



UNIVERSIDADE DO FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
NÚCLEO DE PESQUISA DE PRODUTOS NATURAIS



CLEBER BOMFIM BARRETO JUNIOR

**SÍNTESE FORMAL DO ÁCIDO (+)-NEFROSTERÂNICO A PARTIR DE ÉSTERES
β-NITROALQUÍLICOS QUIRAIS**

Rio de Janeiro
2009

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

CLEBER BOMFIM BARRETO JUNIOR

**SÍNTESE FORMAL DO ÁCIDO (+)-NEFROSTERÂNICO A PARTIR DE ÉSTERES
β-NITROALQUÍLICOS QUIRAIS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química de Produtos Naturais da Universidade Federal do Rio de Janeiro como requisito para obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Orientador: Vera Lúcia Patrocínio Pereira

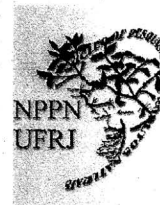
Rio de janeiro

2009



NÚCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS

Bloco H, CCS, 21941-902, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ
Tel./Fax (021) 2562-6791 / 2562-6512 e-mail: posgrad@nppn.ufrj.br



“Síntese Formal do Ácido (+)-Nefrosterânico a partir de Ésteres β -Nitroalquílicos Quirais”

CLEBER BOMFIM BARRETO JUNIOR

(Autor)

Vera Lúcia Patrocínio Pereira

(Orientadora)

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

Aprovada por:

Presidente, Prof^a Dr^a Vera Lúcia Patrocínio Pereira

Prof. Dr. Claudio Cerqueira Lopes

Prof. Dr. José Daniel Figueroa Villar

Prof. Dr. Marco Edilson Freire de Lima

Prof. Dr. Rodrigo Octavio Mendonça Alves de Souza

Prof^a Dr^a Lúcia Cruz de Sequeira Aguiar

Rio de Janeiro
Dezembro/2009

À minha esposa e meus pais

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha esposa, amiga e companheira Silvana pelo apoio, incentivo, compreensão e ajuda durante todo o meu doutorado.

Aos meus pais e irmão Carlos Eduardo pelo grande apoio e incentivo.

À minha orientadora Vera Lúcia Patrocínio pela orientação, por acreditar na minha competência para realizar o doutorado, pela grande ajuda e sobretudo pela amizade.

Aos amigos Élio e Roberta que mesmo distantes sempre deram apoio.

Aos amigos do LASESB, Leandro, Daniel, Bruno e do LRB, Ângelo, Karla, Daniel Sales, Tarcísio e Samir pela amizade, apoio e ajuda durante o período deste trabalho

Aos técnicos Francisco, Cristina, Ari e Gisele pela paciência e por sempre se mostrarem solícitos e prestativos para qualquer necessidade.

Aos professores do NPPN pela contribuição para a minha formação acadêmica e a disponibilidade para sanar dúvidas de quaisquer naturezas.

Meus sinceros agradecimentos as outras pessoas que não citei aqui que também contribuíram para a concretização de um ideal.

A CAPES e FAPERJ pelo apoio financeiro.

A DEUS por sempre estar comigo.

"Persistência é a teimosia com um propósito."

Richard Devos

RESUMO

BARRETO-JUNIOR, Cleber Bomfim. **Síntese formal do ácido (+)-nefrosterânico a partir de ésteres β -nitroalquílicos quirais**. Rio de Janeiro, 2009. Tese (Doutorado em Química de Produtos Naturais) – Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009

Os enoatos **E-** e **Z-47** e **E/Z-48**, sintetizados a partir do D-(+)-manitol (**37**), sofreram adições de Michael para obtenção dos adutos **52**, **53**, **66** e **71** com bons rendimentos e moderada a alta diastereosseletividade. Nos adutos formados, realizamos os estudos para a síntese formal do ácido (+)-nefrosterânico (**19**). Boa reatividade foi observada nas adições de nitrometano aos enoatos (adutos **52** e **53**) mas não foi possível prosseguir a proposta sintética original devido a problemas encontrados nas etapas de interconversão da hidroxila butirolactônica **54** ao respectivo iodeto **56**, e interconversão do grupamento nitro no respectivo grupo carbonilado (aldeído ou ácido carboxílico). Na impossibilidade de transpor esse problema sintético, propomos uma nova rota sintética utilizando grupos nitro secundários (adutos **66** e **71**) como intermediários-chaves para contornar o problema de reatividade do nitro primário **54**. A nova proposta sintética mostrou-se susceptível a execução sendo possível fornecer o produto **79**, intermediário sintético direto do ácido (+)-nefrosterânico (**19**) com baixa diastereosseletividade (3:1 *trans:cis*). Devido a baixa seletividade na etapa de redução, resolvemos otimizar a diastereosseletividade na formação de **79** propondo uma terceira metodologia partindo do nitroéster **66**. Essa metodologia tem como um dos intermediários a cetolactona **80**, que através da redução com um boroidreto quiral foi capaz de elevar a proporção de **79** para 6:1 *trans:cis*. Metilação da posição α -carbonil da lactona não foi realizada visto já existir metodologia adequada para este fim.

Palavras-chave: Ácidos paracônicos, reação de Nef. Adição de Michael, butirolactonas

ABSTRACT

BARRETO-JUNIOR, Cleber Bomfim. **Formal synthesis of (+)-nephrosteranic acid from chiral β -nitroalkyl-esters.** Rio de Janeiro, 2009. Tese (Doutorado em Química de Produtos Naturais) – Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009

The enoate **E**- and **Z-47** and **E/Z-48**, synthesized from D-(+)-mannitol (**37**), underwent Michael additions to obtain the adducts **52**, **53**, **66** and **71** with good yields and moderate to high diastereoselectivity. The adducts formed, we conducted studies for the formal synthesis of (+)-nephrosteranic acid (**19**). Good reactivity was observed in the additions of nitromethane to enoate (adducts **52** and **53**) but it was not possible to continue the synthetic original proposal due to problems encountered in the steps of interconversion of the hydroxy butyrolactone **54** to iodide **56**, and interconversion of the nitro group in carbonyl (aldehyde or carboxylic acid). Failing to implement this synthetic problem, we propose a new synthetic route using secondary nitro (adducts **66** and **71**) as key intermediaries to circumvent the problem of reactivity of the primary nitro **54**. The new synthetic proposal proved to be able to provide the product **79**, direct synthetic intermediate of (+)-nephrosteranic acid (**19**) with low diastereoselectivity (3:1 *trans:cis*). Due to the low selectivity in the reduction step, we decided to optimize the diastereoselectivity in the formation of **79** proposing a methodology starting from the nitroéster **66**. This methodology has the intermediary ketolactone **80**, which by reduction with a chiral borohydride was able to raise the rate of **79** to 6:1 *trans:cis*. Methylation of the α - carbonyl position of the lactone was not performed because there is already appropriate methodology for this purpose.

Keywords: Paraconic acid, Nef reaction, Michael addition, butyrolactones.

LISTA DE ABREVIATURAS, FÓRMULAS QUÍMICAS E GRUPOS FUNCIONAIS

2,2-DMP	2,2-dimetoxipropano
AcOEt	acetato de etila
c.c.f.	Cromatografia em Camada Fina (TLC)
cat.	catalítico
CG	Cromatografia em fase Gasosa
CG-EM	Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas
cm ⁻¹	centímetro recíproco
cols.	Colaboradores
COSY	Correlation Spectroscopy two-dimensional shift correlation
d	dubleto
dd	duplo dubleto
ddd	duplo dubleto duplo
dddd	duplo duplo dubleto duplo
DMAP	4- <i>N,N'</i> -dimetilaminopiridina
DMSO	dimetilsulfóxido
e.d.	excesso diastereoisomérico
EM	Espectrometria de Massas
Ent.	Entrada
Eq	equivalente
eV	elétron-Volt
h	hora
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
<i>i</i> -Pr	grupo <i>iso</i> -propila
IV	Infravermelho, espectroscopia no
J	Constante de acoplamento
m	múltiplo
m/z	razão massa-carga
MeOH	metanol
MsCl	cloreto de mesila
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil-lítio
NOE	Nuclear Overhauser Effect
Nu	Nucleófilo
Ph	substituinte fenila
PMB	substituinte <i>p</i> -metoxibenzil
PMP	substituinte <i>p</i> -methoxyphenyl (<i>p</i> -metoxifenil)
ppm	partes por milhão
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
quint.	quinteto
r.d.	razão diastereoisomérica
Rend.	Rendimento
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	singleto
sl	sinal largo
t	tripleto

t.a.	temperatura ambiente
TBAF	tetrabutylammonium fluoride (fluoreto de tetrabutílamônio)
TBDMS	<i>t</i> -Butildimetilsilano
td	triplo dubleto
TEA	triethylamina
TFA	trifluoroacetic acid (ácido trifluoroacético)
TfO	grupo trifluorometanossulfonato (ou triflato)
THF	tetraidrofurano
TOCSY 1D	Total Correlation Spectroscopy em uma dimensão
Ts	substituente toсила
UV	Ultravioleta, espectroscopia no
δ	deslocamento químico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Lactonas: uma breve introdução.....	1
1.1.1	Tipos de lactonas.....	1
1.1.2	As butirolactonas.....	4
1.1.3	Os ácidos paracônicos.....	5
1.1.4	Sínteses para o ácido (+)-nefrosterânico.....	7
1.2	A química dos nitroalcanos.....	10
1.2.1	Versatilidade Química.....	11
1.2.2	Síntese de nitroalcanos.....	12
2	Objetivo.....	14
3	Estratégia Sintética.....	15
4	Resultados e discussão.....	17
4.1	Obtenção dos enoatos provenientes do D-(+)-manitol 37.....	17
4.2	Adição conjugada aos enoatos sintetizados 39, 47 e 48.....	18
4.3	Lactonização e confirmação da estereoquímica relativa da adição do ânion nitrometílico aos aceptores de Michael.....	21
4.4	Tentativas de alongamento da cadeia lateral em C4 da butirolactona <i>cis</i> -54.....	23
4.5	Nova proposta sintética para a síntese do ácido (+)-nefrosterânico (19).....	27
4.6	Preparação do 1-nitrododecano (65).....	28
4.7	Adição de Michael ao enoato E-47 com o nitroalcano 65.....	30
4.8	Conversão do grupo nitro de 66 à cetona 67 via reação de Nef.....	32
4.9	Estudos-modelo com 71, homólogo inferior de 66, na síntese do ácido nefrosterânico 34.....	
4.10	Transformação do anel dioxolano de 75 em um grupo carbonila.....	40
5	Conclusão.....	49
6	Experimental.....	51
6.1	MATERIAIS E MÉTODOS.....	51
6.2	Síntese do 1,2:5,6-O-isopropilideno-D-(+)-manitol (45).....	52
6.3	Síntese do (R)-2,3-O-isopropilidenogliceraldeído (46).....	56
6.4	Preparação dos enoatos.....	57
6.4.1	(S)-Z-4,5-O-isopropilideno-2-pentenoato de etila (Z-47).....	57
6.4.2	(S)-E-4,5-O-isopropilideno-2-pentenoato de metila (E-39).....	61
6.5	(S)- 4,5-O-isopropilideno-2-metil-2-pentenoato de metila (48).....	65
6.1	Formação do 1-nitrododecano (65).....	69

6.2	Procedimentos utilizados nas reações de adição de Michael com nitroalcanos	72
6.2.1	Procedimento para a obtenção dos adutos de Michael, usando o TBAF.3H ₂ O como base (Método A)	72
6.2.2	Procedimento para a obtenção dos adutos de Michael, usando o DBU como base (Método B)	72
6.2.3	Procedimento para a obtenção dos adutos de Michael, usando o DBU como base e nitroalcano como solvente (Método C)	73
6.3	Procedimento para lactonização dos adutos de Michael.....	89
6.4	Formação do (S)-5-(hidroximetil)furan-2(5H)-ona (57)	97
6.5	Procedimento para a reação de Nef	100
6.6	Oxidação da oxima do (S,E)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-(hidroxiimino)hexanoato de etila (74)	120
6.7	Procedimentos para redução estereosseletiva	121
6.7.1	Redução estereosseletiva utilizando NaBH ₄ e MnCl ₂ (Método A)	121
6.7.2	Redução estereosseletiva utilizando NaBH ₂ .D-manitol diacetoneídeo (44) (Método B)	121
6.8	Síntese do (2R,3S)-2-etil-5-oxotetraidrofurano-3-carbaldeído (77) e (2R,3S)-2-undecil-5-oxotetraidrofurano-3-carbaldeído (78).....	131
6.8.1	Ácido (2R,3S)-5-oxo-2-undeciltetraidrofurano-3-carboxílico (79).....	136
7	Referências	140

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Lactonas com diversos tipos de anéis	2
Figura 2. Exemplo de butirolactonas naturais monocíclicas, bicíclicas e tricíclicas.....	5
Figura 3. Alguns exemplos de ácidos paracônicos.....	6
Figura 4. Algumas transformações químicas possíveis de nitroalcanos.	12
Figura 5. Algumas metodologias para síntese de nitroalcanos.....	13
Figura 6. Modelos de estados de transição que mostram as conformações preferenciais para os enoatos Z-47 e E-47.....	21
Figura 7. Cromatograma do produto da redução de 73 a 75 utilizando o sistema MnCl ₂ /NaBH ₄	40
Figura 8. Cromatograma do aldeído 78, oriundo da redução da cetolactona 80 utilizando 44, após clivagem oxidativa com ácido periódico.....	47

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Exemplo de macrolactonização utilizando o protocolo de Mitsunobu para formação da vermiculina (9).....	3
Esquema 2. Exemplo de lactonização utilizando o protocolo de Corey-Nicolaou para formação de intermediários precursores das octalactinas.....	3
Esquema 3. Síntese do ácido nefrosterânico 19 a partir do fumarato de dietila (25).....	7
Esquema 4. Síntese do ácido (-)-nefrosterânico utilizando auxiliar de quiralidade.....	8
Esquema 5. Síntese do ácido (-)-nefrosterânico via ciclopropanação utilizando catálise assimétrica.....	9
Esquema 6. Síntese do ácido (+)-nefrosterânico utilizando o ácido tartárico como material de partida pela metodologia de “chiron approach”.....	10
Esquema 7. Acidez dos nitroalcanos e formação do nitronato frente à base.....	11
Esquema 8. Síntese do ácido (+)-nefrosterânico (19) a partir do D-(+)-manitol (37).....	14
Esquema 9. Análise retrossintética do ácido (+)-nefrosterânico (19) partindo do D-(+)-manitol 37.....	15
Esquema 10. Síntese do R-(+)-gliceraldeídoacetônico 46 a partir do D-(+)-manitol 37.....	17
Esquema 11. Preparação dos enoatos E/Z-39, E/Z-47 e E/Z-48 a partir do gliceraldeído 46.....	18
Esquema 12. Lactonização dos adutos de Michael <i>syn</i> -52.....	22
Esquema 13. Formação de nitroso compostos a partir de O-nitroalquilação interna de tosilato de nitrobenzila. ⁷⁹	24
Esquema 14. Síntese da lactona <i>trans</i> -54 via formação do butenolido 57.....	25
Esquema 15. Tosilação do butenolido 28.....	25
Esquema 16. Tentativas de conversão do grupo nitro das butirolactonas <i>cis</i> - e <i>trans</i> -54 à carbonila (reação de Nef).....	26
Esquema 17. Reação de Nef de 62, via ozonólise do sililnitronato 63, a 64.....	26
Esquema 18. Síntese dos propilnitronatos de silila.....	27
Esquema 19. Esquema retrossintético para a obtenção do ácido (+)-nefrosterânico (19).....	28
Esquema 20. Preparação do aduto de Michael 66 a partir do 1-nitrododecano (65).....	31
Esquema 21. Lactonização dos adutos de Michael <i>syn/anti</i> -66 a butirolactonas 70.....	31
Esquema 22. Mecanismos principais que podem ocorrer pela metodologia de Gissot. (adaptado de Gissot e colaboradores) ⁹²	33
Esquema 23. Reação de redução da cetona 67 a 69.....	34
Esquema 24. Síntese do aduto de Michael 71 a partir de 46.....	35
Esquema 25. Reação de conversão da oxima 74 à cetona 73.....	38
Esquema 26. Síntese de 77 em duas etapas a partir de 75.....	41
Esquema 27. Síntese do aldeído 77 a partir de 75 em uma única etapa utilizando ácido periódico.....	41
Esquema 28. Síntese do precursor do ácido (+)-nefrosterânico (19) a partir do enoato Z-47.....	42
Esquema 29. Oxidação do aldeído 78 ao precursor do ácido (+)-nefrosterânico 79.....	43
Esquema 30. Síntese em “one-pot” do ácido 79 a partir da lactona 69.....	44
Esquema 31. Esquema retrossintético visando elevação na redução diastereosseletiva.....	44
Esquema 32. Reação de Nef da nitrolactona 7 gerando a cetolactona 8.....	45
Esquema 33. Clivagem oxidativa dos dióis 81 e 83 fornecendo o aldeído 78.....	47
Esquema 34. Síntese em “one-pot” do ácido 79 a partir da mistura 81+83.....	48

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Atribuições para o Espectro de RMN ¹ H (200 MHz) e ¹³ C (50,3 MHz) para a 1,2:5,6-O-isopropilideno-D(+)-manitol 45 em CDCl ₃ . (Espectro 3 e Espectro 4, página 54) .	53
Tabela 2 – Atribuições para o Espectro de RMN ¹ H (200 MHz) e ¹³ C (50,3 MHz) para o (S)-Z-4,5-O-isopropilideno-2-pentenoato de etila (Z-47) em CDCl ₃ . (Espectro 7 e Espectro 8, página 59)	58
Tabela 3. Atribuições para o Espectro de RMN ¹ H (200 MHz) e ¹³ C (50,3 MHz) para (S)-E-4,5-O-isopropilideno-2-pentenoato de metila (E-39) em CDCl ₃ . (Espectro 11 e Espectro 12, página 63)	62
Tabela 4. Atribuições para o Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) e ¹³ C (150 MHz) para a (S)-4,5-O-isopropilideno-2-metil-2-pentenoato de metila (48) em CDCl ₃ . (Espectro 15 e Espectro 16, página 67)	66
Tabela 5. Atribuições para o Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) e ¹³ C (100 MHz) para o 1-nitrododecano (65) em CDCl ₃ . (Espectro 19 e Espectro 20, página 70)	69
Tabela 6. Atribuições para o Espectro de RMN ¹ H (600 MHz) e ¹³ C (150 MHz) para a (S)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitrobutanoato de metila (52) em CDCl ₃ . (Espectro 23 e Espectro 24, página 75)	74
Tabela 7. Atribuições para o Espectro de RMN ¹ H (600 MHz) e ¹³ C (150 MHz) para a (3S)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-metil-4-nitrobutanoato de etila (53) em CDCl ₃ . (Espectro 27 e Espectro 28, página 78)	77
Tabela 8. Atribuições para o Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) e ¹³ C (100 MHz) do 3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitroexanoato de etila (71) em CDCl ₃ . (Espectro 31 e Espectro 32, página 82)	81
Tabela 9. Atribuições para o Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) e ¹³ C (100 MHz) para o (3S)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitropentadecanoato de etila (66) em CDCl ₃ . (Espectro 37 e Espectro 38, página 87)	86
Tabela 10. Atribuições para o Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) e ¹³ C (100 MHz) para o (4S,5S)-5-(hidroximetil)-4-(nitrometil)diidrofuran-2(3H)-ona (54) em CDCl ₃ . (Espectro 41 e Espectro 42, página 91)	90
Tabela 11. Atribuições para o Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) e ¹³ C (100 MHz) para o (4S,5S)-5-(hidroximetil)-4-((S)-1-nitrododecil)diidrofuran-2(3H)-ona (70) em CDCl ₃ . (Espectro 45 e Espectro 46, página 94)	93
Tabela 12. Atribuições para o espectro de RMN ¹ H (400 MHz) e ¹³ C (100 MHz) para o (S)-5-(hidroximetil)furan-2(5H)-ona (57) em CDCl ₃ . (Espectro 49 e Espectro 50, página 97)	97
Tabela 13. Atribuições para o Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) e ¹³ C (100 MHz) para a (R)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-oxoexanoato de etila (73) em CDCl ₃ . (Espectro 53 e Espectro 54, página 101 101)	101
Tabela 14. Atribuições para o Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) e ¹³ C (100 MHz) para a (S,E)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-(hidroxiimino)hexanoato de etila (74) em CDCl ₃ . (Espectro 57 e Espectro 58 página 104,)	104
Tabela 15. Atribuições para o Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) e ¹³ C (100 MHz) para (R)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-oxopentadecanoato de etila (67) em CDCl ₃ . (Espectro 61 e Espectro 62, página 108 e 108)	108
Tabela 16. Atribuições para o Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) e ¹³ C (100 MHz) para (4R,5S)-4-dodecanoil-5-(hidroximetil)diidrofuran-2(3H)-ona (80) em CDCl ₃ . (Espectro 65 e Espectro 66, página 111 e 111)	111

Tabela 17. Atribuições para o Espectro de RMN ^1H (600 MHz) e ^{13}C (150 MHz) para a (3aS,4S,6aR)-4-hidroxi-4-undeciltetraidrofurano[3,4-b]furan-2(3H)-ona (82) em CDCl_3 . (Espectro 69 e Espectro 70, página 115)	115
Tabela 18. Atribuições para o Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) para o (4S,5R)-4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-etildiidrofuran-2(3H)-ona (75) em CDCl_3 . (Espectro 76 e Espectro 77, página 122)	123
Tabela 19. Atribuições para o Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) para o (4S,5R)-4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-undecildiidrofuran-2(3H)-ona (69) em CDCl_3 . (, página).....	128
Tabela 20. Atribuições para o Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) para o (2R,3S)-2-etil-5-oxotetraidrofurano-3-carbaldeído (77) em CDCl_3 . (Espectro 86 e Espectro 87, página 131)	132
Tabela 22. Atribuições para o Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) para o ácido (2R,3S)-5-oxo-2-undeciltetraidrofurano-3-carboxílico (79) em CDCl_3 . (, página).....	137

ÍNDICE DE ESQUEMA-TABELA

Esquema-Tabela 1. Adição de metilnitronato ao enoatos 39, 47 e 48.	19
Esquema-Tabela 2. Tosilação e iodação da lactona 25.	23
Esquema-Tabela 3. Tentativas de sintetizar o nitroalcano 65.	29
Esquema-Tabela 4. Conversão de 66 a 67 (reação de Nef).....	32
Esquema-Tabela 5. Estudos da adição do 1-nitropropano (72) ao enoato Z- e E-47	36
Esquema-Tabela 6. Novas tentativas na conversão de 71 em 73 pela reação de Nef.....	37
Esquema-Tabela 7. Redução da cetona 73 à lactona 75.....	39
Esquema-Tabela 8. Redução estereosseletiva da cetolactona 80.	46

ÍNDICE DE ESPECTROS

Espectro 1. Espectro de infravermelho do 1,2:5,6-O-isopropilideno-D(+)-manitol 45	54
Espectro 2. Espectro de massa do 1,2:5,6-O-isopropilideno-D(+)-manitol (45)	54
Espectro 3. Espectro de RMN ¹ H do 1,2:5,6-O-isopropilideno-D(+)-manitol (45) em CDCl ₃	55
Espectro 4. Espectro de RMN ¹³ C do 1,2:5,6-O-isopropilideno-D(+)-manitol (45) em CDCl ₃	55
Espectro 5. Espectro de infravermelho do (S)-Z-4,5-O-isopropilideno-2-pentenoato de etila (Z-47).....	59
Espectro 6. Espectro de massa do (S)-Z-4,5-O-isopropilideno-2-pentenoato de etila (Z-47) ..	59
Espectro 7. Espectro de RMN ¹ H do (S)-Z-4,5-O-isopropilideno-2-pentenoato de etila (Z-47) em CDCl ₃	60
Espectro 8. Espectro de RMN ¹³ C do (S)-Z-4,5-O-isopropilideno-2-pentenoato de etila (Z-47) em CDCl ₃	60
Espectro 9. Espectro de infravermelho do (S)-E-4,5-O-isopropilideno-2-pentenoato de metila (E-39).....	63
Espectro 10. Espectro de massa do (S)-E-4,5-O-isopropilideno-2-pentenoato de metila (E-39)	63
Espectro 11. Espectro de RMN ¹ H do (S)-E-4,5-O-isopropilideno-2-pentenoato de metila (E-39)em CDCl ₃	64
Espectro 12. Espectro de RMN ¹ H do (S)-E-4,5-O-isopropilideno-2-pentenoato de metila (E-39)em CDCl ₃	64
Espectro 13. Espectro de infravermelho do (S)- 4,5-O-isopropilideno-2-metil-2-pentenoato de metila (48)	67
Espectro 14 – Espectro de massa do (S)- 4,5-O-isopropilideno-2-metil-2-pentenoato de metila (48)	67
Espectro 15 – Espectro de RMN ¹ H do (S)- 4,5-O-isopropilideno-2-metil-2-pentenoato de etila (48) em CDCl ₃	68
Espectro 16 – Espectro de RMN ¹³ C do (S)- 4,5-O-isopropilideno-2-metil-2-pentenoato de etila (48) em CDCl ₃	68
Espectro 17. Espectro de infravermelho do 1-nitrododecano (65).....	70
Espectro 18. Espectro de massa do 1-nitrododecano (65).....	70
Espectro 19. Espectro de RMN ¹ H do 1-nitrododecano (65) em CDCl ₃	71
Espectro 20. Espectro de RMN ¹³ C do 1-nitrododecano (65) em CDCl ₃	71
Espectro 21. Espectro de infravermelho do (S)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitrobutanoato de metila (52)	75
Espectro 22. Espectro de massa do (S)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitrobutanoato de metila (52).....	75
Espectro 23. Espectro de RMN ¹ H do (3S)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitrobutanoato de metila (52) em CDCl ₃	76
Espectro 24. Espectro de RMN ¹³ C do (3S)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitrobutanoato de metila (52) em CDCl ₃	76
Espectro 25. Espectro de infravermelho do (3S)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-metil-4-nitrobutanoato de etila (53)	78
Espectro 26. Espectro de massa do (3S)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-metil-4-nitrobutanoato de etila (53)	78
Espectro 27. Espectro de RMN ¹ H do (3S)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-metil-4-nitrobutanoato de etila (53) em CDCl ₃	79

Espectro 28. Espectro de RMN ¹³ C do (3S)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-metil-4-nitrobutanoato de etila (53) em CDCl ₃	79
Espectro 29. Espectro de infravermelho do 3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitroexanoato de etila (71)	82
Espectro 30. Espectro de massa do 3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitroexanoato de etila (71)	82
Espectro 31. Espectro de RMN ¹ H do 3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitroexanoato de etila (71) em CDCl ₃	83
Espectro 32. Espectro de RMN ¹³ C do 3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitroexanoato de etila (71) em CDCl ₃	83
Espectro 33. Espectro de TOCSY 1D do 3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitroexanoato de etila (71) em CDCl ₃ irradiado em 4,65 ppm	84
Espectro 34. Espectro de TOCSY 1D do 3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitroexanoato de etila (71) em CDCl ₃ irradiado em 4,80 ppm	84
Espectro 35. Espectro de infravermelho do (3S)- 3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitropentadecanoato de etila (66)	87
Espectro 36. Espectro de infravermelho do (3S)- 3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitropentadecanoato de etila (66)	87
Espectro 37. Espectro de RMN ¹ H do (3S)- 3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitropentadecanoato de etila (66) em CDCl ₃	88
Espectro 38. Espectro de RMN ¹³ C do (3S)- 3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitropentadecanoato de etila (66) em CDCl ₃	88
Espectro 39. Espectro de infravermelho do (4S,5S)-5-(hidroximetil)-4-(nitrometil)diidrofuran-2(3H)-ona (54)	91
Espectro 40. Espectro de massa de (4S,5S)-5-(hidroximetil)-4-(nitrometil)diidrofuran-2(3H)-ona (54)	91
Espectro 41. Espectro de RMN ¹ H do (4S,5S)-5-(hidroximetil)-4-(nitrometil)diidrofuran-2(3H)-ona (54) em CDCl ₃	92
Espectro 42. Espectro de RMN ¹³ C do (4S,5S)-5-(hidroximetil)-4-(nitrometil)diidrofuran-2(3H)-ona (54) em CDCl ₃	92
Espectro 43. Espectro de infravermelho do (4S,5S)-5-(hidroximetil)-4-((S)-1-nitrododecil)diidrofuran-2(3H)-ona (70)	94
Espectro 44. Espectro de massa de (4S,5S)-5-(hidroximetil)-4-((S)-1-nitrododecil)diidrofuran-2(3H)-ona (70)	94
Espectro 45. Espectro de RMN ¹ H do (4S,5S)-5-(hidroximetil)-4-((S)-1-nitrododecil)diidrofuran-2(3H)-ona (70) em CDCl ₃	95
Espectro 46. Espectro de RMN ¹³ C do (4S,5S)-5-(hidroximetil)-4-((S)-1-nitrododecil)diidrofuran-2(3H)-ona (70) em CDCl ₃	95
Espectro 47. Espectro de noediff do (4S,5S)-5-(hidroximetil)-4-((S)-1-nitrododecil)diidrofuran-2(3H)-ona (70), irradiado em 4.58 ppm.	96
Espectro 48. Espectro de noediff do (4S,5S)-5-(hidroximetil)-4-((S)-1-nitrododecil)diidrofuran-2(3H)-ona (70), irradiado em 3.40 ppm.	96
Espectro 49. Espectro de infravermelho do (S)-5-(hidroximetil)furan-2(5H)-ona (57)	98
Espectro 50. Espectro de massa de (S)-5-(hidroximetil)furan-2(5H)-ona (57)	98
Espectro 51. Espectro de RMN ¹ H do (S)-5-(hidroximetil)furan-2(5H)-ona (57) em CDCl ₃ ..	99
Espectro 52. Espectro de RMN ¹³ C do (S)-5-(hidroximetil)furan-2(5H)-ona (57) em CDCl ₃ ..	99
Espectro 53. Espectro de infravermelho do (R)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-oxoexanoato de etila (73)	102
Espectro 54. Espectro de massa de (R)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-oxoexanoato de etila (73)	102

Espectro 55. Espectro de RMN ¹ H do (R)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-oxoexanoato de etila (73) em CDCl ₃	103
Espectro 56. Espectro de RMN ¹³ C do (R)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-oxoexanoato de etila (73) em CDCl ₃	103
Espectro 57. Espectro de infravermelho do do (S,E)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-(hidroxiimino)hexanoato de etila (74).....	105
Espectro 58. Espectro de massas do (S,E)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-(hidroxiimino)hexanoato de etila (74).....	105
Espectro 59. Espectro de RMN ¹ H do (S,E)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-(hidroxiimino)hexanoato de etila (74) em CDCl ₃	106
Espectro 60. Espectro de RMN ¹³ C do (S,E)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-(hidroxiimino)hexanoato de etila (74) em CDCl ₃	107
Espectro 61. Espectro de infravermelho do (R)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-oxopentadecanoato de etila (67).....	109
Espectro 62. Espectro de massas do (R)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-oxopentadecanoato de etila (67).....	109
Espectro 63. Espectro de RMN ¹ H do (R)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-oxopentadecanoato de etila (67) em CDCl ₃	110
Espectro 64. Espectro de RMN ¹³ C do (R)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-oxopentadecanoato de etila (67) em CDCl ₃	110
Espectro 65. Espectro de infravermelho do (4R,5S)-4-dodecanoil-5-(hidroximethyl)diidrofuran-2(3H)-ona (80).....	112
Espectro 66. Espectro de massa do (4R,5S)-4-dodecanoil-5-(hidroximethyl)diidrofuran-2(3H)-ona (80).....	112
Espectro 67. Espectro de RMN ¹ H do (4R,5S)-4-dodecanoil-5-(hidroximethyl)diidrofuran-2(3H)-ona (80) em CDCl ₃	113
Espectro 68. Espectro de RMN ¹³ C do (4R,5S)-4-dodecanoil-5-(hidroximethyl)diidrofuran-2(3H)-ona (80) em CDCl ₃	113
Espectro 69. Espectro de infravermelho do (3aS,4S,6aR)-4-hidroxi-4-undeciltetraidrofuro[3,4-b]furan-2(3H)-ona (82).....	116
Espectro 70. Espectro de massa de (3aS,4S,6aR)-4-hidroxi-4-undeciltetraidrofuro[3,4-b]furan-2(3H)-ona (82).....	116
Espectro 71. Espectro de RMN ¹ H do (3aS,4S,6aR)-4-hidroxi-4-undeciltetraidrofuro[3,4-b]furan-2(3H)-ona (82) em CDCl ₃	117
Espectro 72. Espectro de RMN ¹³ C do (3aS,4S,6aR)-4-hidroxi-4-undeciltetraidrofuro[3,4-b]furan-2(3H)-ona (82) em CDCl ₃	117
Espectro 73. Espectro de COSY do (3aS,4S,6aR)-4-hidroxi-4-undeciltetraidrofuro[3,4-b]furan-2(3H)-ona (82).....	118
Espectro 74. HSQC do (3aS,4S,6aR)-4-hidroxi-4-undeciltetraidrofuro[3,4-b]furan-2(3H)-ona (82).....	118
Espectro 75. HMBC do (3aS,4S,6aR)-4-hidroxi-4-undeciltetraidrofuro[3,4-b]furan-2(3H)-ona (82).....	119
Espectro 76. Espectro de infravermelho do (4S,5R)-4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-etildiidrofuran-2(3H)-ona (75).....	124
Espectro 77. Espectro de massa do (4S,5R)-4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-etildiidrofuran-2(3H)-ona (75).....	124
Espectro 78. Espectro de RMN ¹ H do (4S,5R)-4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-etildiidrofuran-2(3H)-ona (75) em CDCl ₃	125
Espectro 79. Espectro de RMN ¹³ C do (4S,5R)-4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-etildiidrofuran-2(3H)-ona (75) em CDCl ₃	125

Espectro 80. Espectro de TOCSY 1D do (4S,5R)-4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-etildiidrofuran-2(3H)-ona (75) em CDCl ₃ irradiado em 4.55 ppm.....	126
Espectro 81 Espectro de TOCSY 1D do (4S,5R)-4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-etildiidrofuran-2(3H)-ona (75)em CDCl ₃ irradiado em 4.41 ppm.....	126
Espectro 82. Espectro de infravermelho do (4S,5R)-4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-undecildiidrofuran-2(3H)-ona (69).....	129
Espectro 83. Espectro de massa de (4S,5R)-4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-undecildiidrofuran-2(3H)-ona (69).....	129
Espectro 84. Espectro de RMN ¹ H do (4S,5R)-4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-undecildiidrofuran-2(3H)-ona (69) em CDCl ₃	130
Espectro 85. Espectro de RMN ¹³ C do (4S,5R)-4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-undecildiidrofuran-2(3H)-ona (69) em CDCl ₃	130
Espectro 86. Espectro de infravermelho do (2R,3S)-2-etil-5-oxotetraidrofurano-3-carbaldeído (77)	133
Espectro 87. Espectro de massa do (2R,3S)-2-etil-5-oxotetraidrofurano-3-carbaldeído (77)	133
Espectro 88. Espectro de RMN ¹ H do (2R,3S)-2-etil-5-oxotetraidrofurano-3-carbaldeído (77) em CDCl ₃	134
Espectro 89. Espectro de RMN ¹³ C do (2R,3S)-2-etil-5-oxotetraidrofurano-3-carbaldeído (77) em CDCl ₃	134
Espectro 90. Espectro de TOCSY 1D do (2R,3S)-2-etil-5-oxotetraidrofurano-3-carbaldeído (77) em CDCl ₃ irradiado em 4.62 ppm.....	135
Espectro 91. Espectro de TOCSY 1D do (2R,3S)-2-etil-5-oxotetraidrofurano-3-carbaldeído (77)em CDCl ₃ irradiado em 4.74 ppm.....	135
Espectro 92. Espectro de infravermelho do ácido (2R,3S)-5-oxo-2-undeciltetraidrofurano-3-carboxílico (79)	138
Espectro 93. Espectro de massa do ácido (2R,3S)-5-oxo-2-undeciltetraidrofurano-3-carboxílico (79)	138
Espectro 94. Espectro de RMN ¹ H do ácido (2R,3S)-5-oxo-2-undeciltetraidrofurano-3-carboxílico (79) em CDCl ₃	139
Espectro 95. Espectro de RMN ¹³ C do ácido (2R,3S)-5-oxo-2-undeciltetraidrofurano-3-carboxílico (79) em CDCl ₃	139

1 INTRODUÇÃO

1.1 Lactonas: uma breve introdução

A presença de anéis lactônicos é comum na estrutura de produtos naturais.¹ Esta unidade estrutural, formada por ésteres cíclicos e está presente nas mais variadas classes destes produtos, ocorrendo em diferentes graus de complexidade e diversificados padrões de substituição. Em virtude desta ampla diversidade estrutural, produtos naturais que possuem anéis lactônicos em seu arcabouço, têm apresentado variadas atividades biológicas.² Em razão disso, é crescente o interesse nestas estruturas, seja tanto do ponto de vista do isolamento de novas substâncias, quanto da síntese de produtos naturais com comprovada atividade biológica, ou de seus análogos. Adicionalmente, lactonas são freqüentemente utilizadas como intermediários na síntese de produtos naturais podendo estes conter em sua estrutura o anel lactônico ou não.

1.1.1 Tipos de lactonas

Dentre os vários tipos de lactonas existentes, podemos destacar três: a) lactonas com anéis de tamanho pequeno, variando de 3 a 7 membros (**1**³ e **2**⁴); b) lactonas com anéis de tamanho médio, variando de 8 a 11 membros (**3** e **4**); e c) macrolactonas, com anéis acima de 11 membros (**5**⁵, **6** e **7**) (Figura 1).

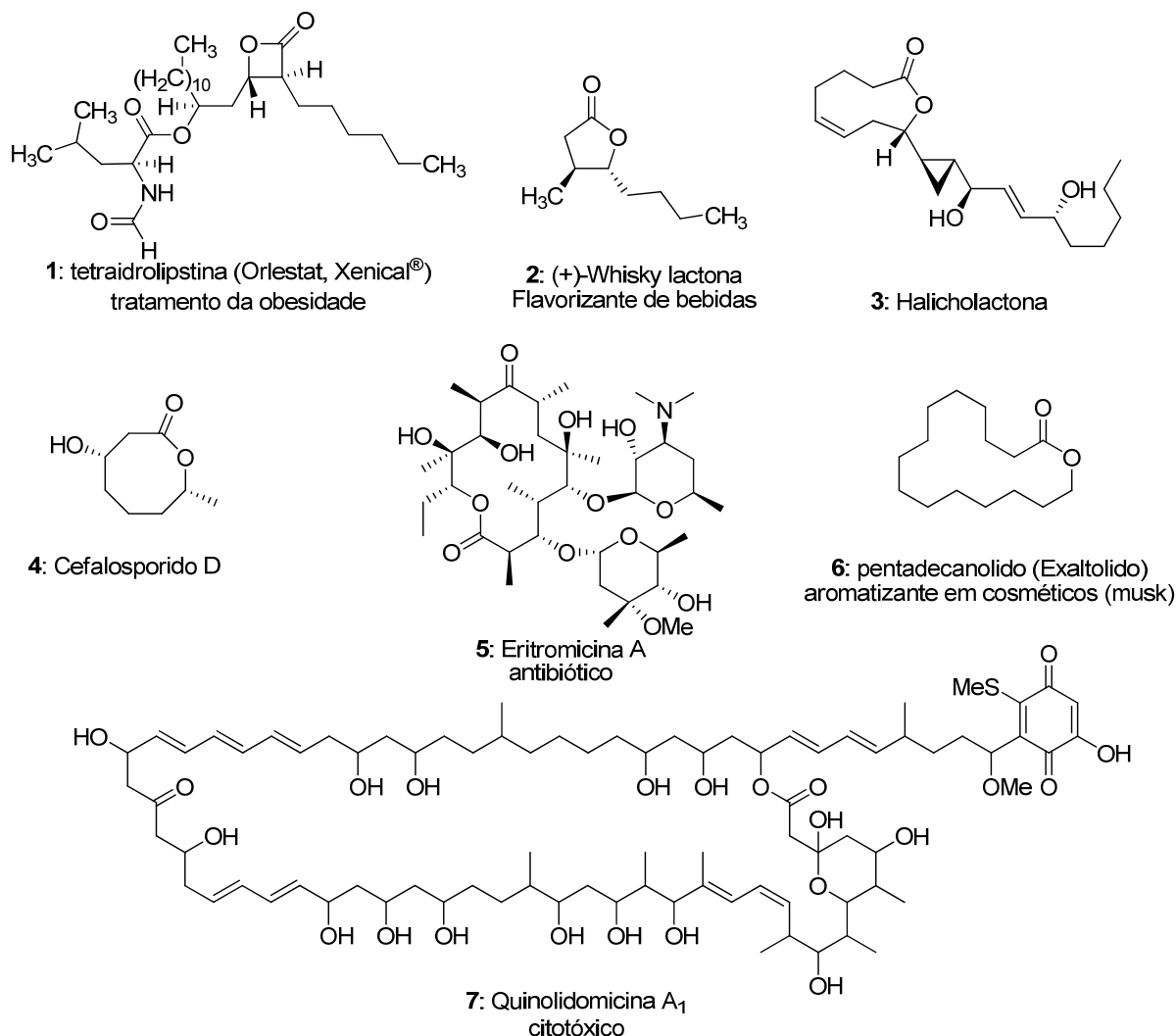
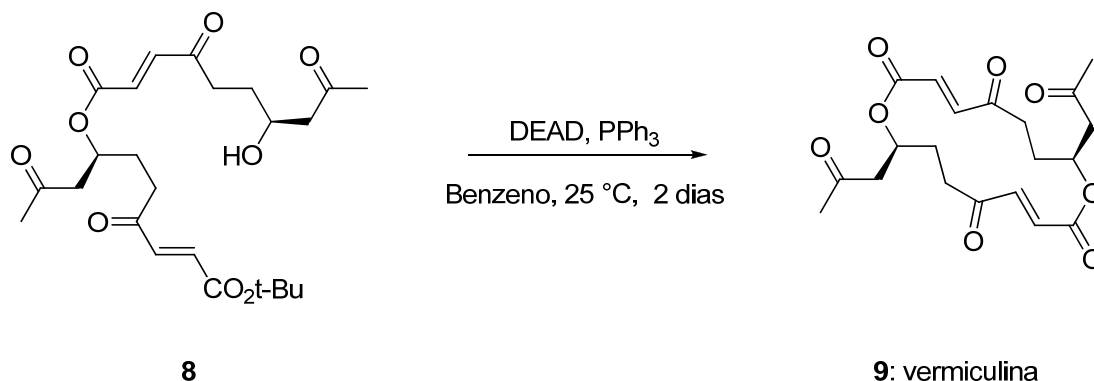


Figura 1. Lactonas com diversos tipos de anéis

Macrolactonas naturais apresentam uma gama de propriedades biológicas variando desde cosméticos e flavorizantes passando por feromônios e inseticidas ao uso medicinal como antibióticos, entre outros.⁶ Para a síntese de macrolactonas, vários métodos de ciclização estão disponíveis na literatura formando macrociclos de forma eficiente, como por exemplo, metátese com fechamento de anel (RCM),^{7,8} acoplamento cruzado intramolecular⁹ entre outros.⁶ Lactonização da função álcool com o grupo carboxila intramolecularmente não é possível sem prévia ativação de um dos grupos. Para isso algumas metodologias foram desenvolvidas visando uma lactonização direta entre o álcool e o ácido carboxílico. Uma das formas para gerar macrociclos lactônicos é através da utilização de protocolo de Yamaguchi,¹⁰ onde a ativação da carboxila é realizada através da formação de um anidrido misto seguido de lactonização do mesmo. A utilização do protocolo de Mitsunobu também tem sido usado para

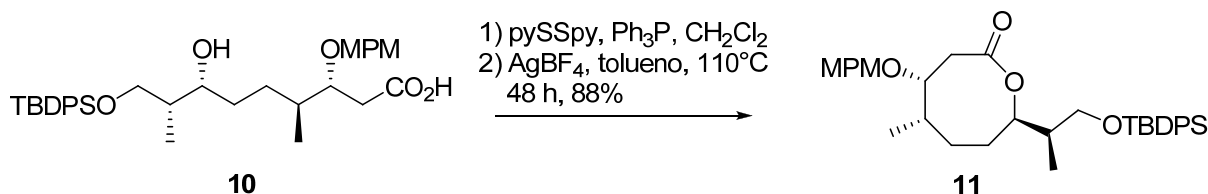
formação de macrolactonas, como no exemplo abaixo para a síntese da vermiculina¹¹ (**9**) (Esquema 1).



Esquema 1. Exemplo de macrolactonização utilizando o protocolo de Mitsunobu para formação da vermiculina (**9**)

Lactonas de tamanho médio são substâncias de rara ocorrência e poucas substâncias já foram isoladas e caracterizadas. Por exemplo, lactonas de 9 membros saturadas não foram encontradas até a presente data, entretanto, anéis insaturados de 9 membros já foram relatados na literatura, como por exemplo a halicholactona (**3**, Figura 1). A síntese dessas lactonas é mais complicada de realizar, todavia, algumas metodologias utilizadas na síntese de macrolactonas podem ser empregadas para a obtenção destes tipos de anéis.

Buszek¹² sintetizou várias lactonas de 8 membros, utilizando a metodologia de Corey-Nicolaou,¹³ onde a reação do hidróxi-ácido **10** com dissulfeto de 2,2'-dipiridina ativa os grupos carboxila, através da formação do tioéster, e hidroxila, através da transferência de próton pelo grupo piridinium, levando à respectiva lactona **11** com ótimo rendimento.



Esquema 2. Exemplo de lactonização utilizando o protocolo de Corey-Nicolaou para formação de intermediários precursores das octalactinas

As lactonas de anéis pequenos, variando de 3 a 7 membros, são os heterociclos mais encontrados na natureza sendo também muito utilizados em síntese orgânica como intermediários sintéticos. Os anéis de 3 membros, também chamados de α -lactonas, são extremamente instáveis devido a alta tensão do anel e não são encontrados na natureza, podem ser utilizados como intermediários sintéticos para vários tipos de reações. β -Lactonas também possuem uma alta reatividade devido a tensão do anel, podendo ser utilizadas como intermediários sintéticos. Além da utilidade sintética, eles estão presentes em vários produtos naturais e fármacos como, por exemplo, a tetraidrolipsitina (**1**, Figura 1), princípio ativo do Xenical[®].

Os anéis lactônicos de maior ocorrência em produtos naturais são os de 5 e 6 membros, denominados γ - e δ -lactonas, respectivamente, por apresentarem uma alta estabilidade, como consequência da baixa tensão anelar, são lactonas preferencialmente formadas em reações de ciclização. Várias dessas substâncias apresentam algum perfil biológico. As lactonas de 7 membros também apresentam várias características biológicas interessantes, contudo apresentam uma certa dificuldade na sua preparação pelos métodos convencionais.¹⁴

A seguir, centralizaremos nosso interesse em γ -lactonas enantiopuras funcionalizadas, cuja síntese estereosseletiva é o alvo deste trabalho.

1.1.2 As butirolactonas

γ -Lactonas, também chamadas de butirolactonas, são elementos estruturais muito comuns em compostos orgânicos e estão presentes em torno de 10% de todos os produtos naturais.^{15,16} Uma ampla variedade de ocorrências naturais de butirolactonas mono, di e trissubstituídas são conhecidas além de serem encontradas em esqueletos mais complexos (Figura 2). Elas apresentam um amplo perfil de atividade biológica incluindo fortes antibióticos, anti-helmínticos, antifúngicos, antitumorais, antivirais, anti-inflamatórios e citostáticos, os quais as tornam estruturas interessantes para a síntese de novas drogas (substâncias **12** a **18**). Em vários casos, um grupo alfa-metileno no anel lactônico, a torna potencialmente ativa para se ligar a sítios de biomoléculas por adição conjugada, manifestando sua atividade biológica. Quando são aceptores de Michael, entretanto,

geralmente são evitadas como elementos estruturais devido a toxicidade causada por adições não específicas.¹⁶

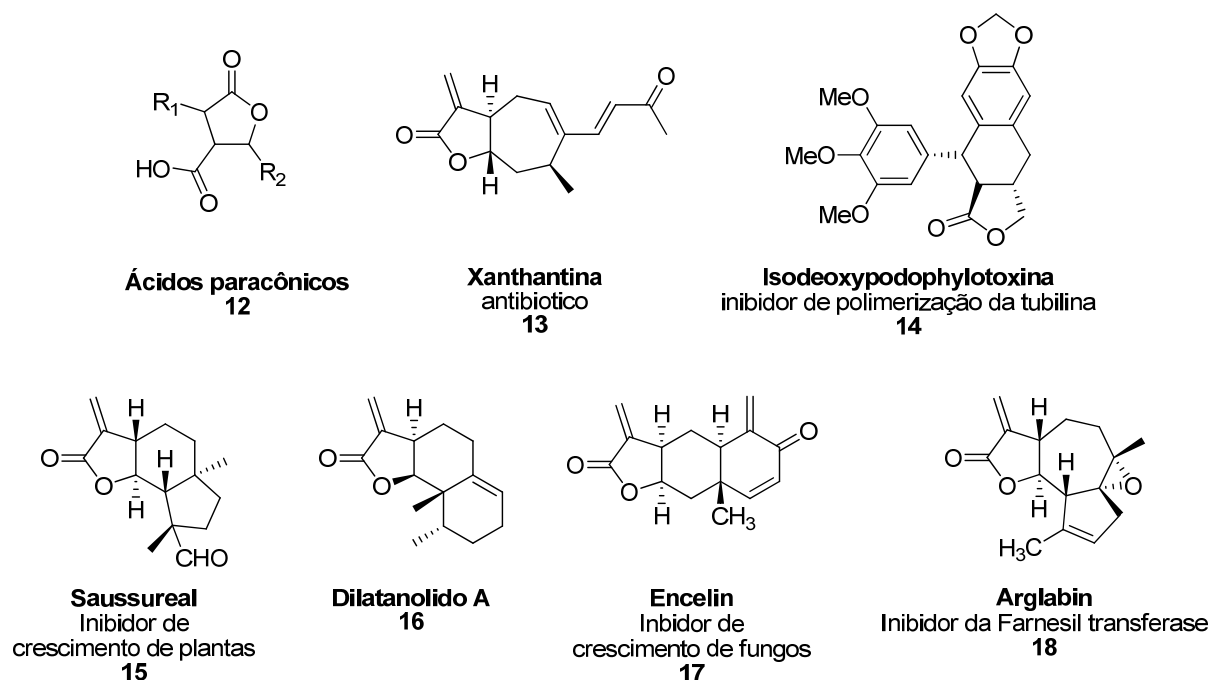


Figura 2. Exemplo de butirolactonas naturais monocíclicas, bicíclicas e tricíclicas.

1.1.3 Os ácidos paracônicos

Uma classe de butirolactonas muito interessante são os ácidos paracônicos^{17,18} (Figura 3) os quais são butirolactonas trissubstituídas. Atualmente, existem aproximadamente 25 ácidos paracônicos isolados da natureza,¹⁸ que têm sido obtidos de várias espécies de musgos e líquens, além de filtrados de culturas de *Penicilium sp.*¹⁹ e apresentam um amplo espectro de atividade biológica.²⁰ Além disso, vários ácidos paracônicos foram isolados em ambas as formas enantioméricas.^{18,21}

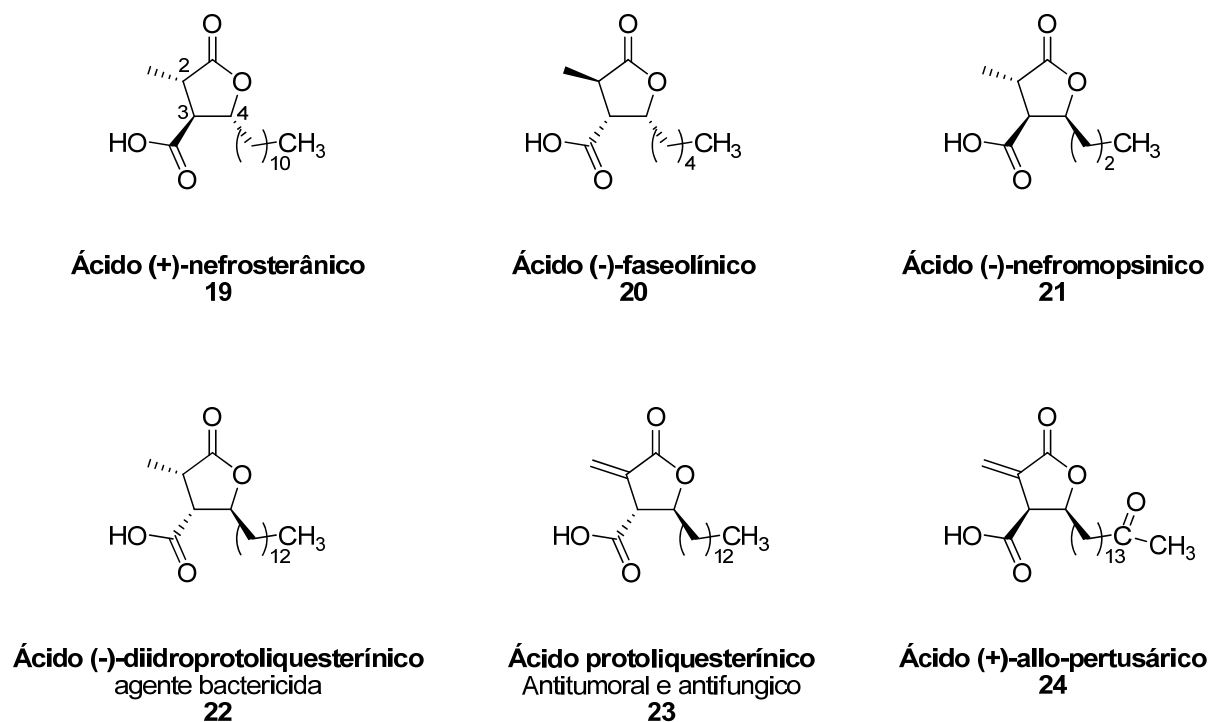


Figura 3. Alguns exemplos de ácidos paracônicos

A característica principal desta classe é a presença de um grupo carboxila em C3, de uma cadeia alquílica em C4, que pode ter de cinco a quinze átomos de carbono, e um grupo metila ou metileno em C2. Em alguns casos, a cadeia alquílica em C4 é oxidada em uma ou mais posições (ex: ácido (+)-allo-pertusárico (**24**)). Este padrão de substituição tem um importante papel na determinação da atividade biológica destas moléculas. Por exemplo, o ácido (-)-diidrotoliqueterínico (**22**) apresenta potente atividade bactericida,^{22,23} enquanto que o ácido (-)-protoliqueterínico (**23**) possui notável atividade antitumoral e antifúngica²¹.

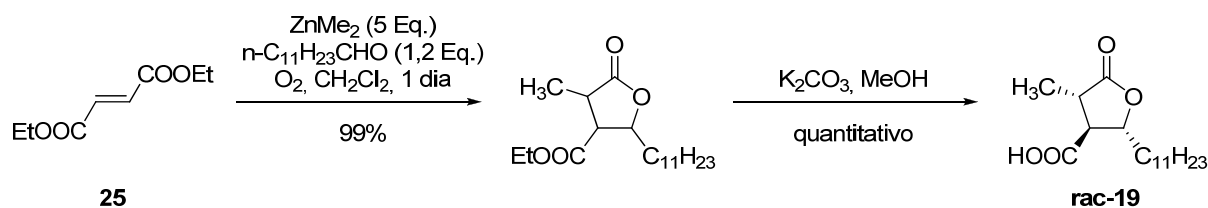
A relação estereoquímica entre C2, C3 e C4 nestas lactonas é bastante variável, e exemplos onde todas estas combinações são conhecidas estão descritos na literatura (exemplos: *trans-trans*; *trans-cis*; *cis-trans* e *cis-cis*).²⁴ Cada uma dessas variantes tem uma importante influência sobre a atividade biológica.

Em virtude da sua importância biológica, várias sínteses estereosseletivas foram desenvolvidas levando a uma variedade de ácidos paracônicos nas formas racêmicas²⁵⁻²⁷ ou enantiopuras, usando a metodologia de *chiral pool*,²⁸⁻³⁰ auxiliares quirais³¹⁻³³ ou aplicando metodologias de catálise enantiosseletiva,³⁴⁻³⁶ enzimáticas,³⁷ entre outras.³⁸ Além disso, foram publicadas várias estratégias que conduzem a ácidos paracônicos de modo não estereosseletivo.³⁹

Em função do tema deste trabalho serão mostradas a seguir, alguns exemplos selecionados para a síntese do ácido (+)-nefrosterânico (**19**), dentre várias disponíveis na literatura.

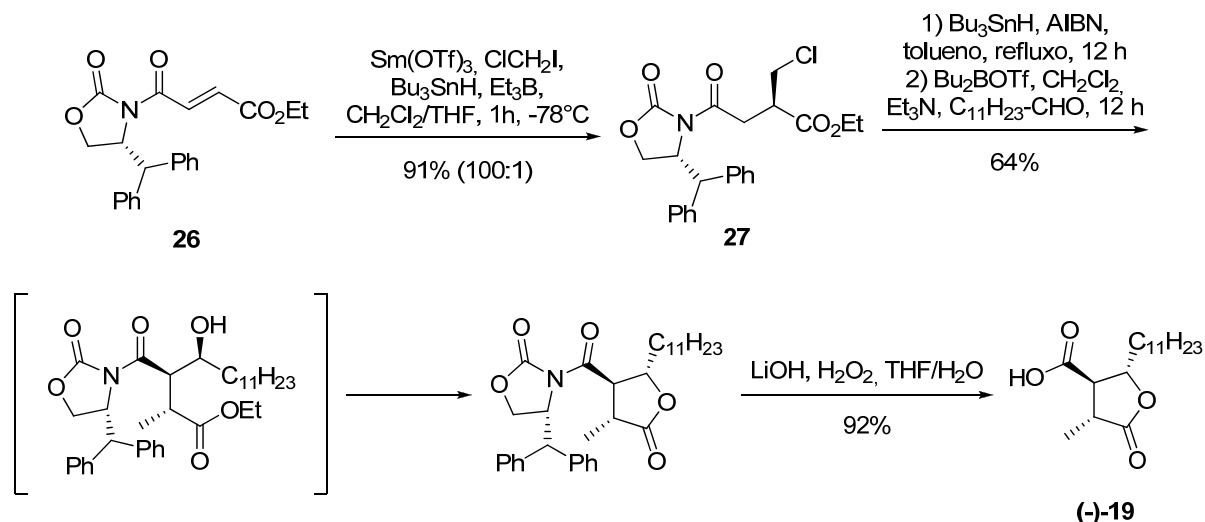
1.1.4 Sínteses para o ácido (+)-nefrosterânico

Entre as várias sínteses estereosseletivas disponíveis na literatura para o ácido (+)-nefrosterânico (**19**) podemos destacar algumas como o trabalho de Bazin e colaboradores.⁴⁰ Neste trabalho o ácido nefrosterânico é sintetizado eficientemente na forma racêmica através de uma reação do tipo *tandem* de adição radicalar com subsequente condensação aldólica em somente duas etapas a partir do fumarato de dietila **25** com excelente rendimento químico e diastereosseletivo (Esquema 3)



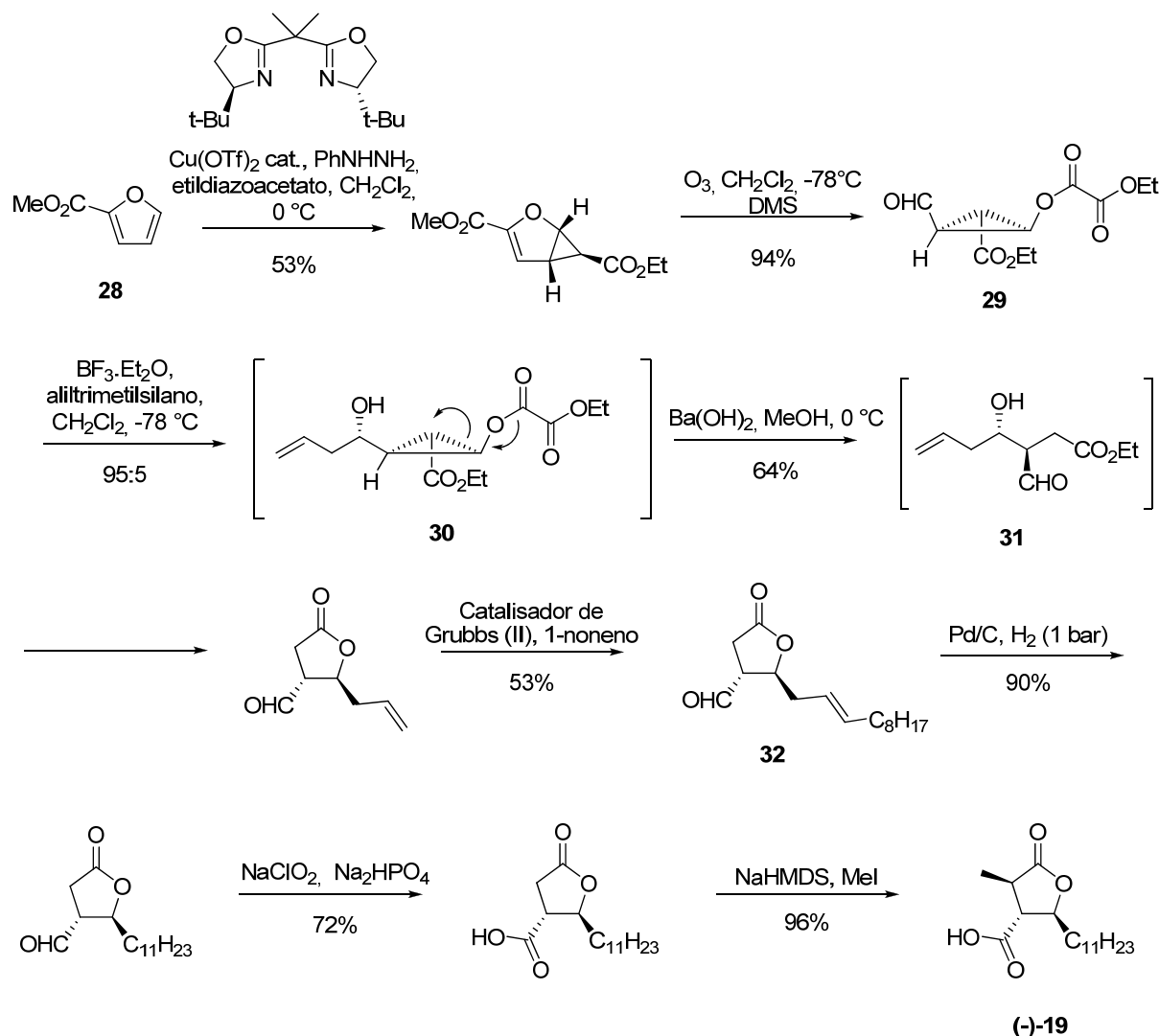
Esquema 3. Síntese do ácido nefrosterânico **19** a partir do fumarato de dietila (**25**).

Partindo também do fumarato de dietila, Sibi⁴¹ utilizou uma abordagem enantiosseletiva através do uso de um auxiliar de quiralidade. Como no trabalho de Bazin,⁴⁰ ele se baseou no uso adição conjugada mediada por radical para gerar succinatos (**27**) com altos rendimentos e estereosseletividade (Esquema 4).



Esquema 4. Síntese do ácido (-)-nefrosterânico utilizando auxiliar de quiralidade.

Bohm e colaboradores⁴² realizaram a síntese enantiosseletiva de (-)-**19**, através de uma reação de ciclopropanação via catálise assimétrica do heterociclo aromático (**28**), em alto excesso enantiomérico, seguido de ozonólise da dupla ligação remanescente, levando ao ciclopropano **29** (Esquema 5). Nesta abordagem é possível gerar intermediários para síntese dos ácidos paracônicos como o ácido (-)-nefrosterânico, (-)-metilenolactocina, (-)-rocelárico entre outros,¹⁵ através de sililação com aliltrimetilsilano do aldeído **29** produziu **30**, o qual por uma retroaldol/lactonização em cascata forneceu **31**. Uma metatesis intermolecular para alongamento da cadeia lateral levou ao intermediário avançado **32** e por mais três etapas (-)-**19** foi obtido.

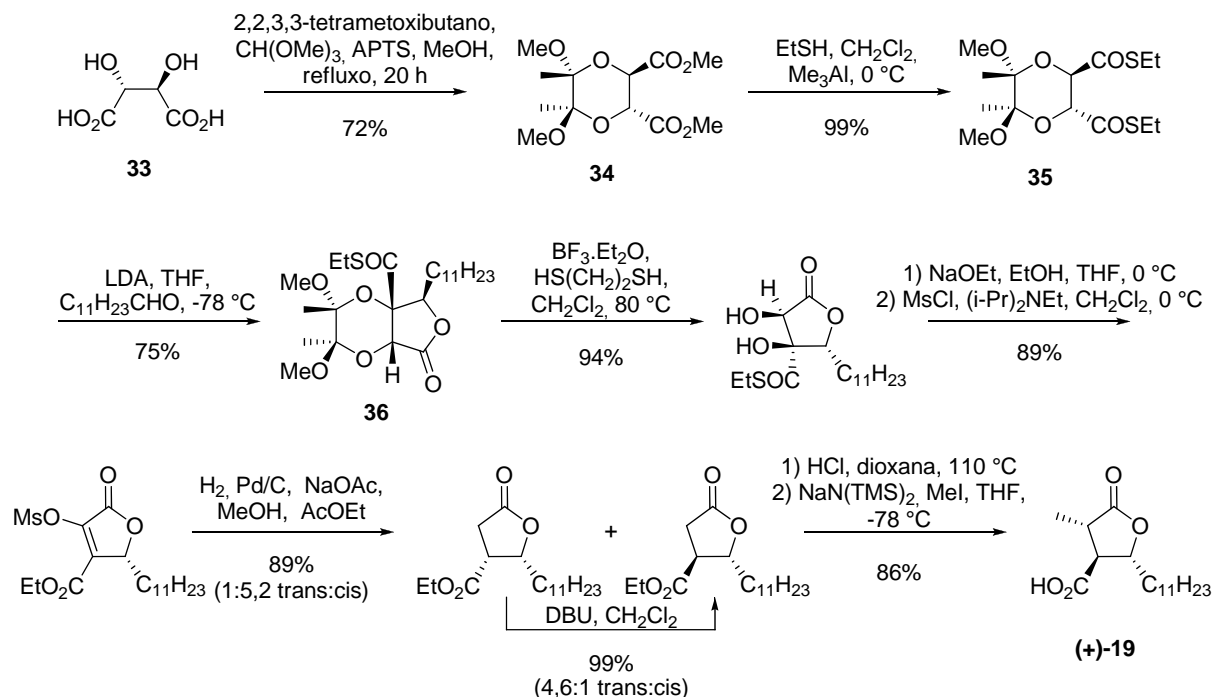


Esquema 5. Síntese do ácido (-)-nefrosterânico via ciclopropanação utilizando catálise assimétrica.

Outra estratégia sintética para a geração dos ácidos paracônicos, mais especificamente o ácido (+)-nefrosterânico (**19**), consiste na metodologia “*chiron approach*”^{28-30,43} Através desta metodologia, produtos naturais abundantes quirais, tais como carboidratos, aminoácidos, terpenos, ácidos α -hidroxilados, etc, são utilizados como matérias-primas para obtenção de “*chirons*”, os quais por transformações adequadas, irão induzir a formação de novos estereocentros a partir dos já existentes nesses intermediários quirais (“*chirons*”).⁴⁴

Utilizando a metodologia “*chiron approach*”, Barros⁴⁵ descreveu a síntese do ácido nefrosterânico (**19**) empregando como material de partida do ácido L-(+)-tartárico (**33**), em 10 etapas, através do intermediário dioxânico **34** (Esquema 6).⁴⁶ Por meio da reação aldólica seguido de lactonização do dienolato gerado na presença de LDA e **35** com dodecanal, foi possível obter a lactona **36** com bom rendimento e excelente diastereosseletividade, induzida

pelos centros estereogênicos presentes no chiron **35** e também pela sua estrutura conformacionalmente rígida.

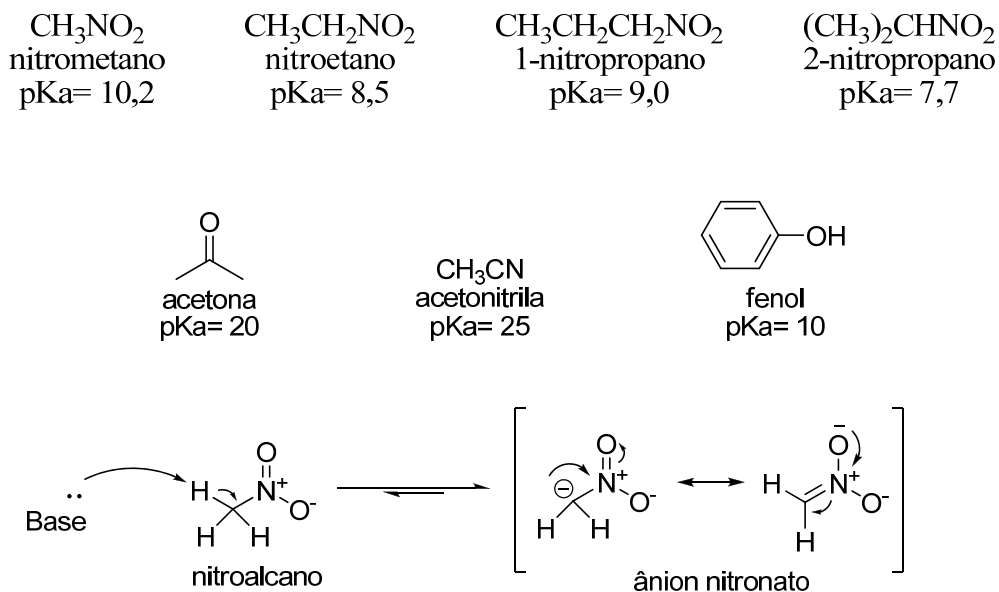


Esquema 6. Síntese do ácido (+)-nefrosterânico utilizando o ácido tartárico como material de partida pela metodologia de “chiron approach”.

1.2 A química dos nitroalcanos

Os nitroalcanos representam uma classe importante de moléculas na química orgânica. Sua notável reatividade o torna importante na utilização em várias reações orgânicas.⁴⁷

Uma característica marcante dos nitroalcanos está na alta acidez dos hidrogênios α -nitro. A desprotonação destes hidrogênios é muito mais efetiva do que hidrogênios α -carbonila e correlatos. Desta forma, diversas espécies fracamente básicas como TEA, alumina básica ou neutra, KF suportado em alumina, DBU, TBAF, $\text{NaOH } 10^{-3} \text{ M}$, resinas fracamente básicas (Amberlist A-21) entre outras podem ser utilizadas para gerar facilmente ânions nitronatos (Esquema 7).



Esquema 7. Acidez dos nitroalcanos e formação do nitronato frente à base

Nitroalcanos podem realizar diversas reações para formação de ligação carbono-carbono, por exemplo, adição a carbonila de aldeídos (nitroaldol ou reação de Henry)⁴⁸, adição conjugada a alcenos eletrodeficientes (adição de Michael)⁴⁹ ou adição a iminas (reação de nitro-Mannich ou imino-Henry).⁵⁰ Devido a facilidade de gerar ânions nitronatos, apresentam maior seletividade nas reação de formação de ligação carbono-carbono e podem ser usados para reagir com moléculas que sejam sensíveis a meios reacionais mais drásticos.

1.2.1 Versatilidade Química

O grupo nitro é um ótimo precursor para uma grande variedade de grupos funcionais. A possibilidade de interconversão em uma única etapa é o que mais atrai a atenção. Dentre as várias possibilidades de interconversão em outros grupos funcionais, as mais utilizadas em síntese orgânica são a conversão em carbonila (aldeídos, cetonas ou ácidos carboxílicos)⁵¹ pela reação de Nef e formação de aminas por redução (Figura 4).⁴⁷

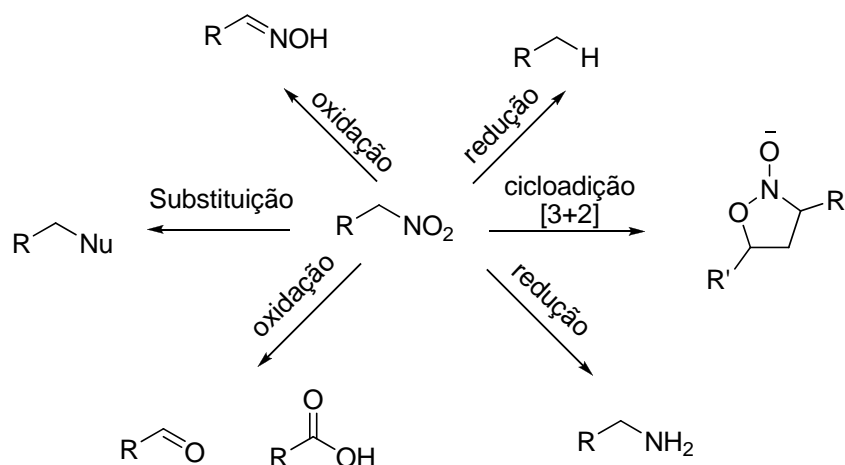


Figura 4. Algumas transformações químicas possíveis de nitroalcanos.

A redução por hidreto leva à formação de aminas, a desnitração radicalar aos hidrocarbonetos e a eliminação de ácido nitroso (HNO_2) aos alcenos correspondentes. Os nitroalcanos podem ainda originar adutos oxazolidínicos via cicloadições 1,3-dipolares (cicloadição [3+2]), já que os ânions nitroalquila (*O*-alquilados ou *O*-sililados) podem agir como 1,3-dípolos.

Nos últimos anos têm crescido as metodologias de interconversão de nitroalcanos que utilizam processos biotecnológicos, mediados por microorganismos ou enzimas.⁵² Um desses exemplos é o trabalho de Swiderska e cols.,⁵³ onde se obteve uma redução de nitroolefinas para formar β -aminoácidos, utilizando *Saccharomyces carlsbergensis* para realizar tal transformação.

1.2.2 Síntese de nitroalcanos

Nitroalcanos de estruturas simples como nitrometano, nitroetano, 1-nitropropano e 2-nitropropano, podem ser adquiridos comercialmente a baixo custo, uma vez que são facilmente sintetizados industrialmente pelo processo de nitração em fase gasosa dos alcenos correspondentes (cerca de $400^\circ C$).⁵⁴

A conversão de haletos de alquila em nitroalcanos utilizando nitrito de sódio em DMF ou DMSO (método de Kornblum)^{55,56} é um dos métodos mais explorados, principalmente para formar nitroalcanos primários. Outras metodologias para formação de nitroalcanos já foram desenvolvidas como, por exemplo, haletos de alquila e nitrito de prata em dietil éter

(reação de Victor-Meyer)⁵⁷ ou em água (protocolo de Ballini),⁵⁸ oxidação de amins ou azidas utilizando complexo $\text{HOF} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$,^{59,60} a partir de álcools em presença de nitrito de sódio e ácido acético^{61,62} ou azidas via ozonólise (realizado em 2 etapas, método de Corey)⁶³ (Figura 5).

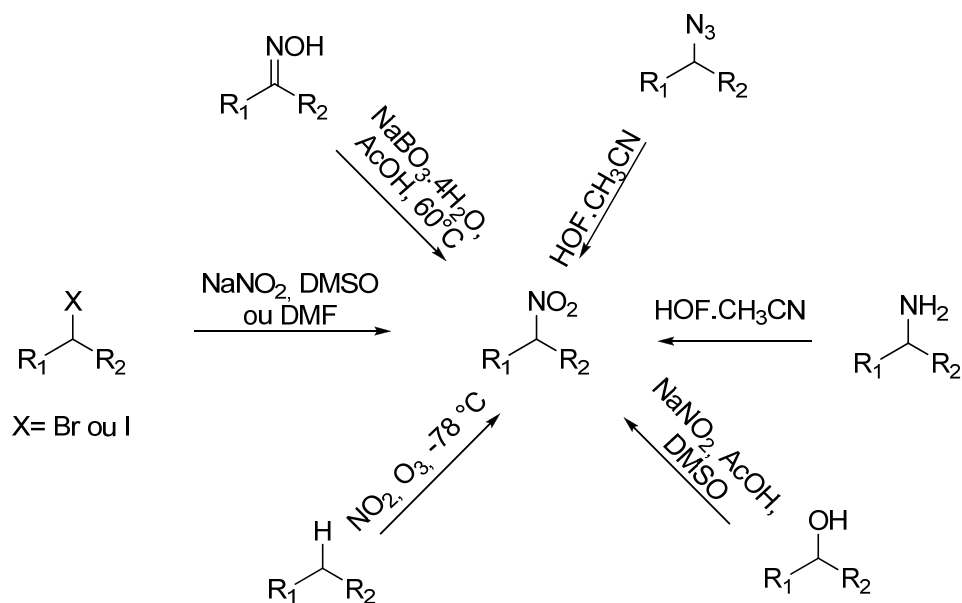
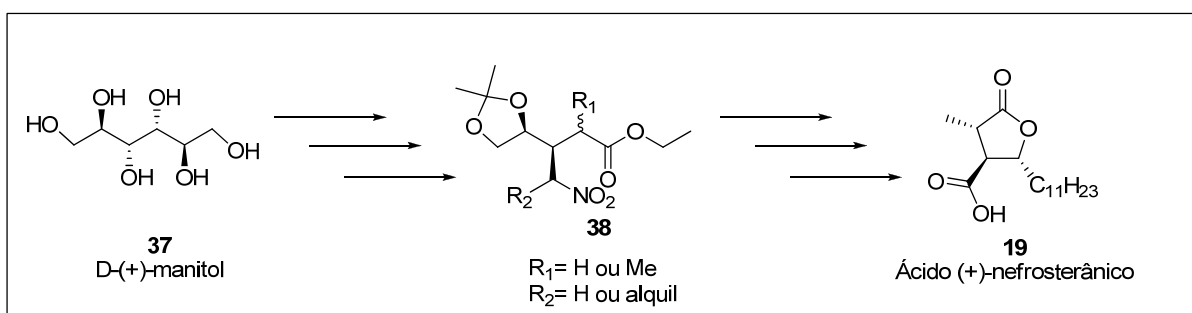


Figura 5. Algumas metodologias para síntese de nitroalcanos.

2 OBJETIVO

Em virtude da enorme variedade de atividades biológicas dos ácidos paracônicos,⁴⁴ objetivamos nesta tese desenvolver uma nova rota sintética estereosseletiva para o ácido (+)-nefrosterânico (**19**), utilizando a metodologia “*chiron approach*”.

Neste trabalho o D-(+)-manitol (**37**) será utilizado como matéria-prima inicial e a reação de Michael diastereosseletiva interveniada por íons nitronatos como nucleófilos, amplamente estudada pelo grupo,^{64,65} será utilizada como etapa-chave na síntese dos ésteres nitroalquílicos **38** intermediários-chave na síntese de **19**.

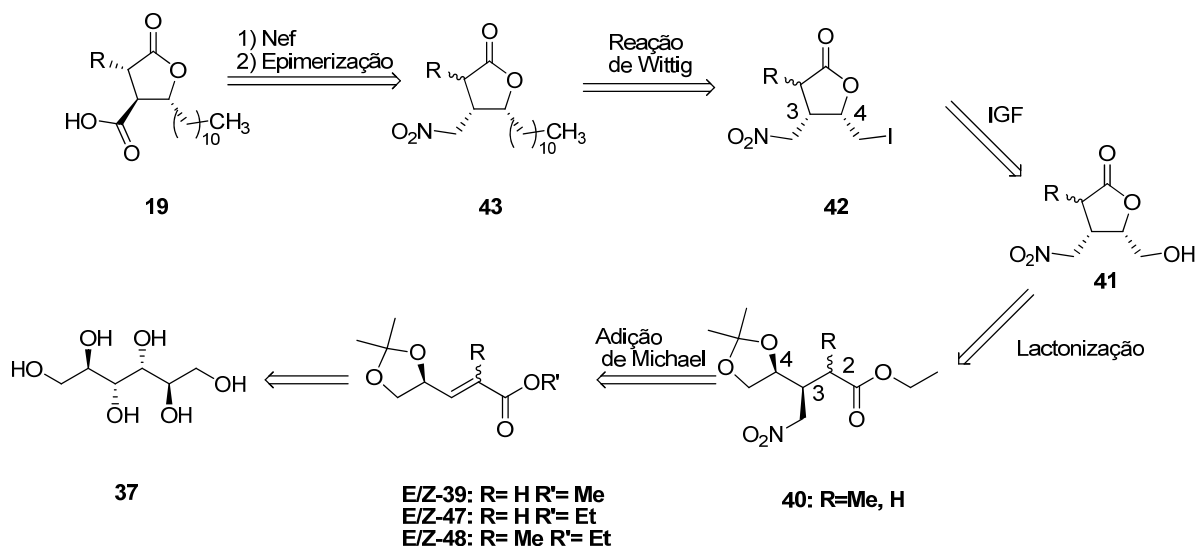


Esquema 8. Síntese do ácido (+)-nefrosterânico (**19**) a partir do D-(+)-manitol (**37**).

A obtenção diastereosseletiva de **19** e análogos configura-se como desafio sintético em função da presença de três estereocentros na molécula.

3 ESTRATÉGIA SINTÉTICA

Objetivando, então, a síntese do ácido (+)-nefrosterânico (**19**) inicialmente, propomos o esquema retrosintético abaixo:



Esquema 9. Análise retrosintética do ácido (+)-nefrosterânico (**19**) partindo do D-(+)-manitol **37**.

Assim, imaginamos que **19** poderia originar-se por uma reação de Nef em **43** seguida de epimerização. A nitrolactona **43**, por sua vez poderia ser produzida a partir de **42** através de uma reação de Wittig para estender a cadeia alquílica em C4 seguido de redução do alceno formado. Para a formação da lactona **42**, seria necessário a ativação da hidroxila em **41** e subsequente transformação para o haleto **42**.

A butirolactona **41**,^{64,65} por sua vez, será sintetizada a partir da adição de Michael diastereosseletiva do ânion do nitrometano aos enoatos *E/Z* **39** levando ao correspondente aduto de Michael, seguido de subsequente lactonização em meio ácido. Este enoato **39** é amplamente sintetizado em nosso laboratório,^{64,65} em 3 etapas a partir do D-(+)-manitol (**37**), um derivado da D-(+)-frutose, facilmente disponível no mercado nacional a baixo custo.

Baseados em nossa experiência prévia na adição de Michael diastereosseletiva de nitroalcanos⁶⁴⁻⁶⁷ a enoatos enantiopuros, a adição ao enoato **39** com estereoquímica E fornece o adutos **40** com estereoquímica majoritária em C3-C4 *sin*. Já a adição ao enoato **39** de estereoquímica Z fornecerá adutos com geometria exclusivamente *sin*. Especificamente,

quando R=Me, um adicional estereocentro em C2 é formado, todavia, sem qualquer estereocontrole. A natureza da estereoquímica obtida, nas adições de Michael, não deverá causar problemas, uma vez que o estereocentro que porta o grupo carboxila (carbono C3) em **19**, que deverá ser obtido via reação de Nef do grupo nitrometila, poderá ser epimerizado, em condições básicas, para a estereoquímica *trans* desejada (carbonos C2 e C3 de **19**).

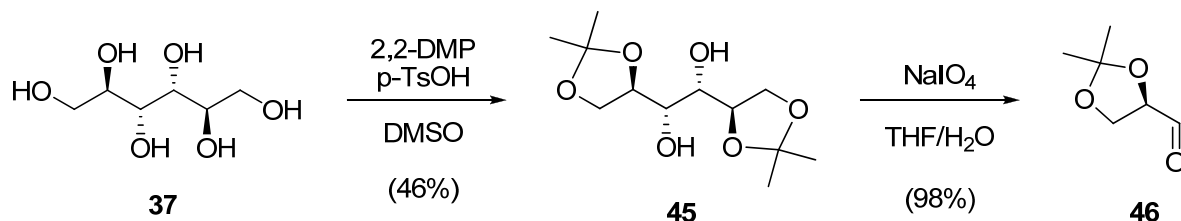
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da análise retrossintética proposta no esquema anterior, o trabalho experimental iniciou-se com a síntese dos enoatos **14** a partir do D-(+)-manitol **37**.

4.1 Obtenção dos enoatos provenientes do D-(+)-manitol **37**.

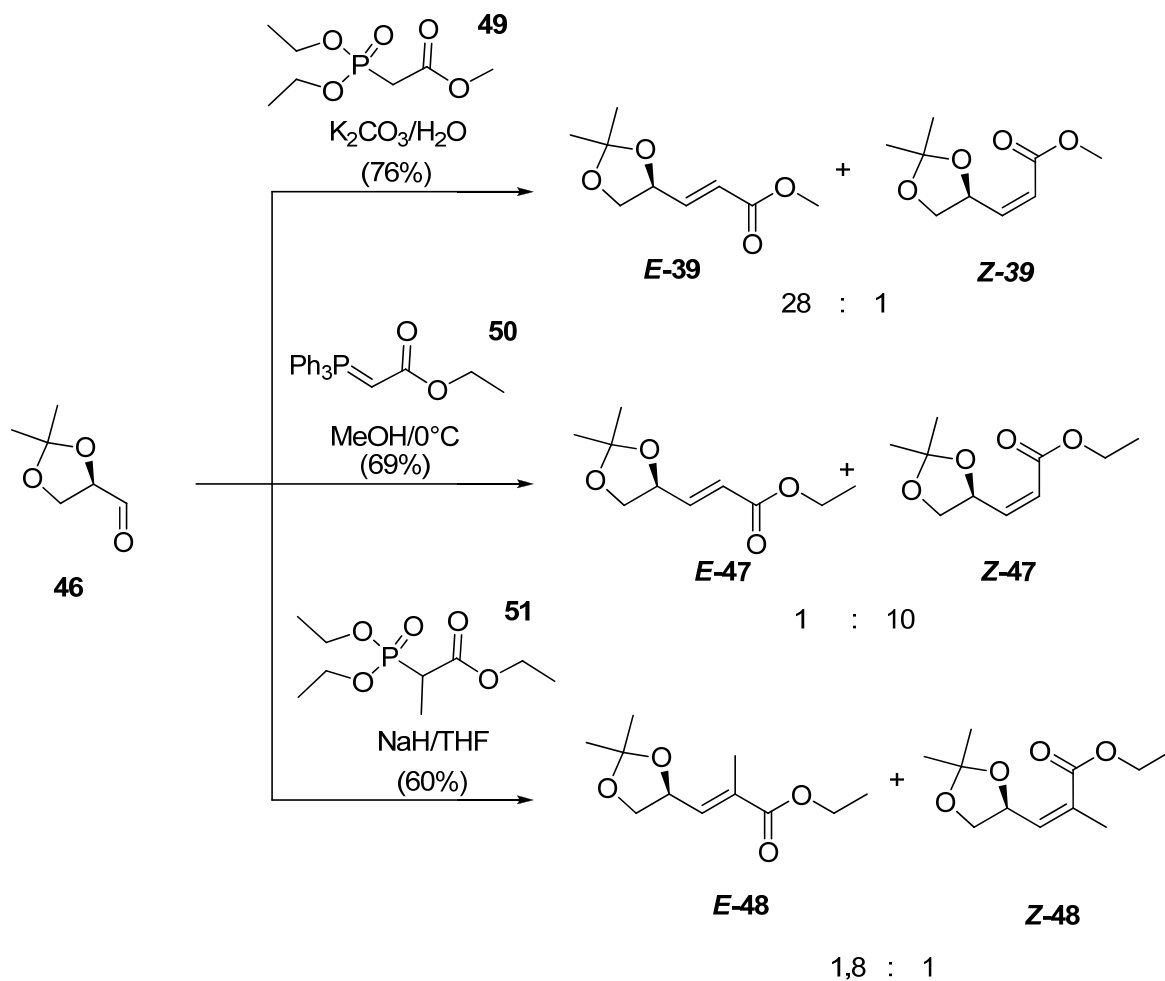
Iniciamos nossos estudos sintetizando os enoatos *E/Z*-**39**, *E/Z*-**47** e *E/Z*-**48** a partir do D-(+)-manitol (**37**), em escala de multigramas, através de método bem conhecido em nosso grupo de pesquisa o qual se baseia no protocolo de Mann.⁶⁸

Desse modo, a proteção das hidroxilas 1,2 e 5,6 de **37**, com 2,2-dimetoxipropano (2,2-DMP) em DMSO anidro, catalisado pelo ácido p-toluenossulfônico, originou o 1,2:5,6-diisopropilideno-D-(+)-manitol (**45**), em 46% de rendimento. Após proteção das hidroxilas foi realizado a clivagem oxidativa das hidroxilas vicinais com periodato de sódio obtendo-se o R-(+)-gliceraldeídoacetônio (**46**) em alto rendimento (98%), Esquema 10.



Esquema 10. Síntese do R-(+)-gliceraldeídoacetônio **46** a partir do D-(+)-manitol **37**.

A partir do R-(+)-gliceraldeídoacetônio (**46**), é possível facilmente produzir os enoatos *E/Z*-**39**, *E/Z*-**47** e *E/Z*-**48**, Esquema 11. Através de uma reação de Emmons-Horner são obtidos enoatos com estereoquímica *E*, enquanto que enoatos com geometria majoritariamente *Z* são produzidos através da reação de Wittig. A obtenção dos enoatos *E/Z*-**39**, *E/Z*-**47** e *E/Z*-**48** se fez necessária para realizarmos um breve estudo da síntese dos ésteres β -nitroalquílicos, intermediários-chave para a síntese do ácido nefrosterânico **19**, também para serem utilizados como modelo, já que dispúnhamos de quantidade limitada do fosfonato **51**, precursores de *E/Z*-**48**.

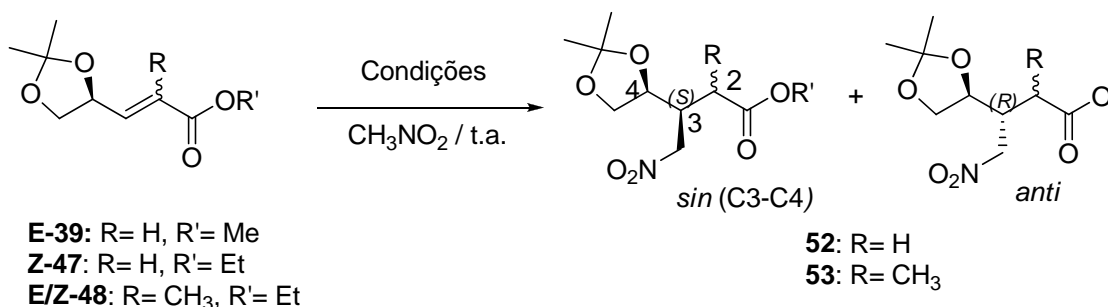


Esquema 11. Preparação dos enoatos **E/Z-39**, **E/Z-47** e **E/Z-48** a partir do gliceraldeído **46**.

Os enoatos foram sintetizados em bons rendimentos (variando de 60 a 76%) e diastereosseletividades na formação da dupla ligação variando de 1,8:1 (**48**) até 28:1 (**39**). A baixa estereosseletividade obtida para o enoato **48** já era esperada de acordo com o relato de Pinto e cols.⁶⁴

4.2 Adição conjugada aos enoatos sintetizados **39**, **47** e **48**.

Tendo em mãos os enoatos **39** e **48**, procedemos as reações de adição conjugada de nitrometano em várias condições reacionais.^{64,65} A seguir estão sumarizados os resultados obtidos (Esquema-Tabela 1).

Esquema-Tabela 1. Adição de metilnitronato ao enoatos **39**, **47** e **48**.

Linha	Enoato	Condição	Solvente	Rendimento ^a	r.d. ^b (em C3-C4) (<i>sin:anti</i>)	e.d. ^c (%)
1 ⁶⁷	E-39	TBAF 0,1eq/4h	THF _(seco)	75%	86:14	72
2	Z-47	DBU 1 eq/24h	acetonitrila	76%	92:8	84
3	E-48 + Z-48	TBAF 0,1eq/24h	THF _(seco)	—	—	—
4 ⁶⁴	E-48 + Z-48	TBAF 1eq/24h	THF _(seco)	53%	55:45	10 ^d
5	E-48 + Z-48	DBU 1 eq/48h	acetonitrila	17%	75:25	50 ^d
6	E-48 + Z-48	DBU 1 eq/24h	nitrometano (excesso)	80%	85,7:14,3	71,4 ^d

a) Rendimento após purificação em coluna de gel de sílica.

b) Razão diastereoisomérica medido por RMN ¹³C e confirmado por CG ou CG-MS.

c) Excesso diastereoisomérico medido em C3-C4.

d) Uma mistura de epímeros é formada em C2 (variando de 1,8 a 2,2:1).

De acordo com o Esquema-Tabela 1, entrada 1, a adição do ânion metilnitronato, gerado pelo tratamento de nitrometano com 0,1 equivalente de TBAF, ao enoato **E-39** levou ao produto **52** em 75% de rendimento com razoável razão diastereoisomérica (86:14 *sin:anti*). Já na adição ao enoato **Z-47** os adutos **52** foram obtidos em 76% de rendimento e e.d. de 84%, similar ao já relatado na literatura.⁶⁷

As adições conjugadas do nitronato oriundo do nitrometano à mistura dos enoatos α -metilados **E/Z-48**, não forneceu o produto esperado, quando utilizou-se quantidades catalíticas de TBAF (entrada 3), entretanto, quando utilizou-se quantidades estequiométricas de TBAF (entrada 4), já foi possível a formação do produto com rendimento de 53% mas com baixa diastereosseletividade. (55:45 *sin:anti*), similarmente ao anteriormente relatado por Pinto e cols.⁶⁴

Na tentativa de melhorar o rendimento químico e a diastereosseletividade dessa adição, a reação foi realizada, então, utilizando-se DBU como base. Uma melhora na razão diastereoisomérica foi obtida, porém, com baixo rendimento químico, entrada 5.

Possivelmente, um dos fatores que influencia nas reações de adição de Michael é a concentração do nucleófilo da reação. Quando foi utilizado nitrometano, como precursor do nucleófilo e como solvente reacional, tendo DBU como base (1 equivalente), entrada 6, a reação alcançou ótimos rendimentos (80%) e razoável diastereosseletividade em C3-C4.

A diastereosseletividade *anti:sin* (C3-C4) da adição de nitrometano nos enoatos E e Z pode ser explicada através de modelos de estados de transição os quais são baseados nas conformações de menor energia C_Z , C_{E1} e C_{E2} (Figura 6). Os trabalhos de Casas⁶⁹ e Costa,⁶⁵ propuseram a presença de um único confômero para o enoato Z (C_Z) com >99% de contribuição, enquanto que para o enoato E foi proposto a presença de dois confômeros (C_{E1} e C_{E2}) com energias conformacionais muito próximas. Esta característica demonstra que a aproximação do nucleófilo ao enoato Z deverá ocorrer preferencialmente pela face menos impedida estericamente, face *Re*, ocasionando a formação do produto de adição *sin*. No caso dos enoatos de geometria E, o nucleófilo pode fazer a aproximação tanto pela face *Re* (conformação C_{E1}), formando o produto de adição *sin*, quanto pela face *Si* (conformação C_{E2}) ocasionando a formação do produto de adição *anti*. Desse modo uma mistura de isômeros *anti/sin* é formada.

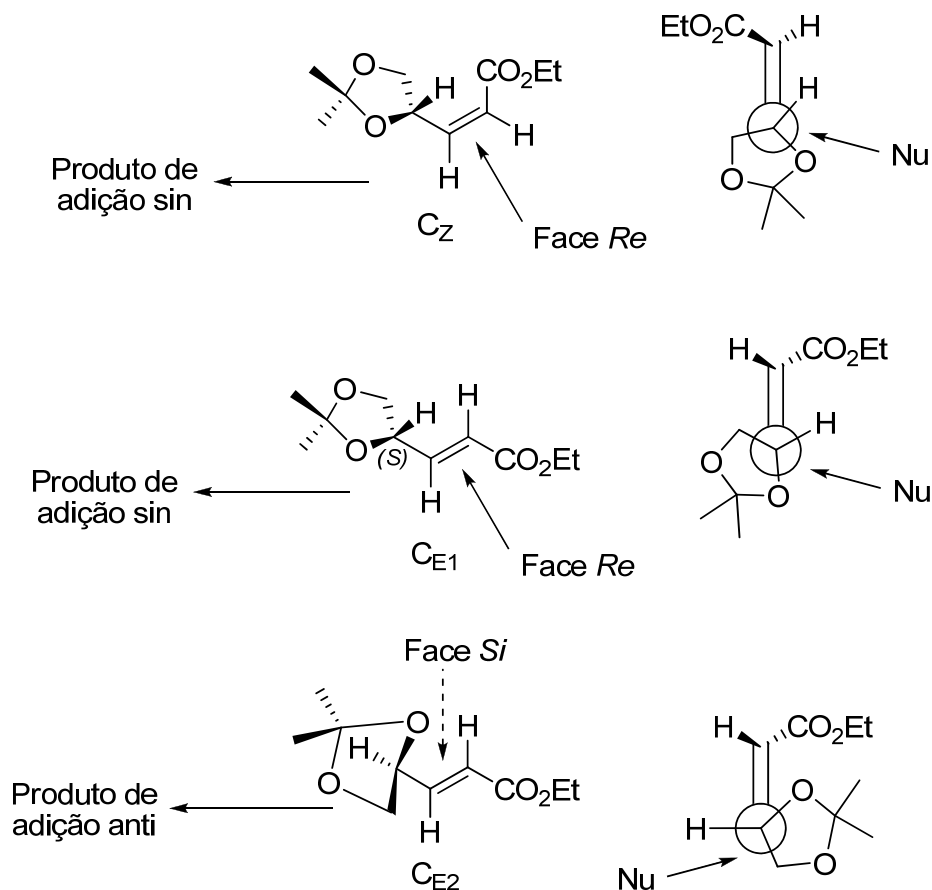


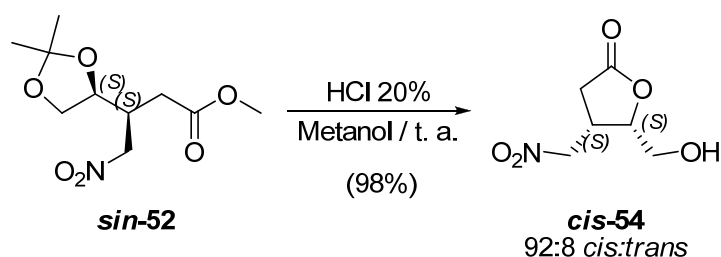
Figura 6. Modelos de estados de transição que mostram as conformações preferenciais para os enoatos *Z*-47 e *E*-47.

Por analogia, podemos propor uma similar análise para os enoatos α -metilados **48**, embora tenham sido usados como uma mistura de isômeros. Assim, a adição terá maior seletividade *sin* para o enoato *Z*-48 e uma menor para o enoato *E*-48 (entradas 4-6). O estereocentro α -carbonila, facilmente epimerizável em meio básico, é formado sem qualquer estereocontrole na etapa protonação do enolato formado.

4.3 Lactonização e confirmação da estereoquímica relativa da adição do ânion nitrometílico aos aceptores de Michael.

Devido ao maior custo na obtenção dos adutos **53**, resolvemos utilizar os adutos de Michael *sin/anti*-52 na execução e otimização da rota proposta. Ao final dos estudos de otimização o ácido (+)-nefrosterânico (**19**) poderá ser então sintetizado via o aduto **53**, ou mesmo, alternativamente, via o aduto **52**, onde a introdução do grupo metil α -carbonílico poderia ser realizado como última etapa da síntese por metodologias bem conhecidas³³.

O aduto **52** foi, então, submetido a lactonização utilizando ácido clorídrico 20% para a obtenção da butirolactona *cis*-**54** em 98% de rendimento. A predominância na formação da lactona de cinco membros em relação à de seis membros está na baixa entalpia necessária para o fechamento do anel e devido a maior proximidade da hidroxila da posição γ do carbono da carbonila. Neste ponto foi possível a confirmação da estereoquímica relativa dos adutos **52** através da análise espectroscópica por RMN- ^1H da lactona *cis*-**54**, realizando medidas de constantes de acoplamento e por efeito NOE^{70,71} (Esquema 12).



Esquema 12. Lactonização dos adutos de Michael *sin* -**52**.

A estrutura química da butirolactona **54** foi confirmada através de espectro de infravermelho (Espectro 39, página 91) que mostrou uma banda de absorção a 1751 cm^{-1} indicando a presença de uma lactona de cinco membros. Já as bandas de absorção a 3398 cm^{-1} e 1053 cm^{-1} indicaram a presença de hidroxila primária. O grupo nitro foi confirmado pela forte banda de absorção a 1556 cm^{-1} , confirmada pela banda a 1352 cm^{-1} . Além do infravermelho, os espectros de RMN (Espectro 41 e Espectro 42, página 92) apresentam ausência de sinais referentes aos grupamentos acetal e etila, confirmando a desproteção do diol e a subsequente lactonização.

Uma análise detalhada do espectro de RMN ^1H da butirolactona **54** mostrou que o hidrogênio do C4 com $\delta = 4,77\text{ ppm}$, apresenta uma constante de acoplamento $^3J_{\text{H3-H4}} = 8,0\text{ Hz}$. Este valor está de acordo com a constante de acoplamento observada para a butirolactonas de estereoquímica *cis* relatada na literatura por Rosso e colaboradores.⁷² O assinalamento da estereoquímica *cis* para a butirolactona **54** confirma, por correlação, inequivocamente, a estereoquímica *sin* para o seu precursor o éster β -nitroalquílico **52**.

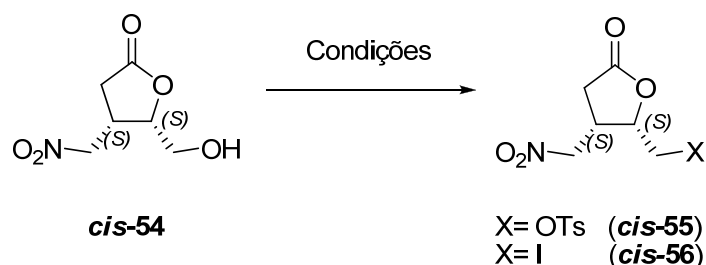
Apesar da grande liberdade conformacional do aduto acíclico **52**, a determinação da estereoquímica relativa poderia ser também realizada diretamente por RMN, através da metodologia de Murata.^{70,73} Essa metodologia, utiliza dados de constante de acoplamento

hidrogênio-hidrogênio (3J) e carbono-hidrogênio (2J e 3J), mas infelizmente não foi possível realizá-la, por problemas na implementação das técnicas espectroscópicas necessárias (HETLOC, J-HMBC, HECADE)⁷⁴ para determinar as constantes de acoplamento carbono-hidrogênio.

4.4 Tentativas de alongamento da cadeia lateral em C4 da butirolactona *cis*-54

De posse da butirolactona *cis*-54, partimos para a formação da iodo-lactona 56, haletos necessário para alongamento da cadeia lateral, via reação de Wittig, veja esquema retrossintético, página 15.

Inicialmente, procuramos gerar a iodo-lactona, em uma etapa, utilizando I_2 /trifenilfosfina/imidazol⁷⁵ ou iodeto de trimetilsilano gerado *in situ*,⁷⁶ mas os resultados se mostraram-se infrutíferos (Esquema-Tabela 2, entradas 6 e 7). Foram tentadas, então, ativação da hidroxila de 54 com cloreto de toсила para posterior substituição com o ânion iodeto. Várias tentativas de tosilacão foram investigadas, entretanto, nenhuma delas levou a obtenção do produto esperado (Esquema-Tabela 2, entradas 1-5).



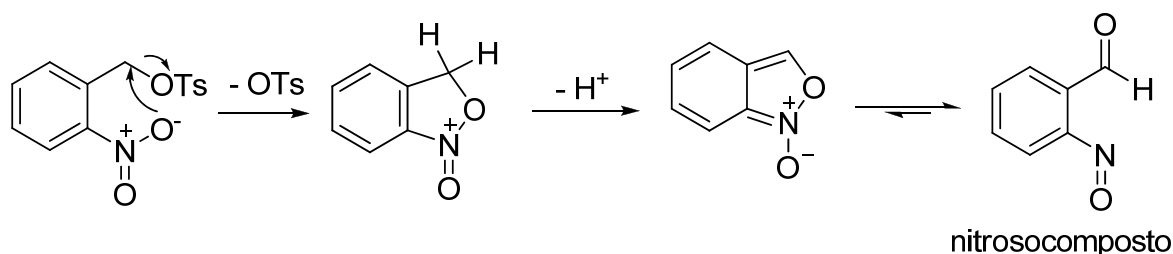
Esquema-Tabela 2. Tosilação e iodação da lactona 25.

Entrada	Condições	Solvente	Produto	Rendimento
1	TsCl/Trietilamina/0°C	Diclorometano	55	a
2	TsCl/Trietilamina/DMAP/0°C	Diclorometano	55	a
3	TsCl/Colidina/0°C	Clorofórmio	55	a
4	TsCl/DABCO/0°C	Diclorometano	55	a
5	TsCl/Trietilamina/Bu ₂ SnO/0°C	Diclorometano	55	a
6	I ₂ /Trifenilfosfina/Imidazol	Acetonitrila/Éter dietílico	56	a
7	Iodeto de Trimetilsilano	Acetonitrila	56	a

a – não houve formação do produto e recuperou-se parte do material de partida.

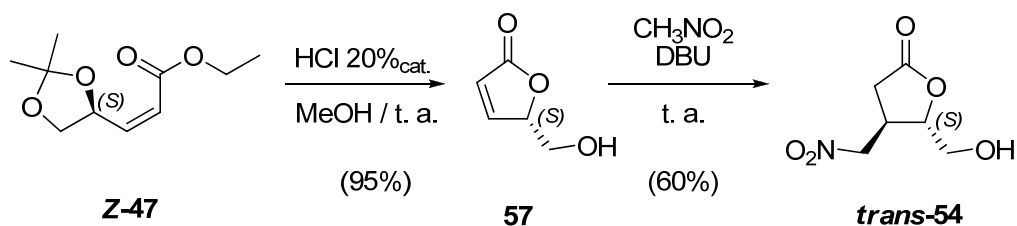
Como os vários tipos de metodologias testadas foram infrutíferas, (uso de DMAP, utilizando vários tipos de bases como trietilamina, piridina, colidina, DABCO,⁷⁷ trietilamina/óxido de dibutilestanho⁷⁸), acreditávamos que o grupamento nitro estivesse interferindo no processo de tosilção.

Uma possível especulação sobre a não reatividade da butirolactona **54**, frente as reações de tosilção e iodação, seria a formação de um azo composto, similarmente ao que foi relatado por Burka e cols⁷⁹ que observaram uma O-nitroalquilação intramolecular em tosilatos de nitrobenzila a qual levava a formação de nitrosobenzilcarboxaldeído. (Esquema 13)



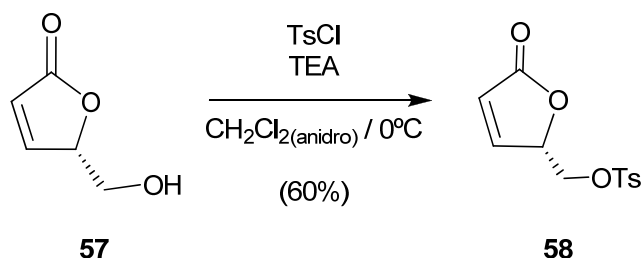
Esquema 13. Formação de nitroso compostos a partir de O-nitroalquilação interna de tosilato de nitrobenzila.⁷⁹

Apesar de possível, em nosso caso, não foi observado a ocorrência de uma similar reação de O-nitroalquilação interna com *cis*-**54**. O que observamos foi a recuperação de grande parte do material de partida sem qualquer detecção da reação de ativação. Devido aos vários problemas sintéticos aqui relatados, resolvemos investigar se a não tosilção seria devido a efeitos de ligações de hidrogênio, embora em anéis de 8 membros, entre o grupo nitro e a hidroxila do isômero *cis*, Esquema-Tabela 2. Para isso, sintetizamos a butirolactona *trans*-**54** em duas etapas a partir do enoato **Z-47** pela metodologia de Rosso.⁷² Assim, ao butenolido **57** foi adicionado nitrometano na presença de 0,1 equiv. DBU sendo obtido a *trans* lactona **54** em 60% de rendimento com total *trans*-diastereosseletividade (Esquema 14).



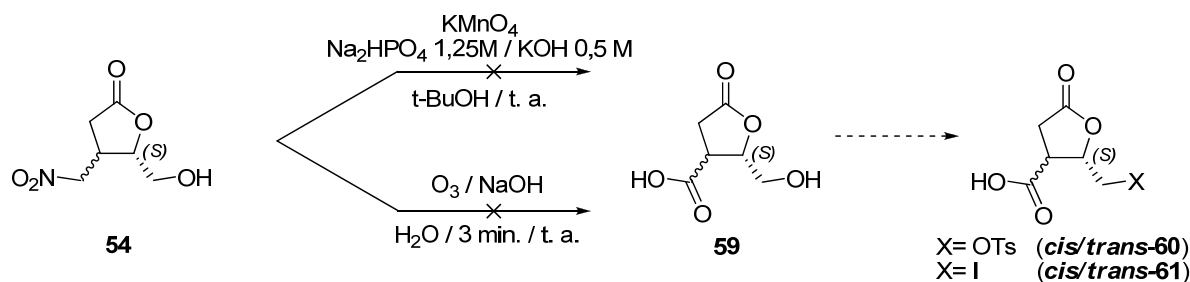
Esquema 14. Síntese da lactona *trans*-**54** via formação do butenolido **57**.

Com a butirolactona *trans*-**54** em mãos, partimos para as reações de tosilção, pelos procedimentos acima descritos (Esquema-Tabela 2), entretanto, não foi obtido sucesso. Este resultado evidenciou, então, que as ligações de hidrogênio não seriam responsáveis pela não reatividade de **54**. Adicionalmente, para confirmar a influência do grupo nitro na reação de tosilção, o butenolido **57**, de estrutura muito similar a **54**, foi posto a reagir com cloreto de tosila (Esquema 15). A reação processou-se de forma suave, fornecendo 60% de rendimento do produto desejado **58**, evidenciando que o sistema hidroximetil- γ -butirolactona é passível de ser tosilado.



Esquema 15. Tosilação do butenolido **57**.

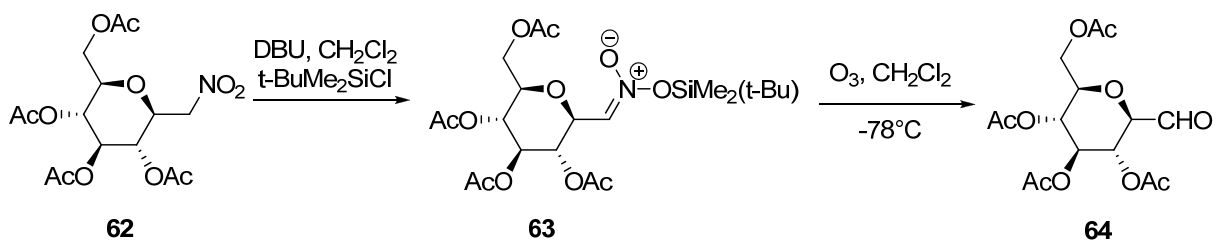
Como não foi possível gerar o tosilato **55** e nem o iodeto **56** (Esquema-Tabela 2), partimos para a reação de Nef⁵¹ a fim de formar o ácido carboxílico **30** correspondente (Esquema 16) para depois seguir os estudos de alongamento da cadeia carbônica em C4 sem a presença do grupo nitro. Inicialmente tentamos realizar a reação de Nef com permanganato de potássio⁸⁰ ou por ozonólise,⁸¹ entretanto, em ambos os casos não foi detectado o produto **30** desejado nem o material de partida (Esquema 16).



Esquema 16. Tentativas de conversão do grupo nitro das butirolactonas *cis*- e *trans*-**54** à carbonila (reação de Nef).

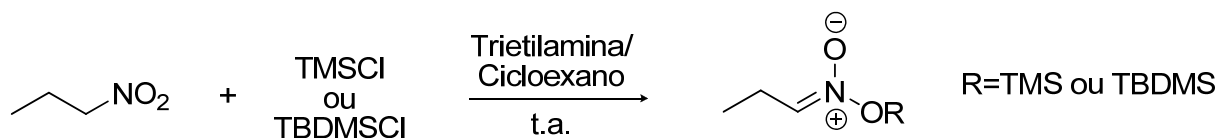
Uma outra tentativa de realizar a reação de Nef em **54** foi pesquisada na literatura. Encontramos uma metodologia da reação de Nef que realiza a ozonólise⁸²⁻⁸⁵ no nitronato de silila ao invés de realizá-la no ânion nitronato de sódio.

Assim, no trabalho de Martin e colaboradores,⁸² o nitroalcano **62** foi posto a reagir com cloreto de *tert*-butildimetilsilano para formar o correspondente sililnitronato **63** que posteriormente foi submetido a reação de ozonólise, produzindo o aldeído correspondente, Esquema 17. Esta metodologia consiste numa boa alternativa para realizar, em condições brandas, a conversão de nitroalcanos primários, resistentes às metodologias clássicas, em aldeídos.



Esquema 17. Reação de Nef de **62**, via ozonólise do sililnitronato **63**, a **64**.

Resolvemos fazer uso dessa metodologia para tentar transformar a lactona **54** em **59**. Primeiramente, iniciamos um estudo-modelo com 1-nitropropano com objetivo de investigar se o ozônio oxidaria o correspondente propil-nitronato de silila.⁸² Assim, o 1-nitropropano foi submetido a reação de silanização com TMSCl e TBDMSCl (Esquema 18).



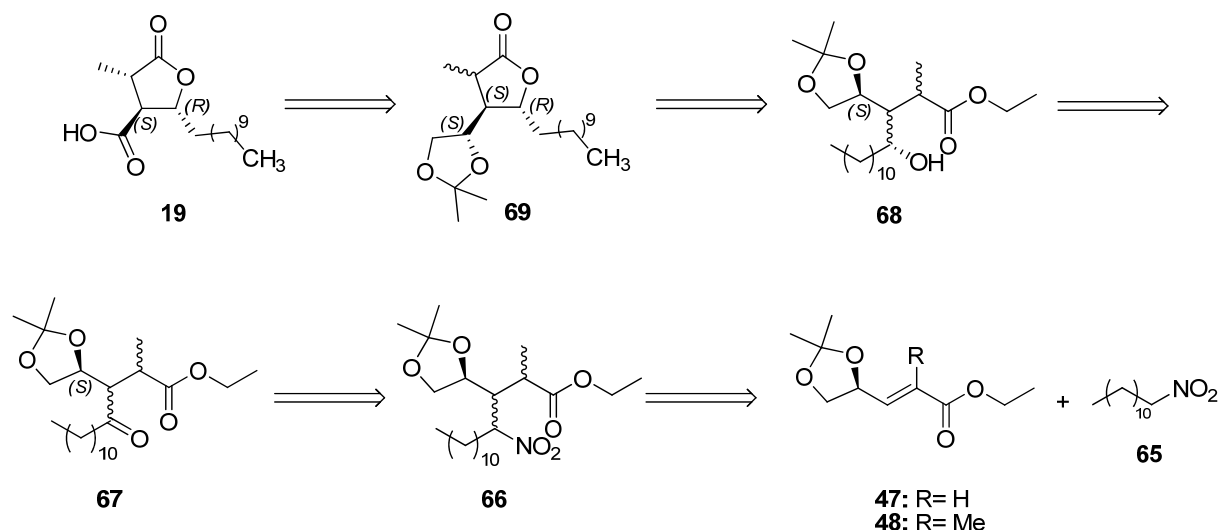
Esquema 18. Síntese dos propilnitronatos de silila.

A reação de silanização com cloreto de trimetilsilano, a princípio ocorreu como esperado, mas após purificação em aparelho de Kugelrohr, o provável produto começou a se decompor espontaneamente, não sendo assim possível de efetuar a caracterização. Outra tentativa foi substituir o cloreto de trimetilsilano por cloreto de t-butildimetilsilano (TBDMSCl), já que é relatado na literatura que sililnitronatos derivados deste reagente são mais estáveis.⁸⁶ Assim, o propil t-butilsililnitronato foi sintetizado, mas o mesmo problema de degradação aconteceu com este derivado. A causa desta instabilidade está no fato de que alquil nitronatos de silila são extremamente sensíveis a umidade,⁸⁶ ocasionando sua degradação após purificação no aparelho de Kugelrohr.

Devido as dificuldades encontradas no alongamento da cadeia alquílica e na realização da reação de Nef pela rota sintética inicialmente proposta no Esquema 9, investigamos uma rota alternativa objetivando transpor esses problemas sintéticos.

4.5 Nova proposta sintética para a síntese do ácido (+)-nefrosterânico (19)

Uma nova rota sintética para a síntese do ácido (+)-nefrosterânico (19) é mostrada no Esquema 19.



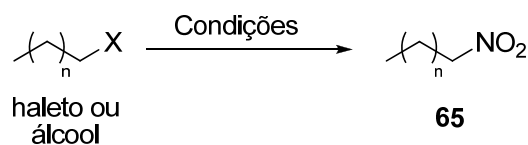
Esquema 19. Esquema retrosintético para a obtenção do ácido (+)-nefrosterânico (**19**).

Como pode ser visto no Esquema 19, imaginamos que **19** poderia ser produzido a partir de **69** através da abertura do anel dioxolano fornecendo o correspondente diol, que após subsequente clivagem oxidativa com periodato de sódio e oxidação do aldeído formado seguida de epimerização do grupo metil α -carbonila, levaria ao ácido nefrosterânico (**19**). A butyrolactona **69**, por sua vez, poderia ser sintetizada a partir de lactonização do álcool **68** o qual originar-se-ia, por redução estereosseletiva da cetona **67**. Esta, por sua vez seria produzida através de uma reação de Nef em **66**. O nitroalcano **66** poderia ser sintetizado através de uma reação de adição de Michael entre o enoato **47** ou **48**, já disponível (Esquema 11, página 18), e o 1-nitrododecano (**65**) que, por não ser disponível comercialmente, seria sintetizado em nosso laboratório.

4.6 Preparação do 1-nitrododecano (**65**)

Existem na literatura várias formas de preparar nitroalcanos a partir de vários tipos de matérias-primas tanto de forma direta utilizando haletos de alquila,^{55,58} alcoóis^{61,62} quanto indiretas utilizando azidas,⁶³ oxidação de aminas,⁶⁰ via ácidos carboxílicos entre outros. Muitos desses métodos, entretanto, ou fornecem baixos rendimentos ou não apresentam grande abrangência sintética. O que se observa é que o número de métodos de produção de nitroalcanos é muito inferior a enorme gama de transformações que os nitroalcanos podem sofrer.

Nós utilizamos a rota direta de substituição nucleofílica a partir do haleto ou álcool correspondente para a síntese do nitroalcano **65** (Esquema-Tabela 3).



Esquema-Tabela 3. Tentativas de sintetizar o nitroalcano **65**.

Entrada	Álcool	Condições	Solvente	Produto	Rendimento
1 ⁵⁵	Brometo de dodecila	NaNO ₂ 1.5 equiv	DMSO	1-Nitrododecano	35%
2 ⁶¹	1-Butanol	NaNO ₂ /AcOH/HCl	Diclorometano	1-Nitrobutano	X ^a
3 ⁶¹	1-Octanol	NaNO ₂ /AcOH/HCl	Diclorometano	1-Nitrooctano	X ^a
4 ⁶²	1-Octanol	NaNO ₂ /AcOH/HCl/))	Diclorometano	1-Nitrooctano	X ^a
5 ⁵⁸	Brometo de dodecila	AgNO ₂	H ₂ O	1-Nitrododecano	X
6	Brometo de dodecila	NaNO ₂ 2,0 equiv	DMSO	1-Nitrododecano	61%
7	Brometo de dodecila	NaNO ₂ 4,0 equiv	DMSO	1-Nitrododecano	59%

a – não houve formação de produto desejado e nem a recuperação do álcool de partida

Utilizando a metodologia de Kornblum⁵⁵ obtivemos um baixo rendimento (35%, entrada 1, Esquema-Tabela 3) o que não foi reprodutivo com o que o autor relatou para substâncias homólogas (aproximadamente 60%). Pesquisando na literatura outras formas de obter o nitroalcano **65** e seus homólogos, encontramos os protocolos de Baruah⁶¹ e de Meciarova,⁶² que consistia em utilizar, como material de partida, o álcool correspondente ao nitroalcano desejado, submetendo-o ao sistema NaNO₂/AcOH/HCl e NaNO₂/AcOH/HCl/)), respectivamente.

Em busca da melhor condição para gerar o nitroalcano **65**, utilizando o protocolo tanto de Baruah⁶¹ quanto o de Meciarova,⁶² realizamos inicialmente alguns testes com o 1-butanol e o 1-octanol, já que não dispúnhamos do 1-dodecanol no momento no laboratório. Os dados do esquema/tabela 3 mostram que tanto o protocolo de Baruah⁶¹ quanto o de Meciarova,⁶² não levaram ao nitroalcano esperado (entradas 2 a 4), além de não recuperar o material de partida. Mesmo utilizando a metodologia de Ballini⁵⁸ (entrada 5), que relata a viabilidade de formação de nitroalcanos em meio aquoso (tornando o método vantajoso do ponto de vista econômico e ecológico), não houve indícios de formação do produto, provavelmente devido a incompatibilidade do brometo de dodecila ao meio reacional.

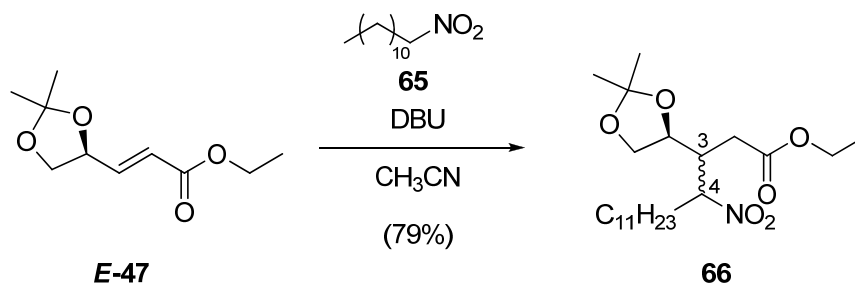
Após as várias tentativas infrutíferas, voltamos ao método clássico de Kornblum.⁵⁵ Objetivando melhorar o rendimento da reação, aumentamos a quantidade de nitrito de sódio de 1,5 para 2,0 equivalentes para verificar se ocorreria alguma variação no rendimento químico. Felizmente, foi constatado a elevação do rendimento químico de 35% para 61%.⁵⁶ Esse aumento no rendimento nos incentivou a utilizar 4,0 equivalentes de nitrito para verificar se seria possível melhorar ainda mais o rendimento na formação do 1-nitrododecano, mas não houve variação na obtenção do produto (entrada 7).

A formação do produto **65** pode ser facilmente identificada por infravermelho pelas bandas de absorção a 1554 e 1381 cm^{-1} característica de grupo nitro. Outra evidência que confirma a estrutura formada é a observação do grande deslocamento químico observado no RMN ^1H e ^{13}C das posições alfa nitro, 4,38 ppm (triplete) e 75,6 ppm, respectivamente.

4.7 Adição de Michael ao enoato E-47 com o nitroalceno 65.

Continuamos a nossa estratégia sintética utilizando, como acceptor de Michael, o enoato E-47 ao invés do alfa-metilado E/Z-48, uma vez que este último não foi reativo ao 1-nitrododecano **65**, apesar de várias condições investigadas. Este comportamento poderia ser esperado, já que o ânion nitrometilico já havia mostrado baixa reatividade na adição a E/Z-48 (Esquema-Tabela 1, página 19). Esta não reatividade pode ser explicada pelo maior volume espacial do nitronato oriundo do 1-nitrododecano (**65**) comparado àquele originado a partir do nitrometano. A necessária metila α -carbonila lactônica do ácido (+)-nefrosterânico (**19**), entretanto, poderá ser introduzida na etapa final da síntese, por metodologia já amplamente conhecida na literatura.^{33,45,87} É muito importante informar que, inicialmente, a título de estudo da rota proposta as adições de Michael serão realizadas no acceptor **47** de estereoquímica E, porque este é o mais facilmente obtido. Após a rota sintética estiver otimizada, o enoato Z-47, muito mais *sin*-estereosseletivo, será o empregado.

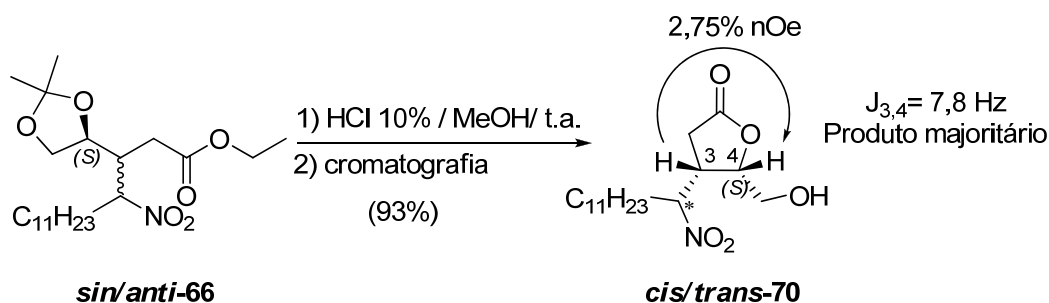
Baseados, então, nas experiências anteriormente relatadas nas adições de Michael, reagimos o enoato E-47, preparado anteriormente (Esquema 11), com o 1-nitrododecano (**65**) para gerar o aduto de Michael **66** (Esquema 20). O produto **66** gerado em 79% de rendimento nos dá algumas vantagens frente ao aduto **52** (Esquema-Tabela 1) por ser mais apolar, devido a sua extensa cadeia alquílica, não sendo solúvel em meio aquoso e também por gerar um nitro secundário, o que torna a reação de Nef mais favorável.



Esquema 20. Preparação do aduto de Michael **66** a partir do 1-nitrododecano (**65**)

A adição ocorreu de forma diastereosseletiva gerando 4 diastereoisômeros na proporção de 4:4:1:1, que se originaram pela formação de 2 centros quirais, um em C3, que é cineticamente controlada e outro em C4 cuja a formação, também deve ser cineticamente controlada, mas este centro pode ser facilmente epimerizado, nas condições reacionais básicas, devido a alta acidez do hidrogênio α -nitro.

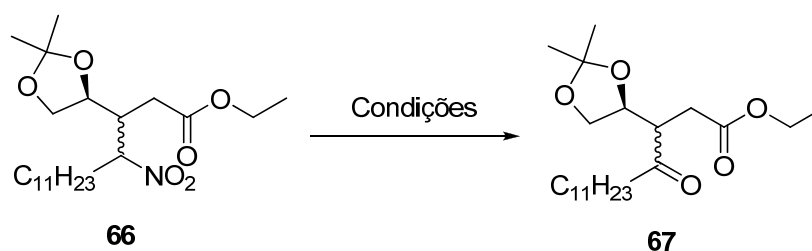
Para elucidarmos a estereoquímica da reação de adição, realizamos a lactonização do aduto **66** fornecendo em 93% de rendimento à mistura de butirolactonas **70**. Uma cuidadosa cromatografia em coluna de gel de sílica permitiu a separação de apenas um estereoisômero, dos quatro presentes na mistura, possibilitando assim a obtenção de seus espectros de NOE (Espectro 47 e Espectro 48). Assim, o hidrogênio em C3 é irradiado (3,40 ppm), gerando nOe de 2,75% no hidrogênio em C4. Similarmente, o hidrogênio em C4 é irradiado (4,57 ppm), gerando nOe de 2,3% no hidrogênio em C3, confirmando, assim, a sua estereoquímica *cis* em C3-C4. A estereoquímica absoluta no centro nitrometínico não foi determinada.



Esquema 21. Lactonização dos adutos de Michael *sin/anti*-**66** a butirolactonas **70**.

4.8 Conversão do grupo nitro de **66** à cetona **67** via reação de Nef.

Com o intermediário **66** em mãos passamos para etapa de transformação do seu grupo nitro em cetona através da reação de Nef⁵¹ (Esquema-Tabela 4). Inicialmente tentamos fazer a reação de Nef com permanganato de potássio,⁸⁸ em meio tamponado, mas não houve formação de produto, entrada 1. O mesmo aconteceu para reação com Oxone,⁸⁹ DBU⁹⁰ a 65°C e NaOH/HCl, entradas 2, 3 e 4, respectivamente.



Esquema-Tabela 4. Conversão de **66** a **67** (reação de Nef)

Entrada	Condições	Solvente	Rendimento 32 (%) ^a	r.d. em C3-C4 (<i>sin/anti</i>) ^b
1	KMnO ₄ /Tampão	<i>tert</i> -butanol	c	X
2	DBU/ Δ	Acetonitrila	c	X
3	NaOH/HCl	Etanol	c	X
4	Oxone/ Tampão	Metanol	c	X
5	NaNO ₂ /AcOH	DMSO	28 (66 ^d)	2,5:1
6	NaNO ₂ / 60°C	DMSO/Água	42 (19 ^d)	4:1

a – Calculado por CG-MS

b – Calculado por RMN ¹³C

c – Não houve formação do produto e recuperou-se o material de partida

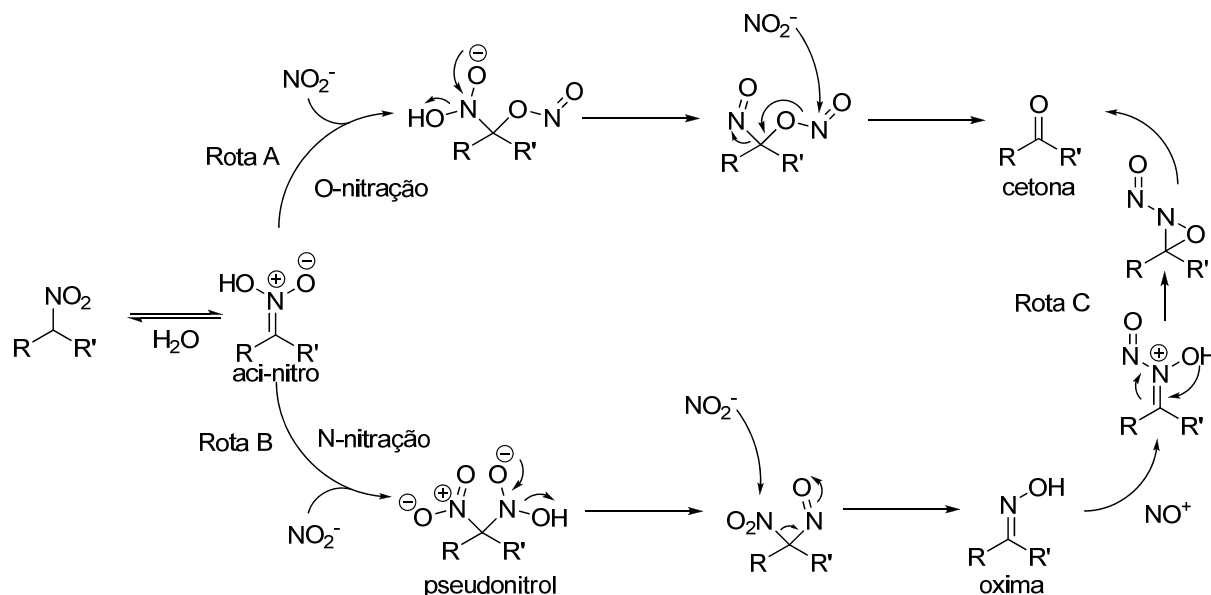
d – Material de partida recuperado

Uma outra metodologia que utiliza o sistema nitrito de sódio em DMSO^{91,92} e caracteriza-se como de fácil manipulação e uso de reagentes de baixo custo foi investigada. Desse modo, primeiramente utilizamos essa metodologia usando NaNO₂/ácido acético a temperatura ambiente. Este sistema conseguiu converter parte de **66** a **67** (entrada 5) e teve como subproduto, a formação da oxima correspondente.

A estrutura de **67** foi confirmada por RMN ¹³C, pelo aparecimento do sinal característico em 207 ppm, além da banda de absorção no infravermelho a 1715 cm⁻¹, e ausência das bandas características de grupos nitro alifáticos. Para tentar, aumentar o rendimento, utilizou-se o protocolo de Gissot e cols.⁹² onde somente NaNO₂ à 60°C, em meio neutro (entrada 6), seria necessário para realizar essa transformação. Isso causou um

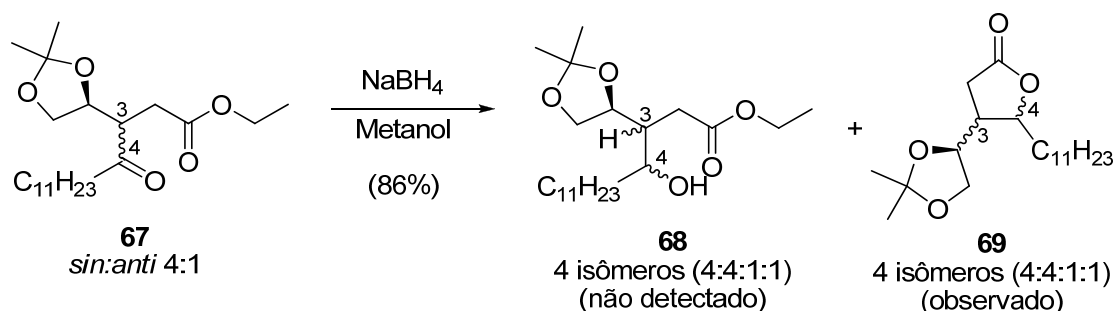
acréscimo na conversão de **66**, mas ainda persistia uma pequena parte do material de partida e um aumento na formação da oxima foi também observado. Entretanto, uma separação cromatográfica de **67** era possível de ser realizada.

A reação pode ocorrer via dois mecanismos principais: Um onde o nitrito de sódio pode atuar como um O-nucleófilo, atacando a forma aci-nitro e conseqüentemente gerando a cetona (Rota A), ou através de uma N-nitração da forma aci-nitro levando ao pseudonitrol que evolui para a formação da oxima (Rota B). A oxima formada pela rota B pode sofrer uma transformação posterior (Rota C) na presença de espécies nitrosônios (NO^+) desde que a oxima formada seja rica em elétrons, ou seja, sem a presença de grupos retiradores de elétrons.



Esquema 22. Mecanismos principais que podem ocorrer pela metodologia de Gissot. (adaptado de Gissot e colaboradores)⁹²

De posse da cetona **67**, partimos para a geração diastereosseletiva do álcool **68**. Assim, utilizamos NaBH_4 para efetuar a redução da carbonila cetônica (Esquema 23) e verificar se iria ocorrer algum stereocontrole na redução desta carbonila, como ocorre em algumas reações de redução.⁹³



Esquema 23. Reação de redução da cetona **67** a **69**.

Nas condições empregadas não houve stereocontrole na redução da carbonila da cetona o que foi confirmado pela análise por cromatografia gasosa e RMN ^{13}C que evidenciaram a formação de quatro diastereoisômeros. Interessantemente, foi observado que o produto gerado não foi o álcool **68**, mas a lactona **69**, que do ponto de vista da rota sintética proposta, significa um bom resultado, pois elimina etapa de lactonização posterior do álcool **68**. Este comportamento pode ser explicado devido à possível formação do intermediário alcóxido, presente no meio, que espontaneamente ataca a carbonila do éster, formando a lactona **69**.

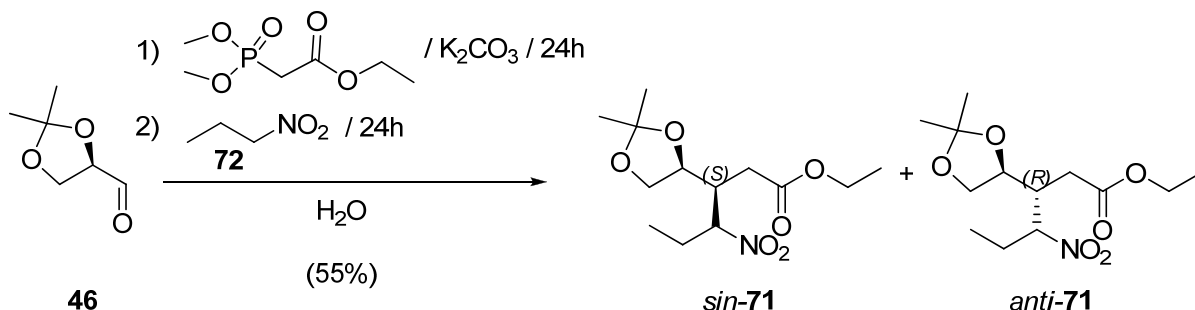
Os dados espectroscópicos confirmam a presença de **69** pela ausência de banda de hidroxila no infravermelho, além do aumento na frequência de estiramento da carbonila para 1767 cm^{-1} . Pelo RMN ^1H também pode ser observado um deslocamento químico a 4,61 e 4,46 ppm (*cis* e *trans*, respectivamente) dos hidrogênios da posição C4 do anel lactônico, e pelo deslocamento dos carbonos também da posição C4 de 82 e 83 ppm (*cis* e *trans* respectivamente), que é coerente com a estrutura **69**.

4.9 Estudos-modelo com **71**, homólogo inferior de **66**, na síntese do ácido nefrosterânico

Pela dificuldade de analisar os espectros de RMN dos intermediários sintéticos derivados de **66**, devido à extensa cadeia alquílica, e tornar desnecessária a preparação de uma grande quantidade de 1-nitrododecano(**56**), sintetizamos pela mesma metodologia um análogo de **66**. Assim, o nitroalcano comercial 1-nitropropano foi usado na preparação do análogo **71** para prosseguirmos com o estudo da síntese do ácido nefrosterânico (**19**).

Iniciamos, então, a síntese do análogo **71** partindo do gliceraldeído **46** através da olefinação de Emmons-Horner descrita anteriormente (Esquema 11). Para otimizar a rota

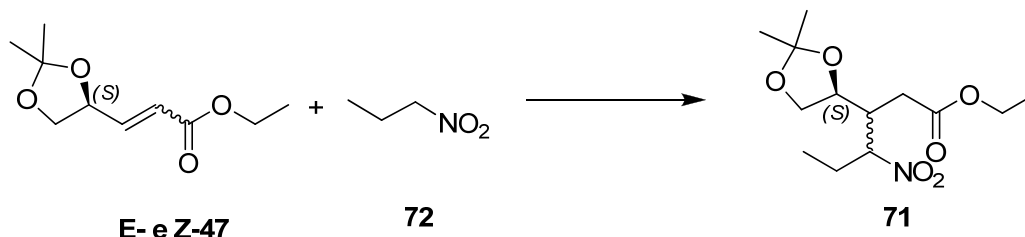
sintética e reduzir o número de etapas, foi feita uma reação em “one-pot” da etapa de formação do enoato, juntamente com a reação de adição de Michael, Esquema 24.



Esquema 24. Síntese do aduto de Michael **71** a partir de **46**.

A reação mostrou-se eficiente, gerando o produto em rendimento razoável de 55%, equivalente ao rendimento da reação de olefinação (69%) e adição de Michael (80%), isoladamente. A estereosseletividade da adição conjugada, analisada por RMN ^1H e ^{13}C , demonstrou um aumento na proporção do produto *sin* em relação ao *anti* (8:1) já que era esperado uma razão de 4:1 *sin:anti* similar a adição do 1-nitrododecano (**65**), indicando, possivelmente, que a água pode estar influenciando no estado de transição da reação. Isso nos incentivou a buscar novas metodologias para melhorar a estereosseletividade da reação.

Devido a grande disponibilidade de 1-nitropropano (**72**) no laboratório e devido aos resultados obtidos na reação anterior, decidimos realizar mais alguns estudos sobre a reação de adição de Michael de 1-nitropropano (**72**) ao acceptor **47**. Investigamos outras metodologias para realização desta reação, entre elas o uso de água⁹⁴ e glicerol⁹⁵ como solventes, a fim de verificar alguma alteração na estereosseletividade da adição de Michael, além da metodologia que é utilizada pelo nosso grupo de pesquisa, entradas 1 e 8 do Esquema-Tabela 5.

Esquema-Tabela 5. Estudos da adição do 1-nitropropano (**72**) ao enoato **Z-** e **E-47**

Entrada	Enoato	Base	Solvente	Rend. 34 ^a	r.d. (<i>sin:anti</i> em C3-C4) ^b
1	E-47	1 Eq. DBU	Acetonitrila	65%	4:1
2	E-47	0,1 Eq NaB(OMe) ₄	Acetonitrila	-	-
3	E-47	2 Eq K ₂ CO ₃	Água	-	-
4	E-47	0,5 Eq NaOH	Água	-	-
5	Z-47	2 Eq NaOH	Etanol	60%	22:1
6	Z-47	2 Eq NaOH	Glicerol	-	-
7	Z-47	2 Eq NaOH	Glicerol/Água (1:1)	-	-
8	Z-47	1 Eq. DBU	Acetonitrila	78%	19:1

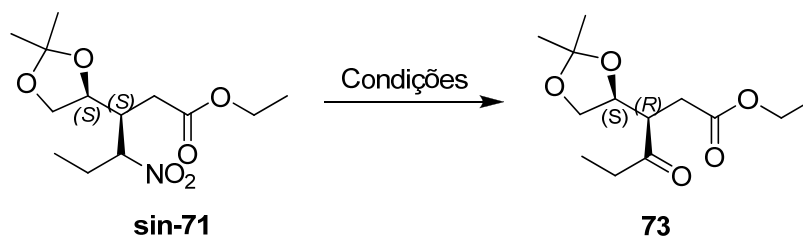
a) Obtido após purificação em coluna de gel de sílica.

b) Medido por RMN-¹³C e CG dos produtos brutos.

Como pode ser visto no Esquema-Tabela 5, nas entradas 2 a 4 e 6 e 7 não ocorreram formação do aduto esperado. Na entrada 5, quando utilizou-se etanol como solvente, houve uma ligeira melhora na razão diastereoisomérica do produto *sin* em relação ao *anti* com rendimento de 60%. Apesar de ter um acréscimo na estereosseletividade a reação levou 5 dias para ser concluída, o que não a torna muito viável em comparação com o resultado da entrada 8, o qual forma o produto esperado em maior rendimento químico e em um menor tempo reacional (24 horas). Aqui novamente, pôde-se evidenciar a muito melhor seletividade *sin* para adição de ânions nitroalquílicos ao acceptor **47** de estereoquímica *Z*.

As tentativas de usar água e glicerol como solvente (entradas 3, 4, 6 e 7), neste tipo de reação não lograram êxito. Relatos da literatura indicam que a adição de Michael de nitroalcanos a enoatos em meio aquoso podem não ocorrer, se o substrato for muito apolar, o que deve ter sido o caso em questão

Com o aduto de Michael **71** formado, foram realizadas mais algumas tentativas para se obter a molécula **73** em melhores rendimentos e sem a formação de subprodutos, como ocorre na entrada 1, onde o subproduto formado é uma oxima (**74**).

Esquema-Tabela 6. Novas tentativas na conversão de **71** em **73** pela reação de Nef

Entrada	Condições	Solvente	Rend. ^a	r.d. (<i>sin:anti</i>)
1	NaNO ₂ 2 equiv./ Δ	DMSO/água	40% (20%) ^b	19:1
2	KMnO ₄ /Tampão	<i>tert</i> -butanol	c	-
3	O ₃ /NaOH	DCM/Metanol (4:1)	c	-
4	AMCPB/DBU/TMSCl	DCM	d	-
5	K ₂ CO ₃ /H ₂ O ₂	Metanol	e	-
6	Oxone/ NaOH	Metanol	c	-
7	NaNO ₂ 4 equiv./ Δ	DMSO/água	59% (9%) ^b	19:1
8	NaNO ₂ 6 equiv./ Δ	DMSO/água	73% (1%) ^b	19:1

a) Rendimento purificado

b) A oxima correspondente é formada como subproduto.

c) material de partida recuperado.

d) produto não caracterizado.

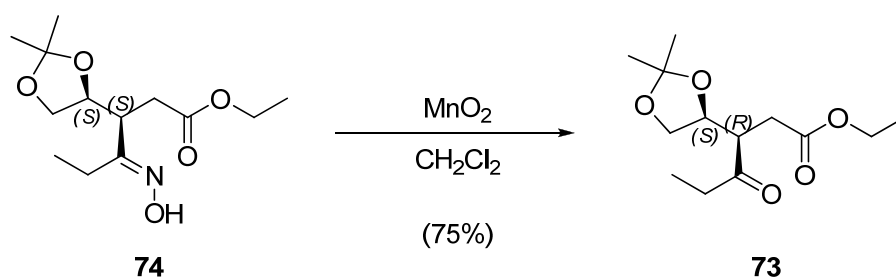
e) mistura complexa de produtos.

Nas entradas 2 a 6 não foi possível transformar o grupo nitro em carbonila. Na entrada 4, apesar do material de partida ter sido consumido, não forneceu o produto esperado. Provavelmente, pode ter ocorrido a abertura do anel dioxolano e subsequente esterificação das hidroxilas formadas pelo o ácido *m*-clorobenzóico que é gerado no meio pela degradação do perácido correspondente, já que a c.c.f. indicava a formação de dois produtos que absorviam na região do ultravioleta. Na entrada 5, verificou-se uma mistura complexa de produtos, originada, provavelmente, pela abertura do anel dioxolano com subsequente oxidação.^{96,97}

Devido aos resultados negativos apresentados nas entrada 2 a 6, resolvemos retornar ao protocolo usado na entrada 1 e tentamos realizar algumas modificações no experimento para averiguar se há a possibilidade de elevação no rendimento químico da cetona **73** e minimização na formação do subproduto (oxima). Resolvemos alterar a quantidade de nitrito de sódio para verificar se ocorreria alguma alteração na produção de **73**. Ao aumentarmos a quantidade de 2 para 4 equivalentes de nitrito (entrada 7), tivemos um bom resultado, verificando uma elevação no rendimento químico da cetona (59%) e diminuição na quantidade de oxima formada (9%). Este resultado nos impulsionou a alterar novamente a quantidade de nitrito no meio, passando de 4 para 6 equivalentes (Entrada 8). Nestas

condições obtivemos o melhor resultado nas reações de Nef com 73% de rendimento para a formação da cetona e presença de no máximo 1% da oxima.

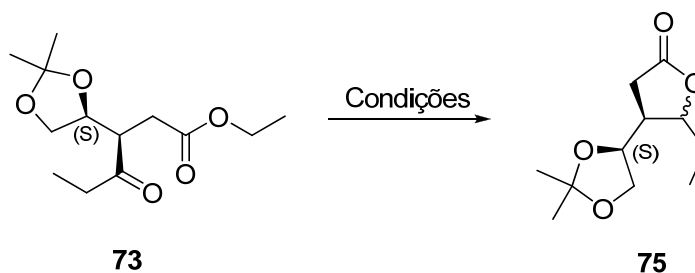
Apesar da formação da oxima **74**, subproduto da reação de Nef, ter sido minimizado, imaginamos que seria possível converter a cetoxima **74** na cetona **73**. Atualmente existem várias metodologias para conversão de oximas à carbonilas de cetonas como hidrólise, oxidação e redução.⁹⁸

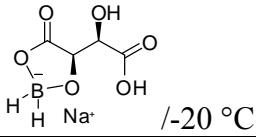
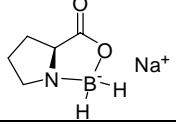
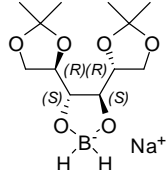


Esquema 25. Reação de conversão da oxima **74** à cetona **73**.

Para a oxidação da oxima **74**, inicialmente tentou-se uma abordagem verde empregando o sistema água/iodo/surfactante,⁹⁹ mas o que se obteve foi uma mistura de vários produtos. Devido a este resultado, optou-se então utilizar óxido de manganês ativado,¹⁰⁰ visto ser uma reação simples, de fácil extração e conduzida em condições brandas. O produto desejado **73** foi formado em 15 minutos com 75% de rendimento.

Preparada a cetona **73**, começou-se uma avaliação de alguns protocolos existentes na literatura¹⁰¹ a fim de encontrar a melhor metodologia para obter uma boa estereosseleção na redução da carbonila, veja Esquema-Tabela 7.

Esquema-Tabela 7. Redução da cetona **73** à lactona **75**

Entrada	Condições	Solvente	Rend. 36 ^a	r.d. (cis:trans) ^c
1	NaBH ₄	Metanol	83%	1:1
2	K-Selectride/-78 °C	THF	b	-
3	 /-20 °C	THF	b	-
4	 Na ⁺	THF	b	-
5	CeCl ₃ /NaBH ₄ /0 °C	Metanol	84%	1:1
6	MnCl ₂ /NaBH ₄ /0 °C	Metanol	90%	3:1
7	ZnCl ₂ /NaBH ₄ /0 °C	Metanol	b	-
8	Ti(Oi-Pr) ₂ Cl ₂ /NaBH ₄ /0 °C	Metanol	b	-
9	CaCl ₂ /NaBH ₄ /0 °C	Metanol	71%	1:1
10	 Na ⁺ /0 °C	THF	20%	3:1

a) Rendimento purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica.

b) Material de partida recuperado

c) Determinado por RMN ¹H

Das várias tentativas de redução estudadas, a que melhor forneceu resultado foi utilizando o sistema MnCl₂/NaBH₄ (entrada 6) que gerou uma mistura diastereoisomérica de 3:1 em 90% de rendimento químico (Figura 7). O sistema que utilizou um boroidreto modificado (entrada 10), oriundo da reação com sódio boroidreto com D-manitol-1,2-5,6-diacetonídeo em THF anidro, forneceu uma diastereosseletividade semelhante a do sistema com MnCl₂ (entrada 6) mas com baixo rendimento químico (20%), enquanto que nas outras metodologias não se obteve estereosseleção na redução (entradas 1, 5, e 9) ou não foram reativas (entradas 2, 3, 4, 7 e 8).

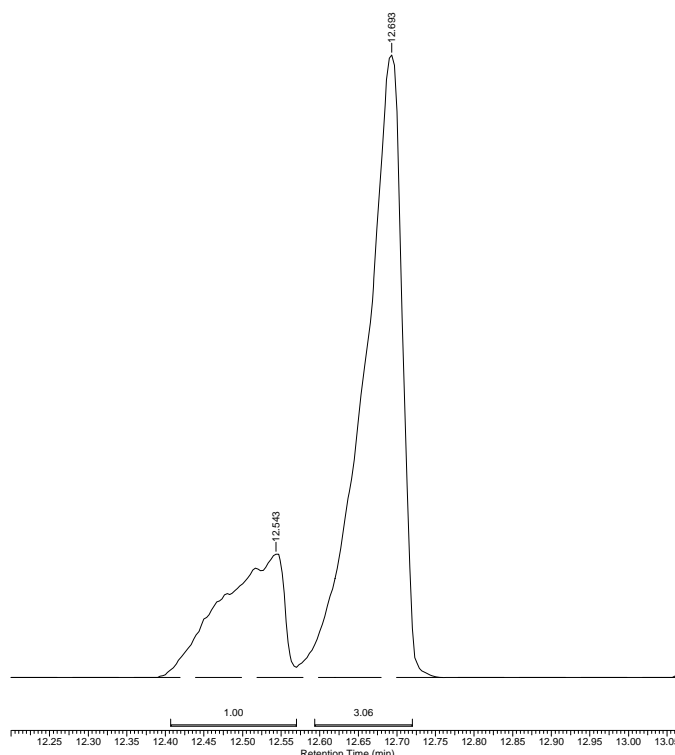


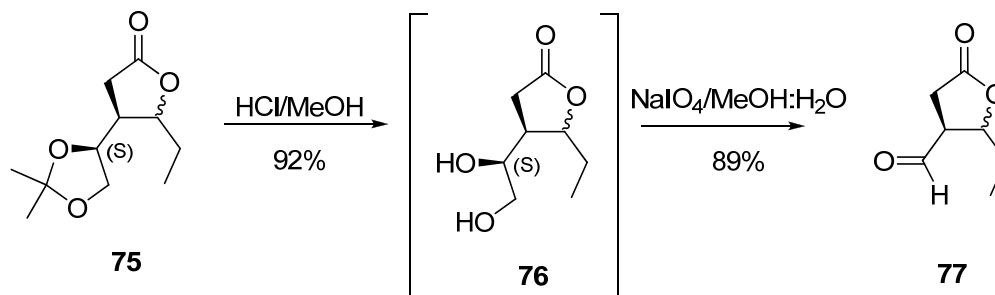
Figura 7. Cromatograma do produto da redução de **73** a **75** utilizando o sistema $\text{MnCl}_2/\text{NaBH}_4$

A determinação da estereoquímica relativa do álcool formado foi verificada através das análises de constante de acoplamento do produto **75**. Para o melhor assinalamento dos sinais e verificação das constantes de acoplamento, utilizou-se a técnica de TOCSY 1D irradiando os sinais a 4,54 e 4,41 ppm obtendo-se, então, os subespectros correspondentes de cada um dos diastereoisômeros (Espectro 78, pag. 125). A partir desses subespectros foi possível analisar as constantes de acoplamento e observou-se que o sinal em 4,54 ppm possui um $^3J_{\text{H}_3,\text{H}_4} = 7,3$ Hz, condizente com valores de *acoplamento cis* enquanto que o sinal em 4,41 ppm possui um $^3J_{\text{H}_3,\text{H}_4} = 4,8$ Hz o que demonstra que este e os demais sinais pertencem a lactona *trans*.

4.10 Transformação do anel dioxolano de **75** em um grupo carbonila.

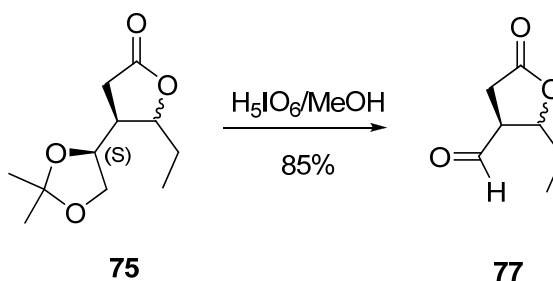
De posse da lactona **75**, demos prosseguimento à síntese objetivando transformar o grupo dioxolano em ácido carboxílico. Inicialmente utilizamos uma abordagem convencional realizando a desproteção das hidroxilas utilizando HCl em metanol, e sem purificação prévia,

procedemos a clivagem oxidativa do diol **76** com periodato de sódio. Esta metodologia nos forneceu o aldeído **77** em 82% de rendimento global.



Esquema 26. Síntese de **77** em duas etapas a partir de **75**

Apesar dos bons rendimentos relatados acima, aproveitamos para tentar otimizar o processo para gerar **77** em uma única etapa. Para realizar este processo utilizamos ácido periódico (H_5IO_6) para, numa reação do tipo *tandem*, obter o produto de forma simples e rápida. A vantagem do uso do ácido periódico está na capacidade de desproteção das hidroxilas vicinais, apesar de ser um ácido fraco ($pK_a = 1,64$), e na propriedade de realizar a clivagem oxidativa.



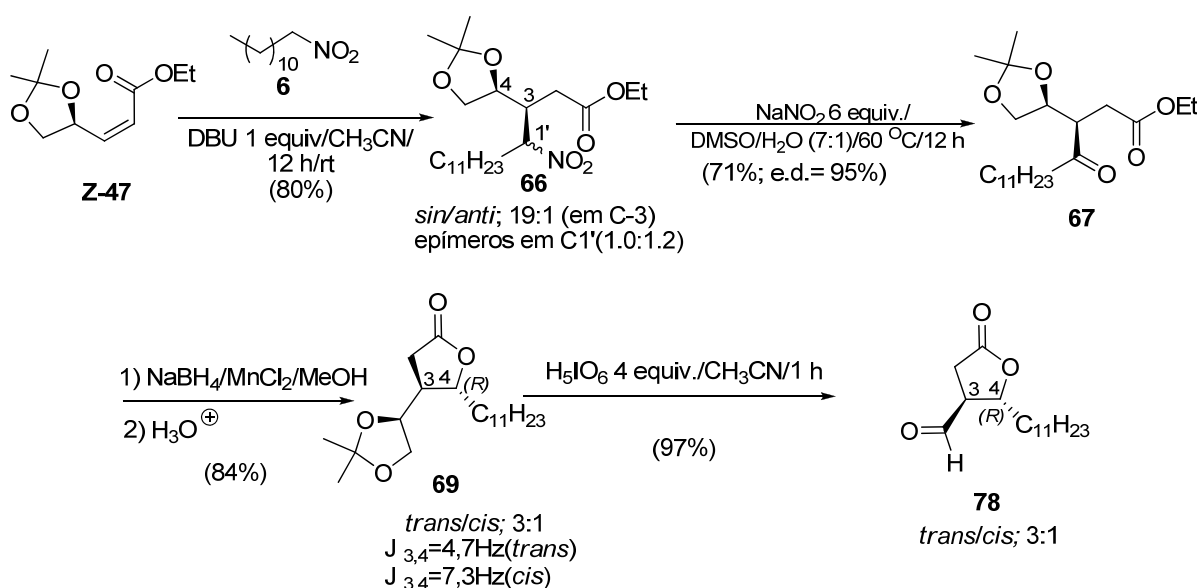
Esquema 27. Síntese do aldeído **77** a partir de **75** em uma única etapa utilizando ácido periódico

A reação se processou em uma hora e forneceu o aldeído **77** em 85% de rendimento, não tendo muita diferença em relação à metodologia com duas etapas, mas a grande vantagem foi a simplicidade operacional do experimento e uso de um menor tempo reacional.

Os dados espectroscópicos confirmam a formação do aldeído apresentando sinais em 9,75 e 9,83 ppm em RMN ¹H (*cis* e *trans*, respectivamente) referente ao hidrogênio do aldeído além da presença de uma banda de absorção de 1719 cm⁻¹ no infravermelho referente a carbonila de aldeído.

Com o aldeído **77** sintetizado não prosseguimos para a formação do ácido correspondente, visto ser um procedimento simples de oxidação e qualquer método já descrito na literatura¹⁰² pode ser capaz de oxidá-lo sem maiores problemas. O pouco tempo foi também um fator preponderante nessa nossa decisão.

Com a rota devidamente otimizada, partimos, então, para a síntese formal do (+)-ácido nefrosterânico (**19**), agora utilizando o enoato de estereoquímica Z e o 1-nitrododecano (**65**) como precursor do ânion 1-dodecilmnitrato. (Esquema 28).



Esquema 28. Síntese do precursor do ácido (+)-nefrosterânico (**19**) a partir do enoato **Z-47**

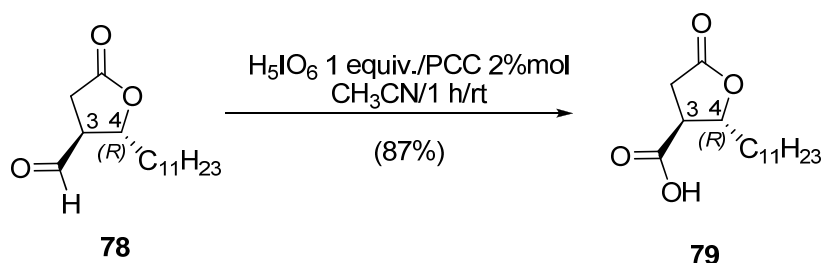
Demos início a síntese de **78**, realizando uma adição de Michael estereosseletiva com o 1-nitrododecano (**65**) ao enoato **Z-47**. A adição foi altamente *sin* seletiva (19:1 *sin:anti* C3-C4, com excesso diastereoisomérico de 95%), como relatado na entrada 8 da Esquema-Tabela 5. Com o nitroalcano quiral **66** efetuamos a reação de Nef com as condições já otimizadas obtendo-se o cetoéster **67** em 71% de rendimento, com presença de traços da oxima correspondente e mantendo-se inalterada a razão diastereoisomérica.

Redução estereosseletiva do cetoéster **67** utilizando o sistema $\text{NaBH}_4/\text{MnCl}_2$ forneceu a lactona **69** com bom rendimento de 84%, mas a diastereosseletividade da redução manteve-se inalterada em 3:1 (C3-C4) como ocorrido ao análogo **75**, entrada 6 (Esquema-Tabela 7).

A partir da lactona **69** foi possível obter o aldeído **78** em uma única etapa através do uso do ácido periódico realizando uma reação do tipo *tandem* onde foi obtido o produto

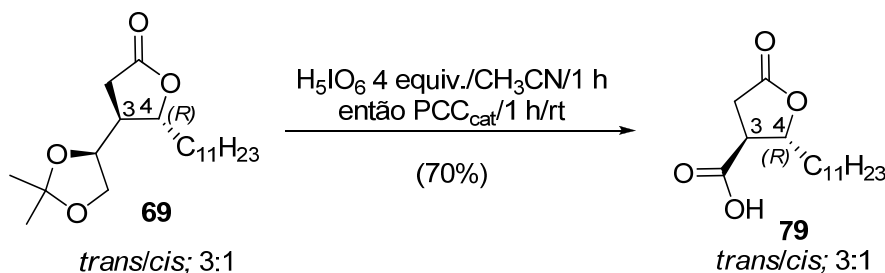
esperado em 97% de rendimento, similarmente ao relatado para seu análogo **77**. O aldeído recém preparado poderia ser, então, oxidado ao ácido carboxílico correspondente utilizando, por exemplo, clorito de sódio em terc-butanol podendo-se obter o produto em rendimentos quantitativos. Entretanto, resolvemos explorar um pouco mais a química do ácido periódico a fim de se obter o precursor do ácido (+)-nefrosterânico diretamente do intermediário **69** ao invés de seu aldeído análogo **78**

Procurando na literatura uma metodologia que atendesse a esse requisito, foi observado que o ácido periódico pode agir como reoxidante de agentes oxidantes como rutênio¹⁰³ e cromo,^{104,105} fazendo com que estes sejam utilizadas em quantidades catalíticas. Resolvemos realizar um teste rápido para averiguar a viabilidade do uso de oxidantes a base de cromo em quantidades catalíticas em conjunto com o ácido periódico. Como mostrado no Esquema 29, a reação ocorreu de forma suave com alto rendimento químico e total consumo do material de partida. A escolha do PCC como oxidante foi baseada em relatos da literatura que o óxido de cromo (CrO_3),¹⁰⁶ em alguns tipos de substratos, pode gerar produtos de reações laterais.



Esquema 29. Oxidação do aldeído **78** ao precursor do ácido (+)-nefrosterânico **79**

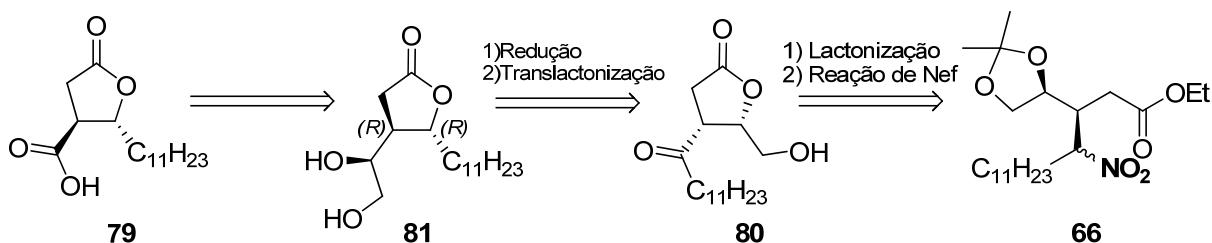
Como o experimento acima forneceu resultado positivo na oxidação do aldeído **78**, foi realizado uma reação “one-pot” da lactona **69** a fim de gerar o ácido **79**, precursor direto do ácido (+)-nefrosterânico. A reação ocorreu de forma esperada, fornecendo o produto com rendimento químico de 70% em uma única etapa com retenção da razão diastereoisomérica (3:1 *trans/cis*), Esquema 30.



Esquema 30. Síntese em “one-pot” do ácido **79** a partir da lactona **69**

O produto **79** obtido é o precursor direto do ácido nefrosterânico, necessitando somente da etapa de metilação na posição α -carbonila da lactona. Esta etapa já é bem descrita na literatura^{33,45,87} e por essa razão não prosseguimos para a síntese total do ácido (+)-nefrosterânico.

Apesar de conseguirmos realizar a síntese formal do ácido (+)-nefrosterânico (**19**) como desejado, resolvemos propor modificação na rota sintética vislumbrando obter a lactona **79** com uma maior diastereosseletividade na etapa de redução do cetoéster **67**. Assim uma nova abordagem sintética foi proposta no Esquema 31.

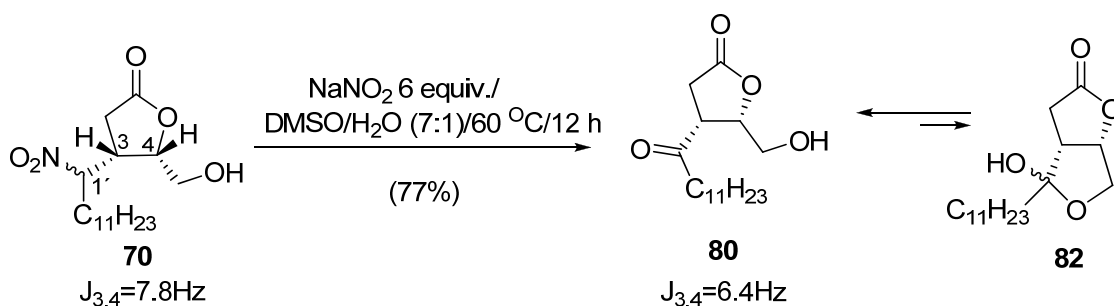


Esquema 31. Esquema retrossintético visando elevação na redução diastereosseletiva.

Assim, o ácido **79** poderia ser sintetizado a partir do diol **81** de forma similar ao empregado em **69** (clivagem oxidativa do diol e oxidação do aldeído correspondente). Por outro lado, **81** poderia ser obtido pela redução *anti*-diastereosseletiva da cetolactona **80**, seguido de translactonização em meio ácido. Por fim, **80** poderia ser gerado a partir do intermediário comum **66** via lactonização seguido da reação de Nef.

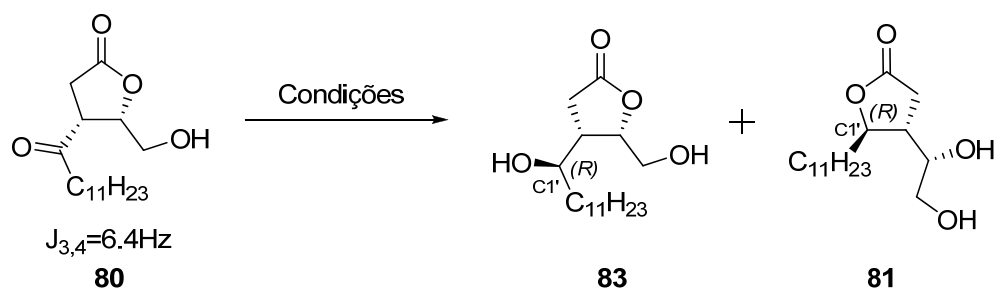
Partindo do intermediário nitrolactona **70**, preparado anteriormente através de lactonização do nitroéster **66** (Esquema 21), foi possível realizar a reação de Nef com o protocolo otimizado obtendo-se em 77% de rendimento a cetolactona **80** em equilíbrio com

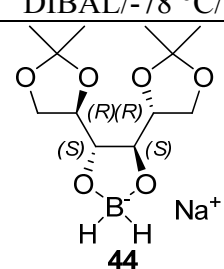
sua forma furanosídica **82**, Esquema 32. Apesar da formação do subproduto, este não trará problemas nas etapas futuras devido a se tratar de um equilíbrio e, portanto, este equilíbrio estará deslocado no sentido de formação do cetoéster durante a reação de redução da cetona **80**.



Esquema 32. Reação de Nef da nitrolactona **7** gerando a cetolactona **8**

Prosseguindo a síntese, realizou-se mais alguns testes para verificar se é possível elevar a estereosseletividade *anti* da redução da cetolactona **80** (Esquema-Tabela 8). Apesar do baixo excesso diastereoisomérico encontrado para o intermediário **69**, é possível que na cetolactona haja uma melhor indução à entrada do hidreto por uma das faces da carbonila.

Esquema-Tabela 8. Redução estereosseletiva da cetolactona **80**.

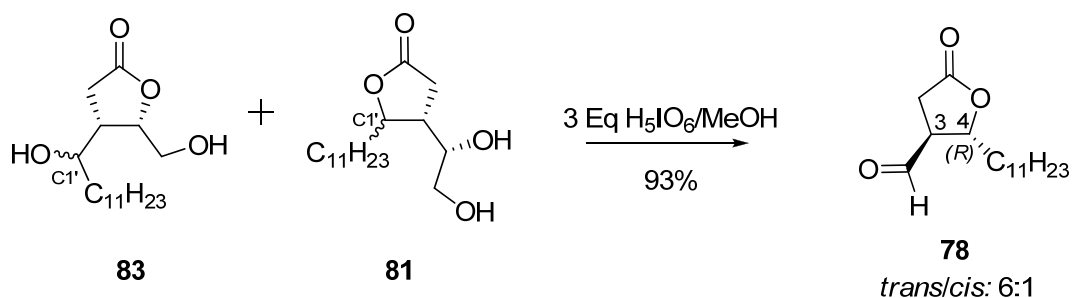
Entrada	Condições	Solvente	Rend. ^a	r.d. (<i>cis:trans</i>) ^b
1	NaBH ₄ /0 °C/ 30 min.	Metanol	99%	1:1
2	CeCl ₃ /NaBH ₄ /0 °C/ 30 min.	Metanol	90%	1:1
3	MnCl ₂ /NaBH ₄ /0 °C/ 30 min.	Metanol	99%	1:2
4	K-Selectride/-78 °C/ 60 min.	THF anidro	-	-
5	DIBAL/-78 °C/ 30 min.	THF anidro	99%	1:1
6	 44 /0 °C/ 60 min.	THF anidro	99%	1:6

a) Rendimento bruto

b) medido após clivagem oxidativa de **81+83**

Repetimos algumas condições utilizadas na redução do cetoéster **67** entretanto a única condição que realmente forneceu uma estereosseleção eficaz foi na entrada 6, onde utilizou-se sódio boroidreto com D-manitol-1,2-5,6-diacetonídeo em THF anidro (o mesmo utilizado na entrada 10, Esquema-Tabela 7), fornecendo uma melhor diastereosseletividade do que o sistema MnCl₂/NaBH₄.

Apesar das reações de redução ocorrerem de forma adequada, após análise da reação, percebeu-se uma mistura de 4 produtos. Essa mistura ocorre, provavelmente, devido a uma parcial translactonização do produto **83** formando o diol **81**, tornando a análise da diastereosseletividade, tanto por CG quanto por RMN, complicada. Para podermos determinar se houve ou não estereosseletividade na redução, resolvemos utilizar o produto da redução de **80** na forma bruta e reagir com ácido periódico para fornecer o intermediário **78**, e por conseguinte, reduzir a quantidade de isômeros na mistura simplificando sua análise (Esquema 33).



Esquema 33. Clivagem oxidativa dos dióis **81** e **83** fornecendo o aldeído **78**.

Com o aldeído **78** formado, foi possível então realizar sua análise. Através do cromatograma obtido por cromatografia gasosa (Figura 8) foram observados dois picos referentes aos isômeros *cis* e *trans* de **78**, na proporção de 6 para 1. Comparando os dados espectroscópicos de RMN deste aldeído com o sintetizado pela metodologia anterior, foi possível determinar que o diastereoisômero majoritário é o isômero *trans*.

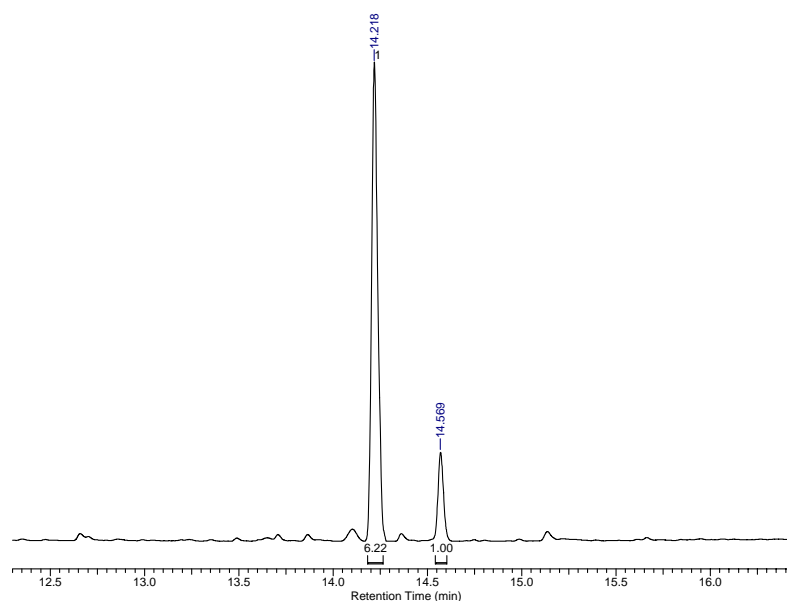
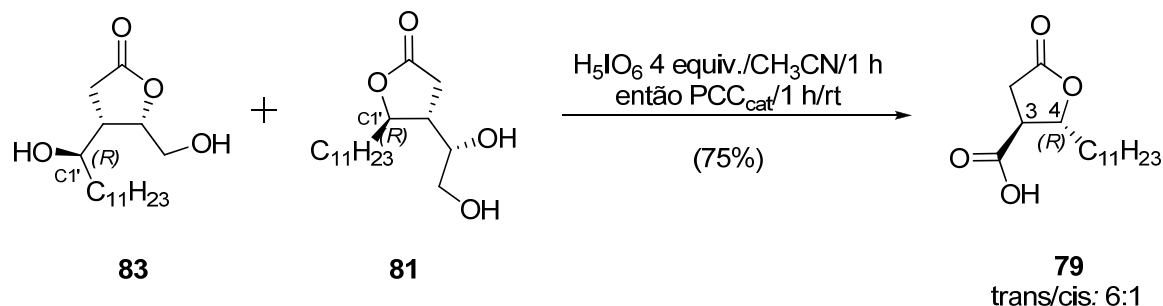


Figura 8. Cromatograma do aldeído **78**, oriundo da redução da cetolactona **80** utilizando **44**, após clivagem oxidativa com ácido periódico

Determinada a estereoquímica relativa dos produtos formados após a redução de **80**, foi possível realizar a transformação de **81+83** no precursor do ácido nefrosterânico **79**. Assim essa transformação em “one-pot”, foi possível via translactonização de **83** em **81** seguida de

clivagem oxidativa de **81** e subsequente oxidação do aldeído recém formado com PCC em quantidades catalíticas, utilizando o excesso de ácido periódico do meio como reoxidante.



Esquema 34. Síntese em “one-pot” do ácido **79** a partir da mistura **81+83**.

Este procedimento nos permitiu utilizar a mesma metodologia utilizada na síntese de **79** a partir de **69**. A reação ocorreu de forma esperada, fornecendo o produto com rendimento químico de 75%, em uma única etapa, com conservação da razão diastereoisomérica (6:1 *trans/cis*). A comparação com os dados espectroscópicos do ácido obtido pela rota sintética anterior permitiu-nos confirmar a formação do ácido **79**, precursor direto do ácido (+)-nefrosterânico (**19**).

5 CONCLUSÃO

A síntese formal do ácido nefrosterânico foi realizado por duas rotas inéditas e concisas (4 etapas), a partir do intermediário-chave quiral, éster β -nitroalquílico **66**, comum as duas rotas.

Estas rotas sintéticas apresentam a vantagem de utilizar como material de partida o D-(+)-manitol, uma matéria-prima de baixo custo e facilmente disponível no mercado nacional.

Das três metodologias sintéticas apresentadas, somente 2 puderam fornecer o produto desejado (rota 2 e rota 3) apresentando algumas vantagens e desvantagens entre eles:

- Pela rota 2 foi possível obter o intermediário-chave **78** em 33,4% de rendimento global a partir do enoato **Z-47** em 4 etapas. A vantagem desta rota está na fácil obtenção e isolamento dos intermediários mas apresenta como desvantagem a baixa diastereosseletividade na etapa de redução do ceto-éster **67**.
- Pela rota 3 também foi possível obter **78** em 39,2% rendimento global a partir do enoato **Z-47** em 5 etapas. A vantagem desta rota está no aumento da razão diastereoisomérica na etapa de redução (aumento de 3:1 para 6:1) mas apresenta como desvantagem a formação de mistura de isômeros na etapa de redução estereosseletiva (**81** e **83**) e na reação de Nef (**80** e **82**)

Adicionalmente, apresentam simplicidade operacional para obtenção de diferentes ácidos paracônicos uma vez que a introdução de diferentes cadeias alquílicas ao enoato **Z-47**, utilizando a reação de adição conjugada de diferentes ânions nitroalquílicos pode ser efetuada com alta diastereosseletividade *sin* e bons rendimentos.

Apresenta também a possibilidade de produzir ambas as formas enantioméricas do acceptor **Z-47** através da vitamina C ou do D-(+)-manitol e, portanto, ambos os enantiômeros dos ácidos paracônicos podem ser obtidos.

Otimização do protocolo de Gissot modificando a quantidade de nitrito de sódio (de 2 para 6 equivalentes) favoreceu um ganho no rendimento químico na reação de Nef.

Síntese de um hidreto quiral inédito pôde fornecer **79** com razoável excesso diastereoisomérico através da redução de **80**. Utilizando diversos hidretos quirais comerciais,

na etapa de redução, poderá ser obtida um aumento na estereoquímica necessária assim como a formação do epímero C1'.

O uso da técnica de RMN ^1H de 1D TOCSY facilitou na elucidação estrutural das misturas diastereoisoméricas que não foram possíveis de separar por cromatografia.

O presente trabalho contribui para aumentar a abrangência da química de derivados nitroalquílicos quirais na síntese de produtos naturais.

6 EXPERIMENTAL

6.1 MATERIAIS E MÉTODOS

O THF foi destilado a partir de sódio e benzofenona, sob atmosfera de argônio seco. O TBAF, $3\text{H}_2\text{O}$, DBU e os demais reagentes utilizados tinham grau de pureza analítico sendo empregados sem qualquer purificação.

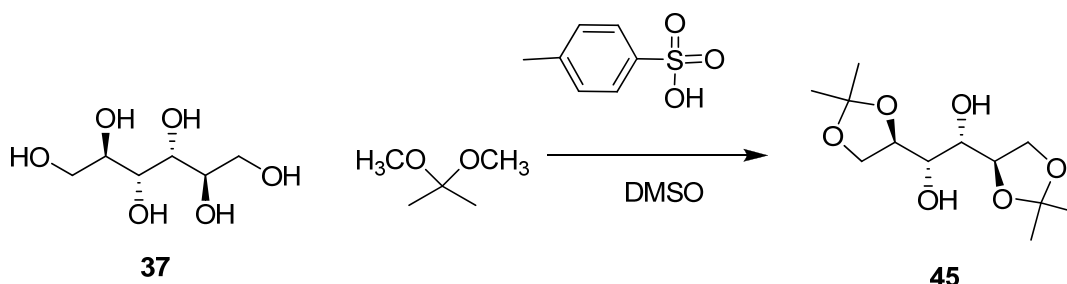
As purificações e separações isoméricas foram realizadas por cromatografia em coluna do tipo “*flash*”, utilizando gel de sílica Merck de granulação 0,040 - 0,063 mm. As cromatografias em camada fina, CCF, foram realizadas sobre cromatofolhas de alumínio de gel de sílica 60 F₂₅₄, sendo a visualização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

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN-¹H) foram obtidos a 400 MHz ou 600 MHz em um aparelho Bruker modelo DRX-400 e DRX-600 respectivamente, no Centro Nacional de Ressonância Magnética Nuclear Jiri Jonas (CNRMN/UFRJ). Tetrametilsilano (TMS) foi usado como padrão de referência interna. Os deslocamentos químicos foram medidos em unidades adimensionais (δ) representando partes por milhão da frequência aplicada, sendo as áreas relativas dos sinais de absorção obtidos por integração eletrônica. As constantes de acoplamento (J) foram expressas em Hertz (Hz) e descritas da seguinte forma: sinal simples (s), sinal duplo (d), sinal triplo (t), duplo sinal duplo (dd), duplo sinal duplo duplo (ddd), duplo sinal duplo duplo duplo (dddd), duplo sinal triplo (dt), sinal múltiplo (m) e sinal simples largo (sl).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono 13 (RMN-¹³C) foram obtidos a 100 MHz ou 150 MHz em um aparelho Bruker modelo DRX-400 e DRX-600 respectivamente, no Centro Nacional de Ressonância Magnética Nuclear Jiri Jonas (CNRMN/UFRJ), utilizando tetrametilsilano (TMS) como padrão de referência interna.

Os espectros de TOCSY 1D foram obtidos a 400 MHz em aparelho Bruker DRX-400 utilizando 30 ms no pulso seletivo e 120 ms no *mixing time*.

6.2 Síntese do 1,2:5,6-O-isopropilideno-D-(+)-manitol (**45**)



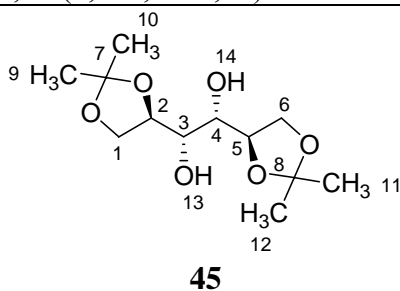
Uma mistura de D-Manitol (**37**) (10 g, 54,9 mmol), finamente pulverizado, ácido p-toluenosulfônico (0,104 g, 0,549 mmol) e 2,2-dimetoxiprapano (17,22 ml, 137 mmol) em 16 mL de DMSO seco foi agitada à temperatura ambiente sob atmosfera de argônio. Dentro de 1 hora os sólidos em suspensão se dissolveram. Após 16 horas, a solução reacional foi vazada em uma solução de 5 mL de NaHCO_3 3%, extraída com acetato de etila (4x100 mL) e em seguida lavado com água (4x 30 mL). As extrações combinadas foram evaporadas sob pressão reduzida. Em seguida, a solução reacional foi diluída com uma pequena quantidade de acetato de etila e vertida em 100 mL de hexano quente. O 1,2:5,6-O-isopropilideno-D-(+)-manitol precipitou, sendo filtrado em funil de Buchner e lavado com uma mistura de éter/hexano 1:3, fornecendo o 1,2:5,6-O-isopropilideno-D-(+)-manitol (**45**) (6,64 g, 25,3 mmol, 46,1 % de rendimento).⁶⁸ A reação foi acompanhada por CCF com eluente hexano/acetato de etila 70% e revelado em solução de ácido fosfomolibidênico.

IV: (Pastilha KBr, ν em cm^{-1}): 3400, 2956, 2895, 2879, 1458, 1417, 1385, 1373, 1344, 1161, 1068, 943

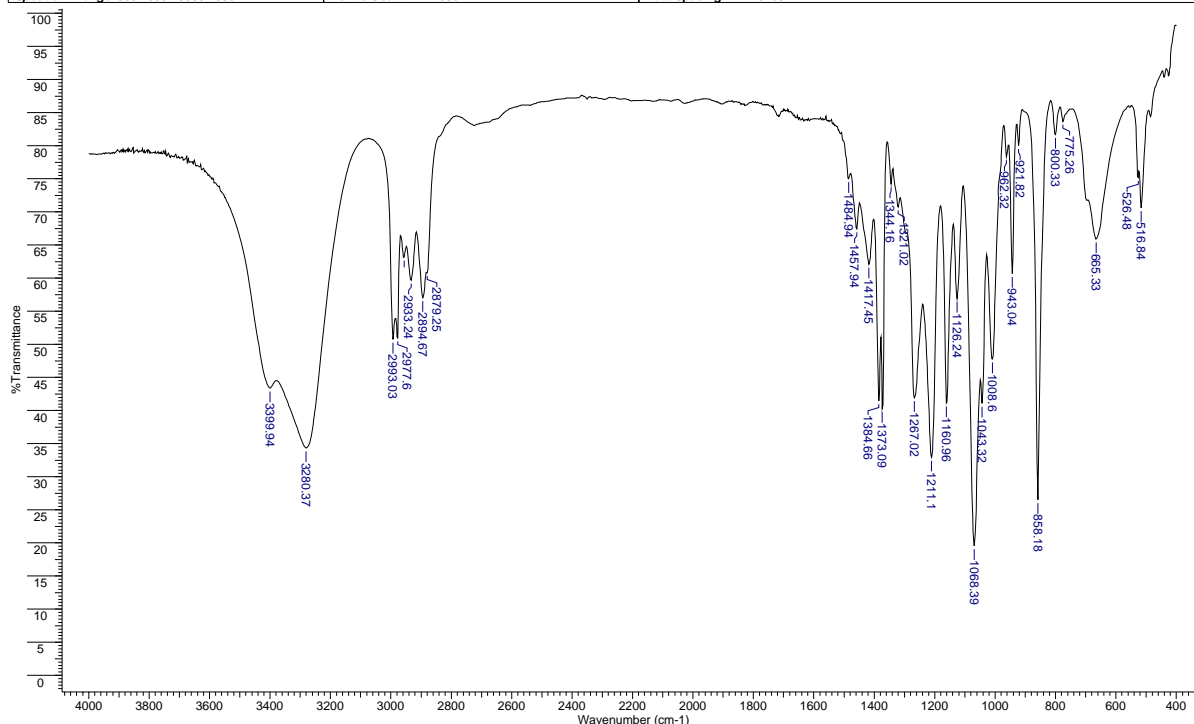
E.M (70 eV) m/z (%): 247 (5%), 229 (5%), 189 (5%), 147(5%), 101 (30%), 83 (10%), 73 (15%), 59 (30%), 43 (100%)

Tabela 1. Atribuições para o Espectro de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) para a 1,2:5,6-O-isopropilideno-D(+)-manitol **45** em CDCl_3 . (Espectro 3 e Espectro 4, página 55)

Posição	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1,6	a	66,6
	b	
2,5	4,24-4,04 (m, 2H)	75,5
3,4	3,75 (t, 2H; J= 6,04)	70,8
7,8	—	109,1
9,11	1,42 (s, 6H)	26,6
10,12	1,36 (s, 6H)	25,1
OH	2,63 (d, 2H, J= 6,96)	—

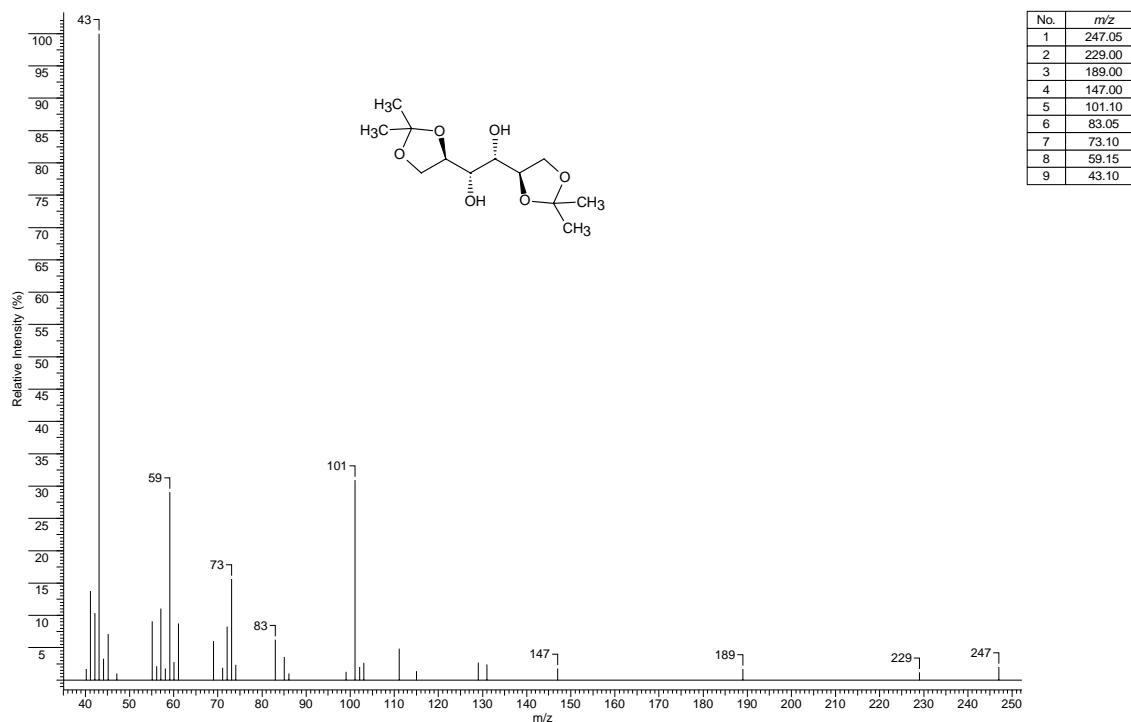


Title MANPRO - Pastilha de KBr Ref: Pastilha - Lab. H-031 - NPPN - Aluno: Cleber Profa: Vera Patrocínio			
File Name D:\MEUS DOCUMENTOS\CLEBER\DOCTORADO\ESPECTROS\ORIGINAIS\INFRAVERMELHO\MANPRO.SPA			
Date Stamp 29 Sep 2005 21:22:01	Date 29 Sep 2005 14:24:46	Technique Infrared	
Spectral Region IR	X Axis Wavenumber (cm-1)	Y Axis %Transmittance	
Spectrum Range 3999.1989 - 3999.7030	Points Count 1868	Data Spacing 1.9285	

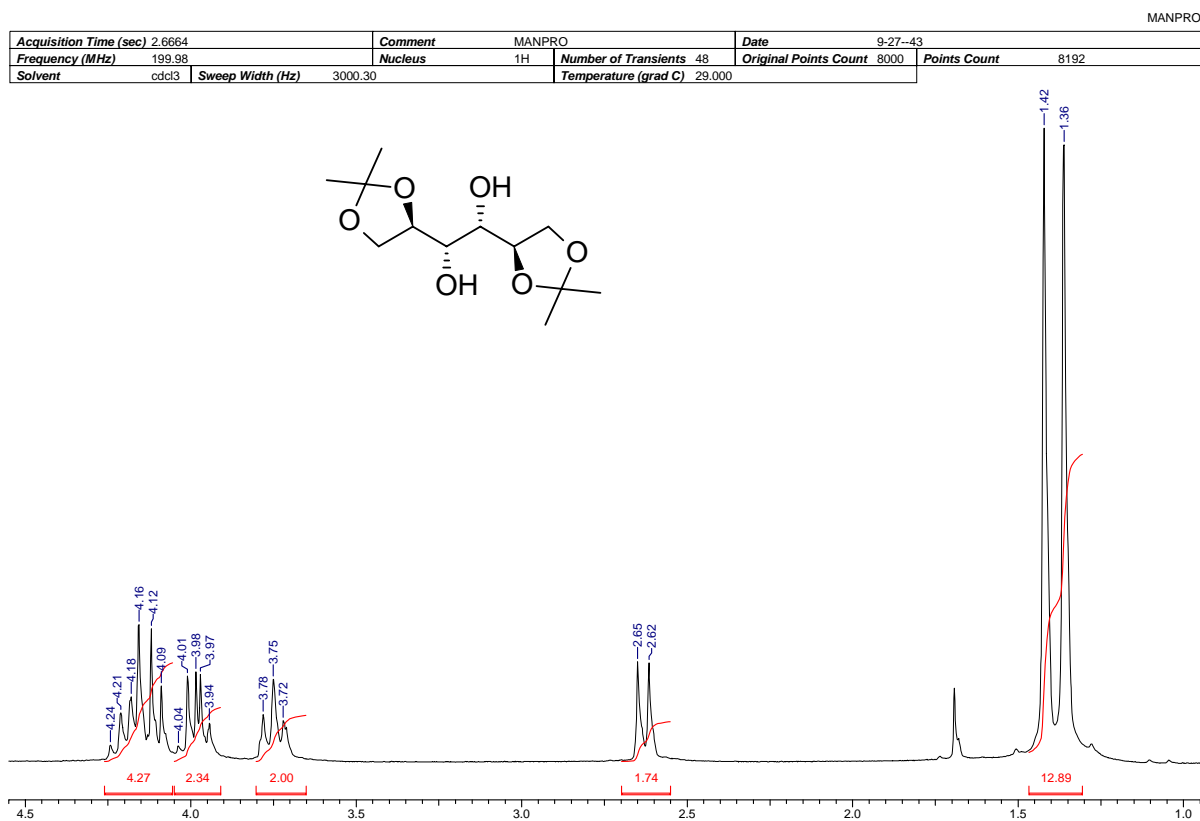


Espectro 1. Espectro de infravermelho do 1,2:5,6-O-isopropilideno-D(+)-manitol **45**

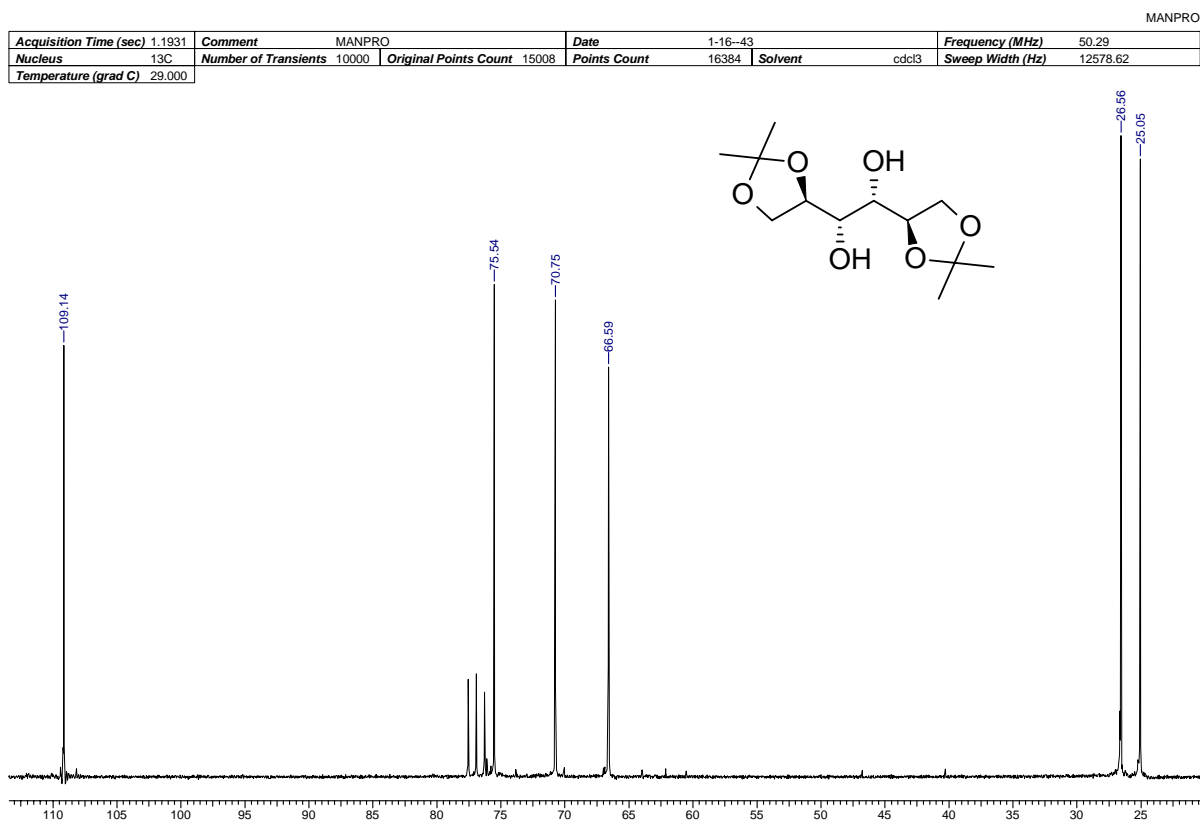
Data Type Centroided Mass Spectrum	Date 17 Jul 2009 11:33:18	Inlet Model Other Probe
Ion Mode EI+	Number of Scans 5272	Operator Admin
	Time Range 2.600-20.170	



Espectro 2. Espectro de massa do 1,2:5,6-O-isopropilideno-D(+)-manitol **(45)**

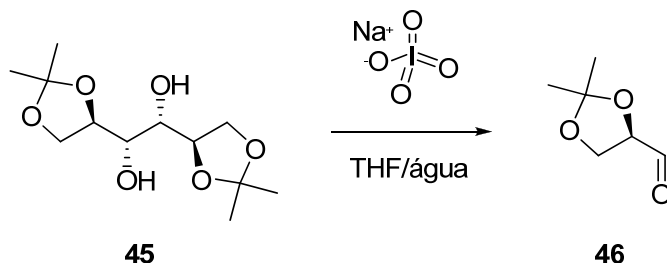


Espectro 3. Espectro de RMN ¹H do 1,2:5,6-O-isopropilideno-D(+)-manitol (**45**) em CDCl₃



Espectro 4. Espectro de RMN ¹³C do 1,2:5,6-O-isopropilideno-D(+)-manitol (**45**) em CDCl₃

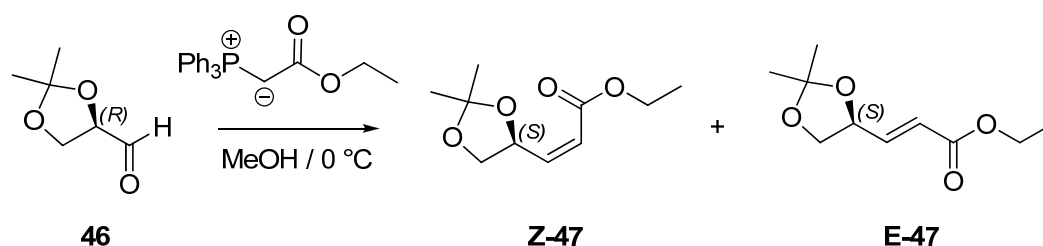
6.3 Síntese do (R)-2,3-O-isopropilidenogliceraldeído (**46**)



O 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno-D-mannitol (**45**) (10,0 g, 38,1 mmol) foi solubilizado em THF (100 ml) e adicionado uma suspensão de periodato de sódio (11,42 g, 53,4 mmol) em água (13,00 ml) e THF (20,00 ml). Formou-se um precipitado gelatinoso e a mistura reacional permaneceu em agitação vigorosa por 1h. Após transcorrer este período, adicionou-se éter etílico (50 mL) e filtrou-se o sobrenadante. Esta solução etérea foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi solubilizado em CH_2Cl_2 e seco com sulfato de sódio anidro. Esta solução foi passada em coluna de celite para a retirada de traços de NaIO_3 e o filtrado concentrado sob pressão reduzida, fornecendo um óleo incolor.⁶⁸ O produto **46** foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.

6.4 Preparação dos enoatos

6.4.1 (S)-Z-4,5-O-isopropilideno-2-pentenoato de etila (Z-47)



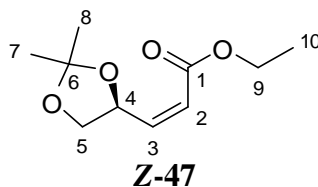
A um balão de fundo redondo de 50 mL, a 0 °C com agitação magnética, foi adicionado o (R)-2,3-O-isopropilideno-gliceraldeído (**46**) (4,22 ml, 33,9 mmol) em metanol (24,20 ml) formando uma solução incolor. Foi adicionado então o ílidio (11,81 g, 33,9 mmol) e a reação foi mantida em agitação por 1h a 0 °C. O solvente foi então removido em evaporador rotatório. O resíduo foi extraído e filtrado com hexano quente, e os extratos evaporados em rotavapor gerando um óleo incolor. O produto foi purificado em coluna de sílica gel, eluída com hexano/acetato de etila (95:5), obtendo-se o produto puro em 68,5% de rendimento na proporção de 10:1 (Z:E).⁶⁸

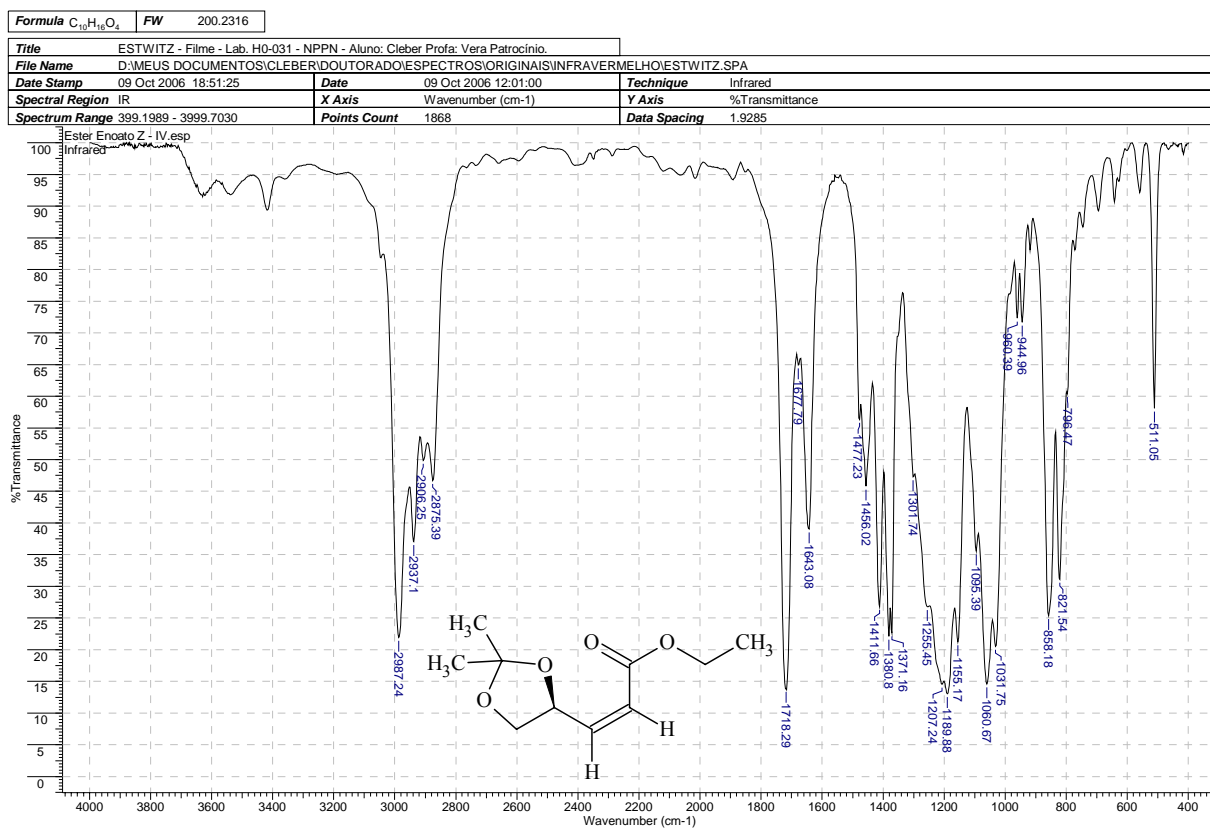
IV (NaCl) ν (cm⁻¹): 2987, 2937, 2906, 2875, 1716, 1643, 1456, 1412, 1381, 1371, 1155, 1032, 945, 822

E.M (70 eV) m/z (%): M⁺: ausente, 185 (10%), 125 (35%), 97 (100%), 84 (40%), 72 (35%)

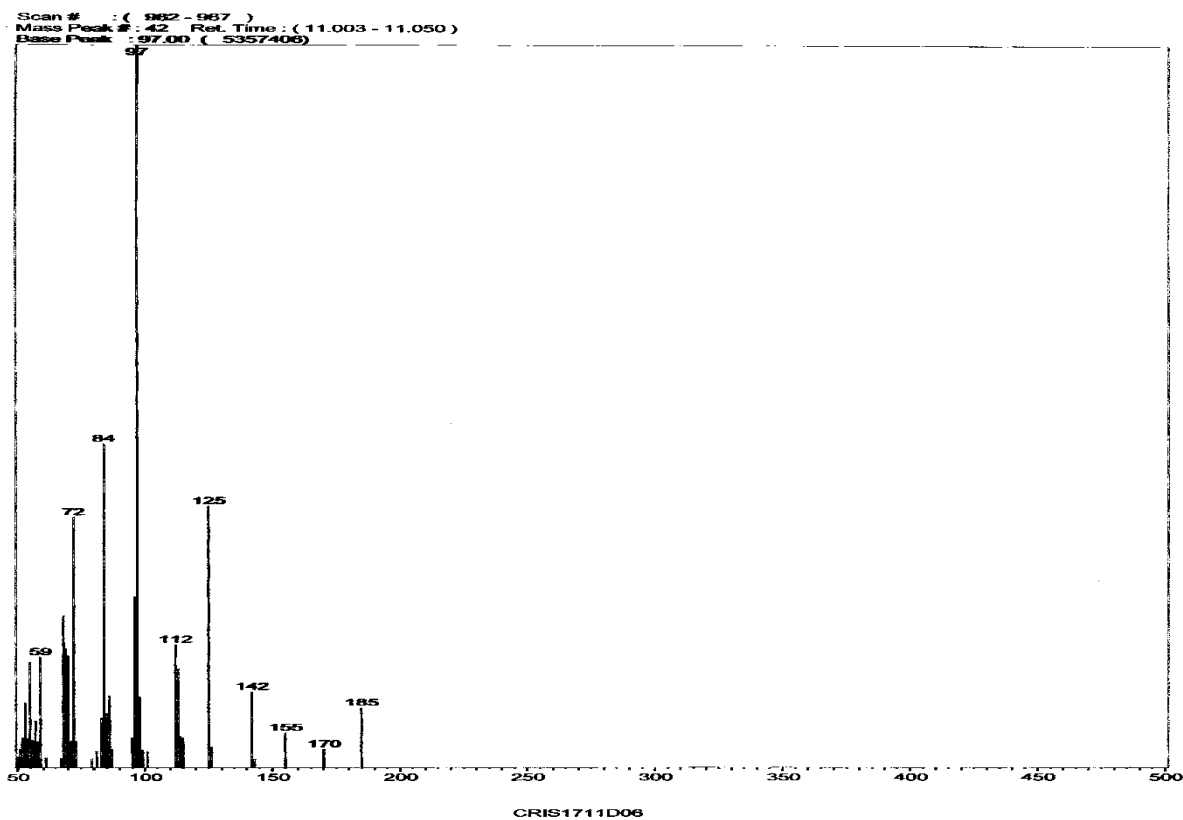
Tabela 2 – Atribuições para o Espectro de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) para o (S)-Z-4,5-O-isopropilideno-2-pentenoato de etila (**Z-47**) em CDCl_3 . (Espectro 7 e Espectro 8, página 60)

Posição	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	—	165.5
2	5.82 (dd, $J=11.7$, 1.8 Hz, 1H)	120.7
3	6.33 (dd, $J=11.7$, 6.7 Hz, 1H)	149.1
4	5.47 (qd, $J=6.7$, 1.7 Hz, 1H)	73.5
5	a	69.3
	b	
6	—	109.6
7	1.36 (s, 3H)	26.5
8	1.42 (s, 3H)	25.3
9	4.15 (q, $J=7.2$ Hz, 2H)	60.3
11	1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)	14.1





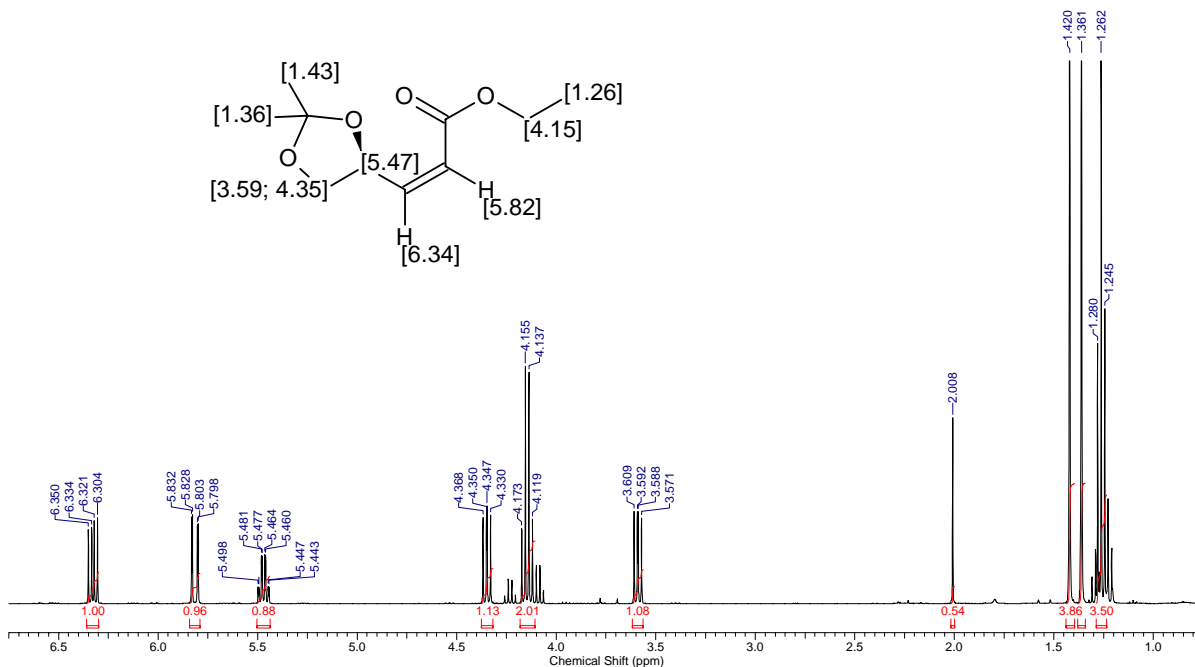
Espectro 5. Espectro de infravermelho do (S)-Z-4,5-O-isopropilideno-2-pentenoato de etila (Z-47)



Espectro 6. Espectro de massa do (S)-Z-4,5-O-isopropilideno-2-pentenoato de etila (Z-47)

Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	Ester a,b-insaturado Z (ESTWITZ) (Cleber)	Date	19 Jul 2006 14:48:02
File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\EABIZ_001001r	Frequency (MHz)	400.13	Points Count	32768
Nucleus	¹ H	Number of Transients	8	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg	Solvent	CDCl ₃	Spectrum Offset (Hz)	2395.9016
Temperature (degree C)	25.160	Sweep Width (Hz)	6410.26		

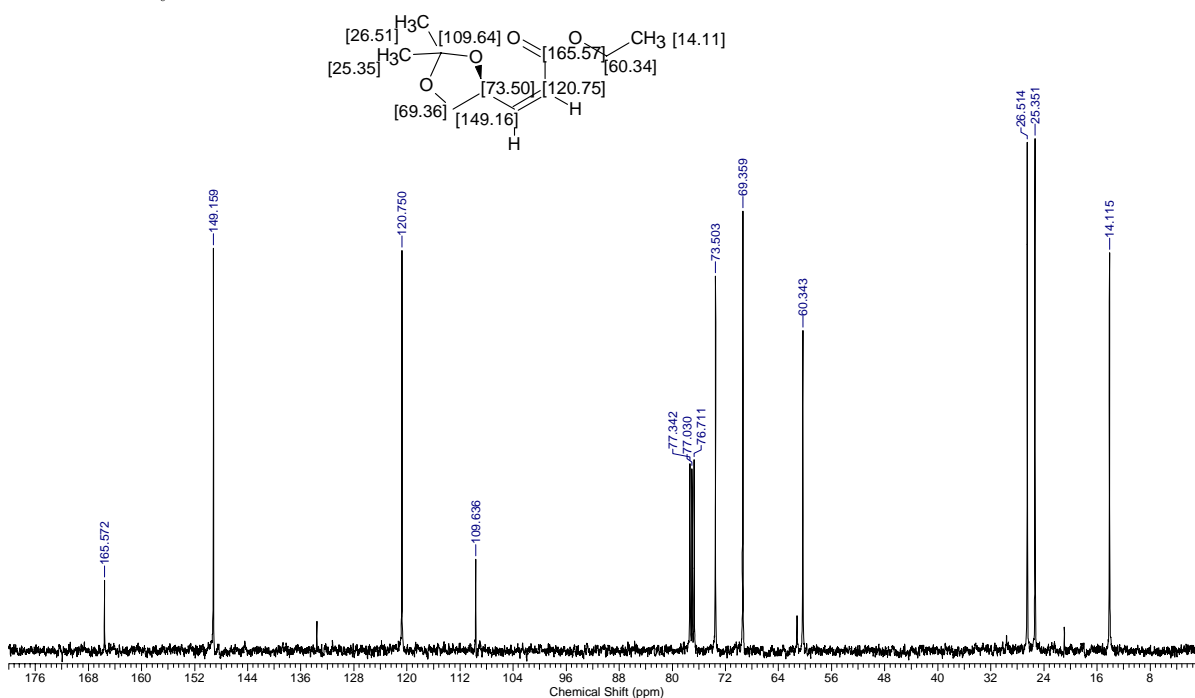
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 6.33 (dd, $J=11.7, 6.7$ Hz, 1H), 5.82 (dd, $J=11.7, 1.8$ Hz, 1H), 5.47 (qd, $J=6.7, 1.7$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J=8.2, 7.0$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.59 (dd, $J=8.2, 6.8$ Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)



Espectro 7. Espectro de RMN ¹H do (S)-Z-4,5-O-isopropilideno-2-pentenoato de etila (**Z-47**) em CDCl₃

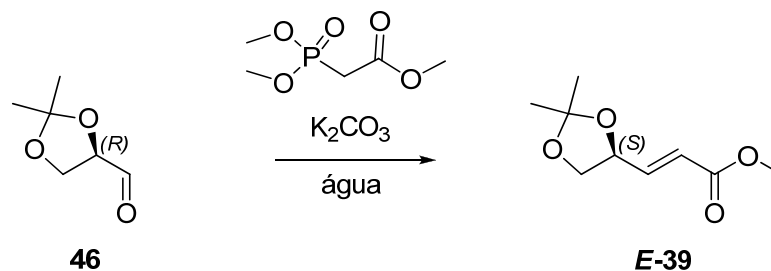
Acquisition Time (sec)	0.6537	Comment	Ester a,b-insaturado - ESTWITZ - 13C (Cleber)	Date	19 Jul 2006 15:04:58
File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\EABIZ_002001r	Frequency (MHz)	100.61	Points Count	32768
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	512	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zgdc	Solvent	DMSO-d ₆	Spectrum Offset (Hz)	10061.2793
Temperature (degree C)	25.160	Sweep Width (Hz)	25062.66		

¹³C NMR (DMSO-d₆, 101MHz): δ (ppm) 165.6, 149.2, 120.8, 109.6, 73.5, 69.4, 60.3, 26.5, 25.4, 14.1



Espectro 8. Espectro de RMN ¹³C do (S)-Z-4,5-O-isopropilideno-2-pentenoato de etila (**Z-47**) em CDCl₃

6.4.2 (S)-E-4,5-O-isopropilideno-2-pentenoato de metila (E-39)



Trimetilfosfonoacetato (6,22 ml, 38,4 mmol) foi adicionado ao (R)-2,3-O-isopropilidenogliceraldeído (**46**) (5,0 g, 38,4 mmol), sob agitação magnética e a temperatura ambiente. Em seguida uma solução constituída de carbonato de potássio (10,62 g, 77 mmol) em água (8 ml) foi adicionada e a mistura resultante foi deixada agitar por 20h a temperatura ambiente. Ao término desse tempo, 7 mL de água foi adicionado e a mistura reacional foi extraída com hexano (3x 50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, evaporada e purificada em coluna de sílica gel eluída com hexano/acetato de etila 90:10, fornecendo um líquido incolor em 76% de rendimento que revelou ser constituído de uma mistura de isômeros **39** (E:Z 28:1).

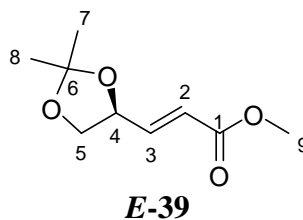
IV: (Filme NaCl) ν (cm⁻¹): 3779, 2989, 2952, 2877, 1847, 1727, 1664, 1380, 1456, 1373, 1263, 1172, 1120, 925

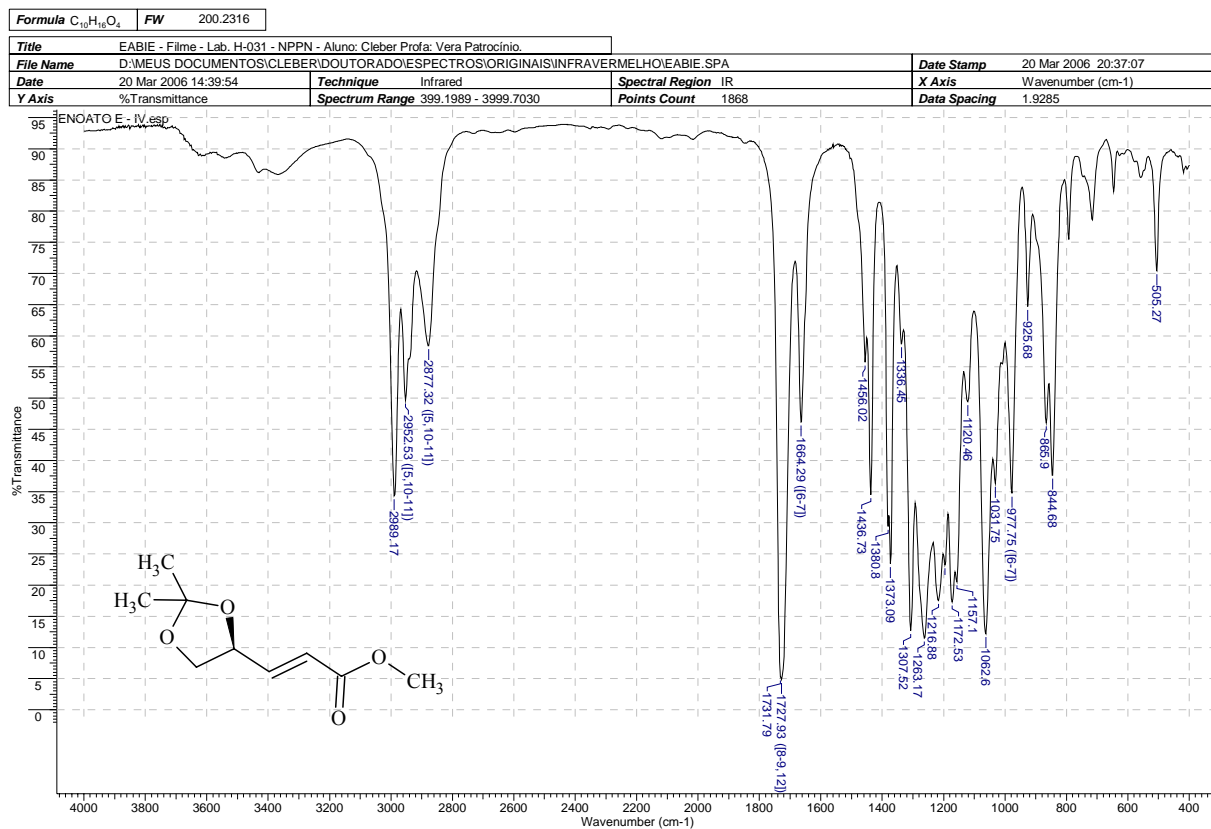
E.M (70 eV) m/z (%): 185 (8%, M⁺-15), 143 (8%), 139 (1%), 115 (1%), 112 (7%), 97 (29%), 72 (23%), 69 (9%), 43 (100%)

Tabela 3. Atribuições para o Espectro de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) para (S)-*E*-4,5-O-isopropilideno-2-pentenoato de metila (***E*-39**) em CDCl_3 . (Espectro 11 e Espectro 12, página 64)

Posição	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	—	166.39
2	6.11 (dd, $J=15.6, 1.5$ Hz)	121.86
3	6.90 (dd, $J=15.6, 5.6$ Hz)	144.95
4	4.61 - 4.73 (m)	74.83
5	H_a^*	68.71
	H_b^*	
6	—	110.15
7	1.45 (s)	26.36
8	1.41 (s)	25.66
9	3.75 (s)	51.66

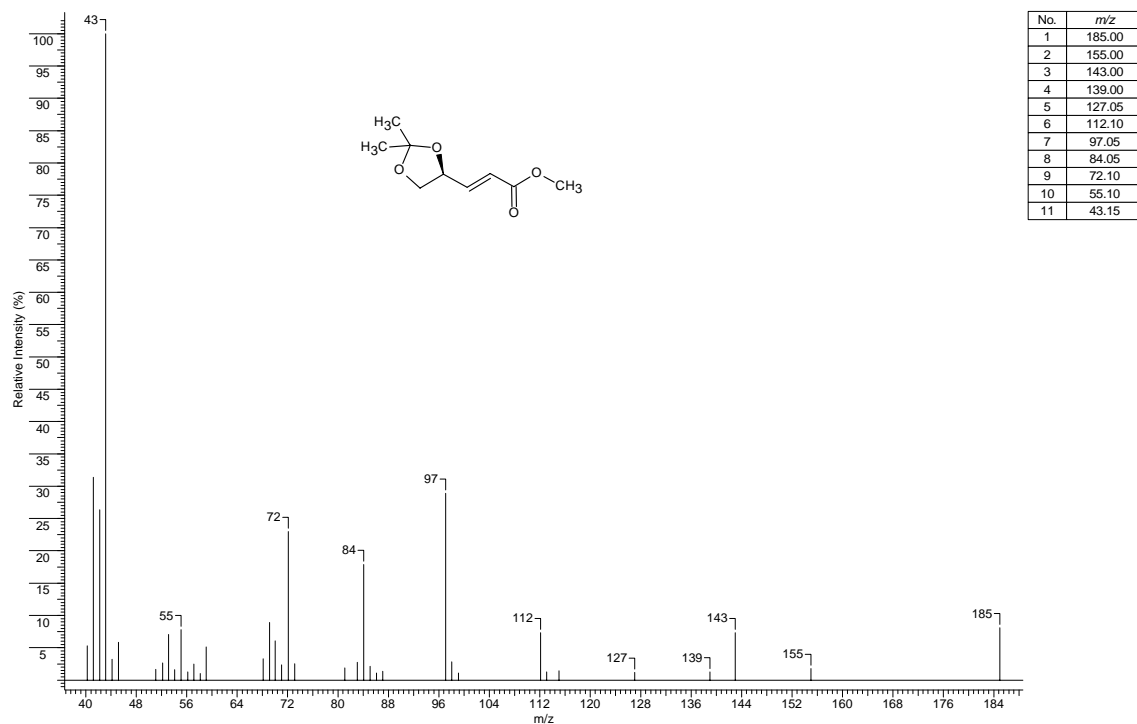
*assinalamento pode ser permutável





Espectro 9. Espectro de infravermelho do (S)-E-4,5-O-isopropilideno-2-pentenoato de metila (**E-39**)

Data Type Centroided Mass Spectrum	Date 17 Jul 2009 11:30:01	Inlet Model Other Probe
Ion Mode EI+	Number of Scans 5611	Operator Admin
	Time Range 2.600-21.300	

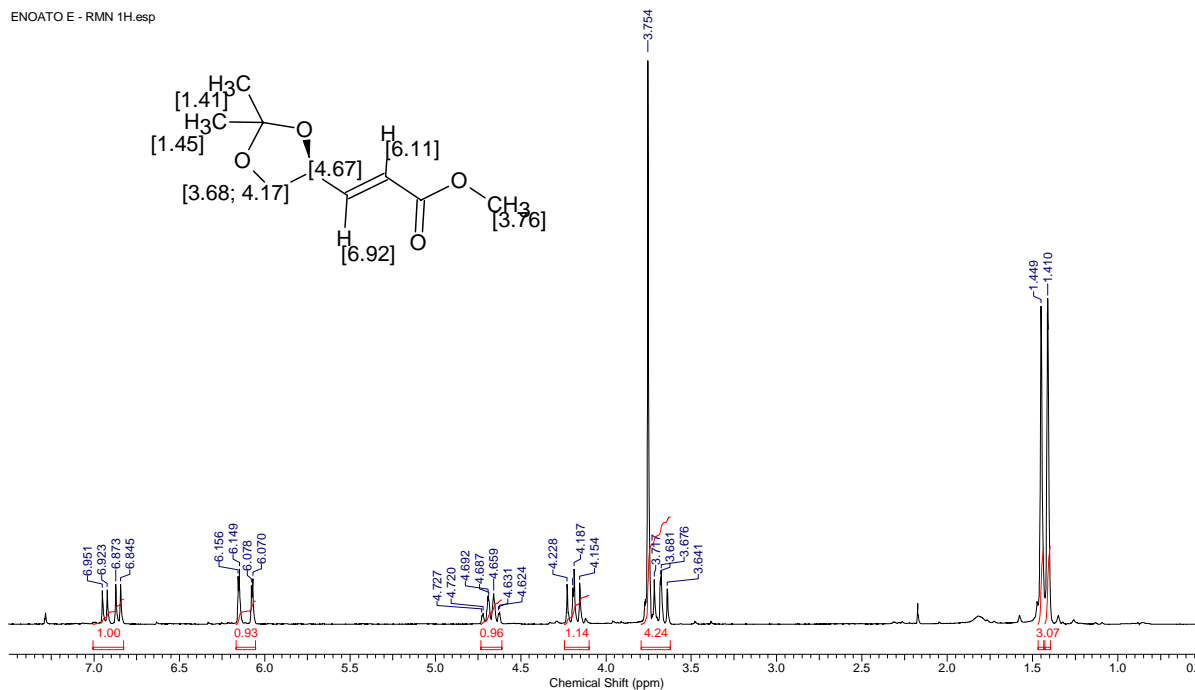


Espectro 10. Espectro de massa do (S)-E-4,5-O-isopropilideno-2-pentenoato de metila (**E-39**)

Acquisition Time (sec)	2.6960	Comment	EABIE	Date	1-27-43	Date Stamp	1-27-43
File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\Estere Gliceraldeido E\EABIE			Frequency (MHz)	199.98	Nucleus	¹ H
Number of Transients	64	Original Points Count	10784	Points Count	16384	Pulse Sequence	s2pul
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	1074.8949	Sweep Width (Hz)	4000.00	Temperature (degree C)	29.000

¹H NMR (CHLOROFORM-d, 200MHz): δ (ppm) 6.90 (dd, $J=15.6, 5.6$ Hz, 1H), 6.11 (dd, $J=15.6, 1.5$ Hz, 1H), 4.61 - 4.73 (m, 1H), 4.19 (dd, $J=8.3, 6.6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (dd, $J=8.1, 7.1$ Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.41 (s, 3H)

ENOATO E - RMN 1H.esp

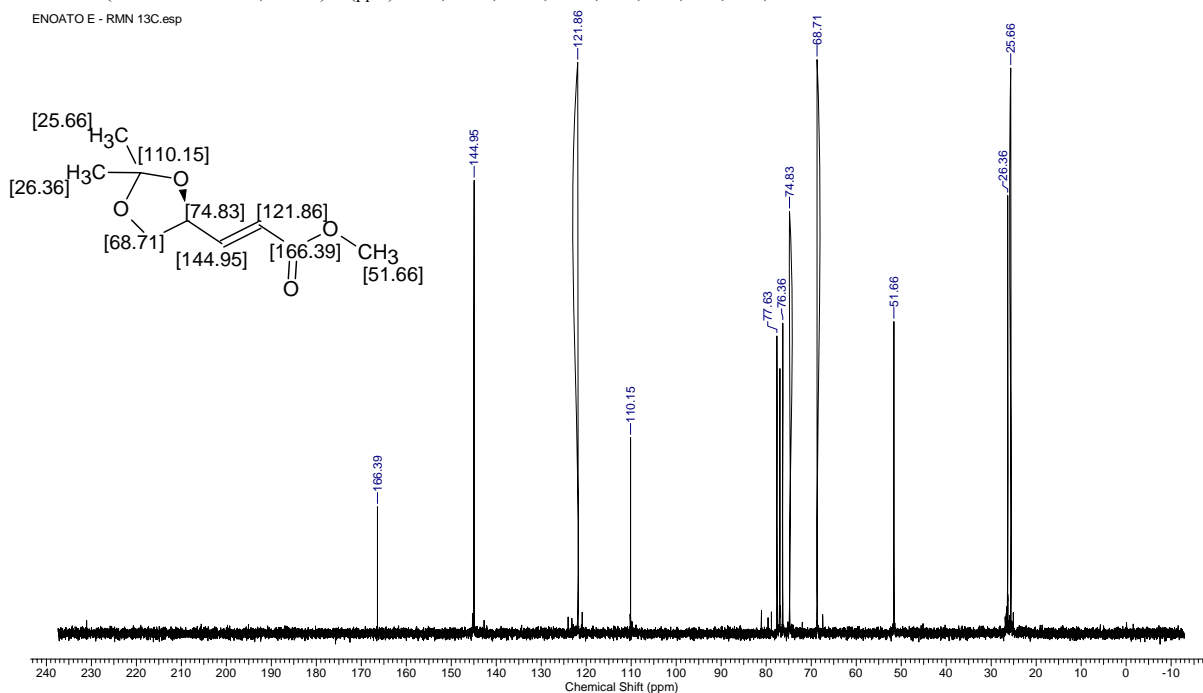


Espectro 11. Espectro de RMN ¹H do (S)-E-4,5-O-isopropilideno-2-pentenoato de metila (E-39) em CDCl₃

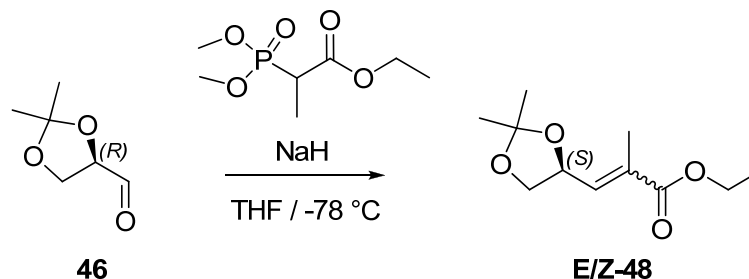
Acquisition Time (sec)	1.1931	Comment	EABIE	Date	1-27-43	Date Stamp	1-27-43
File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\Estere Gliceraldeido E\EABIE			Frequency (MHz)	50.29	Nucleus	¹³ C
Number of Transients	10000	Original Points Count	15008	Points Count	16384	Pulse Sequence	s2pul
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	5645.4829	Sweep Width (Hz)	12578.62	Temperature (degree C)	29.000

¹³C NMR (CHLOROFORM-d, 50MHz): δ (ppm) 166.4, 145.0, 121.9, 110.1, 110.1, 74.8, 68.7, 51.7, 26.4, 25.7

ENOATO E - RMN 13C.esp



Espectro 12. Espectro de RMN ¹³C do (S)-E-4,5-O-isopropilideno-2-pentenoato de metila (E-39) em CDCl₃

6.5 (S)- 4,5-O-isopropilideno-2-metil-2-pentenoato de metila (48)

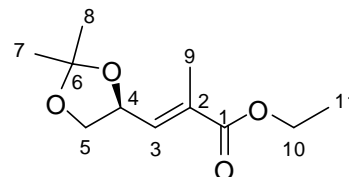
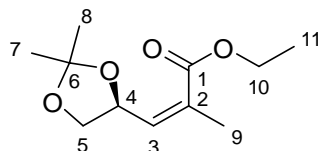
A um balão de fundo redondo de 25 mL de capacidade foi adicionado, a -78 °C, hidreto de sódio 60% (0,996 g, 24,90 mmol) e THF anidro (59,3 ml). Formou-se uma suspensão marrom-claro. Trietil fosfonopropionato (5,34 ml, 24,90 mmol) foi adicionado lentamente em THF. Após cinco minutos, uma solução do (R)-2,3-O-isopropilidenogliceraldeído **46** (2,7 g, 20,75 mmol) em THF foi adicionado e a suspensão foi deixado sob agitação por 2h a temperatura ambiente. Ao término desse tempo, uma solução aquosa de NH₄Cl foi adicionado e o solvente removido a vácuo. O resíduo foi extraído 3 vezes com acetato de etila e as fases orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄ e concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica utilizando hexano/acetato de etila 95:5 como eluente, fornecendo o 3,3 g (74,2%) o produto puro **48** na forma de um líquido incolor em uma proporção E/Z de 1,8:1,0.

IV (Filme NaCl) ν (cm⁻¹): 2986, 2937, 2875, 1716, 1654, 1457, 1381, 1370, 1248, 1155, 1030, 848

E.M. (70 eV) m/z (%): 199 (1%), 156 (4%), 139 (7%), 126 (9%), 111 (32%), 98 (15%), 83 (10%), 72 (23%), 53 (12%), 43 (100%)

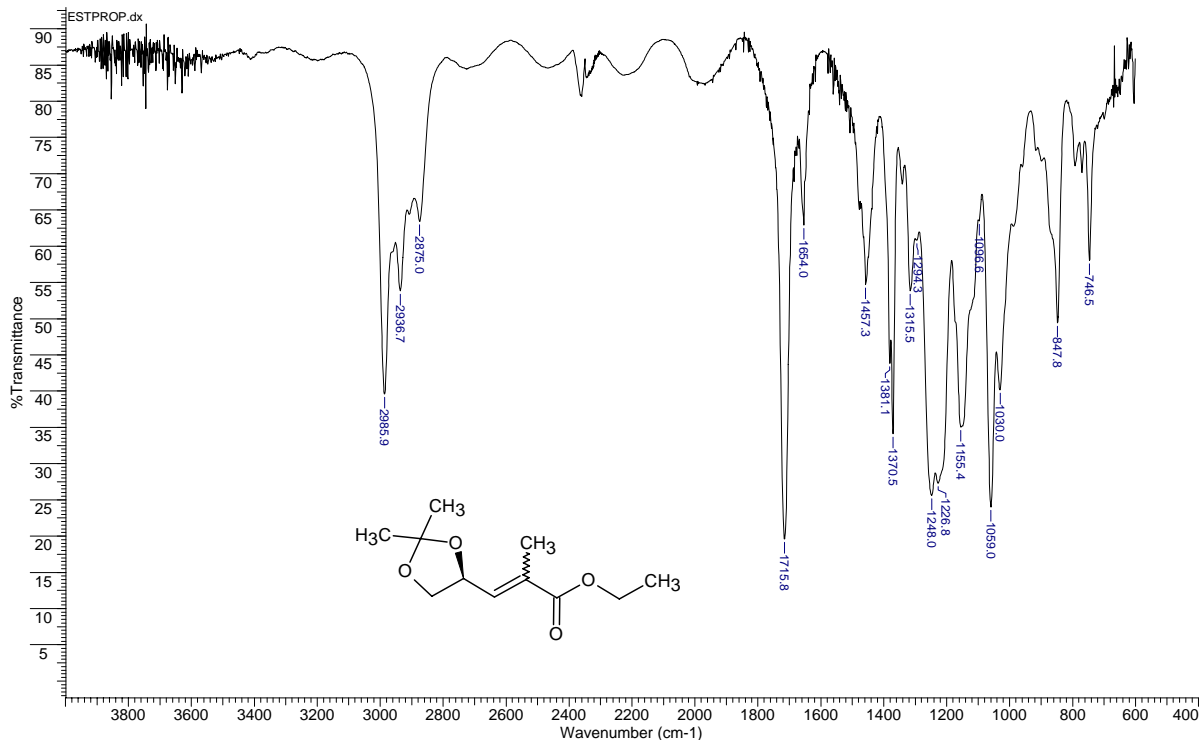
Tabela 4. Atribuições para o Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (150 MHz) para a (S)- 4,5-O-isopropilideno-2-metil-2-pentenoato de metila (**48**) em CDCl_3 . (**Espectro 15** e **Espectro 16**, página 68)

Posição	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	—	167.4	—	167.4
2	—	129.4	—	131.1
3	6.05 (dq, $J=6.9, 1.5$ Hz)	142.2	6.68 (dq, $J=8.0, 1.4$ Hz)	138.0
4	5.25 (q, $J=6.8$ Hz)	74.0	4.85 (td, $J=7.6, 6.6$ Hz)	72.7
5	H_a^* 4.29 (dd, $J=8.2, 6.7$ Hz)	69.6	4.15 (dd, $J=8.2, 6.3$ Hz)	68.7
	H_b^* 3.58 (dd, $J=8.1, 7.1$ Hz)		3.61 (dd, $J=7.9, 7.6$ Hz)	
6	—	109.4	—	109.8
7	1.43 (s)	20.0	1.44 (s)	25.8
8	1.36 (s)	25.5	1.40 (s)	26.6
9	1.92 (s)	13.0	1.89 (d, $J=1.2$ Hz)	14.2
10	4.17 - 4.24 (m)	60.7	4.17 - 4.24 (m)	60.9
11	1.29 (t, $J=7.1$ Hz)		1.29 (t, $J=7.1$ Hz)	



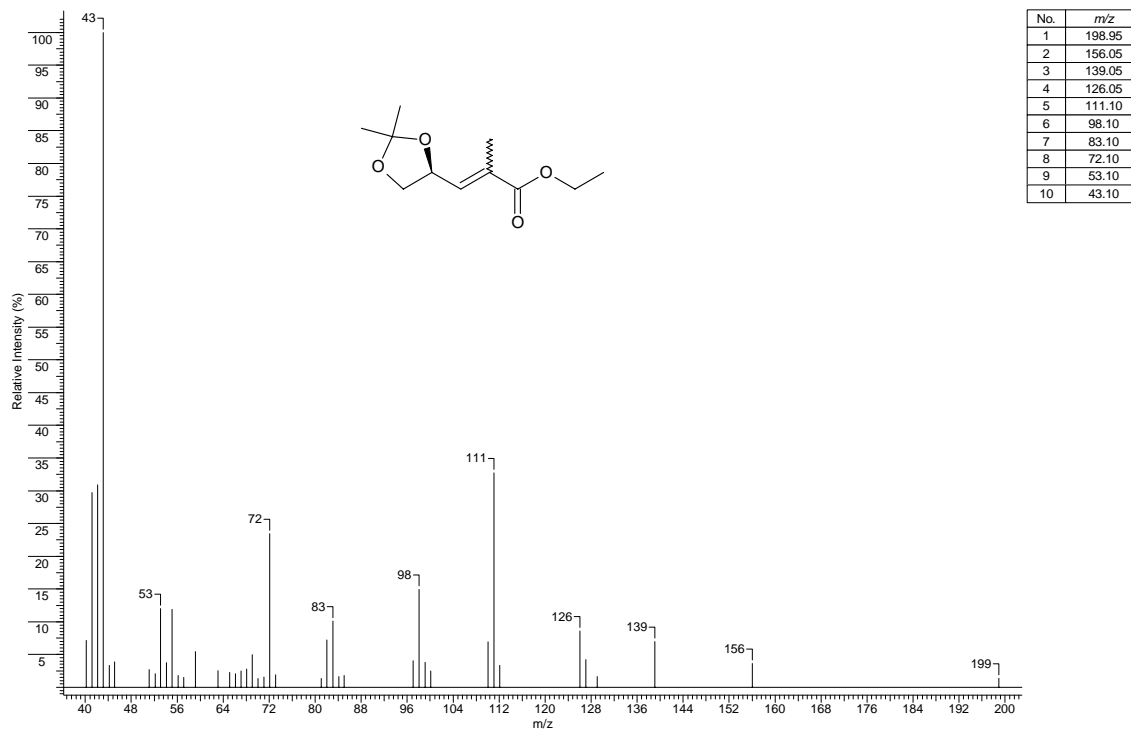
*assinalamento pode ser permutável

Title	ESTPROP	File Name	E:\MEUS DOCUMENTOS\CLEBER\DOCTORADO\ESPECTROS\ORIGINAIS\INFRAVERMELHO\ESTPROP.DX		
Date	15 Oct 2009 17:15:12	Technique	Infrared	Spectral Region	IR
Y Axis	%Transmittance	Spectrum Range	600.8518 - 4000.5359	Points Count	3526
				X Axis	Wavenumber (cm-1)
				Data Spacing	0.9644



Espectro 13. Espectro de infravermelho do (S)- 4,5-O-isopropilideno-2-metil-2-pentenoato de metila (**48**)

Data Type	Centroided Mass Spectrum	Date	17 Jul 2009 11:54:22	Inlet Model	Other Probe
Ion Mode	EI+	Number of Scans	6410	Operator	Admin
				Time Range	2.600-23.963

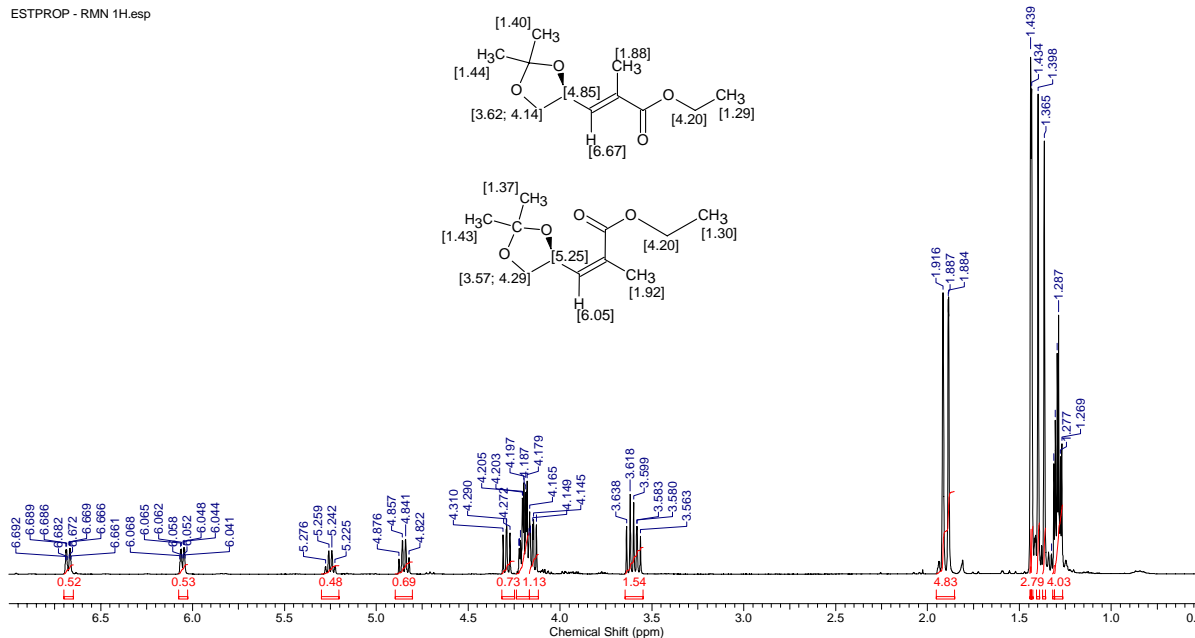


Espectro 14 – Espectro de massa do (S)- 4,5-O-isopropilideno-2-metil-2-pentenoato de metila (**48**)

Acquisition Time (sec)	1.2780	Comment	ESTPROP-? - Cleber - 1d 1h	Date	20 Mar 2008 22:58:08
Date Stamp	20 Mar 2008 22:58:08	Nucleus	1H	File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\ESTPROP- 001001r
Frequency (MHz)	400.13	Owner	demo	Number of Transients	8
Original Points Count	8192	SW(cyclical) (Hz)	6410.26	Points Count	65536
Receiver Gain	22.60	Sweep Width (Hz)	6410.16	Pulse Sequence	zg
Spectrum Offset (Hz)	2401.0012	Temperature (degree C)	25.160	Solvent	CHLOROFORM-d

^1H NMR (CHLOROFORM-d, 400MHz): δ (ppm) 6.68 (dq, $J=8.0$, 1.4 Hz, 1H), 6.05 (dq, $J=6.9$, 1.5 Hz, 1H), 5.25 (q, $J=6.8$ Hz, 0H), 4.85 (td, $J=7.6$, 6.6 Hz, 1H), 4.29 (dd, $J=8.2$, 6.7 Hz, 1H), 4.17 - 4.24 (m, 2H), 4.15 (dd, $J=8.2$, 6.3 Hz, 2H), 3.61 (dd, $J=7.9$, 7.6 Hz, 1H), 3.58 (dd, $J=8.1$, 7.1 Hz, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.89 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)

ESTPROP - RMN 1H.esp

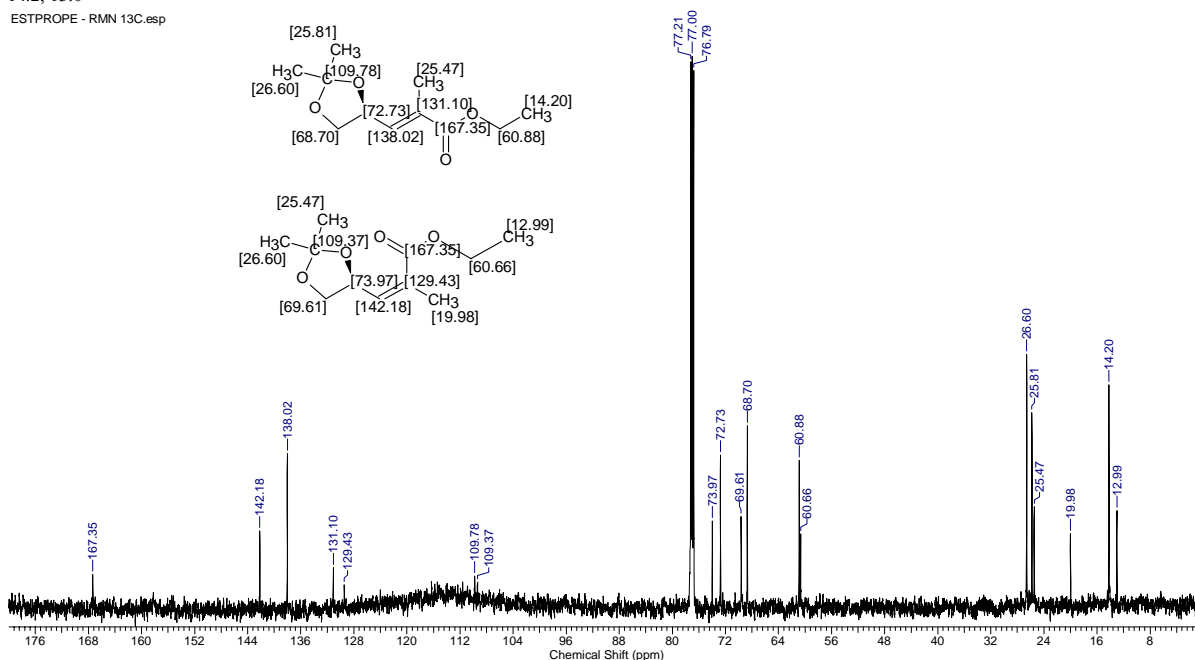


Espectro 15 – Espectro de RMN ^1H do (S)- 4,5-O-isopropilideno-2-metil-2-pentenoato de etila (**48**) em CDCl_3

Acquisition Time (sec)	0.4325	Comment	estprope-1 - Cleber (13C desacoplado)	Date	19 Jan 2007 12:30:56
Date Stamp	19 Jan 2007 12:30:56	Nucleus	13C	File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\ESTPROPE 002001r
Frequency (MHz)	150.88	Owner	root	Number of Transients	1725
Original Points Count	16384	SW(cyclical) (Hz)	37878.79	Points Count	32768
Receiver Gain	16384.00	Sweep Width (Hz)	37877.63	Pulse Sequence	zgdc
Spectrum Offset (Hz)	15083.9463	Temperature (degree C)	25.100	Solvent	CHLOROFORM-d

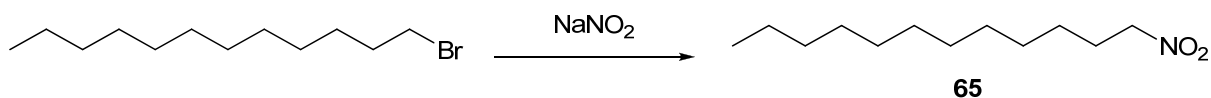
^{13}C NMR (CHLOROFORM-d, 151MHz): δ (ppm) 167.4, 142.2, 138.0, 131.1, 129.4, 109.8, 109.4, 74.0, 72.7, 69.6, 68.7, 60.9, 60.7, 26.6, 25.8, 25.5, 20.0, 14.2, 13.0

ESTPROPE - RMN 13C.esp



Espectro 16 – Espectro de RMN ^{13}C do (S)- 4,5-O-isopropilideno-2-metil-2-pentenoato de etila (**48**) em CDCl_3

6.1 Formação do 1-nitrododecano (65)



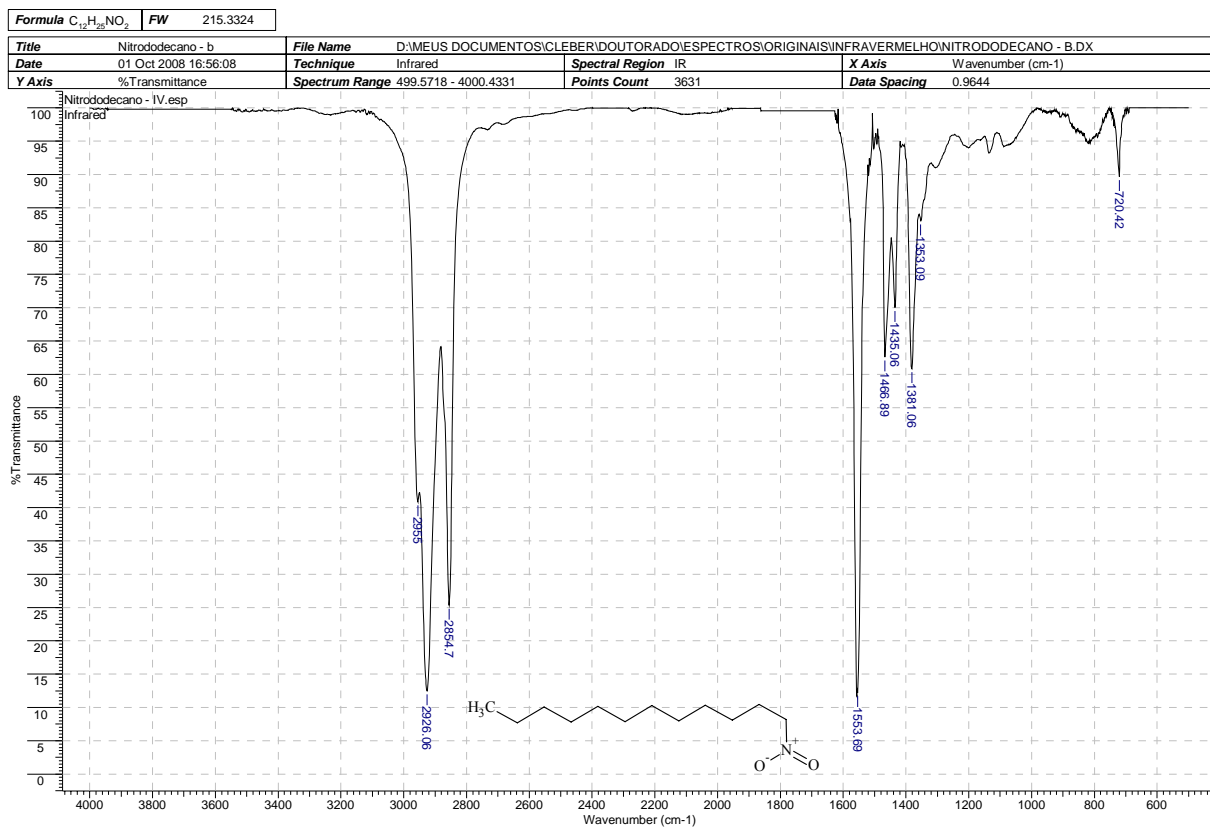
A uma solução de 1-bromododecano (0,2 mg, 0,675 mmol) em DMSO (519 μ l), foi adicionado nitrito de sódio (81 mg, 1,168 mmol) a 25 °C. O meio reacional foi mantido sob agitação e a reação foi acompanhada por TLC tendo como eluente hexano. Após o fim da reação, o meio foi extraído com hexano (4x 10 mL) e o combinado orgânico foi, então, extraído com água (4x 10 mL) e seco em Na_2SO_4 . O agente dessecante foi retirado por filtração e o solvente foi removido em rotavapor fornecendo o 1-nitrododecano (**65**) bruto. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando hexano como eluente, fornecendo o produto na forma de um líquido incolor em 61% de rendimento.

IV (Filme NaCl) ν (cm^{-1}): 2955, 2926, 2855, 1554, 1467, 1435, 1381, 1353, 720

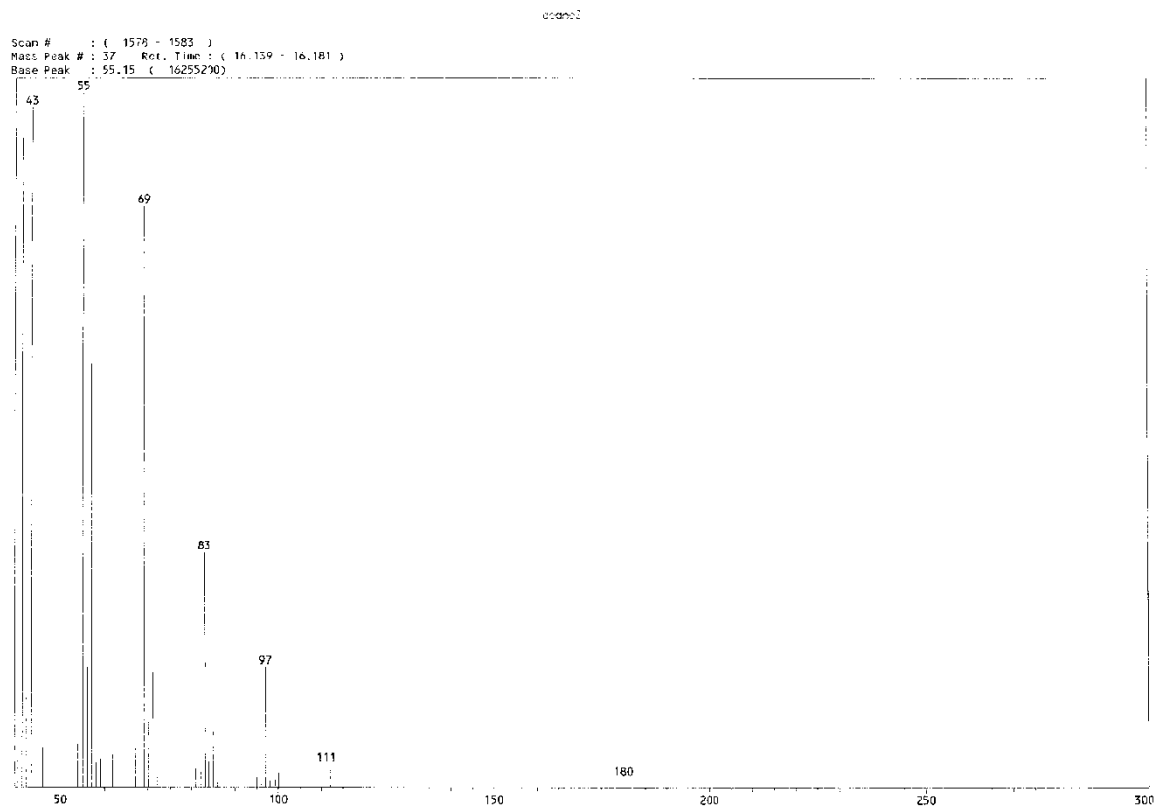
E.M (70 eV) m/z (%): 180 (1%), 111 (3%), 97 (15%), 83 (30%), 69 (80%), 55 (100%), 43 (95%)

Tabela 5. Atribuições para o Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) para o 1-nitrododecano (**65**) em CDCl_3 . (**Espectro 19** e **Espectro 20**, página 71)

Posição	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	4.38 (t, $J=7.1$ Hz, 2 H)	75.6
2	2.00 (quin, $J=7.2$ Hz, 2 H)	27.3
3	1.09 - 1.53 (m, 2 H)	26.1
4	1.09 - 1.53 (m, 2 H)	29.2
5	1.09 - 1.53 (m, 2 H)	29.4
6	1.09 - 1.53 (m, 2 H)	28.8
7	1.09 - 1.53 (m, 2 H)	29.5
8	1.09 - 1.53 (m, 2 H)	29.5
9	1.09 - 1.53 (m, 2 H)	29.3
10	1.09 - 1.53 (m, 2 H)	31.8
11	1.09 - 1.53 (m, 2 H)	22.6
12	0.88 (t, $J=6.7$ Hz, 3 H)	14.0



Espectro 17. Espectro de infravermelho do 1-nitrododecano (65)

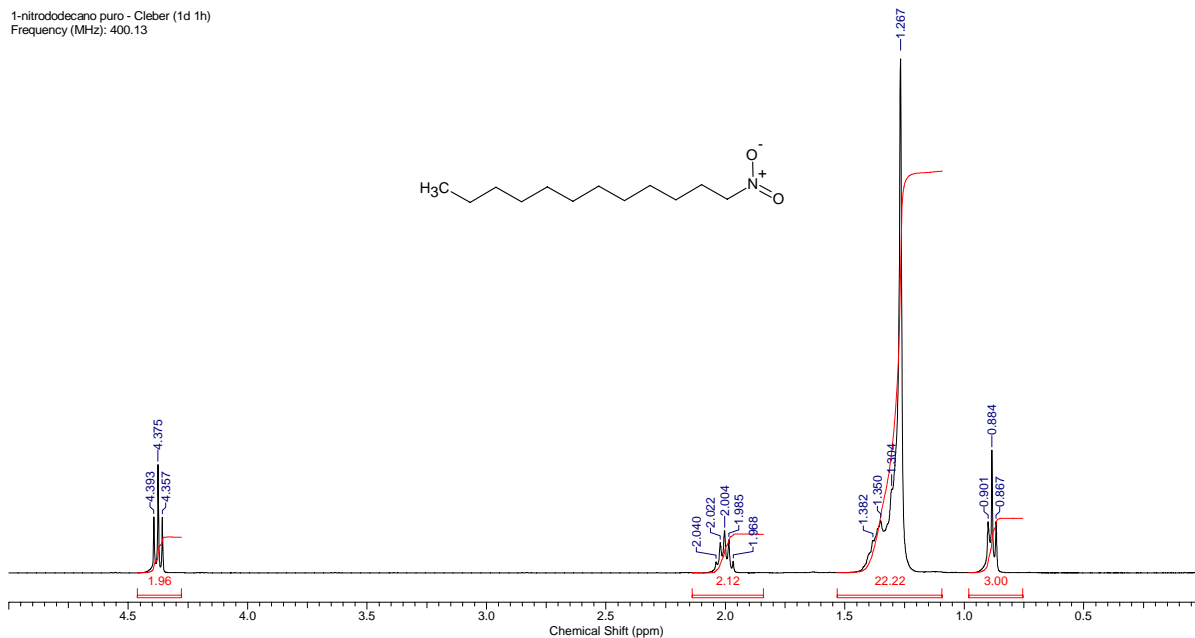


Espectro 18. Espectro de massa do 1-nitrododecano (65)

Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	1-nitrododecano puro - Cleber (1d 1h)	Date	31 May 2007 19:44:00
Date Stamp	31 May 2007 19:44:00	File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\ODNO2P_001001r	Origin	spect
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Points Count	65536
Original Points Count	16384	Owner	demo	Solvent	CDCL3
Receiver Gain	7.10	SW(cyclical) (Hz)	6410.26	Pulse Sequence	zq
Sweep Width (Hz)	6410.16	Temperature (degree C)	25.160	Spectrum Offset (Hz)	2400.7810

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.38 (t, $J=7.1$ Hz, 2 H) 2.00 (quin, $J=7.2$ Hz, 2 H) 1.09 - 1.53 (m, 21 H) 0.88 (t, $J=6.7$ Hz, 3 H)

1-nitrododecano puro - Cleber (1d 1h)
Frequency (MHz): 400.13



Espectro 19. Espectro de RMN ^1H do 1-nitrododecano (**65**) em CDCl_3

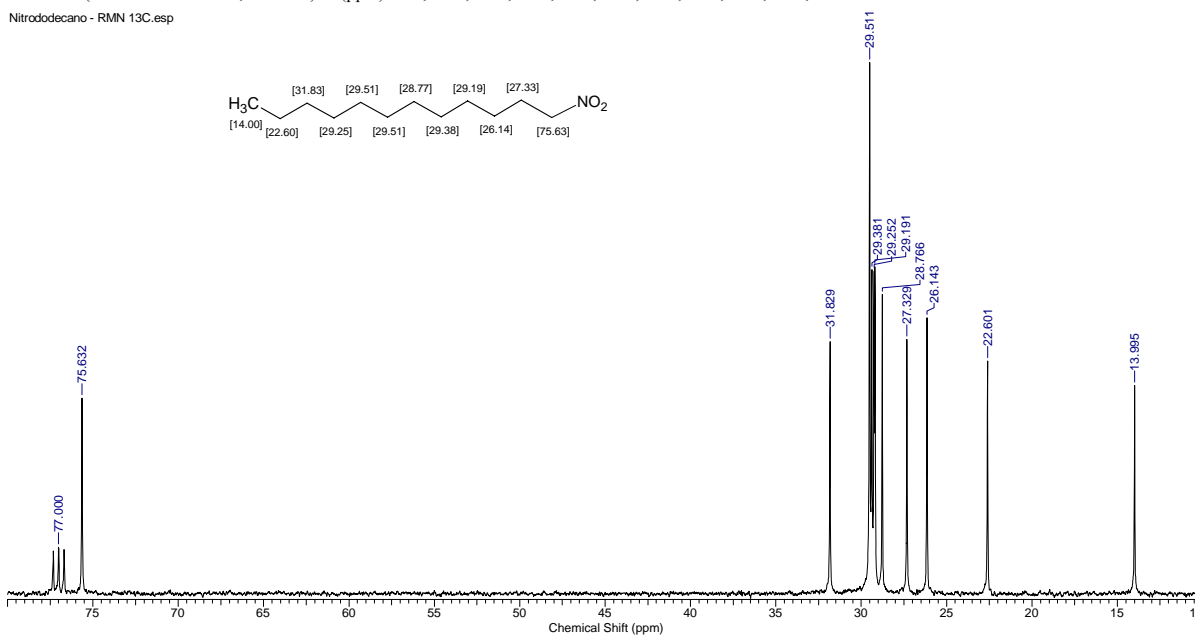
16/06/2009 12:41:47

Formula $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ FW 215.3324

Acquisition Time (sec)	0.6537	Comment	1-nitrododecano puro - Cleber (13c direto)	Date	31 May 2007 19:48:16
Date Stamp	31 May 2007 19:48:16	File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\ODNO2P_002001r	Origin	spect
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	^{13}C	Points Count	32768
Original Points Count	16384	Owner	demo	Solvent	CHLOROFORM-d
Receiver Gain	2048.00	SW(cyclical) (Hz)	25062.66	Pulse Sequence	zqdc
Spectrum Offset (Hz)	10055.8877	Sweep Width (Hz)	25061.89	Temperature (degree C)	25.160

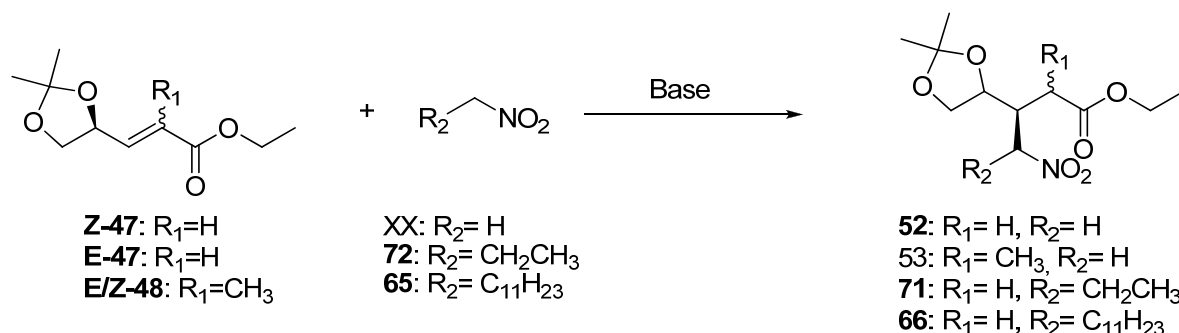
^{13}C NMR (CHLOROFORM-d, 101MHz): δ (ppm) 75.6, 31.8, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 28.8, 27.3, 26.1, 22.6, 14.0

Nitrododecano - RMN ^{13}C .esp



Espectro 20. Espectro de RMN ^{13}C do 1-nitrododecano (**65**) em CDCl_3

6.2 Procedimentos utilizados nas reações de adição de Michael com nitroalcanos



6.2.1 Procedimento para a obtenção dos adutos de Michael, usando o TBAF.3H₂O como base (Método A)

A uma solução do enoato **Z-47**, **E-39** ou **E/Z-48** (1 equivalente) e nitroalcano (nitrometano, 1-nitropropano ou 1-nitrododecano, 1 equivalente) em THF anidro (1 molar), contida em uma balão sob a atmosfera de nitrogênio e agitação magnética a temperatura ambiente, foi adicionada uma solução de TBAF.3H₂O (1 equivalente) em THF anidro. Para nitrocompostos secundários deve ser usados 0,2 eq de TBAF.3H₂O em THF anidro. A solução amarela resultante permaneceu sob agitação por 4 horas, sendo então, transferida para uma funil de separação com auxílio de H₂O, em seguida, efetuou-se a extração com CH₂Cl₂ (3x). Os extratos orgânicos combinados foram secos com sulfato de sódio anidro, e após a filtração foram evaporados a pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica do tipo “flash”, empacotada com gel de sílica e eluída com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).⁶⁵

6.2.2 Procedimento para a obtenção dos adutos de Michael, usando o DBU como base (Método B)

A uma solução do enoato **Z-47**, **E-39** ou **E/Z-48** (1,0 equivalente) e nitroalcano (nitrometano, 1-nitropropano ou 1-nitrododecano, 1,2 Eq) em acetonitrila (solução 0,25 molar), contida em um balão sob a atmosfera de nitrogênio e agitação magnética a temperatura ambiente, foi adicionada DBU (1,0 Eq). A solução resultante alaranjada permaneceu sob agitação por 24 horas, sendo então concentrada em evaporador rotatório. O

resíduo obtido foi purificado em coluna cromatográfica do tipo “flash” empacotada com gel de sílica, eluída com uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5).⁶⁵

6.2.3 Procedimento para a obtenção dos adutos de Michael, usando o DBU como base e nitroalcano como solvente (Método C)

Uma solução da mistura E/Z do (S)-etil-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-metilacrilato (**E/Z-48**) (0,050 g, 0,233 mmol) em nitrometano (0,758 ml, 14,00 mmol) foi adicionado DBU (0,035 ml, 0,233 mmol). A solução tornou-se laranja e manteve-se a reação por 16h a temperatura ambiente. O meio reacional foi evaporado a vácuo para retirar o excesso de nitrometano. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica com hexano/acetato 95:5 fornecendo 51,1 mg (80%) do produto puro na forma de um líquido incolor.⁷²

(S)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitrobutanoato de metila (**52**)

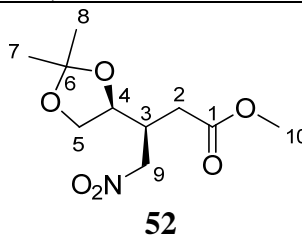
O produto foi gerado em 75% de rendimento na forma de um líquido incolor a partir do enoato **E-47** utilizando a metodologia A, com presença de mistura de epímeros *sin/anti* na proporção de 4:1

IV (Filme NaCl) ν (cm^{-1}): 2989, 2954, 2939, 2893, 1738, 1556, 1456, 1439, 1375, 1213, 1176, 1066

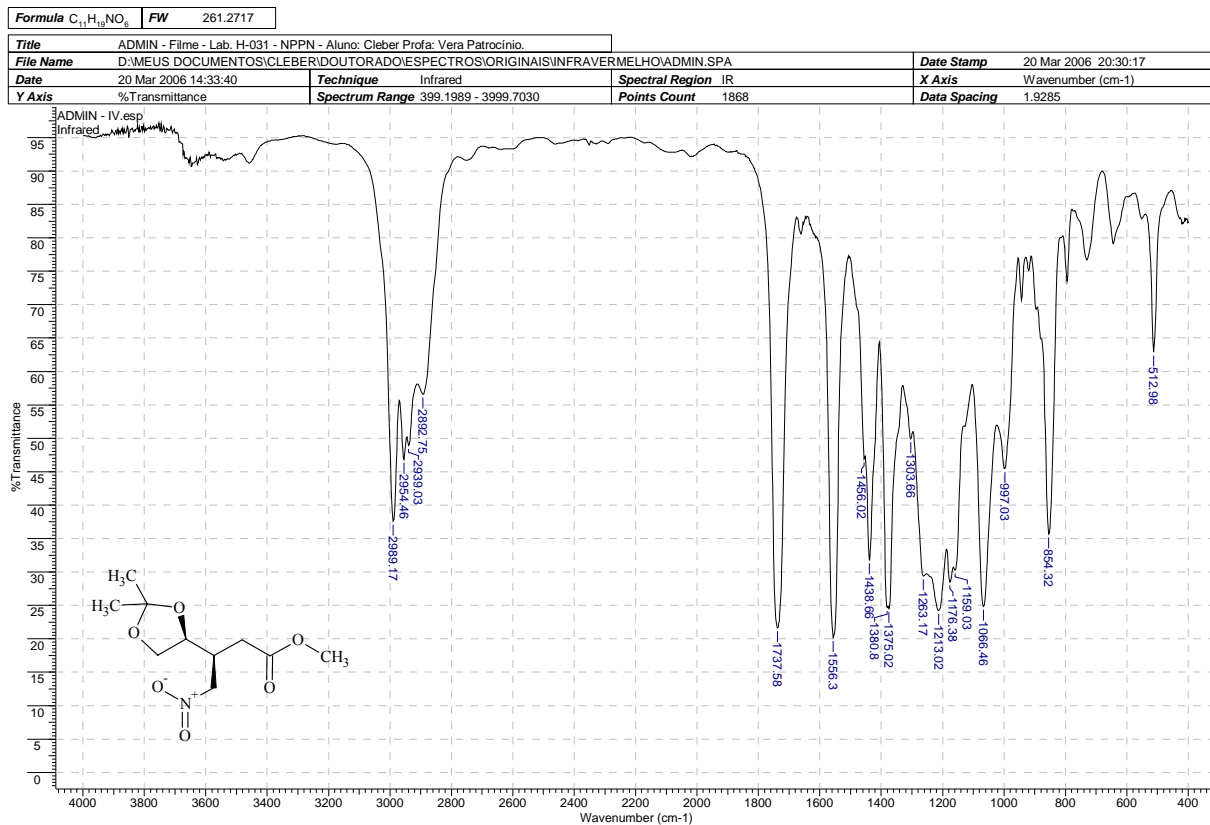
E.M. (70 eV) m/z (%): 232 (2%), 172 (1%), 158 (5%), 141 (6%), 129 (4%), 111 (3%), 101 (7%), 83 (4%), 72 (10%), 55 (20%), 43 (100%)

Tabela 6. Atribuições para o Espectro de RMN ^1H (600 MHz) e ^{13}C (150 MHz) para a (S)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitrobutanoato de metila (**52**) em CDCl_3 . (Espectro 23 e Espectro 24, página 76)

Posição	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	-	171.3
2	2.48 (dd, $J=6.5, 5.0$ Hz, 2H)	33.2
3	2.74 - 2.80 (m, $J=6.8, 6.8, 6.8, 6.8, 4.5$ Hz, 1H)	37.8
4	4.16 (q, $J=6.4$ Hz, 1H)	75.4
5	H_a^*	67.3
	H_b^*	
6	-	109.6
7	1.39 (s, 3H)	24.8
8	1.30 (s, 3H)	26.2
9	H_a^*	75.3
	H_b^*	
10	3.68 (s, 3H)	51.9

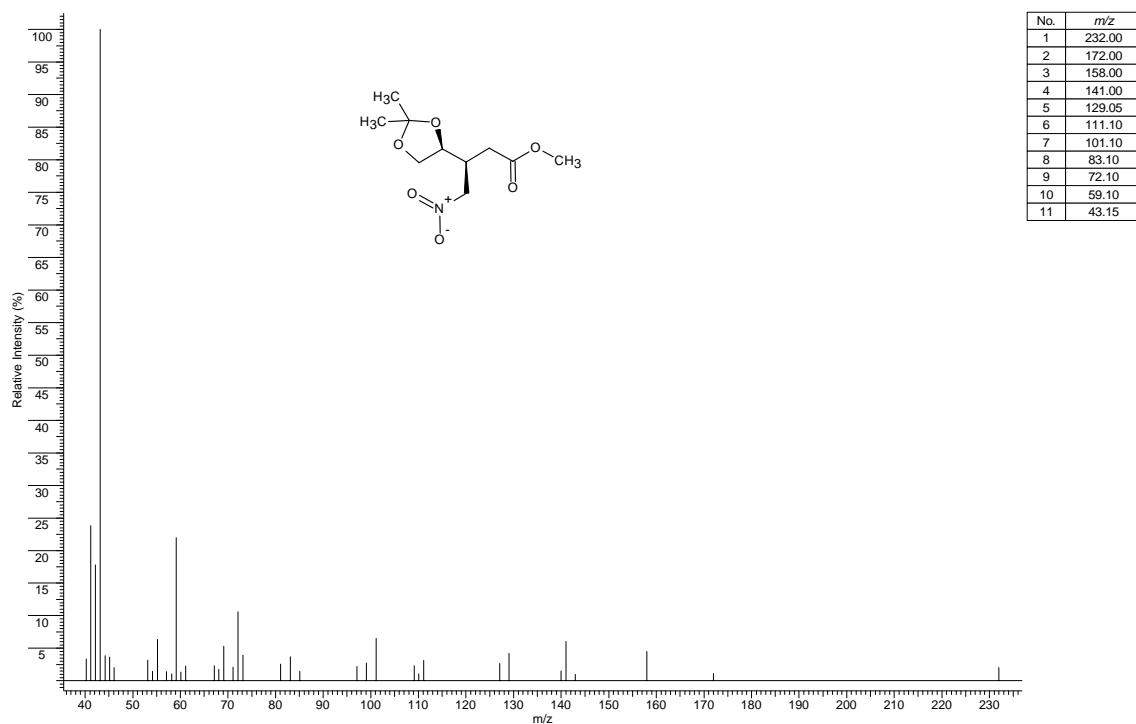


* Assinalamento pode ser permutável



Espectro 21. Espectro de infravermelho do (S)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitrobutanoato de metila (52)

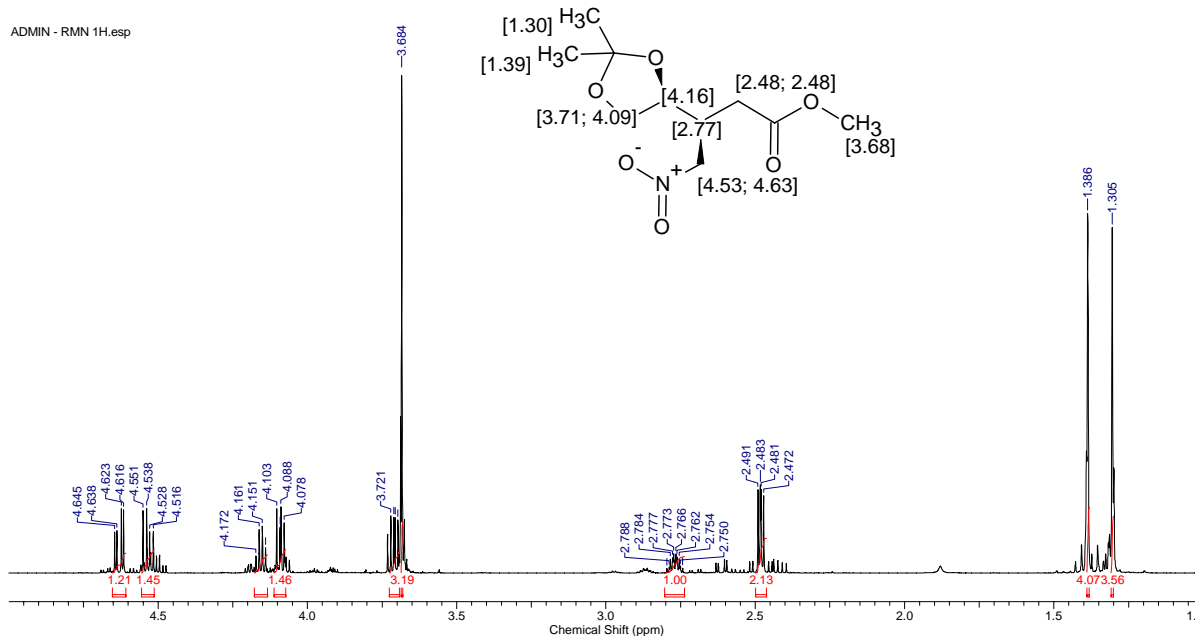
Data Type Centroided Mass Spectrum	Date 17 Jul 2009 11:32:57	Inlet Model Other Probe
Ion Mode EI+	Number of Scans 6557	Operator Admin
	Time Range 2.600-24.453	



Espectro 22. Espectro de massa do (S)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitrobutanoato de metila (52)

Acquisition Time (sec)	2.2719	Comment	1H	Date	05 Oct 2009 14:15:28	Date Stamp	05 Oct 2009 14:15:28		
File Name	C:\Users\Cleber\Desktop\600\admin_001001r		Frequency (MHz)	600.13	Nucleus	1H	Number of Transients	1	
Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmrsu	Points Count	65536	Pulse Sequence	zg
Receiver Gain	5.60	SW(cyclical) (Hz)	7211.54	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2821.2991		
Sweep Width (Hz)	7211.43	Temperature (degree C)	22.600						

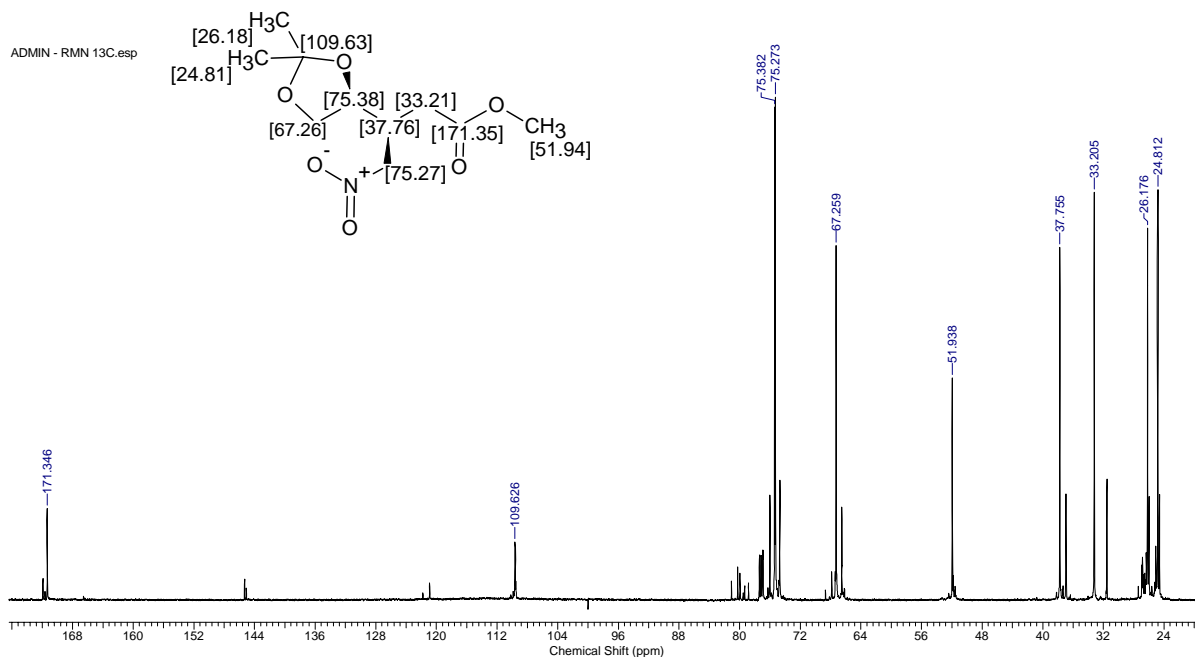
¹H NMR (CHLOROFORM-d, 600MHz): δ (ppm) 4.63 (dd, J=13.3, 4.4 Hz, 1H), 4.53 (dd, J=13.3, 7.4 Hz, 1H), 4.16 (q, J=6.4 Hz, 1H), 4.09 (dd, J=8.6, 6.5 Hz, 1H), 3.71 (dd, J=8.6, 5.9 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.74 - 2.80 (m, J=6.8, 6.8, 6.8, 6.8, 4.5 Hz, 1H), 2.48 (dd, J=6.5, 5.0 Hz, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)



Espectro 23. Espectro de RMN ¹H do (3S)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitrobutanoato de metila (**52**) em CDCl₃

Acquisition Time (sec)	0.9088	Comment	teste inicial	Date	05 Oct 2009 15:28:32	Date Stamp	05 Oct 2009 15:28:32		
File Name	C:\Users\Cleber\Desktop\600\admin\2\pdata\111r		Frequency (MHz)	150.90	Nucleus	13C	Number of Transients	753	
Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	nmrsu	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgdc
Receiver Gain	181.00	SW(cyclical) (Hz)	36057.69	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	15089.8057		
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	36056.59	Temperature (degree C)	22.800				

¹³C NMR (CHLOROFORM-d, 151MHz): δ (ppm) 171.3, 109.6, 75.4, 75.3, 67.3, 51.9, 37.8, 33.2, 26.2, 24.8



Espectro 24. Espectro de RMN ¹³C do (3S)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitrobutanoato de metila (**52**) em CDCl₃

(3S)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-metil-4-nitrobutanoato de etila (53)

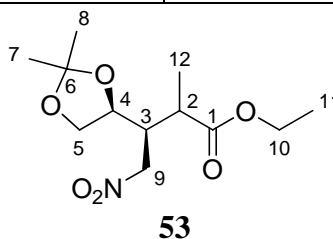
O produto foi gerado em 80% de rendimento na forma de um líquido incolor a partir do enoato **E/Z-48** utilizando a metodologia C, com presença de mistura de epímeros *sin/anti* na proporção de 6:1

IV (Filme NaCl) ν (cm^{-1}): 2986, 2940, 2907, 1732, 1557, 1468, 1435, 1381, 1373, 1342, 1213, 1061, 795

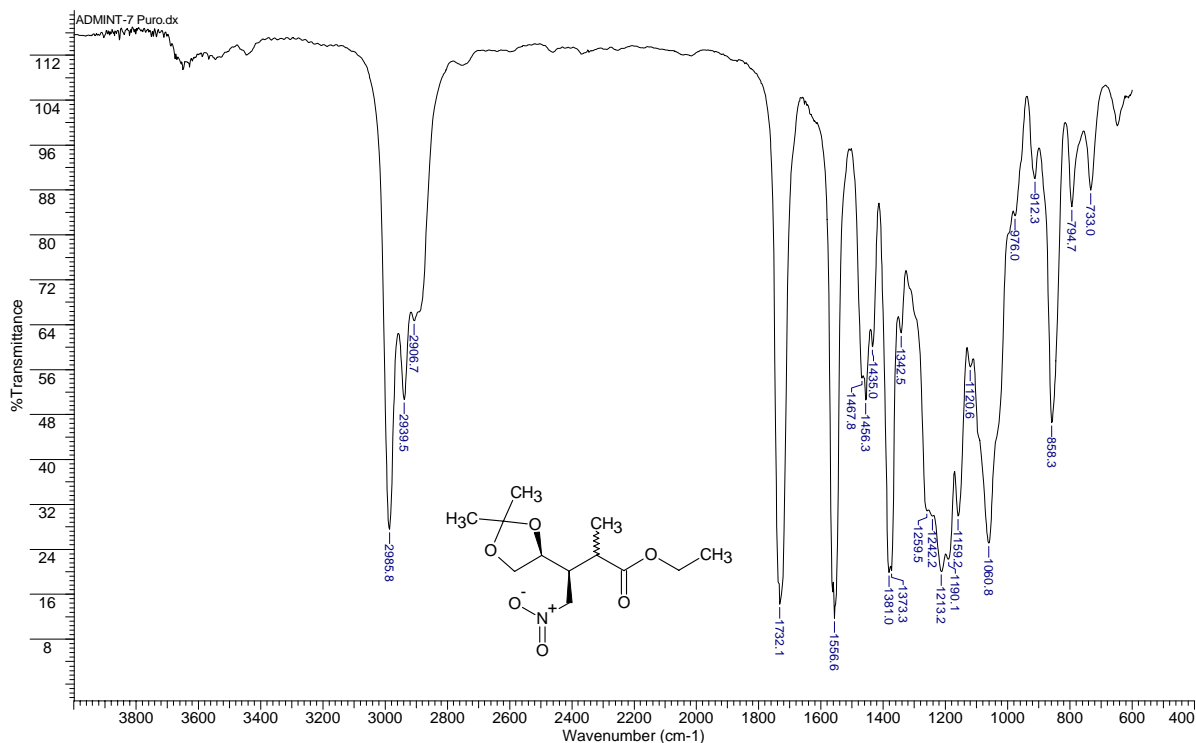
E.M (70 eV) m/z (%): 172 (3%), 154 (1%), 141 (2%), 125 (2%), 111 (2%), 101 (7%), 97 (3%), 83 (4%), 72 (10%), 55 (14%), 43 (100%)

Tabela 7. Atribuições para o Espectro de RMN ^1H (600 MHz) e ^{13}C (150 MHz) para a (3S)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-metil-4-nitrobutanoato de etila (**53**) em CDCl_3 . (Espectro 27 e Espectro 28, página 79)

Posição	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	-	173.8	-	174.0
2	2.76 - 2.88 (m, 1H)	39.9	2.59 - 2.67 (m, 1H)	39.6
3	2.76 - 2.88 (m, 1H)	42.8	2.76 - 2.88 (m, 1H)	43.1
4	4.06 - 4.23 (m, 1H)	75.1	4.06 - 4.23 (m, 1H)	75.0
5	a	68.1	4.06 - 4.23 (m, 1H)	68.0
	b		3.67 - 3.75 (m, 1H)	
6	-	109.6	-	109.6
7	1.15 - 1.40 (m, 3H)	26.0	1.15 - 1.40 (m, 3H)	26.1
8	1.15 - 1.40 (m, 3H)	24.9	1.15 - 1.40 (m, 3H)	25.0
9	4.51 - 4.65 (m, 2H)	73.9	4.51 - 4.65 (m, 2H)	74.1
10	4.06 - 4.23 (m, 2H)	61.1	4.06 - 4.23 (m, 2H)	61.0
11	1.15 - 1.40 (m, 3H)	13.7	1.15 - 1.40 (m, 3H)	14.1
12	1.15 - 1.40 (m, 3H)	14.1	1.15 - 1.40 (m, 3H)	14.3

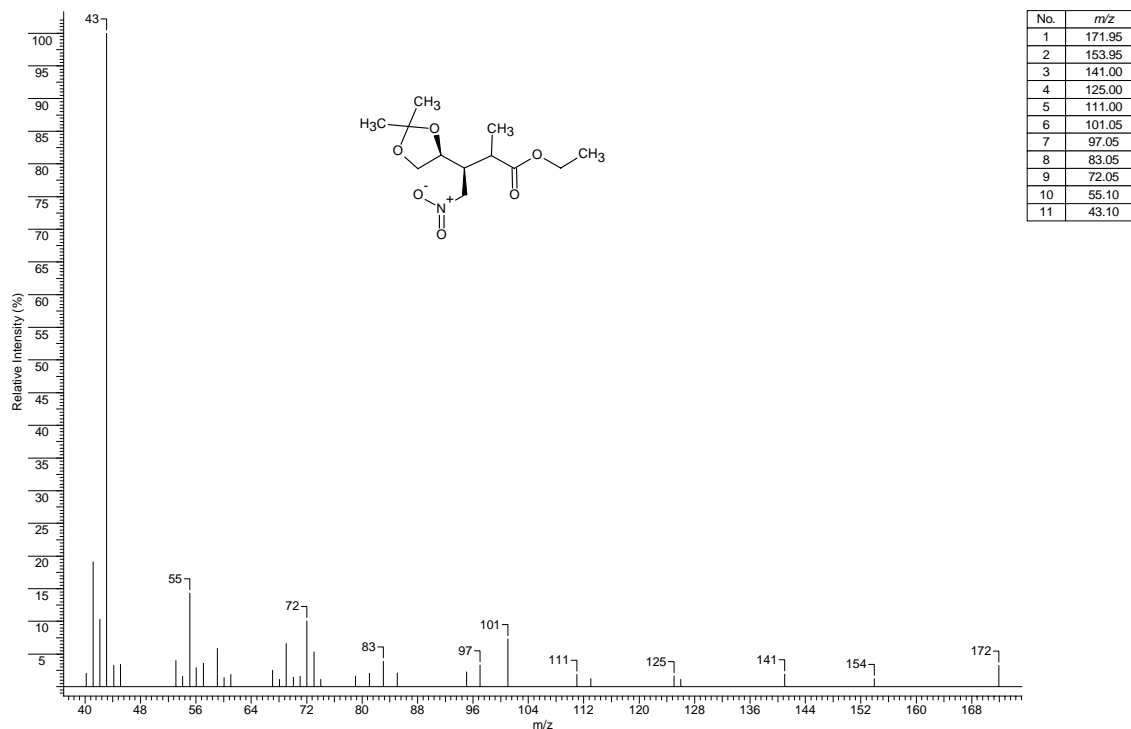


Title	ADMINT-7 Puro	File Name	E:\MEUS DOCUMENTOS\CLEBER\DOCTORADO\ESPECTROS\ORIGINAIS\INFRAVERMELHO\ADMINT-7 PURO.DX
Date	22 Oct 2009 15:57:38	Technique	Infrared
Y Axis	%Transmittance	Spectrum Range	599.8617 - 4000.3639
		Spectral Region	IR
		Points Count	1764
		X Axis	Wavenumber (cm-1)
		Data Spacing	1.9288



Espectro 25. Espectro de infravermelho do (3S)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-metil-4-nitrobutanoato de etila (**53**)

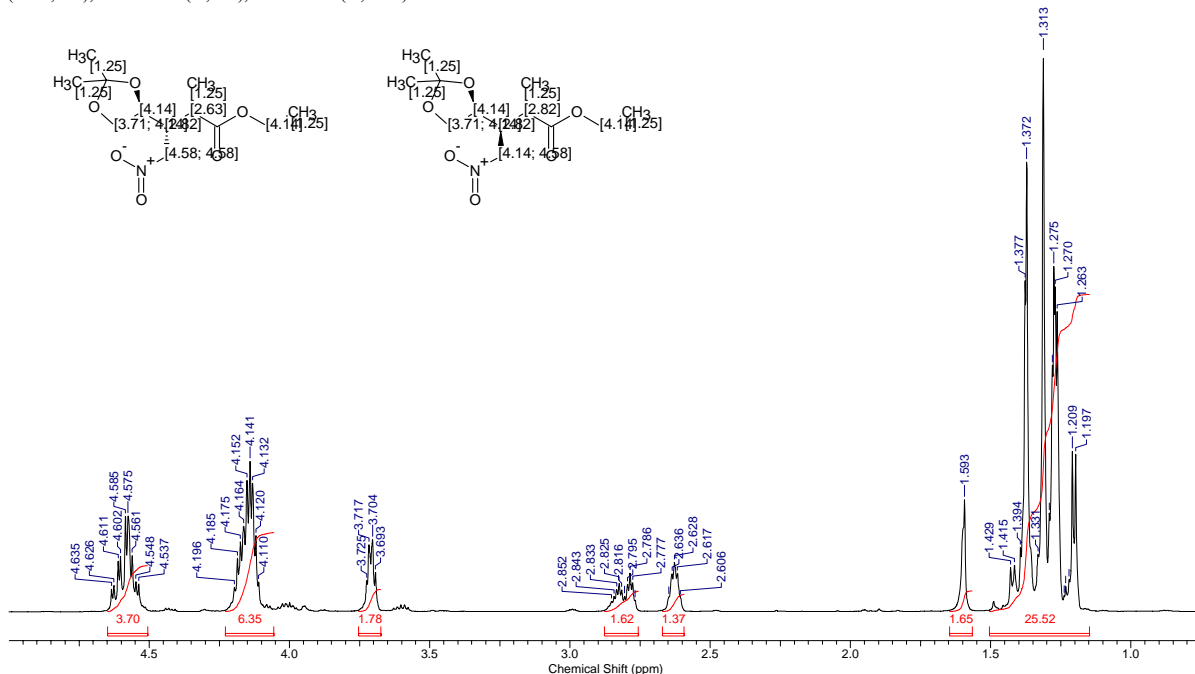
Data Type	Centroided Mass Spectrum	Date	15 Oct 2009 17:29:35	Inlet Model	Other Probe
Ion Mode	Ei+	Number of Scans	10135	Operator	Admin
		Time Range	2.700-36.480		



Espectro 26. Espectro de massa do (3S)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-metil-4-nitrobutanoato de etila (**53**)

Acquisition Time (sec)	0.9110	Comment	admint-1 - Cleber (1H)	Date	19 Jan 2007 09:52:32				
Date Stamp	19 Jan 2007 09:52:32	File Name	\NewSpectros\Originais\NMR\ADMIN1\1\1R		Frequency (MHz)	600.04			
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	8192	Owner	root
Points Count	32768	Pulse Sequence	zg	Receiver Gain	90.50	SW(cyclical) (Hz)	8992.81	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	3589.5203	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	8992.53	Temperature (degree C)	25.000		

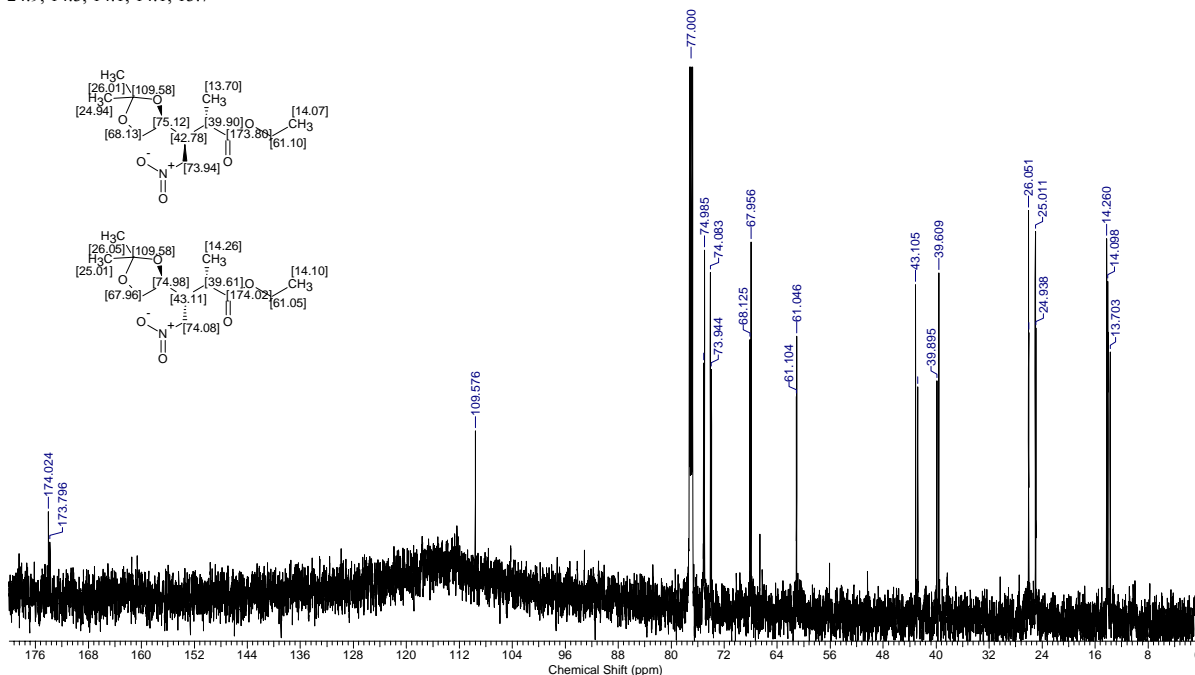
^1H NMR (CHLOROFORM-d, 600MHz): δ (ppm) 4.51 - 4.65 (m, 4H), 4.06 - 4.23 (m, 6H), 3.67 - 3.75 (m, 2H), 2.76 - 2.88 (m, 1H), 2.59 - 2.67 (m, 1H), 1.59 (br. s., 2H), 1.35 - 1.50 (m, 8H), 1.15 - 1.35 (m, 18H)



Espectro 27. Espectro de RMN ^1H do (3S)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-metil-4-nitrobutanoato de etila (**53**) em CDCl_3

Acquisition Time (sec)	0.4522	Comment	^{13}C desacoplado	Date	19 Jan 2007 10:18:06
File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\ADMIN1\002001r		Frequency (MHz)	150.88	
Nucleus	^{13}C	Number of Transients	2204	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zgdc	Solvent	CHLOROFORM-d	Points Count	32768
Sweep Width (Hz)	36231.88	Temperature (degree C)	25.000	Spectrum Offset (Hz)	15083.7246

^{13}C NMR (CHLOROFORM-d, 151MHz): δ (ppm) 174.0, 173.8, 109.6, 75.1, 75.0, 74.1, 73.9, 68.1, 68.0, 61.1, 61.0, 43.1, 42.8, 39.9, 39.6, 26.1, 26.0, 25.0, 24.9, 14.3, 14.1, 14.1, 13.7



Espectro 28. Espectro de RMN ^{13}C do (3S)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-metil-4-nitrobutanoato de etila (**53**) em CDCl_3

1 3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitroexanoato de etila (71)

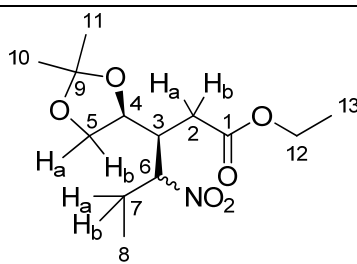
O produto foi gerado em 65% de rendimento na forma de um líquido incolor a partir do enoato **E-47** com presença de mistura de epímeros *sin/anti* na proporção de 4:1 C3-C4 e 78% de rendimento na forma de um líquido incolor a partir do enoato **Z-47** com presença de mistura de epímeros *sin/anti* na proporção de 19:1 C3-C4, ambos utilizando a metodologia B.

IV (Filme NaCl) ν (cm^{-1}): 2985, 2939, 2906, 2883, 1739, 1550, 1460, 1375, 1305, 1068, 1037, 943, 808

E.M (70 eV) m/z (%): 274 (1%), 244 (2%), 183 (3%), 155 (7%), 141 (11%), 125 (4%), 109 (6%), 101 (16%), 88 (2%), 83 (5%), 72 (20%), 88 (12%), 43 (100%)

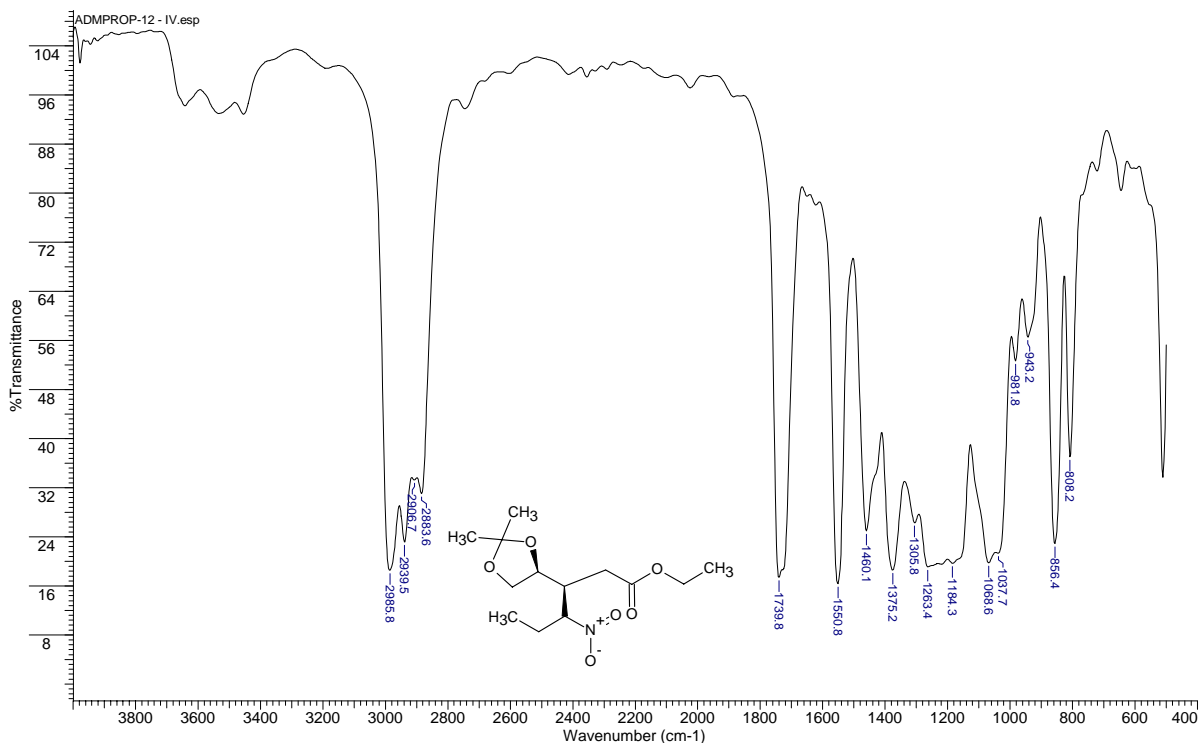
Tabela 8. Atribuições para o Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) do 3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitroexanoato de etila (**71**) em CDCl_3 . (**Espectro 31** e **Espectro 32**, página 83)

Posição	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	-	171.6	-	171.2
2	H_a^* 2.54 - 2.69 (m, 1 H)	31.0	2.43 - 2.56 (m, $J=16.9$, 6.5 Hz, 1 H)	31.3
	H_b^* 2.14 - 2.24 (m, 1 H)		2.36 (dd, $J=17.0$, 6.3 Hz, 1 H)	
3	2.81 (dt, $J=8.0$, 1.0 Hz, 1 H)	41.3	2.79 (qd, $J=6.5$, 5.5 Hz, 1 H)	41.4
4	3.91 - 4.11 (m, 1 H)	75.6	4.09 (q, $J=6.5$ Hz, 1 H)	75.2
5	H_a^* 3.91 - 4.11 (m, 1 H)	67.1	4.01 (dd, $J=8.5$, 6.0 Hz, 1 H)	66.9
	H_b^* 3.58 (dd, $J=7.7$, 6.8 Hz, 1 H)		3.63 (dd, $J=8.4$, 6.7 Hz, 1 H)	
6	4.80 (dt, $J=9.9$, 4.3 Hz, 1 H)	89.3	4.65 (ddd, $J=10.9$, 4.3, 3.5 Hz, 1 H)	89.9
7	H_a^* 2.07 (ddd, $J=14.4$, 9.8, 7.2 Hz, 1 H)	24.5	2.06 (ddd, $J=14.3$, 11.2, 7.2 Hz, 4 H)	22.8
	H_b^* 1.79 (ddd, $J=14.5$, 7.5, 4.4 Hz, 1 H)		1.81 (ddd, $J=14.3$, 7.3, 3.1 Hz, 2 H)	
8	0.98 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H)	10.5	0.96 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H)	10.6
9	-	109.3	-	109.2
10	1.38 (s, 3 H)	26.3	1.40 (s, 3 H)	26.1
11	1.32 (s, 3 H)	25.2	1.31 (s, 3 H)	24.9
12	4.06 - 4.20 (m, 2 H)	61.0	4.06 - 4.20 (m, 2 H)	60.9
13	1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H)	14.0	1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H)	14.0
Isômero A			Isômero B	

**71**

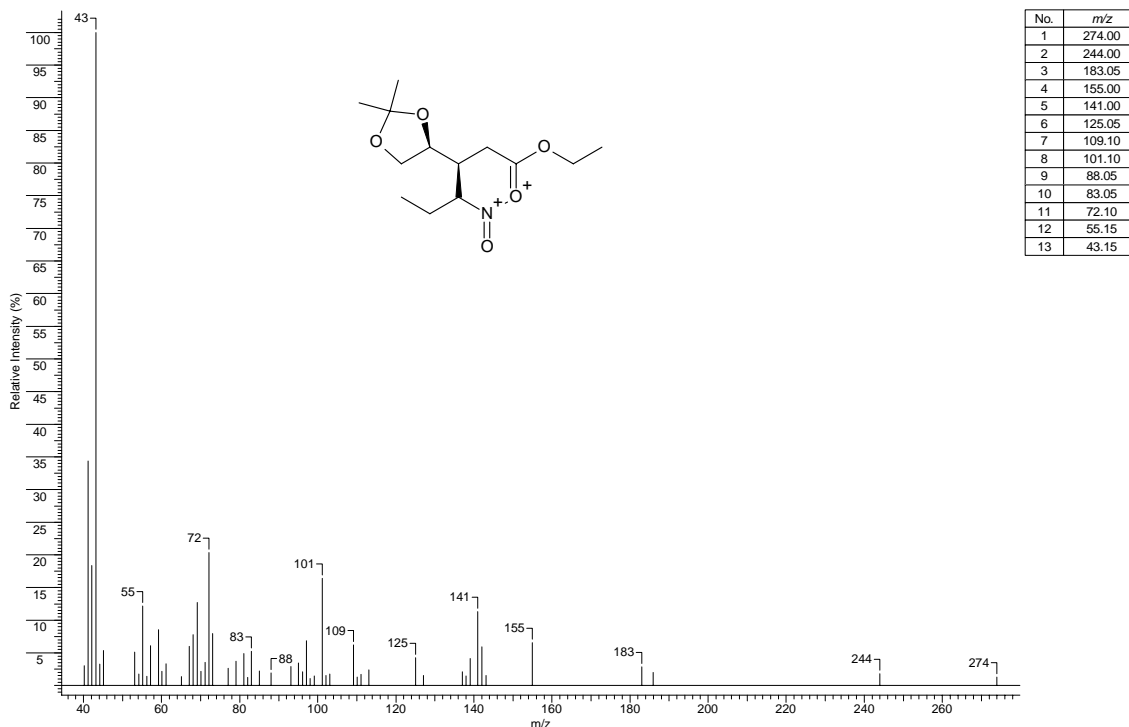
* Assinalamento pode ser permutável

Title	ADMPROP-12	File Name	E:\MEUS DOCUMENTOS\CLEBER\DOCTORADO\ESPECTROS\ORIGINAIS\INFRAVERMELHO\ADMPROP-12.DX
Date	15 Oct 2009 17:15:56	Technique	Infrared
Y Axis	%Transmittance	Spectrum Range	499.5632 - 4000.3640
		Spectral Region	IR
		Points Count	1816
		X Axis	Wavenumber (cm-1)
		Data Spacing	1.9288



Espectro 29. Espectro de infravermelho do 3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitroexanoato de etila (**71**)

Data Type	Centroided Mass Spectrum	Date	17 Jul 2009 12:04:20	Inlet Model	Other Probe
Ion Mode	EI+	Number of Scans	13920	Operator	Admin
		Time Range	2.600-48.997		

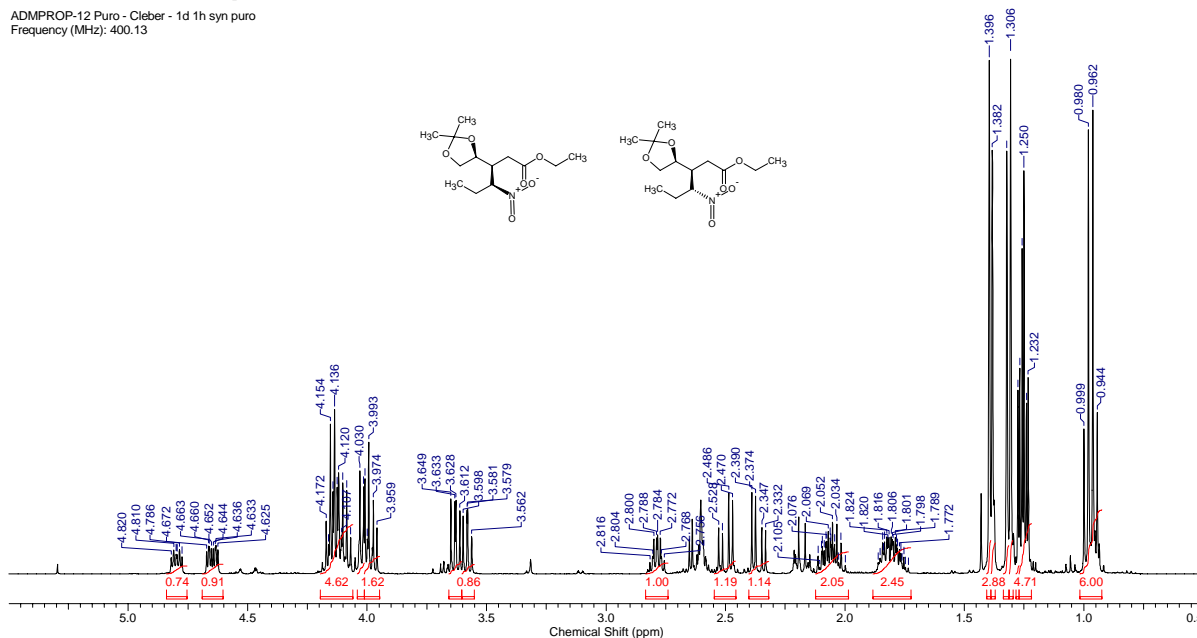


Espectro 30. Espectro de massa do 3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitroexanoato de etila (**71**)

Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	ADMPROP-12 Puro - Cleber - 1d 1h syn puro	Date	07 Jun 2009 18:05:52
Date Stamp	07 Jun 2009 18:05:52	File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\ADMPROP-12 Puro_001001r	Origin	spect
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Number of Transients	8
Original Points Count	16384	Owner	demo	Points Count	65536
Receiver Gain	10.10	SW(cyclical) (Hz)	6410.26	Solvent	CDCL3
		Temperature (degree C)	25.160	Spectrum Offset (Hz)	2404.1704

¹H NMR (400 MHz, CDCL₃) δ ppm 4.65 (ddd, J=11.0, 4.6, 3.3 Hz, 1 H) 4.06 - 4.20 (m, 3 H) 4.01 (dd, J=8.5, 6.3 Hz, 1 H) 3.95 - 4.01 (m, 1 H) 3.63 (dd, J=8.5, 6.6 Hz, 1 H) 3.58 (dd, J=7.7, 6.7 Hz, 1 H) 2.79 (qd, J=6.4, 4.6 Hz, 1 H) 2.50 (dd, J=16.8, 6.6 Hz, 1 H) 2.36 (dd, J=16.9, 6.3 Hz, 1 H) 1.98 - 2.12 (m, J=14.3, 7.1, 7.1, 7.1, 7.1 Hz, 2 H) 1.72 - 1.88 (m, 1 H) 1.40 (s, 3 H) 1.38 (s, 3 H) 1.32 (s, 3 H) 1.31 (s, 3 H) 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 1.25 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 0.97 (q, J=7.4 Hz, 6 H)

ADMPROP-12 Puro - Cleber - 1d 1h syn puro
Frequency (MHz): 400.13

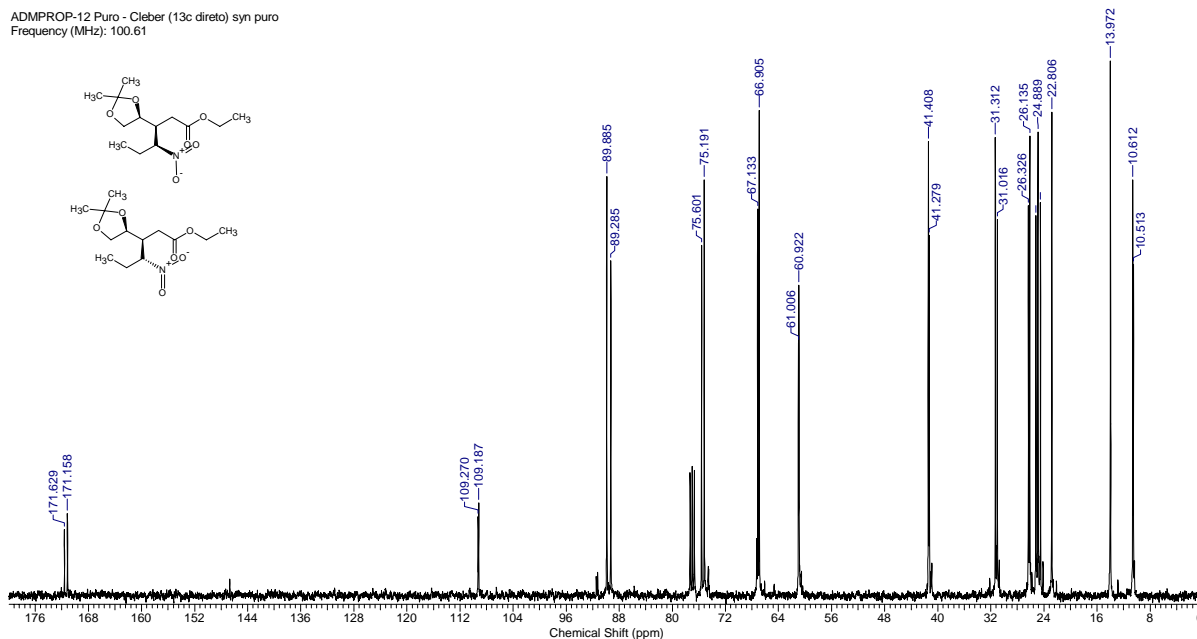


Espectro 31. Espectro de RMN ¹H do 1 3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitroexanoato de etila (**71**) em CDCL₃

Acquisition Time (sec)	0.6537	Comment	ADMPROP-12 Puro - Cleber (13c direto) syn puro	Date	07 Jun 2009 18:16:32
Date Stamp	07 Jun 2009 18:16:32	File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\ADMPROP-12 Puro_002001r	Origin	spect
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Number of Transients	582
Original Points Count	16384	Owner	demo	Points Count	32768
Receiver Gain	2580.30	SW(cyclical) (Hz)	25062.66	Solvent	CDCL3
Sweep Width (Hz)	25061.89	Temperature (degree C)	25.160	Spectrum Offset (Hz)	10053.5928

¹³C NMR (101 MHz, CDCL₃) δ ppm 171.63 (s, 1 C) 171.16 (s, 1 C) 109.27 (s, 1 C) 109.19 (s, 1 C) 89.89 (s, 1 C) 89.28 (s, 1 C) 75.60 (s, 1 C) 75.19 (s, 1 C) 67.13 (s, 1 C) 66.90 (s, 1 C) 61.01 (s, 1 C) 60.92 (s, 1 C) 41.41 (s, 1 C) 41.28 (s, 1 C) 31.31 (s, 1 C) 31.02 (s, 1 C) 26.33 (s, 1 C) 26.14 (s, 1 C) 25.21 (s, 1 C) 24.89 (s, 1 C) 24.52 (s, 1 C) 22.81 (s, 1 C) 13.97 (s, 1 C) 10.61 (s, 1 C) 10.51 (s, 1 C)

ADMPROP-12 Puro - Cleber (13c direto) syn puro
Frequency (MHz): 100.61

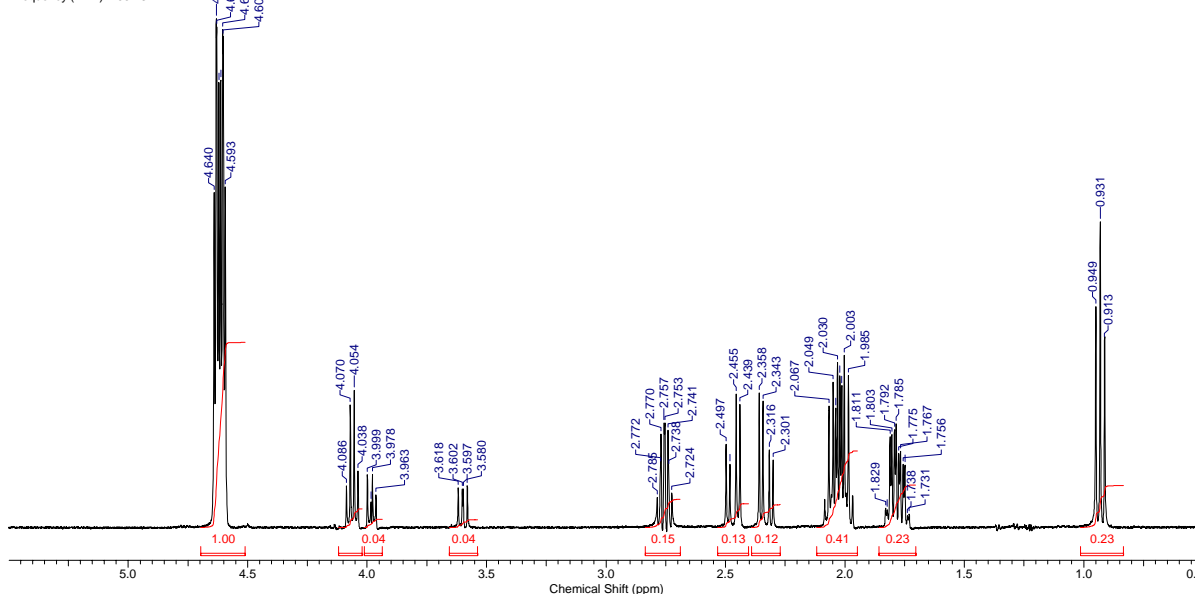


Espectro 32. Espectro de RMN ¹³C do 1 3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitroexanoato de etila (**71**) em CDCL₃

Acquisition Time (sec)	2.9360	Comment	ADMPROP-12 Puro - Cleber - SPFG-TOCSY 1D irradiado em 4.6485 ppm		
Date	07 Jun 2009 18:40:00	Date Stamp	07 Jun 2009 18:40:00		
File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\ADMPROP-12 Puro_012001r		Frequency (MHz)	400.13	
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect
Owner	Administrator	Points Count	32768	Pulse Sequence	selmlgp.2
SW(cyclical) (Hz)	5580.36	Solvent	CDCL3	Spectrum Offset (Hz)	2391.1609
Temperature (degree C)	25.160			Receiver Gain	1024.00
				Sweep Width (Hz)	5580.19

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.62 (ddd, $J=10.9, 4.3, 3.5$ Hz, 0 H) 4.06 (q, $J=6.5$ Hz, 0 H) 3.98 (dd, $J=8.5, 6.0$ Hz, 0 H) 3.60 (dd, $J=8.4, 6.7$ Hz, 0 H) 2.75 (qd, $J=6.5, 5.5$ Hz, 1 H) 2.40 - 2.53 (m, $J=16.9, 6.5$ Hz, 1 H) 2.33 (dd, $J=17.0, 6.3$ Hz, 1 H) 2.03 (ddd, $J=14.3, 11.2, 7.2$ Hz, 4 H) 1.78 (ddd, $J=14.3, 7.3, 3.1$ Hz, 2 H) 0.93 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H)

ADMPROP-12 Puro - Cleber - SPFG-TOCSY 1D irradiado em 4.6485 ppm
Frequency (MHz): 400.13

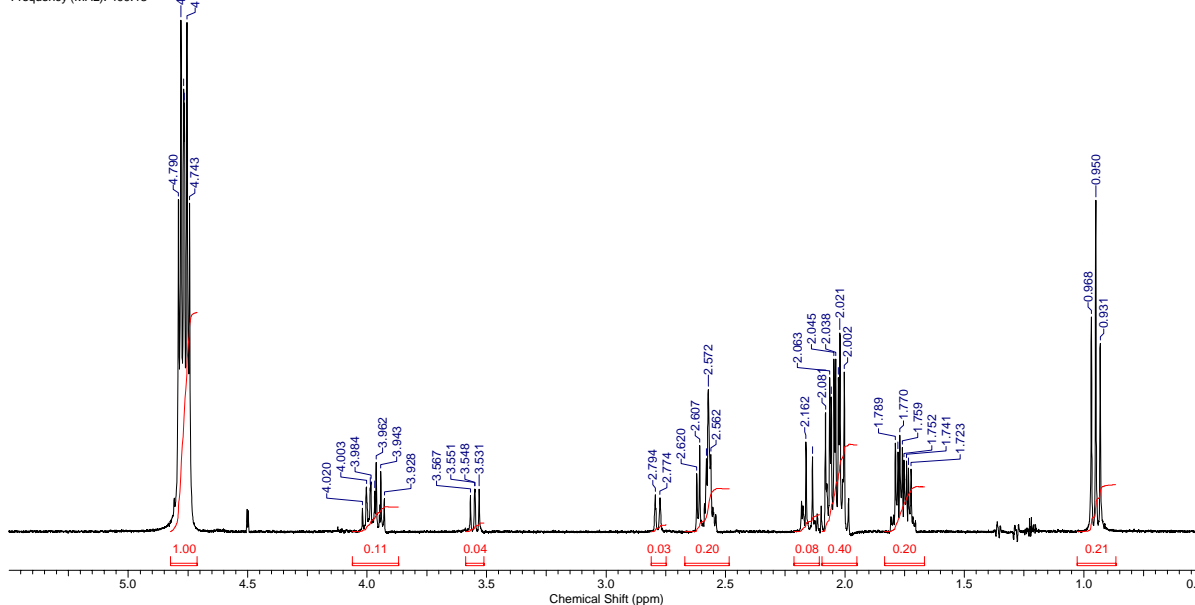


Espectro 33. Espectro de TOCSY 1D do 1,3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitroexanoato de etila (**71**) em CDCl_3 irradiado em 4,65 ppm

Acquisition Time (sec)	2.9360	Comment	ADMPROP-12 Puro - Cleber - SPFG-TOCSY 1D irradiado em 4.7979 ppm		
Date	07 Jun 2009 18:37:52	Date Stamp	07 Jun 2009 18:37:52		
File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\ADMPROP-12 Puro_011001r		Frequency (MHz)	400.13	
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect
Owner	Administrator	Points Count	32768	Pulse Sequence	selmlgp.2
SW(cyclical) (Hz)	5580.36	Solvent	CDCL3	Spectrum Offset (Hz)	2391.1609
Temperature (degree C)	25.160			Receiver Gain	574.70
				Sweep Width (Hz)	5580.19

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.77 (dt, $J=9.9, 4.3$ Hz, 1 H) 3.55 (dd, $J=7.7, 6.8$ Hz, 0 H) 2.78 (d, $J=8.0$ Hz, 0 H) 2.04 (ddd, $J=14.4, 9.8, 7.2$ Hz, 0 H) 1.76 (ddd, $J=14.5, 7.5, 4.4$ Hz, 0 H) 0.95 (t, $J=7.4$ Hz, 0 H)

ADMPROP-12 Puro - Cleber - SPFG-TOCSY 1D irradiado em 4.7979 ppm
Frequency (MHz): 400.13



Espectro 34. Espectro de TOCSY 1D do 1,3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitroexanoato de etila (**71**) em CDCl_3 irradiado em 4,80 ppm

(3S)- 3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitropentadecanoato de etila (66)

O produto foi gerado em 79% de rendimento na forma de um líquido incolor a partir do enoato **E-47** com presença de mistura de epímeros *sin/anti* na proporção de 4:1 C3-C4 e 80% de rendimento na forma de um líquido incolor a partir do enoato **Z-47** com presença de mistura de epímeros *syn/anti* na proporção de 19:1 C3-C4, ambos utilizando a metodologia B.

IV (Filme NaCl) ν (cm^{-1}): 2984, 2955, 2926, 2872, 2855, 1736, 1551, 1437, 1371, 1161, 941, 795, 721

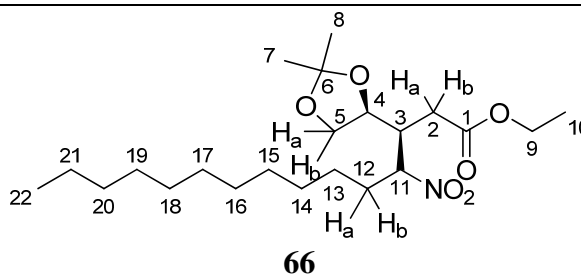
E.M (70 eV) m/z (%): 400 (10%), 370 (4%), 309 (10%), 263 (5%), 235 (4%), 203 (4%), 170 (5%), 109 (12%), 101 (100%), 81 (30%), 72 (50%), 55 (70%)

Tabela 9. Atribuições para o Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) para o (3S)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitropentadecanoato de etila (**66**) em CDCl_3 . (Espectro 37 e Espectro 38, página 88)

Posição	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	-	171.7	-	171.2
2	H_a^*	31.1	2.52 (dd, $J=16.7$, 6.5 Hz, 1 H)	31.4
	H_b^*		2.20 (dd, $J=16.4$, 5.9 Hz, 1 H)	
3	2.61 (m, 1 H)	41.5	2.76 - 2.83 (m, $J=6.8$, 4.3 Hz, 1 H)	41.6
4	3.94 - 4.10 (m, 1 H)	75.7	4.11 (q, $J=6.4$ Hz, 1 H)	75.2
5	H_a^*	67.2	4.02 (dd, $J=8.5$, 5.8 Hz, 1 H)	66.9
	H_b^*		3.60 (dd, $J=7.8$, 6.3 Hz, 2 H)	
6	-	109.3	-	109.2
7	1.40 (s, 3 H)	26.4	1.42 (s, 3 H)	26.2
8	1.34 (s, 3 H)	25.3	1.33 (s, 3 H)	25.0
9	4.08 - 4.22 (m, 2 H)	61.1	4.08 - 4.22 (m, 2 H)	61.0
10	1.19 - 1.31 (m, 3 H)	14.0	1.19 - 1.31 (m, 3 H)	14.0
11	4.90 (ddd, $J=9.4$, 4.3, 4.2 Hz, 1 H)	87.7	4.74 (td, $J=7.7$, 3.1 Hz, 1 H)	88.3
12	H_a^*	31.1	2.05 (dd, $J=15.7$, 10.7 Hz, 1 H)	31.1
	H_b^*		1.67 - 1.78 (m, $J=14.4$, 4.7 Hz, 1 H)	
13	1.19 - 1.31 (m, 2 H)	26.0	1.19 - 1.31 (m, 2 H)	26.1
14	1.19 - 1.31 (m, 2 H)	29.2	1.19 - 1.31 (m, 2 H)	29.2
15	1.19 - 1.31 (m, 2 H)	29.4	1.19 - 1.31 (m, 2 H)	29.4
16	1.19 - 1.31 (m, 2 H)	28.9	1.19 - 1.31 (m, 2 H)	28.9
17	1.19 - 1.31 (m, 2 H)	29.5	1.19 - 1.31 (m, 2 H)	29.5
18	1.19 - 1.31 (m, 2 H)	29.5	1.19 - 1.31 (m, 2 H)	29.5
19	1.19 - 1.31 (m, 2 H)	29.2	1.19 - 1.31 (m, 2 H)	29.2
20	1.19 - 1.31 (m, 2 H)	31.8	1.19 - 1.31 (m, 2 H)	31.8
21	1.19 - 1.31 (m, 2 H)	22.6	1.19 - 1.31 (m, 2 H)	22.6
22	0.88 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H)	14.0	0.88 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H)	14.0

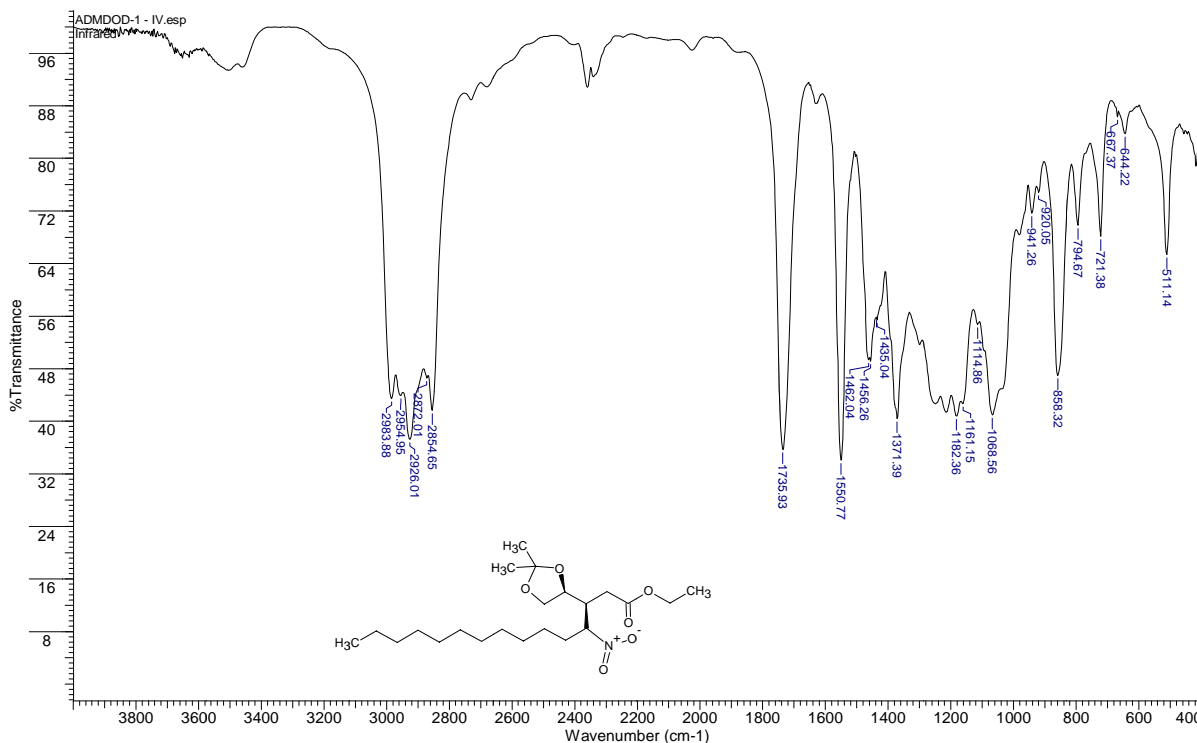
Isômero A

Isômero B



* Assinalamento pode ser permutável

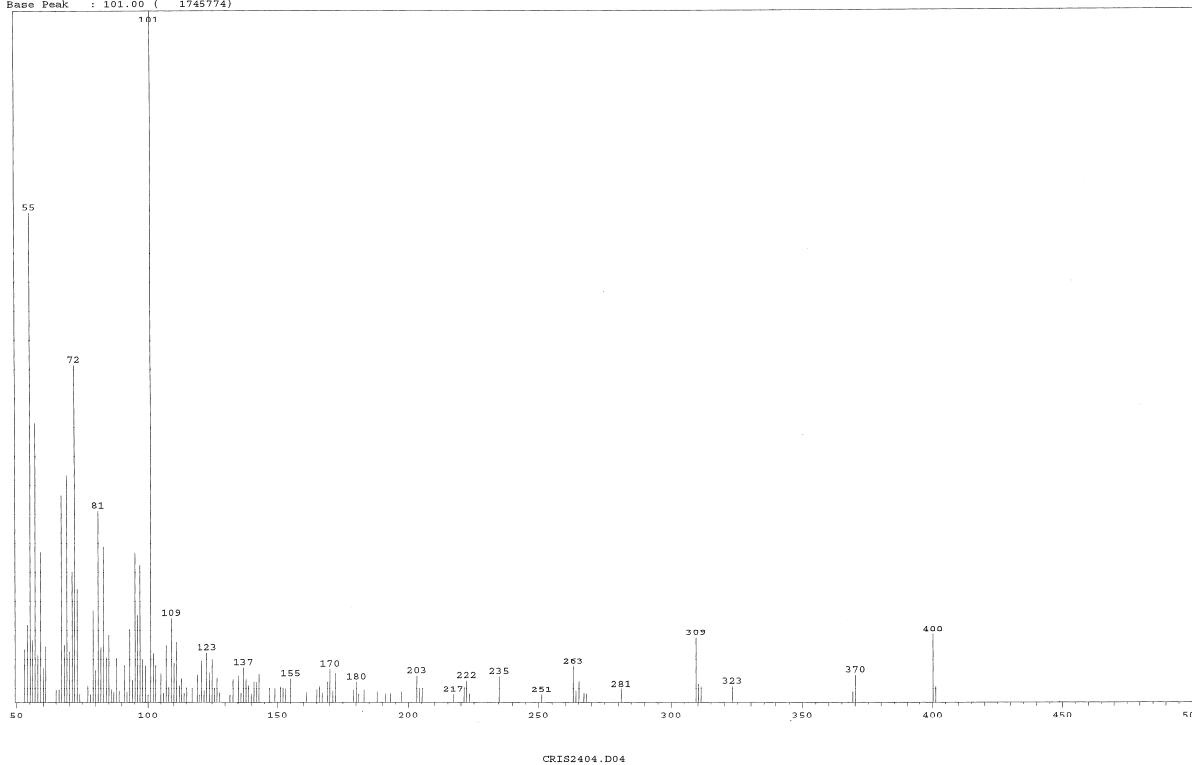
Title	ADMDOD1	File Name	D:\MEUS DOCUMENTOS\CLEBER\DOCTORADO\ESPECTROS\ORIGINAIS\INFRAVERMELHO\ADMDOD1.DX
Date	01 Apr 2009 15:17:28	Technique	Infrared
Y Axis	%Transmittance	Spectrum Range	339.4716 - 4000.3639
		Spectral Region	IR
		Points Count	1899
		X Axis	Wavenumber (cm-1)
		Data Spacing	1.9288



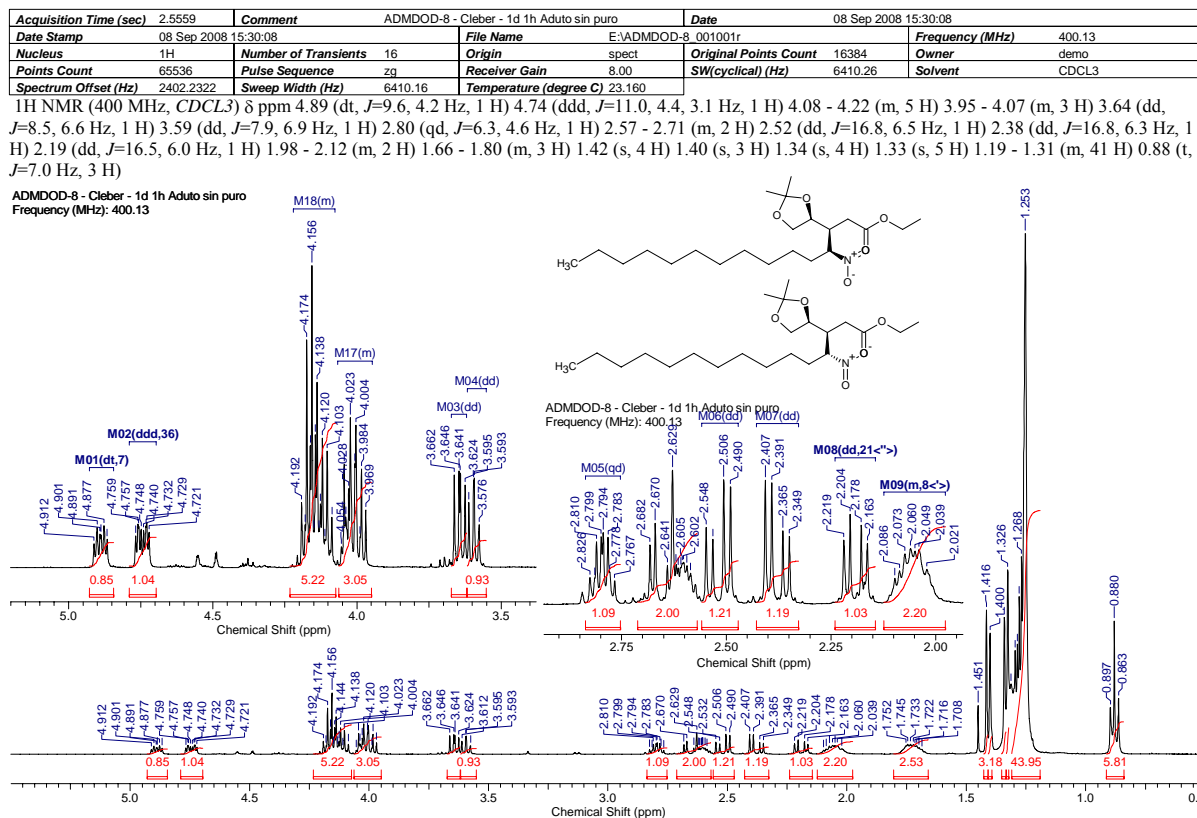
Espectro 35. Espectro de infravermelho do (3S)- 3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitropentadecanoato de etila (66)

ADDOD-4

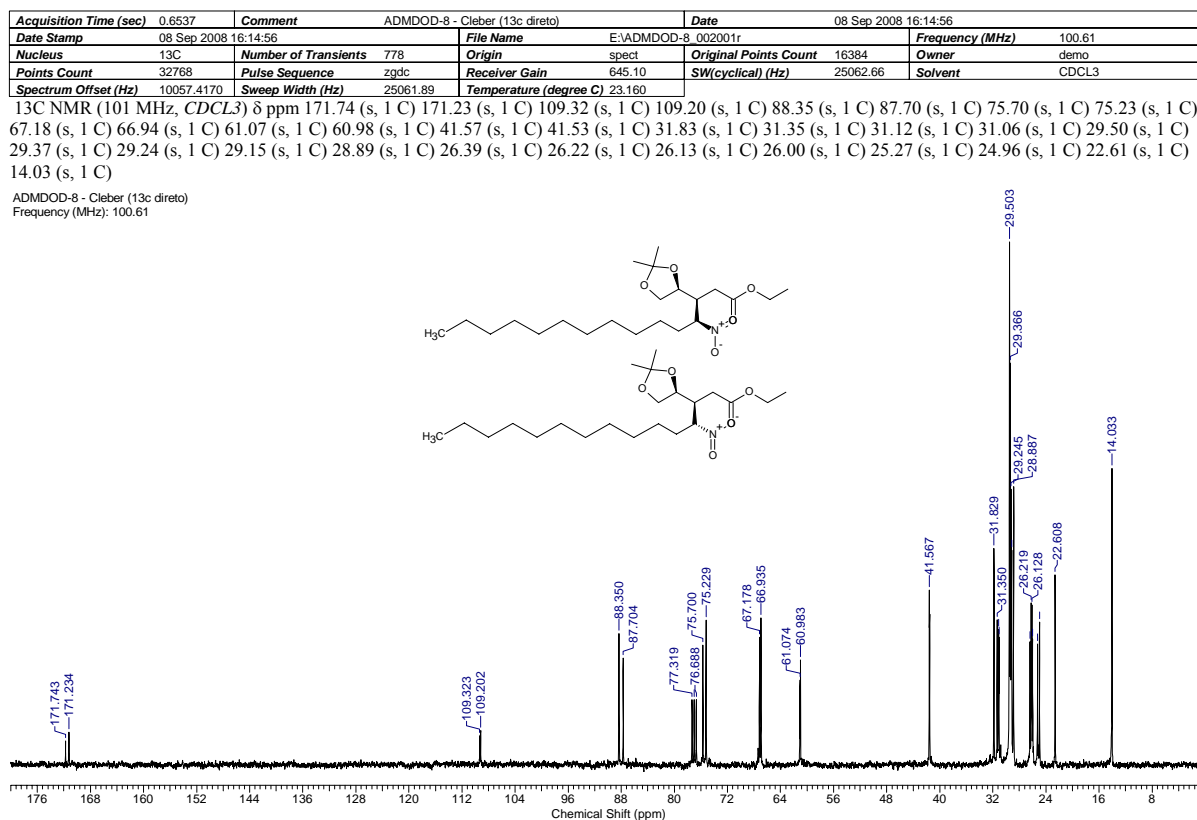
Scan # : (2566 - 2571) B.G. Scan # : (2562 - 2563)
Mass Peak # : 123 Ref. Time : (24.375 - 24.417)
Base Peak : 101.00 (1745774)



Espectro 36. Espectro de infravermelho do (3S)- 3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitropentadecanoato de etila (66)

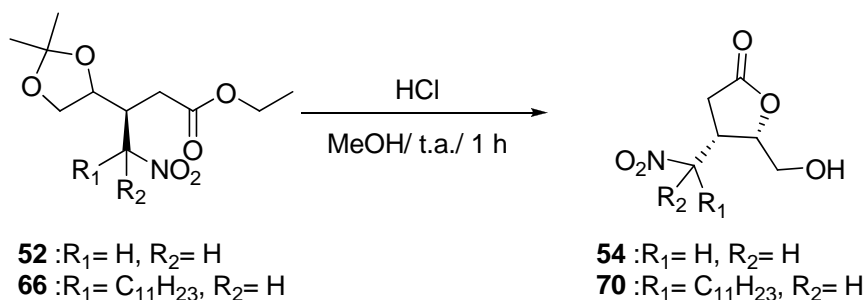


Espectro 37. Espectro de RMN ^1H do (3S)- 3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitropentadecanoato de etila (**66**) em CDCL₃



Espectro 38. Espectro de RMN ^{13}C do (3S)- 3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-nitropentadecanoato de etila (**66**) em CDCL₃

6.3 Procedimento para lactonização dos adutos de Michael



A uma solução contendo aduto de Michael **52** ou **66** em metanol (0,3 molar) a temperatura ambiente e sob agitação magnética foi adicionado solução de HCl 10% (1 Eq). Depois de uma hora o solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado em coluna filtrante “flash” de gel de sílica, cobertas com duas pequenas camadas de NaHCO₃ e NaSO₄, eluída em uma mistura de hexano/acetato de etila 50%, fornecendo a lactona desejada.⁶⁵

(4S,5S)-5-(hidroximetil)-4-(nitrometil)diidrofuran-2(3H)-ona (**54**)

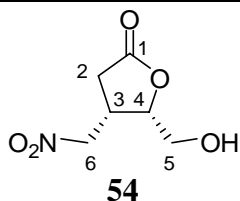
O produto foi gerado em 98% de rendimento na forma de um óleo levemente amarelado a partir de **54**.

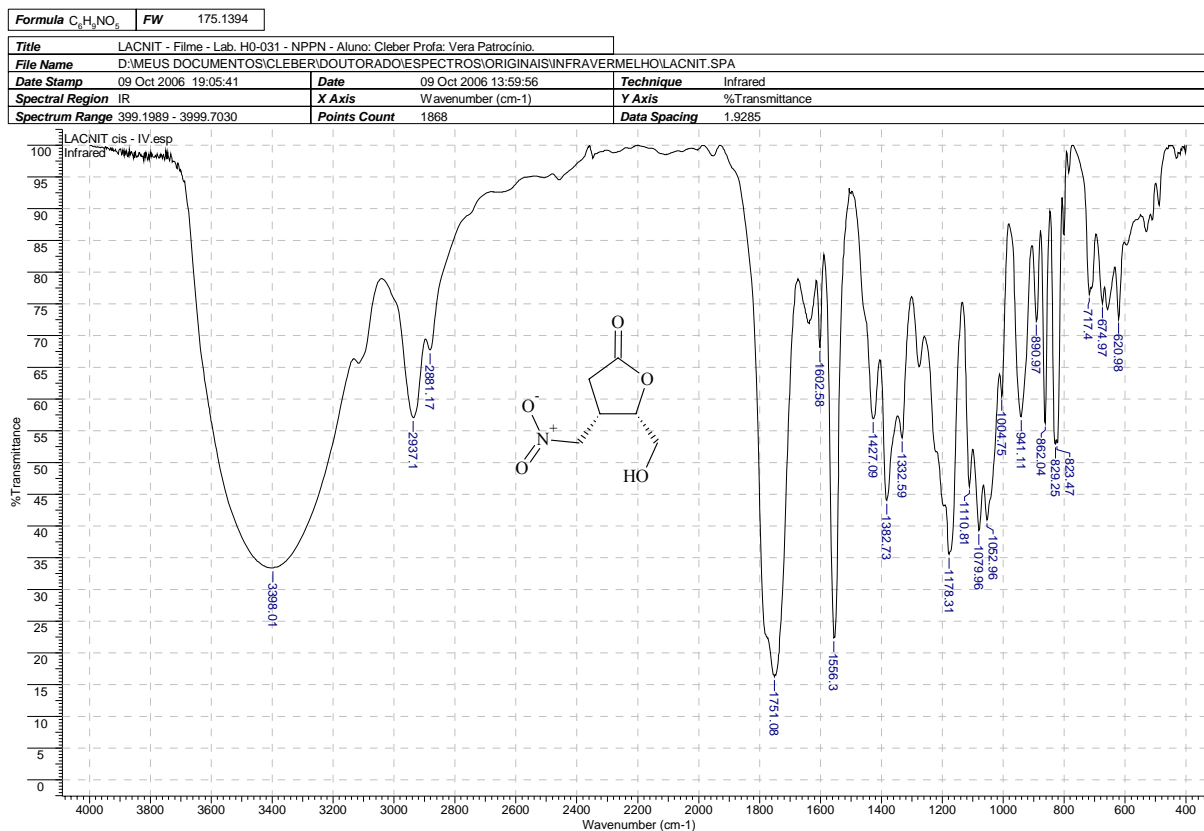
IV (Filme NaCl) ν (cm⁻¹): 3398, 2937, 2881, 1751, 1556, 1427, 1383, 1178, 1053

E.M (70 eV) m/z (%): 144 (2%), 115 (2%), 97 (50%), 83 (5%), 69 (35%), 55 (15%), 41 (100%)

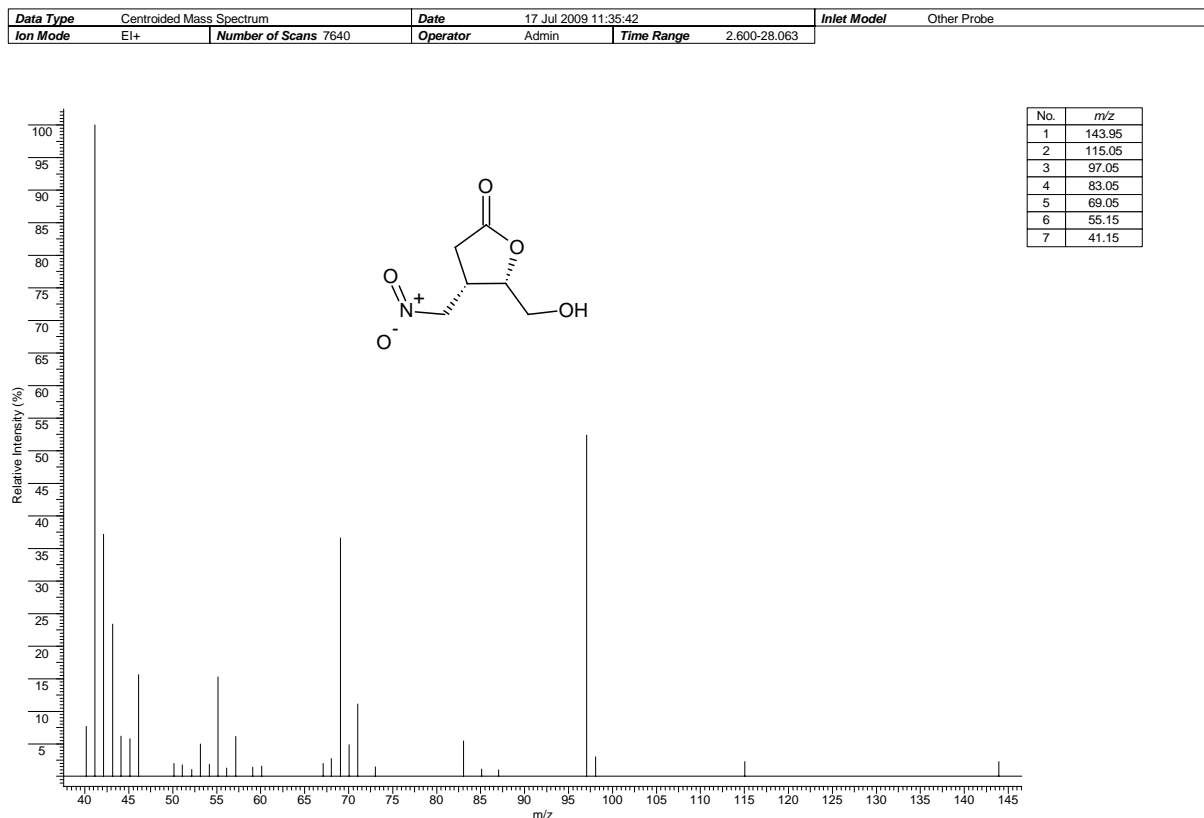
Tabela 10. Atribuições para o Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) para o (4S,5S)-5-(hidroximetil)-4-(nitrometil)diidrofuran-2(3H)-ona (**54**) em CDCl_3 . (**Espectro 41** e **Espectro 42**, página 92)

Posição	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	-	175.2
2	H_a^*	2.66 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H)
	H_b^*	2.61 (t, $J=5.4$ Hz, 1 H)
3	3.44 - 3.58 (m, $J=10.4, 10.4, 8.0, 8.0, 6.8$ Hz, 1 H)	35.5
4	4.77 (dt, $J=8.0, 2.2$ Hz, 1 H)	74.1
5	H_a^*	4.08 (ddd, $J=13.1, 5.2, 2.8$ Hz, 1 H)
	H_b^*	3.79 (ddd, $J=13.0, 5.6, 1.8$ Hz, 1 H)
6	H_a^*	4.90 (m, $J=14.7, 8.2$ Hz, 1 H)
	H_b^*	4.68 - 4.75 (m, $J=14.7, 6.8$ Hz, 1 H)





Espectro 39. Espectro de infravermelho do (4S,5S)-5-(hidroximetil)-4-(nitrometil)diidrofuran-2(3H)-ona (**54**)

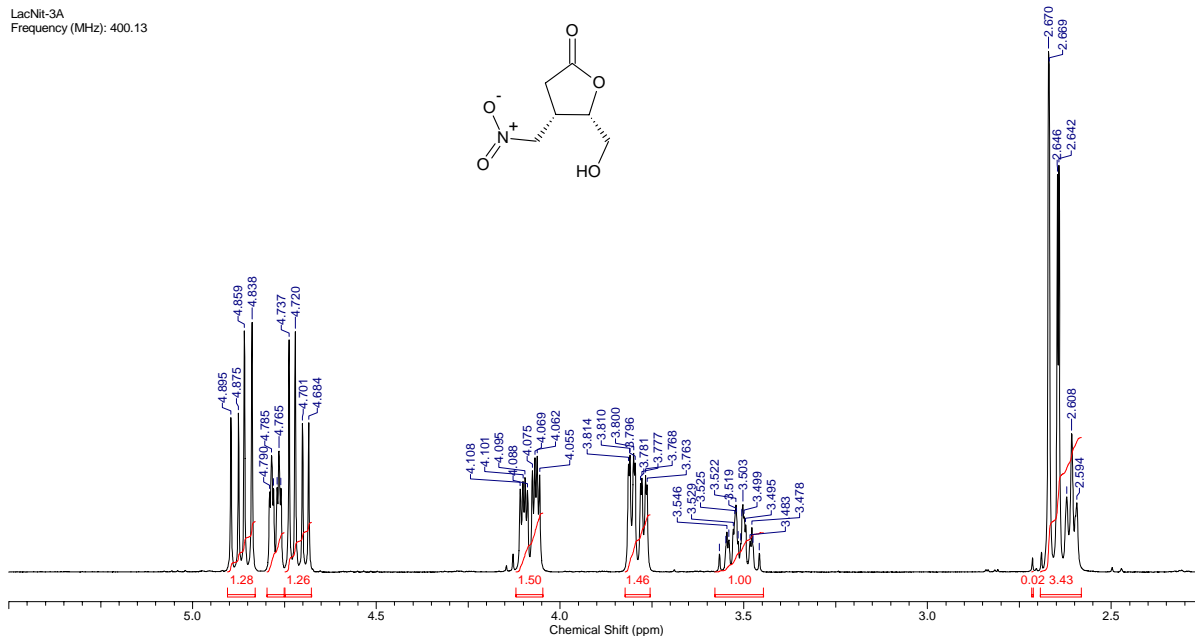


Espectro 40. Espectro de massa de (4S,5S)-5-(hidroximetil)-4-(nitrometil)diidrofuran-2(3H)-ona (**54**)

Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	LacNit-3A	Date	17 May 2006 22:36:48
Date Stamp	17 May 2006 22:36:48	File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\1H_021001r		
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Number of Transients	8
Owner	demo	Points Count	32768	Origin	spect
Solvent	CDCL3	Spectrum Offset (Hz)	2393.5757	Pulse Sequence	zg
		Temperature (degree C)	25.160	Receiver Gain	101.60
				SW(cyclical) (Hz)	6410.26

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.83 - 4.90 (m, $J=14.7, 8.2$ Hz, 1 H) 4.77 (dt, $J=8.0, 2.2$ Hz, 1 H) 4.68 - 4.75 (m, $J=14.7, 6.8$ Hz, 1 H) 4.08 (ddd, $J=13.1, 5.2, 2.8$ Hz, 1 H) 3.79 (ddd, $J=13.0, 5.6, 1.8$ Hz, 1 H) 3.44 - 3.58 (m, $J=10.4, 10.4, 8.0, 8.0, 6.8$ Hz, 1 H) 2.66 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H) 2.61 (t, $J=5.4$ Hz, 1 H)

LacNit-3A
Frequency (MHz): 400.13

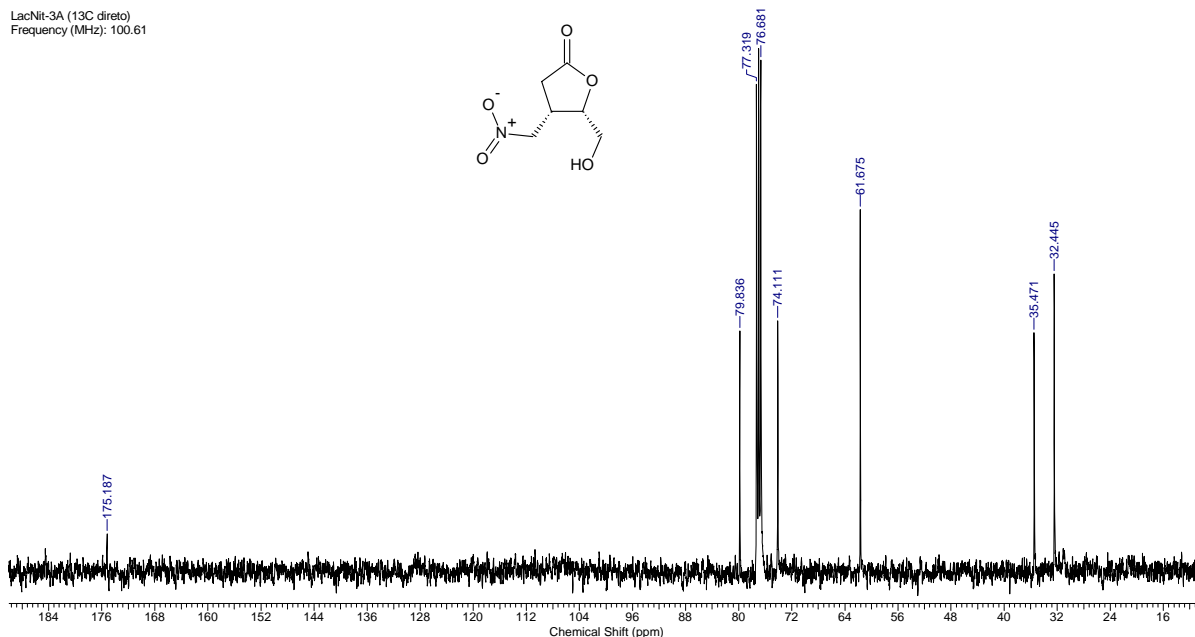


Espectro 41. Espectro de RMN ^1H do (4S,5S)-5-(hidroximetil)-4-(nitrometil)diidrofuran-2(3H)-ona (**54**) em CDCl_3

Acquisition Time (sec)	0.6537	Comment	LacNit-3A (13C direto)	Date	29 May 2006 20:03:12
Date Stamp	29 May 2006 20:03:12	File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\LacNit-3A_002001r		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	5320
Original Points Count	16384	Owner	demo	Points Count	32768
Receiver Gain	32.00	SW(cyclical) (Hz)	25062.66	Pulse Sequence	zgdc
Sweep Width (Hz)	25061.89	Temperature (degree C)	25.160	Solvent	CDCl_3
				Spectrum Offset (Hz)	10059.7119

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 175.19 (s, 1 C) 79.84 (s, 1 C) 74.11 (s, 1 C) 61.67 (s, 1 C) 35.47 (s, 1 C) 32.45 (s, 1 C)

LacNit-3A (13C direto)
Frequency (MHz): 100.61



Espectro 42. Espectro de RMN ^{13}C do (4S,5S)-5-(hidroximetil)-4-(nitrometil)diidrofuran-2(3H)-ona (**54**) em CDCl_3

(4S,5S)-5-(hidroximetil)-4-((S)-1-nitrododecil)diidrofuran-2(3H)-ona (70)

O produto foi gerado em 93% de rendimento na forma de um sólido branco a partir de **70**.

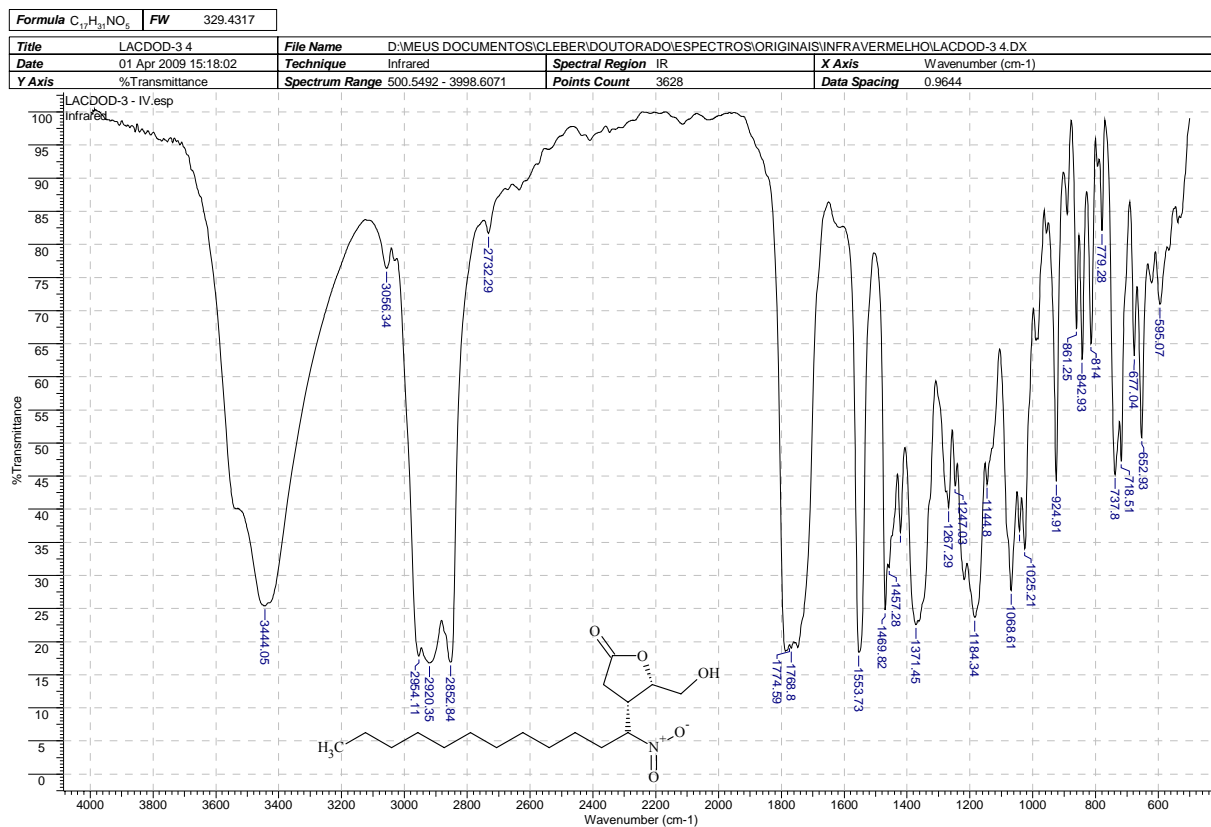
IV (Filme NaCl) ν (cm^{-1}): 3444, 2954, 2920, 2853, 1775, 1554, 1470, 1421, 1371, 1184, 1069

E.M (70 eV) m/z (%): 203 (3%), 147 (2%), 135 (5%), 121 (10%), 109 (10%), 95 (20%), 81 (30%), 69 (40%), 55 (60%), 43 (100%)

Tabela 11. Atribuições para o Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) para o (4S,5S)-5-(hidroximetil)-4-((S)-1-nitrododecil)diidrofuran-2(3H)-ona (**70**) em CDCl_3 . (Espectro 45 e Espectro 46, página 95)

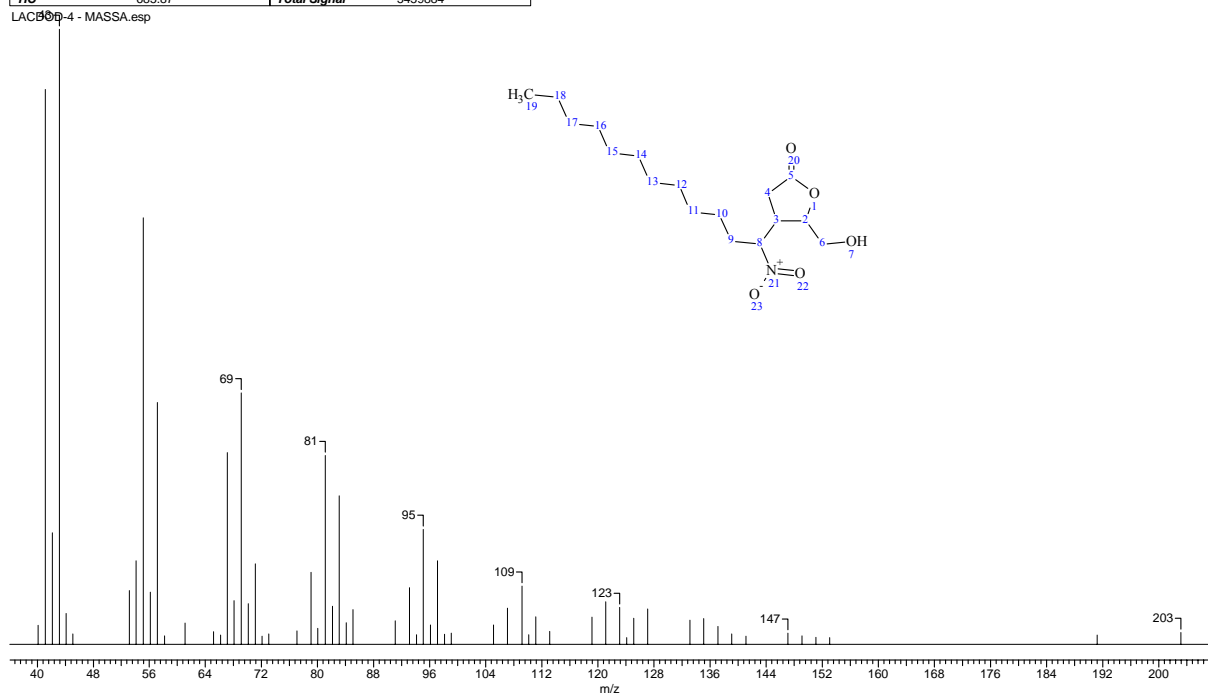
Posição	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	-	175.80
2	H _a [*]	33.58
	H _b [*]	
3	3.40 (dddd, $J=12.2, 10.7, 9.6, 7.9$ Hz, 1 H)	40.25
4	4.58 (dt, $J=7.7, 1.4$ Hz, 1 H)	80.43
5	H _a [*]	61.39
	H _b [*]	
6	4.96 (dt, $J=11.0, 6.3$ Hz, 1 H)	87.05
7	1.81 - 1.92 (m, 2 H)	31.80
8	1.17 - 1.38 (m, 2 H)	24.72
9	1.17 - 1.38 (m, 2 H)	28.81
10	1.17 - 1.38 (m, 2 H)	29.33
11	1.17 - 1.38 (m, 2 H)	29.47
12	1.17 - 1.38 (m, 2 H)	29.22
13	1.17 - 1.38 (m, 2 H)	29.47
14	1.17 - 1.38 (m, 2 H)	29.14
15	1.17 - 1.38 (m, 2 H)	31.80
16	1.17 - 1.38 (m, 2 H)	22.58
17	0.88 (t, $J=7.0, 6.6$ Hz, 3 H)	14.02





Espectro 43. Espectro de infravermelho do (4S,5S)-5-(hidroximetil)-4-((S)-1-nitrododecil)diidrofuran-2(3H)-ona (70)

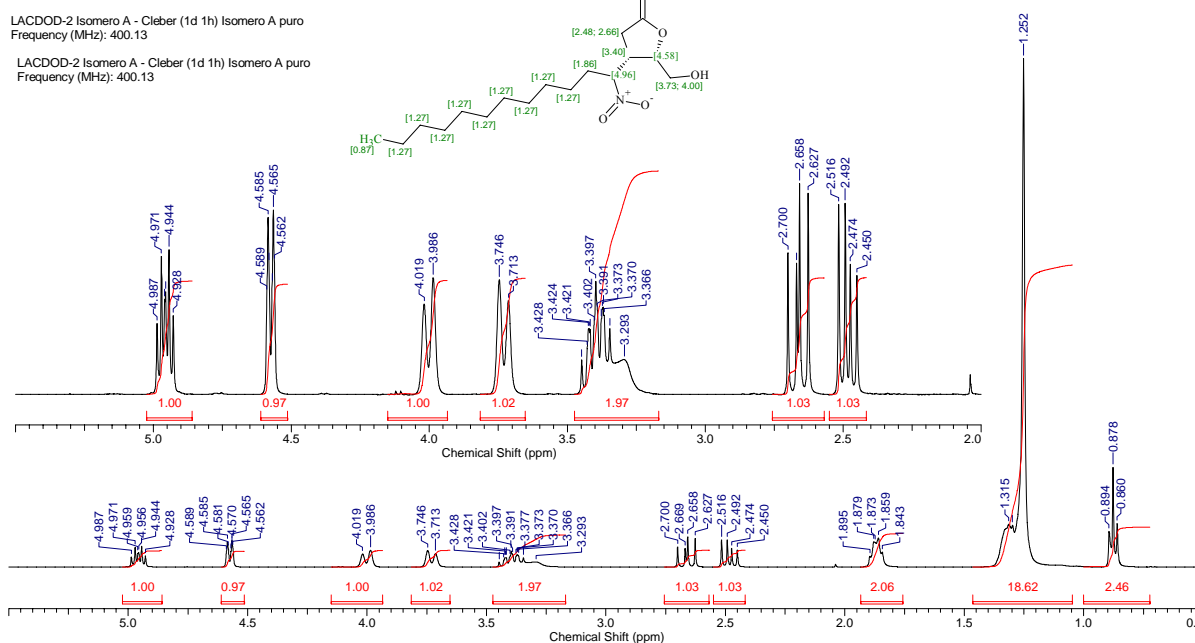
Count 61	Data Type Centroided Mass Spectrum	Date 09 Jun 2009 14:25:04
Date Stamp 08 Jun 2009 13:40:20	File Name LACDOD-4.cris08062009.002 LACDOD-4 - 1 Centroided Mass Spectrum EI+	
Inlet Model Other Probe	Instrument Shimadzu Corporation / GCMS-QP5050 /	Ion Mode EI+
Operator Admin	Plot Type Stick	Retention Time 19.137
Scan 4962	Separation Type Gas-Solid Chromatography	Sample LACDOD-4 /
TIC 685.87	Total Signal 5459884	Spectrum Assigned 79.3 % [40-203/0-100/0]



Espectro 44. Espectro de massa de (4S,5S)-5-(hidroximetil)-4-((S)-1-nitrododecil)diidrofuran-2(3H)-ona (70)

Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	LACDOD-2 Isomero A - Cleber (1d 1h) Isomero A puro	Date	23 Jun 2007 17:57:58
File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\LACDOD_2 ISO_A_001001r			Frequency (MHz)	400.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	4	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg	Solvent	CDCl ₃	Spectrum Offset (Hz)	2400.7810
Temperature (degree C)	25.160			Sweep Width (Hz)	6410.26

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.96 (dt, J=11.0, 6.3 Hz, 1 H) 4.58 (dt, J=7.7, 1.4 Hz, 1 H) 4.00 (d, J=13.2 Hz, 1 H) 3.73 (d, J=13.3 Hz, 1 H) 3.40 (dddd, J=12.2, 10.7, 9.6, 7.9 Hz, 1 H) 3.29 (s, 1 H) 2.66 (dd, J=16.9, 12.5 Hz, 1 H) 2.48 (dd, J=16.9, 9.5 Hz, 1 H) 1.81 - 1.92 (m, 2 H) 1.17 - 1.38 (m, 18 H) 0.88 (t, J=7.0, 6.6 Hz, 3 H)



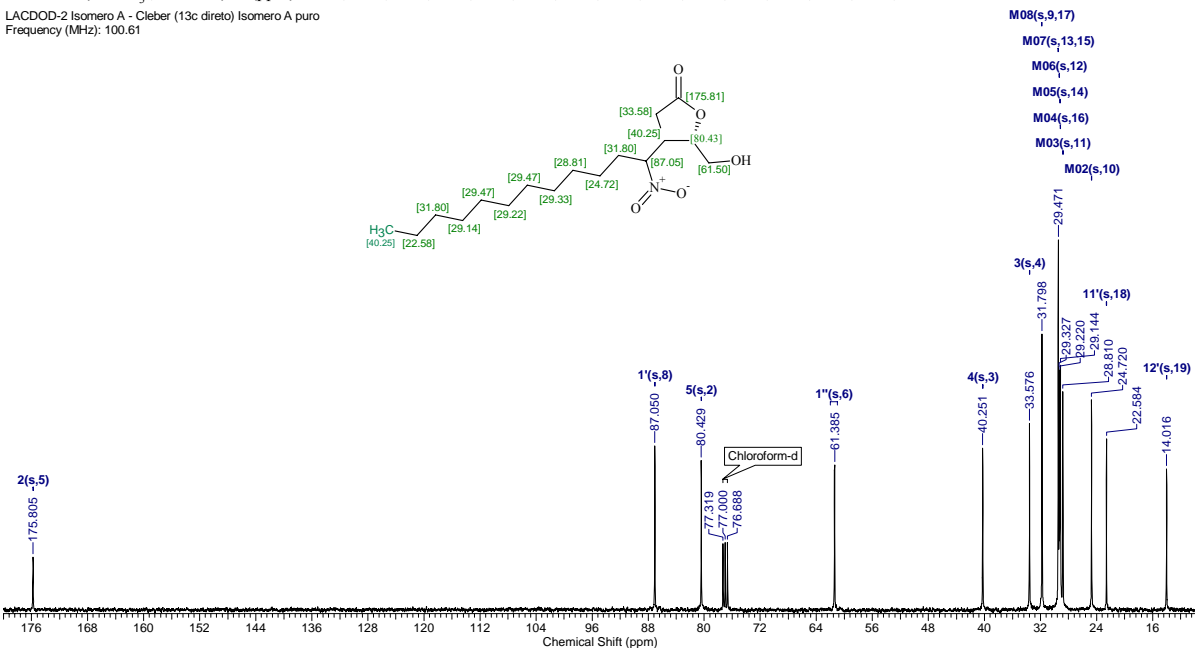
Espectro 45. Espectro de RMN ¹H do (4S,5S)-5-(hidroximetil)-4-((S)-1-nitrododecil)diidrofuran-2(3H)-ona (**70**) em CDCl₃

23/6/2009 22:53:30

CNMR RMS of Assignment	1.2716	CNMR Match Factor	0.7542	CNMR Structure Purity	100
Acquisition Time (sec)	0.6537	Comment	LACDOD-2 Isomero A - Cleber (13c direto) Isomero A puro	Date	22 Jun 2007 12:45:26
File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\LACDOD_2 ISO_A_002001r			Frequency (MHz)	100.61
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	747	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zgdc	Solvent	CDCl ₃	Spectrum Offset (Hz)	10054.4287
Temperature (degree C)	25.160			Sweep Width (Hz)	25062.66

¹³C NMR (CDCl₃, 101MHz): δ (ppm) 175.8, 87.0, 80.4, 61.4, 40.3, 33.6, 31.8, 29.5, 29.3, 29.2, 29.1, 28.8, 24.7, 22.6, 14.0

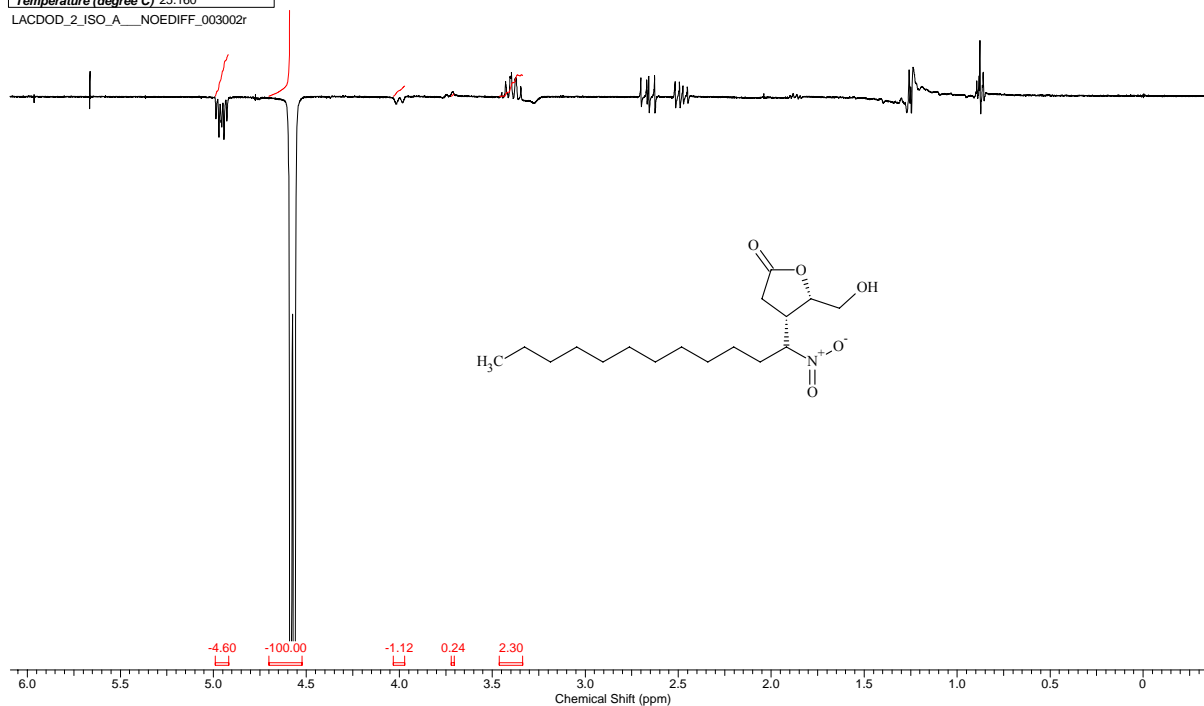
LACDOD-2 Isomero A - Cleber (13c direto) Isomero A puro
Frequency (MHz): 100.61



Espectro 46. Espectro de RMN ¹³C do (4S,5S)-5-(hidroximetil)-4-((S)-1-nitrododecil)diidrofuran-2(3H)-ona (**70**) em CDCl₃

Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	5 mm Multinuclear inverse Z-grad Z8112/00020015	Date	23 Jun 2007 18:37:04
Date Stamp	23 Jun 2007 18:37:04				
File Name	E:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\LACDOD_2_ISO_A_NOEDIFF3\PDATA\21R	Frequency (MHz)	400.13		
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect
Owner	demo	Points Count	32768	Pulse Sequence	noemul
SW(cyclical) (Hz)	6410.26	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	1879.9999
Temperature (degree C)	25.160	Sweep Width (Hz)	6410.06		

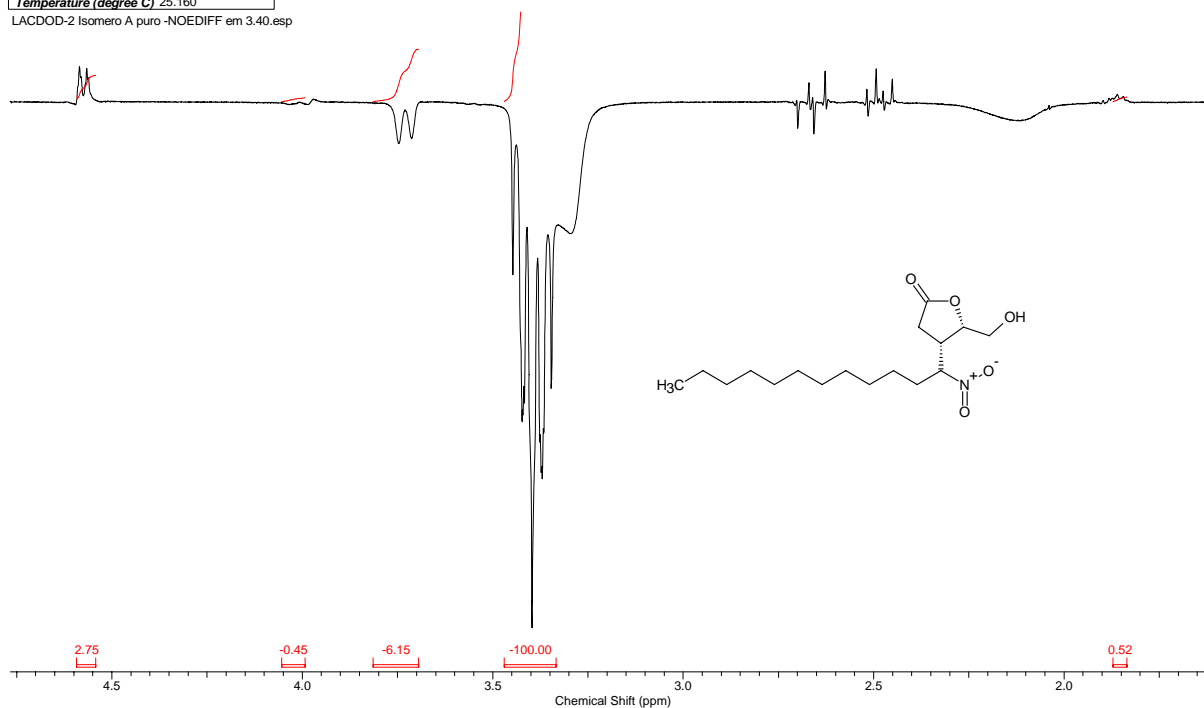
LACDOD_2_ISO_A_NOEDIFF_003002r



Espectro 47. Espectro de noediff do (4S,5S)-5-(hidroximetil)-4-((S)-1-nitrododecil)diidrofuran-2(3H)-ona (**70**), irradiado em 4.58 ppm.

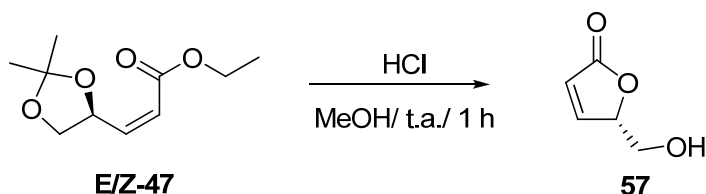
Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	5 mm Multinuclear inverse Z-grad Z8112/00020015	Date	23 Jun 2007 18:37:04
Date Stamp	23 Jun 2007 18:37:04				
File Name	E:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\LACDOD_2_ISO_A_NOEDIFF4\PDATA\21R	Frequency (MHz)	400.13		
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect
Owner	demo	Points Count	32768	Pulse Sequence	noemul
SW(cyclical) (Hz)	6410.26	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	1879.9999
Temperature (degree C)	25.160	Sweep Width (Hz)	6410.06		

LACDOD-2 Isomero A puro -NOEDIFF em 3.40.esp



Espectro 48. Espectro de noediff do (4S,5S)-5-(hidroximetil)-4-((S)-1-nitrododecil)diidrofuran-2(3H)-ona (**70**), irradiado em 3.40 ppm.

6.4 Formação do (S)-5-(hidroximetil)furan-2(5H)-ona (**57**)



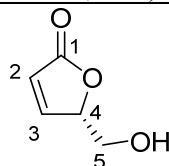
Uma solução 0,24 molar do enoato **Z-47** (0,625 g, 3,12 mmol) em metanol (13,01 ml) a 25 °C foi tratado com ácido clorídrico 20% (10,35 μ l, 0,312 mmol). Após 1h evaporou-se o solvente seguido então de purificação em coluna de sílica gel com NaHCO_3 no topo da coluna e foi eluída com acetato de etila fornecendo o produto **57** com 95% de rendimento na forma de um sólido branco.

IV: (Filme NaCl) ν (cm^{-1}): 3402, 2935, 2881, 1747, 1603, 1053, 822

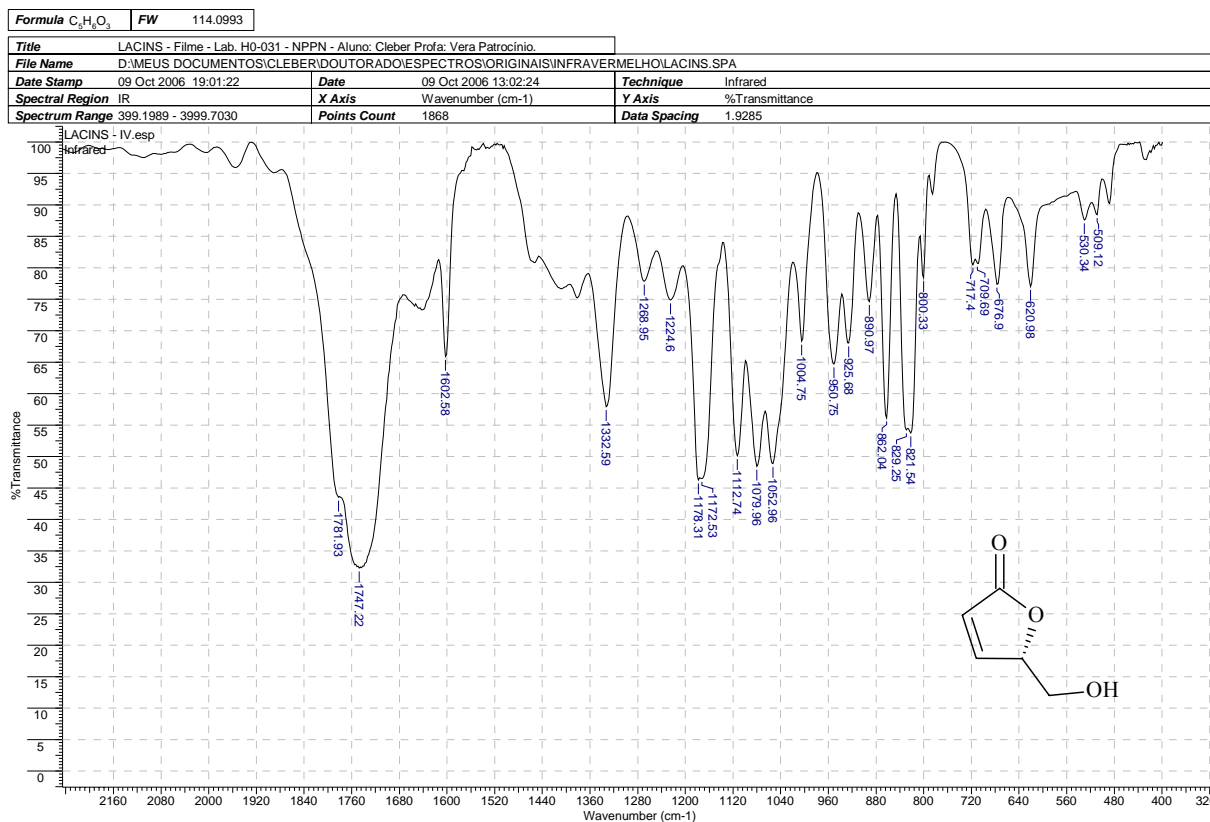
E.M (70 eV) m/z (%): 96 ($[\text{M}^+]$ -18, 5%), 84 (100%), 68 (5%), 55 (55%), 42 (10%)

Tabela 12. Atribuições para o espectro de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) para o (S)-5-(hidroximetil)furan-2(5H)-ona (**57**) em CDCl_3 . (Espectro 51 e Espectro 52, página 99)

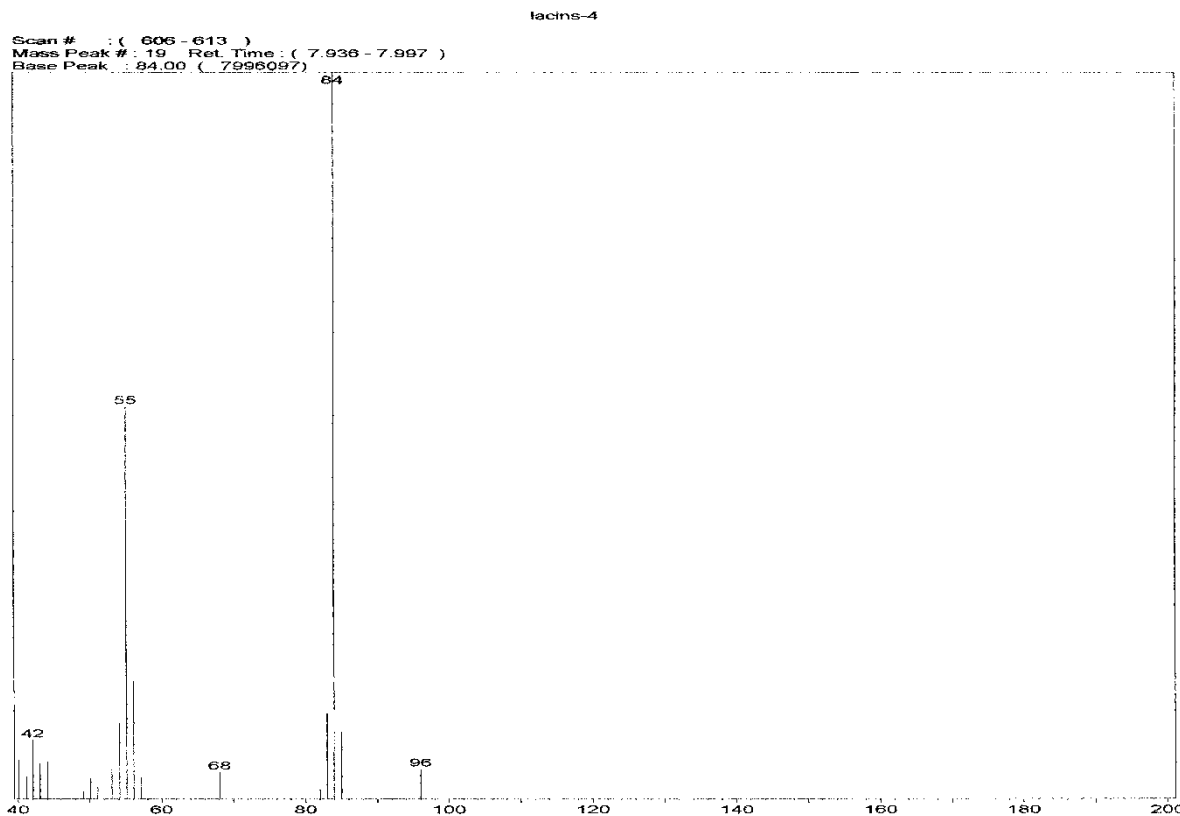
Posição	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	—	173.05
2	6.21 (dd, $J=5.8, 2.1$ Hz, 1 H)	122.99
3	7.49 (dd, $J=5.8, 1.5$ Hz, 1 H)	153.45
4	5.11 - 5.21 (m, $J=5.2, 3.5, 1.8, 1.8$ Hz, 1 H)	83.99
5	H_a^*	62.36
	H_b^*	



* Assinalamento pode ser permutável



Espectro 49. Espectro de infravermelho do (S)-5-(hidroximetil)furan-2(5H)-ona (57)

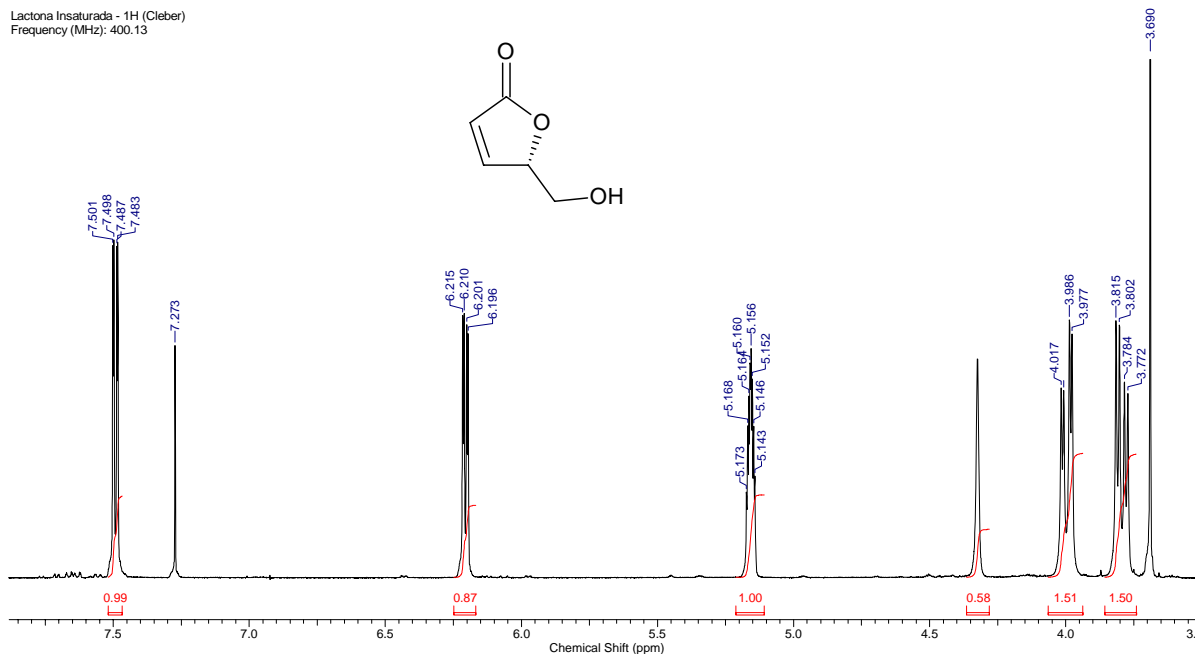


Espectro 50. Espectro de massa de (S)-5-(hidroximetil)furan-2(5H)-ona (57)

Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	Lactona Insaturada - 1H (Cleber)	Date	07 Aug 2006 20:22:24
Date Stamp	07 Aug 2006 20:22:24	Nucleus	1H	File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\LACINS_001001r
Frequency (MHz)	400.13	Owner	demo	Number of Transients	16
Original Points Count	16384	SW(cyclical) (Hz)	6410.26	Points Count	65536
Receiver Gain	101.60	Temperature (degree C)	25.160	Solvent	CDCL3
Sweep Width (Hz)	6410.16			Pulse Sequence	zg
				Spectrum Offset (Hz)	2396.9504

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.49 (dd, $J=5.8, 1.5$ Hz, 1 H) 6.21 (dd, $J=5.8, 2.1$ Hz, 1 H) 5.11 - 5.21 (m, $J=5.2, 3.5, 1.8, 1.8$ Hz, 1 H) 4.00 (dd, $J=12.2, 3.7$ Hz, 1 H) 3.79 (dd, $J=12.2, 5.0$ Hz, 1 H) 2.71 (s, 1 H)

Lactona Insaturada - 1H (Cleber)
Frequency (MHz): 400.13

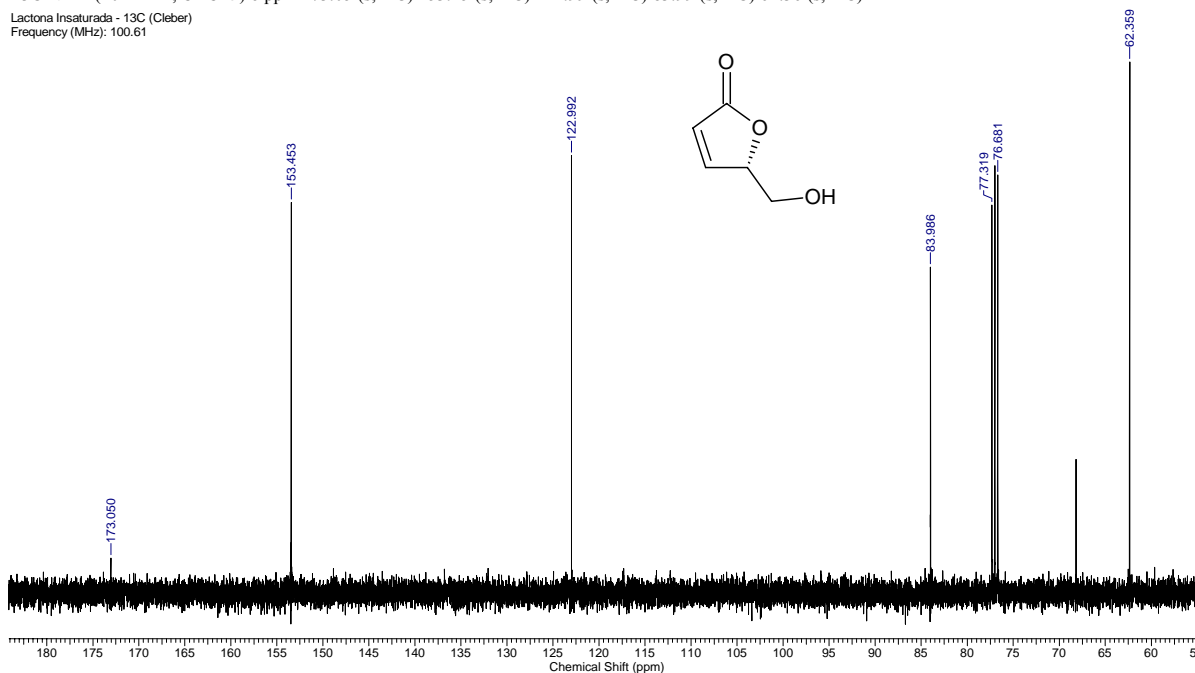


Espectro 51. Espectro de RMN ^1H do (S)-5-(hidroximetil)furan-2(5H)-ona (**57**) em CDCl_3

Acquisition Time (sec)	0.6537	Comment	Lactona Insaturada - 13C (Cleber)	Date	07 Aug 2006 20:28:48
Date Stamp	07 Aug 2006 20:28:48	Nucleus	^{13}C	File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\LACINS_002001r
Frequency (MHz)	100.61	Owner	demo	Number of Transients	1351
Original Points Count	16384	SW(cyclical) (Hz)	25062.66	Points Count	32768
Receiver Gain	812.70	Temperature (degree C)	25.160	Solvent	CDCL3
Sweep Width (Hz)	25061.89			Pulse Sequence	zgdc
				Spectrum Offset (Hz)	10058.1816

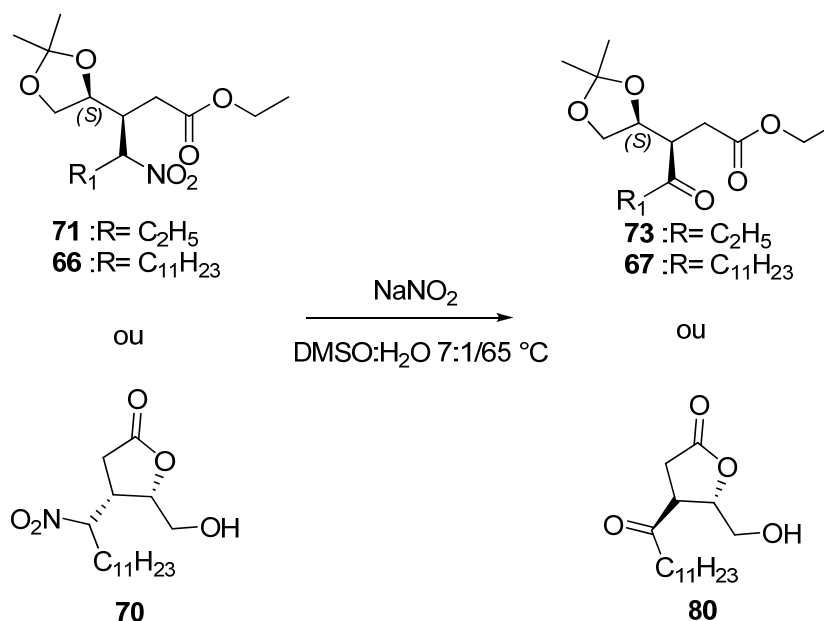
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 173.05 (s, 1 C) 153.45 (s, 1 C) 122.99 (s, 1 C) 83.99 (s, 1 C) 62.36 (s, 1 C)

Lactona Insaturada - ^{13}C (Cleber)
Frequency (MHz): 100.61



Espectro 52. Espectro de RMN ^{13}C do (S)-5-(hidroximetil)furan-2(5H)-ona (**57**) em CDCl_3

6.5 Procedimento para a reação de Nef



A uma solução constituída do substrato **71**, **66** ou **70** (1 equivalente), nitrito de sódio (6 equivalentes) em DMSO e água (7:1 v/v, 0,4 molar) foi mantido sob agitação a 65 °C até desaparecimento do material de partida. Um volume igual de água foi adicionado e a fase aquosa foi extraída várias vezes com acetato de etila. O combinado orgânico foi seco com Na_2SO_4 , concentrado e o produto foi purificado em coluna de sílica gel fornecendo o produto puro (Adaptado de Gissot e colaboradores⁹²).

(R)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-oxohexanoato de etila (**73**)

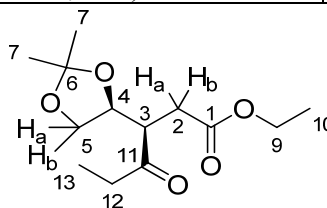
O produto foi gerado em 73% de rendimento na forma de um líquido incolor a partir de **34**.

IV (Filme NaCl) ν (cm^{-1}): 2985, 2940, 2907, 2881, 1739, 1717, 1457, 1412, 1373, 1351, 1214, 960, 794

E.M (70 eV) m/z (%): 213 (3%), 200 (1%), 183 (15%), 171 (2%), 155 (5%), 143 (5%), 125 (3%), 109 (55%), 100 (21%), 85 (10%), 72 (15%), 57 (100%)

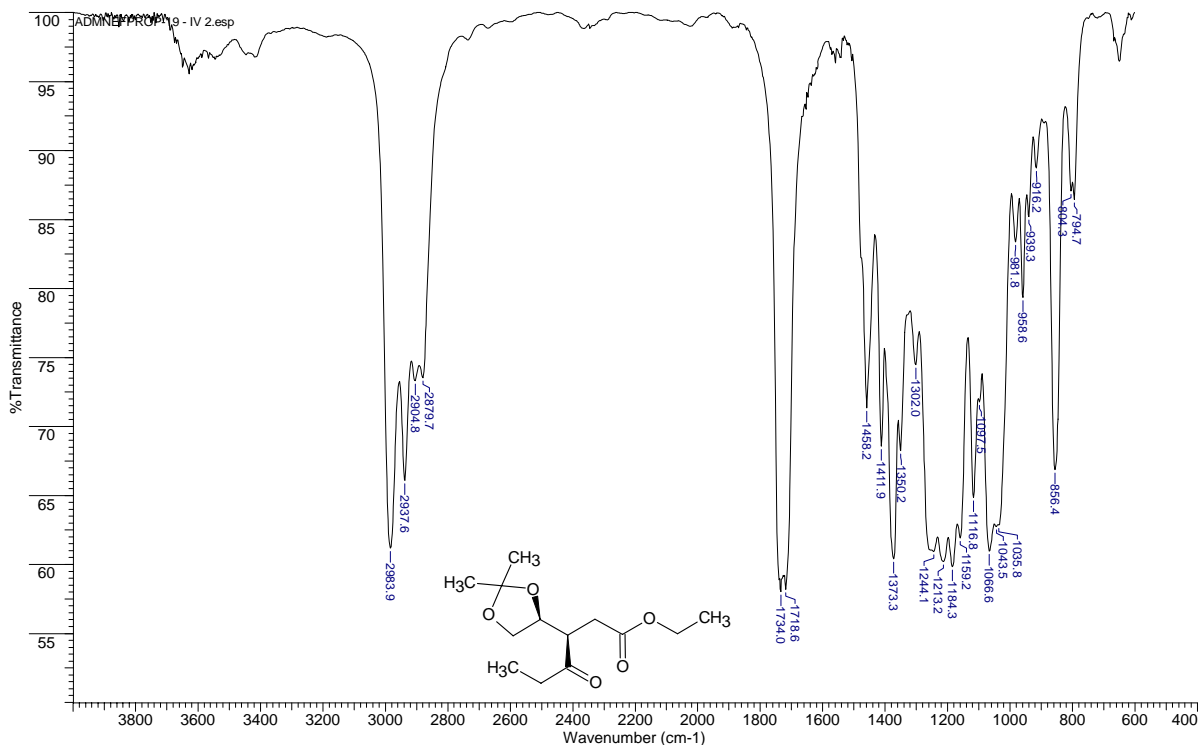
Tabela 13. Atribuições para o Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) para a (R)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-oxoexanoato de etila (**73**) em CDCl_3 . (**Espectro 55** e **Espectro 56**, página 103 103)

Posição	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	-	171.5
2	H_a^*	32.5
	H_b^*	
3	3.19 (ddd, $J=11.1, 8.0, 3.5$ Hz, 1 H)	50.2
4	4.09 (q, $J=7.3$ Hz, 1 H)	76.0
5	H_a^*	67.3
	H_b^*	
6	-	109.4
7	1.43 (s, 3 H)	26.4
8	1.31 (s, 3 H)	25.1
9	4.09 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H)	60.7
10	1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H)	14.0
11	-	211.8
12	2.69 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H)	37.8
13	1.07 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H)	7.2



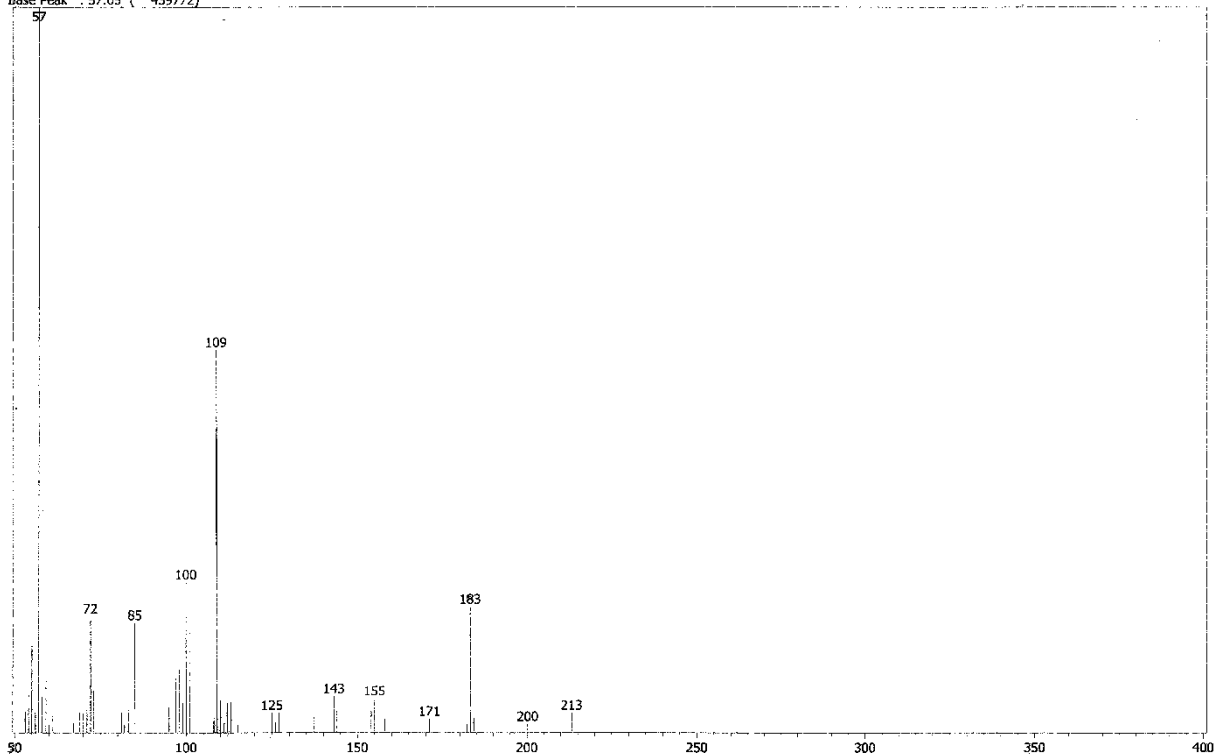
* Assinalamento pode ser permutável

Title	ADMNEFPROP-19	File Name	E:\MEUS DOCUMENTOS\CLEBER\IDOUTORADO\ESPECTROS\ORIGINAIS\INFRAVERMELHO\ADMNEFPROP-19.DX
Date	15 Oct 2009 17:16:06	Technique	Infrared
Y Axis	%Transmittance	Spectrum Range	601.7904 - 4000.3639
		Spectral Region	IR
		Points Count	1763
		X Axis	Wavenumber (cm-1)
		Data Spacing	1.9288



Espectro 53. Espectro de infravermelho do (R)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-oxoexanoato de etila (**73**)

Scan # : (1558 - 1561) B.G. Scan # : (1554 - 1555)
 Mass Peak # : 47 Ret. Time : (15.875 - 15.900)
 Base Peak : 57.05 (. 439772)



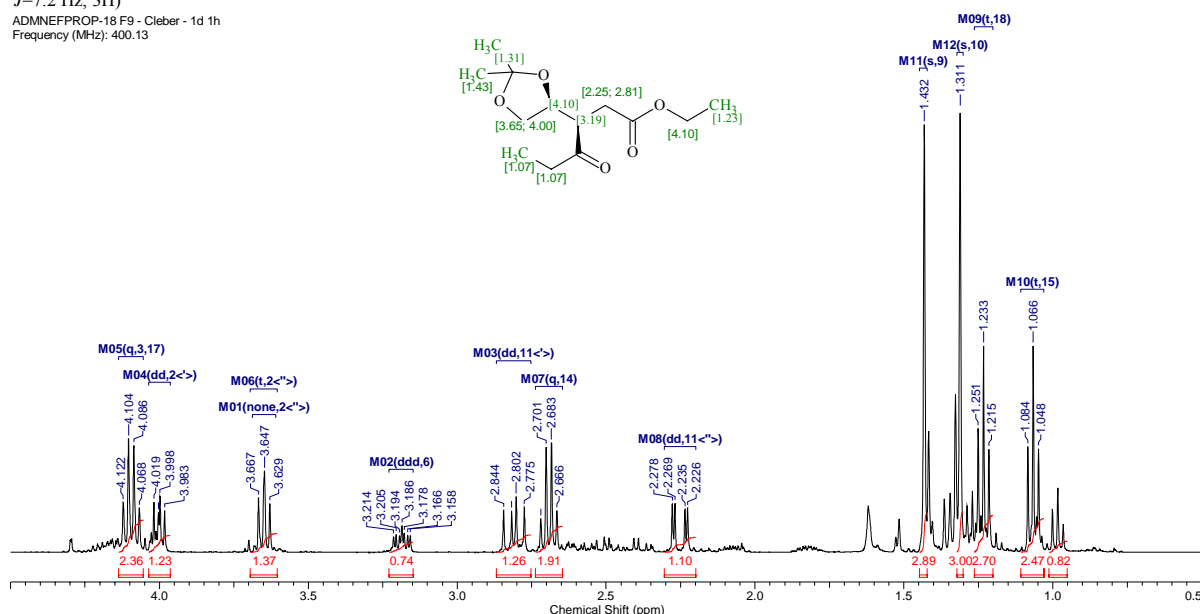
Espectro 54. Espectro de massa de (R)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-oxoexanoato de etila (**73**)

22/6/2009 21:49:33

Acquisition Time (sec)	1.2780	Comment	ADMNEFPROP-18 F9 - Cleber - 1d 1h	Date	27 Apr 2008 16:42:40
Date Stamp	27 Apr 2008 16:42:40	File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\ADMNEFPROP-18 F9_001001r		
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Number of Transients	16
Original Points Count	8192	Owner	demo	Points Count	65536
Receiver Gain	114.00	SW(cyclical) (Hz)	6410.26	Solvent	CDCL3
Sweep Width (Hz)	6410.16	Temperature (degree C)	25.160	Spectrum Offset (Hz)	2394.0161

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 4.09 (q, J=7.3 Hz, 2H), 4.00 (dd, J=8.4, 6.1 Hz, 2H), 3.65 (none, 4H), 3.65 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.19 (ddd, J=11.1, 8.0, 3.5 Hz, 1H), 2.81 (dd, J=17.0, 10.9 Hz, 2H), 2.69 (q, J=7.1 Hz, 1H), 2.25 (dd, J=17.0, 3.5 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.07 (t, J=7.2 Hz, 3H)

ADMNEFPROP-18 F9 - Cleber - 1d 1h
Frequency (MHz): 400.13



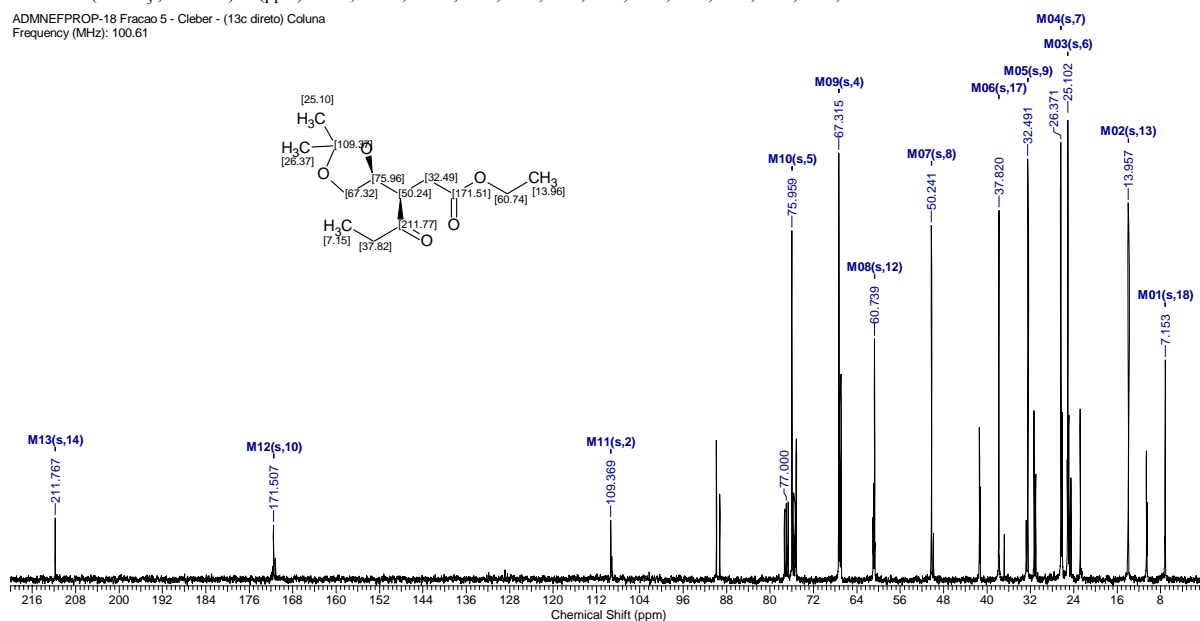
Espectro 55. Espectro de RMN ¹H do (R)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-oxoexanoato de etila (73) em CDCl₃

17/6/2009 00:13:51

CNMR Match Factor	0.33	CNMR Reliability	35.00	CNMR RMS of Assignment	1.07	CNMR Structure Purity	74.46
Acquisition Time (sec)	0.6537	Comment	ADMNEFPROP-18 Fracao 5 - Cleber - (13c direto) Coluna	Date	27 Apr 2008 15:18:40		
Date Stamp	27 Apr 2008 15:18:40	File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\600\ADMNEFPROP-18 F5(2)pdatal11r	Frequency (MHz)	100.61	Original Points Count	16384
Nucleus	13C	Number of Transients	2048	Origin	spect	Receiver Gain	2896.30
Owner	demo	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgdc	Spectrum Offset (Hz)	10054.3584
SW(cyclical) (Hz)	25062.66	Solvent	CDCL3	Spectrum Type	STANDARD		
Sweep Width (Hz)	25061.89	Temperature (degree C)	25.160				

¹³C NMR (CDCl₃, 101MHz): δ (ppm) 211.8, 171.5, 109.4, 76.0, 67.3, 60.7, 50.2, 37.8, 32.5, 26.4, 25.1, 14.0, 7.2

ADMNEFPROP-18 Fracao 5 - Cleber - (13c direto) Coluna
Frequency (MHz): 100.61



Espectro 56. Espectro de RMN ¹³C do (R)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-oxoexanoato de etila (73) em CDCl₃

(S,E)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-(hidroxiimino)hexanoato de etila (74)

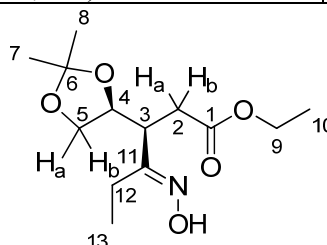
Subproduto formado utilizando o protocolo original de Gissot e colaboradores, formado em 20% de rendimento como um óleo amarelado.

IV (Filme NaCl) ν (cm^{-1}): 2985, 2939, 2907, 2882, 1736, 1648, 1458, 1416, 1372, 1044, 922, 797

E.M (70 eV) m/z (%): 258 (2%), 215 (2%), 198 (2%), 170 (6%), 156 (2%), 143 (3%), 124 (30%), 110 (5%), 101 (40%), 83 (6%), 73 (20%), 59 (10%), 43 (100%)

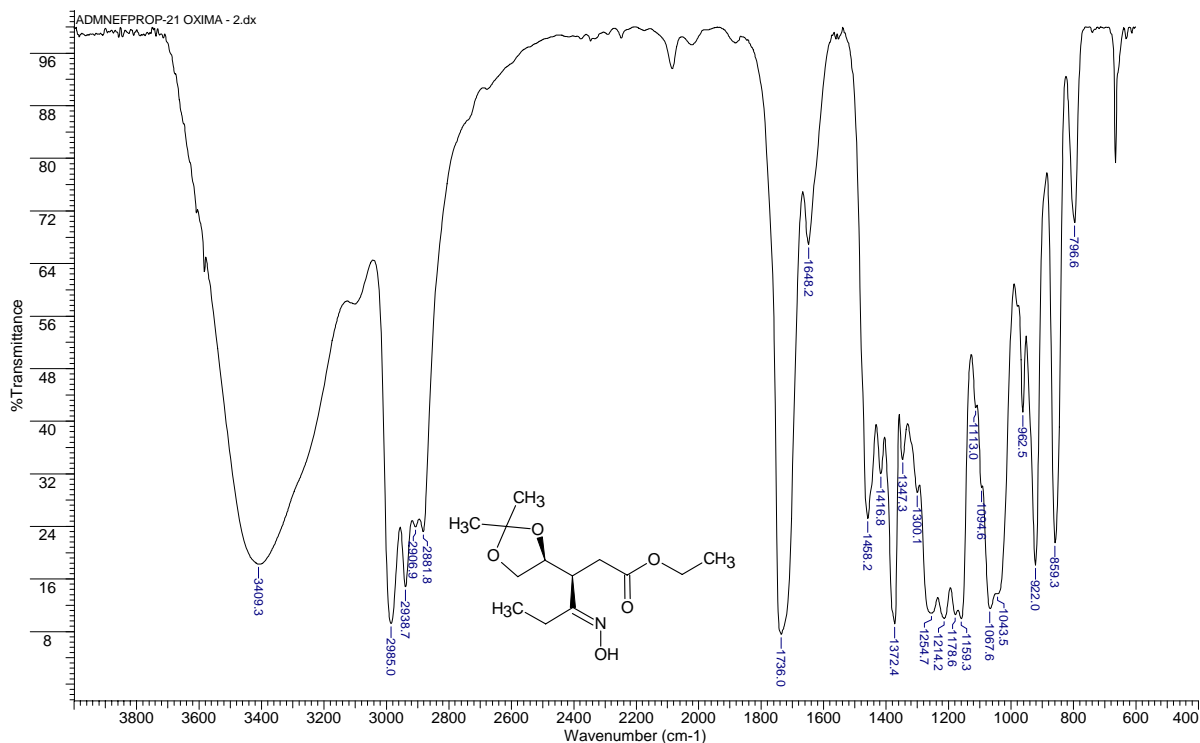
Tabela 14. Atribuições para o Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) para a (S,E)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-(hidroxiimino)hexanoato de etila (**74**) em CDCl_3 . (Espectro **59** e Espectro **60** página 107.)

Posição	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	-	172.0
2	H _a [*]	32.5
	H _b [*]	
3	3.15 (dt, J=9.6, 5.4 Hz, 1H)	42.5
4	4.27 (q, J=6.5 Hz, 1H)	76.1
5	H _a [*]	66.3
	H _b [*]	
6	-	109.2
7	1.40 (s, 3H)	26.2
8	1.32 (s, 3H)	24.9
9	4.11 (q, J=7.1 Hz, 2H)	60.6
10	1.23 (t, J=7.1 Hz, 3H)	14.1
11	-	161.4
12	2.22 - 2.40 (m, 2H)	21.8
13	1.12 (t, J=7.6 Hz, 3H)	9.9
OH	8.62 (br. s., 1H)	-



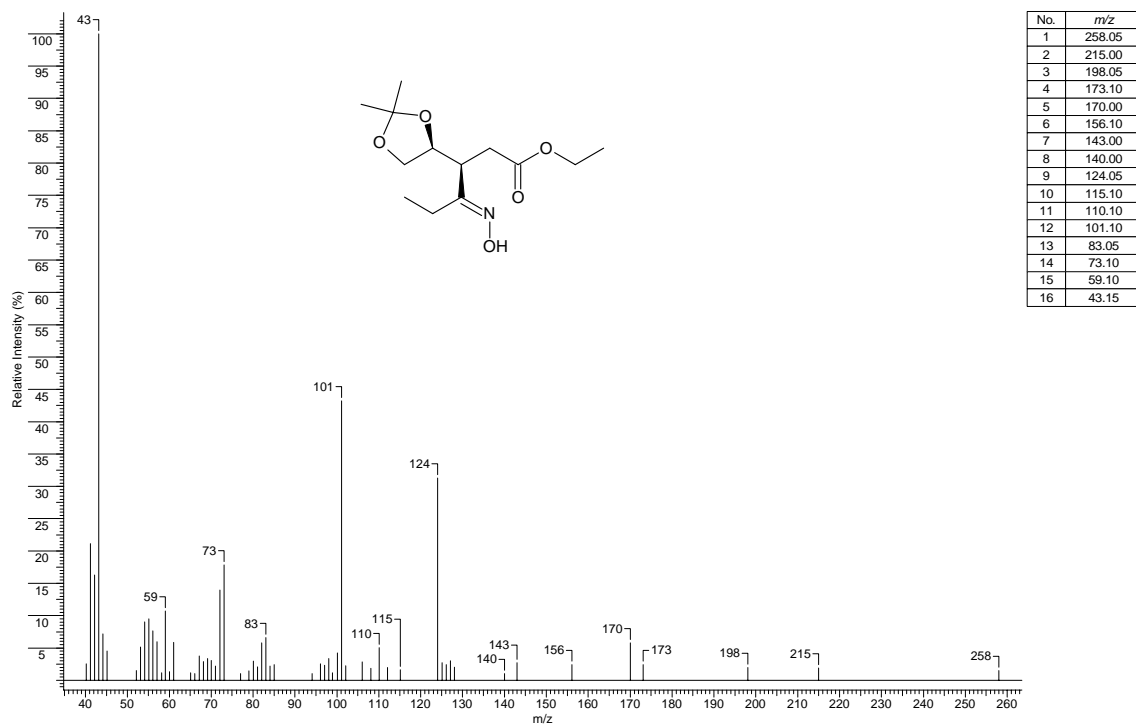
* Assinalamento pode ser permutável

Title	ADMNEFPROP-21 OXIMA - 2	File Name	E:\MEUS DOCUMENTOS\ICLEBER\DOCTORADO\ESPECTROS\ORIGINAIS\INFRAVERMELHO\ADMNEFPROP-21 OXIMA - 2.DX
Date	15 Oct 2009 17:16:00	Technique	Infrared
Y Axis	%Transmittance	Spectrum Range	600.8518 - 4000.5359
		Spectral Region	IR
		Points Count	3526
		X Axis	Wavenumber (cm-1)
		Data Spacing	0.9644



Espectro 57. Espectro de infravermelho do do (S,E)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-(hidroxiimino)hexanoato de etila (**74**)

Data Type	Centroided Mass Spectrum	Date	17 Jul 2009 12:05:48	Inlet Model	Other Probe
Ion Mode	Ei+	Number of Scans	6741	Operator	Admin
		Time Range	2.600-25.067		

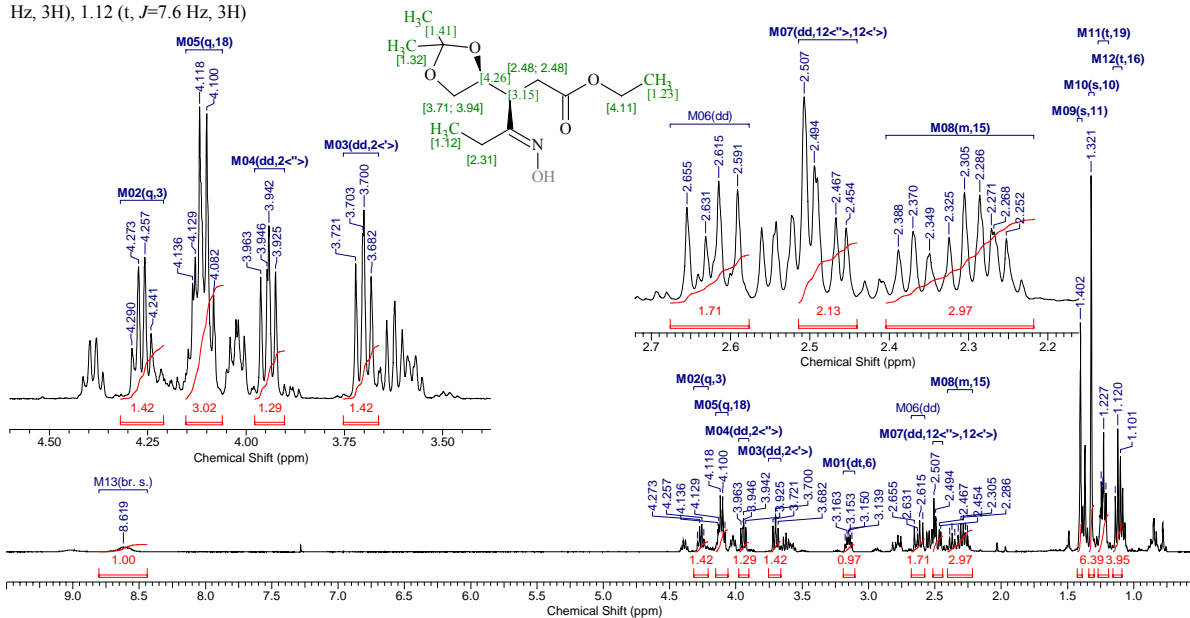


Espectro 58. Espectro de massas do (S,E)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-(hidroxiimino)hexanoato de etila (**74**)

24/6/2009 21:08:40

Acquisition Time (sec)	1.2780	Comment	ADMNEFPROP-18 Oxima - Cleber - 1d 1h Coluna	Date	27 Apr 2008 21:47:44
Date Stamp	27 Apr 2008 21:47:44				
File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\ADMNEFPROP-18 Oxima_001001r			Frequency (MHz)	400.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	8	Origin	spect
Owner	demo	Points Count	65536	Pulse Sequence	zg
SW(cyclical) (Hz)	6410.26	Solvent	CDCl ₃	Spectrum Offset (Hz)	2401.0012
Temperature (degree C)	25.160			Sweep Width (Hz)	6410.16

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.62 (br. s., 1H), 4.27 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.11 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.70 (dd, $J=8.4, 7.2$ Hz, 1H), 3.15 (dt, $J=9.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J=16.0, 9.5$ Hz, 1H), 2.48 (dd, $J=16.0, 5.2$ Hz, 2H), 2.22 - 2.40 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.12 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)

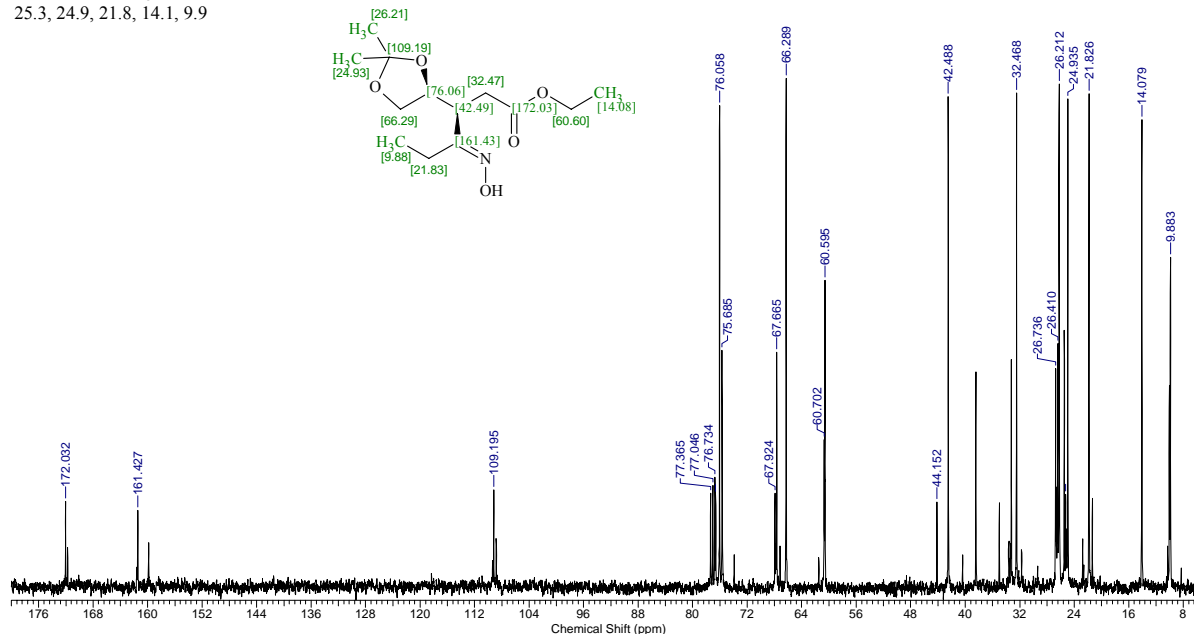


Espectro 59. Espectro de RMN ¹H do (S,E)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-(hidroxiimino)hexanoato de etila (74) em CDCl₃

24/6/2009 21:28:33

Acquisition Time (sec)	0.6537	Comment	ADMNEFP-18 Oxima - Cleber - (13c direto) Cotuna	Date	27 Apr 2008 19:19:44
Date Stamp	27 Apr 2008 19:19:44				
File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originals\NMR\ADMNEFP-18 Oxima\2\data\1\1r			Frequency (MHz)	100.61
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	1024	Origin	spect
Owner	demo	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgdc
SW(cyclical) (Hz)	25062.66	Solvent	CDCl ₃	Spectrum Offset (Hz)	10061.2793
Sweep Width (Hz)	25061.89	Temperature (degree C)	25.160	Receiver Gain	2896.30
				Spectrum Type	STANDARD

¹³C NMR (CDCl₃, 101MHz): δ (ppm) 172.0, 161.4, 109.2, 77.4, 77.0, 76.7, 76.6, 76.1, 75.7, 67.9, 67.7, 66.3, 60.7, 60.6, 44.2, 42.5, 32.5, 26.7, 26.4, 26.2, 25.3, 24.9, 21.8, 14.1, 9.9



Espectro 60. Espectro de RMN ¹³C do (S,E)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-(hidroxiimino)hexanoato de etila (**74**) em CDCl₃

(R)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-oxopentadecanoato de etila (**67**)

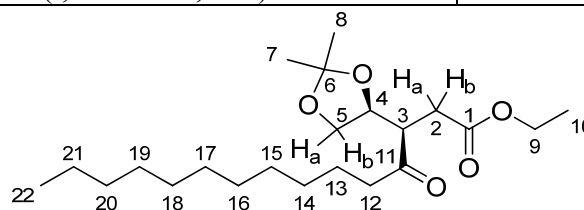
O produto foi gerado em 71% de rendimento na forma de um líquido incolor a partir de **34**.

IV (Filme NaCl) ν (cm⁻¹): 2985, 2955, 2925, 2855, 1739, 1715, 1466, 1457, 1411, 1371, 1036, 938, 794, 722

E.M. (70 eV) m/z (%): 280 (5%), 153 (25%), 138 (36%), 126 (3%), 121 (3%), 111 (23%), 95 (17%), 83 (14%), 65 (6%), 55 (27%), 43 (100%)

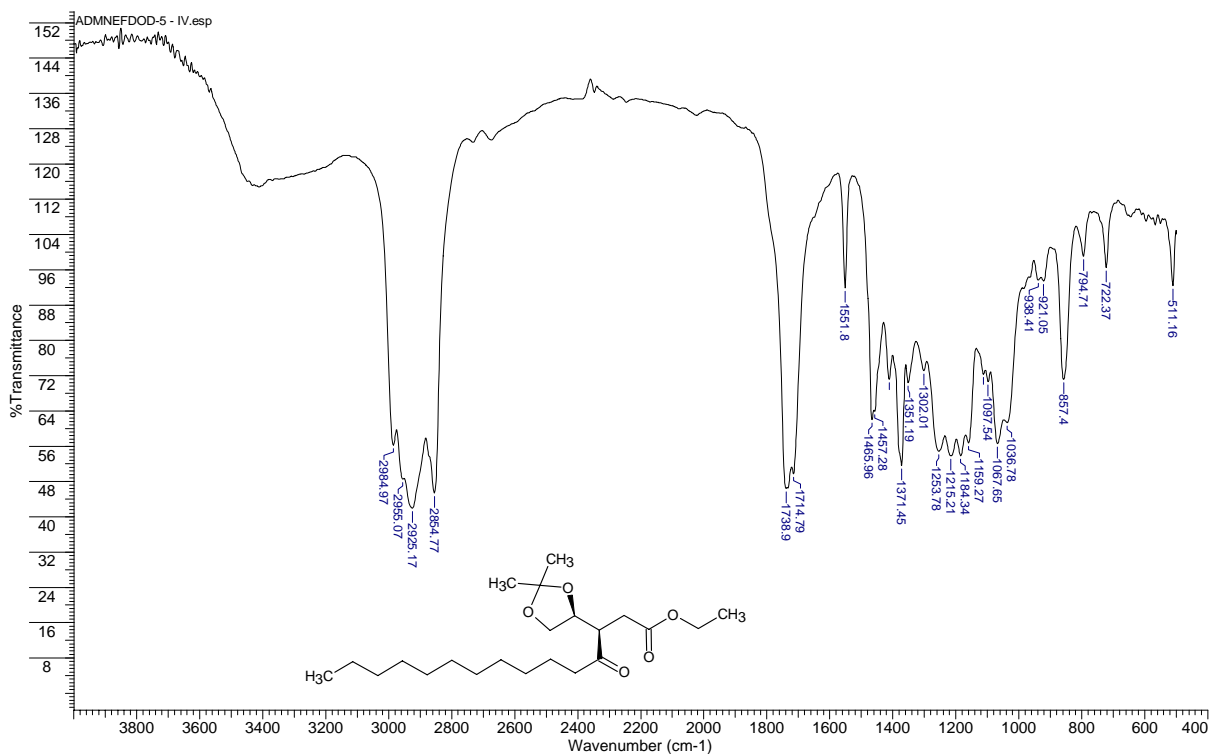
Tabela 15. Atribuições para o Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) para (R)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-oxopentadecanoato de etila (**67**) em CDCl_3 . (**Espectro 63** e **Espectro 64**, página 110 e 110)

Posição	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	-	171.5
2	H _a [*]	31.8
	H _b [*]	
3	3.19 (ddd, J=11.3, 7.5, 3.5 Hz, 1 H)	50.4
4	4.05 - 4.18 (m, 1 H)	75.8
5	H _a [*]	67.2
	H _b [*]	
6	-	109.3
7	1.43 (s, 3 H)	26.3
8	1.31 (s., 3 H)	25.1
9	4.05 - 4.18 (m, 2 H)	60.7
10	1.26 (br. s., 3 H)	13.9
11	-	211.3
12	2.65 (t, J=7.3 Hz, 1 H)	44.5
13	1.58 (br. s., 2 H)	22.9
14	1.26 (br. s., 2 H)	29.3
15	1.26 (br. s., 2 H)	29.2
16	1.26 (br. s., 2 H)	29.0
17	1.26 (br. s., 2 H)	29.4
18	1.26 (br. s., 2 H)	29.5
19	1.26 (br. s., 2 H)	28.9
20	1.26 (br. s., 2 H)	32.3
21	1.26 (br. s., 2 H)	22.5
22	0.88 (t, J=6.6 Hz, 3 H)	13.9

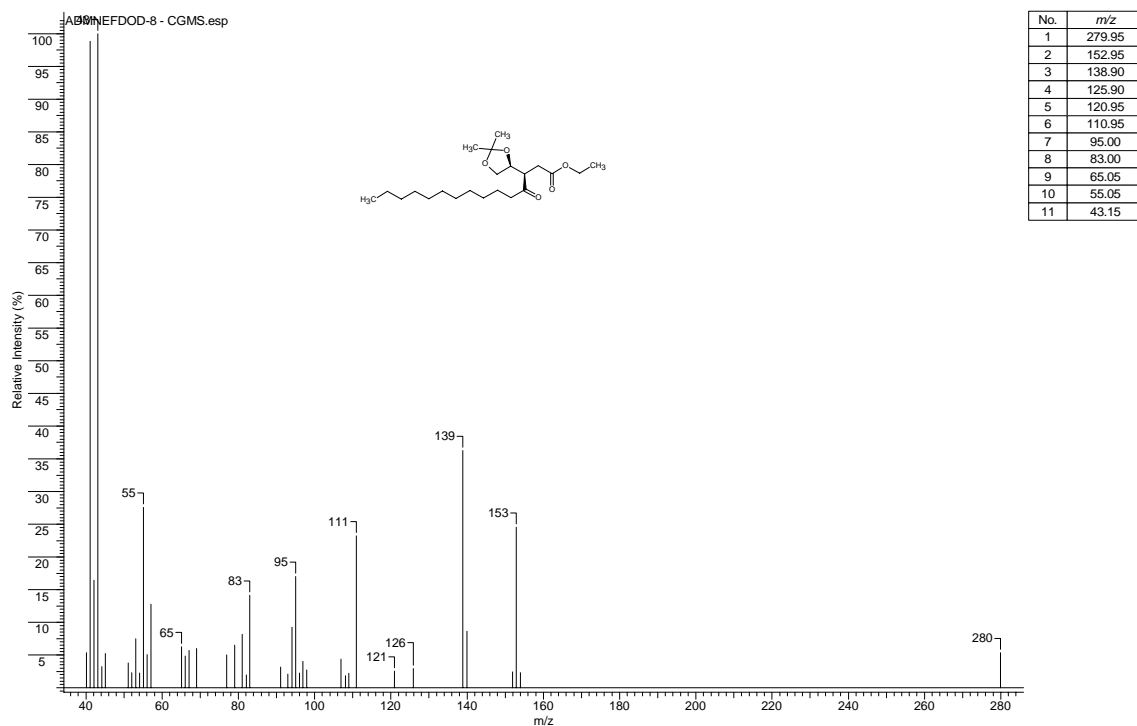


* Assinalamento pode ser permutável

Title	ADMNEFDOD-5 Bruto	File Name	E:\MEUS DOCUMENTOS\CLEBER\DOCTORADO\ESPECTROS\ORIGINAIS\INFRAVERMELHO\ADMNEFDOD-5 BRUTO.DX
Date	15 Oct 2009 17:16:16	Technique	Infrared
Y Axis	%Transmittance	Spectrum Range	499.5847 - 4000.5359
		Spectral Region	IR
		Points Count	3631
		X Axis	Wavenumber (cm-1)
		Data Spacing	0.9644



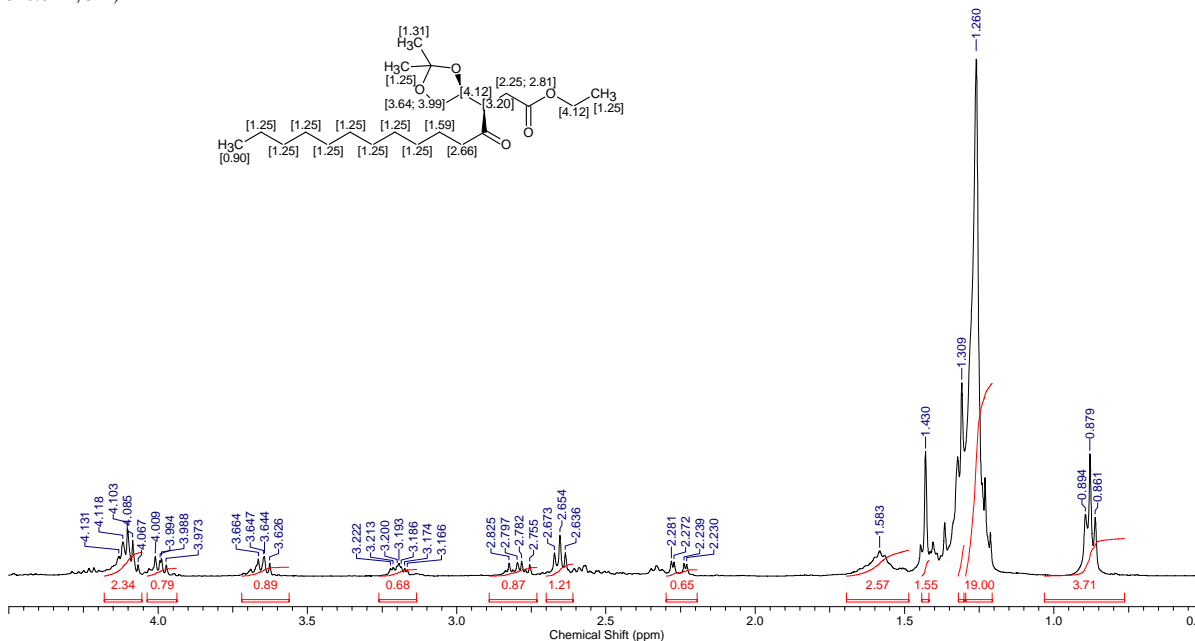
Espectro 61. Espectro de infravermelho do (R)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-oxopentadecanoato de etila (**67**)



Espectro 62. Espectro de massas do (R)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-oxopentadecanoato de etila (**67**)

Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	Nef da ADMOD - Cleber (1d 1h)	Date	31 May 2007 18:22:08
Date Stamp	31 May 2007 18:22:08	File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\ADMNEFDOD-51\pdata\11r	Origin	spect
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Number of Transients	4
Original Points Count	16384	Owner	demo	Points Count	65536
Receiver Gain	5.70	SW(cyclical) (Hz)	6410.26	Pulse Sequence	zg
Sweep Width (Hz)	6410.16	Temperature (degree C)	25.160	Solvent	CDCL3
				Spectrum Offset (Hz)	2412.9917

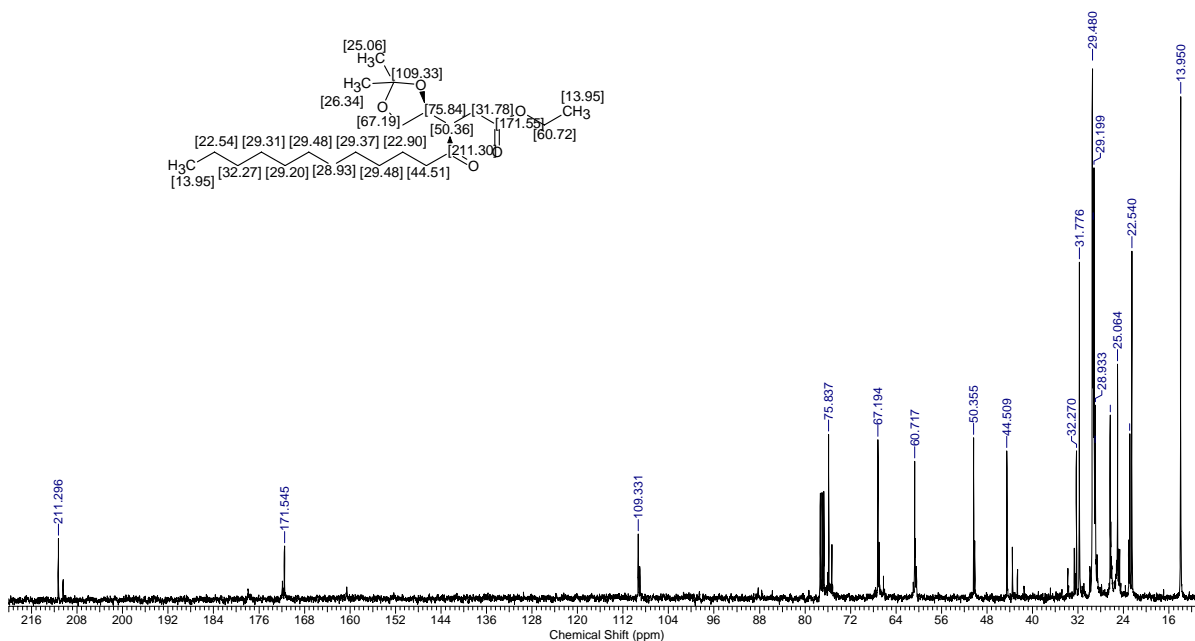
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.05 - 4.18 (m, 2 H) 3.99 (dd, $J=8.3$, 6.2 Hz, 1 H) 3.65 (dd, $J=8.1$, 7.1 Hz, 1 H) 3.19 (ddd, $J=11.3$, 7.5, 3.5 Hz, 1 H) 2.79 (dd, $J=16.8$, 10.9 Hz, 1 H) 2.65 (t, $J=7.3$ Hz, 1 H) 2.26 (dd, $J=16.9$, 3.5 Hz, 1 H) 1.58 (br. s., 2 H) 1.43 (s, 3 H) 1.31 (br. s., 3 H) 1.26 (br. s., 19 H) 0.88 (t, $J=6.6$ Hz, 3 H)



Espectro 63. Espectro de RMN ^1H do (R)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-oxopentadecanoato de etila (**67**) em CDCl_3

Acquisition Time (sec)	0.6537	Comment	Nef do ADMOD - Cleber (13c direto) DMSO + NaNO2	Date	31 May 2007 18:26:24
Date Stamp	31 May 2007 18:26:24	File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\ADMNEFDOD-52\pdata\11r	Origin	spect
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	444
Original Points Count	16384	Owner	demo	Points Count	32768
Receiver Gain	2048.00	SW(cyclical) (Hz)	25062.66	Pulse Sequence	zgdc
Sweep Width (Hz)	25061.89	Temperature (degree C)	25.160	Solvent	CDCl_3
				Spectrum Offset (Hz)	10053.5928

^{13}C NMR (CDCl_3 , 101MHz): δ (ppm) 211.3, 171.5, 109.3, 75.8, 67.2, 60.7, 50.4, 44.5, 32.3, 31.8, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 28.9, 26.3, 25.1, 22.9, 22.5, 13.9



Espectro 64. Espectro de RMN ^{13}C do (R)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-oxopentadecanoato de etila (**67**) em CDCl_3

(4R,5S)-4-dodecanoil-5-(hidroximetil)diidrofuran-2(3H)-ona (80)

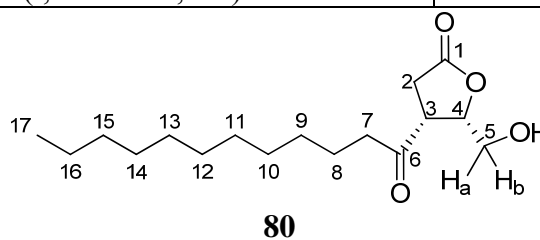
O produto foi gerado em 77% de rendimento na forma de um sólido amarelo pálido a partir de **7**.

IV (Filme NaCl) ν (cm^{-1}): 3397, 2955, 2920, 2849, 1767, 1705, 1468, 1458, 1412, 1400, 1383, 1364, 1194, 1053, 721, 660

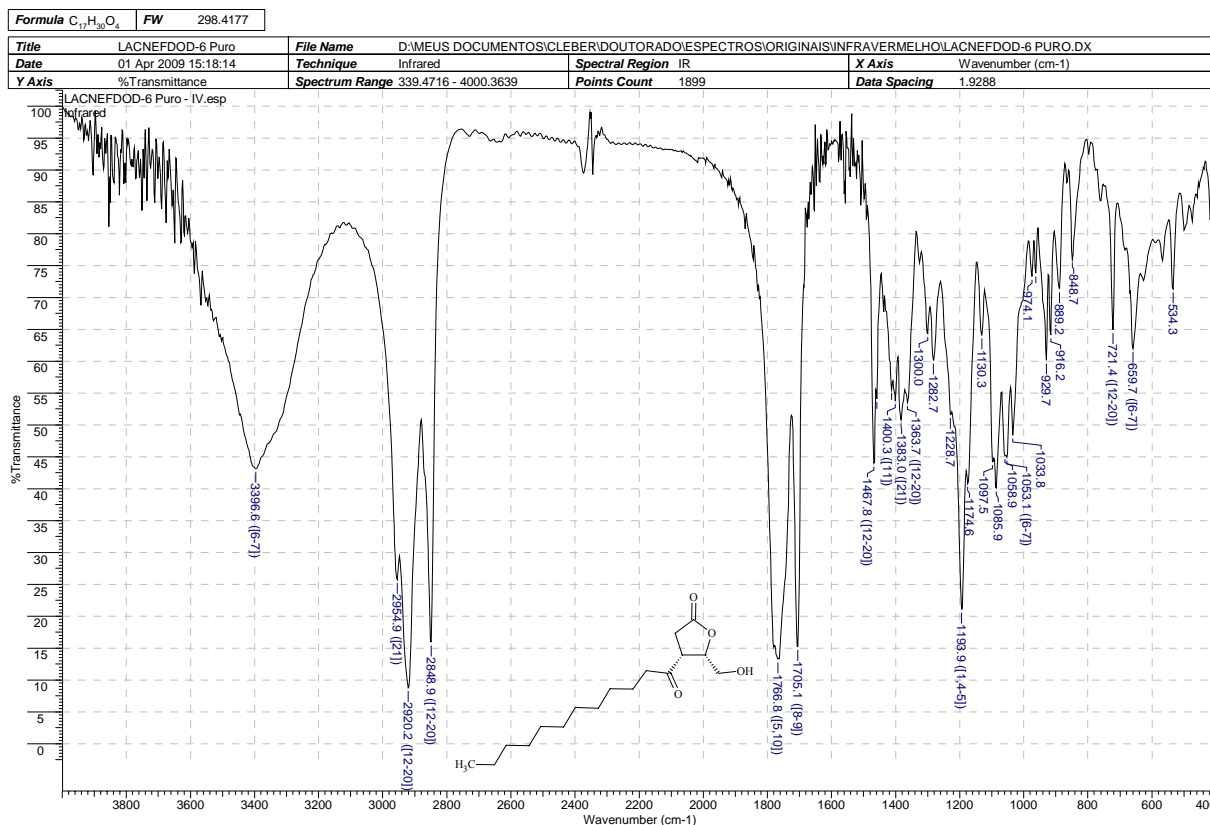
E.M. (70 eV) m/z (%): 267 (24%), 183 (80%), 159 (9%), 141 (12%), 123 (10%), 109 (31%), 98 (42%), 85 (39%), 71 (54%), 57 (100%), 43 (70%)

Tabela 16. Atribuições para o Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) para (4R,5S)-4-dodecanoil-5-(hidroximetil)diidrofuran-2(3H)-ona (**80**) em CDCl_3 . (**Espectro 67** e **Espectro 68**, página 113 e 113)

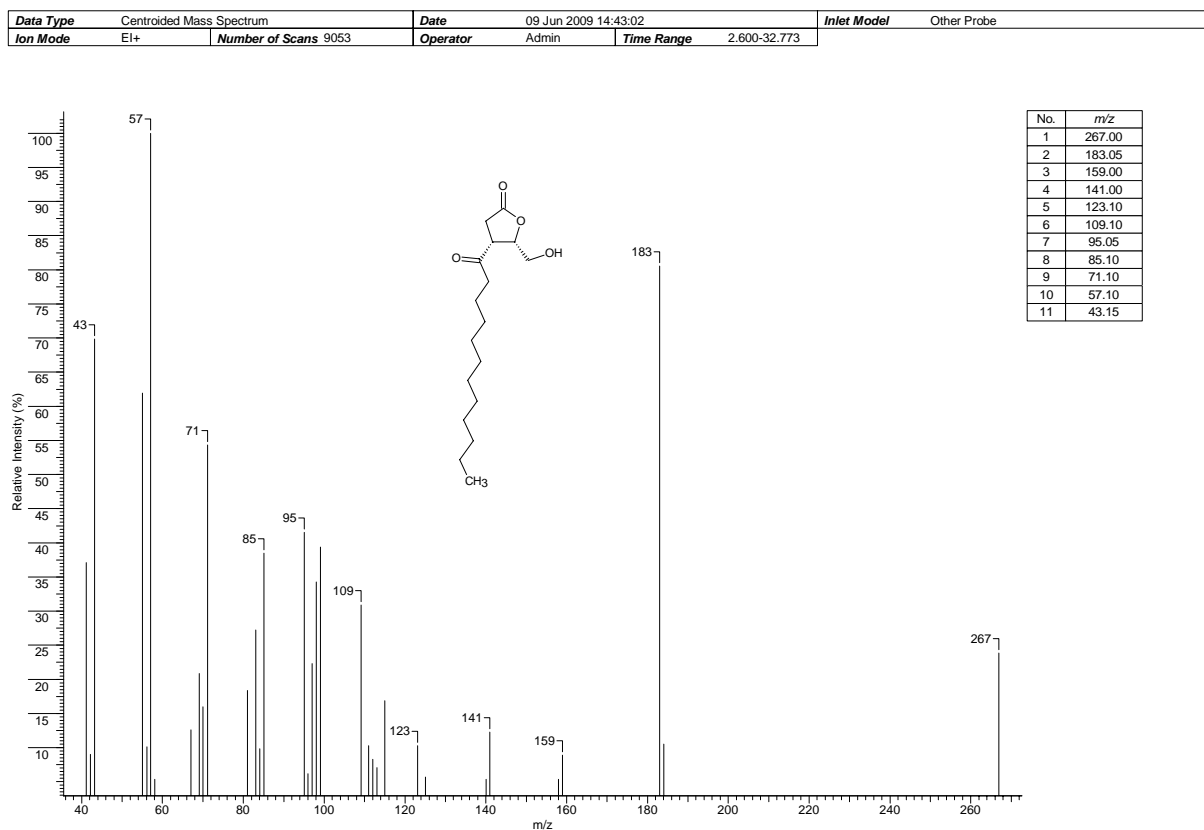
Posição	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	-	175.1
2	2.81 (dd, $J=9.0, 6.7$ Hz, 2H)	31.8
3	3.56 (ddd, $J=9.5, 8.5, 6.4$ Hz, 1H)	47.2
4	4.70 (dt, $J=6.3, 3.1$ Hz, 1H)	80.9
5	H_a^*	62.9
	H_b^*	
6	-	207.5
7	2.50 (t, $J=7.4$ Hz, 2H)	42.3
8	1.60 (quin, $J=6.9, 6.7$ Hz, 2H)	23.3
9	1.26 (br. s., 2H)	29.3
10	1.26 (br. s., 2H)	29.4
11	1.26 (br. s., 2H)	29.3
12	1.26 (br. s., 2H)	29.5
13	1.26 (br. s., 2H)	29.5
14	1.26 (br. s., 2H)	29.1
15	1.26 (br. s., 2H)	31.7
16	1.26 (br. s., 2H)	22.6
17	0.88 (t, $J=6.8$ Hz, 3H)	14.1



* Assinalamento pode ser permutável



Espectro 65. Espectro de infravermelho do (4R,5S)-4-dodecanoil-5-(hidroximetil)diidrofuran-2(3H)-ona (**80**)

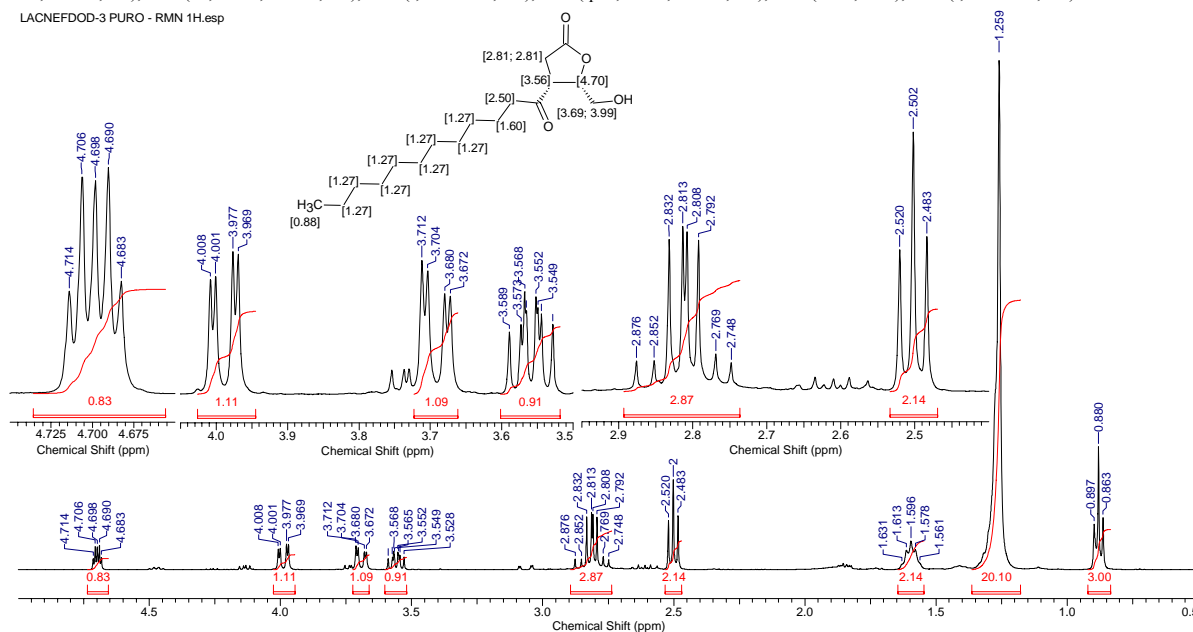


Espectro 66. Espectro de massa do (4R,5S)-4-dodecanoil-5-(hidroximetil)diidrofuran-2(3H)-ona (**80**)

Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	LACNEFDOD-3 Puro - Cleber - 1d 1h	Date	18 Oct 2008 22:32:32
Date Stamp	18 Oct 2008 22:32:32	File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\LACNEFDOD_3_PURO_001001r	Frequency (MHz)	400.13
Original Points Count	16384	Nucleus	1H	Number of Transients	8
Receiver Gain	28.50	Owner	demo	Points Count	65536
Spectrum Offset (Hz)	2397.3643	SW(cyclical) (Hz)	6410.26	Solvent	CHLOROFORM-d
		Sweep Width (Hz)	6410.16	Temperature (degree C)	25.160

¹H NMR (CHLOROFORM-d, 400MHz): δ (ppm) 4.70 (dt, $J=6.3, 3.1$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J=12.6, 2.9$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J=12.8, 3.2$ Hz, 1H), 3.56 (ddd, $J=9.5, 8.5, 6.4$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J=9.0, 6.7$ Hz, 2H), 2.50 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.60 (quin, $J=6.9, 6.7$ Hz, 2H), 1.26 (br. s., 18H), 0.88 (t, $J=6.8$ Hz, 3H)

LACNEFDOD-3 PURO - RMN 1H.esp

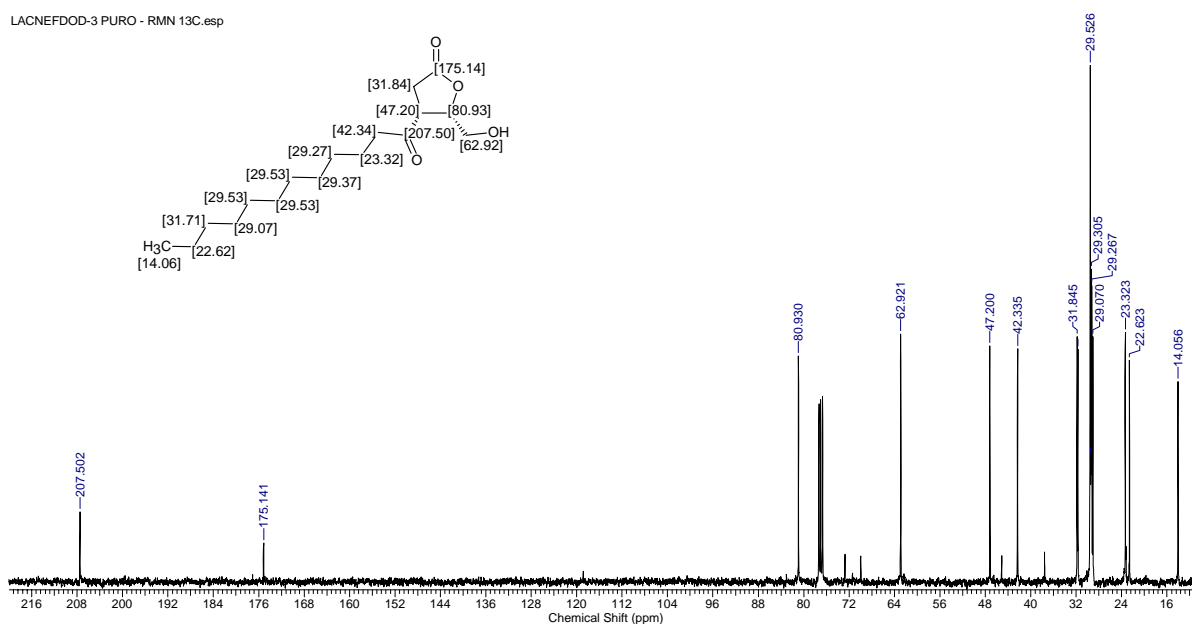


Espectro 67. Espectro de RMN ¹H do (4R,5S)-4-dodecanoil-5-(hidroximetil)diidrofuran-2(3H)-ona (**80**) em CDCl₃

Acquisition Time (sec)	0.6537	Comment	LACNEFDOD-3 Puro - Cleber - 1d 1h (13c direto)	Date	24 Oct 2008 16:38:24
Date Stamp	24 Oct 2008 16:38:24	File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\LACNEFDOD_3_PURO_003001r	Frequency (MHz)	100.61
Nucleus	13C	Number of Transients	1080	Origin	spect
Owner	demo	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgdc
SW(cyclical) (Hz)	25062.66	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	10057.4170
Temperature (degree C)	25.160			Sweep Width (Hz)	25061.89

¹³C NMR (CHLOROFORM-d, 101MHz): δ (ppm) 207.5, 175.1, 80.9, 62.9, 47.2, 42.3, 31.8, 31.7, 29.5, 29.4, 29.4, 29.3, 29.3, 29.1, 23.3, 22.6, 14.1

LACNEFDOD-3 PURO - RMN 13C.esp



Espectro 68. Espectro de RMN ¹³C do (4R,5S)-4-dodecanoil-5-(hidroximetil)diidrofuran-2(3H)-ona (**80**) em CDCl₃

(3aS,4S,6aR)-4-hidroxi-4-undeciltetraidrofurano[3,4-b]furan-2(3H)-ona (82)

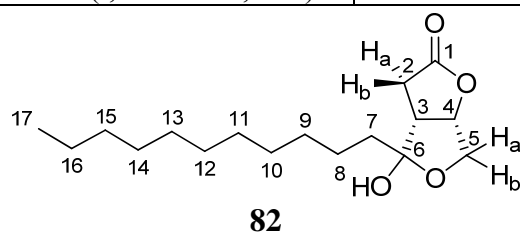
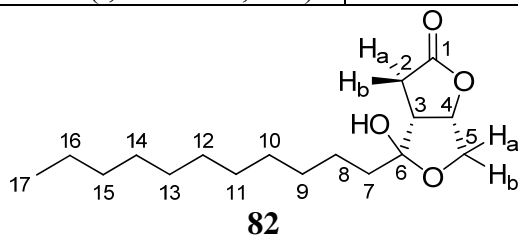
Subproduto formado na reação de Nef via cetalização espontânea de **80**, formado em 15% de rendimento como um sólido amarelado.

IV (Filme NaCl) ν (cm^{-1}): 3385, 2955, 2922, 2849, 1942, 1769, 1466, 1420, 1410, 1375, 1215, 721

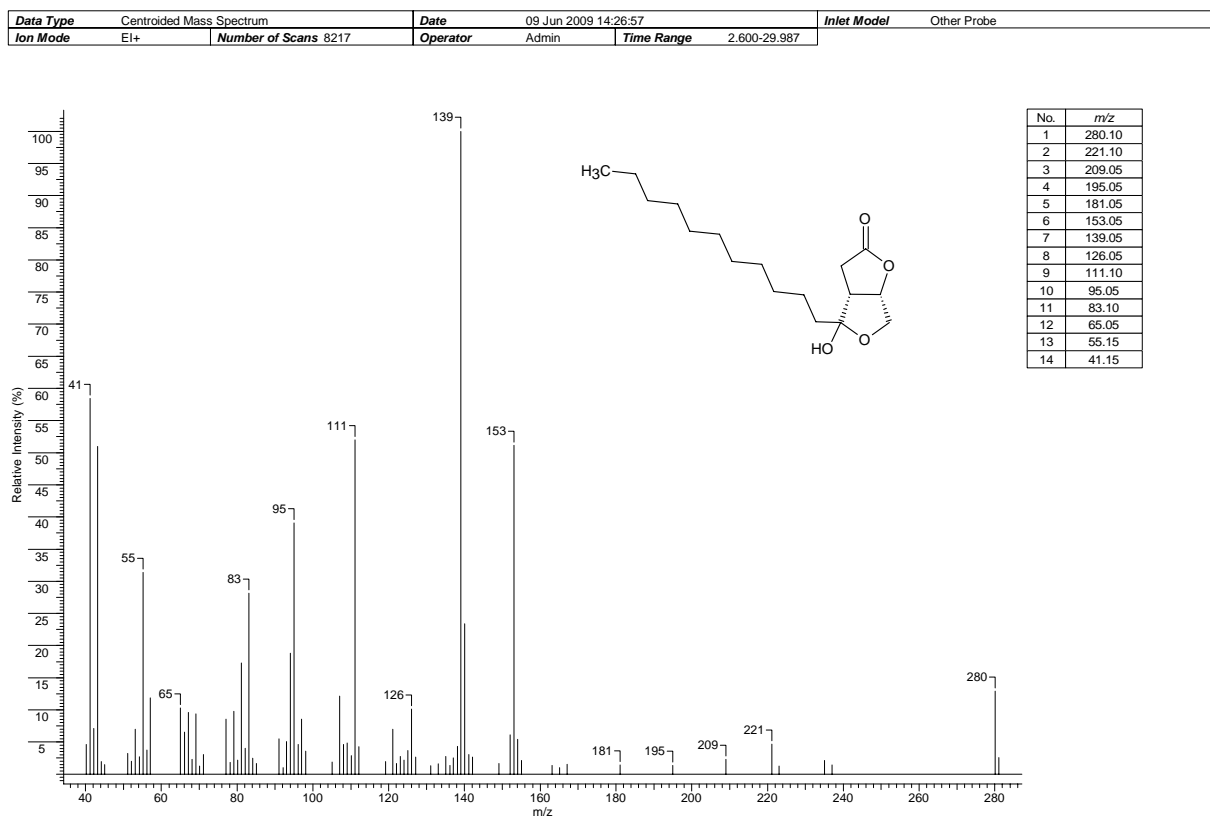
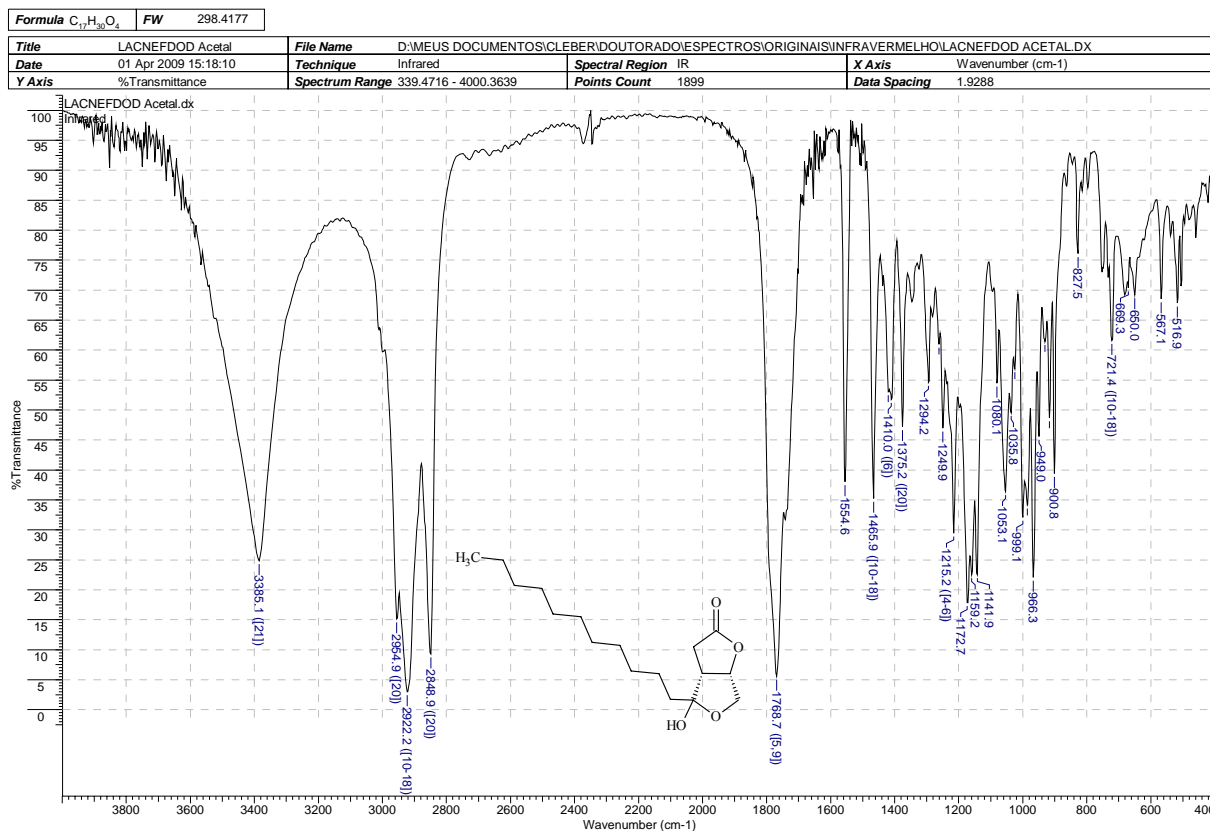
E.M (70 eV) m/z (%): 280 ($[\text{M}^+]$ -18, 10%), 221 (5%), 209 (2%), 195 (1%), 181 (1%), 153 (50%), 139 (100%), 126 (10%), 111 (50%), 95 (40%), 83 (30%), 65 (10%), 55 (30%), 41 (60%)

Tabela 17. Atribuições para o Espectro de RMN ^1H (600 MHz) e ^{13}C (150 MHz) para a (3aS,4S,6aR)-4-hidroxi-4-undeciltetraidrofuro[3,4-b]furan-2(3H)-ona (**82**) em CDCl_3 . (**Espectro 71** e **Espectro 72**, página 117)

Posição	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	-	176.4	-	177.1
2	H _a 2.71 (dd, $J=19.6, 11.2$ Hz, 1 H)	31.9	2.60 (dd, $J=17.7, 9.0$ Hz, 1 H)	31.9
	H _b 2.50 (dd, $J=18.7, 5.4$ Hz, 1 H)		2.69 (d, $J=18.6$ Hz, 1 H)	
3	3.05 (ddd, $J=11.5, 6.9, 5.8$ Hz, 1 H)	46.7	2.78 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H)	46.6
4	5.25 (dd, $J=7.0, 4.7$ Hz, 1 H)	83.9	5.07 (td, $J=6.9, 3.2$ Hz, 1 H)	83.0
5	H _a [*] 4.21 (dd, $J=10.7, 4.7$ Hz, 1 H)	70.7	4.28 (dd, $J=10.5, 6.4$ Hz, 1 H)	71.5
	H _b [*] 4.03 (d, $J=11.2$ Hz, 1 H)		4.14 (dd, $J=7.0, 3.6$ Hz, 1 H)	
6	-	108.0	-	105.9
7	1.74 (t, $J=8.0$ Hz, 2 H)	36.6	1.74 (t, $J=8.0$ Hz, 2 H)	39.4
8	1.27 (br. s., 2 H)	23.6	1.27 (br. s., 2 H)	23.6
9	1.27 (br. s., 2 H)	29.6	1.27 (br. s., 2 H)	29.6
10	1.27 (br. s., 2 H)	29.3	1.27 (br. s., 2 H)	29.3
11	1.27 (br. s., 2 H)	29.7	1.27 (br. s., 2 H)	29.7
12	1.27 (br. s., 2 H)	29.5	1.27 (br. s., 2 H)	29.5
13	1.27 (br. s., 2 H)	29.6	1.27 (br. s., 2 H)	29.6
14	1.27 (br. s., 2 H)	29.5	1.27 (br. s., 2 H)	29.5
15	1.27 (br. s., 2 H)	30.2	1.27 (br. s., 2 H)	30.2
16	1.27 (br. s., 2 H)	22.7	1.27 (br. s., 2 H)	22.7
17	0.89 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H)	14.1	0.89 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H)	14.1

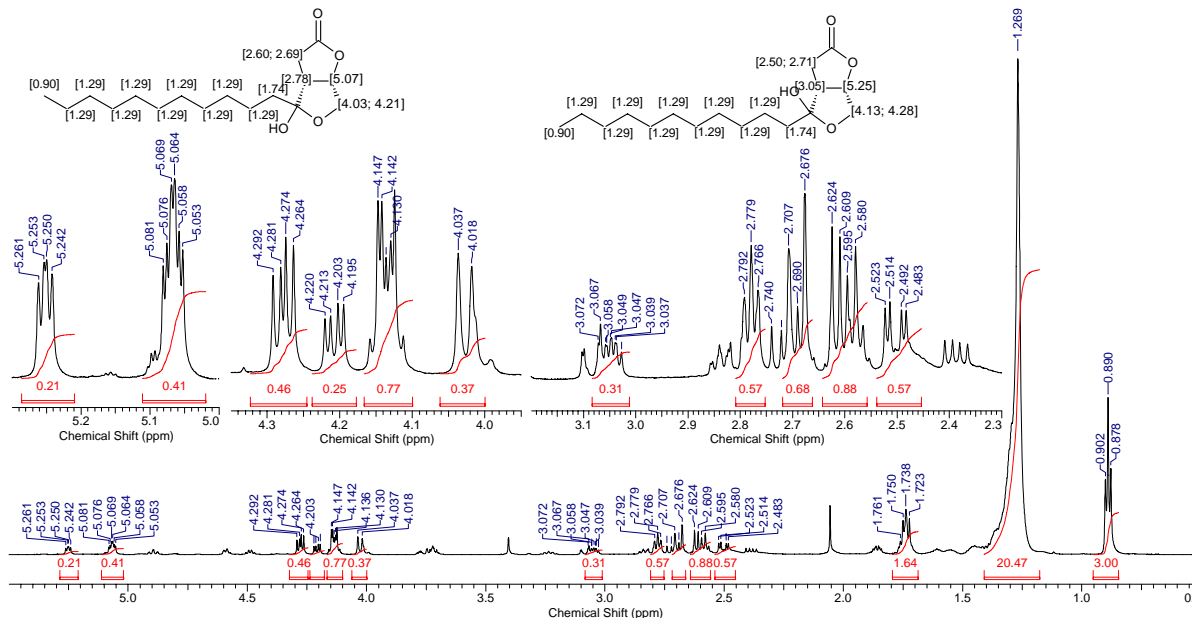


* Assinalamento pode ser permutável



Acquisition Time (sec)	2.2413	Comment	LACNEFDOD-6 Fr 21-33 - Cleber - 1H Subproduto da degradacao do produto principal	Date	24 Jan 2009 14:40:32
Date	24 Jan 2009 14:40:32	File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\600\LACNEFDOD-6 Fr 21-33\1\data\1\1r	Date Stamp	24 Jan 2009 14:40:32
Nucleus	1H	Number of Transients	4	Origin	spect
Owner	root	Points Count	65536	Pulse Sequence	zg
SW(cyclical) (Hz)	7309.94	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2817.9998
Temperature (degree C)	25.000			Receiver Gain	12.70
				Sweep Width (Hz)	7309.83

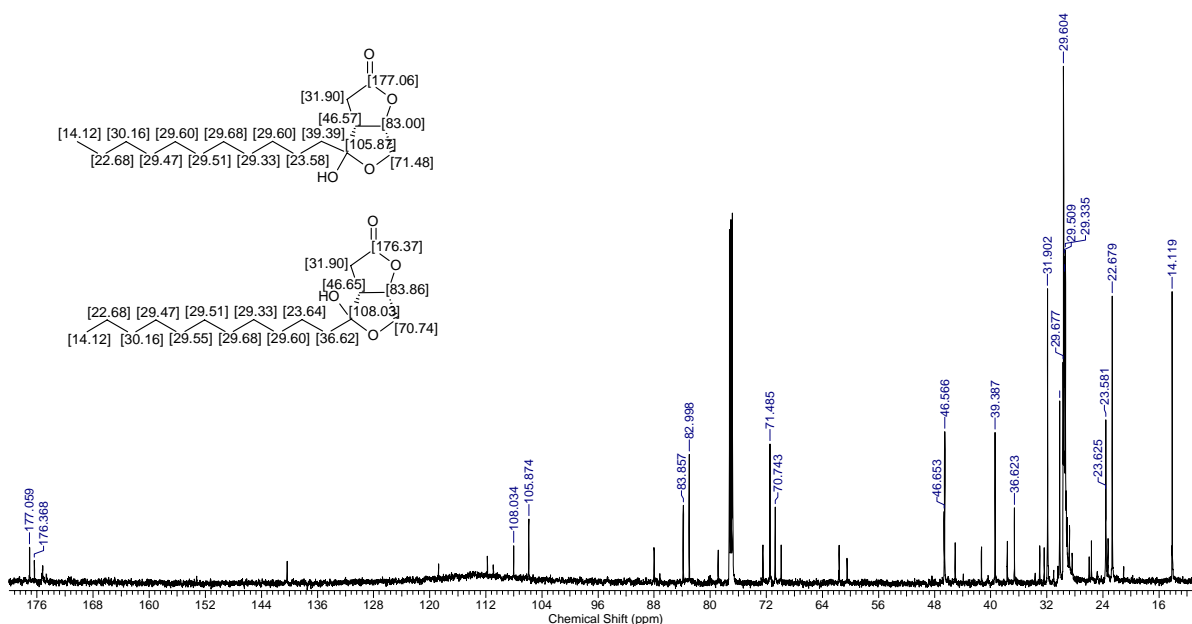
¹H NMR (CHLOROFORM-d, 600MHz): δ (ppm) 5.25 (dd, J=7.0, 4.7 Hz, 1H), 5.07 (td, J=6.9, 3.2 Hz, 1H), 4.28 (dd, J=10.5, 6.4 Hz, 1H), 4.21 (dd, J=10.7, 4.7 Hz, 1H), 4.14 (dd, J=7.0, 3.6 Hz, 2H), 4.03 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.05 (ddd, J=11.5, 6.9, 5.8 Hz, 1H), 2.78 (t, J=7.8 Hz, 1H), 2.71 (dd, J=19.6, 11.2 Hz, 1H), 2.69 (d, J=18.6 Hz, 1H), 2.60 (dd, J=17.7, 9.0 Hz, 2H), 2.50 (dd, J=18.7, 5.4 Hz, 1H), 1.74 (t, J=8.0 Hz, 2H), 1.27 (br. s., 20H), 0.89 (t, J=7.0 Hz, 3H)



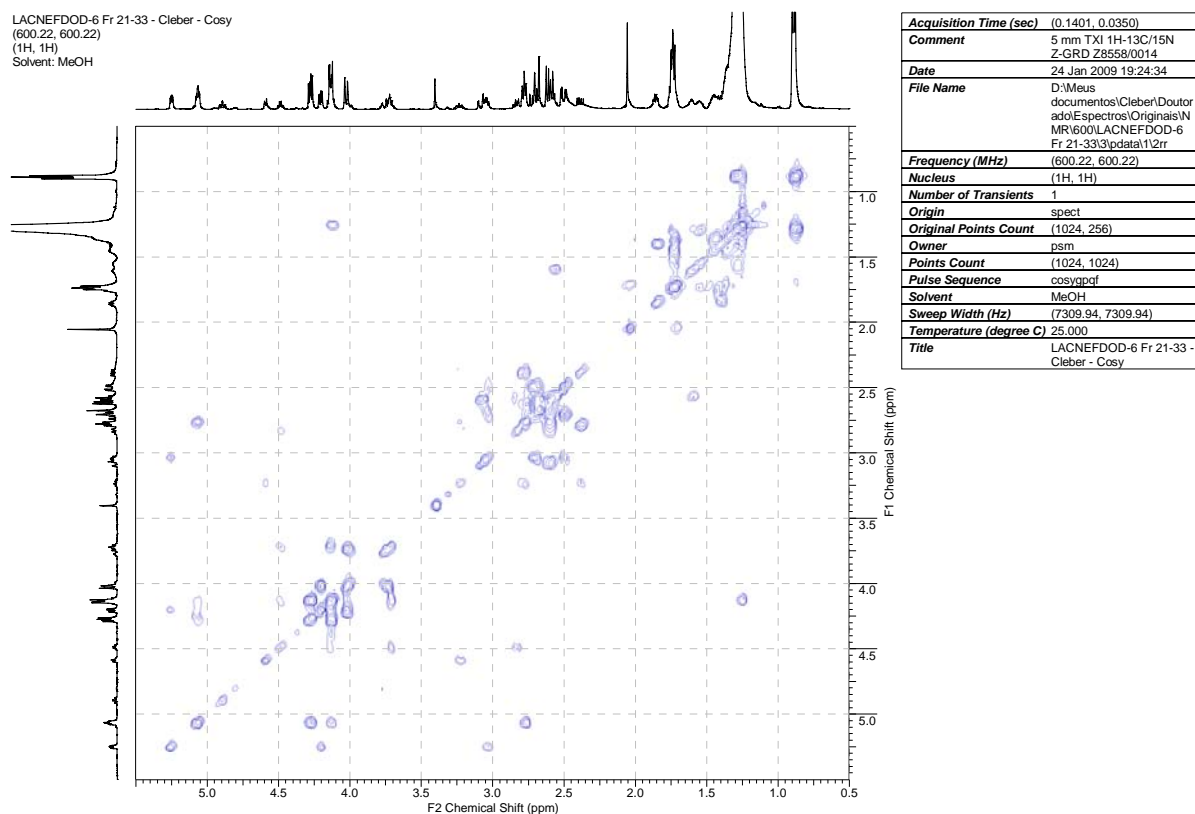
Espectro 71. Espectro de RMN ¹H do (3aS,4S,6aR)-4-hidroxi-4-undeciltetraidrofur[3,4-b]furan-2(3H)-ona (**82**) em CDCl₃

Acquisition Time (sec)	0.9110	Comment	LACNEFDOD-6 Fr 21-33 - Cleber - 13C	Date	24 Jan 2009 16:46:56
Date Stamp	24 Jan 2009 16:46:56	File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\600\LACNEFDOD-6 Fr 21-33_002001r	Frequency (MHz)	150.93
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect
Owner	root	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgdc
SW(cyclical) (Hz)	35971.22	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	15092.5820
Temperature (degree C)	25.000			Receiver Gain	574.70
				Sweep Width (Hz)	35970.13

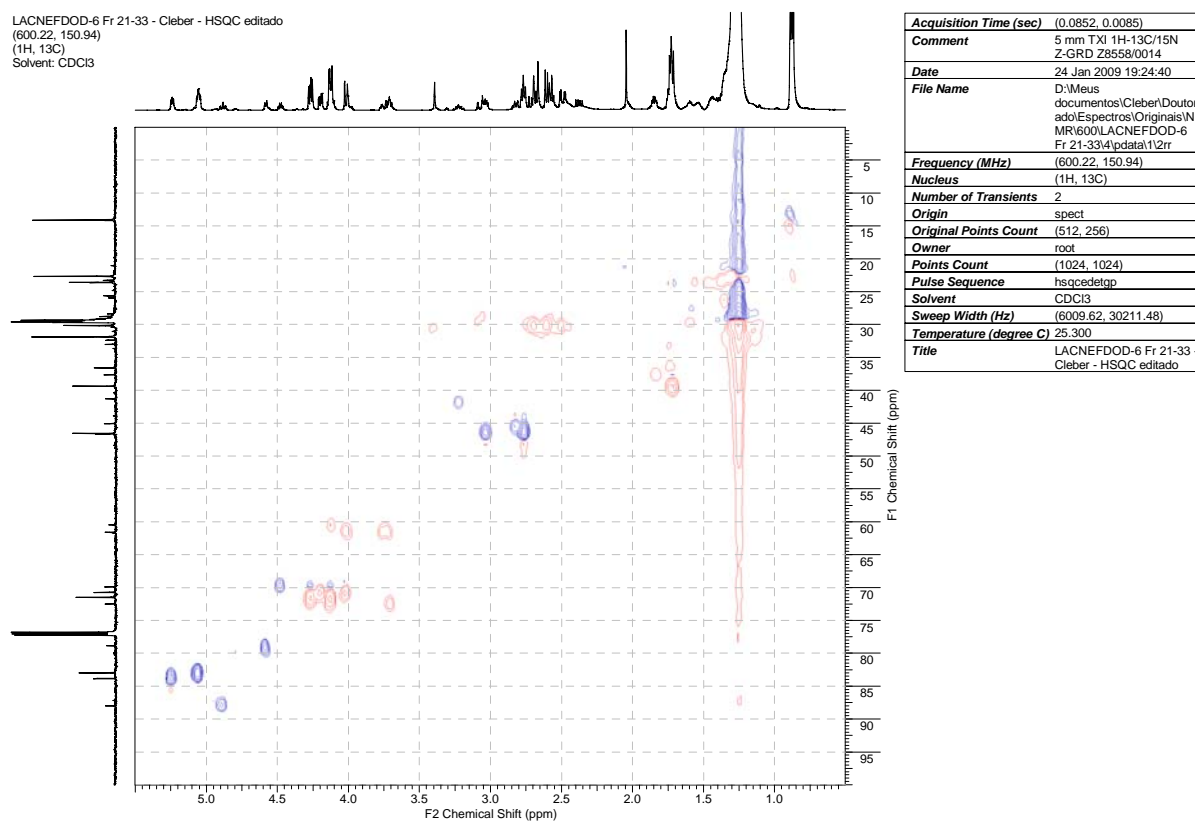
¹³C NMR (CHLOROFORM-d, 151MHz): δ (ppm) 177.1, 176.4, 108.0, 105.9, 83.9, 83.0, 71.5, 70.7, 46.7, 46.6, 39.4, 36.6, 31.9, 30.2, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.3, 23.6, 23.6, 22.7, 14.1



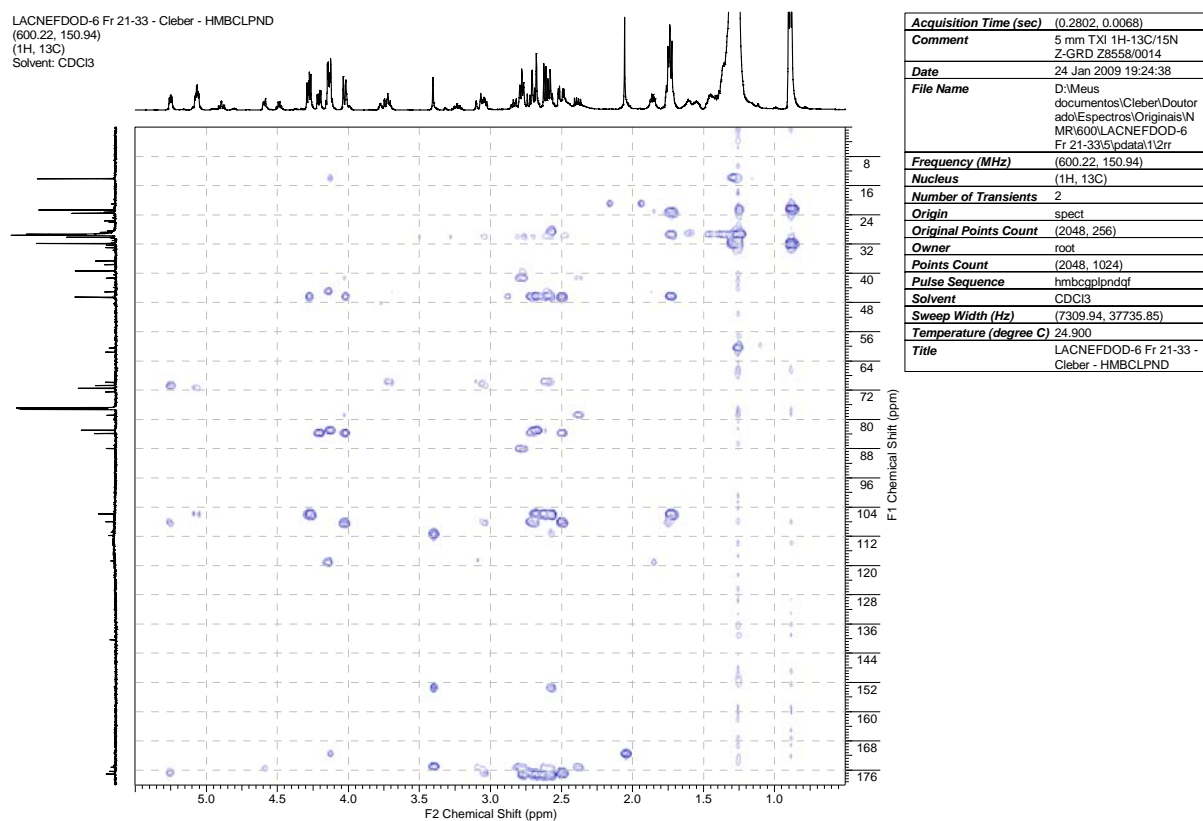
Espectro 72. Espectro de RMN ¹³C do (3aS,4S,6aR)-4-hidroxi-4-undeciltetraidrofur[3,4-b]furan-2(3H)-ona (**82**) em CDCl₃



Espectro 73. Espectro de COSY do (3aS,4S,6aR)-4-hidroxi-4-undeciltetraidrofur[3,4-b]furan-2(3H)-ona (**82**)

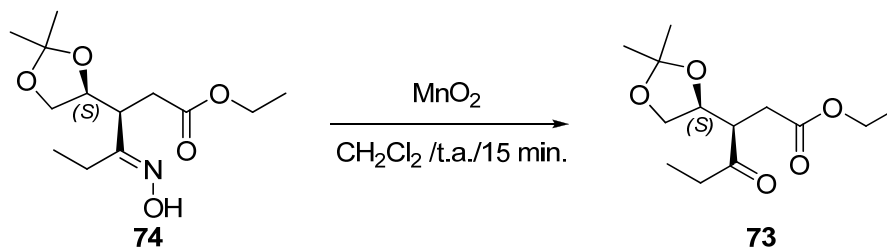


Espectro 74. HSQC do (3aS,4S,6aR)-4-hidroxi-4-undeciltetraidrofur[3,4-b]furan-2(3H)-ona (**82**)



Espectro 75. HMBC do (3aS,4S,6aR)-4-hidroxi-4-undeciltetraidrofur[3,4-b]furan-2(3H)-ona (**82**)

6.6 Oxidação da oxima do (S,E)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-(hidroxiimino)hexanoato de etila (74)

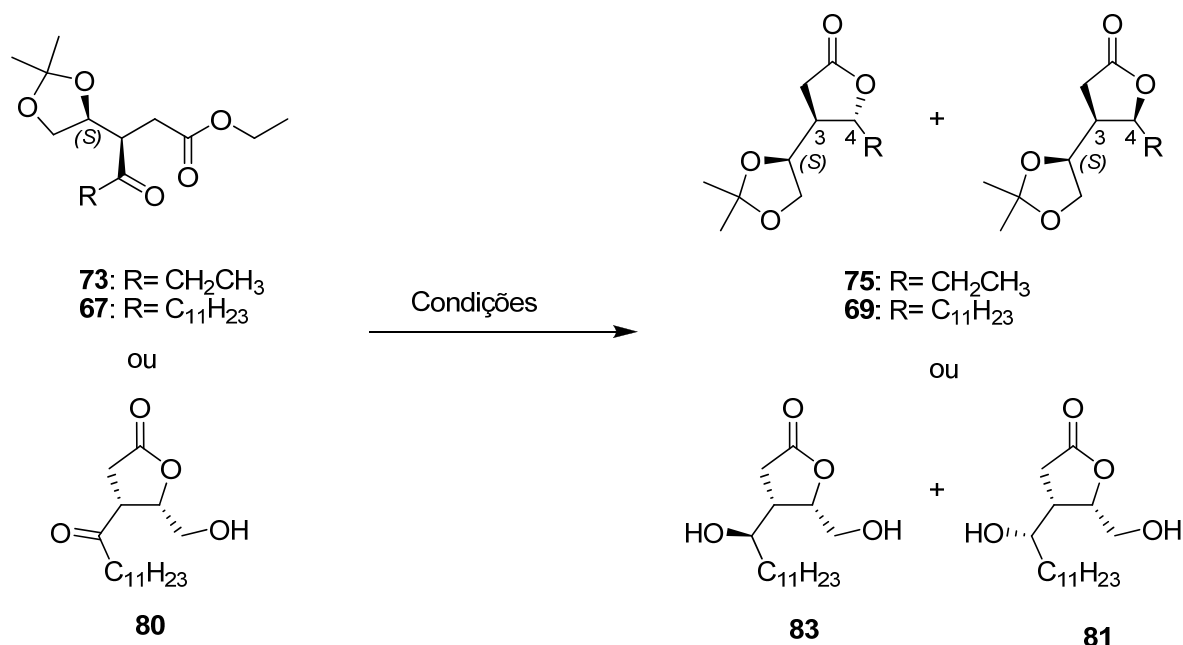


A uma solução da oxima **74** (50 mg, 0,183 mmol) em diclorometano (3659 μ l) foi adicionado dióxido de manganês ativado (954 mg, 10,98 mmol). A suspensão foi mantida sob agitação vigorosa por 15 min. e então filtrado em celite. O filtrado foi concentrado a vácuo, purificado em coluna de sílica gel gerando 36,4 mg (77% de rendimento) do produto puro **73**.

100

Os dados espectroscópicos do produto conferem com os dados da cetona **73** obtido pela reação de Nef.

6.7 Procedimentos para redução estereosseletiva



6.7.1 Redução estereosseletiva utilizando NaBH₄ e MnCl₂ (Método A)

Uma solução da cetona (1 Eq) e cloreto de manganês (2 Eq) em metanol (0,1 molar) foi colocado em um balão e deixado em agitação por 30 min. A mistura foi então resfriada a 0 °C e boroidreto de sódio (1 Eq) foi adicionado. Após 10 min, foi adicionado HCl e extraído com acetato de etila (3x 30 mL), seco com Na₂SO₄ e concentrado a pressão reduzida.

6.7.2 Redução estereosseletiva utilizando NaBH₂.D-manitol diacetoneídeo (44) (Método B)

Em um experimento típico, uma solução da cetona (1 Eq) em THF anidro (0,1 molar) a 0 °C, foi adicionado boroidreto modificado (2 Eq). Após 10 min., foi adicionado água lentamente para neutralizar a reação. A mistura foi extraída com acetato de etila (3x) e então

lavada com solução de HCl, lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄ e concentrado a pressão reduzida.

(4S,5R)-4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-etildiidrofuran-2(3H)-ona (75)

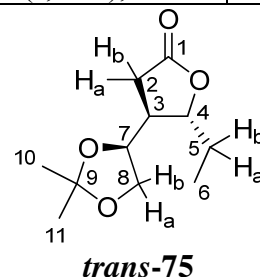
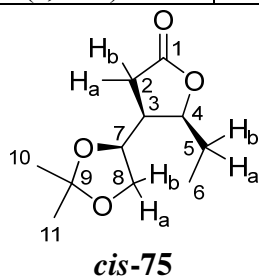
A partir da cetona **73** foi obtido a lactona **75** com 94% de rendimento do produto e na forma de um óleo levemente amarelado como uma mistura epimérica em C3-C4 de 3:1 *trans:cis* pelo método A.

IV (Filme NaCl) ν (cm⁻¹): 2985, 2939, 2883, 1782, 1459, 1424, 1372, 1040, 942

E.M. (70 eV) m/z (%): 199 (4%), 157 (2%), 139 (3%), 127 (4%), 113 (3%), 99 (8%), 81 (6%), 72 (10%), 57 (12%), 43 (100%)

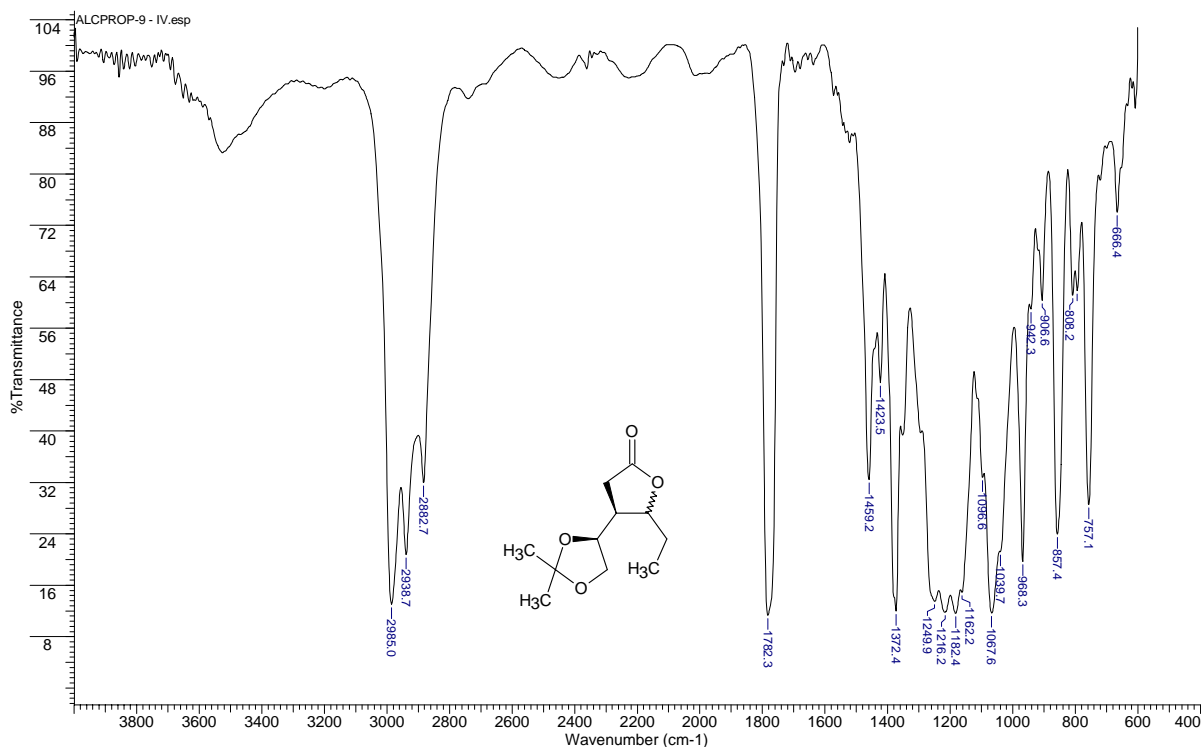
Tabela 18. Atribuições para o Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) para o (4S,5R)-4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-etildiidrofuran-2(3H)-ona (**75**) em CDCl_3 . (**Espectro 78** e **Espectro 79**, página 125)

Posição	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	-	175.6	-	175.5
2	H_a^*	31.3	2.63 (dd, $J=17.3$, 8.9 Hz, 1 H)	30.4
	H_b^*		2.24 (dd, $J=17.2$, 6.7 Hz, 1 H)	
3	2.75 (qd, $J=9.2$, 7.3 Hz, 1 H)	43.2	2.28 - 2.38 (m, $J=8.8$, 6.9, 6.9, 5.3 Hz, 1 H)	42.3
4	4.54 (ddd, $J=10.6$, 7.3, 3.3 Hz, 1 H)	84.4	4.41 (dt, $J=7.9$, 4.8 Hz, 1 H)	83.8
5	H_a^*	28.4	1.83 (ddd, $J=14.3$, 7.3, 4.3 Hz, 1 H)	23.5
	H_b^*		1.67 (dt, $J=14.5$, 7.4 Hz, 1 H)	
6	1.08 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)	9.6	1.03 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H)	10.4
7	4.13 (dt, $J=9.2$, 6.4 Hz, 1 H)	77.1	4.03 - 4.11 (m, 1 H)	74.4
8	H_a^*	67.6	4.03 - 4.11 (m, 1 H)	68.1
	H_b^*		3.60 (dd, $J=11.2$, 8.4 Hz, 1 H)	
9	-	109.8	-	109.5
10	1.41 (s, 3 H)	25.1	1.42 (br. s., 3 H)	25.5
11	1.35 (s, 3 H)	26.6	1.34 (s, 3 H),	26.7



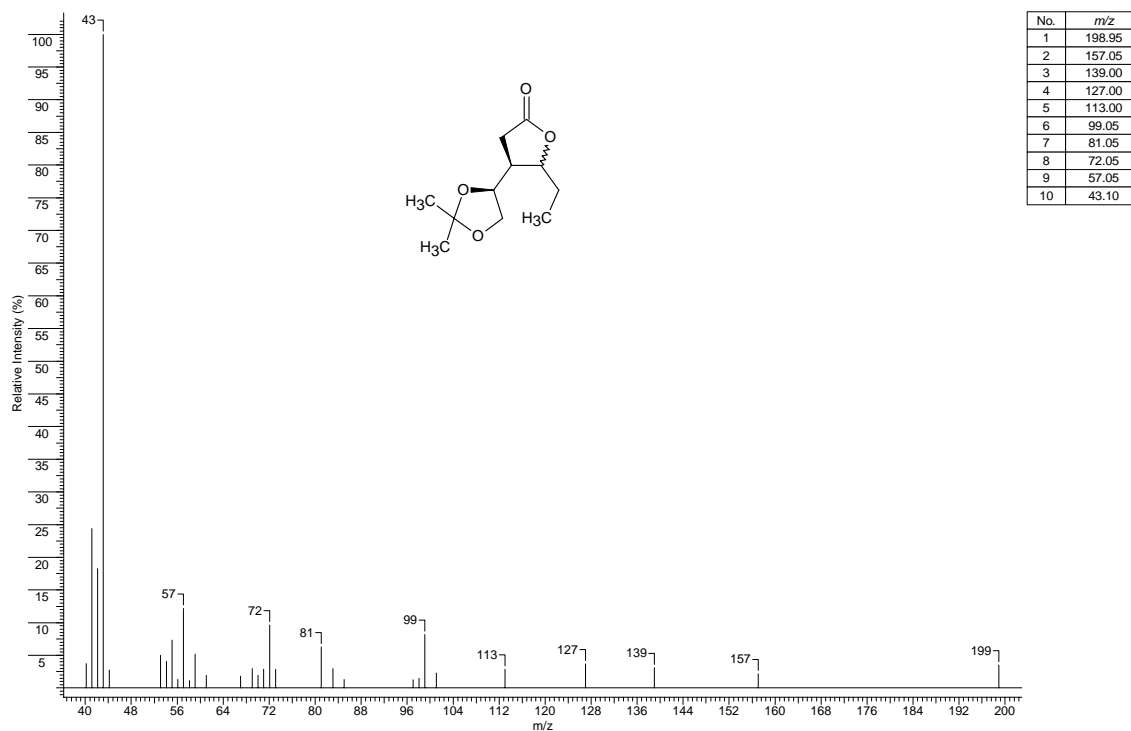
* Assinalamento pode ser permutável

Title	ALCPROP-9	File Name	E:\MEUS DOCUMENTOS\CLEBER\DOCTORADO\ESPECTROS\ORIGINAIS\INFRAVERMELHO\ALCPROP-9.DX
Date	15 Oct 2009 17:15:54	Technique	Infrared
Y Axis	%Transmittance	Spectrum Range	600.8518 - 4000.5359
		Spectral Region	IR
		Points Count	3526
		X Axis	Wavenumber (cm-1)
		Data Spacing	0.9644



Espectro 76. Espectro de infravermelho do (4S,5R)-4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-etildiidrofurano-2(3H)-ona (**75**)

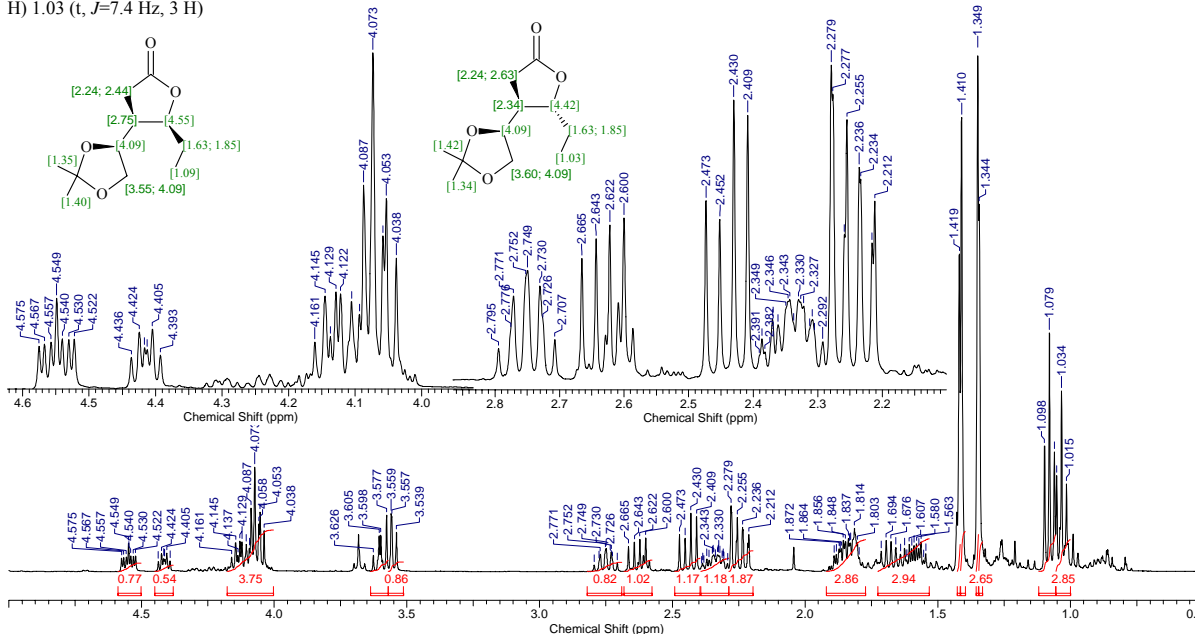
Data Type	Centroided Mass Spectrum	Date	15 Oct 2009 17:30:34	Inlet Model	Other Probe
Ion Mode	El+	Number of Scans	9917	Operator	Admin
		Time Range	2.700-35.753		



Espectro 77. Espectro de massa do (4S,5R)-4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-etildiidrofurano-2(3H)-ona (**75**)

Acquisition Time (sec)	1.2780	Comment	ALCPROP-8 Puro - Cleber - 1d 1h	Date	29 Apr 2008 15:15:12
Date Stamp	29 Apr 2008 15:15:12	File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\ALCPROP-8P_001001r		
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Number of Transients	16
Original Points Count	8192	Owner	demo	Points Count	65536
Receiver Gain	18.00	SW(cyclical) (Hz)	6410.26	Solvent	CDCL3
Sweep Width (Hz)	6410.16	Temperature (degree C)	25.160	Pulse Sequence	zg
				Spectrum Offset (Hz)	2402.4280

¹H NMR (400 MHz, CDCL₃) δ ppm 4.55 (ddd, J=10.7, 7.3, 3.3 Hz, 2 H) 4.41 (dt, J=7.9, 4.8 Hz, 1 H) 4.00 - 4.18 (m, 5 H) 3.60 (dd, J=11.2, 8.7 Hz, 1 H) 3.56 (dd, J=7.9, 7.0 Hz, 1 H) 2.75 (qd, J=9.2, 7.3 Hz, 1 H) 2.63 (dd, J=17.3, 8.9 Hz, 1 H) 2.44 (m, J=17.2, 8.5 Hz, 1 H) 2.29 - 2.39 (m, 2 H) 2.25 (dd, J=17.2, 9.7 Hz, 2 H) 2.25 (dd, J=17.1, 7.0 Hz, 1 H) 1.77 - 1.92 (m, 1 H) 1.52 - 1.73 (m, 1 H) 1.42 (br. s., 3 H) 1.41 (s, 3 H) 1.35 (s, 3 H) 1.34 (s, 3 H) 1.08 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.03 (t, J=7.4 Hz, 3 H)

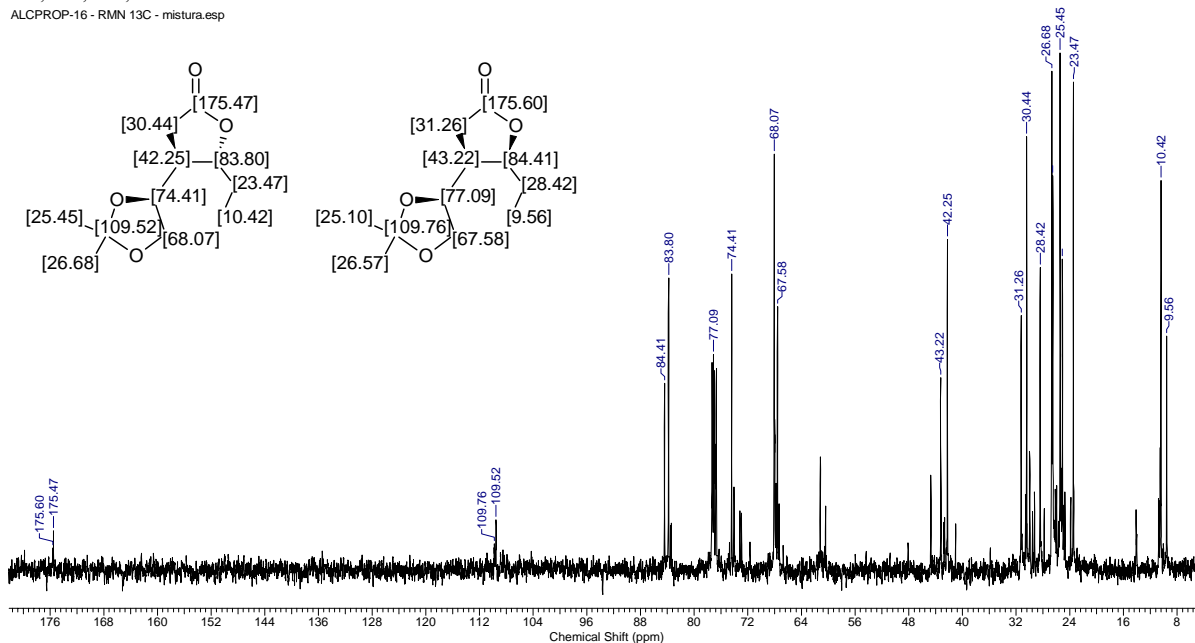


Espectro 78. Espectro de RMN ¹H do (4S,5R)-4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-etildiidrofurano-2(3H)-ona (75) em CDCL₃

Acquisition Time (sec)	0.6537	Comment	ALCPROP-16 Bruto - Cleber (13c direto)	Date	13 Oct 2009 11:00:32
Date Stamp	13 Oct 2009 11:00:32	File Name	E:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\ALCPROP-16 Bruto\2\update\11r		
Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C	Number of Transients	909
Original Points Count	16384	Owner	demo	Points Count	32768
Receiver Gain	2298.80	SW(cyclical) (Hz)	25062.66	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	10055.1230	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	25061.89
				Temperature (degree C)	25.160

¹³C NMR (CHLOROFORM-d, 101MHz): δ (ppm) 175.6, 175.5, 109.8, 109.5, 84.4, 83.8, 77.1, 74.4, 68.1, 67.6, 43.2, 42.3, 31.3, 30.4, 28.4, 26.7, 26.6, 25.5, 25.1, 23.5, 10.4, 9.6

ALCPROP-16 - RMN 13C - mistura.esp

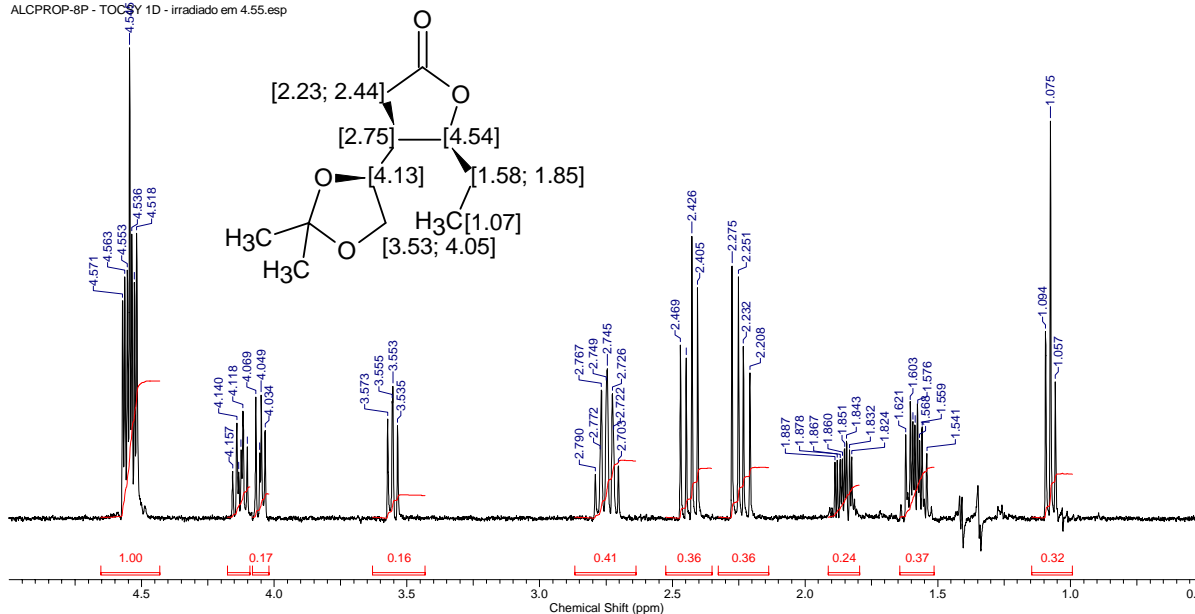


Espectro 79. Espectro de RMN ¹³C do (4S,5R)-4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-etildiidrofurano-2(3H)-ona (75) em CDCL₃

Acquisition Time (sec)	1.2780	Comment	ALCPROP-8 Puro - Cleber - 1d_csf1 TOCSY DPGFSE Irradiado em 4.5455 ppm		
Date	29 Apr 2008 13:59:44	Date Stamp	29 Apr 2008 13:59:44		
File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\ALCPROP-8P\11\data\111r	Frequency (MHz)	400.13		
Nucleus	1H	Number of Transients	192	Origin	spect
Owner	demo	Points Count	65536	Pulse Sequence	1d_csf1_tocsy.pr
SW(cyclical) (Hz)	6410.26	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	1818.7922
Temperature (degree C)	25.160	Sweep Width (Hz)	6410.16		

¹H NMR (CHLOROFORM-d, 400MHz): δ (ppm) 4.54 (ddd, $J=10.6, 7.3, 3.3$ Hz, 1H), 4.13 (dt, $J=9.2, 6.4$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J=8.2, 5.7$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J=8.0, 7.0$ Hz, 1H), 2.75 (ddd, $J=18.0, 9.4, 7.3$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J=17.3, 8.6$ Hz, 1H), 2.14 - 2.33 (m, $J=17.2, 9.8$ Hz, 1H), 1.86 (ddd, $J=14.2, 7.6, 3.2$ Hz, 1H), 1.58 (ddd, $J=14.0, 10.8, 7.0$ Hz, 1H), 1.08 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)

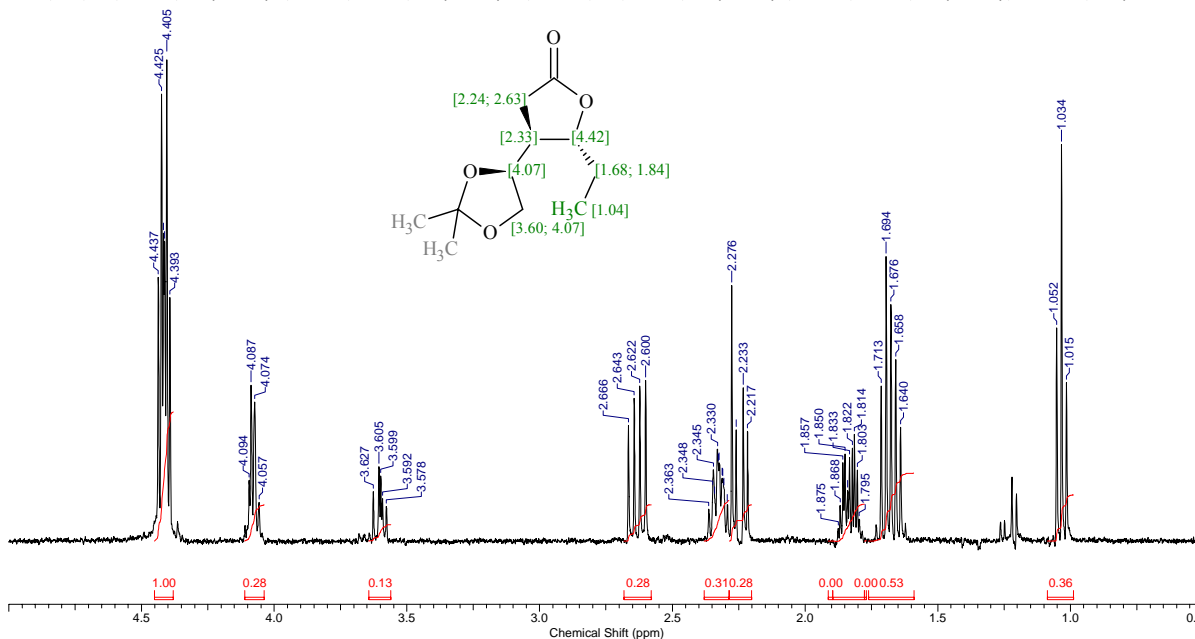
ALCPROP-8P - TOCSY 1D - irradiado em 4.55.esp



Espectro 80. Espectro de TOCSY 1D do (4S,5R)-4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-etildiidrofuran-2(3H)-ona (**75**) em $CDCl_3$ irradiado em 4.55 ppm

Acquisition Time (sec)	1.2780	Comment	ALCPROP-8 Puro - Cleber - 1d_csf1 TOCSY DPGFSE Irradiado em 4.4109 ppm		
Date	29 Apr 2008 17:25:20	Date Stamp	29 Apr 2008 17:25:20		
File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\ALCPROP-8P_012001r	Frequency (MHz)	400.13		
Nucleus	1H	Number of Transients	192	Origin	spect
Owner	demo	Points Count	65536	Pulse Sequence	1d_csf1_tocsy.pr
SW(cyclical) (Hz)	6410.26	Solvent	$CDCl_3$	Spectrum Offset (Hz)	1766.6232
Temperature (degree C)	25.160	Sweep Width (Hz)	6410.16		

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.41 (dt, $J=7.9, 4.8$ Hz, 1 H) 4.04 - 4.11 (m, 2 H) 3.60 (dd, $J=11.2, 8.4$ Hz, 1 H) 2.63 (dd, $J=17.3, 8.9$ Hz, 1 H) 2.33 (m, $J=8.8, 6.9, 6.9, 5.3$ Hz, 1 H) 2.25 (dd, $J=17.2, 6.7$ Hz, 1 H) 1.84 (ddd, $J=14.3, 7.3, 4.3$ Hz, 1 H) 1.68 (dt, $J=14.5, 7.4$ Hz, 1 H) 1.03 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H)



Espectro 81 Espectro de TOCSY 1D do (4S,5R)-4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-etildiidrofuran-2(3H)-ona (**75**) em $CDCl_3$ irradiado em 4.41 ppm

(4S,5R)-4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-undecildiidrofuran-2(3H)-ona (69)

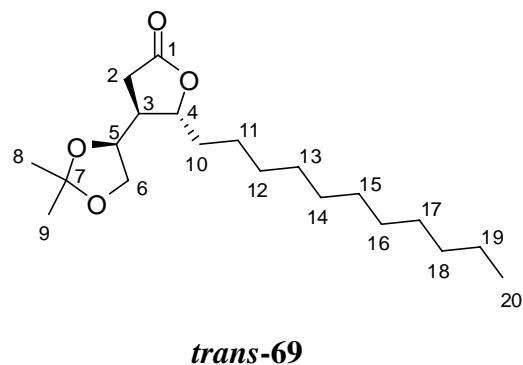
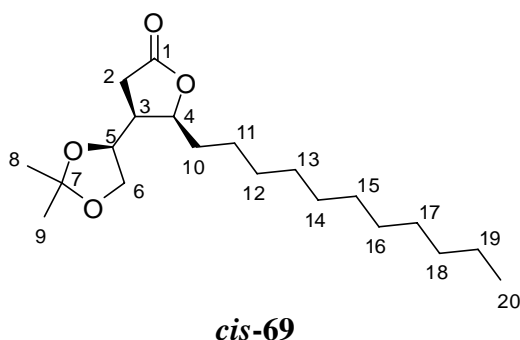
A partir da cetona **67** foi obtido a lactona **69** com 84% de rendimento do produto e na forma de um sólido amarelado como uma mistura epimérica em C3-C4 de 3:1 *trans:cis* pelo método A.

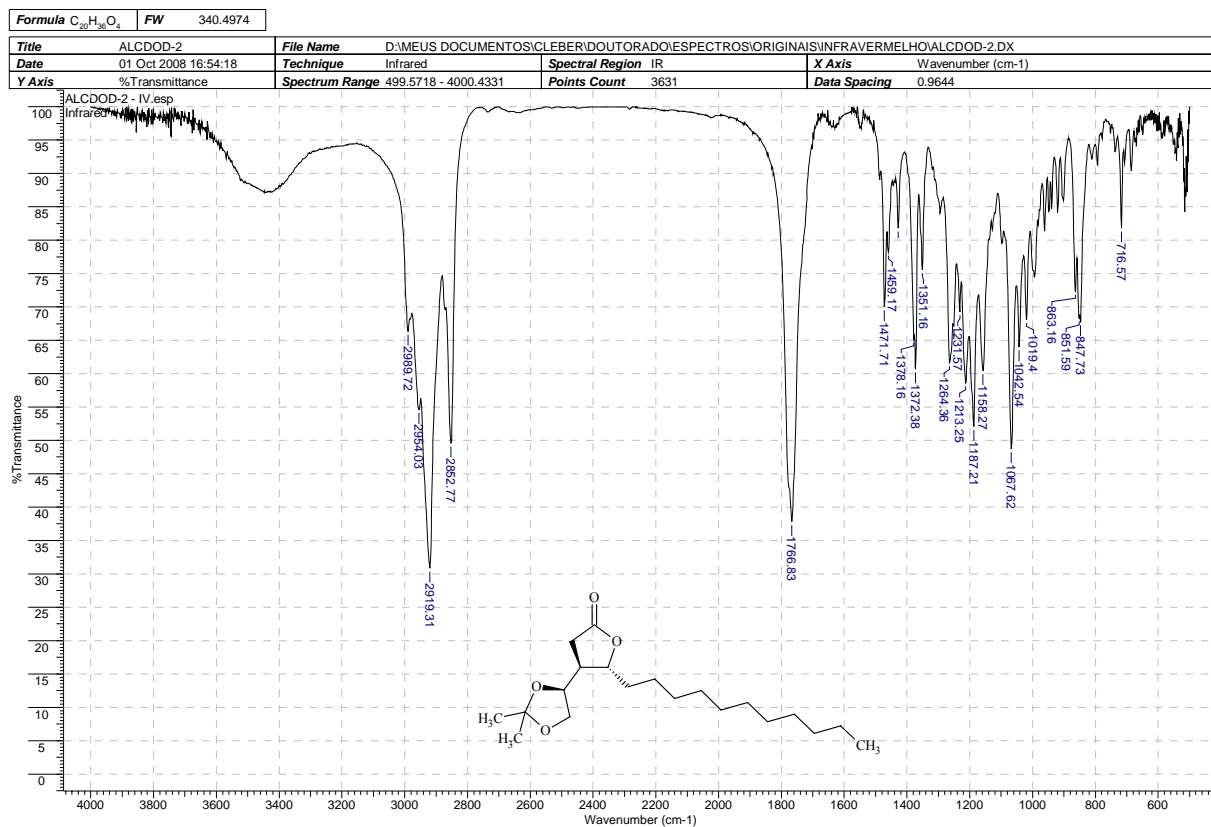
IV (Filme NaCl) ν (cm^{-1}): 2954, 2919, 2853, 1767, 1472, 1428, 1378, 1372, 1158, 1043, 717

E.M (70 eV) m/z (%): 325 (M^+ -15, 100%), 283 (20%), 265 (10%), 239 (5%), 205 (15%), 127 (20%), 113 (55%), 99 (55%), 81 (45%), 43 (90%)

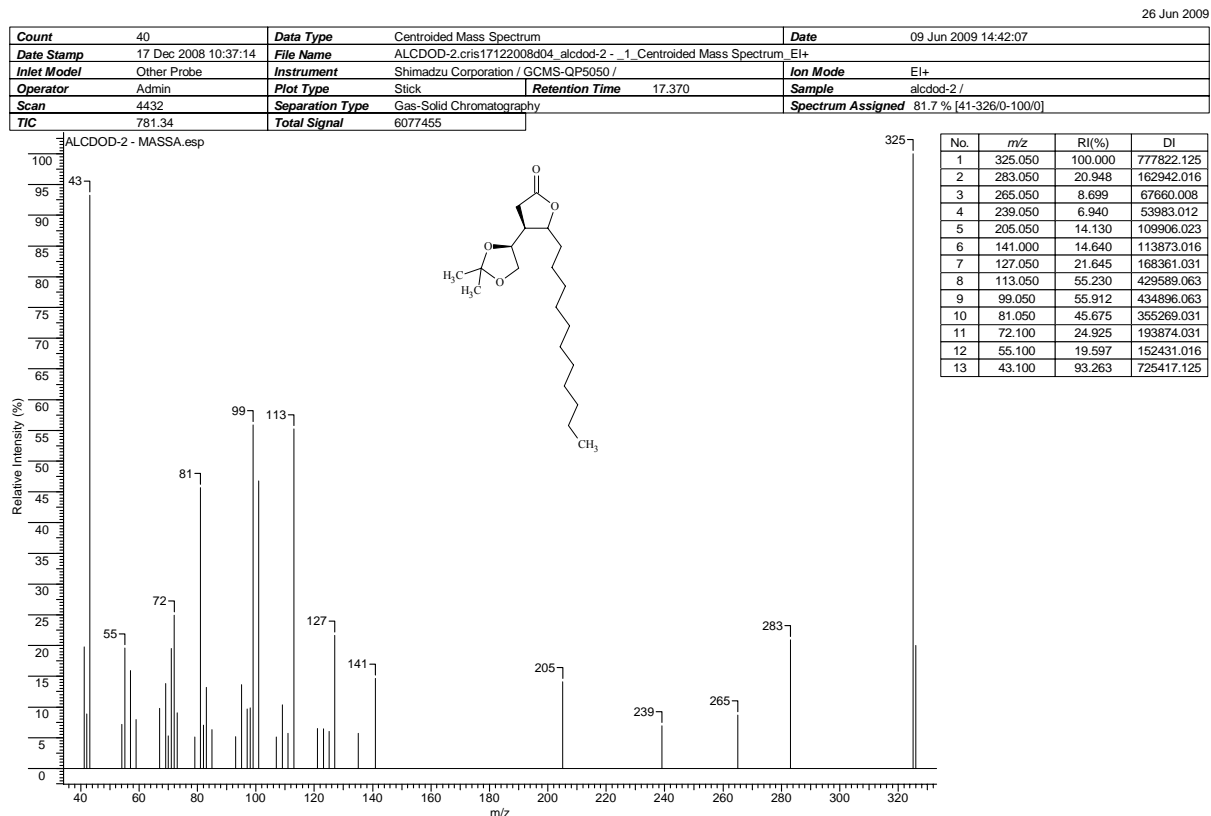
Tabela 19. Atribuições para o Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) para o (4S,5R)-4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-undecildiidrofuran-2(3H)-ona (**69**) em CDCl_3 . (, página)

Posiçã o	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	-	175.4	-	175.5
2	H _a [*] 2.43 (dd, $J=17.3, 8.5$ Hz, 1H)	35.5	2.62 (dd, $J=17.1, 8.8$ Hz, 1H)	31.8
	H _b [*] 2.23 (dd, $J=17.3, 6.7$ Hz, 1H)		2.25 (dd, $J=17.1, 9.6$ Hz, 1H)	
3	2.74 (quin, $J=8.6$ Hz, 1H)	42.3	2.27 - 2.36 (m, 1H)	43.7
4	4.61 (ddd, $J=10.0, 7.3, 3.0$ Hz, 1H)	82.3	4.46 (dt, $J=8.1, 4.6$ Hz, 1H)	83.2
5	H _a [*] 4.00 - 4.21 (m, 1H)	74.4	4.00 - 4.21 (m, 1H)	77.1
	H _b [*] 3.51 - 3.65 (m, 1H)		3.51 - 3.65 (m, 1H)	
6	4.00 - 4.21 (m, 1H)	68.0	4.00 - 4.21 (m, 1H)	67.6
7	-	109.4	-	109.7
8	1.41 (s., 3H)	25.4	1.42 (s., 3H)	25.2
9	1.35 (s., 3H)	26.6	1.34 (s., 3H)	26.6
10	H _a [*] 1.70 - 1.85 (m, 1H)	31.8	1.70 - 1.85 (m, 1H)	29.3
	H _b [*] 1.58 - 1.69 (m, 1H)		1.58 - 1.69 (m, 1H)	
11	1.26 (br. s., 2H)	25.1	1.26 (br. s., 2H)	25.1
12	1.26 (br. s., 2H)	29.5	1.26 (br. s., 2H)	29.5
13	1.26 (br. s., 2H)	29.2	1.26 (br. s., 2H)	29.2
14	1.26 (br. s., 2H)	29.4	1.26 (br. s., 2H)	29.4
15	1.26 (br. s., 2H)	29.4	1.26 (br. s., 2H)	29.4
16	1.26 (br. s., 2H)	29.5	1.26 (br. s., 2H)	29.5
17	1.26 (br. s., 2H)	29.2	1.26 (br. s., 2H)	29.2
18	1.26 (br. s., 2H)	29.5	1.26 (br. s., 2H)	29.5
19	1.26 (br. s., 2H)	22.6	1.26 (br. s., 2H)	22.6
20	0.88 (t, $J=6.7$ Hz, 3H)	14.0	0.88 (t, $J=6.7$ Hz, 3H)	14.0





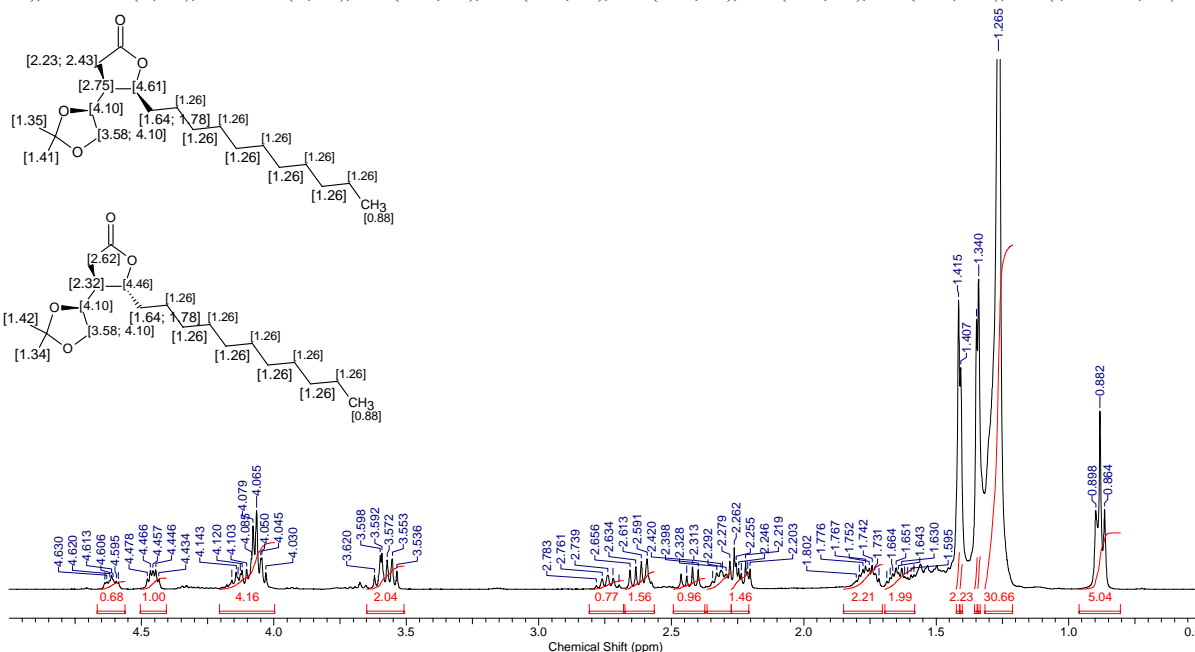
Espectro 82. Espectro de infravermelho do (4S,5R)-4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-undecildiidrofuran-2(3H)-ona (69)



Espectro 83. Espectro de massa de (4S,5R)-4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-undecildiidrofuran-2(3H)-ona (69)

Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	ALCDOD-2 Puro - Cleber - 1d 1h	Date	18 Sep 2008 17:54:24
Date Stamp	18 Sep 2008 17:54:24	File Name	E:\ALCDOD-2 Puro\1\pdata\11r	Frequency (MHz)	400.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	32	Origin	spect
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg	Original Points Count	16384
Spectrum Offset (Hz)	2404.7754	Spectrum Type	STANDARD	Receiver Gain	10.10
				SW(cyclical) (Hz)	6410.26
				Sweep Width (Hz)	6410.16
				Temperature (degree C)	25.160
				Solvent	CHLOROFORM-d

¹H NMR (CHLOROFORM-d, 400MHz): δ (ppm) 4.61 (ddd, $J=10.0, 7.3, 3.0$ Hz, 1H), 4.46 (dt, $J=8.1, 4.6$ Hz, 1H), 4.00 - 4.21 (m, 5H), 3.51 - 3.65 (m, 3H), 2.68 - 2.81 (m, 1H), 2.62 (dd, $J=17.1, 8.8$ Hz, 2H), 2.43 (dd, $J=17.3, 8.5$ Hz, 1H), 2.27 - 2.36 (m, 1H), 2.25 (dd, $J=17.1, 9.6$ Hz, 1H), 2.23 (dd, $J=17.3, 6.7$ Hz, 1H), 1.70 - 1.85 (m, 3H), 1.58 - 1.69 (m, 2H), 1.42 (br. s., 4H), 1.41 (br. s., 3H), 1.35 (br. s., 4H), 1.34 (br. s., 4H), 1.26 (br. s., 38H), 0.88 (t, $J=6.7$ Hz, 6H)

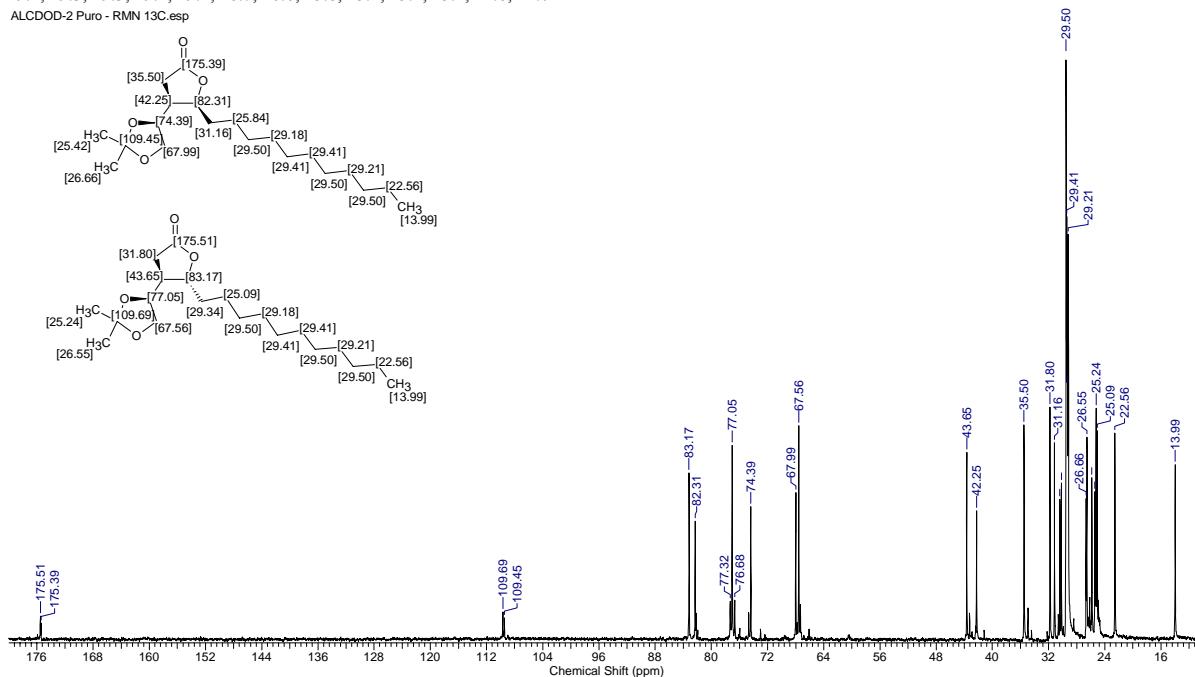


Espectro 84. Espectro de RMN ¹H do (4S,5R)-4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-undecildiidrofuran-2(3H)-ona (**69**) em CDCl₃

Acquisition Time (sec)	0.6537	Comment	ALCDOD-2 Puro - Cleber (13c direto)	Date	18 Sep 2008 12:51:28
Date Stamp	18 Sep 2008 12:51:28	File Name	D:\ALCDOD-2 Puro\2\pdata\11r	Frequency (MHz)	100.61
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	6062	Origin	spect
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgdc	Receiver Gain	322.50
Spectrum Offset (Hz)	10054.3857	Spectrum Type	STANDARD	SW(cyclical) (Hz)	25062.66
				Sweep Width (Hz)	25061.89
				Temperature (degree C)	25.160
				Solvent	CHLOROFORM-d

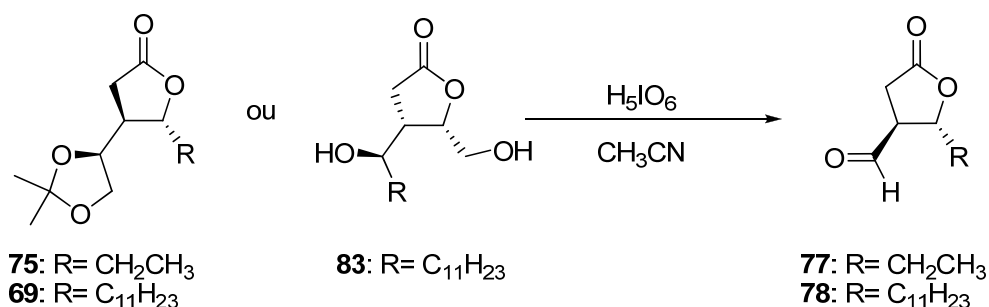
¹³C NMR (CHLOROFORM-d, 101MHz): δ (ppm) 175.5, 175.4, 109.7, 109.4, 83.2, 82.3, 77.1, 74.4, 68.0, 67.6, 43.7, 42.3, 35.5, 31.8, 31.2, 30.4, 30.2, 29.5, 29.4, 29.3, 29.3, 29.2, 29.2, 26.7, 26.6, 25.8, 25.4, 25.2, 25.1, 22.6, 14.0

ALCDOD-2 Puro - RMN 13C.esp



Espectro 85. Espectro de RMN ¹³C do (4S,5R)-4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-undecildiidrofuran-2(3H)-ona (**69**) em CDCl₃

6.8 Síntese do (2R,3S)-2-etil-5-oxotetraidrofurano-3-carbaldeído (77) e (2R,3S)-2-undecil-5-oxotetraidrofurano-3-carbaldeído (78)



A uma solução de substrato **69**, **75** ou **83** (1 Eq) em metanol (0,1 molar), foi adicionado ácido periódico (4 Eq) à 25 °C. A reação foi mantida sob agitação por 1 h, então extraído com acetato de etila e lavado com água e solução de tiosulfato de sódio (3x). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e evaporado a vácuo fornecendo o produto bruto. 97% de rendimento a partir de **69** e 93% de rendimento a partir de **83** na forma de um sólido amarelado.

(2R,3S)-2-etil-5-oxotetraidrofurano-3-carbaldeído (77)

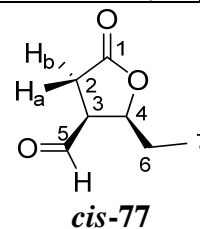
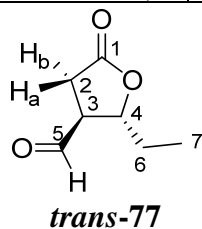
O aldeído **77** foi obtido em 85% de rendimento a partir de **75** na forma de um óleo amarelado em uma proporção *trans:cis* de 3:1.

IV (Filme NaCl) ν (cm⁻¹): 2970, 2938, 2882, 1769, 1719, 1462, 1420, 1360, 1198

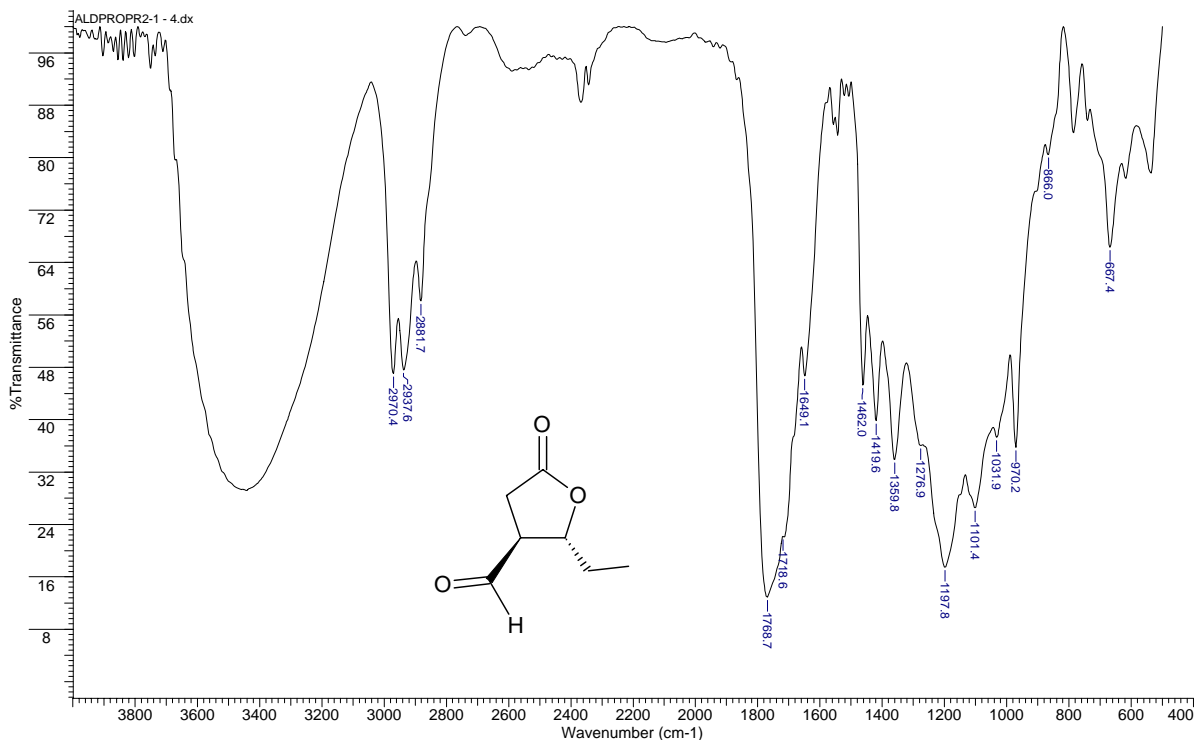
E.M. (70 eV) m/z (%): 113 (56%), 100 (31%), 96 (2%), 85 (52%), 71 (30%), 57 (100%), 41 (65%)

Tabela 20. Atribuições para o Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) para o (2R,3S)-2-etil-5-oxotetraidrofurano-3-carbaldeído (**77**) em CDCl_3 . (Espectro 88 e Espectro 89, página 134)

Posição	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	-	174.2	-	174.6
2	H _a 2.93 (dd, $J=17.9, 7.5$ Hz, 1 H)	29.0	3.00 (dd, $J=17.9, 5.4$ Hz, 1 H)	28.7
	H _b 2.77 (dd, $J=18.1, 10.0$ Hz, 1 H)		2.63 (dd, $J=18.1, 9.0$ Hz, 1 H)	
3	3.14 (dddd, $J=9.7, 7.8, 6.2, 1.5$ Hz, 1 H)	52.0	3.52 (dddd, $J=9.0, 7.5, 5.4, 1.8$ Hz, 1 H)	49.7
4	4.63 (q, $J=6.5$ Hz, 1 H)	80.2	4.74 (ddd, $J=8.8, 7.6, 5.3$ Hz, 1 H)	81.9
5	9.75 (d, $J=1.4$ Hz, 1 H)	198.0	9.83 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H)	197.3
6	1,83 (quint., $J=7.1$ Hz, 2 H)	28.5	1.65 - 1.90 (m, 2 H)	25.0
7	1.06 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H)	9.4	1.09 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H)	10.4

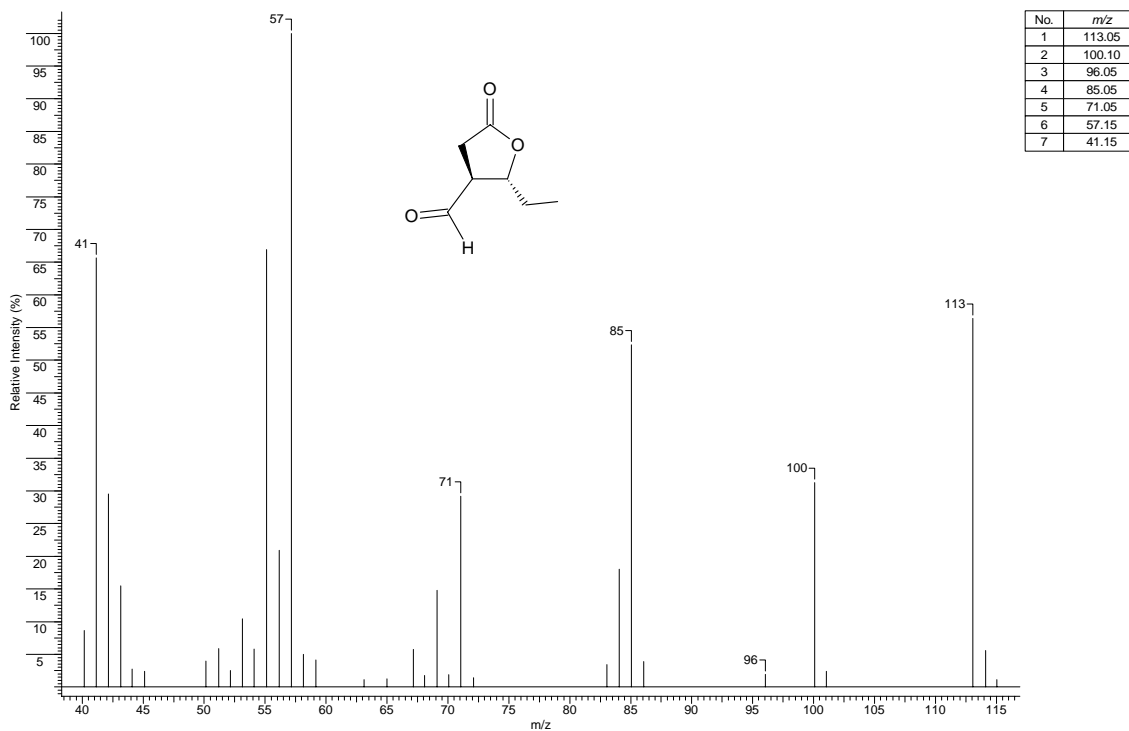


Title	ALDPROPR2-1 - 4	File Name	E:\MEUS DOCUMENTOS\ICLEBER\DOCTORADO\ESPECTROS\ORIGINAIS\INFRAVERMELHO\ALDPROPR2-1 - 4.DX
Date	15 Oct 2009 17:15:32	Technique	Infrared
Y Axis	%Transmittance	Spectrum Range	499.5632 - 4000.3640
		Spectral Region	IR
		Points Count	1816
		X Axis	Wavenumber (cm-1)
		Data Spacing	1.9288



Espectro 86. Espectro de infravermelho do (2R,3S)-2-etil-5-oxotetraidrofurano-3-carbaldeído (77)

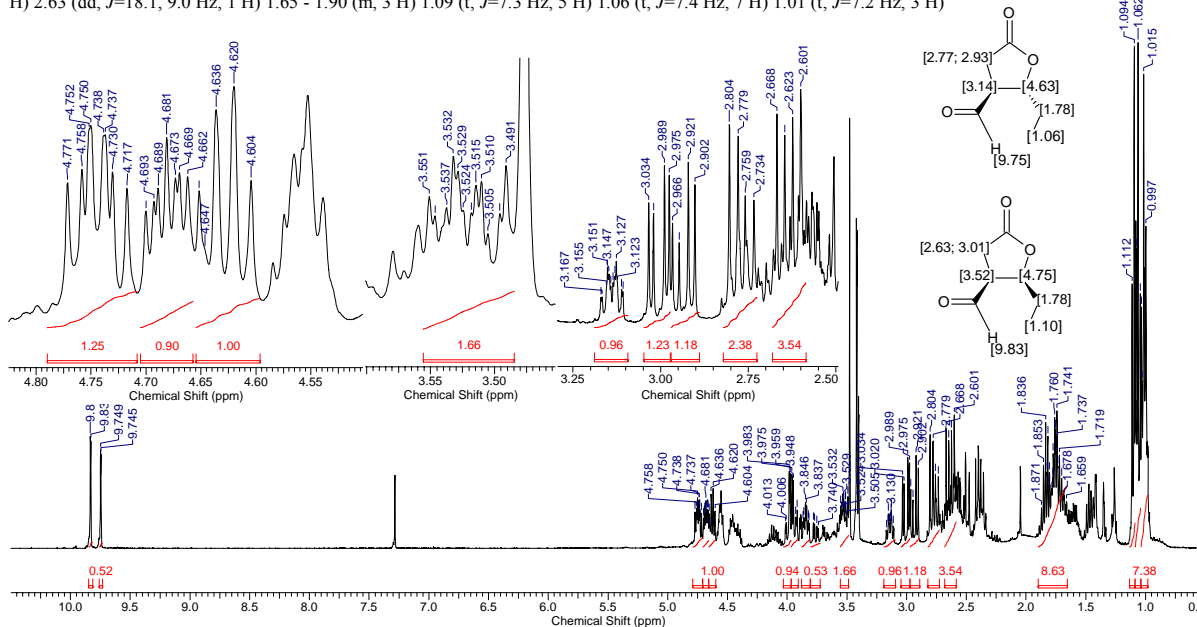
Data Type	Centroided Mass Spectrum	Date	17 Jul 2009 11:31:22	Inlet Model	Other Probe
Ion Mode	Ei+	Number of Scans	6655	Operator	Admin
		Time Range	2.600-24.780		



Espectro 87. Espectro de massa do (2R,3S)-2-etil-5-oxotetraidrofurano-3-carbaldeído (77)

Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	ALDPROPR2-1 bruto - Cleber - 1d 1h	Date	11 Jul 2008 19:16:16
Date Stamp	11 Jul 2008 19:16:16	Nucleus	1H	File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\ALDPROPR2-1_001001r
Frequency (MHz)	400.13	Owner	demo	Number of Transients	16
Original Points Count	16384	SW(cyclical) (Hz)	6410.26	Points Count	65536
Receiver Gain	35.90	Temperature (degree C)	25.160	Pulse Sequence	zg
Sweep Width (Hz)	6410.16	Solvent	CDCL3	Spectrum Offset (Hz)	2401.4375

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.83 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H) 9.75 (d, $J=1.4$ Hz, 1 H) 4.74 (ddd, $J=8.8, 7.6, 5.3$ Hz, 1 H) 4.68 (ddd, $J=7.7, 4.6, 3.0$ Hz, 1 H) 4.63 (q, $J=6.2$ Hz, 1 H) 3.99 (dd, $J=12.3, 2.8$ Hz, 0 H) 3.94 (dd, $J=12.4, 4.5$ Hz, 0 H) 3.84 (td, $J=8.7, 3.3$ Hz, 1 H) 3.76 (dd, $J=12.1, 4.3$ Hz, 0 H) 3.52 (dddd, $J=9.0, 7.5, 5.4, 1.8$ Hz, 1 H) 3.14 (dddd, $J=9.7, 7.8, 6.2, 1.5$ Hz, 1 H) 3.00 (dd, $J=17.9, 5.4$ Hz, 2 H) 2.93 (m, $J=18.1, 7.6$ Hz, 1 H) 2.77 (dd, $J=18.0, 9.9$ Hz, 1 H) 2.63 (dd, $J=18.1, 9.0$ Hz, 1 H) 1.65 - 1.90 (m, 3 H) 1.09 (t, $J=7.3$ Hz, 5 H) 1.06 (t, $J=7.4$ Hz, 7 H) 1.01 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H)

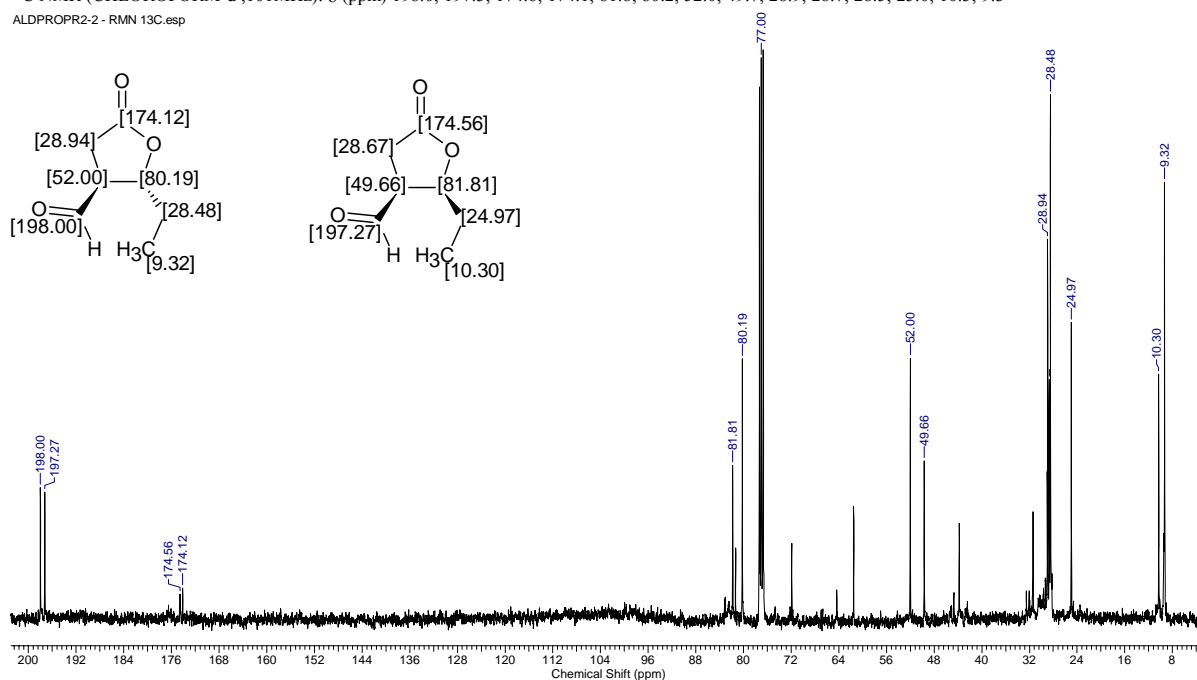


Espectro 88. Espectro de RMN ^1H do (2R,3S)-2-etil-5-oxotetrahydrofuran-3-carbaldeído (77) em CDCl_3

Acquisition Time (sec)	0.6537	Comment	ALDPROPR2-2 Puro - Cleber (13c direto)	Date	23 Jul 2008 09:41:36
Date Stamp	23 Jul 2008 09:41:36	Nucleus	^{13}C	File Name	E:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\ALDPROPR2-2\pdata\11r
Frequency (MHz)	100.61	Owner	demo	Points Count	29696
Original Points Count	16384	SW(cyclical) (Hz)	25062.66	Points Count	32768
Receiver Gain	1149.40	Solvent	CHLOROFORM-d	Pulse Sequence	zgdc
Spectrum Offset (Hz)	10057.4170	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	25061.89
		Temperature (degree C)	25.160		

^{13}C NMR (CHLOROFORM-d, 101MHz): δ (ppm) 198.0, 197.3, 174.6, 174.1, 81.8, 80.2, 52.0, 49.7, 28.9, 28.7, 28.5, 25.0, 10.3, 9.3

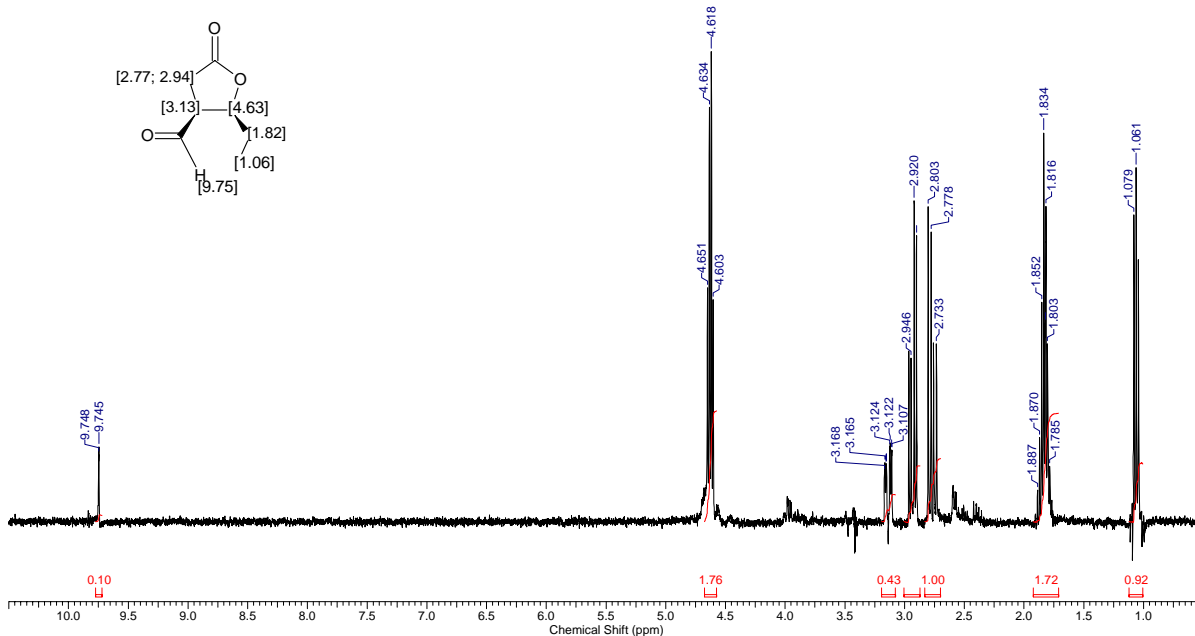
ALDPROPR2-2 - RMN ^{13}C .esp



Espectro 89. Espectro de RMN ^{13}C do (2R,3S)-2-etil-5-oxotetrahydrofuran-3-carbaldeído (77) em CDCl_3

Acquisition Time (sec)	1.2780	Comment	ALDPROPR2-1 bruto - Cleber - 1d_cssf TOCSY DPGFSE Irradiado em 4.622 ppm				
Date	11 Jul 2008 19:56:48	Date Stamp	11 Jul 2008 19:56:48				
File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\ALDPROPR2-1_013001r	Frequency (MHz)	400.13				
Nucleus	1H	Number of Transients	48	Origin	spect	Original Points Count	8192
Owner	demo	Points Count	65536	Pulse Sequence	1d_cssf1_tocsy.pr	Receiver Gain	812.70
SW(cyclical) (Hz)	6410.26	Solvent	CDCL3	Spectrum Offset (Hz)	1849.4022	Sweep Width (Hz)	6410.16
Temperature (degree C)	25.160						

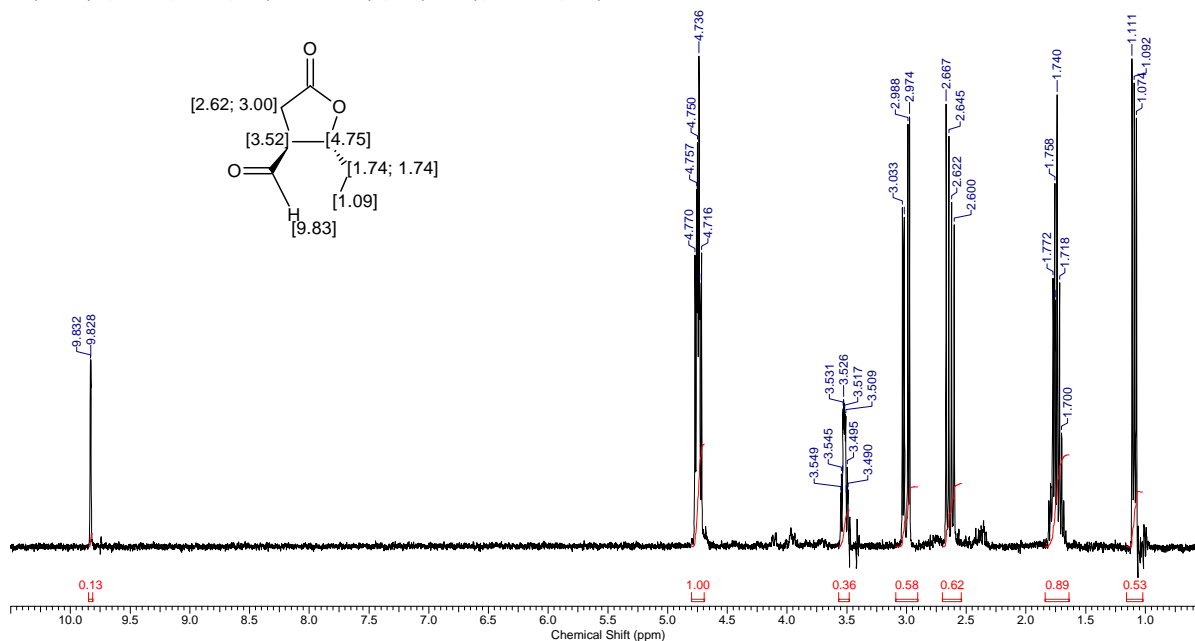
¹H NMR (400 MHz, CDCL₃) δ ppm 9.75 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 4.63 (q, $J=6.5$ Hz, 1 H) 3.14 (ddd, $J=17.5, 5.7, 1.2$ Hz, 1 H) 2.93 (dd, $J=17.9, 7.5$ Hz, 1 H) 2.77 (dd, $J=18.1, 10.0$ Hz, 1 H) 1.83 (quin, $J=7.1$ Hz, 2 H) 1.06 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H)



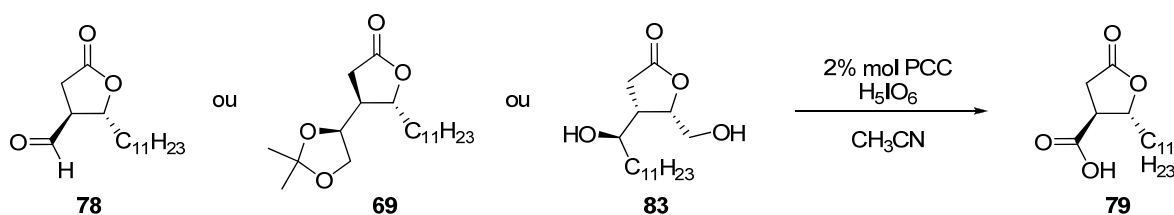
Espectro 90. Espectro de TOCSY 1D do (2R,3S)-2-etil-5-oxotetraidrofurano-3-carbaldeído (77) em CDCl₃ irradiado em 4.62 ppm

Acquisition Time (sec)	1.2780	Comment	ALDPROPR2-1 bruto - Cleber - 1d_cssf TOCSY DPGFSE Irradiado em 4.742 ppm				
Date	11 Jul 2008 19:46:08	Date Stamp	11 Jul 2008 19:46:08				
File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\ALDPROPR2-1_011001r	Frequency (MHz)	400.13				
Nucleus	1H	Number of Transients	48	Origin	spect	Original Points Count	8192
Owner	demo	Points Count	65536	Pulse Sequence	1d_cssf1_tocsy.pr	Receiver Gain	812.70
SW(cyclical) (Hz)	6410.26	Solvent	CDCL3	Spectrum Offset (Hz)	1897.4177	Sweep Width (Hz)	6410.16
Temperature (degree C)	25.160						

¹H NMR (400 MHz, CDCL₃) δ ppm 9.83 (d, $J=1.6$ Hz, 3 H) 4.74 (td, $J=8.2, 5.3$ Hz, 1 H) 3.52 (d, $J=12.9, 9.3, 7.2, 5.7, 1.8$ Hz, 1 H) 3.00 (dd, $J=17.9, 5.5$ Hz, 1 H) 2.63 (dd, $J=17.9, 8.9$ Hz, 1 H) 1.64 - 1.84 (m, 1 H) 1.09 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H)



Espectro 91. Espectro de TOCSY 1D do (2R,3S)-2-etil-5-oxotetraidrofurano-3-carbaldeído (77) em CDCl₃ irradiado em 4.74 ppm

6.8.1 Ácido (2*R*,3*S*)-5-oxo-2-undeciltetraidrofurano-3-carboxílico (79)

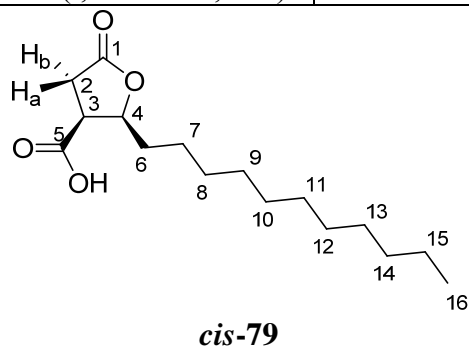
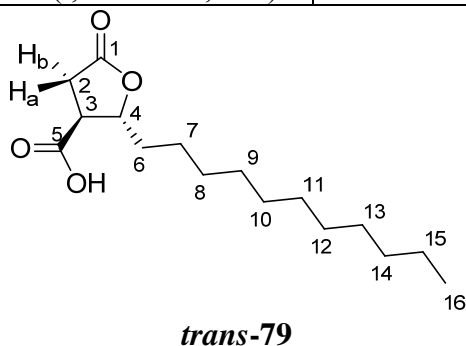
Procedimento típico: Em um balão com acetonitrila (0,22 molar) foi adicionado Ácido periódico (4 Eq para **69** e **83** ou 1 Eq para **78**) e a mistura foi agitada vigorosamente a temp. ambiente por 15 min. Então 1 equivalente (**69** ou **83**) foi adicionado a temperatura ambiente e deixado reagir por 1 h (para **78**, esta etapa não é necessária). Após esse período a temperatura foi baixada para 0°C (banho de gelo) seguido da adição de PCC (clorocromato de piridínio) (2% mol) e a mistura reacional foi mantida por 1 h. A mistura reacional foi então diluída com acetato de etila e lavada com salmoura, solução sat. de NaHSO₃, salmoura e seco com Na₂SO₄ e concentrado gerando o ácido carboxílico correspondente em 75% de rendimento a partir de **83**, 70% de rendimento a partir de **83** e 87% de rendimento (a partir de **78**), de um sólido levemente amarelado.

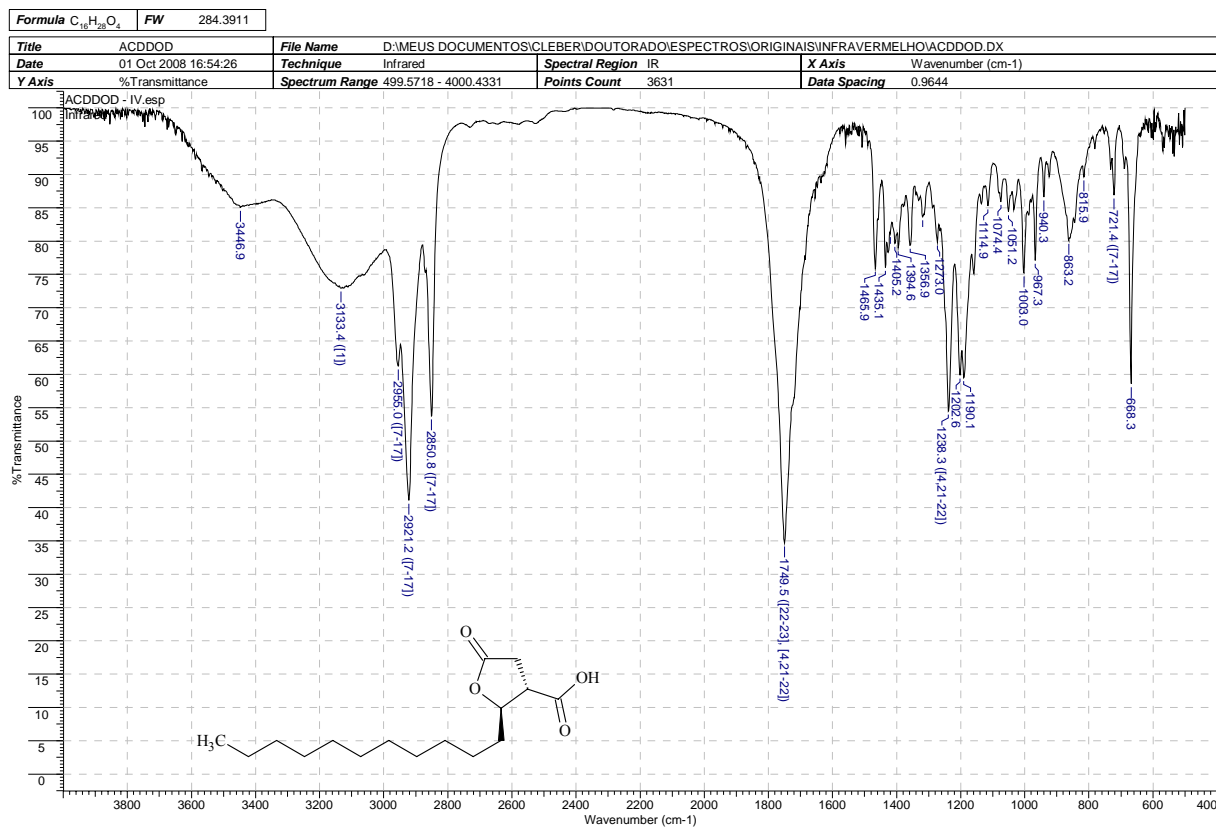
IV (Filme NaCl) ν (cm⁻¹): 3133, 2955, 2921, 2851, 1749, 1238, 721

E.M. (70 eV) m/z (%): 239 (80%), 165 (6%), 151 (10%), 138 (25%), 124 (25%), 113 (100%), 97 (40%), 85 (50%) 69 (45%), 55 (80%), 43 (65%)

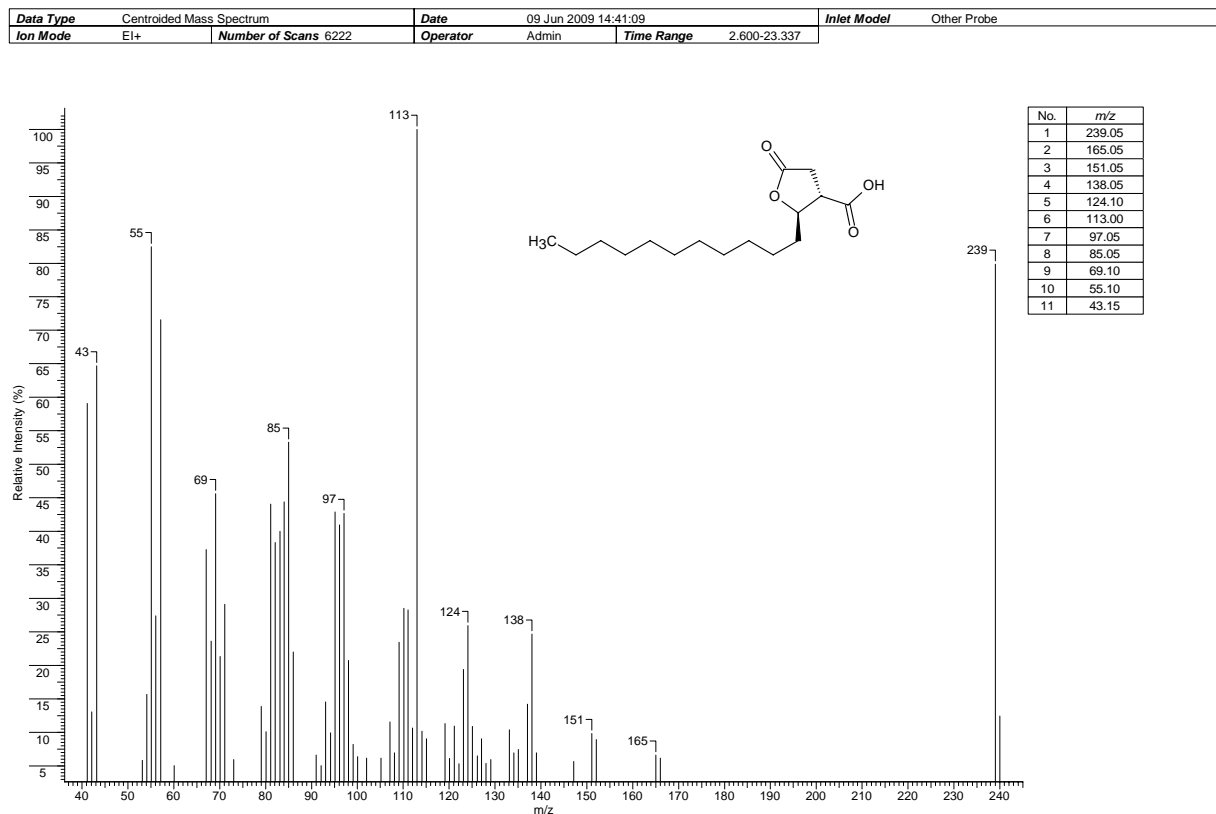
Tabela 21. Atribuições para o Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) para o ácido (2*R*,3*S*)-5-oxo-2-undeciltetraidrofurano-3-carboxílico (**79**) em CDCl_3 . (, página)

Posição	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)	^1H (δ , ppm; J, Hertz)	^{13}C (δ , ppm)
1	—	175.0	—	174.6
2	H _a 2.94 (dd, $J=17.9$, 8.3 Hz, 1 H)	35.3	2.90 (dd, $J=17.5$, 5.2 Hz, 1 H)	31.3
	H _b 2.82 (dd, $J=17.9$, 9.7 Hz, 1 H)		2.71 (dd, $J=17.6$, 8.5 Hz, 1 H)	
3	3.09 (ddd, $J=9.5$, 8.3, 7.0 Hz, 1 H)	45.4	3.46 (ddd, $J=8.3$, 7.3, 5.1 Hz, 1 H)	44.2
4	4.63 (td, $J=7.5$, 4.7 Hz, 1 H)	81.9	4.64 - 4.70 (m, 1 H)	80.3
5	—	175.4	—	176.0
6	1.71 - 1.86 (m, 2 H)	31.9	1.66 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H)	31.9
7	1.19 - 1.38 (m, 2 H)	25.1	1.19 - 1.38 (m, 2 H)	25.8
8	1.19 - 1.38 (m, 2 H)	29.6	1.19 - 1.38 (m, 2 H)	29.6
9	1.19 - 1.38 (m, 2 H)	29.1	1.19 - 1.38 (m, 2 H)	29.1
10	1.19 - 1.38 (m, 2 H)	29.6	1.19 - 1.38 (m, 2 H)	29.6
11	1.19 - 1.38 (m, 2 H)	29.5	1.19 - 1.38 (m, 2 H)	29.5
12	1.19 - 1.38 (m, 2 H)	29.3	1.19 - 1.38 (m, 2 H)	29.3
13	1.19 - 1.38 (m, 2 H)	29.3	1.19 - 1.38 (m, 2 H)	29.3
14	1.19 - 1.38 (m, 2 H)	29.6	1.19 - 1.38 (m, 2 H)	29.6
15	1.19 - 1.38 (m, 2 H)	22.6	1.19 - 1.38 (m, 2 H)	22.6
16	0.88 (t, $J=6.6$ Hz, 1 H)	14.1	0.88 (t, $J=6.6$ Hz, 1 H)	14.1





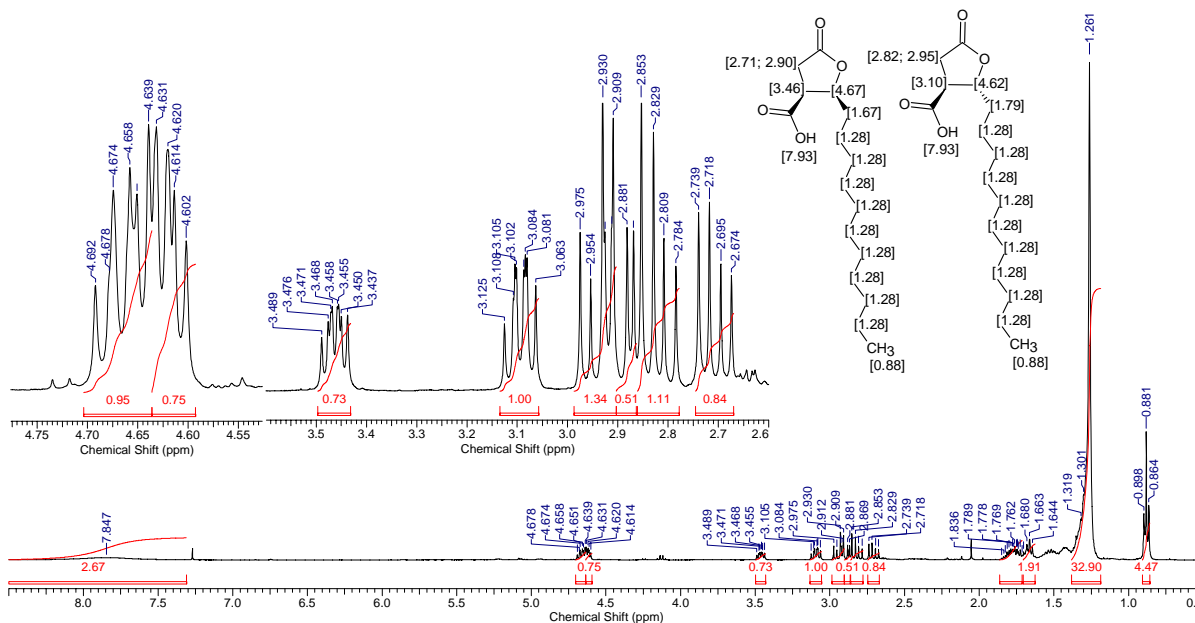
Espectro 92. Espectro de infravermelho do ácido (2R,3S)-5-oxo-2-undeciltetrahydrofuran-3-carboxílico (79)



Espectro 93. Espectro de massa do ácido (2R,3S)-5-oxo-2-undeciltetrahydrofuran-3-carboxílico (79)

Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	ACDDOD Puro - Cleber - 1d 1h	Date	25 Sep 2008 13:39:12
Date Stamp	25 Sep 2008 13:39:12	File Name	D:\Meus documentos\Cleber\Doutorado\Espectros\Originais\NMR\ACDDOD puro_001001r	Origin	spect
Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Number of Transients	16
Original Points Count	16384	Owner	demo	Points Count	65536
Receiver Gain	28.50	SW(cyclical) (Hz)	6410.26	Pulse Sequence	zg
Sweep Width (Hz)	6410.16	Temperature (degree C)	25.160	Solvent	CDCL3
				Spectrum Offset (Hz)	2395.8079

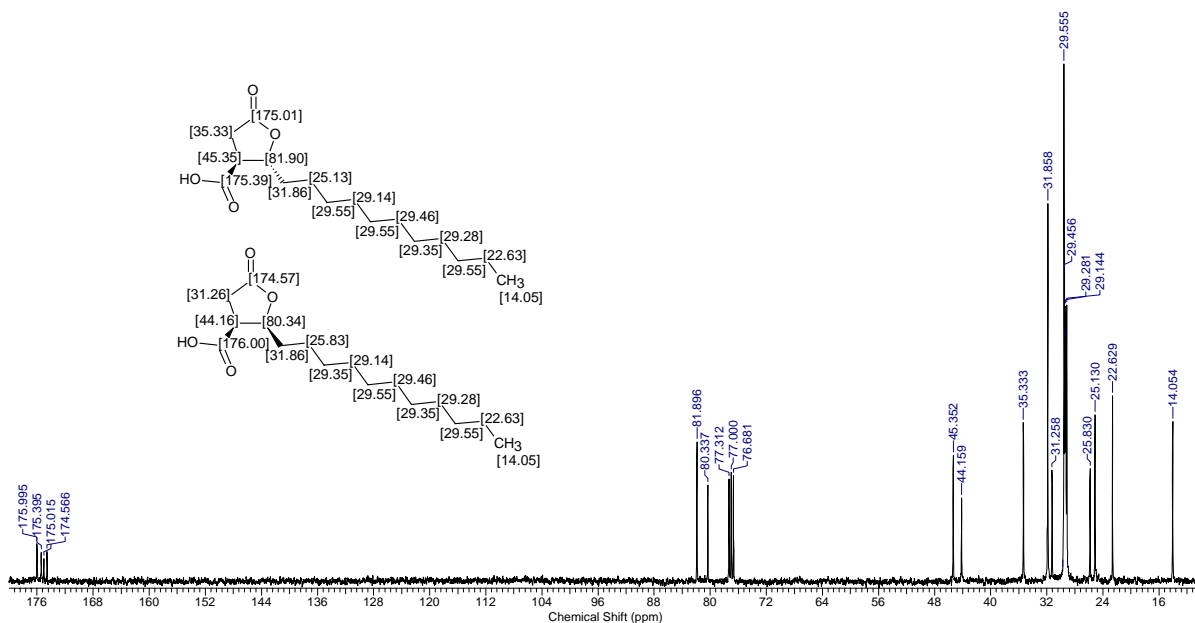
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.85 (br. s., 1H), 4.64 - 4.70 (m, 1H), 4.63 (td, $J=7.5, 4.7$ Hz, 1H), 3.46 (ddd, $J=8.3, 7.3, 5.1$ Hz, 1H), 3.09 (ddd, $J=9.5, 8.3, 7.0$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J=17.9, 8.3$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J=17.5, 5.2$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J=17.9, 9.7$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J=17.6, 8.5$ Hz, 1H), 1.71 - 1.86 (m, 2H), 1.66 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.19 - 1.38 (m, 21H), 0.88 (t, $J=6.6$ Hz, 1H)



Espectro 94. Espectro de RMN ^1H do ácido (2*R*,3*S*)-5-oxo-2-undeciltetrahydrofuran-3-carboxílico (**79**) em CDCl_3

Acquisition Time (sec)	0.6537	Comment	ACDDOD puro - Cleber (13c direto)	Date	25 Sep 2008 12:26:48
File Name	E\ACDDOD puro_002001r	Frequency (MHz)	100.61	Nucleus	13C
Original Points Count	16384	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgdc
Spectrum Offset (Hz)	10058.2529	Sweep Width (Hz)	25062.66	Temperature (degree C)	25.160
				Solvent	CHLOROFORM-d

^{13}C NMR (CHLOROFORM-d , 101MHz): δ (ppm) 176.0, 175.4, 175.0, 174.6, 81.9, 80.3, 45.4, 44.2, 35.3, 31.9, 31.3, 29.6, 29.5, 29.3, 29.3, 29.1, 25.8, 25.1, 22.6, 14.1



Espectro 95. Espectro de RMN ^{13}C do ácido (2*R*,3*S*)-5-oxo-2-undeciltetrahydrofuran-3-carboxílico (**79**) em CDCl_3

7 REFERÊNCIAS

1. HOFFMANN, H. M. R.; RABE, J. Synthesis and Biological-Activity of Alpha-Methylene-Gamma-Butyrolactones. **Angewandte Chemie-International Edition in English**, v. 24, n. 2, p. 94-110, 1985.
2. SANCHEZSANCHO, F.; VALVERDE, S.; HERRADON, B. Stereoselective syntheses and reactions of chiral oxygenated alpha,beta-unsaturated-gamma- and delta-lactones. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 7, n. 11, p. 3209-3246, 1996.
3. BARBIER, P.; SCHNEIDER, F. Syntheses of Tetrahydrolipstatin and Absolute-Configuration of Tetrahydrolipstatin and Lipstatin. **Helvetica Chimica Acta**, v. 70, n. 1, p. 196-202, 1987.
4. TAKAHATA, H.; UCHIDA, Y.; MOMOSE, T. Concise Syntheses of Natural Gamma-Butyrolactones, (+)-Trans-Whisky Lactone, (+)-Trans-Cognac Lactone, (-)-Methylenolactocin, (+)-Nephrosteranic Acid, and (+)-Roccellaric Acid Using Novel Chiral Butenolide Synthons. **Journal of Organic Chemistry**, v. 60, n. 17, p. 5628-5633, 1995.
5. MAHAJAN, J. R.; ARAUJO, H. C. D. Synthesis of Exaltolide (Pentadecanolide) and Thioexaltolide from Cyclododecanone. **Synthesis**, n. 1, p. 64-66, 1980.
6. PARENTY, A.; MOREAU, X.; CAMPAGNE, J. M. Macrolactonizations in the total synthesis of natural products. **Chemical Reviews**, v. 106, n. 3, p. 911-939, 2006.
7. GRUBBS, R. H. Olefin metathesis. **Tetrahedron**, v. 60, n. 34, p. 7117-7140, 2004.
8. LITINAS, K. E.; SALTERIS, B. E. Unsaturated macrocyclic lactone synthesis via catalytic ring-closing metathesis. **Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1**, n. 19, p. 2869-2872, 1997.
9. TROST, B. M.; VERHOEVEN, T. R. Cyclization Catalyzed by Palladium(0) - Initial Studies and Macrolide Formation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 102, n. 14, p. 4743-4763, 1980.
10. INANAGA, J.; HIRATA, K.; SAEKI, H.; KATSUKI, T.; YAMAGUCHI, M. Rapid Esterification by Means of Mixed Anhydride and Its Application to Large-Ring Lactonization. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 52, n. 7, p. 1989-1993, 1979.
11. FUKUYAMA, Y.; KIRKEMO, C. L.; WHITE, J. D. Novel Synthesis of (+/-)-Vermiculine. **Journal of the American Chemical Society**, v. 99, n. 2, p. 646-647, 1977.
12. BUSZEK, K. R.; JEONG, Y.; SATO, N.; STILL, P. C.; MUINO, P. L.; GHOSH, I. Facile synthesis of saturated eight-membered ring lactones. **Synthetic Communications**, v. 31, n. 11, p. 1781-1791, 2001.
13. COREY, E. J.; NICOLAOU, K. C. Efficient and Mild Lactonization Method for Synthesis of Macrolides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 96, n. 17, p. 5614-5616, 1974.
14. RAYABARAPU, D. K.; CHENG, C. H. Synthesis of seven-membered lactones via nickel- and zinc-catalyzed highly regio- and stereoselective cyclization of 2-lodobenzyl alcohols with propiolates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 20, p. 5630-5631, 2002.
15. CHHOR, R. B.; NOSSE, B.; SORGEL, S.; BOHM, C.; SEITZ, M.; REISER, O. Enantioselective synthesis of paraconic acids. **Chemistry - A European Journal**, v. 9, n. 1, p. 260-270, 2003.

16. SEITZ, M.; REISER, O. Synthetic approaches towards structurally diverse gamma-butyrolactone natural-product-like compounds. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 9, n. 3, p. 285-292, 2005.
17. JACOBI, P. A.; HERRADURA, P. Enantioselective syntheses of (+)- and (-)-phaseolinic acids. **Tetrahedron Letters**, v. 37, n. 46, p. 8297-8300, 1996.
18. HUNECK, S. New results on the chemistry of lichen substances. **Progress in the Chemistry of Organic Natural Products**, v. 81, p. 1-276, 2001.
19. PARK, B. K.; NAKAGAWA, M.; HIROTA, A.; NAKAYAMA, M. Methyleneolactocin, A Novel Antitumor Antibiotic from *Penicillium* Sp. **Journal of Antibiotics**, v. 41, n. 6, p. 751-758, 1988.
20. HERRADON, B.; FENUDE, E.; BAO, R.; VALVERDE, S. Highly diastereoselective conjugate addition of carbon nucleophiles to a chiral oxygenated alpha,beta-unsaturated delta-lactone. A straightforward synthesis of functionalized branched-chain L-sugars. **Journal of Organic Chemistry**, v. 61, n. 3, p. 1143-1147, 1996.
21. MURTA, M. M.; AZEVEDO, M. B. M.; GREENE, A. E. Synthesis and Absolute Stereochemistry of (-)-Protolichesterinic Acid, Antitumor Antibiotic Lactone from *Cetraria-Islandica*. **Journal of Organic Chemistry**, v. 58, n. 26, p. 7537-7541, 1993.
22. CAVALLITO, C. J.; FRUEHAUF, D. M.; BAILEY, J. H. Lactone Aliphatic Acids As Antibacterial Agents. **Journal of the American Chemical Society**, v. 70, n. 11, p. 3724-3726, 1948.
23. BANKS, M. R.; DAWSON, I. M.; GOSNEY, I.; HODGSON, P. K. G.; THORBURN, P. A concise synthesis of (-)-Dihydroprotolichesterinic acid via consecutive stereocontrolled 1,4-conjugate addition and syn-aldol condensation reactions. **Tetrahedron Letters**, v. 36, n. 20, p. 3567-3570, 1995.
24. SHIMADA, S.; HASHIMOTO, Y.; SAIGO, K. Ring-Opening Aldol-Type Reaction of 2,2-Dialkoxycyclopropanecarboxylic Esters with Carbonyl-Compounds. 3. the Diastereoselective Synthesis of 2,3,4-Trisubstituted Gamma-Lactones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 58, n. 19, p. 5226-5234, 1993.
25. VAN TAMELEN, E. E.; BACH, S. R. The Synthesis of DI-Protolichesterinic Acid. **Journal of the American Chemical Society**, v. 80, n. 12, p. 3079-3086, 1958.
26. FORSTER, A.; FITREMANN, J.; RENAUD, P. Synthesis of (+/-)-nephromopsinic acid. **Tetrahedron Letters**, v. 39, n. 39, p. 7097-7100, 1998.
27. SELVAKUMAR, N.; KUMAR, P. K.; REDDY, K. C. S.; CHARY, B. C. Synthesis of substituted butenolides by the ring closing metathesis of two electron deficient olefins: a general route to the natural products of paraconic acids class. **Tetrahedron Letters**, v. 48, n. 11, p. 2021-2024, 2007.
28. MULZER, J.; KATTNER, L.; STRECKER, A. R.; SCHRODER, C.; BUSCHMANN, J.; LEHMANN, C.; LUGER, P. Highly Felkin-Anh Selective Hiyama Additions of Chiral Allylic Bromides to Aldehydes - Application to the 1st Synthesis of Nephromopsinic Acid and Its Enantiomer. **Journal of the American Chemical Society**, v. 113, n. 11, p. 4218-4229, 1991.
29. MASAKI, Y.; ARASAKI, H.; ITOH, A. Enantiodivergent synthesis of both enantiomeric forms of substituted paraconic acids starting from D-mannitol as a chiral pool. **Tetrahedron Letters**, v. 40, n. 26, p. 4829-4832, 1999.
30. AMADOR, M.; ARIZA, X.; GARCIA, J.; ORTIZ, J. A straightforward synthesis of (-)-phaseolinic acid. **Journal of Organic Chemistry**, v. 69, n. 23, p. 8172-8175, 2004.
31. AZEVEDO, M. B. M.; MURTA, M. M.; GREENE, A. E. Novel, enantioselective lactone construction. First synthesis of methyleneolactocin, antitumor antibiotic from *Penicillium* sp. **Journal of Organic Chemistry**, v. 57, n. 17, p. 4567-4569, 1992.

32. BELLA, M.; MARGARITA, R.; ORLANDO, C.; ORSINI, M.; PARLANTI, L.; PIANCATELLI, G. Asymmetric carbolithiation of 2-phenylselenofumarate derivatives: a short synthesis of (-)-roccellaric acid. **Tetrahedron Letters**, v. 41, n. 4, p. 561-565, 2000.
33. HAJRA, S.; KARMAKAR, A.; GIRI, A. K.; HAZRA, S. Concise syntheses of (+)- and (-)-methylenolactocins and phaseolinic acids. **Tetrahedron Letters**, v. 49, n. 22, p. 3625-3627, 2008.
34. ZHU, G. X.; LU, X. Y. A Palladium(II)-Catalyzed Construction of Alpha-Methylene-Gamma-Butyrolactones in Optically-Active Form - Total Synthesis of (-)-Methylenolactocin. **Journal of Organic Chemistry**, v. 60, n. 4, p. 1087-1089, 1995.
35. BERTUS, P.; PHANSAVATH, P.; RATOVELOMANANA-VIDAL, V.; GENET, J. P.; TOUATI, A. R.; HOMRI, T.; HASSINE, B. B. Enantioselective hydrogenation of beta-keto sulfones with chiral Ru(II)-catalysts: synthesis of enantiomerically pure butenolides and gamma-butyrolactones. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 10, n. 7, p. 1369-1380, 1999.
36. AMADOR, M.; ARIZA, X.; GARCIA, J. A versatile stereoselective approach to paraconic acids. **Heterocycles**, v. 67, n. 2, p. 705-720, 2006.
37. DRIOLI, S.; FELLUGA, F.; FORZATO, C.; NITTI, P.; PITACCO, G.; VALENTIN, E. Synthesis of (+)- and (-)-phaseolinic acid by combination of enzymatic hydrolysis and chemical transformations with revision of the absolute configuration of the natural product. **Journal of Organic Chemistry**, v. 63, n. 7, p. 2385-2388, 1998.
38. BRENNAN, E.; DEI NEGRI, C.; FUGANTI, C.; SERRA, S. Baker's yeast-mediated approach to (-)-cis- and (+)-trans-Aerangis lactones. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 12, n. 13, p. 1871-1879, 2001.
39. BANDICHHOR, R.; NOSSE, B.; REISER, O. Paraconic acids - The natural products from Lichen symbiont. **Topics in Current Chemistry**, v. 243, n. Natural Products Synthesis I: Targets Methods Concepts, p. 43-72, 2004.
40. BAZIN, S.; FERAY, L.; VANTHUYNE, N.; SIRI, D.; BERTRAND, M. P. alpha,beta-Unsaturated diesters: radical acceptors in dialkylzinc-mediated tandem radical addition/aldol condensation. A straightforward synthesis of rac-nephrosteranic acid. **Tetrahedron**, v. 63, n. 1, p. 77-85, 2007.
41. SIBI, M. P.; JI, J. G. Regio- and stereocontrolled conjugate radical addition to a desymmetrized fumarate derivative: An efficient synthesis of (-)-nephrosteranic acid and (-)-roccellaric acid. **Angewandte Chemie-International Edition in English**, v. 36, n. 3, p. 274-276, 1997.
42. BOHM, C.; SCHINNERL, M.; BUBERT, C.; ZABEL, M.; LABAHN, T.; PARISINI, E.; REISER, O. A new strategy for the stereoselective synthesis of 1,2,3-trisubstituted cyclopropanes. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 16, p. 2955-2965, 2000.
43. MULZER, J.; SALIMI, N.; HARTL, H. 1St Asymmetric-Synthesis of (+)-Roccellaric Acid and (-)-Roccellaric Acid and Dihydroprotolichesterinic Acid. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 4, n. 3, p. 457-471, 1993.
44. HANESSIAN, S.; FRANCO, J.; LAROUCHE, B. The Psychobiological Basis of Heuristic Synthesis Planning Man, Machine and the Chiron Approach. **Pure and Applied Chemistry**, v. 62, n. 10, p. 1887-1910, 1990.
45. BARROS, M. T.; MAYCOCK, C. D.; VENTURA, M. R. Aldol reactions of dioxanes derived from tartaric acid. A total synthesis of (+)-nephrosteranic acid. **Organic Letters**, v. 5, n. 22, p. 4097-4099, 2003.
46. BARROS, M. T.; BURKE, A. J.; MAYCOCK, C. D. The alkylation of a novel acetal derived from (2R,3R)-(+)-tartaric acid: An unexpected rearrangement. **Tetrahedron Letters**, v. 40, n. 8, p. 1583-1586, 1999.

47. ONO, N. **The nitro group in organic synthesis**. New York: Wiley-VCH, 2001.
48. LUZZIO, F. A. The Henry reaction: recent examples. **Tetrahedron**, v. 57, n. 6, p. 915-945, 2001.
49. BALLINI, R.; BOSICA, G.; FIORINI, D.; PALMIERI, A.; PETRINI, M. Conjugate additions of nitroalkanes to electron-poor alkenes: Recent results. **Chemical Reviews**, v. 105, n. 3, p. 933-971, 2005.
50. BERNARDI, L.; BONINI, B. F.; CAPITO, E.; DESSOLE, G.; COMES-FRANCHINI, M.; FOCHI, M.; RICCI, A. Organocatalyzed solvent-free aza-Henry reaction: A breakthrough in the one-pot synthesis of 1,2-diamines. **Journal of Organic Chemistry**, v. 69, n. 23, p. 8168-8171, 2004.
51. BALLINI, R.; PETRINI, M. Recent synthetic developments in the nitro to carbonyl conversion (Nef reaction). **Tetrahedron**, v. 60, n. 5, p. 1017-1047, 2004.
52. FRANCIS, K.; RUSSELL, B.; GADDA, G. Involvement of a flavosemiquinone in the enzymatic oxidation of nitroalkanes catalyzed by 2-nitropropane dioxygenase. **Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 7, p. 5195-5204, 2005.
53. SWIDERSKA, M. A.; STEWART, J. D. Asymmetric bioreductions of beta-nitro acrylates as a route to chiral beta(2)-Amino acids. **Organic Letters**, v. 8, n. 26, p. 6131-6133, 2006.
54. SMITH, M. B.; MARCH, J. **March's advanced organic chemistry reactions, mechanisms and structure 5th**. 5th ed; New York: Wiley, 2000.
55. KORNBLUM, N.; POWERS, J. W. Synthesis of Aliphatic Nitro Compounds. **Journal of Organic Chemistry**, v. 22, n. 4, p. 455-456, 1957.
56. KORNBLUM, N.; LARSON, H. O.; BLACKWOOD, R. K.; MOOBERRY, D. D.; OLIVETO, E. P.; GRAHAM, G. E. The Chemistry of Aliphatic and Alicyclic Nitrocompounds .12. A New Method for the Synthesis of Aliphatic Nitro Compounds. **Journal of the American Chemical Society**, v. 78, n. 7, p. 1497-1501, 1956.
57. PLUMMER, C. W.; DRAKE, N. L. An Improved Procedure for Preparing Primary Nitroalkanes by the Victor Meyer Reaction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 76, n. 10, p. 2720-2722, 1954.
58. BALLINI, R.; BARBONI, L.; GIARLO, G. The first conversion of primary alkyl halides to nitroalkanes under aqueous medium. **Journal of Organic Chemistry**, v. 69, n. 20, p. 6907-6908, 2004.
59. ROZEN, S.; CARMELI, M. From azides to nitro compounds in a few seconds using HOF-CH₃CN. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, n. 27, p. 8118-8119, 2003.
60. ROZEN, S.; KOL, M. Oxidation of Aliphatic-Amines by Hof.Ch₃Cn Complex Made Directly from F₂ and Water. **Journal of Organic Chemistry**, v. 57, n. 26, p. 7342-7344, 1992.
61. BARUAH, A.; KALITA, B.; BARUA, N. C. A simple and highly efficient procedure for the preparation of aliphatic nitro compounds directly from alcohols. **Synlett**, n. 7, p. 1064-1066, 2000.
62. MECIAROVA, M.; TOMA, S.; BABIAK, P. Effect of ultrasound on one-pot conversion of alcohols to nitro and azido compounds. **Chemical Papers**, v. 58, n. 2, p. 104-108, 2004.
63. COREY, E. J.; SAMUELSSON, B.; LUZZIO, F. A. A New Method for the Synthesis of Organic Nitro-Compounds. **Journal of the American Chemical Society**, v. 106, n. 12, p. 3682-3683, 1984.
64. PINTO, A. C.; FREITAS, C. B. L.; DIAS, A. G.; PEREIRA, V. L. P.; TINANT, B.; DECLERCQ, J. P.; COSTA, P. R. R. Selective conjugate addition of nitromethane to

- enoates derived from D-mannitol and L-tartaric acid. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 13, n. 10, p. 1025-1031, 2002.
65. COSTA, J. S.; DIAS, A. G.; ANHOLETO, A. L.; MONTEIRO, M. D.; PATROCINIO, V. L.; COSTA, P. R. R. Syn-selective Michael addition of nitromethane derivatives to enoates derived from (R)-(+)-glyceraldehyde acetone. **Journal of Organic Chemistry**, v. 62, n. 12, p. 4002-4006, 1997.
66. COSTA, J. S.; FREIRE, B. S.; MOURA, A. L. S.; PEREIRA, V. L. P. A new route to keto and alkyl derivatives of (R)-carvone via diastereoselective conjugate addition of nitronate ions. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 17, n. 7, p. 1229-1232, 2006.
67. PATROCINIO, V. L.; COSTA, P. R. R.; CORREIA, C. R. D. Diastereoselective Michael Addition of Nitromethane to Enoates Derived from (R)-Glyceraldehyde Acetone. **Synthesis**, n. 5, p. 474-476, 1994.
68. MANN, J.; PARTLETT, N. K.; THOMAS, A. A Practical Synthesis of (S)-5-Hydroxymethylfuran-2(5H)- One from 1,2-5,6-Di-O-Isopropylidene-D-Mannose. **Journal of Chemical Research, Synopses**, n. 11, p. 369, 1987.
69. CASAS, R.; PARELLA, T.; BRANCHADELL, V.; OLIVA, A.; ORTUNO, R. M.; GUINGANT, A. Diastereofacial Selectivity in Uncatalyzed Diels-Alder Cycloadditions Involving Alpha, Beta-Unsaturated Esters and Lactones with Stereogenic Centers Containing Oxygen Functionalities. **Tetrahedron**, v. 48, n. 13, p. 2659-2680, 1992.
70. MATSUMORI, N.; KANENO, D.; MURATA, M.; NAKAMURA, H.; TACHIBANA, K. Stereochemical determination of acyclic structures based on carbon-proton spin-coupling constants. A method of configuration analysis for natural products. **Journal of Organic Chemistry**, v. 64, n. 3, p. 866-876, 1999.
71. MATSUMORI, N.; MURATA, M.; TACHIBANA, K. Conformational-Analysis of Natural-Products Using Long-Range Carbon-Proton Coupling-Constants - 3-Dimensional Structure of Okadaic Acid in Solution. **Tetrahedron**, v. 51, n. 45, p. 12229-12238, 1995.
72. ROSSO, G. B.; PILLI, R. A. Diastereoselective addition of nitro compounds to alpha,beta-unsaturated gamma-butyrolactones. **Tetrahedron Letters**, v. 47, n. 2, p. 185-188, 2006.
73. BIFULCO, G.; DAMBRUOSO, P.; GOMEZ-PALOMA, L.; RICCIO, R. Determination of relative configuration in organic compounds by NMR spectroscopy and computational methods. **Chemical Reviews**, v. 107, n. 9, p. 3744-3779, 2007.
74. MARQUEZ, B. L.; GERWICK, W. H.; WILLIAMSON, R. T. Survey of NMR experiments for the determination of (n)J(C,H) heteronuclear coupling constants in small molecules. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 39, n. 9, p. 499-530, 2001.
75. FOX, M. E.; LI, C.; MARINO, J. P.; OVERMAN, L. E. Enantiodivergent total syntheses of (+)- and (-)-scopadulcic acid A. **Journal of the American Chemical Society**, v. 121, n. 23, p. 5467-5480, 1999.
76. OLAH, G. A.; HUSAIN, A.; SINGH, B. P.; MEHROTRA, A. K. Synthetic Methods and Reactions .112. Synthetic Transformations with Trichloromethylsilane Sodium-Iodide Reagent. **Journal of Organic Chemistry**, v. 48, n. 21, p. 3667-3672, 1983.
77. HARTUNG, J.; HUNIG, S.; KNEUER, R.; SCHWARZ, M.; WENNER, H. 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) - an efficient reagent in the synthesis of alkyl tosylates or sulfenates. **Synthesis**, n. 12, p. 1433-1438, 1997.
78. MARTINELLI, M. J.; NAYYAR, N. K.; MOHER, E. D.; DHOKTE, U. P.; PAWLAK, J. M.; VAIDYANATHAN, R. Dibutyltin oxide catalyzed selective sulfonylation of alpha-chelatable primary alcohols. **Organic Letters**, v. 1, n. 3, p. 447-450, 1999.

79. CHEN, L. J.; BURKA, L. T. Formation of o-nitrosobenzaldehyde from hydrolysis of o-nitrobenzyl tosylate. Evidence of intramolecular nucleophilic interaction. **Tetrahedron Letters**, v. 39, n. 30, p. 5351-5354, 1998.
80. SAVILLESTONES, E. A.; LINDELL, S. D. Direct Transformation of Nitroalkanes to Alkanoic Acids Under Mild Conditions. **Synlett**, n. 8, p. 591-592, 1991.
81. PETRUS, L.; PETRUSOVA, M.; PHAM-HUU, D. P.; LATTOVA, E.; PRIBULOVA, B.; TURJAN, J. Conversions of nitroalkyl to carbonyl groups in carbohydrates. **Monatshefte fur Chemie**, v. 133, n. 4, p. 383-392, 2002.
82. MARTIN, O. R.; KHAMIS, F. E.; RAO, S. P. Synthesis and Reactivity of Nitro Sugar-Derived Silyl Nitronates. **Tetrahedron Letters**, v. 30, n. 45, p. 6143-6146, 1989.
83. TARTAKOVSKY, V. A.; IOFFE, S. L.; DILMAN, A. D.; TISHKOV, A. A. Silylation as a new strategy of the use of aliphatic nitro compounds in organic synthesis. **Russian Chemical Bulletin**, v. 50, n. 11, p. 1936-1948, 2001.
84. KANG, F. A.; YIN, C. L. Studies on the chemistry of the chiral nitronic acid and nitronic esters. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 8, n. 21, p. 3585-3589, 1997.
85. SHARMA, S. C.; TORSELL, K. Silyl Nitronates in Organic-Synthesis - Routes to Heterocycles. **Acta Chemica Scandinavica Series B-Organic Chemistry and Biochemistry**, v. 33, n. 5, p. 379-383, 1979.
86. DENMARK, S. E.; COTTELL, J. J. Nitronates. In: PADWA, A., PEARSON, W. H. **The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 59: Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products**. John Wiley & Sons, Inc, 2002; p. 83-167.
87. BOHM, C.; REISER, O. Enantioselective synthesis of (-)-roccellaric acid. **Organic Letters**, v. 3, n. 9, p. 1315-1318, 2001.
88. KORNBLUM, N.; ERICKSON, A. S.; KELLY, W. J.; HENGGELER, B. Conversion of Nitro Paraffins Into Aldehydes and Ketones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 47, n. 23, p. 4534-4538, 1982.
89. CECCHERELLI, P.; CURINI, M.; MARCOTULLIO, M. C.; EPIFANO, F.; ROSATI, O. Oxone (R) promoted Nef reaction. Simple conversion of nitro group into carbonyl. **Synthetic Communications**, v. 28, n. 16, p. 3057-3064, 1998.
90. BALLINI, R.; BOSICA, G.; FIORINI, D.; PETRINI, M. Unprecedented, selective Nef reaction of secondary nitroalkanes promoted by DBU under basic homogeneous conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 30, p. 5233-5235, 2002.
91. MATT, C.; WAGNER, A.; MIOSKOWSKI, C. Novel transformation of primary nitroalkanes and primary alkyl bromides to the corresponding carboxylic acids. **Journal of Organic Chemistry**, v. 62, n. 2, p. 234-235, 1997.
92. GISSOT, A.; N'GOUELA, S.; MATT, C.; WAGNER, A.; MIOSKOWSKI, C. NaNO₂-mediated transformation of aliphatic secondary nitroalkanes into ketones or oximes under neutral, aqueous conditions: How the nitro derivative catalyzes its own transformation. **Journal of Organic Chemistry**, v. 69, n. 26, p. 8997-9001, 2004.
93. JANECKI, T.; BODALSKI, R.; WIECZOREK, M.; BUJACZ, G. Horner-Wadsworth-Emmons Olefination of Nonstabilized Phosphonates - A New Synthetic Approach to Beta,Gamma-Unsaturated Amides. **Tetrahedron**, v. 51, n. 6, p. 1721-1740, 1995.
94. BALLINI, R.; BARBONI, L.; FRINGUELLI, F.; PALMIERI, A.; PIZZO, F.; VACCARO, L. Recent developments on the chemistry of aliphatic nitro compounds under aqueous medium. **Green Chemistry**, v. 9, n. 8, p. 823-838, 2007.
95. WOLFSON, A.; DLUGY, C.; SHOTLAND, Y. Glycerol as a green solvent for high product yields and selectivities. **Environmental Chemistry Letters**, v. 5, n. 2, p. 67-71, 2007.

96. BHAT, S.; RAMESHA, A. R.; CHANDRASEKARAN, S. Sodium Perborate Acetic-Anhydride - A Convenient Reagent for the Conversion of Cyclic Acetals to Esters. **Synlett**, n. 4, p. 329-330, 1995.
97. CURINI, M.; EPIFANO, F.; MARCOTULLIO, M. C.; ROSATI, O. Oxone((R)): A convenient reagent for the oxidation of acetals. **Synlett**, n. 6, p. 777-779, 1999.
98. GREENE, T. W.; WUTS, P. G. M. **Protective Groups in Organic Synthesis**. 3^o Ed.; Wiley-Interscience, 1999.
99. GOGOI, P.; HAZARIKA, P.; KONWAR, D. Surfactant/I-2/Water: An efficient system for deprotection of oximes and imines to carbonyls under neutral conditions in water. **Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 5, p. 1934-1936, 2005.
100. SHINADA, T.; YOSHIHARA, K. A Facile Method for the Conversion of Oximes to Ketones and Aldehydes by the Use of Activated MnO₂. **Tetrahedron Letters**, v. 36, n. 37, p. 6701-6704, 1995.
101. SEYDEN-PENNE, J. **Reductions by the alumino- and borohydrides in organic synthesis**. 2nd ed; New York: Wiley-VCH, 1997.
102. TOJO, G.; FERNÁNDEZ, M. Oxidation of Alcohols to Carboxylic Acids via Isolated Aldehydes. **Oxidation of primary alcohols to carboxylic acids**. Springer, 2007; p. 105-109.
103. CHONG, J. M.; SHARPLESS, K. B. Nucleophilic opening of 2,3-epoxy acids and amides mediated by titanium isopropoxide. Highly enhanced C-3 selectivity. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 50, n. 9, p. 1560-1563, 1985.
104. ZHAO, M. Z.; LI, J.; SONG, Z. G.; DESMOND, R.; TSCHAEN, D. M.; GRABOWSKI, E. J. J.; REIDER, P. J. A novel chromium trioxide catalyzed oxidation of primary alcohols to the carboxylic acids. **Tetrahedron Letters**, v. 39, n. 30, p. 5323-5326, 1998.
105. YAMAZAKI, S. Chromium(VI) oxide-catalyzed benzylic oxidation with periodic acid. **Organic Letters**, v. 1, n. 13, p. 2129-2132, 1999.
106. HUNSEN, M. Carboxylic acids from primary alcohols and aldehydes by a pyridinium chlorochromate catalyzed oxidation. **Synthesis**, n. 15, p. 2487-2490, 2005.

ANEXO

Trabalhos publicados no decorrer do curso de doutoramento.

Livros Grátis

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

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)