

Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química



**Estudos Visando a Elucidação Estrutural do Alcalóide
Parviestemoamida: Síntese de ($\pm$)-10-*epi*-Parviestemoamida**

Tese apresentada à Universidade Estadual de Campinas, como parte das exigências do Curso de Pós-graduação do Instituto de Química, para obtenção do título de "*Doctor Scientiae*".

Tese de Doutorado

Giovanni Bernardi Rosso

Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli
Orientador

Campinas, 2005

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

UNIDADE	BC
Nº LHAMADA	UNICAMP
	R737e
V	EX
TOMBO BC/	63821
PROC.	46-P-00086-05
C	☐
D	☒
PREÇO	11,00
DATA	17-10-05
Nº CPD	P01-12355023

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

R737e

Rosso, Giovanni Bernardi.

Estudos visando a elucidação estrutural do alcalóide parviestemoamida: Síntese de ($\pm$)-10-*epi*-Parviestemoamida / Giovanni Bernardi Rosso. -- Campinas, SP: [s.n], 2005.

Orientador: Ronaldo Aloise Pilli.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Stemonina. 2. Parviestemoamida. 3. Síntese estereosseletiva. 4. Alcalóide. I. Pilli, Ronaldo Aloise. II. Universidade Estadual de Campinas. III. Título.

“Os químicos são uma estranha classe de mortais, impelidos por um impulso quase insano a procurar seus prazeres em meio a fumaça e vapor, fuligem e chamas, venenos e pobreza, e no entanto, entre todos esses males, tenho a impressão de viver tão agradavelmente que preferiria morrer a trocar de lugar com o rei da Pérsia”.

Johann Joachim Becher, *Physica Subterranea*, 1967
Extraído de “O sonho de Mendeleiev” por Paul Strathern.

“Parece paradoxal que a pesquisa científica, em vários sentidos uma das mais questionadoras e céticas atividades humanas, dependa da confiança pessoal. Mas o fato é que, sem confiança, a empreitada da pesquisa não funcionaria.”

Arnold S. Relman, editor *New Journal of Medicine*, 1983
Extraído de “O Dilema de Cantor” por Carl Djerassi.

À família Lopes, Ubaldo (*in memoriam*) e Ivandete, por me receberem com tamanho carinho; e em especial a quem sempre esteve literalmente ao meu lado, Elizandra, sem você grande parte deste trabalho não teria sido possível, palavras e atos não são suficientes para poder te agradecer.

Obrigado Elizandra, pelo Carinho, Amor, Paciência e Dedicação.

À minha família, meus pais *Humberto & Vera*
e irmãos *Roberto, Juliano e Frederico*, pelo incansável
incentivo e inspiração, *Muito Obrigado!*

Agradecimentos

Foram vários churrascos, festas de fim de Ano, comemorações pelas bolsas concedidas, a feijoada que não houve. A cada reunião de grupo uma competição entre a melhor apresentação e a cerveja mais gelada!

Aos colegas do andar, da velha e da nova guarda: Mola, Marcelo, Ariel, Ângelo, Antonio (*Ucla*), Juliana, Paulo Meira, Márcio, Kézia, Júlio e Karen; Gabriel (*TF*), Ricardo Porto, Demétrius, César, Valéria, Patricia, Andréia, Bruno Curti e Carlos; aos confrades (*Confraria Robustus*) Ricardo Barreto e Antonio Burtoloso, que o futuro nos reserve momentos prazeros sob a fumaça densa de saborosos “*habanos*”;

À saudosa “*Turma da Polêmica*”, D’Oca (Marcelo Montes D’Oca), Clécio (Klitzke), Sílvio (Cunha) e Dennis (Russovsky), espero um dia poder reunir esta turma novamente....

Aos professores Fernando Coelho e Carlos Roque Correia, pelo convívio durante estes anos e pelos reagentes emprestados, *Valeu!*

Aos professores Paulo Imamura, Lúcia Baptistella e Fernando Coelho pelas sugestões no Exame de Qualificação;

À professora Maria da Conceição F. de Oliveira (UFCE), pela revisão da introdução desta tese e pela oportunidade de trabalharmos juntos na elaboração do capítulo *The Alkaloids*, *Obrigado!*

À Universidade Federal de Santa Maria – UFSM, ao Departamento de Química Orgânica, principalmente aos professores Hugo Braibante, e Ademir Morel por terem me mostrado com carinho a beleza existente dentro da Química Orgânica, *Muito Obrigado!*

Aos professores Mara & Hugo Braibante (UFSM) pelo uso do equipamento de microondas;

Ao Edson, ao Bira (Ubiratan Flores) e à Sandrinha que, em todas as vezes que precisei me receberam em Campinas com hospitalidade;

Ao colega Humberto (professores Moran e José Augusto) pela obtenção do espectro de massa, quando da obtenção da estrutura referente ao composto ($\pm$)-10-*epi*-1;

Ao Sérgio (professora Anita Marsaioli) pela ajuda na aquisição e interpretação de alguns espectros de ressonância magnética nuclear, e a Lu Shi Chen pela tradução do artigo de isolamento do alcalóide parviestemoamida, em Mandarim;

Ao Gustavo pela ajuda com o Pacote Gaussian 98®W durante a aquisição das estruturas minimizadas apresentadas nesta Tese, *Obrigado*;

Aos amigos, os quais carregarei na lembrança pelos momentos divertidos que proporcionaram: Leonardo, Nilton, Leila, José Roberto (meu IC), Gustavo, Luis e Liliane;

Aos técnicos, Rinaldo & D. Gilda e aos funcionários do Instituto de Química, em especial à Sônia Crisóstomo, Sônia Fanelli e Paula Pilli pelos espectros de ressonância magnética nuclear;

Aos colegas de laboratório;

À FAPESP, pela bolsa e auxílio financeiro e ao FAEP, pela concessão do auxílio-ponte para finalização desta tese;

Por último, mas não menos importante ao professor Ronaldo Aloise Pilli ou, ao longo dos anos simplesmente Pilli, pela oportunidade em desenvolver um trabalho sob sua orientação, pela confiança depositada no decorrer do trabalho, pelas oportunidades concedidas e pela liberdade em poder trafegar pela *Síntese Orgânica*, realmente foi muito bom ter trabalhado neste grupo. Espero poder carregar tamanha bagagem adquirida ao longo destes anos, poder aplicá-la e não decepcioná-lo, o meu sincero, *Muito Obrigado!*

Súmula Curricular

Giovanni Bernardi Rosso

1. Formação Acadêmica:

- 1.1. *Mar/00 a Mar/05* **Doutor em Química - UNICAMP** – Campinas/SP.
- 1.2. *Mar/98 a Mar/00* **Mestre em Química - UFSM** – Santa Maria/RS.
- 1.3. *Mar/93 a Dez/97* **Química Industrial - UFSM** – Santa Maria/RS.

2. Participação em Projetos de Pesquisa:

2.1. *Mar/00 a Dez/04* - **Doutorado** – *FAPESP* “Estudos visando a Elucidação Estrutural do Alcalóide Estemona ($\pm$)-Parviestemoamida: Síntese de ($\pm$)-10-*epi*-Parviestemoamida”, DR, proc. 00/03692-0.

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli

2.2. *Mar/98 a Mar/00* - **Mestrado** – “Síntese e Reatividade de Enamino Compostos derivados da 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona”

Orientadora: Profa. Dra. Mara E. F. Braibante

2.3. *Mar/96 a Fev/98* - **Iniciação Científica** – *CNPq* “Síntese e Reatividade de Enamino Cetonas Cíclicas derivadas da 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona”; IC, proc. 523129/95-5.

Orientadora: Profa. Dra. Mara E. F. Braibante

2.4. *Abr/95 a Jan/96* - **Iniciação Científica** – *FAPERGS* “Síntese de Enamino Compostos a partir de β -Dicetonas Não-Simétricas”; IC, proc. 91/50763-4

Orientadora: Profa. Dra. Mara E. F. Braibante

2.5. *Mar/94 a Dez/94* - **Iniciação Científica** – *FIPE - Fundo de Incentivo a Pesquisa* – *UFSM* “Utilização de Enamino Compostos em Reações sob Suporte Sólido na Síntese de Sistemas Heterocíclicos”; IC

Orientadora: Profa. Dra. Mara E. F. Braibante

3. Atuação Profissional

3.1. *Abr/99 a Mar/00* – Professor Assistente Nível I (Professor Substituto) – *UFSM*;

QMC-209 – Química Orgânica IF (Farmácia) (Carga Horária: 8 horas/semana).

QMC-229 – Química Orgânica (Física) (Carga Horária: 6 horas/semana).

QMC-218 – Química Orgânica A (Biologia) (Carga Horária: 4 horas/semana).

4. Atividades Didáticas

- 4.1. *Fev/04 a Jul/04* – Programa de Estágio à Docência (PED) – UNICAMP;
QO-325 – Química Orgânica I (Eng. de Alimentos) (Carga Horária: 4 horas/semana).
- 4.2. *Jun/03 a Dez/03* – Programa de Estágio à Docência (PED) – UNICAMP;
QO-622 – Química Orgânica Experimental II (Química Licenciatura e Bacharelado)
 (Carga Horária: 8 horas/semana).
- 4.3. *Mar/98 a Jun/98* – Programa de Docência Orientada – UFSM;
QMC-161 – Química Orgânica Experimental IA (Química Industrial) (Carga Horária: 105 horas/semestre).
- 4.4. *Ago/97 a Nov/97* – Monitoria – UFSM;
Ações de Apoio ao Ensino de Química do II Grau – Prociências-UFSM/Capes/Fapergs
 (Carga Horária: 90 horas)

5. Publicações em Periódicos Internacionais

- 5.1. Rosso, G. B.; Santos, L. S.; Pilli, R. A.; Eberlin, M. N. "The Mechanism of the Stille Reaction: Interception and Characterization of Key Intermediates via Electrospray Ionization Mass Spectrometry", *submetido*, **2005**.
- 5.2. Rosso, G. B.; Pilli, R. A. "Diastereoselective Addition of Nitro Compounds to γ -Butyrolactones α,β -Unsaturated", *submetido*, **2005**.
- 5.3. Rosso, G. B.; Pilli, R. A.; Corrêa Jr, I. R.; Maldaner, A. O. "Total Synthesis and Structural Elucidation of Natural Products (-)-Delactonmycin, (+)-Plumerinine and (-)-Parvistemoamide", *Pure and Appl. Chem.* **2005**, *no prelo*.
- 5.4. Rosso, G. B.; Braibante, H. T. S.; Braibante, M. E. F.; Oriques, D. "Preparation of β -Enamino Compounds Using Microwave/K-10", *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 994-997.
- 5.5. Rosso, G. B.; Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; da Roza, J. K. " α -Bromination of β -Enamino Compounds Using K-10", *Synthesis* **2001**, 1935-1937.

6. Publicações em Capítulos de Livro

- 6.1. Rosso, G. B.; Pilli, R. A.; de Oliveira, M. C. F.
Título: "The Stemonal Alkaloids"
Em: "The Alkaloids"
 Cordell, G.; Ed., Elsevier, Nova Iorque, EUA, **2005**, *no prelo*.
- 6.2. Rosso, G. B.; Pilli, R. A.
Título: "N-Acyliminium Salts"
Em: "Houben-Weyl – Science of Synthesis - Methods of Molecular Transformations"

Bellus, D.; Padwa, A.; Eds; George Thieme Verlag, Stuttgart, Alemanha.
Vol 27, pp375-440, 2004.

7. Publicações em Anais de Congressos Internacionais

7.1. Rosso, G. B.; Pilli, R. A. “Studies toward the Total Synthesis of the *Stemona* Alkaloid (±)-Parvistemoamide”, Cambridge, ENGLAND, 18th International Symposium on Organic Chemistry; *Abstracts*, PS-37 (2003).

7.2. Rosso, G. B.; Pilli, R. A. “Studies toward the Total Synthesis of the *Stemona* Alkaloid (±)-Parvistemoamide”, São Pedro, SP, BRAZIL, 10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (10th BMOS); *Abstracts*, PS-33, 58 (2003).

7.3. Rosso, G. B.; Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Monteiro, F. “ α -Bromination of β -Amino Synthesis of α,β -Unsaturated Ketones and Esters Using K-10.”, São Pedro, SP, BRAZIL, 8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (8th BMOS); *Abstracts*, PS-170, 217 (1998).

7.4. Rosso, G. B.; Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Valduga, C. “The use of solid support in the regioselective synthesis of pyrazoles and isoxazoles”, Rio de Janeiro, RJ, BRAZIL, 7th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (7th BMOS); *Abstracts*, PS-28, 54 (1996).

8. Publicações em Anais de Congressos Nacionais

8.1. Rosso, G. B.; Riston, J. R.; Pilli, R. A.

“Síntese do núcleo pirrolo[1,2-*a*]azepínico via reação de adição nucleofílica a íon *N*-acilimínio e reação de metátese de olefinas”, Salvador, BA, BRASIL, 27^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química/XXVI Congresso Latinoamericano de Química; *Livro de Resumos*, QO-302 (2004).

8.2. Rosso, G. B.; Pilli, R. A.

“Avaliação da Diastereoseletividade em Reações de Michael envolvendo Nitrocompostos e γ -Butirolactonas”, Poços de Caldas, MG, BRASIL, 25^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química; *Livro de Resumos*, QO-105 (2002).

8.3. Rosso, G. B.; Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; da Roza, J. K.

“Bromação de β -enamino cetonas derivadas da 5,5-dimetil-1,3-cicloexanodiona”, Poços de Caldas, MG, BRASIL, 23^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química; *Livro de Resumos*, vol. 2, QO-132 (2000).

8.4. Rosso, G. B.; Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Monteiro, F.; Nagel, S.

“Obtenção de pirazóis 5-amino funcionalizados a partir de α -oxocetenos O,N-acetais utilizando K-10”, Poços de Caldas, MG, BRASIL, 22^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química; *Livro de Resumos*, vol. 2, QO-052 (1999).

8.5. Rosso, G. B.; Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Silva, S. A.; da Roza, J. K.

“Epoxidação de Enamino compostos usando o sistema K-10/NaOCl”, Poços de Caldas, MG, BRASIL, 22^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química; *Livro de Resumos*, vol. 2, QO-053 (1999).

8.6. Rosso, G. B.; Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Vasconcelos, T.

“Acilação de enamino cetonas cíclicas através da metodologia K-10/Energia de microondas”, Poços de Caldas, MG, BRASIL, 21^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química; *Livro de Resumos*, vol. 2, QO-077 (1998).

8.7. Rosso, G. B.; Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.

“Utilização de suporte sólido/microondas na obtenção de amino compostos”, Santa Maria, RS, BRASIL, IV Jornada de Pesquisa, Extensão e Ensino (1997).

8.8. Rosso, G. B.; Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Costenaro, E. R.; Rossi, R. C.

“Utilização de suporte sólido/microondas na obtenção de amino compostos”, Poços de Caldas, MG, BRASIL, 20^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química; *Livro de Resumos*, vol. 2, QO-084 (1997).

8.9. Rosso, G. B.; Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Valduga, C. J.; de Santis, D.

“Obtenção de 5-isoxozalinonas 3,4-substituídas usando K-10/ultra-som”, Poços de Caldas, MG, BRASIL, 20^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química; *Livro de Resumos*, vol. 2, QO-109 (1997).

8.10. Rosso, G. B.; Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.

“Uso de K-10 na reação de enamino cetonas frente a isocianato de fenila”, Poços de Caldas, MG, BRASIL, 19^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química; *Livro de Resumos*, QO-015 (1996).

9. Publicações em Anais de Congressos Regionais

9.1. Rosso, G. B.; Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.

“Obtenção de enamionas cíclicas através da metodologia de K-10 e energia de microondas.”, Santa Maria, RS, BRASIL, III Jornada de Pesquisa, Extensão e Ensino, p459 (1996).

9.2. Rosso, G. B.; Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; de Santis, D. B.

“Uso de K-10 na reação de enamino cetonas frente a isocianato de fenila”, Blumenau, SC, BRASIL, IV Encontro de Química da Região Sul, p142 (1996).

9.3. Rosso, G. B.; Lopes, E. C. S.; Silva, D. O.; Braibante, H. T. S.

“Síntese de aminoácidos no ensino de Química Orgânica”, Santa Cruz, RS, BRASIL, XVI Encontro de Debates sobre o Ensino de Química, vol. 1, p107 (1996).

9.4. Rosso, G. B. Lopes, E. C. S.; Silva, D. O.; Braibante, H. T. S.

“Síntese de aminoácidos no ensino de Química Orgânica”, Santa Maria, RS, BRASIL, 1ª Mostra – Química para a Comunidade (1996).

“Estudos Visando a Síntese e Elucidação Estrutural do Alcalóide Parviestemoamida: Síntese de (±)-10-*epi*-Parviestemoamida”

Autor: Giovanni Bernardi Rosso

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas

C.P. 6154 – 13084-971 Campinas, SP – BRASIL

Palavras-chave: alcalóides Estemona; produtos naturais; (±)-Parviestemoamida.

Resumo

(-)-Parviestemoamida, um alcalóide membro do gênero *Estemona* foi isolado por Xu e col. em 1991 como constituinte minoritário das raízes de *Stemona parviflora*. Extratos da família Stemonaceae têm sido usados na medicina popular Chinesa e Japonesa como inseticida e anti-helmíntico em animais domésticos e no tratamento de desordens respiratórias como bronquite e tuberculose em humanos. Durante revisão da literatura encontramos duas diferentes estruturas para o alcalóide Parviestemoamida representadas por **1** ou **2** (Figura 1). Desta forma nos propusemos a estabelecer de forma inequívoca por síntese total, a estrutura do alcalóide parviestemoamida.

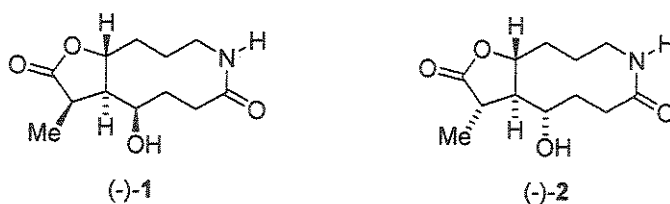
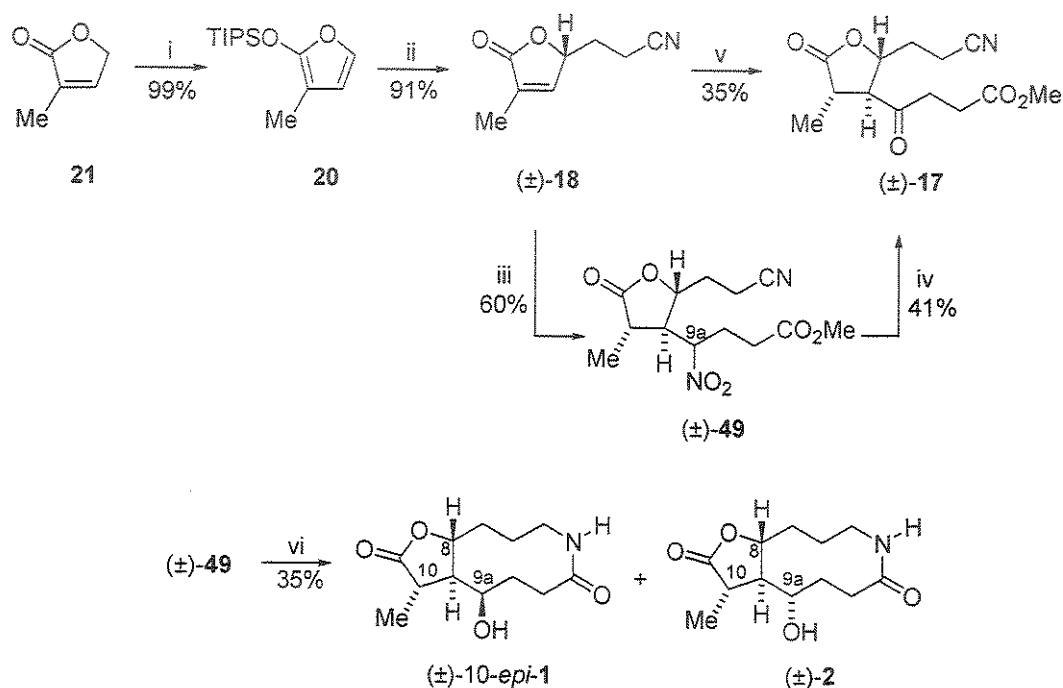


Figura 1. Estruturas propostas para o alcalóide (-)-parviestemoamida.

A estratégia empregada consistiu inicialmente na reação de adição tipo Michael entre o 3-metil-2-sililoxidieno **20**, preparado em 99% de rendimento a partir da 3-metil-2(5*H*)-furanona (**21**) disponível comercialmente, à acrilonitrila fornecendo o sistema δ -butirolactônico 3,5-disubstituído (±)-**18** em 91% de rendimento. Tratamento da lactona α,β -insaturada (±)-**18** com o nitroéster **19** em DBU (0,1 equiv.)/CH₃CN/ta forneceu (±)-**49** em 60% de rendimento como uma mistura equimolar de diastereoisômeros em C9a. O composto (±)-**17** foi obtido como um único diastereoisômero pela reação de (±)-**18** com o nitroéster **19** na presença de 2 equiv. de DBU sobre condições de refluxo através de uma reação tipo Michael-Nef “one-pot” ou através de condições oxidativas (KMnO₄/SiO₂) a

partir de ($\pm$)-**49**. A determinação da estereoquímica em ($\pm$)-**49** foi efetuada após sua conversão na cetona ($\pm$)-**17**. A obtenção do esqueleto do alcalóide parviestemoamida foi alcançada através da hidrogenação dos grupos ciano e ceto contidos em ($\pm$)-**17** empregando PtO_2/AcOH seguido de “work-up” alcalino fornecendo ($\pm$)-10-*epi*-**1** e ($\pm$)-**2** como uma mistura de epímeros na proporção de 5:1 em C9a (Esquema 1). A configuração relativa do produto majoritário ($\pm$)-10-*epi*-**1** foi estabelecida por experimentos de nOe. Comparação com os dados de RMN de ^1H de ($\pm$)-10-*epi*-**1** com os dados fornecidos para o produto natural revelaram boa concordância, exceto para os dados de RMN de ^{13}C referentes ao grupo metila em C10 (3,1 ppm deslocados para campo alto em ($\pm$)-10-*epi*-**1**) e para os carbonos carbonílicos.



Esquema 1. Reagentes e Condições: i) TIPSOTf, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 °C, 1 h; ii) Acrilonitrila, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , -78 °C, 1 h; iii) $\text{NO}_2(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{Me}$ (**19**), DBU (0,1 equiv.), CH_3CN , ta, 3 dias; iv) $\text{KMnO}_4/\text{SiO}_2$ (0,2 mmol $\text{KMnO}_4/\text{g SiO}_2$), benzeno, refluxo, 6 h; v) $\text{NO}_2(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{Me}$ (**19**), DBU (2 equiv.), CH_3CN , refluxo, 3 dias; vi) H_2/PtO_2 , AcOH, ta, 3 dias; então Na_2CO_3 aq., pH 10.

Em resumo, efetuamos a obtenção de ($\pm$)-10-*epi*-**1** através de uma rota eficiente empregando 3 reações de Michael nas etapas-chave. Os três estereocentros contidos no sistema lactônico foram obtidos simultaneamente com total diastereosseletividade a partir de ($\pm$)-**18**. A estrutura representada como ($\pm$)-10-*epi*-**1** foi obtida em 5 etapas e 8% de rendimento a partir de ($\pm$)-**49**, e em 4 etapas e 11% de rendimento global a partir de ($\pm$)-**18**.

“Studies Towards the Structural Elucidation of *Stemona* alkaloid (±)-Parvistemoamide: Synthesis of (±)-10-*epi*-Parvistemoamide”

Author: Giovanni Bernardi Rosso

Supervisor: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas

C.P. 6154 – 13084-971 Campinas, SP – BRAZIL

Keywords: *Stemona* alkaloids; natural products; (±)-Parvistemoamide.

Abstract

(-)-Parvistemoamide, a member of the *Stemona* alkaloids was reported by Xu and coworkers in 1991 as a minor alkaloid from the roots of *Stemona parviflora*. Extracts of the Stemonaceae species have been used in Chinese and Japanese folk medicine as insecticides, antihelmintics for domestic animals and drugs for the treatment of human respiratory diseases such as bronchitis, pertussis, and tuberculosis. During our literature search, we found that the structure of (-)-parvistemoamide has been represented either as **1** or **2** (Figure 1) and we decided to unambiguously establish its structure by total synthesis.

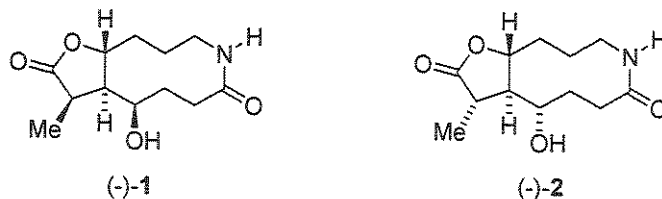
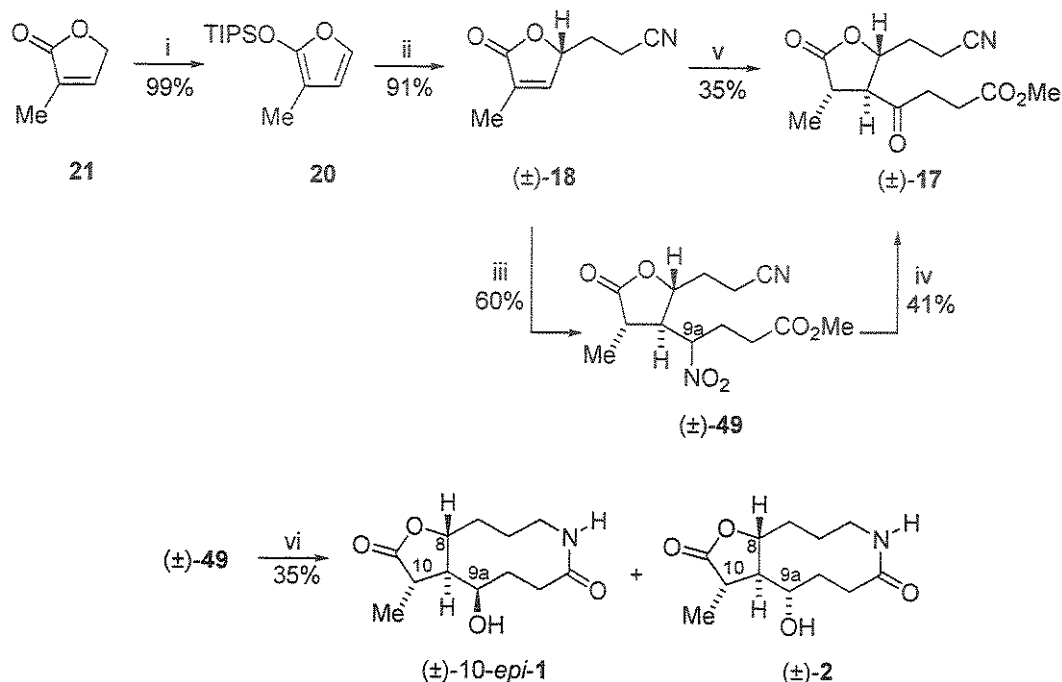


Figure 1. Proposal structures for (-)-parvistemoamide.

The strategy employed by us features the Michael addition of 3-methyl-2-silyloxydiene **20**, prepared in 99% yield from commercially available 3-methyl-2(5*H*)-furanone (**21**), to acrylonitrile to afford 3,5-disubstituted δ -butyrolactone (±)-**18** in 91% yield. Treatment of α,β -unsaturated lactone (±)-**18** with nitroester **19** in DBU (0.1 equiv)/CH₃CN/rt afforded (±)-**49** in 60% yield as an equimolar mixture of diastereoisomers at C9a. Compound (±)-**17** was directly obtained as a single diastereomer by reaction of (±)-**18** with nitroester **19** in the presence of 2 equiv. of DBU under reflux by a novel tandem Michael-Nef reaction or under oxidative conditions (KMnO₄/SiO₂) from (±)-**49**. The stereochemical assignment of (±)-**49** was determined after its conversion to ketone (±)-**17**. The successful completion of the synthesis of the parvistemoamide skeleton was achieved by one-pot hydrogenation of the

cyano and ketone moieties in ($\pm$)-**17** using PtO_2/HOAc , followed by alkaline work-up, to afford a diastereomeric mixture in C9a of ($\pm$)-10-*epi*-**1** and ($\pm$)-**2** (ratio 5:1) (Scheme 1).

The relative configuration of the major product was established as ($\pm$)-10-*epi*-**1** by nOe experiments. Comparison of the ^1H -NMR data for ($\pm$)-10-*epi*-**1** with those for the natural product (-)-parvistemoamide reveals good agreement except for the ^{13}C -NMR data of the methyl group at C10 (which appeared 3.1 ppm upfield in ($\pm$)-10-*epi*-**1**) and for the carbonyl groups.



Scheme 1. Reagents and Conditions: i) TIPSOTf, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 °C, 1 h; ii) Acrylonitrile, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , -78 °C, 1 h; iii) $\text{NO}_2(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{Me}$ (**19**), DBU (0.1 equiv.), CH_3CN , rt, 3 days; iv) $\text{KMnO}_4/\text{SiO}_2$ (0.2 mmol $\text{KMnO}_4/\text{g SiO}_2$), benzene, reflux, 6 h; v) $\text{NO}_2(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{Me}$ (**19**), DBU (2 equiv.), CH_3CN , reflux, 3 days; vi) H_2/PtO_2 , HOAc , rt, 3 days; then Na_2CO_3 aq., pH 10.

In summary, we have so far accomplished an efficient and diastereoselective construction of ($\pm$)-10-*epi*-parvistemoamide [($\pm$)-10-*epi*-**1**] using three Michael reactions as key steps. The three stereocenters contained in the lactone ring could be simultaneously obtained with total diastereoselectivity from ($\pm$)-**18**. Synthetic ($\pm$)-10-*epi*-**1** was obtained in 5 steps and 8% overall yield via ($\pm$)-**49** and in 4 steps and 11% overall yield directly from ($\pm$)-**18**.

Abreviações e Símbolos

aq. – aquoso;
calc. – calculado;
CAN – nitrato de cério amoniacal;
CCD – cromatografia em camada delgada;
CG – cromatografia gasosa;
col. – colaboradores;
DBN – 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno;
DBU – 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno;
DIPA – diisopropilamina;
EM – espectrometria de massas;
gCOSY – *gradient correlated spectroscopy*;
HOMO – orbital molecular ocupado de mais alta energia;
HSQC – *heteronuclear single quantum correlation*;
IE – impacto de elétrons;
int. rel. – intensidade relativa;
IV – infravermelho;
LUMO – orbital molecular vazio de mais baixa energia;
NMO – *N*-metil morfolina *N*-óxido;
nOe – efeito nuclear Overhauser;
NOESY – *nuclear Overhauser effect spectroscopy*;
M.O. – microondas
 m/z – coeficiente entre massa e carga;
p.f. – ponto de fusão;
r.d. – razão diastereomérica;
RMN – ressonância magnética nuclear;
ta – temperatura ambiente;
TBAF – fluoreto de *tert*-butil amônio;
TBDPS – *tert*-butildifenilsilila;
Tf – trifluorometanossulfonila;
TIPSOTf – triflato de triisopropilsilila;
TMEDA – tetrametiletilenodiamina;
TMG – tetrametilguanidina;
TMS – tetrametilsilano;
TPAP – tetrapropilamônio perrutenato;
 δ – deslocamento químico;
 ν – frequência de estiramento;
 ν/ν – relação *volume/volume*;

Índice

Agradecimentos	xi
Súmula Curricular	xiii
Resumo	xix
Abstract	xxi
Abreviações	xxiii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Alcalóides Estemona	1
1.1.1. Considerações Gerais	1
1.1.2. Classificação Estrutural	3
1.1.3. O Alcalóide Parviestemoamida	6
2. OBJETIVOS	8
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	9
3.1. Análise Retrossintética I	9
3.2. Obtenção dos Fragmentos ($\pm$)-7 e 8	11
3.2.1. Síntese de γ -butirolactonas α,β -insaturadas.	11
3.3. Investigação da reação de adição-1,4 entre o sililoxifurano 8 e a γ -butirolactona α,β -insaturada 9: Estudo modelo visando a formação da ligação C9-C9a	14
3.4. Estudos sintéticos visando formação da ligação C9-C9a – Uso de Nitrocompostos em Reações de Adição-1,4	18
3.5. Análise Retrossintética II	28

3.6. Síntese dos Sistemas γ-Butirolactônicos α,β-Insaturados	33
3.7. Efeito do Substituinte na Adição Diastereosseletiva de Nitrocompostos a γ-Butirolactonas	39
3.8. Estudos visando a determinação da configuração relativa 4,5-<i>trans</i>	44
3.8.1. Síntese do sistema γ -butirolactônico quiral (-)-38.	44
3.8.2. Preparação da (+)-(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-nitrometil-5-hidroximetil-2(5 <i>H</i>)-furanona - (+)-39.	48
3.9. Estudos visando à conversão do grupo Nitro em Cetona - Reação de Nef	55
3.9.1. Síntese do intermediário ($\pm$)-17 - Aplicação da Reação de Nef	56
3.10. Estudos visando a reação de redução/macrolactamização em ($\pm$)-17.	65
3.11. Análise das Energias Conformacionais Mínimas entre as Estruturas (-)-1 e ($\pm$)-10-<i>epi</i>-1.	74
3.12. Estudos visando a inserção de um fragmento metilênico exocíclico.	76
4. PERSPECTIVAS	82
4.1. Uma Abordagem Assimétrica para a Síntese do Alcalóide (-)-Parviestemoamida e Perspectivas de Trabalho: Análise Retrossintética	80
4.2. Estudos visando a síntese do Intermediário 58.	83
5. CONCLUSÕES	90
6. PARTE EXPERIMENTAL	92
6.1. Considerações Gerais	92
6.2. Procedimentos Experimentais	93
6.2.1. 5- <i>Alil</i> -2- <i>Oxo</i> -3,4- <i>diidrofurano</i> ou 5- <i>Alil</i> -2(5 <i>H</i>)- <i>furanona</i> , ($\pm$)-7	93

6.2.2. 2-Triisopropilsililoxifurano, 8	94
6.2.3. 2-Oxo-3,4-diidrofurano, [2(5H)-furanona], 9	95
6.2.4. 5-Alil-2-triisopropilsililoxifurano, 12	96
6.2.5. Bis-lactona (±)- 13	97
6.2.6. 4-Nitrometil-tetraidro-2-furanona ou 4-nitrometil-γ-butirolactona, (±)- 15	98
6.2.7. Composto (±)- 17	99
6.2.8. 3-metil-5-(2-etilciano)-2,5-diidro-2(5H)-furanona, (±)- 18	100
6.2.9. 4-Nitro-butirato de metila, 19	101
4-Nitro-heptanodioato de dimetila, 44	102
6.2.10. 3-Metil-2-triisopropilsililoxifurano, 20	102
6.2.11. 3,4-trans-3-metil-4-nitrometil-tetraidro-2-furanona ou 3,4-trans-3-metil-4-nitrometil-γ-butirolactona, (±)- 22	103
6.2.12. 5-(2-etilciano)-3,4-diidro-2(5H)-furanona ou 5-(2-etilciano)-2(5H)-furanona, (±)- 23	104
6.2.13. 3-metil-5-(3-butenil)-3,4-diidro-2(5H)-furanona ou 3-metil-5-(3-butenil)-2(5H)-furanona, (±)- 24	105
6.2.14. 3,4-trans-3-metil-4-(1-nitroetil)-tetraidro-2-furanona ou 3,4-trans-3-metil-4-(1-nitroetil)-γ-butirolactona, (±)- 25	106
6.2.15. 4,5-trans-4-nitrometil-5-(3-butenil)-tetraidro-2-furanona ou 4,5-trans-3-metil-4-nitrometil-5-alil-γ-butirolactona, (±)- 26	107
6.2.16. 4,5-trans-4-nitrometil-5-(2-etilciano)-tetraidro-2-furanona ou 4,5-trans-4-nitrometil-5-(2-etilciano)-γ-butirolactona, (±)- 27	108
6.2.17. 3,4-trans-4,5-trans-3-metil-4-nitrometil-5-(3-butenil)-tetraidro-2-furanona ou 3,4-trans-4,5-trans-3-metil-4-nitrometil-5-alil-γ-butirolactona, (±)- 28	109
6.2.18. 3,4-trans-4,5-trans-3-metil-4-nitrometil-5-(2-etilciano)-tetraidro-2-furanona ou 3,4-trans-4,5-trans-3-metil-4-nitrometil-5-(2-etilciano)-γ-butirolactona, (±)- 29	110
6.2.19. 4-(1-nitroetil)-tetraidro-2-furanona ou 4-(1-nitroetil)-γ-butirolactona, (±)- 30	110
6.2.20. 2-oxo-tetraidrofuranil-4-nitroacetato de metila, (±)- 31	111
6.2.21. 4-metil-5-oxotetraidrofuranil-3-nitroacetato de metila, (±)- 32	112
6.2.22. (4S,5S)-4-nitrometil-5-metilacetóxi-2(5H)-furanona, (+)- 33	113

6.2.23. (S)-(Z)-4,5-O-Isopropilideno-2-pentenoato de etila, (+)-37	114
(S)-(E)-4,5-O-Isopropilideno-2-pentenoato de etila, (+)-41	115
6.2.24. (S)-5-Hidroximetil-2(5H)-furanona, (-)-38	115
6.2.25. (4R,5S)-4-nitrometil-5-hidroximetil-2(5H)-furanona, (+)-39	116
6.2.26. (4R,5S)-4-nitrometil-5-metilacetóxi-2(5H)-furanona, (+)-40	117
6.2.27. Composto (-)-42	117
6.2.28. (4S,5S)-4-nitrometil-5-hidroximetil-2(5H)-furanona, (+)-43	118
6.2.29. 4-Oxo-1,7-heptanodioato de dimetila, 45	119
6.2.30. 4-(4-nitrobutirato de metila)-tetraidro-2-furanona ou 4-(4-nitrobutirato de metila)- γ -butirolactona, ($\pm$)-46	120
6.2.31. 4,5-trans-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-(2-etilciano)-tetraidro-2-furanona ou 4,5-trans-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)-47	121
6.2.32. 3,4-trans-4,5-trans-3-metil-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-(3-butenil)-tetraidro-2-furanona ou 3,4-trans-4,5-trans-3-metil-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-alil- γ -butirolactona, ($\pm$)-48	122
6.2.33. 3,4-trans-4,5-trans-3-metil-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-(2-etilciano)-tetraidro-2-furanona ou 3,4-trans-4,5-trans-3-metil-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)-49	123
6.2.34. Composto ($\pm$)-50	124
6.2.35. Composto ($\pm$)-52	125
6.2.36. Composto (+)-56	126
6.2.37. (3S,5S)-3-metil-5-triisopropilsililoximetil-2(5H)-furanona, (+)-57	126
6.2.38. Composto 58	127
6.2.39. Composto 61	128
Composto 62	129
6.2.40. Composto 65	129
6.2.41. ($\pm$)-10-epi-Parviestemoamida, ($\pm$)-10-epi-1	130
Composto ($\pm$)-2	131
6.3. Apêndice	132

6.3.1. <i>Trifluormetanossulfonato de triisopropilsilano (Triflato de triisopropilsilano - TIPSOTf)</i>	132
6.3.2. <i>Preparação do sal de Trifluoracetato de prata</i>	132
6.3.3. <i>Dopagem de sílica com KMnO_4 (0,2 mmol KMnO_4/g de SiO_2)</i>	133
6.3.4. <i>Nitro Acetato de Metila</i>	133
6.3.5. <i>Etoxicarbonilmetileno(trifenil)fosforana</i>	134
6.3.6. <i>Trifenilfosforilidineno acetonitrila</i>	134
7. ANEXO: Espectros	136
Espectro de IV (filme): 5-Alil-2(5 <i>H</i>)-furanona, (±)- 7	137
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): 5-Alil-2(5 <i>H</i>)-furanona, (±)- 7	138
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 5-Alil-2(5 <i>H</i>)-furanona, (±)- 7	139
Espectro de IV (filme): 2-triisopropilsililoxifurano, 8	140
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 2-triisopropilsililoxifurano, 8	141
Espectro de IV (filme): 2(5 <i>H</i>)-furanona, 9	142
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 2(5 <i>H</i>)-furanona, 9	143
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 2(5 <i>H</i>)-furanona, 9	144
Espectro de IV (filme): 5-alil-2-triisopropilsililoxifurano, 12	145
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 5-alil-2-triisopropilsililoxifurano, 12	146
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 5-alil-2-triisopropilsililoxifurano, 12	147
Espectro de IV (filme): Bis-lactona (±)- 13	148
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): Bis-lactona (±)- 13	149
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): Bis-lactona (±)- 13	150
Espectro de ^{13}C -RMN/Dept 135° e 90° (125 MHz, CDCl_3): Bis-lactona (±)- 13	151
Espectro de IV (filme): 4-nitrometil-γ-butirolactona, (±)- 15	152
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 4-nitrometil-γ-butirolactona, (±)- 15	153
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 4-nitrometil-γ-butirolactona, (±)- 15	154
Espectro de IV (filme): Composto (+)- 17	155
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): Composto (+)- 17	156
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): Composto (+)- 17	157
Espectro de ^{13}C -RMN/Dept 135° e 90° (125 MHz, CDCl_3): Composto (+)- 17	158

Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl ₃): Composto (+)- 17 (irradiação em 1,41 ppm)	159
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl ₃): Composto (+)- 17 (irradiação em 4,58 ppm)	160
Espectro de COSY H-H (500 MHz, CDCl ₃): Composto (+)- 17	161
Espectro de HSQC (CDCl ₃): Composto (+)- 17	162
Espectro de IV (filme): 3-metil-5-(2-etilciano)-2,5-diidro-2(5 <i>H</i>)-furanona, (±)- 18	163
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): 3-metil-5-(2-etilciano)-2,5-diidro-2(5 <i>H</i>)-furanona, (±)- 18	164
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): 3-metil-5-(2-etilciano)-2,5-diidro-2(5 <i>H</i>)-furanona, (±)- 18	165
Espectro de ¹³ C-RMN/Dept 135° e 90° (75 MHz, CDCl ₃): 3-metil-5-(2-etilciano)-2,5-diidro-2(5 <i>H</i>)-furanona, (±)- 18	166
Espectro de IV (filme): 4-nitro-butirato de metila, 19	167
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): 4-nitro-butirato de metila, 19	168
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): 4-nitro-butirato de metila, 19	169
Espectro de IV (filme): 3-metil-2-triisopropilsililoxifurano, 20	170
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): 3-metil-2-triisopropilsililoxifurano, 20	171
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): 3-metil-2-triisopropilsililoxifurano, 20	172
Espectro de IV (filme): 3,4- <i>trans</i> -3-metil-4-nitrometil-γ-butirolactona, (±)- 22	173
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): 3,4- <i>trans</i> -3-metil-4-nitrometil-γ-butirolactona, (±)- 22	174
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): 3,4- <i>trans</i> -3-metil-4-nitrometil-γ-butirolactona, (±)- 22	175
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl ₃): 3,4- <i>trans</i> -3-metil-4-nitrometil-γ-butirolactona, (±)- 22 (irradiação em 1,33 ppm)	176
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl ₃): 3,4- <i>trans</i> -3-metil-4-nitrometil-γ-butirolactona, (±)- 22 (irradiação em 2,39 ppm)	177
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl ₃): 3,4- <i>trans</i> -3-metil-4-nitrometil-γ-butirolactona, (±)- 22 (irradiação em 2,90-2,98 ppm)	178

Espectro de IV (filme): 5-(2-etilciano)-2(5 <i>H</i>)-furanona, (±)- 23	179
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): 5-(2-etilciano)-2(5 <i>H</i>)-furanona, (±)- 23	180
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): 5-(2-etilciano)-2(5 <i>H</i>)-furanona, (±)- 23	181
Espectro de ¹³ C-RMN/Dept 135° e 90° (125 MHz, CDCl ₃): 5-(2-etilciano)-2(5 <i>H</i>)-furanona, (±)- 23	182
Espectro de IV (filme): 3-metil-5-(3-butenil)-2(5 <i>H</i>)-furanona, (±)- 24	183
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): 3-metil-5-(3-butenil)-2(5 <i>H</i>)-furanona, (±)- 24	184
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): 3-metil-5-(3-butenil)-2(5 <i>H</i>)-furanona, (±)- 24	185
Espectro de IV (filme): 3,4- <i>trans</i> -3-metil-4-(1-nitroetil)-γ-butirolactona, (±)- 25	186
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): 3,4- <i>trans</i> -3-metil-4-(1-nitroetil)-γ-butirolactona, (±)- 25	187
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): 3,4- <i>trans</i> -3-metil-4-(1-nitroetil)-γ-butirolactona, (±)- 25	188
Espectro de IV (filme): 4,5- <i>trans</i> -3-metil-4-nitrometil-5-alil-γ-butirolactona, (±)- 26	189
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): 4,5- <i>trans</i> -3-metil-4-nitrometil-5-alil-γ-butirolactona, (±)- 26	190
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): 4,5- <i>trans</i> -3-metil-4-nitrometil-5-alil-γ-butirolactona, (±)- 26	191
Espectro de IV (filme): 4,5- <i>trans</i> -4-nitrometil-5-(2-etilciano)-γ-butirolactona, (±)- 27	192
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ CN): 4,5- <i>trans</i> -4-nitrometil-5-(2-etilciano)-γ-butirolactona, (±)- 27	193
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CD ₃ CN): 4,5- <i>trans</i> -4-nitrometil-5-(2-etilciano)-γ-butirolactona, (±)- 27	194
Espectro de ¹³ C-RMN/Dept 135° e 90° (125 MHz, CD ₃ CN): 4,5- <i>trans</i> -4-nitrometil-5-(2-etilciano)-γ-butirolactona, (±)- 27	195
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CD ₃ CN): 4,5- <i>trans</i> -4-nitrometil-5-(2-etilciano)-γ-butirolactona, (±)- 27 (irradiação em 4,36 ppm)	196

Espectro de NOESY1D (500 MHz, CD ₃ CN): 4,5- <i>trans</i> -4-nitrometil-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)- 27 (irradiação em 4,56 ppm)	197
Espectro de IV (filme): 3,4- <i>trans</i> -4,5- <i>trans</i> -3-metil-4-nitrometil-5-alil- γ -butirolactona, ($\pm$)- 28	198
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): 3,4- <i>trans</i> -4,5- <i>trans</i> -3-metil-4-nitrometil-5-alil- γ -butirolactona, ($\pm$)- 28	199
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): 3,4- <i>trans</i> -4,5- <i>trans</i> -3-metil-4-nitrometil-5-alil- γ -butirolactona, ($\pm$)- 28	200
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl ₃): 3,4- <i>trans</i> -4,5- <i>trans</i> -3-metil-4-nitrometil-5-alil- γ -butirolactona, ($\pm$)- 28 (irradiação em 4,29 ppm)	201
Espectro de COSYH-H (300 MHz, CDCl ₃): 3,4- <i>trans</i> -4,5- <i>trans</i> -3-metil-4-nitrometil-5-alil- γ -butirolactona, ($\pm$)- 28	202
Espectro de IV (filme): 3,4- <i>trans</i> -4,5- <i>trans</i> -3-metil-4-nitrometil-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)- 29	203
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): 3,4- <i>trans</i> -4,5- <i>trans</i> -3-metil-4-nitrometil-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)- 29	204
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): 3,4- <i>trans</i> -4,5- <i>trans</i> -3-metil-4-nitrometil-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)- 29	205
Espectro de ¹³ C-RMN/Dept 135° e 90° (125 MHz, CDCl ₃): 3,4- <i>trans</i> -4,5- <i>trans</i> -3-metil-4-nitrometil-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)- 29	206
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl ₃): 3,4- <i>trans</i> -4,5- <i>trans</i> -3-metil-4-nitrometil-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)- 29 (irradiação em 1,34 ppm)	207
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl ₃): 3,4- <i>trans</i> -4,5- <i>trans</i> -3-metil-4-nitrometil-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)- 29 (irradiação em 4,35 ppm)	208
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl ₃): 3,4- <i>trans</i> -4,5- <i>trans</i> -3-metil-4-nitrometil-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)- 29 (irradiação em 4,59 ppm)	209
Espectro de IV (filme): 4-(1-nitroetil)- γ -butirolactona, ($\pm$)- 30	210
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): 4-(1-nitroetil)- γ -butirolactona, ($\pm$)- 30	211
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): 4-(1-nitroetil)- γ -butirolactona, ($\pm$)- 30	212
Espectro de IV (filme): 2-oxo-tetraidrofurânil-4-nitroacetato de metila, ($\pm$)- 31	213

Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): 2-oxo-tetraidrofurânil-4-nitroacetato de metila, ($\pm$)-31	214
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): 2-oxo-tetraidrofurânil-4-nitroacetato de metila, ($\pm$)-31	215
Espectro de ^{13}C -RMN/Dept 135° e 90° (125 MHz, CDCl_3): 2-oxo-tetraidrofurânil-4-nitroacetato de metila, ($\pm$)-31	216
Espectro de IV (filme): 3-metil-2-oxo-tetraidrofurânil-4-nitroacetato de metila, ($\pm$)-32	217
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): 3-metil-2-oxo-tetraidrofurânil-4-nitroacetato de metila, ($\pm$)-32	218
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): 3-metil-2-oxo-tetraidrofurânil-4-nitroacetato de metila, ($\pm$)-32	219
Espectro de IV (filme): (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-nitrometil-5-metilacetóxi-2(5 <i>H</i>)-furanona, (+)-33	220
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CD_3CN): (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-nitrometil-5-metilacetóxi-2(5 <i>H</i>)-furanona, (+)-33	221
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CD_3CN): (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-nitrometil-5-metilacetóxi-2(5 <i>H</i>)-furanona, (+)-33	222
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CD_3CN): (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-nitrometil-5-metilacetóxi-2(5 <i>H</i>)-furanona, (+)-33 (irradiação em 3,51-3,59 ppm)	223
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CD_3CN): (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-nitrometil-5-metilacetóxi-2(5 <i>H</i>)-furanona, (+)-33 (irradiação em 4,90 ppm)	224
Espectro de IV (filme): (<i>S</i>)-(Z)-4,5- <i>O</i> -isopropilideno-2-pentenoato de etila, (+)-37	225
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): (<i>S</i>)-(Z)-4,5- <i>O</i> -isopropilideno-2-pentenoato de etila, (+)-37	226
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): (<i>S</i>)-(Z)-4,5- <i>O</i> -isopropilideno-2-pentenoato de etila, (+)-37	227
Espectro de IV (filme): (<i>S</i>)-5-hidroximetil-2(5 <i>H</i>)-furanona, (-)-38	228
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): (<i>S</i>)-5-hidroximetil-2(5 <i>H</i>)-furanona, (-)-38	229
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): (<i>S</i>)-5-hidroximetil-2(5 <i>H</i>)-furanona, (-)-38	230
Espectro de IV (filme): (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-nitrometil-5-hidroximetil-2(5 <i>H</i>)-furanona, (+)-39	231

Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-nitrometil-5-hidroximetil-2(5 <i>H</i>)-furanona, (+)- 39	232
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-nitrometil-5-hidroximetil-2(5 <i>H</i>)-furanona, (+)- 39	233
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-nitrometil-5-hidroximetil-2(5 <i>H</i>)-furanona, (+)- 39 (irradiação em 3,31-3,39 ppm)	234
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-nitrometil-5-hidroximetil-2(5 <i>H</i>)-furanona, (+)- 39 (irradiação em 4,42 ppm)	235
Espectro de IV (filme): (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-nitrometil-5-metilacetóxi-2(5 <i>H</i>)-furanona, (+)- 40	236
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CD_3CN): (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-nitrometil-5-metilacetóxi-2(5 <i>H</i>)-furanona, (+)- 40	237
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CD_3CN): (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-nitrometil-5-metilacetóxi-2(5 <i>H</i>)-furanona, (+)- 40	238
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CD_3CN): (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-nitrometil-5-metilacetóxi-2(5 <i>H</i>)-furanona, (+)- 40 (irradiação em 3,11-3,18 ppm)	239
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CD_3CN): (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-nitrometil-5-metilacetóxi-2(5 <i>H</i>)-furanona, (+)- 40 (irradiação em 4,54 ppm)	240
Espectro de IV (filme): Composto (-)- 42	241
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CD_3CN): Composto (-)- 42	242
Espectro de IV (filme): (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-nitrometil-5-hidroximetil-2(5 <i>H</i>)-furanona, (+)- 43	243
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-nitrometil-5-hidroximetil-2(5 <i>H</i>)-furanona, (+)- 43	244
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-nitrometil-5-hidroximetil-2(5 <i>H</i>)-furanona, (+)- 43	245
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): Composto (+)- 43 (irradiação em 3,56 ppm)	246
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): Composto (+)- 43 (irradiação em 4,79 ppm)	247
Espectro de IV (filme): 4-nitro-heptanodioato de dimetila, 44	248
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 4-nitro-heptanodioato de dimetila, 44	249
Espectro de IV (filme): 4-oxo-1,7-heptanodioato de dimetila, 45	250

Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 4-oxo-1,7-heptanodioato de dimetila, 45	251
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 4-oxo-1,7-heptanodioato de dimetila, 45	252
Espectro de IV (filme): 4-(4-nitrobutirato de metila)- γ -butirolactona, ($\pm$)- 46	253
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 4-(4-nitrobutirato de metila)- γ -butirolactona, ($\pm$)- 46	254
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): 4-(4-nitrobutirato de metila)- γ -butirolactona, ($\pm$)- 46	255
Espectro de IV (filme): 4,5- <i>trans</i> -4-(4-nitrobutirato de metila)-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)- 47	256
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 4,5- <i>trans</i> -4-(4-nitrobutirato de metila)-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)- 47	257
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 4,5- <i>trans</i> -4-(4-nitrobutirato de metila)-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)- 47	258
Espectro de ^{13}C -RMN/Dept 135° e 90° (125 MHz, CDCl_3): 4,5- <i>trans</i> -4-(4-nitrobutirato de metila)-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)- 47	259
Espectro de IV (filme): 3,4- <i>trans</i> -4,5- <i>trans</i> -3-metil-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-alil- γ -butirolactona, ($\pm$)- 48	260
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 3,4- <i>trans</i> -4,5- <i>trans</i> -3-metil-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-alil- γ -butirolactona, ($\pm$)- 48	261
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 3,4- <i>trans</i> -4,5- <i>trans</i> -3-metil-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-alil- γ -butirolactona, ($\pm$)- 48	262
Espectro de ^{13}C -RMN/Dept 135° e 90° (75 MHz, CDCl_3): 3,4- <i>trans</i> -4,5- <i>trans</i> -3-metil-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-alil- γ -butirolactona, ($\pm$)- 48	263
Espectro de HETCOR (CDCl_3): 3,4- <i>trans</i> -4,5- <i>trans</i> -3-metil-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-alil- γ -butirolactona, ($\pm$)- 48	264
Espectro de IV (filme): 3,4- <i>trans</i> -4,5- <i>trans</i> -3-metil-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)- 49	265
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 3,4- <i>trans</i> -4,5- <i>trans</i> -3-metil-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)- 49	266

Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 3,4- <i>trans</i> -4,5- <i>trans</i> -3-metil-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)- 49	267
Espectro de ^{13}C -RMN/Dept 135° e 90° (75 MHz, CDCl_3): 3,4- <i>trans</i> -4,5- <i>trans</i> -3-metil-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)- 49	268
Espectro de IV (filme): Composto ($\pm$)- 50	269
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): Composto ($\pm$)- 50	270
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): Composto ($\pm$)- 50	271
Espectro de ^{13}C -RMN/Dept 135° e 90° (125 MHz, CDCl_3): Composto ($\pm$)- 50	272
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): Composto (+)- 50 (irradiação em 3,31 ppm)	273
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): Composto (+)- 50 (irradiação em 4,74 ppm)	274
Espectro de COSYH-H (500 MHz, CDCl_3): Composto ($\pm$)- 50	275
Espectro de IV (filme): Composto ($\pm$)- 52	276
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): Composto ($\pm$)- 52	277
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): Composto ($\pm$)- 52	278
Espectro de ^{13}C -RMN/Dept 135° e 90° (125 MHz, CDCl_3): Composto ($\pm$)- 52	279
Espectro de HSQC (500 MHz, CDCl_3): Composto ($\pm$)- 52	280
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): Composto (+)- 52 (irradiação em 2,81-2,89 ppm)	281
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): Composto (+)- 52 (irradiação em 3,99 ppm)	282
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): Composto (+)- 52 (irradiação em 4,29 ppm)	283
Espectro de CG/MS do composto (+)- 52	284
Espectro de Massa de Alta Resolução (EMAR) do Composto ($\pm$)- 52	285
Espectro de IV (filme): Composto (+)- 56	286
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): Composto (+)- 56	287
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): Composto (+)- 56	288
Espectro de IV (filme): (3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-metil-5-triisopropilsililoximetil-2(5 <i>H</i>)-furanona, (+)- 57	

	289
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): (3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-metil-5-triisopropilsililoximetil-2(5 <i>H</i>)-furanona, (+)- 57	290
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): (3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-metil-5-triisopropilsililoximetil-2(5 <i>H</i>)-furanona, (+)- 57	291
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): (3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-metil-5-triisopropilsililoximetil-2(5 <i>H</i>)-furanona, (+)- 57 (irradiação em 1,29 ppm)	292
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): (3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-metil-5-triisopropilsililoximetil-2(5 <i>H</i>)-furanona, (+)- 57 (irradiação em 4,40-4,48 ppm)	293
Espectro de IV (filme): Composto (+)- 58	294
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): Composto (+)- 58	295
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): Composto (+)- 58	296
Espectro de ^{13}C -RMN/Dept 135° e 90° (125 MHz, CDCl_3): Composto (±)- 58	297
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): Composto (+)- 58 (irradiação em 3,64 ppm)	298
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): Composto (+)- 58 (irradiação em 4,76 ppm)	299
Espectro de IV (filme): Composto 61	300
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): Composto 61	301
Expansões referentes ao Composto 61 (^1H -RMN, 500 MHz, CDCl_3)	302
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): Composto 61	303
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): Composto 61 (irradiação em 4,68 ppm)	304
Espectro de IV (filme): Composto 62	305
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): Composto 62	306
Espectro de IV (filme): Composto 65	307
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): Composto 65	308
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): Composto 65	309
Espectro de IV (filme): etoxicarbonilmetileno(trifenil)fosforana	310
Espectro de IV (filme): trifenilfosforilidinenno acetonitrila	311
Espectro de IV (filme): α -nitro acetato de metila	312
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): α -nitro acetato de metila	313

Espectro de IV (filme): mistura de ($\pm$)-10- <i>epi</i> - 1 (majoritário) e ($\pm$)- 2 (minoritário)	314
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): mistura de ($\pm$)-10- <i>epi</i> - 1 (majoritário) e ($\pm$)- 2 (minoritário)	315
Expansões referentes aos compostos ($\pm$)-10- <i>epi</i> - 1 (majoritário) e ($\pm$)- 2 (minoritário) (^1H -RMN, 500 MHz, CDCl_3)	316
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): mistura de ($\pm$)-10- <i>epi</i> - 1 (majoritário) e ($\pm$)- 2 (minoritário)	317
Espectro de ^{13}C -RMN/Dept 135° e 90° (125 MHz, CDCl_3): mistura de ($\pm$)-10- <i>epi</i> - 1 (majoritário) e ($\pm$)- 2 (minoritário)	318
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): ($\pm$)-10- <i>epi</i> - 1 (irradiação em 1,31 ppm)	319
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): ($\pm$)-10- <i>epi</i> - 1 (irradiação em 4,00 ppm)	320
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): ($\pm$)-10- <i>epi</i> - 1 (irradiação em 4,20 ppm)	321
Espectro de CG/MS da mistura de ($\pm$)-10- <i>epi</i> - 1 (majoritário) e ($\pm$)- 2 (minoritário)	322
Espectro de Massa de Alta Resolução (EMAR) do composto ($\pm$)-10- <i>epi</i> - 1	323

1. Introdução

1.1. Alcalóides Estemona

1.1.1. Considerações Gerais

A família Stemonaceae (monocotiledônea, ordem Discorales) é constituída de 3 gêneros: *Croomia* (América do Norte e Japão), *Stemona* (Ásia, Malásia e Austrália) e *Stichoneuron* (Ásia).¹

Extratos de algumas espécies de Stemonaceae, conhecidas popularmente como “Bai-Bu” (China), “Bach Bo” (Vietnam), “Non-Tai-Yak” ou “Pong Mot Ngam” (Tailândia), têm sido empregados na medicina popular do Leste Asiático (China e Japão) por séculos no tratamento de doenças respiratórias, como bronquite e tuberculose em humanos e, como inseticida e anti-helmíntico no tratamento de animais domésticos.² A atividade antitussígena de extratos de espécies desta família encontra-se oficialmente listada na Edição de 2000 da Farmacopéia Chinesa.³ Recentemente Greger e col. demonstraram o uso de extratos de *S. tuberosa* e *S. collinsae* na diminuição da atividade proliferativa de células responsáveis pelo câncer na tireóide (MTC).⁴

Embora a família Stemonaceae seja representada por mais de trinta espécies, as investigações fitoquímicas encontram-se restritas a somente oito delas: *S. tuberosa*, *S. japonica*, *S. parviflora*, *S. sesselifolia*, *S. mairei*, *Stemona* sp., *Croomia japonica* e *Croomia heterosepala* (Figura 1), as quais levaram ao isolamento de 68 alcalóides com esqueleto característico desta família, conhecidos como “alcalóides estemona”.⁵

¹ Duyfjes, B. E. E. *Blumea* **1991**, 36, 239.

² Brem, C.; Seger, C.; Pacher, T.; Hofer, O.; Vajrodaya, S.; Greger, H. *J. Agric. Food. Chem.* **2002**, 50, 6383, e referências citadas.

³ Chung, H-S.; Hon, P-M.; Lin, G.; But, P. P-H.; Dong, H. *Planta Med.* **2003**, 69, 914.

⁴ Rinner, B.; Siegl, V.; Pürstner, P.; Efferth, T.; Brem, B.; Greger, H.; Pfragner, R. *Anticancer Res.* **2004**, 24, 495.

⁵ Pilli, R. A.; de Oliveira, M. C. F.; Rosso, G. B. Em: *The Alkaloids*, **2005**, no prelo.



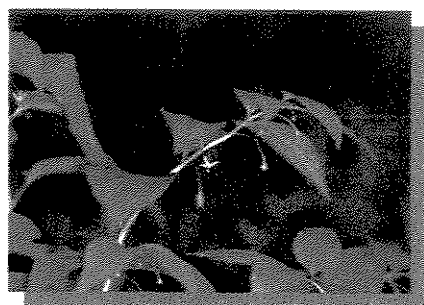
Stemonon sesselifolia



Stemonon sp.



Stemonon sp.



Croomia japonica



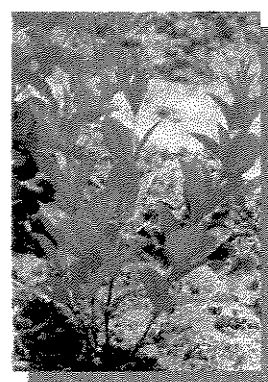
Stemonon japonica



Croomia heterosepala



Stemonon tuberosa



Stemonon parviflora

Figura 1. Gravuras de algumas espécies Estemonon.

1.1.2. Classificação Estrutural

Alcalóides estemona representam uma classe de produtos naturais policíclicos de relativa complexidade, caracterizados estruturalmente pela presença de um núcleo pirrolo[1,2-*a*]azepino⁶, também chamado peridroazaazuleno⁷ ou 4-azaazuleno⁸ (Figura 2). Embora esse padrão estrutural seja um marcador quimiotaxonômico da família Stemonaceae, recentemente registrou-se a ocorrência de estruturas contendo o núcleo 1-azabicyclo[5.3.0]decano entre os alcalóides isolados da pele de sapos da família Dendrobatidae.⁹

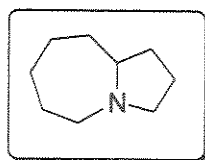


Figura 2. Núcleo 1-azabicyclo[5.3.0]decano.

Devido à complexidade estrutural dos alcalóides estemona, Xu e col.⁸ sugeriram a divisão destes em oito grupos, de acordo com o tipo de cadeia e o tipo de conexão entre os anéis. Recentemente, Pilli e col.^{5,10} reclassificaram-nos de acordo com seu caráter estrutural em: *Grupo I – Estenina*; *Grupo II – Estemoamida*; *Grupo III – Tuberoestemospironina*; *Grupo IV – Estemonamina*; *Grupo V – Parviestemolina*, os quais apresentam o núcleo pirrolo[1,2-*a*]azepino; *Grupo VII – Estemocurtisina*, o qual apresenta o núcleo pirido[1,2-*a*]azepino e um grupo misto (*Grupo VIII*) representado por alcalóides que não apresentam estes núcleos (Figura 3).

⁶ Sakata, K.; Aoki, K.; Chang, C. -F.; Sakurai, A.; Tamura, -S.; Murakoshi, S. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 457.

⁷ Lin, W. -H.; Ye, Y.; Xu, R. -S. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 571.

⁸ Ye, Y.; Qin, G. -W.; Xu, R. -S. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 665.

⁹ Garrafo, H. M.; Jain, P.; Spande, T. F.; Daly, J. W.; Jones, T. H.; Smith, L. J.; Zottig, V. E. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 421.

¹⁰ Pilli, R. A.; de Oliveira, M. C. F. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 117.

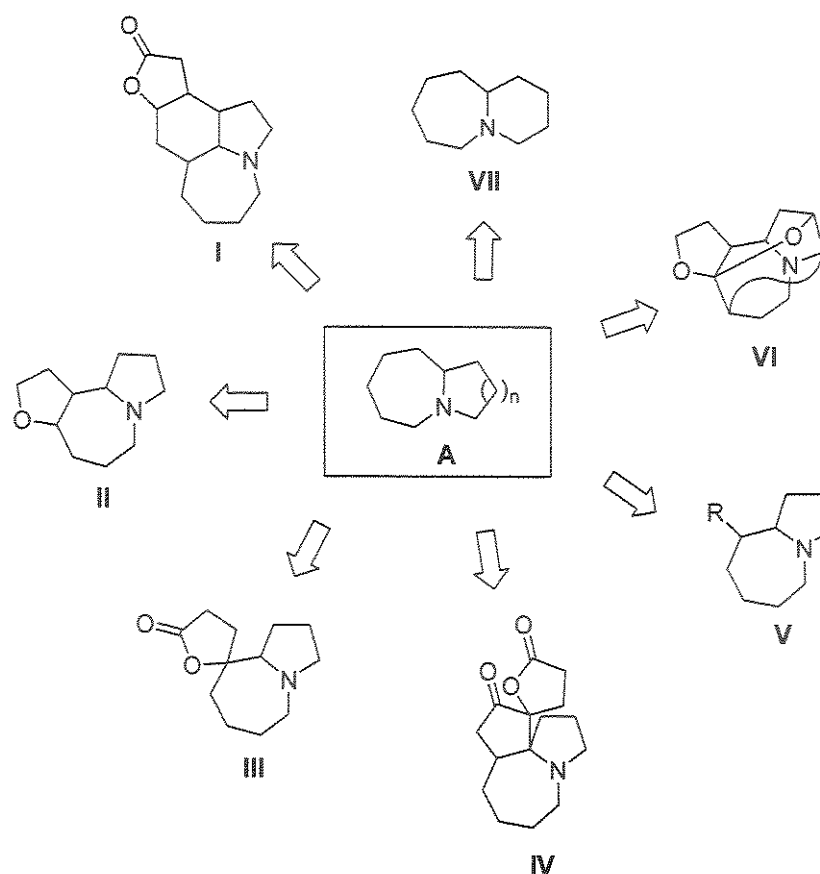


Figura 3. Classificação dos alcalóides estemona segundo Pilli e colaboradores.^{5,10}

O interesse por alcalóides estemona aumentou significativamente ao longo dos últimos anos, como pode ser verificado pelo número de trabalhos envolvendo isolamento, sínteses totais e desenvolvimento de metodologias sintéticas para a construção de fragmentos contidos nestes alcalóides.

Um levantamento da evolução da química de alcalóides estemona compreendendo isolamento, determinação de estrutura, atividade biológica e síntese racêmica/estereosseletiva é mostrado no Gráfico 1.¹¹

¹¹ Fonte: *ISI/Web of Science*, dados atualizados até dezembro/2004.

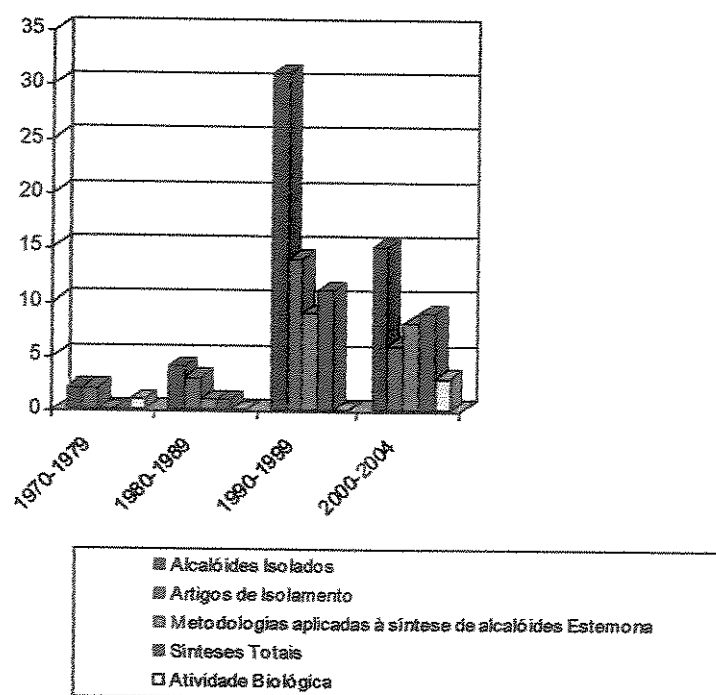


Gráfico 1. Evolução da química de alcalóides estemona.

Efetuando-se uma análise mais atenta do Gráfico 1, pode-se visualizar o grande aumento na publicação de artigos envolvendo isolamento/elucidação estrutural de novos alcalóides na década de 90. Observa-se também uma equivalência entre o número de trabalhos de metodologias visando a construção de fragmentos contidos nos alcalóides estemona e o número de trabalhos de síntese totais publicadas. O Gráfico 1 ainda revela que estudos visando um melhor entendimento quanto a atividade biológica pertinente aos alcalóides estemona representam um pequeno número de publicações.

O Gráfico 2 faz uma comparação entre o número de artigos de síntese abordando alcalóides estemona empregando de forma distinta abordagens racêmicas e/ou estereosseletivas. O número de publicações envolvendo abordagens estereosseletivas é maior devido a sua relevância tanto na determinação de configurações absolutas quanto na determinação de configurações relativas.¹¹

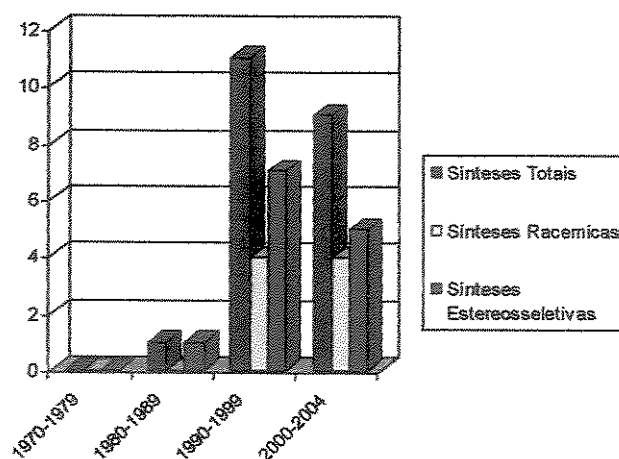


Gráfico 2. Comparação entre o número de abordagens estereosseletivas e racêmicas na síntese de alcalóides estemona.

1.1.3. O Alcalóide Parviestemoamida¹²

O alcalóide parviestemoamida (Figura 4) foi isolado como constituinte minoritário das raízes de *Stemona parviflora*. Este alcalóide¹³ caracteriza-se pela ausência do núcleo pirrolo[1,2-*a*]azepino, embora conserve em sua estrutura o anel γ -lactônico presente em vários alcalóides estemona.¹⁰ A estrutura deste alcalóide foi atribuída por métodos espectrométricos (RMN de ¹H, RMN de ¹³C, experimentos de nOe e EM). Durante revisão da literatura, encontraram-se duas diferentes estruturas propostas por Xu e col.^{14,15} para o alcalóide (-)-parviestemoamida (Figura 4). A diferença entre as duas estruturas propostas

¹² Nota do autor: Embora a nomenclatura listada no *Chemical Abstracts* para a estrutura pertencente à série enantiomérica de 1 seja furo[2,3-*e*]azecine-2,7-(3*H*,4*H*)-diona-[3*S*-(3*R**,3*aR**,4*R**,11*aR**)]-octaidro-4-hidróxi-3-metil optamos por conservar a numeração adotada para o alcalóide parviestemoamida por Xu e col. Esta numeração deve estar associada com o sistema de numeração adotado para o alcalóide estemoamida (Figura 5).

¹³ Nota do autor: Alcalóides são metabólitos secundários provenientes de fontes naturais caracterizados, de maneira geral, pela presença de pelo menos um átomo de nitrogênio básico em um sistema heterocíclico, muitos dos quais apresentam atividade biológica destacada ([a] Cordell, G. A. Em: *Introduction to Alkaloids - A Biogenetic Approach*, John Wiley & Sons, Nova Iorque 1981, 1; [b] Mann, J.; Davidson, R. S.; Hobbs, J. B.; Banthorpe, D. V.; Harborne, J. B. Em: *Natural Products: Their Chemistry and Biological Significance*, Longman, 1994). Efetuando-se uma análise das estruturas (-)-1 e/ou (-)-2 observa-se a ausência de propriedades básicas, apresentando em ambas estruturas um átomo de nitrogênio em uma ligação amídica que, segundo Morita e col., por ser proveniente de fonte natural pode ser classificado como alcalóide peptídico (Itokawa, H.; Takeya, K.; Hitotsuyanagi, Y.; Morita, H. Em: *The Alkaloids*, Academic Press, vol. 49, 1997, cap. 4, p. 301).

¹⁴ Lin, W. -H.; Xu, R. -S.; Zhong, Q. -Z. *Acta Chim. Sinica* 1991, 49, 927.

¹⁵ Xu, R. -S.; Tang, Z. -J.; Feng, S. C.; Yang, Y. -P.; Lin, W. -H.; Zhong, Y. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 1991, 86, 55.

pelos autores, encontra-se na configuração dos centros estereogênicos C9a e C10. Enquanto a estrutura **1**¹⁴ apresenta uma relação *cis* entre os hidrogênios em H9a e H10 com o hidrogênio H9, na estrutura **2**, proposta posteriormente pelos mesmos autores, esses hidrogênios apresentam uma relação *trans*.¹⁵

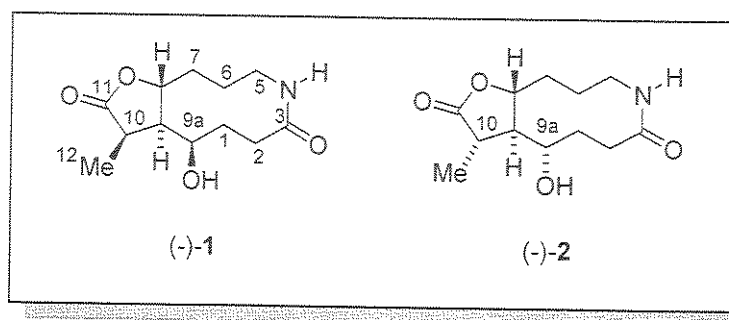


Figura 4. Estruturas propostas por Xu e col. para o alcalóide (-)-parviestemoamida.^{14,15}

Embora a literatura não registre até o momento nenhuma proposta para a biogênese dessa classe de alcalóides, uma análise atenta da estrutura **2** proposta para o alcalóide parviestemoamida e da estrutura do alcalóide estemoamida (**3**) (Figura 5) revela a possibilidade de ambos estarem relacionados biogeneticamente: a configuração relativa em C8, C9 e C10 descrita na literatura é a mesma para os dois compostos (a possibilidade de ambos pertencerem a séries enantioméricas ainda não foi claramente demonstrada na literatura). Desta forma, assumimos inicialmente que a estrutura do alcalóide (-)-parviestemoamida seria aquela representada pela estrutura **2** que apresenta configuração relativa C8-C9-*trans* e C9-C10-*trans* de forma análoga ao alcalóide (-)-estemoamida (**3**). A clivagem oxidativa da ligação C9a-N na estemoamida (**3**) pode levar à estrutura **2**, da mesma maneira que uma ciclização reductiva a partir de **2** formalmente levaria à construção do sistema tricíclico contido em (-)-**3**.

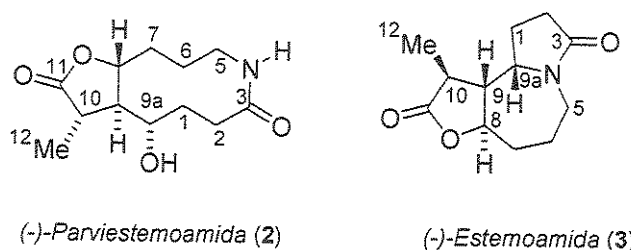


Figura 5. Estrutura **2** proposta para o alcalóide parviestemoamida e estrutura do alcalóide estemoamida (**3**).

2. Objetivos

Visto que duas estruturas distintas encontram-se propostas na literatura para o alcalóide estemona parviestemoamida isolado por Xu e colaboradores, sem que a configuração relativa de nenhuma delas tenha sido estabelecida além de qualquer dúvida, propusemo-nos a desenvolver uma rota sintética que permita determinar, de forma inequívoca, a configuração relativa deste alcalóide. Para tanto, assumimos que a estrutura correta para o alcalóide parviestemoamida seja a representada em 2 (Figura 6), por apresentar a configuração relativa C8-C9-*trans* e C9-C10-*trans* de forma análoga a configuração apresentada pelo alcalóide (-)-estemoamida.

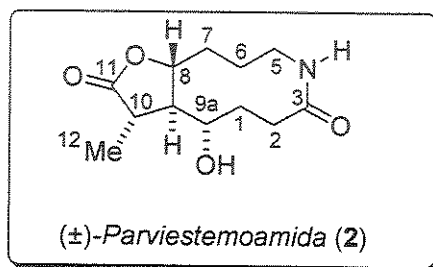
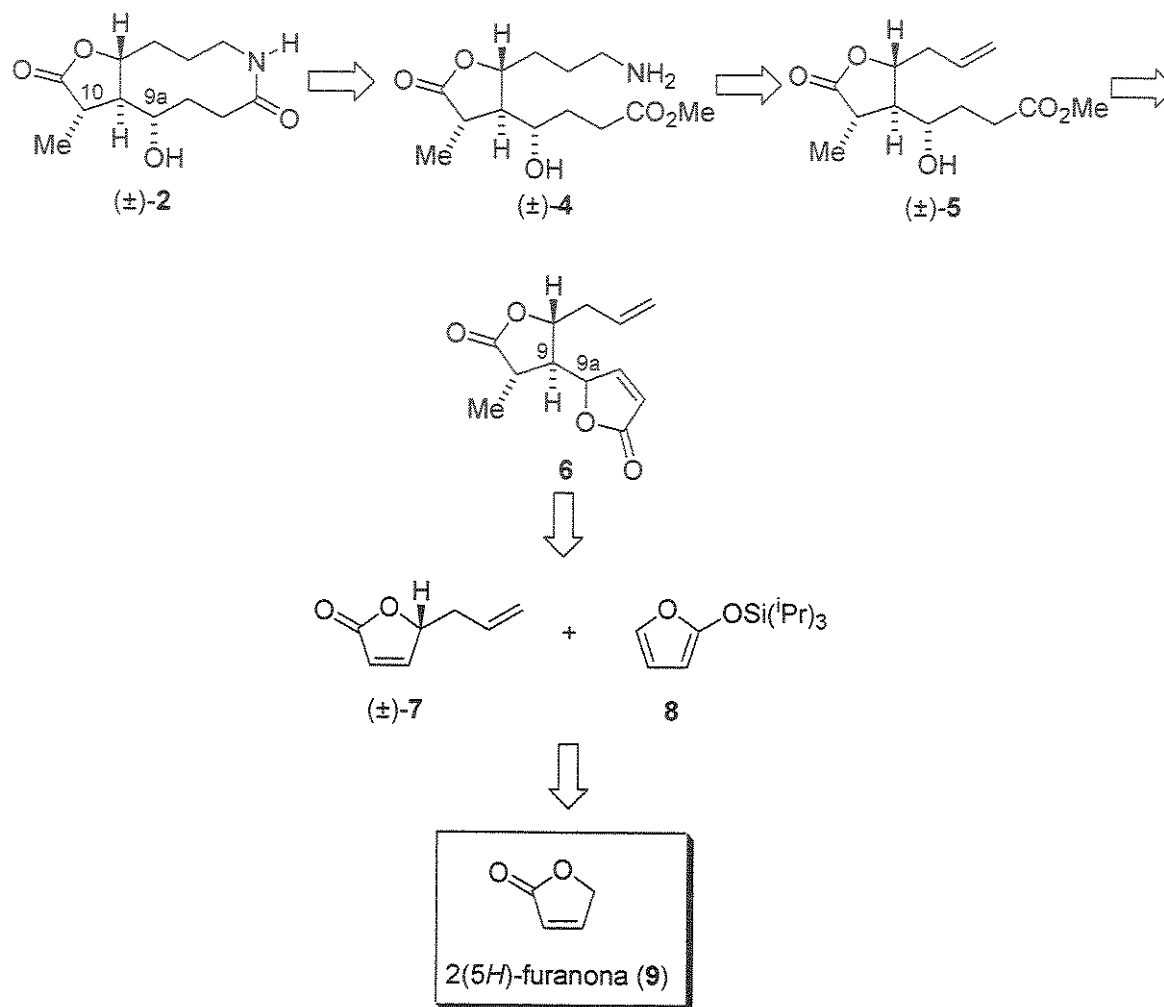


Figura 6. Estrutura por nós assumida para o alcalóide parviestemoamida.

Apesar da provável origem biossintética entre os alcalóides parviestemoamida e estemoamida, qualquer inferência quanto a configuração relativa e/ou absoluta exige cautela, pois a rota biossintética para ambos permanece não esclarecida até o momento.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

3.1. Análise Retrossintética I



Esquema 3.1. Análise retrossintética inicialmente proposta para a síntese da estrutura 2.

A estratégia de síntese inicialmente proposta para a construção do alcalóide parviestemoamida (2) (Esquema 3.1) estava ancorada na construção da ligação C9-C9a através de uma reação de adição do tipo Michael entre os fragmentos 7 e 8. Sob tal perspectiva, decidiu-se que o sistema macrolactâmico seria estabelecido através de uma

reação de ciclização intramolecular em **4**. Por sua vez, **4** seria obtido através de uma reação de aminoboração¹⁶ a partir de uma dupla terminal contida em **5**.

A obtenção do fragmento **5** seria visualizada através de uma reação de redução da dupla ligação α,β -insaturada do sistema γ -butirolactônico contido no fragmento **6** com NaBH_4 na presença de quantidades catalíticas de NiCl_2 ¹⁷ seguido de abertura regioseletiva do anel γ -butirolactônico contendo o centro estereogênico em C9a. Para tanto, a diferenciação requerida apoiar-se-ia na diferença do padrão de substituição dos dois anéis γ -butirolactônicos presentes no produto de redução, enquanto o anel γ -butirolactônico que contém o centro estereogênico C9 apresenta-se trissubstituído, o sistema γ -butirolactônico que contém o centro estereogênico em C9a é monossubstituído.

A etapa chave na síntese da estrutura **2** proposta para o alcalóide parviestemoamida, consistiria na construção da ligação C9-C9a através de uma reação de adição-1,4 entre os fragmentos **7** e **8** seguido de interceptação do enolato formado com iodeto de metila para inserção do fragmento metílico em C10.

Enquanto que os precedentes de literatura para reações com sistemas γ -butirolactônicos insaturados e substituídos em C5 apontam para a formação exclusiva dos isômeros *trans*, a estereoquímica preferencial em C9a é menos previsível, ainda que a minimização de interações estéricas durante aproximação anti-periplanar de **8** à face *Si* do aceptor de Michael **7** seja esperada.

A construção dos fragmentos **7** e **8** seria prevista utilizando-se a lactona 2(5*H*)-furanona (**9**), disponível comercialmente ou sintetizada através de reação de oxidação do tipo Baeyer-Villiger a partir do furfuraldeído.¹⁸

¹⁶ [a] Brown, H.; Varma, K. R.; Inone, N.; Rathke, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2870; [b] Verbit, L.; Heffron, P. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3199.

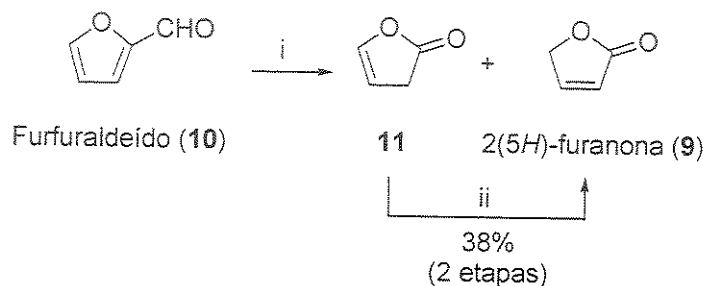
¹⁷ Jefford, C. W.; Jaggi, D.; Boukouvalas, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4037.

¹⁸ Nasman, J. -A.; Pensar, K. *Synthesis* **1985**, 786.

3.2. Obtenção dos Fragmentos ($\pm$)-7 e 8

3.2.1. Síntese de γ -butirolactonas α,β -insaturadas.

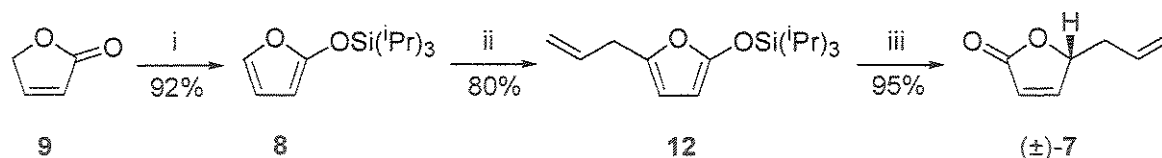
Um dos métodos mais versáteis descritos na literatura¹⁸ para a obtenção da 2(5*H*)-furanona (**9**) em rendimentos razoáveis e em reduzido número de etapas consiste na utilização da reação do tipo Baeyer-Villiger promovida por peróxido de hidrogênio (via catálise básica). Para tanto, utilizou-se do furfuraldeído (**10**), reagente comercial, o qual foi submetido a reação de oxidação com peróxido de hidrogênio para fornecer, após isomerização do sub-produto formado – 2(3*H*)-furanona (**11**) – o aduto **9** em 38% de rendimento global (Esquema 3.2).



Reagentes e Condições: i) H_2O_2 , NaOH, refluxo; ii) Et_3N , tolueno, 38% (2 etapas).

Esquema 3.2. Obtenção do sistema γ -butirolactônico α,β -insaturado **9**.

O produto **9** foi caracterizado por espectroscopia de IV onde observou-se o desaparecimento das bandas em 1682 cm^{-1} e 2720 cm^{-1} referente aos estiramentos $\text{C}=\text{O}$ e $\text{C}(\text{O})-\text{H}$, respectivamente, característicos do furfuraldeído e o aparecimento de duas bandas: uma banda em 1777 cm^{-1} referente a deformação axial $\text{C}=\text{O}$ de γ -lactonas α,β -insaturadas; e uma banda complementar (equivalente em intensidade de absorção) em 1738 cm^{-1} referente ao sistema carbonílico não substituído na posição α -carbonila. Em 1599 cm^{-1} observou-se a banda referente ao estiramento $\text{C}=\text{C}$ em conjugação com o sistema carbonílico. O espectro de RMN de ^1H comprovou a interconversão de furfuraldeído em 2(5H)-furanona (**9**) pelo desaparecimento do sinal em aproximadamente 10 ppm referente ao hidrogênio do aldeído (CHO) e pelo aparecimento de sinais em 4,94 ppm referente aos



Reagentes e Condições: i) TIPSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C à ta, 2 h; ii) ^tBuLi, TMEDA, THF, então brometo de alila, 0 °C à ta, 3 h; iii) THF/HCl aq. 10% v/v, 2 h.

Esquema 3.4. Obtenção dos fragmentos (±)-7 e 8.

Análise do espectro de infravermelho do sililoxifurano **8** mostrou o desaparecimento das bandas do sistema carbonílico (1777 cm⁻¹ e 1738 cm⁻¹) presentes em **8** e o aparecimento de uma banda intensa em 1618 cm⁻¹ referente ao sistema conjugado.

A análise do espectro de infravermelho para o composto **12** não mostrou alterações significativas enquanto que o espectro de RMN de ¹H mostrou a incorporação do fragmento alílico na posição 5 com sinais em 3,24 ppm referente ao metileno alílico e em 5,07 ppm, 5,12 ppm e 5,89 ppm observou-se os sinais referentes aos hidrogênios da dupla terminal.

A caracterização da γ -butirolactona- α,β -insaturada 5-alil substituída (±)-**7** foi efetuada através de espectroscopia de IV, RMN de ¹H e RMN de ¹³C. A análise do espectro de IV da lactona (±)-**7** apresentou a banda em 1753 cm⁻¹ comprovando a presença da carbonila da lactona α,β -insaturada referente a deformação axial C=O. Em 1642 cm⁻¹ observou-se a banda referente ao sistema insaturado conjugado e em 1602 cm⁻¹ uma banda referente a deformação axial C=C referente ao sistema insaturado terminal. O espectro de RMN de ¹H apresentou sinais em 6,14 ppm e 7,49 ppm referentes aos hidrogênios vinílicos da dupla ligação da lactona α,β -insaturada além de sinais na região de 5,07-5,23 ppm e 5,77 ppm, referentes aos hidrogênios da dupla ligação terminal. O espectro de RMN de ¹³C complementa a caracterização estrutural da lactona (±)-**7** devido ao aparecimento dos sinais em 37,2 ppm referente ao carbono sp^3 pertencente ao CH₂ do sistema alílico; em 82,3 ppm referente ao carbono sp^3 vizinho ao oxigênio do anel lactônico; em 119,5 ppm e 130,9 ppm os sinais referentes aos carbonos sp^2 da dupla ligação terminal pertencente ao sistema alílico; em 121,9 ppm e 155,7 ppm referentes aos carbonos sp^2 da dupla ligação

α,β -insaturada do sistema γ -butirolactônico e em 172,8 ppm referente ao carbono carbonílico.

Após obtenção e caracterização dos sistemas precursores, iniciou-se os estudos visando a adição do sililoxifurano **8** à 2(5*H*)-furanona (**9**) conforme descrito a seguir.

3.3. Investigação da reação de adição-1,4 entre o sililoxifurano **8** e a γ -butirolactona α,β -insaturada **9**: Estudo modelo visando a formação da ligação C9-C9a

A literatura descreve a reatividade da posição 5 de sililoxifuranos (análoga a de silil enoléteres) em reações de adição frente a chalconas²¹, a benzoquinonas²² e sulfinil benzoquinonas²³, a cetais derivados do gliceraldeído²⁴, a cátions derivados de 2-metóioxazolidinas²⁵, a enonas²⁶, a haletos de alquila²⁷, a cetonas²⁸, a aldeídos¹⁷, a nitronas²⁹ e a imínios³⁰.

A investigação da reação de Michael visando a construção da ligação C9-C9a de interesse para a síntese da ($\pm$)-parviestemoamida (**2**) foi realizada através de um estudo modelo entre o sililoxifurano **8** e a γ -butirolactona α,β -insaturada **9** (Esquema 3.5) utilizando diferentes condições reacionais (ácidos de Lewis, solvente e temperatura) na tentativa de obter o aduto modelo ($\pm$)-**13**. Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 1.

²¹ [a] Fukuyama, T.; Yang, L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 52, 6299; [b] Fukuyama, T.; Yang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7881; [c] Fukuyama, T.; Yang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 101, 8303.

²² Brimble, M. A.; Brimble, M. T.; Gibson, J. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1989**, 179.

²³ [a] Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Urbano, A.; Remor, C. Z.; Arroyo, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 4357; [b] Brimble, M.; Duncalf, L.; Reid, D. C. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 263.

²⁴ Casiraghi, G.; Colombo, L.; Spanu, P.; Rassu, G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5325.

²⁵ Scolastico, C.; Villa, R.; Colombo, L.; Carugo, O.; Cardani, S.; Bernardi, A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2779.

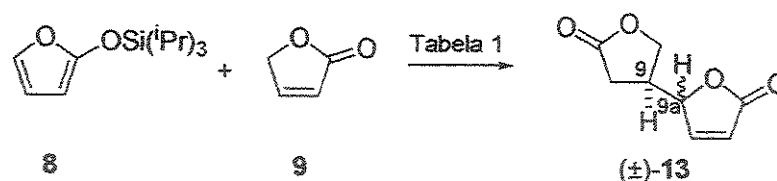
²⁶ [a] Katsuki, T.; Ito, K.; Kitajima, H. *Tetrahedron* **1997**, 53, 17015; [b] Snieckus, V.; Mpango, G.; Mahalanabis, K.; Mahdavi-Damghani, Z. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4823.

²⁷ Jefford, C. W.; Sledeski, A. W.; Boukouvalas, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 949.

²⁸ Jefford, C.; Jaggi, D.; Bernardinelli, G.; Boukouvalas, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4041.

²⁹ Lombardo, M.; Trombini, C. *Tetrahedron* **2000**, 56, 323.

³⁰ [a] D'Oca, M. G. M.; Pilli, R. A.; Vencato, I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9709; [b] de Oliveira, M. C. F.; Santos, L. S.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6995.



Esquema 3.5. Estudo modelo visando a formação da ligação C9-C9a: Obtenção da bis-lactona (±)-13.

Tabela 1: Condições reacionais empregadas no estudo modelo visando a formação da ligação C9-C9a.

Entrada ^a	Ácido de Lewis ^b	Condições	Tempo (h) ^c	Rend. (%)
1	-	ta → refluxo	24	-
2	BF ₃ .OEt ₂	-78°C → ta	2	45
3	TiCl ₄	-78°C → ta	4	-
4	TIPSOTf	-78°C → ta	3	-
5	InCl ₃	0°C	24	-
6	CeCl ₃ /NaI	-78°C → ta	24	-
7	TiF ₄	0°C	4	-

^aEm todas as entradas foi utilizado CH₂Cl₂ ou THF como solvente os quais forneceram os mesmos resultados;

^bos ácidos de Lewis foram empregados em quantidades equivalentes; ^cos tempos reacionais variaram conforme mudança do sistema reacional acompanhado por CCD ou CG.

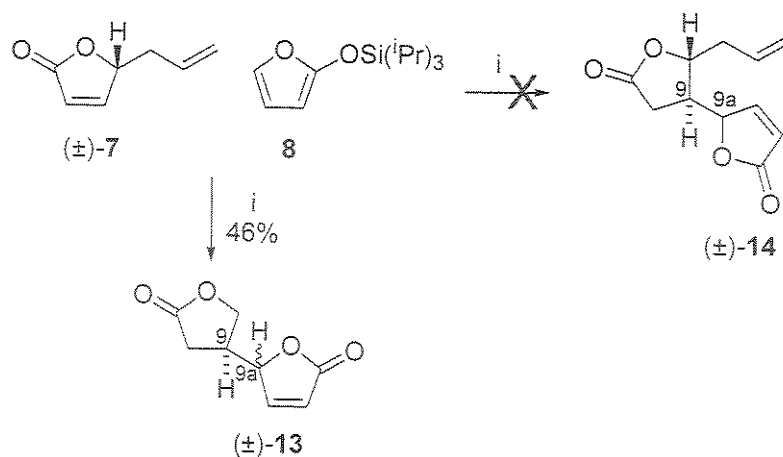
Em todos os casos houve recuperação da lactona de partida 9 em quantidades superiores às empregadas inicialmente. Isto foi observado devido ao sistema lactônico 9 ser precursor do sililoxidieno 8, exceto para a entrada 2 que forneceu o aduto de Michael (±)-13 em 45% de rendimento como uma mistura diastereoisomérica na proporção de 2:1. A determinação da estereoquímica relativa dos isômeros obtidos não foi possível visto não termos conseguido efetuar a separação dos mesmos.

O aduto (±)-13 foi caracterizado por IV, RMN de ¹H e RMN de ¹³C. Análise do espectro de IV mostrou bandas em 1782 cm⁻¹ e 1757 cm⁻¹ referentes aos sistemas carbonílicos (C=O) saturado e insaturado, respectivamente. Em 1635 cm⁻¹ e 1601 cm⁻¹ observou-se as bandas referentes ao estiramento C=C do sistema α,β-insaturado. O espectro de RMN de ¹H do aduto majoritário mostrou em 2,40 ppm e em 2,64 ppm os sinais referentes aos hidrogênios diastereotópicos α-carbonila do sistema lactônico saturado como duplo dubletos (*dd*) com constantes de acoplamento de ³J= 6,6 Hz e ²J= 17,9 Hz (sinal em 2,40 ppm) e ³J= 9,0 Hz e ²J= 17,9 Hz (sinal em 2,64 ppm) enquanto que

para o aduto minoritário os mesmos sinais foram observados em 2,31 ppm e 2,55 ppm com constantes de acoplamento de mesma ordem. Na região de 2,80-2,87 ppm observou-se o sinal referente ao hidrogênio em β ao sistema lactônico saturado (isômero majoritário) enquanto que o mesmo sinal apresentou-se mais desblindado no isômero minoritário (2,93-2,97 ppm). Em 4,16 ppm e 4,37 ppm observaram-se os sinais referentes aos hidrogênios carbinólicos diastereotópicos como duplo dubletos (*dd*) com constantes de acoplamento de $^3J = 5,8$ Hz e $^2J = 9,8$ Hz (sinal em 4,16 ppm) e $^3J = 7,6$ Hz e $^2J = 9,8$ Hz (sinal em 4,37 ppm). Em 5,02-5,05 ppm observou-se o sinal referente ao hidrogênio carbinólico do sistema lactônico α,β -insaturado enquanto que em 6,23 ppm e 7,38 ppm observaram-se os sinais referentes aos hidrogênios do sistema insaturado, ambos como duplo dubletos (*dd*) com constantes de acoplamento de $^3J = 5,8$ Hz e $^4J = 2,1$ Hz (sinal em 6,23 ppm) e $^3J = 1,5$ Hz e $^3J = 5,8$ Hz (sinal em 7,38 ppm).

O espectro de RMN de ^{13}C do aduto ($\pm$)-**13** apresentou-se duplicado com diferentes intensidades. Em 174,7/174,8 ppm observaram-se os sinais referentes ao sistema carbonílico saturado e em 171,4/171,5 ppm os sinais referentes ao sistema carbonílico da lactona α,β -insaturada. Em 68,0/68,4 ppm e em 81,4/82,2 ppm apresentaram-se os sinais referentes aos carbonos carbinólicos dos sistemas lactônicos saturado e insaturado, respectivamente. Em 37,8/38,1 ppm observaram-se os carbonos β ao sistema lactônico saturado e em 124,0/124,1 ppm e 152,4/152,6 ppm os sinais referentes aos carbonos do sistema α,β -insaturado.

Após termos alcançado a condição reacional que levasse à formação da ligação C9-C9a de interesse, efetuamos a reação de adição entre o sililoxidieno **8** e a lactona α,β -insaturada 5-alil substituída ($\pm$)-**7** não obtendo-se o aduto desejado, isolando-se apenas o produto de auto-adição ($\pm$)-**13** (Esquema 3.6).



Reagentes e Condições: i) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , -78°C à ta, 2 h.

Esquema 3.6. Tentativa de obtenção do aduto (±)-14.

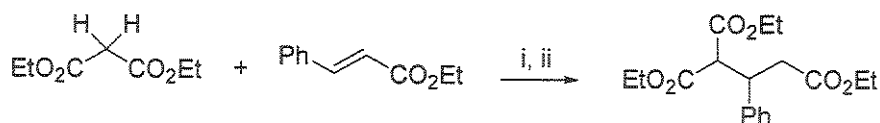
Uma possível explicação para o insucesso na obtenção do aduto de interesse (±)-14 talvez esteja na baixa reatividade do sistema lactônico α,β -insaturado associado a presença do substituinte na posição 5 quando comparado à 2(5*H*)-furanona (produto da hidrólise do sililoxifurano 8).

Como alternativa na construção da ligação C9-C9a, optamos por estudar a metodologia de reações de adição do tipo Michael promovida por carbânions estabilizados na posição α por grupamentos retiradores de elétrons. Desta forma, optamos por utilizar nitro derivados apesar de, em revisão da literatura, termos encontrado um único caso de adição de nitrometano à lactonas α,β -insaturadas de 5 membros com a dupla ligação exocíclica,³¹ empregando-se catálise básica com 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

³¹ Otto, A.; Ziemer, B.; Abegaz, B.; Liebscher, J. *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 3381.

3.4. Estudos sintéticos visando formação da ligação C9-C9a – Uso de Nitrocompostos em Reações de Adição-1,4

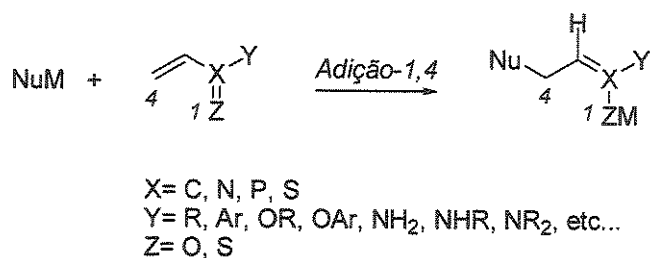
A adição conjugada refere-se à adição de um nucleófilo a um sistema insaturado contendo um grupo retirador de elétrons e foi primeiramente relatada por Komnenos³² em 1883, tornando-se conhecida amplamente a partir de 1887 com as publicações do químico norte-americano Arthur Michael sobre a adição de sais de sódio provenientes de malonatos e de β-cetoésteres a cinamato de etila (Esquema 3.7).³³



Reagentes e Condições: i) NaOH, EtOH, aquecimento; ii) H₃O⁺.

Esquema 3.7. Reação de Michael.

Após o trabalho pioneiro de Michael, uma grande variedade de carbânions estabilizados foram empregados em reações com sistemas carbonílicos contendo grupo(s) retirador(es) de elétrons, a ponto de alguns autores reservarem o uso da denominação *Reação de Michael* exclusivamente para esse tipo de reação. Por outro lado, o termo *adição conjugada* ou *adição-1,4* (Esquema 3.8) aplica-se à adição de nucleófilos em geral (não apenas carbânions estabilizados) à olefinas conjugadas com grupos retiradores de elétrons (incluindo-se, nitrocompostos ou sulfóxidos, dentre outros).



Esquema 3.8.

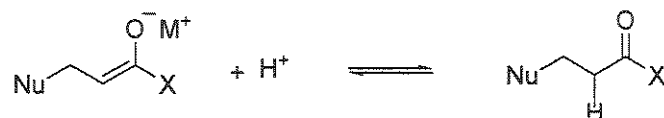
³² Komnenos, T. *Liebigs Ann. Chem.* **1883**, 145.

³³ [a] Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1887**, 3, 349; [b] Para uma revisão sobre a reação de Michael, ver: Bergmann, E. D., Ginsburg, D., Pappo, R. *Org. React.* **1959**, 10, 179; [c] Perlmutter, P. Em: "*Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*", Pergamon: Nova Iorque, 1992.

A maioria das adições-1,4 envolve uma espécie eletrofílica contendo uma ligação múltipla (em geral, alceno ou alcino) conjugada a um grupo retirador de elétrons (carbonila, carboxila, nitro e/ou sulfóxido) denominada, por analogia à reação de Michael, de *acceptor de Michael* que reage com uma espécie nucleofílica (neutra ou na forma de sua base conjugada) denominada de *doador de Michael* (H_2O , álcoois, aminas, sulfetos e suas respectivas bases conjugadas, carbânions ou cupratos orgânicos).

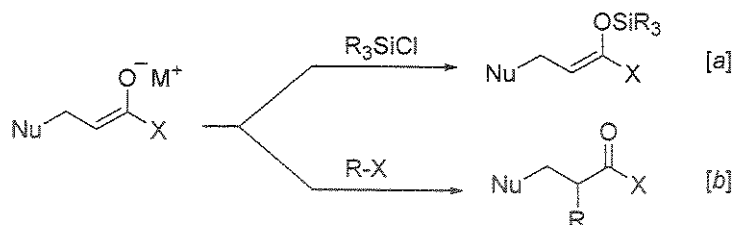
O processo pode ser representado pela ligação do nucleófilo à posição 4 do acceptor de Michael, seguida de adição da espécie eletrofílica (M) ao heteroátomo na posição 1 do acceptor de Michael (ou vice-versa), o que justifica a denominação de adição-1,4 para essa classe de reações (Esquema 3.8).

Em geral, o produto inicial da adição-1,4, em que $\text{M} = \text{H}, \text{Li}, \text{Na}, \text{Cu(I)}$, não é isolado sendo convertido na presença de uma fonte de prótons H^+ (solvente de reação prótico ou etapa de interrupção da reação com ácido de Brönsted), na forma tautomérica termodinamicamente mais estável (Equação 3.9).



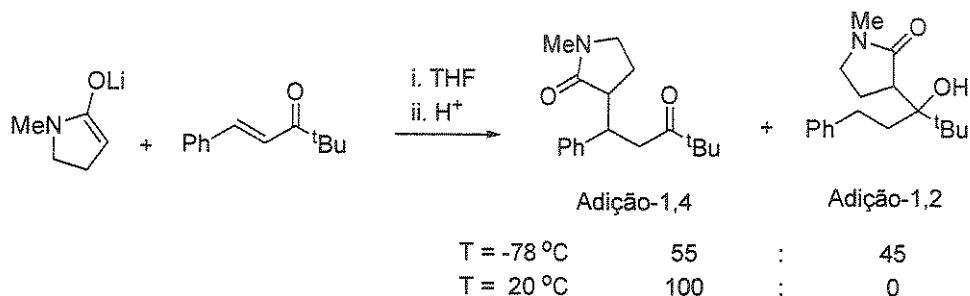
Esquema 3.9.

Alternativamente, o enolato intermediário formado pode ser capturado pela adição de um eletrófilo adequado. Em geral, eletrófilos de silício (R_3SiCl) e fósforo $[(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}]$ ligam-se ao átomo de oxigênio do enolato intermediário dando origem a éteres enólicos de silício (Esquema 3.10a) ou fosfatos enólicos, respectivamente, enquanto que espécies eletrofílicas de carbono (haletos de alquila primário, alílicos e benzílicos ou aldeídos) ligam-se ao átomo de carbono do enolato permitindo a formação de uma segunda ligação carbono-carbono (Esquema 3.10b).



Esquema 3.10.

O mecanismo da etapa de adição da espécie nucleofílica ao aceptor de Michael já foi estudada para vários sistemas e, de maneira geral, a formação do aduto-1,2 é o processo cineticamente favorável mas que, sob condições de equilíbrio, converte-se ao aduto-1,4. O mecanismo da adição de enolatos de cetonas, ésteres, lactamas e amidas a compostos carbonílicos α,β -insaturados demonstra o caráter reversível da adição conjugada: à temperatura baixa observa-se, em grau variável, a formação do aduto-1,2 que, mediante aquecimento, converte-se ao aduto-1,4 (Esquema 3.11).³⁴



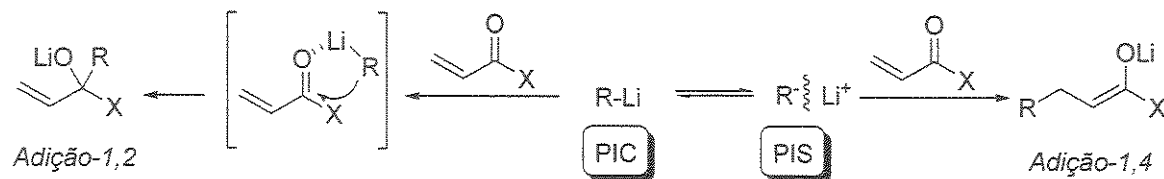
Esquema 3.11. Efeito da temperatura na regioquímica da reação.

Além do efeito de temperatura, a adição-1,4 é favorecida por solventes polares³⁵ e contra-íons de raio iônico elevado. A influência desses fatores pode ser interpretada com base na participação de pares iônicos de contacto e pares iônicos solvatados na reação: a adição-1,2 é favorecida pela participação de pares iônicos de contato (PIC) que participam da ativação da carbonila (através do cátion metálico), enquanto pares iônicos separados

³⁴ [a] Para uma revisão sobre os aspectos regio- e estereoquímicos da reação de adição-1,4, ver: Heathcock, C. H.; Oare, D. Em: "Topics in Stereochemistry", Eliel, E. L. e Wilen, S. H., Eds., Wiley, New York, 1989, p. 227; [b] Oare, D. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 157; [c] Oare, D. A.; Henderson, M. A.; Sanner, M. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 157.

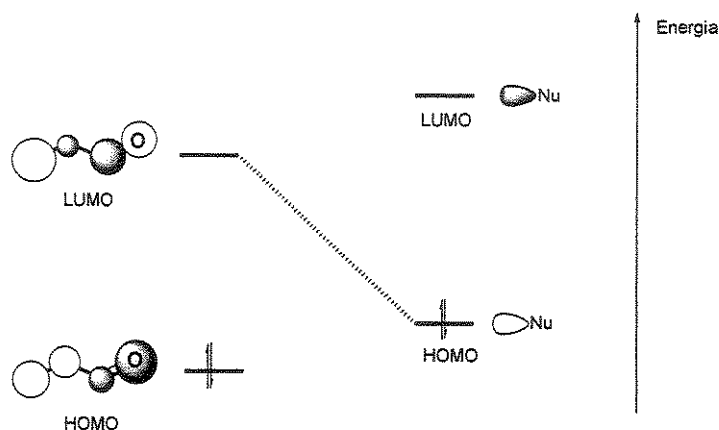
³⁵ Dolak, T. M.; Bryson, T. A. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1961.

pelo solvente (PIS) ou cátions com carga facilmente polarizável favorecem a adição-1,4 (Esquema 3.12).



Esquema 3.12. Participação de pares iônicos em reações de adição-1,2 x adição-1,4.

A preferência pela adição-1,4 quando se utiliza nucleófilos com carga dispersa (nucleófilo mole, na teoria de Pearson de ácidos duros e moles³⁶) pode ser entendida com base da teoria de orbitais de fronteira que aponta como a interação mais favorável aquela entre o HOMO do nucleófilo e o LUMO do aceptor de Michael (Esquema 3.13). Dessa forma, a regioquímica seria regida pela interação entre os átomos de maior coeficiente do HOMO do nucleófilo e do LUMO do aceptor de Michael que, para sistemas carbonílicos α,β -insaturados, corresponde ao C- β . Essa situação pode ser modificada quando se utiliza nucleófilos com forte polarização de carga (nucleófilos duros) ou condições de reação que favoreçam a participação de pares iônicos íntimos uma vez que, nessas situações, o componente eletrostático pode comprometer a preferência decorrente da interação dos orbitais de fronteira.

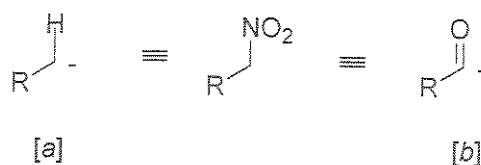


Esquema 3.13. Diagrama geral de energia para os orbitais de fronteira de um sistema carbonílico α,β -insaturado e nucleófilo.

³⁶ Pearson, R. G.; Songstad, J. J. *Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 1827.

Além de tratar-se de um processo, em geral, eficiente de construção de ligações carbono-carbono a reação de adição-1,4 permite, ainda, a formação de centros estereogênicos cuja estereoquímica pode ser regida por outro(s) grupo(s) presente(s) no nucleófilo e/ou no aceptor de Michael ou por uma espécie quiral distinta dos reagentes envolvidos.

Desta forma, como alternativa na construção da ligação C9-C9a, optamos por investigar o uso de nitro compostos funcionalizados devido ao efeito que o grupo nitro apresenta na estabilização de carbânions na posição α , podendo ser considerado como equivalente sintético de grupos alquil [a] ou acil [b] (Esquema 3.14).



Esquema 3.14. Equivalência sintética do grupo nitro.

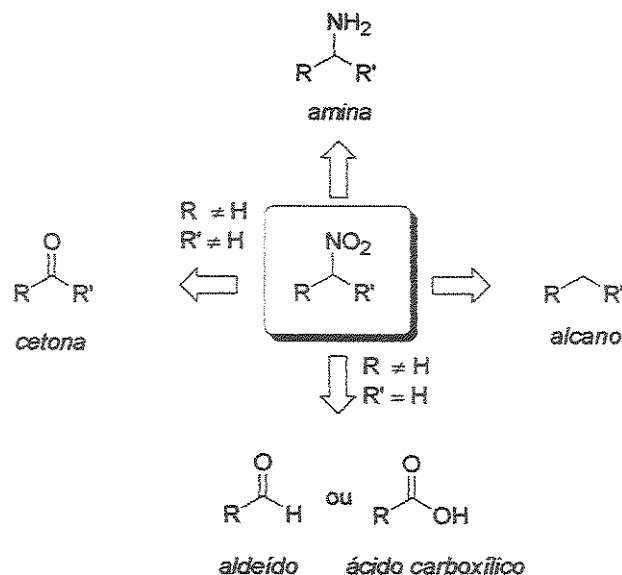
A capacidade de estabilização de carbânions confere uma alta acidez aos hidrogênios α -nitro ($\text{pK}_{\text{aH}_2\text{O}} = 10$ e $\text{pK}_{\text{aDMSO}} = 17,2$),³⁷ o que explica o uso de bases como DBN, Et_3N , TMG, entre outras^{33c} na obtenção do ânion nitronato.

A química do grupo nitro têm uma variedade de aplicações em sínteses totais³⁸ devido a sua versatilidade, podendo ser interconvertido em aminas (redução do grupo nitro), em alcanos (eliminação redutiva) e em compostos carbonílicos como aldeídos, cetonas e ácidos carboxílicos (reação de Nef)³⁹ (Esquema 3.15).

³⁷ Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456.

³⁸ [a] Ballini, R.; Gil, M. V.; Fiorini, D.; Palmieri, A. *Synthesis* **2003**, 665; [b] Ballini, R.; Bosica, G. *Synthesis* **1994**, 723; [c] Lee, W. Y.; Jang, S. Y.; Chae, W. K.; Park, O. S. *Synth. Comm.* **1993**, *23*, 3037; [d] Ballini, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1991**, 1419; [e] Ballini, R.; Petrini, M.; Rosini, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5159; [f] Ballini, R.; Petrini, M. *Synth. Comm.* **1989**, *19*, 575.

³⁹ Nef, J. V. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 280, 264.



Esquema 3.15. Versatilidade do grupo nitro.

A literatura descreve o uso de nitro compostos em reações tipo Michael sob condições brandas de catálise básica como TBAF⁴⁰, DBU⁴¹, Et_3N ⁴², Al_2O_3 ⁴³, KF ⁴⁴, DIPA⁴⁵, $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ⁴⁶ dentre outras.

Mais recentemente, a literatura⁴⁷ descreveu o uso de energia de microondas visando a ativação de reações orgânicas. A reação de adição-1,4 de nitrometano a chalconas sob catálise básica heterogênea associada a metodologia de irradiação de microondas foi empregada por Sandhu e col.⁴⁸ na obtenção de β -nitro cetonas, em excelentes rendimentos, além de dramática redução do tempo reacional.

⁴⁰ Matsumoto, K.; Hashimoto, S.; Otani, S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4543.

⁴¹ [a] Ono, N.; Miyake, H.; Kamimura, A.; Tsukui, N.; Kaji, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2957; [b] Patrocínio, V. L.; Costa, P. R. R.; Correia, C. R. D. *Synthesis* **1994**, 474.

⁴² Cookson, R. C.; Ray, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3521.

⁴³ [a] Rosini, G.; Marotta, E. *Synthesis* **1986**, 237; [b] Ballini, R.; Petrini, M. *Synthesis* **1986**, 1024; [c] Rosini, G.; Ballini, R.; Petrini, M.; Marotta, E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 941; [d] Clark, J. H.; Cork, D. G.; Robertson, M. S. *Chem Lett.* **1983**, 1145.

⁴⁴ Kambe, S.; Yasuda, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *39*, 2547.

⁴⁵ Bakuzis, P.; Bakuzis, M. L. F.; Weingartner, T. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *27*, 2371.

⁴⁶ [a] Asaoka, M.; Sonoda, S.; Fujii, N.; Takei, H. *Tetrahedron* **1990**, *76*, 1541; [b] Bergbreiter, D. E.; Lalonde, J. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1601.

⁴⁷ Para recentes revisões sobre o uso de energia de microondas em reações orgânicas ver: [a] Kappe, C. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250; [b] Lindström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225; [c] Caddick, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10403; [d] Majdoub, M.; Loupy, A.; Peter, A.; Roudesli, M. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 617.

⁴⁸ Sandhu, J. S.; Prajapati, D.; Baruah, M.; Boruah, A. *Chem. Lett.* **1996**, 965.

A energia de microondas têm sido empregada em processos que incluem a preparação de amostras para análise, aplicações no tratamento de resíduos, tecnologia de polímeros, desenvolvimento de drogas, cerâmicas e decomposição de alcanos^{47a} além da extração de metais em sedimentos⁴⁹ e em processos de decomposição biológica,⁵⁰ incluindo a hidrólise de proteínas e peptídeos.

O efeito de aquecimento utilizado em reações orgânicas em microondas é devido principalmente a polarização dielétrica. Quando a molécula é irradiada com microondas, sofre uma rotação e se alinha ao campo aplicado. A frequência da rotação molecular é similar a frequência da radiação e, conseqüentemente, a molécula tende continuamente a se realinhar, com a mudança do campo, ocorre absorção de energia. O aumento da constante dielétrica aumenta o efeito das microondas. Assim solventes como água, metanol, DMF, acetato de etila, acetona, clorofórmio, ácido acético e diclorometano sofrem aquecimento quando irradiados com microondas. Solventes como hexano, tolueno, éter etílico e CCl₄ não sofrem aquecimento com irradiação de microondas, embora seja obviamente possível o uso de misturas de solventes ativos/não ativos à irradiação.^{47a}

Existe uma grande controvérsia a respeito da natureza dos efeitos de microondas em reações orgânicas. Está claro que substâncias orgânicas, quando irradiadas em um aparelho de microondas, não sofrem ativação de ligações específicas da molécula. O uso de uma molécula polar leva a um efeito de aquecimento. Sugere-se que este tipo de aquecimento não ofereça nenhuma mudança na cinética da reação, operando de forma equivalente a outras fontes de aquecimento.⁵¹ Algumas das primeiras publicações⁵² especularam a respeito de efeitos específicos de microondas. Contudo, estes efeitos devem ser considerados como meros efeitos térmicos e muitos dos exemplos de “aumento de velocidade” podem ser atribuídos ao aquecimento dos solventes acima de seus pontos de ebulição.⁵³ Os problemas associados à comparação de reações orgânicas em microondas com aquelas que envolvem aquecimento convencional parecem aparentes neste contexto: é difícil medir a temperatura interna, e a termólise do microondas deve dar uma distribuição

⁴⁹ Mahan, K. I. *Anal. Chem.* **1987**, *59*, 938.

⁵⁰ Kingston, H.M.; Jassie, L.B., Em: “*Introduction to Microwave Sample Preparation*”, ACS, Washington, DC, 1988, cap. 2.

⁵¹ Raner, K.D.; Strauss, C.R.; Vyskoc, F.; Mokbel, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 950.

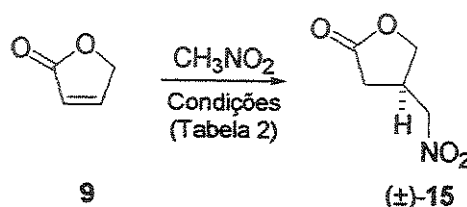
⁵² Berlan, J.; Giboreau, P.; Lefeuvre, S.; Marchand, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2363.

⁵³ Laurent, R.; Laporterie, A.; Dubac, J.; Berlan, J.; Lefeuvre, S.; Andhuy, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7099.

de calor desigual. A literatura⁵⁴ sugere que sob certas circunstâncias (particularmente em reações heterogêneas usando catalisadores metálicos suportados) existe a possibilidade de produção de superaquecimento.

A literatura relata uma grande variedade de métodos para realizar reações orgânicas utilizando a metodologia de microondas, podendo estas reações serem conduzidas na presença ou na ausência de solventes.

Visando eleger a condição reacional ideal para a reação entre nitrometano e 2(5*H*)-furanona (9), efetuou-se a reação empregando reações (catálise básica) em meio homogêneo (DBU) e heterogêneo (KF ou Al₂O₃) este último associado a metodologia de reações em microondas (M.O.) (Esquema 3.16). A Tabela 2 apresenta as condições empregadas na síntese da 4-nitrometil-γ-butirolactona (±)-15 através de diferentes condições reacionais.



Esquema 3.16. Reação de Michael entre a lactona α,β-insaturada 9 e nitrometano. Síntese de (±)-15.

Tabela 2. Condições empregadas na síntese da 4-nitrometil-γ-butirolactona (±)-15

Entrada	Catalisador	Condições	Rdto. (%)
1	DBU (0,1 equiv.)	A	69
2	KF (1 equiv.)	B	42
3	KF (1 equiv.)	C	84
4	Al ₂ O ₃ básica	D	53
5	DBU (0,1 equiv.)	C	58

Condições: ^[A] ta, 16 h; ^[B] M.O., 155W, 5 min; ^[C] M.O., 155W, 15 min; ^[D] 0,3 g Al₂O₃/mmol, M.O., 155W, 15 min.

A obtenção do aduto (±)-15 em 69% de rendimento (entrada 1) foi efetuada através da reação entre 2(5*H*)-furanona (9) e nitrometano como nucleófilo/solvente, empregando-

⁵⁴ Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Humera, A.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Roussel, L. *Tetrahedron Lett.* 1986, 26, 279.

se DBU (10 mol%) como fonte de catálise básica, por um período de 16 h a temperatura ambiente.

Quando efetuamos a reação em meio heterogêneo (entrada 2, Tabela 2), associado a irradiação de microondas, empregou-se íons fluoreto como fonte de catálise básica (na forma de fluoreto de potássio, KF). Para tanto, efetuou-se uma secagem prévia do KF sob irradiação de microondas por 20 min/155W utilizando-o logo em seguida. Os reagentes foram misturados e submetidos a irradiação de microondas por 5 min, obtendo-se o aduto de Michael ($\pm$)-**15** em 42% de rendimento, recuperando-se material de partida. Quando a mesma reação foi submetida a irradiação por 15 min (entrada 3, Tabela 2) obteve-se o mesmo aduto, ($\pm$)-**15**, em 84% de rendimento. O mesmo foi efetuado quando empregou-se Al_2O_3 básica (entrada 4, Tabela 2), obtendo-se após irradiação por microondas durante 15 min/155W o aduto ($\pm$)-**15** em 53% de rendimento. Em ambos os casos, usou-se quantidades estequiométricas de nitrometano e 2(5*H*)-furanona (**9**). Tal diferença no rendimento obtido quando do uso de Al_2O_3 básica comparado ao uso de KF deve-se possivelmente à adsorção do produto no suporte. Os adutos obtidos pela metodologia de catálise heterogênea associada a irradiação de microondas foram caracterizados por RMN de ^1H e IV apresentando dados idênticos aos obtidos pela metodologia de catálise homogênea (DBU).

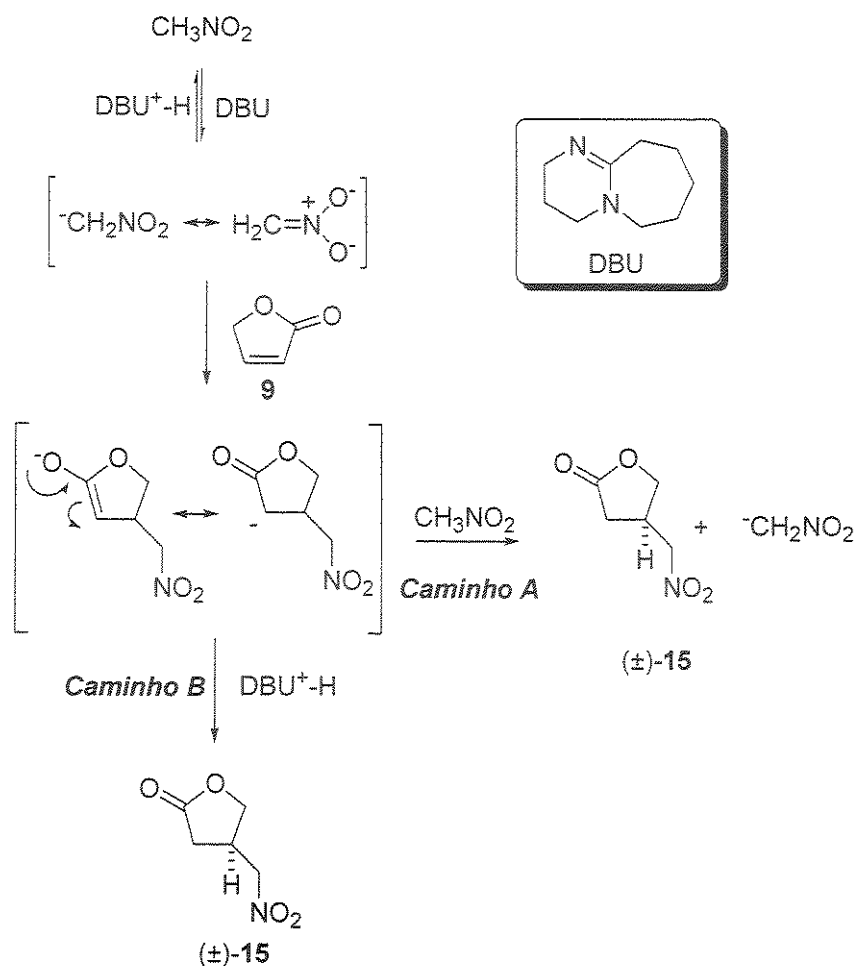
Visto termos obtido melhores resultados empregando irradiação de M.O. a 155W e 15 min. avaliamos o uso de quantidades catalíticas de base (DBU 10 mol%) frente a irradiação de M.O. em uma reação homogênea que forneceu o aduto ($\pm$)-**15** em 58% de rendimento (entrada 5, Tabela 2) mas, em menor rendimento quando comparado aos métodos convencionais (agitação).

A caracterização do aduto ($\pm$)-**15** foi efetuada por RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e IV. A análise do espectro de RMN de ^1H mostrou o desaparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios vinílicos do sistema lactônico α,β -insaturado em 6,18 ppm e 7,64 ppm e o aparecimento de sinais em 2,38 ppm e 2,82 ppm referentes aos hidrogênios α -carbonila. Em 3,38 ppm observou-se o sinal referente ao hidrogênio ligado ao carbono sp^3 β -carbonila e um sinal em 4,54 ppm referente aos hidrogênios metilênicos vizinhos ao grupo nitro. A análise do espectro de RMN de ^{13}C mostrou o desaparecimento dos sinais referentes aos carbonos sp^2 do sistema conjugado em 121,4 ppm e em 153,3 ppm e o

aparecimento de sinais referentes aos carbonos sp^3 α - e β -carbonila em 31,5 ppm e 33,5 ppm, respectivamente, além do aparecimento do carbono ligado ao grupo nitro em 76,1 ppm. A análise do espectro de infravermelho mostrou o desaparecimento da banda complementar em 1743 cm^{-1} referente a carbonila α,β -insaturada de sistemas lactônicos não substituídos na posição α e o aparecimento da banda característica de carbonila de lactona saturada em 1774 cm^{-1} e do grupo nitro em 1560 cm^{-1} .

Embora o uso de irradiação de microondas associado ao uso de catálise heterogênea na ativação da reação de Michael entre 2(5*H*)-furanona (**9**) e nitrometano tenha fornecido o aduto ($\pm$)-**15** em rendimento superior quando comparado à metodologia de reação em fase homogênea (DBU), elegemos como condição reacional o uso de DBU (10 mol%) para efetuarmos a formação de ligação C-C entre lactonas α,β -insaturadas e nitro compostos visto que a metodologia de reações em microondas (M.O.) requereu quantidades estequiométricas de base. Associado a isto, a utilização de reagentes que apresentem baixo ponto de ebulição, como por exemplo, acrilato de metila, reagente com uso previsto na rota sintética, torna-se uma limitação frente ao uso da metodologia de M.O.

O mecanismo proposto para a reação de adição de nitrometano ao sistema lactônico α,β -insaturado é demonstrado no Esquema 3.17. A primeira etapa consiste na desprotonação do nitrometano pela base (DBU), formação do ânion nitronato, adição-1,4 ao sistema lactônico seguido de reprotonação. Nesta etapa, assumimos que 2 caminhos possam estar atuando em sinergia na formação do produto. O *caminho A* sugere a reprotonação efetuada por uma molécula de nitrometano que é usada em excesso (solvente prótico); o *caminho B* assume que a reprotonação é efetuada pela espécie básica protonada ($\text{DBU}^+\text{-H}$).



Esquema 3.17. Mecanismo proposto para adição de nitrometano à lactona α,β-insaturada 9.

Enquanto o *caminho A* possa estar operando preferencialmente devido a grande diferença de concentração entre nucleófilo/solvente (CH₃NO₂) e eletrófilo (lactona 9); em condições equivalentes de nucleófilo/eletrófilo (*caminho B*) a espécie básica protonada (DBU-H⁺) apresenta acidez relativa maior que o nitrometano.

3.5. Análise Retrossintética II

A nova estratégia de síntese proposta para a construção da estrutura (±)-2, sugerida para o alcalóide parviestemoamida, passou a se apoiar na construção da ligação C9-C9a através de uma reação de adição do tipo Michael entre (±)-18 e 19 (Esquema 3.18).

Nesta nova abordagem, o sistema γ -butirolactônico α,β -insaturado ($\pm$)-**18** apresenta um grupo metílico α -carbonila incorporado em sua estrutura, pois a presença de hidrogênios com acidez equivalente contido no nucleófilo (derivado do nitrometano) durante a reação de adição à lactona α,β -insaturada impossibilita o trapeamento do enolato formado com iodeto de metila. A lactona ($\pm$)-**18**, agora contendo em sua estrutura um fragmento nitrogenado seria obtido através de uma reação de adição-1,4 sem precedentes na literatura entre o sililoxifurano⁵⁵ **20**, metilado na posição 3, e acrilonitrila⁵⁶.

Por sua vez, a escolha do nitro éster **19** construído através de uma reação tipo Michael entre nitrometano e acrilato de metila objetiva a síntese de um sistema que apresente equivalência sintética com o ânion derivado do sililoxidieno **8** (Figura 7) visando a formação da ligação C9-C9a via adição-1,4 promovida por nitro compostos funcionalizados para a síntese do alcalóide ($\pm$)-parviestemoamida (**2**) como pode ser visualizado no Esquema 3.18.

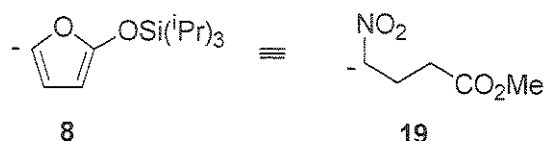


Figura 7. Equivalência sintética entre o sililoxifurano 8 e o nitro éster 19 visando a formação da ligação C9-C9a.

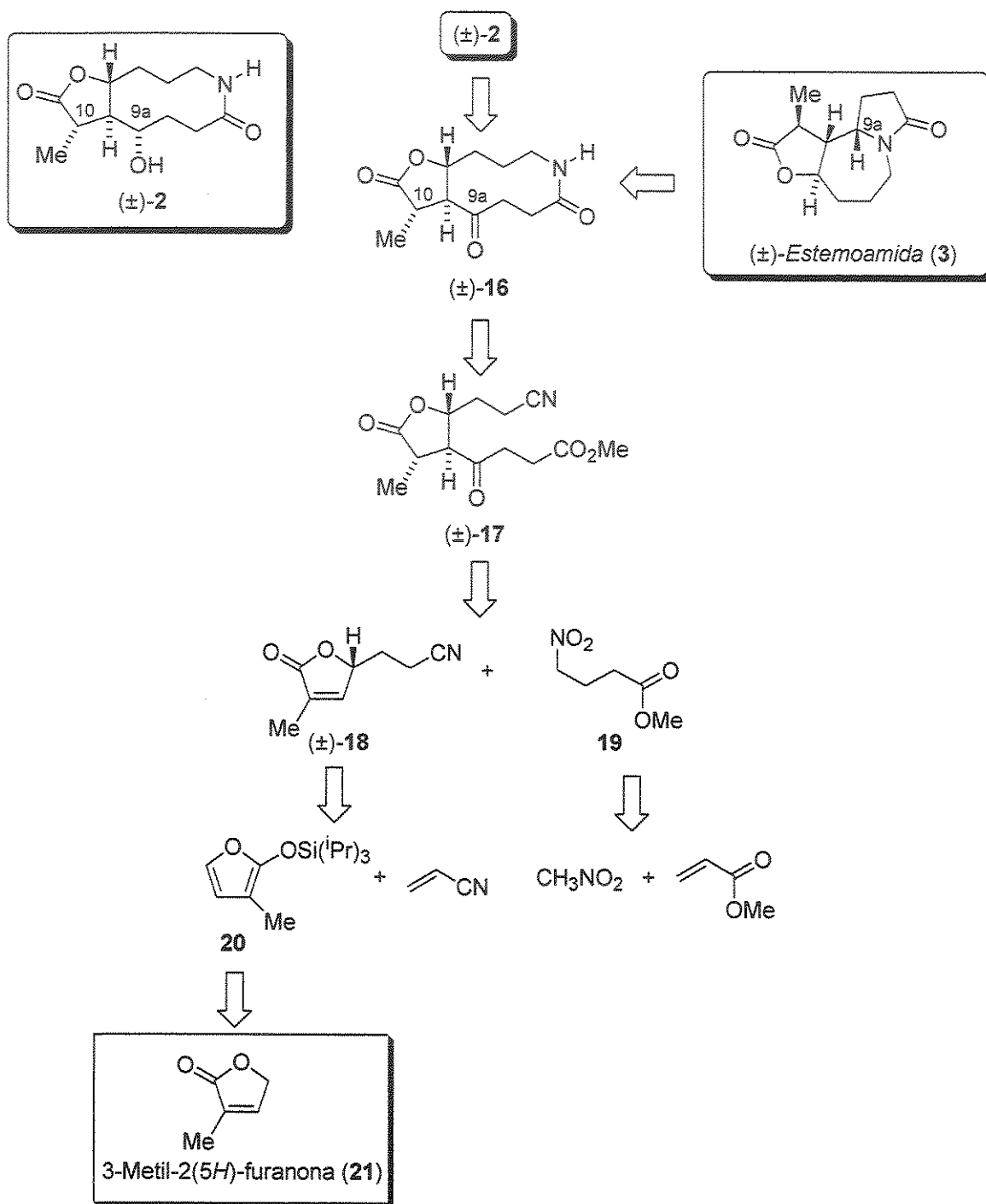
A obtenção de ($\pm$)-17 seria alcançada através da reação entre os compostos ($\pm$)-18 e 19 seguida de conversão do grupo nitro secundário em cetona através de uma reação de Nef. Redução do grupo ciano seguido de macrolactamização levaria a obtenção do composto ($\pm$)-16, importante intermediário sintético tanto para a obtenção da estrutura ($\pm$)-2 como da estrutura do alcalóide estemoamida (3) (Esquema 3.18).

Redução diastereosseletiva da carbonila em C9a levaria a uma das estruturas propostas por Xu e col. para o alcalóide parviestemoamida, enquanto que uma reação de

⁵⁵ Para uma revisão sobre a adição de sililoxifuranos a sistemas α,β -insaturados ver: [a] Rassu, G.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Casiraghi, G. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 109; [b] Casiraghi, G.; Rassu, G. *Synthesis* **1995**, 607.

⁵⁶ Para uma revisão sobre o uso de nitrilas insaturadas em reações tipo Michael ver: Fleming, F. F.; Wang, Q. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2035.

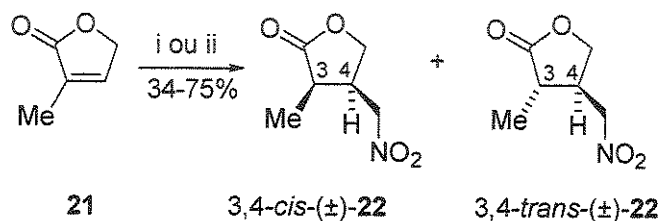
ciclização intramolecular promovida pelo átomo de nitrogênio lactâmico ao carbono carbonílico (C9a) seguido de eliminação reductiva levaria formalmente à síntese de (±)-3.



Esquema 3.18. Análise retrossintética baseada na adição de nitro compostos.

A presença de meio prótico na reação de adição do nitrometano a lactona α,β -insaturada impossibilita o trapeamento do enolato com iodeto de metila, visando nesta etapa a inserção do grupo metila α -carbonila presente no alcalóide ($\pm$)-parviestemoamida (2). Esta limitação nos levou a investigar o comportamento do sistema aceptor metilado na posição α -carbonila na formação diastereoseletiva de nitrolactonas.

Para tanto, efetuou-se a reação entre nitrometano e 3-metil-2(5*H*)-furanona (21), disponível comercialmente, na presença de DBU (cat.) a temperatura ambiente, obtendo-se o produto de adição-1,4, como uma mistura de diastereoisômeros em 34% de rendimento global, na proporção de 4,3:1 em favor do isômero termodinâmico *trans* ($\pm$)-22. Quando a mesma reação foi repetida sob aquecimento (60 °C) obteve-se uma mistura diastereoisomérica na proporção de 8:1 (*trans*:*cis*), em 75% de rendimento global, correspondendo a mistura de 3,4-*trans*-3-metil-4-nitrometil- γ -butirolactona, ($\pm$)-22 e 3,4-*cis*-($\pm$)-22 (Esquema 3.19).



Reagentes e Condições: i) CH_3NO_2 , DBU (0,1 equiv.), ta, 24 h, 34% (proporção *trans*:*cis*= 81:19);

ii) CH_3NO_2 , DBU (0,1 equiv.), 60 °C, 24 h, 75% (proporção *trans*:*cis*= 89:11)

Esquema 3.19. Reação de Michael entre a lactona α,β -insaturada 3-metil-substituída 21 e nitrometano.

A proporção diastereoisomérica foi determinada através da análise por CG do bruto reacional (Figura 8) e confirmada por RMN de ^1H .

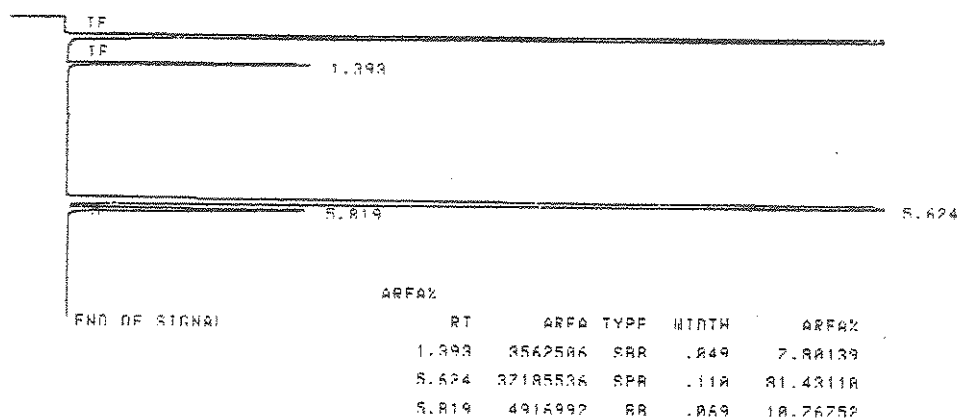


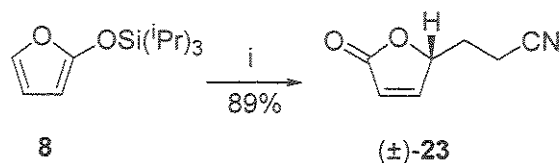
Figura 8. Análise da mistura de diastereoisômeros por cromatografia gasosa (100 °C/1 min; 10°C/min; 250°C/20 min). Mistura de 3,4-*cis*-(±)-22 e 3,4-*trans*-(±)-22 obtidos a 60 °C (proporção *trans*:*cis*= 89:11).

A configuração relativa foi determinada através da análise das constantes de acoplamento de uma fração proveniente de coluna cromatográfica contendo o diastereoisômero majoritário. O espectro de RMN de ^1H do isômero majoritário apresentou sinais em 1,33 ppm como um dubleto (*d*) com constante de acoplamento de $^3J = 7,0$ Hz referente a metila α -carbonila e em 2,39 ppm um sinal referente ao hidrogênio metínico α -carbonila como um duplo quarteto (*dq*) com constantes de acoplamento de $^3J = 10,3$ Hz referente ao acoplamento com o hidrogênio β -carbonila, o que sugere configuração *trans* entre os substituintes em C3 e C4 e uma constante de acoplamento de $^3J = 7,1$ Hz referente ao acoplamento do hidrogênio α -carbonila com a metila em C3 do sistema lactônico. A análise do espectro de IV apresentou sinais características do sistema lactônico e do grupo nitro com bandas em 1769 cm^{-1} e 1554 cm^{-1} referentes aos estiramentos $\text{C}=\text{O}$ e deformação axial $\text{N}=\text{O}$, respectivamente.

Tal resultado nos levou a investigar o efeito do substituinte na diastereosseletividade durante a adição-1,4 de nitro compostos frente a γ -butirolactonas α,β -insaturadas com diferentes padrões de substituição. Desta forma, efetuou-se a preparação de γ -butirolactonas 5-substituídas (a partir de 9) e 3,5-dissubstituídas (a partir de 21).

3.6. Síntese dos Sistemas γ -Butirolactônicos α,β -Insaturados

Visando a construção de uma lactona α,β -insaturada 5-substituída que contivesse um fragmento nitrogenado no sistema, investigamos a reação tipo Michael entre o sililoxifurano **8** e acrilonitrila empregando $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de Lewis (Esquema 3.20).



Reagentes e Condições: i) Acrilnitrila, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , -78°C , 2 h.

Esquema 3.20. Reação de Michael entre o sililoxidieno **8** e acrilonitrila. Síntese de $(\pm)$ -**23**.

O aduto $(\pm)$ -**23** foi obtido em 89% de rendimento, tendo sua estrutura caracterizada por RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e IV. A análise do espectro de IV sugeriu a presença do sistema lactônico pela presença de uma banda em 1747 cm^{-1} e do grupo ciano pela banda de média intensidade em 2248 cm^{-1} referente a deformação axial $\text{C}\equiv\text{N}$.

O espectro de RMN de ^1H apresentou dois conjuntos de sinais distintos referentes aos hidrogênios diastereotópicos do grupo metileno vizinho ao hidrogênio carbinólico em 1,92 ppm e 2,28 ppm, ambos como duplo duplo duplo dubletos (*dddd*). Em 2,55 ppm e 2,60 ppm observou-se os sinais referentes ao grupo metileno α -nitrila, enquanto que em 5,18 ppm observou-se o sinal referente ao hidrogênio carbinólico e em 6,22 ppm e 7,53 ppm os hidrogênios vinílicos do sistema lactônico α,β -insaturado. O sinal em 6,22 ppm referente ao hidrogênio vinílico α -carbonila apresentou-se como um duplo dubleto (*dd*) com constantes de acoplamento da ordem de $^4J = 2,1\text{ Hz}$ e $^3J = 5,8\text{ Hz}$, sendo o mesmo observado para o sinal referente ao hidrogênio vinílico β -carbonila em 7,53 ppm com constantes de acoplamento na ordem de $^4J = 1,5\text{ Hz}$ e $^3J = 5,8\text{ Hz}$. A análise do espectro de RMN de ^{13}C mostrou os sinais referentes aos carbonos vinílicos em 118,4 ppm e 122,6 ppm, ao carbono carbonílico em 171,9 ppm e ao carbono *sp* pertencente a nitrila em 154,6 ppm.

De posse das lactonas α,β -insaturadas 5-substituídas ($\pm$)-**7** e ($\pm$)-**23** (Figura 9) iniciamos a preparação dos sistemas lactônicos 3,5-dissubstituídos, utilizando como material de partida a lactona 3-metil-2(5*H*)-furanona (**21**).

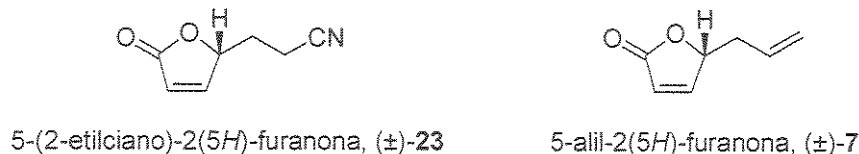
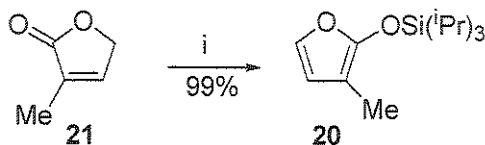


Figura 9. Sistemas lactônicos α,β -insaturados 5-susbtituídos ($\pm$)-**7** e ($\pm$)-**23**.

Para a construção das lactonas 3,5-dissubstituídas efetuou-se a conversão da lactona 3-substituída **21** no seu respectivo sililoxifurano **20**, conforme metodologia descrita na literatura⁵⁷ através da reação entre 3-metil-2(5*H*)-furanona (**21**) e TIPSOTf na presença de trietilamina como base (Esquema 3.21) obtendo-se **20** em 99% de rendimento.

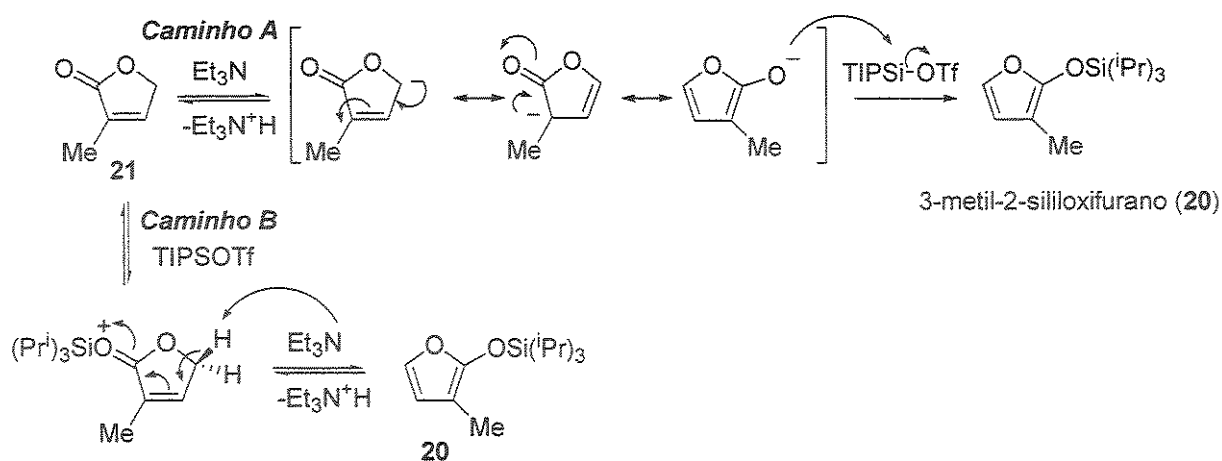


Reagentes e Condições: i) TIPSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, ta, 1,5 h.

Esquema 3.21. Obtenção do sililoxidieno 3-metil substituído **20**.

O mecanismo para a obtenção do fragmento 3-metil-2-triisopropilsililoxifurano (**20**) é proposto no Esquema 3.22. Enquanto o *caminho A* seria proveniente da desprotonação de um hidrogênio carbinólico contido no sistema γ -butirolactônico, relativamente pouco ácido empregando-se como base Et₃N; o *caminho B* sugere o ataque do átomo de silício ao oxigênio carbonílico aumentando a acidez dos hidrogênios carbinólicos. Portanto, o *caminho B* deve ser mais favorecido devido ao caráter oxofílico de compostos de silício.

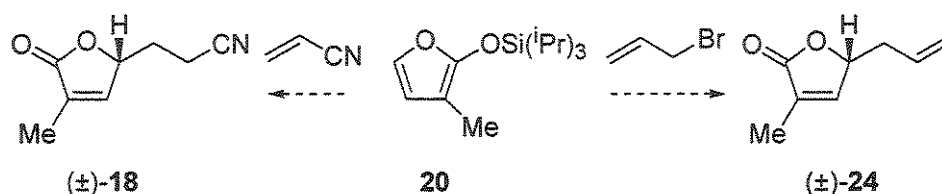
⁵⁷ [a] Martin, S. F.; Barr, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3299; [b] Martin, S. F.; Barr, K. J.; Smith, D. W.; Bur, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6990.



Esquema 3.22. Mecanismos propostos para a obtenção de 20.

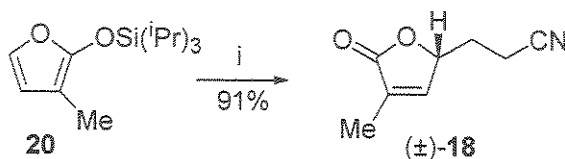
A análise do espectro de RMN de ^1H para o composto **20** apresentou os sinais referentes aos hidrogênios metílicos do grupo de proteção (*TIPS*) em 1,10 ppm (integração 18H) e em 1,23 ppm para os hidrogênios metínicos (integração 3H). Em 1,84 ppm observou-se o sinal referente a metila na posição 3 e em 6,08 ppm e 6,72 ppm os sinais referentes aos hidrogênios vinílicos, ambos como dubletos (*d*), com constantes de acoplamento na ordem de $^3J = 2,2$ Hz. A análise do espectro de IV mostrou o desaparecimento da banda característica do sistema carbonílico α,β -insaturado e o aparecimento de uma banda intensa em 1653 cm^{-1} referente ao dieno.

O dieno 3-substituído **20** foi submetido separadamente a reações frente a acrilonitrila e brometo de alila visando a síntese das lactonas α,β -insaturadas 3,5-disubstituídas (Esquema 3.23).



Esquema 3.23. Proposta para a síntese das lactonas 3,5-disubstituídas (±)-18 e (±)-24.

A γ -butirolactona α,β -insaturada 3,5-dissubstituída ($\pm$)-**18** foi obtida através da reação entre o sililoxifurano **20** e acrilonitrila, como aceptor de Michael na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de Lewis, de forma análoga a metodologia descrita para a preparação de ($\pm$)-**23**, em 91% de rendimento (Esquema 3.24).



Reagentes e Condições: i) Acrilonitrila, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , -78°C à ta, 1 h.

Esquema 3.24. Síntese da lactona 3,5-dissubstituída ($\pm$)-**18**.

A caracterização da γ -butirolactona α,β -insaturada ($\pm$)-**18** foi efetuada através da análise dos dados de RMN de ^1H que mostrou sinais em 1,80-1,92 ppm e em 2,16-2,27 ppm referentes aos hidrogênios diastereotópicos do grupo metileno vizinho ao hidrogênio carbinólico. Os hidrogênios referentes a metila apresentaram deslocamento químico em 1,95 ppm como um duplo dubleto (*dd*) com constantes de acoplamentos na ordem de $^4J = 1,5$ Hz e $^5J = 1,8$ Hz, referentes aos acoplamentos com o hidrogênio vinílico β -carbonila e com o hidrogênio carbinólico, respectivamente. Acoplamentos entre átomos de hidrogênios distantes a 5 ligações são pouco usuais. A ocorrência deste tipo de efeito deve-se possivelmente ao hidrogênio carbinólico estar coplanar ao sistema π (π) da γ -butirolactona α,β -insaturada ($\pm$)-**18**. A correlação entre os átomos de hidrogênio foi confirmada após a utilização de técnica de dupla irradiação que foi aplicada também para os sinais em 5,01 ppm e 7,06 ppm referentes aos hidrogênios carbinólico e vinílico, respectivamente.

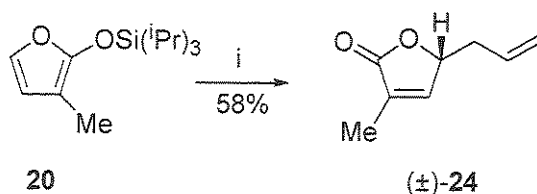
O sinal em 5,01 ppm apresentou-se como um duplo duplo duplo quarteto (*dddq*) com constantes de acoplamento na ordem de $^3J = 1,5$ Hz, $^4J = 1,8$ Hz, $^3J = 6,4$ Hz e $^3J = 6,4$ Hz, enquanto que o sinal em 7,06 ppm referente ao hidrogênio vinílico apresentou-se como um duplo quarteto (*dq*) com constantes de acoplamento de $^3J = 1,5$ Hz e $^4J = 1,8$ Hz.

O espectro de IV de ($\pm$)-**18** mostrou bandas em 2248 cm^{-1} característica de grupos ciano; em 1753 cm^{-1} referente a ligação $\text{C}=\text{O}$ e em 1658 cm^{-1} referente a dupla ligação conjugada.

Para a síntese da lactona 5-alil substituída ($\pm$)-**7** havíamos empregado como condições reacionais, *t*-BuLi/TMEDA/brometo de alila seguido de hidrólise conforme Esquema 3.4.

Nesta etapa, visando sintetizar a lactona 3,5-dissubstituída ($\pm$)-**24** optou-se por investigar uma nova abordagem descrita na literatura^{20,27,58} para a alquilação de sililoxidienos, na qual consiste no uso de trifluoracetato de prata ($\text{F}_3\text{CCO}_2\text{Ag}$), um ácido de Lewis branco com alta afinidade por haletos alifáticos.

Para tanto, preparou-se o sal de prata (trifluoracetato de prata) através da reação entre óxido de prata (Ag_2O) e ácido trifluoracético, conforme metodologia descrita na literatura,⁵⁹ em 86% de rendimento. Ao sal de prata adicionou-se o 3-metil sililoxifurano **20**, seguido da adição de brometo de alila, obtendo-se o produto de alquilação na posição 5 (Esquema 3.25) em menor rendimento (58%) quando comparado com a metodologia tradicional no qual obteve-se 76% de rendimento para duas etapas (alquilação/hidrólise).



Reagentes e Condições: i) $\text{F}_3\text{CCO}_2\text{Ag}$, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, então brometo de alila $-78\text{ }^\circ\text{C}$ à ta, 30 min.

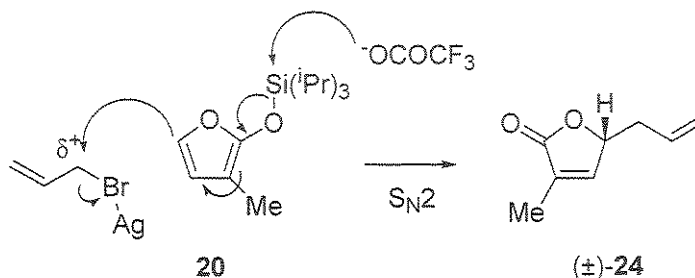
Esquema 3.25. Síntese da lactona 3-substituída ($\pm$)-**24**.

De acordo com Jefford e col., o mecanismo proposto para a reação de alquilação do sililoxidieno **20** mediada por trifluoracetato de prata, conforme demonstrado abaixo, é do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ (Esquema 3.26) visto que, para haletos de prenila a literatura⁵⁸ relata a

⁵⁸ [a] Jefford, C. W.; Sledeski, A. W.; Boukouvalas, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 364; [b] Jefford, C. W.; Sledeski, A. W.; Boukouvalas, J. *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 1362; [c] Jefford, C. W.; Sledeski, A. W.; Lelandais, P.; Boukouvalas, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1855.

⁵⁹ Haszeldine, R. N. *J. Chem. Soc.* **1951**, 584.

manutenção da regioquímica do sistema eletrofílico durante o ataque da espécie nucleofílica. Efetuando-se uma análise mais atenta da proposta mecanística efetuada por Jefford e col. para a obtenção do sililoxifurano ($\pm$)-**24** frente a sais de prata, deve-se considerar a possibilidade de que um mecanismo tipo S_N1 possa estar operando durante a etapa de alquilação, visto que sais de prata favorecem a formação de cátions alílicos.



Esquema 3.26. Mecanismo proposto por Jefford e col. para a alquilação de sililoxidienos. Síntese de ($\pm$)-**24**.

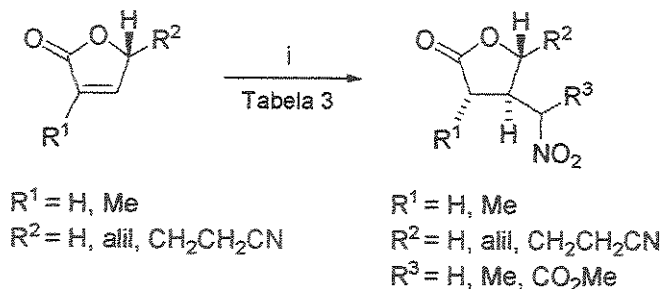
A lactona α,β -insaturada 3,5-dissubstituída ($\pm$)-**24** foi caracterizada por RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e IV. O espectro de RMN de ^1H de ($\pm$)-**24** apresentou semelhança com o espectro de RMN de ^1H da lactona 5-(2-etilciano) substituída ($\pm$)-**18** para os hidrogênios do grupo metílico (1,93 ppm, como um tripleto aparente), carbinólico (4,93 ppm) e vinílico (7,06 ppm), na região que compreende os sinais entre 2,38-2,55 ppm observou-se os hidrogênios metilênicos em carbono sp^3 , na região de 5,15-5,22 observou-se os hidrogênios da dupla ligação terminal e em 5,76 ppm observou-se o sinal referente ao hidrogênio metínico. O espectro de RMN de ^{13}C apresentou sinais em 119,2 ppm e 130,4 ppm referentes aos carbonos sp^2 da dupla ligação terminal.

O espectro de IV mostrou bandas em 1757 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$) e em 1649 cm^{-1} referente ao sistema insaturado $\text{C}=\text{C}$.

Após termos obtido os sistemas lactônicos com diferentes padrões de substituição iniciou-se os estudos avaliando o efeito do substituinte na adição diastereosseletiva de nitro compostos.

3.7. Efeito do Substituinte na Adição Diastereosseletiva de Nitrocompostos a γ -Butirolactonas⁶⁰

O efeito do substituinte na adição diastereosseletiva de nitrocompostos a γ -butirolactonas 3- e 5-monossustituídos e 3,5-dissustituídos (Esquema 3.27) é apresentando na Tabela 3.



Esquema 3.27.

Tabela 3. Dados de diastereosseletividade para a adição de nitro alcanos a sistemas γ -butirolactônicos substituídos.

Entrada	Lactona	R ¹	R ²	R ³	Aduto	Rdto.(%)	3,4- <i>trans:cis</i>	4,5- <i>trans:cis</i>
1	21	CH ₃	H	H	22 ^A	34	81:19	-
2	21	CH ₃	H	H	22 ^B	75	89:11	-
3	21	CH ₃	H	CH ₃	25 ^A	78	100:0 ^C	-
4	7	H	CH ₂ CH=CH ₂	H	26 ^D	61	-	98:2
5	23	H	CH ₂ CH ₂ CN	H	27 ^E	68	-	100:0
6	24	CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	H	28 ^F	88	100:0	100:0
7	18	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CN	H	29 ^D	93	100:0	100:0

Condições: ^[A] 24 h, ta; ^[B] 24 h, 60 °C; ^[C] obtido como uma mistura equimolar de epímeros na posição α -nitro; ^[D] 1 h, ta; ^[E] 2 h, ta; ^[F] 4 h, ta.

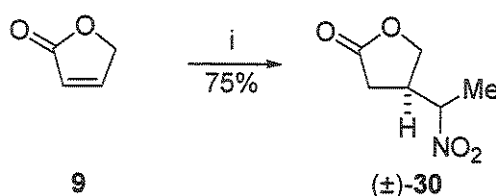
Os dados de diastereosseletividade apresentados nas entradas 1 e 2, os quais sofreram influência da temperatura, já foram discutidos anteriormente.

O estudo da diastereosseletividade foi estendido com a formação de um estereocentro fora do anel lactônico. Ao efetuarmos a reação entre nitroetano e a lactona 3-metil substituída 21 obteve-se o produto de adição-1,4 ($\pm$)-25 em 78% de rendimento como

⁶⁰ Nota do autor: Durante o estudo visando avaliar o efeito do substituinte na adição diastereosseletiva de nitrocompostos a γ -butirolactonas, optamos por empregar a numeração sugerida pela IUPAC para sistemas γ -butirolactônicos.

uma mistura de diastereoisômeros com configuração 3,4-*trans* (entrada 3, Tabela 3). Análise do espectro de RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C para ($\pm$)-**25** mostrou-se com sinais duplicados devido a uma mistura equimolar de estereoisômeros no centro metínico α -nitro. Análise do espectro de IV mostrou bandas em 1774 cm^{-1} e em 1554 cm^{-1} referentes aos sistemas carbonílico e nitro, respectivamente. Análise do espectro de RMN de ^1H para um dos diastereoisômeros obtidos após separação cromatográfica mostrou sinais em 1,27 ppm referente a metila do sistema lactônico como um dubleto $^3J = 7,3\text{ Hz}$ e em 1,66 ppm o dubleto referente a metila β -nitro como um dubleto com constante de acoplamento de $^3J = 6,6\text{ Hz}$. Em 2,77 ppm observou-se o sinal referente ao hidrogênio metínico α -carbonila como um duplo quarteto (*dq*) com constantes de acoplamento de $^3J = 5,8\text{ Hz}$ e $^3J = 7,5\text{ Hz}$. Os sinais referentes aos hidrogênios carbinólicos diastereotópicos apareceram em 4,17 ppm ($^3J = 9,2\text{ Hz}$ e $^2J = 9,5\text{ Hz}$) e 4,35 ppm ($^3J = 7,3\text{ Hz}$ e $^2J = 9,5\text{ Hz}$) ambos como duplo dubletos (*dd*); em 4,59 ppm observou-se o sinal referente ao hidrogênio α -nitro como um duplo quarteto (*dq*) com $^3J = 6,6\text{ Hz}$ e $^3J = 10,3\text{ Hz}$.

A mistura de epímeros na posição α -nitro foi também observada na reação entre a lactona não-substituída **9** e nitroetano fornecendo a nitro lactona **30** em 75% de rendimento como uma mistura equimolar de epímeros (Esquema 3.28) o que comprova que a mistura de isômeros é decorrente da ausência de controle no centro estereogênico α -nitro durante a adição-1,4.



Reagentes e Condições: i) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NO}_2$, DBU (0,1 equiv.), ta, 24 h.

Esquema 3.28.

Quando efetuou-se a reação entre nitrometano e 5-alil-2(5*H*)-furanona ($\pm$)-**7**, obteve-se o produto de adição ($\pm$)-**26** em 61% de rendimento total e em 96% de excesso diastereoisomérico a favor do estereoisômero *trans* (entrada 4, Tabela 3).

A literatura^{33c} relata a adição quase que exclusiva de nucleófilos, *trans* a grupamentos α - ao sistema aceptor (cetona de 5 e 6 membros), o que também foi

observado quando obteve-se o aduto ($\pm$)-27 em 68% de rendimento, não detectando-se a presença do diastereoisômero 4,5-*cis* (entrada 5, Tabela 3). A análise do espectro de nOe diferencial do aduto ($\pm$)-27 mostrou um incremento na ordem de 0,3% em H4 quando irradiado em H5 (Figura 10) e um incremento de 1,0% nos hidrogênios metilênicos α -nitro, o que sugere configuração *trans* entre H4-H5.

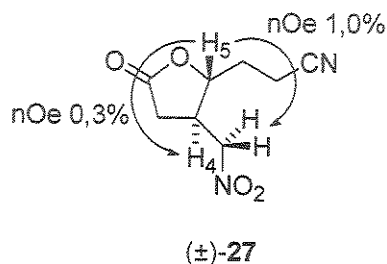


Figura 10. Dados de nOe para o aduto ($\pm$)-27.

Até o presente momento, a avaliação da diastereosseletividade foi executada em sistemas lactônicos 3- ou 5-monosubstituídos. Desta forma, estudou-se a adição de nitrometano em sistemas γ -butirolactônicos que apresentassem substituintes nas posições 3 e 5.

Para tanto, efetuou-se a adição de nitrometano à lactona ($\pm$)-24 obtendo-se o aduto ($\pm$)-28 em 88% de rendimento (entrada 6, Tabela 3). A análise do espectro de RMN de ^1H mostrou em 4,29 ppm o sinal referente ao hidrogênio carbinólico como um duplo duplo dubleto (*ddd*) com constantes de acoplamento na ordem de $^3J = 4,9$ Hz, $^3J = 6,1$ Hz e $^3J = 8,3$ Hz. A análise do espectro de nOe diferencial do aduto ($\pm$)-28 mostrou um incremento na ordem de 1,0% nos hidrogênios α -nitro, o que sugere configuração *trans* entre H4-H5 e um incremento de 0,4% na metila α -carbonila em H4 quando irradiado em H5 (Figura 11). A literatura relata^{61,62,63} incrementos da ordem de 2% entre H5-Me e de 3-9% entre H5-H3 quando os mesmos apresentam-se em uma relação *cis*. A medida dos valores de nOe para os hidrogênios H3 e H4 no aduto ($\pm$)-28 não foi possível devido os sinais apresentarem-se sobrepostos.

⁶¹ Drioli, S.; Forzato, C.; Nitti, P.; Pitacco, G.; Valentin, E. *Tetrahedron: Asymmetry* 2000, 11, 1353.

⁶² Costa, P. R. R.; Patrocínio, V. L.; Monteiro, M. D.; Anholetto, A. L.; Dias, A. G.; Costa, J. S. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 4002.

⁶³ Duhamel, L.; Plé, G.; Bayati, Y. -A.; Gralak, J.; Jacob, M.; Fernandez, A. -M. *Synlett* 1995, 431.

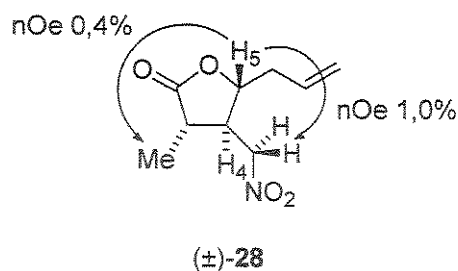


Figura 11. Dados de nOe para o aduto (±)-28.

Quando efetuou-se a reação entre a lactona α,β -insaturada 3,5-dissubstituída (±)-18 e nitrometano obteve-se o aduto (±)-29 em 93% de rendimento. A análise do espectro de IV do aduto (±)-29 mostrou a banda referente ao sistema lactônico saturado em 1767 cm^{-1} e as bandas pertencentes aos grupos ciano e nitro em 2250 cm^{-1} e 1553 cm^{-1} , respectivamente. O espectro de RMN de ^1H forneceu sinais sobrepostos para os hidrogênios H3 e H4, o que impossibilitou a atribuição da configuração relativa H3-H4. O sinal referente ao hidrogênio H5 em 4,35 ppm apresentou-se como um duplo duplo dubleto (*ddd*) com constantes de acoplamento da ordem de $^3J = 2,6\text{ Hz}$, $^3J = 8,4\text{ Hz}$ e $^3J = 10,3\text{ Hz}$. Devido a pouca informação obtida quanto a configuração relativa entre os hidrogênios H3, H4 e H5 efetuou-se um experimento de nOe diferencial que mostrou um incremento de 1,0% nos hidrogênios metilênicos α -nitro quando irradiou-se em H5, e um incremento de 0,4% na metila α -carbonila quando irradiou-se os hidrogênios do grupo CH_2NO_2 (Figura 12). A irradiação em H5 não mostrou nenhum incremento no sinal referente a metila em C10. Tais resultados sugerem a configuração 3,4-*trans*,4,5-*trans* já observada para o aduto (±)-28.

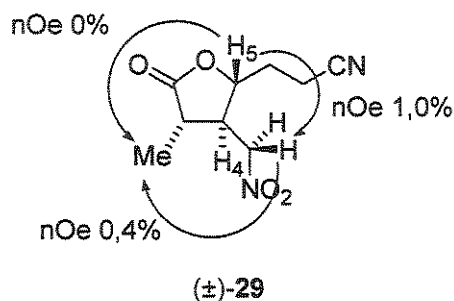


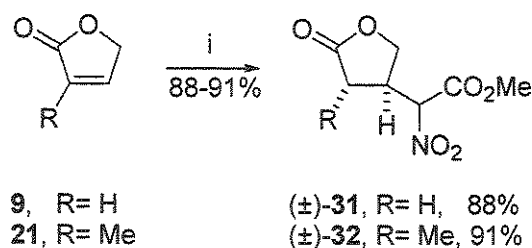
Figura 12. Dados de nOe para o aduto (±)-29.

De uma forma geral, a configuração 4,5-*trans* é dependente da influência do grupo em C5 e a configuração 3,4-*trans* é dependente da etapa de reprotonação diastereosseletiva.

A adição de nitro compostos a sistemas γ -butirolactônicos α,β -insaturados foi estendida à adição de α -nitro ésteres visando a obtenção de nitro lactonas polifuncionalizadas, podendo serem consideradas como precursores sintéticos de análogos do ácido γ -aminobutírico (GABA), um neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central (SNC).⁶⁴

A obtenção do α -nitro metil éster foi efetuada utilizando protocolo de Steinkopf⁶⁵ que consiste na reação de auto-condensação do nitrometano, hidrólise do sal formado em condições fortemente ácidas e posterior esterificação (para preparação ver apêndice 6.3.4).

Quando efetuou-se a reação entre o α -nitro éster e a lactona **9** obteve-se o respectivo aduto ($\pm$)-**31** em 88% de rendimento como uma mistura de epímeros no centro estereogênico α -nitro. O aduto ($\pm$)-**32** foi obtido de forma análoga em 91% de rendimento através da reação entre a lactona **21** e nitro acetato de metila com total diastereosseletividade 3,4-*trans* (Esquema 3.29).



Reagentes e Condições: i) $\text{NO}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, DBU (0,1 equiv.):
 ($\pm$)-**31** R=H, ta, 12 h, 88%; ($\pm$)-**32** R=Me, THF, 60 °C, 12 h, 91% (*trans*:*cis*= 100:0).

Esquema 3.29. Adição de α -nitro éster a sistemas γ -butirolactônicos α,β -insaturados

Até o presente momento, a configuração relativa 3,4-*trans*-4,5-*trans* dos nitro adutos por nós obtidos havia sido inferida em função de alguns relatos contidos na

⁶⁴ Bowery, N. G. Em: "GABA Receptors in Mammalian Function", Bowery, N. G., Bittiger, H., Olpe, H. R., Eds. John Wiley & Sons: Chichester, 1990.

⁶⁵ [a] Steinkopf, B. *Ber.* 1909, 42, 2026; [b] Steinkopf, B. *Ber.* 1909, 42, 3925; [c] Zen, S.; Koyama, M.; Koto, S. *Org. Synth.* 1976, 55, 77.

literatura^{33c,61-63} para sistemas análogos e de dados de nOe obtidos para os isômeros majoritários visto que, para alguns dos compostos os sinais relevantes no espectro de RMN de ^1H apresentavam-se sobrepostos, impedindo desta forma, a medida das constantes de acoplamento.

Costa e col.^{41b,62} relataram que nitro lactonas 4,5-disubstituídas com configuração 4,5-*cis* apresentam constantes de acoplamento entre estes hidrogênios na magnitude de $^3J = 7,5$ Hz e valores de incremento de nOe da ordem de 3% como observado para o composto (+)-33 (Figura 13).

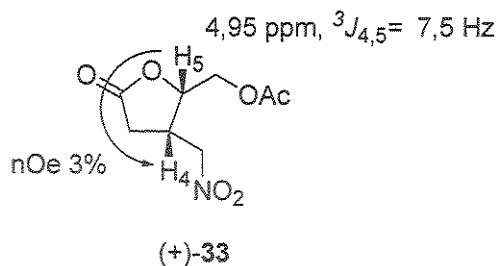


Figura 13. Dados de RMN de ^1H para nitro lactona 4,5-*cis*-disubstituída (+)-33.^{41b,62}

A fim de comprovarmos de forma inequívoca a estereoquímica relativa entre os substituintes das posições C4-C5 contidas nos nitro adutos já obtidos, efetuamos um estudo através da adição estereosseletiva de nitrometano à (+)-5-hidroximetil- γ -butirolactona visando obtermos o respectivo aduto com configuração *trans* em C4-C5, para posterior comparação com os dados reportados na literatura.^{41b}

3.8. Estudos visando a determinação da configuração relativa 4,5-*trans*

3.8.1. Síntese do sistema γ -butirolactônico quiral (-)-38.

Substratos quirais podem ser obtidos através de metodologias de resolução de racematos, uso de catalisadores quirais frente a sistemas aquirais, biotransformações ou manipulação de *synthons* (abundantes e de baixo custo) que apresentem centros estereogênicos residentes.

A literatura⁶⁶ relata diversos métodos para a obtenção de sistemas lactônicos α,β -insaturados a partir do (*R*)-(2,3)-*O*-isopropilideno-D-gliceraldeído (+)-**36**, sendo sua preparação primeiramente reportada por Baer e Fischer⁶⁷, em 1939, através da clivagem oxidativa do bis-acetonídeo **35** derivado do D-(-)-manitol, (-)-**34**, um composto natural poliidroxilado com eixo de simetria C_2 .

Dentre as metodologias empregadas para a síntese do sistema γ -butirolactônico α,β -insaturado de nosso interesse, elegemos a rota sintética empregada por Mann e col.⁶⁶ na obtenção do sistema lactônico quiral.

A obtenção do sistema lactônico (-)-**38** consistiu na proteção do D-manitol na forma de seu respectivo bis-acetonídeo **35** em 63% de rendimento através da reação com 2,2-dimetoxipropano empregando-se catálise ácida (*p*-TsOH) (Esquema 3.30).⁶⁸ Clivagem oxidativa de **35** empregando o sistema $\text{NaIO}_4/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ ⁶⁹ forneceu quantitativamente (+)-**36** o qual foi submetido sem purificação prévia à reação de Wittig empregando um ílideo de fósforo estabilizado [etoxicarbonilmetileno(trifenil)fosforana] em solvente polar (metanol) obtendo-se o sistema α,β -insaturado acíclico (+)-**37** em 95% de rendimento de uma mistura 9:1 a favor do estereoisômero *Z* (86% de rendimento do estereoisômero *Z*).^{66e,70} A forte preferência para a formação de (+)-**37** está embasada na utilização de solventes polares (MeOH) que facilitam a estabilização dos intermediários carregados envolvidos na reação de Wittig, favorecendo o deslocamento do equilíbrio da reação durante o processo de formação da betaína intermediária além da estabilização da fosforana com carga parcial positiva pelo grupo oxigenado na posição β - ao carbono carbonílico do sistema aceptor para a formação de uma betaína *anti* levando a formação preferencial da enona *Z*.⁷¹

Hidrólise⁷² da enona (+)-**37** empregando uma solução de HCl 10% (v/v) em metanol levou a formação *in situ* do produto de ciclização/lactonização intramolecular

⁶⁶ [a] Hanessian, S.; Murray, P. J.; Sahoo, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5627; [b] Takano, S.; Kurotaki, A.; Takahashi, M.; Ogasawara, K. *Synthesis* **1986**, 403; [c] Hanessian, S.; Murray, P. J. *Tetrahedron* **1987**, 43, 5055; [d] Häfele, B.; Jäger, V. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 85; [e] Mann, J.; Partlett, N. K.; Thomas, A. J. *Chem. Res. (S)* **1987**, 369; [f] Fazio, F.; Schneider, M. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1869.

⁶⁷ [a] Baer, E.; Fischer, H. O. L. *J. Biol. Chem.* **1939**, 128, 463; [b] Baer, E. *Biochem. Prep.* **1952**, 2, 31.

⁶⁸ Debost, J. -L.; Gelas, J.; Horton, D. J. *Org. Chem.* **1983**, 48, 1381.

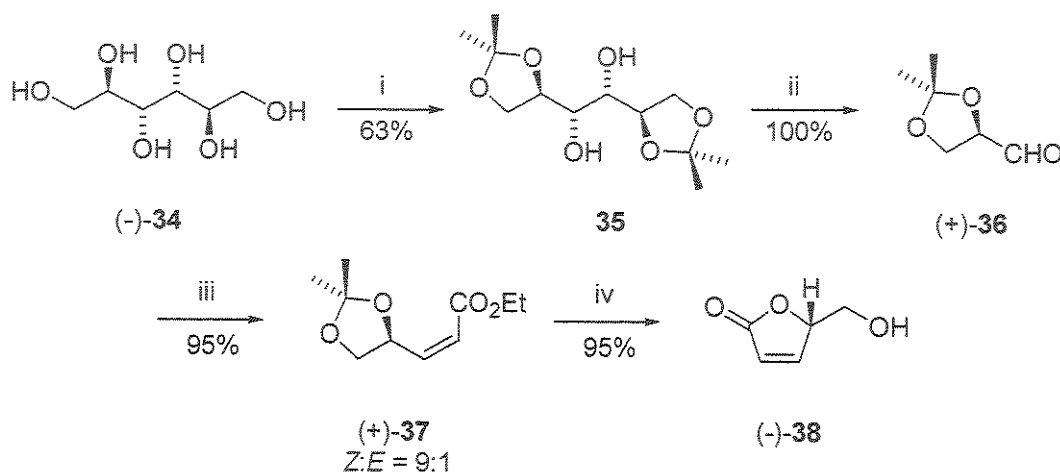
⁶⁹ Jackson, D. Y. *Synth. Comm.* **1988**, 18, 337.

⁷⁰ Mann, J.; Weymouth-Wilson, A. C. *Org. Synth.* **1998**, 75, 139.

⁷¹ Valverde, S.; Martín-Lomas, M.; Herradon, B.; García-Ochoa, S. *Tetrahedron* **1987**, 43, 1895.

⁷² Leonard, J.; Mohialdin, S.; Reed, D.; Ryan, G.; Jones, M. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 23.

(-)-**38** em 95% de rendimento, totalizando um rendimento global de 51% a partir do D-manitol [(-)-**34**] para um total de 4 etapas (Esquema 3.30).



Reagentes e Condições: i) DMP, *p*-TsOH, DMF, ta, 2 h; ii) NaIO₄, THF, H₂O, ta, 2 h; iii) Ph₃P=CHCO₂Et, MeOH, 0 °C, 1 h; iv) HCl/MeOH 10% v/v, ta, 1 h.

Esquema 3.30. Rota sintética empregada para a obtenção do sistema lactônico α,β-insaturado (-)-**38**.

Enquanto o bis-acetonídeo **35** teve sua caracterização efetuada por comparação entre o espectro de RMN de ¹H e entre o ponto de fusão do composto obtido (pf 118-120 °C), com os dados descritos na literatura⁷³ (pf 122 °C), a caracterização de (+)-**36** por RMN de ¹H e IV surpreendentemente não forneceu o sinal referente ao hidrogênio α-carbonila do sistema aldeídico conforme esperado entre 9-10 ppm da mesma forma que a análise do espectro de IV não forneceu a banda na região de 1710 cm⁻¹ a 1730 cm⁻¹ referente ao estiramento C=O. Esse comportamento foi atribuído à obtenção de (+)-**36** na forma do hidrato correspondente que foi utilizado para a obtenção do éster α,β-insaturado (+)-**37** sem qualquer caracterização ou prévia purificação.

A análise do espectro de IV de (+)-**37** mostrou bandas características em 1721 cm⁻¹ e em 1649 cm⁻¹ referentes ao sistema carbonílico e à dupla ligação conjugada, respectivamente. A análise do espectro de RMN de ¹H da enona majoritária (+)-**37** forneceu sinais referentes aos hidrogênios vinílicos em 5,85 ppm como um duplo dubleto

⁷³ Baer, E. J. *Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 338.

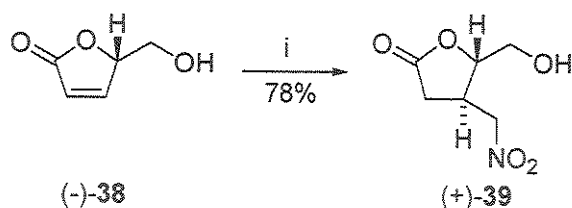
(*dd*) com constantes de acoplamento de $^4J = 1,7$ Hz e $^3J = 11,6$ Hz e, em 6,36 ppm um duplo dubleto (*dd*) com constantes de acoplamento na ordem de $^3J = 6,6$ Hz e $^3J = 11,6$ Hz, enquanto a análise do espectro de RMN de ^1H da enona minoritária forneceu para os hidrogênios vinílicos sinais em 6,05 ppm e 6,88 ppm com constantes de acoplamento de $^4J = 2,0$ Hz e $^3J = 16,0$ Hz para o sinal em 6,05 ppm e constantes da ordem de $^3J = 5,0$ Hz e $^3J = 16,0$ Hz para o sinal em 6,88 ppm.

Comparação dos dados espectroscópicos por nós obtidos para o éster α,β -insaturado majoritário e para o éster α,β -insaturado minoritário com os dados descritos na literatura^{66b} pôde-se confirmar que o éster α,β -insaturado com geometria *Z*, (+)-**37** era a enona majoritária obtida através da reação de Wittig empregando uma fosforana estabilizada em meio polar.

A lactona (-)-**38** foi caracterizada através da comparação entre os espectros de IV e de RMN de ^1H do composto por nós obtidos com os dados descritos na literatura^{66e,70}, com os quais apresentou boa concordância. O espectro de IV de (-)-**38** mostrou bandas características em 3411 cm^{-1} referente ao estiramento *O-H* e em 1759 cm^{-1} referente ao estiramento do sistema *C=O* do sistema lactônico com sua respectiva banda complementar em 1738 cm^{-1} referente a sistemas α,β -insaturados não substituídos na posição α -carbonila. O espectro de RMN de ^1H apresentou sinais em 3,78-3,82 ppm e entre 4,00-4,03 ppm referente aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos na posição α -oxigênio. Em 5,17 ppm observou-se o sinal do hidrogênio carbinólico do sistema lactônico como um duplo duplo dubleto (*ddd*) com constantes de acoplamento da ordem de $^3J = 1,7$ Hz, $^3J = 3,6$ Hz e $^3J = 6,8$ Hz; em 6,21 ppm e 7,50 ppm observou-se os sinais referentes aos hidrogênios do sistema insaturado com constantes de acoplamento de $^4J = 2,0$ Hz e $^3J = 5,8$ Hz para o hidrogênio na posição α - e constantes de acoplamento na ordem de $^3J = 1,6$ Hz e $^3J = 5,7$ Hz para o hidrogênio da posição β -carbonila.

3.8.2. Preparação da (+)-(4*R*,5*S*)-4-nitrometil-5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona - (+)-39.

Obtido o sistema lactônico (-)-38 iniciamos os testes visando à formação da ligação carbono-carbono conforme metodologia por nós utilizada anteriormente. Para tanto, efetuamos a reação entre nitrometano e (-)-38 utilizando DBU catalítico como condição reacional obtendo-se o aduto de Michael (+)-39 em 78% de rendimento (Esquema 3.31).

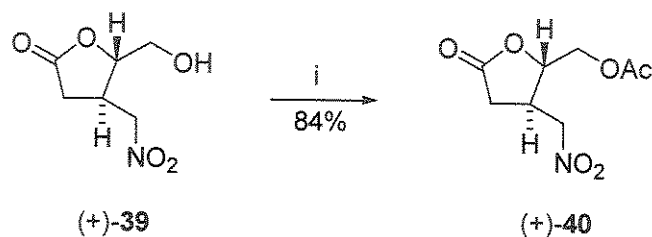


Reagentes e Condições: i) CH_3NO_2 , DBU (0,1 equiv.), ta, 4 h.

Esquema 3.31. Obtenção do aduto (+)-39.

A caracterização do aduto (+)-39 foi efetuada por RMN de ^1H utilizando-se CDCl_3 como solvente e por espectroscopia de IV. O espectro de RMN de ^1H forneceu os sinais referentes aos hidrogênios α -carbonila em 2,42 ppm e 3,01 ppm ambos como duplo dubletos (*dd*) com constantes de acoplamento de $^3J = 6,3$ Hz e $^2J = 18,1$ Hz e, $^3J = 9,8$ Hz e $^2J = 18,1$ Hz, respectivamente. Através de análise do espectro de RMN de ^1H de (+)-39 observou-se o aparecimento de um sinal referente ao hidrogênio β -lactona em 3,31-3,39 ppm juntamente com o desaparecimento dos sinais em 6,21 ppm e 7,50 ppm referentes aos hidrogênios metínicos do sistema α,β -insaturado. Observou-se também o aparecimento de sinais referentes ao metileno α -nitro em 4,51 ppm e 4,59 ppm, ambos como duplo dubletos (*dd*), com constantes de acoplamento de $^3J = 7,0$ Hz e $^2J = 13,5$ Hz e, $^3J = 7,6$ Hz e $^2J = 13,5$ Hz, respectivamente. Análise do espectro de IV forneceu as bandas em 3422 cm^{-1} referente a deformação *O-H* e uma banda em 1772 cm^{-1} referente ao estiramento C=O de sistemas lactônicos saturados. Em 1557 cm^{-1} observou-se a banda referente ao estiramento N=O do grupo nitro.

A literatura^{41b,62} relata dados de RMN de ^1H em CDCl_3 para a nitrolactona com uma relação 4,5-*cis* com o grupo hidróxi na sua forma acetilada (vide Figura 13), efetuamos a conversão do nitroaduto (+)-**39** na sua forma acetilada (+)-**40** em 84% de rendimento empregando ácido perclórico (ácido mineral, não nucleofílico) e anidrido acético como agente acilante para que pudéssemos comparar os valores das constantes de acoplamento e dados nOe entre os hidrogênios β - e γ -lactona (Esquema 3.32).



Reagentes e Condições: i) HClO_4 , Ac_2O , ta, 1 h.

Esquema 3.32. Conversão do nitroaduto (+)-**39** na sua forma acetilada (+)-**40**.

Infelizmente, a comparação entre as constantes de acoplamento entre os hidrogênios β - e γ -lactônicos utilizando a técnica de RMN de ^1H em CDCl_3 como solvente não foi possível, pois os sinais referentes aos hidrogênios metilênicos α -nitro em (+)-**40** apresentaram-se sobrepostos ao sinal referente ao hidrogênio carbinólico (γ -lactona) (Figura 14a). Isto não foi observado quando da análise do espectro de RMN de ^1H do nitroaduto (+)-**39** em CDCl_3 (Figura 14b). Desta forma visualizamos a possibilidade de comparação entre as constantes de acoplamento e/ou dados de nOe entre (+)-**39** e o nitroaduto 4,5-*cis* com o grupo $-\text{OH}$ desprotegido.

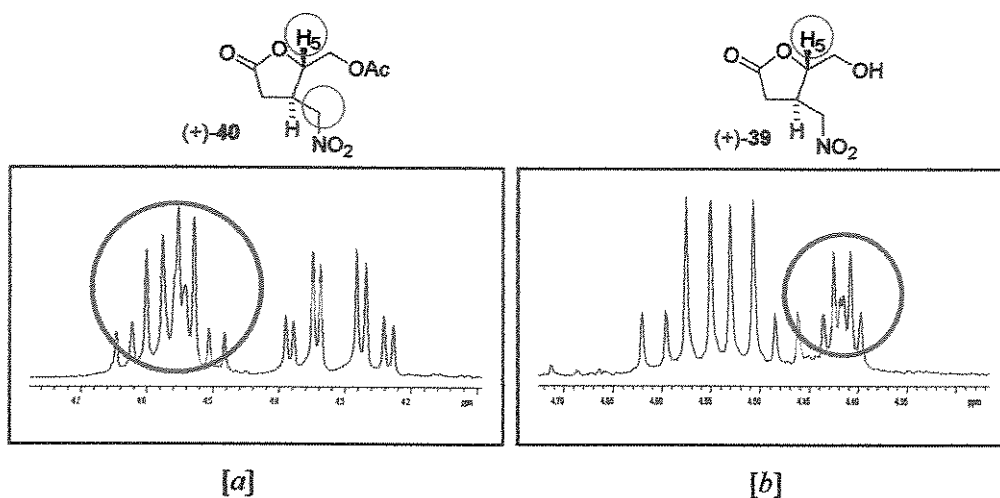
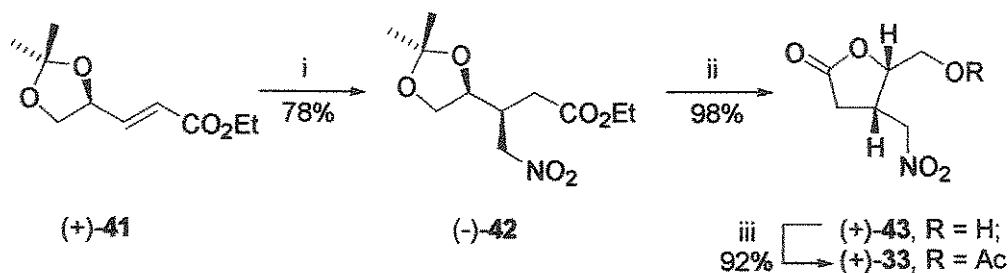


Figura 14. Expansão da região contendo o sinal referente ao hidrogênio carbinólico H5: [a] Sinal referente ao hidrogênio H5 no composto (+)-40 em CDCl₃ (4,10-4,80 ppm; RMN de ¹H à 300 MHz); [b] Sinal referente ao hidrogênio H5 no composto (+)-39 em CDCl₃ (4,30-4,75 ppm; RMN de ¹H à 300 MHz).

Como a literatura não reporta os dados de RMN de ¹H para o nitro aduto com os substituintes em uma relação 4,5-*cis* e o grupo hidroxila desprotegido efetuamos a síntese do nitro aduto com uma relação 4,5-*cis* (+)-43 (Esquema 3.33), através da adição de nitrometano à enona acíclica (+)-41 com geometria *E* – substrato obtido como produto minoritário durante a obtenção de (+)-37 – a qual forneceu o nitroaduto acíclico (-)-42 com uma relação *syn* em 78% de rendimento conforme descrito na literatura^{41b}, a fim de compararmos com os dados de RMN de ¹H por nós obtidos para o aduto (+)-39 em CDCl₃. Para comparação, o composto (+)-43 foi convertido em (+)-33 em 92% de rendimento (Esquema 3.33) através da reação com ácido perclórico e anidrido acético conforme empregado anteriormente na acetilação de (+)-39.



Reagentes e Condições: i) CH₃NO₂, DBU (0,1 equiv.), ta, 4 h;
 ii) HCl/MeOH 10% v/v, ta, 1 h; iii) HClO₄, Ac₂O, ta, 1 h.

Esquema 3.33. Etapas sintéticas empregadas para a obtenção de (+)-43.

Análise do espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do aduto (+)-43 forneceu os sinais de interesse em regiões distintas do espectro (Figura 15) possibilitando a medida das constantes de acoplamento e de valores de incremento de nOe.

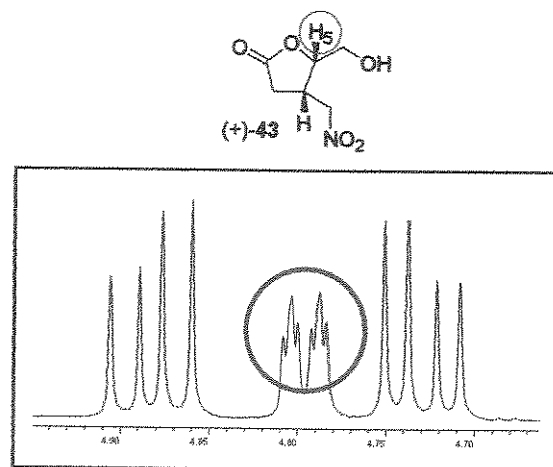


Figura 15. Expansão da região do espectro de RMN de ^1H referente ao hidrogênio carbinólico H5 no composto (+)-43 em CDCl_3 (4,68-4,94 ppm; RMN de ^1H à 500 MHz).

A comparação dos dados de RMN de ^1H em CDCl_3 bem como os valores de nOe para os adutos (+)-39 e (+)-43 são mostradas na Figura 16.

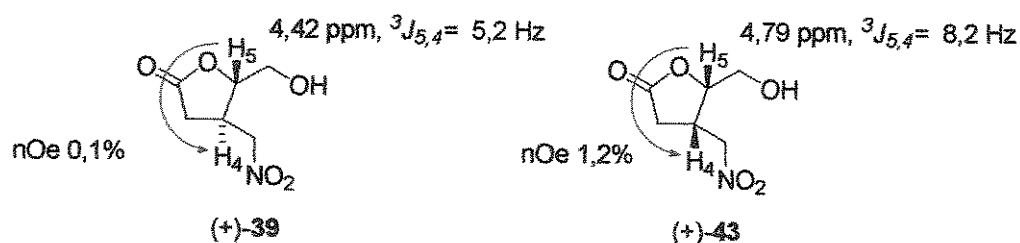
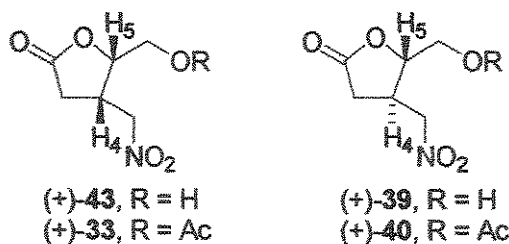


Figura 16. Dados de RMN de ^1H em CDCl_3 e nOe para os nitro adutos (+)-39 e (+)-43.

A Tabela 4 mostra uma comparação entre os dados de nOe obtidos para os nitroadutos (+)-33,39,40 e (+)-43 em CD_3CN e CDCl_3 .

Tabela 4. Valores de incremento de nOe para as irradiações em H4 e H5.



	R = H		R = Ac	
Solvente	(+)-39- <i>trans</i>	(+)-43- <i>cis</i>	(+)-33- <i>cis</i>	(+)-40- <i>trans</i>
CDCl ₃	0,1/0,2*	0,9/1,2*	1,5/1,5*	Sinais sobrepostos
CD ₃ CN	0,3/0,2*	Sinais sobrepostos	0,8/0,7*	0,1/0,1*

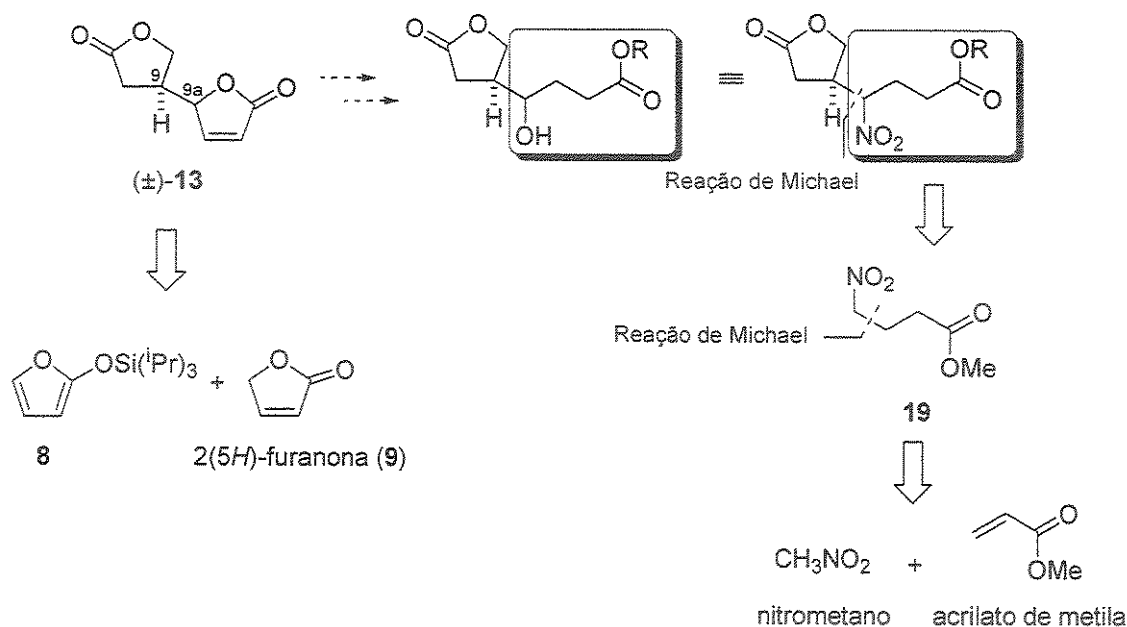
* Valores de nOe obtidos quando irradiou-se o sinal em H5 e posteriormente em H4.

Os dados obtidos confirmam a configuração relativa *trans* proposta para as nitrolactonas 4,5-dissubstituídas sintetizadas a partir de γ -butirolactonas 5-alkil substituídas de acordo com relatos descritos na literatura^{33c} para sistemas análogos. Desta forma assumimos que todas as nitrolactonas 4,5-dissubstituídas sintetizadas conforme Tabela 3 (página 39) apresentam configuração 4,5-*trans*.

A determinação da configuração relativa das nitrolactonas 3,4-dissubstituídas foi efetuada através da comparação entre as constantes de acoplamento e dados de nOe dos compostos obtidos com sistemas análogos descritos na literatura,⁷⁴ demonstrando que a formação dos estereoisômeros com configuração 3,4-*trans* são termodinamicamente favorecidos quando comparados aos análogos 3,4-*cis*.

Após termos determinado as melhores condições reacionais visando a formação da ligação C9-C9a, visualizamos a preparação de um equivalente sintético que contivesse em seu esqueleto todos os átomos de carbono (equivalente ao número de carbonos contidos no sililoxifurano 8) necessários a síntese do alcalóide parviestemoamida além de funções químicas que permitissem a interconversão nos grupos desejados, de forma análoga a proposta inicial do projeto (Esquema 3.34).

⁷⁴ Pinto, A. C.; Freitas, B. B. L.; Dias, A. G.; Pereira, V. L. P.; Tinant, B.; Declercq, J. -P.; Costa, P. R. R. *Tetrahedron: Asymmetry* 2002, 13, 1025.



Esquema 3.34. Análise retróssintética para o nitroéster 19.

A síntese de 4-nitroésteres, potenciais intermediários sintéticos na preparação de γ -aminoácidos, aminoálcoois e nitroamidas é descrita na literatura^{46b,75,76,77,78} através da reação entre nitroalcanos e ésteres acrílicos empregando catálise homogênea⁷⁵⁻⁷⁷ ou heterogênea,^{46b,78} na maioria dos casos em quantidades estequiométricas.

Neste ponto, visualizamos a possibilidade de formação de di- ou triadutos devido a acidez equivalente dos hidrogênios α -nitro.

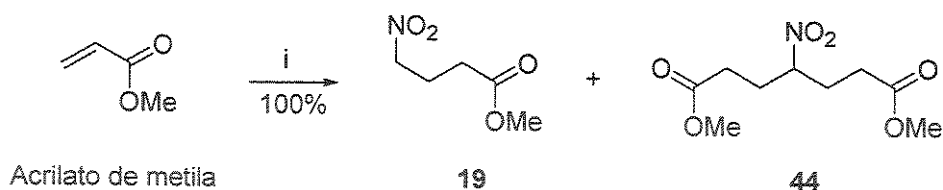
Visando minimizar a formação de produtos indesejáveis efetuamos a obtenção do 4-nitroéster 19 através da reação entre acrilato de metila e nitrometano sob condições de elevada diferença de concentração (nucleófilo/eletrofílo), empregando quantidades catalíticas de base (DBU 10 mol%), no qual obteve-se uma mistura de 3:1 dos produtos de monoadição 19 em 60% de rendimento e de di-adição 44 em 20% de rendimento (Esquema 3.35).

⁷⁵ Easton, C. J.; Xia, L.; Pitt, M. J.; Ferrante, A.; Poulos, A.; Rathjen D. A. *Synthesis* 2001, 451.

⁷⁶ Chasar, D. W. *Synthesis* 1982, 841.

⁷⁷ Ono, N.; Kamimura, A.; Kaji, A. *Synthesis* 1984, 226.

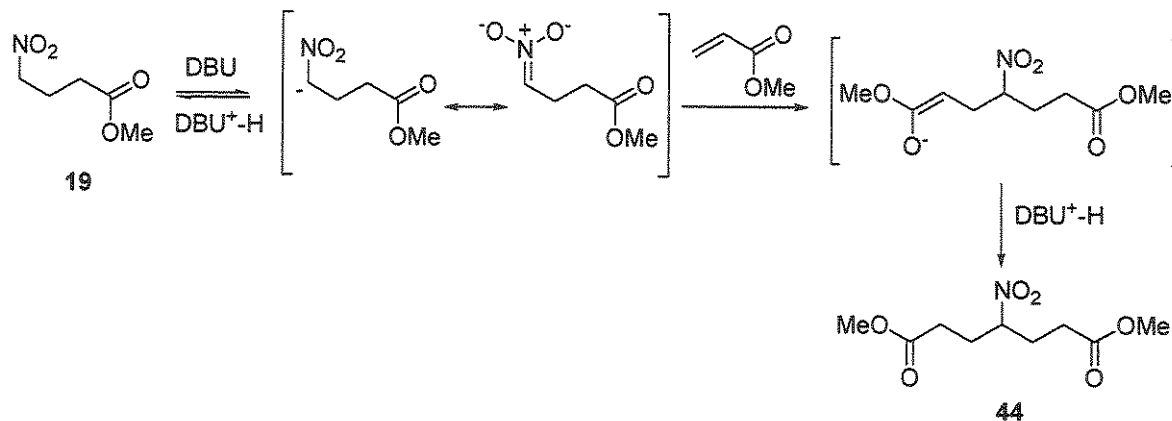
⁷⁸ Ballini, R.; Marziali, P.; Mozzicafreddo, A. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3209.



Reagentes e Condições: i) CH_3NO_2 , DBU (0,1 equiv.), 0°C à ta, 2 h (proporção **19**:**44**= 3:1).

Esquema 3.35. Síntese do monoadduto **19**.

Os adutos foram caracterizados por RMN de ^1H e IV. A análise do espectro de IV de ambos os adutos obtidos, apresentaram bandas em 1737 cm^{-1} referente a carbonila da função éster e em aproximadamente 1554 cm^{-1} referente ao grupo nitro. A análise do espectro de RMN de ^1H foi conclusiva na caracterização dos produtos de mono e diadição. O espectro do produto de monoadição **19** mostrou como sinais relevantes os hidrogênios metilênicos α -nitro em 4,49 ppm como um tripleto (*t*) com constante de acoplamento de $^3J = 6,6\text{ Hz}$ e em 3,70 ppm um singlete referente aos hidrogênios metílicos, enquanto que o espectro de RMN de ^1H do di-aduto **44** apresentou sinais em 2,07-2,48 ppm com integração para 8 hidrogênios referente aos hidrogênios metilênicos, em 3,69 ppm um sinal referente aos 6 hidrogênios dos dois grupos metílicos e em 4,65 ppm o sinal referente ao hidrogênio metínico α -nitro. O mecanismo proposto para a formação do mono aduto é análogo ao proposto para a formação do produto de adição do nitrometano ao sistema lactônico α,β -insaturado. O mecanismo proposto para a obtenção do di-aduto é descrito no Esquema 3.36.



Esquema 3.36. Mecanismo proposto para a síntese do di-aduto **44**.

3.9. Estudos visando à conversão do grupo Nitro em Cetona - Reação de Nef

A utilização do grupo nitro na formação da ligação carbono-carbono C9-C9a visando a síntese do alcalóide ($\pm$)-parviestemoamida (2) está associada a possibilidade de interconversão desta função em um grupo carbonila.

A reação de transformação do grupo nitro em carbonila foi primeiramente descrita por Nef⁷⁹ em 1894, no qual nitroalcanos primários e secundários, através de tratamento com ácidos minerais, podem ser interconvertidos em aldeídos e cetonas, respectivamente.⁷⁹

Devido a labilidade de muitos grupos funcionais, vários reagentes têm sido empregados na clivagem oxidativa do ânion nitronato, visando a obtenção do respectivo sistema carbonílico, tais como KMnO_4 ⁸⁰, O_3 ⁸¹, H_2O_2 ⁸², $\text{R}_3\text{SiCl/DBU/MCPBA}$ ⁸³, dentre outros.

Desta forma elegemos duas condições reacionais modificadas da reação de Nef: i) $\text{Et}_3\text{N/CAN}$ (aq.), condição branda empregada por Cookson e Ray⁸⁴ na conversão de uma função nitro, presente em macrolactonas de 10-16 membros, na respectiva cetona; e ii) $\text{KMnO}_4/\text{SiO}_2$ (0,2 mmol $\text{KMnO}_4/\text{g SiO}_2$), metodologia para clivagem oxidativa de nitronatos empregando KMnO_4 suportado em sílica, utilizada por Clark e col.⁸⁵ na conversão de grupos nitro contidos em sistemas acíclicos. O diaduto 44 foi utilizado como modelo para a reação de Nef frente às condições por nós empregadas para a obtenção do dimetil éster 45, derivado do ácido 4-cetopimélico, conforme representado no Esquema 3.37.

⁷⁹ Para uma revisão sobre reação de Nef ver: [a] Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1017; [b] Pinnick, H. W. *Org. React.* **1990**, 38, 655.

⁸⁰ Schechter, H.; Williams, F. T. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3699.

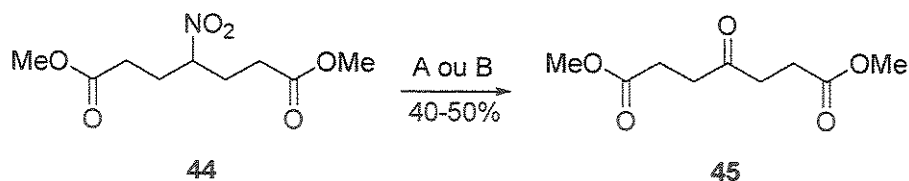
⁸¹ McMurry, J. E.; Melton, J.; Padgett, H. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 259.

⁸² Olah, G. A.; Aravanaghi, M.; Vankar, Y. D.; Prakash, G. K. S. *Synthesis* **1980**, 662.

⁸³ Aizpurua, J. M.; Oiarbide, M.; Palomo, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5361.

⁸⁴ Cookson, R. C.; Ray, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3521.

⁸⁵ [a] Clark, J. H.; Cork, D. G.; Gibbs, H. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 2253; [b] Regen, S. L.; Koteel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3837.



Reagentes e Condições: [A] i) Et_3N , CH_3CN , refluxo; ii) $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_2$ (aq.) 0,9 M, 70 °C, 24 h, 40%;
[B] i) $\text{KMnO}_4/\text{SiO}_2$ (0,2 mmol $\text{KMnO}_4/\text{g SiO}_2$), benzeno, refluxo, 5 h, 50%.

Esquema 3.37. Obtenção do sistema 1,4,7-tricarbonílico **45**.

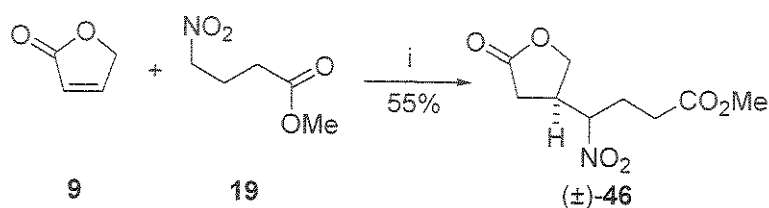
Quando efetuou-se a reação empregando $\text{Et}_3\text{N}/\text{CAN}$ (aq.), obteve-se o sistema 1,4,7-tricarbonílico **45** em 40% de rendimento. A reação mostrou-se de difícil isolamento devido a miscibilidade em água do solvente orgânico o que dificultou a extração do produto. A reação de conversão do grupo nitro em cetona empregando o sistema $\text{KMnO}_4/\text{SiO}_2$ (0,2 mmol/g), preparado conforme metodologia descrita na literatura⁸⁵, apresentou vantagens no isolamento (simples filtração) em relação ao sistema $\text{Et}_3\text{N}/\text{CAN}$ (aq.) pois, além de fornecer o produto em 50% de rendimento, a reação mostrou-se sem formação de subprodutos. Em nenhum dos casos foi observado a formação de produto de hidrólise da função éster.

A caracterização do sistema 1,4,7-tricarbonílico **45** foi efetuada por RMN de ^1H e IV onde, a análise do espectro de IV mostrou o desaparecimento da banda em 1552 cm^{-1} referente a função nitro. A banda da carbonila de cetona apresentou-se sobreposta pela banda da carbonila da função éster, em 1739 cm^{-1} . A análise do espectro de RMN de ^1H mostrou a ausência do sinal do hidrogênio metínico α -nitro em 4,65 ppm.

3.9.1. Síntese do intermediário ($\pm$)-17 - Aplicação da Reação de Nef

Otimizadas as condições reacionais para a reação entre nitrocompostos frente a lactonas α,β -insaturadas substituídas, bem como a reação de conversão do grupo nitro em sistema carbonílico (no caso cetona), iniciou-se os testes visando a síntese do intermediário ($\pm$)-17.

Para isso, efetuou-se uma reação modelo entre 2(5H)-furanona (**9**) e o nitroéster **19** a fim de avaliarmos o comportamento do nitroéster frente a um sistema lactônico equivalente ao que será empregado futuramente, obtendo-se o aduto ($\pm$)-**46** em 55% de rendimento como uma mistura 1:1 de diastereoisômeros na posição α -nitro (Esquema 3.38).

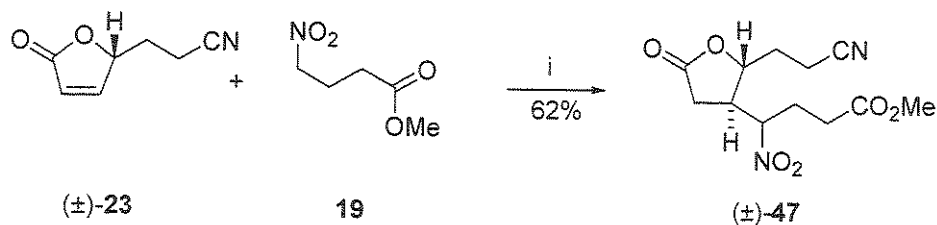


Reagentes e Condições: i) DBU (0,1 equiv.), CH₃CN, refluxo, 4 h.

Esquema 3.38. Obtenção do aduto ($\pm$)-**46**.

Nesta etapa, foi necessário efetuar a reação sob condição de refluxo em acetonitrila por 4 h, visto que a reação à temperatura ambiente não levou a formação do produto.

O mesmo foi observado quando reagiu-se a lactona 5-(2-etilciano) substituída ($\pm$)-**23** frente ao nitroéster **19** na obtenção do aduto ($\pm$)-**47** (Esquema 3.39).



Reagentes e Condições: i) DBU (0,1 equiv.), CH₃CN, refluxo, 12 h.

Esquema 3.39. Obtenção do aduto ($\pm$)-**47**.

O composto ($\pm$)-**47** teve sua estrutura comprovada através da combinação das técnicas de RMN de ¹H, RMN de ¹³C e IV. Análise do espectro de IV mostrou bandas em 2248 cm⁻¹ referente ao estiramento C $\equiv$ N, em 1760 cm⁻¹ referente ao estiramento C=O e em 1551 cm⁻¹ e 1367 cm⁻¹ referente ao grupo nitro. Análise do espectro de RMN de ¹H mostrou sinais duplicados o que dificultou a análise das constantes de acoplamento bem como a atribuição dos sinais. Análise do espectro de RMN de ¹³C em conjunto com os

espectros de Dept 90° e Dept 135° nos possibilitou atribuir de forma inequívoca todos os átomos de carbono contidos na estrutura (±)-47 como mostra a Figura 17.

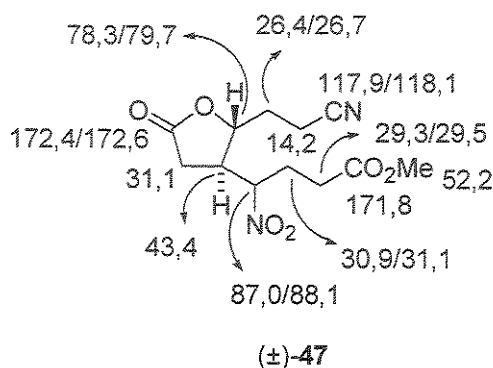
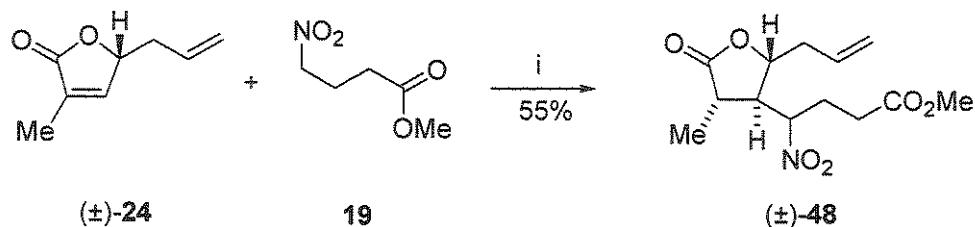


Figura 17. Dados de RMN de ¹³C (δ em ppm) para o composto (±)-47.

Estendendo-se a metodologia de adição de nitro compostos a sistemas lactônicos, efetuou-se a reação entre o nitroéster **19** e o sistema lactônico 5-alil-substituído (±)-**24**, fornecendo o aduto de Michael (±)-**48** em 55% de rendimento (Esquema 3.40).



Reagentes e Condições: i) DBU (0,1 equiv.), CH₃CN, refluxo, 18 h.

Esquema 3.40. Obtenção do aduto (±)-48.

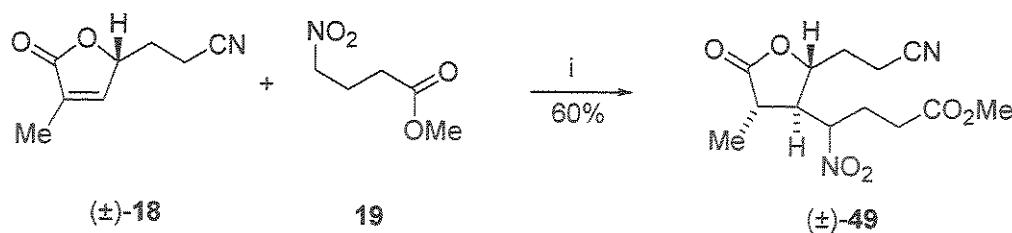
A caracterização do aduto (±)-48 por RMN de ¹H evidencia a formação de produtos diastereoisoméricos, epímeros no carbono α-nitro pela presença de dois dubletos, cada um referente a um grupo metílico α-carbonila do par diastereoisomérico.

A obtenção de (±)-48, seguida das reações de aminoboração da dupla ligação, macrolactamização, conversão do grupo nitro em cetona e posterior redução pode se tornar

uma rota alternativa na obtenção da estrutura proposta para **2**, visto que contém em sua estrutura todos os átomos de carbono necessários a síntese de $(\pm)$ -**2**.

A síntese de $(\pm)$ -**49** tem primordial importância na obtenção de $(\pm)$ -**2** por conter em sua estrutura um grupo nitrogenado que pode ser convertido em amina por redução da função ciano com H_2/PtO_2 .

Para tanto, efetuou-se a reação entre $(\pm)$ -**18** e **19** sob condição de refluxo, obtendo-se o composto $(\pm)$ -**49** em 60% de rendimento como uma mistura de diastereoisômeros na posição α -nitro (Esquema 3.41).



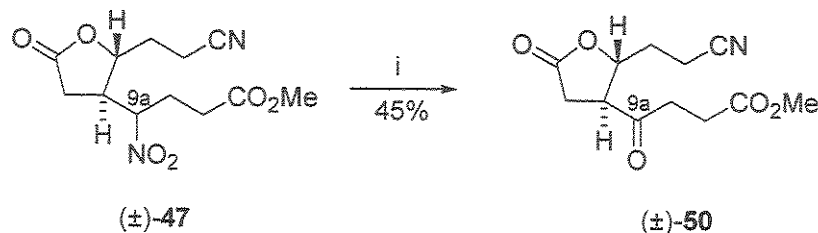
Reagentes e Condições: i) DBU (0,1 equiv.), CH_3CN , refluxo, 24 h.

Esquema 3.41. Síntese de $(\pm)$ -**49**.

A análise do espectro de IV de $(\pm)$ -**49** mostrou bandas em 1767 cm^{-1} , 2250 cm^{-1} e em 1553 cm^{-1} , características de lactonas saturadas, de grupos ciano e nitro, respectivamente. A análise do espectro de RMN de ^1H apresentou sinais em 3,72 ppm referentes aos hidrogênios metílicos do éster acíclico e em 4,70-4,79 ppm apareceu o sinal referente ao hidrogênio carbinólico. Em 1,34 ppm e 1,41 ppm apareceram os sinais referentes aos grupos metílicos α -carbonila pertencentes à mistura de epímeros na posição α -nitro, de forma análoga ao observado no espectro de RMN de ^1H do aduto $(\pm)$ -**48**.

Após verificarmos a viabilidade de conversão do grupo nitro secundário em cetona, submetemos o composto $(\pm)$ -**47** às condições modificadas para a reação de Nef. Para tanto, elegemos $\text{KMnO}_4/\text{SiO}_2$ como condição reacional pela facilidade no isolamento do produto, visto que, na maioria dos casos, produtos provenientes de reações em fase heterogênea são isolados através de uma simples filtração.

O uso desta condição reacional ($\text{KMnO}_4/\text{SiO}_2$) forneceu o composto ($\pm$)-**50** em 45% de rendimento (Esquema 3.42), o qual foi caracterizado através da análise dos espectros de IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C .



Reagentes e Condições: i) $\text{KMnO}_4/\text{SiO}_2$ (0,2 mmol $\text{KMnO}_4/\text{g SiO}_2$), benzeno, refluxo, 4 h.

Esquema 3.42. Obtenção de ($\pm$)-**50** a partir de ($\pm$)-**47**. Aplicação da reação de Nef.

A análise do espectro de IV sugeriu a conversão do grupo nitro em cetona devido ao desaparecimento da banda em 1551 cm^{-1} referente ao estiramento $\text{N}=\text{O}$ do grupo nitro, seguido do aparecimento de uma banda em 1713 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, cetona) juntamente com as bandas já existentes em 1776 cm^{-1} e 1733 cm^{-1} referente aos grupos lactona e éster metílico, respectivamente.

A análise do espectro de RMN de ^1H do composto ($\pm$)-**50** forneceu as seguintes informações: em 2,87 ppm e 2,91 ppm observaram-se os sinais referentes aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos α -lactona como um duplo dubleto (*dd*) ambos com constantes de acoplamento de $^3J = 9,8\text{ Hz}$ e $^2J = 17,7\text{ Hz}$; em 3,31 ppm observou-se o aparecimento do sinal referente ao hidrogênio α -carbonila ($\text{CH } \alpha$ -cetona/ β -lactona) como um duplo tripleto (*dt*) com $^3J = 7,6\text{ Hz}$ e $^3J = 9,8\text{ Hz}$; em 3,69 ppm o sinal referente ao grupo metila da função éster e em 4,74 ppm observou-se o sinal referente ao hidrogênio carbinólico (γ -lactona) como um duplo duplo dubleto (*ddd*) com constantes de acoplamento de $^3J = 3,4\text{ Hz}$, $^3J = 7,8\text{ Hz}$ e $^3J = 9,3\text{ Hz}$. Observou-se também o desaparecimento do sinal em 4,50 ppm referente ao hidrogênio metínico α -nitro em C9a (CHNO_2).

O espectro de RMN de ^{13}C , que para o composto ($\pm$)-**47** (precursor do composto ($\pm$)-**50**) apresentava-se com os sinais duplicados por ser constituído de uma mistura equimolar de epímeros em C9a (CHNO_2) após conversão do grupo nitro em cetona mostrou-se bastante simplificado. Após a reação de Nef observou-se o desaparecimento

dos sinais em 87,0 e 88,1 ppm referentes ao carbono α -nitro (CHNO_2) seguido do aparecimento do sinal em 204,8 ppm referente ao carbono carbonílico da função cetona, mudanças estas justificadas pela mudança de hidridização ($sp^3 \rightarrow sp^2$) na posição C9a.

Estudos de NOESY 1D foram efetuados a fim de ajudar no estabelecimento da configuração relativa entre C8-C9. Irradiação do sinal em 4,74 ppm referente ao hidrogênio carbinólico em C8 proporcionou um incremento na ordem de 0,3% no hidrogênio β -lactona (C9) (Figura 18a). Irradiação do sinal em 3,31 ppm referente ao hidrogênio β -lactona mostrou um incremento da ordem de 0,4% no hidrogênio em C8 (Figura 18b).

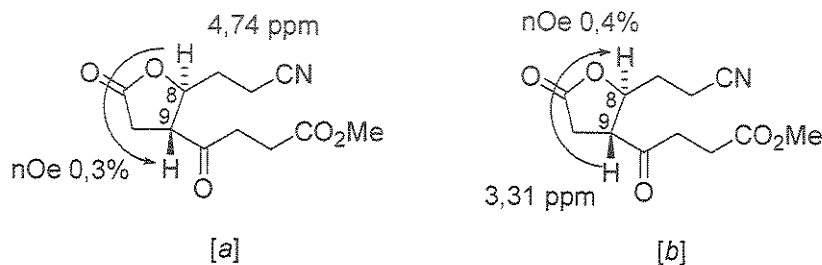
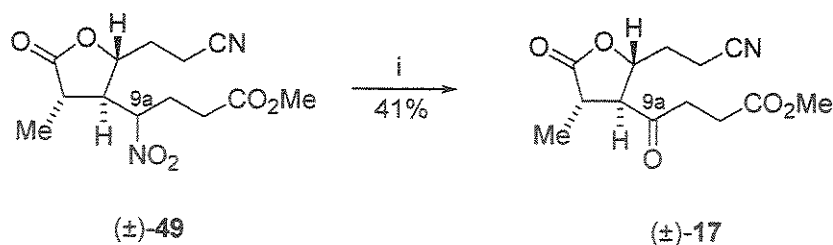


Figura 18. Valores de NOESY 1D observados para o composto (±)-50:
[a] Irradiação em 4,74 ppm; [b] Irradiação em 3,31 ppm.

Efetuando-se uma comparação entre os dados de RMN de ^1H para o composto (±)-50 com os dados obtidos anteriormente para as nitrolactonas 4,5-dissubstituídas, podemos afirmar que a relação existente entre os substituintes em C8-C9 do nosso sistema lactônico seja *trans*.

Impulsionados pelo sucesso na conversão do grupo nitro em cetona, por meio de condições reacionais brandas que não comprometessem as funcionalidades contidas na molécula, efetuamos a reação de Nef visando a obtenção de (±)-17 como um único composto a partir de (±)-49, como mostra o Esquema 3.43.



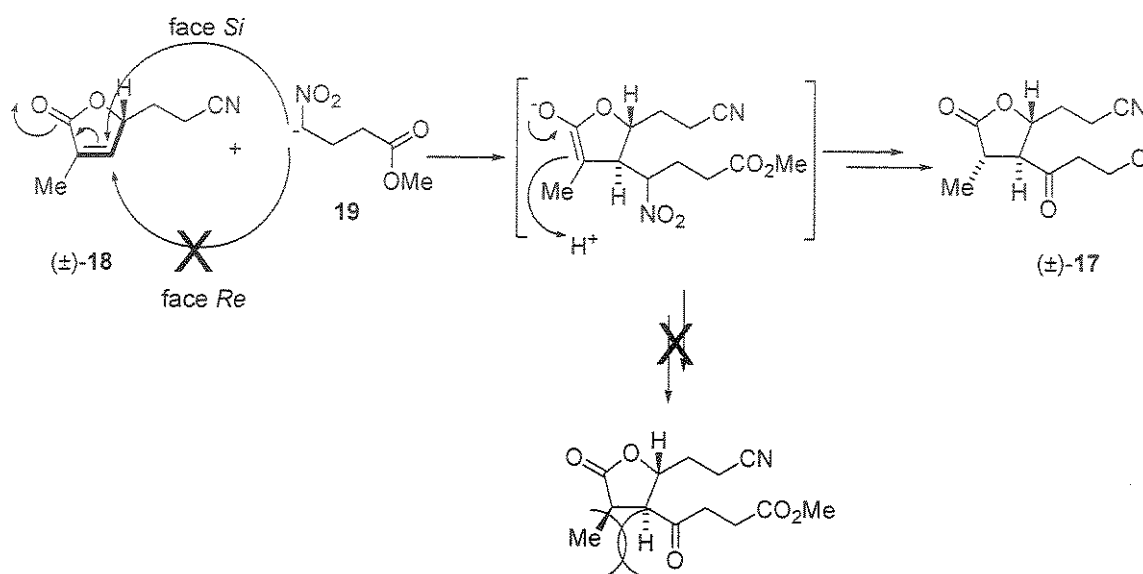
Reagentes e Condições: i) $\text{KMnO}_4/\text{SiO}_2$ (0,2 g $\text{SiO}_2/\text{mmol KMnO}_4$), benzeno, refluxo, 6 h.

Esquema 3.43. Reação de Nef – Síntese de (±)-17.

A análise do espectro de IV mostrou o desaparecimento da banda em 1553 cm^{-1} referente ao estiramento $\text{N}=\text{O}$, o que sugere sua conversão na respectiva cetona seguido do aparecimento de uma banda em 1710 cm^{-1} . A análise do espectro de RMN de ^1H do composto (±)-17 tornou-se bastante simples visto que os sinais contidos no espectro de RMN de ^1H de (±)-49 apresentavam-se duplicados, dificultando desta forma a atribuição dos sinais e a determinação da configuração relativa através da análise das constantes de acoplamento. O espectro de RMN de ^1H de (±)-17 apresentou como sinais significativos um único duplete em 1,41 ppm com $^3J = 6,7\text{ Hz}$ referente a metila α -lactona e, os sinais entre 2,94-2,99 ppm como um multiplete referente aos hidrogênios α - e β -lactona. Constatou-se também o desaparecimento do sinal em 4,31-4,40 ppm referente ao hidrogênio α -nitro (CHNO_2). Em 4,58 ppm observou-se o sinal referente ao hidrogênio carbinólico com constantes de acoplamento de $^3J = 3,2\text{ Hz}$, $^3J = 5,9\text{ Hz}$ e $^3J = 12,4\text{ Hz}$. A atribuição da configuração relativa entre os centros em C9-C10 não foi possível através da análise das constantes de acoplamento visto que os sinais referentes aos hidrogênios em C9 e em C10 apresentarem-se sobrepostos, o que foi confirmado através de espectros de COSY e HSQC. Desta forma, utilizando-se dos resultados obtidos durante os estudos modelo da reação de adição de nitrometano a sistemas lactônicos α,β -insaturados, pode-se sugerir que esta relação entre os substituintes C9-C10 seja *trans*.

A análise do espectro de RMN de ^{13}C para o composto (±)-17, de forma análoga ao observado para o composto (±)-50, mostrou o desaparecimento dos sinais em 87,3 e 87,8 ppm referentes ao carbono α -nitro (CHNO_2) seguido do aparecimento do sinal em 205,1 ppm referente ao carbono carbonílico da função cetona.

A literatura^{33c} relata que reações de adição de Michael frente a enonas (cetonas de 5 e 6 membros) cíclicas substituídas na posição α -carbonila tendem a fornecer produtos com configuração relativa α,β -*trans*, quando do uso de condições termodinâmicas. Embasados neste relato, podemos propor um mecanismo para a reação de adição conjugada do nitro éster funcionalizado **19** à enona ($\pm$)-**18** fornecendo o intermediário ($\pm$)-**17** após conversão do grupo nitro secundário em cetona, com configuração relativa C9-C10 *trans* (Esquema 3.44). A literatura^{33c} também relata que para sistemas cíclicos γ -substituídos, a adição do nucleófilo ocorre *trans* ao substituinte residente, o que já foi por nós observado quando efetuamos a adição de nitro derivados a lactonas 5-substituídas.



Esquema 3.44. Mecanismo proposto para a obtenção diastereosseletiva de ($\pm$)-**15** a partir de ($\pm$)-**18**.

Visando obter alguns dados que nos auxiliasse na comprovação da configuração relativa entre C8-C10 recorreu-se à técnica de NOESY 1D o qual após análise de seu espectro, forneceu valores de incremento da ordem de 0% em H8 e 0,2% em Me12 quando irradiou-se os hidrogênios ligados aos carbonos em C12 e em C8, respectivamente. Tais dados não permitem que a configuração relativa seja atribuída de forma inequívoca por serem de pouca intensidade e não possuímos compostos com o mesmo padrão de substituição como referência, mas sugerem que esta relação seja *trans* conforme relatos

descritos na literatura⁶¹ para sistemas γ -butirolactônicos 3,5-disubstituídos análogos (Figura 19).

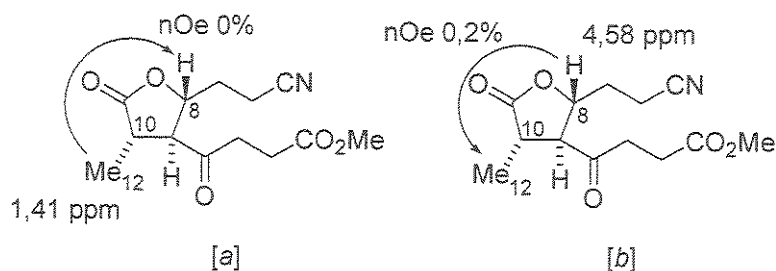
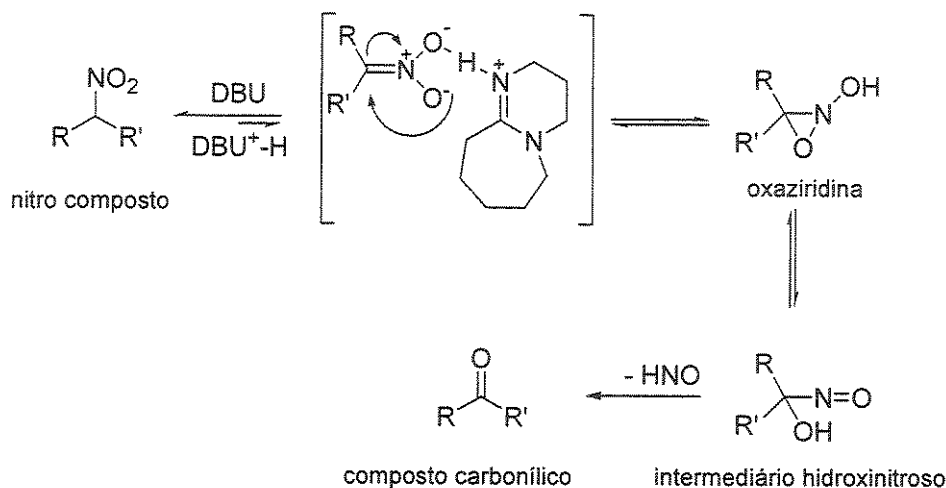


Figura 19. Valores de NOESY 1D observados para o composto (±)-17: [a] Irradiação em 1,41 ppm; [b] Irradiação em 4,74 ppm.

Recentemente, Ballini e col.^{86,87,88} relataram a conversão do grupo nitro (secundário) no correspondente sistema carbonílico (cetona) através do emprego de DBU (2 equiv)/CH₃CN/refluxo. O mecanismo proposto pelos autores para tal conversão é baseado em uma sequência de reações em equilíbrio, com formação do complexo DBU-nitro composto e posterior formação de uma oxaziridina e de um intermediário hidroxinitroso, podendo este último intermediário eliminar ácido hiponitroso, deslocando o equilíbrio a favor do composto carbonílico como produto final (Esquema 3.45).



Esquema 3.45. Mecanismo proposto por Ballini e col.⁸⁶ para a reação de Nef promovida por DBU.

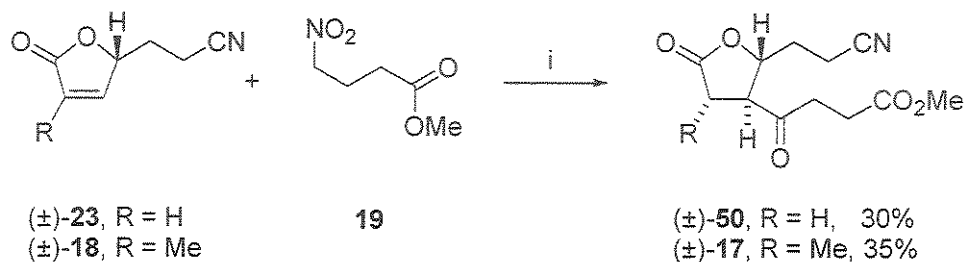
⁸⁶ Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Petrini, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5233.

⁸⁷ Ballini, R.; Barboni, L.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Gil, M. V. *Synlett* **2002**, 1706.

⁸⁸ Ballini, R.; Barboni, L.; Bosica, G.; Fiorini, D. *Synthesis* **2002**, 2725.

Embasados por este relato, visualizamos a possibilidade de efetuarmos “one-pot” a reação de Michael/Nef através da reação entre as lactonas (±)-18 e/ou (±)-23 frente ao nitroéster 19, obtendo-se de forma direta os compostos (±)-17 e (±)-50, respectivamente. Para tanto, tornou-se necessária uma pequena modificação nas condições reacionais utilizada anteriormente por nós: o uso de excesso de DBU ao invés de quantidades catalíticas.

A utilização desta metodologia de reações tipo Michael/Nef “one-pot” forneceu os compostos (±)-50 e (±)-17 em 30% e 35% de rendimento, respectivamente, conforme mostra o Esquema 3.46.



Reagentes e Condições: i) DBU (2 equiv.), CH₃CN, refluxo, 3-5 dias, R = H, 30%; R = Me, 35%.

Esquema 3.46. Reação de Michael/Nef “one-pot”.

Conforme nossa proposta retrossintética (Esquema 3.18, página 30), após obtenção de (±)-17, iniciamos os estudos visando a obtenção de (±)-16 pela redução da nitrila seguida da formação *in situ* da macrolactama de 10 membros.

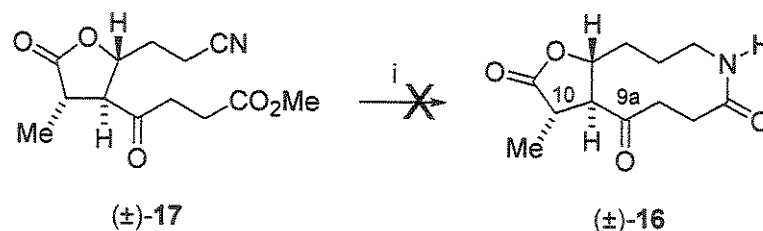
3.10. Estudos visando a reação de redução/macrolactamização em (±)-17.

A literatura relata vários métodos para a redução de nitrilas e formação *in situ* de macrolactamas que, de uma forma geral, podem ser obtidas através do uso de anidridos

mistos, por complexação com boro, pelo uso de reagentes específicos (reagente de Mukaiyama) ou através do uso de ésteres ativados.^{89,90,91}

Nitrilas podem ser reduzidas a aminas através de reações de hidrogenação empregando, de uma forma geral, catalisadores metálicos (Pd, Pt, Ni, Rh, Zn). A adição de 1 equiv. de H₂ leva a formação de uma aldimina intermediária que pode levar a formação de um aldeído através de hidrólise ácida ou de produtos de dimerização (formação de aminas secundárias)⁹⁰ podendo as reações serem efetuadas em condições ácidas a fim de evitar produtos de dimerização (aminas secundárias) ou em condições básicas a fim de se evitar produtos de hidrólise (aldeídos).

Desta forma, para a hidrogenação da nitrila elegemos, inicialmente, como condição reacional Rh/Al₂O₃ em meio básico para a reação de redução da nitrila contida em (±)-17 (Esquema 3.47). Para tanto, preparou-se uma solução alcólica amoniacal (EtOH/NH₃) pelo borbulhamento de amônia gasosa em etanol absoluto. Tal condição não forneceu o produto de hidrogenação desejado, provavelmente pela abertura do sistema lactônico pela amônia, não possibilitando a recuperação do material de partida. Posteriormente, em revisão da literatura⁹², constatamos que soluções alcoólicas amoniacaais promovem a abertura de sistemas lactônicos.



Reagentes e Condições: i) H₂, Rh/Al₂O₃, EtOH/NH₃.

Esquema 3.47. Tentativa de hidrogenação de (±)-17 utilizando o sistema Rh/Al₂O₃ em EtOH/NH₃.

Uma alternativa visando à redução do grupo ciano era utilizarmos condições ácidas. Para tanto, procuramos na literatura condições de hidrogenação que empregassem meio

⁸⁹ Larock, R. C. Em: "Comprehensive Organic Transformations", Wiley-VCH, John Wiley & Sons Inc., 1999, 2ª Edição.

⁹⁰ Rappoport, Z., Em: "The Chemistry of the Cyano Group", Interscience, Londres, 1970.

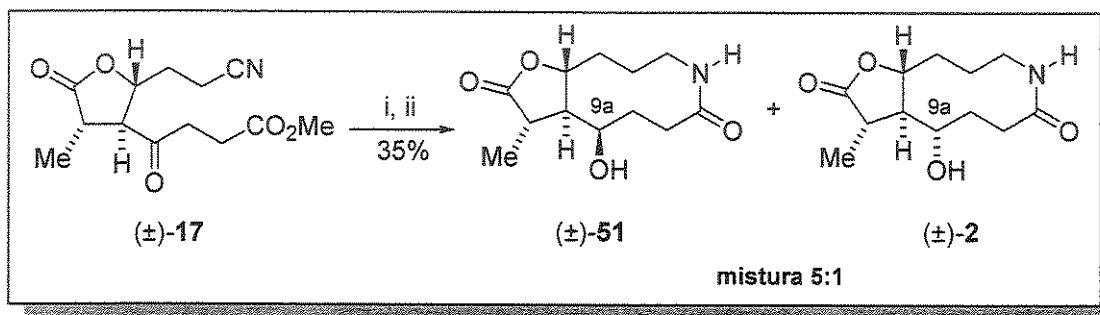
⁹¹ Meng, Q.; Hesse, M., Em: "Topics in Current Chemistry", vol. 161, p. 107, Springer-Verlag, Berlin, 1991.

⁹² Renard, M.; Ghosez, L. A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2597.

ácido brando, a fim de que não obtivéssemos degradação do sistema lactônico, suscetível a abertura frente a condições ácidas e básicas fortes.

Em revisão da literatura nos deparamos com o uso de $H_2/PtO_2/AcOH$ /temperatura ambiente na redução de nitrilas,⁹³ seguido de “work-up” básico (Na_2CO_3) até pH 10 visando a lactamização *in situ* do grupo amino frente ao éster metílico, de forma análoga ao empregado por Matsuo e col. na obtenção de lactamas de 6 membros.^{94,95}

De posse destas informações, submetemos o composto ($\pm$)-17 a estas condições reacionais, as quais forneceram além da redução da nitrila na sua respectiva amina seguida de macrolactamização *in situ*, a redução da carbonila cetônica, obtendo-se o álcool secundário em C9a como uma mistura de epímeros de proporção 5:1 determinada através de análise do bruto reacional por CG-MS e comprovada por RMN de 1H (Esquema 3.48)^{96,97}.



Reagentes e Condições: i) H_2 , PtO_2 , $AcOH$, ta, 3 dias; ii) sol. $NaHCO_3$, pH 10.

Esquema 3.48. Hidrogenação do composto ($\pm$)-17: Obtenção de ($\pm$)-51 e ($\pm$)-2.

A análise do espectro de IV do produto de hidrogenação não mostrou as bandas referentes aos grupos ciano (2248 cm^{-1}) e cetona (1710 cm^{-1}), contidos em ($\pm$)-17, seguido do aparecimento de bandas em 3434 cm^{-1} e 3369 cm^{-1} referentes aos estiramentos *O-H* e *N-H*.

⁹³ Bergeron, R. J.; Xia, M. X. B.; Phanstiel IV, O. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6804.

⁹⁴ Matsuo, K.; Arase, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 715.

⁹⁵ Matsuo, K.; Arase, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 2091.

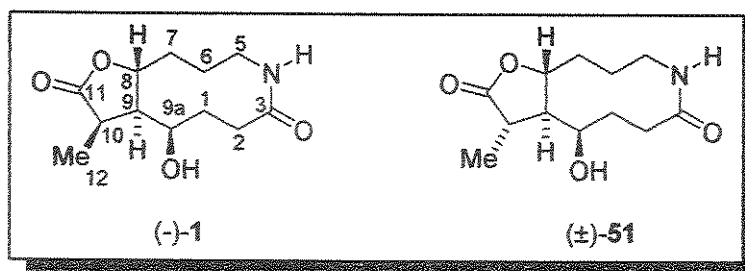
⁹⁶ Rosso, G. B.; Pilli, R. A. *18th International Symposium on Synthesis in Organic Chemistry*, Cambridge, Inglaterra, *Abstracts* **2003**, P-032.

⁹⁷ Pilli, R. A.; Corrêa Jr, I. R.; Maldaner, A. O.; Rosso, G. B. *Pure and Appl. Chem.* **2005**, no prelo.

Análise do espectro de RMN de ^1H dos produtos de hidrogenação após purificação por cromatografia, mostrou ser constituída de uma mistura (não separável cromatograficamente) de 3:1 a favor do isômero com relação H9-H9a *cis*. A determinação do isômero majoritário foi efetuada através da comparação dos deslocamentos químicos e constantes de acoplamento do hidrogênio H9a em ($\pm$)-**51** e ($\pm$)-**2** com os dados espectroscópicos reportados na literatura¹⁴ para o produto natural. A seletividade facial a favor do isômero ($\pm$)-**51** pode ser explicada pela adição de hidrogênio à face menos impedida do sistema carbonílico contido em ($\pm$)-**17**, ou seja, adição de hidrogênio pelo mesmo lado do átomo de hidrogênio contido no centro estereogênio em C9.

Comparação dos dados de RMN de ^{13}C do produto de hidrogenação majoritário ($\pm$)-**51** com os dados de RMN de ^{13}C do produto natural relatados no artigo de isolamento¹⁴ apresentaram boa concordância, com exceção para os sinais referentes aos carbonos carbonílicos (C3 e C11) e para o carbono metílico em C10. A diferença de deslocamento químico para o sinal referente ao carbono metílico em C10 (3,11 ppm para campo alto) o que sugere que a configuração em C10 do composto por nós obtido esteja com a configuração invertida. A diferença de deslocamento químico no sinal referente ao carbono em C3 deve-se possivelmente, a interações intermoleculares, enquanto que a diferença no deslocamento químico do carbono em C11 deve-se possivelmente a influência do centro estereogênico em C10 estar com a configuração invertida, quando compararmos o composto majoritário por nós obtido com a estrutura **1** também proposta para o produto natural.

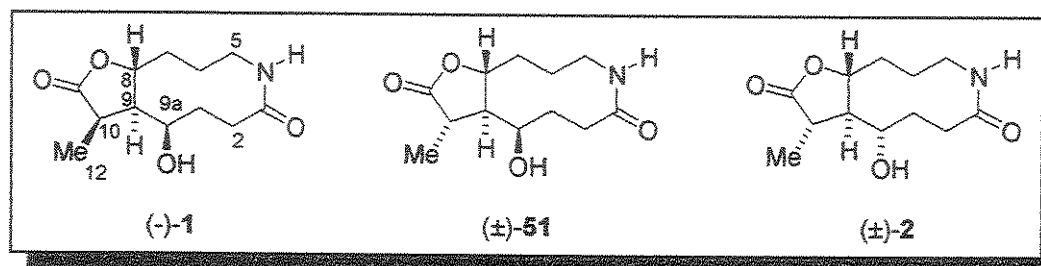
Os dados de RMN de ^{13}C para o produto natural e para o composto ($\pm$)-**51** são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5. Dados de RMN de ^{13}C para (-)-1 e para o composto sintetizado ($\pm$)-51.

	(-)-1 ¹⁴	($\pm$)-51
^{13}C	δ (ppm)	δ (ppm)
C1	22,56 (t)	22,55
C2	34,77 (t)	34,78
C3	176,30 (s)	174,04
C5	40,22 (t)	40,21
C6	25,58 (t)	25,59
C7	30,58 (t)	30,59
C8	77,60 (d)	77,62
C9	37,29 (d)	37,30
C9a	55,78 (d)	55,80
C10	52,64 (d)	52,66
C11	179,70 (s)	177,39
C12	17,20 (q)	14,09

A Tabela 6 mostra uma comparação entre os dados de RMN de ^1H para os compostos ($\pm$)-51 e ($\pm$)-2 obtidos sinteticamente, para os hidrogênios em C8 e C9a, os quais não apresentaram-se sobrepostos.

Tabela 6. Dados selecionados de RMN de ^1H para o produto natural¹⁴,
($\pm$)-51 (majoritário) e ($\pm$)-2 (minoritário).



	Produto Natural ¹⁴	($\pm$)-51	($\pm$)-2
^1H	δ (ppm), J (Hz)	δ (ppm), J (Hz)	δ (ppm), J (Hz)
H8	4,19 (<i>ddd</i>)	4,20 (<i>ddd</i>)	4,31 (<i>ddd</i>)
H9a	10,7 (9 α), 10,1 (7 α), 2,8 (7 β) 3,98 (<i>ddd</i>)	10,4 (9 α), 10,3 (7 α), 3,0 (7 β) 4,00 (<i>ddd</i>)	10,5 (9 α), 10,5 (7 α), 5,2 (7 β) 3,89 (<i>ddd</i>)
H10	10,8 (1 β), 6,4 (1 α), 6,4 (9 α) 2,58 (<i>dq</i>)	10,8 (1 β), 6,4 (1 α), 6,4 (9 α) 2,60 (<i>dq</i>)	14,7 (1 β), 6,3 (1 α), 3,1 (9 α) sinais sobrepostos
H12	7,1 (Me12), 6,7 (9 α) 1,28 (<i>d</i>) 7,1 (10 α)	7,0 (Me12), 6,4 (9 α) 1,31 (<i>d</i>) 7,1 (10 β)	1,39 (<i>d</i>) 7,0 (10 β)

Efetuada-se uma análise mais atenta dos dados de RMN de ^1H para os hidrogênios H8 e H9a nos compostos sintetizados ($\pm$)-51 (majoritário) e ($\pm$)-2 (minoritário) (Tabela 6) com os dados fornecidos para o produto natural em H8 e H9a (Tabela 7) pode-se concluir que a estrutura (-)-2 (Figura 4, página 7) proposta por Xu e col. como sendo uma das possíveis para o alcalóide parviestemoamida não apresenta concordância com os dados espectroscópicos fornecidos para o produto natural, o que nos leva a acreditar que a estrutura correta para o alcalóide (-)-parviestemoamida seja a representada em (-)-1. Desta forma podemos considerar que a estrutura ($\pm$)-51 seja um epímero do produto natural na posição 10 ou seja, ($\pm$)-51 = ($\pm$)-10-*epi*-1.

Análise dos espectros de NOESY 1D (Figura 20) para o composto ($\pm$)-51 [($\pm$)-10-*epi*-1] mostrou que: *i*) quando irradiou-se em 4,00 ppm (H8) não observou-se valores de incremento na metila em C10 e em H9a; *ii*) quando irradiou-se o sinal em H9a observou-se um incremento na metila em C10 da ordem de 0,8% e nenhum incremento em H8, o que sugere relação *cis* entre H9a-H12 e *trans* entre os hidrogênios H9a-H8.

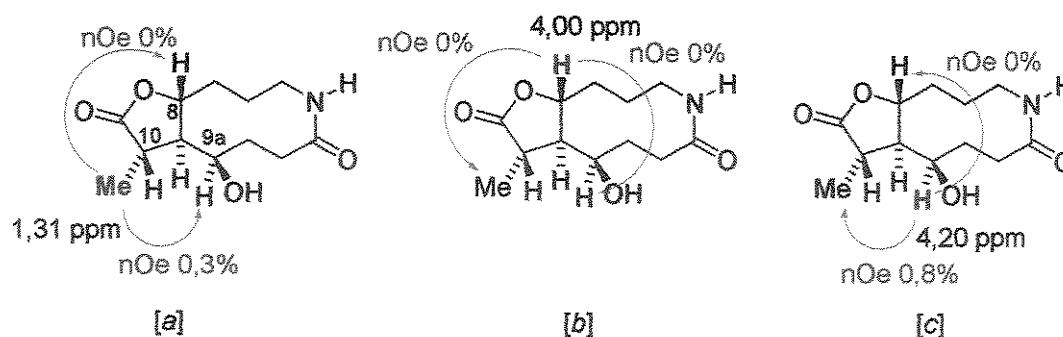
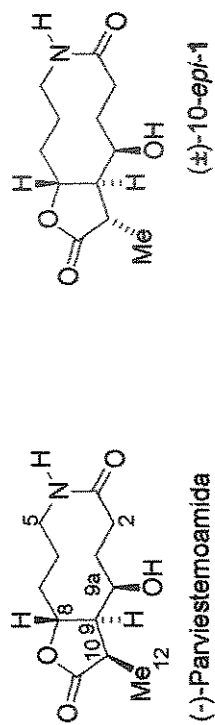


Figura 20. Valores de NOESY 1D observados para (±)-10-*epi*-1:
[a] Irradiação em 1,31 ppm; [b] Irradiação em 4,00 ppm; [c] Irradiação em 4,20 ppm.

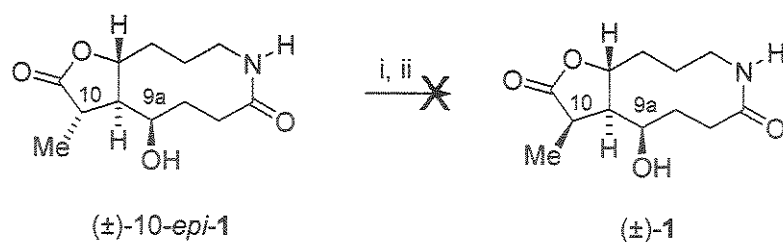
A possibilidade de obtermos o sistema lactônico em uma fusão de anel *cis* durante a etapa de hidrogenação sob condições ácidas (AcOH) proveniente da enolização do sistema carbonílico (equilíbrio ceto-enólico) seguido de hidrogenação orientada pela face contrária ao centro estereogênico em C10 foi descartada através da aquisição periódica (espaços de aproximadamente 8 horas por um período de 3 dias) de espectros de RMN de ^1H do composto (±)-17 em ácido acético deuterado ($\text{CD}_3\text{CO}_2\text{Dd}_4$) no qual manteve-se inalterado.

A Tabela 7 mostra uma comparação entre os dados de RMN de ^1H do produto natural (-)-1 e (±)-10-*epi*-1.

Tabela 7. Dados de RMN de ^1H para (-)-1¹⁴ e (±)-10-*epi*-1.

^1H	(-)-Parviestemoamida ¹⁴		(±)-10- <i>epi</i> -1	
	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)
H1	β 1,62 (<i>dddd</i>)	11,4 (1 α); 10,8 (9 α); 10,8 (2 α); 1,0 (2 β)	1,66-1,76 (<i>m</i>)	-
	α 2,10 (<i>dddd</i>)	11,4 (1 β); 6,4 (9 α); 5,8 (2 α); 5,8 (2 β)	-	-
H2	2,40 (<i>m</i>)	-	2,36-2,40 (<i>m</i>)	-
H5	α 2,56 (<i>ddd</i>)	14,1 (5 β); 12,4 (6 β); 2,2 (6 α)	2,55-2,60 (<i>m</i>)	-
	β 4,13 (<i>ddd</i>)	14,1 (5 α); 2,1 (6 α); 2,3 (6 β)	4,14-4,24 (<i>m</i>)	-
H6	1,48 (<i>m</i>)	-	1,48-1,56 (<i>m</i>)	-
	1,83 (<i>m</i>)	-	1,80-1,90 (<i>m</i>)	-
H7	1,50 (<i>m</i>)	-	1,48-1,56 (<i>m</i>)	-
	2,39 (<i>m</i>)	-	2,40-2,45 (<i>m</i>)	-
H8	4,19 (<i>ddd</i>)	10,7 (9 α); 10,1 (7 α); 2,8 (7 β)	4,20 (<i>ddd</i>)	10,4 (9 α); 10,3 (7 α); 3,0 (7 β)
H9	2,41 (<i>ddd</i>)	10,7 (8 β); 6,7 (10 α); 6,4 (9 α)	2,40-2,45 (<i>m</i>)	-
H9a	3,98 (<i>ddd</i>)	10,8 (1 β); 6,4 (1 α); 6,4 (9 α)	4,00 (<i>ddd</i>)	10,8 (1 β); 6,4 (1 α); 6,4 (9 α)
H10	2,58 (<i>dq</i>)	7,1 (Me12); 6,7 (9 α)	2,60 (<i>dq</i>)	7,0 (Me12); 6,4 (9 α)
H12	1,28 (<i>d</i>)	7,1 (10 α)	1,31 (<i>d</i>)	7,1 (10 α)

Uma alternativa visualizada por nós para elucidação do alcalóide parviestemoamida consistiria na inversão do centro estereogênico em C10 para posterior comparação com os dados reportados na literatura para o alcalóide (-)-parviestemoamida. Em uma tentativa inicial, utilizou-se de meio básico (LDA) para efetuarmos a abstração do hidrogênio α -carbonila do sistema lactônico seguido de reprotonação sob condições cinéticas (-78 °C) com *tert*-butanol. A análise do espectro de RMN de ^1H (bruto de reação) não apresentou, no entanto, modificações principalmente na variação do deslocamento químico e/ou aparecimento de um outro dubleto referente ao grupo metila em C10 (Esquema 3.49).



Reagentes e Condições: i) DIPA, $t\text{BuLi}$, THF, -78 °C; ii) $t\text{BuOH}$, -78 °C à ta.

Esquema 3.49. Tentativa de inversão da metila em C10.

A fim de tentarmos explicar o insucesso⁹⁸ na reação de inversão da estrutura majoritária, $(\pm)\text{-10-epi-1}$, por nós obtida, resolvemos investigar através do uso de um programa de minimização de energia (Pacote Gaussian 98®W) a diferença de energia entre a estrutura **1** proposta para o produto natural parviestemoamida e o composto obtido, $(\pm)\text{-10-epi-1}$.

⁹⁸ *Nota do autor:* Embora estudos adicionais não tenham sido efetuados a fim de verificarmos de forma efetiva a formação do enolato (por exemplo: trapeamento do enolato com D_2O , substituição da base empregada, etc..) a fim de que descartássemos esta rota visando a inversão do centro estereogênico em C10, optamos por investigar uma nova abordagem conforme será discutida a seguir.

3.11. Análise das Energias Conformacionais Mínimas entre as Estruturas (-)-1 e (±)-10-*epi*-1.

Para que pudéssemos avaliar a veracidade dos dados a serem obtidos resolvemos validar a utilização do método aplicando ao alcalóide Estemoamida e seu epímero (10-*epi*-Estemoamida), Figura 21, visto que já foram estudados por Jacobi e Lee⁹⁹ através do pacote MacroModel V5.5¹⁰⁰ (Figura 22).

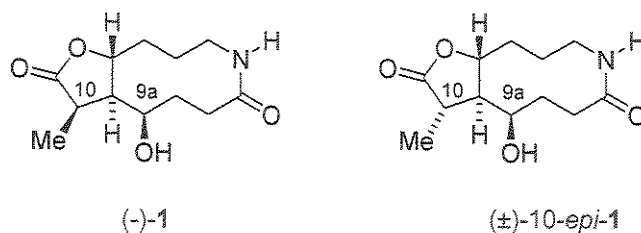


Figura 21. Estruturas alvo para estudo de minimização de energia.

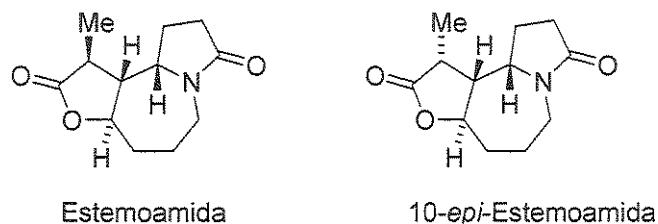


Figura 22. Estruturas da estemoamida e 10-*epi*-estemoamida utilizadas como modelo para validação do uso do programa Gaussian 98®W.

Os cálculos de minimização de energia realizados com o pacote Gaussian 98®W - campo de força AM1 - para a estemoamida e 10-*epi*-estemoamida, forneceram uma diferença de energia de 3,9 Kcal/mol entre a estrutura do alcalóide estemoamida e a estrutura de seu epímero da posição 10 (10-*epi*-estemoamida) sendo a estrutura do alcalóide estemoamida a de menor energia. Estes resultados são concordantes com aqueles descritos por Jacobi e Lee^{99,100} que obtiveram uma diferença de 4,6 Kcal/mol entre estes dois

⁹⁹ [a] Jacobi, P. A.; Lee, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3409; [b] Jacobi, P. A.; Lee, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4295.

¹⁰⁰ Os cálculos realizados por Jacobi e Lee foram efetuados empregando o pacote MacroModel com campo de força MM2*. Referências complementares: [a] Chang, G.; Guida, W. C.; Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4379; [b] Mohamadi, F.; Richards, N. G. J.; Guida, W. C.; Liskamp, R.; Caufield, C.; Chang, G.; Hendrickson, T.; Still, W. C. *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440.

isômeros. A partir desse resultado, efetuamos os cálculos de minimização de energia para as estruturas (-)-1 e (±)-10-*epi*-1 no qual obteve-se que a estrutura do composto por nós obtido, (±)-10-*epi*-1, apresentou energia conformacional 2,9 Kcal/mol mais baixa que para a estrutura proposta para o produto natural (-)-1.

Tais resultados nos levam a considerar que a diferença de energia entre as estruturas (-)-1 e (±)-10-*epi*-1 é relativamente grande, o que justifica o resultado negativo obtido por nós durante a tentativa de protonação cinética desta posição, tornando-se energeticamente desfavorável qualquer tentativa de alquilação na posição α -carbonila a fim de inserirmos um grupo metil com a configuração desejada.

Adicionalmente, as estruturas minimizadas (Figura 23) para o produto natural e para o composto sintético (±)-10-*epi*-1 ajudaram a explicar os valores de nOe por nós obtidos para (±)-10-*epi*-1 reforçando a estereoquímica relativa proposta por nós para o centro estereogênico em C9a no composto majoritário obtido (Figura 24).

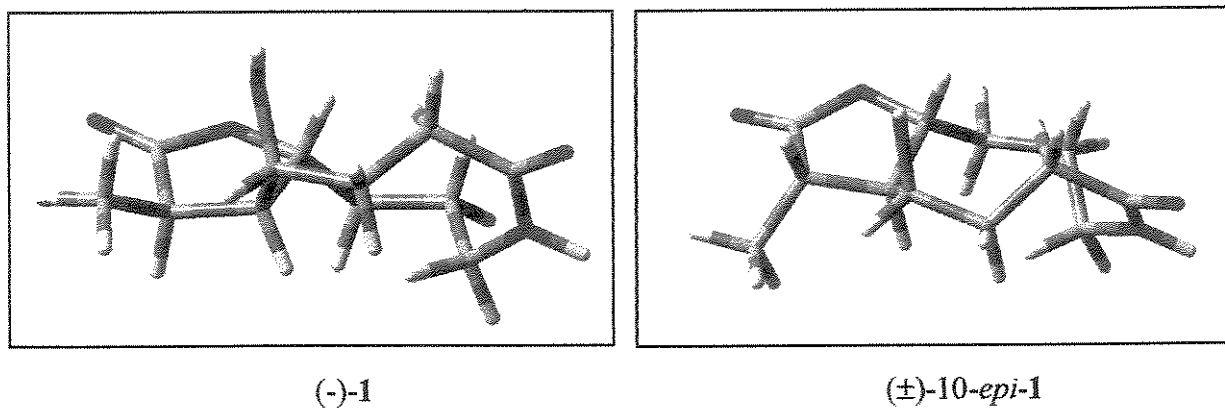


Figura 23. Estruturas minimizadas para (-)-1 e (±)-10-*epi*-1 obtidas através do pacote Gaussian 98®W.

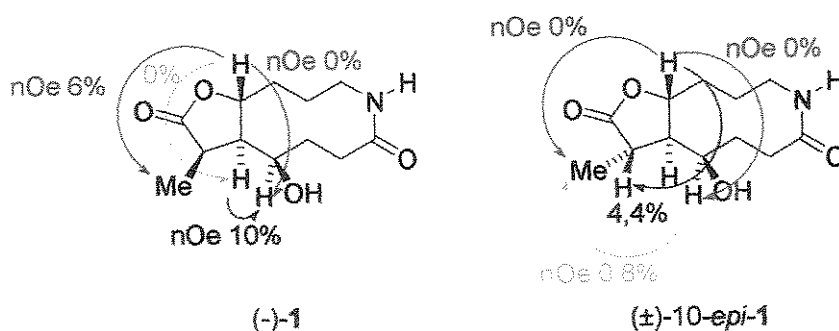
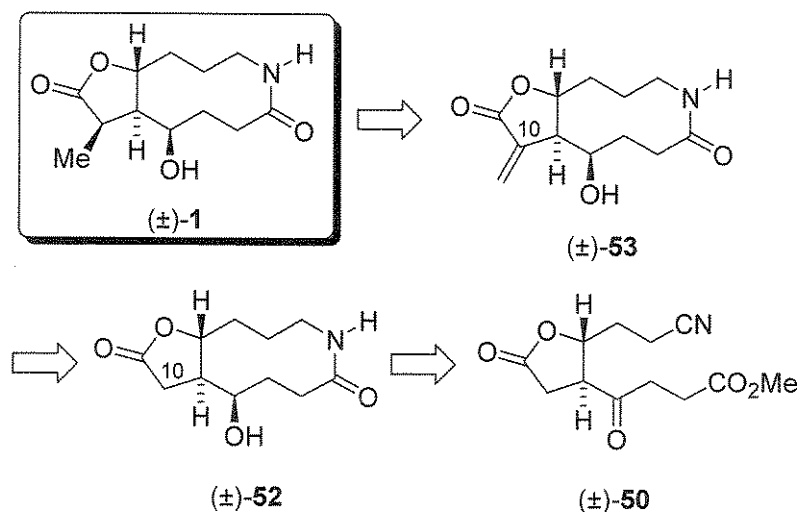


Figura 24. Dados de nOe para as estruturas (-)-1¹⁴ e (±)-10-*epi*-1.

Ainda no intuito de alcançarmos a estereoquímica *cis* para a metila em C10, visualizamos a possibilidade de inserirmos um fragmento metilênico exocíclico α -carbonila para posterior reação de hidrogenação.

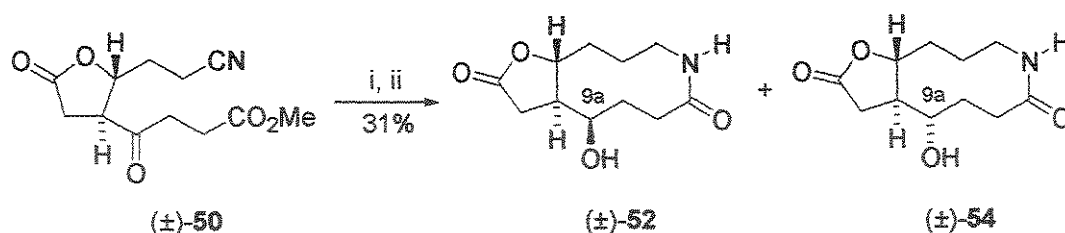
3.12. Estudos visando a inserção de um fragmento metilênico exocíclico

A abordagem empregada consistiria na inserção de um fragmento metilênico exocíclico α -carbonila, o qual seria submetido à hidrogenação na tentativa de obtermos o grupo metílico em uma relação *cis* ao substituinte na posição β (Esquema 3.50). Tal proposição estaria embasada no direcionamento da hidrogenação pela mesma face do átomo de hidrogênio contido em C9.



Esquema 3.50. Proposta retrossintética para a inserção de um grupo metila na posição 10 através da hidrogenação de um grupo metilênico exocíclico.

No intuito de tentarmos elucidar de forma inequívoca a estereoquímica em C9a submetemos o intermediário **(±)-50**, sem o grupo metila na posição α -carbonila (Esquema 3.51) às condições equivalentes para a construção de **(±)-10-*epi*-1** fornecendo os sistemas macrolactâmicos **(±)-52** e **(±)-54** em 31% de rendimento como uma mistura 7:1 em C9a a favor de **(±)-52**.



Reagentes e Condições: i) H_2 , PtO_2 , AcOH , ta, 3 dias; ii) sol. NaHCO_3 , pH 10.

Esquema 3.51. Síntese de $(\pm)\text{-52}$ e $(\pm)\text{-54}$.

A mistura de epímeros foi caracterizada através da análise em conjunto dos espectros de IV e RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . Análise do espectro de infravermelho forneceu bandas em 3399 cm^{-1} referente à deformação O-H , em 1772 cm^{-1} e 1670 cm^{-1} observaram-se as bandas referentes aos sistemas carbonílicos lactônicos e lactâmicos, respectivamente. A análise do espectro de RMN de ^1H forneceu para o composto majoritário em H9a deslocamento químico de 3,99 ppm como um duplo duplo dubleto (*ddd*) com constantes de acoplamento da ordem de $^3J = 6,4\text{ Hz}$, $^3J = 6,4\text{ Hz}$ e $^3J = 10,6\text{ Hz}$ enquanto que o mesmo sinal (H9a) para o composto minoritário apresentou sinal em 3,84 ppm como um duplo duplo dubleto (*ddd*) com constantes de acoplamento da ordem de $^3J = 3,5\text{ Hz}$, $^3J = 6,5\text{ Hz}$ e $^3J = 14,7\text{ Hz}$. Dados de nOe reforçam a estereoquímica proposta para o centro estereogênico formado em H9a (Figura 25).

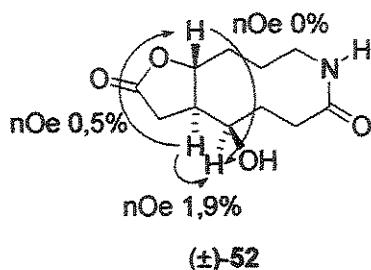
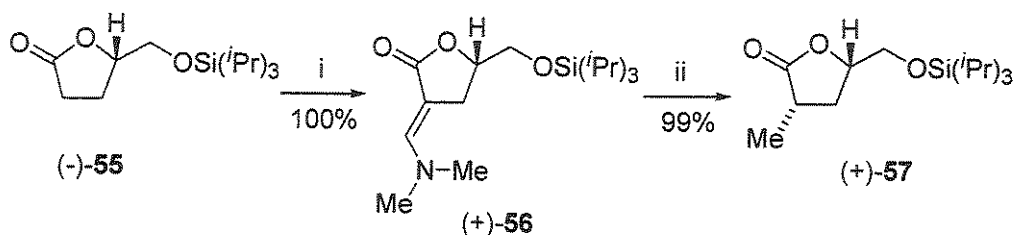


Figura 25. Dados de nOe para a estrutura $(\pm)\text{-52}$.

De posse do composto $(\pm)\text{-52}$ optamos por efetuarmos uma reação modelo para a inserção do sistema metilênico exocíclico.

A literatura^{101,102} reporta o uso de vários reagentes para a inserção de grupos metilênicos na posição α -carbonila, os quais consistem basicamente no uso de uma base forte e volumosa para a abstração do hidrogênio na posição α -carbonila seguido de interceptação do enolato formado com reagentes eletrofílicos susceptíveis de sofrerem reação de eliminação para fornecer o sistema insaturado. Dentre os métodos descritos, optamos por usar o reagente de Brederick^{101ij} (*tert*-butóxi-bis(dimetilamino)metano), disponível comercialmente, que consiste na obtenção "*in situ*", através de decomposição térmica, de uma base (*t*-BuO⁻) e de um reagente eletrofílico susceptível a sofrer reação de eliminação fornecendo o sistema insaturado.

A fim de avaliarmos a reatividade deste reagente empregamos o sistema lactônico quiral (-)-55 disponível em nosso laboratório, como modelo frente ao reagente de Brederick, seguido de reação de hidrogenólise visando fornecer o sistema lactônico metilado na posição α -carbonila. Desta forma, podemos avaliar a diastereosseletividade durante a etapa de hidrogenólise conforme mostra o Esquema 3.52.



Reagentes e Condições: i) reagente de Brederick, DMF, 110 °C, 24 h; ii) H₂, PtO₂, ⁱPrOH, 24 h.

Esquema 3.52. Estudo modelo da reação de Brederick.

O sistema enamino intermediário (+)-56 foi obtido em rendimento quantitativo sem necessitar de prévia purificação. A análise do espectro de IV da enamino lactona (+)-56

¹⁰¹ [a] Brederick, H.; Effenberger, F.; Brendle, T.; Muffler, H. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 1885; [b] Brederick, H.; Simchen, G.; Schenk, H. U. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 3058; [c] Brederick, H.; Effenberger, F.; Brendle, T. *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 147; [d] Grieco, P. A.; Hiroi, K. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1972**, 1317; [e] Yamada, K.; Kato, M.; Hirata, Y. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2745; [f] Grieco, P. A.; Reap, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1097; [g] Ueno, Y.; Setoi, H.; Okawara, M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3753; [h] Paterson, I.; Fleming, I. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 993; [i] Vors, J-P. J. *Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1043; [j] Haefliger, W.; Knecht, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *25*, 285; [k] Murta, M. M.; de Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 495.

¹⁰² Para revisões sobre métodos de síntese de α -metileno lactonas, ver: [a] Grieco, P. A. *Synthesis* **1975**, 67; [b] Newaz, S. S. *Aldrichimica Acta* **1977**, *4*, 64; [c] Petragnani, N.; Ferraz, H. M. C.; Silva, G. V. J. *Synthesis* **1986**, 157.

forneceu bandas em 1731 cm^{-1} e 1634 cm^{-1} referente aos sistemas lactônico e enamino, respectivamente. O espectro de RMN de ^1H forneceu sinais relevantes em 3,03 ppm referentes aos grupos metílicos do grupo dimetilamino e em 7,11 ppm observou-se o sinal referente ao hidrogênio vinílico do sistema enamino.

A literatura reporta o uso de Pd/C como catalisador na hidrogenólise de sistemas enamino lactâmicos apresentando centros estereogênicos residentes com total estereosseletividade, mas com tempos de reação relativamente longos (5-6 dias).¹⁰³ Com este precedente, após termos obtido com sucesso o sistema α,β -insaturado modelo submetemos à reação de hidrogenólise empregando PtO_2 como catalisador metálico ao invés de usarmos Pd/C. Tal modificação deve-se a tentativa de diminuirmos o tempo reacional descrito na literatura para fornecer o sistema lactônico α -metil substituído como um único estereoisômero em 99% de rendimento. Análise do espectro de infravermelho forneceu a banda em 1778 cm^{-1} referente ao sistema lactônico seguido do desaparecimento da banda referente ao sistema enamino (1634 cm^{-1}). A estereosseletividade do processo pode ser explicada através da conformação adotada pelo grupo $-\text{CH}_2\text{OTIPS}$ contido no sistema lactônico dirigindo a aproximação do substrato ao catalisador metálico favorecendo a adição de hidrogênio à face *Si* em C3, ou seja, entrada do nucleófilo *trans* ao substituinte em C5, como mostra a Figura 26.

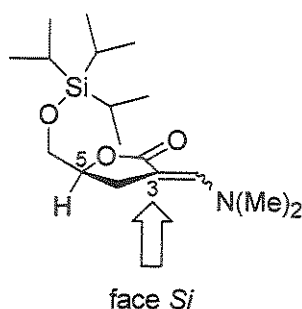


Figura 26. Modelo proposto para a estereosseletividade obtida na reação de hidrogenólise de (+)-56.

A estereosseletividade do processo pôde ser comprovada através da análise do espectro de RMN de ^1H que mostrou em 1,29 ppm um único sinal referente a metila α -carbonila como um dubleto com constante de acoplamento de $^3J = 7,0\text{ Hz}$. Em 1,88 ppm

¹⁰³ Coudert, E.; Acher, F.; Azerad, R. *Synthesis* 1997, 863.

observou-se o sinal referente ao hidrogênio diastereotópico em β - ao sistema carbonílico em uma relação *trans* aos hidrogênios α - e γ -carbonila como um duplo duplo dubleto (*ddd*) com constantes de acoplamento de $^3J = 9,9$ Hz, $^3J = 12,0$ Hz e $^2J = 12,3$ Hz. Em 2,40 ppm observou-se o sinal referente ao hidrogênio diastereotópico em β - ao sistema carbonílico em uma relação *cis* aos hidrogênios α - e γ -carbonila como um duplo duplo dubleto (*ddd*) com constantes de acoplamento de $^3J = 6,3$ Hz, $^3J = 9,1$ Hz e $^2J = 12,3$ Hz. A configuração relativa foi comprovada através de dados de nOe para (+)-**57** quando irradiou-se o sinal em 1,29 ppm referente à metila e em 4,40-4,48 ppm referente ao hidrogênio carbinólico. Os dados por nós obtidos (dados de nOe e constantes de acoplamento) estão de acordo com os dados descritos na literatura^{61,104} para sistemas lactônicos equivalentes conforme mostra a Figura 27.

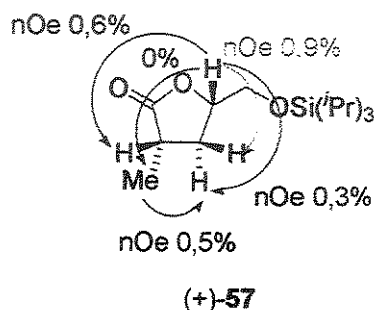
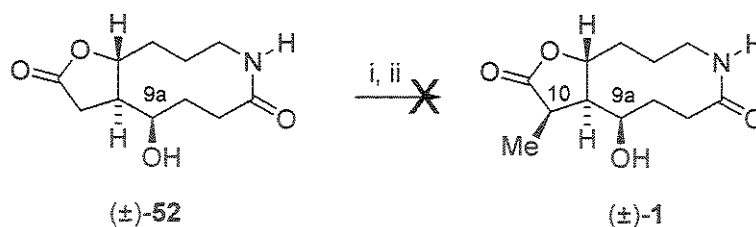


Figura 27. Dados de nOe para a estrutura ($\pm$)-**57**.

Encontradas as condições reacionais ideais para a inserção de um fragmento metilênico exocíclico submetemos o composto ($\pm$)-**52** às condições da reação de Brederick o qual foi posteriormente submetido à reação de hidrogenólise. Análise do bruto da reação de Brederick mostrou os sinais referentes as metilas do sistema dimetilamino, mas não observou-se o sinal referente ao hidrogênio vinílico do sistema enamino. Análise do produto de hidrogenólise não forneceu o produto esperado nem possibilitou a recuperação do material de partida (Esquema 3.53) possivelmente devido a abertura do sistema lactônico pelo alcóxido formado na hidroxila em C9a.

¹⁰⁴ Herdeis, C.; Lüttsch, K. *Tetrahedron: Asymmetry* 1993, 4, 121.



Reagentes e Condições: i) reagente de Bredereck, DMF, 110 °C, 24 h; ii) H₂, PtO₂, ⁱPrOH, 24 h.

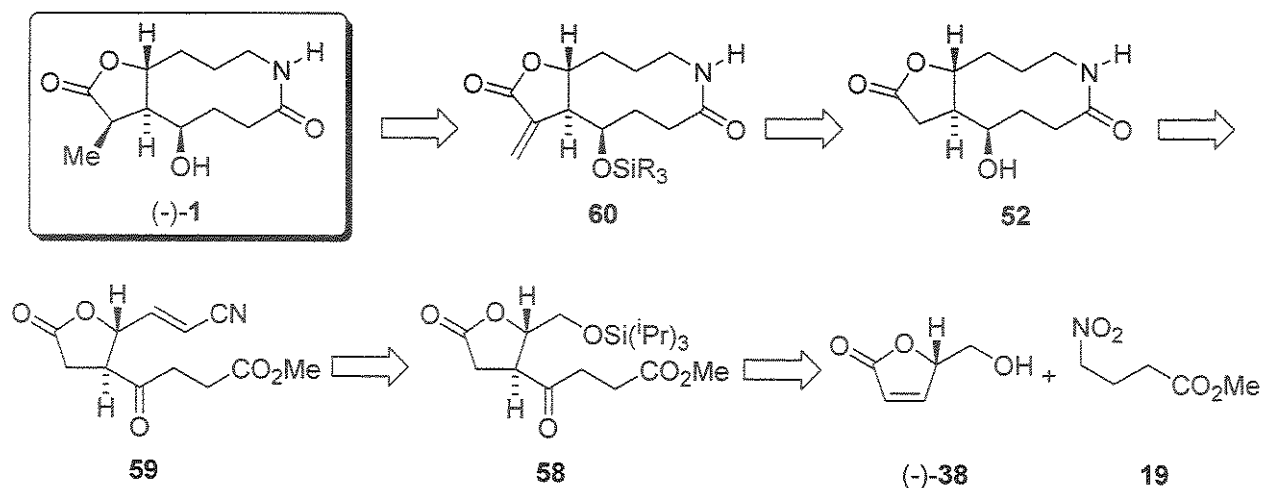
Esquema 3.53. Tentativa de obtenção de (±)-1.

Embora a etapa reacional visando a inserção de um fragmento exocíclico através da reação de Bredereck não tenha sido investigada na sua devida extensão, optamos por explorar uma rota estereosseletiva para a obtenção do alcalóide (-)-parviestemoamida.

4. Perspectivas

4.1. Uma Abordagem Assimétrica para a Síntese do Alcalóide (-)-Parviestemoamida e Perspectivas de Trabalho: Análise Retrossintética

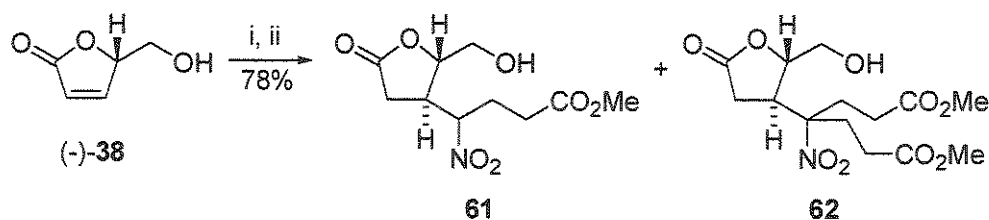
Para a síntese estereosseletiva do alcalóide (-)-parviestemoamida, optamos por partir de um material quiral derivado do D-(-)-manitol (Esquema 4.1) que após algumas transformações levaria à γ -butirolactona- α,β -insaturada (-)-**38** com configuração absoluta *S* já obtida anteriormente. Reação de Michael/Nef seguida de proteção da hidroxila levaria a **58**. Posterior desproteção, oxidação à aldeído e reação de Wittig utilizando uma fosfina derivada da bromoacetonitrila levaria a formação de um intermediário sintético com uma nitrila α,β -insaturada (**59**) que, sob condições de hidrogenação (dupla ligação conjugada, nitrila e sistema carbonílico), seguido de macrolactamização *in situ* levaria à **52** na sua forma estereosseletiva após uma sequência de reações “one-pot”. Por último, inserção de um grupo metilênico α -lactona através do uso do reagente de Brederick^{101j} seguido de hidrogenólise levaria a obtenção do alcalóide (-)-Parviestemoamida. Visto até o presente momento não ser conhecida tanto a configuração relativa quanto a configuração absoluta do alcalóide (-)-parviestemoamida, não está descartada a possibilidade de obtermos a forma enantiomérica de **1**.



Esquema 4.1. Proposta retrossintética visando à síntese enantiosseletiva do alcalóide (-)-parviestemoamida.

4.2. Estudos visando a síntese do Intermediário 58.

A síntese do intermediário 58 foi iniciada através da reação entre o sistema γ -butirolactônico α,β -insaturado (-)-38, nitrometano e acrilato de metila em condições básicas catalíticas (DBU) sem efetuarmos o isolamento da nitrolactona intermediária conforme Esquema 4.2.



Reagentes e Condições: i) CH₃NO₂, DBU (0,1 equiv.), ta, 4 h; ii) Acrilato de metila (1 equiv.), ta, 8 h.

Esquema 4.2. Estudo visando à construção do intermediário 58.

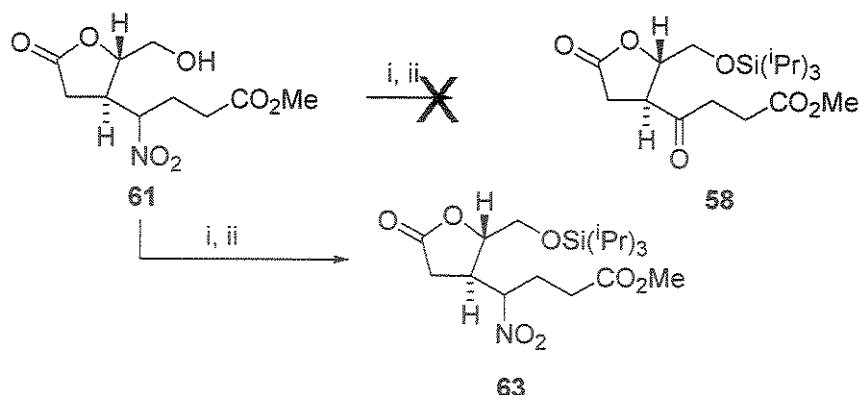
Nesta etapa reacional por estarmos utilizando condições reacionais diferentes das empregadas para a formação da ligação carbono-carbono C9-C9a na versão racêmica (adição do nitro éster à lactona α,β -insaturada), primeiramente efetuamos uma reação de adição tipo Michael entre o nitrometano e a lactona (-)-38 e, posteriormente executamos a

adição desta nitro lactona intermediária ao acrilato de metila *in situ*, podendo-se constatar que o uso de quantidade estequiométrica de acrilato de metila se faz de suma importância visto que, quando do uso de excesso deste reagente (acrilato de metila) isolou-se o nitro-aduto **62** como único produto.

O composto **61** foi obtido em 61% de rendimento como uma mistura diastereoisomérica na posição metínica α -nitro (C9a) sendo sua caracterização efetuada por RMN de ^1H através da análise de um dos diastereoisômeros obtido após separação em coluna cromatográfica. A análise do espectro de RMN de ^1H mostrou sinais relevantes em 2,05 ppm como um tripleto ($^3J = 6,1$ Hz) referente ao hidrogênio do grupo $-\text{OH}$; em 2,93 ppm observou-se o sinal referente a um dos hidrogênios α -carbonila do sistema lactônico como um duplo dubleto ($^3J = 10,1$ Hz e $^3J = 18,3$ Hz). Em 3,60 ppm ($^3J = 3,1$ Hz, $^3J = 6,4$ Hz e $^2J = 12,5$ Hz) e em 3,93 ppm ($^3J = 2,4$ Hz, $^3J = 5,4$ Hz e $^2J = 12,5$ Hz) apareceram os sinais referentes aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos como duplo duplo dubletos (*ddd*). Em 4,43 ppm observou-se o sinal referente ao hidrogênio carbinólico do sistema lactônico como um duplo tripleto ($^3J = 2,4$ Hz e $^3J = 5,2$ Hz) e em 4,68 ppm o sinal referente ao hidrogênio metínico α -nitro como um duplo duplo dubleto (*ddd*) com constantes de acoplamento de $^3J = 2,4$ Hz, $^3J = 8,6$ Hz e $^3J = 10,8$ Hz.

Obtido o composto **61**, planejamos a conversão do grupo nitro em cetona. A literatura⁸³ relata o uso de cloretos de triálquil silila tanto para a proteção de hidroxilas como para a sililação de um dos átomos de oxigênio de grupos nitro utilizando como base DBU, seguido de posterior tratamento do meio reacional com agentes oxidantes, como por exemplo, ácido *meta*-cloroperbenzóico (MCPBA) para a conversão do grupo nitro em sistema carbonílico (reação tipo Nef). Esta seqüência reacional nos possibilitaria a obtenção direta de **58**.

No entanto, quando efetuamos a reação visando tanto a proteção do grupo hidroxila quanto a sililação do grupo nitro com cloreto de triisopropilsilila (TIPSCI) (2,5 equivalentes), seguido de tratamento com ácido *meta*-cloroperbenzóico (MCPBA) para conversão do grupo nitro secundário em cetona observamos total consumo do material de partida, não constatando-se a conversão do grupo nitro em cetona, isolando-se apenas o produto de proteção na hidroxila primária **63** (Esquema 4.3).

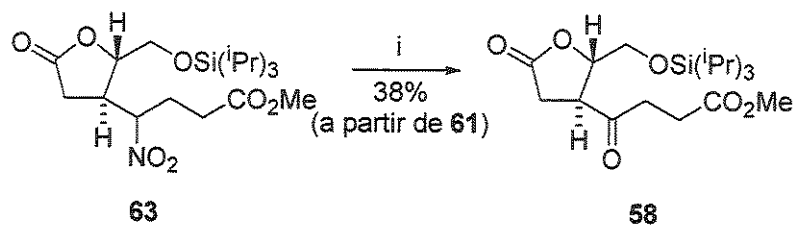


Reagentes e Condições: i) TIPSCl (2,2 equiv.), DBU, CH₂Cl₂; ii) MCPBA, ta.

Esquema 4.3. Tentativa de obtenção do intermediário 58. Síntese de 63.

Nesta etapa reacional somente foi possível caracterizar o produto de proteção da hidroxila primária através da análise do espectro de infravermelho devido ao desaparecimento da banda em 3460 cm⁻¹ referente ao grupo hidroxila (estiramento -OH). A mistura de diastereoisômeros na posição α -nitro tornou difícil a análise do espectro de RMN de ¹H visto que, a amostra sempre se mostrou contaminada com o produto de hidrólise do cloreto de triisopropilsilila usado em excesso (triisopropilsilanol). Contudo a manutenção do grupo nitro pôde ser constatada através da análise do espectro de IV que apresentou uma banda em 1555 cm⁻¹ característica de grupos nitro.

Como alternativa, optamos por utilizar o método anteriormente empregado por nós com sucesso para a conversão do grupo nitro em cetona – KMnO₄/SiO₂ – frente ao substrato 63 sem prévia purificação (Esquema 4.4).



Reagentes e Condições: i) KMnO₄/SiO₂, benzeno, refluxo, 8 h.

Esquema 4.4. Síntese do intermediário 58.

O intermediário **58** foi obtido em 38% de rendimento para um total de duas etapas (proteção da hidroxila e reação de Nef) sendo caracterizado por RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e IV. A análise do espectro de IV mostrou o desaparecimento das bandas em 1553 cm^{-1} referente ao grupo nitro. Observou-se, ainda, o aparecimento de bandas em 1465 cm^{-1} e em 1723 cm^{-1} referentes ao estiramento $\text{O}-\text{Si}$ e ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ (cetona), respectivamente.

A análise do espectro de RMN de ^1H mostrou sinais bastante simplificados visto termos após reação de Nef um único estereoisômero que apresentou sinais em 1,07 ppm e entre 1,09-1,14 ppm referentes aos hidrogênios do sistema triisopropílico (grupo de proteção), em 2,63-2,91 ppm observou-se os sinais referentes aos seis hidrogênios pertencentes aos três grupos metilênicos α aos sistemas carbonílicos, em 3,64 ppm observou-se um sinal como um duplo duplo dubleto (*ddd*) com constantes de acoplamento de $^3J = 2,4\text{ Hz}$, $^3J = 5,4\text{ Hz}$ e $^3J = 12,6\text{ Hz}$ referente ao hidrogênio metínico β -lactônico/ α -carbonila. Em 3,68 ppm observou-se o sinal referente aos hidrogênios do éster metílico, em 3,89 ppm ($^3J = 2,6\text{ Hz}$ e $^2J = 11,4\text{ Hz}$) e 4,02 ppm ($^3J = 3,5\text{ Hz}$ e $^2J = 11,4\text{ Hz}$) observou-se os hidrogênios diastereotópicos do metileno α -OTIPS como duplos dubletos (*dd*) e, em 4,76 ppm observou-se o sinal referente ao hidrogênio carbinólico do sistema lactônico com constantes de acoplamento de $^3J = 2,4\text{ Hz}$, $^3J = 3,4\text{ Hz}$ e $^3J = 4,6\text{ Hz}$.

A estereoquímica relativa entre os hidrogênios H4 e H5 pode ser comprovada através da comparação entre os valores de nOe obtidos para o composto **58** (Figura 28) com os obtidos anteriormente para os compostos ($\pm$)-**50** e ($\pm$)-**17** (Figuras 18 e 19, páginas 61 e 64, respectivamente).

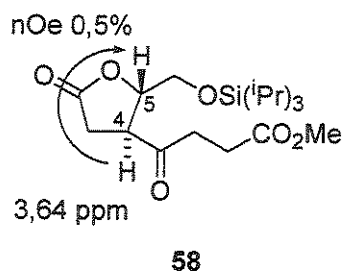
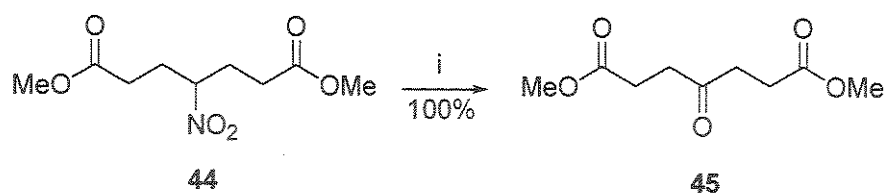


Figura 28. Dados de nOe observados para o composto **58**.

A análise do espectro de RMN de ^{13}C para o composto **58** mostrou o desaparecimento do sinal em 88,5 ppm referente ao carbono α -nitro e constatando-se o

aparecimento do carbono carbonílico em 205,9 ppm juntamente com o aparecimento dos sinais referentes aos carbonos do grupo triisopropilsilila em 11,8 ppm e 17,8 ppm.

Visto termos obtido o composto **58** em baixos rendimentos, optamos por investigar uma metodologia alternativa nunca testada por nós, mas já descrita na literatura,¹⁰⁵ que consiste no uso de TPAP (tetrapropilperrutenato) como agente oxidante, NMO como co-oxidante e acetato de prata (AgOAc) para a conversão de grupos nitro secundários em cetonas. Para tanto, efetuamos uma reação modelo com o nitro diéster **44**, proveniente da reação de bis-adição do nitro metano ao acrilato de metila (Esquema 4.5).



Reagentes e Condições: i) TPAP (cat.), NMO, AgOAc, peneira molecular, CH₂Cl₂, refluxo, 18 h.

Esquema 4.5. Reação Modelo: Uso de TPAP na conversão do grupo nitro em cetona.

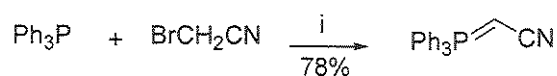
O emprego desta metodologia nos forneceu o composto tricarbonilado **45** em 100% de rendimento, tendo sido comprovada sua obtenção através da comparação por TLC e dados de RMN de ¹H com o padrão obtido anteriormente quando do uso KMnO₄/SiO₂ como condição reacional.

O uso desta condição reacional (TPAP/NMO/AgOAc) frente a **61** possibilitaria em apenas uma única etapa a conversão do grupo nitro em cetona, bem como a oxidação do álcool primário à aldeído, de forma análoga ao já descrito na literatura e aplicado por Fukumoto e col. na síntese do sesquiterpeno *Spirojatamol*.¹⁰⁵

O aldeído intermediário formado seria interceptado por um ilídeo de fósforo contendo um fragmento nitrogenado (trifenilfosforilidinenos acetoneitrila) que foi preparado em 78% de rendimento através da reação entre bromoacetoneitrila e trifenilfosfina (Esquema 4.6) conforme procedimento descrito na literatura.¹⁰⁶

¹⁰⁵ [a] Tokunaga, Y.; Yagihashi, M.; Ihara, M.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1995**, 955; [b] Tokunaga, Y.; Ihara, M.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 207.

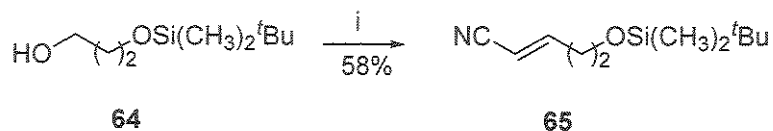
¹⁰⁶ Trippett, S.; Walker, D. M. *J. Chem. Soc.* **1959**, 3874.



Reagentes e Condições: i) Benzeno, refluxo; ii) NaOH, fenolftaleína.

Esquema 4.6. Obtenção do ilídeo de fósforo contendo um fragmento nitrogenado.¹⁰⁶

A literatura¹⁰⁷ reporta o uso de metodologias que poderiam ser aplicadas na síntese de **59**. A viabilidade desta proposta foi testada frente ao diol monoprotetido **64**, material disponível em nosso laboratório que após a sequência de reações “one-pot” (oxidação/Wittig) forneceu a nitrila α,β -insaturada 3-substituída **65** em 58% de rendimento (não otimizado) para as duas etapas como um único estereoisômero (Esquema 4.7).



Reagentes e Condições: i) TPAP (cat.), NMO, peneira molecular, CH_2Cl_2 , ta, 20 min;
ii) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCN}$, refluxo, 24 h.

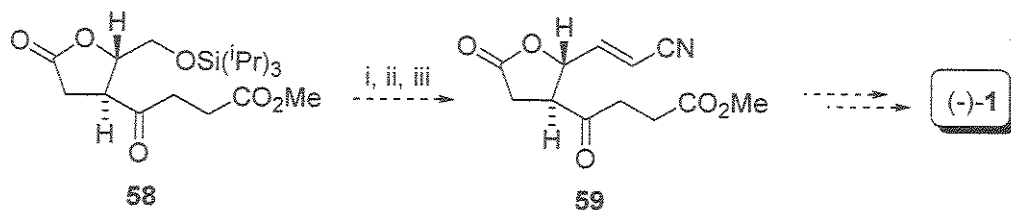
Esquema 4.7. Reação Modelo: Reação de oxidação/Wittig “one-pot”.

O composto **65** foi caracterizado por IV e RMN de ^1H . O espectro de IV forneceu bandas em 2224 cm^{-1} referente ao grupo ciano ($\text{C}\equiv\text{N}$) e em 1635 cm^{-1} referente a dupla ligação conjugada. O espectro de RMN de ^1H mostrou sinais relevantes em 2,41-2,45 ppm referente ao $-\text{CH}_2$ alílico, em 5,42 ppm o sinal do hidrogênio α -ciano como um duplo tripleto (*dt*) com $^3J=16,5\text{ Hz}$ e $^4J=1,5\text{ Hz}$ e em 6,76 ppm o sinal referente ao hidrogênio β -ciano como um duplo tripleto (*dt*) com $^3J=7,0\text{ Hz}$ e $^3J=16,2\text{ Hz}$.

A obtenção de **59**, importante intermediário na síntese estereosseletiva de **1**, seria prevista através da desproteção do éter de silício contido em **58**, oxidação do álcool

¹⁰⁷ [a] MacCoss, R. N.; Balskus, E. P.; Lkey, S. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7779; [b] Bressette, A. R.; Glover IV, L. C. *Synlett* **2004**, 738.

primário à aldeído e interceptação do aldeído formado com o ilídeo de fósforo contendo o fragmento nitrogenado (Esquema 4.8) conforme já obtido em reações modelo.



Reagentes e Condições: i) TBAF; ii) TPAP (cat.), NMO, CH₂Cl₂, peneira molecular; iii) Ph₃P=CHCN.

Esquema 4.8. Proposta para a obtenção de 59.

Desta forma, como perspectiva para trabalho futuro, está a finalização da síntese estereosseletiva para o alcalóide (-)-parviestemoamida promovendo a determinação da estereoquímica relativa e absoluta, visto que todas as condições reacionais que diferem da versão racêmica foram testadas com sucesso em substratos modelo, devendo portanto serem aplicadas aos substratos de interesse.

Finalmente, obtido o alcalóide (-)-parviestemoamida (1), estudos visando sua conversão em estemoamida (3) devem ser efetuados a fim de provarmos a origem biogenética de 1 (Figura 29).

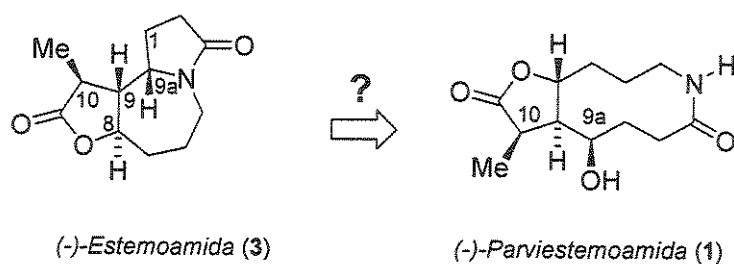


Figura 29.

5. Conclusões

Durante o desenvolvimento deste trabalho efetuamos um estudo metodológico que consistiu na avaliação da diastereosseletividade durante a adição-1,4 de nitro compostos a sistema γ -butirolactônicos α,β -insaturados, que foi posteriormente aplicada no estudo visando a síntese e elucidação estrutural do alcalóide estemona Parviestemoamida, desta forma podemos concluir que:

- A utilização de trifluoracetato de prata na obtenção da lactona 3-metil-5-alil substituída ($\pm$)-**24** em 58% de rendimento não constituiu um método alternativo eficiente quando comparado à metodologia de *t*-BuLi/TMEDA usada anteriormente (76%), mesmo sendo constituída de duas etapas (alquilação/hidrólise);

- A reação de Michael entre os sililoxifuranos **8** e **20** frente a acrilonitrila mostrou ser um método eficiente na obtenção das lactonas 5-(2-etilciano) substituídas ($\pm$)-**18** e ($\pm$)-**23**, em 89% e 91% de rendimento, respectivamente visto que a literatura nada reporta sobre este tipo de reação de adição-1,4;

- A configuração relativa nos nitro compostos 4,5-disubstituídos por nós obtidos foi determinada através da construção de sistemas que apresentassem configuração 4,5-*cis* e configuração 4,5-*trans* seguida de comparação dos valores das constantes de acoplamento bem como dos valores de nOe obtidos para cada sistema, podendo-se concluir que para as nitro lactonas obtidas a partir da adição de nitrometano às lactonas α,β -insaturadas a configuração relativa do centro estereogênico formado é governada pela estereoquímica do centro vizinho contido no sistema aceptor, ou seja, o nucleófilo ataca o sistema insaturado *trans* ao substituinte em C5 enquanto que a configuração 3,4-*trans* é dependente de controle termodinâmico;

- A metodologia de adição de nitro compostos nos possibilitou alcançar o esqueleto proposto para o alcalóide parviestemoamida visto que:

- Através da comparação dos dados de RMN de 1H fornecidos para o produto natural com os dados de RMN de 1H dos compostos sintetizados, pode-se concluir que a estrutura (-)-**2**, uma das estruturas propostas por Xu e col. como sendo uma das possíveis para o alcalóide parviestemoamida não apresenta concordância com os dados

espectroscópicos obtidos para os produtos sintéticos ($\pm$)-2 e ($\pm$)-10-*epi*-1 em H8 e H9a, o que nos leva a acreditar que a estrutura correta para o alcalóide (-)-parviestemoamida seja a representada em (-)-1, embora não descartarmos a possibilidade de que uma terceira estrutura para o alcalóide parviestemoamida esteja envolvida;

- A análise do espectro de RMN de ^{13}C do produto principal da hidrogenação de ($\pm$)-17, designado ($\pm$)-10-*epi*-1, mostrou boa concordância para com os dados fornecidos do produto natural parviestemoamida, com exceção para o grupo metílico em C10 e para os carbonos carbonílicos, o que sugere que o grupo metila esteja com a configuração oposta ao produto natural;

- Além disso, a utilização de reações “one-pot” possibilitou a obtenção de ($\pm$)-10-*epi*-1 em um número reduzido de etapas, perfazendo um total de 4 etapas pela rota mais curta e 5 etapas pela rota sintética mais longa em 11% e 7,8% de rendimento global, respectivamente, a partir de 3-metil-2(5*H*)-furanona;

- O uso de cálculo de minimização de energia (Pacote Gaussian 98®W) nos forneceu as energias minimizadas tanto para a estrutura 1 proposta para o produto natural quanto para o produto majoritário da hidrogenação de ($\pm$)-17, sugerindo desta forma que a diferença de energia (2,9 Kcal/mol) entre a estrutura com a metila α -lactona em uma relação termodinâmica é bastante inferior à estrutura proposta para o produto natural, não favorecendo desta forma sua epimerização;

- Embora até o presente momento não tenha sido possível concluirmos a síntese estereosseletiva do alcalóide parviestemoamida por termos encontrado alguns problemas em nossa rota sintética, algumas alternativas foram apresentadas a fim de que tais obstáculos possam ser vencidos;

6. Parte Experimental

6.1. Considerações Gerais

As reações envolvendo reagentes sensíveis à umidade foram realizadas sob atmosfera inerte de argônio, em balão previamente flambado.

Os solventes comerciais utilizados foram previamente tratados e destilados. O tetraidrofurano (THF) e o éter etílico foram inicialmente destilados sob hidreto de cálcio e re-distilados sob sódio/benzofenona imediatamente antes do uso. O diclorometano, a trietilamina e a acetonitrila foram destilados sob hidreto de cálcio imediatamente antes do uso. O complexo de dietileterato de trifluoreto de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) foi destilado em sistema flambado sob atmosfera de argônio imediatamente antes do uso. A acrilonitrila foi destilada sob hidreto de cálcio imediatamente antes do uso. Os sais inorgânicos empregados em reações sensíveis a umidade foram secos sob vácuo e aquecimento.

Os demais reagentes foram obtidos de fornecedores especializados e não tiveram purificação prévia.

As separações cromatográficas foram efetuadas por gravimetria empregando-se sílica gel Aldrich (70-230 mesh).

Os espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram adquiridos em aparelhos Varian Gemini 300 operando a 300 MHz para ^1H e 75 MHz para ^{13}C e Inova 500 operando a 500 MHz para ^1H e 125 MHz para ^{13}C . Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm; tendo como padrão interno tetrametilsilano, clorofórmio deuterado ou acetonitrila deuterada e indicando o número de hidrogênios, a multiplicidade (*s*, singleto; *d*, dubleto; *dd*, duplo dubleto; *dq*, duplo quarteto; *ddd*, duplo duplo dubleto; *dddq*, duplo duplo duplo dubleto; *t* tripleto; *q*, quarteto; *quint*, quinteto; *sext*, sexteto; *sept*, septeto; *m*, multipletto; *sL*, singleto largo) e a constante de acoplamento (*J*) em Hertz.

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em aparelho Nicolet Impact 410, com as frequências de absorção expressas em cm^{-1} , utilizando-se cela de NaCl para filme ou pastilha de KBr.

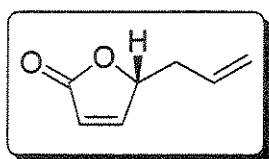
Os espectros de massas foram obtidos em um aparelho de CG/MS Shimatzu Class 5000. Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos em um Fisions VG Autoespec.

As reações em microondas foram efetuadas em forno de microondas doméstico SANYO EM-700-T calibrado. As amostras foram colocadas no centro da distribuição de irradiação a uma altura máxima de 4 cm e irradiadas a 155 W.¹⁰⁸

Os valores de rotação ótica específica foram medidos a 20 °C ou 25 °C em um polarímetro Polamat LEP A2 Carl Zeiss a 589 nm (raia D do sódio) ou em um Perkin Elmer 241 a 589 nm. Os pontos de fusão foram obtidos em um aparelho Electrothermal 9100, com um termômetro não aferido.

6.2. Procedimentos Experimentais

6.2.1. 5-Alil-2-Oxo-3,4-diidrofurano ou 5-Alil-2(5H)-furanona, (±)-7



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, colocou-se 5 mmoles (1,40 g) de 5-alil-2-triisopropilsililoxifurano (12), e 5 mL de uma solução 1:1 THF/HCl aq. 10% (v/v). Deixou-se sob agitação a temperatura

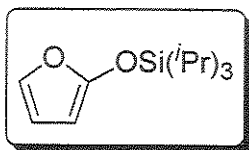
ambiente por 3 horas. Após este período, neutralizou-se o sistema reacional com uma solução saturada de bicarbonato de sódio, extraiu-se com diclorometano, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob vácuo. Purificou-se o produto em cromatografia de sílica gel (70-230 mesh) utilizando hexano/acetato de etila (4:1) como eluente. Obteve-se um óleo de coloração amarela (0,59 g) em 95% de rendimento correspondendo ao 5-alil-2-oxo-3,4-diidrofurano, (±)-7.

IV (filme): 3084, 2955, 2928, 2868, 1753, 1642, 1603 cm^{-1} . ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 2,47-2,60 (2H, m, CHCH_2); 5,07-5,23 (3H, m); 5,77 (1H, ddt, $^3J=7,0$, $^3J=10,1$, $^3J=17,2$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$); 6,14 (1H, dd, $^4J=1,8$, $^3J=5,9$, $\text{CH}=\text{CHCH}$); 7,49 (1H, dd, $^3J=$

¹⁰⁸ Rosso, G. B.; *Dissertação de Mestrado*, Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS (2000).

1,5, $^3J = 5,9$, $\text{CH}=\text{CHCH}$). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 37,2 (OCHCH_2); 82,3 (OCH); 119,5 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 121,9 ($\text{CH}=\text{CH}$); 130,9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 155,7 ($\text{CH}=\text{CH}$); 172,8 ($\text{C}=\text{O}$).

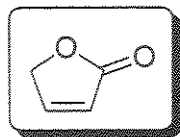
6.2.2. 2-Triisopropilsililoxifurano, **8**²²



Em um balão provido de agitação magnética e previamente flambado sob atmosfera de argônio colocou-se a 0 °C, 0,5 g (6,0 mmoles) de 2(5*H*)-furanona (**9**), 5 mL de diclorometano seco e 1,1 mL (8,4 mmoles) de trietilamina seca. Depois de homogeneizado o sistema reacional adicionou-se gota-a-gota a temperatura ambiente 2,3 mL (8,4 mmoles) de triflato de triisopropilsilila (TIPSOTf – preparação descrita no apêndice) em diclorometano (5 mL). Deixou-se sob agitação à temperatura ambiente por 2 horas.

Após este período diluiu-se o sistema reacional em 40 mL de uma mistura de éter de petróleo/éter etílico (1:1), lavou-se a fase orgânica com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e secou-se com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de alumina previamente neutralizada com trietilamina empregando-se como eluente uma mistura de hexanos. Obteve-se 1,4 g (5,9 mmoles) de um óleo de coloração levemente amarelada em 99% de rendimento correspondendo ao 2-triisopropilsililoxifurano, **8**.

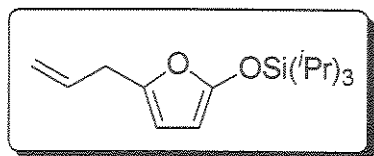
IV (filme): 2947, 2893, 2870, 1618, 1523, 1464, 1383, 1261, 1213 cm^{-1} . ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, J (Hz): 1,06 (18H, d, $^3J = 7,0$, $6\times\text{CH}_3$); 1,16-1,28 (3H, m, $3\times\text{CH}$); 5,08 (1H, dd, $^3J = 3,3$, $^3J = 1,1$, $\text{CH}=\text{CH}$); 6,16 (1H, dd, $^3J = 3,3$, $^4J = 2,2$, $\text{CH}=\text{CH}$); 6,76 (1H, dd, $^3J = 2,2$, $^4J = 1,1$, $\text{CH}=\text{CH}$). EM (IE, 70eV): 240 (M^+), 166, 135.

6.2.3. 2-Oxo-3,4-diidrofurano, [2(5H)-furanona], 9¹⁸

Em um balão de fundo redondo com capacidade de 1 L, provido de agitação magnética, condensador de refluxo e funil de adição colocou-se 96 g (1 mol) de furfuraldeído (10) previamente filtrado em alumina neutra, 500 mL de diclorometano, 92 g (2 moles) de ácido fórmico, 100 g de sulfato de sódio e 35 g de carbonato de potássio. Agitou-se vigorosamente a mistura reacional por 15 min e adicionou-se de uma só vez 75 mL de peróxido de hidrogênio a 30%. A agitação é mantida de forma vigorosa por 45 min. Há formação de refluxo espontâneo (reação exotérmica). Após este tempo, adicionou-se 125 mL de peróxido de hidrogênio a 30%, gota-a-gota, mantendo-se a agitação por 3 horas. Após este período manteve-se o sistema reacional a 0 °C por um período de 10 horas. As fases foram separadas e a fase inorgânica foi extraída com diclorometano. Combinou-se e secou-se as fases orgânicas com sulfato de magnésio anidro. Adicionou-se tolueno (200 mL) e destilou-se o bruto a baixa pressão a fim de se retirar o ácido carbônico de forma azeotrópica. Ao resíduo obtido adicionou-se 200 mL de tolueno, 2 g de trietilamina e deixou-se sob agitação por 1 hora. O tolueno foi evaporado e o líquido residual destilado sob vácuo com coluna Vigreux de 15 cm a 96-102 °C/20mmHg (lit¹⁸ 95-96 °C/19 mmHg) obtendo-se um óleo de coloração amarela (32 g) em 38% de rendimento correspondendo a 2-Oxo-3,4-diidrofurano, [2(5H)-furanona], 9.

IV (filme): 3099, 2935, 2869, 1944, 1777, 1738, 1599, 1447, 1348, 1334, 1159, 1095, 1034, 882, 811 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm), *J* (Hz): 4,94 (2H, dd, ³*J*= 1,8, ⁴*J*= 1,8, OCH₂); 6,18 (1H, ddd, ³*J*= 2,2, ⁴*J*= 2,2, ³*J*= 5,9, CH=CH); 7,64 (1H, ddd, ³*J*= 1,5, ³*J*= 1,5, ³*J*= 5,9, CH=CH). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 72,1 (OCH₂); 121,4 (CH=CH); 153,3 (CH=CH); 174,0 (C=O).

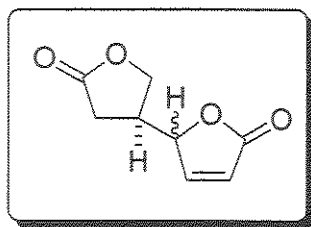
6.2.4. 5-Alil-2-triisopropilsililoxifurano, 12



Em um balão de fundo redondo, flambado sob atmosfera de argônio e provido de agitação magnética colocou-se 1,2 g (5 mmoles) de 2-triisopropilsililoxifurano (8) e 1,4 mL (9 mmoles) de *N,N'*-tetrametiletilenodiamina (TMEDA) em 5 mL de THF seco. Após homogeneizada a mistura reacional, resfriou-se o sistema a 0 °C e adicionou-se gota-a-gota 5,6 mL de *tert*-BuLi (9 mmoles, 1,6 M). Deixou-se o sistema reacional sob agitação por 2 horas a 0 °C. Após este tempo, adicionou-se 0,78 mL (9 mmoles) de brometo de alila recém destilado. Deixou-se sob agitação por 1 hora a 0 °C e por 1 hora à temperatura ambiente. Após este tempo adicionou-se 3 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio. Extraiu-se com diclorometano, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de alumina neutra utilizando hexano como eluente. Obteve-se um óleo incolor (1,12 g) em 80% de rendimento correspondendo ao 5-alil-2-triisopropilsililoxifurano, 12.

IV (filme): 2947, 2869, 1624, 1585, 1465, 1264, 1229, 997 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$: 1,10 (18H, d, $^3J = 7,5$, $6 \times \text{CH}_3$); 1,20-1,30 (3H, m, $3 \times \text{CH}$); 3,24 (2H, dd, $^4J = 1,3$, $^3J = 6,4$, CH_2); 5,02 (1H, d, $^3J = 2,5$, $\text{SiOC}=\text{CH}=\text{CH}$); 5,07 (1H, dd, $^3J = 10,0$, $^2J = 1,5$, $\text{CH}_2\text{CH}_X=\text{CH}_A\text{H}_B$); 5,12 (1H, dd, $^3J = 17,0$, $^2J = 1,5$, $\text{CH}_2\text{CH}_X=\text{CH}_A\text{H}_B$); 5,82 (1H, d, $^3J = 1,5$, $\text{SiOC}=\text{CH}=\text{CH}$); 5,89 (1H, ddt, $^3J = 17,0$, $^3J = 10,2$, $^3J = 6,6$, $\text{CH}_2\text{CH}_X=\text{CH}_A\text{H}_B$). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 12,2 ($3 \times \text{CH}$); 17,5 ($6 \times \text{CH}_3$); 32,6 (CH_2); 83,6 ($\text{SiOC}=\text{CH}=\text{CH}$); 106,3 ($\text{SiOC}=\text{CH}=\text{CH}$); 116,3 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 134,4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 142,6 ($\text{OC}=\text{CH}$); 155,7 ($\text{SiOC}=\text{CH}$). EM (IE, 70eV) m/z : 280 (M^+), 237, 209, 157, 115, 87, 73, 59.

6.2.5. Bis-lactona ($\pm$)-13

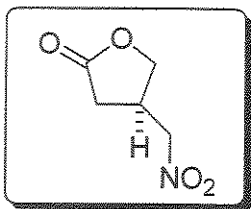


Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio colocou-se 76 mg (0,9 mmoles) de 2(5*H*)-furanona (**9**) em 2 mL de diclorometano seco e 0,24 g (1 mmol) de 2-triisopropilsililoxifurano (**8**). Resfriou-se a mistura reacional a -78 °C e adicionou-se

lentamente 0,16 g (1,1 mmoles, 0,14 mL) do complexo de dietileterato de trifluoreto de boro recém-destilado. Deixou-se o sistema reacional à -78 °C por 3 horas e à temperatura ambiente por 1 hora. Após este período lavou-se o bruto reacional com uma solução saturada de hidróxido de amônio, água, solução saturada de NaCl; extraiu-se a fase orgânica, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob vácuo. Obteve-se o aduto ($\pm$)-13 em 45% de rendimento como uma mistura de epímeros de 2:1 sem separação cromatográfica e sem prévia purificação.

IV (filme): 3094, 2922, 2867, 2853, 1782, 1757, 1635, 1601, 1465, 1175, 1101, 1036, 1010, 896, 819 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$: Aduto Minoritário: 2,31 (1H, dd, $^3J = 6,6$, $^2J = 17,8$, COCHHCH); 2,55 (1H, dd, $^3J = 9,2$, $^2J = 17,8$, COCHHCH); 2,93-2,97 (1H, m, COCH₂CH); 4,15 (1H, dd, $^3J = 6,6$, $^2J = 9,5$, OCHH); 4,39 (1H, dd, $^3J = 7,6$, $^2J = 9,5$, OCHH); 5,02-5,05 (1H, m, OCHCH=CH); 6,24 (1H, dd, $^4J = 2,1$, $^3J = 5,8$, OCHCH=CH); 7,36 (1H, dd, $^3J = 1,5$, $^3J = 5,8$, OCHCH=CH). Aduto Majoritário: 2,40 (1H, dd, $^3J = 6,6$, $^2J = 17,9$, COCHHCH); 2,64 (1H, dd, $^3J = 9,0$, $^2J = 17,9$, COCHHCH); 2,80-2,87 (1H, m, COCH₂CH); 4,16 (1H, dd, $^3J = 5,8$, $^2J = 9,8$, OCHH); 4,37 (1H, dd, $^3J = 7,6$, $^2J = 9,8$, OCHH); 5,02-5,05 (1H, m, OCHCH=CH); 6,23 (1H, dd, $^4J = 2,1$, $^3J = 5,8$, OCHCH=CH); 7,38 (1H, dd, $^3J = 1,5$, $^3J = 5,8$, OCHCH=CH). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 28,9/29,7 (COCH₂CH); 37,8/38,1 (COCH₂CH); 68,0/68,4 (OCH₂); 81,4/82,2 (OCHCH=CH); 124,0/124,1 (OCHCH=CH); 152,4/152,6 (OCHCH=CH); 171,4/171,5 (CH=CHC=O); 174,7/174,8 (C=O).

6.2.6. 4-Nitrometil-tetraidro-2-furanona ou 4-nitrometil- γ -butirolactona, ($\pm$)-15



Método A: Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, colocou-se 0,42 g (5 mmoles) de 2(5*H*)-furanona (9), 18,9 g (310 mmoles; 16,6 mL) de nitrometano e 0,075 g (0,5 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Deixou-se a mistura reacional sob agitação por 16 horas até total consumo da furanona. Evaporou-se o solvente (nitrometano) sob vácuo sendo o bruto reacional de coloração alaranjada colunado empregando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1. Obteve-se um óleo incolor (0,50 g) em 69% de rendimento correspondendo a 4-nitrometil- γ -butirolactona, ($\pm$)-15.

Método B: Em um balão de fundo redondo colocou-se 0,21 g 2,5 mmoles (2,5 mmoles) de 2(5*H*)-furanona (9), 0,75 g (12,5 mmoles; 0,7 mL) de nitrometano e 0,15 g (2,5 mmoles) de KF (fluoreto de potássio) seco sob irradiação de microondas por 20 min a 155W. Irradiou-se a mistura reacional por 15 min a 155W. Diluiu-se o bruto reacional em diclorometano, filtrou-se sob vácuo, secou-se com sulfato de magnésio e evaporou-se o solvente sob vácuo. Purificou-se em coluna de sílica gel 70-230 mesh utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1. Obteve-se um óleo (0,31 g) em 84% de rendimento correspondendo ao 4-nitrometil- γ -butirolactona, ($\pm$)-15.

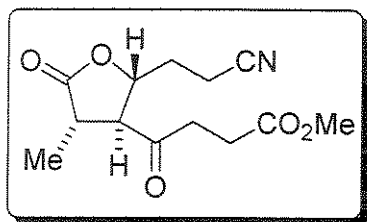
Método C: Em um balão de fundo redondo colocou-se 0,13 g (1,5 mmoles) de 2-(5*H*)-furanona (9), 0,46 g (7,5 mmoles; 0,41 mL) de nitrometano e 0,45 g de Al₂O₃ básica. Irradiou-se a mistura reacional por 15 min a 155W. Dilui-se o bruto reacional em diclorometano, filtrou-se sob vácuo, secou-se com sulfato de magnésio e evaporou-se o solvente sob vácuo. Purificou-se em coluna de sílica gel 70-230 mesh utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1. Obteve-se um óleo (0,12 g) em 53% de rendimento correspondendo a 4-nitrometil- γ -butirolactona, ($\pm$)-15.

Método D: Em um balão de fundo redondo colocou-se 0,13 g (1,5 mmoles) de 2-(5*H*)-furanona (9), 0,46 g (7,5 mmoles; 0,41 mL) de nitrometano e 0,075 g (0,5 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Irradiou-se a mistura reacional por 15 min a 155W. Dilui-se o bruto reacional em diclorometano, secou-se com sulfato de magnésio e

evaporou-se o solvente sob vácuo. Purificou-se em coluna de sílica gel 70-230 mesh utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1. Obteve-se um óleo (0,13 g) em 58% de rendimento correspondendo a 4-nitrometil- γ -butirolactona, ($\pm$)-**15**.

IV (filme): 3022, 2920, 1774, 1732, 1560, 1421, 1382, 1176, 1025, 757 cm^{-1} . **^1H -RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 2,38 (1H, dd, $^3J=7,4$, $^2J=17,7$, COCHHCH); 2,82 (1H, dd, $^3J=8,9$, $^2J=17,7$, COCHHCH); 3,38 (1H, m, CH_2CHCH_2); 4,16 (1H, dd, $^3J=6,4$, $^2J=9,8$, CHHNO₂); 4,54 (2H, dd, $^2J=2,0$, $^3J=7,4$, OCH); 4,58 (1H, dd, $^3J=7,4$, $^2J=9,8$, CHHNO₂). **^{13}C -RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 31,5 (COCH₂CH); 33,5 (CH_2CHCH_2); 69,9 (OCH₂); 76,1 (CH_2NO_2); 174,4 (C=O). **EMAR** (IE, 70eV) m/z calc. para $\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$: 145,0375; obs.: 146,0392 $[\text{M}]^+$.

6.2.7. Composto ($\pm$)-**17**



Método A: Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e condensador de refluxo colocou-se 0,24 g (0,81 mmol) do composto ($\pm$)-**49** em 30 mL de benzeno seco. Após homogeneizada a mistura reacional adicionou-se 0,27 g (1,62 mmol) de KMnO_4

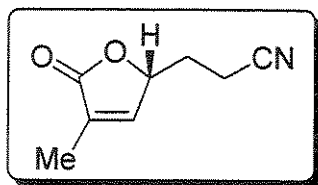
previamente adsorvido em 8,1 g de SiO_2 (preparação descrita no apêndice). Deixou-se a mistura reacional sob refluxo por 6 horas. Após este período, filtrou-se o suporte sob vácuo, lavando-se a sílica com éter etílico (10 mL), diclorometano (10 mL) e finalmente com EtOH (10 mL). Evaporou-se a mistura de solventes e colunou-se o bruto reacional em uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1. Obteve-se 90,0 mg do composto ($\pm$)-**17** correspondendo a 41% de rendimento.

Método B: Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e condensador de refluxo colocou-se 1,0 mmol (0,15 g) da lactona ($\pm$)-**18**, 5 mL de acetonitrila como solvente, 1,5 mmoles (0,22 g) de 4-nitro-butirato de metila (**19**) e 2,0 mmoles (0,30 g) 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Deixou-se a mistura reacional sob refluxo por 3 dias. Após este período evaporou-se o solvente sob vácuo. O óleo resultante foi colunado empregando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila

2:1. Obteve-se um óleo incolor (0,09 g) em 35% de rendimento correspondendo ao composto ($\pm$)-17.

IV (filme): 2924, 2853, 2248, 1776, 1731, 1710, 1606, 1556, 1439, 1368, 1208, 1169, 1042, 946 cm^{-1} . ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 1,41 (3H, d, $^3J = 6,7$, CH_3); 1,98-2,05 (1H, m, OCHCHH); 2,17-2,24 (1H, m, OCHCHH); 2,52-2,83 (6H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2/\text{CH}_2\text{CN}$); 2,94-2,99 (2H, m, $(\text{Me})\text{CHCH}$); 3,69 (3H, s, OCH_3); 4,58 (1H, ddd, $^3J = 3,2$, $^3J = 5,9$, $^3J = 12,4$, OCH). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,0 (CH_2CN); 14,9 (CH_3); 27,7 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$); 30,7 (OCHCH_2); 38,1 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$); 39,7 (OCOCHCH_3); 52,1 (OCH_3); 60,7 ($\text{CHC}(\text{O})$); 76,8 (OCH); 118,5 (CN); 172,8 (CO_2CH_3); 175,7 ($\text{OC}=\text{O}$); 205,1 ($\text{C}=\text{O}$). **EMAR** (IE, 70eV) m/z calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ $[\text{M}]^+$: 267,11067; obs.: 267,11089 $[\text{M}]^+$.

6.2.8. 3-metil-5-(2-etilciano)-2,5-diidro-2(5H)-furanona, ($\pm$)-18



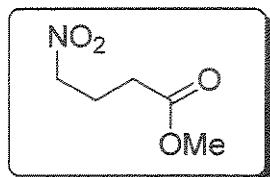
Em um balão flambado sob atmosfera de argônio, provido de agitação magnética colocou-se 0,31 g (1,20 mmoles) de 3-metil-2-triisopropilsililoxifurano (**20**) e 0,10 g (1,80 mmoles, 0,12 mL) de acrilonitrila previamente destilada

sob hidreto de cálcio e 5 mL de diclorometano seco. Após agitação a temperatura ambiente por 5 min, resfriou-se o sistema reacional a -78°C (CO_2/EtOH) e adicionou-se lentamente 0,20 g (1,44 mmoles, 0,18 mL) do complexo de dietileterato de trifluoreto de boro ($\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$) recém destilado. Deixou-se sob agitação em atmosfera de argônio de -78°C a temperatura ambiente. Após 1 hora adicionou-se 15 mL de uma solução saturada de bicarbonato de sódio, lavou-se com diclorometano (3x20mL), extraiu-se a fase orgânica, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob vácuo. Purificou-se o bruto reacional em coluna de sílica gel 70-230 mesh utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1 obtendo-se um óleo (0,16 g) em 91% de rendimento correspondendo ao composto 3-metil-5-(2-etilciano)-2,5-diidro-2(5H)-furanona, ($\pm$)-18.

IV (filme): 3083, 2932, 2248, 1753, 1658, 1436, 1344, 1100, 1061, 1000, 867 cm^{-1} . ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 1,80-1,92 (1H, m, OCHCHH); 1,95 (3H, dd, $^4J =$

1,5, $^5J = 1,8$, CH_3); 2,16-2,27 (1H, m, OCHCHH); 2,46-2,64 (2H, m, CH_2CN); 5,01 (1H, dddq, $^4J = 1,5$, $^5J = 1,8$, $^3J = 6,4$, $^3J = 6,4$, OCHCH_2); 7,06 (1H, dq, $^3J = 1,5$, $^4J = 1,5$, $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 10,8 (CH_3); 13,5 (CH_2CN); 29,6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 78,4 (OCHCH_2); 118,4 (CN); 131,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$); 146,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$); 173,0 ($\text{C}=\text{O}$). EMAR (IE, 70eV) m/z calc. para $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 151,0633; obs.: 151,0630 $[\text{M}]^+$.

6.2.9. 4-Nitro-butirato de metila, 19

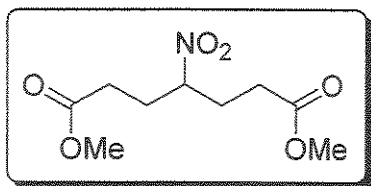


Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e sob banho de gelo colocou-se 0,50 g (5,81 mmoles) de acrilato de metila, 11 g (180 mmoles) de nitrometano e 0,09 g (0,58 mmoles) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

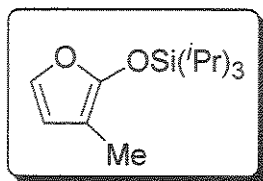
Acompanhou-se o consumo do reagente de partida por TLC e a formação do produto por CG. Após 2 horas sob agitação a 0 °C constatou-se por TLC que não havia traços de material de partida. Evaporou-se o solvente sob vácuo e colunou-se o bruto reacional utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1. Obteve-se um óleo incolor (0,51 g) em 60% de rendimento referente ao produto de monoadição **19** e um óleo (0,17 g) correspondendo ao produto de bis-adição **44** em 20% de rendimento.

IV (filme): 2956, 1737, 1554, 1439, 1378, 1208, 1176, 1081, 999 cm^{-1} . ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$: 2,32 (2H, dt, $^3J = 6,6$, $^3J = 6,6$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,48 (2H, t, $^3J = 6,6$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$); 3,70 (3H, s, CH_3); 4,49 (2H, t, $^3J = 6,6$, NO_2CH_2). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 22,4 (CH_2); 30,3 (CH_2); 51,9 (OCH_3); 74,3 (NO_2CH_2); 172,1 ($\text{C}=\text{O}$). EMAR (IE, 70eV) m/z calc. para $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$: 147,0532; obs.: 148,0592 $[\text{M}]^+$.

4-Nitro-heptanodioato de dimetila, 44



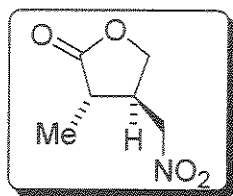
IV (filme): 2955, 2852, 1737, 1552, 1440, 1365, 1257, 1208, 1082, 1019 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$: 2,07-2,48 (8H, m, $4\times\text{CH}_2$); 3,69 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$); 4,65 (1H, m, CH).

6.2.10. 3-Metil-2-triisopropilsililoxifurano, 20⁵⁷

Em um balão de fundo redondo, flambado sob atmosfera de argônio, provido de agitação magnética colocou-se 0,30 g (3,12 mmoles) de 3-metil-2(5*H*)-furanona (21), 0,44 g (4,37 mmoles) de trietilamina previamente destilada sob hidreto de cálcio e 5 mL de diclorometano seco. Agitou-se a mistura reacional a temperatura ambiente por 5 min e em seguida adicionou-se lentamente 1,34 g (4,38 mmoles) de triflato de triisopropilsilila (TIPSOTf). Após 1,5 horas de agitação adicionou-se 40 mL de éter etílico ao sistema reacional, lavou-se a fase orgânica com (3x20 mL) uma solução saturada de bicarbonato de sódio, extraiu-se a fase orgânica com diclorometano, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de alumina neutra utilizando hexano como eluente. Obteve-se um óleo incolor (0,79 g) em 99% de rendimento correspondendo a 3-metil-2-triisopropilsililoxifurano, 20.

IV (filme): 2945, 2893, 2869, 1653, 1519, 1465, 1416, 1379, 1267, 1100, 902 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$: 1,10 (18H, s, $6\times\text{CH}_3$); 1,23 (3H, m, $3\times\text{CH}$); 1,84 (3H, s, CH_3); 6,08 (1H, d, $^3J=2,2$, CH); 6,72 (1H, d, $^3J=2,2$, CH). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 8,6 ($3\times\text{CH}$); 12,4 (CH_3); 17,6 ($6\times\text{CH}_3$); 91,3 (CH); 113,6 (CH); 130,4 (CH); 152,8 (CH).

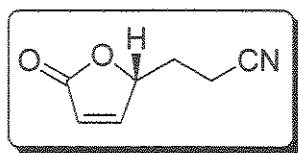
6.2.11. *3,4-trans-3-metil-4-nitrometil-tetraidro-2-furanona* ou *3,4-trans-3-metil-4-nitrometil- γ -butirolactona*, ($\pm$)-**22**



Em um balão de fundo redondo, provido de agitação magnética, colocou-se 0,98 g (10 mmoles) de 3-metil-2(5*H*)-furanona (**21**), 37,8 g (620 mmoles; 33,1 mL) de nitrometano e 0,15 g (1 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Deixou-se a mistura reacional sob agitação a temperatura ambiente efetuando-se o acompanhamento reacional por CG. Após 24 horas verificou-se por CG que não havia consumo do reagente limitante. Concentrou-se o bruto reacional sob vácuo. O óleo resultante foi colunado empregando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1. Obteve-se um óleo incolor (0,54 g) constituído de uma mistura diastereoisomérica de 4,3:1 em 34% de rendimento global. Quando a mesma reação foi repetida sob aquecimento (60 °C) por 24 horas obteve-se uma mistura diastereoisomérica de 8:1 e 75% de rendimento global (1,19 g) correspondendo a 3,4-*cis*- e 3,4-*trans*-3-metil-4-nitrometil- γ -butirolactona ($\pm$)-**22**.

IV (filme): 2980, 2920, 2852, 1769, 1554, 1382, 1180, 1106, 1016 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz) isômero majoritário: 1,33 (3H, d, $^3J = 7,0$, OC(O)CHCH_3); 2,39 (1H, dq, $^3J = 7,1$, $^3J = 10,3$, OC(O)CH); 2,90-2,98 (1H, m, $\text{CH(CH}_3\text{)CH}$); 4,05 (1H, dd, $^2J = 9,2$, $^3J = 9,2$, OCHH); 4,51 (1H, dd, $^3J = 9,0$, $^2J = 13,7$, CHHNO_2); 4,60 (1H, dd, $^3J = 7,8$, $^2J = 9,2$, OCHH); 4,64 (1H, dd, $^3J = 5,2$, $^2J = 13,7$, CHHNO_2). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,1 (OC(O)CHCH_3); 37,7 (OC(O)CH); 41,5 ($\text{CH(CH}_3\text{)CH}$); 68,8 (OCH_2); 75,9 (CH_2NO_2); 176,7 (C=O). **EMAR** (IE, 70eV) m/z calc. para $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$: 159,0532; obs.: 160,0528 $[\text{M}]^+$.

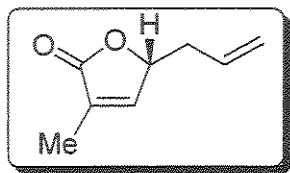
6.2.12. *5-(2-etilciano)-3,4-diidro-2(5H)-furanona ou 5-(2-etilciano)-2(5H)-furanona, (±)-23*



Em um balão flambado sob atmosfera de argônio, provido de agitação magnética colocou-se 3 mL de diclorometano seco, 0,16 g (0,66 mmoles) de 2-triisopropilsililoxifurano (**8**) e 0,06 g (1,05 mmoles) de acrilonitrila previamente destilada sob hidreto de cálcio. Resfriou-se o sistema reacional a -78 °C (CO₂/EtOH) e adicionou-se lentamente 0,12 g (0,84 mmoles) de BF₃·OEt₂ recém destilado. Acompanhou-se a evolução da reação por TLC. Após 2 horas sob agitação a -78 °C adicionou-se 15 mL de uma solução saturada de bicarbonato de sódio, lavou-se com diclorometano (3x20mL), extraiu-se a fase orgânica, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob vácuo. O bruto resultante foi purificado em coluna de sílica gel 70-230 mesh empregando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1. Obteve-se um óleo (0,08 g) em 89% de rendimento correspondendo ao composto 5-(2-etilciano)-2(5H)-furanona, (±)-**23**.

IV (filme): 3097, 2940, 2248, 1747, 1602, 1427, 1335, 1165, 1109 cm⁻¹. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm), *J*(Hz): 1,92 (1H, dddd, ³*J*= 5,8, ³*J*= 7,3, ³*J*= 8,7, ²*J*= 14,4, OCHCH_AH); 2,28 (1H, dddd, ³*J*= 3,7, ³*J*= 7,2, ³*J*= 8,4, ²*J*= 14,4, OCHCHH_B); 2,55 (1H, ddd, ³*J*= 5,9, ³*J*= 7,2, ²*J*= 17,2, CHHCN); 2,60 (1H, ddd, ³*J*= 7,1, ³*J*= 8,3, ²*J*= 17,2, CHHCN); 5,18 (1H, dddd, ²*J*= 1,8, ³*J*= 3,7, ³*J*= 6,1, ³*J*= 8,6, OCH_XCH₂); 6,22 (1H, dd, ⁴*J*= 2,1, ³*J*= 5,8, CO₂CH=CH); 7,53 (1H, dd, ³*J*= 1,5, ³*J*= 5,8, CH=CHCH). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 13,4 (CH₂CN); 29,1 (OCHCH₂); 80,6 (OCHCH₂); 118,4 (CN); 122,6 (CH=CHCH); 154,6 (COCH=CH); 171,9 (C=O). **EMAR** (IE, 70eV) *m/z* calc. para C₇H₇NO₂ [M]⁺: 137,0477; obs.: 138,0353[M]⁺.

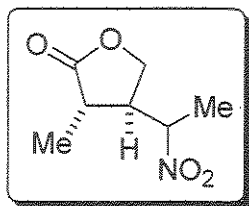
6.2.13. *3-metil-5-(3-butenil)-3,4-diidro-2(5H)-furanona ou 3-metil-5-(3-butenil)-2(5H)-furanona, (±)-24*



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, flambado sob atmosfera de argônio, protegido de luz e a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (CO_2/EtOH) colocou-se 1,65 mmoles (0,36 g) de trifluoroacetato de prata (preparação descrita no apêndice conforme 6.3.2), seguido da adição de 3 mL de diclorometano seco. Em um outro balão previamente flambado sob atmosfera de argônio colocou-se 1,50 mmoles (0,38 g) de 3-metil-2-triisopropilsiloxifurano (20) em 3 mL de diclorometano seco. Esta solução foi canulada sobre o balão contendo o sal de prata em solução. Após adicionou-se 1,65 mmoles (0,20 g; 0,14 mL) de brometo de alila recém destilado. Deixou-se a mistura reacional sob agitação por 10 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ seguido de aumento de temperatura a temperatura ambiente por 30 min. Após este tempo a análise por CG do bruto reacional constatou o total consumo do reagente de partida. Ao bruto reacional contendo o precipitado marrom de brometo de prata (AgBr) adicionou-se 5 mL de diclorometano. Filtrou-se a suspensão sob vácuo em funil sinterizado contendo Celite® como agente filtrante. Lavou-se a fase orgânica com água, extraiu-se com diclorometano, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob vácuo. Purificou-se o óleo obtido em coluna de sílica gel (70-230 mesh) utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (10:1) como eluente. Obteve-se um óleo levemente amarelado (0,12 g) em 58% de rendimento correspondendo ao composto 3-metil-5-(3-butenil)-2(5H)-furanona, (±)-24.

IV (filme): 3081, 2983, 2926, 1757, 1649, 1340, 1096, 1034 cm^{-1} . ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$: 1,93 (3H, dd, $^5J=1,5$, $^4J=1,5$, CH_3); 2,38-2,55 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 4,93 (1H, dddq, $^5J=1,5$, $^4J=1,5$, $^3J=6,4$, $^3J=6,4$, OCH); 5,15-5,22 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,76 (1H, ddt, $^3J=6,9$, $^3J=10,3$, $^3J=17,0$, $\text{CH}_2\text{CH}_X=\text{CH}_A\text{H}_B$); 7,06 (1H, dq, $^3J=1,5$, $^3J=1,5$, $\text{C}=\text{CH}$). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 10,6 (CH_3); 37,6 (OCHCH₂); 80,1 (OCH); 119,2 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 130,4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 131,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$); 148,1 ($\text{C}=\text{CH}$); 174,0 ($\text{C}=\text{O}$). EMAR (IE, 70eV) m/z calc. para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 138,0681; obs.: 138,0723 $[\text{M}]^+$.

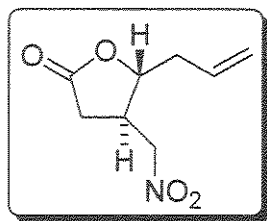
6.2.14. *3,4-trans-3-metil-4-(1-nitroetil)-tetraidro-2-furanona ou 3,4-trans-3-metil-4-(1-nitroetil)- γ -butirolactona, ($\pm$)-25*



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética colocou-se 0,45 g (4,50 mmoles) de 3-metil-2(5*H*)-furanona (**21**), 20,9 g (279 mmoles; 20,1 mL) de nitroetano e 0,07 g (0,45 mmoles) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Após agitação a temperatura ambiente por 24 horas constatou-se que não houve reação. Adaptou-se ao sistema reacional um condensador de refluxo e manteve-se a temperatura do sistema em 75 °C por 30 horas observando-se total consumo do reagente limitante. Evaporou-se o solvente sob vácuo e purificou-se o produto em cromatografia de sílica gel (70-230 mesh) utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1 como eluente. Obteve-se um óleo (0,57 g) em 75% de rendimento correspondendo ao composto *3,4-trans-3-metil-4-(1-nitroetil)- γ -butirolactona, ($\pm$)-25*.

IV (filme): 2985, 2917, 1774, 1554, 1455, 1394, 1366, 1184, 1058, 1017, 947 cm^{-1} . ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$ (dados espectroscópicos para um dos diastereoisômeros): 1,27 (3H, d, $^3J = 7,3$, $\text{OC}(\text{O})\text{CHCH}_3$); 1,66 (3H, d, $^3J = 6,6$, NO_2CHCH_3); 2,77 (1H, dq, $^3J = 5,8$, $^3J = 7,5$, $\text{OC}(\text{O})\text{CHCH}_3$); 3,02-3,13 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}$); 4,17 (1H, dd, $^3J = 9,2$, $^2J = 9,5$, OCHH); 4,35 (1H, dd, $^3J = 7,3$, $^2J = 9,5$, OCHH); 4,59 (1H, dq, $^3J = 6,6$, $^3J = 10,3$, CHNO_2). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ (dados espectroscópicos para um dos diastereoisômeros): 10,4 (NO_2CHCH_3); 18,2 ($\text{OC}(\text{O})\text{CHCH}_3$); 36,4 ($\text{OC}(\text{O})\text{CHCH}_3$); 43,2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}$); 68,1 (OCH_2); 81,7 (CHNO_2); 177,3 ($\text{OC}=\text{O}$). EMAR (IE, 70eV) m/z calc. para $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$: 173,0688; obs.: 173,0683 $[\text{M}]^+$.

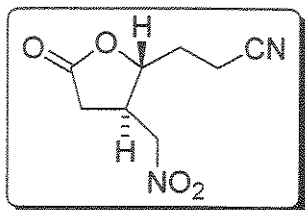
6.2.15. *4,5-trans-4-nitrometil-5-(3-butenil)-tetraidro-2-furanona* ou
4,5-trans-3-metil-4-nitrometil-5-alil-γ-butirolactona, (±)-26



Em um balão de fundo redondo, provido de agitação magnética, colocou-se 0,34 mmoles (0,042 g) de 5-alil-2(5*H*)-furanona (7), 20,80 mmoles (1,27 g; 1,12 mL) de nitrometano e 0,034 mmoles (0,005 g) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Deixou-se a mistura reacional sob agitação a temperatura ambiente efetuando-se o acompanhamento reacional por CG. Após 1 hora verificou-se que não havia traço do reagente limitante. Evaporou-se o solvente sob vácuo. O óleo resultante foi colunado empregando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1. Obteve-se um óleo incolor (0,038 g) constituído de uma mistura diastereoisomérica de 42,7:1 determinada por CG em 61% de rendimento global correspondendo ao composto *4,5-trans-3-metil-4-nitro-metil-5-alil-γ-butirolactona, (±)-26* (diastereoisômero majoritário).

IV (filme): 2922, 1777, 1643, 1554, 1426, 1378, 1173, 1034, 989, 918 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$: 2,44 (1H, dd, $^3J = 6,9$, $^2J = 18,1$, CO_2CHH); 2,52 (2H, dd, $^3J = 6,6$, $^3J = 6,6$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 2,89 (1H, dd, $^2J = 9,2$, $^2J = 18,1$, CO_2CHH); 3,02-3,09 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{NO}_2$); 4,38 (1H, dt, $^3J = 5,7$, $^3J = 5,8$, OCH); 4,46 (1H, dd, $^3J = 7,7$, $^2J = 13,4$, CHCHHNO_2); 4,56 (1H, dd, $^3J = 6,7$, $^2J = 13,4$, CHCHHNO_2); 5,23-5,27 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,79 (1H, ddt, $^3J = 7,2$, $^3J = 10,0$, $^3J = 17,1$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 32,5 (CO_2CH_2); 37,7 ($\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{NO}_2$); 38,6 (OCHCH_2); 76,4 (CH_2NO_2); 80,8 (OCH); 120,4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 130,7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 173,5 ($\text{C}=\text{O}$). **EMAR** (IE, 70eV) m/z calc. para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$: 185,0688; obs.: 185,0689 $[\text{M}]^+$.

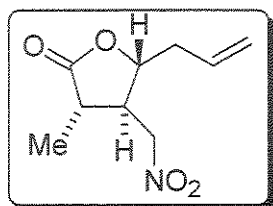
6.2.16. *4,5-trans-4-nitrometil-5-(2-etilciano)-tetraidro-2-furanona ou 4,5-trans-4-nitrometil-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)-27*



Em um balão de fundo redondo, provido de agitação magnética, colocou-se 0,079 g (0,57 mmoles) de 5-(2-etilciano)-2(5*H*)-furanona (**23**), 1,08 g (17,79 mmoles; 0,96 mL) de nitrometano e 8,0 mg (0,057 mmoles) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Deixou-se a mistura reacional sob agitação a temperatura ambiente efetuando-se o acompanhamento reacional por CG. Após 2 horas verificou-se que não havia traço do reagente limitante. Evaporou-se o solvente sob vácuo. O óleo resultante foi colunado empregando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1. Obteve-se um óleo incolor (70,0 mg) constituído de um único diastereoisômero em 68% de rendimento correspondendo ao composto 4,5-*trans*-4-nitro-metil-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)-27.

IV (filme): 2934, 2248, 1776, 1551, 1426, 1379, 1172, 1035, 952 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3CN) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$: 1,99 (1H, dddd, $^3J = 5,8$, $^3J = 7,6$, $^3J = 8,2$, $^2J = 14,5$, OCHCHH); 2,09 (1H, dddd, $^3J = 3,3$, $^3J = 7,8$, $^3J = 7,9$, $^2J = 14,5$, OCHCHH); 2,47 (1H, dd, $^3J = 7,3$, $^2J = 18,0$, OC(O)CHH); 2,53 (1H, ddd, $^3J = 7,6$, $^3J = 7,6$, $^2J = 17,2$, CH_2CHHCN); 2,58 (1H, ddd, $^3J = 5,8$, $^3J = 7,9$, $^2J = 17,2$, CH_2CHHCN); 2,84 (1H, dd, $^3J = 9,2$, $^2J = 18,0$, OC(O)CHH); 2,96-3,03 (1H, m, CH_2CHCH); 4,36 (1H, ddd, $^3J = 3,4$, $^3J = 6,4$, $^3J = 9,8$, OCHCH_2); 4,56 (1H, dd, $^3J = 7,8$, $^2J = 14,5$, CHHNO_2); 4,65 (1H, dd, $^3J = 6,3$, $^2J = 14,5$, CHHNO_2). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CD_3CN) $\delta(\text{ppm})$: 14,6 (CH_2CN); 30,9 (OCHCH_2); 33,1 (CH_2CHCH); 38,9 (OC(O)CH_2); 76,9 (CH_2NO_2); 81,0 (OCHCH_2); 120,4 (CN); 175,5 (C=O). **EMAR** (IE, 70eV) m/z calc. para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 198,0640; obs.: 198,0645 $[\text{M}]^+$.

6.2.17. *3,4-trans-4,5-trans-3-metil-4-nitrometil-5-(3-butenil)-tetraidro-2-furanona* ou *3,4-trans-4,5-trans-3-metil-4-nitrometil-5-alil-γ-butirolactona*, (±)-**28**



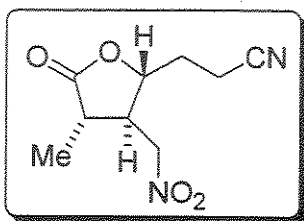
Em um balão de fundo redondo, provido de agitação magnética, colocou-se 1 mmol (0,14 g) de 3-metil-5-alil-2(5*H*)-furanona (**24**), 30,0 mmoles (1,83 g; 1,60 mL) de nitrometano e 0,1 mmol (0,015 g) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Deixou-se a mistura reacional sob agitação a temperatura

ambiente por 4 horas. Após este período evaporou-se o solvente sob vácuo. O óleo resultante foi colunado empregando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1. Obteve-se um óleo incolor (0,18 g) em 88% de rendimento correspondendo ao composto *3,4-trans-4,5-trans-3-metil-4-nitrometil-5-alil-γ-butirolactona*, (±)-**28**.

IV (filme): 3081, 2981, 2937, 2740, 1776, 1642, 1553, 1433, 1382, 1181, 989, 926 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm), *J*(Hz): 1,32 (3H, d, ³*J*= 6,6, CH₃); 2,40-2,66 (4H, m); 4,29 (1H, ddd, ³*J*= 4,9, ³*J*= 6,1, ³*J*= 8,3, OCH); 4,52 (1H, dd, ³*J*= 5,9, ²*J*= 12,5, CH₂NO₂); 4,57 (1H, dd, ³*J*= 5,9, ²*J*= 12,5, CH₂NO₂); 5,19-5,26 (2H, m, CH=CH₂); 5,74-5,88 (1H, m, CH=CH₂). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 14,4 (CH₃); 37,9 (OCHCH₂); 39,3 (CHCH₂NO₂); 45,9 (CHCH₃); 75,3 (CH₂NO₂); 79,0 (OCH); 120,1 (CH=CH₂); 130,9 (CH=CH₂); 175,9 (C=O). EMAR (IE, 70eV) *m/z* calc. para C₉H₁₃NO₄ [M]⁺: 199,0850; obs.: 199,0845 [M]⁺.

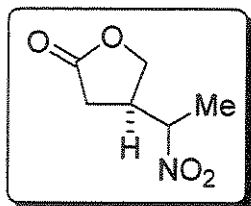
6.2.18. *3,4-trans-4,5-trans-3-metil-4-nitrometil-5-(2-etilciano)-tetraidro-2-furanona* ou *3,4-trans-4,5-trans-3-metil-4-nitrometil-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)-29*



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética colocou-se 0,49 mmoles (0,075 g) de 5-(2-etilciano)-2(5*H*)-furanona (**18**), 15,0 mmoles (0,91 g, 0,82 mL) de nitrometano e 0,05 mmoles (7,0 mg) 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Deixou-se a mistura reacional sob agitação a temperatura ambiente por 1 hora. Após este período evaporou-se o solvente sob vácuo. O óleo resultante foi colunado empregando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 3:1. Obteve-se um óleo incolor (0,097 g) em 93% de rendimento correspondendo ao composto *3,4-trans-4,5-trans-3-metil-4-nitrometil-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)-29*.

IV (filme): 3023, 2925, 2853, 2250, 1767, 1553, 1459, 1382, 1218, 1029 cm^{-1} . **^1H -RMN** (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$: 1,34 (3H, d, $^3J = 6,7$, CH_3); 1,91-1,98 (1H, m, OCHCHH); 2,12-2,19 (1H, m, OCHCHH); 2,55-2,68 (4H, m); 4,35 (1H, ddd, $^3J = 2,6$, $^3J = 8,4$, $^3J = 10,3$, OCH); 4,59 (2H, d, $^3J = 5,9$, CH_2NO_2). **^{13}C -RMN** (125 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 14,1 (CH_3); 14,2 (CH_2CN); 30,2 (OCHCH_2); 39,0 (CHCH_2NO_2); 46,6 (CHCH_3); 75,3 (CH_2NO_2); 78,1 (OCH); 118,3 (CN); 175,4 (C=O). **EMAR** (IE, 70eV) m/z calc. para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 212,0797; obs.: 212,0836 $[\text{M}]^+$.

6.2.19. *4-(1-nitroetil)-tetraidro-2-furanona* ou *4-(1-nitroetil)- γ -butirolactona, ($\pm$)-30*

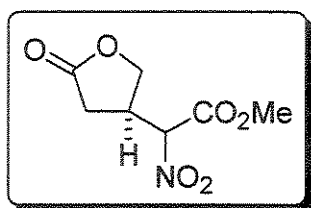


Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética colocou-se 0,13 g (1,50 mmoles) de 2(5*H*)-furanona (**9**), 7,0 g (93 mmoles; 6,70 mL) de nitroetano e 23 mg (0,15 mmoles) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Deixou-se sob

agitação por 4 horas. Evaporou-se o solvente sob vácuo e purificou-se o produto em cromatografia de sílica gel (70-230 mesh) utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1 como eluente. Obteve-se um óleo como uma mistura equimolar não separável cromatograficamente de diastereoisômeros (0,22 g) em 90% de rendimento global correspondendo ao composto 4-(1-nitroetil)- γ -butirolactona, ($\pm$)-**30**.

IV (filme): 2995, 2945, 2915, 1788, 1771, 1554, 1457, 1420, 1393, 1364, 1179, 1041, 1012 cm^{-1} . **^1H -RMN** (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$ (mistura equimolar de diastereoisômeros): 1,60 (3H, d, $^3J=6,6$, CH_3)/1,63 (3H, d, $^3J=6,6$, CH_3); 2,38 (1H, dd, $^3J=8,4$, $^2J=17,6$, $\text{OC}(\text{O})\text{CHH}$)/2,44 (1H, dd, $^3J=7,5$, $^2J=18,2$, $\text{OC}(\text{O})\text{CHH}$); 2,72 (1H, dd, $^3J=8,4$, $^2J=17,6$, $\text{OC}(\text{O})\text{CHH}$)/2,74 (1H, dd, $^3J=8,4$, $^2J=18,2$, $\text{OC}(\text{O})\text{CHH}$); 3,14-3,26 (2H, m, CHCHNO_2 , mistura de diastereoisômeros); 4,11 (1H, dd, $^3J=7,1$, $^2J=7,1$, OCHHCH); 4,14 (1H, dd, $^3J=7,1$, $^2J=7,1$, OCHHCH); 4,44-4,52 (2H, m, OCHHCH , mistura de diastereoisômeros); 4,55-4,66 (2H, m, CHNO_2 , mistura de diastereoisômeros). **^{13}C -RMN** (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ (mistura equimolar de diastereoisômeros): 16,6/17,4 (NO_2CHCH_3); 30,6/31,5 ($\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2$); 39,2/39,3 (CH_2CH); 68,2/69,9 (OCH_2CH); 83,8/83,9 (CHNO_2); 174,3/174,5 ($\text{C}=\text{O}$). **EMAR** (IE, 70eV) m/z calc. para $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$: 159,0532; obs.: 160,0571 $[\text{M}]^+$.

6.2.20. 2-oxo-tetraidrofurânil-4-nitroacetato de metila, ($\pm$)-**31**

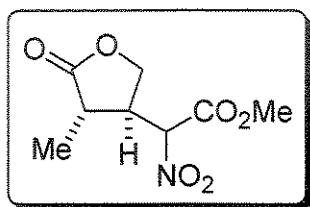


Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética colocou-se 0,17 g (2 mmoles) de 2(5*H*)-furanona (**9**), 0,45 g (4 mmoles) do α -nitro metil éster, preparado conforme procedimento descrito no apêndice 6.3.4, em 3 mL de THF. Adicionou-se 30 mg (0,2 mmoles) de DBU. Deixou-se

a mistura reacional sob agitação por 12 horas a temperatura ambiente. Após este período o solvente foi evaporado e o bruto reacional purificado em coluna cromatográfica utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1. Obteve-se 0,36 g de um óleo amarelo-claro, correspondendo a 88% de rendimento do composto ($\pm$)-**31** como uma mistura diastereomérica na proporção de 1:1.

IV (filme): 2962, 2921, 1780, 1751, 1561, 1438, 1370, 1174, 1025, 910 cm^{-1} . ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$ (mistura equimolar de diastereoisômeros): 2,51-2,58 (2H, m, $2\times\text{CHHCH}$); 2,77-2,85 (2H, m, $2\times\text{CHHCH}$); 3,50-3,59 (2H, m, $2\times\text{CH}_2\text{CH}$); 3,88 (3H, s, OCH_3)/3,89 (3H, s, OCH_3); 4,20 (1H, dd, $^3J=7,0$, $^2J=9,2$, OCHH)/4,26 (1H, dd, $^3J=6,7$, $^2J=10,1$, OCHH); 4,58 (1H, dd, $^3J=8,2$, $^2J=10,1$, OCHH)/4,61 (1H, dd, $^3J=8,1$, $^2J=9,2$, OCHH); 5,23 (1H, d, $^3J=9,2$, CHNO_2)/5,26 (1H, d, $^3J=8,5$, CHNO_2). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ (mistura equimolar de diastereoisômeros): 30,5/31,1 (CO_2CH_2); 35,7/35,9 (CH_2CH); 54,1/52,2 (CO_2CH_3); 68,5/69,1 (OCH_2); 87,9/88,1 (CHNO_2); 163,1/163,2 (CO_2CH_3); 174,0/174,1 (CO_2CH_2).

6.2.21. 4-metil-5-oxotetraidrofuranil-3-nitroacetato de metila, ($\pm$)-32

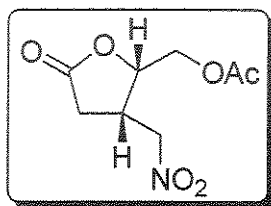


Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética colocou-se 0,29 g (3 mmoles) de 3-metil-2(5H)-furanona (21), 0,71 g (6 mmoles) do α -nitro metil éster, preparado conforme procedimento descrito no apêndice 6.3.4, em 5 mL de THF. Adicionou-se 45 mg (0,3 mmoles) de DBU. Deixou-se a mistura reacional sob refluxo por 12 horas. Após este período o solvente foi evaporado e o bruto reacional purificado em coluna cromatográfica utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1. Obteve-se 0,59 g (91% de rendimento) de uma mistura de diastereoisômeros no centro metínico α -nitro em uma proporção de 1:1 correspondendo ao 4-metil-5-oxotetraidrofuranil-3-nitroacetato de metila, ($\pm$)-32.

IV (filme): 3088, 2958, 2878, 1833, 1756, 1656, 1564, 1450, 1351, 1212, 1083, 1054, 995, 937, 836 cm^{-1} . ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$ (mistura equimolar de diastereoisômeros): 1,30 (3H, d, $^3J=7,0$, CH_3)/1,34 (3H, d, $^3J=7,0$, CH_3); 2,56 (1H, dq, $^3J=7,3$, $^3J=9,0$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}$)/2,65 (1H, dq, $^3J=7,2$, $^3J=8,8$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}$); 3,09-3,17 (2H, m, $2\times\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}$); 3,89 (3H, s, OCH_3)/3,91 (3H, s, OCH_3); 4,12 (1H, dd, $^3J=8,2$, $^2J=8,2$, OCHH)/4,14 (1H, dd, $^3J=8,1$, $^2J=8,1$, OCHH); 4,63 (1H, dd, $^3J=8,1$, $^2J=9,9$, OCHH)/4,67 (1H, dd, $^3J=8,2$, $^2J=10,4$, OCHH); 5,22 (1H, d, $^3J=8,2$, CHNO_2)/5,24 (1H, d, $^3J=8,2$, CHNO_2). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ (mistura equimolar de diastereoisômeros):

14,8/14,9 (CHCH₃); 36,4/37,4 (CHCH₃); 43,2/43,4 (CHCHNO₂); 54,1/54,2 (CO₂CH₃); 66,8/67,3 (OCH₂); 87,7/88,1 (CHNO₂); 163,0 (2xCO₂CH₃); 176,7/176,8 (CO₂CHCH₃).

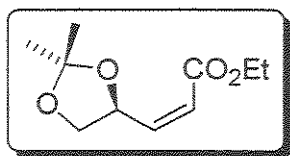
6.2.22. (4*S*,5*S*)-4-nitrometil-5-metilacetóxi-2(5*H*)-furanona, (+)-**33**^{41b}



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, colocou-se 1,08 g (0,6 mmol) de (+)-**43**, 0,88 g (0,88 mmol; 80 μ L) de anidrido acético e 200 μ L de ácido perclórico. Após 1 hora adicionou-se diclorometano e lavou-se o sistema reacional com água (2x10 mL). A fase orgânica foi extraída, seca com sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob vácuo. O óleo obtido foi purificado em coluna cromatografia empregando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1. Obteve-se 1,20 g (0,56 mmol) de um óleo em 92% de rendimento correspondendo ao composto (+)-**33**.

$[\alpha]_D^{25} = +53,3^\circ$ (c 0,4, CHCl₃) (observado). $[\alpha]_D^{27} = +46,2^\circ$ (c 0,4, CHCl₃) (Lit.)^{41b}. **IV** (filme): 2955, 1784, 1742, 1557, 1430, 1375, 1240, 1174, 1085, 1045, 947 cm⁻¹. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃CN) δ (ppm), J (Hz): 2,03 (3H, s, CH₃); 2,54 (1H, dd, ³ J = 10,4, ² J = 17,5, OC(O)CHH); 2,68 (1H, dd, ³ J = 9,2, ² J = 17,5, OC(O)CHH); 3,51-3,59 (1H, m, CH₂CH); 4,07 (1H, dd, ³ J = 3,7, ³ J = 12,8, OCHCHHOCOCH₃); 4,38 (1H, dd, ³ J = 3,5, ³ J = 12,7, OCHCHHOCOCH₃); 4,66 (1H, dd, ³ J = 7,6, ² J = 14,8, CHHNO₂); 4,73 (1H, dd, ³ J = 7,3, ² J = 14,8, CHHNO₂); 4,90 (1H, dt, ³ J = 3,8, ³ J = 7,5, OCH). ¹³C-RMN (125 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 21,3 (OC(O)CH₃); 32,9 (OC(O)CH₂); 36,3 (OC(O)CH₂CH); 63,8 (OCHCH₂OCOCH₃); 75,2 (CH₂NO₂); 78,3 (OCH); 171,3 (OC=O(CH₃)); 175,9 (OC=O(CH₂)).

6.2.23. (S)-(Z)-4,5-O-Isopropilideno-2-pentenoato de etila, (+)-**37**^{66c,70}

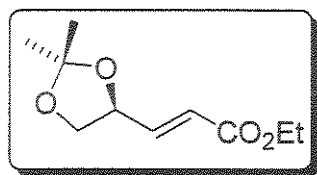


Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética colocou-se 18,2 g (100 mmol) de D-(-)-manitol [(-)-**34**] em 400 mL de *N,N*-dimetilformamida. Adicionou-se gota-a-gota 17,1 mL (138,3 mmoles, 14,4 g) de 2,2-dimetoxipropano e 0,2 g (1,0 mmol) de ácido *p*-toluenosulfônico. A mistura reacional foi agitada por 2 horas, e após análise por TLC, no qual constatou-se total consumo do reagente de partida, adicionou-se 5 g de carbonato de potássio, deixando-se sob agitação por um período adicional de 1 hora. Após este período filtrou-se o carbonato de potássio, o filtrado foi evaporado fornecendo um sólido branco que foi lavado com éter de petróleo e posteriormente recristalizado em éter etílico fornecendo 16,5 g (63% de rendimento) do 1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno-D-manitol (**35**) (p.f. observado: 118-120 °C; p.f. literatura⁷³: 122 °C). A uma solução contendo 16,5 g (62,9 mmoles) de **35** em 200 mL de THF colocou-se 27 g (126 mmoles) de periodato de sódio em 20 mL de água deionizada. Deixou-se o sistema reacional sob agitação vigorosa por 2 horas. Após este período secou-se a mistura reacional com sulfato de magnésio, filtrou-se a fase orgânica, evaporou-se o solvente obtendo-se 16,4 g (100% de rendimento) do 2,3-*O*-isopropilideno-D-gliceraldeído [(+)-**36**] sendo utilizado sem purificação prévia. A uma solução contendo 16,4 g (126 mmol) de (+)-**36** em 150 mL de metanol à 0 °C adicionou-se 46,3 g (138,6 mmol) de trifenilfosforanilideno acetato de etila (preparação ver apêndice) em porções por um período de 30 min. Após a adição do ilídeo de fósforo a mistura reacional foi agitada por 2 horas à 0 °C. O solvente foi evaporado sob vácuo e o bruto reacional foi extraído com éter de petróleo para remoção da trifenilfosfina (subproduto). O óleo resultante 24 g (95 % de rendimento, mistura de isômeros 9:1 *Z/E*) foi colunado utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 7:3 fornecendo 107,7 mmoles (86%) do aduto (+)-**37** com geometria *Z*.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +124,7^\circ$ (*c* 0,54, CHCl₃) (observado). $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +124,3^\circ$ (*c* 0,53, CHCl₃) (Lit.)^{66b}. **IV** (filme) (isômero *Z*): 2986, 2936, 2880, 1721, 1649, 1456, 1373, 1256, 1214, 1190, 1156, 1065, 847 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm), *J*(Hz) (isômero *Z*): 1,30 (3H, t, ³*J* = 7,1, OCH₂CH₃); 1,40 (3H, s, CH₃); 1,46 (3H, s, CH₃); 3,63 (1H, dd, ³*J* = 6,8, ²*J* = 8,2,

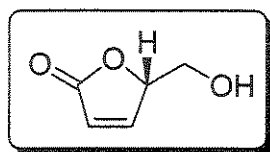
OCHHCH); 4,18 (2H, qua, $^3J=7,1$, OCH_2CH_3); 4,39 (1H, dd, $^3J=7,1$, $^2J=8,2$, OCHHCH); 5,51 (1H, ddd, $^3J=1,7$, $^3J=6,8$, $^3J=13,4$, OCH_2CH); 5,85 (1H, dd, $^4J=1,7$, $^3J=11,6$, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 6,36 (1H, dd, $^3J=6,6$, $^3J=11,6$, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ (isômero *Z*): 14,3 (OCH_2CH_3); 25,5 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$); 26,7 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$); 60,5 (OCH_2CH_3); 69,4 (OCH_2CH); 73,5 (OCH_2CH); 109,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$); 120,7 ($\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 148,9 ($\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 165,4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

(*S*)-(*E*)-4,5-*O*-Isopropilideno-2-pentenoato de etila, (+)-41



$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +46,7^\circ$ (*c* 0,5, CHCl_3) (observado). $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +43,3^\circ$ (*c* 0,5, CHCl_3) (Lit.)^{66b}. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$ (isômero *E*): 1,28 (3H, t, $^3J=7,1$, OCH_2CH_3); 1,40 (3H, s, CH_3); 1,44 (3H, s, CH_3); 3,67 (2H, qua, $^3J=7,1$, OCH_2CH_3); 4,23 (2H, m, OCH_2CH); 4,65 (1H, m, OCHCH_2); 6,08 (1H, dd, $^4J=2,0$, $^3J=16,0$, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 6,85 (1H, dd, $^3J=5,0$, $^3J=16,0$, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

6.2.24. (*S*)-5-Hidroximetil-2(5*H*)-furanona, (-)-38^{66e,70}

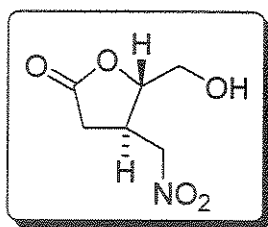


Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética colocou-se 2,1 g (10,7 mmoles) da enona *Z* (+)-37 em 8 mL de metanol seguido da adição de uma solução de HCl 10% (v/v) em metanol. A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 1 hora. Após este período o solvente foi removido sob vácuo e o bruto reacional colunado em uma mistura de solventes constituída de acetato de etila/hexano 7:3 fornecendo 1,2 g (95% de rendimento) da lactona (-)-38.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -147,7^\circ$ (*c* 1,40, H_2O) (observado). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -151,3^\circ$ (*c* 1,42, H_2O) (Lit.)^{66e}. IV (filme): 3411, 3105, 2932, 2879, 1759, 1738, 1643, 1601, 1380, 1331, 1221, 1170, 1112, 1080, 1053, 1004 cm^{-1} . ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$: 2,71 (1H, sL, OH); 3,78-3,82 (1H, m, CHHOH); 4,00-4,03 (1H, m, CHHOH); 5,17 (1H, ddd, $^3J=1,7$, $^3J=3,6$,

$^3J = 6,8$, OCHCH_2); 6,21 (1H, dd, $^4J = 2,0$, $^3J = 5,8$, $\text{CH}=\text{CHCH}$); 7,50 (1H, dd, $^3J = 1,6$, $^3J = 5,7$, $\text{CH}=\text{CHCH}$). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 62,3 (CH_2OH); 84,0 (CHCH_2OH); 123,0 ($\text{CH}=\text{CHCH}$); 153,5 ($\text{CH}=\text{CHCH}$); 173,1 ($\text{C}=\text{O}$).

6.2.25. (4*R*,5*S*)-4-nitrometil-5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona, (+)-**39**

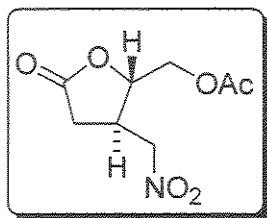


Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, colocou-se 55 mg (0,48 mmol) de 5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona [(-)-**38**], 1,8 g (30 mmoles; 2 mL) de nitrometano e 15 mg (0,1 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Deixou-se a mistura reacional sob agitação por 4 horas.

Evaporou-se o solvente (nitrometano) sob vácuo sendo o bruto reacional de coloração alaranjada colunado empregando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1. Obteve-se 66 mg de um óleo em 78% de rendimento correspondendo ao composto (+)-**39**.

$[\alpha]_D^{25} = +0,2^\circ$ (c 0,7, MeOH). IV (filme): 3422, 2937, 1772, 1635, 1557, 1428, 1383, 1197, 1080, 1032, 940 cm^{-1} . ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$: 2,27 (1H, t, $J = 5,3$, OH); 2,42 (1H, dd, $^3J = 6,3$, $^2J = 18,1$, $\text{OC}(\text{O})\text{CHHCH}$); 3,01 (1H, dd, $^3J = 9,9$, $^2J = 18,1$, $\text{OC}(\text{O})\text{CHHCH}$); 3,31-3,39 (1H, m, CH_2CH); 3,79 (1H, ddd, $^3J = 3,1$, $^3J = 6,0$, $^2J = 12,3$, OCHCHHOH); 3,99 (1H, ddd, $^3J = 3,2$, $^3J = 4,7$, $^2J = 12,3$, OCHCHHOH); 4,42 (1H, dt, $^3J = 3,1$, $^3J = 5,2$, OCH); 4,51 (1H, dd, $^3J = 7,0$, $^2J = 13,5$, CHHNO_2); 4,59 (1H, dd, $^3J = 7,6$, $^2J = 13,5$, CHHNO_2). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 32,5 ($\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2$); 34,8 (CH_2CH); 63,1 (OCHCH_2OH); 76,4 (OCH); 81,6 (CH_2NO_2); 174,3 ($\text{C}=\text{O}$).

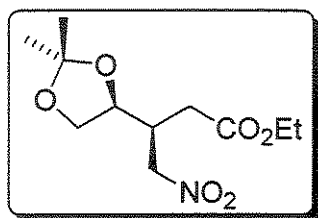
6.2.26. (4*R*,5*S*)-4-nitrometil-5-metilacetóxi-2(5*H*)-furanona, (+)-40



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, colocou-se 52 mg (0,30 mmol) de (+)-39, 0,2 g (2 mmoles; 0,19 mL) de anidrido acético e 50 μ L de ácido perclórico. Após 1 hora adicionou-se diclorometano e lavou-se o sistema reacional com água (2x20 mL). A fase orgânica foi extraída, seca com sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob vácuo. O óleo obtido foi purificado em coluna cromatografia empregando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1. Obteve-se 54 mg (0,25 mmol) de um óleo em 84% de rendimento correspondendo ao composto (+)-40.

$[\alpha]_D^{25} = +5,2^\circ$ (c 0,9, CHCl_3). IV (filme): 2953, 1785, 1743, 1553, 1429, 1382, 1241, 1194, 1174, 1045, 946 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3CN) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$: 2,05 (3H, s, CH_3); 2,47 (1H, dd, $^3J = 6,9$, $^2J = 18,2$, OC(O)CHH); 2,87 (1H, dd, $^3J = 9,6$, $^2J = 18,2$, OC(O)CHH); 3,11-3,18 (1H, m, CH_2CH); 4,19 (1H, dd, $^3J = 5,0$, $^2J = 12,3$, OCHCHH); 4,29 (1H, dd, $^3J = 3,1$, $^2J = 12,3$, OCHCHH); 4,54 (1H, ddd, $^3J = 3,1$, $^3J = 5,2$, $^3J = 6,1$, OCHCH_2); 4,60 (1H, dd, $^3J = 7,5$, $^2J = 14,8$, CHCHHNO_2); 4,70 (1H, dd, $^3J = 6,4$, $^2J = 14,8$, CHCHHNO_2). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CD_3CN) $\delta(\text{ppm})$: 21,2 (CH_3); 33,3 (OC(O)CH_2); 35,9 (CH_2CH); 65,4 (OCHCH_2O); 77,4 (OCH); 80,2 (CH_2NO_2); 171,7 (OC(O)CH_3); 176,0 (C=O).

6.2.27. Composto (-)-42^{41b}

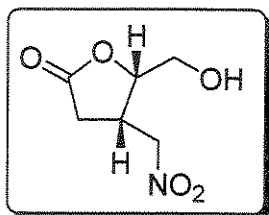


Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética colocou-se 0,5 g (2,5 mmoles) da enona *E* (+)-41 obtida a partir do processo de purificação da reação de Wittig utilizada na obtenção da enona *Z*, 3,05 g (2,7 mL, 50 mmoles) de nitrometano e 0,04 g (0,25 mmoles) de DBU. A mistura reacional foi mantida a 0 $^\circ\text{C}$ por 6 horas. Após este período o nitrometano em excesso foi evaporado e o bruto reacional purificado em coluna cromatográfica utilizando-se uma

mistura de hexano/acetato de etila 1:1. Obteve-se 51 mg de um óleo correspondendo a 78% de rendimento do composto (-)-42.

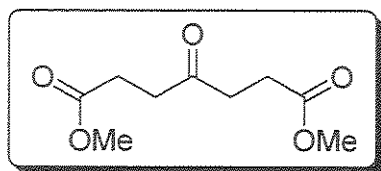
$[\alpha]_D^{25} = -0,9^\circ$ (c 8,5, CHCl_3) (observado). $[\alpha]_D^{27} = -0,7^\circ$ (c 8,5, CHCl_3) (Lit.)^{41b}. **IV** (filme): 2980, 1730, 1558, 1380 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$: 1,25 (3H, t, $^3J = 7,1$, CH_2CH_3); 1,33 (3H, s, CH_3); 1,44 (3H, s, CH_3); 2,40-2,49 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 2,76 (1H, m, CHCH_2NO_2); 3,70 (1H, m, OCH_2CH); 4,11 (4H, m); 4,52 (1H, dd, $^3J = 7,0$, $^2J = 13,2$); 4,66 (1H, dd, $^3J = 4,7$, $^2J = 13,2$). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 13,6 (OCH_2CH_3); 24,5 (CH_3); 26,0 (CH_3); 33,7 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 37,8 (CHCH_2NO_2); 60,5 (OCH_2CH_3); 67,6 (OCH_2CH); 75,3 (OCHCH); 75,4 (CH_2NO_2); 109,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 170,2 ($\text{C}=\text{O}$).

6.2.28. (4*S*,5*S*)-4-nitrometil-5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona, (+)-43



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, colocou-se 0,18 g (0,69 mmol) do composto (-)-42, 0,8 mL de metanol seguido da adição de uma solução de HCl 10% v/v em metanol. A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 1 hora. Após este período o solvente foi removido sob vácuo e o bruto reacional colunado em uma mistura de solventes constituída de acetato de etila/hexano 7:3 fornecendo 0,12 g correspondendo a 98% de rendimento da nitrolactona (+)-43.

$[\alpha]_D^{25} = +25,5^\circ$ (c 0,8, MeOH). **IV** (filme): 3421, 2939, 1771, 1645, 1557, 1430, 1383, 1278, 1197, 1078, 1036, 939 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$: 2,58 (1H, t, $^3J = 5,3$, OH); 2,65 (1H, d, $^3J = 1,8$, $\text{OC}(\text{O})\text{CHH}$); 2,67 (1H, d, $^3J = 0,9$, $\text{OC}(\text{O})\text{CHH}$); 3,47-3,56 (1H, m, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}$); 3,79 (1H, ddd, $^3J = 1,5$, $^3J = 5,5$, $^2J = 13,0$, OCHCHHOH); 4,09 (1H, ddd, $^3J = 2,5$, $^3J = 5,1$, $^2J = 13,0$, OCHCHHOH); 4,72 (1H, dd, $^3J = 6,7$, $^2J = 14,6$, CHHNO_2); 4,79 (1H, ddd, $^3J = 1,8$, $^3J = 4,3$, $^3J = 8,2$, OCHCH_2); 4,87 (1H, dd, $^3J = 8,2$, $^2J = 14,6$, CHHNO_2). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 32,4 ($\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}$); 35,4 ($\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2$); 61,6 (OCHCH_2OH); 74,1 (CH_2NO_2); 79,9 (OCHCH_2); 175,3 ($\text{C}=\text{O}$).

6.2.29. *4-Oxo-1,7-heptanodioato de dimetila, 45*

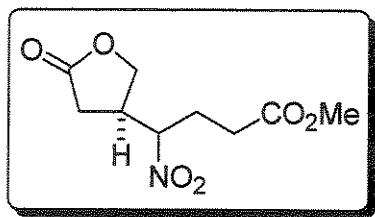
Método A: Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e condensador de refluxo, colocou-se 0,79 g (3,41 mmoles) do 4-nitro-heptanodioato de dimetila, (44), 2,41 g (24 mmoles) de trietilamina e 9,6 mL de acetonitrila. Após 2 horas a temperatura ambiente, adicionou-se uma solução aquosa de nitrato de cério amoniacal (CAN aq.) 0,9 mol.L⁻¹ (3,45 mmoles; 1,9 g CAN/4 mL água). Após a adição da solução aquosa de nitrato de cério amoniacal, a emulsão marrom formada foi aquecida a 70 °C por 24 horas. Após este período a análise por CG revelou que ainda havia material de partida, adicionou-se um excesso de trietilamina e de solução aquosa de CAN. Deixou-se por aquecimento por mais 24 horas até total consumo do reagente limitante. O bruto reacional foi diluído com acetonitrila e filtrado sob vácuo em funil sinterizado contendo Celite® como agente filtrante. O filtrado foi evaporado sob vácuo e a fase aquosa foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob vácuo. O bruto reacional foi colunado utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1. Obteve-se um óleo (0,28 g) em 40% de rendimento correspondendo ao sistema 1,4,7-tricarbonílico, 4-oxo-1,7-heptanodioato de dimetila, 45.

Método B: Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e condensador de refluxo, colocou-se 0,18 g (0,79 mmoles) do diaduto 44, 4 mL de benzeno seco e 2,60 g de permanganato de potássio adsorvido em sílica (preparação descrita no apêndice). Deixou-se sob refluxo por 5 horas. Após este período a análise por CG revelou que ainda havia material de partida em pequena quantidade. Filtrou-se o bruto reacional sob vácuo em funil sinterizado contendo celite como agente filtrante. Lavou-se o funil contendo o reagente adsorvido em sílica com acetato de etila e metanol. O filtrado combinado foi evaporado sob vácuo, diluído em diclorometano, seco com sulfato de magnésio, filtrado e evaporado novamente sob vácuo. O óleo obtido foi colunado utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1. Obteve-se um óleo (0,08 g) em 50% de rendimento correspondendo ao sistema 1,4,7-tricarbonílico, 45.

Método C: Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e condensador de refluxo, colocou-se 0,19 g (0,80 mmoles) do 4-nitro-heptanodioato de dimetila, (44), 28,0 mg (0,08 mmoles) de tetrapropilamônioperutenoato (TPAP), 0,12 g (1,2 mmoles) de NMO e 4,0 g de peneira molecular 4Å previamente seca e moída e 30 mL de diclorometano. Deixou-se sob agitação em refluxo por 18 horas. Após este período o bruto reacional foi diluído com éter etílico e filtrado sob vácuo em funil sinterizado contendo celite como agente filtrante. O filtrado foi evaporado sob vácuo e seca com sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob vácuo novamente. O bruto reacional foi analisado por RMN de ^1H não requerendo qualquer purificação. Obteve-se um óleo (0,18 g) em 100% de rendimento correspondendo ao sistema 1,4,7-tricarbonílico, 4-oxo-1,7-heptanodioato de dimetila, 45.

IV (filme): 2954, 2851, 1739, 1438, 1363, 1214, 1176, 1100 cm^{-1} . ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$: 2,61 (4H, t, $^3J = 6,4$, $2\times\text{CH}_2$); 2,78 (4H, t, $^3J = 6,4$, $2\times\text{CH}_2$); 3,69 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 27,7 ($2\times\text{CH}_2$); 37,0 ($2\times\text{CH}_2$); 51,8 ($2\times\text{OCH}_3$); 173,1 ($2\times\text{CO}_2\text{CH}_3$); 206,9 ($\text{C}=\text{O}$). EMAR (IE, 70eV) m/z calc. para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_5$ $[\text{M}]^+$: 202,0841; obs.: 202,0787 $[\text{M}]^+$.

6.2.30. 4-(4-nitrobutirato de metila)-tetraidro-2-furanona ou 4-(4-nitrobutirato de metila)- γ -butirolactona, ($\pm$)-46

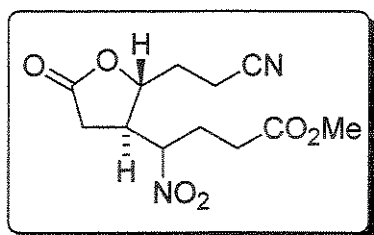


Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética colocou-se 0,67 g (8,0 mmoles) de 2(5H)-furanona (9), 1,3 g (8,8 mmoles) de 4-nitro-butirato de metila, (19). Adicionou-se 0,1 g (0,8 mmoles) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Adicionou-se 2,0 mL de acetonitrila como solvente. Deixou-se sob agitação sob refluxo por 4 horas. Após este período, evaporou-se o solvente sob vácuo e purificou-se o produto em cromatografia de sílica gel (70-230 mesh) utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1 como eluente. Obteve-se um óleo (1,0 g) em 55% de rendimento correspondendo a uma mistura

diastereoisomérica equimolar do composto 4-(4-nitrobutirato de metila)- γ -butirolactona, ($\pm$)-**46**.

IV (filme): 3635, 3541, 3461, 2954, 2855, 1789, 1731, 1554, 1440, 1372, 1167, 1101, 1036, 843 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$: 2,05-2,56 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$); 2,69 (1H, dd, $^3J=9,2$, $^2J=17,8$, OC(O)CHH); 2,76 (1H, dd, $^3J=8,8$, $^2J=17,8$, OC(O)CHH); 3,12-3,26 (1H, m, CH_2CH); 3,71 (3H, s, OCH_3); 4,15 (1H, dd, $^3J=2,4$, $^2J=9,6$, OCHH); 4,44 (1H, dd, $^3J=7,7$, $^2J=9,6$, OCHH); 4,65 (1H, ddd, $^3J=3,5$, $^3J=9,5$, $^3J=9,5$, CHNO_2). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ (mistura de diastereoisômeros): 26,3/26,8 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$); 29,3 ($2\times\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$); 30,7/31,3 (OC(O)CH_2); 38,5/38,7 (CH_2CH); 52,1 ($2\times\text{CH}_3$); 69,5/68,2 (OCH_2); 88,2/88,3 (CHNO_2); 172,0/172,1 (CO_2CH_3); 174,3/174,2 (C=O). **EMAR** (IE, 70eV) m/z calc. para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_6$ $[\text{M}]^+$: 231,0743; obs.: 232,0741 $[\text{M}]^+$.

6.2.31. 4,5-*trans*-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-(2-etilciano)-tetraidro-2-furanona ou 4,5-*trans*-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)-**47**



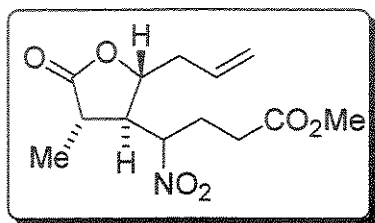
Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e condensador de refluxo colocou-se 0,14 g (1,00 mmol) de 5-(2-etilciano)-2(5*H*)-furanona (**23**), 5 mL de acetonitrila como solvente, 0,22 g (1,50 mmoles) de 4-nitro-butirato de metila, (**19**) e 15 mg (0,10

mmoles) 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Deixou-se a mistura reacional sob refluxo por 12 horas. Após este período evaporou-se o solvente sob vácuo. O óleo resultante foi colunado empregando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 2:1. Obteve-se um óleo incolor (0,18 g) em 62% de rendimento correspondendo ao composto 4,5-*trans*-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)-**47**.

IV (filme): 2951, 2855, 2248, 1760, 1661, 1551, 1439, 1367, 1203, 1175, 1102, 1061, 1042, 949 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$ (mistura equimolar de epímeros): 1,88-2,78 (9H, m); 2,81-2,91 (1H, m, OC(O)CHH); 3,26-3,35 (1H, m); 3,72

(3H, s, CH_3); 4,40-4,50 (1H, m, OCH); 4,66-4,78 (1H, m, CHNO_2). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (mistura equimolar de epímeros): 14,2 ($2\times\text{CH}_2\text{CN}$); 26,4/26,7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 29,3/29,5 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$); 30,9/31,1 ($\text{NO}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$); 31,1 ($2\times\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2$); 43,4 ($2\times\text{CHCHNO}_2$); 52,2 ($2\times\text{OCH}_3$); 78,3/79,7 (OCH); 87,0/88,1 (CHNO_2); 117,9/118,1 (CN); 171,8 ($2\times\text{CO}_2\text{CH}_3$); 172,4/172,6 ($\text{C}=\text{O}$).

6.2.32. *3,4-trans-4,5-trans-3-metil-4-(4nitrobutirato de metila)-5-(3-butenil)-tetraidro-2-furanona* ou *3,4-trans-4,5-trans-3-metil-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-alil- γ -butirolactona, ($\pm$)-48*

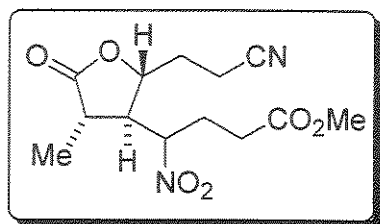


Em um balão de fundo redondo, provido de agitação magnética, colocou-se 0,5 mmoles (0,07 g) de 3-metil-5-alil-2(5H)-furanona [($\pm$)-24] e, 0,5 mL de acetonitrila. Adicionou-se 0,55 mmoles (0,08 g) de 4-nitro-butirato de metila (19) e 0,05 mmoles (8,0 mg) de

1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Deixou-se a mistura reacional sob refluxo por 18 horas. Após este período evaporou-se o solvente sob vácuo. O óleo resultante foi colunado empregando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 4:1. Obteve-se um óleo incolor (0,078 g) em 55% de rendimento correspondendo ao composto 3,4-*trans*-4,5-*trans*-3-metil-4-nitro-butirato de metila-5-alil- γ -butirolactona, ($\pm$)-48.

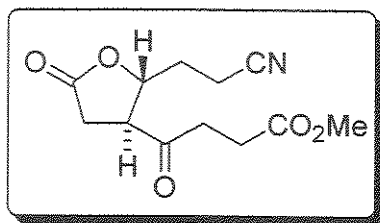
IV (filme): 3080, 2981, 2950, 1775, 1737, 1644, 1551, 1438, 1367, 1183, 1017, 927 cm^{-1} . ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz) (mistura equimolar de epímeros): 1,31 (3H, d, $^3J=7,3$, CHCH_3)/1,37 (3H, d, $^3J=7,0$, CHCH_3); 2,05-2,67 (16H, m); 3,71 (6H, s, $2\times\text{OCH}_3$); 4,37 (2H, ddd, $^3J=4,5$, $^3J=6,5$, $^3J=13,5$, $2\times\text{CHNO}_2$); 4,65-4,74 (2H, m, $2\times\text{OCH}$); 5,17-5,26 (4H, m, $2\times\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,69-5,86 (2H, m, $2\times\text{CH}=\text{CH}_2$). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (mistura equimolar de epímeros): 16,4/16,6 (CH_3); 26,0/26,4 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$); 29,6/29,7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$); 37,7/38,3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)$); 38,9/39,1 (OCHCH_2); 49,6/49,8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}$); 52,2 ($2\times\text{OCH}_3$); 77,8/79,0 (OCH); 87,8/88,1 (CHNO_2); 120,3 ($2\times\text{CH}=\text{CH}_2$); 130,9/131,0 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 171,8 ($2\times\text{CO}_2\text{CH}_3$); 176,3/176,4 ($\text{C}=\text{O}$). EMAR (IE, 70eV) m/z calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_6$ [M] $^+$: 285,1212; obs.: 286,1136 [M] $^+$.

6.2.33. *3,4-trans-4,5-trans-3-metil-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-(2-etilciano)-tetraidro-2-furanona* ou *3,4-trans-4,5-trans-3-metil-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)-49*



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e condensador de refluxo colocou-se 0,10 g (0,66 mmoles) de 3-metil-5-(2-etilciano)-2(5*H*)-furanona [($\pm$)-18], 5 mL de acetonitrila como solvente, 0,15 g (0,10 mmoles) de 4-nitro-butirato de metila, (19) e 10 mg (0,07 mmoles) 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Deixou-se a mistura reacional sob refluxo por 24 horas. Após este período evaporou-se o solvente sob vácuo. O óleo resultante foi colunado empregando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 2:1. Obteve-se um óleo incolor (12 mg) em 60% de rendimento correspondendo ao composto *3,4-trans-4,5-trans-3-metil-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)-49*.

IV (filme): 3023, 2925, 2853, 2250, 1767, 1553, 1459, 1432, 1382, 1313, 1218, 1170, 1029, 951 cm^{-1} . **^1H -RMN** (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$ (mistura equimolar de epímeros): 1,34 (3H, d, $^3J = 7,3$, CH_3)/1,41 (3H, d, $^3J = 7,3$, CH_3); 1,80-2,70 (20H, m); 3,72 (6H, s, $2 \times \text{OCH}_3$); 4,31-4,40 (1H, m, $2 \times \text{CHNO}_2$); 4,70-4,79 (1H, m, $2 \times \text{OCH}$). **^{13}C -RMN** (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 14,3/14,4 ($2 \times \text{CH}_2\text{CN}$); 16,2/16,7 ($2 \times \text{CH}_3$); 26,1/26,2 ($2 \times \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$); 29,5/29,6 ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$); 31,8/31,9 ($2 \times \text{OCHCH}_2$); 37,7/38,4 ($2 \times \text{OCOCH}$); 51,1/51,1 ($2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}$); 52,3 ($2 \times \text{OCH}_3$); 76,4/77,6 ($2 \times \text{OCHCH}_2$); 87,3/87,8 ($2 \times \text{CHNO}_2$); 117,9/118,0 ($2 \times \text{CN}$); 171,8 ($2 \times \text{CO}_2\text{CH}_3$); 175,4 ($2 \times \text{OC}=\text{O}$). **EMAR** (IE, 70eV) m/z calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}]^+$: 298,1155; obs.: 298,1165 $[\text{M}]^+$.

6.2.34. Composto ($\pm$)-50

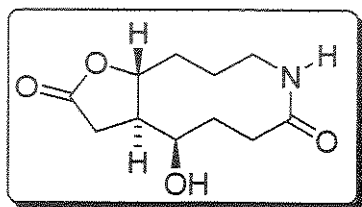
Método A: Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e condensador de refluxo, colocou-se 0,25 g (1,0 mmol) do composto ($\pm$)-47, 8 mL de benzeno seco e 0,33 g (2,0 mmoles) de permanganato de potássio adsorvido em 10 g de sílica (preparação descrita no apêndice). Deixou-se sob refluxo por 4 horas. Após este período a análise por CG revelou que ainda havia material de partida em pequena quantidade. Filtrou-se o bruto reacional sob vácuo em funil sinterizado contendo Celite® como agente filtrante. Lavou-se o funil contendo o reagente adsorvido em sílica com acetato de etila e metanol. O filtrado combinado foi evaporado sob vácuo, diluído em diclorometano, seco com sulfato de magnésio, filtrado e evaporado novamente sob vácuo. O óleo obtido foi colunado utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1. Obteve-se um óleo (0,11 g) em 45% de rendimento correspondendo ao composto ($\pm$)-50.

Método B: Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e condensador de refluxo colocou-se 0,14 g (1,0 mmol) da lactona ($\pm$)-23, 5 mL de acetonitrila como solvente, 0,22 g (1,50 mmoles) de 4-nitro-butirato de metila (19) e 0,30 g (2,0 mmoles) 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Deixou-se a mistura reacional sob refluxo por 3 dias. Após este período evaporou-se o solvente sob vácuo. O óleo resultante foi colunado empregando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 2:1. Obteve-se um óleo incolor (0,08 g) em 30% de rendimento correspondendo ao composto ($\pm$)-50.

IV (filme): 2953, 2922, 2851, 2246, 1776, 1733, 1713, 1647, 1552, 1438, 1365 cm^{-1} . ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$: 2,00-2,08 (1H, m, OCHCHH); 2,17-2,23 (1H, m, OCHCHH); 2,51-2,77 (6H, m, $\text{CH}_2\text{CN}/\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$); 2,87 (1H, dd, $^3J=9,8$, $^2J=17,7$, $\text{OC}(\text{O})\text{CHHCH}$); 2,91 (1H, dd, $^3J=9,5$, $^2J=17,7$, $\text{OC}(\text{O})\text{CHHCH}$); 3,31 (1H, dt, $^3J=7,6$, $^3J=9,8$, $\text{CH}_2\text{CHC}=\text{O}$); 3,69 (3H, s, OCH_3); 4,74 (1H, ddd, $^3J=3,4$, $^3J=7,8$, $^3J=9,3$, OCHCH_2). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 14,0 (CH_2CN); 27,7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 31,2 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$); 31,8 ($\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}$); 36,8 ($\text{CHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$); 52,1 (CO_2CH_3); 52,2

(CHC(O)CH₂); 78,5 (OCHCH₂); 118,4 (CN); 172,8 (CO₂CH₃); 173,0 (OC=O); 204,8 (CHC=O).

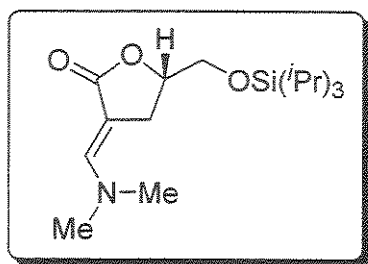
6.2.35. Composto (±)-52



A uma solução contendo 26 mg (0,1 mmol) do composto (±)-50 em ácido acético destilado (3 mL) colocou-se aproximadamente 5 mg (15 mol%) de PtO₂. A solução foi mantida sob agitação a temperatura ambiente e em atmosfera de hidrogênio (1 atm) por 48 horas. Após este período a solução foi basificada com solução saturada de Na₂CO₃ até pH 10, extraída com diclorometano e seca com sulfato de magnésio. Filtrou-se e evaporou-se o solvente sob vácuo. O bruto resultante foi purificado em coluna de sílica gel 70-230 mesh empregando como eluente uma mistura de acetato de etila/metanol 10:1. Obteve-se 7,0 mg de um óleo em 31% de rendimento correspondendo ao composto (±)-52 (majoritário)/(±)-54 (minoritário) como uma mistura na proporção de 7:1 de epímeros em C9a.

IV (filme): 3399, 2930, 2850, 1772, 1670, 1460, 1421, 1274, 1181, 1098, 1030, 1015, 922 cm⁻¹. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm), *J*(Hz) (dados espectroscópicos para (±)-49): 1,53-1,62 (2H, m); 1,67-1,76 (1H, m, CH(OH)CHH); 1,84-1,90 (1H, m, CHHCH₂NH); 2,05-2,10 (1H, m, CH(OH)CHH); 2,37-2,70 (7H, m); 2,81-2,89 (1H, m, CH₂CH); 3,99 (1H, ddd, ³*J*= 6,4, ³*J*= 6,4, ³*J*= 10,6, CHOH); 4,14-4,17 (1H, m, CHHNNH); 4,29 (1H, ddd, ³*J*= 2,8, ³*J*= 10,3, ³*J*= 10,9, OCH). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (dados espectroscópicos para (±)-49): 22,68 (CH(OH)CH₂); 25,49 (CH₂CH₂CH₂NH); 30,55 (OCHCH₂); 30,99 (CO₂CH₂CH); 34,66 (CH₂CH₂CONH); 40,20 (CH₂CH₂NH); 44,94 (CO₂CH₂CH); 56,05 (CHOH); 79,78 (OCH); 174,04 (NHC=O); 174,63 (CO₂). CG-MS *m/z*: 209 (M⁺ - H₂O), 124, 110, 98, 84, 69, 55, 41. EMAR (IE, 70eV) *m/z* calc. para C₁₁H₁₇NO₄ [M]⁺: 227,1158 [209,1052 (M⁺ - H₂O)]; obs.: 209,1013 (M⁺ - H₂O).

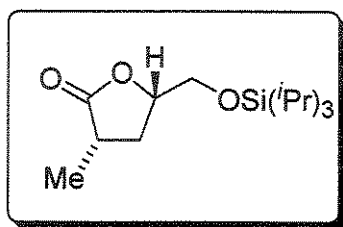
6.2.36. Composto (+)-56



Em um sistema fechado provido de agitação magnética colocou-se 54 mg (0,2 mmoles) da lactona (-)-55, 53 mg (0,3 mmoles, 62 μ L) de *tert*-butóxido-bis(dimetilamino)metano (reagente de Brederick) em 0,8 mL de *N,N*-dimetilformamida (DMF) seco. Deixou-se sob agitação por 24 horas a 110 °C. Após este período

contatou-se por TLC empregando-se como eluente uma mistura de solventes (hexanos/acetato de etila 1:1) que não havia material de partida. Evaporou-se o solvente, lavou-se com água, extraiu-se a fase orgânica com diclorometano, secou-se com sulfato de magnésio e concentrou-se em rotaevaporador fornecendo a enamino lactona (+)-56 sem purificação e em rendimento quantitativo (66 mg).

$[\alpha]_D^{20} = +66,0^\circ$ (*c* 3,37, CHCl_3). IV (filme): 2941, 2892, 2865, 1731, 1634, 1463, 1443, 1294, 1258, 1194, 1122, 1026, 882, 800, 682 cm^{-1} . ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), *J*(Hz): 1,04-1,09 (3H, m, 3xCH); 1,06 (18H, m, 6xCH₃); 2,99 (2H, m, CH₂CH); 3,03 (6H, s, N(CH₃)₂); 3,75 (1H, dd, $^3J = 5,5$, $^2J = 10,4$, CHCHH); 3,82 (1H, dd, $^3J = 4,4$, $^2J = 10,4$, CHCHH); 4,43-4,51 (1H, m, CH); 7,11 (1H, sL, C=CH).

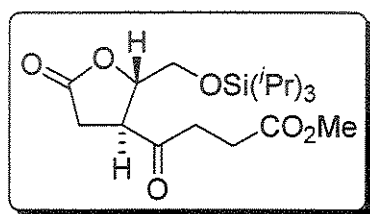
6.2.37. (3*S*,5*S*)-3-metil-5-triisopropilsiloximetil-2(5*H*)-furanona, (+)-57

Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética contendo 0,18 g (0,55 mmoles) da enamino lactona (+)-56 em 18 mL de *i*-PrOH colocou-se 10 mol% (12 mg) de PtO₂. O sistema reacional foi colocado sob atmosfera de H₂ (1 atm) por 24 horas. Após este período, o

catalisador foi filtrado sobre Celite® e o filtrado seco sob MgSO₄, filtrado e concentrado sob vácuo fornecendo a lactona (+)-57 em 99% de rendimento (0,16 g) como um único estereoisômero.

$[\alpha]_D^{20} = +5,0^\circ$ (*c* 1,37, CHCl_3). IV (filme): 2942, 2892, 2866, 2726, 1778, 1463, 1202, 1171, 1131, 882 cm^{-1} . ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$: 1,03-1,15 (21H, m, $3\times i\text{Pr}$); 1,29 (3H, d, $^3J = 7,0$, CH_3); 1,88 (1H, ddd, $^3J = 9,9$, $^3J = 12,0$, $^2J = 12,3$, CHCHHCH); 2,40 (1H, ddd, $^3J = 6,3$, $^3J = 9,1$, $^2J = 12,3$, CHCHHCH); 2,62-2,76 (1H, m, CHCH_3); 3,81 (1H, dd, $^3J = 4,0$, $^2J = 11,2$, OCHCHH); 3,93 (1H, dd, $^3J = 3,9$, $^2J = 11,2$, OCHCHH); 4,40-4,48 (1H, m, OCH). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 11,9 ($3\times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 15,4 (CH_3); 17,9 ($3\times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 32,0 (CHCH_2CH); 35,4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)$); 64,3 (CH_2O); 77,7 (OCH); 179,5 (C=O). EMAR (IE, 70eV) m/z calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}]^+$: 286,1964; obs.: 278,4501 $[\text{M}]^+$ ($-i\text{Pr}$).

6.2.38. Composto 58

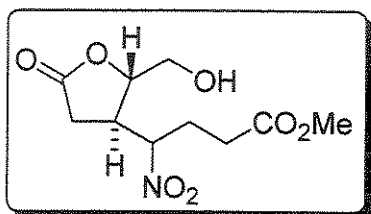


Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética colocou-se 0,11 g (0,42 mmol) do composto 61 em 15 mL de diclorometano seco. Adicionou-se em seguida à temperatura ambiente, 0,09 g (0,12 mL; 0,84 mmoles) de trietilamina e 0,32 g (1,05 mmoles) de triisopropil trifluormetanosulfonato (TIPSOTf). Deixou-se o sistema reacional sob agitação por 2 horas. Após este período adicionou-se uma solução saturada de bicarbonato de sódio e extraiu-se com diclorometano. Separou-se as fases, secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio, filtrou-se a fase orgânica, evaporou-se o solvente obtendo-se um óleo no qual foi utilizado sem purificação prévia. Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e condensador de refluxo, colocou-se o óleo previamente obtido sem purificação prévia, 5 mL de benzeno seco e 0,33 g (2,0 mmoles) de permanganato de potássio adsorvido em 10 g de sílica (preparação descrita no apêndice). Deixou-se sob refluxo por 8 horas, após este período filtrou-se o bruto reacional sob vácuo em funil sinterizado contendo Celite[®] como agente filtrante. Lavou-se o funil contendo o reagente adsorvido em sílica com acetato de etila e metanol. O filtrado combinado foi evaporado sob vácuo, diluído em diclorometano, seco com sulfato de magnésio, filtrado e evaporado novamente sob vácuo. O óleo obtido foi colunado utilizando como eluente uma

mistura de hexano/acetato de etila 7:3. Obteve-se 62 mg de um óleo (0,16 mmoles) em 38% de rendimento para duas etapas, correspondendo ao composto **58**.

IV (filme): 2944, 2867, 1785, 1723, 1465, 1439, 1372, 1176, 1132, 882 cm^{-1} . ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$: 1,07 (18H, d, $^3J = 6,1$, $6 \times \text{CH}_3$); 1,09-1,14 (3H, m, $3 \times \text{SiCH}$); 2,63-2,91 (6H, m, $\text{OC(O)CH}_2/\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3,64 (1H, ddd, $^3J = 2,4$, $^3J = 5,4$, $^3J = 12,6$, $\text{OC(O)CH}_2\text{CH}$); 3,68 (3H, s, OCH_3); 3,89 (1H, dd, $^3J = 2,6$, $^2J = 11,4$, OCHH); 4,02 (1H, dd, $^3J = 3,5$, $^2J = 11,4$, OCHH); 4,76 (1H, ddd, $^3J = 2,4$, $^3J = 3,4$, $^3J = 4,6$, OCH). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 11,8 ($3 \times \text{SiCH}$); 17,8 ($6 \times \text{CH}_3$); 27,6 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$); 31,1 (OC(O)CH_2); 36,8 (C(O)CH_2); 47,8 ($\text{OC(O)CH}_2\text{CH}$); 52,0 (OCH_3); 64,4 (CH_2OSi); 80,3 (OCH); 172,8 (CO_2CH_3); 174,8 (OC(O)CH_2); 205,9 (C=O).

6.2.39. Composto 61

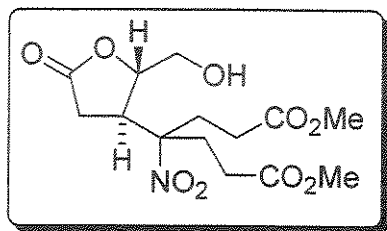


Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética colocou-se 2,28 g (20 mmoles) da lactona (-)-**38**, 12,2 g (200 mmoles, 11 mL) de nitrometano e 0,29 g (2 mmoles) de DBU. A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 12 horas, e após este período o nitrometano não reagente (em excesso) foi removido sob vácuo. Ao sistema reacional adicionou-se 3 mL de acetonitrila e 5,16 g (5,16 mmoles, 5,53 mL) de acrilato de metila. Deixou-se a mistura reacional sob agitação por 6 horas. Após este período evaporou-se o solvente sob vácuo e purificou-se o bruto reacional em coluna cromatográfica empregando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 3:7. Obteve-se uma mistura equimolar de epímeros correspondendo ao composto **61**.

IV (filme): 3497, 2954, 2852, 1785, 1728, 1743, 1553, 1440, 1366, 1205, 1179, 1093, 1040, 938, 829 cm^{-1} . ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$ (dados para um dos epímeros obtido a partir de separação cromatográfica): 2,05 (1H, t, $^3J = 6,1$, OH); 2,12-2,27 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$); 2,36-2,54 (2H, m, CH_2CH_2); 2,53 (1H, dd, $^3J = 6,3$, $^3J = 18,2$, CHH_BCH); 2,93 (1H, dd, $^3J = 10,1$, $^3J = 18,3$, CH_AHCH); 3,17-3,23 (1H, m, CH_2CH); 3,60 (1H, ddd, $^3J = 3,1$, $^3J = 6,4$, $^2J = 12,5$, CHHOH); 3,72 (3H, s, OCH_3); 3,93 (1H, ddd, $^3J =$

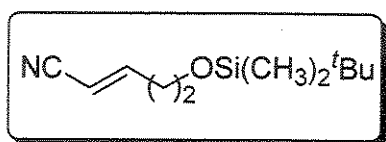
2,4, $^3J = 5,4$, $^2J = 12,5$, CHHOH); 4,43 (1H, dt, $^3J = 2,4$, $^3J = 5,2$, CHNO₂); 4,68 (1H, ddd, $^3J = 2,4$, $^3J = 8,6$, $^3J = 10,8$, OCH). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ(ppm) (dados para um dos epímeros obtido a partir de separação cromatográfica): 26,4 (CH₂CO₂CH₃); 29,3 (CH₂CH₂); 31,4 (CH₂); 39,2 (CH₂CHCHNO₂); 52,2 (OCH₃); 63,3 (CH₂OH); 81,5 (OCH); 88,5 (CHNO₂); 172,1 (OC=O); 174,2 (CO₂CH₃). EMAR (IE, 70eV) *m/z* calc. para C₁₀H₁₅NO₇ [M]⁺: 261,0849; obs.: 261,1120 [M]⁺.

Composto 62



IV (filme): 3118, 3030, 2957, 1780, 1737, 1552, 1436, 1404, 1201, 1176, 1080, 1047, 785 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm), *J*(Hz): 1,63 (1H, sL, OH); 2,32-2,55 (9H, m); 2,92 (1H, dd, $^3J = 10,8$, $^2J = 18,5$, OCOHH); 3,23 (1H, ddd, $^3J = 4,4$, $^3J = 4,4$, $^3J = 10,6$, OCOCH₂CH); 3,63-3,75 (1H, m, CHHOH); 3,71 (6H, s, 2xOCH₃); 4,00 (1H, dd, $^3J = 2,4$, $^2J = 12,3$; CHHOH); 4,62 (1H, m, OCH).

6.2.40. Composto 65

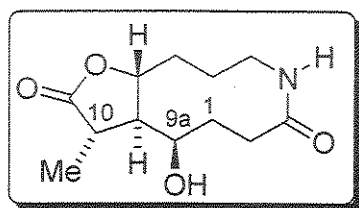


Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética colocou-se 0,10 g (0,53 mmoles) do álcool **64**, 9,0 mg (0,03 mmoles) de TPAP, 75 mg (0,55 mmoles) de NMO e 0,10 g de peneira molecular em 2 mL de CH₂Cl₂. A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 20 min. Após este período adicionou-se 0,24 g (0,79 mmoles) de trifenilfosforilidino acetonitrila (preparação ver apêndice 6.3.6). O sistema reacional foi colocado sob refluxo por 24 horas. O bruto reacional foi filtrado sob Celite[®], lavado com água, extraído com CH₂Cl₂, seco sob MgSO₄, filtrado e concentrado sob vácuo. O óleo residual foi purificado em coluna cromatográfica empregando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 5% fornecendo 65 mg de

um óleo amarelo claro correspondendo ao composto **65** em 58% de rendimento para as duas etapas.

IV (filme): 2955, 2929, 2885, 2857, 2224, 1738, 1635, 1472, 1389, 1361, 1256, 1102, 1006, 836, 777 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$: 0,06 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$); 0,89 (9H, s, ^tBu); 2,41-2,45 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCN}$); 3,73 (2H, t, $^3J=6,0$, OCH_2); 5,42 (1H, dt, $^3J=16,5$, $^4J=1,5$, $\text{CH}=\text{CHCN}$); 6,76 (1H, dt, $^3J=7,0$, $^3J=16,2$, $\text{CH}=\text{CHCN}$).

6.2.41. $(\pm)$ -10-*epi*-Parviestemoamida, $(\pm)$ -10-*epi*-1

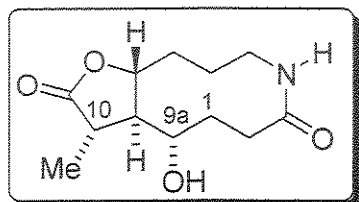


A uma solução contendo 35 mg do compsto $(\pm)$ -**17** (0,13 mmoles) em ácido acético destilado (3 mL) colocou-se 5 mg (15 mol%) de PtO_2 . A solução foi mantida sob agitação a temperatura ambiente e em atmosfera de hidrogênio (1 atm) por 3 dias. Após este período a solução foi basificada com solução saturada de Na_2CO_3 até pH 10, extraída com diclorometano e seca com sulfato de magnésio. Filtrou-se e evaporou-se o solvente sob vácuo. O bruto resultante foi purificado em coluna de sílica gel 70-230 mesh empregando como eluente uma mistura de acetato de etila/metanol 10:1. Obteve-se um óleo (8,0 mg) em 35% de rendimento correspondendo a uma mistura de epímeros em C9a na proporção de 5:1 que após purificação por coluna cromatográfica apresentou-se como uma mistura 3:1 dos compostos $(\pm)$ -**2** (minoritário) e $(\pm)$ -10-*epi*-parviestemoamida (majoritário), $(\pm)$ -10-*epi*-1.

IV (filme) (mistura de epímeros): 3434, 3369, 2934, 2875, 1770, 1683, 1455, 1422, 1190, 1114, 1010 cm^{-1} . Dados para $(\pm)$ -10-*epi*-Parviestemoamida, $(\pm)$ -10-*epi*-1: $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$ (majoritário): 1,31 (3H, d, $^3J=7,1$, CH_3); 1,48-1,56 (2H, m); 1,66-1,76 (1H, m); 1,80-1,90 (1H, m); 2,02-2,08 (1H, m); 2,36-2,40 (2H, m); 2,40-2,45 (2H, m); 2,55-2,60 (1H, m); 2,60 (1H, dq, $^3J=6,4$, $^3J=7,0$, $\text{CH}(\text{CH}_3)$); 4,00 (1H, ddd, $^3J=6,4$, $^3J=6,4$, $^3J=10,8$, CHOH); 4,14-4,24 (1H, m); 4,20 (1H, ddd, $^3J=3,0$, $^3J=10,3$, $^3J=10,4$, OCH). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ (majoritário): 14,09 (CH_3); 22,55 ($\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$); 25,59 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 30,59 (OCHCH_2); 34,78 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$); 37,30 ($\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}$); 40,21 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 52,66 ($\text{CH}(\text{CH}_3)$); 55,80 (CHOH); 77,62 (OCH);

174,04 (NHC=O); 177,39 (CO₂). **CG-MS** m/z : 223 ($M^+ - H_2O$), 124, 110, 98, 94, 68, 55, 40. **EMAR** (IE, 70eV) m/z calc. para C₁₂H₁₉NO₄ $[M]^+$: 241,1311; obs.: 241,1314 $[M]^+$.

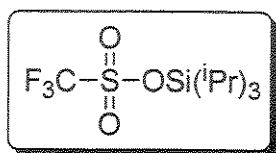
Composto (±)-2



¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm), J (Hz) (minoritário - dados parciais): 1,39 (3H, d, $^3J=7,0$, CH₃); 3,89 (1H, ddd, $^3J=3,1$, $^3J=6,3$, $^3J=14,7$, CHOH); 4,31 (1H, ddd, $^3J=5,2$, $^3J=10,5$, $^3J=10,5$, OCH). **CG-MS** m/z : 223 ($M^+ - H_2O$), 124, 110, 98, 94, 68, 55, 40.

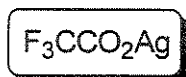
6.3. Apêndice

6.3.1. *Trifluormetanossulfonato de triisopropilsilano (Triflato de triisopropilsilano - TIPSOTf)*¹⁹



Em um balão provido de agitação magnética, condensador de refluxo e flambado sob atm de argônio, colocou-se 7,75 g (25 mmoles) de cloreto de triisopropilsilano (TIPSCl). Adicionou-se lentamente, a temperatura ambiente 4,82 g (25 mmoles) de ácido trifílico (TfOH) recém destilado. Aqueceu-se o sistema reacional a 60-70 °C por 12 horas mantendo-se o sistema sob atmosfera inerte. Após este período destilou-se sob vácuo (83-87 °C /1,7 mmHg), obtendo-se um óleo incolor em 90% de rendimento.

6.3.2. *Preparação do sal de Trifluoracetato de prata*⁵⁹



Em um balão previamente flambado e provido de agitação magnética pesou-se 1,27 g (5,5 mmoles) de óxido de prata (Ag₂O), adicionou-se 2,6 mL de água e em seguida adicionou-se lentamente 1,14 g (10 mmoles; 0,77 mL) de ácido trifluoracético mantendo-se o sistema reacional resfriado a 0 °C. Deixou-se sob agitação até que a solução não apresentasse a coloração característica do óxido de prata (cor preta). Após total consumo do reagente limitante, evaporou-se a água sob vácuo e sob o sólido de coloração acinzentada adicionou-se éter etílico para a solubilização do sal de prata formado. Filtrou-se sob celite para retenção do possível óxido de prata residual, evaporou-se a fase orgânica, protegeu-se o balão da luz e secou-se sob vácuo. Obteve-se um sal branco (4,72 g) em 86% de rendimento que foi armazenado sob atmosfera de argônio e protegido da luz.

p.f. (Lit.)¹⁰⁹: 257-269 °C (decomposição); p.f. (obtido): 255-269 °C (decomposição).

¹⁰⁹ Paquette, L. A. Em: "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis", John Wiley & Sons: England, 1995, vol 6, p4475.

6.3.3. Dopagem de sílica com KMnO_4 (0,2 mmol KMnO_4/g de SiO_2)⁸⁵



Em um balão contendo 0,16 g (1 mmol) de permanganato de potássio (KMnO_4) adicionou-se 3 mL de acetona seca (livre de $^i\text{PrOH}$), seguido da adição de 5 g de sílica gel 70-230 mesh (SiO_2) previamente seca sob vácuo. Homogeneizou-se o sistema, evaporou-se o solvente sob vácuo seguido de secagem a temperatura ambiente por 30 min. em linha de vácuo sob proteção de luz. Obteve-se um pó de coloração violeta correspondendo ao $\text{KMnO}_4/\text{SiO}_2$ em uma relação de 0,2 mmol KMnO_4/g de SiO_2 .

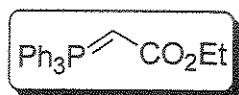
6.3.4. Nitro Acetato de Metila^{65c}



Etapa 1: Em um balão de duas bocas provido de agitação magnética e condensador de refluxo colocou-se 110 g (2 moles) de KOH em 54 g (3 moles) de água, agitou-se o sistema até total dissolução a 60-80 °C. O funil de adição foi carregado com 30 g (491 mmoles) de nitrometano. A adição do nitrometano foi efetuada gota-a-gota mantendo-se o sistema reacional a 60-80 °C. Após o término da adição deixou-se o sistema reacional sob refluxo a 160 °C por 2 horas. Após este período, resfriou-se o sistema a temperatura ambiente e, o precipitado formado foi filtrado, lavado com metanol e seco sob vácuo em dessecador por 24 horas fornecendo o sal dipotássico do ácido nitro acético (8,0 g) em 18% de rendimento. Etapa 2: Ao sal obtido adicionou-se 42 g (1,3 moles) de metanol, resfriou-se o sistema a -15 °C, e adicionou-se gota-a-gota 12,8 g (131 mmoles) de ácido sulfúrico concentrado mantendo-se a agitação por 1 hora a -15 °C. Após este período a mistura foi aumentada a temperatura ambiente e mantida sob agitação por um período adicional de 10 horas. O precipitado formado foi removido por filtração e o óleo residual dissolvido em benzeno, lavado com água, a fase orgânica seca com Na_2SO_4 , evaporado e concentrado sob vácuo para fornecer, após destilação a pressão reduzida (80-82 °C/8 mmHg), 3,4 g (28,4 mmol) do nitro acetato de metila, em 11 % de rendimento global.

IV (filme): 3037, 2963, 2857, 1759, 1565, 1440, 1408, 1386, 1344, 1278, 1228, 1198, 1014, 906, 783, 694 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$: 3,88 (3H, s, OCH_3); 5,19 (2H, s, CH_2).

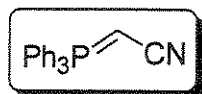
6.3.5. Etotoxicarbonilmetileno(trifenil)fosforana⁷⁰



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética contendo uma solução de trifenilfosfina 6,55 g (25 mmoles) em benzeno seco (100 mL), adicionou-se lentamente 4,18 g (25 mmoles, 2,76 mL) de bromoacetato de etila recém-destilado. Após a adição a solução antes incolor tornou-se branca. Deixou-se a mistura reacional sob refluxo por 90 min. Após este período o sistema foi resfriado a 0 °C, o sólido decantado, lavado com benzeno previamente gelado (15 mL), com pentano (15 mL) e posteriormente dissolvido em 80 mL de água. A solução aquosa foi lavada com éter etílico (2x10 mL) para remoção das impurezas orgânicas. A solução aquosa foi transferida para um béquer, adicionou-se 2 gotas de solução alcoólica de fenolftaleína e, a esta solução a 5 °C adicionou-se lentamente gota-a-gota uma solução 2 M de NaOH até que a solução atingisse coloração rósea (pH 8-10). O precipitado formado foi resfriado por 1 hora a 0 °C e o sólido formado foi filtrado, lavado com água fria e seco sob vácuo em dessecador por 24 horas (1-2 mmHg). Obteve-se 7,5 g (21,5 mmoles) de um sólido branco correspondendo a 86% de rendimento.

p.f. (Lit.)¹⁰⁹: 128-130 °C; **p.f.** (obtido): 128-130 °C. **IV** (filme): 3091, 3054, 2976, 2950, 2899, 1607, 1516, 1482, 1437, 1370, 1332, 1123, 1105, 891, 755, 723, 695 cm^{-1} .

6.3.6. Trifenilfosforilidineno acetonitrila¹⁰⁶

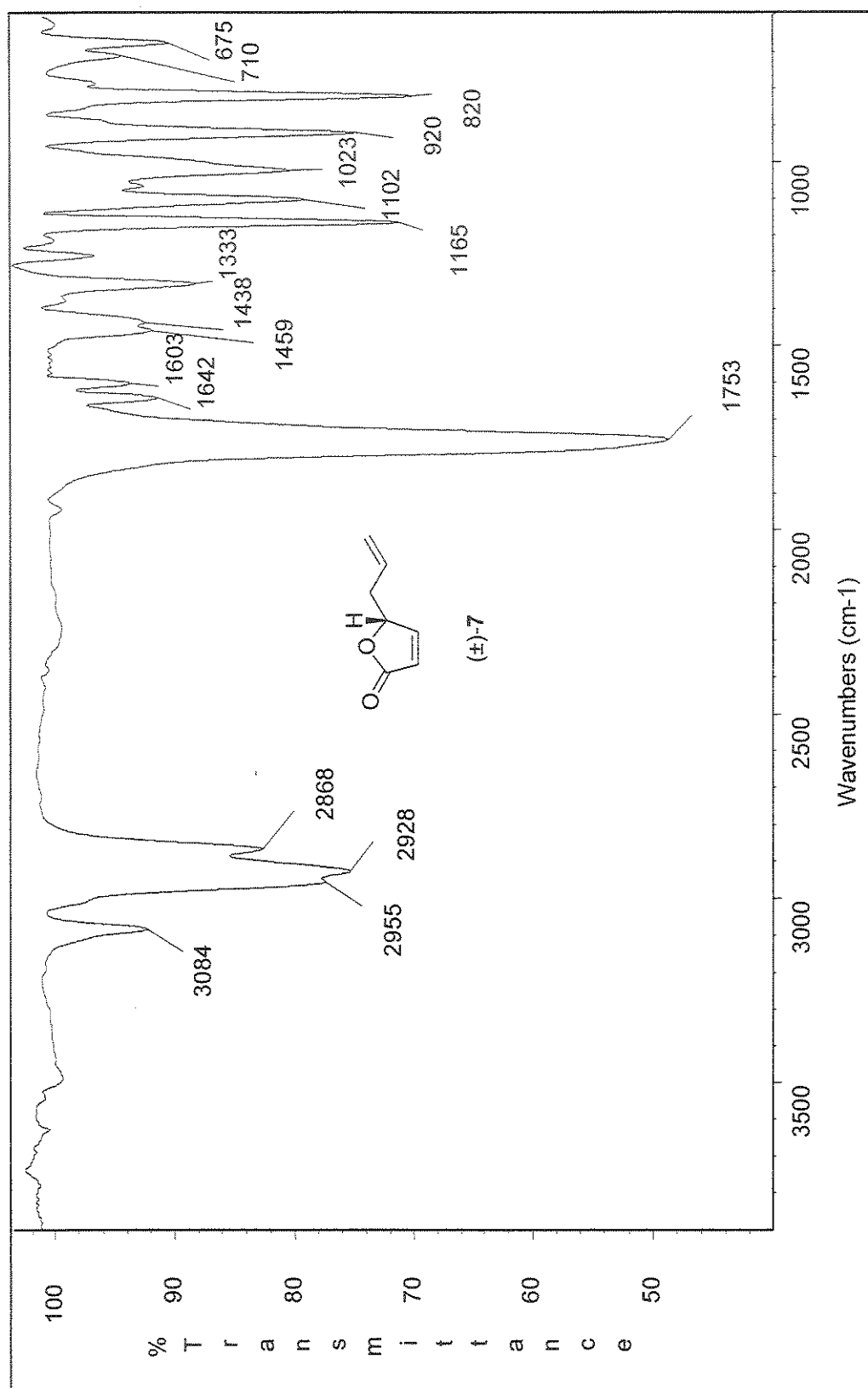


Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética contendo uma solução de trifenilfosfina 1,31 g (5 mmoles) em benzeno seco (20 mL), adicionou-se lentamente 0,60 g (5 mmoles) de bromoacetonitrila. Após a adição a solução antes incolor tornou-se branca. Deixou-se a mistura reacional sob refluxo por 90 min. Após este período o sistema foi resfriado a 0 °C,

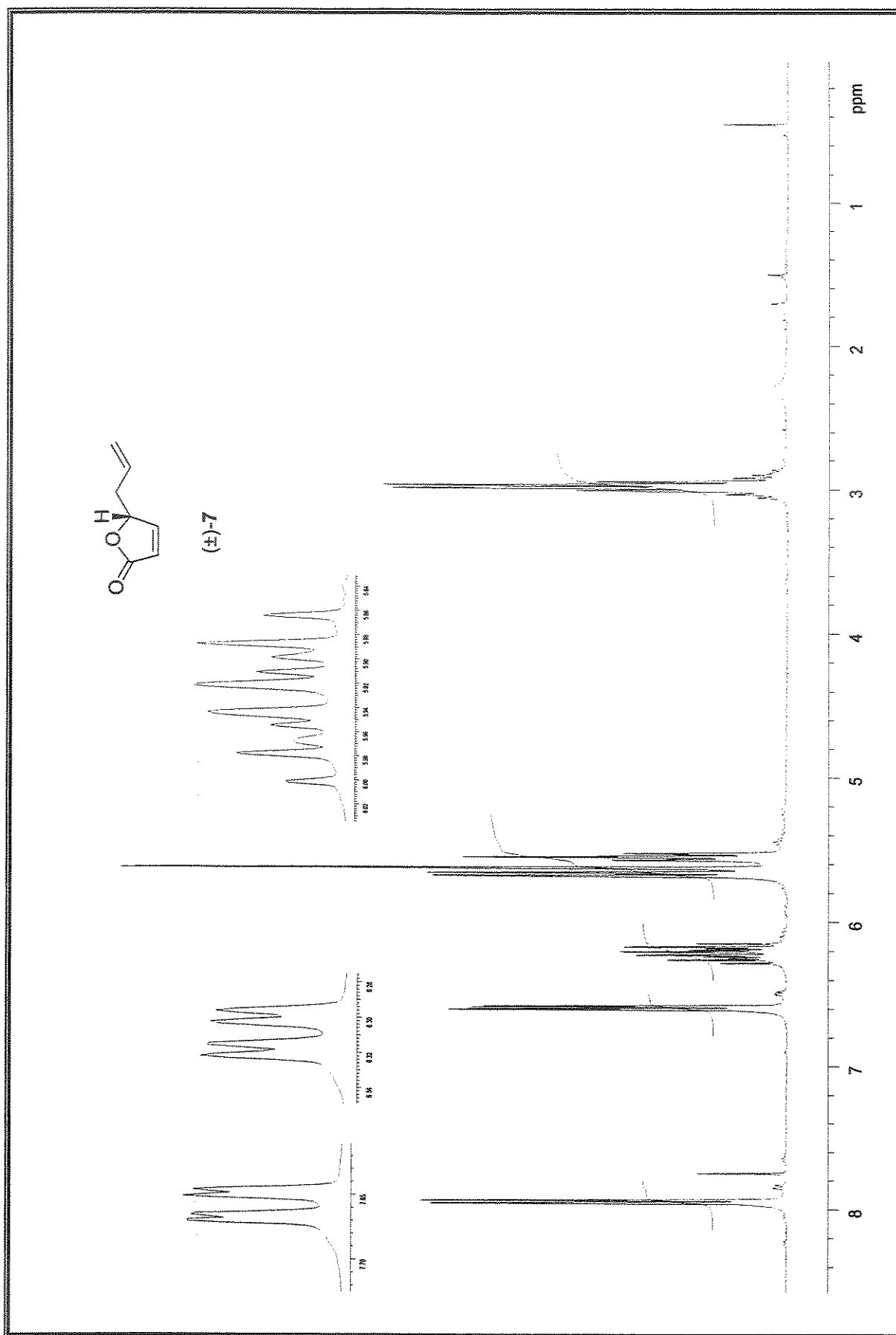
o sólido decantado, lavado com benzeno previamente gelado (15 mL), com pentano (15 mL) e posteriormente dissolvido em 50 mL de água. A solução aquosa foi lavada com éter etílico (2x10mL) para remoção das impurezas orgânicas. A solução aquosa foi transferida para um béquer, adicionou-se 2 gotas de solução alcoólica de fenolftaleína e a esta solução a 0 °C adicionou-se lentamente gota-a-gota uma solução 2 M de NaOH até que a solução atingisse coloração rósea (pH 8-10). O sólido formado foi filtrado, lavado com água fria e seco sob vácuo em dessecador por 24 horas (1-2 mmHg). Obteve-se 4,1 mmoles de um sólido branco correspondendo a 82% de rendimento.

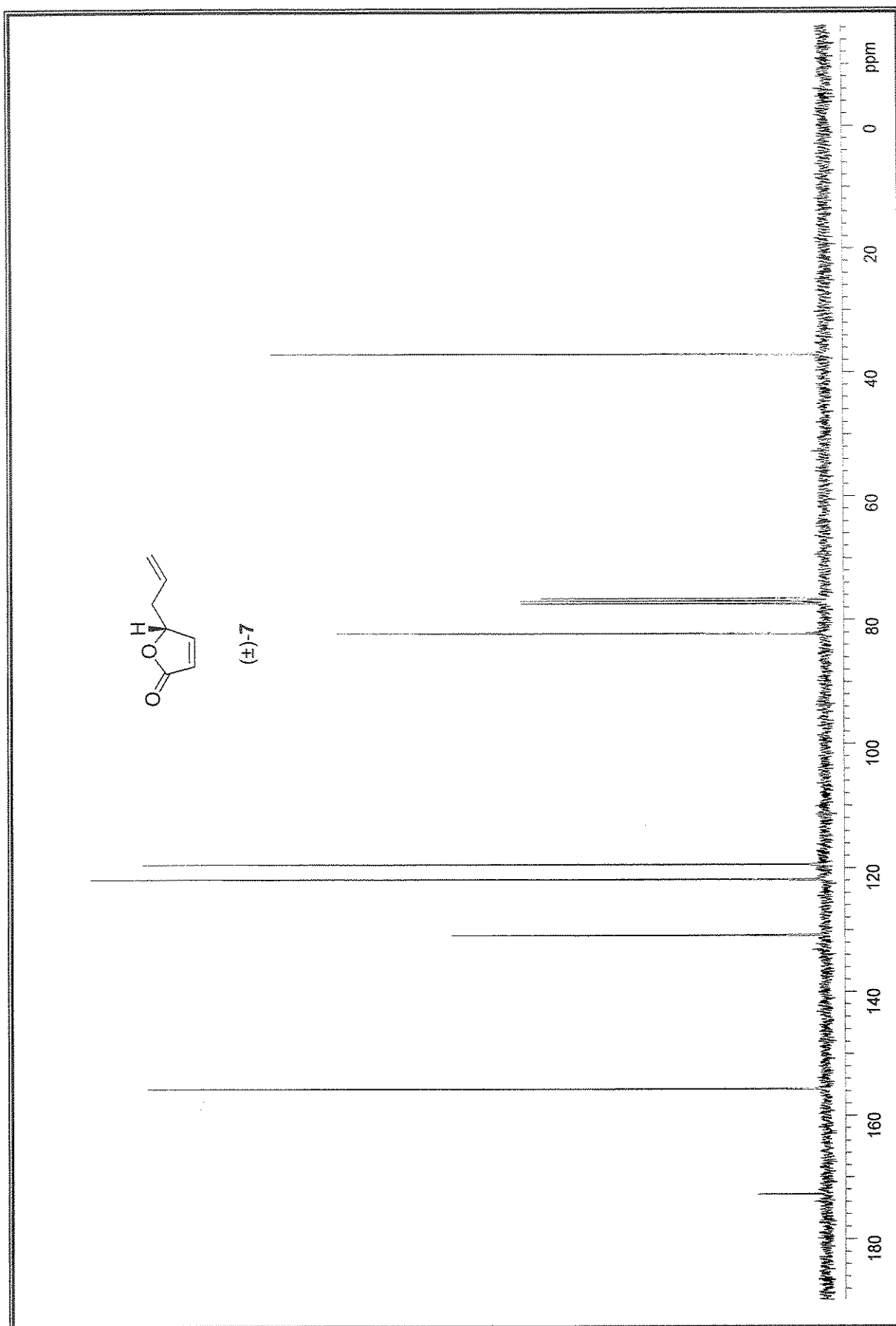
p.f. (Lit.)¹⁰⁶: 195-196 °C; **p.f.** (obtido): 194-196 °C. **IV** (filme): 3054, 2988, 2134, 1587, 1482, 1561, 1437, 1309, 1259, 1187, 1117, 1069, 996, 843, 753, 721, 695 cm⁻¹.

Anexo: Espectros

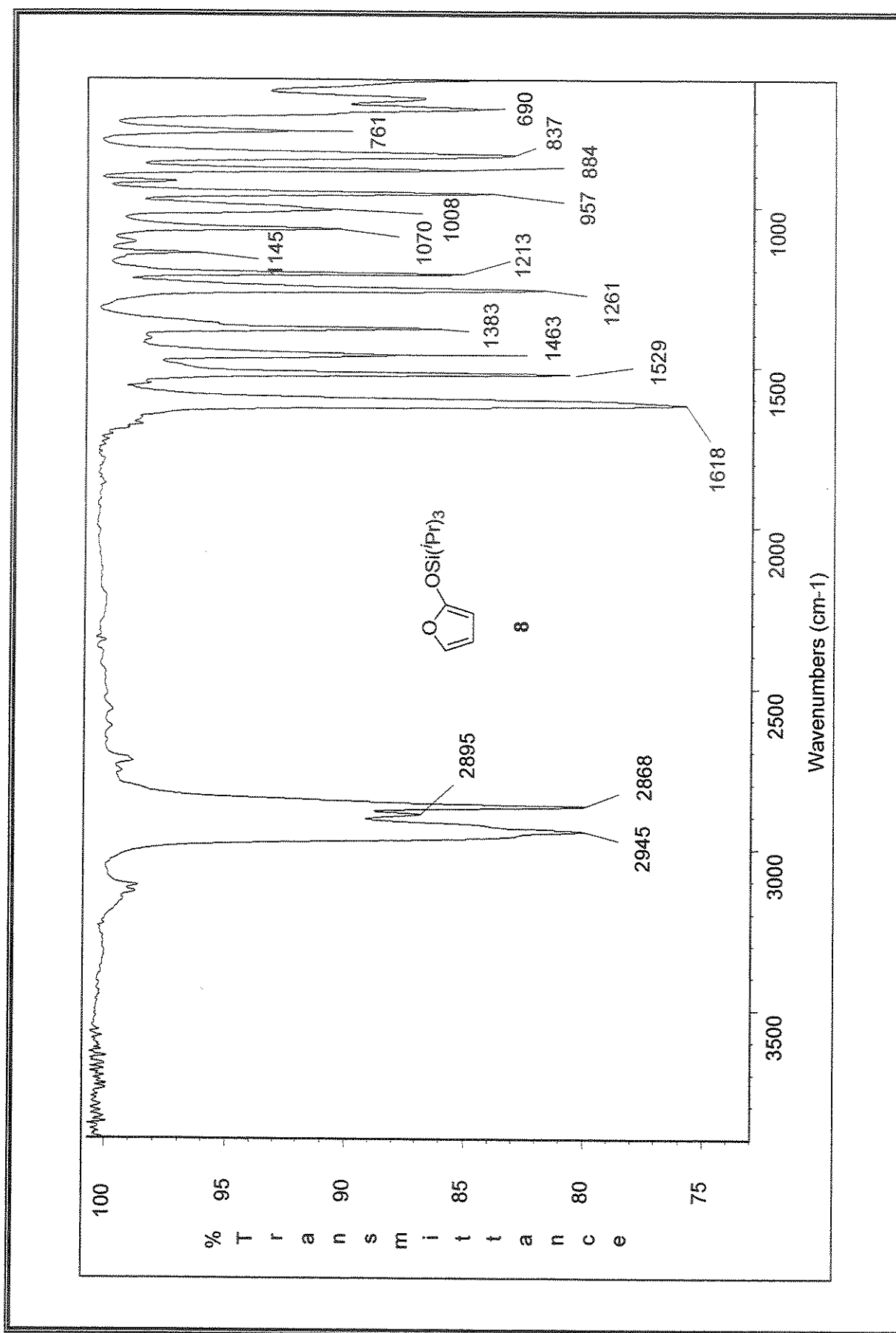


Espectro de **IV** (filme): 5-Alil-2(5H)-furanona, (±)-7

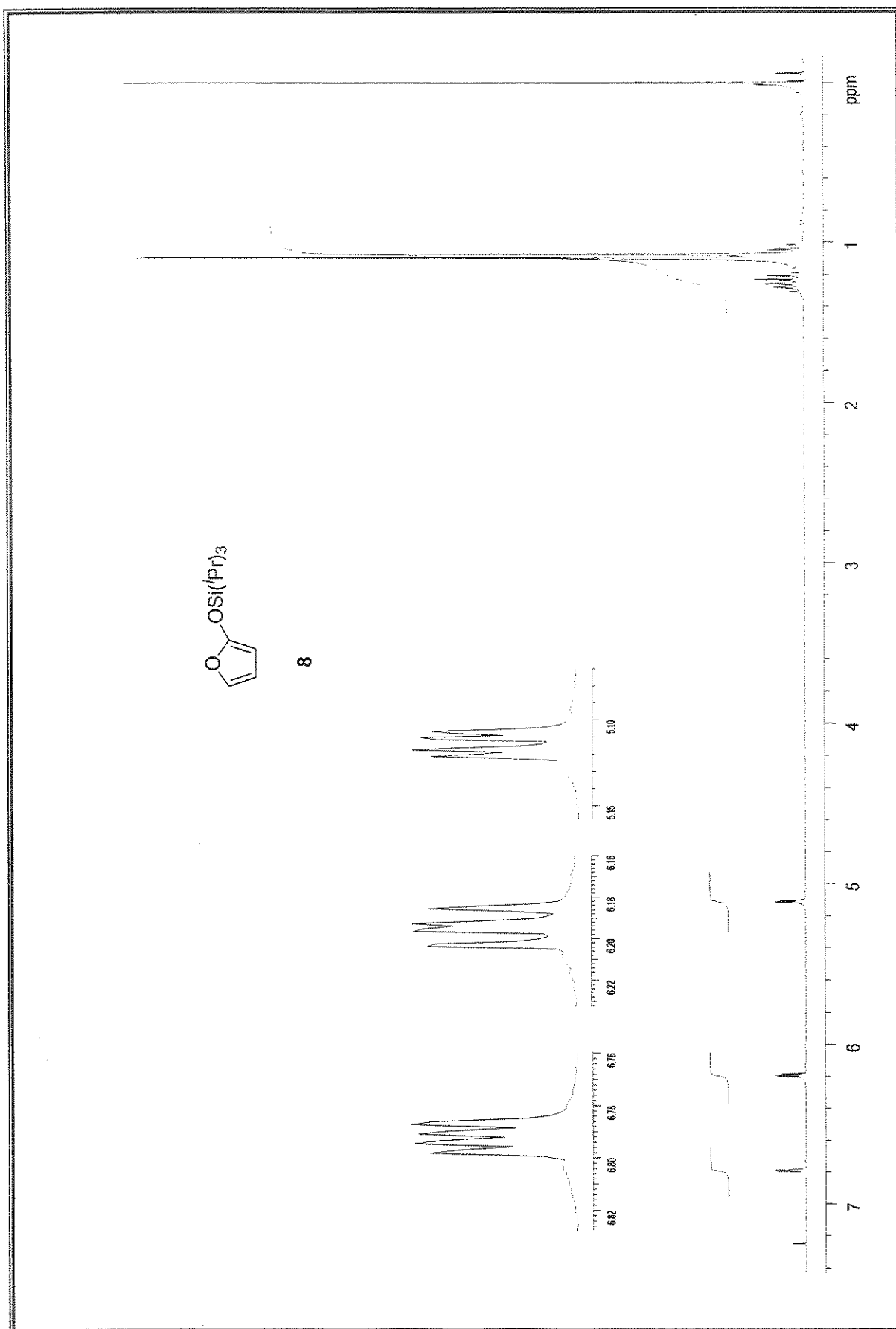
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): 5-Alil-2(5*H*)-furanona, (±)-7



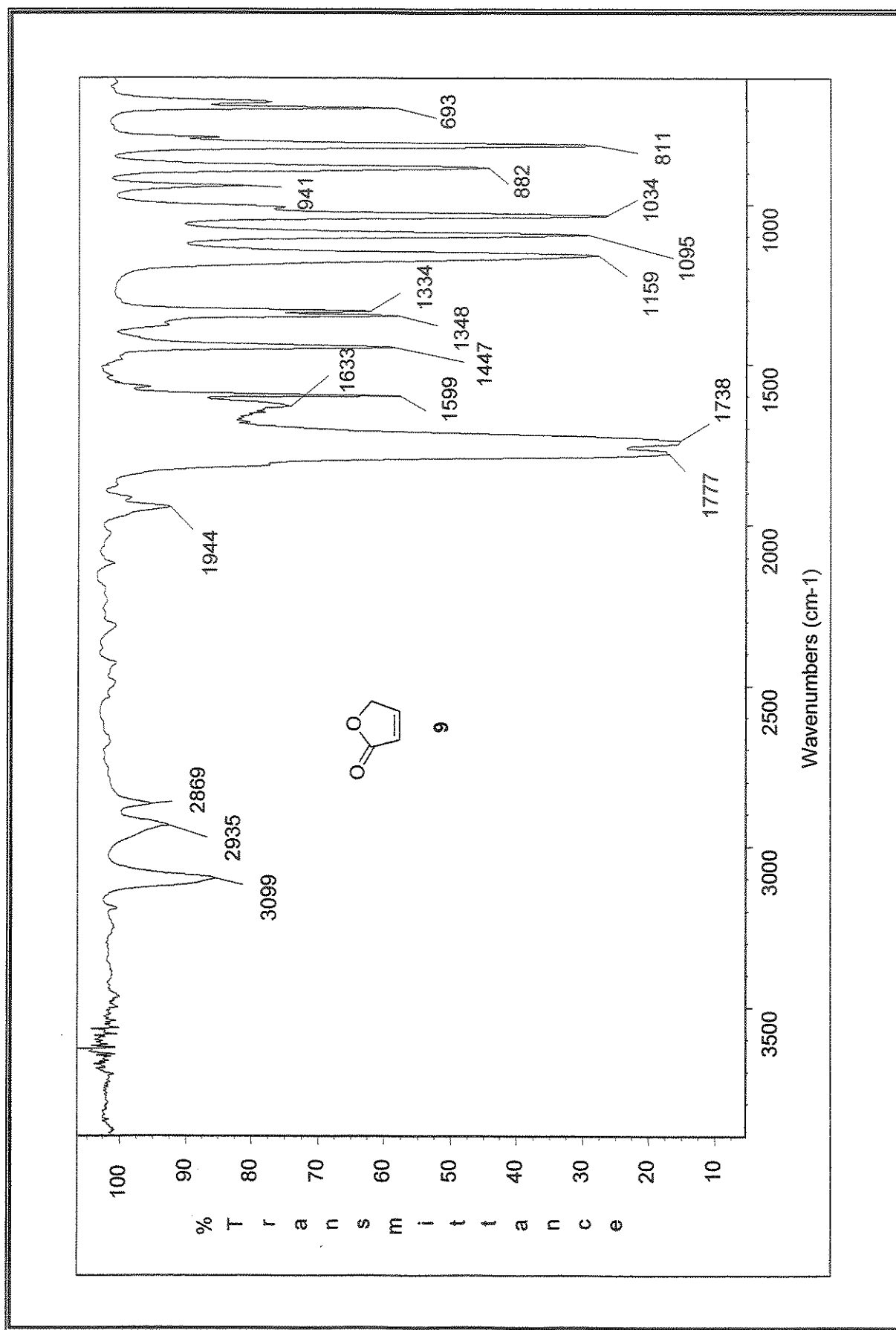
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 5-Alil-2(5H)-furanona, (±)-7



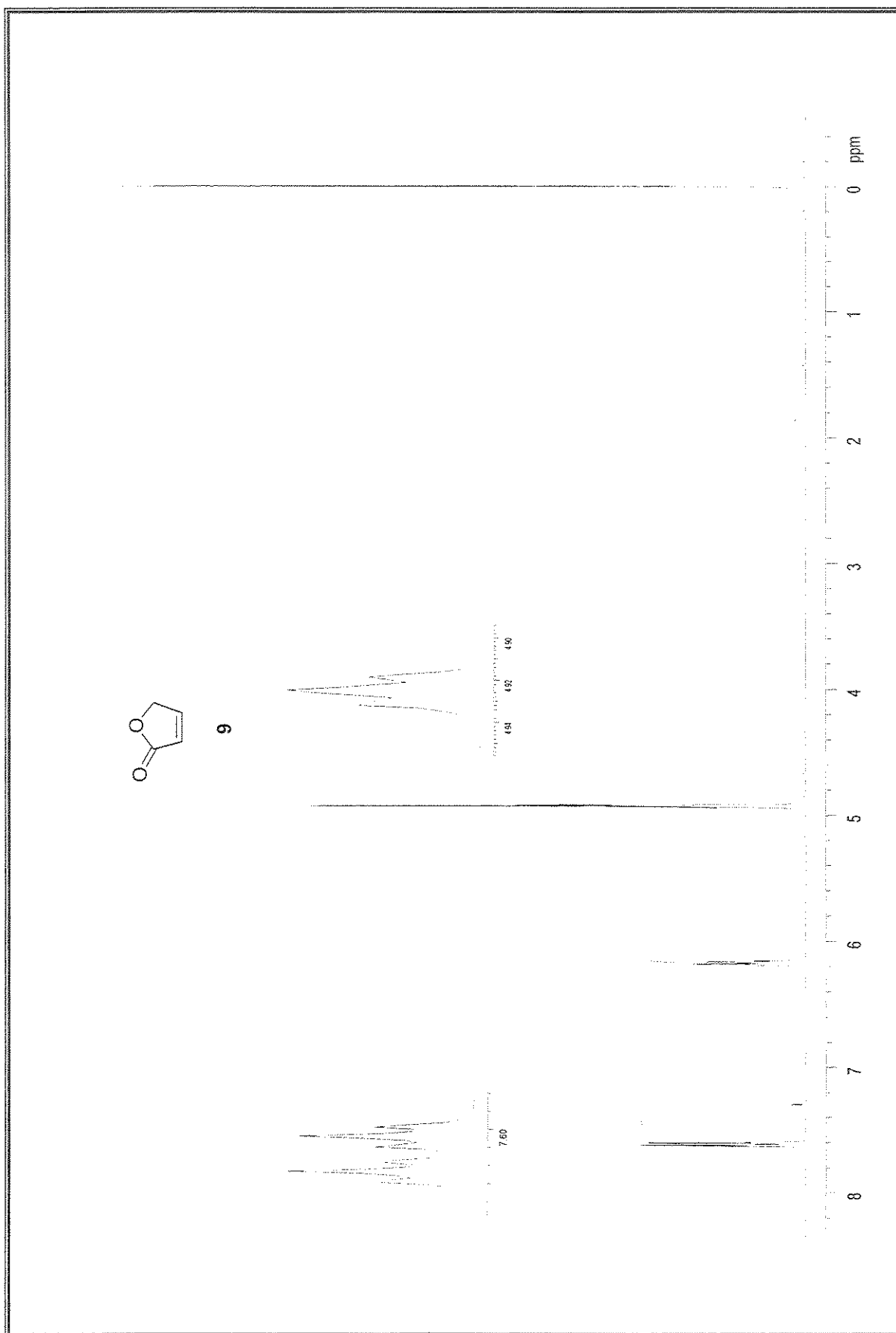
Espectro de IV (filme): 2-triisopropilsiloxifurano, 8



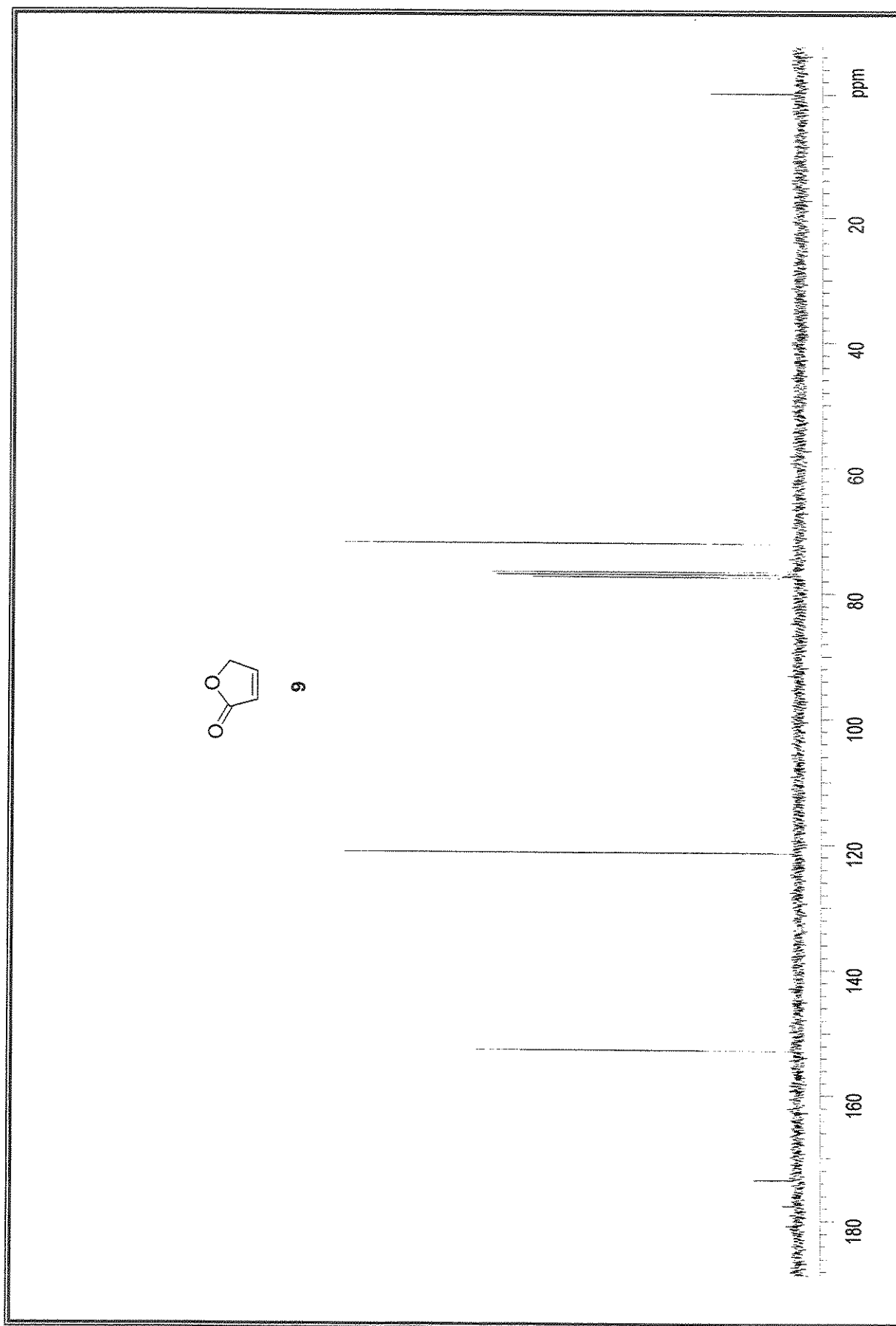
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 2-trisopropilsililoxifurano, **8**

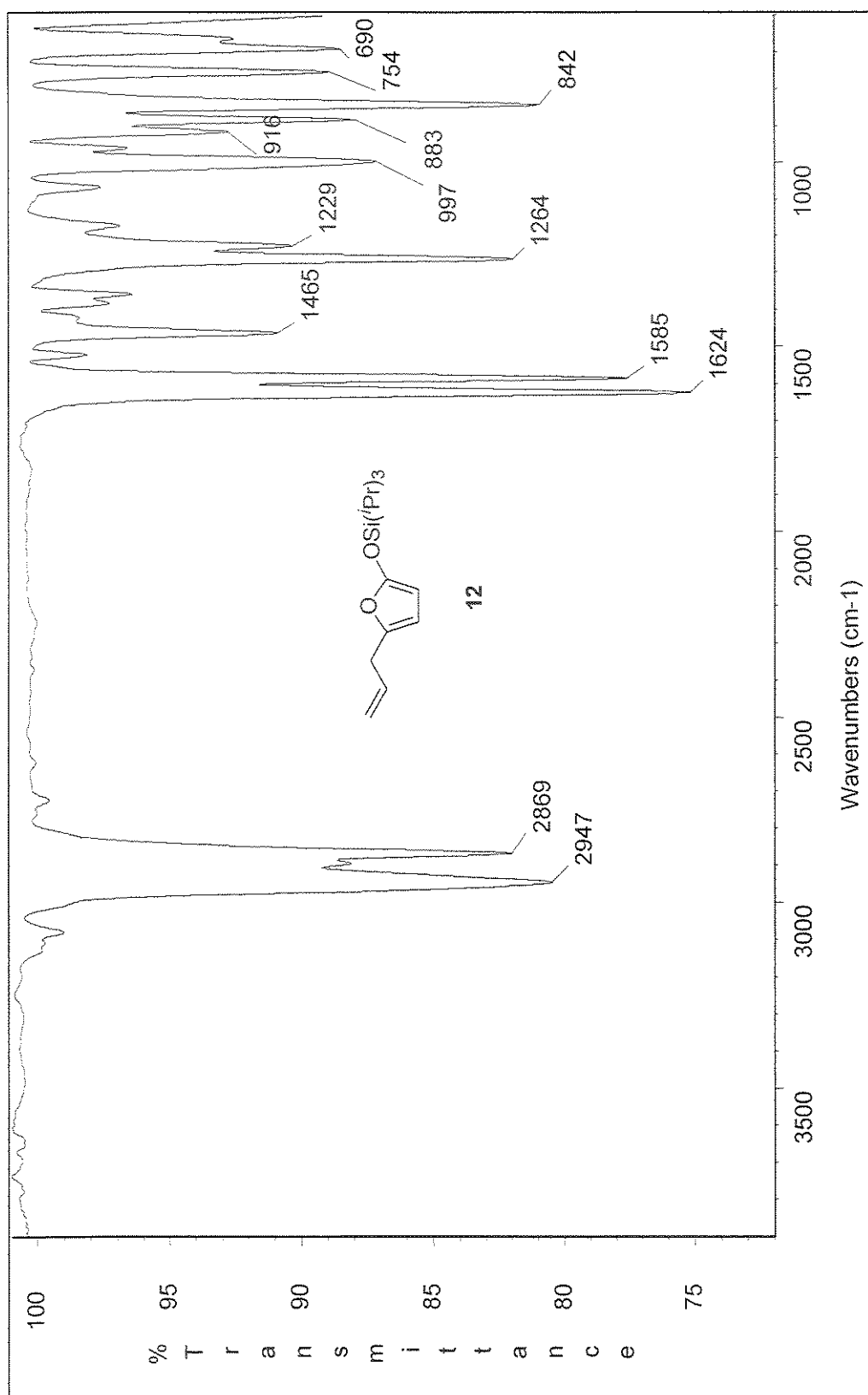


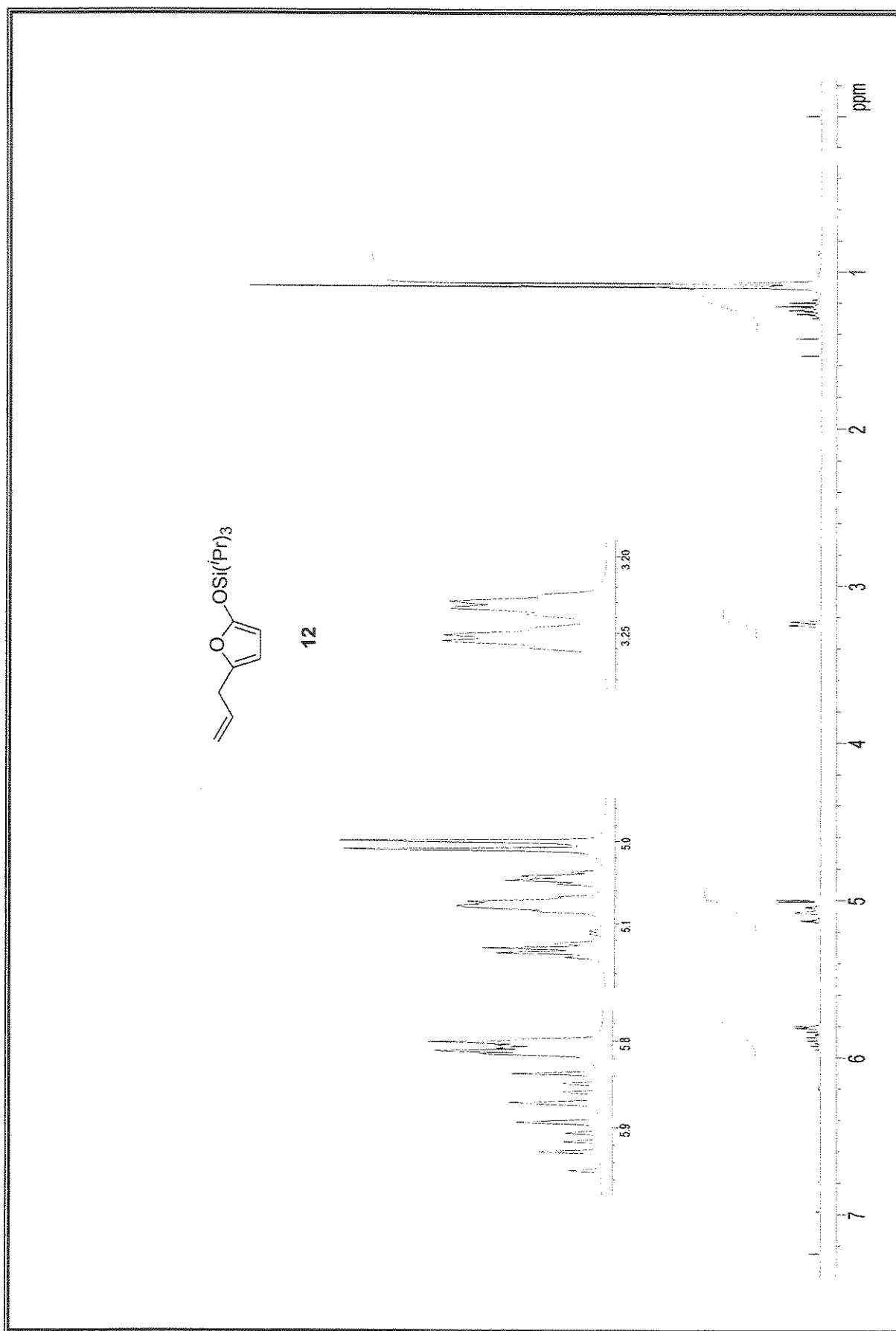
Espectro de IV (filme): 2(5H)-furanona, 9

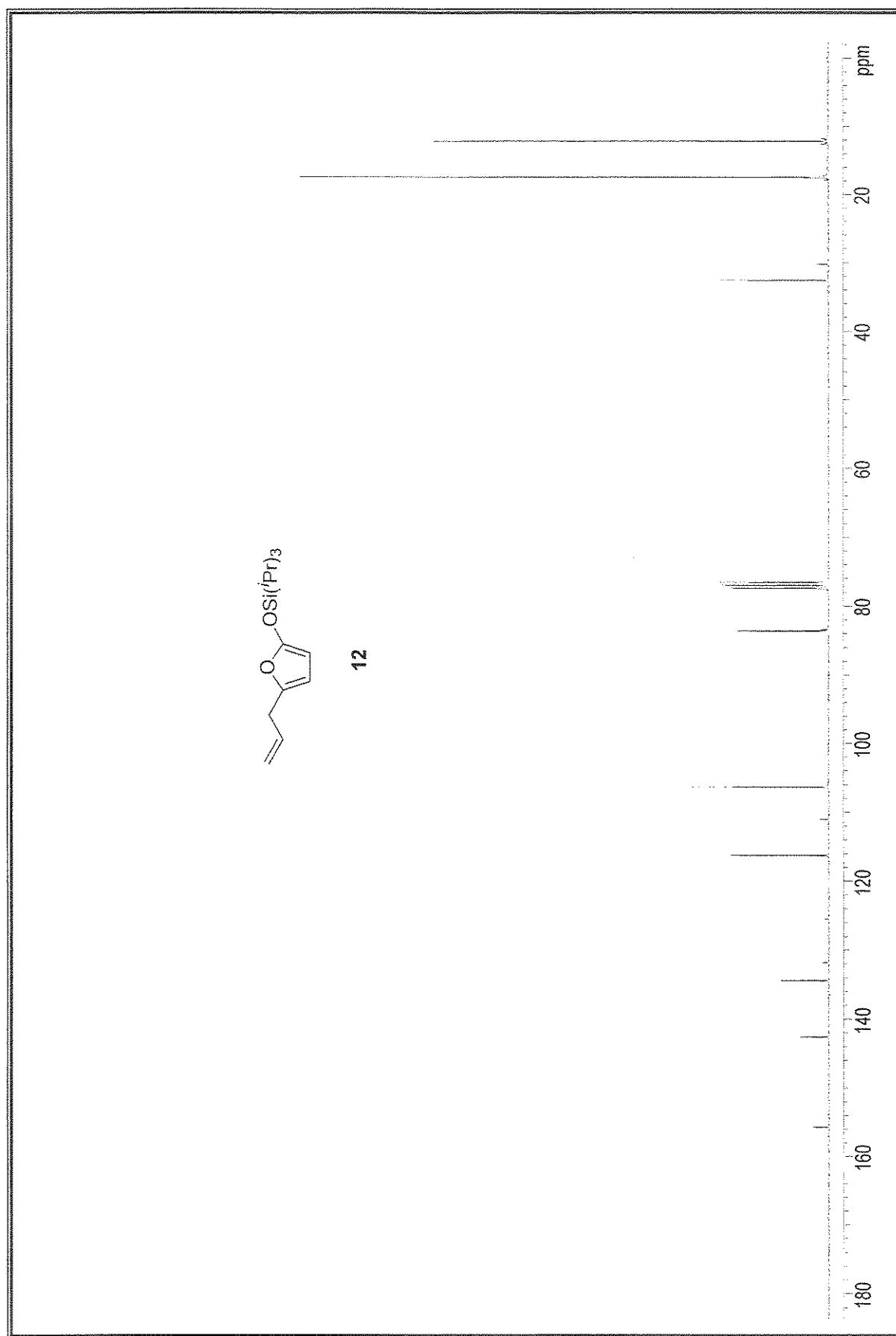


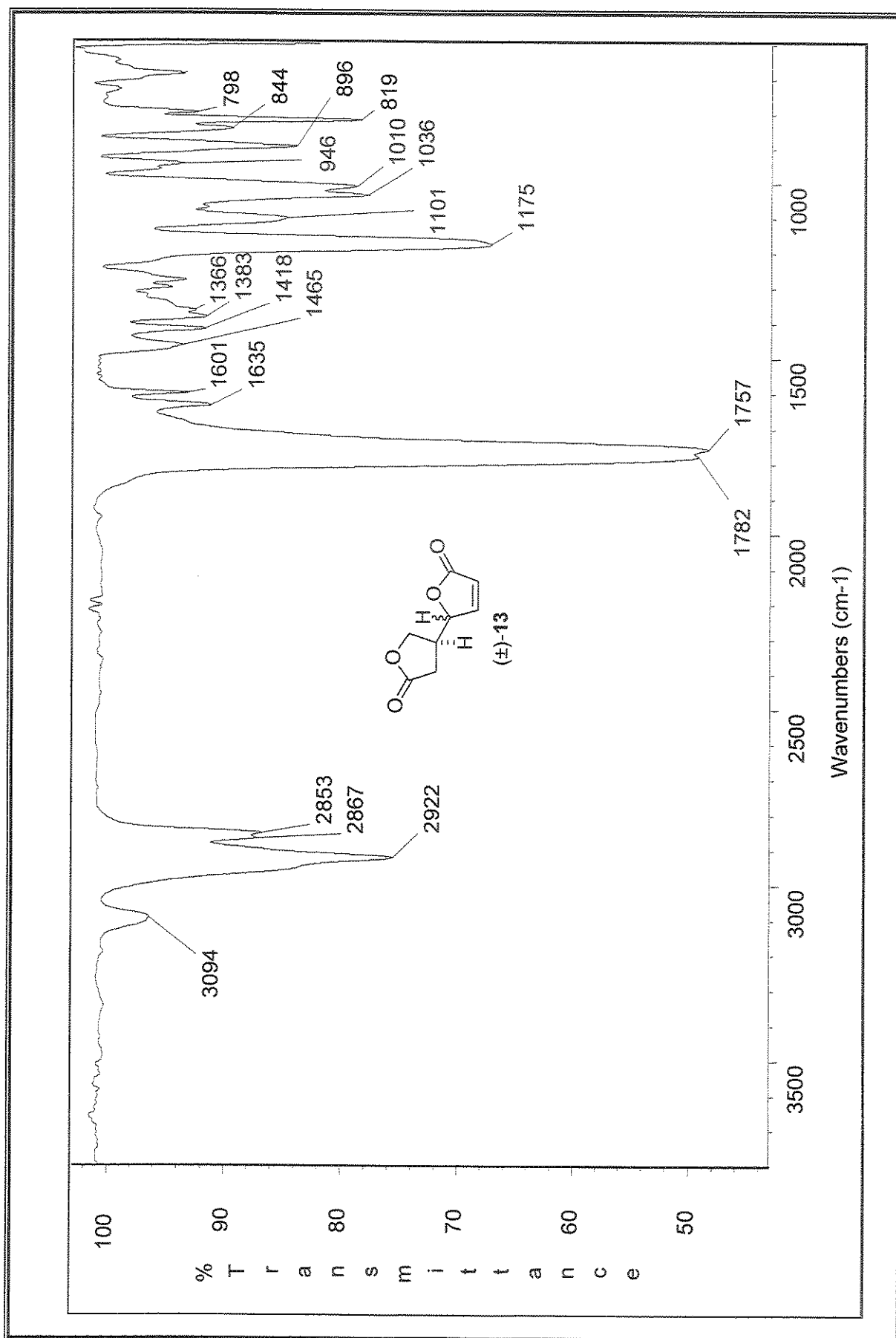
Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 2(5H)-furanona, 9

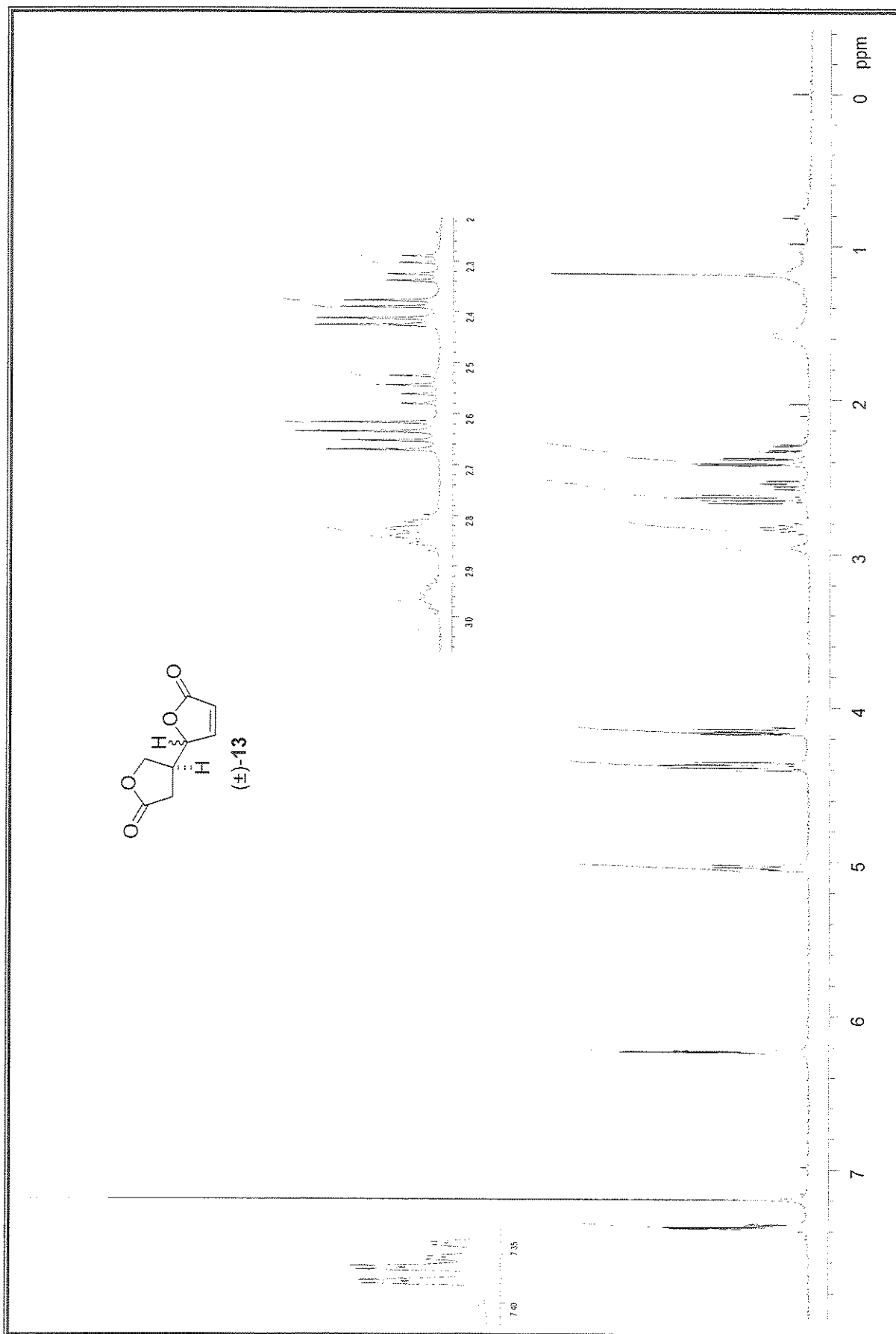
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 2(5H)-furanona, 9

Espectro de **IV** (filme): 5-allyl-2-triisopropilsiloxyfuran, **12**

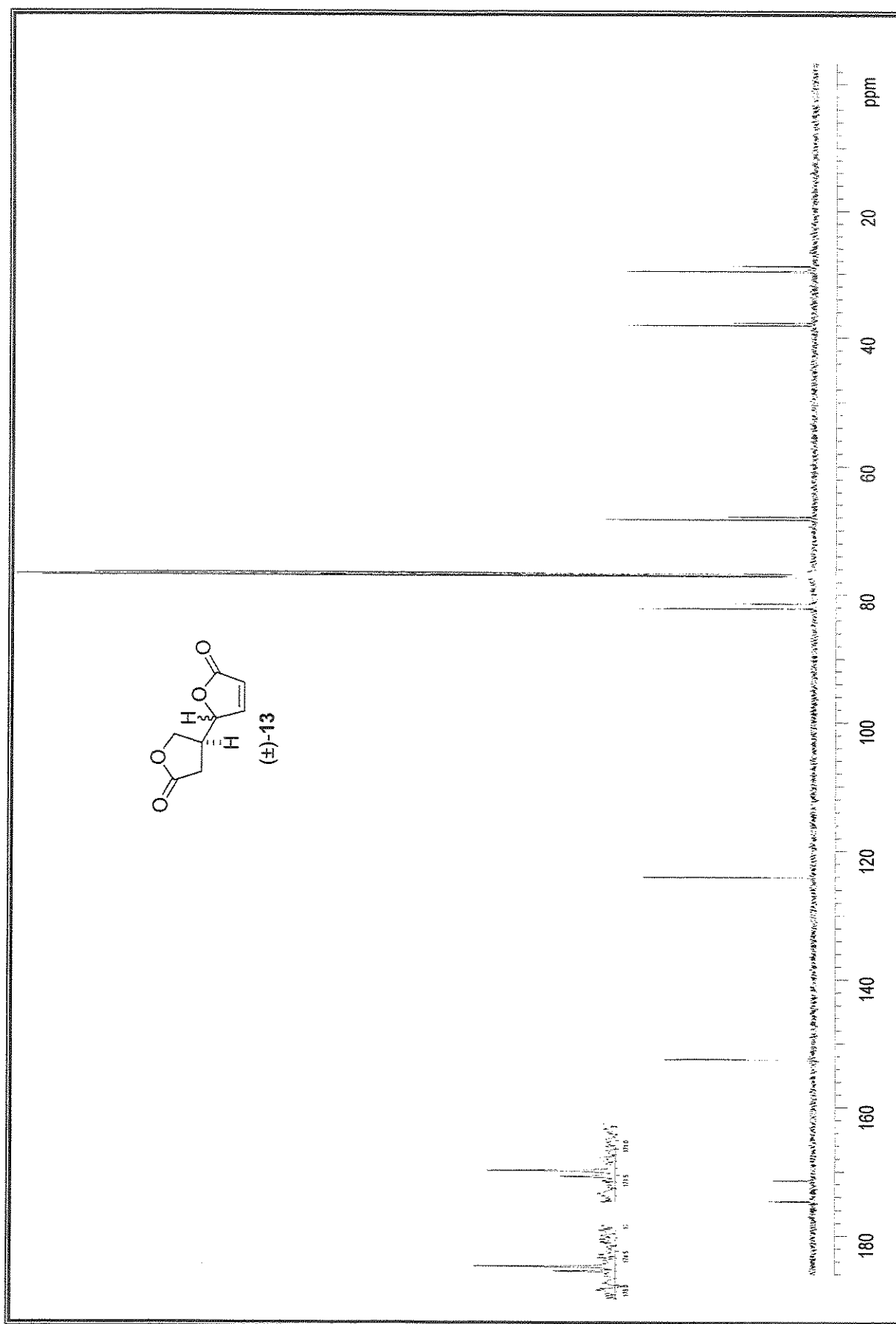
Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 5-allyl-2-trisopropilsililoxifurano, 12

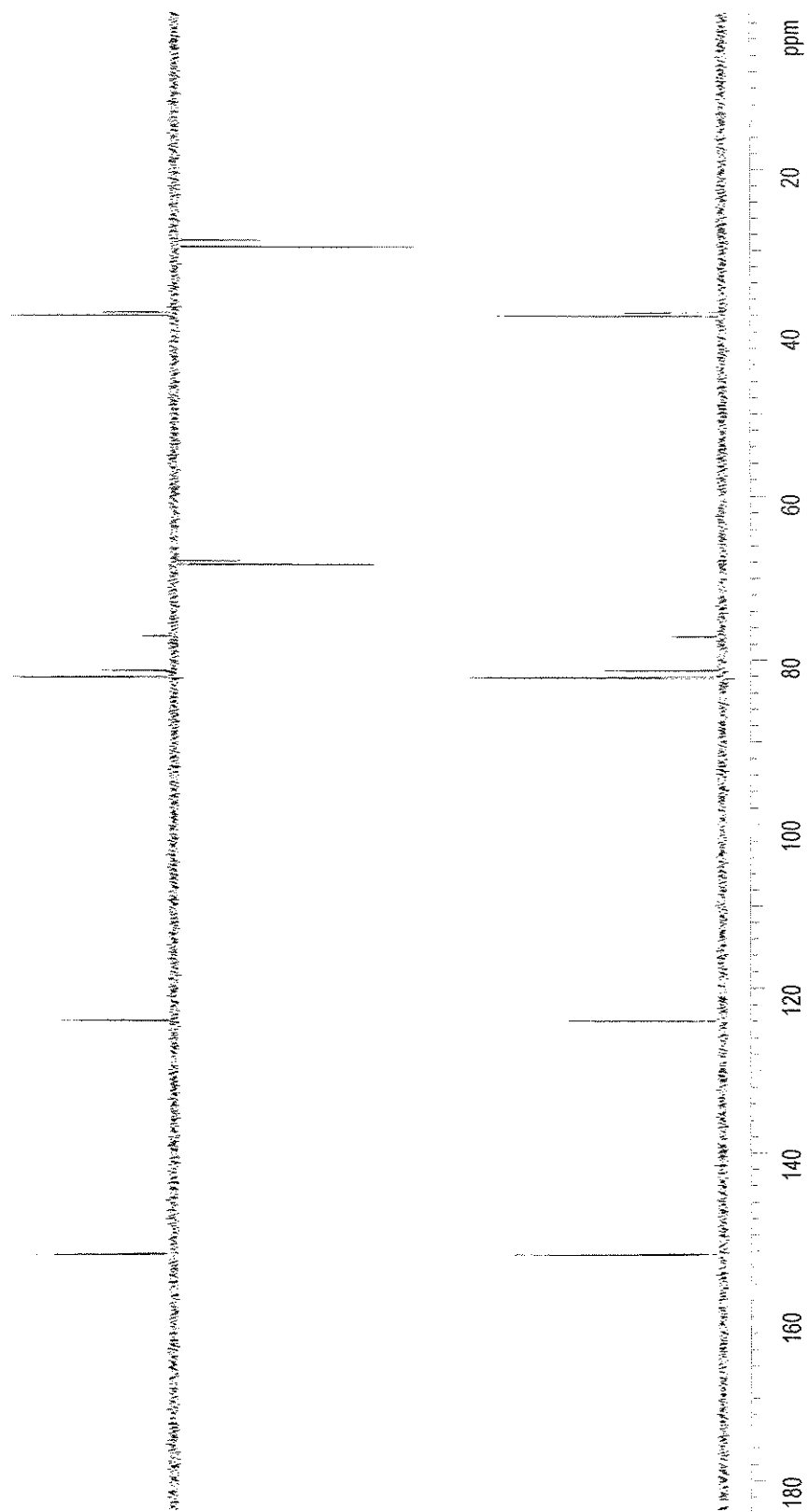
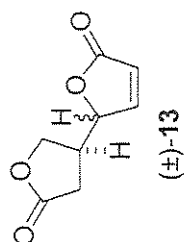
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 5-ail-2-triisopropilsiloxifurano, **12**

Espectro de **IV** (filme): Bis-lactona (±)-13

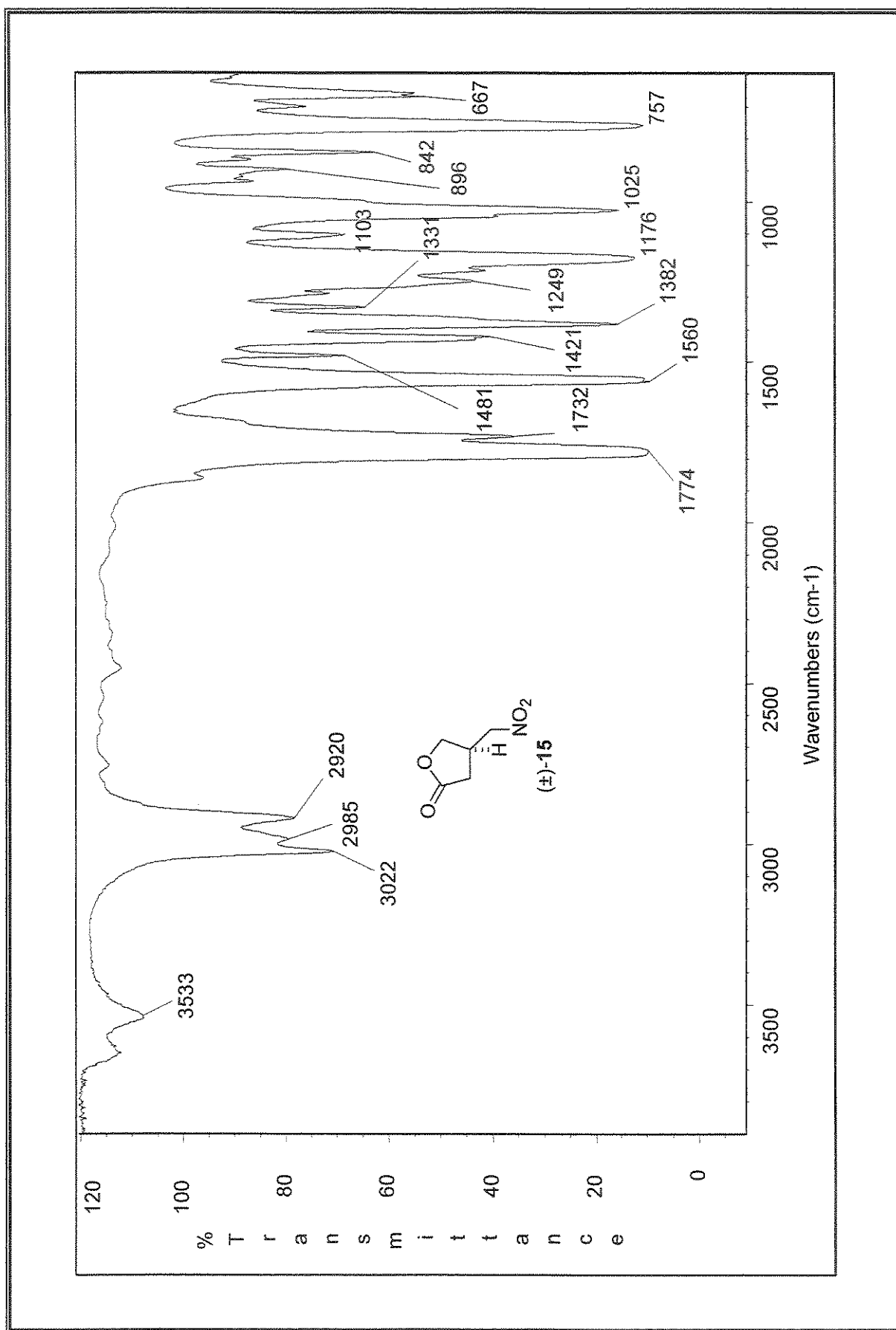


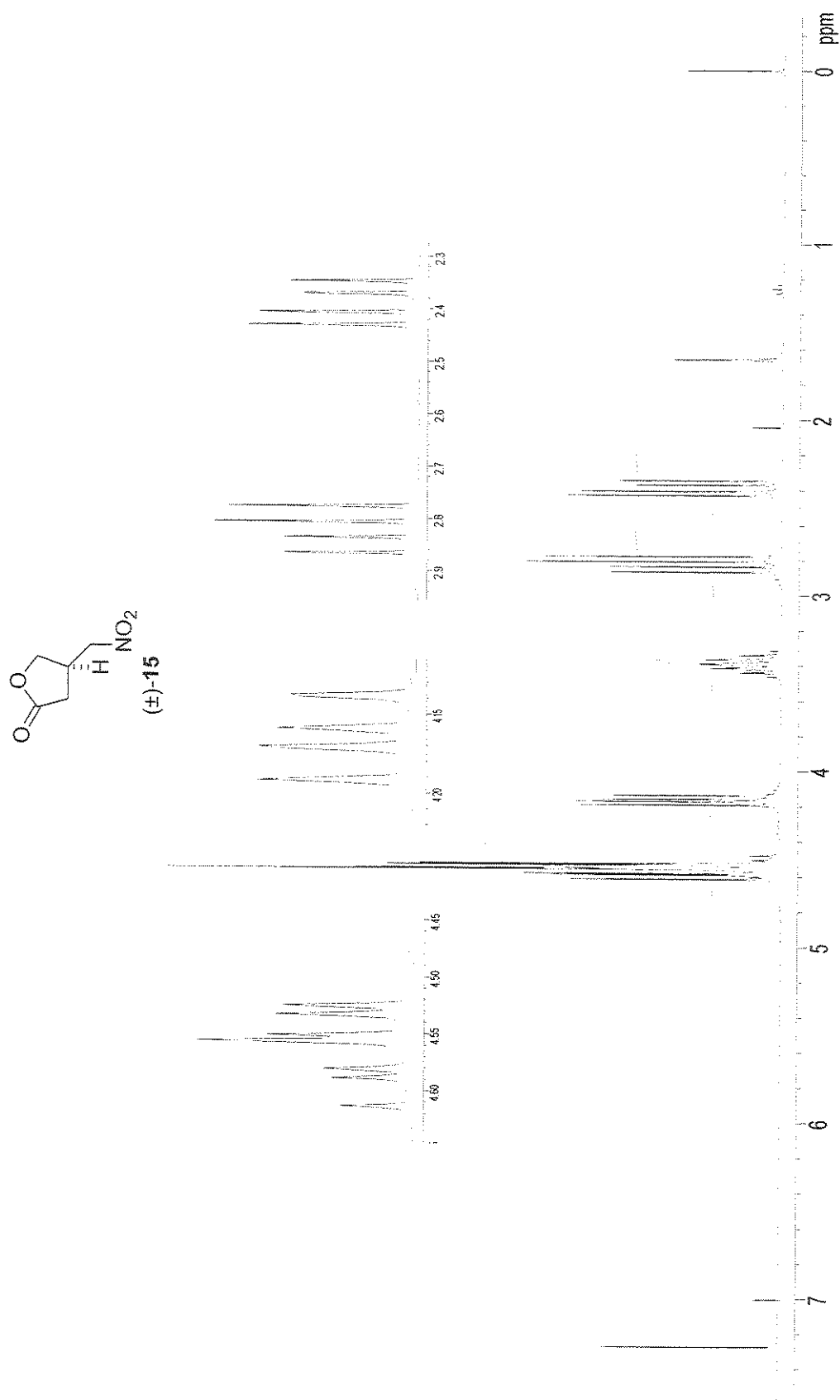
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): Bis-lactona ($\pm$)-13

Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): Bis-lactona (±)-13

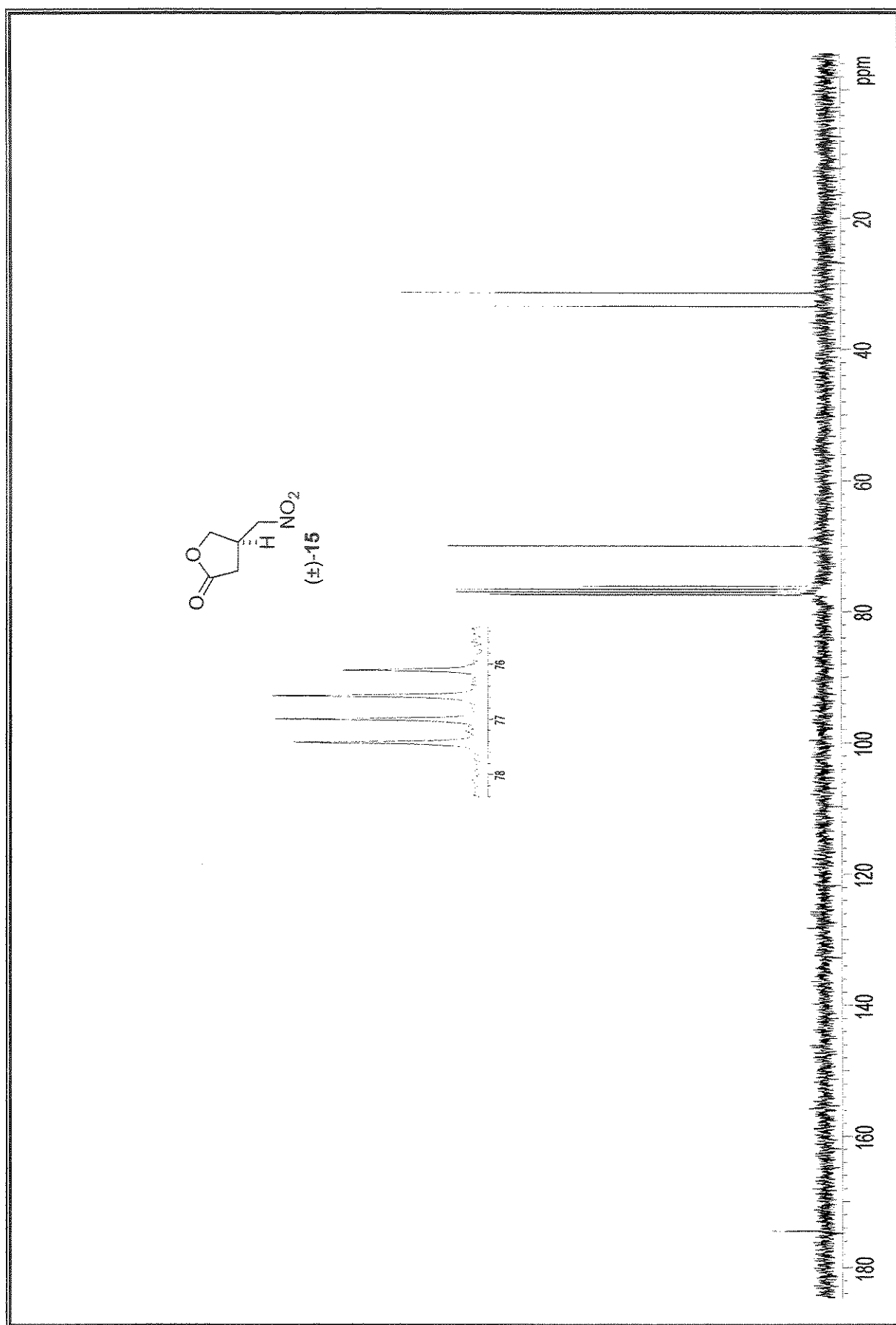


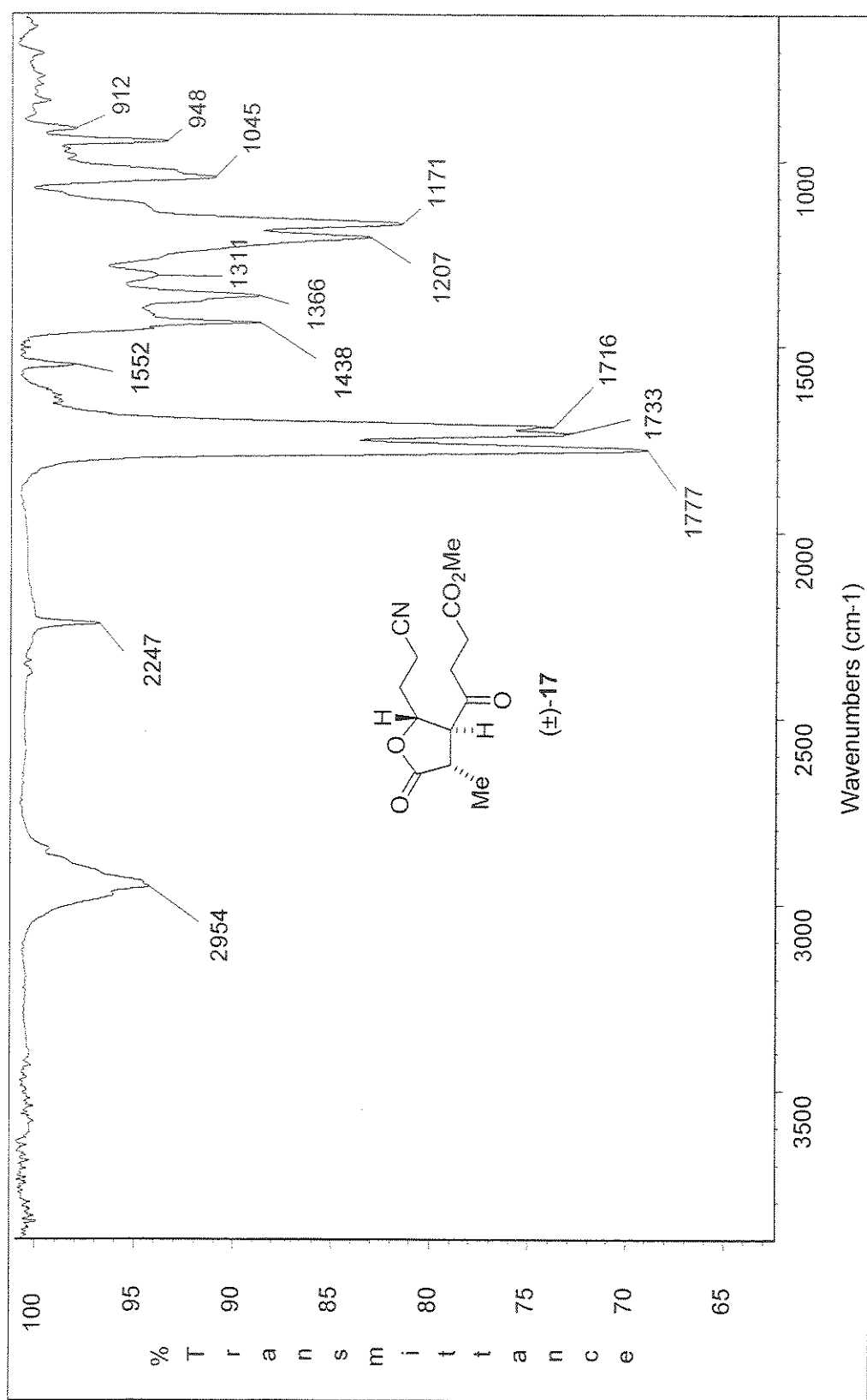
Espectro de ^{13}C -RMN/Dept 135° e 90° (125 MHz, CDCl_3): Bis-lactona (±)-13

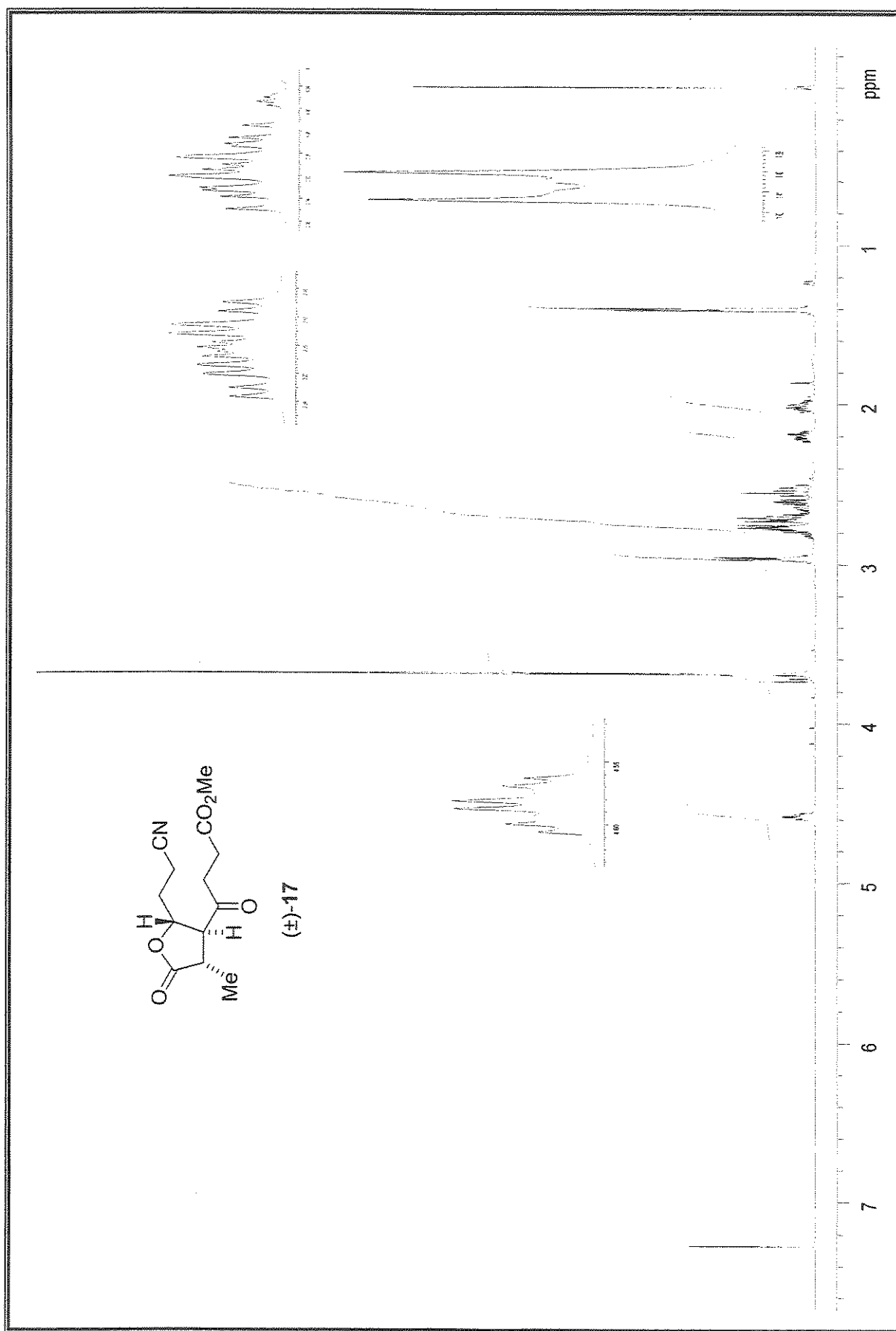
Espectro de **IV** (filme): 4-nitrometil- γ -butirolactona, (±)-15

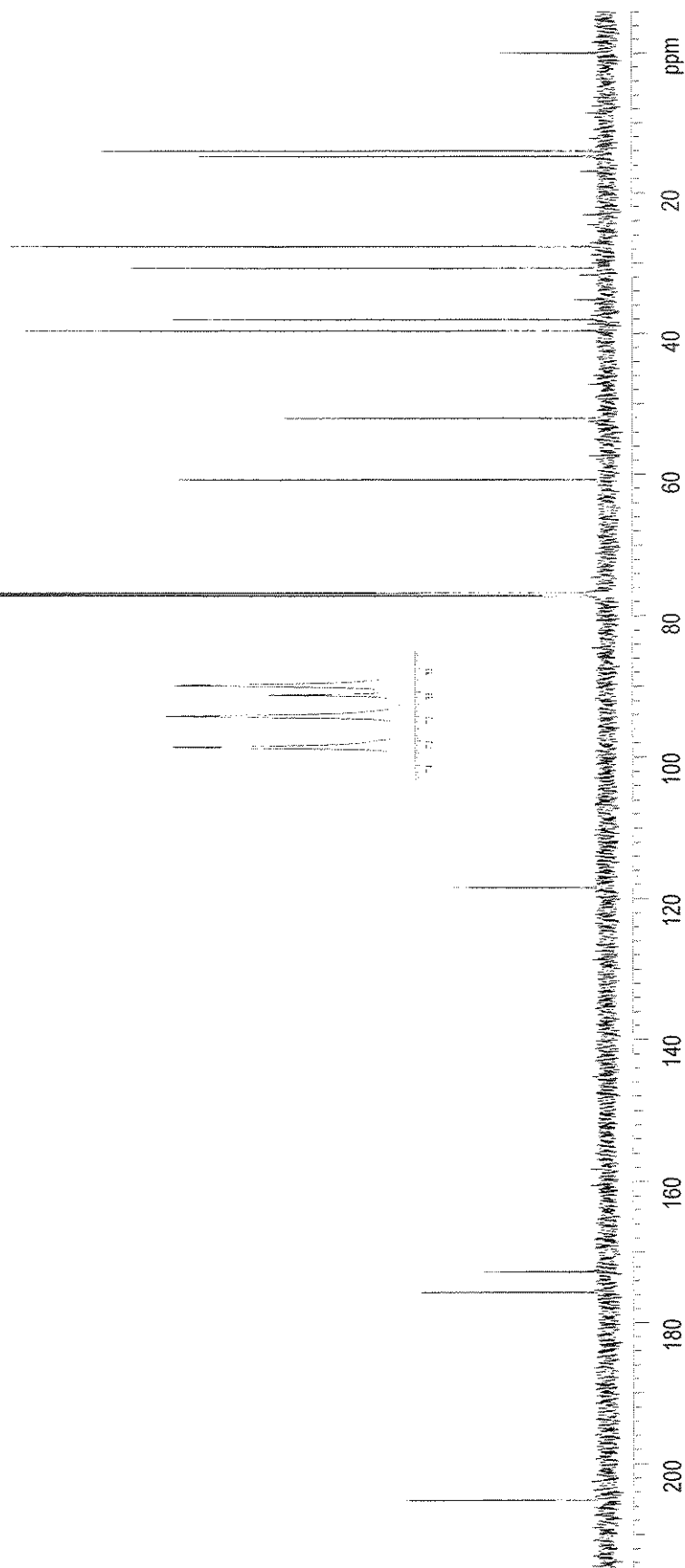
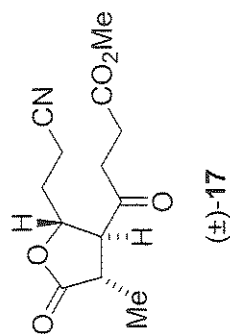


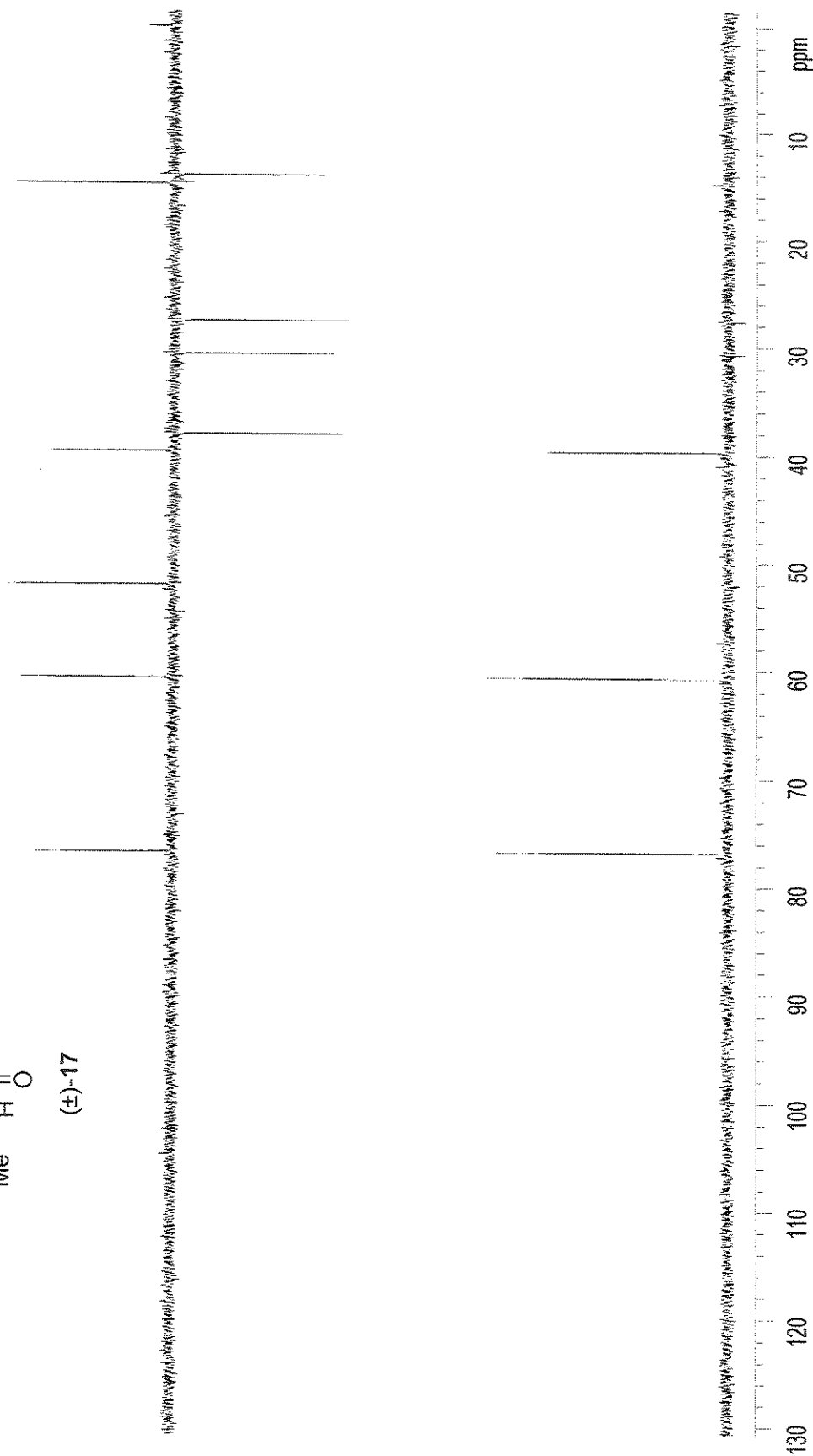
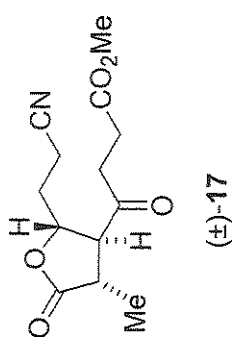
Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 4-nitrometil-γ-butyrolactona, (±)-**15**

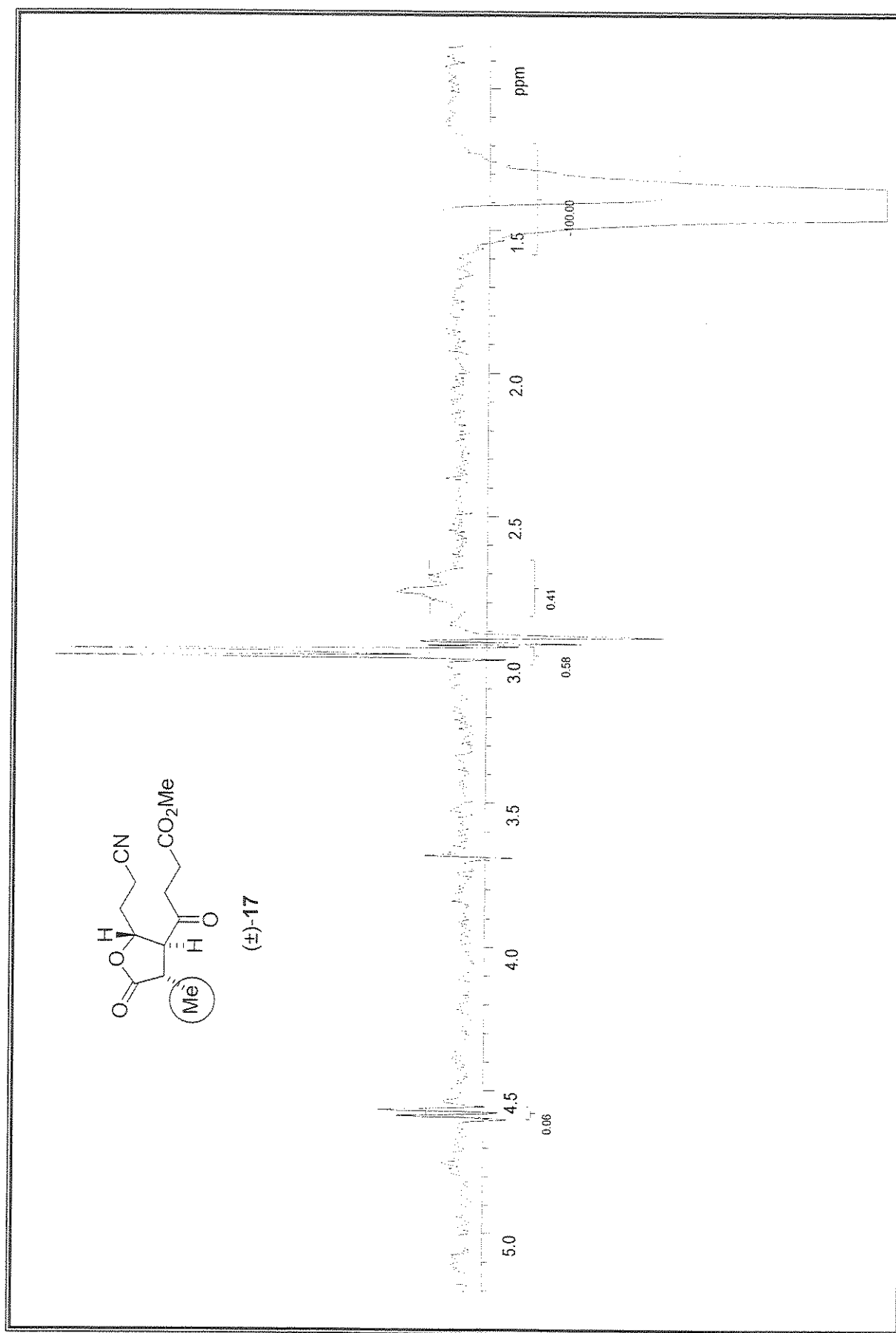
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 4-nitrometil- γ -butirolactona, (±)-15

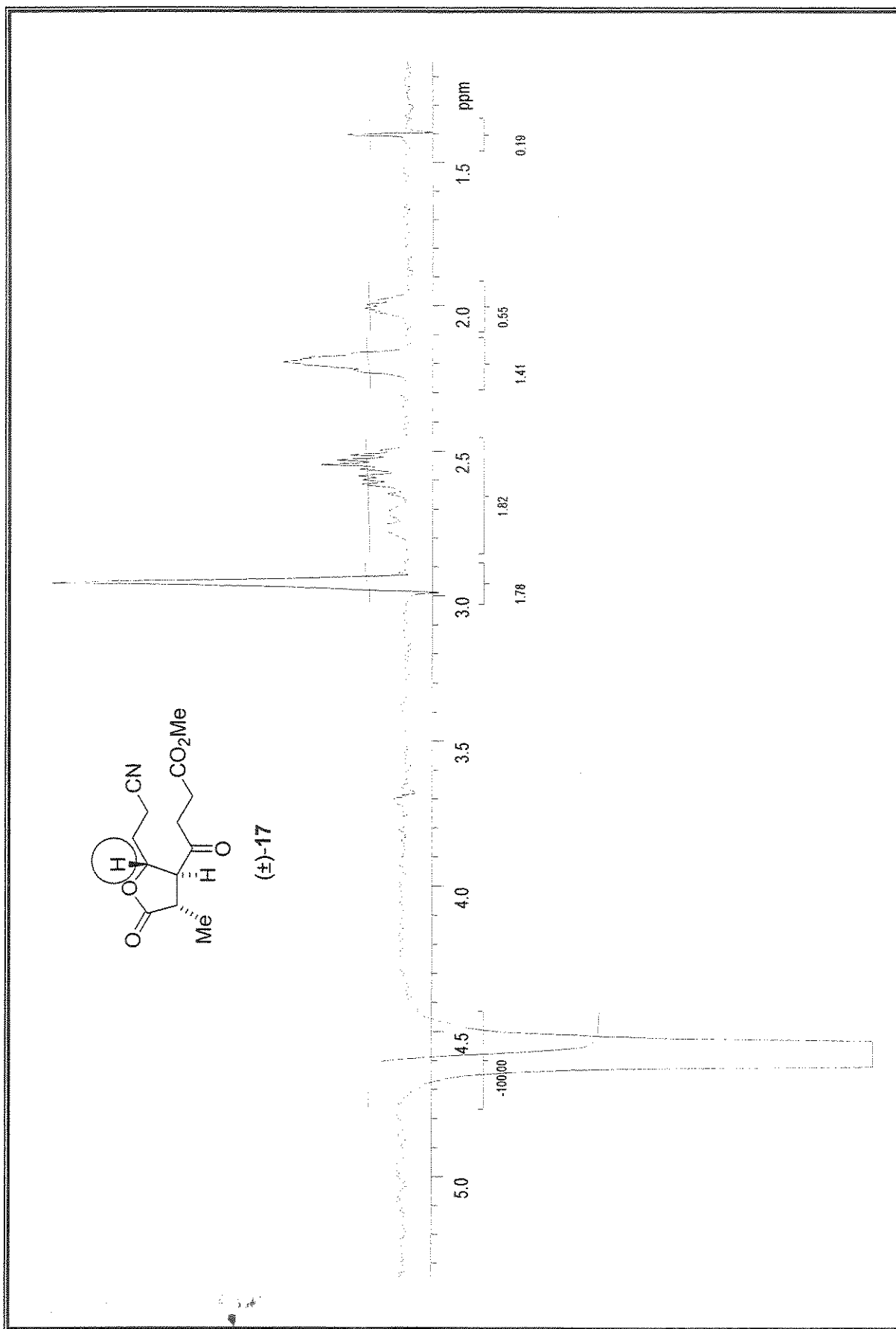
Espectro de **IV** (filme): Composto (+)-**17**

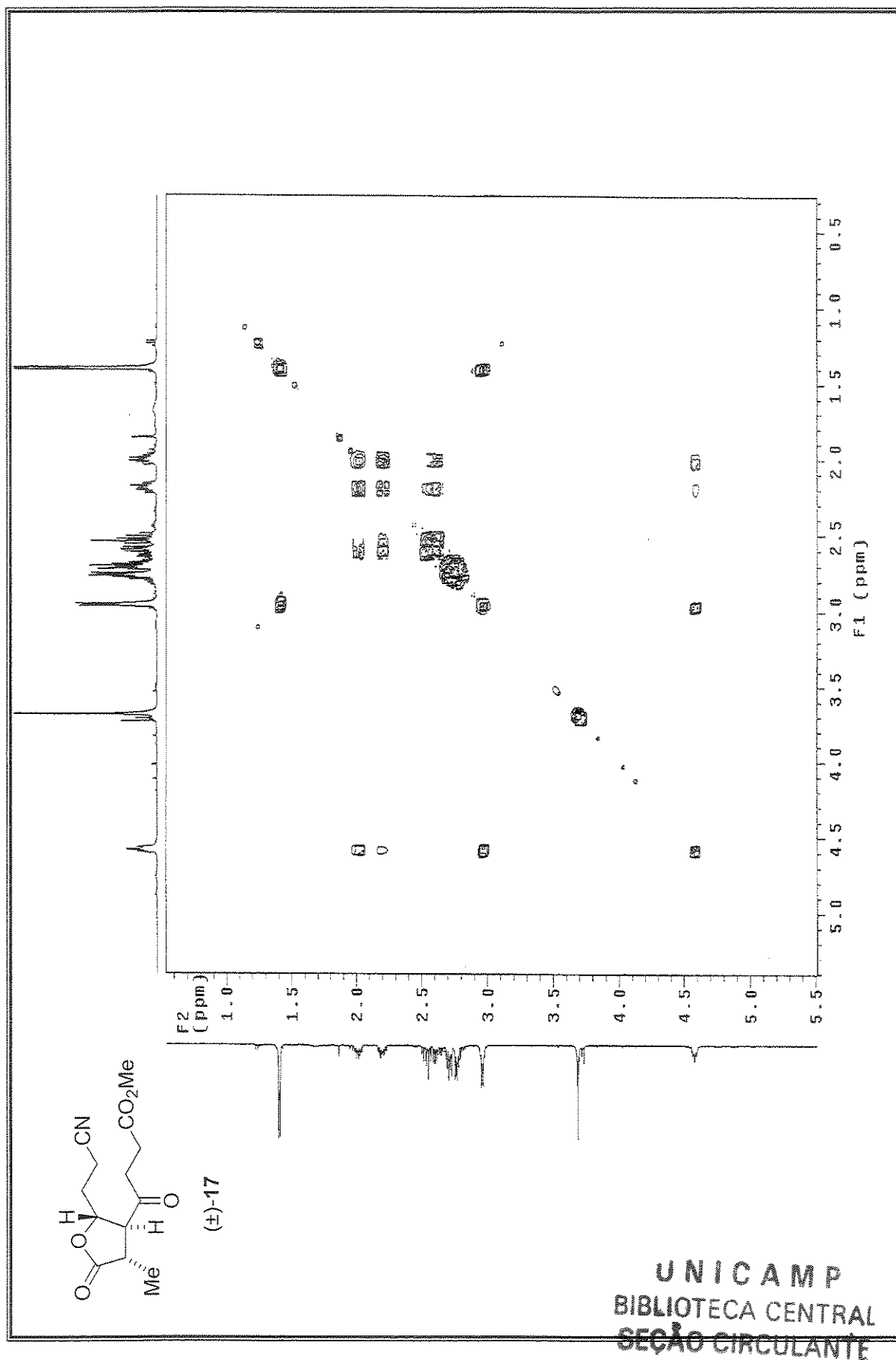
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): Composto **(±)-17**

Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): Composto (±)-**17**

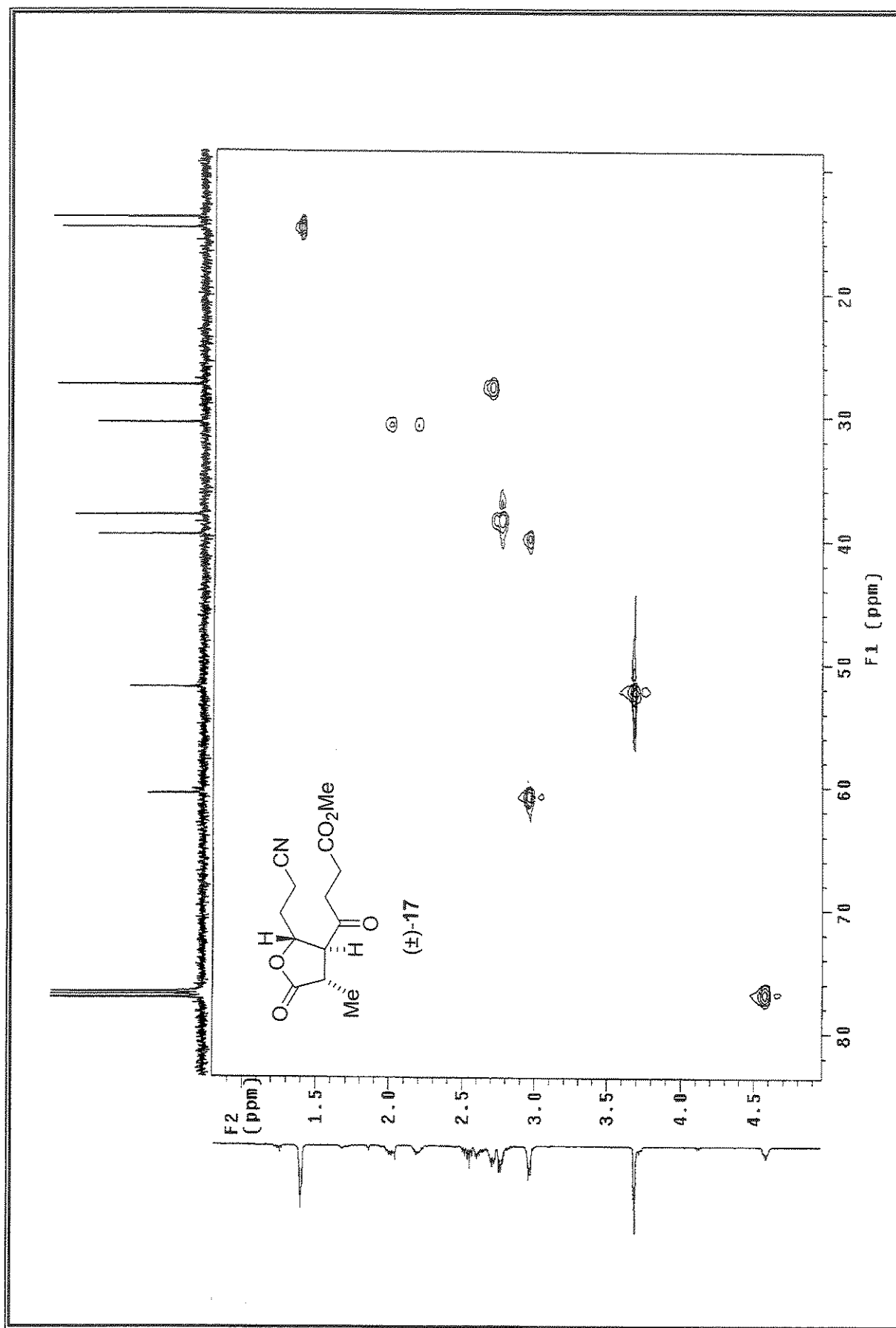
Espectro de ^{13}C -RMN/Dept 135° e 90° (125 MHz, CDCl_3): Composto (+)-17

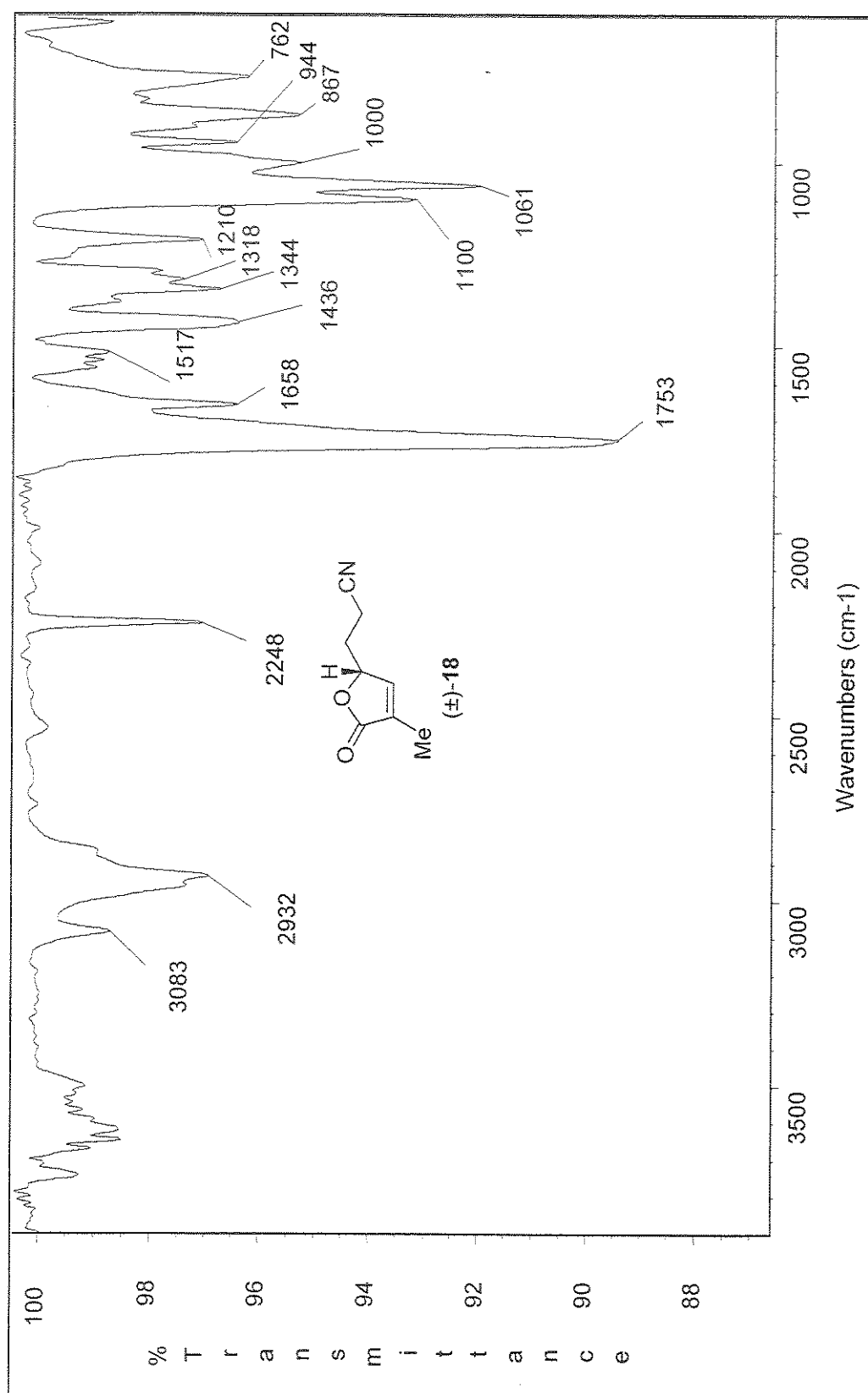
Espectro de NOESYID (500 MHz, CDCl₃): Composto (+)-17 (irradiação em 1,41 ppm)

Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl₃): Composto **(+)-17** (irradiação em 4,58 ppm)

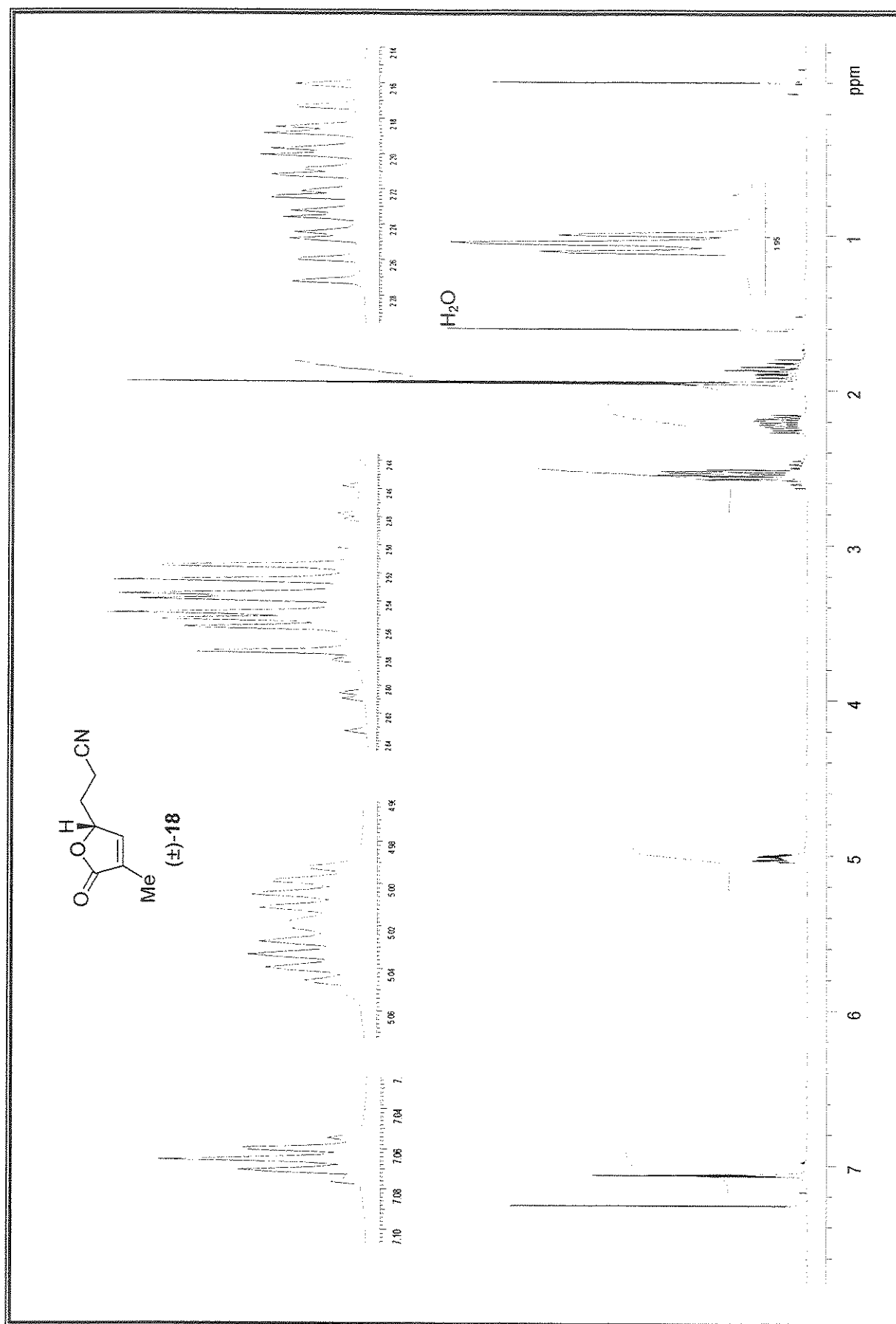


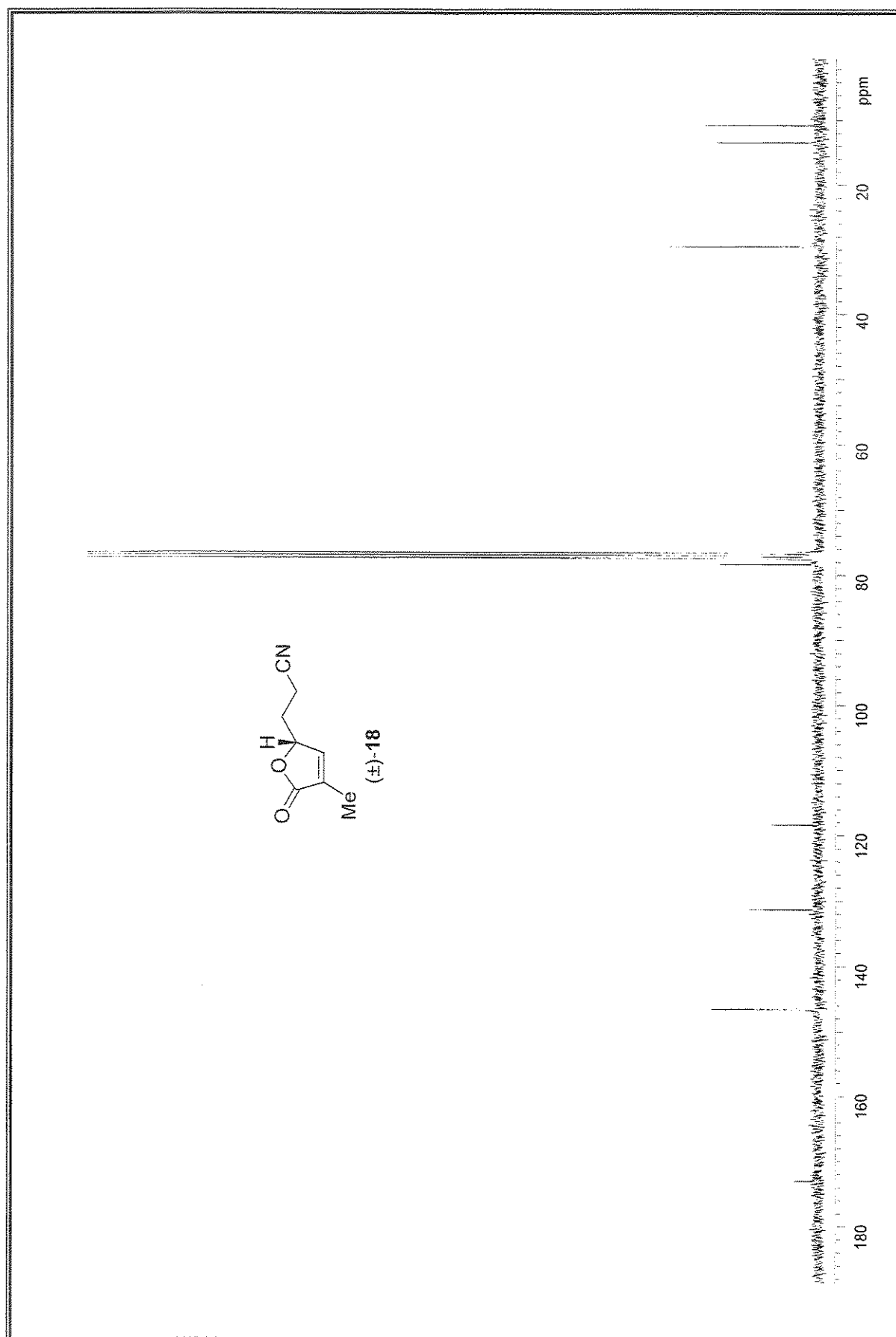
Espectro de COSY H-H (500 MHz, CDCl₃): Composto (+)-17

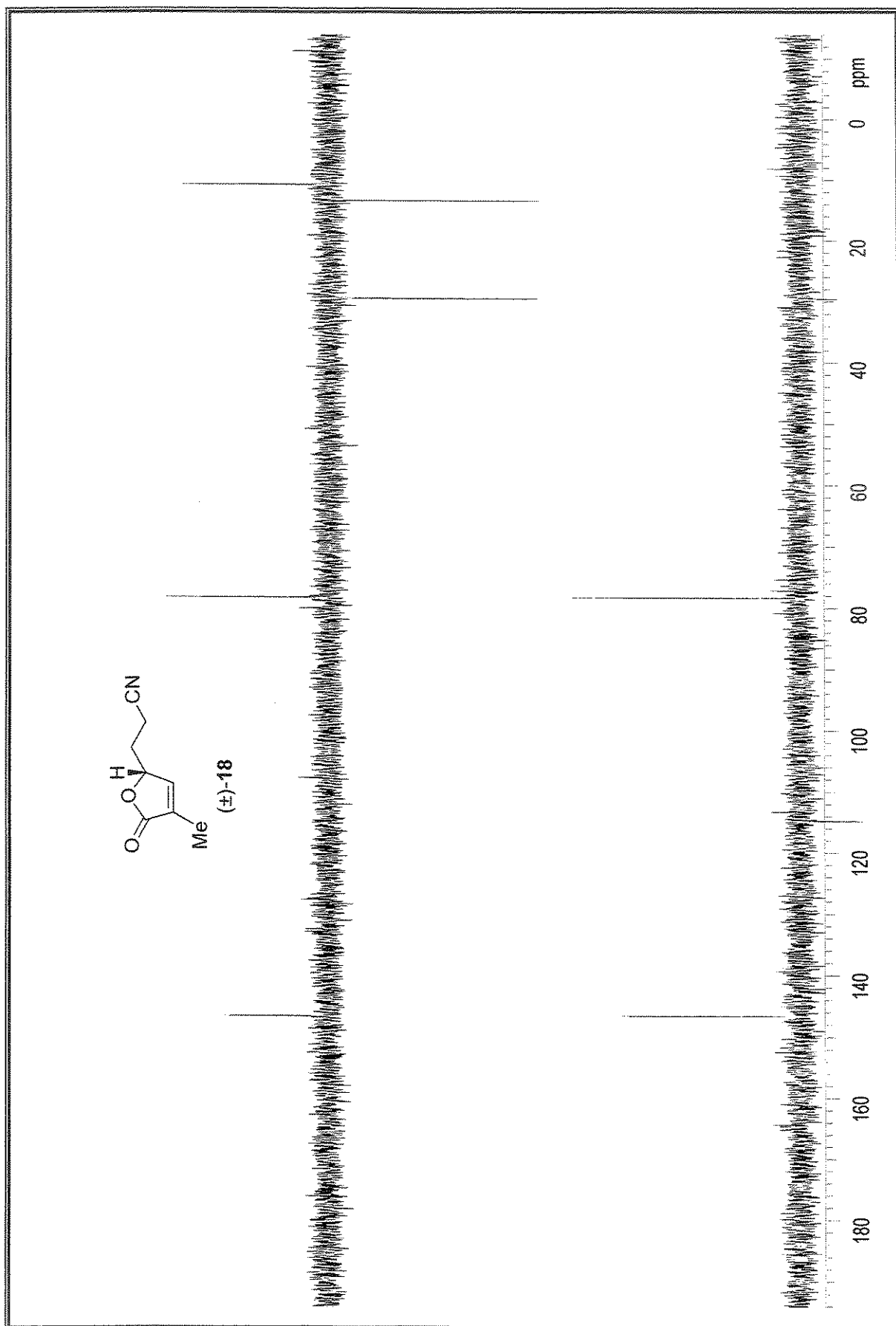
Espectro de HSQC (CDCl_3): Composto (+)-17



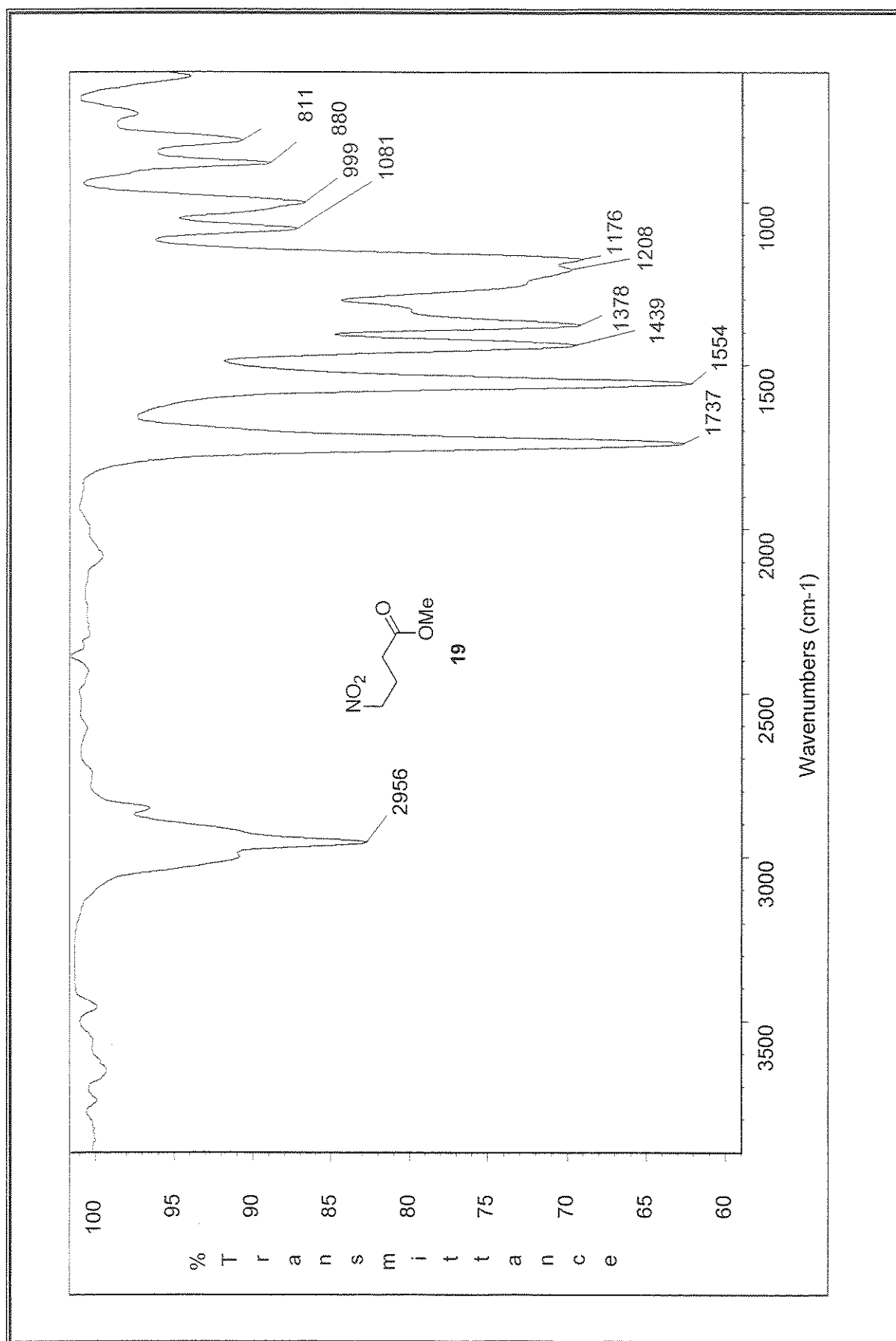
Espectro de **IV** (filme): 3-metil-5-(2-etilciano)-2,5-diidro-2(5*H*)-furanona, ($\pm$)-**18**

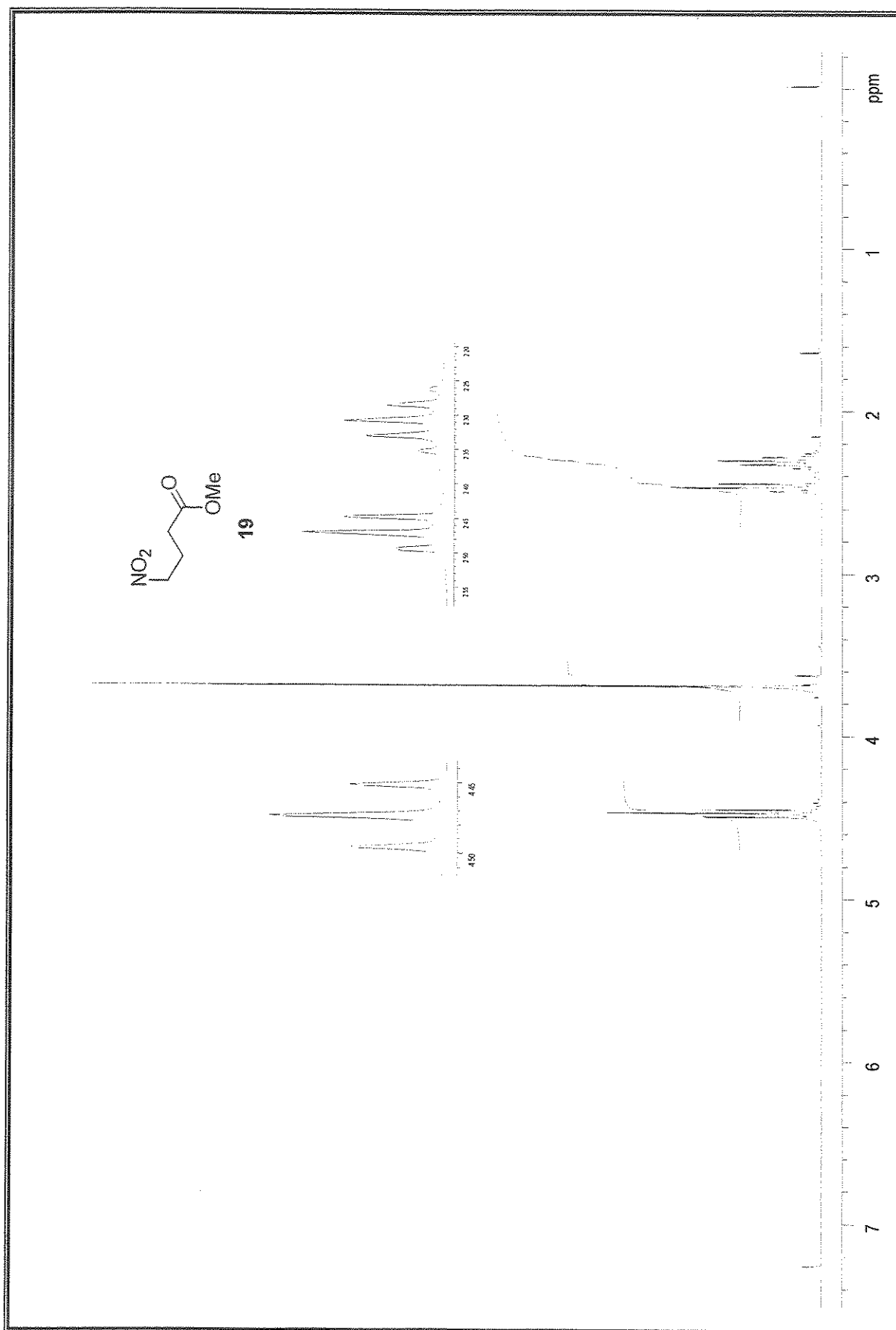
Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 3-metil-5-(2-etilciano)-2,5-diidro-2(5H)-furanona, (±)-18

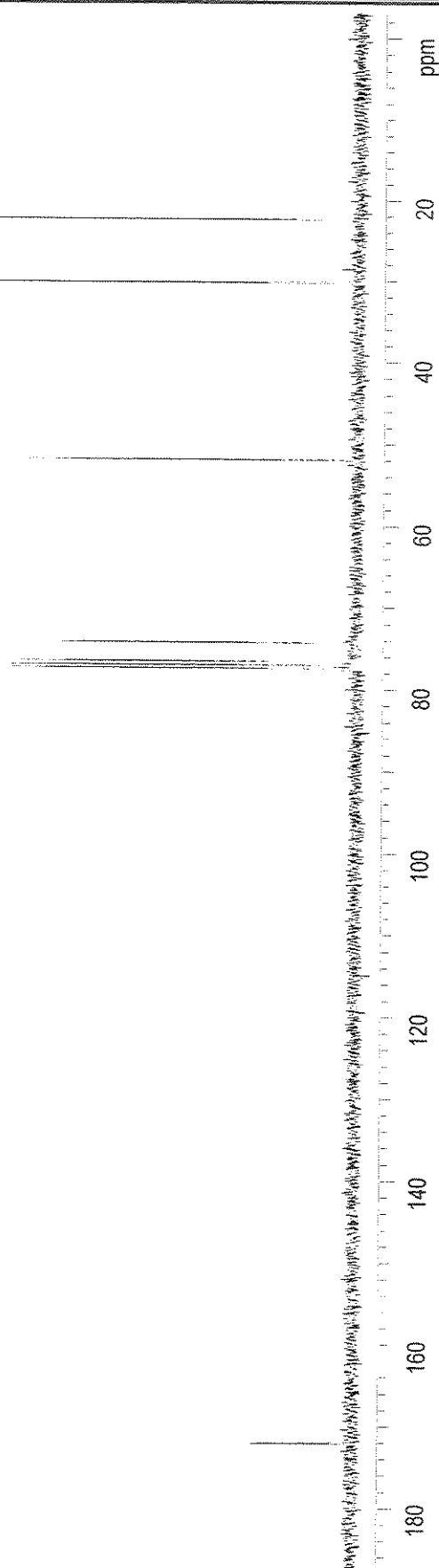
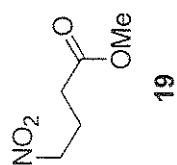
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 3-metil-5-(2-etilciano)-2,5-diidro-2(5H)-furanona, ($\pm$)-18

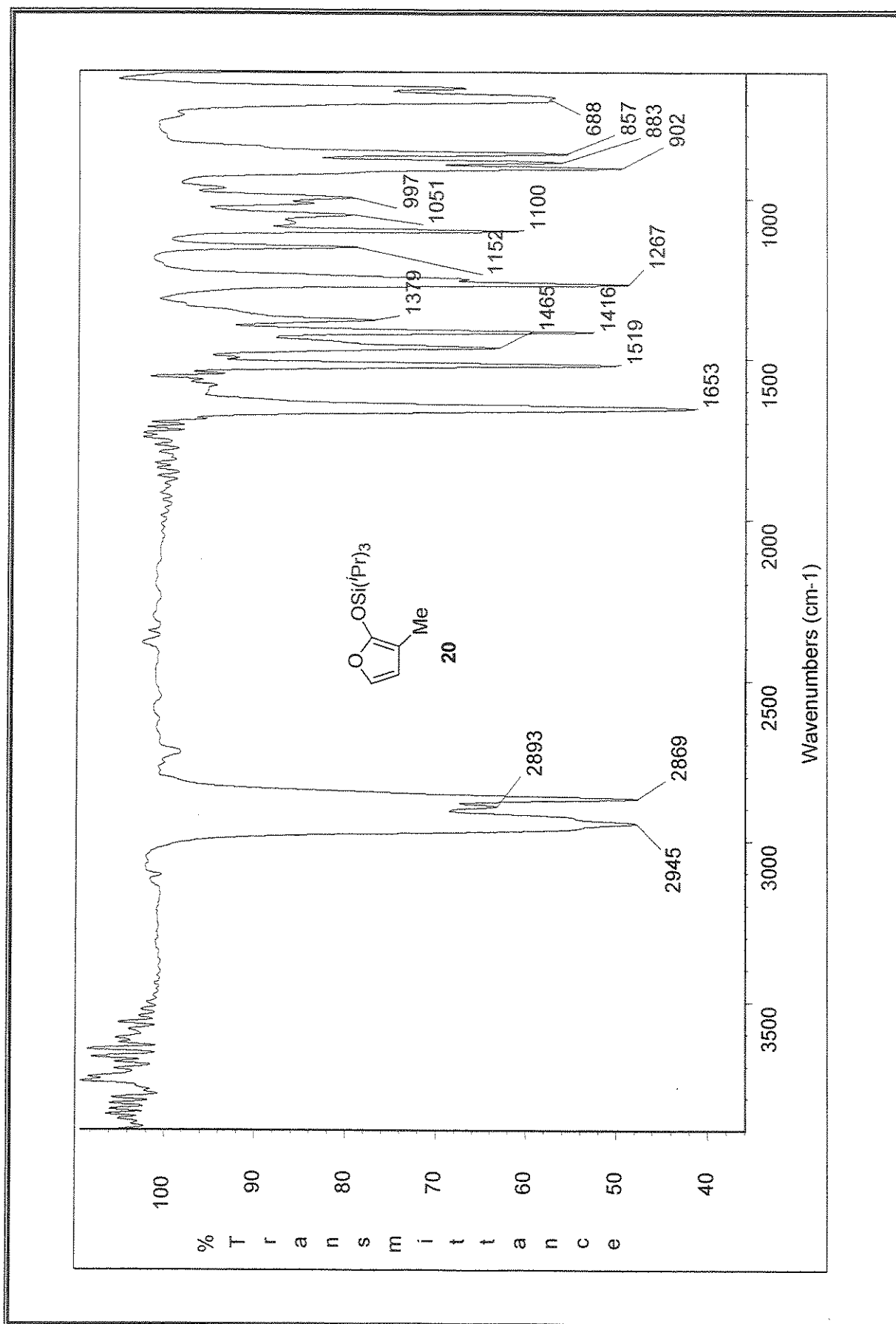


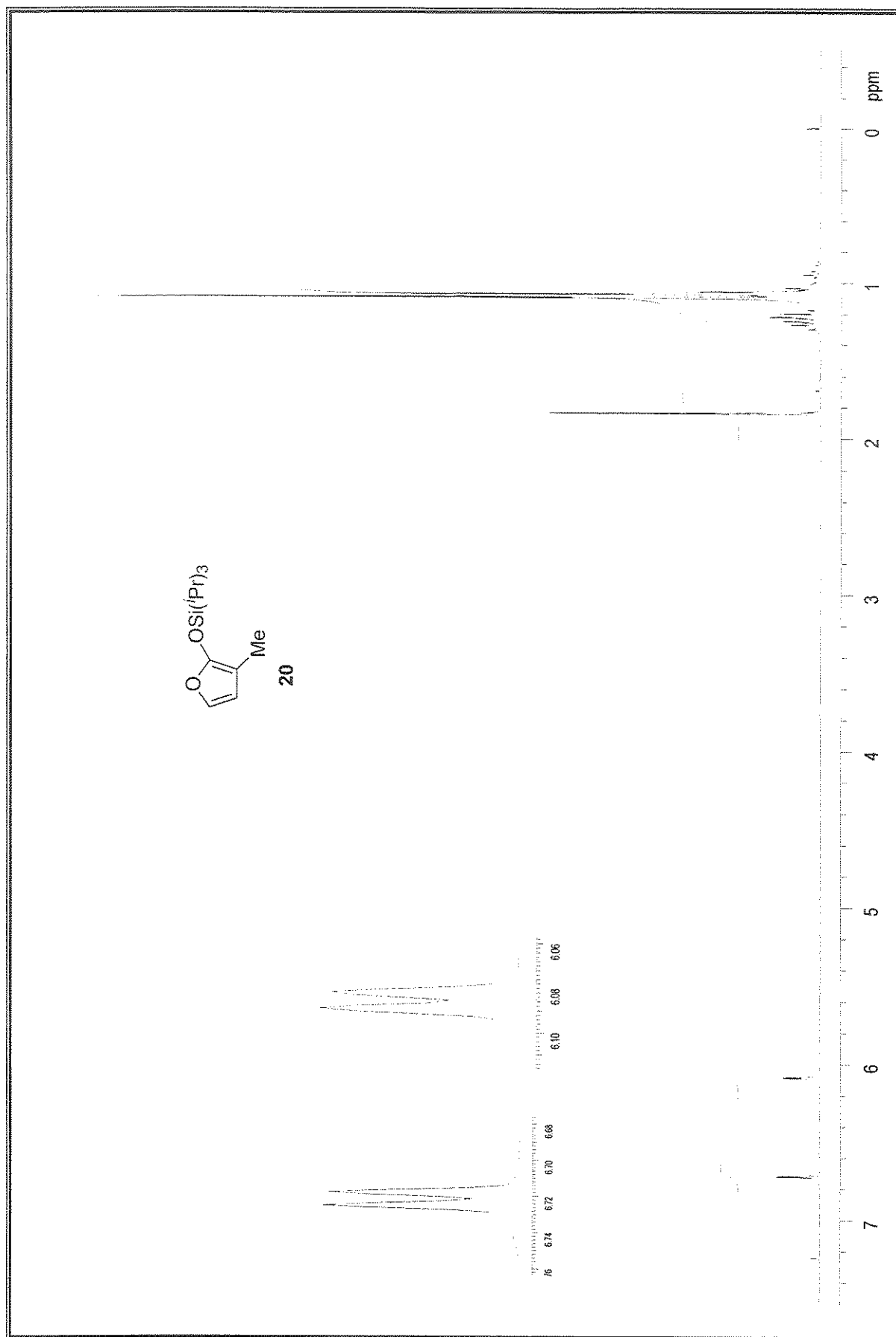
Espectro de ^{13}C -RMN/Dept 135° e 90° (75 MHz, CDCl_3): 3-metil-5-(2-etilciano)-2,5-diidro-2(5H)-furanona, (±)-18

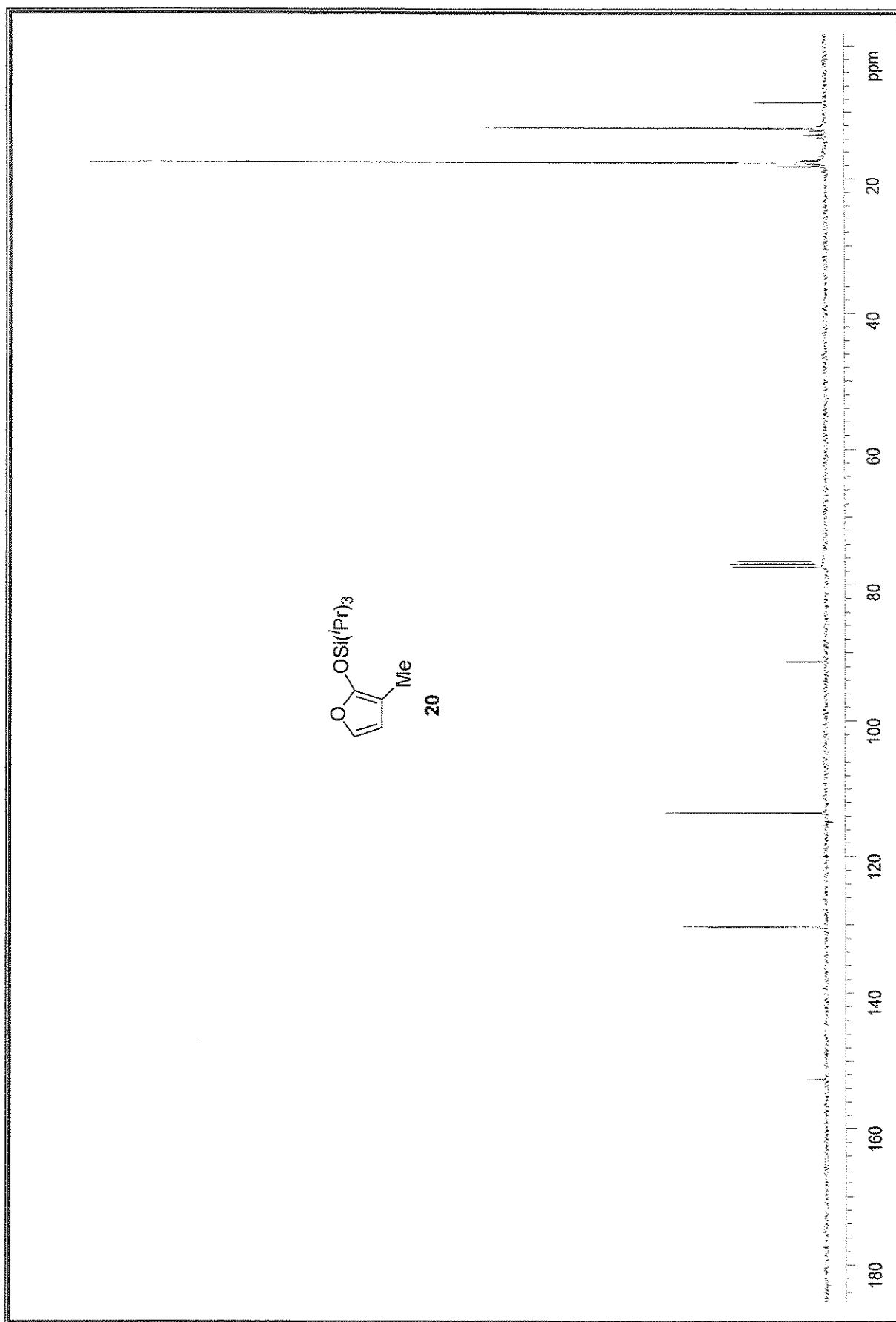
Espectro de **IV** (filme): 4-nitro-butirato de metila, **19**

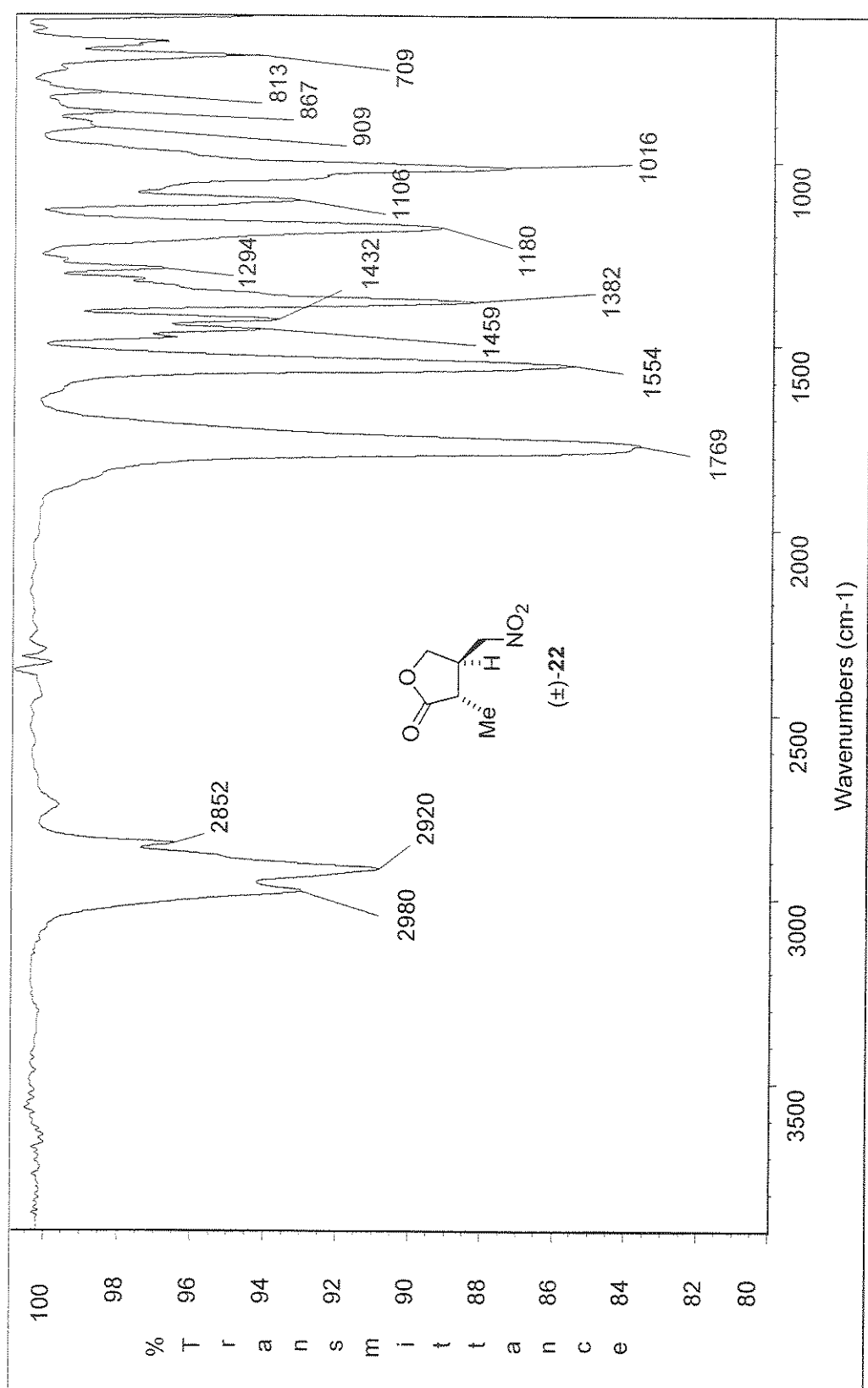
Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 4-nitro-butyrate de metila, 19

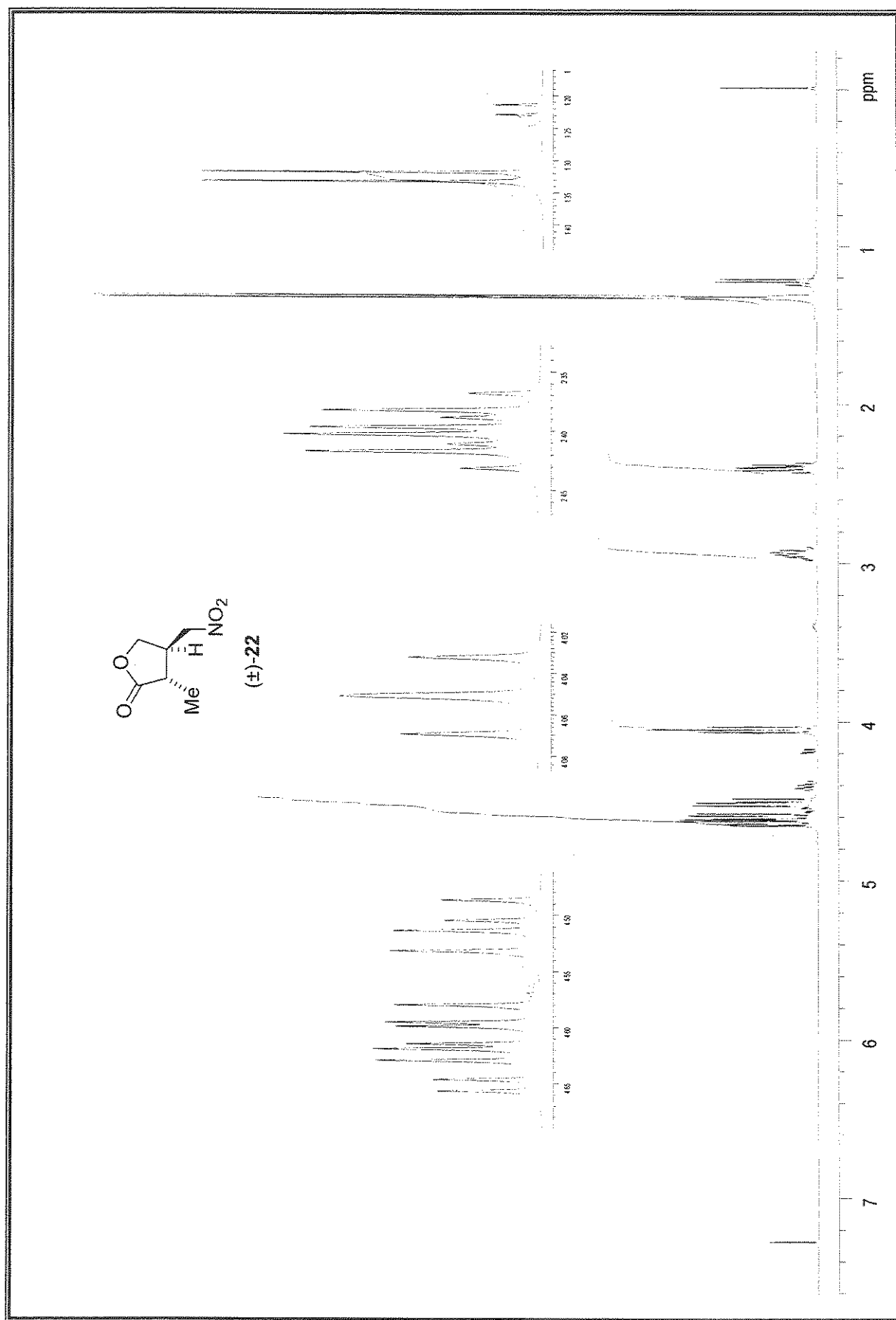
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 4-nitro-butirato de metila, 19

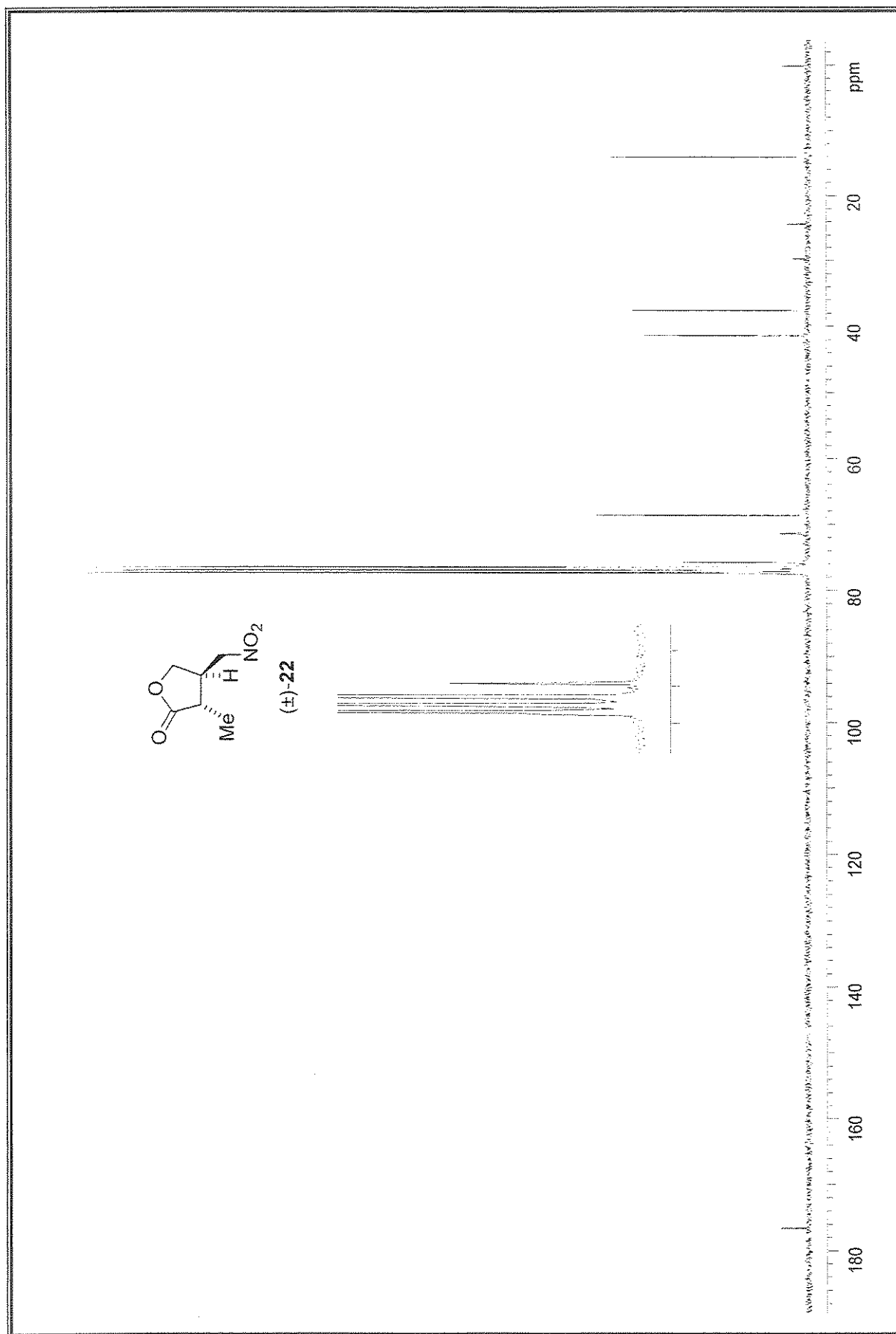
Espectro de **IV** (filme): 3-metil-2-trisopropilsililoxifurano, **20**

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 3-metil-2-triisopropilsiloxifurano, 20

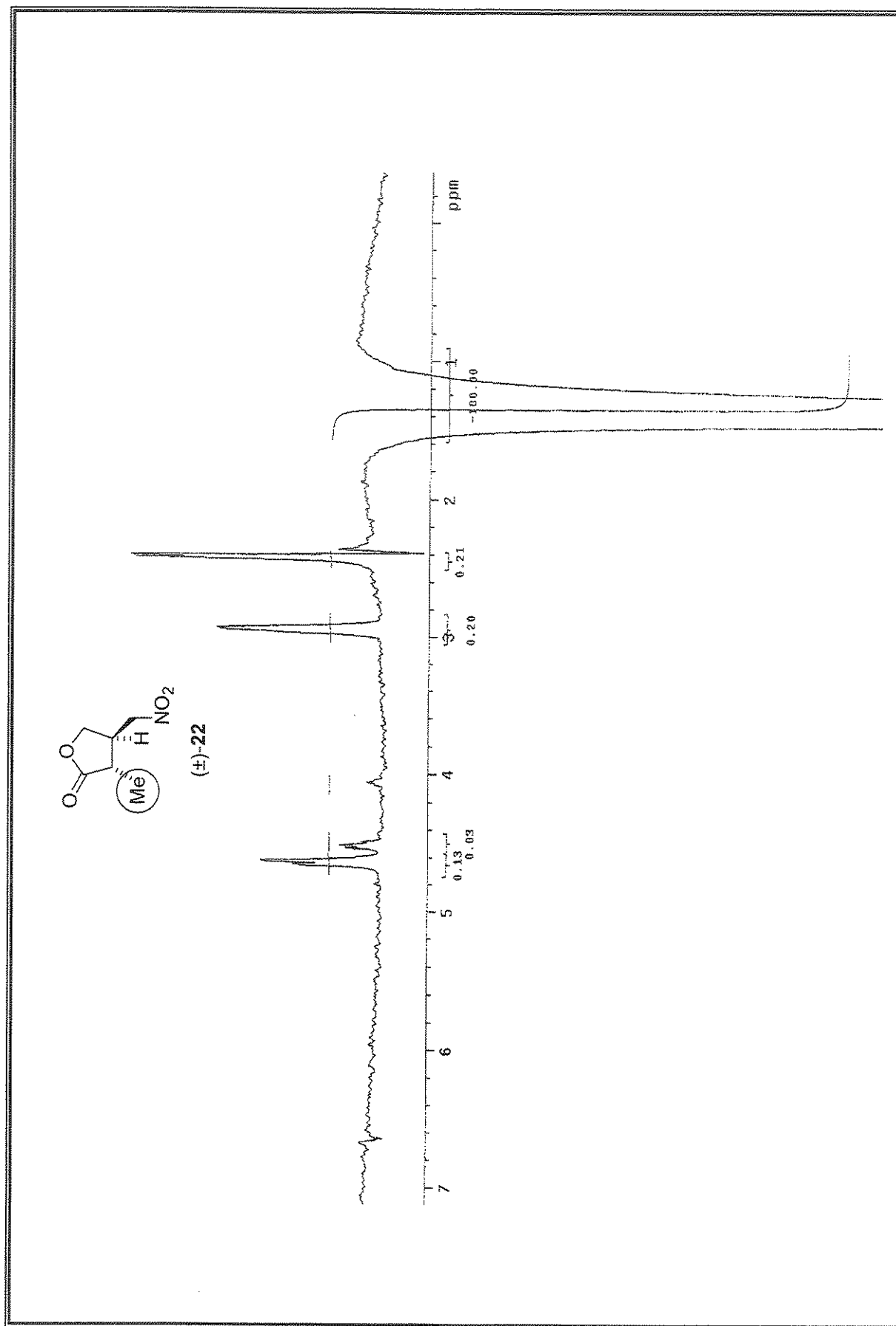
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 3-metil-2-triisopropilsiloxifurano, 20

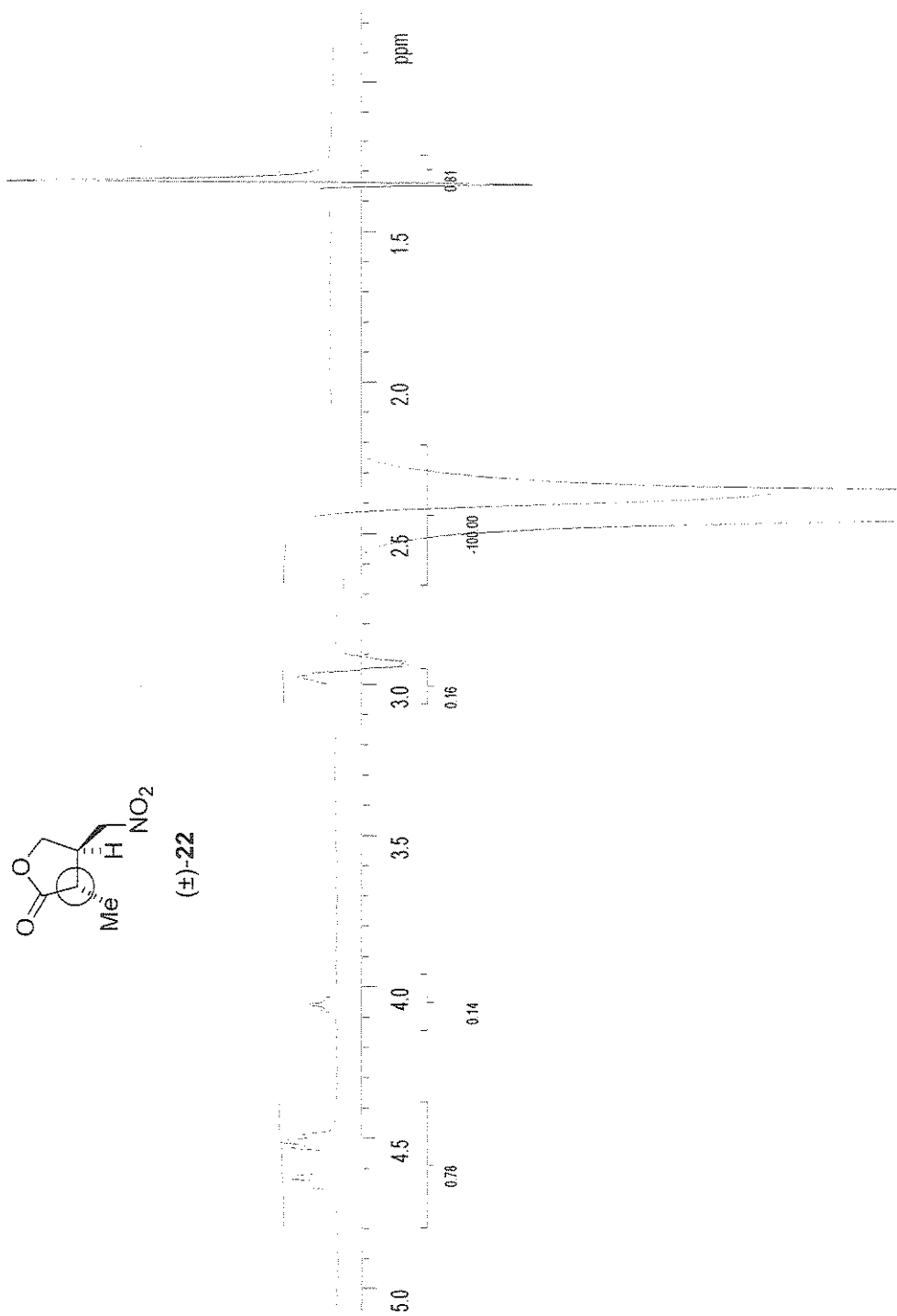
Espectro de **IV** (filme): 3,4-*trans*-3-metil-4-nitrometil-γ-butirolactona, (±)-**22**

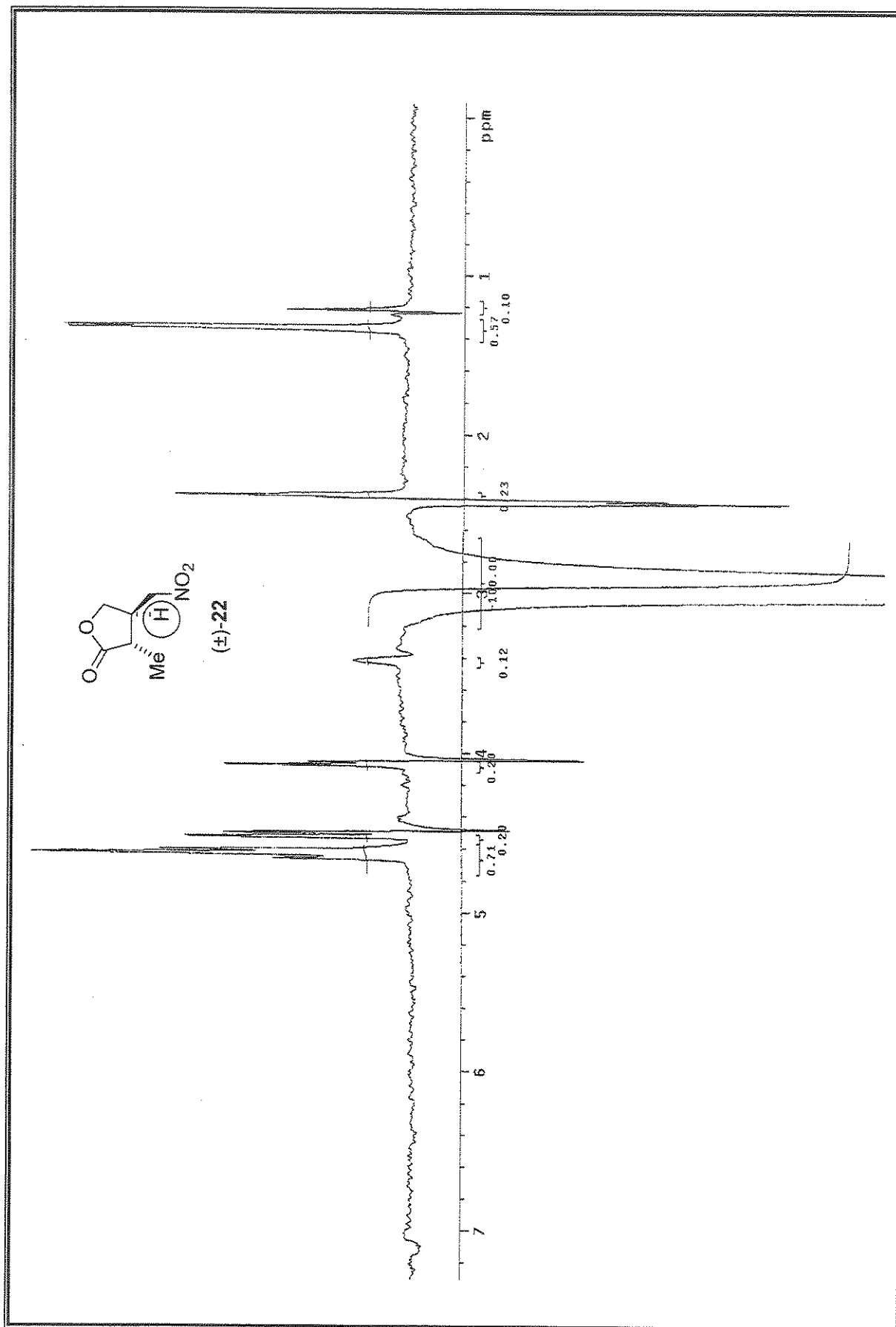
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): 3,4-*trans*-3-metil-4-nitrometil- γ -butirolactona, (±)-22

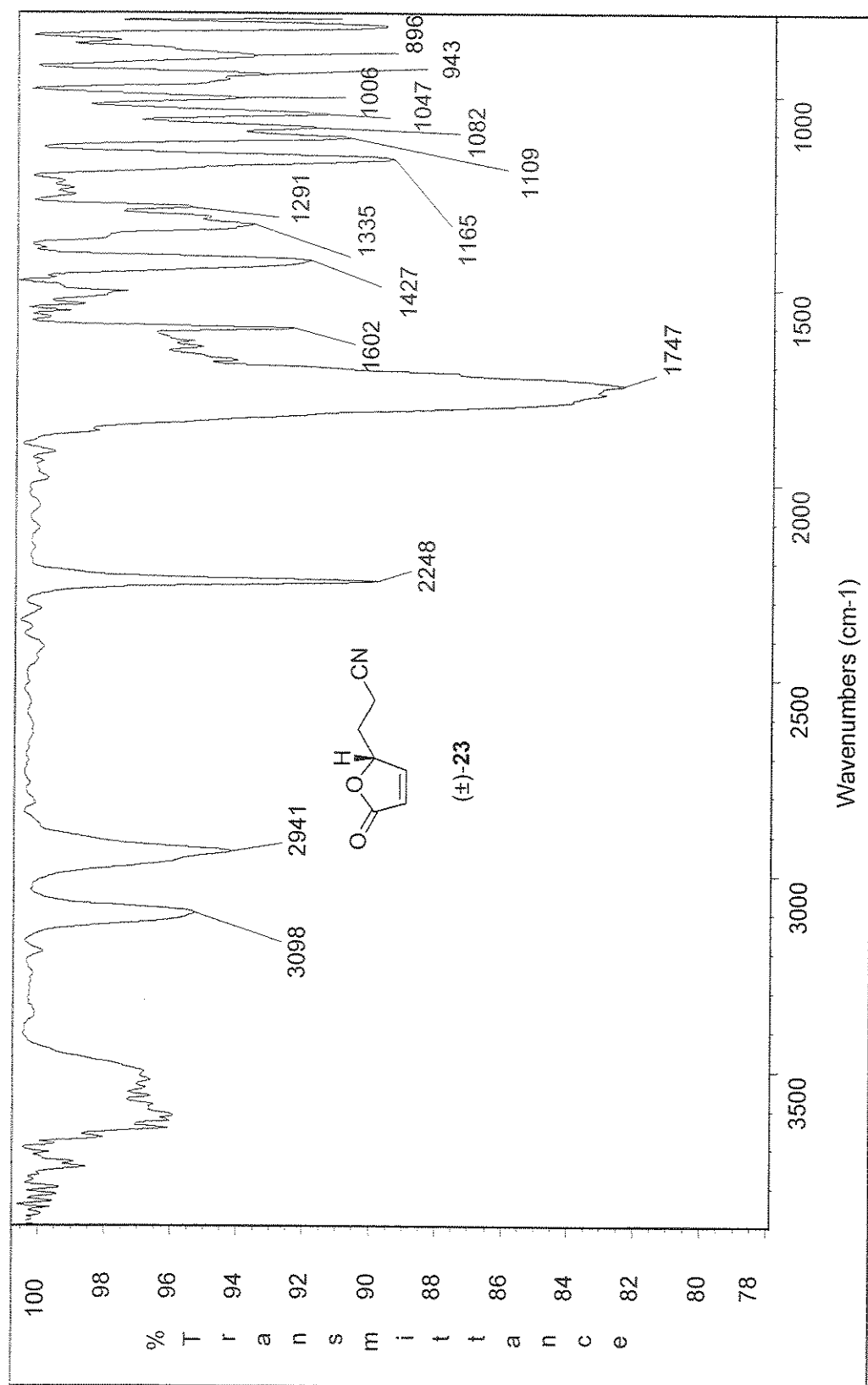


Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 3,4-*trans*-3-metil-4-nitrometil- γ -butirolactona, ($\pm$)-22

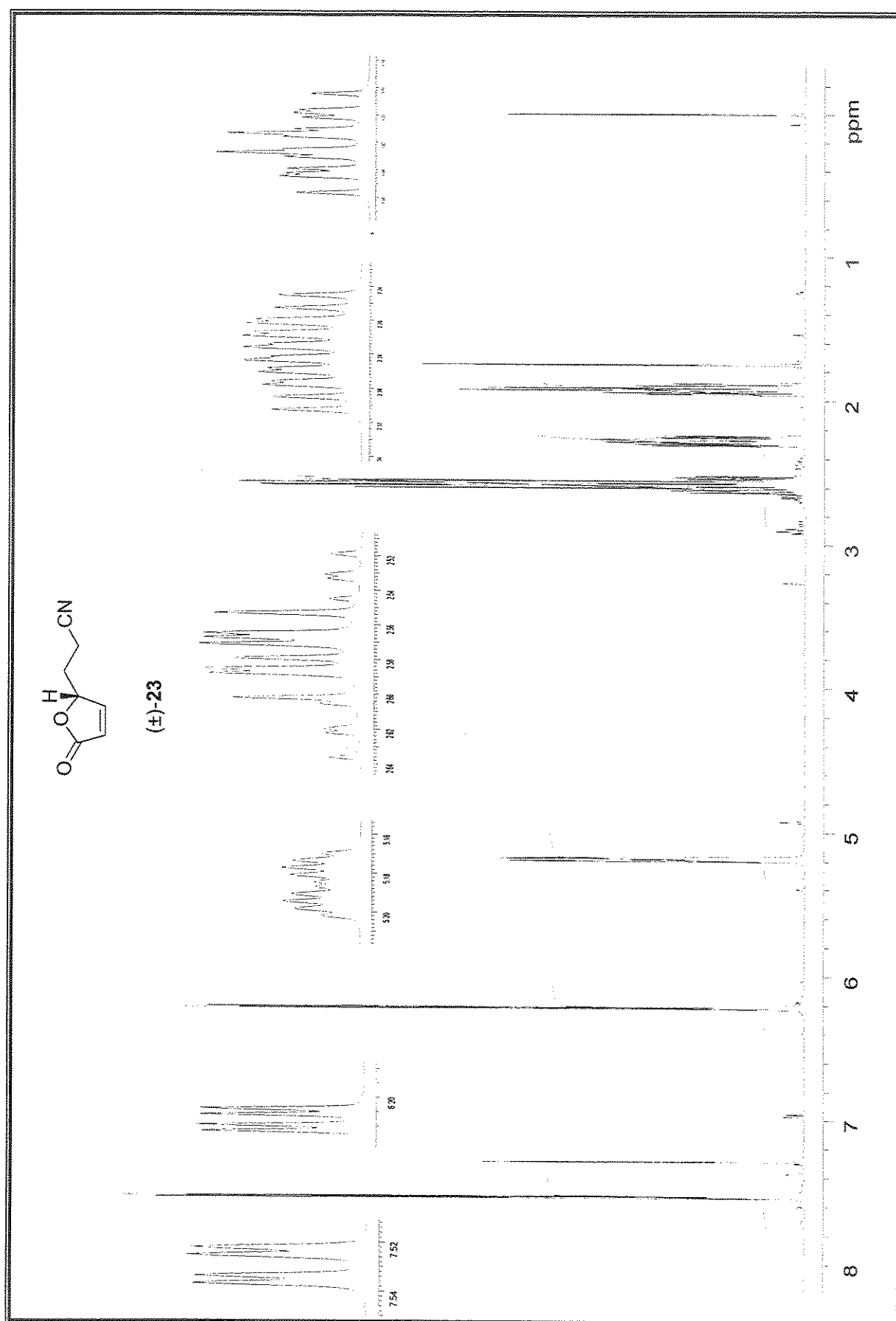
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): 3,4-*trans*-3-metil-4-nitrometil- γ -butirolactona, ($\pm$)-**22** (irradiação em 1,33 ppm)

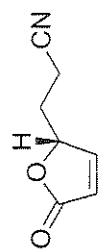
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl₃): 3,4-*trans*-3-metil-4-nitrometil- γ -butirolactona, (±)-22 (irradiação em 2,39 ppm)

Espectro de **NOESY1D** (500 MHz, CDCl_3): 3,4-*trans*-3-metil-4-nitrometil- γ -butirolactona, **(±)-22** (irradiação em 2,90-2,98 ppm)

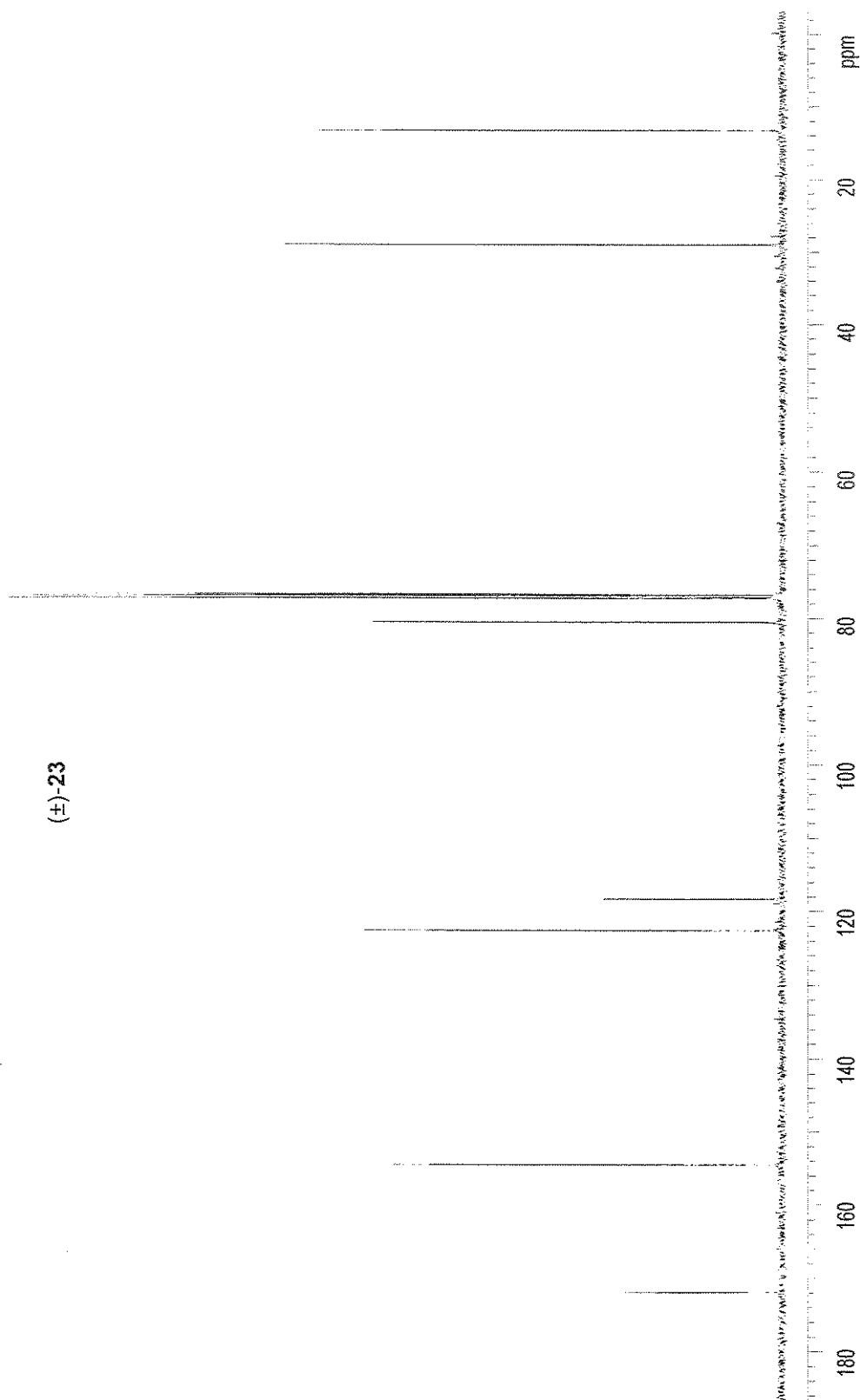


Espectro de **IV** (filme): 5-(2-etilciano)-2(5H)-furanona, (±)-**23**

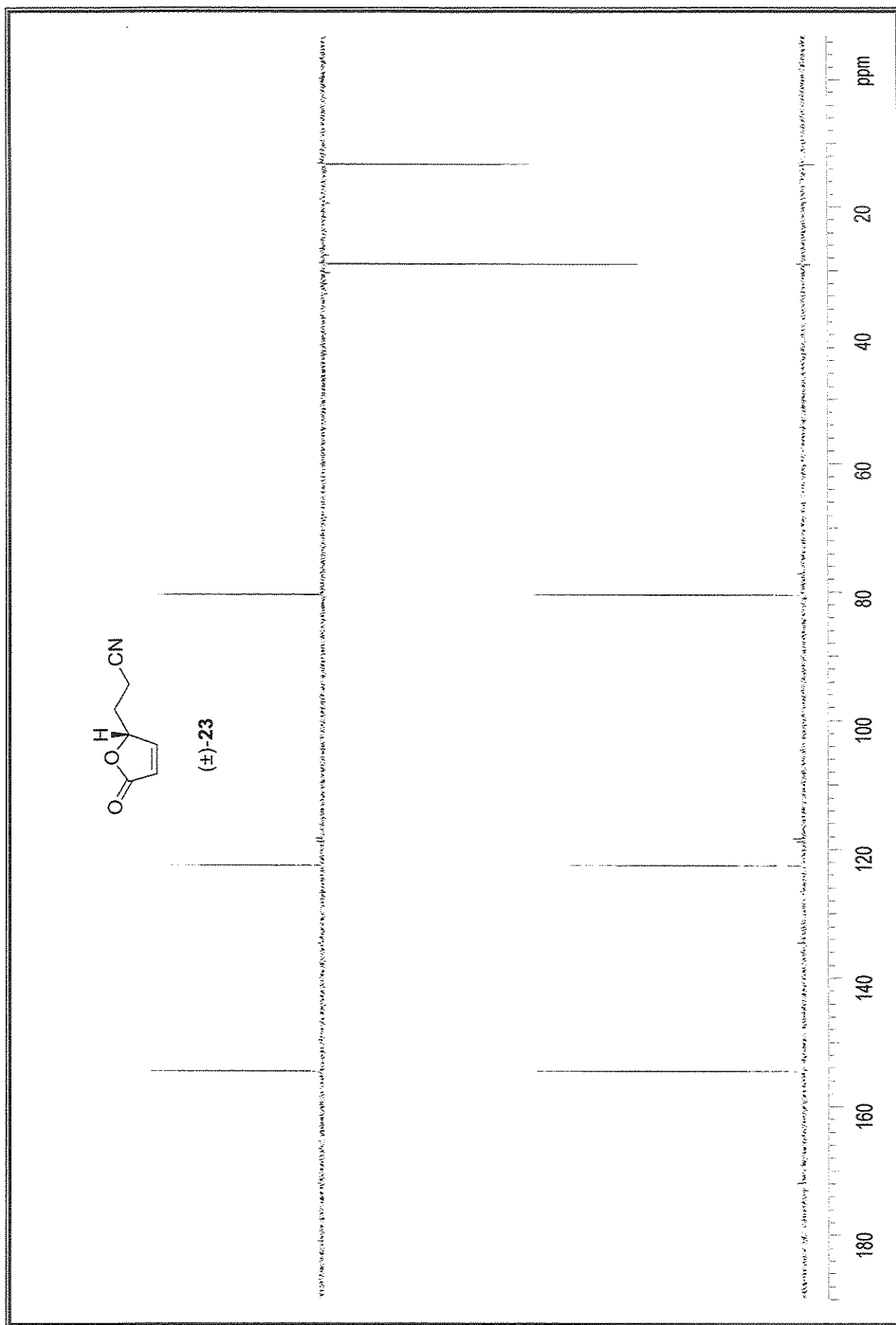
Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 5-(2-etilciano)-2(5H)-furanona, (±)-23

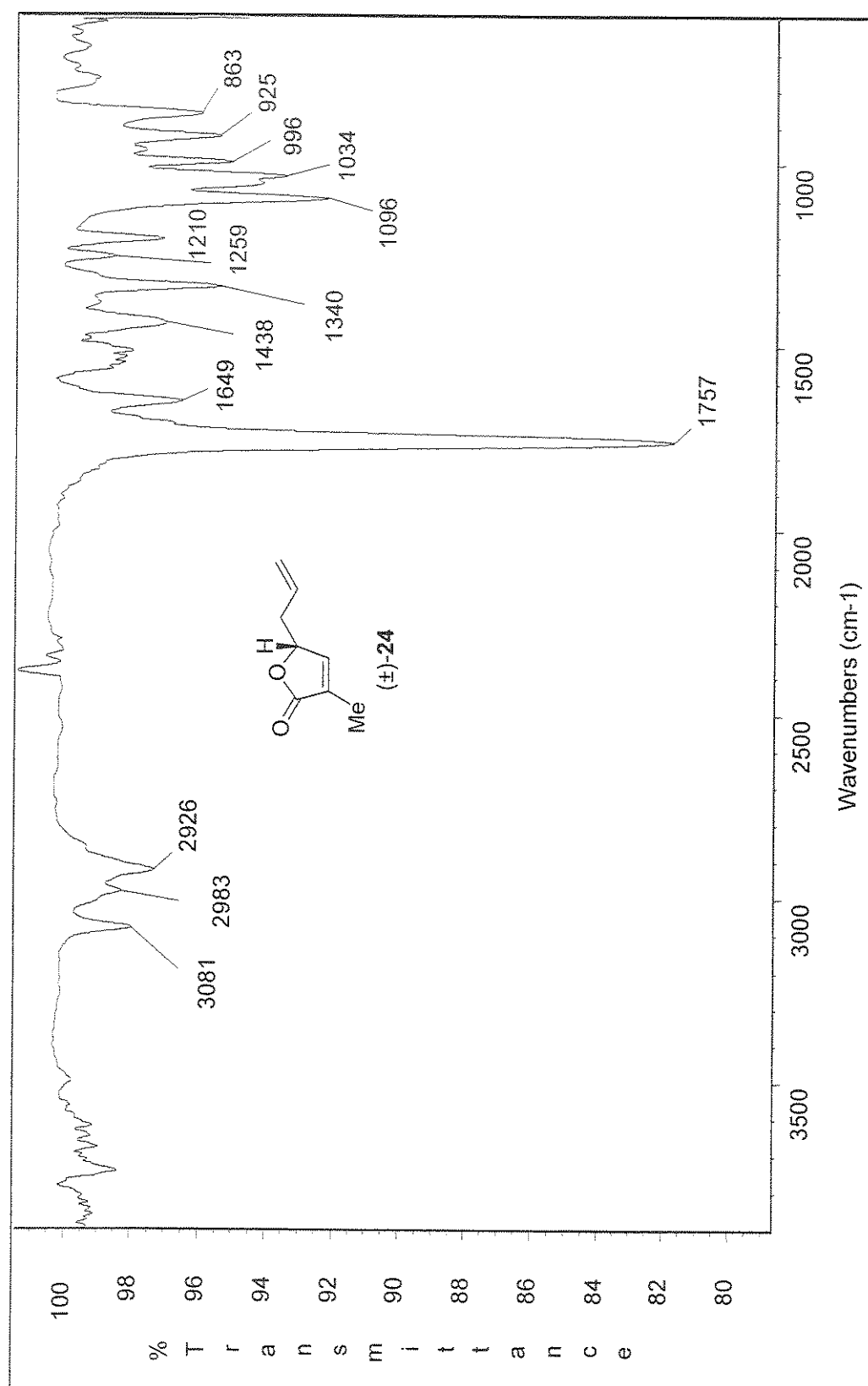


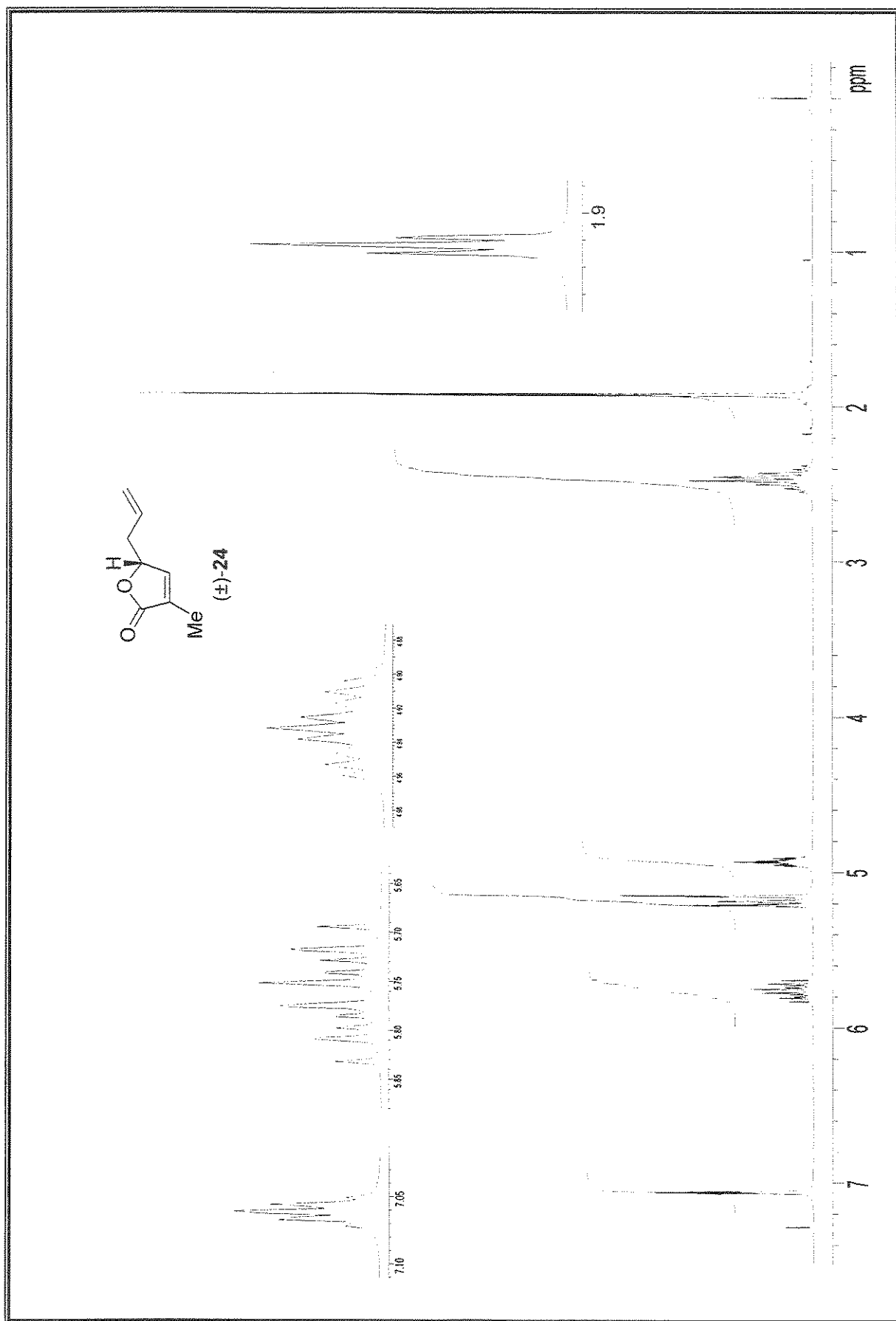
(±)-23

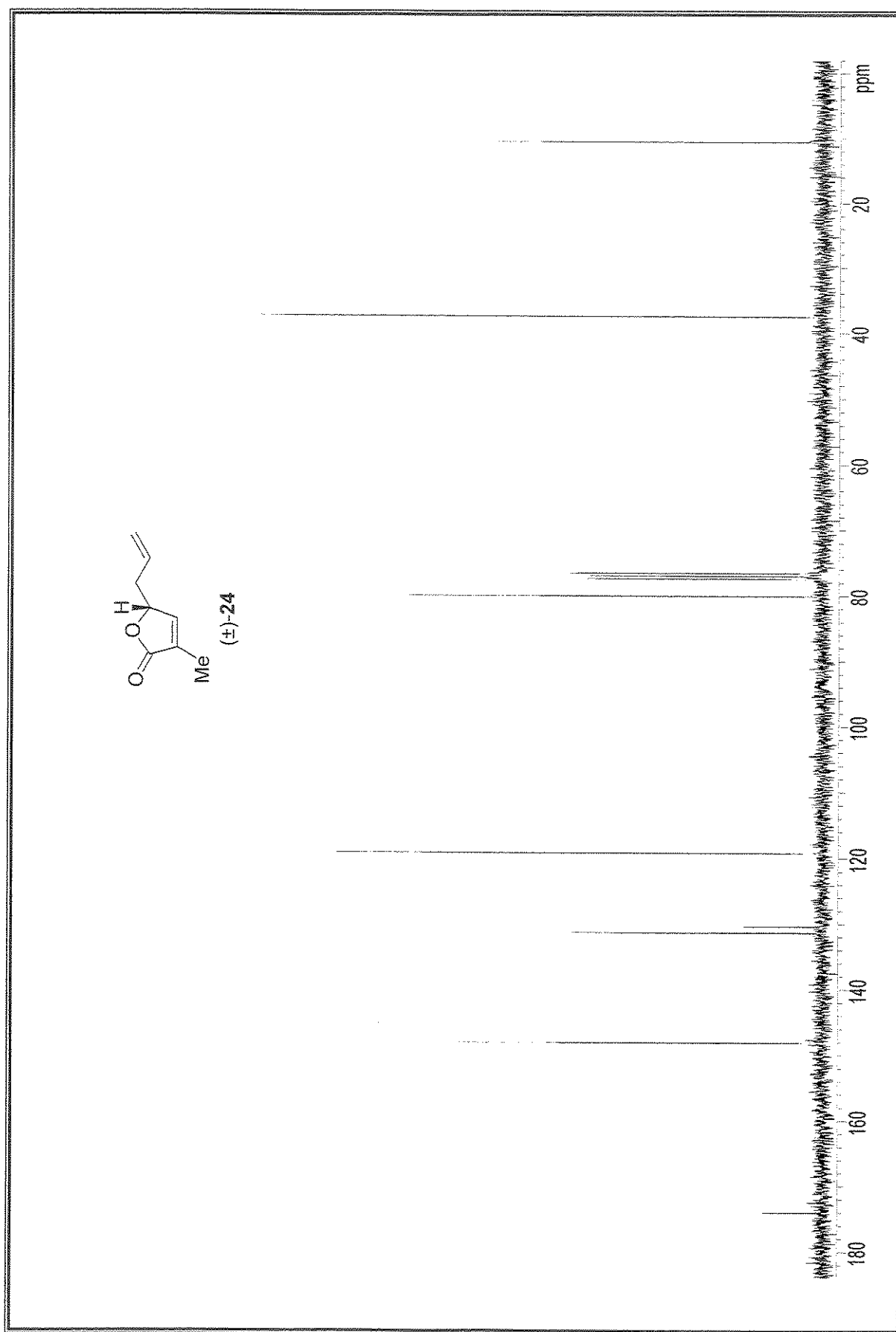


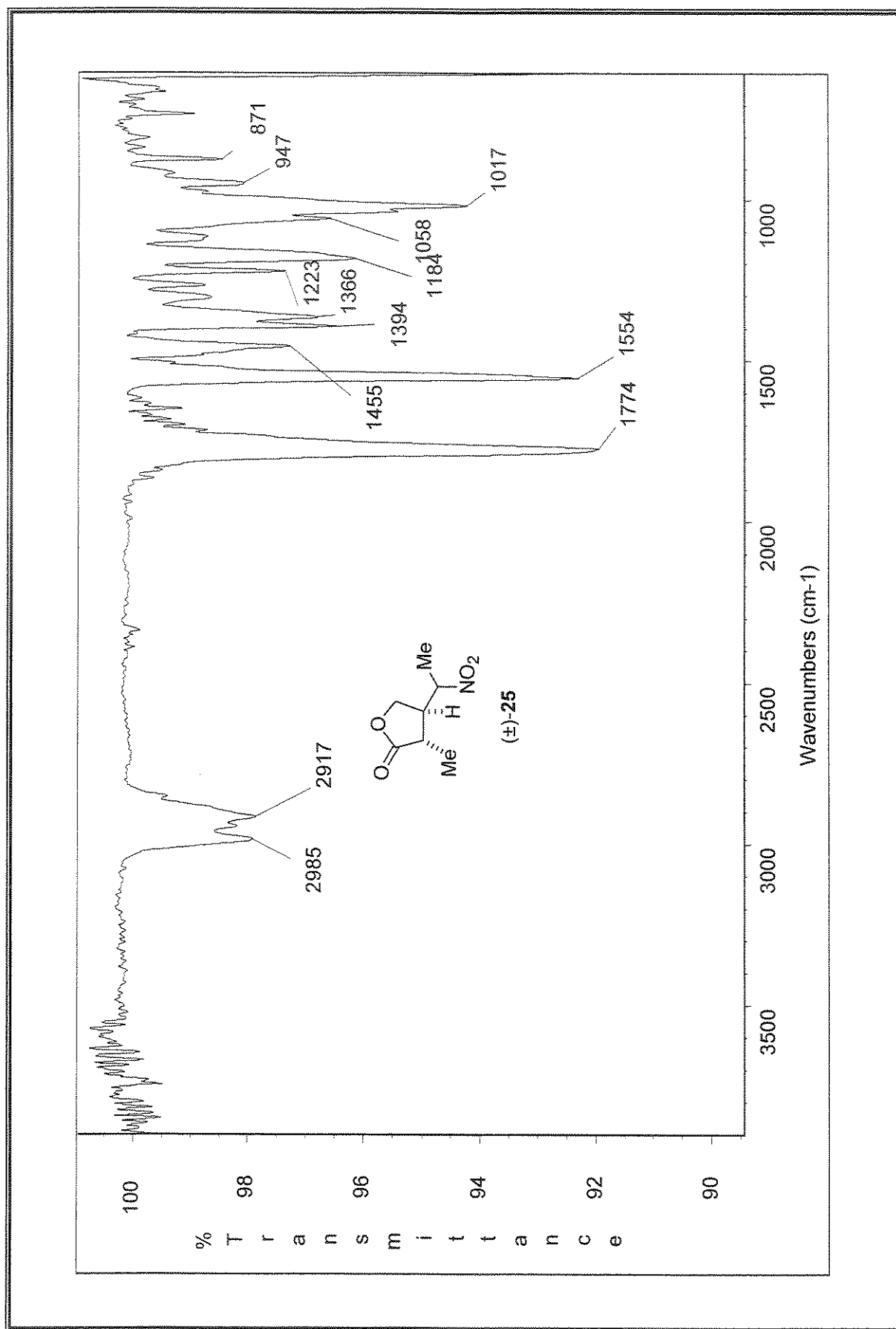
Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): 5-(2-etilciano)-2(5H)-furanona, (±)-23

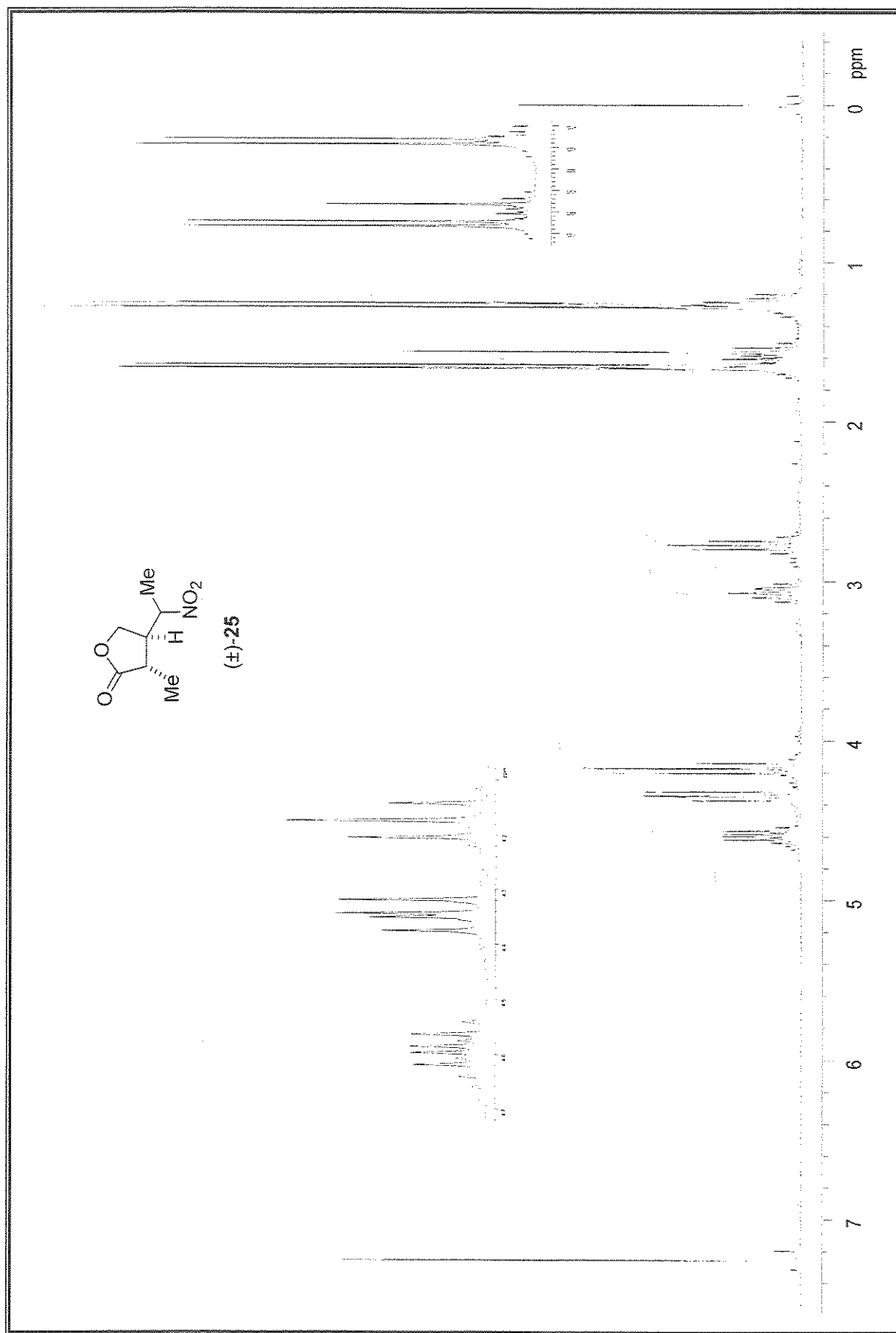
Espectro de ¹³C-RMN/Dept 135° e 90° (125 MHz, CDCl₃): 5-(2-etilciano)-2(5H)-furanona, (±)-23

Espectro de **IV** (filme): 3-metil-5-(3-butenil)-2(5*H*)-furanona, ($\pm$)-**24**

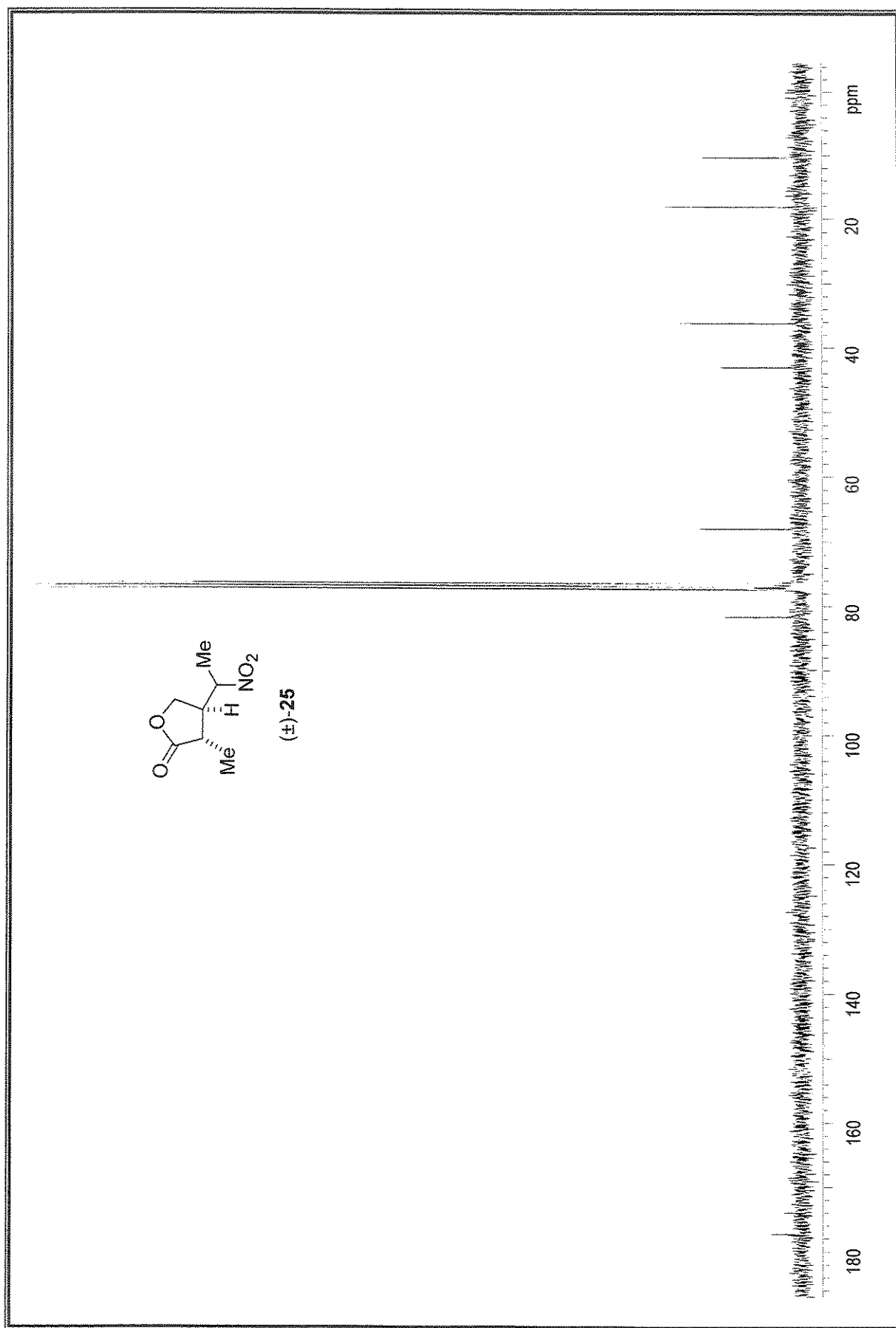
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 3-metil-5-(3-butenil)-2(5*H*)-furanona, (±)-24

Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 3-metil-5-(3-butenil)-2(5*H*)-furanona, (±)-24

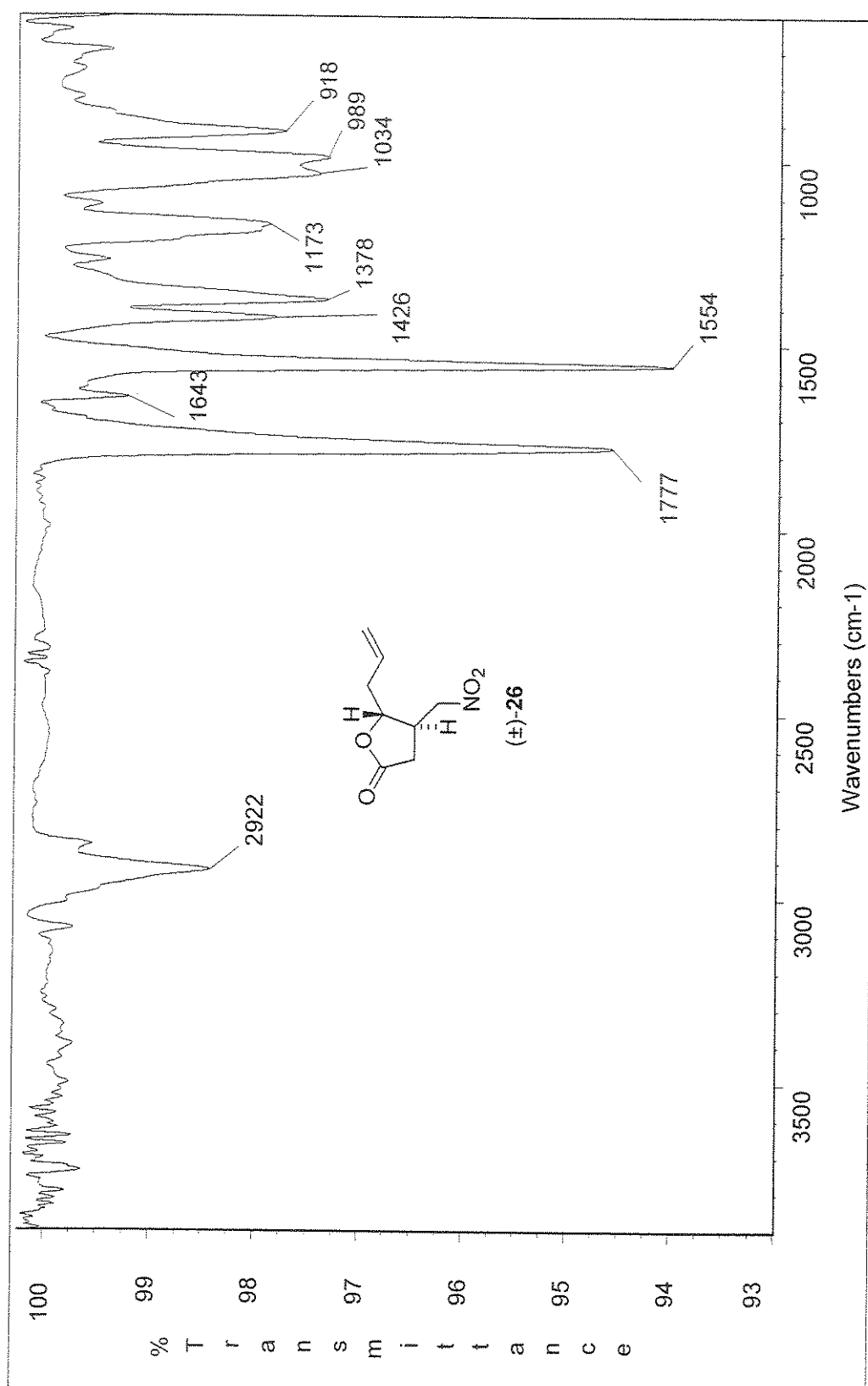
Espectro de IV (filme): 3,4-*trans*-3-metil-4-(1-nitroetil)- γ -butirolactona, ($\pm$)-25



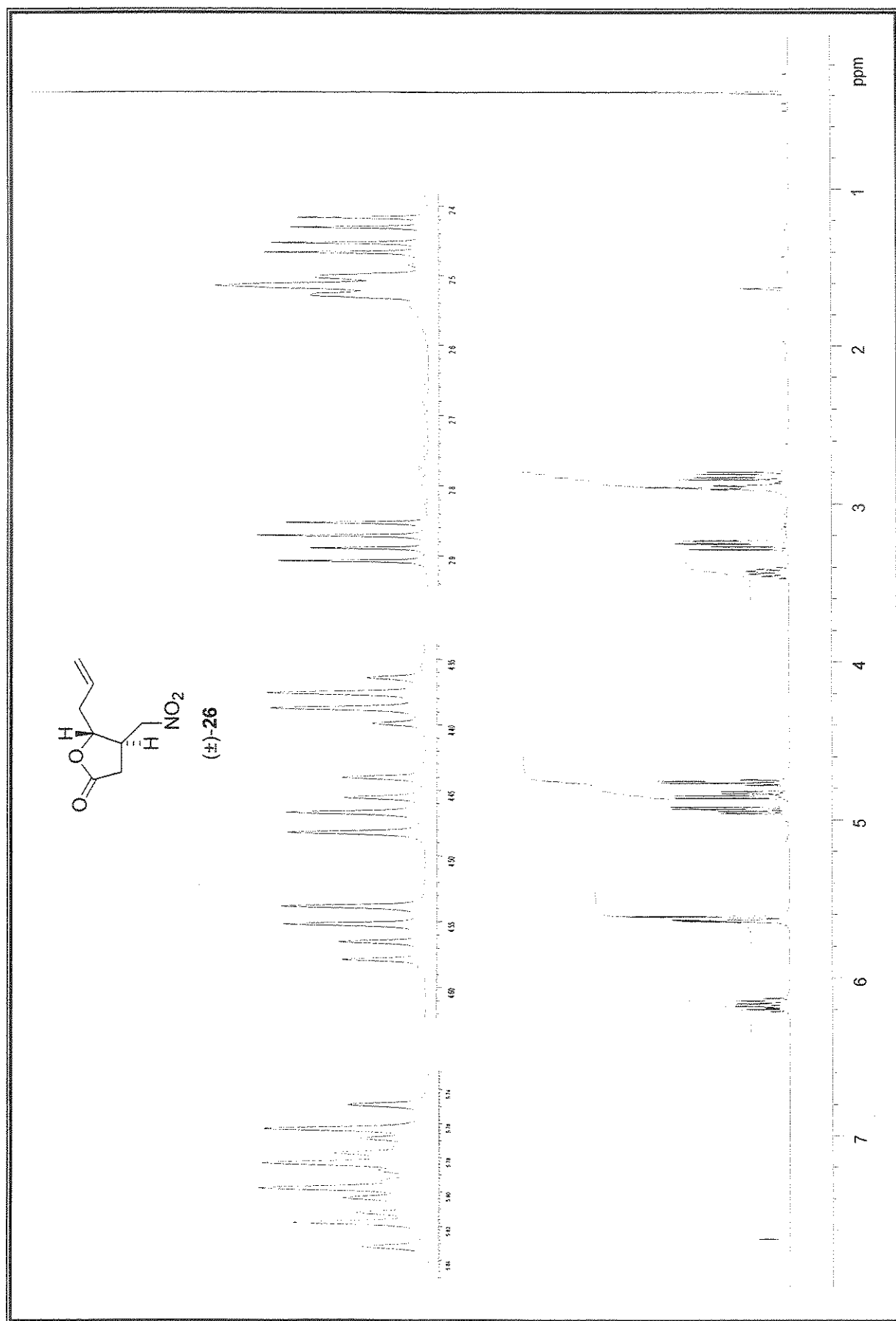
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 3,4-*trans*-3-metil-4-(1-nitroetil)- γ -butirolactona, **(±)-25**

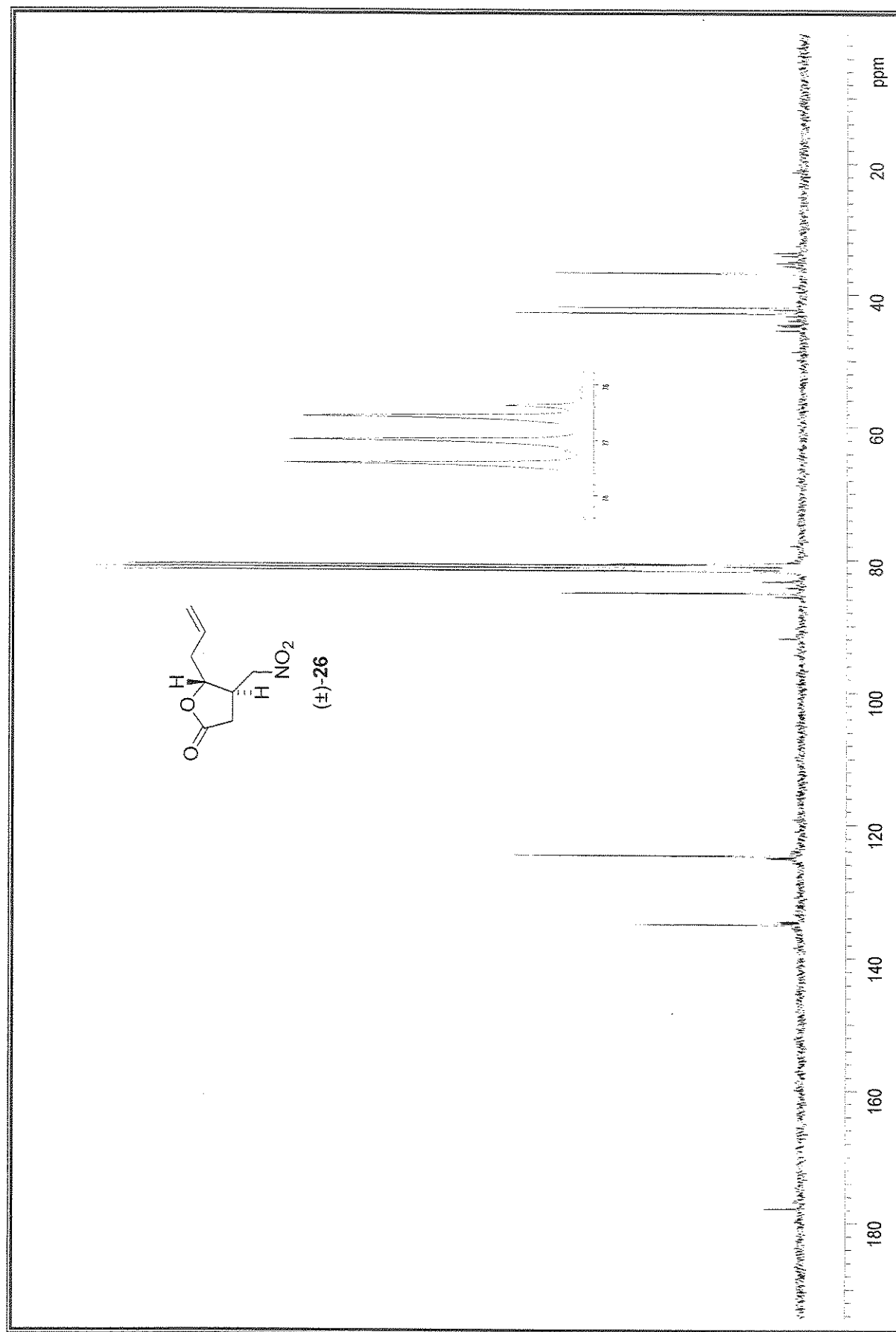


Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 3,4-*trans*-3-metil-4-(1-nitroetil)- γ -butirolactona, ($\pm$)-**25**

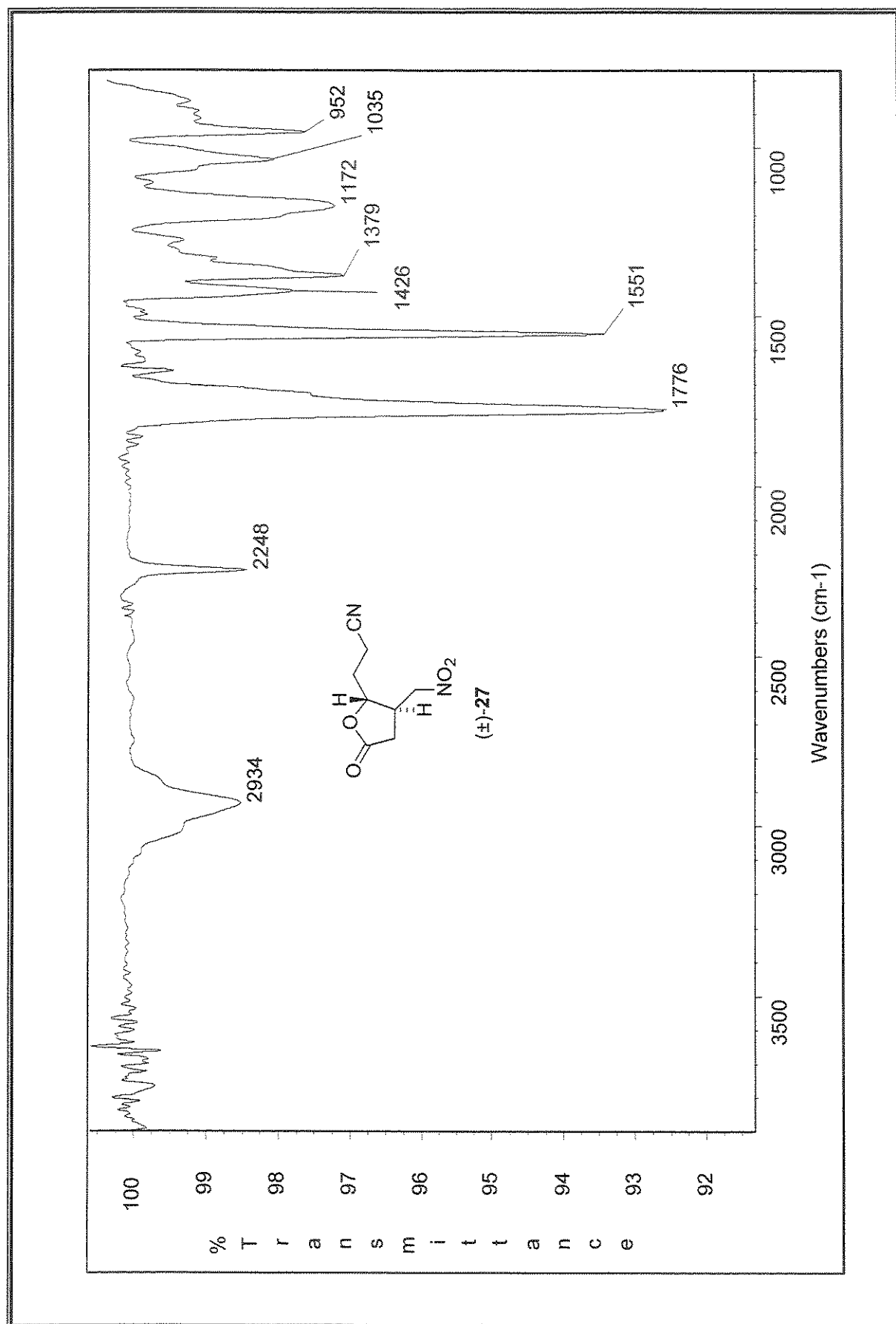


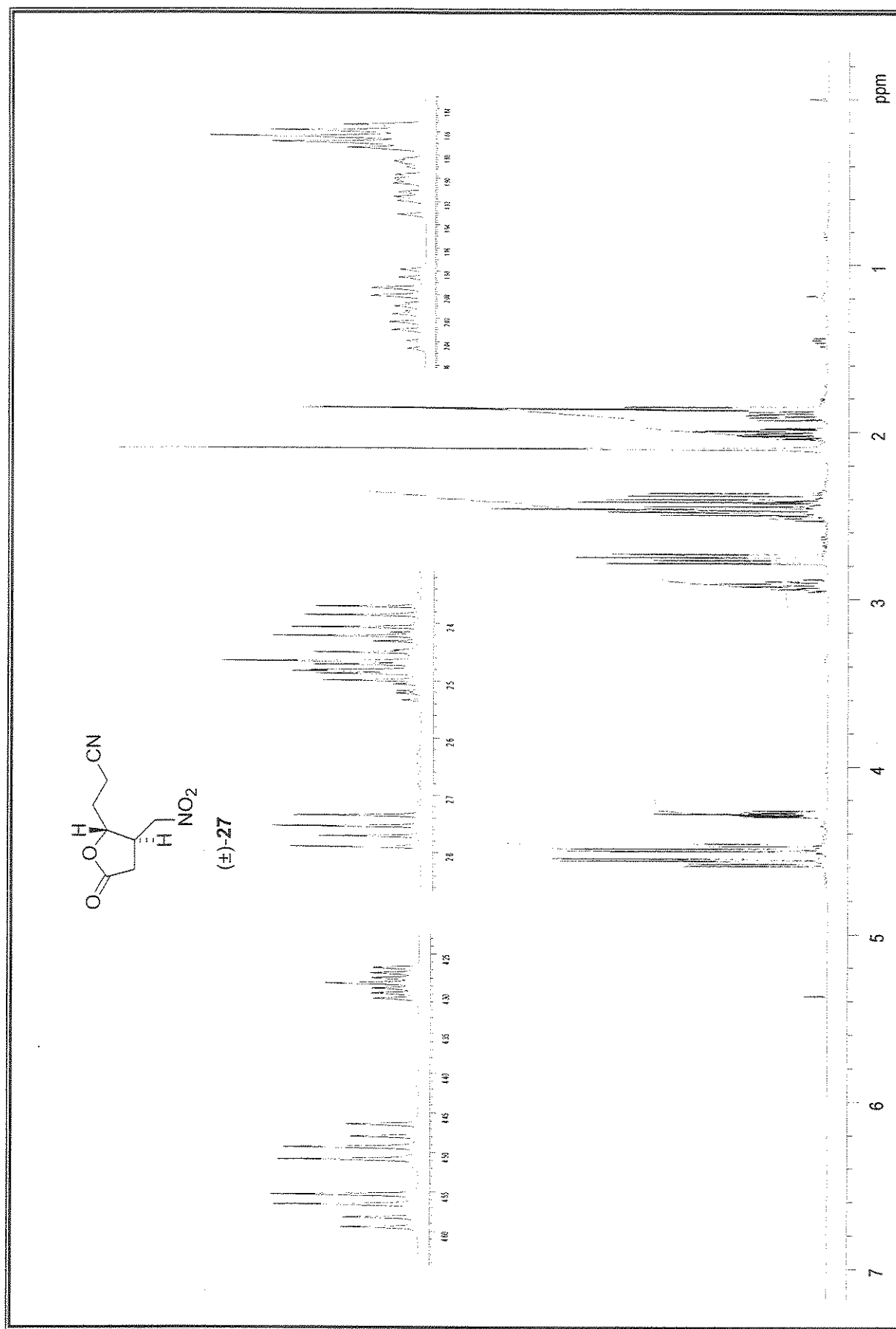
Espectro de **IV** (filme): 4,5-*trans*-3-metil-4-nitrometil-5-alil- γ -butirolactona, ($\pm$)-**26**

Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 4,5-*trans*-3-nitro-5-allyl-γ-butyrolactona, (±)-**26**

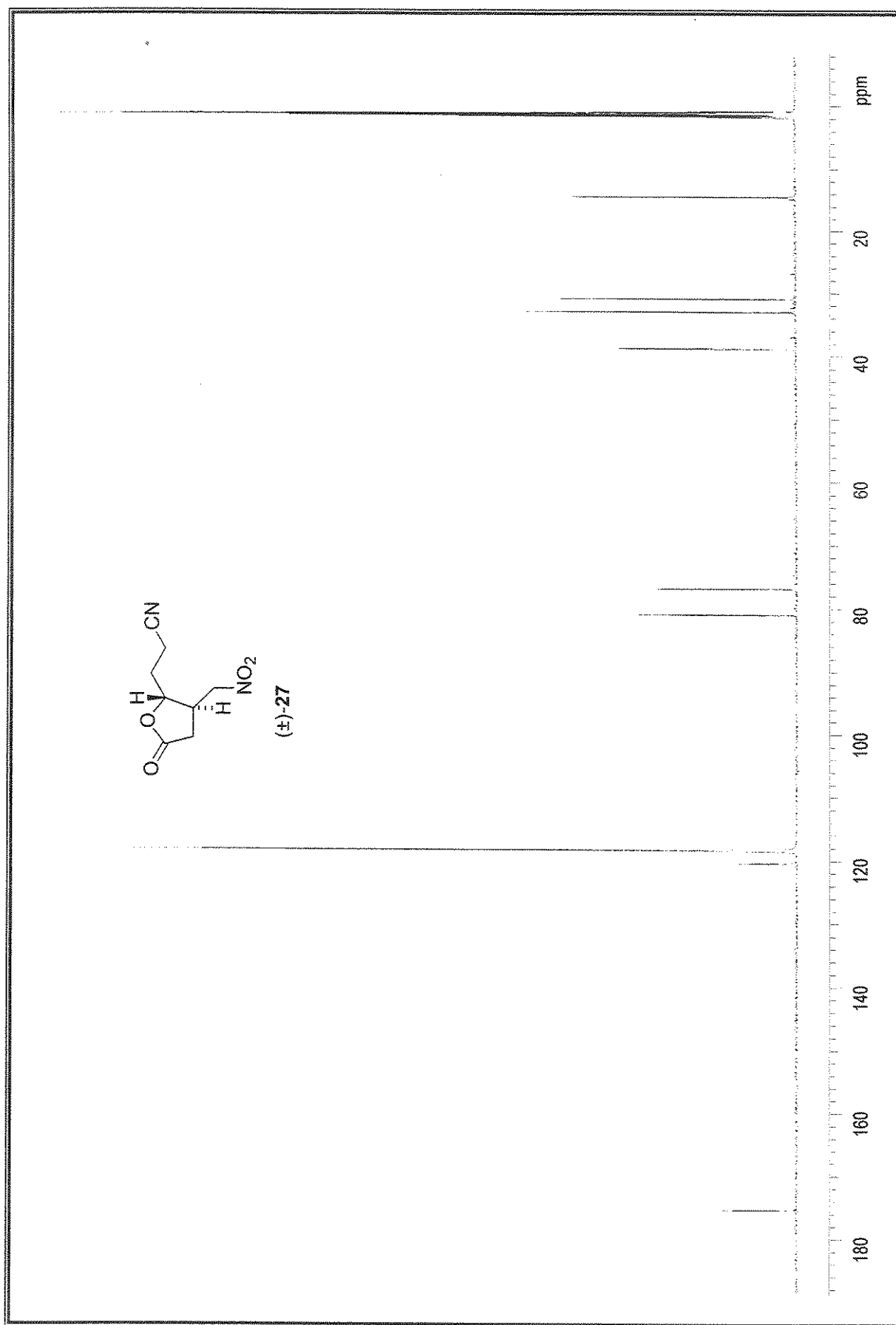


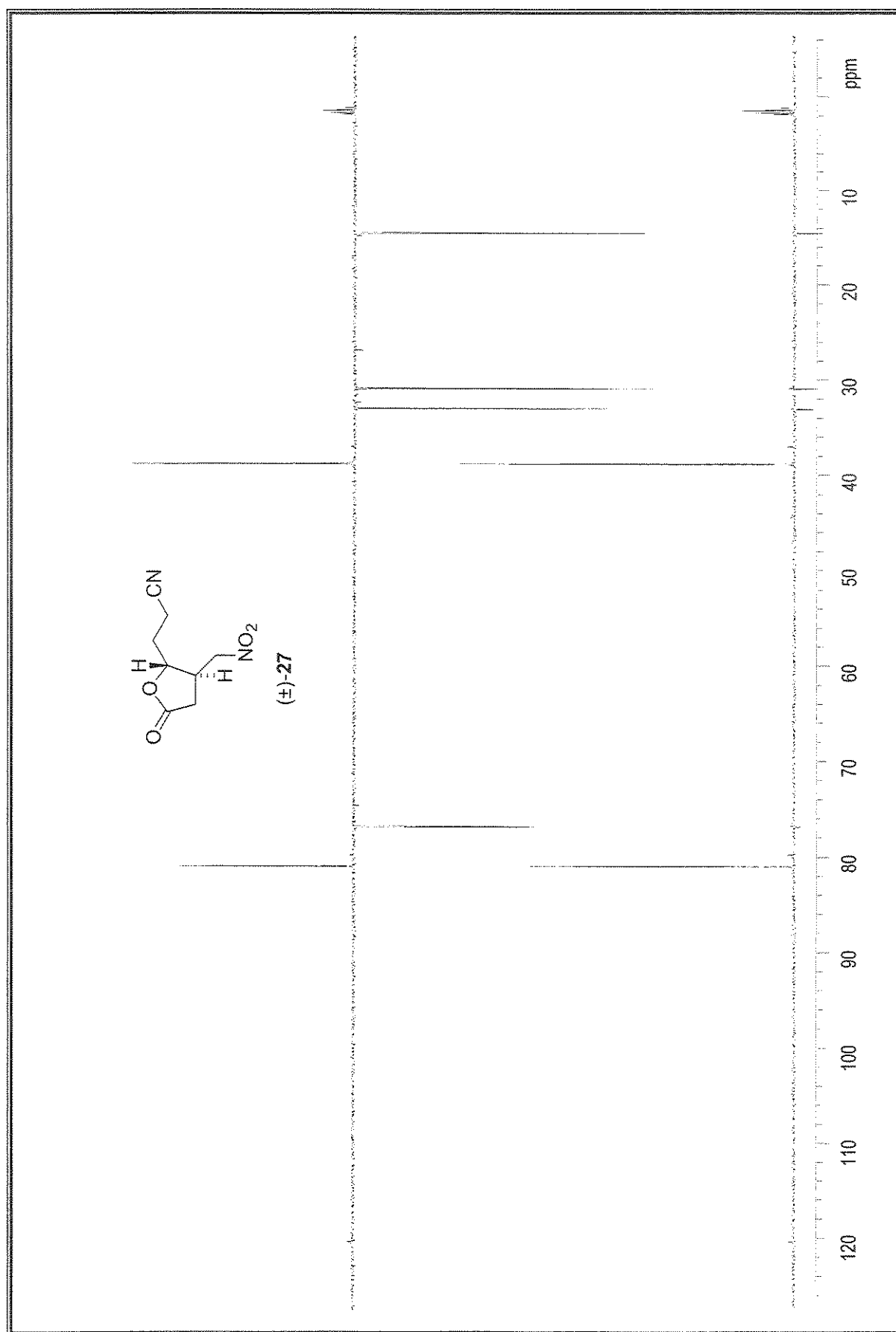
Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 4,5-*trans*-3-metil-4-nitrometil-5-alil-γ-butirolactona, (±)-26

Espectro de IV (filme): 4,5-*trans*-4-nitrometil-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)-27

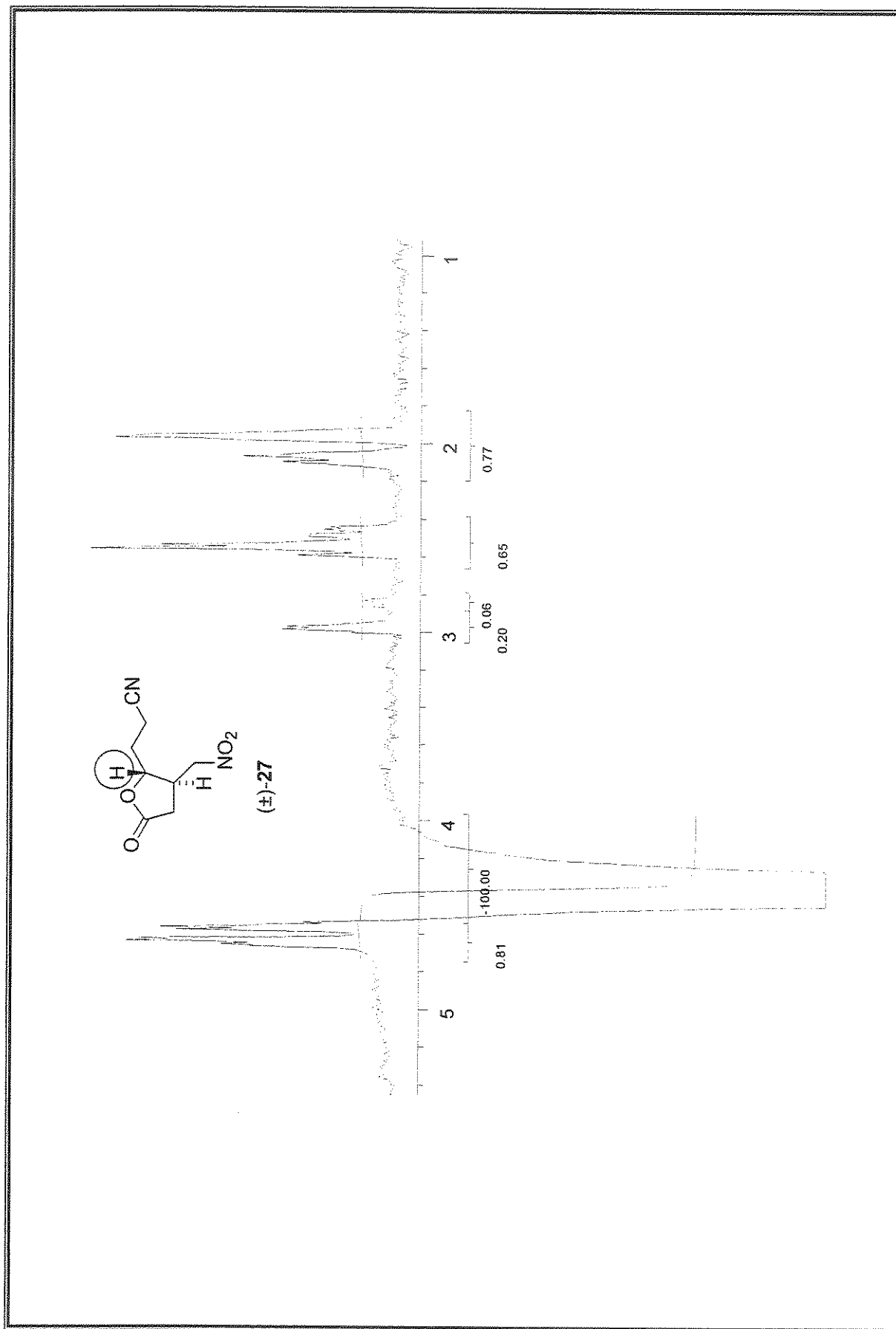


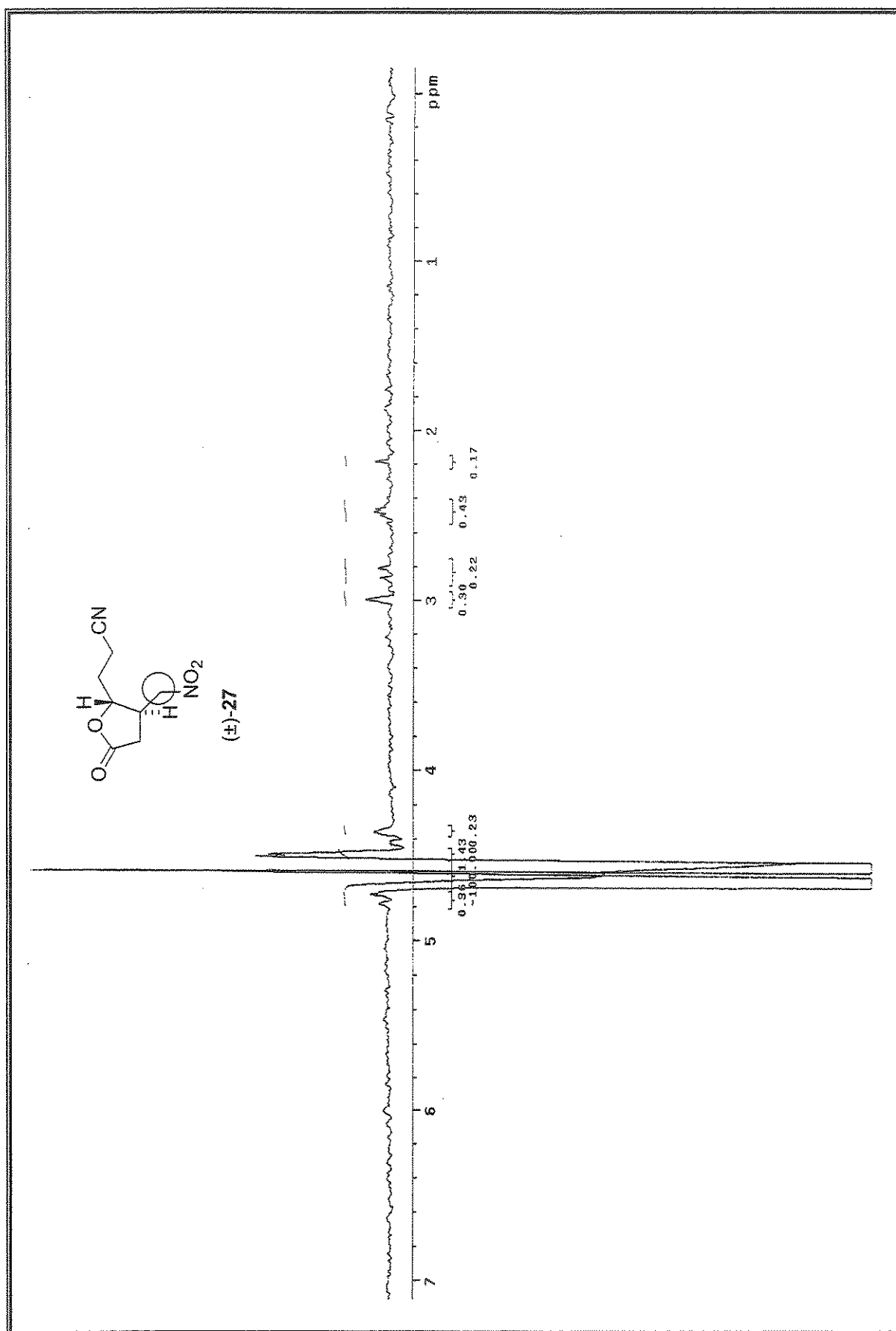
Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CD₃CN): 4,5-*trans*-4-nitrometil-5-(2-etilciano)-γ-butirolactona, (±)-27

Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CD_3CN): 4,5-*trans*-4-nitrometil-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, (±)-27

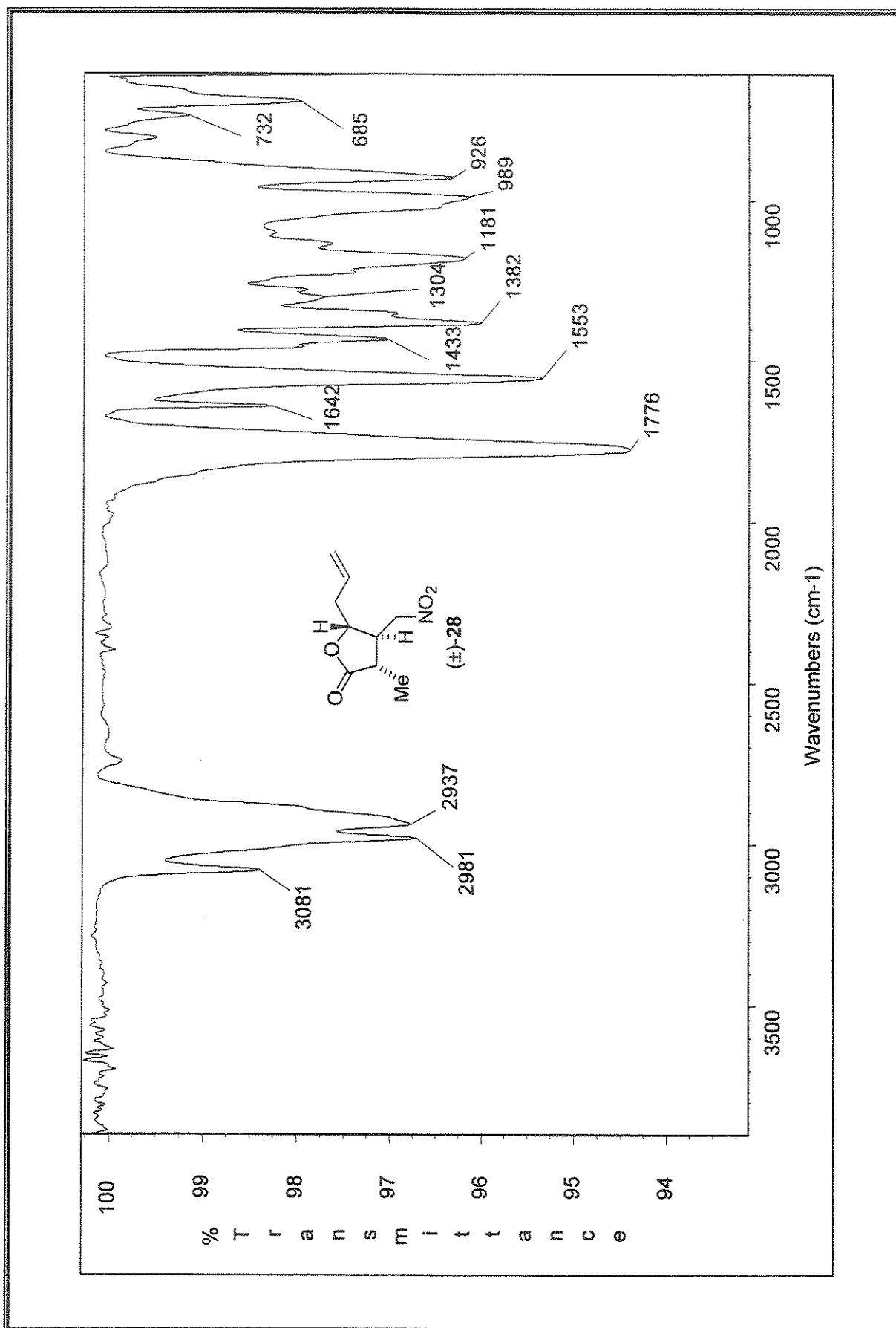


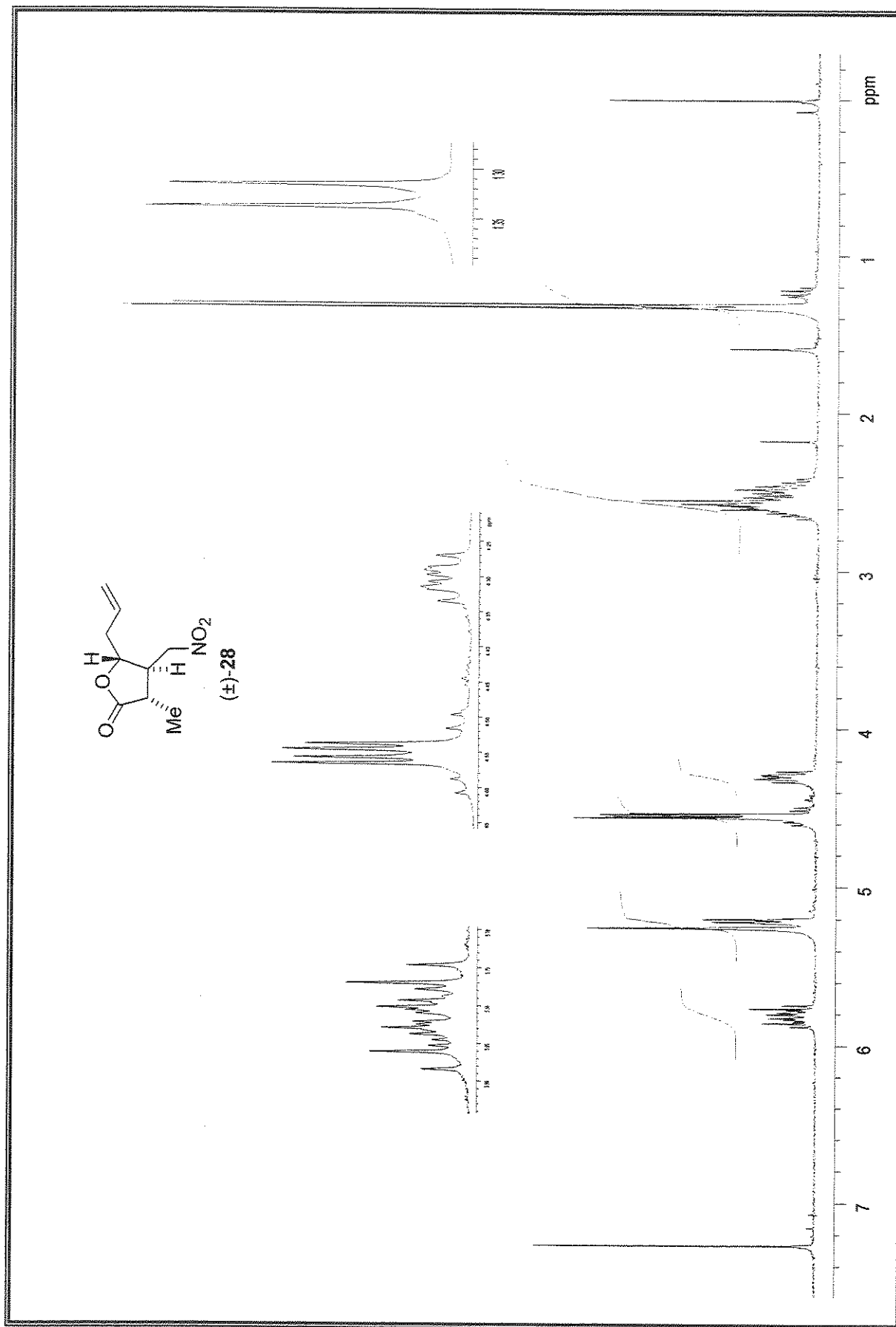
Espectro de ^{13}C -RMN/Dept 135° e 90° (125 MHz, CD_3CN): 4,5-*trans*-4-nitrometil-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, (±)-27

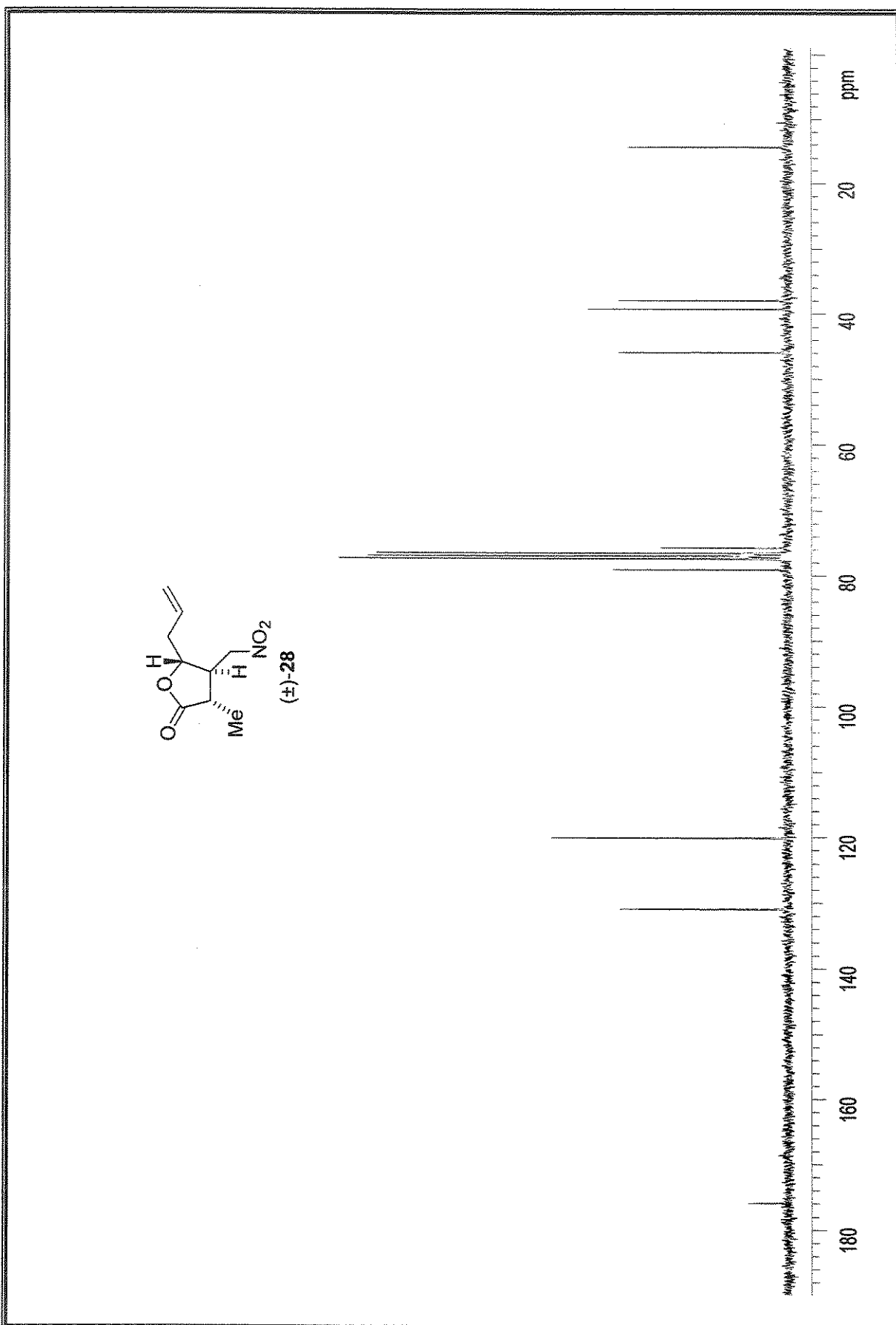
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CD_3CN): 4,5-*trans*-4-nitrometil-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, (±)-27 (irradiação em 4,36 ppm)

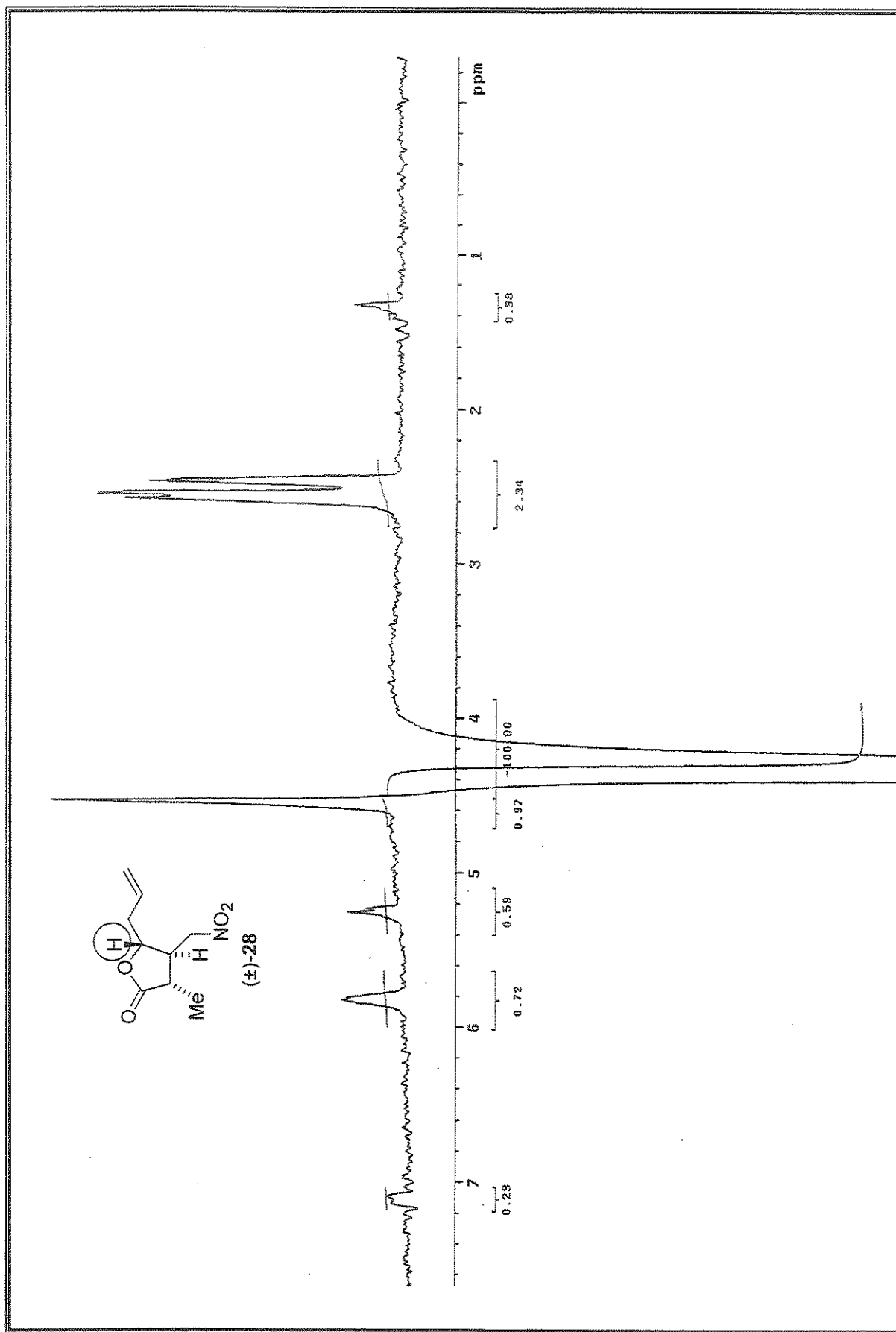


Espectro de NOESY1D (500 MHz, CD_3CN): 4,5-*trans*-4-nitrometil-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, (±)-27 (irradiação em 4,56 ppm)

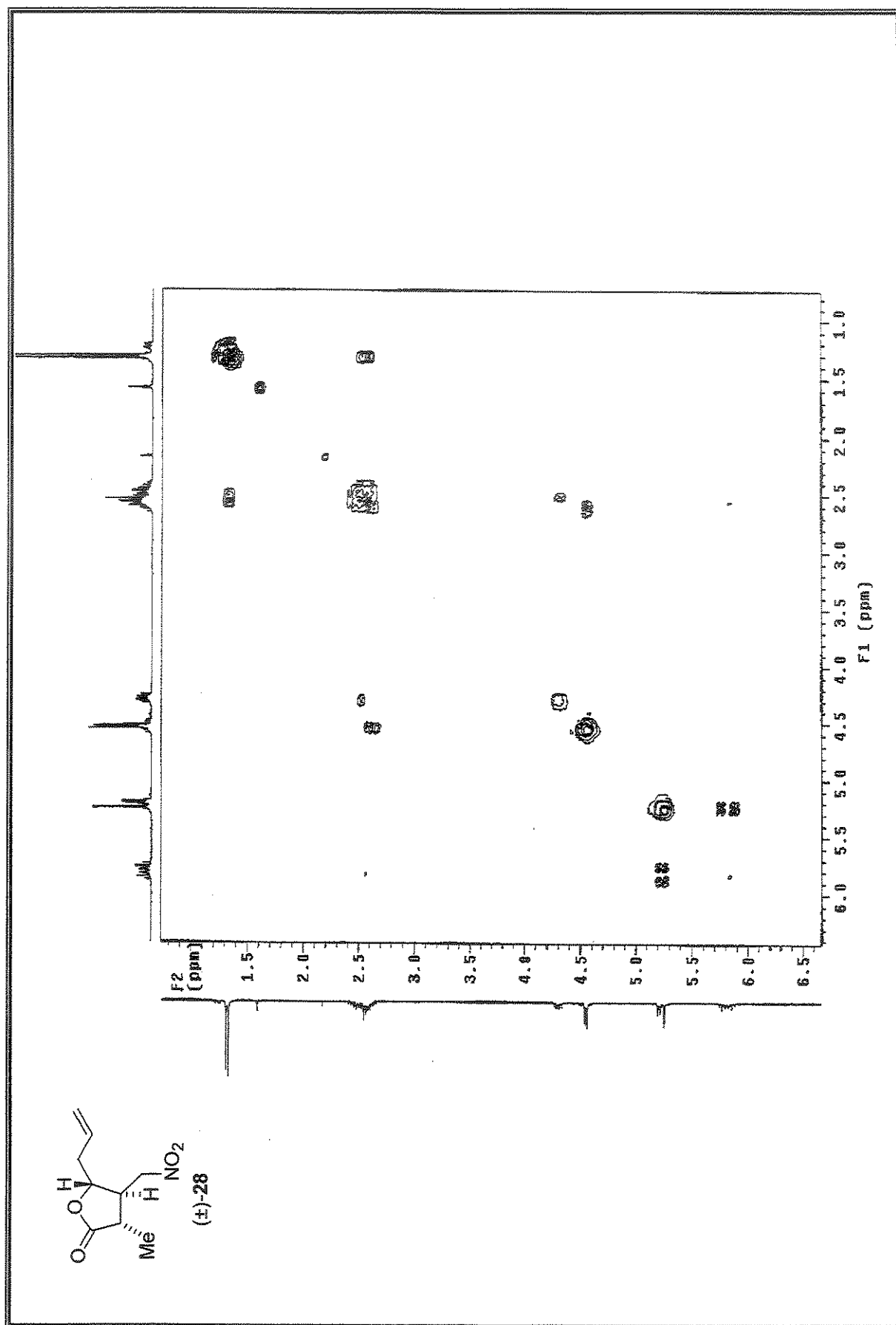
Espectro de IV (filme): 3,4-*trans*-4,5-*trans*-3-metil-4-nitrometil-5-alil- γ -butirolactona, ($\pm$)-28

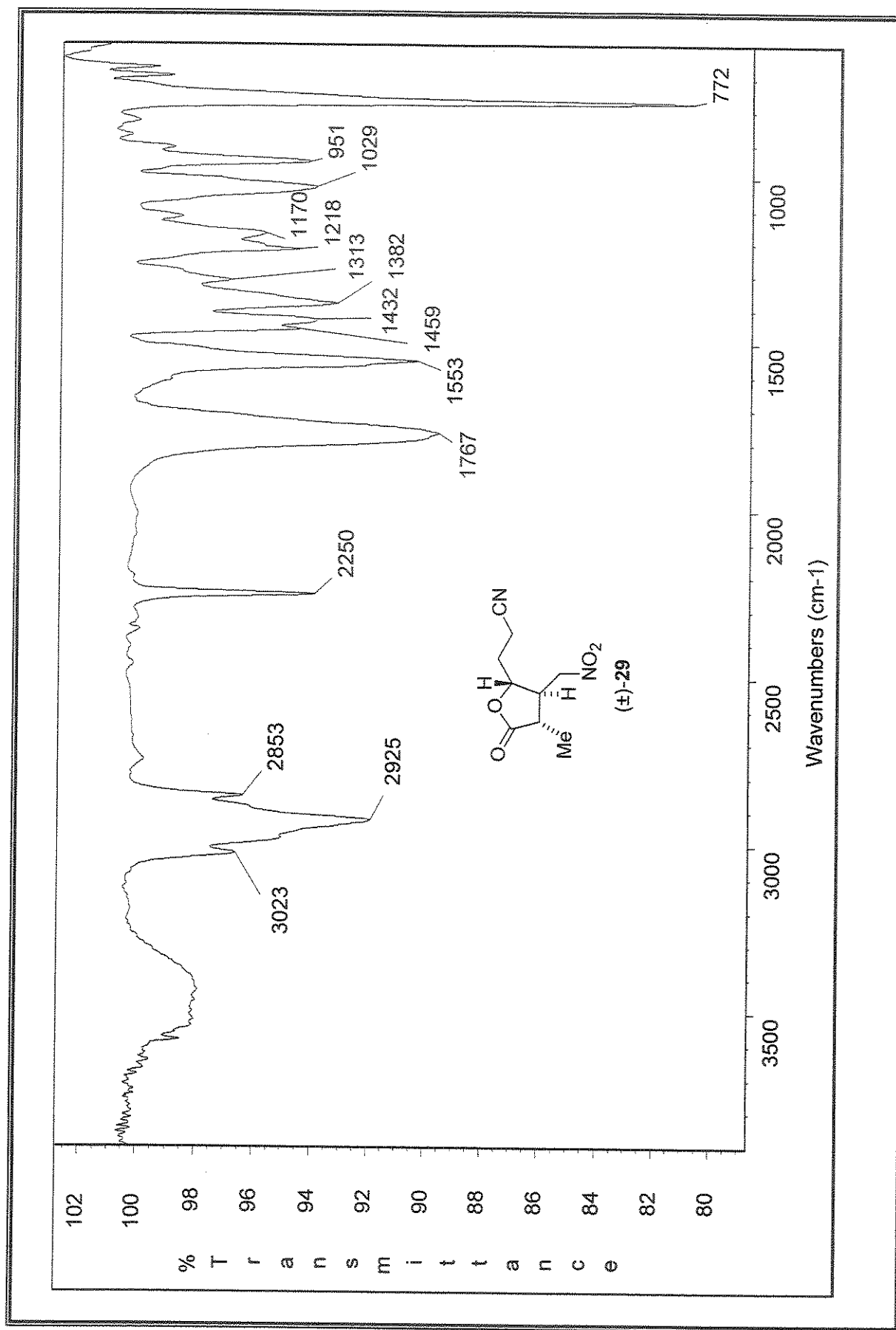
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 3,4-*trans*-4,5-*trans*-3-metil-4-nitrometil-5-alil- γ -butirolactona, (±)-28

Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 3,4-*trans*-4,5-*trans*-3-metil-4-nitrometil-5-alil-γ-butirolactona, (±)-28

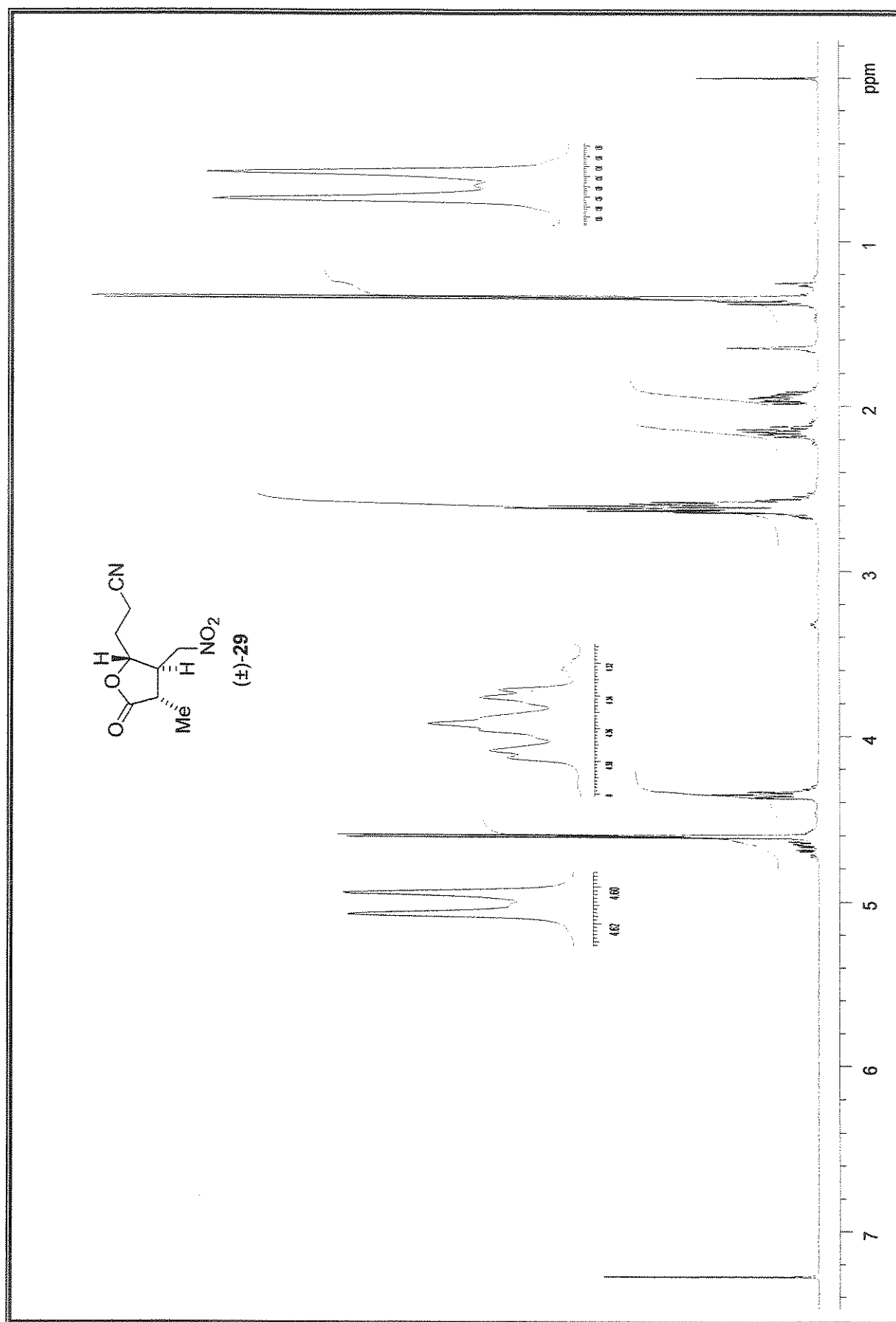


Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl₃): 3,4-*trans*-4,5-*trans*-3-metil-4-nitrometil-5-alil-γ-butirolactona, (±)-28 (irradiação em 4,29 ppm)

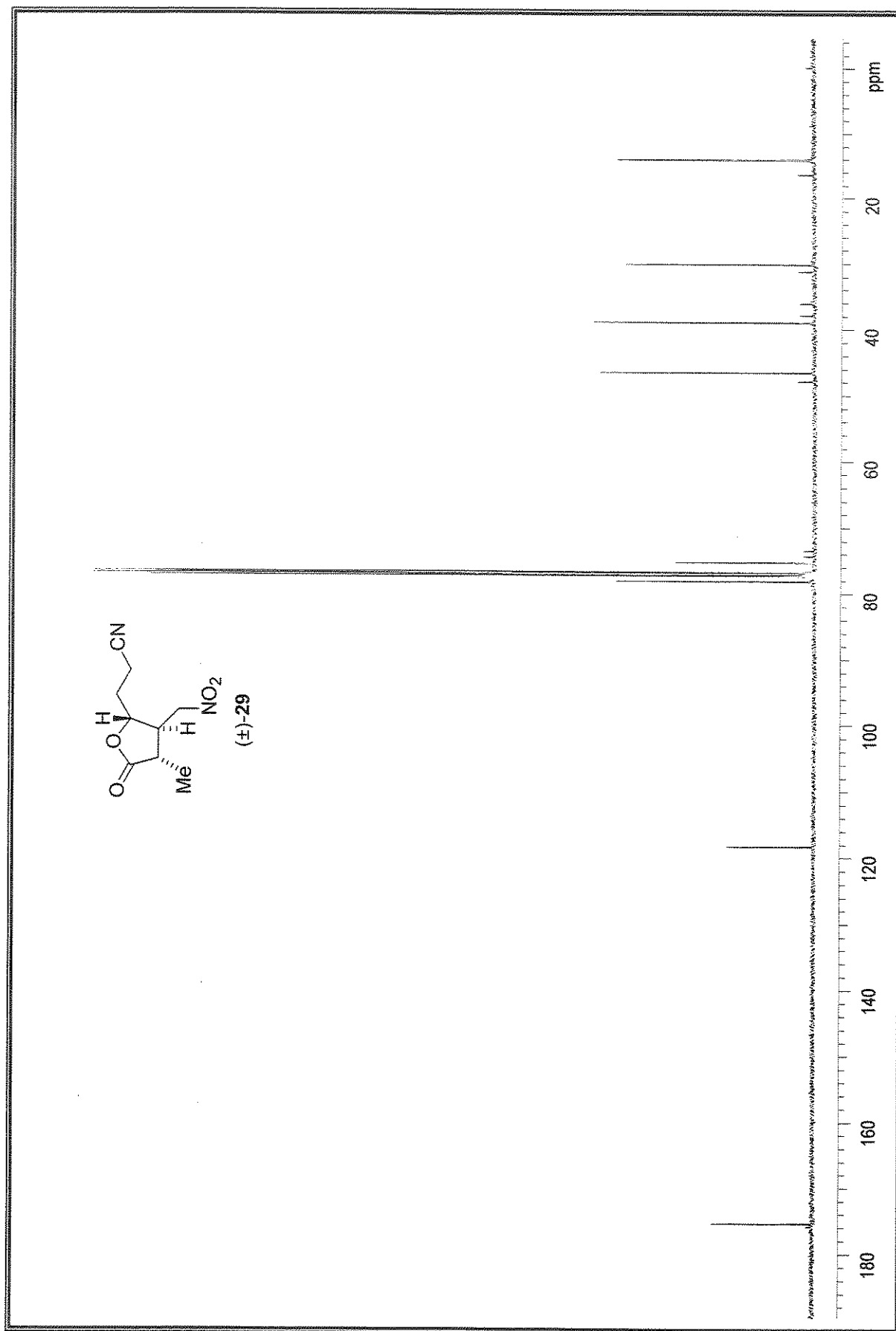
Espectro de COSYH-H (300 MHz, CDCl₃): 3,4-*trans*-4,5-*trans*-3-metil-4-nitrometil-5-alil-γ-butirolactona, (±)-28



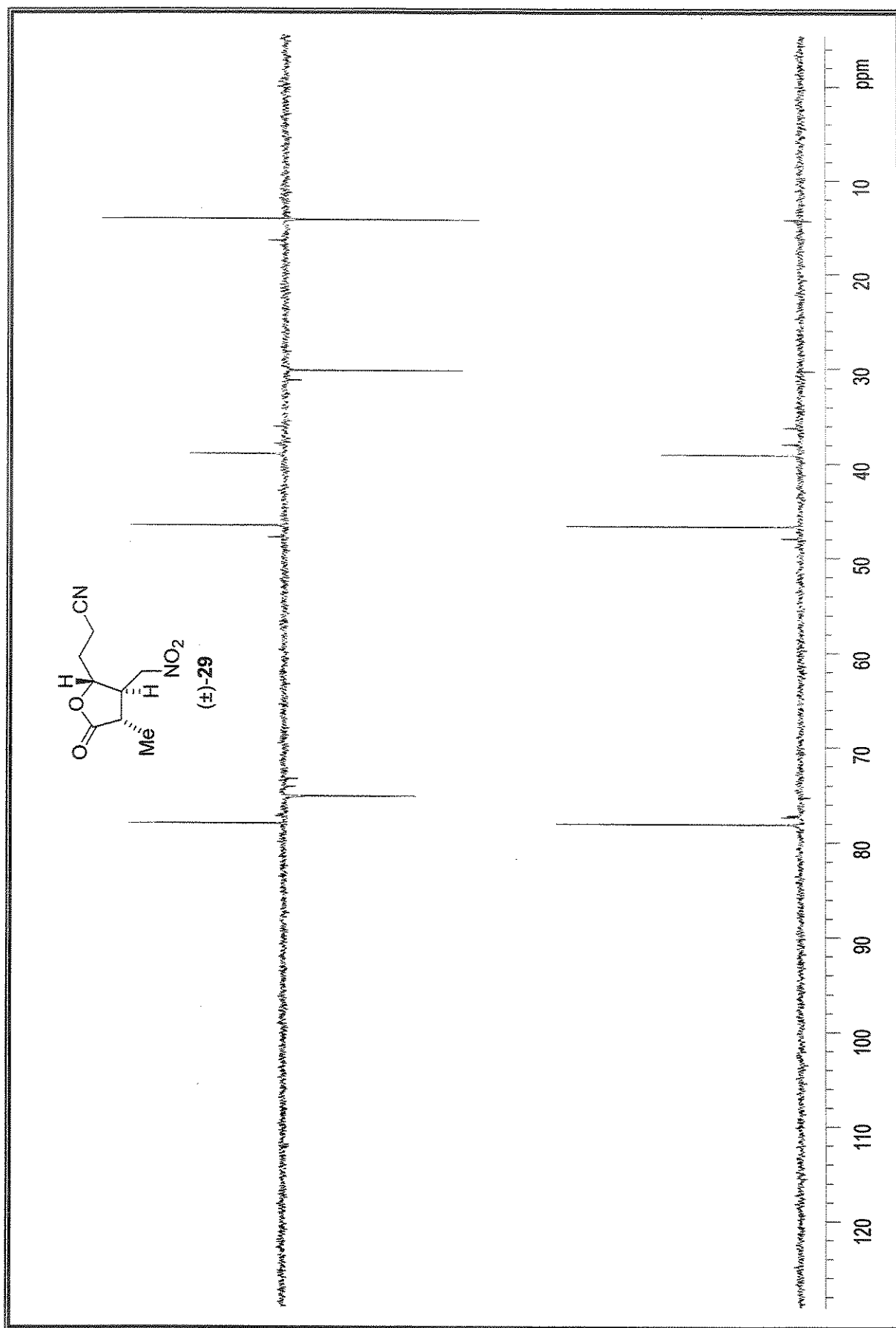
Espectro de IV (filme): 3,4-*trans*-4,5-*trans*-3-metil-4-nitrometil-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)-29

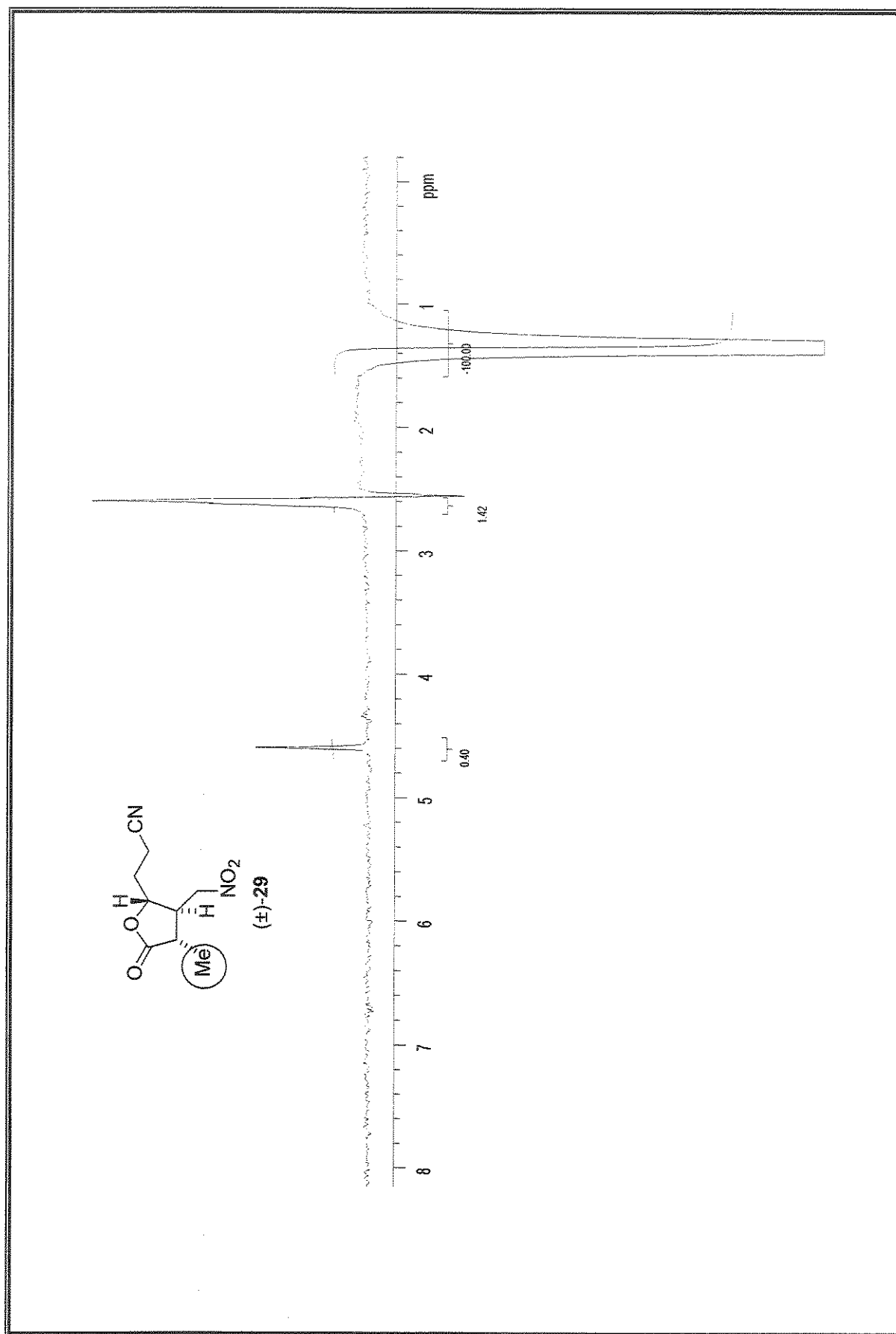


Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 3,4-*trans*-4,5-*trans*-3-metil-4-nitrometil-5-(2-etilciano)-γ-butirolactona, (±)-29

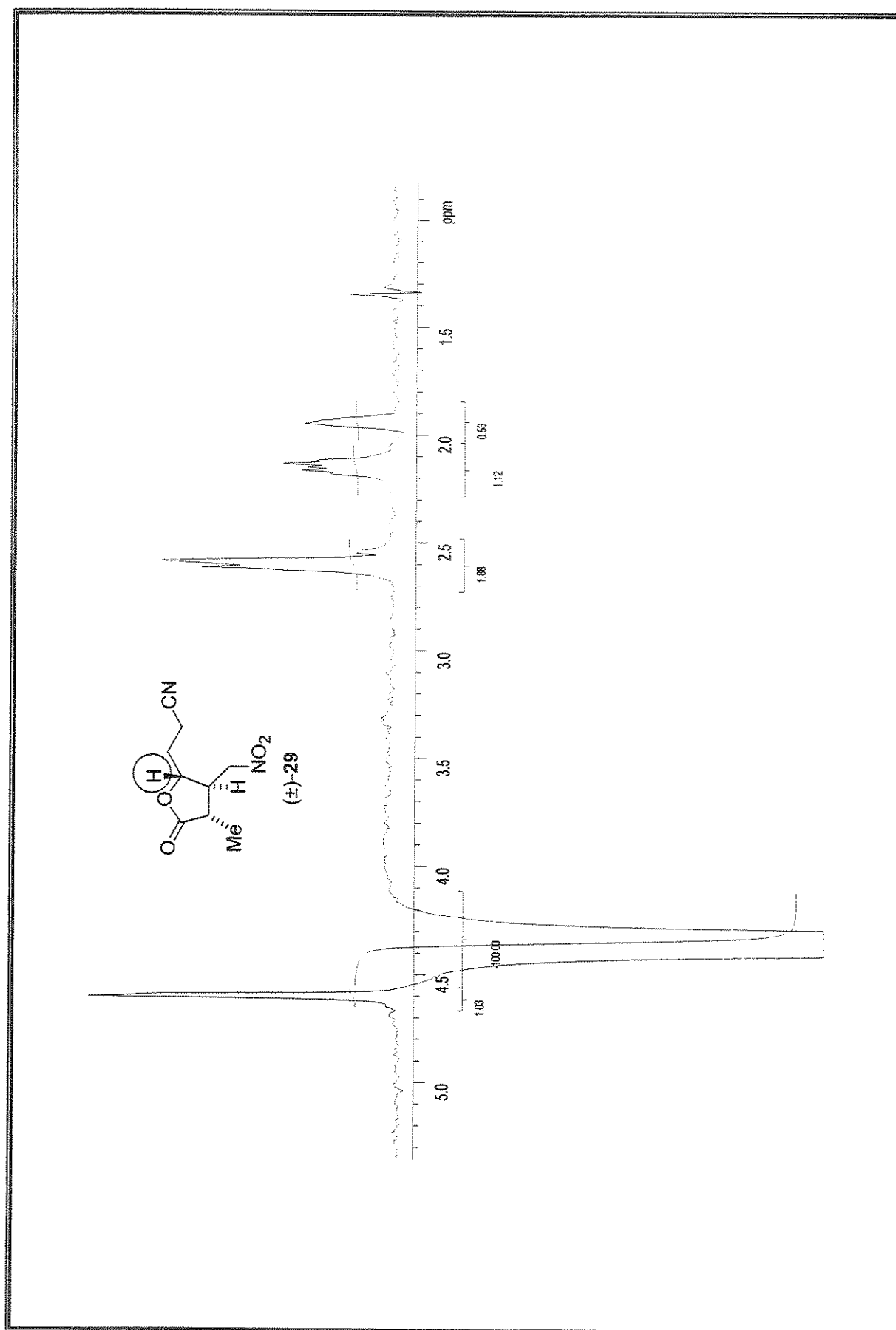


Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): 3,4-*trans*-4,5-*trans*-3-metil-4-nitrometil-5-(2-etilciano)-γ-butirolactona, (±)-29

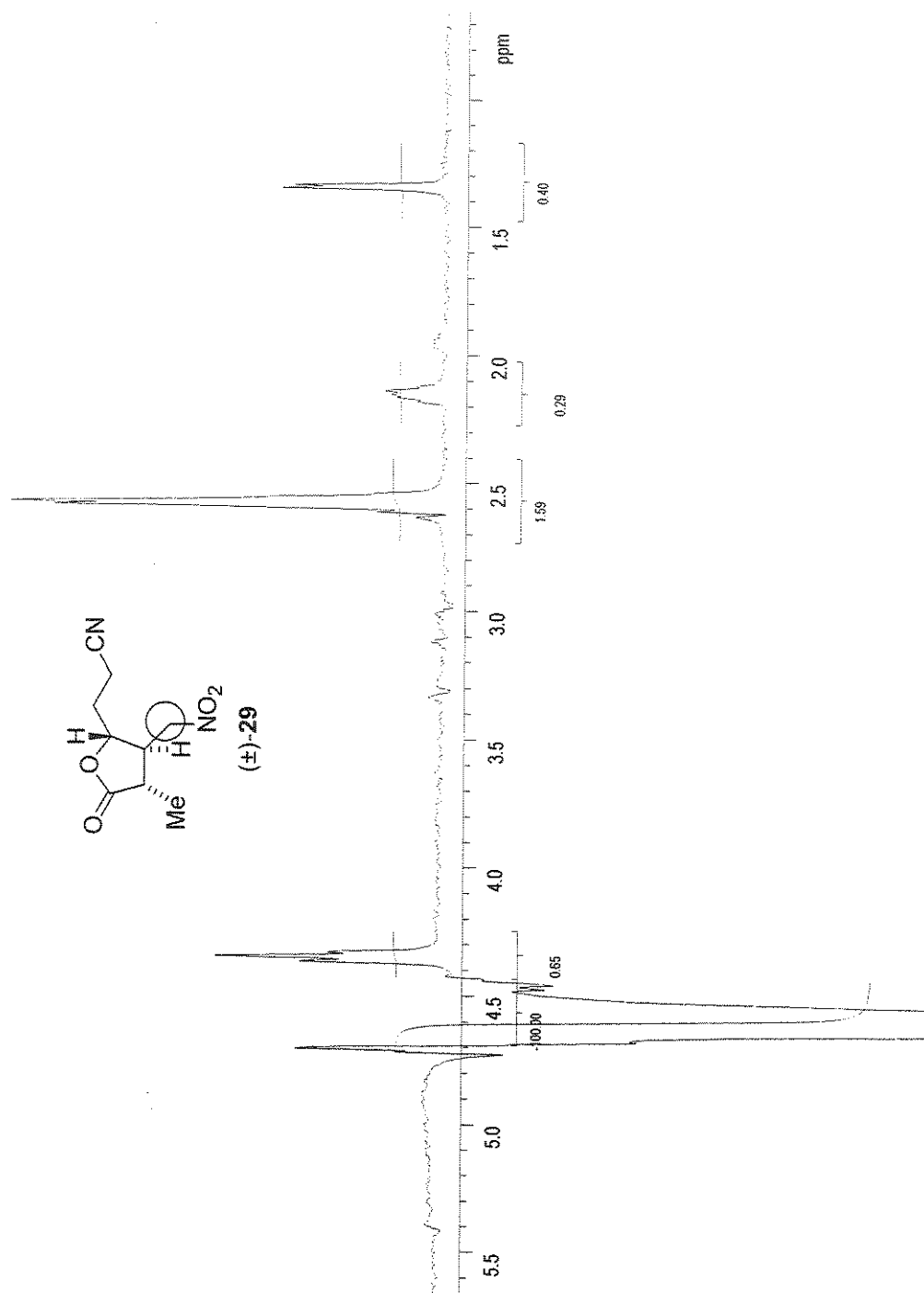
Espectro de ¹³C-RMN/Dept 135° e 90° (125 MHz, CDCl₃): 3,4-*trans*-4,5-*trans*-3-metil-4-nitrometil-5-(2-etilciano)-γ-butirolactona, (±)-29



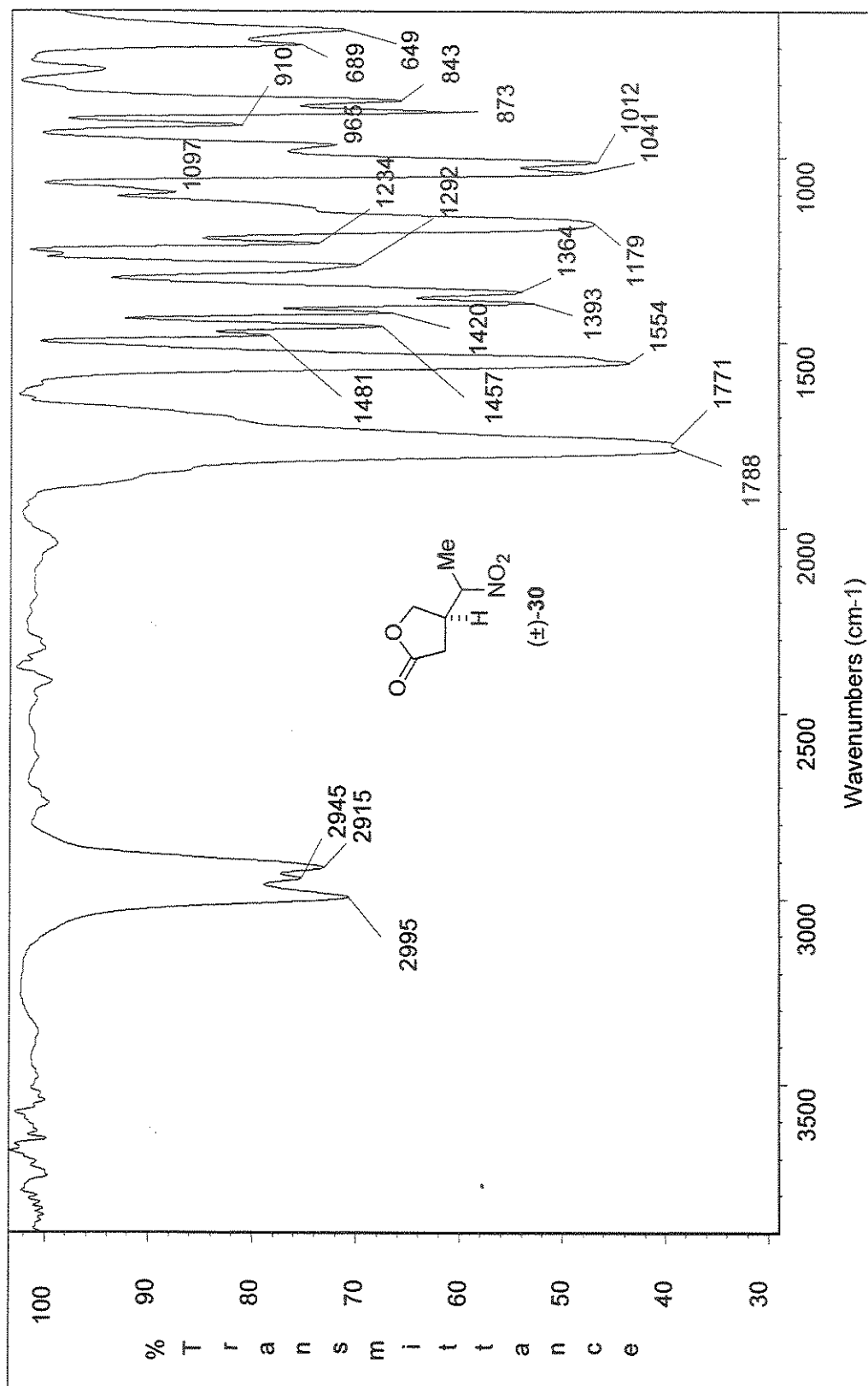
Espectro de NOESYID (500 MHz, CDCl₃): 3,4-*trans*-4,5-*trans*-3-metil-4-nitrometil-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)-29 (irradiação em 1,34 ppm)



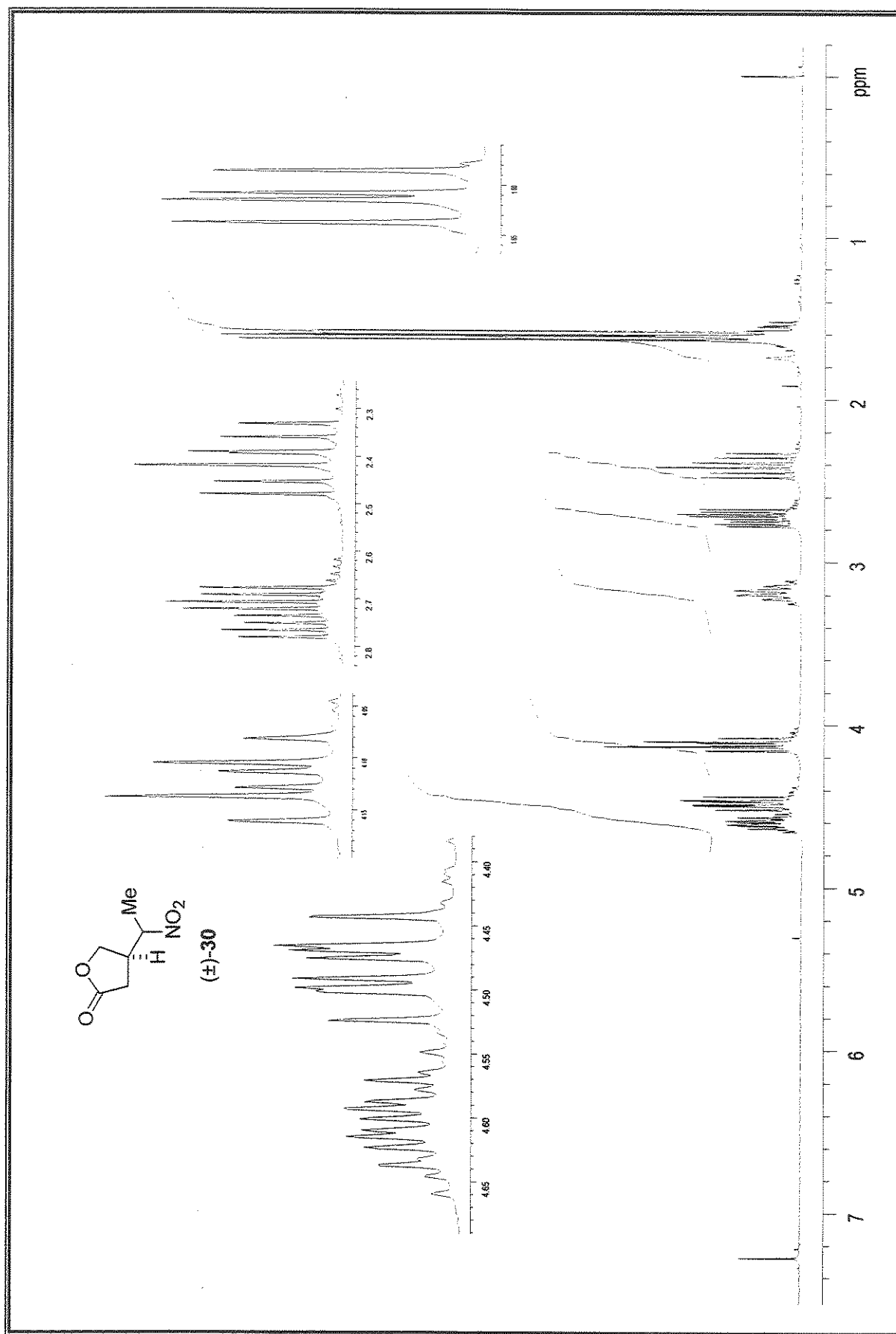
Espectro de **NOESY** (500 MHz, CDCl_3): 3,4-*trans*-4,5-*trans*-3-metil-4-nitrometil-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)-**29** (irradiação em 4,35 ppm)



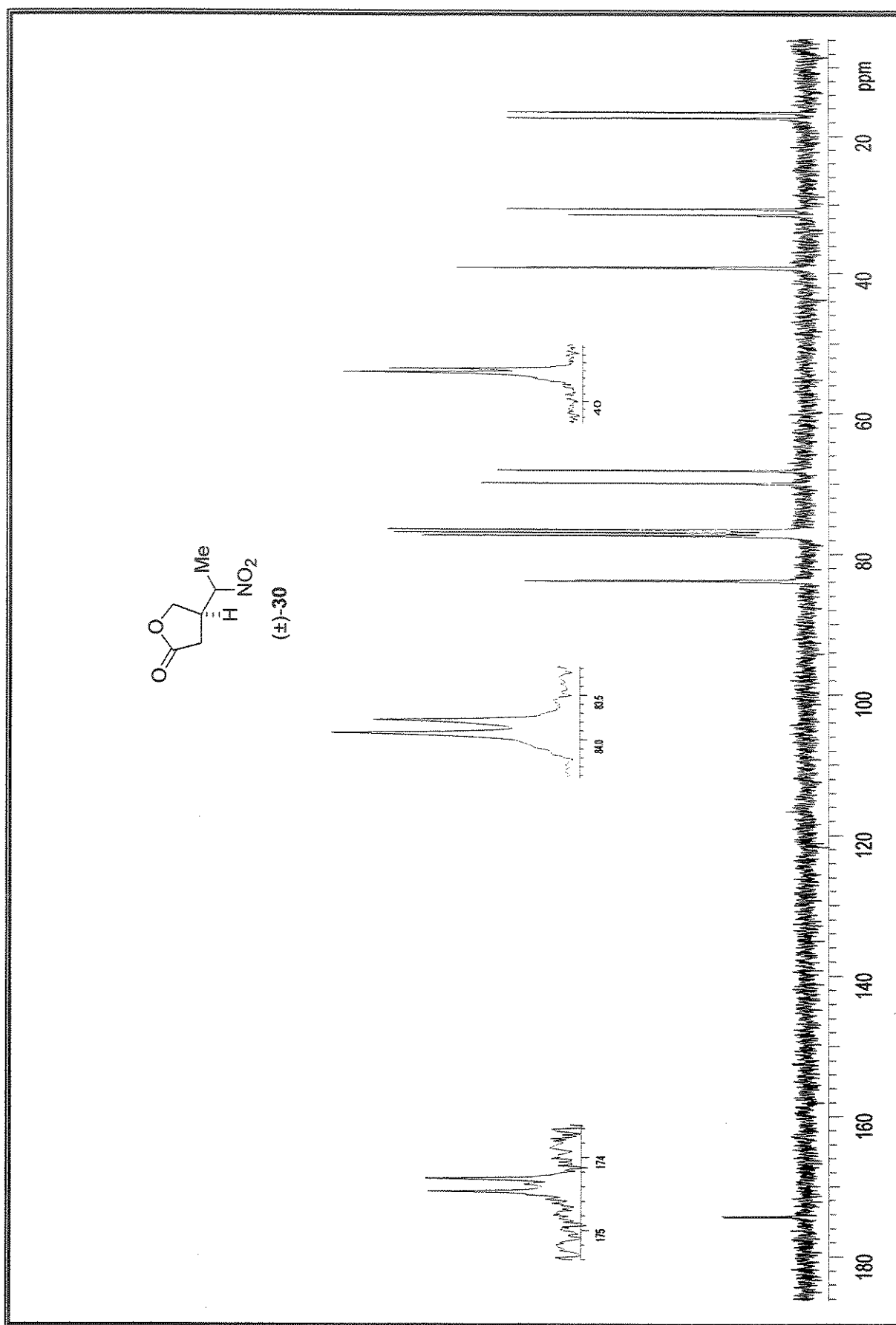
Espectro de NOESYID (500 MHz, CDCl_3): 3,4-*trans*-4,5-*trans*-3-metil-4-nitrometil-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, (±)-29 (irradiação em 4,59 ppm)

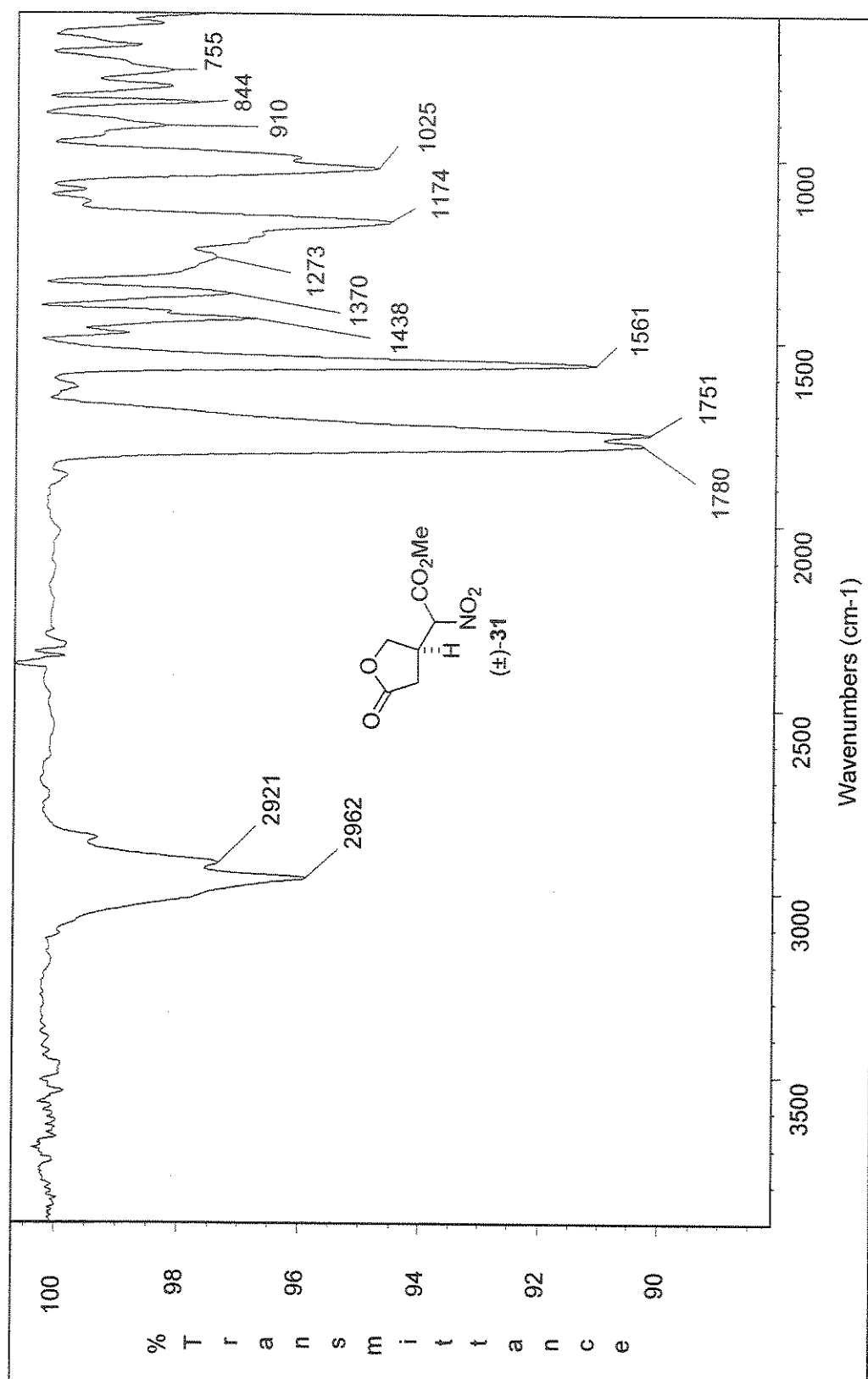


Espectro de IV (filme): 4-(1-nitroetil)-γ-butirolactona, (±)-30

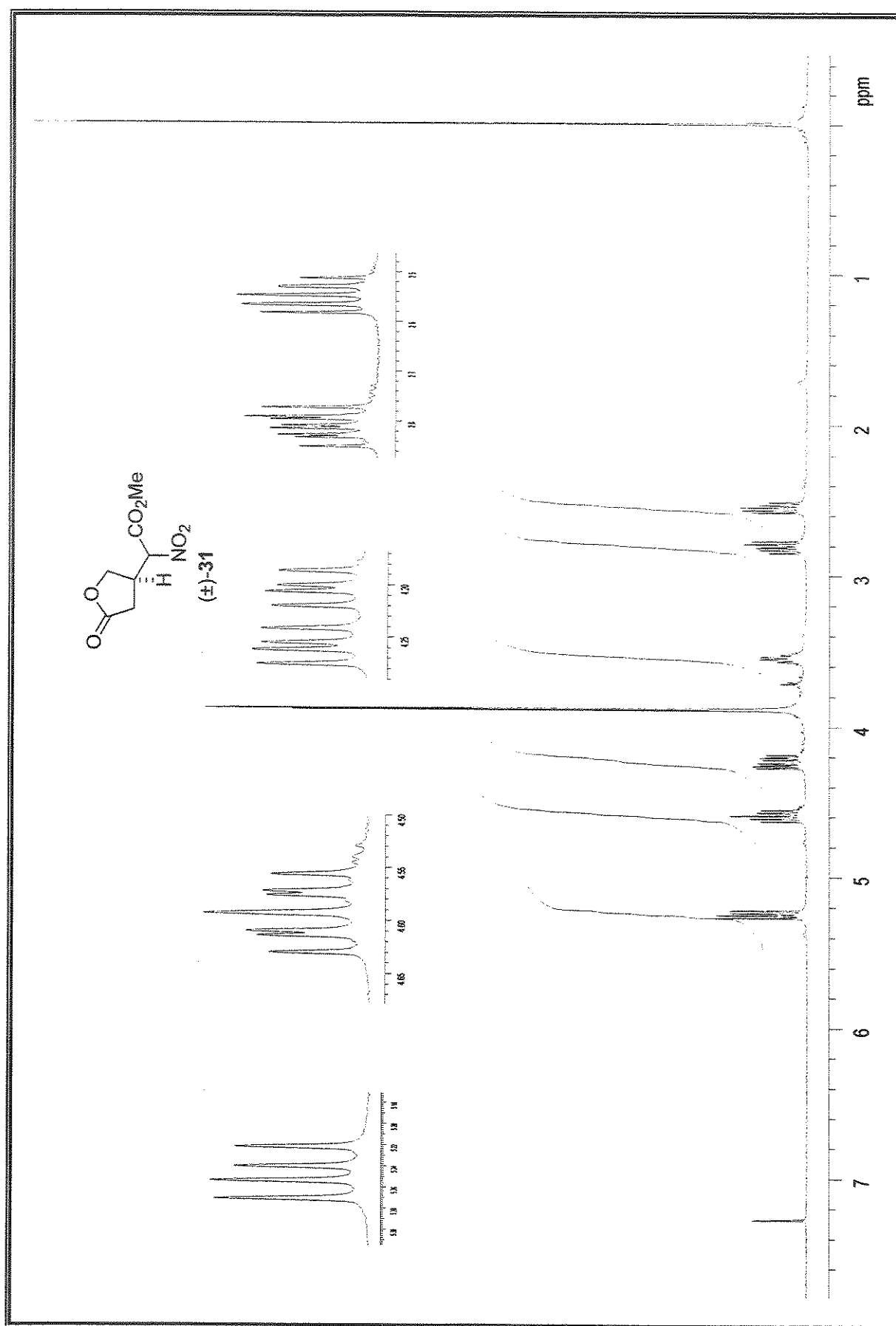


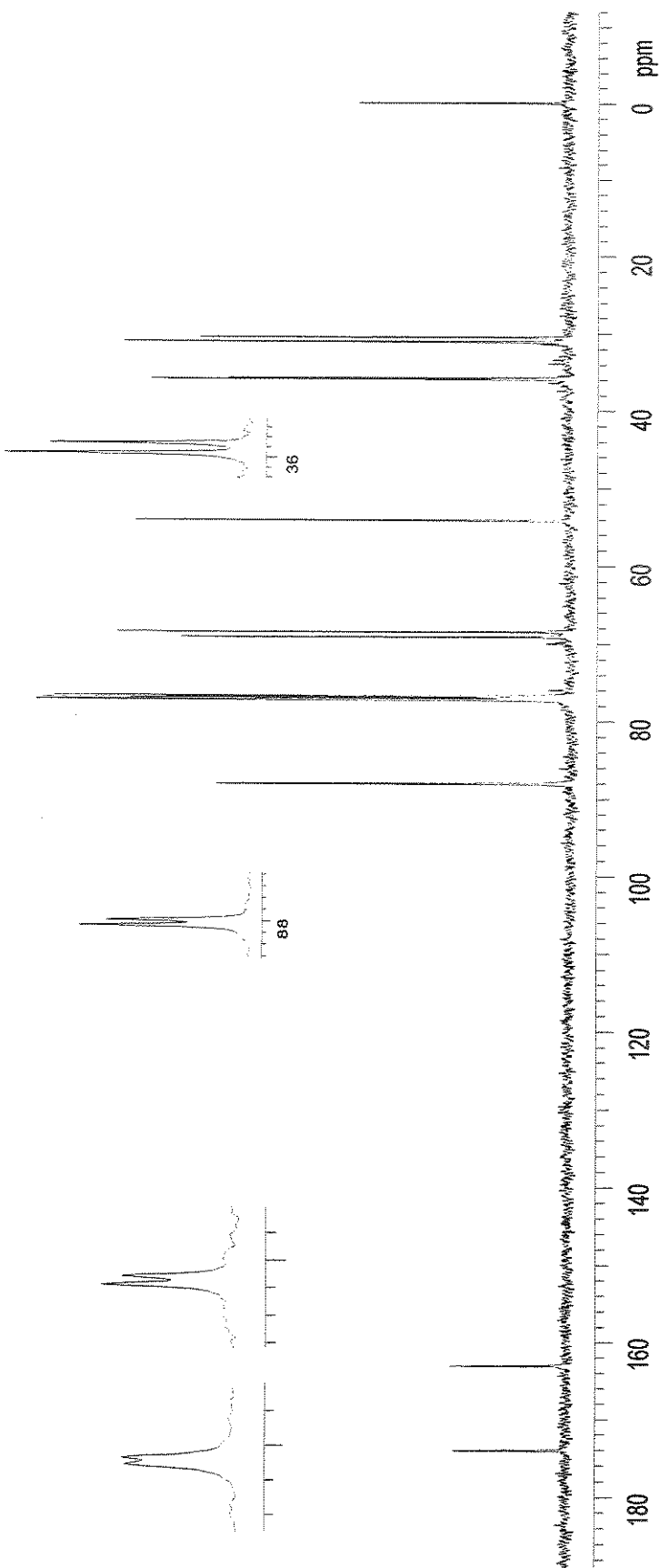
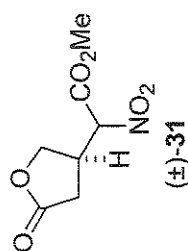
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 4-(1-nitroetil)- γ -butirolactona, (±)-30

Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 4-(1-nitroetil)- γ -butirolactona, (±)-30

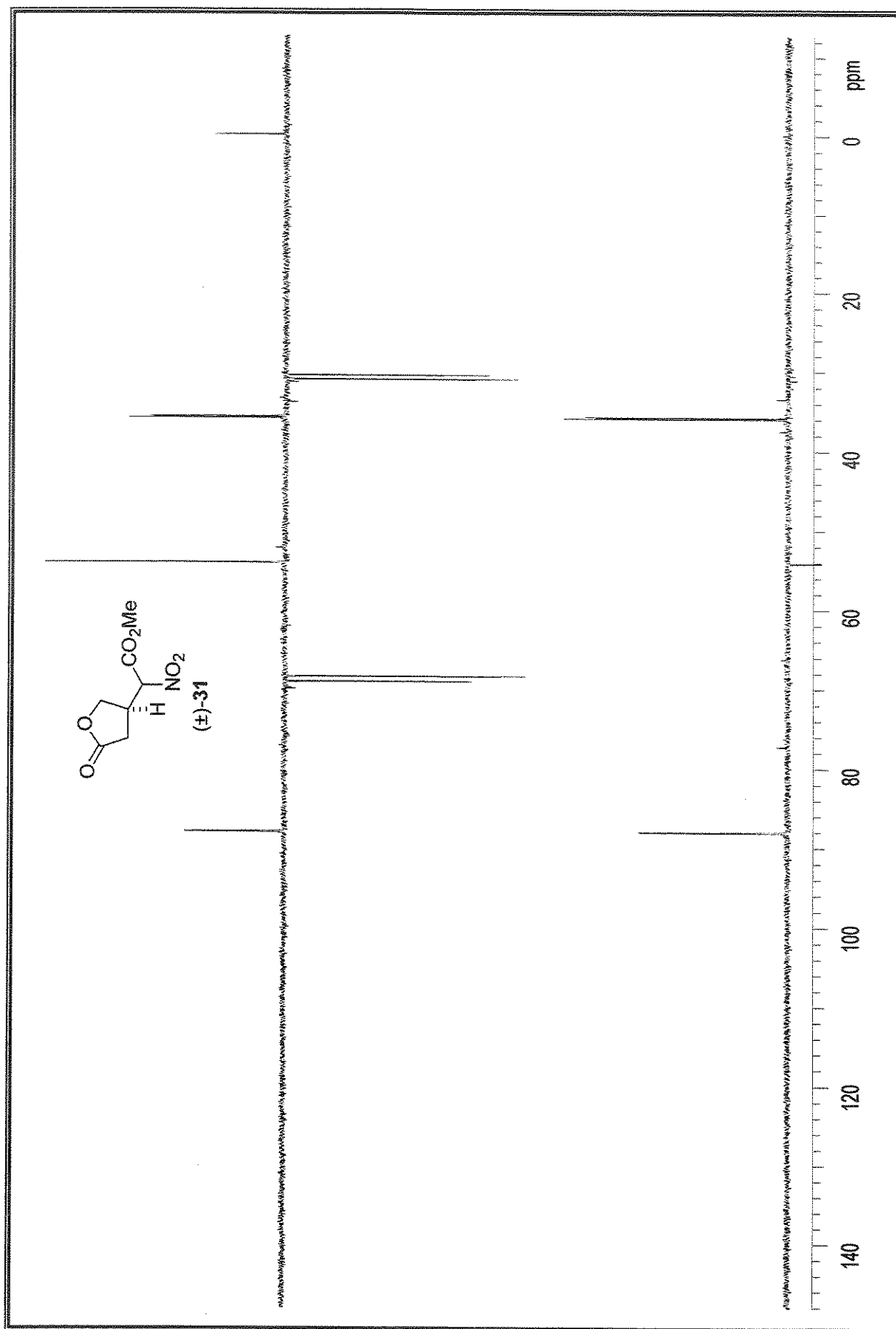


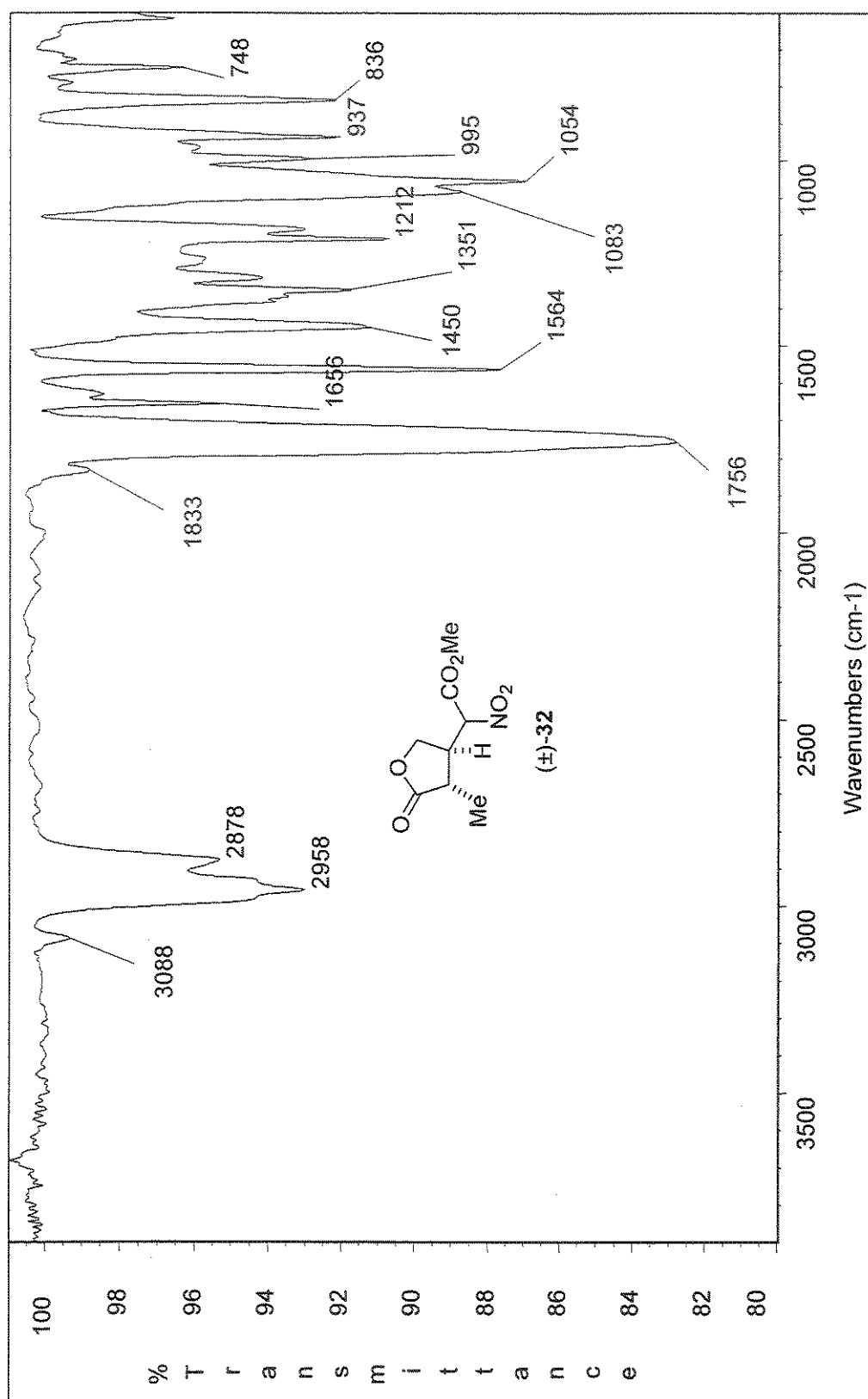
Espectro de **IV** (filme): 2-oxo-tetraidrofuril-4-nitroacetato de metila, (±)-**31**

Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 2-oxo-tetrahydrofuranil-4-nitroacetato de metila, (±)-31

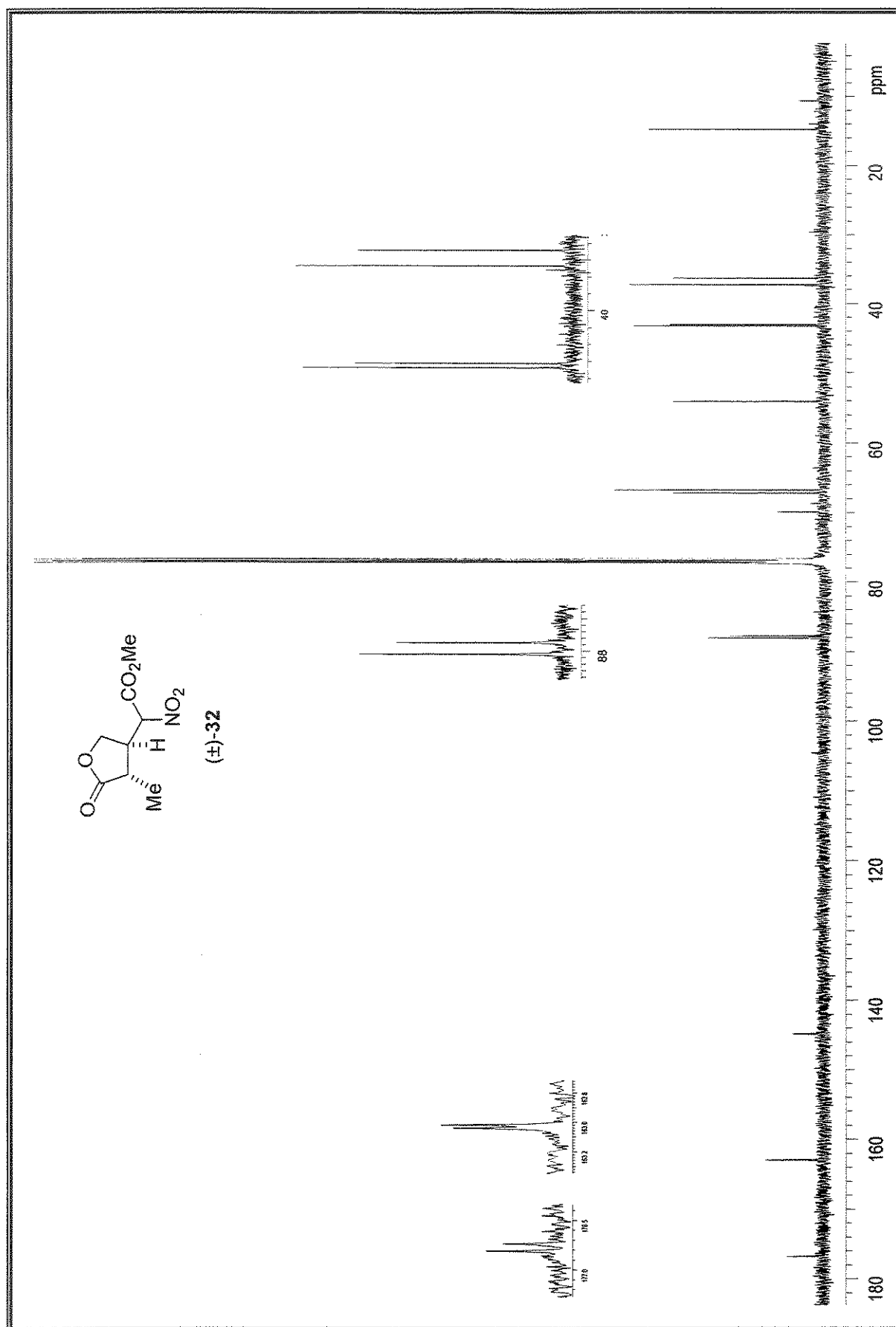


Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): 2-oxo-tetrahydrofuranil-4-nitroacetato de metila, (±)-31

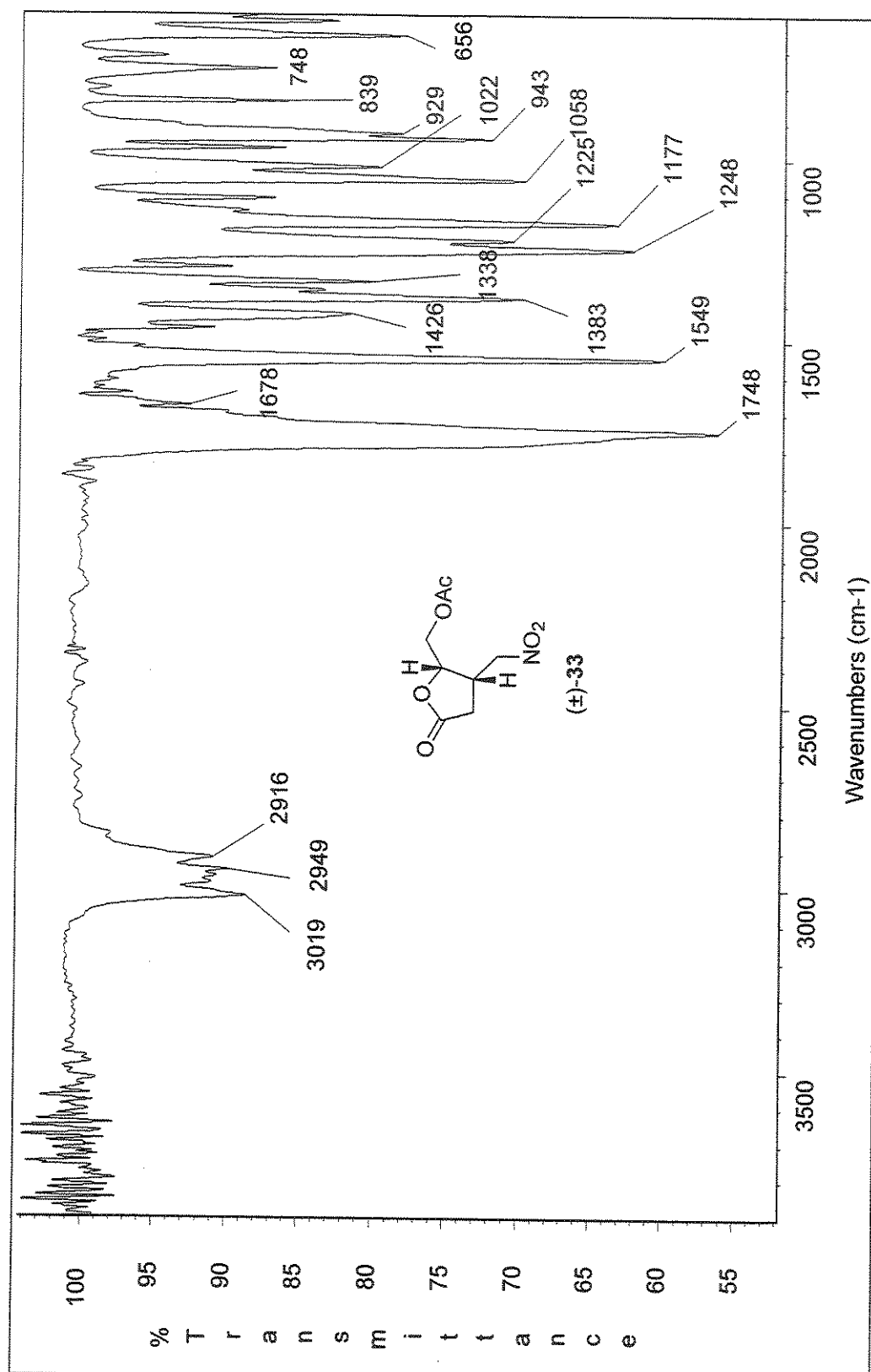
Espectro de ^{13}C -RMN/Dept 135° e 90° (125 MHz, CDCl_3): 2-oxo-tetrahydrofuranil-4-nitroacetato de metila, (±)-31

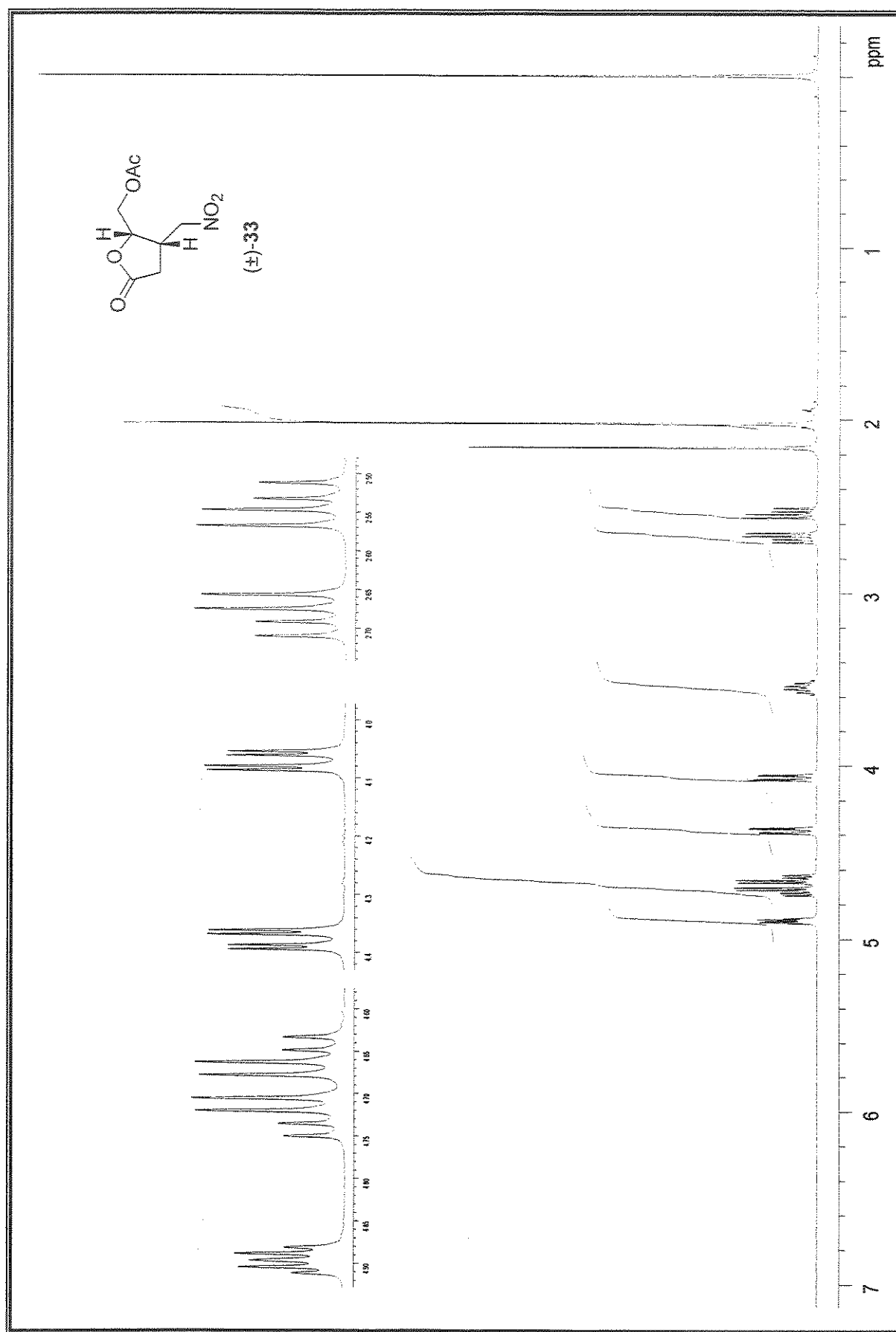


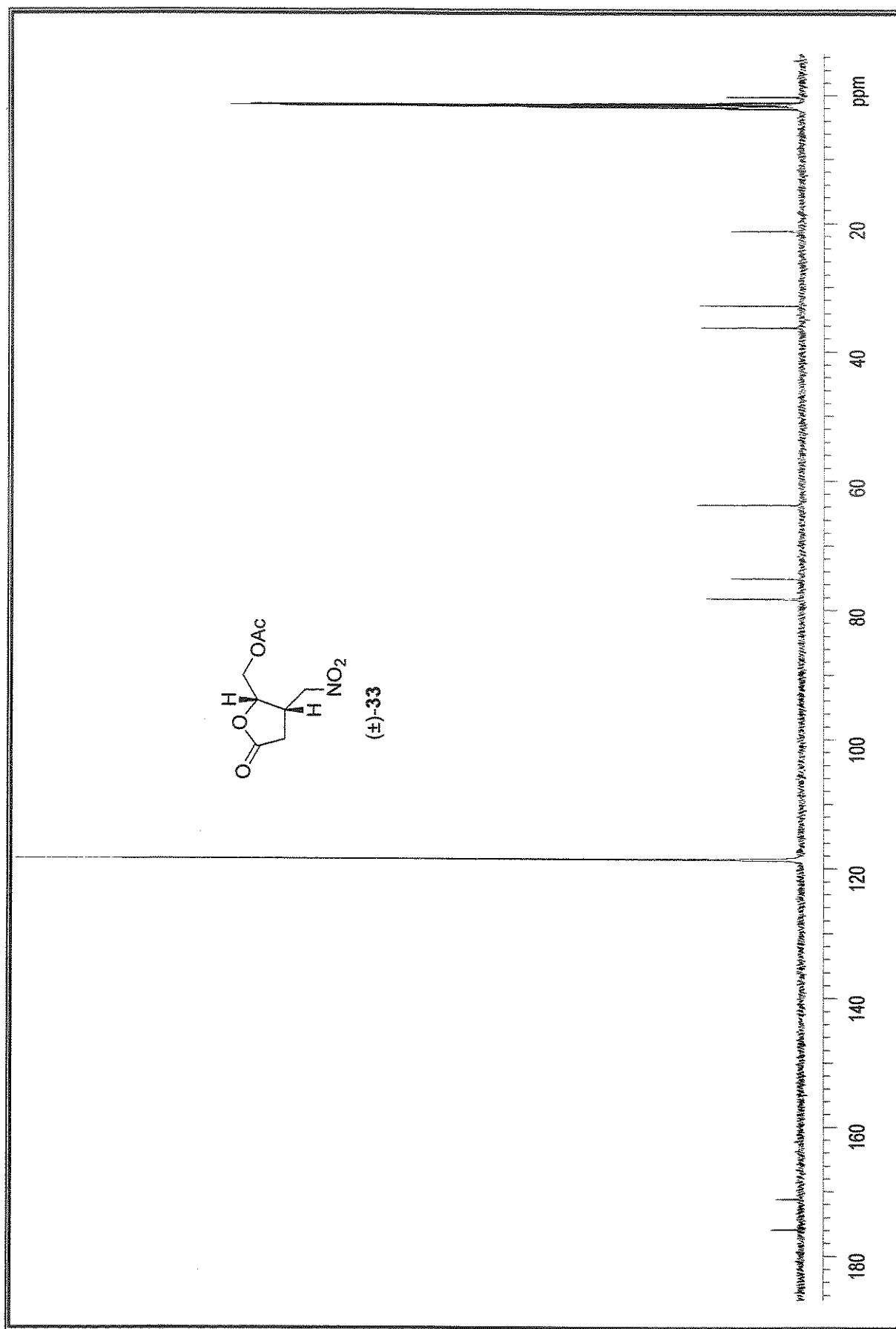
Espectro de IV (filme): 3-metil-2-oxo-tetraidrofuránil-4-nitroacetato de metila, (±)-32

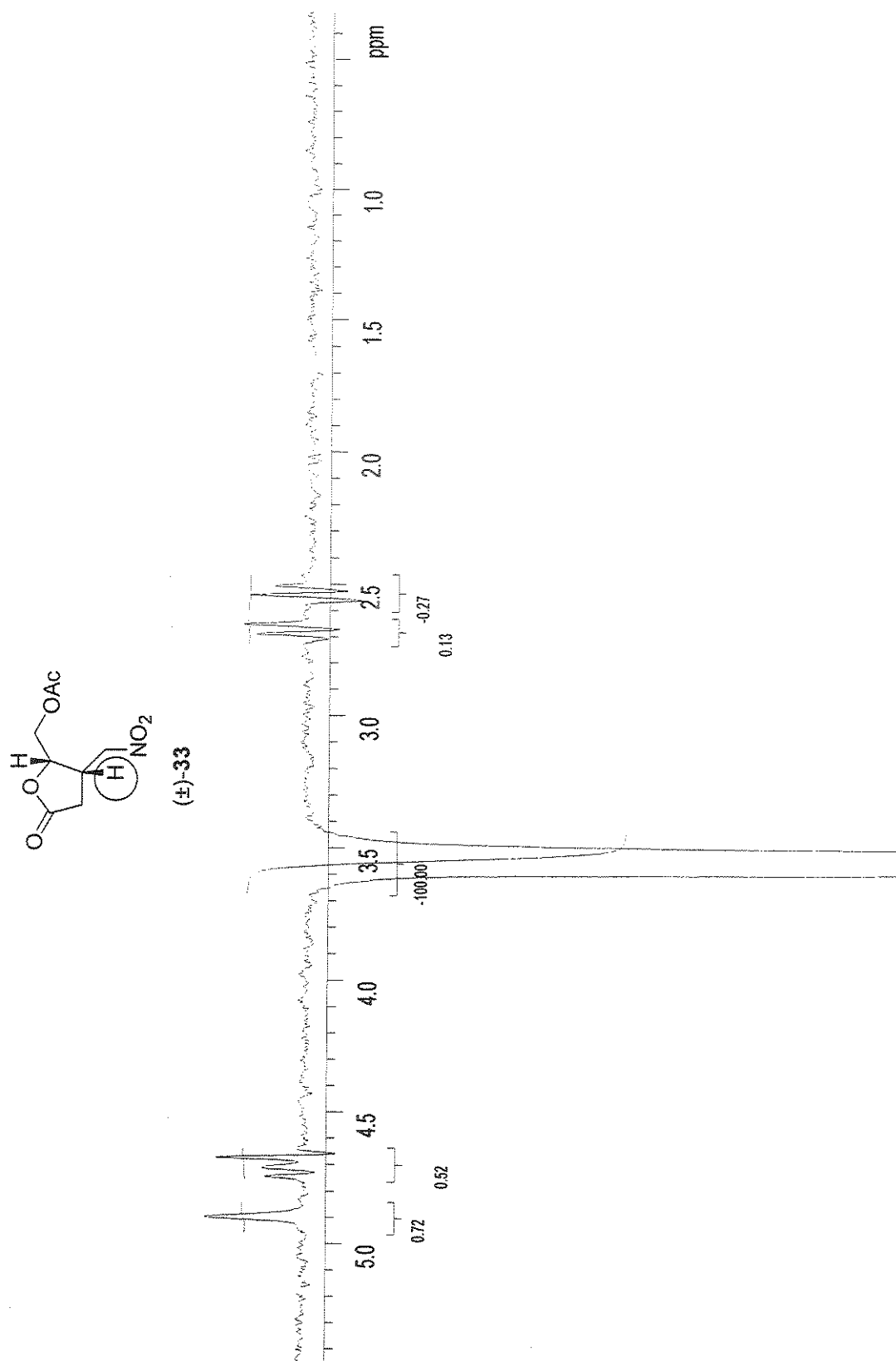


Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): 3-metil-2-oxo-tetrahydrofuranil-4-nitroacetato de metila, (±)-32

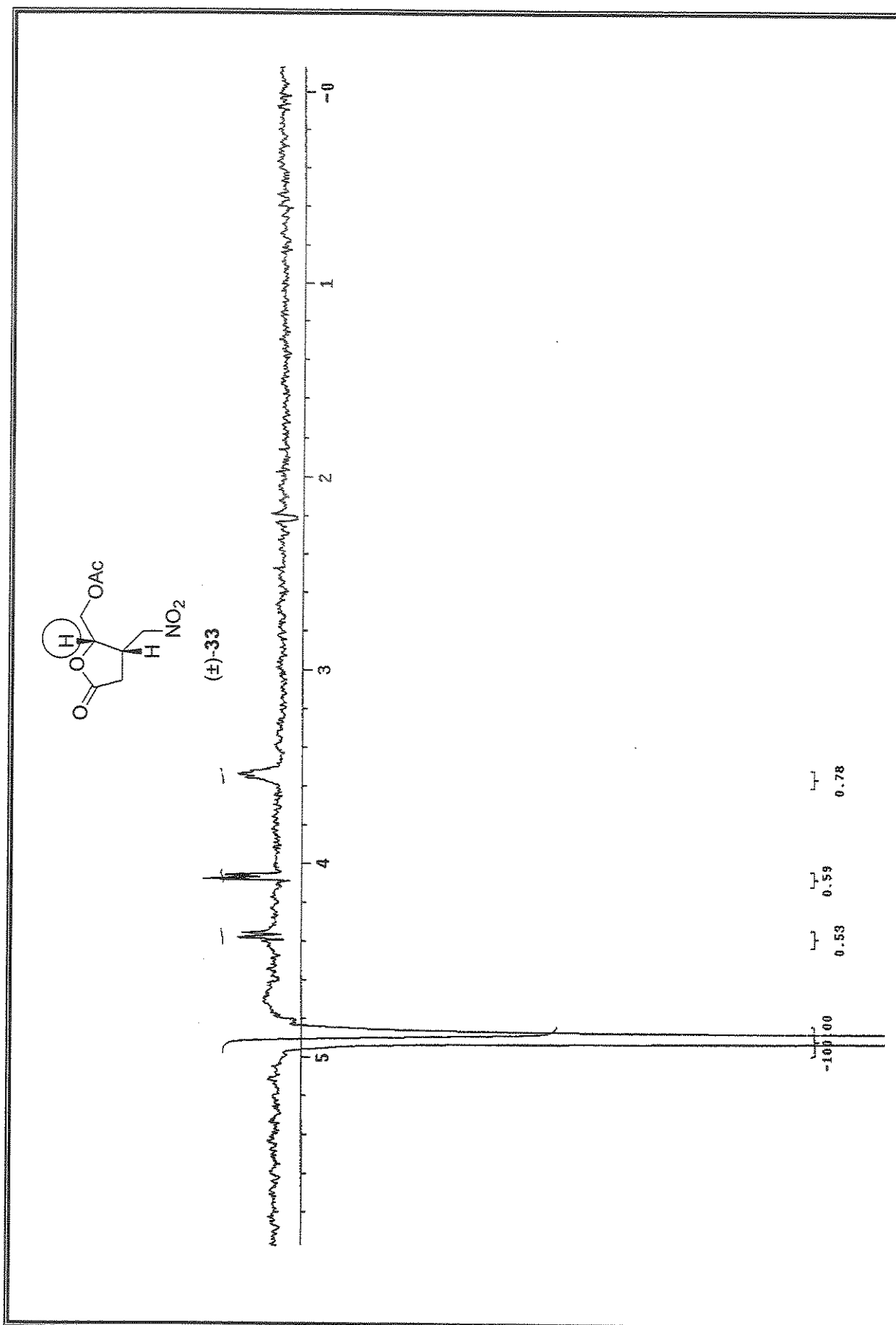
Espectro de IV (filme): (4*S*,5*S*)-4-nitrometil-5-metilacetóxi-2-(*SH*)-furanona, (+)-33

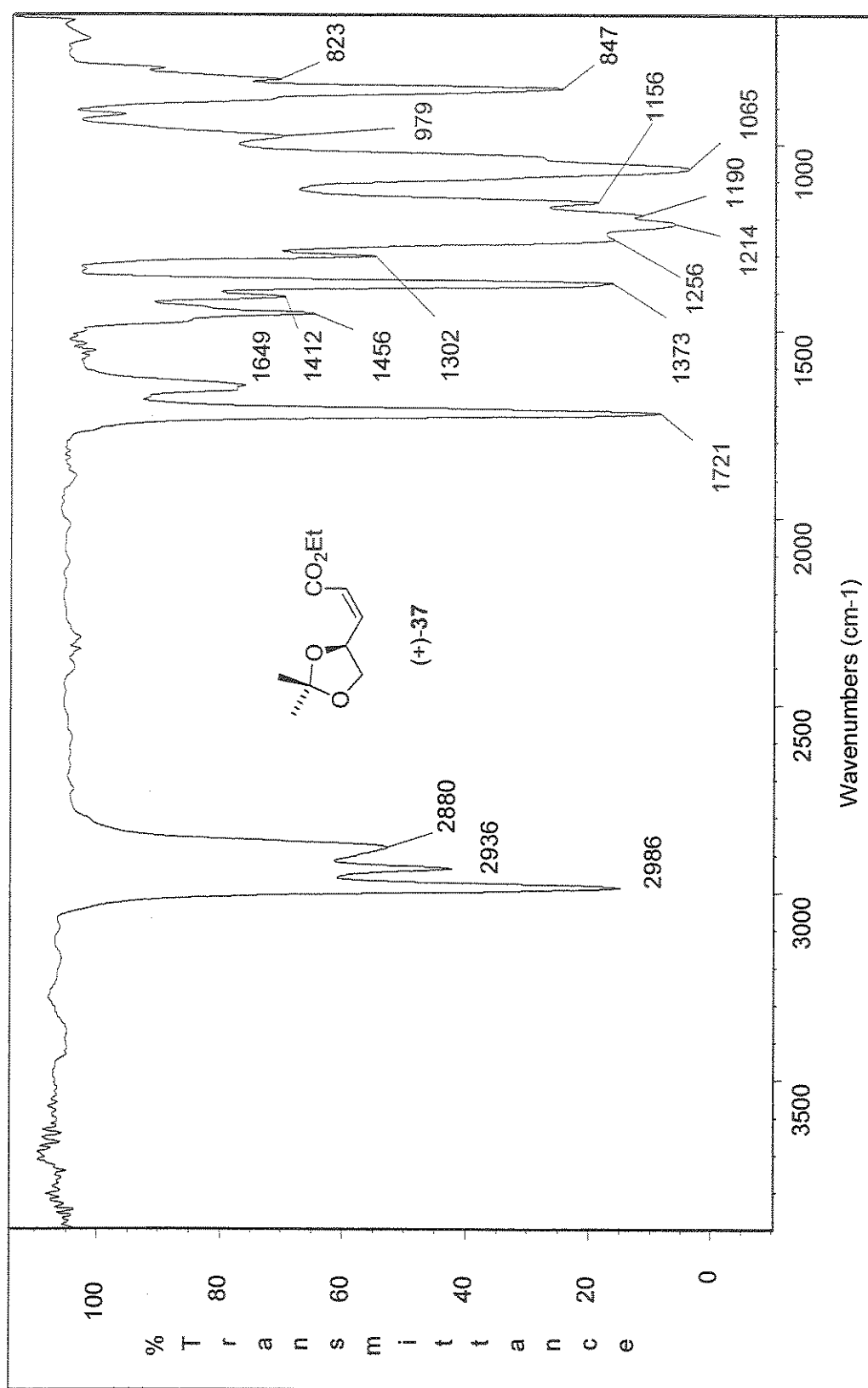
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CD_3CN): (4*S*,5*S*)-4-nitrometil-5-metilacetóxi-2(5*H*)-furanona, (+)-**33**

Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CD_3CN): (4*S*,5*S*)-4-nitrometil-5-metilacetóxi-2(5*H*)-furanona, (+)-33

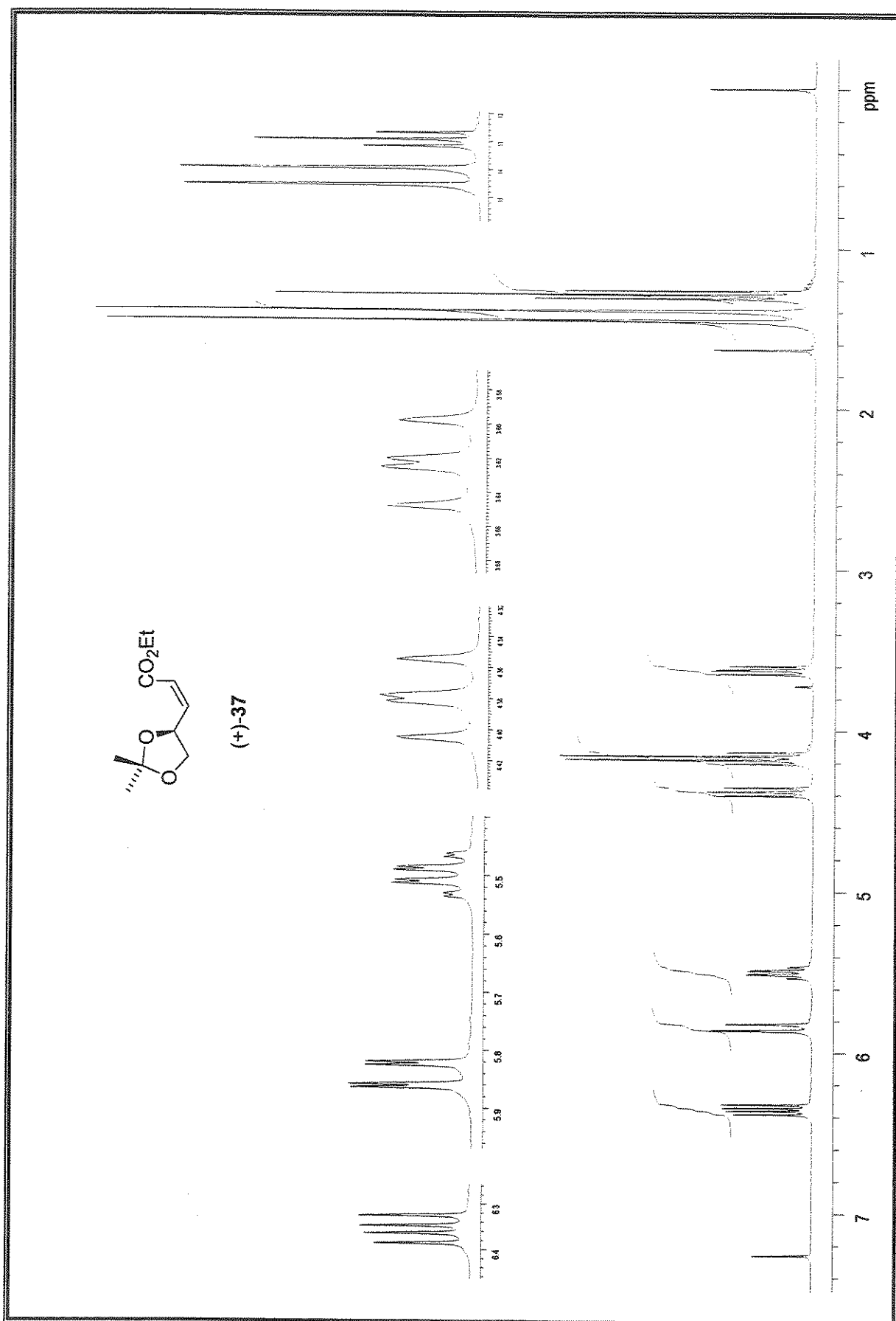


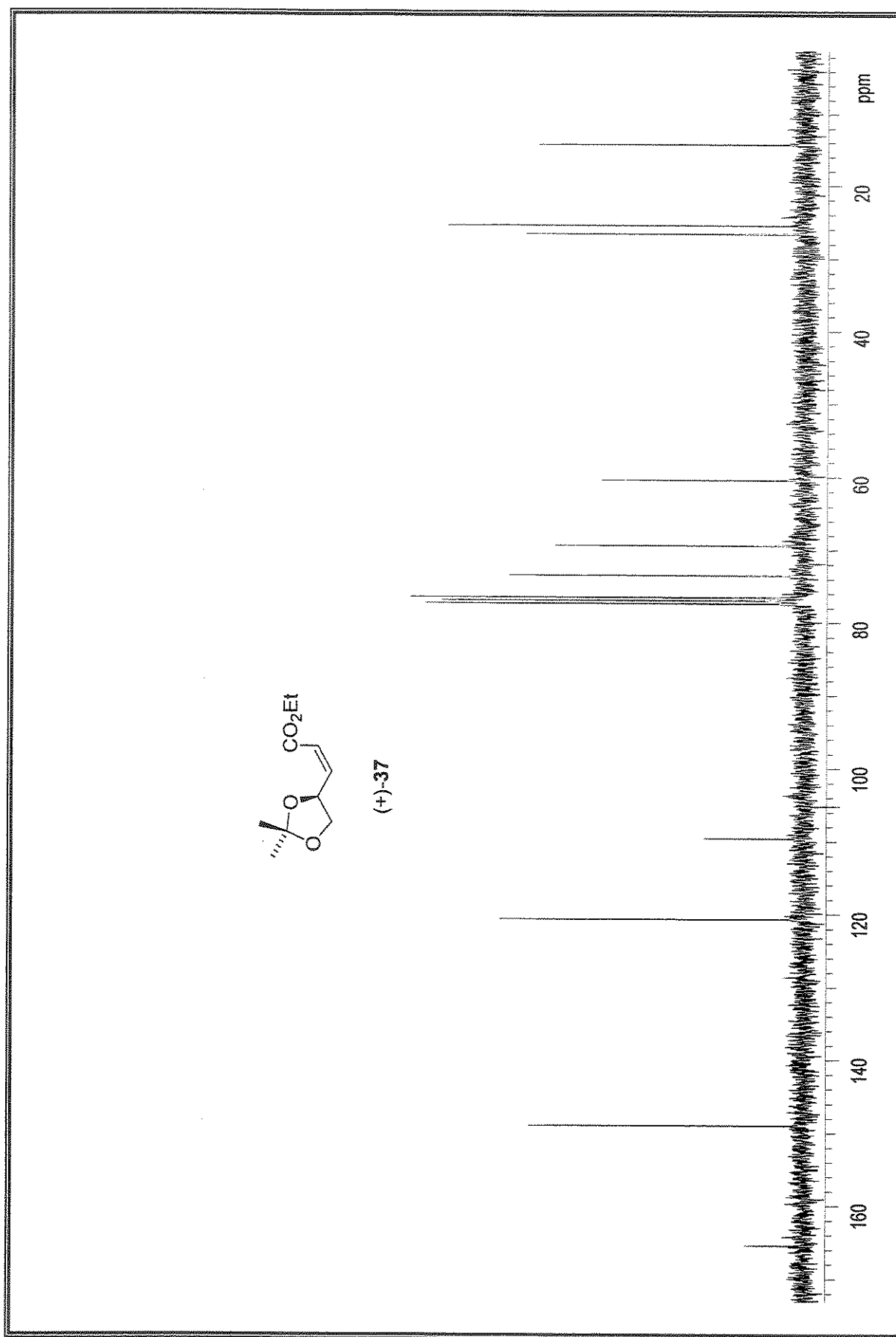
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CD₃CN): (4*S*,5*S*)-4-nitrometil-5-metilacetóxi-2(5*H*)-furanona, **(+)-33** (irradiação em 3,51-3,59 ppm)

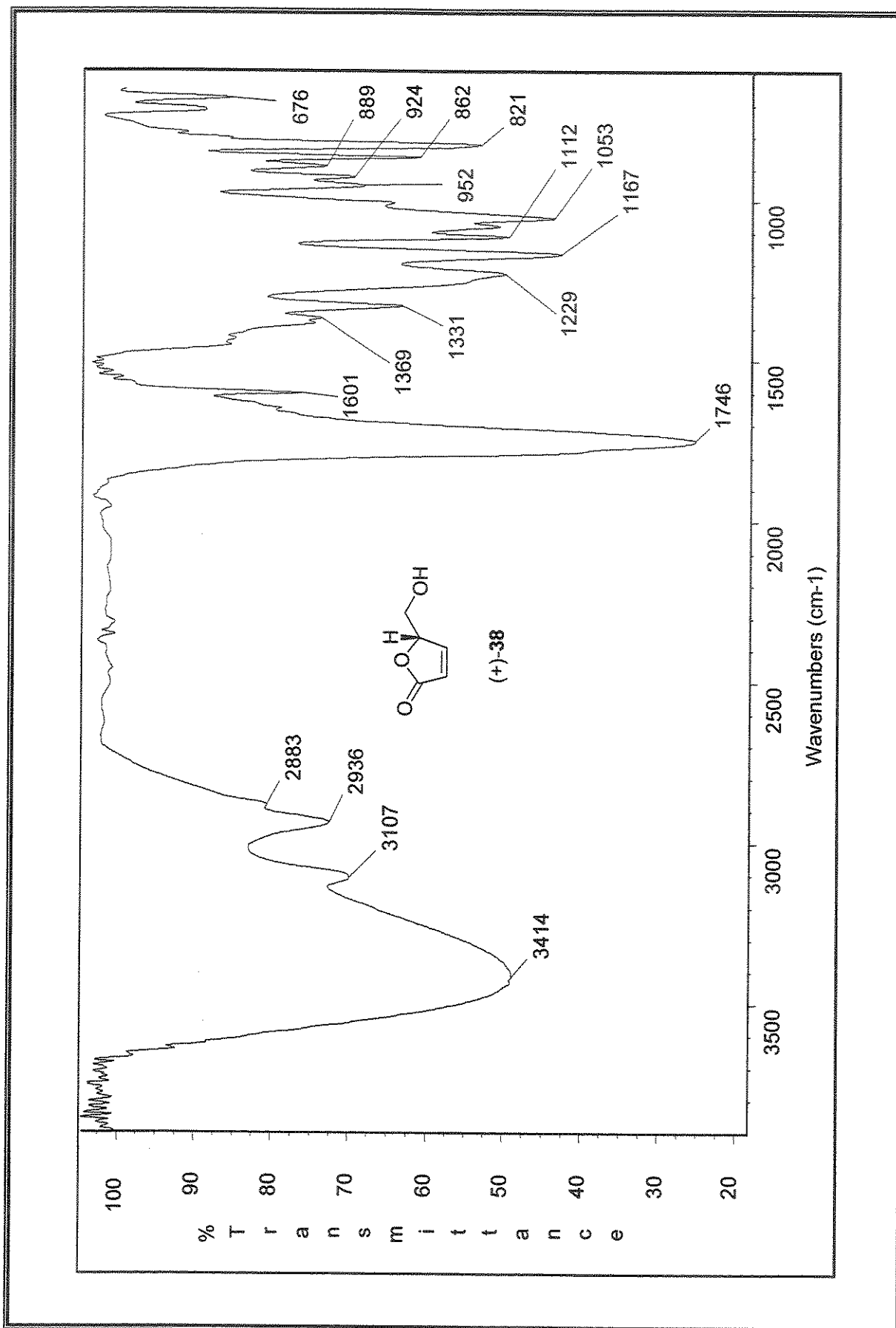


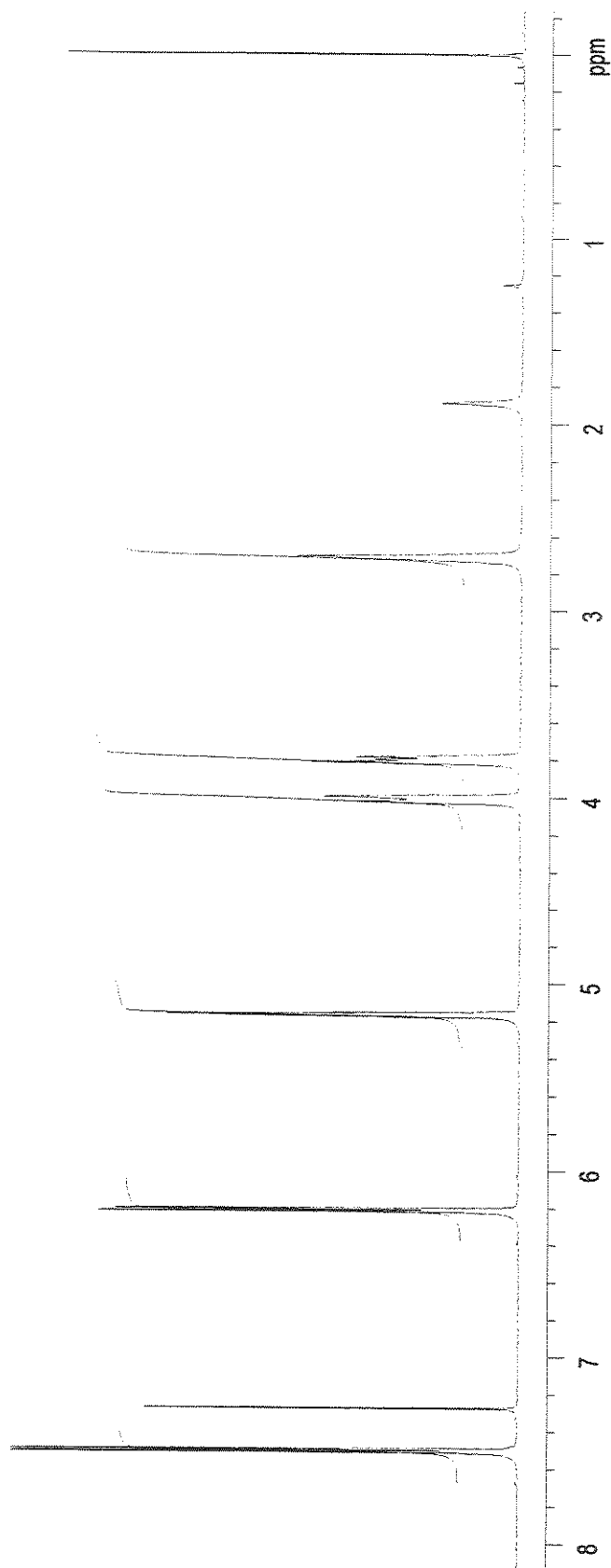
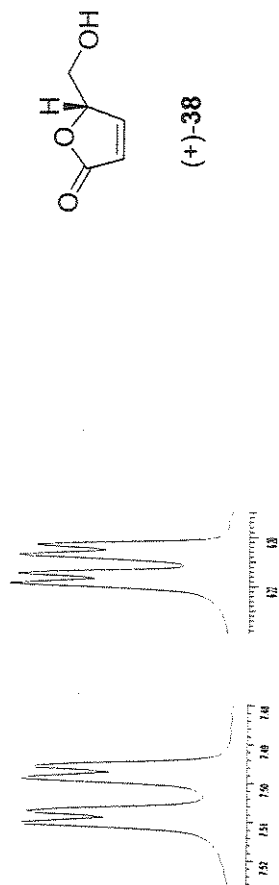


Espectro de **IV** (filme): (*S*)-(Z)-4,5-*O*-isopropilideno-2-pentenoato de etila, (+)-37

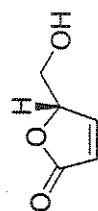
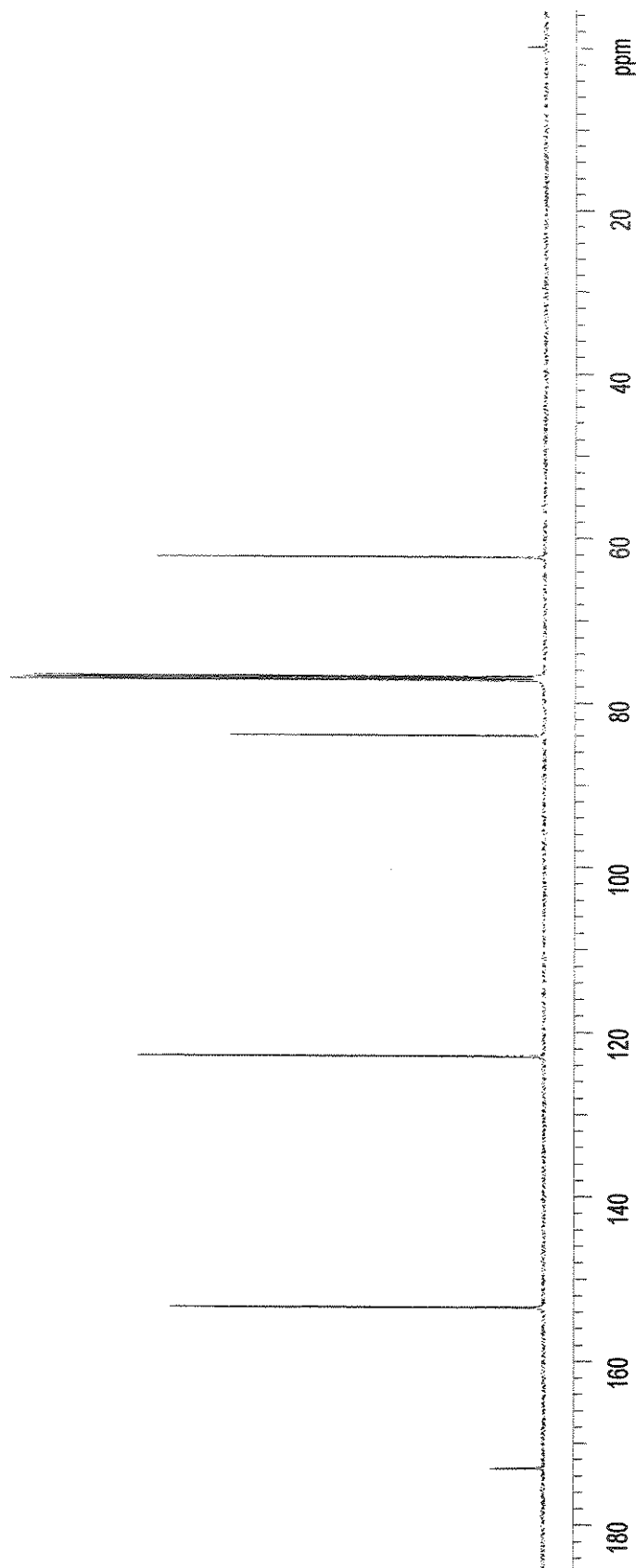
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): (S)-(Z)-4,5-O-isopropilideno-2-pentenoato de etila, (+)-37

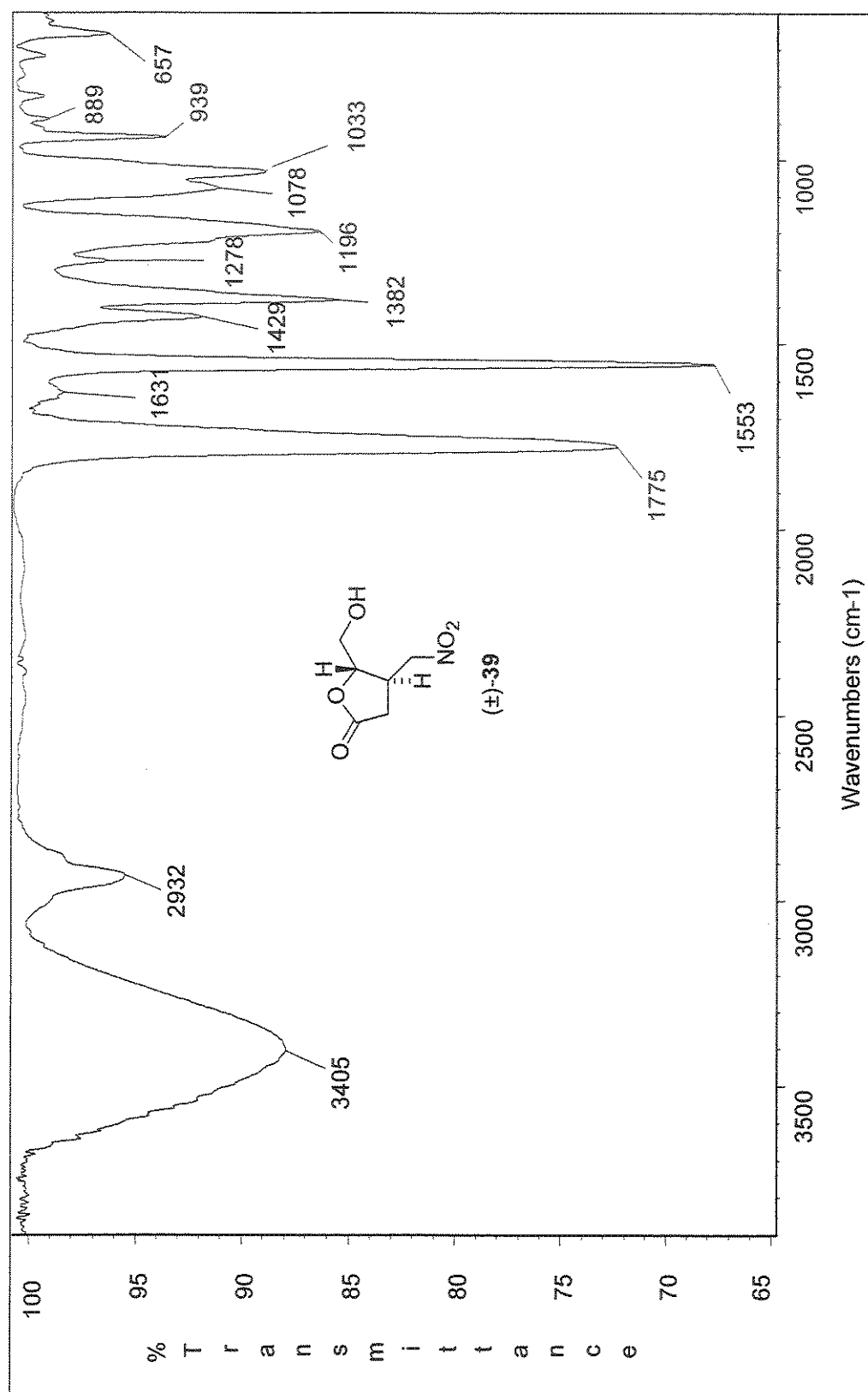
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): (S)-(Z)-4,5-O-isopropilideno-2-pentenoato de etila, (+)-37

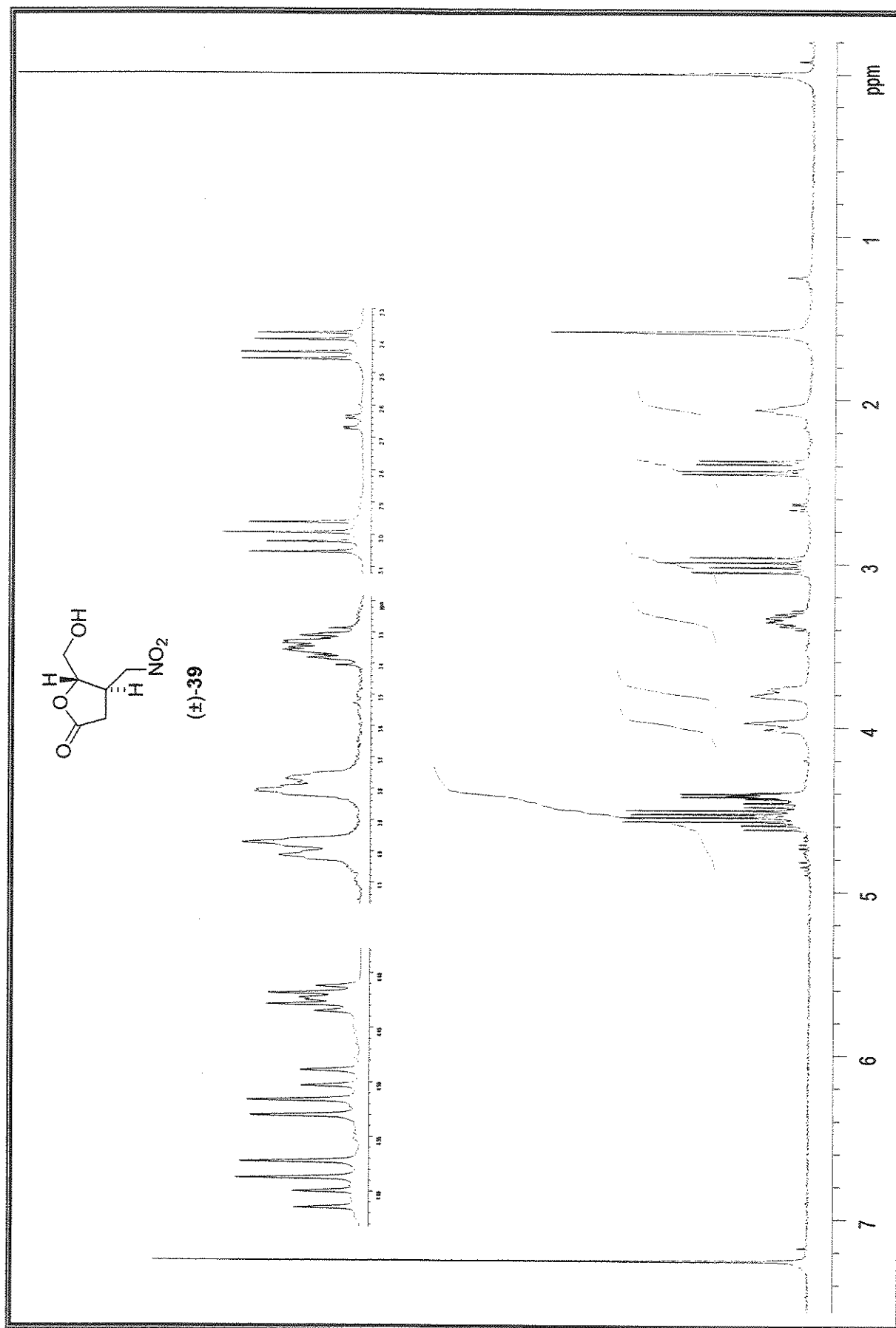
Espectro de IV (filme): (*S*)-5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona, (-)-38



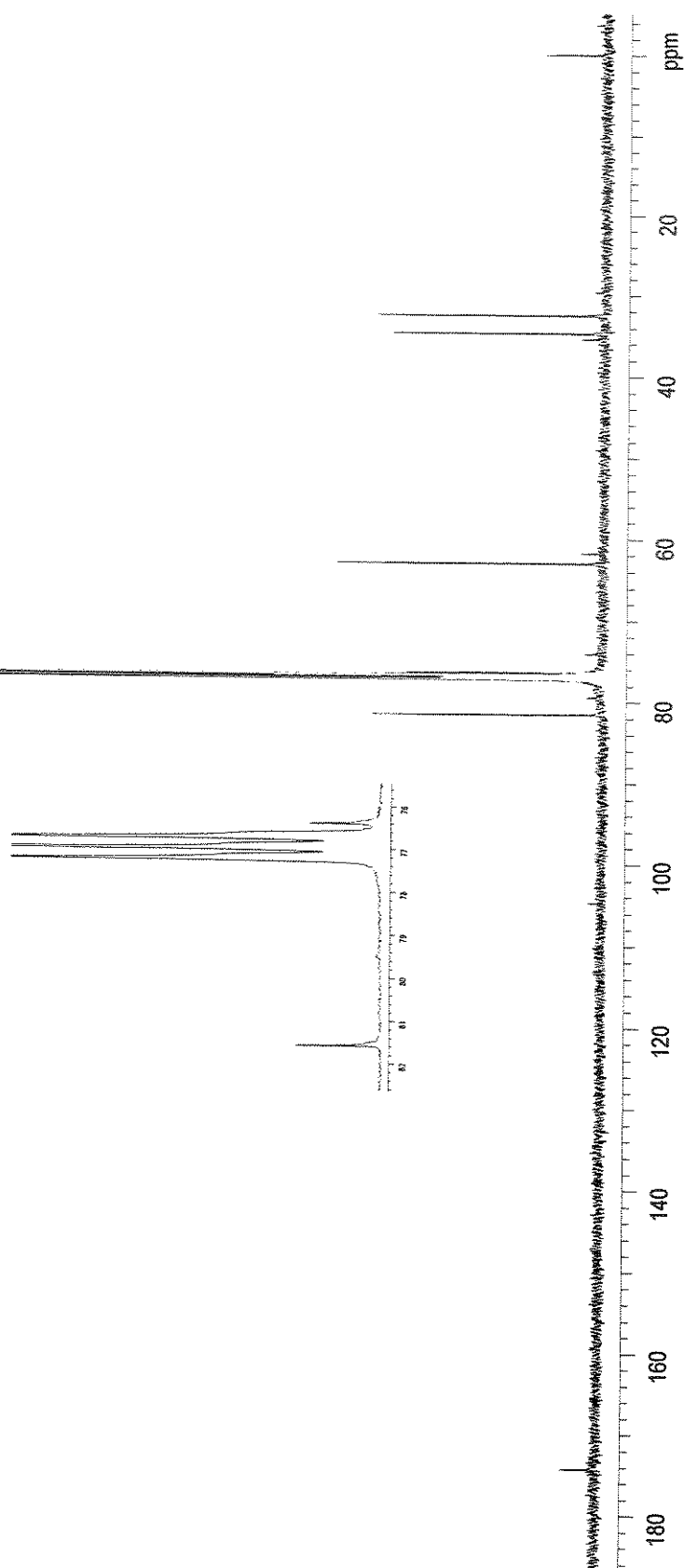
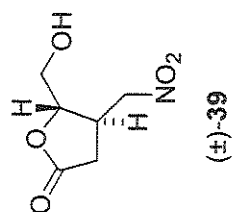
Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): (S)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona, (-)-38

**(+)-38**Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): (S)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona, (-)-38

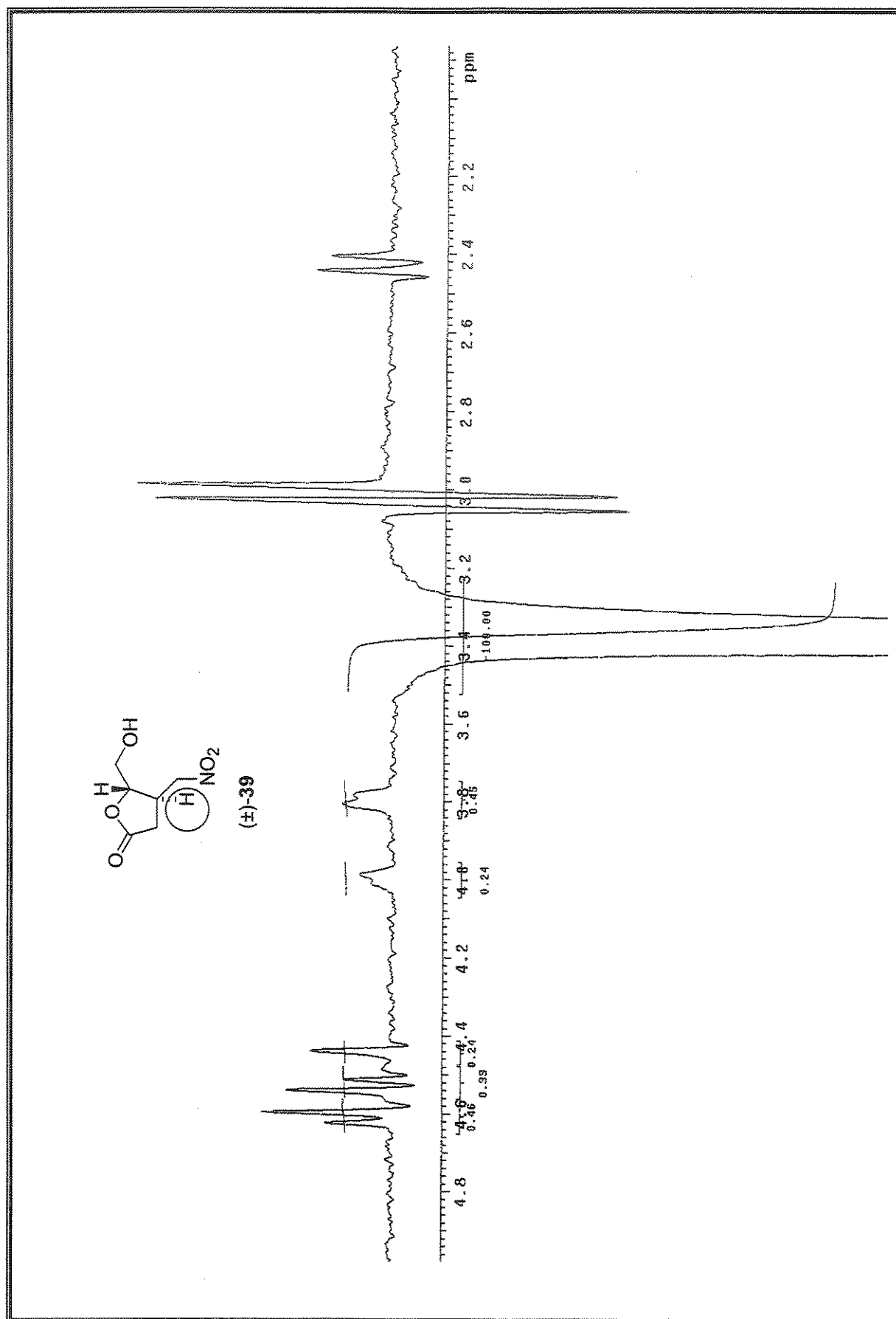
Espectro de **IV** (filme): (4*R*,5*S*)-4-nitrometil-5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona, (+)-**39**



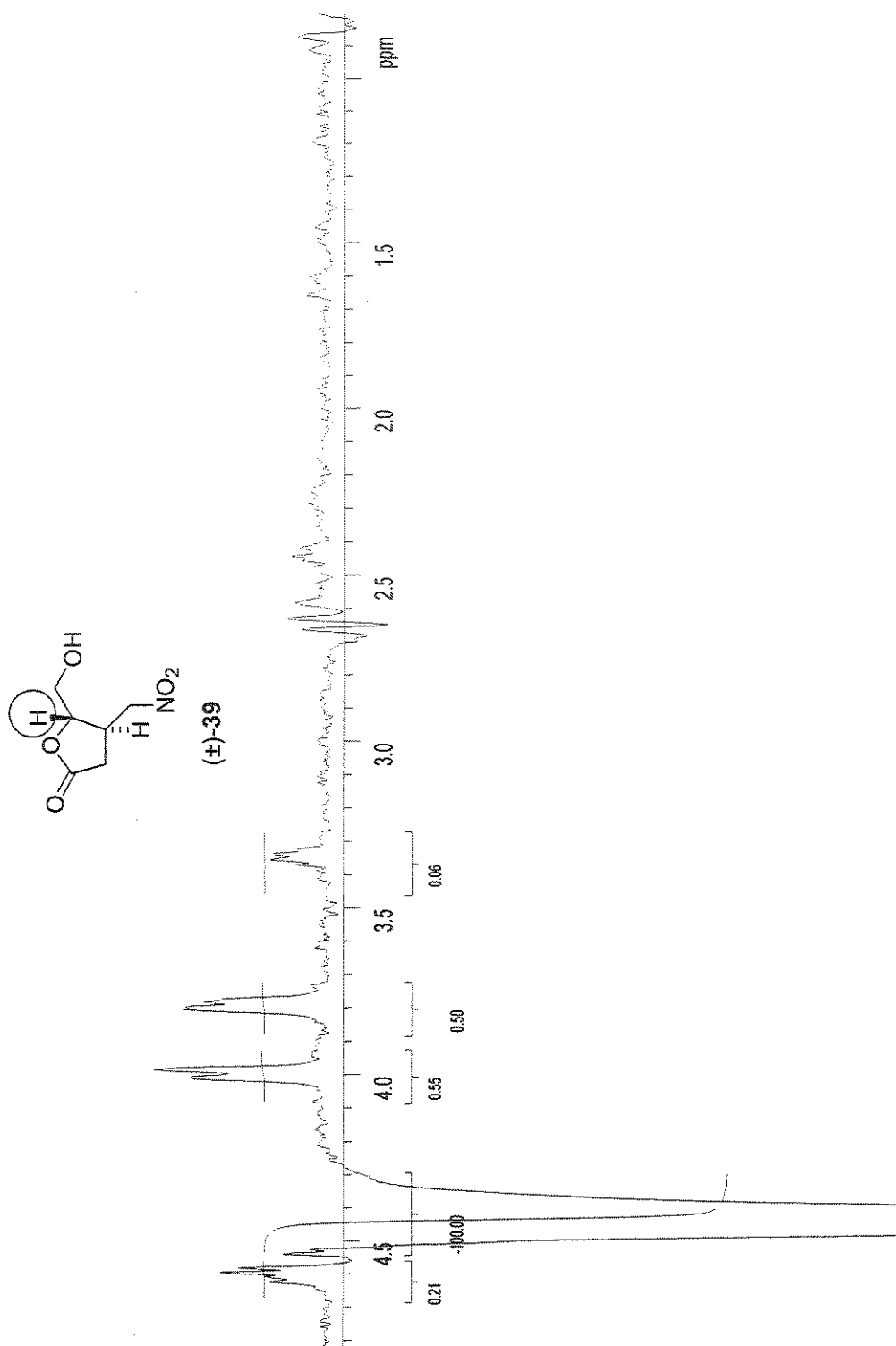
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): (4*R*,5*S*)-4-nitrometil-5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona, (+)-39



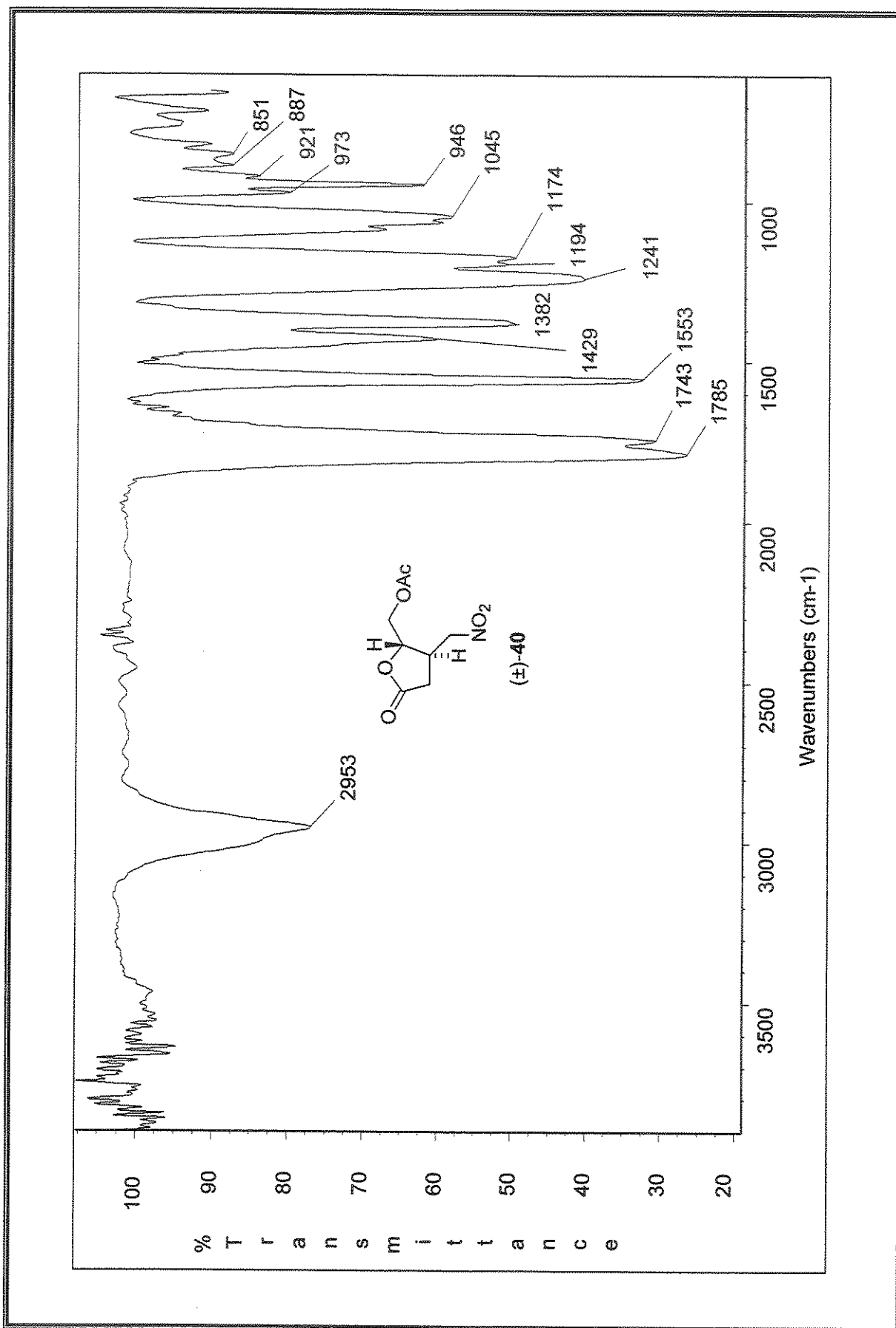
Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): (4*R*,5*S*)-4-nitrometil-5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona, (+)-39



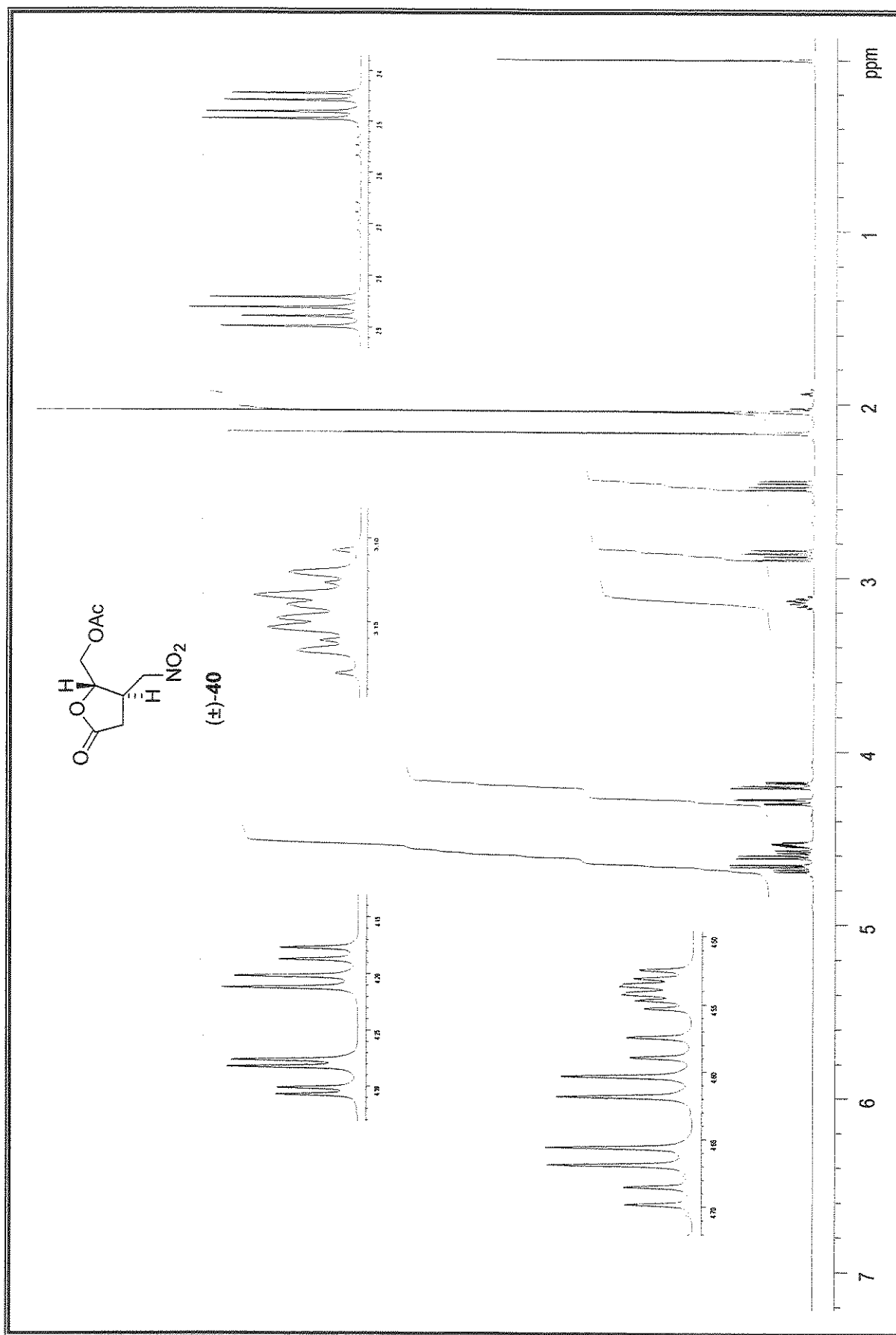
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl₃): (4*R*,5*S*)-4-nitrometil-5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona, (+)-39 (irradiação em 3,31-3,39 ppm)



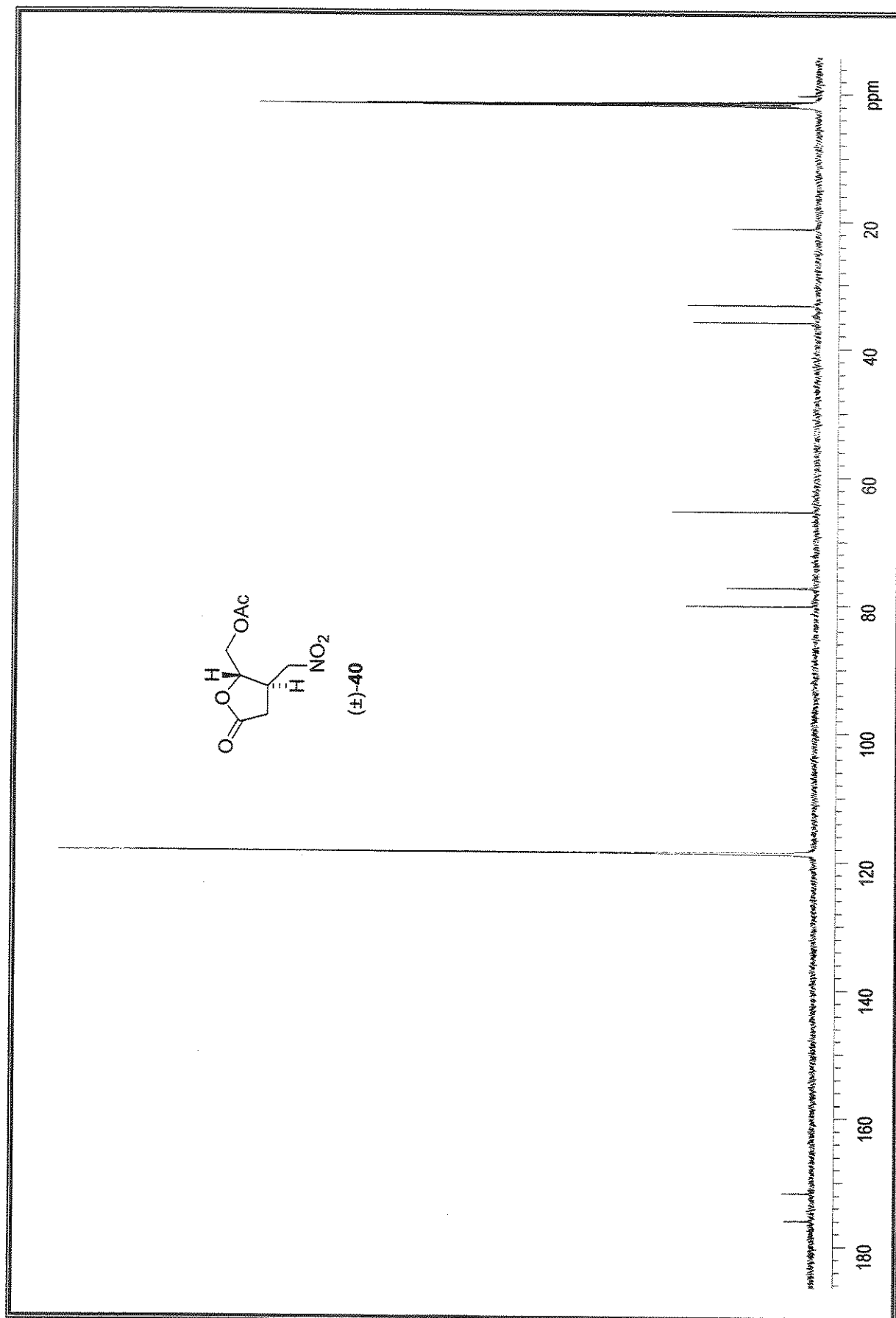
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): (4*R*,5*S*)-4-nitrometil-5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona, (+)-39 (irradiação em 4,42 ppm)

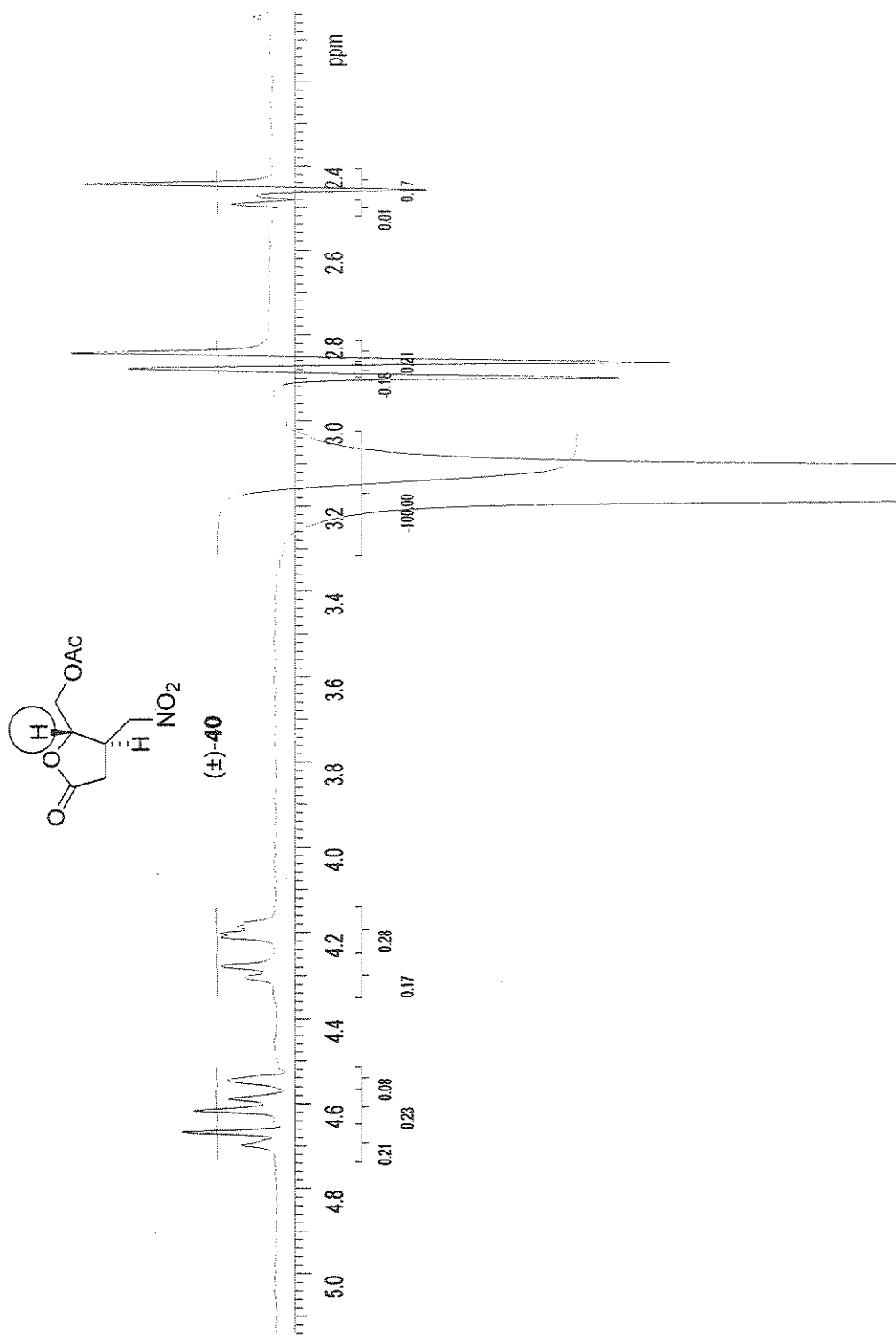


Espectro de IV (filme): (4R,5S)-4-nitrometil-5-metilacetóxi-2(5H)-furanona, (+)-40

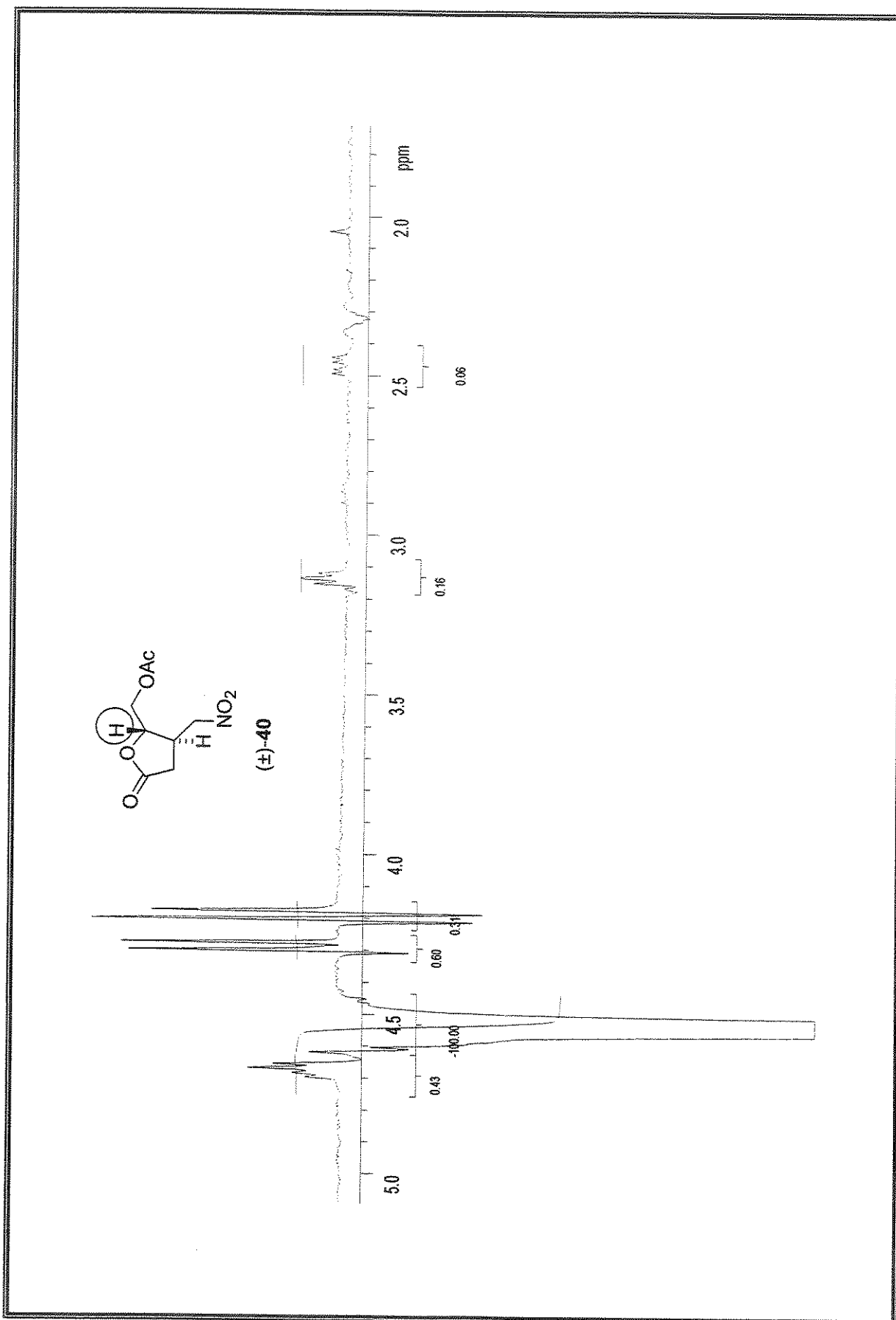


Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CD_3CN): (4*R*,5*S*)-4-nitrometil-5-metilacetóxi-2(5*H*)-furanona, (+)-**40**

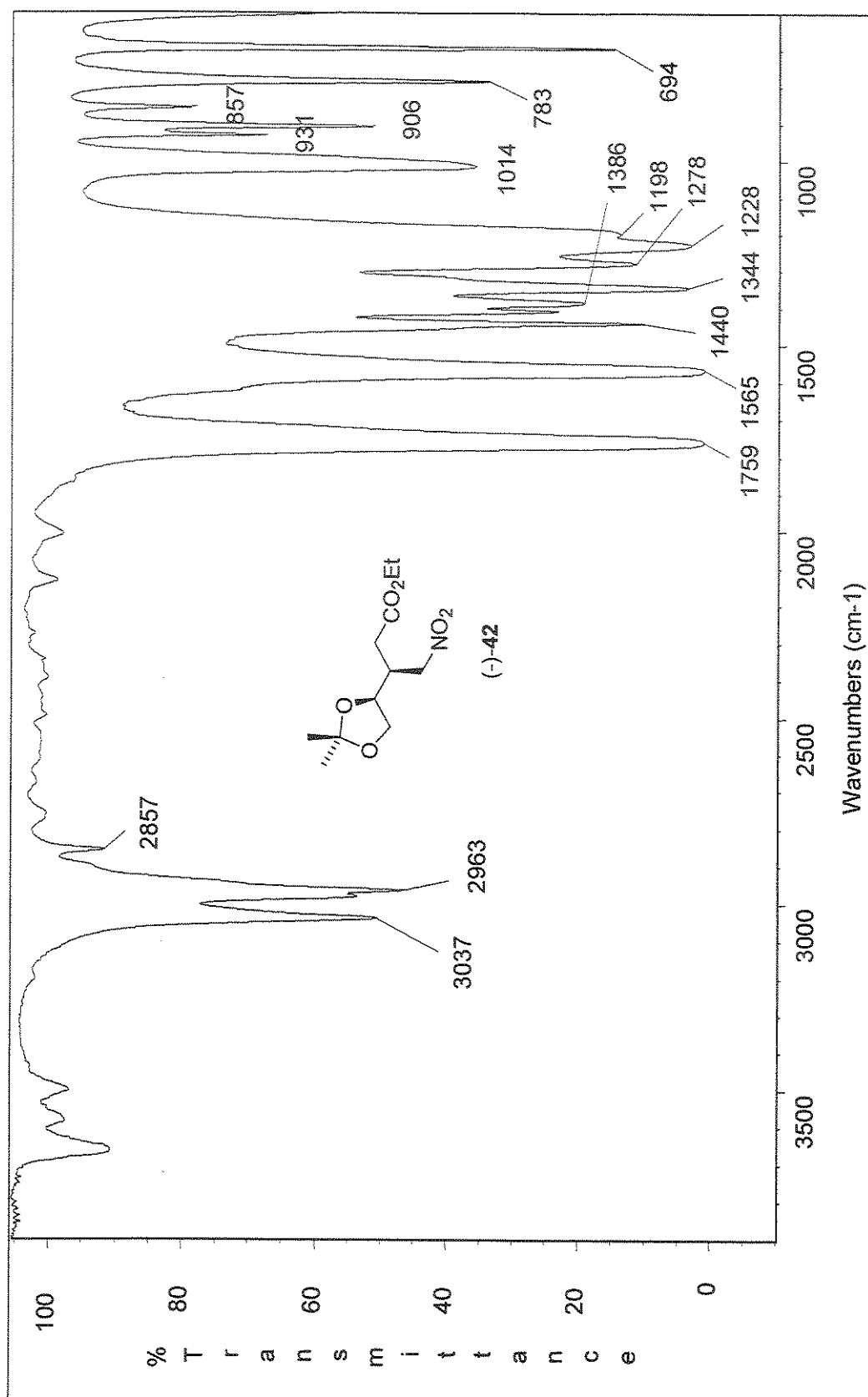
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CD_3CN): (4*R*,5*S*)-4-nitrometil-5-metilacetóxi-2(5*H*)-furanona, (+)-40

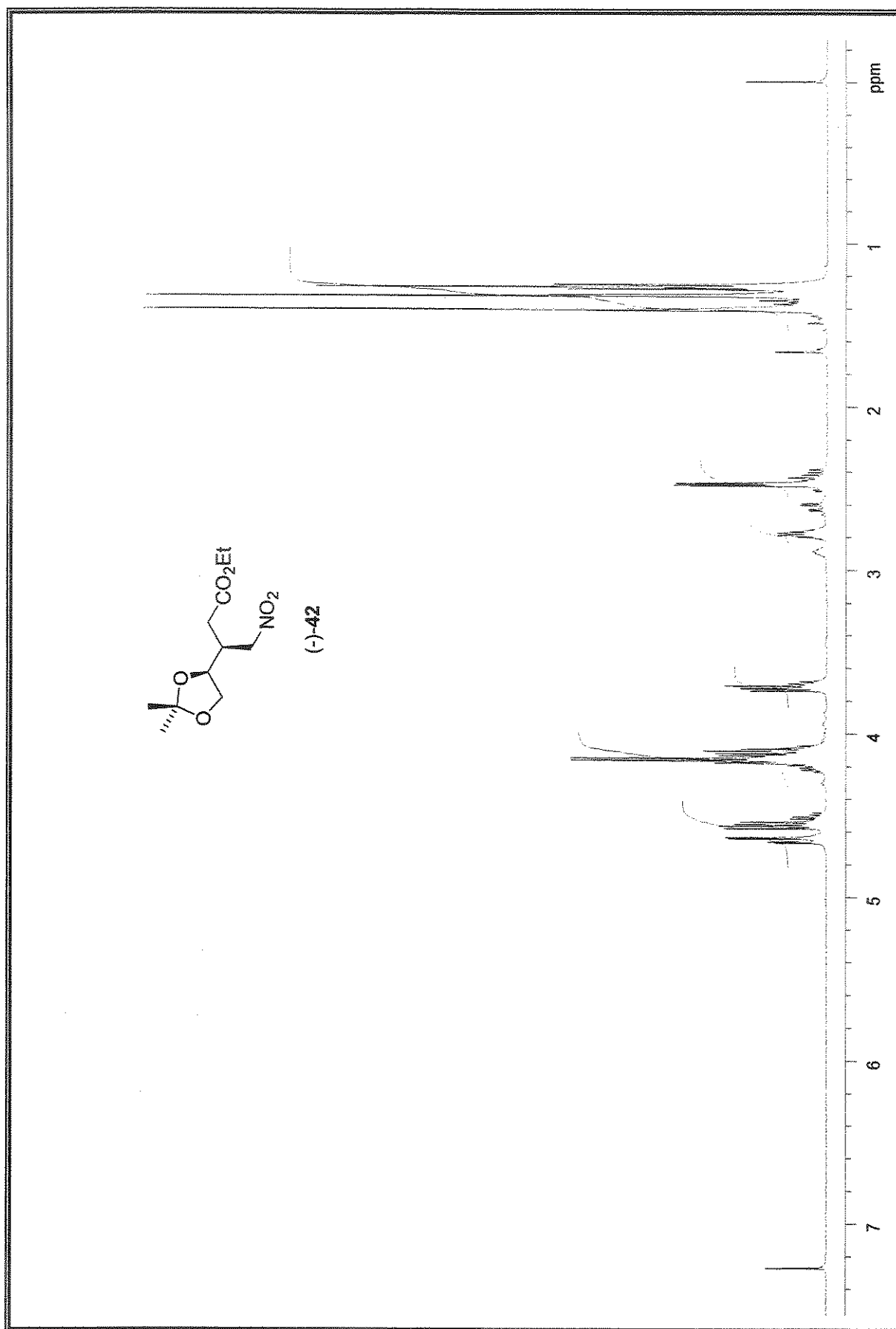


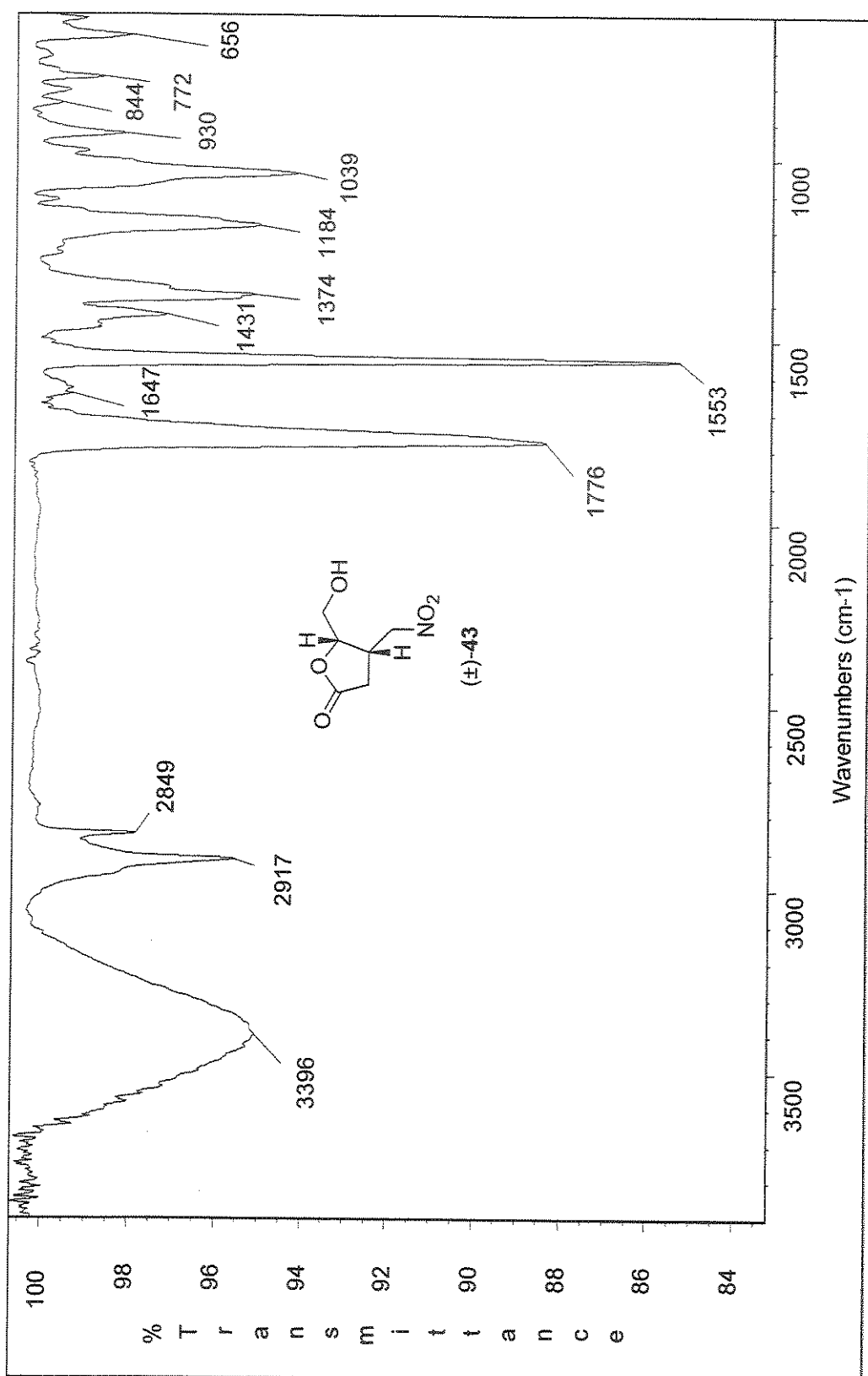
Espectro de NOESY 1D (500 MHz, CD_3CN): (4*R*,5*S*)-4-nitrometil-5-metilacetóxi-2-(5*H*)-furanona, (+)-40 (irradiação em 3,11-3,18 ppm)



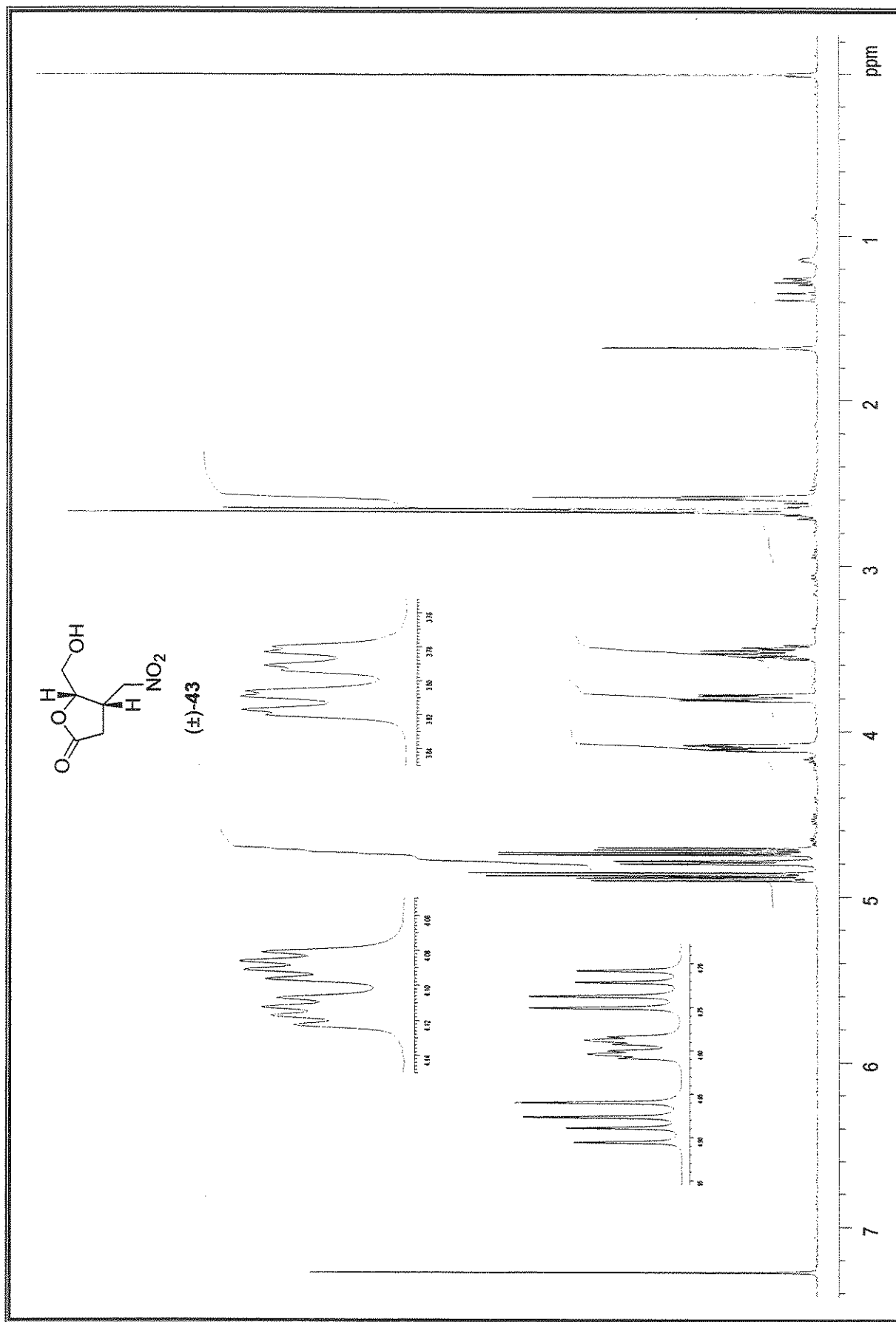
Espectro de NOESYD (500 MHz, CD₃CN): (4*R*,5*S*)-4-nitrometil-5-metilacetóxi-2(5*H*)-furanona, (+)-**40** (irradiação em 4,54 ppm)

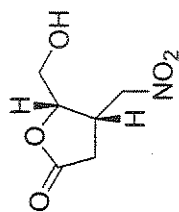
Espectro de **IV** (filme): Composto **(-)-42**

Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CD₃CN): Composto (-)-42

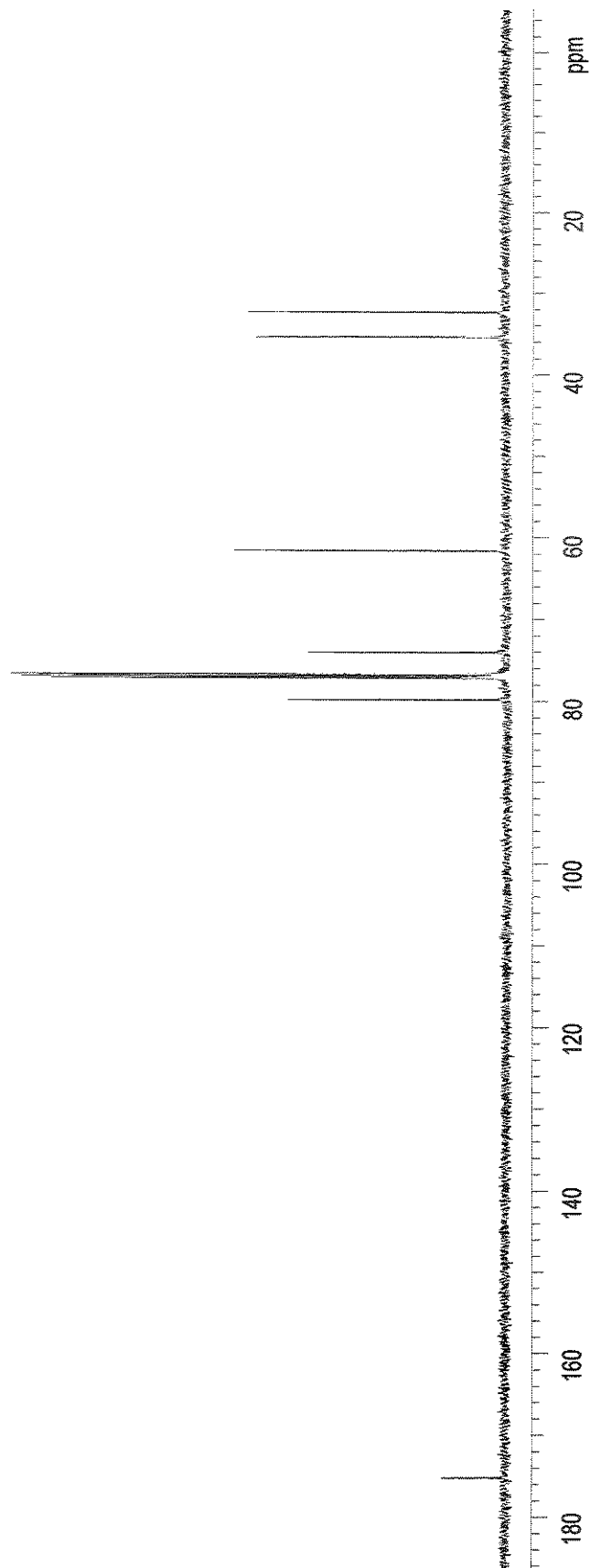


Espectro de IV (filme): (4S,5S)-4-nitrometil-5-hidroxitetil-2(5H)-furanona, (+)-43

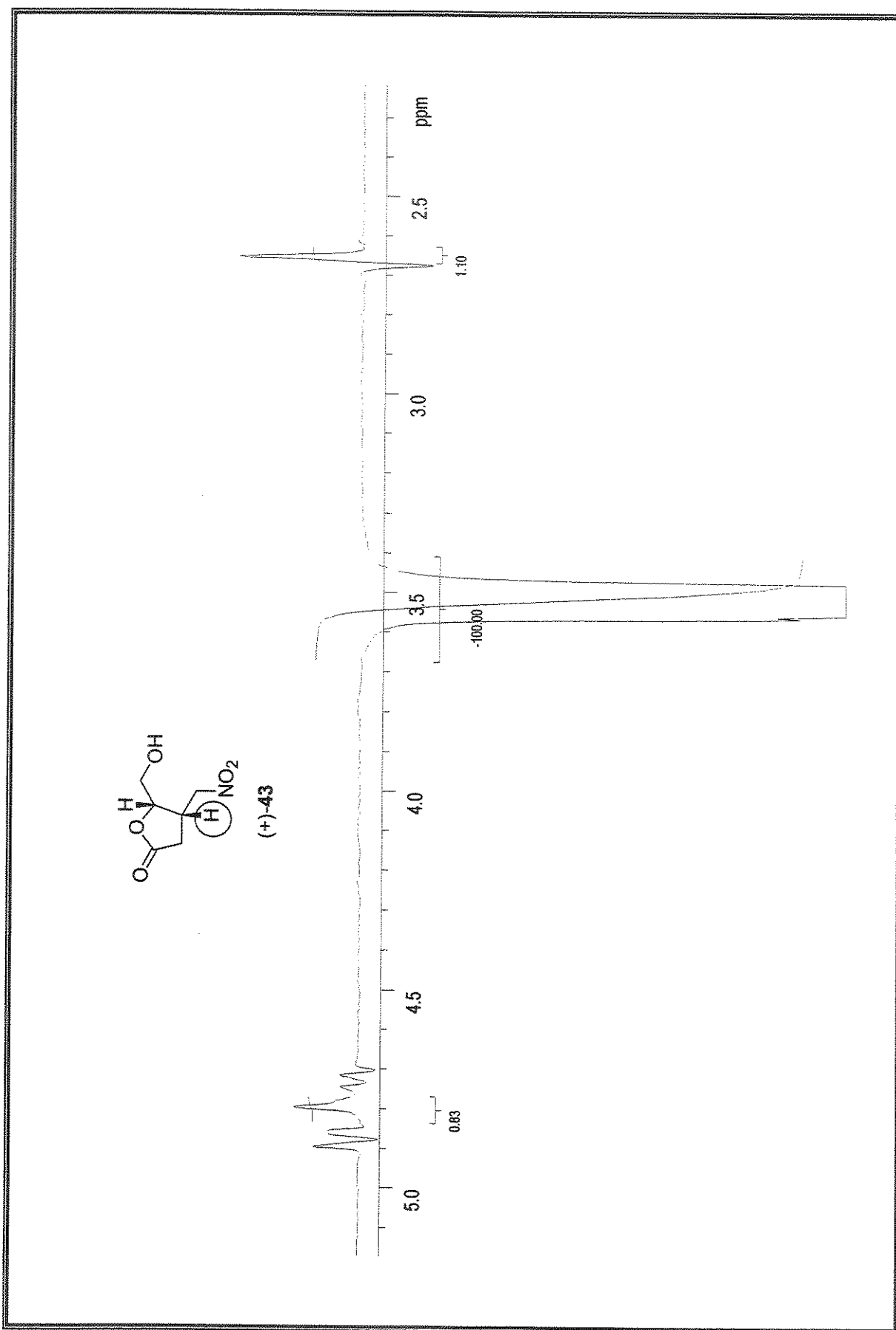
Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): (4S,5S)-4-nitrometil-5-hidroximetil-2(5H)-furanona, (+)-43

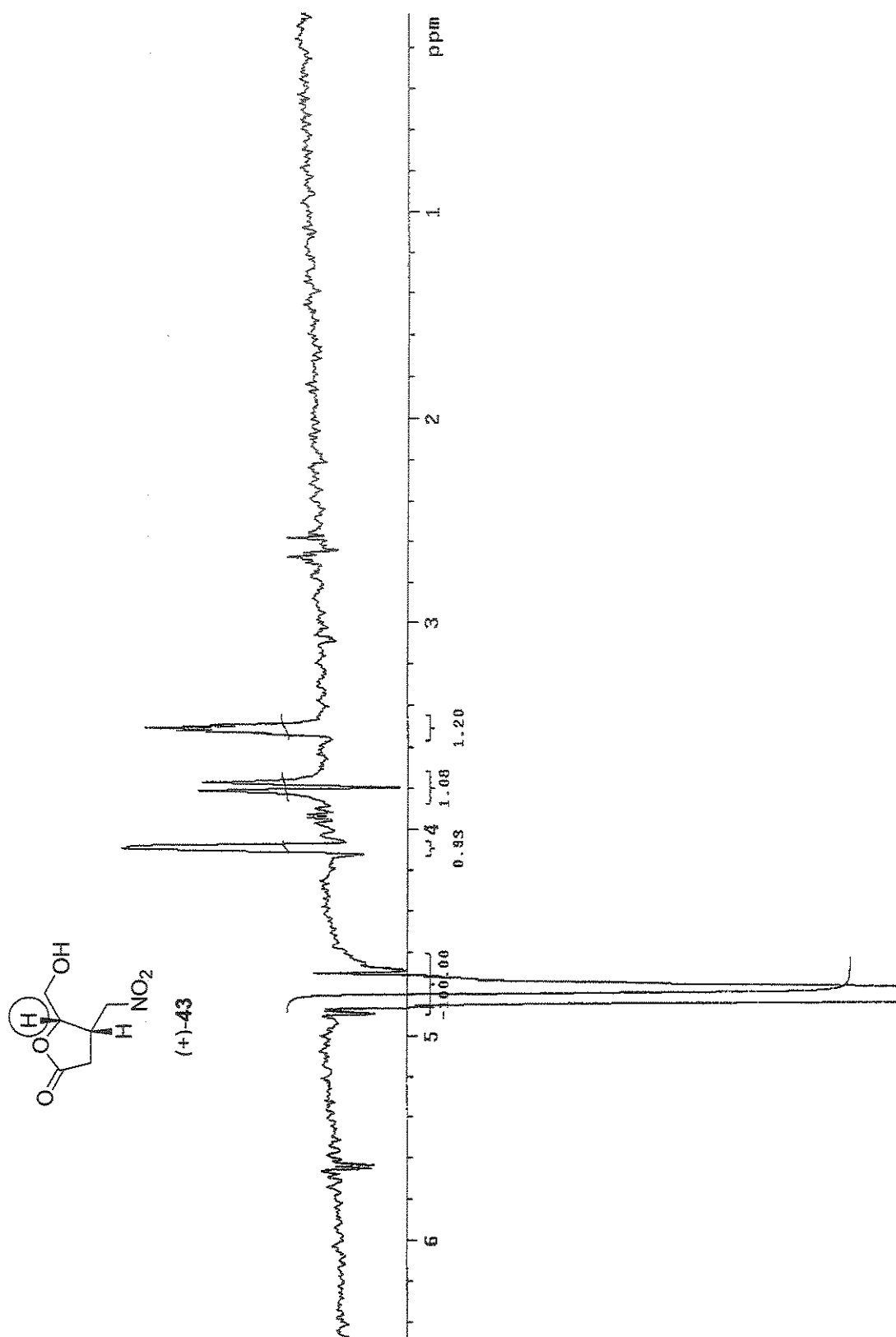


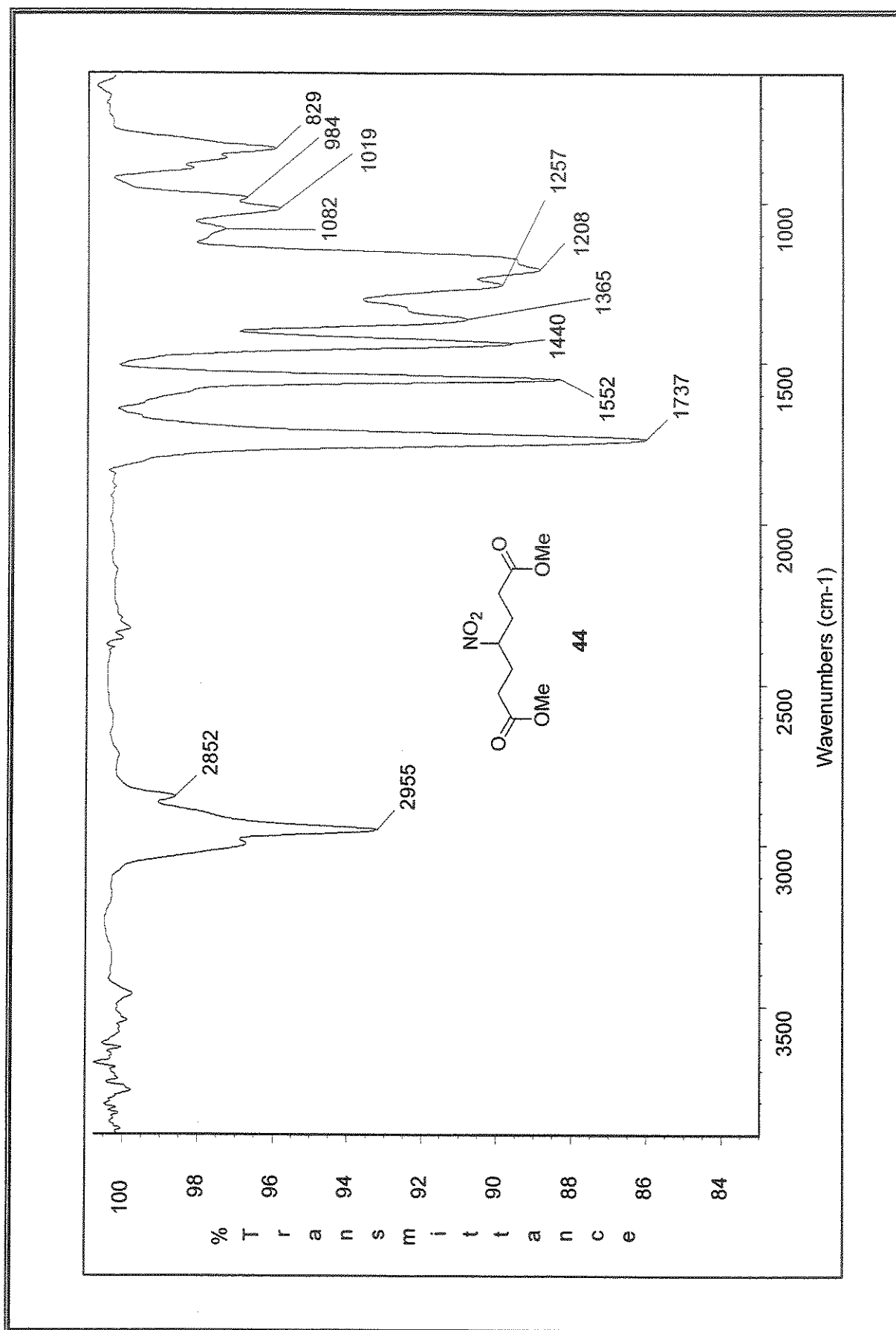
(±)-43



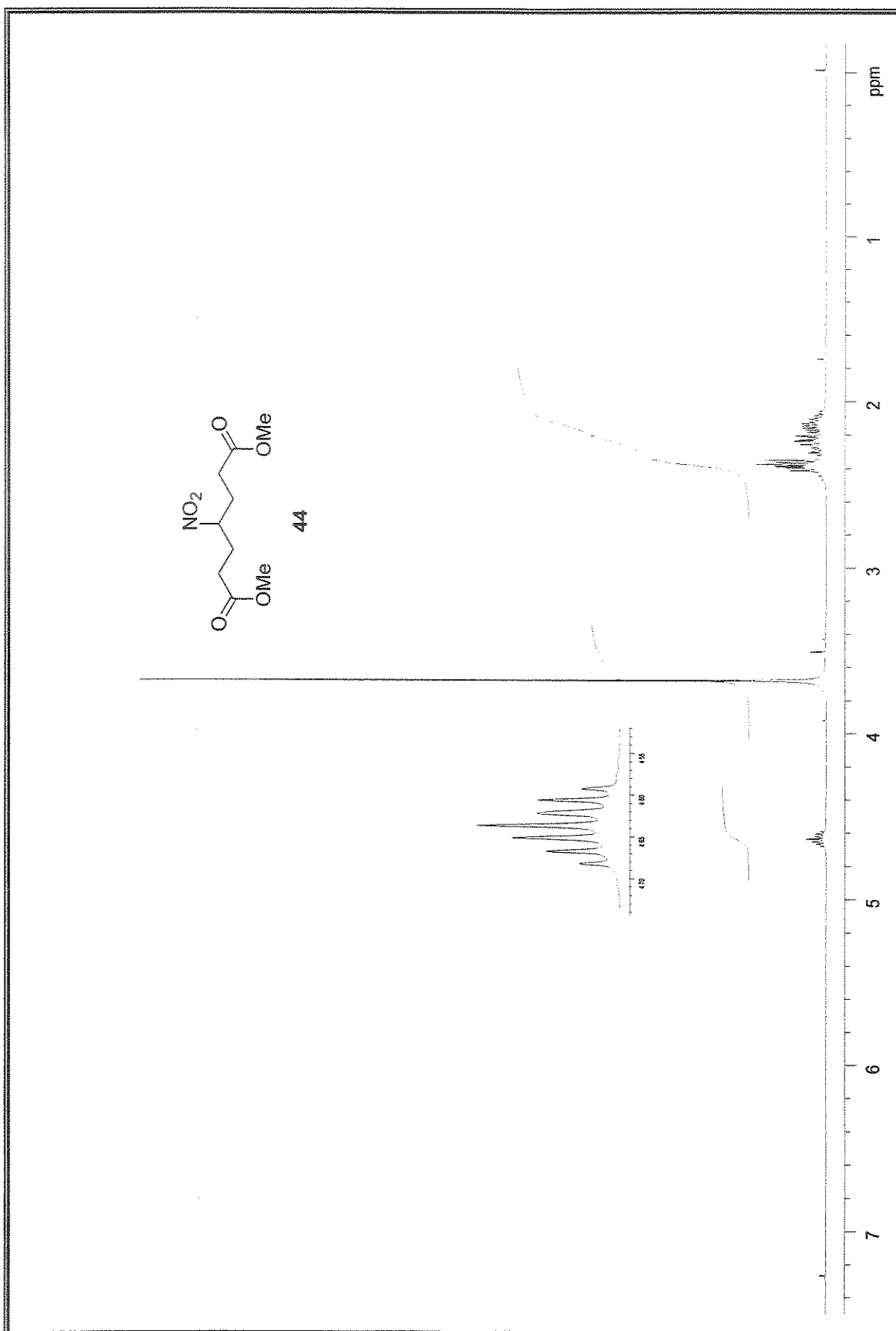
Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): (4S,5S)-4-nitrometil-5-hidroxitetil-2(5H)-furanona, (+)-43

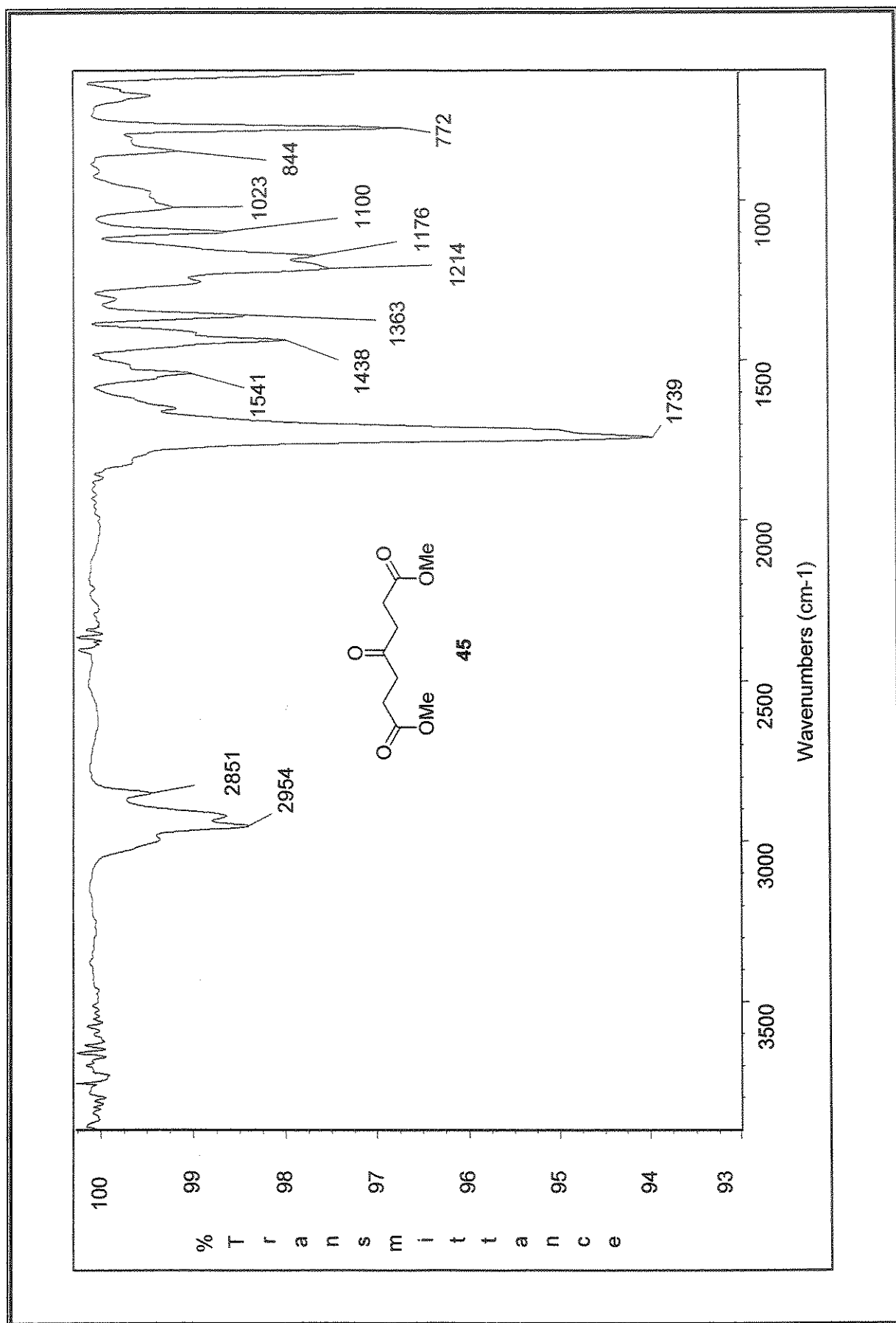
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl₃): Composto (+)-43 (irradiação em 3,56 ppm)

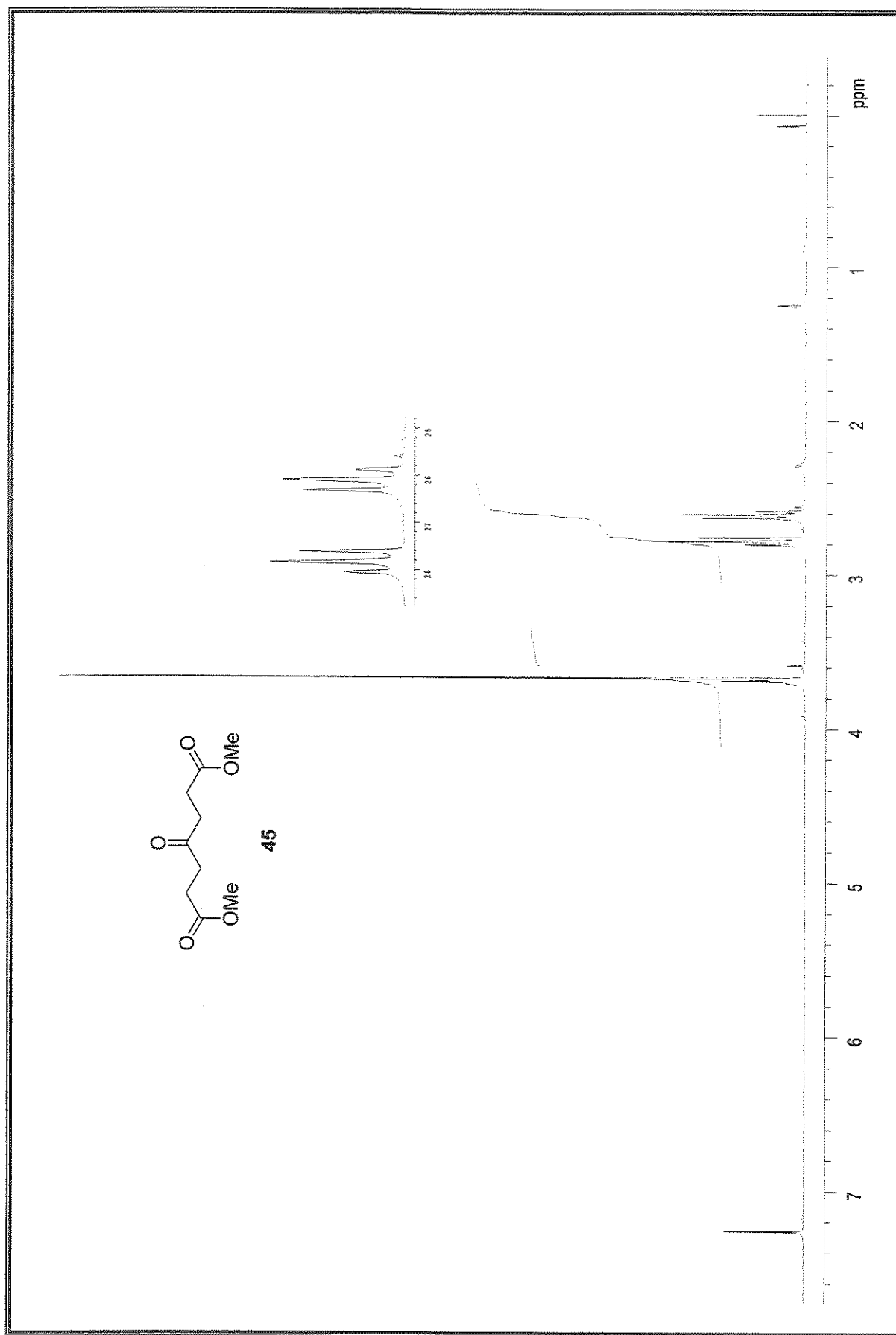
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl₃): Composto (+)-43 (irradiação em 4,79 ppm)

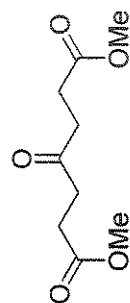


Espectro de IV (filme): 4-nitro-heptanodioato de dimetila, 44

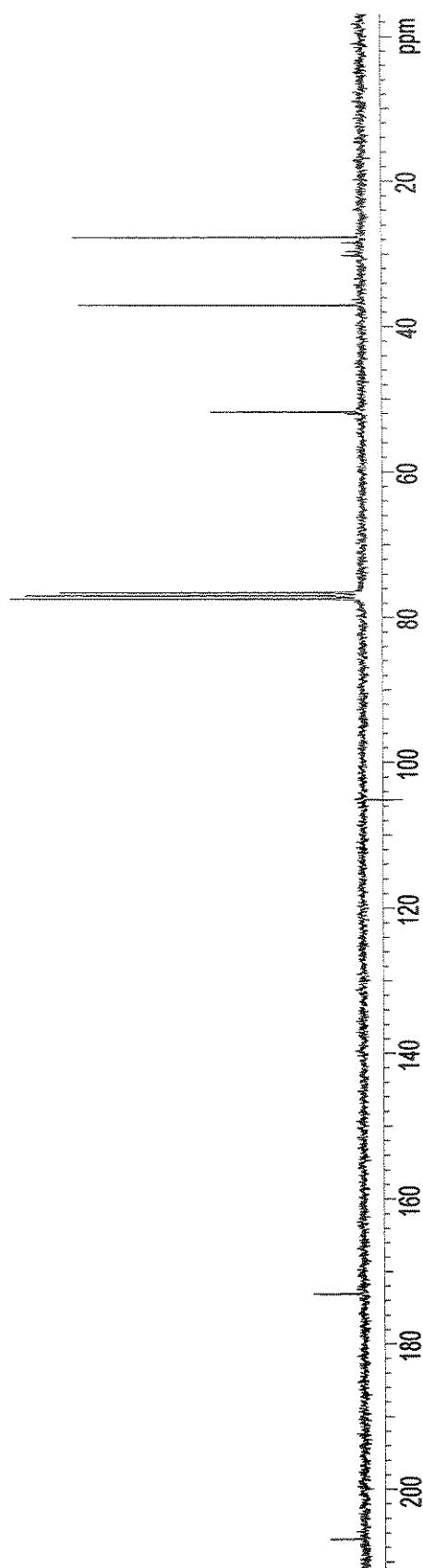
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 4-nitro-heptanedioato de dimetila, 44

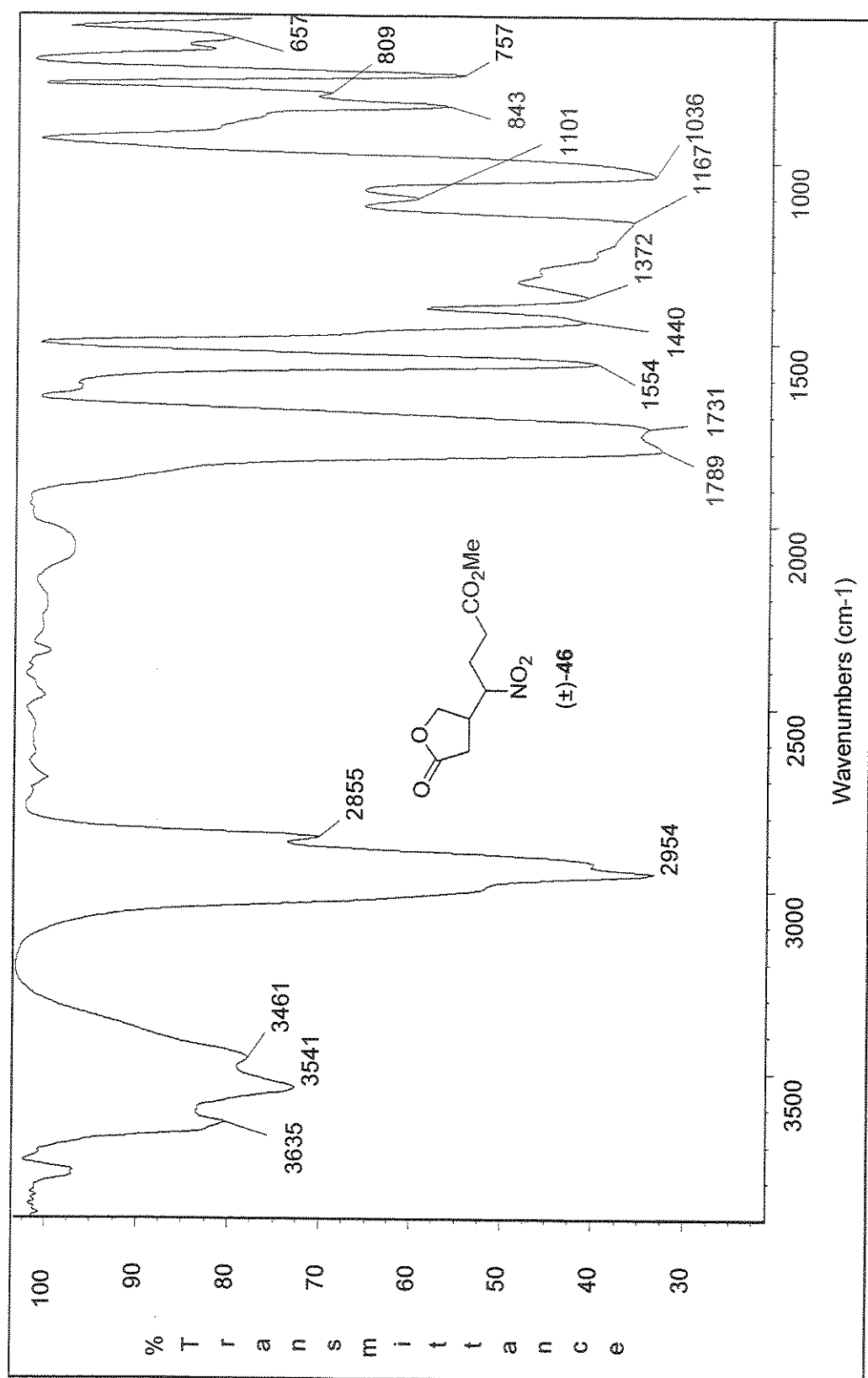
Espectro de **IV** (filme): 4-oxo-1,7-heptanodioato de dimetila, **45**

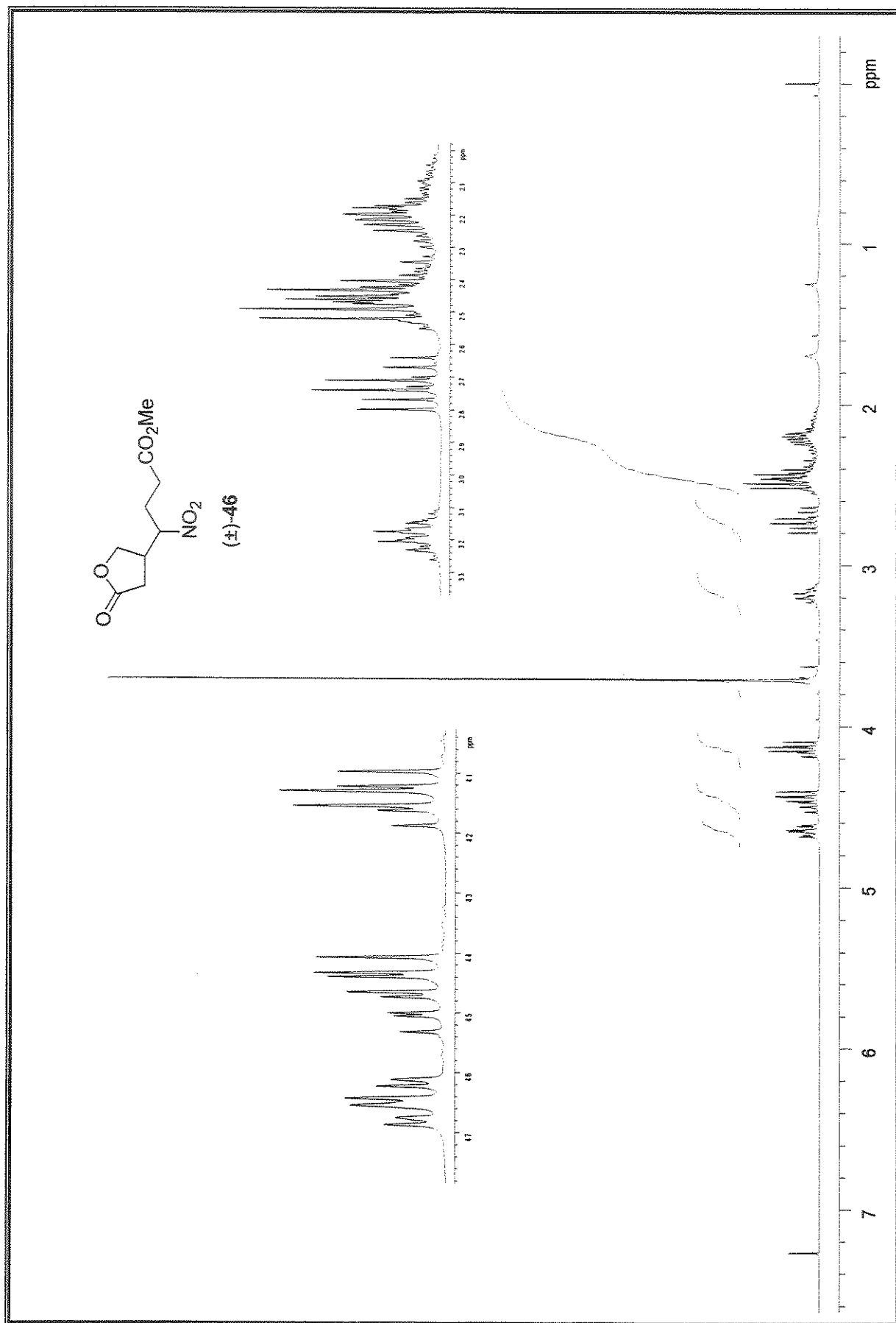
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 4-oxo-1,7-heptanedioate de dimetila, 45

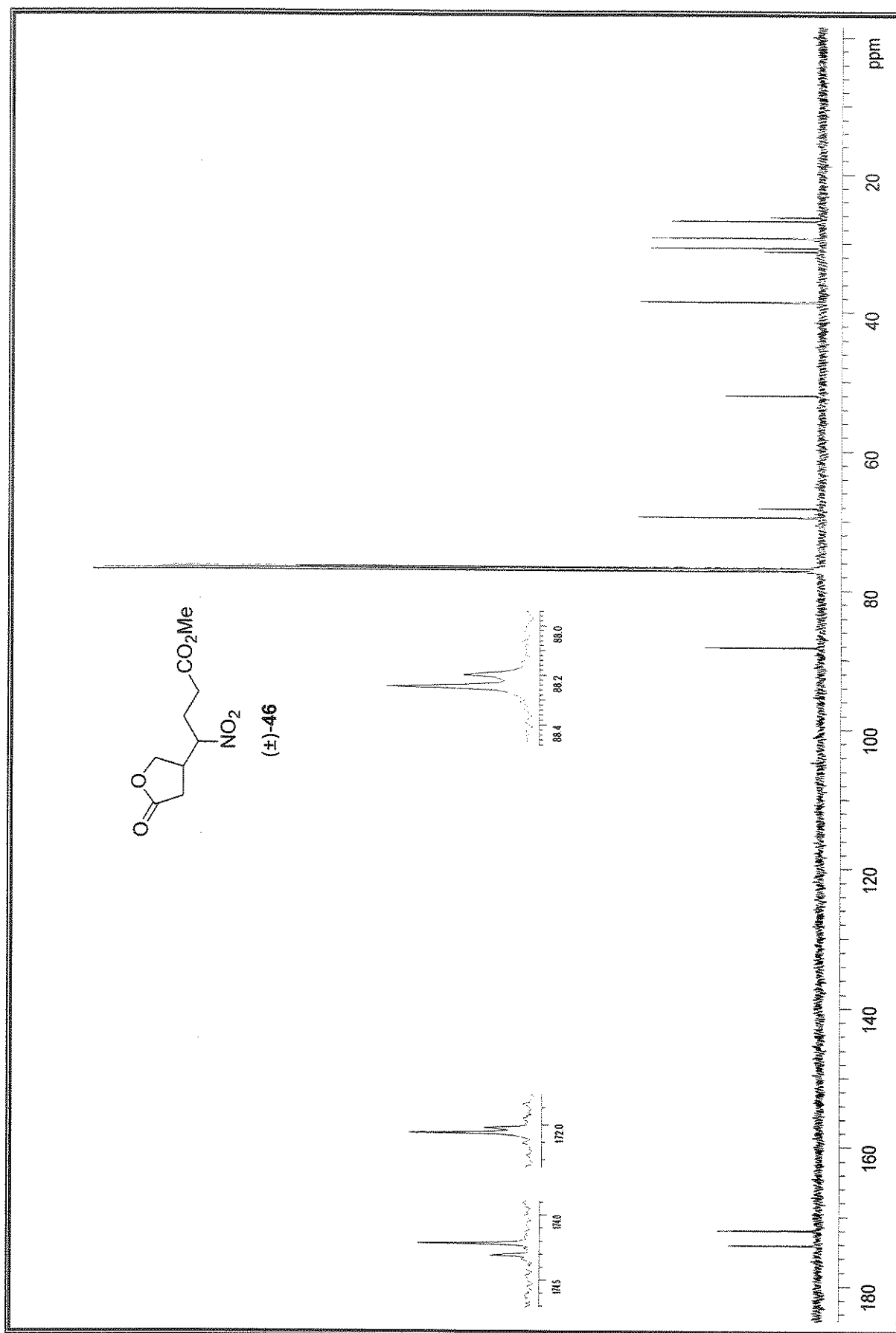


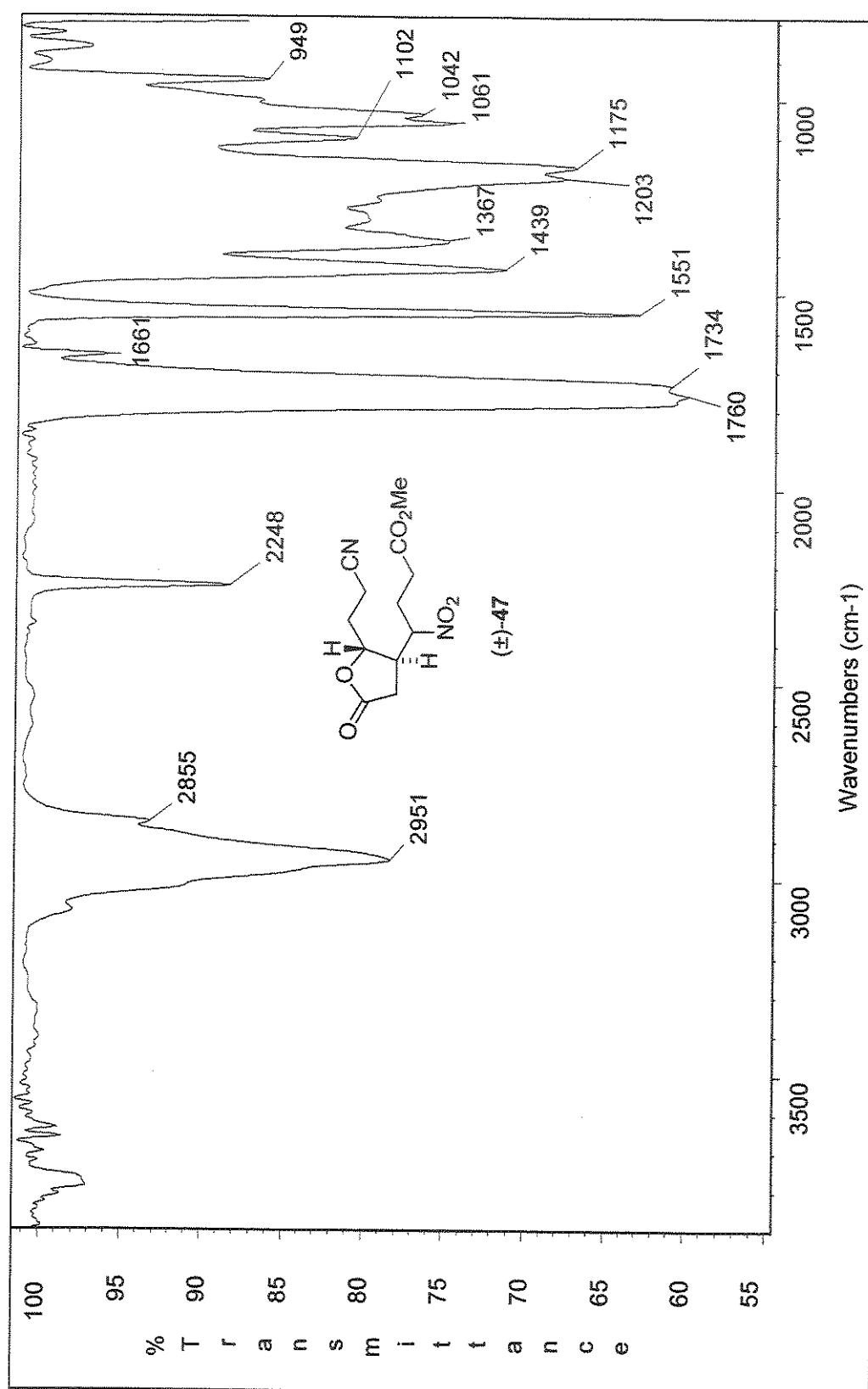
45

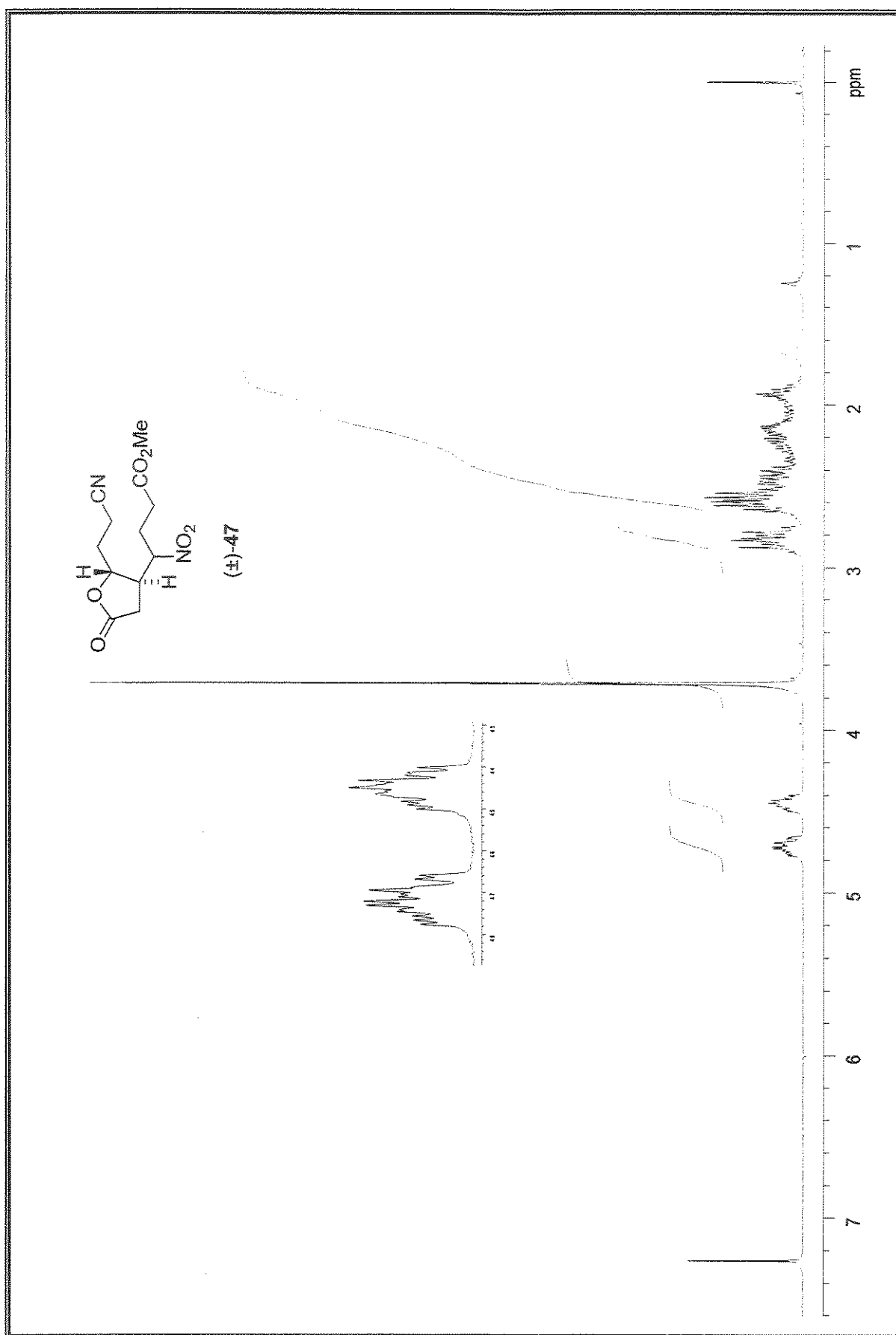
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 4-oxo-1,7-heptanodioato de dimetila, 45

Espectro de IV (filme): 4-(4-nitrobutirato de metila)- γ -butirolactona, ($\pm$)-46

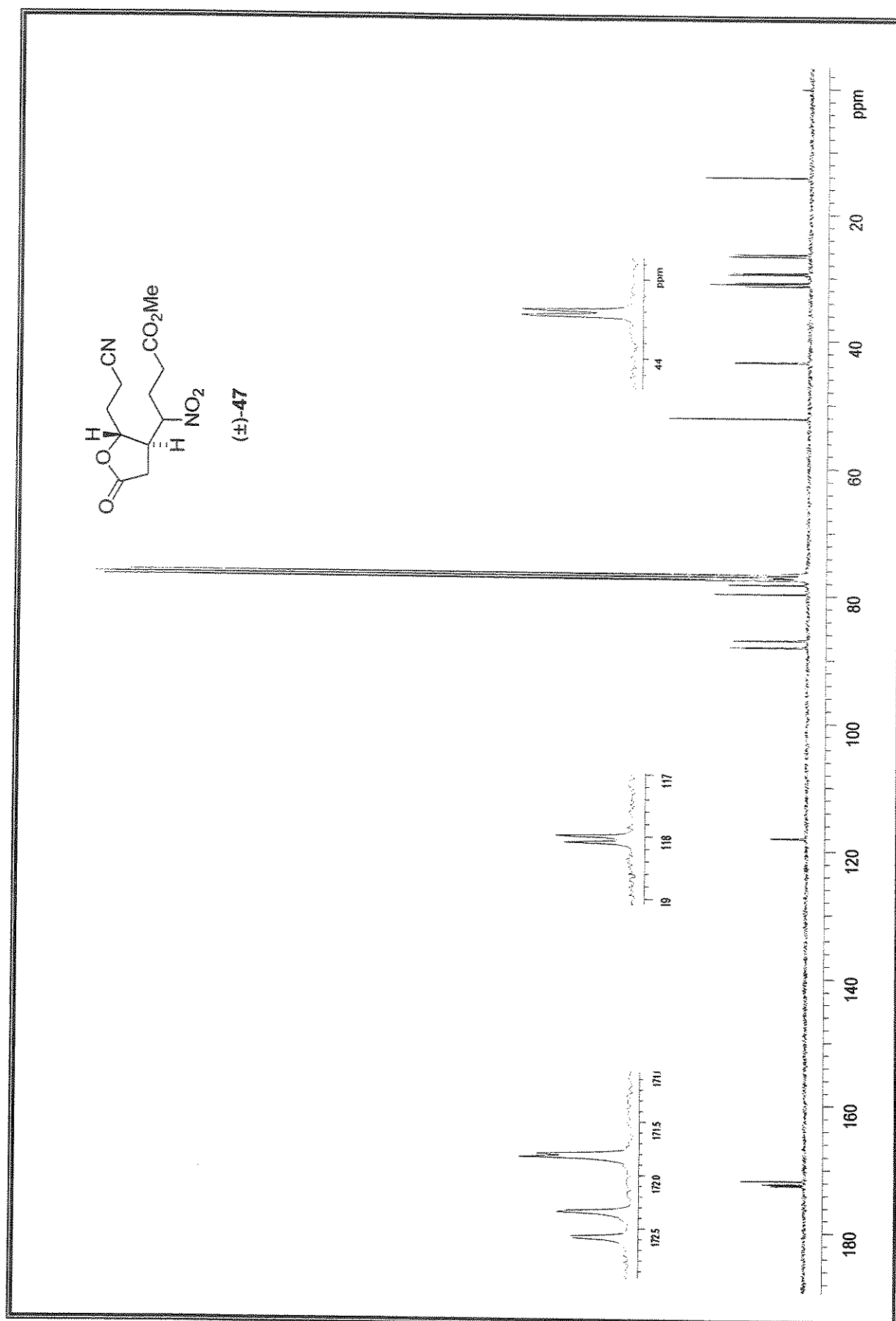
Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 4-(4-nitrobutirato de metila)-γ-butirolactona, (±)-46

Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): 4-(4-nitrobutirato de metila)- γ -butirolactona, (±)-46

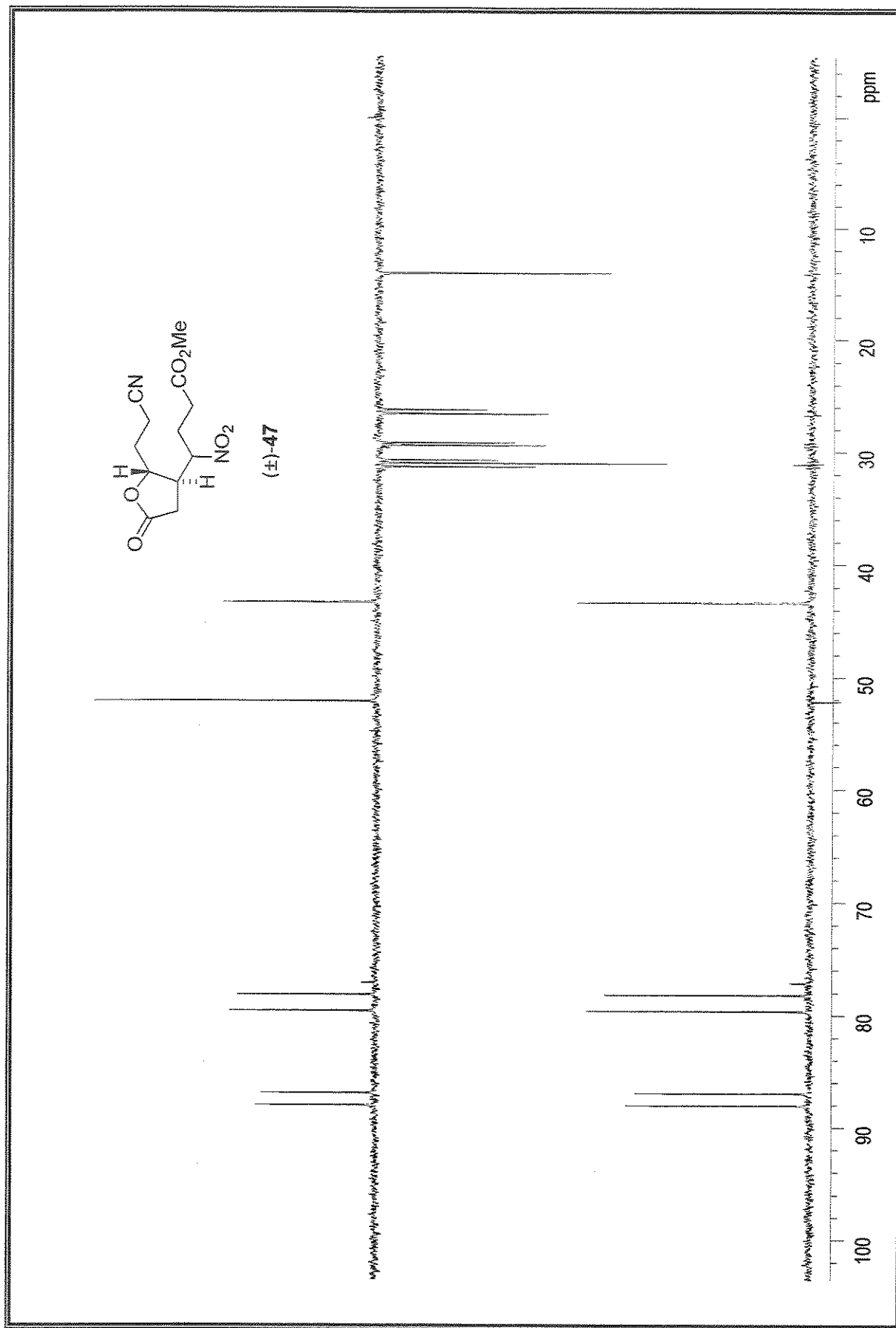
Espectro de IV (filme): 4,5-*trans*-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, ($\pm$)-47



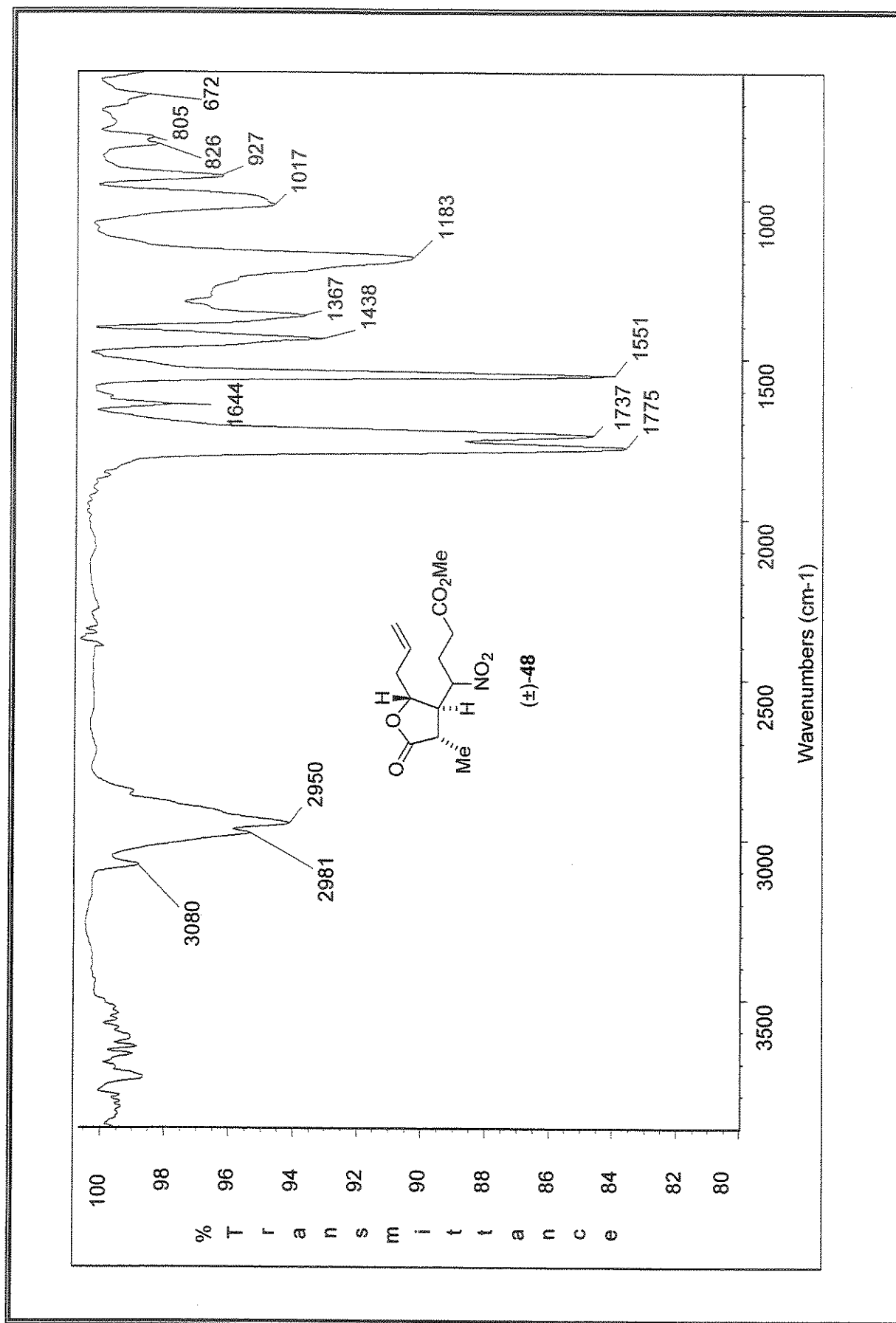
Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 4,5-*trans*-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-(2-etilciano)-γ-butirolactona, (±)-47



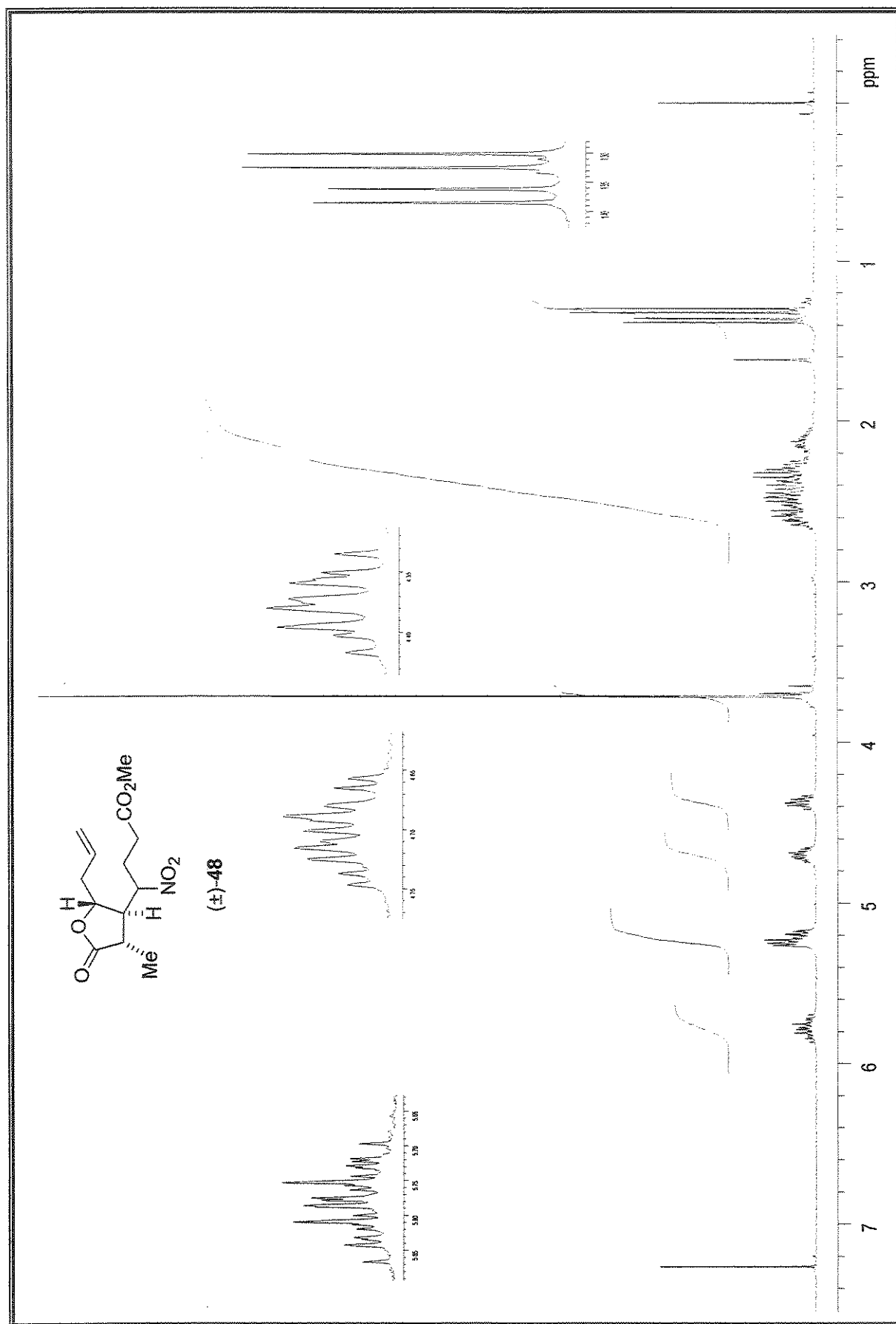
Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 4,5-*trans*-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-(2-etilciano)-γ-butirolactona, (±)-47



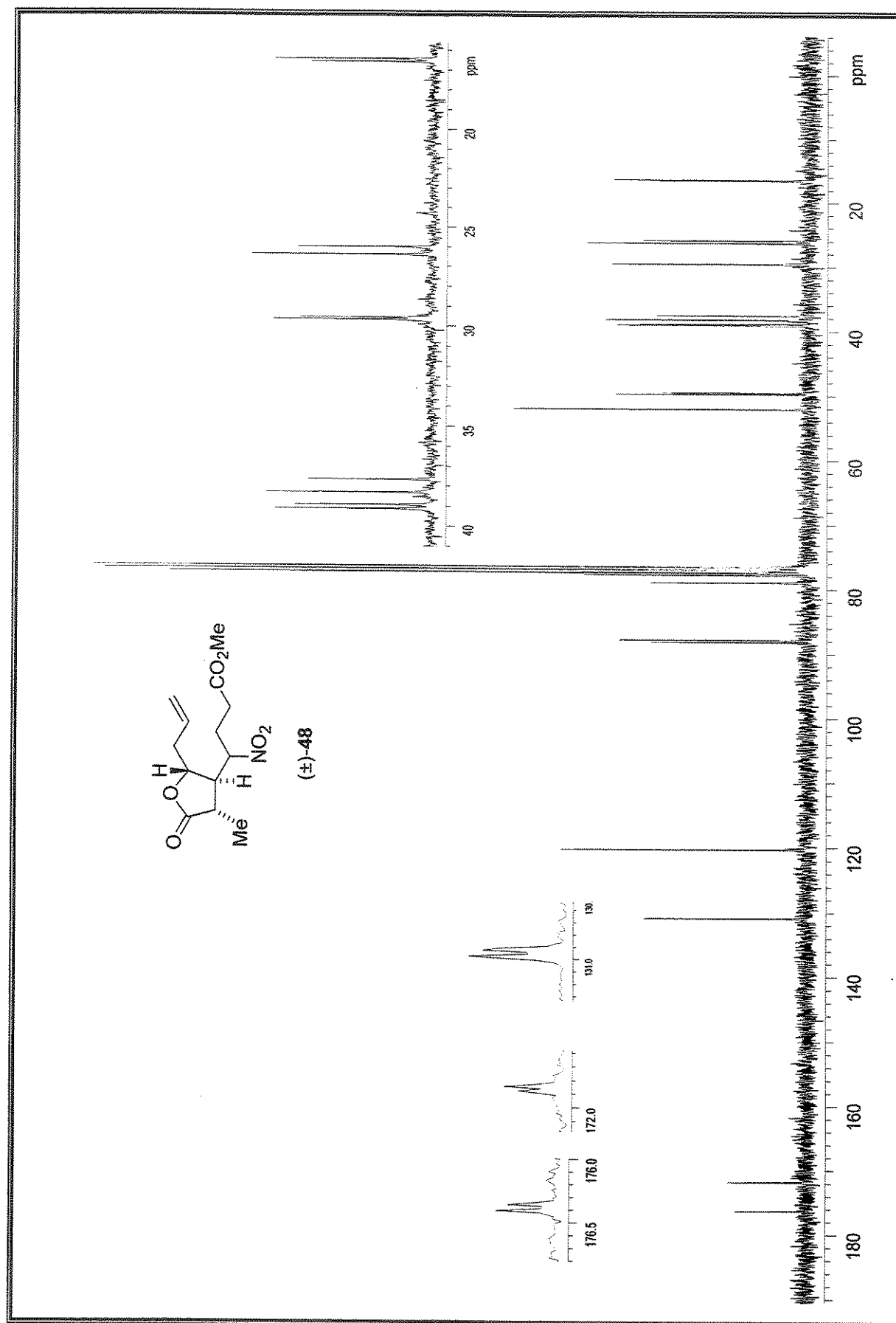
Espectro de ^{13}C -RMN/Dept 135° e 90° (125 MHz, CDCl_3): 4,5-*trans*-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, (±)-47

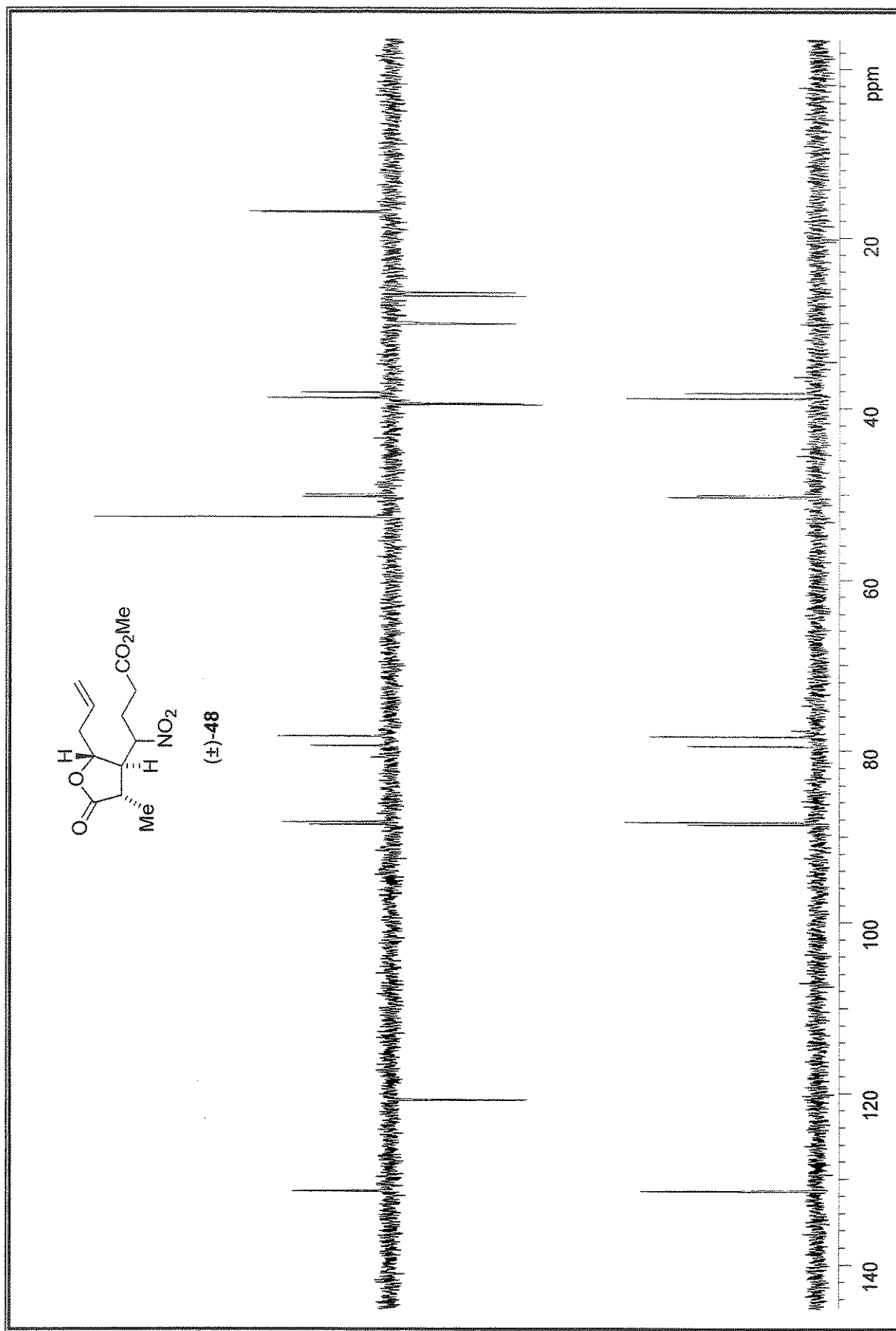


Espectro de IV (filme): 3,4-trans-4,5-trans-3-metil-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-álil-γ-butirolactona, (±)-48

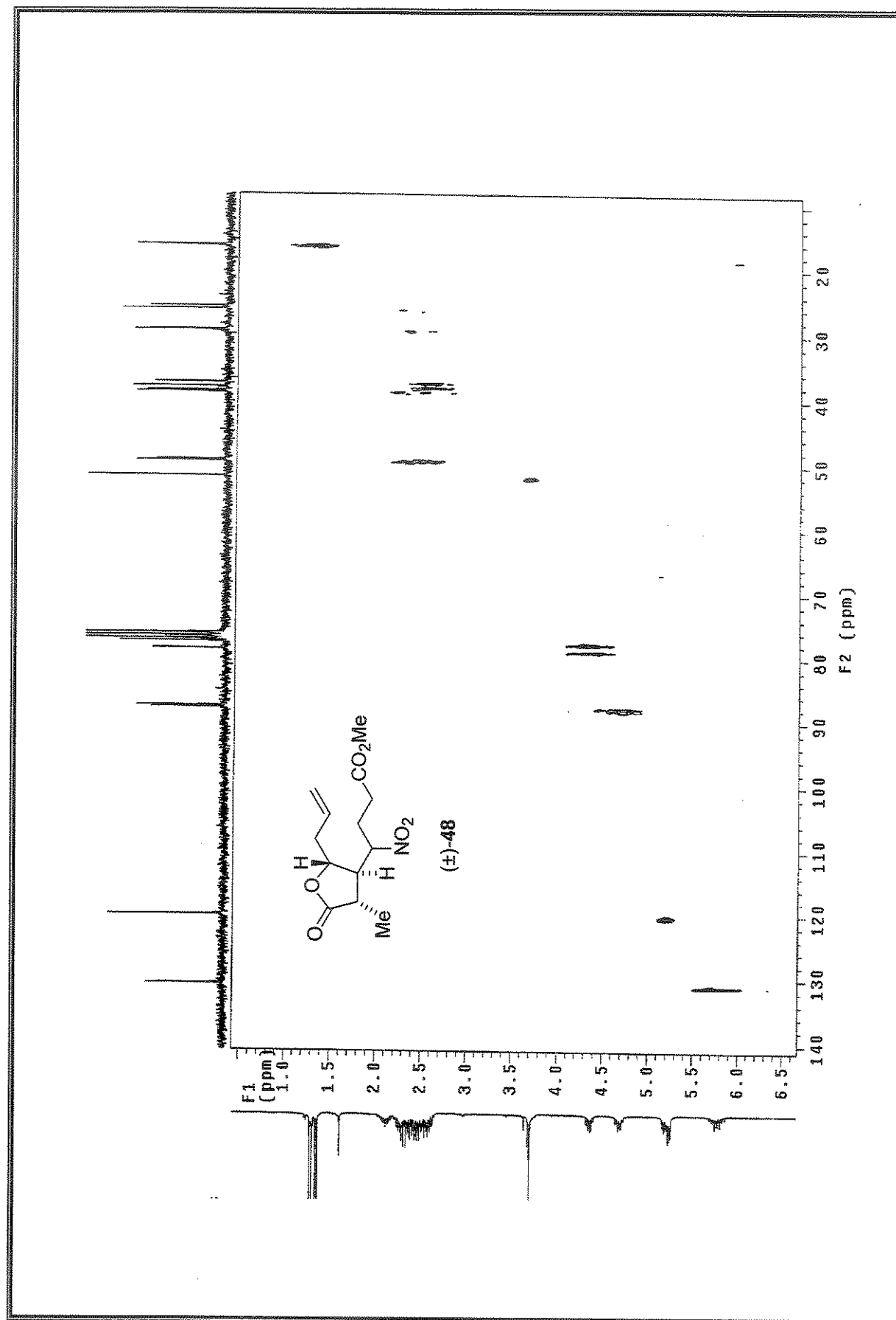


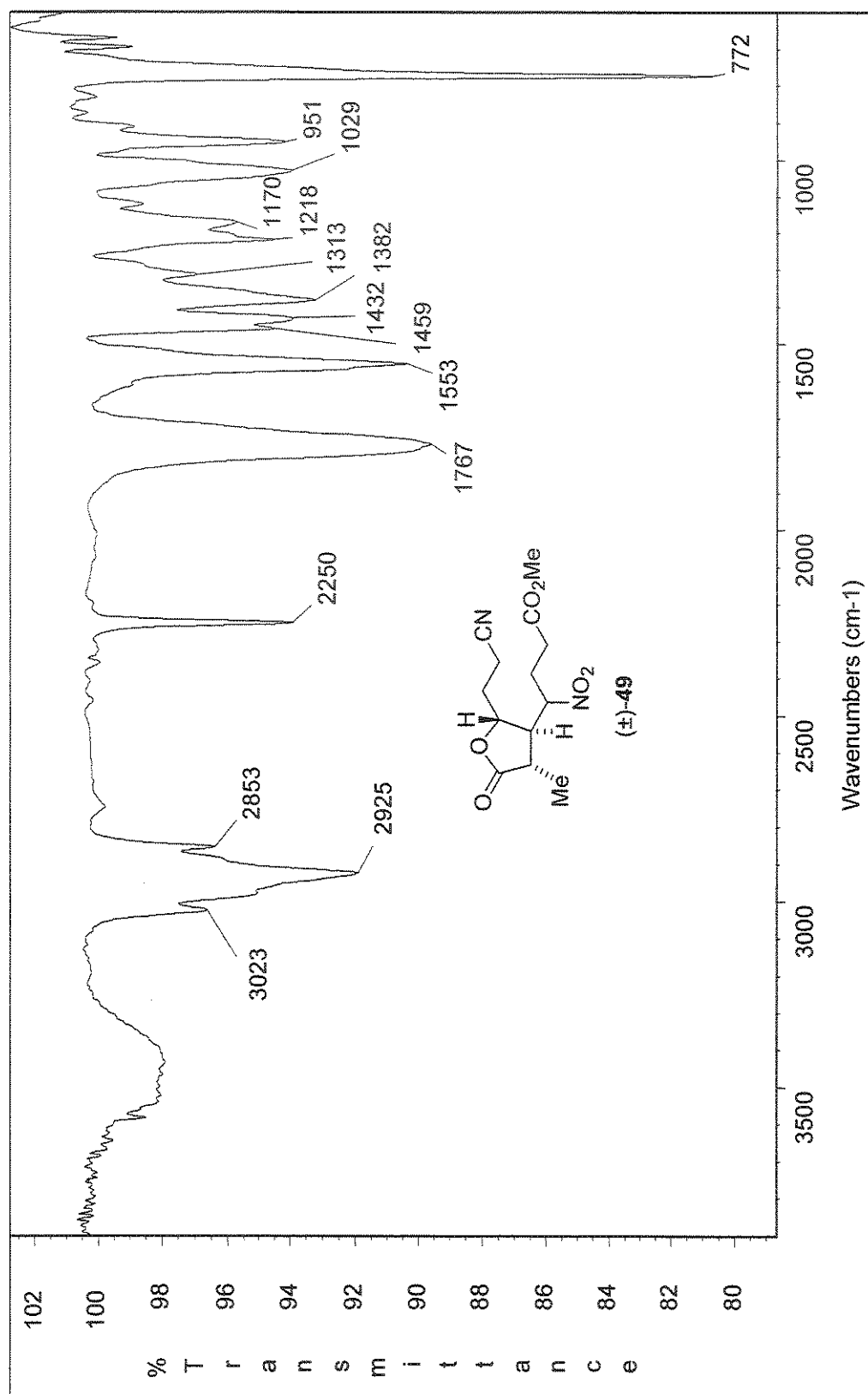
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl₃): 3,4-*trans*-4,5-*trans*-3-metil-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-alil- γ -butirolactona, (±)-48

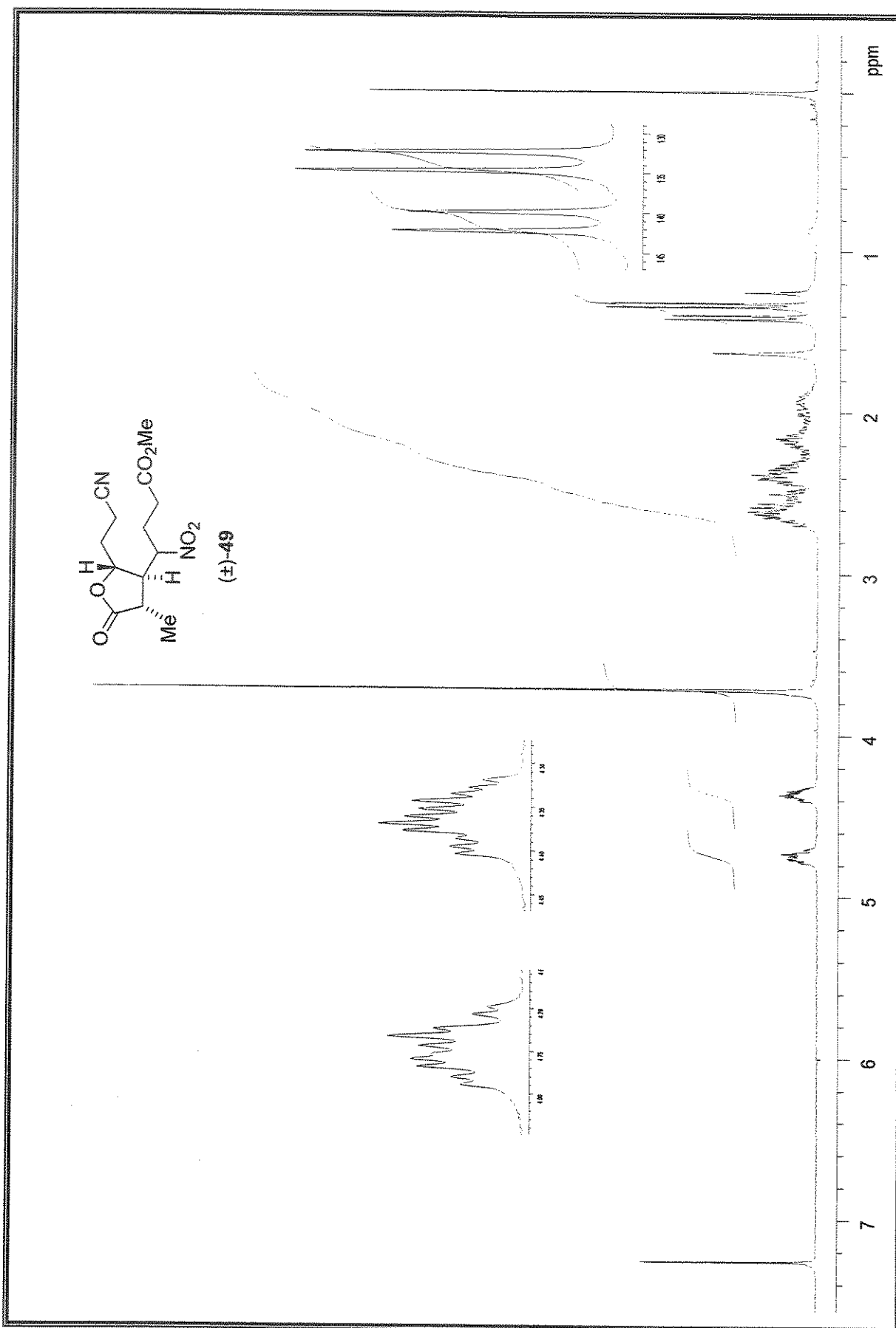
Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 3,4-*trans*-4,5-*trans*-3-metil-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-*alil*- γ -butirolactona, (±)-48

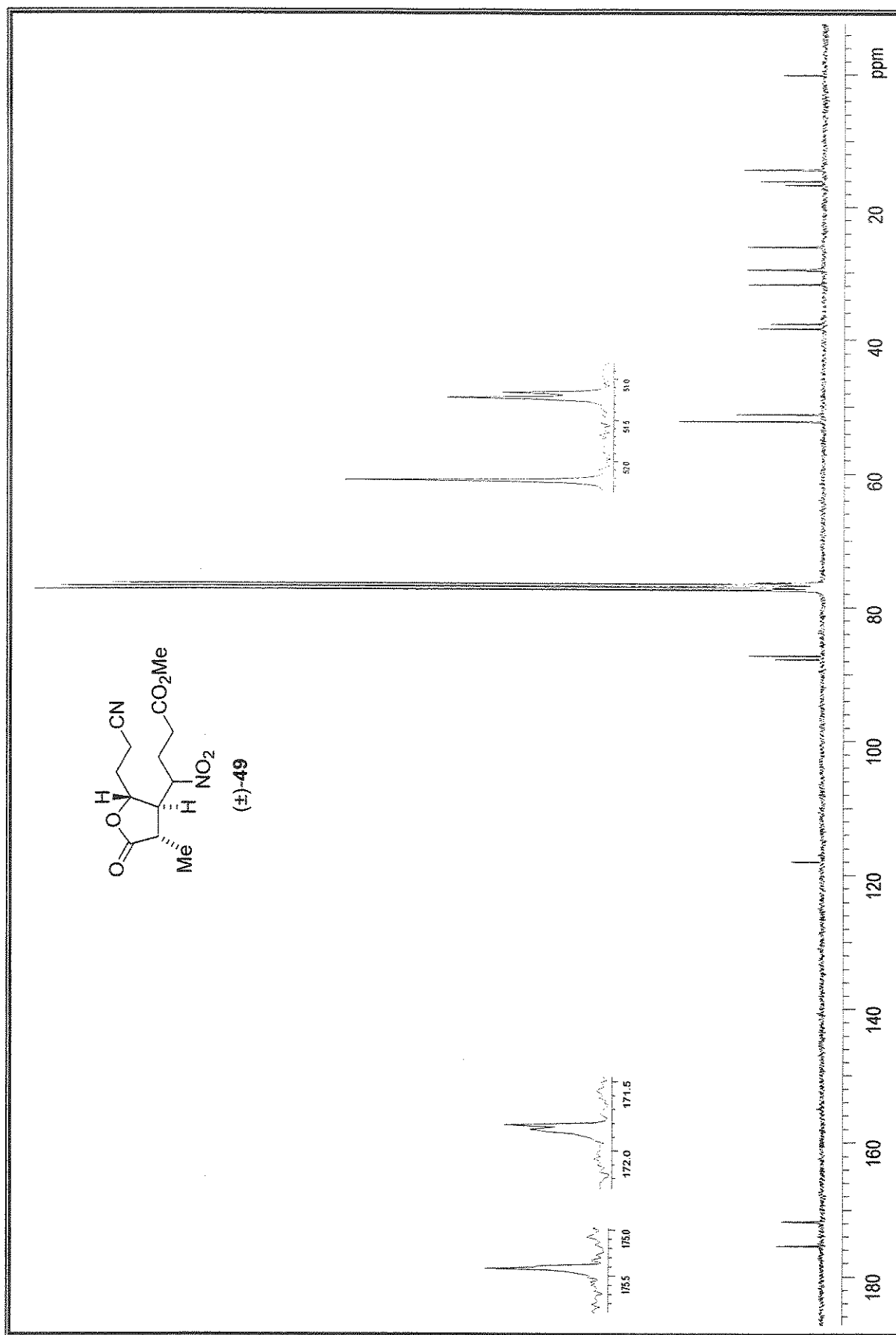


Espectro de ^{13}C -RMN/Dept 135° e 90° (75 MHz, CDCl_3): 3,4-*trans*-4,5-*trans*-3-metil-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-alil- γ -butirolactona, (±)-48

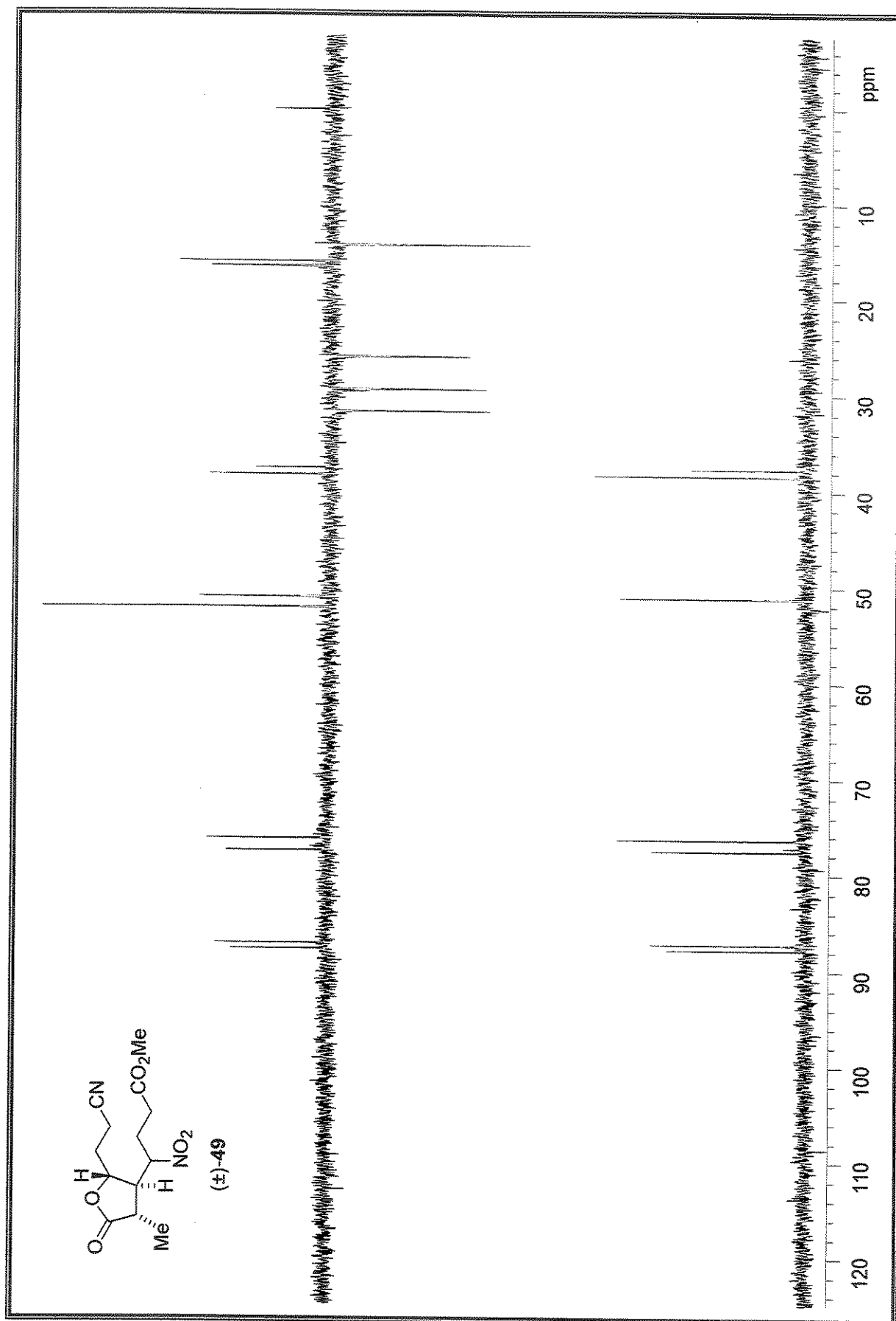
Espectro de HETCOR (CDCl_3): 3,4-trans-4,5-trans-3-metil-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-alil- γ -butirolactona, (±)-48

Espectro de IV (filme): 3,4-*trans*-4,5-*trans*-3-metil-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, (±)-49

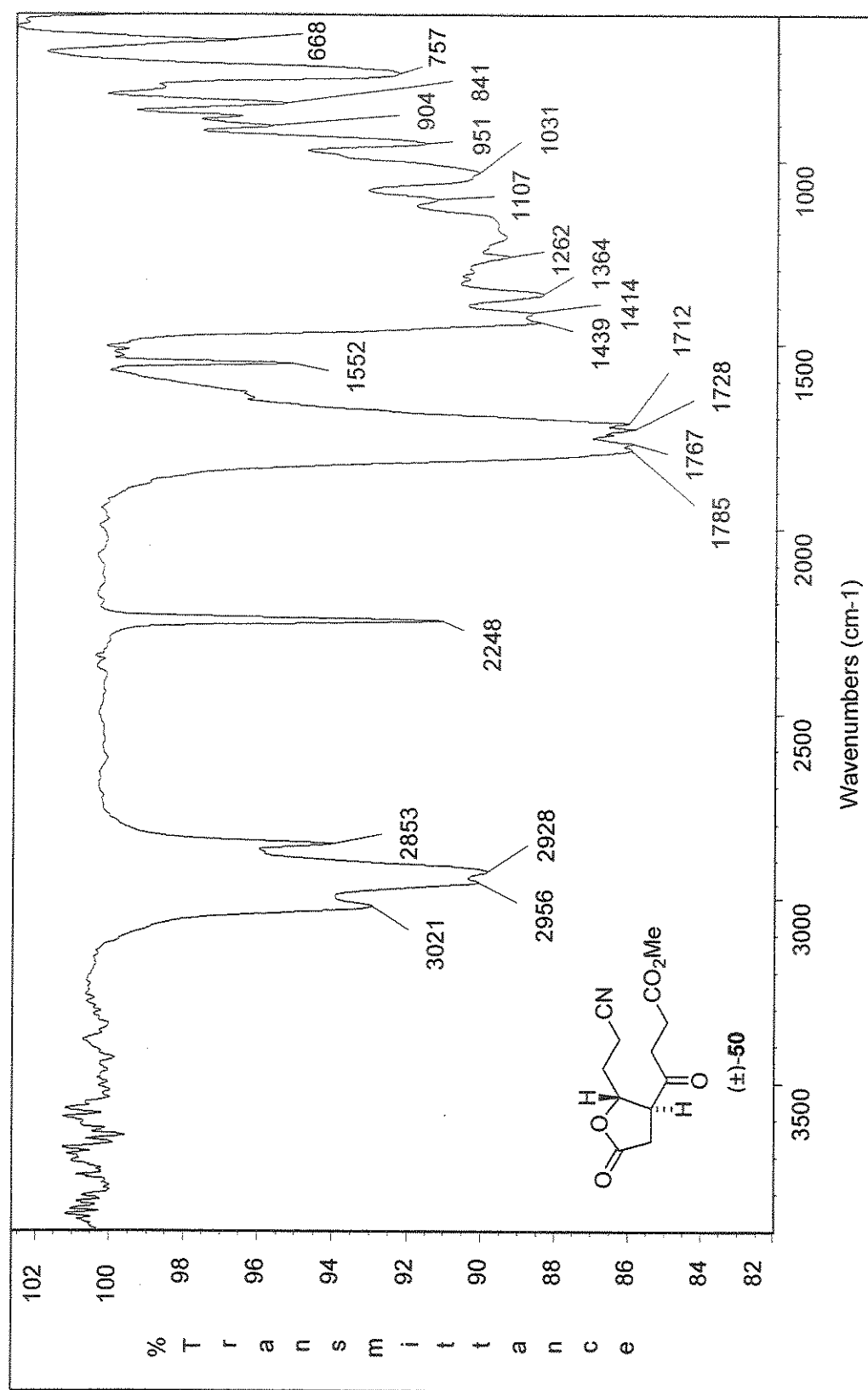
Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 3,4-*trans*-4,5-*trans*-3-metil-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-(2-etilciano)-γ-butirolactona, (±)-49

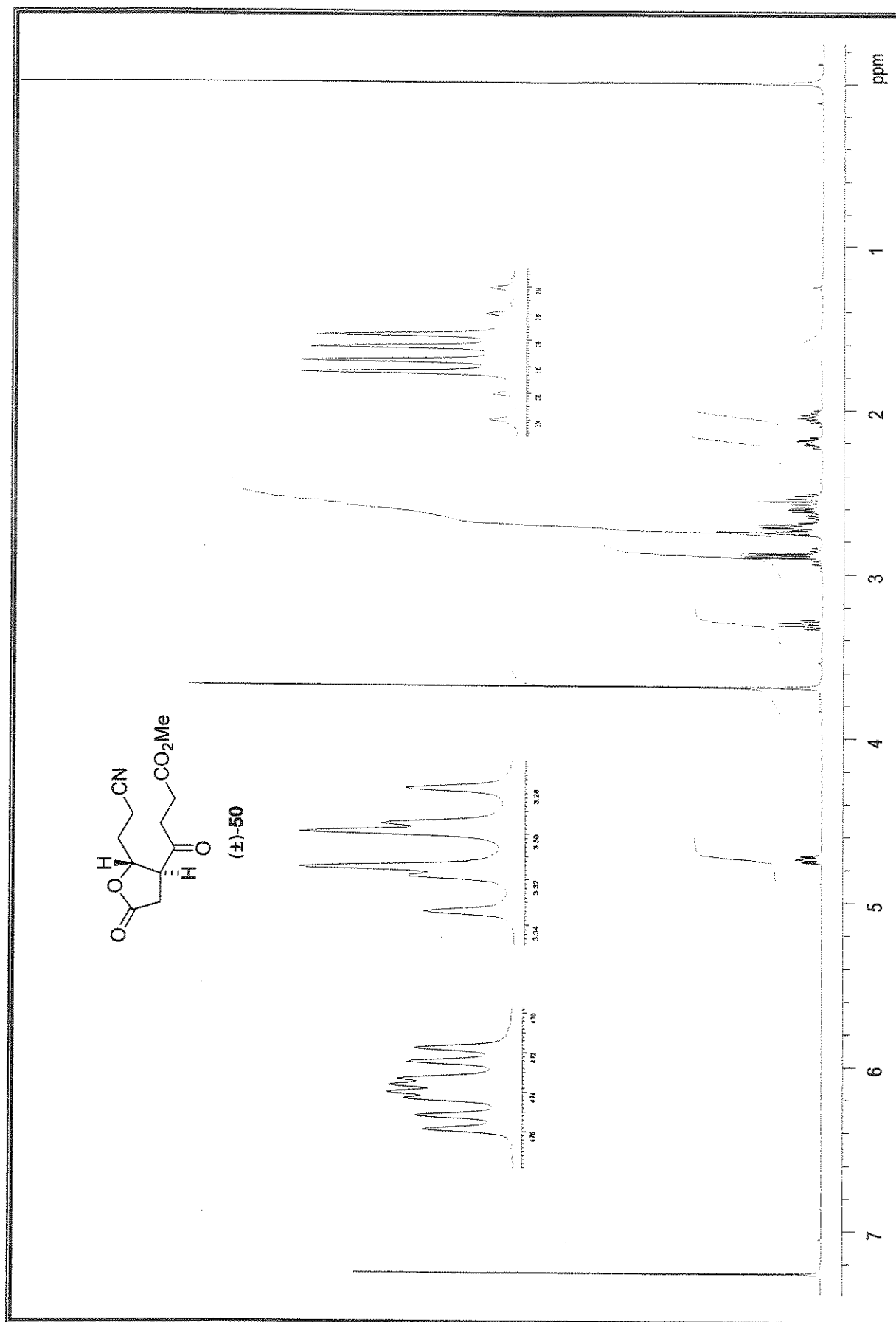


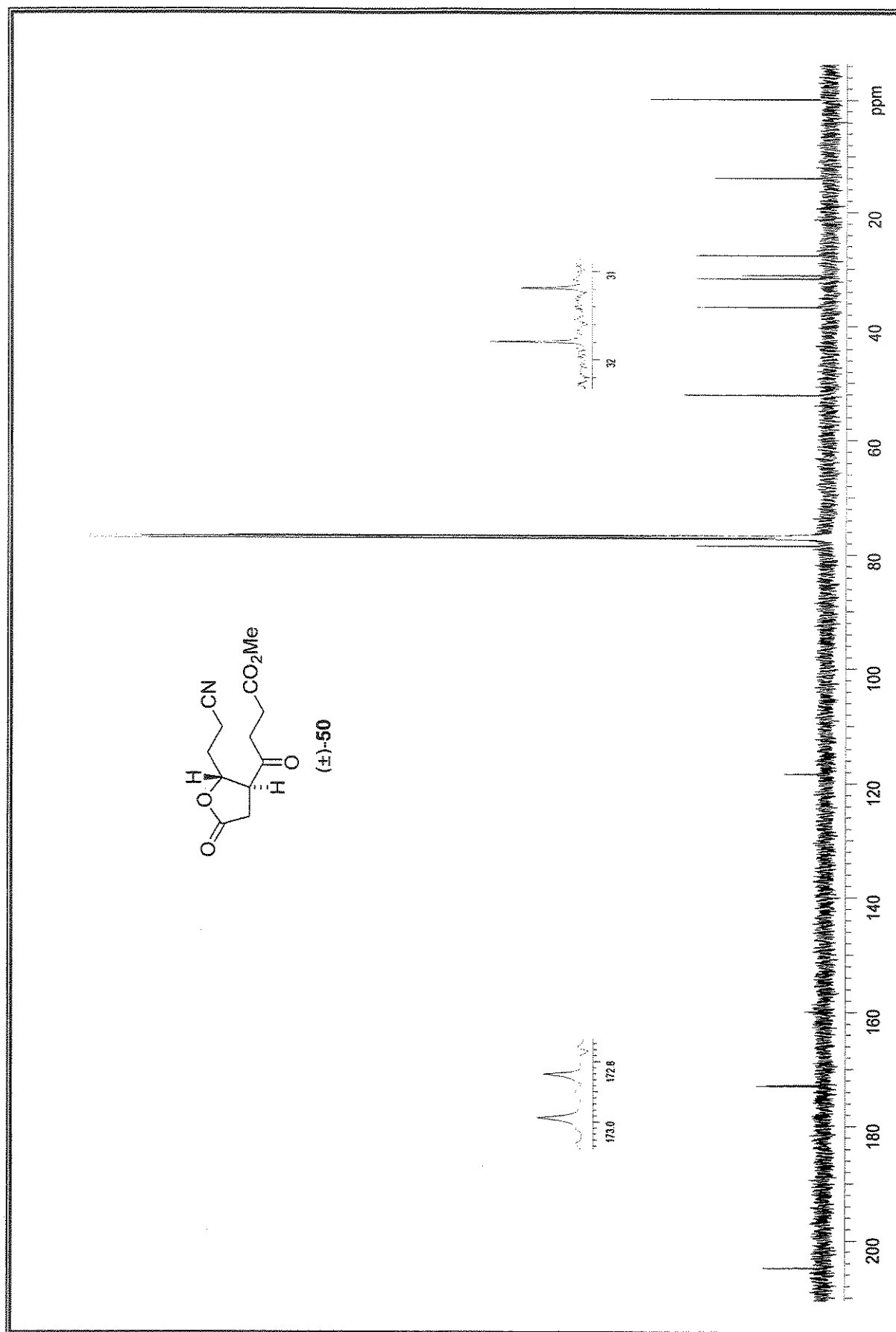
Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 3,4-*trans*-4,5-*trans*-3-metil-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-(2-etilciano)-γ-butirolactona, (±)-49



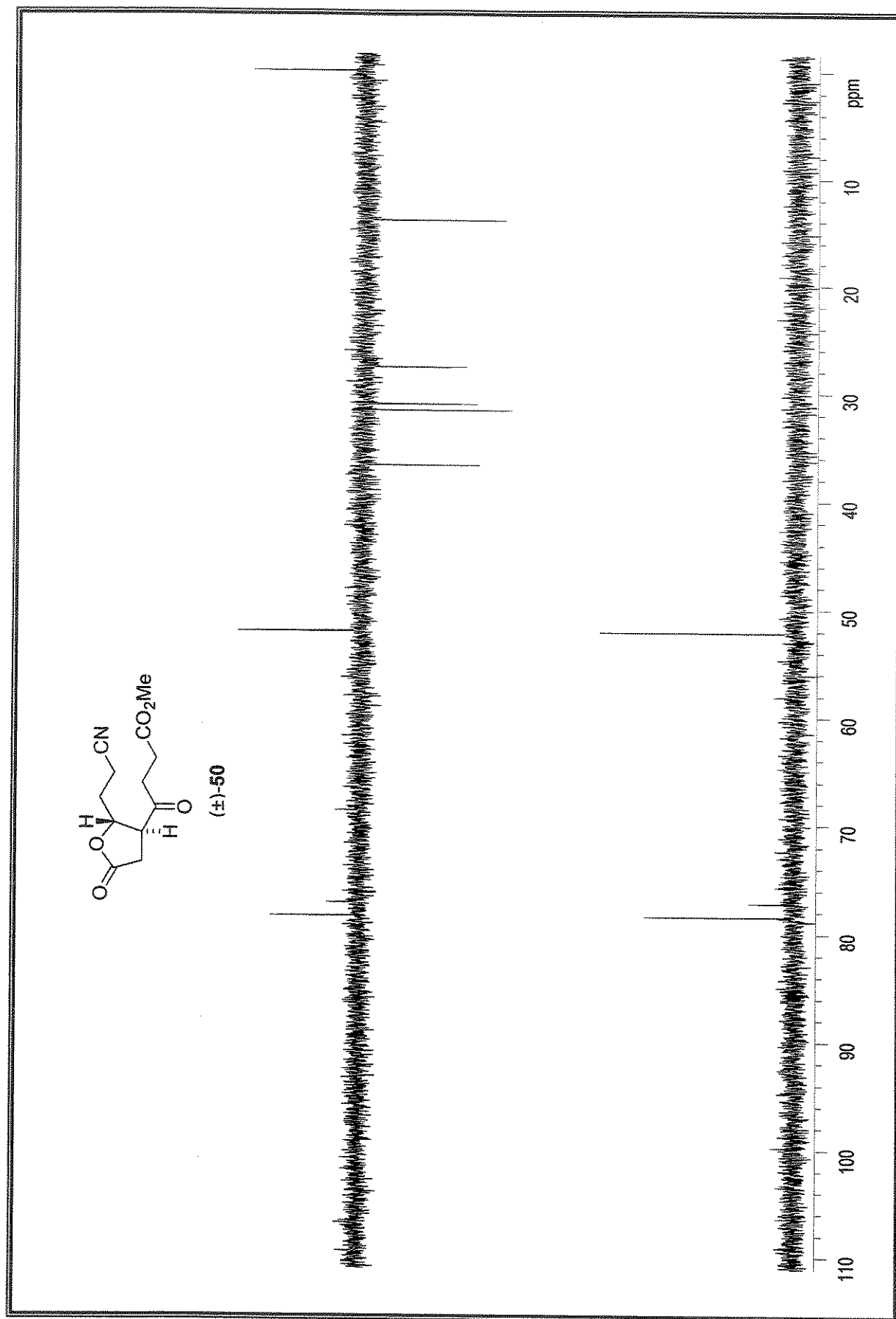
Espectro de ^{13}C -RMN/Dept 135° e 90° (75 MHz, CDCl_3): 3,4-*trans*-4,5-*trans*-3-metil-4-(4-nitrobutirato de metila)-5-(2-etilciano)- γ -butirolactona, (±)-49

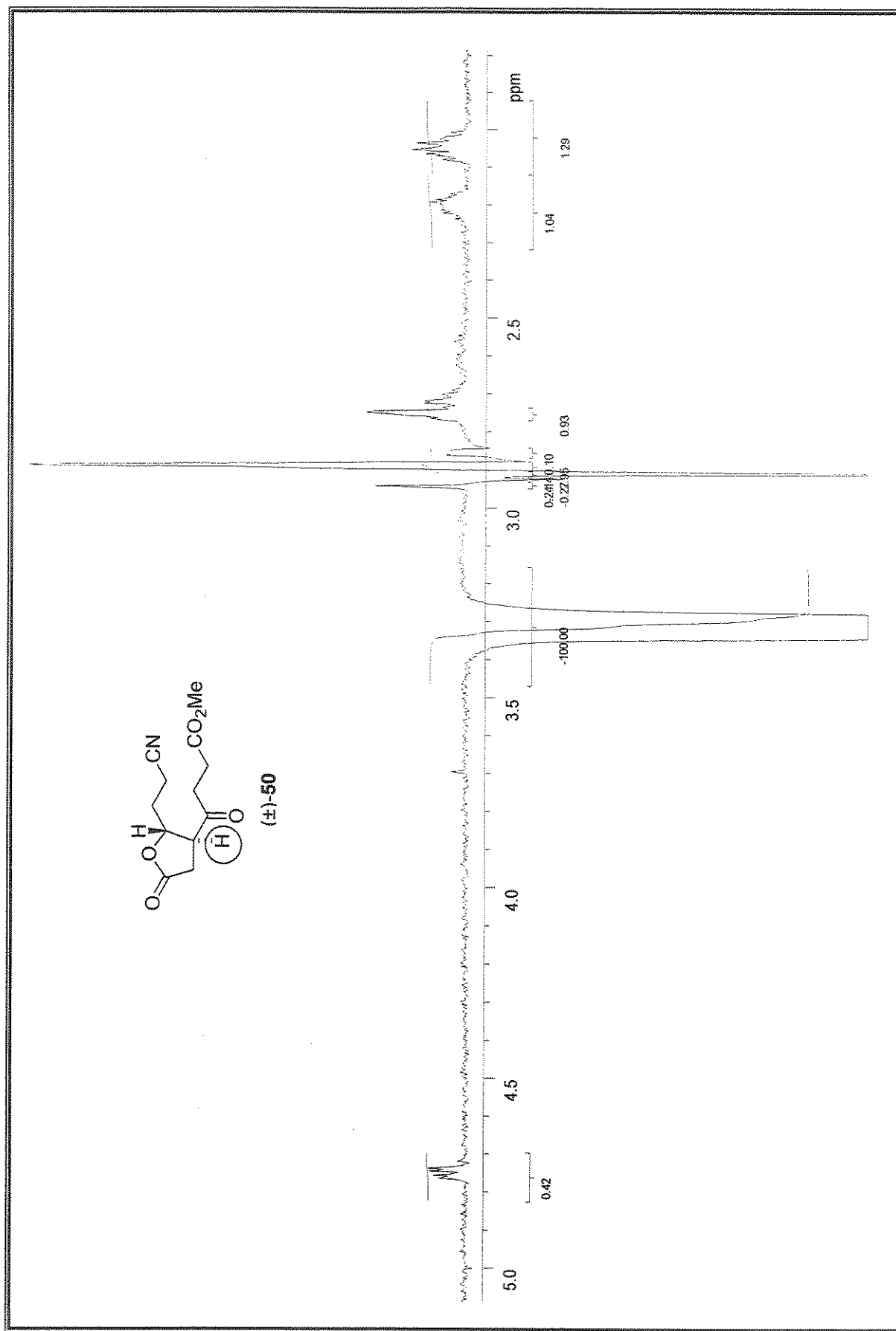
Espectro de **IV** (filme): Composto (±)-**50**

Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): Composto (±)-50

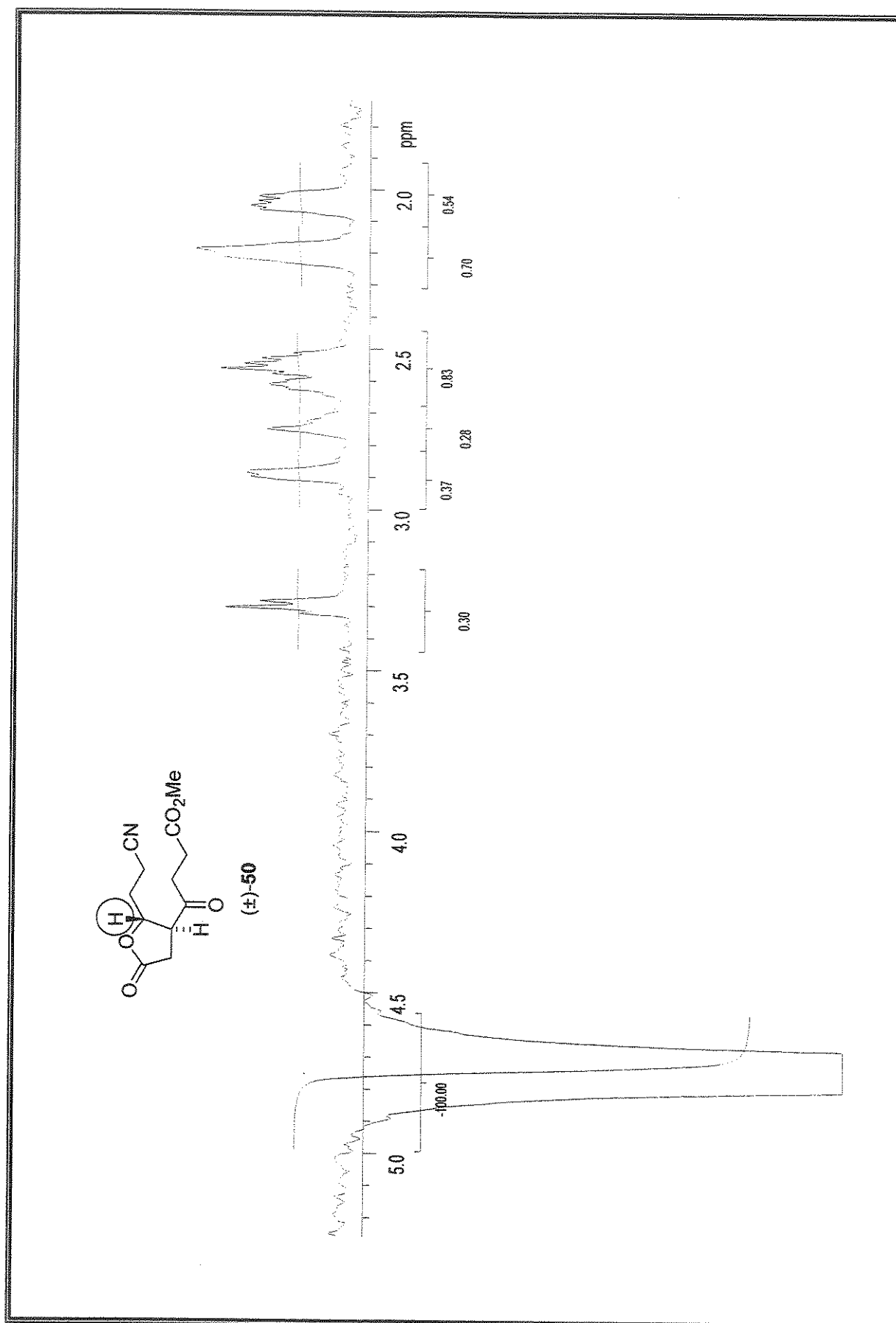


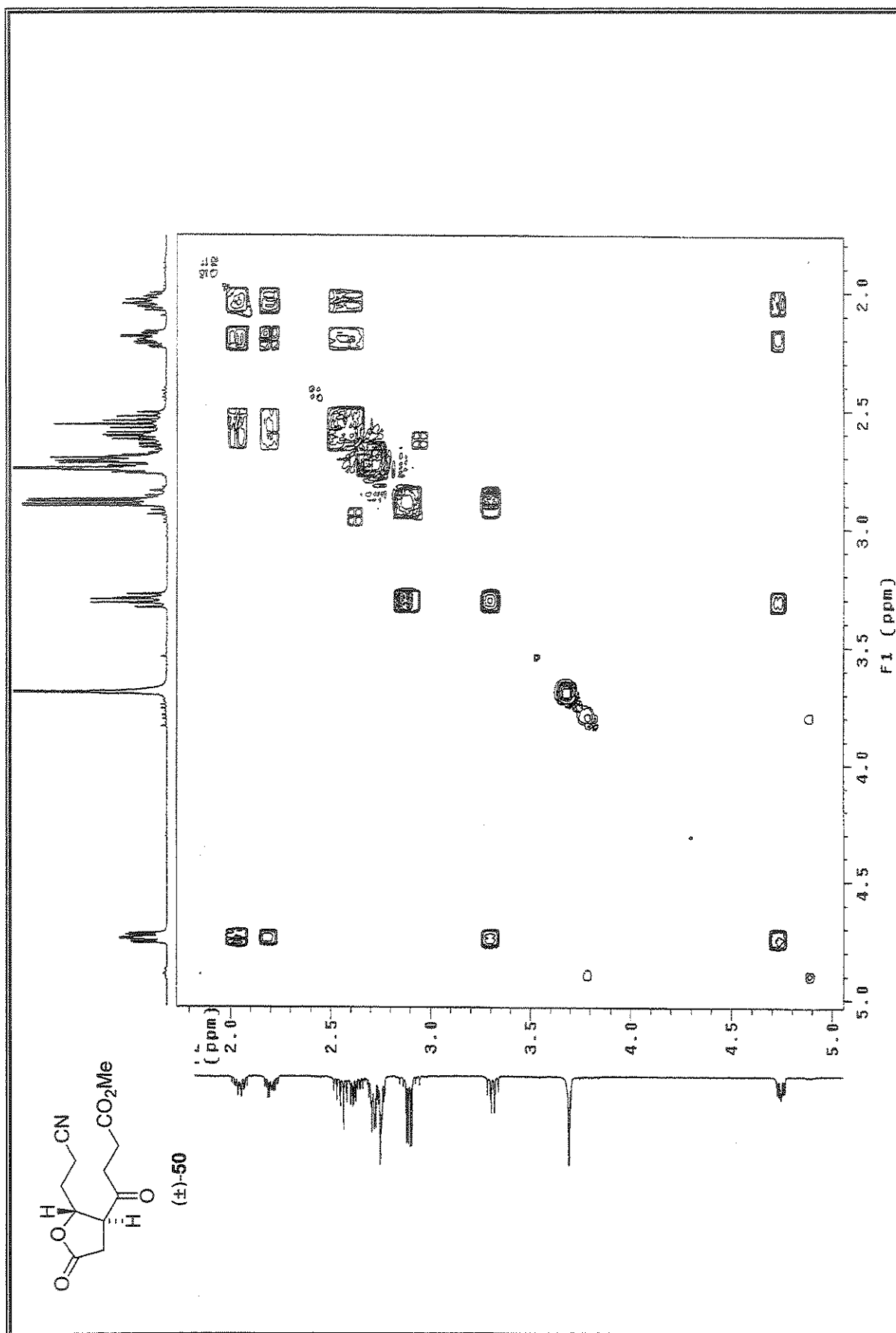
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl₃): Composto (±)-50



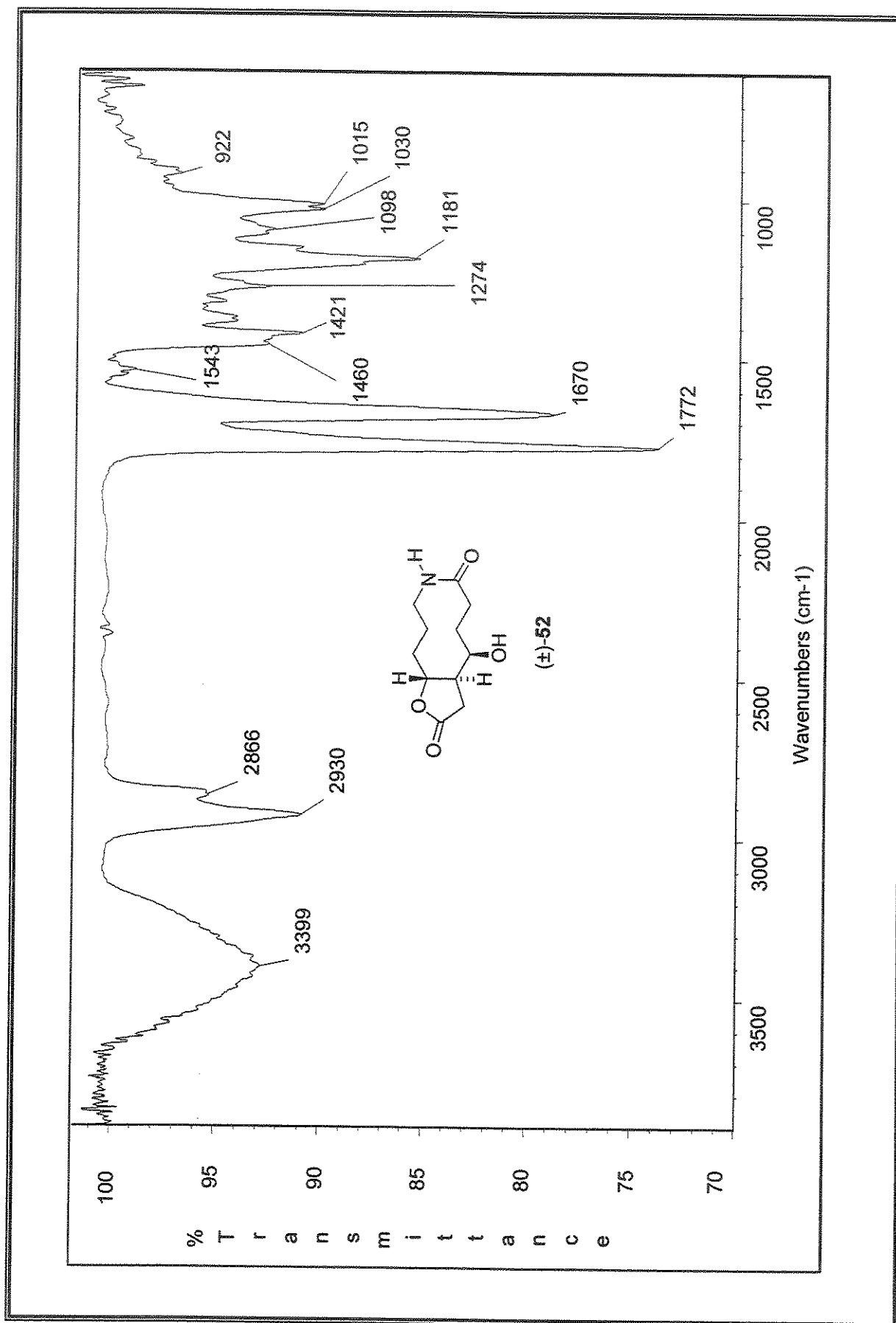


Espectro de NOESYID (500 MHz, CDCl_3): Composto (+)-50 (irradiação em 3,31 ppm)

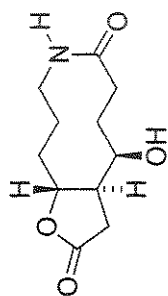
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl₃): Composto **(±)-50** (irradiação em 4,74 ppm)



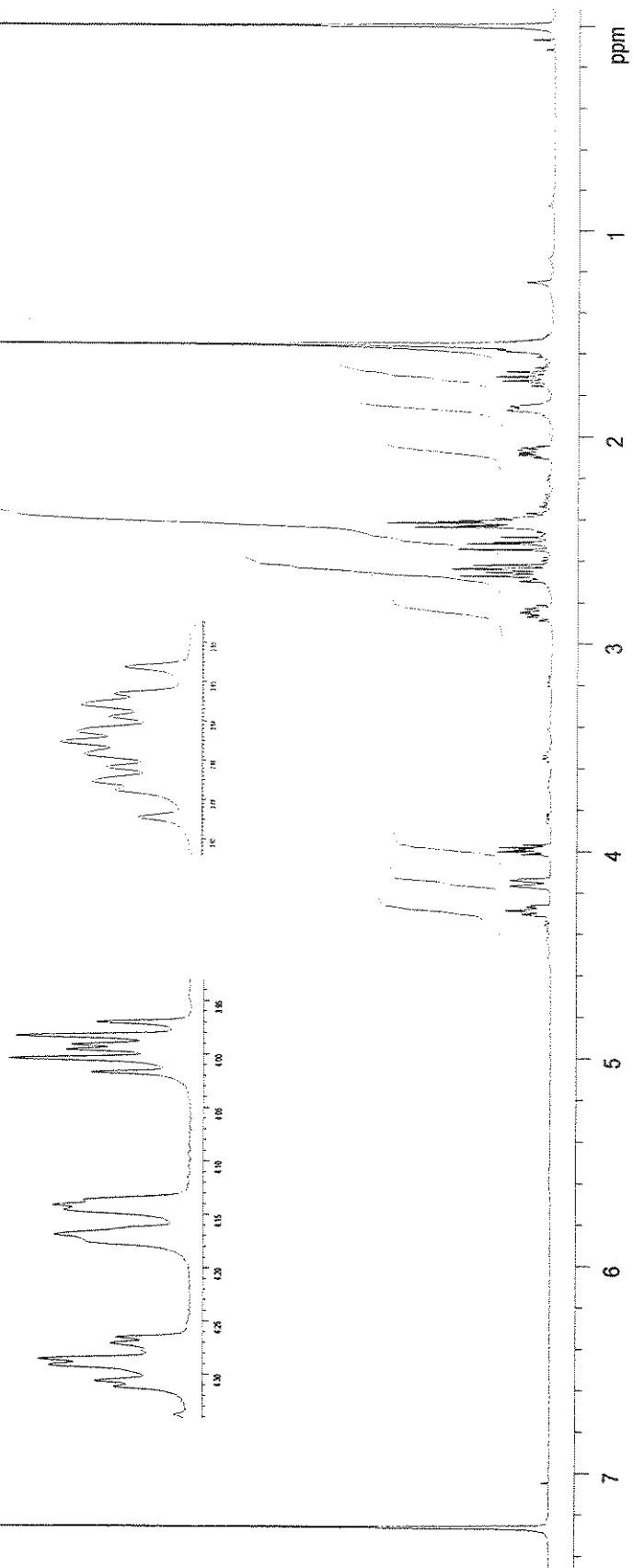
Espectro de COSYH-H (500 MHz, CDCl_3): Composto (±)-50



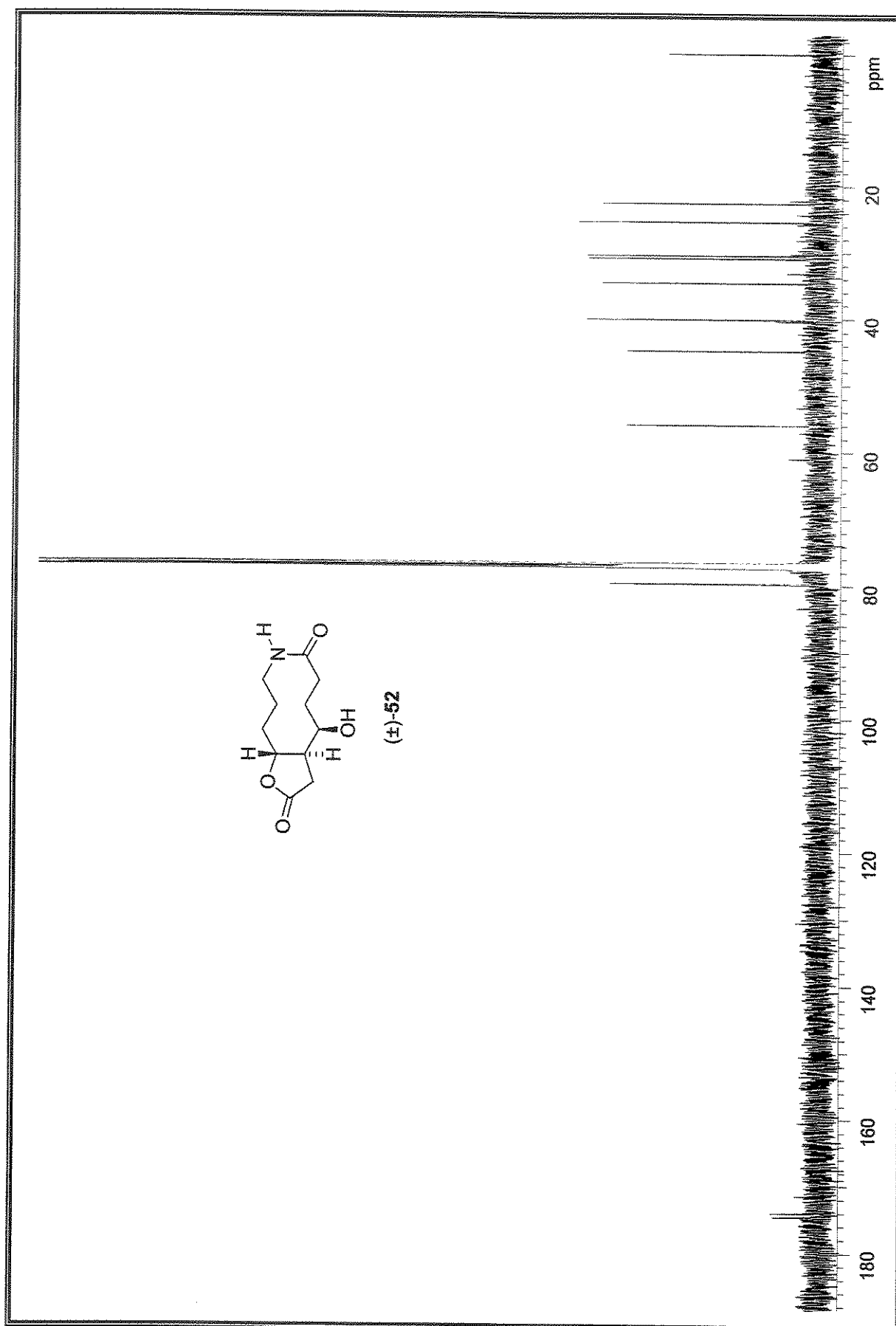
Espectro de IV (filme): Composto (±)-52

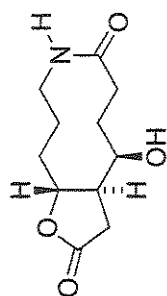


(±)-52

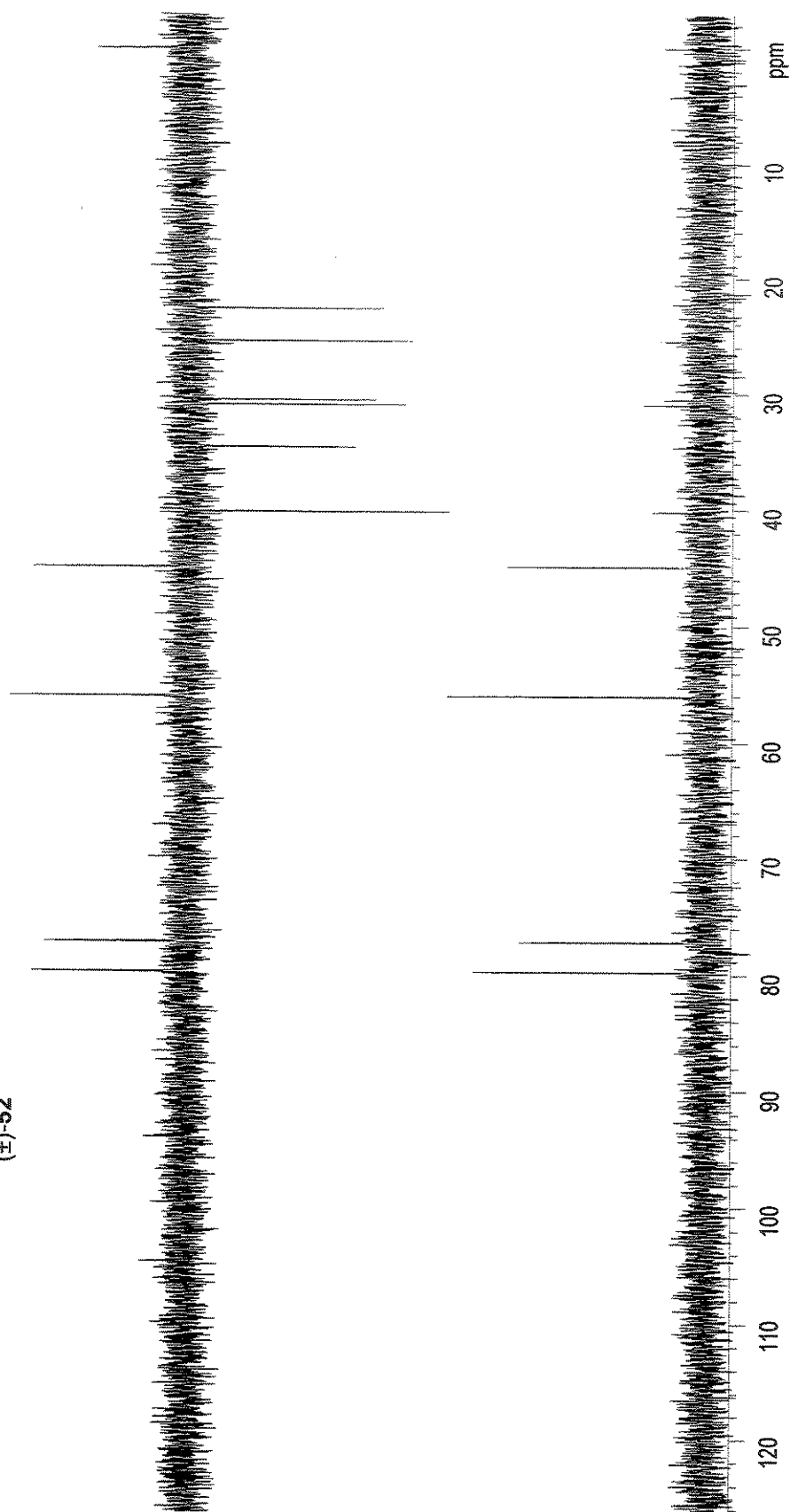


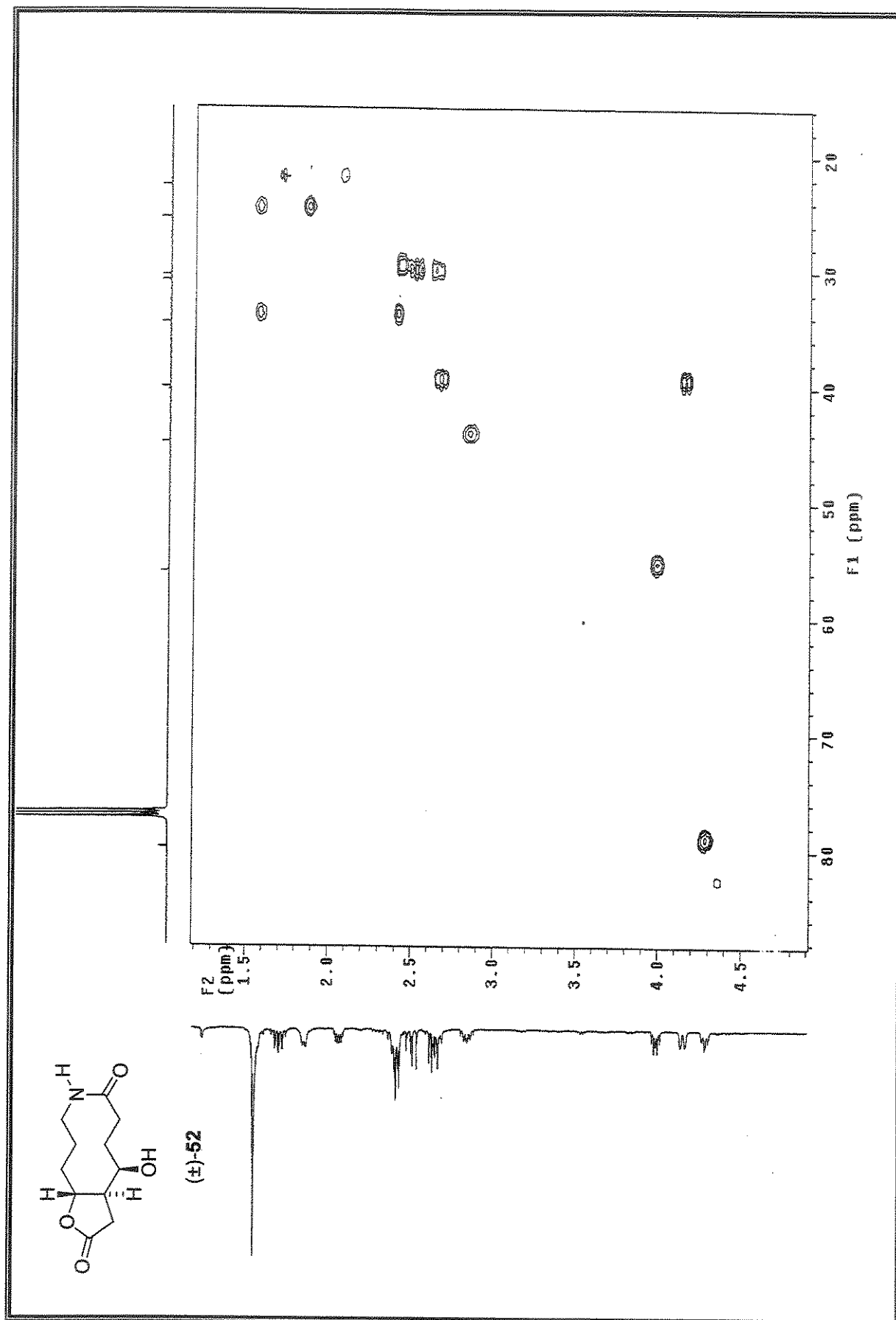
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): Composto (±)-52

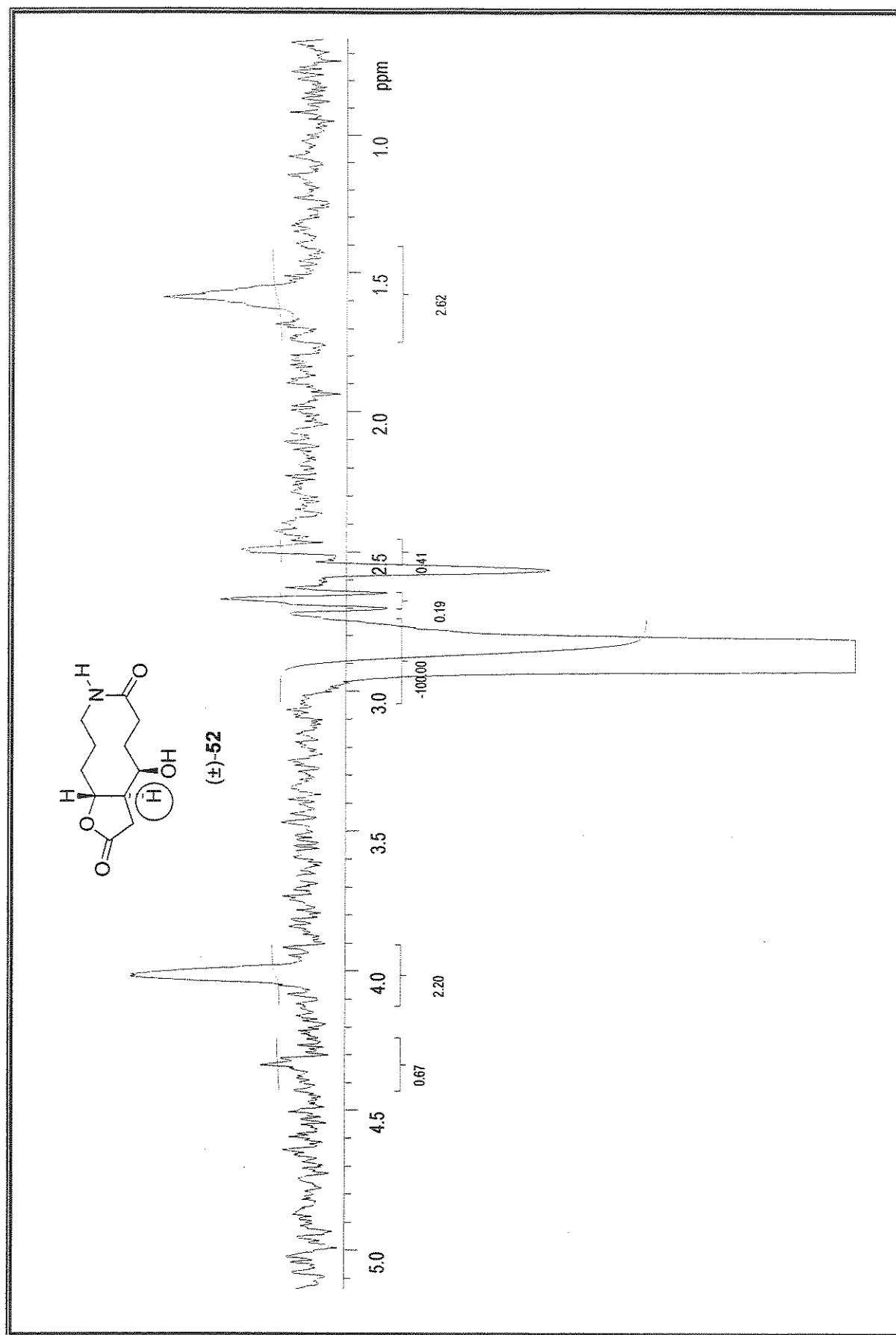
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): Composto (±)-52

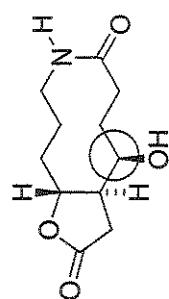
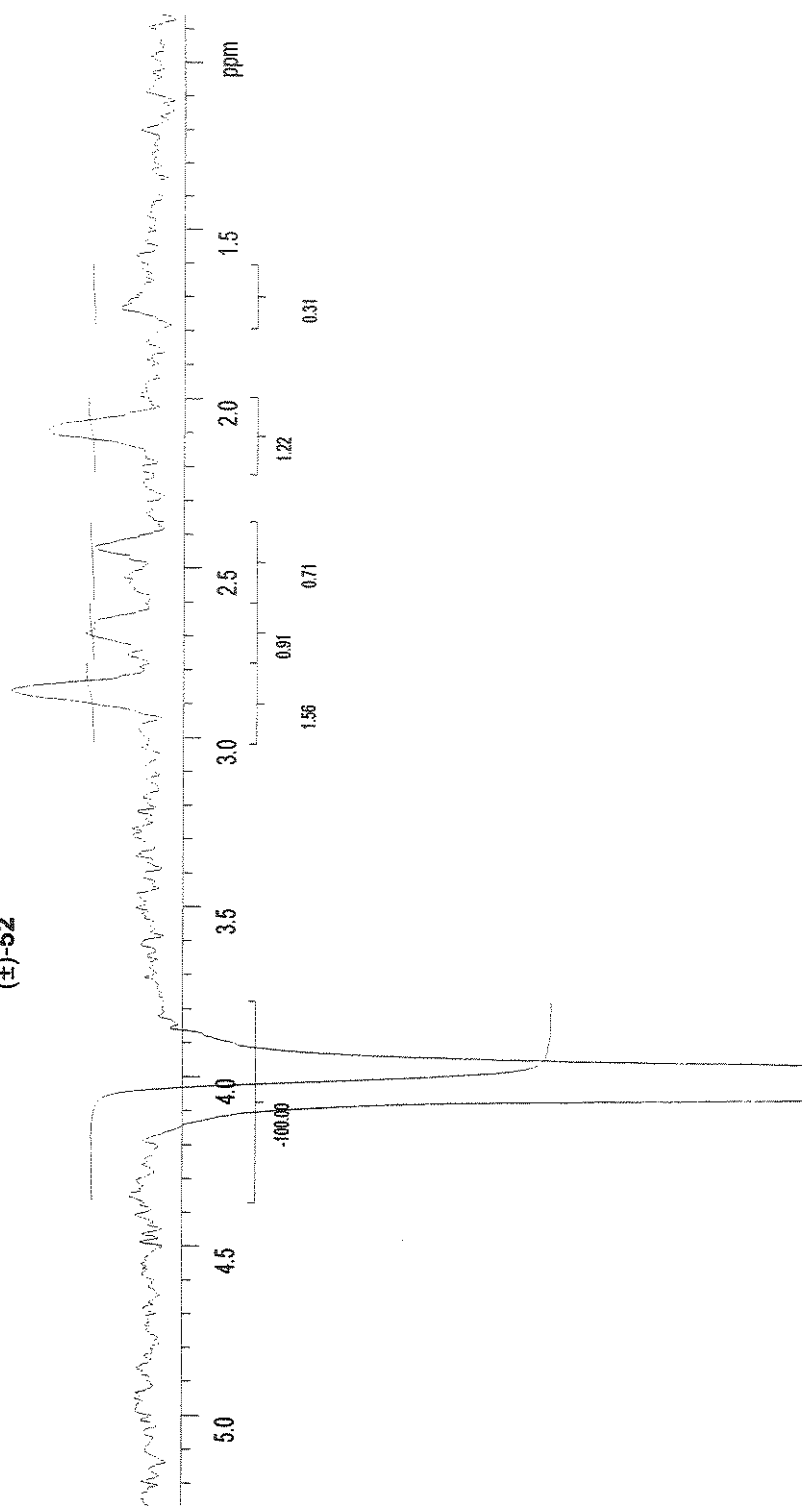


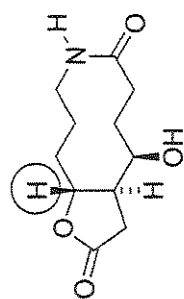
(±)-52

Espectro de ^{13}C -RMN/Dept 135° e 90° (125 MHz, CDCl_3): Composto (±)-52

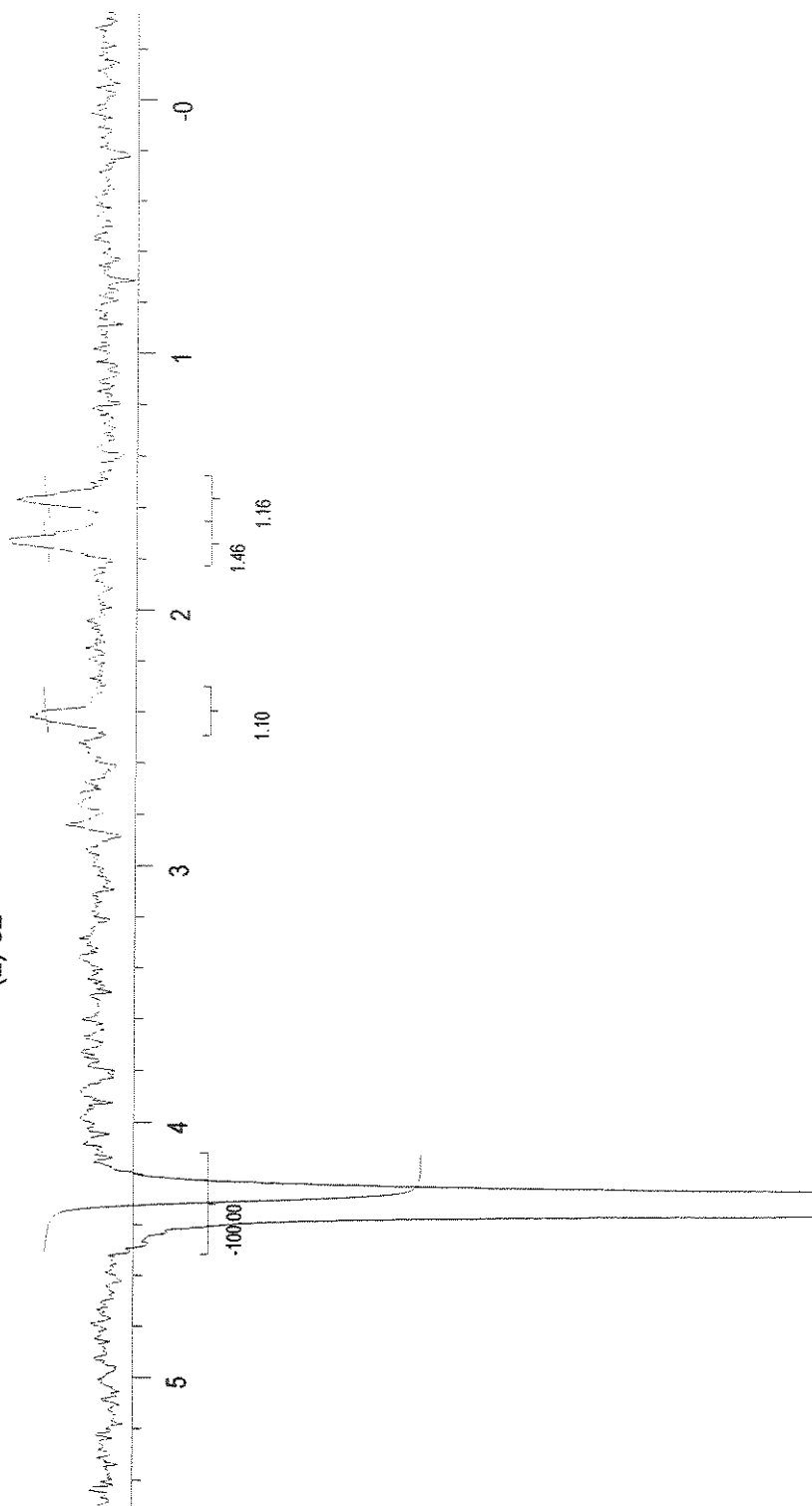
Espectro de HSQC (500 MHz, CDCl₃): Composto ($\pm$)-52

Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): Composto (+)-52 (irradiação em 2,81-2,89 ppm)

**(±)-52**Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): Composto (±)-52 (irradiação em 3,99 ppm)



(+)-52



Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): Composto (+)-52 (irradiação em 4,29 ppm)

CG/EM-QP5000, Shimadzu

*** CLASS-5000 *** Report No. = 1 Data : ALCA.D02 104/09/0 113:08:0

Sample : alca

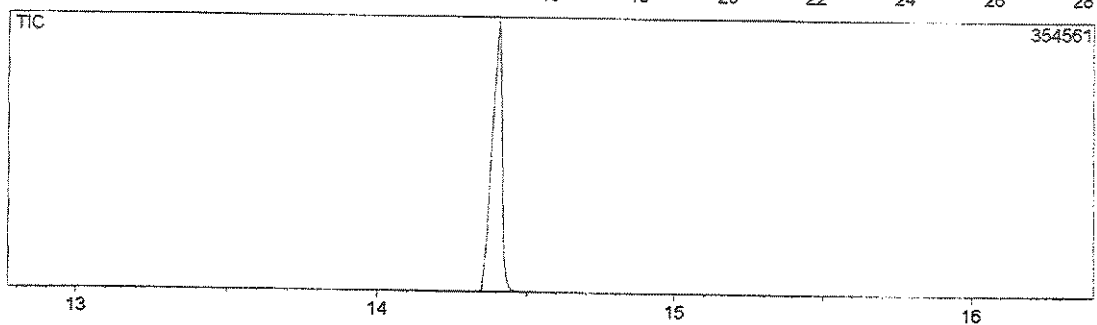
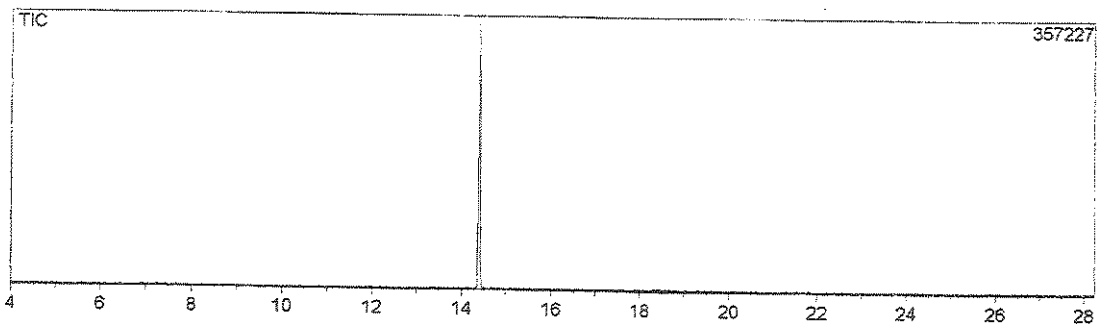
ID : 01/09/04

Sample Amount : 1

Operator : Tarcila

Method File Name : MARCELO.MET

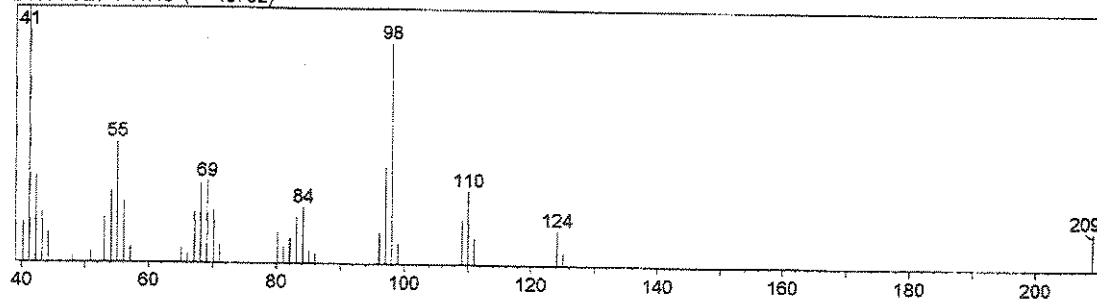
Adicao de 20 uL de solucao 3,54 ppm.



Scan # : 1249

Mass Peak #: 36 Ret. Time : 14.400

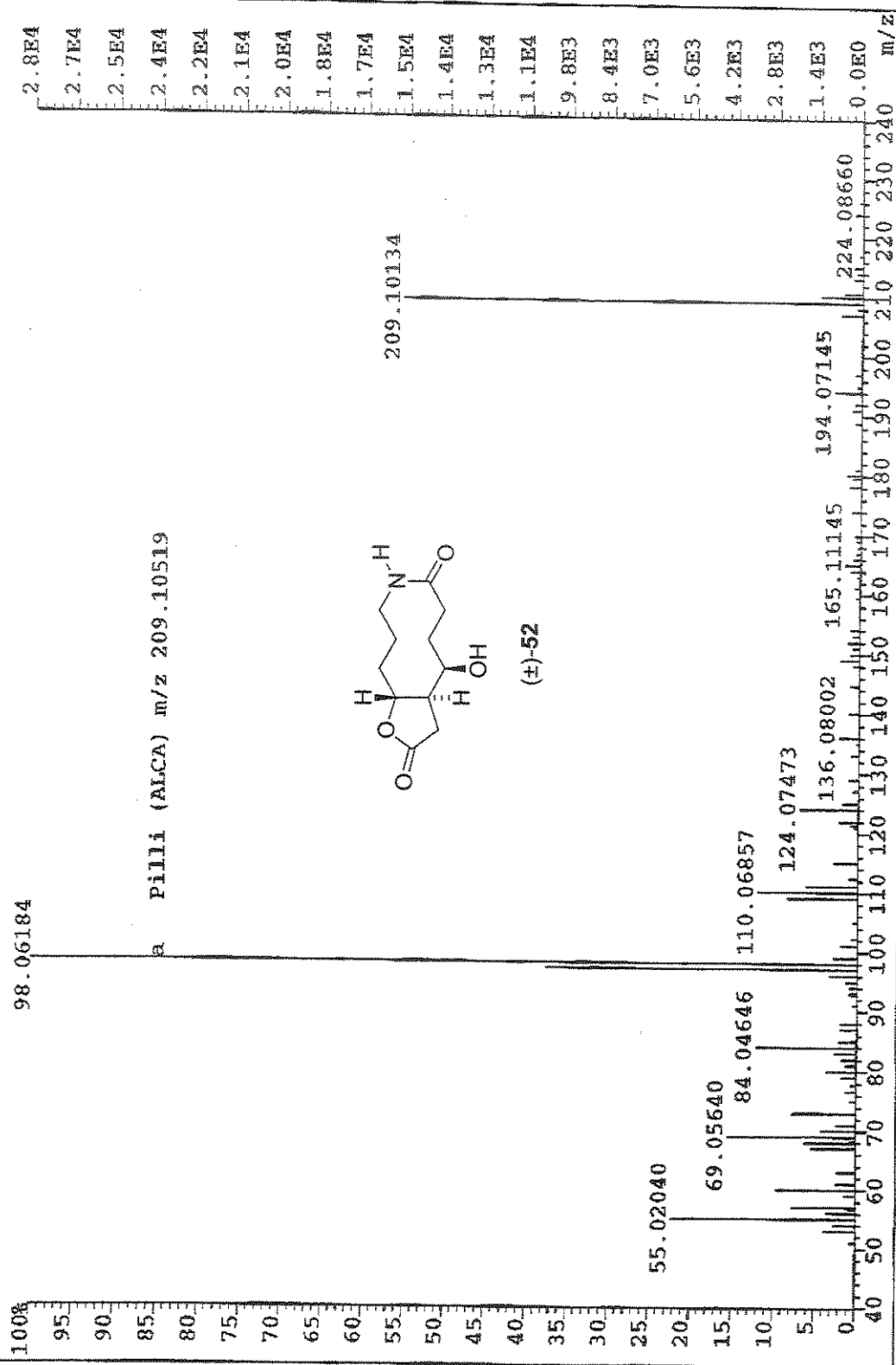
Base Peak : 41.10 (40792)



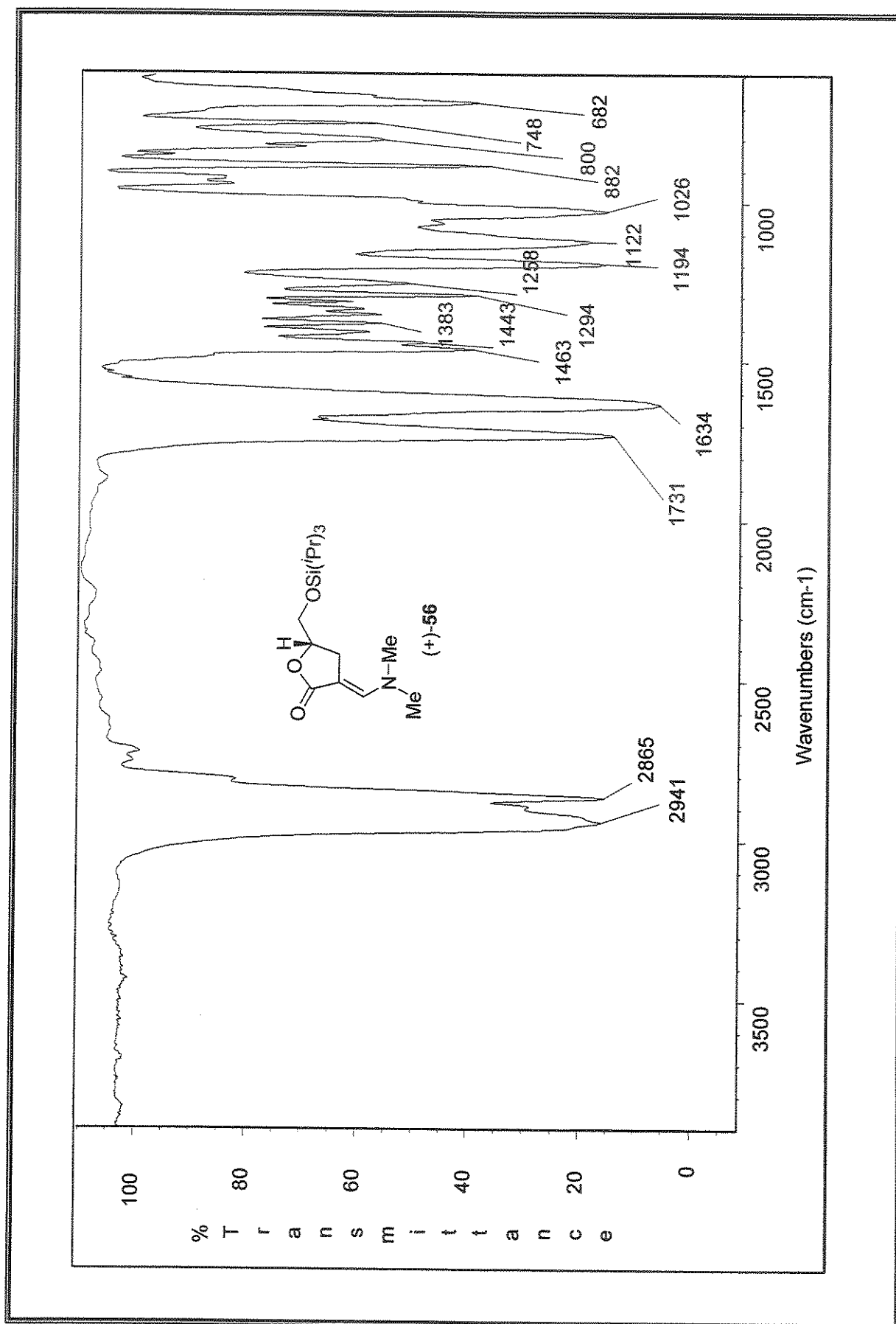
S-1, 30m x 0,25mm x 0,25um

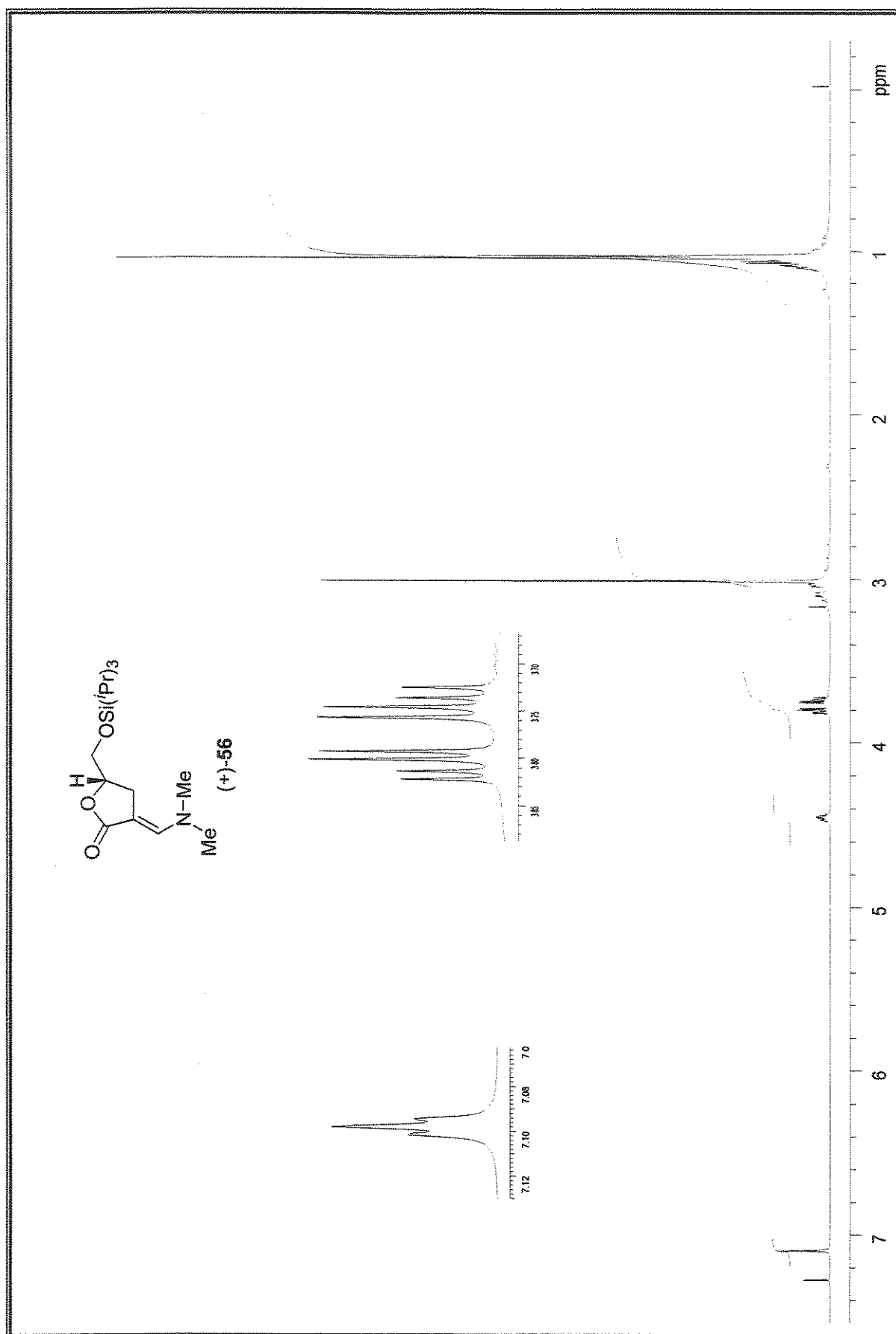
Espectro de CG/MS do composto (+)-52

File: SET0304A Ident: 75 Acq: 3-SEP-2004 05:01:53 +10:33 Cal: SET0304-A
AutoSpecE EI+ Magnet BpM: 98 TIC: 28056 Flags: NORM

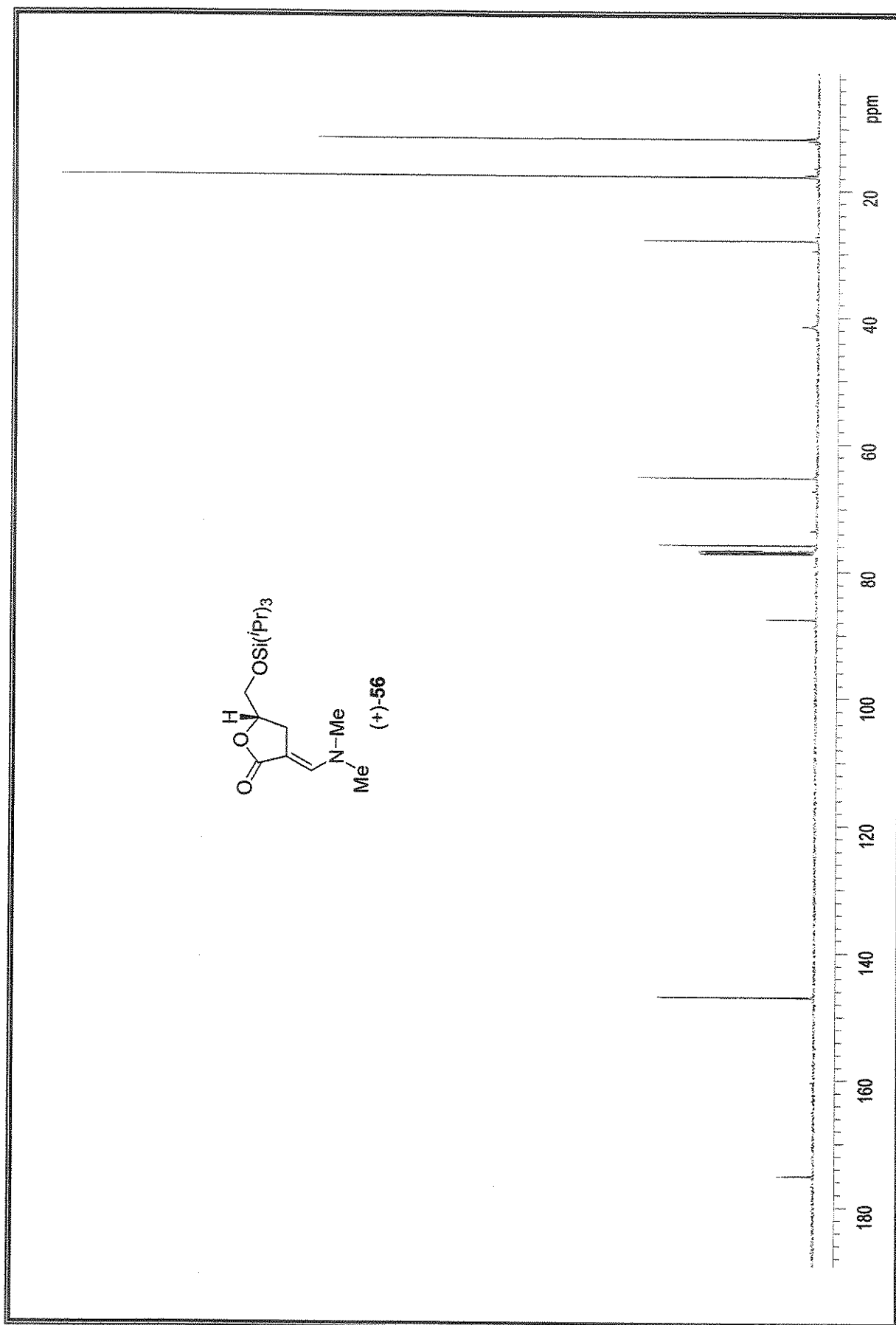


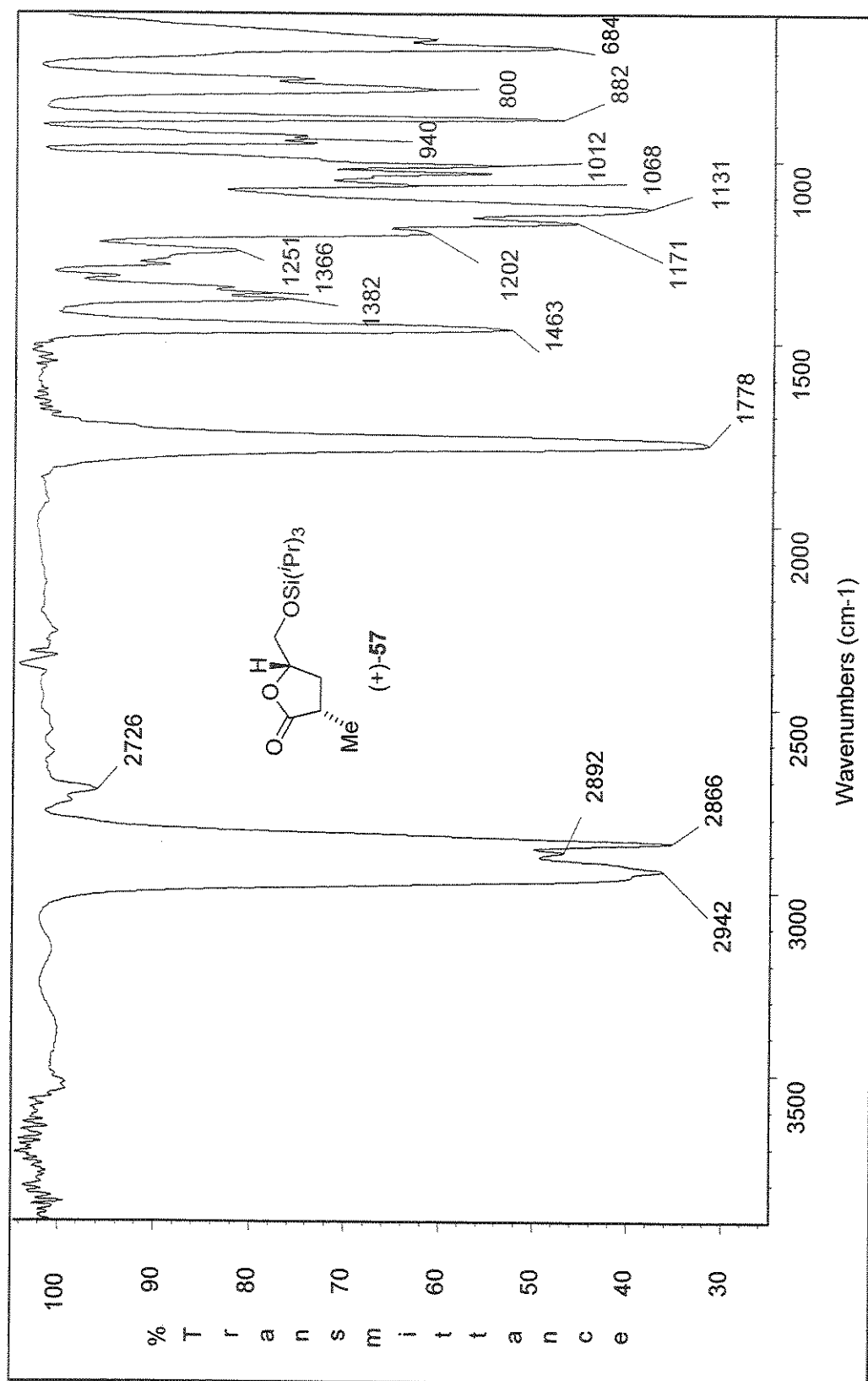
Espectro de Massa de Alta Resolução (EMAR) do Composto (±)-52

Espectro de **IV** (filme): Composto (+)-56

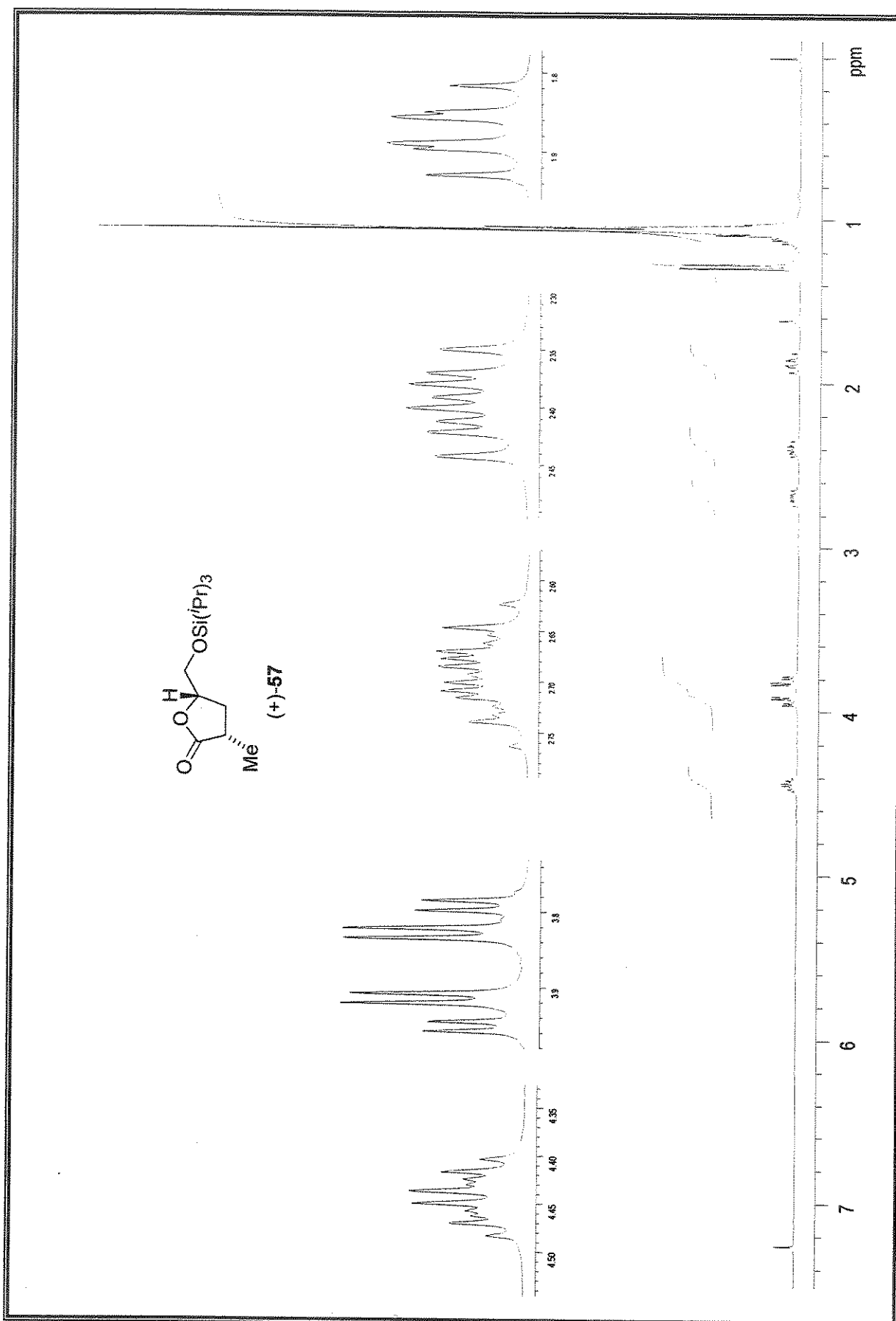


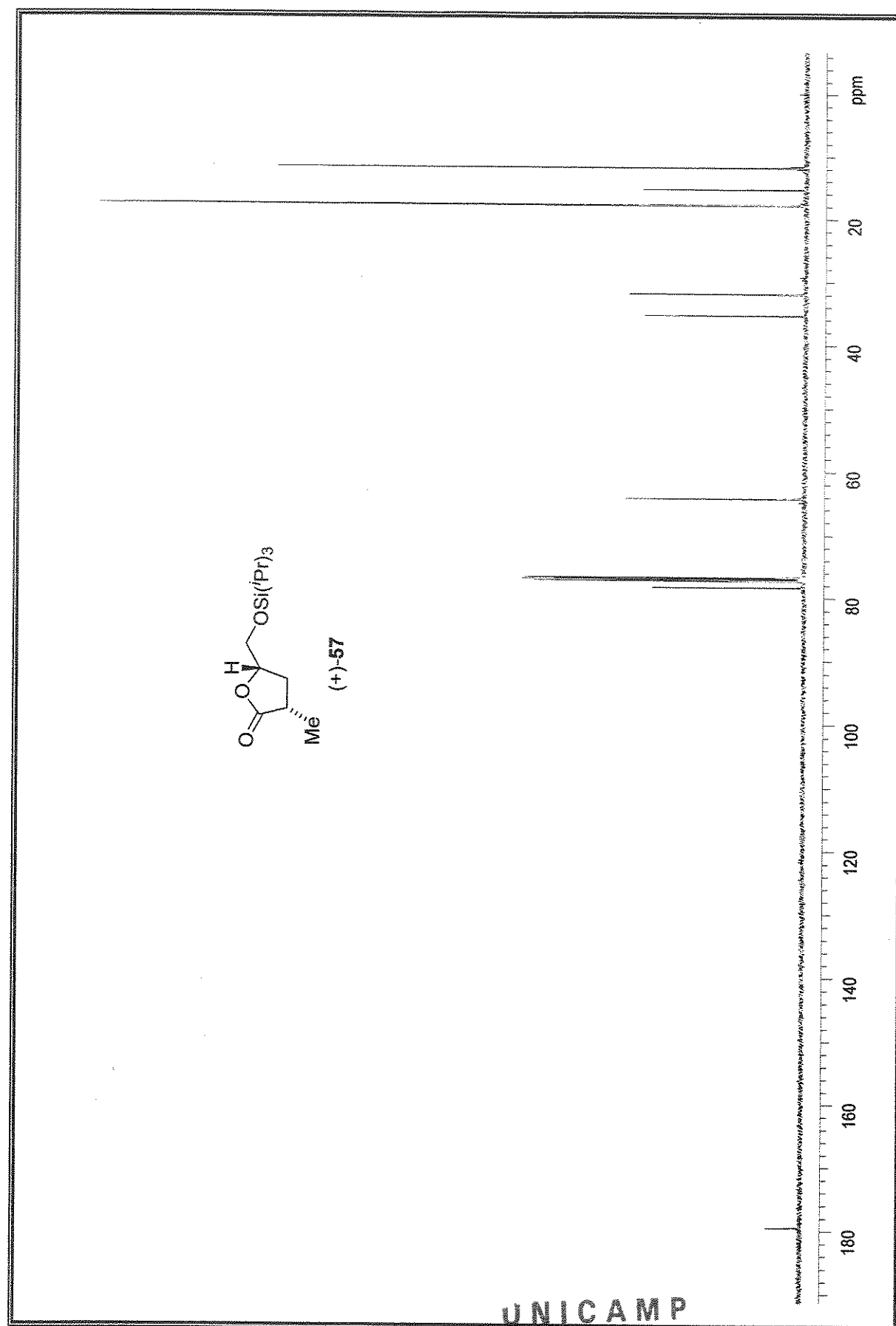
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): Composto (+)-56



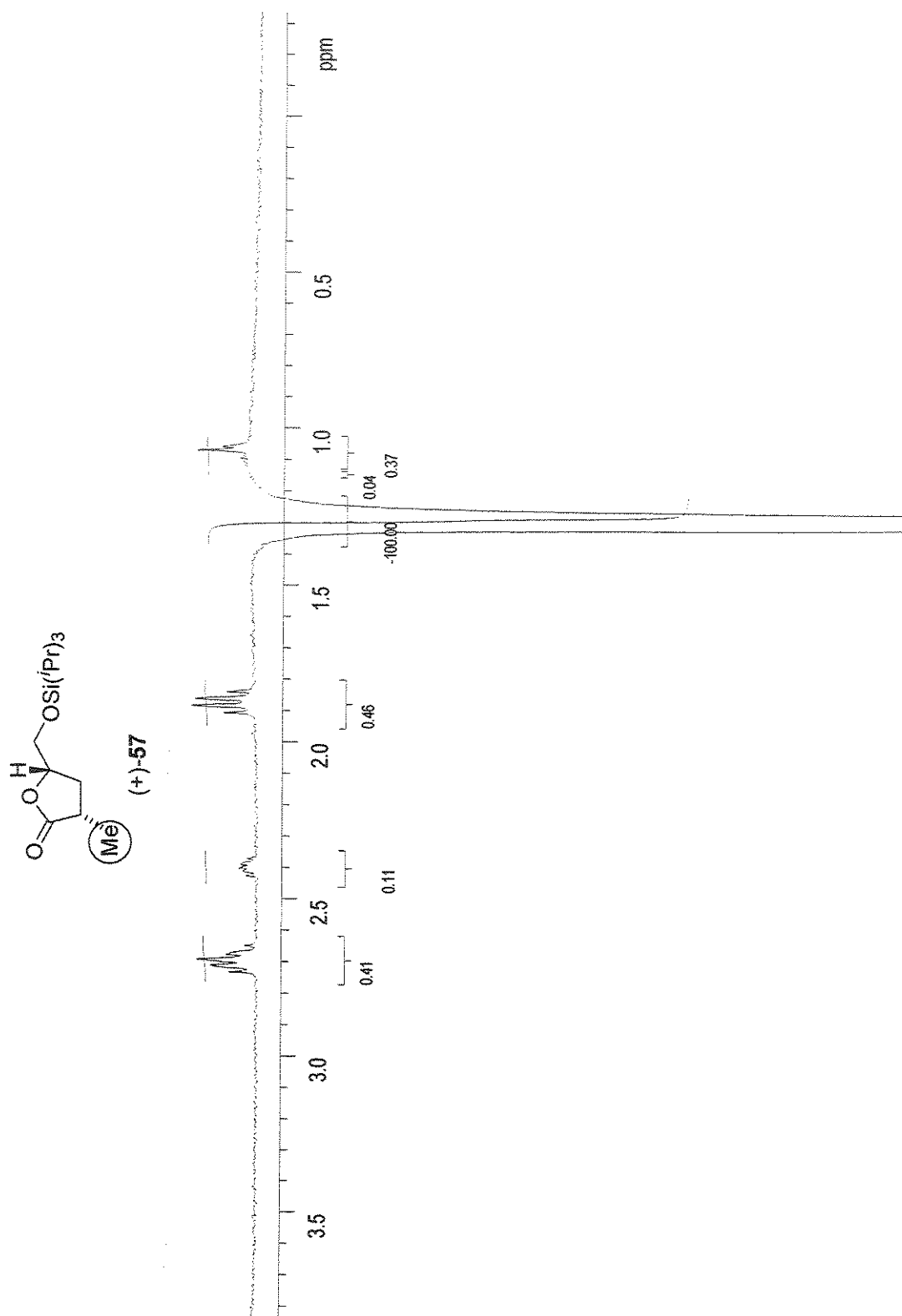


Espectro de **IV** (filme): (3*S*,5*S*)-3-metil-5-trisopropilsililoximetil-2(5*H*)-furanona, (+)-**57**

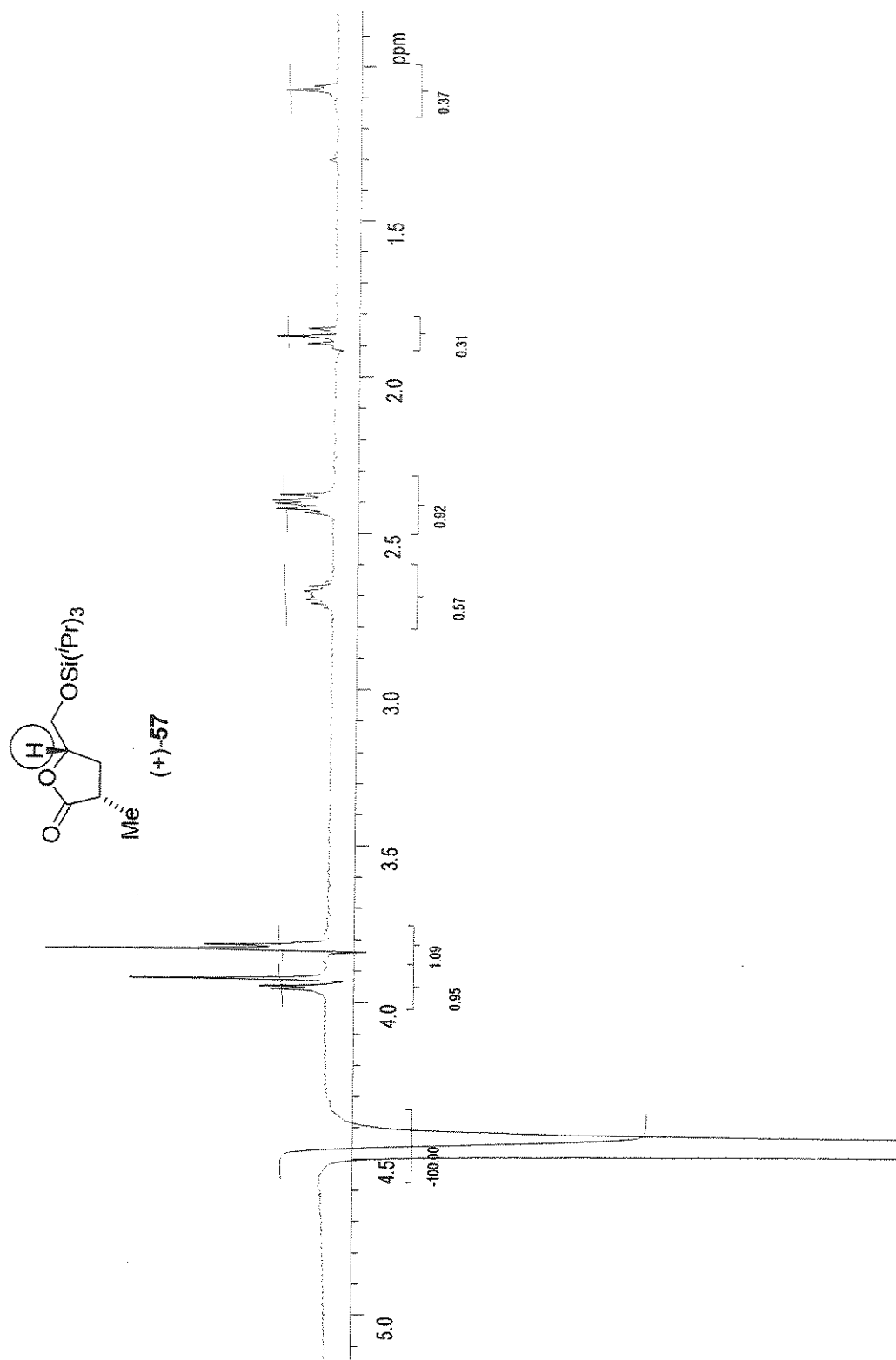
Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): (3*S*,5*S*)-3-metil-5-triisopropilsiloximetil-2(5*H*)-furanona, (+)-57



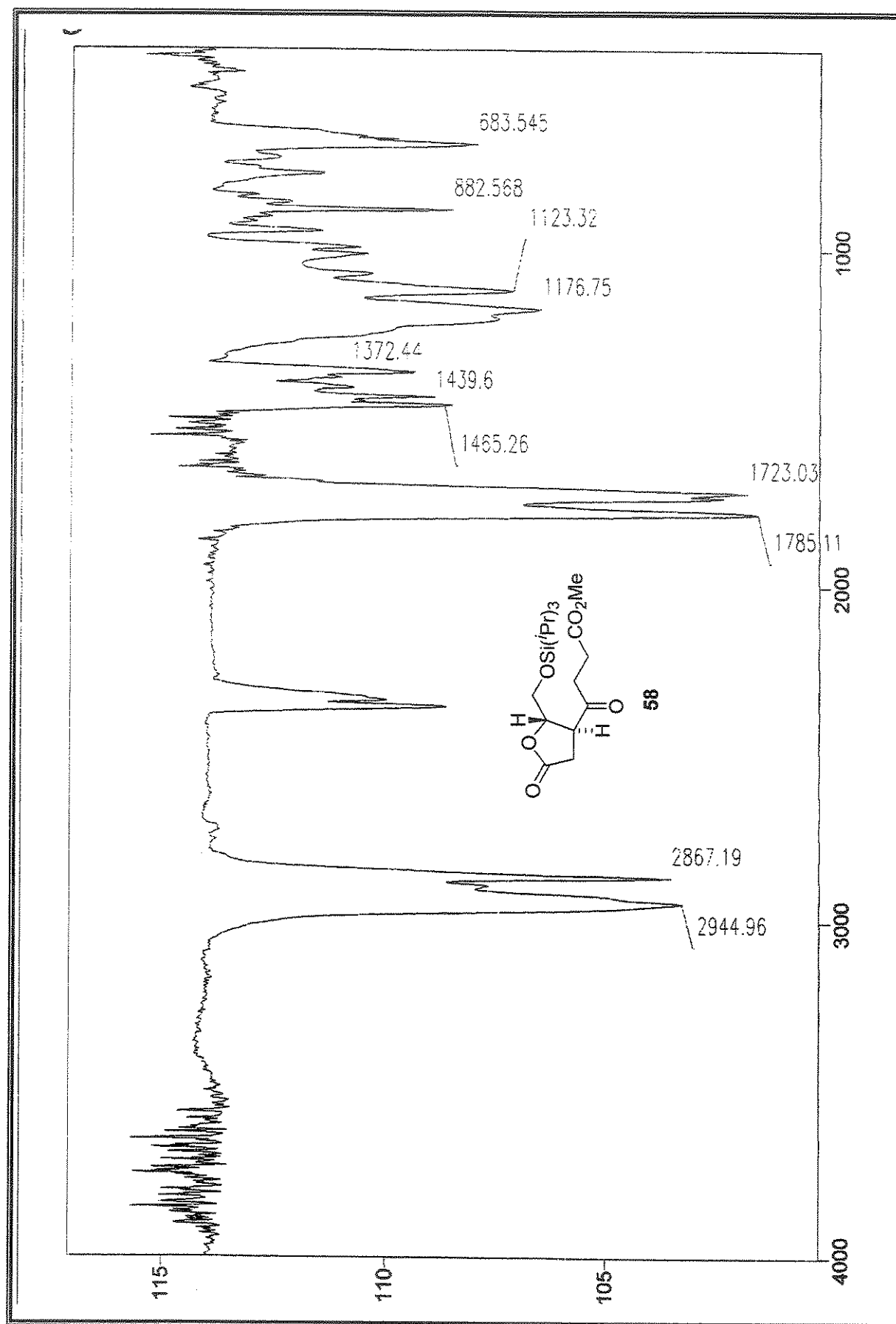
UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE



Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl₃): (3*S*,5*S*)-3-metil-5-trisopropilsililoximetil-2(5*H*)-furanona, (+)-57 (irradiação em 1,29 ppm)

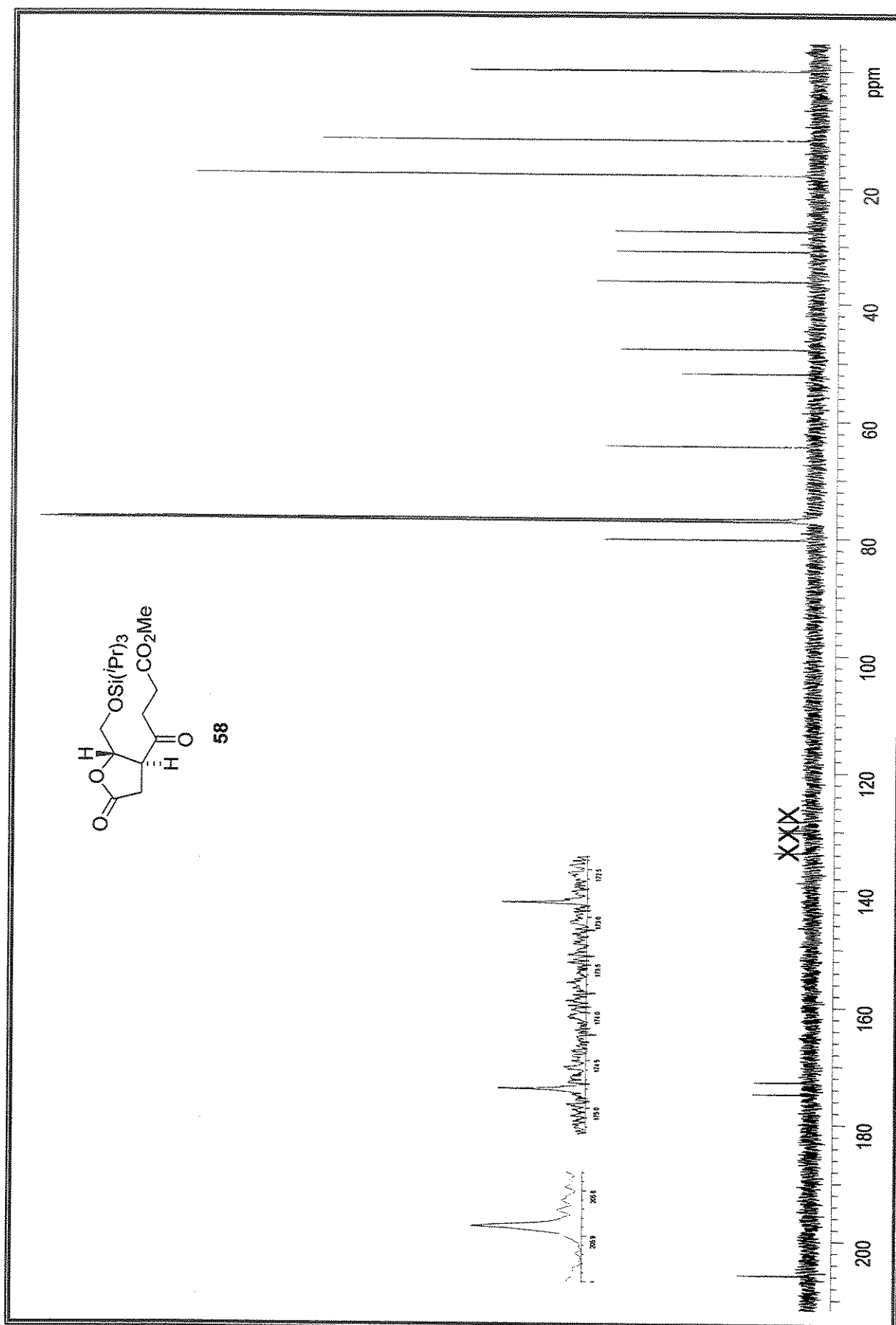


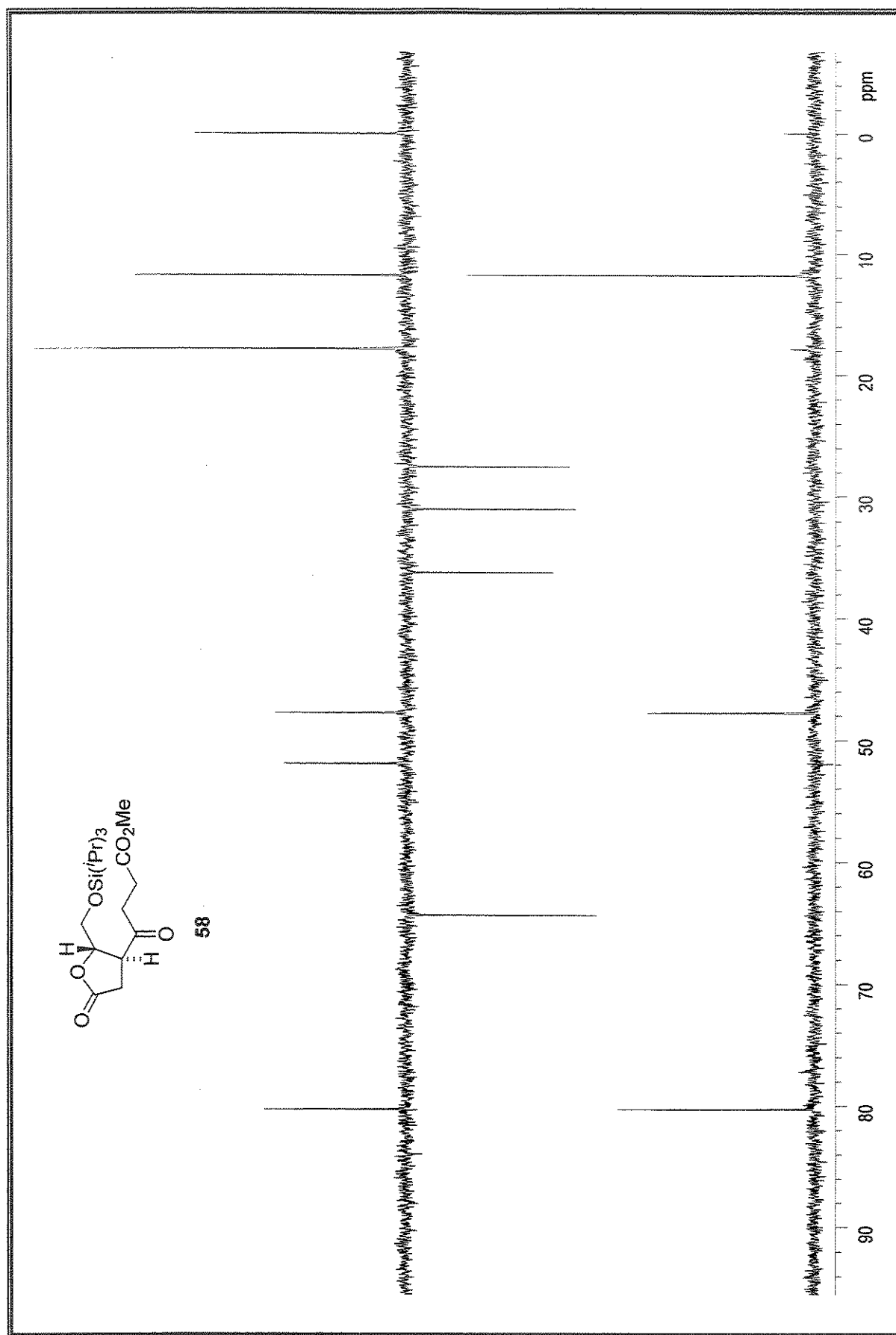
Espectro de **NOESY1D** (500 MHz, CDCl_3): (3*S*, 5*S*)-3-metil-5-triisopropilsililoximetil-2(5*H*)-furanona, (+)-57 (irradiação em 4,40-4,48 ppm)

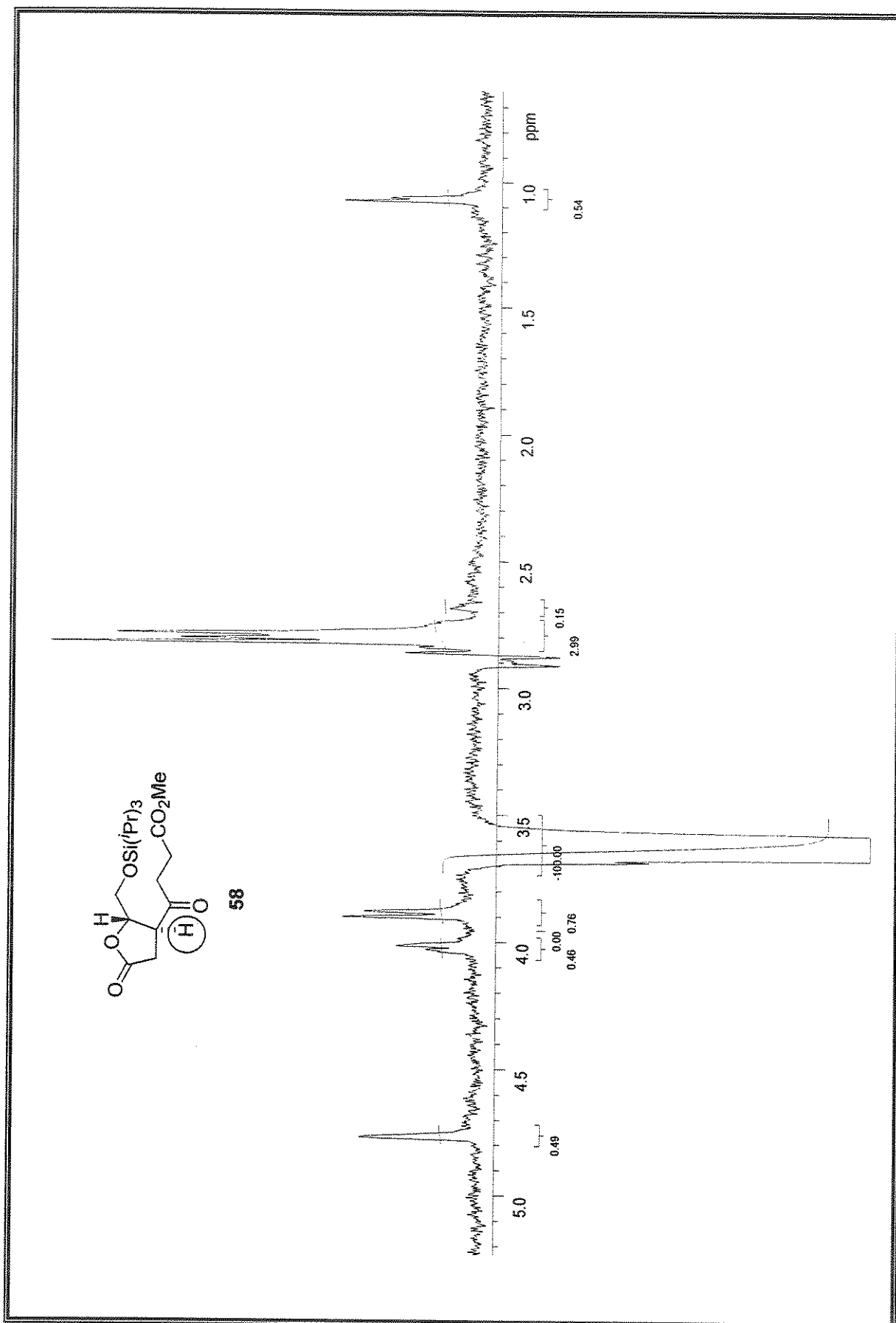


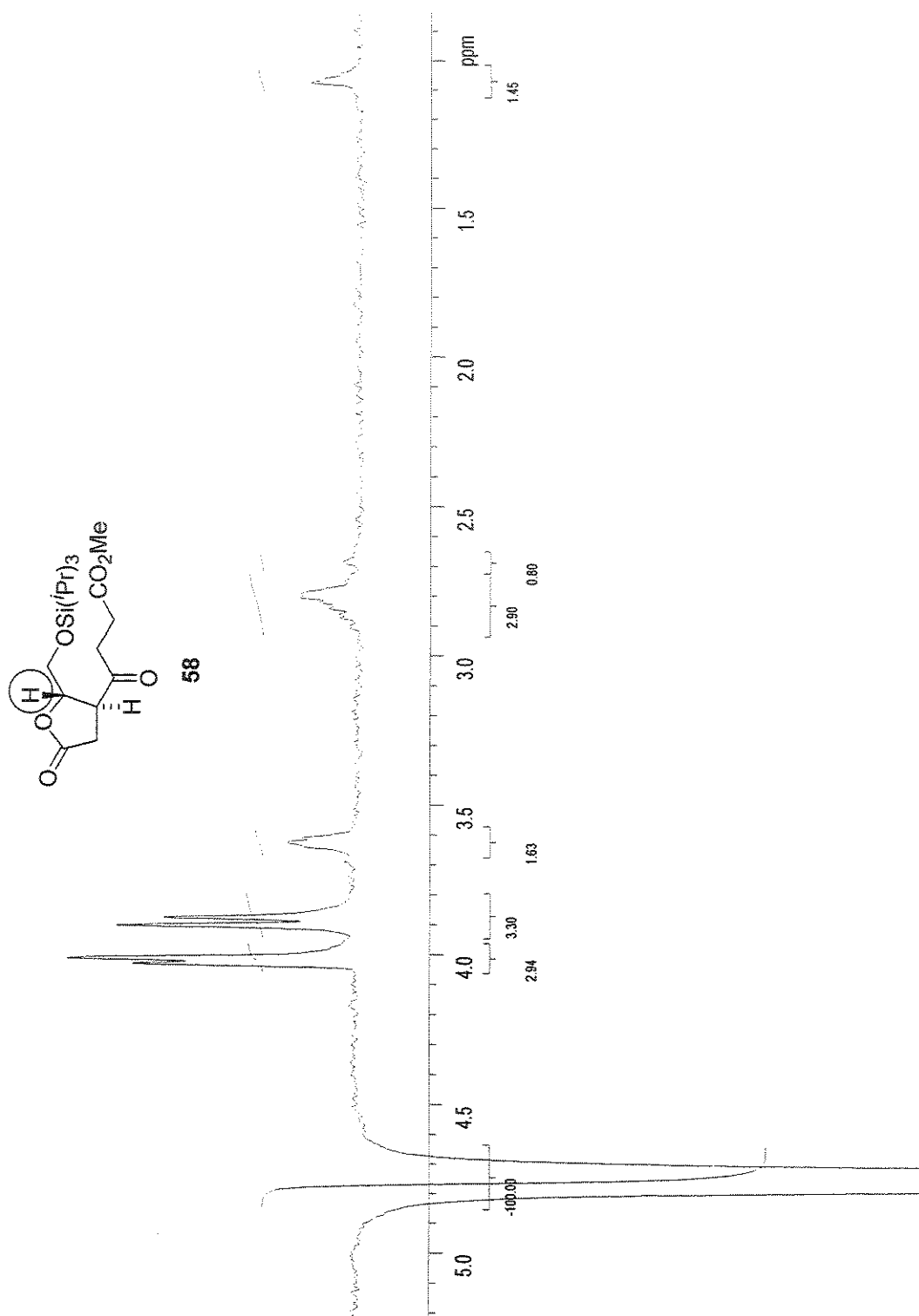
Espectro de IV (filme): Composto (+)-58



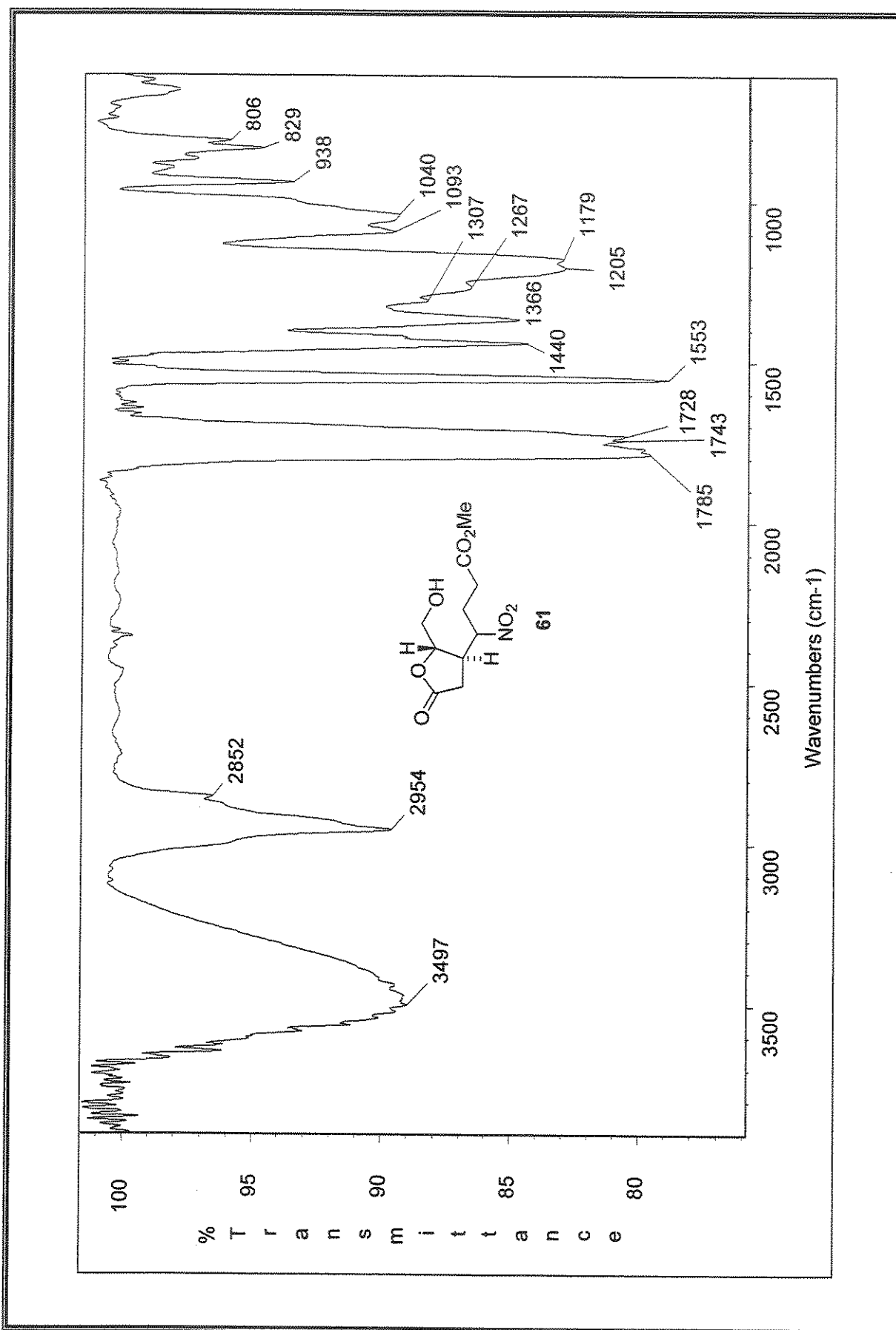
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): Composto (+)-58

Espectro de ^{13}C -RMN/Dept 135° e 90° (125 MHz, CDCl_3): Composto ($\pm$)-58

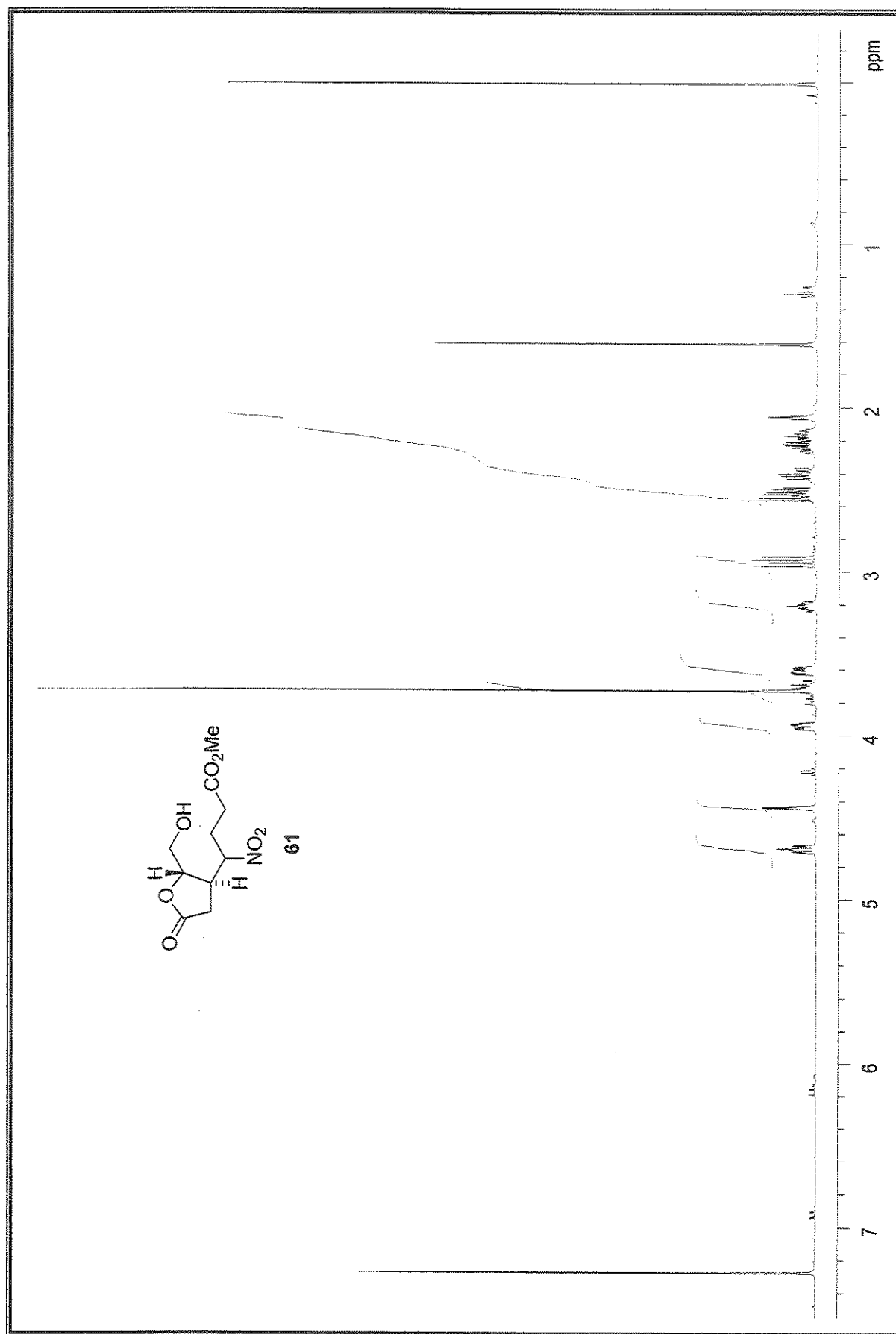
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): Composto (+)-**58** (irradiação em 3,64 ppm)

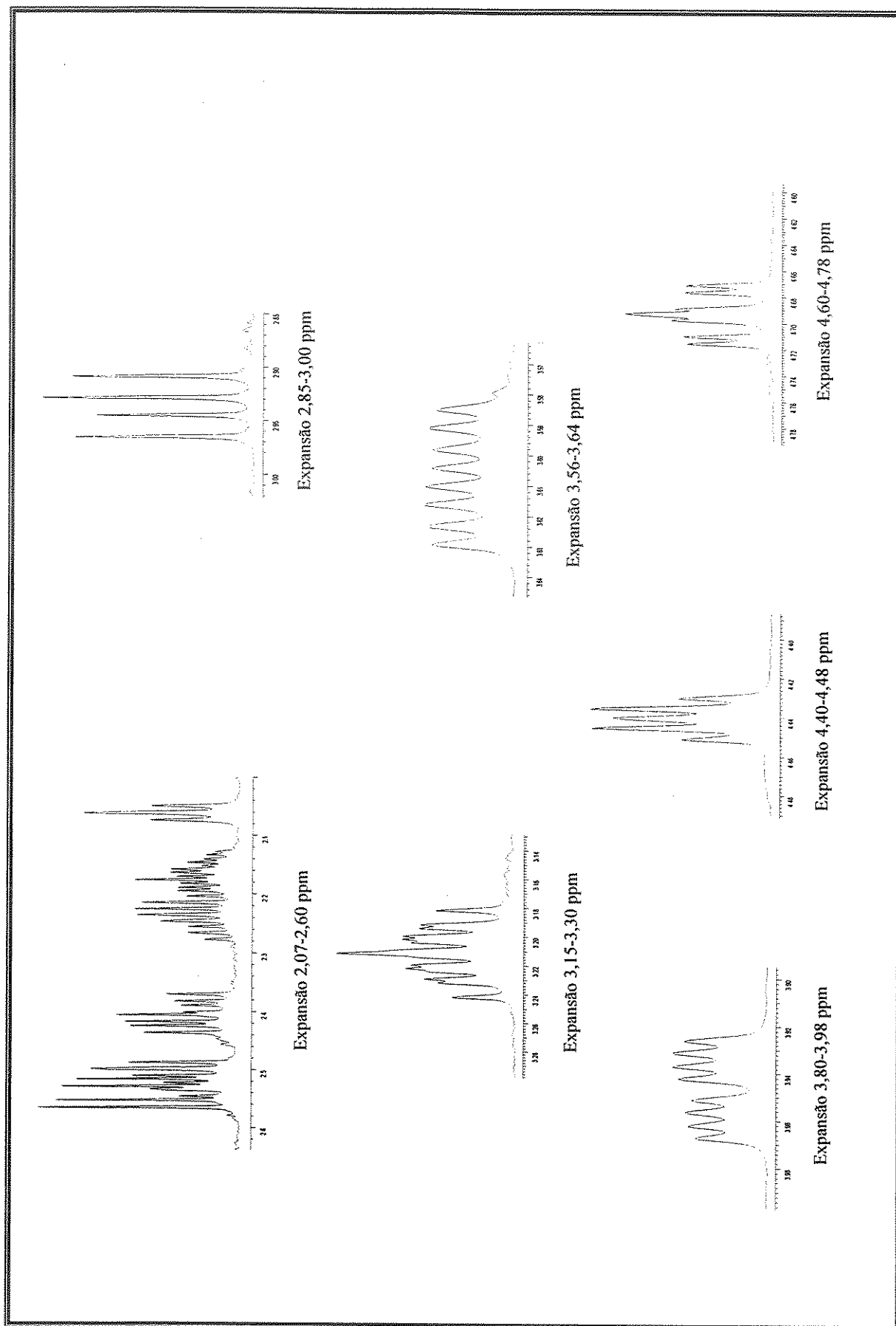


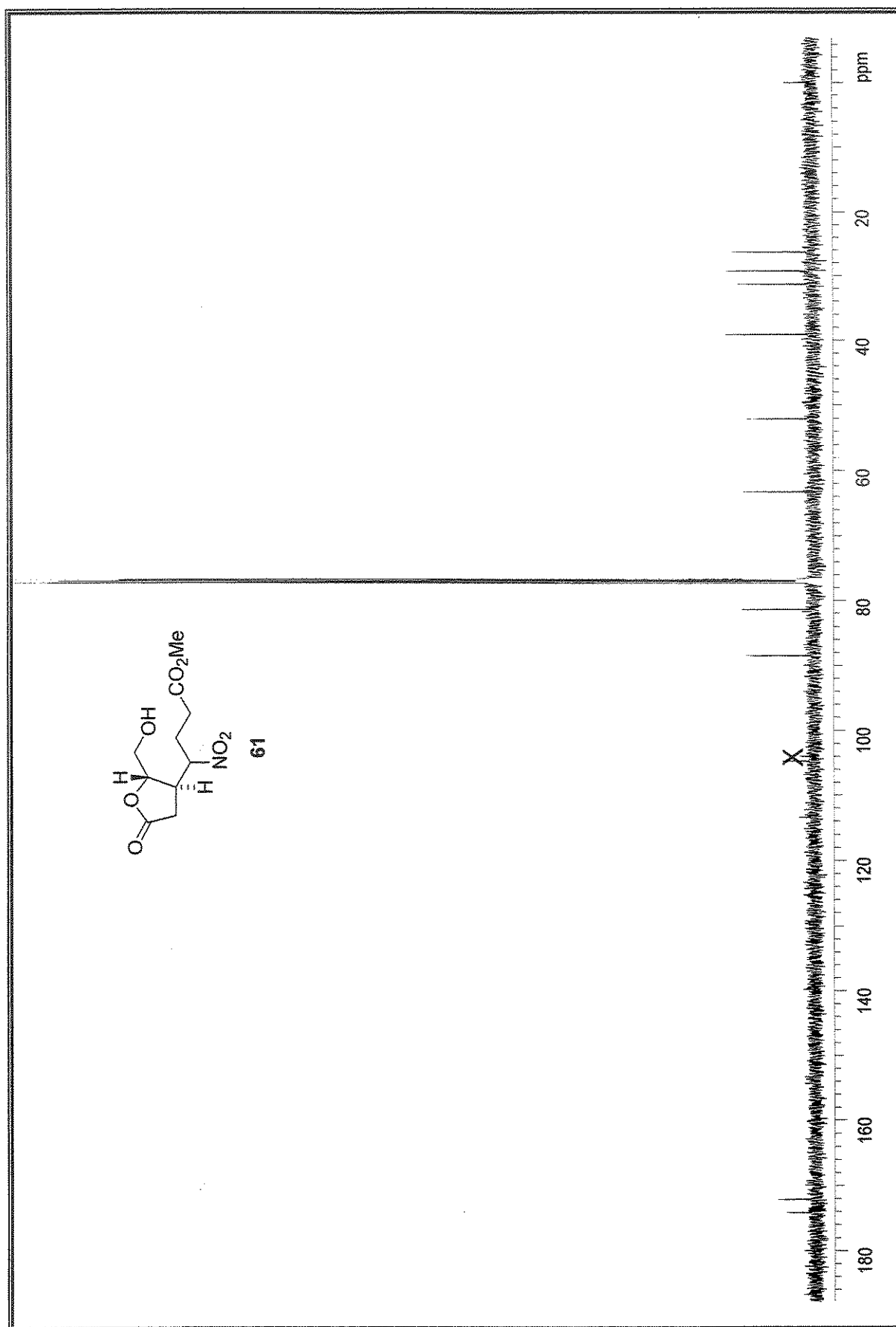
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl₃): Composto (+)-58 (irradiação em 4,76 ppm)



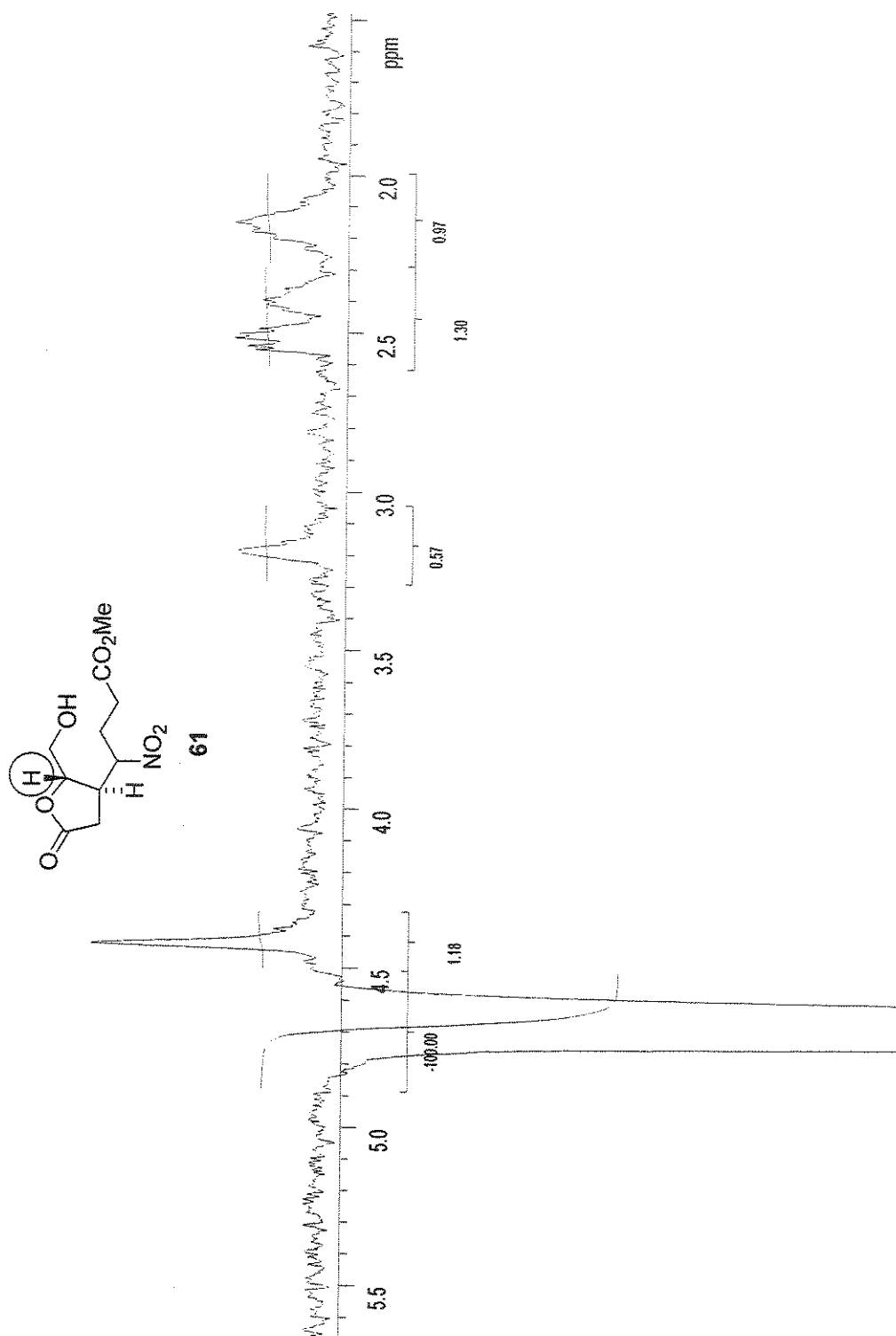
Espectro de IV (filme): Composto 61

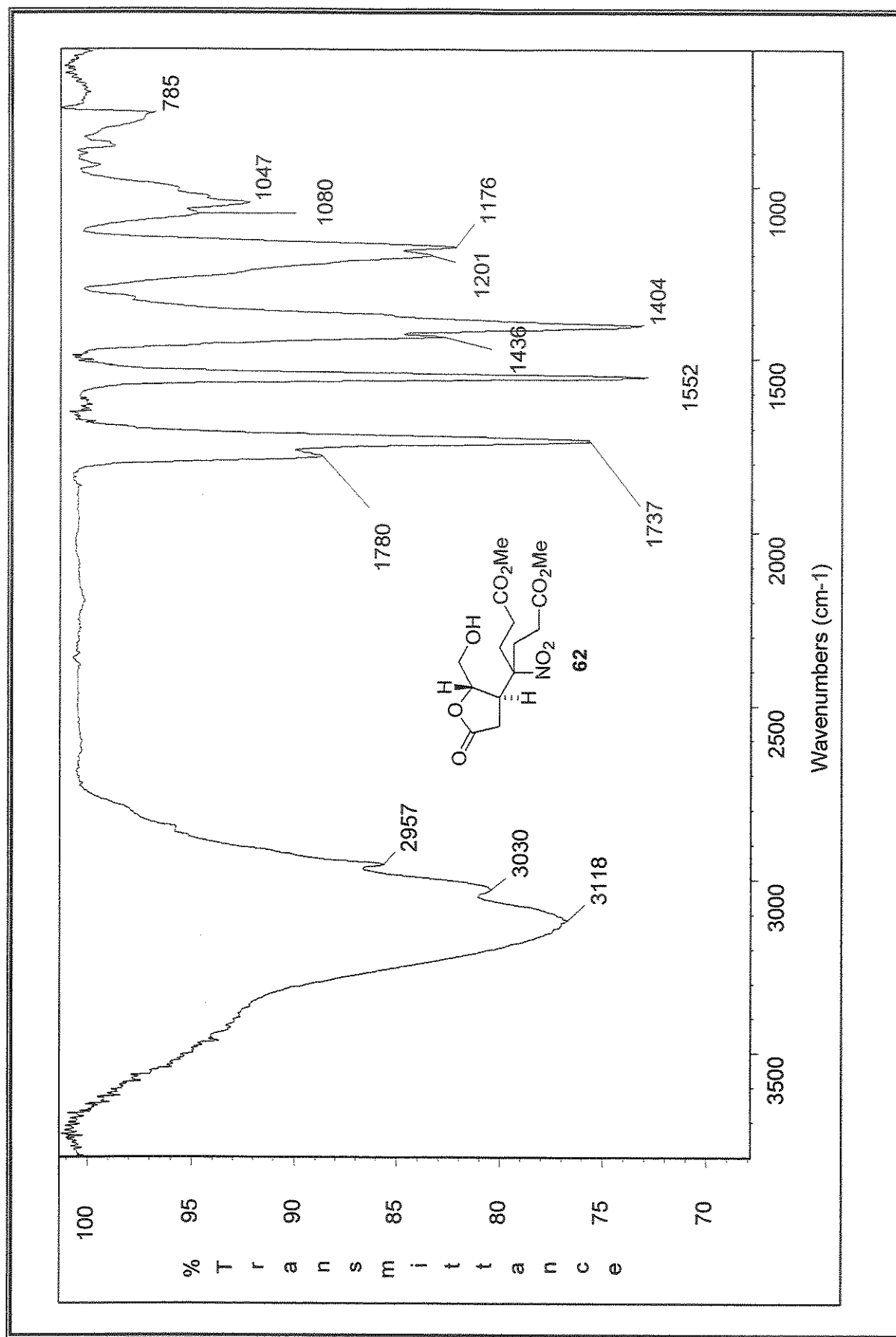
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): Composto **61**

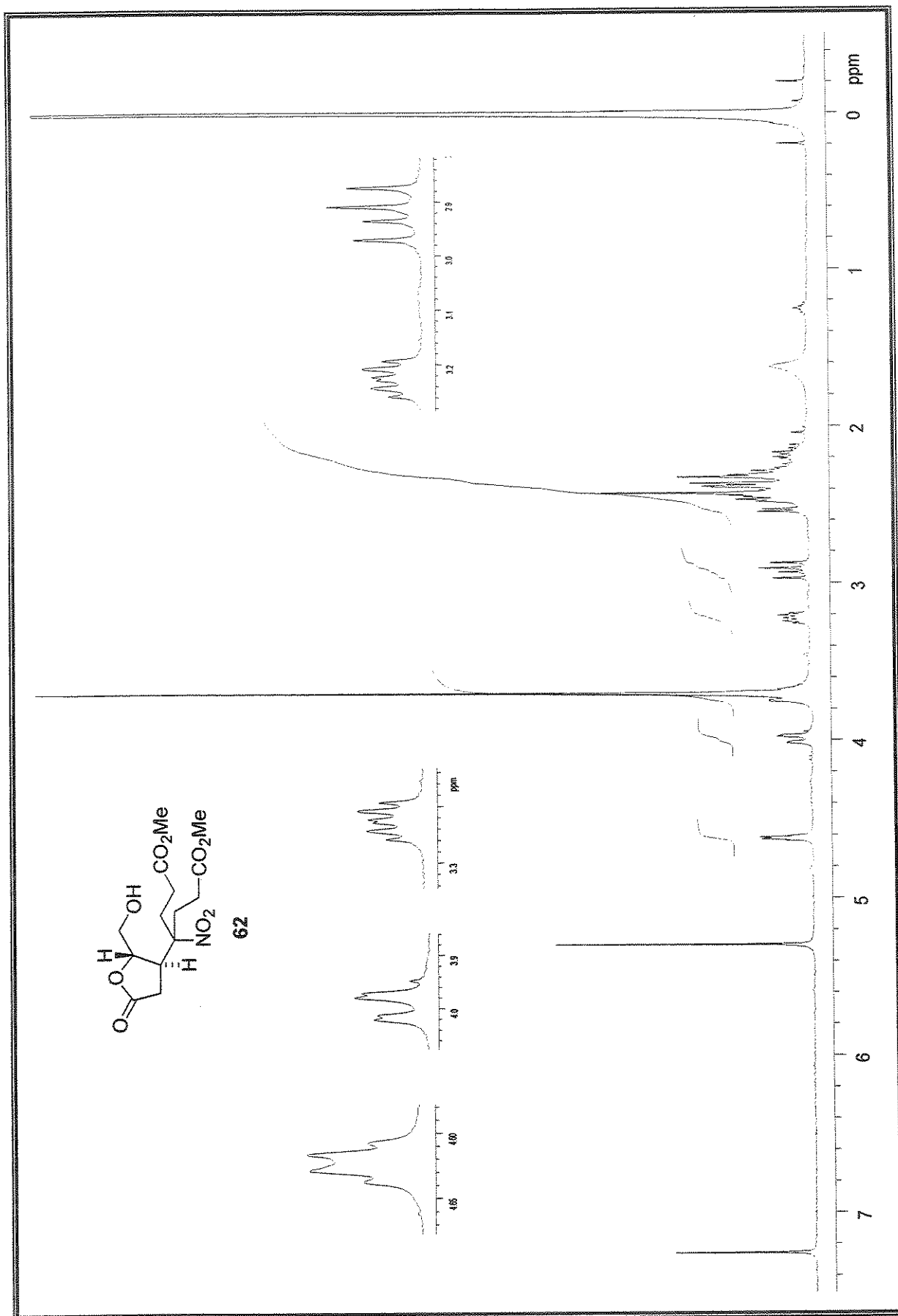
Expansões referentes ao Composto **61** (^1H -RMN, 500 MHz, CDCl_3)

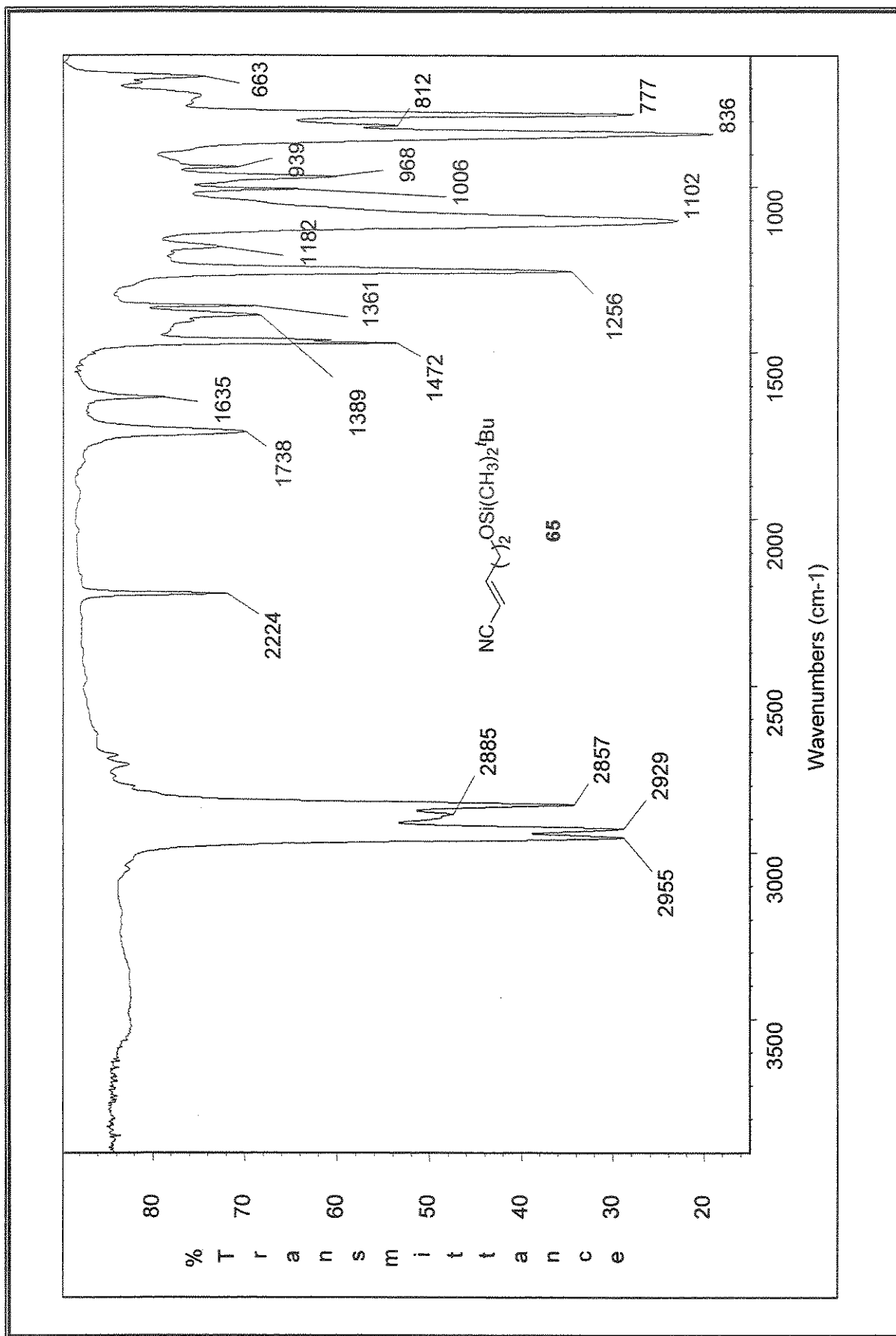


Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Composto **61**

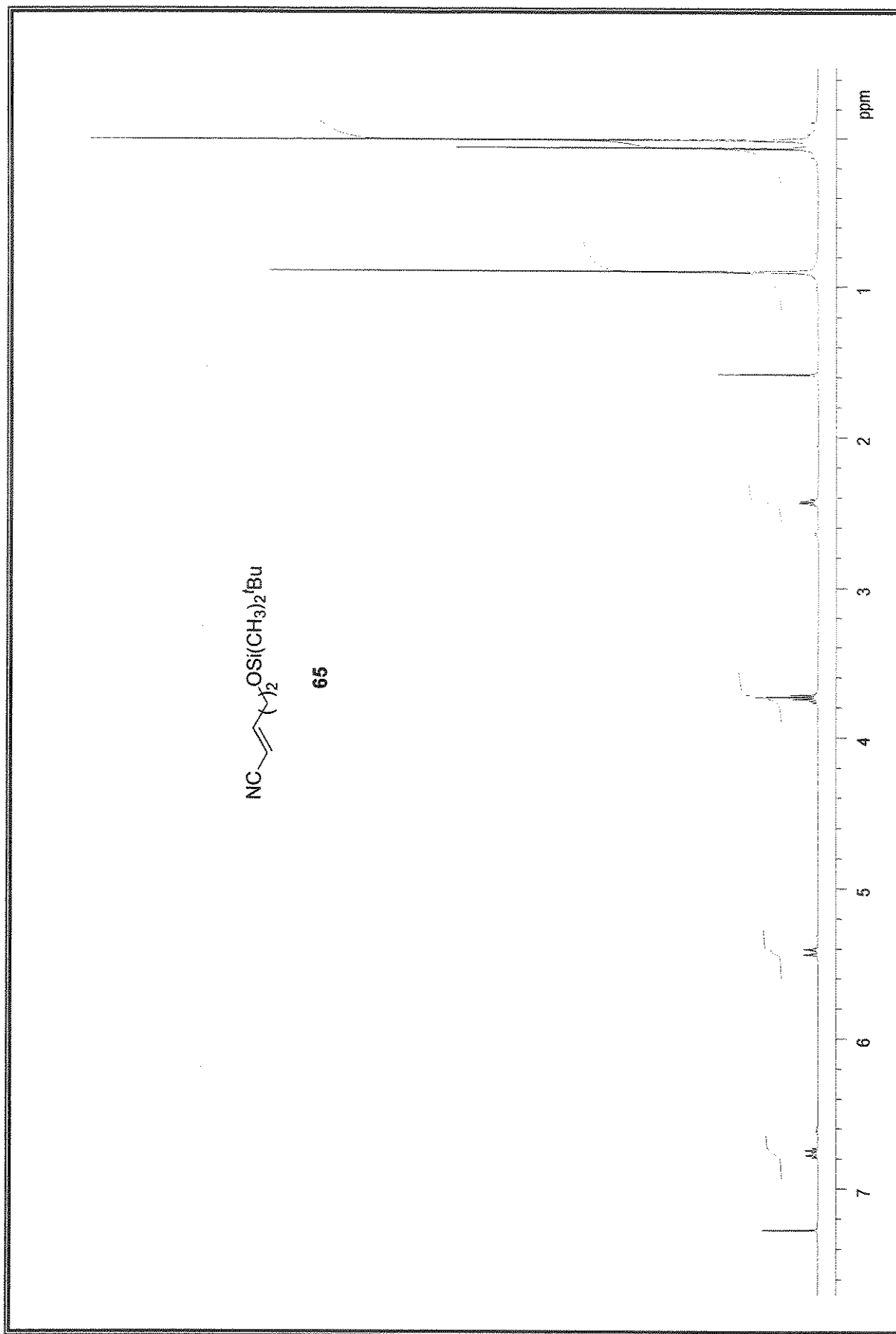
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl₃): Composto **61** (irradiação em 4,68 ppm)

Espectro de IV (filme): Composto **62**

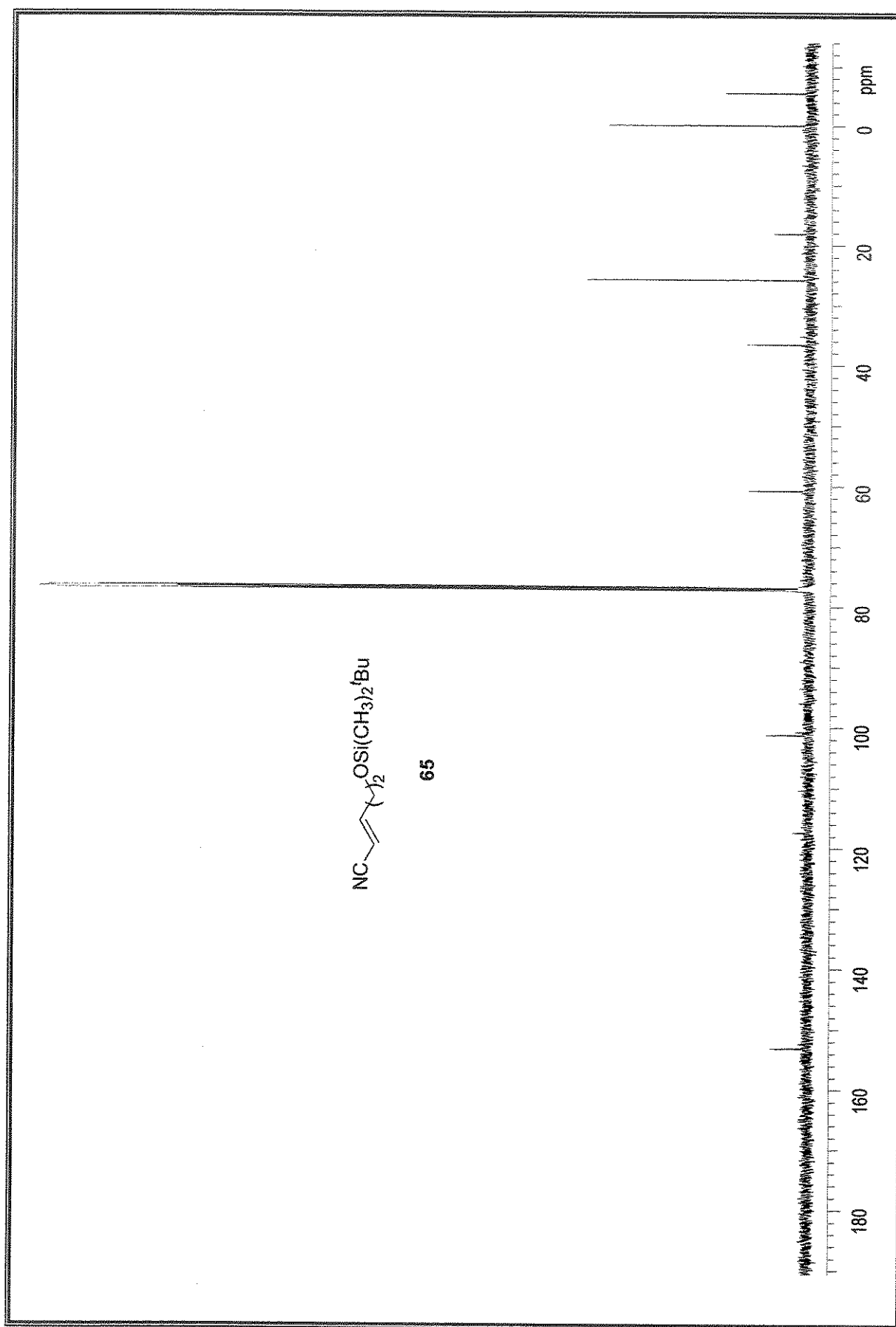
Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto **62**

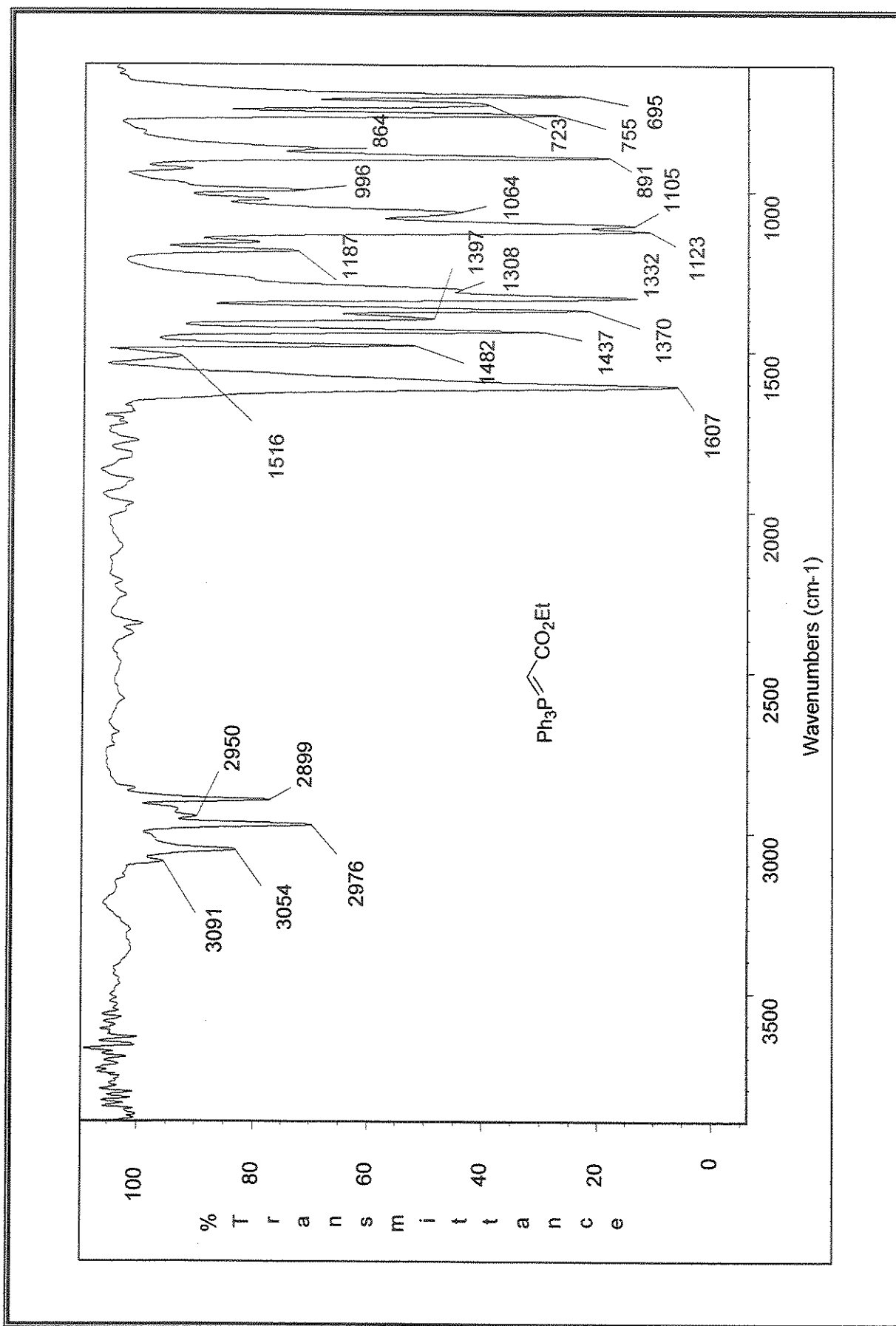


Espectro de IV (filme): Composto 65

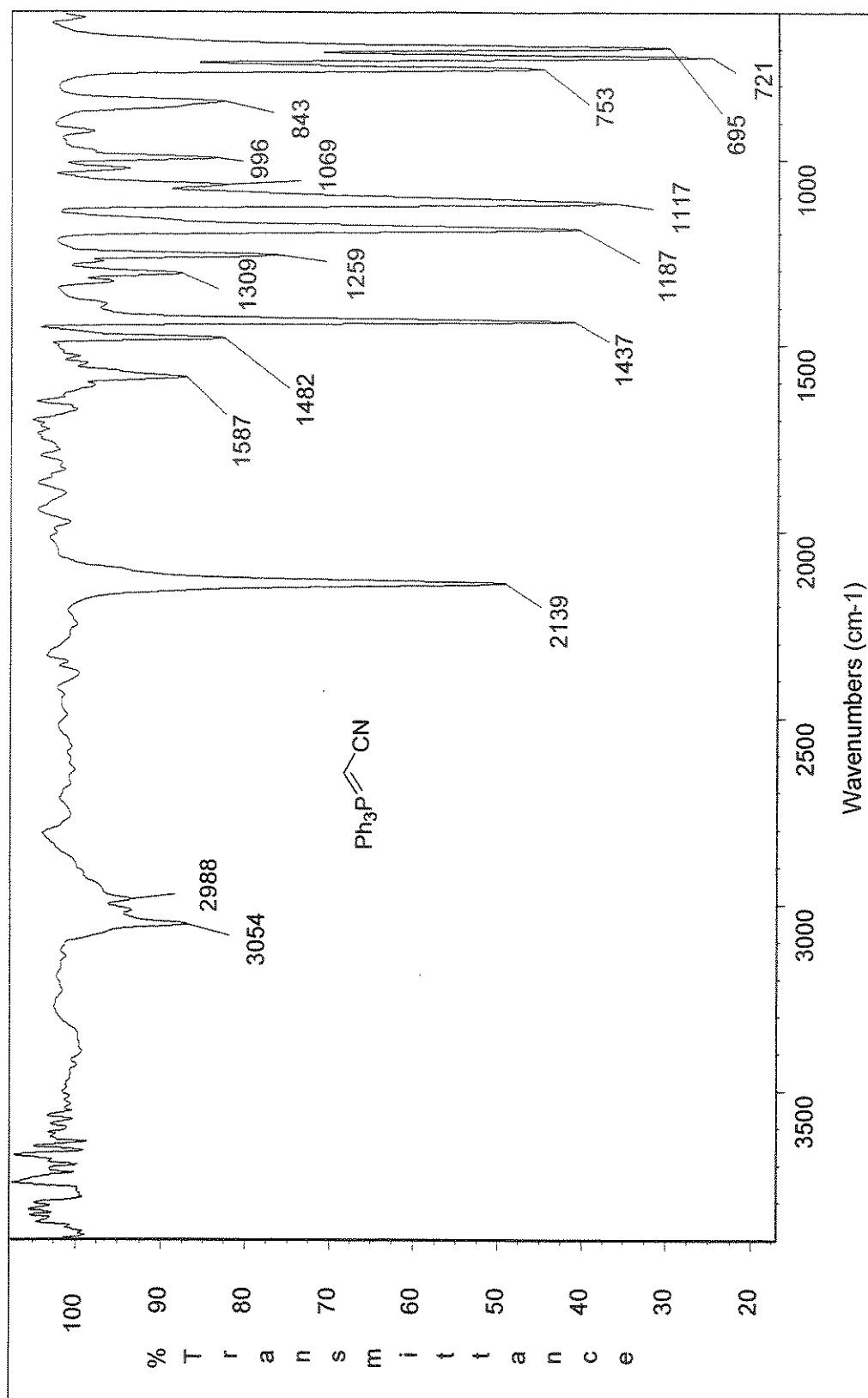


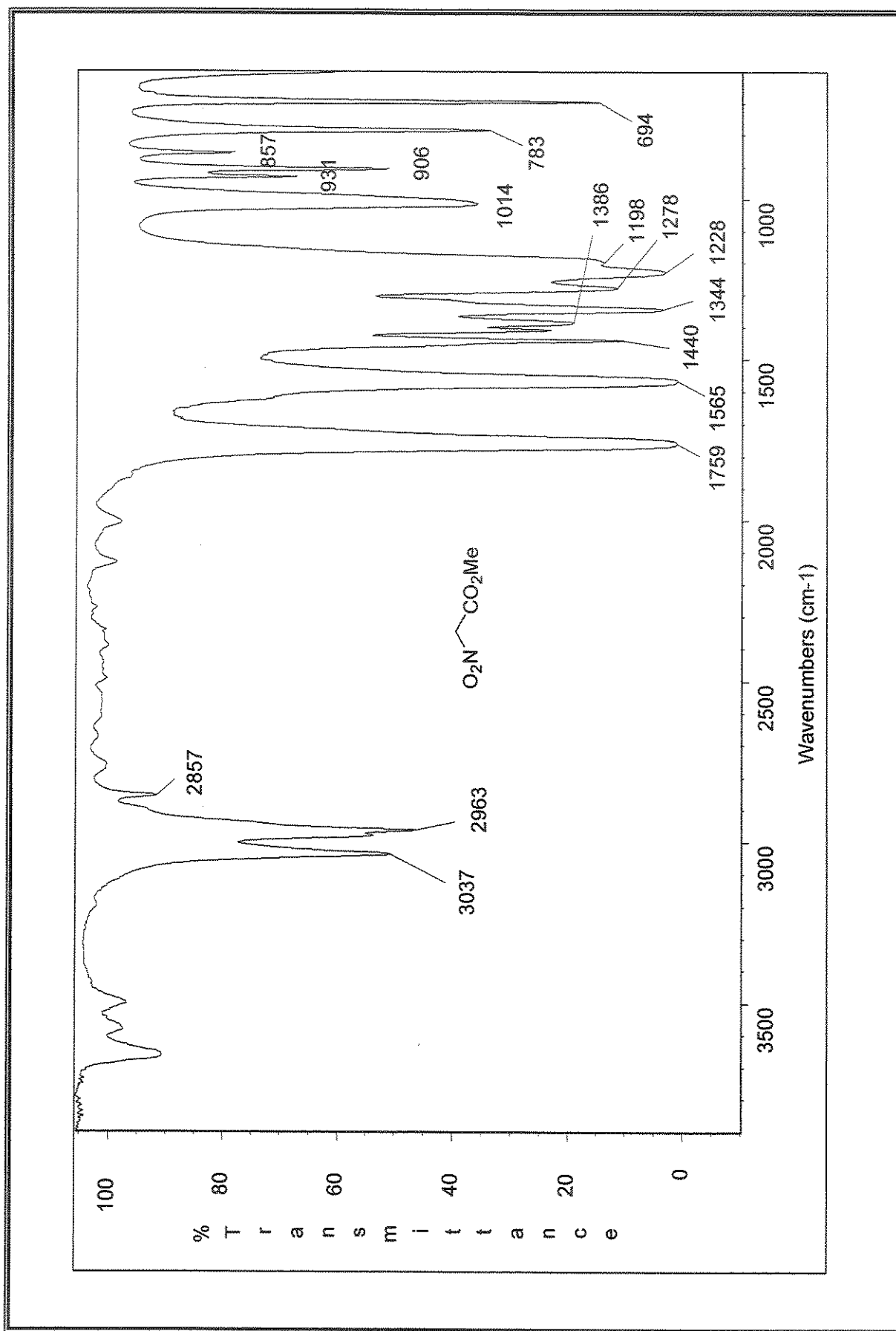
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): Composto 65

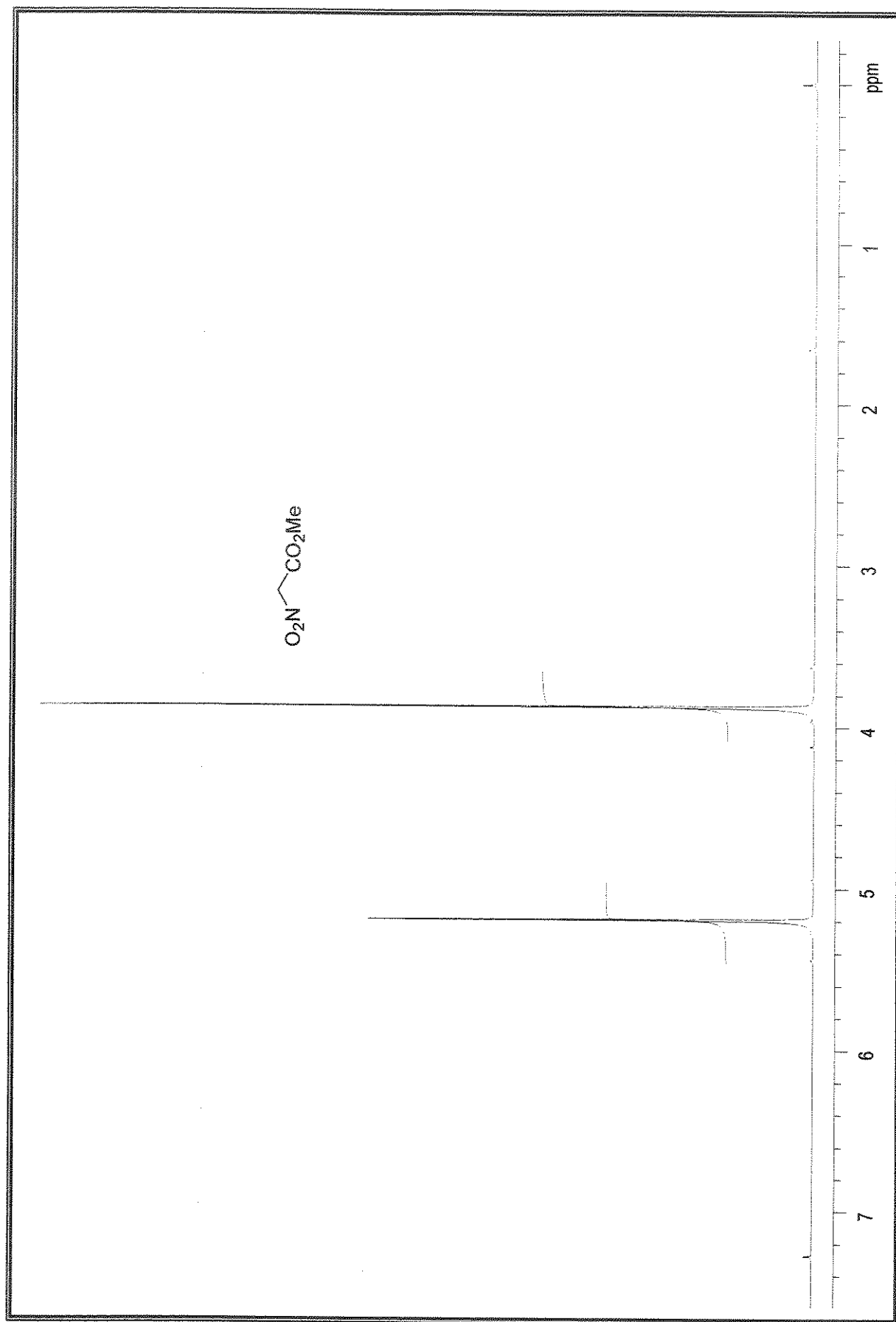
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): Composto 65

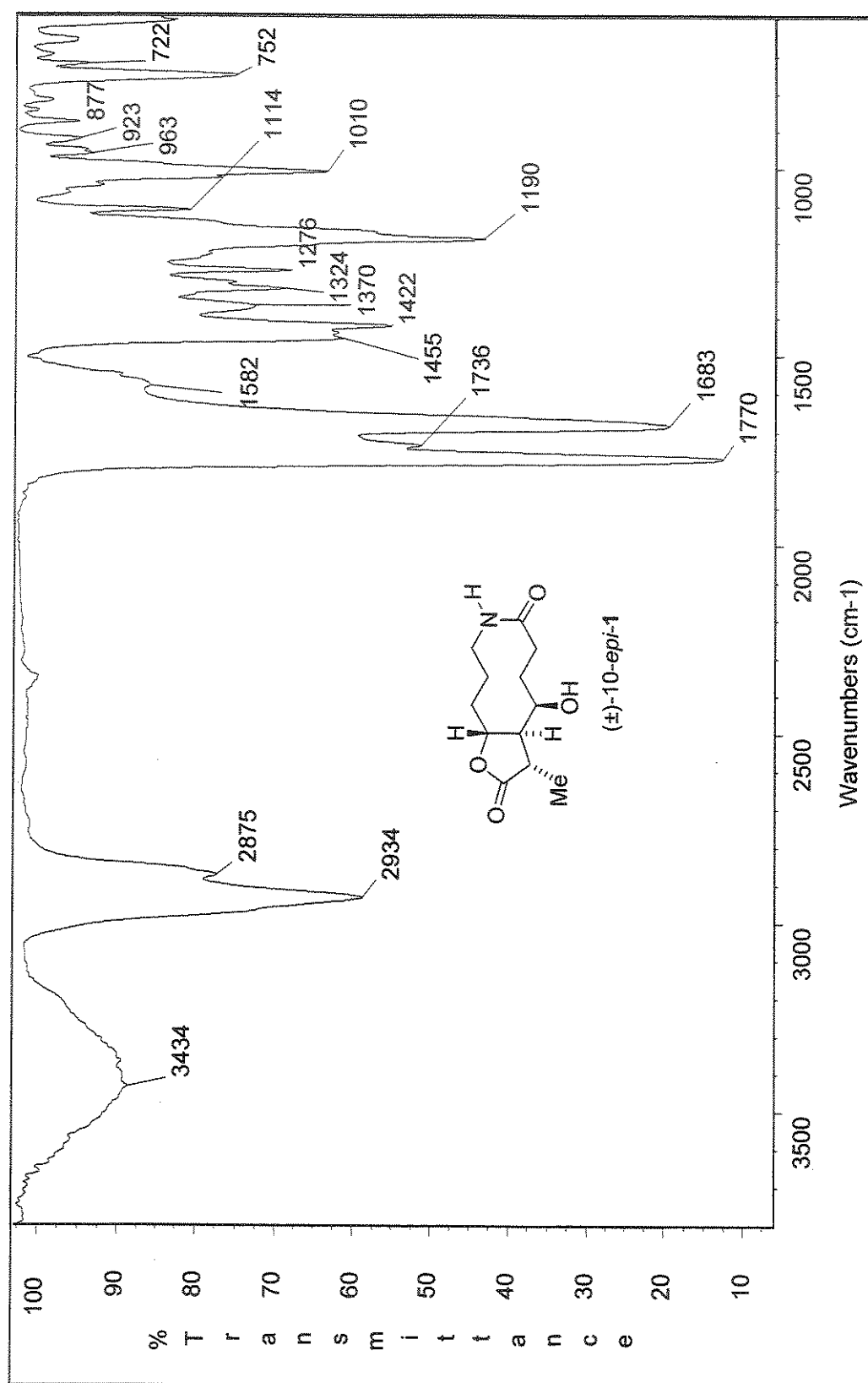


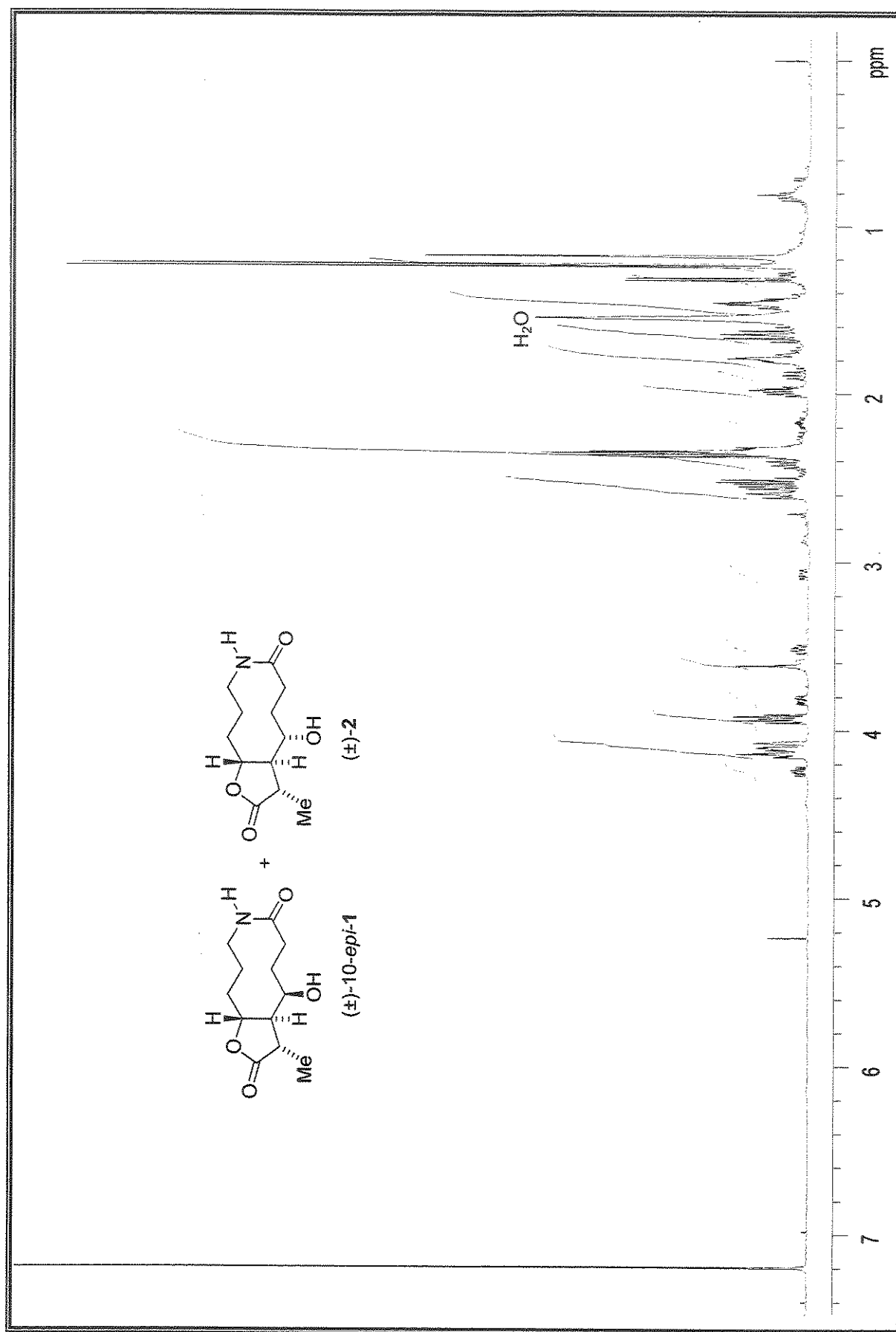
Espectro de IV (filme): etoxycarbonilmetileno(trifenil)fosforana

Espectro de **IV** (filme): trifenilfosforilideno acetónitrila

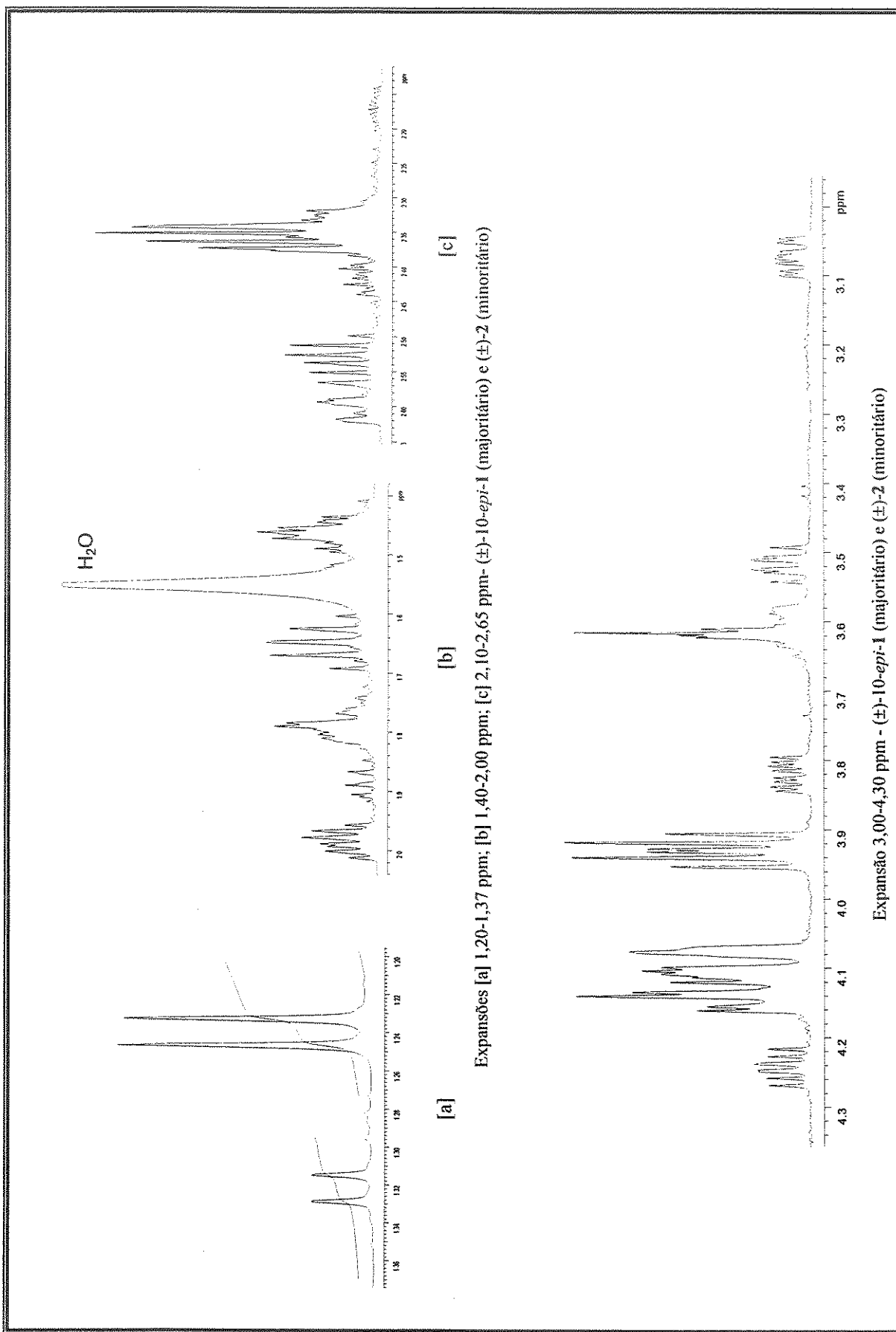
Espectro de IV (filme): α -nitro acetato de metila

Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): α -nitro acetato de metila

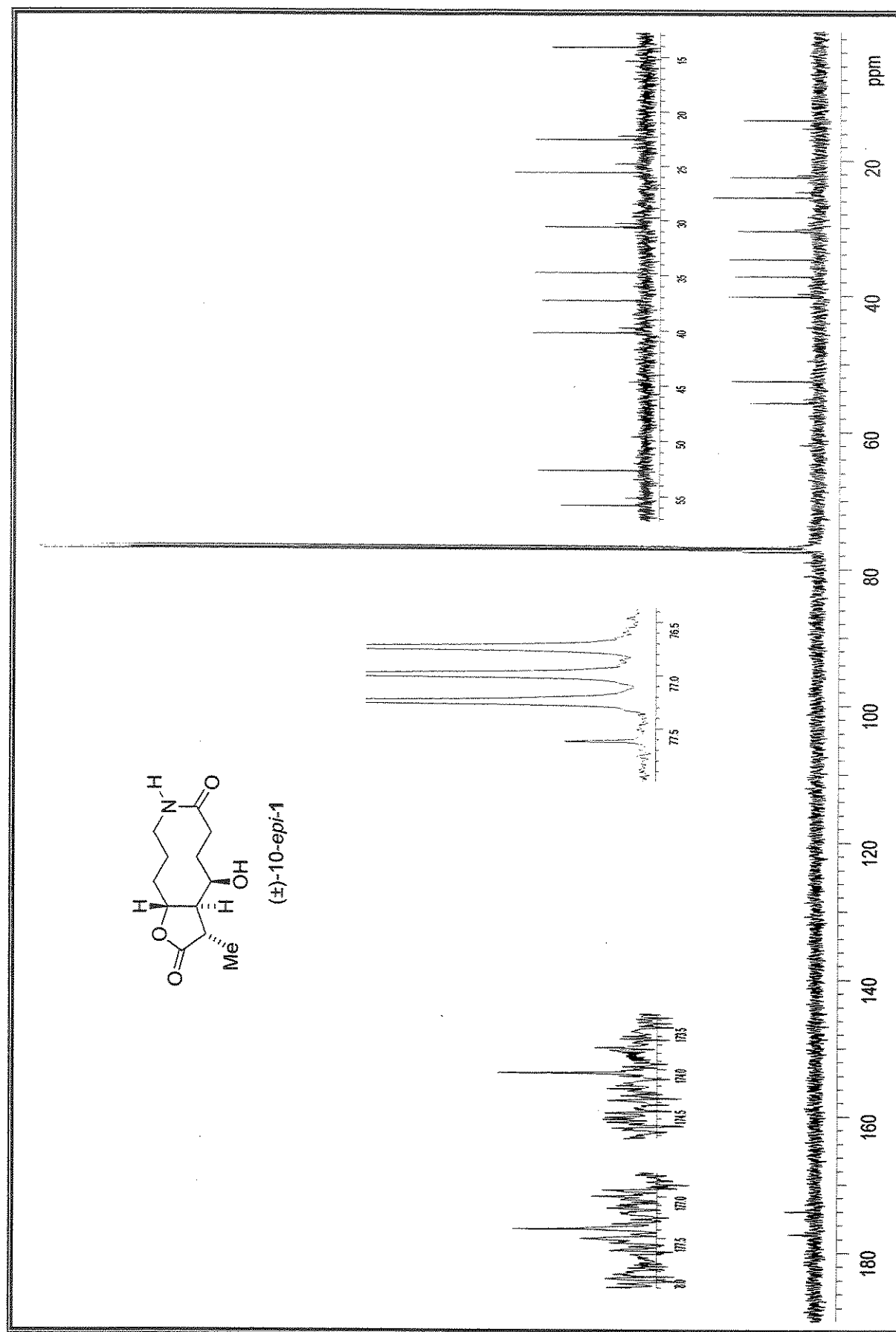
Espectro de IV (filme): mistura de (±)-10-*epi*-1 (majoritário) e (±)-2 (minoritário)

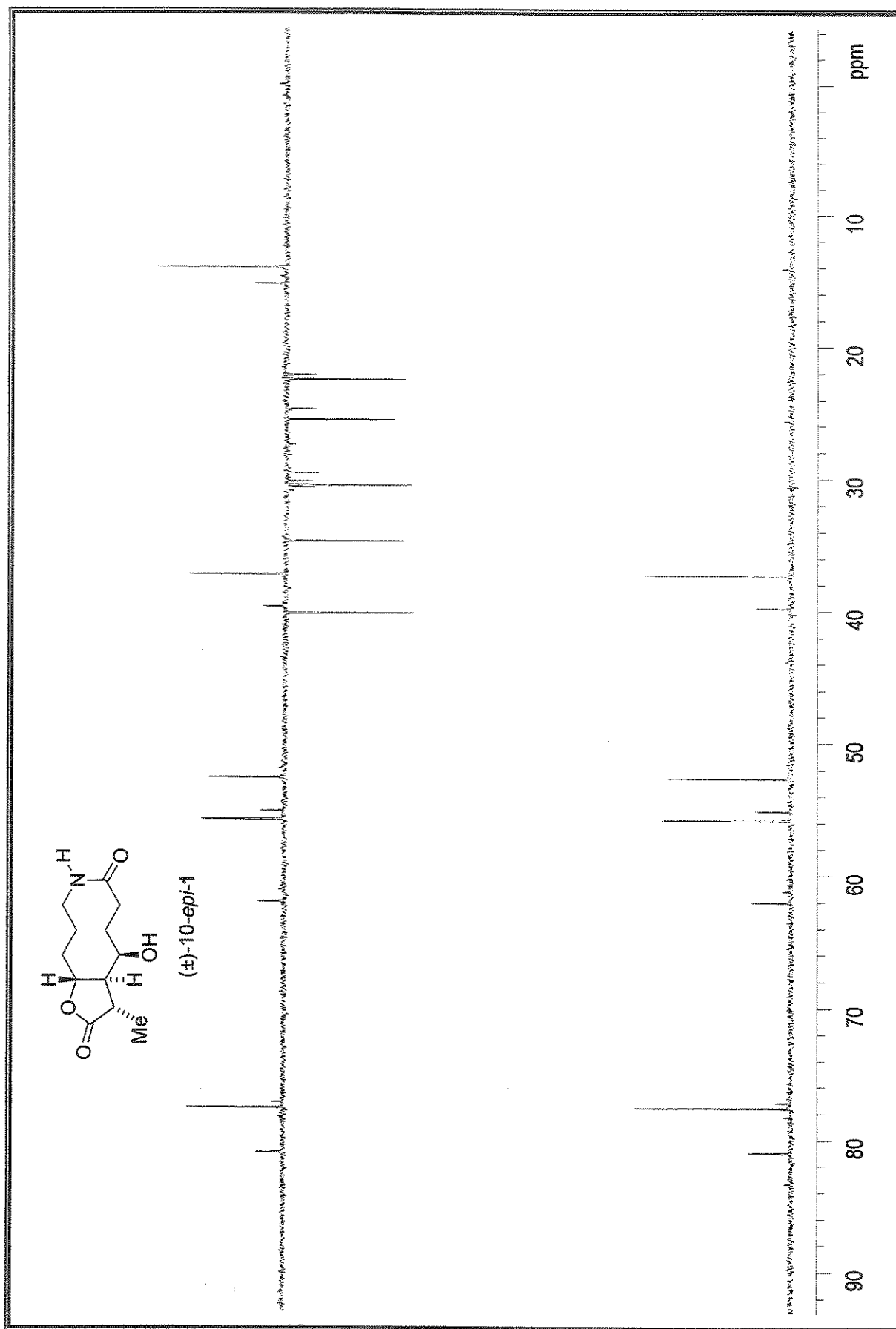


Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): mistura de $(\pm)\text{-10-epi-1}$ (majoritário) e $(\pm)\text{-2}$ (minoritário)

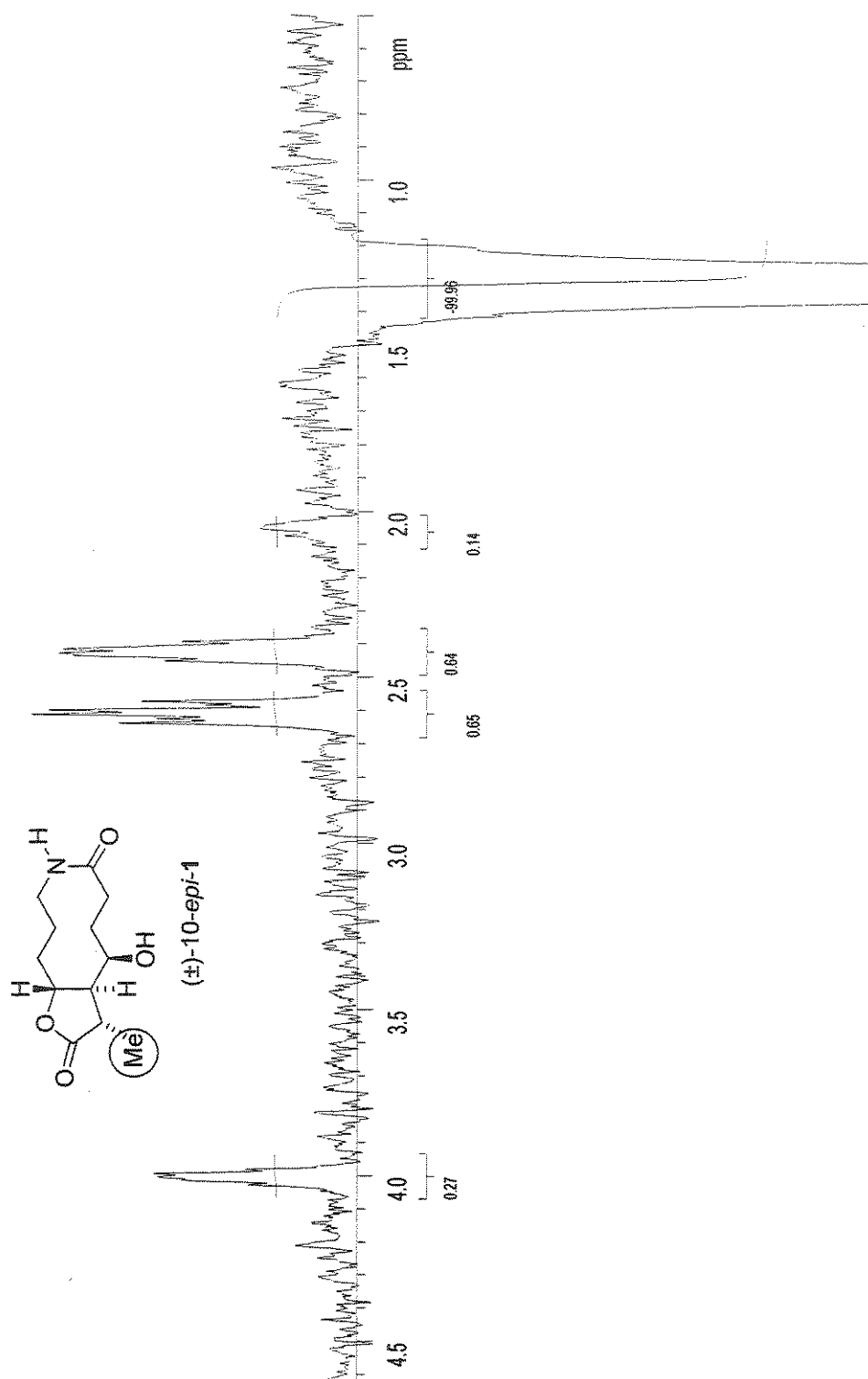


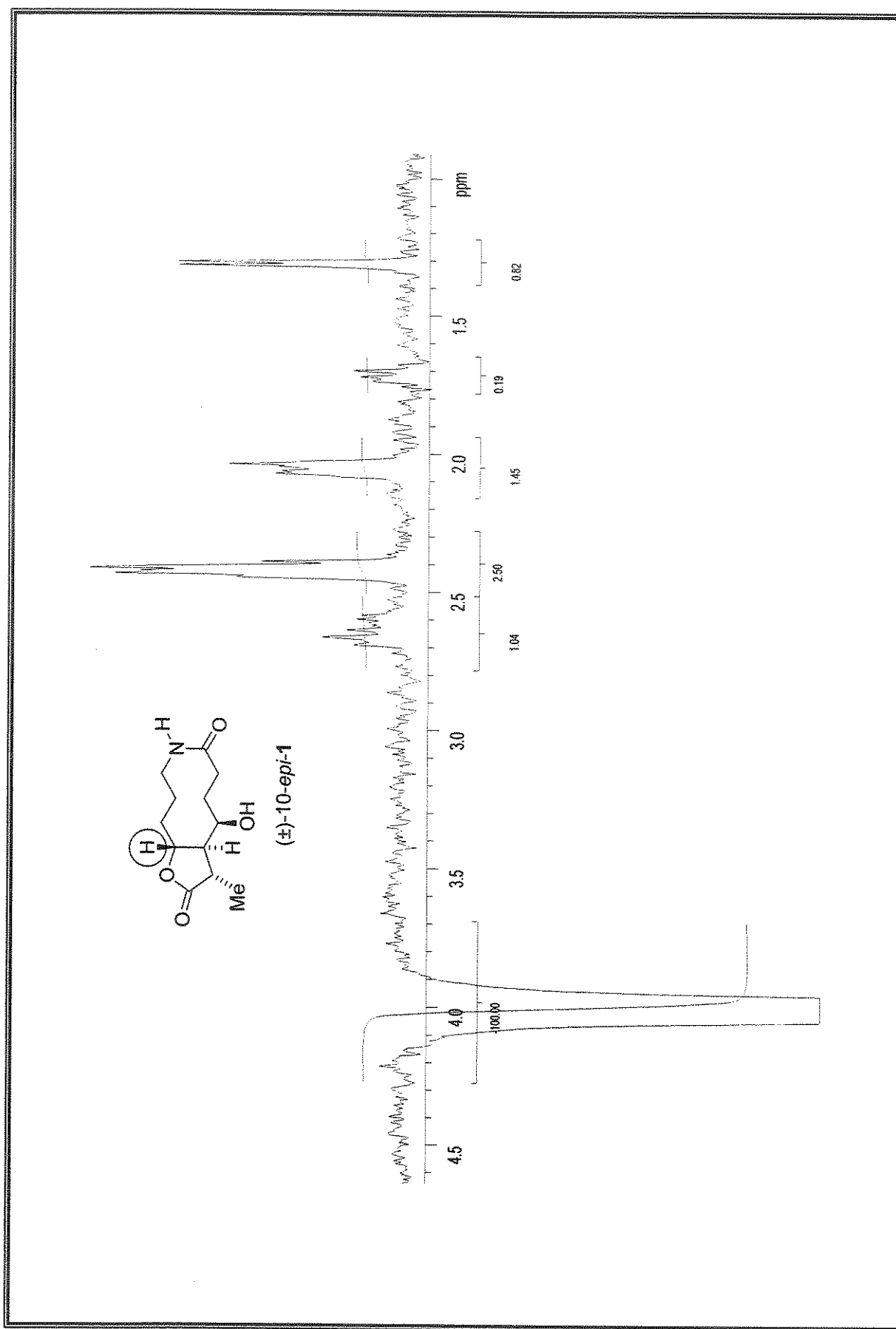
Expansões referentes aos compostos (±)-10-*epi*-1 (majoritário) e (±)-2 (minoritário) (¹H-RMN, 500 MHz, CDCl₃)

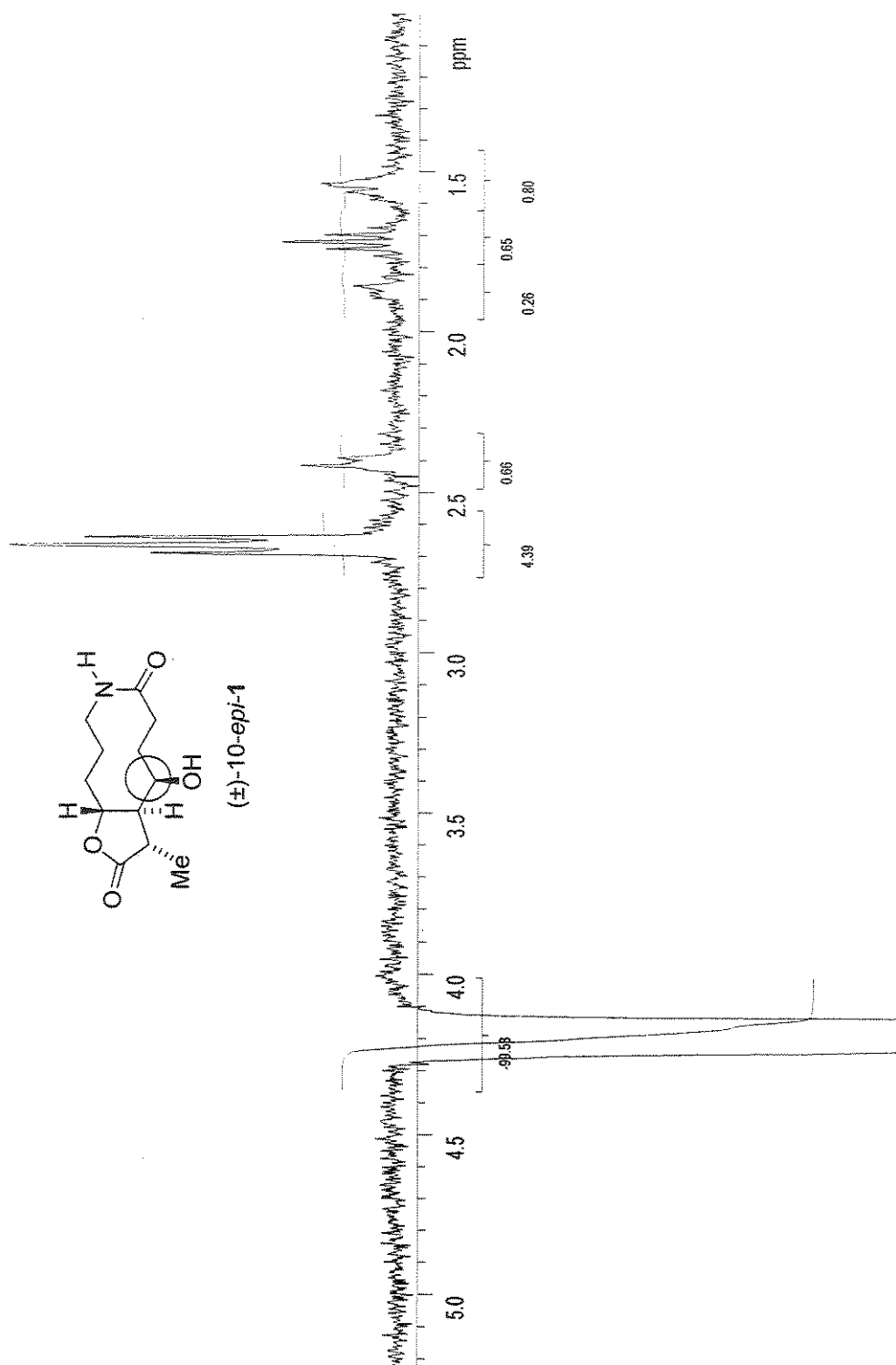
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): mistura de (±)-10-*epi*-1 (majoritário) e (±)-2 (minoritário)



Espectro de ^{13}C -RMN/Dept 135° e 90° (125 MHz, CDCl_3): mistura de $(\pm)$ -10-*epi*-1 (majoritário) e $(\pm)$ -2 (minoritário)

Espectro de NOESYID (500 MHz, CDCl_3): (±)-10-epi-1 (irradiação em 1,31 ppm)

Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl₃): (±)-10-epi-1 (irradiação em 4,00 ppm)



Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3): (±)-10-epi-1 (irradiação em 4,20 ppm)

CGMS-QP5000, Shimadzu, CG-17A

*** CLASS-5000 *** Report No. = 1 Data : SNAPSHOT.D01 102/10/1 814:38:3

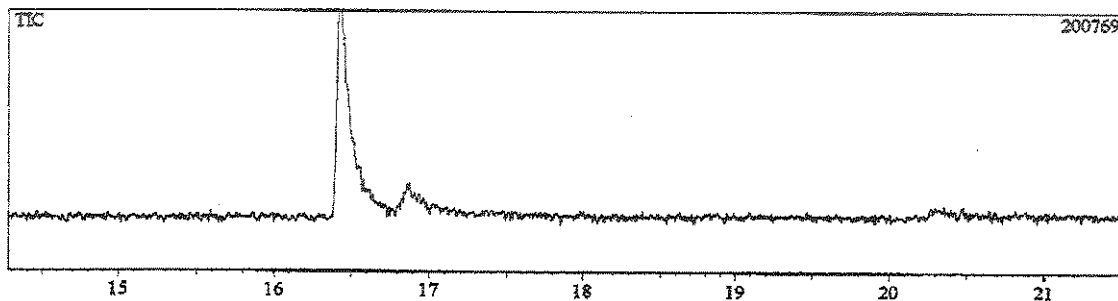
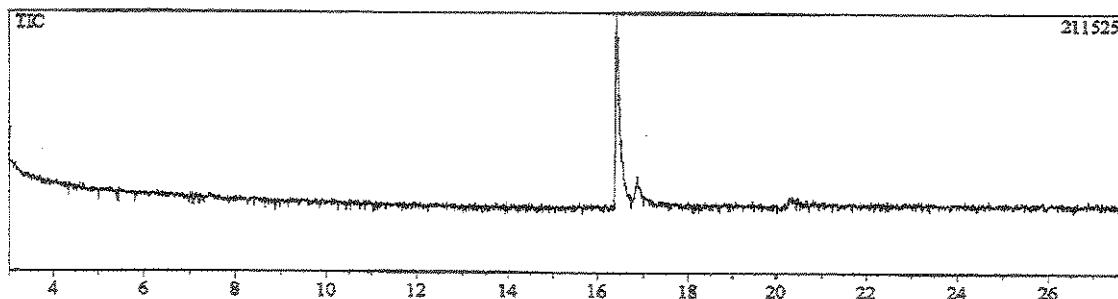
Sample :

ID : 18-10-02

Sample Amount : 0

Operator : humberto

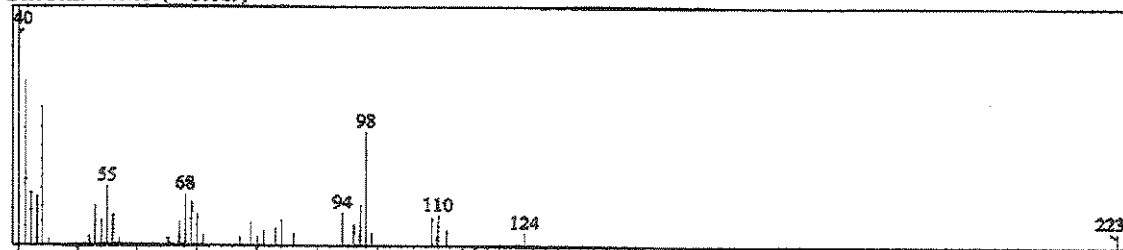
Method File Name : GEOVANE.MET



Scan # : 1611

Mass Peak # : 35 Ret. Time : 16.417

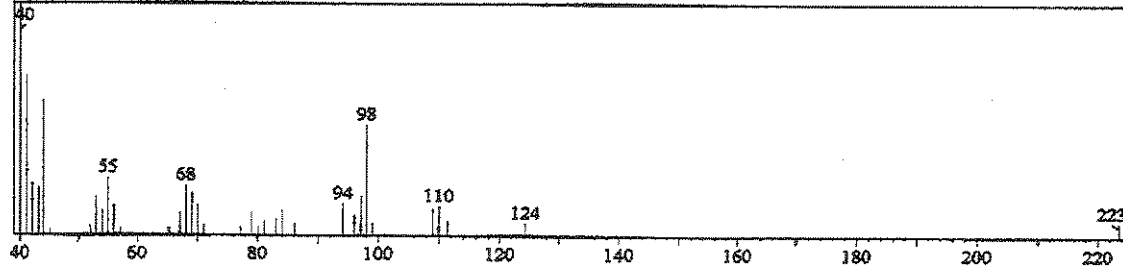
Base Peak : 40.00 (35329)



Scan # : 1611

Mass Peak # : 35 Ret. Time : 16.417

Base Peak : 40.00 (35329)



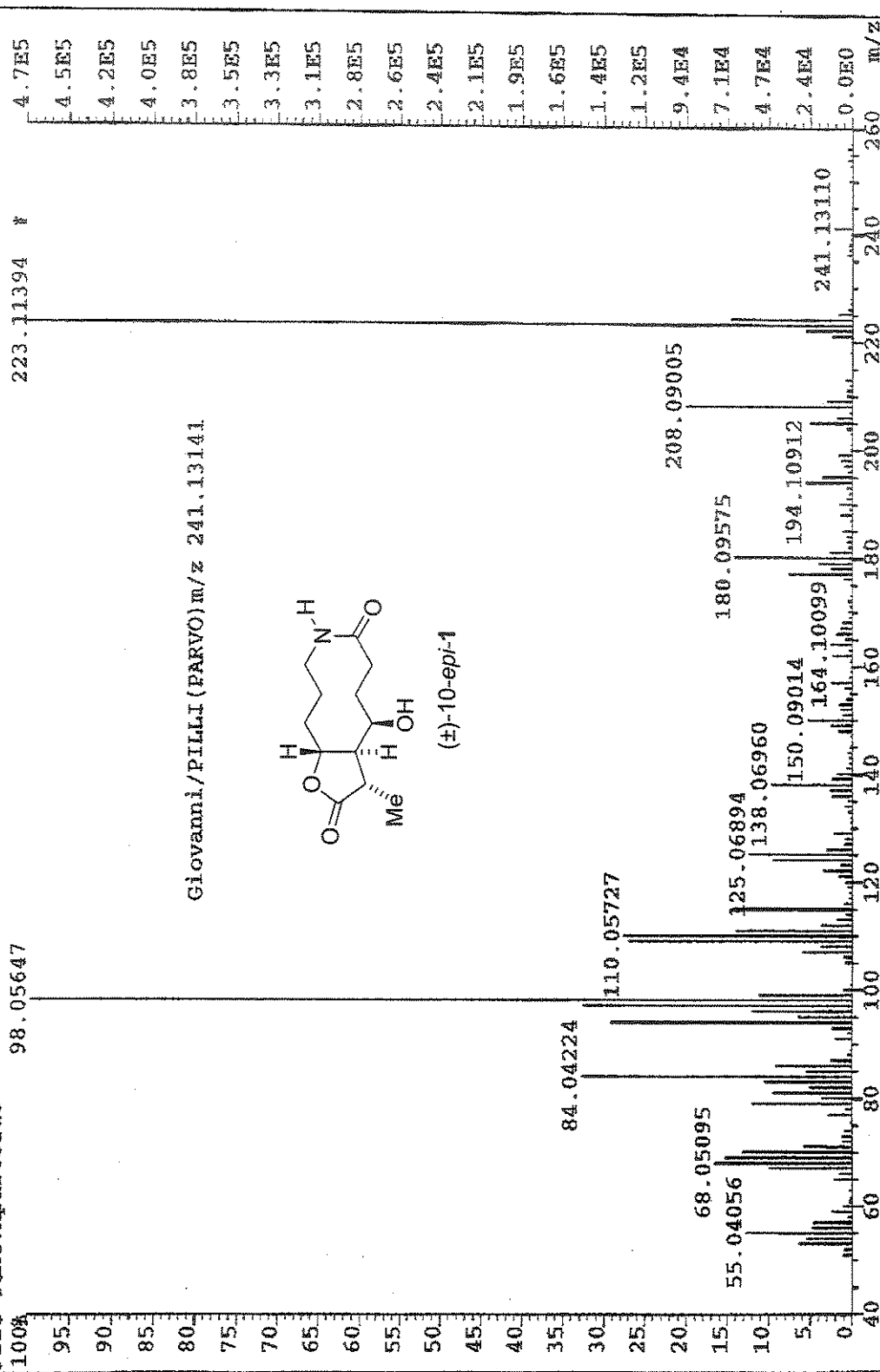
DB-5, 30m x 0.25mm x 0.25um

Espectro de CG/MS da mistura de (±)-10-*epi*-1 (majoritário) e (±)-2 (minoritário)

File: NOV0602 Ident: 44+50 Win 1000PPM Acq: 6-JAN-2002 09:39:15 +6:37 Cal: NOV06-02

AutoSpec EI+ Magnet. BpM: 223 BpI: 471103 TIC: 4284209 Flags: NORM

File Text: Aparecido



Espectro de Massa de Alta Resolução (EMAR) do composto (±)-10-epi-1