

DAVI COSTA SILVA

**Síntese e estudo da estereosseletividade da adição de
cupratos oxazolínicos quirais a nitro olefinas α, β -
insaturadas**

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. Francisco A. Marques

CURITIBA

2004

TERMO DE APROVAÇÃO

SÍNTESE E ESTUDO DA ESTEREOSELETIVIDADE DA ADIÇÃO DE CUPRATOS
OXAZOLÍNICOS QUIRAIS A NITRO OLEFINAS

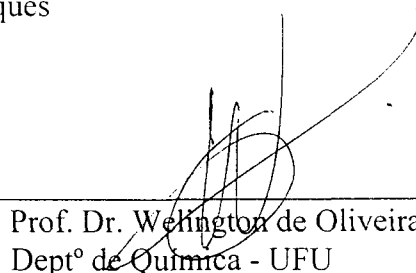
por

DAVI COSTA SILVA

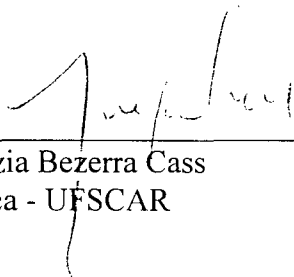
Tese aprovada como requisito
parcial para obtenção do grau de
Doutor no Programa de Pós-Graduação em Química,
pela Comissão Examinadora composta por:



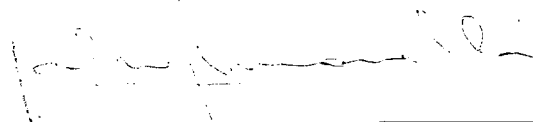
Orientador Prof. Dr. Francisco de Assis Marques
Deptº de Química – UFPR



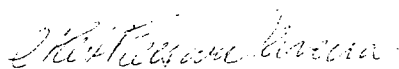
Prof. Dr. Wellington de Oliveira Cruz
Deptº de Química - UFU



Profa. Dra. Quézia Bezerra Cass
Deptº de Química - UFSCAR



Prof. Dr. Fábio Simonelli
Deptº de Química – UFPR



Profª. Drª. Maria Aparecida Ferreira Cesar Oliveira
Deptº de Química – UFPR

Curitiba, 30 de março de 2004.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Francisco de Assis Marques pela orientação e compreensão durante todo o trabalho.

Aos professores Alfredo e Fabio Simonelli, pela atenção e motivação.

Aos companheiros de laboratório, que durante todo este tempo contribuíram para minha formação como profissional e cidadão: Ademir, Alberto, Alcindo, Giuliano, Chico, César, Carlos, Pauleto, Zé, Edison, Jefferson, Orlando, Tico, Marcos Santana, Marcos Moreira, Myrian, Melissa e muitos outros que estiveram no grupo.

Aos professores, alunos e funcionários do Departamento de Química.

Meu especial agradecimento a minha Família (Rosana, William, Camila e Victor), pelo apoio, compreensão e carinho.

Ao CNPq e CAPES pelas bolsas concedidas e auxílio financeiro.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	i
RESUMO	iii
ABSTRACT	iv
I INTRODUÇÃO	1
I.1 Importância da quiralidade	1
I.2 Tecnologia quiral	2
I.3 Química do organocobre	3
I.3.1 Histórico, preparo e estrutura dos organocobres	3
I.3.2 Adição conjugada de organocobre	7
I.3.3 Adição 1,6 em acceptor dieno conjugado.	8
I.3.4 Adição 1,4 em sistema α,β -conjugados	10
I.3.4.1 Auxiliar quiral presente no acceptor de Michael	10
I.3.4.2 Ésteres quirais	12
I.3.4.3 Amidas quirais	16
I.3.4.4 Reagentes organocobre quirais	18
I.4 Adições de organocobre a nitros α,β - insaturados	19
I.5 Propriedades e síntese de oxazolinias	22
I.6 Organocobre oxazolínicos	24
II OBJETIVOS	28

III RESULTADOS E DISCUSSÕES	29
III.1 Preparação do amino álcool quiral (S)-valinol	29
III.2 Síntese das oxazolinias quirais	37
III.2.1 Condensação com ácido acético	37
III.2.2 Microondas	39
III.2.3 Condensação com ortoacetato de trietila	40
III.2.4 Oxazolina quiral a partir do (S)-ácido aspártico	43
III.3 Preparação das nitro olefinas	45
III.4 Reação de ciano cupratos oxazolínicos com nitro compostos α , β -insaturados	52
III.5 Adição da oxazolina derivada do (S)-valinol a outras nitro olefinas	58
III.6 Hidrólise e esterificação das nitro oxazolinias quirais	63
III.7 Adição do cuprato da 2-metil-(4R)-etil-2-oxazolina (42)	68
III.8 Cuprato da oxazolina quiral (43)	71
III.9 Adição das oxazolinias quirais da (S)-propil cisteína e (S)- fe. nil alanina aos nitro compostos α , β -insaturados	73
III.10 Oxazolina a partir da quitina	76
IV CONCLUSÃO	80
V PERSPECTIVAS	82
VI PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	84

Aspectos gerais	84
V I.1 Preparação do (S)- valinol (32) - (2S)-amino-3metil-1-butanol, via redução com LiAlH ₄	87
V I.2 Preparação do (S)-valinol (32) - (2S)-amino-3-metil-1-butanol, via redução com NaBH ₄ /I ₂	88
V I.3 Preparação do (S)-metioninol (33) - (2S)-amino-4-tiometil-1-butanol.	89
V I.4 Preparação do (S)-propil cisteinol (34) - (2R)-amino-3-tiopropil-1-propanol	90
V I.5 Preparação do (S)-benziltio cisteinol (35) - (2R)-amino-4-tiobenzil-1-propanol.	91
V I.6 Preparação do (S)-benzil cisteinol (36) - (2S)-amino-3-fenil-1-propanol	92
V I.7 Preparação do (S)-propiltio cisteina (34a) - ácido (2S)-amino-3-tiopropil-propanóico.	93
V I.8 Preparação do (S)-benziltio cisteina (35a)	94
V I.9 Preparação da 2-metil-(4S)-isopropil-2-oxazolina (38) via ortoacetato de trietila.	95
V I.10 Preparação da 2-metil-(4R)- etil-2-oxazolina (42)	96
V I.11 Preparação do 2-metil-(4S)-metiltioetil-2-oxazolina (43)	96
V I.12 Preparação do 2-metil-(4R)-propiltiometil-2-oxazolina (44)	97

V I.13	Preparação do (4 <i>S</i>)-benzil-2-oxazolina (46)	98
V I.14	Preparação do nitro estireno (21), {1-nitro-2-fenil-(<i>E</i>)-eteno}	99
V I.15	Preparação do nitro furfuril (64), {1-nitro-2-furfuril-(<i>E</i>)-eteno}	100
V I.16	Preparação do (<i>p</i> -cloro)-nitro estireno (30), {1-nitro-2-(<i>p</i> -cloro fenil)-(<i>E</i>)-eteno}	101
V I.17	Preparação do (<i>p</i> -metóxi)-nitro estireno (56), {1-nitro-2-(<i>p</i> -me. tóxifenil)-(<i>E</i>)-eteno}	103
V I.18	Preparação do (3,4-dimetóxi)-nitro estireno (57), {1-nitro-2- (3,4-dimetóxifenil)-(<i>E</i>)-eteno}	104
V I.19	Preparação do (<i>p</i> -nitro)-nitro estireno (58), {1-nitro-2-(<i>p</i> -nitro fenil)-(<i>E</i>)-eteno}	105
V I.20	Preparação do (<i>o</i> -nitro)-nitro estireno (53), {1-nitro-2-(<i>o</i> -nitro fenil)-(<i>E</i>)-eteno}	106
V I.21	Preparação do (3-hidróxi-4-metóxi)-nitro estireno (59), {1-ni. tro-2-(3-hidróxi-4-metóxifenil)-(<i>E</i>)-eteno}	107
V I.22	Preparação do 1-nitro-1-hexeno (53)	108
V I.23	Preparação do 7-nitro-hexidileno (55)	109
V I.24	Preparação do aldeído (57a), (3,4-dimetóxi-benzaldeído)	110
V I.25	Preparação do aldeído (60a), (<i>o</i> -metóxi-benzaldeído)	111
V I.26	Reação de adição do cuprato da oxazolina quiral (38) ao nitro furfuril (64)	111

V I.27 Reação de adição do cuprato da oxazolína quiral (38) ao nitro estireno (21)	113
V I.28 Reação de adição do cuprato da oxazolína quiral (38) ao nitro estireno (30), {1-nitro-2-(<i>p</i> -clorofenil)-(<i>E</i>)-eteno}	114
V I.29 Reação de adição do cuprato da oxazolína quiral (38) ao nitro estireno (56) - {1-nitro-2-(<i>p</i> -metóxifenil)-(<i>E</i>)-eteno}	116
V I.30 Reação de adição do cuprato da oxazolína quiral (38) ao nitro estireno (57) - {1-nitro-2-(3,4-dimetóxifenil)-(<i>E</i>)-eteno}	117
V I.31 Reação de adição do cuprato da oxazolína quiral (38) ao nitro estireno (58) - {1-nitro-2-(<i>p</i> -nitrofenil)-(<i>E</i>)-eteno}	119
V I.32 Reação de adição do cuprato da oxazolína quiral (38) ao nitro estireno (59) - {1-nitro-2-(<i>o</i> -nitrofenil)-(<i>E</i>)-eteno}	120
V I.33 Reação de adição do cuprato da oxazolína quiral (38) ao 1-nitro-1-hexeno (53)	122
V I.34 Reação de adição do cuprato oxazolínico quiral ao 7-nitro-hexilideno (55)	123
V I.35 Preparação do nitro éster (66) derivado da oxazolína (38)	124
V I.36 Preparação do nitro éster (67a) derivado da oxazolína (38)	125
V I.37 Preparação do nitro éster (76) derivado da oxazolína (38)	126
V I.38 Preparação do nitro éster (77) derivado da oxazolína (38)	127
V I.39 Preparação do nitro éster (81) derivado da oxazolína (38)	128

V I.40 Preparação do (S)-amino diéster (49) - {(2S)-amino-1,4-buti- rato de metila.	129
V I.41 Preparação do (S)-amino diol (50) - {(2S)-amino-1,4-butano- diol}	129
V I.42 Preparação da hidróxi oxazolina (51) - {2-metil-(4S)-hidróxi- etil-2-oxazolina	130
V I.43 Reação de adição do cuprato oxazolínico quiral do (S)-me- tioninol ao nitro estireno (30)	131
V I.44 Reação de adição do cuprato oxazolínico quiral do (S)-me- tioninol ao nitro estireno (21)	132
V I.45 Reação de adição do cuprato oxazolínico quiral do (S)-me- tioninol ao nitro estireno (56)	134
V I.46 Preparação do nitro éster (67a) derivado da oxazolina (43)	135
V I.47 Preparação do nitro éster (76) derivado da oxazolina (43)	136
V I.48 Preparação do nitro éster (77) derivado da oxazolina (43)	137
V I.49 Reação de adição do cuprato oxazolínico quiral do (S)-pro- piltiometil cisteinol ao nitro estireno (21)	138
V I.50 Reação de adição do cuprato oxazolínico quiral do (S)-pro- piltiometil cisteína ao nitro estireno (30)	139
V I.51 Reação de adição do cuprato oxazolínico quiral do (S)-pro- piltiometil cisteinol ao nitro estireno (56)	140

V I.52 Reação de adição do cuprato oxazolínico quiral do (S)-fenil alaninol ao nitro estireno (21)	142
V I.53 Reação de adição do cuprato oxazolínico quiral do (S)-propiltiometil cisteína ao nitro estireno (30)	143
V I.54 Reação de adição do cuprato oxazolínico quiral do (S)-propiltiometil cisteinol ao nitro estireno (56)	144
V I.55 Preparação do nitro éster (67a) derivado da oxazolina (44)	146
V I.56 Preparação do nitro éster (76) derivado da oxazolina (44)	146
V I.57 Preparação do nitro éster (77) derivado da oxazolina (44)	147
V I.58 Preparação do nitro éster (67a) derivado da oxazolina (46)	148
V I.59 Preparação do nitro éster (76) derivado da oxazolina (46)	149
V I.60 Preparação do nitro éster (77) derivado da oxazolina (46)	150
V I.61 Preparação da glucosamina hidrocloreídrica (96)	151
V I I REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	152
ESPECTROS SELECIONADOS	170
1 Espectro de RMN ¹ H (300 MHz-CDCl ₃) do (S)-valinol (32)	171
2 Ampliação do espectro de RMN ¹ H nas regiões de δ 3,28 a 3,65 ppm do composto (32)	172
3 Espectro de RMN ¹³ C (20 MHz-CDCl ₃) do (S)-valinol (32)	173
4 Ampliação dos sinais do espectro RMN de ¹³ C do (S)-Valinol nas regiões de δ 10,00 a 65,00 ppm.	174
5 Espectro de RMN ¹ H (400 MHz-CDCl ₃) do (S)-fenil alaninol (36)	175

6	Ampliações do espectro de RMN ^1H (400 MHz- CDCl_3) nas regiões de δ 2,40 a 3,80 ppm do composto (36)	176
7	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz- CDCl_3) do (<i>S</i>)-fenil alaninol (36)	177
8	Espectro de CG/EM do (<i>S</i>)-fenil alaninol (36)	178
9	Espectro de RMN ^1H (300 MHz- CDCl_3) da oxazolina quiral (38)	179
10	Ampliação do espectro de RMN ^1H nas regiões de δ 3,80 a 4,30 ppm do composto (38)	180
11	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz- CDCl_3) da oxazolina quiral (38)	181
12	Espectro de CG/EM da oxazolina quiral (38)	182
13	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz- CDCl_3) da 2-metil-(<i>4R</i>)-etil oxazolina (42)	183
14	Ampliações do espectro de RMN ^1H nas regiões de δ 4,05 a 4,40 ppm da oxazolina (42)	184
15	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz- CDCl_3) da oxazolina (42)	185
16	Espectro de CG/EM da 2-metil-(<i>4R</i>)-etil oxazolina (42)	186
17	Espectro de RMN ^1H (400 MHz- CDCl_3) da oxazolina (46)	187
18	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz- CDCl_3) da oxazolina (46)	188
19	Espectro de RMN ^1H (300 MHz- CDCl_3) do nitro furfuril (64)	189
20	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz- CDCl_3) do 7-nitro hexilideno (55)	190
21	Espectro de CG/EM do 1-nitro-ciclo hexeno (53)	191
22	Espectro de RMN ^1H (400 MHz- CDCl_3) do nitro estireno (56)	192
23	Espectro de RMN ^{13}C (400 MHz- CDCl_3) do nitro estireno (56)	193
24	Espectro de RMN ^{13}C da nitro oxazolina quiral (65)	194
25	Ampliações do espectro de RMN ^{13}C nas regiões de 10,00 a 40,00 ppm da oxazolina (65)	195

26	Ampliações do espectro de RMN ¹³ C nas regiões de 30,00 a 80,00 ppm da oxazolina (65)	196
27	Ampliações do espectro de RMN ¹³ C nas regiões de 142,00 a 170,00 ppm da oxazolina (65)	197
28	Espectro de CG/EM da nitro oxazolina quiral (65)	198
29	Espectro de CG/EM nitro oxazolina quiral (67)	199
30	Espectro de CG/EM da nitro oxazolina (68)	200
31	Espectro de ¹³ C (50 MHz-CDCl ₃) da nitro oxazolina (70)	201
32	Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz-CDCl ₃) do nitro oxazolina (72)	202
33	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz-CDCl ₃) do nitro éster (66)	203
34	Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz-CDCl ₃) do nitro éster (66)	204
35	Espectro de RNM ¹ H (400 MHz-CDCl ₃) do nitro éster (67a)	205
36	Ampliações do espectro de RMN ¹ H nas regiões de 3,90 a 4,80 ppm do nitro éster (67a)	206
37	Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz-CDCl ₃) da nitro oxazolina (67a)	207
38	Espectro de CG/EM do nitro éster (67a)	208
39	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz-CDCl ₃) do nitro éster (76)	209
40	Ampliações do espectro de RMN ¹ H nas regiões de 3,90 a 4,80 ppm do nitro éster (76)	210
41	Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz-CDCl ₃) do nitro éster (77)	211
42	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz-CDCl ₃) do nitro éster (77)	212
43	Ampliação do espectro de RMN ¹ H nas regiões de 3,90 a 4,70 ppm do nitro éster (77)	213
44	Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz-CDCl ₃) do nitro éster (77)	214

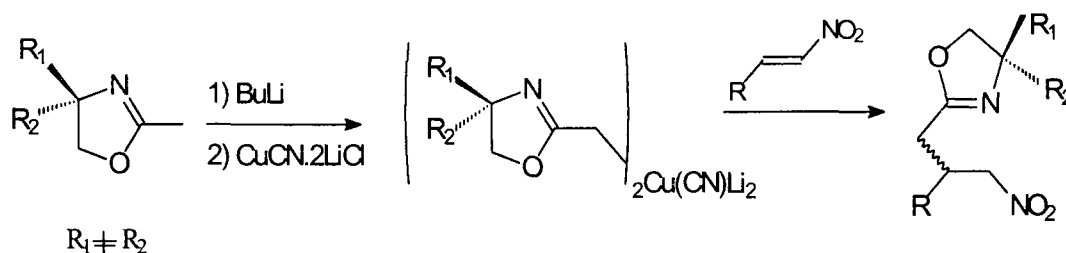
LISTA DE ABREVIATURAS E FÓRMULAS

Abund.	- abundância
Acc	- aceptores de Michael
NH ₃	- amônia
BMS	- boro metil sulfeto
NaBH ₄	- boro hidreto de sódio
n-BuLi	- n-butil lítio
LiCl	- cloreto de lítio
CuCN	- cianeto de cobre
J	- constante de acoplamento
SOCl ₂	- cloreto de tionila
NH ₄ Cl	- cloreto de amônio
EtAlCl ₂	- cloreto de etil alumínio
Bu ₃ SnCl	- cloreto de tributil estanho
CCD	- cromatografia em camada delgada
CG	- cromatografia gasosa
CG/EM	- cromatografia gasosa acoplada ao detector de massas
CLAE	- cromatografia líquida de alta eficiência
CH ₂ Cl ₂	- diclorometano
Me ₂ S	- sulfeto de dimetila
e.e.	- excesso enantiomérico
E.M.	- espectro de massas
EtOH	- etanol
IV	- espectro na região de infravermelho
Hz	- Hertz

LiAlH ₄	- hidreto de lítio e alumínio
KOH	- hidróxido de potássio
MgX	- haleto de magnésio
TMSI	- iodeto de trimetil silano
M ⁺	- íon molecular
I ₂	- iodo molecular
MeLi	- metil lítio
MeOH	- metanol
min	- minuto
m/z	- relação massa carga
ppm	- parte por milhão
RMN ¹³ C	- ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	- ressonância magnética nuclear de hidrogênio
THF	- tetrahydrofurano
CCl ₄	- tetracloreto de carbono
NEt ₃	- trietilamina
P(C ₆ H ₅) ₃	- trifenil fosfina
PBu ₃	- tributil fosfina
t-BuOK	- terc-butóxido de potássio
BF ₃ .OEt ₂	- trifluoreto de boro eterato

RESUMO

A primeira etapa deste trabalho envolveu estudos visando a preparação de amino álcoois quirais a partir da redução de amino ácidos com diversos agentes redutores. De posse dos amino álcoois estudos posteriores foram efetuados no sentido de se encontrar as melhores condições reacionais para se sintetizar oxazolinas quirais. Cupratos oxazolínicos quirais de estequiometria $R_2CuCNLi_2$ de seis oxazolinas foram preparados e adicionados a diversas nitro olefinas a fim de se determinar a estereosseletividade do processo.

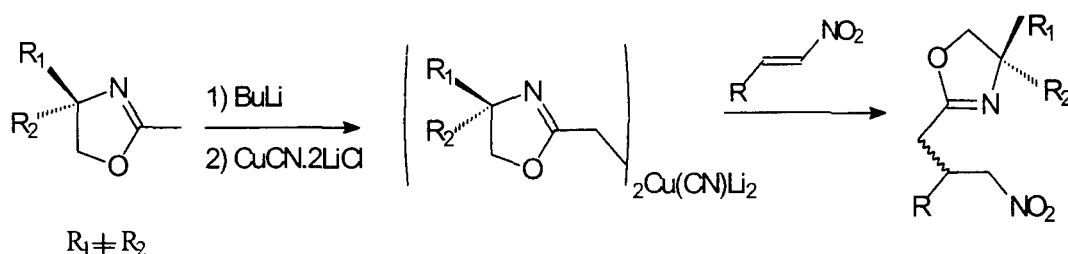


Os excessos diastereoisoméricos de algumas nitro oxazolinas quirais geradas foram determinados via cromatografia gasosa em coluna quiral sendo que a maioria das nitro oxazolinas foi convertida ao respectivo nitro éster tendo seus excessos enantioméricos determinados por cromatografia líquida de alta eficiência quiral.

Os excessos estereoisoméricos variaram de 11 a 80%, sendo que o cuprato oxazolínico derivado da (*S*)-fenil alanina apresentou a melhor estereosseletividade entre os testados.

ABSTRACT

The first part of this work was focused on the preparation of chiral amino alcohols from the reduction of readily available chiral amino acids. The amino alcohols prepared were employed on the synthesis of chiral oxazolines which were then used in the synthesis of chiral oxazoline cyano cuprates. Cuprates of stoichiometry $R_2CuCNLi_2$ derived from six different chiral oxazolines were prepared and added to conjugated nitro olefins.



The diastereisomeric excess of some nitro oxazolines generated were determined by chiral GC analysis. For the most cases studied the nitro oxazolines were converted into nitro esters and the stereoisomeric excess were determined by chiral HPLC analysis.

The stereoisomeric excess varied from 11 to 80%. The best stereoselectivity was achieved with the cuprated generated from the chiral oxazoline derived from L-phenyl alanine.

I INTRODUÇÃO

I.1 Importância da quiralidade

Apesar da quiralidade ser conhecida desde o século XIX, quando Louis Pasteur olhando ao microscópio ótico separou mecanicamente cristais com formas isoméricas de ácido tartárico,^{1,2} somente há poucas décadas tem-se notado a sua imensa importância em termos de interação com materiais biológicos. Uma grande descoberta feita nesta área é a indução de câncer por partículas de pó de quartzo assimétrico. A incidência de tumor foi mais significativa pelo material levo-rotatório do que pelo destro-rotatório, evidenciando que a resposta biológica a cristais sólidos enantiomorfos pode diferir. Diante desta informação, pode-se concluir que deve existir receptores específicos nas membranas das células (ou organelas no seu interior) que são ativado (ou sensibilizados) pela atuação dos cristais de uma determinada ação, levando à transmissão de mensagens errôneas e ao aparecimento do tumor.³ São muitos os exemplos de fármacos quirais tendo um estereoisômero ativo farmacologicamente, e o outro inativo ou mesmo prejudicial ao organismo humano. O exemplo mais clássico é o da talidomida, a primeira droga quiral em que estas propriedades foram descobertas. Um dos enantiômeros causa defeitos de má formação do feto, enquanto o outro é responsável pelo efeito benéfico. Esta droga foi desenvolvida pela Chimie Grunenthal de Aachen, na Alemanha, em meados dos anos cinquenta, como um sedativo para prevenir náusea durante a gravidez.⁴ Em 1961, descobriu-se que o composto produzia anormalidades nos membros superiores dos fetos, chamada de focomelia, quando tomada nos três primeiros meses da gravidez. A maioria dos países

retirou a talidomida do mercado, mas em 1979, pesquisadores da Universidade de Bonn, Alemanha, separaram os dois isômeros da talidomida e relataram que o enantiômero (S)-(-) é teratogênico em ratos e a forma (R)-(+) não causa nenhum problema (Figura 1).

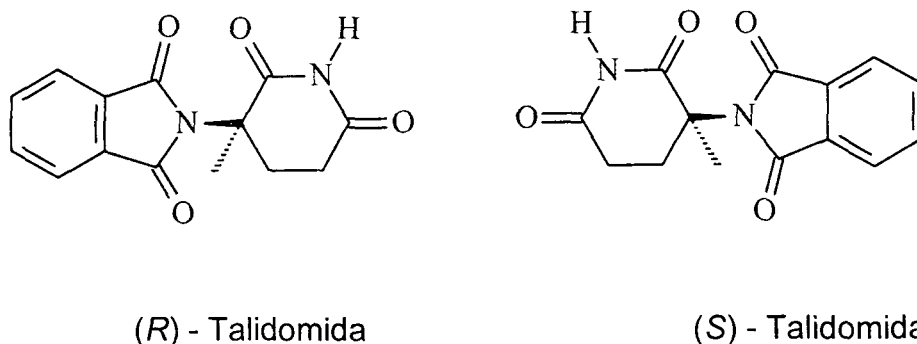


Figura 1. Estruturas dos enantiômeros da talidomida

Em 1984, cientistas da universidade de Munster, Alemanha, descobriram que cada enantiômero racemiza em pH fisiológico em tubos de ensaios ou em ratos, injetados com a droga. Essa descoberta sugere, portanto, que a utilização de ambos os enantiômeros da talidomida deve ser evitada.⁴

I.2 Tecnologia quiral

A tecnologia quiral envolve basicamente um conjunto de técnicas disponíveis voltadas para a obtenção e controle analítico de substâncias enantiomericamente puras, em escala piloto ou laboratorial. Existem cinco estratégias sintéticas básicas para a geração de estereocentros de forma estereocontrolada, a saber:

-uso de substrato quiral

-uso de biocatalisadores

-catalisadores quirais

-auxiliares quirais

-resolução quiral

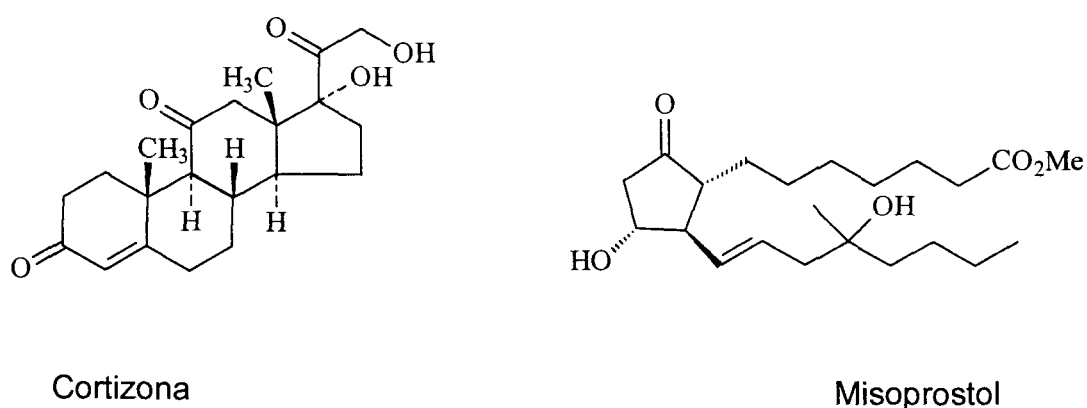
Como **substratos quirais**, normalmente, são empregados produtos naturais, tais como carboidratos, terpenos e aminoácidos, dentre outros. A utilização de **biocatalisadores** (microorganismos e enzimas) em síntese assimétrica foi intensamente estudada nos últimos anos e representa uma estratégia muito importante na produção de substâncias enantiomericamente puras.⁵⁻⁶ O emprego de **catalisadores quirais** é a estratégia mais difundida na indústria, onde a catálise homogênea é muito utilizada, principalmente na reação de hidrogenação.⁷ Por último, tem-se a **resolução quiral** é a separação de uma mistura quiral em dois componentes opticamente ativos (processo químico ou enzimático).

I.3 Química dos organocobres

I.3.1 Histórico, síntese e estrutura dos organocobres

Desde seu surgimento em 1952, a química dos organocobres⁸ tem sido objetivo de investigação de vários pesquisadores em nível mundial, tendo como consequência o desenvolvimento de diversos métodos de síntese de importância singular. A versatilidade das transformações possíveis de serem

efetuadas com organocobres aliada à, via de regra, alta regio, quimio e estereosseletividade destas transformações, fazem dos organocobres reagentes amplamente empregados em síntese orgânica, sendo que centenas de produtos naturais já foram preparados utilizando-se tais reagentes.⁹ Dois exemplos interessantes de compostos sintetizados empregando-se reagentes organocobre são a Cortizona,¹⁰ utilizada para regular a glicose e combater infecções supra-renais e o Misoprostol¹¹ utilizado contra úlcera gástrica e também ilegalmente como abortivo, sendo também uma alternativa viável para induzir parto normal em parto de risco (Figura 2).



Cortizona

Misoprostol

Figura 2. Produtos naturais sintetizados utilizando organocobre

O primeiro organocobre (dimetil cuprato de lítio) foi preparado por Gilman e colaboradores em 1952¹² (Esquema 1), e mostrou boa reatividade frente a uma grande variedade de eletrófilos. Os cupratos do tipo R_2CuLi são chamados de *Reagentes de Gilman* em homenagem a seu trabalho pioneiro.



Esquema 1. Preparação de reagente de Gilman

Nesta época o uso de sais de cobre como catalizadores em reações envolvendo organometálicos já era conhecido. Um dos trabalhos mais relevantes desta natureza foi publicado em 1941 por Kharasch e Tawney's e descreve o efeito do catalisador de cobre (I) na reação entre brometo de metil magnésio e isoforona.¹³

Em 1966, House e colaboradores,¹⁴ demonstraram que reagentes organocobres estequiométricos, poderiam ser empregados em adições conjugadas em altos rendimentos e com grande reprodutibilidade, quando comparados aos reagentes de Grignard sob catalise de cobre. Estes e outros estudos¹⁵⁻¹⁹ levaram ao desenvolvimento de muitas outras reações, que provocaram um grande impacto em praticamente todos os aspectos da síntese orgânica.

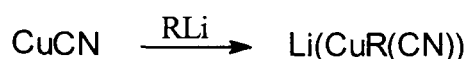
Atualmente os complexos organocobre se constituem no principal caminho para formação de ligações carbono-carbono²⁰ através de adições conjugadas a compostos carbonílicos α,β -insaturados,^{20a} substituições nucleofílicas de haletos,^{20b} sulfonatos,^{20c} acetatos alílicos,^{20d} aberturas de epóxidos^{20e} e adição a acetilenos.^{20f}

A transmetalção de um reagente organometálico com um sal de cobre é o método mais utilizado para preparação de reagentes organocobre. Praticamente todos os sais de cobre (I) podem ser usados para este propósito; comumente são usados os haletos CuI e CuBr.Me₂S e cianeto de cobre (I). Éter etílico, THF, dimetil sulfeto são os solventes mais utilizados; triálquil/triaril-fosfinas, HMPA, entre outros, têm sido frequentemente empregados como co-

solventes para a preparação de reagentes organocobre do tipo RCu e R₂CuLi. Espécies de composição R₃CuLi₂, R₃Cu₂Li e R₅Cu₃Li podem ser obtidas pela variação da estequiometria dos reagentes.²¹

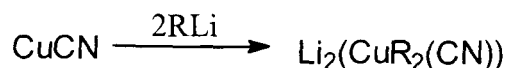
Organocobres são classicamente preparados a partir de outros organometálicos, mais comumente reagentes de Grignard ou organólítio. Estes reagentes organometálicos de lítio e magnésio podem comportar-se como nucleófilos e como bases implicando na necessidade de utilização de substratos orgânicos menos funcionalizados. Uma solução para este problema é realizar uma reação de transmetalção gerando uma espécie organometálica menos reativa. Em princípio, todos metais menos eletronegativos que o cobre podem ser utilizados²², sendo que compostos organotitânio,^{23, 24a} zircônio,^{24b} alumínio,^{24c} estanho,^{24e} zinco^{24f} tem sido utilizados para este fim, e podem ser convertidos em um reagente organocobre pela reação com quantidade equimolar de sal de cobre (I).

Os cianos organocobre se constituem em caso especial de reagentes organocobre, já que a introdução de CuCN (I), como fonte de cobre, confere ao reagente características muito diferentes das conhecidas dos Reagentes de Gilman, principalmente quanto à reatividade e estabilidade. Estes foram introduzidos por Lipshutz e colaboradores. no início da década de 80.^{25,26} Os cianos organocobre gerados na reação entre cianeto de cobre e um equivalente de RLi formam a espécie Li(CuR(CN)), que é chamada de "cianocuprato de baixa ordem" (Esquema 2).



Esquema 2. Ciano cuprato de baixa ordem

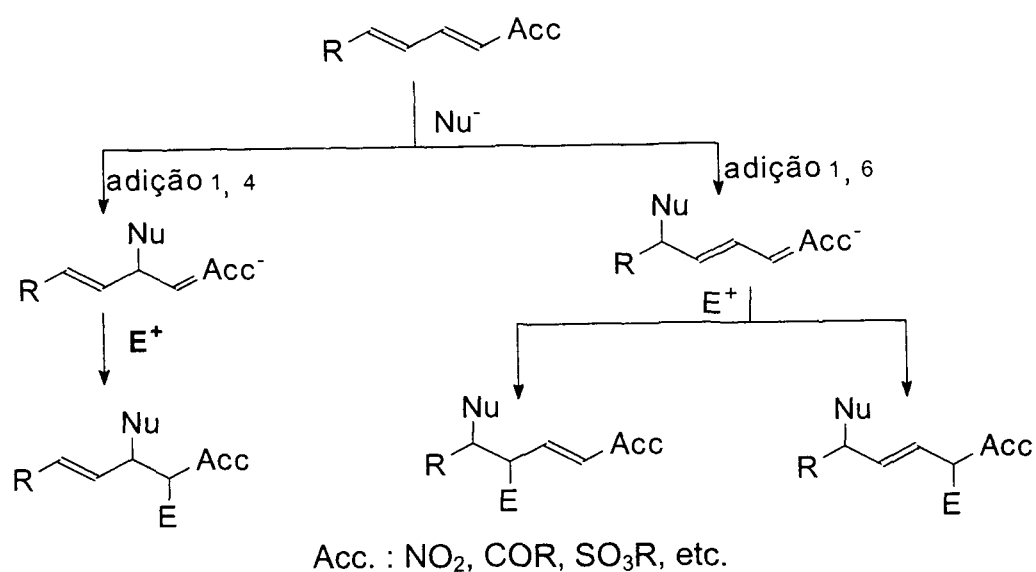
Estudos espectroscópicos, entre outras observações, contribuíram para a formulação da teoria que indica que o grupo ciano está ligado covalentemente ao cobre no complexo. O monoânion ($\text{CuR}(\text{CN})^- + \text{Li}^+$) tem composição $\text{Li}(\text{CuR}_t\text{R}_{nt})$, na qual o grupamento ciano assume a condição de ligante “dummy” (R_{nt}), ou seja não transferível. A adição de dois equivalentes de RLi produziu o cuprato $\text{Li}_2\text{CuR}_2(\text{CN})$, que mostra especial reatividade frente aos cupratos de Gilman e aos “cianocupratos de baixa ordem”. Esses reagentes foram chamados, por Lipshuts, de “cianocupratos de alta ordem” (Esquema 3).



Esquema 3. Ciano cuprato de alta ordem

I.3.2 Adição conjugada de organocobre

Uma aplicação clássica destes reagentes envolve: carbocupratação, adição 1,4 a eletrófilos conjugados (Adição de Michael) e adição seguida de alquilação, em reação de substituição ($\text{S}_{\text{N}}2'$).²⁷ São também utilizados em reações de adição 1,6; 1,8; 1,10; 1,12 em substratos com múltiplas insaturações conjugadas podendo conter uma grande variedade de aceptores de Michael²⁸ (Esquema 4).



Esquema 4. Adições em substratos com múltiplas insaturações

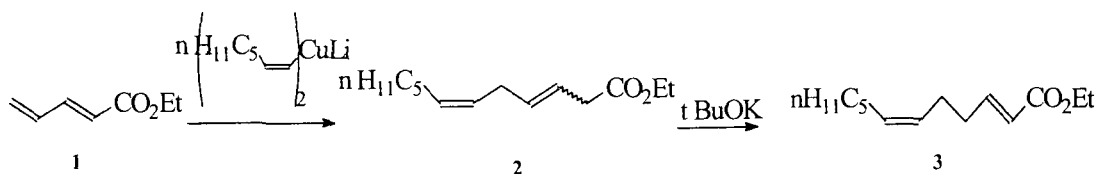
A diferença na reatividade de adição pode ser definida pela escala de reatividade de aceptores de Michael:

Acceptor (Acc) = NO₂ > COR, CO₂R, COSR > CN, SO₃R, OXAZOLIDINA > SO₂R > SOR >> CONR₂.

I.3.3 Adição 1,6 em acceptor dieno conjugado

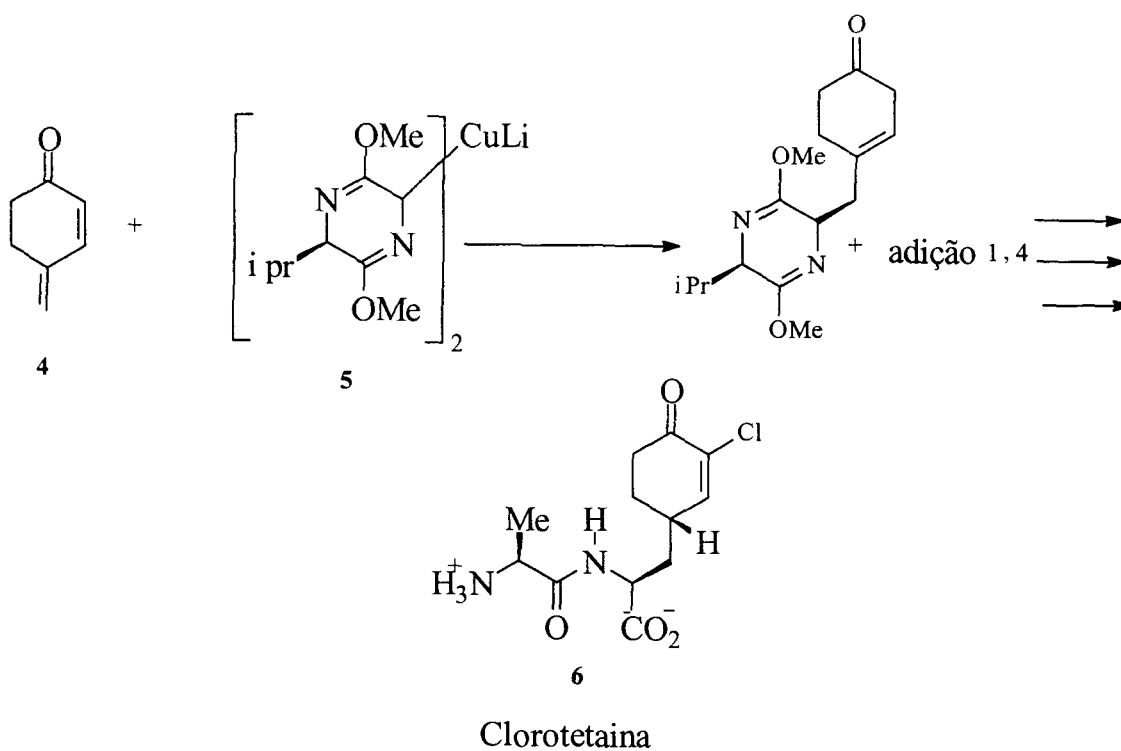
O primeiro exemplo de adição de cuprato para um acceptor dieno substituído, foi reportado por Naf e colaboradores,²⁹ utilizando o di (*Z*)-1-heptenilcuprato de lítio na adição de Michael ao 2,4, pentadionato de etila (1). A reação procedeu-se com alta regioseletividade para formar a mistura de 1:1 dos isômeros (2) resultantes da adição 1,6, que foi convertido em um dos

constituente da pera Bartlett, o (2*E*, 6*Z*)-2,6-dodecadienoato de etila (**3**), por isomerização com *t*-BuOK (Esquema 5).



Esquema 5. Síntese de um dos constituintes da pera via organocobre

Outro exemplo é o cuprato (**5**) contendo o éter quiral bislactin de Schollkopt,³⁰ utilizado na primeira síntese quiral total do antimicótico dipeptídico Clorotetaina (**6**) (Esquema 6)



Esquema 6. Síntese da Clorotetaina

Neste caso, a adição nucleofílica na dienona (**4**) se processou com regioseletividade de 63:37, favorecendo o produto de adição 1,6 frente ao da adição 1,4.

I.3.4 Adição 1,4 em sistemas α,β -conjugados

A adição de Michael, uma das transformações mais característica de organocupratos, é muito utilizada na formação de novos centros estereogênicos. Alguns exemplos com altos níveis de diastereosseletividade,³¹³² mostram que os reagentes organocobres são muito sensíveis a fatores estéricos e eletrônicos.³³⁻³⁵ Em alguns casos emprega-se um auxiliar quiral, na adição conjugada. Em outros casos o auxiliar quiral pode se fazer presente tanto na estrutura do organocobre como na do eletrófilo.

Outras abordagens para se efetuar a adição estereosseletiva de organocupratos a aceptores de Michael empregam organocupratos em forma de complexos: heterocuprato quiral^{35b} ou, alternativamente, ligantes quirais não-covalentes.^{35c} Em ambos os casos o aduto 1,4 quiral é obtido diretamente.

I.3.4.1. Auxiliar quiral presente no acceptor de Michael

Dentre os vários tipos de aceptores de Michael quirais comumente empregados em reações com organocupratos, destacam-se os ésteres³⁶⁻⁴² (**a**) e amidas⁴³⁻⁴⁷ (**b**), normalmente contendo derivados de álcoois ou aminas quirais (R^*) em suas estruturas (Figura 3)



Figura 3. Aceptores de Michael com função Éster (a) e amida (b)

Com cetonas e aldeídos e, até mesmo com ésteres, tem-se empregado muito a estratégia de utilizar o auxiliar quiral no carbono vizinho ao carbono pró-quiral sp^2 . Nestes casos sulfóxidos quirais^{47a} (c) ou aminas quirais^{47b} (d), têm sido mais frequentemente empregados (Figura 4).

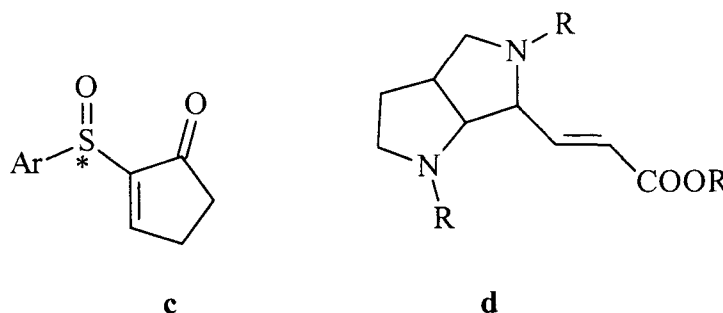
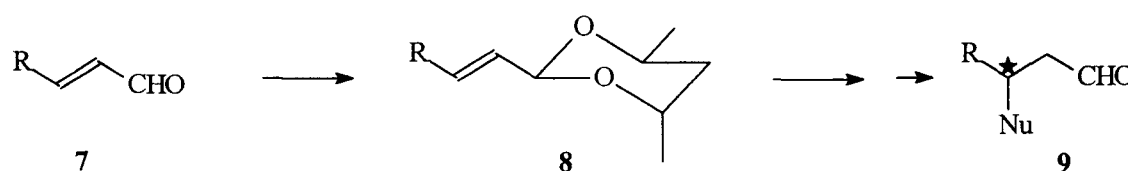


Figura 4. Auxiliar quiral: Sulfóxido quiral (c) e amida quiral (d)

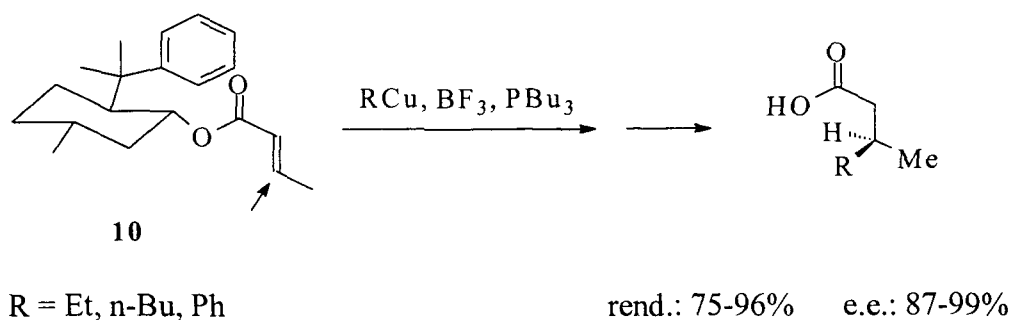
Alternativamente, a função carbonila (7), também pode ser transformada em outro equivalente quiral (8), e regenerada após o processo de adição de Michael^{47c} (9) (Esquema 4).



Esquema 7. Transformação da carbonila em outra função

I.3.4.2 Ésteres quirais

Ésteres quirais contendo um substituinte derivado de um álcool quiral natural ou sintético estão entre as classes de compostos mais empregadas para se estudar a diastereosseletividade em reações com cupratos. Apesar dos excessos diastereoisoméricos serem baixos, bons resultados foram obtidos ao se empregar o éster derivado do fenilmentol (**10**) como auxiliar³⁶ (Esquema 8).



Esquema 8. Adição estereosseletiva de cuprato no éster quiral derivado do fenilmentol

Vale a pena ressaltar que ésteres apresentam baixa reatividade frente a cupratos e normalmente a reação de adição tem que ser ativada por ácidos de Lewis, no caso acima empregou-se $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ e PBu_3 .

Alguns outros ésteres quirais (**e**), (**f**), (**g**), derivados da cânfora,³⁷⁻³⁹ têm sido utilizados com sucesso em reações com cupratos.

Uma explicação para os melhores resultados obtidos com tais ésteres está baseada no fato de o grupo volumoso proteger uma face do centro pró-quiral, esta proteção é auxiliada pela presença do ácido de Lewis na fixação do conformero *s-trans* (Figura 5).

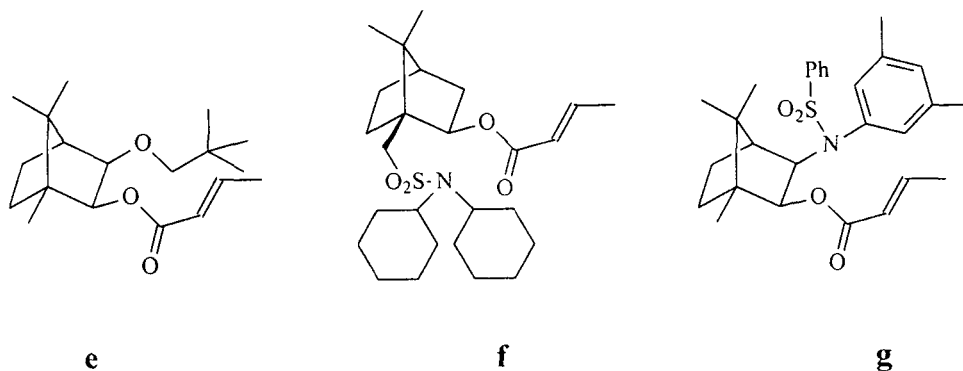


Figura 5. Ésteres derivados da cânfora empregados em reações com cupratos

Algumas aplicações destas reações em síntese de produtos naturais são descritas na literatura.⁴⁰

A inversão da estereoquímica do produto destas reações pode ser efetuada empregando-se o outro enantiômero da cânfora (Figura 6).

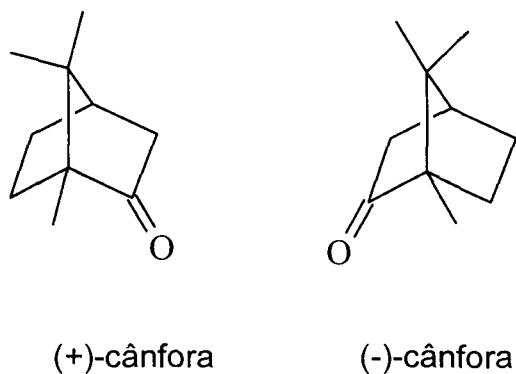


Figura 6. Enantiômeros da cânfora

Embora este enantiômero, (-)-cânfora, não natural seja muito caro, um método simples é utilizar um diastereoisômero diferente do auxiliar quiral (e) ou (g), como os compostos (h) e (i) (Figura 7).

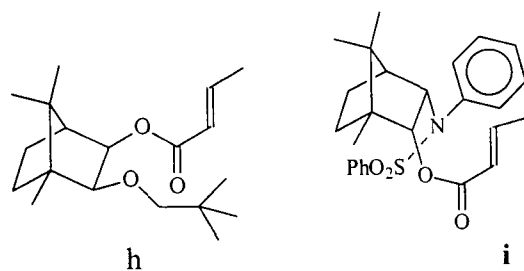
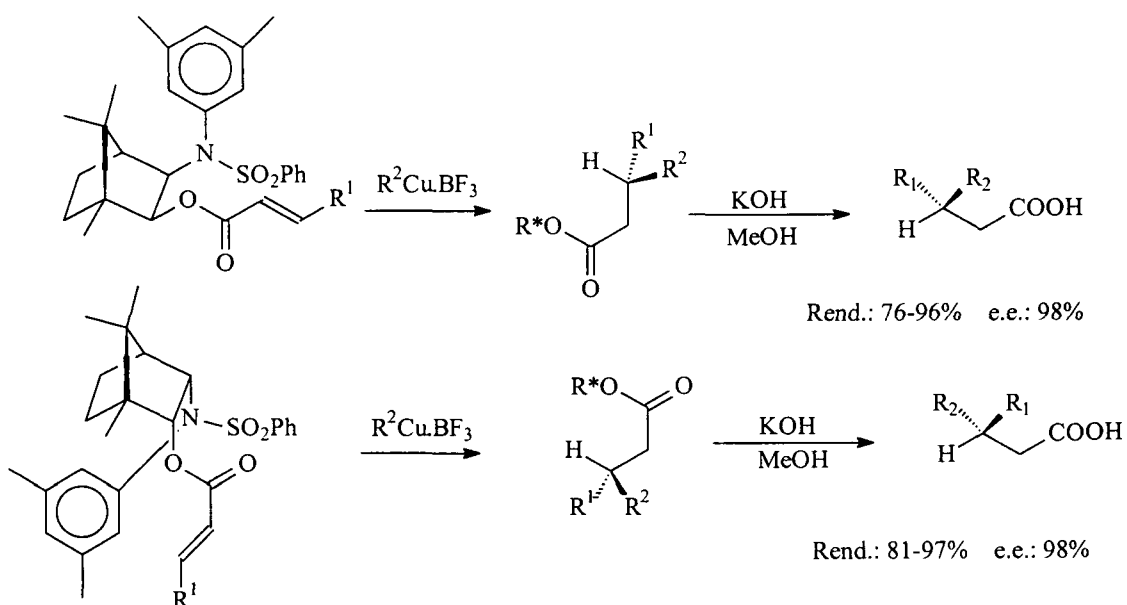


Figura 7. Outros ésteres quirais derivados da cânfora

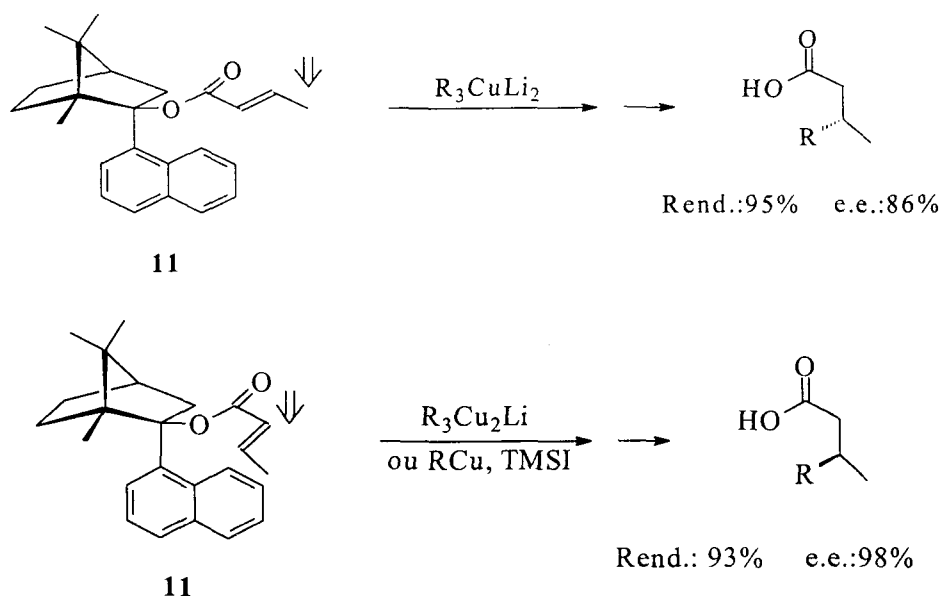
No exemplo abaixo está ilustrado que a estereoquímica do produto de adição é dependente da estereoquímica dos diastereoisômeros derivados da cânfora (Esquema 9).



Esquema 9. Aplicação dos diastereoisômeros derivados da cânfora em reações de reagentes organocobre

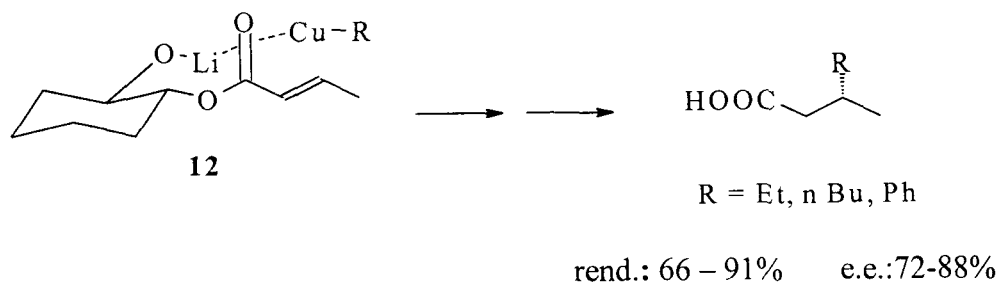
Um exemplo em que a estereoquímica do produto de adição é dependente das condições reacionais é ilustrado a seguir. Quando o éster quiral (11) foi

reagido com o cuprato de alta ordem formado por três equivalentes do RLi e um equivalente de CuI^{41a} o produto da reação parece ser derivado da conformação *s-cis* do éster de partida, ao contrário, se a reação for efetuada com $\text{R}_3\text{Cu}_2\text{Li}$ ou RCu na presença de TMSI obtém-se como produto majoritário o outro enantiômero, provavelmente derivado do confômero *s-trans*^{41b} (Esquema 10).



Esquema 10. Inversão da estereoquímica em função das condições reacionais empregadas

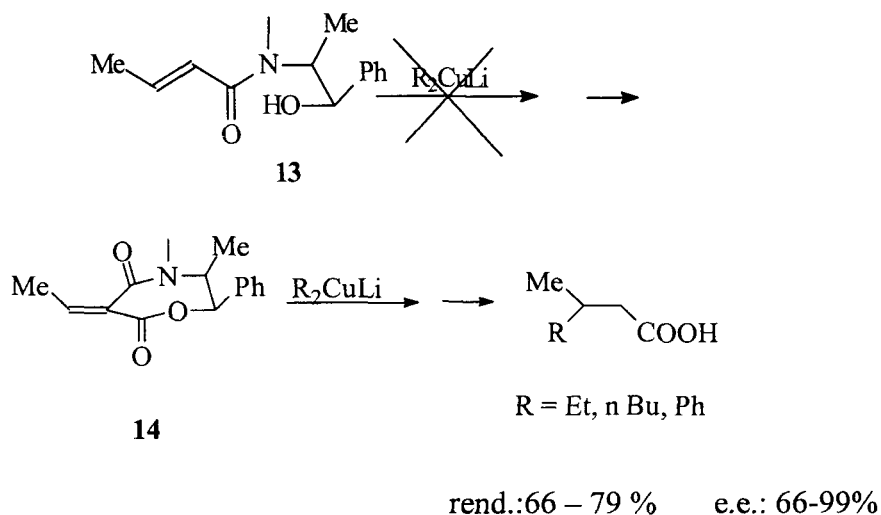
O controle estérico exercido pelo auxiliar quiral pode ser substituído por controle de quelação. Dióis quirais têm sido usado com esta finalidade, como mostrado para o éster⁴² (12). Adição do reagente organocobre produz “*in situ*” heterocuprato que direciona a adição conjugada para a mesma face em que ocorre a quelação (Esquema 11).



Esquema 11. Controle estereoquímico por quelação

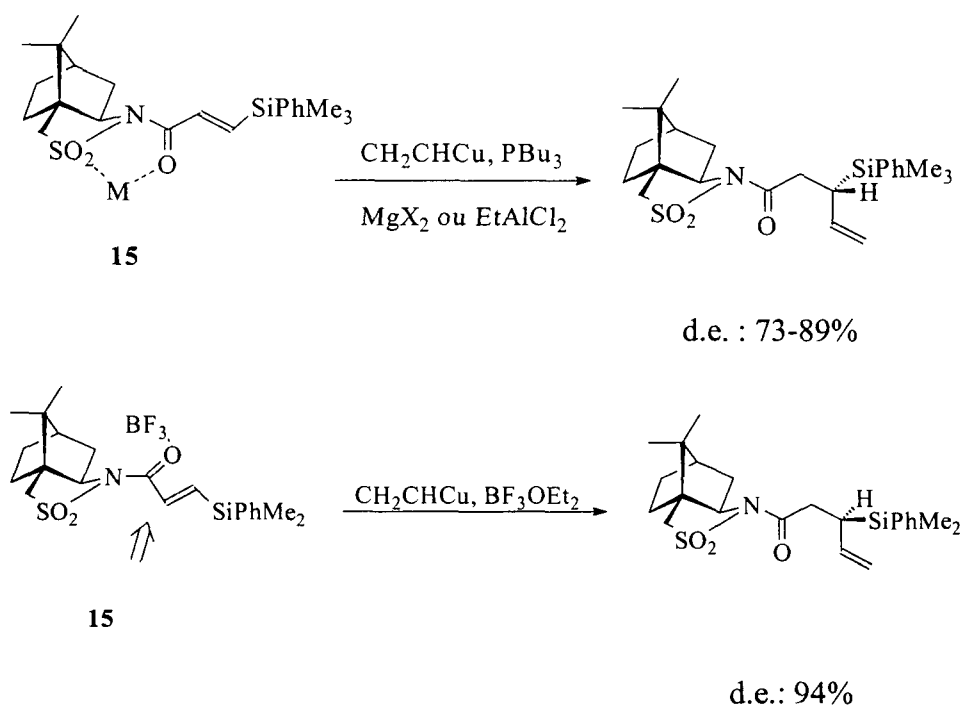
I.3.4.3 Amidas quirais

Amidas quirais têm essencialmente sido empregadas em situações bastante similares às apresentadas para os ésteres, apesar de serem menos reativas que estes. Por exemplo, a amida (**13**) não reage com organocupratos, mas reage com reagente de Grignard e refluxo com THF.¹⁶ Por outro lado, a amida duplamente ativada (**14**) reage mais facilmente⁴⁴ (Esquema 12).



Esquema 12. Ativação de amida insaturada frente a adições de organocobre

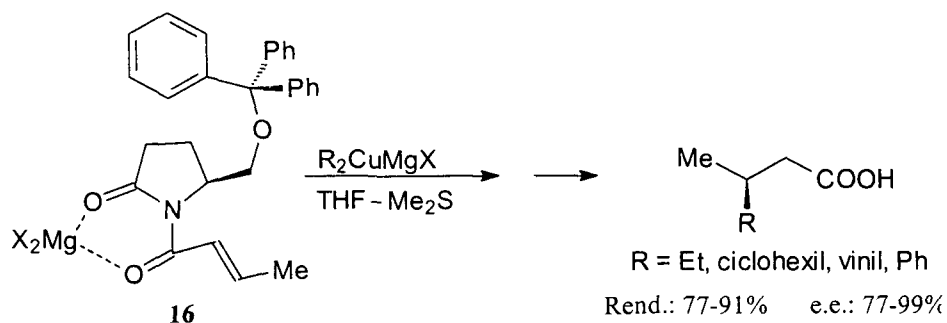
Sultamas do tipo (15) são compostos muito atrativos e mais reativos do que amidas simples. Além disso, elas apresentam a vantagem de poderem ser purificadas por recristalização em alto excesso enantiomérico.⁴⁵ Outro ponto interessante é que amidas terciárias são fixadas na conformação *s-cis*. Sultamas⁴⁶ (15) reagem diastereosseletivamente com reagentes organocobre em presença de sais de magnésio ou alumínio, que quelam ambos os sistemas SO₂ e oxigênio da carbonila. No entanto a diastereosseletividade pode ser invertida se for empregado BF₃.OEt₂ como ativador, que se complexa somente com a carbonila levando ao outro diastereoisômero como produto majoritário (Esquema 13).



Esquema 13. Reações com sultamas quirais

Este método tem sido usado muito eficientemente, não somente em adições conjugadas de uma variedade de grupos R, mas também para captura "in situ"

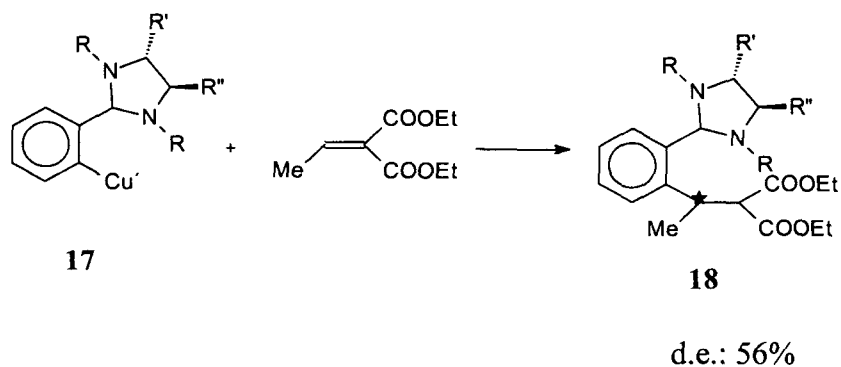
de enolatos.⁴⁷ A diastereosseletividade em ambas etapas é de 75-90%. Outra amida quiral bastante empregada em reações estereosseletivas com cupratos é a (16). O grupo volumoso trifenilmetil protege completamente a face *re*, já que o sal de magnésio liga-se firmemente ao dois grupos carbonílicos (Esquema 14)



Esquema 14. Reação com derivado da γ -butirolactama

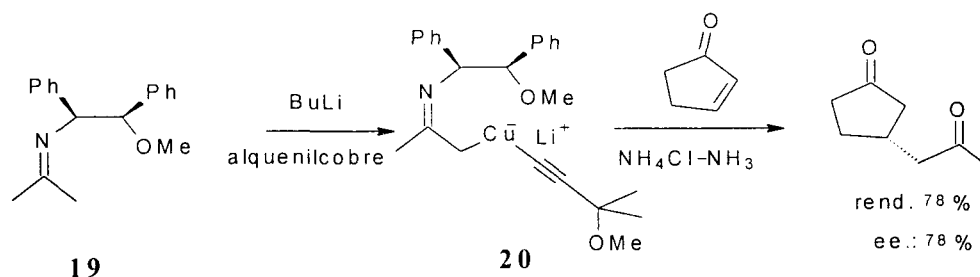
I.3.4.4 Reagentes organocobre quirais

A metodologia empregando organocobre quirais tem sido bem explorada, inclusive exista alguns exemplos de adição conjugada diastereosseletiva com remoção do auxiliar quiral. Sucesso moderado na adição tem sido obtido com arilcobre (17), levando a amina quiral (18) (Esquema 15).



Esquema 15. Adição do aril cobre quiral

Azaenolatos de cobre quirais (**19**) têm se mostrado mais eficientes na transferência de estereosseletividade⁴⁸ (**20**) (Esquema 16).

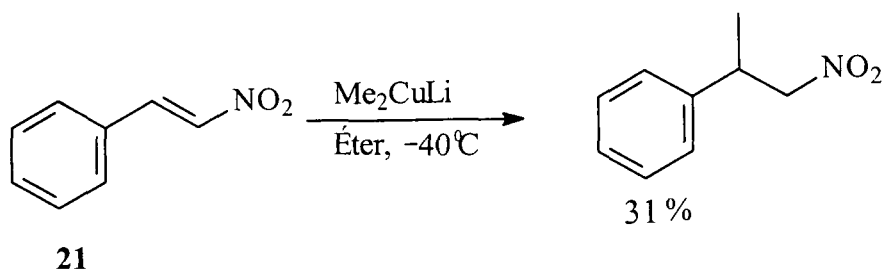


Esquema 16. Adição de cobre azaenolato quiral

I.4 Adições de organocobre a nitros α,β - insaturados

A adição conjugada à nitro olefinas é um importante método para construção de novas ligações carbono-carbono. Desta forma as nitro olefinas são freqüentemente utilizadas como “acceptores de Michael” em reações de adição de nucleófilos de carbono estabilizados tais como enaminas,^{49,50} enolatos de lítio,^{51,52} enol éteres de silício e cetenos acetatos de silício.^{53,54} Avanços significativos também tem sido publicados sobre a adição de compostos organometálicos não estabilizados de lítio,^{55,56} magnésio,⁵⁷ zinco,^{58,59} alumínio^{60, 61} e cobre.^{62,63}

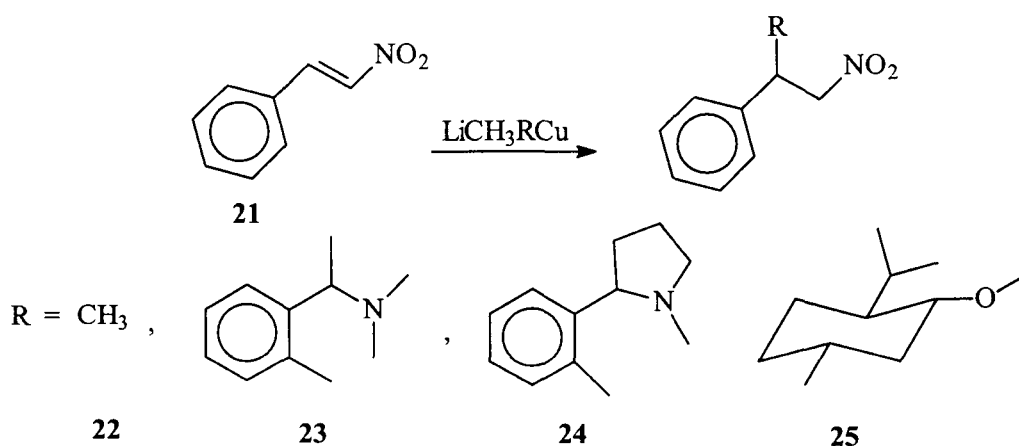
Adições de espécies organometálicas a nitro olefinas geralmente ocorrem em rendimentos satisfatórios. Surpreendentemente os artigos sobre adição de derivados organocobre à nitro olefinas são raros e as reações procedem-se geralmente em rendimentos apenas moderados. Um exemplo é a adição da espécie Me₂CuLi ao nitro estireno⁶⁴ (**21**) descrita por Bowlus.⁶⁵ (Esquema 17)



Esquema 17. Adição de organocobre ao nitro estireno

Langer e Seebach⁶⁶ reagiram algumas nitro olefinas com diorganocupratos de lítio com ligantes quirais e obtiveram algumas induções assimétricas.

Também foram feitas reações entre nitro estireno e derivados do dimetil cuprato de lítio quirais, utilizando diferentes ligantes não transferíveis presentes na estrutura do organocobre, tais como: o dimetil cuprato de lítio (**22**), (S)-2-metil-(2-N-metilpirrolidina)fenil cuprato (**24**), e o metil-mentoxicuprato (**25**), respectivamente. Os dois últimos reagentes quirais induziram assimetria, porém com estereosseletividade muito baixa (2% e 1% e.e.) (Esquema 18)



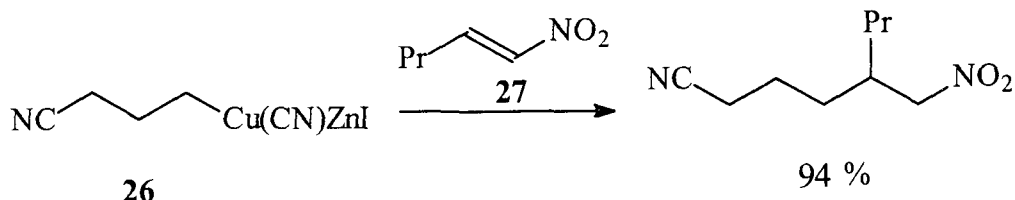
Esquema 18. Organocobre com diferentes ligantes

Bowlus⁶⁷ observou que o nitro estireno é muito reativo com dimetil cuprato de lítio formando o produto de adição conjugada em rendimentos moderados e também um material polimérico era observado. Alterando a temperatura alterava o rendimento dos produtos formados (Tabela 1).

Tabela 1. Reação entre reagente organocobre e nitro estireno

Reagente	Temperatura (°C)	Produto da adição (%)	Material Polimérico (%)
MeCu (sem LiI)	0	13	17
MeCu, 2 eq. (sem LiI)	0	20	28
MeCu + LiI	0	50	2
Me ₂ CuLi	0	33	10
Me ₂ CuLi	- 40	31	17
Me ₂ CuLi	- 78	4	8
Amina (23)	0	6 (sem e.e.)	10
Amina (24)	- 40	22 (2% e.e.)	6
(25)	- 40	12 (1% e.e.)	1

Já os reagentes de cobre, derivados de compostos organozinco, adicionam a vários tipos de nitro olefinas em altos rendimentos e com pouca formação de subprodutos.⁶⁸ Um exemplo é a adição de zincocianocupratos (**26**) ao 1-nitro-1-penteno (**27**), em excelente rendimento⁶⁹ (Esquema 19).



Esquema 19. Adição de zincocianocuprato

I.5 Propriedades e síntese de oxazolinias

Oxazolinias são compostos heterocíclicos de cinco membros contendo uma dupla ligação sendo que a posição da insaturação pode variar, tornando possível a existência de três diferentes sistemas oxazolínicos (Figura 8).

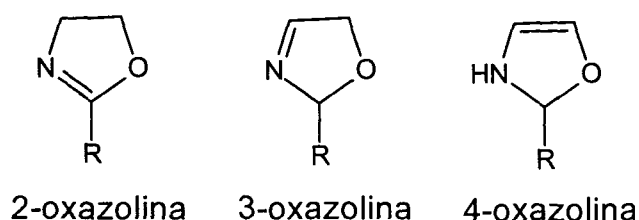
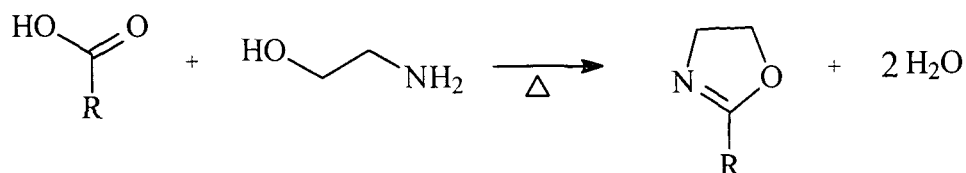


Figura 8. Diferentes estruturas de sistemas oxazolínicos

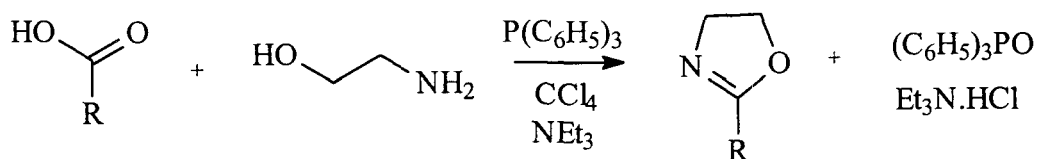
A partir do final da década de 60, a reatividade das 2-oxazolinias começou a ser intensamente investigada, resultando em um crescente emprego de tais compostos em síntese orgânica.^{70,71}

O sistema 2-oxazolinico foi primeiramente preparado em 1884, e a metodologia mais simples e direta envolve a reação de ácidos carboxílicos com β -amino álcoois⁷² sob aquecimento e com remoção de água (Esquema 20).



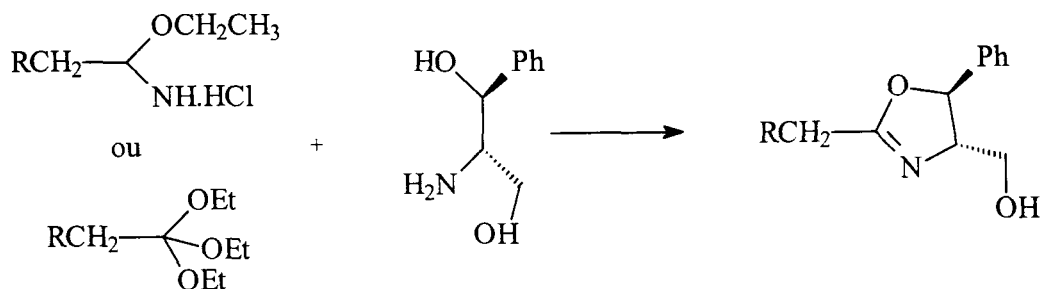
Esquema 20. Reação de ácido carboxílico e amino álcool na preparação de oxazolinas

A necessidade de altas temperaturas torna esta metodologia limitada, não sendo a mesma compatível quando empregados amino álcoois mais voláteis ou quando se faz presente funções mais sensíveis. Uma metodologia alternativa foi então desenvolvida, utilizando os mesmos precursores, a qual permite a obtenção de tais compostos à temperatura ambiente⁷³⁻⁷⁵ (Esquema 21).



Esquema 21. Reação alternativa de formação da 2-oxazolina

Um procedimento bastante empregado para obtenção destes compostos envolve a reação de um imino éter na forma de seu sal hidrocloreto⁷⁶ ou um ortoéster com β -amino álcoois⁷⁷ (Esquema 22).



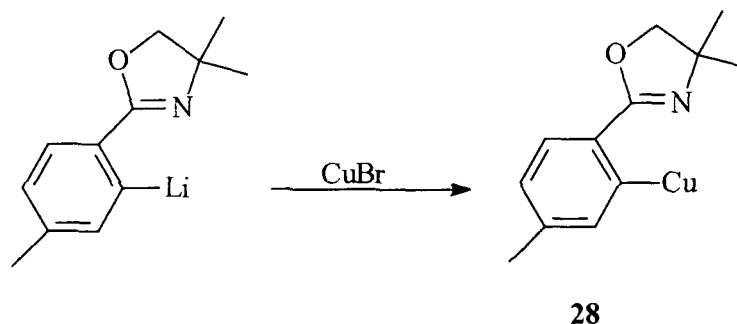
Esquema 22. Reação de formação da 2-oxazolina utilizando-se imino éter ou ortoéster

O fato da função oxazolinica ser relativamente inerte, frente a reagentes de Grignard, hidreto de lítio e alumínio, trióxido de cromo e à condições levemente ácidas ou básicas, fez com que fossem inicialmente empregados como grupos protetores de ácidos carboxílicos.⁷⁸ A partir de então grandes progressos foram percebidos no emprego de oxazolinas quirais na síntese assimétrica de ácidos carboxílicos, lactonas, álcoois, olefinas e um novo modo de substituição aromática com as aril oxazolinas funcionando como reagente nucleófilo ou eletrófilo. Mais recentemente as 2-oxazolinas tem sido utilizadas como ligantes em reações catalíticas assimétricas.⁷⁹ A atividade dos novos ligantes N-doador em substituição aos P-doadores tem sido demonstrado em várias situações, tais como substituições alílicas, reações de Heck,⁷⁹ hidrosilanações, ciclopropanações e em reações de Diels-Alder.

I.6 Organocobres oxazolínicos

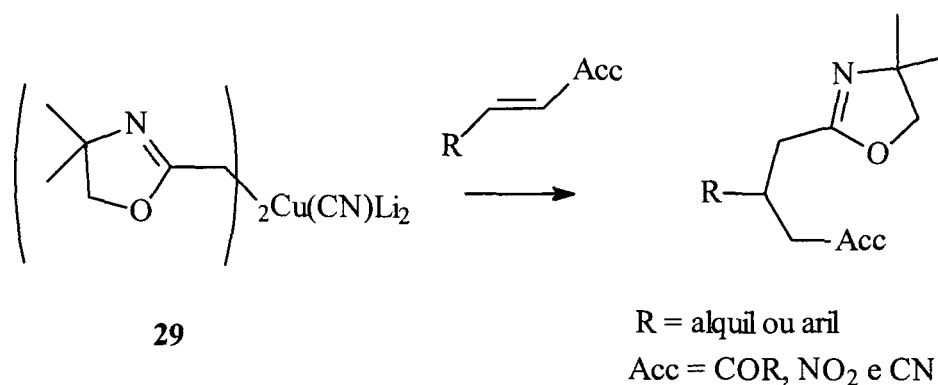
Os compostos organocobre, como discutido anteriormente, têm fundamental importância na síntese orgânica. Poucos são os exemplos

descritos em literatura em que se preparam cupratos contendo a função oxazolinica presente na estrutura do mesmo. Aril oxazolinias litiadas podem ser preparadas por metalação direta, à baixa temperatura, com n-BuLi em THF. Complexos aril cobre (I) (**28**) contendo o substituinte oxazolina⁸⁰ são formadas mediante a reação entre o organolítio e CuBr (Esquema 23).



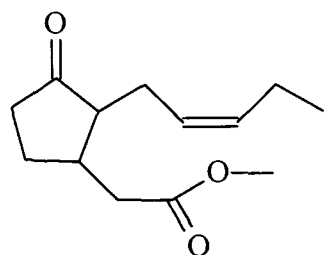
Esquema 23. Formação do arilcobre oxazolina

Estudos realizados em nosso laboratório, mostraram a possibilidade de adicionar cupratos oxazolinicos das 2-oxazolinias (**29**) a sistemas α,β -insaturados contendo vários aceptores de Michael⁸¹ (Esquema 24).

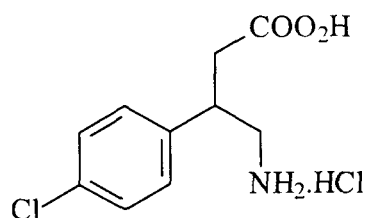


Esquema 24. Adição de cupratos oxazolinicos a nitro olefinas

Esta metodologia de adição de cuprato oxazolínico à compostos α,β -insaturados foi utilizada na síntese do (\pm)-jasmonato de metila⁸² e do (\pm)-baclofen⁸³ (Fig. 9).



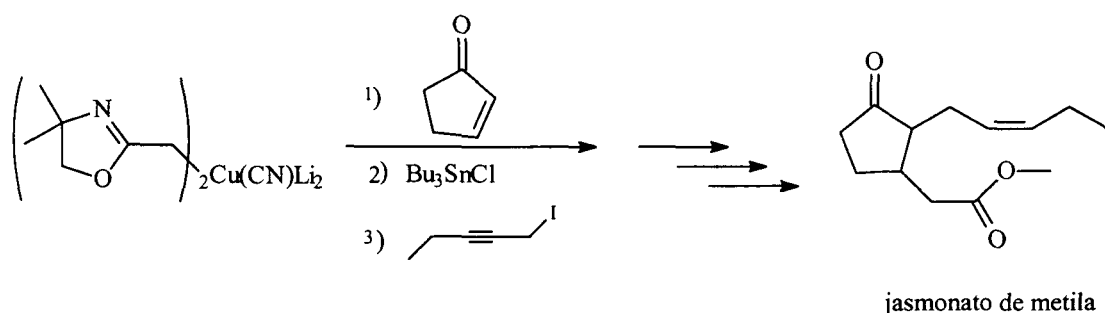
(\pm)-Jasmonato de Metila



(\pm)- Baclofen

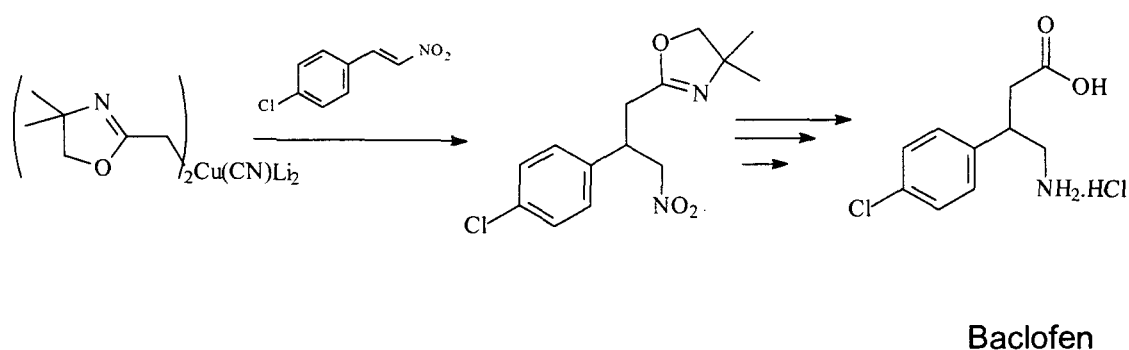
Figura 9. Produtos naturais: Jasmonato de Metila e Baclofen.

O (\pm) Jasmonato de Metila é um produto natural de grande importância na indústria de perfumaria⁸⁴ e ferômonio sexual de insetos.⁸⁵ Na rota sintética utilizada por Santos e colaboradores,⁸² empregou-se como etapa chave uma adição de um cuprato oxazolínico à ciclopentenona, seguida da alquilação do enolato de estanho capturado (Esquema 25).



Esquema 25. Síntese do jasmonato de metila via emprego de cuprato oxazolínico

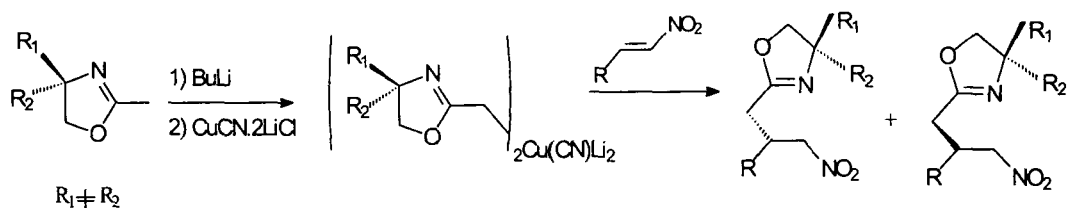
O Baclofen é um fármaco utilizado principalmente no tratamento da espasticidade,⁸⁶ uma séria doença muscular resultante de acidentes vasculares cerebrais, cujos sintomas geralmente estão associados com esclerose múltiplas. Na rota sintética empregada por Clososki e colaboradores,⁸³ o baclofen foi também obtido empregando como etapa chave uma adição de ciano cuprato oxazolínico (**29**) de alta ordem ao nitro estireno (**30**) (Esquema 26).



Esquema 26. Síntese do Baclofen via emprego do cuprato oxazolínico

II OBJETIVOS

O presente trabalho teve como objetivo a preparação de oxazolinas quirais a partir de amino álcoois quirais bem como o estudo da estereosseletividade da adição de cupratos oxazolínicos quirais, de estequiometria $R_2Cu(CN)Li_2$, a nitro olefinas conjugadas (Esquema 27).

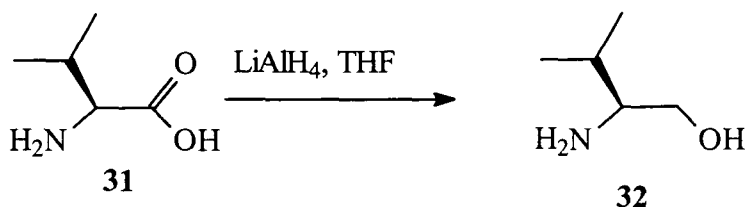


Esquema 27. Reação de cupratos oxazolínicos quirais com nitro olefinas

III RESULTADOS E DISCUSSÕES

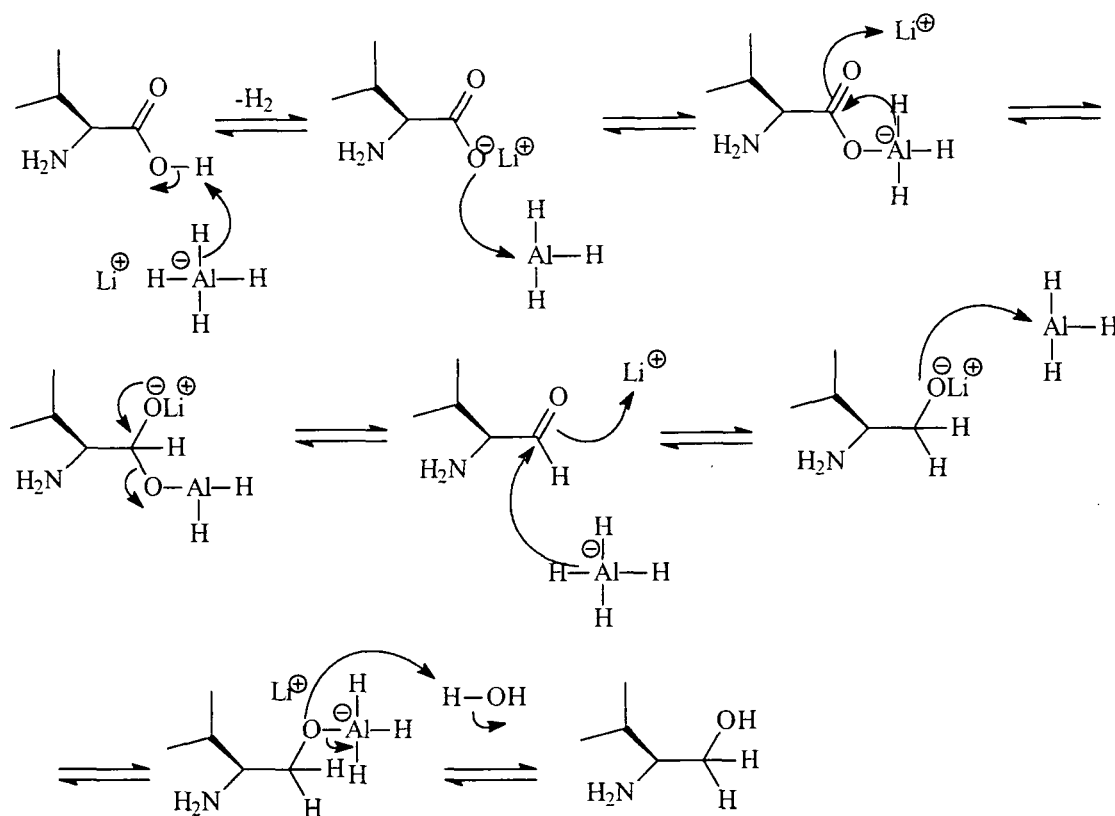
III.1 Preparação do amino álcool quiral (*S*)-valinol

No intuito de testar as condições para preparar a oxazolina quiral, estudou-se a melhor metodologia de obtenção de amino álcool quiral com reagentes disponíveis no laboratório. Um método clássico de obtenção, foi através da redução de α -amino ácidos, que constituem uma fonte natural para produção de vários amino álcoois quirais. Existem muitos reagentes disponíveis (ex: LiAlH_4 ,⁸⁷ DIBAL,⁸⁸ $\text{H}_3\text{B-THF}$ ⁸⁹) para a redução de amino ácidos livres. Na primeira etapa do trabalho foi preparado um (*S*)-valinol (**32**), através da redução da (*S*)-valina (**31**), utilizando-se hidreto de lítio e alumínio (Esquema 28).



Esquema 28. Redução da (*S*)-valina ao (*S*)-valinol com LiAlH_4

Mecanismo de redução de amino ácido, utilizando-se hidreto de lítio e alumínio (Esquema 29).



Esquema 29. Proposta mecanística de redução do amino ácido utilizando-se LiAlH_4

Uma vez preparado o (S)-valinol (**32**), este foi caracterizado por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono, e cromatografia gasosa acoplada a detetor de massas. O espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do (S)-valinol apresentou em δ 0,90 ppm e 0,93 ppm dois dubletos referente as duas metilas do substituinte isopropila; entre δ 1,53 -1,65 ppm verificou-se um multipeto referente ao hidrogênio do carbono terciário, entre δ 2,54-2,60 ppm, verificou-se um multipeto referente ao hidrogênio ligado ao carbono adjacente ao grupo amino; em δ 3,31 ppm e 3,64 ppm, verificou-se dois duplos dubletos referentes aos hidrogênios do carbono ligado à hidroxila,

devido ao acoplamento geminal ($J = 10,5$ Hz) e ao acoplamento com o hidrogênio α -NH₂ com constantes $J = 8,5$ Hz e $J = 4,2$ Hz, respectivamente (Figura 10).

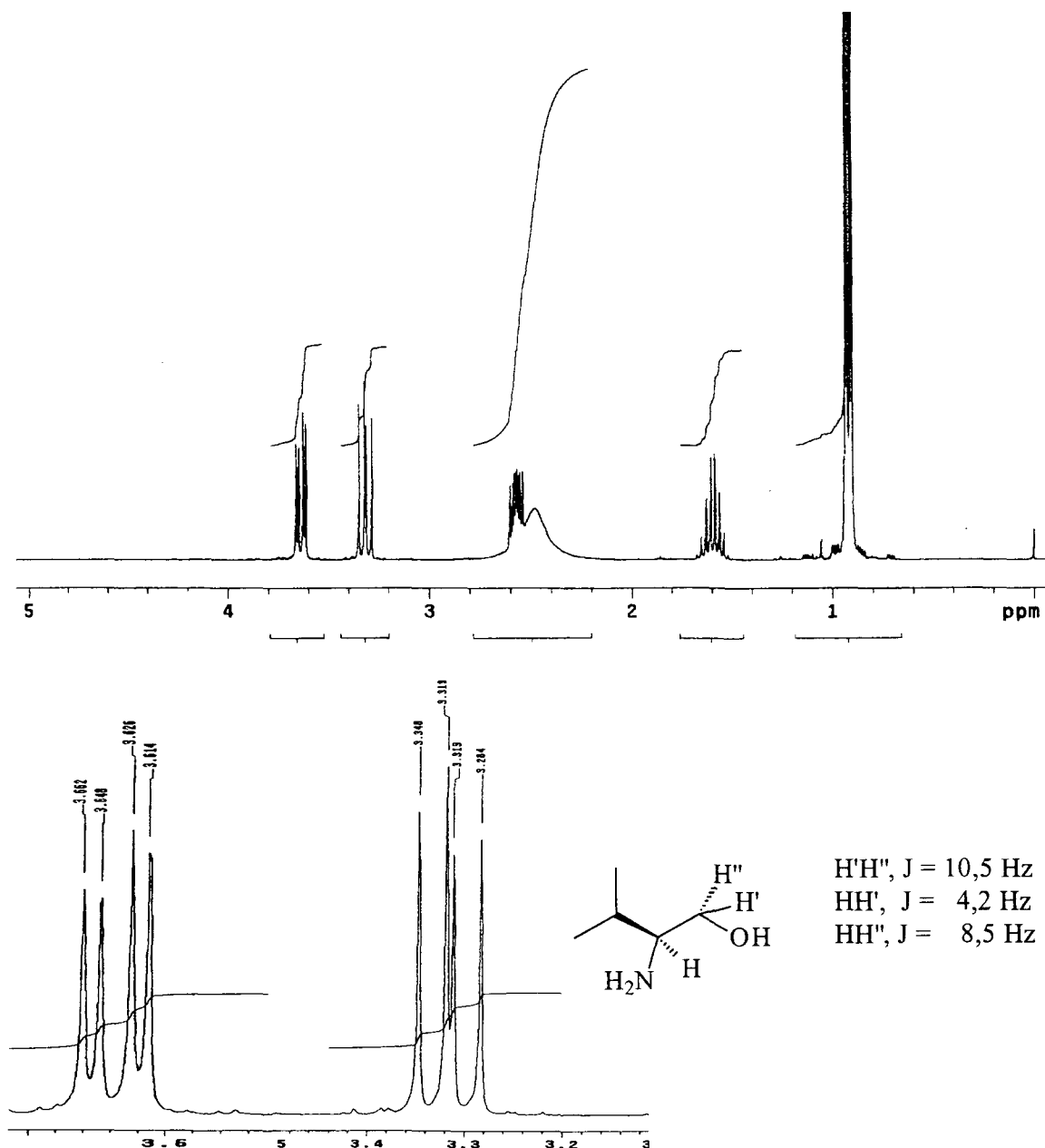


Figura 10. Espectro de RMN de ¹H do (S)-valinol e sinais ampliados da região de 3,2 a 3,8 ppm dos duplos dubletos referentes aos hidrogênios do carbono contendo o grupamento hidroxílico.

O espectro de ressonância magnética nuclear de carbono (página 173) apresentou em δ 18,16 e 19,10 ppm os carbonos referentes às duas metilas; em δ 31,01 ppm o carbono referente ao carbono terciário; em δ 58,28 ppm o carbono ligado ao nitrogênio e o sinal em δ 64,00 ppm referente ao carbono ligado à hidroxila (Figura 11).

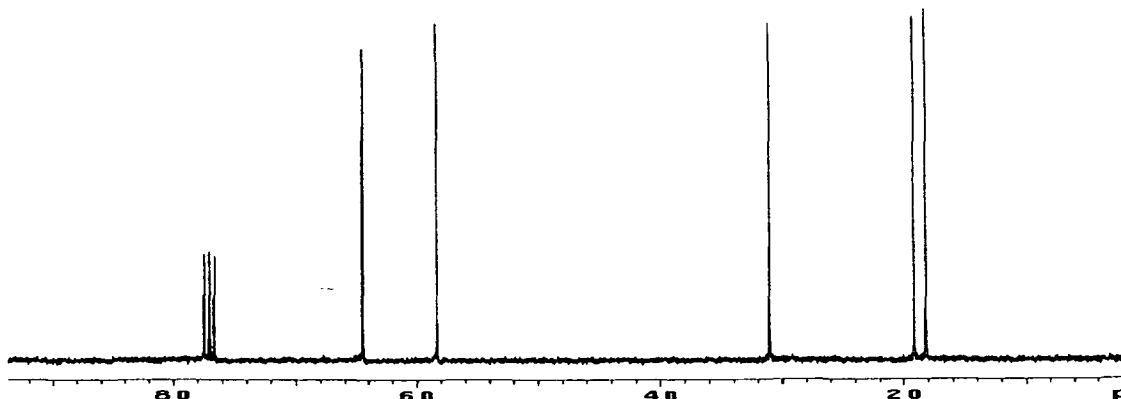
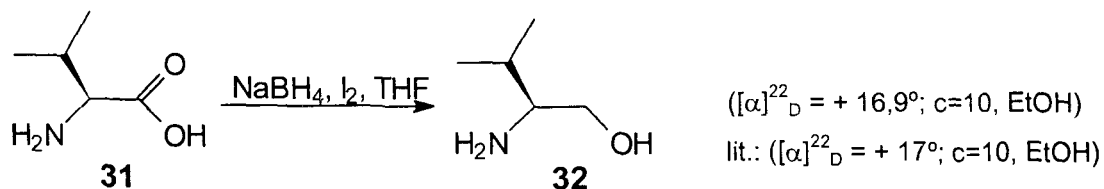


Figura 11. Espectro de RMN de ^{13}C do (S)-valinol (32)

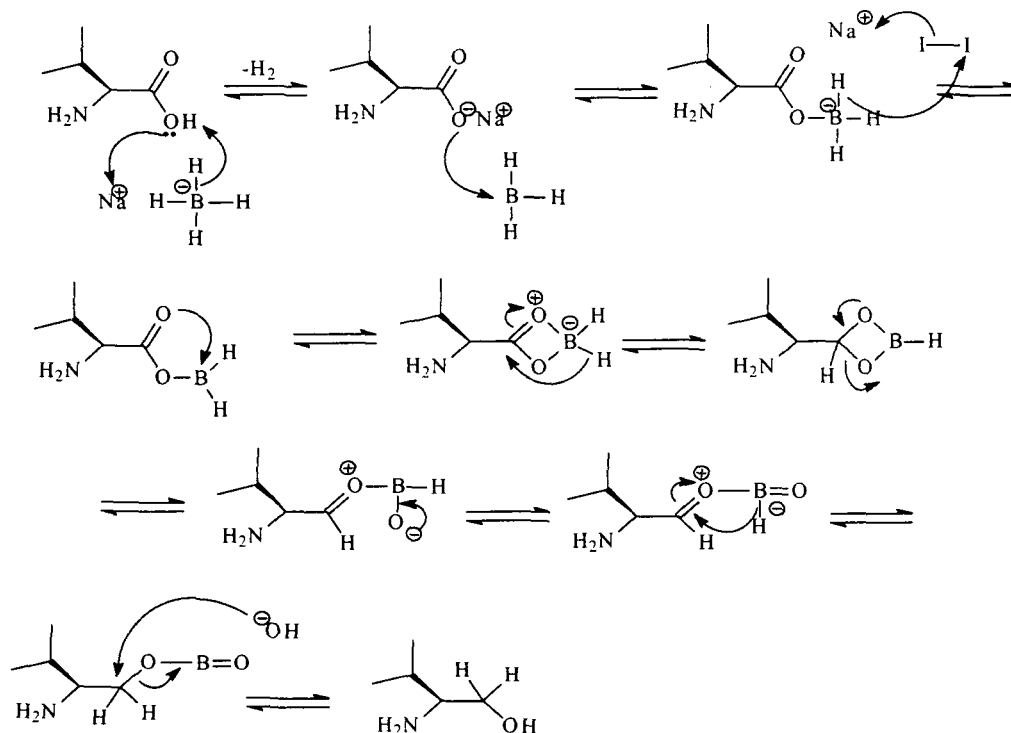
Porém após análise polarimétrica, verificou-se que o desvio ótico do amino álcool obtido ($[\alpha]_D^{22} = + 10^\circ$; $c=5$, CH_2Cl_2) era inferior ao descrito em literatura ($[\alpha]_D^{22} = + 14,5^\circ$; $c=5$, CH_2Cl_2), indicando que o composto preparado poderia ter sofrido racemização parcial durante o processo de redução, ou continha alguma impureza resultante da reação. Esta discrepância polarimétrica, segundo as investigações de Graham S. Poindexter e A. I. Meyers^{89b} por RMN do ^{19}F é devida à existência de traços de impurezas, portanto o aparecimento de um único sinal do ^{19}F indica que o método não é acompanhado por qualquer grau de racemização significativo.

Devido a essa baixa pureza ótica, outro método de redução foi testado, utilizando-se boro hidreto de sódio e iodo molecular⁹⁰ levando à obtenção de um produto com desvio ótico próximo ao da literatura $\{([\alpha]_D^{22} = + 16,9^\circ; c=10, \text{EtOH})$, literatura: $\{([\alpha]_D^{22} = + 17^\circ; c=10, \text{EtOH})\}$ (Esquema 29).



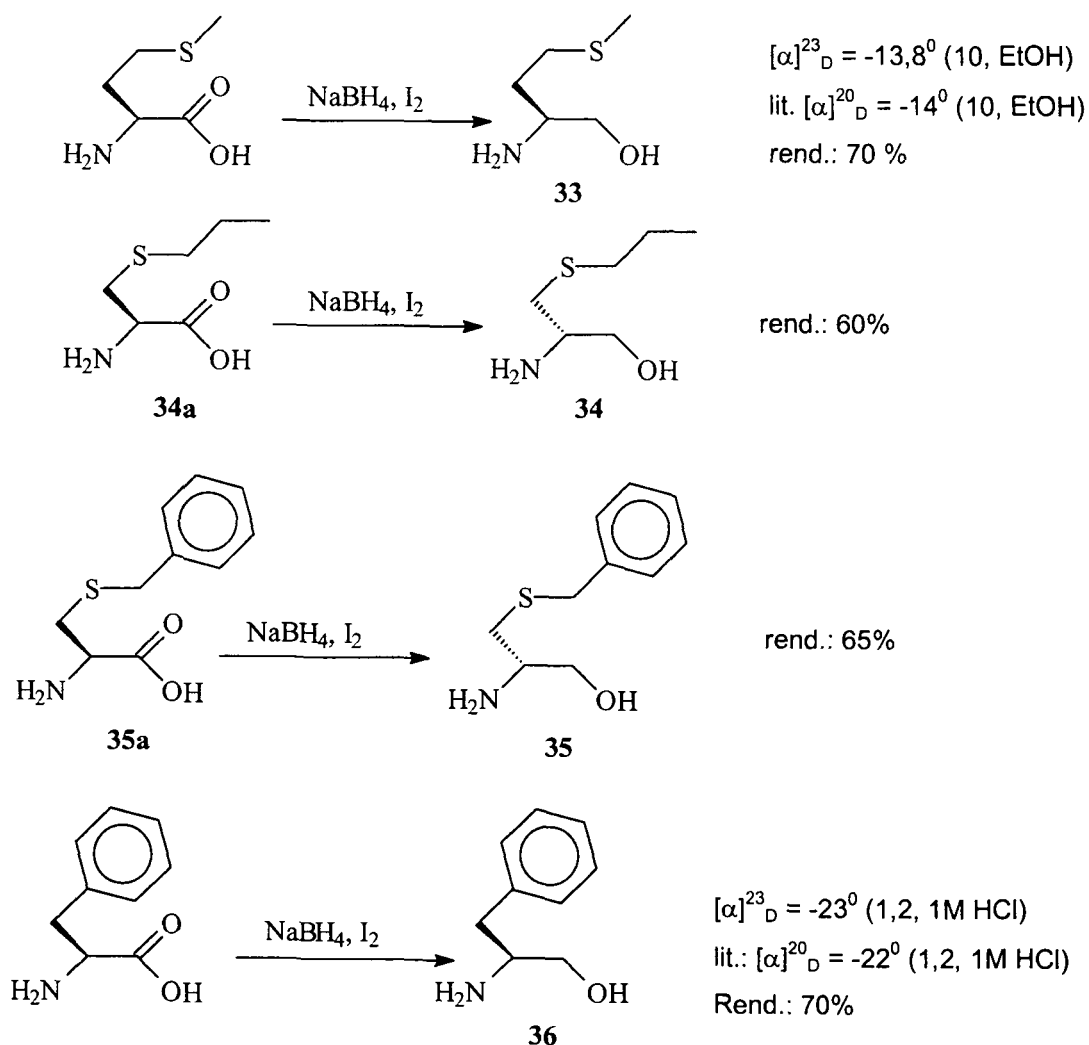
Esquema 30. Redução da (S)-valina ao (S)-valinol com NaBH_4

Proposta mecanística de redução de amino ácido utilizando-se NaBH_4/I_2 (Esquema 31).



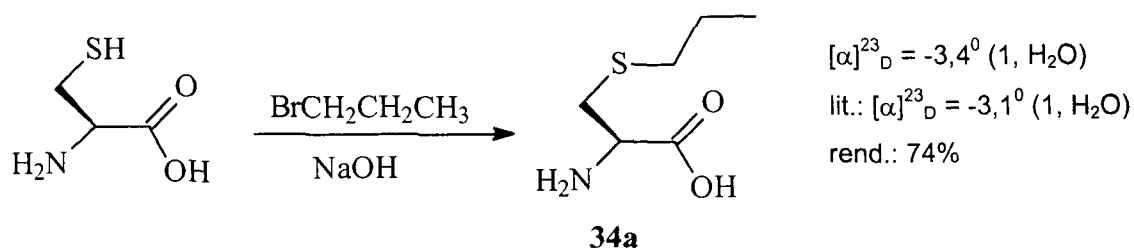
Esquema 31. Proposta mecanística de redução de amino ácido via NaBH_4/I_2

A vantagem na utilização do NaBH_4 frente ao LiAlH_4 reside na facilidade de manuseio. O amino álcool (**32**) obtido desta forma apresentou valor de rotação específica alto e foi obtido em bom rendimento químico, 94%. Esta metodologia também foi empregada na obtenção dos seguintes amino álcoois quirais: (S)-metioninol (**33**) e rendimento de 70%, (S)-propil cisteinol (**34**) em rendimento de 60%, (S)-benzil cisteinol (**35**) em rendimento de 65% e (S)-fenil alanina (**36**) e rendimento de 70% (Esquema 32).



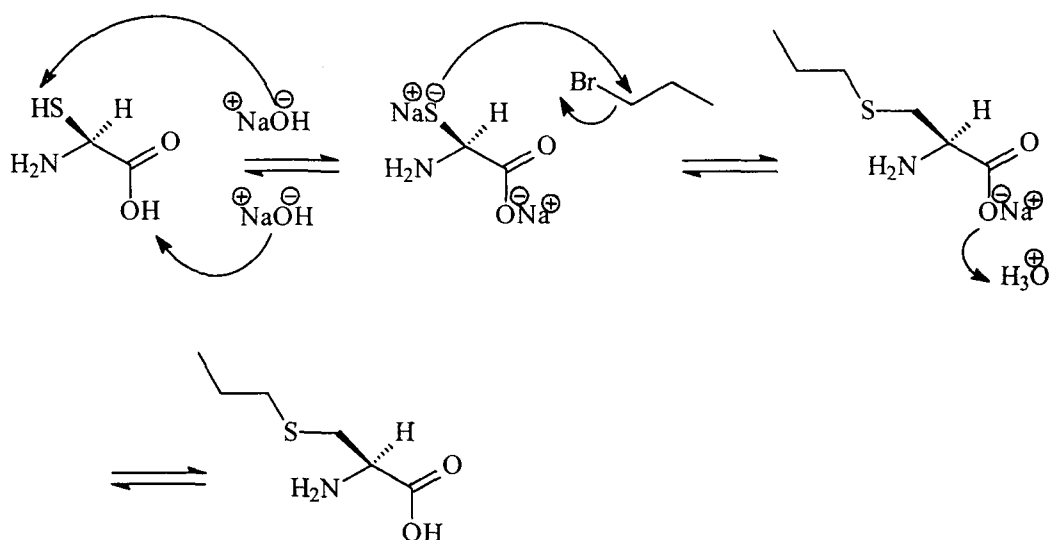
Esquema 32. Obtenção dos amino álcoois quirais

Os amino ácidos (**34a**) e (**35a**), derivados da (*S*)-cisteína, foram tioalquilados,⁹¹⁻⁹³ antes da reação de redução, seguindo-se o processo de Stoll e Seebeck. A (*S*)-cisteína hidrocloreídrica foi dissolvida em hidróxido de sódio 2 mol/L e etanol, com posterior adição de brometo de propila, gerando a (*S*)-tiopropil cisteína (**34a**) em rendimento de 74 % (Esquema 33).



Esquema 33. Formação da (*S*)-tiopropil cisteína (**34a**)

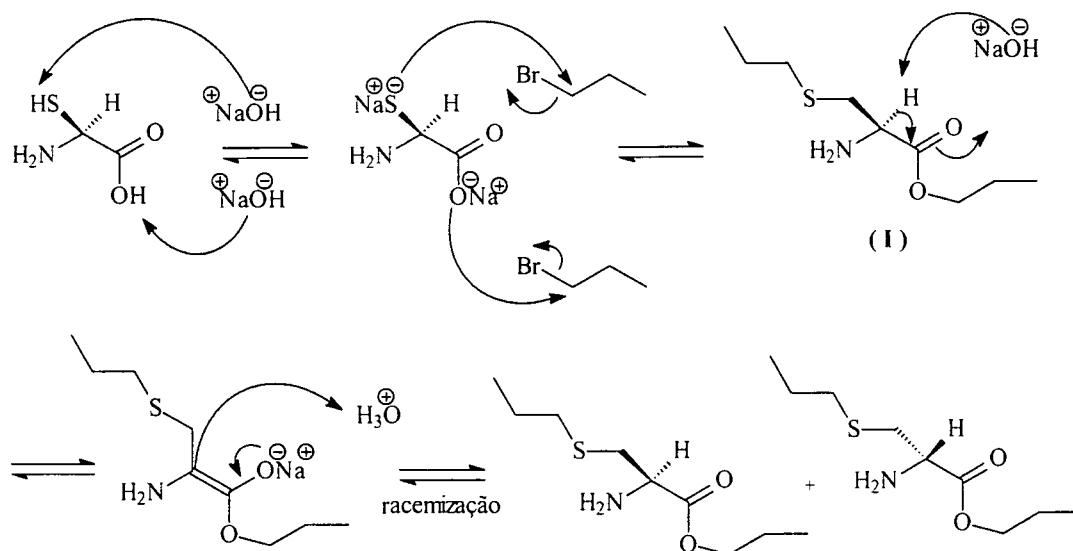
Mecanismo de alquilação da função tiol (Esquema 34).



Esquema 34. Proposta mecanística de alquilação da função tiol

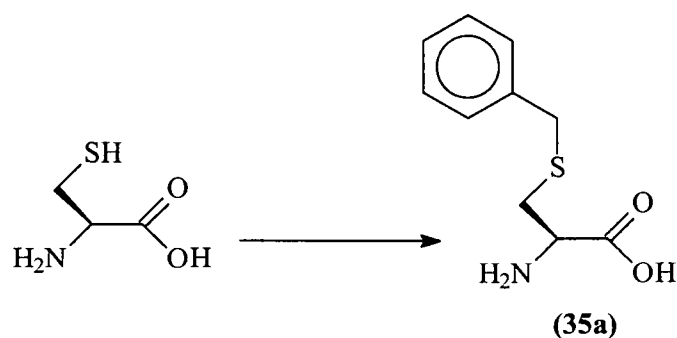
Este método de alquilação não é um dos mais utilizados, devido a possibilidade de racemização, a base forte (NaOH) pode abstrair o hidrogênio

α -carbonila, após a formação do éster intermediário (I), como mostrado abaixo (Esquema 35).



Esquema 35. Proposta mecanística de racemização

A (S)-cisteína hidrocloreídica também foi tioalquilada, utilizando-se o cloreto de benzila, formando a (S)-tiobenzil cisteína (35a), seguindo o mesmo procedimento descrito para o tioéter (34a) (Esquema 36)

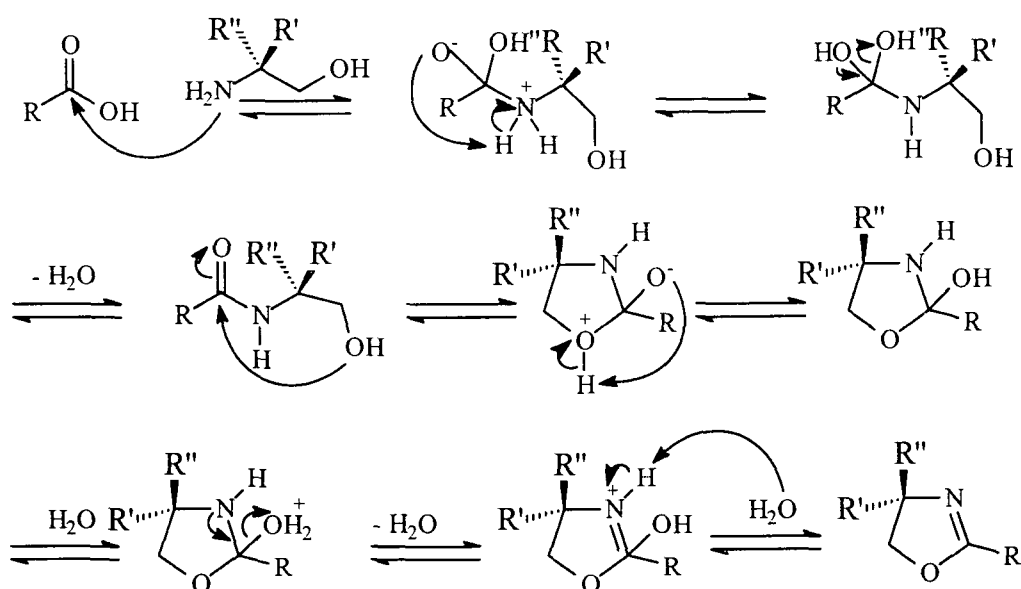


Esquema 36. Síntese da (S)-tiobenzil cisteína

III.2 Síntese das oxazolinas quirais

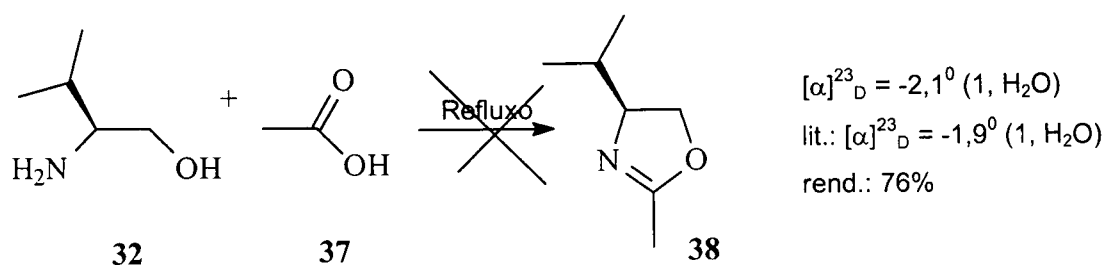
III.2.1 Condensação com ácido acético

A metodologia foi testada com o amino álcool quiral mais abundante em nosso laboratório, o (*S*)-valinol (**32**). No primeiro teste de preparo da oxazolina quiral (**38**) foi empregado o método tradicional, ou seja, condensação entre o ácido acético (**37**) e o amino álcool (**32**) (Esquema 37).



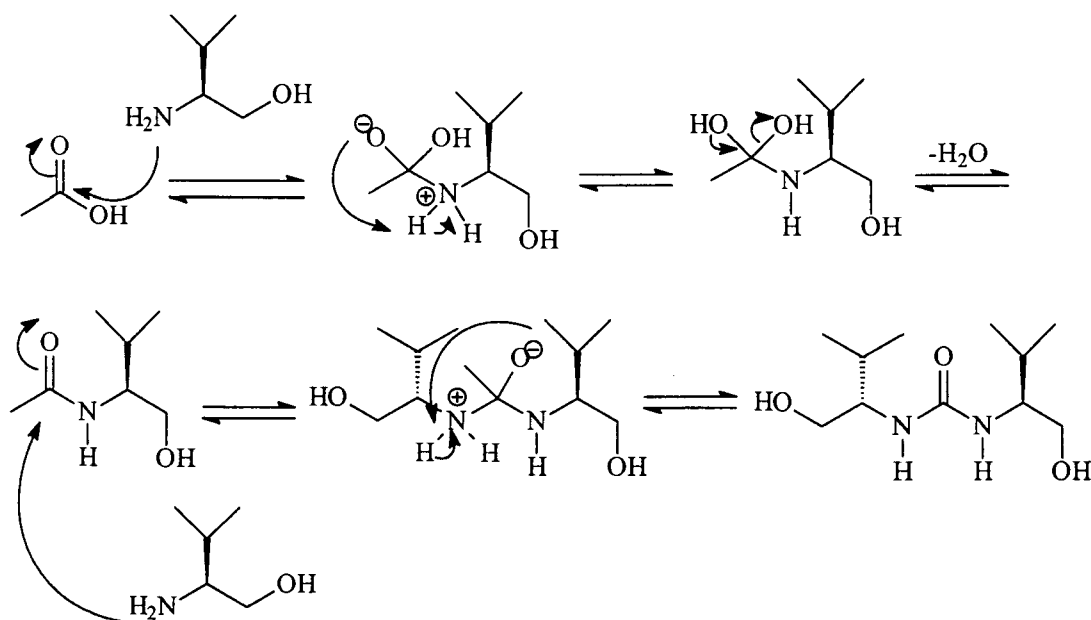
Esquema 37. Tentativa de preparo da oxazolina quiral via refluxo do amino álcool com ácido carboxílico

O mecanismo proposto para formação da 2-oxazolina através de refluxo de amino álcoois com ácidos é o ilustrado a seguir (Esquema 38).



Esquema 38. Mecanismo proposto para a formação do anel das 2-oxazolininas

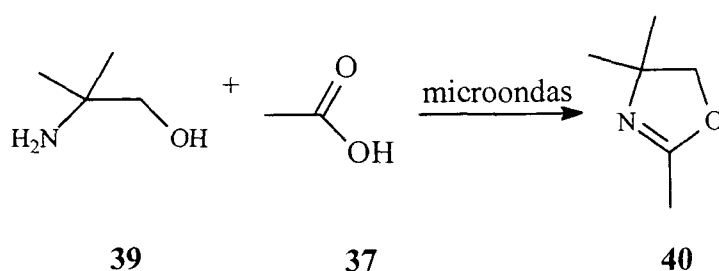
O produto derivado da reação de condensação foi de difícil purificação, provavelmente devido a formação de um dímero. A proposta mecanística da reação de dimerização passa pela formação de uma amida intermediária, e não ocorre a ciclização intramolecular de formação da oxazolina, como mostrado no Esquema 39.



Esquema 39. Proposta mecanística de formação do provável dímero

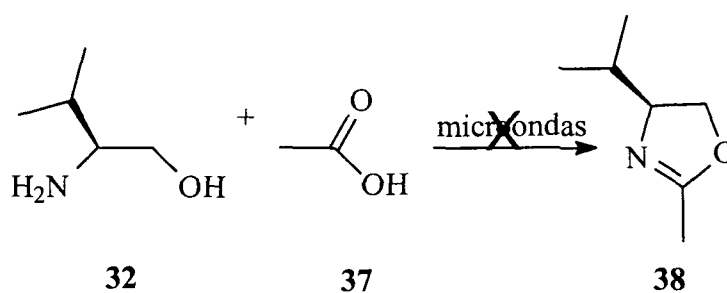
III.2.2 Microondas

Este procedimento foi inicialmente testado com o 2-amino-2-metil-1-propanol (**39**) e ácido acético (**37**) (Esquema 40).^{93b}



Esquema 40. Preparação da oxazolina aquiral utilizando microondas

A 2,4,4-trimetil oxazolina (**40**) foi, desta maneira, preparada em bons rendimentos (90%). O mesmo procedimento, quando testado para obtenção da oxazolina (**38**), não levou à formação do produto desejado (Esquema 41).

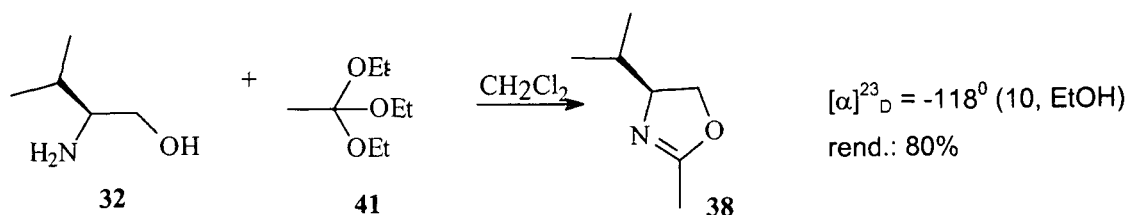


Esquema 41. Tentativa de preparo da oxazolina quiral via microondas

Observou-se no produto resultante desta reação, as mesmas características do produto derivado da reação de condensação do amino álcool com ácido acético.

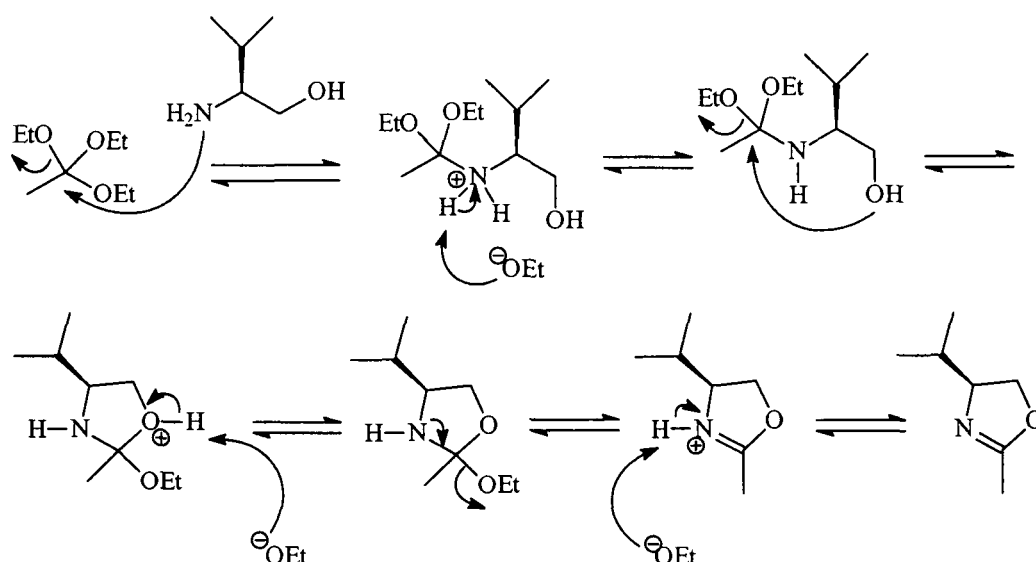
III.2.3 Condensação com ortoacetato de trietila

Através da reação entre o ortoacetato de trietila (**41**) e (*S*)-valinol (**32**) em refluxo por 4 horas, obteve-se a 2-metil-(4*S*)-isopropil-2-oxazolina (**38**) em rendimento de 80 % $\{[\alpha]_D^{23} = -118^0 (10, \text{EtOH})\}$ (Esquema 42).



Esquema 42. Preparação da oxazolina quiral empregando ortoacetato de trietila

Mecanismo de ciclização da oxazolina via ortoacetato de trietila (Esquema 43).



Esquema 43. Proposta mecanística de ciclização via ortoacetato de trietila

O composto (**38**) foi caracterizado por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (página 179) e carbono (página 181) e cromatografia gasosa acoplada a detetor de massas (Figura 12).

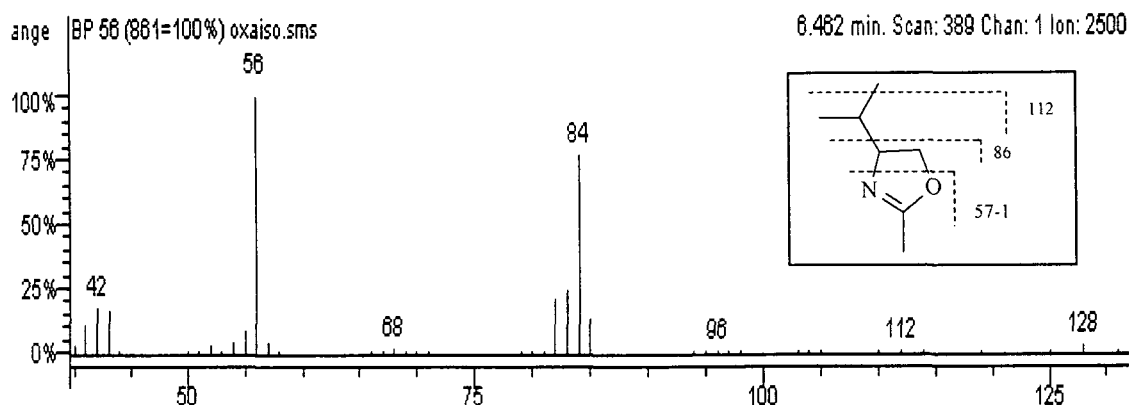


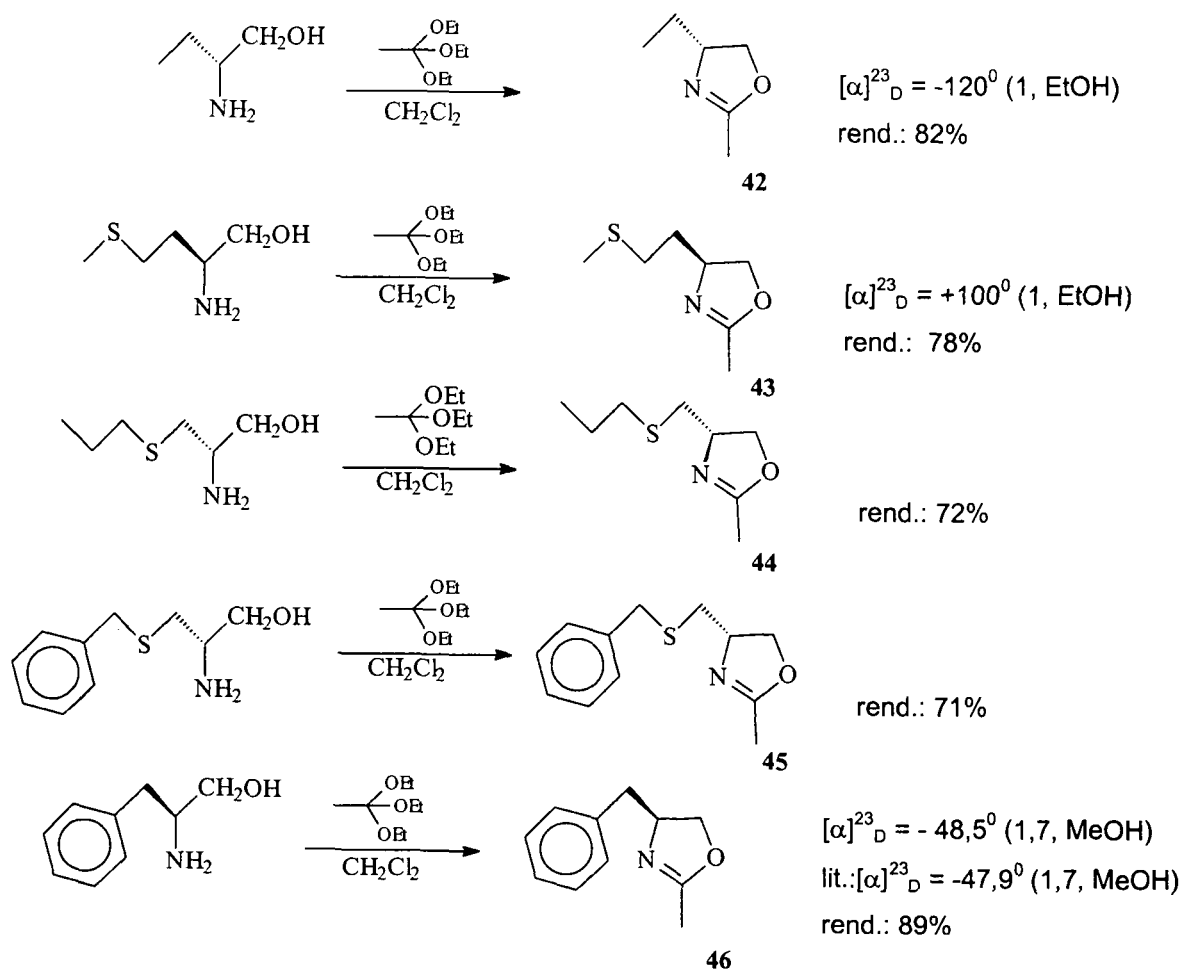
Figura 12. Espectro de CG/EM da oxazolina quiral (**38**)

O pico correspondente ao íon molecular m/z 128 ($M^{+1} + 1$), por perda de uma das metilas, produz o pico correspondente ao fragmento m/z 112. A formação do fragmento m/z 84, se dá pela perda do substituinte iso-propila, O pico base do espectro, o pico correspondente ao fragmento m/z 56, é referente à clivagem entre o C-4 e C-5 do anel oxazolínico.

O espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio da oxazolina quiral (**38**) apresentou em δ 0,90 e 0,93 ppm dois dubletos referente às duas metilas do substituinte isopropila; entre δ 1,63 -1,92 ppm verificou-se um multipeto referente ao hidrogênio carbono terciário; em δ 1,98 ppm um singleto referente à metila na posição 2 da oxazolina; em δ 4,23 ppm um duplo dubleto referente aos hidrogênios carbinólicos do anel oxazolínico.

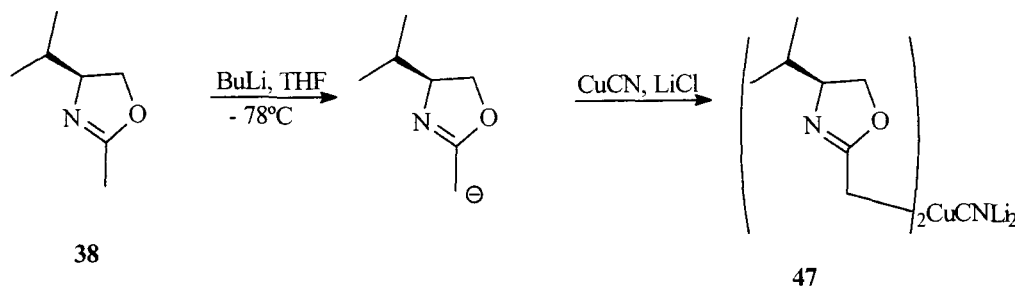
No espectro de ressonância magnética nuclear de carbono, observa-se em δ 164 ppm um sinal característico do carbono quaternário referente ao anel oxazolinico.

Após determinada o melhor método para se preparar a oxazolina quiral (**38**), este foi empregado para obtenção das seguintes oxazolinas quirais: (4*R*)-etil-2-oxazolina (**42**) em 82%, (4*S*)-etilmetil-2-oxazolina (**43**) em 78%, 2-metil-(4*R*)-metiltiobenzil-2-oxazolina (**44**) em 72%, 4-metil-(4*R*)-metiltiopropil-2-oxazolina (**45**) em 71% e (4*S*)-benzil-2-oxazolina (**46**) em 89% (Esquema 44).



Esquema 44. Síntese das oxazolinas quirais via ortoacetato de trietila

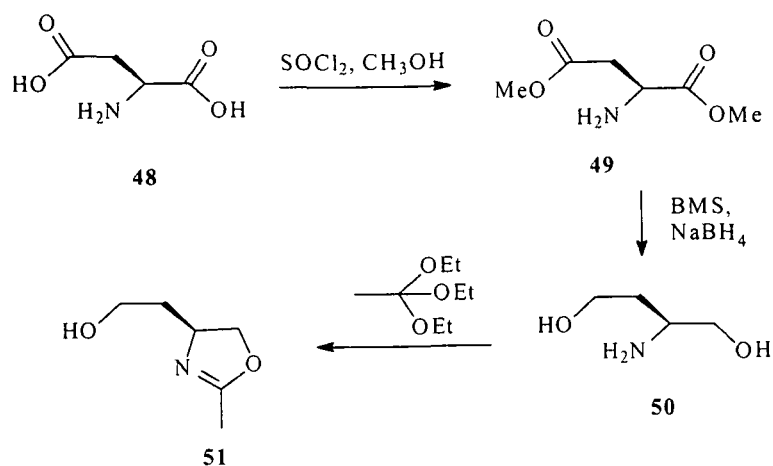
A partir da 2-metil-(4*S*)-isopropil-2-oxazolina quiral (**38**) foi preparado o cuprato oxazolínico⁹⁴⁻⁹⁶ (**47**), via reação de seu ânion de lítio com cianeto de cobre (Esquema 45).



Esquema 45. Esquema genérico para geração do cuprato oxazolínico quiral

III.2.4 Oxazolina quiral a partir do (*S*)-ácido aspártico

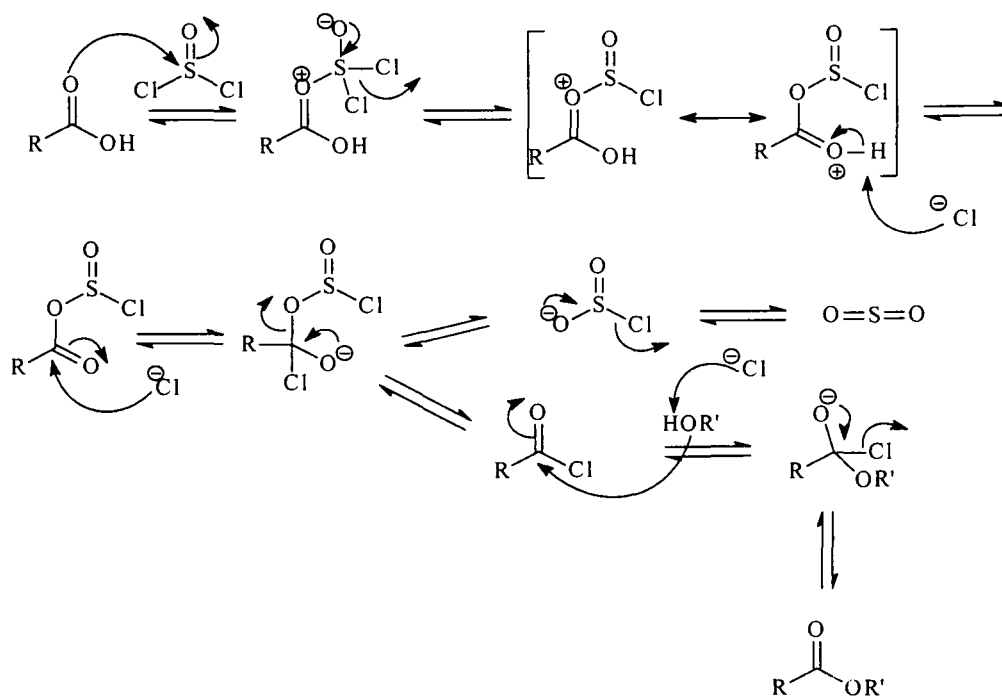
Paralelamente foi preparado uma oxazolina derivada do (*S*)-ácido aspártico (**48**). O amino álcool desta etapa foi obtido a partir da esterificação seguida de redução do éster metílico derivado. Através da reação entre o (*S*)-ácido aspártico e cloreto de tionila em metanol⁹⁷, obteve-se o (*S*)-amino diéster hidrocloreídrico (**49**) em 92 %. O (*S*)-amino diéster hidrocloreídrico (**49**) foi reduzido⁹⁸ utilizando-se borana-metil sulfeto (BMS) e borohidreto de sódio (NaBH_4) em tetrahydrofurano (THF), gerando o (*S*)-amino diol (**50**) em 60 %, que através da condensação com ortoacetato de trietila formou a (4*S*)-etil-hidróxi oxazolina quiral (**51**) em baixos rendimentos e difícil purificação (Esquema 46).



Esquema 46. Obtenção da (4S)-etil-hidroxi oxazolina (**51**)

O produto (**51**) foi de difícil purificação e conseqüentemente de difícil caracterização.

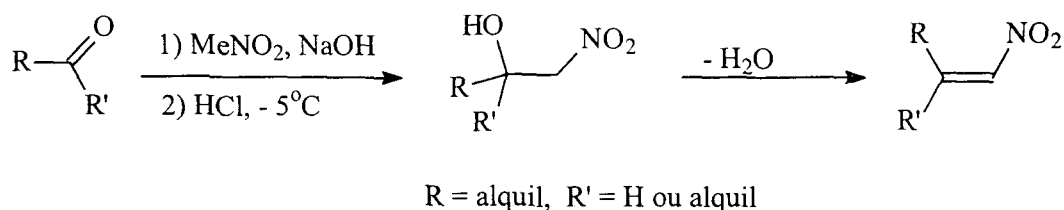
Mecanismo de obtenção do amino diéster (**49**), via cloreto de tionila e metanol (Esquema 47).



Esquema 47. Proposta mecanística de formação do diéster (**49**)

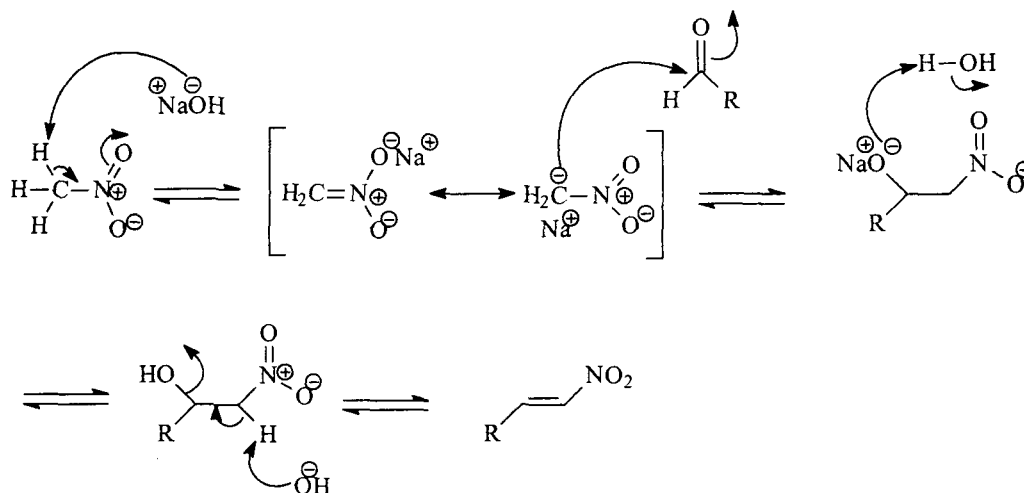
III.3 Preparo das nitro olefinas

Na obtenção das nitro olefinas optou-se por utilizar metodologias descritas na literatura⁹⁹ e já testadas em nosso laboratório. Utilizou-se três procedimentos de preparo para as nitro olefinas. No primeiro procedimento as nitro olefinas preparadas foram obtidas mediante desidratação dos respectivos β -nitro álcoois formados na reação de Henry.⁹⁹⁻¹⁰⁵ Vários aldeídos foram reagidos com nitrometano em meio básico e então desidratados numa etapa posterior (Esquema 48).



Esquema 48. Metodologia utilizada na preparação de algumas nitro olefinas

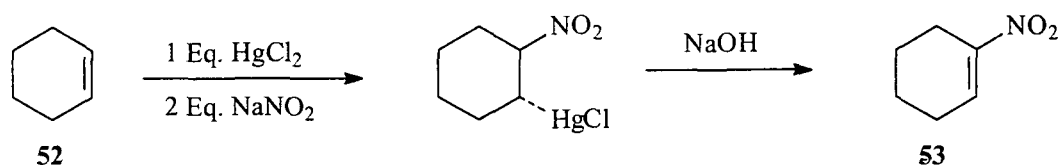
Mecanismo de formação das nitro olefinas seguindo a reação de Henry (Esquema 49).



Esquema 49. Mecanismo de formação das nitro olefinas via Reação de Henry

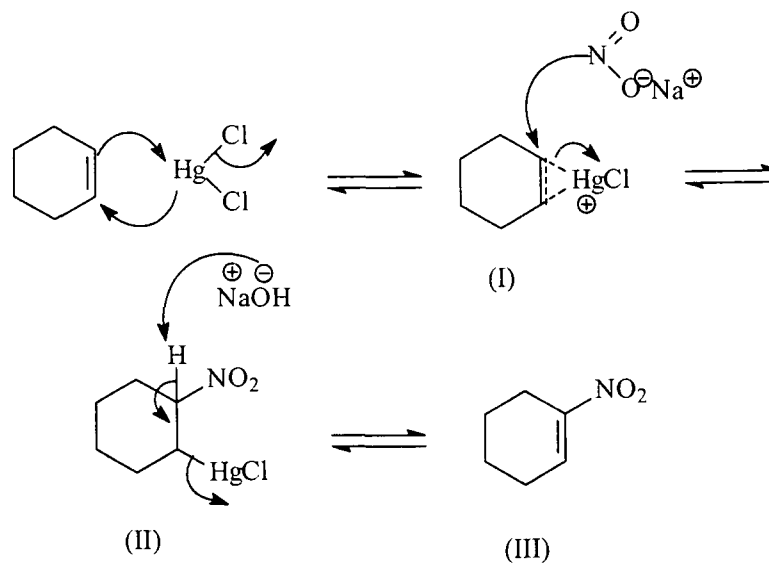
A etapa de desidratação geralmente requer a formação de um intermediário que possua um bom grupo abandonador na posição β do sistema, e para tal existem muitas metodologias na literatura.^{106,107,108}

O segundo procedimento, utilizado para se preparar o nitro composto cíclico α,β -insaturado, envolveu a nitro mercuração do ciclohexeno¹⁰⁹ (**52**), na presença de cloreto mercúrico e nitrito de sódio, seguido de eliminação em meio básico (Esquema 50).



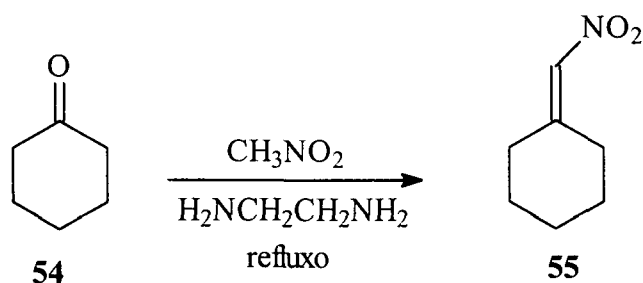
Esquema 50. Preparo da nitro olefina cíclica

Na formação das nitro olefinas cíclicas ocorre inicialmente um ataque eletrofilico do sal de mercúrio às nitro olefinas e depois, provavelmente, a formação de um íon mercurinium cíclico (I) como intermediário. A eliminação do cloreto mercurioso passa pela abstração do hidrogênio da posição α -nitro do nitromercurial (II), sendo que o par de elétrons deste é utilizado na regeneração da dupla ligação (Esquema 51).



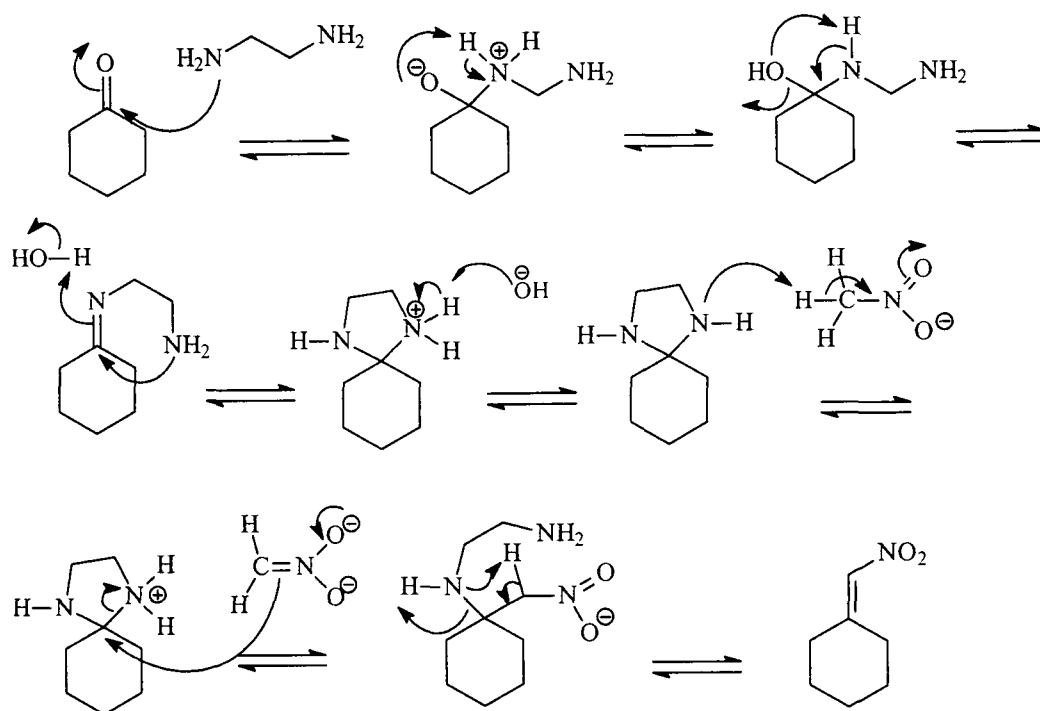
Esquema 51. Mecanismo de nitromercuração

O terceiro procedimento utilizou-se uma cetona cíclica (**54**) em presença de etilenodiamina em quantidades catalíticas e refluxo¹¹⁰ (Esquema 52).



Esquema 52. Preparo da nitro olefina a partir da ciclohexenona

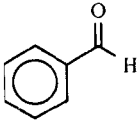
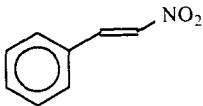
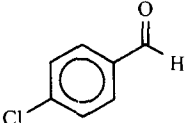
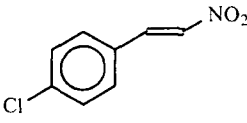
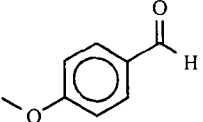
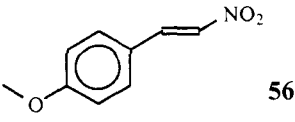
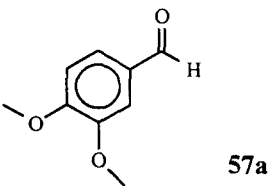
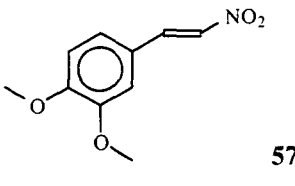
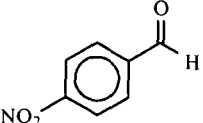
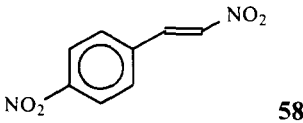
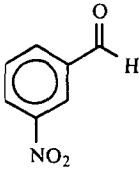
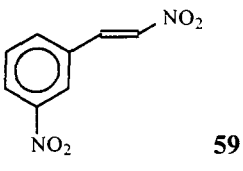
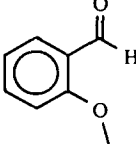
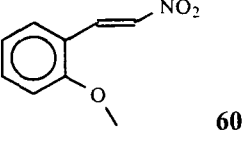
Mecanismo de formação da nitro olefina utilizando-se etilenodiamina como catalisador (Esquema 53).

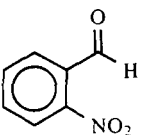
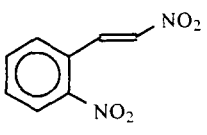
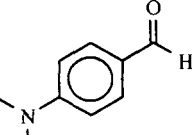
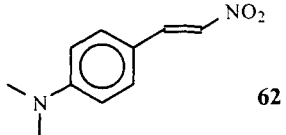
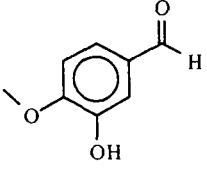
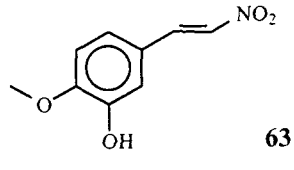
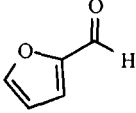
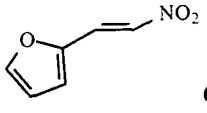

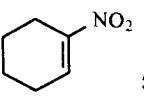
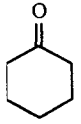
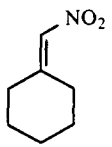


Esquema 53. Proposta mecanística de formação da nitro olefina com etilenodiamina

Desta forma as nitro olefinas foram obtidas diretamente, em apenas uma etapa reacional. O composto **(21)** em 85% de rendimento, **(30)** em 83% , **(56)** em 86%, **(57)** em 73%, **(58)** em 86%, **(59)** em 85%, **(63)** em 65% e **(64)** em 60% de rendimento, foram purificados por recristalização em metanol. O composto **(53)** em 58% de rendimento e **(55)** em 86% de rendimento, foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando-se sílica-gel flash como fase estacionária e acetato de etila:hexano (1:1) como eluente. Não foi obtido sucesso ao se testar as mesmas condições reacionais para se preparar os compostos **(60)**, **(61)** e **(62)** (Tabela 2).

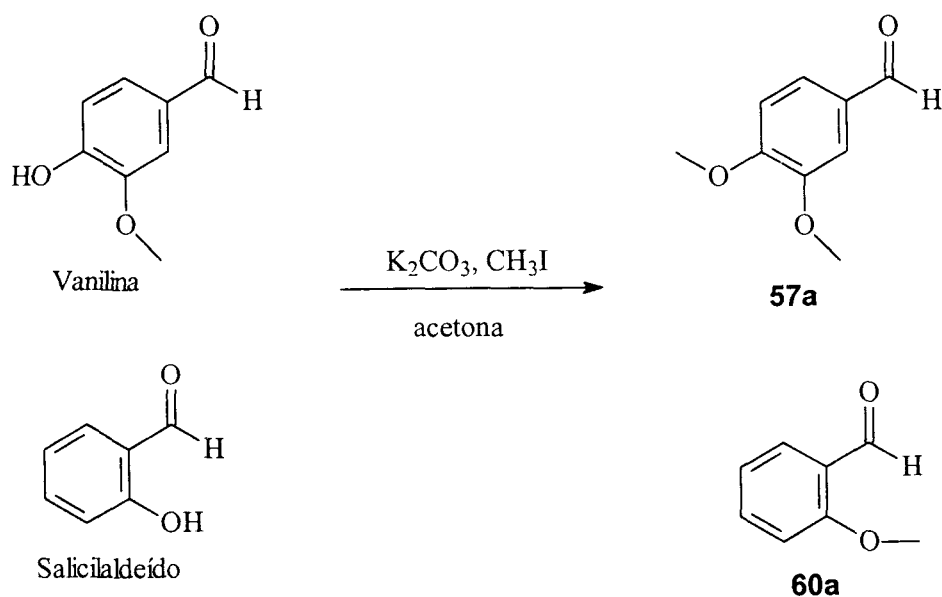
Tabela 2. Nitro olefinas preparadas e respectivos rendimentos

Aldeídos	Nitro olefinas	Rendimento %
a) 	 21	85 %
a) 	 30	83 %
a) 	 56	86 %
a)  57a	 57	73 %
a) 	 58	86 %
a) 	 59	85 %
a)  60a	 60	0 %

a)		 61	0 %
a)		 62	0 %
a)		 63	65 %
a)		 64	60 %
b)		 53	58 %
c)		 55	86 %

a) MeNO₂, NaOH / HCl, -5°C. b) HgCl₂, NaNO₂, NaOH, refluxo. c) MeNO₂, etilenodiamina, refluxo

Os aldeídos (57a) e (60a) foram obtidos a partir da vanilina e do salicilaldeído, utilizando-se iodo metano, K₂CO₃ em acetona¹¹¹ (Esquema 54).

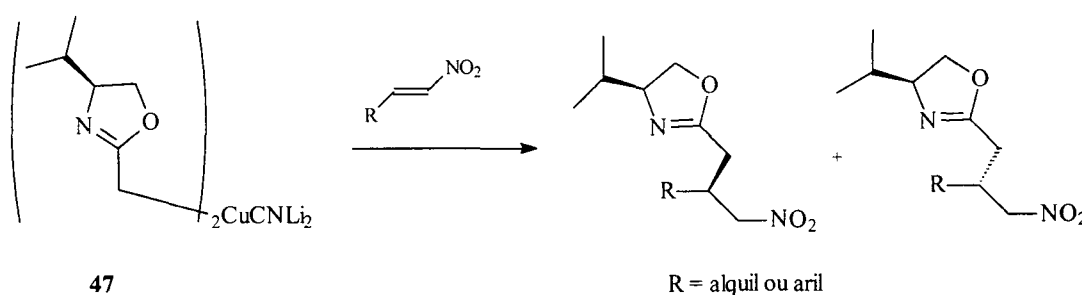


Esquema 54. Obtenção dos aldeídos (57a) e (60a)

As nitro olefinas foram caracterizadas através de análises de infravermelho, ressonância magnética nuclear de hidrogênio e espectrometria de massas. As análises de infravermelho mostraram absorções na região de 1491 a 1540 cm^{-1} e entre 1310 e 1340 cm^{-1} , devido às absorções assimétricas e simétricas, respectivamente, características do grupo nitro. A absorção relativa à ligação (C=C), apareceu na faixa de 1622 a 1670 cm^{-1} . Nos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio observou-se os hidrogênios olefínicos fortemente desblindados com deslocamento químico entre 6,91 e 7,97 ppm (página 189).

III.4 Reação de ciano cupratos oxazolínicos com nitro compostos α , β - insaturados

A etapa posterior do trabalho envolveu estudos visando determinar a estereosseletividade das adições de cupratos oxazolínicos quirais a nitro olefinas. Neste sentido, os primeiros testes de adição foram feitos com a 2-metil-(4S)-isopropil-2-oxazolina, derivada do (S)-valinol (**32**) (Esquema 55).



Esquema 55. Reação do cuprato oxazolínico quiral derivado do (S)-valinol com nitro olefinas

A caracterização dos produtos da adição assimétrica foram feitas por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono e cromatografia gasosa acoplada a detetor de massas. No caso do composto (**65**), resultante da adição do cuprato oxazolínico quiral ao nitro furfuril (**64**), o espectro de ressonância magnética nuclear de carbono (Figura 14) mostra o carbono quaternário oxazolínico em δ 170,33 ppm, e o quaternário ligado ao oxigênio do anel furfuril em δ 151,57 ppm; em δ 77,24 ppm aparece o CH_2 ligado ao grupo nitro. Os carbonos do anel furfuril apresentam deslocamentos químicos de δ 107,5; 110,62; 142,5 e 151,57 ppm. Em δ 18,64 e 19,29 ppm aparecem os carbonos metílicos do radical isopropila.

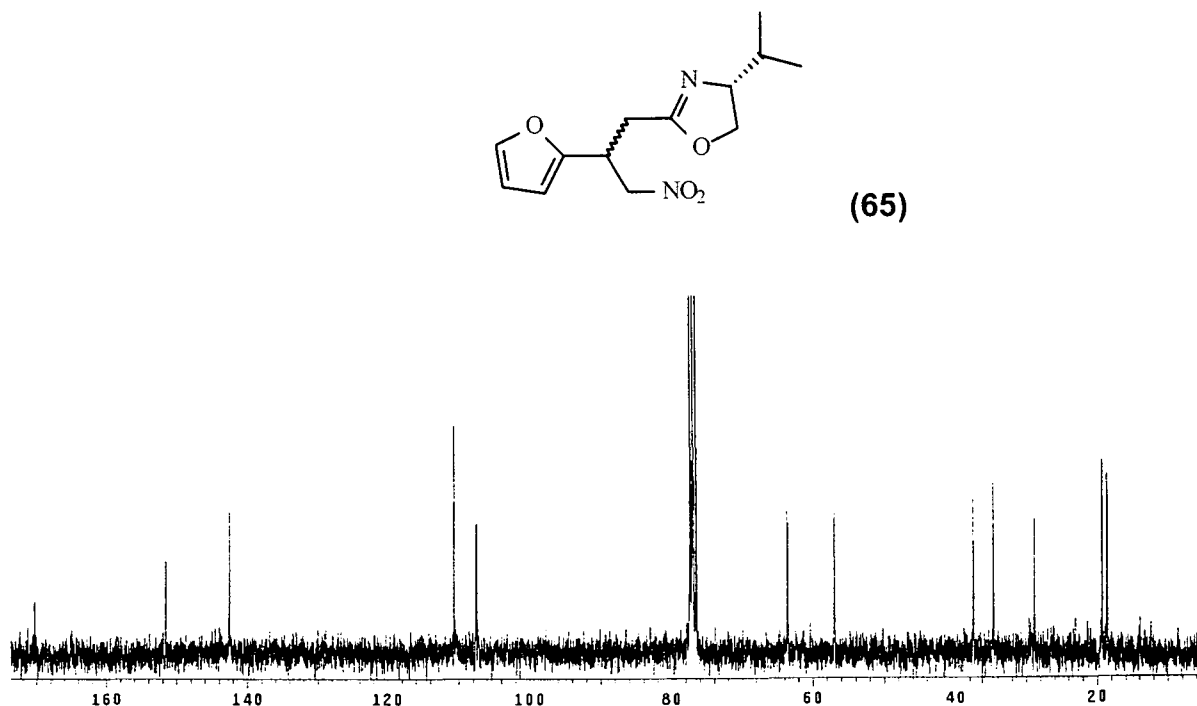


Figura 14. Estrutura do composto (65) obtido após adição do cuprato oxazolinico à nitro furfuril olefina , espectro de RMN de ¹³C

No espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio verificou-se os sinais de hidrogênio do grupo furfuril em δ 6,20; 6,3 e 7,33 ppm. Em δ 0,92 ppm aparecem sinais referentes aos hidrogênios metílicos do radical isopropila. As multiplicidades não foram totalmente definidas devido à presença de diastereoisômeros que dificulta a atribuição dos sinais, conforme observado nas figuras 15a e 15b.

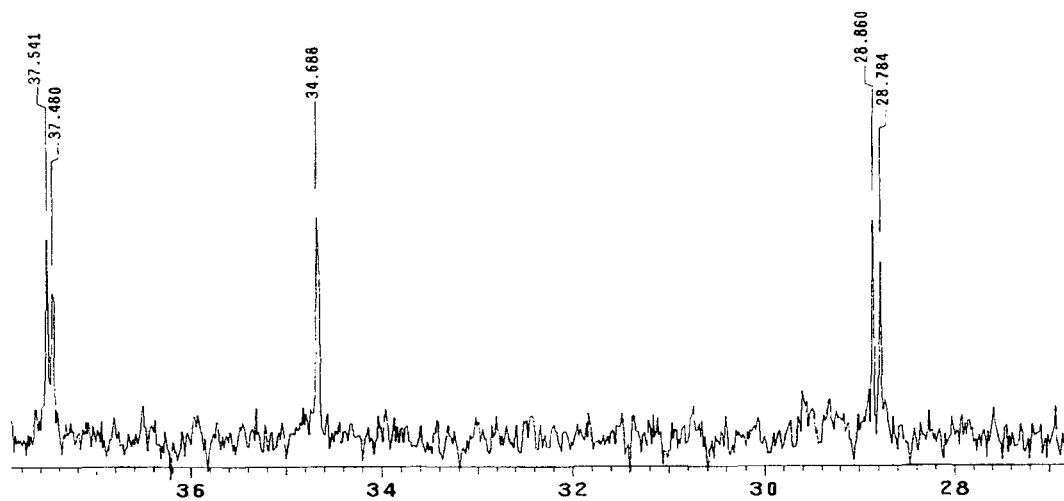


Figura 15a. Ampliações do espectro de RMN de ^{13}C das regiões de 25,0 a 38,0 ppm do composto (65)

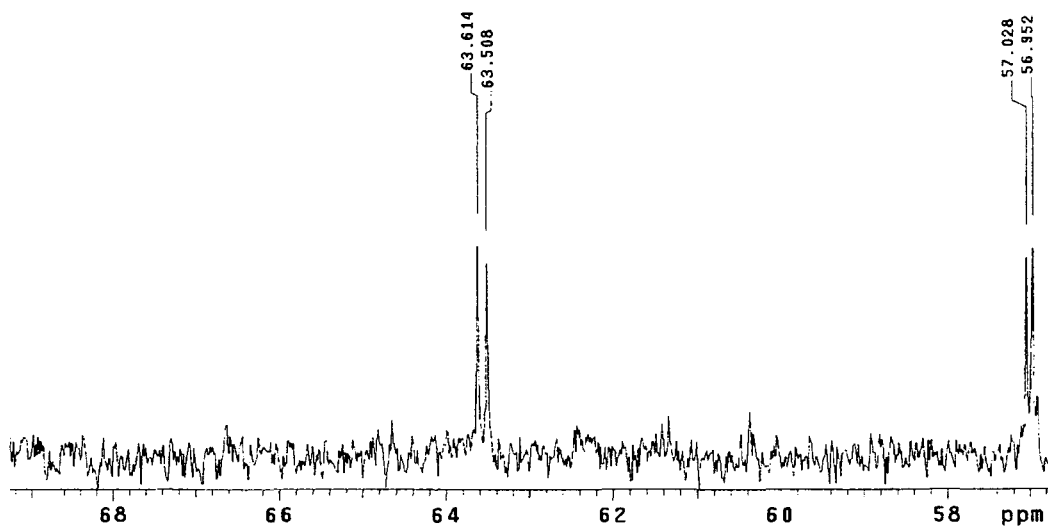
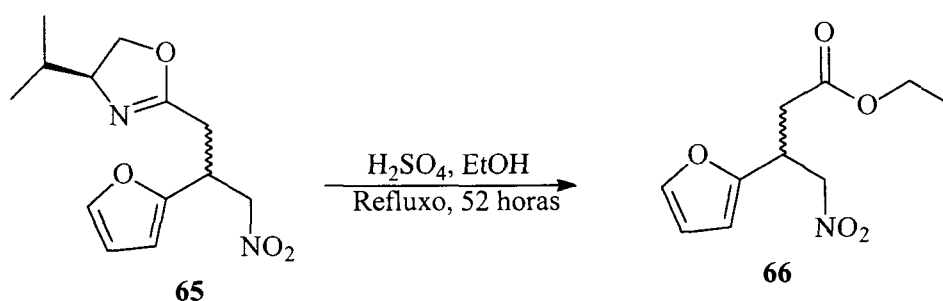


Figura 15b. Ampliações do espectro de RMN de ^{13}C das regiões de 55,0 a 68,0 ppm do composto (65)

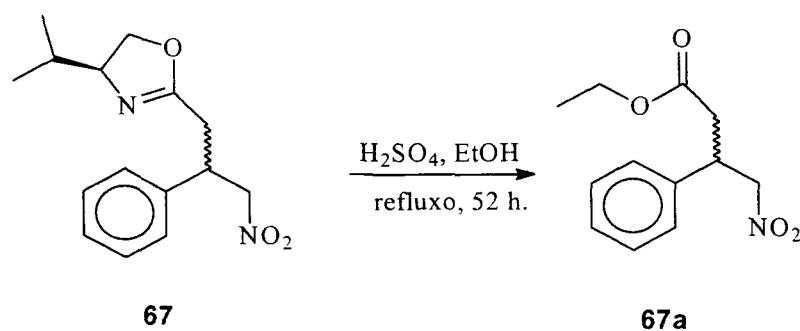
Devido à complexidade observada nos espectros dos diastereoisômeros das nitro oxazolininas geradas, optou-se por fazer a conversão do grupamento oxazolinínico ao éster etílico correspondente o que simplificaria, num primeiro momento, a análise dos compostos obtidos que apresentariam relação de enantiômeros e, portanto, mesmos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C . Desta forma a nitro oxazolinina (**65**) levou à formação, após refluxo com H_2SO_4 em etanol, do nitro éster (**66**) (Esquema 56).



Esquema 56. Conversão da função oxazolinínica do composto (**65**) a éster

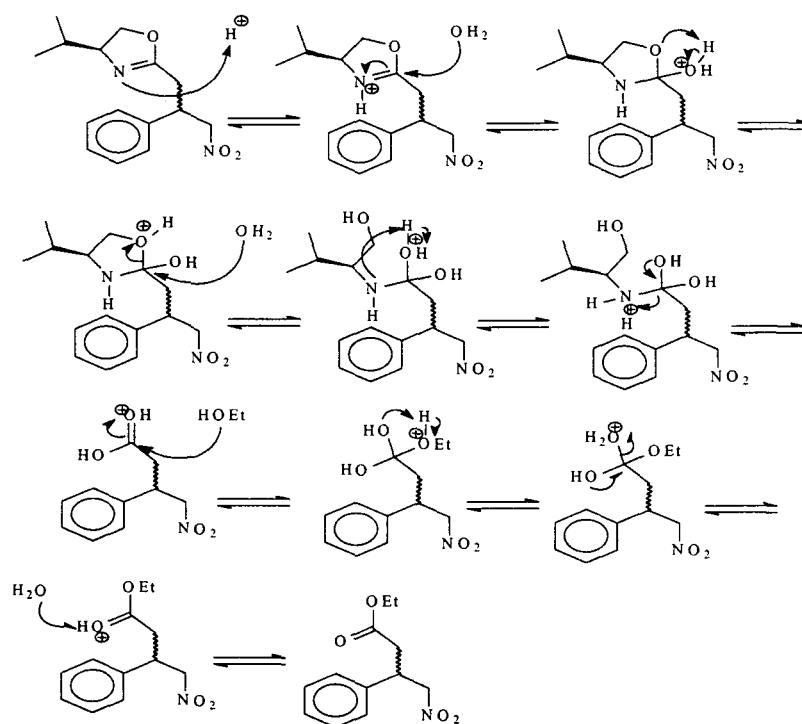
O nitro éster (**66**) foi caracterizado através de análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono e cromatografia gasosa acoplada a detetor de massas. O espectro de hidrogênio (página 203) apresentou dois duplo dubletos em δ 2,76 ppm referente aos hidrogênios α -éster. Os sinais de hidrogênio em δ 6,17; 6,30 e 7,35 ppm cuja multiplicidade (um dubleto e dois duplos dubletos, respectivamente), é devido aos acoplamentos dos hidrogênios do grupo furfuril. Os carbonos do anel furfuril aparecem em δ 107,2; 110,4; 142,5 e 151,6 ppm, sendo o último característico do carbono quaternário do anel. Observa-se também em δ 170,5 ppm o sinal carbonílico do éster.

A mesma metodologia de conversão da função oxazolinica ao éster etílico foi testada para a nitro oxazolina (**67**), obtendo-se o nitro éster (**67a**) em 73% de rendimento (Esquema 57).



Esquema 57. Formação do nitro éster (**67a**)

Mecanismo de hidrólise e esterificação do anel oxazolinico para formação do nitro éster (Esquema 58).



Esquema 58. Proposta mecanística de hidrólise e esterificação da função oxazolinica

O nitro éster (**67a**) foi caracterizado através de análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono e cromatografia gasosa acoplada a detetor de massas. O espectro de hidrogênio (página 205) apresentou dois duplo dubletos em δ 2,76 ppm referente aos hidrogênios α -éster. Em δ 3,97 ppm verificou-se um multipeto do hidrogênio benzílico. Em δ 4,08 ppm observou-se um quarteto referente ao acoplamento dos hidrogênios do CH_2 do éster com os hidrogênios metílicos. Os hidrogênios da posição α -nitro geram em δ 4,63 ppm um duplo dubleto e em δ 4,74 ppm outro duplo dubleto, devido ao acoplamento geminal ($J = 12,6$ Hz) e ao acoplamento com o hidrogênio benzílico com constantes $J = 9,3$ Hz e $J = 7,0$ Hz, respectivamente (Figura 16).

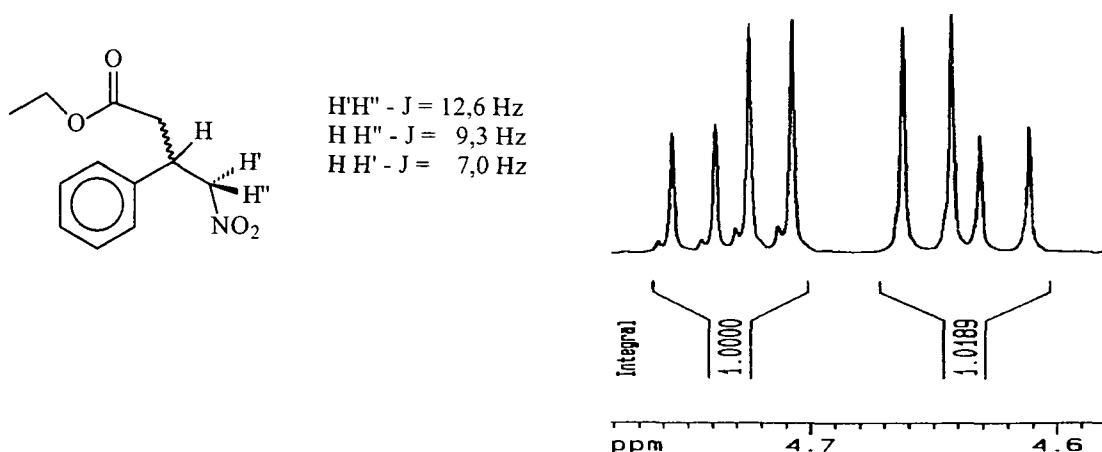
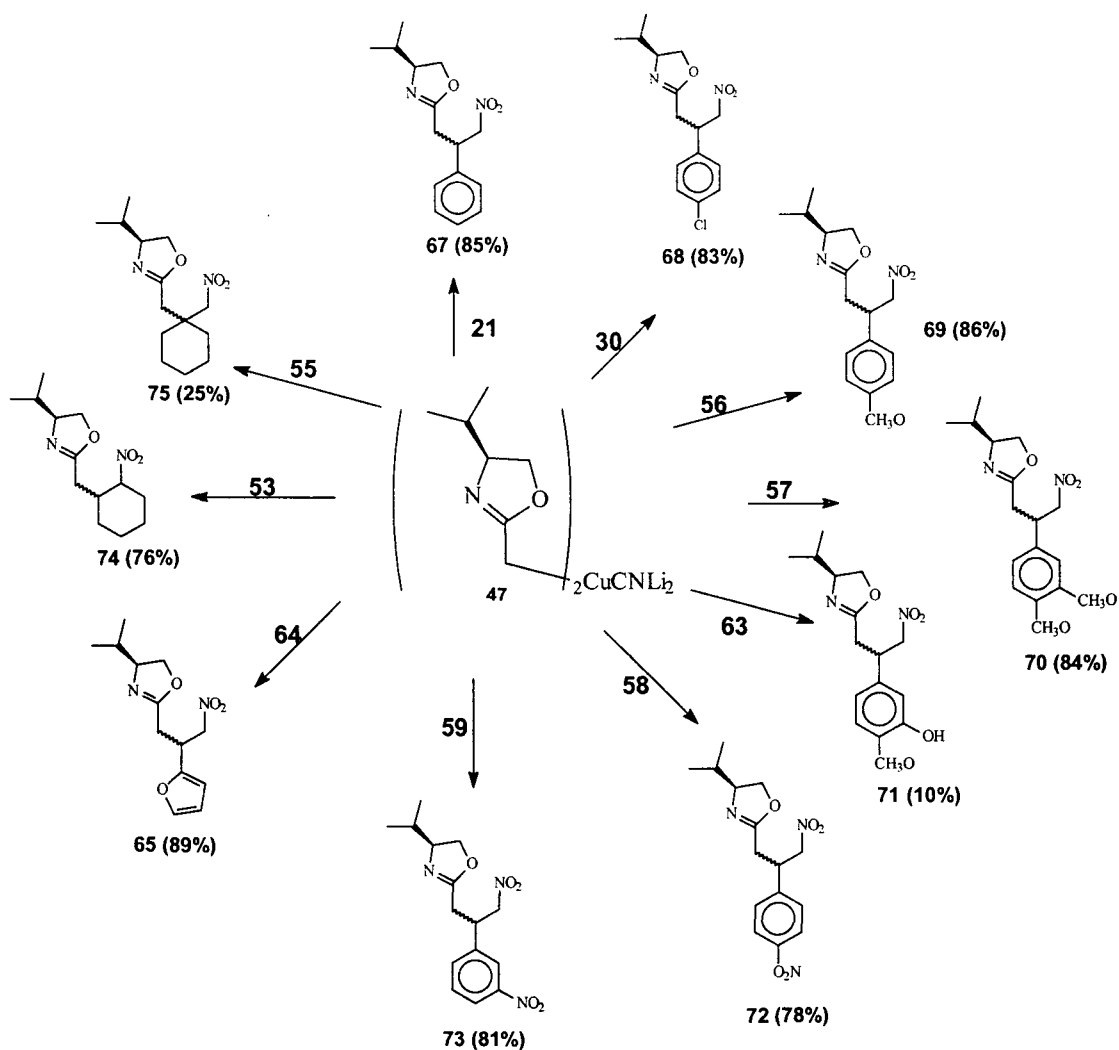


Figura 16. Sinais ampliados de RMN de ^1H dos hidrogênios α -nitro do composto (**67a**)

O espectro de RMN ^{13}C (página 207) do composto em questão apresentou em δ 170,74 ppm o deslocamento do carbono carbonílico e o quaternário aromático em δ 138,40 ppm. Entre δ 127,40 e 129,13 ppm aparecem os outros carbonos aromáticos.

III.5 Adição da oxazolina derivada do (S)-valinol a outras nitro olefinas.

O cuprato oxazolinico quiral foi adicionado a várias nitro olefinas, testando-se a versatilidade da adição (Esquema 59).

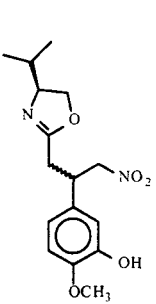
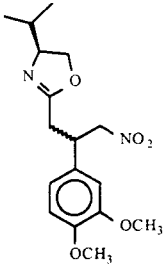
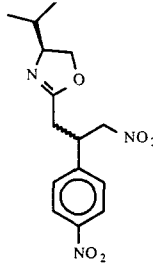
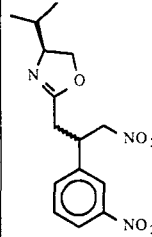


Esquema 59. Adição do cuprato da oxazolina quiral (38) a nitro olefinas

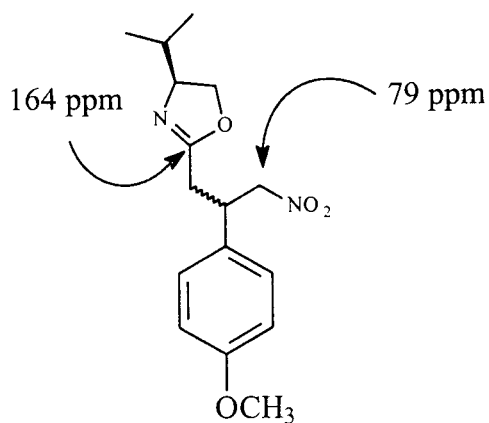
Os produtos de adição foram caracterizados por cromatografia gasosa acoplada a detetor de massas (CG/EM). Todas as misturas dos

diastereoisômeros foram analisadas por cromatografia gasosa quiral, na tentativa de se determinar, nesta etapa, a estereosseletividade obtida nas respectivas reações. No entanto, apesar de ter-se trabalhado variando as condições de análise obteve-se resolução apenas para as nitro oxazolininas (**70**), (**72**), (**73**) e (**71**) (Tabela 2).

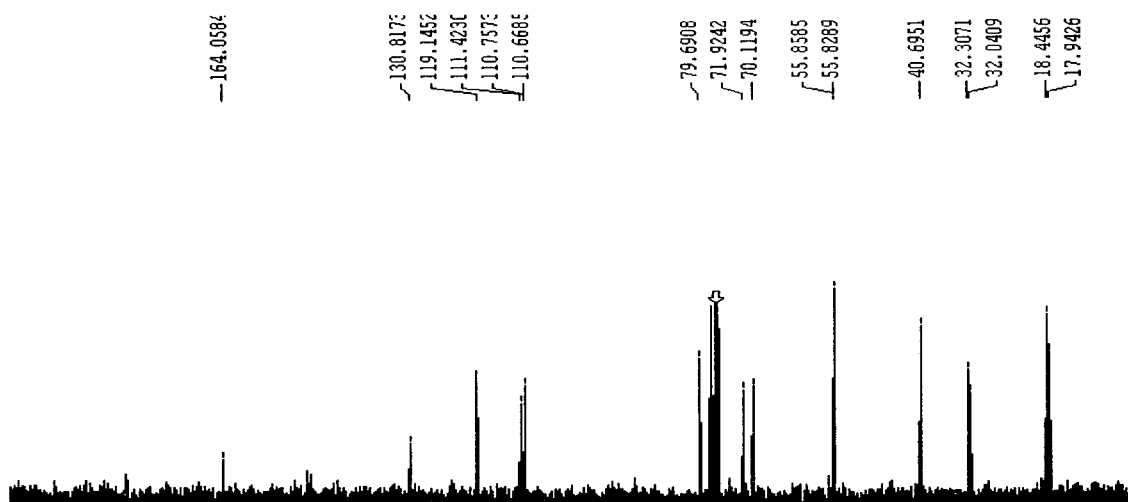
Tabela 2. Excesso diastereoisoméricos

	71	70	72	73
compostos				
Excesso diast. (%)	e.d.: 73 %	e.d.: 46 %	e.d.: 42 %	e.d.: 32 %

O espectro de RMN ^{13}C dos compostos mostram os sinais característicos do carbono quaternário do anel oxazolinico em δ 164 ppm; em δ 79,00 ppm o sinal do CH_2 α -nitro, conforme ilustrado no espectro de ressonância nuclear magnética de carbono do composto (**69**) (Figura 17).



(69)

Figura 17. Espectro de ¹³C da nitro oxazolina (69)

Em todos os produtos analisados por cromatografia acoplada a detetor de massas apareceram fragmentos característicos da clivagem da ligação entre os carbonos vizinhos ao grupamento oxazolinico (m/z 127) e da perda do grupamento nitro (M^{+1} 46, m/z 220) conforme observado na figura 18.

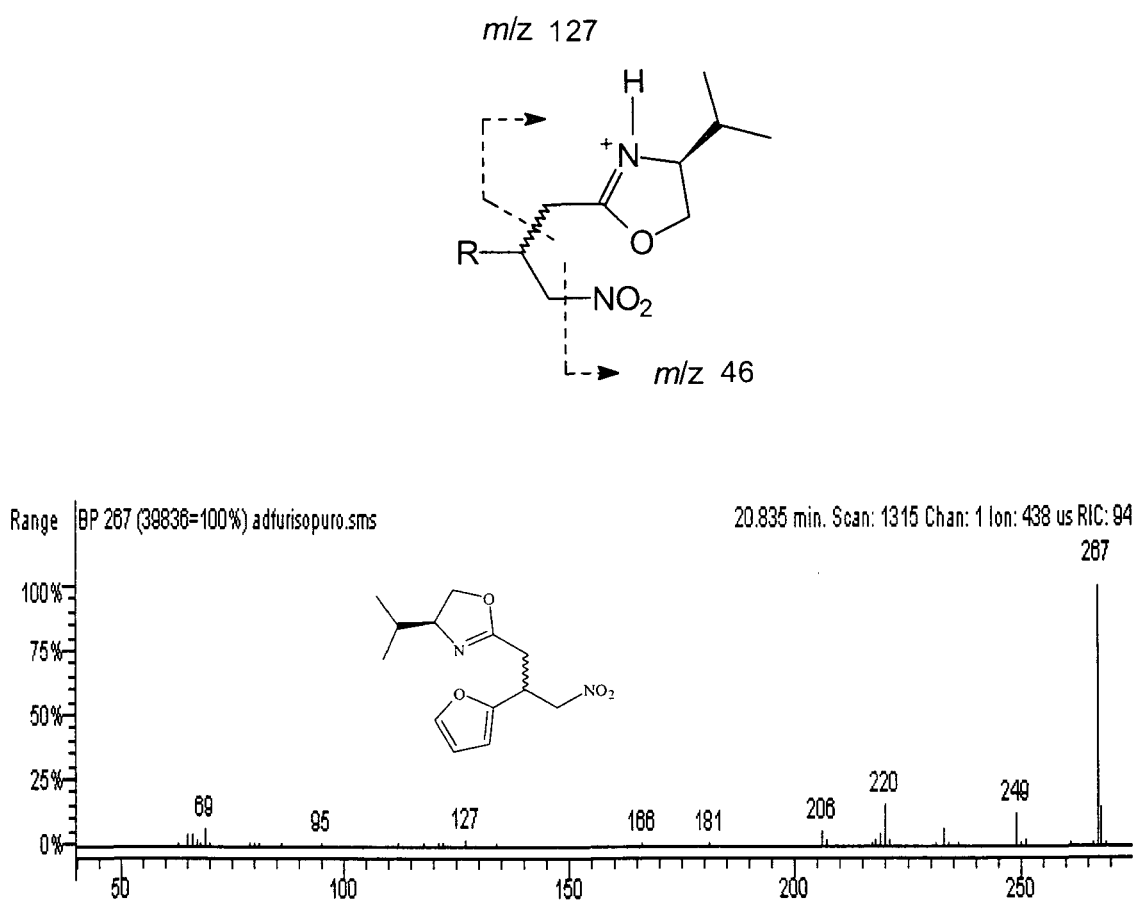


Figura 18. Espectro de massas da nitro oxazolina quiral (65)

Durante a reação do cuprato oxazolínico quiral com a nitro olefina cíclica (53), observou-se através de análise de cromatografia gasosa em coluna aquiral, a formação de mistura de diastereoisômeros *cis* e *trans* (Figura 19), fato esse também observado na adição de cuprato oxazolínico aquiral.

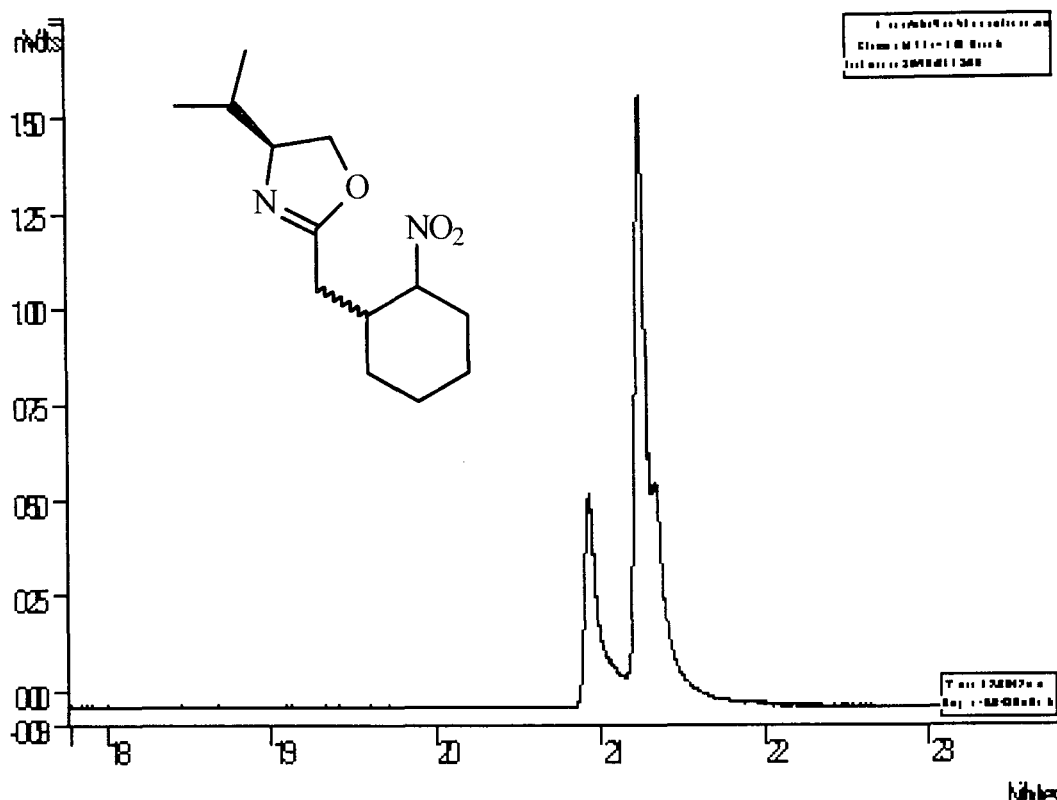
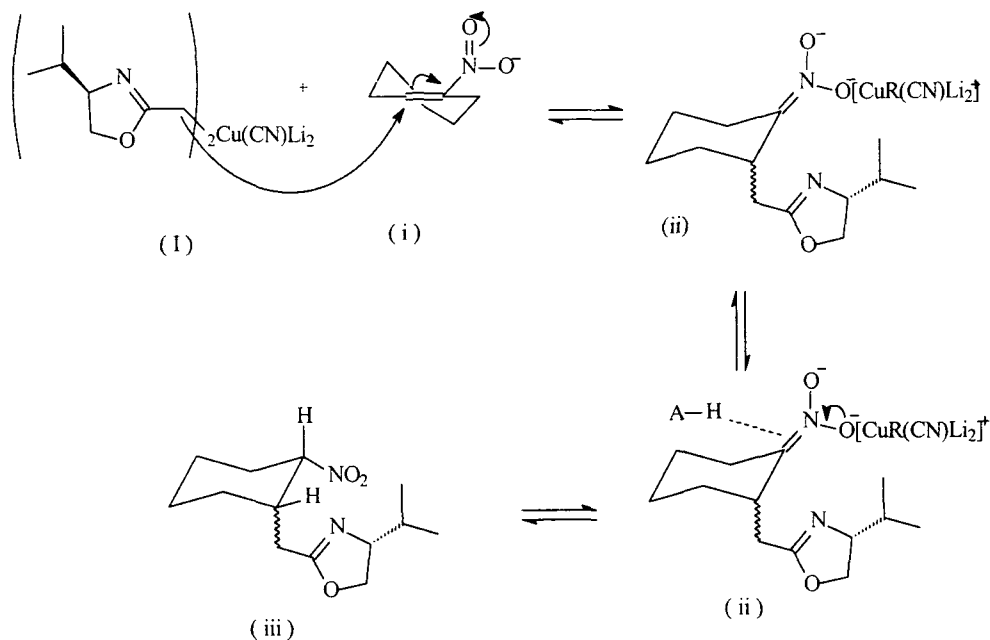


Figura 19. Cromatograma da nitro oxazolina (74)

Os diastereoisômeros foram caracterizados através da análise de cromatografia gasosa acoplada a detetor de massas.

Como já descrito na literatura,¹¹²⁻¹¹⁵ a formação preferencial do diastereoisômero *cis* se dá, provavelmente, devido à protonação do intermediário (ii) ocorrer pela posição axial ou pseudo-axial do sistema. A localização dos elétrons ligantes do carbono do íon nitronato é energeticamente importante na formação do isômero menos estável. No Esquema 60, está representado o mecanismo de adição do cianocuprato (47) a nitro olefinas (i)

de 6 membros. A protonação do nitronato (ii) pela posição axial gera um sistema com substituição axial-equatorial.

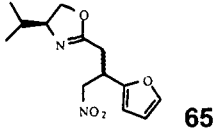
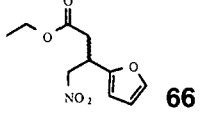
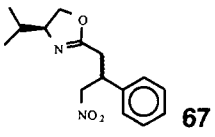
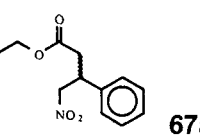
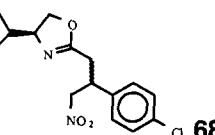
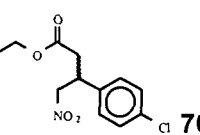
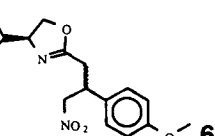
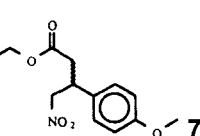
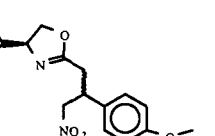
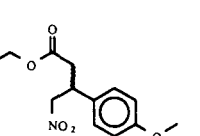
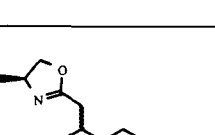
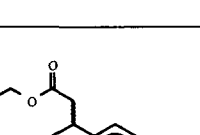
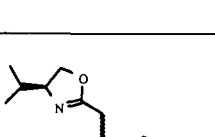
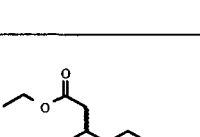
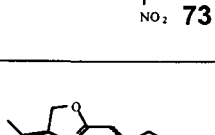
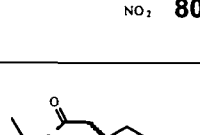


Esquema 60. Proposta mecanística da adição de cupratos oxazolínicos a nitro olefinas cíclicas de 6 membros

III.6 Hidrólise e esterificação das nitro oxazolinas quirais

As nitro oxazolinas foram hidrolizadas e esterificadas levando à obtenção dos ésteres **(66)** em rendimento de 76%, **(67a)** em 73%, **(76)** em 82%, e **(77)** em 79%, os quais foram inicialmente caracterizados por cromatografia gasosa acoplada a detetor de massas (Tabela 3).

Tabela 3 – Conversão das nitro oxazolinas em ésteres

Nitro oxazolinas	ésteres	Rendimento %.
 65	 66	76 %
 67	 67a	73 %
 68	 76	82 %
 69	 77	79 %
 70	 78	75%
 72	 79	80%
 73	 80	79%
 74	 81	75%

Enquanto os produtos purificados eram analisados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono, alíquotas dos mesmos foram enviados para o Departamento de Química da UFSCar para serem analisados por cromatografia líquida de alta eficiência quiral a fim de se determinar os excessos enantioméricos. Os cromatogramas dos enantiômeros das misturas racêmicas e quirais dos ésteres (76) e (77) estão ilustrados abaixo (Figura 20a e 20b).

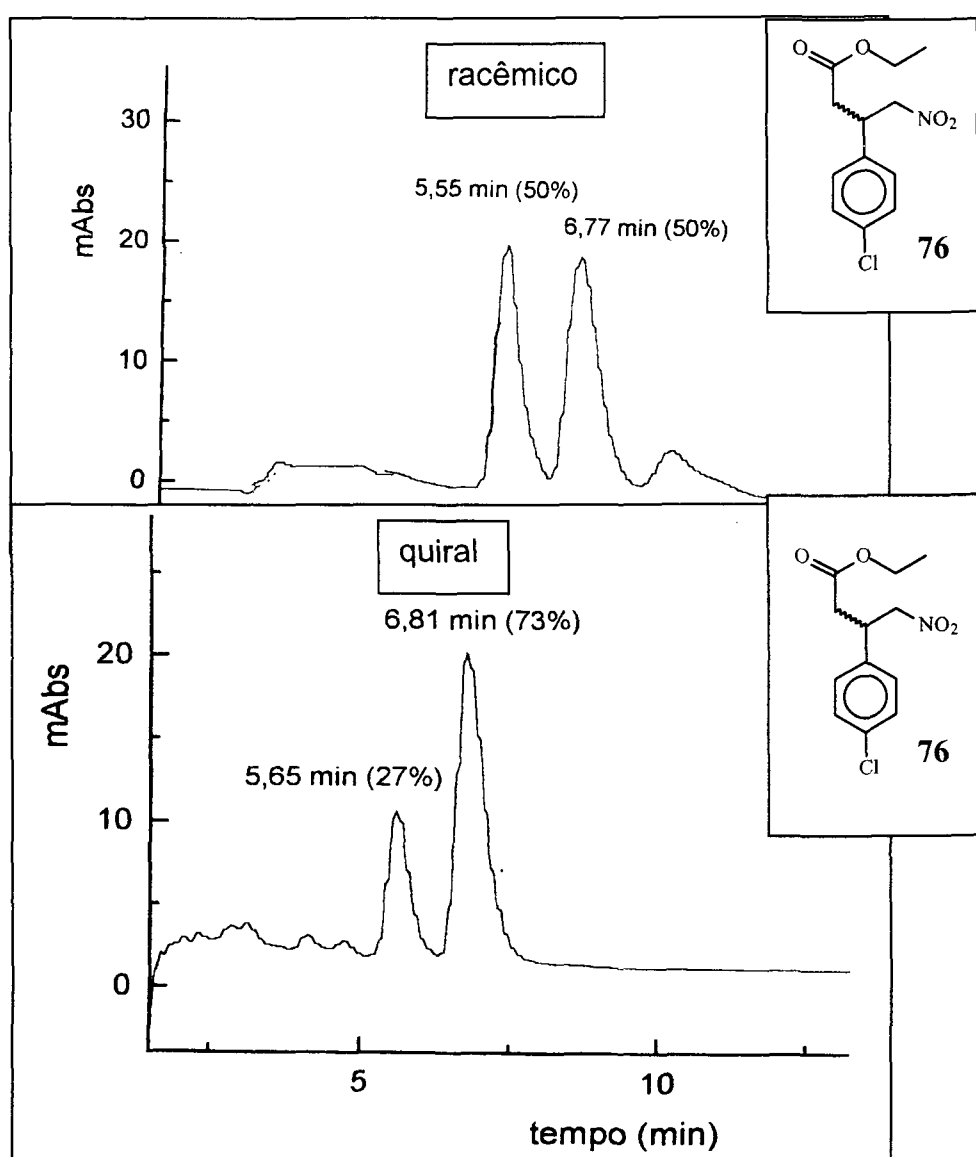


Figura 20a. Cromatogramas das misturas racêmicas e quirais dos ésteres (76)

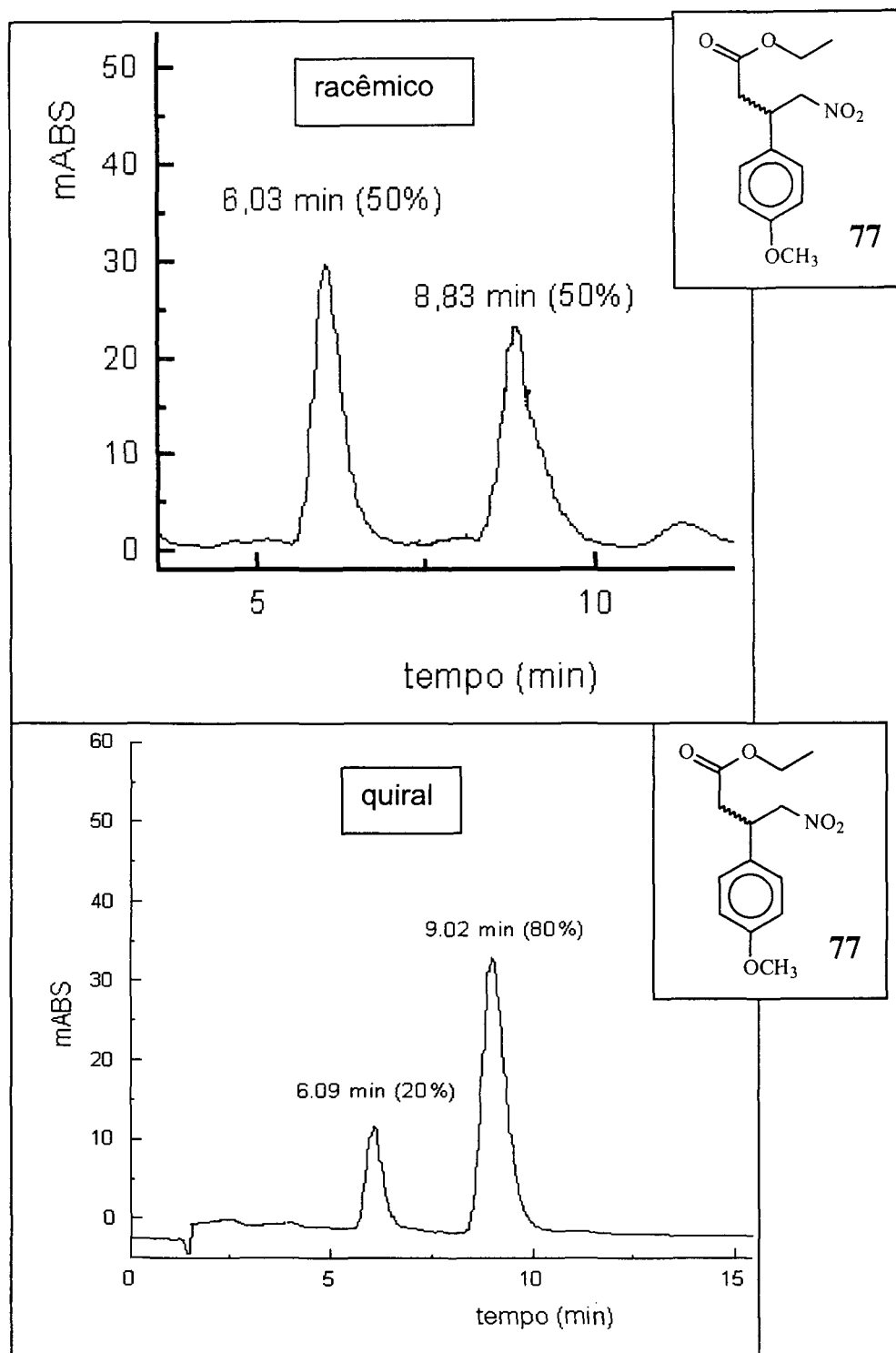
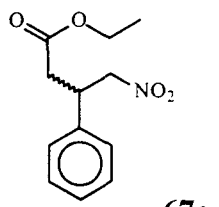
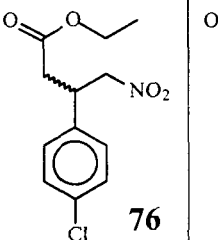
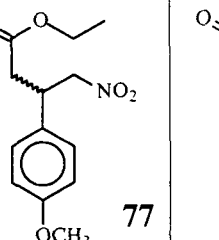
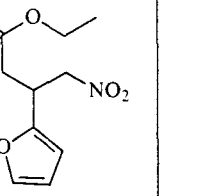


Figura 20b. Cromatogramas das misturas racêmicas e quirais dos ésteres (77)

Observou-se que a relação enantiomérica dos ésteres resultante da adição do cuprato oxazolinico quiral, quando se utilizou o nitro estireno foi de 58 : 42 (e.e. 16%), (*p*-cloro)-nitro estireno foi de 73 : 27 (e.e. 46%), (*p*-metoxi)-nitro estireno 80 : 20 (e.e. 60%) e para o nitro furfúril 76 : 24 (e.e. 52%) (Tabela 4).

Tabela 4. Excessos enantioméricos dos nitro ésteres

Nitro ésteres	 67a	 76	 77	 66
Excessos enantioméricos	e.e. = 16 %	e.e. = 46 %	e.e. = 60 %	e.e. = 52 %

A mistura dos ésteres (**81**), quando analisada por cromatografia gasosa com fase estacionária aquiral, apresentou 2 compostos diastereoisoméricos, cromatograma (a), porém, a mesma mistura quando analisada em coluna quiral, mostrou a presença dos quatro possíveis estereoisômeros, cromatograma (b) Figura 20).

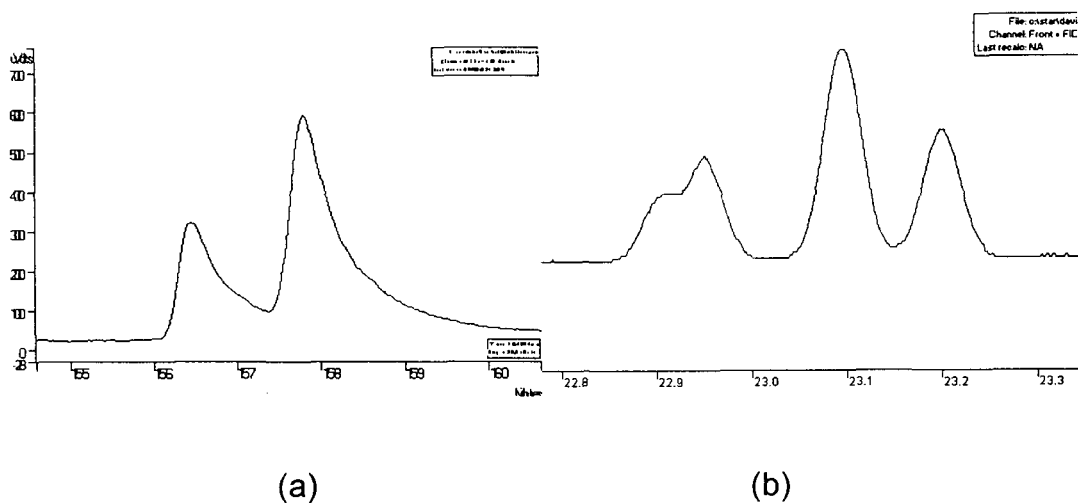
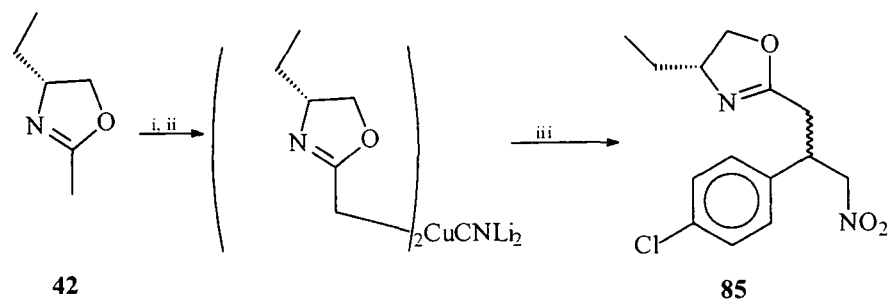


Figura 20. Cromatogramas do composto (81) em colunas: (a) aquiral, (b) quiral

Ambas as misturas diastereoisoméricas foram caracterizadas através de análises de CG/EM. Os espectros de massas mostram a similaridade das fragmentações, o que é característico para diastereoisômeros.

III.7 Adição do cuprato da 2-metil-(4*R*)-etil-2-oxazolina (42)

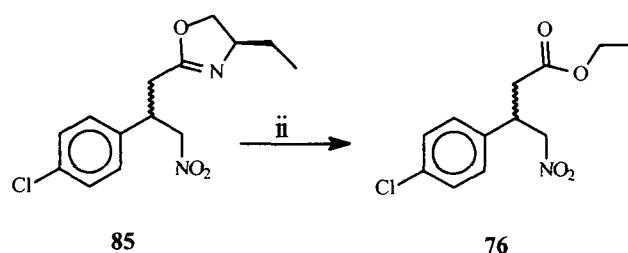
Nesta etapa do trabalho utilizou-se a oxazolina quiral (42) com configuração absoluta inversa ao da oxazolina (38), no intuito de observar se o produto de adição apresentaria configuração absoluta invertida à obtida quando se utilizou a oxazolina (38). Através da oxazolina (42) gerou-se o cuprato oxazolinico e adicionou ao *p*-cloro nitro estireno (30) (Esquema 61).



i. BuLi, THF, -78°C ; ii. CuCN, LiCl, THF, -78°C ; iii. *p*-cloro nitro estireno

Esquema 61. Adição do cuprato da oxazolina (**42**) ao (*p*-cloro)-nitro estireno (**30**)

A nitro oxazolina quiral (**85**) foi hidrolizada e esterificada e o produto resultante foi caracterizado por CG/EM tendo seus enantiômeros separados por CLAE quiral (Esquema 62).

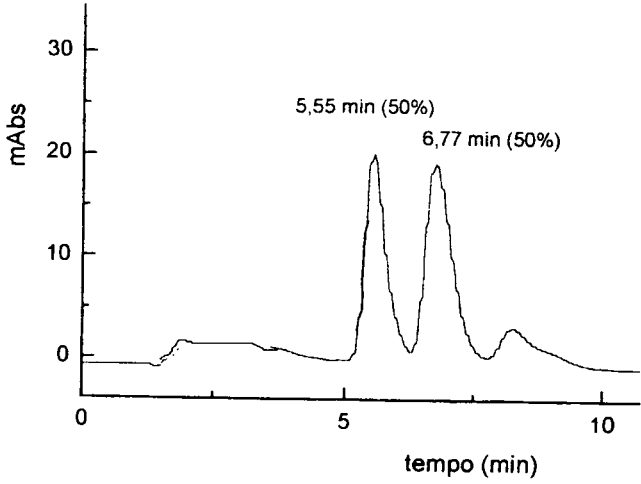
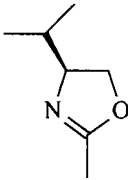
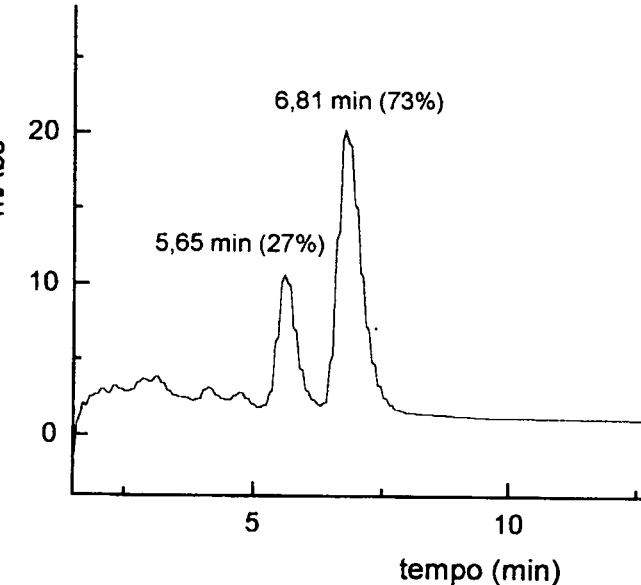


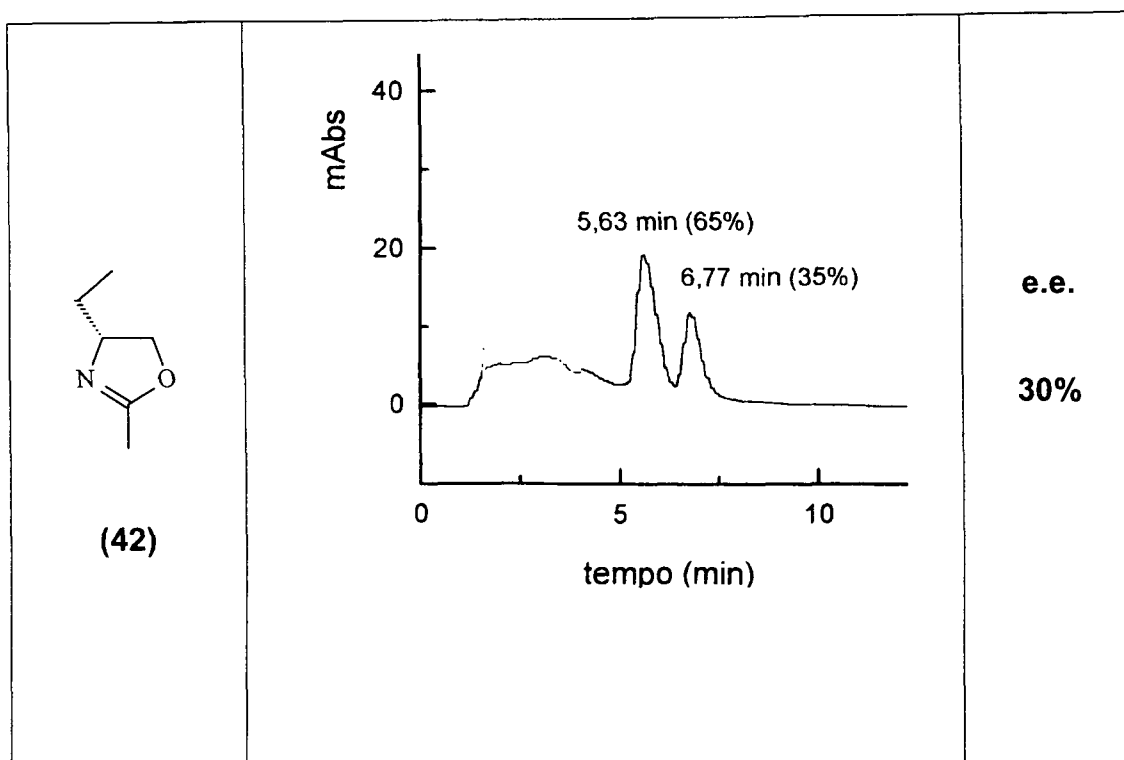
ii. H_2SO_4 , EtOH, refluxo, 52 h.

Esquema 62. Esterificação da nitro oxazolina (**85**)

Observou-se uma diastereosseletividade semelhante à obtida ao se empregar a oxazolina (**38**), porém, favorecendo a formação do outro enantiômero (Tabela 5).

Tabela 5. Cromatogramas e excessos enantioméricos dos ésteres (76)

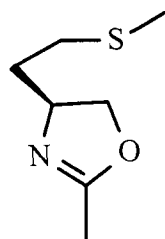
<p>Racêmico</p>	 <p>5,55 min (50%) 6,77 min (50%)</p> <p>mAbs</p> <p>tempo (min)</p>	<p>e.e. 0 %</p>
 <p>(38)</p>	 <p>5,65 min (27%) 6,81 min (73%)</p> <p>mAbs</p> <p>tempo (min)</p>	<p>e.e. 46%</p>



Após definidas as condições experimentais de formação, purificação e separação dos ésteres, foi dada sequência à obtenção de novas oxazolinas quirais, variando-se o radical na posição 4, para se avaliar a influência dos diferentes substituintes na estereosseletividade do processo.

III.8 Cuprato da oxazolina quiral (43)

A partir da oxazolina (43), gerou-se o cuprato oxazolínico o qual foi adicionado às nitro olefinas (21), (30) e (56), gerando as nitro oxazolinas quirais (86), (87) e (88) em bons rendimentos. As nitro oxazolinas assim geradas foram hidrolizadas e esterificadas gerando os ésteres (67a), (76) e (77) (Tabela 6).



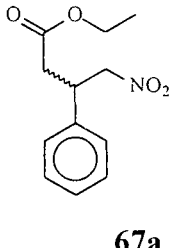
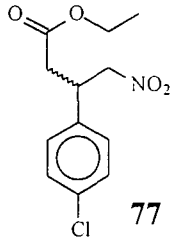
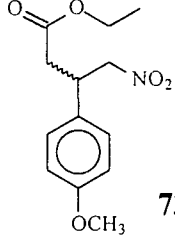
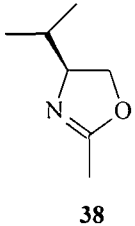
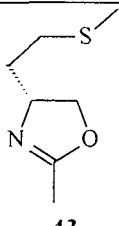
43

Tabela 6. Formação das nitro oxazolinas e respectivos ésteres derivados da adição do cuprato da oxazolina quiral (43)

Nitro olefinas	Nitro oxazolinas	Nitro-ésteres
<p>21</p>	<p>86 (90%)</p>	<p>67a (75%)</p>
<p>30</p>	<p>87 (84%)</p>	<p>76 (81%)</p>
<p>56</p>	<p>88 (91%)</p>	<p>77 (84%)</p>

Após a resolução dos enantiômeros por CLAE quiral, observou-se que a esteresosseletividade, nestes casos, foi menor do que quando se empregou o cuprato derivado da oxazolina quiral (**38**), conforme mostrado na Tabela 7.

Tabela 7. Excessos enantioméricos dos ésteres derivados da adição dos cupratos das oxazolinas quirais (**38**) e (**43**)

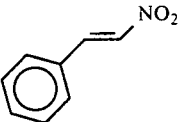
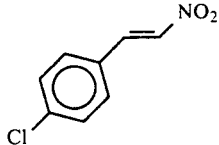
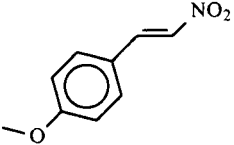
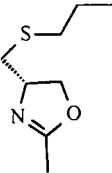
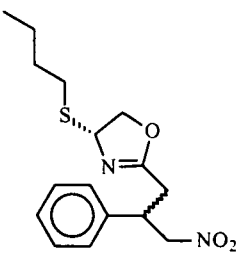
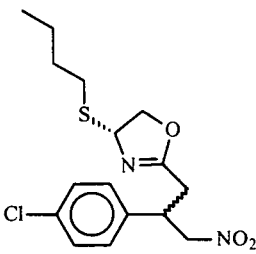
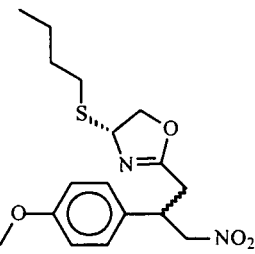
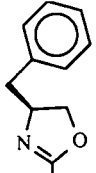
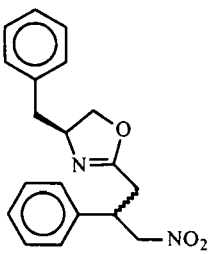
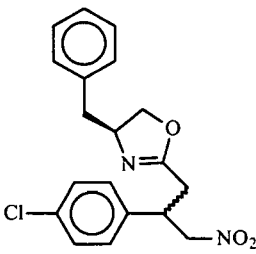
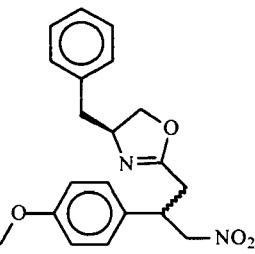
Compostos	 67a	 77	 73
 38	ee = 16 %	ee.= 46 %	ee.= 60 %
 43	ee = 11%	ee.= 17 %	ee.= 27 %

III.9 Adição das oxazolinas quirais da (S)-propil cisteína e (S)-fenil alanina aos nitro compostos α , β -insaturados

Nesta etapa do trabalho, utilizou-se os cupratos das oxazolinas (**40**) e (**42**) nas reações de adição às mesmas nitro olefinas do caso anterior, com o

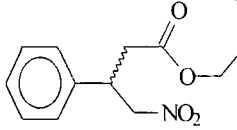
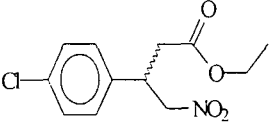
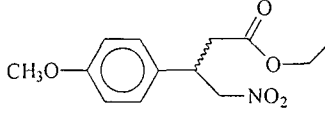
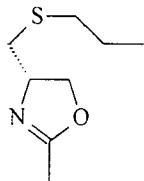
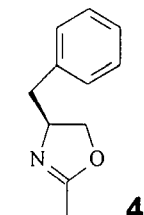
intuito de se estudar o efeito estérico e eletrônico na estereosseletividade do processo.

Tabela 8. Adição dos cupratos das oxazolinas quirais (**40**) e (**42**) aos nitro compostos

Nitro Oxaz.	 21	 30	 56
 40	 89 (90%)	 90 (88%)	 91 (89%)
 42	 92 (86%)	 93 (84%)	 94 (92%)

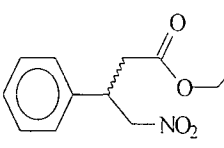
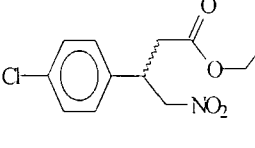
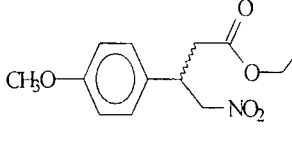
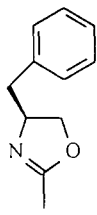
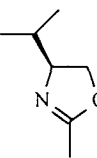
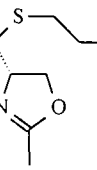
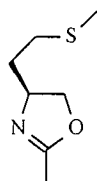
Os excessos enantioméricos obtidos no processo de adição das oxazolinas quirais derivadas da (*S*)-tiopropil-cisteína e (*S*)-fenil-alanina às nitro olefinas (**21**), (**30**) e (**56**), foram determinados analisando-se as misturas enantioméricas dos ésteres (**67a**), (**76**) e (**77**), por CLAE quiral (Tabela 9).

Tabela 9. Excessos enantioméricos obtidos no processo de adição das oxazolinas quirais (**44**) e (**46**)

Compostos	 67a	 76	 77
 44	ee = 13%	ee = 26%	-----
 46	ee = 47%	ee = 60%	ee = 80%

De posse dos resultados obtidos até então, pode-se verificar que para as oxazolinas testadas até o momento o efeito estérico prevaleceu sobre o efeito eletrônico, que poderia estar ocorrendo no caso dos cupratos quirais gerados que apresentavam heteroátomos em suas estruturas, conforme ilustrado na tabela 10.

Tabela 10. Comparação entre os excessos enantioméricos obtidos empregando-se as diferentes oxazolinas quirais

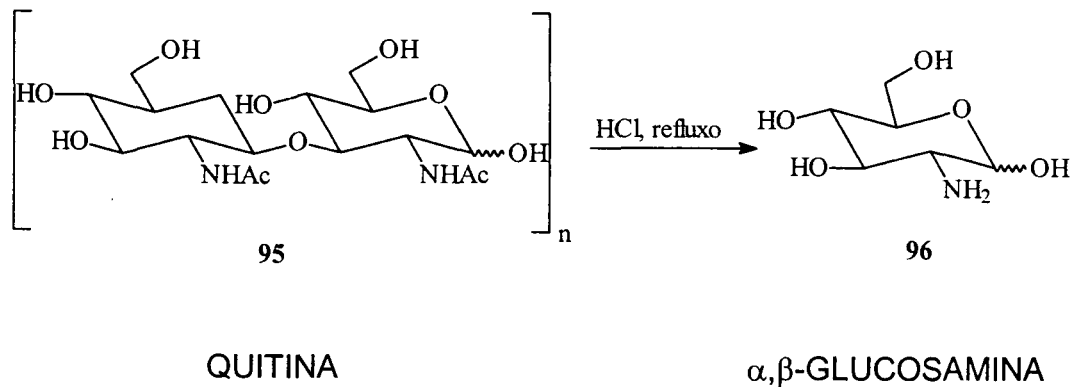
compostos	 67a	 76	 77
 46	e.e. = 47 %	e.e. = 60 %	e.e. = 80 %
 38	e.e. = 16 %	e.e. = 46 %	e.e. = 60 %
 44	e.e. = 13 %	e.e. = 26 %	-----
 43	e.e. = 11 %	e.e. = 17 %	e.e. = 27 %

III.10 Oxazolina a partir da quitina

Tendo em vista que para os casos estudados o efeito estérico prevaleceu sobre o eletrônico, trabalhou-se no sentido de se preparar um

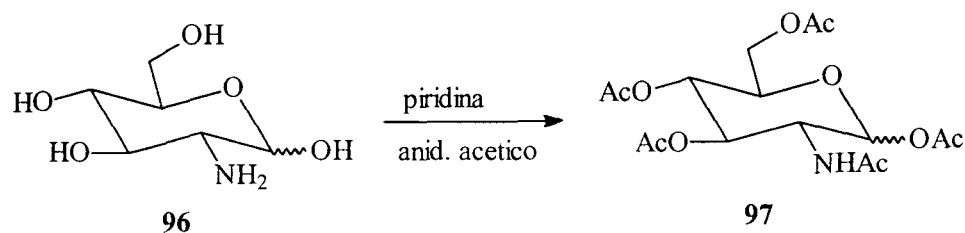
direcionados para se preparar a oxazolina derivada da α,β -glucosamina, um amino álcool obtido através da quitina, um amino açúcar bastante abundante na casca do camarão, lagostas, esqueletos de aracnídeos, etc.

Desta forma, a α,β -glucosamina foi obtida da casca do camarão do litoral paranaense através do método convencional.¹¹⁶⁻¹¹⁷ A casca de camarão foi inicialmente tratada com HCl 6 mol/L por aproximadamente 6 horas, para remoção do carbonato de cálcio. Filtrou-se o resíduo, lavou-se com água e secou-se à 60°C. A quitina (**95**) obtida, foi despolimerizada utilizando-se HCl concentrado sob refluxo com agitação mecânica por 3 horas. O amino açúcar obtido em 70 % de rendimento tem o nome de glucosamina (**96**) e contém a mistura de isômeros α , β -isômeros (Esquema 63).



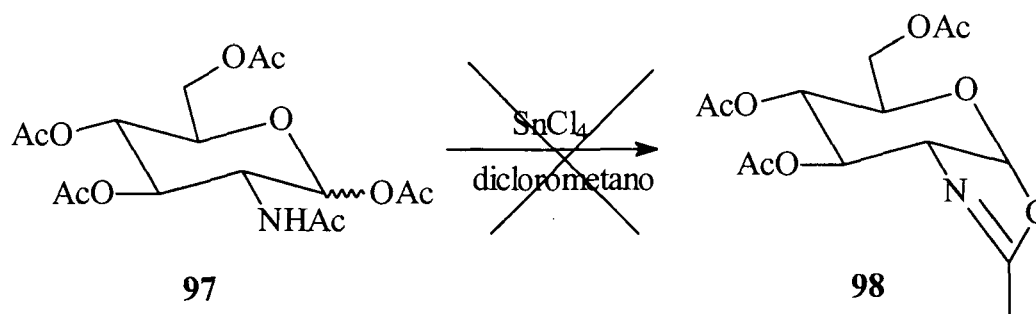
Esquema 63. Obtenção da glucosamina

A α,β -glucosamina (**96**) foi penta acetilada,^{118,119} utilizando-se anidrido acético e piridina, obtendo-se o produto (**97**) em 60% de rendimento (Esquema 64).



Esquema 64. Obtenção da glucosamina penta acetilada

O produto penta acetilado (97) foi utilizado na tentativa de obtenção da oxazolina (98), utilizando-se cloreto estânico¹²⁰ anidro como catalisador em diclorometano (Esquema 65)



Esquema 65. Tentativa de síntese da oxazolina derivada da gucosamina

Várias tentativas de obtenção da oxazolina (98) foram efetuadas, sem sucesso. Provavelmente, o fator responsável pelo insucesso desta reação seja a qualidade do SnCl₄ disponível no Departamento, o qual se apresentava liquefeito e foi tratado com aquecimento sob vácuo, na tentativa de torná-lo anidro.

De qualquer maneira todo o procedimento para a obtenção da glucosamina, a partir da quitina da casca do camarão, foi testado restando tentar a obtenção da oxazolina empregando-se SnCl_4 anidro.

IV CONCLUSÕES

Verificou-se que o melhor método de obtenção dos aminos álcoois quirais, a partir dos respectivos amino ácidos, foi a que utilizou boro hidreto de sódio e iodo molecular. O procedimento para preparar a oxazolina quiral com melhores rendimentos foi através da condensação com ortoacetato de trietila.

A reação de adição do ciano cuprato de alta ordem derivado da (4S)-isopropil-2-metil-oxazolina (**38**) aos nitro compostos, seguida de hidrólise dos produtos formados em meio ácido, levou à obtenção dos enantiômeros, que puderam ser separados via cromatografia quiral de alta eficiência. O sucesso na separação dos enantiômeros nos levou a testar a reação para uma série de oxazolinas quirais a fim de avaliar a versatilidade da reação bem como o efeito dos substituintes no curso estereoquímico do processo.

Os resultados obtidos até então apontam para uma maior estereosseletividade quando se emprega oxazolinas quirais com substituintes mais volumosos, como é o caso da derivada do (S)-valinol e da derivada do (S)-fenil alaninol. No caso de se empregar oxazolina derivada do (S)-fenil alaninol com a nitro olefina (**56**), preparada a partir da condensação do (*p*-metóxi)-benzaldeído com nitro metano, obteve-se um excesso estereoisomérico de 80%, maior do que quando o anel aromático não estava substituído ou quando apresentava cloro na posição *para*, indicando que o substituinte do anel aromático também exerce uma influência na estereosseletividade do processo.

Verificou-se também que invertendo a configuração absoluta da oxazolina, inverteu-se a estereoquímica do produto majoritário obtido, como relatado na reação da oxazolina (**42**) com a nitro olefina derivada do (*p*-cloro)-benzaldeído, o que poderá ser explorado na seqüência dos estudos a fim de se desenvolver um método que permita a manipulação da estereoquímica do cuprato oxazolinico de acordo com o que se deseja obter em termos de estereoquímica do produto adicionado.

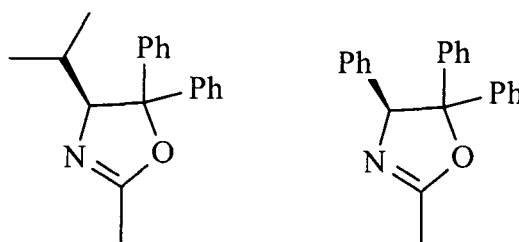
V PERSPECTIVAS

Perspectivas que se abrem com este trabalho

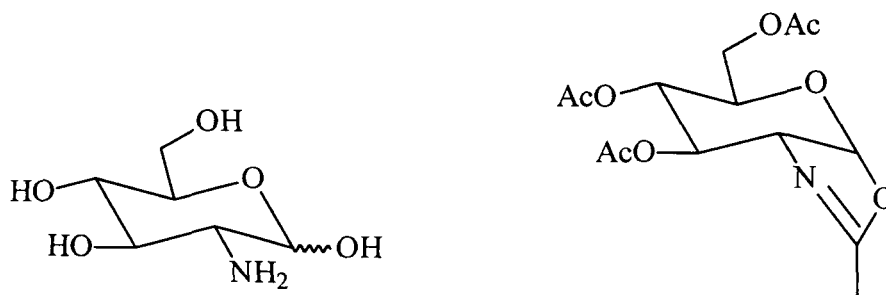
Estudos visando determinar as estereoquímicas absolutas dos produtos obtidos.

Estudos utilizando um ligante não transferível (dummy) e aquiral, barateando assim o processo.

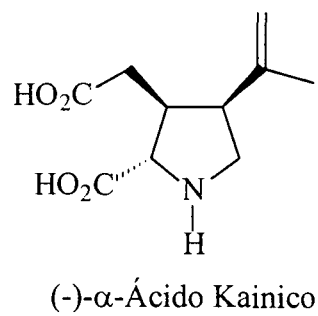
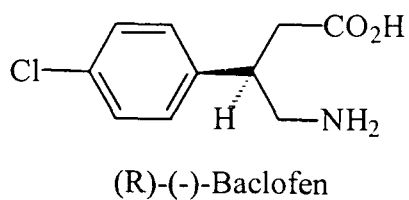
Estudos de oxazolininas com radicais mais volumosos na posição 5 do anel oxazolinínico, podendo estes induzirem aos enantiômeros desejados com ótimos excessos.



Estudos de obtenção de amino álcoois quirais e suas oxazolininas quirais com vários estereocentro quelantes, como os derivados da quitina.



Potencialidade para aplicação da metodologia na síntese total de vários produtos naturais quirais com atividade biológica como o (R)-(-)-Baclofen^{43, 44} e ácido (-)- α -kainico.⁴⁵



VI PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Aspectos gerais

As análises de espectrometria na região do Infra-Vermelho foram registrados 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 na forma sólida dispersa em KBr, e as absorções estão expressas em número de ondas (cm^{-1}).

As análises de RMN de ^1H a 80 MHz e RMN de ^{13}C a 20 MHz foram realizadas em um espectrômetro AC 80 Bruker (DQ-UFPR); RMN de ^1H a 200 MHz e RMN de ^{13}C a 50 MHz foram realizadas em um espectrômetro Bruker ARX-200 (DQ-UFPR); RMN de ^1H a 300 MHz e RMN de ^{13}C a 75 MHz foram realizados em espectrômetro Varian Gemini 300 (DQ- UEM) e RMN de ^1H a 400 MHz e RMN de ^{13}C a 100 MHz foram realizadas em um espectrômetro BRUCKR Avance-400 (DQ-UFPR).

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 (tripleto), q (quadrupleto), m (multiplete), dd (duplo dubleto), dt (duplo tripleto) e td (triplo dubleto).

As análises cromatografias gasosas (CG) foram efetuadas em cromatógrafo 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^oC – 25^oC; - VA-5 30x0,25x025 (temp. de trabalho entre -60^oC – 325^oC), e equipamento Shimadzu GC-14 B, com injetor split/splitless, com detector FID, contendo coluna capilar DB-WAX 30x0,25x0,25 (DQ-UFPR).

Análises de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) foram efetuadas no DQ-UFSCar: em coluna: tris-3,5-dimetil fenil carbamato de amilose; com fase móvel: hexano/ etanol (70:30 v/v); fluxo: 1mL/min e comprimento de onda (λ): 254 nm.

As análises de espectrometria de massa foram realizados em um CG/EM Varian Saturn-2000 equipado com colunas CP-SIL 8 CB LOW BLEED/MS (Varian) 30 m x 0,25 mm x 0,25 μ m.

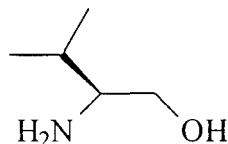
Nas purificações realizadas por cromatografia em coluna, utilizou-se sílica gel 60 com 70-230 mesh ASTM Merck, e foi adotado o procedimento "flash" sob média pressão.

As análises em cromatografia em camada delgada foram realizadas em placas de vidro 2 cm x 5 cm para CCD analítica, utilizou-se sílica gel 60 G Merck e revelou-se com iodo molecular ou utilizando-se um atomizador contendo uma solução de 1 g de vanilina, 1 mL de ácido sulfúrico concentrado e 100 mL de etanol. Para placas utilizando sílica gel com indicador de fluorescência, utilizou-se câmara de visualização equipada com lâmpada de ultra violeta com comprimento de onda de 254 nm.

Para concentrar as soluções orgânicas, os solventes foram removidos em evaporadores rotatórios Fisaton, operando a pressão reduzida (20-30 mm Hg).

Todos os solventes usados nas reações foram tratados de acordo com a literatura.¹²¹ Os solventes utilizados nas separações e purificações foram de grau técnico, tendo sido destilados antes do seu uso.

VI.1 Preparação do (S)- valinol (32) - {3-metil-(2S)-amino-1-butanol} - via redução com LiAlH_4



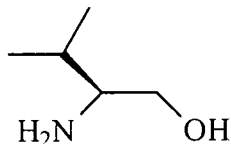
Em um balão contendo LiAlH_4 (0,17 g; 4,15 mmol) em éter etílico (10 mL) sob agitação e atmosfera de Argônio, à 0°C , foi adicionado a (S)-valina (0,33g; 2,8 mmol). Após a evolução de hidrogênio a mistura foi refluxada por 12 horas. A mistura reacional foi então resfriada à 0°C e adicionou-se etanol (3 mL) em éter etílico (15 mL) para decompor o excesso de hidreto de lítio alumínio. A mistura foi tratada com solução de NaOH a 15% e as fases formadas separadas por extração com 4x25 mL de éter etílico. A fase orgânica foi lavada com solução de NaHCO_3 (5%) e seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada em evaporador rotatório sob pressão reduzida, dando 0,27 g com rendimento de 94% do amino álcool (32).

Dados espectroscópicos: **RMN ^1H (300 MHz – CDCl_3):** δ 0,90 ppm (d, 3H, $J = 2,7$ Hz); 0,93 ppm (d, 3H, $J = 2,7$ Hz); 1,60 ppm (m, 1H); 2,6 ppm (m, 1H); 3,30 ppm (dd, 1H, $J = 10,8$ Hz, 8,4 Hz); 3,63 ppm (dd, 1H, $J = 10,8$ Hz, 3,6 Hz).

RMN ^{13}C (20 MHz – CDCl_3): δ 18,16 ppm; 19,14 ppm; 31,18 ppm ; 58,39 ppm; 64,47 ppm

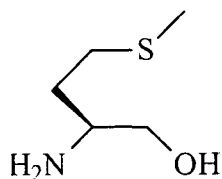
$[\alpha]_D = +10^0$ (1, EtOH).

VI.2 Preparação do (S)-valinol (32) - {3-metil-(2S)-amino-1-butanol} - via redução com NaBH₄ /I₂.



Em um balão contendo NaBH₄ (6,92 g; 183 mmol) em THF (200 mL), sob agitação e atmosfera de Argônio à 25°C, adicionou-se a (S)-valina (76 mmol) em pequenas porções. Após a adição da (S)-valina, adicionou-se lentamente uma solução de iodo (19,30g; 76 mmol) em THF (50mL) à 0°C. Após evolução de hidrogênio, a mistura foi refluxada por 18 horas, resfriou-se à temperatura ambiente e adicionou-se metanol. Após 30 min. removeu-se o solvente por evaporação rotatória. Adicionou-se uma solução aquosa de KOH (20%) (150 mL) e deixou-se sob agitação por 4 horas. A solução foi agitada por 4 horas e a fase orgânica extraída com diclorometano (3x150 mL). Os extratos orgânicos foram secados em Na₂SO₄ anidro concentrados no evaporador rotatório sob pressão reduzida formando um produto oleoso incolor, que foi destilado a vácuo (p.eb. 75⁰C, 1,0x10⁻³ mm Hg), obtendo-se 7,13 g com 91% de rendimento do amino álcool (32).

$[\alpha]_D = +16,9^0$ (10, EtOH).

VI.3 Preparação do (S)-metioninol (33) - {(2S)-amino-4-tiometil-1-butanol}.

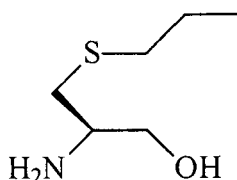
Em um balão contendo NaBH_4 (6,92 g; 183 mmol) em THF (200 mL), sob agitação e atmosfera de Argônio à 25°C, adicionou-se a (S)-metionina (11,34 g; 76 mmol) em pequenas porções. Após a adição da (S)-metionina, adicionou-se lentamente uma solução de iodo (19,3 g; 76 mmol) em THF (50 mL) à 0°C. Após evolução de hidrogênio, a mistura foi refluxada por 18 horas, resfriou-se à temperatura ambiente e adicionou-se metanol. Após 30 min., removeu-se o solvente por evaporação rotatória. Adicionou-se uma solução aquosa de KOH a 20% (150 mL) e deixou-se sob agitação por 4 horas. A solução foi agitada por 4 horas e a fase orgânica extraída com diclorometano (3x150 mL). Os extratos orgânicos foram secados em Na_2SO_4 anidro concentrados no evaporador rotatório sob pressão reduzida formando um produto oleoso incolor, que foi destilado a vácuo (p.eb. 140°C, 1 mm Hg), obtendo-se 7,19 g com 70% de rendimento do amino álcool (33).

Dados espectroscópicos: **RMN ^1H (400 MHz- CDCl_3):** δ 1,48-1,62 ppm (m, 1H); 1,68-1,80 ppm (m, 1H); 2,50-2,65 ppm (m, 2H); 2,94-3,00 ppm (m, 1H); 3,33 ppm (dd, $J = 10,8$ e 7,60 Hz; 1H); 3,59 ppm (dd, $J = 10,8$ e 4,0 Hz; 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz- CDCl_3): δ 14,05 ppm; 15,11 ppm; 30,7 ppm; 30,8 ppm; 54,5 ppm; 65,18 ppm; 166,00 ppm.

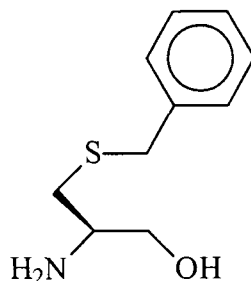
$[\alpha]_D = -14^{\circ}$ (1, EtOH).

VI.4 Preparação do (*R*)-propil cisteinol (**34**) – {(2*R*)-amino-3-tiopropil-1-butanol}.

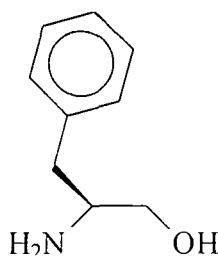


Em um balão contendo NaBH_4 (6,92 g; 183 mmol) em THF (200 mL), sob agitação e atmosfera de Argônio à 25°C, adicionou-se a (*R*)-propiltio cisteína (12,40 g; 76 mmol) em pequenas porções. Após a adição da (*R*)-propiltio cisteína, adicionou-se lentamente uma solução de iodo (19,3 g; 76 mmol) em THF (50 mL) à 0°C. Após evolução de hidrogênio, a mistura foi refluxada por 18 horas, resfriou-se à temperatura ambiente e adicionou-se metanol. Após 30 min., removeu-se o solvente por evaporação rotatória. Adicionou-se uma solução aquosa de KOH a 20% (150 mL) e deixou-se sob agitação por 4 horas. A solução foi agitada por 4 horas e a fase orgânica extraída com diclorometano (3x150 mL). Os extratos orgânicos foram secados em Na_2SO_4 anidro concentrados no evaporador rotatório sob pressão reduzida formando um produto oleoso incolor, que foi destilado a vácuo (p. eb. 145°C, 1 mm Hg), obtendo-se 6,80 g com 60% de rendimento do amino álcool (**34**).

VI.5 Preparação do (*R*)-benziltio-cisteinol (**35**) - {(2*R*)-amino-3-tiobenzil-1-propanol}.



Em um balão contendo NaBH_4 (6,92 g; 183 mmol) em THF (200 mL), sob agitação e atmosfera de Argônio à 25°C, adicionou-se a (*R*)-benziltio cisteína (16,03 g; 76 mmol) em pequenas porções. Após a adição da (*R*)-benziltio cisteína, adicionou-se lentamente uma solução de iodo (19,3 g; 76 mmol) em THF (50 mL) à 0°C. Após evolução de hidrogênio, a mistura foi refluxada por 18 horas, resfriou-se à temperatura ambiente e adicionou-se metanol. Após 30 min., removeu-se o solvente por evaporação rotatória. Adicionou-se uma solução aquosa de KOH a 20% (150 mL) e deixou-se sob agitação por 4 horas. A solução foi agitada por 4 horas e a fase orgânica extraída com diclorometano (3x150 mL). Os extratos orgânicos foram secados em Na_2SO_4 anidro concentrados no evaporador rotatório sob pressão reduzida formando um produto oleoso incolor, que cristalisou-se a 32°C, obtendo-se 7,13 g com 91% de rendimento do amino álcool (**35**).

VI.6 Preparação do (S)-benzil cisteinol (36) - {(2S)-amino-3-fenil-1-propanol}.

Em um balão contendo NaBH_4 (6,92 g; 183 mmol) em THF (200 mL), sob agitação e atmosfera de Argônio à 25°C, adicionou-se a (S)-fenil alanina (12,55 g; 76 mmol) em pequenas porções. Após a adição da (S)-fenil alanina, adicionou-se lentamente uma solução de iodo (19,3 g; 76 mmol) em THF (50 mL) à 0°C. Após evolução de hidrogênio, a mistura foi refluxada por 18 horas, resfriou-se à temperatura ambiente e adicionou-se metanol. Após 30 min., removeu-se o solvente por evaporação rotatória. Adicionou-se uma solução aquosa de KOH a 20% (150 mL) e deixou-se sob agitação por 4 horas. A solução foi agitada por 4 horas e a fase orgânica extraída com diclorometano (3x150 mL). Os extratos orgânicos foram secados em Na_2SO_4 anidro concentrados no evaporador rotatório sob pressão reduzida formando um produto em forma de cristais, que foi recristalizado em tolueno (p.f. 90-92°C), obtendo-se 8,04 g com 70% de rendimento do amino álcool (36).

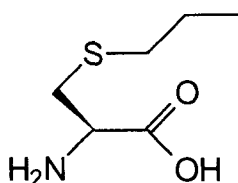
Dados espectroscópicos: **RMN ^1H (400 MHz):** δ 2,55 ppm (dd, 1H, $J = 8,62, 13,40$ Hz); 2,80 ppm (dd, 1H, $J = 5,25, 13,40$ Hz); 3,10 ppm (m, 1H); 3,38 ppm (dd, 1H, $J = 7,21$ Hz, 10,60 Hz); 3,64 ppm (dd, 1H, $J = 3,91$ Hz, 10,60 Hz); 7,1-7,4 ppm (m, 5H).

RMN ^{13}C (100 MHz): δ 41,08 ppm; 54,17 ppm; 66,51 ppm; 126,45 ppm; 128,61 ppm; 129,21 ppm; 138,69 ppm.

IV (ν_{max} , filme, cm^{-1}): 3625; 3360; 3035; 2930; 2855; 1797; 1456; 1032.

$[\alpha]_{\text{D}}$ = -22,7 $^{\circ}$ (1,03; EtOH)

VI.7 Preparação do (S)-propiltio-cisteína (34a) - {ácido (2S)-amino-3-tiopropil-propanóico}.

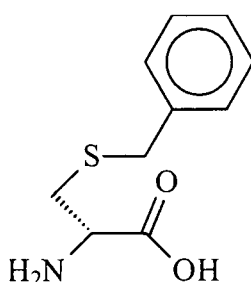


Em um balão de 250 mL contendo (S)-cisteína (5,3 g; 44 mmol) , adicionou-se hidróxido de sódio 2 mol/L (75 mL) e etanol (60 mL) sob agitação a 25 $^{\circ}\text{C}$. Após a dissolução total da (S)-cisteína, adicionou-se o brometo de n-propila (9,0 g; mmol) e deixou-se sob agitação por 12 horas. Após este período adicionou-se ácido clorídrico concentrado até o ajuste do pH = 2, o produto foi concentrado a vácuo, extraiu-se com 2 porções de etanol absoluto a quente, concentrou-se o extrato etanólico, e dissolveu-se em 100 mL de água, a solução foi ajustada até o pH = 5. Lavou-se o produto coletado com água quente, seguida de etanol e secou-se. Obteve-se 3,7 g do produto (34a) com 74 % de rendimento.

p.f. = 243-245 $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -3,4^{\circ} (1, \text{H}_2\text{O})$ {literatura: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -3,1^{\circ} (1, \text{H}_2\text{O})$ }

VI.8 Preparação do (S)-benziltio-cisteína (35a) - {ácido (2S)-amino-3-tiobenzil-propanóico}.

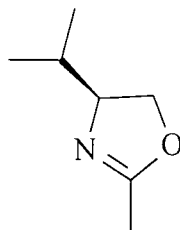


Em um balão de 250 mL contendo (S)-cisteína (5,3 g; 44 mmol) , adicionou-se hidróxido de sódio 2 mol/L (75 mL) e etanol (60 mL) sob agitação a 25°C. Após a dissolução total da (S)-cisteína, adicionou-se o cloreto de benzila (9,0 g; mmo) e deixou-se sob agitação por 12 horas. Após este período adicionou-se ácido clorídrico concentrado até o ajuste do pH = 2, o produto foi concentrado a vácuo, extraiu-se com 2 porções de etanol absoluto a quente, concentrou-se o extrato etanólico, e dissolveu-se em 100 mL de água, a solução foi ajustada até o pH = 5. Lavou-se o produto coletado com água quente, seguida de etanol e secou-se. Obteve-se 7,1 g do produto (35a) com 76 % de rendimento.

p.f. = 222-225°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -2,1^{\circ} (1, \text{H}_2\text{O})$ {literatura: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -1,9^{\circ} (1, \text{H}_2\text{O})$ }

VI.9 Preparação da 2-metil-(4S)-isopropil-2-oxazolina (**38**) via ortoacetato de trietila.



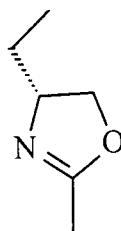
Em um balão de 100 mL contendo (S)-valinol (**32**) (1,32 mL; 11,43 mmol) e ortoacetato de trietila (1,8 mL, 10 mmol) em diclorometano (8,27 mL) foi mantido sob refluxo por 7 horas. O produto foi purificado por destilação à pressão reduzida obtendo-se 0,97 g com rendimento de 69% da oxazolina (**38**).

Dados espectroscópicos: **RMN ¹H (300 MHz-CDCl₃)**: δ 0,88 ppm (d, 3H, J = 6,6 Hz); 0,96 ppm (d, 3H, 6,0 Hz); 1,68 a 1,95 ppm (m, 1H); 1,98 ppm (s, 3H); 3,75-4,02 ppm (m, 2H, CH-N e CH-O); 4,23 ppm (dd, 1H; J = 7,8 Hz, 9,0 Hz, CH-O).

RMN ¹³C (75 MHz-CDCl₃): δ 13,59 ppm; 18,06 ppm; 18,62 ppm; 32,52 ppm; 70,05 ppm; 72,27 ppm; 167,18.

E.M. m/z (abund. Relativa %): 128 (M⁺¹, 5); 112 (5); 84 (75), 56 (100).

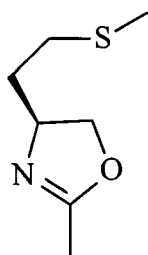
IV (ν_{max}, filme, cm⁻¹): 2990; 2905; 1665; 1465; 1435; 1385; 1365; 1230; 1190; 985; 900.

VI.10 Preparação da 2-metil-(4R)-etil-2-oxazolina (42)

Em um balão de 100 mL contendo (2R)-amino butanol (0,98 g, 11,43 mmol) e ortoacetato de trietila (1,8 mL, 10 mmol) em diclorometano (8,27 mL) foi mantido sob refluxo por 7 horas. O produto foi purificado por destilação à pressão reduzida obtendo-se 1,06 g (82%) da oxazolina (42).

Dados espectroscópicos: **RMN ^{13}C (75 MHz- CDCl_3):** δ 9,87 ppm; 13,70 ppm; 28,46 ppm; 67,43 ppm; 72,27 ppm; 164,46 ppm.

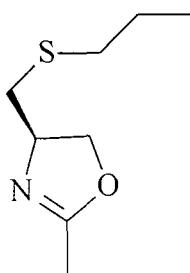
E.M. m/z (abund. Relativa %): 114 (M^+ , 10); 84 (75); 68 (50); 56 (100); 42 (30).

VI.11 Preparação do 2-metil-(4S)-metiltioetil-2-oxazolina (43)

Em um balão de 100 mL contendo (S)-metioninol (1,37 g, 11,43 mmol) e ortoacetato de trietila (1,8 mL, 10 mmol) em diclorometano (8,27 mL) foi mantido sob refluxo por 7 horas. O produto foi purificado por destilação à pressão reduzida, obtendo-se 1,42 g (78%) em rendimento da oxazolina (43).

E.M. m/z (abund. Relativa %): 160 (M^+ ; 100); 112 (12); 100 (33); 85 (8); 55 (14).

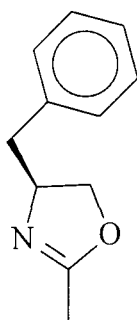
VI.12 Preparação do 2-metil-(4*R*)-propiltiometil-2-oxazolina (44)



Em um balão de 100 mL contendo (*R*)-propiltio-cisteinol (**34**) (1,70 g, 11,43 mmol) e ortoacetato de trietila (1,8 mL, 10 mmol) em diclorometano (8,27 mL) foi mantido sob refluxo por 7 horas. O produto foi purificado por destilação à pressão reduzida, obtendo-se 1,41 g (78%) da oxazolina (**44**).

Dados espectroscópicos: **RMN ^1H (400 MHz- CDCl_3):** δ 0,92 ppm (t, 3H, $J = 7,3$ Hz); 1,55-1,70 ppm (m, 2H); 1,98 ppm (s, 3H); 2,55 ppm (t, 2H, $J = 7,39$ Hz); 2,70 ppm (dd, 2H, $J = 3,30$ Hz, 6,83 Hz); 3,65 ppm (dd, 1H; $J = 4,07$ Hz, 11,31 Hz); 3,80 ppm (dd, 1H, $J = 4,63$ Hz, 11,23 Hz); 4,1 ppm (m, 1H).

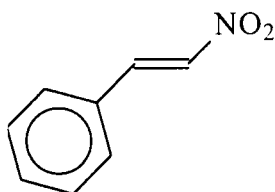
RMN ^{13}C (100 MHz- CDCl_3): δ 13,26 ppm; 22,76 ppm; 23,14 ppm; 32,73 ppm; 34,45 ppm; 50,77 ppm; 62,97 ppm; 170,83 ppm.

VI.13 Preparação do 2-metil-(4S)-benzil-2-oxazolina (46)

Em um balão de 100 mL contendo (*S*)-fenil alaninol (**36**) (1,73 g, 11,43 mmol) e ortoacetato de trietila (1,8 mL, 10 mmol) em diclorometano (8,27 mL) foi mantido sob refluxo por 7 horas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica-gel e acetato de etila:hexano (1:2), obtendo-se 1,78 g (89%) em rendimento da oxazolina (**46**).

Dados espectroscópicos: **RMN ¹H (400 MHz-CDCl₃)**: δ 1,96 ppm (s, 3H); 2,64 ppm (dd, 1H, J = 8,46 Hz, 13,7 Hz); 3,08 ppm (dd, 1H, J = 5,37 Hz, 13,70 Hz); 3,92 ppm (dd, 1H, J = 7,33 Hz, 8,46 Hz); 4,35 ppm (m, 2H, CH-N e CH-O); 7,18-7,31 ppm (m, 5H).

RMN ¹³C (100 MHz-CDCl₃): δ 13,8 ppm; 41,70 ppm; 67,40 ppm; 71,70 ppm; 127,8 ppm; 128,5 ppm; 129,2 ppm; 138,0 ppm; 164,90 ppm.

VI.14 Preparo do nitro estireno (21) - {1-nitro-2-fenil-(*E*)-eteno}.

A um balão de 500 mL de três bocas equipado com termômetro, agitador mecânico e funil de adição, adicionou-se nitrometano (20,3 g; 333 mmol), benzaldeído (35,33 g; 333 mmol) e 66 mL de MeOH (66 mL) e resfriou-se a -10°C . A esta solução adicionou-se, através de um funil de separação e sob vigorosa agitação, hidróxido de sódio (14 g; 350 mmol) dissolvido em 30 mL de água gelada, de forma que a temperatura mantivesse entre 10 a 15°C . Em seguida adicionou-se 3 mL de metanol para facilitar a agitação e agitou-se por mais 10 min. Solubilizou-se este precipitado em 230 mL de água gelada e então este foi transferido para um funil de adição e adicionado a 166 mL de solução de ácido clorídrico 4 mol/L, contida em um Erlenmeyer de 1 L sob agitação. O sólido formado foi filtrado, lavado com água destilada até pH neutro e então transferido para um béquer de 500 mL imerso em água quente. Neste processo observou-se a formação de duas fases, a inferior foi cristalizada por resfriamento e separada por filtração. O sólido amarelo recristalizado em etanol, levando à 41,5 g (85%) do nitro estireno (21)

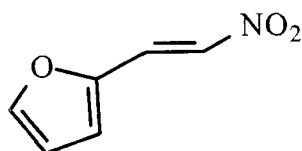
Dados espectroscópicos: **RMN de ^1H (300 MHz- CDCl_3)** δ : 7,4-7,55 (m, 4 H); 7,6 (d, $J = 13,5$ Hz, 1 H); 7,8 (d, $J = 13,5$ Hz, 1 H).

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

E.M. m/z (abund. Relativa %): 149 (M^+ , 72); 91 (100); 50 (83).

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

VI.15 Preparação do nitro furfural (64) - {1-nitro-2-furfural-(E)-eteno}.



A um balão de 500 mL de três bocas equipado com termômetro, agitador mecânico e funil de adição, adicionou-se nitrometano (20,3 g; 333 mmol), furfuraldeído (32,0 g; 333 mmol) e MeOH (66 mL) e resfriou-se a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. A esta solução adicionou-se, através de um funil de separação e sob vigorosa agitação, hidróxido de sódio (14 g; 350 mmol) dissolvido em 30 mL de água gelada, de forma que a temperatura mantivesse entre 10 a 15°C . Em seguida adicionou-se 3 mL de metanol para facilitar a agitação e agitou-se por mais 10 min. Solubilizou-se este precipitado em 230 mL de água gelada e então este foi transferido para um funil de adição e adicionado a 166 mL de solução de ácido clorídrico 4 mol/L, contida em um Erlenmeyer de 1 L sob agitação. O sólido formado foi filtrado, lavado com água destilada até pH neutro e então transferido para um béquer de 500 mL imerso em água quente. Neste processo observou-se a formação de duas fases, a inferior foi cristalizada por

resfriamento e separada por filtração. O sólido amarelo recristalizado em etanol, levando à 27,80g (60%) do nitro furfúril (**64**).

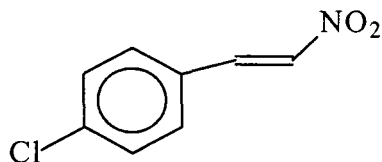
Dados espectroscópicos: **RMN de ^1H (300 MHz- CDCl_3)** δ : 6,58 ppm (dd, $J = 13,2$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1 H); 6,91 ppm (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H); 7,52 ppm (d, $J = 13,2$ Hz, 1 H); 7,6 ppm (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H); 7,78 ppm (d, $J = 13,2$ Hz, 1 H).

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

E.M. m/z (abund. Relativa %): 140 (M^+ , 52); 139 (60); 13 (100); 63(75); 39 (63).

IV (ν_{max} , filme, cm^{-1}): 3117; 3045; 1630; 11491; 1315.

VI.16 Preparação do (*p*-cloro)-nitro estireno (30**) - {1-nitro-2(*p*-clorofenil)-(*E*)-eteno}.**



A um balão de 500 mL de três bocas equipado com termômetro, agitador mecânico e funil de adição, adicionou-se nitrometano (20,3 g; 333 mmol), *p*-cloro benzaldeído (46,8 g; 333 mmol), MeOH (66 mL) e resfriou-se a -10 °C. A esta solução adicionou-se, através de um funil de separação e sob vigorosa

agitação, hidróxido de sódio (14 g; 350 mmol) dissolvido em 30 mL de água gelada, de forma que a temperatura mantivesse entre 10 a 15°C. Em seguida adicionou-se 3 mL de metanol para facilitar a agitação e agitou-se por mais 10 min. Solubilizou-se este precipitado em 230 mL de água gelada e então este foi transferido para um funil de adição e adicionado a 166 mL de solução de ácido clorídrico 4 mol/L, contida em um Erlenmeyer de 1 L sob agitação. O sólido formado foi filtrado, lavado com água destilada até pH neutro e então transferido para um béquer de 500 mL imerso em água quente. Neste processo observou-se a formação de duas fases, a inferior foi cristalizada por resfriamento e separada por filtração. O sólido amarelo recristalizado em etanol, levando à 50,70 g (83%) do *p*-cloro nitro estireno (**30**)

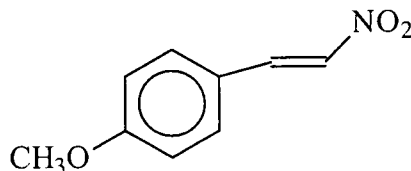
Dados espectroscópicos: **RMN de ^1H (300 MHz- CDCl_3)** δ : 7,4-7,53 ppm (m, 4 H); 7,56 ppm (d, $J = 13,8$ Hz, 1H); 7,97 ppm (d, $J = 13,8$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz- CDCl_3) δ : 128,63 ppm; 129,87 ppm; 130,35 ppm; 137,54 ppm; 134,77 ppm; 138,48 ppm.

E.M. m/z (abund. Relativa %): 185 (M^{+2} , 30); 184 (M^{+1} , 20); 183 (M^+ , 81); 148 (71); 136 (86); 102 (96); 101 (100); 75 (100).

IV (ν_{max} , filme, cm^{-1}): 3101; 1626; 1498; 1329; 819.

VI.17 Preparação do (*p*-metoxi)-nitro estireno (56) - {1-nitro-2(*p*-metóxi-fenil)-(E)-eteno}.

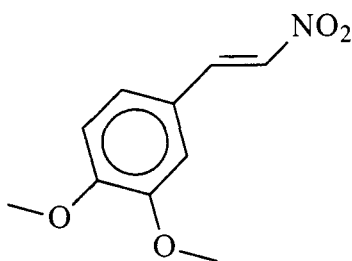


A um balão de 500 mL de três bocas equipado com termômetro, agitador mecânico e funil de adição, adicionou-se nitrometano (20,3 g; 333 mmol), *p*-anisaldeído (45,3 g; 333 mmol), MeOH (66 mL) e resfriou-se a -10°C . A esta solução adicionou-se, através de um funil de separação e sob vigorosa agitação, hidróxido de sódio (14 g; 350 mmol) dissolvido em 30 mL de água gelada, de forma que a temperatura mantivesse entre 10 a 15°C . Em seguida adicionou-se 3 mL de metanol para facilitar a agitação e agitou-se por mais 10 min. Solubilizou-se este precipitado em 230 mL de água gelada e então este foi transferido para um funil de adição e adicionado a 166 mL de solução de ácido clorídrico 4 mol/L, contida em um Erlenmeyer de 1 L sob agitação. O sólido formado foi filtrado, lavado com água destilada até pH neutro e então transferido para um béquer de 500 mL imerso em água quente. Neste processo observou-se a formação de duas fases, a inferior foi cristalizada por resfriamento e separada por filtração. O sólido amarelo recristalizado em etanol, levando à 51,30 g (86%) do nitro estireno (56).

Dados espectroscópicos: **RMN de ^1H (300 MHz- CDCl_3)** δ : 3,87 ppm (s; 3H); 6,95 -7,50 ppm (m; 4H); 7,53 ppm (d; 1H; 13,8 Hz); 7,98 ppm (d; 1H; 13,5 Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz- CDCl_3) δ : 55,49 ppm; 115,00 ppm; 122,65 ppm; 131,25 ppm; 135,15 ppm; 139,11 ppm; 163,09 ppm.

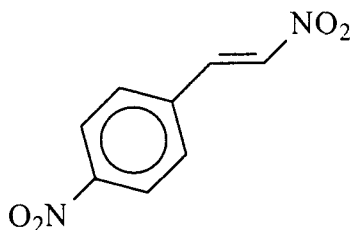
VI.18 Preparação do (3,4-dimetóxi)-nitro estireno (57) – {1-nitro-2-(3,4-dimetóxi-fenil)-(E)-eteno}.



A um balão de 500 mL de três bocas equipado com termômetro, agitador mecânico e funil de adição, adicionou-se nitrometano (20,3 g; 333 mmol), (3,4-dimetoxi)-benzaldeído (55,3 g; 333 mmol), MeOH (66 mL) e resfriou-se a -10°C . A esta solução adicionou-se, através de um funil de separação e sob vigorosa agitação, hidróxido de sódio (14 g; 350 mmol) dissolvido em 30 mL de água gelada, de forma que a temperatura mantivesse entre 10 a 15°C . Em seguida adicionou-se 3 mL de metanol para facilitar a agitação e agitou-se por mais 10 min. Solubilizou-se este precipitado em 230 mL de água gelada e então este foi transferido para um funil de adição e adicionado a 166 mL de solução de ácido clorídrico 4 mol/L, contida em um Erlenmeyer de 1 L sob agitação. O sólido formado foi filtrado, lavado com água destilada até pH neutro e então transferido para um béquer de 500 mL imerso em água quente. Neste processo observou-se a formação de duas fases, a inferior foi cristalizada por

resfriamento e separada por filtração. O sólido amarelo recristalizado em etanol, levando à 50,08 g (73%) do nitro estireno (57).

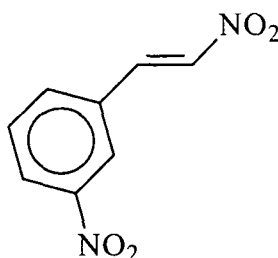
VI.19 Preparação do (*p*-nitro)-nitro estireno (58) - {1-nitro-2-(*p*-nitrofenil)-(E)-eteno}.



A um balão de 500 mL de três bocas equipado com termômetro, agitador mecânico e funil de adição, adicionou-se nitrometano (20,3 g; 333 mmol), (*p*-nitro)-benzaldeído (50,3 g; 333 mmol), MeOH (66 mL) e resfriou-se a -10°C . A esta solução adicionou-se, através de um funil de separação e sob vigorosa agitação, hidróxido de sódio (14 g; 350 mmol) dissolvido em 30 mL de água gelada, de forma que a temperatura mantivesse entre 10 a 15°C . Em seguida adicionou-se 3 mL de metanol para facilitar a agitação e agitou-se por mais 10 min. Solubilizou-se este precipitado em 230 mL de água gelada e então este foi transferido para um funil de adição e adicionado a 166 mL de solução de ácido clorídrico 4 mol/L, contida em um Erlenmeyer de 1 L sob agitação. O sólido formado foi filtrado, lavado com água destilada até pH neutro e então transferido para um béquer de 500 mL imerso em água quente. Neste processo observou-se a formação de duas fases, a inferior foi cristalizada por

resfriamento e separada por filtração. O sólido amarelo recristalizado em etanol, levando à 55,20 g (86%) do nitro estireno (**58**).

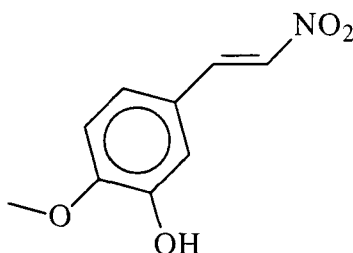
VI.20 Preparação do (*o*-nitro)-nitro estireno (**59**) - {1-nitro-2-(*o*-nitrofenil)-(E)-eteno}.



A um balão de 500 mL de três bocas equipado com termômetro, agitador mecânico e funil de adição, adicionou-se nitrometano (20,3; 333 mmol), (*o*-nitro)-benzaldeído (50,3 g; 333 mmol), MeOH (66 mL) e resfriou-se a -10°C . A esta solução adicionou-se, através de um funil de separação e sob vigorosa agitação, hidróxido de sódio (14 g; 350 mmol) dissolvido em 30 mL de água gelada, de forma que a temperatura mantivesse entre 10 a 15°C . Em seguida adicionou-se 3 mL de metanol para facilitar a agitação e agitou-se por mais 10 min. Solubilizou-se este precipitado em 230 mL de água gelada e então este foi transferido para um funil de adição e adicionado a 166 mL de solução de ácido clorídrico 4 mol/L, contida em um Erlenmeyer de 1 L sob agitação. O sólido formado foi filtrado, lavado com água destilada até pH neutro e então transferido para um béquer de 500 mL imerso em água quente. Neste processo observou-se a formação de duas fases, a inferior foi cristalizada por

resfriamento e separada por filtração. O sólido amarelo recristalizado em etanol, levando à 55,20 g (85%) do nitro estireno (**59**).

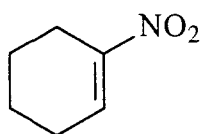
VI.21 Preparação do (3-hidróxi-4-metóxi)-nitro estireno (63**) - {1-nitro-2-(3-hidróxi-4-metóxi-fenil)-(E)-eteno}.**



A um balão de 500 mL de três bocas equipado com termômetro, agitador mecânico e funil de adição, adicionou-se nitrometano (20,3 g; 333 mmol), vanilina (50,6 g; 333 mmol), MeOH (66 mL) e resfriou-se a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. A esta solução adicionou-se, através de um funil de separação e sob vigorosa agitação, hidróxido de sódio (14 g; 350 mmol) dissolvido em 30 mL de água gelada, de forma que a temperatura mantivesse entre 10 a 15°C . Em seguida adicionou-se 3 mL de metanol para facilitar a agitação e agitou-se por mais 10 min. Solubilizou-se este precipitado em 230 mL de água gelada e então este foi transferido para um funil de adição e adicionado a 166 mL de solução de ácido clorídrico 4 mol/L, contida em um Erlenmeyer de 1 L sob agitação. O sólido formado foi filtrado, lavado com água destilada até pH neutro e então transferido para um béquer de 500 mL imerso em água quente. Neste processo observou-se a formação de duas fases, a inferior foi cristalizada por

resfriamento e separada por filtração. O sólido amarelo recristalizado em etanol, levando à 42,20 g (65%) do nitro estireno (**63**).

VI.22 Preparação do 1-nitro-1-ciclo-hexeno (**53**)



A um balão de 100 mL foi adicionado ciclo-hexeno (2,433 g, 29,59 mmol), cloreto de mercúrio (8,036 g, 29,59 mmol) e nitrito de sódio (4,08 g, 59,18 mmol) e agitou-se durante 30 horas a temperatura ambiente. O precipitado branco formado foi transferido para um balão e então tratado com 1 equivalente de solução de hidróxido de sódio 2,5 mol/L em diclorometano (15 mL) durante 5 minutos, sob agitação, e então acidificado com ácido clorídrico 1 mol/L. A mistura foi então filtrada em uma coluna contendo Celite, para eliminar o mercúrio metálico, e o filtrado concentrado em evaporador rotatório. O produto foi purificado em coluna de sílica-gel flash e como eluente hexano:éter (3:1), obtendo-se 2,184 g (58%) do 1-nitro-1-ciclo-hexeno (**53**).

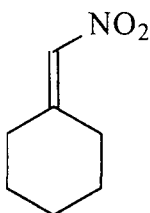
Dados espectroscópicos: **RMN de ^1H (300 MHz- CDCl_3)** δ : 1,6 – 1,7 (m, 2 H); 1,73 – 1,83 (m, 2 H); 3,3 – 2,39 (m, 2 H); 7,3 – 7,36 (m, 1 H).

RMN de ^{13}C (75 MHz- CDCl_3) δ : 20,51 ppm; 21,62 ppm; 23,74 ppm; 24,64 ppm; 134,37 ppm; 149,82 ppm.

E.M. m/z (abund. Relativa %): 128 (M^+ , 73); 127 (5); 81 (100); 39 (37).

IV (ν_{max} , filme, cm^{-1}): 2937; 1670; 1513; 1340

VI.23 Preparação do 7-nitro -hexilideno (54)



Em um balão de 100 mL equipado com agitação magnética e adaptador com um condensador de refluxo, adicionou-se nitrometano (2,20 g; 36 mmol), ciclo-hexanona (3,56 g; 36 mmol) e etilenodiamina (0,30 g; 5 mmol), e refluxou durante 24 horas sob atmosfera de nitrogênio. Depois o produto foi concentrado no evaporador rotatório, o concentrado foi purificado em cromatografia em coluna, utilizando-se sílica-gel flash e acetato de etila:hexano (4:1) como eluente. Obteve-se 4,37 g (86%) do produto (**54**).

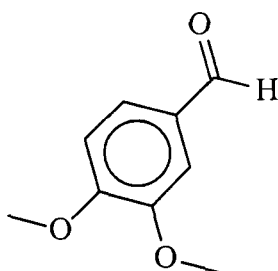
Dados espectroscópicos: **RMN de ^1H (300 MHz- CDCl_3)** δ : 1,7 ppm (m, 6 H); 2,22 ppm (dd, $J = 6,3$ Hz, $J = 5,1$ Hz, 2 H); 2,86 ppm (dd, $J = 5,1$ Hz, $J = 6,3$ Hz, 2 H); 6,92 ppm (s, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz- CDCl_3) δ : 25,70 ppm; 27,21 ppm; 28,13 ppm; 28,84 ppm; 34,32 ppm; 132,42 ppm ; 155,79 ppm.

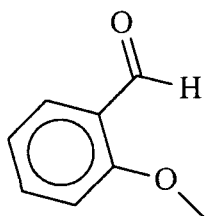
E.M. m/z (abund. Relativa %): 141 (M^+ , 2); 95 (54); 84 (19); 67 (60); 65 (22); 55 (30); 40 (100).

IV (ν_{max} , filme, cm^{-1}): 3092; 2934; 1637; 1506; 1328.

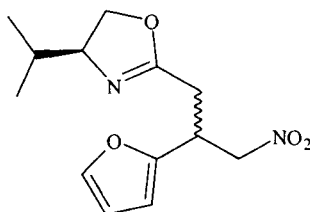
VI.24 Preparação do aldeído (57a) - (3,4-dimetóxi-benzaldeído).



Em um balão de 100 mL equipado com agitação magnética e adaptador com um condensador de refluxo. Adicionou-se vanilina (15,21 g; 100 mmol), carbonato de potássio anidro (13,8 g, 100 mmol) e acetona (10 mL), deixou-se sob refluxo e agitação magnética por 8 horas. Adicionou-se a mistura 50 mL de água, separou-se a fase orgânica e extrai-se a fase aquosa com éter etílico (3x5 mL). Lavou-se o combinado orgânico com uma solução de hidróxido de sódio 2 mol/L, secou-se com carbonato de potássio anidro. Concentrou-se o produto em rota-evaporador, obtendo-se 13,29 g (80 %) do composto (57a).

VI.25 Obtenção do aldeído (60a)-(o-metóxi-benzaldeído).

Em um balão de 100 mL equipado com agitação magnética e adaptador com um condensador de refluxo. Adicionou-se salicilaldeído (12,21 g; 100 mmol), carbonato de potássio anidro (13,8 g, 100 mmol) e acetona (10 mL), deixou-se sob refluxo e agitação magnética por 8 horas. Adicionou-se a mistura 50 mL de água, separou-se a fase orgânica e extrai-se a fase aquosa com éter etílico (3x5 mL). Lavou-se o combinado orgânico com uma solução de hidróxido de sódio 2 mol/L, secou-se com carbonato de potássio anidro. Concentrou-se o produto em rota-evaporador, obtendo-se 8,8 g (65 %) do composto (**60a**).

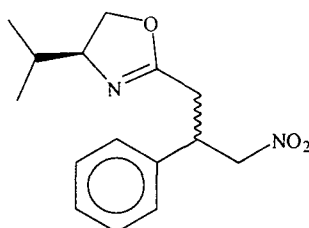
VI.26 Reação de adição do cuprato da oxazolina quiral (38) ao nitro furfural (64)

Em um balão de 50 mL, protegido da luz, equipado com agitação magnética, adicionou-se 2-metil-(4S)-isopropil-2-oxazolina (**38**) (0,51 g; 4 mmol) e THF (10 mL). Baixou-se a temperatura à -78°C , adicionou-se, continua e lentamente, uma solução de n-BuLi 2,6 mol/L em hexano (1,53 mL, 4 mmol). A mistura reacional foi agitada por 30 minutos. Em outro balão de 50 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera inerte, adicionou-se LiCl (0,172 g; 4,07 mmol) o qual foi submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à 120°C durante 3 horas. O balão foi resfriado e a pressão equalizada com argônio seco; então CuCN (0,179 g; 2 mmol) foi adicionado sendo o conteúdo do balão novamente submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à temperatura ambiente por 1 hora. A pressão foi novamente equalizada com argônio seco THF (5 mL) foi introduzido. A mistura dos sais foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução sendo então resfriada à -78°C . A este balão adicionou-se via cânula, a solução do ânion oxazolinico gerado no outro balão e a solução resultante foi mantida a -78°C por 30 min. Em seguida, uma solução de nitro estireno (**64**) (0,28 g; 2 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada, gota a gota, à solução de cuprato e esta foi mantida sob agitação à mesma temperatura por 1 hora. Após este período foi adicionado (10 mL) de uma solução saturada de NH_4Cl contendo NH_4OH (10%) e o conteúdo do balão foi agitado por 1 hora. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3x15 mL), as fases orgânicas foram juntadas, secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica-gel e acetato de etila:hexano como eluente, numa proporção de 1:2, respectivamente. Obteve-se 0,47g (89%) do composto (**65**).

Dados espectroscópicos: **RMN de ^{13}C (75 MHz- CDCl_3)** δ : 18,55 ppm; 19,29 ppm; 28,78 ppm; 34,68 ppm; 37,48 ppm; 77,18 ppm; 107,49 ppm ; 110,63 ppm, 142,51 ppm; 151,57 ppm; 170,33 ppm.

E.M. m/z (abund. Relativa %): 267 (M^{+1} , 100); 249 (20); 220 (21); 181 (5); 127 (4); 86 (1).

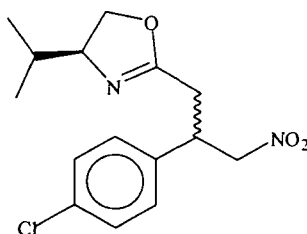
VI.27 Reação de adição do cuprato da oxazolína quiral (**38**) ao nitroestireno (**21**)



Em um balão de 50 mL, protegido da luz, equipado com agitação magnética, adicionou-se 2-metil-(4S)-isopropil-2-oxazolína (**38**) (0,51 g; 4 mmol) e THF (10 mL). Baixou-se a temperatura à -78°C , adicionou-se, continua e lentamente, uma solução de n-BuLi 2,6 mol/L em hexano (1,53 mL, 4 mmol). A mistura reacional foi agitada por 30 minutos. Em outro balão de 50 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera inerte, adicionou-se LiCl (0,172 g, 4,07 mmol) o qual foi submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à 120°C durante 3 horas. O balão foi resfriado e a pressão equalizada com argônio seco; então CuCN (0,179 g, 2 mmol) foi adicionado sendo o conteúdo do balão novamente submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à temperatura ambiente por 1 hora. A pressão foi novamente equalizada com argônio seco

THF (5 mL) foi introduzido. A mistura dos sais foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução sendo então resfriada à -78°C . A este balão adicionou-se via cânula, a solução do ânion oxazolinico gerado no outro balão e a solução resultante foi mantida a -78°C por 30 min. Em seguida, uma solução de nitro estireno (**21**) (0,30 g; 2 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada, gota a gota, à solução de cuprato e esta foi mantida sob agitação à mesma temperatura por 1 hora. Após este período foi adicionado (10 mL) de uma solução saturada de NH_4Cl contendo NH_4OH (10%) e o conteúdo do balão foi agitado por 1 hora. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3x15 mL), as fases orgânicas foram juntadas, secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica-gel e acetato de etila:hexano como eluente, numa proporção de 1:2, respectivamente. Obteve-se 0,46 g (85%) do composto (**67**).

VI.28 Reação de adição do cuprato da oxazolína quiral (**38**) ao nitro estireno (**30**)

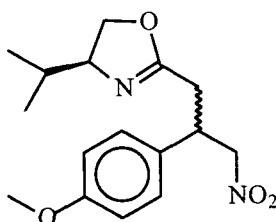


Em um balão de 50 mL, protegido da luz, equipado com agitação magnética, adicionou-se 2-metil-(4S)-isopropil-2-oxazolína (0,51 g; 4 mmol) e

THF (10 mL). Baixou-se a temperatura à -78°C , adicionou-se, continua e lentamente, uma solução de n-BuLi 2,6 mol/L em hexano (1,53 mL, 4 mmol). A mistura reacional foi agitada por 30 minutos. Em outro balão de 50 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera inerte, adicionou-se LiCl (0,172 g; 4,07 mmol) o qual foi submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à 120°C durante 3 horas. O balão foi resfriado e a pressão equalizada com argônio seco; então CuCN (0,179 g; 2 mmol) foi adicionado sendo o conteúdo do balão novamente submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à temperatura ambiente por 1 hora. A pressão foi novamente equalizada com argônio seco THF (5 mL) foi introduzido. A mistura dos sais foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução sendo então resfriada à -78°C . A este balão adicionou-se via cânula, a solução do ânion oxazolínico gerado no outro balão e a solução resultante foi mantida a -78°C por 30 min. Em seguida, uma solução de nitro estireno (**30**) (0,37 g; 2 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada, gota a gota, à solução de cuprato e esta foi mantida sob agitação à mesma temperatura por 1 hora. Após este período foi adicionado (10 mL) de uma solução saturada de NH_4Cl contendo NH_4OH (10%) e o conteúdo do balão foi agitado por 1 hora. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3x15 mL), as fases orgânicas foram juntadas, secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica-gel e acetato de etila:hexano como eluente, numa proporção de 1:2, respectivamente. Obteve-se 0,51 g (83%) do composto (**68**).

Dados espectroscópicos: E.M. m/z (abund. Relativa %): 313 (M^{+3} , 30); 312 (M^{+2} , 15); 311 (M^{+} , 100), 295 (25); 264 (40); 178 (5); 127 (8); 69 (10).

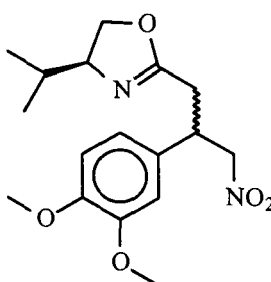
VI.29 Reação de adição do cuprato da oxazolína quiral (38) ao nitroestireno (56)



Em um balão de 50 mL, protegido da luz, equipado com agitação magnética, adicionou-se 2-metil-(4S)-isopropil-2-oxazolína (0,51 g; 4 mmol) e THF (10 mL). Baixou-se a temperatura à -78°C , adicionou-se, continua e lentamente, uma solução de n-BuLi 2,6 mol/L em hexano (1,53 mL; 4 mmol). A mistura reacional foi agitada por 30 minutos. Em outro balão de 50 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera inerte, adicionou-se LiCl (0,172 g; 4,07 mmol) o qual foi submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à 120°C durante 3 horas. O balão foi resfriado e a pressão equalizada com argônio seco; então CuCN (0,179 g; 2 mmol) foi adicionado sendo o conteúdo do balão novamente submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à temperatura ambiente por 1 hora. A pressão foi novamente equalizada com argônio seco THF (5 mL) foi introduzido. A mistura dos sais foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução sendo então resfriada à -78°C . A este balão adicionou-se via cânula, a solução do ânion oxazolínico gerado no outro balão

e a solução resultante foi mantida a -78°C por 30 min. Em seguida, uma solução de nitro estireno (**56**) (0,36 g; 2 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada, gota a gota, à solução de cuprato e esta foi mantida sob agitação à mesma temperatura por 1 hora. Após este período foi adicionado (10 mL) de uma solução saturada de NH_4Cl contendo NH_4OH (10%) e o conteúdo do balão foi agitado por 1 hora. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3x15 mL), as fases orgânicas foram juntadas, secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica-gel e acetato de etila:hexano como eluente, numa proporção de 1:2, respectivamente. Obteve-se 0,53 g (86%) do composto (**69**).

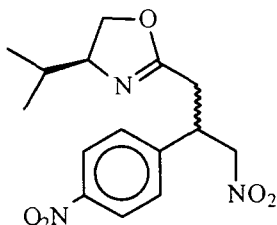
VI.30 Reação de adição do cuprato da oxazolina quiral (**38**) ao nitro estireno (**57**)



Em um balão de 50 mL, protegido da luz, equipado com agitação magnética, adicionou-se 2-metil-(4S)-isopropil-2-oxazolina (0,51 g; 4 mmol) e THF (10 mL). Baixou-se a temperatura à -78°C , adicionou-se, continua e lentamente, uma solução de n-BuLi 2,6 mol/L em hexano (1,53 mL; 4 mmol). A mistura reacional foi agitada por 30 minutos. Em outro balão de 50 mL,

equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera inerte, adicionou-se LiCl (0,172 g; 4,07 mmol) o qual foi submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à 120°C durante 3 horas. O balão foi resfriado e a pressão equalizada com argônio seco; então CuCN (0,179 g; 2 mmol) foi adicionado sendo o conteúdo do balão novamente submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à temperatura ambiente por 1 hora. A pressão foi novamente equalizada com argônio seco THF (5 mL) foi introduzido. A mistura dos sais foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução sendo então resfriada à -78°C . A este balão adicionou-se via cânula, a solução do ânion oxazolínico gerado no outro balão e a solução resultante foi mantida a -78°C por 30 min. Em seguida, uma solução de nitro estireno (**57**) (0,42 g; 2 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada, gota a gota, à solução de cuprato e esta foi mantida sob agitação à mesma temperatura por 1 hora. Após este período foi adicionado (10 mL) de uma solução saturada de NH_4Cl contendo NH_4OH (10%) e o conteúdo do balão foi agitado por 1 hora. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3x15 mL), as fases orgânicas foram juntadas, secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica-gel e acetato de etila:hexano como eluente, numa proporção de 1:2, respectivamente. Obteve-se 0,56 g (84%) do composto (**70**).

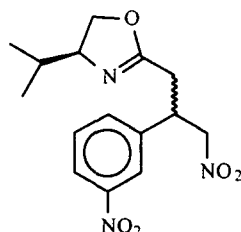
VI.31 Reação de adição do cuprato da oxazolina quiral (38) ao nitro estireno (58)



Em um balão de 50 mL, protegido da luz, equipado com agitação magnética, adicionou-se 2-metil-(4S)-isopropil-2-oxazolina (0,51 g; 4 mmol) e THF (10 mL). Baixou-se a temperatura à -78°C , adicionou-se, continua e lentamente, uma solução de n-BuLi 2,6 mol/L em hexano (1,53 mL; 4 mmol). A mistura reacional foi agitada por 30 minutos. Em outro balão de 50 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera inerte, adicionou-se LiCl (0,172 g; 4,07 mmol) o qual foi submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à 120°C durante 3 horas. O balão foi resfriado e a pressão equalizada com argônio seco; então CuCN (0,179 g; 2 mmol) foi adicionado sendo o conteúdo do balão novamente submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à temperatura ambiente por 1 hora. A pressão foi novamente equalizada com argônio seco THF (5 mL) foi introduzido. A mistura dos sais foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução sendo então resfriada à -78°C . A este balão adicionou-se via cânula, a solução do ânion oxazolínico gerado no outro balão e a solução resultante foi mantida a -78°C por 30 min. Em seguida, uma solução de nitro estireno (58) (0,39 g; 2 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada, gota a gota, à solução de cuprato e esta foi mantida sob agitação à mesma temperatura por 1 hora. Após este período foi adicionado (10 mL) de uma

solução saturada de NH_4Cl contendo NH_4OH (10%) e o conteúdo do balão foi agitado por 1 hora. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3x15 mL), as fases orgânicas foram juntadas, secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica-gel e acetato de etila:hexano como eluente, numa proporção de 1:2, respectivamente. Obteve-se 0,54 g (84%) do composto (72).

VI.32 Reação de adição do cuprato da oxazolina quirál (38) ao nitroestireno (59)

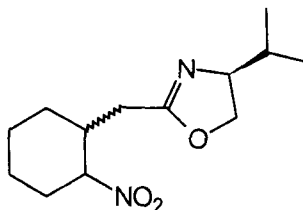


Em um balão de 50 mL, protegido da luz, equipado com agitação magnética, adicionou-se 2-metil-(4*S*)-isopropil-2-oxazolína (0,51 g; 4 mmol) e THF (10 mL). Baixou-se a temperatura à -78°C , adicionou-se, continua e lentamente, uma solução de *n*-BuLi 2,6 mol/L em hexano (1,53 mL; 4 mmol). A mistura reacional foi agitada por 30 minutos. Em outro balão de 50 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera inerte, adicionou-se LiCl (0,172 g; 4,07 mmol) o qual foi submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à 120°C durante 3 horas. O balão foi resfriado e a pressão equalizada com argônio seco; então CuCN (0,179 g; 2 mmol) foi adicionado sendo o conteúdo

do balão novamente submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à temperatura ambiente por 1 hora. A pressão foi novamente equalizada com argônio seco THF (5 mL) foi introduzido. A mistura dos sais foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução sendo então resfriada à -78°C . A este balão adicionou-se via cânula, a solução do ânion oxazolinico gerado no outro balão e a solução resultante foi mantida a -78°C por 30 min. Em seguida, uma solução de nitro estireno (**59**) (0,39 g; 2 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada, gota a gota, à solução de cuprato e esta foi mantida sob agitação à mesma temperatura por 1 hora. Após este período foi adicionado (10 mL) de uma solução saturada de NH_4Cl contendo NH_4OH (10%) e o conteúdo do balão foi agitado por 1 hora. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3x15 mL), as fases orgânicas foram juntadas, secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica-gel e acetato de etila:hexano como eluente, numa proporção de 1:2, respectivamente. Obteve-se 0,52 g (81%) do composto (**73**).

Dados espectroscópicos: **RMN ^{13}C (50 MHz- CDCl_3):** 18,83 ppm; 19,37 ppm; 28,90 ppm; 39,27 ppm; 40,16 ppm; 56,99 ppm; 63,29 ppm; 78,77 ppm; 122,14 ppm; 123,06 ppm; 130,10 ppm; 134,33 ppm; 140,90 ppm; 148,59 ppm; 169,50 ppm.

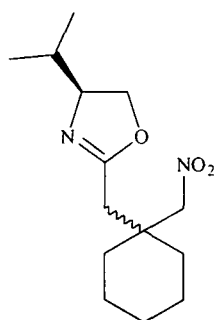
VI.33 Reação de adição do cuprato da oxazolína quiral (38) ao 1-nitro-1-hexeno (52)



Em um balão de 50 mL, protegido da luz, equipado com agitação magnética, adicionou-se 2-metil-(4S)-isopropil-2-oxazolína (0,51 g; 4 mmol) e THF (10 mL). Baixou-se a temperatura à -78°C , adicionou-se, continua e lentamente, uma solução de n-BuLi 2,6 mol/L em hexano (1,53 mL; 4 mmol). A mistura reacional foi agitada por 30 minutos. Em outro balão de 50 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera inerte, adicionou-se LiCl (0,172 g; 4,07 mmol) o qual foi submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à 120°C durante 3 horas. O balão foi resfriado e a pressão equalizada com argônio seco; então CuCN (0,179 g; 2 mmol) foi adicionado sendo o conteúdo do balão novamente submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à temperatura ambiente por 1 hora. A pressão foi novamente equalizada com argônio seco THF (5 mL) foi introduzido. A mistura dos sais foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução sendo então resfriada à -78°C . A este balão adicionou-se via cânula, a solução do ânion oxazolinico gerado no outro balão e a solução resultante foi mantida a -78°C por 30 min. Em seguida, uma solução de nitro estireno (52) (0,25 g; 2 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada, gota a gota, à solução de cuprato e esta foi mantida sob agitação à mesma temperatura por 1 hora. Após este período foi adicionado (10 mL) de uma solução saturada de NH_4Cl contendo NH_4OH (10%) e o conteúdo do balão foi agitado por 1 hora. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com

éter etílico (3x15 mL), as fases orgânicas foram juntadas, secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica-gel e acetato de etila:hexano como eluente, numa proporção de 1:2, respectivamente. Obteve-se 0,39 g (76%) do composto (74).

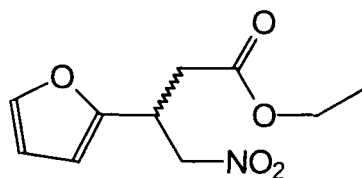
VI.34 Reação de adição do cuprato oxazolínico quiral ao 7-nitrohexilideno (55)



Em um balão de 50 mL, protegido da luz, equipado com agitação magnética, adicionou-se 2-metil-(4S)-isopropil-2-oxazolina (0,51 g; 4 mmol) e THF (10 mL). Baixou-se a temperatura à – 78° C, adicionou-se, continua e lentamente, uma solução de n-BuLi 2,6 mol/L em hexano (1,53 mL; 4 mmol). A mistura reacional foi agitada por 30 minutos. Em outro balão de 50 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera inerte, adicionou-se LiCl (0,172 g; 4,07 mmol) o qual foi submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à 120°C durante 3 horas. O balão foi resfriado e a pressão equalizada com argônio seco; então CuCN (0,179 g; 2 mmol) foi adicionado sendo o conteúdo do balão novamente submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à temperatura

ambiente por 1 hora. A pressão foi novamente equalizada com argônio seco THF (5 mL) foi introduzido. A mistura dos sais foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução sendo então resfriada à -78°C . A este balão adicionou-se via cânula, a solução do ânion oxazolínico gerado no outro balão e a solução resultante foi mantida a -78°C por 30 min. Em seguida, uma solução de nitro estireno (**55**) (0,28 g; 2 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada, gota a gota, à solução de cuprato e esta foi mantida sob agitação à mesma temperatura por 1 hora. Após este período foi adicionado (10 mL) de uma solução saturada de NH_4Cl contendo NH_4OH (10%) e o conteúdo do balão foi agitado por 1 hora. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3x15 mL), as fases orgânicas foram juntadas, secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica-gel e acetato de etila:hexano como eluente, numa proporção de 1:2, respectivamente. Obteve-se 0,14 g (25%) do composto (**75**).

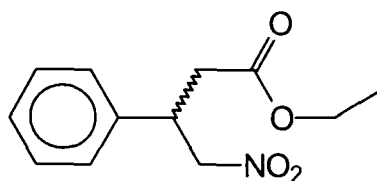
VI.35 Preparação do nitro éster (**66**) derivado da oxazolina (**38**)



Em um balão de 50 mL equipado com agitação magnética e adaptado a um condensador de refluxo, foi adicionado a nitro oxazolina quiral (**65**) (0,13 g; 0,5 mmol) e etanol (5 mL). Após a adição de 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado, a mistura reacional foi refluxada durante 52 horas. O material foi

concentrado a vácuo e filtrado em pequena coluna de sílica-gel usando éter etílico como solvente. A fase orgânica foi lavada com água destilada (2x15 mL), com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x15 mL) e secada com sulfato de sódio anidro. Após ser filtrada o solvente foi removido a vácuo e o produto purificado em coluna de sílica-gel flash utilizando-se hexano: acetato de etila (1:1) como eluente. Obteve-se 0,086 g (76%) do composto (**66**).

VI.36 Preparação do nitro éster (**67a**) derivado da oxazolina (**38**)



Em um balão de 50 mL equipado com agitação magnética e adaptado a um condensador de refluxo, foi adicionado a nitro oxazolina quiral (**67**) (0,14 g; 0,5 mmol) e etanol (5 mL). Após a adição de 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado, a mistura reacional foi refluxada durante 52 horas. O material foi concentrado a vácuo e filtrado em pequena coluna de sílica-gel usando éter etílico como solvente. A fase orgânica foi lavada com água destilada (2x15 mL), com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x15 mL) e secada com sulfato de sódio anidro. Após ser filtrada o solvente foi removido a vácuo e o produto purificado em coluna de sílica-gel flash utilizando-se hexano: acetato de etila como eluente (1:1). Obteve-se 0,086 g (73 %) do composto (**67a**).

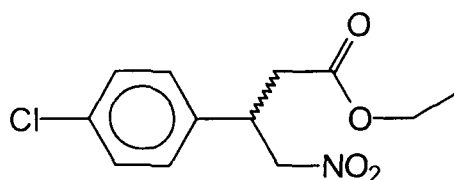
Dados espectrocópicos: **RMN ¹H (400 MHz)**: δ 1,17 ppm (t, 3H, J = 7,14 Hz); 2,76 ppm (dd, 2H, J = 1,40 Hz, 7,32 Hz); 3,98 ppm (m, 1H); 4,08 ppm (q, 2H, J

= 7,14 Hz); 4,64 ppm (dd, 1H, J = 7,92 Hz, 12,55 Hz); 4,75 ppm (dd, 1H, J = 7,04 Hz, 12,55 Hz); 7,28 ppm (m, 5H).

RMN ¹³C (100 MHz): δ 14,01 ppm; 37,75 ppm; 40,19 ppm; 60,88 ppm; 79,42 ppm; 127,30 ppm; 128,09 ppm; 129,13 ppm; 138,40 ppm; 170,74 ppm.

e.e. (CLAE quiral): 16%

VI.37 Preparação do nitro éster (76) derivado da oxazolina (38).



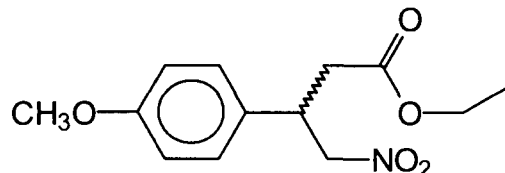
Em um balão de 50 mL equipado com agitação magnética e adaptado a um condensador de refluxo, foi adicionado a nitro oxazolina quiral (**68**) (0,15 g; 0,5 mmol) e etanol (5 mL). Após a adição de 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado, a mistura reacional foi refluxada durante 52 horas. O material então foi concentrado a vácuo e filtrado em pequena coluna de sílica-gel usando éter etílico como solvente. A fase orgânica foi lavada com água destilada (2x15 mL), com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x15 mL) e secada com sulfato de sódio anidro. Após ser filtrada o solvente foi removido a vácuo e o produto purificado em coluna de sílica-gel flash utilizando-se hexano: acetato de etila como eluente. Obteve-se 0,11 g (82%) do composto (**76**).

Dados espectroscópicos: **RMN ^1H (400 MHz- CDCl_3):** δ 1,18 ppm (t, 3H, $J = 7,13$ Hz); 2,73 ppm (dd, 2H, $J = 4,98$ Hz, 7,15 Hz); 3,97 ppm (m, 1H); 4,08 ppm (q, 2H, $J = \text{Hz}$, 7,14 Hz); 4,61 ppm (dd, 1H, $J = 8,20$ Hz, 12,65 Hz); 4,72 ppm (dd, 1H, $J = 6,75$ Hz, 12,65 Hz); 7,18 ppm (dt, 2HAr, $J = 2,60$ Hz, 8,44 Hz); 7,31 ppm (dt, 2HAr, $J = 2,60$ Hz, 8,44 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz- CDCl_3): δ 14,08 ppm; 37,62 ppm; 39,63 ppm; 61,07 ppm; 79,20 ppm; 128,78 ppm; 129,27 ppm; 133,94 ppm; 136,80 ppm; 170,39 ppm.

e.e. (CLAE quiral): 46%

VI.38 Preparação do nitro éster (77) derivado da oxazolina (38)



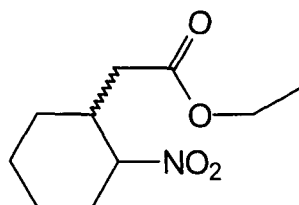
Em um balão de 50 mL equipado com agitação magnética e adaptado a um condensador de refluxo, foi adicionado a nitro oxazolina quiral (**69**) (0,15 g; 0,5 mmol) e etanol (5 mL). Após a adição de 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado, a mistura reacional foi refluxada durante 52 horas. O material foi concentrado a vácuo e filtrado em pequena coluna de sílica-gel usando éter etílico como solvente. A fase orgânica foi lavada com água destilada (2x15 mL), com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x15 mL) e secada com sulfato de sódio anidro. Após ser filtrada o solvente foi removido a vácuo e o produto purificado em coluna de sílica-gel flash utilizando-se hexano: acetato de etila como eluente. Obteve-se 0,106 g (79%) do composto (**77**).

Dados espectrocópicos: **RMN ^1H (400 MHz- CDCl_3):** δ 1,18 ppm (t, 3H, $J = 7,15$ Hz); 2,73 ppm (dd, 2H, $J = 3,45$ Hz, 7,27 Hz); 3,78 ppm (s, 3H); 3,93 ppm (m, 2H); 4,08 ppm (q, 2H, $J = 7,16$ Hz); 4,59 ppm (dd, 1H, $J = 7,97$ Hz, 12,40 Hz); 4,70 ppm (dd, 1H, $J = 7,02$ Hz, 12,40 Hz); 6,85 ppm (dt, 2HAr, $J = 2,09$ Hz, 6,63 Hz); 7,14 ppm (dt, 2HAr, $J = 1,94$ Hz, 6,63 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz- CDCl_3): δ 14,08 ppm; 37,92 ppm; 39,56 ppm; 55,25 ppm; 60,91 ppm; 79,73 ppm; 114,40 ppm; 128,41 ppm; 130,00 ppm; 159,19 ppm; 170,70 ppm.

e.e. (CLAE quiral): 60%

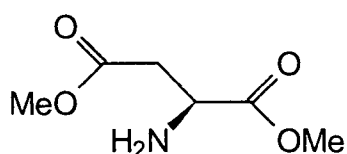
VI.39 Preparação do nitro éster (81) derivado da oxazolina (38)



Em um balão de 50 mL equipado com agitação magnética e adaptado a um condensador de refluxo, foi adicionado a nitro oxazolina quiral (**74**) (0,13 g; 0,5 mmol) e etanol (5 mL). Após a adição de 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado, a mistura reacional foi refluxada durante 52 horas. O material foi concentrado a vácuo e filtrado em pequena coluna de sílica-gel usando éter etílico como solvente. A fase orgânica foi lavada com água destilada (2x15 mL), com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x15 mL) e secada com sulfato de sódio anidro. Após ser filtrada o solvente foi removido a vácuo e o

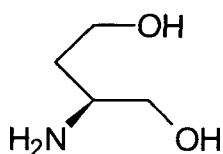
produto purificado em coluna de sílica-gel flash utilizando-se hexano: acetato de etila como eluente. Obteve-se 0,092 g (75%) do composto (**81**).

VI.40 Preparação do (S)-amino diéster (**49**) – {(2S)-amino-1,4-butirato de metila}



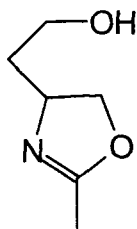
Em um balão de 100 mL equipado com agitação magnética, foi adicionado (S)-ácido aspártico (2,93 g; 22 mmol) e metanol anidro (25 mL), resfriou-se a temperatura da solução a 0°C e adicionou-se gota a gota o cloreto de tionila (1,61 mL; 22 mmol). Deixou-se a temperatura aumentar até 25°C lentamente, mantendo-se o meio reacional sob agitação por 24 horas. O produto da reação foi concentrado no evaporador rotatório, depois extraído com diclorometano (3x15 mL), lavado com solução de bicarbonato de sódio (2x5 mL), seco com sulfato de sódio e concentrado. Obteve-se 3,78 g (87%) do produto (**49**).

VI.41 Preparação do (S)-amino diol (**50**) - {(2S)-amino-1,4-butanodiol}.



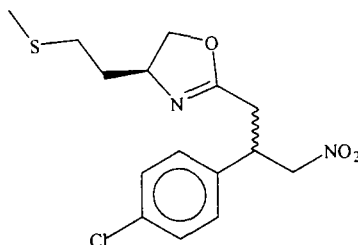
Em um balão de 100 mL equipado com agitação magnética, foi adicionado o (*S*)-diéster (32) (1,83 g; 9,3 mmol), borana metil sulfeto (1,86 mL). Esta solução foi mantida sob agitação por 30 minutos a 20°C. Após este período adicionou-se a temperatura ambiente, boro hidreto de sódio (0,03 g; 0,46 mmol). Então adicionou-se 5 mL de metanol e deixou-se sob agitação por 20 minutos. O produto da reação foi concentrado no evaporador rotatório e purificado em coluna cromatografica de sílica-gel flash, utilizando-se hexano: acetato de etila (1:1) como eluente. Obteve-se 0,81 g (83%) do composto (**50**).

VI.42 Preparação da hidróxi oxazolina (51) - {2-metil-(4*S*)-hidróxi-etil-2-oxazolina}.



Em um balão de 100 mL contendo (*S*)-amino diol (1,32 mL; 11,43 mmol) e ortoacetato de trietila (1,8 mL; 10 mmol) em diclorometano (8,27 mL) foi mantido sob refluxo por 7 horas. O produto obtido foi de difícil purificação.

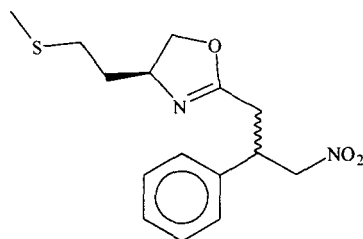
VI.43 Reação de adição do cuprato oxazolinico quiral do (S)-metioninol ao nitro estireno (30)



Em um balão de 50 mL, protegido da luz, equipado com agitação magnética, adicionou-se (4S)-metiltioetil-2-oxazolina (0,64 g; 4 mmol) e THF (10 mL). Baixou-se a temperatura à -78°C , adicionou-se, continua e lentamente, uma solução de n-BuLi 2,6 mol/L em hexano (1,53 mL; 4 mmol). A mistura reacional foi agitada por 30 minutos. Em outro balão de 50 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera inerte, adicionou-se LiCl (0,172 g; 4,07 mmol) o qual foi submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à 120°C durante 3 horas. O balão foi resfriado e a pressão equalizada com argônio seco; então CuCN (0,179 g; 2 mmol) foi adicionado sendo o conteúdo do balão novamente submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à temperatura ambiente por 1 hora. A pressão foi novamente equalizada com argônio seco, adicionou-se THF (5 mL). A mistura dos sais foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução sendo então resfriada à -78°C . A este balão adicionou-se via cânula, a solução do ânion oxazolinico gerado no outro balão e a solução resultante foi mantida a -78°C por 30 min. Em seguida, uma solução de nitro estireno (30) (0,37 g; 2 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada, gota a gota, à solução de cuprato e esta foi mantida sob agitação à mesma temperatura por 1 hora. Após este período foi adicionado (10 mL) de uma

solução saturada de NH_4Cl contendo NH_4OH (10%) e o conteúdo do balão foi agitado por 1 hora. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3x15 mL), as fases orgânicas foram juntadas, secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica-gel e acetato de etila:hexano como eluente, numa proporção de 1:2, respectivamente. Obteve-se 0,56 g (84%) do composto (**90**).

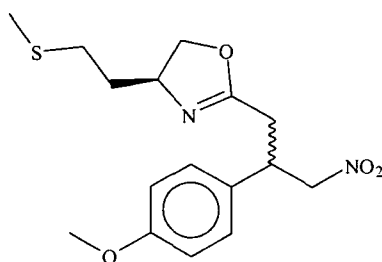
VI.44 Reação de adição do cuprato oxazolínico quiral do (*S*)-metioninol ao nitro estireno (**21**)



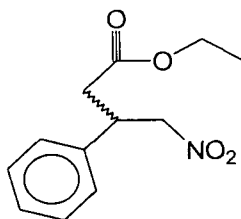
Em um balão de 50 mL, protegido da luz, equipado com agitação magnética, adicionou-se (4*S*)-metiltioetil-2-oxazolina (0,64 g; 4 mmol) e THF (10 mL). Baixou-se a temperatura à -78°C , adicionou-se, continua e lentamente, uma solução de *n*-BuLi 2,6 mol/L em hexano (1,53 mL; 4 mmol). A mistura reacional foi agitada por 30 minutos. Em outro balão de 50 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera inerte, adicionou-se LiCl (0,172 g; 4,07 mmol) o qual foi submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à 120°C durante 3 horas. O balão foi resfriado e a pressão equalizada com argônio seco; então CuCN (0,179 g; 2 mmol) foi adicionado sendo o conteúdo

do balão novamente submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à temperatura ambiente por 1 hora. A pressão foi novamente equalizada com argônio seco, adicionou-se THF (5 mL). A mistura dos sais foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução sendo então resfriada à -78°C . A este balão adicionou-se via cânula, a solução do ânion oxazolinico gerado no outro balão e a solução resultante foi mantida a -78°C por 30 min. Em seguida, uma solução de nitro estireno (**21**) (0,30 g; 2 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada, gota a gota, à solução de cuprato e esta foi mantida sob agitação à mesma temperatura por 1 hora. Após este período foi adicionado (10 mL) de uma solução saturada de NH_4Cl contendo NH_4OH (10%) e o conteúdo do balão foi agitado por 1 hora. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3x15 mL), as fases orgânicas foram juntadas, secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica-gel e acetato de etila:hexano como eluente, numa proporção de 1:2, respectivamente. Obteve-se 0,58 g (90%) do composto (**89**).

VI.45 Reação de adição do cuprato oxazolinico quiral do (S)-metioninol ao (p-metóxi)-nitro estireno (**56**)



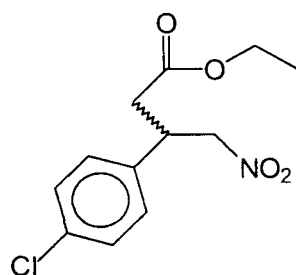
Em um balão de 50 mL, protegido da luz, equipado com agitação magnética, adicionou-se (4S)-metiltioetil-2-oxazolína (0,64 g; 4 mmol) e THF (10 mL). Baixou-se a temperatura à -78°C , adicionou-se, continua e lentamente, uma solução de n-BuLi 2,6 mol/L em hexano (1,53 mL; 4 mmol). A mistura reacional foi agitada por 30 minutos. Em outro balão de 50 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera inerte, adicionou-se LiCl (0,172 g; 4,07 mmol) o qual foi submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à 120°C durante 3 horas. O balão foi resfriado e a pressão equalizada com argônio seco; então CuCN (0,179 g; 2 mmol) foi adicionado sendo o conteúdo do balão novamente submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à temperatura ambiente por 1 hora. A pressão foi novamente equalizada com argônio seco, adicionou-se THF (5 mL). A mistura dos sais foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução sendo então resfriada à -78°C . A este balão adicionou-se via cânula, a solução do ânion oxazolínico gerado no outro balão e a solução resultante foi mantida a -78°C por 30 min. Em seguida, uma solução de nitro estireno (**56**) (0,36 g; 2 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada, gota a gota, à solução de cuprato e esta foi mantida sob agitação à mesma temperatura por 1 hora. Após este período foi adicionado (10 mL) de uma solução saturada de NH_4Cl contendo NH_4OH (10%) e o conteúdo do balão foi agitado por 1 hora. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3x15 mL), as fases orgânicas foram juntadas, secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica-gel e acetato de etila:hexano como eluente, numa proporção de 1:2, respectivamente. Obteve-se 0,56 g (83%) do composto (**89**).

VI.46 Preparação do nitro éster (67a) derivado da oxazolina (43)

Em um balão de 50 mL equipado com agitação magnética e adaptado a um condensador de refluxo, foi adicionado a nitro oxazolina (**86**) (0,15 g; 0,5 mmol) e etanol (5 mL). Após a adição de 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado, a mistura reacional foi refluxada durante 52 horas. O material então foi concentrado a vácuo e filtrado em pequena coluna de sílica-gel usando éter etílico como solvente. A fase orgânica foi lavada com água destilada (2x15 mL), com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x15 mL) e secada com sulfato de sódio anidro. Após ser filtrada o solvente foi removido a vácuo e o produto purificado em coluna de sílica-gel flash utilizando-se hexano: acetato de etila (1:1) como eluente. Obteve-se 0,088 g (75%) do composto (**67a**).

Dados espectroscópicos iguais ao procedimento **VI.36** – página 125.

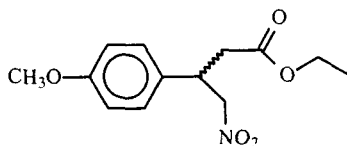
e.e.(CLAE quiral): 11%

VI.47 Preparação do nitro éster (76) derivado da oxazolina (43).

Em um balão de 50 mL equipado com agitação magnética e adaptado a um condensador de refluxo, foi adicionado a nitro oxazolina (**87**) (0,17 g; 0,5 mmol) e etanol (5 mL). Após a adição de 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado, a mistura reacional foi refluxada durante 52 horas. O material então foi concentrado a vácuo e filtrado em pequena coluna de sílica-gel usando éter etílico como solvente. A fase orgânica foi lavada com água destilada (2x15 mL), com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x15 mL) e secada com sulfato de sódio anidro. Após ser filtrada o solvente foi removido a vácuo e o produto purificado em coluna de sílica-gel flash utilizando-se hexano: acetato de etila (1:1) como eluente. Obteve-se 0,108 g (81%) do composto (**76**).

Dados espectroscópicos: iguais ao procedimento **VI.37** – página 126.

e.e.(CLAE quiral): 17%

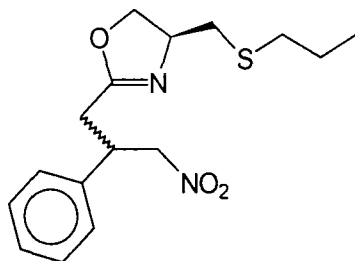
VI.48 Preparação do nitro éster (77) derivado da oxazolina (43)

Em um balão de 50 mL equipado com agitação magnética e adaptado a um condensador de refluxo, foi adicionado a nitro oxazolina (**88**) (0,18 g; 0,5 mmol) e etanol (5 mL). Após a adição de 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado, a mistura reacional foi refluxada durante 52 horas. O material então foi concentrado a vácuo e filtrado em pequena coluna de sílica-gel usando éter etílico como solvente. A fase orgânica foi lavada com água destilada (2x15 mL), com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x15 mL) e secada com sulfato de sódio anidro. Após ser filtrada o solvente foi removido a vácuo e o produto purificado em coluna de sílica-gel flash utilizando-se hexano: acetato de etila (1:1) como eluente. Obteve-se 0,113 g (84%) do composto (**77**).

Dados espectroscópicos iguais ao procedimento **VI.38** – página 127.

e.e.(CLAE quiral): 27%

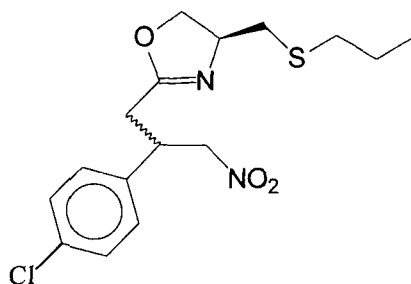
VI.49 Reação de adição do cuprato oxazolínico quiral do (S)-propiltiometil cisteinol ao nitro estireno (21)



Em um balão de 50 mL, protegido da luz, equipado com agitação magnética, adicionou-se 2-metil-(4S)-propiltiometil-2-oxazolina (0,69 g; 4 mmol) e THF (10 mL). Baixou-se a temperatura à -78°C , adicionou-se, continua e lentamente, uma solução de n-BuLi 2,6 mol/L em hexano (1,53 mL; 4 mmol). A mistura reacional foi agitada por 30 minutos. Em outro balão de 50 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera inerte, adicionou-se LiCl (0,172 g; 4,07 mmol) o qual foi submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à 120°C durante 3 horas. O balão foi resfriado e a pressão equalizada com argônio seco; então CuCN (0,179 g; 2 mmol) foi adicionado sendo o conteúdo do balão novamente submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à temperatura ambiente por 1 hora. A pressão foi novamente equalizada com argônio seco, adicionou-se THF (5 mL). A mistura dos sais foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução sendo então resfriada à -78°C . A este balão adicionou-se via cânula, a solução do ânion oxazolínico gerado no outro balão e a solução resultante foi mantida a -78°C por 30 min. Em seguida, uma solução de nitro estireno (21) (0,30 g; 2 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada, gota a gota, à solução de cuprato e esta foi mantida sob agitação à mesma temperatura por 1 hora. Após este período foi adicionado (10 mL) de uma

solução saturada de NH_4Cl contendo NH_4OH (10%) e o conteúdo do balão foi agitado por 1 hora. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3x15 mL), as fases orgânicas foram juntadas, secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica-gel e acetato de etila:hexano, numa proporção de 1:2, respectivamente. Obteve-se 0,58 g (90%) do composto (89).

VI.50 Reação de adição do cuprato oxazolínico quiral do (S)-propiltiometil cisteína ao nitro estireno (30)



Em um balão de 50 mL, protegido da luz, equipado com agitação magnética, adicionou-se 2-metil-(4S)-propiltiometil-2-oxazolona (0,69 g; 4 mmol) e THF (10 mL). Baixou-se a temperatura à -78°C , adicionou-se, continua e lentamente, uma solução de $n\text{-BuLi}$ 2,6 mol/L em hexano (1,53 mL; 4 mmol). A mistura reacional foi agitada por 30 minutos. Em outro balão de 50 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera inerte, adicionou-se LiCl (0,172 g; 4,07 mmol) o qual foi submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à 120°C durante 3 horas. O balão foi resfriado e a pressão equalizada com argônio seco; então CuCN (0,179 g; 2 mmol) foi adicionado sendo o conteúdo

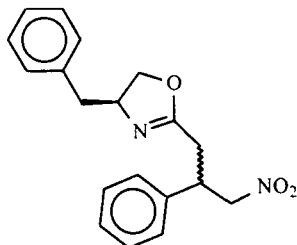
do balão novamente submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à temperatura ambiente por 1 hora. A pressão foi novamente equalizada com argônio seco, adicionou-se THF (5 mL). A mistura dos sais foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução sendo então resfriada à -78°C . A este balão adicionou-se via cânula, a solução do ânion oxazolinico gerado no outro balão e a solução resultante foi mantida a -78°C por 30 min. Em seguida, uma solução de nitro estireno (**30**) (0,37 g; 2 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada, gota a gota, à solução de cuprato e esta foi mantida sob agitação à mesma temperatura por 1 hora. Após este período foi adicionado (10 mL) de uma solução saturada de NH_4Cl contendo NH_4OH (10%) e o conteúdo do balão foi agitado por 1 hora. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3x15 mL), as fases orgânicas foram juntadas, secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica-gel e acetato de etila:hexano como eluente, numa proporção de 1:2, respectivamente. Obteve-se 0,60 g (88%) do composto (**90**).

VI.51 Reação de adição do cuprato oxazolinico quiral do (S)-propiltiometil cisteinol ao nitro estireno (57)

Em um balão de 50 mL, protegido da luz, equipado com agitação magnética, adicionou-se 2-metil-(4S)-propiltiometil-2-oxazolona (0,69 g; 4 mmol) e THF (10 mL). Baixou-se a temperatura à -78°C , adicionou-se, continua e

lentamente, uma solução de *n*-BuLi 2,6 mol/L em hexano (1,53 mL; 4 mmol). A mistura reacional foi agitada por 30 minutos. Em outro balão de 50 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera inerte, adicionou-se LiCl (0,172 g; 4,07 mmol) o qual foi submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à 120°C durante 3 horas. O balão foi resfriado e a pressão equalizada com argônio seco; então CuCN (0,179 g; 2 mmol) foi adicionado sendo o conteúdo do balão novamente submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à temperatura ambiente por 1 hora. A pressão foi novamente equalizada com argônio seco, adicionou-se THF (5 mL). A mistura dos sais foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução sendo então resfriada à -78°C. A este balão adicionou-se via cânula, a solução do ânion oxazolínico gerado no outro balão e a solução resultante foi mantida a -78° C por 30 min. Em seguida, uma solução de nitro estireno (**57**) (0,36 g; 2 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada, gota a gota, à solução de cuprato e esta foi mantida sob agitação à mesma temperatura por 1 hora. Após este período foi adicionado (10 mL) de uma solução saturada de NH₄Cl contendo NH₄OH (10%) e o conteúdo do balão foi agitado por 1 hora. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3x15 mL), as fases orgânicas foram juntadas, secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica-gel e acetato de etila:hexano como eluente, numa proporção de 1:2, respectivamente. Obteve-se 0,60 g (89%) do composto (**91**).

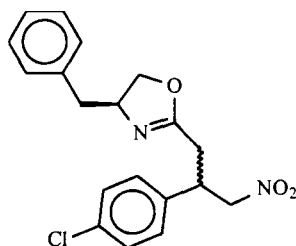
VI.52 Reação de adição do cuprato oxazolínico quiral do (S)-fenil alaninol ao nitro estireno (21)



Em um balão de 50 mL, protegido da luz, equipado com agitação magnética, adicionou-se 2-metil-(4S)-benzil-2-oxazolina (070 g; 4 mmol) e THF (10 mL). Baixou-se a temperatura à -78°C , adicionou-se, continua e lentamente, uma solução de n-BuLi 2,6 mol/L em hexano (1,53 mL; 4 mmol). A mistura reacional foi agitada por 30 minutos. Em outro balão de 50 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera inerte, adicionou-se LiCl (0,172 g; 4,07 mmol) o qual foi submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à 120°C durante 3 horas. O balão foi resfriado e a pressão equalizada com argônio seco; então CuCN (0,179 g; 2 mmol) foi adicionado sendo o conteúdo do balão novamente submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à temperatura ambiente por 1 hora. A pressão foi novamente equalizada com argônio seco, adicionou-se THF (5 mL). A mistura dos sais foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução sendo então resfriada à -78°C . A este balão adicionou-se via cânula, a solução do ânion oxazolínico gerado no outro balão e a solução resultante foi mantida a -78°C por 30 min. Em seguida, uma solução de nitro estireno (21) (0,30 g; 2 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada, gota a gota, à solução de cuprato e esta foi mantida sob agitação à mesma temperatura por 1 hora. Após este período foi adicionado (10 mL) de uma

solução saturada de NH_4Cl contendo NH_4OH (10%) e o conteúdo do balão foi agitado por 1 hora. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3x15 mL), as fases orgânicas foram juntadas, secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica-gel e acetato de etila:hexano como eluente, numa proporção de 1:2, respectivamente. Obteve-se 0,56 g (86%) do composto (92).

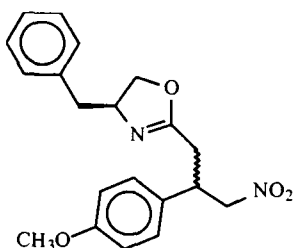
VI.53 Reação de adição do cuprato oxazolinico quiral do (S)-fenil alaninol ao nitro estireno (30)



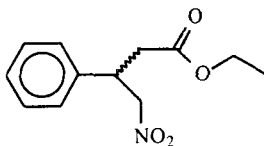
Em um balão de 50 mL, protegido da luz, equipado com agitação magnética, adicionou-se 2-metil-(4S)-benzil-2-oxazolina (0,70 g; 4 mmol) e THF (10 mL). Baixou-se a temperatura à -78°C , adicionou-se, continua e lentamente, uma solução de *n*-BuLi 2,6 mol/L em hexano (1,53 mL; 4 mmol). A mistura reacional foi agitada por 30 minutos. Em outro balão de 50 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera inerte, adicionou-se LiCl (0,172 g; 4,07 mmol) o qual foi submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à 120°C durante 3 horas. O balão foi resfriado e a pressão equalizada com argônio seco; então CuCN (0,179 g; 2 mmol) foi adicionado sendo o conteúdo

do balão novamente submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à temperatura ambiente por 1 hora. A pressão foi novamente equalizada com argônio seco, adicionou-se THF (5 mL). A mistura dos sais foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução sendo então resfriada à -78°C . A este balão adicionou-se via cânula, a solução do ânion oxazolinico gerado no outro balão e a solução resultante foi mantida a -78°C por 30 min. Em seguida, uma solução de nitro estireno (**30**) (0,37 g; 2 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada, gota a gota, à solução de cuprato e esta foi mantida sob agitação à mesma temperatura por 1 hora. Após este período foi adicionado (10 mL) de uma solução saturada de NH_4Cl contendo NH_4OH (10%) e o conteúdo do balão foi agitado por 1 hora. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3x15 mL), as fases orgânicas foram juntadas, secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica-gel e acetato de etila:hexano, numa proporção de 1:2, respectivamente. Obteve-se 0,60 g (84%) do composto (**93**).

VI.54 Reação de adição do cuprato oxazolinico quiral do (*S*)-fenil alaninol ao nitro estireno (**57**)



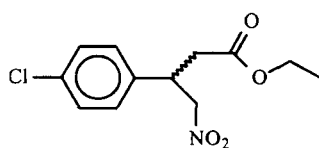
Em um balão de 50 mL, protegido da luz, equipado com agitação magnética, adicionou-se 2-metil-(4S)-benzil-2-oxazolina (0,70 g; 4 mmol) e THF (10 mL). Baixou-se a temperatura à -78°C , adicionou-se, continua e lentamente, uma solução de n-BuLi 2,6 mol/L em hexano (1,53 mL; 4 mmol). A mistura reacional foi agitada por 30 minutos. Em outro balão de 50 mL, equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera inerte, adicionou-se LiCl (0,172 g; 4,07 mmol) o qual foi submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à 120°C durante 3 horas. O balão foi resfriado e a pressão equalizada com argônio seco; então CuCN (0,179 g; 2 mmol) foi adicionado sendo o conteúdo do balão novamente submetido a vácuo ($\sim 1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) à temperatura ambiente por 1 hora. A pressão foi novamente equalizada com argônio seco, adicionou-se THF (5 mL). A mistura dos sais foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução sendo então resfriada à -78°C . A este balão adicionou-se via cânula, a solução do ânion oxazolínico gerado no outro balão e a solução resultante foi mantida a -78°C por 30 min. Em seguida, uma solução de nitro estireno (**57**) (0,36 g; 2 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada, gota a gota, à solução de cuprato e esta foi mantida sob agitação à mesma temperatura por 1 hora. Após este período foi adicionado (10 mL) de uma solução saturada de NH_4Cl contendo NH_4OH (10%) e o conteúdo do balão foi agitado por 1 hora. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3x15 mL), as fases orgânicas foram juntadas, secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica-gel e acetato de etila:hexano como eluente, numa proporção de 1:2, respectivamente. Obteve-se 0,64 g (90%) do composto (**94**).

VI.55 Preparação do nitro éster (67a) derivado da oxazolina (44)

Em um balão de 50 mL equipado com agitação magnética e adaptado a um condensador de refluxo, foi adicionado a nitro oxazolina quiral (**89**) (0,16 g; 0,5 mmol) e etanol (5 mL). Após a adição de 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado, a mistura reacional foi refluxada durante 52 horas. O material foi concentrado a vácuo e filtrado em pequena coluna de sílica-gel usando éter etílico como solvente. A fase orgânica foi lavada com água destilada (2x15 mL), com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x15 mL) e secada com sulfato de sódio anidro. Após ser filtrada o solvente foi removido a vácuo e o produto purificado em coluna de sílica-gel flash utilizando-se hexano: acetato de etila (1:1) como eluente. Obteve-se 0,094 g (80%) do composto (**67a**).

Dados espectroscópicos iguais ao procedimento **VI.36** – página 125.

e.e.(CLAE quiral): 13%

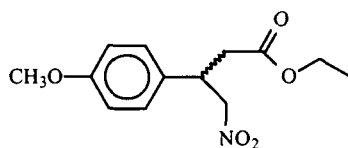
VI.56 Preparação do nitro éster (76) derivado da oxazolina (44)

Em um balão de 50 mL equipado com agitação magnética e adaptado a um condensador de refluxo, foi adicionado a nitro oxazolina quiral (**90**) (0,18 g; 0,5 mmol) e etanol (5 mL). Após a adição de 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado, a mistura reacional foi refluxada durante 52 horas. O material foi concentrado a vácuo e filtrado em pequena coluna de sílica-gel usando éter etílico como solvente. A fase orgânica foi lavada com água destilada (2x15 mL), com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x15 mL) e secada com sulfato de sódio anidro. Após ser filtrada o solvente foi removido a vácuo e o produto purificado em coluna de sílica-gel flash utilizando-se hexano: acetato de etila (1:1) como eluente. Obteve-se 0,102 g (88%) do composto (**76**).

Dados espectroscópicos iguais ao procedimento **VI.37** – página 126.

e.e.(CLAE quiral): 26%

VI.57 Preparação do nitro éster (**77**) derivado da oxazolina (**44**)

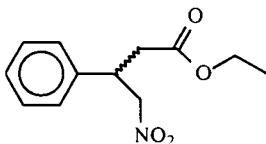


Em um balão de 50 mL equipado com agitação magnética e adaptado a um condensador de refluxo, foi adicionado a nitro oxazolina quiral (**91**) (0,18 g; 0,5 mmol) e etanol (5 mL). Após a adição de 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado, a mistura reacional foi refluxada durante 52 horas. O material foi concentrado a vácuo e filtrado em pequena coluna de sílica-gel usando éter etílico como solvente. A fase orgânica foi lavada com água destilada (2x15 mL),

com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x15 mL) e secada com sulfato de sódio anidro. Após ser filtrada o solvente foi removido a vácuo e o produto purificado em coluna de sílica-gel flash utilizando-se hexano: acetato de etila (1:1) como eluente. Obteve-se 0,114 g (85%) do composto (**77**).

Dados espectroscópicos iguais ao procedimento **VI.38** – página 127.

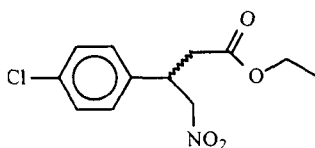
VI.58 Preparação do nitro éster (**67a**) derivado da oxazolina (**46**)



Em um balão de 50 mL equipado com agitação magnética e adaptado a um condensador de refluxo, foi adicionado a nitro oxazolina quiral (**92**) (0,16 g; 0,5 mmol) e etanol (5 mL). Após a adição de 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado, a mistura reacional foi refluxada durante 52 horas. O material foi concentrado a vácuo e filtrado em pequena coluna de sílica-gel usando éter etílico como solvente. A fase orgânica foi lavada com água destilada (2x15 mL), com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x15 mL) e secada com sulfato de sódio anidro. Após ser filtrada o solvente foi removido a vácuo e o produto purificado em coluna de sílica-gel flash utilizando-se hexano: acetato de etila (1:1) como eluente. Obteve-se 0,093 g (79%) do composto (**67a**).

Dados espectroscópicos iguais ao procedimento **VI.36** – página 125.

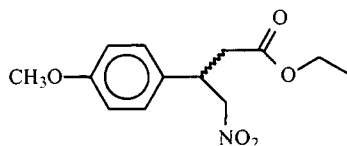
e.e.(CLAE quiral): 47%

VI.59 Preparação do nitro éster (76) derivado da oxazolina (46)

Em um balão de 50 mL equipado com agitação magnética e adaptado a um condensador de refluxo, foi adicionado a nitro oxazolina quiral (**93**) (0,18 g; 0,5 mmol) e etanol (5 mL). Após a adição de 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado, a mistura reacional foi refluxada durante 52 horas. O material foi concentrado a vácuo e filtrado em pequena coluna de sílica-gel usando éter etílico como solvente. A fase orgânica foi lavada com água destilada (2x15 mL), com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x15 mL) e secada com sulfato de sódio anidro. Após ser filtrada o solvente foi removido a vácuo e o produto purificado em coluna de sílica-gel flash utilizando-se hexano: acetato de etila (1:1) como eluente. Obteve-se 0,111 g (83%) do composto (**77**).

Dados espectroscópicos iguais ao procedimento **VI.37** – página 126.

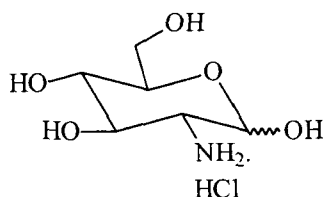
e.e.(CLAE quiral): 60%

VI.60 Preparação do nitro éster (77) derivado da oxazolina (46)

Em um balão de 50 mL equipado com agitação magnética e adaptado a um condensador de refluxo, foi adicionado a nitro oxazolina quiral (**94**) (0,18 g; 0,5 mmol) e etanol (5 mL). Após a adição de 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado, a mistura reacional foi refluxada durante 52 horas. O material foi concentrado a vácuo e filtrado em pequena coluna de sílica-gel usando éter etílico como solvente. A fase orgânica foi lavada com água destilada (2x15 mL), com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x15 mL) e secada com sulfato de sódio anidro. Após ser filtrada o solvente foi removido a vácuo e o produto purificado em coluna de sílica-gel flash utilizando-se hexano: acetato de etila (1:1) como eluente. Obteve-se 0,113 g (84%) do composto (**77**).

Dados espectroscópicos: iguais ao procedimento **VI.38** – página 127.

e.e.(CLAE quiral): 80%

VI.61 Preparação da glucosamina hidrocloreto (96)

Em um balão de 500 mL equipado com agitação magnética e adaptado com condensador de refluxo, foi adicionado 40 g de quitina (95) seca e ácido clorídrico concentrado (200 mL), a mistura foi refluxada por 2,5 horas a 100°C. Após este período adicionou-se 200 mL de água e 4 g de carvão ativo. Transferiu-se a solução para outro balão e manteve-se sob agitação a 60°C até a descoloração, por mais ou menos 1 hora. Filtrou-se, concentrou-se a pressão reduzida. Lavou-se o resíduo com etanol, obtendo-se 26 g (65 %) do produto (96) em forma de cristais brancos.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +65^{\circ}$ (4,7 ; H₂O), literatura: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +68^{\circ}$ (4,7 ; H₂O)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-
- 01 COLLET, A.; BRIENNE, M.J.; JACQUES, J. Optical resolution by direct crystallization of enantiomer mixtures. *Chem. Rev.*, **1980**; *80*; 215.
- 02 COLLET, A.; BRIENNE, M.J.; JACQUES, J. Studies on mixtures of enantiomers 13. Further inventory of spontaneous resolutions. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1977**, 494.
- 03 RAZA, A.; MEYER, P.; DUTT, D.; ZORAT, F. Thalidomide produces transfusion independence in long standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*, **2001**, *98*, 958.
- 04 STINSON, S. C. Chiral drugs. *Chem. Eng. News.*, **1994**, *72*, 38.
- 05 TRAMPER, J.; VAN DER PLAS, H. H.; LINKO, P. *Biocatalyst in Organic Synthesis*, Elsevier Science Publishing Co.; N. Y. **1986**.
- 06 SANTANIELLO, E.; FERRABOSCHI, P.; GLISENTI, P.; MANZOCCHI, A. The biocatalytic approach to the preparation of enantiomerically pure chiral building blocks. *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 1071.
- 07 ZASSINOVICH, G.; MESTRANI, G.; GLADIALI, S. Asymmetric hydrogen transfer reactions promoted by homogeneous transition metal catalysts. *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 1051.
- 08 HENRICK, C.A. Synthesis of insect sex pheromones. *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 1845.
- 09 LIPSHUTZ, B. H.; SENGUPTA, S. Organocopper reagents: substitution, conjugate addition, carbo/metallocupration, and other reactions. *Org. React.*, **1992**, *41*, 135.
- 10 BOECKMAN, R.K.; BLUM, D.M.; GANEM, B. 3-Trimethylsilyl-3-buten-2-one as Michael acceptor for conjugate addition-annulation-cis-4,4-
-

- alpha,5,6,7,8-hexahydro-4-alpha, 5-dimethyl-2(3H)-naphthalenone. *Org. Synth.*, **1988**, *50*, 666.
- 11** COLLINS, P. Misoprostol-discovery, development and clinical applications. *Med. Res. Rev.*, **1990**, *10*, 149.
- 12** GILMAN, H.; JONES, R. G.; WOODS, L. A. The Preparation of Methylcopper and some Observations on the Decomposition of Organocopper Compounds. *J. Org. Chem.*, **1952**, *17*, 1630.
- 13** KHARASCH, M. S.; TAWNEY, P. O. Factors determining the course and mechanisms of Grignard reactions. II. The effect of metallic compounds on the reaction between Isophorone and methylmagnesium bromide. *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, *63*, 2308.
- 14** HOUSE, H. O.; RESPESS, W. L.; WHITESIDES, G. M. The chemistry of carbanions. XII. Role of copper in the conjugate addition of organometallic reagents. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 3128.
- 15** STEPHENS, R. D.; CASTRO, C. E. The substitution of aryl iodides with cuprous acetylides. a synthesis of tolanes and heterocyclics, *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 3313.
- 16** STEPHENS, R. D.; CASTRO, C. E. Substitution of aryl Iodides with cuprous acetylides-a synthesis of tolanes and heterocyclics. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 2163.
- 17** CASTRO, C. E.; GAUGHAN, E. J.; OWSLEY, D. C. Indoles, benzofurans, phthalides, and tolanes via copper(I) acetylides. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 4071.
-

-
- 18** CASTRO, C. E.; OWSLEY, D. C. Substitution of aryl halides with copper (I) acetylides-2-phenylfuro [3,2-B] pyridine. *J. Org. Synth. Coll.*, **1988**, *6*, 916.
- 19** HITESIDES, G. M.; SAN FILIPPO, J.; CASEY, C. P.; PANEK, E. J. Oxidative-coupling using copper(I) ate complexes. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5302.
- 20a)** 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.*, **1966**, *31*, 3128.
- 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. Soc.*, **1968**, *90*, 5618.
- c)** POSNER, G.H. Substitution reactions using organocopper reagents. *Org. React.*, **1975**, *22*, 253.
- d)** POSNER, C.R.; DUTRA, G.A. Reactions of lithium diorganocuprates (I) with tosylates. II. Stereochemical, kinetic, and mechanistic aspects. *J. Am. Chem Soc.*, **1973**, *95*, 7753.
- e)** ANDERSON, R.J.; HENRICK, C.A.; SIDDALL, J.B.; ZURFLUH, R. Stereoselective syntheses of racemic C-17 juvenile-hormone of Cecropia. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5379.
- f)** LIPSHUTZ, B. H.; KOZLOWSKI, J.; WILHELM, R.S. Chemistry of higher order mixed organocuprates II. Reactions of epoxides. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 2305.
-

- g) NORMANT, J.F.; ALEXAKIS, A. Carbometallation (C-metalation) of alkynes: Stereospecific synthesis of alkenyl derivatives. *Synthesis*, **1981**, 841.
- 21 JOHNSON, C. R.; HERR, R. W.; WIELAND, D. M. Reactions of lithium diorganocuprates(I) with oxiranes. *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 4263.
- 22 WIPF, P. Transmetalation reactions in organocopper chemistry. *Synthesis*, **1993**, 537.
- 23 ARAI, M.; NAKAMURA, E.; LIPSHUTZ, B.H. Copper-catalyzed reactions of organotitanium reagents – Highly Sn2' selective and anti-selective and diastereoselective and chemoselective alkylation of allylic chlorides and phosphates. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5489.
- 24a) LIPSHUTZ, B. H.; ELLSWORTH, E. L. Hydrozirconation-transmetalation. A mild, direct route to higher order vinylic cuprates from monosubstituted acetylenes. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 7440.
- b). Hidrozirconation/transmetalation/alkylation-Direct one-pot conversion of 1-alkynes to E-1,2-disubstituted alkenes. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 5647.
- c). 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.*, **1990**, 55, 1425.
- d) 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.*, **1988**, 110, 2641.
-

- e) DIETER, R. K.; ALEXANDER, C.W. Conjugate addition-reactions of alpha-aminoalkylcuprates prepared from organostannyl tert-butylcarbamates. *Synlett.*, **1993**, 407.
- f) 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.*, **1992**, 57, 5431.
- 25 LIPSHUTZ, B. H. The evolution of higher-order cyanocuprates. The evolution of higher order cyanocuprates. *Synlett.*, **1990**, 119.
- 26 LIPSHUTZ, B. H.; KOZLOWSKI, J. A.; WILHELM, R. S. Chemical and spectroscopic observations on the properties and composition of high order, mixed organocuprates, $\text{R}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$. *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 3943.
- 27 KRAUSE, N.; GEROLD, A. Regio- and stereoselective synthesis with organocopper reagents. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 187.
- 28 KRAUSE, N.; THORAND, S. Copper-mediated 1,6-, 1,8-, 1,10- and 1,12-addition and 1,5-substitution reactions in organic synthesis. *Inorganica Chimica Acta*, **1999**, 296, 1.
- 29 NAF, F.; DEGEN, P.; OHLOFF, G. Novel synthesis of 2,6-diolefinic esters-ethyl and methyl trans-2, cis-6-dodecadionate 2 Bartlett Pear constituents. *Helv. Chim. Acta.*, **1972**, 55, 82.
- 30 WILD, H.; BORN, L. Enantioselective and diastereoselective total synthesis of the antimycotically active natural product Chlorotetaine-revision of the relative configuration. *Angew Chem. Int. Edit.*, **1991**, 30, 1685.
- 31 LIPSHUTZ, B.H.; FATHEREE, P.; HAGEN, W. Higher-order, mixed cyanocuprates derived from n-lithio-imidazole and n-lithio-pyrrole – new
-

- dummy ligand alternatives in organocopper chemistry. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 1041.
- 32** POSNER, G. H. WHITTEN, C. E.; MCFARLAN, P.E. Organocopper chemistry- halo-substituted, cyano-substituted, and carbonyl-substituted ketones from corresponding acyl chlorides and organocopper reagents. *Org. React.*, **1972**.
- 33** HOUSE, H.O.; PRABHU, A. V.; WILKINS, J.M. Reactions involving electron-transfer 9. Reaction of lithium dimethylcuprate with alkyl aryl ketones. *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 3067.
- 34** HOUSE, H. O. Citation classic- The chemistry of carbanions 12. The role of copper in the conjugate addition of organometallic reagents. *CC/Phys Chem Earth.*, **1981**, 16.
- 35a)** GORLIER, J. P.; HAMON, L.; LEVISALLES, J.; WAGNON, J. Unsymmetrical cyano-cuprates as reagents in substitution and addition-Reactions. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 88.
- b)** KRETCHMER, R. A. 1,4-Addition of organometallic reagents to alpha.,beta.-unsaturated ketones in the presence of (-)-Sparteine. *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 2744.
- 36** OPPOLZER, W.; LOHER, H.J. High asymmetric induction in conjugate addition of $R_{Cu}.BF_3$ to chiral enolates-preliminary communication. *Helv. Chim. Acta.*, **1981**, 64, 2808.
- 37a)** OPPOLZER, W.; MORETTI, R.; GODEL, T.; MEUNIER, A.; LOHER, H. Asymmetric 1,4-additions of coordinated $MeCu.BF_3$ to chiral enoates: enantioselective syntheses of (S)-(-)-Citronellic acid.. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 24, 4971.
-

- b). OPPOLZER, W.; STEVENSON, T. Asymmetric additions of 1-alkenylcopper reagents to chiral enoates: Enantioselective synthesis of california red scale pheromone. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 1139-1140.
- 38 OPPOLZER, W.; DUDFIELD, P.; STEVENSON, T.; GODEL, T. Camphorsulfonamide-shielded, asymmetric 1,4-Additions and enolate alkylations-synthesis of a Southern Corn-Rootworm pheromone. *Helv. Chim. Acta.*, **1985**, 68, 212.
- 39 HELMCHEN, G.; WEGNER, G. Asymmetric synthesis of β -substituted alcanoic acids via highly stereoselective conjugate additions of organocopper compounds to chiral enoates. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 6051.
- 40 ROSSITE, B. E.; SUINGLE, N. E. Asymmetric conjugate addition. *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 771.
- 41a) BERGDAHL, M.; NILSON, M.; OLSSON, T.; STERN, K. Chiral alcohol-induced diastereoselective conjugate addition and cyclization. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 4751.
- b) ALEXAKIS, A.; SEDRANI, R.; MANGENEY, P. Stereochemical effects of trimethylsilyl chloride (TMSCl) on the conjugate addition of organocopper reagents. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 345.
- 42 FANG, C.; OGAWA, T.; SUEMUNE, H.; SAKAI, K. Asymmetric conjugate addition of organometallic reagents to chiral α,β -unsaturated esters. *Tetrahedron Asymm.*, **1991**, 2, 389.
- 43 AKEBAYASHI, T.; IWASAWA, N.; MUKAIYAMA, T. Stereoselective intramolecular Diels-Alder reactions of alpha, beta-unsaturated amides
-

- using internal coordination of metal-salts. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, *56*, 1669.
- 44** TAKEBAYASHI, T.; IWASAWA, N.; MUKAIYAMA, T. Synthetic Control by internal interaction - The intramolecular Diels-Alder reactions of furan-derivatives and alpha, beta-unsaturated amides. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, *56*, 1107.
- 45** OPPOLZER, W. Camphor derivatives as chiral auxiliaries in asymmetric synthesis. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 1969.
- 46** OPPOLZER, W.; POLLI, G.; STARKEMANN, C.; BERNARDINELLI, G. Stable and reactive conformations of N-enoyl-bornane-10, 2-sultams in the absence of Lewis-acids-asymmetric 1,4-Hydride additions. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3559.
- 47a).** OPPOLZER, W.; KINGMA, A.; POLI, G. Asymmetric 1,4-additions of Gilman reagents to $\alpha\beta$ -disubstituted (*e*)-enoylsultams / "enolate" protonations. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 479.
- b).** POSNER, G. H. Asymmetric synthesis of carbon-carbon bonds using sulfinyl cycloalkenones, alkenolides, and pyrones. *Acc. Chem. Res.*, **1987**, *20*, 72.
- c).** ASAMI, M.; MUKAIYAMA, T. Asymmetric synthesis of 3-alkylsuccinaldehydic acid methyl-esters. *Chem. Lett.*, **1979**, 569.
- d).** ALEXAKIS, A.; MANGENEY, P. Diastereoselective organocuprate addition to homochiral ketals of 3-acetylcyclopent-2-en-1-one. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 623.
- 48a).** YAMAMOTO, K.; KANO, M.; YAMAMOTO, N.; TSUJI, J. Asymmetric conjugate addition of zincates or cuprates containing an optically active
-

- azaenolate of erythro-isopropylidene-2-methoxy-1,2-diphenylamine to 2-cycloalkenones. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 6347.
- b) YAMAMOTO, K.; IYIMA, M.; OGIMURA, Y. Asymmetric conjugate addition of copper azaenolates as synthetic equivalent of enolates to cyclic enones. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 3771.
- c). 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.*, **1978**, *43*, 3418.
- 49** COOPER, M. M.; HUFFMAN, J.H. Reaction of enamionone with 1-nitrocyclopentene-synthesis of a triquinane. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, *5*, 348.
- 50** AZNAR, F.; VALDES, C.; CABRAL, M-P. Enamines in solid-phase: synthesis and reactivity towards electrophiles. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 5683.
- 51** MIYASHITA, M.; AWEN, B.Z.E.; YOSHIKOSHI, A. Acyl nitronates in organic-synthesis- An expeditious synthesis of 2,5-dialkylpyrrolidines and 2,5-dialkylpyrrolines including ant venom alkaloids. *Chem. Lett.*, **1990**, *2*, 239.
- 52** MIYASHITA, M.; AWEN, B.Z.E.; YOSHIKOSHI, A. A new synthetic aspect of acetic nitronic anhydrides. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 7569.
- 53** MIYASHITA, M.; YANAMI, T.; YOSHIKOSHI, A. New 1,4-diketone synthesis using nitroolefins and trimethylsilyl enol ethers. Convenient regiospecific route to cyclopentenones. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 4679.
- 54** MIYASHITA, M.; YANAMI, T.; YOSHIKOSHI, A. KUMAZAWA, T. The Michael reaction of silyl enol ethers or ketene silyl acetats with
-

- conjugated nitro olefins activated by the Lewis acid: New synthesis of 1,4-diketones and γ -keto esters. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 2149.
- 55** BEDFORD, C.D.; NIELSEN, A. T. New synthetic routes to gem-dinitroalkanes and derivatives. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2460.
- 56** HAYAMA, T.; TOMODA, S.; TAKEUCHI, Y.; NOMOURA, Y. Reaction of trimethyl-(2-nitrovinyl)silane with organometallic compounds – An example of reactivity umpolung of 1-alkenylsilane. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 2795.
- 57** ASHWOOD, M.S.; BELL, L. A .; HOUGHTON, P. G.; WRIGHT, S.H.B. Synthesis of 1,1-diaryl-2,2-dimethoxyethanes. *Synthesis.*, **1988**, *5*, 379.
- 58** SEEBACH, D.; SCHAFER, H.; SCHIMDT, B.; SCHEREIBER, M.. C-C. Coupling with NO₂/alkyl substitution at the vinylic carbon by reaction of 2-Aryl-1-nitro-1-alkenes with dialkylzinc compounds. A novel reaction. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, *31*, 1587.
- 59** SEWALD, N.; WENDISCH, V. Enantioselective copper (I) catalyzed 1,4-addition of diethylzinc to nitroolefins. *Tetrahedron Asymm.*, **1998**, *9*, 1341.
- 60** PECUNIOSO, A.; MENICAGLI, R. Efficient conjugate alkylation of $\alpha\beta$ -Unsaturated nitro olefins by triorganoalanes. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 45.
- 61** PECUNIOSO, A.; MENICAGLI, R. Nitro olefins and organo-aluminum compounds. A powerful synthetic tool in organic-chemistry. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2391.
- 62** RETHERFORD, C.; YEH, M.-C.P.; SCHIPOR, I.; CHEN, H.G.; KNOCHEL, P. The addition of the highly functionalized zinc, copper reagents RCu(CN)ZnI to nitro olefins. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5200.
-

- 63 RETHERFORD, C.; KNOCHEL, P.J. Highly stereoselective preparation of nitro-olefins and nitro-dienes by the addition-elimination of copper-zinc organometallics to β -alhythio and β -phenylsulfonyl nitro olefins. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 441.
- 64 HANSSON, A.-T.; NILSSON, M. Reactions of methyl copper and chiral organocuprates with 1-nitro-3-phenylethene and of lithium dimethylcuprate with methyl 3-(nitrophenyl)-propenoates. *Tetrahedron*, **1982**, 38, 389.
- 65 BOWLUS, S.B. Reaction of lithium organocuprates with nitro styrenes, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 3591.
- 66 BARTOLI, G.; BOSCO, M.; MELANDRINI, A. ; BOICELLI, A. C. Selectivity of attack in nucleophilic alkylation of nitroarenes with Grignard reagents. Reactivity of some substituted nitrobenzenes and nitronaphthalenes. *J. Org. Chem.*; **1979**; 44; 2087.
- 67 MENDEVILLE, W.H.; WHITESIDES, G.M. Selectivity in organic group transfer in reactions of mixed lithium diorganocuprates. *J. Org. Chem.*; **1974**; 39; 400.
- 68 KNOCHEL, P.; SINGER, R. Preparation and reactions of polifuncionais organozinc reagentes in *Organic Synthesis. Chem.*, **1993**, 93, 2117.
- 69 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.*, **1992**, 57, 5431.
- 70 LIPSHUTZ, B. H.; KOZŁOWSKI, J. A. ; WILHELM, R. S. Chemical and spectroscopic observations on the properties and composition of high order, mixed organocuprates, $\text{R}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$. *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 3943.
-

- 71 STOLZE, D. A.; PERRON-SIERRA, F.; HEEG, M. J.; ALBIZATI, K. F. Model studies towards the synthesis of alysiatoxin–spiro-conformational control in the reactivity of C-2-oxidized spiroketals. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 3928.
- 72 EVANS, D. A.; MILLER, S. J.; LECTKA, T. Bis(oxazoline)copper(II) complexes as chiral catalysts for the enantioselective Diels-Alder reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 6460.
- 73 VORBRUGGEN, H.; KROLIKIEWICZ, K. A simple synthesis of Δ^2 -oxazines, Δ^2 -oxazines, Δ^2 -thiazolines and 2-substituted benzoxazoles, *Tetrahedron.*, **1993**, 49, 9353.
- 74 FRUMP, J.A. Oxazolines. Their preparation, reactions, and applications *Chem. Rev.*; **1971**; 71; 483.
- 75 HAMADA, Y.; KATO, S.; SHIOIRI, T. New methods and reagents in organic synthesis. A synthesis of ascidiacyclamide, a cytotoxic cyclic peptide from ascidian-determination of its absolute configuration. **1985**, 26, 3223.
- 76 MEYERS, A. I.; KNAUS, G.; KAMATA, K.; FORD, M.E. Asymmetric synthesis of *R* and *S* alpha-alkylalkanoic acids from metalation and alkylation of chiral 2-oxazolines. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 567.
- 77 KAMATA, K.; AGATA, I. An efficient and versatile method for the synthesis of optically active 2-oxazolines: An acid-catalyzed condensation of ortho esters with amino alcohols. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 3113.
- 78 GINSBURG, S.; WILSON, I.B. Factors affecting competitive formation of oxazolines + dehydroalanines from serine derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 4716.
-

- 79 GOMEZ, M.; MULLER, G.; ROCAMORA, M. Coordination chemistry of oxazoline ligands. *Coordination Chemistry Reviews*, **1999**, 193.
- 80 KOTEN, G. V. A view of organocopper compounds and cuprates. *J. Organom. Chem.*, **1990**, 400, 283.
- 81 SIMONELLI, F.; CLOSOSKI, G. G.C.; SANTOS, A. A. ; OLIVEIRA, A. R.; MARQUES, F.A.; ZARBIN, P.H.G. Oxazoline cuprate addition to nitroalkenes: A new route approaching γ -amino acids. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 7375.
- 82 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 (\pm)- Methyl Jasmonate and (\pm)- Baclofen via conjugated addition of oxazoline cyanocuprate to Michael acceptors. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2001**, 12, 673.
- 83 KLOSOSKI, G. C. Estudo da adição de cupratos oxazolinicos à nitro olefinas. Aaplicação na síntese do (\pm) Baclofen. *Dissertação de Mestrado*, Lab. de Ecologia Química e Síntese Orgânica, UFPR, **2001**.
- 84 POSNER, G. H.; ASIRVATHAM, E. A . SHORT. Asymmetric-synthesis of natural (-)- methyl jasmonate. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2589.
- 85 NISHIDA, R.; BAKER, T. C.; ROELOFFS, W.L *Abstracts of Papers*, **1986**, 186 Th national Meeting of the American Chemical Society, Washington, DC, Aug 28-sep.2, *American Chemical Society*: Washington, DC, **1983**, AGFD 100.
- 86 BERTHELOT, P.; VACCHER,C.; FLOUQUET, N; DEBAERT, M.; LUYCKX, M.; BRUNET,C. 3-Thienylaminobutyric and 3-furylaminobutyric acids.
-

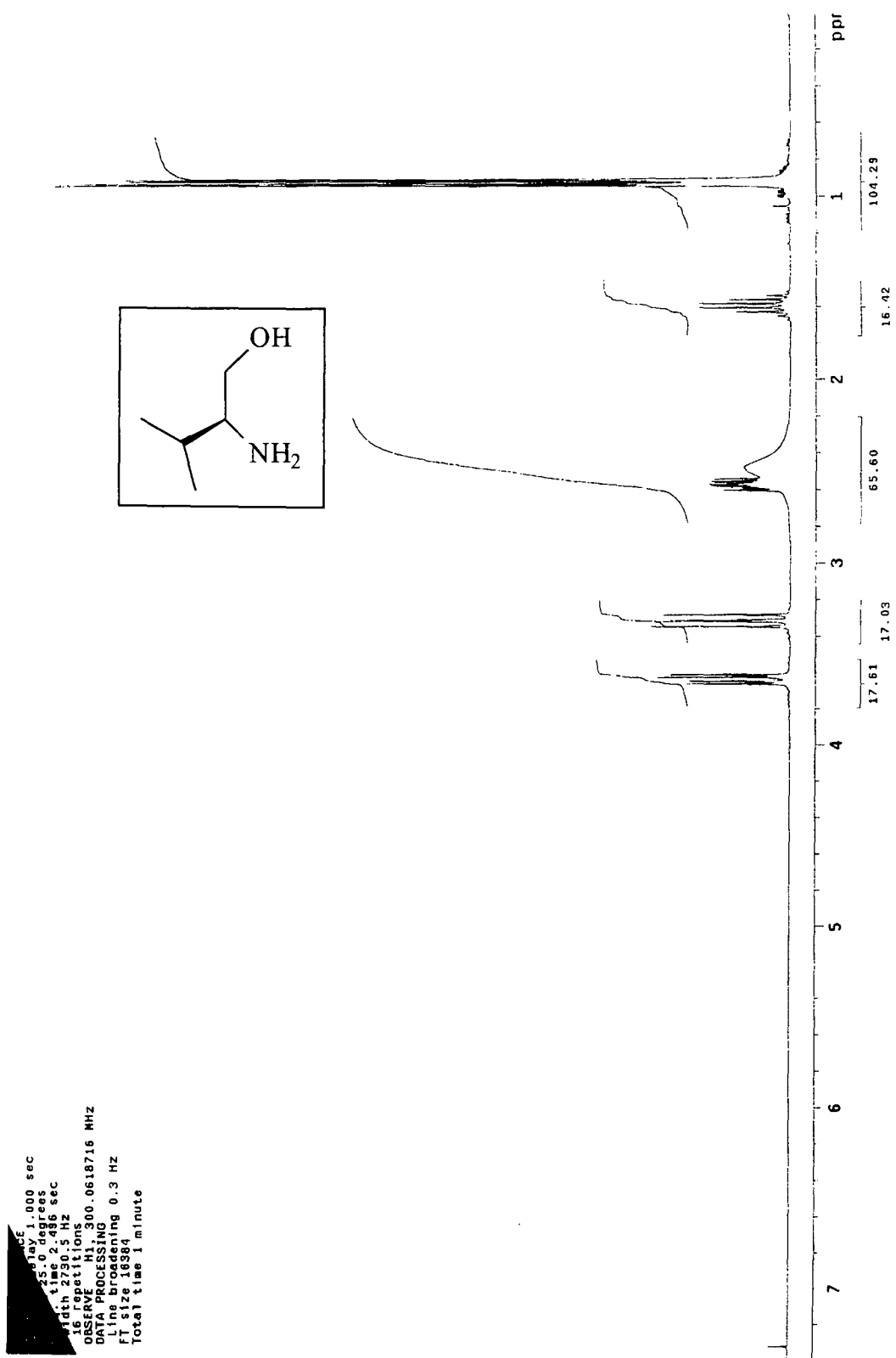
- synthesis and binding GABA_b receptor studies. *J. Méd. Chem.*, **1991**, *34*, 2557.
- 87** MEYERS, A. I.; DICKMAN, D.A. ; BAILEY, T. R. Asymmetric synthesis of 2-alkyl pyrrolidines and piperidines. synthesis of (+)-Metazocine *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 7974.
- 88** O'DONNELL, M. J.; BENNETT, W. D.; JACOBSEN, W. N.; MA, Y.A.; HUFFMAN, J.C. Selective monophenylation of an active methylene compound. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3909.
- 89a)** FISHER, G. B.; GORALKI, C. T.; NICHOLSON, L. W.; HASHA, D. L.; ZAKETTI, D.; BARCTHAN, S. Boranes in synthesis. 5. The hydroboration of enamines with mono- and dialkylboranes. asymmetric synthesis of .beta.-amino alcohols of moderate enantiomeric purity from aldehyde enamines. *J. Org. Chem.*; **1995**; *60*; 2026.
- b)** POINDEXTER, G. S.; MEYERS, A. I. Reduction of amino acids to amino alcohols. A comparison of various methods with regard to potential racemization. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, *40*, 3527.
- 90** TAMURA, R; SATO, M; ODA, D. Facile synthesis of allylic nitro compounds by N,N-dimethylethylenediamine-catalyzed condensation of aliphatic and alicyclic ketones with primary nitroalkanes. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4368.
- 91** AMSTRONG, M.D.; DAVIS, J.D. Thioether derivatives of cysteine and homocysteine. *J. Org. Chem.*, **1951**, *16*, 749.
- 92** STOLL, A.; SEEBECK, E. Über die spezifität alliinase und die synthese mehrerer dem alliin verwandter verbindungen. *Helv. Chim. Acta.*, **1949**, *32*, 876.
-

- 93a)** TRENTMAN, W.; MEHLER, T.; MARTENS, J. Sulfur-containing β -amino alcohols as catalysts in enantioselective synthesis. *Tetrahedron: Asymm.*, **1997**, 8, 2033.
- b)** BOGDAL, D.; LUKASIEWICZ, M.; PIELICHOWSKI, A.; MICIAK; BEDNARZ, S.Z. Microwave-assisted oxidation of alcohols using Magtrieve. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 649.
- 94** REUMAN, M.; MEYERS, A. I. The synthetic utility of oxazolines in aromatic substitution. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 837.
- 95** COLWELL, A .R.; DUCKWALL, L.R.; BROOKS, R.; MCMANUS, S.P. Synthesis of carboxylic acids and esters using polymer-bound oxazolines. *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 3097.
- 96** LEONARD, W.R.; ROMINE, J.L.; MEYERS, A. I. A rapid and efficient synthesis of chiral 2-hydro-2-oxazolines. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 1961.
- 97** BORJESON, L.; WELCH, C. J. Synthesis of 2-hydroxymethyl-1-oxaquinolizidine. *Tetrahedron*, **1992**, 48, 6325.
- 98** MORI, K.; IWASAWA, H. ^1H NMR spectra of 1-alkyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-3-azocine-carboxylic acid derivatives and their analogues. *Tetrahedron*, **1980**, 36, 87.
- 99** LUZIO, F.A. The Henry reaction: recent examples. *Tetrahedron* . **2001**, 57, 915.
- 100** LIN, W.L.; JANG, Y.J.; WANG, Y. An improved and easy method for the preparation of 2,2-disubstituted 1-nitroalkenes. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 1984.
- 101** TAMURA, R; SATO, M; ODA, D. Palladium-catalyzed substitutions of allylic nitro compounds. regiochemistry. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 4368.
-

-
- 102** TAMURA, R.; HEGEDUS, L.S. Palladium(0)-catalyzed allylic alkylation and amination of allylnitroalkanes. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 3727.
- 103** TAMURA, R.; HAYASHI, K.; KAKIHANA, M.; TSUYI, M. Palladium catalyzed synthesis of tertiary allylamines. Utilization of α -nitro olefins as allylic nitro compounds. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 4437.
- 104** TAMURA, R.; HAYASHI, K.; KAKIHANA, M.; TSUYI, M. Regioselective synthesis of allylic sulfones by palladium-catalyzed denitro-sulfonylation of allylic nitro compounds. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 851.
- 105** BARRETT, A. G.M.; GRABOSKI, G.G. Conjugated nitroalkenes: versatile intermediates in organic synthesis. *Chem. Rev.*, **1986**, *86*, 751.
- 106** DENMARK, S.E.; MARCIN, L.R. A general-method for the preparation of 2,2-disubstituted 1-nitroalkenes. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 3850.
- 107** ROSINI, G.; BALLINI, R. Funcionalized nitroalkanes com useful reagentes for alkyl anion syntons. *Synthesis*, **1988**, 833.
- 108** BALLINI, R.; CASTAGNANI, R.; PETRINI, M. Chemoselective synthesis of funcionalized conjugated nitroalkenes. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2160.
- 109** COREY, E. J.; ESTREICHER, H. A new synthesis of conjugated nitro ciclo olefins, unusually versatile synthetic intermediates. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 6294.
- 110** LIN, W-W.; JANG Y-J.; WANG, Y.; LIU, J-T.; HU, S-R.; YAO, C-F. Na Improved and easy method for the preparation of 2,2-disubstituted 1-nitroalkenes. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 1984.
- 111** MCKILLOP, A, FIAUD, J.C.; HUG, R.P. Use of phase-transfer catalyses for synthesis of phenol ethers. *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 1379.
- 112** DOCKX, J. Quaternary Ammonium-compounds in organic synthesis. *Synthesis*, **1973**, 441.
-

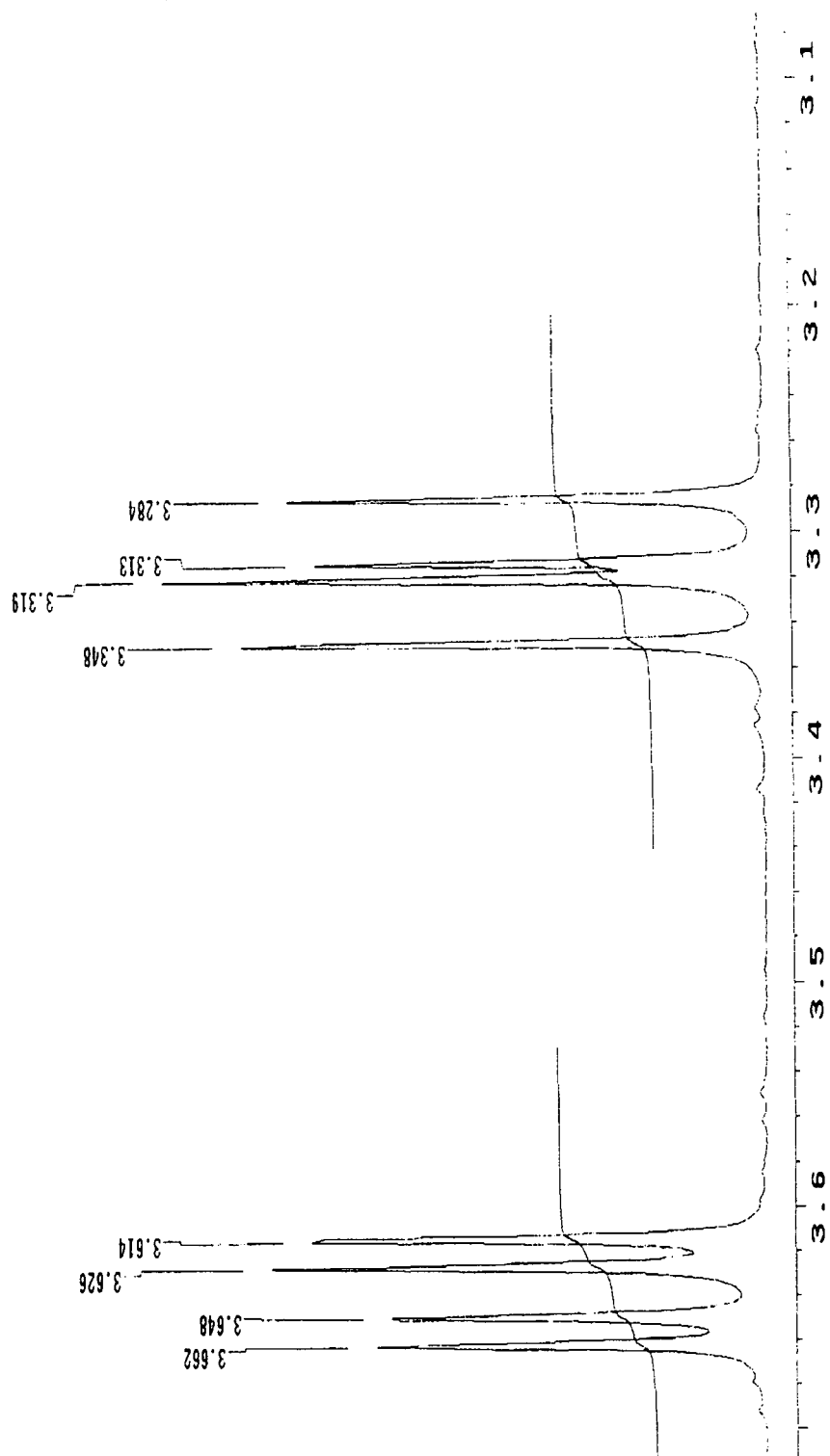
- 113 SANTOS, A. A. .; OLIVEIRA, A. R. M.; SIMONELLI, F.; MARQUES, F. A. .; CLOSOSKI, G.C.; ZARBIN, P.H.G. Conjugate addition of oxazoline cuprates cyanocuprate. A new route for synthesis of (\pm) Methyl Jasmonate via vicinal double alkylation. *J.Braz.Chem.Soc.*, **2001**, *12*, 673.
- 114 STENGEL, P. Aliphatic Nitrocompounds: versatile intermediates in Organic Synthesis. **Comunicação pessoal.**
- 115 BARRETT, A. G.M.; GRABOSKI, G.G. Conjugated nitrolakenes: versatile intermediates in organic synthesis. *Chem. Rev.*, **1986**, *86*, 751.
- 116 PURCHASE, E.R.; BRAUN, C.E. d-Glucosamine hydrochloride. *Org. Synth.*, **1946**, *26*, 36.
- 117 NOVIKOV, V.Y.; IVANOV, A.L. Synthesis of D(+)-glucosamina hydrochloride. *Russ J. Appl. Chem.*, **1997**, *70*, 1467.
- 118 KNAPP, S.; YANG, C.; HAIMOWITZ, T. Addition of trialkylaluminum reagents to glyconolactones. Synthesis of 1-C-methyl GlcNAc oxazoline and thiazoline. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 7101.
- 119 KNAPP, S.; VOCADLO, D. NAG-thiazoline, an N-acetyl- β -hexosaminidase inhibitor that implicates acetamido participation. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 6804.
- 120 SRIVASTAVA, V.K. A facile synthesis of 2-methyl-(3,4,6-tri-O-acetyl-1,2-dideoxy- α -D-glucopyrano)-[2,1-e]-2-oxazoline. *Carbohydr. Res.*, **1982**, *103*, 286.
- 121 PERRIN, D.D.; ARMAREGO, W.L.F. Purification of Laboratory Chemicals, *Pergamon Press*. 3rd Ed., **1988**.
-

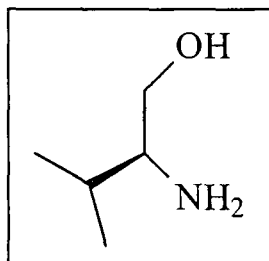
Espectros Seleccionados

1 Espectro de RMN ^1H (300 MHz- CDCl_3) do (S)-valinol (32)

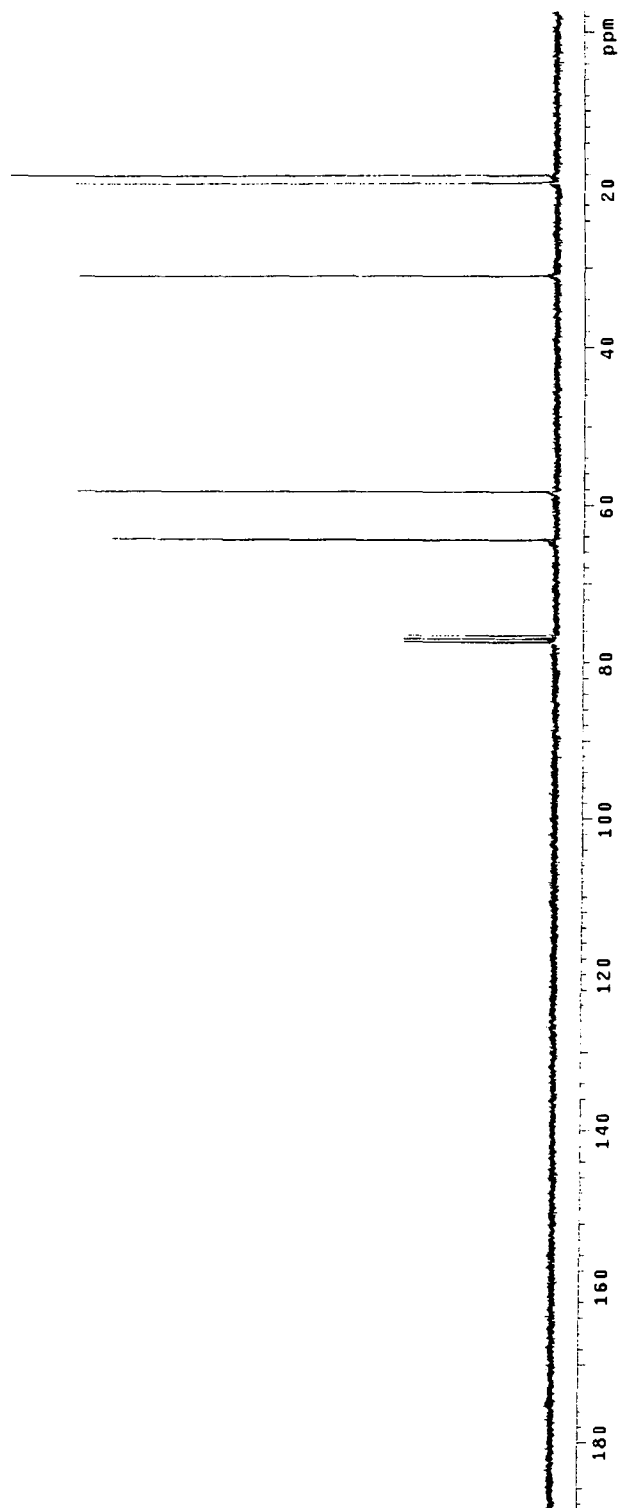
Display 1.000 sec
S5.0 degrees
Time 2.486 sec
Width 2790.5 Hz
Repetitions
ASPECTRUM
DATA PROCESSING 300.0618716 MHz
Line broadening 0.3 Hz
FT size 18384
Total time 1 minute

2 Ampliação do espectro de RMN ^1H nas regiões de δ 3,28 a 3,65 ppm do composto (32)

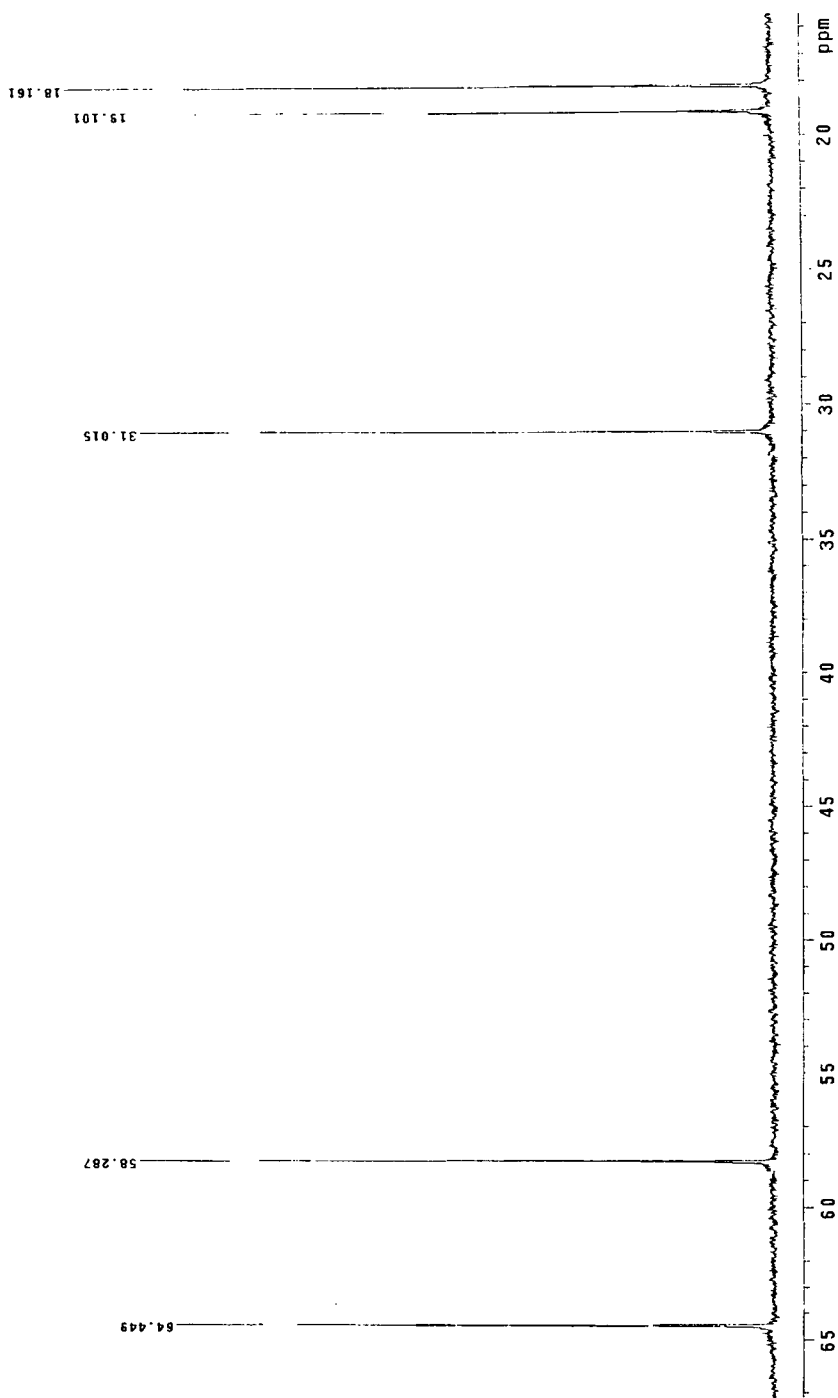


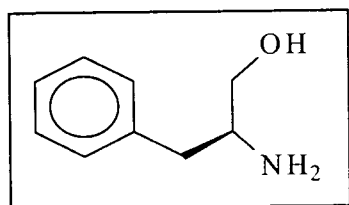
3 Espectro de RMN de ^{13}C (20 MHz- CDCl_3) do (S)-Valinol (32)

01V-C13
Solvent: CDCl_3
Ambient temperature
GEMINI-300BB "station1"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 30.0 degrees
Acq. time 0.500 sec
Waltz 100 Hz
256 repetitions
OBSERVE C13: 75.4506233 MHz
DECOUPLE H1: 300.0633905 MHz
Power 39 dB
Continuously on
Waltz 100 Hz
DATA ACQUISITION
Line broadening 1.0 Hz
FT size 32768
Total time 6 minutes

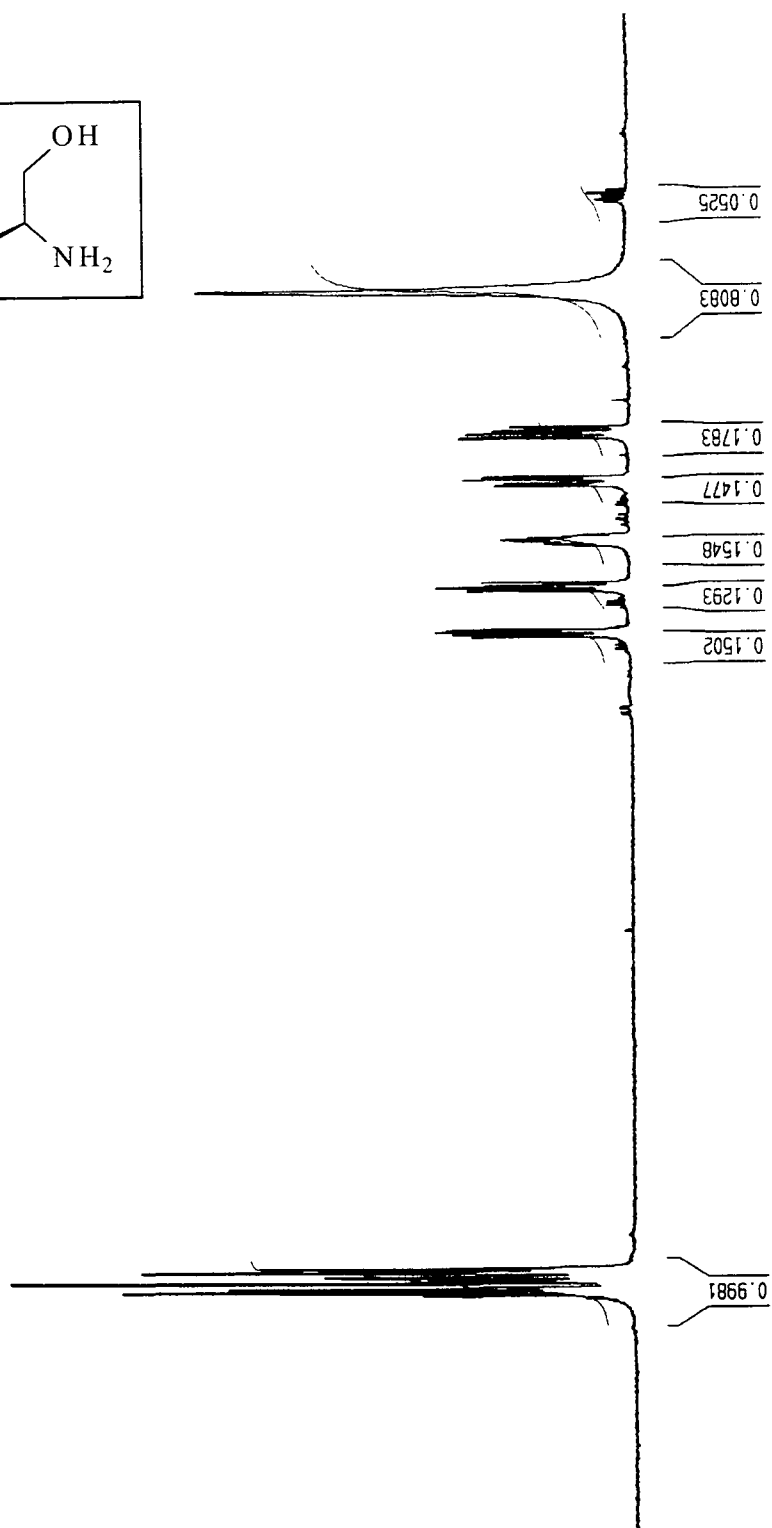


4 Ampliação dos sinais do espectro RMN de ^{13}C do (S)-Valinol nas regiões de δ 10 a 65 ppm



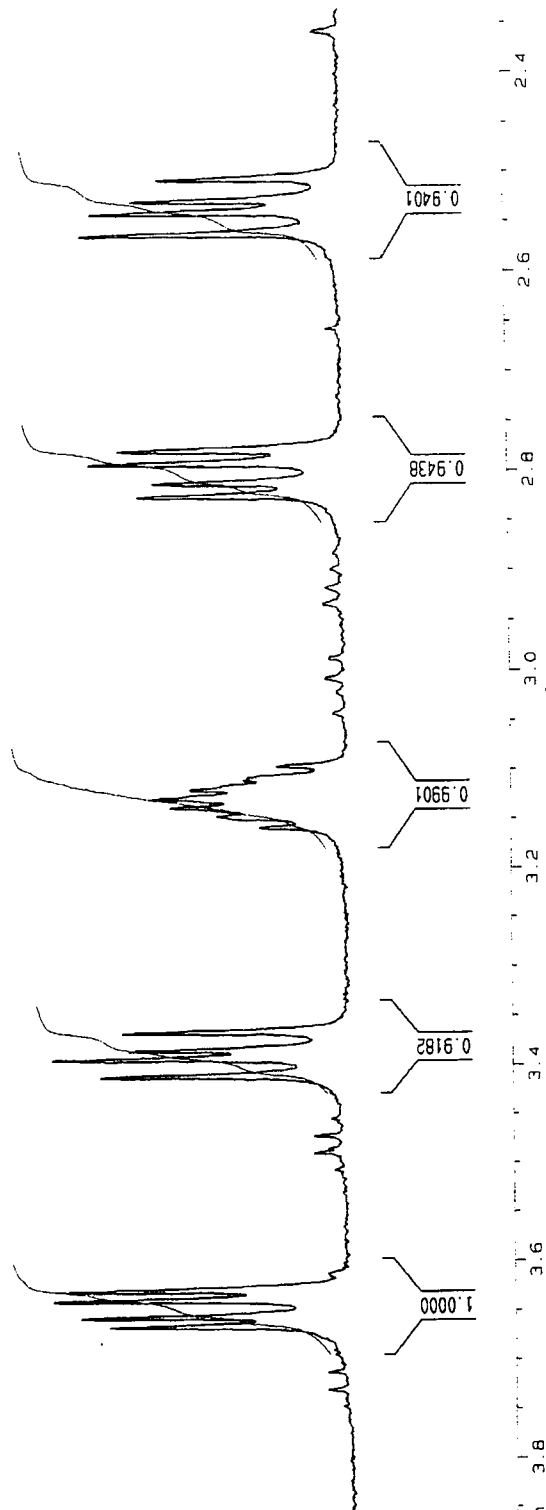
5 Espectro de RMN ^1H (400 MHz- CDCl_3) do (S)-fenil alaninol (36)

aminofenil - davi

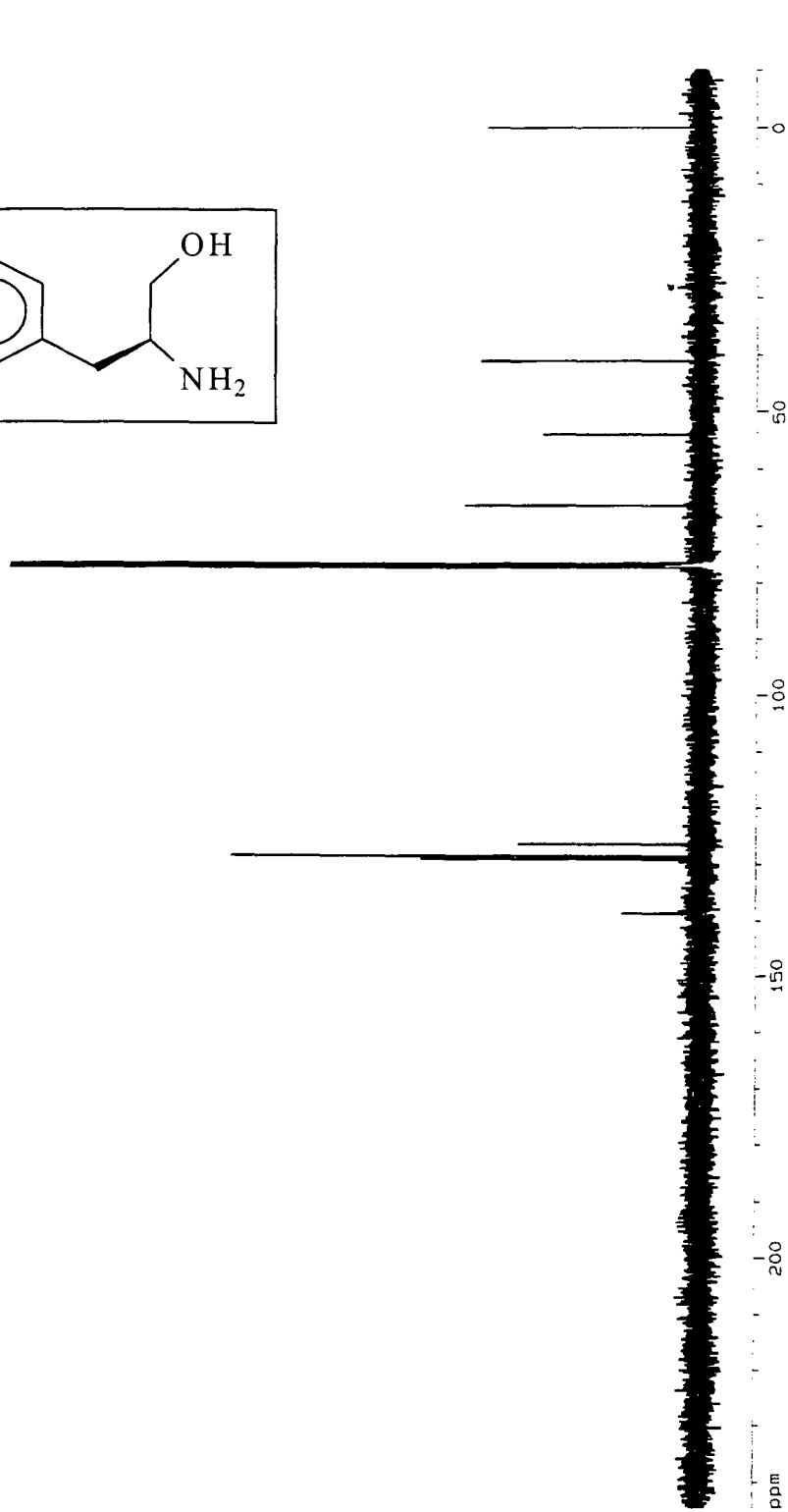
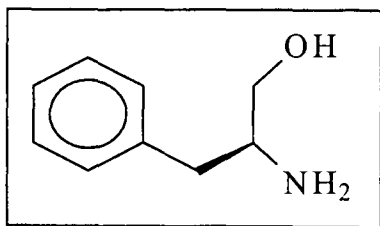


6 Ampliações do espectro de RMN ^1H (400 MHz) nas regiões de 2,4 a 3,8 ppm do composto (36)

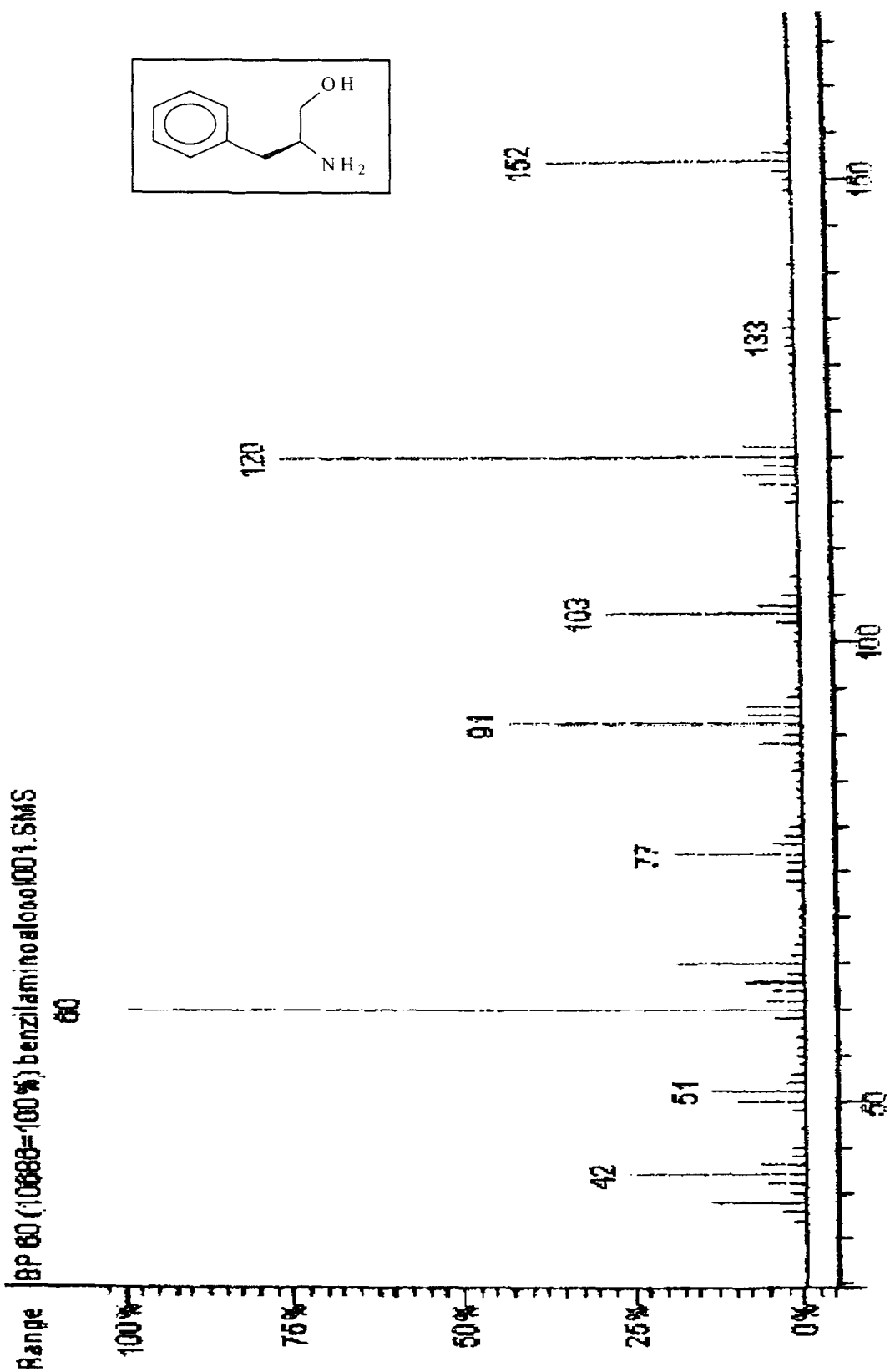
aminofenil-davi

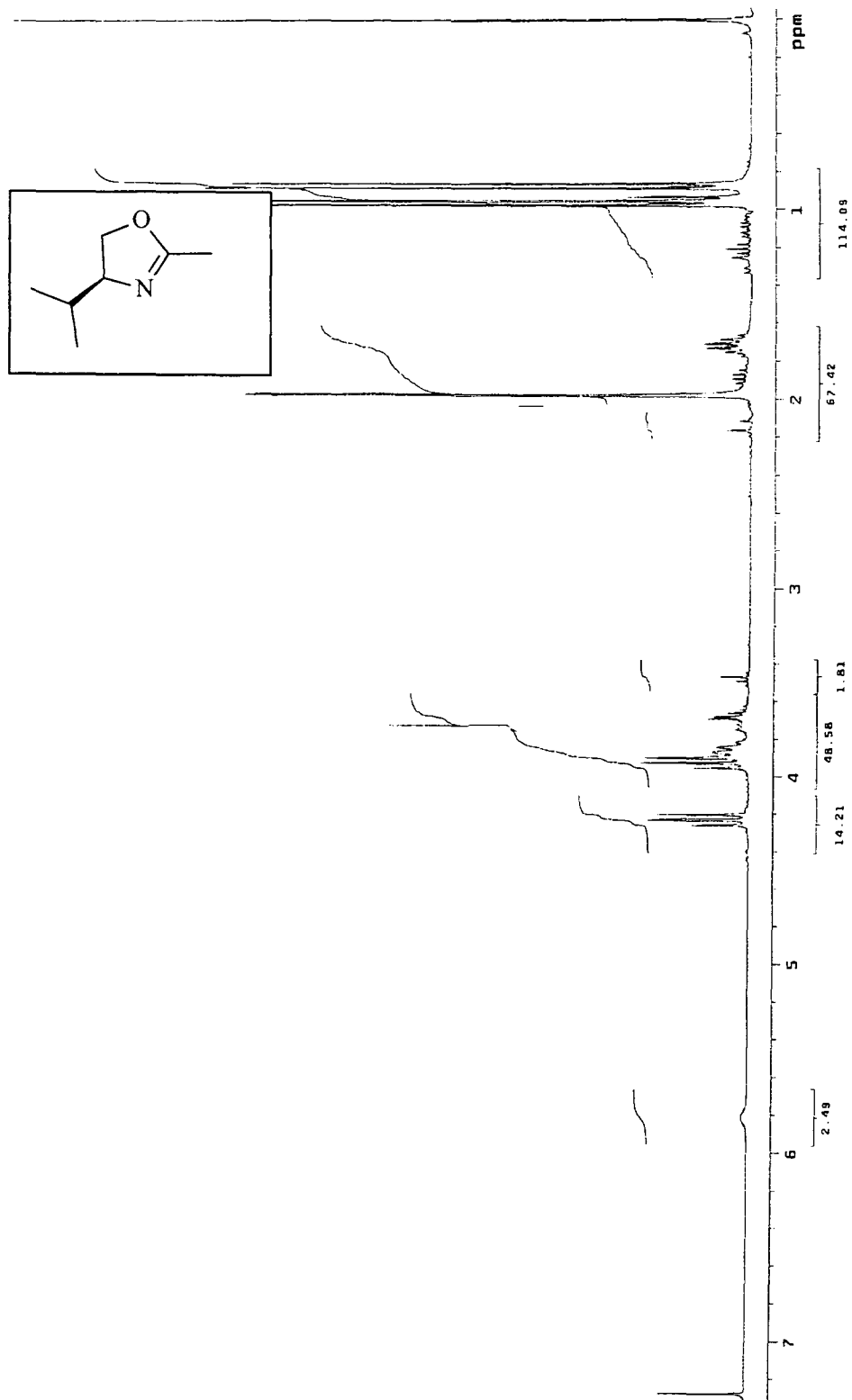


7 Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz- CDCl_3) do (S)-fenil alaninol
(36)

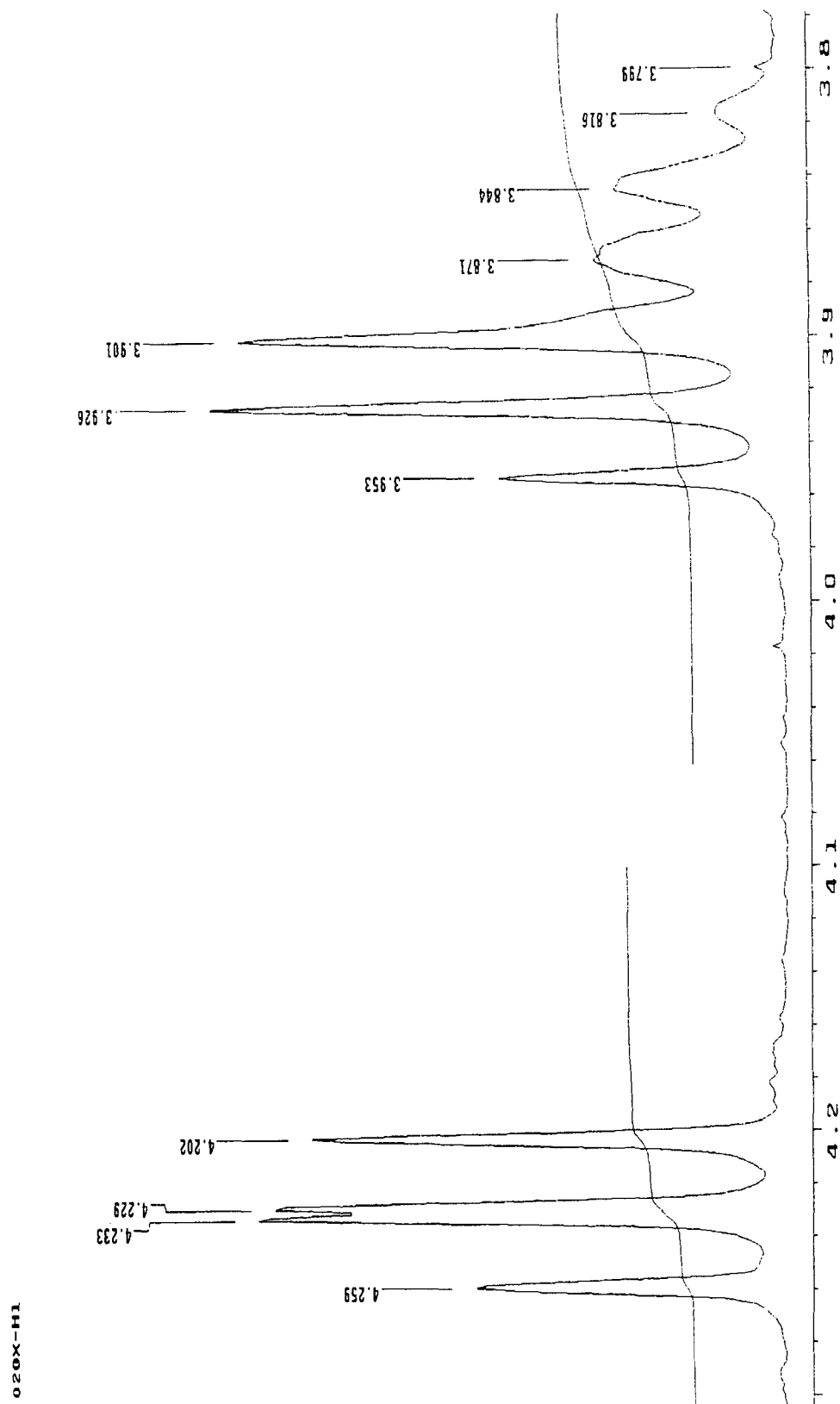


8 Espectro de CG/EM do (S)-fenil alaninol (36)

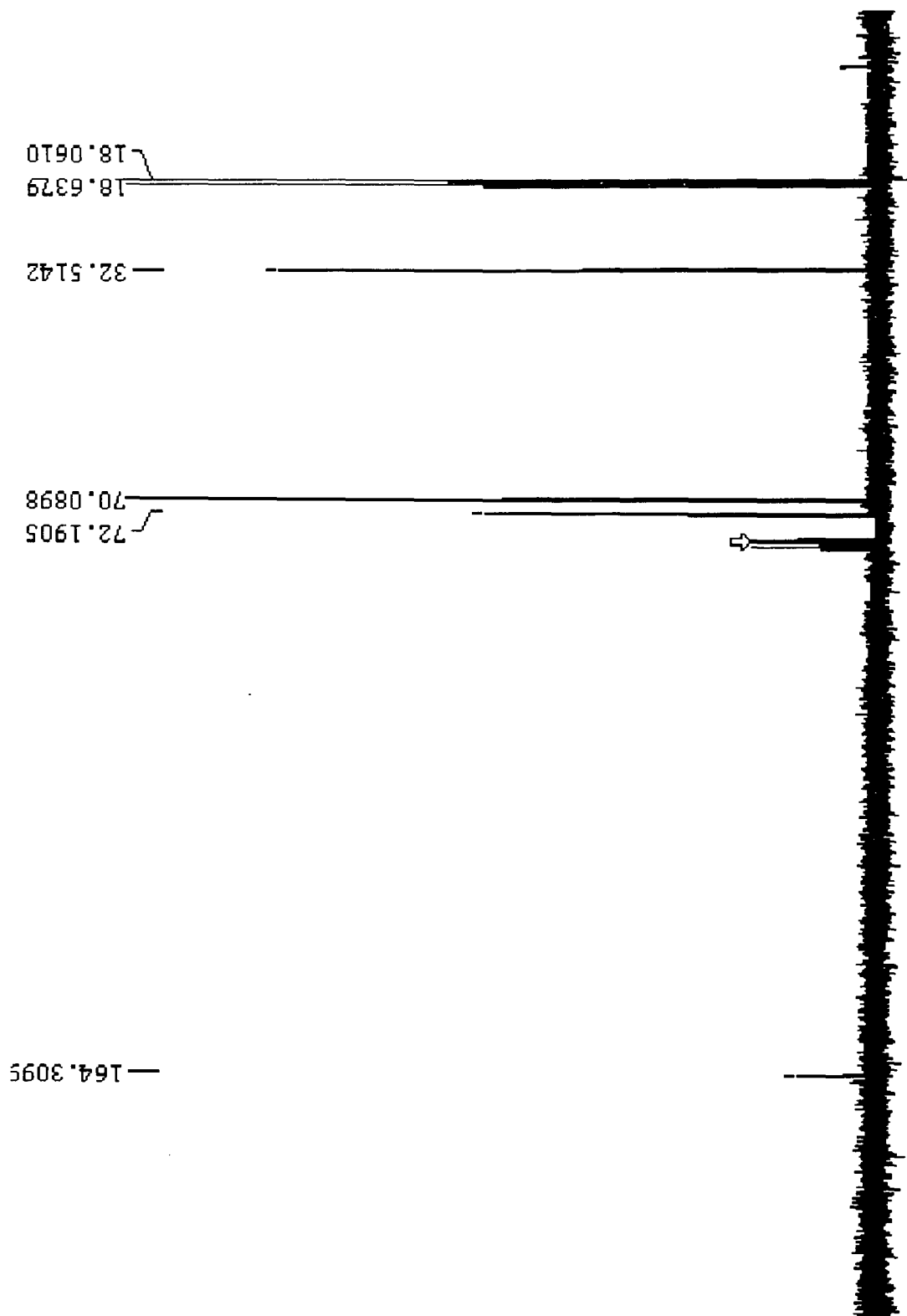


9 Espectro de RMN ^1H (300 MHz- CDCl_3) da oxazolina quiral (38)

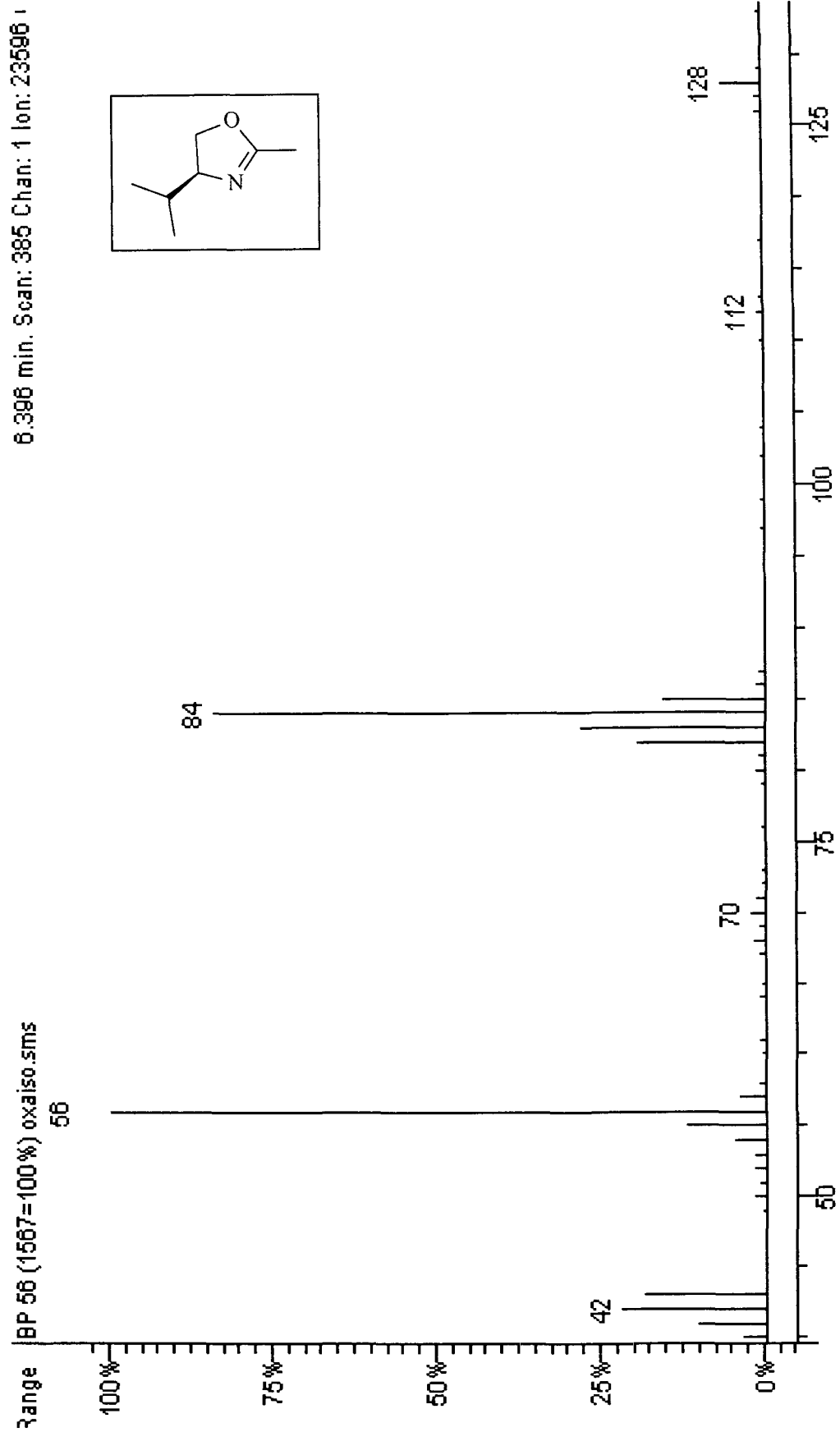
10 Ampliação do espectro de RMN ^1H nas regiões de δ 3,8 a 4,3 ppm do composto (38)



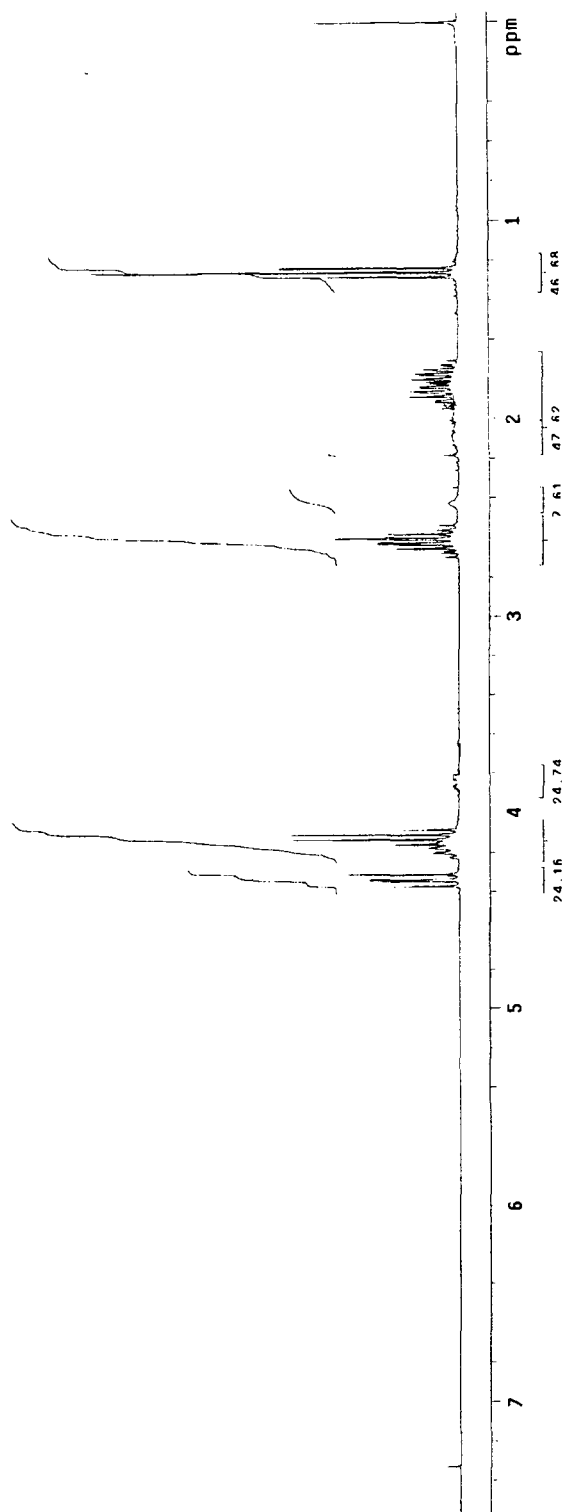
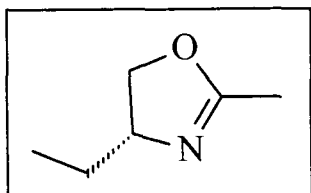
11 Espectros de RMN ^{13}C (75 MHz- CDCl_3) da oxazolina quiral
(38)



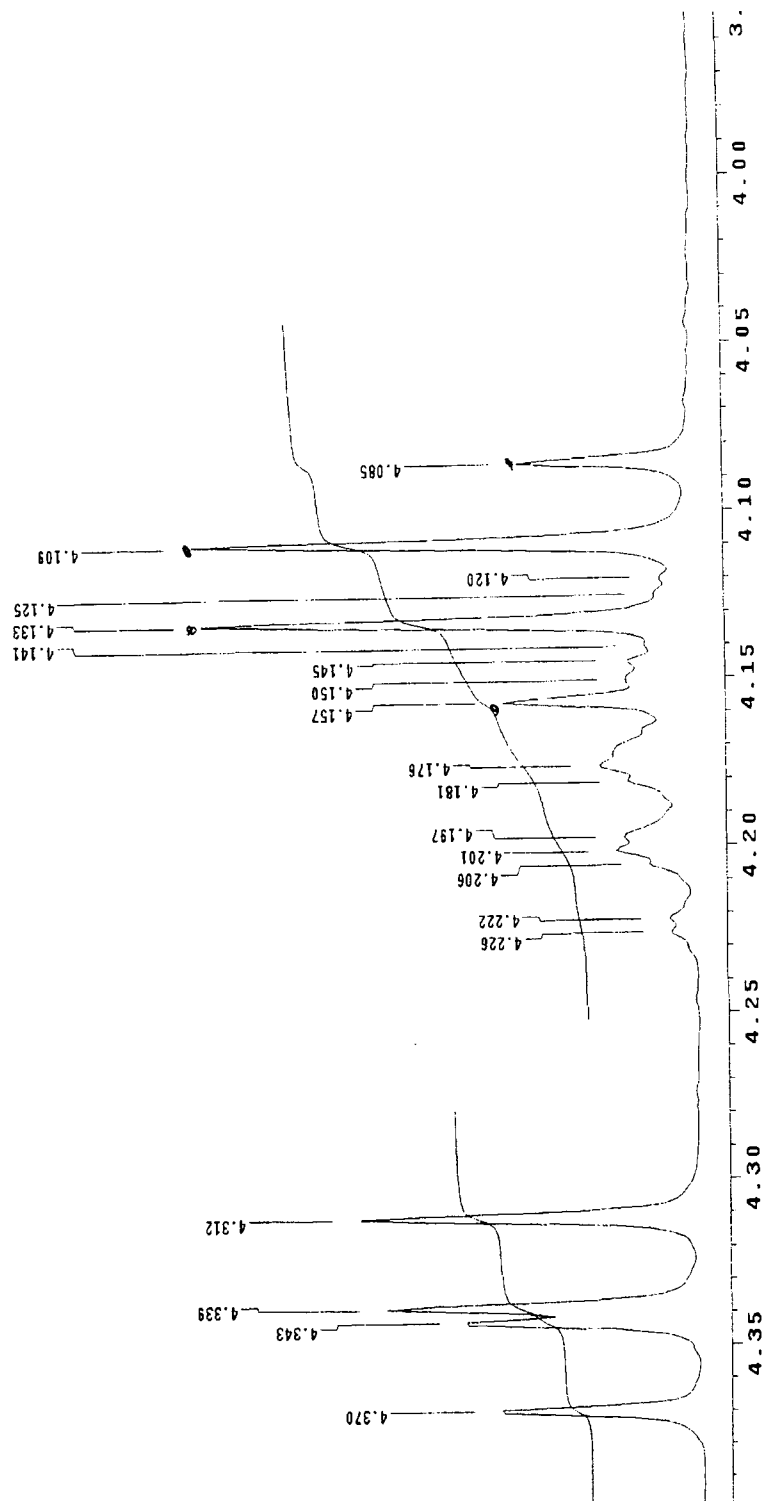
12 Espectro de CG/EM da oxazolina quiral (38)

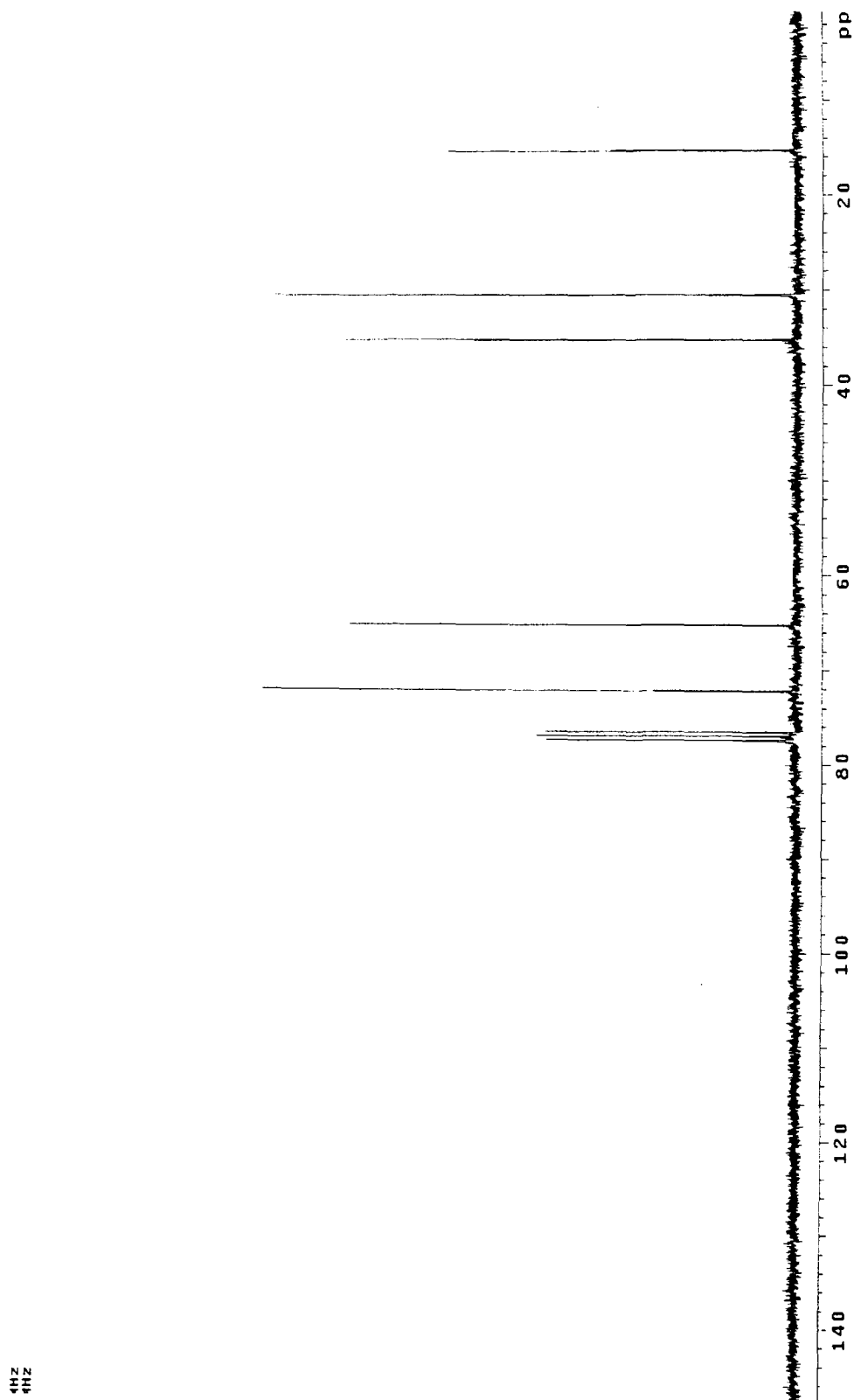


13 Espectro de RMN de ^1H (300 MHz- CDCl_3) da 2-metil-(4*R*)-etil oxazolina (42)

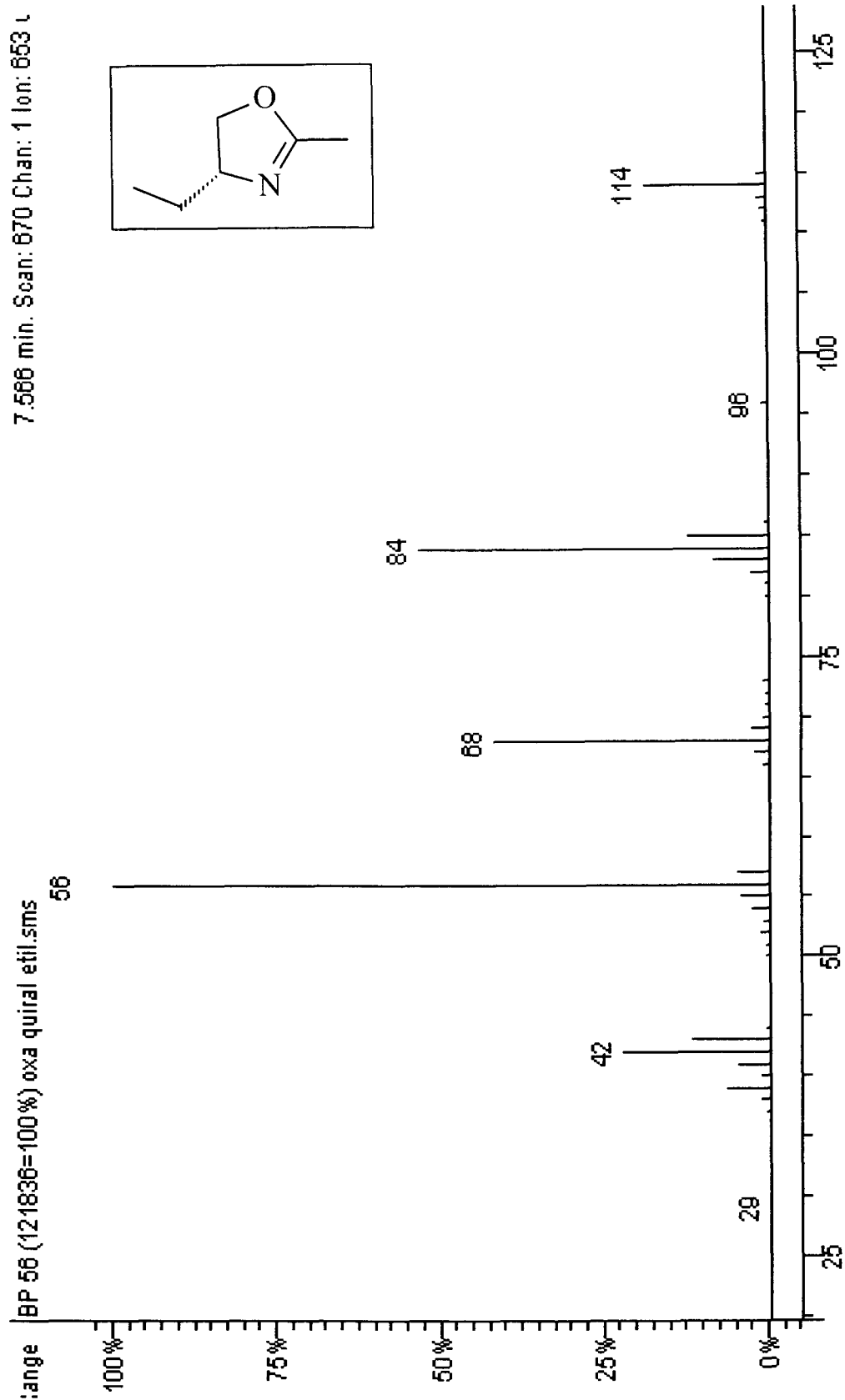


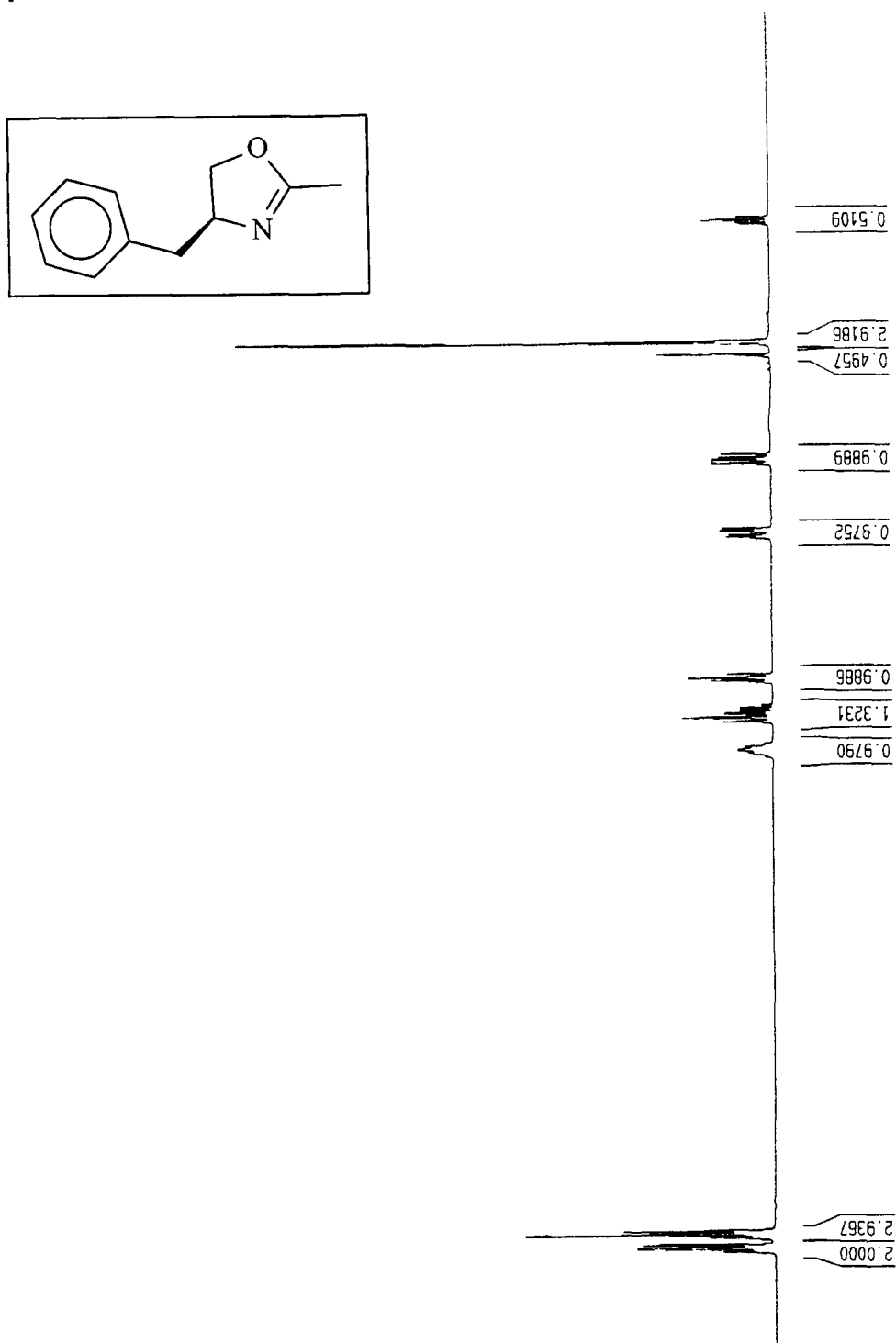
14 Ampliações do espectro de RMN ^1H nas regiões de δ 4,05 a 4,40 ppm



15 Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz- CDCl_3) da oxazolina (42)

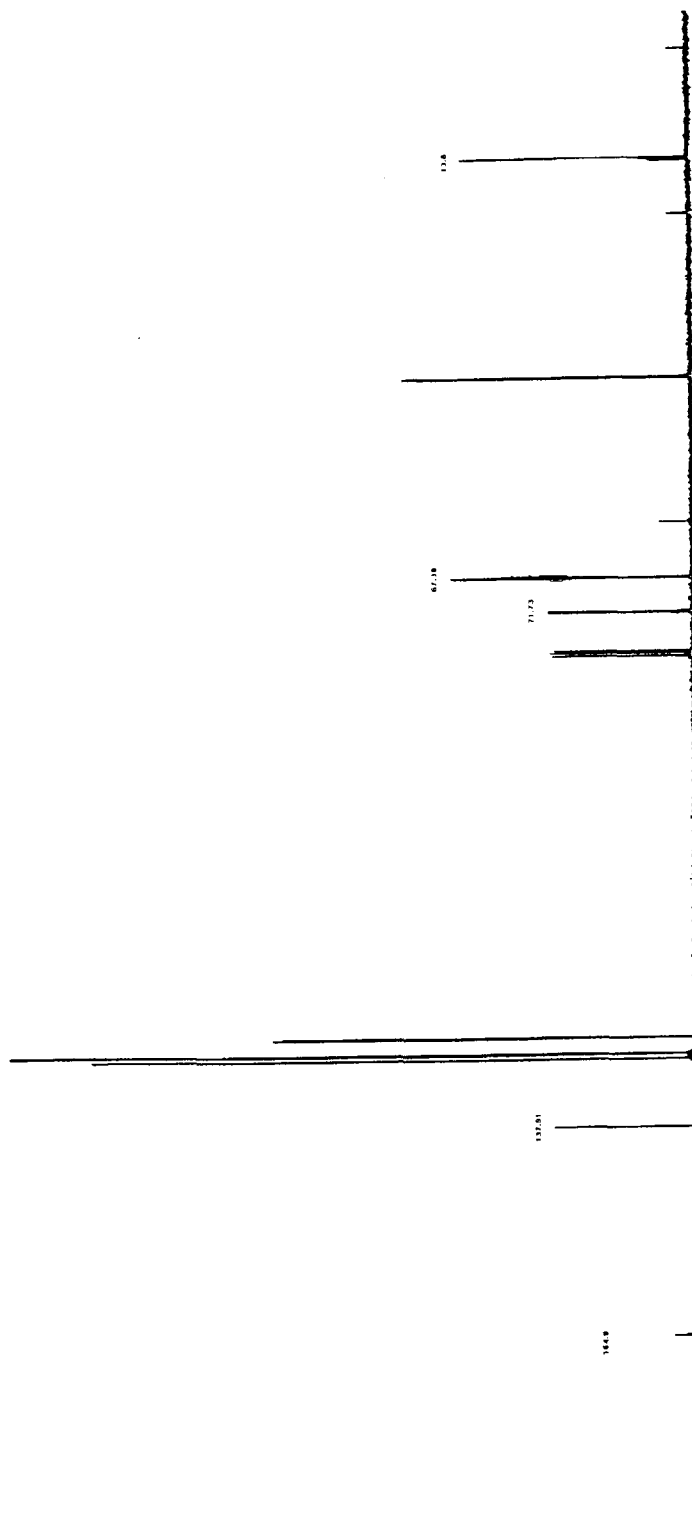
16 Espectro de CG/EM da 4-metil-(4R)-etil oxazolina (42)

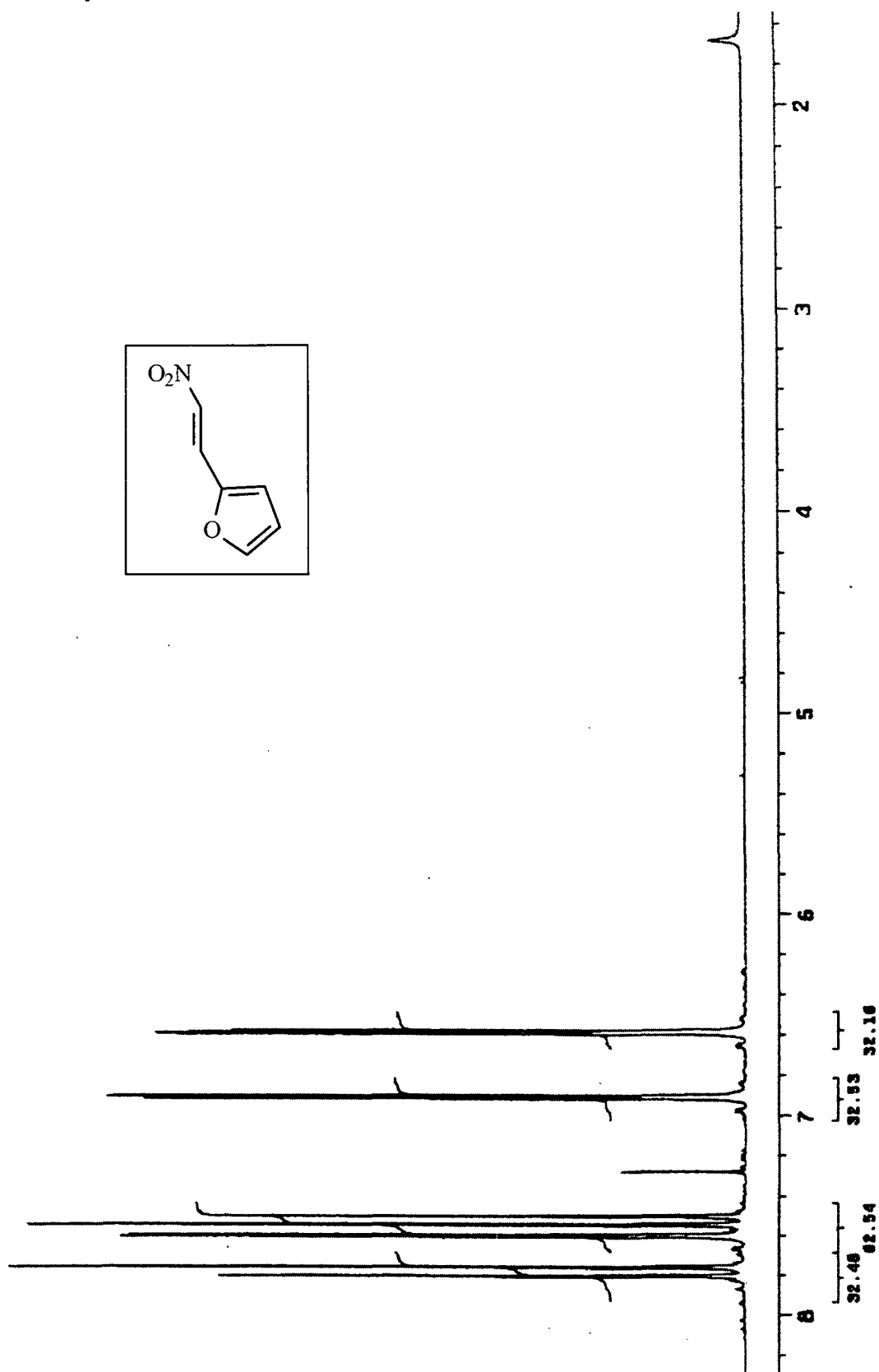


17 Espectro de RMN ^1H (400 MHz- CDCl_3) da oxazolina (46)

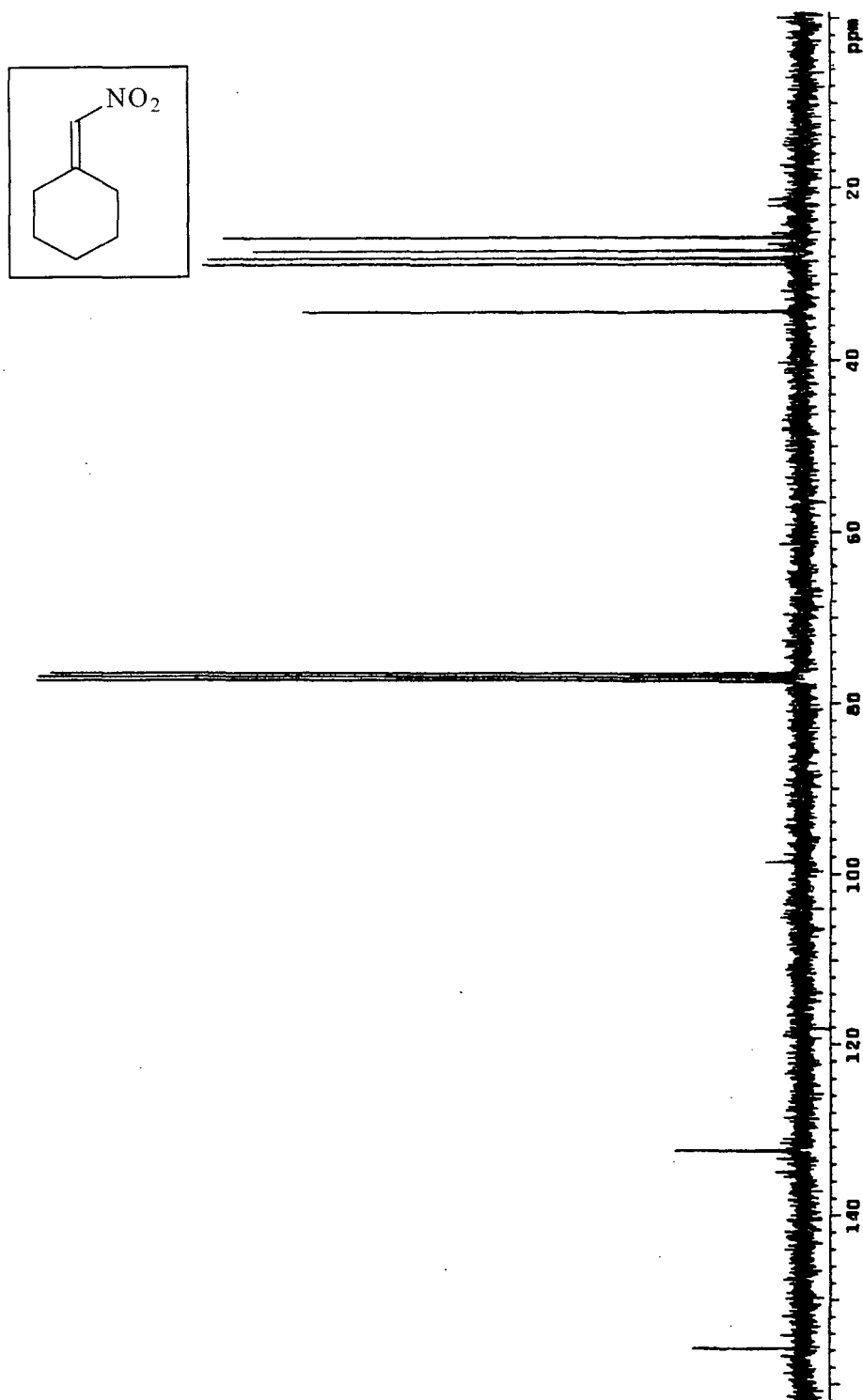
18 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz- CDCl_3) da oxazolina (46)

T63

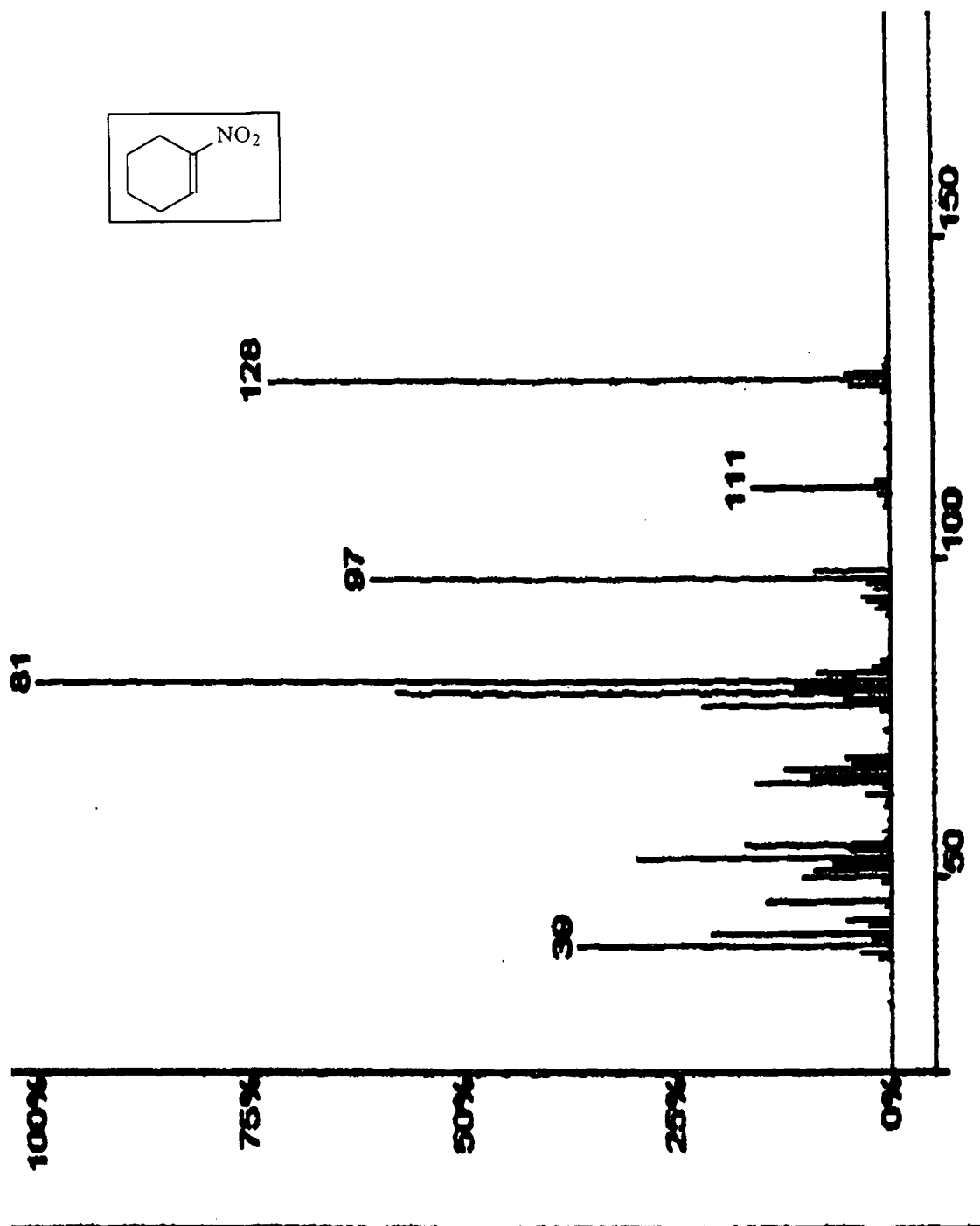


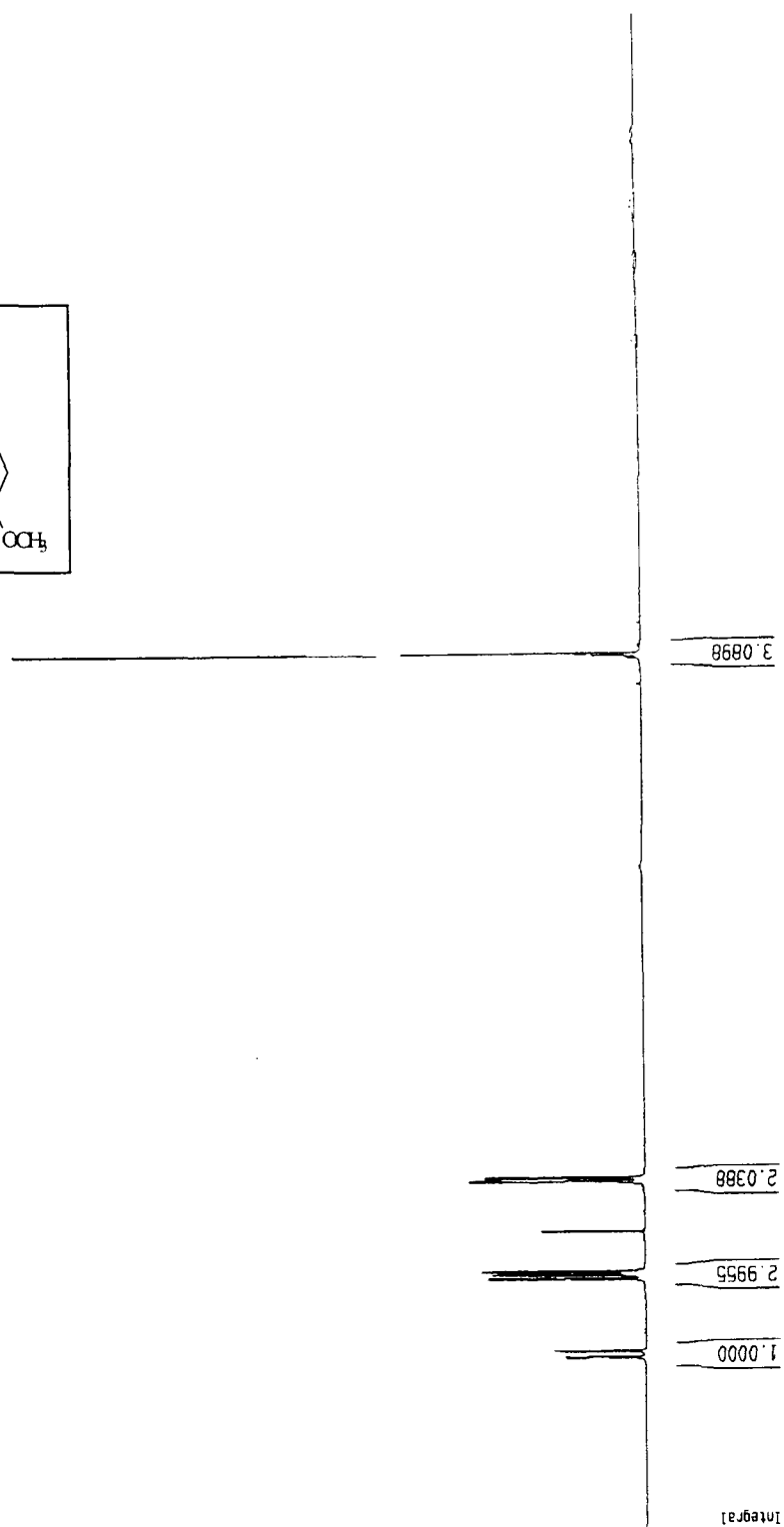
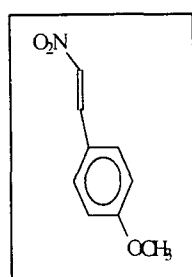
19 Espectro de RMN ^1H (300 MHz- CDCl_3) do nitro furfural (64)

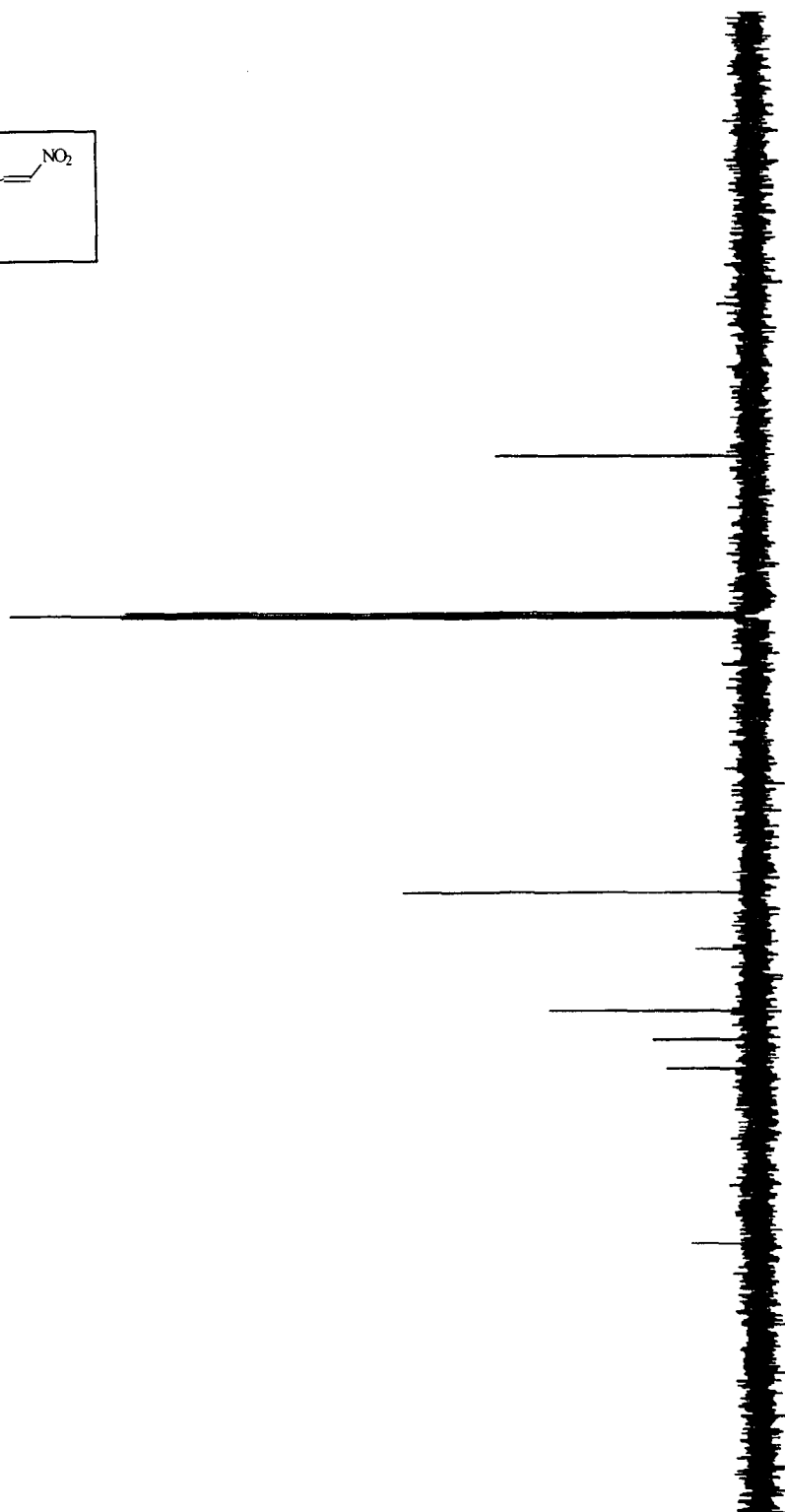
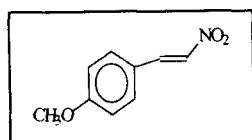
20 Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz- CDCl_3) do 7-nitro hexilideno
(55)

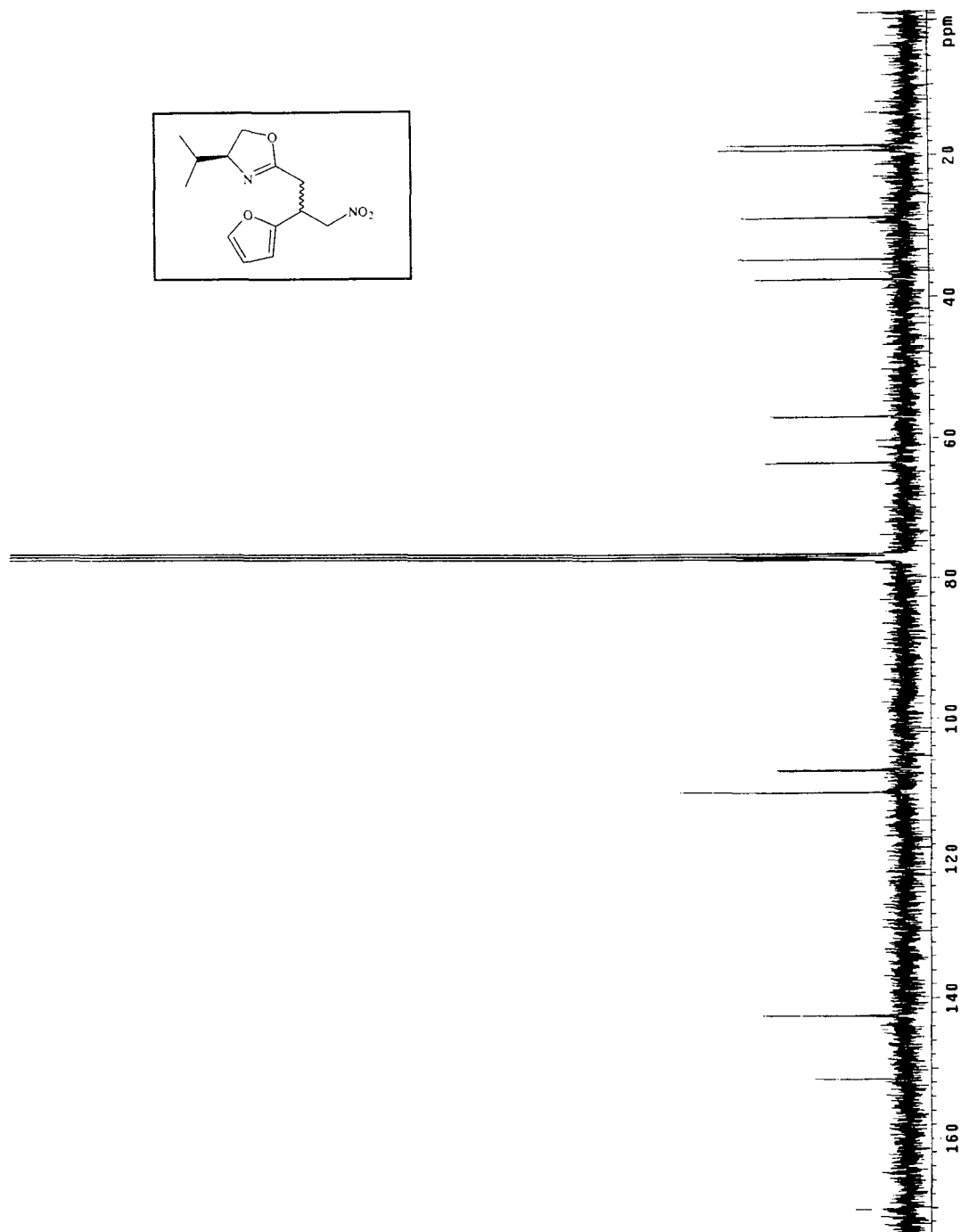
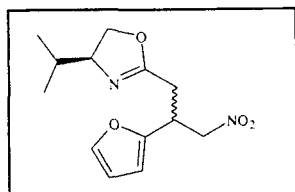


21 Espectro de CG/EM do 1-nitro ciclo hexeno (53)

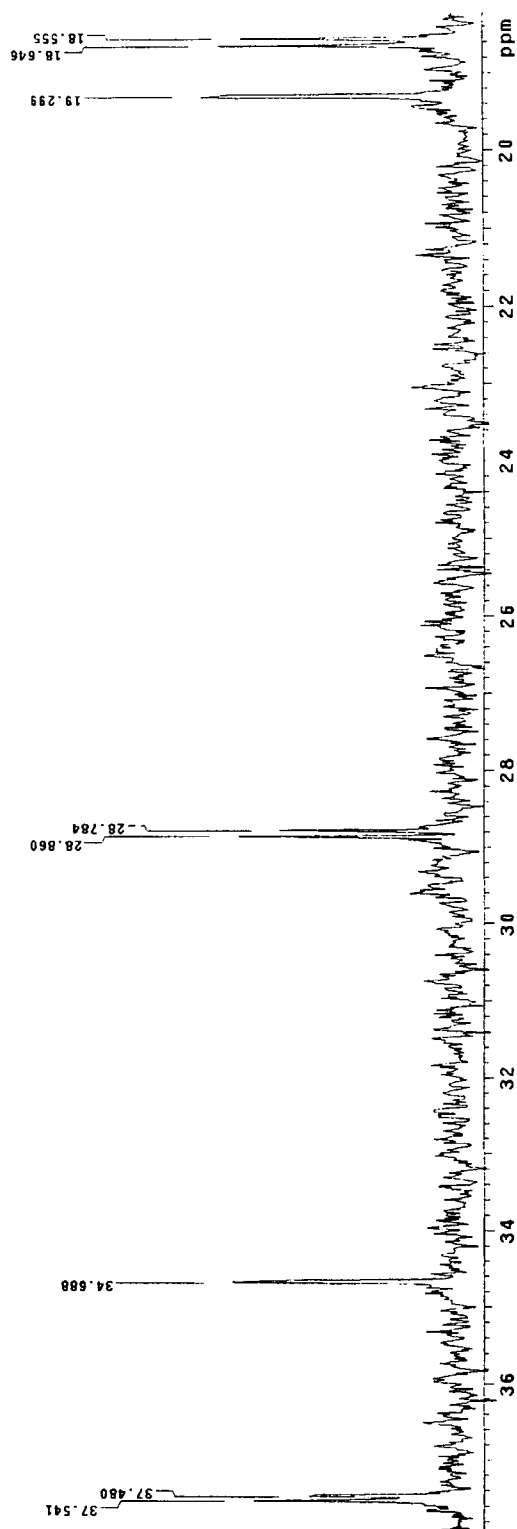


22 Espectro de RMN ^1H (400 MHz- CDCl_3) do nitro estireno (56)

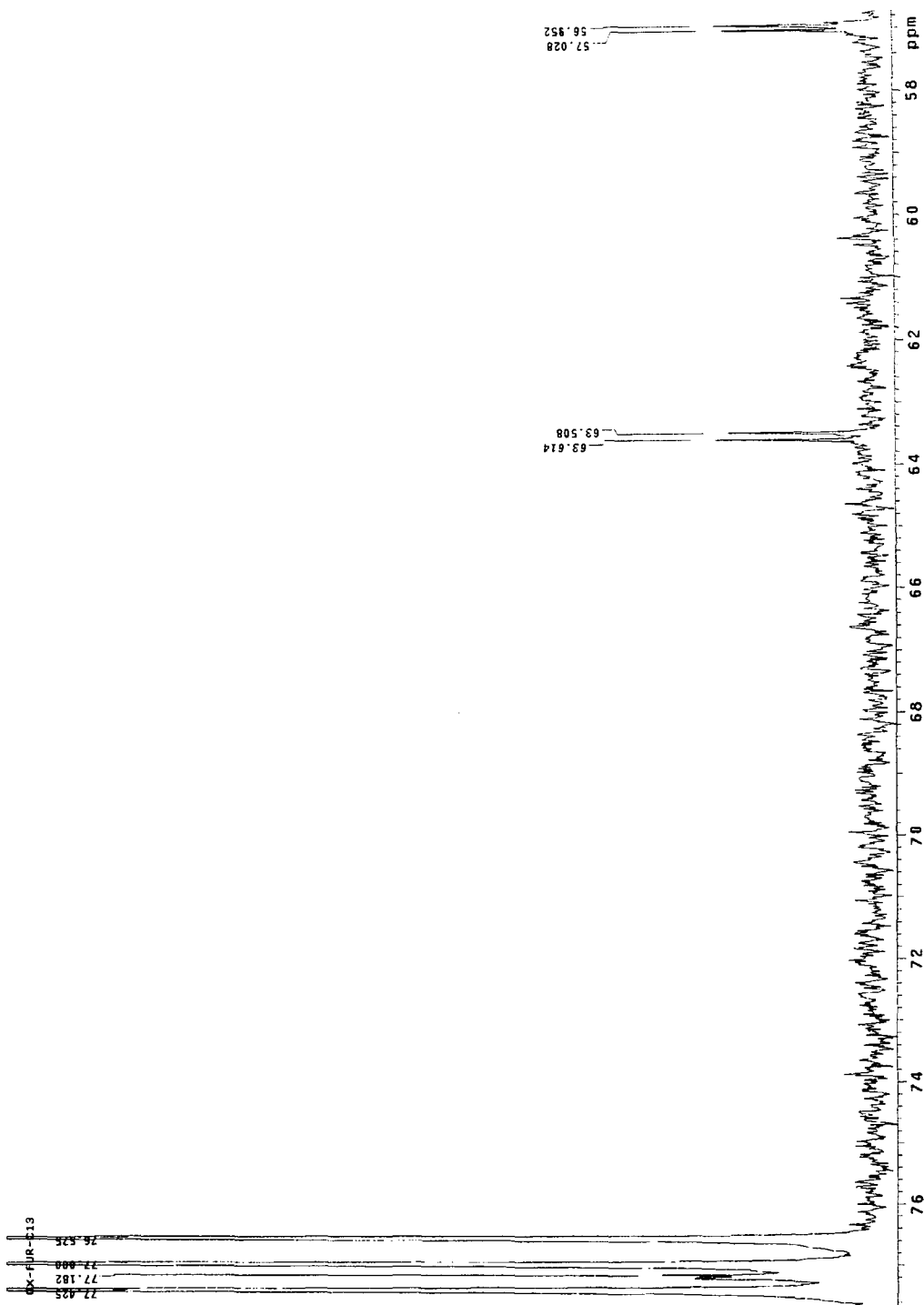
23 Espectro de RMN ^{13}C (400 MHz- CDCl_3) do nitro estireno (56)

24 Espectro de RMN ^{13}C da nitro oxazolina quiral (65)

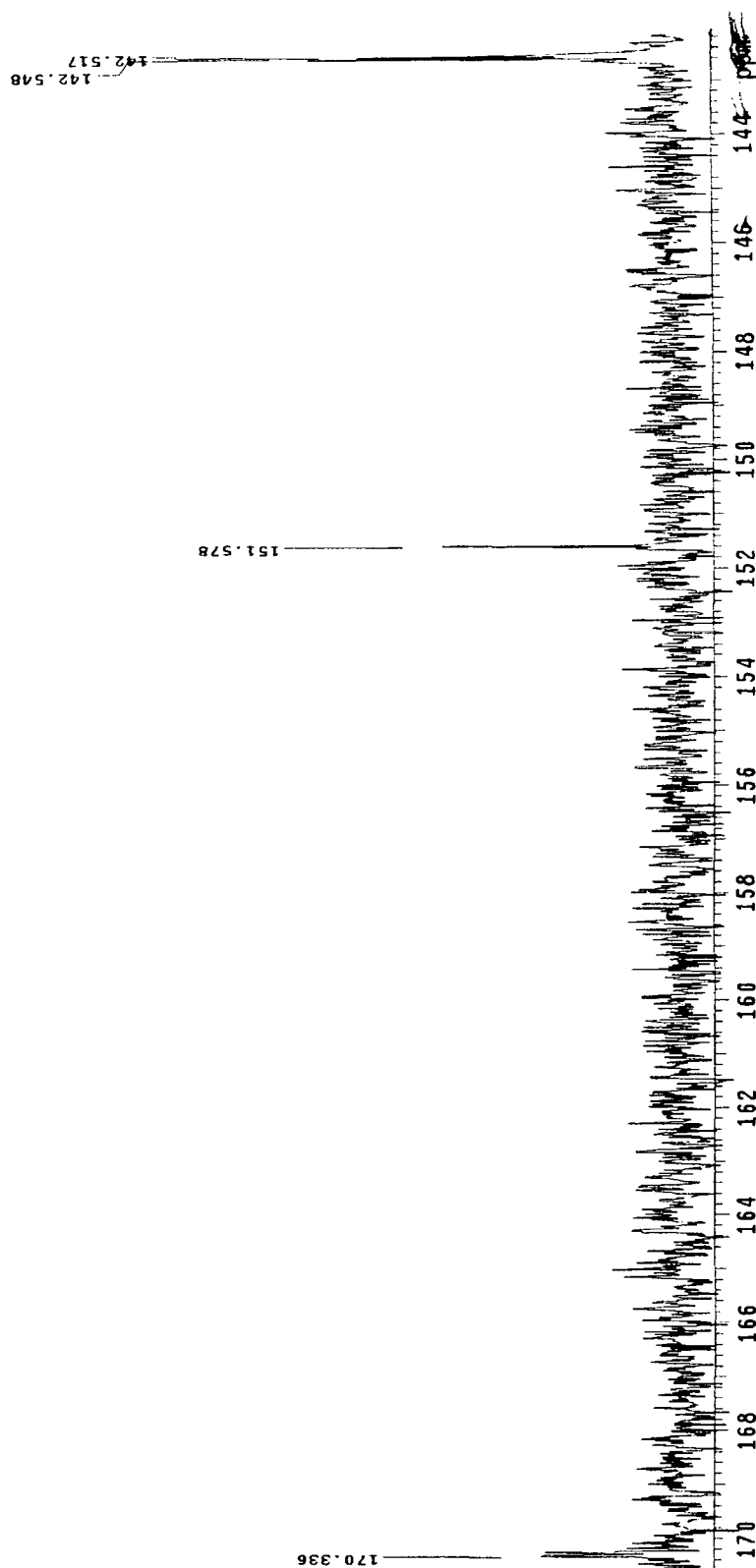
25 Ampliações do espectro de RMN ^{13}C nas regiões de 10,0 a 40,0 ppm do composto (65)



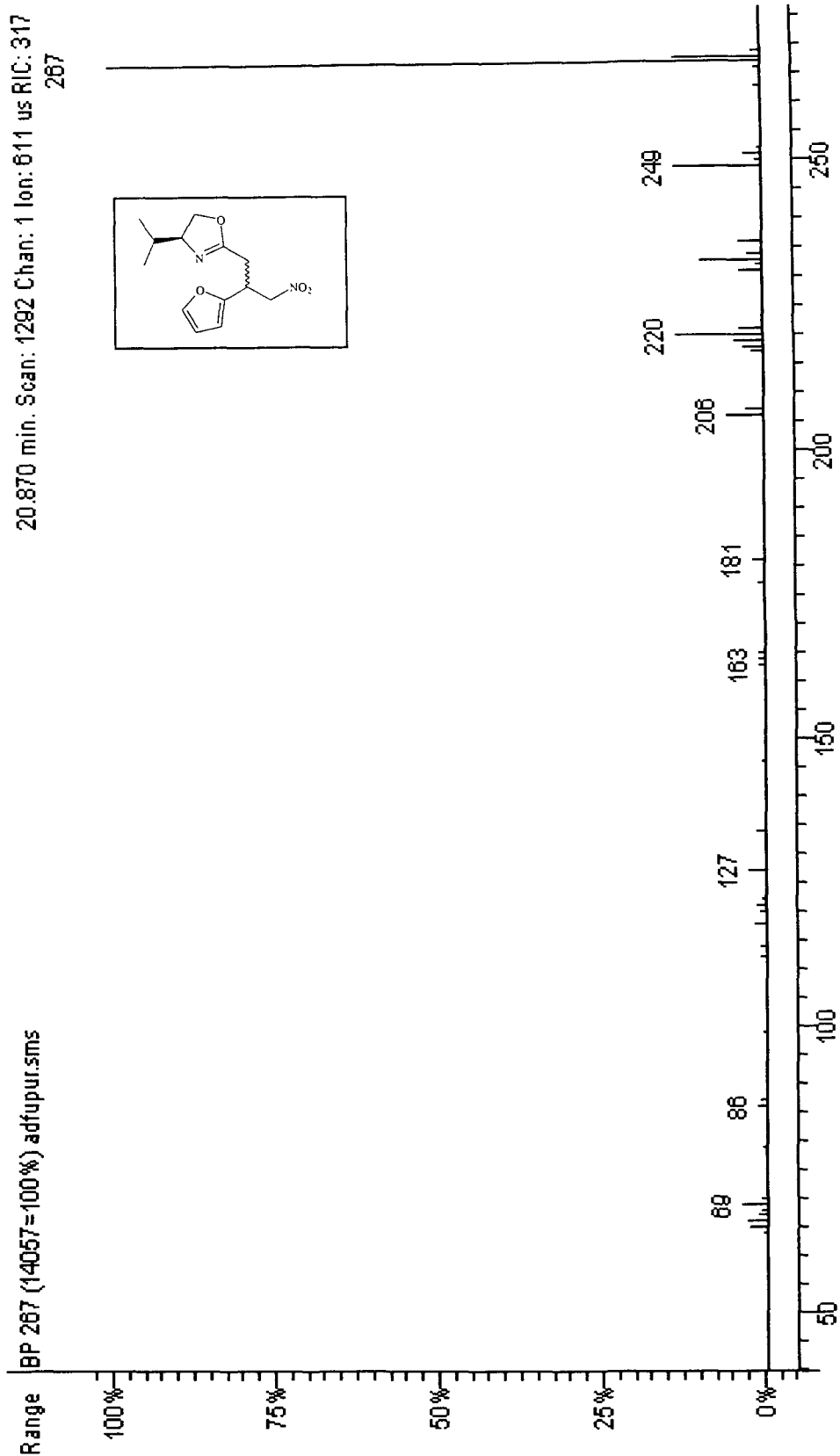
26 Ampliações do espectro de RMN ^{13}C nas regiões de 30,0 a 80,0 ppm do composto (65)



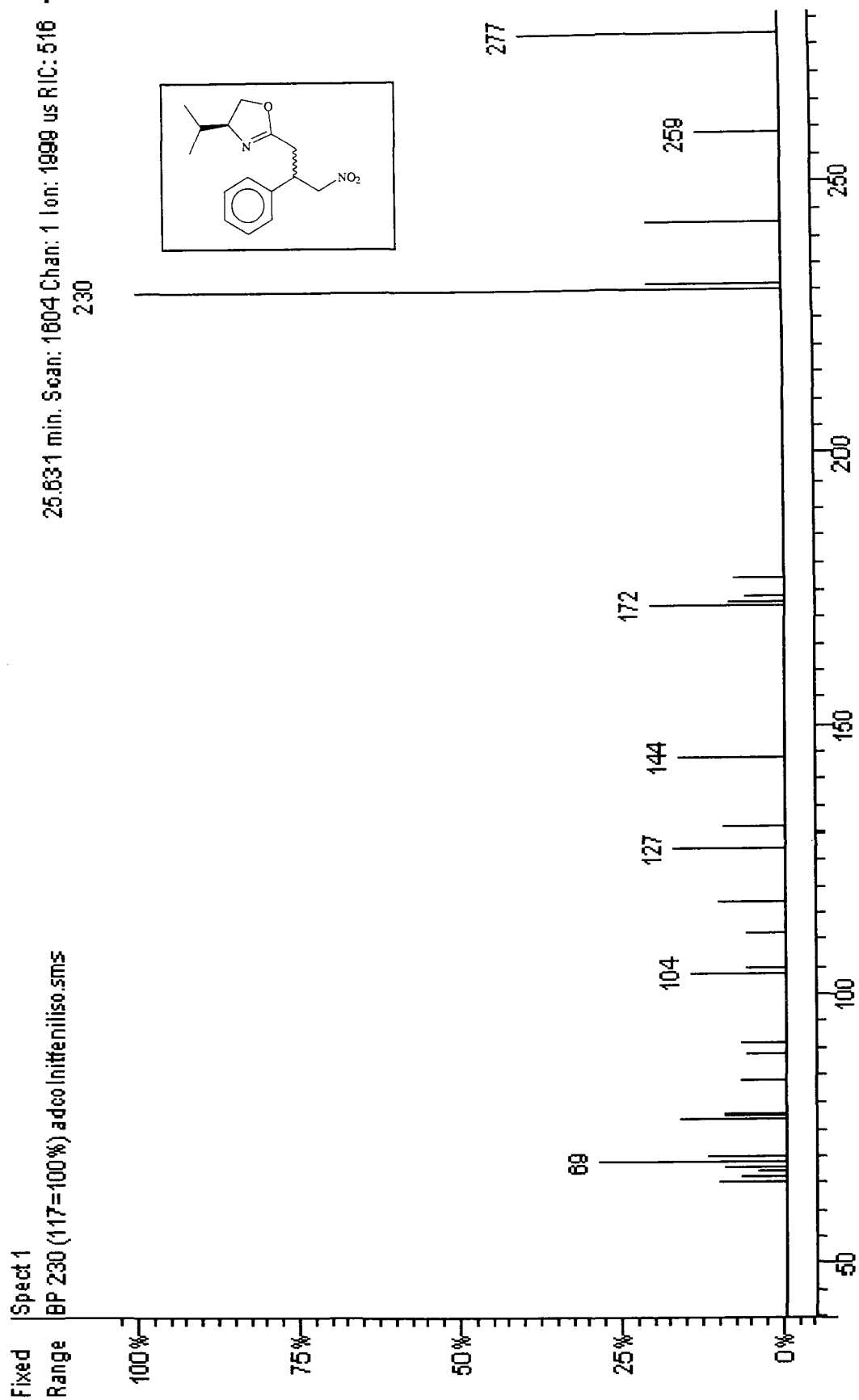
27 Ampliações do espectro de RMN ^{13}C nas regiões de 142,0 a 170,0 ppm do composto (65)



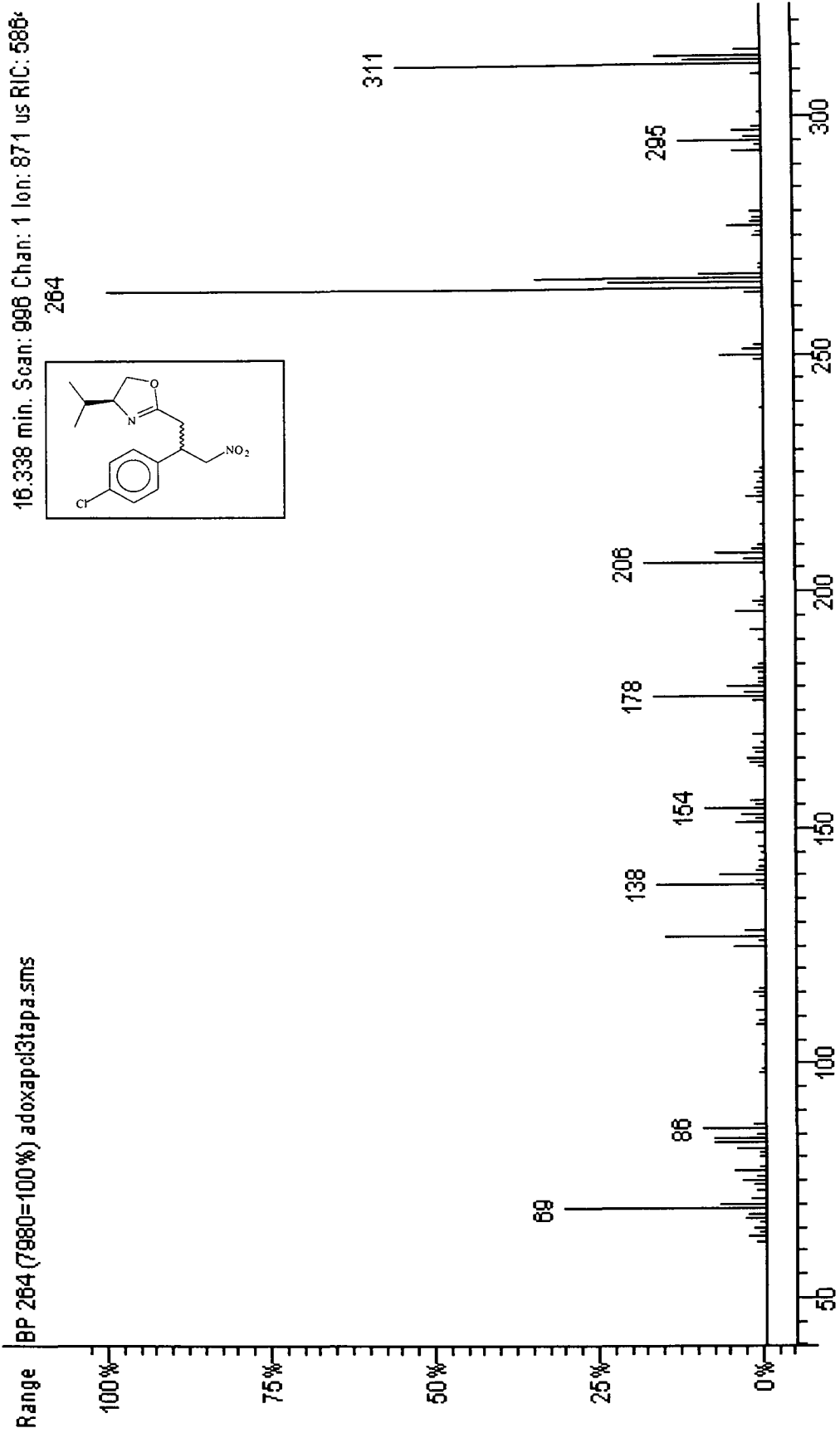
28 Espectro de CG/EM da nitro oxazolina quiral (65)

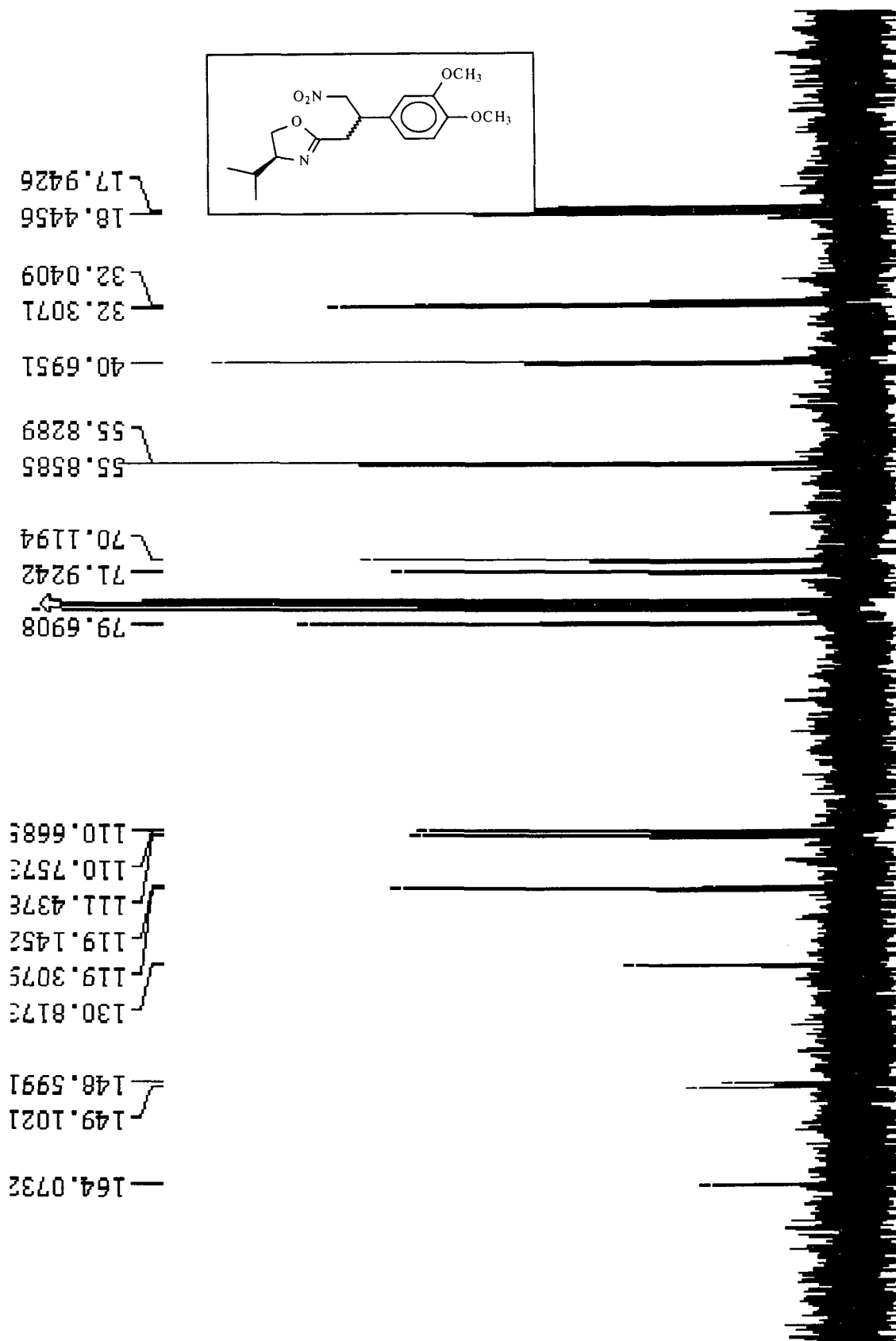


29 Espectro de CG/EM nitro oxazolina quiral (67)

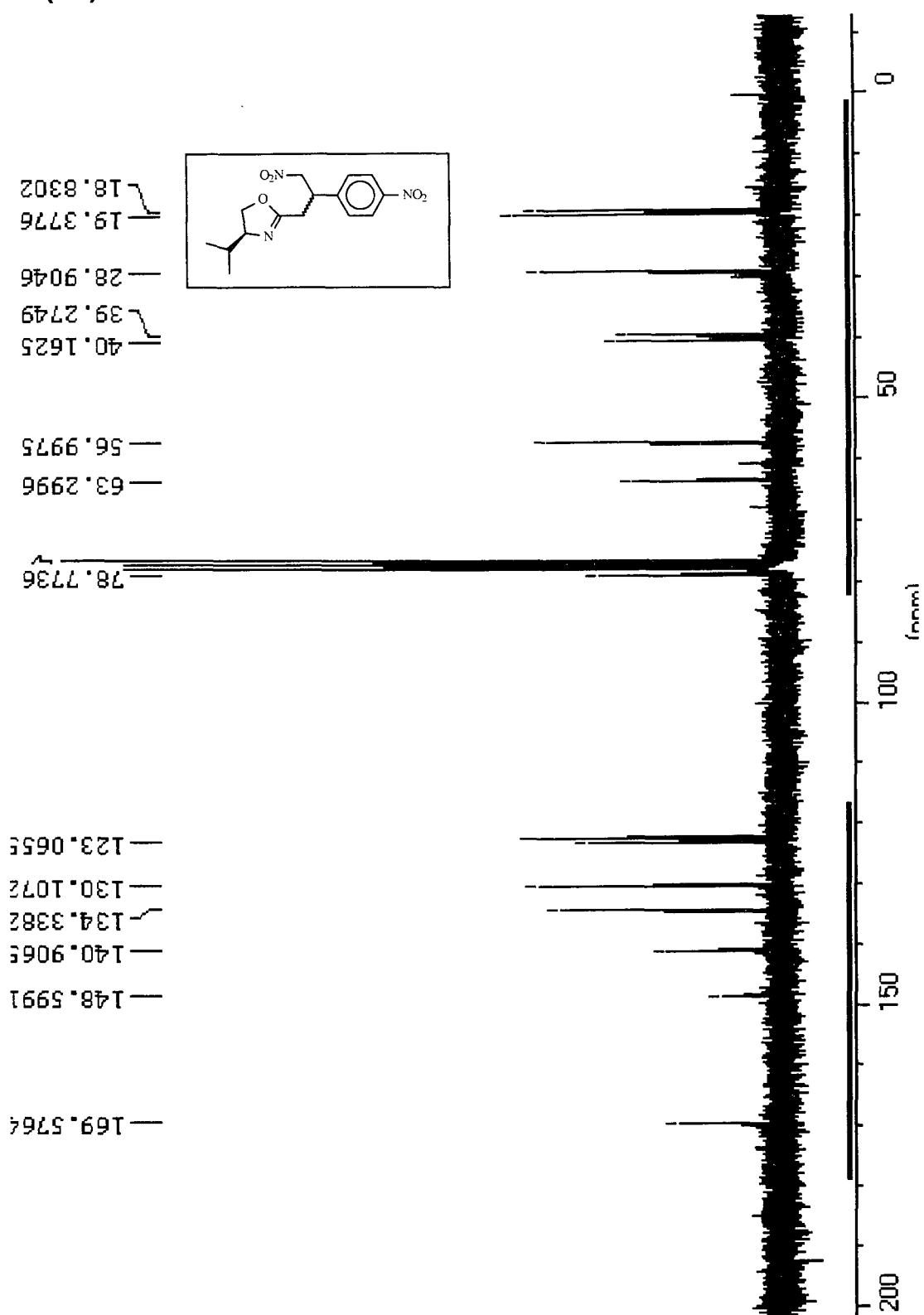


30 Espectro de CG/EM da nitro oxazolina (68)

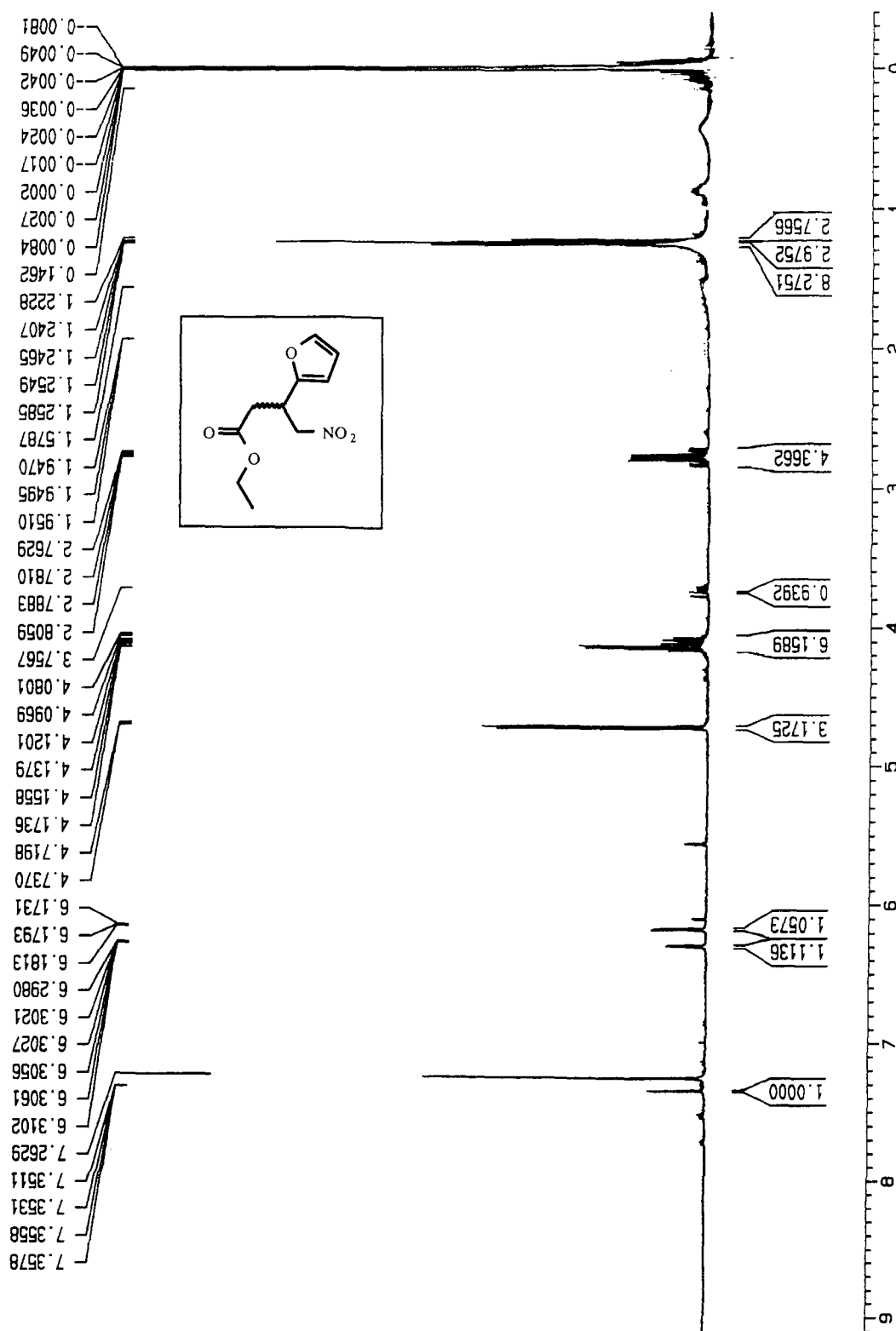


31 Espectro de ^{13}C (50 MHz- CDCl_3) da nitro oxazolina (70)

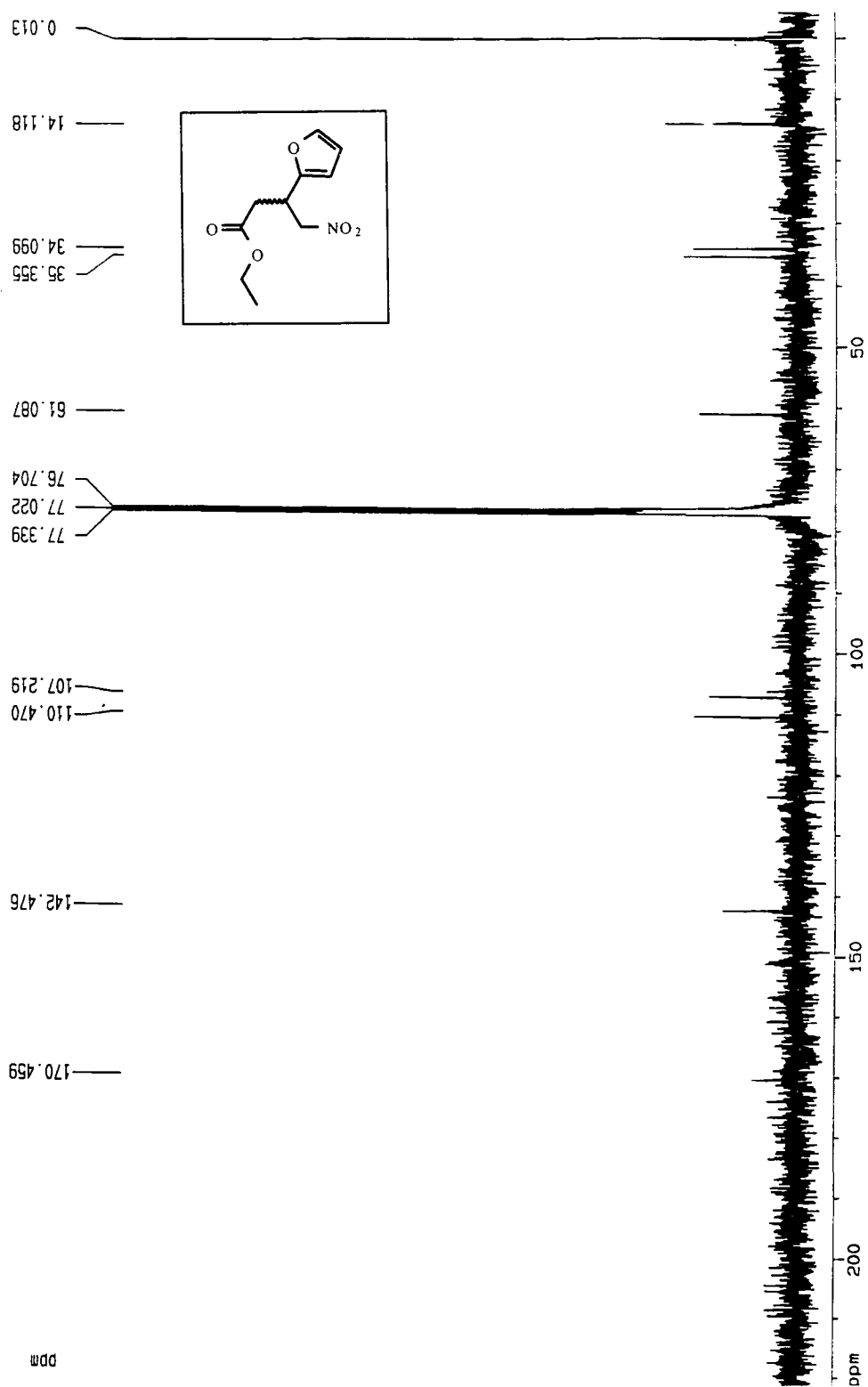
32 Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz- CDCl_3) do nitro oxazolina
(72)



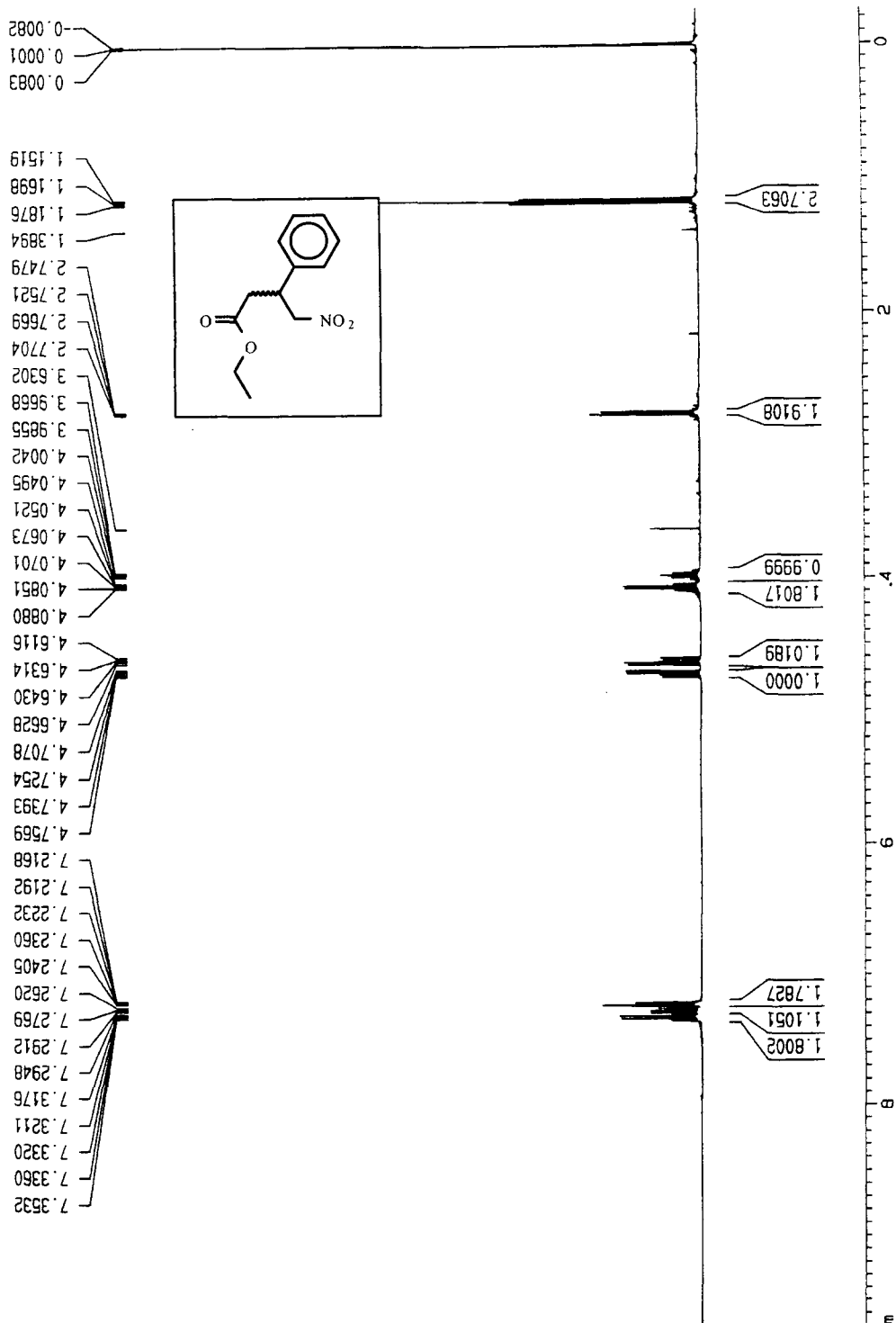
33 Espectro de RMN ¹H (400 MHz-CDCl₃) do nitro éster (66)



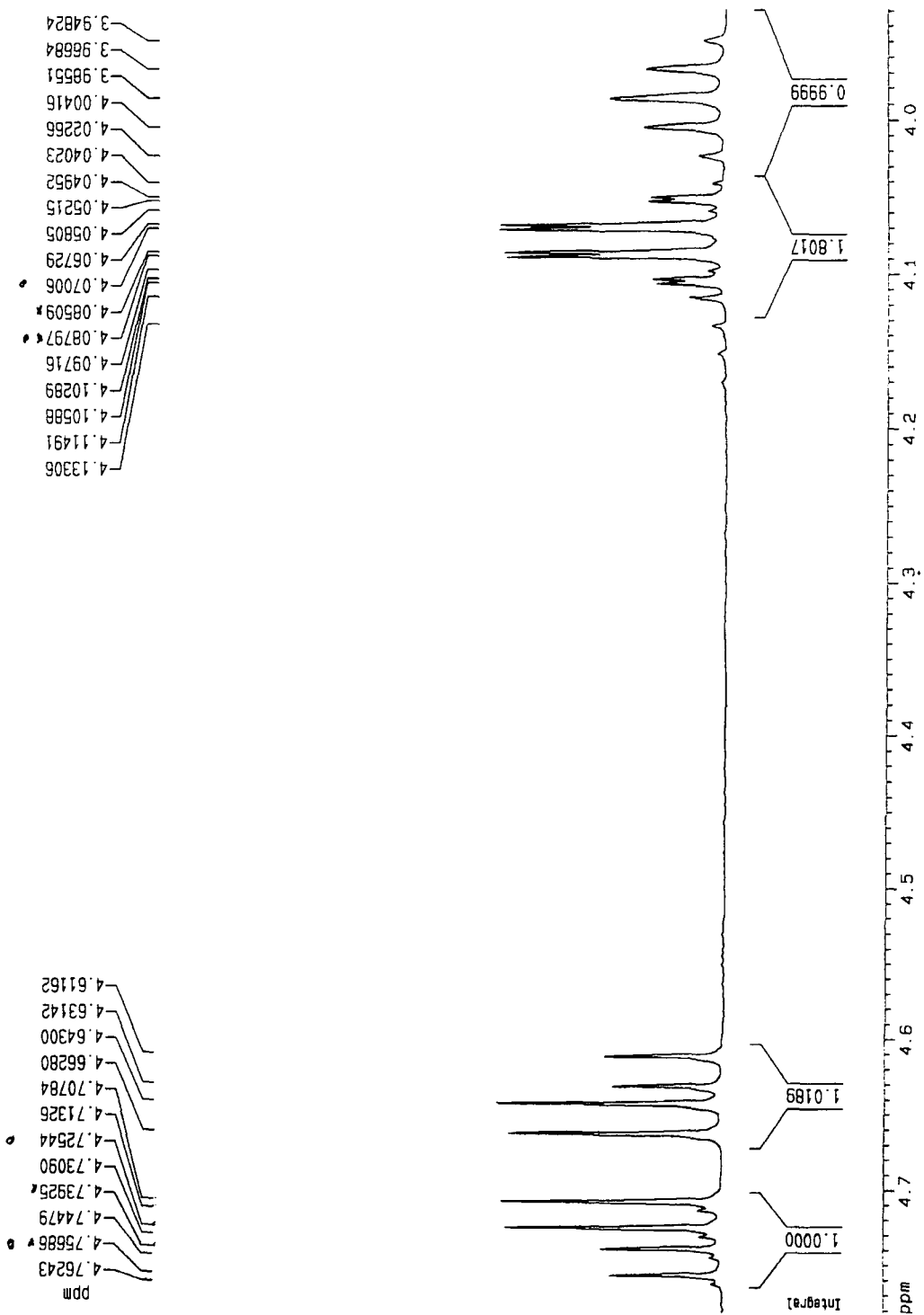
34 Espectro de RMN ¹³C (100 MHz-CDCl₃) do nitro éster (66)



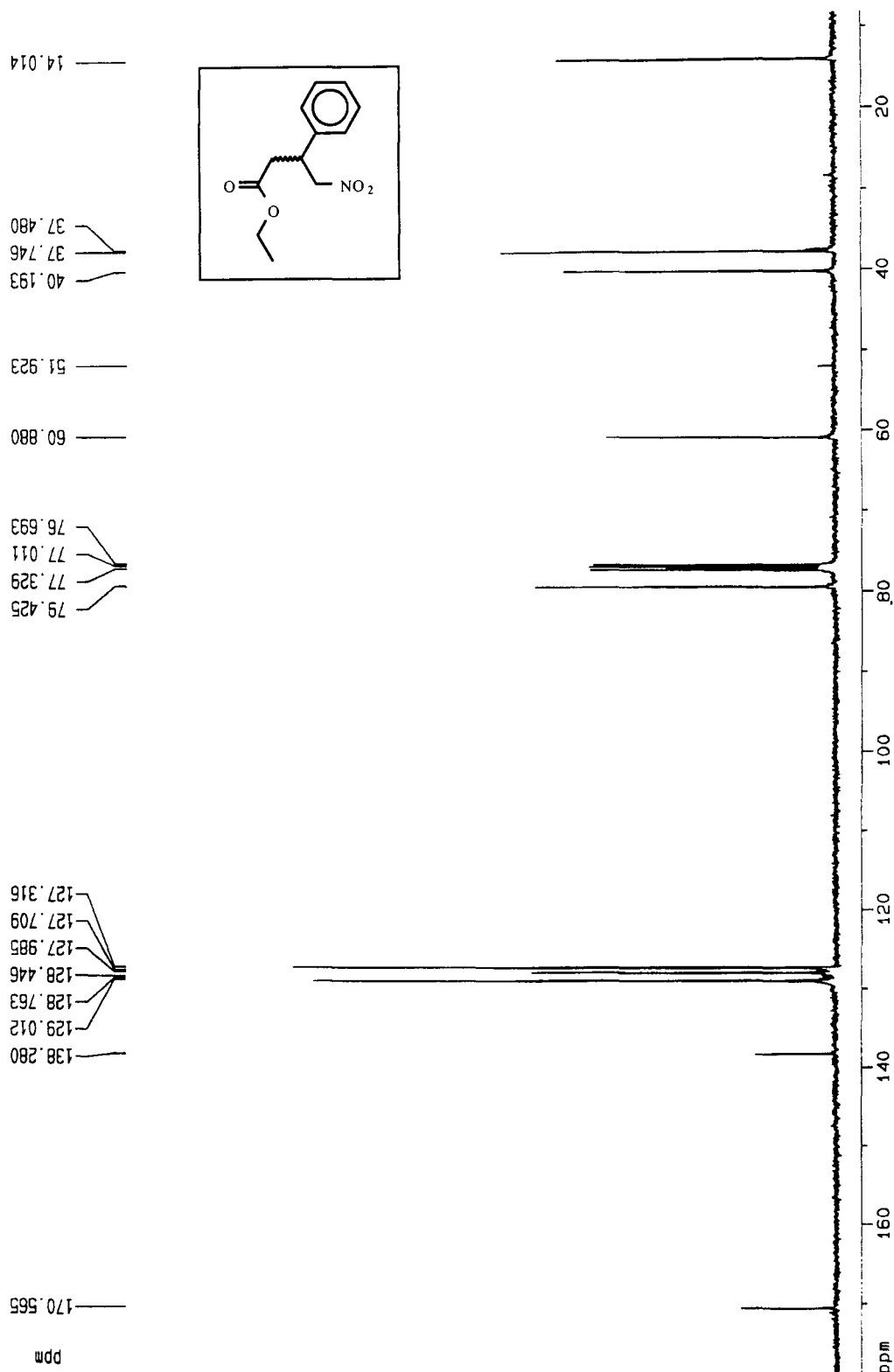
35 Espectro de RNM ¹H (400 MHz-CDCl₃) do nitro éster (67a)



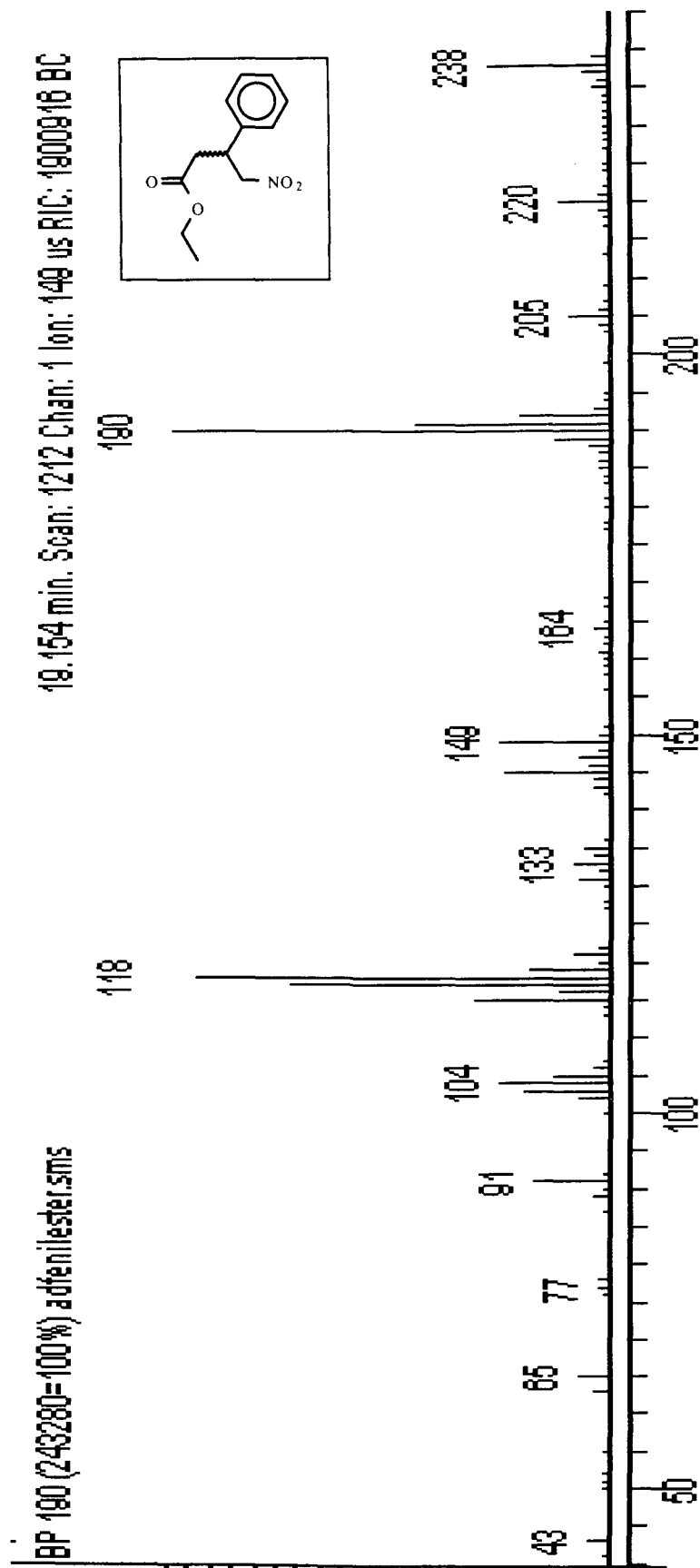
36 Ampliações do espectro de RMN ¹H nas regiões de 3,9 a 4,8 ppm do composto (67a)



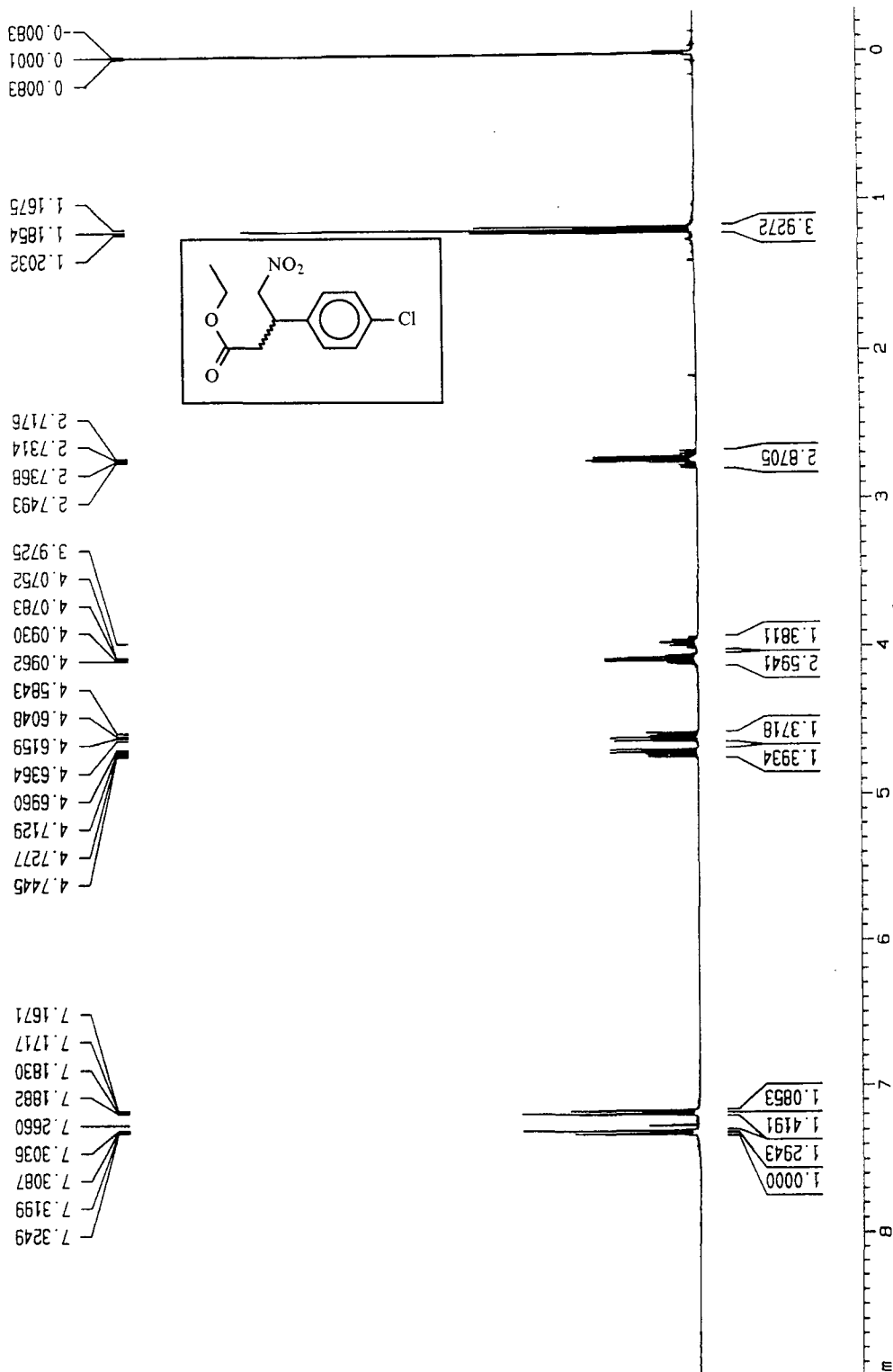
37 Espectro de RMN ¹³C (100 MHz-CDCl₃) da nitro oxazolina (67a)



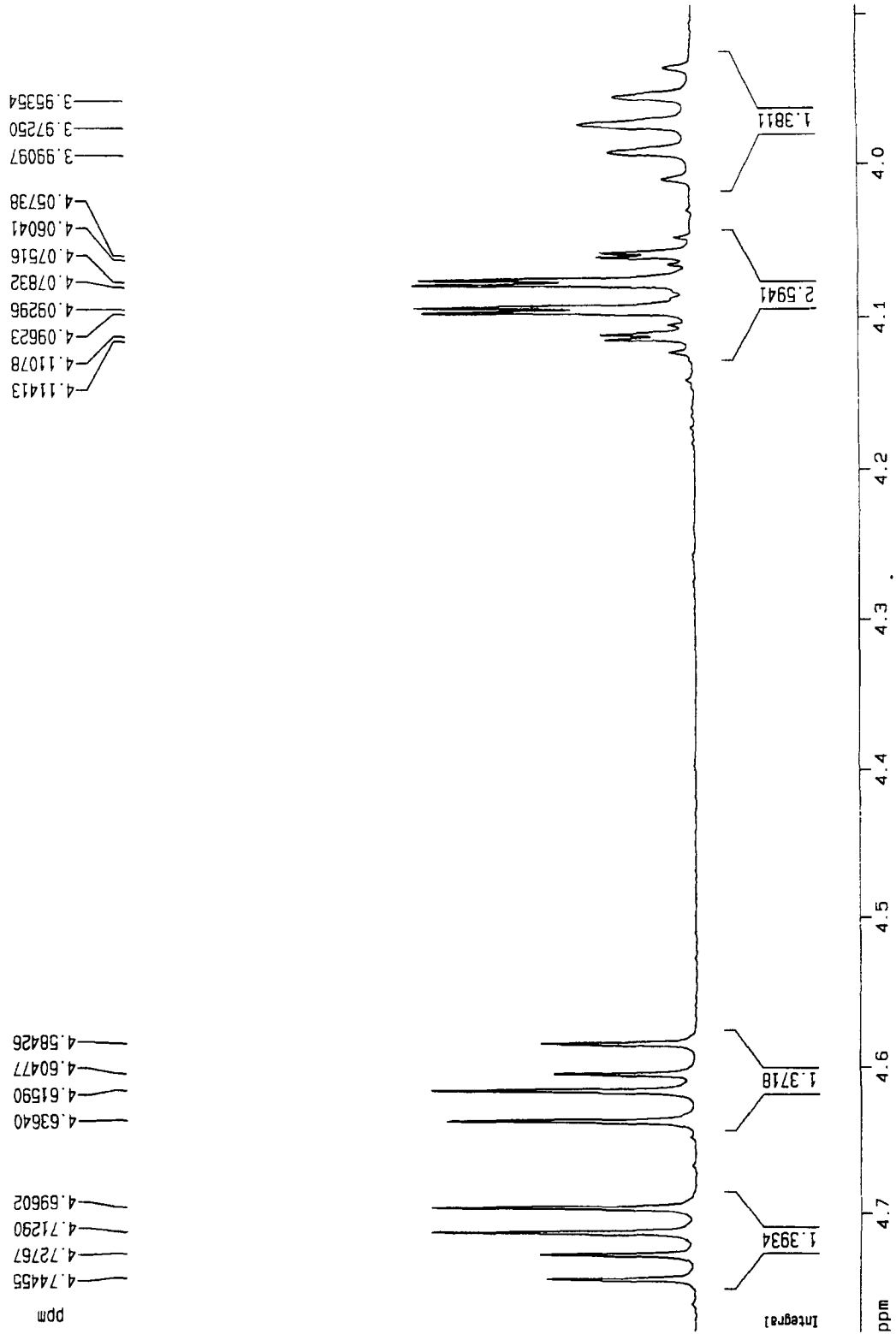
38 Espectro de CG/EM do nitro éster (67a)

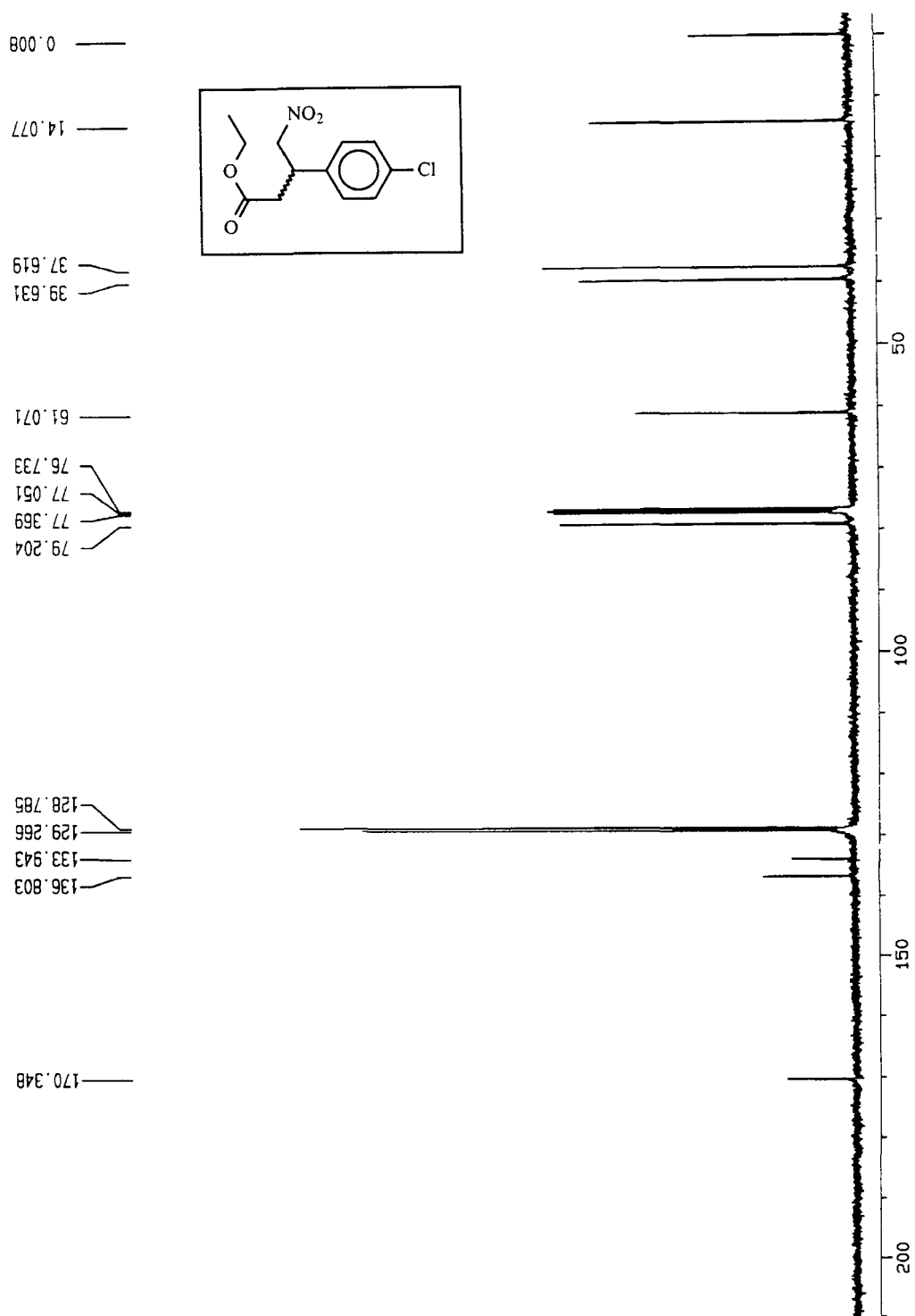


39 Espectro de RMN ¹H (400 MHz-CDCl₃) do nitro éster (76)

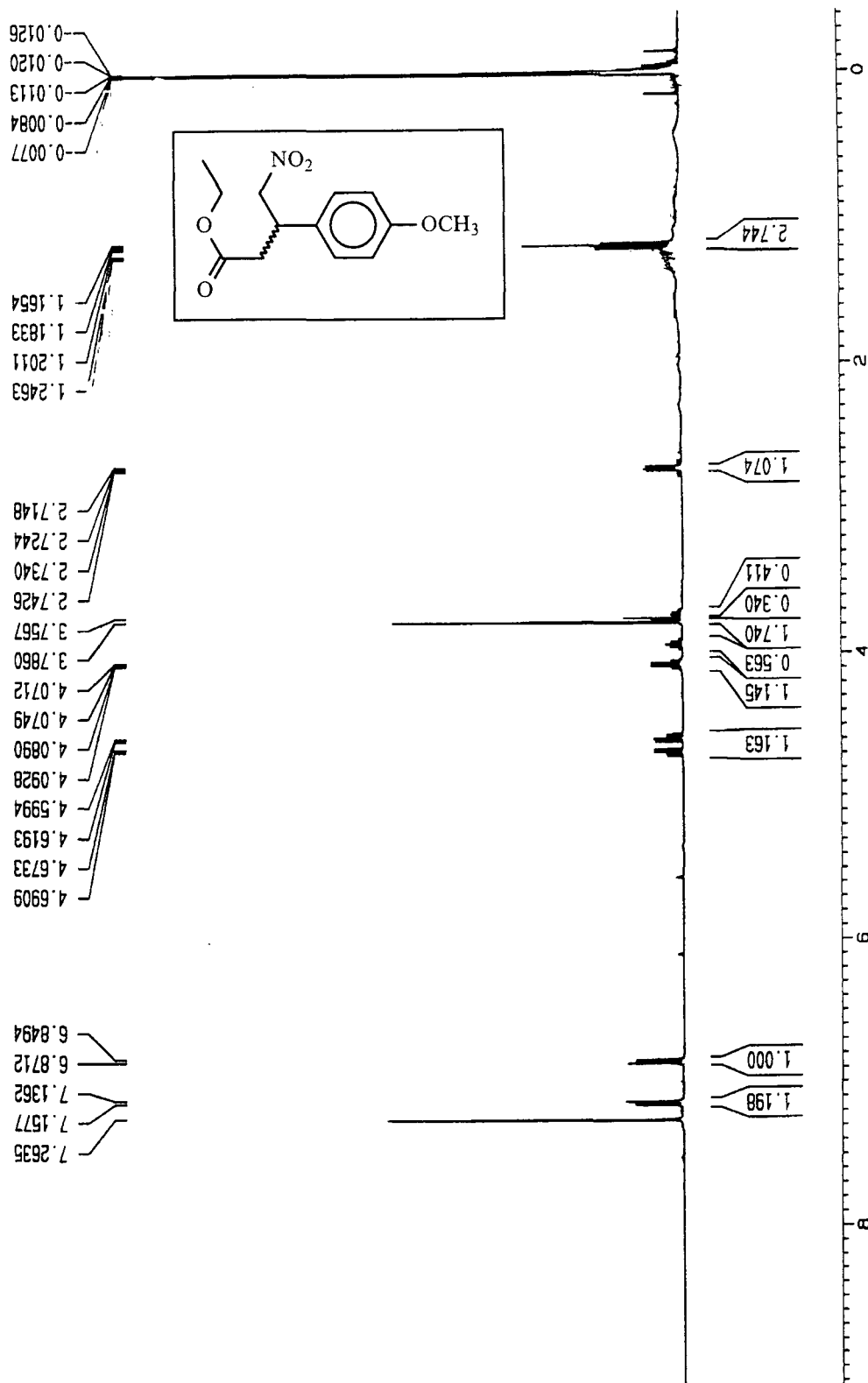


40 Ampliações do espectro de RMN ¹H nas regiões de 3,9 a 4,8 ppm do composto (76)

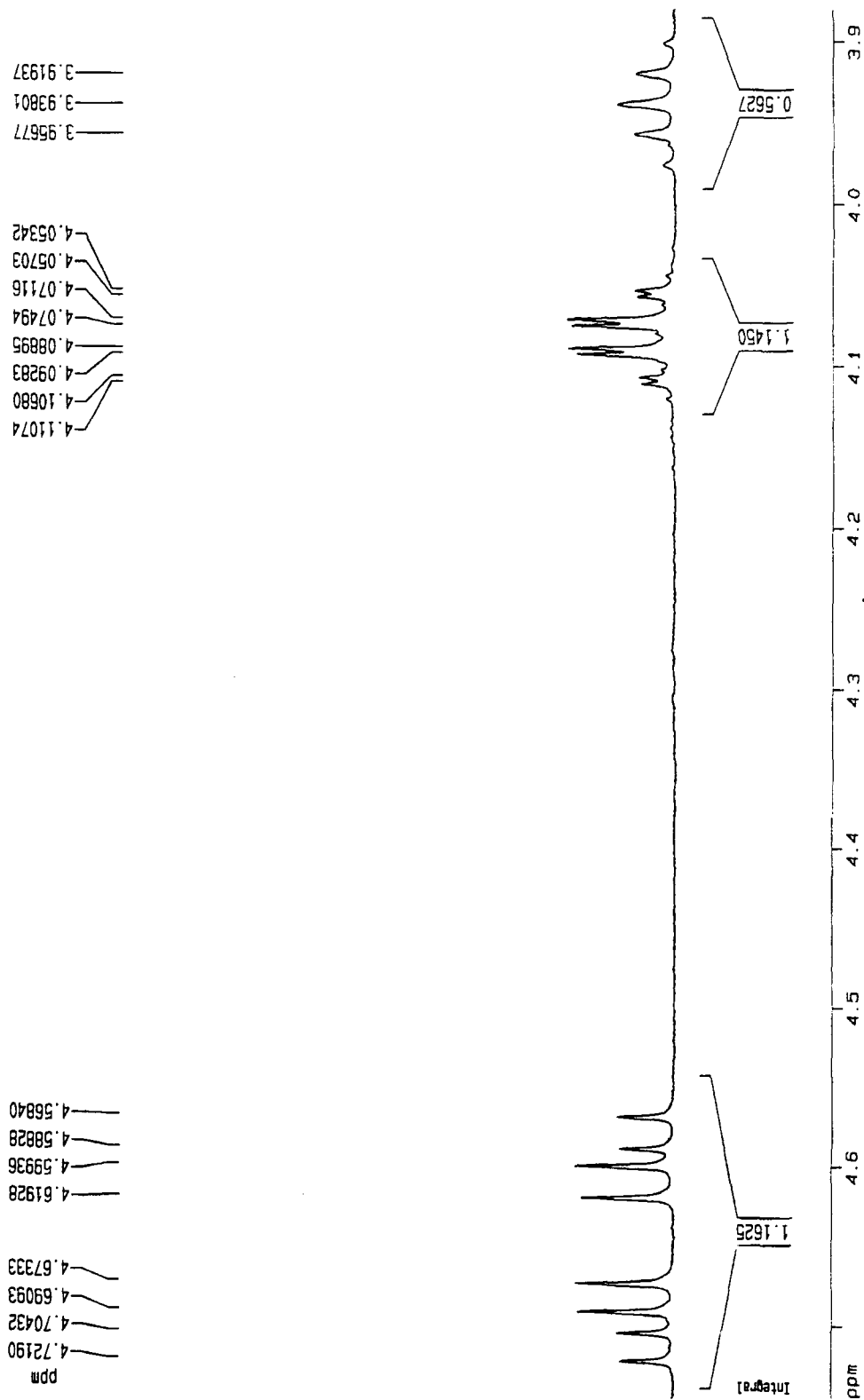


41 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz- CDCl_3) do nitro éster (76)

42 Espectro de RMN ¹H (400 MHz-CDCl₃) do nitro éster (77)



43 Ampliação do espectro de RMN ¹H nas regiões de 3,9 a 4,7 ppm do composto (77)



44 Espectro de RMN ^{13}C (400 MHz- CDCl_3) do nitro éster (77)