



ALCINDO A. DOS SANTOS

**MÉTODOS EM ORGANOMETÁLICOS (Cu, Zn) E SÍNTESE DE
SEMIOQUÍMICOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Alfredo R. M. de Oliveira

CURITIBA

2003

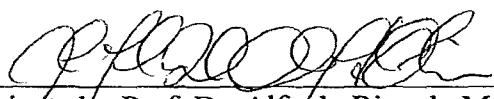
TERMO DE APROVAÇÃO

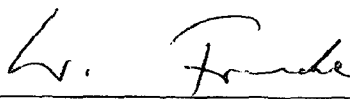
MÉTODOS EM ORGANOMETÁLICOS (Cu, Zn) E SÍNTESE DE SEMIOQUÍMICOS

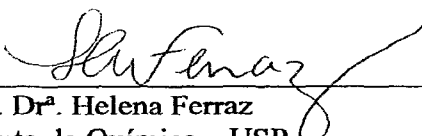
por


ALCINDO APARECIDO DOS SANTOS

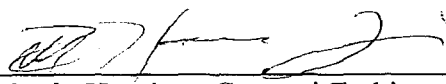
Tese aprovada como requisito
parcial para obtenção do grau de
Doutor no Programa de Pós-Graduação em Química,
pela Comissão Examinadora composta por:


Orientador Prof. Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira
Deptº de Química – UFPR


Prof. Dr. Dr. h. c. Wittko Francke
Universitaet Hamburg - UHH


Profª. Drª. Helena Ferraz
Instituto de Química – USP


Prof. Dr. Fábio Simonelli
Deptº de Química – UFPR


Prof. Dr. Paulo Henrique Gorgatti Zarbin
Deptº de Química – UFPR

Curitiba, 21 de agosto de 2003.

O presente trabalho foi realizado no “Laboratório de Ecologia Química e Síntese Orgânica” do Depto. de Química da Universidade Federal do Paraná, sob a orientação do Prof. Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira e no “Institut für Organische Chemie” na Universität Hamburg na Alemanha sob a orientação do Prof. Dr. Dr. h.c. Wittko Francke.

Dedico este trabalho:

*Aos meus pais, Antonio e Salete, pelo total e irrestrito
apoio em tudo o que decidi fazer; pela sua amizade,
compreensão e total dedicação aos filhos;*

*Aos meus irmãos, cunhadas e sobrinhas
pelo seu apoio, amor e respeito*

AGRADECIMENTOS

A DEUS pelo constante amparo;

Ao Prof. Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira, pelo **excepcional orientador** e grande amigo que sempre foi: Muito do que aprendi com você me lembrarei sempre. À você o meu especial obrigado!

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Wittko Francke danke ich herzlich für die wertvollen Diskussionen und Anregungen sowie die Aufmerksamkeit und Freundlichkeit während meiner Zeit in Deutschland. Von ihm habe ich unglaublich viel gelernt!

Aos Profs. Fábio Simonelli, Francisco de A. Marques e Paulo H. G. Zarbin pelo profissionalismo, amizade e respeito. Com vocês aprendi muito!

Aos inesquecíveis amigos do LEQSO (*sem os quais este trabalho não teria sido realizado*):

Alberto Wisniewski. Jr., Carlos Delay, Celso W., Cesar Lenz, Davi da Costa, Edison P. Wendler., Francisco Pedro, Jefferson L. Princival., Joel Meira, José Augusto F. P. Villar., Marcos Moreira, Orlando Delay, Ricardo Basso, Rogério Gariani, Thiago Aragão e por todos os que estiveram no grupo ao longo desses 10 anos;

Aos grandes amigos, Edison P. Wendler, José Augusto F. P. Villar, Jefferson L. Princival, Rogerio Gariani, Alberto Wisniewski Jr. e Carlos Delay pelo quanto me ensinaram e me ajudaram!

Herrn Nicolas Heinzl danke ich für Hilfestellung bei der Durchführung von massenspektrometrischen Analysen;

Meinen deutschen Freunden:

Karsten Fehler, Jenny Haftmann, Carolin Kellersmann, Melanie Mosler, Stephanie Nargorny, Sven Possner, Claudia Schulz, Susanne Sölter, Jochen Titze, Till Tolasch und Gunnar Weibchen, danke ich für die sehr liebe und angenehme Arbeitsatmosphäre im Labor;

Meine großen Freunde Sven Possner, Claudia Schulz und Karsten Fehler, haben meine Zeit in Deutschland unvergesslich gemacht!

Ao grande Amigo Alexandre Emmel pela longa e sólida amizade!

Mein besonderer Dank gilt meinem Freund Sven Possner, der mir so viel geholfen hat. Mehr als Du denken kannst!

Aos amigos com os quais convivi no período de curso de alemão em Bremen, em especial: Jorge Audrin, Adriano Nesi, Wallace e Raquel Besser, Denis H. e José Gardolinski!

Aos professores e funcionários do Depto. de Química pelos anos de ensinamento e colaboração;

Aos professores Ana L. L. Lordello, Maria Aparecida F. C. Oliveira, Paulo H. G. Zarbin e Fabio Simonelli, pelas valiosas sugestões por ocasião do exame de qualificação;

Aos professores Helena M. C. Ferraz, Fábio Simonelli e Paulo H. G. Zarbin, por aceitarem participar da banca de defesa e principalmente pelas valiosas contribuições que trouxeram;

Meu especial agradecimento a minha família, pelo constante, apoio, compreensão, carinho e respeito; A você, Iraldo, pelas incontáveis vezes que com sua paciência e compreensão me ajudou!!!!

Ao CNPq e DAAD pelas bolsas e constante auxílio, principalmente no período em que morei na Alemanha;

A todos que de alguma forma contribuíram para a minha formação pessoal e profissional;

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

Abund.	- abundância
Cat.	- catalítico
CCD	- cromatografia em camada delgada
CG	- cromatografia gasosa
CG/MS	- cromatografia gasosa acoplada à detector de massas
Cu*	- cobre Rieke
<i>d</i>	- dubleto
DHP	- 3,4-dihidro-2- <i>H</i> -pirano
DIPEA	- di-isopropil etil amina
DMAP	- 4-dimetilaminopiridina
DMDS	- dimetil dissulfeto
DMF	- <i>N,N</i> -dimetil formamida
<i>ee</i>	- excesso enantiomérico
E.M.	- espectro de massas / espectrometria de massas
GF-RCu	- organocobre contendo um grupo funcional GF
GF-RX	- grupo funcional ligado a um haleto
<i>h</i>	- hepteto
HMPA	- hexametilfosforotriamida
Hz	- Herz
IE	- impacto de elétrons
J	- constante de acoplamento em Hz
LDA	- di-isopropil amideto de lítio
<i>m/z</i>	- relação carga massa
M^+	- íon molecular
Ph	- fenil
<i>q</i>	- quadrupletto
<i>quint.</i>	- quintupletto
RMN ^1H	- ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ^{13}C	- ressonância magnética nuclear de carbono

R_{nt}	- radical não transferível
R_t	- radical transferível
s	- singleto
<i>sext.</i>	- sexteto
t	- tripleto
THF	- tetra-hidrofurano
TMEDA	- tetra-metiletilenodiamina

RESUMO

RESUMO

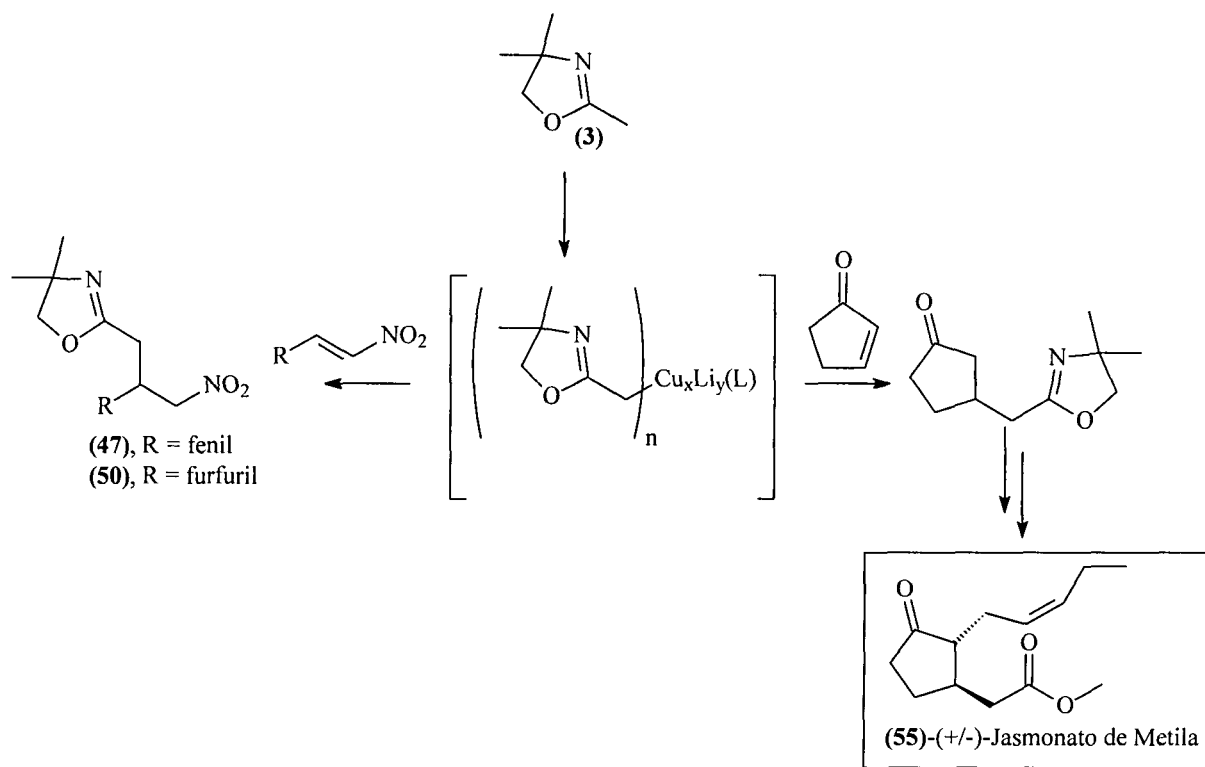
Aqui estão apresentados os resultados obtidos dos estudos realizados em duas vertentes da Síntese Orgânica: “Estudos Sistemáticos” e “Síntese de substâncias bio-ativas”.

No primeiro capítulo estão apresentados os resultados obtidos no estudo sistemático realizado no desenvolvimento de um reagente organocobre da 2,4,4-trimetil-2-oxazolína (**3**). Este reagente foi empregado em reações de adição a enonas com o objetivo de funcionalizar a posição β destes eletrófilos com uma unidade equivalente a função carboximetileno.

Diferentes estequiometrias de reagentes organocobre e cupratos oxazolínicos foram estudadas, e o que apresentou melhor resultado com enonas foi o ciano-cuprato oxazolínico $R_2CuLi \cdot LiCN$.

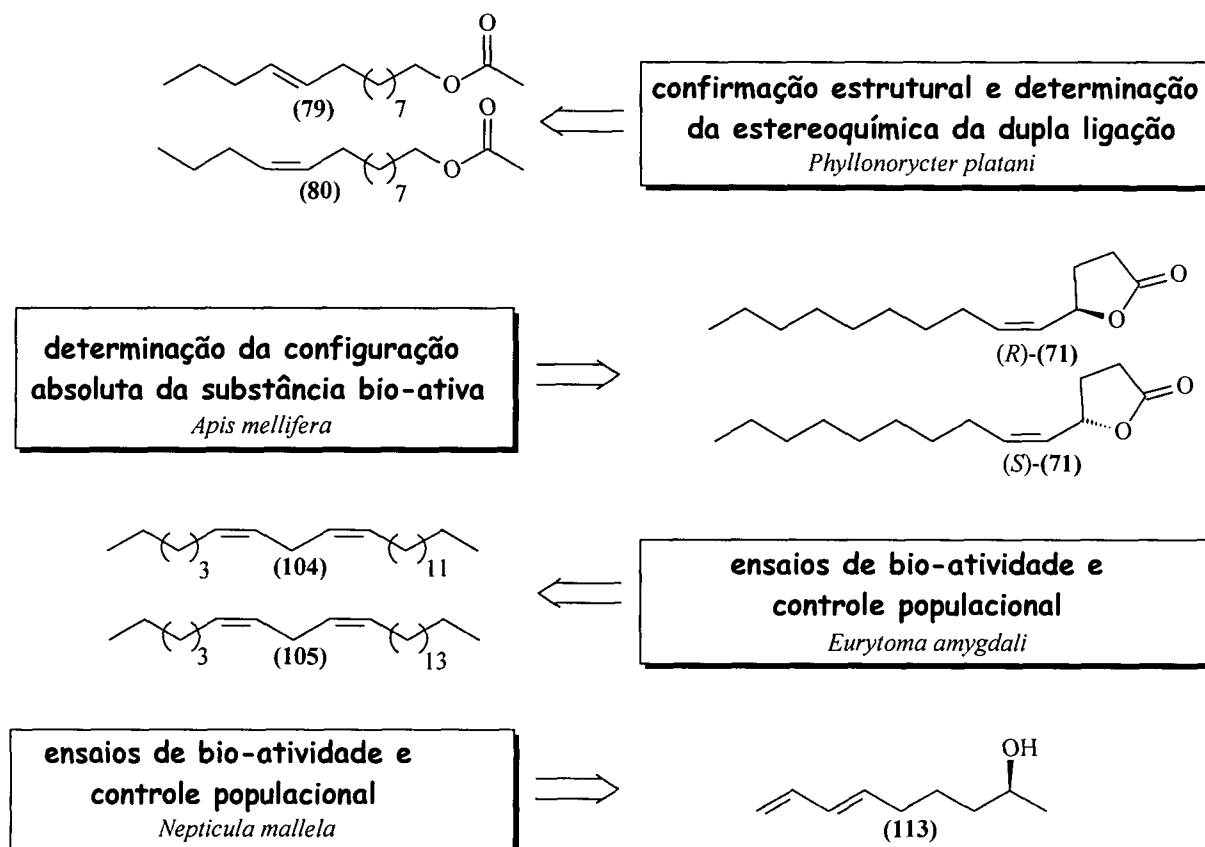
O (+/-) Jasmonato de metila (**55**) foi sintetizado em duas etapas pela reação deste cuprato com 2-ciclopenten-1-ona.

Também foram obtidos excelentes resultados em estudos preliminares de reações desses cupratos com nitro olefinas (Esquema 1).



Esquema 1 – Reação de cupratos 2-oxazolínicos com enonas e nitro-olefinas

As substâncias apresentadas no Esquema 2 foram sintetizadas para a confirmação estrutural, determinação de configuração absoluta e obtenção de semioquímicos em grande escala para estudos de bioatividade e/ou controle populacional.



Esquema 2 – Semioquímicos sintetizados

Os acetatos (79) e (80) foram sintetizados em 79% e 69% de rendimento global, respectivamente, para a realização de testes de campo em plantações de plátano na Bulgária. Estes ensaios revelaram que o acetato (80) é o feromônio sexual de *Phyllonorycter platani*.

Apis mellifera utiliza-se da lactona (71) para a diferenciação de crisálidas mortas e doentes das saudáveis em colméias. Ambos os enantiômeros desta lactona foram sintetizados em apenas duas etapas sintéticas, em rendimento químico global da ordem de 70% e excesso enantiomérico da ordem de 90%. A etapa chave para a síntese dessa classe de compostos foi baseada na adição de um zinco acetilênico a um aldeído contendo a função éster na posição γ da cadeia.

Os dienos **(104)** e **(105)** compõem a blenda feromonal de *Eurytoma amygdali*, uma importante praga da amendoeira. Ambas as substâncias foram sintetizadas em apenas uma etapa reacional com alta pureza química e estereoisomérica.

O álcool **(113)** é o componente majoritário da blenda feromonal de *Nepticula mallela* e foi sintetizado com o propósito de controle populacional em plantações de maçã.

ABSTRACT

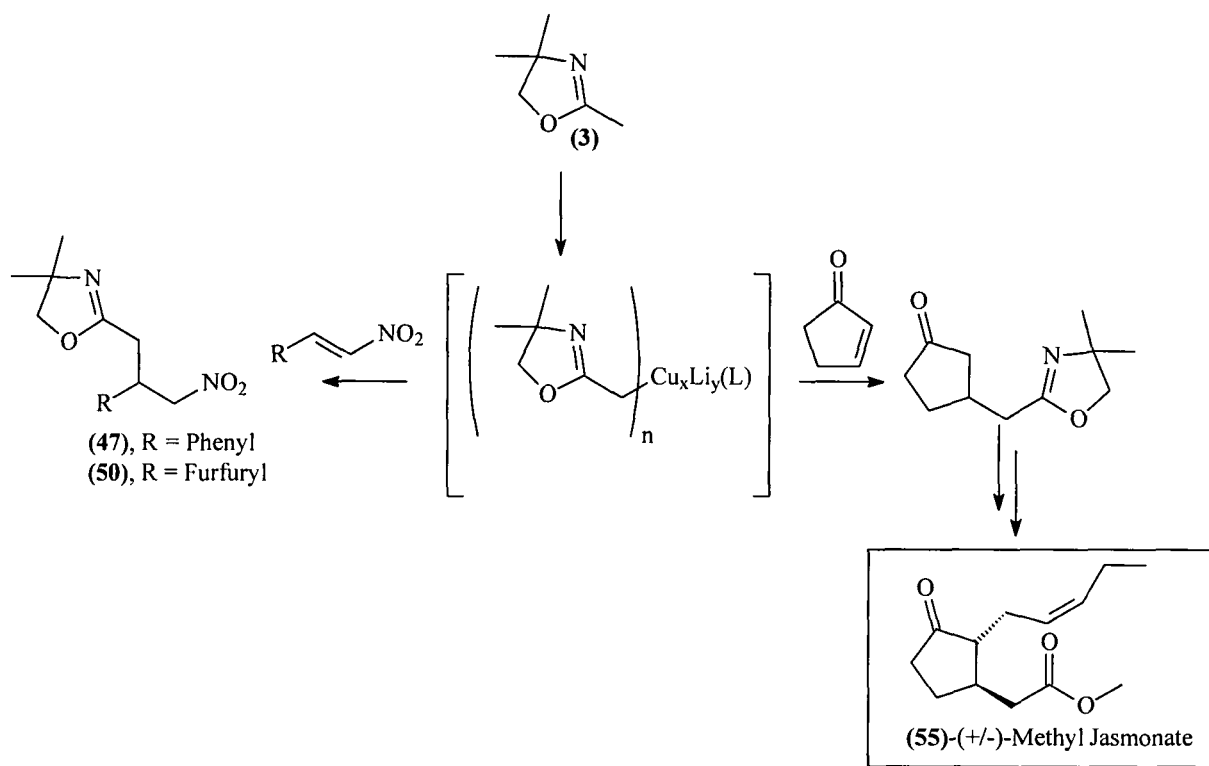
ABSTRACT

In the present work two main topics in Organic Synthesis: “Systematic Studies” and “Synthesis of Bioactive Compounds” were investigated.

In the first chapter the results of a systematic study aiming at the development of a new copper reagent from 2-methyl-oxazolines (**3**) are presented. This reagent was employed in addition reactions using enones as substrates.

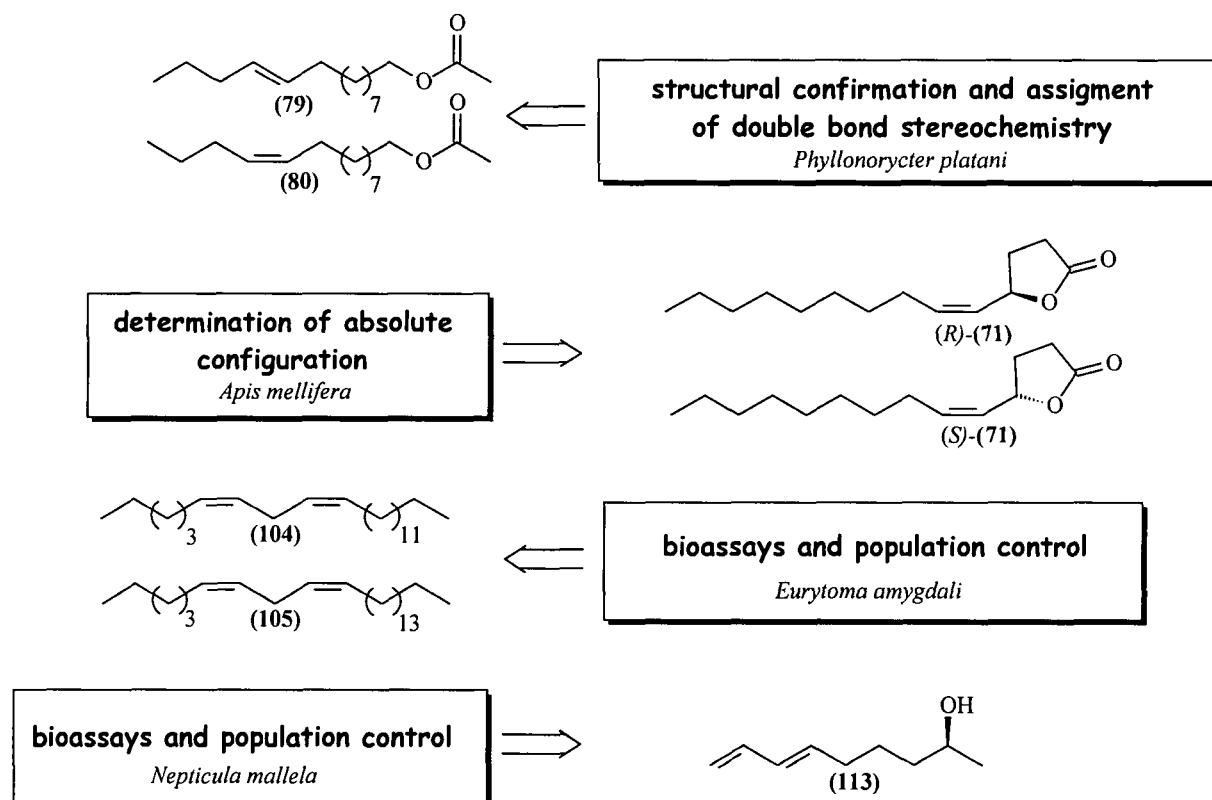
Several stoichiometric ratios were investigated and the best results were obtained using 2-methyloxazoline cyano cuprate $R_2CuLi.LiCN$.

(+/-) methyl jasmonate (**55**) was synthesized in just two steps using this cuprate and 2-cyclopentenone. Good to excellent yields were obtained using nitro alkenes as Michael acceptors. (Scheme 1)



Scheme 1 – Cuprate reactions using enones and nitro alkenes as electrophiles

The compounds shown in Scheme 2 were synthesized to be used for structural confirmation or to determine the absolute configuration of the corresponding natural product and to produce the compound in large amounts that so, bioactivities could be tested and/or practical population control carried out.



Scheme 2 – Semiochemicals of interest

Acetates **(79)** e **(80)** were obtained in 79% e 69% yield, and were used in field tests in Bulgaria. These assays revealed that compound **(79)** is the sexual pheromone of *Phyllonorycter platani*, a widespread pest of the genus *Platanus* in Europe.

Apis mellifera uses lactone **(71)** to differentiate dead or diseased brood from healthy ones. Both enantiomers of this compound were synthesized using just two synthetic steps with chemical yields of approximately 70% and *ee* of 90%. The key step for this synthesis was the addition of an acetylenic zinc reagent to an aldehyde using BINOL as a chiral auxiliary.

The dienes **(104)** e **(105)** are part of the attractive blend of *Eurytoma amygdali*, a major pest in almond trees. Both compounds were obtained in one reaction step, with high chemical yields and stereoisomeric purity.

The alcohol **(113)** is the major component of the pheromone mixture of *Nepticula mallela* and was synthesized to help control its population in apple farms.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	ii
RESUMO	iv
ABSTRACT	viii
CAPITULO I – CUPRATOS OXAZOLINICOS	1
1.0 – Introdução	2
1.1 – SÍNTESE ORGANICA: Uma breve abordagem	2
1.2 – Cupratos	6
1.2.1 – Histórico	6
1.2.2 – Preparação e Estrutura	8
1.2.3 – Cianocupratos	12
1.2.4 – Emprego de Cupratos e Reagentes Organocobre	13
1.3 – 2-Oxazolinias	14
1.3.1 – Oxazolinias em Produtos Naturais	15
1.3.2 – Oxazolinias Quirais e sua Utilização em Catálise	17
OBJETIVOS I	19
2.0 – Objetivos	20
RUSULTADOS E DISCUSSÃO	21
3.0 – Resultados e Discussão	22
3.1 – Formação de Cupratos da 2,4,4-trimetil-2-oxazolina	22
3.2 – Cupratos de Diferentes Estequiometrias e Composições	29
3.3 – Reatividade em Função de Aditivos	35
3.4 – Cuprato Misto	40
3.5 – Decomposição Térmica dos Produtos de Adição 1,2- a Enonas	45
3.6 – Dímero Oxazolínico	47
3.7 – Adição do Ciano-cuprato 2-Oxazolínico a Nitro-olefinas	53
3.8 – (+/-) Jasmonato de Metila	56
3.8.1 – Plano Retrossintético para o (+/-)-Jasmonato de Metila	56
3.8.2 – Síntese de um Composto Modelo do (+/-)-Jasmonato de Metila	57

3.8.3 – Enolato de Cobre <i>versus</i> Enolato de Estanho	58
3.8.4 – Síntese do (+/-)-Jasmonato de Metila(55)	61
CONCLUSÕES	68
4.0 – Conclusões	69
CAPÍTULO II - SEMIOQUÍMICOS	70
5.0 – Introdução	71
5.1 – Surgimento da Ecologia Química	71
5.2 – Características da Ecologia Química	71
5.3 – Contribuições da Síntese Orgânica à Ecologia Química	72
5.4 – Semioquímicos e Estereoquímica	74
OBJETIVOS	78
6.0 – Objetivos II	79
RESULTADOS E DISCUSSÃO	80
7.0 – Resultados e Discussão II	81
7.1 – Breve Introdução sobre <i>Phyllonorycter platani</i>	81
7.2 – Identificação Estrutural do feromônio de <i>Phyllonorycter plattani</i>	82
7.3 – Síntese dos Acetatos (79) e (80)	84
7.4 – Preparação do tetra-hidropiranyl éter (84)	84
7.5 – Preparação dos Álcoois (85) e (86)	85
7.6 – Preparação dos Acetatos (79) e (80)	87
7.7 – Conclusões	92
7.8 – Breve Introdução sobre <i>Apis mellifera</i>	93
7.9 – Plano Retrossintético dos Enantiômeros (R) e (S) da Lactona (71)	94
7.10 – Síntese do Aldeído (88)	95
7.11 – Adição do Reagente de Zinco do Alquino (89) ao Aldeído (88)	96
7.12 – Reação do Alquino (93) com o Aldeído (94)	97
7.13 – Reação entre o Alquino (96) e o Aldeído (88)	99
7.14 – Reação entre o Alquino (89) e os Aldeídos (88) e (94)	100
7.15 – Plano Retrossintético Alternativo: Reação entre o Homo-enolato de Zinco (97) com o Aldeído (98)	101
7.16 – Preparação do Aldeído (98), do catalizador (101) e a reação com o Homo-enolato de Zinco (97)	102

7.17 – Combinações de Métodos Sintéticos Baseados no Plano Retrossintético do Esquema 55	105
7.18 – Preparação do Reagente de Zinco do Decino	107
7.19 – Conclusões	112
7.20 – Breve Introdução sobre <i>Eurytoma amygdali</i>	112
7.21 – Síntese dos Dienos (104) e (105): Componentes da Blenda feromonal de <i>Eurytoma amygdali</i>	113
7.22 – Preparação do Sal de Di-fosfonio (109)	114
7.23 – Síntese do Dieno (104) por Reação do Sal de Di-fosfonio (109) com os Aldeídos (106) e (107)	114
7.24 – Síntese do Dieno (105) por Reação do Sal de Di-fosfonio (109) com os Aldeídos (106) e (108)	116
7.25 – Conclusões	122
7.26 – Breve Introdução sobre <i>Nepticulla malella</i>	123
7.27 – Síntese do Dienol (113): Componente Majoritário do Feromônio de <i>Nepticulla malella</i>	125
7.28 – Preparação do Éster (118)	125
7.29 – Preparação do Brometo (115)	127
7.30 – Preparação do Álcool (113)	128
7.31 – Conclusões	130
CONSIDERAÇÕES FINAIS	131
8.0 – Considerações Finais	132
PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	133
GENERALIDADES	134
9.0 – PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	136
9.1 – Procedimento Geral para a Preparação do Anion de Lítio da 2,4,4-trimetil-2-oxazolina (3)	136
9.2 – Preparação da Hidroxi-oxazolina (6)	136
9.3 – Preparação do Mono-organocobre RCu (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (5)	137
9.4 – Preparação do Cuprato R ₂ CuLi (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (5)	138

9.5 – Preparação do Cuprato R_3CuLi_2 (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (5)	139
9.6 – Preparação do Cuprato R_3Cu_2Li (R = oxazolina) e sua Reação com Enona (5)	139
9.7 – Preparação do Cuprato $R_5Cu_3Li_2$ (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (5)	140
9.8 – Preparação do Ciano-cuprato $R_2CuLi.LiCN$ (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (5)	141
9.9 – Preparação do Mono-organocobre RCu (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (5) na Presença de HMPA	142
9.10 – Preparação do Mono-organocobre RCu (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (5) na Presença de Cloreto de trimetil silano	143
9.11 – Preparação do Mono-organocobre RCu (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (5) na Presença de $BF_3.Et_2O$	144
9.12 – Preparação do Cuprato R_2CuLi (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (5) na Presença de HMPA	145
9.13 – Preparação do Cuprato R_2CuLi (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (5) na Presença de Cloreto de trimetil silano	146
9.14 – Preparação do Cuprato R_2CuLi (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (5) na Presença de $BF_3.Et_2O$	147
9.15 – Preparação do Cuprato R_3Cu_2Li (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (5) na presença de HMPA	148
9.16 – Preparação do Cuprato R_3Cu_2Li (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (5) na presença de Cloreto de trimetil silano	149
9.17 – Preparação do Cuprato R_3Cu_2Li (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (5) na presença de $BF_3.Et_2O$	149
9.18 – Preparação do Cuprato R_3CuLi_2 (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (5) na presença de HMPA	150
9.19 – Preparação do Cuprato R_3CuLi_2 (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (5) na Presença de Cloreto de trimetil silano	151
9.20 – Preparação do Cuprato R_3CuLi_2 (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (5) na Presença de $BF_3.Et_2O$	152

9.21 – Preparação do Cuprato $R_5Cu_3Li_2$ (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (5) na presença de HMPA	153
9.22 – Preparação do Cuprato $R_5Cu_3Li_2$ (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (5) na presença de Cloreto de trimetil silano	153
9.23 – Preparação do Cuprato $R_5Cu_3Li_2$ (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (5) na presença de $BF_3.Et_2O$	154
9.24 – Preparação do Cuprato $R_2CuLi.LiCN$ (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (5) na presença de HMPA	155
9.25 – Preparação do Cuprato $R_2CuLi.LiCN$ (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (5) na presença de Cloreto de trimetil silano	156
9.26 – Preparação do Cuprato $R_2CuLi.LiCN$ (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (5) na presença de $BF_3.Et_2O$	157
9.27 – Preparação da N-Silil oxazolina (36) e sua Reação com a Enona (5)	158
9.28 – Preparação da N-Silil oxazolina (36) via o Seu Sal Quaternário e sua Reação com a Enona (5)	159
9.29 – Preparação do Cuprato $R_2CuLi.LiCN$ (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (13)	160
9.30 – Preparação do Cuprato $R_2CuLi.LiCN$ (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (29)	161
9.31 – Preparação do Cuprato $R_2CuLi.LiCN$ (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (32)	163
9.32 – Preparação do Cuprato $R_2CuLi.LiCN$ (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (10)	164
9.33 – Preparação do Cuprato $R_2CuLi.LiCN$ (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (19)	166
9.34 – Preparação do Cuprato $R_2CuLi.LiCN$ (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (16)	167
9.35 – Preparação do Cuprato $R_2CuLi.LiCN$ (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (21)	168
9.36 – Preparação do Cuprato $R_2CuLi.LiCN$ (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (34)	169

9.37 – Preparação do Cuprato $R_2CuLi.LiCN$ (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (27)	171
9.38 – Preparação do Cuprato $RR'CuLi.LiCN$ (R = oxazolina, R' = butil) e sua Reação com a Enona (5)	172
9.39 – Preparação do Cuprato $RR'CuLi.LiCN$ (R = oxazolina, R' = butil) e sua Reação com a Enona (5)	173
9.40 – Preparação do Cuprato $RR'CuLi.LiCN$ (R = oxazolina, R' = butil) e sua Reação com a Enona (5)	174
9.41 – Preparação da Nitro-olefina (46)	175
9.42 – Preparação da Nitro-olefina (49)	176
9.43 – Preparação do Cuprato $R_2CuLi.LiCN$ (R = oxazolina) e sua Reação com a Nitro-olefina (46)	177
9.44 – Preparação do Cuprato $R_2CuLi.LiCN$ (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (13) seguido de Alquilação com brometo de alila	178
9.45 – Preparação do Iodeto (59)	180
9.46 – Preparação do Cuprato $R_2CuLi.LiCN$ (R = oxazolina) e sua Reação com a Enona (13) seguido de Alquilação com o iodeto (59)	180
9.47 – Preparação do Ceto-éster (62)	182
9.48 – Preparação do (+/-)-Jasmonato de Metila	183
9.49 – Reação de Derivatização com DMDS	183
9.50 – Preparação do Tetra-hidropiranyl éter (83)	184
9.51 – Preparação do Álcool (81)	184
9.52 – Preparação do Álcool (85)	185
9.53 – Preparação do Álcool (86)	186
9.54 – Preparação do Acetato (79)	187
9.55 – Preparação do Acetato (80)	188
9.56 – Preparação do Aldeído (88)	189
9.57 – Preparação do Álcool (95)	190
9.58 – Preparação do Aldeído (98)	191
9.59 – Preparação da Amina (101)	192
9.60 – Preparação da Lactona (102) via Homo-enolato de zinco (97)	193

9.61 – Preparação da Lactona (R)-(102) via zincato misto do decino empregando (S)-(-)-BINOL como catalisador quiral	194
9.62 – Preparação da Lactona (S)-(102) via zincato misto do decino empregando (R)-(-)-BINOL como catalisador quiral	196
9.63 – Preparação da lactona (R)-(71)	197
9.64 – Preparação da lactona (S)-(71)	198
9.65 – Preparação do Sal de bis-fosfonio (109)	199
9.66 – Preparação do Dieno (104)	199
9.67 – Preparação do Dieno (105)	200
9.68 – Preparação do Éster (118)	201
9.69 – Preparação do Brometo (115)	202
9.70 – Preparação do Álcool (113)	203
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA	205
10.0 – Referencias Bibliográfica	206
11.0 – ESPECTROS SELECCIONADOS	229
11.1 – Espectro de RMN de ^1H da Hidroxi-oxazolina (6)	230
11.2 – Espectro de RMN de ^{13}C da Hidroxi-oxazolina (6)	231
11.3 – Espectro de massas da Hidroxi-oxazolina (6)	232
11.4 – Espectro de I.V. da Hidroxi-oxazolina (6)	233
11.5 – Espectro de RMN de ^1H da Ceto-oxazolina (8)	234
11.6 – Espectro de RMN de ^{13}C da Ceto-oxazolina (8)	235
11.7 – Espectro de massas da Ceto-oxazolina (8)	236
11.8 – Espectro de I.V. da Ceto-oxazolina (8)	237
11.9 – Espectro de RMN de ^1H da Hidroxi-oxazolina (11)	238
11.10 – Espectro de RMN de ^{13}C da Hidroxi-oxazolina (11)	239
11.11 – Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT 135 ⁰) da Hidroxi-oxazolina (11)	240
11.12 – Espectro de massas da Hidroxi-oxazolina (11)	241
11.13 – Espectro de I.V. da Hidroxi-oxazolina (11)	242
11.14 – Espectro de RMN de ^1H da Ceto-oxazolina (12)	243
11.15 – Espectro de RMN de ^{13}C da Ceto-oxazolina (12)	244
11.16 – Espectro de massas da Ceto-oxazolina (12)	245
11.17 – Espectro de RMN de ^1H da Hidroxi-oxazolina (14)	246

11.18 – Espectro de RMN de ^{13}C da Hidroxi-oxazolina (14)	247
11.19 – Espectro de massas da Hidroxi-oxazolina (14)	248
11.20 – Espectro de I.V. da Hidroxi-oxazolina (14)	249
11.21 – Espectro de massas da Hidroxi-oxazolina (17)	250
11.22 – Espectro de massas da Ceto-oxazolina (18)	251
11.23 – Espectro de massas da Hidroxi-oxazolina (22)	252
11.24 – Espectro de massas da Ceto-oxazolina (23)	253
11.25 – Espectro de RMN de ^1H da Hidroxi-oxazolina (30)	254
11.26 – Espectro de RMN de ^{13}C da Hidroxi-oxazolina (30)	255
11.27 – Espectro de massas da Hidroxi-oxazolina (30)	256
11.28 – Espectro de RMN de ^1H da Ceto-oxazolina (31)	257
11.29 – Espectro de RMN de ^{13}C da Ceto-oxazolina (31)	258
11.30 – Espectro de massas da Ceto-oxazolina (31)	259
11.31 – Espectro de RMN de ^1H da Hidroxi-oxazolina (33)	260
11.32 – Espectro de RMN de ^{13}C da Hidroxi-oxazolina (33)	261
11.33 – Espectro de massas da Hidroxi-oxazolina (35)	262
11.34 – Espectro de massas da butil-cetona (39)	263
11.35 – Espectro de RMN de ^1H da Nitro-oxazolina (47)	264
11.36 – Espectro de RMN de ^{13}C da Nitro-oxazolina (47)	265
11.37 – Espectro de massas da Nitro-oxazolina (47)	266
11.38 – Espectro de RMN de ^1H da Nitro-oxazolina (50)	267
11.39 – Espectro de RMN de ^{13}C da Nitro-oxazolina (50)	268
11.40 – Espectro de massas da Nitro-oxazolina (50)	269
11.41 – Espectro de RMN de ^1H do Dímero (9)	270
11.42 – Espectro de RMN de ^{13}C do Dímero (9)	271
11.43 – Espectro de massas do Dímero (9)	272
11.44 – Espectro de RMN de ^1H do Ceto-éster (58)	273
11.45 – Espectro de RMN de ^{13}C do Ceto-éster (58)	274
11.46 – Espectro de massas do Ceto-éster (58)	275
11.47 – Espectro de RMN de ^1H da Ceto-oxazolina (56)	276
11.48 – Espectro de RMN de ^{13}C da Ceto-oxazolina (56)	277
11.49 – Espectro de massas da Ceto-oxazolina (56)	278

11.50 – Espectro de RMN de ^1H do Ceto-éster (62)	279
11.51 – Espectro de RMN de ^{13}C do Ceto-éster (62)	280
11.52 – Espectro de massas do Metil-éster (62)	281
11.53 – Espectro de RMN de ^1H do (+/-) Jasmonato de Metila (55)	282
11.54 – Espectro de massas do (+/-) Jasmonato de Metila (55)	283
11.55 – Espectro de RMN de ^1H do Álcool (85)	284
11.56 – Espectro de RMN de ^{13}C do Álcool (85)	285
11.57 – Espectro de massas do Álcool (85)	286
11.58 – Espectro de RMN de ^1H do Álcool (86)	287
11.59 – Espectro de RMN de ^{13}C do Álcool (86)	288
11.60 – Espectro de massas do Álcool (86)	289
11.61 – Espectro de RMN de ^1H do Acetato (79)	290
11.62 – Espectro de RMN de ^{13}C do Acetato (79)	291
11.63 – Espectro de massas do Acetato (79)	292
11.64 – Espectro de RMN de ^1H do Acetato (80)	293
11.65 – Espectro de RMN de ^{13}C do Acetato (80)	294
11.66 – Espectro de massas do Acetato (80)	295
11.67 – Espectro de RMN de ^1H do Aldeído (88)	296
11.68 – Espectro de RMN de ^1H do Álcool (95)	297
11.69 – Espectro de RMN de ^{13}C do Álcool (95)	298
11.70 – Espectro de RMN de ^1H do Aldeído (98)	299
11.71 – Espectro de RMN de ^{13}C do Aldeído (98)	300
11.72 – Espectro de RMN de ^1H da Lactona (S)-102	301
11.73 – Espectro de RMN de ^{13}C da Lactona (S)-102	302
11.74 – Espectro de massas da Lactona (S)-102	303
11.75 – Espectro de RMN de ^1H da Lactona (R)-102	304
11.76 – Espectro de RMN de ^{13}C da Lactona (R)-102	305
11.77 – Espectro de massas da Lactona (R)-102	306
11.78 – Espectro de RMN de ^1H da Lactona (RZ)-(71)	307
11.79 – Espectro de RMN de ^{13}C da Lactona (RZ)-(71)	308
11.80 – Espectro de massas da Lactona (RZ)-(71)	309
11.81 – Espectro de RMN de ^1H da Lactona (SZ)-(71)	310

11.82 – Espectro de RMN de ^{13}C da Lactona (SZ)-(71)	311
11.83 – Espectro de massas da Lactona (SZ)-(71)	312
11.84 – Espectro de massas do Dieno (104)	313
11.85 – Espectro de massas do Dieno (105)	314
11.86 – Espectro de RMN de ^1H do Álcool (113)	315
11.87 – Espectro de RMN de ^{13}C do Álcool (113)	316
11.88 – Espectro de massas do Álcool (113)	317

CAPÍTULO I – CUPRATOS OXAZOLINICOS

1.0 – INTRODUÇÃO

1.1 – SÍNTESE ORGÂNICA: Uma breve abordagem

Durante a primeira metade do século XX, foram iniciados os estudos para o melhor entendimento da natureza da ligação química e as primeiras investigações mecanísticas das reações orgânicas. Isto foi possível graças à introdução da teoria eletrônica através da qual o entendimento da reorganização dos elétrons durante a formação ou ruptura das ligações químicas começou. Estas teorias, decorrentes dos estudos iniciados por Robinson, Ingold, Pauling e outros investigadores, constituíram um grande avanço, permitindo a explicação e mais importante, a “previsão” do curso de uma reação química.

Uma das grandes contribuições em síntese orgânica foi iniciada em 1950, por Woodward¹ através de estratégias e táticas sintéticas elegantes, utilizadas na síntese de substâncias biologicamente ativas e de estruturas complexas, tais como: reserpina, estricnina, clorofila “a” e cefalosporina C (Figura 1).

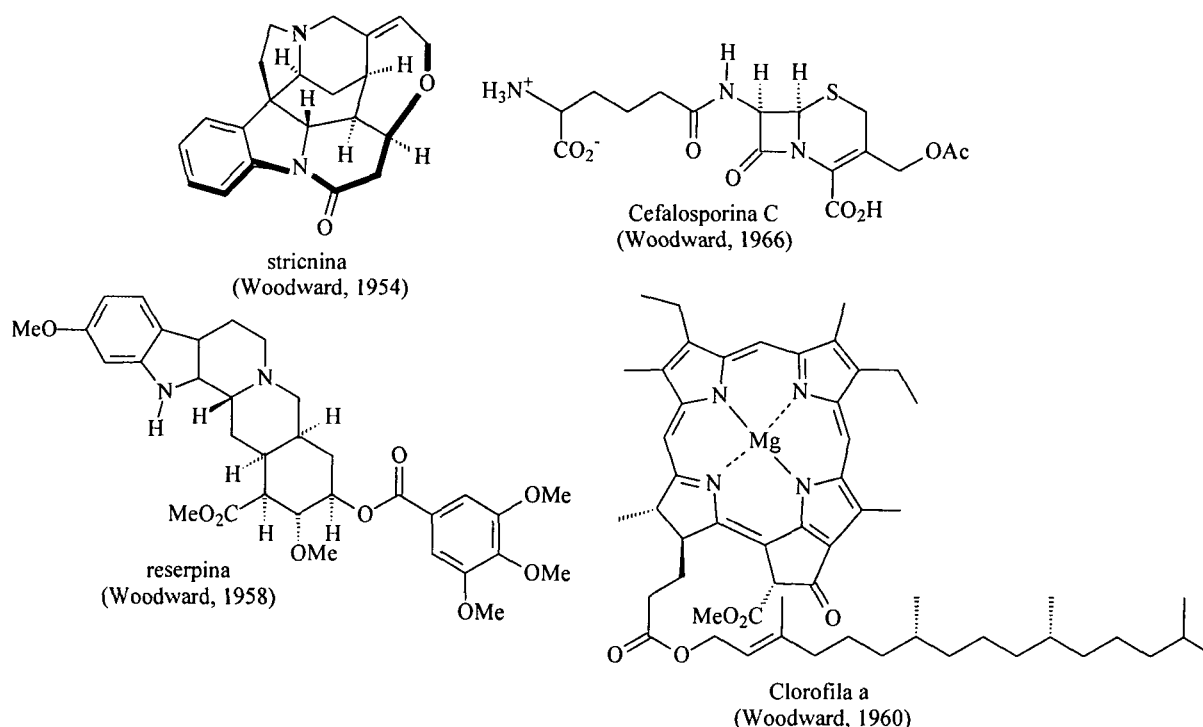


Figura 1 – Substâncias sintetizadas por Woodward

Em 1965, Woodward foi laureado com o Prêmio Nobel de Química² pela “Arte” de suas realizações em Síntese Orgânica. Esse período ficou conhecido como a “Era Woodward”. Paralelamente, o entendimento dos arranjos conformacionais de moléculas orgânicas, decorreram dos estudos sistemáticos realizados por Barton³ em 1950.

O conceito de análise retrossintética introduzido por Corey⁴, no início dos anos 60 foi de importância fundamental para que os químicos pudessem planejar rotas sintéticas longas e complexas, com alto grau de confiabilidade e previsibilidade. Paralelamente os avanços de técnicas cromatográficas e espectroscópicas, tornaram possíveis análises de misturas reacionais, purificação e caracterização de compostos orgânicos com facilidade e velocidade. A descoberta acelerada e a invenção de novas reações e reagentes, estimulou e contribuiu para o grande compêndio de sínteses totais que hoje conhecemos.

Este conhecimento acumulado permitiu a evolução dos objetivos iniciais da síntese orgânica, que eram de confirmação estrutural para a síntese visando propriedades de interesse biológico ou de novos materiais.

A consolidação da Síntese Orgânica como um ramo da ciência se deu pela composição do conhecimento acumulado em um grande número de reações químicas, reagentes, condições experimentais e estratégias sintéticas, que foram desenvolvidas ao longo deste último século. Por exemplo: a) as novas reações e reagentes envolvendo compostos organometálicos⁵, implicando num grande número de reações de formação de ligações carbono-carbono (Figura 2, A); b) reações de Diels-Alder⁶, que pela combinação de dienos e dienófilos permite a formação de duas novas ligações carbono-carbono (Figura 2 B); c) reação de Wittig⁷ que permite, através de um sal estabilizado de fósforo e compostos carbonílicos, a formação de duplas ligações entre carbonos (Figura 2, C); d) reações de hidroboração⁸, através da qual, várias funções orgânicas podem ser produzidas. (Figura 2, D) e E) para apresentar apenas um, dos tantos exemplos de metais capazes de promoverem reações elaboradas e altamente específicas, as reações catalisadas por paládio⁹ que permitem as mais diversas transformações (Figura 2, E).

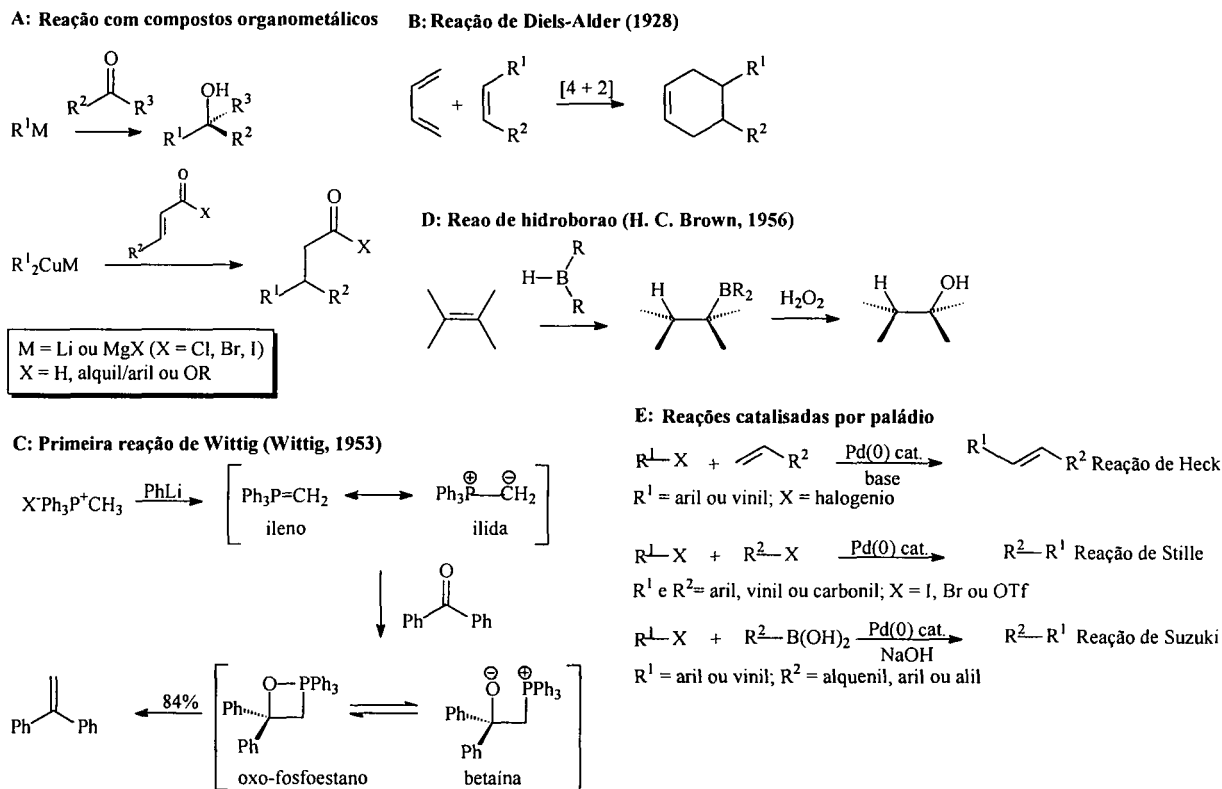
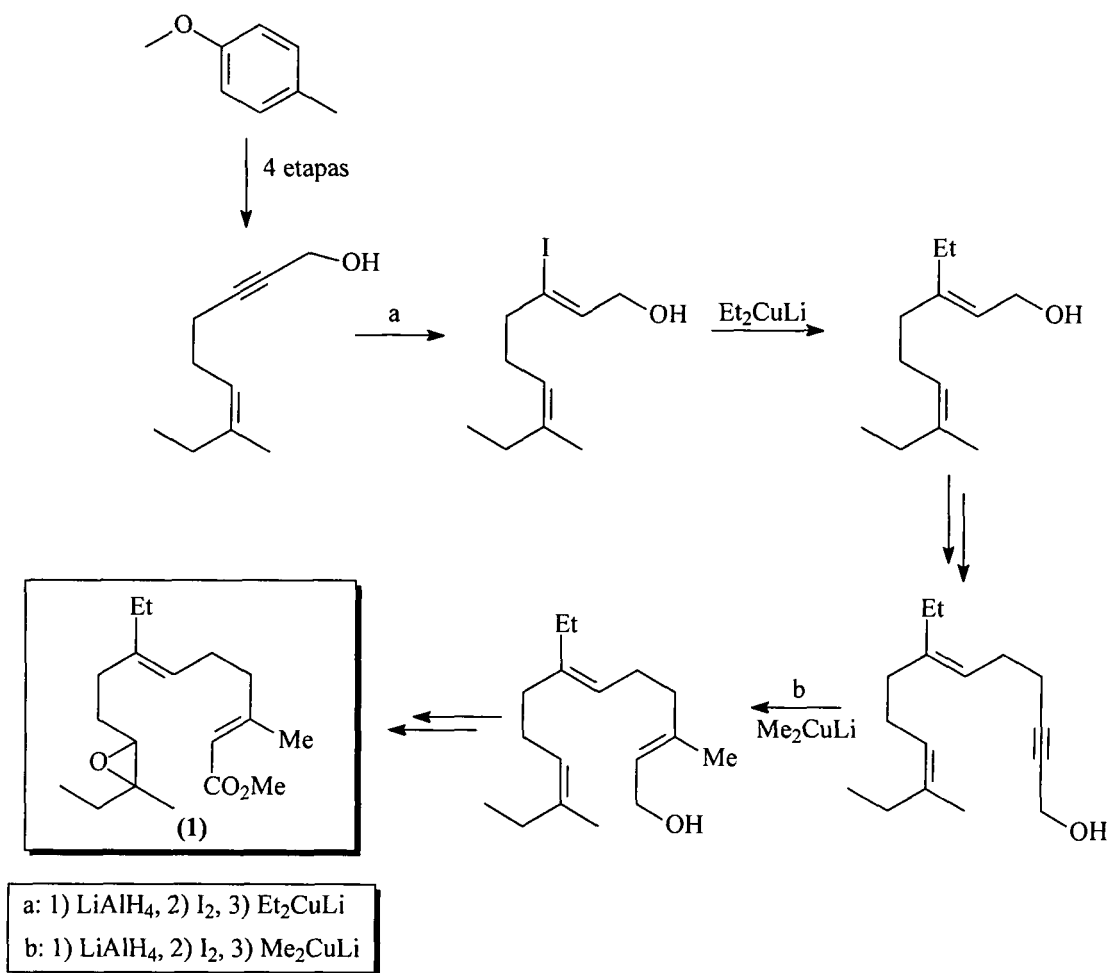


Figura 2 – A: Reação envolvendo reagentes organometálicos, B: Reação de Diels-Alder, C: Reação de Wittig, D: Reação de hidroboração, E: Reações catalisadas por paládio (0)

As reações apresentadas na Figura 2, são exemplos da versatilidade das transformações que se tornaram possíveis graças aos trabalhos sistemáticos aplicáveis na síntese de substâncias orgânicas. Estas transformações, entre outras, são empregadas cotidianamente em laboratórios e indústrias com a finalidade de, em um menor número de etapas sintéticas, obter de forma seletiva, substâncias benéficas ao ser humano. De mesma forma, nos mesmos laboratórios, diariamente novos métodos, reações e reagentes estão sendo desenvolvidos para atenderem necessidades específicas.

Por exemplo, a descoberta e a identificação do hormônio juvenil de *Cecropia* (1) em 1967, despertou grande interesse devido ao seu potencial como substância não tóxica para o controle de insetos¹⁰. A síntese desta substância foi necessária, devido às pequenas quantidades em que a substância é produzida pela fonte natural. Nesta época ainda não se dispunha de um método viável de preparação estereosseletiva de alquenos trissubstituídos.

A primeira síntese estereosseletiva de (1) foi realizada por Corey¹¹ e colaboradores, empregando metodologia de substituição de haletos vinílicos utilizando cupratos de Gilman. Esta metodologia foi desenvolvida para síntese dessa substância e tornou-se bastante popular devido a sua alta química e estereosseletividade (Esquema 3).



Esquema 3 – Primeira síntese estereosseletiva do Hormônio Juvenil de *Cecropia*

Talvez, sua maior contribuição tenha sido pelo desenvolvimento da metodologia do que pela síntese de (1), propriamente dita, já que os reagentes desenvolvidos naquele período, passaram a ser aplicados em uma série de sínteses de outras substâncias ou intermediários sintéticos.

Trabalhos “sistemáticos”, são feitos com a finalidade de compreender melhor a natureza de determinado reagente, reação, mecanismo ou mais usualmente para atenderem problemas “sintéticos” específicos, como foi o caso da síntese do hormônio juvenil (1).

1.2 – Cupratos

Do elenco de reações e reagentes desenvolvidos ao longo do último século, as envolvendo cupratos são uma das mais importantes contribuições em síntese orgânica. Mais que qualquer outro metal de transição, complexos organocobre estão relacionados com as mais variadas transformações envolvendo a formação de ligações carbono-carbono, tais como, substituição nucleofílica de haletos¹¹, adição conjugada a compostos carbonílicos α,β -insaturados¹², adição a acetilenos¹³ e a sulfonatos¹⁴, substituição de acetatos alílicos¹⁵ e abertura de epóxidos¹⁶.

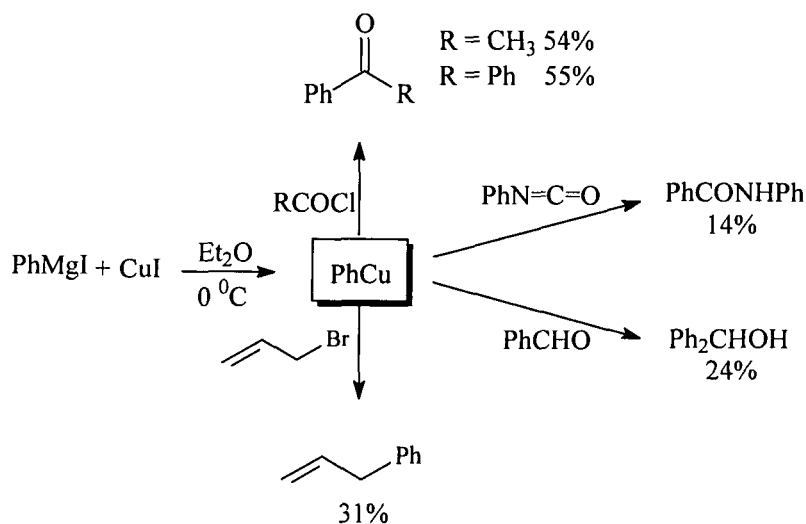
Embora os primeiros trabalhos envolvendo tais espécies datem de 1859, ainda hoje muitos estudos sobre o desenvolvimento de novos reagentes organocobre, investigações mecanísticas e as mais diferentes aplicações, vêm sendo realizados¹⁷⁻²⁰.

1.2.1 – Histórico

Edward Frankland e outros pesquisadores pioneiros da química de organometálicos investigaram as reações entre dietilmercúrio e cobre e dietilzinco e cloreto de cobre (I), mas não puderam isolar os reagentes organocobre, supostamente formados. No mesmo período, em 1859, Böttger, preparou um precipitado vermelho e explosivo (CuCCCu) pela passagem de “gás iluminante” por uma solução amoniacal de cloreto de cobre (I). No ano seguinte, Berthelot purificou o hidrocarboneto pela hidrólise do precipitado formado por Böttger e o chamou de acetileno²¹.

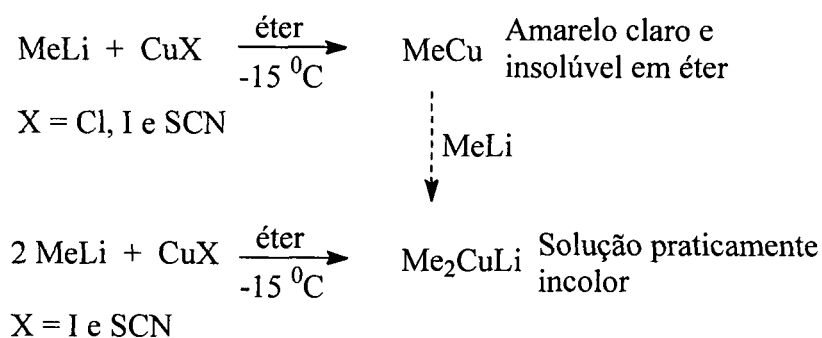
O próximo avanço após este período, em termos de reagentes organocobre estequiométricos, só aconteceu em 1923, quando Reich²¹ preparou fenilcobre a partir de brometo de fenilmagnésio e iodeto de cobre (I). As tentativas de preparo de etilcobre por processo similar foram insatisfatórias devido à baixa estabilidade do reagente. Em 1936, Gilman e Straley²² contornaram este problema, preparando o primeiro composto mono alquilcobre (etilcobre) a partir de iodeto de etilmagnésio e iodeto de cobre (I). Neste trabalho pioneiro que discute também a preparação e reatividade de compostos organoprata, Gilman e Straley mostraram que etilcobre

apresenta estabilidade térmica muito inferior ao fenilcobre. No mesmo trabalho discute-se a considerável aplicação sintética dos reagentes organocobre, pela reação do fenilcobre com diferentes eletrófilos (Esquema 4). Entretanto estes reagentes foram ignorados pelos químicos orgânicos da época ainda por algum tempo.



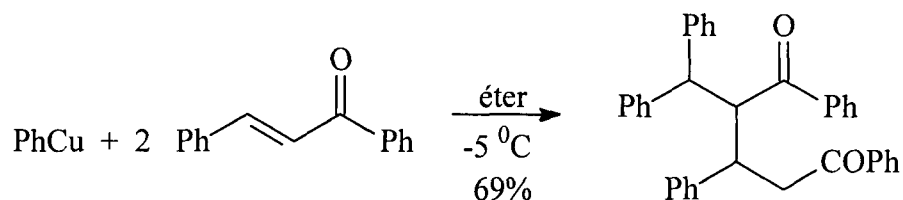
Esquema 4 – Reação de fenilcobre com diferentes eletrófilos

Em 1943, Gilman e Woods²³ publicaram a síntese do metilcobre e, em 1952, Gilman²⁴ e colaboradores descreveram a observação de que o metilcobre, um precipitado amarelo, tornava-se solúvel em éter etílico pela adição de um segundo equivalente molar de metillítio, conforme Esquema 5.



Esquema 5 – Formação do primeiro cuprato estequiométrico

Esta foi a primeira referência aos que hoje são conhecidos como “organocupratos” ou “reagentes de Gilman”. No mesmo trabalho foi descrita a utilização de tiocianato de cobre (I) para a preparação de um reagente organocobre, como foi também o primeiro exemplo de uma reação de adição conjugada de um reagente organocobre, como mostrado no Esquema 6.



Esquema 6 – Primeira reação de adição conjugada por um reagente organocobre.

1.2.2 – Preparação e Estrutura

O método mais utilizado para preparação de reagentes organocobre é a transmetalção de um reagente organometálico com um sal de cobre. Praticamente todos os sais de cobre (I) podem ser usados para este propósito; comumente são usados os haletos CuI e CuBr.Me₂S e CuCN (I). Os solventes mais utilizados são: éter etílico, tetraidrofurano e dimetil sulfeto; trialquil/triaril-fosfinas, hexametilfosforotriamida, entre outros, são utilizados como co-solventes para preparação de reagentes organocobre (RCu) e cupratos (R₂CuLi).

De acordo com investigações espectroscópicas de RMN, as espécies de composição R₃CuLi₂, R₃Cu₂Li, e R₅Cu₃Li₂ podem ser obtidas pela variação da estequiometria dos reagentes²⁵ (Tabela 1).

1	RCu	mono organocobre
2	$R_2CuLi, R_3CuLi_2, R_3Cu_2Li, R_5Cu_3Li_2,$	cupratos: de Gilman e agregados de alta ordem
3	(OR')RCuLi	alcóxicupratos
4	(SR')RCuLi	tiocupratos
5	(NR' ₂)CuLi	amidocupratos
6	(PR' ₃)RCuLi	fosfinocupratos
7	(2-Th)RCuLi	tienilcupratos
8	RCu(CN)Li	cianocuprato
9	$*R_2Cu(CN)Li_2 \xleftrightarrow{?} R_2CuLi \cdot LiCN$	cianocuprato de Gilman
10	(SiR ₃) ₂ CuLi, (SiR ₃)CuR'Li	sililcupratos
11	(SnR ₃) ₂ CuLi	estanolcupratos

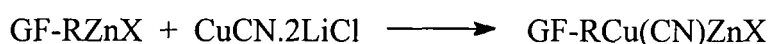
Tabela 1 – Diferentes estruturas, composições e estequiometrias de reagentes organocobre

* A estrutura é ainda discutida¹⁷⁻²⁰

Como apenas um dos dois grupos “R” de um cuprato de estequiometria R_2CuLi pode ser transferido a um substrato, cupratos mistos do tipo $R_tR_{nt}CuLi$, têm sido usados, onde R_t é um ligante transferível e R_{nt} é um radical não transferível ou “ligante dummy”²⁶⁻²⁹. Os ligantes comumente utilizados como “dummy” são radicais alquil, alcóxi (Tabela 1, 3), tiolato (Tabela 1, 4), amideto (Tabela 1, 5) e fosfinas (Tabela 1, 6), tienil (Tabela 1, 7). Por transmetalção, silil³⁰⁻³⁵ e estanol³⁶⁻⁴⁰ cupratos e reagentes mistos do tipo $(SiR_3)CuR_{nt}Li$ (Tabela 1, 10) também podem ser preparados.

Classicamente, organocupratos são preparados a partir de reagentes organolítio ou de Grignard. A limitação desses métodos se deve à alta reatividade dos derivados de lítio e magnésio, que são incompatíveis com várias funções orgânicas, por possibilidade de reações paralelas entre sítios nucleofílicos e eletrofílicos da espécie reagente.

Por outro lado, cupratos funcionalizados do tipo GF-RCu(CN)ZnX (GF = grupo funcional), podem ser preparados a partir, por exemplo, de reagentes organozinco do tipo RZnX ou R₂Zn por transmetalção, usando o sal de cobre solúvel CuCN.2LiCl⁴¹⁻⁴². Vários compostos organozinco contendo unidades funcionais tais como cianeto⁴³, éster⁴⁴, cetona/enona⁴⁵, amina, alquinos terminais⁴⁶, fosfonatos, haletos, derivados de enxofre (SCOR, SR, SOR, SO₂R) ou grupos tri-alcóxisilil⁴⁷, podem ser utilizados na preparação do zincocuprato correspondente (Esquema 7).



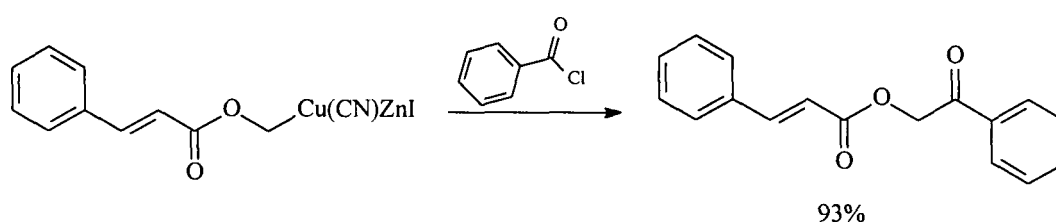
X = I, Br, Cl,

GF = CO₂R; CN, COR, enona, NHR, NH₂

P(O)(OR)₂, SO_nR, Si(OR)₃, Cl, Br, CCH

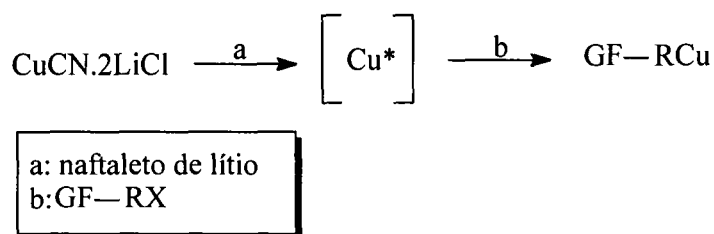
Esquema 7 – Formação de zincocupratos a partir de substratos funcionalizados

Estes reagentes são altamente quimiosseletivos e efetuam reações de adição e substituição com grande variedade de eletrófilos, como por exemplo, o apresentado no Esquema 8.



Esquema 8 – quimiosseletividade de zincociano-cupratos

Uma forma alternativa de obtenção desses reagentes organocobre funcionalizados é via síntese direta (a partir do haleto de alquila: GF-RX) usando cobre “Rieke”⁴⁸⁻⁵¹, designado por Cu* (altamente reativo), que é obtido pela redução de sais de cobre (por exemplo CuCN.2LiCl) com naftaleto de lítio. A reação subsequente com substratos funcionalizados, do tipo GF-RX, produz o correspondente reagente organocobre GF-RCu (Esquema 9).

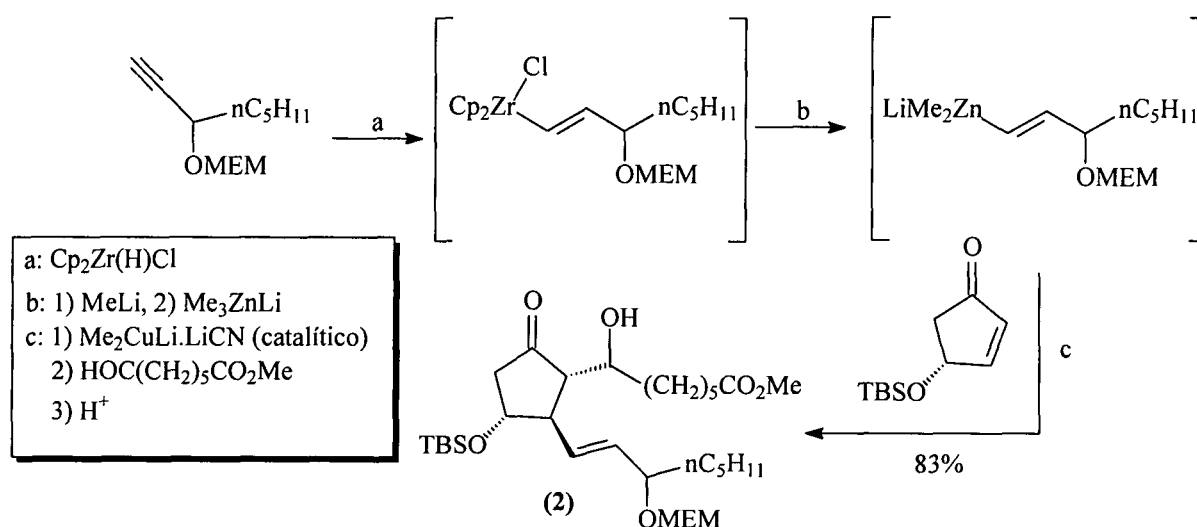


Esquema 9 – Formação de cobre “Rieke”

Uma variedade de grupos funcionais é tolerada neste caso e estes reagentes podem ser utilizados em reações de adição e substituição.

Outros metais além do zinco podem ser transmetalados por cobre para produzirem cupratos. Em princípio, todos os metais menos eletronegativos que o cobre⁵², tais como os derivados organo-titânio^{53,54}, -zircônio⁵⁵⁻⁶¹, -alumínio⁶²⁻⁶⁴, -estanho⁶⁵⁻⁶⁹ podem ser utilizados para este fim.

Na síntese da prostaglandina (2)⁷⁰, três etapas de transmetalção são conduzidas com quatro metais diferentes (Esquema 10).



Esquema 10 – Síntese da prostaglandina (2) por sucessivas reações de transmetalção

Este é um exemplo do quanto substâncias com relativo grau de complexidade estrutural podem ser sintetizadas por reações de metalção e transmetalção sem o isolamento das espécies reagentes formadas em solução.

Na etapa “a” o alquino foi convertido, por hidrozirconação, com o reagente de Schwartz ($\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$), em reagente vinil-zirconoceno, o qual foi transformado em um vinil-zincato, por transmetalção com tri-metil zincato de lítio (etapa “b”). O vinil zincato foi então convertido ao respectivo zincociano-cuprato na presença de quantidades catalíticas de dimetil-ciano-cuprato de lítio.

1.2.3 – Ciano-cupratos

Há 30 anos Levisalles^{71,72}, Whitesides⁷³ e colaboradores, introduziram a utilização de ciano-cupratos assimétricos, de fórmula RCNCuLi , onde R é um radical proveniente do ânion de lítio empregado. Quase que simultaneamente, foram desenvolvidos cupratos assimétricos de composição $\text{R}_1\text{R}'\text{CuLi}$, formados por um radical orgânico tipicamente transferível e um segundo radical orgânico (1-pentino⁷⁴, 3,3-dimetil-1-butino⁷⁵ e 3-metóxi-3-metil-1-butino⁷⁶), tipicamente não transferível.

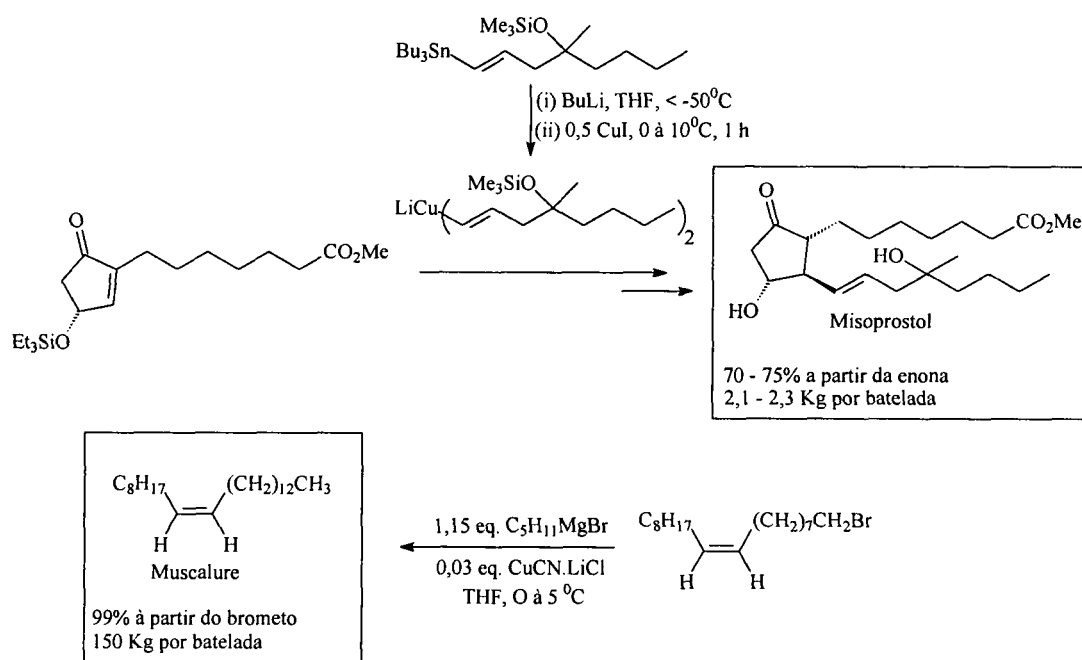
Em 1981, Lipshutz e colaboradores⁷⁷ desenvolveram, o que na época, foi chamado de ciano-cupratos de “alta ordem” com a finalidade de combinar a reatividade dos homo-cupratos de alta ordem do tipo R_3CuLi_2 [reatividade: $\text{R}_3\text{CuLi}_2 > \text{R}_2\text{CuLi} > \text{RCu}(\text{CN})\text{Li}$] com a dos cupratos mistos de estrutura $\text{RCu}(\text{CN})\text{Li}$. Na ocasião, a estrutura postulada para este novo reagente foi similar à dos cupratos mistos, onde o CN^- era considerado como um ligante não transferível diretamente ligado ao cobre: $\text{R}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$. Entretanto no início dos anos 90, através de estudos de RMN de ^{13}C , Bertz⁷⁸ observou valores idênticos de deslocamentos químicos para cupratos preparados a partir de CuI e CuCN . Durante praticamente os 10 anos seguintes, vários trabalhos foram realizados⁷⁹⁻⁸² acerca da comprovação estrutural dessas espécies. Contudo, ainda não foi possível estabelecer de forma conclusiva a estrutura desses reagentes¹⁹⁻²⁰.

1.2.4 – Emprego de Cupratos e Reagentes Organocobre

Esses reagentes podem ser empregados na preparação de alcanos, alquenos, alquinos, derivados aromáticos, etc. As transformações nas quais estes estão envolvidos são caracterizadas pela sua alta químio-, régio- e estereosseletividade.

Reagentes organocobre têm sido empregados no preparo de um grande número de substâncias. Uma compilação realizada em 1992 por Lipshutz⁸³ relaciona uma lista composta por 522 produtos naturais que tiveram em pelo menos uma etapa sintética, um cuprato como reagente.

A química dos compostos organocobre já não tem mais interesses puramente acadêmicos. Estes são muito usados em indústrias químicas para a realização de transformações específicas na síntese de substâncias de interesse comercial. Dois exemplos importantes da utilização de cupratos na indústria química são as sínteses do Misoprostol⁸⁴, substância empregada no tratamento de úlceras e do Muscalure⁸⁵, feromônio sexual e de agregação da mosca doméstica, como ilustrado no Esquema 11.



Esquema 11 – Produção Industrial do Misoprostol e Muscalure

1.3 – 2-Oxazolinás

2-oxazolinás tem sido utilizadas em síntese orgânica⁸⁶⁻⁹⁴ como intermediários sintéticos, grupos protetores e em catalisadores.

Pela posição da dupla ligação no anel de cinco membros, é possível a existência de três sistemas heterocíclicos de cinco membros contendo oxigênio e nitrogênio em sua estrutura (Figura 3).

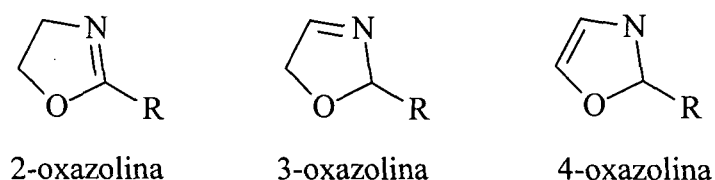
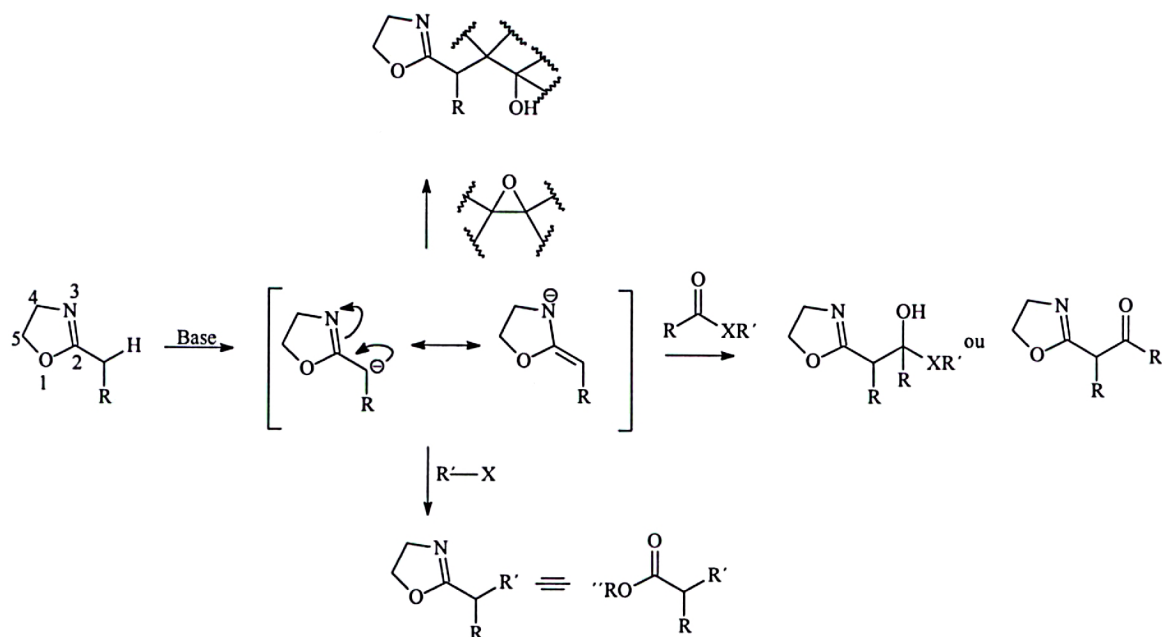


Figura 3 – Possíveis sistemas oxazolinicos

Por serem estáveis em reações com reagentes de Grignard, hidreto de alumínio e lítio, trióxido de cromo e à condições levemente ácidas ou básicas, 2-oxazolinás passaram a ter utilização em síntese orgânica, principalmente como grupo protetor de ácidos carboxílicos⁹⁵⁻⁹⁷. Uma das transformações mais exploradas de 2-metil-2-oxazolinás é a geração do correspondente ânion de lítio seguido da alquilação com haletos de alquila, adição 1,2- à compostos carbonílicos (assim produzindo β -hidróxi-2-oxazolinás ou β -ceto-2-oxazolinás) e abertura de epóxidos (Esquema 12).

Esquema 12 – α -funcionalização de 2-oxazolinas

Uma outra propriedade que fez de 2-oxazolinas uma alternativa em síntese orgânica é a possibilidade de transformá-la no correspondente aldeído⁹⁸, nitrila⁹⁹ ácido carboxílico, éster ou lactona¹⁰⁰.

1.3.1 – Oxazolinas em Produtos Naturais

Os sistemas 2-oxazolínicos e seu análogo tiazolínico, estão presentes na estrutura de uma série de produtos naturais¹⁰¹. Peptídeos cíclicos contendo a unidade oxazolínica foram isolados de ascídias *Lissoclinum patella*¹⁰² (Figura 4).

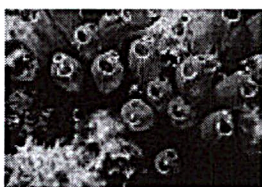


Figura 4 – Ascídia: Organismo marinho do qual peptídeos cíclicos foram isolados

Esses peptídeos distinguem-se de outros produtos naturais cíclicos por apresentarem anéis tiazóis, 2-tiazolinas e 2-oxazolinas no esqueleto macrocíclico. Ascidiaciclâmida 1 e Ulitiaciclâmida A, são dois exemplos desses ciclopeptídeos que possuem as funções acima mencionadas. Essa classe de compostos apresentam pronunciada atividade biológica e estes em especial (Figura 5), apresentaram propriedade antineoplásica¹⁰². Devido à pronunciada atividade biológica observada nesta classe de compostos, tem sido grande o interesse na obtenção dessas substâncias por vias sintéticas¹⁰³.

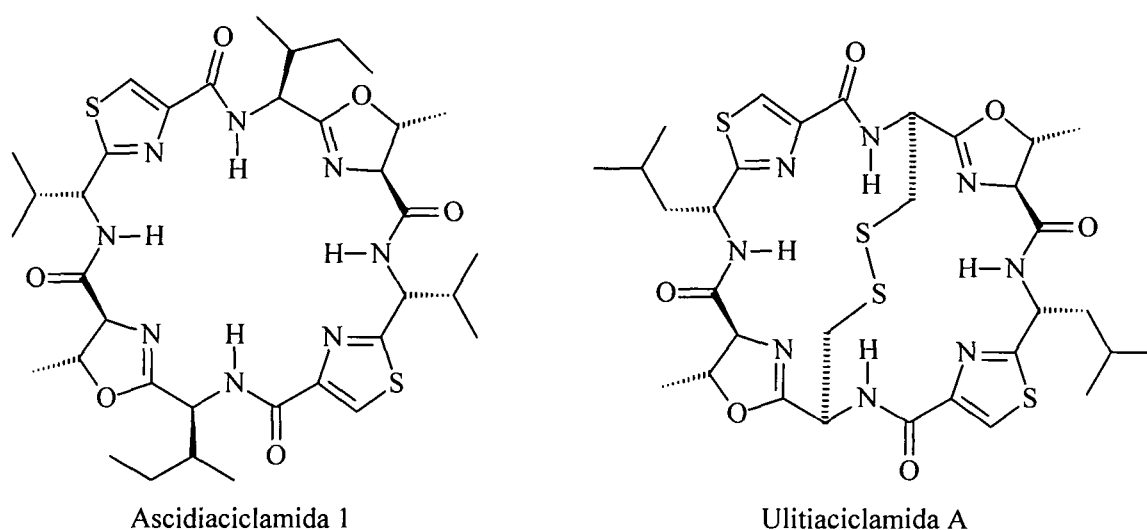
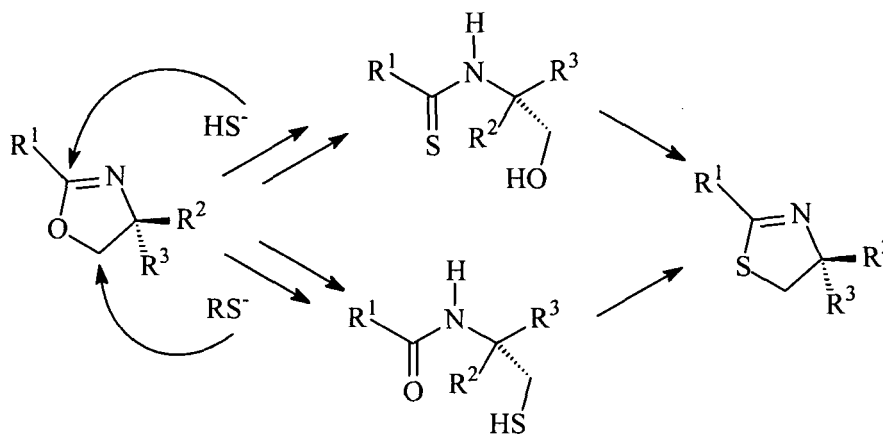


Figura 5 – Ascidiaciclâmida 1 e Ulitiaciclâmida A

Por serem sinteticamente mais acessíveis que as correspondentes 2-tiazolinas, metodologias de conversão de 2-oxazolinas em 2-tiazolinas¹⁰⁴ foram desenvolvidas, permitindo assim a utilização de ambos os sistemas na síntese dessa classe de peptídeos macrocíclicos e outras classes de compostos que contenham tais unidades (Esquema 13).



Esquema 13 – Conversão de 2-oxazolininas em 2-tiazolininas

1.3.2 – Oxazolininas Quirais e sua Utilização em Catálise

Além de sua utilização em síntese como grupo protetor ou intermediário sintético, 2-oxazolininas também são exploradas como ligantes em reações de catálise. Dentre as classes de compostos capazes de formarem complexos metálicos, bis-2-oxazolininas (Figura 6) ocupam lugar de destaque, pois sua obtenção na forma quiral é simples a partir de fontes quirais disponíveis, como amino-álcoois e por apresentarem arquitetura estereoeletrônica adequada.

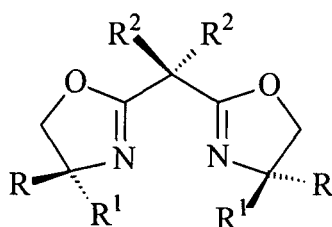


Figura 6 – Bis-2-oxazolininas: Complexantes metálicos quirais

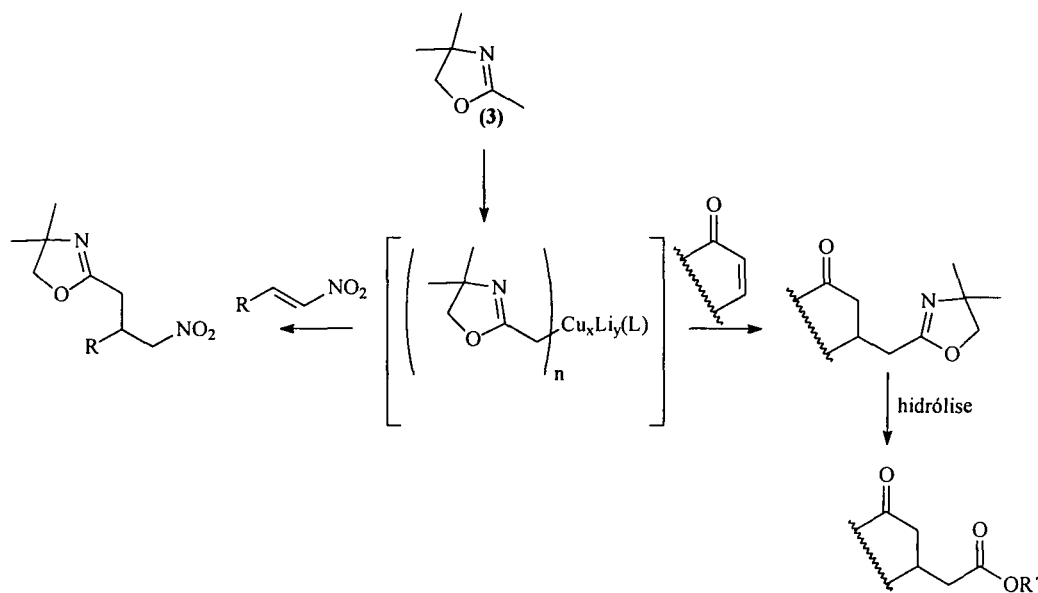
Complexos oxazolínicos¹⁰⁵ de Cu, Fe, Mg, Ni, Co, Zn, Sc, Ce, La, Eu, Yb entre outros, tem sido empregados nas mais diversas reações de catálise com uma pronunciada químio-, regio- e estereosseletividade e ainda excelentes rendimentos químico e enantiomérico. Como exemplo de reações catalisadas por esses complexos,

pode-se mencionar: ciclopropanação de olefinas¹⁰⁶, aziridinação¹⁰⁷, reação de Diels-Alder¹⁰⁸, adição de Michael¹⁰⁹, adição 1,4 de cupratos¹¹⁰ entre outras.

OBJETIVOS I

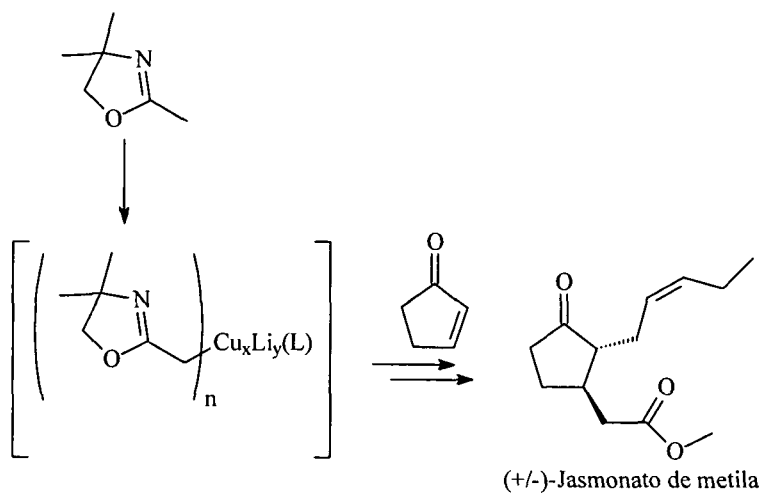
2.0 – OBJETIVOS

O presente trabalho teve por objetivo realizar um estudo sistemático para o desenvolvimento de um reagente organocobre derivado de 2-metil-2-oxazolininas, capaz de funcionalizar a posição β de aceptores de Michael com um radical carboximetileno e aplicá-lo na síntese de produtos naturais ou intermediários sintéticos (Esquema 14).



Esquema 14 – Reação de cuprato 2-oxazolinico com aceptores de Michael

Como exemplo de aplicação deste novo reagente, foi planejada a síntese do (+/-)-Jasmonato de metila, que é um hormônio de crescimento encontrado em plantas e que apresenta também pronunciada atividade conservante em frutos armazenados, além do seu emprego em perfumaria (Esquema 15).



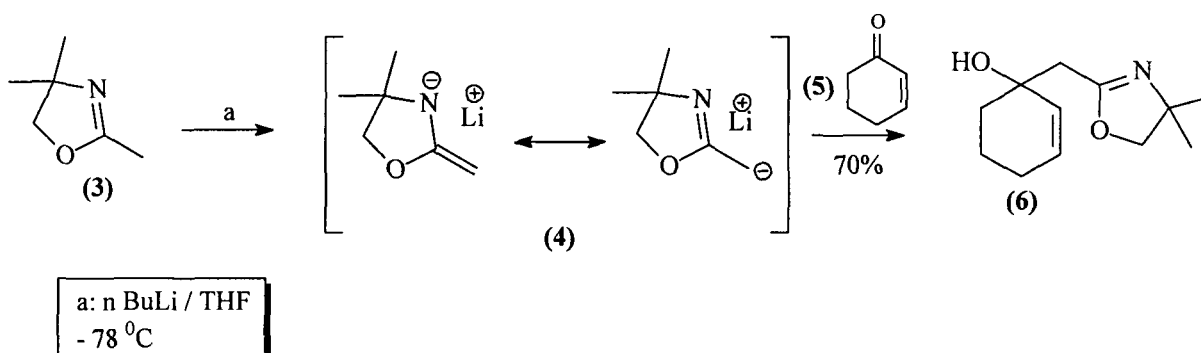
Esquema 15 – Síntese do (+/-)-Jasmonato de metila

RESULTADOS E DISCUSSÃO I

3.0 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 – Formação de Cupratos da 2,4,4-trimetil-2-oxazolina

Da reação entre o sal de lítio da 2,4,4-trimetil-2-oxazolina (4), com 2-cicloexen-1-ona (5), observou-se apenas o produto (6), originado da adição 1,2-, do ânion (4) ao carbono carbonílico da enona em 70% de rendimento (Esquema 16).



Esquema 16 – Reação entre ânion (4) e a enona (5)

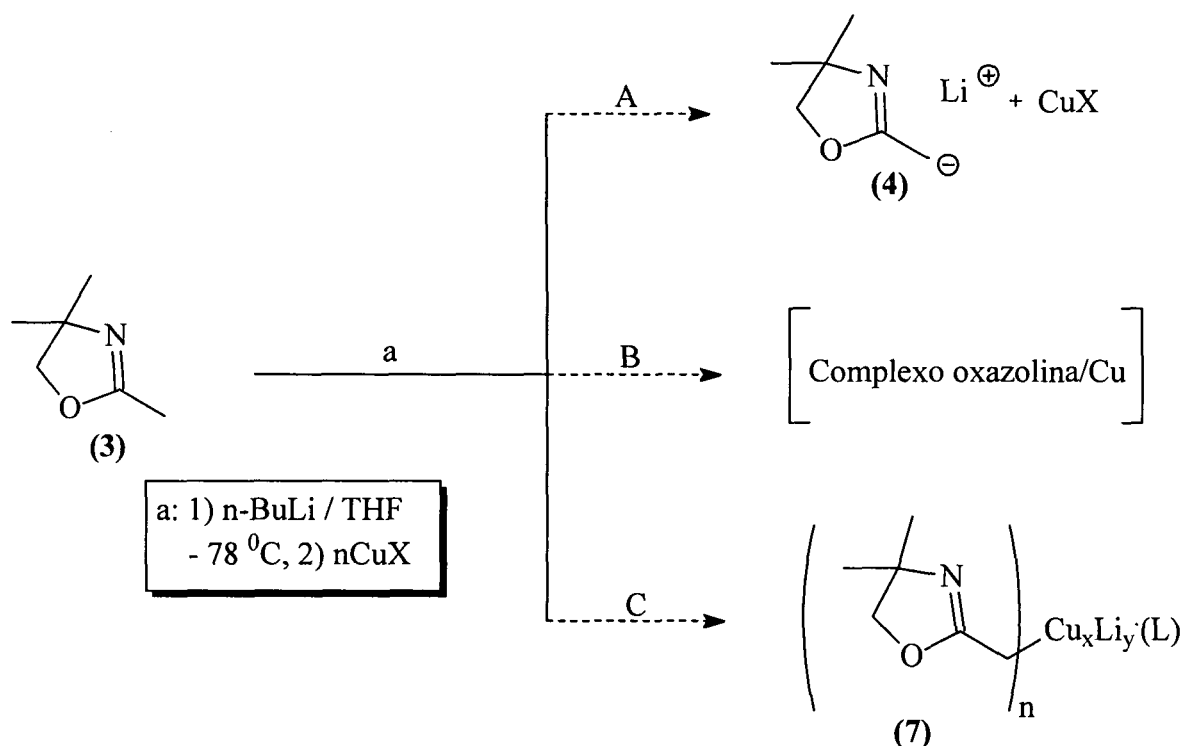
O fato de nenhum produto de adição conjugada, ter sido observado sugeriu que o ânion (4) não é suficientemente macio para efetuar adição de maneira 1,4- em reação com enonas. Assim, com base na reatividade observada entre um ânion de lítio (alquílico ou não) e seu correspondente cuprato, o suposto cuprato oxazolinico, poderia apresentar reatividade também diferenciada.

O início das investigações experimentais acerca da possibilidade de se gerar estas espécies foi pautado em três hipóteses a respeito da reação entre o ânion (4) e um sal de cobre (I):

Hipótese A) poderia ser formada uma mistura composta por (4) e CuX e esta poderia ter reatividade similar à do ânion em ausência do sal de cobre (I);

Hipótese B) poderia ser formado um complexo metálico entre oxazolina e cobre, não reativo com o substrato eletrofílico empregado;

Hipótese C) poderia ser formado um cuprato oxazolinico e este seria capaz de fazer adição conjugada ao eletrófilo empregado (Esquema 17).



Esquema 17 – Reação do ânion de lítio da 2,4,4-trimetil-2-oxazolina e sal de cobre (I)

O ânion (4), (solução amarela) foi gerado, pela adição de uma solução de n-BuLi (1 equivalente) à -78 °C em solução 0,4 mol/L da oxazolina em THF por 30 minutos. Esta solução foi adicionada à uma suspensão de CuBr.DMS (1/2 equivalente com relação a oxazolina) em THF. Isto resultou numa solução de coloração vermelha. Adição da enona (5) (1 eq.) à solução, 5 min. após a adição do ânion (4) ao sal de cobre (I), produziu majoritariamente o produto (6). Além deste produto também observou-se a presença da enona (5) e da oxazolina (3) que não reagiram.

O produto (6) foi purificado por cromatografia em coluna em rendimento aproximado de 40% e caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C (Figura 7).

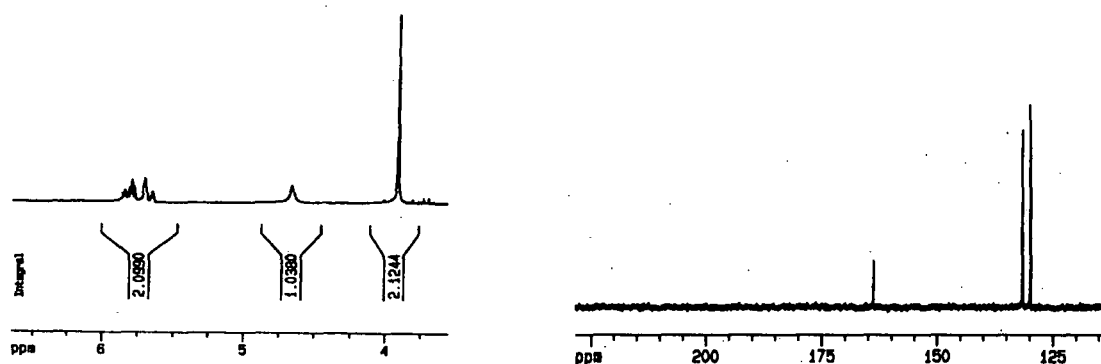


Figura 7 – Porção dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do produto (6)

Pela porção do espectro de RMN de ^1H da Figura 7 (esquerda), pode-se verificar a presença de um dt ($J^3 = 10,00$ e $3,40$ Hz) em $5,81$ ppm e um d ($J^3 = 10,21$ Hz) em $5,70$ ppm, referentes aos hidrogênios olefínicos do anel de 6 membros. Em $4,70$ ppm observa-se um singlete largo, referente ao hidrogênio de hidroxila e em $3,91$ ppm um singlete referente aos hidrogênios de $-\text{CH}_2-$ da posição 4 do anel oxazolínico.

Na porção do espectro de RMN de ^{13}C da Figura 7 (direita), verifica-se em $163,82$ ppm um sinal referente ao carbono quaternário oxazolínico e em $129,85$ ppm e $131,53$ ppm, os sinais referentes aos carbonos de dupla do anel de 6 membros (Figuras 7 e 8).

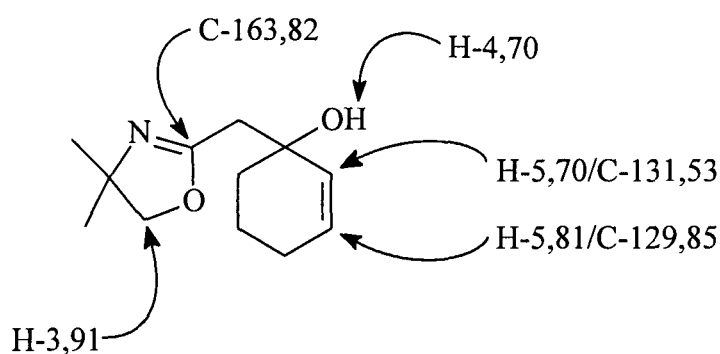


Figura 8 – Alguns deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C da oxazolina (6)

Embora a massa molecular da hidróxi-oxazolina (6) seja 209, na análise por espectrometria de massas, foi observado como pico base o íon m/z 210 ($M^+ + 1$), assim como para praticamente todos os derivados oxazolínicos analisados (Figura 9). Isto se deve ao fato das análises terem sido realizadas em equipamento com tecnologia “ion trap”. Nessas condições, a concentração de íons no “trap” é tal que rearranjos originando íons $M^+ + 1$ são favorecidos.

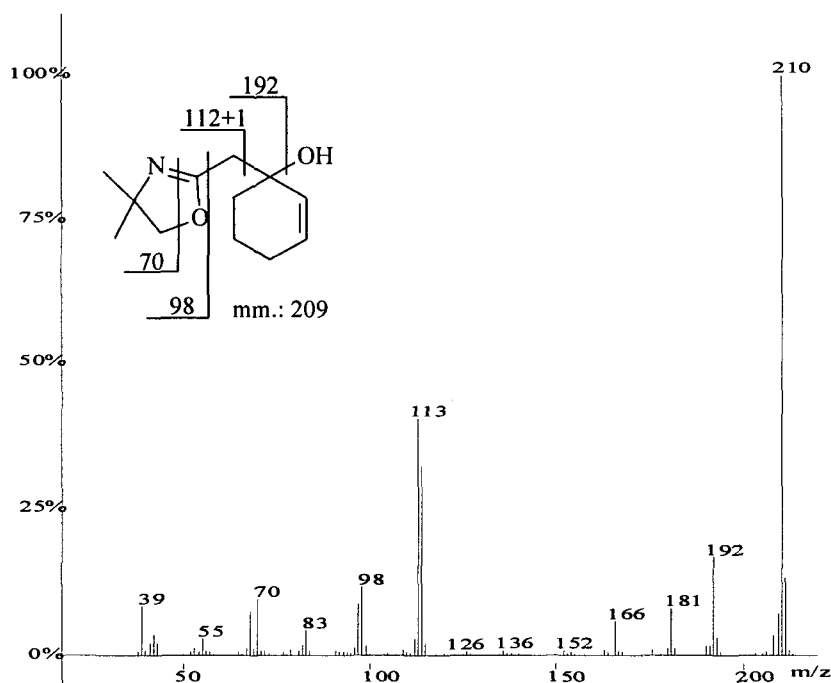


Figura 9 – Espectro de massas do produto (6)

Como em várias reações o mesmo comportamento foi observado, no princípio não foi possível ter certeza da formação do cuprato oxazolínico, pois a forma direta de comprovar sua formação seria através da detecção de produto de adição conjugada. Por outro lado, a coloração vermelha da solução resultante da adição do ânion oxazolínico a suspensão do sal de cobre (I), sugeriu a formação de alguma espécie complexa, o que poderia corresponder à hipótese (B) mencionada no Esquema 17.

Observou-se, porém, variação no rendimento isolado do produto (6), por variação do tempo de reação na etapa de formação do cuprato. Por exemplo, quando o eletrófilo foi adicionado à solução do suposto cuprato, cinco minutos após a adição do ânion (4) ao sal de cobre (I), isolou-se o produto (6) em rendimentos da ordem de 60%. Quando o tempo de reação na etapa de formação do cuprato foi de trinta minutos, o produto (6) foi ainda formado, mas também um segundo produto, de maior tempo de retenção foi observado (Figura 10).

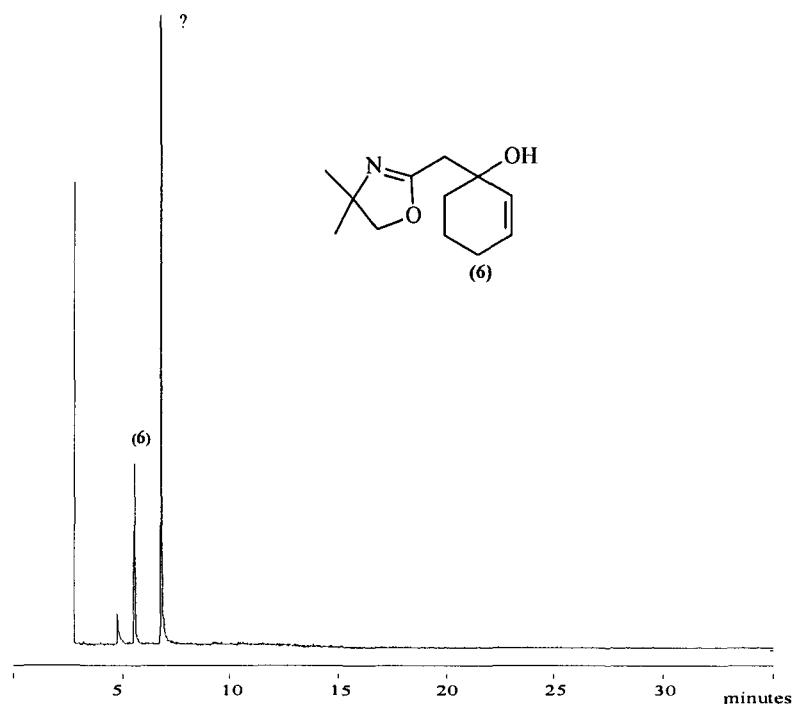


Figura 10 – Cromatograma da reação do ciano-cuprato oxazolinico e a enona (5)

Este produto, como pode ser visto no cromatograma da Figura 10, parece ser majoritário, mas seu rendimento isolado foi de apenas 30% e o produto (6) foi isolado em 52% de rendimento. A substância (8) (Figura 11) foi caracterizada como o produto de adição conjugada à enona (5) por análise de espectrometria de massas (Figura 11) e RMN de ^1H e ^{13}C (Figuras 12 e 13).

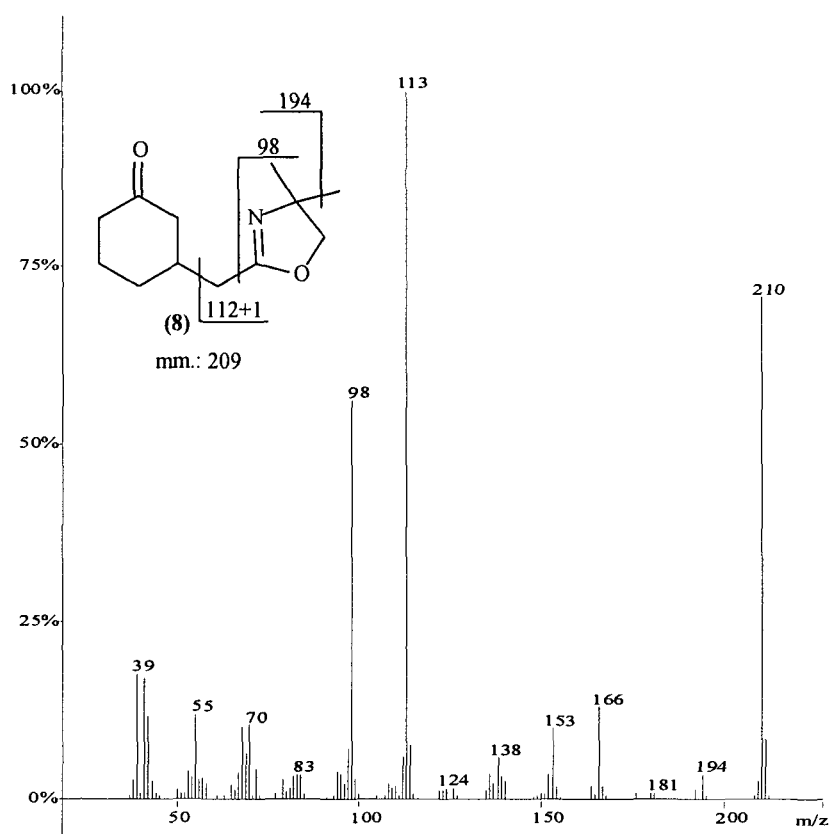


Figura 11 – Espectro de massas do produto (8)

O pico correspondente ao íon molecular m/z 210 ($M^+ + 1$), por perda de uma metila produz o pico correspondente ao fragmento m/z 194. O pico base do espectro, o pico correspondente ao fragmento m/z 113, é referente à clivagem entre o C-3 do anel da cicloexanona e o C-2 da oxazolina, acrescido de uma unidade de massa e o pico correspondente ao fragmento m/z 98 corresponde ao íon do anel oxazolínico.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 12) pode-se observar um sinal em 3,91 ppm, referente aos hidrogênios de $-\text{CH}_2-$ do carbono 5, além do singlete em 1,25 ppm referente aos hidrogênios das 2 metilas da posição 4 do anel oxazolínico.

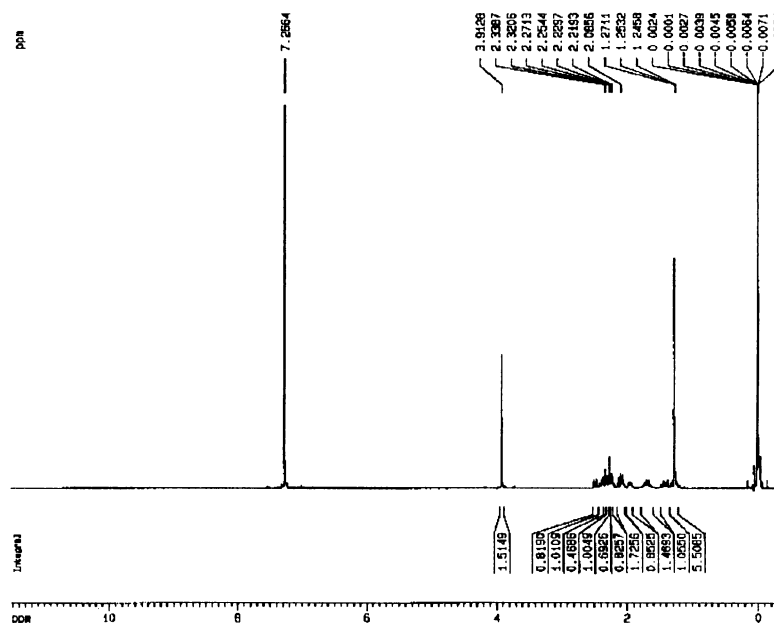


Figura 12 – Espectro de RMN de ^1H do produto (8)

Pelo espectro de RMN de ^{13}C observa-se um sinal em 210,60 ppm referente ao carbono carbonílico da cetona e o sinal em 163,83 ppm é referente ao C-2 do anel 2-oxazolínico. O sinal em 78,98 ppm é referente ao C-5 do anel oxazolínico (-CH₂-oxi-metilênico). O Sinal em 66,98 ppm é referente ao C-4 quaternário, diretamente ligado ao nitrogênio. Em 27,17 ppm observa-se um sinal intenso, referente às duas metilas do anel oxazolínico (Figuras 13 e 14).

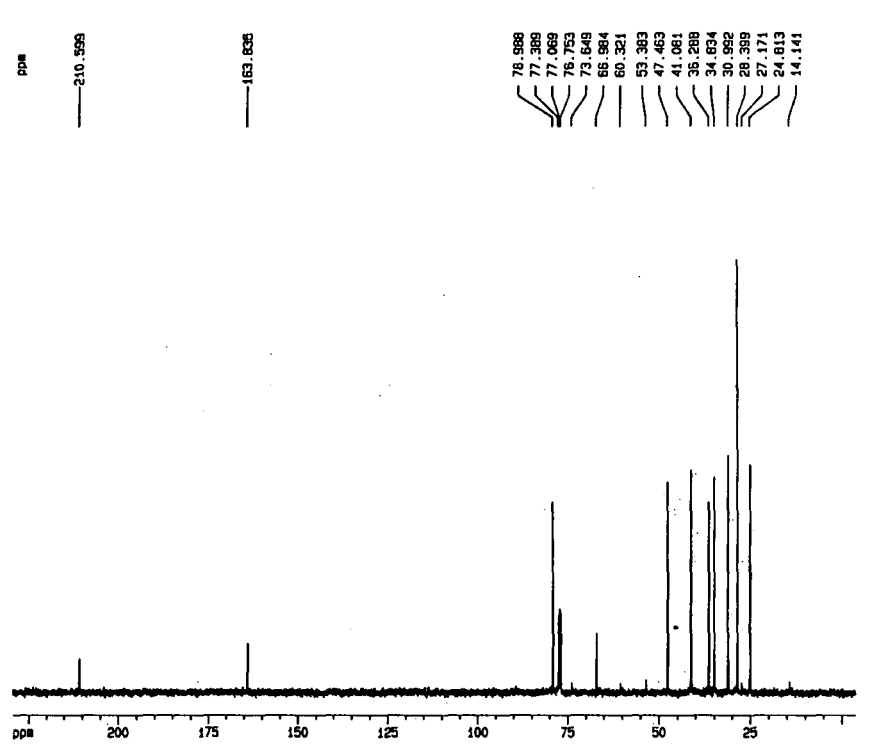


Figura 13 – Espectro de RMN de ^{13}C do produto (8)

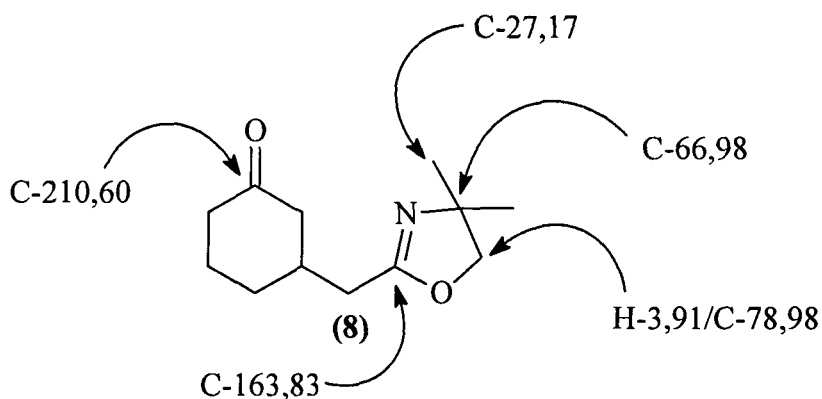


Figura 14 – Alguns deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C do produto (8)

3.2 – Cupratos de Diferentes Estequiometrias e Composições

Como a reatividade²¹ de cupratos depende não só do radical orgânico que o constitui, do eletrófilo e das condições experimentais, mas também da estequiometria¹¹¹ da espécie reagente, foram investigadas diferentes estequiometrias de cupratos de 2-oxazolinias em reações com a 2-cicloexen-1-ona.

As espécies de estequiometrias RCu , R_3CuLi_2 , $\text{R}_3\text{Cu}_2\text{Li}$ e $\text{R}_5\text{Cu}_3\text{Li}_2$, foram preparadas pela adição de quantidades apropriadas de solução do ânion oxazolinico a

uma suspensão de CuBr.DMS. De maneira similar, o ciano-cuprato oxazolínico de estequiometria $R_2Cu(CN)Li_2$ ou $R_2CuLi.LiCN$ (a real estrutura dessas espécies ainda está em discussão¹⁷⁻²⁰), foi preparado pela adição de dois equivalentes do ânion 2-oxazolínico a uma solução do complexo CuCN.2LiCl. Os resultados¹¹² observados dessas reações estão sumarizados na Tabela 2.

Cuprato	Sal de cobre	Anion	Rend.% (6)	Rend.% (8)
RCu	CuBr.DMS	1 eq.	60	0
R_2CuLi	CuBr.DMS	2 eq.	30	50
R_3CuLi_2	CuBr.DMS	3 eq.	0	44
R_3Cu_2Li	2 eq.CuBr.DMS	3 eq.	--	--
$R_5Cu_3Li_2$	3 eq.CuBr.DMS	5 eq.	--	--
$R_2CuLi.LiCN$	CuCN.2LiCl	2 eq.	22	70

Tabela 2 – Diferentes estequiometrias de cupratos 2-oxazolínicos em reação com a enona (5)

Assim como para cupratos alquílicos em reações com variados eletrófilos¹¹³⁻¹²⁰, diferenças de reatividade são observadas para espécies de diferentes estequiometrias e composições, também para os cupratos oxazolínicos testados, variações de rendimentos entre os produtos (6) e (8) foram observados.

Para o mono organocobre de estequiometria RCu, por exemplo, nenhum produto de adição conjugada foi isolado, ao passo que o produto (6) foi produzido em 60 % de rendimento.

O produto (8) foi isolado em 44 % de rendimento e nenhum produto de adição 1,2- foi observado quando o cuprato de estequiometria R_3CuLi_2 foi empregado. Para os cupratos de estequiometrias R_3Cu_2Li e $R_5Cu_3Li_2$, tanto produto de adição conjugada como de adição 1,2- a enona (5) não foram produzidos. Por outro lado, para estas reações nas mais variadas temperaturas na etapa de formação do cuprato (-80 °C à -50 °C), observou-se a formação de uma suspensão marrom que com o tempo tornou-se negra, sugerindo a instabilidade destas espécies. Destas reações foi isolado

um produto mais polar que os até agora mencionados e este foi caracterizado como um dímero oxazolínico (9). Estes resultados serão discutidos no item: “dímero oxazolínico” (Figura 15).

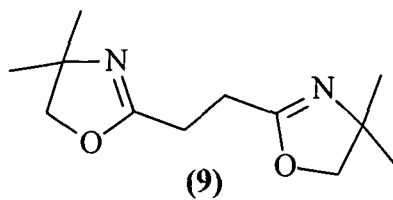


Figura 15 – Dímero oxazolínico

O cuprato de estequiometria $R_2CuLi.LiCN$ forneceu os produtos (6) e (8) em 22% e 70% de rendimentos isolados respectivamente.

Por ter apresentado melhor reatividade e reprodutibilidade, o ciano-cuprato oxazolínico de fórmula empírica $R_2CuLi.LiCN$ foi, de forma similar à reação com a enona (5), também submetido à reação com outras enonas e os resultados estão apresentados na Tabela 3.

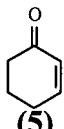
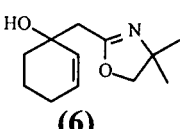
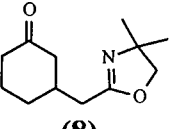
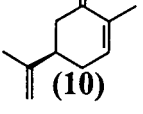
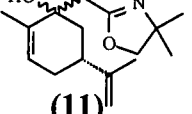
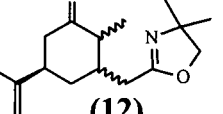

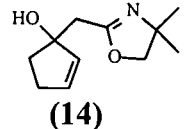
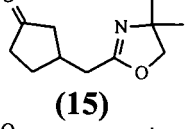
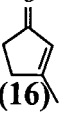
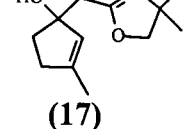
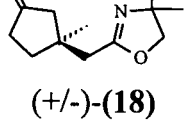
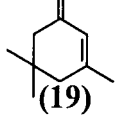
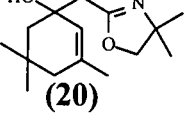
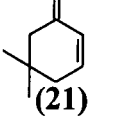
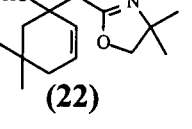
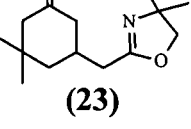
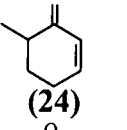
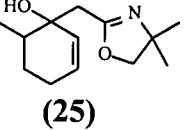
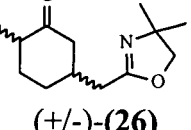
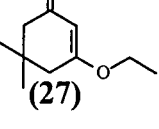
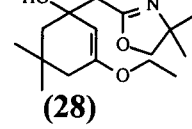
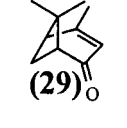
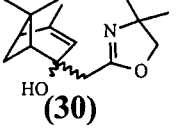
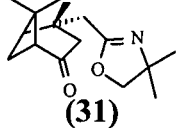
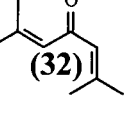
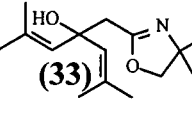
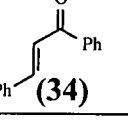
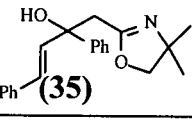
	Enona	adição 1,2	Rend. %	adição 1,4	Rend. %
1	 (5)	 (6)	22	 (8)	70
2	 (10)	 (11)	49	 (12)	26
3	 (13)	 (14)	7	 (15)	71
4	 (16)	 (17)	30	 (+/-)-(18)	62
5	 (19)	 (20)	75	-----	-----
6	 (21)	 (22)	17	 (23)	63
7	 (24)	 (25)	40	 (+/-)-(26)	45
8	 (27)	 (28)	93	-----	-----
9	 (29)	 (30)	40	 (31)	21
10	 (32)	 (33)	40	-----	-----
11	 (34)	 (35)	84	-----	-----

Tabela 3 – Reações do ciano-cuprato oxazolinico com enonas

Empregando-se as mesmas condições experimentais, variados rendimentos entre produtos de adição conjugada e produtos de adição 1,2- também foram observados, quando o ciano-cuprato oxazolínico foi submetido à reação com diversas enonas.

Para os itens 1, 3, 4 e 6 da Tabela 3, nos quais foram empregados eletrófilos cíclicos de 5 e 6 membros, foram isolados produtos de adição conjugada em bons rendimentos, embora também produtos de adição 1,2- tenham sido formados.

Mesmo originando um centro quaternário, como pode ser observado no item 4, quando a enona **(16)** foi submetida à reação com o ciano-cuprato oxazolínico, observou-se a formação do produto de adição conjugada (+/-)-**(18)** com rápido consumo da enona, não diferindo muito do rendimento observado para o produto **(15)** (item 3). Interessantemente, quando sob mesmas condições, a enona **(19)** (item 5), também substituída na posição β por uma metila, foi submetida à reação com o mesmo cuprato, nenhum produto decorrente da adição conjugada pode ser isolado e o produto **(20)** foi formado exclusivamente em 75% de rendimento.

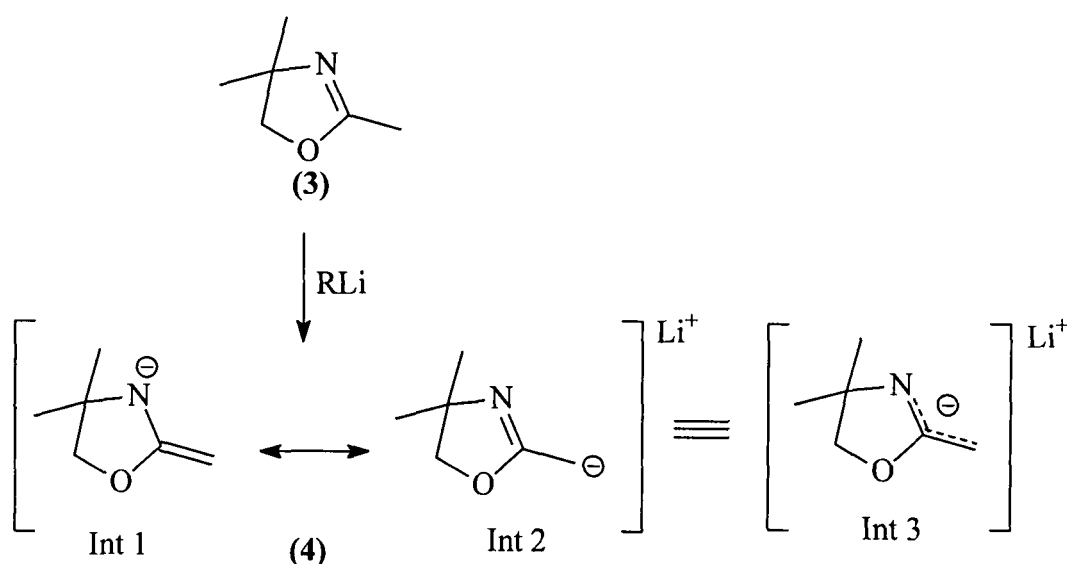
Na reação entre o ciano-cuprato oxazolínico e a enona **(21)**, foi observado comportamento similar à reação com a enona **(5)**. O produto de adição conjugada **(23)**, foi isolado em 63% e o produto **(22)** (produto de adição 1,2-) em 17% de rendimento respectivamente. Por outro lado, a enona **(24)**, também de 6 membros, porém substituída na posição β por uma metila, formou o produto (+/-)-**(26)** (produto de adição conjugada) em apenas 45% de rendimento.

Embora em menor rendimento, a reação com a enona **(29)** originou o produto **(31)**, decorrente da adição conjugada em 21 % de rendimento isolado, mesmo havendo a formação de um centro quaternário.

Das reações cujas enonas possuem substituintes ricos em elétrons na posição β , somente produto de adição 1,2- foi isolado em altos rendimentos (itens 8 e 11).

Ambas as enonas alifáticas testadas **(32)** e **(34)**, apresentaram apenas produtos de adição 1,2- a carbonila. A chalcona **(34)**, enona tipicamente empregada em reações com cupratos, nas mais variadas condições experimentais e diferentes estequiometrias de cupratos não formou produto de adição conjugada.

Fatores estereoeletrônicos, bem como fatores de coordenação da espécie complexa no estado de transição¹²¹, formada pelo substrato eletrofílico, nucleofílico bem como do solvente utilizados, devem desempenhar papéis importantes no curso dessas reações. Cabe lembrar que o anel oxazolínico contém em sua estrutura, heteroátomos capazes de atuarem como centros coordenantes de espécies metálicas deficientes em elétrons. Outro fator importante a ser mencionado, ainda acerca do heteroátomo “N” do anel oxazolínico é que este permite a formação de uma espécie estabilizada por ressonância (Int 3), na qual a carga negativa pode estar deslocalizada ao longo das ligações $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})=\text{N}$ (Esquema 18).



Esquema 18 – Estruturas de ressonância do ânion oxazolínico

Devida à conhecida afinidade entre o átomo de cobre e heteroátomos macios como o nitrogênio, pode-se também admitir a possibilidade de ter havido em solução, a formação de uma espécie cuja interação entre as entidades ânionicas coordenantes e o átomo de cobre não está fixamente localizada ao longo das ligações $-\text{CH}_2-\text{Cu}-\text{CH}_2-$, mas deslocalizadas ao longo do sistema ressonante $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}^-$ (Figura 16, B) ou preferencialmente via os nitrogênios do anel oxazolínico (Figura 16, A).

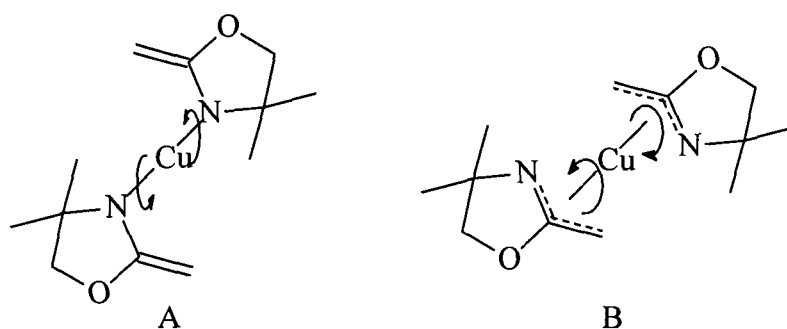


Figura 16 – Conjecturas de ligação do cobre com 2-oxazolinias em cupratos

Isto poderia permitir rotação livre ao longo do eixo que contém o átomo de cobre. Ao se admitir coordenação entre o cobre e a dupla ligação entre os carbonos α e β da enona via uma retro-doação, a liberdade rotacional de ambos os grupamentos oxazolínicos permitiria que o carbono CH_2 oxazolínico da posição 2 aproxime-se tanto do carbonílico como o da posição β da enona (Figura 17).

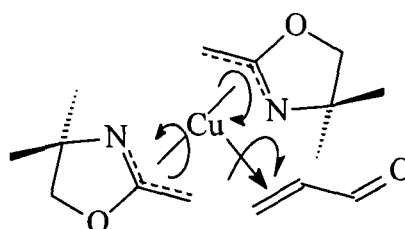


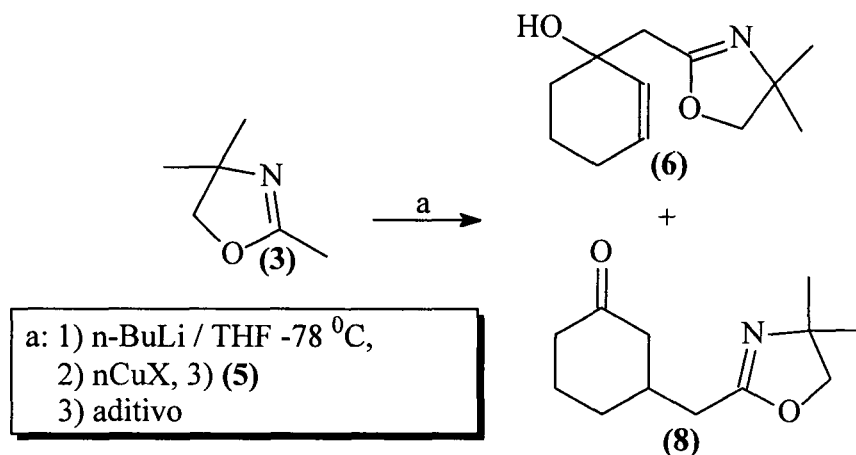
Figura 17 – Proposta estrutural de coordenação do cuprato oxazolínico com uma enona genérica

Contudo, explicações conclusivas acerca das espécies complexas possíveis de serem geradas em solução só podem ser feitas com o auxílio de cálculos teóricos e estudos espectroscópicos.

3.3 – Reatividade em Função de Aditivos

A utilização de aditivos tais como, HMPA^{122} , TMEDA^{123} , $\text{Me}_3\text{SiCl}^{122-124}$ e, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}^{125}$, AlCl_3^{126} nas reações de substituição e de adição conjugada, pode alterar significativamente os resultados dessas reações, pelo aumento da reatividade das

espécies reagentes, pela alteração da polaridade do meio reacional ou ainda por complexação com determinados sítios do substrato eletrofílico ou da espécie reagente nucleofílica. Com base nisso, HMPA, Me_3SiCl e $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, foram empregados como aditivos em reações entre cupratos 2-oxazolínicos de diferentes estequiometrias com a enona (**5**) (Esquema 19).



Esquema 19 – Influência de aditivos em reações de cupratos oxazolínicos com a enona (**5**)

Na Tabela 4, estão listados os resultados obtidos das reações entre cupratos 2-oxazolínicos de diferentes estequiometrias com a enona (**5**), sob a influência de HMPA como co-solvente.

THF:HMPA	RCu	R_2CuLi	$\text{R}_3\text{Cu}_2\text{Li}$	R_3CuLi_2	$\text{R}_5\text{Cu}_3\text{Li}_2$	$\text{R}_2\text{CuLi}\cdot\text{LiCN}$
1:1 %(6)/(8)/(9)	70/0/0	70/<5/0	0/0/80	20/7/0	0/0/0	69/10/0
2:1 %(6)/(8)/(9)	68/0/0	72/3/0	0/0/75	33/10/5	0/0/0	70/7/0
1:0,5 %(6)/(8)/(9)	75/0/0	67/7/0	0/0/77	15/7/0	0/0/0	73/5/0

Tabela 4 – Influência de HMPA em reações de cupratos 2-oxazolínicos com a enona (**5**)

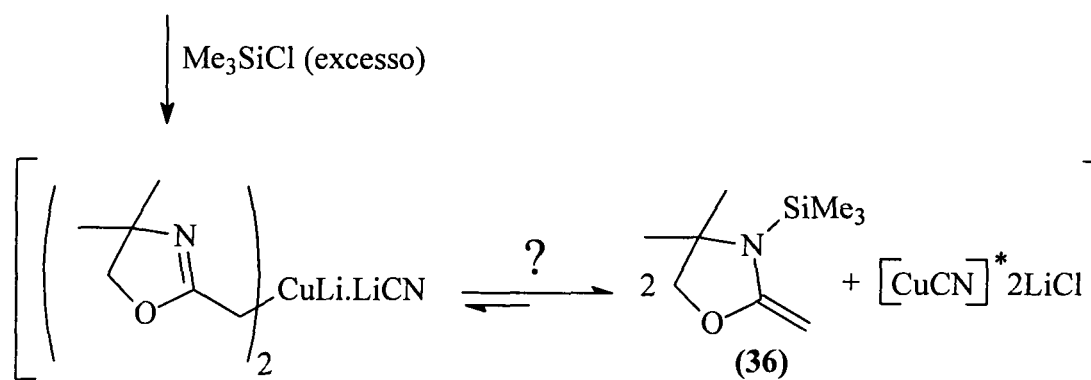
Como pode ser observado pelos resultados descritos na Tabela 4, a utilização de HMPA como co-solvente nas reações dos cupratos 2-oxazolínicos com a enona (5), resultou no aumento de rendimento do produto (6), quando comparado aos resultados obtidos das reações em ausência deste aditivo (ver tabela 2). Pouca ou nenhuma alteração nos rendimentos foi observada quando o aditivo foi adicionado ao cuprato seguido da enona, ou quando este foi adicionado após enona.

A utilização de TMSCl não alterou significativamente os rendimentos observados com relação às reações para as quais este não foi empregado (Tabela 2), exceto para a reação onde o ciano-cuprato de estequiometria $R_2CuLi.LiCN$, produziu maior quantidade do produto (8), na ausência deste aditivo (Tabela 5).

(5):TMSCl 1:5	RCu	R_2CuLi	R_3Cu_2Li	R_3CuLi_2	$R_5Cu_3Li_2$	$R_2CuLi.LiCN$
%(6)/(8)/(9)	63/0/0	33/46/0	0/0/80	0/42/0	0/0/36	88/0/0

Tabela 5 – Influência da utilização TMSCl em reações de cupratos 2-oxazolínicos com a enona (5)

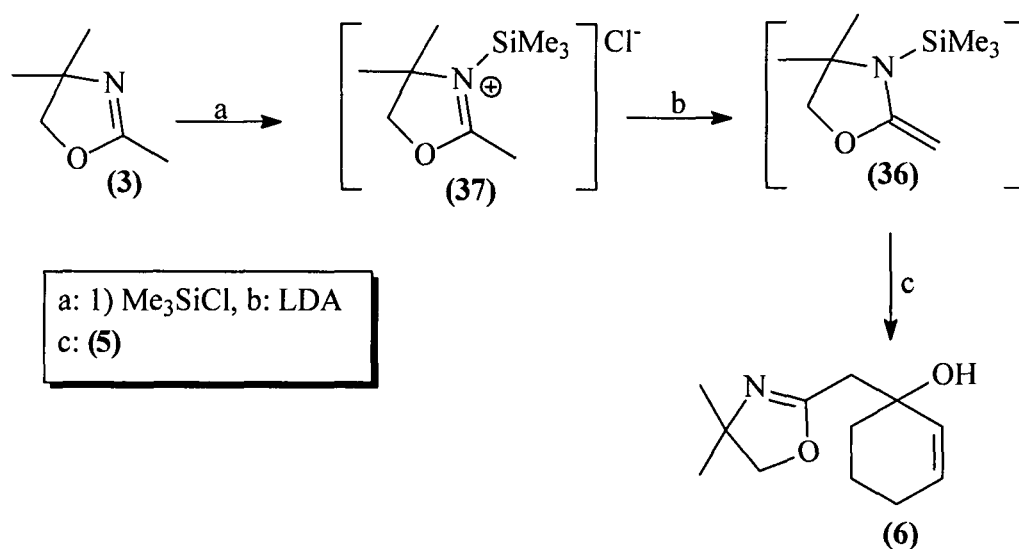
A diminuição no rendimento do produto (8), quando este aditivo foi empregado na reação entre o ciano-cuprato de estequiometria $R_2CuLi.LiCN$, pode estar relacionada à possibilidade de formação de uma espécie N-silil oxazolidina¹²⁷, de forma a comprometer a estrutura do cuprato 2-oxazolínico por interação preferencial da oxazolina com o silício em relação ao cobre (Esquema 20).



Esquema 20 – Possível interação preferencial entre 2-oxazolina e Me_3SiCl frente ao cuprato

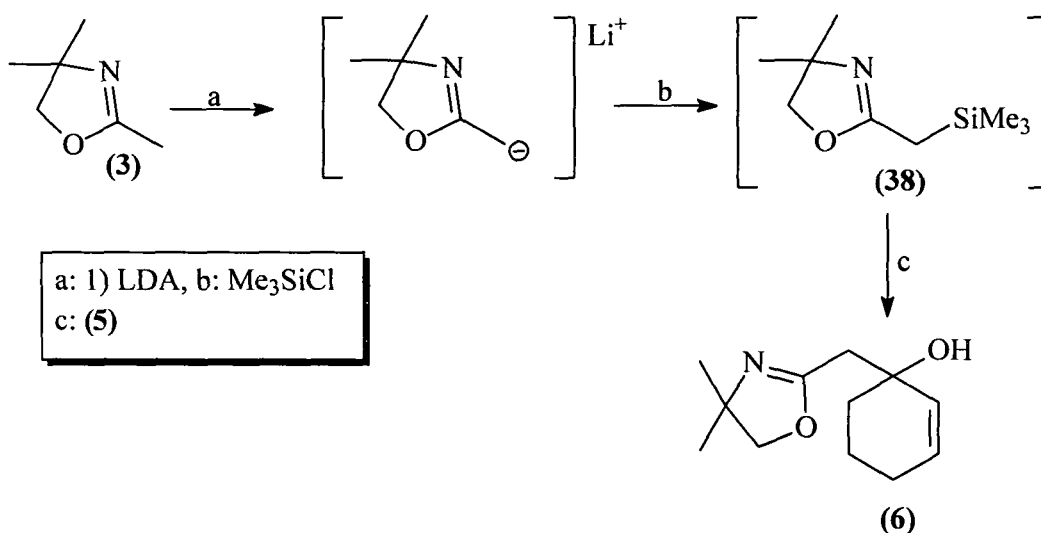
O derivado N-silil oxazolidinico (**36**), poderia contudo, funcionar como nucleófilo e adicionar-se de maneira 1,2- a enona (**5**), assim como o fez quando esta espécie foi submetida à reação com o mesmo eletrófilo na ausência de sais de cobre (I).

A reação entre o ânion da oxazolina (**5**) com cloreto de trimetil silano, poderia produzir o derivado N-silil oxazolidinico (**36**) ou o derivado C-silil oxazolinico (**38**) (Esquema 22). Assim, foi feita uma reação pela adição de TMSCl a oxazolina (**3**) seguido da adição de LDA e a enona (**5**). Na etapa de formação do sal quaternário observou-se um precipitado branco que desapareceu pela adição da base, reforçando a hipótese de sua formação (Esquema 21).



Esquema 21 – Reação do suposto derivado (**36**) com a enona (**5**)

Na segunda reação, LDA foi adicionado à uma solução da oxazolina (**3**) em THF seguido de cloreto de trimetil-silano e a enona (**5**) (Esquema 22).



Esquema 22 – Reação do suposto derivado (38) com a enona (5)

Estas reações foram feitas também com o propósito de verificar se a espécie N-silil-oxazolidínica (36), poderia comportar-se como nucleófilo de Michael, baseada na oxofilicidade do grupo trimetil-silil, que poderia, por coordenação com o oxigênio carbonílico, permitir melhor aproximação do grupo CH₂ oxazolínico à posição β da enona via complexo A (Figura 18).

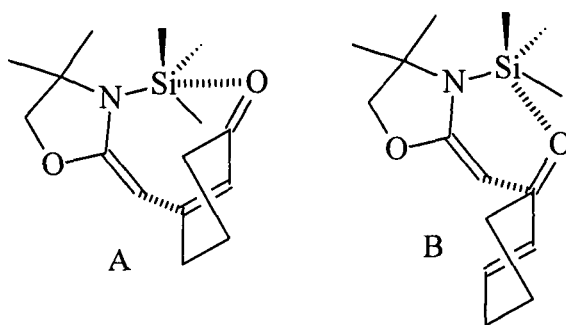


Figura 18 – Reação da espécie N-silil-oxazolidina com a enona (5)

Porém, outra possibilidade de complexação é via o estado de transição B. Como, de ambas as reações o produto (6) foi isolado em rendimentos da ordem de 80%, provavelmente o complexo B (Figura 18) deve ser favorecido nas condições em que as reações foram realizadas.

Esses testes não comprovam a formação do derivado (36) nas reações entre o ciano-cuprato oxazolínico com a enona (5), apresentado no Esquema 21, porém por

não ter sido observado produto de adição conjugada à enona, esta hipótese é reforçada¹²⁷.

Altos rendimentos do produto (6) foram observados na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ quando os cupratos de estequiometria RCu e R_2CuLi foram empregados, ao contrário do observado na ausência deste aditivo.

(5): $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 1:1	RCu	R_2CuLi	$\text{R}_3\text{Cu}_2\text{Li}$	R_3CuLi_2	$\text{R}_5\text{Cu}_3\text{Li}_2$	$\text{R}_2\text{CuLi} \cdot \text{LiCN}$
%(6)/(8)/(9)	73/0/0	72/0/0	*	12/0/0	0/0/0	18/0/0

Tabela 6 – Influência da utilização de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ em reações de cupratos 2-oxazolínicos com a enona (5); * = mistura complexa

Com base nas observações de que estes aditivos conferem à cupratos clássicos como os alquílicos maior reatividade do que estes teriam na ausência destas substâncias, estes aditivos foram utilizados com a finalidade de melhorar os rendimentos do produto de adição conjugada dos cupratos de diferentes estequiometrias com a enona (5). Contudo não foram obtidos bons resultados quando estes aditivos foram empregados em reações dos cupratos oxazolínicos com esta enona.

3.4 – Cuprato Misto

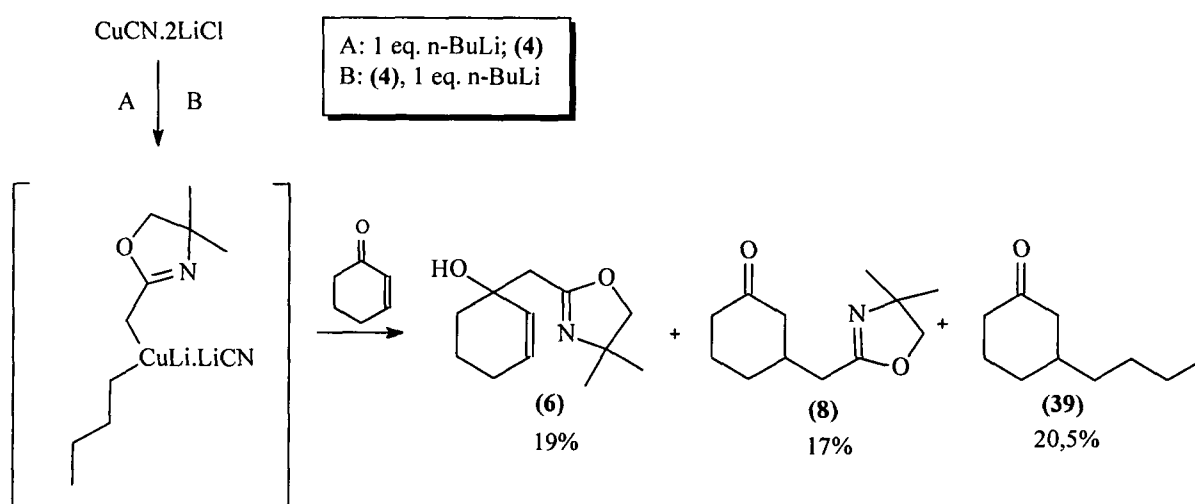
Com o intuito de melhor explorar a reatividade, o comportamento e consequentemente a aplicabilidade dos cupratos da 2-oxazolína, também foram gerados ciano-cupratos de 2-oxazolinas mistos do tipo “ $\text{RR}'\text{CuLi} \cdot \text{LiCN}$ ”, onde R corresponde à uma unidade butila e R' à uma unidade 2-oxazolína. A geração destas espécies foi realizada com a finalidade de verificar se haveria alguma seletividade na transferência entre as unidades R e R' e ainda verificar se a reatividade destas espécies diferiria muito da observada para os homo ciano-cupratos oxazolínicos.

Os ciano-cupratos mistos foram gerados de duas maneiras: A) Um equivalente de n-BuLi, foi adicionado à uma solução de $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ em THF, seguido da adição do ânion oxazolínic (um equivalente); B) Um equivalente do ânion

oxazolinico foi adicionado à solução de $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$, seguido da adição de um equivalente de *n*-BuLi.

Ambos os experimentos foram realizados por poder haver diferença de interação entre as unidades R e R' na esfera de coordenação do cobre em função da ordem de adição dos respectivos ânions de lítio.

Ambas as espécies mistas foram submetidas à reação com a enona (**5**) e observou-se baixa seletividade no processo de transferência das unidades R e R', com formação tanto dos produtos (**6**) e (**8**) como o de adição 1,4- de butila à enona, produto (**39**). Em tais condições não foi observada a formação de produto de adição 1,2 da unidade butila (Esquema 23).



Esquema 23 – Reação do cuprato misto butil/oxazolina com a enona (**5**)

Não só foi observada baixa seletividade no processo de transferência das unidades R e R', como também menor rendimento global da reação (Figura 19).

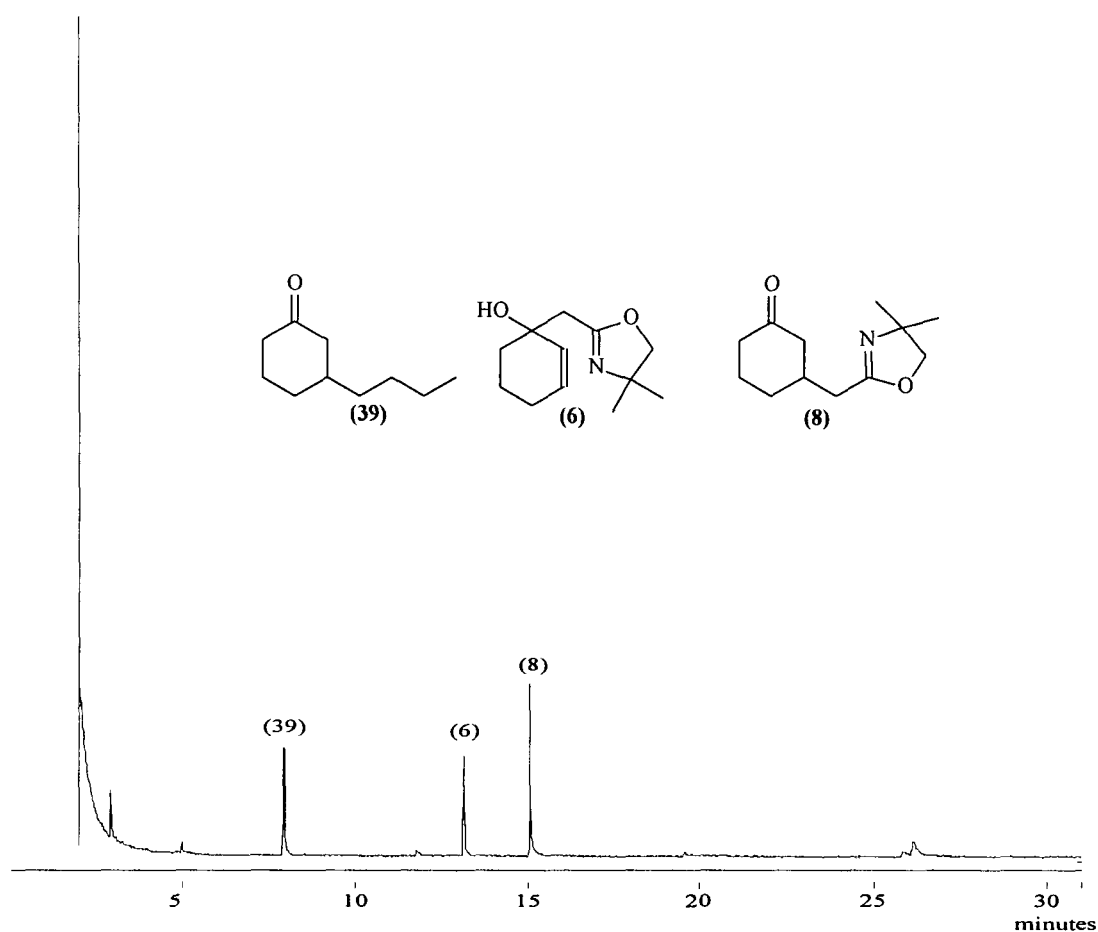


Figura 19 – Cromatograma da mistura de produtos formados na reação entre o ciano-cuprato misto com a enona (5)

Os produtos formados destas reações foram caracterizados por espectrometria de massas e por comparação dos tempos de retenção com padrões dos produtos (6) e (8) previamente isolados. O espectro de massas do produto (39), correspondente ao pico 1 (Figura 19) apresenta como pico base, o fragmento correspondente à perda da unidade butila, m/z 97 e o íon molecular acrescido de uma unidade de massa atômica, m/z 155 (Figura 20).

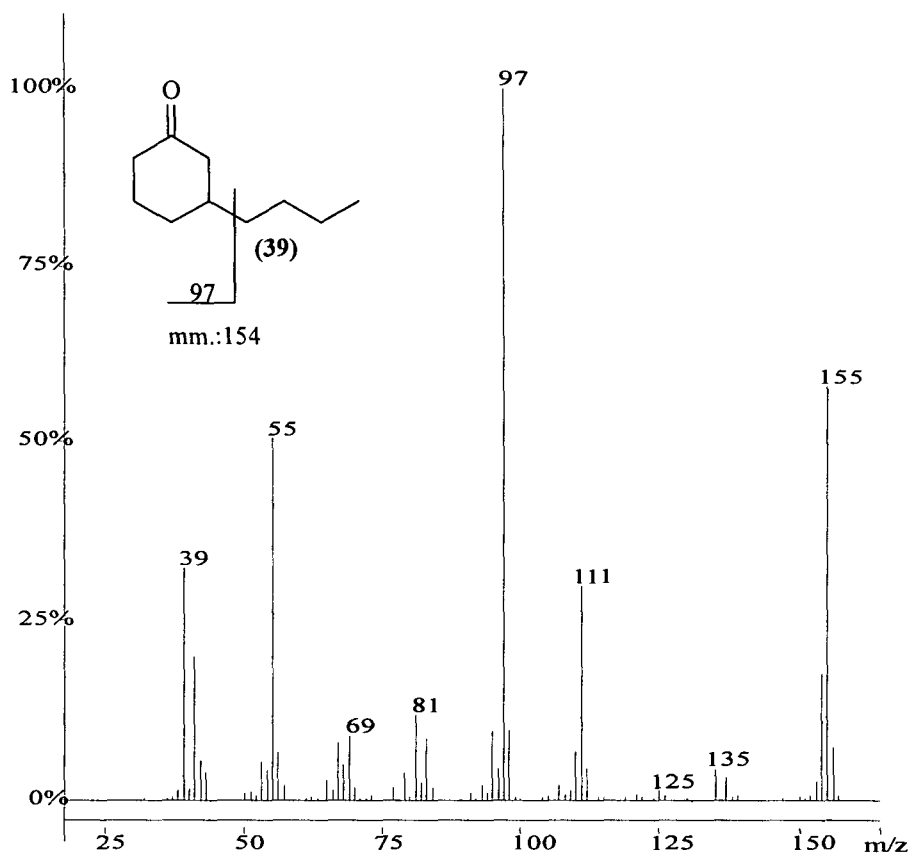
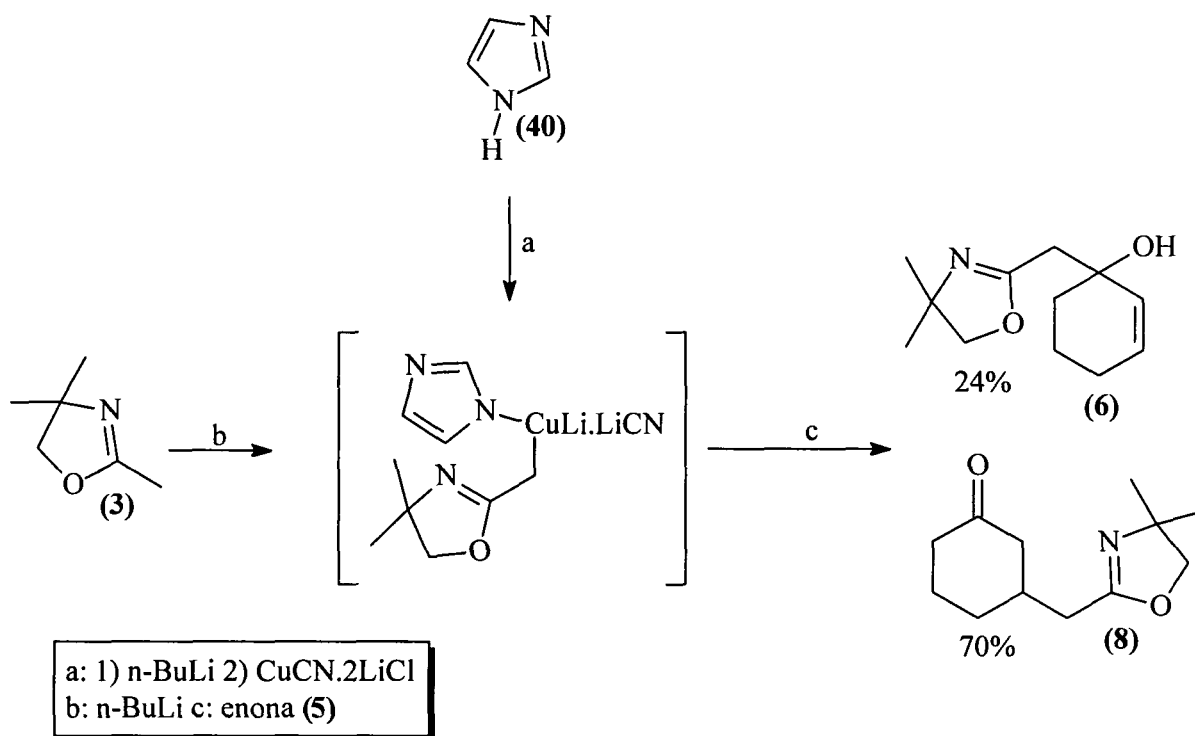


Figura 20 – Espectro de massas do produto (39)

Caso houvesse transferência preferencial da unidade butila de maneira 1,4-para a enona, isto abriria perspectivas de utilização de oxazolinas quirais como ligantes “dummy”²⁶⁻²⁹ indutores de assimetria em reações de adição conjugada à substratos eletrofilicos.

Também foi testada a reatividade de uma outra composição mista do cianocupato oxazolínico, onde foi empregado imidazol²⁷ como ligante “dummy”. Ao cuprato formado da reação entre o ânion de lítio de imidazol com 1 equivalente de CuCN.2LiCl em THF, foi adicionado um equivalente de ânion oxazolínico, resultando numa solução de coloração laranja. A esta solução foi adicionada a enona (5).

Desta reação foram isolados os produtos (6) e (8) em 24% e 70% de rendimento respectivamente e nenhum outro produto foi observado (Esquema 24).



Esquema 24 – Reação do ciano-cuprato misto imidazol/oxazolina com a enona (5)

Esta reação gerou resultados similares aos observados das reações entre o ciano-cuprato oxazolínico de composição, $R_2CuLi.LiCN$ ($R = \text{oxazolina}$) com a mesma enona.

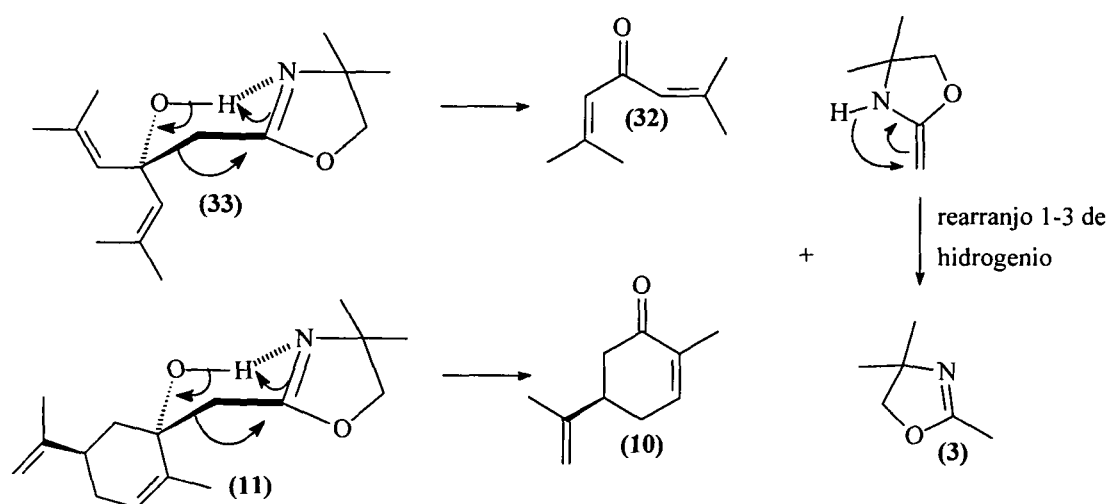
Isto permite, portanto, a utilização de substratos não transferíveis na formação de hetero ciano-cupratos oxazolínicos com o objetivo de suprimir um equivalente de oxazolina nas reações de adição conjugada de cupratos oxazolínicos a substratos eletrofilicos. Isto é especialmente interessante quando a unidade a ser transferida é quiral.

3.5 – Decomposição Térmica dos Produtos de Adição 1,2- a enonas

Durante os estudos iniciais para a formação dos cupratos oxazolinicos, foi observada apreciável diferença de resposta do produto (6) por cromatografia gasosa e a quantidade efetivamente isolada. Estes resultados indicaram que poderia estar havendo decomposição térmica do produto (6) nas condições de análises cromatográficas, levando, portanto a interpretação errônea dos resultados observados.

A provável decomposição térmica do produto (6) foi confirmada através do aquecimento à 150 °C por 20 min. de uma amostra pura desta substância em uma ampola selada. Após este tempo de aquecimento, a amostra foi submetida à análise por cromatografia em camada delgada de forma comparativa, aplicando-se o produto não submetido ao tratamento térmico, a oxazolina (3) e ainda a enona (5). A amostra aquecida apresentou, além de pequena quantidade do produto (6), também a oxazolina (3) e a enona (5).

O mesmo experimento foi realizado com padrões puros de produtos de adição 1,2- da 2-oxazolina à outras enonas e o mesmo comportamento foi observado (Esquema 25).

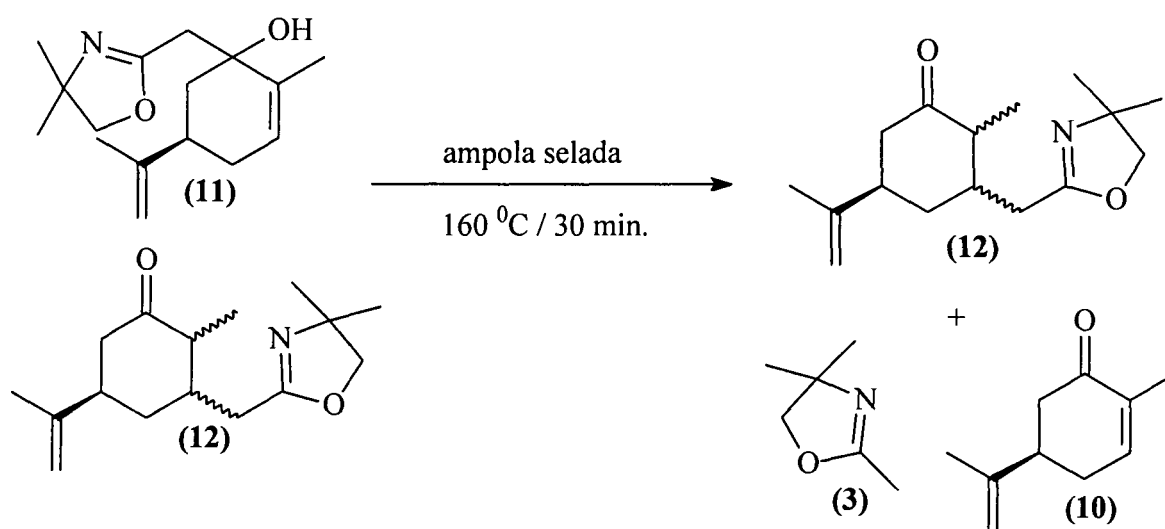


Esquema 25 – Decomposição térmica dos produtos de adição 1,2- a enonas

Este comportamento já havia sido observado por Meyers¹²⁸ em produtos de adição 1,2- de 1,3-dihidro oxazinas a cetonas corroborando a incoerência entre os rendimentos isolados e por cromatografia gasosa obtidos para esses compostos.

A instabilidade térmica dessas substâncias foi utilizada como recurso auxiliar no processo de pré-purificação de uma mistura de difícil separação, produzida na reação do ciano-cuprato oxazolinico com a carvona (Tabela 3, item 2). Em diferentes misturas de solventes foi observada co-eluição de um dos diastereoisômeros do produto (11) e uma mistura de diastereoisômeros do produto (12).

Uma porção da mistura composta por essas substâncias foi aquecida à 160 °C por 30 min. em ampola selada e após resfriamento submetida à purificação em coluna cromatográfica (Esquema 26).



Esquema 26 – Decomposição térmica do produto (11) como processo auxiliar de purificação

O produto (12) foi obtido como uma mistura aproximadamente 2:1 de diastereoisômeros que não puderam ser separados por cromatografia em coluna.

A suscetibilidade à decomposição térmica dessa classe de compostos, foi diferenciada para as várias estruturas estudadas. Não foi possível, por exemplo, a caracterização do produto (33), por espectrometria de massas (Tabela 3, item 10), devido a rápida decomposição térmica nas condições de análise empregadas (temperatura do injetor = 250 °C, rampa de aquecimento = 70-200 °C). Por outro lado, outros produtos de adição 1,2- puderam ser caracterizados pela mesma técnica sob mesmas condições de análise.

3.6 – Dímero Oxazolinico

Como mencionado anteriormente, das reações cujos cupratos de estequiometrias R_3Cu_2Li e $R_5Cu_3Li_2$ foram empregados, nenhum produto de adição 1,2- ou 1,4- foram produzidos. Por outro lado foi isolado um produto que foi identificado, por RMN de 1H e ^{13}C e espectrometria de massas, como um dímero oxazolinico (**9**) (Figura 21).

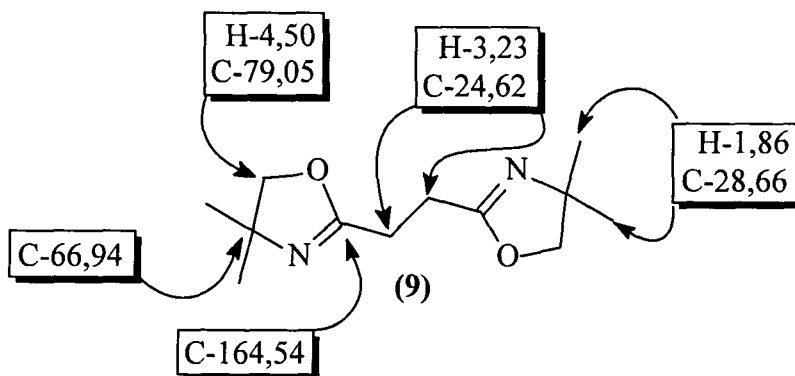


Figura 21 – Dímero oxazolinico com respectivos deslocamentos químicos das análises de RMN de 1H e ^{13}C , isolado da reação com cupratos de estequiometria R_3Cu_2Li e $R_5Cu_3Li_2$

Pela análise de RMN de 1H pode-se observar um *s* em 1,86 ppm referente aos grupos metila, com integração relativa de 12 hidrogênios. Em 3,23 ppm observa-se outro *s* referente aos hidrogênios de $-CH_2-$ da posição α ao anel oxazolinico, integrando para 4 hidrogênios e um *s* em 4,50 ppm referente aos hidrogênios $-CH_2-$ endocíclicos oxi-metilênicos, integrando também para 4 hidrogênios (Figura 22).

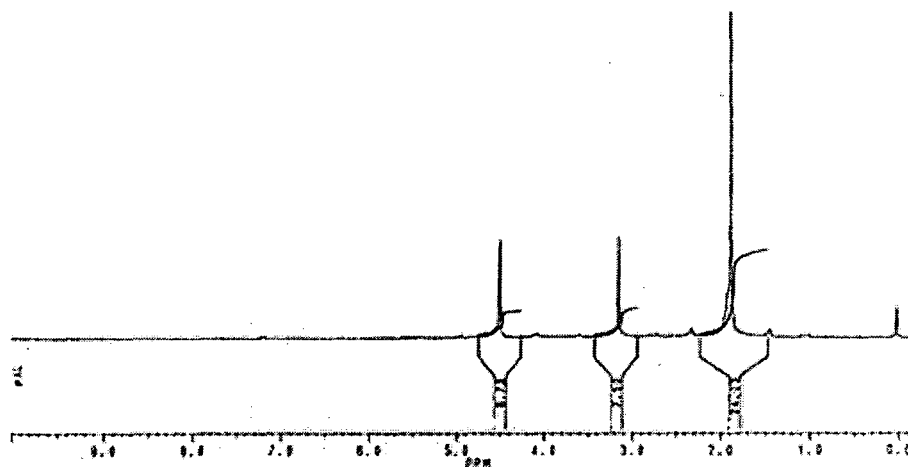


Figura 22 – Espectro de RMN de ¹H (80 MHz) do dímero oxazolinico

Pela análise do espectro de RMN de ¹³C observa-se um sinal em 164,54 ppm referente ao carbono sp² oxazolinico. O sinal em 66,94 ppm é referente ao carbono 3 do anel oxazolinico e o sinal em 79,05 ppm é referente aos CH₂ endocíclicos oximetilênicos. Em 28,66 ppm observa-se um sinal referente às metilas e em 24,62 ppm os dois grupamentos -CH₂- da posição α ao anel 2-oxazolinico (Figura 23).

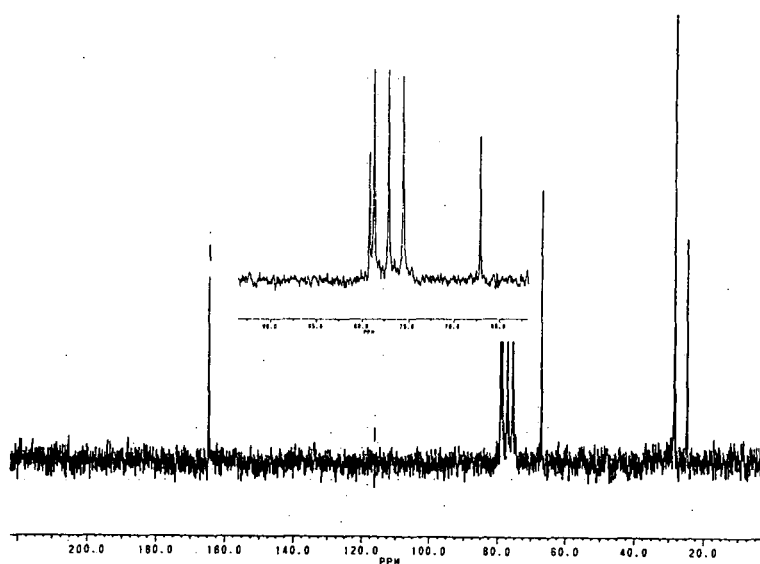


Figura 23 – Espectro de RMN de ¹³C (20 MHz) do dímero oxazolinico

A comprovação estrutural também se deu por espectrometria de massas da substância (9) (Figura 24).

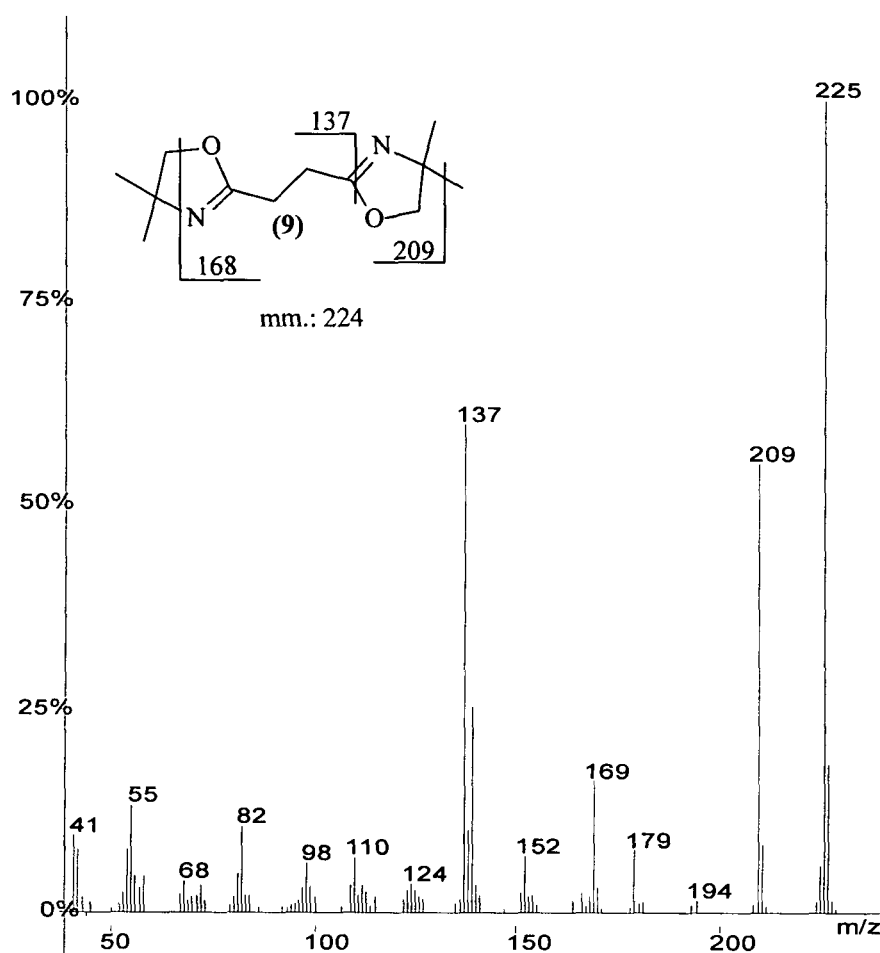
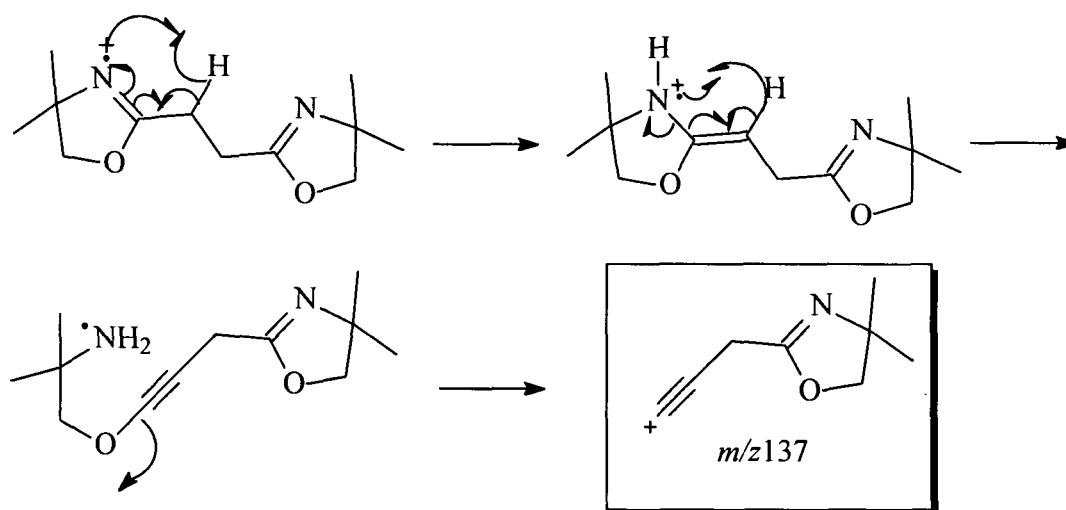
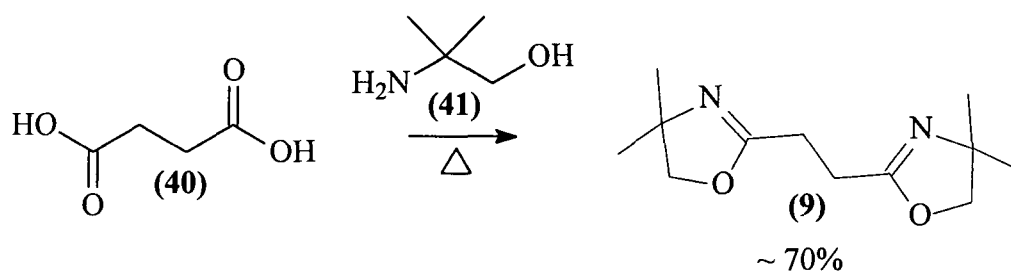


Figura 24 – Espectro de massas do dímero (9)

O íon, m/z 225 ($M^+ + 1$), pico base do espectro, pela perda de uma das metilas produz o íon m/z 209. A formação do íon m/z 137, de abundancia similar ao íon m/z 209, deve seguir o mecanismo proposto no Esquema 27.

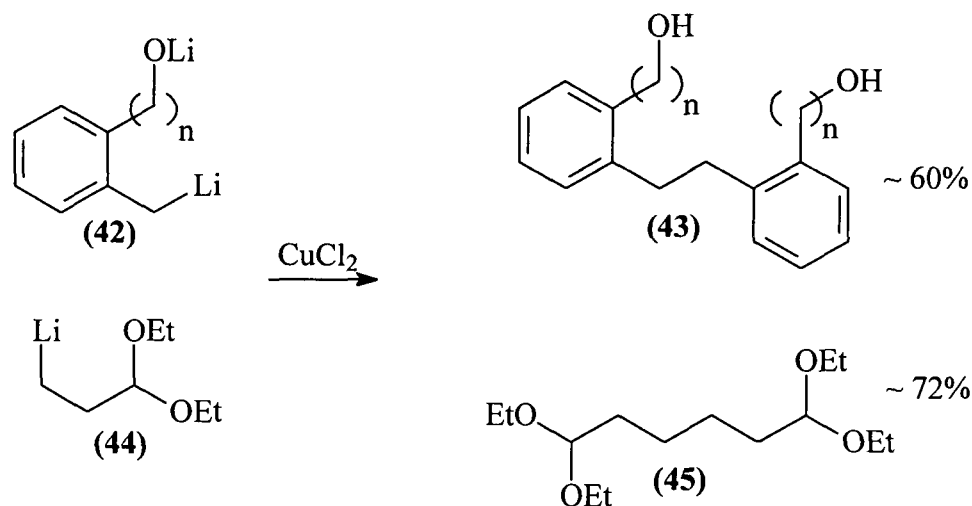
Esquema 27 – Provável mecanismo de formação do íon m/z 137

Esta mesma substância foi sintetizada em 1984 por Yamamoto¹²⁹ e colaboradores, a partir do ácido succínico (40) e o amino álcool (41) por metodologia usual para síntese de 2-oxazolininas em rendimentos da ordem de 60 à 70 % (Esquema 28).



Esquema 28 – Síntese do dímero (9) a partir do ácido succínico

Até o momento, a obtenção do dímero (9) ou derivado 2-metil-oxazoliníco dimérico a partir do seu ânion de lítio em condições similares às observadas nas reações com cupratos, não foram publicados. Porém, em 2001, Yus¹³⁰ e colaboradores descreveram a formação de dímeros a partir de ânions de lítio em presença de quantidades estequiométricas de cloreto de cobre (II) (Esquema 29).

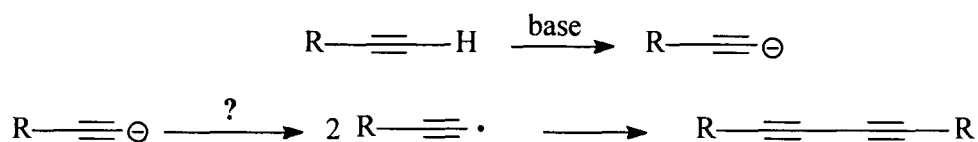


Esquema 29 – Dimerização de ânions de lítio em presença de CuCl_2

Embora nas reações de formação de cupratos 2-oxazolínicos não tenham sido empregados sais de cobre (II), observou-se a formação do dímero (9) em rendimentos de ordem de 80%. No trabalho realizado por Yus, os dímeros mencionados no Esquema 27 só foram produzidos em presença de cloreto de cobre (II) e quando sais de cobre (I) foram empregados apenas produtos de adição conjugada a enonas foram isolados.

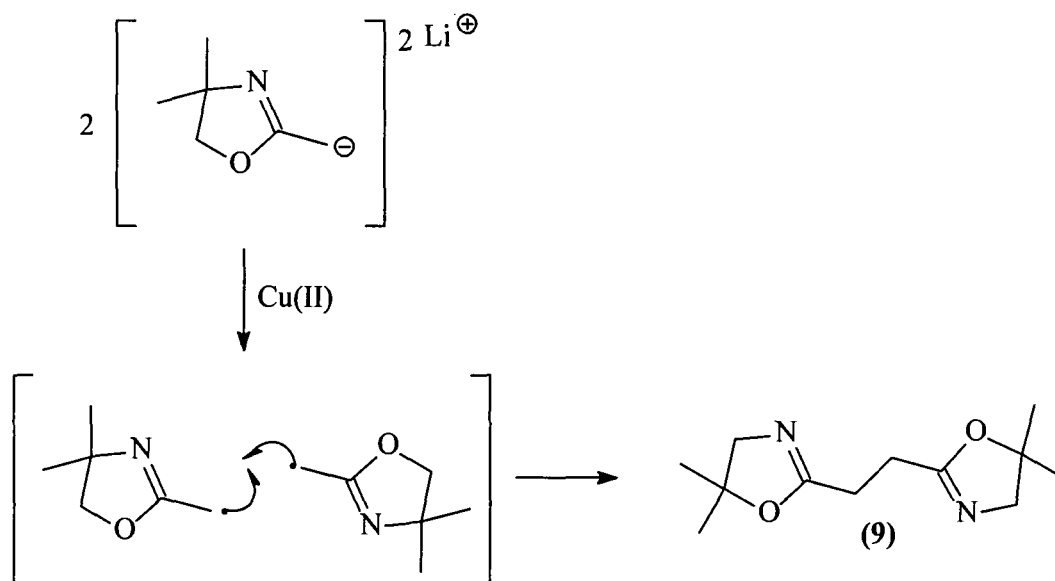
Como mencionado anteriormente, na etapa de formação dos cupratos 2-oxazolínicos de estequiometrias $\text{R}_3\text{Cu}_2\text{Li}$ e $\text{R}_5\text{Cu}_3\text{Li}_2$ foram observadas a formação de suspensão marrom que com o passar do tempo tornaram-se negras. Contudo, não foi possível determinar qual fator originou a decomposição ou desproporcionamento das espécies de cobre em solução.

Apesar de não terem sido realizados estudos mecanísticos, foi proposto que estas reações processam-se por intermediários radiculares a exemplo de reações de dimerização de Eglinton e Glaser¹³¹, que também são baseadas na dimerização de ânions de lítio em presença de sal de cobre (II). Nesta reação, a etapa de formação do íon radical acetilênico a partir do correspondente ânion ainda não foi esclarecida¹³² (Esquema 30).



Esquema 30 – Provável mecanismo de dimerização de Eglinton e Glaser

Assim como para os derivados acetilênicos poderia estar havendo a formação de um intermediário 2-oxazolínico radicalar, originado do ânion correspondente e promovida por íons Cu (II) formados em solução por desproporcionamento, segundo proposta mecanística apresentada no Esquema 31.



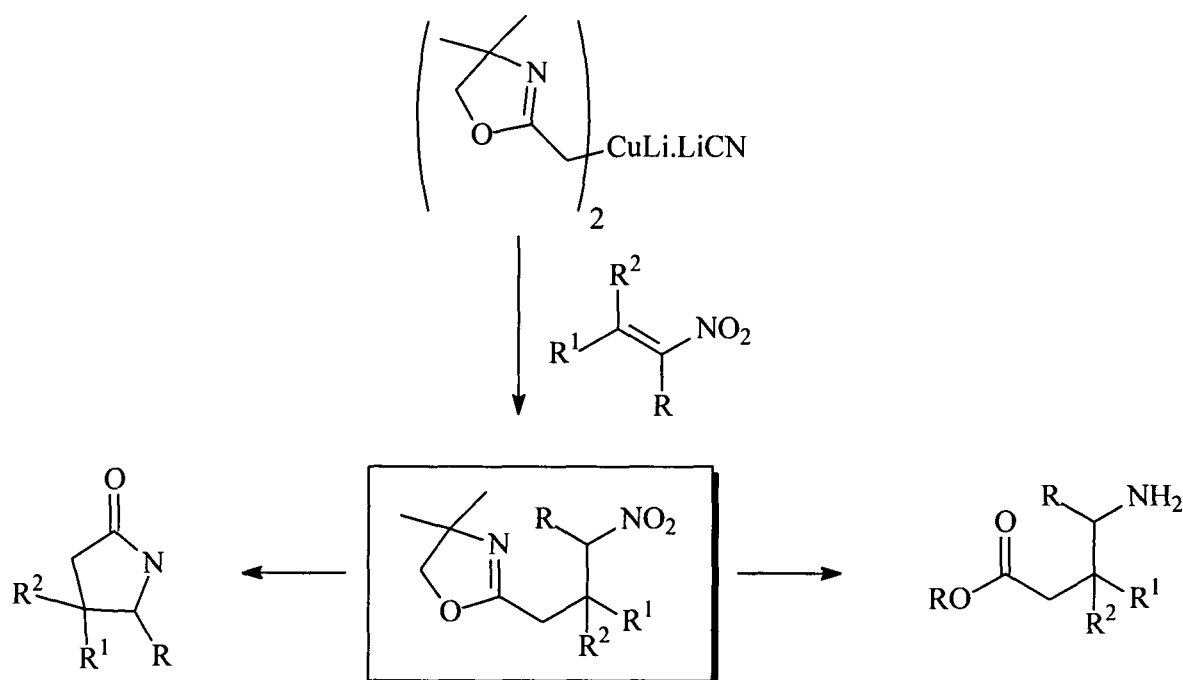
Esquema 31 – Proposta mecanística de dimerização a partir do ânion oxazolínico

Mesmo havendo descrição de reações de dimerização que se processam em condições experimentais similares, o entendimento de como ocorre a formação desta substância nas condições em que sua formação foi observada, ainda merece maiores investigações.

3.7 – Adição do Ciano-cuprato 2-oxazolínico a Nitro olefinas

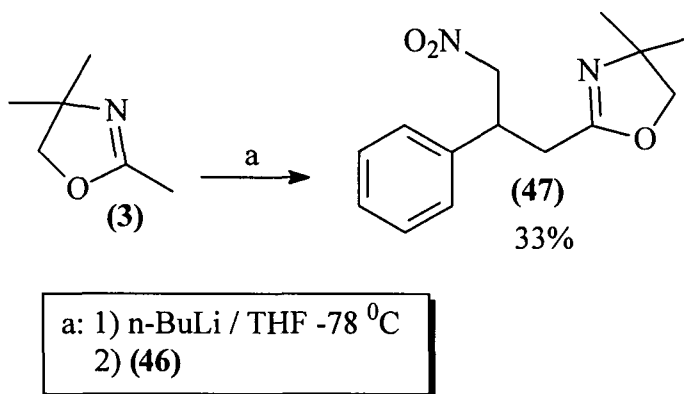
Nitro olefinas são excelentes aceptores de Michael e a transferência de uma unidade carboximetileno para a posição β destes eletrófilos permitiria a obtenção de compostos carbonílicos γ -amino funcionalizados.

Para verificar a amplitude da aplicação deste novo reagente organometálico nas reações de adição conjugada, foram empregadas nitro olefinas como eletrófilos. As nitro-oxazolininas derivadas poderiam dar origem a lactamas e amino ácidos pela conversão seletiva das funções nitro e oxazolina em aminas e derivados carboxílicos respectivamente (Esquema 32).



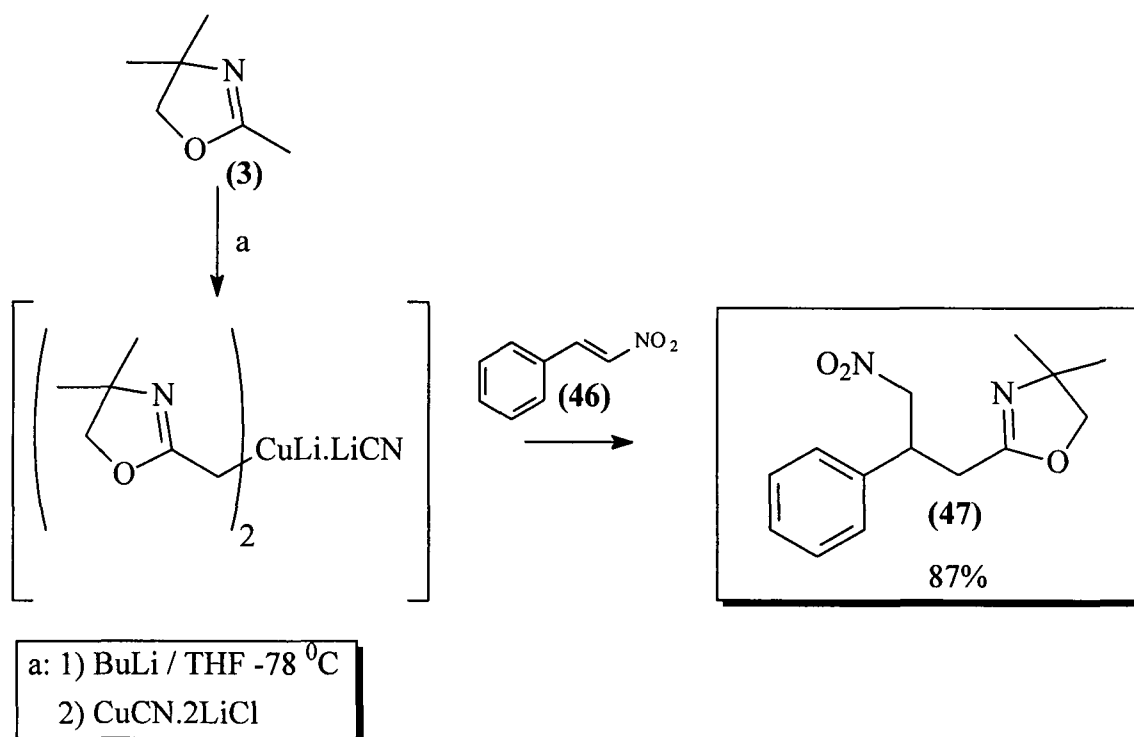
Esquema 32 – Conversão de nitro oxazolininas em lactamas e γ -amino-ácidos

Assim como para as enonas, primeiramente testou-se a reatividade do ânion oxazolínico com nitro-estireno (**46**). Desta reação foi isolada a γ -nitro-oxazolina (**47**) em apenas 33% de rendimento e foi observado a presença de vários subprodutos que não foram caracterizados (Esquema 33).



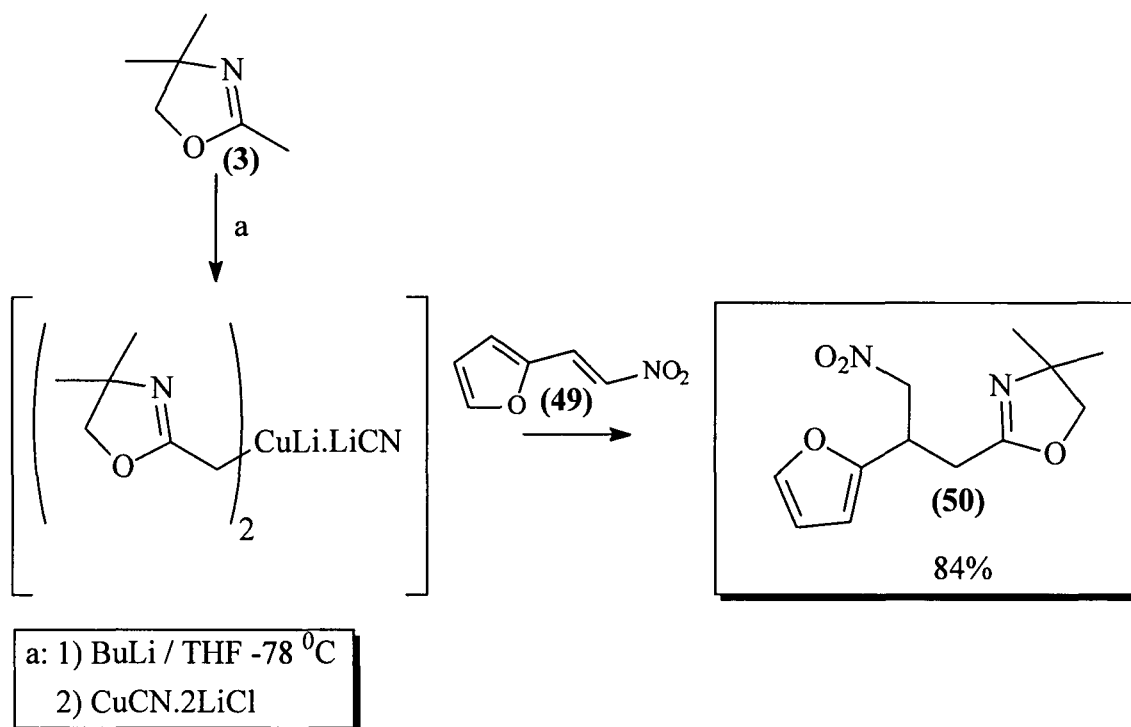
Esquema 33 – Reação do ânion oxazolinico com a nitro olefina (46)

Da reação conduzida empregando-se o ciano-cuprato oxazolinico com a nitro olefina (46), observou-se unicamente a formação do produto (47) em 87% de rendimento isolado, sem formação de qualquer outro subproduto (Esquema 34).



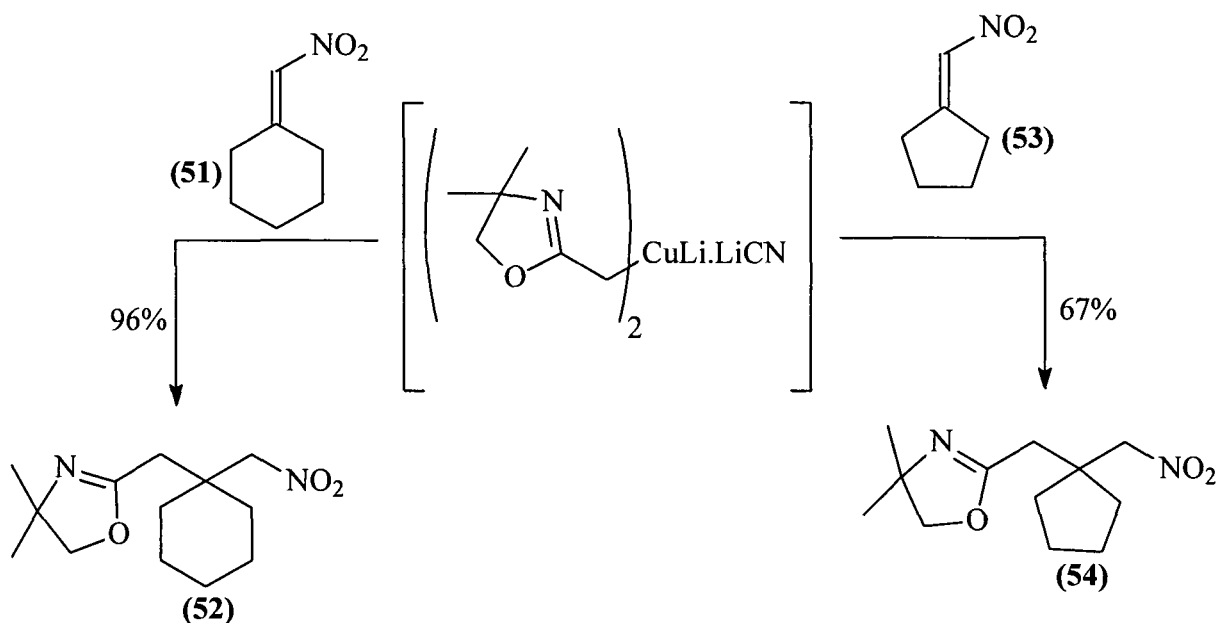
Esquema 34 – Reação do ciano-cuprato oxazolinico com a nitro olefina (46)

De maneira similar, ótimo resultado foi observado na reação do cuprato oxazolinico com a nitro olefina (49). O produto (50) foi isolado em 84% de rendimento em pouco menos de 15 min. de reação à -78°C (Esquema 35).



Esquema 35 – Reação do ciano-cuprato oxazolinico com a nitro olefina (49)

A boa reatividade observada para esses substratos, estimulou a realização de um estudo sistemático que foi tema de um trabalho de mestrado¹³³ realizado no mesmo laboratório. Neste trabalho, foram observados excelentes resultados da reação desses cupratos com nitro olefinas di-substituídas na posição 2, promovendo a formação de centros quaternários¹³⁴ (Esquema 36).



Esquema 36 – Reação do ciano-cuprato oxazolinico com nitro olefinas di-substituídas na posição 2

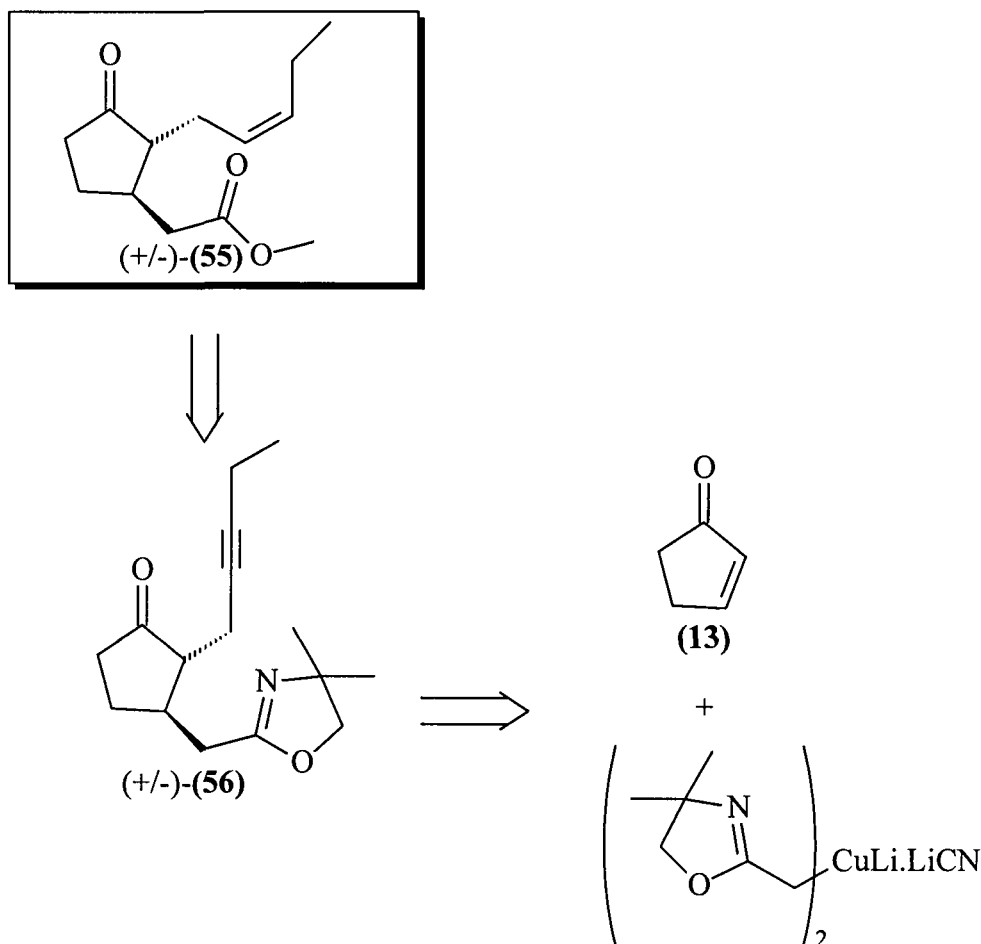
3.8 – (+/-)-Jasmonato de Metila

Para demonstrar a aplicabilidade sintética da metodologia desenvolvida, foi sintetizado o (+/-)-Jasmonato de metila¹³⁵ (**55**), que é um hormônio de crescimento encontrado em plantas e que também encontra grande aplicação como conservante de frutos estocados¹³⁶ e na indústria de perfumaria, além de ser também atrativo como feromônio sexual de insetos¹³⁷.

Devido ao seu interesse comercial, algumas sínteses foram descritas tanto para o Jasmonato de metila na forma racêmica¹³⁸⁻¹⁴³ como na forma enantiomericamente pura e/ou enriquecida¹⁴⁴⁻¹⁴⁸

3.8.1 – Plano Retrossintético para o (+/-)-Jasmonato de Metila

A adição conjugada do ciano-cuprato oxazolinico a enona (**13**) gera um enolato, o qual em condições apropriadas, na presença de um agente alquilante poderia numa única etapa reacional permitir a funcionalização das posições α e β do anel cetônico. Assim, foi proposta a seguinte retrossíntese para o (+/-)-Jasmonato de metila (**55**) (Esquema 37).

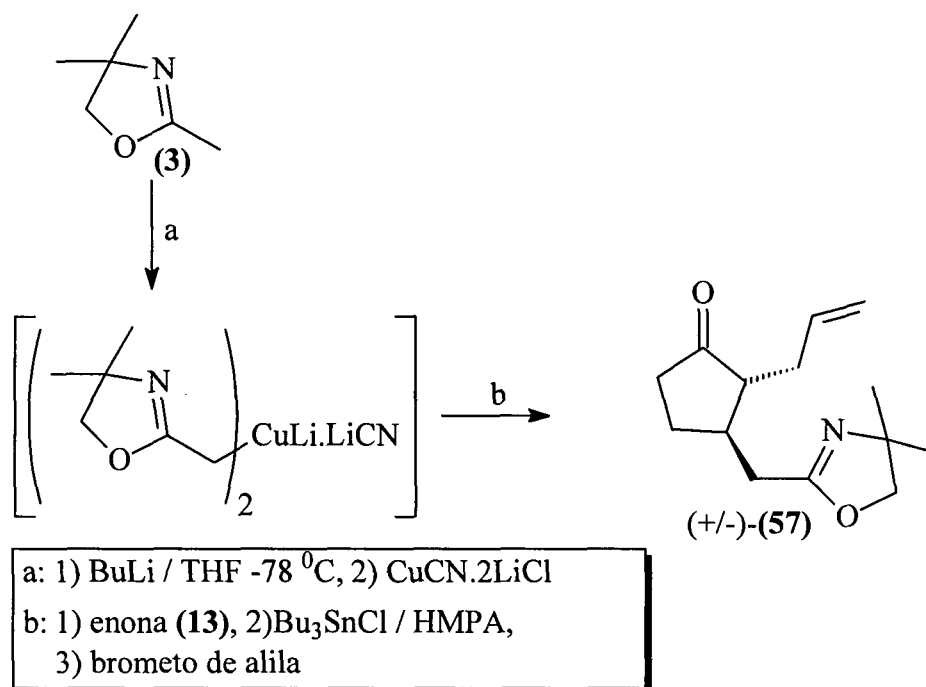


Esquema 37 – Proposta retrossintética do (+/-)-Jasmonato de metila (55)

3.8.2 – Síntese de um Composto Modelo do (+/-)-Jasmonato de Metila

Antes de efetuar a síntese do (+/-)-Jasmonato de metila, realizou-se a síntese de um composto modelo, (+/-)-(57) com o intuito de testar a metodologia que seria empregada.

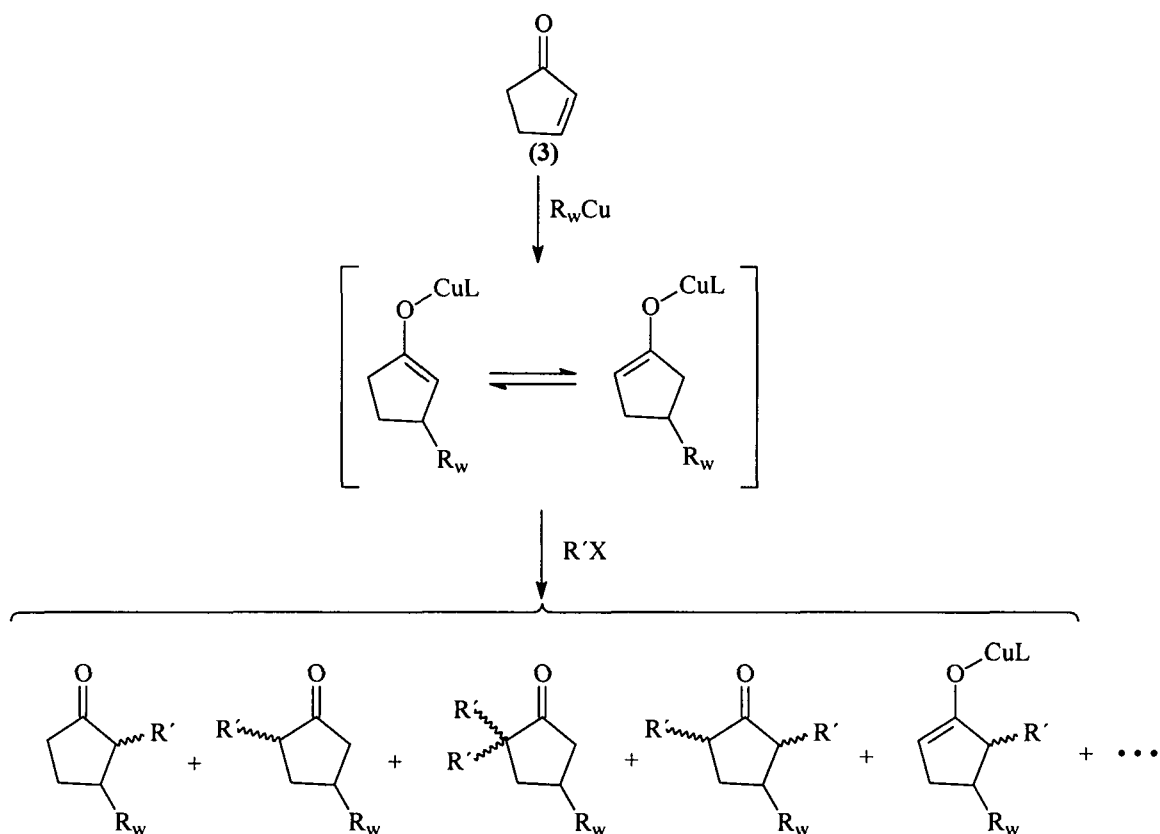
A construção do esqueleto carbônico baseou-se na dupla funcionalização das posições α e β da enona (13), pela adição conjugada do ciano-cuprato oxazolinico a enona (13) e posterior alquilação da posição α com brometo de alila (Esquema 38).



Esquema 38 – Adição conjugada do ciano-cuprato oxazolínico seguido de alquilação da posição α da enona (13) com brometo de alila

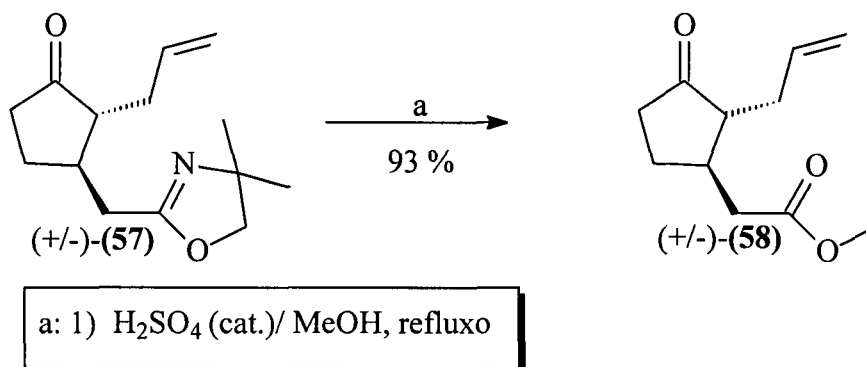
3.8.3 – Enolato de Cobre *versus* Enolato de Estanho

Adição de um equivalente da enona (13) à solução do ciano-cuprato oxazolínico à - 78 °C, seguido da adição de cloreto de tri-butil estanho produziu o enol éter deste metal¹⁴⁹⁻¹⁵¹ por reação de transmetalção. O enolato de estanho é produzido para evitar poli-alquilações observadas nas reações de enolatos de cobre com eletrófilos via reações “tanden”,¹⁴⁹⁻¹⁵¹ com haletos de alquila. Isto ocorre por equilibração do enolato, devido a maior labilidade do enol éter de cobre. (Esquema 39).



No Esquema 39, são apresentados alguns dos possíveis produtos formados quando um haleto de alquila é adicionado à solução contendo um enolato de cobre originado de uma reação de adição conjugada.

O derivado ceto-oxazolinico (+/-)-(57), formado na reação de adição conjugada seguida de α funcionalização com brometo de alila foi isolado em 41% de rendimento e em seguida submetido à hidrólise ácida da porção oxazolinica para o respectivo éster metílico (+/-)-(58) em 93 % de rendimento (Esquema 40).



Esquema 40 – Hidrólise ácida da porção oxazolinica seguida de esterificação

O éster metílico (+/-)-**(58)**, foi sintetizado em rendimento global de 38% em apenas duas etapas reacionais.

A estrutura do composto (+/-)-**(58)** foi confirmada por análises de RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C . Na porção entre 4,50 a 6,00 ppm do espectro da Figura 25 (esquerda) pode-se observar a presença de dois sinais referentes aos hidrogênios olefínicos do grupo alquênico na posição α carbonílica. O sinal observado em 5,72 ppm é referente ao hidrogênio de CH olefínico e o sinal em 5,07 ppm, referente aos hidrogênios do grupo CH_2 terminal.

Pela porção entre 75,00 e 250,00 ppm na porção do espectro da Figura 25 (direita), foi confirmada a presença da carbonila de cetona em 218,82 ppm, da carbonila do éster metílico em 172,85 ppm e de ambos os carbonos olefínicos, em 135,40 e 117,86 ppm correspondentes aos carbonos de CH e CH_2 respectivamente (Figura 25).

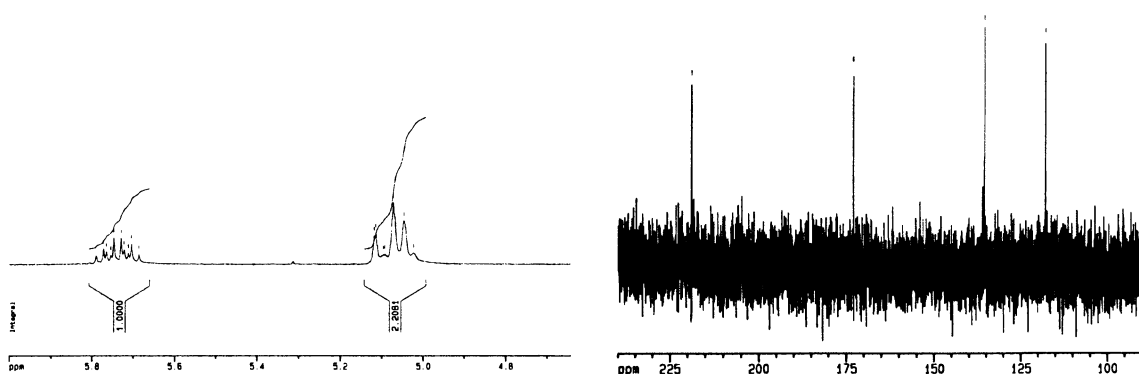


Figura 25 – Porções dos espectros de RMN de ^1H (esquerda) e ^{13}C (direita) do éster metílico (+/-)-**(58)**

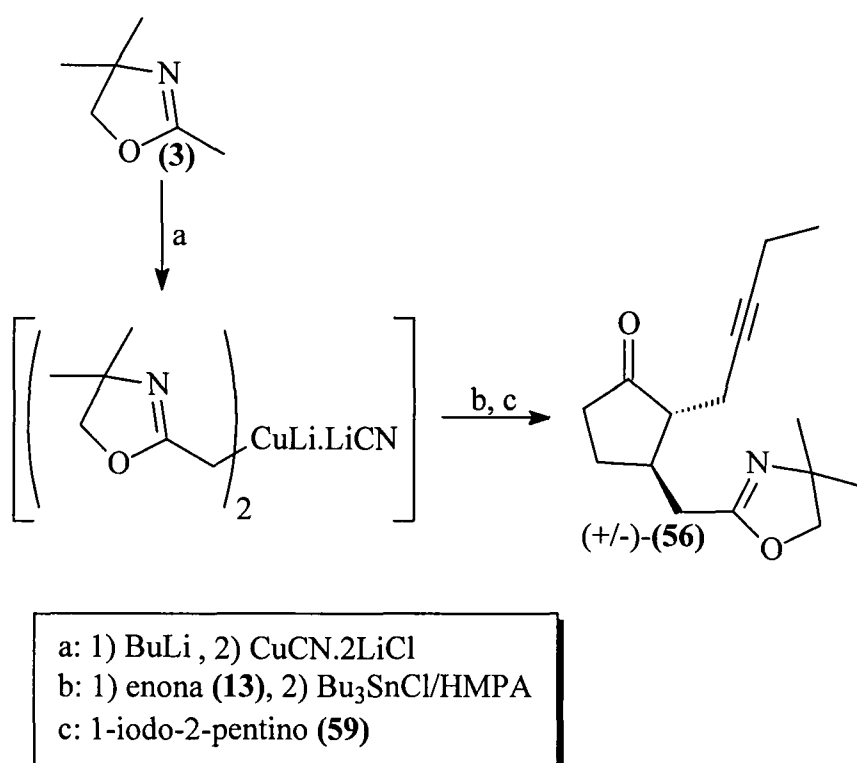
Embora Noyori^{149,150} e colaboradores tenham descrito que a utilização de iodetos propargílicos produz melhores resultados que iodetos alílicos e estes melhores que iodetos alquílicos saturados, para a síntese do composto modelo foi empregado brometo de alila.

Os mesmos autores também mencionaram que a utilização de cloreto de trifetil estanho produz melhores resultados que cloreto de tri-álquil estanho, entretanto com o intuito de testar a dupla funcionalização da enona numa única etapa reacional,

cloreto de tributil estanho foi empregado e embora a ceto oxazolina tenha sido produzida em 41% de rendimento, não foram observados subprodutos.

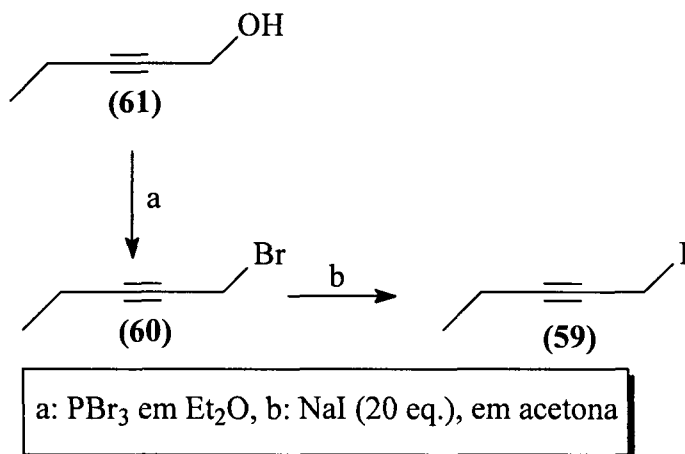
3.8.4 – Síntese do (+/-)-Jasmonato de Metila (55)

Como foi observado boa seletividade na reação de dupla funcionalização da enona (13) em reação com o ciano-cuprato oxazolínico, a reação foi realizada empregando-se 1-iodo-2-pentino (59) como alquilante na etapa posterior à adição do cuprato oxazolínico (Esquema 41).

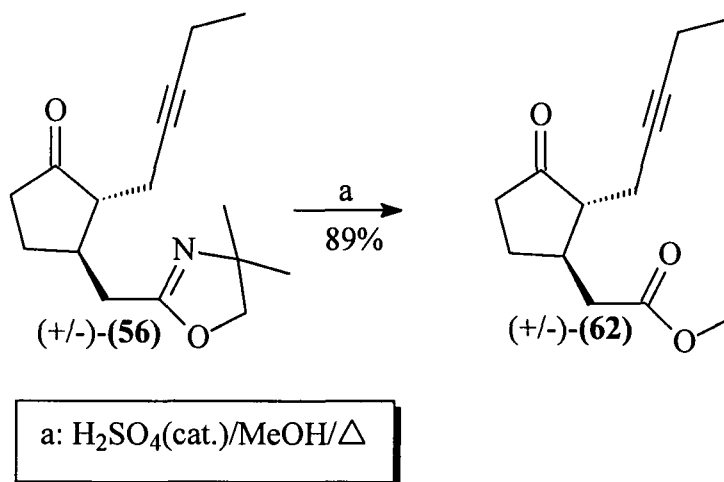


Esquema 41 – Adição conjugada do ciano-cuprato oxazolínico seguida de alquilação da posição α da enona (13) com o iodeto (59)

O iodeto propargílico (59), foi preparado em 75% de rendimento por troca do bromo por iodo com iodeto de sódio em acetona sob refluxo. O brometo (60) foi produzido da reação do álcool propargílico (61) com tri-brometo de fósforo em éter etílico (Esquema 42).

Esquema 42 – Preparação do iodeto (**59**)

O derivado ceto-oxazolinico (+/-)-(**56**), foi obtido em 42% de rendimento e submetido à hidrólise ácida em metanol sob refluxo em 89% de rendimento (Esquema 43).

Esquema 43 – Conversão da ceto-oxazolina (+/-)-(**56**) ao respectivo éster metílico (+/-)-(**62**)

O éster metílico (+/-)-(**62**), foi caracterizado por espectrometria de RMN de ^{13}C . Em 164,54 ppm (Figura 26, esquerda) observa-se o carbono sp^2 oxazolinico que não é mais observado na porção do espectro da Figura 26 (direita). Por outro lado observa-se um sinal em 172,74 ppm referente ao carbono carbonílico da função éster. Pequena diferença de deslocamento químico também pode ser observada para os

carbonos carbonílicos de cetona. De 218,18 ppm (Figura 26, esquerda) passa a ser observado um sinal em 217,85 ppm (Figura 26, direita).

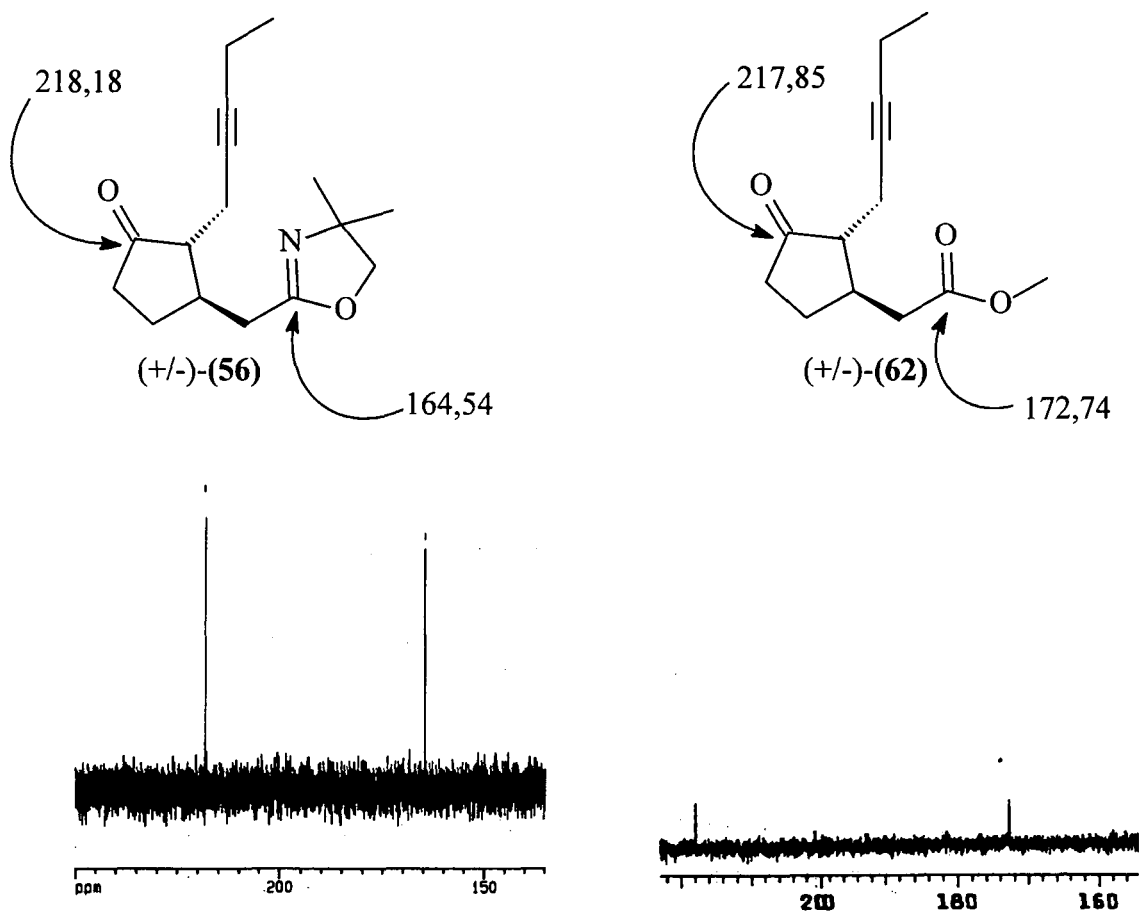
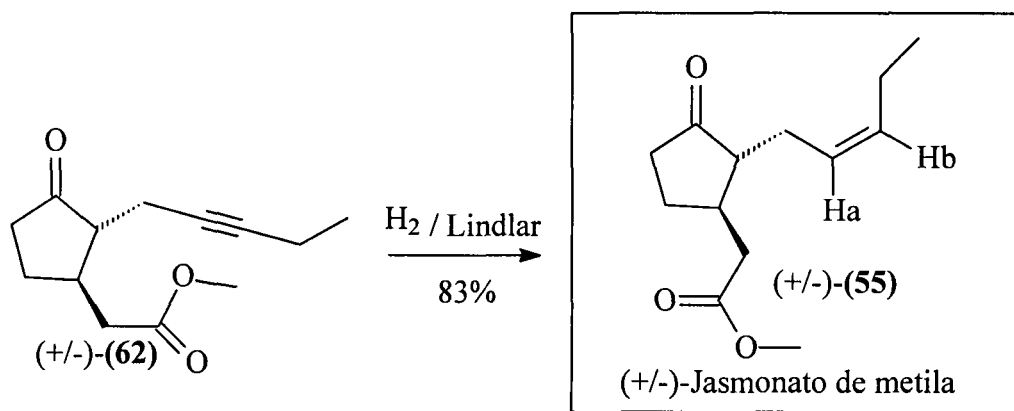


Figura 26 – Porções dos espectros de RMN de ^{13}C do derivado oxazolinico (+/-)-(56) (esquerda) e do éster metílico (+/-)-(62) (direita)

O éster (+/-)-(62), obtido da reação de hidrólise, foi submetido à hidrogenação com catalisador de Lindlar[®], produzindo o (+/-)-Jasmonato de metila (55), em 83% de rendimento (Esquema 44).



Esquema 44 – Hidrogenação catalítica do éster (+/-)-(62) ao (+/-)-Jasmonato de metila (55)

A configuração da dupla ligação do (+/-)-Jasmonato de metila (**55**) foi confirmada como “Z”, pela análise da porção expandida do espectro de RMN de ^1H . Em 5,45 ppm observa-se um *dt* referente ao acoplamento de “Ha” com “Hb” ($J^3 = 10,80$ Hz), característico para olefinas de configuração “Z”; o mesmo sinal apresenta também um $J^3 = 7,40$ Hz, referente ao acoplamento de “Ha” com os hidrogênios do grupamento CH_2 ao qual está diretamente ligado e um $J^4 = 1,60$ Hz, referente ao acoplamento de “Ha” com os hidrogênios do grupamento CH_2 vizinho ao carbono ao qual está ligado “Hb”. e em 5,25 ppm observa-se um *dt* referente ao acoplamento de “Hb” com “Ha” ($J^3 = 10,80$ Hz). Observa-se também um $J^3 = 7,20$ Hz, referente ao acoplamento de “Hb” com o grupamento CH_2 vizinho e um $J^4 = 1,60$ Hz, referente ao acoplamento de “Hb” com os hidrogênios do grupamento CH_2 vizinho ao carbono ao qual está ligado “Ha” (Figura 27).

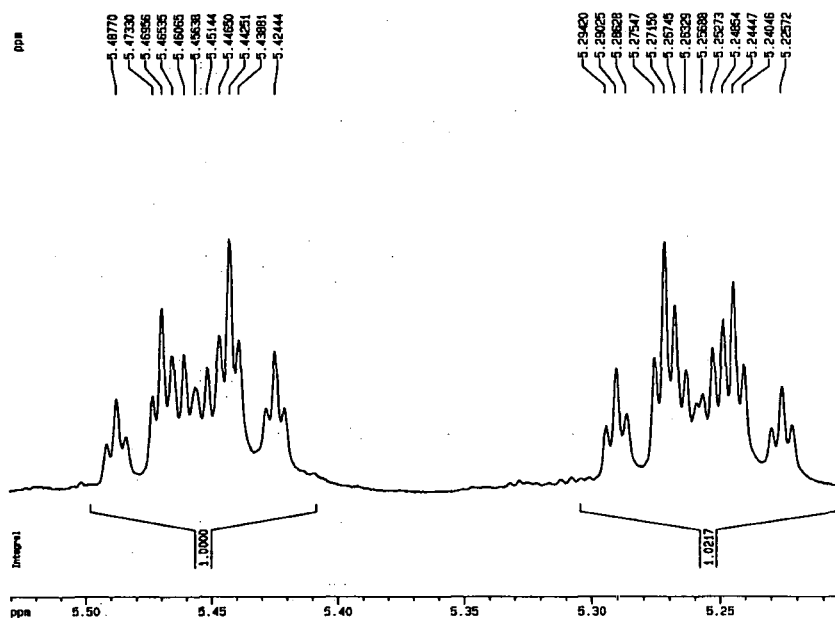


Figura 27 – Porção olefinica do espectro de RMN de ^1H do (+/-) Jasmonato de metila (**55**)

A atribuição dos valores de deslocamentos químicos de “Ha” e “Hb” foram feitas com base em simulações através do programa ACD/HNMR-ChemSketch[®].

No espectro da Figura 28 pode-se observar um singlete em 3,75 ppm, referente ao CH_3 oxi-metilênico. O tripleto em 0,98 ppm é referente ao CH_3 alquílico terminal (Figura 28).

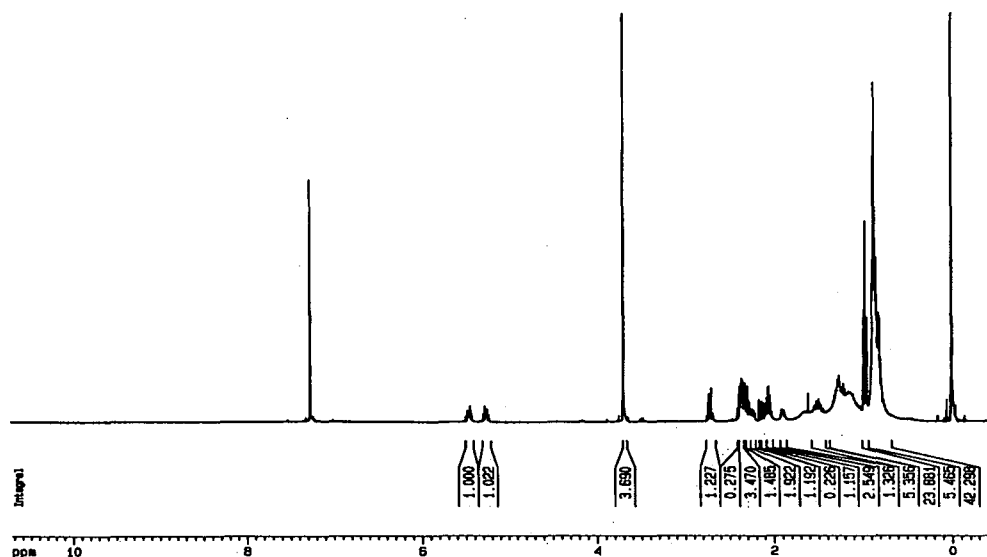


Figura 28 – Espectro de RMN de ^1H do (+/-) Jasmonato de metila (55)

O Jasmonato de metila também foi caracterizado por espectrometria de massas (Figura 29).

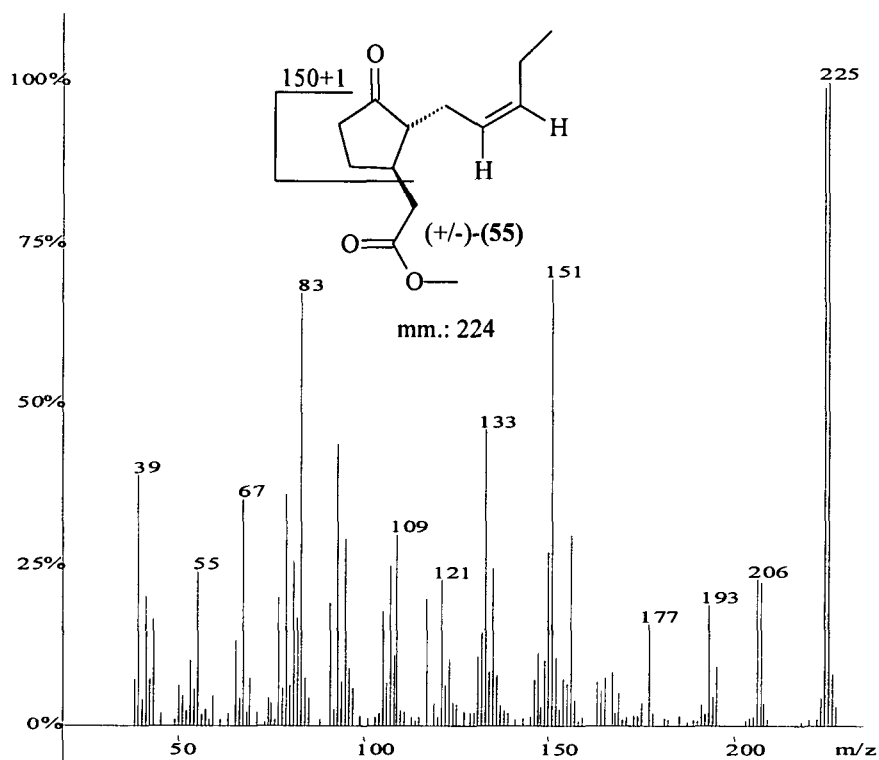
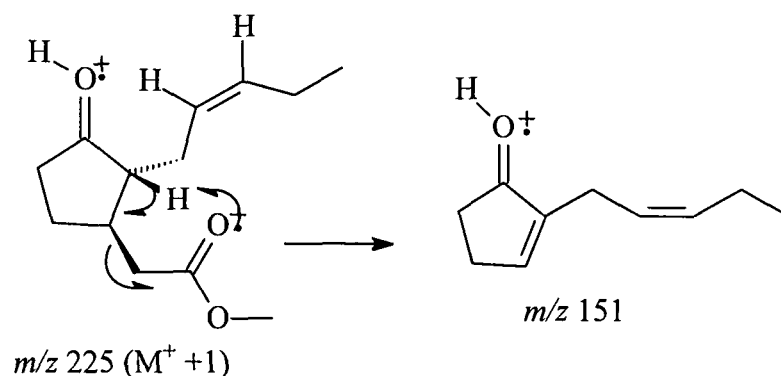


Figura 29 – Espectro de massas do (+/-)-Jasmonato de metila (55)

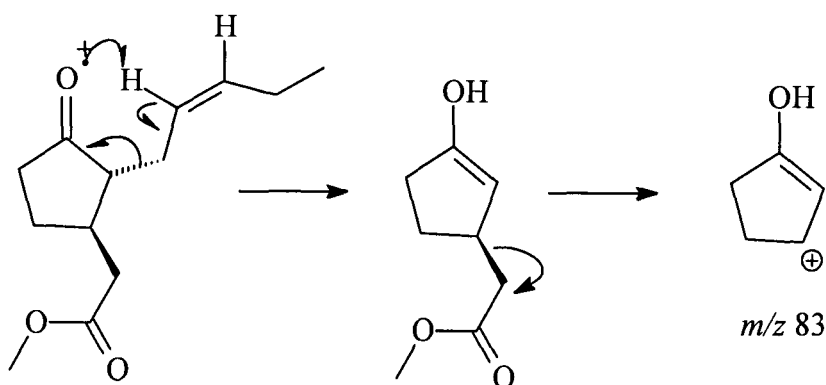
O íon m/z 224 corresponde ao íon molecular apresenta intensidade praticamente igual ao pico m/z 225 ($M^+ + 1$), que é o pico base do espectro. O íon m/z

193, corresponde à perda da metoxila da porção éster e o íon m/z 151 pode ter sido originado da perda da porção $-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$, por fragmentação do tipo McLafferty da espécie protonada m/z 225 (Esquema 45).



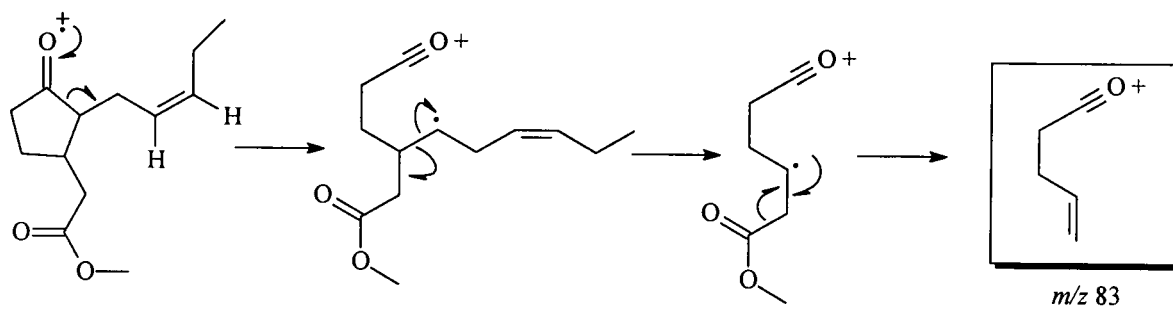
Esquema 45 – Provável mecanismo de formação do íon m/z 151

O íon m/z 83 pode ter sido originado pelo mecanismo proposto no Esquema 46, onde ocorreriam fragmentações originadas de uma espécie di-positiva.



Esquema 46 – Proposta mecanística para a formação do íon m/z 83

Outra possibilidade de mecanismo para a formação do mesmo íon seria a partir do íon mono-positivo, através da formação do íon acílium intermediário, conforme representado no Esquema 47.



Esquema 47 – Outra proposta mecânica para a formação do íon m/z 83

CONCLUSÕES

4.0 – CONCLUSÕES

Os estudos sistemáticos realizados resultaram no desenvolvimento de um novo reagente organocobre, cuja funcionalização permite introduzir, via adição de Michael, uma unidade carboximetileno na posição β de enonas¹¹² e nitro olefinas¹³⁴. Com esta metodologia torna-se também possível introduzir uma unidade carboximetileno de forma enantio- ou diastereosseletiva quando oxazolinas quirais forem empregadas para a formação dos cupratos. Isto seria uma alternativa que dispensaria o uso de um catalisador quiral externo para indução de assimetria, necessário em métodos de carboximetileno funcionalização tais como Reação de Mukaiyama e via ânion malonato, classicamente empregados para esta finalidade.

O ciano-cuprato oxazolínico foi empregado na etapa chave de funcionalização na síntese do (+/-)-Jasmonato de metila¹⁴³.

Os estudos preliminares da reatividade destes reagentes com nitro olefinas permitiram também a síntese do (+/-)-Baclofen¹³⁴ em um trabalho de mestrado realizado paralelamente a este.

Foi observado que os cupratos oxazolínicos são espécies nucleofílicas bastante reativas e tanto produtos de adição conjugada quanto de adição 1,2- em enonas são produzidos nas mais variadas condições experimentais e estequiometrias do reagente. Assim, estudos subseqüentes podem ser realizados com a finalidade de “atenuar” a reatividade destas espécies.

CAPÍTULO II - SEMIOQUÍMICOS

5.0 – INTRODUÇÃO

5.1 – Surgimento da ECOLOGIA QUÍMICA

O interesse científico pela comunicação olfativa entre insetos ficou evidenciado no final da década de 50¹⁵². Em 1959, Butenandt¹⁵³ e colaboradores identificaram o primeiro feromônio de insetos, usando para tanto a coleta de cerca de 500.000 glândulas de *Bombyx mori* (bicho da seda). Do extrato destas glândulas, foram isolados aproximadamente 12 mg da substância pura, através de técnicas cromatográficas e métodos de derivatização disponíveis na época.

Trabalhos pioneiros, como os realizados por Butenandt, acabaram por contribuir para o surgimento de um novo ramo da ciência caracterizado por tratar das interações inter- e intraespecíficas de organismos biológicos, surgindo assim, no início dos anos 70, o ramo da ciência que ficou então conhecido como “Ecologia Química”. Em 1975 foi editado o primeiro volume do periódico “Journal of Chemical Ecology”.

5.2 – Características da Ecologia Química

Entre outras, a principal característica que faz da Ecologia Química uma área interdisciplinar é a necessidade de recursos ou competências disponíveis em áreas distintas como a química, a biologia e a agronomia.

Os semioquímicos, biomoléculas usadas na comunicação entre indivíduos, são usualmente produzidos em quantidades muito pequenas (microgramas a picogramas), o que torna difícil o trabalho de elucidação estrutural da substância isolada a partir da fonte natural, por métodos analíticos disponíveis. Em geral, as prováveis estruturas das substâncias contidas no extrato natural são propostas com base em recursos analíticos adequados para essas quantidades, tais como, espectrometria de massas associada a reações de derivatização.

Desta forma, a comprovação estrutural inequívoca só é possível através da síntese das estruturas prováveis, seguida de comparações com os componentes do

extrato e finalmente testados em campo.

Estas substâncias também são, em geral, opticamente ativas e a determinação da configuração absoluta e pureza enantio ou diastereoisomérica só são possíveis depois que um padrão é sintetizado com configuração absoluta conhecida e com altos excessos enantiomérico ou diastereoisomérico. Além desse fim, a síntese enantio ou diastereosseletiva permite, também, a partir das substâncias opticamente puras, a determinação da relação estereoquímica/bioatividade dos semioquímicos¹⁵⁴.

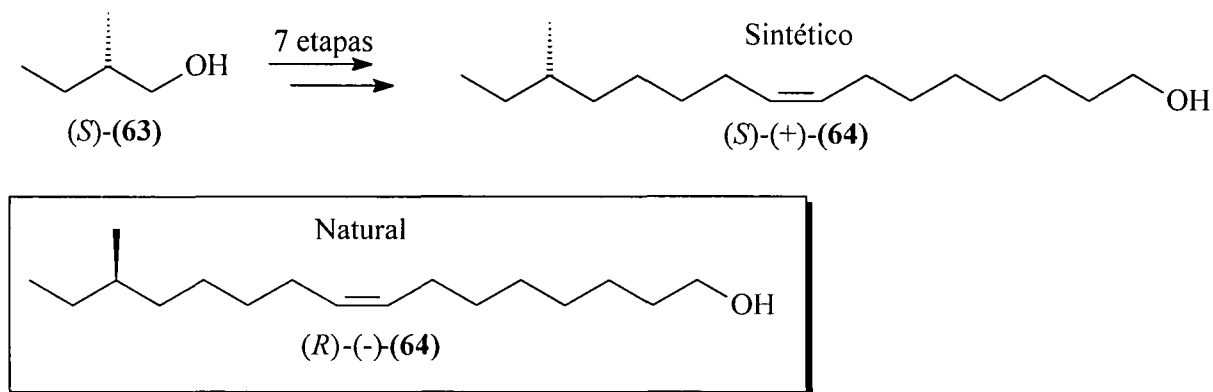
5.3 – Contribuições da Síntese Orgânica à Ecologia Química

No início dos anos 70 já se sabia que os produtos naturais podiam ocorrer na forma enantiomericamente pura ou dos seus racematos. Por outro lado, quanto aos semioquímicos acreditava-se que dos quirais, apenas um enantiômero era bioativo e o antípoda inativo. Em decorrência disso, sínteses enantiosseletivas de semioquímicos passaram a ser executadas.

Um exemplo da síntese como recurso auxiliar na determinação da relação estereoquímica/bioatividade é a síntese do feromônio de *Trogoderma inclusum*, realizada por Mori¹⁵⁵ em 1973.

O feromônio natural apresentou desvio óptico negativo (-)-(64), entretanto sua configuração absoluta só pôde ser determinada através da síntese enantiosseletiva de (S)-(+)-(64), a partir do precursor (S)-(63), cuja configuração absoluta era conhecida. A comparação dos desvios ópticos das substâncias sintética e natural, permitiu determinar que o feromônio natural é o (R)-(-)-(64).

Esta foi a primeira determinação de configuração absoluta de um feromônio sexual de inseto (Esquema 48).



Esquema 48 – Síntese enantiosseletiva do feromônio de *Trogoderma inclusum*: Primeira determinação de configuração absoluta de um feromônio de inseto, realizada por Mori em 1973.

Em 1982, Shurig¹⁵⁶ e colaboradores desenvolveram uma coluna cromatográfica com fase estacionária quiral e a utilizaram para a primeira determinação precisa da pureza enantiomérica de um feromônio. Pelo uso de padrões sintéticos puros da Lineatina (65), foi determinado que a (+)-Lineatina (65), com excesso enantiomérico de $99,0 \pm 0,5\%$ ee, era produzida por *Trypodendron leneatum*, *T. domesticum* e *T. signatum* (Figura 30).

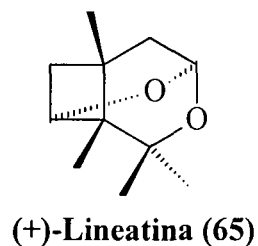


Figura 30 – (+)-Lineatina: Enantiômero produzido por *Trypodendron leneatum*, *T. domesticum* e *T. signatum* em $99,0 \pm 0,5\%$ ee

5.4 – Semioquímicos e Estereoquímica

Os semioquímicos não são, ao contrário do que se acreditava no início dos anos 70, formados exclusivamente por enantiômeros puros. Na Figura 31, estão apresentados dois exemplos da diversidade estereoquímica destas substâncias.

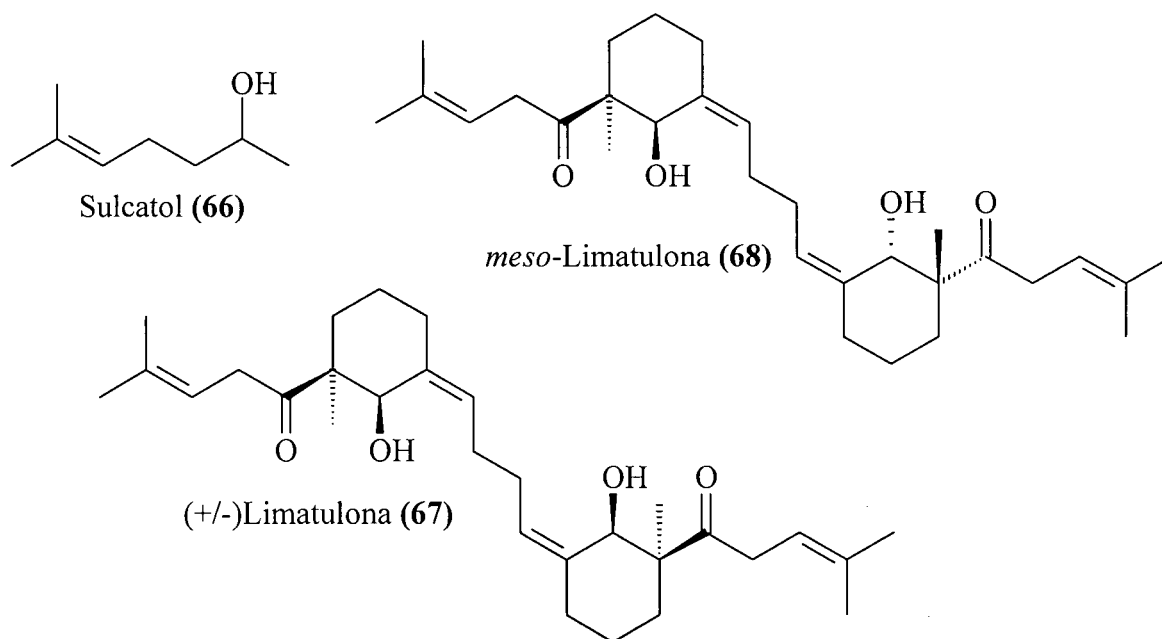


Figura 31 – Exemplos da diversidade estereoquímica de semioquímicos

O sulcatol (66), é o feromônio de agregação produzido por fêmeas de *Gnathorhynchus sulcatus*. Sua composição enantiomérica foi estimada como $R/S = 35:65$ por análise de RMN de ^1H via éster de Mosher¹⁵⁷. Nenhum dos enantiômeros é ativo isoladamente¹⁵⁸.

A Limatulona é um triterpeno que ocorre na forma do racemato (67) e do isômero *meso* (68)¹⁵⁹. Em 1985, Faulkner e colaboradores descreveram o isolamento desse metabólito de *Achmeia (Collisella) limatula*¹⁶⁰. Este triterpeno é um aleloquímico utilizado com a função de inibição alimentar contra peixes e caranguejos. Foi observado que o produto natural é opticamente inativo, havendo portanto a possibilidade de se tratar da (+/-) Limatulona (67) ou *meso*-limatulona (68). Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do produto natural foram idênticos aos do (+/-) (67) sintético.

Por outro lado, a fração de menor atividade biológica do extrato natural de *A. limatulona* apresentou espectros de RMN de ^1H iguais aos do *meso* (68). Assim ficou claro, *A. limatulona* produz ambos (+/-) (67) e o *meso* (68) Limatulona.

Os organismos vivos utilizam a quiralidade para enriquecer e diversificar suas formas de comunicação¹⁶¹. As relações entre estereoquímica e atividade biológica são classificadas em dez categorias (as estruturas correspondentes estão apresentadas nas figuras 31 e 32):

1) *Somente um enantiômero é bioativo e seu oposto não inibe a resposta do estereoisômero ativo.* Esta é a relação mais comum e a maioria (em torno de 60%) dos feromônios enquadram-se nesta categoria. O (+)-(69)-*exo*-brevicomim, por exemplo é bioativo e seu enantiômero (-)-(69) inativo¹⁶². O deidro-*exo*-brevicomim (70) é utilizado como feromônio de indução de comportamento agressivo de ratos domésticos (*Mus musculus*)¹⁶³. É interessante mencionar que animais diferentes como o rato e o besouro do pinho biosintetizam esse acetal com a mesma configuração absoluta (Figura 32).

2) *Somente um enantiômero é bioativo e seu antípoda inibe a resposta do feromônio.* O japanilure (*R*)-(71), é o feromônio sexual produzido por fêmeas do besouro japonês (*Popillia japonica*). Tumlinson¹⁶⁴ e colaboradores verificaram que o enantiômero (*R*) de (71) com 99% *ee* apresentou cerca de 2/3 da atividade que o (*R*)-(71) na forma enantioméricamente pura; 1/3 da atividade foi observada quando o excesso enantiomérico foi de 90% e quando ambos, (*R*)-(71) com 65% *ee* e o (+/-)-(71) foram totalmente inativos (Figura 32).

3) *Somente um enantiômero é bioativo e seu diastereoisômero inibe a resposta do feromônio.* A serricornina (72) é produzida por fêmeas de *Lasioderma serricorne*. Somente (4*S*,6*S*,7*S*)-(72) é bioativo e o seu enantiômero não inibe a resposta do feromônio. Entretanto, o isômero (4*S*,6*S*,7*R*)-(72) inibe a atividade biológica¹⁶⁵ (Figura 32).

4) *O feromônio natural é um enantiômero e o enantiômero oposto ou o diastereoisômero também é ativo.* As fêmeas da barata alemã (*Blattella germanica*) produzem o (3*S*,11*S*)-(73) como feromônio de contato¹⁶⁶. Os machos, entretanto, não distinguem entre os quatro estereoisômeros de (73) e todos são bioativos (Figura 32).

5) *O feromônio natural é uma mistura enantiomérica e ambos os enantiômeros são separadamente ativos.* Fêmeas de *Dendroctonus pseudotsugae* produzem uma mistura 55:45 dos enantiômeros (*R*)- e (*S*)-(74)¹⁶⁷. Os enantiômeros são ativos separadamente, mas ambos os enantiômeros juntos apresentam maior resposta (Figura 32).

6) *Enantiômeros e diastereoisômeros diferentes são empregados por espécies diferentes.* O isômero (*R*) do Ipsdienol (**75**) é o feromônio de *Ips calligraphus* e *Ips avulsus*, enquanto o isômero (*S*) é usado por *Ips paraconfusus*¹⁶⁸ (Figura 32).

7) *Ambos os enantiômeros são necessários para que haja bioatividade.* O feromônio natural de *Gnathotrichus sulcatus*, é uma mistura dos estereoisômeros (*R*)- e (*S*)-(**66**), como já mencionado (figura 31, (**66**)).

8) *Um enantiômero é mais ativo que o outro, mas a mistura enantiomérica é mais ativa que ambos os enantiômeros separadamente.* Formigas *Myrmica scabrinodis* usam uma mistura do (*R*)-(**76**) e seu isômero (*S*)-(**76**) numa razão (*R/S* = 9:1) como seu feromônio, e a mistura é mais ativa que (*R*)-(**76**) ou (+/-)-(**76**), enquanto o isômero (*S*)-(**76**) é inativo¹⁵⁸ (Figura 32).

9) *Um enantiômero é ativo para machos enquanto o outro é ativo para fêmeas.* Oleano (**77**), é o feromônio sexual produzido por fêmeas da mosca da oliveira (*Bactrocera oleae*). Bio-ensaios revelaram que o (*R*)-(**77**) foi ativo para machos de *B. Oleae*, enquanto o isômero (*S*)-(**77**) foi ativo para fêmeas da mesma espécie. As fêmeas desta espécie produzem (+/-)-(**77**), que é ativo para machos e fêmeas¹⁶⁹ (Figura 32).

10) *Somente o isômero meso é ativo.* O isômero (13*R*,23*S*)-(**78**) atua como feromônio de estímulo sexual de fêmeas da mosca tsetse (*Glossina pallidipes*)¹⁷⁰. Por outro lado, tanto os isômeros (13*R*,23*R*)- como o (13*S*,23*S*)-(**78**) não apresentaram atividade biológica (Figura 32).

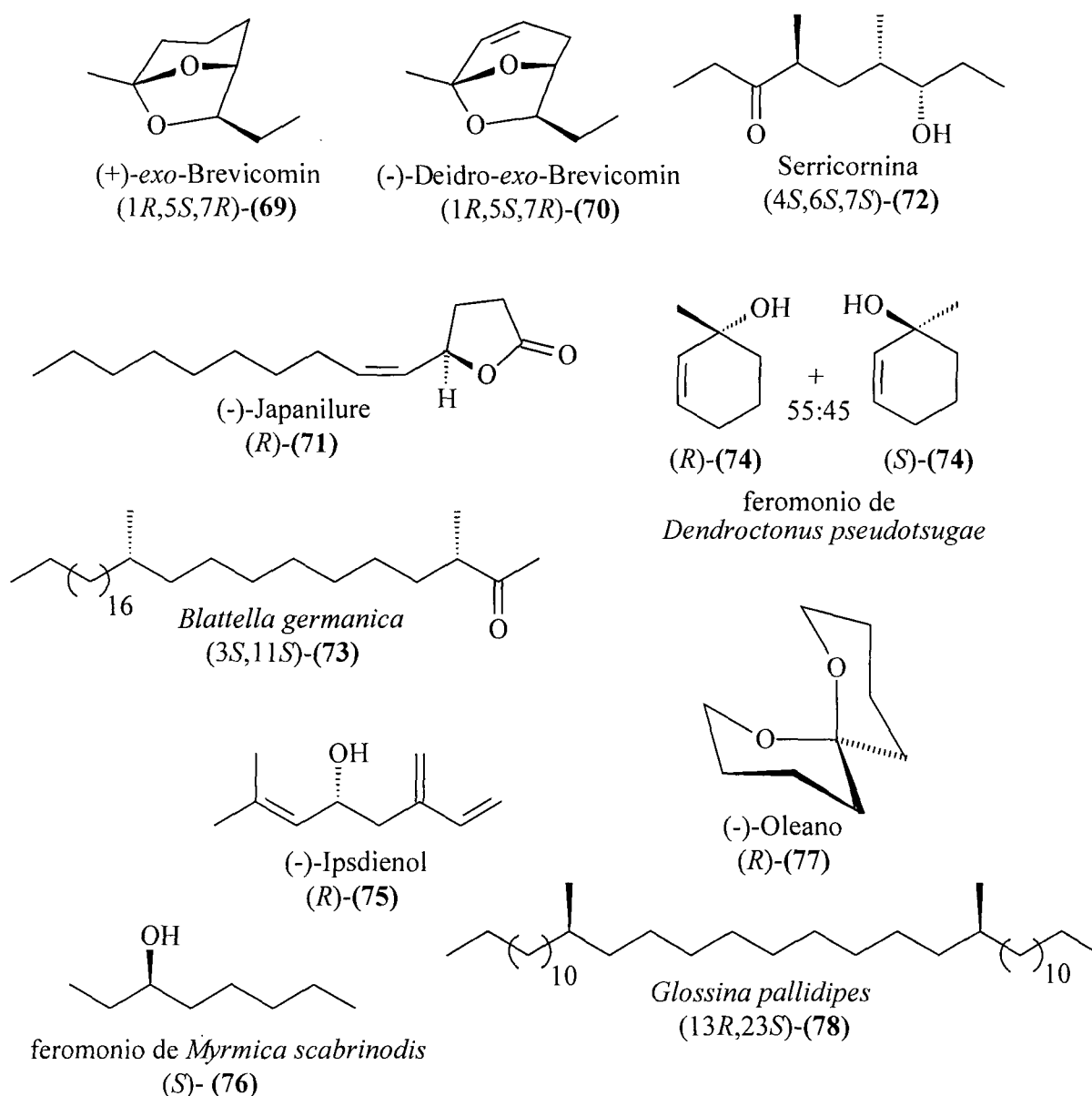


Figura 32 – Exemplos da diversidade estereoquímica dos semioquímicos

Semioquímicos, frequentemente, são compostos de estruturas simples, entretanto a síntese dessas substâncias com alta pureza enantiomérica nem sempre é uma tarefa fácil. Através da síntese pode-se verificar as propostas estruturais e determinar a configuração absoluta de semioquímicos, que em geral são substâncias voláteis, produzidos em pequenas quantidades por fontes naturais. Através da síntese pode-se também conhecer melhor os artifícios empregados pela natureza para a manutenção e evolução das espécies.

OBJETIVOS II

6.0 – OBJETIVOS II

Os objetivos deste trabalho são a utilização de recursos sintéticos variados já disponíveis e o desenvolvimento de outros para a síntese de diferentes semioquímicos.

As substâncias sintéticas serão submetidas a testes de campo por entomólogos a fim de confirmar as estruturas, estereoquímica e proporções em que essas substâncias estão presentes na fonte natural, bem como utilizá-las no controle ou monitoramento de insetos praga.

Na Figura 33 estão apresentadas as substâncias que serão sintetizadas e os nomes dos respectivos insetos para os quais desempenham alguma função biológica.

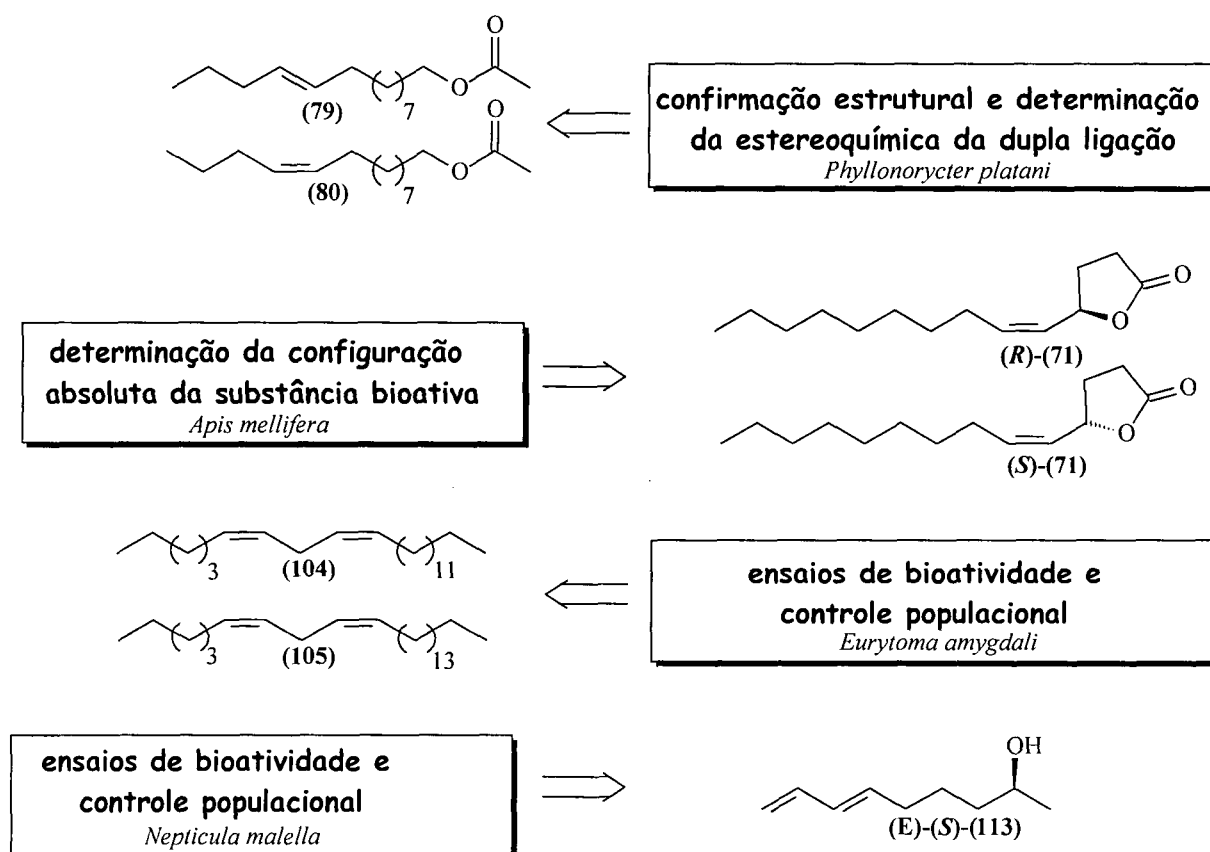


Figura 33 – Estruturas dos semioquímicos sintetizados

RESULTADOS E DISCUSSÃO II

7.0 – RESULTADOS E DISCUSSÃO II

7.1 – Breve Introdução sobre *Phyllonorycter platani*

O Plátano é uma árvore ornamental da família Platanaceae, introduzida na Europa no séc. XVII. Além do interesse ornamental, também é grande a sua exploração na indústria madeireira pela boa qualidade do seu lenho.

Phyllonorycter platani, uma Lepdoptera, é o principal inseto-praga desta planta e é grande o interesse do controle deste inseto (Figura 34).



Figura 34 – Adulto de *Phyllonorycter platani*

Até o início dos anos 90 sua maior incidência era na Inglaterra, mas hoje, este inseto encontra-se disseminado por praticamente todas as regiões onde o plátano é encontrado. O plátano ocorre principalmente na Europa, Ásia menor e América do Norte.

Ensaio eletroantegráfico recentemente realizados por Francke e Subchev¹⁷¹ revelaram que machos responderam positivamente para uma substância presente no extrato dos voláteis de fêmeas de *P. platani*. Através de análise por espectrometria de massas, comparações de padrões de ésteres graxos e reações de derivatização foi proposta a estrutura de um tetradecenil acetato. A confirmação estrutural foi realizada através da síntese de duas das mais prováveis estruturas.

7.2 – Identificação Estrutural do Feromônio de *Phyllonorycter platani*

Os voláteis coletados de fêmeas de *Phyllonorycter platani* foram submetidos a ensaios eletroantenográficos, por Francke e colaboradores (Universität Hamburg) e assim foi possível determinar o tempo de retenção da substância bioativa entre os componentes contidos no extrato¹⁷¹.

O extrato natural foi, posteriormente submetido à análise por cromatografia gasosa acoplada a detector de massas utilizando-se fase estacionária FFAP (Figura 35).

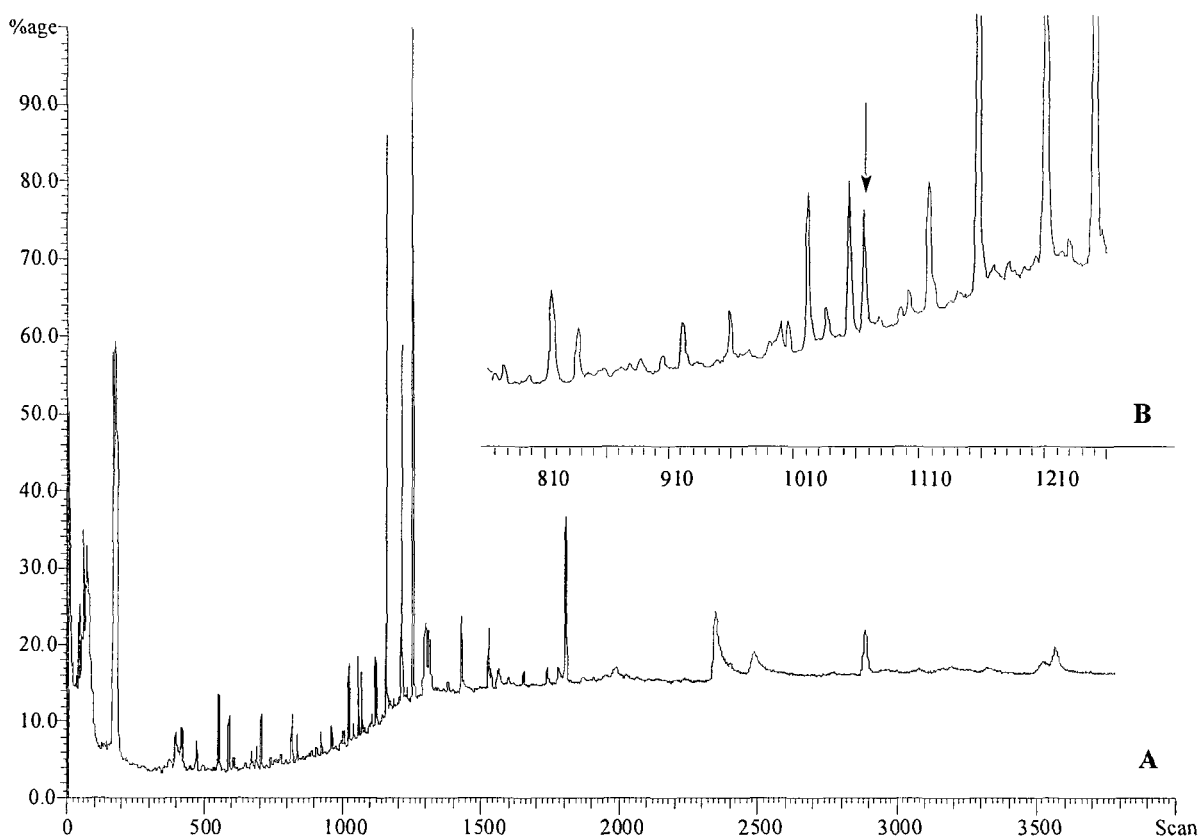


Figura 35 – Cromatograma (A) e porção deste (B), contendo substância bioativa dos voláteis de fêmeas de *Phyllonorycter platani*

Dos componentes contidos no extrato natural, o que apresentou resposta fisiologicamente positiva pelo ensaio eletroantenográfico, corresponde à substância indicada pela seta na porção expandida (B), do cromatograma da figura 35.

Testes e análises realizados por Subchev (Academia de Ciências – Sofia – Bulgária) em colaboração com Francke (Universität Hamburg – Alemanha), indicaram

que a substância bioativa poderia ser um tetradecenil acetato contendo uma insaturação ao longo da cadeia carbônica.

A posição da insaturação foi conhecida através de análise por espectrometria de massas dos produtos obtidos da reação de derivatização com DMDS¹⁷² (Figura 36).

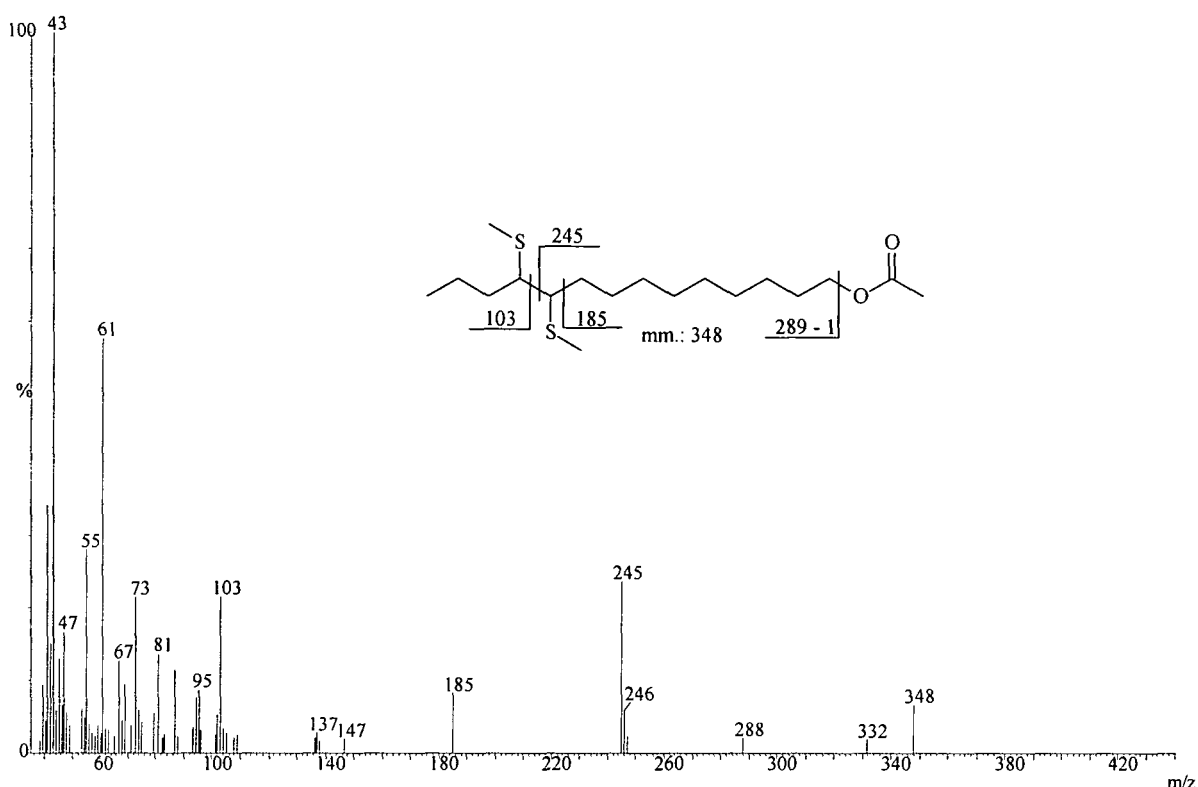


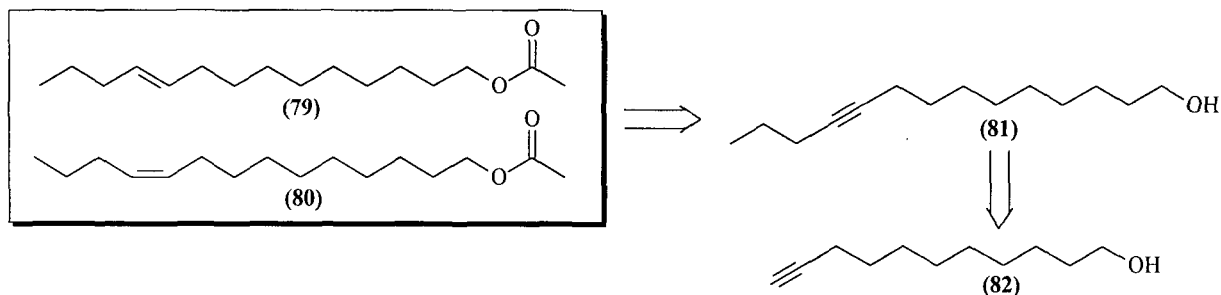
Figura 36 – Espectro de massas do produto de derivatização com DMDS da substância bioativa do extrato natural de *P. platani*

O íon m/z 348, que corresponde ao íon molecular, reforçou a hipótese de que a substância bioativa seria um tetradecenil acetato. Os íons m/z 245 e m/z 103, correspondem a ruptura das ligações entre os carbonos C-10 e C-11 diretamente ligados às unidades tio-metil. O íon m/z 185, corresponde ao fragmento originado da ruptura da ligação entre os carbonos C-9 e C-10 e o íon m/z 288 corresponde a perda de uma unidade CH_3COOH .

Porém a confirmação estrutural definitiva só pode ser feita através da síntese de ambos os estereoisômeros do acetato.

7.3 – Síntese dos Acetatos (79) e (80)

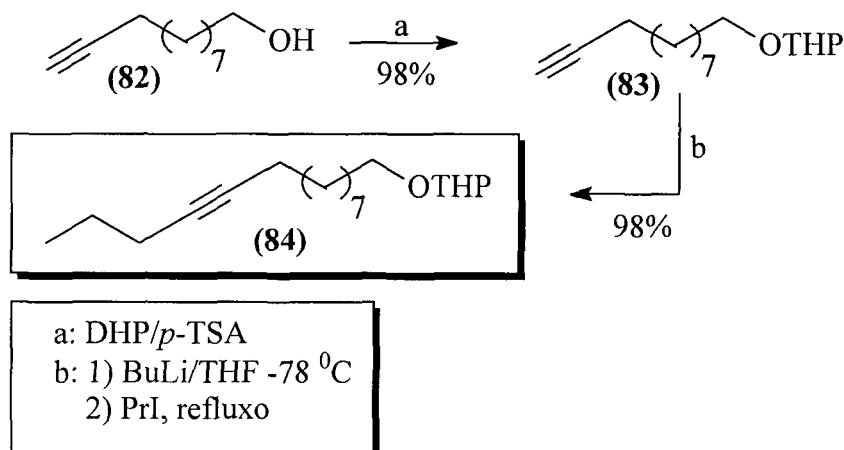
As sínteses de ambos os estereoisômeros do 10-tetradecenil acetato (79) e (80) foram baseadas no plano retrossintético, que tem como precursor comum o álcool acetilênico (81), que poderia por sua vez, ser sintetizado por reação de alquilação do 11-undecin-1-ol (82) com iodeto de propila (Esquema 49).



Esquema 49 – Plano retrossintético dos acetatos (79) e (80)

7.4 – Preparação do Tetra-hidropirani éter (84)

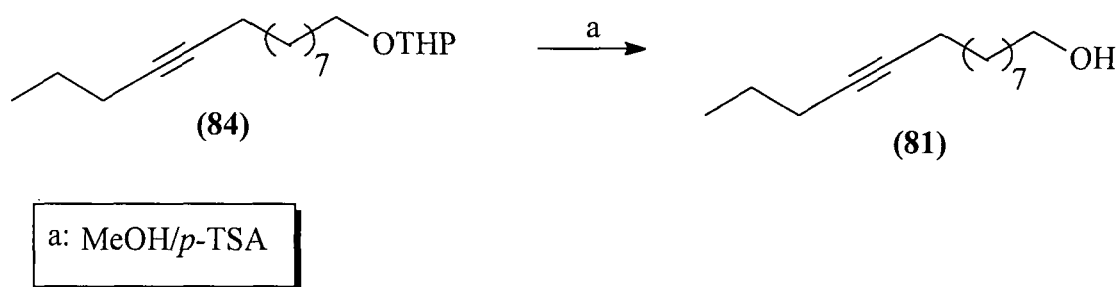
O produto (84) foi preparado, pela proteção da hidroxila de (82) com dihidropirano em diclorometano em 98% de rendimento. O tetra-hidropirani éter (84) foi submetido a alquilação da porção acetilênica terminal com iodeto de propila em THF sem prévia purificação em 98% de rendimento (Esquema 50).



Esquema 50 – Proteção e alquilação do álcool (82)

O derivado acetilênico (**84**) foi obtido em excelente rendimento, empregando-se metodologia recentemente descrita por Chong¹⁷³, através da qual o ânion de lítio acetilênico é refluxado na presença do iodeto alquílico. Quando o alquilante for um brometo, iodeto de sódio ou iodeto de tetra-butil amônio podem ser empregados em quantidades catalíticas, dispensando o uso de HMPA, que é uma substância carcinogênica, geralmente empregada para alquilações de compostos acetilênicos.

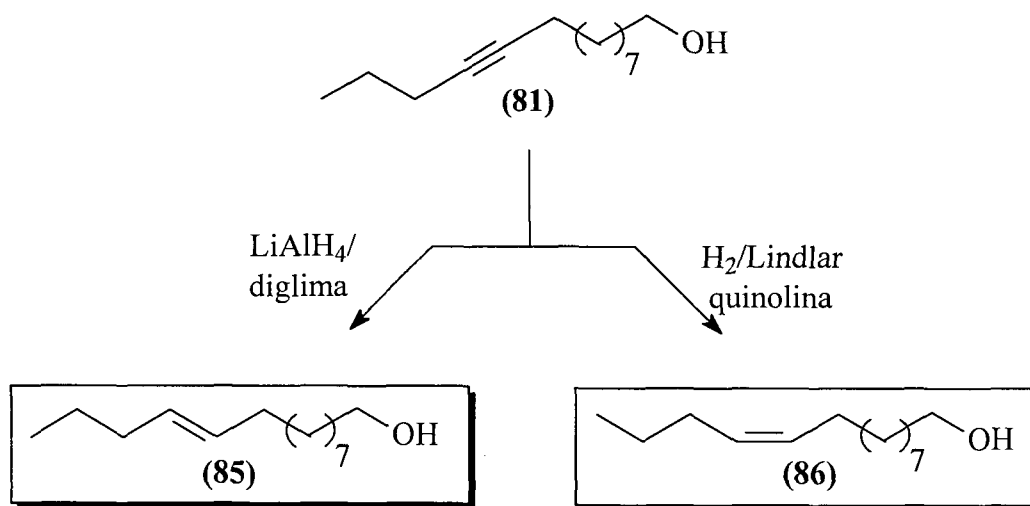
O composto (**84**) foi submetido à hidrólise em presença de ácido *p*-tolueno sulfônico em metanol à 40 °C em rendimento quantitativo (Esquema 51).



Esquema 51 – Hidrólise de (**84**) ao álcool (**81**)

7.5 – Preparação dos Alcoóis (**85**) e (**86**)

Uma parte do álcool (**81**) foi submetida à hidrogenação, na presença de catalisador de Lindlar® e quinolina, empregando hexano como solvente. O álcool (**86**) foi obtido em 90% de rendimento. Outra porção foi submetida à redução com hidreto de alumínio e lítio em diglima sob refluxo, fornecendo o produto (**85**) em 80% de rendimento (Esquema 52).



Esquema 52 – Redução com hidreto de alumínio e lítio e hidrogenação catalítica do álcool (81)

Como é possível observar pelas porções dos espectros de RMN de ^1H , ambos os hidrogênios olefínicos do (10-*Z*)-10-tetradecen-1-ol (86) (Figura 37, esquerda), apresentam deslocamentos químicos muito próximos de modo que observasse um multipeto para ambos os hidrogênios. O mesmo comportamento foi observado para o (10-*E*)-10-tetradecen-1-ol (85) (Figura 37, direita). Isto também foi observado quando ambas as estruturas tiveram seus espectros simulados pelo (ACD/HNMR-ChemSketch®).

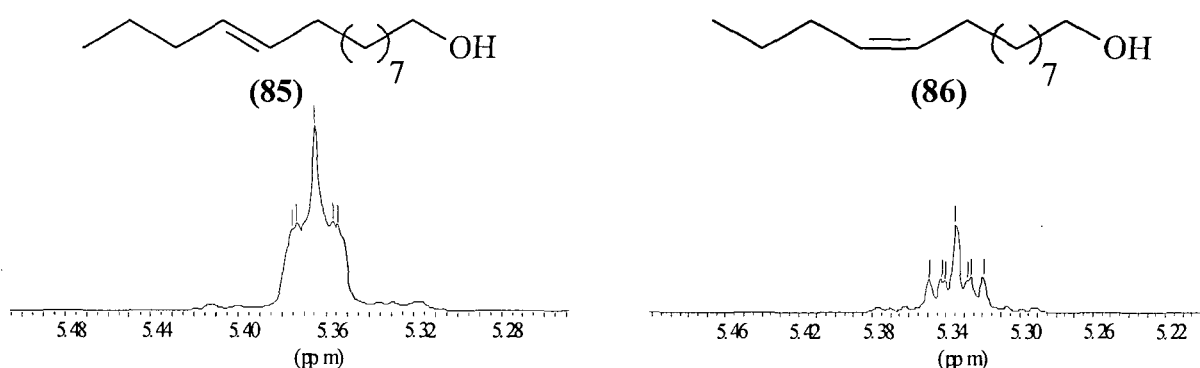


Figura 37 – Porção olefínica dos espectros de RMN de ^1H dos alcoóis (85) (esquerda) e (86) (direita)

Também, foram observadas diferenças mínimas de deslocamento químico dos carbonos olefínicos de ambas as substâncias por análise de RMN de ^{13}C (Figura 38).

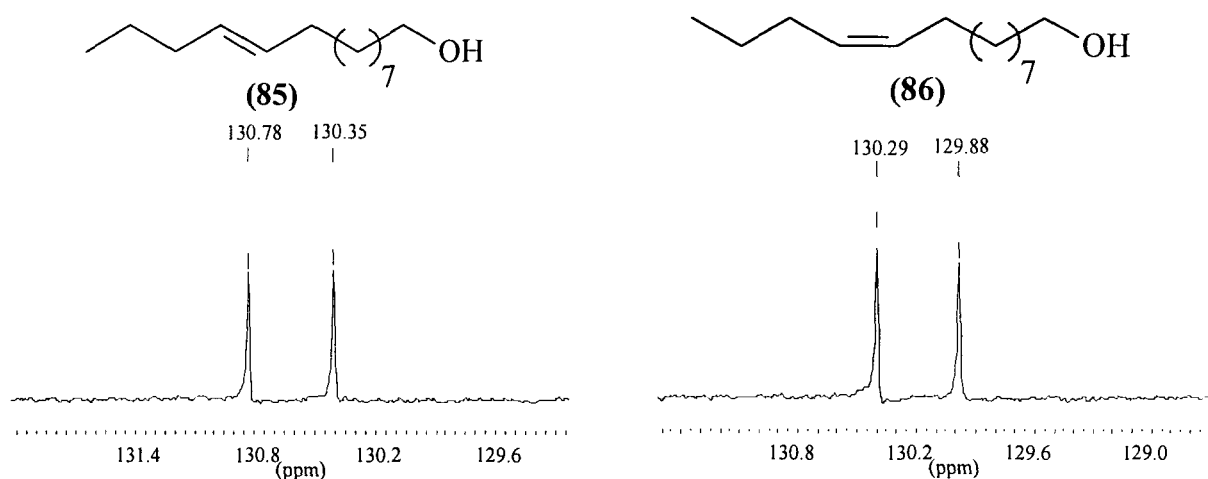


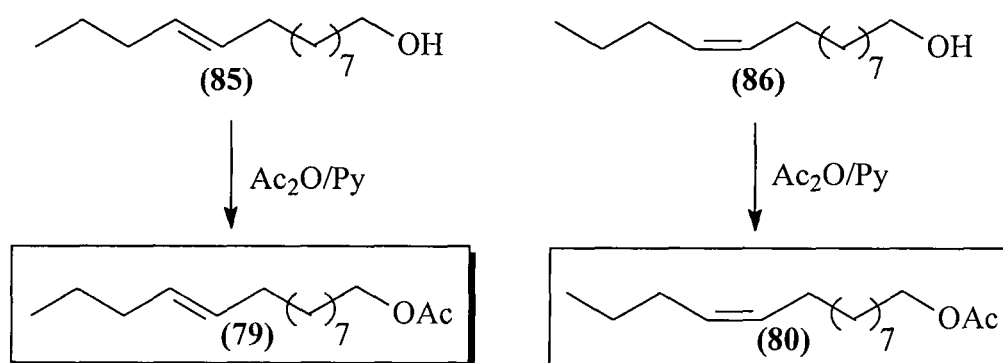
Figura 38 – Porções dos espectros de RMN de ^{13}C dos álcoois (85) (esquerda) e (86) (direita)

Para o álcool de configuração “*E*” (85) observam-se sinais em 130,35 ppm e em 130,78 ppm (Figura 38, esquerda) e para o álcool de configuração “*Z*” (86), sinais em 129,88 ppm e 130,29 ppm (Figura 38, direita) respectivamente.

7.6 – Preparação dos Acetatos (79) e (80)

Ambos os álcoois foram acetilados, utilizando-se anidrido acético em piridina na presença de 4-dimetil amino piridina como catalisador, sendo que o acetato de (10-*Z*)-tetradecen-1-ila (80) foi obtido em 92% de rendimento e o acetato de (10-*E*)-tetradecen-1-ila (79) em 91% de rendimento.

Os estereoisômeros “*E*” (79) e “*Z*” (80) do acetato de 10-tetradecen-1-ila foram obtidos em 69% e 79% de rendimentos globais respectivamente a partir do álcool (82) (Esquema 53).



Esquema 53 – Acetilação dos álcoois (85) e (86)

Na porção olefínica do espectro de RMN de ^1H dos acetatos **(79)** e **(80)**, também são observados multipletos, assim como foi observado para os álcoois **(85)** e **(86)** (Figura 39).

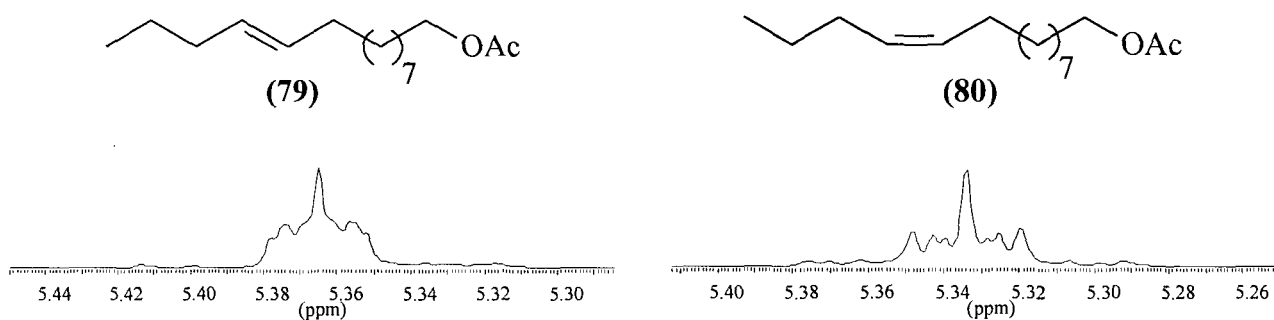


Figura 39 – Porções olefínicas dos espectros de RMN de ^1H dos isômeros “*E*” **(79)** (esquerda) e “*Z*” **(80)** (direita)

Em ambos os acetatos **(79)** e **(80)**, os hidrogênios olefínicos estão submetidos a ambientes magnéticos muito similares, implicando num espectro de segunda ordem, assim como foi observado para os alcoóis correspondentes.

Pequenas diferenças nos valores de deslocamento químico dos carbonos olefínicos de **(79)** e **(80)** por análise de RMN de ^{13}C também foram observados. Para o acetato **(79)**, observam-se sinais em 130,37 e 130,76 ppm e para o acetato **(80)**, sinais em 129,89 e 130,27 ppm (Figura 40).

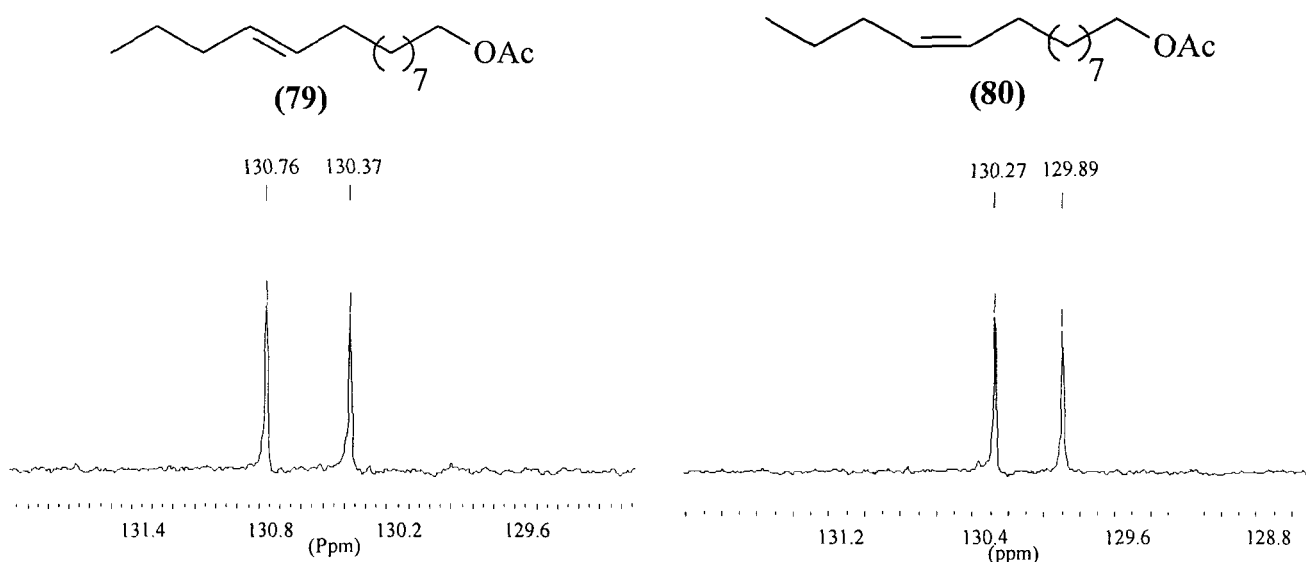


Figura 40 – Porções olefínicas dos espectros de RMN de ^{13}C dos ésteres **(79)** (esquerda) e **(80)** (direita)

Ambas as substâncias tiveram suas estruturas confirmadas por análise cromatográfica em coluna com fase estacionária FFAP, através da qual sob idênticas condições de análise, ambos os compostos apresentaram diferença de tempos de retenção. Na Figura 41 pode ser observado o cromatograma de uma mistura 3:1 dos estereoisômeros de configuração “*E*” (79) e “*Z*” (80).

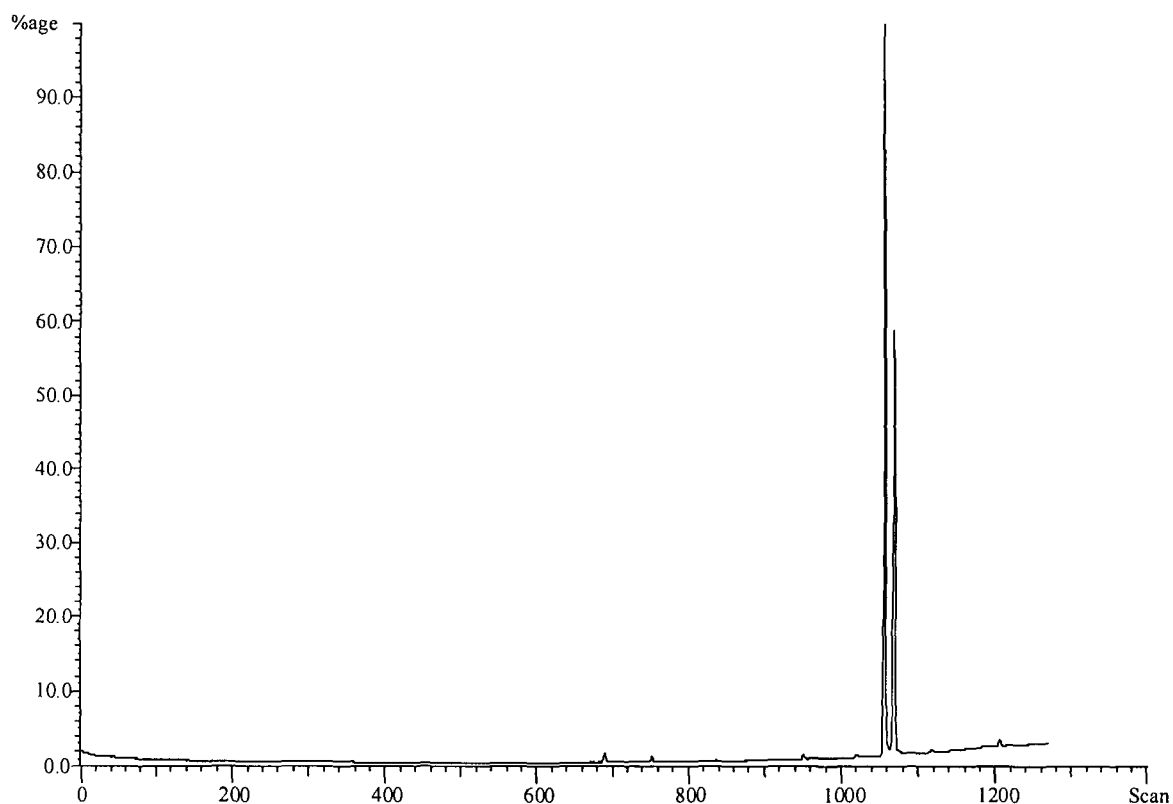


Figura 41 – Cromatograma de uma mistura na razão de massas 3:1 dos estereoisômeros de configuração “*E*” (79) e “*Z*” (80)

Quando apenas o acetato de configuração “*E*” (79) foi analisado sob mesmas condições cromatográficas, foi observado o pico de menor valor de tempo de retenção, contaminado por uma pequena quantidade do estereoisômero de configuração “*Z*” (80) (Figura 42).

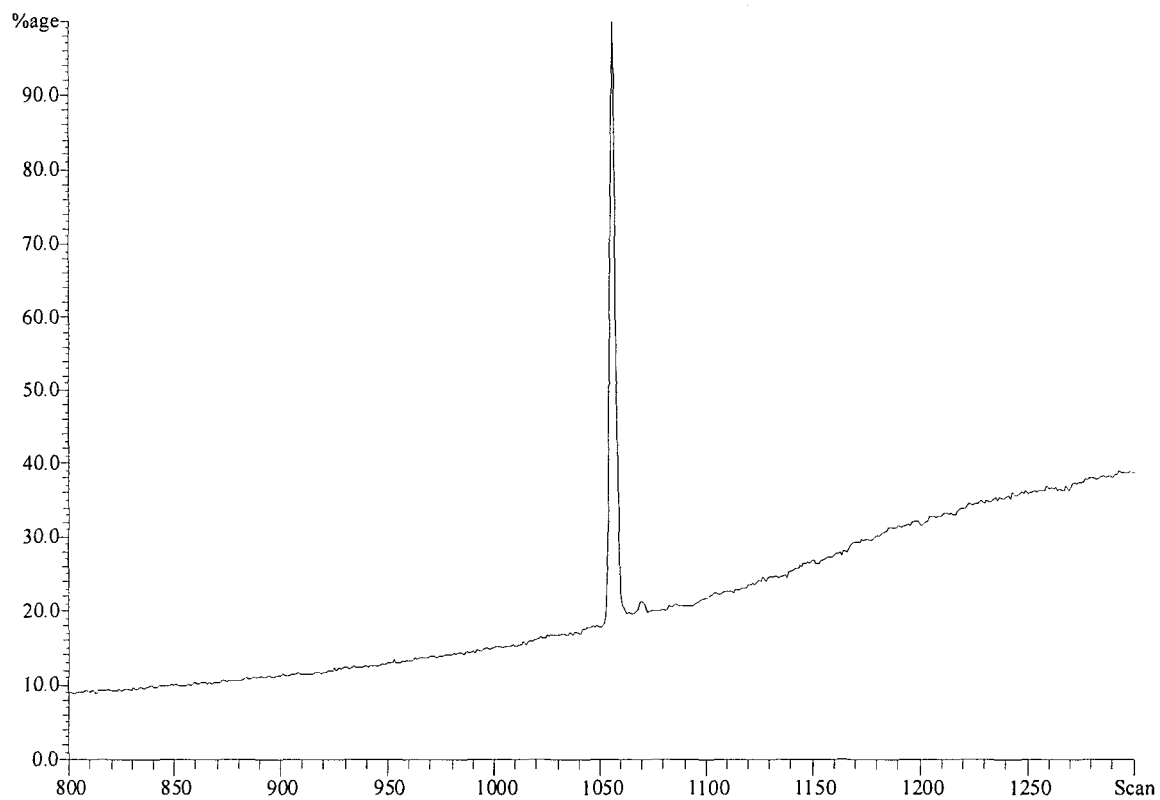


Figura 42 – Cromatograma do (10-*E*)-tetradecenil acetato (**80**)

As substâncias foram ainda analisadas por espectrometria de massas e na Figura 43 está apresentado o espectro do acetato de (10-*Z*)-tetradecen-1-ila (**80**).

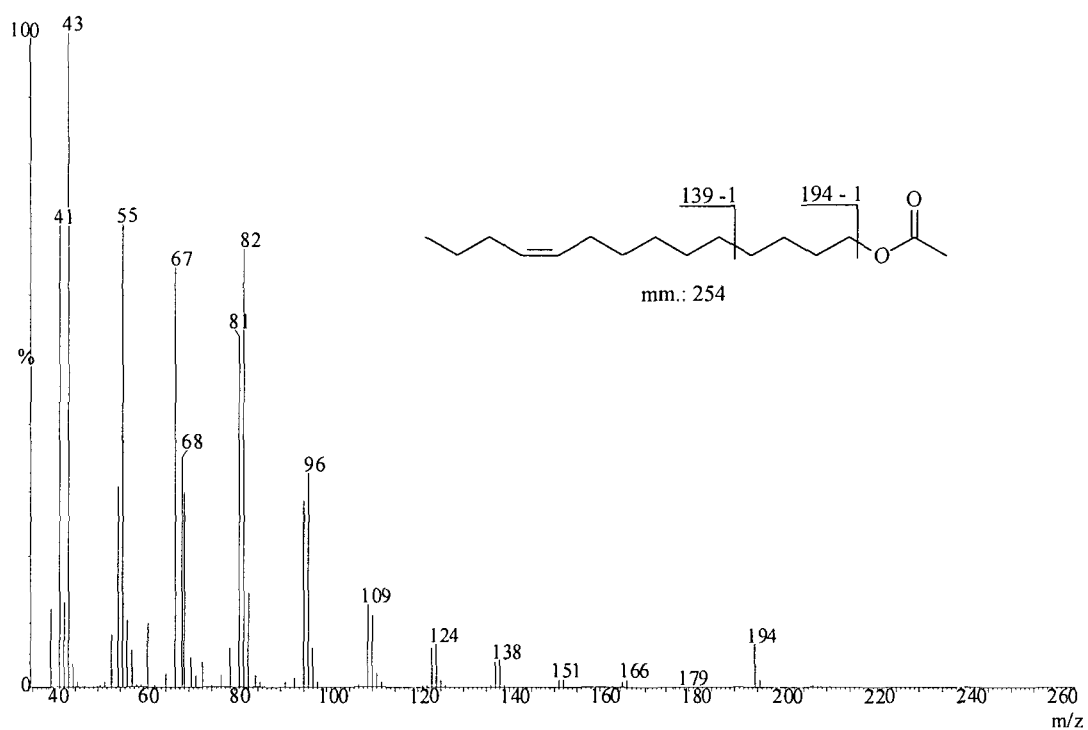


Figura 43 – Espectro de massas do acetato de (10-Z)-tetradecen-1-ila (**80**)

Ambas as substâncias foram submetidas a testes de campo¹⁷⁴ por Subchev na Bulgária e apenas o estereoisômero de configuração “Z” (**80**) apresentou atividade fisiológica para *Phyllonorycter platani*.

7.7 – Conclusões

A combinação de técnicas analíticas (GC e GC/MS), de microderivatização, síntese estereosseletiva e ensaios biológicos, permitiu a determinação estrutural, bem como a configuração da dupla ligação do feromônio sexual de *P. platani*.

Os estereoisômeros “*E*” e “*Z*” foram sintetizados em 69% e 79% de rendimentos globais e em escala de dois gramas na suas formas puras a partir do álcool (82). O estereoisômero “*Z*” vêm sendo aplicado no controle desta praga na Bulgária.

7.8 – Breve Introdução sobre *Apis mellifera*

O enantiômero (*R*) de (5*Z*)-tetradecen-4-olida é utilizado como feromônio sexual do besouro japonês *Popillia japonica*¹⁷⁵ e é também o componente minoritário da blenda feromonal de *Anomala cuprea*¹⁷⁶.

Em trabalhos anteriores^{177 e 178}, foi observado que a lactona (71) (Figura 44, esquerda) é produzida por crisálidas mecanicamente danificadas ou mortas em colméias de *Apis mellifera* (Figura 44, direita). Assim, abelhas enfermeiras podem diferenciar as crisálidas saudáveis das comprometidas, através desta substância.

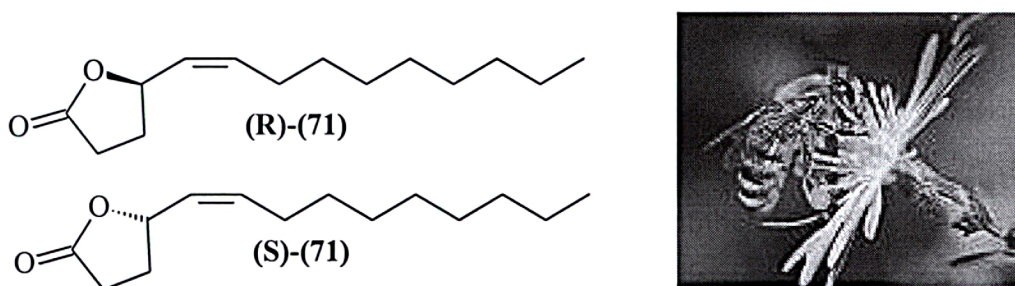
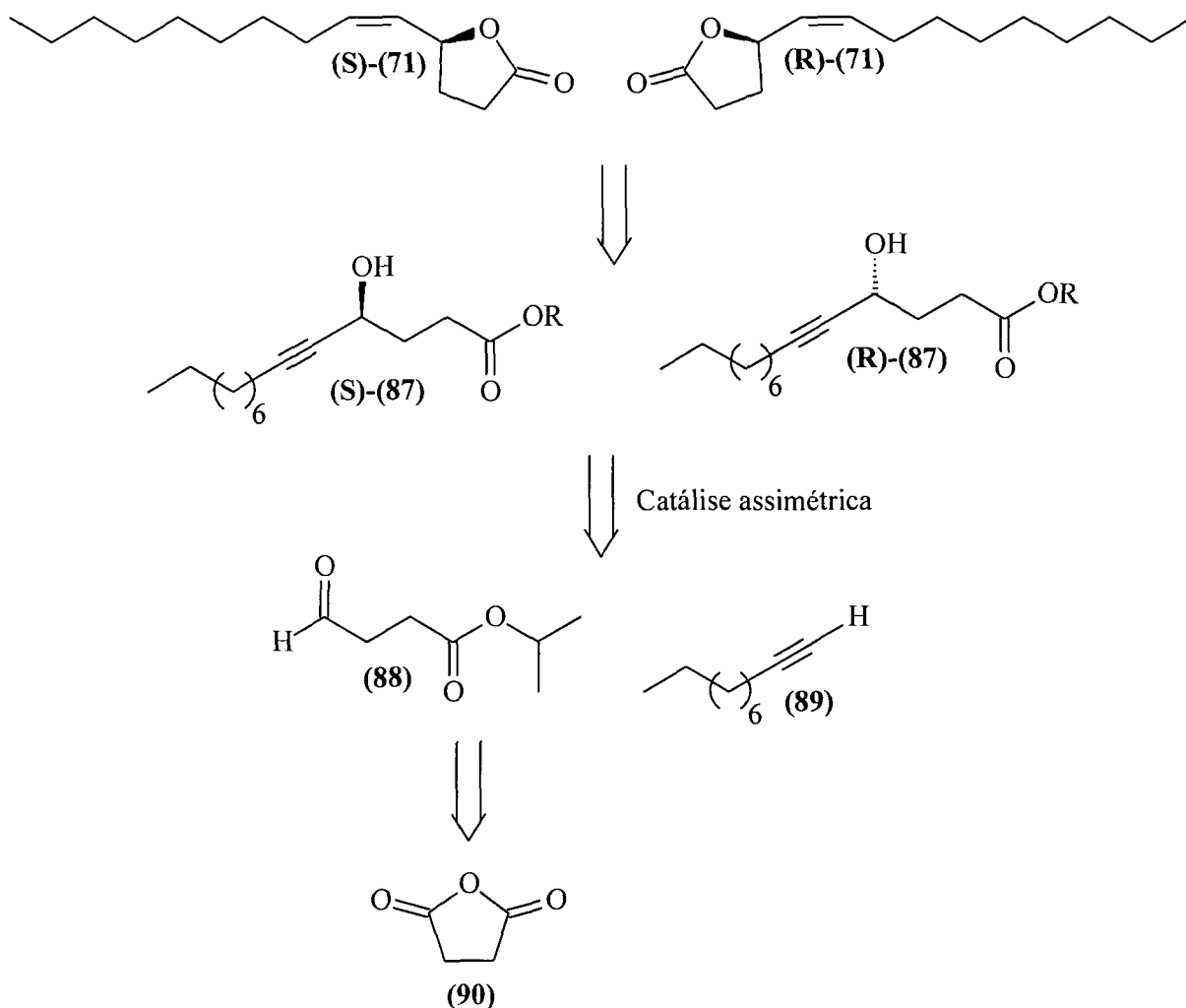


Figura 44 – Enantiômeros (*R*)- e (*S*)-(71) da (5*Z*)-tetradecen-4-olida (esquerda) e *Apis mellifera* (direita)

7.9 – Plano Retrossintético dos Enantiômeros (R) e (S) da Lactona (71)

Como ainda não é conhecido qual dos enantiômeros da lactona (71), ou se ambos, estão envolvidos na função biológica de *Apis mellifera*, foi realizada a síntese enantiosseletiva de ambos os enantiômeros. No esquema 54 está apresentado o plano retrossintético inicialmente imaginado para a síntese das lactonas (R)- e (S)-(71).

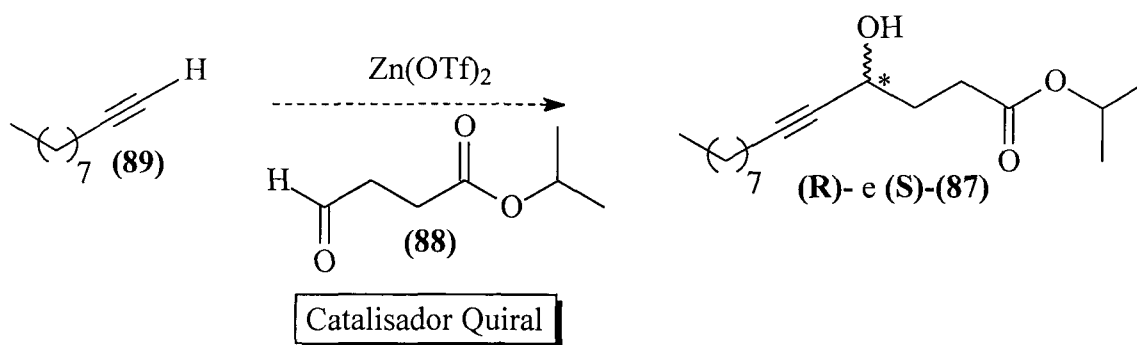


Esquema 54 – Plano retrossintético de (R)- e (S)-(71)

O plano sintético tem como reação chave, a adição de um reagente de zinco a um aldeído funcionalizado como o (88) por catálise assimétrica.

Carreira¹⁷⁹⁻¹⁸⁵ e colaboradores desenvolveram metodologias sintéticas para a obtenção de álcoois acetilênicos quirais, pela adição enantiosseletiva de alquinos terminais a aldeídos, catalisadas por N-metil efedrina. Assim, imaginou-se que os

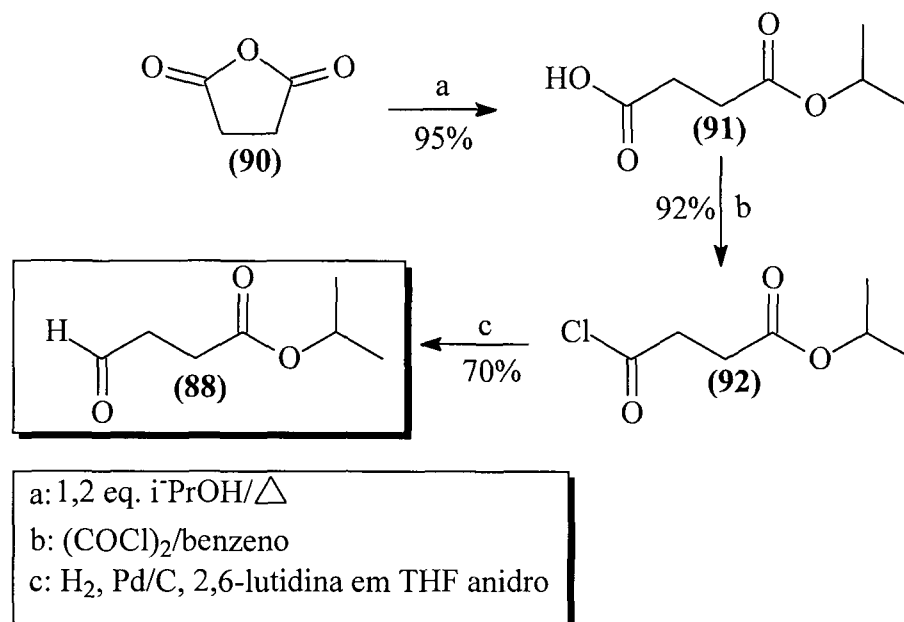
enantiômeros (R)- e (S)-(71) da (Z)-5-tetracén-4-olida, poderiam ser sintetizados pela adição do alquino (89), na forma do respectivo reagente de zinco ao aldeído (88), na presença de um catalisador quiral (Esquema 55).



Esquema 55 – Adição do reagente de zinco de (89) ao aldeído (88) por catálise assimétrica.

7.10 – Síntese do Aldeído (88)

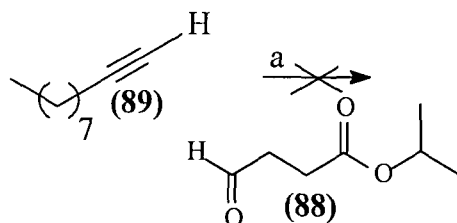
O aldeído (88) foi preparado empregando-se anidrido succínico (90) como material de partida, pela adaptação do método descrito por Cason^{186, 187}. O éster (91), formado pela adição de isopropanol ao anidrido succínico (90) em 95% de rendimento, foi convertido ao respectivo cloreto de ácido (92) por reação com cloreto de oxalíla em benzeno em 92% de rendimento. O cloreto de ácido (92), foi hidrogenado na presença de catalisador de Pd e 2,6-lutidina em THF anidro em 70% de rendimento (Esquema 56).



Esquema 56 – Preparação do aldeído (88)

7.11 – Adição do Reagente de Zinco do Alquino (89) ao Aldeído (88)

Na tentativa de obtenção do hidróxi-éster (87), (+)-*N*-metil efedrina (empregada como catalisador quiral) foi agitada na presença de triflato de zinco e trietil amina em tolueno. À suspensão resultante foi adicionado o alquino (89), seguido da adição do aldeído (88). Desta reação nenhum produto foi obtido (Esquema 57).



a: 1) $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (1,1 eq.), (+)-*N*-metil efedrina (1,2 eq.), Et_3N (1,2 eq.)/ tolueno, 15 min.
 2) Decino (89) (1,2 eq.) 2 horas, 3) (88), 15 horas

Esquema 57 – Reação do alquino (89) com o aldeído (88)

As condições experimentais empregadas foram idênticas às descritas nos trabalhos realizados por Carreira e colaboradores, diferindo apenas do alquino e aldeído, por ele empregados.

Para testar a metodologia e verificar se algum problema experimental estava associado ao fato de nenhum produto ter sido isolado dessas reações, foram realizados três experimentos distintos:

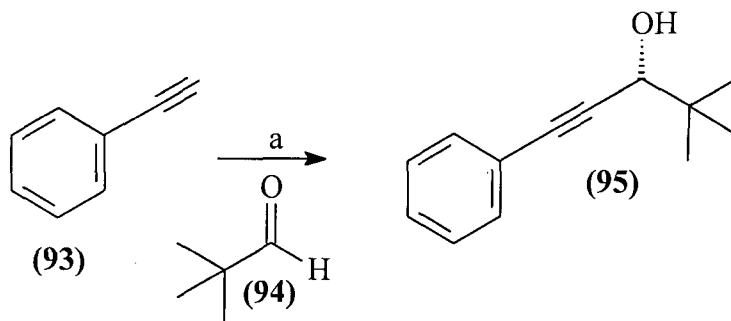
1-Empregar reagentes, inclusive aldeído e alquino, que apresentaram bons resultados em trabalhos já descritos;

2-Empregar um alquino que apresentou bom resultado em trabalhos já descritos e o aldeído (**88**), para verificar se o problema estaria associado à reatividade do aldeído empregado;

3-Empregar um aldeído que apresentou bom resultado em trabalhos já descritos e o alquino (**89**), para verificar se o problema estaria associado à reatividade deste alquino.

7.12 – Reação do Alquino (**93**) com o Aldeído (**94**)

Da reação entre fenil acetilêno (**93**) e o aldeído (**94**), a exemplo do obtido por Carreira¹⁸⁵ e colaboradores, apenas o produto de adição (**95**) foi isolado em pouco menos de 3 horas de reação em rendimento da ordem de 92% (valor descrito 99% de rendimento) (Esquema 58).



a: 1) (+)-*N*-metil efedrina, Zn(OTf)₂, Et₃N em tolueno, 2 horas
2) fenil acetileno (**93**), 15 min. 3) aldeído (**94**) 92%

Esquema 58 – Teste “1”: Reação entre o alquino (**93**) e o aldeído (**94**)

Na figura 45 estão apresentados os espectros de RMN de ^{13}C e de massas do álcool (95).

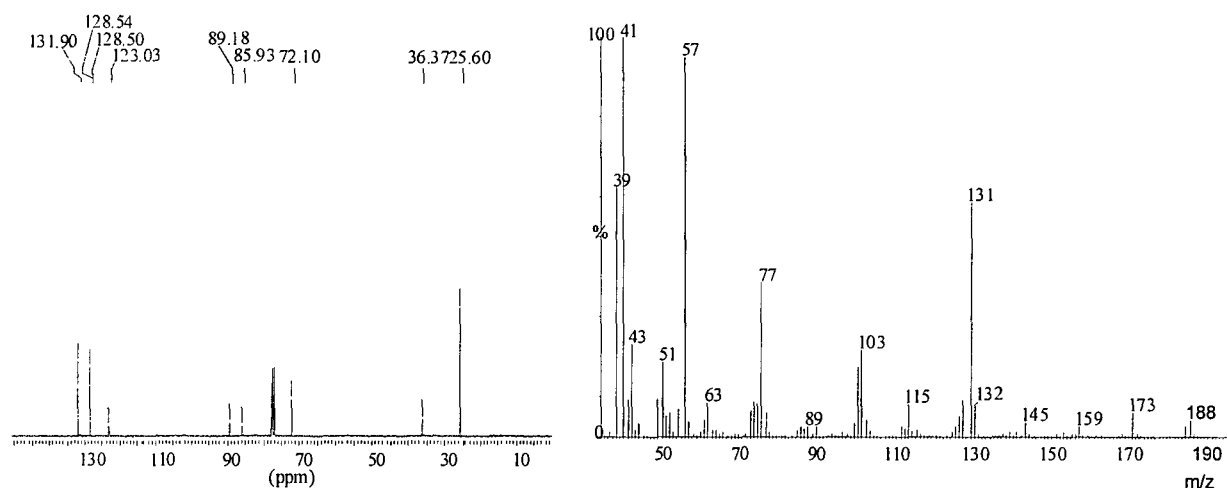


Figura 45 – Espectros de RMN de ^{13}C (esquerda) e de massas (direita) do álcool (95)

Os picos observados no espectro de RMN de ^{13}C na região de 123,00 a 132,00 ppm são referentes aos carbonos aromáticos; os sinais em 89,18 e 85,93 ppm correspondem aos carbonos acetilênicos; o sinal em 72,10 ppm é referente ao carbono carbinólico e os sinais em 36,37 e 25,60 ppm correspondem aos carbonos quaternário e de CH_3 respectivamente.

O espectro de massas tem como íon molecular o íon m/z 188. O íon m/z 173, corresponde à perda de uma unidade metila. Os íons m/z 131 e 57, ambos correspondem à fragmentação entre os carbonos carbinólico e quaternário da unidade *t*-butil (Figura 46).

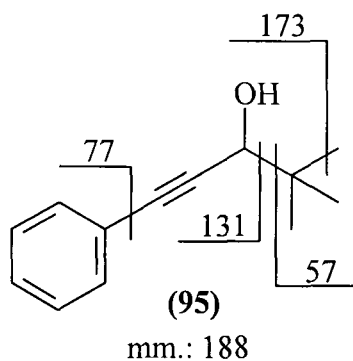


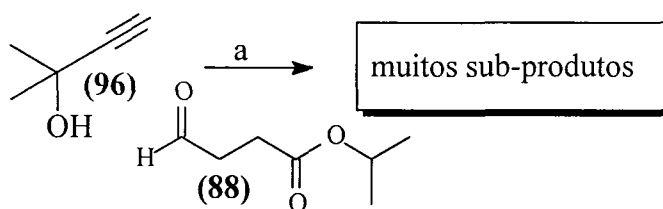
Figura 46 – Principais fragmentações observadas por espectrometria de massas para o álcool (95)

Como foi observado bom resultado nesta reação, concluiu-se que as condições experimentais empregadas para a reação entre alquino (89) e o aldeído (88)

estavam adequadas, e o fato de não ter havido reação poderia estar associado à reatividade das espécies reagentes empregadas. O hidrogênio acetilênico do fenil acetileno é mais ácido que o correspondente do decino, implicando em facilidade de formação do reagente de zinco a partir de fenil acetileno e a não formação a partir do decino. Por esse motivo, foi empregado outro alquino, que também apresentou bons resultados em reações já descritas.

7.13 – Reação entre o Alquino (96) e o Aldeído (88)

Para o teste “2” foram empregados o alquino (96) e o aldeído (88) (Esquema 59).



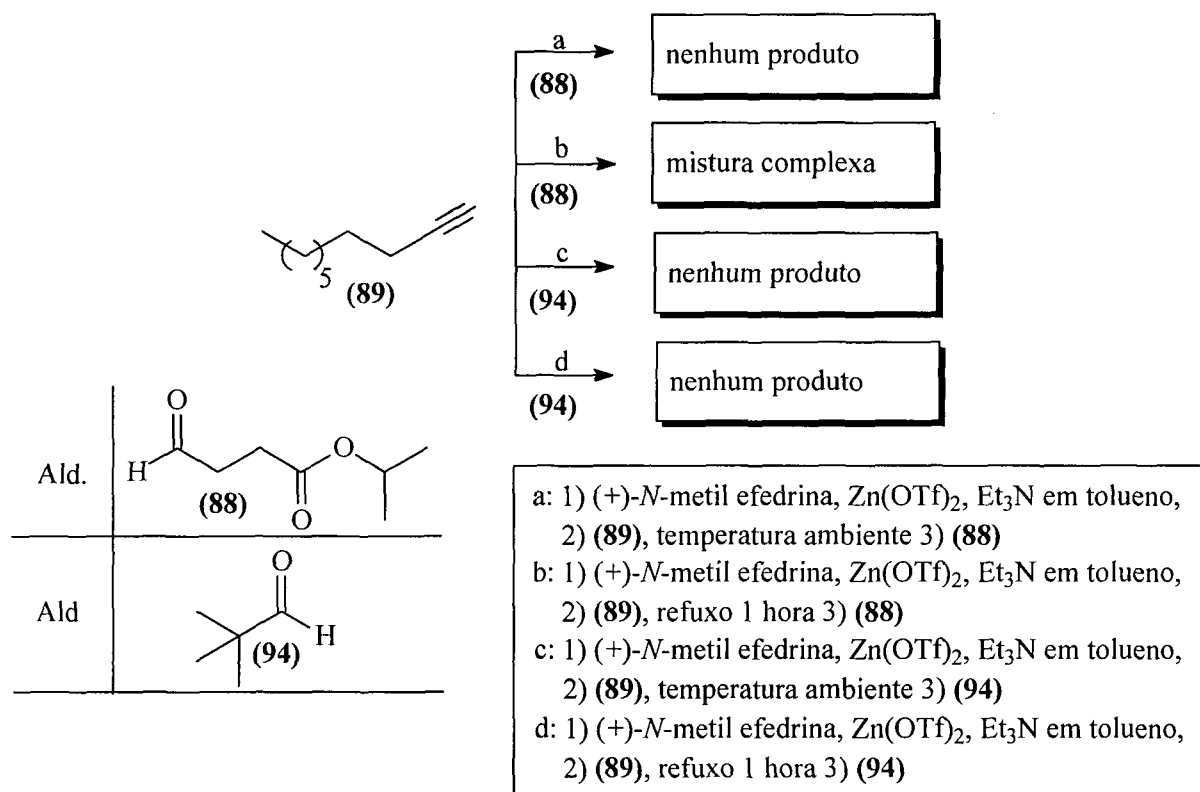
a: 1) (+)-*N*-metil efedrina, Zn(OTf)₂, Et₃N em tolueno, 10 horas
2) alquino (96), 15 min. 3) (88)

Esquema 59 – Teste “2”: Reação entre o alquino (96) e o aldeído (88) segundo condições relatadas por Carreira

Esta reação produziu uma mistura complexa composta por produtos de autocondensação do aldeído (88) e nenhum produto decorrente da reação entre o alquino e o aldeído pode ser identificado.

7.14 – Reação entre o Alquino (89) e os Aldeídos (88) e (94)

Não apenas uma, mas várias reações empregando o alquino (89) com diversos aldeídos (empregados com sucesso em trabalhos já descritos) foram feitas e não foram observados produtos oriundos da reação do alquino com os aldeídos correspondentes (teste “3”) (Esquema 60).



Esquema 60 – Teste “3”: Reações entre o alquino (89) e os aldeídos (88) e (94) sob diferentes condições experimentais

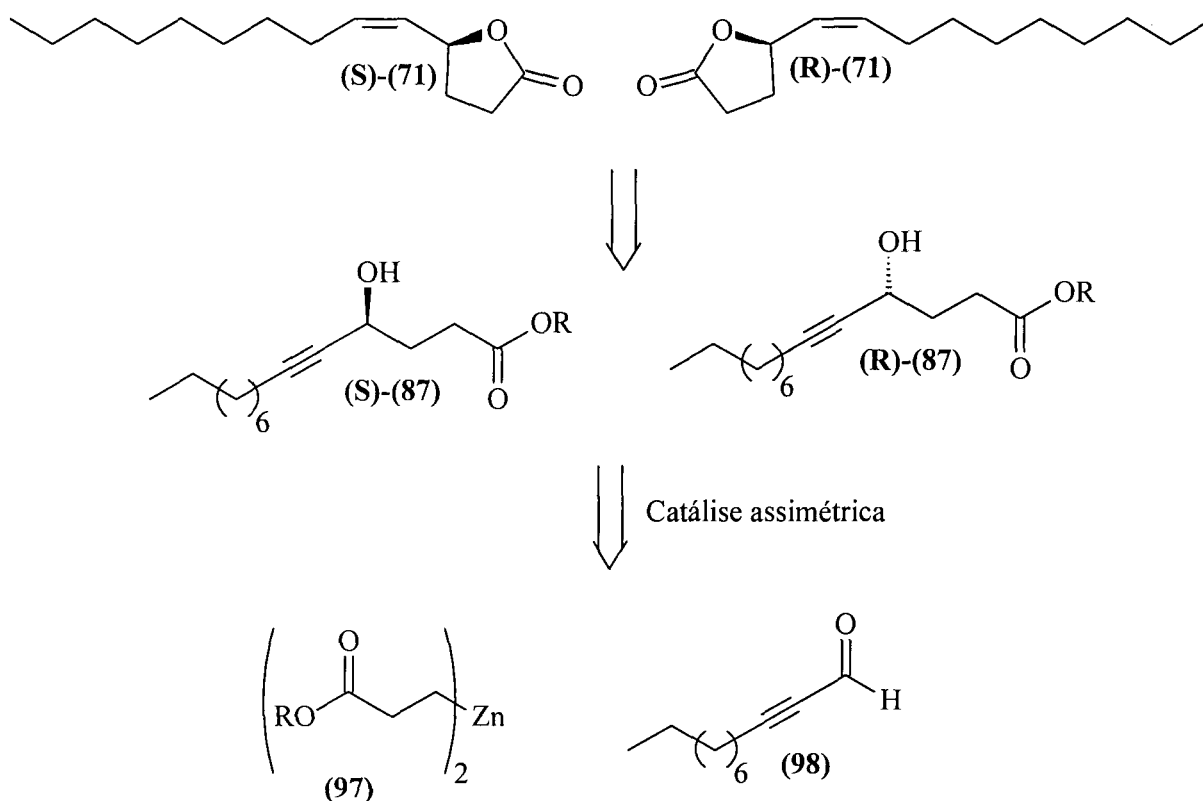
Como pode ser observado pelo Esquema 61, nas condições reacionais descritas por Carreira e colaboradores (temperatura ambiente), o alquino (89) não foi reativo com o aldeído (88), assim como com o aldeído (94), o que sugeriu não ter havido a formação do reagente de zinco do alquino (89) e por consequência nenhum produto de adição. Quando condições enérgicas foram empregadas com o intuito de garantir a formação do reagente de zinco, uma série de subprodutos foi observada.

Assim, concluiu-se que para as condições experimentais descritas, apenas alquinos mais ativados, como tri-metil-silil-acetilêno, fenil-acetilêno e 2-metil-3-butin-

2-ol, são capazes de reagir com triflato de zinco para formar os respectivos reagentes de zinco¹⁸⁵.

7.15 – Plano Retrossintético Alternativo: Reação entre o Homo-enolato de Zinco (97) e o Aldeído (98)

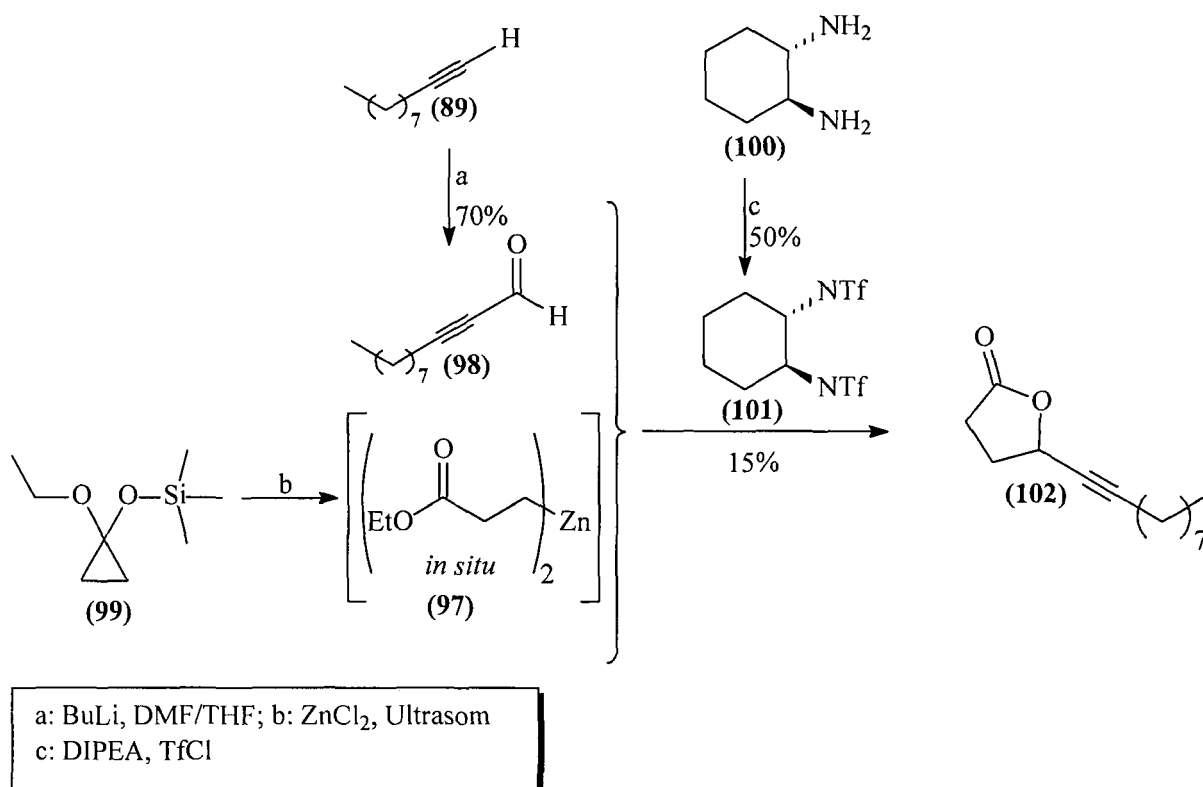
Ainda imaginando ser possível a síntese dessas lactonas por rota sintética baseada na formação de um hidróxi-éster quiral, como aquele mencionado no Esquema 54, por ação de um indutor assimétrico, foi proposta uma alternativa retrossintética, baseada na reação entre um aldeído acetilênico e um homo-enolato de zinco¹⁸⁸, com base em trabalhos realizados por Kobayashi¹⁸⁹ e colaboradores e Knochel¹⁹⁰⁻¹⁹⁴ e colaboradores (Esquema 62).



Esquema 62 – Proposta retrossintética alternativa para a síntese dos enantiômeros (R)- e (S)-(71)

7.16 – Preparação do Aldeído (98), do Catalisador (101) e Reação com o Homo-enolato de Zinco (97)

O aldeído acetilênico (98), foi preparado por reação do ânion de lítio do decino com *N,N*-dimetil formamida em THF em 70% de rendimento e o homo-enolato de zinco (97) foi gerado *in situ* a partir do ciclopropil cetal (99) em presença de $ZnCl_2$ por sonicação¹⁹⁵ (esquema 63).



Esquema 63 – Síntese da lactona (102) empregando homo-enolato de zinco (97) como nucleófilo

Nestas reações foram empregadas adaptações e combinações de metodologias desenvolvidas por Knochel e Kobayashi, onde o bis-triflato (101) da di-ciclo-exilamina (100) foi utilizado como catalisador quiral. Não foi produzido o hidróxi-éster (87), mas sim a lactona acetilênica (102) em 15% de rendimento isolado numa única etapa reacional, com excessos enantioméricos da ordem de 50-55% (Figura 47 B).

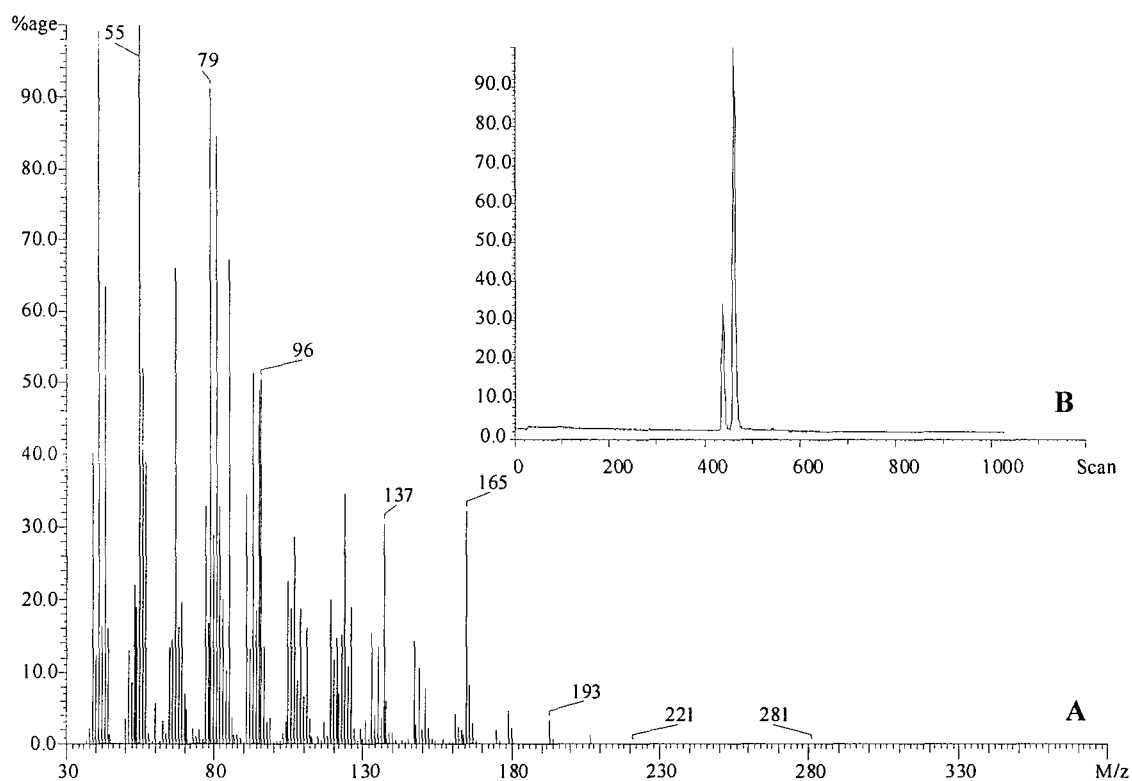


Figura 47 – Cromatograma em fase estacionária quiral (A) espectro de massas (B) da lactona (102)

Na Figura 47, estão apresentados o cromatograma em fase estacionária quiral (A) e o espectro de massas (B) da lactona (102). Pela integração de áreas dos picos referentes aos enantiômeros da lactona (102), observou-se um excesso enantiomérico de 53%.

No espectro de massas observa-se o íon m/z 221, referente à perda de um hidrogênio; o íon m/z 193, corresponde à perda de uma unidade etila, assim como o pico referente ao íon m/z 165, refere-se à perda de uma unidade butila da cadeia terminal (Figura 48).

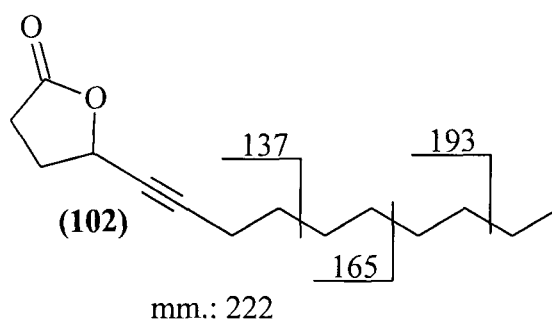


Figura 48 – Algumas fragmentações observadas por espectrometria de massas da lactona (102)

O íon m/z 85, comumente observado em lactonas de 5 membros, não é observado para esta substância. O padrão de fragmentação difere pelo fato de haver uma tripla ligação no carbono adjacente ao anel lactônico. O padrão de fragmentação observado está coerente com dados já publicados¹⁹⁶ para esta substância.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 49) estão indicados os deslocamentos químicos dos principais sinais da lactona (**102**).

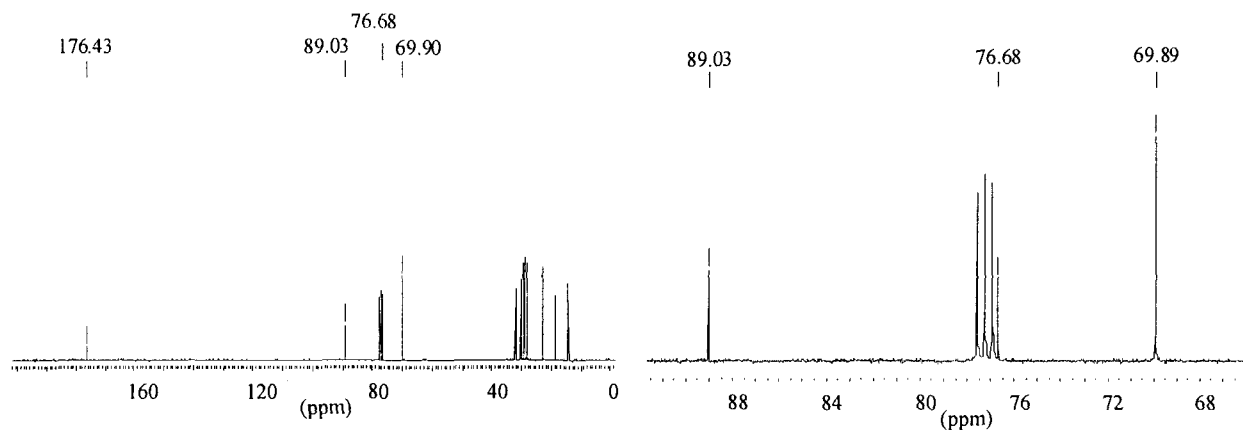


Figura 49 – Espectro de RMN de ^{13}C (esquerda) e porção expandida (direita) da lactona (**102**)

Em 176,43 ppm observa-se um pico referente ao carbono carbonílico e em 69,89 ppm um pico referente ao carbono de “CH” metínico do anel lactônico. Em 76,68 e 89,03 ppm observam-se os picos correspondentes aos carbonos da porção acetilênica (Figura 50).

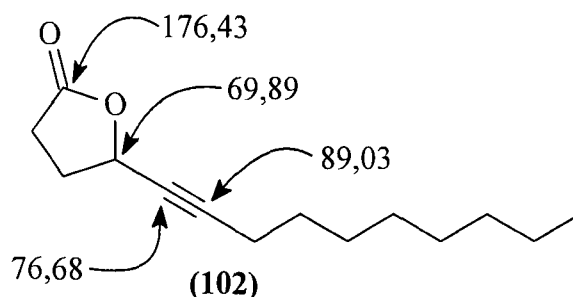


Figura 50 – Principais deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C da lactona (**102**)

Nas porções dos espectros de RMN de ^1H da Figura 50, observa-se em 2,18 ppm um td ($J^3 = 7,4$ Hz; $J^5 = 2,0$ Hz, 2H) referentes ao hidrogênios **Hb** e **Hb'**. Em 5,09 ppm observa-se um ddt ($J^3 = 7,4$ Hz; $J^3 = 5,6$ Hz e $J^5 = 2,0$ Hz) produzido pelo

acoplamento entre **Ha** com o hidrogênio *anti* do carbono CH₂ endocíclico com $J^3 = 7,4$ Hz e com o hidrogênio *sin* do mesmo carbono com $J^3 = 5,6$ Hz; destes acoplamentos produzindo um *dd* resulta um terceiro, produzindo um tripleto com $J^5 = 2,0$ Hz com os hidrogênios **Hb** e **Hb'** (Figura 51).

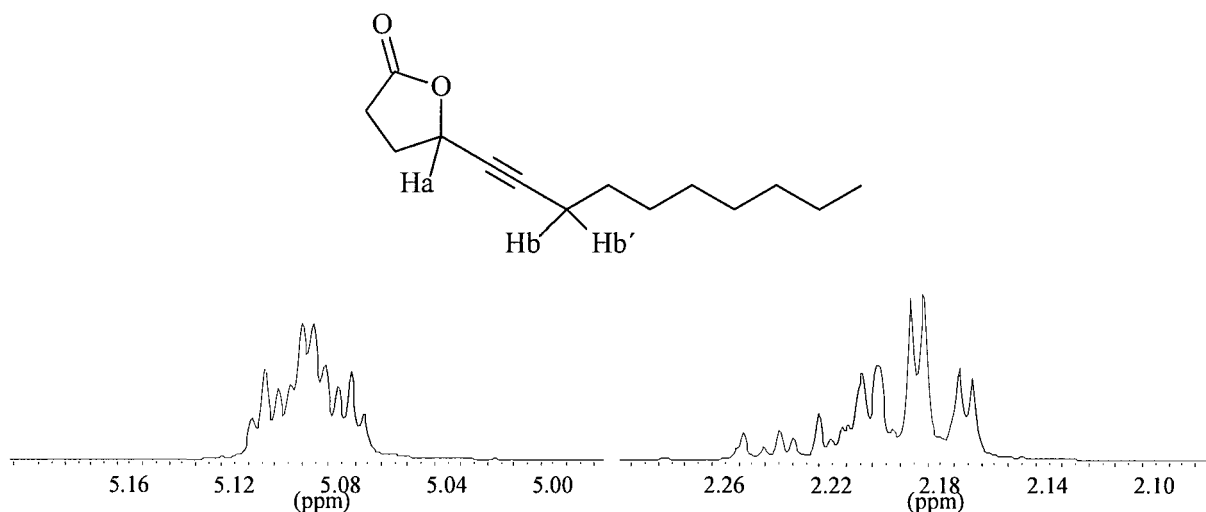


Figura 51 – Porções do espectro de RMN de ¹H da lactona acetilênica (**102**)

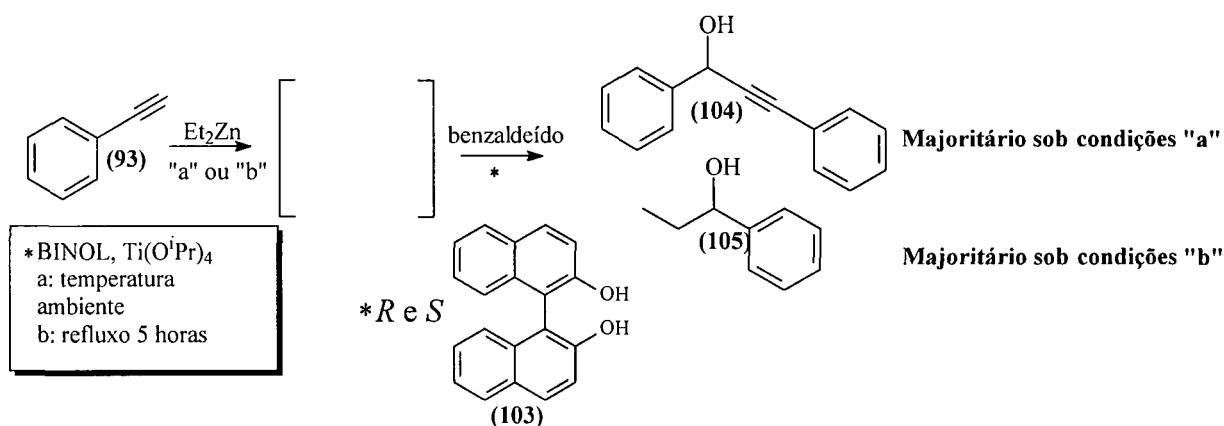
Nas mais variadas condições experimentais empregadas não foi observada melhoria expressiva de rendimento químico, bem como de aumentos de excessos enantioméricos, assim optou-se por aplicar combinações de metodologias¹⁹⁷⁻²⁰¹ de adição de alquinos terminais a derivados carbonílicos empregando-se catalisadores quirais.

7.17 – Combinações de Métodos Sintéticos Baseados no Plano Retrossintético do Esquema 55

O método empregado, baseou-se na primeira rota sintética proposta (Esquema 54), que consistiu na adição do alquino (**89**) ao aldeído (**88**) em presença de (+)- e (-)-BINOL (**103**).

Como mencionado anteriormente, as condições empregadas para a formação do reagente de zinco do decino utilizando triflato de zinco¹⁷⁹⁻¹⁸⁵ mostraram-se insatisfatórias pelas dificuldades de formação do reagente de zinco empregando-se este reagente de zinco.

Um método também empregado para a obtenção de reagente de zinco de alquinos terminais baseia-se na utilização de di-alquil zinco em solventes apróticos como THF, CH_2Cl_2 e tolueno. Alquinos mais ativados tendem a reagir mais rapidamente e em condições mais brandas (temperatura ambiente ou mesmo a 0°C). Chan^{201, 202} e colaboradores, por exemplo obtiveram ótimos rendimentos de reações do fenil acetileno com aldeídos aromáticos quando o reagente de zinco correspondente foi gerado à 0°C em tolueno na presença de dimetil zinco. Por outro lado, Pu²⁰³ e colaboradores obtiveram competições entre os produtos (104) e (105) quando, na etapa de formação do reagente de zinco (Esquema 64).



Esquema 64 – Influência da temperatura na formação do reagente de zinco do fenil acetileno (93)

Pu observou que à temperatura ambiente, o fenil acetileno (93) em presença de di-etil zinco em reação com benzaldeído (Esquema 64, condição "a") produz majoritariamente o produto (105). Entretanto, quando fenil acetileno (93) foi refluxado por 5 horas na presença de di-etil zinco o produto (104) foi formado majoritariamente.

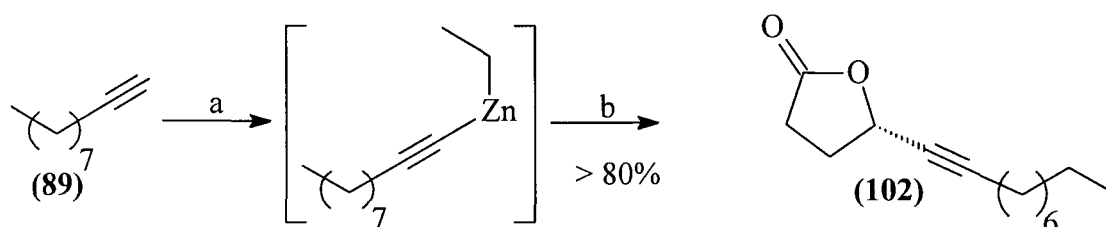
Isto mostra que mesmo para alquinos mais ativados, como aqueles empregados por Carreira e outros autores, dependendo das condições experimentais em que são empregados, podem necessitar de condições mais enérgicas na etapa de formação do reagente de zinco.

Com base nesta observação, optou-se por adotar condições mais enérgicas na etapa de formação do reagente de zinco do decino.

7.18 – Preparação do Reagente de Zinco do Decino

Decino foi refluxado à 100 °C por uma noite na presença de di-etil zinco em tolueno. Nestas condições um precipitado branco foi formado, como descrito²⁰³ para o fenil acetileno. Esta solução foi resfriada, diluída com éter etílico e então R-(+)-BINOL (**103**) (10 mol%) foi adicionado, seguido de Ti(OⁱPr)₄. Uma solução do aldeído (**88**) foi adicionada à temperatura ambiente num período de 2 horas. Quando o aldeído foi adicionado numa porção, como descrito²⁰³⁻²⁰⁵ em trabalhos de Pu e Chan, sub-produtos de reações de auto condensação do aldeído foram observados.

Da reação em tais condições, a lactona (**102**) foi isolada como único produto em rendimentos superiores à 80%.. Por outro lado, quando di-metil zinco foi empregado como fonte de zinco, na etapa de formação do reagente de zinco acetilênico, foi observado a diminuição do rendimento de (**102**) (Esquema 65).



a: Et₂Zn, tolueno, 100 °C, 15 horas
 b: 1) Éter etílico, 2) R-(+)-BINOL 10 mol%, 3) Ti(OⁱPr)₄, 4) (**88**)

Esquema 65 – Lactonização via adição do etil-decinil zinco ao aldeído (**88**)

Tempos maiores de refluxo na etapa de formação do reagente de zinco, não alteraram significativamente o rendimento do produto (**102**).

A lactona (**102**) foi analisada por cromatografia gasosa com fase estacionária quiral, e por integração de áreas, foi observado um excesso enantiomérico de 92%. Na figura 52, estão apresentados os cromatogramas da substância obtida sinteticamente (**A**) e um padrão contendo uma mistura enriquecida do enantiômero “R” desta lactona (**B**), de onde se conclui, que R-(+)-BINOL (**103**) produziu enantiosseletivamente a lactona (**102**) de configuração “S”.

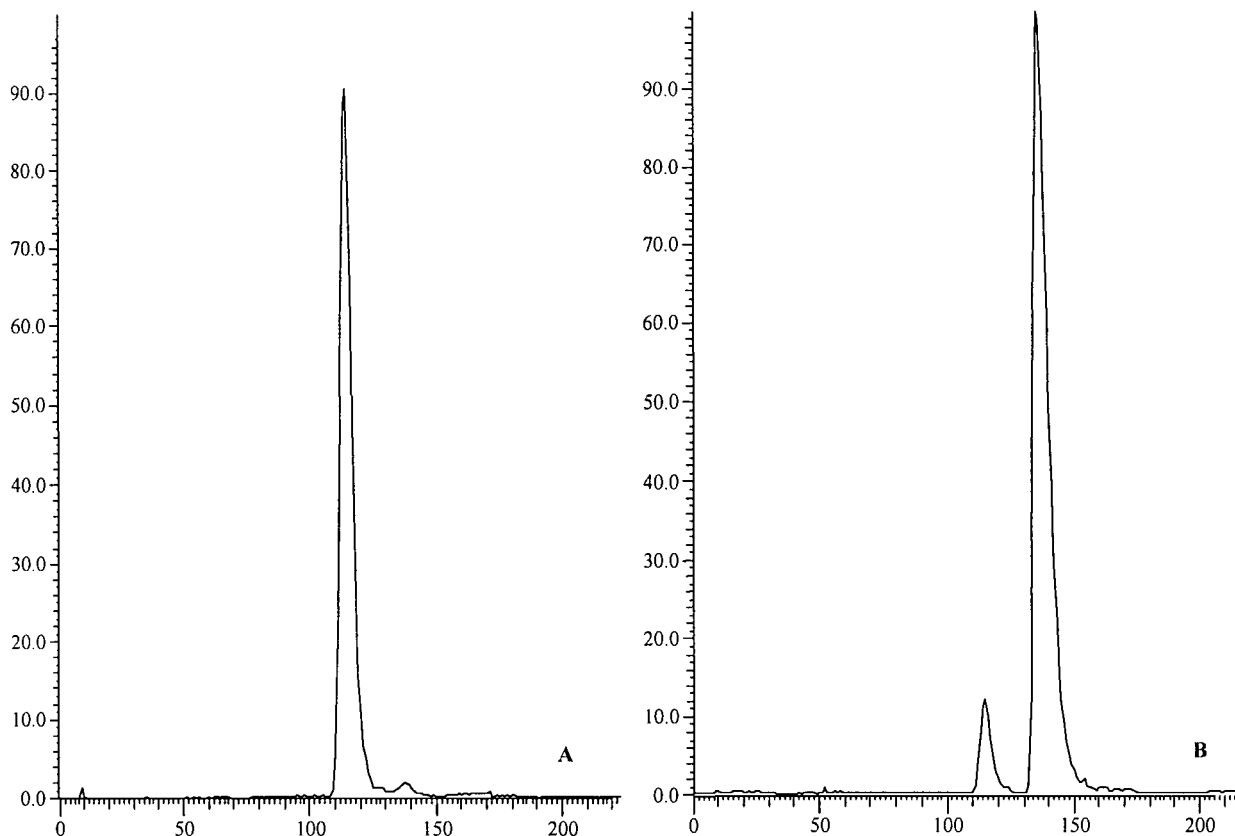
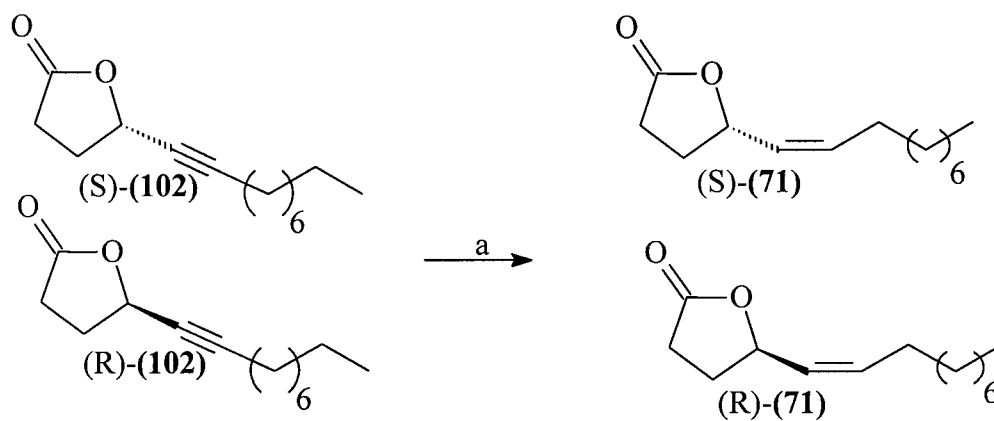


Figura 52 – Análises cromatográficas em fase estacionária quiral da lactona (**102**), obtida da reação entre etil-decinil zinco com o aldeído (**88**) em presença de (R)-(+)-BINOL (**103**) (esquerda) e padrão contendo majoritariamente o enantiômero “R” da lactona (**102**) (direita).

Da mesma forma a lactona (**102**) de configuração “R” foi sintetizada empregando-se S-(-)-BINOL (**103**) como catalisador em 81% de rendimento e excesso enantiomérico da ordem de 93%.

Ambos os enantiômeros das lactonas acetilênicas foram submetidos à hidrogenação catalítica utilizando-se catalisador de Lindlar em pentano na presença de quinolina à 0^oC, produzindo as lactonas (R)- e (S)-(**71**) em 91 e 89% de rendimento respectivamente (Esquema 66).



a: H₂, Lindlar/quinolina em pentano; 0^oC

Esquema 66 – Semi-hidrogenação catalítica das lactonas acetilênicas (R)- e (S)-(102)

Na Figura 53 está apresentada uma porção do espectro de RMN de ¹H do enantiômero (R)-(71), obtido da reação de hidrogenação.

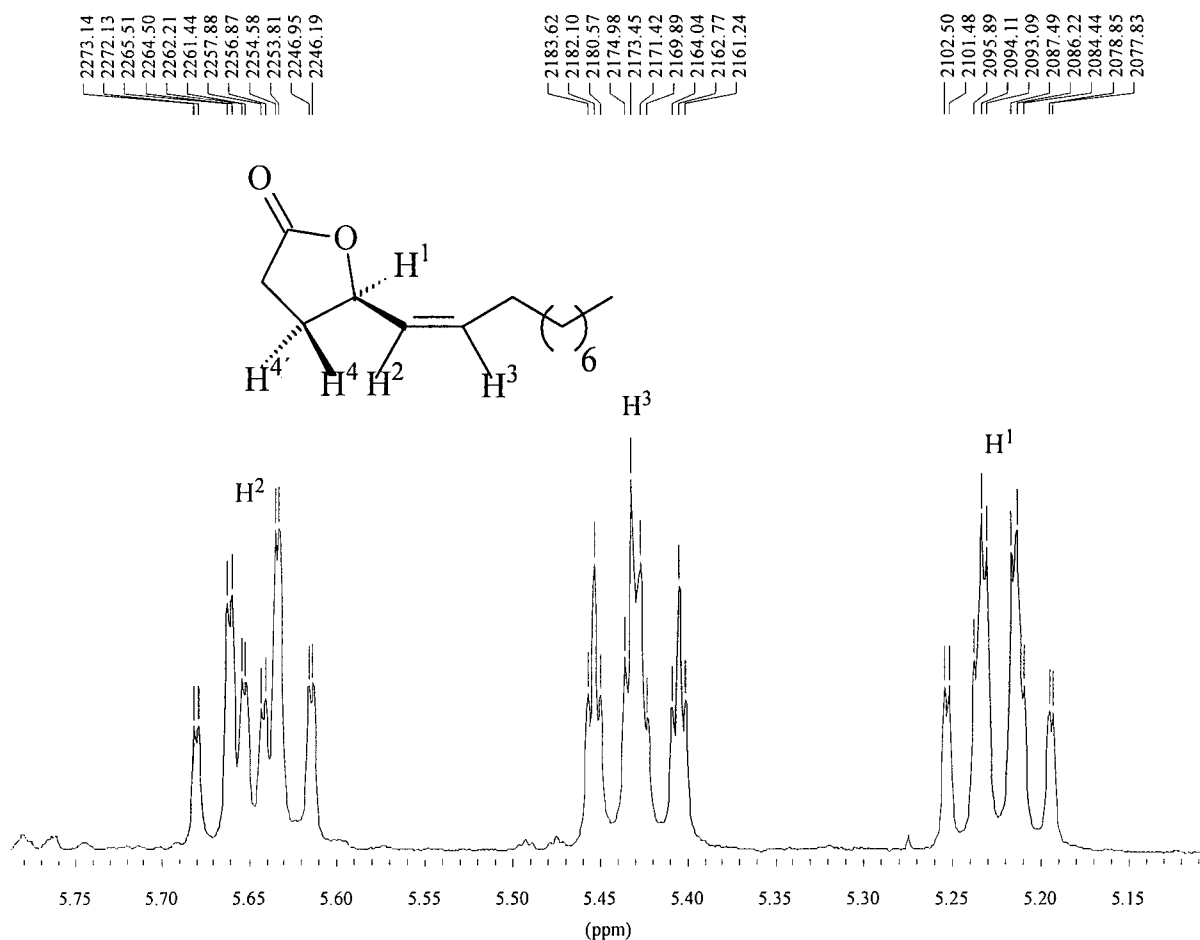


Figura 53 – Porção do espectro de RMN de ¹H da lactona (R)-(71)

Em 5,22 ppm, observa-se um *tdd*, originado do acoplamento entre $\mathbf{H}^1\text{-H}^2$ e $\mathbf{H}^1\text{-H}^4$ ($J^3 = 8,40$ Hz); observa-se ainda, o acoplamento entre $\mathbf{H}^1\text{-H}^{4'}$ ($J^3 = 6,60$ Hz) e $\mathbf{H}^1\text{-H}^3$ ($J^4 = 1,02$ Hz). O sinal em 5,43 ppm deve ser referente ao acoplamento entre $\mathbf{H}^3\text{-H}^2$ ($J^3 = 10,70$ Hz), de $\mathbf{H}^3\text{-H}^s$ do CH_2 na posição α ($J^3 = 8,65$ Hz) e de $\mathbf{H}^3\text{-H}^1$ ($J^4 = 1,00$ Hz), produzindo um *ddt*. E em 5,65 ppm observa-se um *dt* referente aos acoplamentos de $\mathbf{H}^2\text{-H}^3$ ($J^3 = 10,70$ Hz), $\mathbf{H}^2\text{-H}^1$ ($J^3 = 8,40$ Hz) e $\mathbf{H}^2\text{-H}^{4'}$ ($J^4 = 1,02$ Hz). Os demais sinais do espectro de RMN de ^1H são todos coerentes e estarão apresentados na seção de espectros deste trabalho.

Pela porção do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 54), observam-se os sinais referentes aos carbonos carbonílico do anel lactônico em 177,34 ppm e os olefínicos em 136,07 e 127,46 ppm respectivamente.

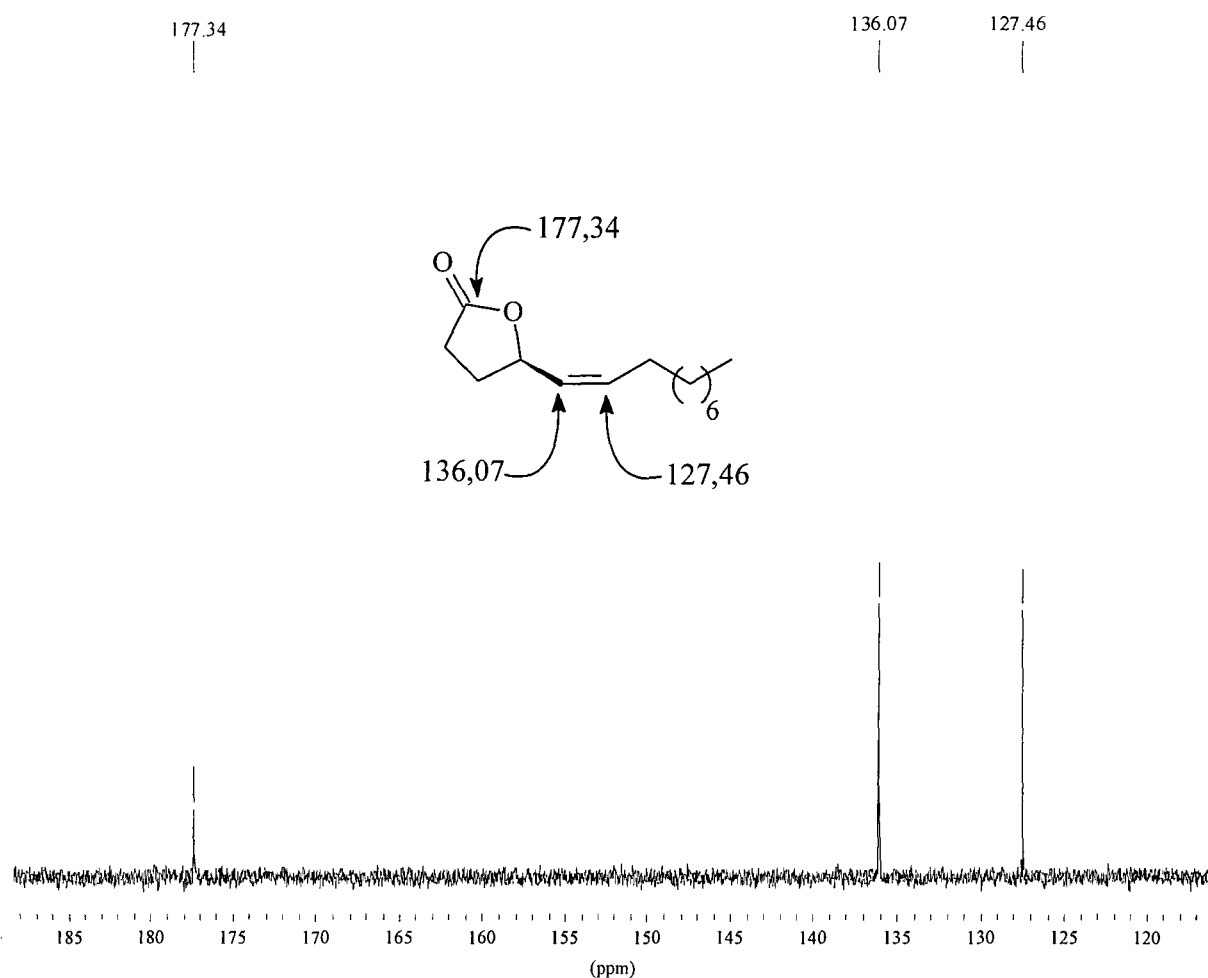


Figura 54 – Porção do espectro de ^{13}C da (R,Z)-5-tetradecen-4-olida (71)

Através do espectro de massas, observa-se o íon m/z 111, pico base, que corresponde à fragmentação entre o carbono olefínico e o carbono sp^3 alquílico da

cadeia lateral¹⁷⁶. O íon m/z 98, corresponde à clivagem entre os C7-C8 da cadeia lateral alquílica e o íon m/z 85 corresponde à fragmentação entre os C4-C5, conforme representado na Figura 55.

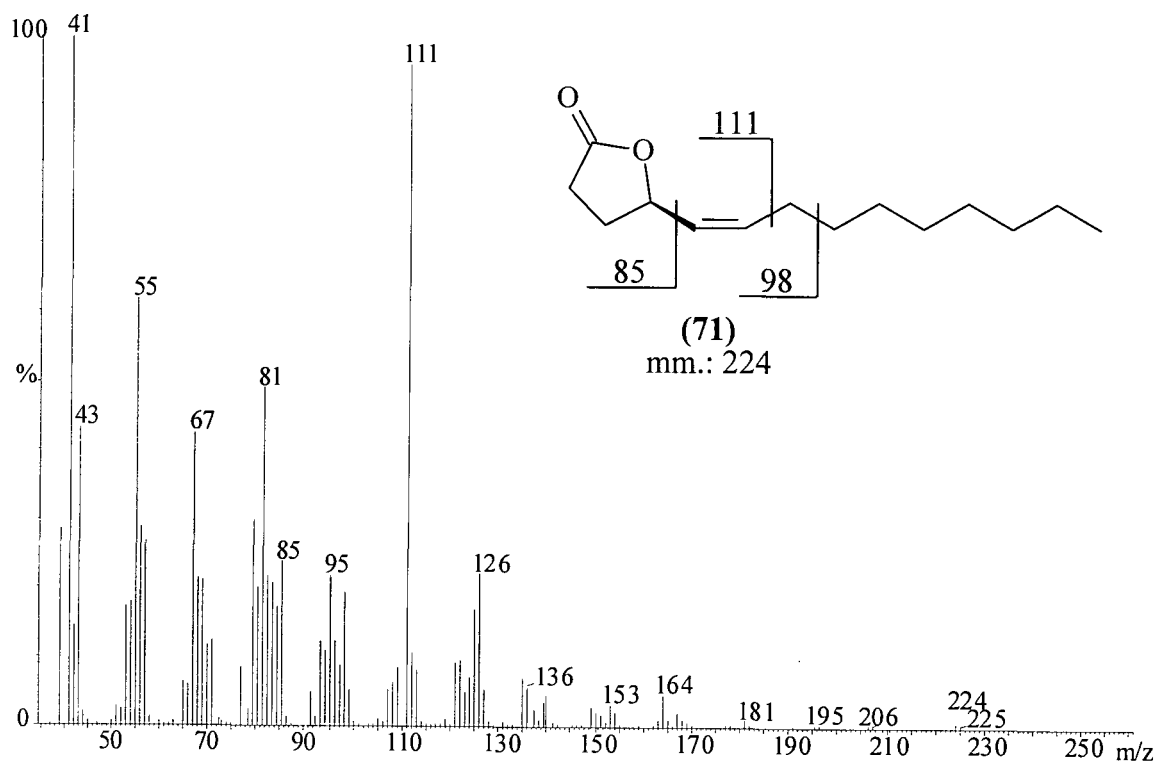


Figura 55 – Espectro de massas da (R,Z)-5-tetradecen-4-olida (71)

7.19 – Conclusões

Vários trabalhos^{181-185, 198, 200, 206-209} descrevendo a formação de reagente de zinco acetilênicos terminais e sua adição enantiosseletiva à aldeídos, já foram feitos, entretanto, alquinos menos ativados como o decino, não foram reativos nas condições descritas. Assim, foi desenvolvida uma sistemática que permitiu a formação do reagente de zinco do decino e sua reação enantiosseletiva com um aldeído contendo funcionalização na extremidade oposta da cadeia com bom rendimento químico.

Devido à importância da pureza óptica dos semioquímicos, resoluções enzimáticas^{196, 210} associadas à sistemática desenvolvida podem ser empregadas com o objetivo de obtenção de lactonas de 5 membros γ -alquinil insaturadas com alta pureza enantiomérica.

7.20 – Breve Introdução sobre *Eurytoma amygdali*

A família Eurytomidae (himenópteros) inclui muitos parasitóides e algumas espécies herbívoras, que se alimentam de sementes de amêndoas, maçã, pistache, etc. *E. amygdali*, também conhecida como “vespa da semente da amêndoa” é uma praga importante deste fruto e ocorre em praticamente todo o sudeste europeu, Oriente Médio e muitos países da antiga União Soviética. Quando grandes infestações acontecem, os danos podem chegar a 90% por comprometimento do fruto em um processo chamado de mumificação²¹¹.

Mazomenos²¹² e colaboradores descreveram recentemente a identificação dos componentes da blenda feromonal de *Eurytoma amygdali* (Figura 56).

Os compostos ativos foram isolados do extrato bruto por fracionamento dos hidrocarbonetos presentes, em coluna cromatográfica com sílica gel impregnada com nitrato de prata. Com esta técnica foi possível a separação de alcanos, alquenos e alcadienos. Machos de *E. Amygdali* submetidos, a testes biológicos com cada fração de tais extratos, apresentaram elevada resposta para a fração de alcadienos, menor, porém expressiva resposta para a fração de alquenos e nenhuma resposta para a fração composta por alcanos.

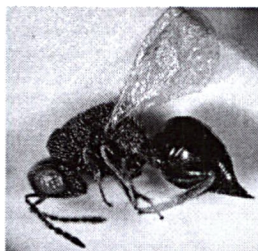


Figura 56 – *E. amygdali*, vespa da semente da amêndoa

A identificação dos alquenos e dos alcadienos foi baseada em comparações de tempos de retenção por cromatografia gasosa, por espectroscopia de infravermelho e espectrometria de massas. Bioensaios realizados com extratos de fêmeas de *E. Amygdali* sugeriram, (Z,Z)-6,9-Tricosadieno (**104**) e (Z,Z)-6,9-Pentacosadieno (**105**) (Figura 57), além de alquenos, também presentes nos extratos, como potentes atratores de machos deste inseto.

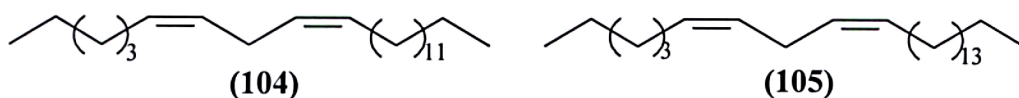
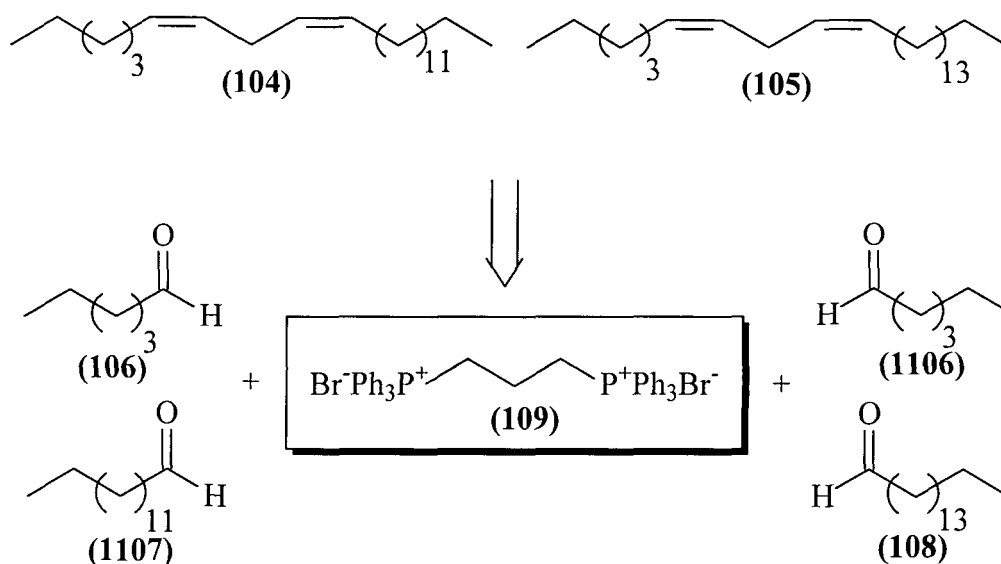


Figura 57 – Dienos componentes do feromônio sexual de *E. Amygdali*

7.21 – Síntese dos Dienos (104) e (105): Componentes da Blenda Feromonal de *Eurytoma amygdali*

Para a síntese dos dienos (**104**) e (**105**), foi proposto um plano retrossintético baseado na dupla funcionalização diferencial²¹³ de um sal de di-fosfônio simétrico em uma etapa reacional, pela geração da bis ilida em reação com diferentes aldeídos (Esquema 67).



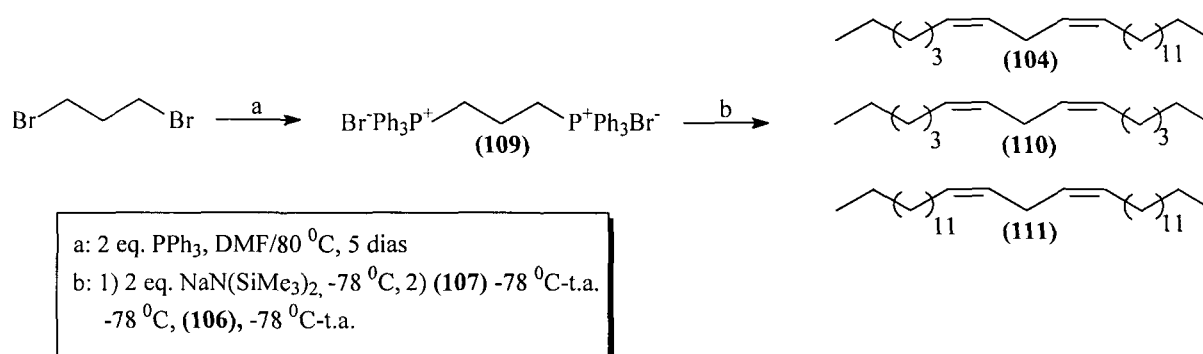
Esquema 67 – Plano retrosintético dos dienos (104) e (105).

7.22 – Preparação do Sal de di-fosfônio (109)

O sal de fosfônio (109), foi preparado a partir do 1,3-dibromopropano com 2 equivalentes de tri-fenilfosfina em DMF à 80 °C por 5 dias²¹⁴ em rendimento de 84%. Quando temperaturas superiores à 80 °C foram empregadas, observou-se a formação de uma solução marrom da qual apenas o sal de mono-fosfônio foi isolado em baixos rendimentos. Tempos menores de reação também implicaram formação do sal de mono-fosfônio como contaminante do sal de di-fosfônio (109).

7.23 – Síntese do Dieno (104) por Reação do Sal de di-fosfônio (109) com os Aldeídos (106) e (107)

O sal de di-fosfônio (109), foi sêco à 60 °C sob vácuo e empregado na reação com os aldeídos (106) e (107) (Esquema 68).

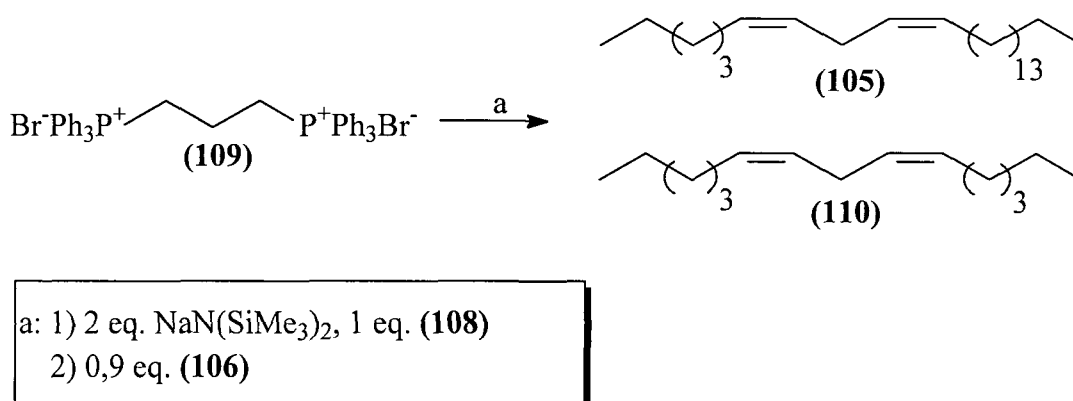


Esquema 68 – Reação de formação do sal de di-fosfônio (109) e sua reação com os aldeídos (106) e (107)

A bis-ilida do sal (109) foi gerada em THF à -78 °C, pela adição de 2,2 equivalentes de NaN(SiMe₃)₂ e em seguida adicionado 1 equivalente de uma solução do aldeído (107) (de cadeia maior) em THF. A solução foi aquecida à 0 °C, num intervalo de tempo de 2 horas e mantida à esta temperatura por 30 min. A solução foi novamente resfriada à -78 °C e 1 equivalente do aldeído (106) (de cadeia menor) foi adicionado e a solução aquecida à temperatura ambiente, num intervalo de tempo de 2 horas.

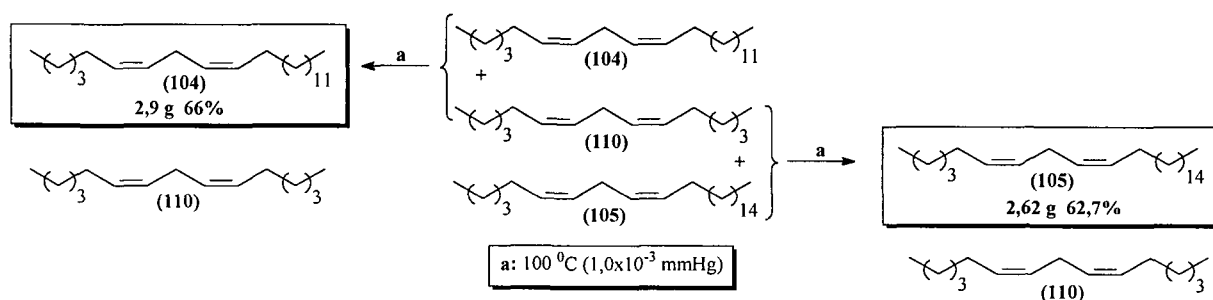
Desta reação foi observada a formação dos produtos (104) (originado da reação de 1 eq. da bis-ilida com 1 eq. de tetradecanal e 1 eq. de hexanal) e (110) (produto da reação da bis-ilida com 2 eq. de hexanal) numa proporção 1,7:1 e não foi detectado o produto (111), oriundo da reação da bis-ilida com 2 equivalentes do aldeído (107). Quando a reação foi conduzida empregando-se o aldeído de menor cadeia (106) na primeira etapa da reação, o produto simétrico (110) foi produzido majoritariamente. A mono-ilida intermediária (112) originada da reação da bis-ilida com o aldeído (106) reage rapidamente com outro equivalente do mesmo aldeído, implicando na formação do produto simétrico (110). Isto foi observado mesmo a temperaturas inferiores a -78 °C nesta etapa da reação (Esquema 69).

Relação aproximadamente 13:1 entre os produtos **(105)** e **(110)** também foi formada. O produto simétrico proveniente da reação entre a bis-ilida e 2 equivalentes do aldeído de maior cadeia não foi observado em tais condições (Esquema 70).



Esquema 70 – Reação da bis-ilida com os aldeídos **(106)** e **(108)**

A pequena quantidade do produto simétricos **(110)**, produzida nas reações de formação dos dienos **(104)** e **(105)** foi removida da mistura, por destilação em Kugelrohr à $100\text{ }^\circ\text{C}$ sob vácuo ($1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) (Esquema 71).



Esquema 71 – Purificação dos dienos **(104)** e **(105)** por destilação de **(110)**

Na Figura 58, estão apresentados o cromatograma **(A)** e o espectro de massas **(B)** do *(Z,Z)*-6,9-tricasadieno **(104)**. O pequeno pico com tempo de retenção de 13,68 min. do cromatograma **(A)**, apresenta igual espectro de massas e deve portanto corresponder à algum estereoisômero do dieno, formado na reação de olefinação de Wittig.

O íon m/z 67, que é o pico base do espectro corresponde às duas fragmentações entre os carbonos olefinicos e os saturados vizinhos, acrescido de uma unidade de massa. Os íons m/z 222 e 110 por sua vez correspondem às perdas das unidades $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH})_2-$ e $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}(\text{CH})_2-$, respectivamente, de acordo com dados espectrais descritos por Mazomenos²¹² e colaboradores para a mesma substância.

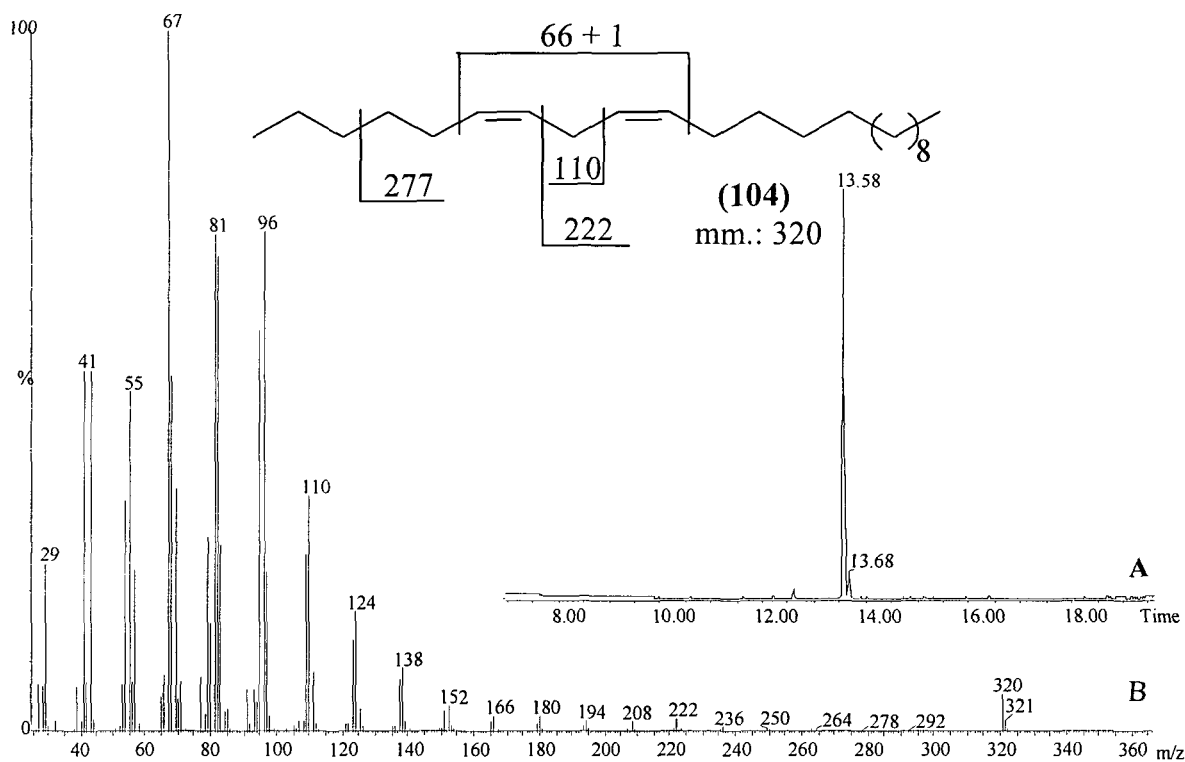


Figura 58 – Cromatograma (A) e Espectro de massas (B) do (Z,Z)-6,9-tricosadieno (104)

Similarmente, ao observado no espectro de massas do dieno (104), o dieno (105), apresentou uma pequena quantidade de um estereoisômero de dupla ligação.

O íon m/z 67, corresponde às fragmentações entre os carbonos olefinicos e as extremidades da cadeia carbônica. O íon m/z 250, corresponde à perda de uma unidade $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH})_2-$, diminuído de uma unidade de massa e o íon m/z 110, assim como observado para (104), corresponde ao íon $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH})_2(\text{CH}_2)]^+$ (Figura 59).

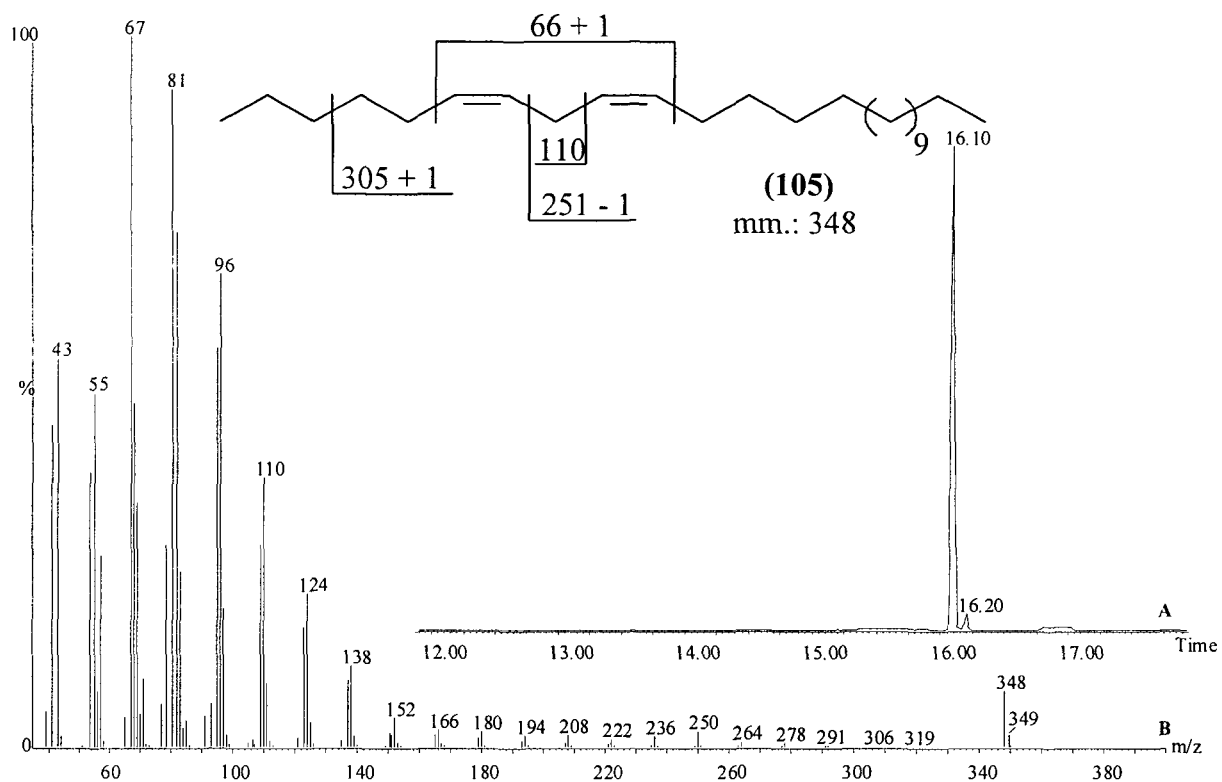


Figura 59 – Cromatograma (A) e Espectro de massas (B) do (Z,Z)-6,9-pentacosadieno (105)

Esta substância também foi analisada por RMN de ^1H e na Figura 60 está apresentada a porção olefínica do espectro.

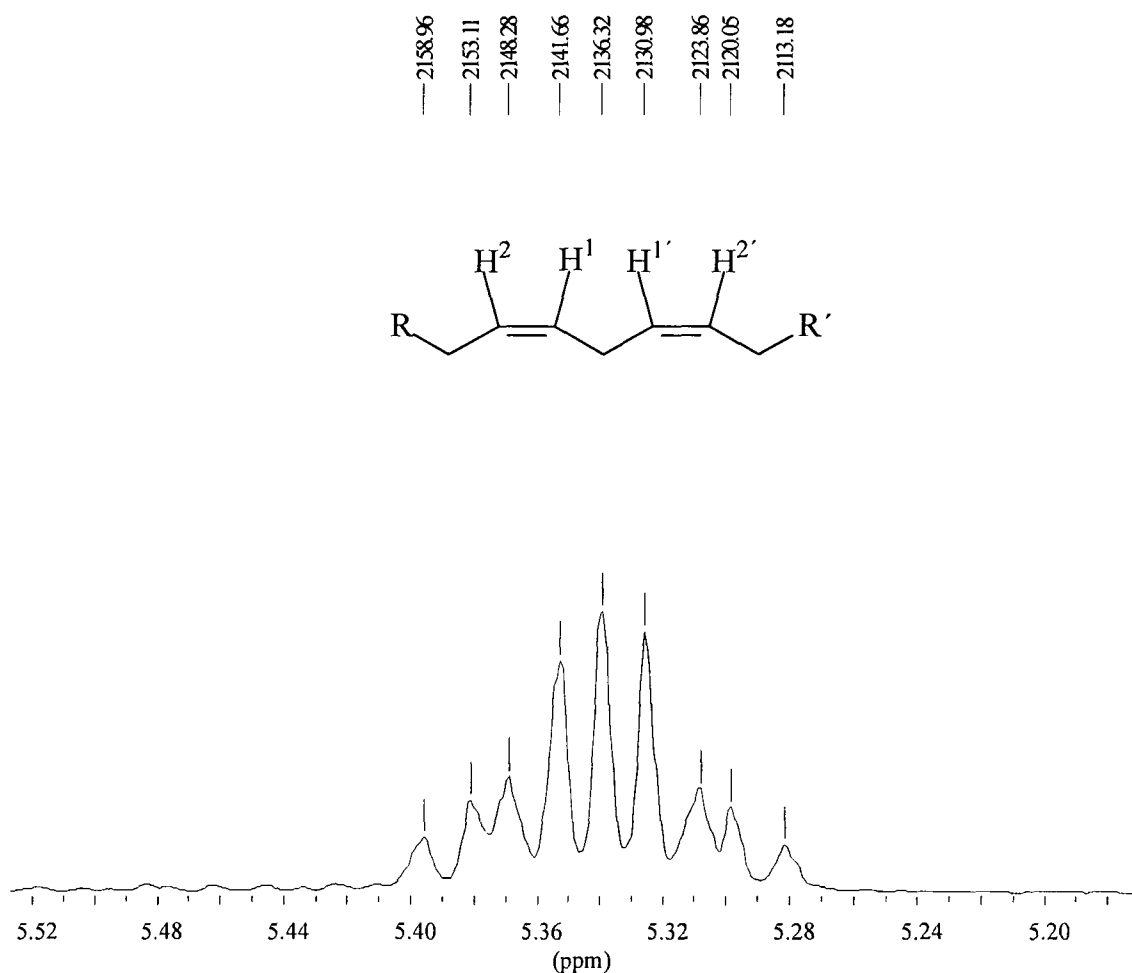


Figura 60 – Porção olefínica do espectro de RMN de ¹H do (Z,Z)-6,9-pentacosadieno (105)

Os hidrogênios **H1** e **H1'**, assim como os **H2** e **H2'** apresentam deslocamentos químicos muito próximos, devido à similaridade de ambiente magnético à que estão submetidos, produzindo com isso um espectro de segunda ordem, cujos valores de constantes de acoplamento bem como multiplicidade observados não são coerentes.

Observa-se também pelo espectro de RMN de ¹³C, grande semelhança entre os carbonos olefínicos internos, assim como para os externos da cadeia carbônica (Figura 61).

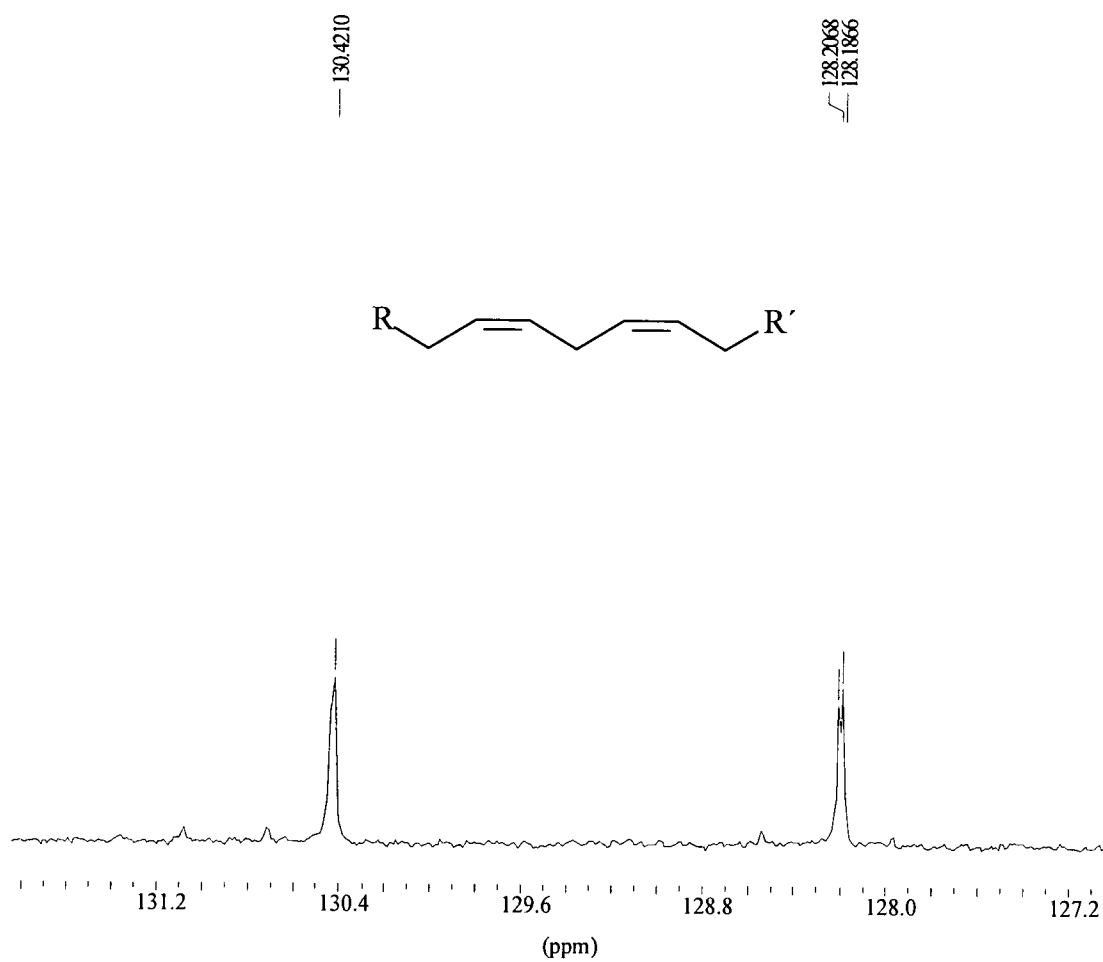


Figura 61 – Porção olefínica do espectro de RMN de ^{13}C do (Z,Z)-6,9-pentacosadieno (105)

7.25 – Conclusões

Ambos os dienos foram sintetizados pelo emprego de adaptações experimentais de uma reação clássica: a olefinação de Wittig.

Pela manipulação diferencial dos eletrófilos foi possível executar a dessimetração de um sal de fosfônio simétrico na síntese de substâncias bioativas com alta pureza química, estereoisomérica e de forma convergente²¹³. Adaptações desse método, também foram empregados na síntese de três outros hidrocarbonetos saturados di-metilados pelo uso de diferentes cetonas nas etapas de reação com as ilidas intermediárias.

Os dienos **(104)** e **(105)** foram enviados para testes de campo na Grécia. Estes ensaios deveram ser realizados por Mazomenos²¹² e colaboradores e os resultados decorrentes desses ensaios ainda não foram concluídos.

7.26 – Breve Introdução sobre *Nepticula malella*

Stigmella malella (= *Nepticula malella*), também conhecida popularmente como “Lagarta mineira das folhas da macieira” é uma Lepidóptera, que na fase adulta mede aproximadamente 4 mm de comprimento (Figura 62, esquerda). Este inseto hospeda-se em macieiras e deposita seus ovos na parte inferior das folhas²¹⁵. Após o nascimento, as larvas instalam-se dentro das folhas, passando a alimentar-se delas, construindo pequenos túneis que podem chegar a 3 - 4 mm. (Figura 62, direita).

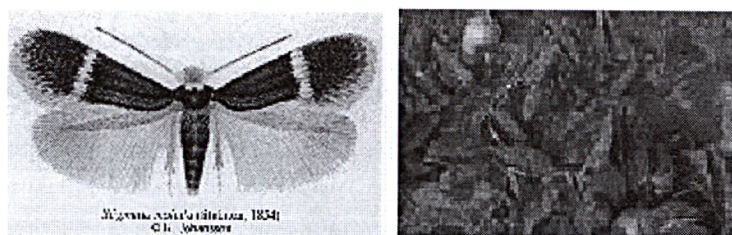


Figura 62 – Adulto de *Nepticula malella* (esquerda) e macieira danificada pelo ataque do inseto (direita)

Quando ocorrem grandes infestações, numerosas galerias são construídas nas folhas, impedindo a fotossíntese. As folhas muito danificadas tornam-se marrons e caem prematuramente, prejudicando a colheita, bem como as atividades fisiológicas da planta.

Em 1995 Francke²¹⁶ e colaboradores descreveram que o feromônio sexual de *N. malella* é uma mistura composta por (S)-(E)-6,8-nonadien-2-ol, **(113)** e (S)-(Z)-6,8-nonadien-2-ol, **(114)** em uma proporção de 10:3 (Figura 63).

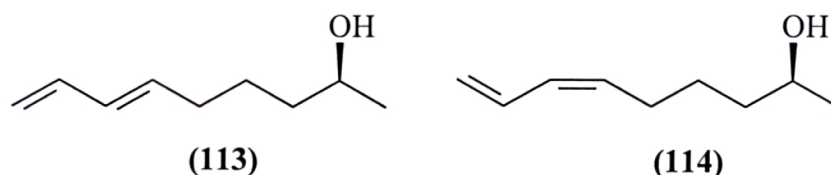
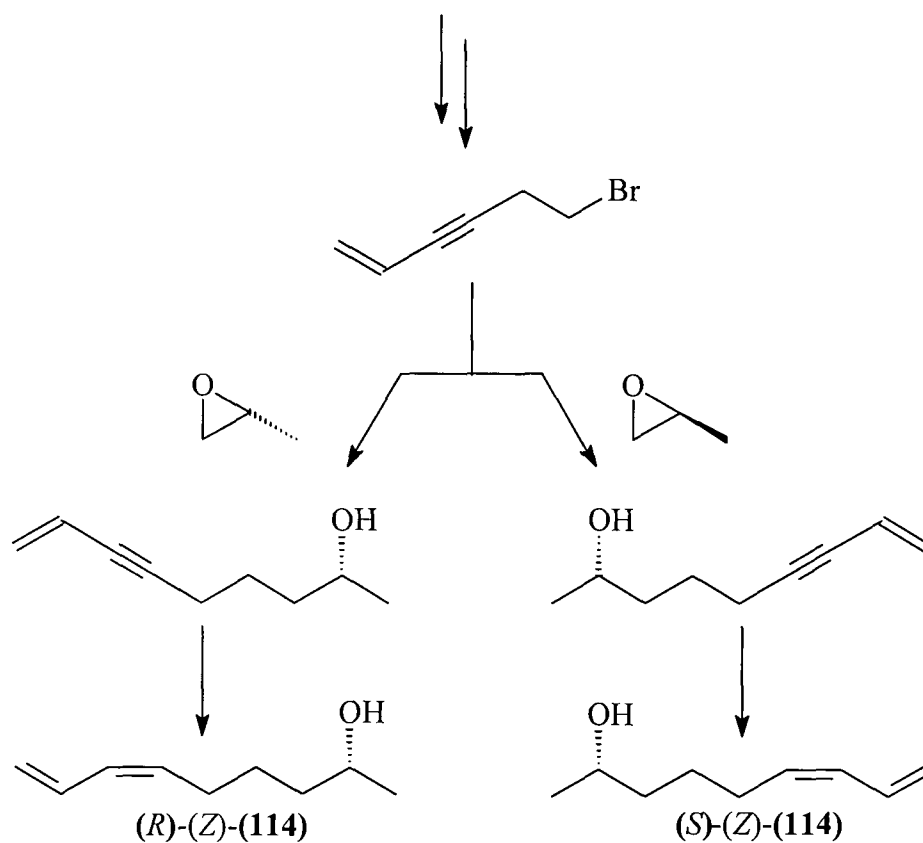


Figura 63 – Componentes do feromônio sexual de *N. malella*.

Durante tentativas de obtenção dos compostos **(113)** e **(114)**, Francke e colaboradores obtiveram uma mistura de difícil separação dos estereoisômeros **(113)** e

(114)²¹⁷. Contudo os enantiômeros de (114), foram sintetizados por rota sintética alternativa (Esquema 71).

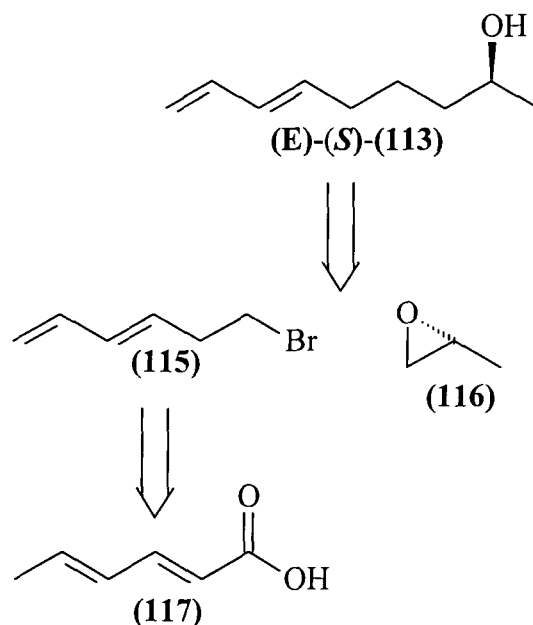


Esquema 71 – Rota empregada por Francke e col. em 1995 para obtenção de *R*- e *S*-(*Z*)-(114).

Quanto ao enantiômero (*S*)-(*E*)-(113) na sua forma pura para formulações, não foi possível sua obtenção pela mesma metodologia.

7.27 – Síntese do Dienol (113): Componente Majoritário do Feromônio de *Nepticula malella*

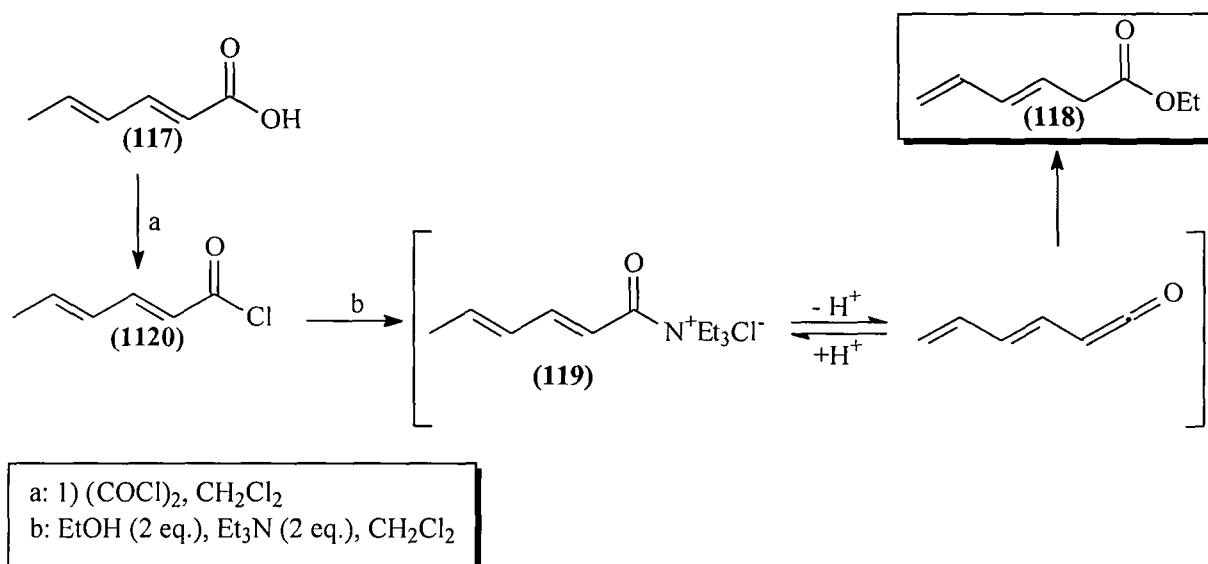
A proposta retrossintética para o (*S*)-(*E*)-6,8-nonadien-2-ol (**113**), foi baseada na reação entre o reagente de Grignard, formado a partir do brometo (**115**) e o epóxido (*R*)-(**116**) (Esquema 72).



Esquema 72 – Proposta retrossintética do (*S*)-(*E*)-6,8-nonadien-2-ol.

7.28 – Preparação do Éster (118)

Para a síntese do brometo (**115**) o ácido sórbico (**117**) foi convertido ao éster (**118**), por desconjugação das duplas ligações por método desenvolvido por Hoye²¹⁸ e colaboradores. A reação baseia-se na formação do íon acil trietil amônio (**119**) pela reação entre o cloreto de ácido com trietilamina na presença de etanol (Esquema 73).



Esquema 73 – Reação de desconjugação do ácido sórbico via o seu sal de acil trelil amônio

Através do espectro de massas observa-se o íon m/z 140, correspondente ao íon molecular e o íon m/z 67, que é o pico base, corresponde à perda do fragmento COOEt (Figura 64).

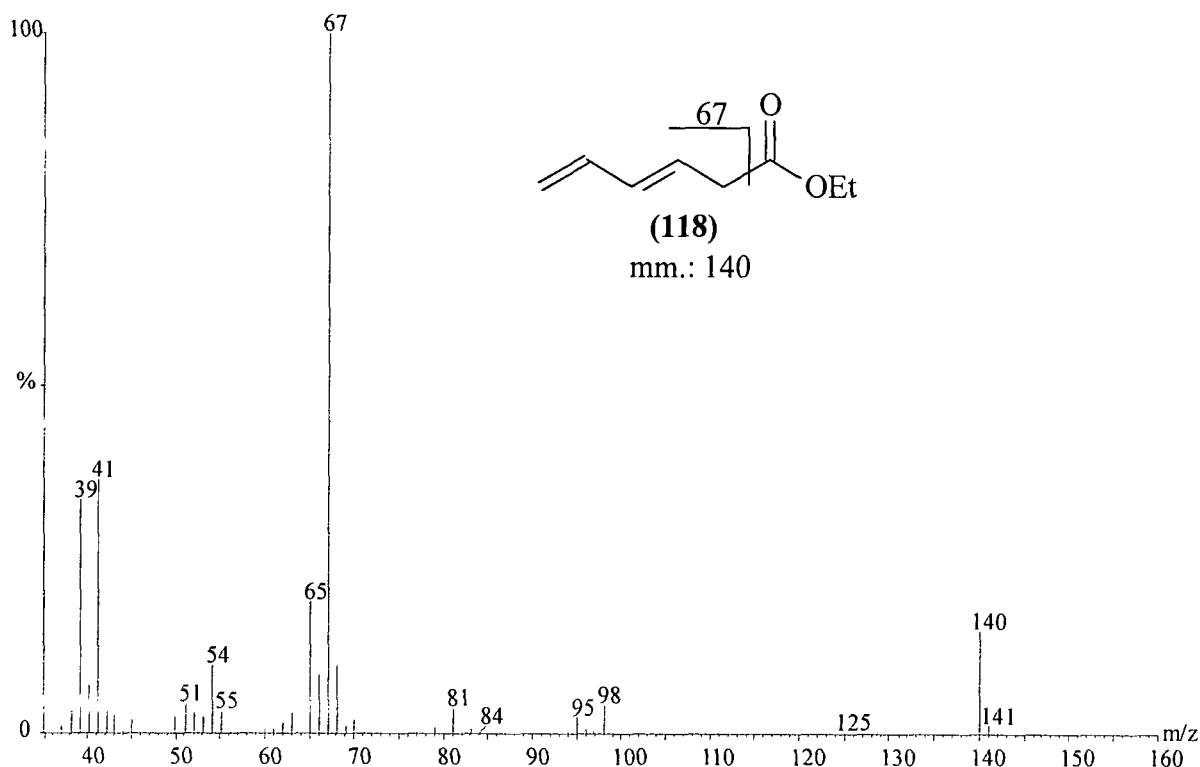
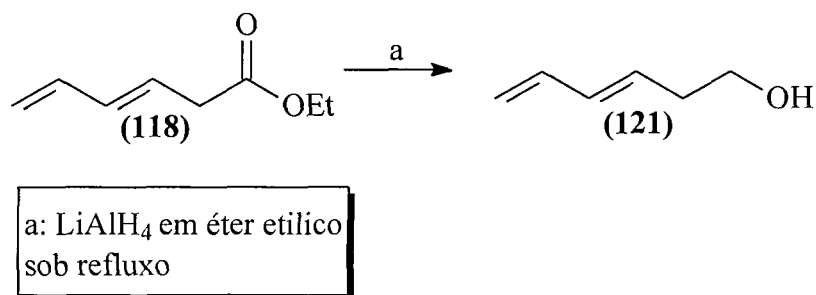


Figura 64 – Espectro de massas do éster (118)

O éster (**118**) foi obtido em 75,2% de rendimento global a partir do ácido sórbico.

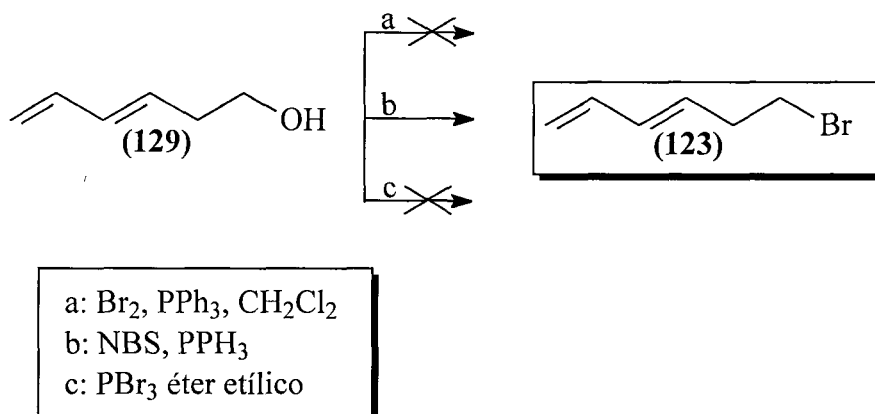
7.29 – Preparação do Brometo (**115**)

O éster (**118**) foi convertido ao álcool (**121**) por redução²¹⁹ com LiAlH_4 em 97% de rendimento (Esquema 74).



Esquema 74 – Redução do éster (**118**) ao álcool (**121**)

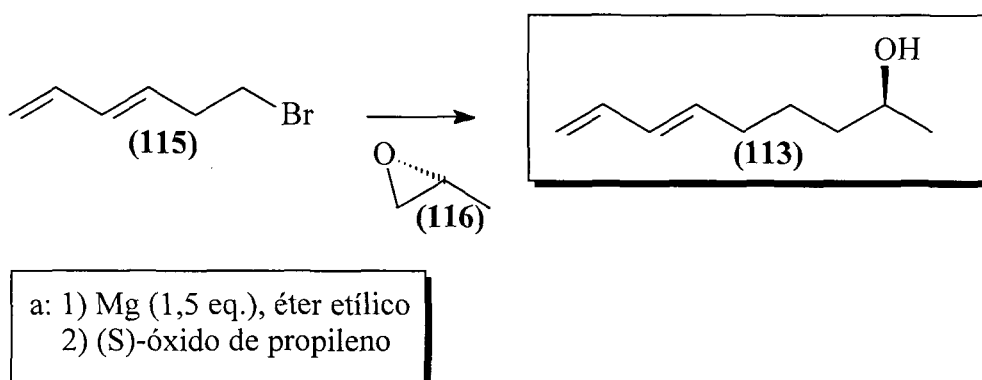
O álcool (**121**) foi convertido ao brometo (**115**) por reação com trifetil fosfina e n-bromo succinimida em 84% de rendimento. Outros métodos de conversão de alcoóis a brometos foram empregados, mas foram observados produtos de polimerização e isomerização (Esquema 75)



Esquema 75 – Preparação do brometo (**115**) por halogenação do álcool (**121**) com NBS/ PPH_3

7.30 – Preparação do Álcool (113)

O álcool (113) foi obtido pelo acoplamento entre o reagente de Grignard do brometo (115) e o epóxido (116) em presença de quantidade catalítica de CuI, via o correspondente cuprato em 58% de rendimento (Esquema 76).



Esquema 76 – Acoplamento do brometo (115), via seu reagente de Grignard com o epóxido (116)

Na figura 65, está apresentada a porção olefínica do espectro de RMN de ^1H do (S)-(E)-6,8-nonadien-2-ol (121). O d em 4,93 ppm é referente ao acoplamento do hidrogênio terminal **He** com **Hc** ($J^3 = 10,20$ Hz); em 5,06 ppm observa-se d referente ao acoplamento do hidrogênio terminal **Hd** com **Hc** ($J^3 = 17,00$ Hz). **Ha** apresenta um deslocamento químico de 5,67 ppm, e acopla com **Hb** ($J^3 = 15,24$ Hz) e com os 2 hidrogênios do grupamento CH_2 vizinho ($J^3 = 6,84$ Hz), cuja multiplicidade é um dt . Em 6,06 ppm observa-se um dd referente ao acoplamento de **Hb** com **Ha** ($J^3 = 15,24$ Hz) e **Hb** com **Hc** ($J^3 = 10,20$ Hz). Em 9,29 ppm observa-se um dt , referente ao acoplamento entre **Hc** com **Hd** ($J^3 = 17,00$ Hz) e entre **Hc** com ambos **He** e **Hb** com mesma constante ($J^3 = 10,20$ Hz).

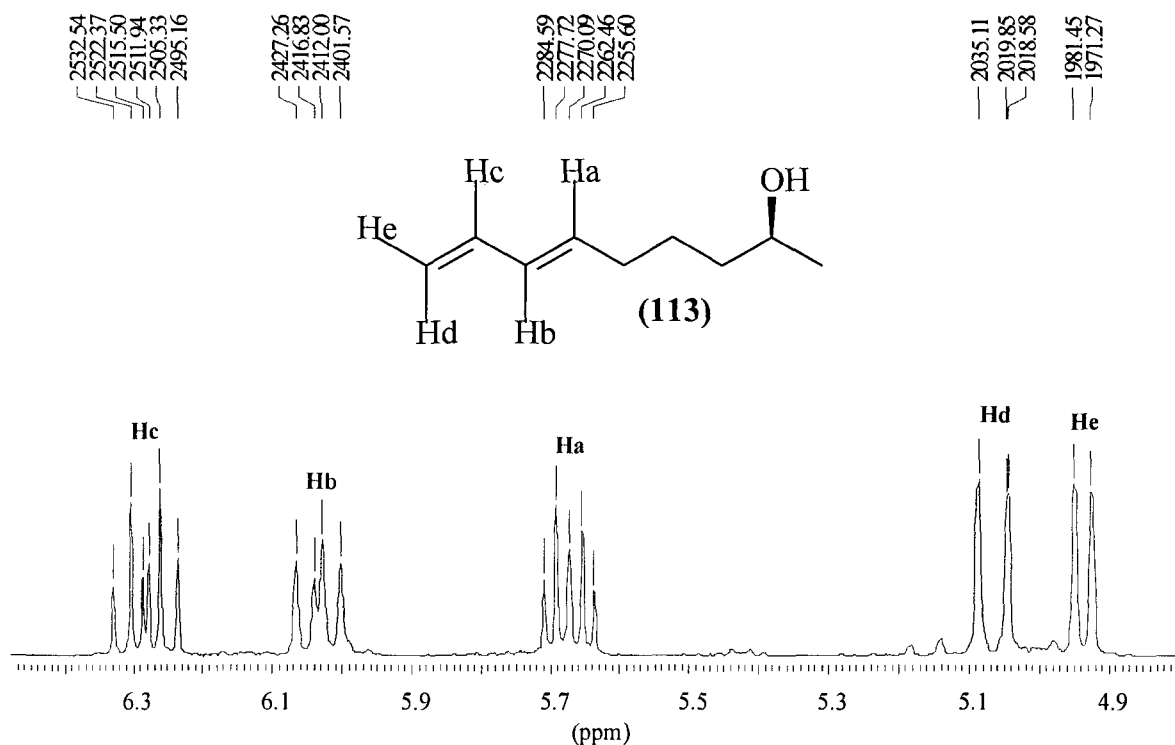


Figura 65 – Porção olefínica do espectro de RMN de ¹H do (S-E)-6,8-nonadien-2-ol (121)

Pelo espectro de RMN de ¹³C (DEPT 135), na Figura 66, podem ser observados os deslocamentos químicos dos carbonos olefínicos, (C6, C7, C8 e C9) em 131,47 ppm, 135,14 ppm, 137,43 ppm, 115,09 ppm respectivamente.

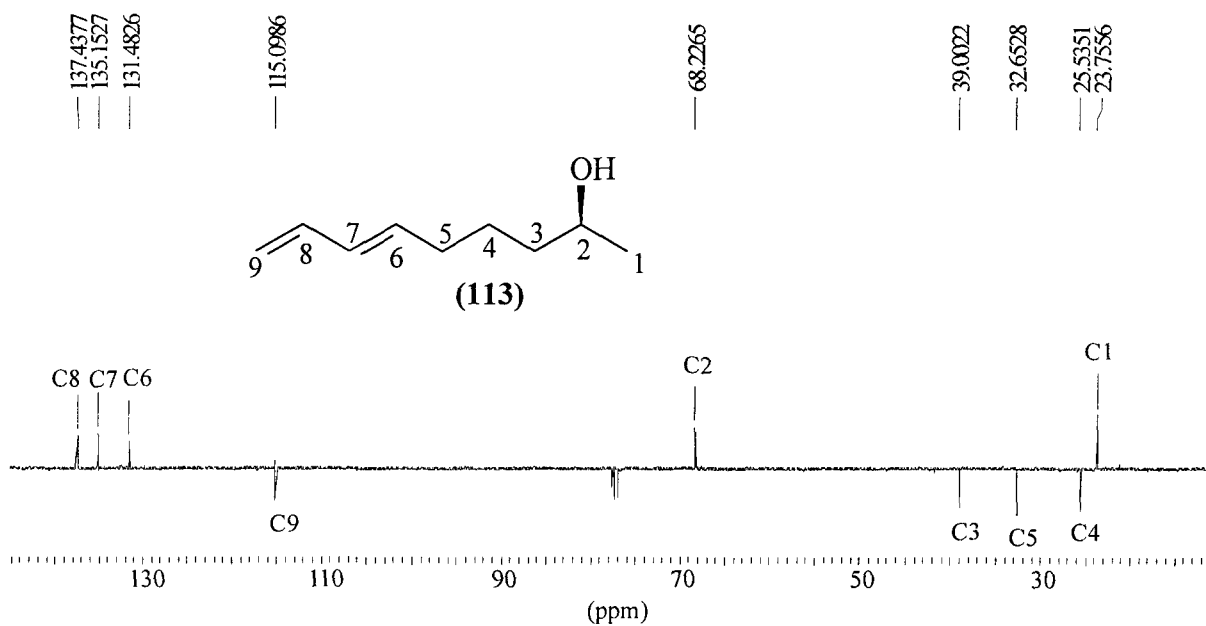


Figura 66 – Espectro de RMN de ¹³C (DEPT 135) do (S-E)-6,8-nonadien-2-ol (113).

7.31 – Conclusões

Pela rota sintética executada foi possível obter enantio- e estereoseletivamente o álcool (S)-(*E*)-6,8-nonadien-2-ol (**113**).

Embora não tenham sido realizadas análises da determinação da pureza óptica do produto, o mesmo já apresentou resultados positivos em formulações com o estereoisômero (**114**) em testes de campo realizados por Francke.

A síntese do álcool (**113**) foi executada em cinco etapas sintéticas com rendimento global da ordem de 34%.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

8.0 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como mencionado anteriormente, os insetos podem utilizar complexas combinações de substâncias com a finalidade de diversificar e enriquecer seus sistemas de comunicação. Além disso, os semioquímicos são usualmente produzidos em quantidades muito pequenas (microgramas à picogramas) dificultando a identificação e elucidação estrutural da substância bioativa²²⁰.

Graças aos avanços e desenvolvimento de novas técnicas analíticas, esse trabalho tem sido realizado com acentuada rapidez e confiabilidade. Contudo, a comprovação estrutural e determinação da composição ou relação estereoquímica/bioatividade só podem ser feitas inequivocamente através da síntese das prováveis estruturas seguida de comparações com os componentes do extrato natural e finalmente testados em campo.

A química e mais especialmente a Síntese Orgânica possuem papéis fundamentais em áreas como a Ecologia Química. Através de novos métodos sintéticos, reagentes e reações pode-se sintetizar substâncias de relativa complexidades estrutural e estereoquímica com a finalidade de melhor compreender a função que essas substâncias desempenham nos organismos vivos. Além disso, pode-se também obter por vias sintéticas substâncias cujas propriedades são importantes em quantidades suficientes para sua aplicação prática.

PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Generalidades

As análises de cromatografia gasosa (CG) foram realizadas em equipamento VARIAN[®] 3800, com injetor split/splitless, controle eletrônico de pressão, com detector FID, contendo 2 colunas capilares: - VA-WAX 30x0,25x0,25 (temp. de trabalho entre 20°C - 250°C); - VA-5 30x0,25x0,25 (temp. de trabalho entre -60°C - 325°C); equipamento SHIMADZU[®] GC-14 B, com injetor split/splitless, com detector FID, contendo coluna capilar DB-WAX 30x0,25x0,25 (DQ-UFPr) e em equipamento CARLO ERBA (FTV 4300), equipado com coluna capilar DB1 25x0,25x0,25 (temperatura de trabalho entre 70°C -300°C);

As análises de espectrometria de massas foram realizadas em espectrômetro VARIAN[®] (Saturn GC/MS/MS 2000), acoplado a um cromatógrafo a gás 3800 VARIAN[®] com impacto de elétrons (E.I.) ou ionização química com acetonitrila (I.Q.) operando a 70 eV e equipado com detetor de "ion trap"; em espectrômetro GC8008 / MD800 (FISONS) operando com ionização por impacto de elétrons (E.I.) operando a 70 eV.

As análises de espectrometria na região do Infra-Vermelho foram realizadas em um espectrômetro Bomem da Hartmann & Braun[®] com transformada de Fourier, modelo B-100 (DQ-UFPr). As amostras foram preparadas na forma de um filme líquido sobre pastilhas de KBr ou NaCl ou na forma sólida dispersa em KBr, e as absorções estão expressas em número de onda (cm⁻¹).

As análises de RMN de ¹H a 80 MHz e RMN de ¹³C- a 20 MHz foram realizadas em um espectrômetro AC 80 da BRUKER[®] (DQ-UFPR); RMN de ¹H a 400 MHz e RMN de ¹³C a 100 MHz foram realizadas em um espectrômetro BRUKER[®] ARX-400 (DQ-UFSCar), (BQ-UFPR); RMN de ¹H a 200 MHz e RMN de ¹³C a 50 MHz foram realizadas em um espectrômetro BRUKER[®] ARX-200 (DQ-UFSCar), RMN de ¹H a 300 MHz e RMN de ¹³C a 75 MHz foram realizadas em um espectrômetro VARIAN[®] Gemini 300 (DQ-UEM); RMN de ¹H a 400 MHz e RMN de ¹³C a 100 MHz foram realizadas em um espectrômetro BRUCKER[®] Avance 400 (DQ-UFPR); RMN de ¹H a 200 MHz e RMN de ¹³C a 50 MHz foram realizadas em um espectrômetro BRUCKER[®] AC 200 (DQ-UFPR) e RMN de ¹H a 400 MHz e RMN de

^{13}C a 100 MHz foram realizadas em um espectrômetro BRUCKER[®] AMX-400 (IOC-UHH – Institut für Organisch Chemie – Universität Hamburg - Alemanha) .

Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em ppm, tendo como referência TMS e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Para indicar a multiplicidade dos sinais, foram adotadas as seguintes abreviações: *s* (singleto), *d* (dubleto), *t* (triplete), *q* (quadrupeto), *quint* (quintupeto), *sext* (sextupeto), *hept* (heptupeto), *oct* (octupeto), *m* (multipeto), *sl* (singleto largo), *dd* (duplo dubleto), *ddd* (duplo duplo dubleto), *dq* (duplo quadrupeto), *dqui* (duplo quintupeto), *dt* (duplo triplete), *ddd* (duplo triplo dubleto), *qd* (quádruplo dubleto), *td* (triplo dubleto) e *dt* (duplo triplo triplete).

Nas separações feitas por cromatografia em coluna, utilizou-se sílica gel 230-400 mesh, 60 Å MERCK[®] e sílica gel 230-400 mesh, 60 Å MERCK[®], impregnada com nitrato de prata (10% em massa);

Nas placas cromatográficas 2,0x7,0 cm para CCD, utilizou-se sílica gel 60 G Darmstadt e revelou-se sobre luz ultra violeta (254 e 366 nm), iodo molecular ou solução de vanilina.

Todas as reações foram acompanhadas por CCD e/ou cromatografia em fase gasosa.

Os solventes foram removidos em evaporadores FISATON[®], operando à pressão reduzida (25-30 mm Hg).

Todos os solventes utilizados foram tratados previamente de acordo com procedimento descrito em literatura²²¹.

Os procedimentos relatados são referentes aos melhores resultados obtidos.

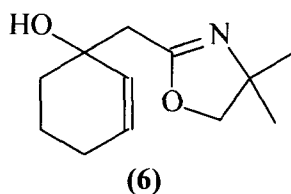
9.0 - Procedimentos experimentais

9.1. - Procedimento geral para a preparação do ânion de lítio da 2,4,4-trimetil-2-oxazolína (3)

Em um balão de 50 mL, protegido da luz, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera inerte, adicionou-se 0,48 mL (4 mmol) de 2,4,4-trimetil-2-oxazolína (3), 10 mL de THF seco. A temperatura da solução foi baixada à -78°C , com um banho de gelo seco e acetona e à solução adicionou-se continua e lentamente 1,53 mL (4 mmol) de n-BuLi 2,61 mol/L. A agitação foi mantida por 30 min. à mesma temperatura.

O ânion assim preparado, foi utilizado para a preparação dos cupratos.

9.2 - Preparação da hidróxi-oxazolína (6)



À uma solução do ânion de lítio da oxazolína (3) (0,48 mL, 4 mmol) em 10 mL de THF, preparado conforme descrito no item 1.0, refrigerada à -78°C , sob agitação magnética e atmosfera de argônio, foi adicionada uma solução da enona “E1” (0,4 mL, 4 mmol em 5 mL de THF). A solução foi mantida à mesma temperatura por 2 horas e então aquecida à temperatura ambiente. Adicionou-se 3 mL de solução saturada de NH_4Cl e agitou-se por 10 min. Transferiu-se a mistura para um funil de separação e adicionou-se 10 mL de éter etílico. As fases, após agitação, foram separadas e a fase aquosa extraída com outras 2 porções de éter etílico. As fase orgânicas foram reunidas, secas sob sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo, 0,842 g foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se uma solução de éter etílico:hexano 6:1, [(6) R.f.: = 0,53]. 0,558 g da hidróxi-oxazolína (6), foi obtido. Rendimento: 70%

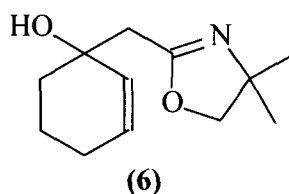
Dados espectroscópicos de (6)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,28 (s, 6H); 1,52-2,06 (m, 6 H); 2,44 (s, 1 H); 2,45 (s, 1 H); 3,91 (s, 2 H); 4,65 (sl, 1 H); 5,67 (d, J=10,2 Hz, 1H); 5,81 (dt, J= 10 Hz, J=3,4 Hz, 1 H)

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 19,11; 25,12; 28,40; 35,81; 39,29; 67,19; 67,96; 78,47; 129,85; 131,43; 163,82

MS (70 ev): m/z [%] 210 (M⁺ 100); 192 (21); 113 (55); 98 (14); 68 (12).

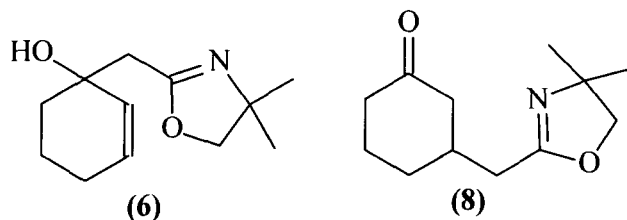
IV (ν_{max}, filme, cm⁻¹): 3391; 2930; 1655.

9.3 - Preparação do monorganocobre RCu (R = oxazolina) e sua reação com a enona (5)

À um balão de 50 mL, equipado com agitação magnética, sêco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,651g (3 mmol) de CuBr.DMS, 10 mL de THF sêco. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 min. e então refrigerada à -78°C. Uma solução do ânion oxazolínico (3 mmol, em 9 mL de THF), preparada conforme descrito no item 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então uma solução da enona (5) (0,3 mL, 3 mmol) em 10 mL de THF foi adicionada gota-a-gota. A solução foi mantida à esta temperatura por 2 horas e então adicionou-se 10 mL de uma solução de NH₄OH/NH₄Cl (10% NH₄OH em solução saturada de NH₄Cl). A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, diluída com 5 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases orgânica e aquosa foram energeticamente agitadas e então separadas. A fase aquosa foi extraída com duas outras porções de 10 mL cada de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,655g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter etílico:hexano 6:1, [(6) R.f.: = 0,53] 0,376g (60 %) da hidróxi-oxazolína (6) foi obtido.

Dados espectroscópicos de (5): Idênticos aos do item 9.2

9.4 - Preparação do cuprato R_2CuLi ($R =$ oxazolína) e sua reação com a enona (**5**)



À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, sêco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,651g (3 mmol) de $CuBr \cdot DMS$, 10 mL de THF sêco. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 min. e então refrigerada à $-78^\circ C$. Uma solução do ânion oxazolínico (6 mmol, em 20 mL de THF), preparada conforme descrito no ítem 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então uma solução da enona (**5**) (0,3 mL, 3 mmol) em 10 mL de THF foi adicionada gota-a-gota. A solução foi mantida à esta temperatura por 2 horas e então adicionou-se 10 mL de uma solução de NH_4OH/NH_4Cl (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl). A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases orgânica e aquosa foram energicamente agitadas e então separadas. A fase aquosa foi extraída com duas outras porções de 10 mL cada de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,700g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter etílico:hexano 6:1, [(**6**) R.f.: = 0,53 e (**8**) R.f.: = 0,40]. Foram obtidos 0,188 g (30 %) da hidró-oxazolína (**6**) e 0,310 g (50%) da ceto-oxazolína (**8**).

Dados espectroscópicos de (**6**): Idênticos aos do ítem 9.2

Dados espectroscópicos de (**8**):

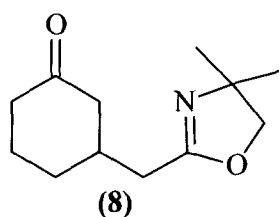
1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,25 (s, 6 H); 1,36-1,45 (m, 1 H); 1,62-1,74 (m, 1 H); 1,92-2,48 (m, 9 H); 3,91 (s, 2 H);

^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 24,81; 28,39; 30,99; 34,83; 36,28; 41,08; 47,46; 66,98; 78,98; 163,83; 210,59;

MS (70 eV) [%]: 210 (M^{+1} 100); 166 (6); 153 (6); 113 (58); 98 (6); 70 (5)

IV (ν_{max} , filme, cm^{-1}): 2965; 2921; 1704; 1666;

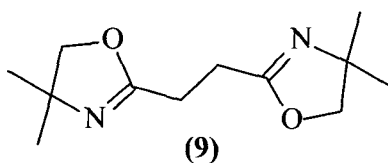
9.5 - Preparação do cuprato R_3CuLi_2 (R = oxazolina) e sua reação com a enona (5)



À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,43g (2 mmol) de CuBr.DMS, 10 mL de THF seco. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 min. e então refrigerada à $-78^{\circ}C$. Uma solução do ânion oxazolínico (6 mmol, em 20 mL de THF), preparada conforme descrito no item 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então uma solução da enona (5) (0,2 mL, 2 mmol) em 8 mL de THF foi adicionada gota-a-gota. A solução foi mantida à esta temperatura por 2 horas e então adicionou-se 10 mL de uma solução de NH_4OH/NH_4Cl (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl). A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases orgânica e aquosa foram energicamente agitadas e então separadas. A fase aquosa foi extraída com duas outras porções de 10 mL cada de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,502g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter etílico:hexano 6:1, [(8) R.f.: = 0,40]. Foi obtido 0,18 g (44 %) da ceto-oxazolína (8).

Dados espectroscópicos de (8): Idênticos aos do item 9.4

9.6 - Preparação do cuprato R_3Cu_2Li (R = oxazolina) e sua reação com a enona (5)



À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,43g (2 mmol) de CuBr.DMS, 10 mL de THF seco. A

mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 min. e então refrigerada à -78°C . Uma solução do ânion oxazolínico (3 mmol, em 10 mL de THF), preparada conforme descrito no ítem 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então uma solução da enona (**5**) (0,1 mL, 1 mmol) em 5 mL de THF foi adicionada gota-a-gota. A solução foi mantida à esta temperatura por 2 horas e então adicionou-se 10 mL de uma solução de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl). A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases orgânica e aquosa foram energicamente agitadas e então separadas. A fase aquosa foi extraída com duas outras porções de 10 mL cada de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,200 g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de etílico/hexano/metanol 20:1:0,1 [(**9**)R.f.: = 0,28]. Foi obtido 0,14 g (43 %) do dímero (**9**).

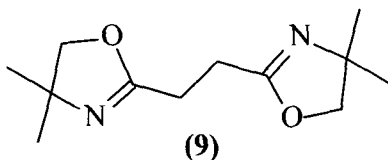
Dados espectroscópicos de (**9**):

^1H -RMN (80 MHz, CDCl_3) δ : 1,8 (s, 12 H); 3,2 (2, 4 H); 4,5 (s, 4 H)

^{13}C -RMN (20 MHz, CDCl_3) δ : 24,62; 28,26; 66,94; 79,05; 164,54;

MS (70 ev) [%]: 225 (M^+ 100); 209 (48); 169 (18); 137 (54);

9.7 - Preparação do cuprato $\text{R}_5\text{Cu}_3\text{Li}_2$ (R = oxazolina) e sua reação com a enona (**5**)

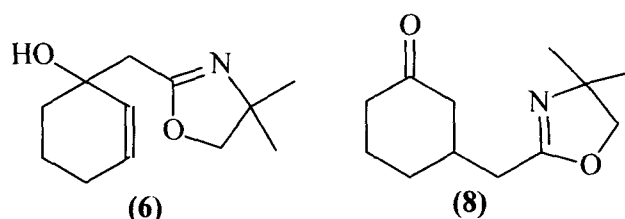


À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,645g (3 mmol) de $\text{CuBr}\cdot\text{DMS}$, 15 mL de THF seco. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 min. e então refrigerada à -78°C . Uma solução do ânion oxazolínico (5 mmol, em 25 mL de THF), preparada conforme descrito no ítem 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então uma solução da enona (**5**) (0,1 mL, 1 mmol) em 5 mL de

THF foi adicionada gota-a-gota. A solução foi mantida à esta temperatura por 2 horas e então adicionou-se 10 mL de uma solução de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl). A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases orgânica e aquosa foram energicamente agitadas e então separadas. A fase aquosa foi extraída com duas outras porções de 10 mL cada de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,463 g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de etílico/hexano/metanol 20:1:0,1 [(9) R.f.: = 0,30]. Foi obtido 0,448 g (80 %) do dímero (9).

Dados espectroscópicos de (9): Idênticos aos do ítem 9.6

9.8 - Preparação do ciano-cuprato R_2CuLi . LiCN e sua reação com a enona (5)



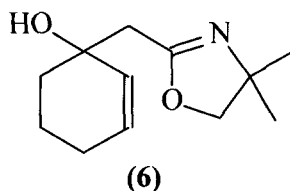
À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,172g (4,07 mmol) de LiCl . O balão foi submetido à vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mm Hg) e aquecido à 120°C por 3 horas. O vácuo foi cessado e argônio foi introduzido. Ao balão foi adicionado 0,179g (2 mmol) de CuCN e o balão foi novamente submetido à vácuo por 1 hora adicional. A pressão foi equalizada com argônio e 7 mL de THF seco foram adicionados. A mistura foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução dos sais e então refrigerada à -78°C . Uma solução do ânion oxazolínico (4 mmol, em 25 mL de THF), preparada conforme descrito no ítem 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então uma solução da enona (5) (0,2 mL, 2 mmol) em 5 mL de THF foi adicionada gota-a-gota. A solução foi mantida à esta temperatura por 2 horas e então adicionou-se 10 mL de uma solução de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (10% NH_4OH em solução saturada de

NH₄Cl). A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases orgânica e aquosa foram energeticamente agitadas e então separadas. A fase aquosa foi extraída com duas outras porções de 10 mL cada de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,463g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter etílico:hexano 6:1, [(6) R.f.: = 0,53 e (8) R.f.: = 0,40]. Foram obtidos 0,09 g (22 %) da hidró-oxazolína (6) e 0,292 g (70%) da ceto-oxazolína (8).

Dados espectroscópicos de (6): Idênticos aos do item 9.2

Dados espectroscópicos de (8): Idênticos aos do item 9.4

9.9 - Preparação do mono-rganocobre RCu (R = oxazolína) e sua reação com a enona (5) na presença de HMPA

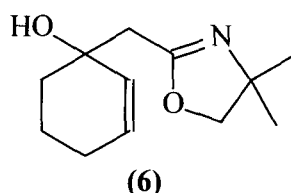


À um balão de 50 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,651g (3 mmol) de CuBr.DMS, 10 mL de THF seco. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 min. e então refrigerada à -78°C. Uma solução do ânion oxazolínico (3 mmol, em 9 mL de THF), preparada conforme descrito no item 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então 5 mL de HMPA foi introduzido, seguido de uma solução da enona (5) (0,3 mL, 3 mmol) em 10 mL de THF. A solução foi mantida à esta temperatura por 2 horas e então adicionou-se 10 mL de uma solução de NH₄OH/NH₄Cl (10% NH₄OH em solução saturada de NH₄Cl). A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases orgânica e aquosa foram energeticamente agitadas e então separadas. A fase aquosa foi extraída com duas outras porções de 10 mL cada de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas 2 vezes com solução saturada de cloreto de sódio, e 2 vezes com solução à 5% de sulfato de cobre. A fase orgânica

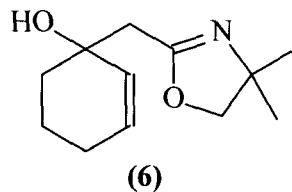
foi seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,860g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter etílico:hexano 6:1, [(6) R.f.: = 0,53] e 0,438g (70 %) da hidróxi-oxazolína (6) foi obtido.

Dados espectroscópicos de (6): Idênticos aos do item 9.2

9.10 - Preparação do mono-rganocobre R₂Cu (R = oxazolína) e sua reação com a enona (5) na presença de Cloreto de trimetil silano

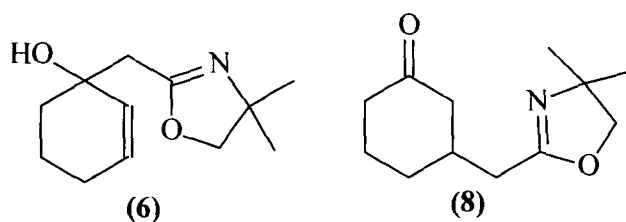


À um balão de 50 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,651g (3 mmol) de CuBr.DMS, 10 mL de THF seco. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 min. e então refrigerada à -78°C. Uma solução do ânion oxazolinico (3 mmol, em 9 mL de THF), preparada conforme descrito no item 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então uma solução da enona (5) (0,3 mL, 3 mmol e 1,62 g, 15 mmol de cloreto de trimetil silano) em 10 mL de THF, foi adicionada lentamente. A solução foi mantida à esta temperatura por 2 horas e então adicionou-se 10 mL de uma solução de NH₄OH/NH₄Cl (10% NH₄OH em solução saturada de NH₄Cl). A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases orgânica e aquosa foram energicamente agitadas e então separadas. A fase aquosa foi extraída com duas outras porções de 10 mL cada de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas e lavada 2 vezes com porções de 5 mL de ácido clorídrico à 5 %. A fase orgânica foi seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,682g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter etílico:hexano 6:1, [(6) R.f.: = 0,53] e 0,395g (63 %) da hidróxi-oxazolína (6) foi obtido.

Dados espectroscópicos de (6): Idênticos aos do item 9.2**9.11 - Preparação do mono-rganocobre RCu (R = oxazolina) e sua reação com a enona (5) na presença de BF₃.Et₂O**

À um balão de 50 mL, equipado com agitação magnética, sêco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,651g (3 mmol) de CuBr.DMS, 10 mL de THF sêco. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 min. e então refrigerada à -78°C. Uma solução do ânion oxazolinico (3 mmol, em 9 mL de THF), preparada conforme descrito no item 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então 0,42 g de BF₃.Et₂O (3 mmol) foi adicionado numa porção. A solução foi agitada por 15 min. e então uma solução da enona (5) (0,3 mL, 3 mmol) em 10 mL de THF, foi adicionada lentamente. A solução foi mantida à esta temperatura por 2 horas e então adicionou-se 10 mL de uma solução de NH₄OH/NH₄Cl (10% NH₄OH em solução saturada de NH₄Cl). A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases orgânica e aquosa foram energicamente agitadas e então separadas. A fase aquosa foi extraída com duas outras porções de 10 mL cada de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas e lavada 2 vezes com porções de 5 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,682g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter etílico:hexano 6:1, [(6) R.f.: = 0,53] e 0,457g (73 %) da hidróxi-oxazolína (6) foi obtido.

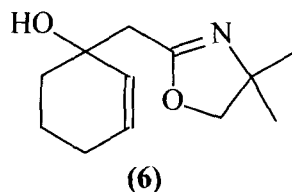
Dados espectroscópicos de (6): Idênticos aos do item 9.2

9.12 - Preparação do cuprato R_2CuLi (R = oxazolina) e sua reação com a enona (5) em presença de HMPA

À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,651g (3 mmol) de $CuBr \cdot DMS$, 10 mL de THF seco. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 min. e então refrigerada à $-78^\circ C$. Uma solução do ânion oxazolínico (6 mmol, em 20 mL de THF), preparada conforme descrito no item 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então 5 mL de HMPA foi introduzido, seguido de uma solução da enona (5) (0,3 mL, 3 mmol) em 10 mL de THF. A solução foi mantida à esta temperatura por 2 horas e então adicionou-se 10 mL de uma solução de NH_4OH/NH_4Cl (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl). A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases orgânica e aquosa foram energeticamente agitadas e então separadas. A fase aquosa foi extraída com duas outras porções de 10 mL cada de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas 2 vezes com solução saturada de cloreto de sódio, e 2 vezes com solução à 5% de sulfato de cobre. As fases orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,815g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter etílico:hexano 6:1, [(6) R.f.: = 0,53 e (8) R.f.: = 0,40]. Foram obtidos 0,156 g (25 %) da hidró-oxazolína (6) e 0,438 g (70%) da ceto-oxazolína (8).

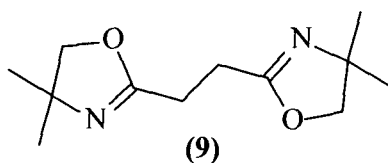
Dados espectroscópicos de (6): Idênticos aos do item 9.2

Dados espectroscópicos de (8): Idênticos aos do item 9.4

9.14 - Preparação do cuprato R_2CuLi (R = oxazolína) e sua reação com a enona (5) em presença de BF_3Et_2O .

À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, sêco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,651g (3 mmol) de $CuBr.DMS$, 10 mL de THF sêco. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 min. e então refrigerada à $-78^{\circ}C$. Uma solução do ânion oxazolínico (6 mmol, em 20 mL de THF), preparada conforme descrito no item 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então então 0,42 g de $BF_3.Et_2O$ (3 mmol) foi adicionado numa porção. A solução foi agitada por 15 min. e então uma solução da enona (5) (0,3 mL, 3 mmol) em 10 mL de THF, foi adicionada lentamente. A solução foi mantida à esta temperatura por 2 horas e então adicionou-se 10 mL de uma solução de NH_4OH/NH_4Cl (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl). A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases orgânica e aquosa foram energicamente agitadas e então separadas. A fase aquosa foi extraída com duas outras porções de 10 mL cada de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas 2 vezes com solução saturada de cloreto de sódio. As fases orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,658g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter etílico:hexano 6:1, [(6) R.f.: = 0,53]. Foi obtido 0,451 g (72 %) da hidró-oxazolína (6).

Dados espectroscópicos de (6): Idênticos aos do item 9.2

9.15 - Preparação do cuprato R_3Cu_2Li (R = oxazolina) e sua reação com a enona (5) em presença de HMPA

À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,43g (2 mmol) de CuBr.DMS, 10 mL de THF seco. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 min. e então refrigerada à -78°C . Uma solução do ânion oxazolínico (3 mmol, em 10 mL de THF), preparada conforme descrito no item 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então, 5 mL de HMPA foi introduzido, seguido de uma solução da enona (5) (0,1 mL, 1 mmol) em 10 mL de THF. A solução foi mantida à esta temperatura por 2 horas e então adicionou-se 10 mL de uma solução de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl). A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases orgânica e aquosa foram energeticamente agitadas e então separadas. A fase aquosa foi extraída com duas outras porções de 10 mL cada de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas 2 vezes com solução saturada de cloreto de sódio, e 2 vezes com solução à 5% de sulfato de cobre. As fases orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,343 g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução éter etílico/hexano/metanol 20:1:0,1[(9) R.f.: = 0,28]. Foi obtido 0,268 g (80 %) do dímero (9).

Dados espectroscópicos de (9): Idênticos aos do item 9.6

9.16 - Preparação do cuprato R_3Cu_2Li (R = oxazolína) e sua reação com a enona (5) em presença de cloreto de trimetil silano

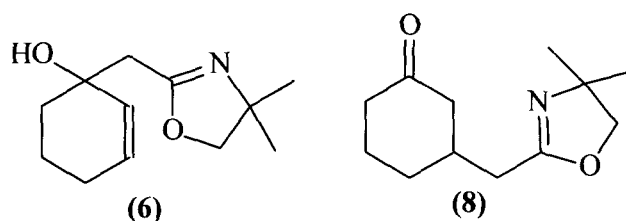
À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,43g (2 mmol) de CuBr.DMS, 10 mL de THF seco. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 min. e então refrigerada à -78°C . Uma solução do ânion oxazolínico (3 mmol, em 10 mL de THF), preparada conforme descrito no item 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então uma solução da enona (5) (0,3 mL, 3 mmol e 1,62 g, 15 mmol de cloreto de trimetil silano) em 10 mL de THF. A solução foi mantida à esta temperatura por 2 horas e então adicionou-se 10 mL de uma solução de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl). A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases orgânica e aquosa foram energeticamente agitadas e então separadas. A fase aquosa foi extraída com duas outras porções de 10 mL cada de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas 2 vezes com solução saturada de cloreto de sódio, e 2 vezes com solução à 5% de ácido clorídrico. As fases orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Nenhum produto foi formado.

9.17 - Preparação do cuprato R_3Cu_2Li (R = oxazolína) e sua reação com a enona (5) em presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,43g (2 mmol) de CuBr.DMS, 10 mL de THF seco. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 min. e então refrigerada à -78°C . Uma solução do ânion oxazolínico (3 mmol, em 10 mL de THF), preparada conforme descrito no item 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então 0,42 g de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3 mmol) foi adicionado numa porção. A solução foi agitada por 15 min. e então uma solução da enona (5) (0,3 mL, 3 mmol)

em 10 mL de THF, foi adicionada lentamente. A solução foi mantida à esta temperatura por 2 horas e então adicionou-se 10 mL de uma solução de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl). A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases orgânica e aquosa foram energeticamente agitadas e então separadas. A fase aquosa foi extraída com duas outras porções de 10 mL cada de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas 2 vezes com solução saturada de cloreto de sódio. As fases orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Uma mistura complexa de produtos não identificados foi formada.

9.18 - Preparação do cuprato R_3CuLi_2 (R = oxazolina) e sua reação com a enona (5) na presença de HMPA



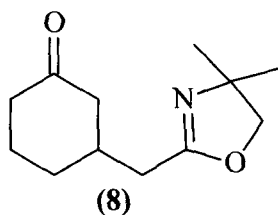
À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,43g (2 mmol) de $\text{CuBr}\cdot\text{DMS}$, 10 mL de THF seco. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 min. e então refrigerada à -78°C . Uma solução do ânion oxazolínico (6 mmol, em 20 mL de THF), preparada conforme descrito no item 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então, 5 mL de HMPA foi introduzido, seguido de uma solução da enona (5) (0,2 mL, 2 mmol) em 10 mL de THF. A solução foi mantida à esta temperatura por 2 horas e então adicionou-se 10 mL de uma solução de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl). A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases orgânica e aquosa foram energeticamente agitadas e então separadas. A fase aquosa foi extraída com duas outras porções de 10 mL cada de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas 2 vezes com solução saturada de cloreto de sódio, e 2 vezes com solução à 5% de sulfato de cobre. As fases

orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,502g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter etílico:hexano 6:1, [(**6**) R.f.: = 0,53 e (**8**) R.f.: = 0,40]. Foram obtidos 0,08 g (20 %) da hidró-oxazolína (**6**) e 0,029 g (7%) da ceto-oxazolína (**8**).

Dados espectroscópicos de (6): Idênticos aos do item 9.2

Dados espectroscópicos de (8): Idênticos aos do item 9.4

9.19 - Preparação do cuprato R_3CuLi_2 (R = oxazolína) e sua reação com a enona (**5**) na presença de cloreto de trimetil silano

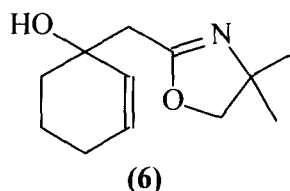


À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,43g (2 mmol) de CuBr.DMS, 10 mL de THF seco. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 min. e então refrigerada à -78°C . Uma solução do ânion oxazolínico (6 mmol, em 20 mL de THF), preparada conforme descrito no item 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então, uma solução da enona (**5**) (0,2 mL, 2 mmol e 1,02 g, 10 mmol de cloreto de trimetil silano) em 10 mL de THF foi adicionada. A solução foi mantida à esta temperatura por 2 horas e então adicionou-se 10 mL de uma solução de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl). A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases orgânica e aquosa foram energicamente agitadas e então separadas. A fase aquosa foi extraída com duas outras porções de 10 mL cada de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas 2 vezes com solução saturada de cloreto de sódio, e 2 vezes com solução à 5% de ácido clorídrico. As fases orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,432g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma

solução de éter etílico:hexano 6:1, [(8) R.f.: = 0,40]. Foi obtido 0,175 g (42 %) da ceto-oxazolína (8).

Dados espectroscópicos de (8): Idênticos aos do item 9.4

9.20 - Preparação do cuprato R_3CuLi_2 (R = oxazolína) e sua reação com a enona (5) na presença $BF_3 \cdot Et_2O$

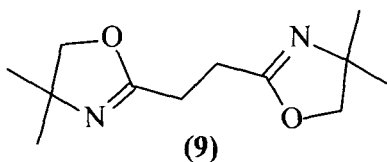


À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, sêco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,43g (2 mmol) de $CuBr \cdot DMS$, 10 mL de THF sêco. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 min. e então refrigerada à $-78^\circ C$. Uma solução do ânion oxazolínico (6 mmol, em 20 mL de THF), preparada conforme descrito no item 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então, 0,28 g de $BF_3 \cdot Et_2O$ (2 mmol) foi adicionado numa porção. A solução foi agitada por 15 min. e então uma solução da enona “E1” (0,2 mL, 2 mmol) em 10 mL de THF, foi adicionada lentamente. A solução foi mantida à esta temperatura por 2 horas e então adicionou-se 10 mL de uma solução de NH_4OH/NH_4Cl (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl). A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases orgânica e aquosa foram energicamente agitadas e então separadas. A fase aquosa foi extraída com duas outras porções de 10 mL cada de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas 2 vezes com solução saturada de cloreto de sódio. As fases orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,400g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter etílico:hexano 6:1, [(6) R.f.: = 0,53]. Foi obtido 0,05 g (12 %) da hidró-oxazolína (6).

Dados espectroscópicos de (6): Idênticos aos do item 9.2

9.21 - Preparação do cuprato $R_5Cu_3Li_2$ (R = oxazolina) e sua reação com a enona (5) em presença de HMPA

À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,645g (3 mmol) de CuBr.DMS, 15 mL de THF seco. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 min. e então refrigerada à -78°C . Uma solução do ânion oxazolínico (5 mmol, em 25 mL de THF), preparada conforme descrito no item 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então 5 mL de HMPA foi introduzido, seguido de uma solução da enona (5) (0,1 mL, 1 mmol) em 10 mL de THF. A solução foi mantida à esta temperatura por 2 horas e então adicionou-se 10 mL de uma solução de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl). A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases orgânica e aquosa foram energeticamente agitadas e então separadas. A fase aquosa foi extraída com duas outras porções de 10 mL cada de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas 2 vezes com solução saturada de cloreto de sódio, e 2 vezes com solução à 5% de sulfato de cobre. As fases orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Nenhum produto foi isolado.

9.22 – Preparação do cuprato $R_5Cu_3Li_2$ (R = oxazolina) e sua reação com a enona (5) em presença de cloreto de trimetil silano

À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,645g (3 mmol) de CuBr.DMS, 15 mL de THF seco. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 min. e então refrigerada à -78°C . Uma solução do ânion oxazolínico (5 mmol, em 25 mL de THF), preparada conforme descrito no item 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à

mesma temperatura e então uma solução da enona (**5**) (0,1 mL, 1 mmol e 0,51 g, 5 mmol de cloreto de trimetil silano) em 10 mL de THF foi adicionada. A solução foi mantida à esta temperatura por 2 horas e então adicionou-se 10 mL de uma solução de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl). A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases orgânica e aquosa foram energeticamente agitadas e então separadas. A fase aquosa foi extraída com duas outras porções de 10 mL cada de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas 2 vezes com solução saturada de cloreto de sódio, e 2 vezes com solução à 5% de ácido clorídrico. As fases orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,343 g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando uma solução de éter etílico/hexano/metanol 20:1:0,1 do [(**9**) R.f.: = 0,28]. Foi obtido 0,201 g (36 %) do dímero (**9**).

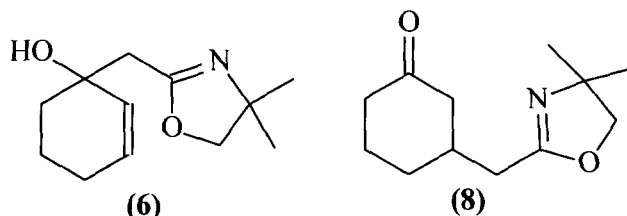
Dados espectroscópicos de (9): Idênticos aos do item 9.6

9.23 – Preparação do cuprato $\text{R}_5\text{Cu}_3\text{Li}_2$ (R = oxazolina) e sua reação com a enona (5**) em presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$**

À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,645g (3 mmol) de $\text{CuBr} \cdot \text{DMS}$, 15 mL de THF seco. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 min. e então refrigerada à -78°C . Uma solução do ânion oxazolínico (5 mmol, em 25 mL de THF), preparada conforme descrito no item 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então 0,14 g de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 mmol) foi adicionado numa porção. A solução foi agitada por 15 min. e então uma solução da enona (**5**) (0,1 mL, 1 mmol) em 10 mL de THF, foi adicionada lentamente. A solução foi mantida à esta temperatura por 2 horas e então adicionou-se 10 mL de uma solução de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl). A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases orgânica e aquosa foram energeticamente agitadas e

então separadas. A fase aquosa foi extraída com duas outras porções de 10 mL cada de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas 2 vezes com solução saturada de cloreto de sódio. As fases orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Nenhum produto foi isolado.

9.24 – Preparação do ciano-cuprato R_2CuLi . LiCN e sua reação com a enona (5) na presença de HMPA



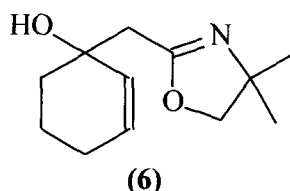
À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,172g (4,07 mmol) de LiCl. O balão foi submetido à vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mm Hg) e aquecido à 120°C por 3 horas. O vácuo foi cessado e argônio foi introduzido. Ao balão foi adicionado 0,179g (2 mmol) de CuCN e o balão foi novamente submetido à vácuo por 1 hora adicional. A pressão foi equalizada com argônio e 7 mL de THF seco foram adicionados. A mistura foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução dos sais e então refrigerada à -78 °C. Uma solução do ânion oxazolínico (4 mmol, em 25 mL de THF), preparada conforme descrito no ítem 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e 5 mL de HMPA foi introduzido, seguido de uma solução da enona (5) (0,2 mL, 2 mmol) em 10 mL de THF. A solução foi mantida à esta temperatura por 2 horas e então adicionou-se 10 mL de uma solução de NH_4OH/NH_4Cl (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl). A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases orgânica e aquosa foram energicamente agitadas e então separadas. A fase aquosa foi extraída com duas outras porções de 10 mL cada de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas 2 vezes com solução saturada de cloreto de sódio, e 2 vezes com solução à 5% de sulfato de cobre. O material bruto, 0,520g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter etílico:hexano 6:1, [(6)

R.f.: = 0,53 e **(8)** R.f.: = 0,40]. Foram obtidos 0,28 g (69 %) da hidró-oxazolína **(6)** e 0,041 g (10%) da ceto-oxazolína **(8)**.

Dados espectroscópicos de (6): Idênticos aos do item 9.2

Dados espectroscópicos de (8): Idênticos aos do item 9.4

9.25 – Preparação do ciano-cuprato R_2CuLi . LiCN e sua reação com a enona **(5)** na presença de cloreto de trimetil silano

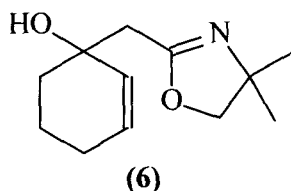


À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,172g (4,07 mmol) de LiCl. O balão foi submetido à vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mm Hg) e aquecido à 120°C por 3 horas. O vácuo foi cessado e argônio foi introduzido. Ao balão foi adicionado 0,179g (2 mmol) de CuCN e o balão foi novamente submetido à vácuo por 1 hora adicional. A pressão foi equalizada com argônio e 7 mL de THF seco foram adicionados. A mistura foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução dos sais e então refrigerada à -78 °C. Uma solução do ânion oxazolínico (4 mmol, em 25 mL de THF), preparada conforme descrito no item 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então uma solução da enona **(5)** (0,2 mL, 2 mmol) e 1,02 g, 10 mmol de cloreto de trimetil silano) em 10 mL de THF foi adicionada. A solução foi mantida à esta temperatura por 2 horas e então adicionou-se 10 mL de uma solução de NH_4OH/NH_4Cl (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl). A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases orgânica e aquosa foram energeticamente agitadas e então separadas. A fase aquosa foi extraída com duas outras porções de 10 mL cada de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas 2 vezes com solução saturada de cloreto de sódio, e 2 vezes com solução à 5% de ácido clorídrico. As fases orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O

material bruto, 0,520g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter etílico:hexano 6:1, [(6) R.f.: = 0,53]. Foi obtido 0,367 g (88 %) da hidró-oxazolína (6).

Dados espectroscópicos de (6): Idênticos aos do item 9.2

9.26 – Preparação do ciano-cuprato R_2CuLi . LiCN e sua reação com a enona (5) na presença de $BF_3 \cdot Et_2O$

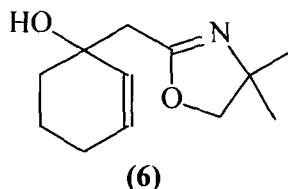


À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, sêco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,172g (4,07 mmol) de LiCl. O balão foi submetido à vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mm Hg) e aquecido à 120°C por 3 horas. O vácuo foi cessado e argônio foi introduzido. Ao balão foi adicionado 0,179g (2 mmol) de CuCN e o balão foi novamente submetido à vácuo por 1 hora adicional. A pressão foi equalizada com argônio e 7 mL de THF sêco foram adicionados. A mistura foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução dos sais e então refrigerada à -78 °C. Uma solução do ânion oxazolínico (4 mmol, em 25 mL de THF), preparada conforme descrito no item 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então 0,28 g de $BF_3 \cdot Et_2O$ (2 mmol) foi adicionado numa porção. A solução foi agitada por 15 min. e então uma solução da enona (5) (0,2 mL, 2 mmol) em 10 mL de THF, foi adicionada lentamente. A solução foi mantida à esta temperatura por 2 horas e então adicionou-se 10 mL de uma solução de NH_4OH/NH_4Cl (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl). A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases orgânica e aquosa foram energeticamente agitadas e então separadas. A fase aquosa foi extraída com duas outras porções de 10 mL cada de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas 2 vezes com solução saturada de cloreto de sódio. As fases orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O

material bruto, 0,520g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter etílico:hexano 6:1, [(6) R.f.: = 0,53]. Foi obtido 0,075 g (18 %) da hidró-oxazolína (6).

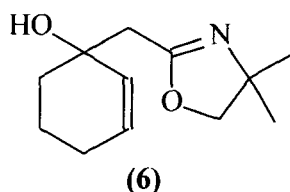
Dados espectroscópicos de (6): Idênticos aos do item 9.2

9.27 – Preparação da N-Silil oxazolína (36) e sua reação com a enona (5):



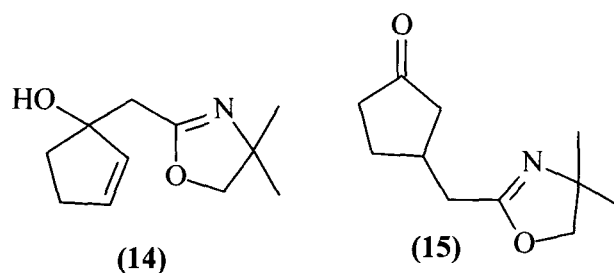
Em um balão de 50 mL, protegido da luz, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera inerte, adicionou-se 0,48 mL (4 mmol) de 2,4,4-trimetil-2-oxazolína (3), 10 mL de THF seco. A temperatura da solução foi baixada à -78°C , com um banho de gelo seco e acetona e à solução adicionou-se lentamente 4 mL (4 mmol) de solução de LDA em THF. A agitação foi mantida por 30 min. à mesma temperatura. Cloreto de trimetil silano, 0,408 g (4 mmol) foi adicionado ao ânion e a solução foi agitada por 30 min. Uma solução da enona (5) 0,4 mL (4 mmol) em 5 mL de THF foi adicionado à mesma temperatura e a solução foi agitada por 30 min. e então aquecida à temperatura ambiente. Foi adicionado 5 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio e a mistura foi agitada intensamente por 15 min. e transferida para um funil de separação. As fase aquosa foi extraída com 3 porções de 5 mL de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas, secas sob sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo, 0,435 g foi submetido à purificação por cromatografia em coluna empregando-se uma solução de éter etílico/hexano 4:1. Foram obtidos 0,342 g (82%) da hidróxi-oxazolína (6).

Dados espectroscópicos de (6): Idênticos aos do item 9.2

9.28 – Preparação da N-Silil oxazolina (36) via o seu sal quaternário e sua reação com a enona (5):

Em um balão de 50 mL, protegido da luz, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera inerte, adicionou-se 0,48 mL (4 mmol) de 2,4,4-trimetil-2-oxazolina (3), 10 mL de THF seco. A temperatura da solução foi baixada à -78°C , com um banho de gelo seco e acetona. À solução foi adicionado cloreto de trimetil silano, 0,408 g (4 mmol) e a solução foi agitada por 30 min. Após este período foi adicionado lentamente 4 mL (4 mmol) de solução de LDA em THF. A agitação foi mantida por 30 min. à mesma temperatura. Uma solução da enona (5) 0,4 mL (4 mmol) em 5 mL de THF foi adicionado à mesma temperatura e a solução foi agitada por 30 min. e então aquecida à temperatura ambiente. Foi adicionado 5 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio e a mistura foi agitada intensamente por 15 min. e transferida para um funil de separação. As fase aquosa foi extraída com 3 porções de 5 mL de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas, secas sob sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo, 0,452 g foi submetido à purificação por cromatografia em coluna empregando-se uma solução de éter etílico/hexano 4:1. Foram obtidos 0,334 g (80%) da hidróxi-oxazolina (6).

Dados espectroscópicos de (6): Idênticos aos do item 9.2

9.29 – Preparação do ciano-cuprato R_2CuLi . LiCN (R = oxazolina) e sua reação com a enona (13):

À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, sêco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,172g (4,07 mmol) de LiCl. O balão foi submetido à vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mm Hg) e aquecido à 120°C por 3 horas. O vácuo foi cessado e argônio foi introduzido. Ao balão foi adicionado 0,179g (2 mmol) de CuCN e o balão foi novamente submetido à vácuo por 1 hora adicional. A pressão foi equalizada com argônio e 7 mL de THF sêco foram adicionados. A mistura foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução dos sais e então refrigerada à -78 °C. Uma solução do ânion oxazolinico (4 mmol, em 25 mL de THF), preparada conforme descrito no ítem 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então, uma solução de 0,16 mL (2 mmol) de ciclopentenona (13) em 6 mL de THF foi adicionada lentamente à solução de cuprato. A solução foi aitada à mesma temperatura por 2 horas e então, 10 mL de uma solução de NH_4OH/NH_4Cl (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl) foi adicionado e mantida sob agitação enérgica por 1 hora. A mistura foi diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases foram agitadas energicamente, separadas e a aquosa extraída por outras 2 vezes com porções de 10 mL de éter etílico. As fase orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,402g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de acetato de etila:hexano 2:1. Foram obtidos, 0,277g (71%) da ceto-oxazolina (15) e 0,027g (7%) da hidróxi-oxazolina (14).

Dados espectroscópicos de (14):

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,28 (s, 6H); 1,99 (ddd $J = 10,48$ Hz, $J = 5,50$ Hz, $J = 4,68$ Hz, 2 H); 2,26-2,34 (m, 1H); 2,48-2,57 (m, 3H); 3,91 (s, 2H); 4,84 (sl, 1H) 5,77 (dt, $J = 5,65$ Hz, $J = 2,16$ Hz); 5,88 (dt, $J = 5,64$ Hz, $J = 2,36$ Hz)

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 28,35; 30,89; 37,60; 38,32; 67,09; 78,60 83,08; 133,50; 135,39; 164,28.

MS (70 ev) [%]: 195 (M^+ 11); 178 (7); 113 (40); 98 (100); 83 (47); 70 (35); 42 (42)

IV (ν_{max} , filme, cm^{-1}): 3378; 2964; 1664

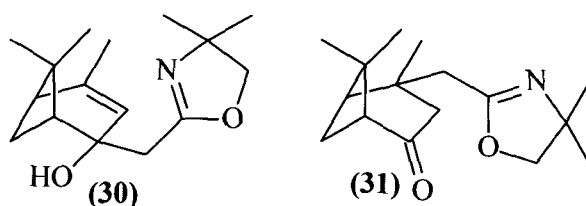
Dados espectroscópicos de (15):

RMN de ^1H (80 MHz, CDCl_3) δ : 1,3 (s, 6H); 1,50-2,50 (m, 9H); 3,95 (s, 2H)

RMN de ^{13}C (20 MHz, CDCl_3) δ : 28,26; 29,00; 33,34; 34,18; 38,14; 44,46; 66,92; 78,89; 164,06; 218,17

MS (70 ev) [%]: 196 (M^+ 16); 166 (22); 138 (16); 113 (100); 98 (66); 83 (16); 68 (13); 55 (22); 42 (16)

IV (ν_{max} , filme, cm^{-1}): 2921; 1736; 1664

9.30 – Preparação do ciano-cuprato R_2CuLi . LiCN (R = oxazolina) e sua reação com a enona (29):

À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, sêco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,172g (4,07 mmol) de LiCl. O balão foi submetido à vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mm Hg) e aquecido à 120°C por 3 horas. O vácuo foi cessado e argônio foi introduzido. Ao balão foi adicionado 0,179g (2 mmol) de CuCN e o balão foi novamente submetido à vácuo por 1 hora adicional. A pressão foi equalizada com argônio e 7 mL de THF sêco foram adicionados. A mistura foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução dos sais e então refrigerada à -78 °C. Uma solução do ânion oxazolinico (4 mmol, em 25 mL de THF), preparada conforme descrito no item

9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então, uma solução de 0,3 mL (2 mmol) de verbenona (**29**) em 6 mL de THF foi adicionada lentamente à solução de cuprato. A solução foi agitada à mesma temperatura por 2 horas e então, 10 mL de uma solução de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl) foi adicionado e mantida sob agitação enérgica por 1 hora. A mistura foi diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases foram agitadas energicamente, separadas e a aquosa extraída por outras 2 vezes com porções de 10 mL de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,530g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de acetato de etila:hexano 1:1. Foram obtidos, 0,110g (21%) da ceto-oxazolina (**31**) e 0,210g (40%) da hidróxi-oxazolina (**30**).

Dados espectroscópicos de (30):

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,09 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 1,30 (s, 3H); 1,35 (s, 3H); 1,71 (s, 3H); 1,96 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H); 2,01 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H); 2,13 (t, $J = 5,2$ Hz, 3 H); 2,39-2,57 (m, 3H); 4,40-4,70 (sl, 1H); 5,29 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 22,73; 23,53; 27,20; 28,34; 35,20; 38,14; 42,83; 47,89; 51,63; 57,50; 75,14; 78,54; 120,98; 146,57; 164,43

MS (70 ev) [%]: 264 (M^+ 7); 246 (8); 204 (15); 150 (37); 135 (45); 107 (67); 98 (100); 91 (63); 70 (48); 42 (99)

IV (ν_{max} , filme, cm^{-1}): 3378; 2964; 2919; 1655

Dados espectroscópicos de (31):

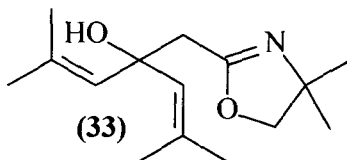
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,03 (s, 3 H); 1,27 (s, 6 H); 1,29 (s, 3 H); 1,37 (s, 3H); 1,6-1,72 (m, 2 H); 2,03 (t $J^3 = 6$ Hz, 1H) 2,22 (d, $J^3 = 10,2$ Hz, 1H); 2,30 (d, $J^2 = 16,6$ Hz, 1 H); 2,41 (d $J^3 = 13,6$ Hz, 1 H); 2,49-2,62 (m, 2 H); 2,75 (d, $J^2 = 20$ Hz, 1 H); 3,91 (s, 2 H)

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 25,21; 25,82; 25,92; 27,36; 28,32; 34,96; 40,85; 41,48; 46,66; 52,53; 57,69; 66,73; 78,99; 163,9; 213,65

MS (70 ev) [%]: 264 (M^+ 8); 263 (M^+ 2); 248 (6); 220 (17); 208 (10); 180 (15); 164 (20); 113 (100); 98 (45); 55 (23)

IV (ν_{\max} , filme, cm^{-1}): 2956, 1704, 1664, 1465, 1362, 984

9.31 – Preparação do ciano-cuprato oxazolínico $R_2CuLi.LiCN$ ($R = \text{oxazolina}$) e sua reação com a enona (32):



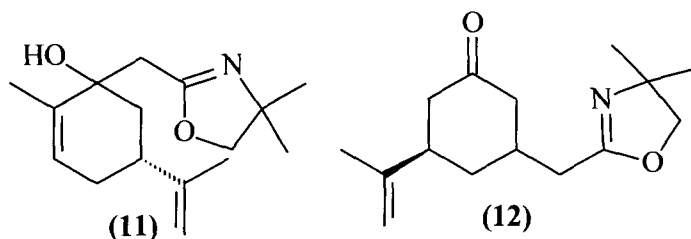
À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,172g (4,07 mmol) de LiCl. O balão foi submetido à vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mm Hg) e aquecido à 120°C por 3 horas. O vácuo foi cessado e argônio foi introduzido. Ao balão foi adicionado 0,179g (2 mmol) de CuCN e o balão foi novamente submetido à vácuo por 1 hora adicional. A pressão foi equalizada com argônio e 7 mL de THF seco foram adicionados. A mistura foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução dos sais e então refrigerada à -78 °C. Uma solução do ânion oxazolínico (4 mmol, em 25 mL de THF), preparada conforme descrito no item 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então, uma solução de 0,31 mL (2 mmol) de forona (32) em 6 mL de THF foi adicionada lentamente à solução de cuprato. A solução foi aitada à mesma temperatura por 2 horas e então, 10 mL de uma solução de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl) foi adicionado e mantida sob agitação enérgica por 1 hora. A mistura foi diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases foram agitadas energeticamente, separadas e a aquosa extraída por outras 2 vezes com porções de 10 mL de éter etílico. As fase orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,510g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter etílico:hexano 1:1. Foi obtido, 0,200g (40%) da hidróxi-oxazolina (33).

Dados espectroscópicos de (33):

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,25 (s, 6 H); 1,68 (d, $J = 1,2$ Hz, 6 H); 1,72 (d, $J = 1,2$ Hz, 6 H); 2,53 (s, 2 H); 3,88 (s, 2 H); 4,6 (sl, 1 H); 5,41 (t, $J = 1,2$ Hz, 2 H)

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 19,32; 26,52; 28,17; 40,69; 67,04; 72,56; 78,46; 130,36; 134,07; 164,00

IV (ν_{max} , filme, cm^{-1}): 3243; 2961; 2916; 1655

9.32 – Preparação do ciano-cuprato oxazolínico $\text{R}_2\text{CuLi} \cdot \text{LiCN}$ ($\text{R} = \text{oxazolina}$) e sua reação com a enona (10):

À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,172g (4,07 mmol) de LiCl. O balão foi submetido à vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mm Hg) e aquecido à 120°C por 3 horas. O vácuo foi cessado e argônio foi introduzido. Ao balão foi adicionado 0,179g (2 mmol) de CuCN e o balão foi novamente submetido à vácuo por 1 hora adicional. A pressão foi equalizada com argônio e 7 mL de THF seco foram adicionados. A mistura foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução dos sais e então refrigerada à -78°C . Uma solução do ânion oxazolínico (4 mmol, em 25 mL de THF), preparada conforme descrito no ítem 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então, uma solução de 0,32 mL (2 mmol) de carvona (10) em 6 mL de THF foi adicionada lentamente à solução de cuprato. A solução foi agitada à mesma temperatura por 2 horas e então, 10 mL de uma solução de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl) foi adicionado e mantida sob agitação enérgica por 1 hora. A mistura foi diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases foram agitadas energicamente, separadas e a aquosa extraída por outras 2 vezes com porções de 10 mL de éter etílico. As fase orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,530g foi

purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter etílico:hexano 2:1. Foram obtidos 0,136g (26%) da ceto oxazolina (**12**) como uma mistura de diastereoisômeros e 0,257 g (49%) da hidróxi-oxazolina (**11**).

Dados espectroscópicos de (11):

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,28 (s, 3 H); 1,29 (s, 3 H); 1,63 (dt, $J = 12,9$ Hz, $J = 1,39$ Hz, 1 H); 1,72 (s, 3 H); 1,75 (dt $J = 1,35$ Hz, $J = 1,23$ Hz, 3 H); 1,9-2,3 (m, 2 H); 2,18 -2,30 (m, 1 H); 2,47 (d, $J = 15,6$ Hz, 1 H); 2,69 (dd, $J = 15,66$ Hz, $J = 1,53$ Hz, 1 H); 3,90 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H); 3,92 (d, $J = 16,7$ Hz, 1 H); 4,70-4,73 (m, 2 H); 5,47-5,48 (m, 1 H);

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 17,19; 20,61; 28,29; 28,53; 30,86; 35,59; 39,69; 40,88; 67,22; 72,36; 78,55; 108,96; 124,46; 137,28; 148,75; 164,17;

(DEPT-135 $^\circ$ -100 MHz, CDCl_3) δ : 17,20; 20,62; 28,30; 28,53; 30,87; 35,59; 39,70; 40,88; 78,55; 108,97; 124,47;

MS (70 ev) [%]: 264 (M^{+1} 4); 263 (M^+ 4); 245 (100); 230 (86); 190 (42); 113 (43); 98 (62); 82 (46); 53 (38); 42 (61);

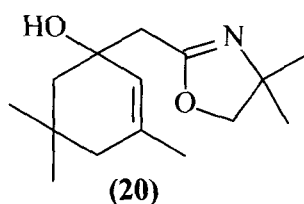
IV (ν_{max} , filme, cm^{-1}): 3372; 2969; 1652;

Dados espectroscópicos de (12):

RMN de ^1H (80 MHz, CDCl_3) δ : 1,03 (d, $J = 6,43$ Hz, 3 H); 1,25 (s, 6 H); 1,73 (s, 2 H); 1,87-2,70 (m, 9 H); 3,90 (s, 2 H); 4,74-4,78 (m, 2H);

RMN de ^{13}C (20 MHz, CDCl_3) δ 11,52; 20,61; 26,74; 28,38; 33,72; 38,72; 45,89; 47,87; 66,98; 78,94; 109,95; 147,14; 164,41; 211,85 ;

MS (70 ev) [%]: 264 (M^{+1} 7); 263 (M^+ 7); 220 (6); 166 (7); 113 (100); 98 (40); 55 (13); 42 (13);

9.33 – Preparação do ciano-cuprato oxazolínico $R_2CuLi.LiCN$ ($R =$ oxazolina) e sua reação com a enona (19**):**

À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,172g (4,07 mmol) de LiCl. O balão foi submetido à vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mm Hg) e aquecido à 120°C por 3 horas. O vácuo foi cessado e argônio foi introduzido. Ao balão foi adicionado 0,179g (2 mmol) de CuCN e o balão foi novamente submetido à vácuo por 1 hora adicional. A pressão foi equalizada com argônio e 7 mL de THF seco foram adicionados. A mistura foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução dos sais e então refrigerada à -78 °C. Uma solução do ânion oxazolínico (4 mmol, em 25 mL de THF), preparada conforme descrito no item 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então, uma solução de 0,29 mL (2 mmol) de isosforona (**19**) em 6 mL de THF foi adicionada lentamente à solução de cuprato. A solução foi mantida à mesma temperatura por 2 horas e então, 10 mL de uma solução de NH_4OH/NH_4Cl (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl) foi adicionado e mantida sob agitação enérgica por 1 hora. A mistura foi diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases foram agitadas energicamente, separadas e a aquosa extraída por outras 2 vezes com porções de 10 mL de éter etílico. As fase orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,522g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter etílico:hexano 2:1. Foram obtidos 0,376g (75%) da hidróxi-oxazolina (**20**).

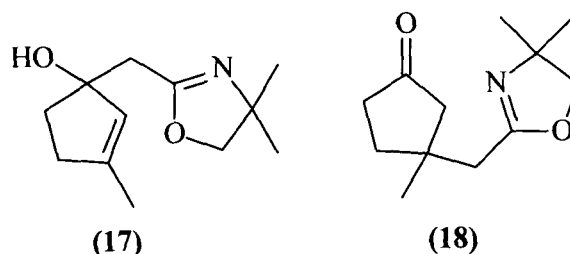
Dados espectroscópicos de (20):

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,95 (s, 3H); 1,04 (s, 3 H); 1,28 (s, 3 H); 1,29 (s, 3H); 1,45 (d $J^2 = 13,88$ Hz, 1 H); 1,67 (d $J^2 = 13,60$ Hz, 1 H); 1,68 (s, 3H); 1,73 (s, 2H); 2,4 (s, 2H); 3,91 (s, 2H); 4,50 (sl, 1 H); 5,42 (sl, 1 H);

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 23,98; 27,82; 28,35; 30,10; 31,08; 41,12; 44,38; 48,14; 67,13; 69,39; 78,42; 124,38; 135,89; 163,93;

(DEPT-135 $^\circ$ -100 MHz, CDCl_3) δ : 24,02; 27,86; 28,38; 31,12; 41,14; 44,41; 48,16; 78,45; 124,38; 135,89; 163,93;

9.34 – Preparação do ciano-cuprato oxazolínico $\text{R}_2\text{CuLi}\cdot\text{LiCN}$ ($\text{R} = \text{oxazolina}$) e sua reação com a enona (16):



À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,172g (4,07 mmol) de LiCl. O balão foi submetido à vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mm Hg) e aquecido à 120°C por 3 horas. O vácuo foi cessado e argônio foi introduzido. Ao balão foi adicionado 0,179g (2 mmol) de CuCN e o balão foi novamente submetido à vácuo por 1 hora adicional. A pressão foi equalizada com argônio e 7 mL de THF seco foram adicionados. A mistura foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução dos sais e então refrigerada à -78°C . Uma solução do ânion oxazolínico (4 mmol, em 25 mL de THF), preparada conforme descrito no ítem 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então, uma solução de 0,192 g (2 mmol) da enona (16) em 6 mL de THF foi adicionada lentamente à solução de cuprato. A solução foi agitada à mesma temperatura por 2 horas e então, 10 mL de uma solução de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl) foi adicionado e mantida sob agitação enérgica por 1 hora. A mistura foi diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases foram agitadas energicamente, separadas e a aquosa extraída por outras 2 vezes com porções de 10 mL de éter etílico. As fase orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,430g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter

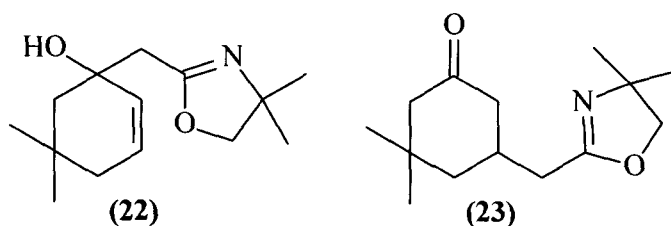
etílico:hexano 3:1. Foram obtidos 0,125g (30%) da hidróxi-oxazolína (17) e 0,259 g (62%) da ceto-oxazolína (18).

Dados espectroscópicos de (17): MS (70 ev) [%]: 191($M^+ - H_2O$); 176 (22); 119 (36); 113 (100); 98 (28); 91 (67); 65 (18)

Dados espectroscópicos de (18):

MS (70 ev) [%]: 210 (M^{+1} 20); 194 (3); 180 (22); 166 (11); 113 (100); 98 (68); 70 (13); 55 (15); 42 (13); 41 (14);

9.35 – Preparação do ciano-cuprato oxazolínico $R_2CuLi.LiCN$ (R = oxazolína) e sua reação com a enona (21):



À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, sêco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,172g (4,07 mmol) de LiCl. O balão foi submetido à vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mm Hg) e aquecido à 120°C por 3 horas. O vácuo foi cessado e argônio foi introduzido. Ao balão foi adicionado 0,179g (2 mmol) de CuCN e o balão foi novamente submetido à vácuo por 1 hora adicional. A pressão foi equalizada com argônio e 7 mL de THF sêco foram adicionados. A mistura foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução dos sais e então refrigerada à -78 °C. Uma solução do ânion oxazolínico (4 mmol, em 25 mL de THF), preparada conforme descrito no ítem 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então, uma solução de 0,248 g (2 mmol) da enona (21) em 6 mL de THF foi adicionada lentamente à solução de cuprato. A solução foi agitada à mesma temperatura por 2 horas e então, 10 mL de uma solução de NH_4OH/NH_4Cl (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl) foi adicionado e mantida sob agitação enérgica por 1 hora. A mistura foi diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases foram agitadas energeticamente, separadas e a aquosa extraída por

outras 2 vezes com porções de 10 mL de éter etílico. As fase orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,530g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter etílico:hexano 2:1. Foram obtidos 0,08 g (17%) da hidróxi-oxazolina (**22**) e 0,298 g (63%) da ceto oxazolina (**23**).

Dados espectroscópicos de (22):

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,96 (*s*, 3 H); 1,06 (*s*, 3 H); 1,284 (*s*, 3); 1,288 (*s*, 3 H); 1,51 (*d*, $J^2 = 14,0$ Hz, 1 H); 1,73 (*d*, $J^2 = 14,0$ Hz, 1 H); 1,8-1,9 (*m*, 3H); 2,4 (*s*, 2 H); 3,91 (*s*, 2 H); 4,6 (*sl*); 5,70-5,80 (*m*, 2 H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 27,58; 228,26; 29,45; 31,13; 39,04; 40,68; 48,58; 68,59; 78,42; 128,03; 130,04; 163,97;

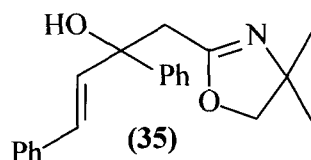
MS (70 ev) [%]: 238 ($\text{M}^+ +1$, 16); 220 (16); 204(23); 181(22); 113(100); 98(49); 68(14); 55(16); 41(16);

Dados espectroscópicos de (23):

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,96 (*s*, 3H); 1,06 (*s*; 3H); 1,284 (*s*, 3 H); 1,288 (*s*, 3H); 1,51 (*d*, $J^2 = 14,1$ Hz, 1H); 1,72 (*d*, $J^2 = 14,1$ Hz, 1H); 1,84 (*d*, $J^2 = 3,9$ Hz, 1H); 2,40 (*s*, 2H); 3,91 (*s*, 2 H); 4,58 (*sl*, 1H); 5,70-5,76 (*m*, 2H)

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 27,58; 28,26; 29,45; 31,13; 39,04; 40,68; 48,58; 67,15; 68,59; 78,42; 128,03; 130,04; 163,97;

9.36 – Preparação do ciano-cuprato oxazolínico $\text{R}_2\text{CuLi} \cdot \text{LiCN}$ ($\text{R} = \text{oxazolina}$) e sua reação com a enona (34**):**



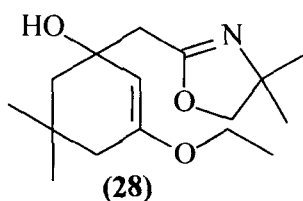
À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, sêco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,172g (4,07 mmol) de LiCl. O balão foi submetido à vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mm Hg) e aquecido à 120°C por 3 horas. O vácuo foi cessado e argônio foi introduzido. Ao balão foi adicionado 0,179g (2 mmol) de CuCN e o balão foi

novamente submetido à vácuo por 1 hora adicional. A pressão foi equalizada com argônio e 7 mL de THF seco foram adicionados. A mistura foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução dos sais e então refrigerada à -78°C . Uma solução do ânion oxazolínico (4 mmol, em 25 mL de THF), preparada conforme descrito no ítem 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então, uma solução de 0,416 g (2 mmol) da enona (**34**) em 6 mL de THF foi adicionada lentamente à solução de cuprato. A solução foi agitada à mesma temperatura por 2 horas e então, 10 mL de uma solução de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl) foi adicionado e mantida sob agitação enérgica por 1 hora. A mistura foi diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases foram agitadas energeticamente, separadas e a aquosa extraída por outras 2 vezes com porções de 10 mL de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,722g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter etílico:hexano 2:1. Foram obtidos 0,539 g (84%) da hidróxi-oxazolina (**35**).

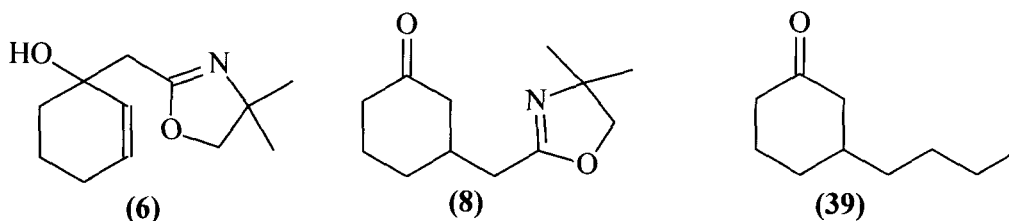
Dados espectroscópicos de (**35**):

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,08 (*s*, 3 H); 1,15 (*s*, 3 H); 2,88 (*d*, $J^2 = 15,6$ Hz, 1H); 2,94 (*d*, $J^2 = 15,6$ Hz, 1H); 3,76 (*d*, $J^2 = 8,1$ Hz, 1H); 3,81 (*d*, $J^2 = 7,8$ Hz, 1H); 5,94 (*sl*, 1H); 6,44 (*d*, $J^3 = 16,2$ Hz, 1H); 6,68 (*d*, $J^3 = 15,9$ Hz, 1 H); 7,15 – 7,40 (*m*, 8H); 7,50 – 7,56 (*m*, 2 H)

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 27,94; 28,14; 39,15; 67,10; 74,83; 78,51; 125,45; 126,64; 127,05; 127,53; 128,25; 128,40; 128,55; 134,48; 136,90 ; 145,00 ; 163,87

9.37 – Preparação do ciano-cuprato oxazolínico $R_2CuLi.LiCN$ ($R =$ oxazolina) e sua reação com a enona (27):

À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, sêco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,172g (4,07 mmol) de LiCl. O balão foi submetido à vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mm Hg) e aquecido à 120°C por 3 horas. O vácuo foi cessado e argônio foi introduzido. Ao balão foi adicionado 0,179g (2 mmol) de CuCN e o balão foi novamente submetido à vácuo por 1 hora adicional. A pressão foi equalizada com argônio e 7 mL de THF sêco foram adicionados. A mistura foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução dos sais e então refrigerada à -78 °C. Uma solução do ânion oxazolínico (4 mmol, em 25 mL de THF), preparada conforme descrito no ítem 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então, uma solução de 0,336 g (2 mmol) da enona (27) em 6 mL de THF foi adicionada lentamente à solução de cuprato. A solução foi mantida à mesma temperatura por 2 horas e então, 10 mL de uma solução de NH₄OH/NH₄Cl (10% NH₄OH em solução saturada de NH₄Cl) foi adicionado e mantida sob agitação enérgica por 1 hora. A mistura foi diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases foram agitadas energicamente, separadas e a aquosa extraída por outras 2 vezes com porções de 10 mL de éter etílico. As fase orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,364g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter etílico:hexano 3:1. Foram obtidos 0,312 g (93%) da hidróxi-oxazolina (28).

9.38 – Preparação do ciano-cuprato misto $RR'CuLi.LiCN$ ($R =$ oxazolina, $R' =$ butil) e sua reação com a enona (5**):**

À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, sêco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,172g (4,07 mmol) de LiCl. O balão foi submetido à vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mm Hg) e aquecido à 120°C por 3 horas. O vácuo foi cessado e argônio foi introduzido. Ao balão foi adicionado 0,179g (2 mmol) de CuCN e o balão foi novamente submetido à vácuo por 1 hora adicional. A pressão foi equalizada com argônio e 7 mL de THF sêco foram adicionados. A mistura foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução dos sais e então refrigerada à -78 °C. Uma solução do ânion oxazolinico (2 mmol, em 12 mL de THF), preparada conforme descrito no item 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura. Uma solução de n-BuLi, 1,25 mL (2 mmol, solução 1,6 mol/L em hexano) foi adicionada à mesma temperatura e a solução resultante foi agitada por 30 min. Uma solução de 0,336 g (2 mmol) da enona (**5**) em 6 mL de THF foi adicionada lentamente à solução de cuprato. A solução foi agitada à mesma temperatura por 2 horas e então, 10 mL de uma solução de NH_4OH/NH_4Cl (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl) foi adicionado e mantida sob agitação enérgica por 1 hora. A mistura foi diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases foram agitadas energeticamente, separadas e a aquosa extraída por outras 2 vezes com porções de 10 mL de éter etílico. As fase orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,463g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter etílico:hexano 2:1. Foram obtidos 0,079 g (19%) da hidróxi-oxazolina (**6**), 0,071 g (17%) da ceto-oxazolina (**8**) e 0,061 g (20%) da ceto-oxazolina (**39**).

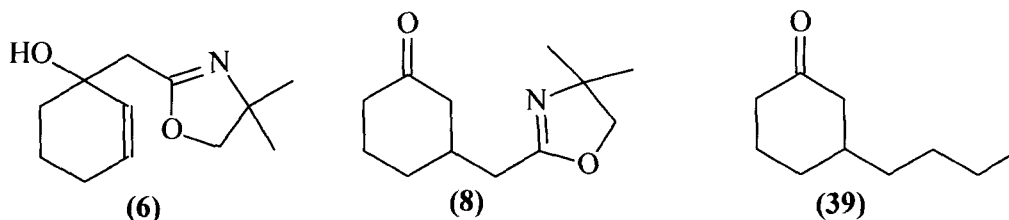
Dados espectroscópicos de (6): Idênticos aos do item 9.2

Dados espectroscópicos de (8): Idênticos aos do item 9.4

Dados espectroscópicos de (39):

MS (70 ev) [%]: 155 ($M^+ + 1$, 27); 154 (12); 111 (23); 97 (100); 55 (52); 41 (25);

9.39 – Preparação do ciano-cuprato misto $RR'CuLi.LiCN$ ($R =$ oxazolina, $R' =$ butil) e sua reação com a enona (5):



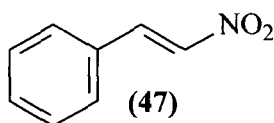
À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,172g (4,07 mmol) de LiCl. O balão foi submetido à vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mm Hg) e aquecido à 120°C por 3 horas. O vácuo foi cessado e argônio foi introduzido. Ao balão foi adicionado 0,179g (2 mmol) de CuCN e o balão foi novamente submetido à vácuo por 1 hora adicional. A pressão foi equalizada com argônio e 7 mL de THF seco foram adicionados. A mistura foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução dos sais e então refrigerada à -78 °C. Uma solução de n-BuLi, 1,25 mL (2 mmol, solução 1,6 mol/L em hexano) foi adicionada à mesma temperatura e a solução resultante foi agitada por 30 min. Uma solução do ânion oxazolinico (2 mmol, em 6 mL de THF), preparada conforme descrito no item 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura. Uma solução de 0,336 g (2 mmol) da enona (5) em 6 mL de THF foi adicionada lentamente à solução de cuprato. A solução foi agitada à mesma temperatura por 2 horas e então, 10 mL de uma solução de NH_4OH/NH_4Cl (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl) foi adicionado e mantida sob agitação enérgica por 1 hora. A mistura foi diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases foram agitadas energicamente, separadas e a aquosa extraída por outras 2 vezes com porções de 10 mL de éter etílico. As fase orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,420g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter etílico:hexano 2:1. Foram obtidos 0,091 g

energicamente, separadas e a aquosa extraída por outras 2 vezes com porções de 10 mL de éter etílico. As fase orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,566g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter etílico:hexano 4:1. Foram obtidos 0,291 g (70%) da ceto oxazolina (8) e 0,100 g (24%) da hidróxi-oxazolina (6).

Dados espectroscópicos de (6): Idênticos aos do item 9.2

Dados espectroscópicos de (8): Idênticos aos do item 9.4

9.41 – Preparação da nitro-olefina (47)



À um balão de 500 mL de três bocas, equipado com termômetro, agitador mecânico e funil de adição, foi adicionado 20,3 g (333mmol) de nitro metano, 35,33 g (333 mmol) de benzaldeído e 66 mL de metanol. A solução foi refrigerada à -10°C . Uma solução de 14 g (350 mmol) em 48 mL de solução à 0°C foi transferida para o funil de adição acoplado ao balão contendo a solução de benzaldeído e nitro metano em metanol. A solução de hidróxido de sódio foi adicionada lentamente de modo que a temperatura do meio reacional não ultrapassou 15°C . Terminada a adição da solução de hidróxido de sódio, foram adicionados 3 mL de MeOH e a solução foi agitada por 10 min. O precipitado formado foi separado por filtração e dissolvido em 230 mL de água gelada e transferido para um funil de adição. Esta solução foi adicionada lentamente à 166 mL de uma solução de ácido clorídrico (4 mol/L), contida em um erlenmayer de 1 L sob intensa agitação. O sólido formado foi filtrado e lavado com água destilada até pH neutro. O sólido foi transferido para um bequer de 500 mL imerso em água quente. Foram formadas duas fases. Após resfriamento, a fase inferior cristalizou-se. O sólido foi separado por filtração e dissolvido em 30 mL de etanol quente e filtrado. Após resfriamento foi formado um sólido amarelo, este foi separado por filtração e sêco à vácuo. Foram obtidos 35,2 g (72%) da nitro-olefina (47).

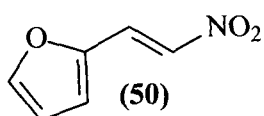
Dados espectroscópicos de (47):

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,4 - 7,55 (*m*, 4 H); 7,6 (*d*, $J^3 = 13,5$ Hz, 1H); 7,8 (*d*, $J^3 = 13,5$ Hz, 1H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 129,19; 129,45; 130,13; 132,19; 137,19; 139,15;

MS (70 ev) [%]: 150 ($\text{M}^+ + 1$, 27); 154 (12); 111 (23); 97 (100); 55 (52); 41 (25);

IV (ν_{max} , pastilha, cm^{-1}): 3105, 3036, 1622, 1515, 1340, 964;

9.42 – Preparação da nitro-olefina (50)

Procedimento análogo ao descrito no item 9.39 foi utilizado para a preparação da nitro-olefina (50), utilizando-se 15 g (13mL, 156 mmol) de furfuraldeído, 8,42 mL (9,5 g, 156 mmol) de nitrometano, 40 mL de metanol, 84 g de hidróxido de sódio e 100 mL de solução de ácido clorídrico 4 mol/L. O sólido amarelo foi recristalizado em etanol. Foram obtidos 19,18 g (60%) da nitro-olefina (50).

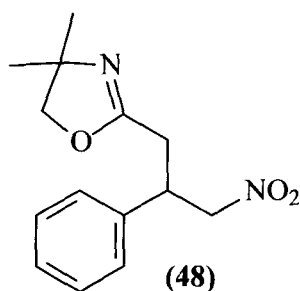
Dados espectroscópicos de (50):

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 6,58 (*dd*, $J^3 = 13,2$ Hz, $J^4 = 1,8$ Hz, 1 H); 6,91 (*d*, $J^3 = 3,3$ Hz, 1 H) 7,52 (*d*, $J^3 = 13,2$ Hz, 1H); 7,60 (*d* $J^4 = 1,8$ Hz, 1 H); 7,78 (*d* $J^3 = 13,2$ Hz, 1H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 113,36; 120,04; 125,47; 134,41; 146,69; 146,63;

MS (70 ev) [%]: 140 ($\text{M}^+ + 1$, 52); 139 (M^+ 60); 123 (100); 63 (75); 39 (63);

IV (ν_{max} , pastilha, cm^{-1}): 3117, 3045, 1630, 1491, 1315;

9.43 – Preparação do ciano-cuprato $R_2CuLi \cdot LiCN$ ($R =$ oxazolina) e sua reação com a nitro-olefina (47):

À um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética, sêco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,172g (4,07 mmol) de LiCl. O balão foi submetido à vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mm Hg) e aquecido à 120°C por 3 horas. O vácuo foi cessado e argônio foi introduzido. Ao balão foi adicionado 0,179g (2 mmol) de CuCN e o balão foi novamente submetido à vácuo por 1 hora adicional. A pressão foi equalizada com argônio e 7 mL de THF sêco foram adicionados. Uma solução do ânion oxazolinico (2 mmol, em 6 mL de THF), preparada conforme descrito no item 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura. Uma solução de 0,298 g (2 mmol) da nitro-olefina (47) em 6 mL de THF foi adicionada lentamente à solução de cuprato. A solução foi aitada à mesma temperatura por 2 horas e então, 10 mL de uma solução de NH_4OH/NH_4Cl (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl) foi adicionado e mantida sob agitação enérgica por 1 hora. A mistura foi diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases foram agitadas energicamente, separadas e a aquosa extraída por outras 2 vezes com porções de 10 mL de éter etílico. As fase orgânicas foram reunidas, seca, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto, 0,588g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter etílico:hexano 2:1. Foram obtidos 0,456 g (87%) da nitro-oxazolina (48).

Dados espectroscópicos de (48):

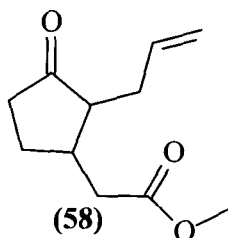
RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,10 (s, 3 H); 1,18 (s, 3 H); 2,65 (dd, $J^3 = 7,8$ Hz, $J^2 = 1,4$ Hz, 2 H); 3,79-3,97 (m, 3 H); 4,70 (dd; $J^2 = 24,6$ Hz, $J^3 = 12,8$ Hz, 1 H); 4,73 (dd, $J^2 = 24,6$ Hz, $J^3 = 12,6$ Hz, 1 H); 7,20-7,33 (m, 5H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 28,18; 32,23; 41,10; 67,18; 79,11; 79,46; 127,4; 127,93; 129,00; 138,30; 162,46;

MS (70 ev) [%]: 263 ($\text{M}^+ + 1$, 6); 216 (M^+ 100); 144 (10);

IV (ν_{max} , pastilha, cm^{-1}): 2962, 1664, 1555, 1369

9.44 – Preparação do ciano-cuprato $\text{R}_2\text{CuLi}\cdot\text{LiCN}$ (R = oxazolina) e sua reação com a enona (13) seguido de α alquilação com brometo de alila:



À um balão de 250 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,172g (4,07 mmol) de LiCl. O balão foi submetido à vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mm Hg) e aquecido à 120°C por 3 horas. O vácuo foi cessado e argônio foi introduzido. Ao balão foi adicionado 0,179g (2 mmol) de CuCN e o balão foi novamente submetido à vácuo por 1 hora adicional. A pressão foi equalizada com argônio e 7 mL de THF seco foram adicionados. A mistura foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução dos sais e então refrigerada à -78 °C. Uma solução do ânion oxazolínico (4 mmol, em 25 mL de THF), preparada conforme descrito no item 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então, uma solução de 0,32 mL (4 mmol) da enona (13) em 10 mL de THF foi adicionada lentamente à solução de cuprato. A solução foi agitada à mesma temperatura por 2 horas e então 6 mL de HMPA foi adicionado. A solução foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e 1,00 mL (4 mmol) de cloreto de tributil estanho em 2 mL de THF foi adicionado lentamente. A solução foi gradativamente aquecida à -45°C e mantida à esta temperatura por 1 hora. Adicionou-se 0,38 mL (4,4 mmol) de brometo de alila em 2 mL de HMPA. A solução foi mantida por 30 horas à esta temperatura e então aquecida à temperatura ambiente. 10 mL de uma solução de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl) foi adicionado e mantida sob agitação enérgica por 1 hora. A mistura foi diluída com 10 mL de éter

etílico e transferida para um funil de separação. As fases foram agitadas energeticamente, separadas e a aquosa extraída por outras 2 vezes com porções de 10 mL de éter etílico. As fase orgânicas foram reunidas, lavada com 3 porções de 5 mL com uma solução à 5% de sulfato de cobre e uma vez com solução saturada de cloreto de sódio. A solução foi seca sob sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo, cerca de 1,0 g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter etílico:hexano 4:1. Foram obtidos 0,385 g (41%) da ceto-oxazolina (**57**).

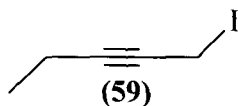
A ceto-oxazolina (**57**), 0,385 g (1,61 mmol) foi diluída em 10 mL de metanol. À solução foram adicionados 0,1 mL de ácido sulfúrico concentrado. A solução foi aquecida ao refluxo por 10 horas. A solução foi resfriada e concentrada em evaporador rotatório, diluída com 20 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. A solução foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio e com solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo 0,325 g foi submetido à purificação por cromatografia em coluna empregando-se uma solução de hexano/éter etílico 5:1. Foram obtidos 0,293 g (92,7%) do ceto-éster (**58**). Rendimento global: 38% à partir da enona (**13**).

Dados espectroscópicos de (58):

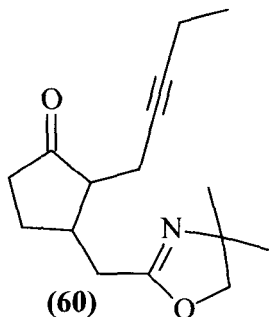
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,22-2,70 (m, 10 H); 3,71 (s, 3 H); 5,04-5,11 (m, 2H); 5,70-5,77 (m, 1H)

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 27,55 / 32,59 / 38,00 / 38,15 / 39,03 / 51,97 / 54,08 / 117,77 / 135,39 / 172,85 / 218,87

MS (70 ev) [%]: 197 (M^+ 52); 196 (M^+ 49); 179 (13); 167 (11); 123 (100); 107 (11); 95 (24); 81(15);

9.45 – Preparação do iodeto (59)

Em um balão de 50 mL, sêco e sob atmosfera inerte e provido de agitação magnética foram adicionados 25 mL de éter etílico seco, 1,85 mL (20 mmol) do álcool (62) e 0,32 mL de piridina. A solução foi refrigerada à 0 °C e 0,96 mL (10,24 mmol) de PBr_3 foi adicionado lentamente. A temperatura da solução foi mantida à 0 °C por 2 horas. Adicionou-se cuidadosamente 2 mL de éter etílico úmido e 1 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A mistura foi transferida para um funil de separação. A fase aquosa foi extraída com 3 porções de 10 mL de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas, secas sob sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Foi obtido 2,362 g do brometo (61). O brometo foi adicionado à uma mistura de 12 g de iodeto de sódio em acetona seca e a mistura foi aquecida ao refluxo por 8 horas protegida da luz. A mistura foi filtrada. O sólido foi lavado com 3 porções de 10 mL de éter etílico. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com 10 mL de água e 5 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Foram obtidos 2,91 g (75%) do iodeto (59) que foi utilizado sem prévia purificação.

9.46 – Preparação do ciano-cuprato $\text{R}_2\text{CuLi} \cdot \text{LiCN}$ (R = oxazolina) e sua reação com a enona (13) seguido de α alquilação com o iodeto (59):

À um balão de 250 mL, equipado com agitação magnética, sêco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,172g (4,07 mmol) de LiCl . O balão foi submetido à vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mm Hg) e aquecido à 120°C por 3 horas. O vácuo foi cessado e argônio foi

introduzido. Ao balão foi adicionado 0,179g (2 mmol) de CuCN e o balão foi novamente submetido à vácuo por 1 hora adicional. A pressão foi equalizada com argônio e 7 mL de THF seco foram adicionados. A mistura foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução dos sais e então refrigerada à -78°C . Uma solução do ânion oxazolínico (4 mmol, em 25 mL de THF), preparada conforme descrito no item 9.1, foi adicionada via cânula. A mistura foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e então, uma solução de 0,32 mL (4 mmol) da enona (**13**) em 10 mL de THF foi adicionada lentamente à solução de cuprato. A solução foi agitada à mesma temperatura por 2 horas e então 6 mL de HMPA foi adicionado. A solução foi agitada por 30 min. à mesma temperatura e 1,00 mL (4 mmol) de cloreto de tributil estanho em 2 mL de THF foi adicionado lentamente. A solução foi gradativamente aquecida à -45°C e mantida à esta temperatura por 1 hora. Adicionou-se 0,814 g (4,2 mmol) do iodeto (**59**) em 2 mL de HMPA. A solução foi mantida por 30 horas à esta temperatura e então aquecida à temperatura ambiente. 10 mL de uma solução de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (10% NH_4OH em solução saturada de NH_4Cl) foi adicionado e mantida sob agitação enérgica por 1 hora. A mistura foi diluída com 10 mL de éter etílico e transferida para um funil de separação. As fases foram agitadas energicamente, separadas e a aquosa extraída por outras 2 vezes com porções de 10 mL de éter etílico. As fase orgânicas foram reunidas, lavada com 3 porções de 5 mL com uma solução à 5% de sulfato de cobre e uma vez com solução saturada de cloreto de sódio. A solução foi seca sob sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo, 1,45 g foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter etílico:hexano 5:1. Foram obtidos 0,439 g (42%) da ceto-oxazolina (**57**).

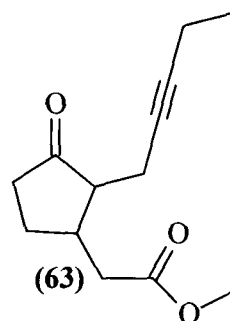
Dados espectroscópicos de (**57**)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,07 (t, $J^3 = 7,5$ Hz, 3 H); 1,28 (s, 6 H); 1,50-1,66 (m, 1H); 1,94 (dt, $J^3 = 10,7$ Hz, $J^3 = 4,77$ Hz, 1H); 2,00-2,6 (m, 9 H); 2,71 (dd, $J^3 = 14,4$ Hz, $J^3 = 5,3$ Hz, 1H); 3,92 (s, 3H);

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 12,73 / 14,54 / 17,86 / 27,34 / 28,73 / 28,86 / 33,10 / 38,15 / 38,76 / 53,70 / 67,48 / 76,22 / 79,40 / 83,99 / 164,54 / 218,18;

MS (70 ev) [%]: 262 (M^+ 51); 246 (17); 232 (25); 218 (21); 205 (38); 204 (30); 190 (30); 140 (24); 113 (100); 98 (37);

9.47 – Preparação do ceto-éster (63):



À um balão de 25 mL foram adicionados 0,2 g (0,767 mmol) da ceto-oxazolina (63), 6 mL de metanol e 0,1 mL de ácido sulfúrico concentrado. A solução foi aquecida ao refluxo por 8 horas e então resfriada à temperatura ambiente. A solução foi concentrada em evaporador rotatório, diluída com 15 mL de éter etílico, e lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio e solução de cloreto de sódio anidro. A fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter etílico/hexano 6:1. Foram obtidos 0,176 g (89%) do ceto-éster (63).

Dados espectroscópicos de (63):

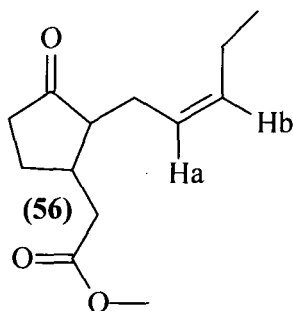
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,06 (t, $J^3 = 7,24$ Hz, 3 H); 1,6 (s, 2 H); 1,85 (dt, $J^3 = 10,4$ Hz, $J^3 = 5,21$ Hz, 1H); 2,0-2,6 (m, 7 H); 2,82 (dd, $J^3 = 14,34$ Hz, $J^3 = 3,91$ Hz, 2 H); 3,65 (3 H);

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 12,21 / 14,00 / 17,34 / 27,06 / 37,61 / 37,81 / 38,48 / 51,57 / 52,83 / 75,75 / 83,70 / 172,74 / 217,85;

MS (70 ev) [%]: 223 (M^+ 11); 193 (49); 161 (12); 147 (14); 133 (20); 122 (100); 107 (62); 91 (22); 79 (18); 38 (19);

IV (ν_{max} , filme, cm^{-1}): 2972, 1736

9.48 – Preparação do (+/-)-Metil jasmonato (56):



À um balão de 10 mL foi adicionado 0,115g (0,51 mmol) do ceto-éster (63) em 3 mL de uma solução de hexano/acetato de etila 2: e 10 mg de catalisador de Lindlar. A mistura foi refrigerada à 0 °C e hidrogênio foi borbulhado na mistura por 2 horas. A mistura foi filtrada e o resíduo lavado com 2 porções de 5 mL de hexano. A fase orgânica foi concentrada em evaporador rotatório e o resíduo purificado por cromatografia em coluna empregando-se uma solução de hexano/éter etílico 5:1. Foram obtidos 0,098 g (83%) do (+/-)-Metil jasmonato (56)

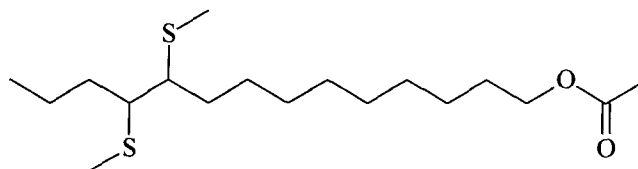
Dados espectroscópicos de (56):

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,95 (*t*, $J^3 = 7,5$ Hz, 3 H); 1,88-2,45 (*m*, 11 H); 2,71 (*dt*, $J^3 = 10,9$ Hz, $J^3 = 3,8$ Hz, 1H); 3,69 (*s*, 3 H); 5,25 (*dt*, $J^3 = 10,8$ e 7,2 Hz e $J^4 = 1,6$ Hz, 1 H); 5,45 (*dt*, $J^3 = 10,8$ e 7,4 Hz e $J^4 = 1,6$ Hz, 1 H);

MS (70 ev) [%]: 225 ($M^+ + 1$, 100); 224 (M^+ 49); 207 (18); 193 (18); 197 (17); 151 (51); 133 (36); 93 (29); 83 (39);

IV (v_{max} , filme, cm^{-1}): 2955, 1736, 1452, 1160;

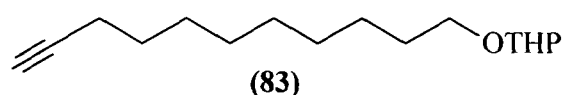
9.49 – Reação de Derivatização com DMDS



A aproximadamente 10-20 μ L do extrato natural dos voláteis de *P. platani*, contidos em um frasco de 2 mL de capacidade, foram adicionados, 50 μ L de dissulfeto de carbono, 50 μ L de dimetil dissulfeto e 5 μ L de uma solução de iodo (60 mg I₂ em 1

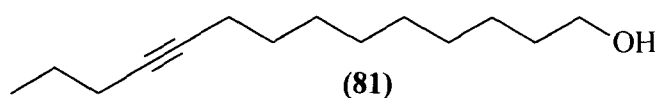
mL de éter etílico). O frasco foi hermeticamente fechado e aquecido à 60 °C por 48 horas. A solução foi aquecida a aproximadamente 20 °C, diluída com 300 µL de pentano e lavada com 50 à 100 µL de solução à 5% de tiosulfato de sódio. Cloreto de sódio sólido foi adicionado até que nenhuma fase fosse mais observada e então a solução foi transferida para um micro-balão e concentrada cuidadosamente até cerca de 1/5 do volume original.

9.50 – preparação do Tetraidropiranil éter (83)



Em um balão de 250 mL de capacidade, seco, foram adicionados, 5 g (29,7mmol) do álcool (82), 50 mL de diclorometano seco, 2,9 mL (32 mmol) de diidropirano e finalmente 0,63 g (2,52 mmol) de PPTS. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 14 horas. A solução foi transferida para um funil de separação, diluída com 50 ml de éter etílico e lavada com três porções de 10 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Foram obtidos 7,35 g do produto (84) que foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. Rendimento: 98%.

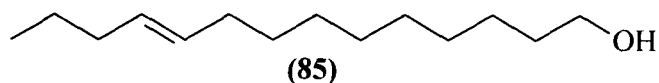
9.51 – preparação do álcool (81)



À um balão de 250 mL seco, sob atmosfera inerte e provido de agitação magnética, foram adicionados 7,35 g (29,12 mmol) do tetraidropiranil éter (83) e 120 mL de THF seco. A solução foi refrigerada à - 78 °C e então, 19,37 mL (31 mmol de uma solução 1,6 mol/L em hexano) de n-BuLi foi adicionada lentamente. A solução

foi aquecida à temperatura ambiente e então 4,24 mL (43,6 mmol, 1,5 eq.) de iodeto de propila foi adicionado em uma porção. A solução foi aquecida à 70 °C por 10 horas. Após este período a solução foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com 100 mL de éter etílico e 10 mL de solução saturada de cloreto de amônio. A mistura foi transferida para um funil de separação e a fase orgânica lavada com outra porção de 10 mL de solução saturada de cloreto de amônio. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo foi diluído com 200 mL de metanol e 0,200 g de PTSA foram adicionados. A solução foi aquecida à 40 °C por 4 horas. A solução foi concentrada em evaporador rotatório até cerca de 50 mL. O resíduo foi transferido para um funil de separação e diluído com 200 mL de éter etílico e lavado com duas vezes de 30 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A solução foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O álcool (**81**) foi purificado por coluna cromatográfica utilizando-se uma solução 6:1 de éter de petróleo/acetato de etila. Foram obtidos 6,02 g do álcool (**81**). Rendimento global: 98%/

9.52 – preparação do álcool (**85**)



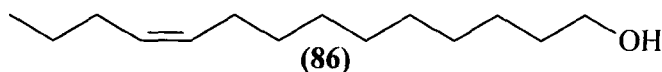
À uma solução de 1 g (4,75 mmol) do álcool (**81**) em diglima (60 mL), foi adicionado 2,99 g (78 mmol) de hidreto de alumínio e lítio. A mistura foi aquecida à 190 °C por 17 horas. A mistura foi resfriada à 0 °C, e 5 mL de água foram adicionados lentamente, seguidos de 5 mL de solução de hidróxido de sódio (10%) e então outros 10 mL de água. A mistura resultante foi filtrada em funil de Büchner e o resíduo lavado com éter etílico (200 mL). O filtrado foi lavado com solução saturada de cloreto de sódio, seco sob sulfato de magnésio anidro, filtrado e evaporado. Foi obtido 0,8 g do álcool (**85**) puro. Rendimento: 80%.

Dados espectroscópicos de (85):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0,86 (t, $J^3 = 7,36$ Hz, 3 H), 1,25-1,36 (m, 14 H), 1,54 (*quint.*, $J^3 = 7,12$ Hz, 2H), 1,90-1,96 (m, 4 H), 3,61 (t, $J^3 = 6,72$ Hz, 2H), 5,31-5,41 (m, 2 H),

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14,04 / 23,15 / 26,14 / 29,53 / 29,82 / 29,84 / 29,97 / 30,05 / 33,00 / 33,22 / 35,11 / 63,50 / 130,53 / 130,96/

MS (70 ev): m/z [%] = 194 (1,62, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 109 (1,19), 96 (14,83), 95 (17,33), 82 (28,63), 81 (26,56), 69 (21,68), 68 (21,25), 67 (42,32), 55 (82,47), 54. (26,01), 53 (17,07), 43 (20,24), 42 (23,99), 41 (100).

9.53 – preparação do álcool (86)

A uma solução de 1 g do álcool (81) em 10 mL de hexano, foram adicionados 0,166 g de catalisador de Lindlar e 0,27 mL de quinolina. A mistura foi agitada por 8 horas sob atmosfera de hidrogênio. O catalisador foi removido por filtração, e lavado com hexano. O filtrado foi lavado com solução de ácido clorídrico 0,5 mol/L e com solução saturada de cloreto de sódio, seco com sulfato de magnésio anidro e filtrado. O solvente foi removido em evaporador rotatório. Foi obtido 0,9 g do álcool (86) como único produto em 90% de rendimento.

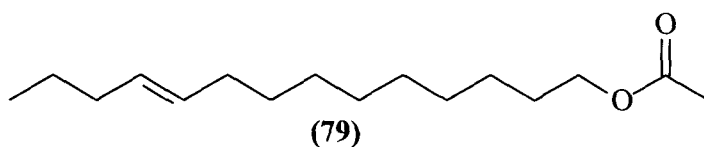
Dados espectroscópicos de (86):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0,87 (t, $J^3 = 7,36$ Hz, 3 H); 1,26-1,37 (m, 14 H); 1,54 (*quint.*, $J^3 = 6,99$ Hz, 2 H); 1,95-2,01 (m, 4 H); 3,61 (t, $J^3 = 6,60$ Hz, 2 H); 5,29-5,37 (m, 2 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14,20 / 23,29 / 26,14 / 27,61 / 29,68 / 29,70 / 29,82 / 29,87 / 29,98 / 30,16 / 33,22 / 63,49 / 130,06 / 130,48/

MS (70 ev): m/z [%] = 194 (1,01; $M^+ - H_2O$), 123 (2,16), 109 (6,00), 96 (12,76), 95 (14,08), 82 (26,29), 81 (23,35), 69 (22,09), 68 (20,12), 67 (38,17), 56 (10,70), 55 (76,56), 54 (25,05), 53 (17,63), 43 (22,96), 42 (28,01), 41 (100);

9.54 – Síntese do acetato (79)



À um balão contendo 0,8 g (3,8 mmol) do álcool (85) foram adicionados 5 mL de piridina à 0°C e 2 mL de anidrido acético. A solução foi agitada à 0°C por 1 hora e à temperatura ambiente por 6 horas. A solução foi diluída com 5 mL de água e 10 mL de éter etílico, transferida para um funil de separação e lavada com três porções de 10 mL de solução 1 mol/L de ácido clorídrico. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo purificado por cromatografia em coluna, empregando-se uma solução 10:1 de éter de petróleo/éter etílico. Foi obtido 0,87 g do Acetato (79). Rendimento: 91%

Dados espectroscópicos de (79):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,86 (*t*, $J^3 = 7,36$ Hz, 3 H); 1,25-1,40 (*m*, 14 H); 1,59 (*quint.*, 2H); 1,90-1,96 (*m*, 4 H); 2,02 (*s*, 3 H); 4,02 (*t*, $J = 6,74$ Hz, 2 H); 5,36 (*m*, 2 H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14,04 / 21,41 / 23,15 / 26,32 / 29,01 / 29,51 / 29,64 / 29,81 / 29,87 / 30,04 / 32,99 / 35,11 / 65,07 / 130,54 / 130,94 / 171,63;

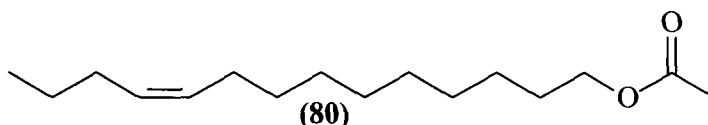
MS (70 ev): m/z [%] = 254 (0,02/ M^+), 194 (6,39), 151 (1,15), 138 (3,47), 123 (6,59), 110 (12,07), 109 (14,10), 97 (6,54), 96 (35,81), 95 (31,91), 82 (66,97), 69 (30,91), 67 (68,17), 55 (78,85), 43 (100).

CG – Fase estacionária FFAP: (50 mx0,25 mmx0,25 μ m)

Temperatura: 100(3)220(5°C min⁻¹)220 (60 min)

Tempo de retenção: 24,39 min.

9.55 – preparação do acetato (80)



À um balão contendo 0,9 g (4,27 mmol) do álcool (86) foram adicionados 5 mL de piridina à 0°C e 2 mL de anidrido acético. A solução foi agitada à 0°C por 1 hora e à temperatura ambiente por 6 horas. A solução foi diluída com 5 mL de água e 10 mL de éter etílico, transferida para um funil de separação e lavada com três porções de 10 mL de solução 1 mol/L de ácido clorídrico. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo purificado por cromatografia em coluna, empregando-se uma solução 10:1 de éter de petróleo/éter etílico. Foi obtido 0,99 g do Acetato (80). Rendimento: 92%

Dados espectroscópicos de (80):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,87 (*t*, $J^3 = 7,36$ Hz, 3H); 1,23-1,37 (*m*, 12 H); 1,55-1,61 (*m*, 2H); 1,98 (*quint.*, $J^3 = 5,84$ Hz, 4H); 2,01 (*s*, 3H); 4,02 (*t*, $J^3 = 6,74$ Hz, 2H); 5,33 (*m*, 2H).

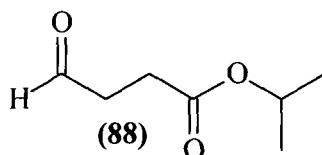
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14,20 / 21,40 / 23,29 / 26,31 / 27,60 / 29,01 / 29,65 / 29,66 / 29,70 / 29,84 / 29,87 / 30,14 / 65,06 / 130,07 / 130,45 / 171,63;

MS (70 ev): *m/z* [%] = 194 (6,64/ M⁺ - CH₃COOH), 138 (4,09), 137 (3,83), 124 (6,62), 123 (6,17), 110 (10,95), 109 (12,66), 96 (32,76), 95 (28,66), 82 (66,84), 81 (53,47), 69 (29,96), 68 (35,29), 67 (64,04), 55 (70,57), 54 (30,65), 43 (100), 41 (70,37).

CG – Fase estacionária FFAP: (50 mx0,25 mmx0,25µm)

Temperatura: 100(3)220(5° C min⁻¹)60 min.

Tempo de retenção: 24,54 min.

9.56 – preparação do aldeído (88)

Uma mistura de 4 g (40 mmol) de anidrido succínico e 3,67 mL (48 mmol) de álcool isopropílico foi aquecida sob refluxo por 10 horas. A solução foi concentrada em evaporador rotatório e o sólido diluído em 40 mL de benzeno seco. 3,48 mL (40 mmol) de cloreto de oxalila e 2 gotas de DMF foram adicionados. O balão foi fechado com tubo secante e a solução resultante foi agitada por 6 horas à temperatura ambiente. O benzeno foi removido em evaporador rotatório. 10 mL de benzeno e 0,5 g de carvão ativo foram adicionados ao resíduo. A mistura foi agitada por 30 min. e então filtrada. O solvente foi removido em evaporador rotatório. Ao cloreto foram adicionados 100 mL de THF anidro, 4,68 mL de 2,6-lutidina recém destilada. O balão foi purgado com argônio por 20 min. sob intensa agitação e então 2 g de catalisador Pd/C (10%) foi adicionado e agitado por 30 min. adicionais sob pressão positiva de argônio. A mistura foi agitada sob atmosfera de hidrogênio seco por 12 horas. A mistura foi filtrada, concentrada em evaporador rotatório. O resíduo foi diluído com 50 mL de éter etílico e lavado sequencialmente com três porções de 10 mL de ácido clorídrico 1 mol/L,, solução à 5% de bicarbonato de sódio e finalmente com solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca sob sultado de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo foi destilado à 0,4 mm/Hg (p.e.:58-59 °C). Foram obtidos 4,03 g do aldeído (88) como um óleo incolor. Rendimento: 70%.

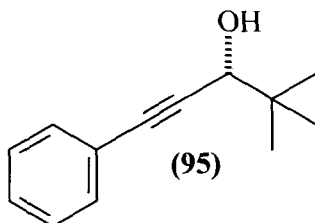
Dados espectroscópicos de (88):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,2 (*d*, $J^3 = 6,36$ Hz, 6H); 2,56 (*t*, $J^3 = 6,61$ Hz, 2 H); 2,78 (*t*, $J^3 = 6,87$, 2H); 4,98 (*hept.*, $J^3 = 6,1$ Hz, 1H); 9,78 (*s*, 1H)

¹³C-NMR (DEPT 135 100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22,17 / 27,40 / 29,99 / 39,01 / 68,65 / 200,50;

MS (70 ev): m/z [%] = 85 (44,58), 74 (16,26), 57 (11,87), 55 (10,66), 43 (100), 41 (65,99)/

9.57 – preparação do álcool (95)



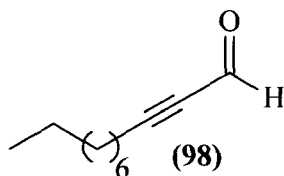
À um balão de 10 mL, foram adicionados 200 mg (0,55 mmol) de trifalato de zinco e 108 mg (0,602 mmol) de (+)-*N*-metil efedrina. A mistura foi agitada sob fluxo positivo de argônio por 20 min. e então foram adicionados 1,5 mL de tolueno seco e 61 mg (0,602 mmol) de trietilamina. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. 0,06 mL (0,06 mmol) de fenil acetileno foi adicionado. Após 20 min. de agitação 0,07 mL (0,7 mmol) de pivalaldeído foi adicionado em uma única porção. A mistura foi agitada por 3 horas e 3 mL de solução saturada de cloreto de amônio foi adicionada. A mistura foi transferida para um funil de separação, diluída com 10 mL de éter etílico. As fases foram separadas e a aquosa extraída duas vezes com 5 mL de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas, sêca com sulfato de magnésio anidro e filtrada. O produto foi purificado por coluna cromatográfica com uma solução 10:1 de éter de petróleo/éter etílico. Foi obtido 0,12 g do álcool (95). Rendimento: 92%.

Dados espectroscópicos de (95):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,05 (*s*, 9H); 1,78 (*sl*, 1H); 4,21 (*s*, 1 H); 7,28-7,29 (*m*, 3 H); 7,40-7,42 (*m*, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT 135 100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 25,60 / 36,37 / 72,10 / 85,93 / 89,18 / 123,03 / 128,50 / 131,90 /

MS (70 ev): m/z [%] = 188 (M^+ , 4,08), 131 (58,60), 103 (21,50), 77 (38,32), 57 (95,26), 41 (100)/

9.58 – preparação do aldeído (98)

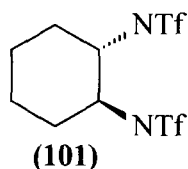
À um balão de 250 mL seco e sob argônio, foram adicionados, 5 mL (27,7 mmol) de decino, 110 mL de THF e a solução refrigerada à -78°C . N-BuLi, 19 mL (30,4 mmol, 1,2 eq.) foi adicionado e a solução agitada à mesma temperatura por 30 min. DMF, 2,3 mL (30,47 mmol, 1,1 eq.) diluído em 10 mL de THF foi adicionado lentamente à solução. A solução foi mantida à mesma temperatura por uma hora e à -50°C por mais uma hora. 10 mL de uma solução saturada de cloreto de sódio e 50 mL de éter etílico, foram adicionados à solução e a mistura agitada energicamente. A mistura foi transferida para um funil de separação e as fases separadas. A fase orgânica foi lavada com duas porções de 10 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo foi destilado a vácuo. Foram obtidos 3,21 g do aldeído (98).
Rendimento: 70%

Dados espectroscópicos de (98):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0,86 (*t*, 6,84 Hz, 3H); 1,20-1,32 (*m*, 9 H); 1,35-1,43 (*m*, 2 H); 1,59 (*q*, $J^3 = 7,12$ Hz, 2 H); 2,38 (*td*, $J^3 = 7,12$; $J^5 = 0,52$ Hz); 9,15 (*t*, $J^5 = 0,76$ Hz, 1 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14,29 / 19,36 / 22,85 / 27,77 / 29,07 / 29,19 / 29,30 / 32,00 / 81,95 / 99,63 / 177,46;

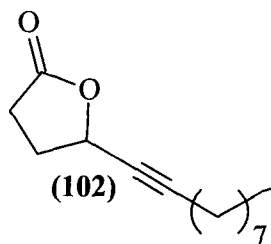
MS (70 ev): m/z [%] = 165 ($\text{M}^+ -1$, 0,33), 119 (2,23), 95 (18,78), 81 (22,58), 67 (23,98), 57 (12,62), 55 (31,53), 51 (11,61), 43 (40,80), 41 (100),

9.59 – preparação da amina (101)

À uma solução de 1 g (8,75 mmol) de (*S,S*)-dicicloexilamina (**100**) em 26 mL de diclorometano refrigerada à 0 °C foi adicionado, foi adicionado 6,8 mL (39,37 mmol de DIPEA. A solução foi agitada por 10 min. à esta temperatura e refrigerada à -40 °C. 3,35 g (17,5 mmol) de cloreto trifílico foi adicionado e a solução agitada por 30 minutos à temperatura. A solução foi entornada para 65 mL de solução de ácido clorídrico 1 mol/L. A mistura foi transferida para um funil de separação e o produto extraído com quatro porções de 20 mL de éter etílico. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca sob sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O produto (**101**) foi recristalizado de éter etílico/hexano. Foi obtido 1,65 g de um sólido branco. Rendimento: 50%.

Dados espectroscópicos de (101):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,33 (*m*, 2H); 1,43 (*m*, 2H); 1,74-1,91 (*m*, 2 H); 2,22 (*d*, $J^3 = 11,6$ Hz, 2 H); 3,26 (*d*, $J^3 = 10$ Hz, 2H); 5,21 (*s*, 2 H);

9.60 – preparação da lactona (102) via homo-enolato de zinco

À um balão de 50 mL equipado com condensador de refluxo, seco e sob atmosfera inerte, foi adicionado 0,54 g (4 mmol) de cloreto de zinco anidro e o balão foi purgado com argônio por 20 min. O balão foi evacuado e aquecido até fusão do sal. O frasco foi resfriado à temperatura ambiente e 10 mL de éter etílico foi adicionado. A mistura foi aquecida ao refluxo até total dissolução do sal (1 hora). A solução foi resfriada e 1,39 g (8 mmol) de 1-trimetilsililóxi-1-etóxiciclopropano (**99**) foi adicionado. A solução foi sonicada por uma hora e resfriada.

A um balão de 250 mL, seco e sob atmosfera inerte foram adicionados 0,0315 g (0,08 mmol) da di-cicloexilamina (**101**), 05 mL de tolueno e 0,6 mL (2 mmol) de tetra-isopropóxido de titânio. A mistura resultante foi aquecida por 30 min. à 50 °C e resfriada à -60 °C. O homo-enolato preparado à parte foi adicionado via cânula à solução do catalisador. A mistura resultante foi aquecida à -20 °C e agitada por 20 min. a esta temperatura. Uma solução de 0,166 g (1 mmol) do aldeído (**88**) foi adicionada lentamente e a mistura agitada por doze horas à esta temperatura. A solução foi aquecida à temperatura ambiente e 20 mL de solução saturada de cloreto de amônio foi adicionada. A mistura foi transferida para um funil de separação e as fases orgânica e aquosa separadas. A fase aquosa foi extraída com três porções de 5 mL de éter etílico, sêca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de éter de petróleo/éter etílico 2:1[R.f.: 0,15]. Foi obtido 0,03 g da lactona (**102**). Rendimento: 15%.

Dados espectroscópicos de (102):

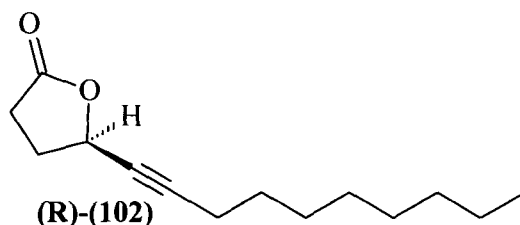
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,84 (*t*, 3H, J³ = 6,86 Hz); 1,24-1,36 (*m*, 11 H); 1,47 (*quint.*, J³ = 7.46 Hz, 2H); 2,12 (*td*, J³ = 7,12 e J³ = 2,28 Hz, 2 H); 2,23 (*td*, J³

= 7,12 e 2,29 Hz, 1H); 2,41-2,50 (*m*, 2H); 2,55-2,67 (*m*, 1H); 5,10 (*ddt*, $J^3 = 7,36$; 5,6 e $J^5 = 1,86$ 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14,26 / 18,86 / 22,81 / 28,14 / 28,44 / 28,99 / 29,20 / 29,31 / 30,33 / 31,99 / 69,89 / 76,68 / 89,03 / 176,43;

MS (70 ev): m/z [%] = 223 (1,70/ $M^+ + 1$), 222 (M^+ 1,24), 221 (2,36/ $M^+ - 1$), 165 (3,31), 163 (5,50), 142 (20,06), 137 (17,33), 124 (58,64), 116 (17,54), 111 (10,61), 109 (15,07), 107 (15,17), 97 (11,09), 96 (24,95), 95 (30,7), 93 (17,66), 91 (16,60), 85 (27,38), 83 (20,95), 81 (48,01), 79 (47,30), 74 (83,46), 73 (57,80), 69 (22,98), 67 (48,83), 55 (59,35), 45 (18,27), 43 (100), 41 (80,97).

9.61 – preparação da lactona (R)-(102) via zincato misto do decino, empregando (S)-(-)-BINOL como catalisador quiral



A um balão de duas bocas com capacidade para 250 mL, seco sob atmosfera inerte provido de agitação magnética e condensador de refluxo, foram adicionados, 4,65 mL (25,86 mmol) de decino e 13 mL de tolueno. Ao condensador foi adaptado um tubo secante com cloreto de cálcio e o recipiente foi mantido por 30min. sob fluxo positivo de argônio sob agitação. O tudo secante foi trocado por um septo de borracha e 2,65 mL (25,86 mmol) de dietil zinco foi adicionado via seringa. A solução foi aquecida a 100 °C por 12 horas e resfriada à temperatura ambiente. À solução foi adicionado 0,71 g (10mol%) de (S)-(-)-BINOL, 100 mL de éter etílico seco e 1,93 mL (6,46 mmol) de tetra-isopropóxido de titânio. A mistura foi agitada por 30 min. à temperatura ambiente e uma solução do aldeído (**88**), 0,75 g (6,46 mmol) em 20 mL de tolueno foi adicionada num período de duas horas através de uma bomba para seringas. A mistura foi agitada por 10 horas à temperatura ambiente. À mistura foram

adicionados aproximadamente 3 gramas de celite. sob intensa agitação. A mistura foi filtrada em funil Büchner e o resíduo lavado com três porções de 50 mL de éter etílico. A fase orgânica foi lavada com 10 mL de solução 0,5 mol/L de ácido clorídrico, 10 mL de solução a 10% de bicarbonato de sódio e finalmente com solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca sob sulfato de agnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução 20:5:1 de diclorometano/éter de petróleo/acetato de etila [R.f.: 0,47]. Foi obtido 1,17 g da lactona (*R*)-(-)-(102). Rendimento: 81%;

Dados espectroscópicos de (*R*)-(-)-(102):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,84 (*t*, J³ = 6,86 Hz, 3H); 1,24-1,36 (*m*, 11 H); 1,47 (*quint.*, J³ = 7,46 Hz); 2,12 (*td*, J³ = 7,12 e J³ = 2,28 Hz, 2 H); 2,23 (*td*, J³ = 7,12 e 2,29 Hz, 1H); 2,41-2,50 (*m*, 2H); 2,55-2,67 (*m*, 1H); 5,10 (*ddt*, J³ = 7,36; 5,6 e J⁵ = 1,86, 1H).

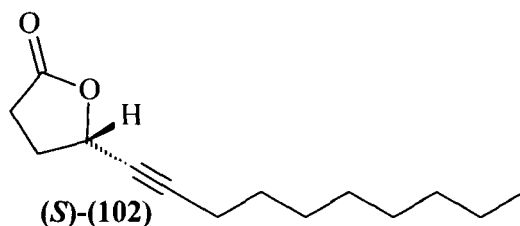
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14,26 / 18,86 / 22,81 / 28,14 / 28,44 / 28,99 / 29,20 / 29,31 / 30,33 / 31,99 / 69,89 / 76,68 / 89,03 / 176,43/;

MS (70 ev): m/z [%] = 223 (1,70; M⁺ +1), 222 (M⁺ 1,24), 221 (2,36/ M⁺ -1), 165 (3,31), 163 (5,50), 142 (20,06), 137 (17,33), 124 (58,64), 116 (17,54), 111 (10,61), 109 (15,07), 107 (15,17), 97 (11,09), 96 (24,95), 95 (30,7), 93 (17,66), 91 (16,60), 85 (27,38), 83 (20,95), 81 (48,01), 79 (47,30), 74 (83,46), 73 (57,80), 69 (22,98), 67 (48,83), 55 (59,35), 45 (18,27), 43 (100), 41 (80,97).

[α]_D²³ = - 6,02 (c = 2,6 CHCl₃)

ee (CG quiral)= 92%

9.62 – preparação da lactona (S)-(102) via zincato misto do decino, empregando (R)-(+)-BINOL como catalisador quiral



Procedimento idêntico ao do item anterior foi empregado exceto pelo fato que (R)-(+)-BINOL foi utilizado como catalisador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução 20:5:1 de diclorometano/éter de petróleo/acetato de etila [R.f.: 0,47]. Foi obtido 1,17 g da lactona (S)-(+)-(102). Rendimento: 81%.

Dados espectroscópicos de (S)-(+)-(102):

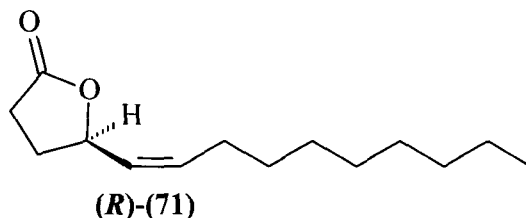
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0,84 (*t*, $J^3 = 6,86$ Hz, 3H); 1,24-1,36 (*m*, 11 H); 1,47 (*quint.*, $J^3 = 7,46$ Hz, 2H); 2,12 (*td*, $J^3 = 7,12$ e 2,28 Hz, 2 H); 2,23 (*td*, $J^3 = 7,12$ e 2,29 Hz, 1H); 2,41-2,50 (*m*, 2H); 2,55-2,67 (*m*, 1H); 5,10 (*ddt*, $J^3 = 7,36$; 5,6 e $J^5 = 1,86$, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14,25 / 18,86 / 22,80 / 28,14 / 28,45 / 28,97 / 29,21 / 29,31 / 30,33 / 31,98 / 69,89 / 76,68 / 89,03 / 176,43;

MS (70 ev): m/z [%] = 223 (1,70/ $M^+ + 1$), 222 ($M^+ 1,24$), 221 (2,36/ $M^+ - 1$), 165 (3,31), 163 (5,50), 142 (20,06), 137 (17,33), 124 (58,64), 116 (17,54), 111 (10,61), 109 (15,07), 107 (15,17), 97 (11,09), 96 (24,95), 95 (30,7), 93 (17,66), 91 (16,60), 85 (27,38), 83 (20,95), 81 (48,01), 79 (47,30), 74 (83,46), 73 (57,80), 69 (22,98), 67 (48,83), 55 (59,35), 45 (18,27), 43 (100), 41 (80,97).

$[\alpha] = + 6,0$ ($c = 4,64$ CHCl_3)

ee (CG quiral) = 93% - Coluna quiral

9.63 – preparação da lactona (R)-(71)

Em um balão de 100 mL foi dissolvido 0,8g (3,60 mmol) da lactona (R)-(-)-(102) em 50 mL de pentano e 0,17 mL de quinolina recentemente bi-destilada. A solução foi refrigerada à 0 °C. O balão foi mantido por 20 min. sob fluxo positivo de argônio, e então 177 mg de catalisador Lindlar (5% paládio em carbonato de cálcio envenenado com acetato de chumbo) foi adicionado. A mistura foi agitada por 5 horas sob atmosfera de hidrogênio à mesma temperatura. À mistura foi adicionado Celite e agitada por 20 min. A mistura foi filtrada e o resíduo, lavado com duas porções de 5 mL de pentano. O filtrado foi transferido para um funil de separação, lavado duas vezes com solução 1 mol/L de ácido clorídrico e uma vez com solução saturada de cloreto de sódio, secom sob sulfato de magnésio anidro, filtrado e concentrado em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica empregando uma solução 7:3 de éter de petróleo/éter etílico. Foi obtido 0,73 g da lactona (R)-(71). Rendimento: 91%.

Dados espectroscópicos de (R)-(71):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,85 (*t*, $J^3 = 6,86$, Hz.); 1,20-1,30 (*m*, 12 H); 1,87-1,97 (*m*, 1H); 2,02-2,14 (*m*, 2H); 2,31-2,39(*m*, 1H); 2,49-2,56 (*m*, 2H); 5,22 (*td*, $J^3 = 8,30$ Hz, 6,64 Hz, $J^4 = 1,02$ Hz, 1H.); 5,42 (*dd*, $J^3 = 10,68$ Hz, $J^3 = 8,65$ Hz, $J^4 = 1,50$ Hz, 1H); 5,64 (*td*, $J^3 = 10,92$ Hz, $J^3 = 7,70$ Hz e $J^4 = 1,00$ Hz, 1H)

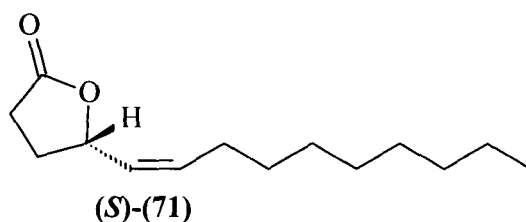
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14,48/ 23,05/ 28,23/ 29,41/ 29,60/ 29,63/ 29,71/ 29,80/ 29,82/ 32,26/ 76,83/ 127,64/ 136,25/ 177,52

MS (70 ev): *m/z* [%] = 224 (0,66; M⁺), 126 (22,04), 125 (16,96), 111 (100), 98 (19,44), 95 (21,86), 81 (49,07), 67 (42,63), 55 (61,90), 43 (43,33), 41 (100)/

[α]_D²³ = -61,06 (c = 0 1,5 CHCl₃)

ee (GC quiral) = 90%

9.64 – Síntese da lactona (S)-(71)



Foi obtido 0,68 g da lactona (S)-(71), empregando procedimento idêntico ao descrito no item anterior. Rendimento: 89%.

Dados espectroscópicos de (S)-(71):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0,85 (*t*, $J^3 = 6,86$, Hz,); 1,20-1,30 (m, 12 H); 1,87-1,97 (m, 1H); 2,02-2,14 (m, 2H); 2,31-2,39 (m, 1H); 2,49-2,56 (m, 2H); 5,22 (*tdd*, $J^3 = 8,30$ Hz, 6,64 Hz, $J^4 = 1,02$ Hz, 1H); 5,42 (*ddt*, $J^3 = 10,68$ Hz, $J^3 = 8,65$ Hz, $J^4 = 1,50$ Hz, 1H); 5,64 (*ddd*, $J^3 = 10,92$ Hz, $J^3 = 7,70$ Hz e $J^4 = 1,00$ Hz, 1H)

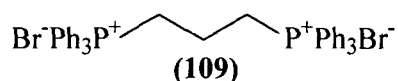
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14,48/ 23,05/ 28,23/ 29,41/ 29,60/ 29,63/ 29,71/ 29,80/ 29,82/ 32,26/ 76,83/ 127,64/ 136,25/ 177,52

MS (70 ev): m/z [%] = 224 (0,66; M^+), 126 (22,04), 125 (16,96), 111 (100), 98 (19,44), 95 (21,86), 81 (49,07), 67 (42,63), 55 (61,90), 43 (43,33), 41 (100)/

$[\alpha]_D^{23} = + 60,00$ ($c = 0,2,0$ CHCl_3)

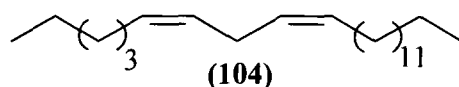
ee (GC quiral) = 90%

9.65 – preparação do sal de bis-fosfônio (109)



À um balão de 500 mL foram adicionados 93,6 g (357 mmol) de trifenil fosfina, 35,64 g (176 mmol) de 1,3-dibromopropano e 200 mL de dimetilformamida. Ao balão fo acoplado um condensador de refluxo e a mistura foi aquecida à 80 °C por cinco dias. A mistura foi resfriada à 0 °C e filtrada em funil de Büchner. O sólido foi lavado com éter etílico e transferido para um dessecador contendo pentóxido de fósforo. O dessecador foi evacuado e assim mantido por 15 horas. Foram obtidos 107,9 g do sal (109). Parte do sal foi mantido sob vácuo a 60 °C por 6 horas antes de ser empregado nas reações posteriores. Rendimento: 84%.

9.66 – preparação do dieno (104)



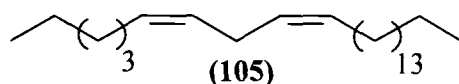
À um balão de 500 mL foram adicionados, 8,71 g (12 mmol) do sal (109), e 240 mL de THF anidro. A suspensão foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 20 min. e então resfriada à -78 °C. Foram adicionados lentamente, 12 mL (24 mL, 2 eq., sol. 2 mol/L em THF) de hexametil disilazida de sódio. A solução foi aquecida à temperatura ambiente (aproximadamente 2 horas) e mantida por 30 min. A solução foi novamente resfriada à -78 °C e uma solução de tetradecanal em 24 mL de THF foi adicionado num período de duas horas através de uma bomba para seringa. A mistura foi mantida à -78 °C por uma hora e então lentamente aquecida à temperatura ambiente (aproximadamente 3 horas). A solução foi mantida à temperatura ambiente por 30 min. e novamente refrigerada à -78 °C. Uma solução de 1,08g (10,8 mmol, 0,9 eq.) de hexanal em 10 mL de THF foi adicionada num período de uma hora. A solução foi mantida à -78 °C por uma hora e então aquecida à temperatura ambiente. À mistura foi adicionado Celite. A mistura foi agitada por 20

min. e filtrada em leito de areia e sílica. O filtrado foi transferido para um funil de separação, diluído com 200 mL de éter de petróleo e lavado com solução à 10% de ácido clorídrico em solução saturada de cloreto de sódio. As fases foram separadas e a aquosa seca sob sulfato de magnésio anidro. O filtrado foi concentrado em evaporador rotatório. O resíduo foi aquecido à 100 °C sob vácuo ($1,0 \times 10^{-3}$ mm/Hg) por 2 horas em destilador Kügelhor para remoção do dieno simétrico (**110**). Foram obtidos 2,53 g do dieno (**104**). Rendimento 66%.

Dados espectroscópicos de (**104**):

MS (70 ev): m/z [%] = 321 (1,32; $M^+ + 1$); 320 (5,46; M^+); 138 (9,76); 137 (7,53); 124 (18,30); 123 (13,98); 110 (38,53); 109 (29,30); 97 (23,35); 96 (74,11); 95 (59,62); 83 (28,26); 82 (75,55); 81 (81,60); 80 (18,79); 79 (32,04); 69 (37,28); 68 (52,24); 67 (100); 57 (25,00); 55 (55,19); 54 (37,65); 43 (55,92); 41 (54,29).

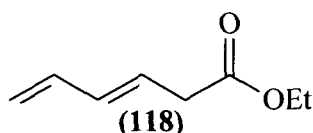
9.67 – preparação do dieno (**105**)



Foram obtidos 2,62 g do dieno (**105**), empregando procedimento idêntico ao descrito no item anterior. Rendimento: 62,68%.

Dados espectroscópicos de (**105**):

MS (70 ev): m/z [%] = 349 (1,89; $M^+ + 1$); 348 (7,93; M^+); 250 (2,33); 138 (11,48); 124 (21,65); 123 (17,03); 110 (37,96); 109 (28,61); 97 (19,61); 96 (66,40); 95 (55,83); 83 (24,74); 82 (72,34); 81 (92,57); 79 (28,50); 69 (34,47); 68 (48,34); 67 (100); 57 (26,92); 55 (49,69); 54 (38,67); 43 (54,48); 41 (45,21);

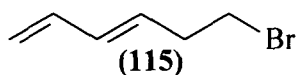
9.68 – preparação do éster (118)

Em um balão de 250 mL foram dissolvidos 10 g (89,3 mmol) de ácido sórbico (117) em 100 mL de diclorometano. A solução foi refrigerada à 0 °C e 7,7 mL (89,3 mmol, 1 eq.) de cloreto de oxalila foram adicionados. A solução foi aquecida à temperatura ambiente e mantida sob agitação até que nenhuma evolução de gás foi mais observada (~ 3 horas). A solução foi concentrada em evaporador rotatório. O cloreto de ácido (120) foi adicionado à uma solução de 10 mL etanol absoluto (2 eq.) e 24 mL de trietilamina (2 eq.) em 150 mL de diclorometano seco à -70 °C. Após 30 min. à -70 °C, a solução foi aquecida à temperatura ambiente e mantida por mais uma hora sob agitação. Foram adicionados 50 mL de água e a mistura foi transferida para um funil de separação. As fases orgânica foi lavada com duas porções de 10 mL de solução à 10% de ácido sulfúrico, duas porções de 10 mL de bicarbonato de sódio, uma vez com água e finalmente com solução de cloreto de sódio saturada. A fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo foi destilado a 78 °C por meio de uma trompa de vácuo. Foram obtidos 9,4 g do éster (118). Rendimento: 80,67%.

Dados espectroscópicos de (118):

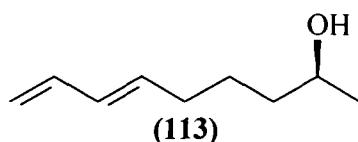
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,24 (*t*, $J^3 = 7,12$ Hz); 3,08 (*dd*, $J^3 = 7,36$ Hz, $J^4 = 1,0$ Hz); 4,12 (*q*, $J^3 = 7,12$ Hz); 5,03 (*dd*, $J^3 = 10,68$; $J^4 = 0,50$ Hz); 5,14(*d*, $J^3 = 16,76$ Hz); 5,76 (*dt*, $J^3 = 13,08$ Hz, 7,16 Hz); 6,11 (*dd*, $J^3 = 15,24$ Hz, 10,4 Hz); 6,31 (*dt*, $J^3 = 16,76$ Hz; $J^3 = 10,44$ Hz);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14,16 / 37,99 / 60,69 / 116,84 / 125,70 / 134,27 / 136,37 / 171,44;

9.69 – preparação do brometo (115)

Em um balão de duas bocas, provido de agitação magnética e condensador de refluxo, foram adicionados, 9,4 g do éster **(118)**, 150 mL de éter etílico seco e 26 mL de uma solução 1 mol/L de hidreto de alumínio e lítio em éter etílico. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A solução foi refrigerada à 0 °C e cuidadosamente adicionou-se em pequenas porções 3 mL de solução 2 mol/L de hidróxido de sódio. A mistura foi agitada por 20 min. à esta temperatura e 30 à temperatura ambiente. Foi adicionado 30 mL de éter etílico. A mistura foi filtrada e transferida para um funil de separação e lavada com uma porção de 10 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Foram obtidos 6,37 g do álcool **(121)** puro. Rendimento 97%.

Em um balão de 500 mL, foram dissolvidos 48 g (183 mmol, 2,8 eq.) de trifenilfosina em 100 mL de diclorometano. À esta solução, foi adicionada lentamente uma suspensão de 35 g (3 eq.) de N-bromosuccinimida em 30 mL de diclorometano. Após 30 min. sob agitação foram adicionados 6,3 mL (1,2 eq.) de piridina e finalmente 6,4 g (65,3 mmol, 1 eq.) do álcool **(121)** diluído em 50 mL de diclorometano. A mistura foi agitada à Temperatura ambiente por 12 horas. A mistura foi entornada em 100 mL de solução 2 mol/L de ácido clorídrico e agitada energicamente por 30 min. A mistura foi filtrada e o filtrado transferido para um funil de separação. A fase orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio à 5 % e com solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi separada, seca sob sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo foi destilado à vácuo (trompa d'água) com o condensador refrigerado à -20 °C. Foram obtidos 8,8 g do brometo **(115)**.

9.70 – preparação do álcool (113)

Em um balão de 100 mL provido de agitação magnética e condensador de refluxo, foram adicionados 800 mg (33,33 mmol, 1,5 eq.) e 10 mL de éter etílico seco. À mistura foram adicionadas 5 gotas de 1,2-dibrometano e em seguida 3,5 g (21,75 mmol) do brometo (113) foi adicionado lentamente. A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente. A solução resultante foi refrigerada à -40°C e 1,24 g (0,3 eq.) de iodeto de cobre (I) foi adicionado. A solução foi agitada por 30 min. adicionais à mesma temperatura e então, 1,5 mL (22,22 mmol, 1 eq.) do epóxido (116) foi adicionado e a solução foi mantida sob agitação por uma hora. A solução foi aquecida à -15°C e então mais 0,5 mL do epóxido (116) foi adicionado. A solução foi agitada até atingir a temperatura ambiente e 10 mL de solução saturada de cloreto de amônio foi adicionada em 5 porções de 2 mL. A solução foi agitada energeticamente por 30 min. e transferida para um funil de separação. As fases foram separadas e a aquosa extraída com 3 porções de 10 mL de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas uma vez com solução saturada de cloreto de sódio, seca sob sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O produto foi purificado por cromatografia em coluna com uma solução 6:1 éter etílico/éter de petróleo. Foram obtidos 2,4 g do álcool (113) . Rendimento: 58%.

Dados espectroscópicos de (113):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,18 (*d*, $J^3 = 6,08$ Hz, 3 H); 1,4-1,5 (*m*, 4 H); 2,12 (*ql*, $J^3 = 7,12$ Hz, 2 H); 3,8 (*sext*, $J^3 = 5,84$, Hz, 1 H); 4,98 (*d*, $J^3 = 10,2$ Hz, 1 H); 5,08 (*dd*, $J^3 = 15,26$ Hz, $J^2 = 1,27$ Hz, 1 H); 5,7 (*dt*, $J^3 = 15,26$ Hz, 6,87 Hz, 1 H); 6,08 (*ddt*, $J^3 = 15,26$ Hz, $J^3 = 10,40$ Hz, 1 H); 6,30 (*dt*, $J^3 = 17,00$ Hz, 10,17 Hz, 1 H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 23,75 / 25,53 / 32,65 / 39,00 / 68,22 / 115,09 / 131,48 / 135,15 / 137,43

MS (70 ev): m/z [%] = 140 (1,32; M⁺); 79 (100); 67 (38); 55 (19,66); 45 (90); 41 (61,42)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA

10.0 – Referencias Bibliográfica

1. WOODWARD, R. B. Perspective in Organic Chemistry, Todd, A., Ed., Interscience: New York, **1956**, 155;
2. WOODWARD, R. B. Nobe Lectures: Chemistry 1963-1970; The Nobel Foundation; Elsivier New York, **1972**; p. 97, WOODWARD, R. B. *Science*, **153**, **1966**, 487;
3. BARTON, D. H. R. The Conformation of the Steroid Nucleus *Experientia*, **6**, **1950**, 316-320;
4. COREY, E. J., CHENG, X. M. Logic of Cheical Synthesis *Wiley New York*, **1989**;
5. a) GRIGNARD, V. Nobel Lectures: Chemistry 1901-1921, *The Nobel Foundation; Elsevier: NewYork*, **1966**, 234; b) WILLIARD, P. G. Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 1.; Schreiber, S. L.; Ed.; Pergamon: New York, **1991**, 1;
6. SPINO, C., Some Features of [4+2]- and [2+2]-Cycloadditions, Ed. UFSCar, **2001**;
7. NICOLAOU, K. C., HARTE, M. W., GUNZNER, J. L. The Wittig and Related Reacitons in Natural Product Synthesis *Lieb. Ann. Recl.*, **1997**, 1283-1301;
8. BROWN, H. C., SUBBA, R. B. C. A New Technique for the Conversion of Olefins into Organoboranes and Related Alchols *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, **1956**, 5694-5695;
9. TSUJI, J. Palladium Reagents and Catalysts *Ed. Wiley: New York*, **1996**;
10. TOBE, S.S., STAY, B., Structure and Regulation of the Corpus Allatum *Adv. Insect Physiol.*, **18**, **1985**, 305-432;
11. a) COREY, E. J., POSNER, G. H., Selective Formation of Carbon-Carbon bonds between unlike groups using Organocopper Reagents *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, **1967**, 3911-3912; b) COREY, E. J., KATZENELLENBOGEN, J. A., GILMAN, N. W., ROMAN, S. A., ERICKSON, B. W. Stereospecific total Synthesis of the dl-C18 Cecropia Juvenile Hormone *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, **1968**, 5618-5620;

12. HOUSE, H. O., RESPESS, W. L., WHITESIDES, G. M. The Chemistry of Carbanions XII. The Role of Copper in the Conjugate Additions of Organometallic reagents *J. Org. Chem.*, 31, **1966**, 3128-3141;
13. MARFAT, A., MCGUIRK, P. R., HELQUIST, P. Highly stereoselective synthesis of trisubstituted olefins via addition of alkylcopper complexes to acetylenes *J. Org. Chem.*, 44, **1979**, 3888-3901;
14. JOHNSON, C. R., DUTRA, G. A., Reactions of Lithium Diorganocuprates (I) with Tosylates II. Stereochemical, Kinetic, and Mechanistic Aspects *J. Am. Chem. Soc.*, 95, **1973**, 7783-7788;
15. ANDERSON, R. J., HENRICK, C. A., SIDDALL, J. B., ZURFLUEH, R. Stereoselective Synthesis of the Racemic C17 Juvenile Hormone of Cecropia *J. Am. Chem. Soc.*, 94, **1972**, 5379-5386;
16. JOHNSON, C. R., HERR, R. W., WIELAND, D. M. Reactions of Lithium Diorganocuprates(I) with Oxiranes *J. Org. Chem.*, 38, **1973**, 4263-4268;
17. LIPSHUTZ, B. H., CHRISMAN, W., NOSON, K., PAPA, P., SCLAFANI, J. A., VIVIAN, R. W., KEITH, J. M. Copper Hydride-Catalyzed Tandem 1,4-Reduction/Alkylation Reactions *Tetrahedron*, 56, **2000**, 2779-2788;
18. LIPSHUTZ, B. H., SHAMA, S. ELLSWORTH, E. L. Higher Order Cyanocuprates $R_2Cu(CN)Li_2$: Discrete Reagents or Lower Order Lithium Cyanide (LiCN) Modified Gilman Cuprates? *J. Am. Chem. Soc.*, 112, **1990**, 4032-4034;
19. BERTZ, S. H. "Higher-Order" Cyanocuprates: Are they Real? *J. Am. Chem. Soc.*, 112, **1990**, 4031-4032;
20. KRAUSE, N. New Results Regarding the Structure and Reactivity of Cyanocuprates – The End of an Old Controversy *Angew. Chem. Int. Ed.*, 38, **1999**, 79-81;
21. TAYLOR, R. J. K., Organocopper Reagents: A Practical Approach, *Oxford University Press*, **1994**, p 362;
22. GILMAN, H., STRALEY, J. M. Relative Reactivities of Organometallic Compounds XIII - Copper and Silver *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 55, **1936**, 821-834;

23. GILMAN, H., WOODS, L. A. Reactions of Group IV R_4M Compounds with Silver and Copper Salts *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, **1943**, 435-437;
24. GILMAN, H., JONES, R. G., WOODS, L. A. The Preparation of Methylcopper and Some Observations on the Decomposition of Organocopper Compounds *J. Org. Chem.*, **17**, **1952**, 1630-1634;
25. KRAUSE, N., GEROLD, A. Regio- and Stereoselective Syntheses with Organocopper Reagents *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **36**, **1997**, 187-204;
26. MALMBERG, H., NILSSON, M., ULLENIUS, C. Stereoselectivity in the transfer of the 2-(1-dimethylaminoethyl)phenyl group, R^* , from LiR^*_2Cu and $Li(R^*)$ (2-thienyl)Cu to enones *T.Lett.*, **23**, **1982**, 3823-3826;
27. LIPSHUTZ, B. H., FATHEREE, P., HAGEN, W., STEVENS, K. L. Higher Order, Mixed cyanocuprates derived from n-lithio-imidazole and pyrrole: New "dummy" Ligand Alternatives in Organocopper Chemistry *T. Lett.*, **33**, **1992**, 1041-1044;
28. COREY, E. J., FLOYD, D., LIPSHUTZ, B. H. (3-Methyl-3-methoxy-1-butynyl)Copper, a Useful Reagent for the Generation of Mixed Cuprates *J. Org. Chem.*, **43**, **1978**, 3418-3420;
29. JOHNSON, C. R., DHANOA, D. S. Organocuprates Containing Dimethyl Sulfoxide Anion as a Nontransferable Ligand *J. Org. Chem.*, **52**, **1987**, 1885-1888;
30. FLEMING, I., NEWTON, T. W. Observations On Various Silyl-Cuprate Reagents *J. Chem. Soc. Perk.*, **1**, **1984**, 1805-1808;
31. FLEMING, I., KILBURN, J. D. Diastereoselective Aldol Reactions Of Beta-Silylenolates *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1986**, 305-306;
32. FLEMING, I., PULIDO, F. J. The Syntheses Of Allylsilanes And Vinylsilanes By Silyl-Cupration Of Allenes *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1986**, 1010-1011;
33. LAUTENS, M., BELTER, R. K., LOUGH, A. J. Silacupration of Oxabicyclic Compounds. An Interrupted Ring Opening Reaction *J. Org. Chem.*, **57**, **1992**, 422-424;
34. PIERS, E., TILLYER, R. D. Dilithium (trimethylstannyl)(2-thienyl)(cyano)Cuprate, a Synthetically Useful Higher-Order Cuprate Reagent *J. Org. Chem.*, **53**, **1988**, 5366-5369;

35. LIPSHUTZ, B. H., REUTER, D. C., ELLSWORTH, E. L. Fine Tuning the Silicon-Tin Bond: Transmetalations Forming Either Trialkylstannyl or Trialkylsilyl Higher Order Cyanocuprates *J. Org. Chem.*, **54**, **1989**, 4975-4977;
36. LIPSHUTZ, B. H., SHARMA, S., REUTER, D. C. A New Transmetalation Route To Mixed Trimethylstannylcuprates - $\text{Me}_3\text{Sn}(\text{R})\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ *T. Lett.*, **31**, **1990**, 7253-7256;
37. BARBERO, A., CUADRADO, P., FLEMING, I., GONZALEZ, A. M., PULIDO, F. J. The Stannyl Cupration of Acetylenes and the Reaction of the Intermediate Cuprates with Electrophiles as a Synthesis of Substituted Vinylstannanes *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1992**, 351-353;
38. CABEZAS, J. A., OEHLISCHLAGER, A. C. Regioselective Addition of Stannylcyanocuprates to Acetylenic Ethers a Chemical and Spectroscopic Study *Synthesis*, **1994**, 432-442;
39. BEHLING, J. R., BABIAK, K. A., NG, J. S., CAMPBELL, A. L., MORETTI, R., KOERNER, M., LIPSHUTZ, B. H. In Situ Cuprate Formation via Transmetalation between Vinylstannanes and Higher Order Cyanocuprates *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, **1988**, 2641-2643;
40. LIPSHUTZ, B. H., LEE, J. I. A One-Pot, Lynchpin Approach to 1,4-Disubstituted E,E-Butadienes via Multiple Cyanocuprate-Mediated Transmetalations *T. Lett.*, **32**, **1991**, 7211-7214;
41. KNOCHEL, P., YEH, M. C. P., BERK, S. C., TALBERT, J. Synthesis and Reactivity toward Acyl Chlorides and Enones of the New Highly Functionalized Copper Reagents $\text{RCu}(\text{CN})\text{ZnI}$ *J. Org. Chem.*, **53**, **1988**, 2390-2392;
42. KNOCHEL, P., SINGER, R. D. Preparation and Reactions of Polyfunctional Organozinc Reagents in Organic Synthesis *Chem. Rev.*, **93**, **1993**, 2117-2188;
43. YEH, M. C. P., KNOCHEL, P. 2-Cyanoethylzinc iodide: A new reagent with reactivity umpolung *T. Lett.*, **29**, **1988**, 2395-2396;
44. JUBERT, C., KNOCHEL, P. Preparation of polyfunctional nitro olefins and nitroalkanes using the copper-zinc reagents $\text{RCu}(\text{CN})\text{ZnI}$ *J. Org. Chem.*, **57**, **1992**, 5431-5438;

45. JANAKIRAMRAO, C., KNOCHER, P. A direct preparation of vinylogous acyl anion equivalents, *J. Org. Chem.*, **56**, **1991**, 4593-4596;
46. KNOESS, H. P., FURLONG, M. T., ROZEMA, M. J., KNOCHER, P. Preparation and reactions of zinc and copper organometallics bearing acidic hydrogens, *J. Org. Chem.*, **56**, **1991**, 5974-5978;
47. a) KNOCHER, P., ROZEMA, M. J., TUCKER, C. E. The Chemistry Of Polyfunctional Organozinc and Copper Reagents, *Pure Appl. Chem.*, **64**, **1992**, 361-369; b) KNOCHER, P., SINGER, R. D. Preparation And Reactions Of Polyfunctional Organozinc Reagents In Organic-Synthesis, *Chem. Rev.*, **93**, **1993**, 2117-2188;
48. RIEKE, R. D. Preparation of Organometallic Compounds from Highly Reactive Metal Powders, *Science*, **246**, **1989**, 1260-1264;
49. WEHMEYER, R. M., RIEKE, R. D. Direct Formation of Functionalized Alkylcopper Reagents from Alkyl-Halides using Activated Copper-Conjugate Addition-Reactions With 2-Cyclohexen-1-One, *J. Org. Chem.* **52**, **1987**, 5056-5057;
50. WU, T. C., WEHMEYER, R. M., RIEKE, R. D. Novel Functionalized Organocopper Compounds by Direct Oxidative Addition of Zerovalent Copper to Organic Halides and Some of their Reactions with Epoxides, *J. Org. Chem.*, **52**, **1987**, 5057-5059;
51. EBERT, G. W., RIEKE, R. D. Preparation of Aryl, Alkynyl, and Vinyl Organocopper Compounds by the Oxidative Addition of Zerovalent Copper to Carbon-Halogen Bonds, *J. Org. Chem.*, **53**, **1988**, 4482- 4488;
52. WIPF, P. Transmetalation Reactions in Organocopper Chemistry, *Synthesis*, **1993**, 537-557;
53. ARAI, M., NAKAMURA, E., LIPSHUTZ, B. H. Copper-Catalyzed Reactions of Organotitanium Reagents - Highly S_N2' Selective and Anti-Selective and Diastereoselective and Chemoselective Alkylation of Allylic Chlorides and Phosphates, *J. Org. Chem.*, **56**, **1991**, 5489-5493;
54. ARAI, M., LIPSHUTZ, B. H., NAKAMURA, E. Copper-catalyzed reactions of organotitanium reagents. Highly selective S_N2' -allylation and conjugate addition, *Tetrahedron*, **48**, **1992**, 5709-5718;

55. LIPSHUTZ, B. H., ELLSWORTH, E. L. Hydrozirconation-transmetalation. A mild, direct route to higher order vinylic cuprates from monosubstituted acetylenes, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, **1990**, 7440-7441;
56. LIPSHUTZ, B. H., KATO, K. Hydrozirconation / transmetalation / alkylation: direct one-pot conversion of 1-alkynes to E-1,2-disubstituted alkenes, *T.Lett.*, 32, **1991**, 5647-5650;
57. VENANZI, L. M., LEHMANN, R., KEIL, R., LIPSHUTZ, B. H. Copper-catalyzed allylic alkylations of alkylzirconium intermediates, *T.Lett*, 33, **1992**, 5857-5860;
58. LIPSHUTZ, B. H., KEIL, R. Preparation and use of vinylic lithiocyanocuprates containing an omega-electrophilic center *J. Am. Chem. Soc.*, 114, **1992**, 7919-7920;
59. LIPSHUTZ, B. H., WOOD, M. R. Cyanocuprate-catalyzed 1,4-additions of vinylic zirconocenes using a zincate as an organolithium shuttle. A new and potentially practical approach to 3-component couplings, *J. Am. Chem. Soc.*, 115, **1993**, 12625-12626;
60. LIPSHUTZ, B. H., WOOD, M. R. A Practical, General Three-Component Coupling Approach to Prostaglandin and Non-Prostaglandin-Related Skeleta, *J. Am. Chem. Soc.*, 116, **1994**, 11689-11702;
61. LIPSHUTZ, B. H., WOOD, M. R. Spectroscopic studies on cyanocuprate-catalyzed 3-component couplings: understanding the catalytic cycle, *T.Lett*, 35, **1994**, 6433-6436;
62. IRELAND, R. E., WIPF, P. Carboalumination of 1-Alkynes and in Situ Transmetalation to Higher Order Cyanocuprates. Stereospecific Synthesis of Tri- and Disubstituted Olefins by Conjugate Addition to Enones, *J. Org. Chem.*, 55, **1990**, 1425-1426;
63. LIPSHUTZ, B. H., DIMOCK, S. H., Carboalumination/Transmetalation/Conjugate Addition: A New Catalytic Copper(I)-Induced Process for the 1,4-Delivery of Vinylic Groups to Enones, *J. Org. Chem.*, 56, **1991**, 5761-5763;

64. WIPF, P., SMITROVICH, J. H., MOON, C. W. Transmetalation Reactions of Alkenylalanes: Copper-Catalyzed Conjugate Addition to Enones *J. Org. Chem.*, **57**, **1992**, 3178-3186;
65. BEHLING, J. R., BABIAK, K. A., NG, J. S., CAMPBELL, L., MORETTI, R., KOERNER, M., LIPSHUTZ B. H. In Situ Cuprate Formation via Transmetalation between Vinylstannanes and Higher Order Cyanocuprates *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, **1988**, 2641-2643;
66. LIPSHUTZ, B. H., CROW, R., DIMOCK, S. H., ELLSWORTH, E. L., SMITH, R. A. J., BEHLING, J. R. Ligand Exchange between Cyanocuprates and Allylic Stannanes: A Novel, Direct Route to Allylic Cuprates Possessing Remarkable Reactivity and Stability *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, **1990**, 4063-4064;
67. LIPSHUTZ, B. H., UNG, C., ELWORTHY, T. R., REUTER, D. C. Preparation and Reactions of Cyclic Allylic Higher Order Cyanocuprates *T.Lett.*, **31**, **1990**, 4539-4542;
68. CLINTON, N. A., KOCHI, J. K. Reduction of Copper(II) by Tetraethyllead. Evidence for Ethyl Radicals in Acetic Acid *J. Organomet. Chem.*, **42**, **1972**, 241-255;
69. DIETER R.K., ALEXANDER C.W., Conjugate Addition-Reactions of Alpha-Aminoalkylcuprates Prepared from Organostannyl Tert-Butylcarbamates *Synlett* **1993**, 407-409;
70. LIPSHUTZ, B. H., WOOD, M. R. A Practical, General Three-Component Coupling Approach to Prostaglandin and Non-Prostaglandin-Related Skeleta *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, **1994**, 11689-11702;
71. GORLIER, J. P., HAMON, L., LEVISALLES, J. Unsymmetrical Cyanocuprates as Reagents in Substitution and Addition-Reactions *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **3**, **1973**, 88-88;
72. HAMON, L., LEVISALLES, J. Organocyanocuprates 1. Formation at Reactions avec les Halogenures Organiques *J. Org. Chem.*, **251**, **1974**, 133-138;
73. MANDEVILLE, W. H., WHITESIDES, G. M. Selectivity in Organic Group Transfer in Reactions of Mixed Lithium Diorganocuprates *J. Org. Chem.*, **39**, **1974**, 400-405;

74. COREY, E. J., BEAMES, D. J. Mixed Cuprate Reagents of type R_1R_2CuLi which allow Selective Group Transfer *J. Am. Chem. Soc.*, 94, **1972**, 7210-7211;
75. HOUSE, H. O., UMEN, M. J. Chemistry of Carbanions XXV. Reaction of Various Organocopper Reagents with alpha, beta-unsaturated Carbonyl Compounds *J. Org. Chem.*, 38, **1973**, 3893-3901;
76. COREY, E. J., FLOYD, D., LIPSHUTZ, B. H. (3-Methyl-3-methoxy-1-butynyl)copper, a Useful Reagent for the Generation of Mixed Cuprates *J. Org. Chem.*, 43, **1978**, 3418-3420;
77. LIPSHUTZ, B. H., WILHELM, R. S., FLOYD, D. M. Chemistry of Higher Order, Mixed Organocuprates 1. Substitution reactions at Unactivated Secondary Centers *J. Am. Chem. Soc.*, 103, **1981**, 7672-7674;
78. BERTZ, S. H. Lithium Cyanocuprates, $RCu(CN)Li$: First Observation of Two-bond ^{13}C - ^{13}C NMR Coupling in Organocuprates *J. Am. Chem. Soc.*, 113, **1991**, 5470-5471;
79. SINGER, R. D., OEHLISCHLAGER, A. Effect of Coordinating Solvent on Higher Order Organocyanocuprates *J. Org. Chem.*, 57, **1992**, 2192-2195;
80. SNYDER, J. P., SPANGLER, D. P., BEHLING, J. R., ROSSITER, B. E. The Structure of $R_2Cu(CN)Li_2$ lithium cuprates – Lower-order Aggregates of Gilman Reagents and Organolithium Compounds *J. Org. Chem.*, 59, **1994**, 2665-2667;
81. LIPSHUTZ, B. H., JAMES, B. New 1H and ^{13}C NMR Spectral data on Higher Order Cyanocuprates. If the Cyano Ligands is not on Copper, Then Where is it? *J. Org. Chem.*, 59, **1994**, 7585-7587;
82. KRONENBURG, C. M. P., JASTRZEBSKI, J. T. B. H., SPEK, A. L., VAN KOTEN, G. A. Model Structure of the Resting State of Cyanocuprate Reagents $R_2Cu(CN)Li_2$ *J. Am. Chem. Soc.*, 120, **1998**, 9688-9689;
83. LIPSHUTZ, B. H., SENGUPTA, S. Organocopper Reagents: Substitution, Conjugate Addition, Carbo/Metallocupration, and other Reactions *Org. React.*, 41, **1992**, 135-631;
84. a) COLLINS, P. Misoprostol - Discovery, Development and Clinical Applications *Med. Res. Rev.* 10, **1990**, 149-172; b) BLEASEDALE, D. A. Searle Pharmaceuticals, Morpeth, Northumberland, comunicação pessoal.

85. a) HERNICK, C. K. The synthesis of insect sex pheromones *Tetrahedron*, 33, **1977**, 1845-1889; b) CARNEY, R.L. *US Pat.*, 3 948 803, **1976**.
86. GANT, T. G., MEYERS, A. I. The Chemistry of 2-oxazolines (1985-present). *Tetrahedron*, 50, **1994**, 2297-2360;
87. MEYERS, A. I., MICHELICH, E. D., Synthetic Utility of 2-oxazolines *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 15, **1976**, 270-281;
88. REUMAN, M., MEYERS, A. I. The Synthetic Utility of Oxazolines in Aromatic Substitution *Tetrahedron*, 41, **1985**, 837-860;
89. FRUMP, J. A. Oxazolines. Their Preparation, Reactions, and Applications *Chem. Rev.*, 71, **1971**, 483;
90. WILEY, R. H., BENNETT, L. L. The Chemistry of the Oxazolines *Chem. Rev.*, 44, **1975**, 447-476;
91. SEELINGER, W., AUFDERHAAR, E., DIEPERS, W., FEINAUER, R., NEHRING, R., THIER, W., HELLMANN, H. Recent Syntheses and Reactions of Cyclic Imidic esters *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 5, **1966**, 875;
92. MEYERS, A. I., AVILA, W. B. Chemistry of aryloxazolines. Applications to the synthesis of lignan lactone derivatives *J. Org. Chem.*, 46, **1981**, 3881-3886;
93. MORROW, G. W., SWENTON, J. S. Synthesis of 1-fluoro-, 4-fluoro-, and 1,4-difluoro-4-demethoxydaunomycinone. Interesting D-ring analogs of adriamycin *J. Org. Chem.*, 52, **1987**, 713-719;
94. MEYERS, A. I., SHIPMAN, M. Asymmetric Michael additions to α , β -unsaturated oxazolines. An efficient preparation of chiral β , β -disubstituted propionaldehydes *J. Org. Chem.*, 56, **1991**, 7098-7102;
95. MEYERS, A. I., TEMPLE, D. L., HAIDUKEWICH, D., MIHELICH, E. D. Oxazolines. XI. Synthesis of functionalized aromatic and aliphatic acids. Useful protecting group for carboxylic acids against Grignard and hydride reagents *J. Org. Chem.*, 39, **1974**, 2787-2793;
96. a) MEYERS, A. I., HIMMELSBACH, R., REUMAN, M. J. Reductive cleavage of aryl oxazolines to benzaldehydes and substituted toluenes *J. Org. Chem.*, 48, **1983**, 4053-4058; b) ROBICHAUD, A. J., MEYERS, A. I. Asymmetric additions to chiral naphthyloxazolines. An entry into tetracyclic terpene ring

- systems related to aphidicolin, scopadulcic acid, and kauranes *J. Org. Chem.*, **56**, **1991**, 2607-2609;
97. MEYERS, A. I., RIEKER, W., Benzynes Derived from Aryloxazolines. A Versatile Intermediate *T. Lett.*, **23**, **1982**, 2091-2094;
98. KÜNDIG, E. P., AMURRIO, D., LIU, R., RIPA, A., Tricarbonylchromium Phenyloxazoline and -Imine Complexes: Highly Regioselective *ortho*-Additions of Carbon Nucleofiles *Synlett*, **1991**, 657-658;
99. LEVIN, J. I., WEINREB, S. M. A novel ring cleavage reaction of oxazolines *T. Lett.*, **23**, **1982**, 2347-2350;
100. DAVIDSON, B. S. Ascidians: Procedures of Amino Acid Derived Metabolites *Chem. Rev.*, **93**, **1993**, 1771-1791;
101. BODEN, C., PATTENDEN, G. Total Synthesis of Lissoclinamide 5, a Cytotoxic Cyclic Peptide from the Tunicate *Lissoclinum patella*, *T. Lett.*, **35**, **1994**, 8271-8274;
- 102.a) HAMADA, Y., SHIBATA, M., SHIOIRI, T. New Methods and Reagents in Organic Synthesis. 58: A Synthesis of Patellamide A, a Cytotoxic Cyclic Peptide from a Tunicate. Revision of its Proposed Structure *T. Lett.*, **26**, **1985**, 6501-6504; b) HAMADA, Y., SHIBATA, M., SHIOIRI, T. New Methods and Reagents in Organic Synthesis 55: Total Syntheses of Patellamides B and C, Cytotoxic Peptides from a Tunicate 1. Their Proposed Structures Should be Corrected *T. Lett.*, **26**, **1985**, 5155-5158; c) HAMADA, Y., SHIBATA, M., SHIOIRI, T. New Methods and Reagents in Organic Synthesis 56: Total Syntheses of Patellamides B and C, Cytotoxic Cyclic Peptides from a Tunicate 2. Their Real Structures have been determined by their Syntheses *T. Lett.*, **26**, **1985**, 5159-5162;
- 103.a) WIPF, P., FRITCH, P. C. Synthesis of Peptide Thiazolines from β -hydroxithioamides. An investigation of Racemization in Cyclodehydration Protocols *T. Lett.*, **35**, **1994**, 5397-5400; b) WIPF, P., MILLER, C. P. A Short Stereospecific Synthesis of Dihydrooxazoles from Serine and Threonine Derivatives *T. Lett.*, **33**, **1992**, 907-910;

104. WIPF, P., MILLER, C.P., VENKATRAMAN, S., FRITCH, P.C. Thiolyis of Oxazolines: A New, Selective Method for the Direct Conversion of Peptide Oxazolines into Thiazolines *T. Lett.*, 36, **1995**, 6395-6398;
- 105.a) EVANS, D. A., MILLER, S. J., LECTKA, T. Bis(oxazoline)copper(II) Complexes as Chiral Catalysts for the Enantioselective Diels-Alder Reactions *J. Am. Chem. Soc.*, 115, **1993**, 6460-6461; b) ANDRUS, M. B., LASHLEY, J. C. Copper Catalyzed Allylic Oxidation with Peresters *Tetrahedron*, 58, **2002**, 845-866;
106. EVANS, D. A., WOERPEL, K. A., HENMAN, M. M., FAUL, M. M. Bis(oxazolines) as Chiral Ligands in Metal-Catalyzed Asymmetric Reactions. Catalytic Asymmetric Cyclopropanation of Olefins *J. Am. Chem. Soc.*, 113, **1991**, 726-728;
107. EVANS, D. A., FAUL, M. M., BILODEAU, M. T., ANDERSON, B. A., BARNES, D. M. Bis(oxazoline)-copper complexes as Chiral Catalysts for the Enantioselective Aziridination of Olefins *J. Am. Chem. Soc.*, 115, **1993**, 5328-5329;
- 108.a) COREY, E. J., IMAI, N., ZHANG, H.Y. Designed Catalyst for Enantioselective Diels-Alder Addition from a C₂-Symmetric Chiral bis(oxazoline)-iron(III) Complex *J. Am. Chem. Soc.*, 113, **1991**, 728-729; b) COREY, E. J., ISHIHARA, K. Highly Enantioselective Catalytic Diels-Alder Addition Promoted by a Chiral bis(oxazoline)-magnesium complex, *T. Lett.*, 33, **1992**, 6807-6810;
109. DESIMONI, G., FAITA, G., FILIPPONE, S., MELLA, M., ZAMPORI, M.G., ZEMA, M. A New and Highly Efficient Catalyst for the Enantioselective Mukaiyama-Michael Reaction between (*E*)-3-crotonoyl-1,3-oxazolidin-2-one and 2-trimethylsilyloxyfuran *Tetrahedron*, 57, **2001**, 10203-10212;
110. SIBI, M. P., MANYEM, S. Enantioselective Conjugate Additions *Tetrahedron*, 56, **2000**, 8033-8061;
111. LIPSHUTZ, B. H., WILHELM, R. S., KOZLOWSKI, J. A., The Chemistry of Higher Order Organocuprates *Tetrahedron*, 40, **1984**, 5005-50038;
112. DOS SANTOS, A. A., OLIVEIRA, A. R. M., SIMONELLI, F., MARQUES, F. A., CLOSOSKI, G. C., ZARBIN, P. H. G. Oxazoline Cyanocuprate: A New

- Approach to β -Carboxymethyl Functionalization of Enones *Synlett*, 07, **2003**, 975-978;
- 113.LIPSHUTZ, B. H., WILHEL, R. S., FLOYD, D. M. Chemistry of Higher Order, Mixed Organocuprates. 1 substitution reactions at Unactivated Secondary Centers *J. Am. Chem. Soc.*, 103, **1981**, 7672-7674;
- 114.LIPSHUTZ, B. H., KOZLOWSKI, J., WILHELM, R. S. Chemistry of Higher Order Mixed Organocuprates 2. Reactions of Epoxides *J. Am. Chem. Soc.*, 104, **1982**, 2305-2307;
- 115.WHITESIDES, G. M., WILLIAM, F. F., FILIPPO, J. S., BASHE, R. W., HOUSE, H. O. Reaction of Lithium Dialkyl- and Diarylcuprates with Organic Halides *J. Am. Chem. Soc.*, 91, **1969**, 4871-4882;
- 116.JOHNSON C. R., DUTRA, G. A. Reactions of Lithium Diorganocuprates (I) with Tosylates I. Synthetic Aspects *J. Am. Chem. Soc.*, 95, **1973**, 7777-7782;
- 117.LIPSHUTZ, B. H., WILHELM, R. S., KOZLOWSKI, J. A., PARKER, D. Substitution Reactions of Secndary Halides and Epoxides with Higher Order, Mixed Organocuprates, $R_2Cu(CN)Li_2$: Synthetic, Stereochemical, and Mechanistic Aspects *J. Org. Chem.*, 49, **1984**, 3928-3938;
- 118.LIPSHUTZ, B. H., PARKER, D., KOZLOWSKI, J. A., MILLER, R. D., Coupling Reactions of Higher Order Cuprates with Primary Halides: Extremely mild and Efficient Substitution Reactions of Bromides and Chlorides *J. Org. Chem.*, 48, **1983**, 3334-3336;
- 119.QUINTON, P., GALL, L. T., Synthesis of Unsaturated Trihydroxy C_{18} Fatty Acids, *T. Lett.*, 32, **1991**, 4909-4912;
- 120.SMITH III, A. B., SALVATORE, B. A., HULL, K. G., DUAN, J. J. W. Calyculin Synthetic Studies 2. Stereocontrolled Assembly of the C(9)-C(13) Dithiane and C(26)-C(37) Oxazole Intermediates *T. Lett.*, 32, **1991**, 4859-4862;
- 121.COREY, E. J., BOAZ, N. W. Evidence for a Reversible d, π -Complexation, β -Cupration Sequence in the Conjugate Addition Reaction of Gilman Reagents with α, β -Enones *T. Lett.*, 26, **1985**, 6015-6018;
- 122.HORIGUCHI, Y., MATSUZAWA, S., NAKAMURA, E., KUWAJIMA, I. $Me_3SiCl/HMPA$ Accelerated Conjugate Addtion of Catalytic Copper Reagent.

- Stereoselective Synthesis of Enol Silyl Ether of Aldehyde, *T. Lett.*, 27, **1986**, 4025-4028;
123. JOHNSON, C. R., MARREN, T. Trimethylsilyl Chloride/Tetramethylethylenediamine Facilitate Addition of Organocopper Reagents (RCu) to Enones *T. Lett.*, 28, **1987**, 27-30;
124. NAKAMURA, E., MATSUZAWA, S., HORIGUCHI, Y., KUWAJIMA, I. Me₃SiCl Accelerated Conjugate Addition of Stoichiometric Organocopper Reagents *T. Lett.*, 27, **1986**, 4025-4029;
- 125.a) MARUYAMA, K., YAMAMOTO, Y. A Novel Class of Alkylating Reagent, RCu.BF₃. Substitution of Allyl Halides with Complete Allylic Rearrangement *J. Am. Chem. Soc.*, 99, **1977**, 8068-8070; b) YAMAMOTO, Y., MARUYAMA, K. RCu.BF₃. 3. Conjugate Addition to Previously Unreactive Substituted Enolate Esters and Enoic Acids *J. Am. Chem. Soc.*, 100, **1978**, 3240-3241;
- 126.a) YAMAMOTO, Y., YAMAMOTO, S., YATAGAI, H., ISHIHARA, Y., MARUYAMA, K. Lewis Acid Mediated Reaction of Organocopper Reagents. Entrainment in the Conjugate Addition to α,β -unsaturated ketones, Esters, and Acids via the RCu.cntdot.BF₃ System *J. Org. Chem.*, 47, **1982**, 119-126; b) IBUKA, T., MINAKATA, H., MITSUI, Y., KINOSHITA, K., KAWAMI, Y., KIMURA, N. Über die 1,4-addition von "RCu-AlCl₃" an α,β -Ungesättigte γ -tert-butyl-dimethylsiloxyketone *T. Lett.*, 21, **1980**, 4073-4076;
127. BRAUNSTEIN, P., NAUD, F. Hemilability of Hybrid Ligands and the Coordination Chemistry of Oxazoline-Based Systems *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40, **2001**, 680-699;
128. MEYERS, A. I., NAZARENKO, N. Dihydro-1,3-Oxazines. XVI. A General Synthesis of 2-Alkylcyclopentenones and a Method for Adding CH₂CO₂Me to Electrophilic Olefins. Application to the Synthesis of Methyl Jasmonate *J. Org. Chem.*, 38, **1973**, 175-176;
129. FURUTA, K., IKEDA, N., YAMAMOTO, H. Dianion of 1,2-bis(4',4'-dimethyl-2'-oxazolin-2'-yl)ethane Versatile Synthetic Reagent for Annulation *T. Lett.*, 25, **1984**, 675-678;

- 130.PASTOR, I., YUS, M. New Reactivity of Functionalised Organolithium Compounds in the Presence of Cu(I) or Cu(II) Salts: Conjugate Addition, Aclation or Dimerisation *Tetrahedron*, 57, **2001**, 2371-2378;
- 131.JOHNSON, T. R., WALTON, D. R. M. Silylation as a Protective Method in Acetylene Chemistry. Polyene Chain Extension Using the Reagents $\text{Et}_3\text{Si}(\text{CC})_m\text{H}$ ($m = 1,2,4$) in Mixed Oxidative Couplings *Tetrahedron*, 28, **1972**, 5221-5236;
- 132.MARCH, J. Advanced Organic Chemistry – Reactions, Mechanisms, and Structure *John Wiley & Sons*, 4th Ed., **1992**, 715;
- 133.CLOSOSKI, G. C. Estudo da Adição de Cupratos Oxazolínicos à Nitro Olefinas. Aplicação na Síntese do (+/-) Baclofen *Dissertação de Mestrado*, Lab. de Ecologia Química e Síntese Orgânica, UFPR, **2001**;
- 134.SIMONELLI, F., CLOSOSKI, G. C., DOS SANTOS, A. A., OLIVEIRA, A. R. M., MARQUES, F. A., ZARBIN, P. H. G. Oxazoline Cuprate Addition to Nitroalkenes: A New Route Approaching γ -Amino Acids *T. Lett.*, 42, **2001**, 7375-7378;
- 135.CHEONG, J., DO CHOI, Y. Methyl Jasmonate as a Vital Substance in Plants *Trends in Genetics*, 19, **2003**, 409-413;
- 136.SASAKI, Y., ASAMIZU, E. SHIBATA, D. NAKAMURA, Y. KANEKO, T., AWAI, K., AMAGAI, M., KUWATA, C., TSUGANE, T., MASUDA, T., SHIMADA, H., TAKAMIYA, K., OHTA, H., TABATA, S. Monitoring of Methyl Jasmonate-Responsive Genes in Arabidopsis by DNA Macroarray: Self-Activation of Jasmonic Acid Biosynthesis and Crosstalk with Other Phytohormone Signaling Pathways *DNA, Research*, 8, **2001**, 153-161;
- 137.NISHIDA, R., BAKER, T. C., ROELOFFS, W. L., ACREE, T. E. Abstracts of Ppers, 186th National Meeting of the American Chemical Society, Washington, DC, Aug. 28-Sept. 2, **1983**;
- 138.OPPOLZER, W., GUO, M., BAETTIG, K. Michael Addition of Lithio-alpha-(Methyldiphenylsilyl)acetate to Cyclopentenone – a Direct Synthesis of (+/-)-Methyl Jasmonate *Helv. Chim. Acta*, 66, **1983**, 2140-2144;
- 139.SEGAWA, K. Y., HARUTA, J.I. Keten Silyl Acetal Chemistry 1. Simple Synthesis os Methyl Jasmonate and Related-compounds by Utilizing Keten

- Methyl Dimethyl-t-Butylsilyl Acetat *J. Chem. Soc., Perk. T.*, 1, 4, **1982**, 1099-1104;
140. MATSUDA, I., MURATA, S., IZUMI, Y. Convenient Synthesis of Jasmonoid Compounds from gamma-(trimethylsiloxy)butyronitrile *J. Org. Chem.*, 45, **1980**, 237-240;
141. KONDO, K., TAKAHATAKE, Y., SUGIMOTO, K. Novel Synthesis of Methyl DL-Jasmonate *T. Lett.*, 10, **1978**, 907-910;
142. MONTEIRO, H. J., 2-Phenylthio-2-Cyclopentenone, A Useful Synthone for 2,3-Disubstituted Cyclopentanones – Synthesis of DL-Methyl Dehydrojasmonate *J. Org. Chem.*, 42, **1977**, 2324-2327;
143. DOS SANTOS, A. A., CLOSOSKI, G. C., SIMONELLI, F. S., OLIVEIRA, A. R. M., MARQUES, F. A., ZARBIN, P. H. G. A New Approach to the Synthesis of (+/-)-Methyl Jasmonate and (+/-)-Baclofen via Conjugated Addition of Oxazoline Cyanocuprate to Michael Acceptors, *J. Braz. Chem. Soc.*, 12, **2001**, 673-679;
144. QUINKERT, G., ADAM, F., DURNER, G. Asymmetric-Synthesis of Methyl Jasmonate, *Angew. Chem. Int. Ed. t.*, 21, **1982**, 856-856;
145. QUINKERT, G., SCHMALZ, H. G., DZIERZYNSKI, E. M. The Use of (+)-8-Phenylneomenthol in the Synthesis of Enantiomerically Pure (-)-Jasmonate Methyl-Ester, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 25, **1986**, 992-993;
146. HAILES, H. C., ISAAC, B., JAVAID, H. 1,4-Addition of Chiral 2-propenylphosphonamide anions to Substituted Cyclopentenones: Use in Enantioselective Synthesis of Methyl Dihydrojasmonates and Methyl Jasmonates, *T. Lett.*, 42, **2001**, 7325-7328;
147. ERNST, M., HELMCHEN, G. Ein Neuer Syntheseweg zu enantiomerenreinen Jasmonoiden, *Ang. Chem.*, 114, **2002**, 4231-4234;
148. POSNER, G. H., ASIRVATHAM, E., ALI, S. F. Additive Pummerer Rearrangements – Asymmetric-Synthesis of (-)-Methyl Jasmonate, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 9, **1985**, 542-543; b) POSNER, G. H., ASIRVATHAM, E. A Short, Asymmetric Synthesis of Natural (-)-Methyl Jasmonate, *J. Org. Chem.*, 50, **1985**, 2589-2591;

- 149.SUZUKI, M., YANAGISAWA, A., NOYORI, R. Prostaglandin Synthesis 16. The three-component Coupling Synthesis of Prostaglandins, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, **1988**, 4718-4726;
- 150.SUZUKI, M., YANAGISAWA, A., NOYORI, R. Prostaglandin Synthesis 10. An Extremely Short way to Prostaglandins, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, **1985**, 3348-3349;
- 151.JOHNSON, C. R., PENNING, T. D. Triply Convergente Synthesis of (-)-Prostaglandin E2 Methyl ester, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, **1988**, 4726-4735;
- 152.VILELA, E. F., DELLA LUCIA, T. M. C., Feromonios de Insetos (Biologia, Química e Emprego no Manejo de Pragas) Imp. Univ., **1987**, 6;
- 153.BUTENANDT, A. R., BECKMANN, R., STAMM, D., HECKER, E. Über den Sexuallockstoff des Seidenspinners *Bombix mori*, *Z. Naturforsch.*, 14b, **1959**, 283-284;
- 154.MORI, K., Semiochemicals – Synthesis, Stereochemistry, and Bioactivity, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1479-1489;
- 155.a) MORI, K., Absolute Configuration of (-)-14-Methyl-*cis*-8-hexadecen-1-ol and Methyl (-)-14-Methyl-*cis*-8-hexadecenoate, the Sex Attractant of Female Dermestid Beetle, *Trogoderma inclusum* Le Conte. *T. Lett.*, **1973**, 3869-3872;
b) MORI, K., Absolute Configuration of (-)-14-Methylhexadec-8-*cis*-en-1-ol and (-)-14-Methylhexadec-8-*cis*-enoate, the Sex Pheromone of Female Dermestid Beetle, *T. Lett.*, 30, **1974**, 3817-3820;
- 156.SHURIG, V., WEBER, R., KLIMETZEK, D., KOHNLE, U., MORI, K. Enantiomeric Composition of “Lineatin” in the Sympatric Ambrosia Beetles *Naturwissenschaften*, 69, **1982**, 602-63;
- 157.PLUMMER, P. L., STEWART., T. E., BYRNE, K., PEARCE, G. T., SILVERSTEIN, R. M., Determination of the Enantiomeric Composition of Several Insect Pheromone Alcohols *J. Chem. Ecol.*, 2, **1976**, 307-331;
- 158.CAMMAERTS, M. C., MORI, K. Behavioral Activity of Pure Chiral 3-Octanol for the Ants *Myrmica scabrinodis* and *Myrmica rubra* *Physiol. Entomol.*, 12, **1988**, 381-385;

- 159.MORI, K., TAKIKAWA, H., KIDO, M. Synthesis of meso- and (+/-)-Limatulone, Defensive Metabolites of the Limpet *Collisella limatula* *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 169-179;
- 160.ALBIZATI, K. F., PAWLIK, J., R., FAULKNER, D. M., Limatulone, A Potent Defensive Metabolite of the Intertidal Limpet *Collisella limatula* *J. Org. Chem.*, **50**, **1985**, 3428-3430;
- 161.MORI, K., Molecular Asymmetry and Pheromone Science *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **60**, **1996**, 1925-1932;
- 162.WOOD, D. L., BROWNE, L. E., EWIG, B., LINDAHL, K., BEDARD, W., D., TILDEN, P. E., MORI, K., PITMAN, G., B., GUGHES, P. R. Western Pine Beetle: Specificity Among Enantiomers of Male and Female Components of an Attractant Phermone, *Science*, **192**, **1976**, 896-898;
- 163.NOVOTNY, M. V., XIE, M., HAVEY, S., WIESLER, D., JEMIOLO, B., CARMACK, M. Stereoselectivity in Mammalian Chemical Communication *Experientia*, **51**, **1995**, 738-743;
- 164.TUMLINSON, J. H. KLEIN, M. G., DOOLITTLE, R. E., LADD, T.L., PROVEAUX, A. T. Identification of the Female Japanese Beetle Sex Pheromone: Inhibition of Male Response by an Enantiomer *Science*, **197**, **1977**, 789-792;
- 165.MORI, M., MOCHIZUKI, K., KOHNO, M., CHUMAN, T., OHNISHI, A., WATANABE, H., MORI, K. Inhibitory Action of (4S,6S,7R)-7-Hydroxy-4,6-dimethyl-3-nonanone *J. Chem. Ecol.*, **12**, **1986**, 83-89;
- 166.MORI, K., MASUDA, S., SURURO, T. Stereocontrolled Synthesis of All of the Possible Stereoisomers of 3,11-Dimethylnonacosan-2-one and 29Hydroxy-3,11-dimethylnonacosan-2-one, the Sex Female Sex Pheromone of the German Cockroach *Tetrahedron*, **37**, **1981**, 1329-1340;
- 167.LINDGREN, B. S., GRIES, GL., PERCE, H.D., JR., MORI, K. *Dendroctonus pseudotsugae* Hopkins. Production and Response to Enantiomers of 1-methylcyclohex-2-en-1-ol *J. Chem. Ecol.*, **18**, **1992**, 1201-1208;
- 168.VITÉ, J. P., OHLOFF, G., BILLINGS, R. F. Pheromonal Chirality and Integrity of Aggregation Response in Southern Species of the Bark Beetle *Ips* sp. *Nature*, **272**, **1978**, 817-818;

169. HANIOTAKIS, G., FRANCKE, W., MORI, K., REDLICH, H., SCHURIG, V., Sex Specific Activity of (R)-(-)- and (S)-(+)-1,7-Dioxaspiro[5.5]undecane, the Major Pheromone of *Dacus oleae* *J. Chem. Ecol.*, 12, **1986**, 1559-1568;
170. MCDOWELL, P. G., HASSANALI, A., DRANSFIELD, R. Activity of the Diastereoisomers of 13,23-Dimethylpentatriacontane, the Sex Pheromone of *Glossina pallidipes*, and Comparison with the Natural Pheromone. *Physiol. Entomol.*, 10, **1985**, 183-190;
171. FRANCKE, W., SUBCHEV, M., resultados não publicados;
172. LEONHARDT, B. A., DEVILBIS, E. D., Separation and double-bond Determination on Nanogram Quantities of Aliphatic Monounsaturated Alcohols, Aldehydes and Carboxylic Acid Methyl Esters *J. Chromat. A*, 322, **1985**, 484-490;
173. BUCK, M., CHONG, M., Alkylation of 1-alkynes in THF *T. Lett.*, 42, **2001**, 5825-5827;
174. SUBCHEV, M., MIRCHEVA, A., PICKETT, J., WADHAMS, L., WOODCOCK, C., DOS SANTOS, A. A., FRANKE, S., FRANCKE, W. Sex Pheromone of the leaf-miner *Phyllonorycter platani*: (Z10)-tetradecenyl acetate *J. Chem. Ecol.*, 29, 10, **2003**, 2391-2396;
- 175.a) LEAL, W. S., (R,Z)-5-(-)-Oct-1-enyl)oxacyclopenta-2-one, the Sex Pheromone of the Scarab Beetle *Anomala cuprea*, *Naturwissenschaften*, 78, **1991**, 521-523; b) LEAL, W.S., SAWADA, M., HASEGAWA, M. The Scarab Beetle *Anomala cuprea* Utilizes the Sex Pheromone of *Popillia Japonica* as a Minor Component *J. Chem. Ecol.*, 19, 7, **1993**, 1303-1313;
176. ZARBIN, P. H. G., Isolamento, Identificação Estrutural, Síntese e Biossíntese de Feromonios de Insetos Praga *Tese de doutoramento*, UFSCar, São Carlos, Brasil, **1998**;
177. GRAMACHO, K. P., GONÇALVES, L. S., ROSENKANZ, P., DE JONG, D., Influence of Body Fluid from pin-killed Honey Pupae on Hygienic Behaviour *Apidologie*, 30, **1999**, 367-374;
- 178.a) KOENIGER, N., VEITH, H. J., Identification of a Triglyceide (glyceryl-1,2-Dioleate-3-Palmitate) – A Brood Pheromone of the Honey Bee (*Apis mellifera*) *Apidologie*, 14, **1983**, 59; b) LE CONTE, Y., STRENG, L., TROULLIER, J.

- The Recognition of Larvae by Worker Honey Bees *Naturwissenschaften*, 81, **1984**, 462-465;
- 179.BODE, J. W., CARREIRA, E. M., Stereoselective Synthesis of Epothilones A and B via Directed Nitrile Oxide Cycloaddition *J. Am. Chem. Soc.*, 123, **2001**, 3611-3612;
- 180.BOYALL, D., FRANTZ, D. E., CARREIRA, E. M. Efficient Enantioselective Additions of Terminal Alkynes and Aldehydes under Operationally Convenient Conditions *Org. Lett.*, 4, **2002**, 2605-2606;
- 181.FRANTZ, E. E., FÄSSLER, R., TOMOOKA, C. S., CARREIRA, E. M., The Discovery of Novel Reactivity in the Development of C-C Bond-Forming Reactions: *In Situ* Generation of Zinc Acetylides with Zn^{II}/R_3N *Acc. Chem. Res.*, 33, **2000**, 373-381;
- 182.ANAND, N. K., CARREIRA, E. M., A Simple, Mild, Catalytic, Enantioselective Addition of Terminal Acetylenes to Aldehydes *J. Am. Chem. Soc.*, 123, **2001**, 9687-9688;
- 183.FRANTZ, D. E., FÄSSLER, R., CARREIRA, E. M., Catalytic *in situ* Generation of Zn(II)-Alkynilides under Mild Conditions: A Novel C=N Additions Process Utilizing Terminal Acetylenes *J. Am. Chem. Soc.*, 121, **1999**, 11245-11246;
- 184.BOYALL, D., LÓPEZ, F., SASAKI, H., FRANTZ, D., CARREIRA, E. M., Enantioselective Addition of 2-Methyl-3-butyn-2-ol to Aldehydes: Preparation of 3-Hydroxi-1-butyne *Org. Lett.*, 2, **2000**, 4233-4236;
- 185.FRANTZ, D. E., FÄSSLER, R., CARREIRA, E. M., Facile Enantioselective Synthesis of Propargylic Alcohols by Direct Addition of Terminal Alkynes to Aldehydes *J. Am. Chem. Soc.*, 122, **2000**, 1806-1807;
- 186.CASON, J. β -Carbomethoxypropionyl Chloride *Org. Synthesis*, CV 3, 169;
- 187.MAURER, B., HAUSER, A., Identification and Synthesis of New γ -Lactones from Tuberosa Absoluta (*Polianthes tuberosa*) *Helv. Chim. Acta*, 65, **1982**, 462-476;
- 188.NAKAMURA, E., AOKI, S., SEKIYA, K., OSHINO, H., KUWAJIMA, I. Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions of Zinc Homoenate of Esters. A

- Novel Three-Carbon Nucleophile with General Synthetic Utility *J. Am. Chem. Soc.*, 109, **1987**, 58056-58066;
189. TAKAHASHI, H., KAWAKITA, T., OHNO, M., YOSHIOKA, M., KOBAYASHI, S., A Catalytic Enantioselective Reaction Using a C₂-Symmetric Disulfonamide as a Chiral Ligand: Alkylation of Aldehydes Catalyzed by Disulfonamide-Ti(O-*i*Pr)₄-Dialkyl Zinc System *Tetrahedron*, 48, **1992**, 5691-5700;
190. BRIEDEN, W., OSTWALD, R., KNOCHER, P., Enantioselective Katalytische Addition Funktionalisierter Dialkylzinkverbindungen an β -stannylierte Aldehyde: Eine einfache Methode zur Herstellung nichtracemischer β - und γ -funktionalisierter sekundärer Alkohole *Angew. Chem.*, 105, **1993**, 629-631;
191. VETTEL, S., KNOCHER, P. Enantioselective Preparation of C₂-Symmetrical 1,4-Diols *T. Lett.*, 35, **1994**, 5849-5852;
192. ROZEMA, M. J., SIDDURI, A., KNOCHER, P. Preparation of Functionalized Dialkylzinc Reagents via *in situ* Iodine-Zinc Exchange Reactions. Highly Enantioselective Synthesis of Functionalized Secondary Alcohols *J. Org. Chem.*, 57, **1992**, 1956-1958;
193. OSTWALD, R., CHAVANT, P. Y., STADTMÜLLER, H., KNOCHER, P. Catalytic Asymmetric Addition of Polyfunctional Dialkylzincs to β -Stannylated and β -Silylated Unsaturated Aldehydes *J. Org. Chem.*, 59, **1994**, 4143-4153;
194. LUTZ, C., KNOCHER, P. Highly Enantioselective Addition of Mixed Diorganozincs to Aldehydes *J. Org. Chem.*, 62, **1997**, 7895-7898;
195. NAKAMURA, E., KUWAJIMA, I. Copper-Catalyzed Conjugate Addition of a Zinc Homoenoate: Ethyl 3-[3-(trimethylsilyloxy)cyclohex-2-enyl]propionate *Org. Synth.*, CV 8, 277;
196. TAYLOR, S. K., ATKINSON, R. F., ALMILI, E. P., CARR, M. D., HUIS, T. J. V., WHITTAKER, M. R., The Synthesis of Three Important Lactones via an Enzymatic Resolution Strategy that Improves ee's and Yields *T. Assym.*, 6, **1995**, 157-164;
197. WATANABE, M., SOAI, K. Catalytic Asymmetric Synthesis of γ -Hydroxy Ketones and Aromatic Hydroxy Ketones by the Chemo- and Enantioselective

- Alkylation of Keto Aldehydes with Dialkylzincs *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 3125-3128;
- 198.LI, Z., UPADHYAY, V., DECAMP, A. E., DIMICHELE, L., REIDER, P. J. Enantioselective Alkylation of Aromatic Aldehydes Catalyzed by Readily Available Chiral Amino Alcohol-Based Ligands *Synthesis*, **1999**, 1453-1458;
- 199.LU, GUI, LI, X., ZHOU, Z., CHAN, W. L., CHAN, A. S. C., Enantioselective Alkynylation of Aromatic Aldehydes Catalyzed by New Chiral Amino Alcohol-Base Ligands *T. Assym.*, **12**, **2001**, 2147-2152;
- 200.LI, X., LU, G., KWOK, W. H., CHAN, A. S. C., Highly Enantioselective Alkynylzinc Addition to Aromatic Aldehydes Catalyzed by Self-Assembled Titanium Catalysts *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, **2002**, 12636-12637;
- 201.LU, G., LI, X., CHEN, G., CHAN, W. L., CHAN, A. S. C., Effective Activation of Chiral BINOL/Ti(O-*i*Pr)₄ Catalyst with Phenolic Additives for the Enantioselective Alkynylation of Aldehydes *T. Assym.*, **14**, **2003**, 449-452;
- 202.LU, G., LI, X., CHAN, W. L., CHAN, A. S. C., Titanium-catalyzed Enantioselective Alkylation of Aldehydes *Chem. Comm.*, **2002**, 172-173;
- 203.MOORE, D. PU, L., BINOL-Catalyzed Highly Enantioselective Terminal Alkyne Additions to Aromatic Aldehydes *Org. Lett.*, **11**, **2002**, 1855-1857;
- 204.PU, L., YU, H. B., Catalytic Asymmetric Organozinc Additions to Carbonyl Compounds *Chem. Rev.*, **101**, **2001**, 757-824;
- 205.GAO, G., MOORE, D., XIE, R. G., PU, L. Highly Enantioselective Phenylacetylene Additions to Both Aliphatic and Aromatic Aldehydes *Org. Lett.*, **23**, **2002**, 4143-4146;
- 206.NIWA, S., SOAI, K., Catalytic Asymmetric Synthesis of Optically Active alynyl Alcohol by Enantioselective Alkynylation of Aldehydes and by Enantioselective Alkylation of Alkynyl Aldehydes *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 937-943;
- 207.SOAI, K., NIWA, S. Enantioselective Addition of Organozinc Reagents to Aldehydes *Chem. Rev.*, **92**, **1992**, 833-856;
- 208.ISHIZAKI, M., HOSHINO, O., Efficient Ligands, Chiral 2-[2,2-Dimethyl-1-(2-pyridyl)propoxy]-1,1-diarylethanol for Highly Enantioselective Addition of Alkynylzinc Reagents to Various Aldehydes *T. Assym.*, **5**, **1994**, 1901-1904;

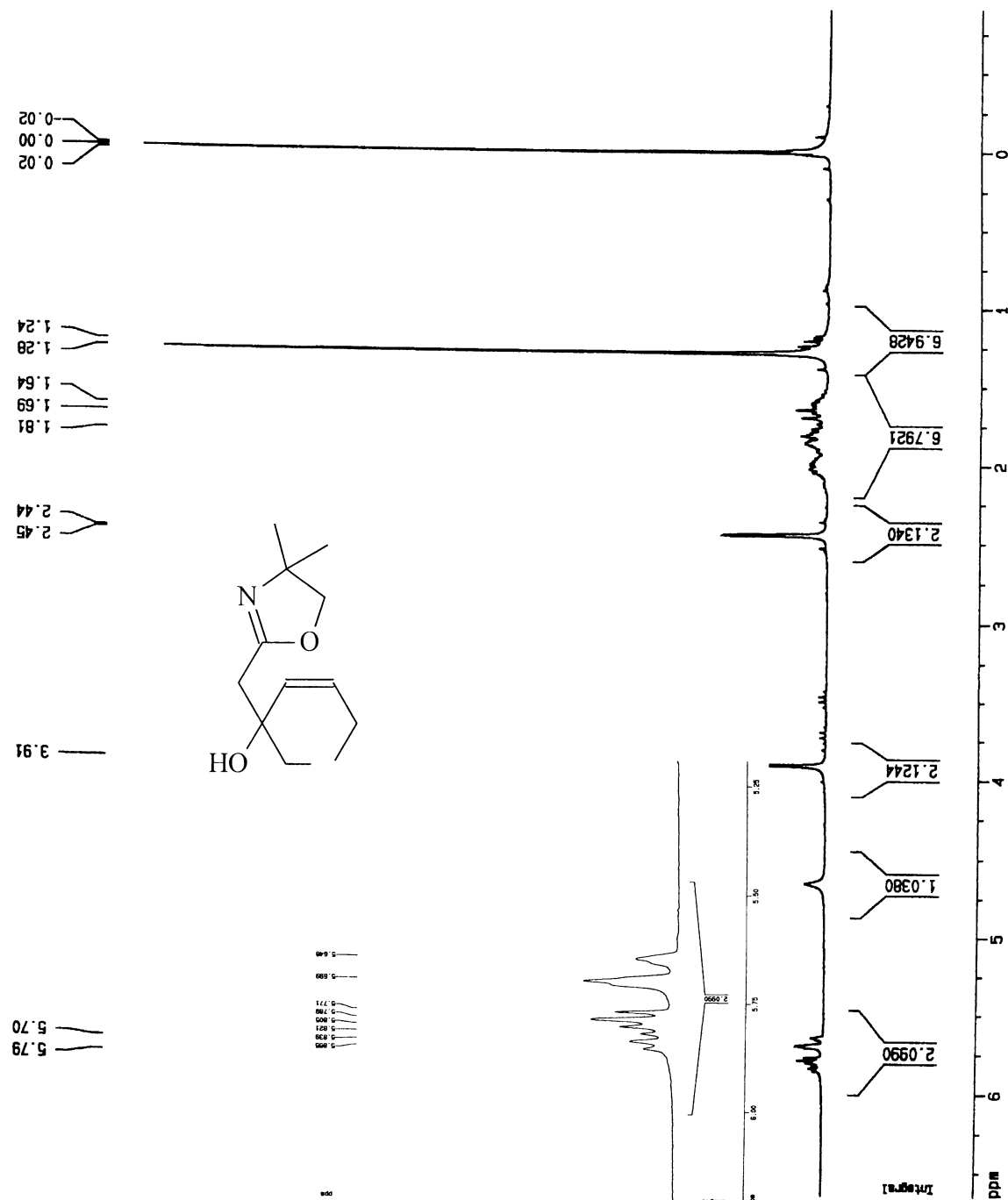
209. TOMBO, G. M. R., DIDIER, E., LOUBINOX, B., Amino Alcohol Mediated Enantioselective Addition of 2-Phenylethylzinc Bromide to Aldehydes *Synlett*, **1990**, 547-548;
210. YAMADA, H., OHSAWA, S., SUGAI, T., OHTA, H., YOSHIKAWA, S. Lipase-Catalyzed Highly Enantioselective Macrolactonization of Hydroxyacid Esters in an Organic Solvent *Chem. Lett.*, **1989**, 1775-1776;
211. ZEROVA, M. D., FURSOV, V. N. The Palearctic Species of *Eurytoma* (Hymenoptera: Eurytomidae) developing in Stone Fruits (Rosaceae: Prunoidae) *Bull. Entomol. Res.*, **81**, **1991**, 209-219;
212. KROKOS, F. D., KONSTANTOUPOULOU, M. A., MAZOMENOS, B. E., Alkandienes and Alkenes, Sex Pheromone Components of the Almond Seed Wasp *Eurytoma amygdali* *J. Chem. Ecol.*, **27**, **2001**, 2169-2181;
213. DOS SANTOS, A. A., PRINCIVAL, J. L., ZARBIN, P. H. G., Método de Preparo e Obtenção de Substancias Simétricas e Assimétricas por Funcionalização Diferencial de Sais de Fosfonio Simétricos, *Patente*, Pr. Nr. 000250/03, **2003**;
214. FRIEDRICH, K., HENNING, H. G., Mono- und bifunktionelle Triphenylphosphoniumsalze *Chem. Ber.*, **92**, **1959**, 2756-2760;
215. BALAZS, K., The Importance of Parasitoids in Apple Orchards *Biol. Agric. & Hortic.*, **15**, **1997**, 123-129;
216. TOTH, M., SZOS, G., VANNIERUKERDEN, E. J., PHILIPP, P. SCHMIDT, T. F., FRANCKE, W., Novel Type of Sex-Pheromone Structure Identified from *Stigmella malella* (Stainton) (Lepdoptera, Nepticulidae) *J. Chem. Ecol.*, **21**, **1995**, 13-27;
217. FRANCKE, W., Resultados não publicados;
218. HOYE, T. R., MAGEE, A. S., TRUMPER, W. S. 3,5-Hexadienoic Esters: A Convenient Preparation *Synth. Comm.*, **12**, **1982**, 183-187;
219. MARTIN, S. F., TU, C. Y., CHOU, T. S. Novel Intramolecular [4 + 2] Cycloaddition Reactions of Enamine and Enamides with Unactivated Dienes *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, **1980**, 5274-5279;
220. MORI, K., Organozinc Synthesis and Chemical Ecology *Acc. Chem. Res.*, **33**, **2000**, 102-110;

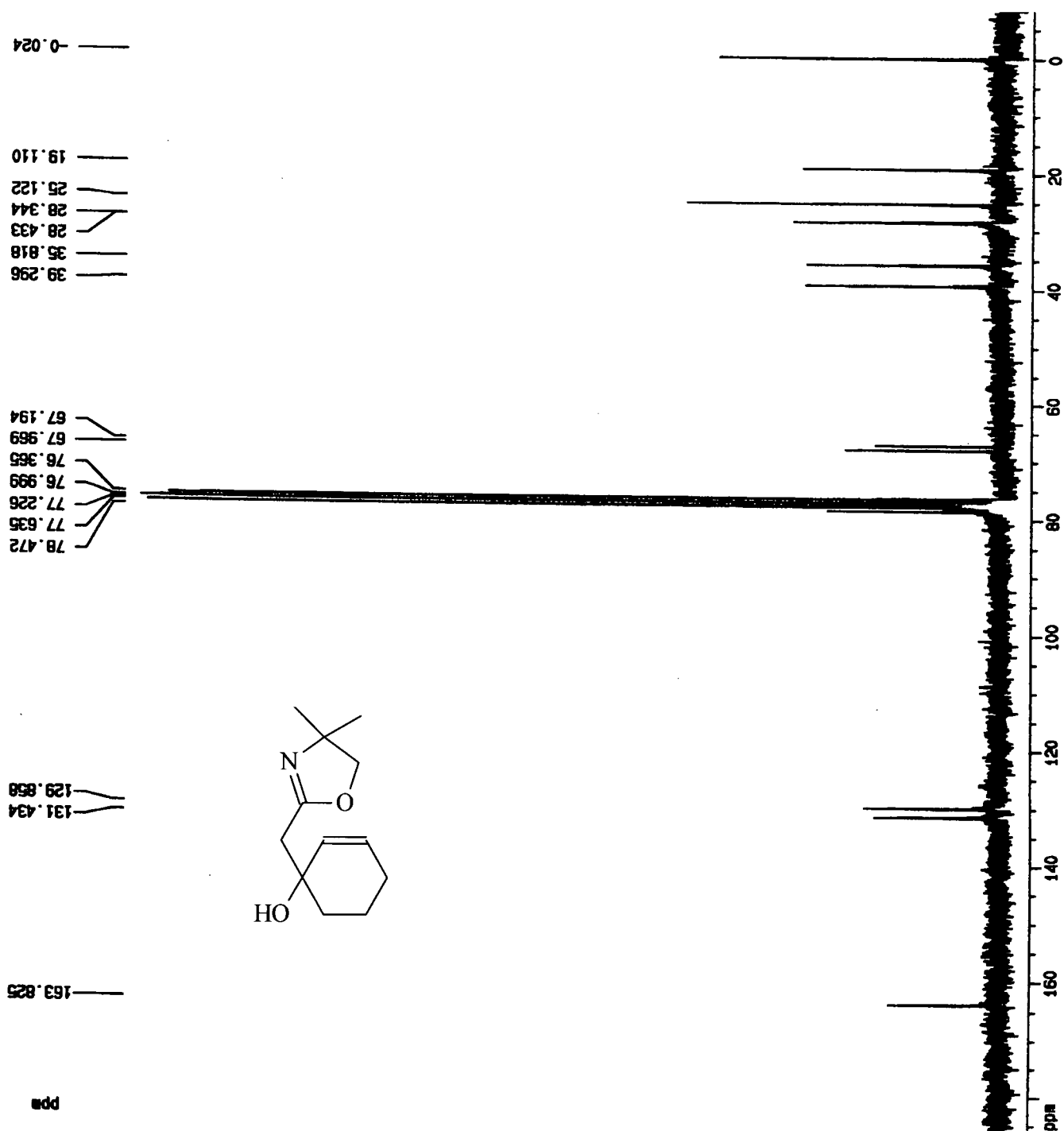
221. ARMAREGO, W. L. F., PERRIN, D. D., Purification of Laboratory Chemicals, *Pergamon Press* Oxford, **1996**;

ESPECTROS SELECCIONADOS

11.0 – Espectros Seleccionados

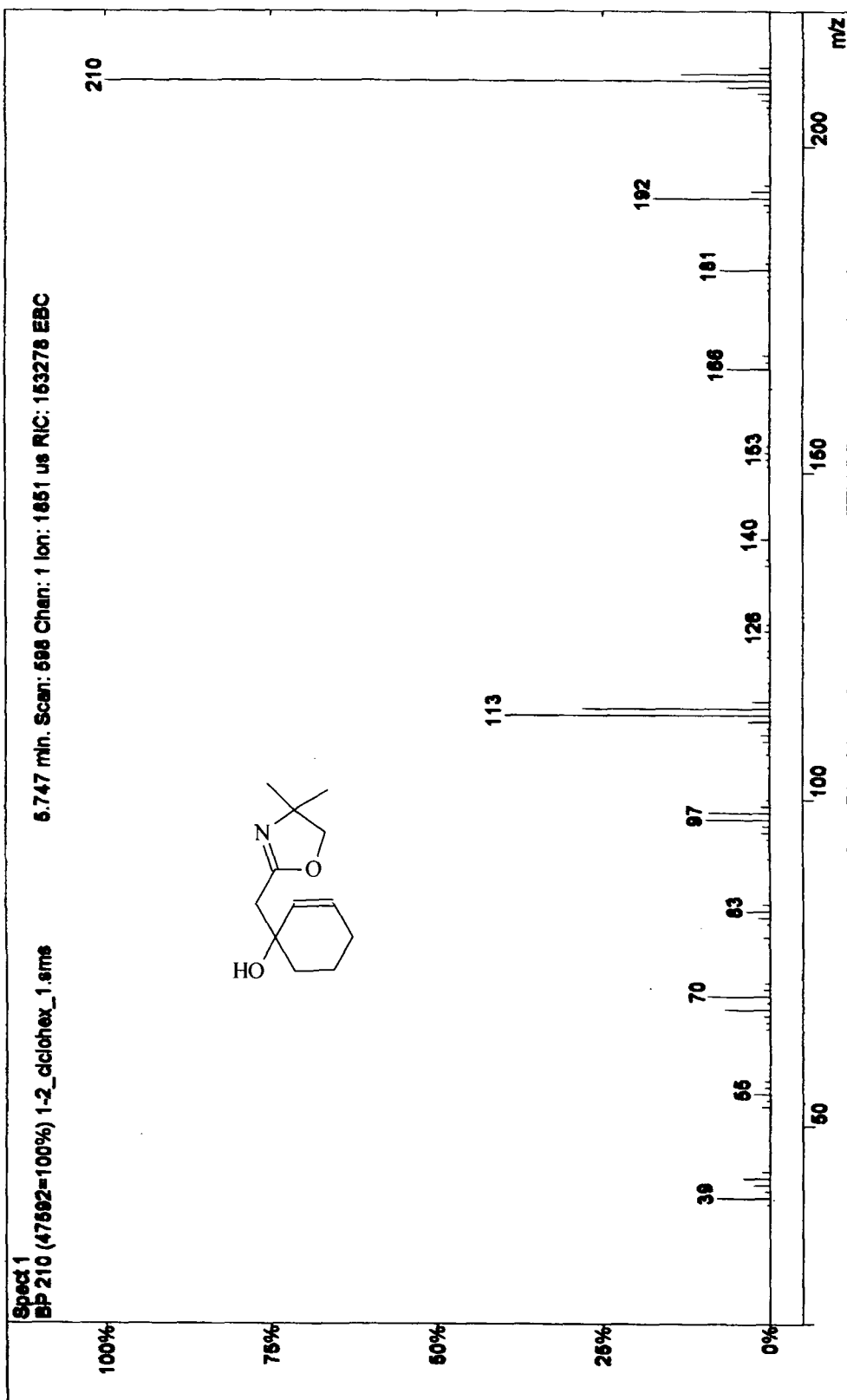
11.1 – Espectro de RMN de ¹H da hidróxi-oxazolina (6)



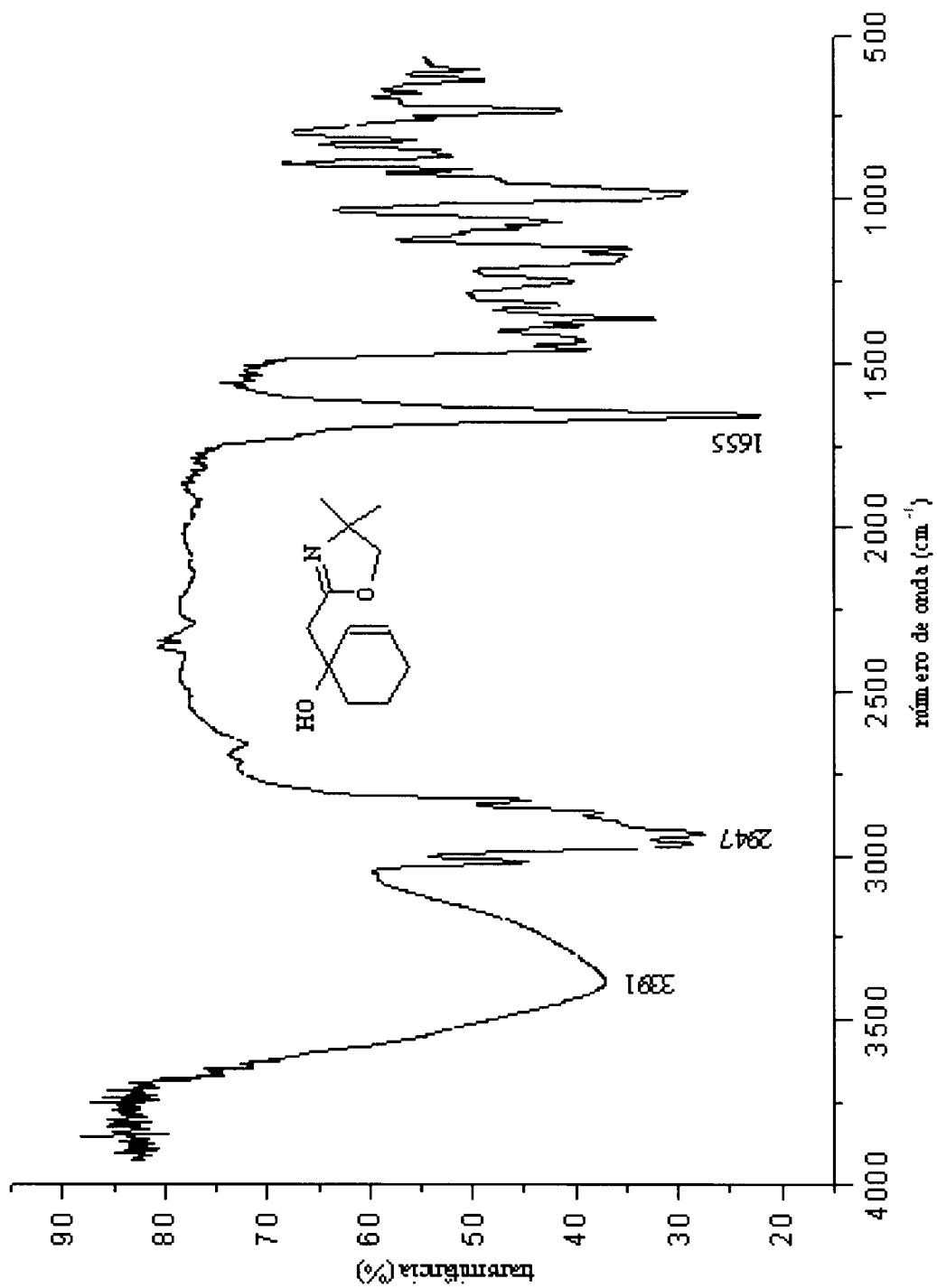
11.2 – Espectro de RMN de ^{13}C da hidróxi-oxazolina (6)

11.3 – Espectro de massas da Hidróxi-oxazolina (6)

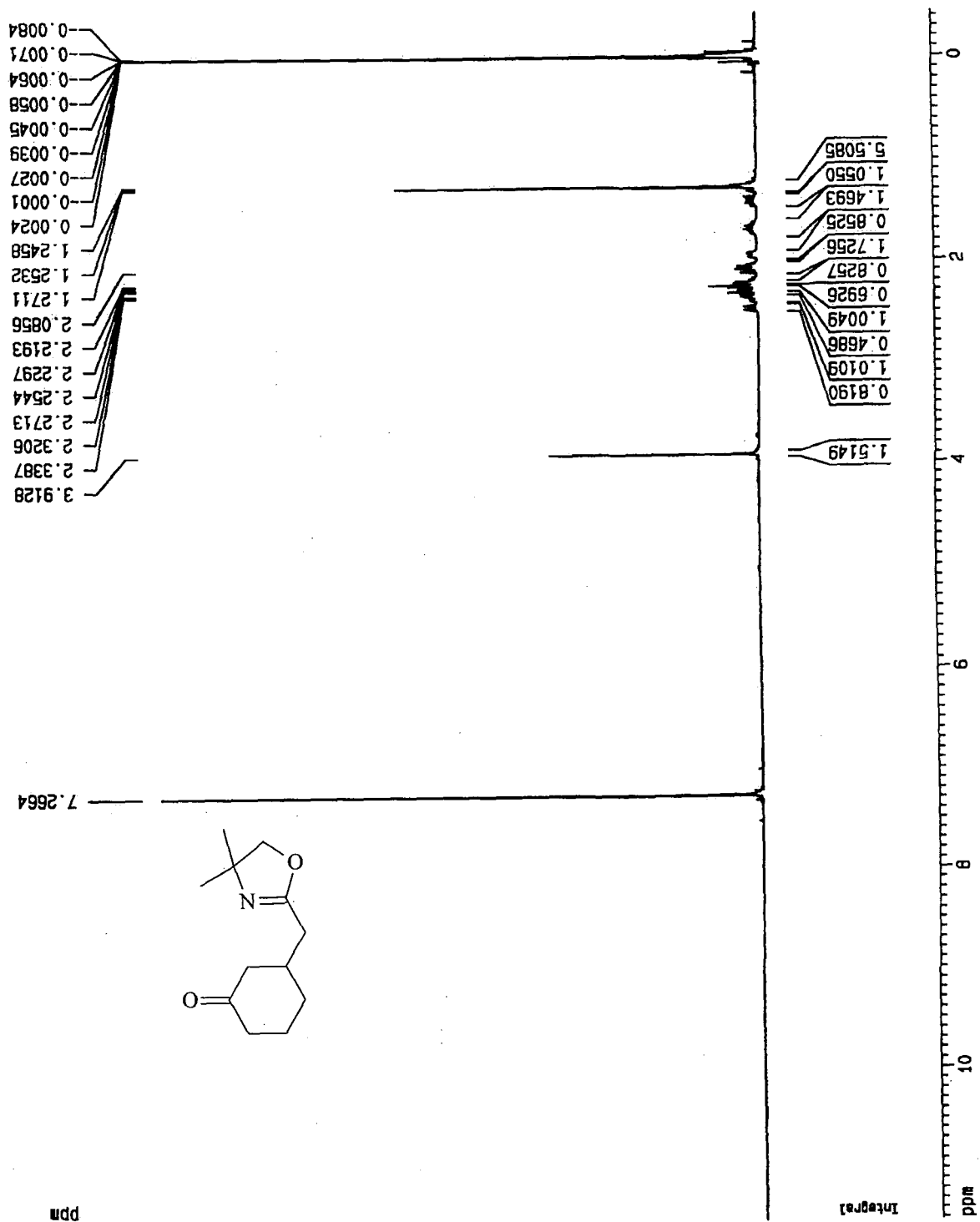
File: c:\my documents\analises\alindol\ciclohexenona1-2_ciclohex_1.ms
 Sample: 1-2_CICLOHEX_
 Sample Notes:
 Operator: ALCE
 Scan Range: 1 - 3228 Time Range: 0.00 - 21.09 min.



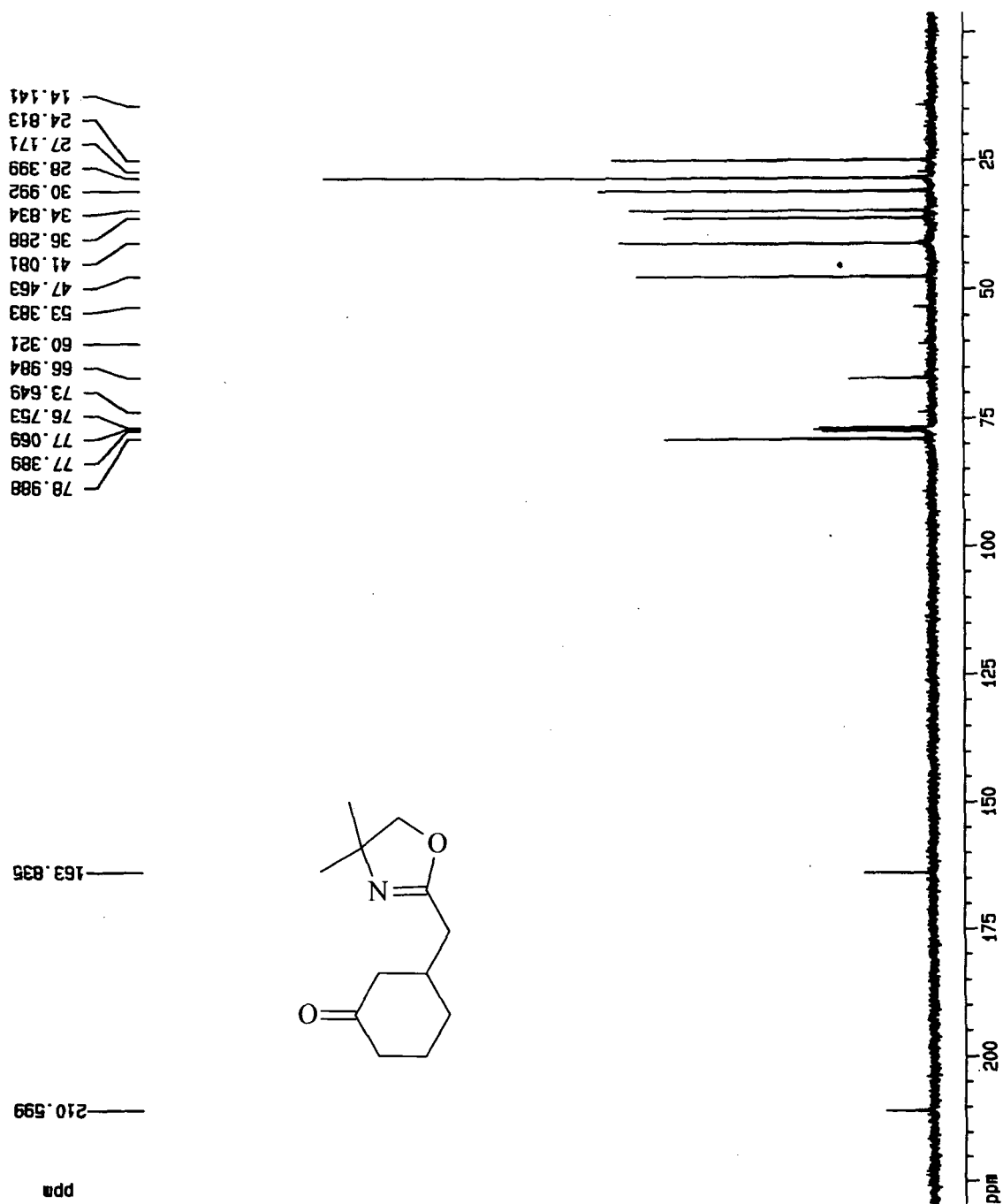
11.4 – Espectro de I.V. da hidróxi-oxazolína (6)



11.5 – Espectro de RMN de ¹H da ceto-oxazolina (8)



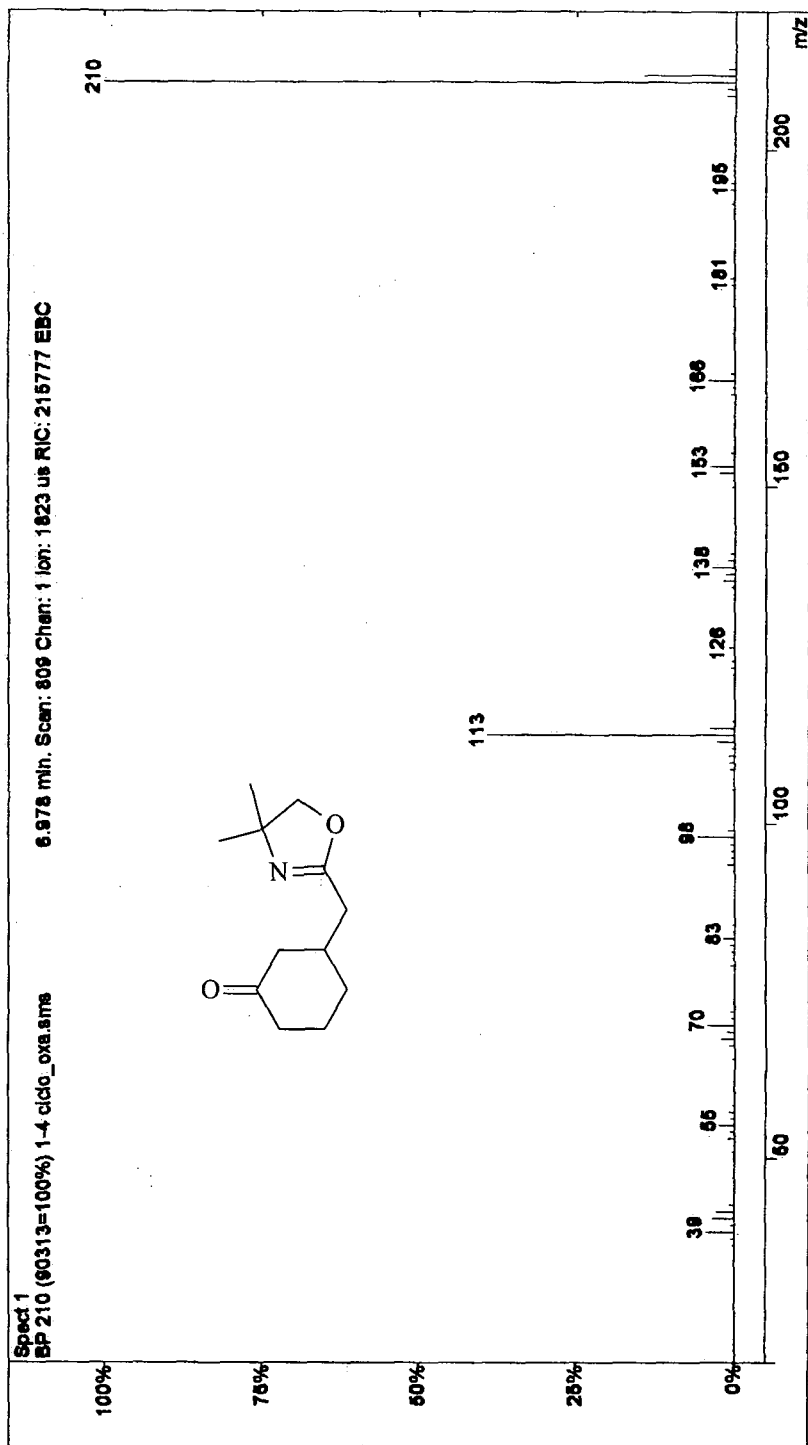
11.6 – Espectro de RMN de ^{13}C da ceto-oxazolina (8)



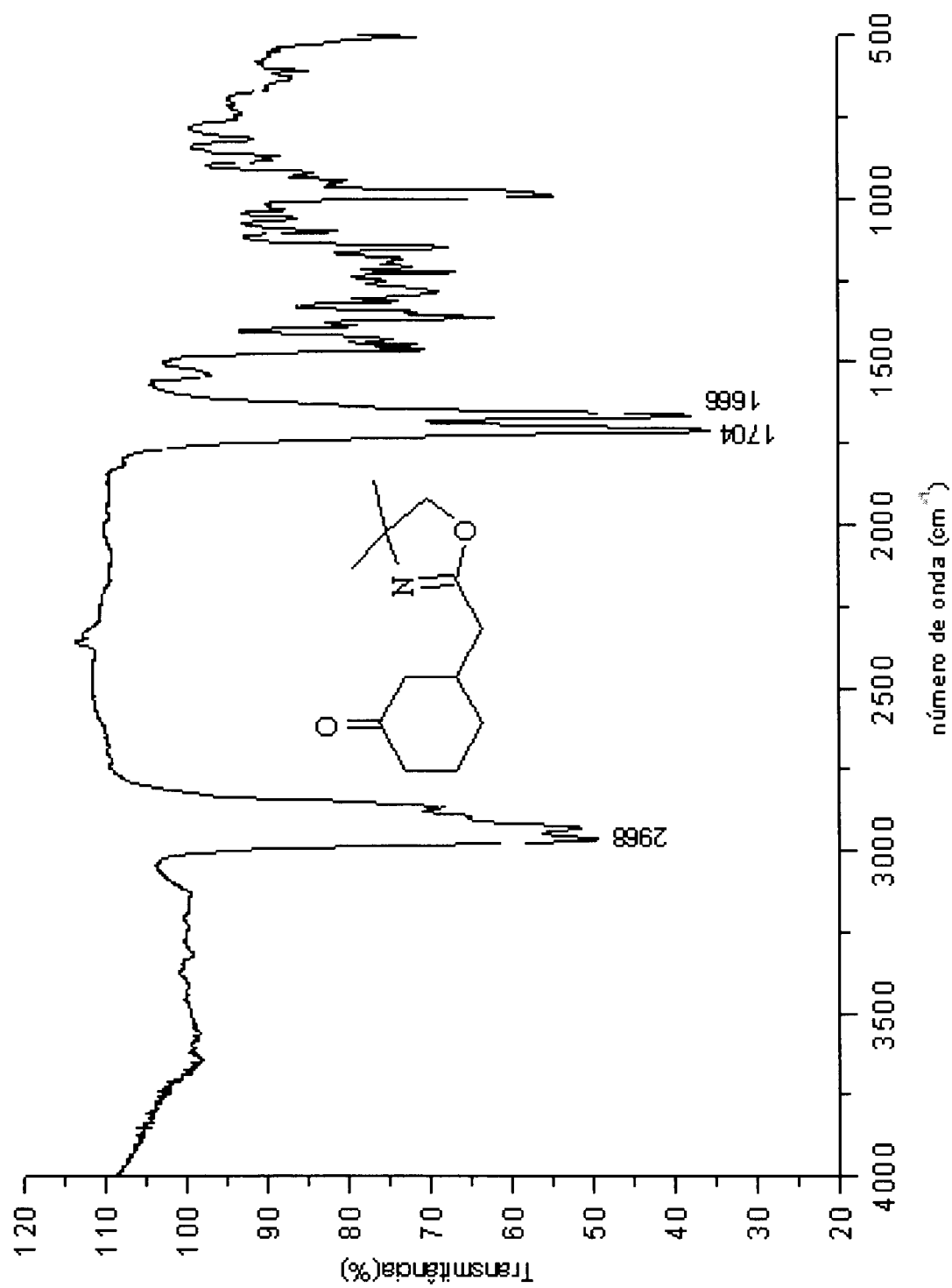
11.7 – Espectro de massas da Ceto-oxazolina (8)

File: c:\my documents\analise\alindol\ciclohexenona\1-4 ciclo_oxa.sims
 Sample: Default Sample 3/19/99 5:16 PM
 Sample Notes:
 Operator: ALCE

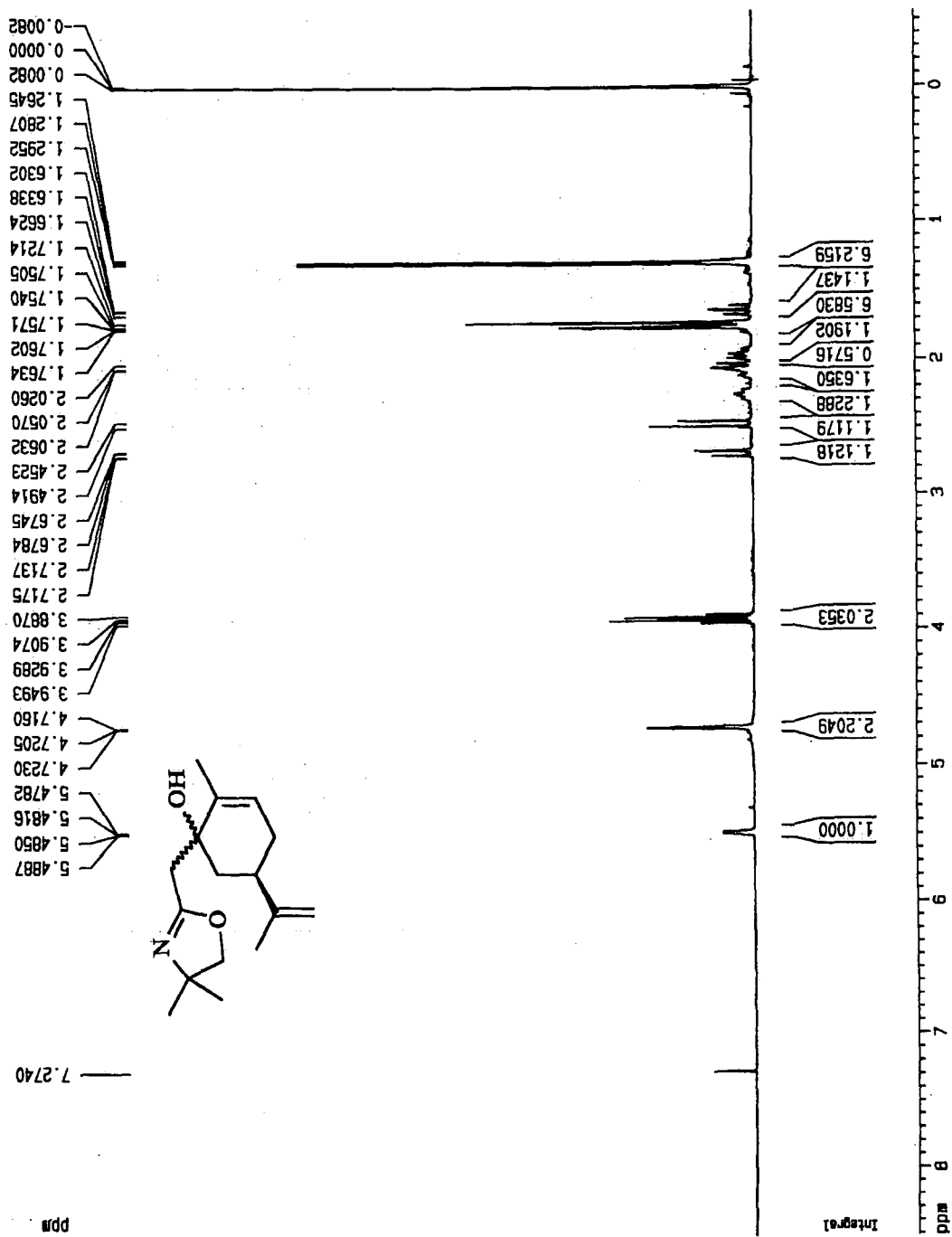
Scan Range: 1 - 2214 Time Range: 0.00 - 15.17 min.



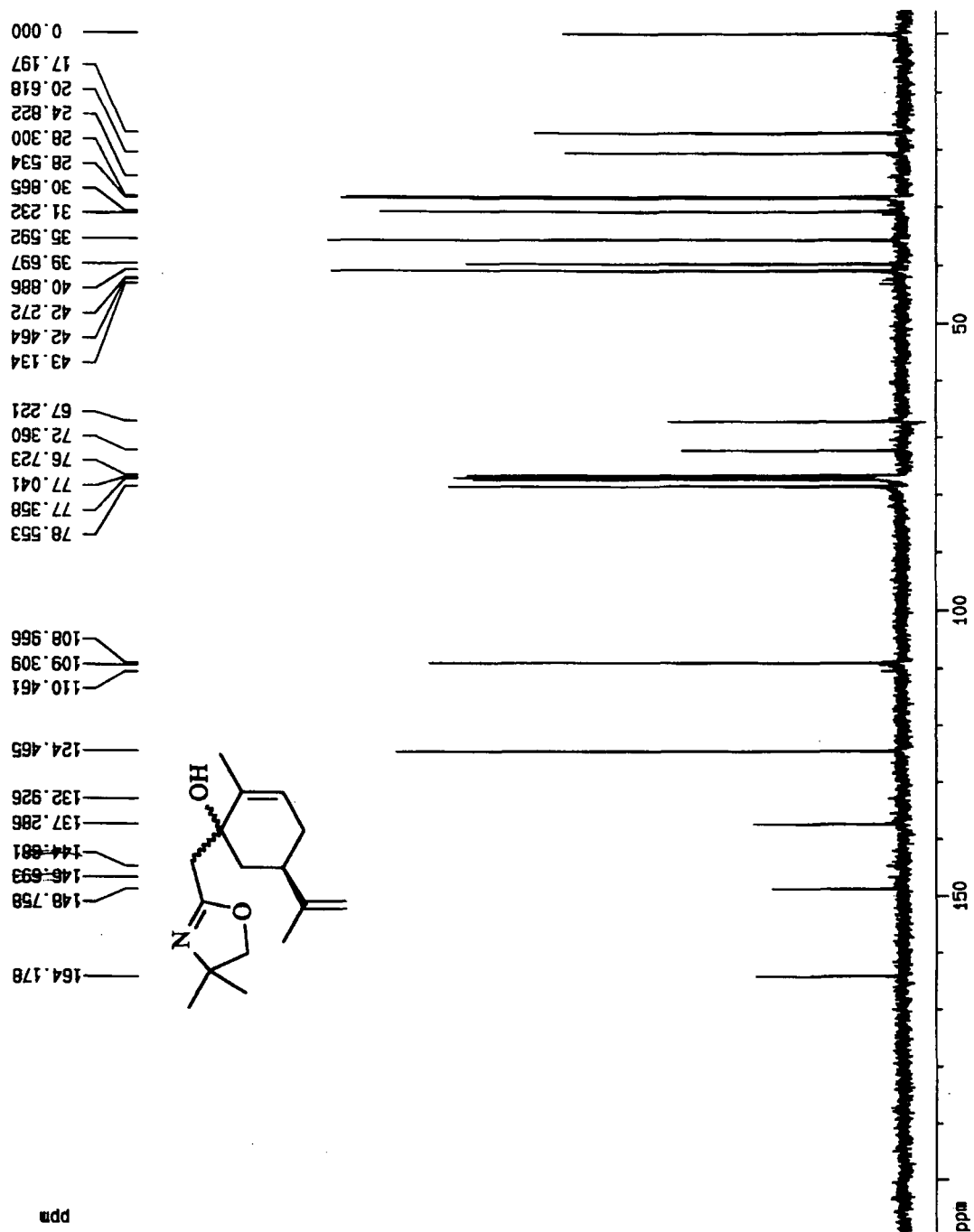
11.8 – Espectro de I.V. da ceto-oxazolina (8)



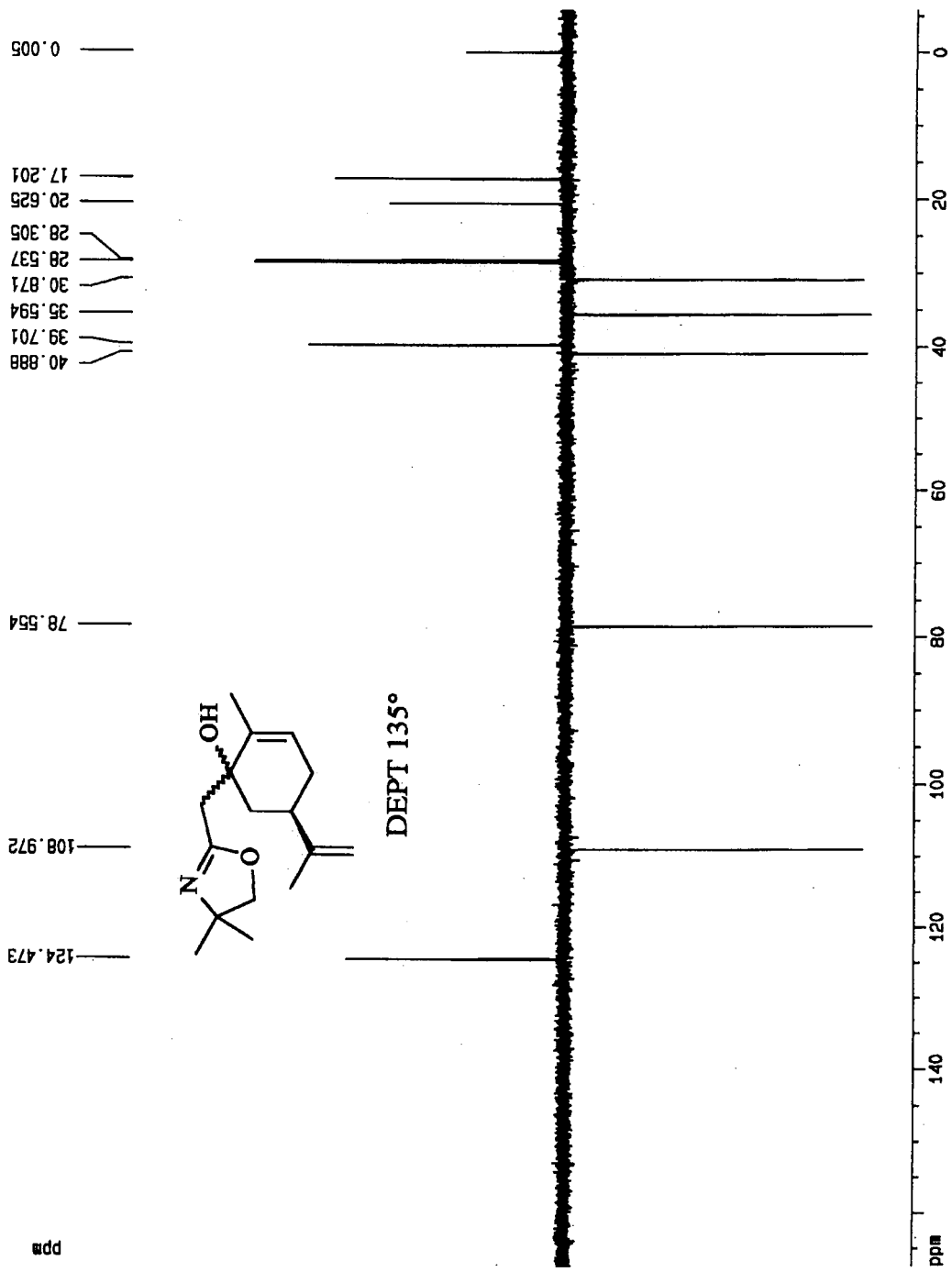
11.9 – Espectro de RMN de ¹H da hidróxi-oxazolina (11)



11.10 – Espectro de RMN de ^{13}C da hidróxi-oxazolina (11)

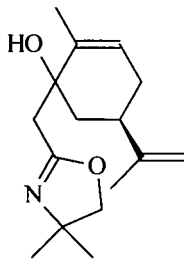
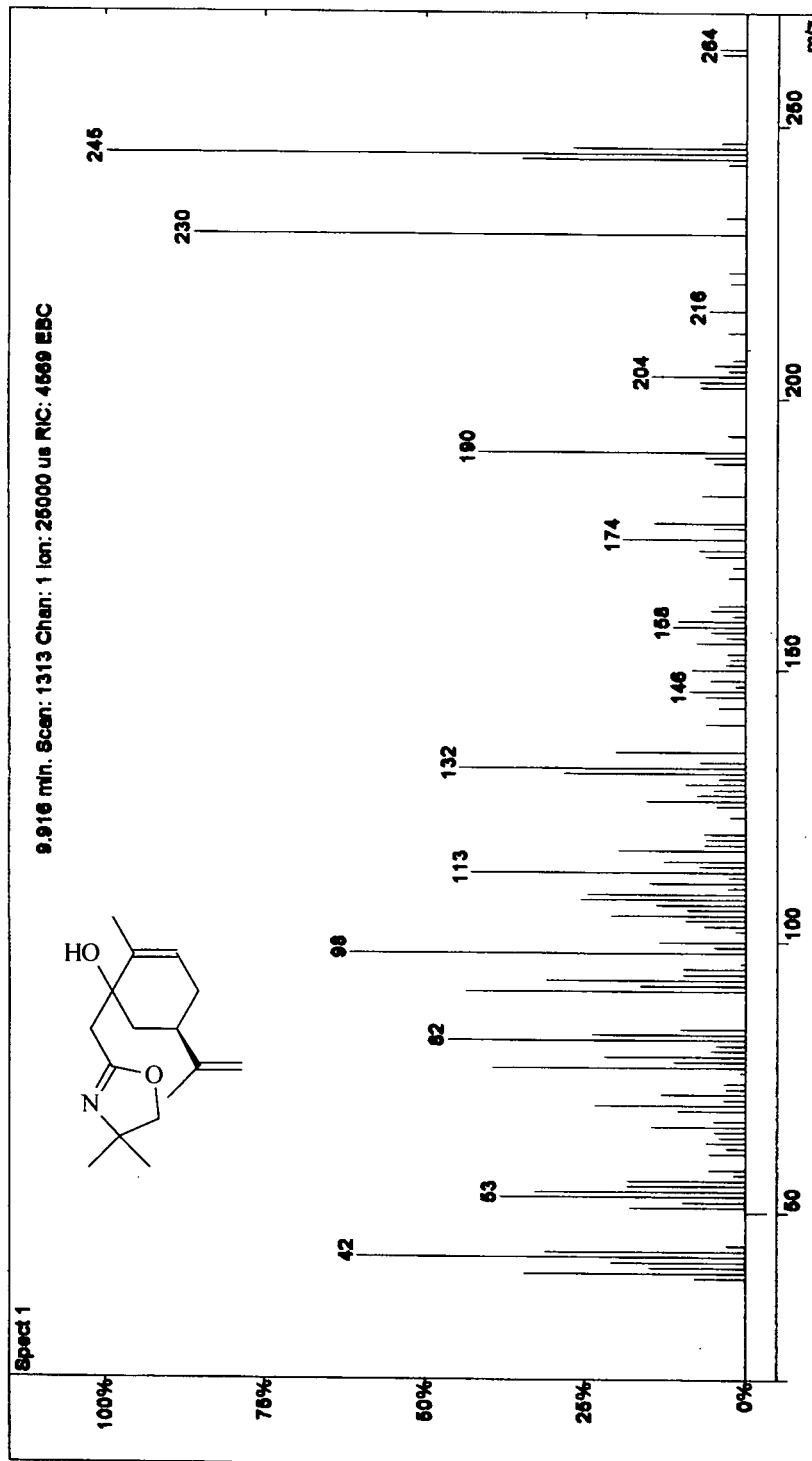


11.11 – Espectro de RMN de C¹³ (DEPT 135°) da hidróxi-oxazolina (11)

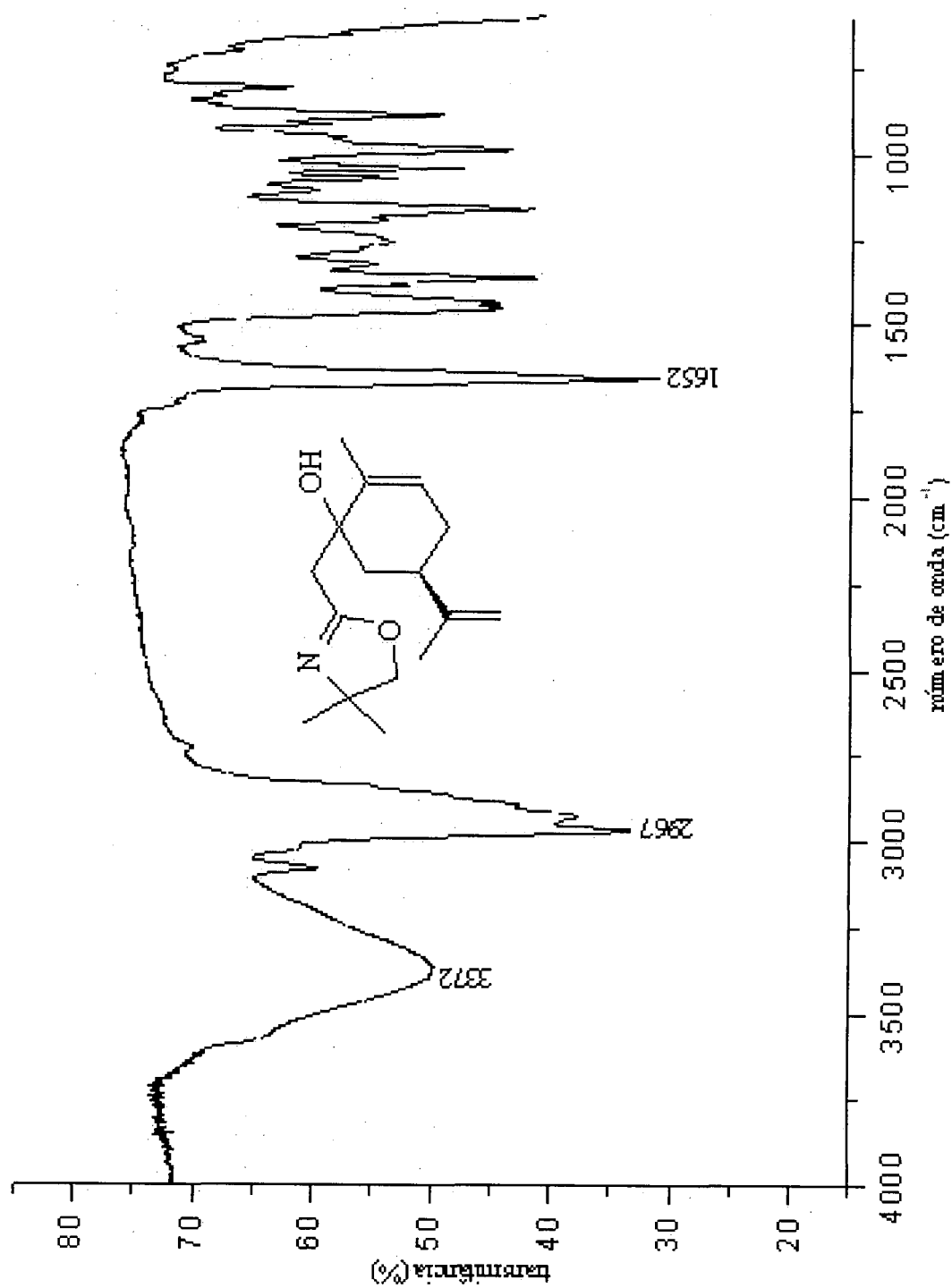


11.12 – Espectro de massas da hidróxi-oxazolina (11)

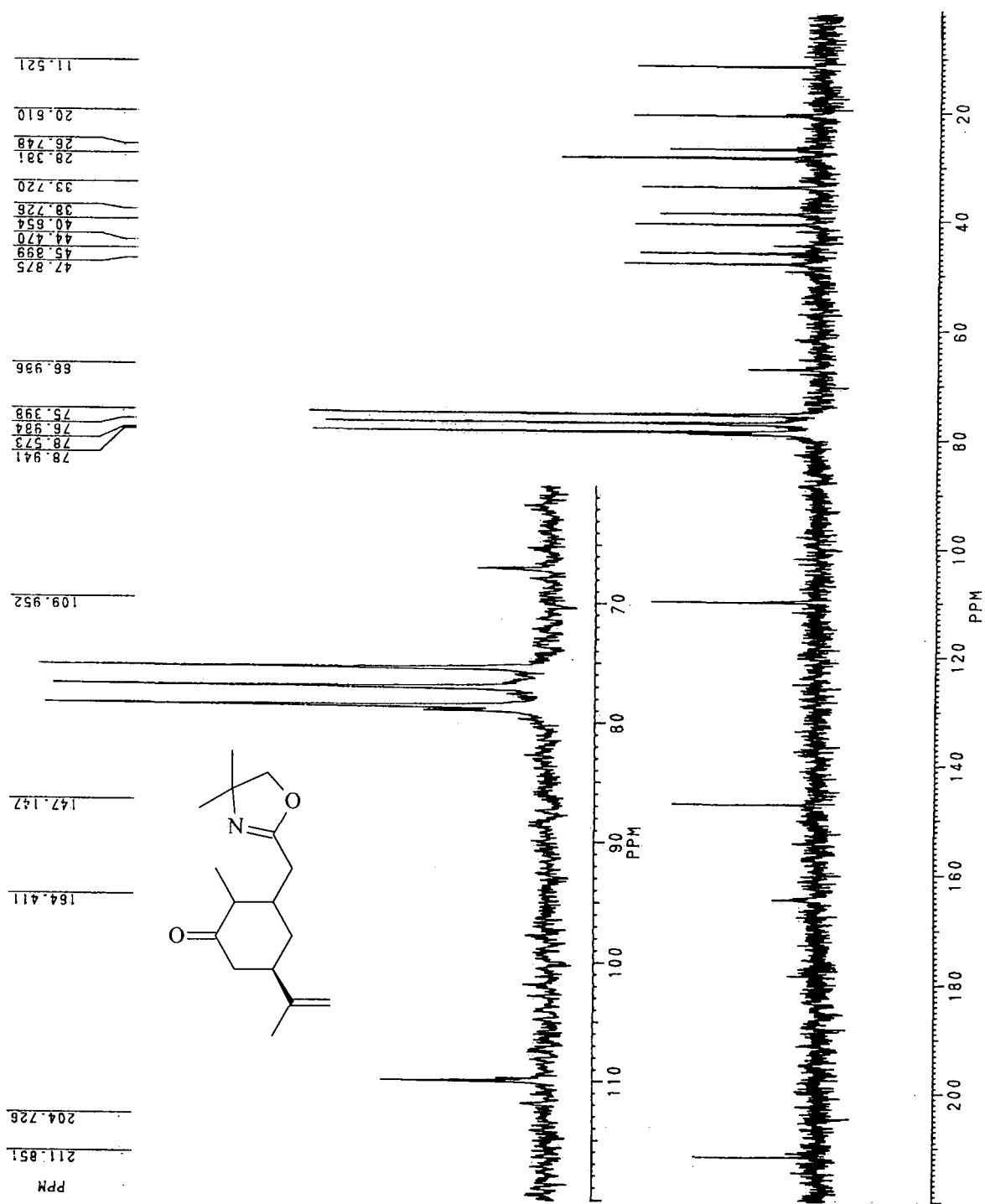
File: c:\...lanal\espectral\carvona\confirmacao\1-2 carv(rmn h e c)1.ms
 Sample: 1-2 carv(RMN H e C) 3/20/99 7:03 PM
 Sample Notes: 1-2 carvona mandado fazer RMN de H e C
 Operator: ALCE
 Scan Range: 1 - 5056 Time Range: 0.00 - 31.76 min.



11.13 – Espectro de I.V.da hidróxi-oxazolina (11)

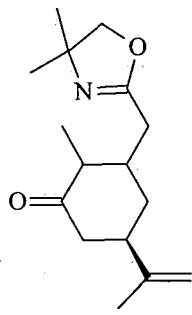
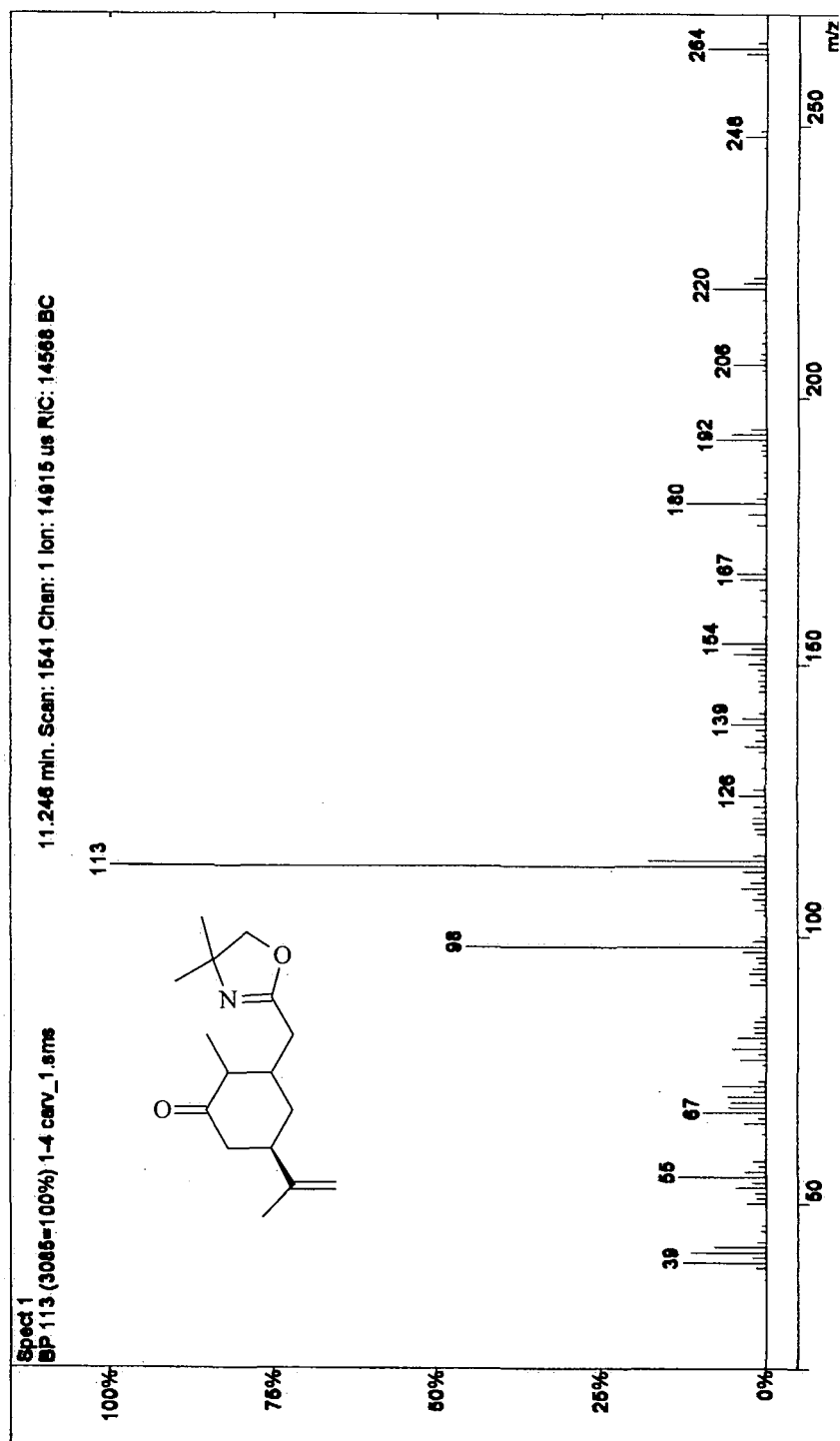


11.15 – Espectro de RMN de ^{13}C da ceto-oxazolina (12)

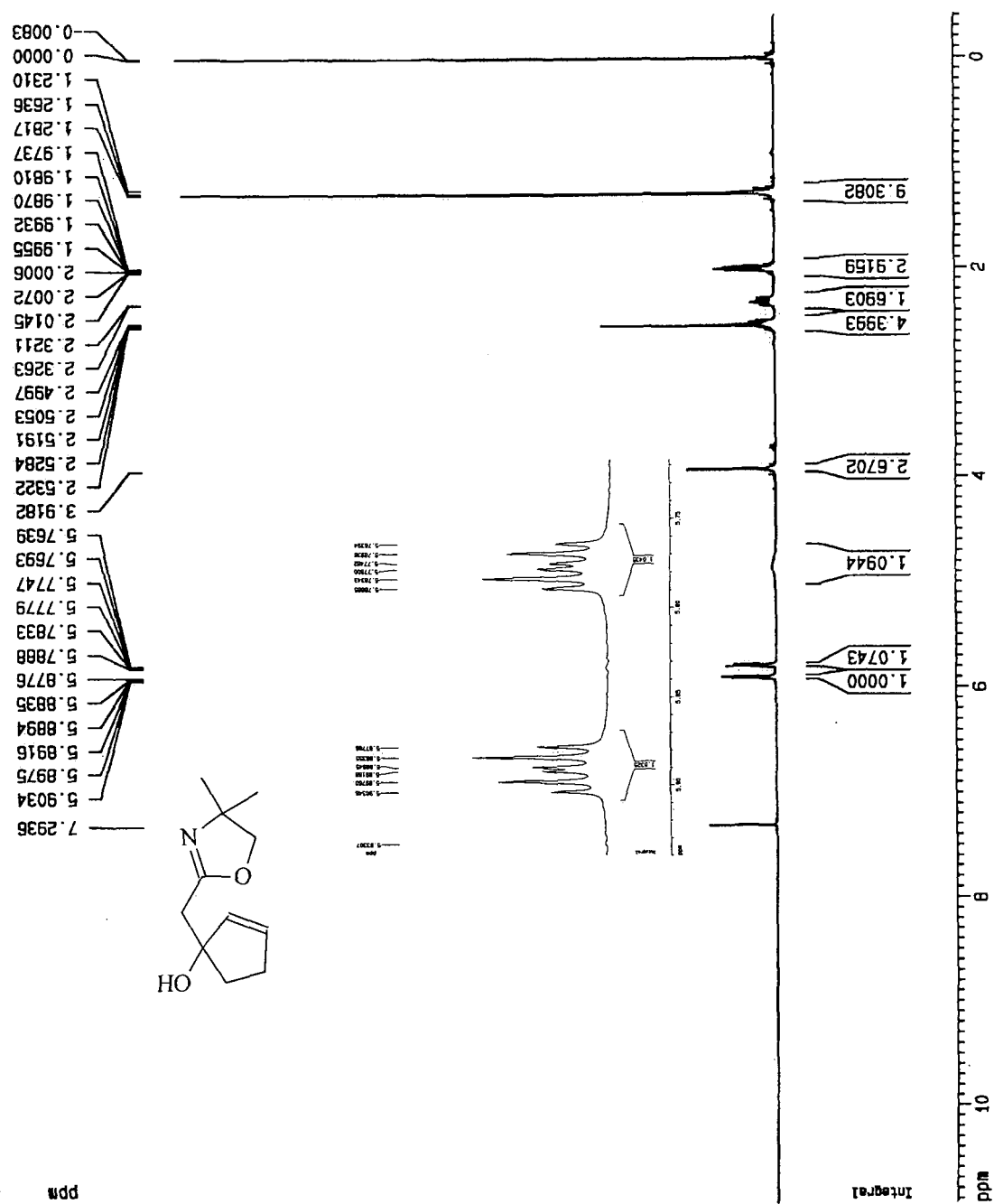


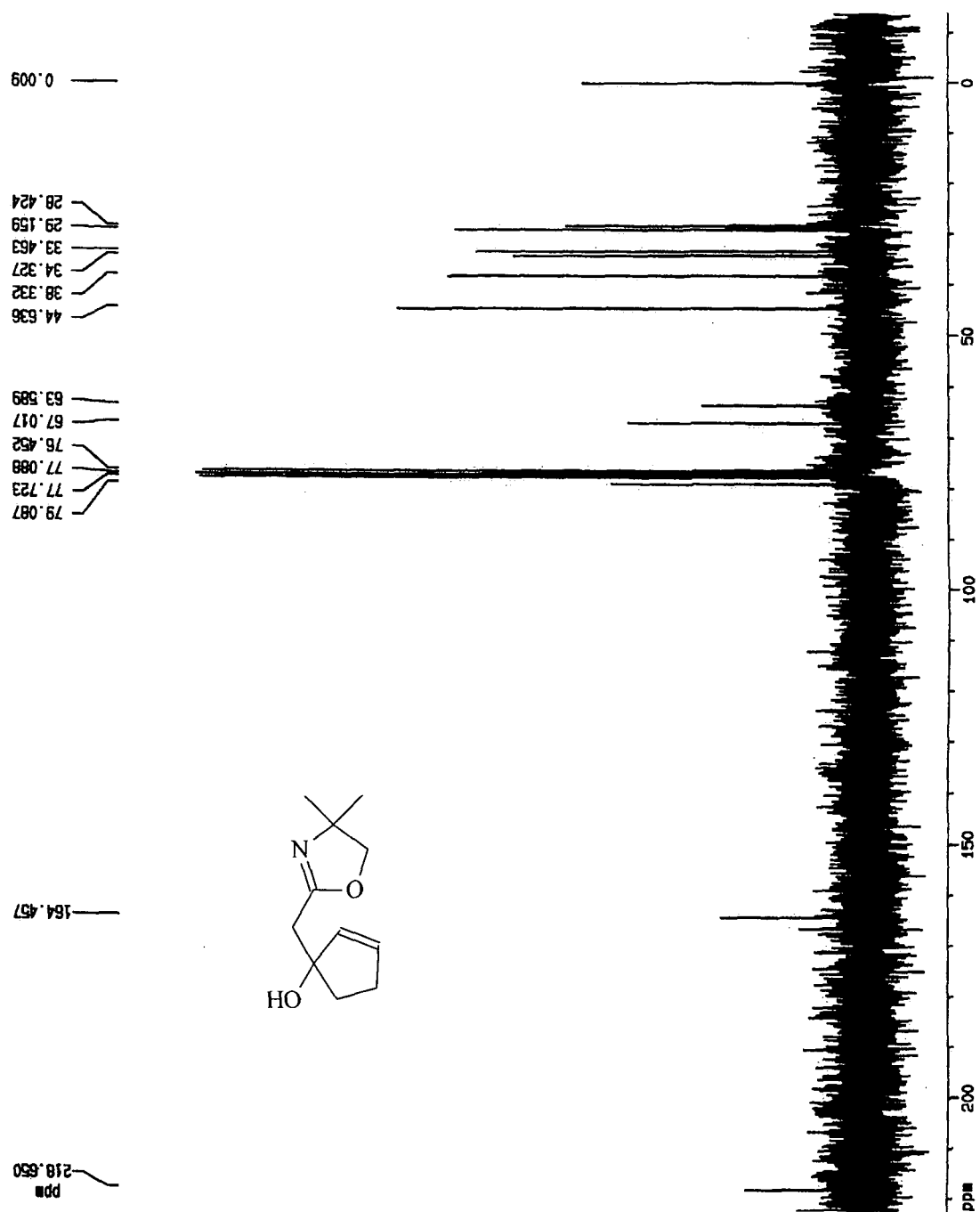
11.16 – Espectro de massas da ceto-oxazolina (12)

File: c:\my documents\analiselab\cincido\carvona\confirmacao\1-4 carv_1.ms
 Sample: 1-4 carv_ 3/20/99 5:32 PM
 Sample Notes: 1-4 carv enviada para Sao Carlos para fazer RMN de H e C e confi
 Operator: ALCE Scan Range: 1 - 5611 Time Range: 0.00 - 34.99 min.



11.17 – Espectro de RMN de ^1H da hidróxi-oxazolina (14)

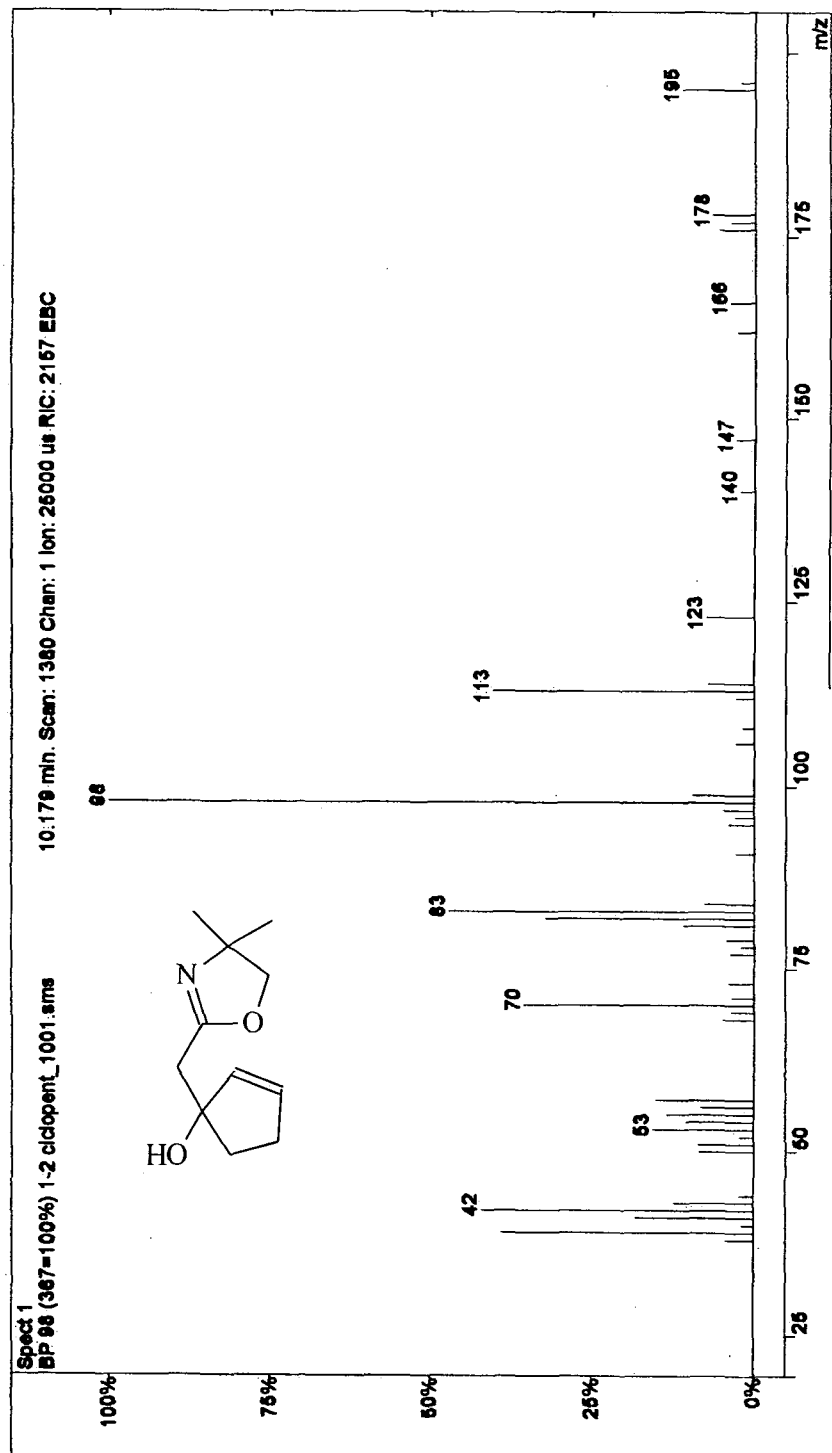


11.18 – Espectro de RMN de ^{13}C da hidróxi-oxazolina (14)

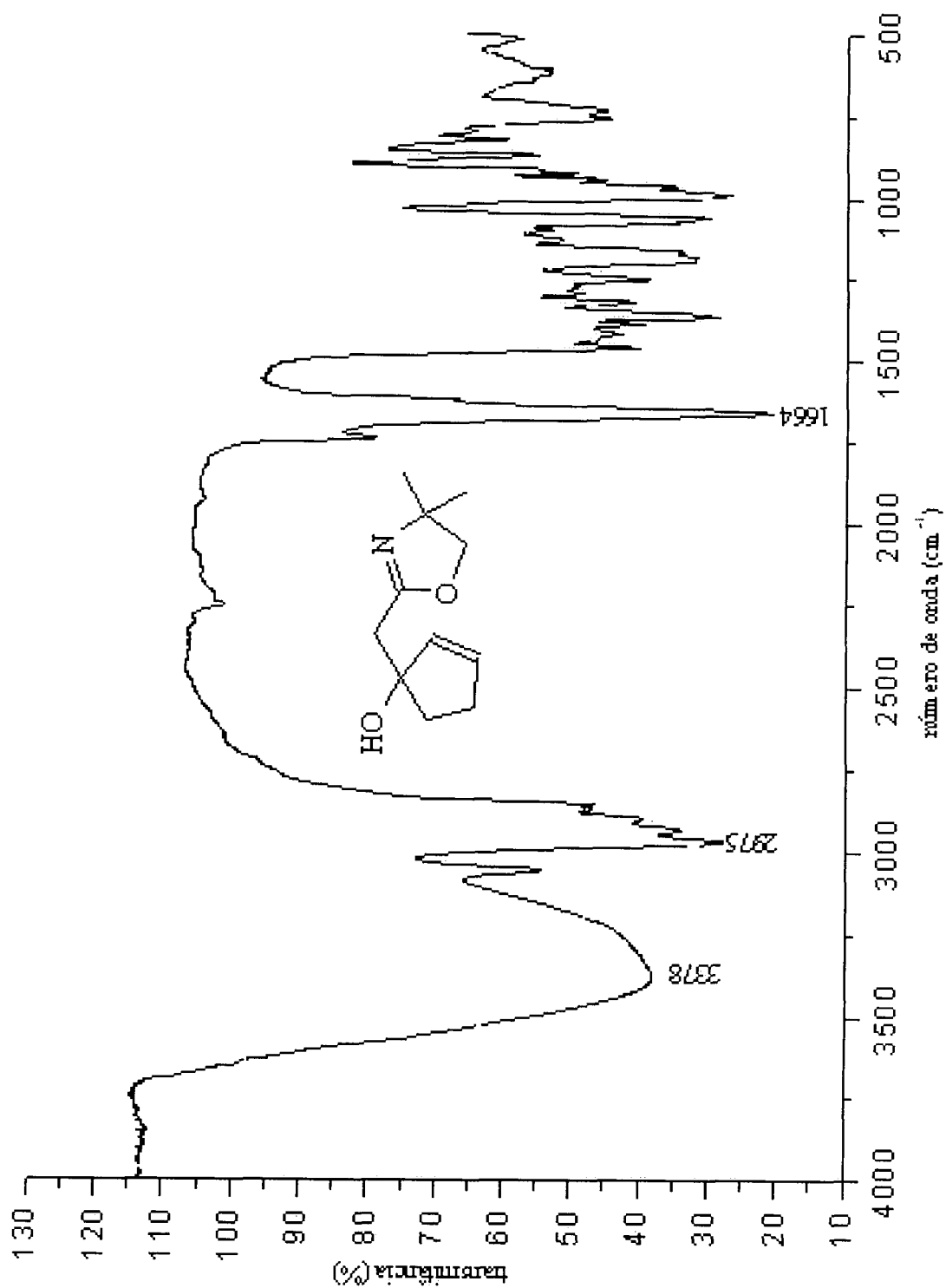
11.19 – Espectro de massas da hidróxi-oxazolina (14)

File: c:\... \analises\alcindo\ciclo-pentenona\1-2 ciclo-pent_1001.sms
Sample: 1-2 ciclo-pent_ 3/21/99 8:44 PM
Sample Notes:
Operator: ALCE

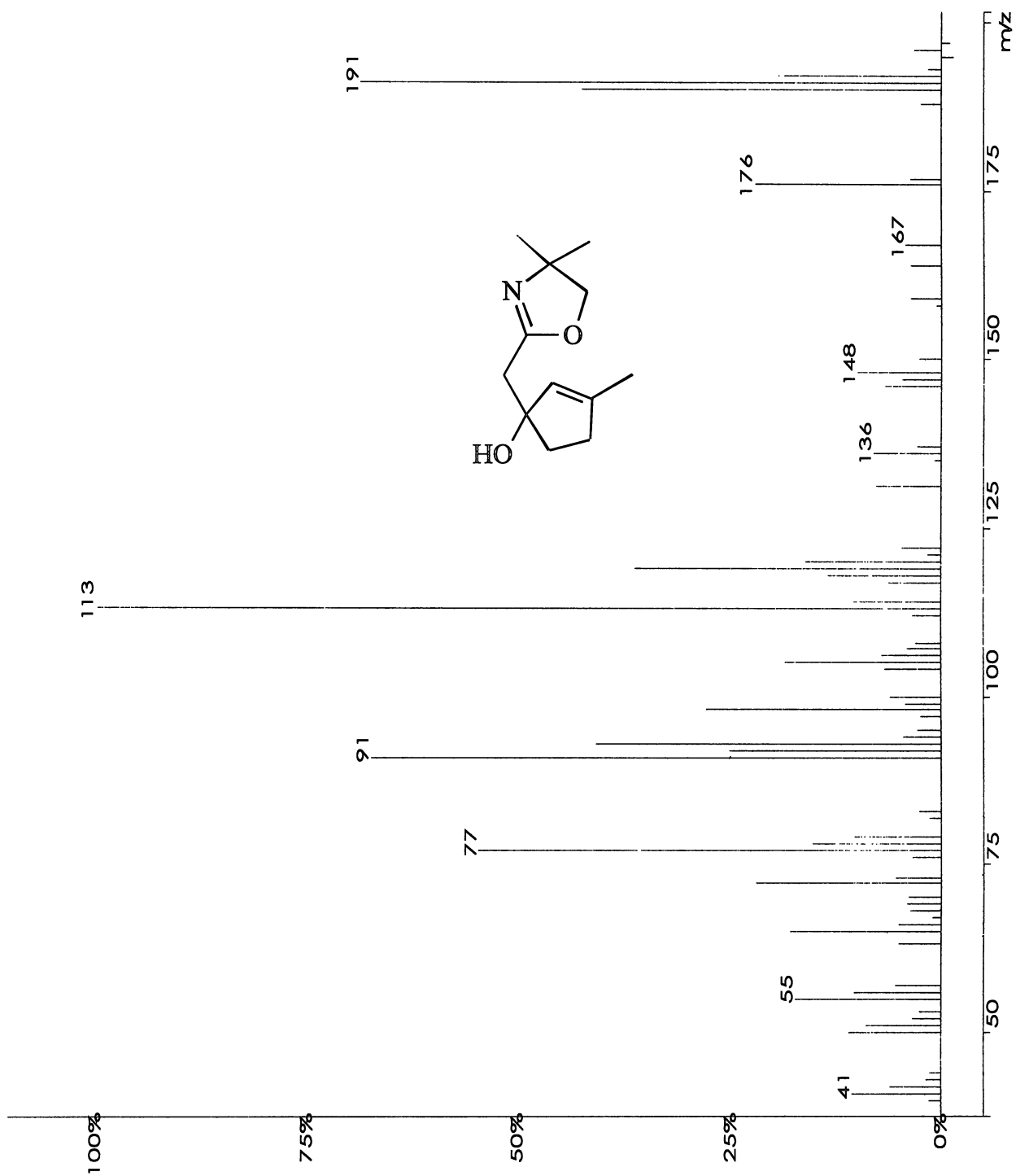
Scan Range: 1 - 3637 Time Range: 0.00 - 23.34 min.



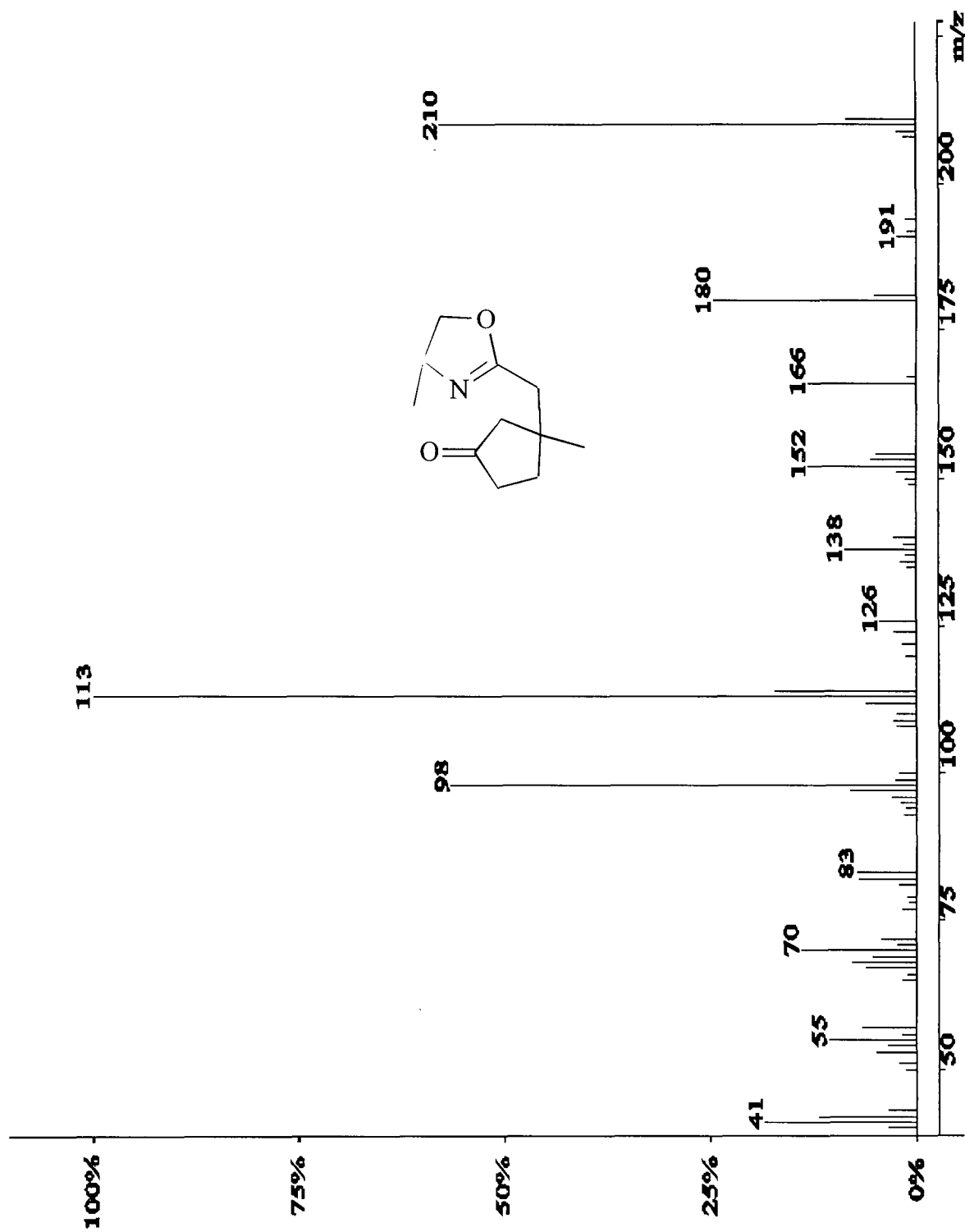
11.20 – Espectro de I.V. da hidróxi-oxazolina (14)



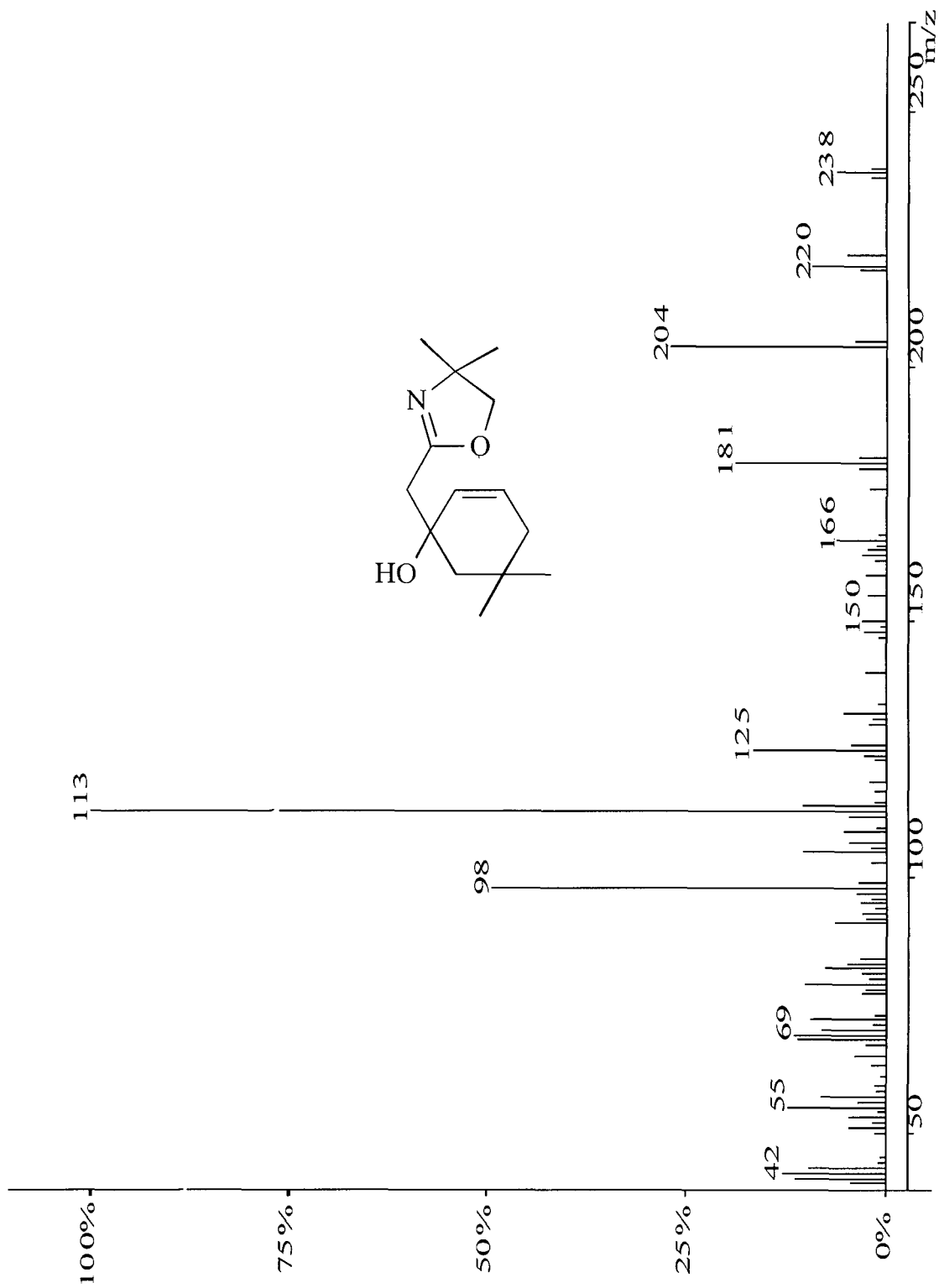
11.21 – Espectro de massas da hidroxi-oxazolina (17)



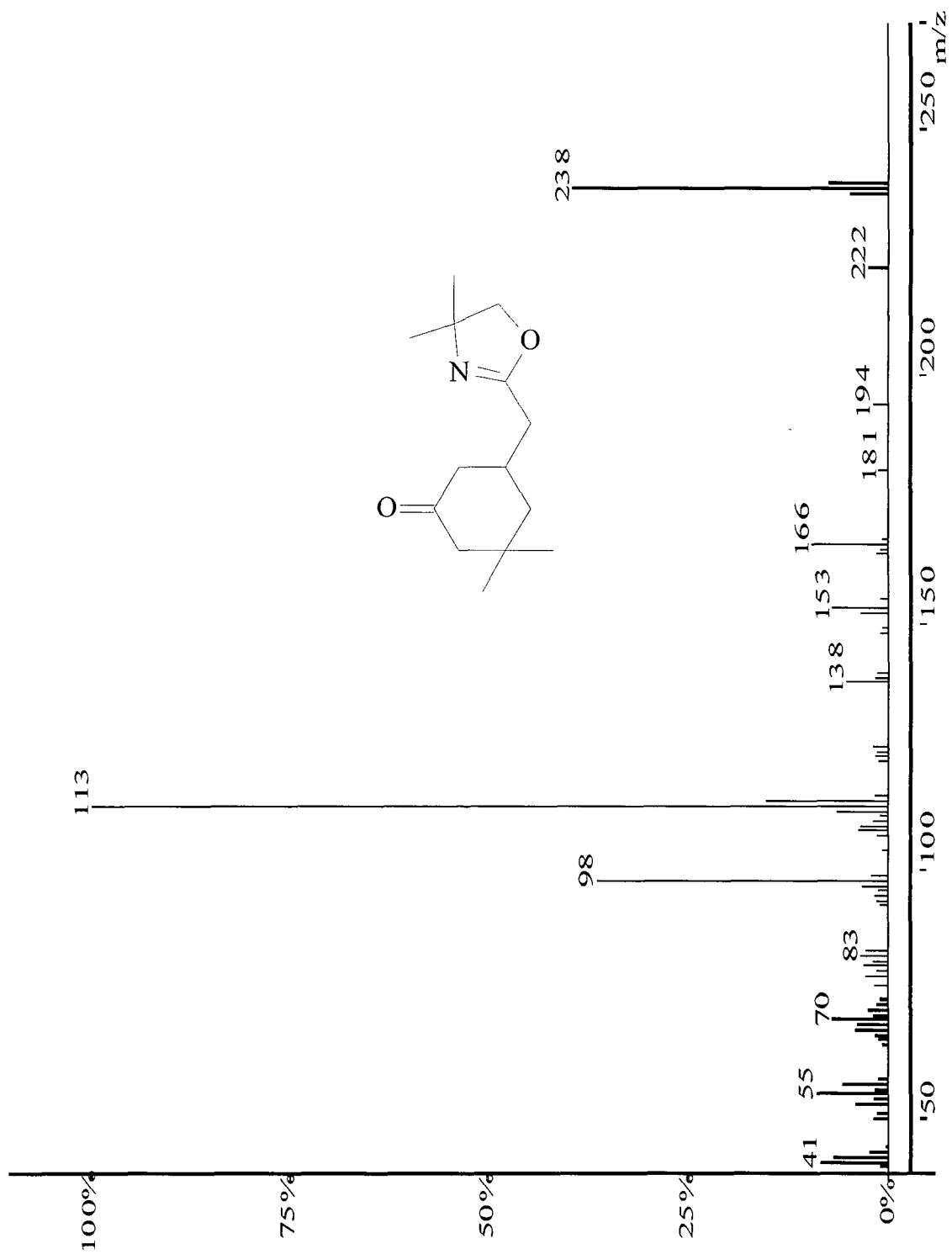
11.22 – Espectro de massas da ceto-oxazolina (18)



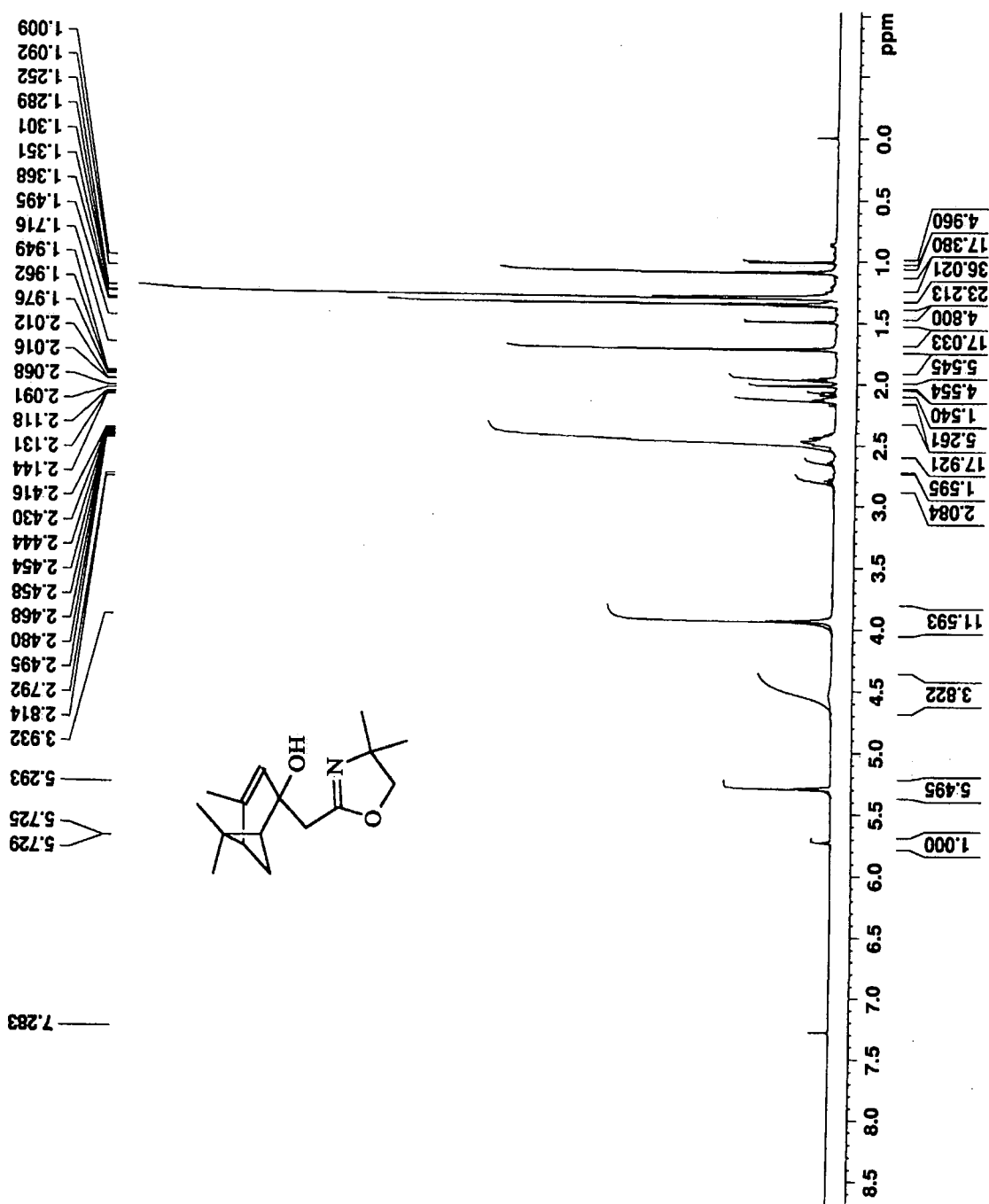
11.23 – Espectro de massas da hidroxi-oxazolina (22)



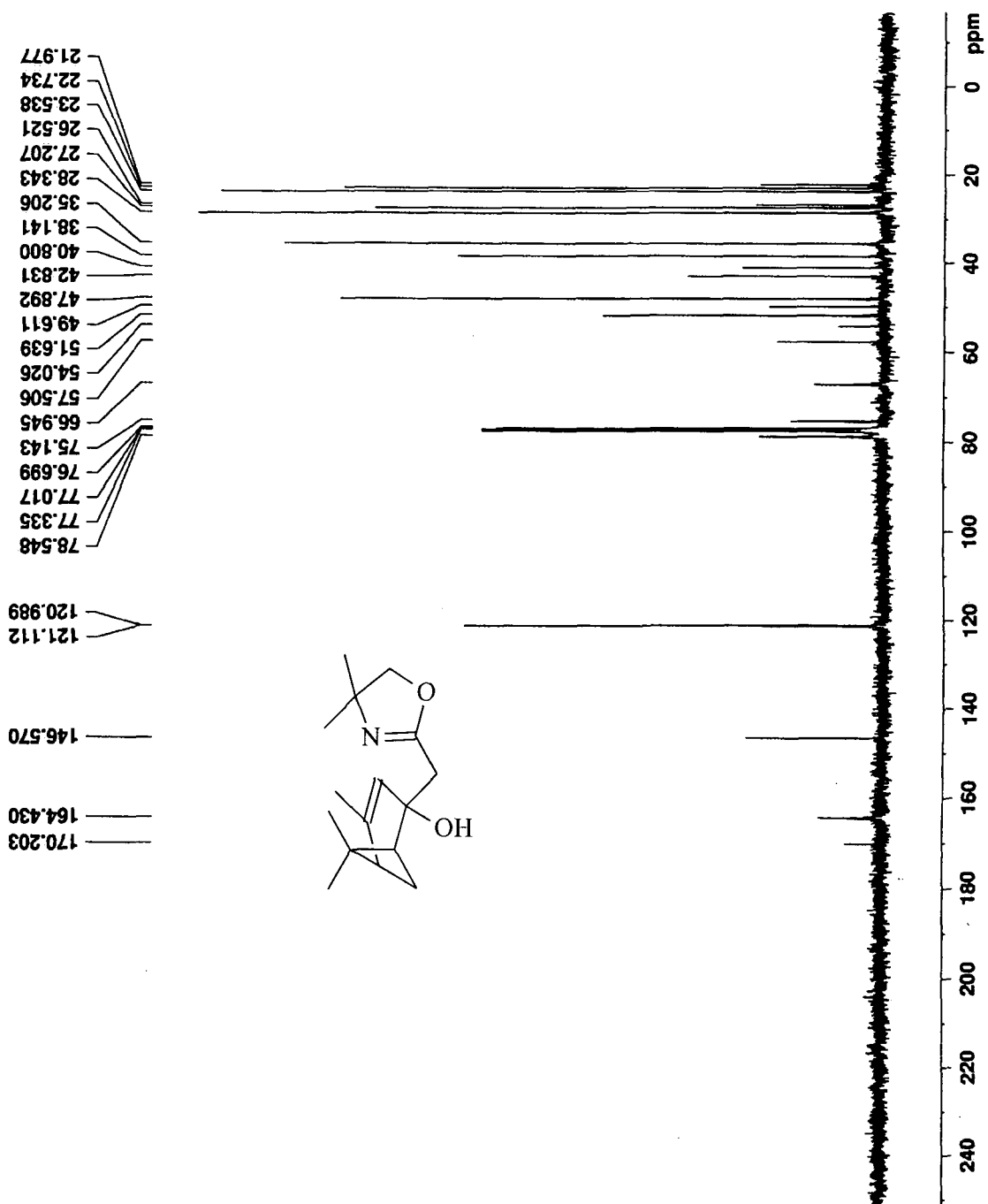
11.24 – Espectro de massas da ceto-oxazolina (23)



11.25 – Espectro de RMN de ¹H da hidróxi-oxazolina (30)



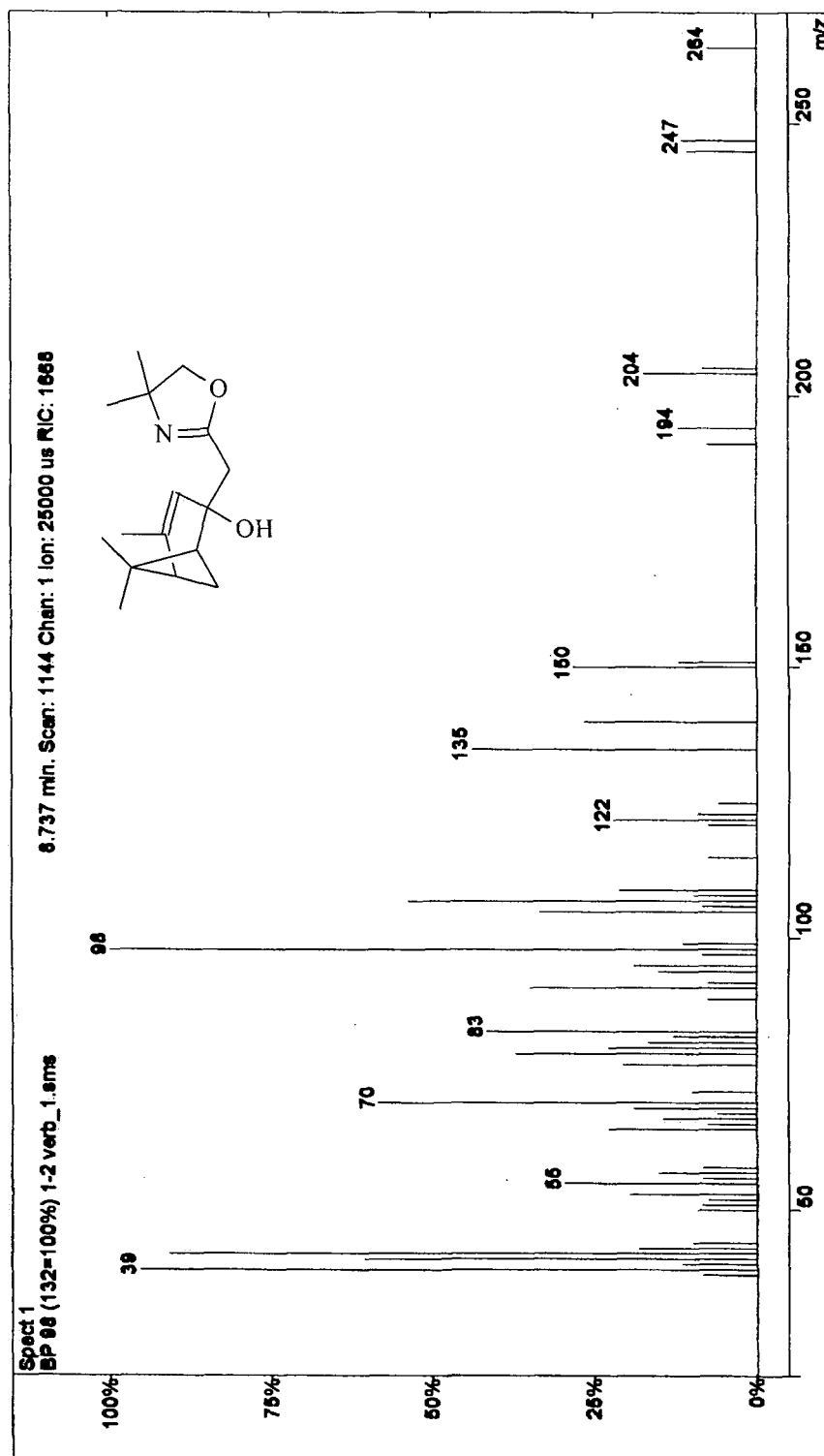
11.26 – Espectro de RMN de ^{13}C da hidroxi-oxazolina (30)



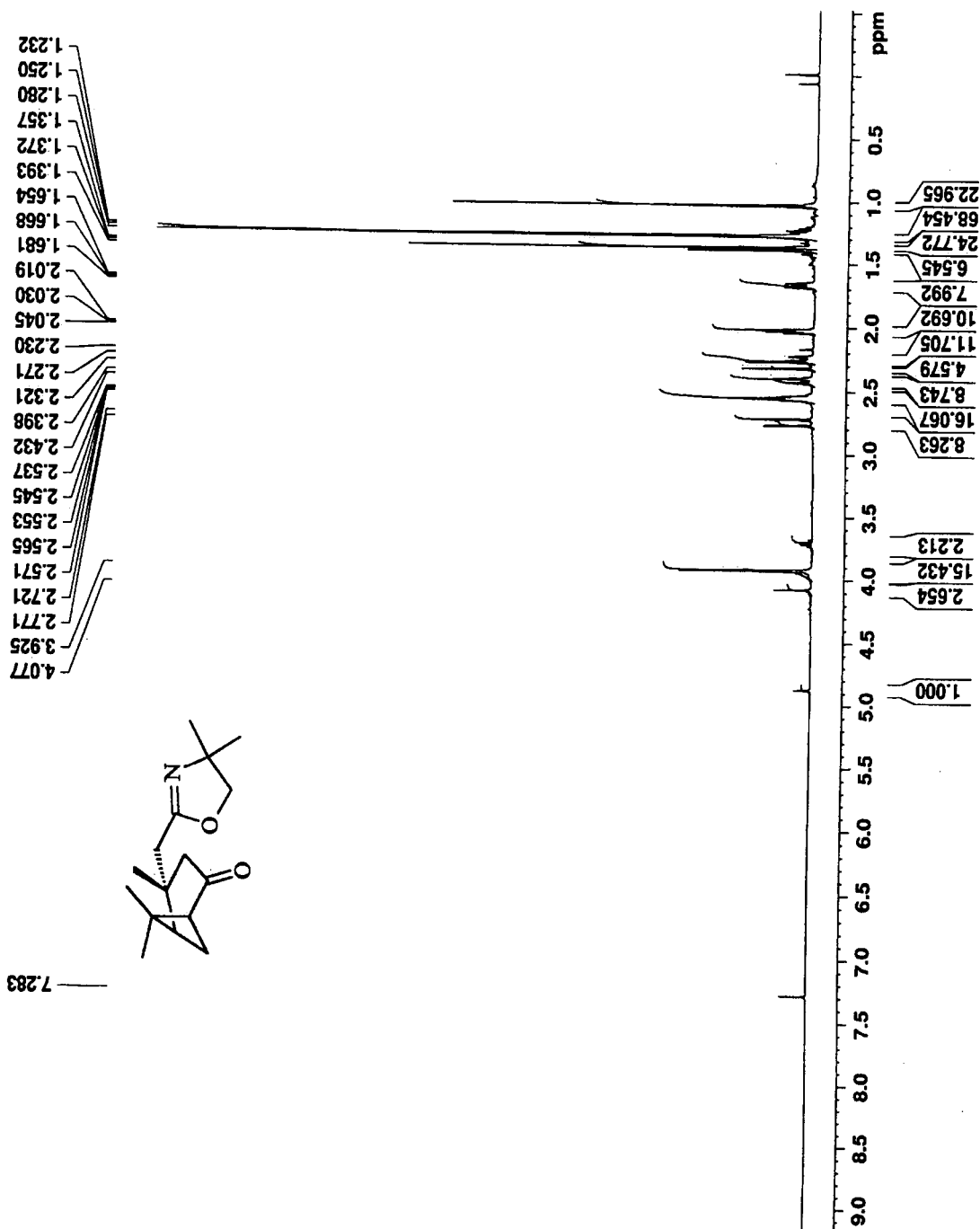
11.27 – Espectro de massas da hidroxi-oxazolina (30)

File: c:\my documents\analises\alcindol\verbenona\1-2 verb_1.ms
 Sample: 1-2 verb_
 Sample Notes:
 Operator: alic

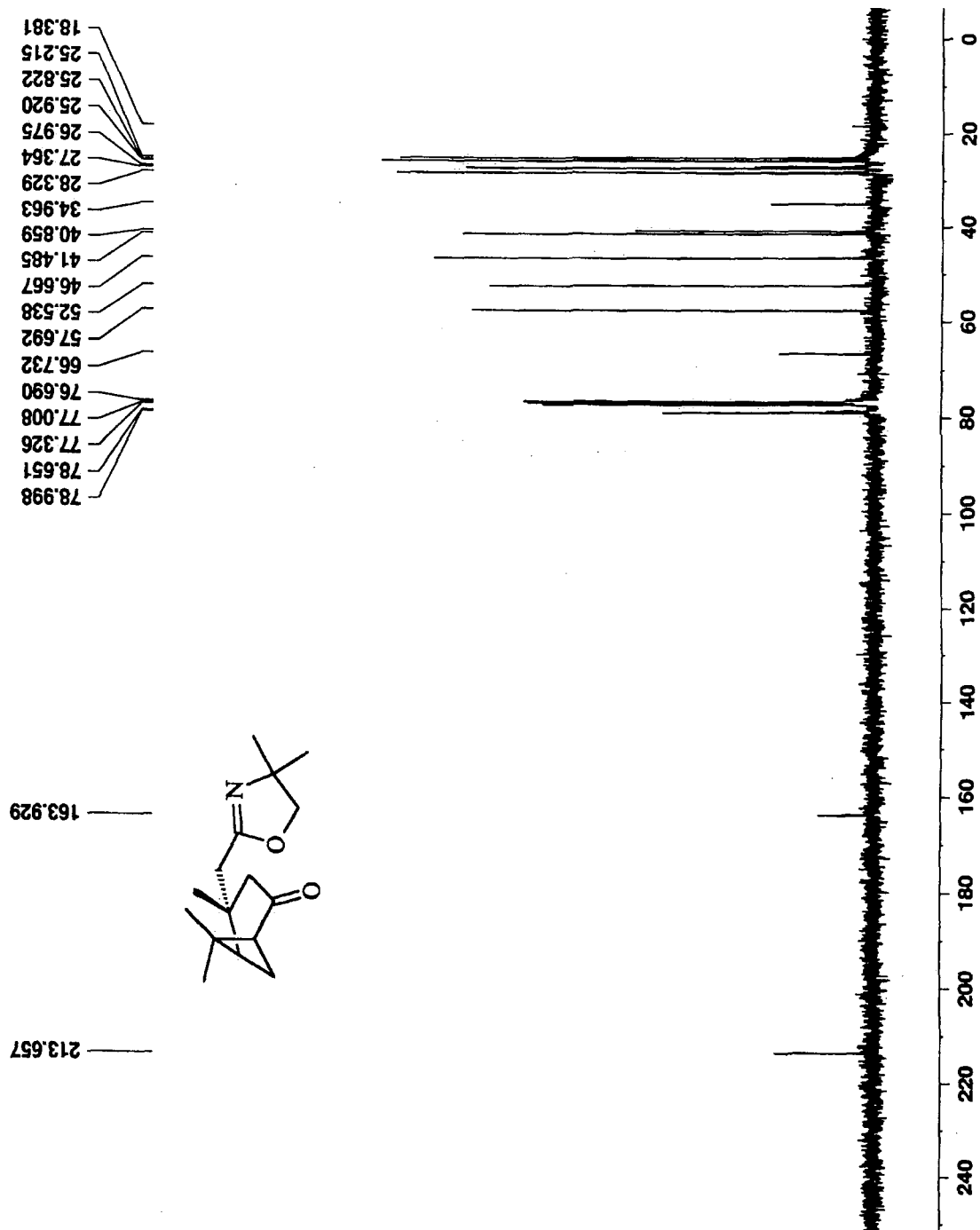
Scan Range: 1 - 3190 Time Range: 0.00 - 20.67 min.



11.28 – Espectro de RMN de ^1H da ceto-oxazolina (31)

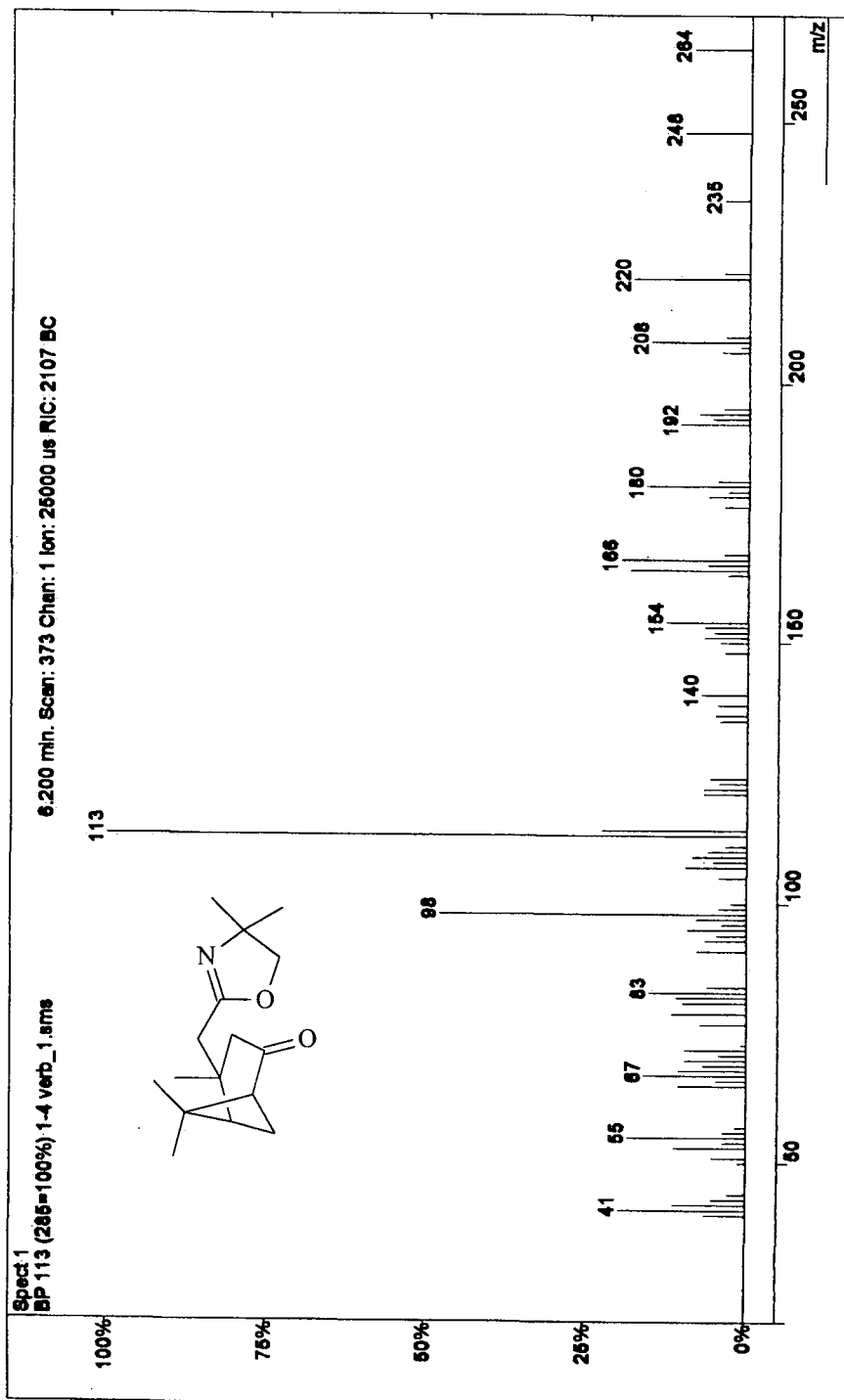


11.29 – Espectro de RMN de ^{13}C da ceto-oxazolina (31)

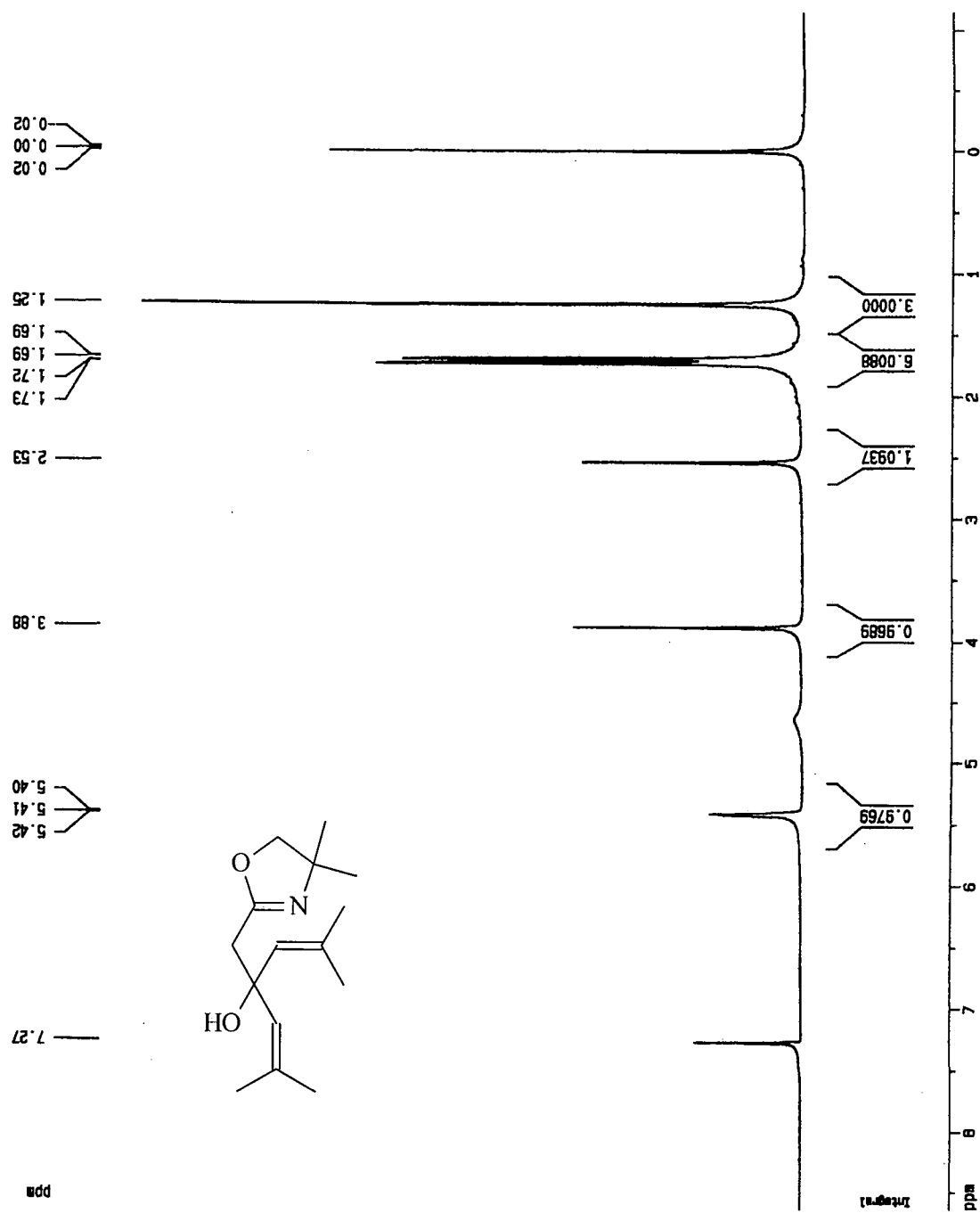


11.30 – Espectro de massas da ceto-oxazolina (31)

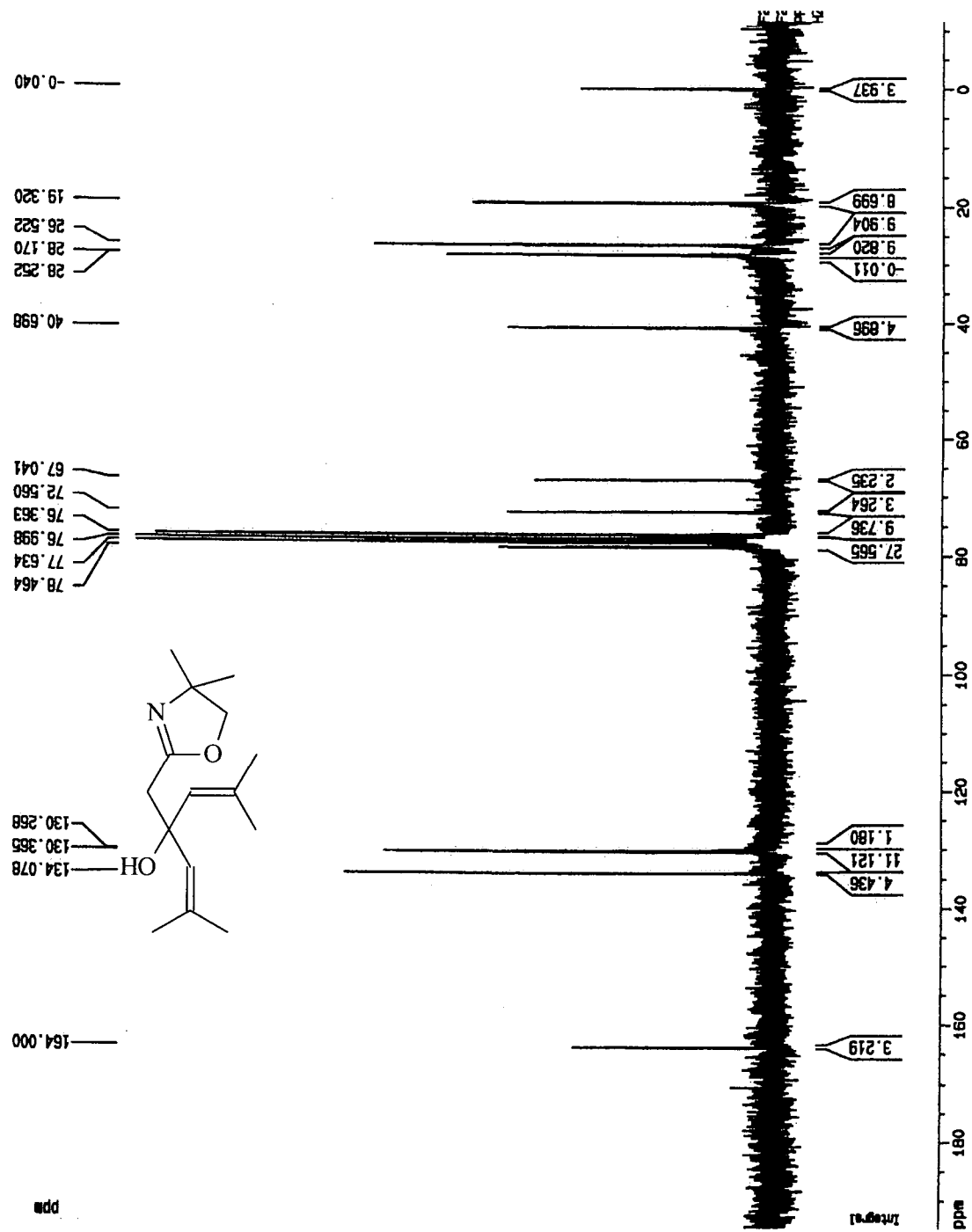
File: c:\my documents\analise\alcaloido\verbena\1-4 verb_1.sms
 Sample: 1-4 verb_
 Sample Notes:
 Operator: aice
 Scan Range: 1 - 1536 Time Range: 0.00 - 25.58 min.
 6.200 min. Scan: 373 Chan: 1 Ion: 25000 us RIC: 2107 BC



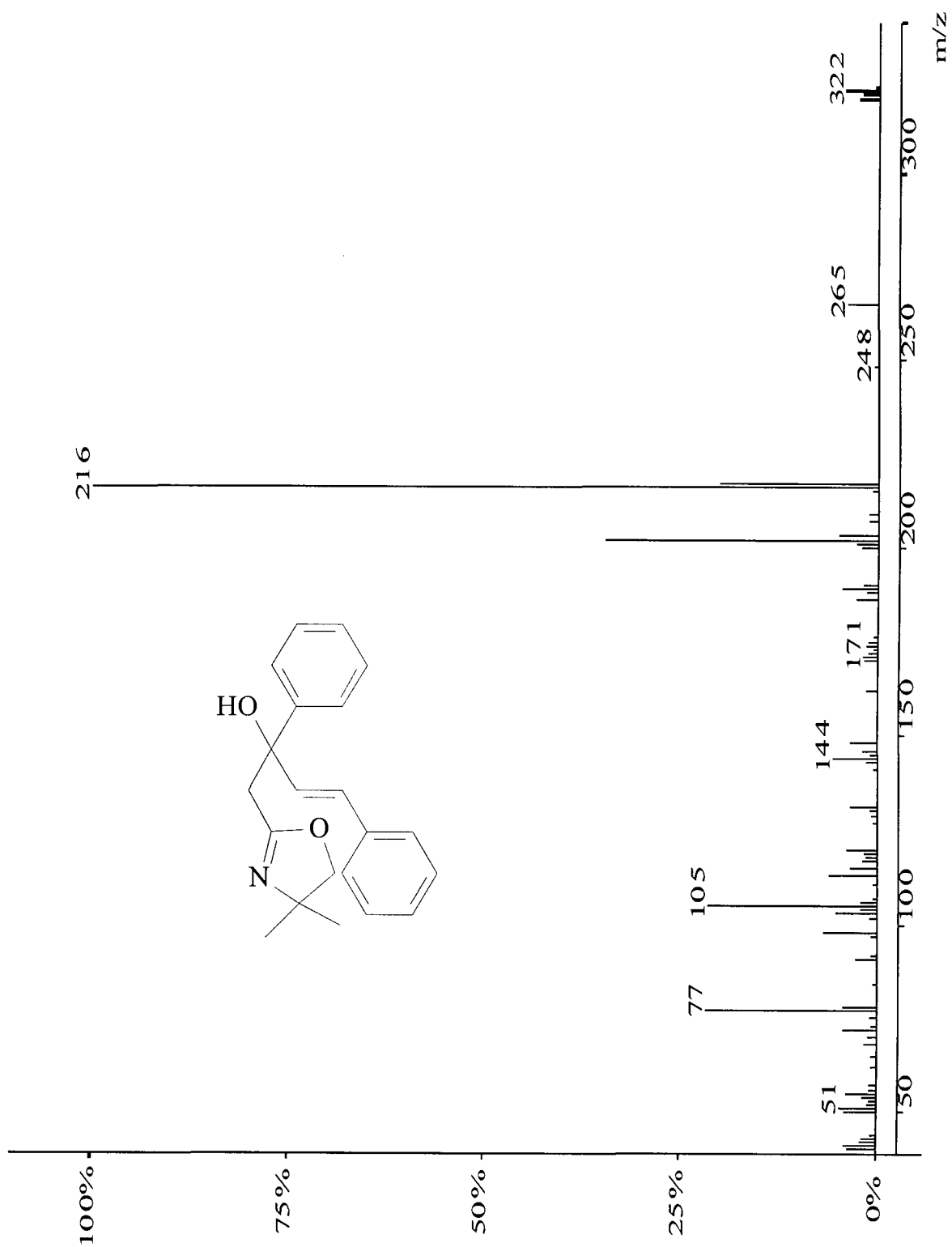
11.31 – Espectro de RMN de ¹H da hidroxi-oxazolina (33)



11.32 – Espectro de RMN de ^{13}C da hidróxi-oxazolina (33)



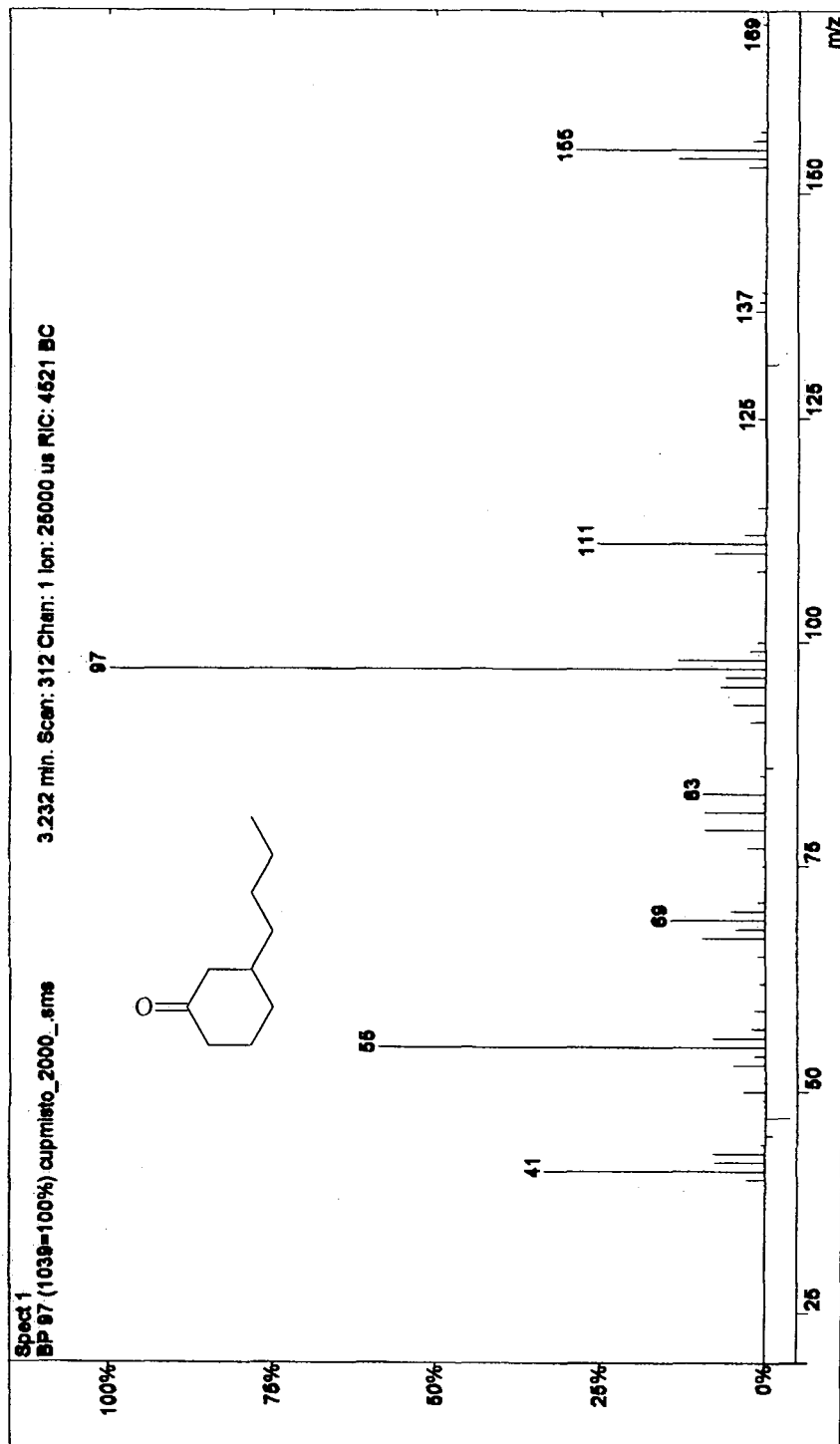
11.33 – Espectro de massas da hidróxi-oxazolina (35)



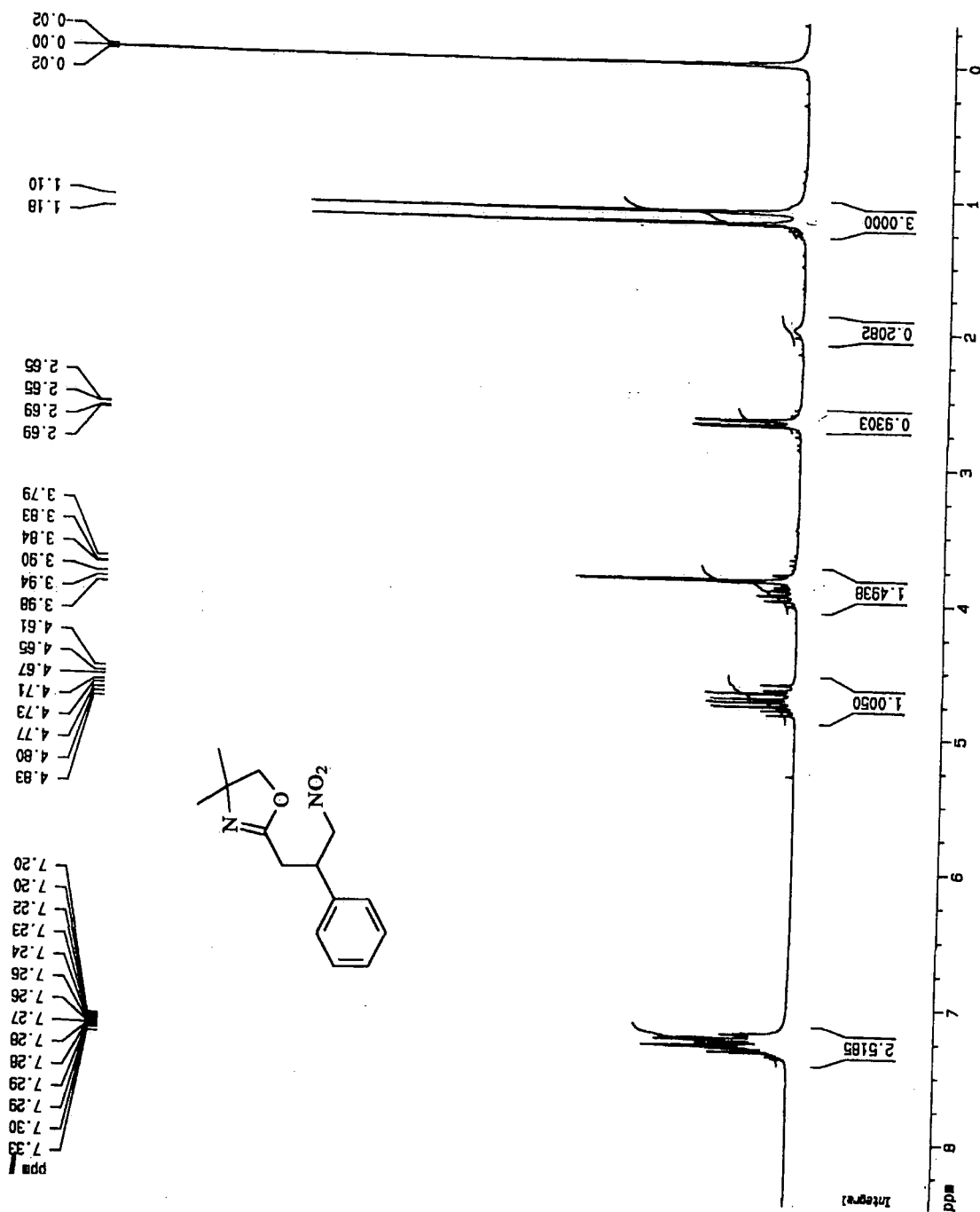
11.34 – Espectro de massas da butil-cetona (39)

File: c:\... \alindolciclohexenona\cupmisto_2000_.smis
 Sample: cupmisto_2000_
 Sample Notes:
 Operator: alce

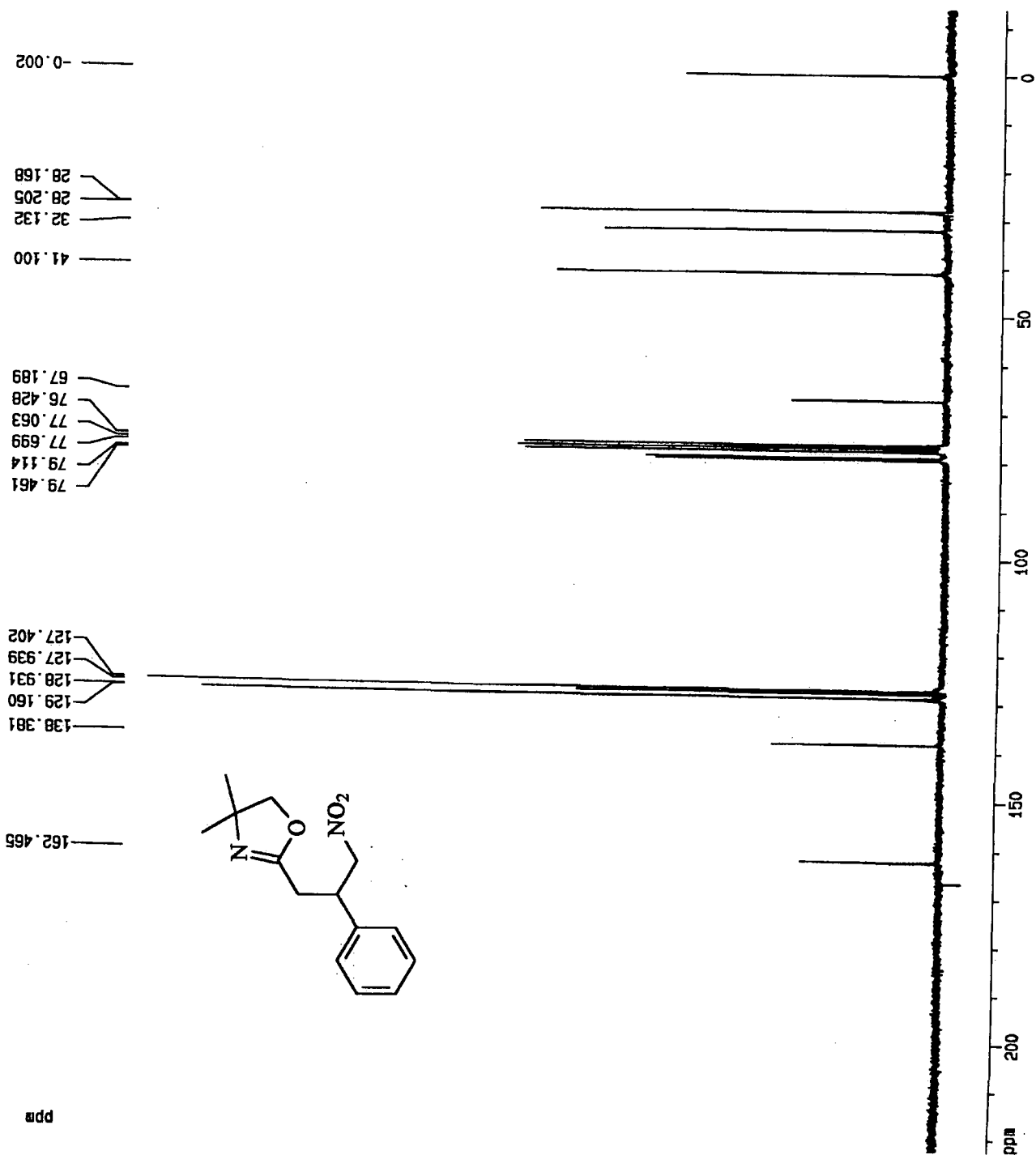
Scan Range: 1 - 5198 Time Range: 0.00 - 34.99 min.



11.35 – Espectro de RMN de ¹H da nitro-oxazolina (47)

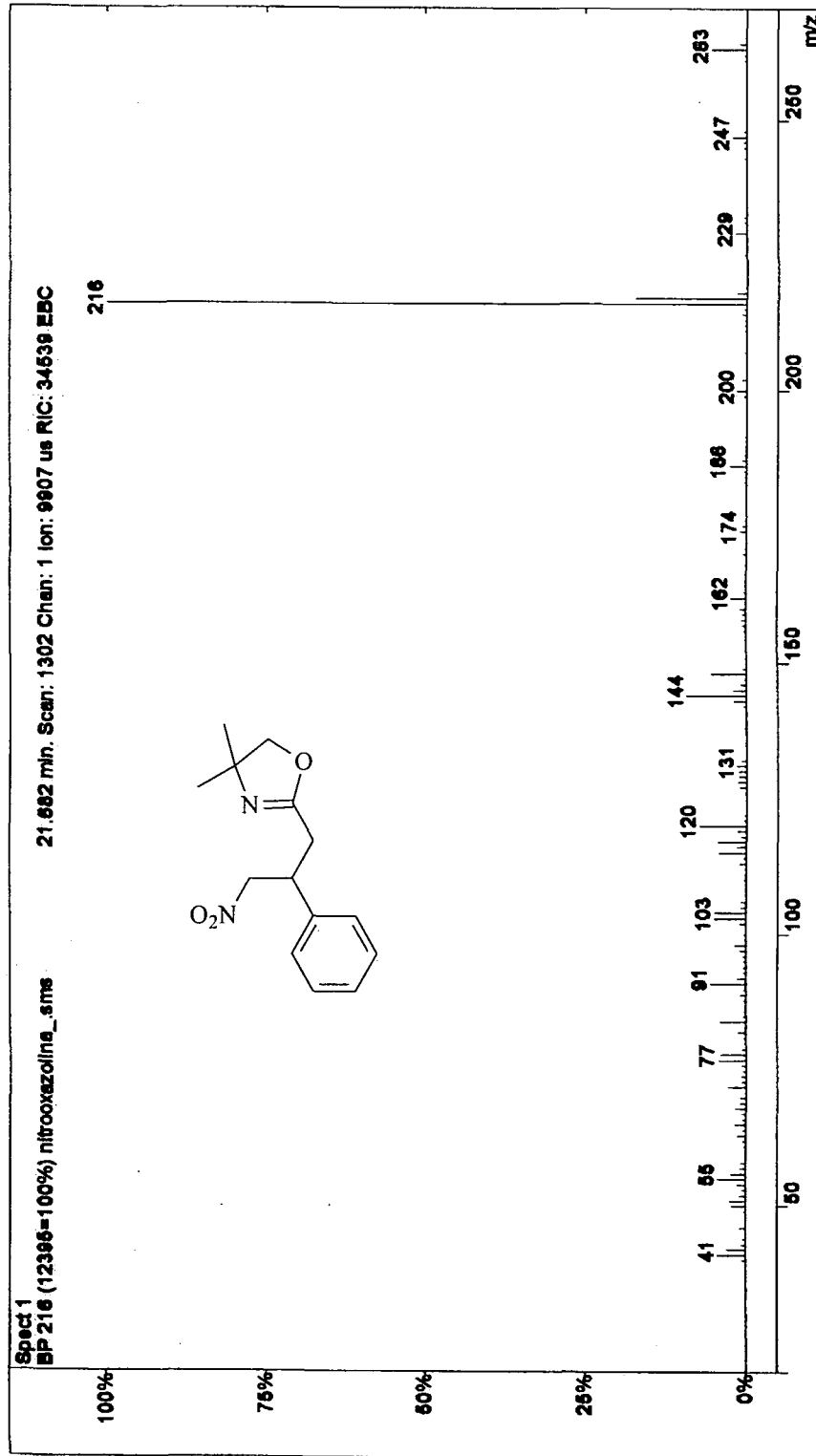


11.36 – Espectro de RMN de ^{13}C da nitro-oxazolina (47)

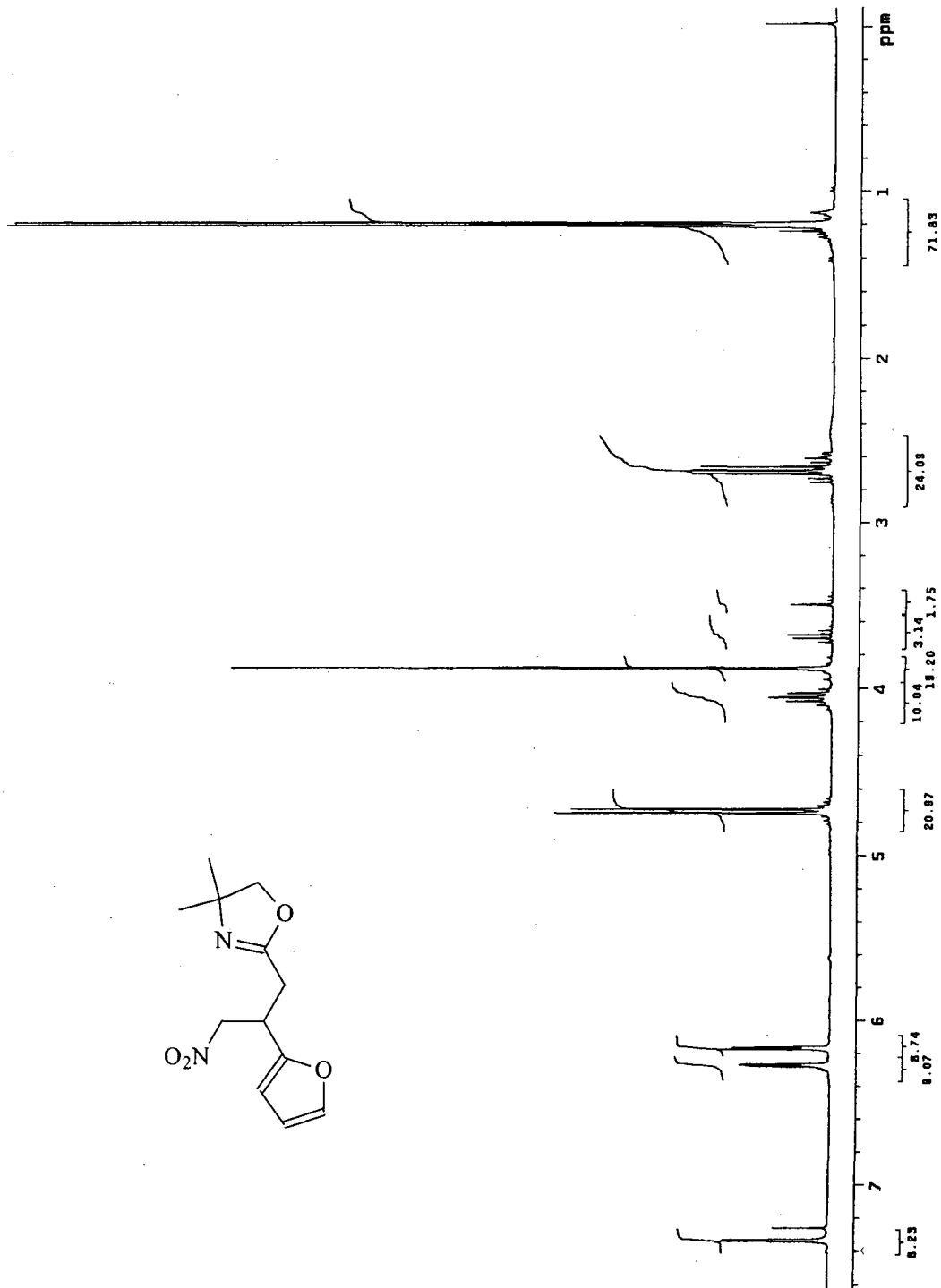


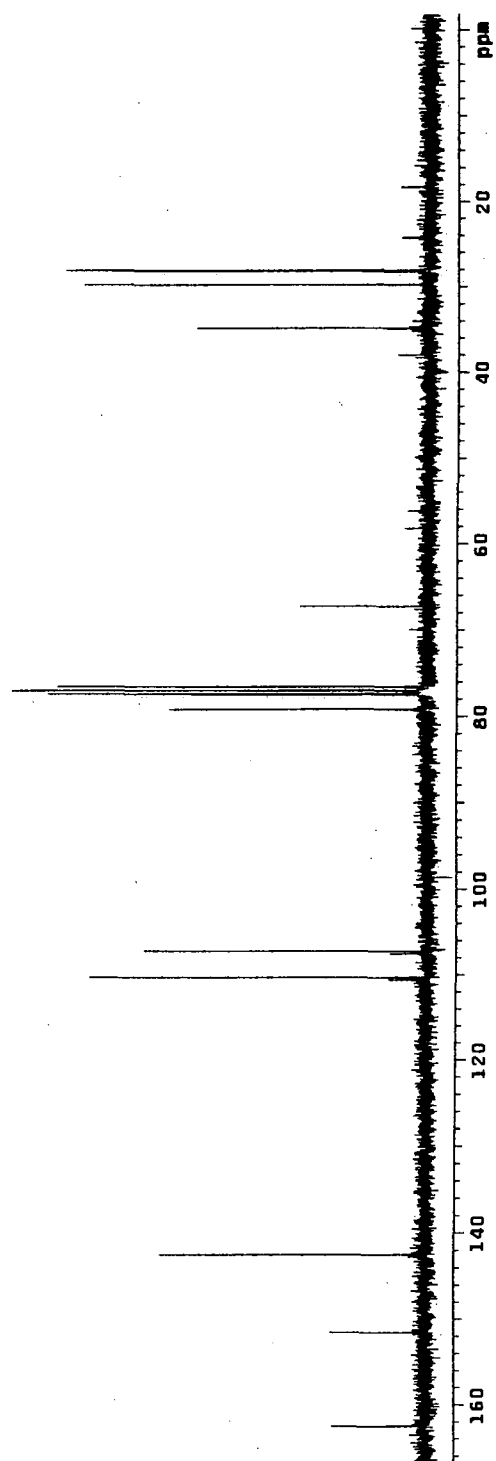
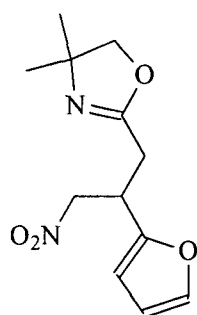
11.37 – Espectro de massas da nitro-oxazolina (47)

File: c:\my documents\analises\juliano\nitroestireno\nitrooxazolina_.sms
 Sample: Manual Sample
 Sample Notes:
 Operator: ALCINDO
 Scan Range: 1 - 2399 Time Range: 0.00 - 39.97 min.



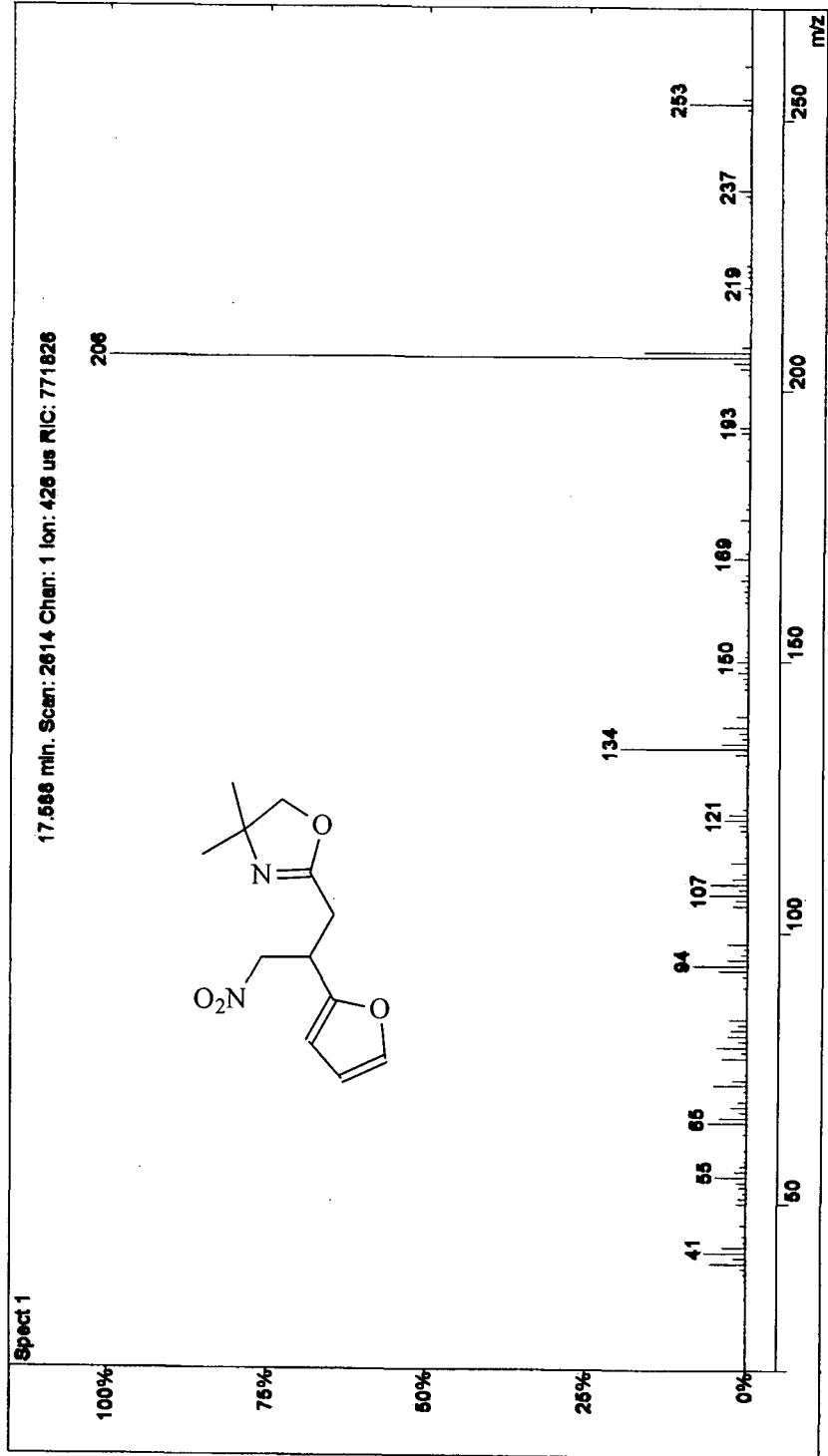
11.38 – Espectro de RMN de ¹H da nitro-oxazolina (50)

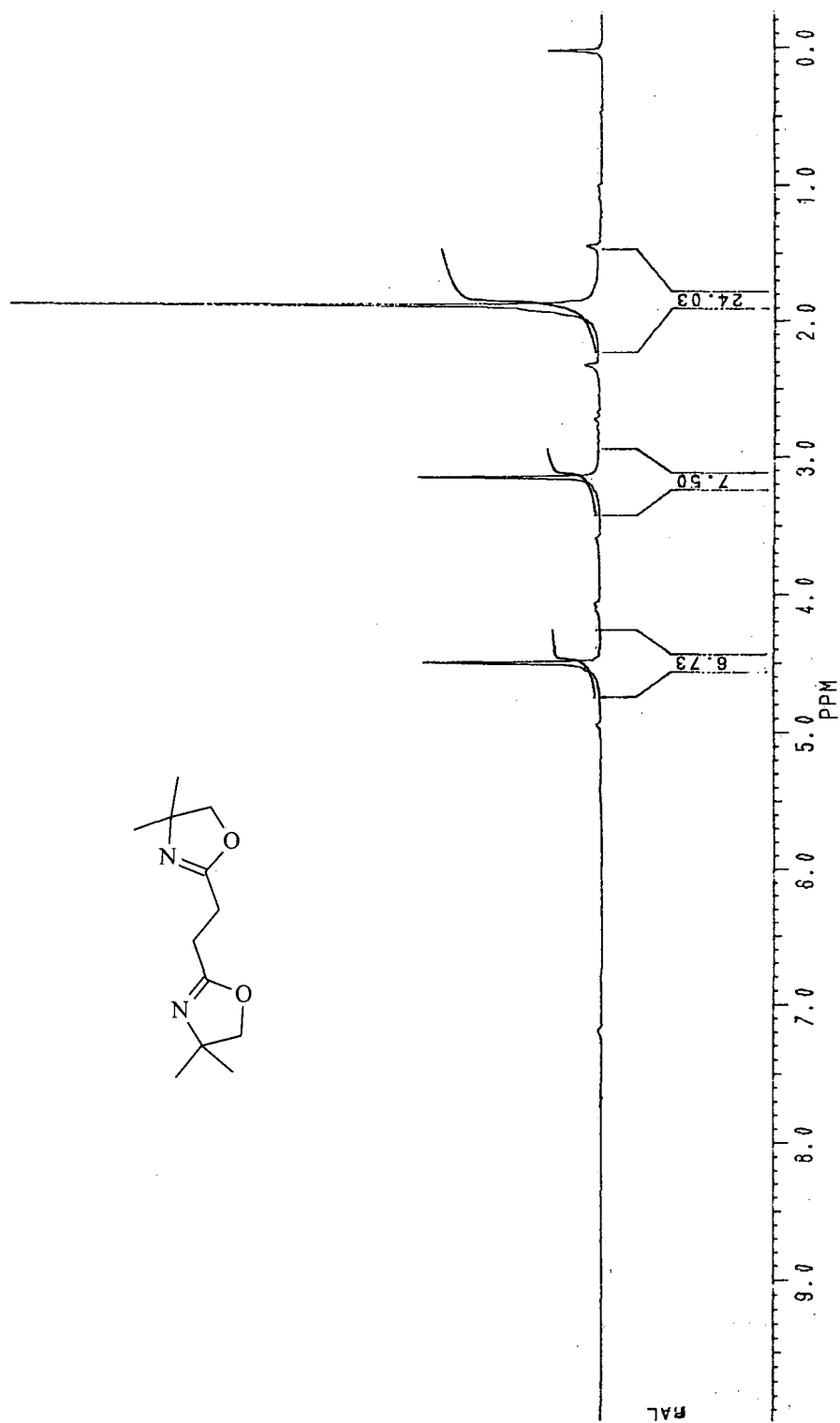


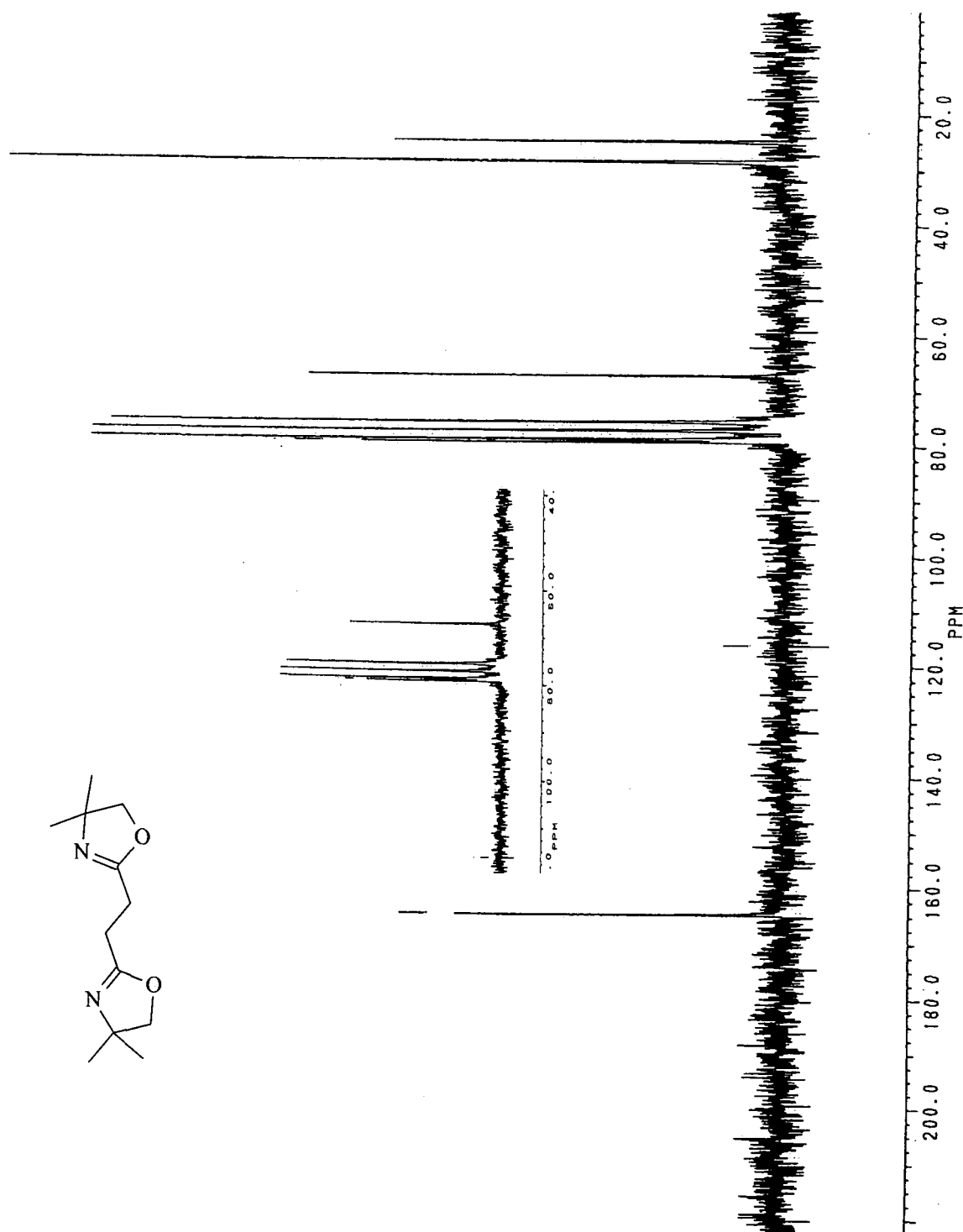
11.39 – Espectro de RMN de ^{13}C da nitro-oxazolina (50)

11.40 – Espectro de massas da nitro-oxazolina (50)

File: c:\... \analises\giuliano\nitrofurano\ad1-4nitrofurle1.ms
 Sample: ad1-4nitrofurle
 Sample Notes:
 Operator: GIULIANO
 Scan Range: 1 - 4357 Time Range: 0.00 - 28.05 min.



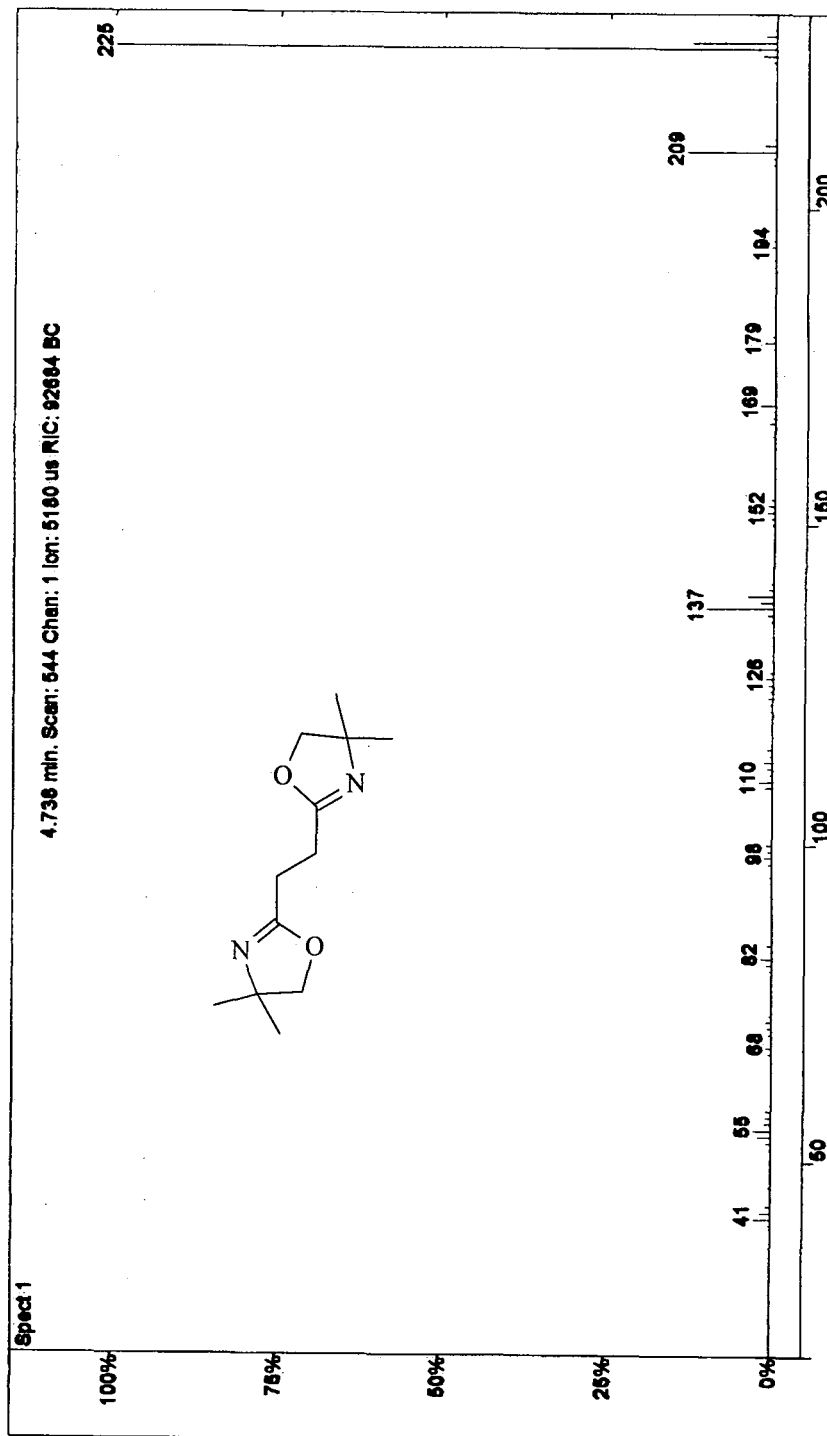
11.41 – Espectro de RMN de ^1H do dímero (**9**)

11.42 – Espectro de RMN de ^{13}C do dímero (9)

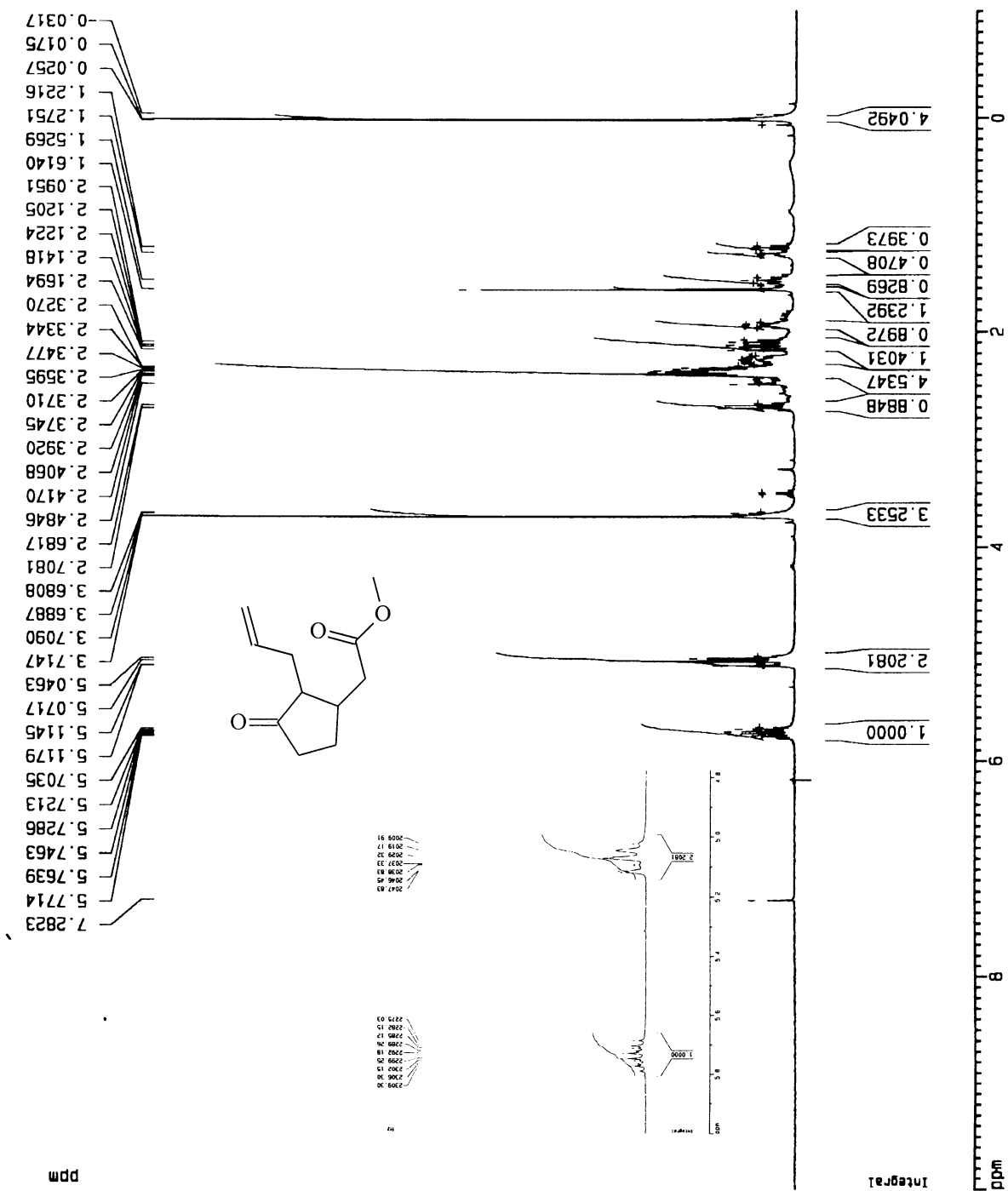
11.43 – Espectro de massas do dímero (9)

File: c:\... \analises\ale\temporario\os\dimeros\dímero puro_coluna.ms
Sample: dímero puro_coluna
Sample Notes:
Operator: alce

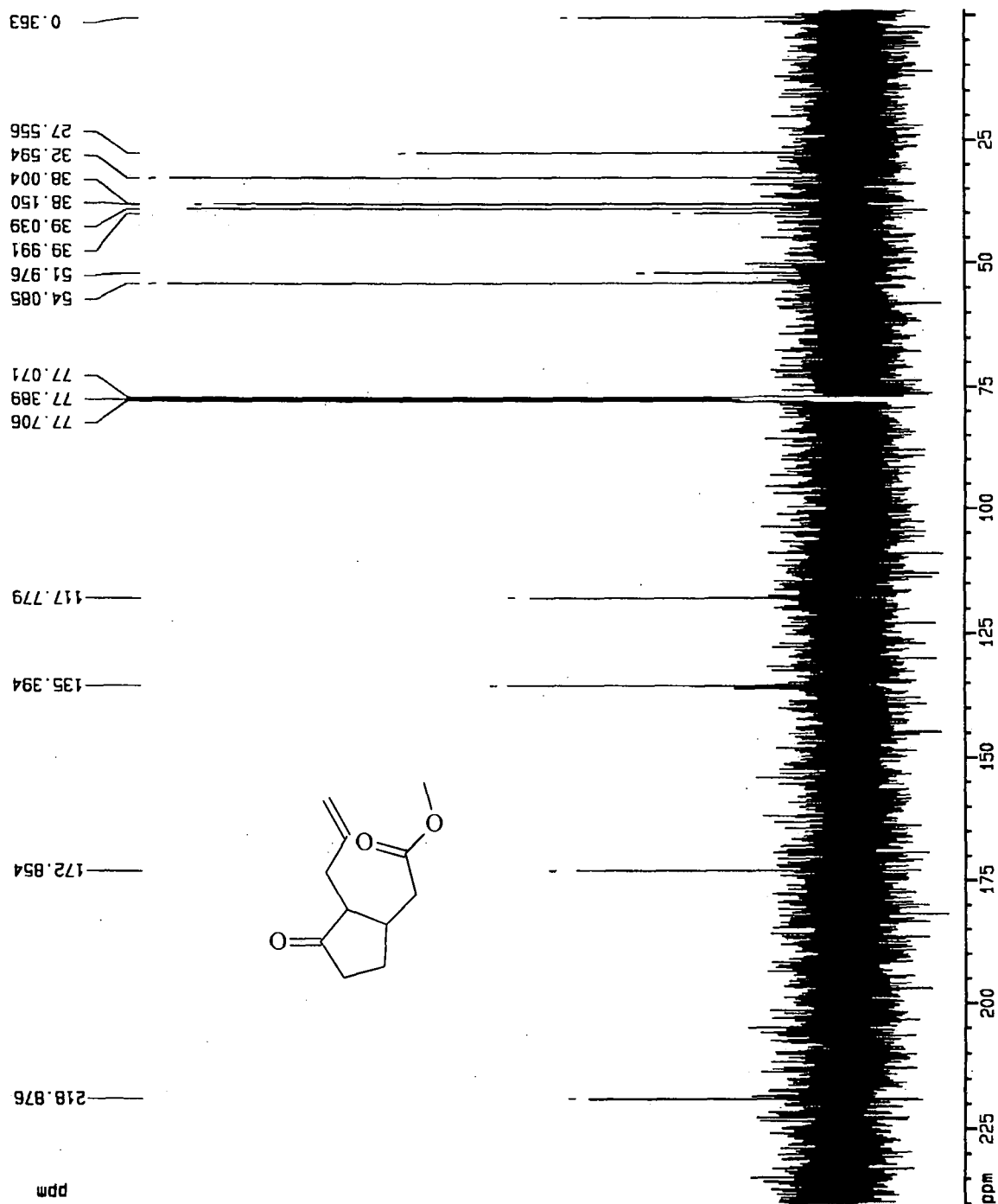
Scan Range: 1 - 5198 Time Range: 0.00 - 34.99 min.



11.44 – Espectro de RMN de ¹H do ceto-éster (58)

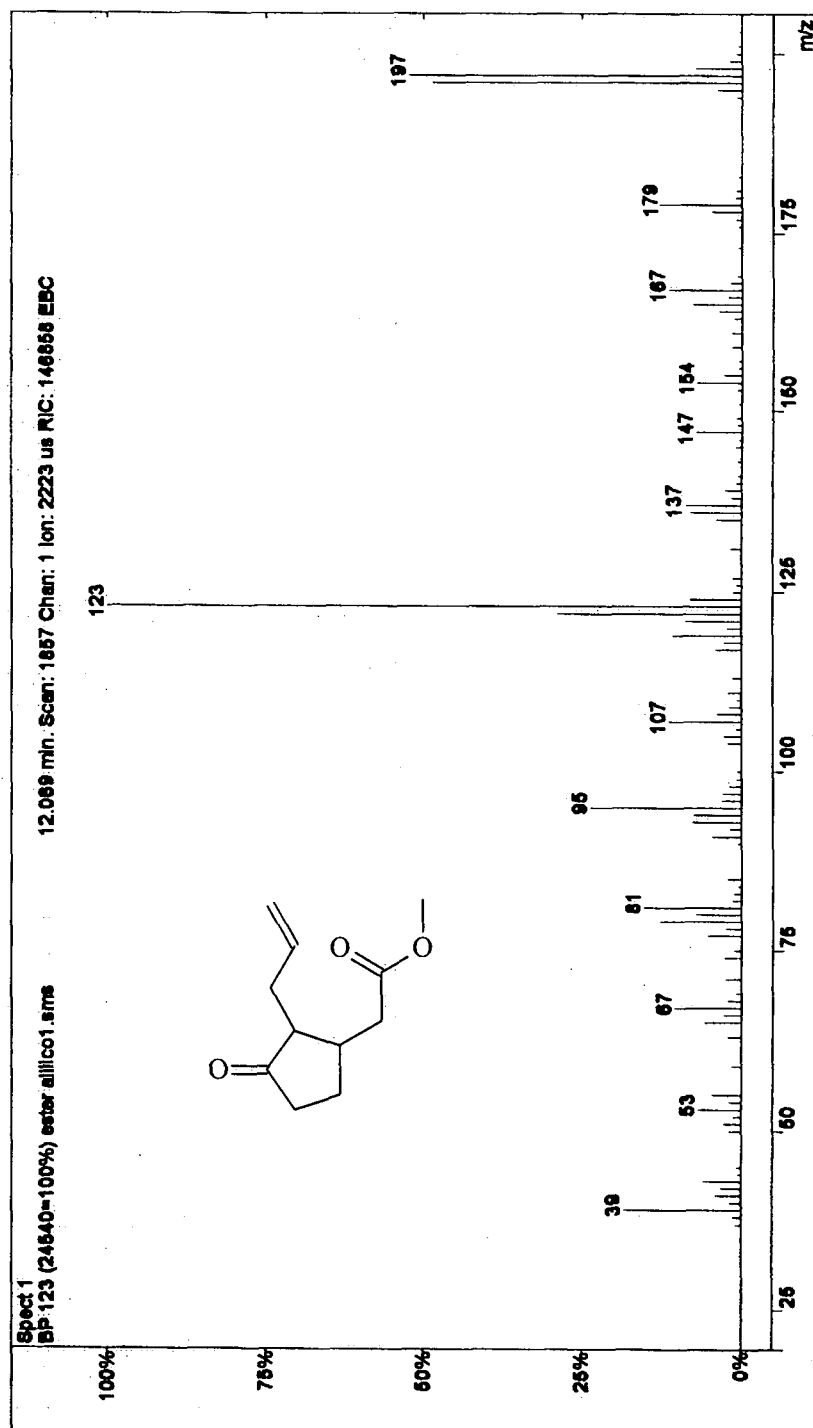


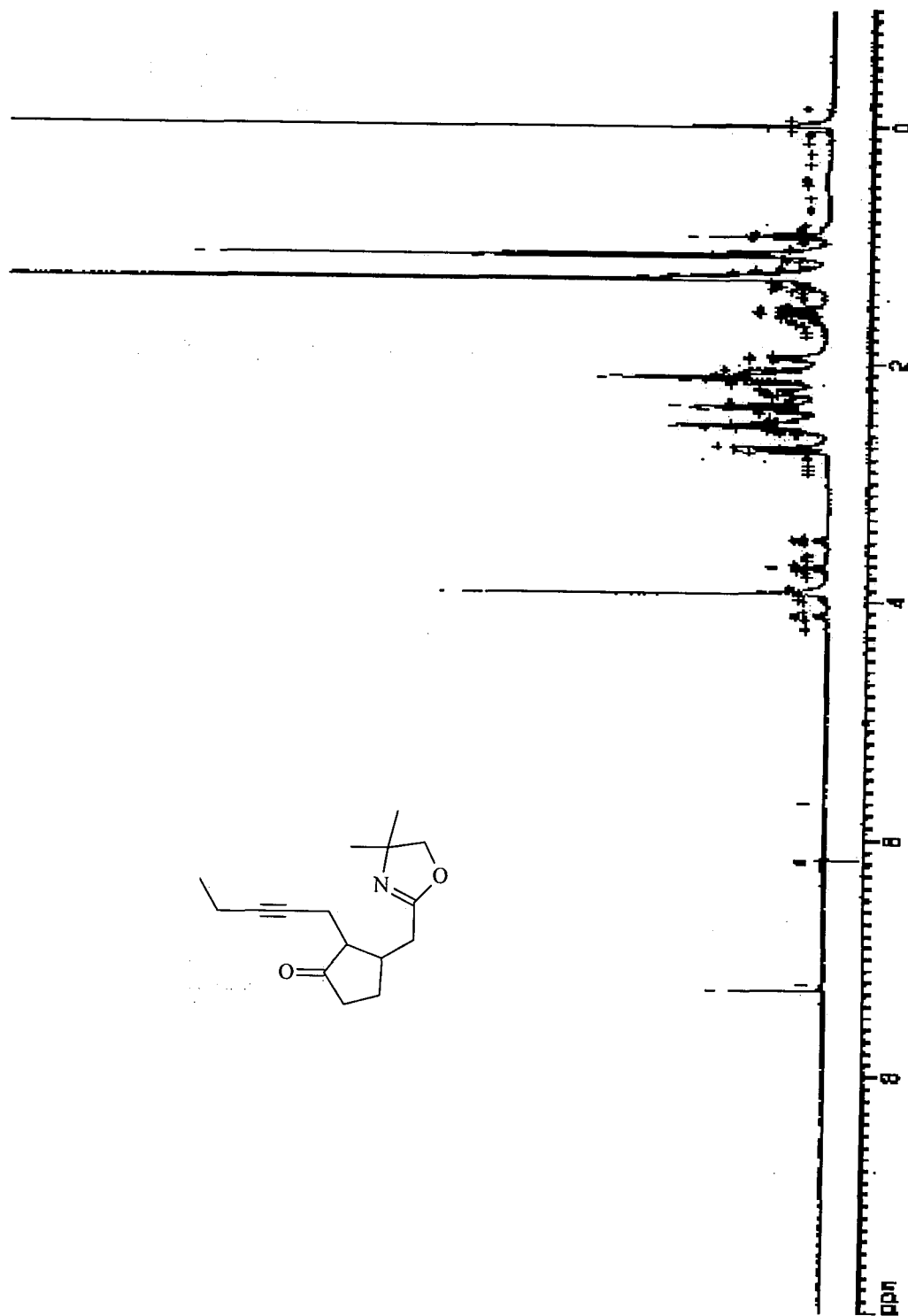
11.45 – Espectro de RMN de ^{13}C do ceto-éster (58)



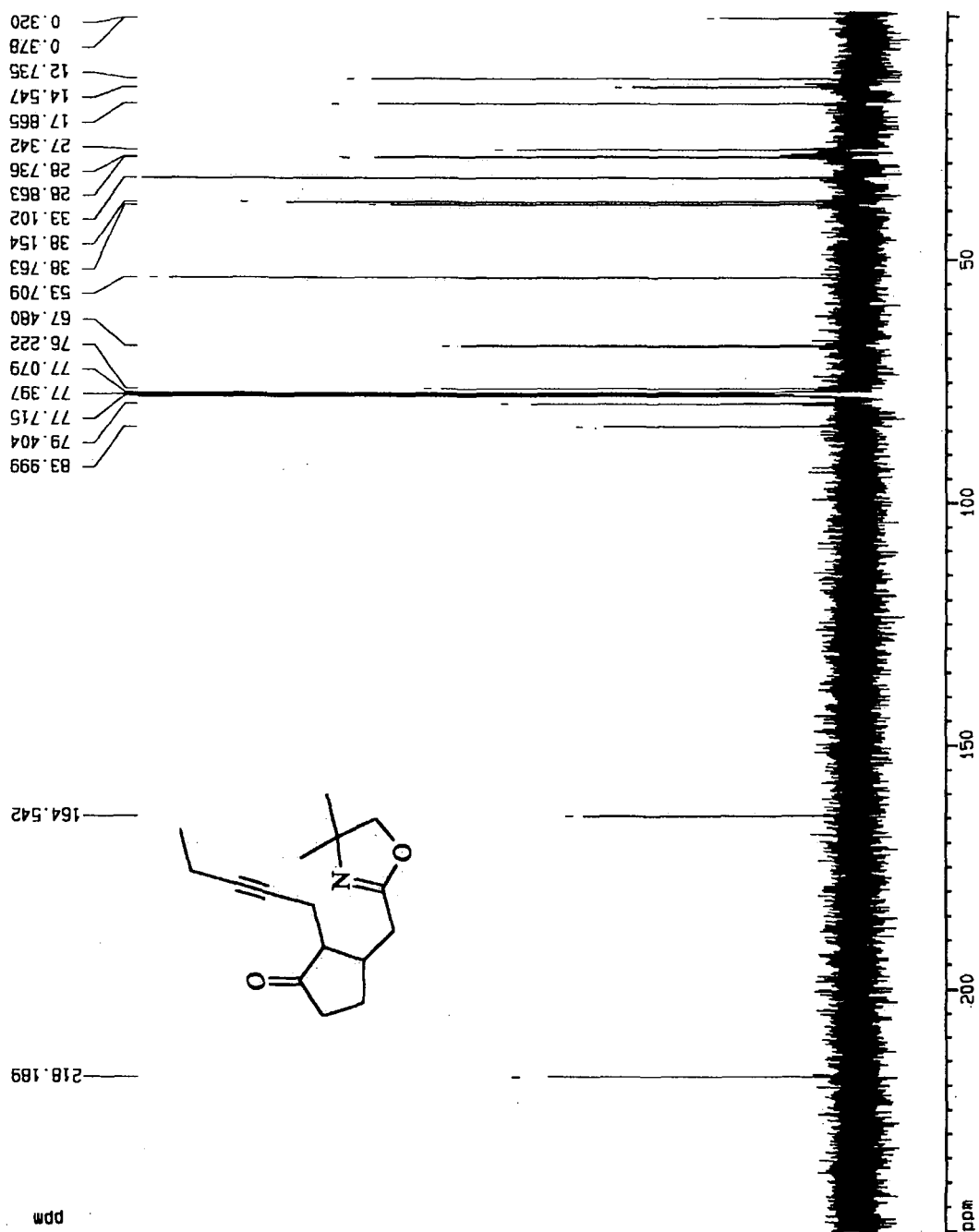
11.46 – Espectro de massas do ceto-éster (58)

File: c:\... \analises\alindo\asmonato\tanden teste\ester aillico1.ms
Sample: ester aillico 3/7/99 6:19 PM
Sample Notes:
Operator: Alice Scan Range: 1 - 5487 Time Range: 0.00 - 31.00 min.



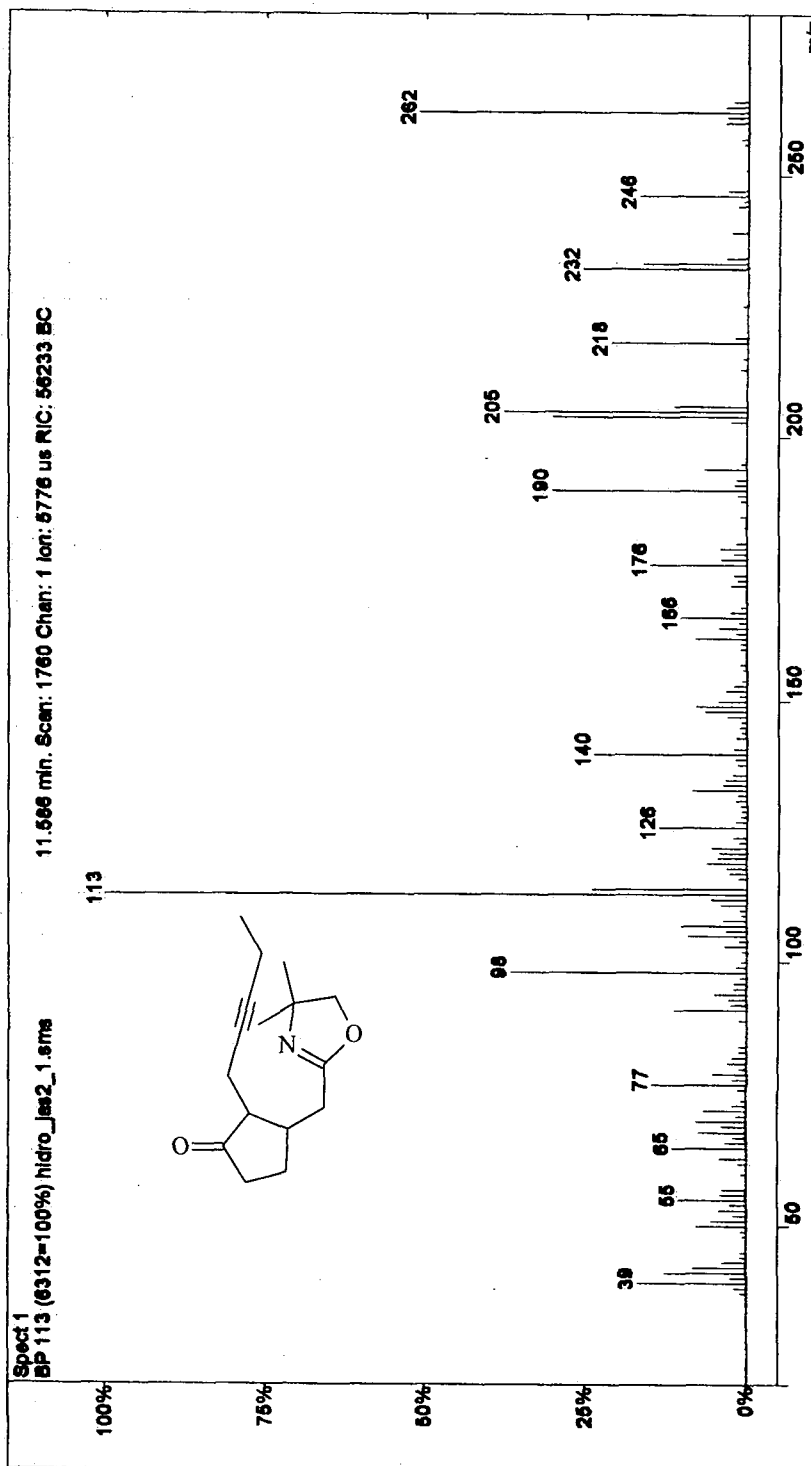
11.47 – Espectro de RMN de ^1H da ceto-oxazolina (56)

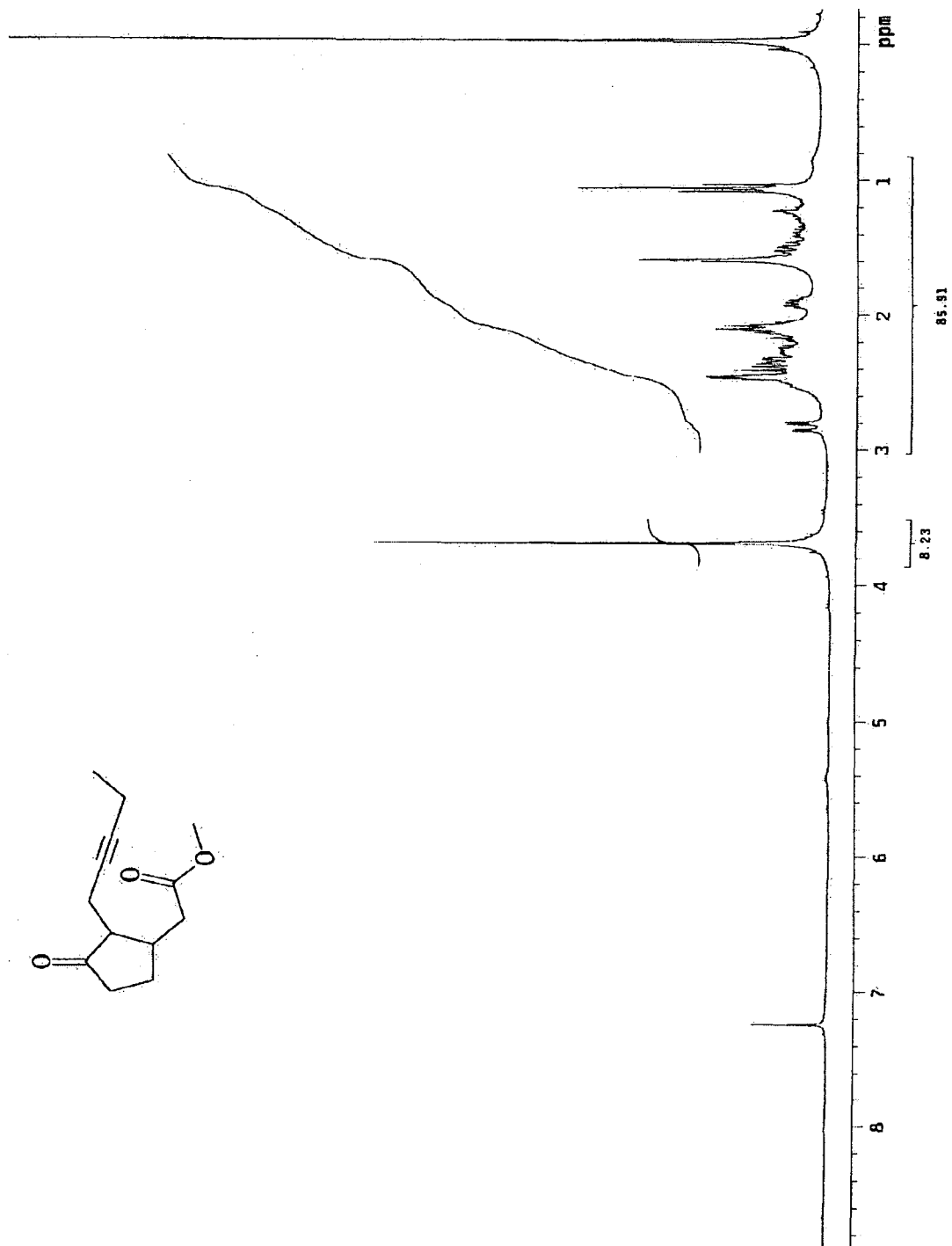
11.48 – Espectro de RMN de ^{13}C da ceto-oxazolina (56)

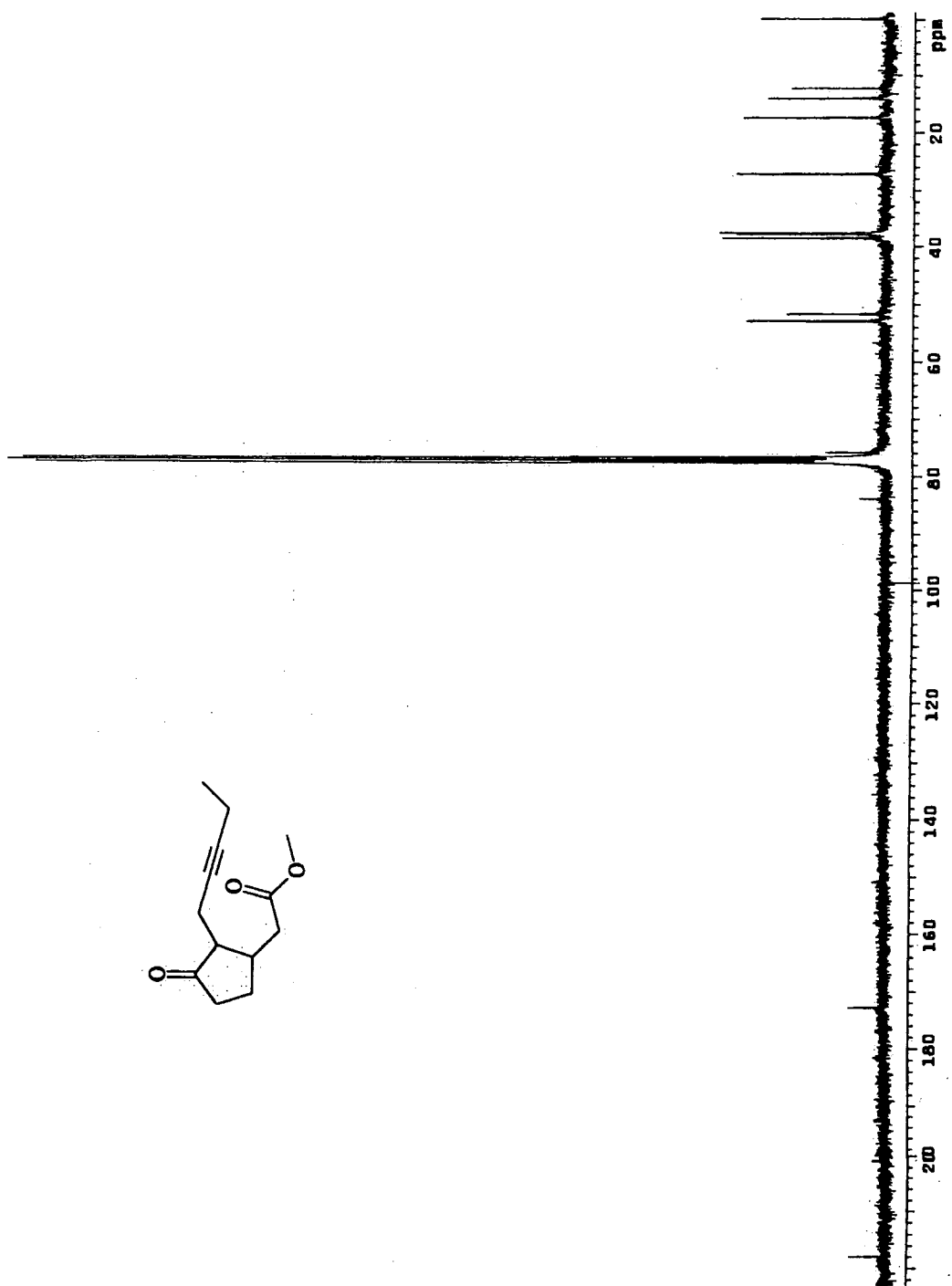


11.49 – Espectro de massas da ceto-oxazolina (56)

File: c:\... Valindo\esmonato\bu3enc\ltanden0603_hidro_jas2_1.ems
 Sample: 3/11/99 6:57 PM
 Sample Notes:
 Operator:
 Scan Range: 1 - 5442 Time Range: 0.00 - 29.99 min.

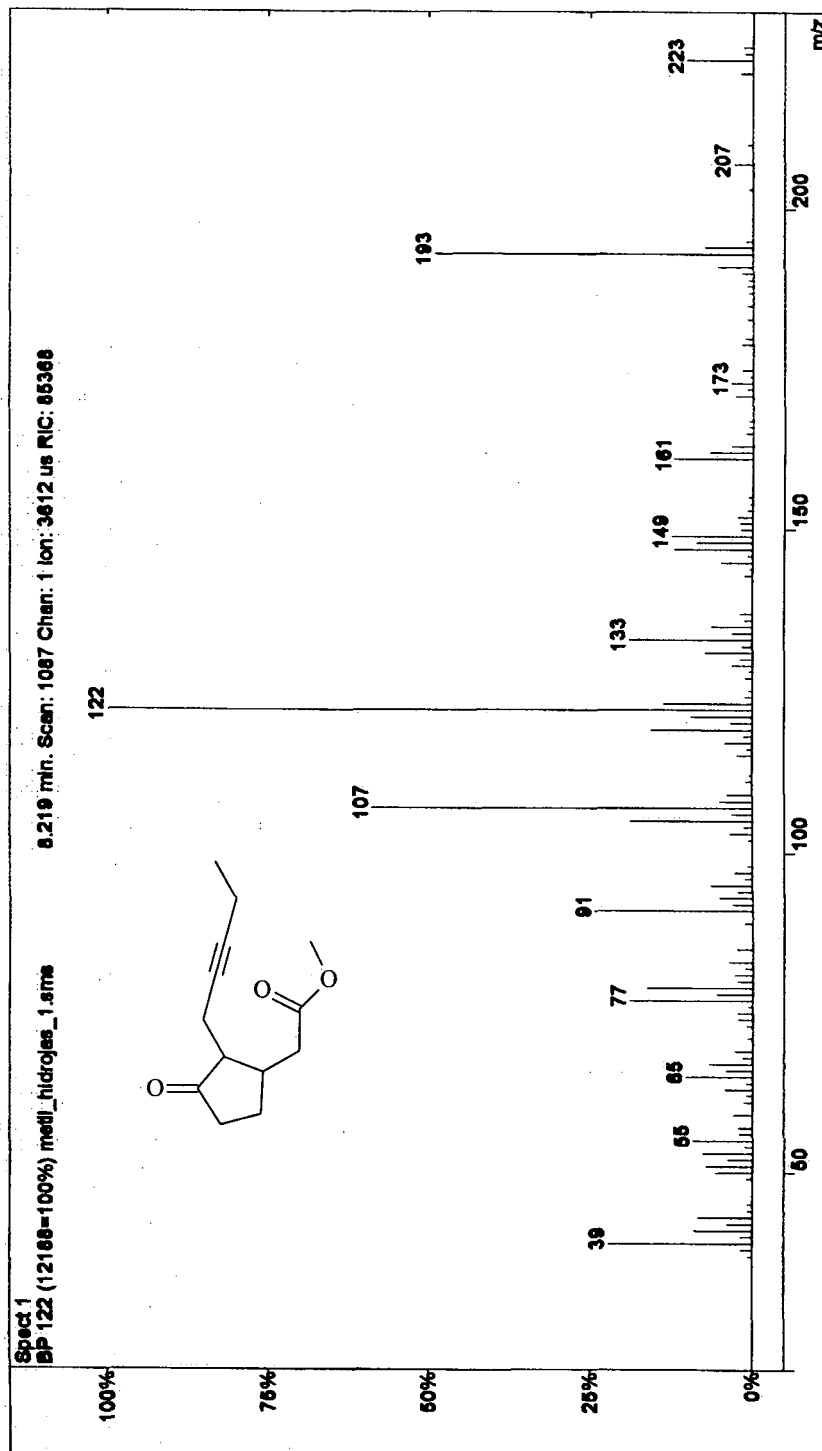


11.50 – Espectro de RMN de ^1H do ceto-éster (62)

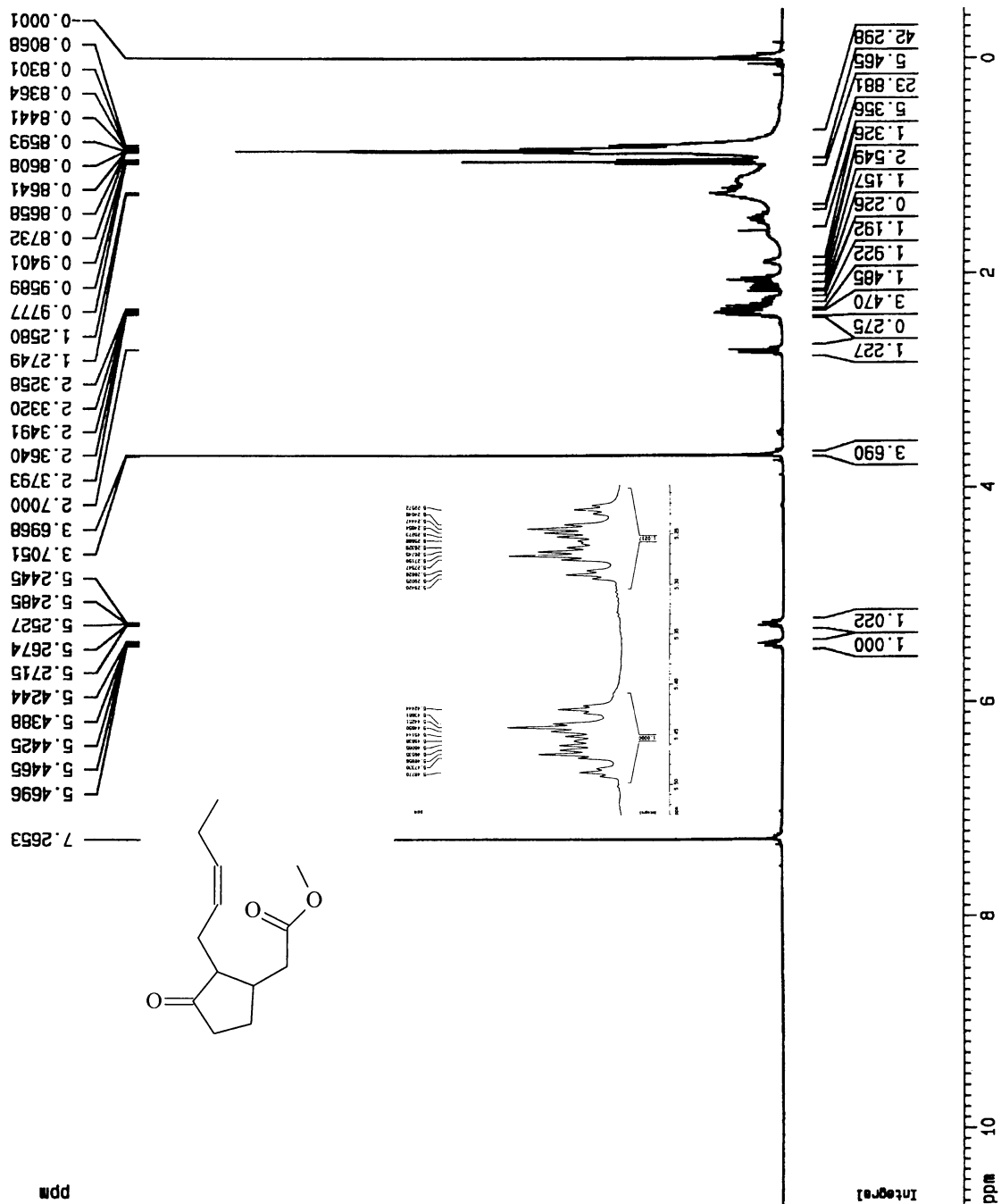
11.51 – Espectro de RMN de ^{13}C do ceto-éster (62)

11.52 – Espectro de massas do ceto-éster (62)

File: o:\... \alcindo\jasmonato\bu3enc\itanden0603_metil_hidrojas_1.sms
Sample: metil_hidrojas_ 3/15/99 6:43 PM
Sample Notes: concentrado apos purificacao em coluna cromatografica. eter/hexa
Operator: alce
Scan Range: 1 - 5442 Time Range: 0.00 - 29.99 min.



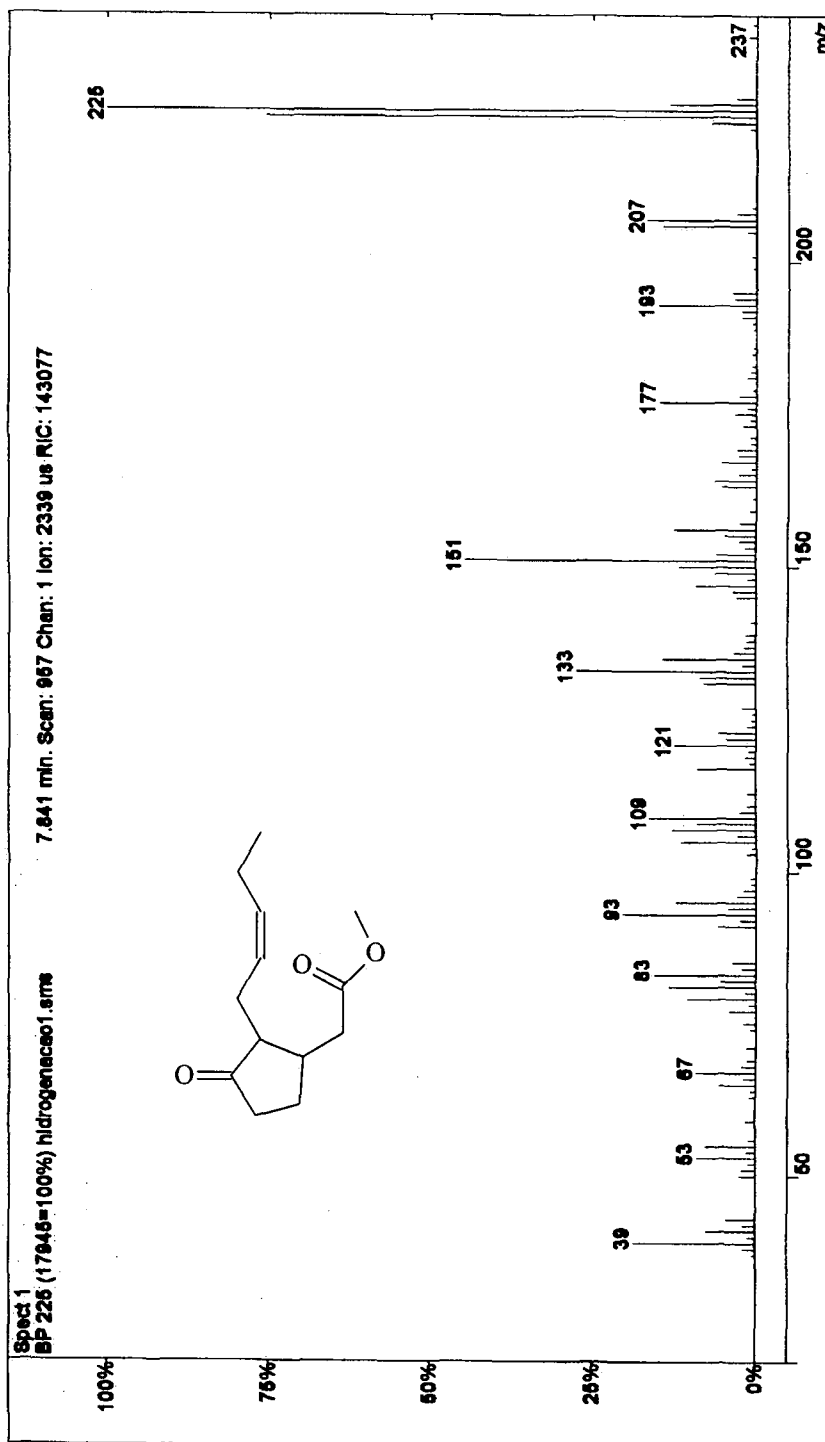
11.53 – Espectro de RMN de ¹H do (+/-) jasmonato de metila (55)



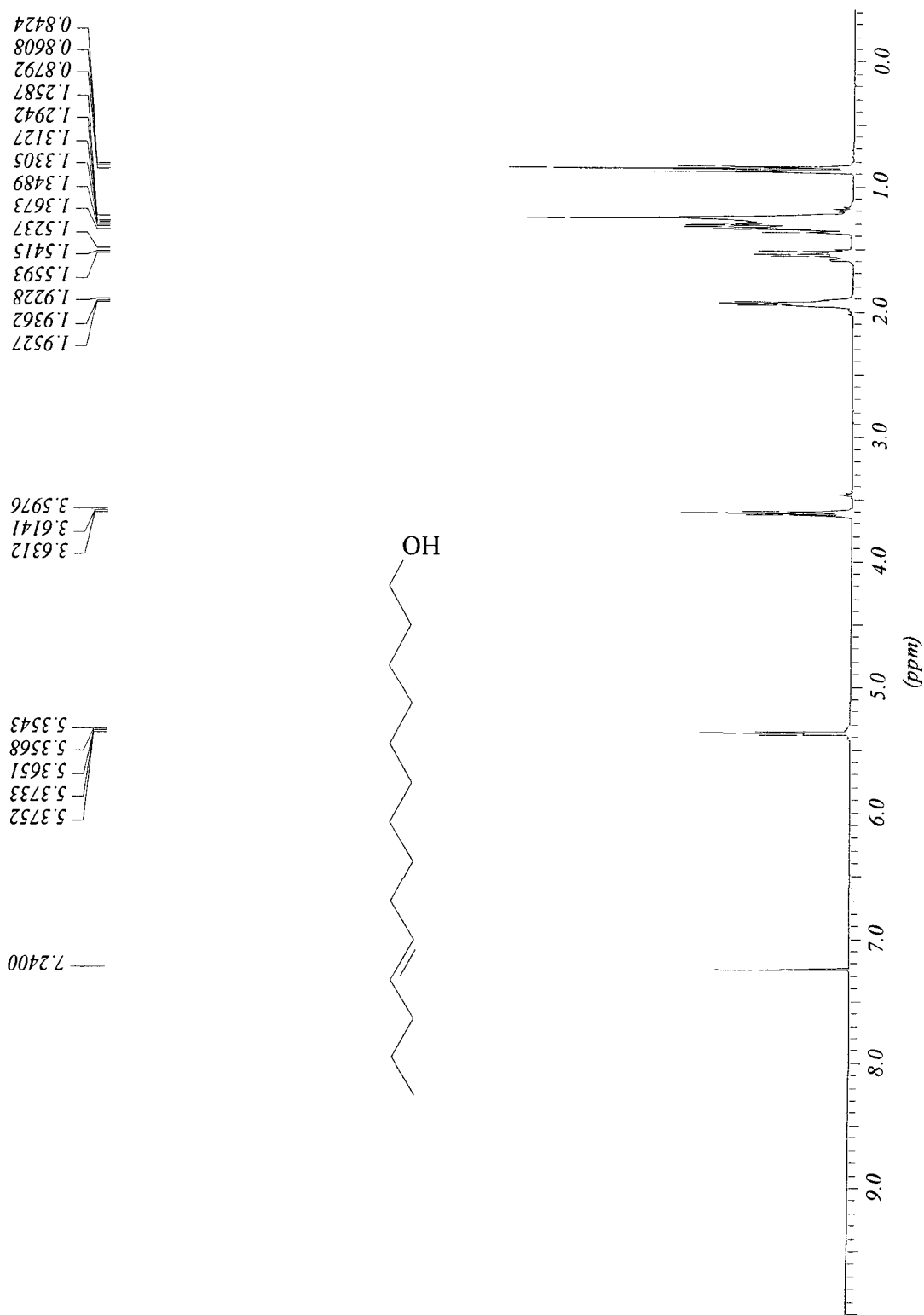
11.54 – Espectro de massas do (+/-) jasmonato de metila (55)

File: c:\... \alindo\jasmonato\linden teste\hidrogenacao\hidrogenacao1.ms
 Sample: HIDROGENACAO
 Sample Notes: APOS EXTRACAO (150-200)
 Operator: ALCE

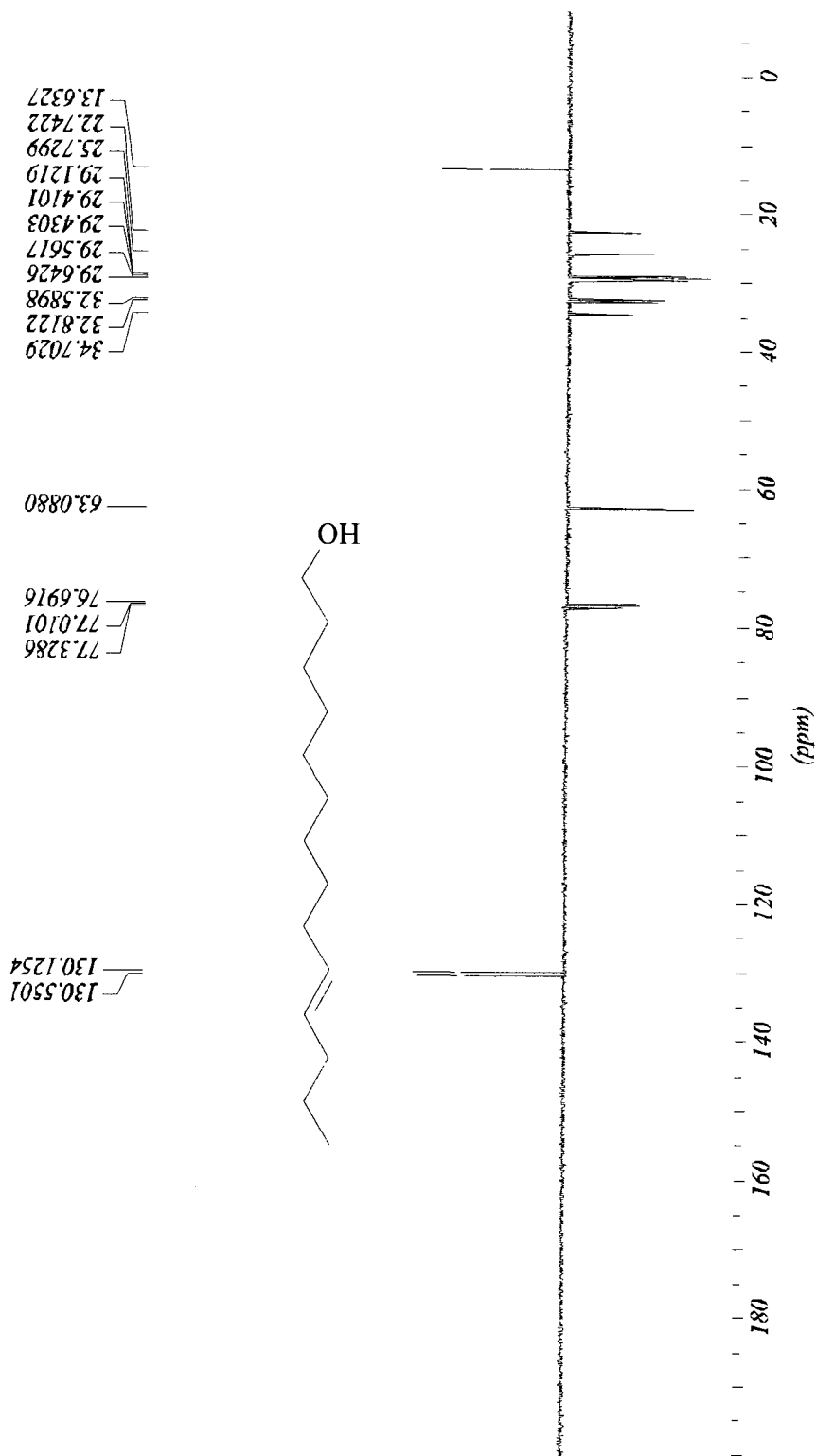
Scan Range: 1 - 3886 Time Range: 0.00 - 24.92 min.



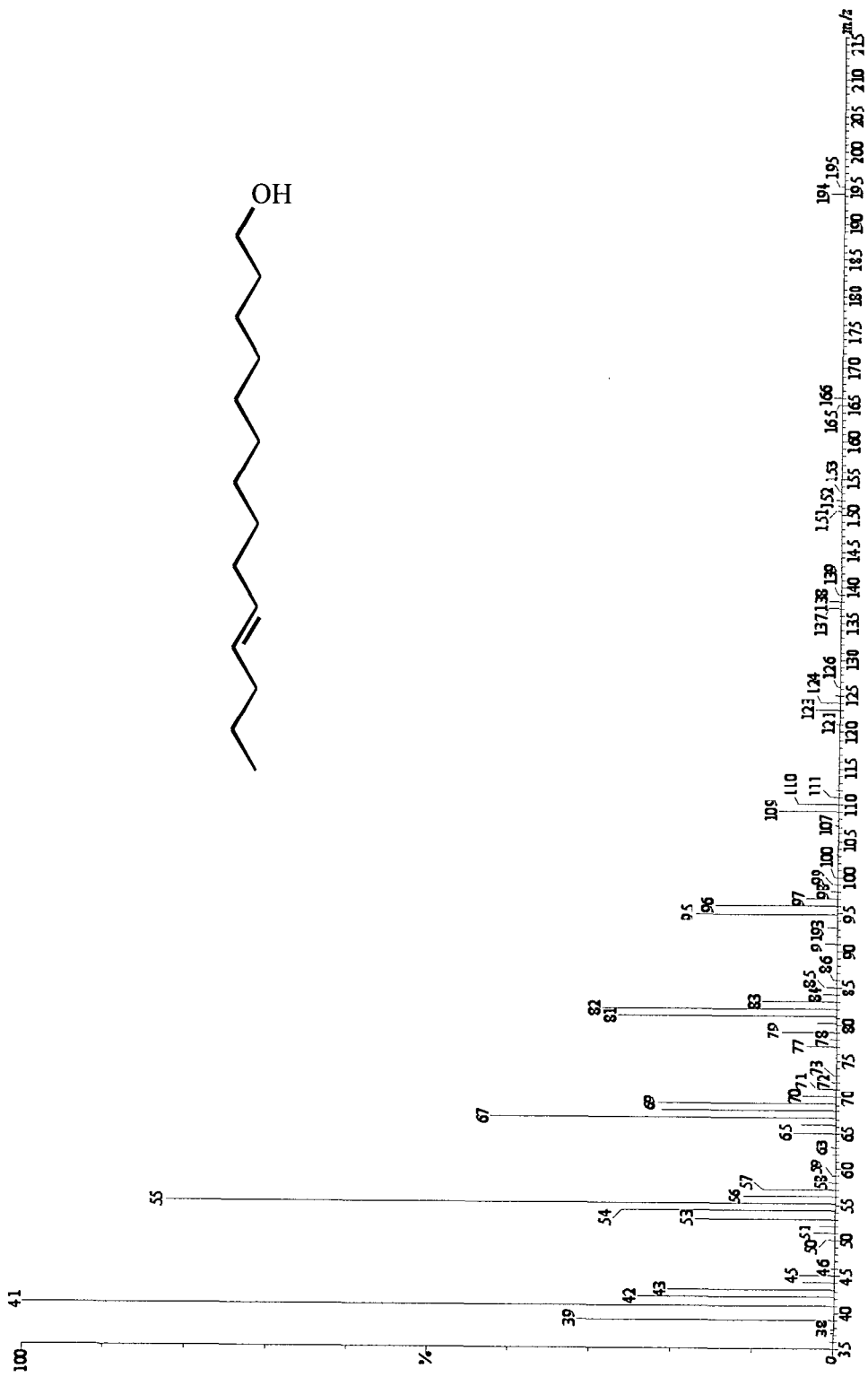
11.55 – Espectro de RMN de ^1H do álcool (85)



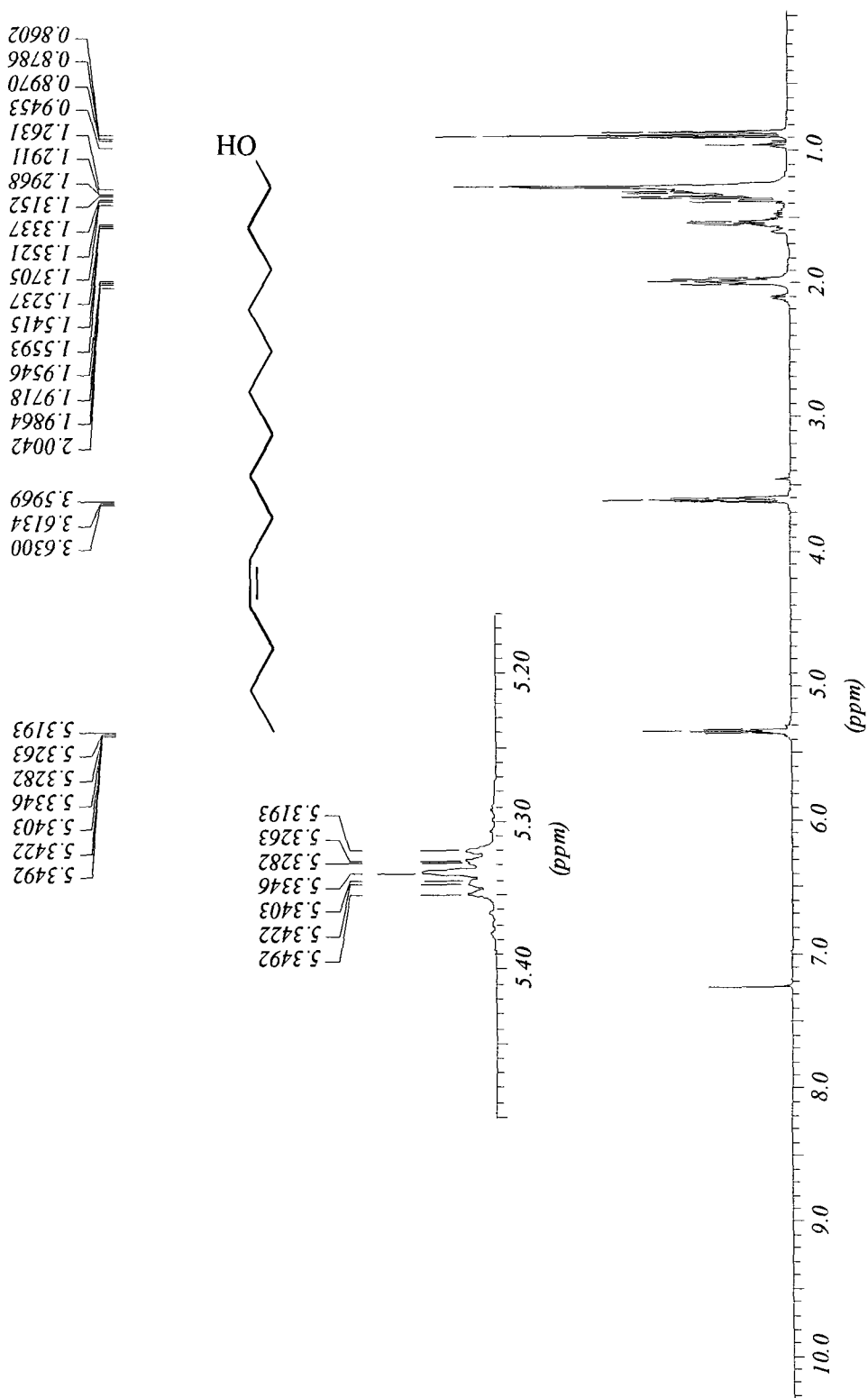
11.56 – Espectro de RMN de ^{13}C do álcool (85)



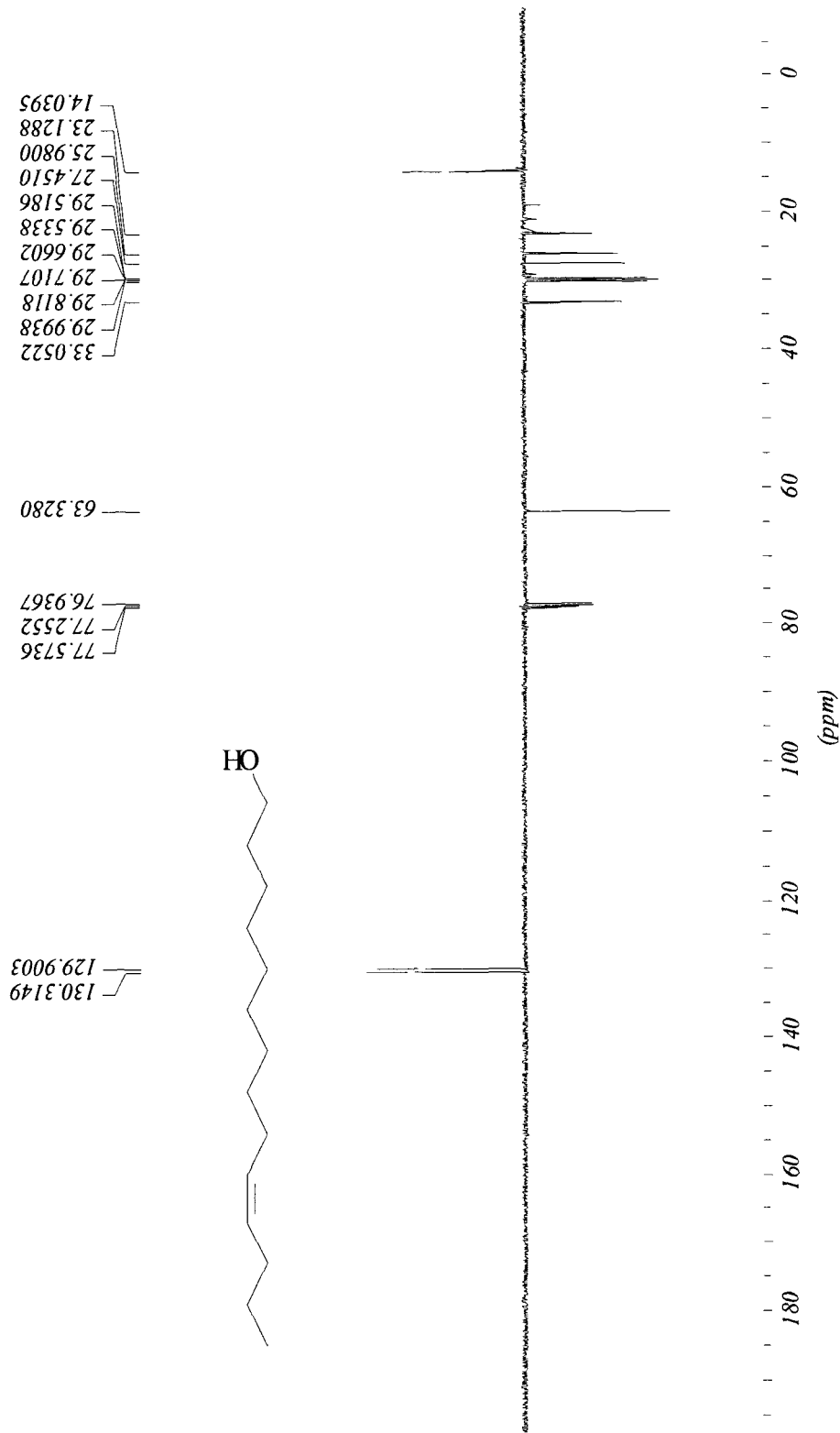
11.57 – Espectro de massas do álcool (85)



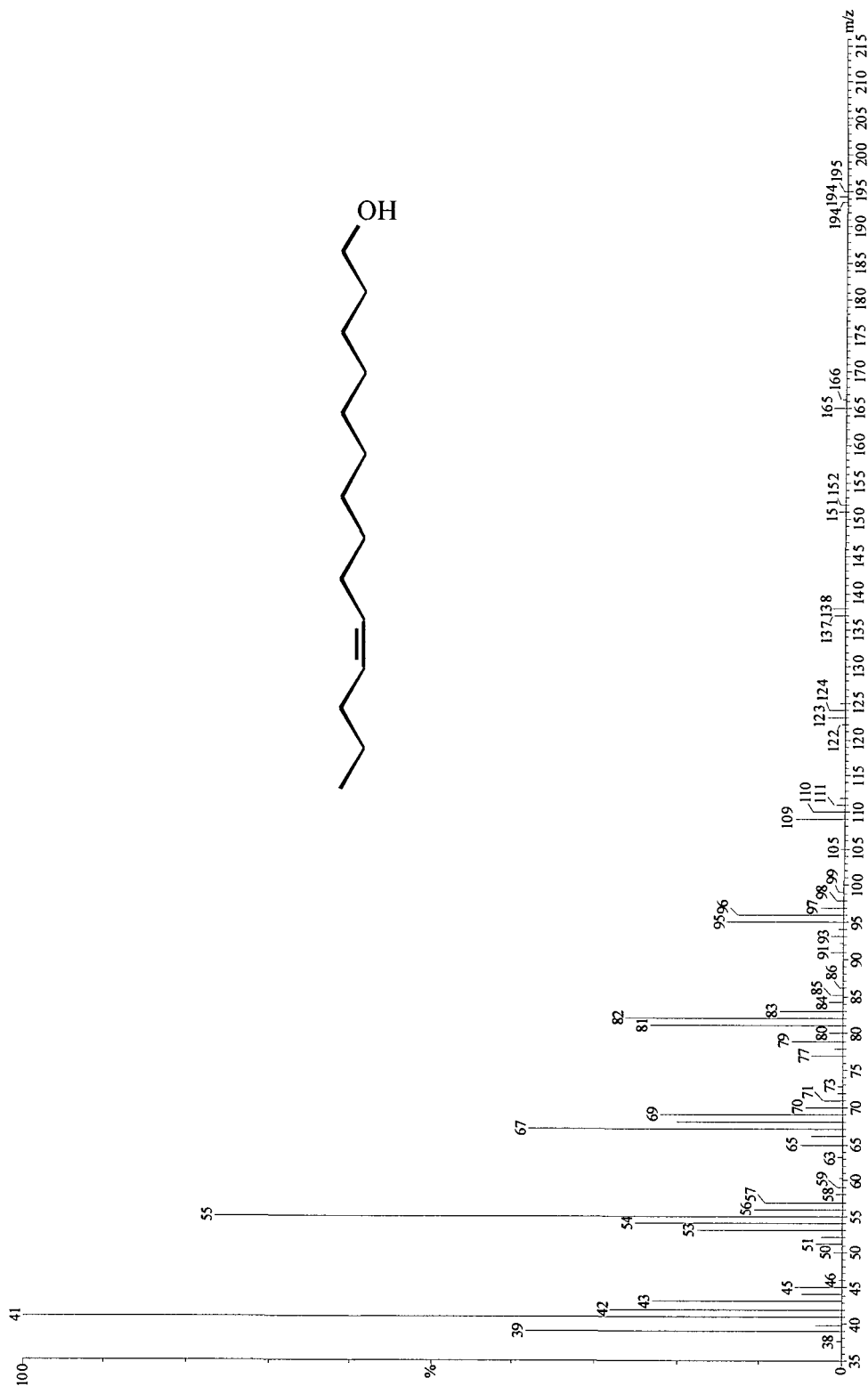
11.58 – Espectro de RMN de ^1H do álcool (86)



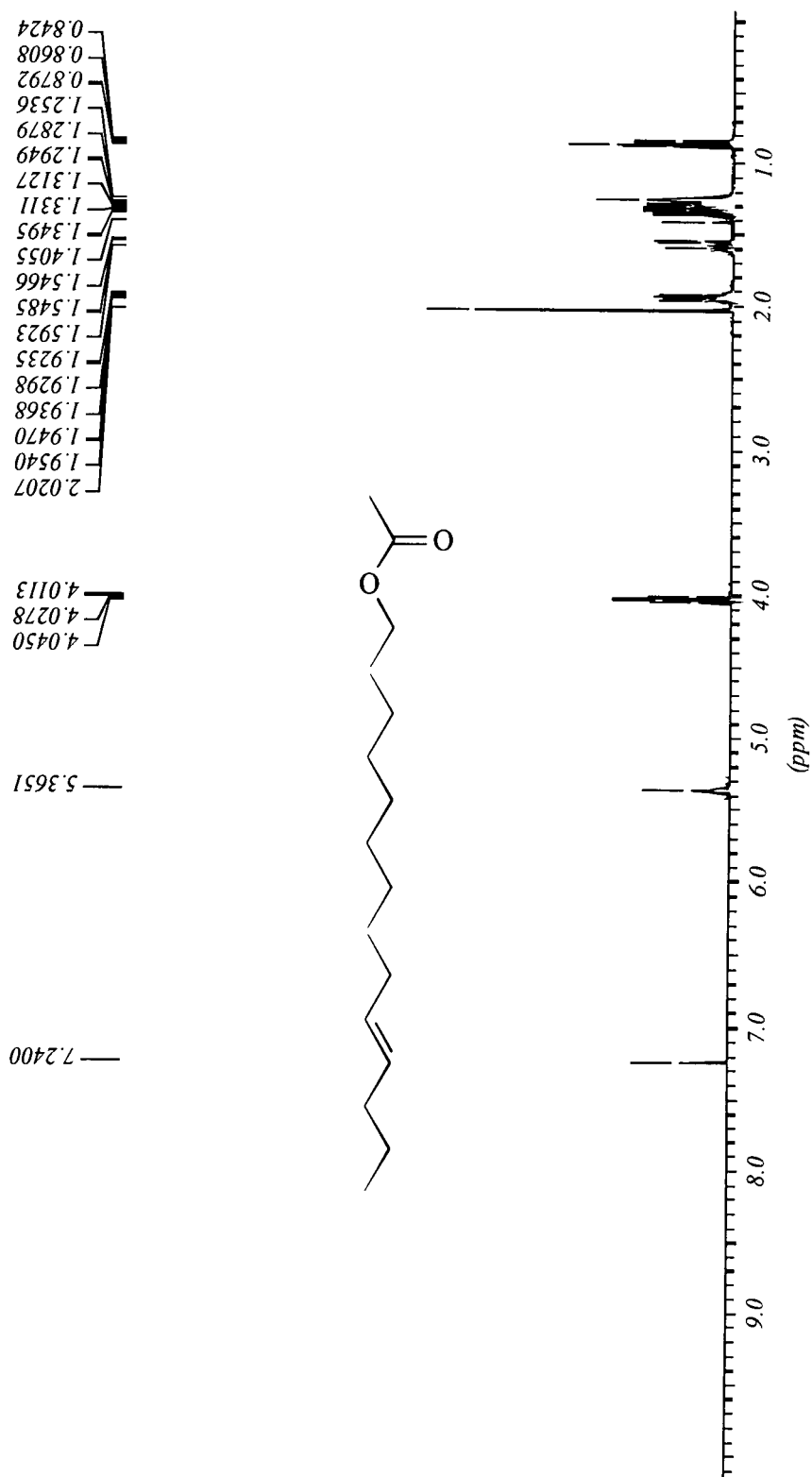
11.59 – Espectro de RMN de ¹³C do álcool (86)



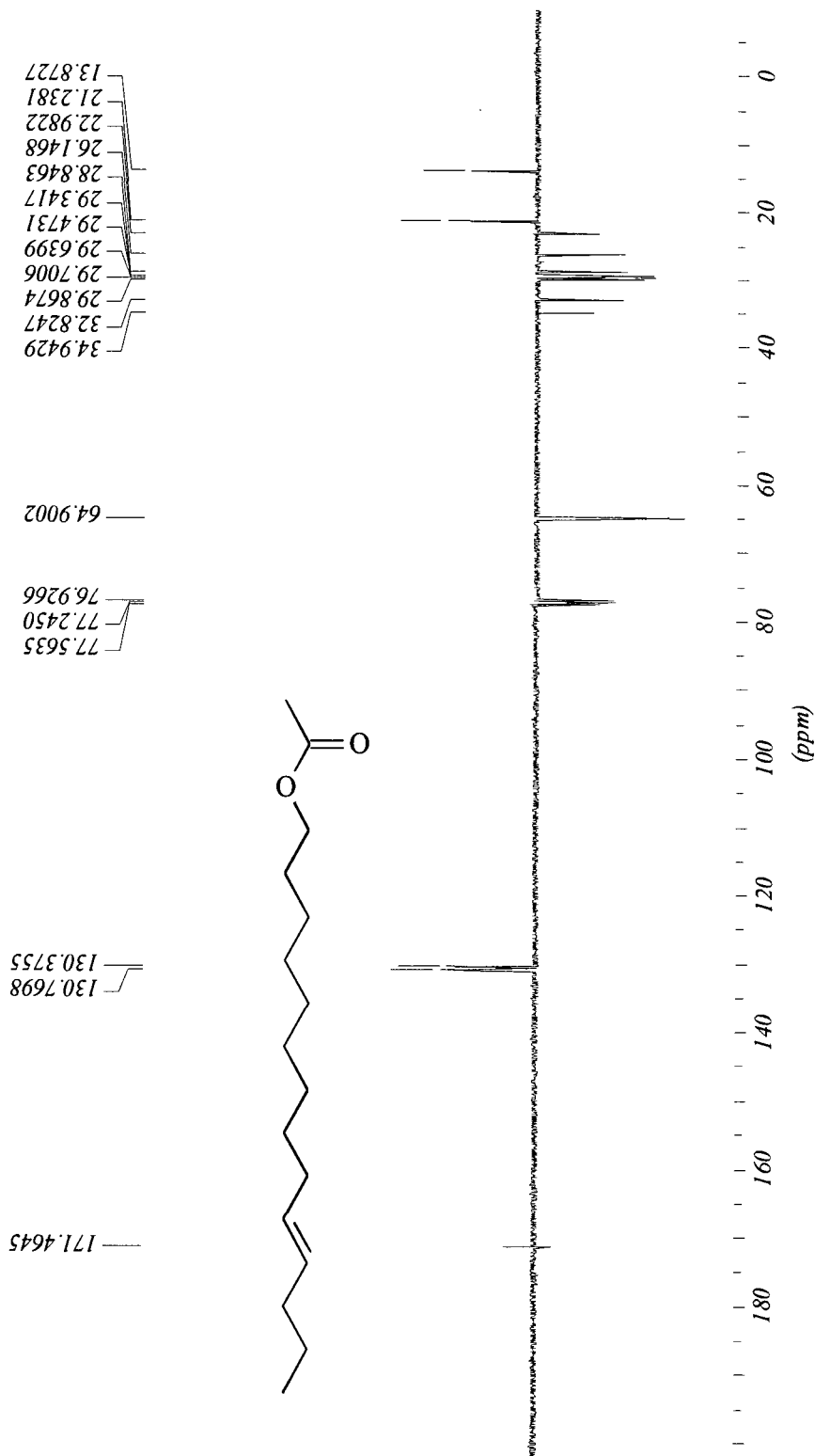
11.60 – Espectro de massas do alcool (86)



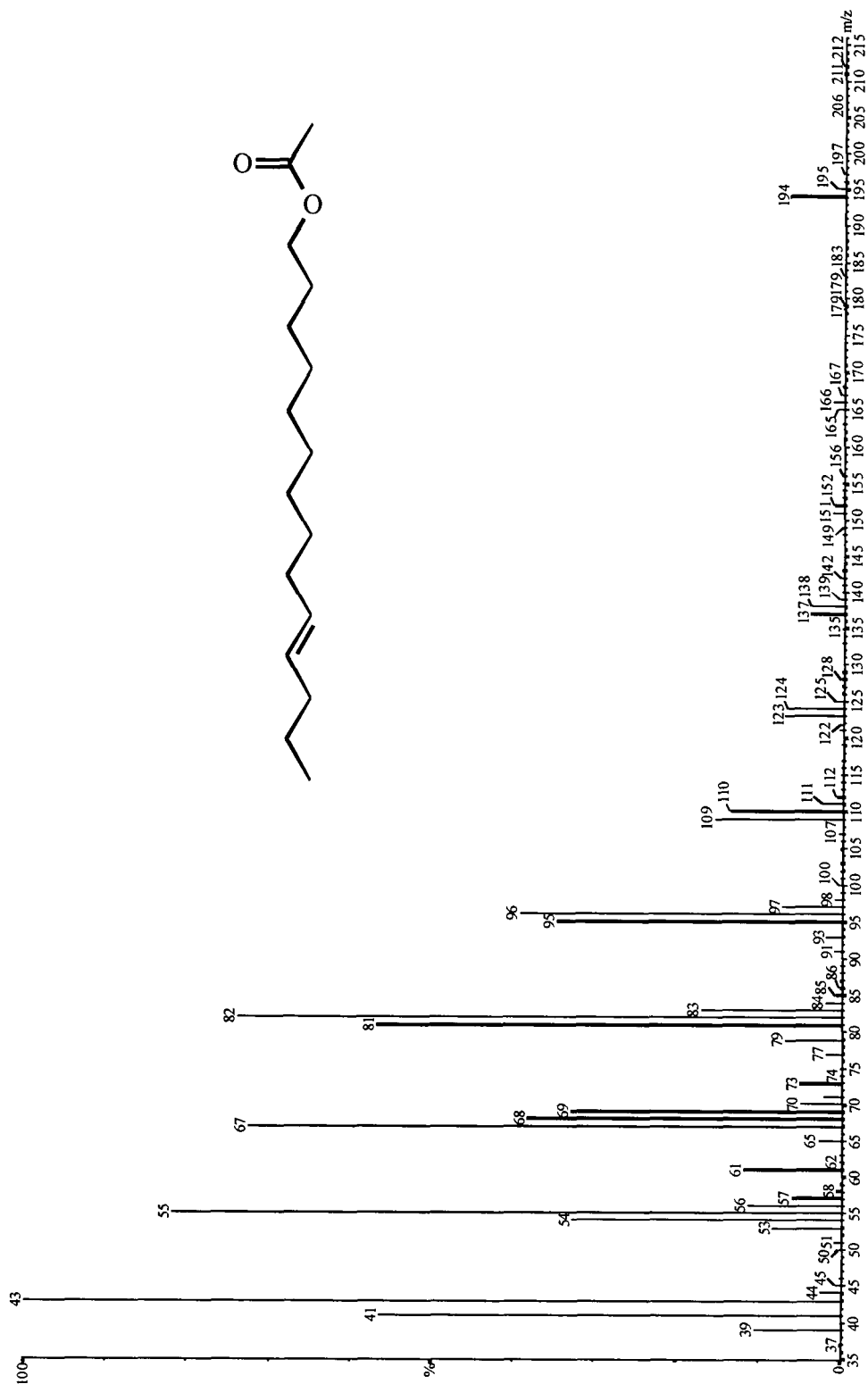
11.61 – Espectro de RMN de ^1H do acetato (79)



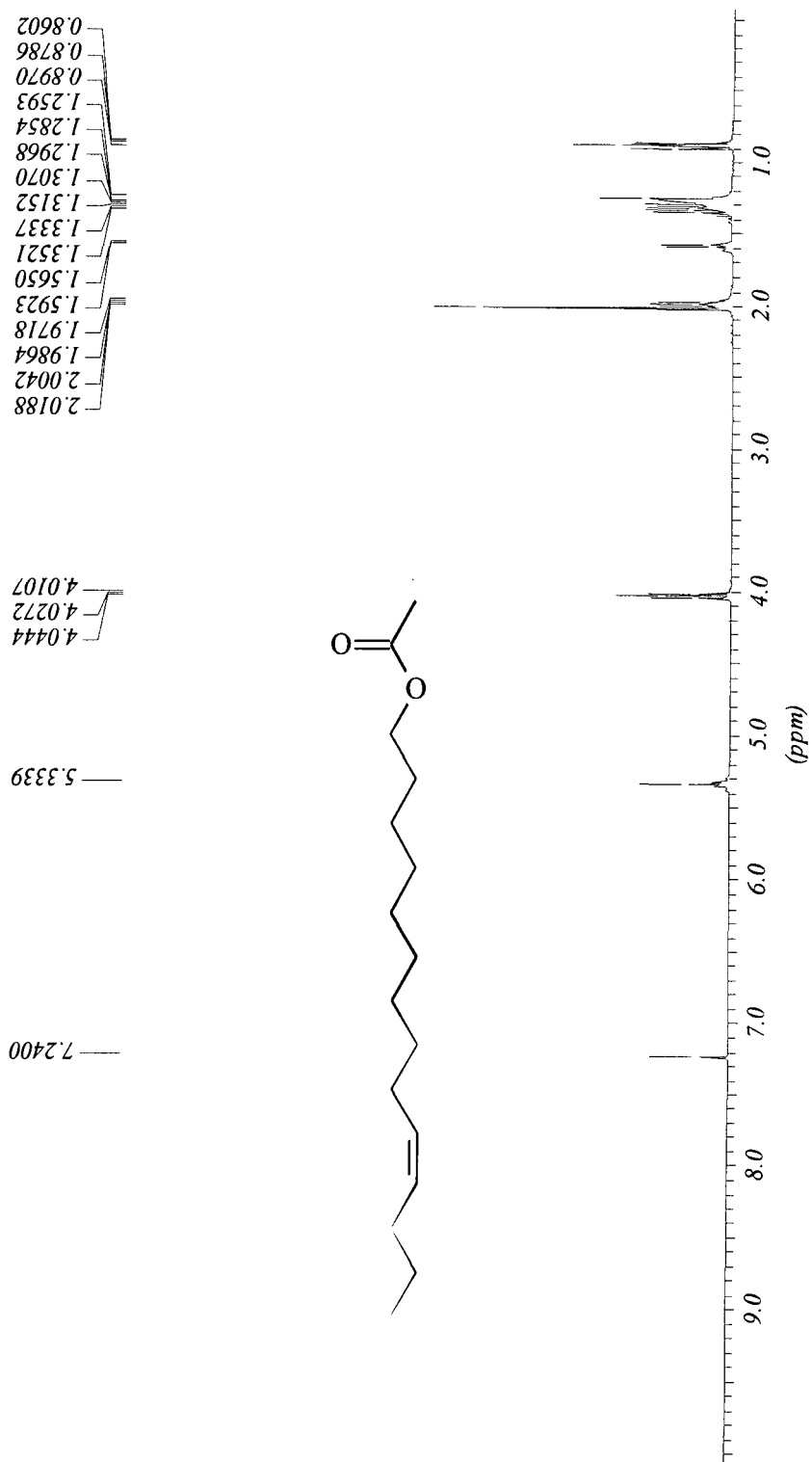
11.62 – Espectro de RMN de ^{13}C do acetato (79)



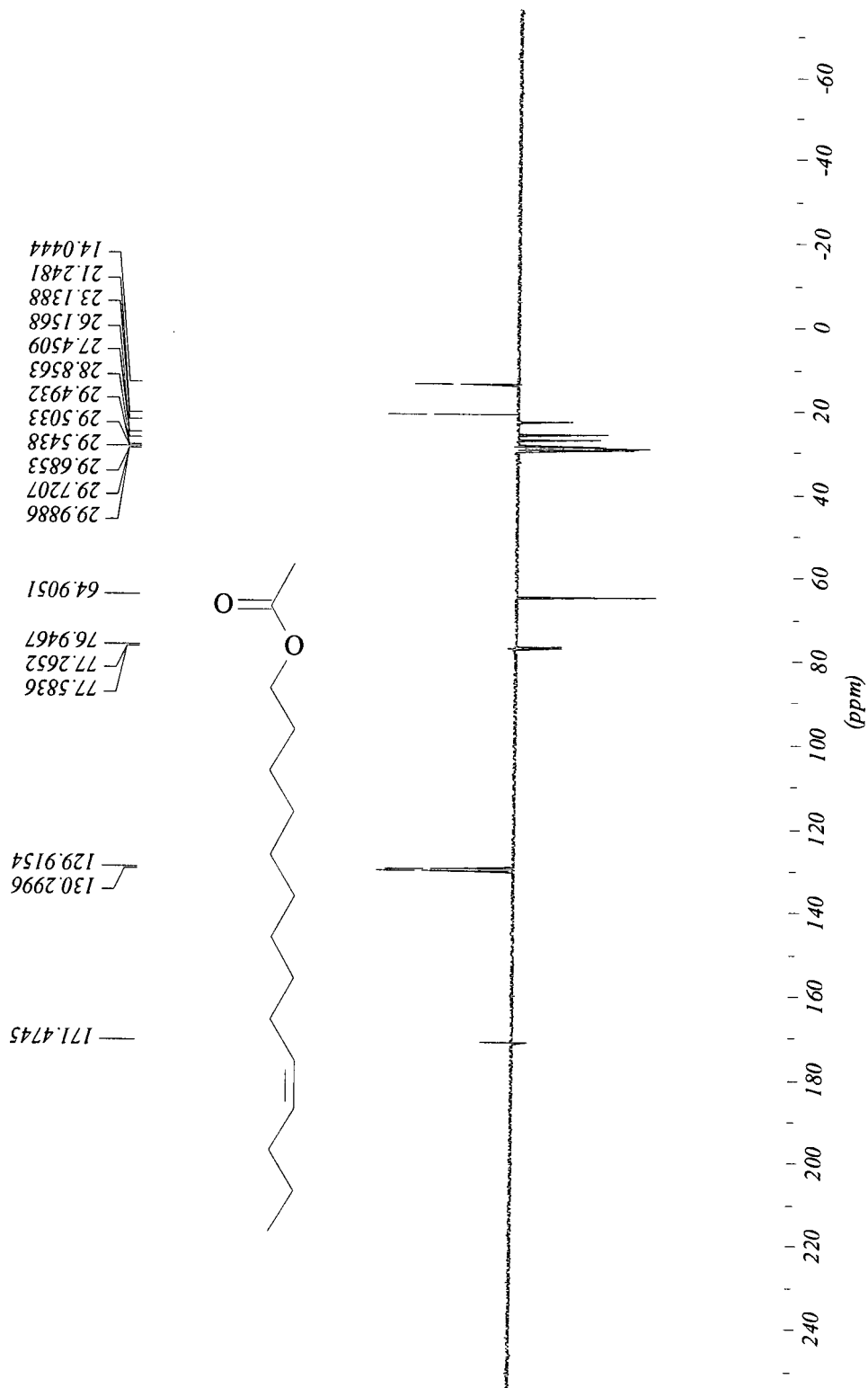
11.63 – Espectro de massas do acetato (79)



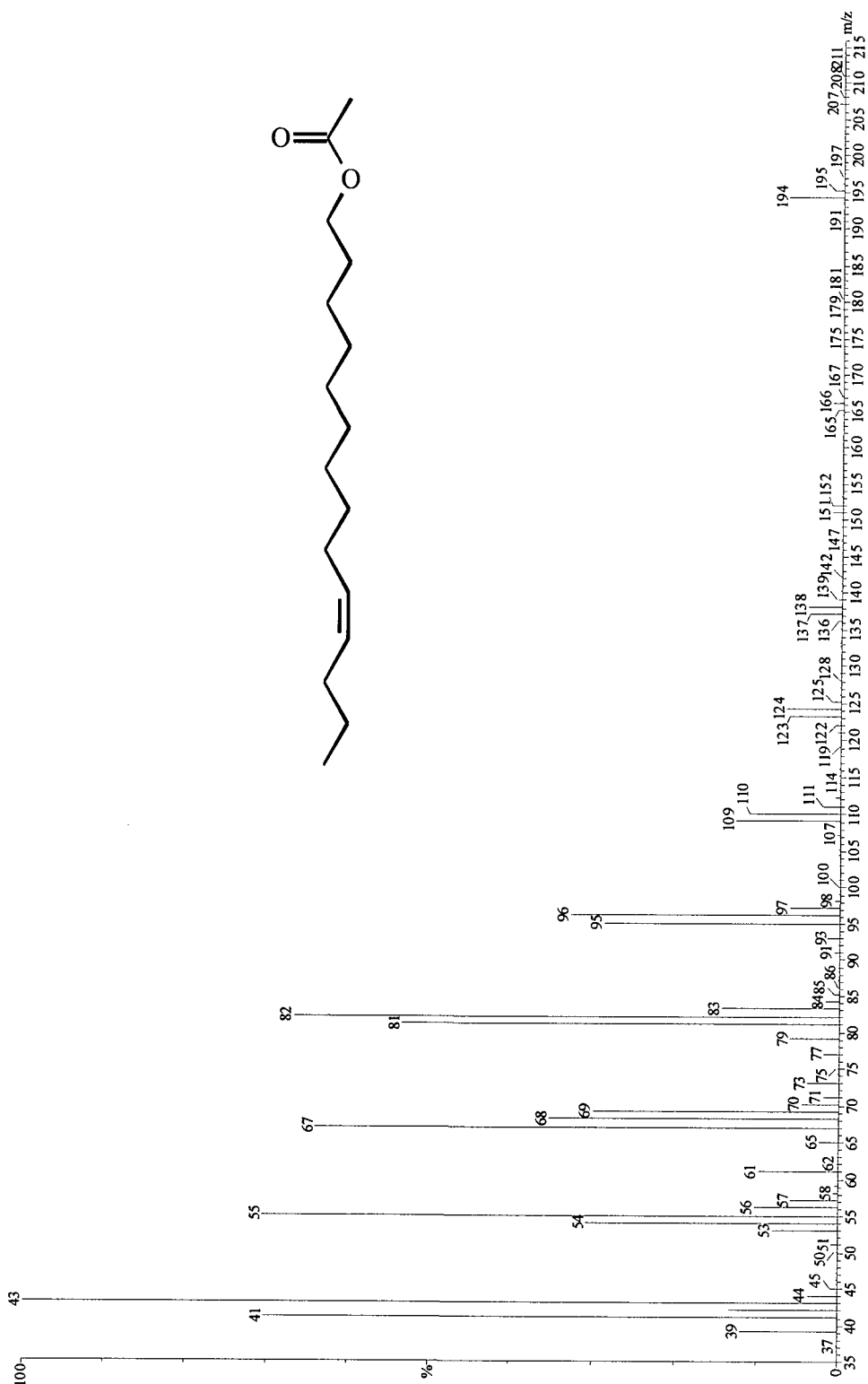
11.64 – Espectro de RMN de ¹Hdo acetato (80)



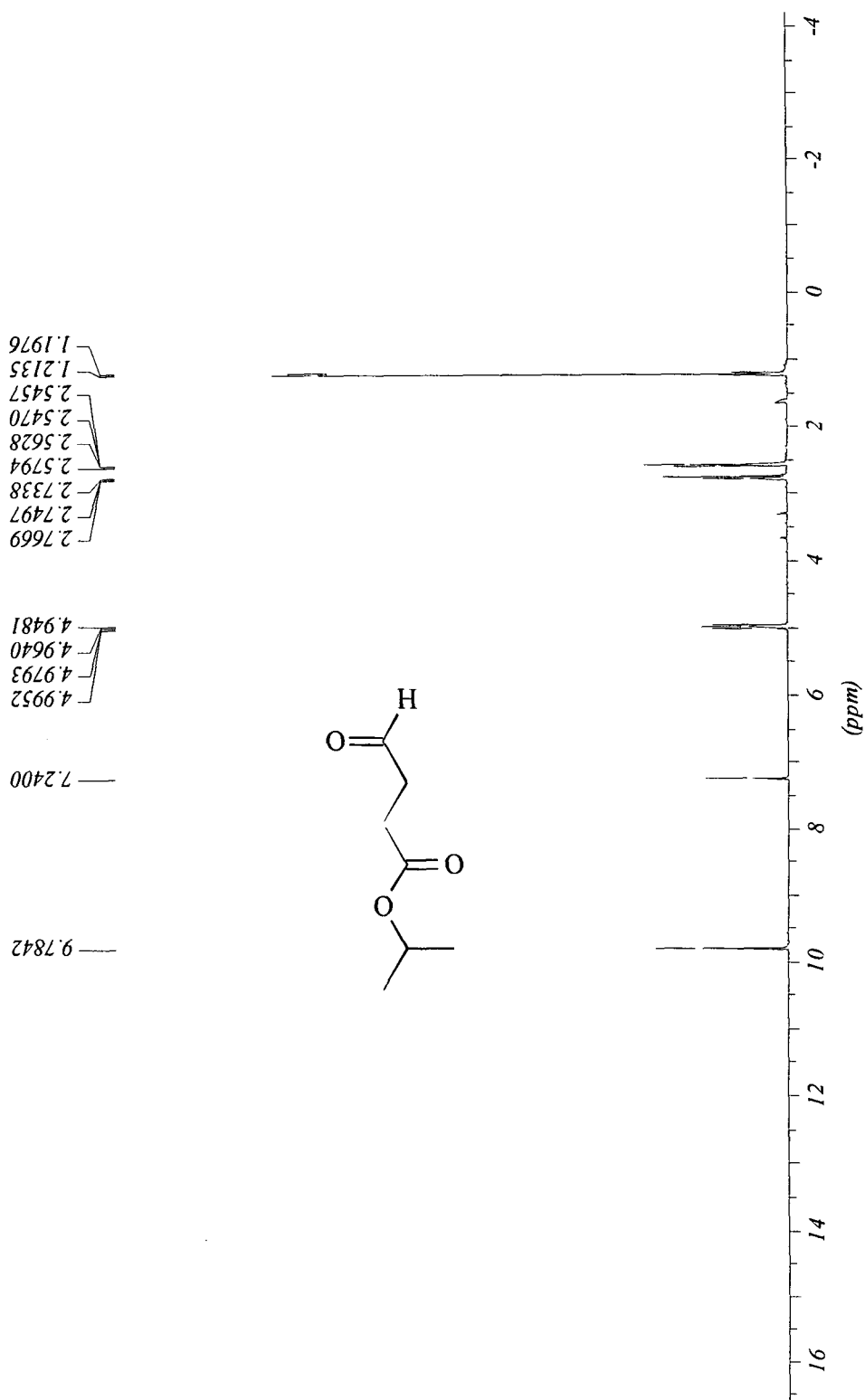
11.65 – Espectro de RMN de ^{13}C do acetato (80)

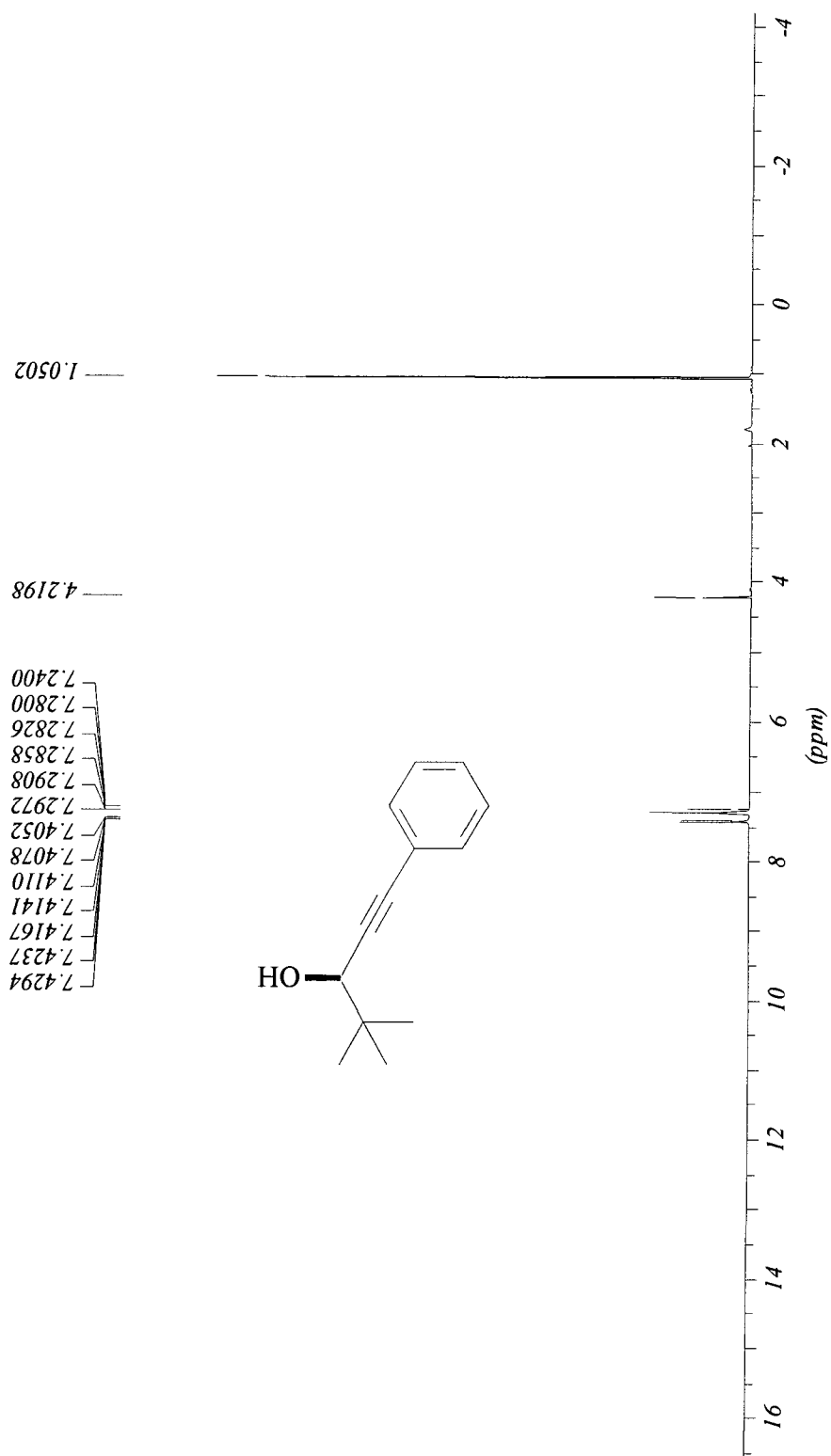


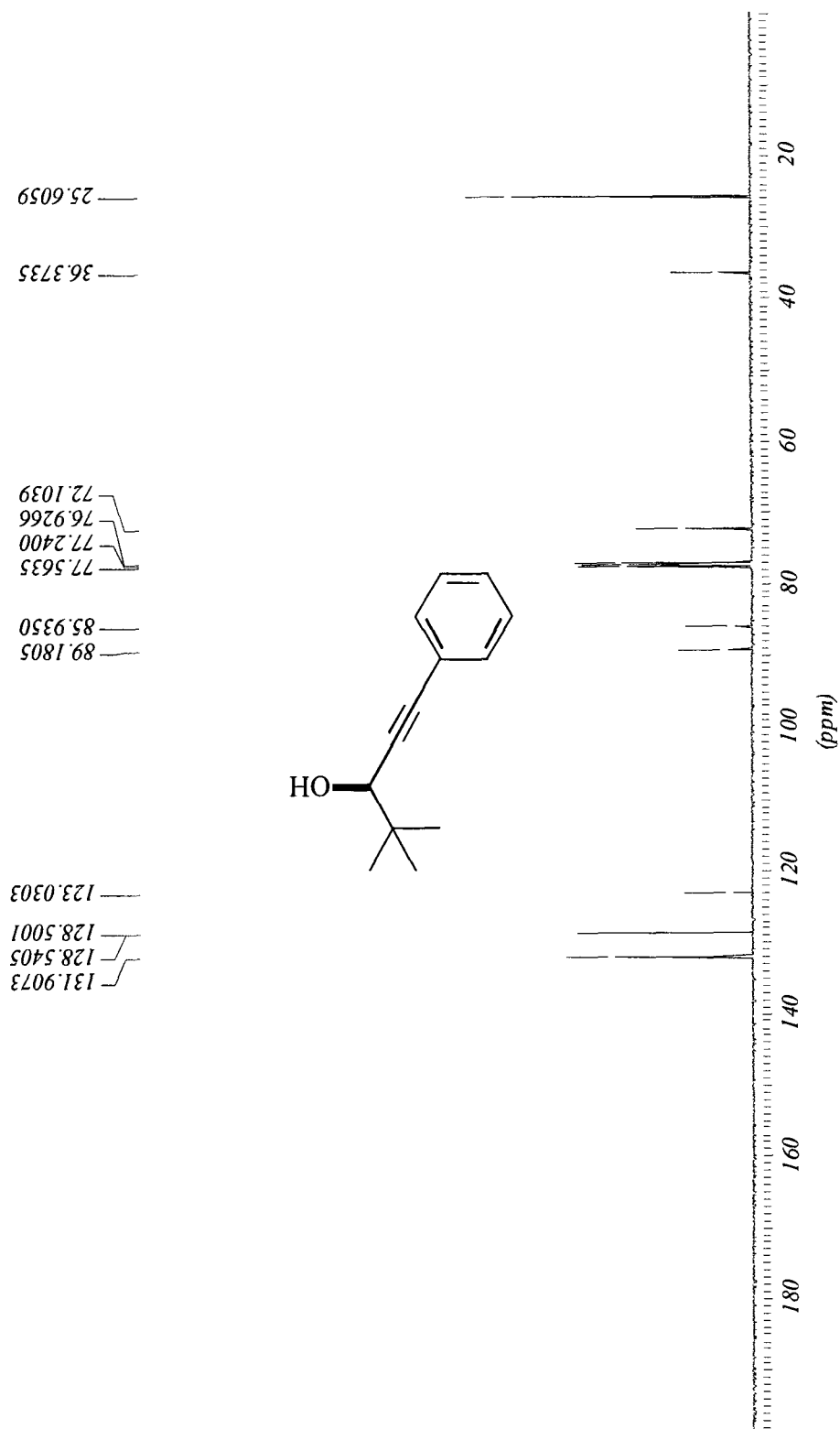
11.66 – Espectro de massas do acetato (80)



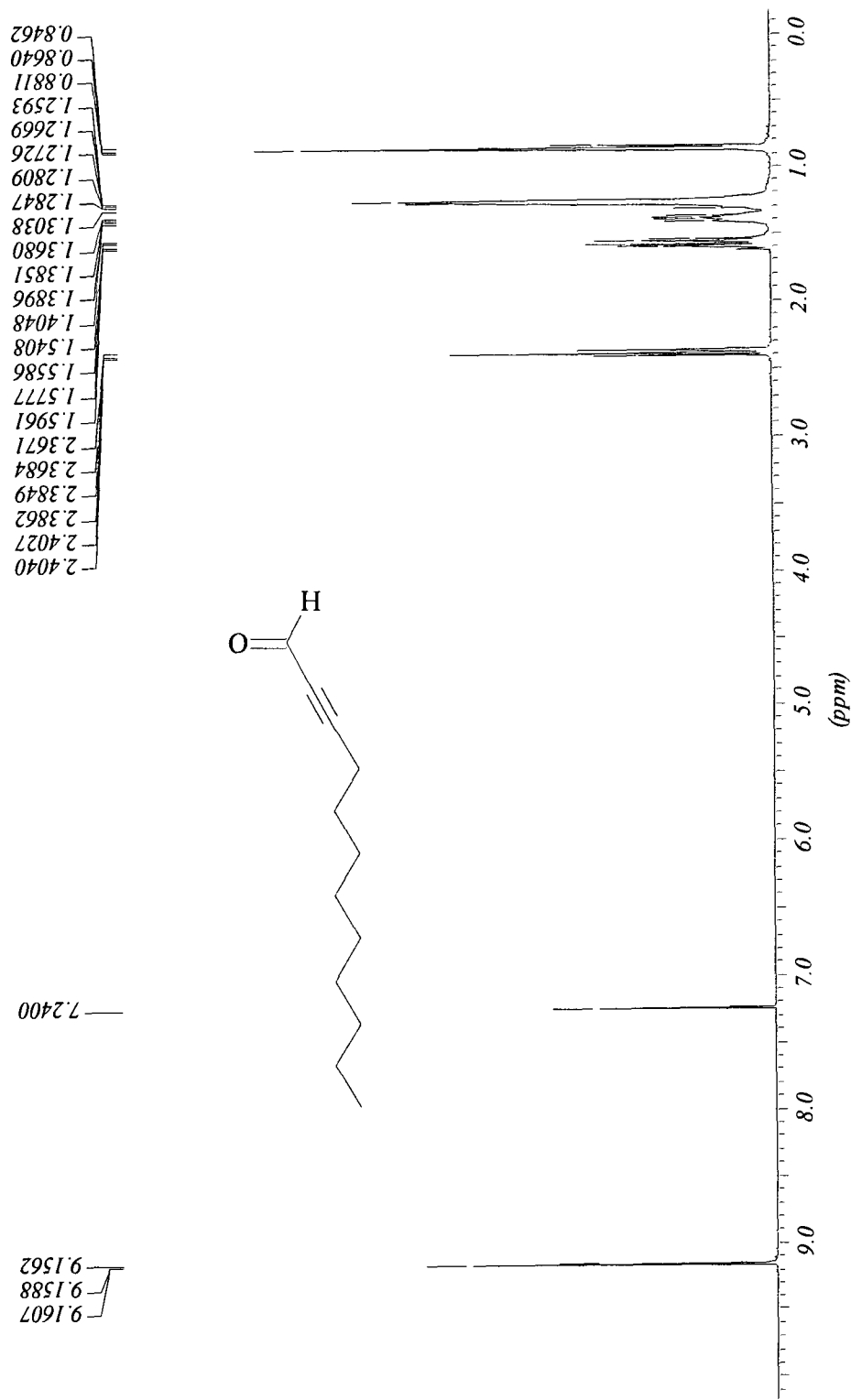
11.67 – Espectro de RMN de ^1H do aldeído (88)



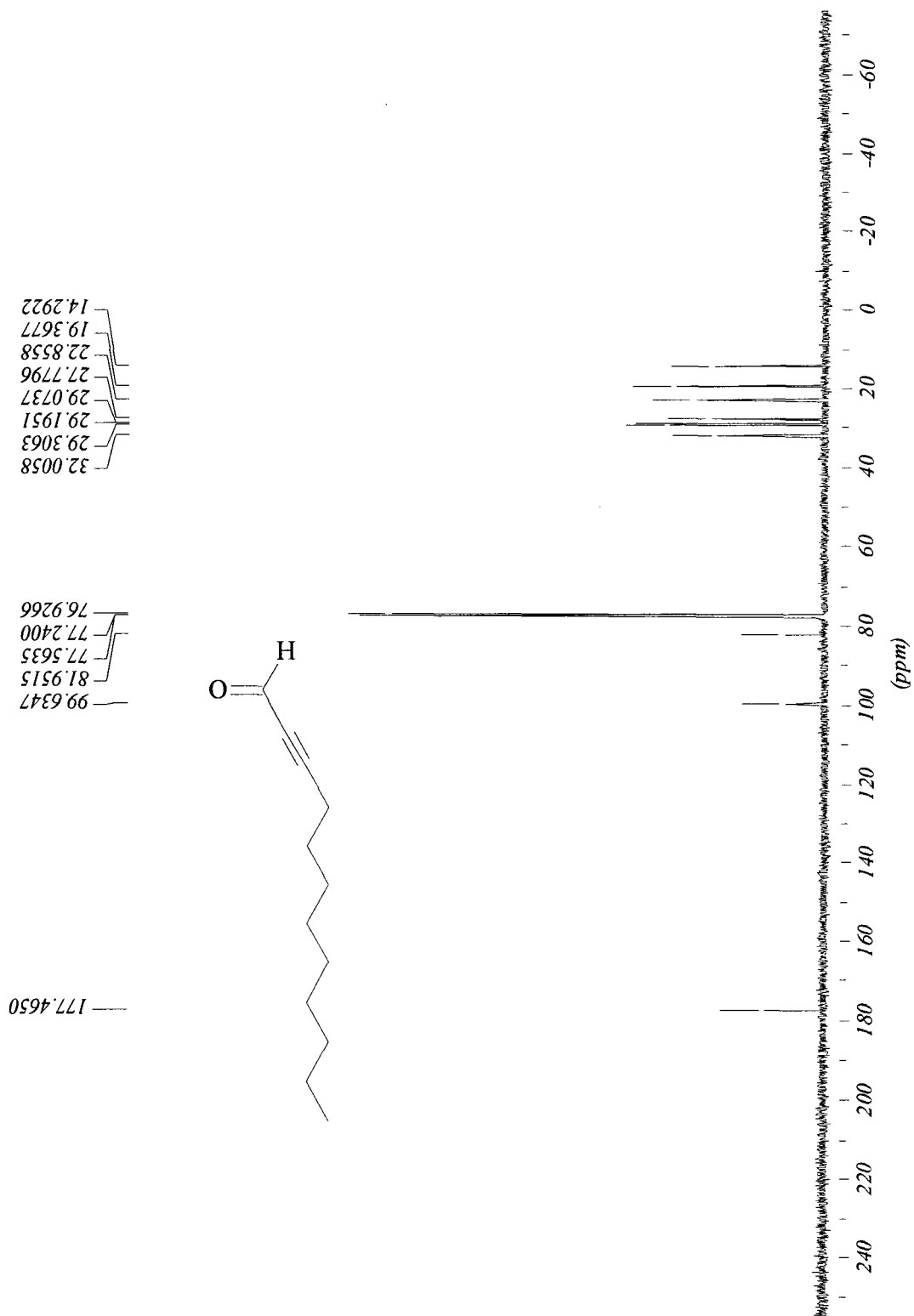
11.68 – Espectro de RMN de ^1H do álcool (95)

11.69 – Espectro de RMN de ^{13}C do álcool (95)

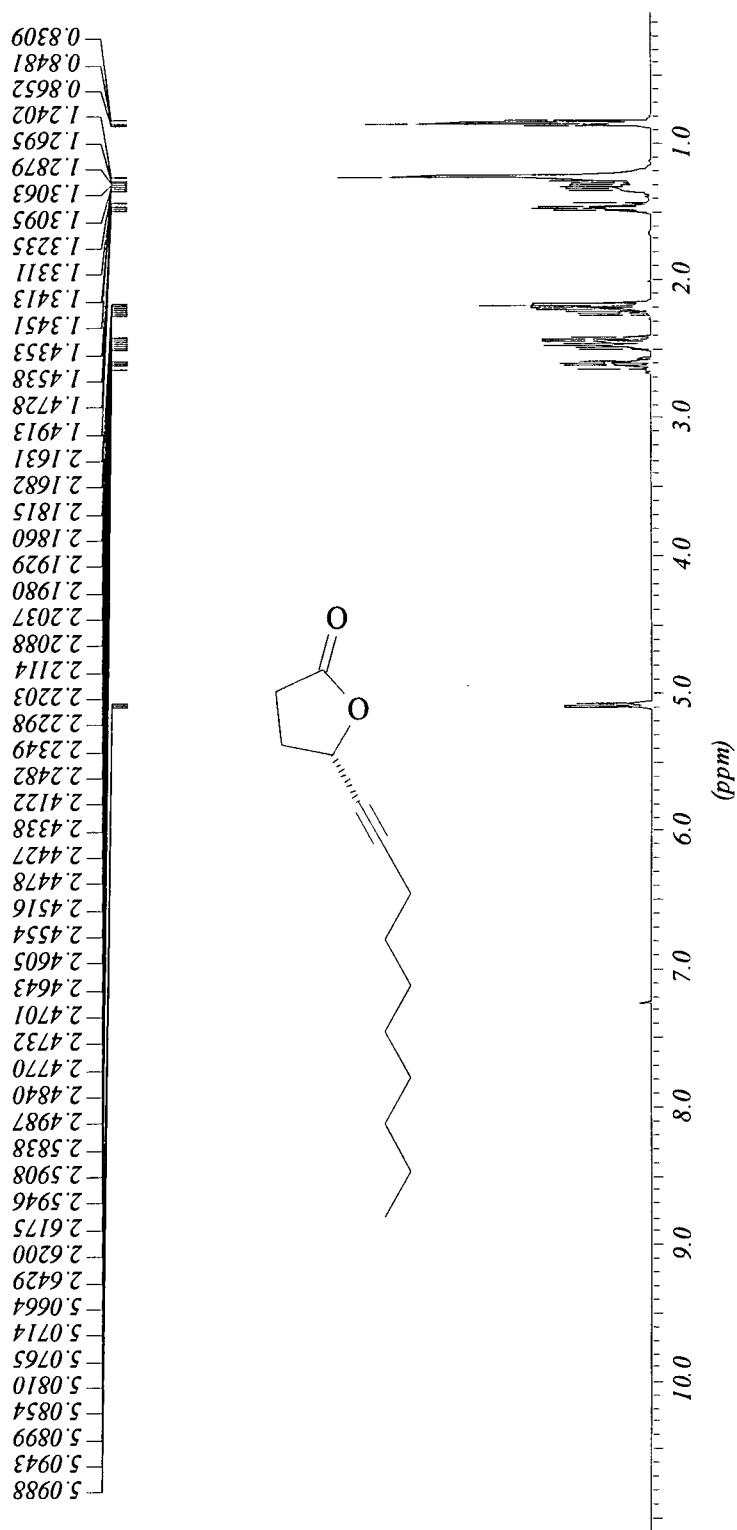
11.70 – Espectro de RMN de ^1H do aldeído (98)



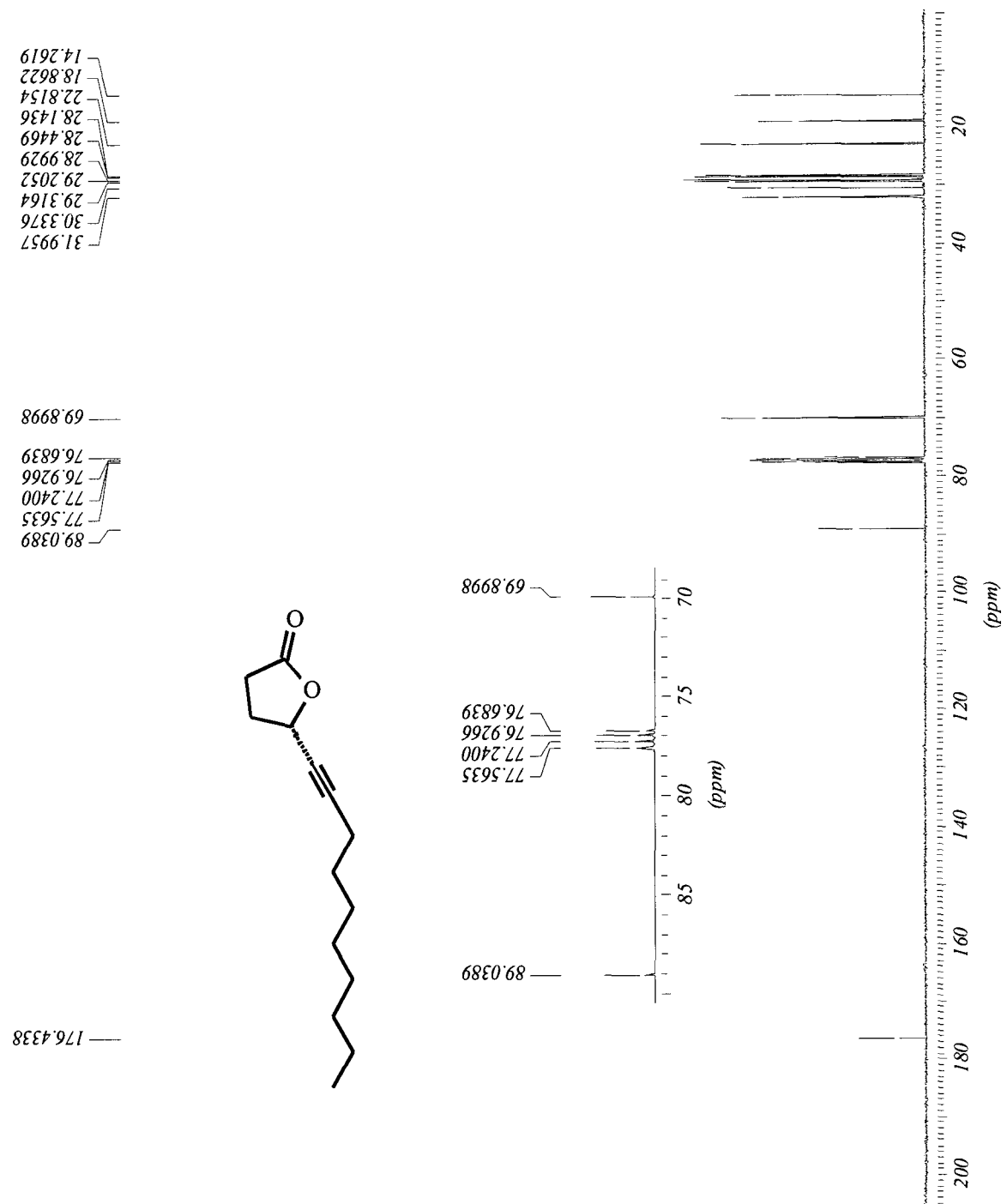
11.71 – Espectro de RMN de ^{13}C do aldeído (98)



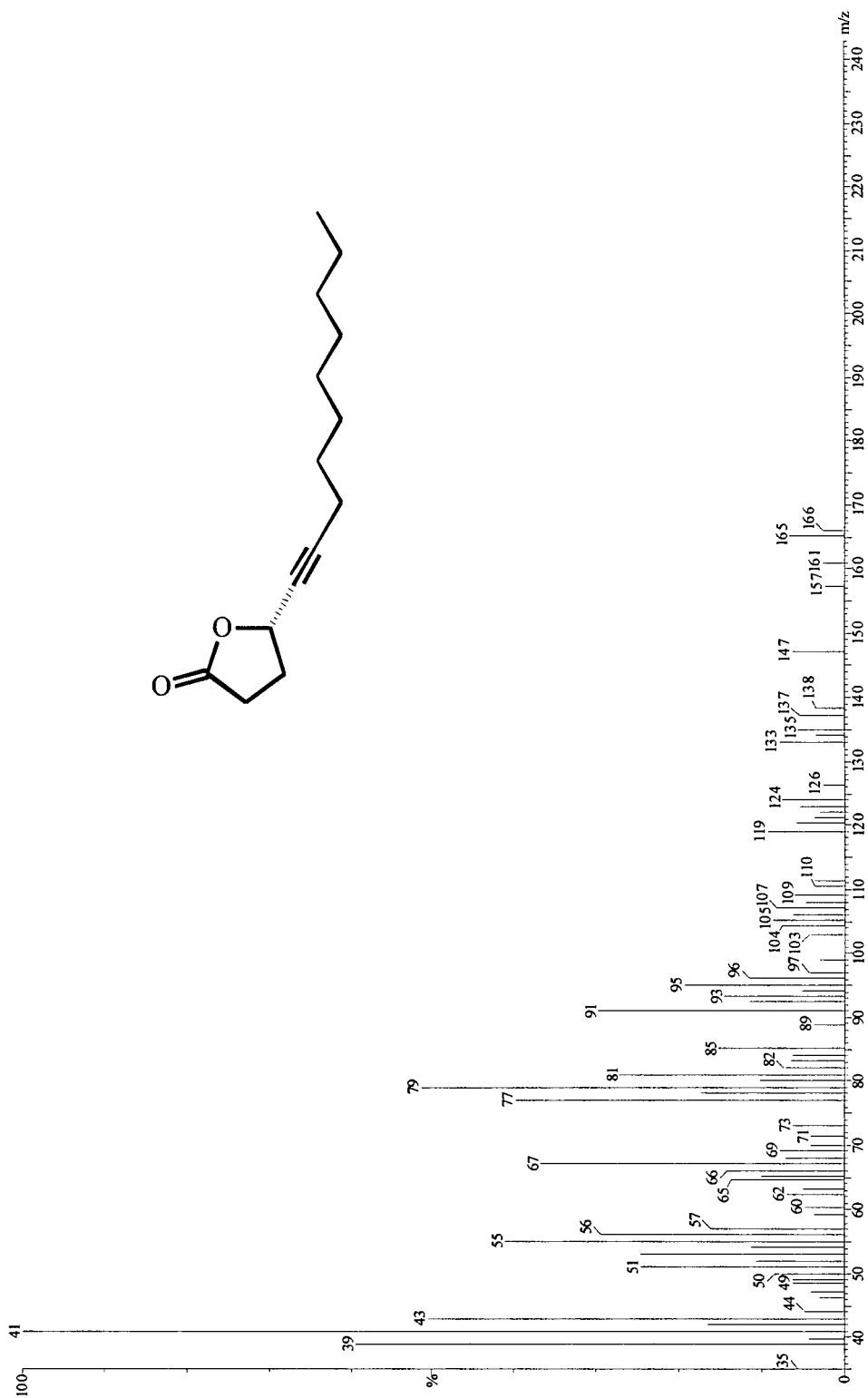
11.72 – Espectro de RMN de ^1H da Lactona (S)-102

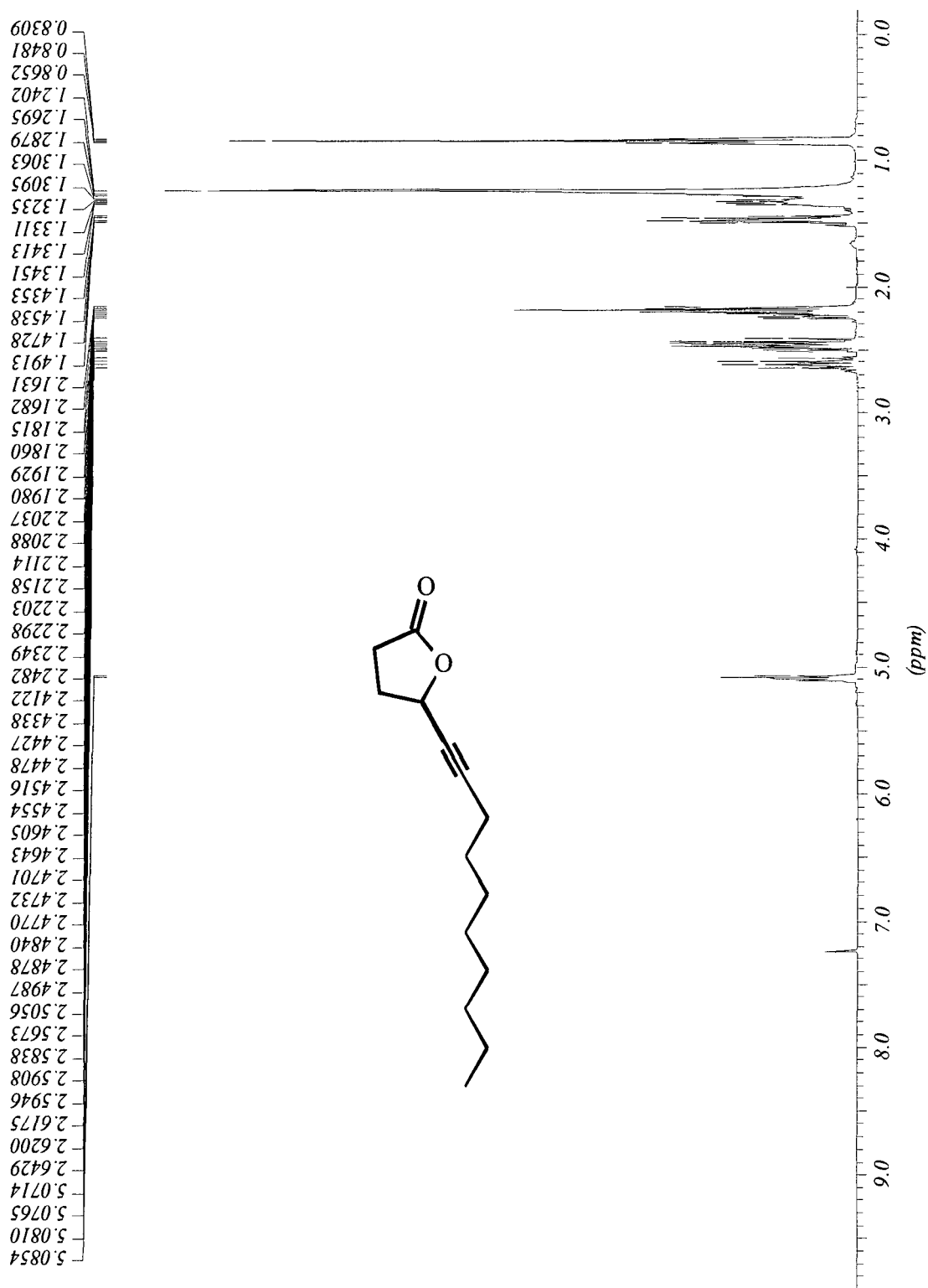


11.73 – Espectro de RMN de ¹³C da Lactona (S)-102

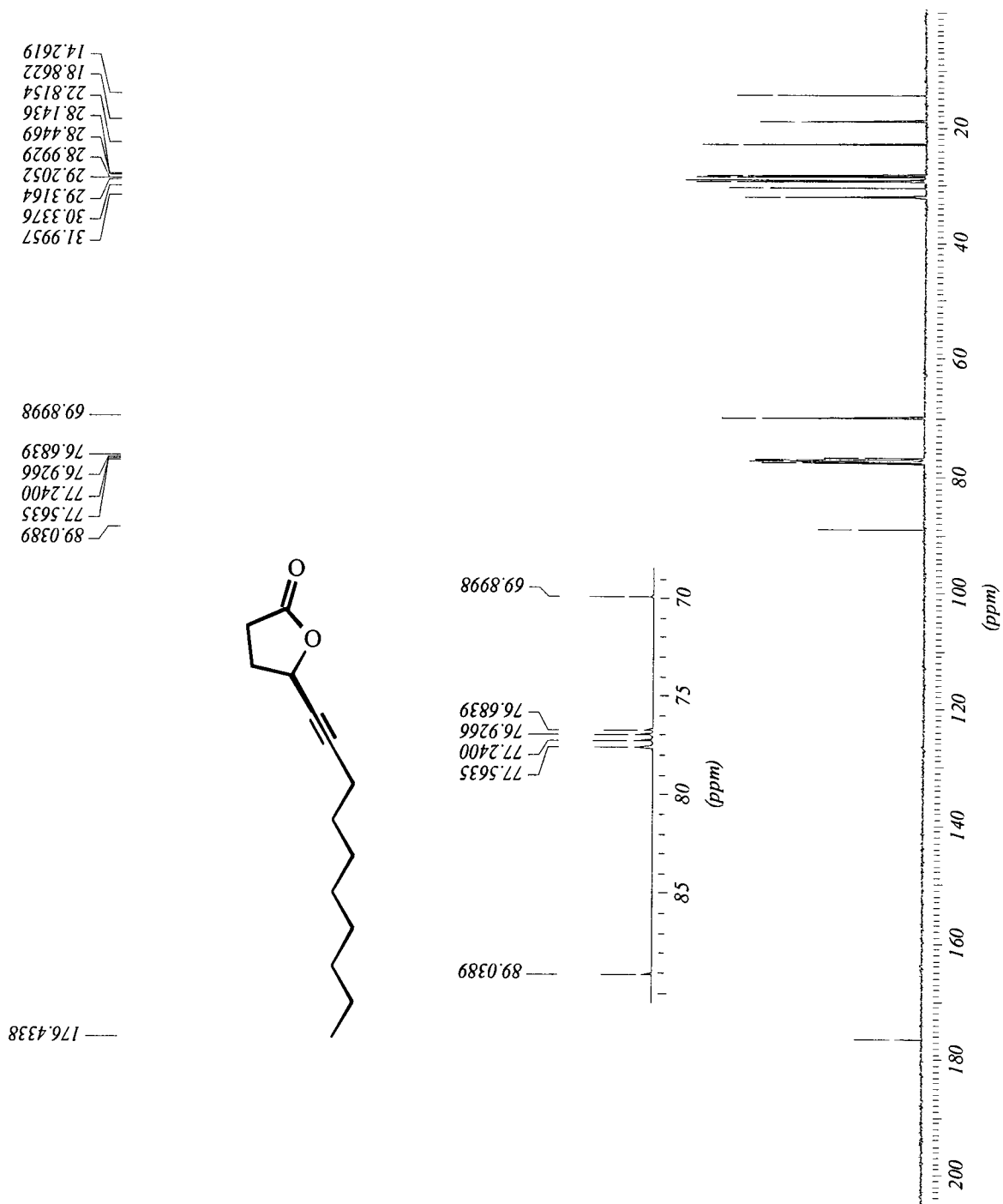


11.74 – Espectro de massas da Lactona (S)-102

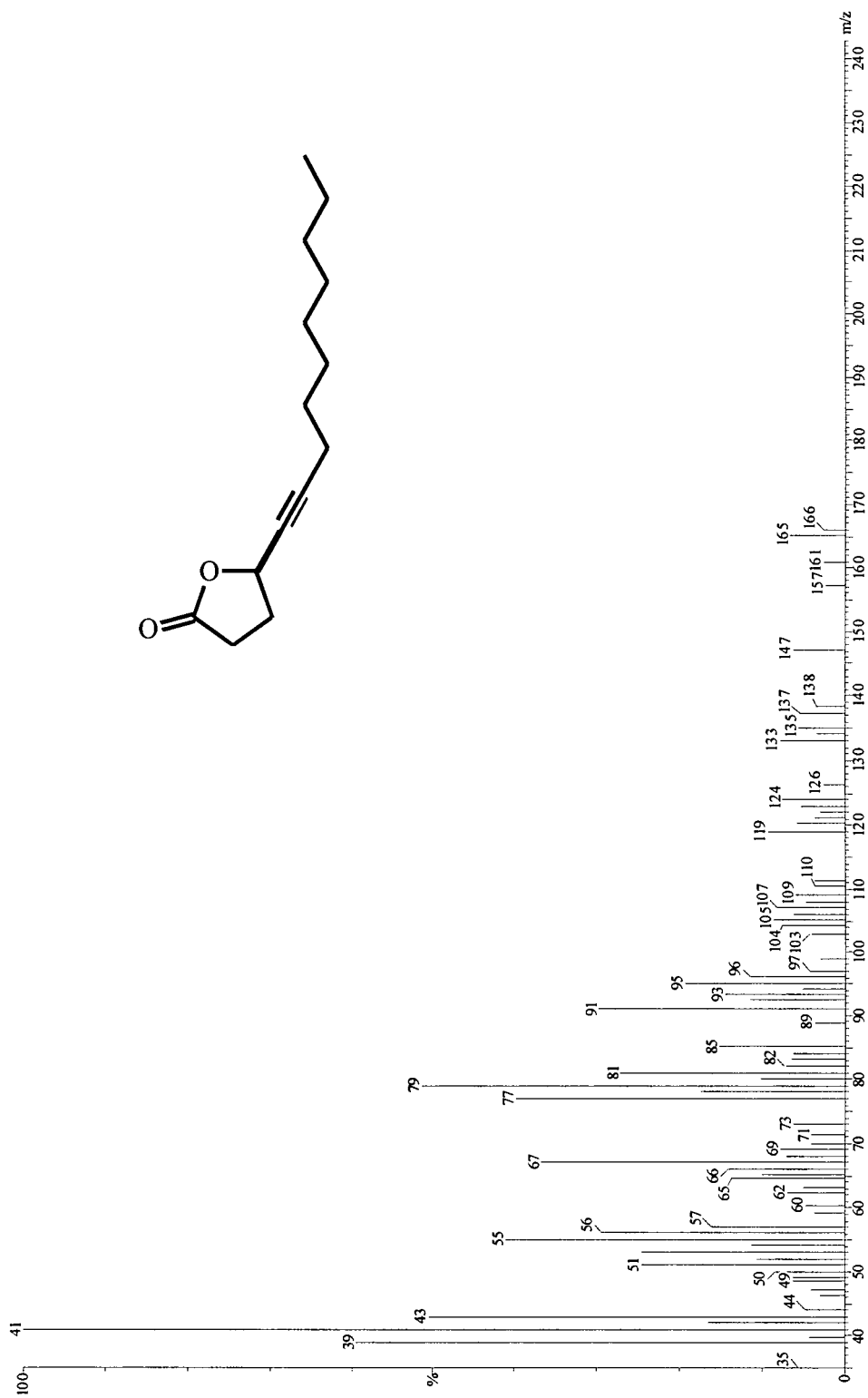


11.75 – Espectro de RMN de ^1H da Lactona (R)-102

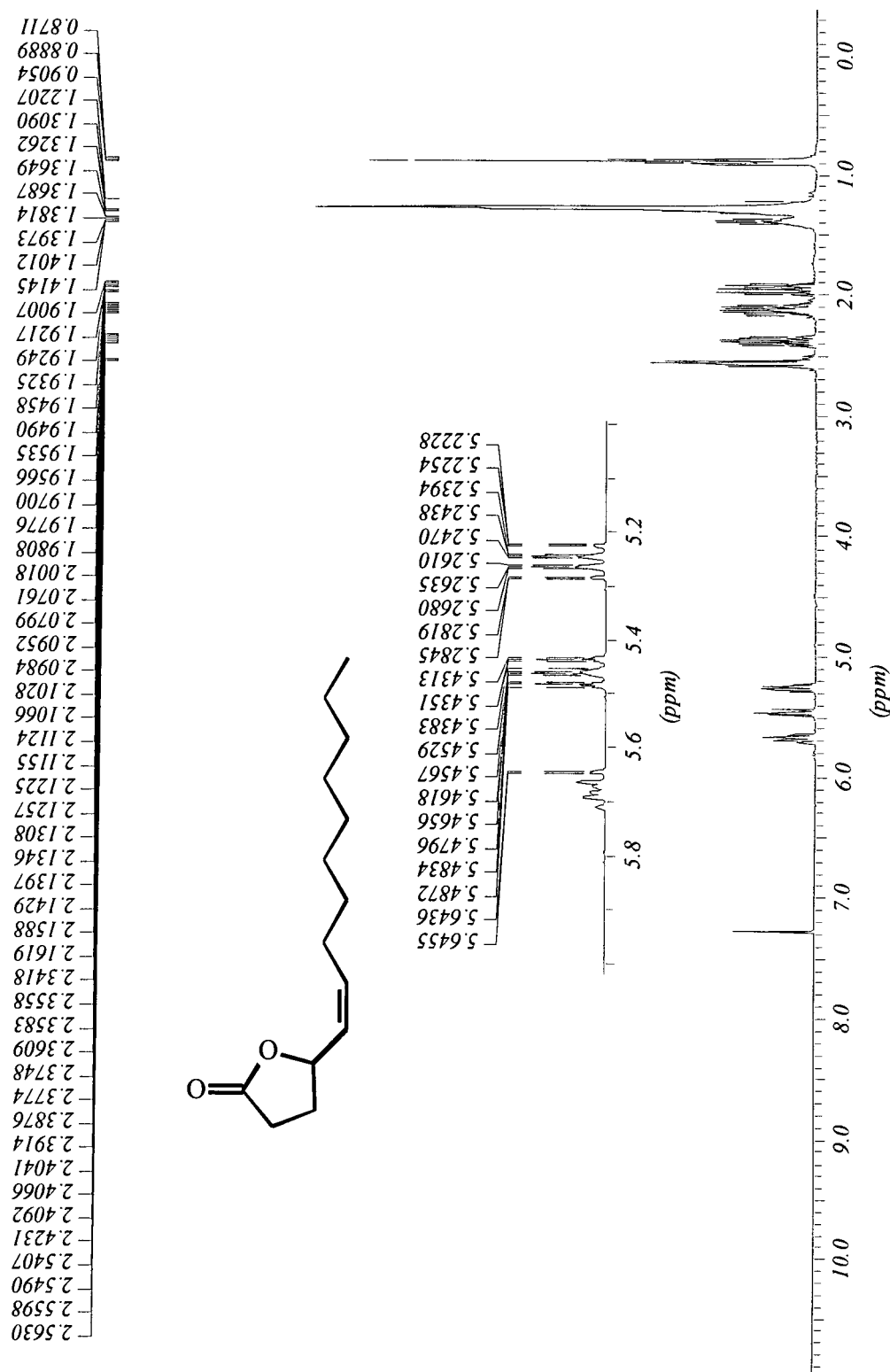
11.76 – Espectro de RMN de ¹³C da Lactona (R)-102

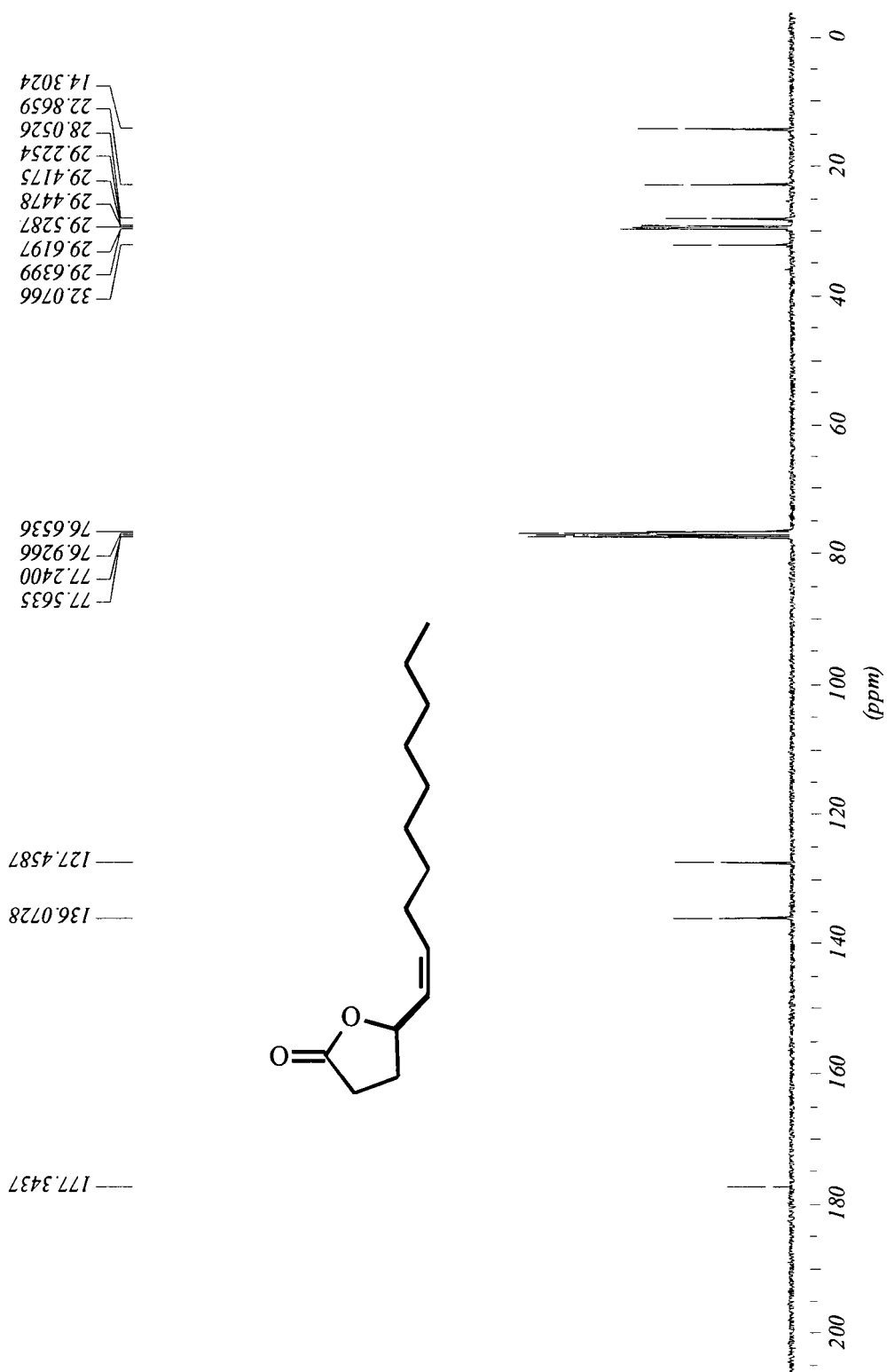


11.77 – Espectro de massas da Lactona (R)-102

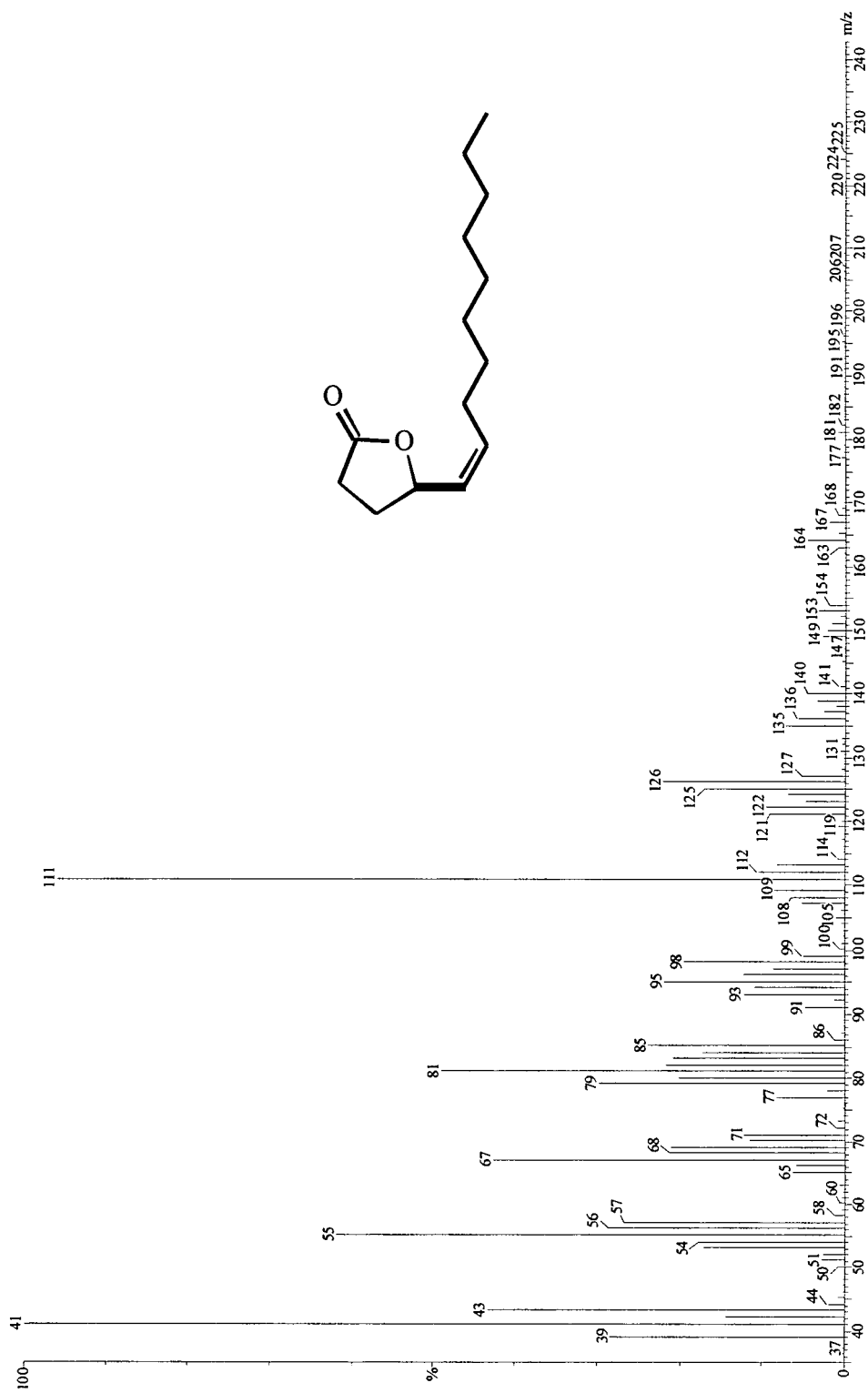


11.78 – Espectro de RMN de ^1H da Lactona (RZ)-(71)

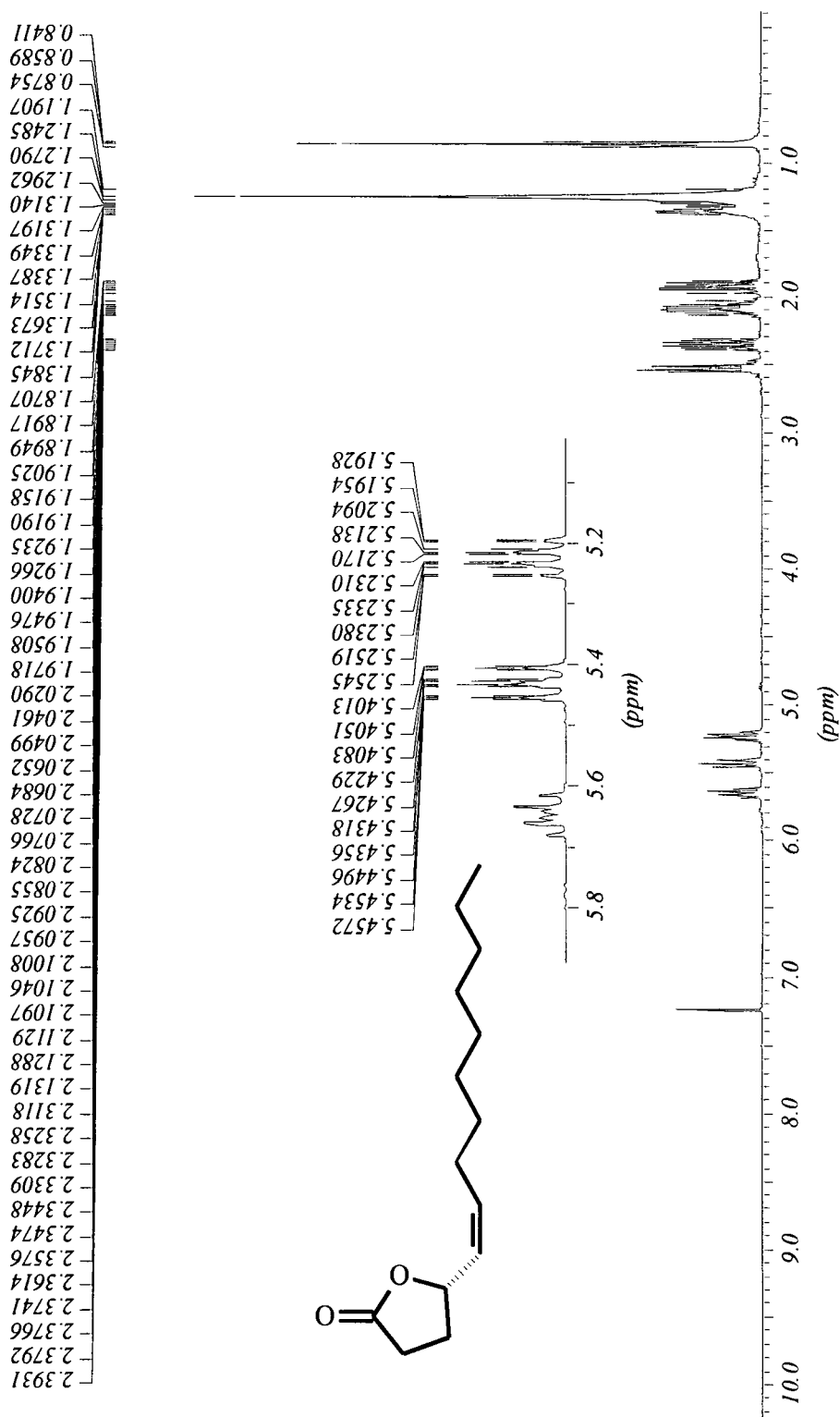


11.79 – Espectro de RMN de ^{13}C da Lactona (RZ)-(71)

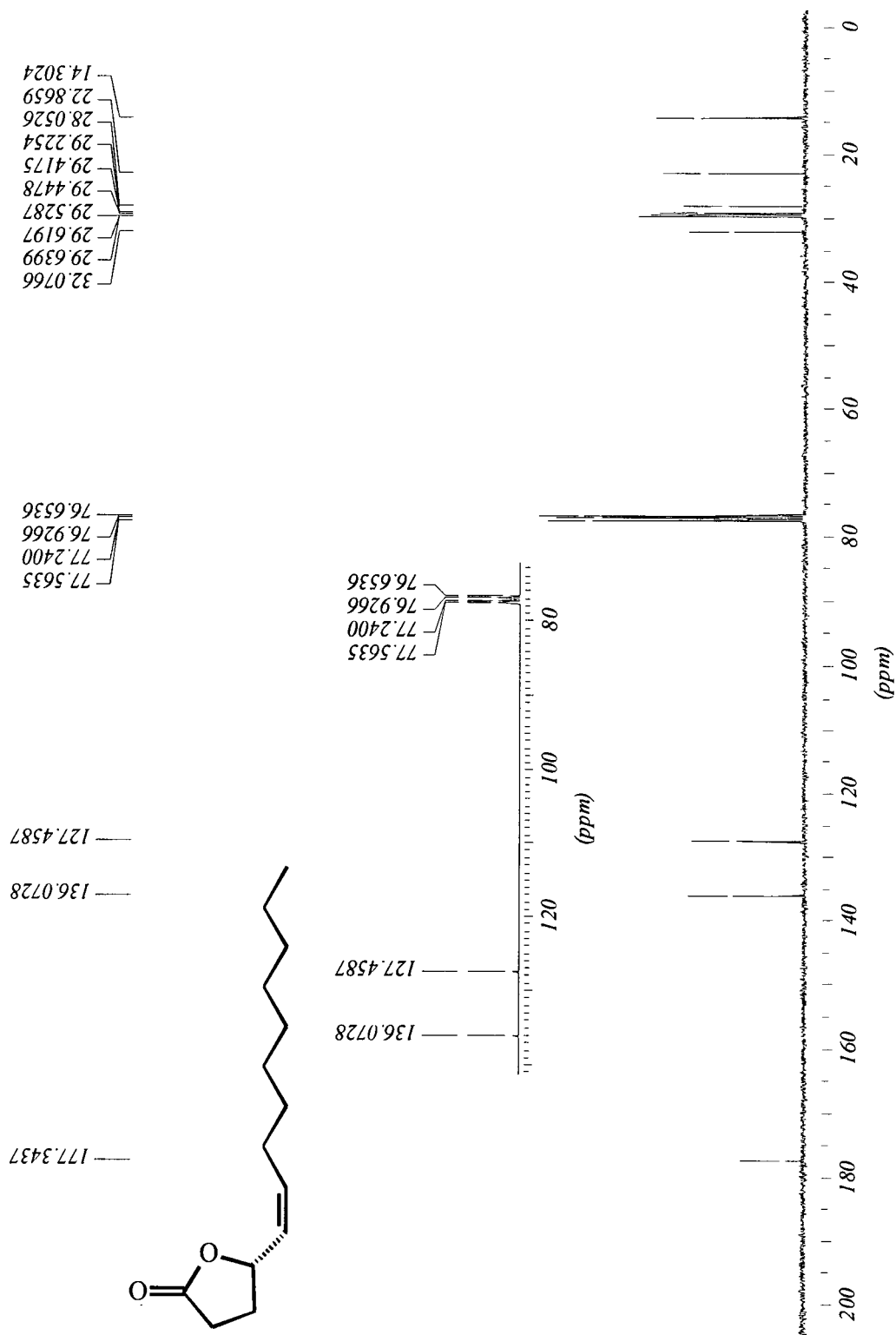
11.80 – Espectro de massas da Lactona (RZ)-(71)



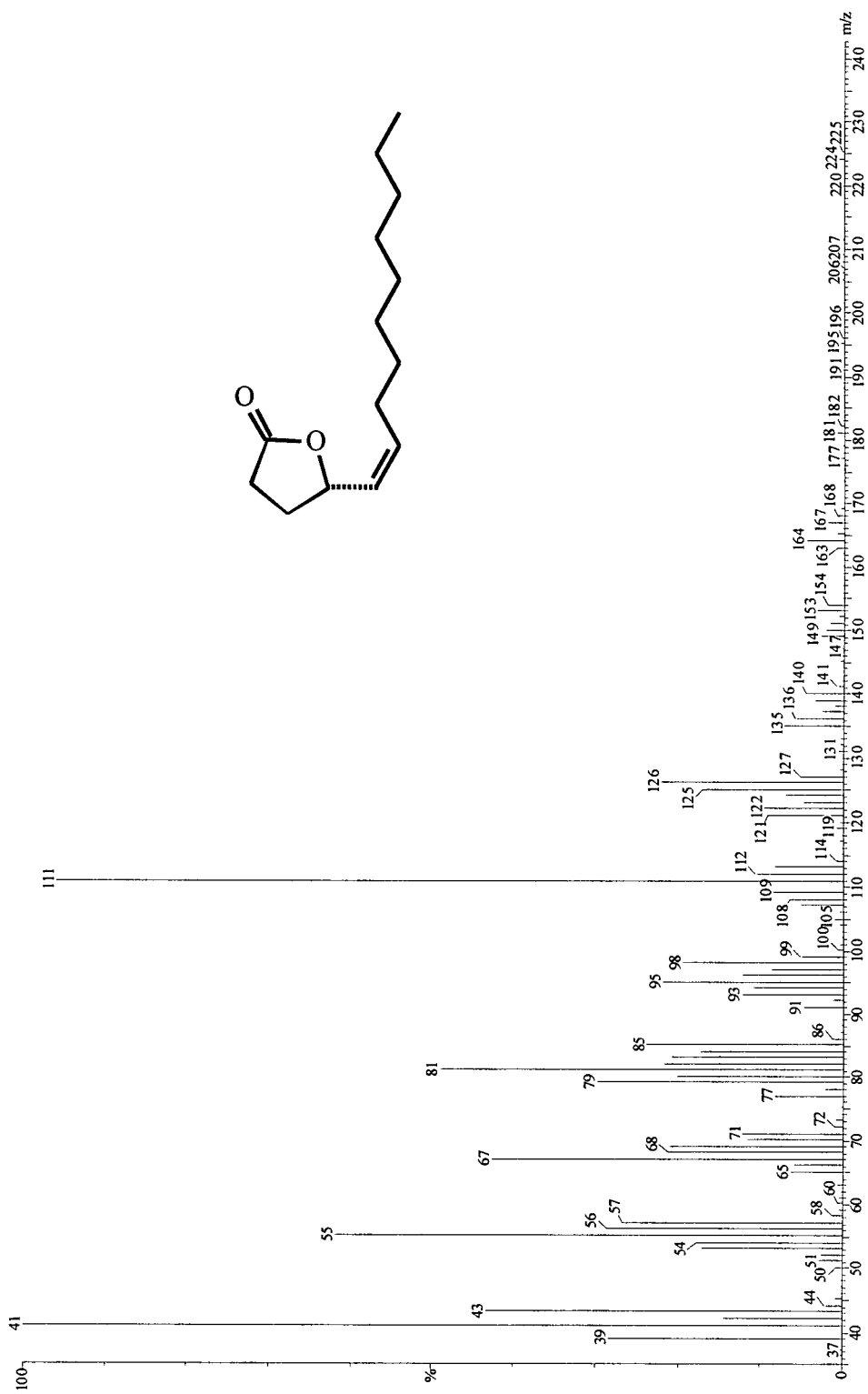
11.81 – Espectro de RMN de ^1H da Lactona (SZ)-(71)



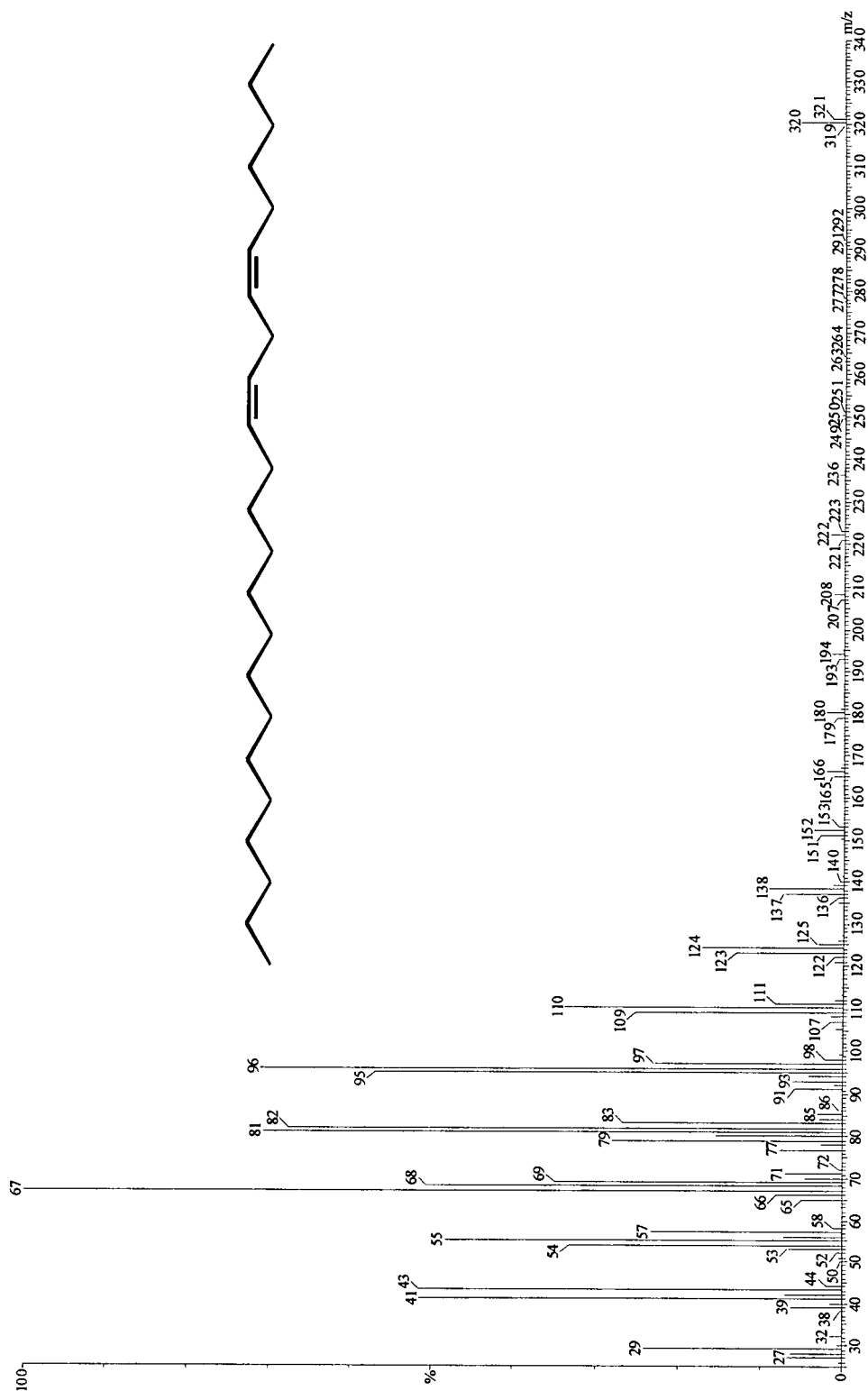
11.82 – Espectro de RMN de ¹³C da Lactona (SZ)-(71)



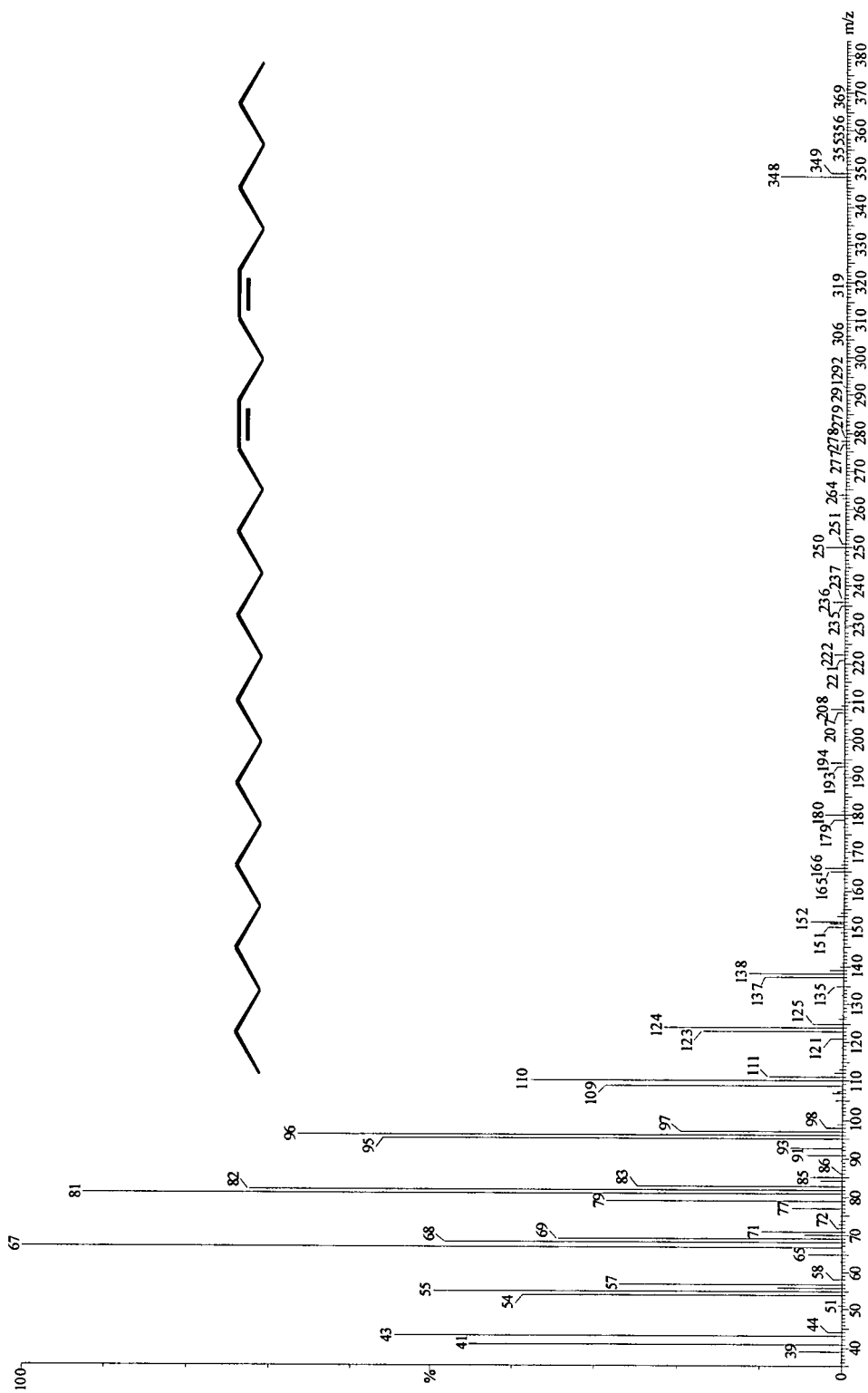
11.83 – Espectro de massas da Lactona (SZ)-(71)



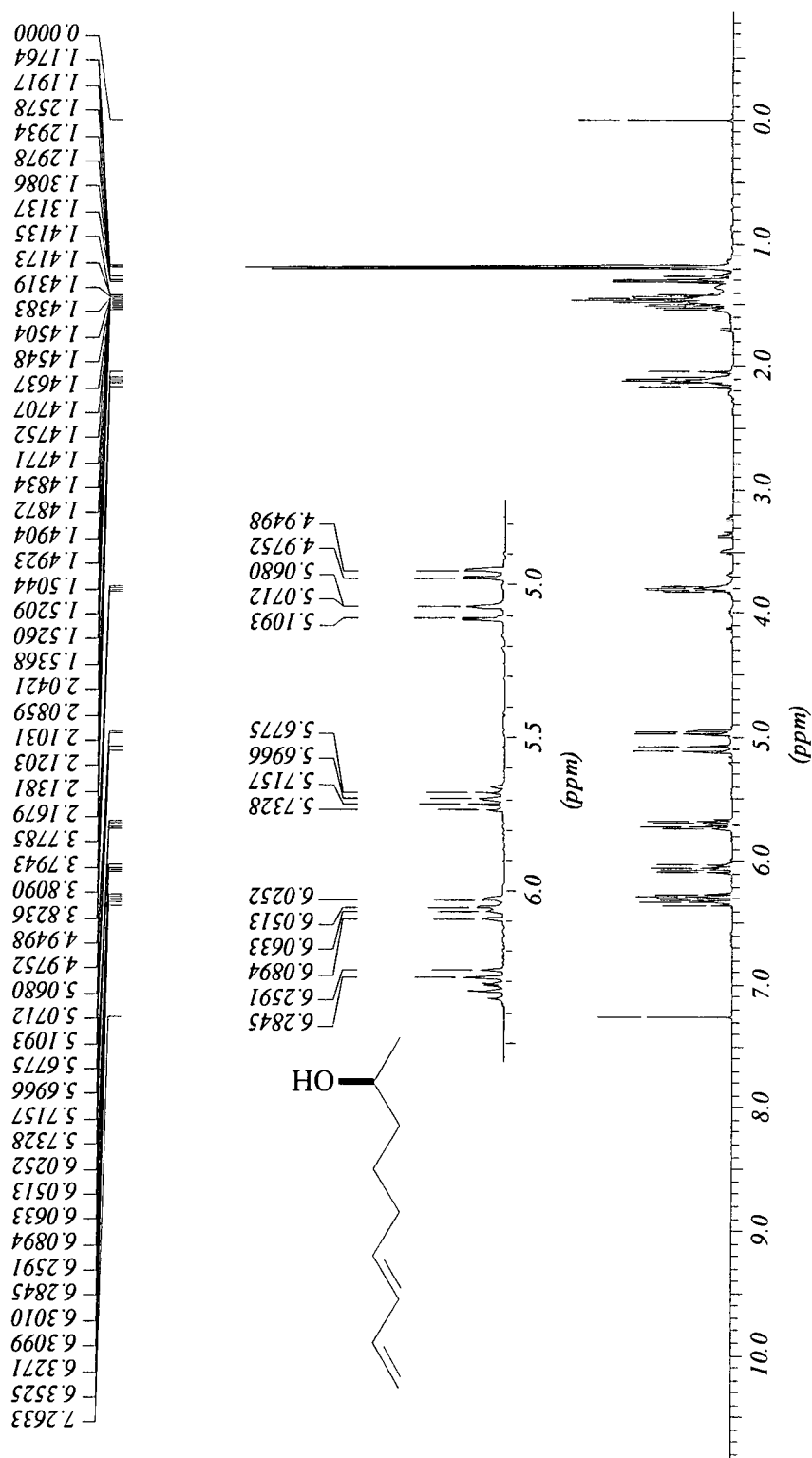
11.84 – Espectro de massas do dieno (104)



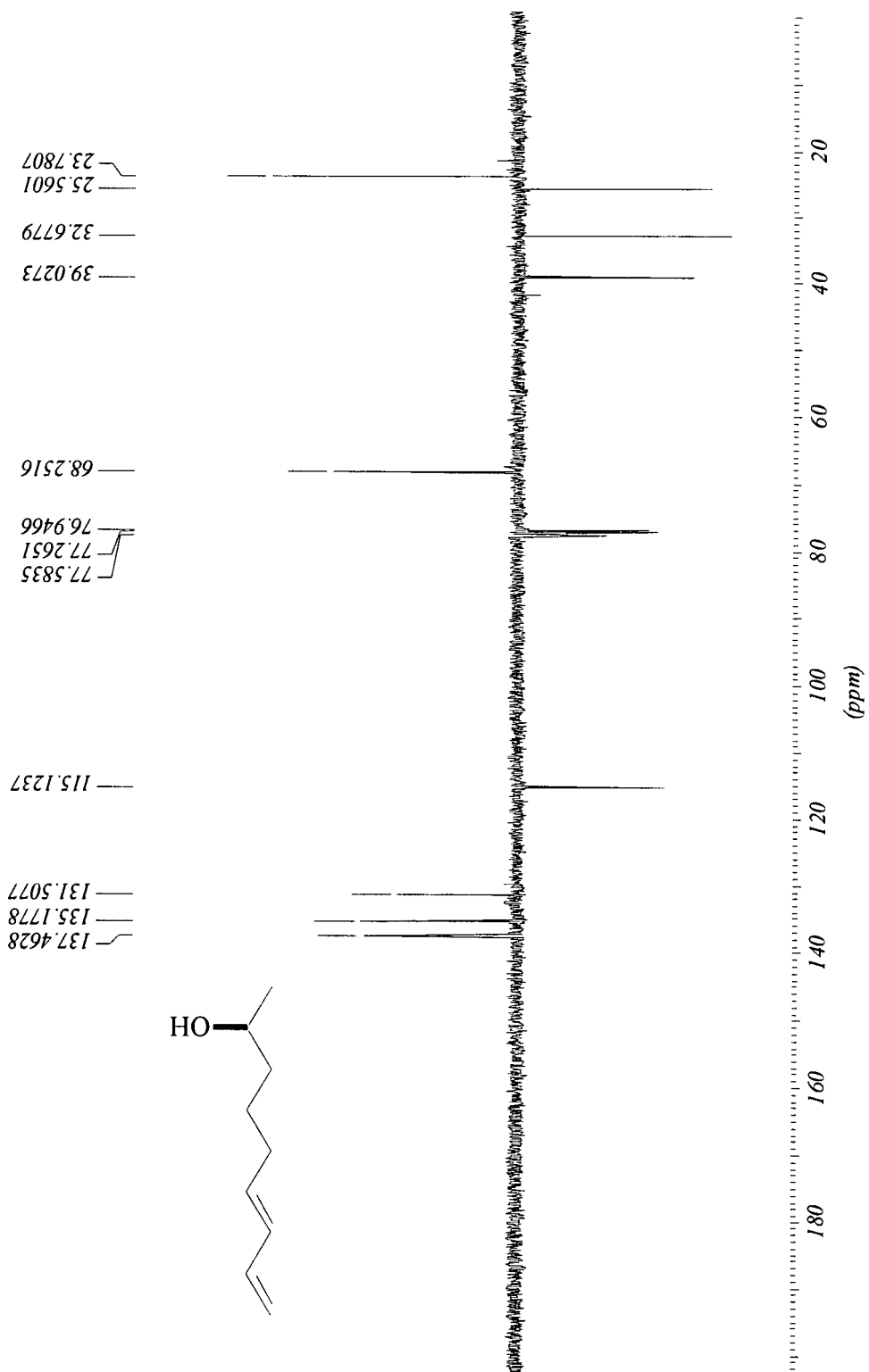
11.85 – Espectro de massas do dieno (105)



11.86 – Espectro de RMN de ¹H do álcool (113)



11.87 – Espectro de RMN de ^{13}C do álcool (113)



11.88 – Espectro de massas do álcool (113)

