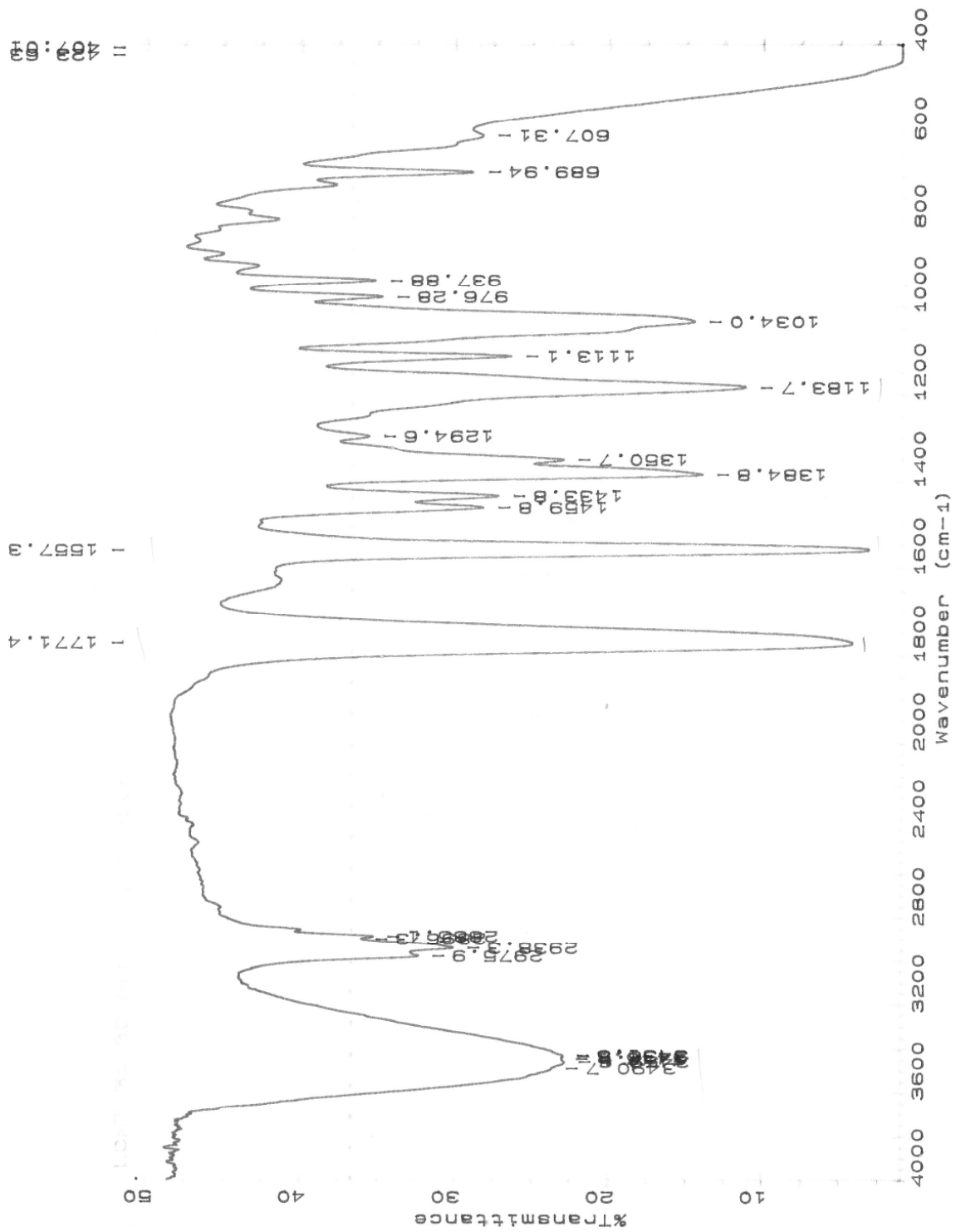
Espectro APT da γ -butirolactona 62a



<p>PULSE SEQUENCE: apt 1st pulse 180.0 degrees 2nd pulse 95.0 degrees Acq time 1.001 sec 1289.1 Hz 3200 repetitions</p>	<p>OBSERVE C13, 50.2839687 DECOUPLE H1, 199.9750061 Power 10 dB on during acquisition</p>	<p>DATA PROCESSING Line broadening 1.0 Hz F1 size 65536 Total time 53 minutes</p>	<p>LACMT31F AMERICO C. PINTO RMN 640-97 OPER.: FRANCISCO SANTOS APT Solvent: acetone ambient temperature User: miguez</p>
---	---	---	---

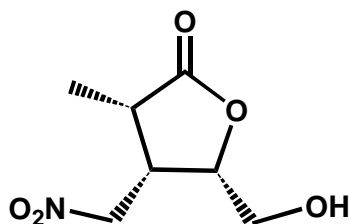
File:CRIS3 Ident:55 Acq: 8-APR-1997 10:41:03 +2:04 Cal:PFK70497_1
AutoSpecQ EI+ Magnet BpI:1056552 TIC:3326904 Flags:HALL





620

VI.8 - (2S,3S,4S)-4-Hidroximetil-2-metil-3-nitrometil- γ -butirolactona **62b.**



A uma solução do aduto **60b** (203 mg - 0,74mmol) em 3mL de MeOH, mantida sob temperatura ambiente e agitação magnética, foram adicionados 65 μ L de HCl 20%. Após 2h o solvente foi evaporado à pressão reduzida e o resíduo purificado através de coluna de gel de sílica com uma pequena camada de NaHCO₃, A eluição com uma solução de acetato de etila/hexano 50% forneceu a γ -butirolactona **62b**, em rendimento quantitativo, como um sólido branco amorfo, que foi recristalizado posteriormente em CHCl₃.

pf = 71-72°C.

$[\alpha]_D^{25} = +43,63$ ($c = 1,09$; MeOH).

I.V. (pastilha de KBr): $\nu = 3532$; 3423; 1775; 1555; 1188 cm^{-1}

E.M. (70eV): m/z (%): M^+ -31: 158 (5); 111 (63); 83 (38); 55 (100).

RMN ¹H (200MHz, CD₃CN) - 1,18; (d; J=7,6; 3H); 2,98; (dq; J=9,6; J=7,6; 1H); 3,25; (t; J=5,3; 1H); 3,48-3,64; (m; 1H); 3,61; (ddd; J=12,6; J=5,3; J=3,7; 1H); 3,78; (ddd; J=12,6; J=5,3; J=3,8; 1H); 4,56-4,66; (m; 1H); 4,62; (dd; J=15,3; J=7,2; 1H); 4,73; (dd; J=15,3; J=7,4; 1H).

RMN ¹³C (50MHz, CD₃CN) - 11,08; (CH₃); 37,92; (CH); 38,65; (CH); 60,86; (CH₂); 72,48; (CH₂); 80,30; (CH); 179,26; (C).

LACMT32F
 AMERICO C. PINTO
 RMN 661-97
 OPER.: FRANCISCO SANTOS

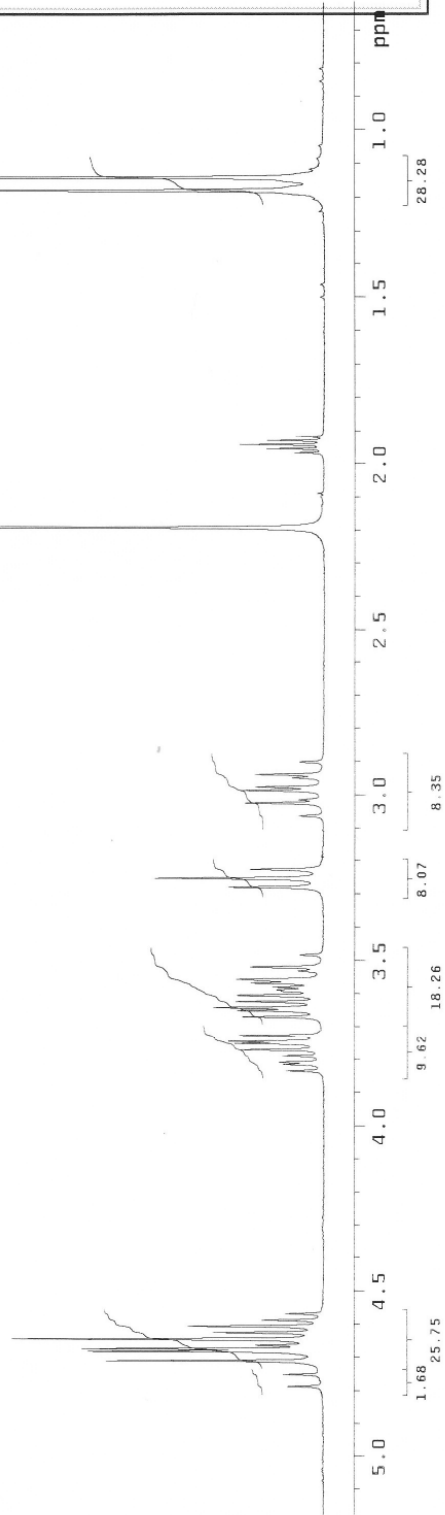
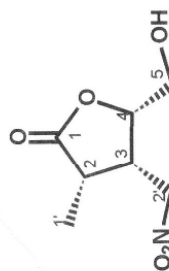
Francisco



NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
 CENTRAL ANALITICA
 LABORATORIO DE RMN

Espectro de RMN ¹H da γ -butirolactona 62b

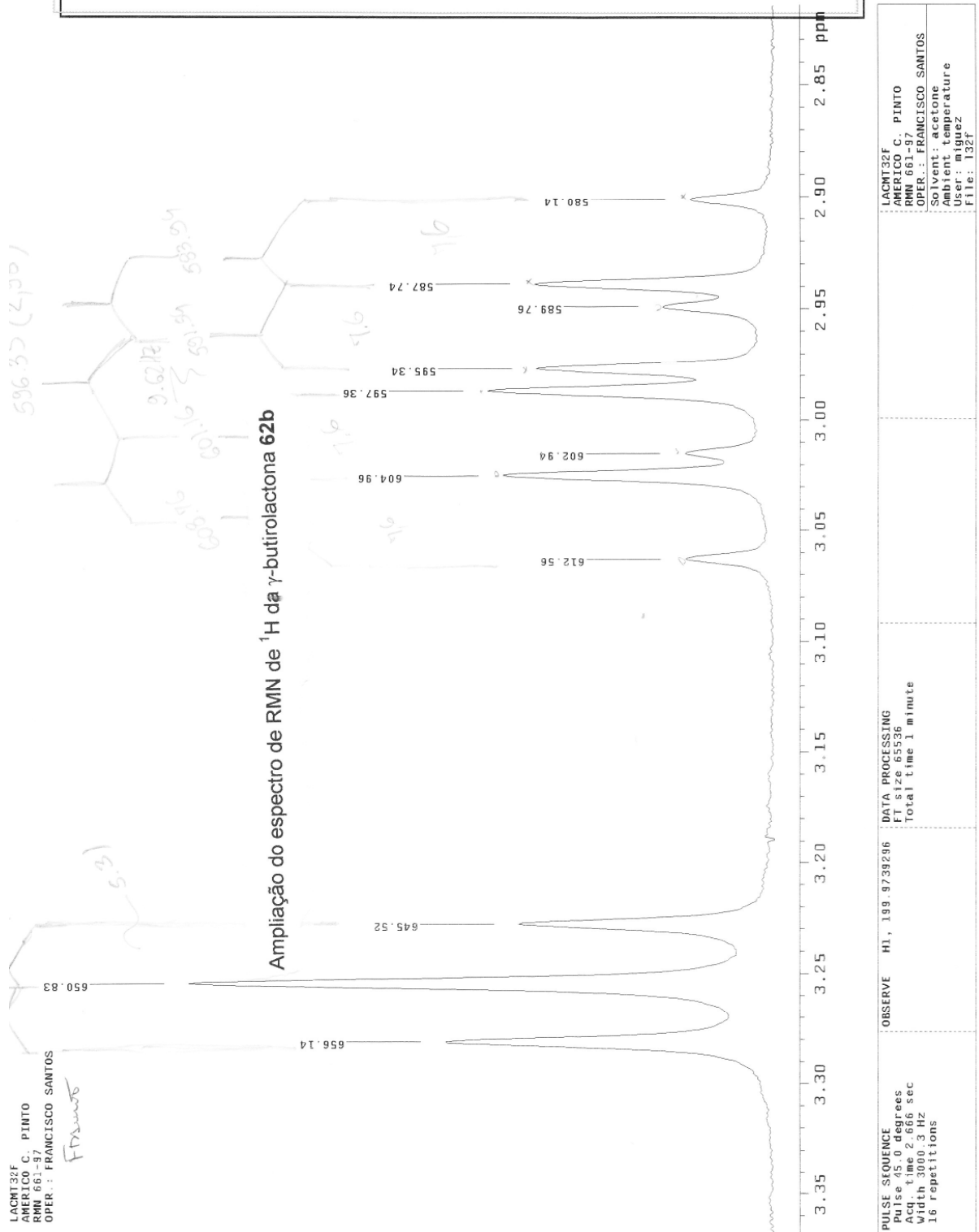
RMN ¹H (200MHz, CD₃CN) - 1,18; H1'; (d; J=7,6; 3H); 2,98; H2; (dq; J=9,6; J=7,6; 1H); 3,25; OH; (t; J=5,3; 1H); 3,48-3,64; H3; (m; 1H); 3,61; H5a; (ddd; J=12,6; J=5,3; J=3,7; 1H); 3,78; H5b; (ddd; J=12,6; J=5,3; J=3,8; 1H); 4,56-4,66; H4; (m; 1H); 4,62; H2a; (dd; J=15,3; J=7,2; 1H); 4,73; H2b; (dd; J=15,3; J=7,4; 1H).



PULSE SEQUENCE Pulse 45.0 degrees Acq time 2.666 sec Width 3000.3 Hz 16 repetitions	OBSERVE H1, 199.9739296	DATA PROCESSING FT size 65536 Total time 1 minute	LACMT32F AMERICO C. PINTO RMN 661-97 OPER.: FRANCISCO SANTOS Solvent: acetone Ambient temperature Pret.: mguez F16.: 132F
---	-------------------------	---	--

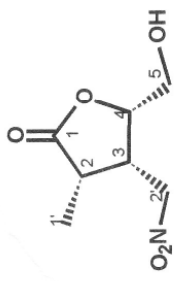


NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

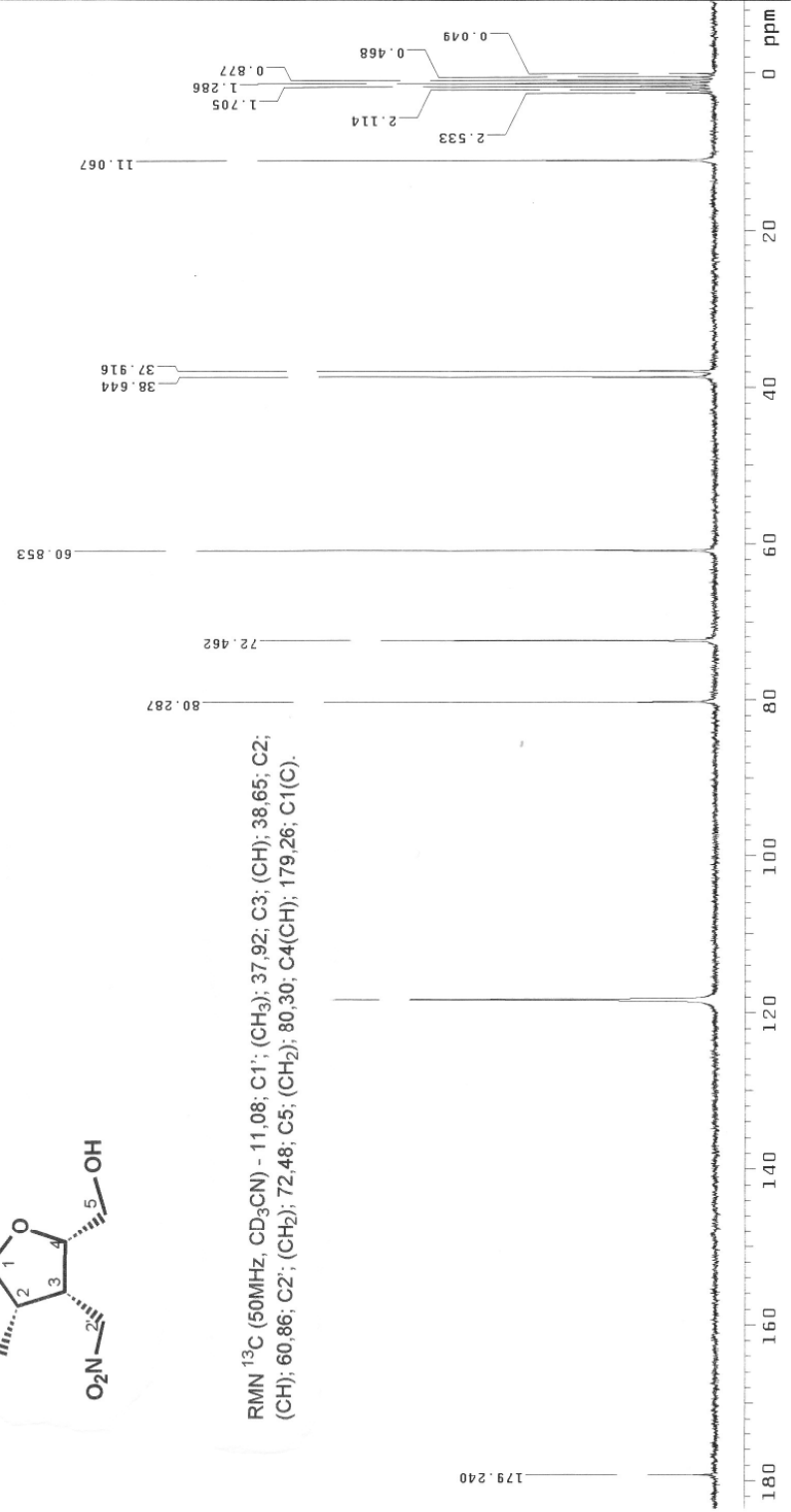


LACMT32F
 AMERICO C. PINTO
 RMN 661-57
 OPER.: FRANCISCO SANTOS
 CARBONO 13 DES

Francisco



Espectro de RMN ¹³C da γ -butirolactona 62b

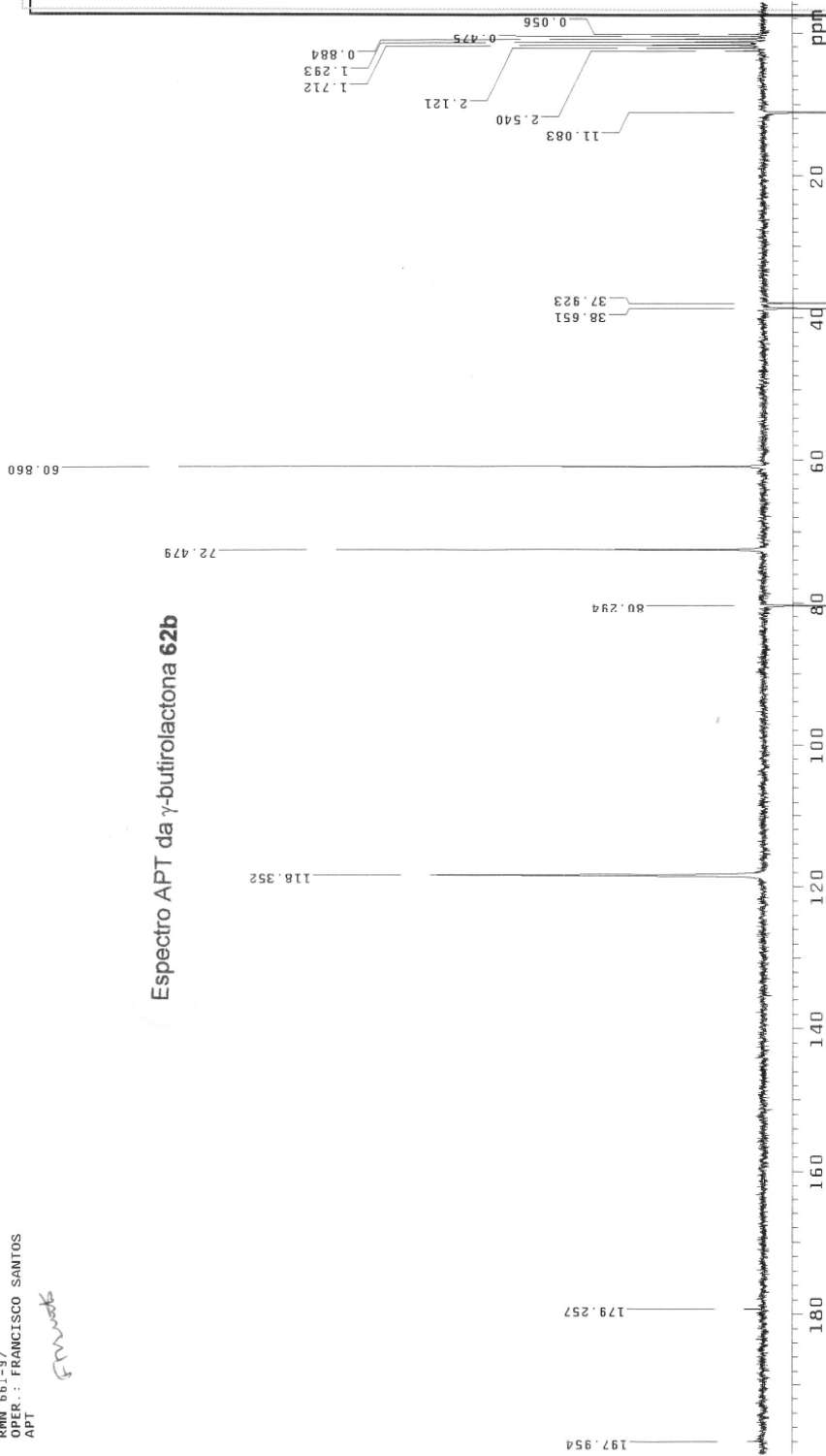


RMN ¹³C (50MHz, CD₃CN) - 11,08; C1'; (CH₃); 38,65; C2; (CH); 60,86; C2'; (CH₂); 72,48; C5; (CH₂); 80,30; C4(CH); 179,26; C1(C).

PULSE SEQUENCE Pulse 45.0 degrees Acq time 1.001 sec Width 1392.5 Hz 4000 repetitions	OBSERVE C13, 50.2839690 DECOUPLE H1, 199.9750061 Power 30 db continuously on	DATA PROCESSING Line broadening 1.0 Hz FI size 65536 Total time 66 minutes	LACMT32F AMERICO C. PINTO RMN 661-57 OPER.: FRANCISCO SANTOS CARBONO 13 DES Solvent: acetone Ambient temperature User: miguez
--	---	--	---



NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN



Espectro APT da γ -butirolactona 62b

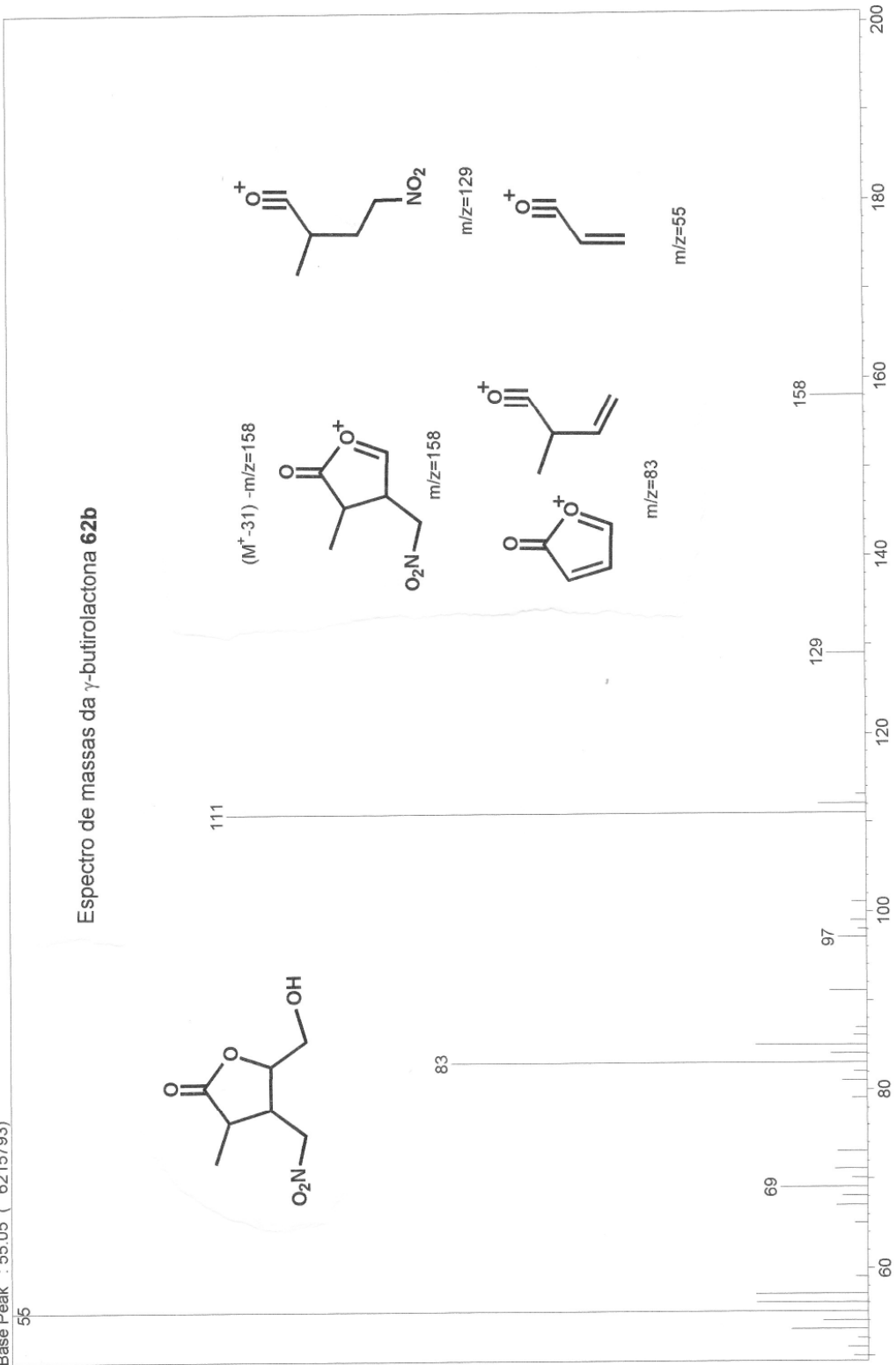
LACMT32F
AMERICO C. PINTO
RMN 661-97
OPER.: FRANCISCO SANTOS
APT

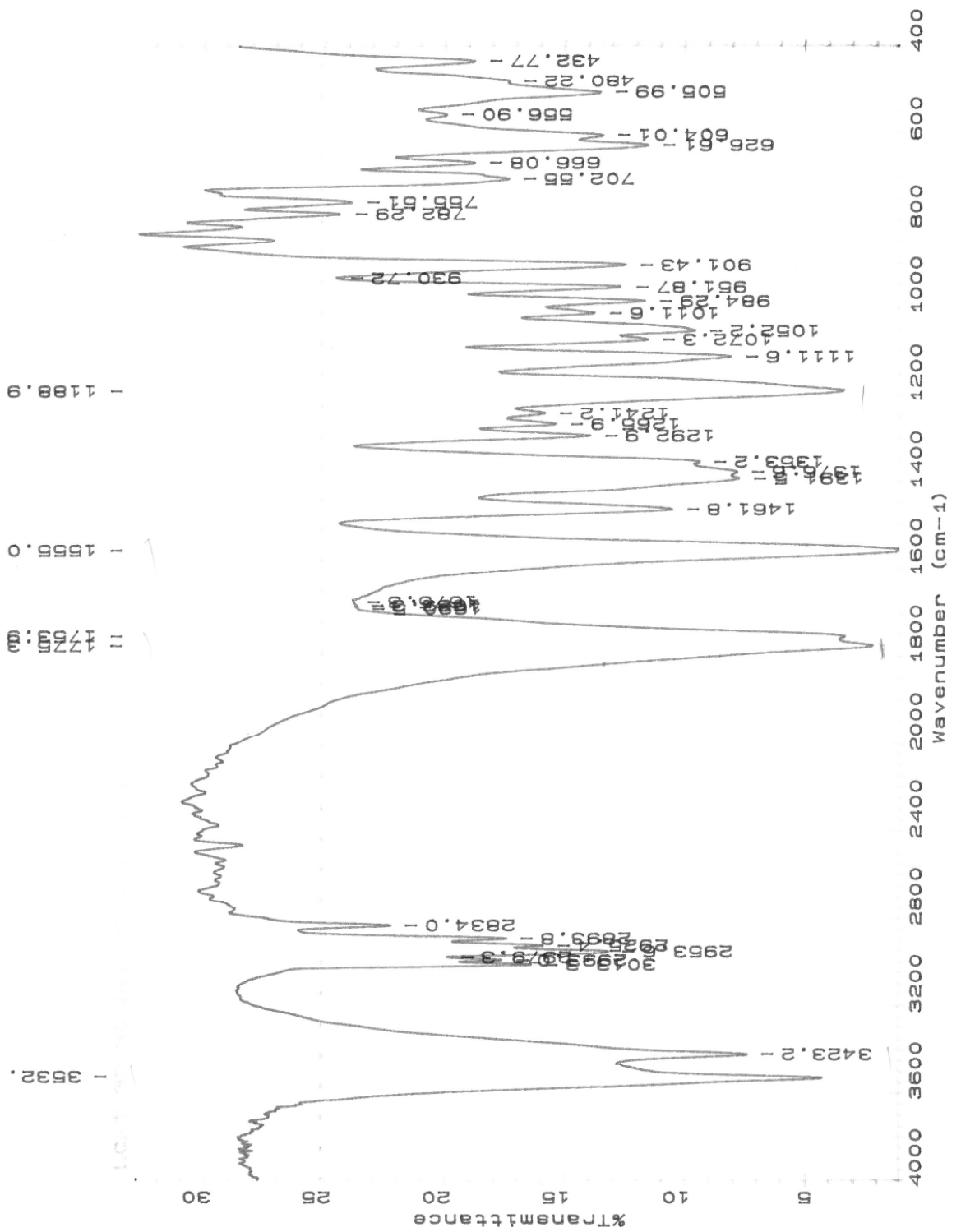
Francisco

PULSE SEQUENCE: apt 1st pulse 180.0 degrees 2nd pulse 45.0 degrees Acq. time 1.001 sec Width 14992.5 Hz 4800 repetitions	OBSERVE: C13, 50.2839686 DECOUPLE: H1, 199.9750061 Power 10 dB on during acquisition	DATA PROCESSING: Line broadening 1.0 Hz FT size 65536 Total time 80 minutes	LACMT32F AMERICO C. PINTO RMN 661-97 OPER.: FRANCISCO SANTOS APT Solvent: acetone Ambient temperature User: miguez
--	---	---	---

Scan # : (42 - 106)
 Mass Peak # : 34 Ret. Time : (0.834 - 1.369)
 Base Peak : 55.05 (6215793)

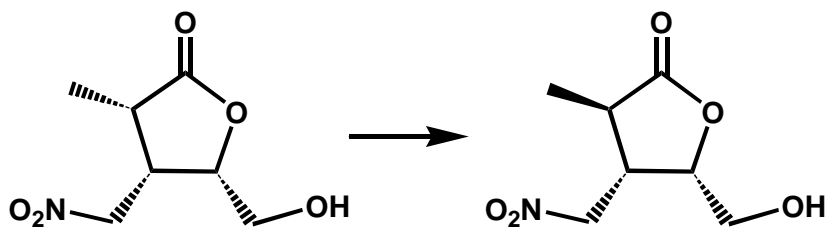
Espectro de massas da γ -butirolactona **62b**





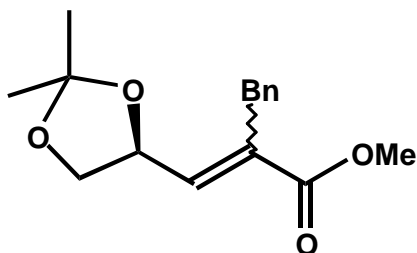
929

VI.9 - Transformação da γ -butirolactona **62b em **62a**.**



DBU ($11\mu\text{L}$ - $0,08\text{mmol}$) foi adicionado a uma solução da γ -butirolactona **62b** (30mg - $0,16\text{mmol}$) em 1mL de CH_2Cl_2 , sob agitação e à temperatura ambiente. Após 48h o solvente foi evaporado à pressão reduzida, e o resíduo filtrado em coluna cromatográfica de gel de sílica eluída com uma solução de acetato de etila/hexano 50% , fornecendo quantitativamente a γ -butirolactona **62a**.

VI.10 - Z/E-(S)-4,5-O-Isopropilideno-2-benzilpent-2-enoato de metila **59**



A uma suspensão de hidreto de sódio (441mg - 18,35mmol) em 50mL de THF seco, agitada a temperatura ambiente e sob atmosfera inerte (N₂), foi adicionado gota à gota uma solução do Trimetil-2-benzilfosfonoacetato **56** (5g - 18,35mmol) em 5mL de THF seco, observando-se a evolução de hidrogênio. Após 30 minutos de reação baixou-se a temperatura do sistema para -78°C, com banho de gelo seco/etanol e adicionou-se o aldeído **53** (2,87g - 22mmol) gota à gota sob agitação, deixando após a adição, o banho atingir a temperatura ambiente em 1h. A reação foi terminada adicionando-se 30mL de uma solução saturada de NH₄Cl. Evaporou-se o THF à pressão reduzida e o resíduo foi particionado em 20mL de H₂O e (3 x 50mL) de acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com 40mL de uma solução saturada de K₂CO₃ e, posteriormente, com salmoura (2 x 50mL), sendo então seca com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna filtrante de gel de sílica, eluída com uma solução de acetato de etila/hexano a 5%. Obtendo-se 3,45g (68%) de um óleo translúcido ligeiramente amarelado constituído de uma mistura E/Z do enoato **59** na razão de 1,8 :1,0 (razão medida em RMN - ¹³C quantitativo).

enoato **59** mistura diastereoisomérica E/Z - 1,8:1,0

E.M. (70eV): m/z (%): M⁺: 276 (1,2); 218 (71,4); 91 (93,2); 72 (100).

RMN ¹H (200MHz, CHCl₃) - E-(majoritário); 1,40; (s; 3H); 1,45; (s; 3H); 3,55-3,64; (m; 1H); 3,72; (s; 3H); 3,83; (d; J=15,1; 1H); 4,00; (dd; J=8,2; J=6,3; 1H); 4,92; (ddd; J=8,5; J=7,5; J=6,3; 1H); 6,85; (d; J=8,5; 1H); 7,10-7,40; (m; 5H); Z- (minoritário); 1,38; (s; 3H); 1,42; (s; 3H); 3,55-3,64; (m; 1H); 3,69; (s; 3H); 4,32; (dd; J=8,2; J=6,3; 1H); 5,26; (ddd; J=6,9; J=6,8; J=6,8; 1H); 6,08; (dt; J=6,9; J=1,2; 1H); 7,1-7,4; (m; 5H).

RMN ¹³C (50MHz, CHCl₃) - E-(majoritário); 25,43; (CH₃); 26,22; (CH₃); 32,33; (CH₂); 51,63; (CH₃); 68,35; (CH₂); 72,25; (CH); 109,58, (C); 125,93; (CH); 127,74; (2CH); 128,15; (2CH); 133,36; (C); 138,61; (C); 139,65; (CH); 166,85; (C); Z- (minoritário); 25,06; (CH₃); 26,22; (CH₃); 39,19; (CH₂); 51,26; (CH₃); 69,30; (CH₂); 73,76; (CH); 109,07, (C); 126,06; (CH); 128,08; (2CH); 128,35; (2CH); 132,38; (C); 138,11; (C); 143,35; (CH); 166,39; (C).



NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

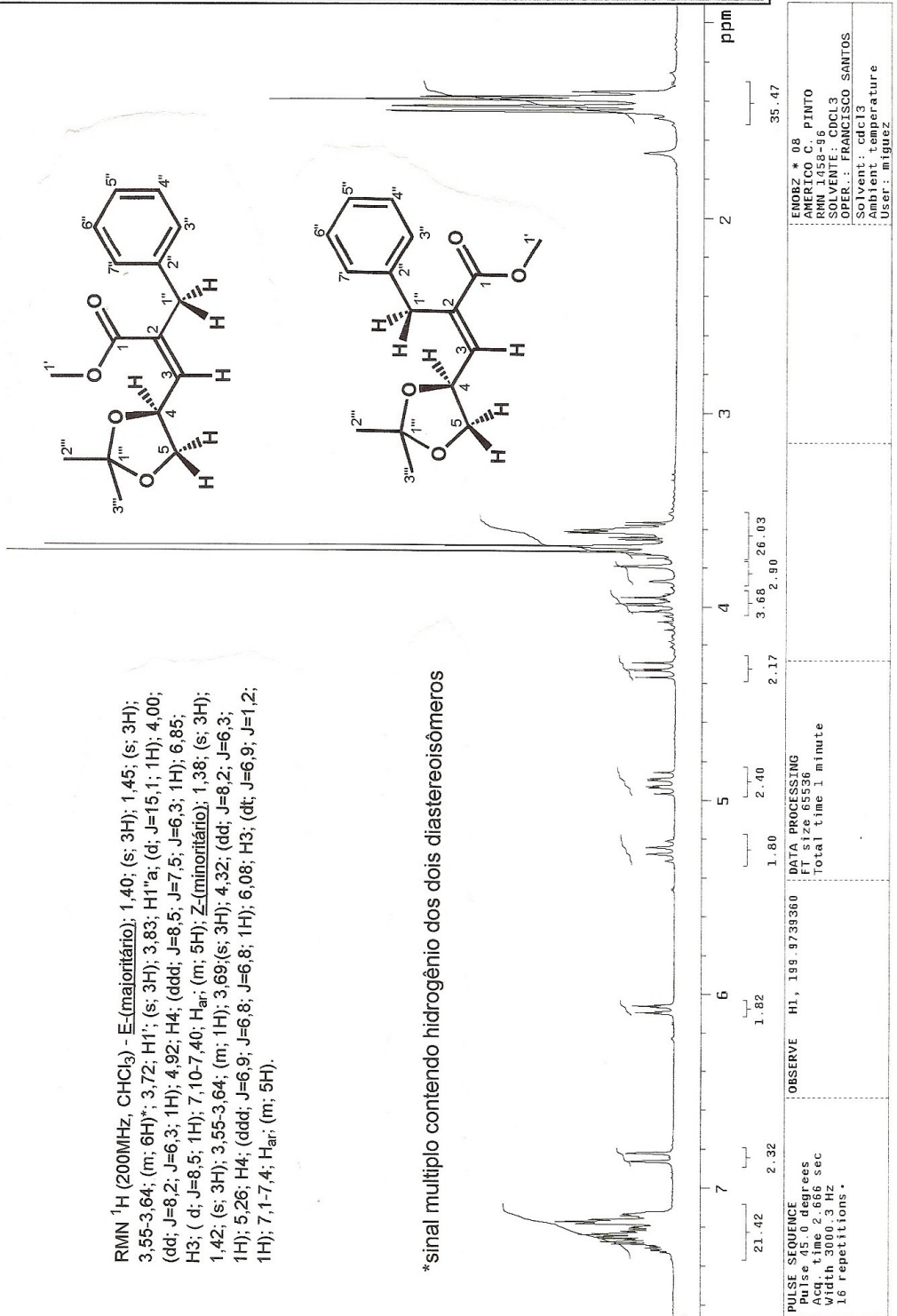
ENOBZ * 08
AMÉRICO C. PINTO
RMN 1458-96
SOLVENTE: CDCl3
OPER.: FRANCISCO SANTOS

Francisco

Espectro de RMN ¹H do enoato **59** com uma relação diastereoisomérica E/Z de 1,8:1,0.

RMN ¹H (200MHz, CHCl₃) - E-(maioritário): 1,40; (s; 3H); 1,45; (s; 3H); 3,55-3,64; (m; 6H)*; 3,72; H1'; (s; 3H); 3,83; H1''a; (d; J=15,1; 1H); 4,00; (dd; J=8,2; J=6,3; 1H); 4,92; H4; (ddd; J=8,5; J=7,5; J=6,3; 1H); 6,85; H3; (d; J=8,5; 1H); 7,10-7,40; H_{ar}; (m; 5H); Z-(minoritário): 1,38; (s; 3H); 1,42; (s; 3H); 3,55-3,64; (m; 1H); 3,69; (s; 3H); 4,32; (dd; J=8,2; J=6,3; 1H); 5,26; H4; (ddd; J=6,9; J=6,8; J=6,8; 1H); 6,08; H3; (dt; J=6,9; J=1,2; 1H); 7,1-7,4; H_{ar}; (m; 5H).

*sinal múltiplo contendo hidrogênio dos dois diastereoisômeros



PULSE SEQUENCE
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.666 sec
Width 3000.3 Hz
16 repetitions.

OBSERVE H1, 199.9739360

DATA PROCESSING

FT size 65536

Total time 1 minute

ENOBZ * 08
AMÉRICO C. PINTO
RMN 1458-96
SOLVENTE: CDCl3
OPER.: FRANCISCO SANTOS
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
User: miguez

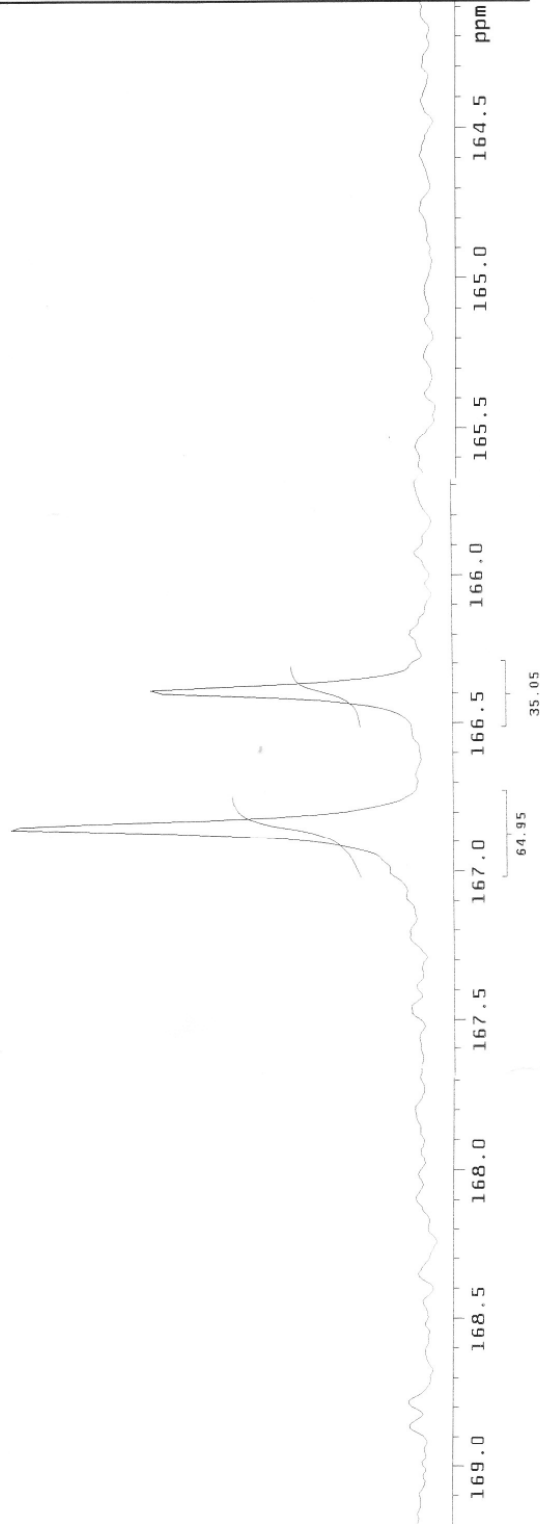
ENO * BZ-8
AMERICO PINTO
RMN 1662-97
OPER.: E. MIGUEZ
CARBONO 13 QUANTI

F. Pinto



NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

Ampliação do espectro de RMN ^{13}C do enoato 59 com uma
relação diastereoisomérica E/Z de 1,8:1,0



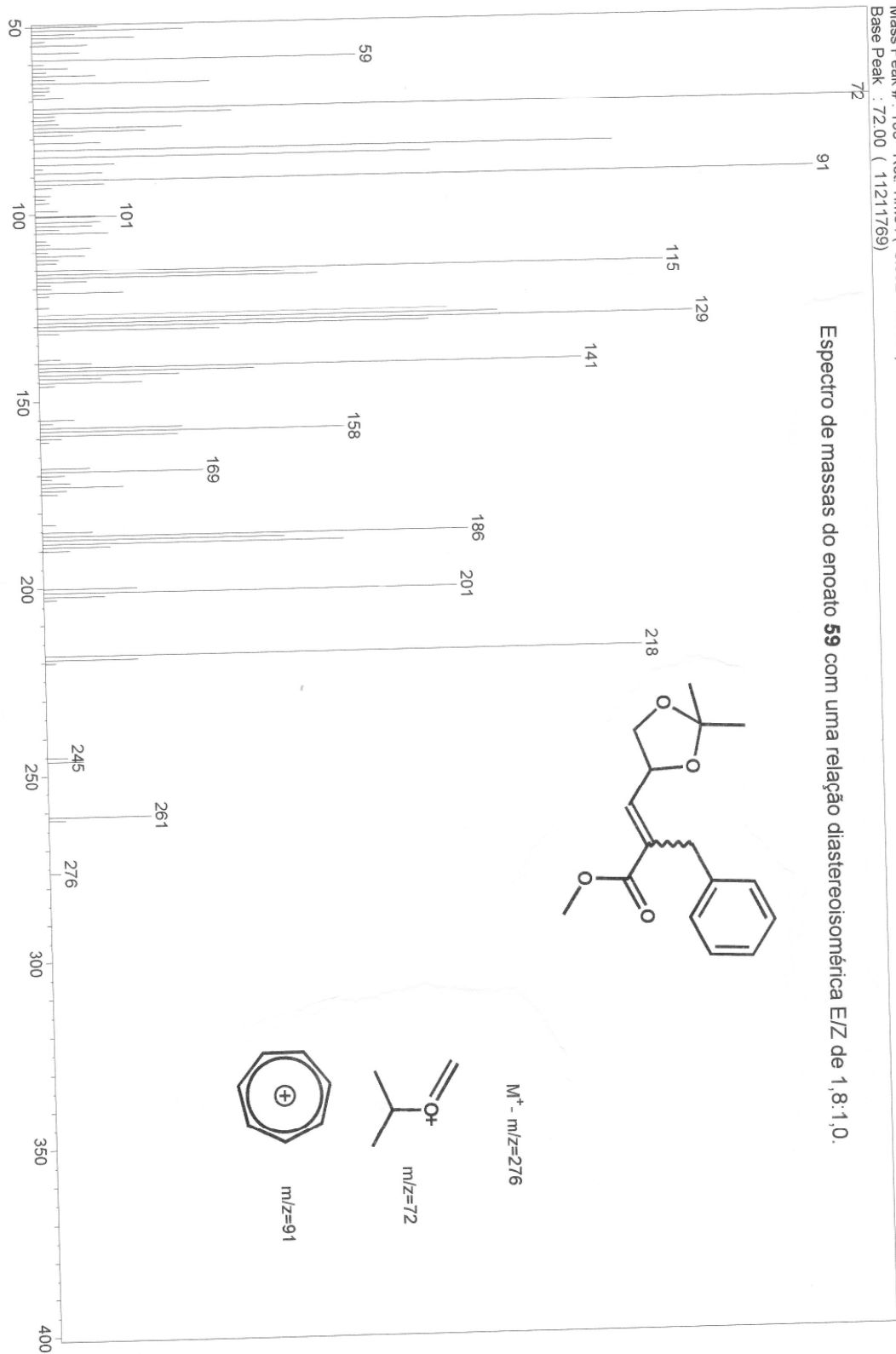
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 5.000 sec
Pulse 85.0 degrees
Acq. time 1.001 sec
Width 14992.5 Hz
1000 repetitions

OBSERVE C13, 50.2837
DECOUPLE H1, 199.9756
Power 30 dB
on during acquisition
off during delay

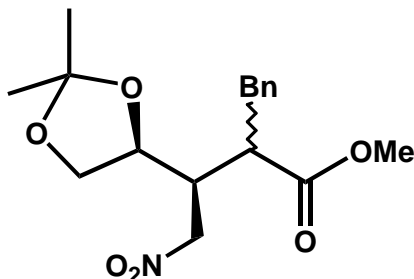
ENO * BZ-8
AMERICO PINTO
RMN 1662-97
OPER.: E. MIGUEZ
CARBONO 13 QUANTI
Solvent: cdc13
Ambient temperature
User: miguez

Scan # : (14 - 114)
 Mass Peak # : 109 Ret Time : (0.602 - 1.441)
 Base Peak : 72.00 (11211769)

Espectro de massas do enoato **59** com uma relação diastereoisomérica E/Z de 1,8:1,0.



VI.11 - (3*S*,4*S*) 2-benzil-3-nitrometil-4,5-O-Isopropilidenopentanoato de metila **61**.



- Usando TBAF. 3H₂O.

A uma solução de TBAF. 3H₂O (144mg - 0,55mmol) e nitrometano (67,1mg - 1,1mmol) em 3mL de THF seco, em atmosfera inerte (N₂), sob agitação magnética e a temperatura ambiente adicionou-se uma solução da mistura do enoato **59** (E/Z-1,8:1,0) (304mg - 1,1mmol) em 2mL de THF seco. Após 10h a mistura reacional foi vertida em 10mL de H₂O e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 15mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, e concentrada à pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica do tipo *flash*, e eluída com uma solução de acetato de etila/hexano 10%. Obteve-se 269mg (72%) de **61** como um óleo translúcido, ligeiramente amarelado, constituído de uma mistura dos adutos epiméricos no carbono C2 com uma relação *sin/anti* entre o carbono C3 e C4 de 90:10.

- Usando DBU.

A uma solução de enoato **59** (200mg - 0,72mmol) e nitrometano (48,65 - 0,79mmol) em 2 mL CH₃CN, foi adicionado DBU (110mg - 0,72) sob agitação e a temperatura ambiente. Após 4 dias a mistura reacional foi vertida em 2mL de H₂O e acidificada com HCl 10% até pH 2. A solução resultante foi, então,

extraída com AcOEt (3 x 5mL), as fases orgânicas foram lavadas com 5mL de H₂O, secas com Na₂SO₄ e concentrada à pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica do tipo *flash*, e eluída com uma solução de acetato de etila/hexano 10%. Obteve-se 101mg (41%) de **61** como um óleo translúcido, ligeiramente amarelado, constituído de uma mistura dos adutos epiméricos no carbono C2 com uma relação *sin/anti* entre o carbono C3 e C4 maior que 95:5.

aduto **61** mistura de epímeros em C2; razão epimérica - 54:46.

E.M. (70eV): m/z (%): M⁺-15: 322 (9,9); 129 (43); 91(100).

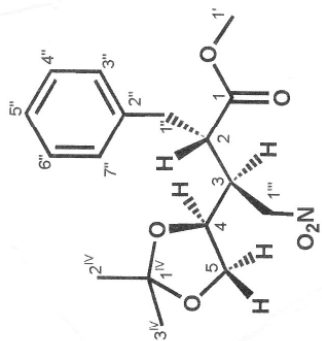
RMN ¹H (200MHz, CHCl₃) - 1,29-1,40; (4s; 12H); 2,70-3,15; (m; 8H); 3,55-3,75; (m; 8H); 4,05-4,30; (m 4H); 4,55-4,80; (m; 4H); 7,08-7,38; (m; 10H).

RMN ¹³C (50MHz, CHCl₃) - 24,71 (CH₃); 24,89 (CH₃); 25,79 (CH₃); 25,83 (CH₃); 34,92 (CH₂); 35,55 (CH₂); 42,13 (CH); 42,30 (CH); 47,59 (CH); 47,69 (CH); 51,73 (2CH₃); 67,69 (CH₂); 67,86 (CH₂); 73,63 (CH); 73,94 (CH); 74,35 (CH₂); 75,53 (CH₂); 109,44 (C); 109,60 (C); 126,64 (CH); 126,74 (CH); 128,46 (2CH); 128,51 (2CH); 128,55 (2CH); 128,60 (2CH); 137,70 (C); 137,86 (C); 172,84 (C); 173,12 (C);

BZANN * 33 F
 AMERICO C. PINTO
 RMN 1459-96
 SOLVENTE : CDCL3
 OPER. : FRANCISCO SANTOS

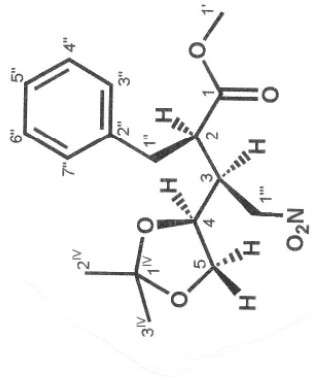
Francisco

Espectro de RMN ¹H da mistura epimérica em C2 do aduto **61** obtido na reação com DBU.

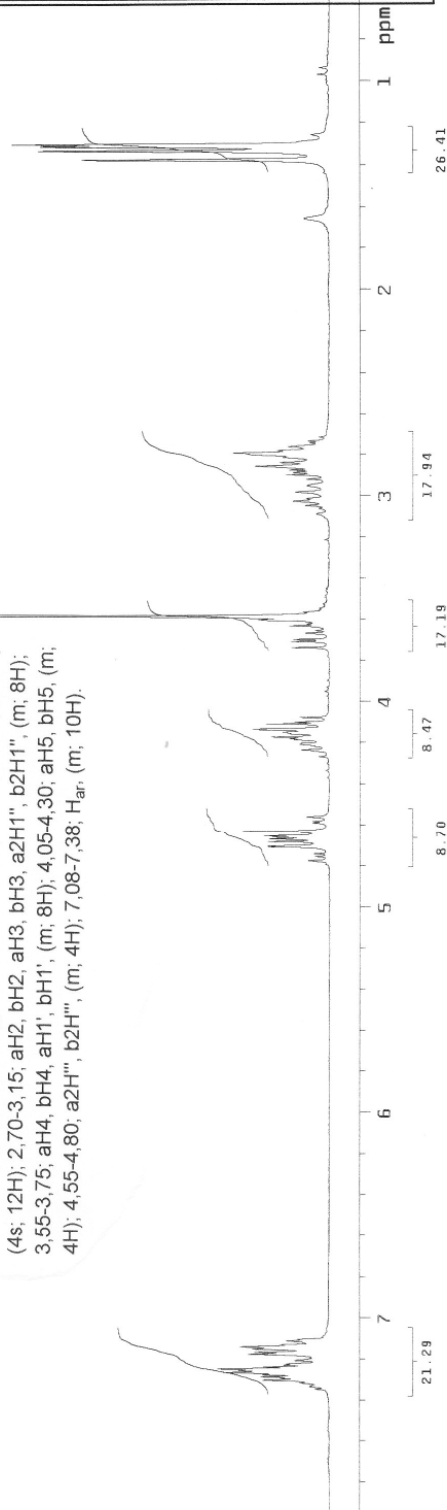


61b

RMN ¹H (200MHz, CHCl₃) - 1,29-1,40; aH^{IV}, aH³, aH^{IV}, bH², bH³, (4s; 12H); 2,70-3,15; aH², bH², aH³, bH³, a²H¹''', b²H¹''', (m; 8H); 3,55-3,75; aH⁴, bH⁴, aH¹', bH¹', (m; 8H); 4,05-4,30; aH⁵, bH⁵, (m; 4H); 4,55-4,80; a²H¹''', b²H¹''', (m; 4H); 7,08-7,38; H_{ar}, (m; 10H).



61a




PULSE SEQUENCE Pulse: 45.0 degrees Acq: 300.00 sec Waltz: 300.00 Hz 16 repetitions	OBSERVE H1, 199.9739355	DATA PROCESSING F1 size 65536 Total time 1 minute	BZANN * 33 F AMERICO C. PINTO RMN 1459-96 SOLVENTE : CDCL3 OPER. : FRANCISCO SANTOS Solvent : cdcl3 Ambient temperature User : miguez
--	-------------------------	---	--

BZAN * M-33F
 AMERICO PINTO
 RMN 1478-96
 OPER.: E. MIGUEZ
 CARBONO 13 DES.

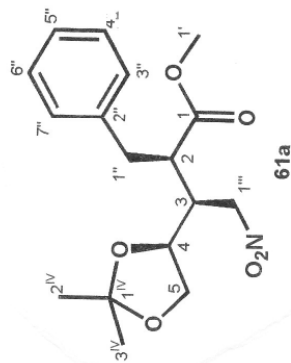
Firmado

Espectro de RMN - ¹³C da mistura epimérica em C2 do aduto 61 obtido na reação com DBU.

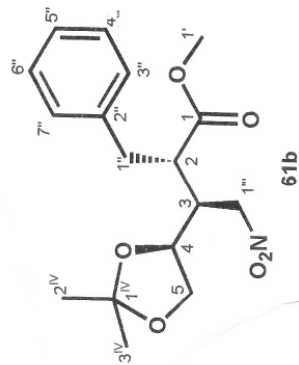


NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

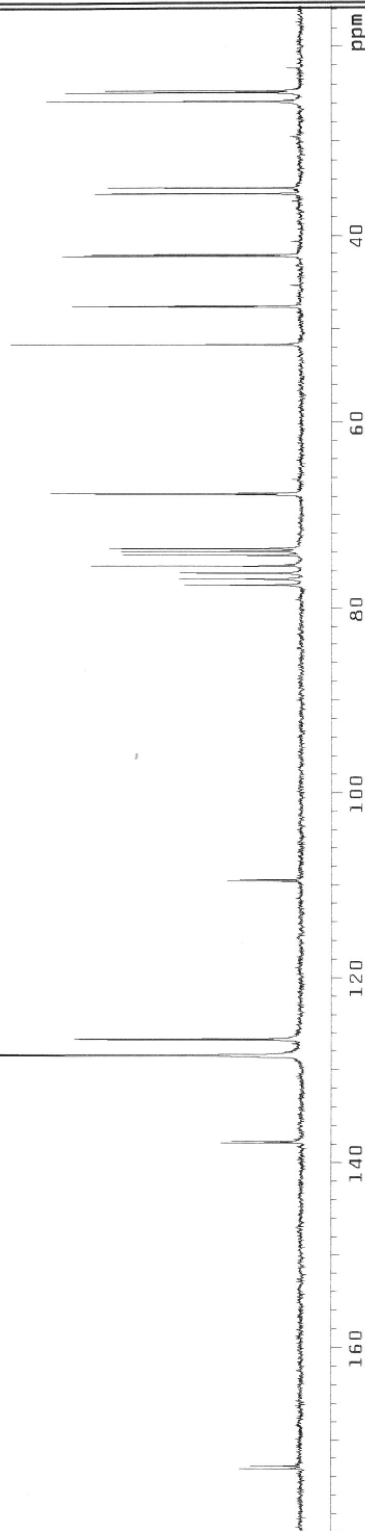
RMN ¹³C (50MHz, CHCl₃) - 24,71 (CH₃); 24,89 (CH₃); 25,79 (CH₃); 25,83 (CH₃); 34,92 (CH₂); 35,55 (CH₂); 42,13 (CH); 42,30 (CH); 47,59 (CH); 47,69 (CH); 51,73 (2CH₃); 67,69 (CH₂); 67,86 (CH₂); 73,63 (CH); 73,94 (CH); 74,35 (CH₂); 75,53 (CH₂); 109,44 (C); 109,60 (C); 126,64 (CH); 126,74 (CH); 128,46 (2CH); 128,51 (2CH); 128,55 (2CH); 128,60 (2CH); 137,70 (C); 137,86 (C); 172,84 (C); 173,12 (C);



61a




61b

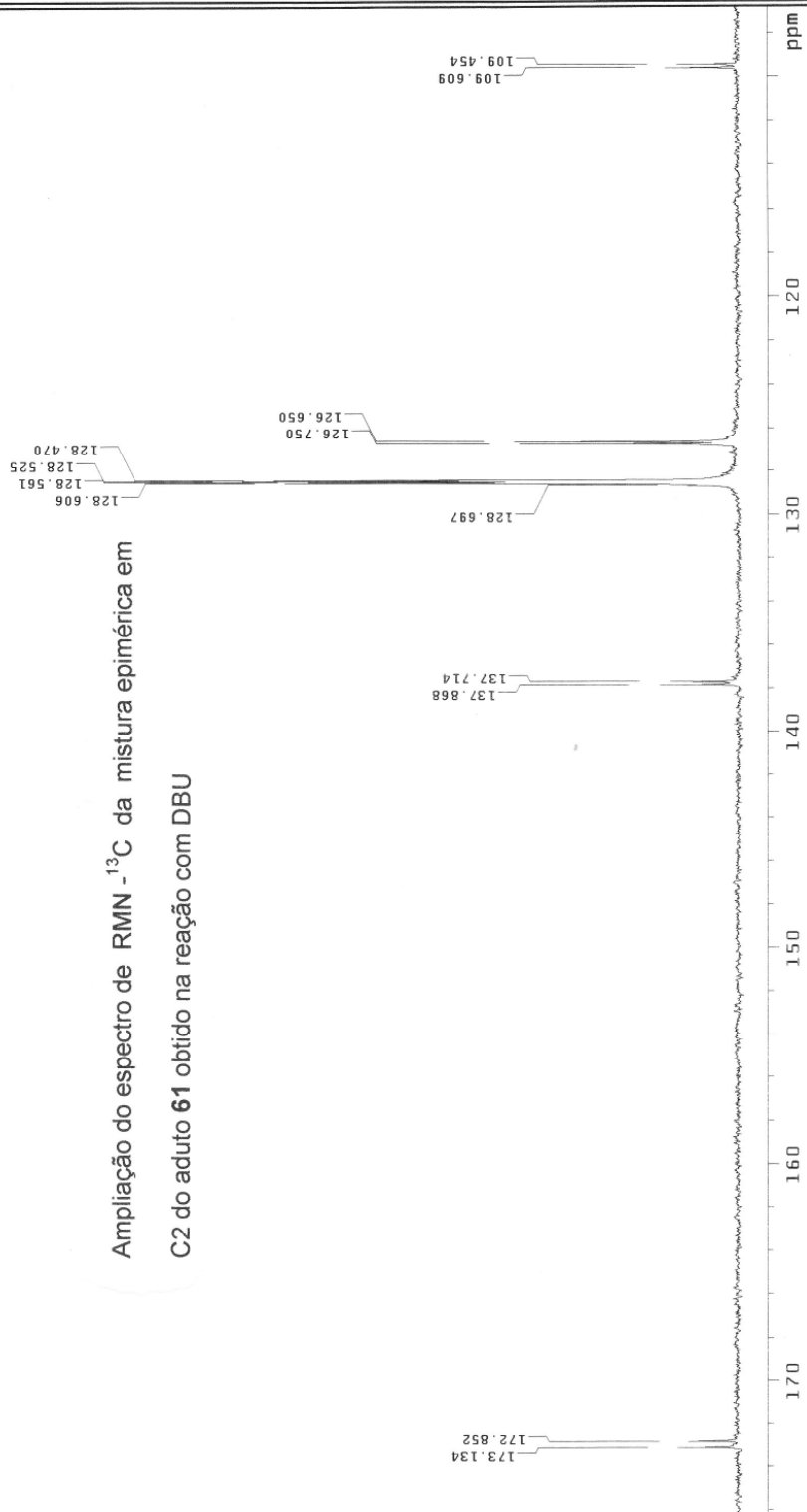


PULSE SEQUENCE Pulse 45.0 degrees Acq. time 1.001 sec Width 14992.5 Hz 4000 repetitions	OBSERVE C13 , 50.2837577 DECOUPLE H1 , 199.9750061 Power 30 dB continuously on	DATA PROCESSING Line broadening 1.0 Hz FT size 65536 Total time 66 minutes	BZAN * M-33F AMERICO PINTO RMN 1478-96 OPER.: E. MIGUEZ CARBONO 13 DES. Solvent: cdcl3 Ambient temperature User: miguez
--	---	--	--

BZAN * M-33F
 AMERICO PINTO
 RMN 1473-96
 OPER.: E. MIGUEZ
 CARBONO 13 DES.

Fraus


NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN



PULSE SEQUENCE Pulse 45.0 degrees Acq. time 604 sec Wdth 1342.5 Hz 4000 repetitions	OBSERVE C13, 50.2837577 DECOUPLE H1, 139.9750061 Power 30 dB continuously on	DATA PROCESSING Line broadening 1.0 Hz FT size 65536 Total time 60 minutes	BZAN * M-33F AMERICO PINTO RMN 1473-96 OPER.: E. MIGUEZ CARBONO 13 DES. Solvent: cdcl3 Ambient temperature User: miguez
--	---	--	---

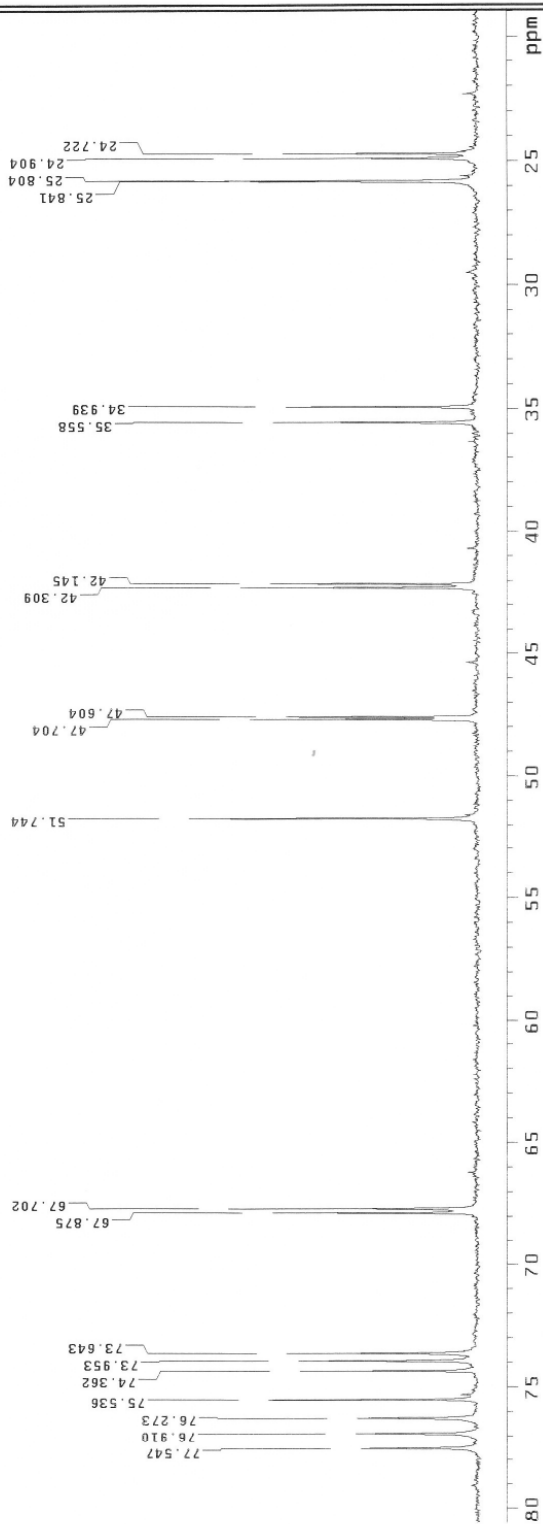


NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

BZAN * M-33F
AMERICO PINTO
RMN 1478-96
OPER.: E. MIGUEZ
CARBONO 13 DES.

Franco

Ampliação do espectro de RMN ^{13}C da mistura epimérica em
C2 do aduto 61 obtido na reação com DBU

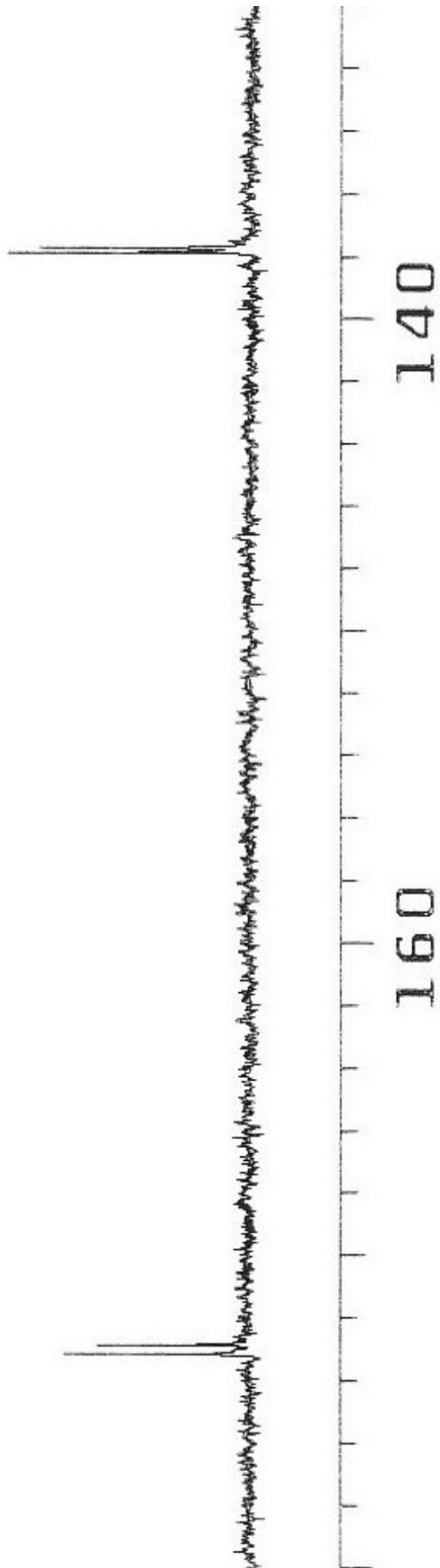


PULSE SEQUENCE
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.001 sec
Wdth 3.92 Hz
4000 repetitions

OBSERVE C13, 50.2837577
DECOUPLE H1, 199.9750061
Power 30 dB
continuously on

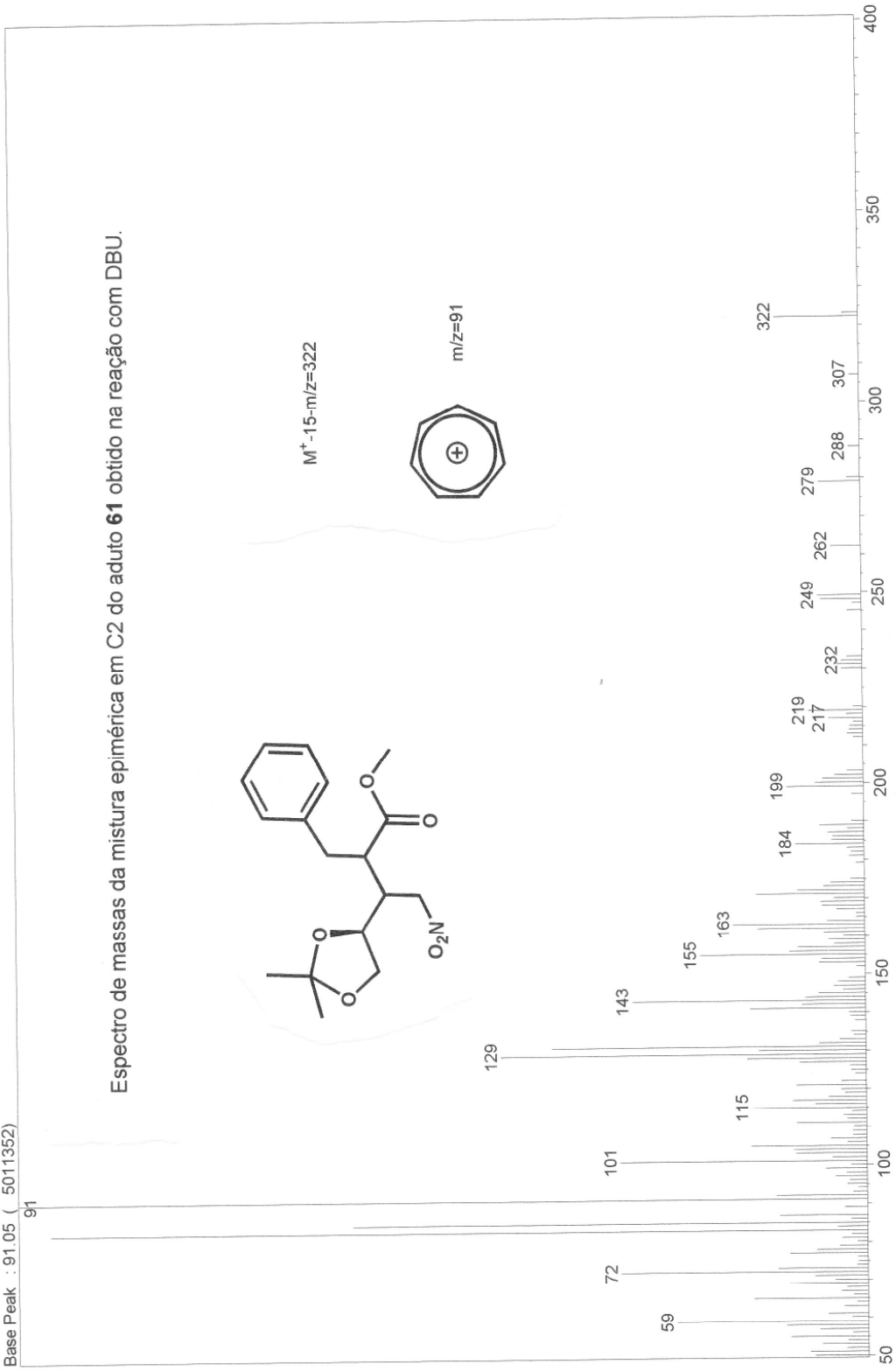
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
TI size 65536
Total time 60 minutes

BZAN * M-33F
AMERICO PINTO
RMN 1478-96
OPER.: E. MIGUEZ
CARBONO 13 DES.
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
User: miguez



Scan # : (3-7)
Mass Peak # : 159 Ret. Time : (0.512 - 0.549)
Base Peak : 91.05 (5011352)

Espectro de massas da mistura epimérica em C2 do aduto **61** obtido na reação com DBU.



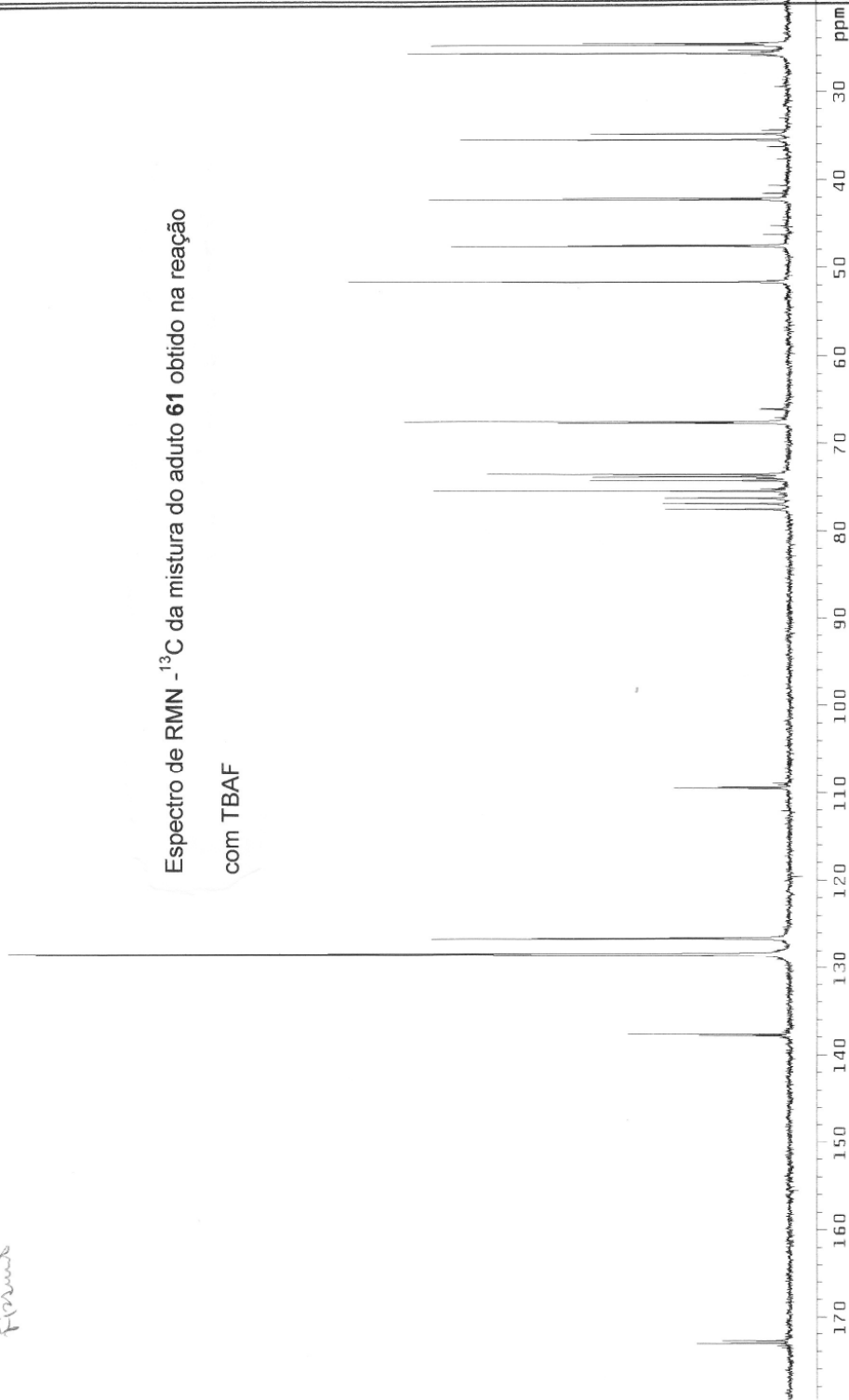
BZANMS
AMERICO C. PINTO
RMN 366-97
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 DES

Francisco

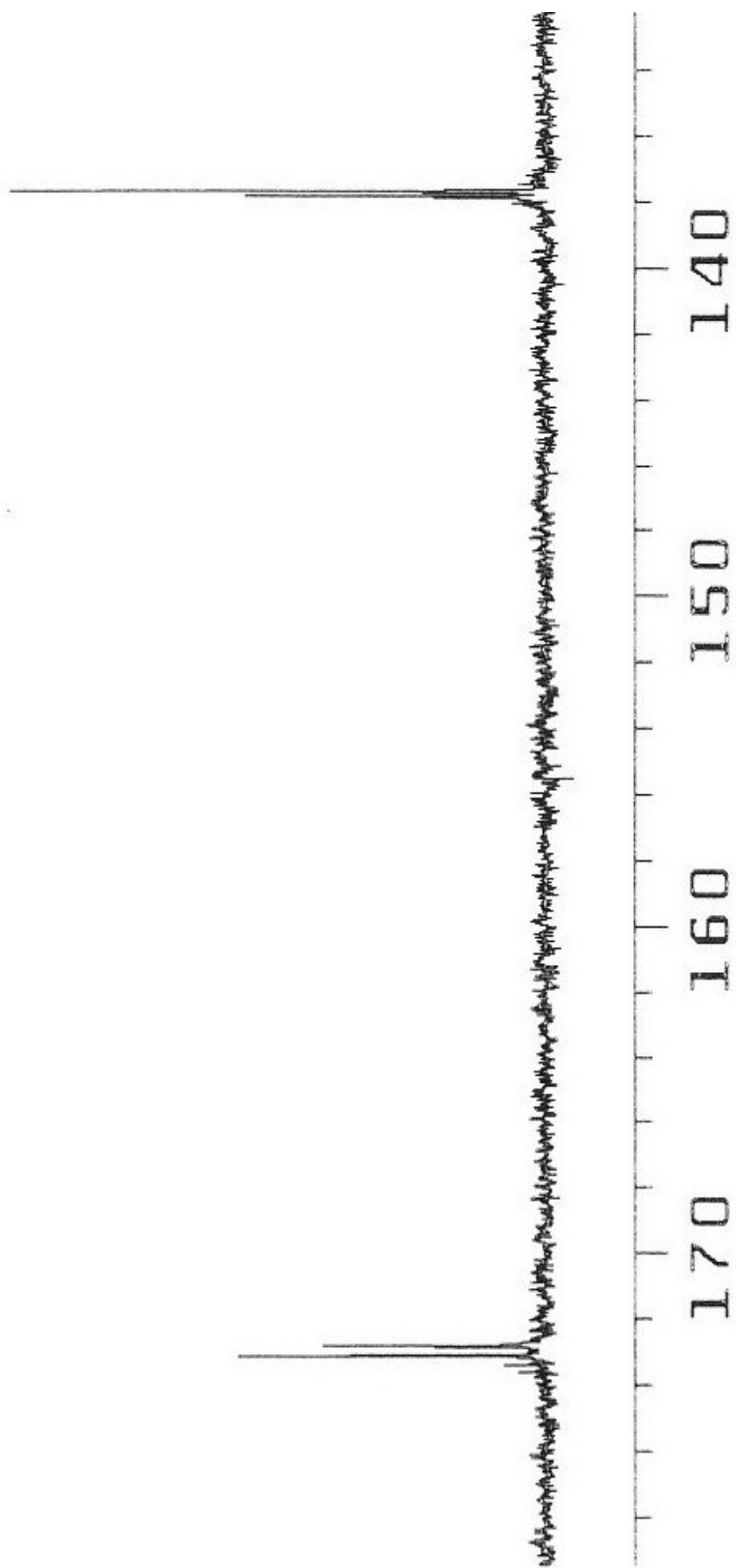


NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

Espectro de RMN - ¹³C da mistura do aduto **61** obtido na reação com TBAF



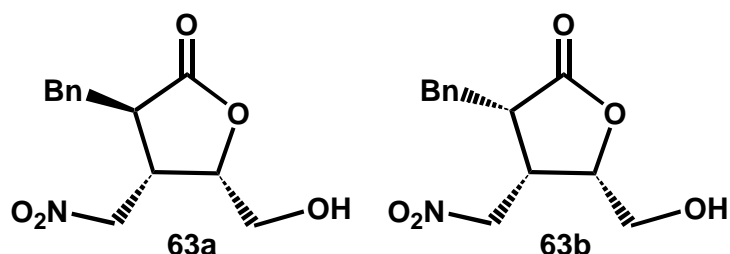
PULSE SEQUENCE Pulse 45.0 degrees Acq. time 1.001 sec Width 14992.5 Hz 3000 repetitions	OBSERVE C13 , 50 2837610 DECOUPLE H1 , 199 9750061 Power 30 dB continuously on	DATA PROCESSING Line broadening 1.0 Hz FI size 65536 Total time 50 minutes	BZANMS AMERICO C. PINTO RMN 366-97 OPER.: FRANCISCO SANTOS CARBONO 13 DES Solvent: cdcl3 Ambient temperature User: miguez
--	---	--	---



VI.12- (2*R*,3*S*,4*S*)-4-Hidroximetil-2-benzil-3-nitrometil- γ -butirolactona

63a e (2*S*,3*S*,4*S*)-4-Hidroximetil-2-benzil-3-nitrometil- γ -butirolactona

63b.



À uma solução da mistura dos adutos **61** (400 mg - 1,19mmol), em 5mL de MeOH à temperatura ambiente e agitação magnética, foi adicionado 107 μ L.de HCl. Após 3h o solvente foi evaporado e o resíduo purificado através de coluna filtrante de gel de sílica com uma pequena camada de NaHCO₃ no topo. A eluição com uma solução de acetato de etila/hexano 50%, forneceu as γ -butirolactonas **63a** e **63b**, em rendimento quantitativo, como um óleo viscoso e ligeiramente amarelado. As γ -butirolactonas foram separadas em coluna cromatográfica de gel de sílica do tipo *flash*, eluída com uma solução de acetato de etila/hexano 20%.

γ -butirolactona **63a**.

$[\alpha]_D^{25} = +45,08$ ($c = 1,22$; MeOH).

pf = 103 - 104°C.

I.V. (pastilha de KBr): $\nu = 3492$; 3030; 2955; 1766; 1555; 1190; 755; 703 cm^{-1}

E.M. (70eV): m/z (%): M^+ : 265 (0,9); 131 (22,4); 91 (100).

RMN ¹H (200MHz, CD₃CN) - 1,80-2,70; (sl; 1H); 2,80; (dd; J=13,4; J=8,6; 1H); 2,96; (ddd; J=11,0; J=8,6; J=4,0; 1H); 3,08-3,28; (m; 1H); 3,28; (dd; J=13,4; J=4,0; 1H);

3,74; (dd; J=13,2; J=1,4; 1H); 3,88; (dd; J=15,0; J=3,9; 1H); 4,05; (dd; J=13,2; J=2,4; 1H); 4,65; (dd; J=15,0; J=10,7; 1H); 4,62-4,70; (m, 1H); 7,15-7,45; (m; 5H).

RMN ¹³C (50MHz, CD₃CN) - 35,99; (CH₂); 40,34; (CH); 43,76; (CH); 61,06; (CH₂); 73,50; (CH₂); 78,82; (CH); 127,32; (CH); 128,78; (2CH); 129,04; (2CH); 136,70; (C); 177,25; (C).

γ -butirolactona **63b**.

$[\alpha]_D^{25} = +76,50$ (c = 1,05; MeOH).

pf = 133 - 134°C.

I.V. (pastilha de KBr): $\nu = 3529; 3442; 1768; 1555; 1181; 750; 700 \text{ cm}^{-1}$

E.M. (70eV): m/z (%): M⁺: 265 (0,9); 91 (100).

RMN ¹H (200MHz, CD₃CN) - 2,20-2,60; (sl; 1H); 2,81; (dd; J=15,0; J=8,4; 1H); 3,12; (dd; J=15,0; J=6,6; 1H); 3,30-3,41; (m; 1H); 3,41-3,61; (m; 1H); 4,56; (dd; J=15,5; J=5,3; 1H); 4,56-4,64; (m, 1H); 4,73; (dd; J=15,5; J=8,0; 1H); 7,10-7,40; (m; 5H).

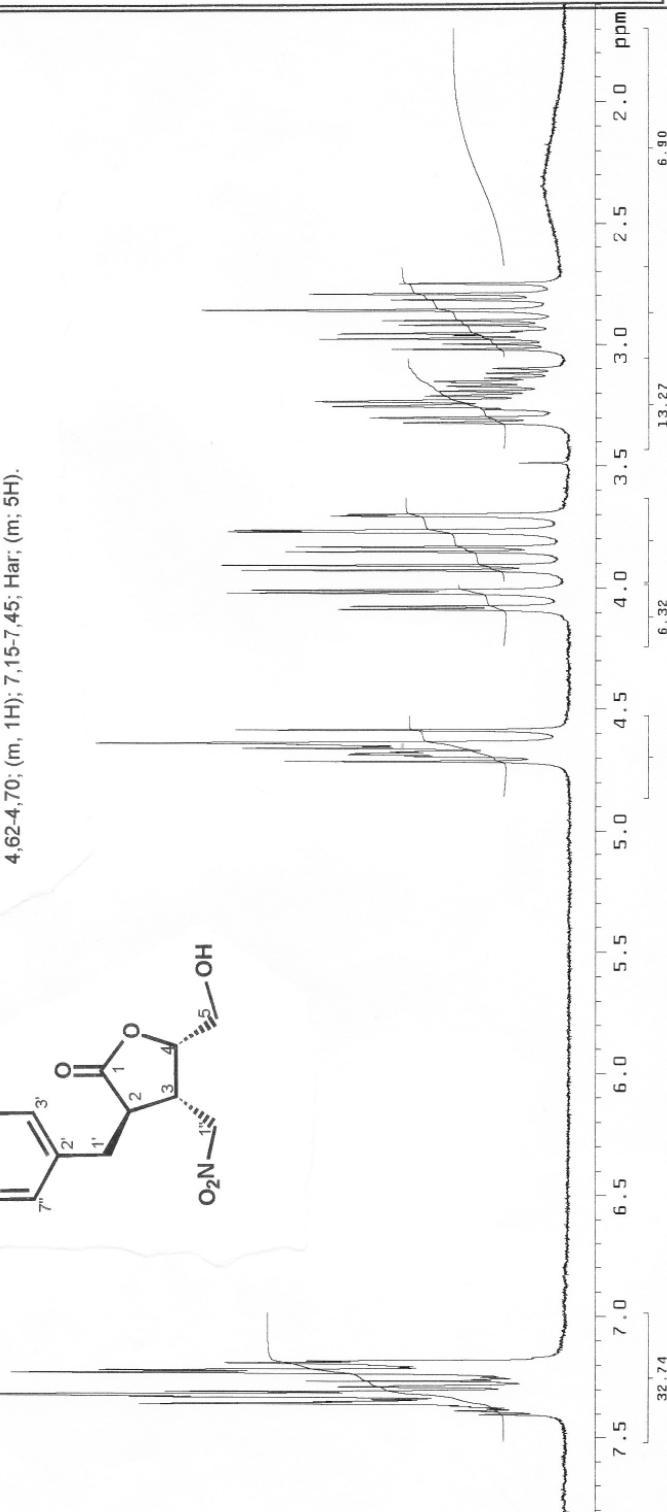
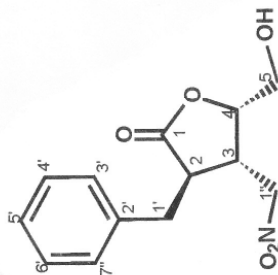
RMN ¹³C (50MHz, CD₃CN) - 32,24; (CH₂); 39,11; (CH); 44,15; (CH); 60,72; (CH₂); 72,05; (CH₂); 80,32; (CH); 127,47; (CH); 129,47; (2CH); 129,54; (2CH); 139,59; (C); 177,43; (C).

LACBZ * 31F
AMÉRICO PINTO
RMN 1699-96
OPER.: E. MIGUEZ

E. Miguez

Espectro de RMN ¹H da γ-butirolactona 63a

RMN ¹H (200MHz, CD₃CN) - 1,80-2,70; OH; (s; 1H); 2,80; H1'a; (dd; J=13,4; J=8,6; 1H); 2,96; H2; (ddd; J=11,0; J=8,6; J=4,0; 1H); 3,08-3,28; H3; (m; 1H); 3,28; H1'b; (dd; J=13,4; J=4,0; 1H); 3,74; H5a; (dd; J=13,2; J=1,4; 1H); 3,88; H1'a; (dd; J=15,0; J=3,9; 1H); 4,05; H5b; (dd; J=13,2; J=2,4; 1H); 4,65; H1'b; (dd; J=15,0; J=10,7; 1H); 4,62-4,70; (m, 1H); 7,15-7,45; Har; (m; 5H).

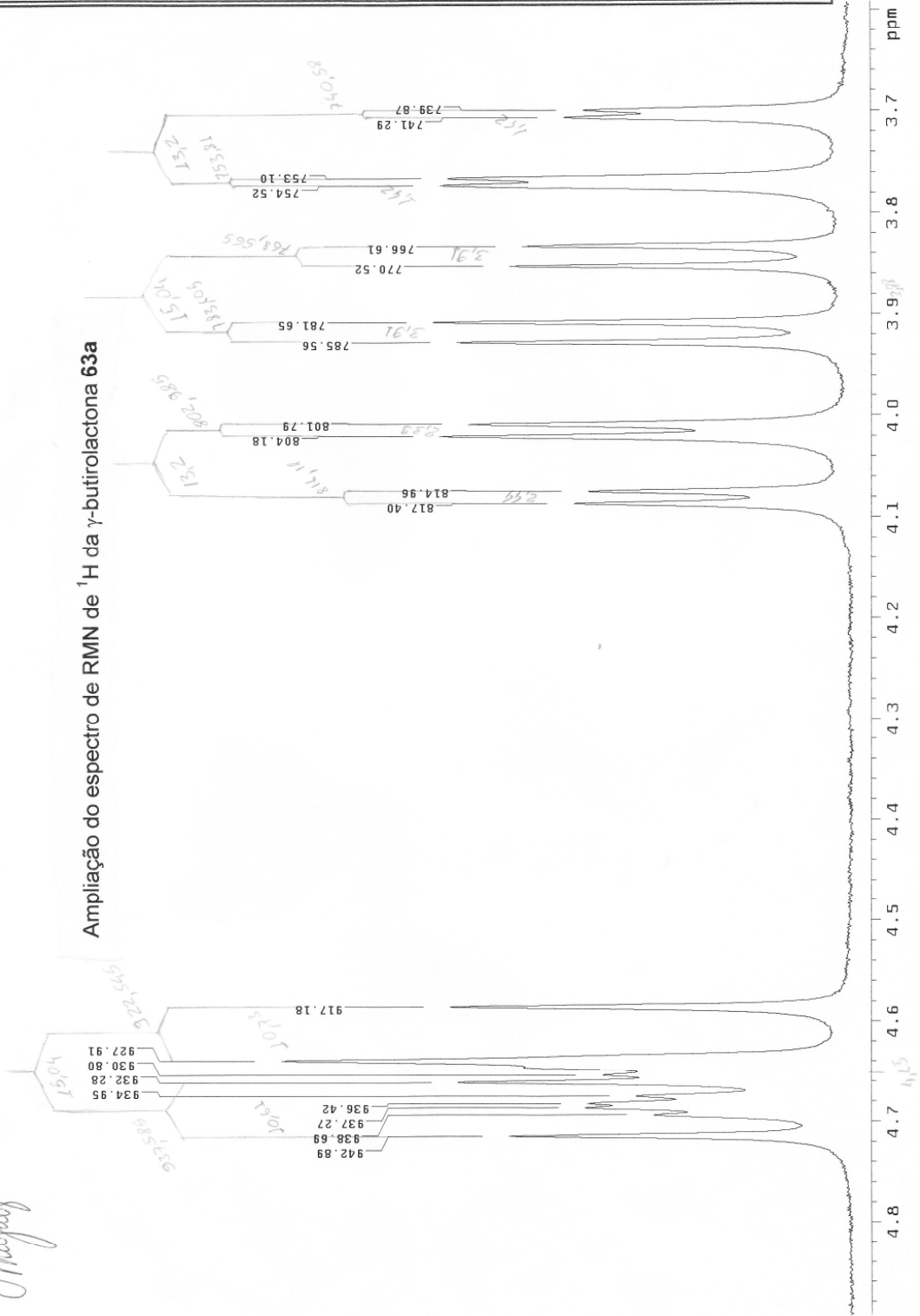


PULSE SEQUENCE Pulse sequence Acq. time 2.650 sec Width 1859.8 Hz 32 repetitions	OBSERVE H1, 199.972362 DATA PROCESSING Total time 65536 Total time 1 minute	LACBZ * 31F AMÉRICO PINTO RMN 1699-96 OPER.: E. MIGUEZ Solvent: cdcl3 Ambient temperature User: miguez File: lcb31r
--	--	--



NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

Ampliação do espectro de RMN de ^1H da γ -butirolactona 63a



LACBZ * 31F
AMÉRICO PINTO
RMN 1698-96
OPER.: E. MIGUEZ

E. Miguez

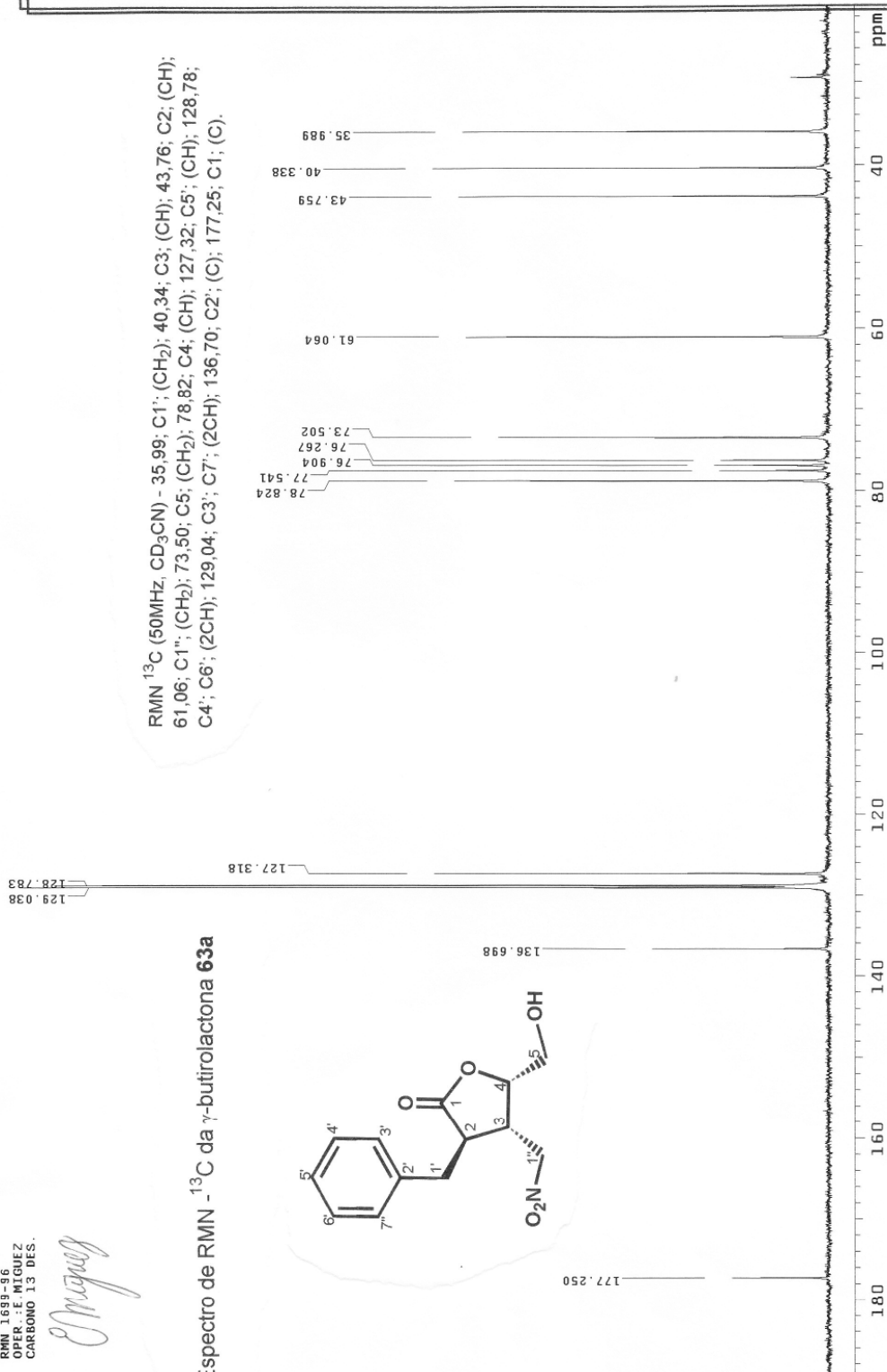


NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

LACBZ * 31F
AMERICO PINTO
RMN 1699-96
OPER.: E. MIGUEZ
CARBONO 13 DES.

Espectro de RMN ¹³C da γ -butirolactona 63a

RMN ¹³C (50MHz, CD₃CN) - 35,99; C1'; (CH₂); 40,34; C3; (CH); 43,76; C2; (CH);
61,06; C1"; (CH₂); 73,50; C5; (CH₂); 78,82; C4; (CH); 127,32; C6'; (CH); 128,78;
C4'; C6'; (2CH); 129,04; C3'; C7'; (2CH); 136,70; C2'; (C); 177,25; C1; (C).



PULSE SEQUENCE Pulse 45.0 degrees Acq. time 1.001 sec Width 14992.5 Hz 3600 repetitions	OBSERVE C13, 50.2837584 DECOUPLE H1, 199.8750061 Power 30 dB continuously on	DATA PROCESSING Line broadening 1.0 Hz FT size 65536 Total time 60 minutes	LACBZ * 31F AMERICO PINTO RMN 1699-96 OPER.: E. MIGUEZ CARBONO 13 DES. Solvent: cdcl3 Ambient temperature User: miguez
--	---	--	--

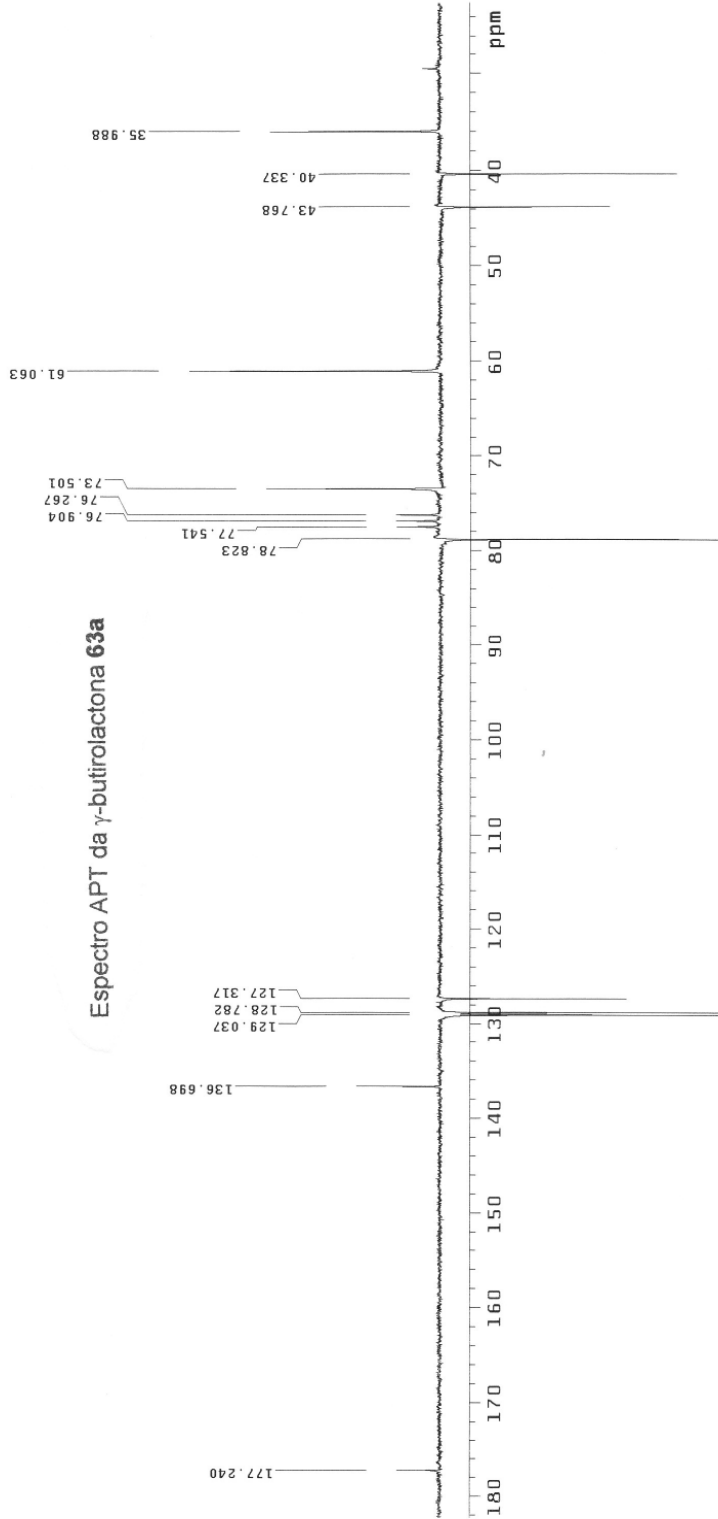
LACBZ * 31F
 AMERICO PINTO
 RMN 1689-96
 OPER.: E. MIGUEZ
 APT
 CH3 E CH P / BAIXO



NÚCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS - UFRJ
 CENTRAL ANALÍTICA
 LABORATORIO DE RMN

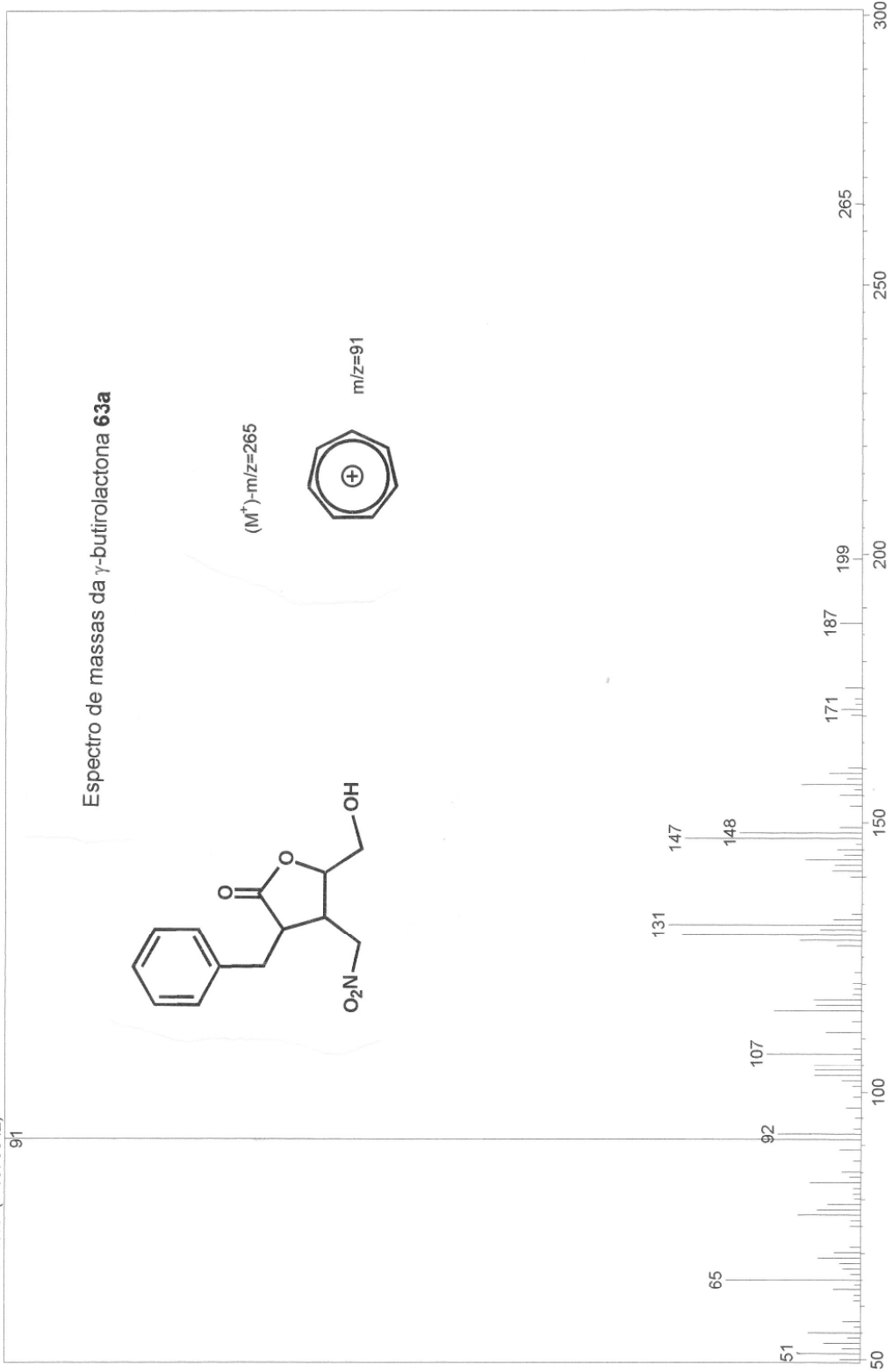
E. Miguez

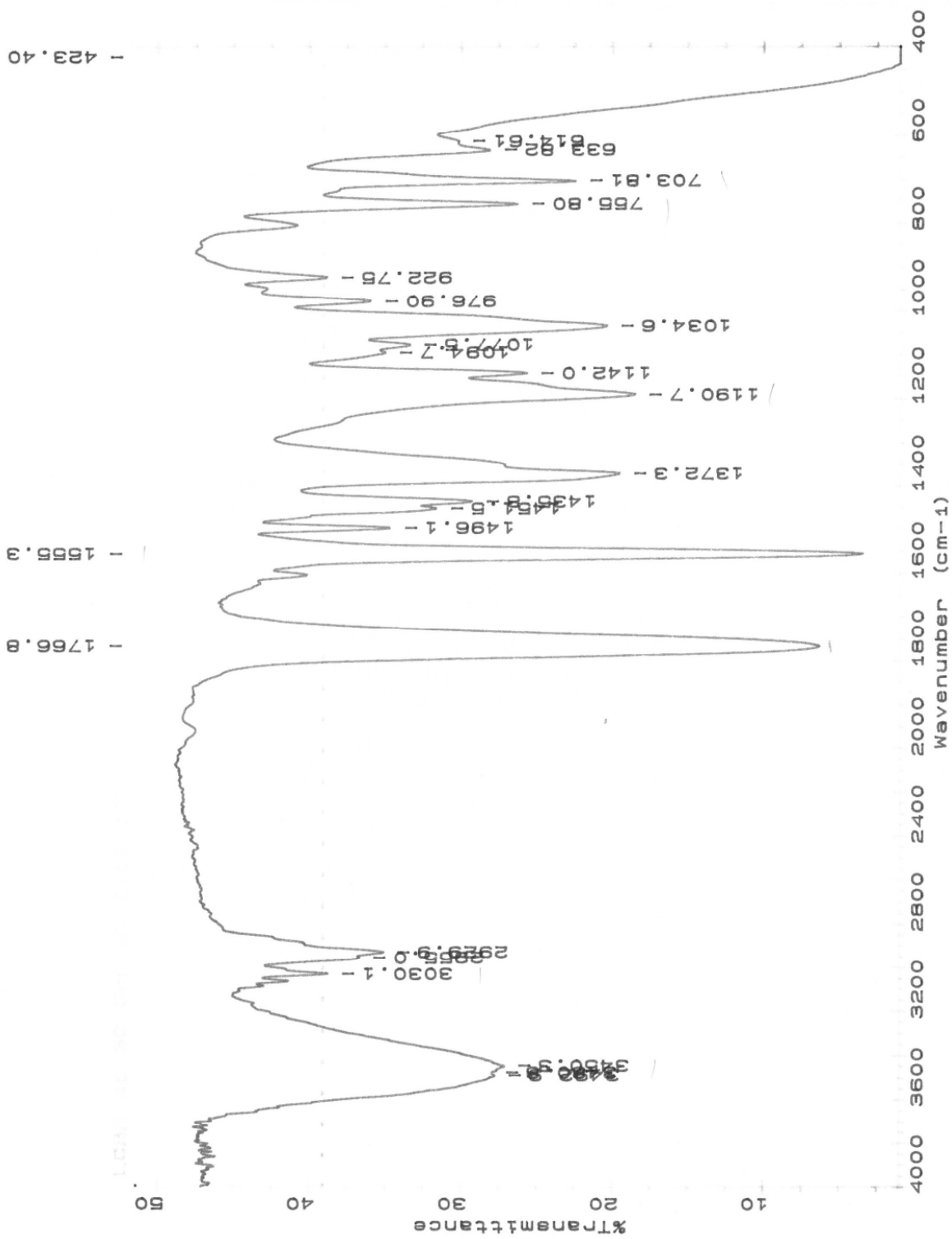
Espectro APT da γ -butirolactona 63a



<p>PULSE SEQUENCE: apt 1st pulse 180.0 degrees Power 1500.0 degrees Acq time 0.01 sec Width 14892.5 Hz 3600 repetitions</p>	<p>OBSERVE C13, 50.2837584 DECOUPLE H1, 199.9750061 Power 0 dB on during acquisition</p>	<p>DATA PROCESSING Line broadening 1.0 Hz File size 65536 Total time 60 minutes</p>	<p>LACBZ * 31F AMERICO PINTO RMN 1689-96 OPER.: E. MIGUEZ APT CH3 E CH P / BAIXO Solvent: cdcl3 Ambient temperature</p>
--	---	--	--

Scan # : (31 - 156)
Mass Peak # : 87 Ret. Time : (0.743 - 1.789)
Base Peak : 91.10 (1575842)



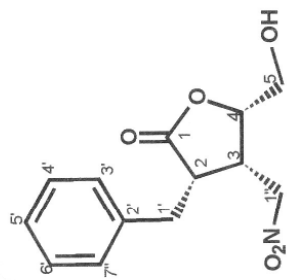


630v

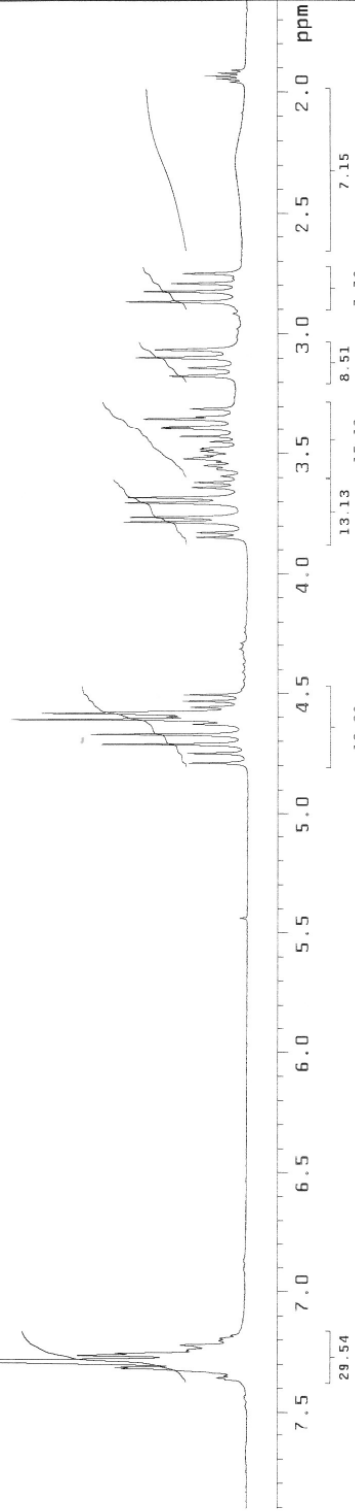
LACBZ32F
 AMERICO C. PINTO
 RMN 786-97
 OPER.: FRANCISCO SANTOS

Francisco

Espectro de RMN ¹H da γ -butirolactona **63b**



RMN ¹H (200MHz, CD₃CN) - 2,20-2,60; OH; (s; 1H); 2,81; H1'a; (dd; J=15,0; J=8,4; 1H); 3,12; H1'b; (dd; J=15,0; J=6,6; 1H); 3,30-3,41; H2; (m; 1H); 3,41-3,61; H3; (m; 1H); 4,56; H1''a; (dd; J=15,5; J=5,3; 1H); 4,56-4,64; H4; (m; 1H); 4,73; H1''b; (dd; J=15,5; J=8,0; 1H); 7,10-7,40; Har; (m; 5H).

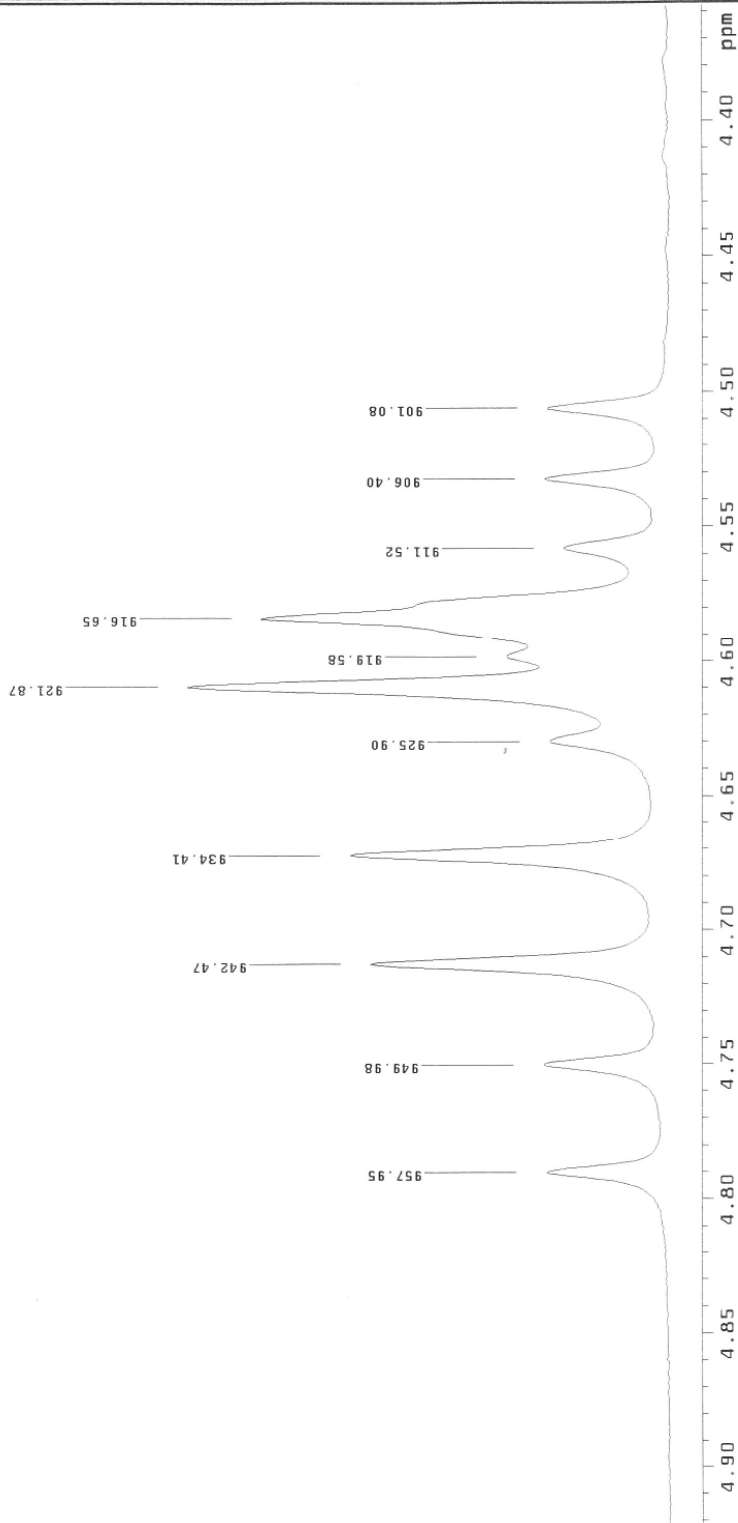


PULSE SEQUENCE Pulse: 45.0 degrees Time: 0.06 sec Width: 3000.3 Hz 16 repetitions	OBSERVE HI, 199.9739315	DATA PROCESSING F1 size: 65536 Total time: 1 minute	LACBZ32F AMERICO C. PINTO RMN 786-97 OPER.: FRANCISCO SANTOS Solvent: acetone Temperature: User: miguelz File: Ia32f
---	-------------------------	---	---



NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

Ampliação do espectro de RMN de ^1H da γ -butirolactona 63b



LACB232F
AMERICO C. PINTO
RMN 786-97
OPER.: FRANCISCO SANTOS

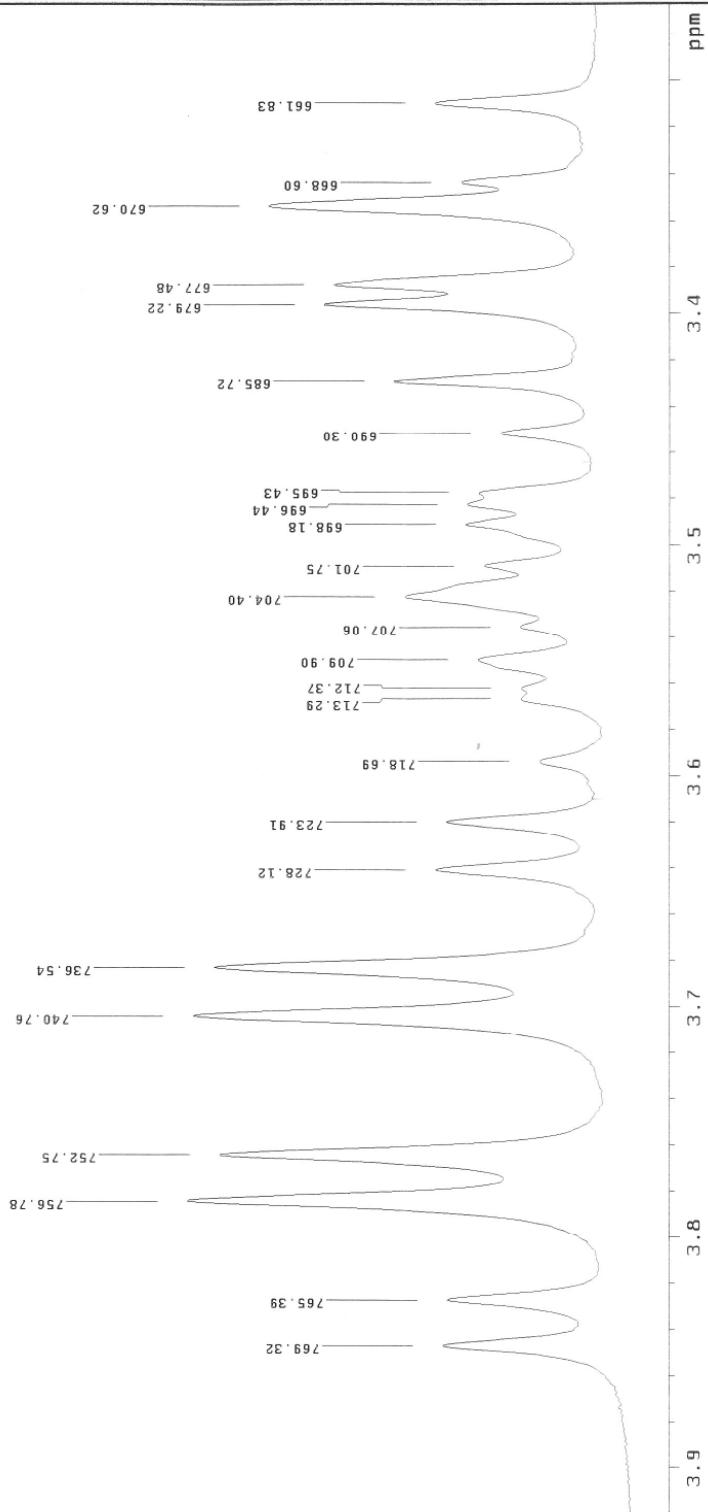
Francisco

PULSE SEQUENCE Pulse 45.0 degrees Acq. time 2.666 sec Width 3000.3 Hz 16 repetitions	OBSERVE H1, 199.9739315 DATA PROCESSING FT size 65536 Total time 1 minute	LACB232F AMERICO C. PINTO RMN 786-97 OPER.: FRANCISCO SANTOS Solvent: acetone Ambient temperature User: miguez File: la32f
---	--	--



NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

Ampliação do espectro de RMN de ^1H da γ -butirolactona 63b



LACB232F
AMERICO C. PINTO
RMN 786-97
OPER.: FRANCISCO SANTOS

Francisco

PULSE SEQUENCE Pulse 45 0 degrees Acq. time 2.656 sec Width 3000.3 Hz 16 repetitions	OBSERVE H1, 199.9739315 DATA PROCESSING FT size 65536 Total time 1 minute	LACB232F AMERICO C. PINTO RMN 786-97 OPER.: FRANCISCO SANTOS Solvent: acetone Ambient temperature User: miguez File: Ia32f
--	--	---

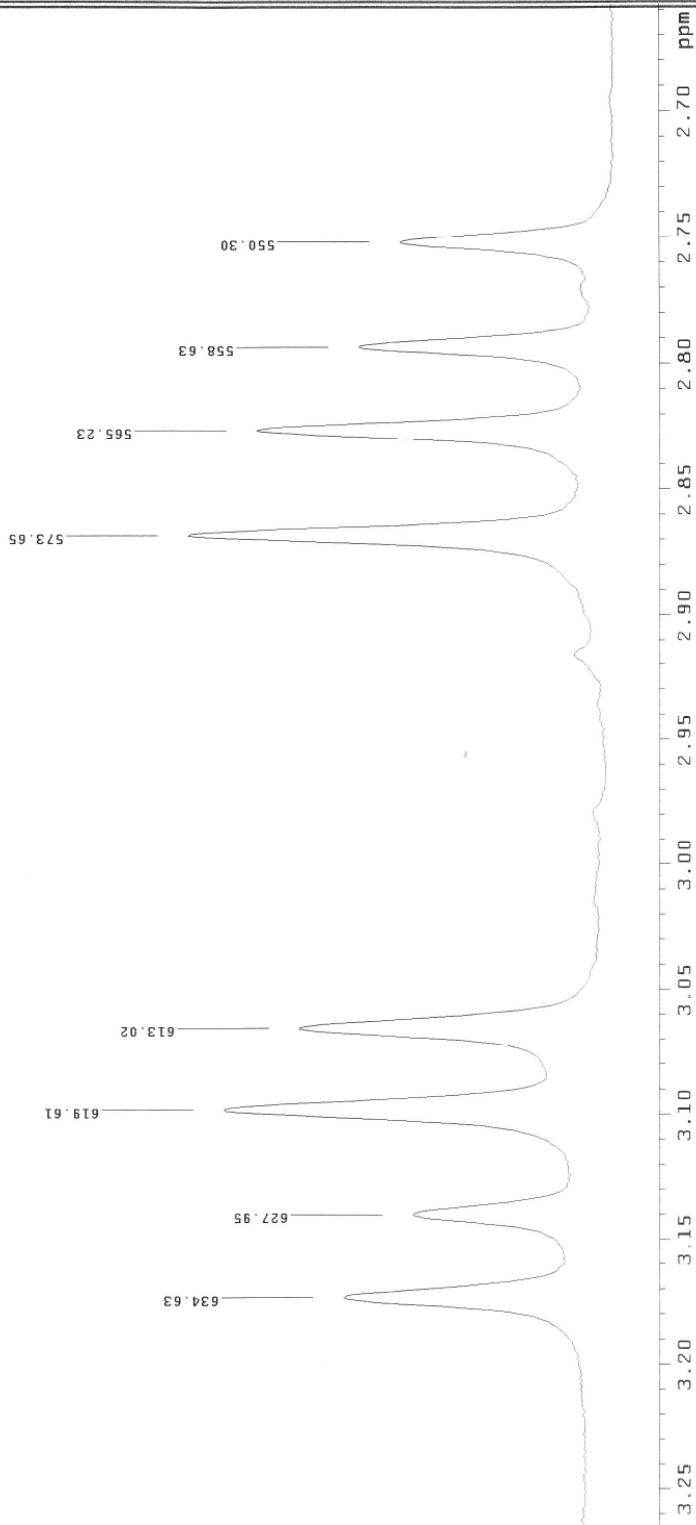


NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

LACB232F
AMERICO C. PINTO
RMN 786-97
OPER.: FRANCISCO SANTOS

Final


Ampliação do espectro de RMN de ^1H da γ -butirolactona 63b



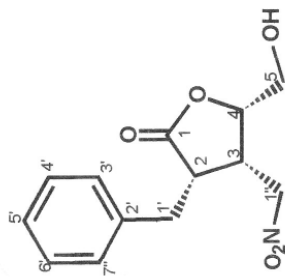
PULSE SEQUENCE Pulse 45.0 degrees Acq. time 2.666 sec Width 3000.3 Hz 16 repetitions	OBSERVE H1, 199.9739315 DATA PROCESSING FT size 65536 Total time 1 minute	LACB232F AMERICO C. PINTO RMN 786-97 OPER.: FRANCISCO SANTOS Solvent: acetone Ambient temperature User: miguez File: Ia32F
---	---	---

LACR232F
 AMERICO C. PINTO
 RMN 786-97
 OPER.: FRANCISCO SANTOS
 CARBONO 13 DES

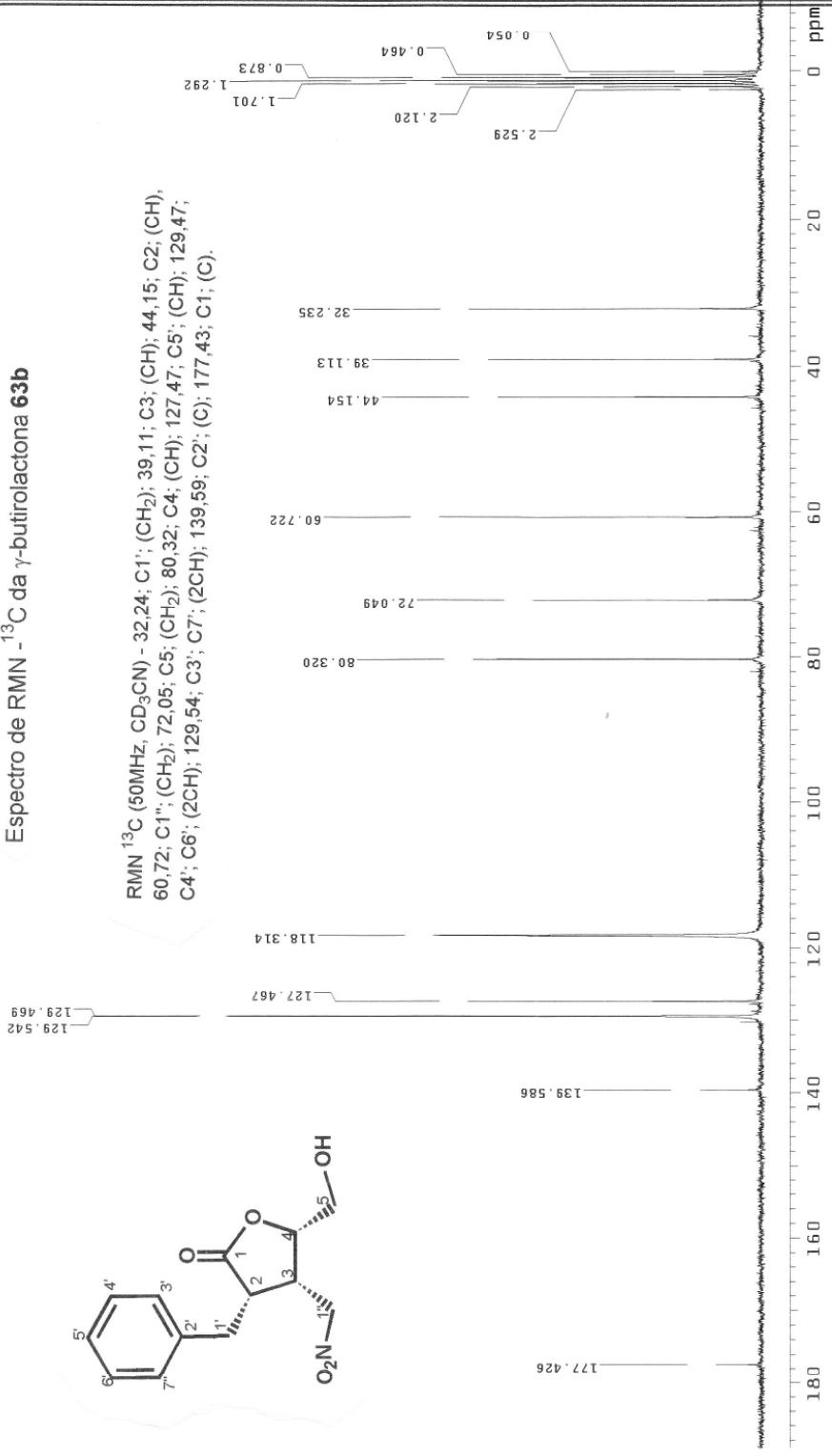
Final


NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

Espectro de RMN ¹³C da γ -butirolactona 63b



RMN ¹³C (50MHz, CD₃CN) - 32,24; C1'; (CH₂); 39,11; C3; (CH); 44,15; C2; (CH),
 60,72; C1''; (CH₂); 72,05; C5; (CH₂); 80,32; C4; (CH); 127,47; C5'; (CH); 129,47;
 C4'; C6'; (2CH); 129,54; C3'; C7'; (2CH); 139,59; C2'; (C); 177,43; C1; (C).

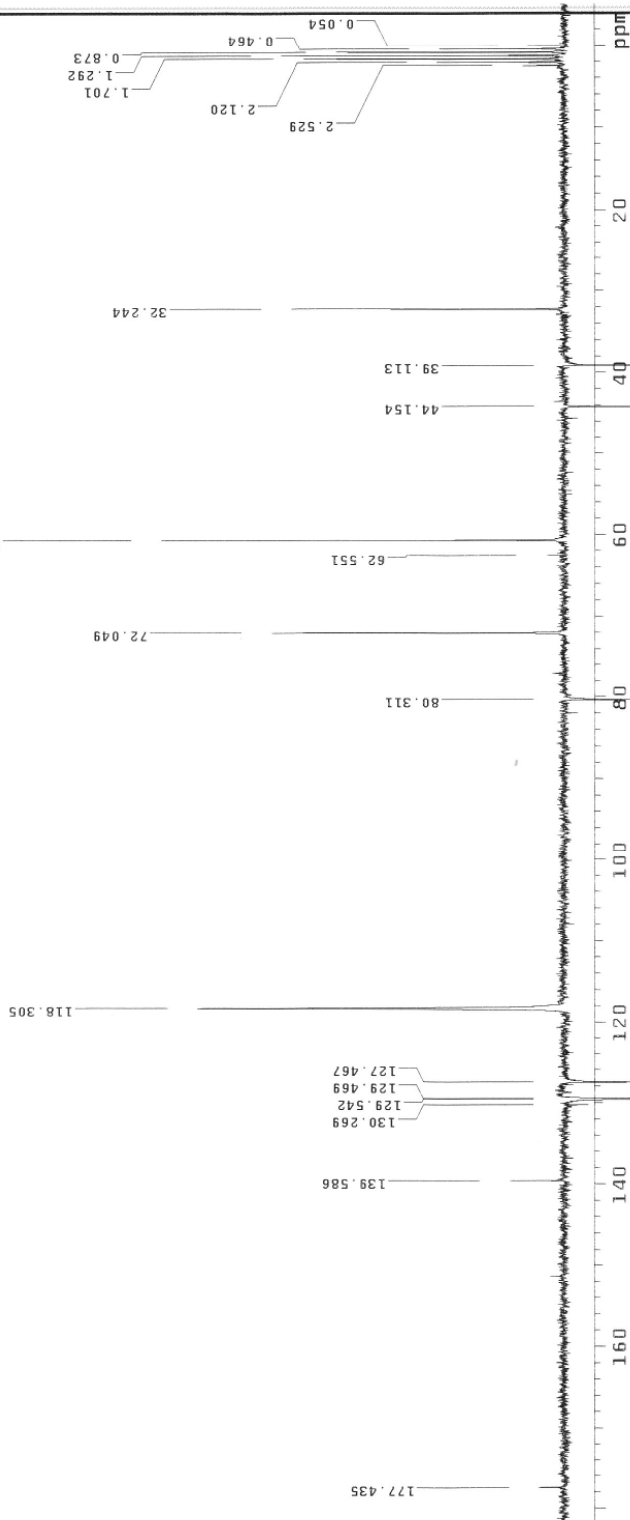


PULSE SEQUENCE Pulse 45.0 degrees Acq. time 1.001 sec Width 10392.5 Hz 4000 repetitions	OBSERVE C13, 50.2838692 DECOUPLE H1, 199.9750061 Power 30 dB continuously on	DATA PROCESSING Line broadening 1.0 Hz FT size 65536 Total time 66 minutes	LACR232F AMERICO C. PINTO RMN 786-97 OPER.: FRANCISCO SANTOS CARBONO 13 DES Solvent: acetone Sample temperature: User: miguelz
--	---	--	---



NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

Espectro APT da γ -butirolactona 63b



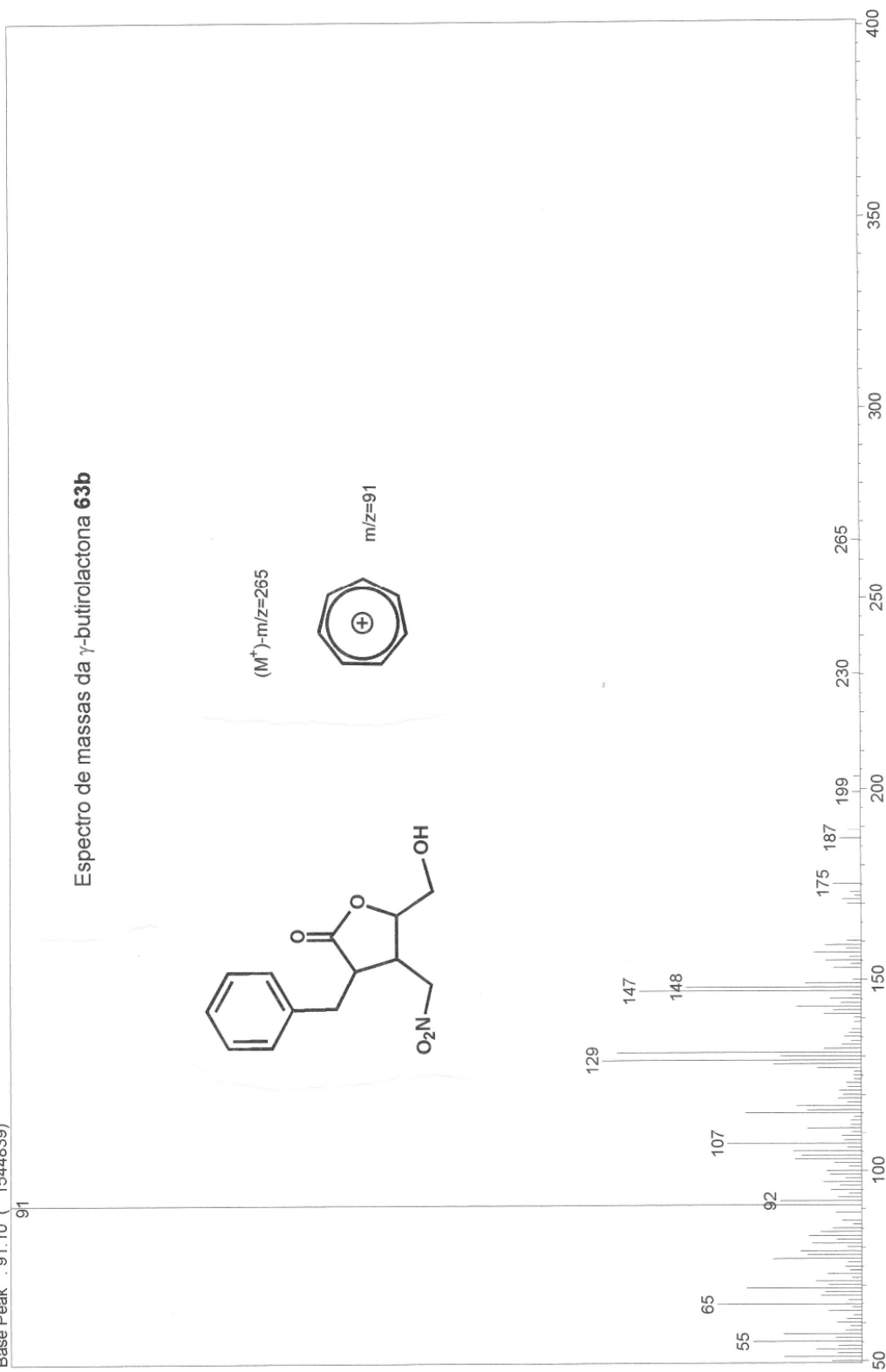
LACB232F
AMERICO C. PINTO
RMN 786-97
OPER.: FRANCISCO SANTOS
APT

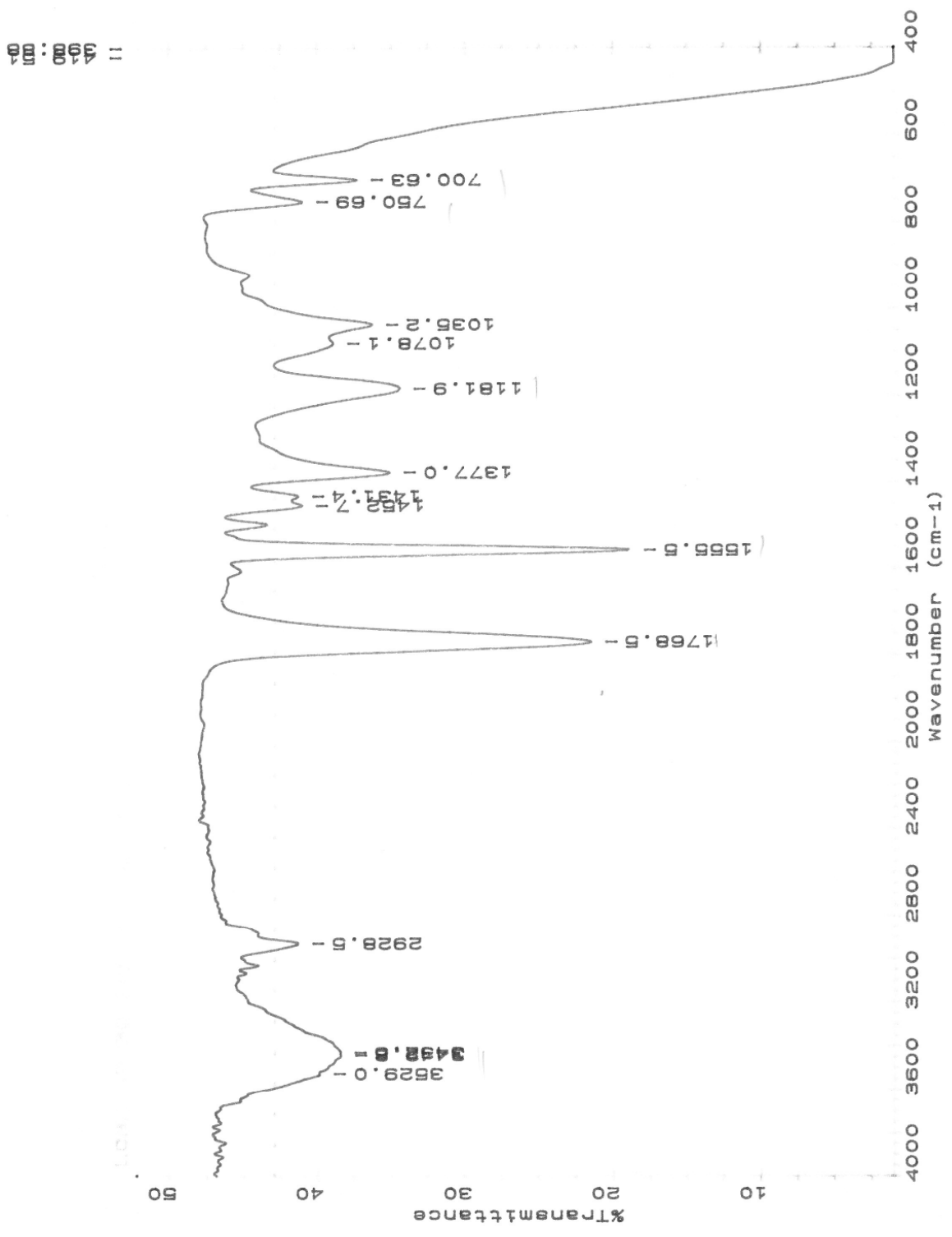
Frutos

PULSE SEQUENCE: apt 1st pulse 180.0 degrees 2nd pulse 45.0 degrees Acq. time 1.001 sec Width 14992.5 Hz 4400 repetitions	OBSERVE: C13, 50.2839692 DECOUPLE: H1, 199.9750061 Power 10 dB on during acquisition	DATA PROCESSING: Line broadening 1.0 Hz FT size 65536 Total time 74 minutes	LACB232F AMERICO C. PINTO RMN 786-97 OPER.: FRANCISCO SANTOS APT Solvent: acetone Ambient temperature User: miguelz
--	---	---	--

Scan # : (347 - 401)
Mass Peak #: 118 Ret. Time : (3.377 - 3.828)
Base Peak : 91.10 (1544839)

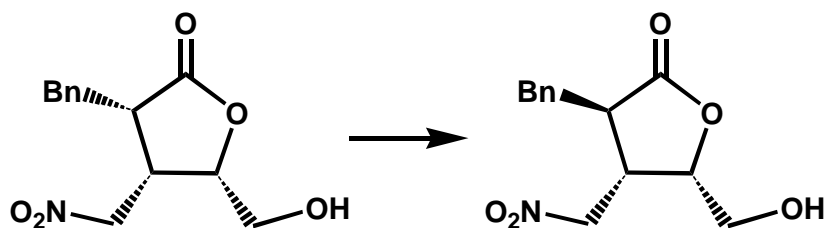
Espectro de massas da γ -butirolactona **63b**





q1b

VI.13 - Transformação da γ -butirolactona **63b em **63a**.**



DBU (11 μ L - 0,08 mmol) foi adicionado a uma solução da γ -butirolactona **63b** (40mg - 0,16mmol) em 1mL de CH₂Cl₂, sob agitação e a temperatura ambiente. Após 48h o solvente foi evaporado à pressão reduzida, e o resíduo filtrado em coluna cromatográfica de gel de sílica eluída com uma solução de acetato de etila/hexano 50%, fornecendo quantitativamente a γ -butirolactona **63a**.

REFERÊNCIAS E NOTAS

- 1 - Herradon, B.; Sancho, F. S.; Valverde, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3209.; e referências citadas.
- 2 - Costa, P. R. R. *Química Nova* em publicação.
- 3 - Takahata, H.; Uchida, Y.; Momose, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7201.; e referências citadas.
- 4 - Brown, H. C.; Kulkarni, S. V.; Racherla, U. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 365.; e referências citadas.
- 5 - Koch, S. S. C.; Chamberlim, A. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2725.; e referências citadas.
- 6 - Clennan, E. L.; Heah, P. C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4107.; e referências citadas.
- 7 - Jacobi, P. A.; Herradura, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8297.
- 8 - Takahata, H.; Uchida, Y.; Momose, T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5628.; b) Takahata, H.; Uchida, Y.; Momose, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4123.
- 9 - de Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4940.; b) de Azevedo, M. B. M.; Murta, M. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7537.; c) de Azevedo, M. B. M.; Murta, M. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4567.; d) Banks, M.R.; Dawson, I. M.; Gosney, I.; Hodgson, P. K. G.; Thorburn, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3567.
- 10 - McCorkindale, N. J.; Wright, J. L. C.; Brian, P. W.; Clarke, S. M.; Hutchinson, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *09*, 727.

- 11 - Epstein, W. W.; Gaudioso, L. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3113.
- 12 - Kobayashi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 488.
- 13 - H. N. Krishnamurthy, Ed, "*Gibberellins and Plant Growth*", Willey, New York, **1975**.
- 14 - Narabashi, T. *Physiol. Rev.* **1974**, *54*, 813.
- 15 - Santaniello, E. et. Alli. **1992**, *92*, 1071.
- 16 - Robin, S.; Huet, F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2945.
- 17 - Jaques; Collet e Wilen "*Enantiomers, Racemates and Resolutions*", Willey, New York, **1981**.
- 18 - Park, B. K.; Nakagawa, M.; Hirota, A.; Nakayama, M. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 751.
- 19 - Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach* Pergamon: Oxford, **1983**.
- 20 - definição de escalemico
- 21 - Nubbemeyer, U. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3677.; b) Nubbemeyer, U. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3773.; c) Nubbemeyer, U. *Synthesis* **1993**, 1120.
- 22 - McGuire, J. M.; Bunch, R. L.; Anderson, R. C.; Boaz, H. E.; Flynn, E. H.; Powell, H. M.; Smith, J. W. *Antibiot. Chemother.* **1952**, *2*, 281.
- 23 - Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Au-Yeung, B. W.; Balaram, P.; Browne, L. J. ; Card, P. J.; Chen, C. H.; Chenevert, R. B.; Fliri, A.; Froblel, K.; Gais, H. J.; Garratt, D.G.; Hayakawa, K.; Heggie, W.; Hesson D. P.; Hoppe, D.; Hoppe, I.; Hyatt J. A.; Ikeda, D.; Jacobi, P.A.; Kim, K. S.; Korbuke, Y.; Kojima, K.; Krowicki, K.; Lee, V. J.; Leutert, T.; Malchenko, S.; Martens, J.; Matthews, R. S.; Ong, B. S.; Press, J. B.; Rajan Babu, T. V.; Rousseau, G.; Sauter, H. M.; Suzuki, M.; Tatsuta, K.; Tolbert, L. M.; Truesdale,

- E. A.; Uchida, I.; Ueda, Y.; Uyehara, T.; Vasella A T.; Vladuchick, W. C.; Wade, P. A.; Williams, R. M.; Wong, H. N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210.; b) *ibid.* 3213.; c) *ibid.* 3215.
- 24 - Stork, G.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1564.; b) *ibid.* 1565.
- 25 - Corey, E. J.; Hopkins, P. B.; Kim, S.; Yoo, S.; Nambiar, K. P.; Falk, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7131.
- 26 - Chamberlin, A. R.; Dezube, M.; Reich, S. H.; Sall, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6247.
- 27 - Paquette, L. A.; He, W.; Ezquerra, J. *Tetrahedrom. Lett.* **1990**, *31*, 6979.
- 28 - McEnroe, F. J.; Robertson, K. J.; Fenical, W. *In Marine Natural Products Chemistry*, Faulkner, D. J. and Fenical, W., Ed.; Plenum Press: New York, **1972**, pp.179-190.
- 29 - Oeveren, A. van; Jansen, J. F. G. A.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **1994** *59*, 5999.
- 30 - Jurczak, J.; Pikul, S.; Bauer, T. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 447.
- 31 - a) Patrocínio, V. L.; Costa, P. R. R.; Correia, C. R. D. *Synlett* **1994**, 474.; b) Costa, J. S.; Dias, A. G.; Anholeto, A. L.; Monteiro, M. D.; Patrocínio, V. L.; Costa, P. R. R. *J. Org. Chem.* **1997** *62*, 4002.
- 32 - Morikawa, T.; Washio, Y.; Harada, S.; Hanai, R.; Kayashita, T.; Nemoto, H.; Shiro, M. Taguchi, T. *J. Chem. Soc., Perkin trans. 1* **1995**, 271.
- 33 - Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.
- 34 - Heathcock, C. H.; Clark, R. D.; Kozar, L. G. *Synthesis* **1975**, 635.

- 35 - Takano, S.; Kurotaki, A.; Takahashi, M.; Ogasawara, K. *J.Chem. Soc., Perkin trans. 1* **1987**, 91.
- 36 - Villieras, J.; Rambaud, M. *Synthesis* **1983**, 300.
- 37 - Leonard, J.; Mohialdin, S.; Swain, P. A. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 3529.
- 38 - Nagaoka, H.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1981**, 37, 3873.
- 39 - Luly, J. R.; Dellaria, J. F.; Plattner, J. J.; Sonderquist, J. L.; Yi, N. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1487.
- 40 - Casas, R.; Parella, T.; Branchadell, V.; Oliva, A.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron* **1992**, 48, 2659.
- 41 - Ballini, R.; Bosica, G. *Tetrahedron* **1995**, 51, 4213.
- 42 - Hauser, F.; Rhee, R.; Ellenberger, S. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2236.
- 43 - Tayyeb Hussain, S. A. M.; Ollis, W. D.; Smith, C.; Stoddart, J. F. *J.Chem. Soc., Perkin trans. 1* **1975**,1480.
- 44 - Shimada, S.; Hashimoto, Y.; Saigo, K. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5226.
- 45 - As experiências de cristalografia de raio-x foram realizadas pelo prof. Bernard Tinant do Laboratoire de Chimie Physique et de Cristallographie do Département de Chimie - Faculté des Sciences da Université Catholique de Louvain - Belgique.
- 46 - Schmid, C. R.; Bryant, J. D.; Dowlatzedah, M.; Phillips, J. L.; Prather, D. E.; Schantz, R. D.; Sear, N. L.; Vianco, C. S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4056.