

**GIULIANO CESAR CLOSOSKI**

**ESTUDO DA ADIÇÃO DE CUPRATOS OXAZOLÍNICOS À NITRO  
OLEFINAS. APLICAÇÃO NA SÍNTESE DO(±) BACLOFEN**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Química, Curso de Pós-Graduação em Química, Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Fabio Simonelli

**CURITIBA  
2001**

# TERMO DE APROVAÇÃO

**ESTUDO DA ADIÇÃO DE CUPRATOS OXAZOLÍNICOS À NITRO OLEFINAS.**

**APLICAÇÃO NA SÍNTESE DO (+/-)-BACLOFEN**

por

**GIULIANO CESAR CLOSOSKI**

Dissertação aprovada como requisito

parcial para obtenção do grau de

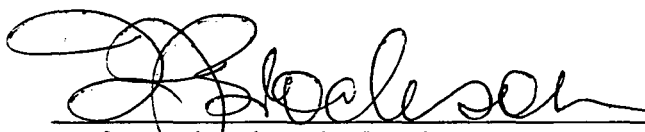
Mestre no Programa de Pós-Graduação em Química,

pela Comissão Examinadora composta por:

Orientador:



Prof. Dr. Fabio Simonelli  
Deptº de Química - UFPR



Prof. Dr. Timothy John Brocksom  
Deptº de Química - UFSCAR



Prof. Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira  
Deptº de Química - UFPR

Curitiba, 23 de fevereiro de 2001.

***Dedico este trabalho aos meus  
queridos pais, Julio e Soeli.***

## AGRADECIMENTOS

Ao professor Fabio Simonelli pela orientação, motivação e amizade, desde a Iniciação Científica.

Aos professores Alfredo, Francisco (Tic) e Paulo pelas valiosas contribuições a este trabalho e à minha formação científica e “intelectual”.

Aos grandes amigos do LEQSO: Alcindo (Alce), Alberto, Davi (Chupa-cabra) e Cesar pelo auxílio e convivência sempre agradável durante todos estes anos.

Aos demais colegas do laboratório: Carlos, Zé, Jeferson (Jáspion), Bô, Edison, Tico, Júnior, Alessandra e Patrícia pelo companherismo e ótimo ambiente de trabalho.

Aos “eternos amigos” Ademir (Piu), Wagner, Barreto e Roberto pelos anos de dedicada amizade e pelas incontáveis “festas”.

Aos professores Alfredo e Sônia pelas importantes observações e correções durante o exame de Qualificação e ao professor Francisco pelas sugestões quando na elaboração desta dissertação.

A todos os amigos do departamento de Química, especialmente aos frequentadores do “Beer-tholdo”.

Ao todo corpo técnico do DQ-UFPR (Angelo, Juliano (Glass), Selma, etc), e ao pessoal da biblioteca de C. T. (Milena *et al.*) pelas inúmeras “multas perdoadas”.

Ao DQ-UEM pelos experimentos de ressonância magnética nuclear efetuados.

Aos professores Alfredo R. M. de Oliveira e Timothy Brocksom (UFSCar) pelo aceite em participar da banca de defesa de dissertação.

Agradecimento especial a Simone, pela ajuda, motivação e companherismo durante todo este trabalho.

A CAPES pela bolsa concedida.

A todos que de alguma forma, contribuíram com minha formação.

## SUMÁRIO

Resumo	vii
Abstract	ix

---

### **I – PARTE 1 – Estudo da Adição de Cupratos oxazolínicos à nitro olefinas**

1. INTRODUÇÃO	2
1.1. ORGANOCUPRATOS	2
1.1.1. Histórico e preparação	2
1.1.2. Os cianocupratos	4
1.2. NITRO OLEFINAS CONJUGADAS	14
1.2.1. Importância e preparação	14
1.2.1. Propriedades gerais	16
2. OBJETIVOS	21
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
3.1. Preparação das 2-oxazolininas	23
3.2. Formação dos cianocupratos das 2-oxazolininas	24
3.3. Preparação das nitro olefinas	26
3.4. Adição do cianocuprato oxazolínico (I) à nitro olefinas $\alpha,\beta$ -insaturadas	32
3.5. Formação de centros quaternários	42

### **II – PARTE 2 – Cupratos oxazolínicos na síntese de aminoácidos derivados do ácido $\gamma$ -aminobutírico (GABA)**

1. INTRODUÇÃO	49
2. OBJETIVOS	55
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	56
3.1. Preparação das nitro oxazolininas (30) e (59)	56
3.2. Redução das nitro oxazolininas (30) e (59) com Sn/HCl	58
3.3. Síntese de amino oxazolininas	60
3.4. Síntese e redução de nitroésteres	62

### III – CONSIDERAÇÕES FINAIS

1. CONCLUSÕES	69
2. PERSPECTIVAS	70

### IV – PARTE EXPERIMENTAL

1. PARTE EXPERIMENTAL	75
1.1. Generalidades	75
1.2. Preparação da 2-4-4-trimetil-2-oxazolína (17)	77
1.3. Preparação da 4,4-dimetil-2-propil-2-oxazolína (18)	77
1.4. Preparação do nitroestireno (19).	78
1.5. Preparação do nitrofurfuril (20)	79
1.6. Preparação do 4-metil-1-nitro-1-penteno (22)	80
1.7. Preparação do 7-nitro-1-ciclohexilideno (25)	80
1.8. Preparação do 6-nitro-1-ciclopentilideno (26)	81
1.9. Preparação do 7,8-dimetil-9-nitro-1-ciclohexilideno (27)	81
1.10. Preparação do 1-nitro-1-ciclohexeno (28)	82
1.11. Preparação do 1-nitro-1-ciclopenteno (29)	83
1.12. Procedimento geral para a preparação do ânion de lítio das 2-oxazolinás	83
1.13. Adição do ânion de lítio oxazolínico (17a) ao nitroestireno (19)	84
1.14. Procedimento geral de preparação dos cianocupratos oxazolínicos	84
1.15. Preparação do cianocuprato oxazolínico (I) e sua reação com nitroestireno (19)	85
1.16. Preparação do cianocuprato oxazolínico (I) e sua reação com nitrofurfuril (20)	86
1.17. Preparação do cianocuprato oxazolínico (I) e sua reação com o 4-metil-1-nitro-1-penteno (22)	86
1.18. Preparação do cianocuprato oxazolínico (I) e sua reação com o 1-nitro-1-ciclohexeno (28)	87
1.19. Preparação do cianocuprato oxazolínico (I) e sua reação com o 1-nitro-1-ciclopenteno (29)	88
1.20. Preparação do cianocuprato oxazolínico (I) e sua reação com o 7-nitro-1-ciclohexilideno (25)	88
1.21. Preparação do cianocuprato oxazolínico (I) e sua reação com o 6-nitro-1-ciclopentilideno (26)	89

1.22. Preparação do cianocuprato oxazolínico (I) e sua reação com 7,7-dimetil-9-nitro-ciclohexilideno (27)	90
1.23. Preparação do cianocuprato oxazolínico (II) e sua reação com 7-nitro-1-ciclohexilideno (25)	90
1.24. Preparação do álcool <i>p</i> -clorobenzílico (55)	91
1.25. Preparação do <i>p</i> -clorobenzaldeído (56)	92
1.26. Preparação do <i>p</i> -cloronitroestireno (58)	93
1.27. Preparação do cianocuprato oxazolínico (I) e sua reação com o <i>p</i> -cloronitroestireno (58)	94
1.28. Redução e hidrólise das nitro oxazolinias (30) e (59) com Sn/HCl	95
1.29. Redução da nitro oxazolina (59) com LiAlH <sub>4</sub>	95
1.30. Redução da nitro oxazolina (59) com NaBH <sub>4</sub> /NiCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	96
1.31. Redução da nitro oxazolina (59) com fosfinato de sódio/Pd-C	96
1.32. Redução da nitro oxazolina (59) com [Al-Hg]	97
1.33. Redução da nitro oxazolina (59) com H <sub>2</sub> /Pd-C	97
1.34. Redução da nitro oxazolina (59) com H <sub>2</sub> /Raney-Ni	98
1.35. Preparação do nitroéster (62)	98
1.36. Redução da nitro oxazolina (62) com H <sub>2</sub> /Raney-Ni	99
1.36. Hidrólise da lactama (45), obtenção do (±)-baclofen	100

## V – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	102
-------------------------------	-----

## VI – ESPECTROS SELECIONADOS

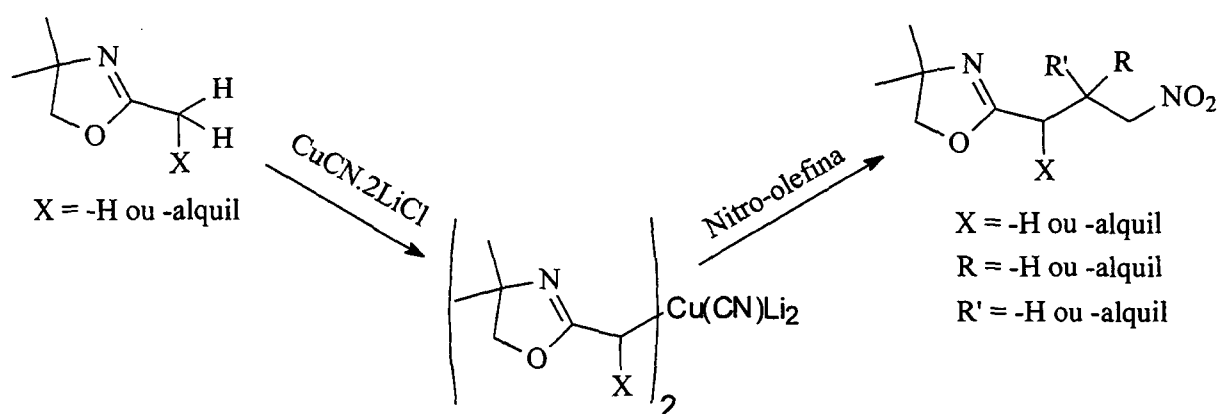
1. Espectro de infravermelho da 4,4-dimetil-2-propil-2-oxazolina (18)	116
2. Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz) do nitrofurfuril (20)	117
3. Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75 MHz) da 7-nitro-1-ciclohexilideno (25)	118
4. Espectro de infravermelho da 6-nitro-1-ciclopentilideno (26)	119
5. Espectro de massa da 1-nitro-1-ciclohexeno (28)	120
6. Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz) da nitro oxazolina (30)	121
7. Espectro de RMN <sup>13</sup> C (50 MHz) da nitro oxazolina (30)	122
8. Espectro de massa da nitro oxazolina (30)	123
9. Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz) da nitro oxazolina (31)	124
10. Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75 MHz) da nitro oxazolina (31)	125
11. Espectro de infravermelho da nitro oxazolina (31)	126
12. Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz) da nitro oxazolina (32)	127

13. Espectro de massa da nitro oxazolina <b>(32)</b>	128
14. Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz) da nitro oxazolina <b>(33)</b>	129
15. Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75 MHz) da nitro oxazolina <b>(33)</b>	130
16. Espectro de RMN <sup>1</sup> H (80 MHz) da nitro oxazolina <b>(34)</b>	131
17. Espectros de massa de ambos os epímeros da nitro oxazolina <b>(34)</b>	132
18. Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz) da nitro oxazolina <b>(35)</b>	133
19. Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75 MHz) da nitro oxazolina <b>(35)</b>	134
20. Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz) da nitro oxazolina <b>(37)</b>	135
21. Espectro de massa da nitro oxazolina <b>(37)</b>	136
22. Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz) da nitro oxazolina <b>(36)</b>	137
23. Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz) da nitro oxazolina <b>(38)</b>	138
24. Espectro de RMN <sup>13</sup> C 20 MHz da nitro oxazolina <b>(38)</b>	139
25. Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz) da nitro oxazolina <b>(59)</b>	140
26. Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75 MHz) da nitro oxazolina <b>(59)</b>	141
27. Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz) da nitroéster <b>(62)</b>	142
28. Espectro de RMN <sup>13</sup> C 75 MHz da nitroéster <b>(62)</b>	143
29. Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz) da (±)-baclofen lactama <b>(45)</b>	144
30. Espectro de infravermelho da (±)-baclofen lactama <b>(45)</b>	145
31. Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz) do (±)-baclofen <b>(64)</b>	146
32. Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75 MHz) do (±)-baclofen <b>(64)</b>	147
33. Espectro de infravermelho do (±)-baclofen <b>(64)</b>	148
<b>CÓDIGOS DAS ESTRUTURAS</b>	<b>149</b>

## RESUMO

Neste trabalho são apresentados os resultados obtidos no estudo da adição de cianocupratos oxazolínicos a sistemas nitro olefínicos  $\alpha,\beta$ -insaturados bem como sua aplicação sintética.

Na primeira parte do trabalho foi investigada a reatividade dos cianocupratos de estequiometria  $R_2Cu(CN)Li_2$ , derivados de 2-oxazolininas, com nitro olefinas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, o que permitiu a obtenção dos produtos de adição 1,4 em bons rendimentos (Esq. I).

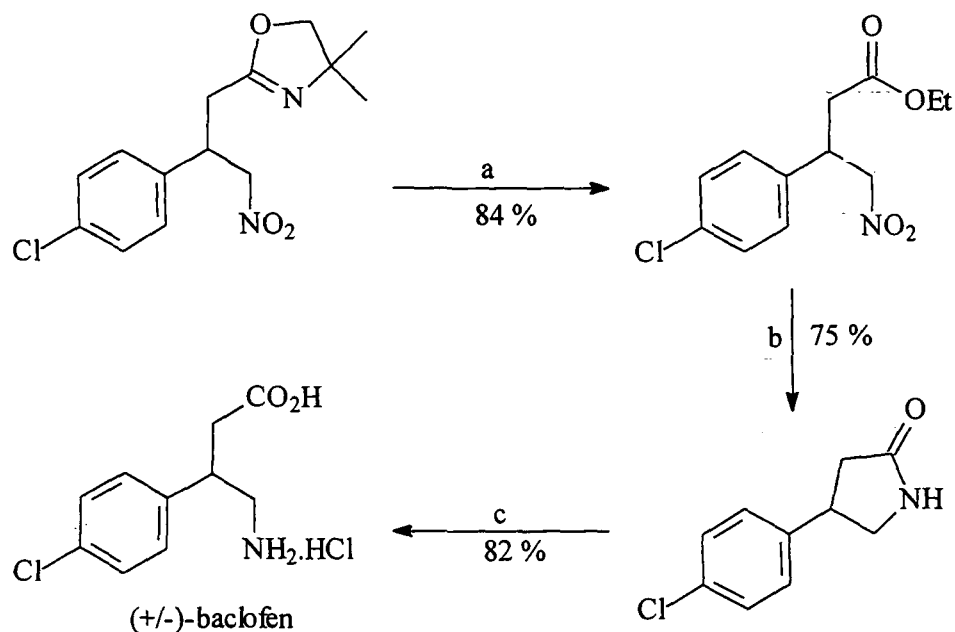


**Esquema I-** Esquema geral da adição de cianocupratos oxazolínicos à nitro olefinas.

A adição dos cianocupratos oxazolínicos à nitro olefinas di-substituídas na posição 2 levou à formação de compostos com carbonos quaternários  $\beta$ -funcionalizados.

Na segunda parte do trabalho está demonstrada uma aplicação sintética da metodologia, na qual foi realizada a síntese de aminoácidos derivados do ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA). As tentativas de obtenção direta dos aminoácidos pela redução de nitro oxazolininas em meio ácido, bem como a síntese de amino oxazolininas não levaram a resultados satisfatórios.

O sal hidroclorídrico do aminoácido ( $\pm$ )-baclofen foi então obtido a partir da preparação e redução do nitroéster correspondente, seguido de hidrólise da lactama formada, como mostrado no esquema II.



Reagentes e condições: a)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , EtOH, refluxo, 52 hs. b)  $\text{H}_2$ , 4 atm, Raney-Ni, EtOH, t.a., 24 hs, Xileno, refluxo, 1 h. c)  $\text{HCl}$  6 Mol/L, refluxo, 6 hs.

### Esquema II- Rota sintética utilizada na síntese do ( $\pm$ )-baclofen.

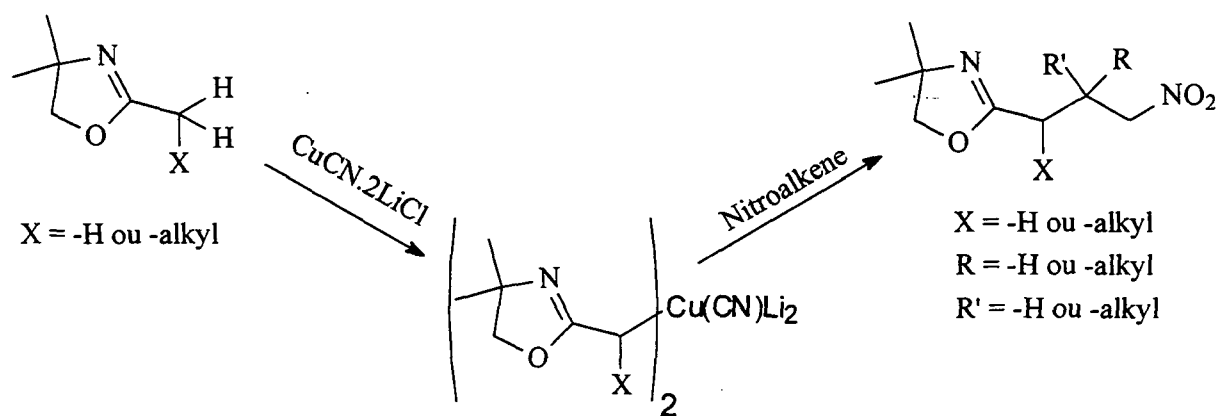
Os bons resultados obtidos na adição de cianocupratos oxazolinicos à nitro olefinas, bem como na aplicação sintética da metodologia, abriram novas perspectivas de utilização desta metodologia em síntese orgânica. Dentre estas, sem dúvida, destaca-se a formação e utilização de cianocupratos preparados a partir de oxazolinas quirais na preparação enantiosseletiva de compostos de interesse sintético.

Palavras-chave: cupratos oxazolinicos; nitro olefinas; baclofen.

## ABSTRACT

In this work we have studied the oxazoline cyanocuprates addition to  $\alpha,\beta$ -unsaturated nitroalkenes, as well the application of this methodology in the synthesis of a bioactive compound.

In the first part of the work the reactivity of the  $R_2Cu(CN)Li_2$  cyanocuprates, prepared from 2-oxazolines, was investigated. The cuprate was allowed to react with  $\alpha,\beta$ -unsaturated nitroalkenes, yielding the 1,4 addition products (Scheme I).



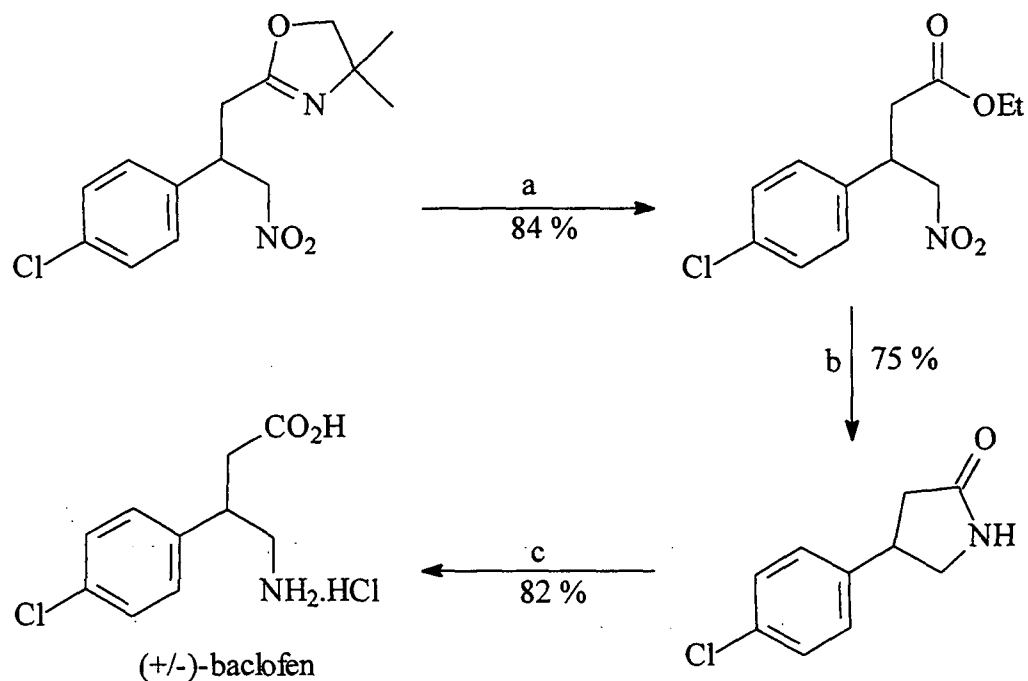
**Scheme I-** Oxazolines cyanocuprates addition to nitroalkenes.

The addition of oxazoline cyanocuprates to 2,2-disubstituted 1-nitroalkenes, afforded addition products with  $\beta$ -functionalized quaternary carbon centers.

The application of the developed methodology was demonstrated in the second part of this work in which the  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) analogs, like baclofen, were prepared.

The one-pot attempt to synthesize these amino acids as well as the respective amino oxazolines, from direct reduction of nitro oxazolines, did not show satisfactory yields.

The ( $\pm$ )-baclofen was obtained from the nitroesters prepared from the nitro-oxazoline, followed by reduction and hydrolysis, as shown in the scheme II.



Reagents and conditions: a)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , EtOH, reflux, 52 h. b)  $\text{H}_2$ , 4 atm, Raney-Ni, EtOH, r.t., 24 hs, Xilene, reflux, 1 h. c) HCl 6 Mol/L, reflux, 6 hs.

**Scheme II-** Synthetic route used in the ( $\pm$ )-baclofen synthesis.

The results obtained in these studies and in the application of this methodology paved the road to the synthesis of a number of interesting compounds. Moreover, the possibility of transferring chirality by using chiral oxazolines will be tested in the future aiming the enantioselective synthesis of natural compounds.

Keywords: cianocuprates; nitroalkenes; baclofen

# **I - PARTE 1**

ESTUDO DA ADIÇÃO DE CUPRATOS OXAZOLÍNICOS À NITRO  
OLEFINAS

## 1. INTRODUÇÃO

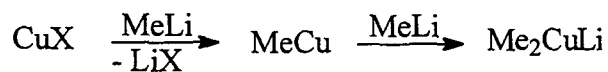
### 1.1. ORGANOCUPRATOS

#### 1.1.1. Histórico e preparação

Durante a primeira metade do século XX, com a compreensão da natureza da ligação química e a determinação do mecanismo de várias reações orgânicas, uma avalanche de novas reações e reagentes foram desenvolvidas, dentre os quais destacam-se os reagentes organometálicos<sup>1</sup>, principalmente os de magnésio, lítio e cobre.

Dentre estes, os reagentes organocobre são ferramentas importantes da síntese orgânica moderna, sendo utilizados em um amplo espectro de reações. Eles podem ser empregados no preparo de alcanos, alquenos, alquinos e compostos aromáticos, sendo que estas transformações são usualmente caracterizadas pela alta quimiosseletividade, regioseletividade e estereosseletividade<sup>2</sup>.

Os primeiros estudos detalhados a respeito da formação e reatividade de compostos organocobre foram realizadas por Gilman em 1936<sup>3</sup>, e mostraram que reagentes mono organocobre apresentam moderada reatividade e limitada estabilidade térmica. Em 1952 Gilman<sup>4</sup> realizou um importante progresso ao preparar o primeiro organocuprato (dimetilcuprato de lítio), pela reação do pouco solúvel, pouco reativo e explosivo metilcobre, com um segundo equivalente de MeLi (Esq. 1). Este reagente, além de muito mais solúvel em éter etílico e THF, mostrou alta reatividade frente a uma grande variedade de eletrófilos.



**Esquema 1-** Preparação do dimetilcuprato de lítio por Gilman.

Em 1966 House *et al.*<sup>5</sup> demonstraram que organocupratos estequiométricos poderiam ser empregados em adições conjugadas em altos rendimentos e com grande reprodutibilidade, quando comparados aos reagentes de Grignard sob catálise de cobre. Esses e outros estudos levaram ao desenvolvimento de muitas novas reações, que provocaram um grande impacto em praticamente todos os aspectos da síntese orgânica.

Atualmente os complexos organocobre são intrinsecamente correlatados como o principal caminho para formação de ligações carbono-carbono através de adições conjugadas a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados<sup>5-6</sup>, deslocamentos nucleofílicos de haletos<sup>7</sup>, sulfonatos<sup>7,8</sup>, acetatos alílicos<sup>7,9</sup>, abertura de epóxidos<sup>7,10</sup> e adição a acetilenos<sup>11</sup>.

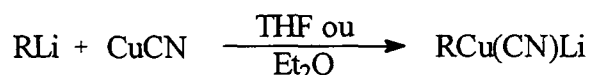
A transmetalção de um reagente organometálico com um sal de cobre é o método mais utilizado para preparação de reagentes organocobre. Praticamente todos os sais de cobre (I) podem ser usados para este propósito; geralmente são usados CuI e CuBr.Me<sub>2</sub>S e cianeto de cobre (I). Espécies de composição R<sub>3</sub>CuLi<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>Cu<sub>2</sub>Li, e R<sub>5</sub>Cu<sub>3</sub>Li<sub>2</sub>, entre outras, podem ser obtidas pela variação da estequiometria dos reagentes<sup>6</sup> (Tab. 1).

Organocobre	Composição	Nome
Mono-organocobre	RCu	Mono-organocupratos
Homocupratos	$R_2CuLi$ , $R_3CuLi_2$ , $R_3Cu_2Li$ , $R_5Cu_3Li_2$	Cupratos de Gilman
Heterocupratos	$(OR')RCuLi$	Alcóxicupratos
	$(SR')RCuLi$	Tiolatocupratos
	$(NR'_2)RCuLi$	Amidocupratos
	$(PR'_3)RCuLi$	Fosfitocupratos
	$(2-Th)RCuLi$	Tienilcupratos
Cianocupratos	$RCu(CN)Li$	Cianocuprato de "baixa ordem"
	$R_2Cu(CN)Li_2$	Cianocuprato de "alta ordem"
Sililcupratos	$(SiR_3)_2CuLi$ , $(SiR_3)CuR'Li$	Sililcupratos
Estanilcupratos	$(SnR_3)_2CuLi$	Estanilcupratos

**Tabela 1-** Exemplos de cupratos preparados pela variação estequiométrica de reagentes.

### 1.1.2. Os cianocupratos

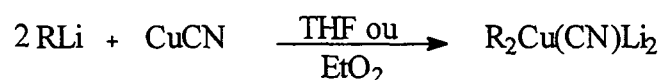
Os cianocupratos, introduzidos por Lipshutz *et al.*<sup>12,13</sup> no início da década de 80, são um caso especial de reagente organocobre já que a introdução de CuCN (I) como fonte de cobre confere ao reagente algumas características diferentes aos conhecidos "Reagentes de Gilman", principalmente quanto à reatividade e estabilidade. Os cianocupratos gerados na reação entre cianeto de cobre e um equivalente de RLi formam a espécie  $RCu(CN)Li$ , que é chamada de "cianocuprato de baixa ordem"<sup>13</sup> (Esq. 2).



**Esquema 2-** Preparação do cianocuprato de baixa ordem

Estudos espectroscópicos entre outras observações<sup>14</sup>, contribuem para a teoria de que o grupo ciano está ligado covalentemente ao cobre no complexo gerado. O monoânion  $[\text{RCu(CN)}]^-$  tem composição  $[\text{R}_t\text{CuR}_n]^-$ , na qual o grupamento ciano assume a condição de ligante “dummy” (ligante não transferível).

A adição de dois equivalentes de RLi ao CuCN produz o complexo  $\text{R}_2\text{Cu(CN)Li}_2$  (Esq. 3), que mostrou reatividade diferente dos demais tipos de cupratos.

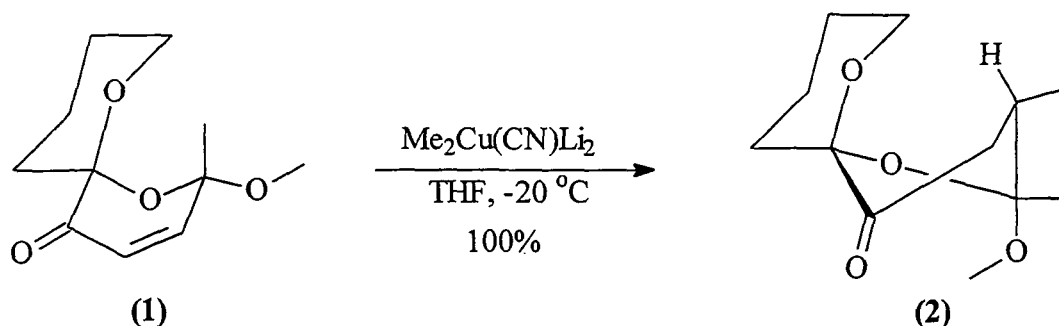


**Esquema 3-** Preparação do cianocuprato de alta ordem.

A especial reatividade destes cianocupratos frente aos tradicionais cupratos de Gilman e aos cianocupratos de baixa ordem, além de estudos espectroscópicos, levaram Lipshutz a propor que o cianocuprato  $\text{R}_2\text{Cu(CN)Li}_2$  é composto de um diânion  $[\text{R}_2\text{Cu(CN)}]^{2-}$ , com três grupamentos orgânicos ligados ao cobre (2 grupamentos “R” e um “CN”). Estes reagentes foram chamados de “cianocupratos de alta ordem”<sup>12,13</sup>.

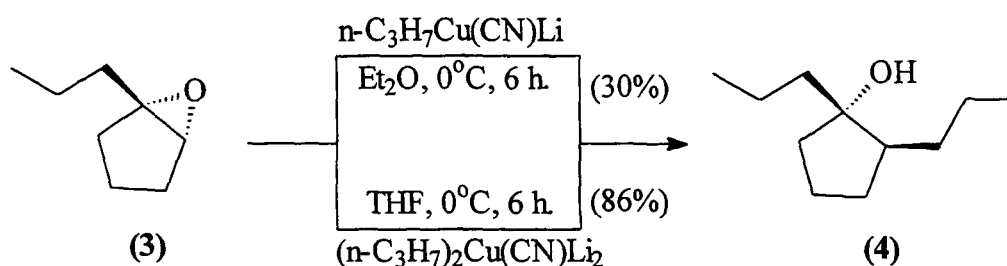
Na síntese da aplisiatoxina por exemplo, Stolze *et al.*<sup>15</sup> visualizaram a espiroenona (1) como uma aceptora de Michael. A adição da espécie  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  de maneira 1,4 ocorreu em baixa seletividade, com formação de mistura de diastereoisômeros. A adição do “cianocuprato de alta ordem”  $\text{Me}_2\text{Cu(CN)Li}_2$  ao

mesmo substrato além de proceder-se de forma quantitativa, forneceu o composto (2) com 100% de diastereosseletividade (Esq. 4):



**Esquema 4-** Adição do cianocuprato  $\text{Me}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$  à espiroenona (1).

A diferença mais drástica observada na reatividade de cianocupratos com estequiometria  $\text{RCu}(\text{CN})\text{Li}$  e  $\text{R}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$  ocorre em reações de abertura de epóxidos. Na adição de ambas espécies ao não ativado e tri-substituído epóxido (3)<sup>10</sup> a espécie de alta ordem mostrou, além de maior reatividade, um excelente controle regio e estereoquímico (Esq. 5).

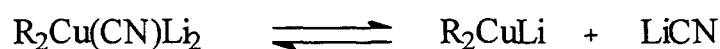


**Esquema 5-** Adição de cianocupratos de baixa e alta ordem ao epóxido (3).

Entretanto, em análises de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono, Bertz<sup>16</sup> observou deslocamentos químicos idênticos para cupratos preparados a partir de  $\text{CuI}$  e  $\text{CuCN}$ . Além disso os cupratos preparados a partir de  $\text{CuCN}$  com o carbono marcado ( $\text{Cu}^{13}\text{CN}$ ) não mostraram o acoplamento dos carbonos alquílicos

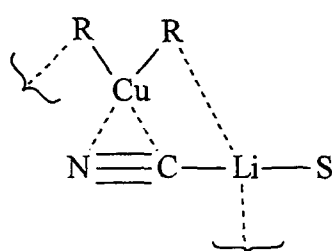
com o grupo ciano, fato observado no cuprato  $\text{MeCu}(^{13}\text{CN})\text{Li}$  cujo valor da constante de acoplamento é de 22 Hz. Esses dados contradizem os estudos de Lipshutz<sup>17</sup> e colocaram em dúvida a existência dos “cianocupratos de alta ordem”.

Oehlschlager *et al.*<sup>18</sup> propuseram a existência de um equilíbrio entre a espécie de alta e baixa ordem (Esq. 6), no qual a formação da espécie  $\text{R}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$  em pequena quantidade no equilíbrio poderia promover a reatividade diferenciada.



**Esquema 6-** Equilíbrio proposto por Oehlschlager para “cianocupratos de alta ordem”.

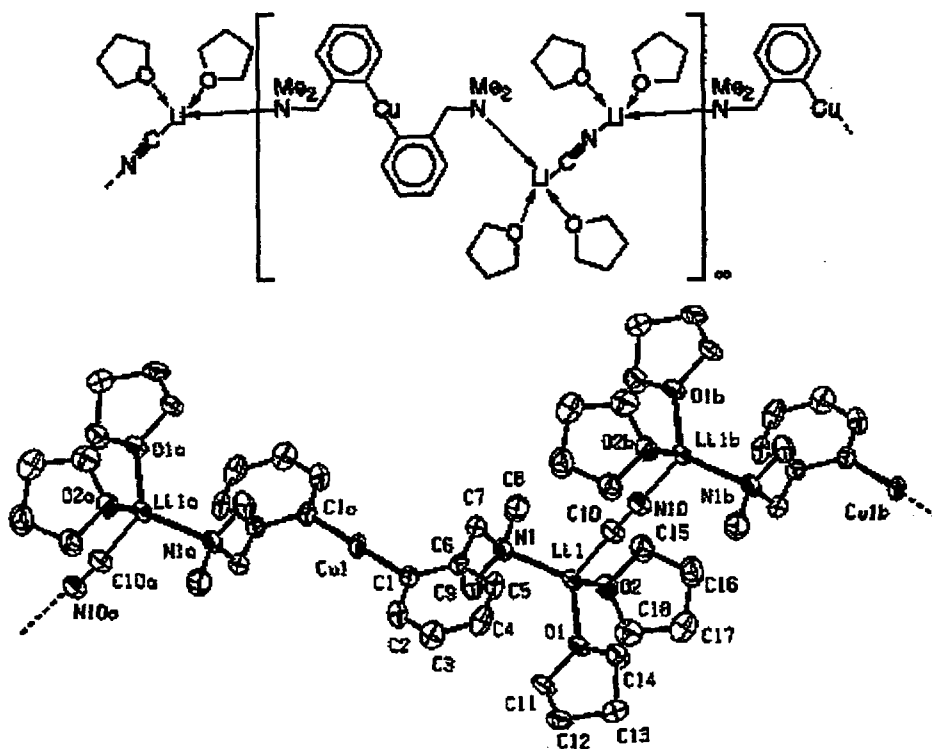
A partir das evidências espectroscópicas e de estudos teóricos<sup>19</sup>, que garantem que o grupo ciano não está ligado ao cobre através de uma ligação  $\sigma$ , Lipshutz e James, através de novos estudos espectroscópicos, postularam<sup>20</sup> que o grupo ciano está ligado ao cobre como um ligante  $\pi$  (Fig. 1).



**Figura 1-** Postulado de Lipshutz e James para a estrutura de “cianocupratos de alta ordem”.

Recentemente Koten *et al.*<sup>21</sup>, utilizando a experiência no trabalho com ligantes aminoaril C,H-quelantes prepararam e caracterizaram, via difração de raios-X, a estrutura cristalina da espécie  $[\text{Ar}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2(\text{THF})_4]_\infty$ , onde  $\text{Ar} = [\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NMe}_2-2]^-$ .

Este foi o primeiro exemplo da elucidação total da estrutura de um cianocuprato com estequiometria  $R_2Cu(CN)Li_2$ , e mostrou que em estado sólido o cuprato existe como um zig-zag polimérico que alterna íons  $[Ar_2Cu]^-$  e  $[(CN)Li_2]^+$ .

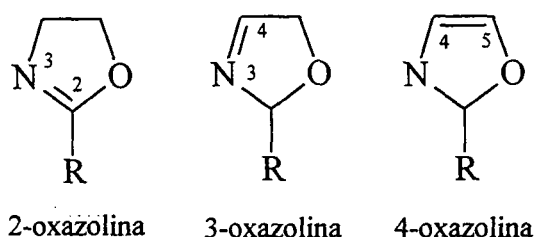


**Figura 2-** Parte da estrutura do cianocuprato  $[Ar_2Cu(CN)Li_2(THF)_4]_{\infty}$ , determinada por difração de raios-X.

Entretanto, embora muitos estudos tenham sido realizados nos últimos anos acerca da estrutura destas espécies ainda não existem dados representativos ou conclusivos<sup>22</sup>. Sendo assim a estrutura dos “cianocupratos de alta ordem” ainda é motivo de muita discussão.

### 1.1.3. Cupratos oxazolínicos

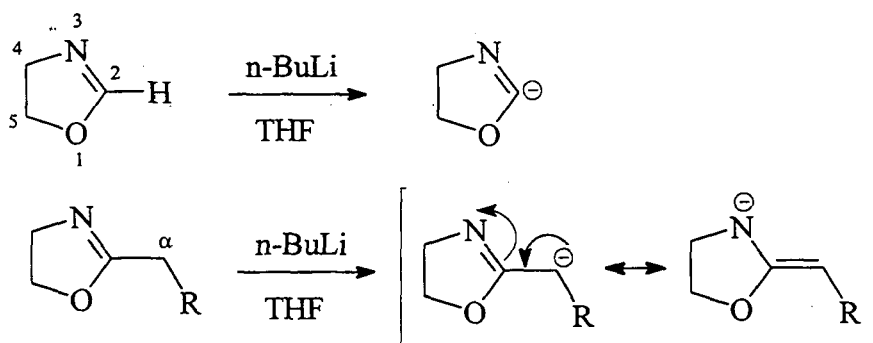
A utilidade sintética do anel oxazolínicico é evidente pela literatura publicada nas últimas três décadas<sup>23-28</sup>. Nestes compostos heterocíclicos a posição da dupla ligação pode variar, sendo possível a existência de três sistemas (Fig. 3).



**Figura 3-** Diferentes estruturas do anel oxazolínicico.

Um dos primeiros artigos de revisão publicados sobre as oxazolininas dá ênfase à utilização industrial destes sistemas como aditivos de gasolina e óleos lubrificantes, inibidores de corrosão na indústria têxtil, farmacêutica e fotográfica, entre outras aplicações<sup>26</sup>.

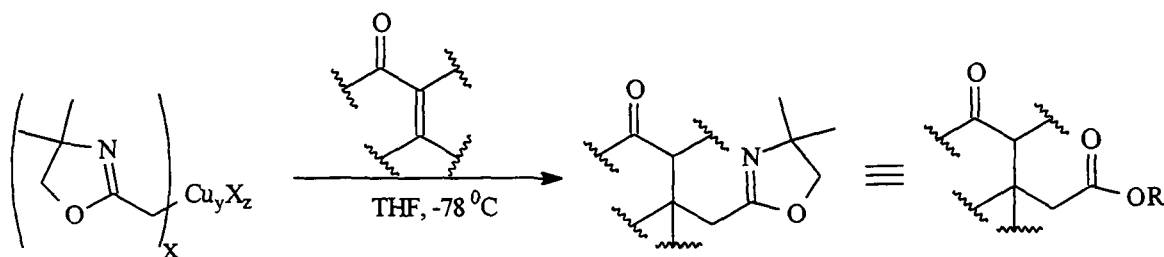
Sendo o anel oxazolínicico relativamente inerte frente aos reagentes de Grignard, hidreto de lítio e alumínio, trióxido de cromo e à condições levemente ácidas ou básicas, um dos primeiros usos das 2-oxazolininas em síntese orgânica foi como grupo protetor de ácidos carboxílicos<sup>26</sup>. Além disso, os hidrogênios localizados no carbono  $\alpha$  ou na posição 2 de oxazolininas são relativamente ácidos, e podem ser prontamente substituídos por outros grupos (Esq. 7).



**Esquema 7-** Reatividade dos hidrogênios  $\alpha$ -oxazolínicos com n-BuLi.

O preparo de sistemas oxazolínicos é conhecido desde 1884<sup>29</sup>, e embora estes compostos tenham sido muito explorados na síntese orgânica, principalmente como ligantes N-doador em reações assimétricas<sup>30</sup> (muitas destas mediadas por cobre), até recentemente, estudos sobre a formação e uso de cupratos oxazolínicos não haviam sido publicados.

Estudos recentes realizados em nosso laboratório<sup>31</sup> mostraram a possibilidade de preparar e adicionar cupratos derivados da 2,4,4-trimetil-2-oxazolina à cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (Esq. 8). A introdução de um radical equivalente a um sistema carbonílico na posição  $\beta$  de uma enona corresponde à uma importante funcionalização<sup>32,33</sup>, e a geração de cupratos oxazolínicos é uma alternativa interessante para estas transformações.



**Esquema 8-** Adição de cupratos oxazolínicos a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

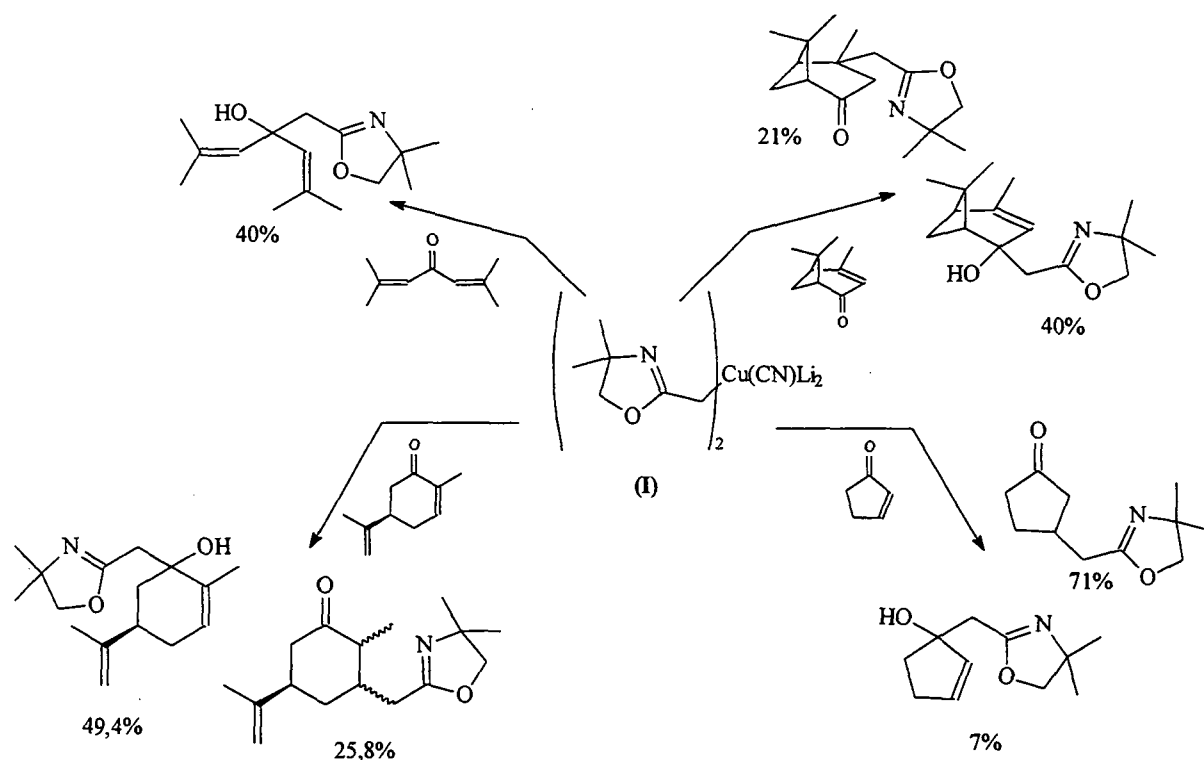
Os resultados obtidos por Santos *et al.*<sup>31</sup> nas reações entre cicloexenona e os cupratos de diferentes estequiometrias estão mostrados na tabela 2.

Cuprato	Enona	Produto	Rend. (%)
RCu	Cicloexenona	adição 1,2	60
R <sub>2</sub> CuLi	Cicloexenona	adição 1,2	30
		adição 1,4	50
R <sub>3</sub> CuLi <sub>2</sub>	Cicloexenona	adição 1,4	44
R <sub>3</sub> Cu <sub>2</sub> Li	Cicloexenona	não reage	-
R <sub>5</sub> Cu <sub>3</sub> Li <sub>2</sub>	Cicloexenona	não reage	-
R <sub>2</sub> Cu(CN)Li <sub>2</sub>	Cicloexenona	adição 1,4	60
		adição 1,2	20

**Tabela 2-** Reações de diferentes cupratos com cicloexenona, e seus respectivos rendimentos isolados.

Observou-se que o uso de co-solventes tais como HMPA, TMEDA e DMAP e dos agentes de complexação R<sub>3</sub>SiCl, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O e AlCl<sub>3</sub> como aditivos, não afetam significativamente a reatividade entre cupratos oxazolínicos e os sistemas eletrofílicos, e são então dispensáveis.

O cianocuprato oxazolínico de alta ordem R<sub>2</sub>Cu(CN)Li<sub>2</sub> (I), que forneceu o melhor resultado na reação com o composto modelo, teve sua reatividade testada com outras enonas<sup>34</sup> (Esq. 9)



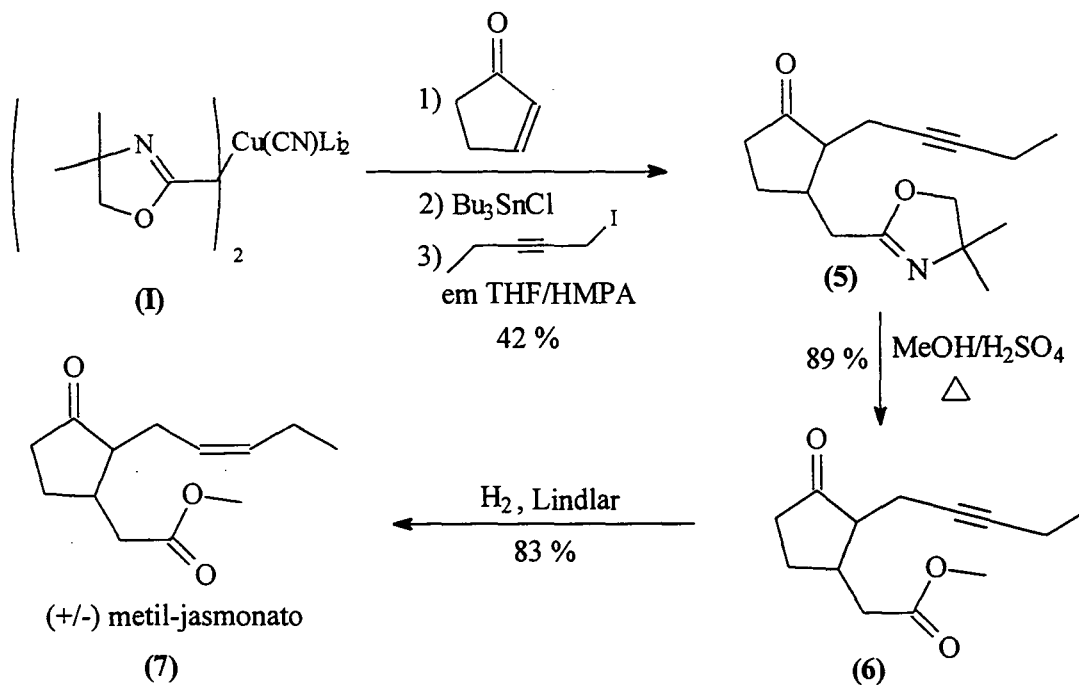
**Esquema 9-** Reação do cianocuprato oxazolinico de alta ordem com outras enonas.

O preparo de cianocupratos mistos do tipo  $RR'Cu(CN)Li_2$  onde  $R = \text{oxazolinil}$  e  $R' = \text{butil}$ , demonstra não existir seletividade na transferência de um ou outro radical ao sistema eletrofílico. Verifica-se também uma diminuição no rendimento global das reações de adição conjugada, fato que sugere que a substituição de um grupo oxazolinico por um radical butil gera espécies complexas menos reativas.

A aplicabilidade sintética dos cianocupratos de alta ordem oxazolinicos foi demonstrada na síntese do ( $\pm$ )-metil jasmonato (**7**), um produto natural de grande importância na indústria de perfumaria<sup>32</sup> e feromônio sexual de insetos<sup>35</sup>.

Na rota sintética utilizada por Santos *et al.*<sup>36</sup> o ( $\pm$ )-metil jasmonato foi obtido por uma dupla alquilação vicinal via captura de enolato de estanho, seguido de

esterificação do grupamento oxazolinil e redução catalítica da tripla ligação (Esq. 10).



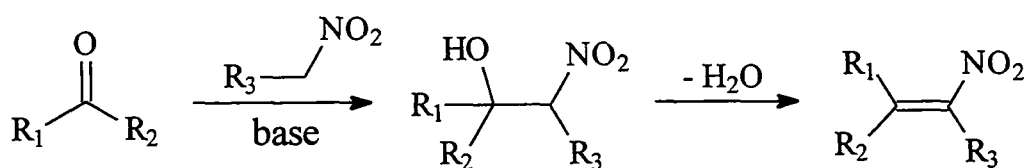
**Esquema 10-** Síntese do ( $\pm$ )-metil jasmonato empregando cuprato oxazolinico.

## 1.2. NITRO-OLEFINAS CONJUGADAS

### 1.2.1. Importância e preparação

O desenvolvimento da química de nitrocompostos iniciou-se com a preparação industrial do nitrometano e nitroetano durante a década de 1930, e desde então desenvolveu-se extensivamente<sup>37</sup>. A forte capacidade retiradora de elétrons do grupamento nitro é o que dirige a reatividade dos compostos contendo este grupamento funcional<sup>38</sup>, principalmente na formação de ligações carbono-carbono.

As nitro olefinas são considerados intermediários versáteis em síntese orgânica devido à facilidade com que o grupamento nitro pode ser transformado em outros grupos funcionais<sup>38</sup>. Classicamente elas são preparadas pela desidratação dos 2-nitroálcoois, resultantes da reação de Henry<sup>39</sup>. Esta condensação, entre compostos carbonílicos e nitroalcanos, é usualmente efetuada em meio básico (Esq. 11).

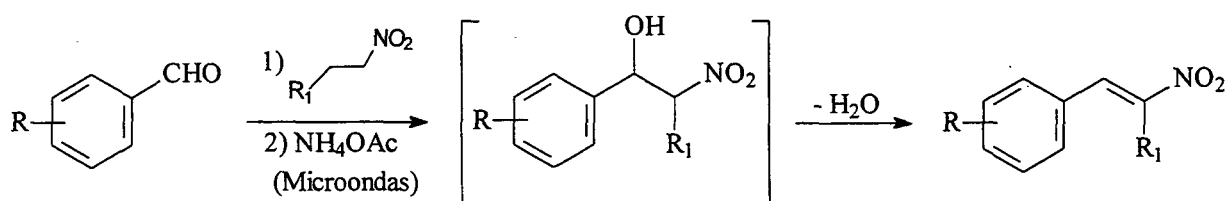


**Esquema 11-** Preparação clássica de nitro olefinas via desidratação de nitroálcoois.

Alguns reagentes tais como dicitloexilcarbodimida (DCC)<sup>40</sup>, cloreto de pivaloila<sup>41,42</sup>, cloreto de mesila<sup>43</sup> ou anidrido ftálico<sup>44,45</sup> tem sido utilizados na etapa de desidratação. Entretanto algumas destas reações requerem elevadas

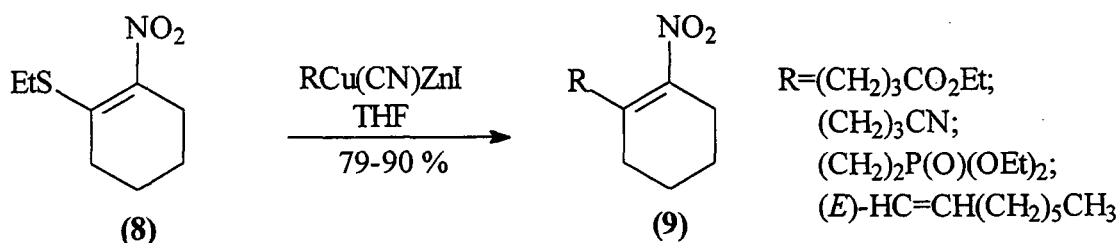
temperaturas e podem não ser adequadas na desidratação de nitroálcoois funcionalizados.

Recentemente Varma *et al.* encontraram, através de irradiação de microondas<sup>46</sup>, as condições ideais para obtenção direta de nitro olefinas conjugadas em altos rendimentos e sem isolar os intermediários 2-nitroálcoois (Esq. 12).



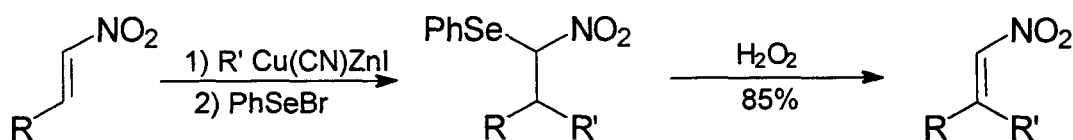
**Esquema 12-** Obtenção direta de nitro olefinas através do uso de radiação de microondas.

No entanto a condensação de Henry seguida de desidratação não é muito eficiente para a síntese de nitro olefinas 2,2-di-substituídas, devido à reversibilidade da reação quando cetonas são utilizadas como substratos<sup>47</sup>. Estas podem ser preparadas a partir de adição/eliminação de reagentes organometálicos de zinco-cobre à nitro olefinas substituídas com grupos abandonadores na posição  $\beta$ <sup>48,49</sup> (Esq. 13).



**Esquema 13-** Preparo de nitro olefinas 2,2-di-substituídas via adição/eliminação de reagentes organometálicos.

Em 1981 Sakakibara *et al.* demonstraram a preparação de 1-nitro olefinas a partir de nitroalcanos utilizando-se da química do selênio<sup>50</sup>, sendo esta metodologia posteriormente adaptada na síntese de nitro olefinas 2,2-di-substituídas. Neste caso os reagentes organometálicos de zinco-cobre foram adicionados à 1-nitro olefinas e então fenilselenados<sup>51</sup>. A eliminação oxidativa dos intermediários forneceu os produtos desejados (Esq. 14).



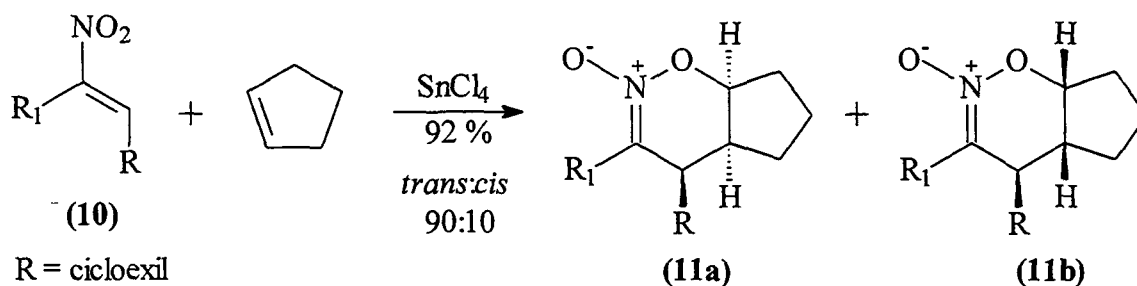
**Esquema 14-** Preparo de nitro olefinas 2,2-disubstituídas via alquilação e fenilselenilação.

Outras metodologias exploram a síntese de nitro olefinas através da redução de  $\beta$ -nitroenonas<sup>52</sup>, cujos procedimentos de preparação são bem descritos<sup>53,54</sup>. Encontram-se também na literatura vários exemplos de preparo de nitro olefinas a partir de alquenos<sup>38</sup> sendo que algumas metodologias utilizam-se também da química do selênio<sup>55,56</sup> e outras exploram o processo de nitromercuração<sup>57</sup>.

### 1.2.2. Propriedades gerais

A forte capacidade retiradora de elétrons do grupamento nitro é o principal responsável pelo uso de nitro olefinas em reações do tipo Diels-Alder e em reações de adição conjugada<sup>38</sup>.

Denmark *et al.* investigaram as reações envolvendo nitro olefinas e alcenos cíclicos na construção de compostos policíclicos<sup>58</sup>. Em um exemplo representativo<sup>59</sup>, a nitro olefina (10) foi reagida com ciclopenteno em uma cicloadição intramolecular do tipo [ 4 + 2 ] (Esq. 15).



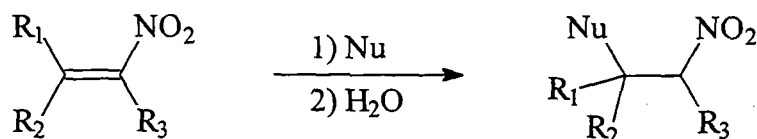
**Esquema 15-** Exemplo da utilização de nitro olefinas em reações de cicloadição.

De maneira geral essas reações geram produtos de cicloadição em rendimentos que se estendem de moderados a bons<sup>60</sup>. Cicloadições intramoleculares também têm sido publicadas, e são capazes de formar anéis de cinco e seis membros<sup>61,62</sup>, entretanto, grupos substituintes na nitro olefina tem um significativo efeito sobre a velocidade da reação e estabilidade dos produtos.

A adição conjugada à nitro olefinas é um importante método para construção de novas ligações carbono-carbono. Desta forma as nitro olefinas são frequentemente utilizadas como “aceptores de Michael” em reações de adição de nucleófilos de carbono estabilizados tais como enaminas<sup>63,64</sup>, enolatos de lítio<sup>65,66</sup>, enol éteres de silício e cetenos acetatos de silício<sup>67,68</sup>.

Avanços significativos também têm sido publicados sobre a adição de compostos organometálicos não estabilizados derivados de lítio<sup>69-70</sup>, magnésio<sup>71</sup>, zinco<sup>72,73</sup>, alumínio<sup>74,75</sup>, e cobre<sup>48,76,77</sup>. Nestas reações o composto é alquilado na

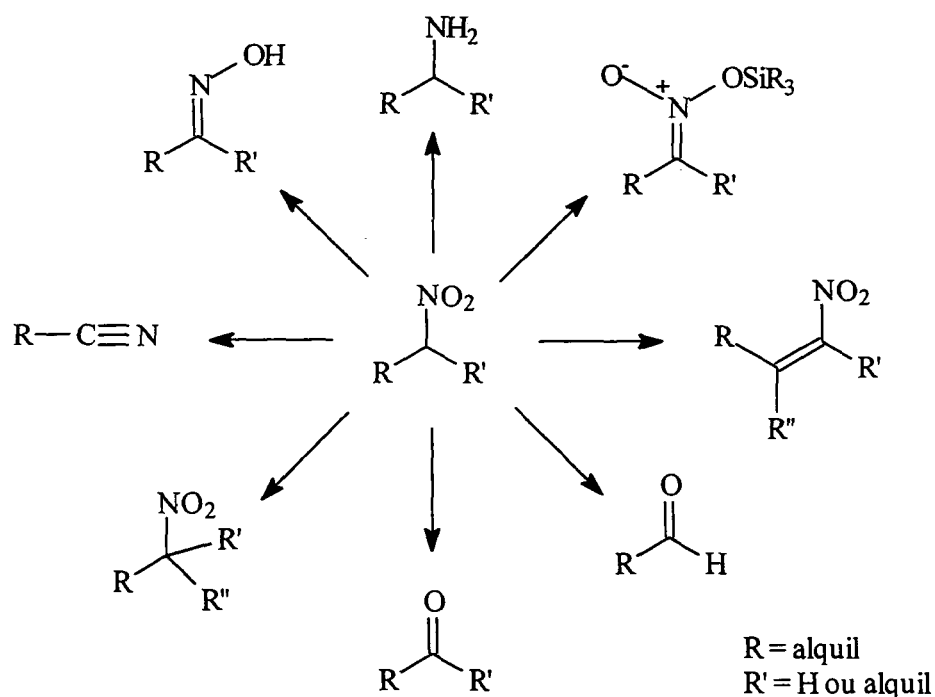
posição 4, proporcionando a formação dos nitrocompostos saturados correspondentes (Esq. 16).



**Esquema 16-** Adição de nucleófilos à nitro olefinas.

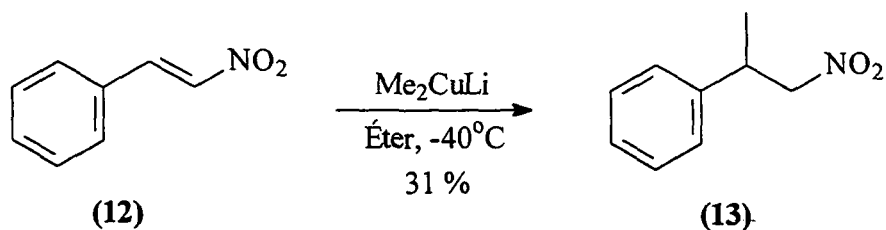
O uso das nitro olefinas como aceptores de Michael tem recebido muita atenção, devido à contínua descoberta de métodos eficientes para converter o grupamento nitro em outros grupos funcionais. A mais importante destas transformações foi descoberta em 1894, e é a conversão do grupamento nitro ao aldeído ou à cetona, também conhecida como reação de Nef<sup>78</sup>. Além disso, o grupamento nitro pode ativar a ligação carbono-hidrogênio adjacente na formação de ânions e diânions denominados nitronatos<sup>79,80</sup>, sendo esses usados em alquilações pela reação com brometos ou iodetos de alquila, mesilatos ou *p*-toluenosulfonatos.

Algumas das importantes transformações dos nitrocompostos estão mostradas no esquema abaixo (Esq. 17)



**Esquema 17-** Algumas transformações funcionais do grupamento nitro.

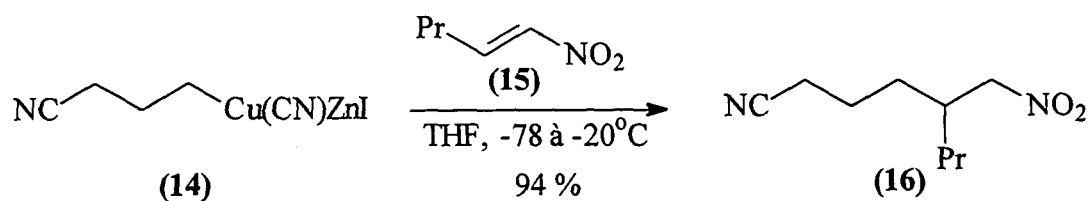
As adições de espécies organometálicas à nitro olefinas geralmente ocorrem em rendimentos satisfatórios. Surpreendentemente os artigos sobre adição de derivados organocobre à nitro olefinas são raros e as reações procedem-se geralmente em rendimentos apenas moderados. Um exemplo é a adição da espécie  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  ao nitroestireno<sup>B1</sup> (Esq. 18).



**Esquema 18-** Adição de dimetilcuprato de lítio ao nitroestireno.

Os nitronatos de lítio obtidos depois da adição podem adicionar às nitro olefinas também, levando aos produtos de polimerização observados em muitas reações.

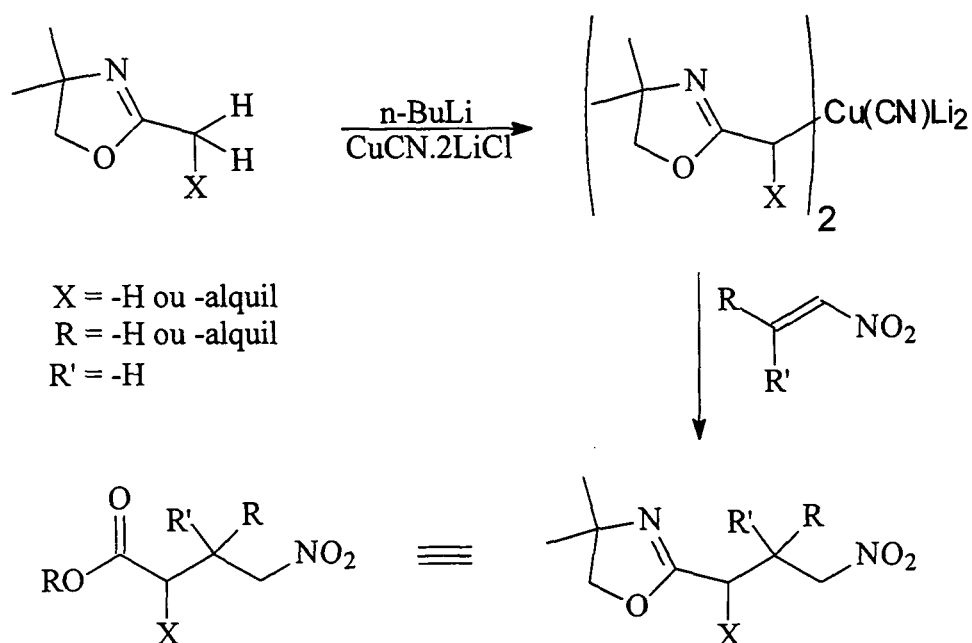
Já os reagentes de cobre, derivados de compostos organozinco, adicionam-se à vários tipos de nitro olefinas em altos rendimentos e com pouca formação de subprodutos<sup>82</sup>. Um exemplo é a adição do zincocianocuprato (**14**) ao 1-nitro-1-penteno (**15**), em excelente rendimento<sup>49</sup> (Esq. 19).



**Esquema 19-** Exemplo da adição de zincocianocuprato à nitro olefinas.

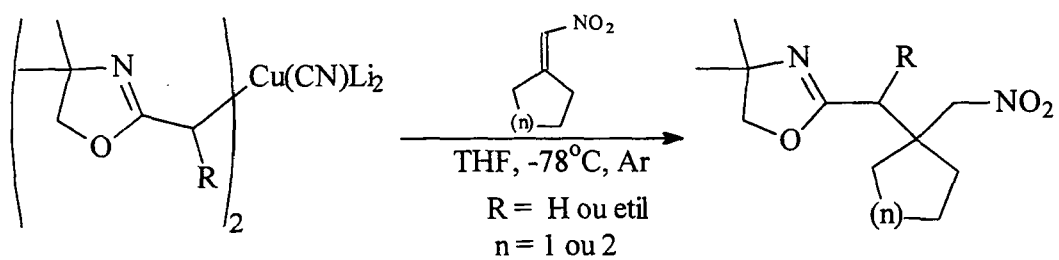
## 2. OBJETIVOS

Esta primeira parte do trabalho tem por objetivo investigar a reatividade dos cianocupratos de estequiometria  $R_2Cu(CN)Li_2$ , derivados de 2-oxazolinas, com nitro olefinas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, permitindo a funcionalização da posição  $\beta$  destes sistemas (Esq. 20).



**Esquema 20-** Proposta de adição de cianocupratos oxazolínicos à nitro olefinas.

Pretendeu-se também explorar a versatilidade dos cianocupratos oxazolínicos na formação de centros quaternários  $\beta$ -funcionalizados, pela reação destes com nitro olefinas di-substituídas na posição 2 (Esq. 21).



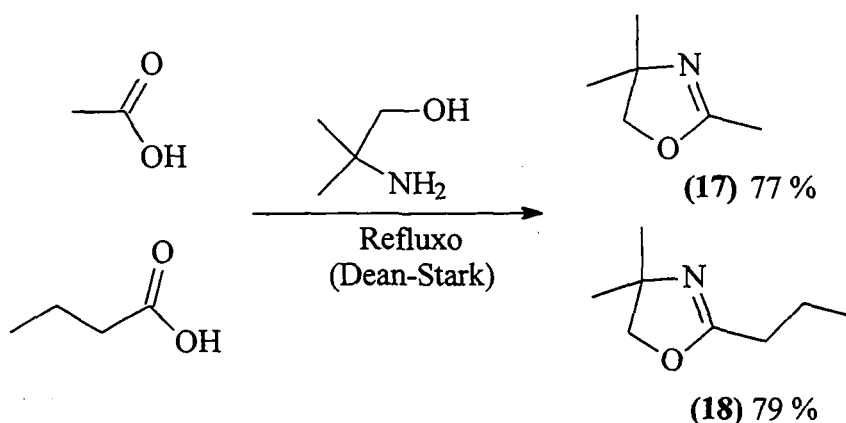
**Esquema 21-** Proposta de obtenção de centros quaternários  $\beta$ -funcionalizados pela reação de cupratos oxazolínicos com nitro olefinas di-substituídas na posição 2.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1. PREPARAÇÃO DAS 2-OXAZOLINAS

Na preparação das 2-oxazolininas foi utilizado o método clássico<sup>83</sup>, reação de  $\alpha$ -aminoálcoois com ácidos carboxílicos sob refluxo. As reações do 2-amino-2-metil-1-propanol com ácido butírico e acético num sistema “Dean-Stark” geraram as oxazolininas (**17**) em 79 % e (**18**) em 77% de rendimento (Esq. 22).

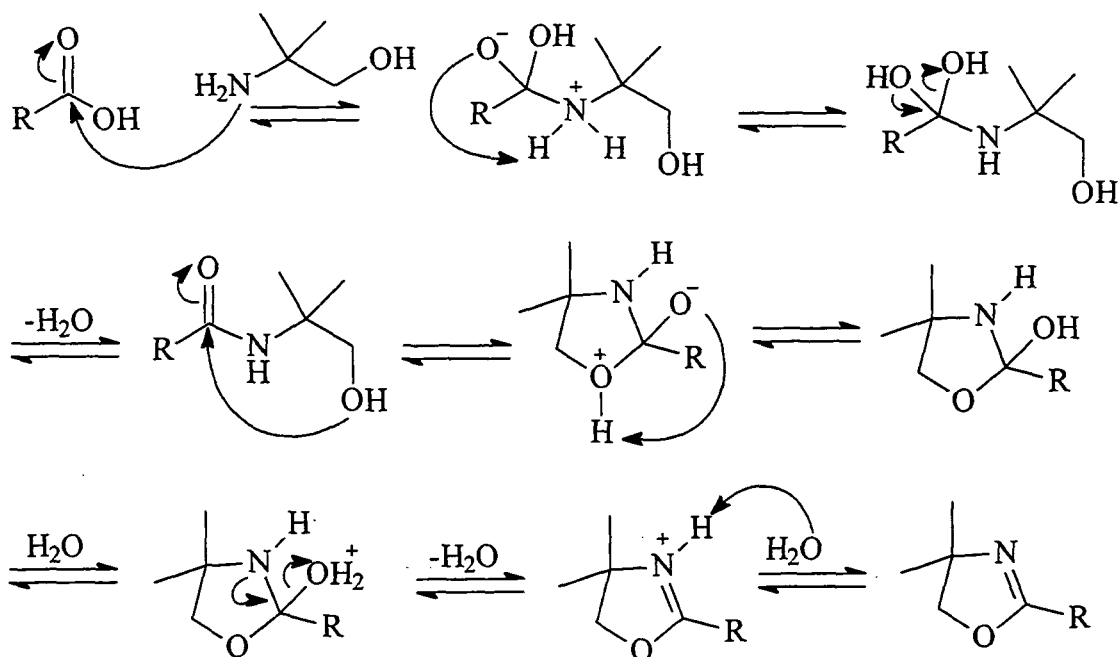
O uso do sistema de refluxo acoplado ao “Dean-Stark” proporciona eliminação da água do meio reacional, deslocando o equilíbrio na formação das oxazolininas.



**Esquema 22-** Síntese das oxazolininas (**17**) e (**18**).

As oxazolininas foram caracterizadas através de análises de infravermelho (IV) e ressonância magnética de hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H). No espectro IV observa-se a banda próxima a 1664 cm<sup>-1</sup>, caracterizando a ligação C=N do anel oxazolinínico. No espectro de RMN <sup>1</sup>H os hidrogênios do grupo CH<sub>2</sub> mostram um singlete próximo a  $\delta$  4,5 ppm. Já os  $\alpha$ -oxazolinínicos aparecem como um singlete em 2,5 ppm no composto (**17**) e como um tripleto em  $\delta$  2,1 ppm para o composto (**18**).

O mecanismo da reação de ciclização passa pela formação de uma amida intermediária, como mostrado no esquema 23.

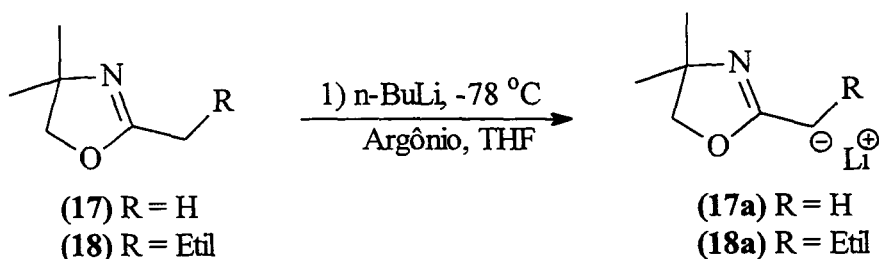


**Esquema 23-** Mecanismo proposto para formação do anel das 2-oxazolininas.

### 3.2. FORMAÇÃO DOS CIANOCUPRATOS DAS 2-OXAZOLINAS.

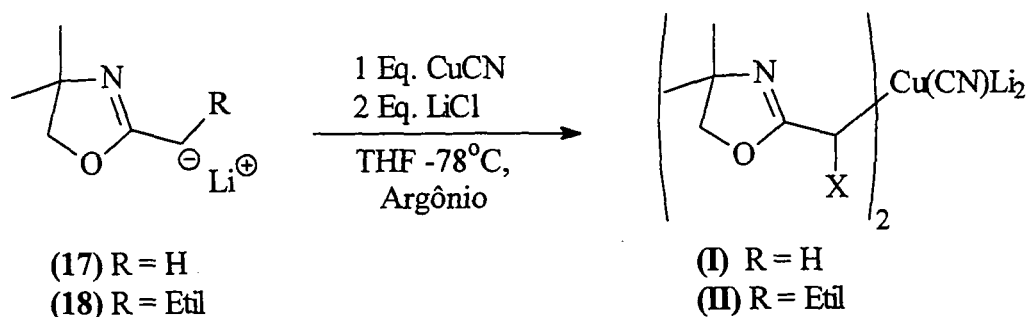
Os cianocupratos oxazolínicos foram preparados à  $-78^{\circ}\text{C}$  e *in-situ*, devido à sua instabilidade em temperaturas superiores à  $-30^{\circ}\text{C}$ . A secagem dos sais de cobre e lítio é determinante para a formação deste intermediário, sendo necessário que o LiCl seja submetido à pressão reduzida ( $\sim 1,0 \times 10^{-3}$  mmHg) durante 3 horas à  $120^{\circ}\text{C}$ . O CuCN é seco à mesma pressão, contudo à temperatura ambiente durante 1 hora.

A formação dos complexos de cobre envolve inicialmente a preparação do ânion de lítio da 2-oxazolinina via deprotonação com n-BuLi em THF, à  $-78^{\circ}\text{C}$  e sob atmosfera inerte (Esq. 24), o qual gera uma solução amarela.



**Esquema 24-** Preparação do ânion de lítio das 2-oxazolininas.

A formação dos cupratos oxazolínicos ocorre mediante adição do ânion de lítio previamente preparado à mistura estequiométrica de sais de cobre e lítio, gerando uma coloração avermelhada (Esq. 25).

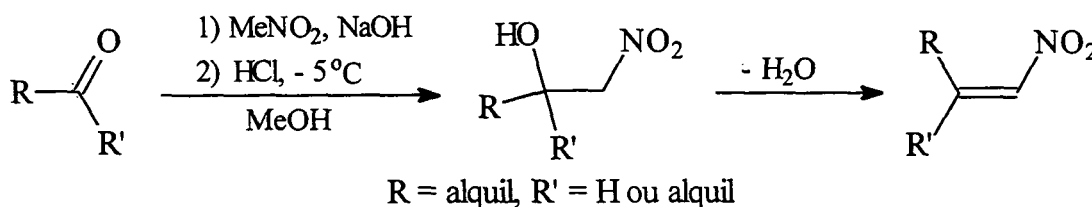


**Esquema 25-** Formação dos cianocupratos oxazolínicos.

Devido à sua instabilidade em temperaturas à  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , os complexos **(I)** e **(II)** não foram isolados. A forma de comprovar sua formação é verificar seu comportamento nas reações efetuadas, que serão discutidas adiante (item 3.4, p. 32).

### 3.3. PREPARAÇÃO DAS NITRO OLEFINAS

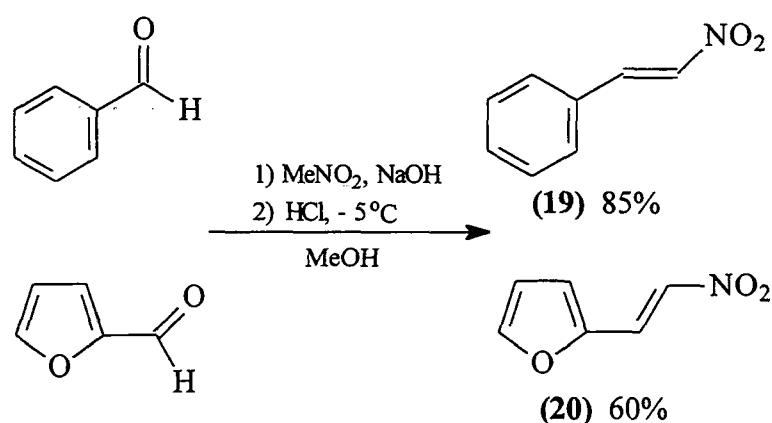
Na obtenção das nitro olefinas optou-se por utilizar as metodologias descritas na literatura. A maioria das nitro olefinas utilizadas foram obtidas mediante desidratação dos respectivos  $\beta$ -nitroálcoois formados na reação de Henry. Vários aldeídos e cetonas foram reagidos com nitrometano em meio básico e então desidratados numa etapa posterior (Esq. 26).



**Esquema 26-** Metodologia utilizada na preparação de algumas nitro olefinas.

A etapa de desidratação geralmente requer a formação de um intermediário que possua um bom grupo abandonador na posição  $\beta$  do sistema, e para tal existem muitas metodologias na literatura<sup>38,84,85</sup>. Entretanto em algumas condensações nitroaldólicas os produtos de eliminação dos  $\beta$ -nitroálcoois, as nitro olefinas, são obtidas de maneira "one-pot"<sup>86</sup>, não sendo necessário o uso da etapa adicional de desidratação.

Desta forma o nitroestireno (19) e o nitrofurfuril (20) foram obtidos diretamente, em apenas uma etapa reacional. Estes compostos foram purificados por recristalização em etanol, em bons rendimentos (Esq. 27).



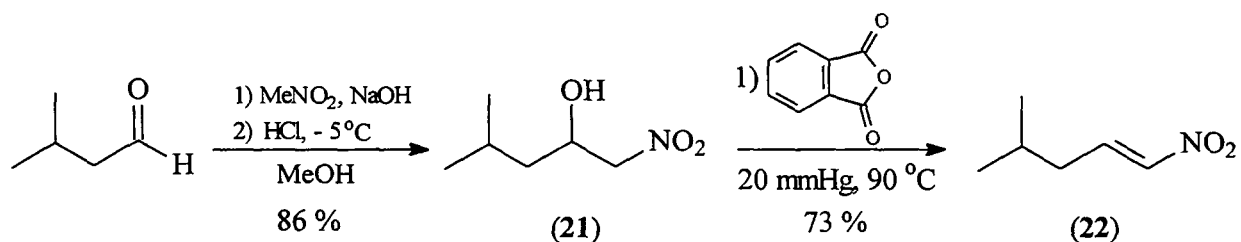
**Esquema 27-** Preparação do nitroestireno **(19)** e do nitrofurfuril **(20)**.

A obtenção do composto 4-metil-1-nitro-1-penteno **(22)** foi planejada via desidratação do nitroálcool **(21)**, formado mediante a condensação do isovaleraldeído com nitrometano, em 84% de rendimento (Esq. 28, p. 28).

Na etapa de desidratação várias condições reacionais foram testadas, como exemplo o refluxo do nitroálcool **(21)** em metanol e em meio ácido, ou na presença de NaOH ou KOH.

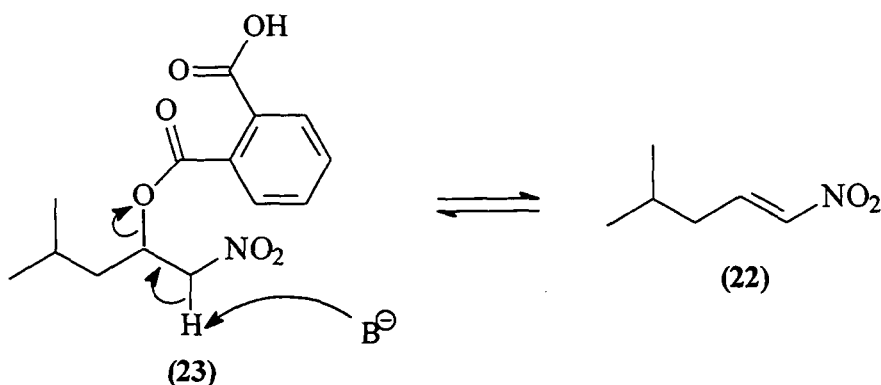
Embora essas sejam metodologias usualmente utilizadas em reações de eliminação de álcoois, após várias tentativas estas não forneceram bons resultados na eliminação de  $\beta$ -nitroálcoois. Estudos efetuados posteriormente na literatura<sup>44</sup> informaram que algumas nitro olefinas são rapidamente polimerizadas na presença de bases fortes, e decompõem-se sobre aquecimento.

A reação entre o nitroálcool **(21)** e anidrido ftálico sob refluxo possibilitou a obtenção da nitro olefina **(22)** em 73 % de rendimento (Esq. 28).



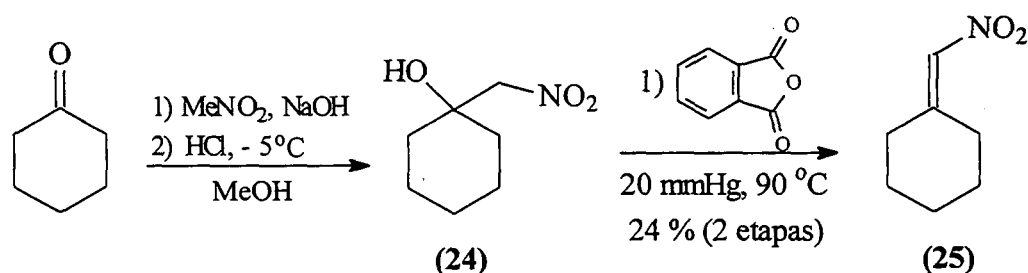
**Esquema 28-** Preparação do 4-metil-1-nitro-1-penteno (**22**).

Nesta reação ocorre inicialmente a formação do éster intermediário (**23**), sendo que o grupamento “ftalato” desta molécula deve atuar como grupo abandonador na etapa final do mecanismo (Esq. 29).



**Esquema 29-** Mecanismo proposto para formação da nitro olefina (**22**).

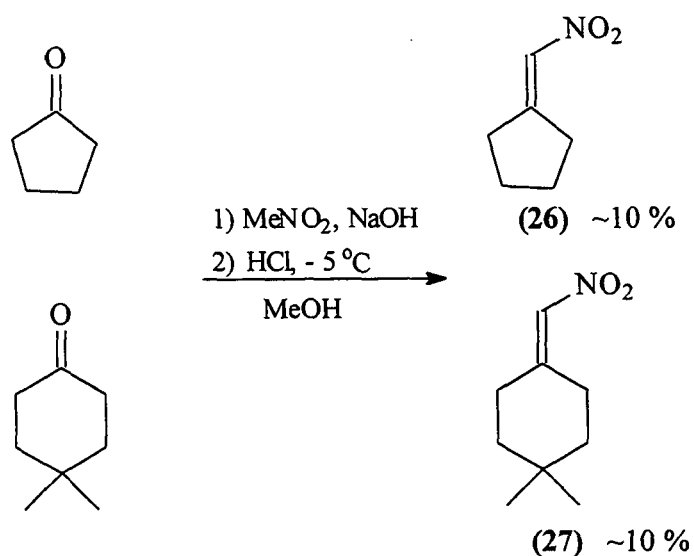
A síntese da nitro olefina (**25**) foi otimizada com a mesma metodologia utilizada para o composto (**22**), através da β-eliminação do nitroálcool (**24**) usando-se anidrido ftálico (Esq. 30).



**Esquema 30-** Preparação do 7-nitro-1-ciclohexilideno (**25**).

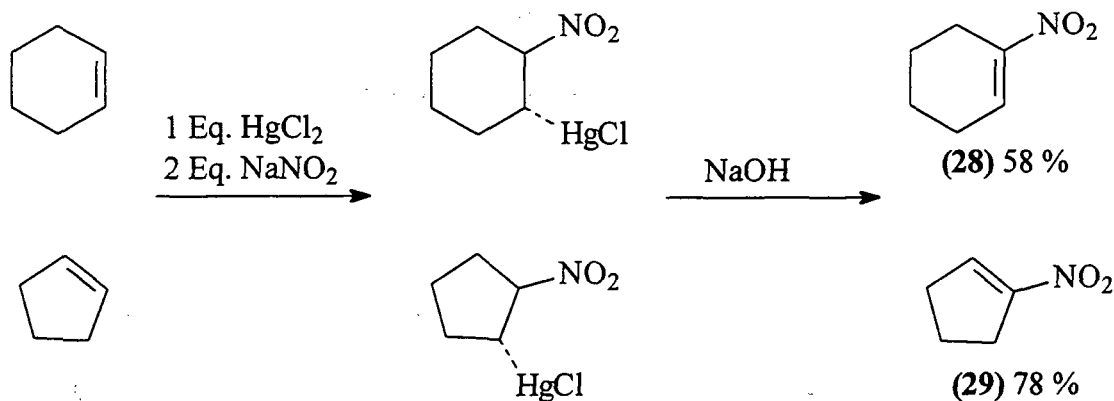
Entretanto, as  $\beta$ -eliminações com anidrido ftálico não forneceram bons resultados na síntese das nitro olefinas (**26**) e (**27**). Em todas as reações com o anidrido ftálico, efetuadas sob refluxo, observou-se decomposição dos produtos.

Contudo, durante as reações de condensação nitroaldólica foi observado a formação das respectivas nitro olefinas como produto secundário (Esq. 31). Mesmo em baixos rendimentos, as nitro olefinas (**26**) e (**27**) foram isoladas e caracterizadas.



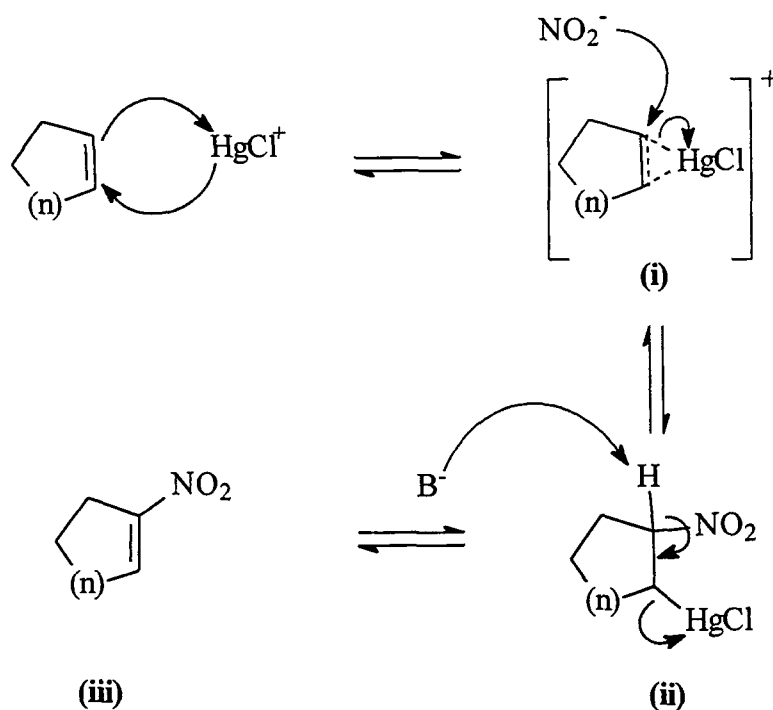
**Esquema 31-** Preparação das nitro olefinas (**26**) e (**27**).

Os nitrocompostos cíclicos  $\alpha,\beta$ -insaturados foram preparados a partir da nitromercuração de olefinas cíclicas<sup>57</sup>, pela reação destas com cloreto mercúrico e nitríto de sódio seguido de eliminação em meio básico (Esq. 32).



**Esquema 32-** Preparação das nitro olefinas (27) e (28).

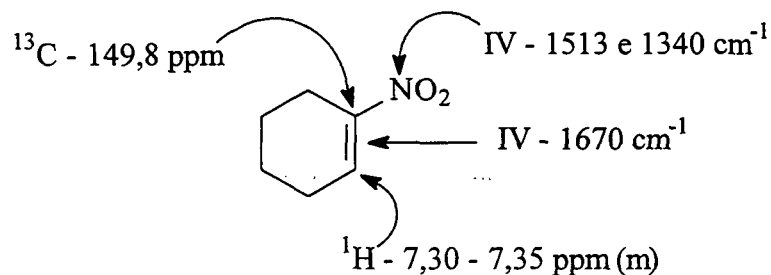
Na formação destas nitro olefinas cíclicas ocorre inicialmente um ataque eletrofílico do sal de mercúrio às nitro olefinas e depois, provavelmente, a formação de um íon mercurinium cíclico<sup>87</sup> (i) (Esq. 33, p. 31) como intermediário. A eliminação do cloreto mercurioso passa pela abstração do hidrogênio da posição  $\alpha$ -nitro do nitromercurial (ii), sendo que o par de elétrons deste é utilizado na regeneração da dupla ligação (Esq. 33).



**Esquema 33-** Proposta mecanística de obtenção das nitro olefinas cíclicas via nitromercuração.

As nitro olefinas foram caracterizadas através de análises de IV e RMN  $^1\text{H}$ . As análises de infravermelho mostraram bandas na região de  $1491$  a  $1540\text{ cm}^{-1}$  e entre  $1310$  e  $1340\text{ cm}^{-1}$  devido às absorções assimétricas e simétricas, respectivamente, características do grupo  $\text{NO}_2$ . A banda relativa à ligação ( $\text{C}=\text{C}$ ) apareceu na faixa de  $1622$  a  $1670\text{ cm}^{-1}$  em todas as nitro olefinas. Dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  pode-se ressaltar os hidrogênios olefínicos, que devido ao efeito de forte desblindagem aparecem entre  $\delta 6,91$  e  $7,97\text{ ppm}$ .

No esquema 34, como exemplo, estão mostrados alguns dados espectroscópicos da nitro olefina (28).

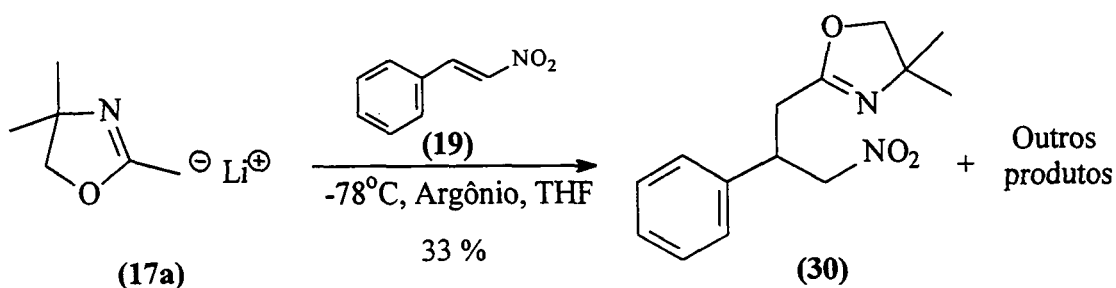


**Esquema 34-** Alguns dados espectroscópicos do 1-nitro-1-ciclo-1-ciclohexeno (**28**).

### 3.4. ADIÇÃO DO CIANOCUPRATO OXAZOLÍNICO (**I**) À NITRO OLEFINAS $\alpha,\beta$ -INSATURADAS.

Antes de testar-se a adição do cianocuprato oxazolínico (**I**) às nitro olefinas estudou-se a adição do ânion oxazolínico (**17a**) a um sistema nitro olefínico, com o intuito de determinar a influência do sal de cobre nestas reações.

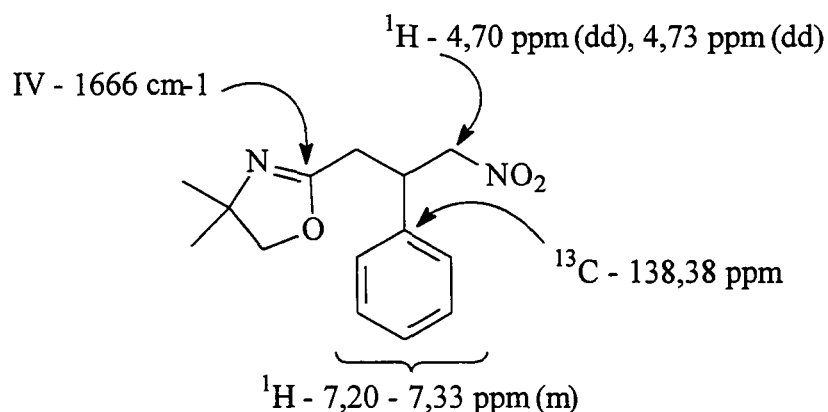
Quando o ânion (**17a**) foi submetido a reação com o nitroestireno (**19**) obteve-se o produto de adição 1,4 (**30**) em 33% de rendimento, juntamente com outros produtos secundários não identificados (Esq. 35).



**Esquema 35-** Adição do ânion oxazolínico de lítio (**17a**) ao nitroestireno (**19**).

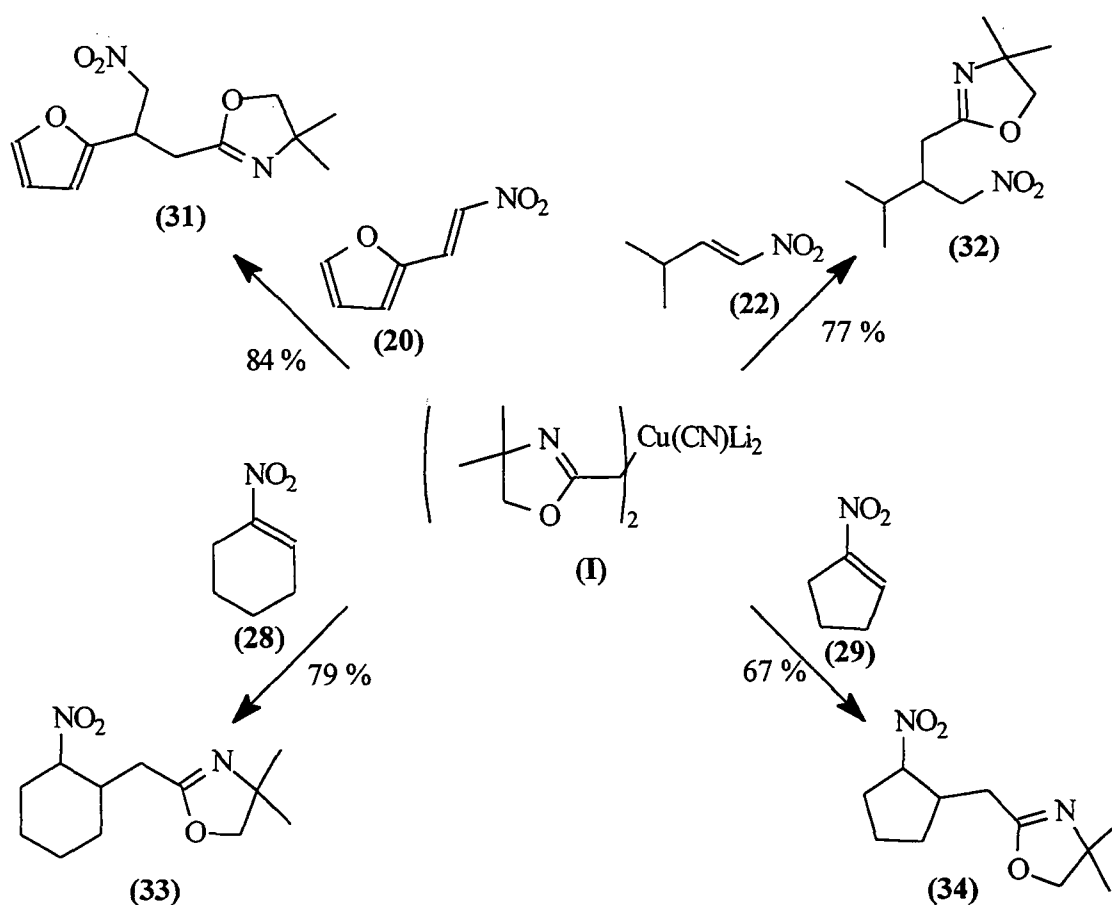


$\delta$  127,40 e 129,16 ppm aparecem os CH aromáticos. Em  $\delta$  79,11 e 79,46 ppm aparecem o CH<sub>2</sub> do anel oxazolinico e o CH<sub>2</sub>  $\alpha$ -nitro, respectivamente. Alguns dados espectroscópicos do composto **(30)** estão esquematizados abaixo (Esq. 37).



**Esquema 37-** Alguns dados espectroscópicos da nitro oxazolina **(30)**

A grande diferença observada nas reações entre o ânion oxazolinico de lítio **(17a)** e o cianocuprato oxazolinico **(I)** com nitroestireno, evidenciou uma melhor reatividade dos cupratos oxazolinicos comparada a do ânion na ausência dos sais de cobre, o que nos estimulou a estudar a versatilidade desta reação testando-a com outros sistemas nitro olefinicos (Esq. 38).



**Esquema 38-** Adição do cianocuprato oxazolinico às nitro olefinas.

Resultados similares a reação do cianocuprato oxazolinico (I) com o nitroestireno foram verificados na reação do mesmo complexo com as nitro olefinas (20), (22), (28) e (29), obtendo-se as nitro oxazolininas (31), (32), (33) e (34) em 84, 77, 79 e 67 % de rendimento, respectivamente.

Todos os produtos de adição foram caracterizados através de espectroscopia de infravermelho, RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e CG/EM. Os dados espectroscópicos relativos ao anel oxazolinico e ao grupamento nitro destas moléculas, mostraram-se muito similares aos da nitro oxazolinina (30).

No composto (31) os sinais dos hidrogênios em  $\delta$  6,16; 6,27 e 7,33 ppm cuja multiplicidade (um dubleto e dois duplos dubletos, respectivamente), é devido aos

acoplamentos dos hidrogênios do grupo furfúril (espectro p. 124): Os carbonos do anel furfúril aparecem em  $\delta$  107,23; 110,32; 142,50 e 158,48 ppm, sendo o último referente ao carbono quaternário do anel, como mostrado na figura 4:

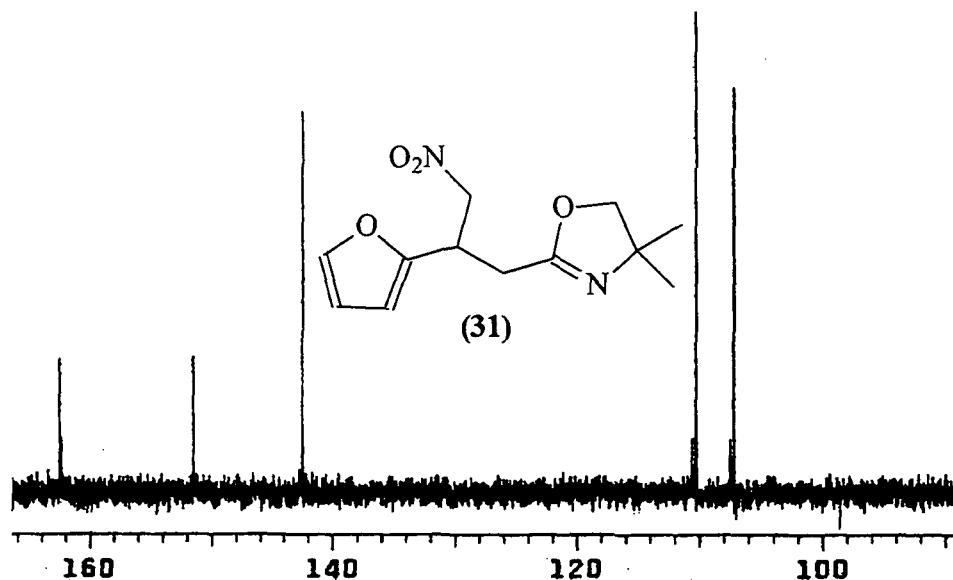
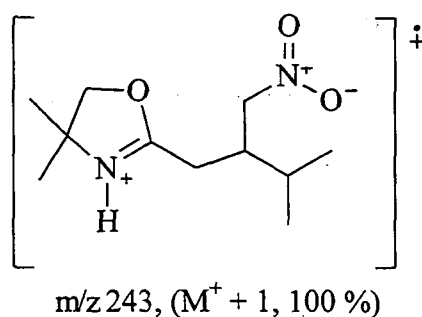


Figura 4- Porção do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) da nitro oxazolina (31).

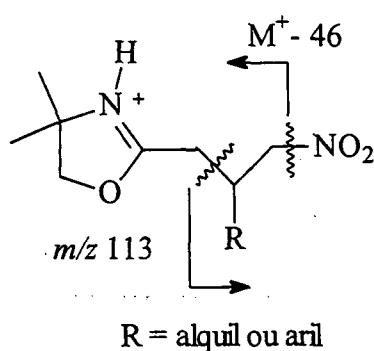
O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (32) (espectro p. 127) mostra, além dos sinais do grupo nitro e do anel oxazolinico, os dubletos referentes aos hidrogênios metílicos em  $\delta$  0,91 e 0,93 ppm. O hidrogênio  $\beta$ -oxazolinico aparece como um multiplete em  $\delta$  2,66 ppm.

Nitrocompostos alifáticos raramente geram picos relativos ao íon molecular ( $M^+$ ), observáveis em análises de CG/EM<sup>88</sup>. Entretanto observou-se em todas as nitro oxazolinias o picos ( $M^+ + 1$ ) com intensidade variada, fato que pode estar relacionado à própria calibragem do equipamento ou, provavelmente, à protonação do nitrogênio endocíclico do anel oxazolinico. No composto (32) como exemplo, observa-se o pico ( $M^+ + 1$ ) como o base (Esq. 39) (espectro p.128).



**Esquema 39-** Fragmento proposto para o pico ( $M^+ + 1$ ) da nitro-oxazolina (**32**).

As fragmentações dos espectros de massa das nitro oxazolinias seguem um padrão característico. O pico ( $M^+ - 46$ ), resultante da clivagem da ligação C-NO<sub>2</sub>, aparece em todos os compostos. Em alguns casos observa-se também a presença do pico ( $m/z$  113), relativo à perda da porção oxazolinica (Esq. 40).



**Esquema 40-** Padrões de fragmentação característicos das nitro olefinas.

Durante as reações do cianocuprato oxazolinico (**I**) com as nitro olefinas cíclicas (**33**) e (**34**) observou-se, através de análises de CCD e de CG, a formação de mistura de diastereoisômeros *cis* e *trans* (Fig.5).

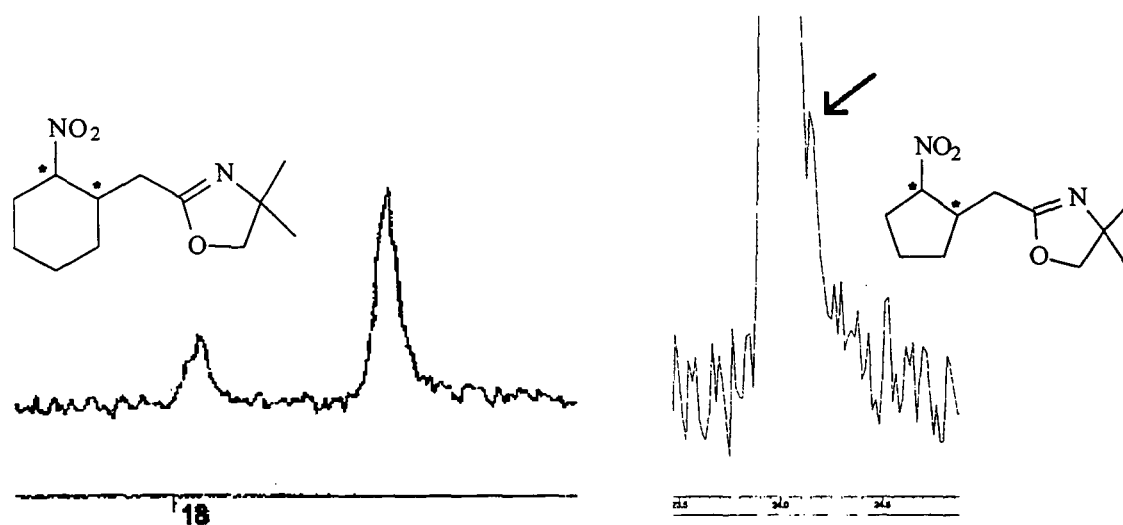


Figura 5- Cromatogramas das nitro oxazolinas (33) (esquerda) e (34) (direita).

Ambas as misturas diastereoisoméricas foram caracterizadas através de análises de CG/EM. O espectro de massa dos diastereoisômeros do composto (33) é mostrado na figura 6.

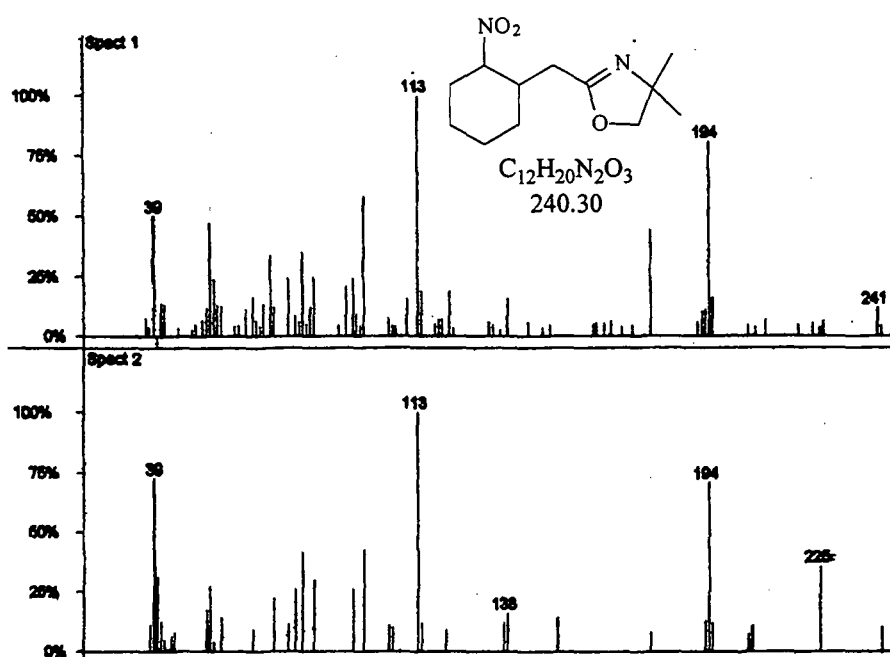
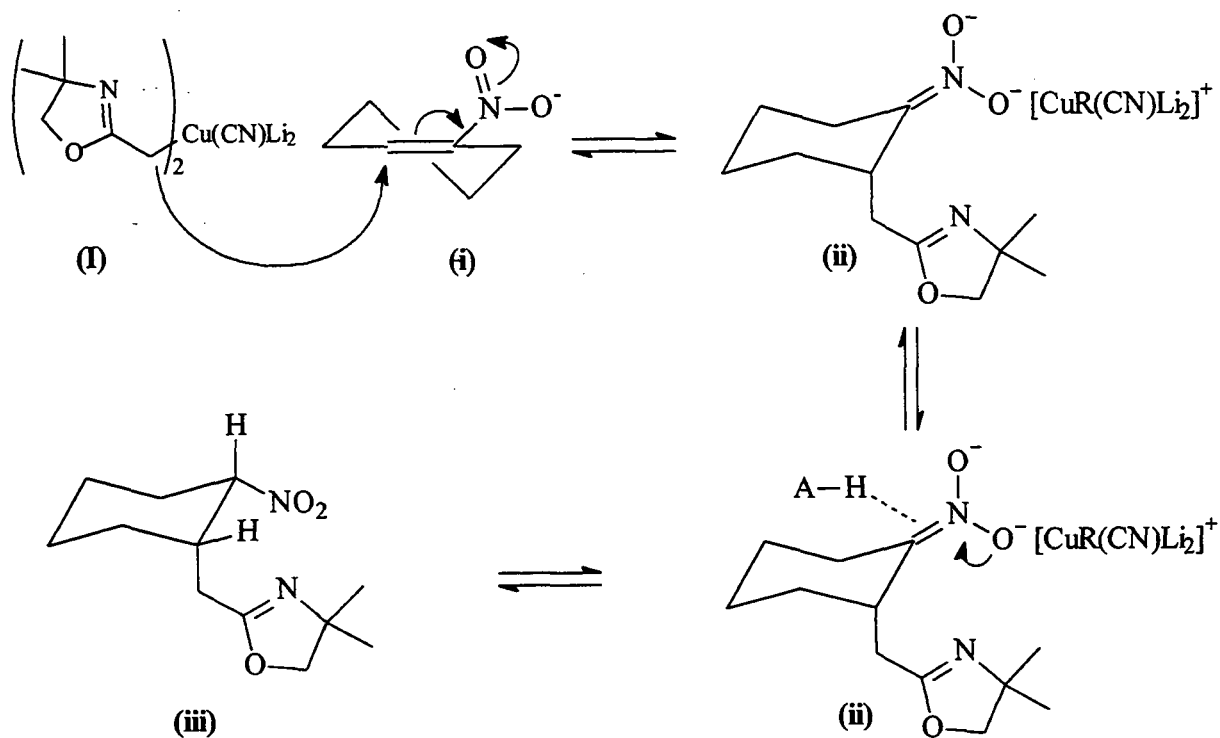


Figura 6- Espectro de massa da mistura *cis* / *trans* da nitro oxazolina (33).

Alguns exemplos da adição de espécies organometálicas à nitro olefinas cíclicas já publicadas<sup>74,89,90</sup> também mostram a formação de mistura diastereoisômerica, em que o isômero *cis* é geralmente favorecido.

Considerando o mecanismo proposto para a reação, a preferencial formação do diastereoisômero *cis* se dá, provavelmente, devido a protonação do nitronato intermediário (ii) ocorrer pela posição axial ou pseudo-axial do sistema. A localização dos elétrons ligantes do carbono do íon nitronato é energeticamente importante<sup>91</sup> na formação do isômero menos estável.

No esquema 41 está representada o mecanismo de adição do cianocuprato (I) à nitro olefinas de 6 membros. A protonação do nitronato (ii) pela posição axial gera um sistema com substituição axial-equatorial:



**Esquema 41-** Proposta mecanística da adição de cupratos oxazolínicos à nitro olefinas cíclicas de 6 membros.

Embora fosse esperado isolar ambos os diastereoisômeros da nitro oxazolina (33), ao final da reação apenas um destes foi isolado, sendo que este foi posteriormente caracterizado através de análises de RMN  $^1\text{H}$  como o isômero com configuração relativa *trans*. O dado determinante na caracterização deste estereoisômero é o triplo-dubleto observado em  $\delta$  4,33 ppm, devido ao acoplamento diaxial do hidrogênio  $\alpha$ -nitro com os hidrogênios  $\text{H}'$  e  $\text{H}''$ , com  $J = 11,1$  Hz, e ao acoplamento axial-equatorial do mesmo hidrogênio com  $\text{H}'''$ , com  $J = 3,9$  Hz (Fig. 7). O alto valor da constante de acoplamento  $J(\text{H}-\text{H}',\text{H}'')$  descarta a possibilidade do composto em questão se tratar do epímero *cis*.

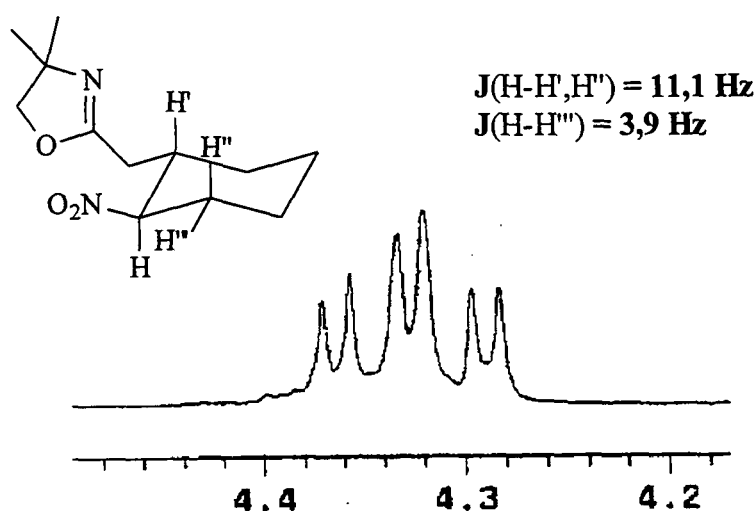
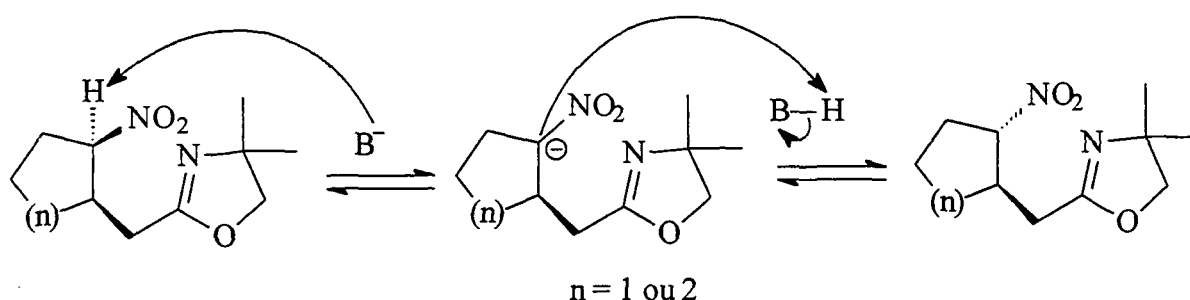


Figura 7- Porção do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) da nitro oxazolina (33).

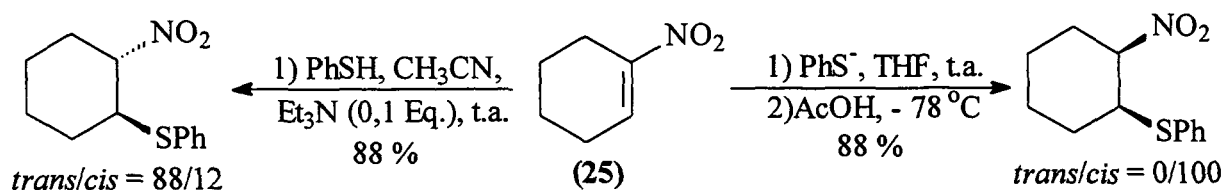
No entanto há algumas considerações a serem feitas neste caso. Na extração de reações envolvendo cianocupratos o procedimento padrão envolve normalmente<sup>2</sup> a agitação da mistura reacional cloreto de amônio/hidróxido de amônio 9:1. A adição desta solução à mistura reacional mantém o pH entre 9 e 10 e elimina o risco de formação de HCN, devido à presença de íons cianeto em solução.

Como o hidrogênio  $\alpha$ -nitro é ácido este pode ser abstraído pela base e contribuir para que um equilíbrio termodinâmico ocorra, favorecendo a formação do isômero mais estável, com configuração relativa *trans* (Esq. 42).



**Esquema 42-** Proposta de isomerização das nitro oxazolinas cíclicas (33) e (34).

Na adição de tióis ao 1-nitro-1-ciclohexeno (25) em condições termodinâmicas, Kamimura *et al.*<sup>90</sup> observaram preferencial formação do isômero *trans*. Porém quando o ânion tiolato foi adicionado sobre a mesma nitro olefina seguido de protonação a baixa temperatura, o isômero *cis* foi exclusivamente formado (Esq. 43).



**Esquema 43-** Adição de feniltiol ao 1-nitro-1-ciclohexeno (25).

Os resultados obtidos por Kamimura reforçaram a teoria de que as condições utilizadas na extração (meio básico) devem estar relacionados à formação dos diastereoisômeros. Em um teste realizado, repetiu-se a reação entre o cianocuprato

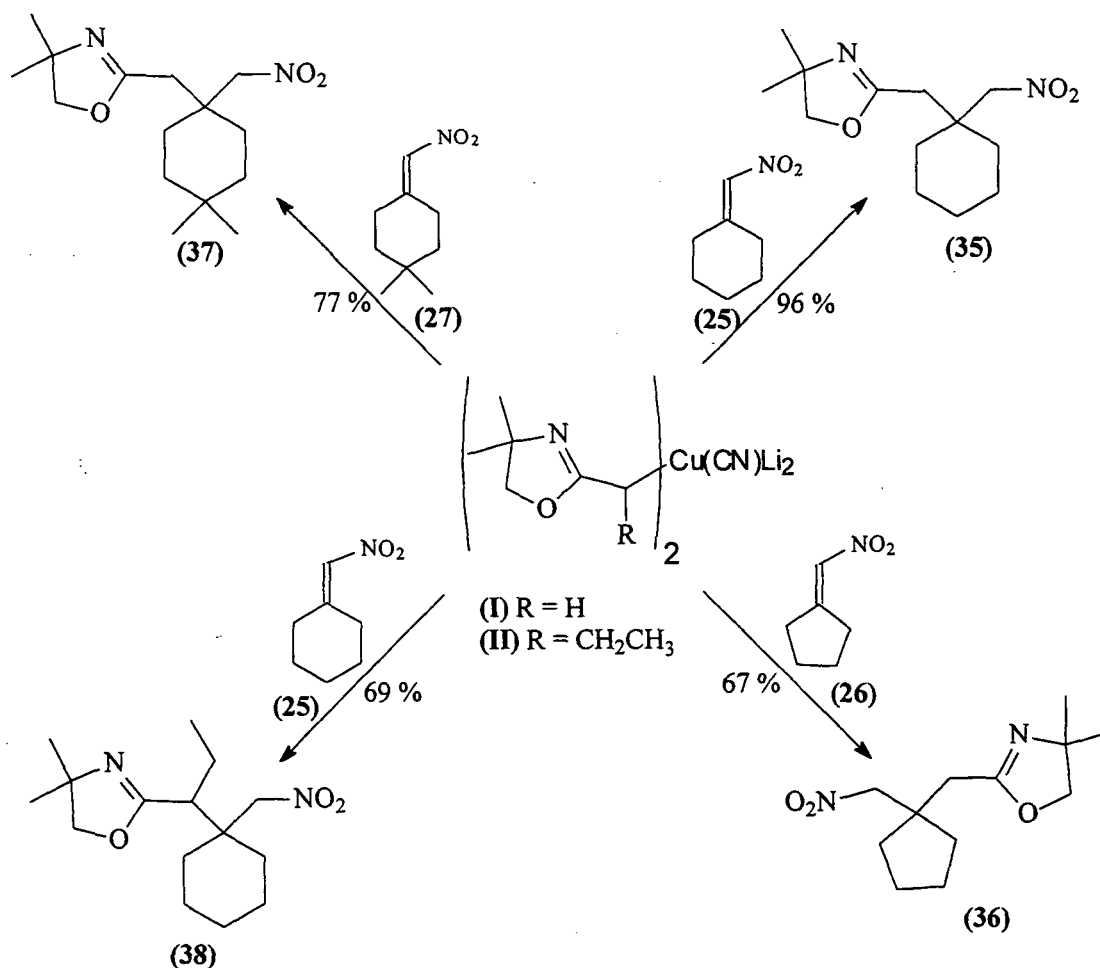
oxazoliníco (I) com 1-nitro-1-ciclopentano (29) (Esq. 38, p. 35) e extraiu-se apenas com água destilada, no qual foi observado através de CCD a formação de apenas um produto de adição. Quando a mesma mistura reacional foi agitada com cloreto de amônio/hidróxido de amônio, a formação do epímero foi observada por CCD e confirmada por CG/EM (espectros p. 132).

A nitro oxazolina (34) foi obtida como uma mistura de diastereoisômeros na proporção 92:8 quando a extração foi realizada em meio básico. Entretanto a caracterização dos isômeros *cis* e *trans* não foi até o momento confirmada, já que os dados de RMN (80 MHz) obtidos são muito similares para as duas amostras. As constantes de acoplamento *cis* e *trans* variam igualmente entre 5-10 Hz, o que impede a determinação da configuração das amostras por este método. Na tentativa de caracterizar os isômeros algumas amostras foram enviadas para realização de outras análises de RMN em outros laboratórios, entretanto verificou-se a epimerização destas devido o tempo decorrido entre o envio e a realização dos experimentos. A dificuldade em obter-se espectros dos isômeros isoladamente dificultou ainda mais a caracterização destes epímeros.

### 3.5. FORMAÇÃO DE CENTROS QUATERNÁRIOS.

Devido aos resultados inicialmente obtidos na adição de cianocupratos oxazolinícos à nitro olefinas mono-substituídas, propôs-se explorar a versatilidade deste processo na formação de centros quaternários, via reação com nitrocompostos  $\alpha,\beta$ -insaturados 2-di-substituídos.

A adição dos cianocupratos oxazolínicos às nitro olefinas di-substituídas na posição 2 levou à formação de centros quaternários, como mostrado no esquema 44.



**Esquema 44-** Adição de cianocupratos oxazolínicos à nitro olefinas 2-di-substituídas.

A reação da nitro olefina (25) com o ciano-cuprato oxazolínico (I) forneceu a nitro oxazolina (35) isolada em 96% de rendimento. A adição deste mesmo cuprato, sob as mesmas condições, às nitro olefinas (26) e (27) proporcionou a obtenção das nitro oxazolinas (36) e (37) em 67% e 77% de rendimento, respectivamente.

Como esperado, os dados espectroscópicos dos compostos **(35)**, **(36)** e **(37)** são muito parecidos devido à similaridade estrutural destes compostos. O espectro de infravermelho dos compostos comprova a presença do grupo oxazolinico devido à banda em  $1664\text{ cm}^{-1}$ , referente à ligação C=N. As duas bandas próximas à 1540 e 1370 caracterizam a presença do grupamento nitro nas moléculas.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  destes compostos mostra os hidrogênios  $\alpha$ -oxazolinicos como singletos entre  $\delta$  2,46 e 2,54 ppm e os hidrogênios  $\alpha$ -nitro também como singletos entre  $\delta$  4,66 e 4,59 ppm. Os hidrogênios do anel alifático aparecem como multipletos entre  $\delta$  1,26 e 1,65 ppm. No composto **(37)** as metilas da posição 4 do anel geram dois singletos em  $\delta$  0,87 e 0,88 ppm.

Os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  dos compostos **(35)**, **(36)** e **(37)** mostram os carbonos quaternários ( $\text{sp}^2$  oxazolinicos) entre  $\delta$  162,7 e 163 ppm. Os carbonos quaternários da posição 4 (dimetilado) do anel oxazolinico aparecem em  $\delta$  67,1 ppm em todas as moléculas. Os carbonos  $\alpha$ -nitro aparecem entre  $\delta$  81,6 e 81,9 ppm e os carbonos quaternários  $\beta$ -funcionalizados, formados na reação de adição, apresentaram os sinais entre  $\delta$  36,95 e  $\delta$  45,01 ppm. O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da nitro oxazolina **(36)** está mostrado na figura 8.

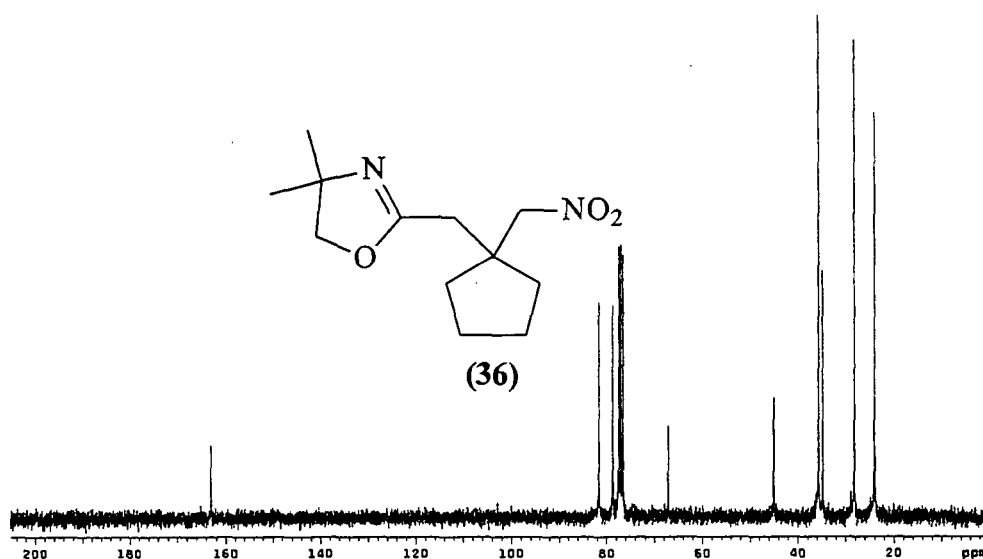


Figura 8- Espectro de RMN <sup>13</sup>C 75 (MHz) da nitro oxazolina (36).

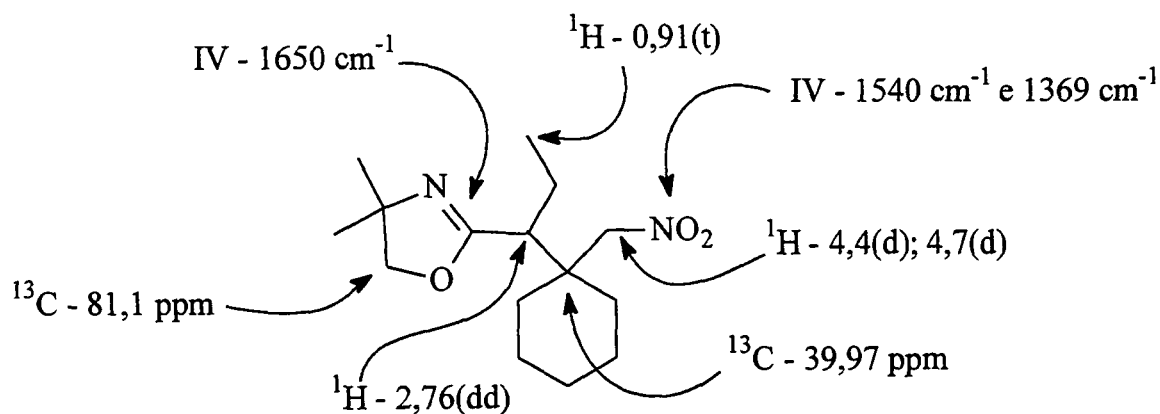
A preparação e reação do cuprato (II) no qual  $R = \text{CH}_2\text{CH}_3$ , com a nitroolefina (25) levando à formação do composto (38) em 69% de rendimento (Esq. 44, p. 43), mostra a versatilidade desta metodologia em que uma nova ligação carbono-carbono foi formada a partir da adição de um carbono secundário ao sistema nitroolefínico.

O rendimento isolado do produto de adição foi inferior ao observado quando reagiu-se o cuprato (I) (onde  $R = \text{H}$ ) ao mesmo substrato, que foi obtido em 96% de rendimento (Esq. 44, p. 43). Esse resultado pode ser explicado através de algumas observações<sup>3</sup> de reações envolvendo cupratos:

1. A ordem de reatividade do substrato é primário > secundário > terciário.
2. A ordem de reatividade do grupo transferido pelo cobre é primário > secundário > terciário.

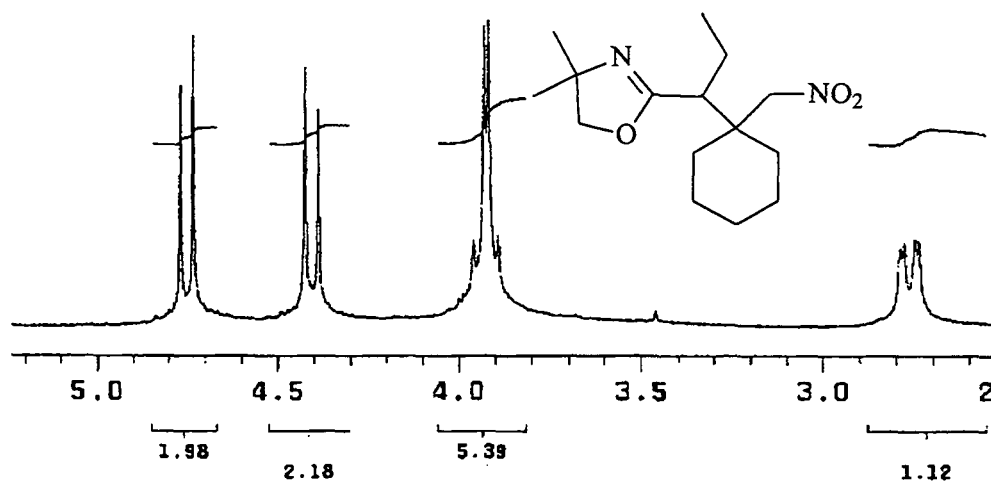
A reatividade do grupo transferido na reação envolvendo o cianocuprato (II) é, desta forma, menor que a do grupo transferido na reação do cianocuprato (I).

A formação do composto (38) foi confirmada pela concordância de seus dados espectroscópicos com os dados da nitro oxazolina (35). Além disso o espectro mostra um tripleto em  $\delta$  0,91 ppm com  $J = 7,5$  Hz devido ao acoplamento dos hidrogênios metílicos com os hidrogênios do grupo  $\text{CH}_2$  vizinho (Esq. 45).



**Esquema 45-** Alguns dados espectroscópicos da nitro oxazolina (38).

Em  $\delta$  2,76 ppm observa-se um duplo duplete com constantes de acoplamento de 3 e 5,8 Hz devido ao acoplamento dos hidrogênios  $\alpha$ -oxazolínicos com os hidrogênios metilênicos vizinhos. Os hidrogênios da posição  $\alpha$ -nitro mostram dois dubletos em  $\delta$  4,4 e 4,7 ppm devido ao acoplamento geminal com constante de acoplamento igual a 10,8 Hz. Parte do espectro de RMN  $^1\text{H}$  está mostrado na figura 9.



**Figura 9-** Porção do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) da nitro oxazolina (38).

Embora fosse esperado que as reações envolvendo os cianocupratos oxazolínicos com nitro olefinas 2-di-substituídas gerassem os produtos de adição em menores rendimentos que as envolvendo nitro olefinas mono-substituídas, devido a menor reatividade do substrato, não foi observado diferença de reatividade significativa. Os produtos de adição foram obtidos em rendimentos variados, de excelentes a bons, em ambos os casos.

## **II - PARTE 2**

**CUPRATOS OXAZOLÍNICOS NA SÍNTESE DE AMINOÁCIDOS  
DERIVADOS DO ÁCIDO  $\gamma$ -AMINO BUTÍRICO (GABA)**

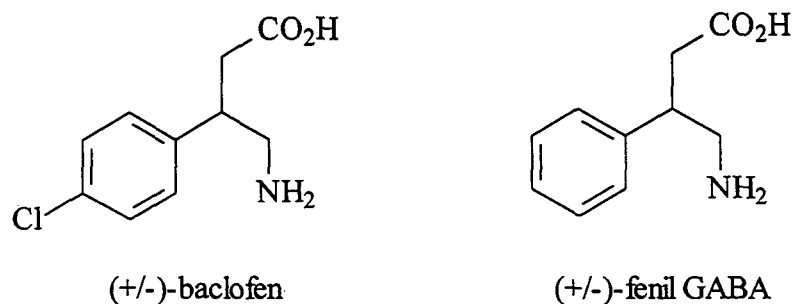
## 1. INTRODUÇÃO

O ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), descoberto a aproximadamente 50 anos no sistema nervoso central de uma variedade de animais, é conhecido como um dos principais neurotransmissores inibidores do sistema nervoso central (SNC)<sup>92</sup>.

Este aminoácido interage com dois tipos de receptores, designados por Hill e Bowery<sup>93</sup>, GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub>. Estes receptores aparentemente possuem um importante papel no sistema nervoso periférico e central, através da regulação dos canais de íons.

O receptor GABA<sub>B</sub> é relacionado a muitos processos biológicos<sup>94</sup> incluindo relaxamento muscular, hipertensão, aumento da motilidade gástrica e inibição da ação do hormônio corticotropina. Embora muitos artigos descrevam o desenvolvimento de agonistas ou antagonistas específicos que atuam sobre o receptor GABA<sub>A</sub>, existem apenas alguns exemplos destes atuando sobre o receptor GABA<sub>B</sub>.

Os derivados  $\beta$ -substituídos do ácido  $\gamma$ -aminobutírico, baclofen e fenil GABA (Fig. 10), apresentam também importante atividade em algumas funções do sistema nervoso.

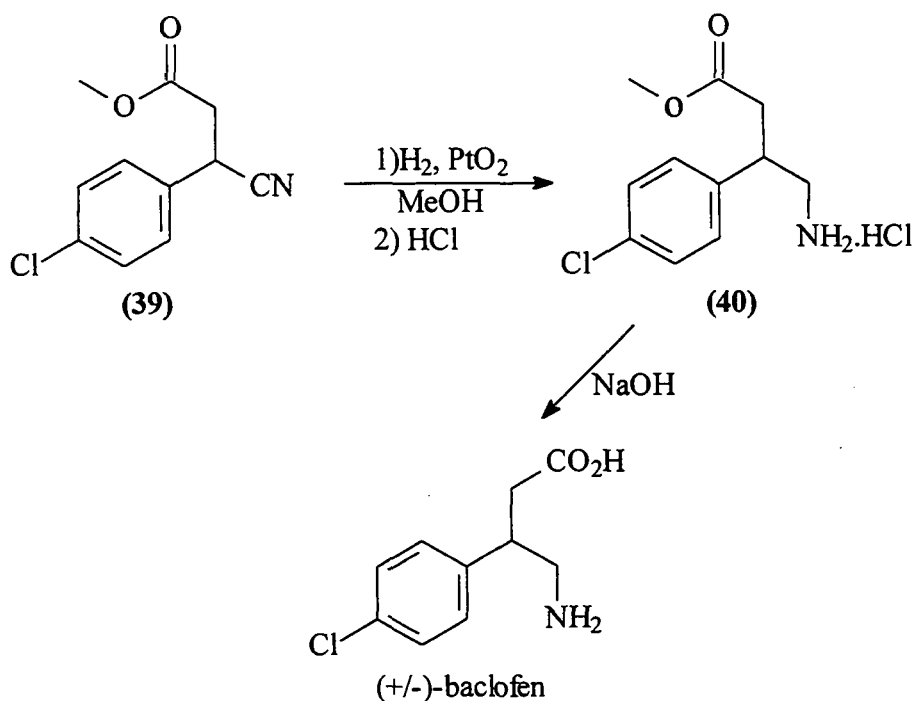


**Figura 10-** Estruturas do ( $\pm$ )-baclofen e ( $\pm$ )-fenil GABA.

Apesar da diferença entre os dois análogos ao GABA ser apenas o substituinte *p*-cloro, ambos são utilizados em diferentes propósitos clínicos. Alguns usos do ( $\pm$ )-fenil GABA estão relacionados com suas atividades anticonvulsivantes, antiepiléticas, anti-hipertensivas e analgésicas, entre outras<sup>95</sup>.

Já o baclofen, comercializado na forma racêmica com o nome Lioresal<sup>®</sup>, foi desenvolvido para ser uma droga GABA-mimética oralmente ativa. Ele é usado principalmente no tratamento da espasticidade<sup>96</sup>, uma séria doença muscular resultante de acidentes vasculares cerebrais, cujos sintomas geralmente estão associados com esclerose múltipla. O baclofen é a substância mais lipofílica desta classe de compostos, além de ser o mais seletivo e clinicamente usado agonista<sup>96</sup> do receptor GABA<sub>B</sub>.

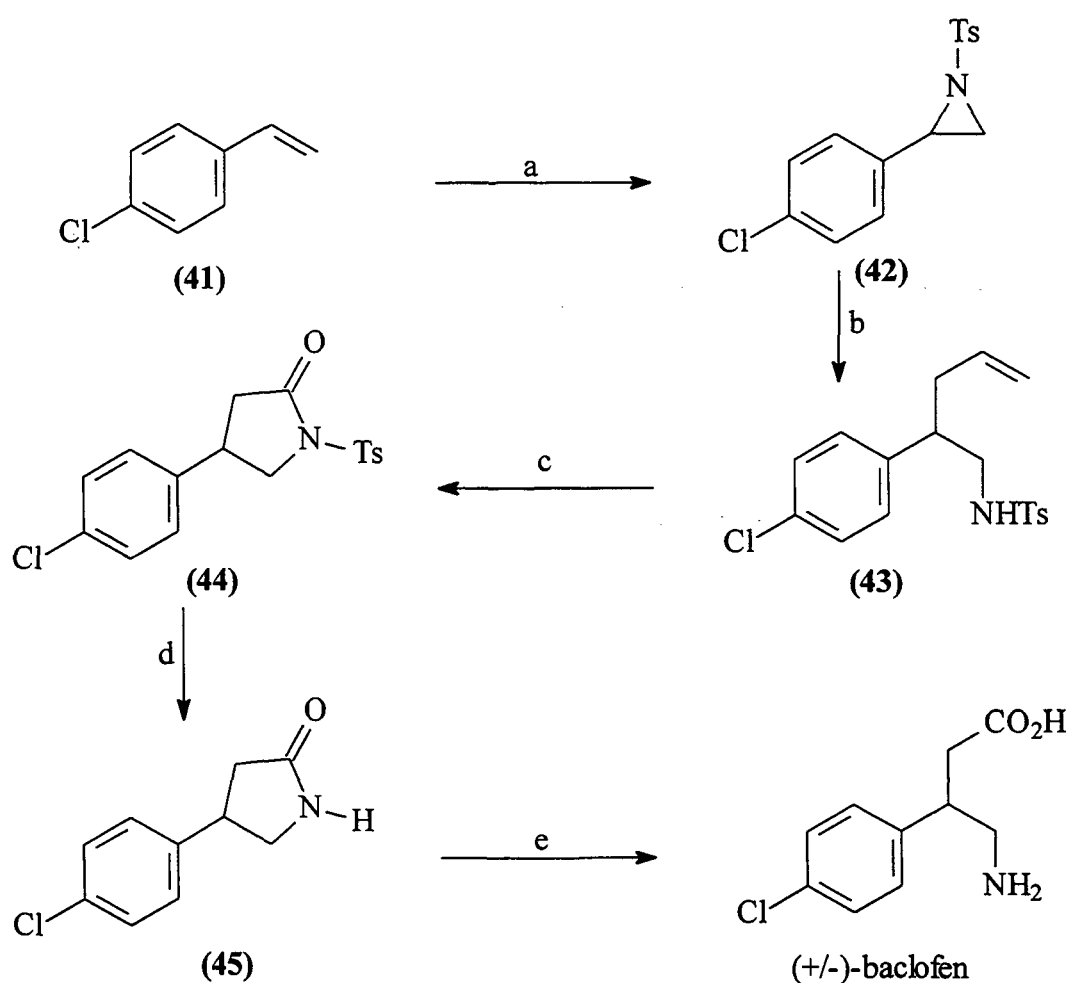
Em uma rota patenteada, o ( $\pm$ )-baclofen foi obtido por Keberlé *et al.*<sup>97</sup> através da redução catalítica da nitrila (39) (Esq. 47).



**Esquema 47-** Rota patenteada de obtenção do ( $\pm$ )-baclofen.

Devido à sua grande importância biológica, várias sínteses do ( $\pm$ )-baclofen já foram efetuadas. A seguir estão representadas as duas rotas racêmicas publicadas mais recentemente.

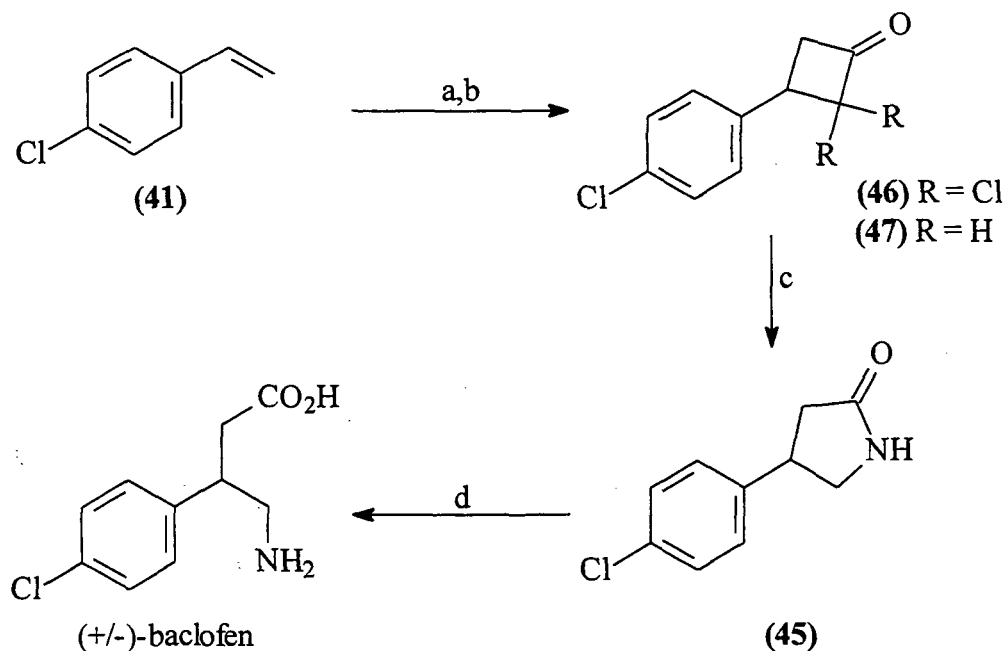
Ibuka *et al.*<sup>98</sup> exploraram na síntese do ( $\pm$ )-baclofen a química das aziridinas, que são versáteis intermediários na síntese de compostos contendo nitrogênio (Esq. 48).



Reagentes e condições: a)  $\text{PhI=NTs}$ ,  $\text{Cu}(\text{acac})_2$ , 70 %; b)  $\text{AllylMgBr}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 90 %; c) 1.  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{RuCl}_3$ , 2.  $\text{CH}_2\text{N}_2\text{Et}_2\text{O}$ , 65 %; d) Na-naftaleno, THF, 70 %; e)  $\text{HCl}$  6N, 70 %.

**Esquema 48-** Rota sintética de obtenção do ( $\pm$ )-baclofen, utilizada por Ibuka *et al.*

Coelho *et al.*<sup>99</sup> sintetizaram o ( $\pm$ )-baclofen utilizando como etapa chave uma reação de cicloadição do tipo [2 + 2], entre dicloroceteno e o comercial 4-cloroestireno (**41**) (Esq. 49).



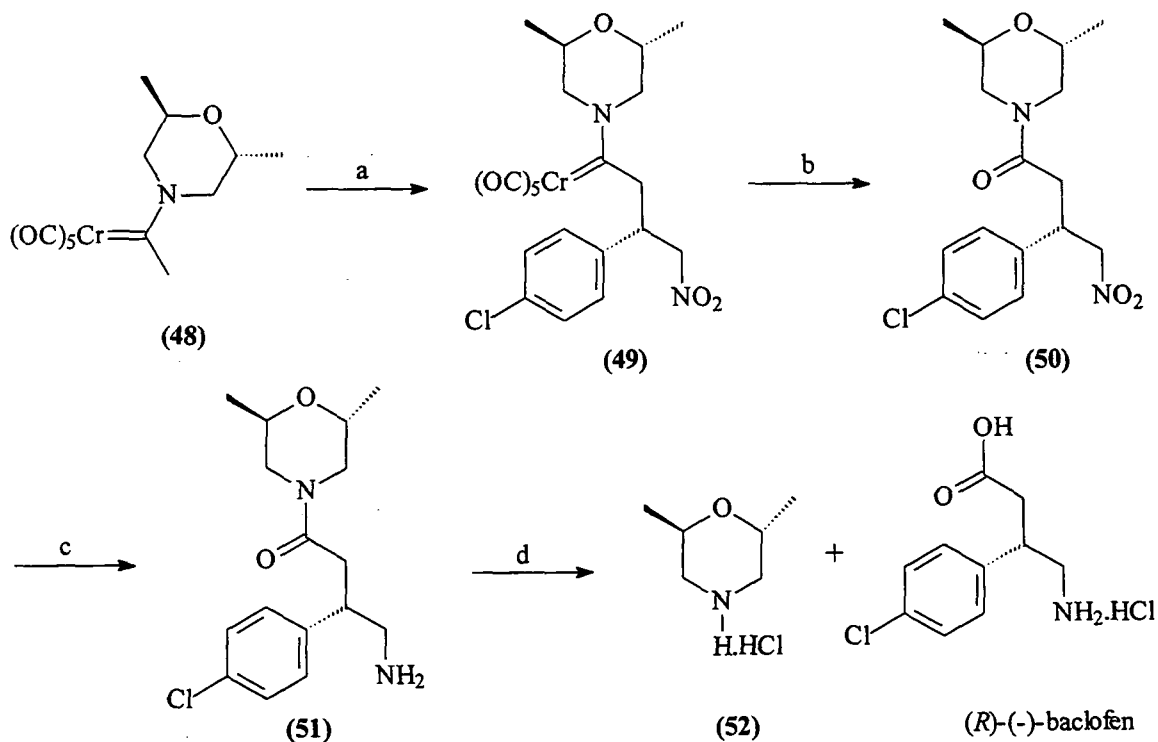
Reagentes e condições: a)  $\text{Cl}_2\text{CCOCl}$ ,  $\text{ZnCu}$ ,  $\text{POCl}_3$ , éter, refluxo, 20 hs, 82 %; b)  $\text{ZnCH}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $70^\circ\text{C}$ , 14 hs, 93 %; c)  $\text{H}_2\text{NOSO}_3\text{H}$ ,  $\text{HCO}_2\text{H}$  98 %, refluxo, 10 hs, 43 %; d)  $\text{HCl}$ , refluxo, 12 hs, 70 %

**Esquema 49-** Rota sintética de obtenção do ( $\pm$ )-baclofen, utilizada por Coelho *et al.*

Na literatura<sup>100</sup> está relatado que a atividade dos aminoácidos derivados do GABA reside principalmente no enantiômero *R* e, desta forma, o acesso a estes compostos enantiomericamente puros é de grande importância.

Ambos os enantiômeros do baclofen já foram obtidos através da resolução de racematos<sup>100</sup>. O (*R*)-(-)-baclofen vem sendo obtido através de rotas sintéticas enantiosseletivas<sup>101-103</sup> ou pelo uso de estratégias quimioenzimáticas<sup>104-106</sup>.

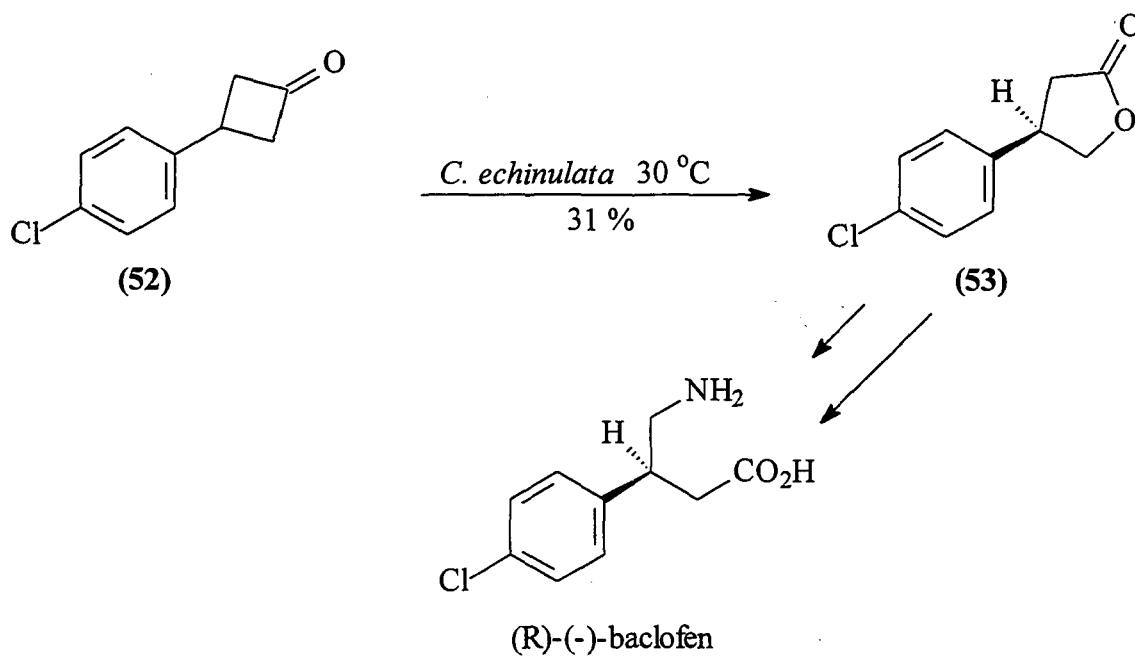
Através da adição de Michael do complexo enantiomericamente puro (48) ao *p*-cloronitroestireno como etapa chave, Licandro *et al.*<sup>103</sup> isolaram o (*R*)-(-)-baclofen, na forma de sal hidroclorídrico (Esq. 50).



Reagentes e condições: a) *n*-Buli, THF, -97 °C, nitroestireno, sep. cromat., 90 %, 76 % e.d.; b) CAN, acetona, 4 hs., ta., 90% c) Ra-Ni, MeOH seco, 1h., 5 atm, 95 %; d) HCl 6 M, refluxo, 8 hs.

**Esquema 50-** Rota sintética de obtenção do (*R*)-(-)-baclofen, utilizada por Licandro *et al.*

Mazzini *et al.*<sup>105</sup> sintetizaram o (*R*)-(-)-baclofen através de uma oxidação do tipo Bayer Villiger da lactona (53) mediada por uma cultura de *Cunninghamella echinulata* (Esq. 51).

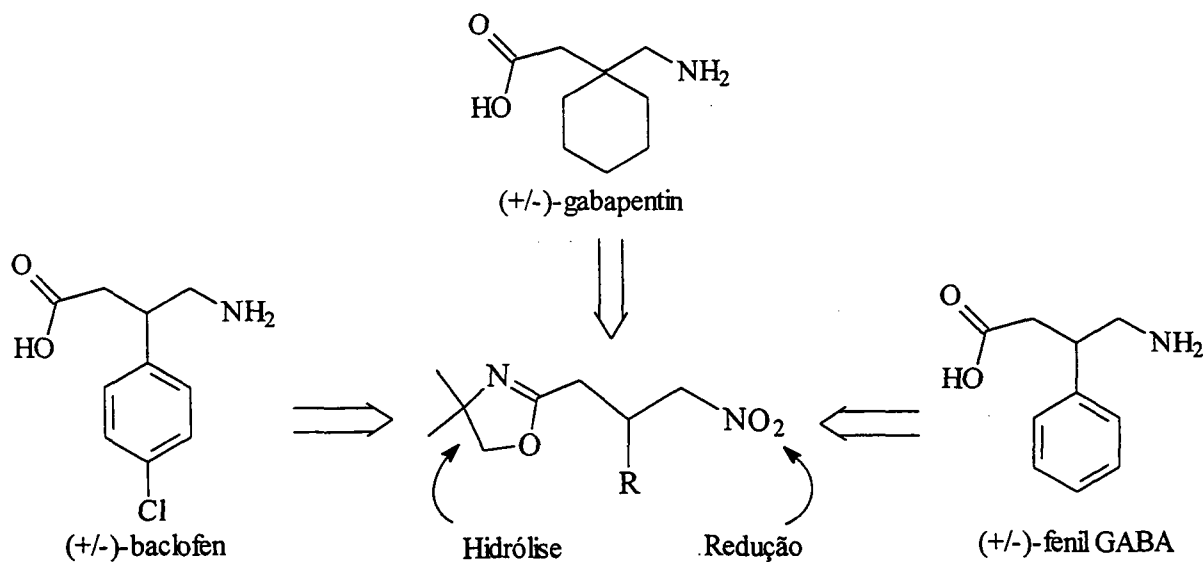


**Esquema 51-** Síntese do (R)-(-)-baclofen pela oxidação microbiológica de Bayer Villinger.

## 2. OBJETIVOS

Uma vez que foram estabelecidas as condições reacionais da adição de maneira 1,4 de cianocupratos oxazolinicos à nitro olefinas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, nesta segunda parte do trabalho o principal objetivo é demonstrar a aplicabilidade da metodologia na síntese de compostos que apresentem atividade biológica.

Neste sentido os aminoácidos derivados do ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), um dos principais neurotransmissores do sistema nervoso central, tornaram-se moléculas alvo. A análise retrossintética mostra que estes compostos podem ser obtidos aproveitando-se da reatividade dos grupamentos oxazolinico e nitro (Esq. 52).

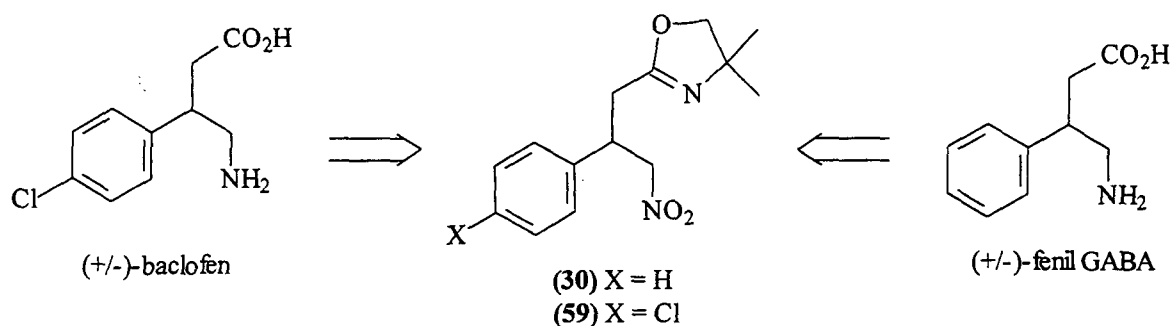


**Esquema 52-** Análise retrossintética dos derivados do GABA a partir das nitro oxazolininas.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.

#### 3.1. PREPARAÇÃO DAS NITRO OXAZOLINAS (30) E (59)

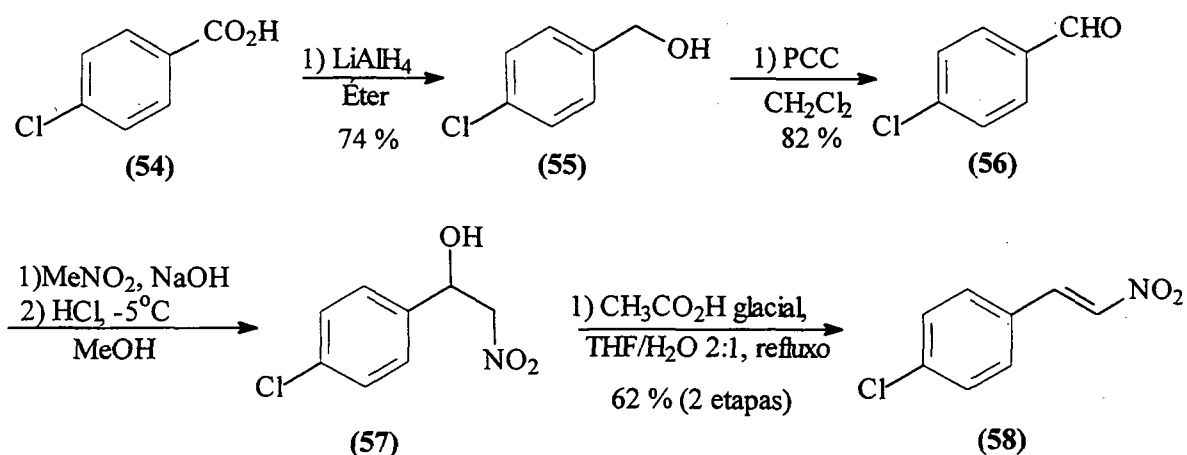
Utilizando-se da versatilidade dos cupratos oxazolínicos na preparação de derivados  $\gamma$ -nitro oxazolínicos foi proposta a síntese do ( $\pm$ )-3-fenil GABA e do ( $\pm$ )-baclofen, a partir da redução do grupamento nitro e hidrólise da porção oxazolínica dos compostos (30) e (59) (Esq. 53).



**Esquema 53-** Proposta retrossintética de obtenção do ( $\pm$ )-3-fenil GABA e do ( $\pm$ )-baclofen.

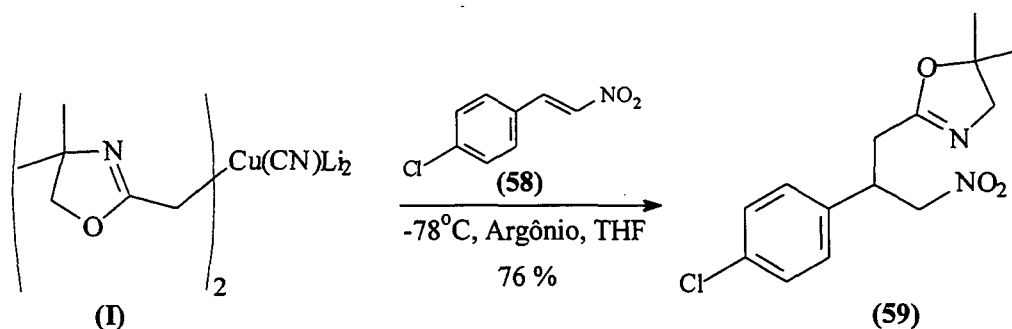
A metodologia de obtenção do composto (30) via adição 1,4 do cianocuprato (I) ao nitroestireno já foi discutida neste trabalho (Esq. 36, p. 33), e foi efetuada em 87 % de rendimento.

Na preparação do composto (59) foi necessário a síntese do *p*-cloronitroestireno (58), que embora seja comercial não era disponível em nosso laboratório. Este foi obtido em quatro etapas partindo-se do ácido *p*-clorobenzóico, como mostrado no esquema 54.



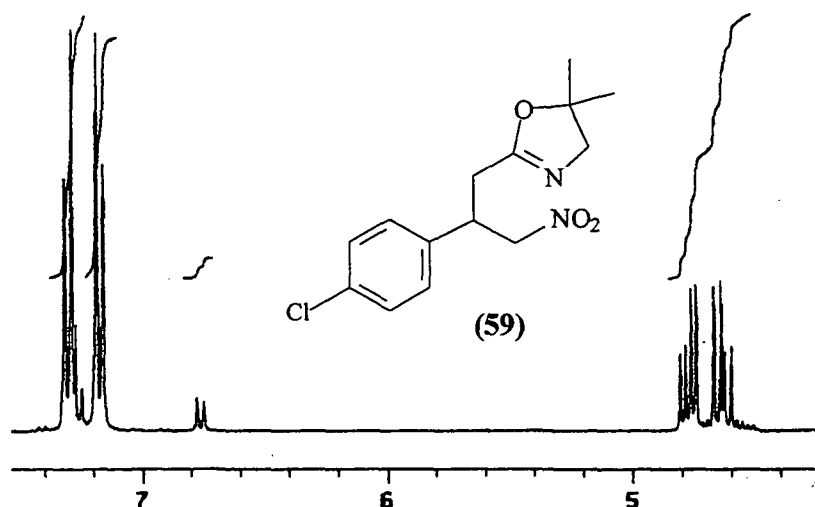
**Esquema 54-** Rota utilizada na síntese do *p*-cloronitroestireno (**58**).

A reação do cianocuprato oxazolinico (**I**) com o *p*-cloronitroestireno (**58**) produziu a nitro oxazolina (**59**) em 76 % de rendimento (Esq. 55).



**Esquema 55-** Adição do cianocuprato (**I**) ao *p*-cloronitroestireno (**59**).

Os dados espectroscópicos do composto (**59**) são concordantes com os dados do composto (**30**), o qual diferencia-se deste apenas pela ausência do cloro. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  observa-se um multipletto entre  $\delta$  7,15 a 7,22 ppm e outro entre  $\delta$  7,27 a 7,35 ppm referente aos quatro hidrogênios aromáticos. Os hidrogênios da posição  $\alpha$ -nitro geram dois duplos dubletos em  $\delta$  4,63 e 4,77 ppm, devido ao acoplamento geminal ( $J = 12,9 \text{ Hz}$ ) e ao acoplamento com o hidrogênio benzílico com constantes  $J = 8,5 \text{ Hz}$  e  $J = 6,3 \text{ Hz}$ , respectivamente (Fig. 11).



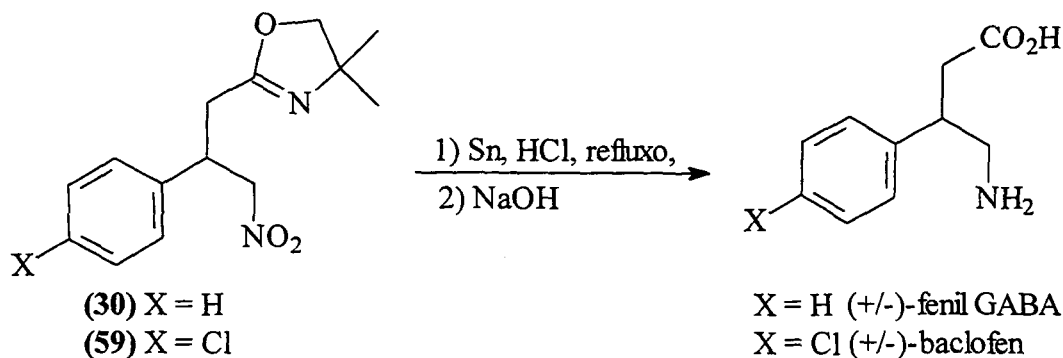
**Figura 11-** Porção do espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz) da nitro oxazolina (59)

### 3.2. REDUÇÃO DAS NITRO OXAZOLINAS COM Sn/HCl

Na obtenção dos derivados do ácido  $\gamma$ -aminobutírico a partir das nitro oxazolinas (30) e (59), seria necessário promover a redução do grupamento nitro e efetuar a hidrólise da porção oxazolinica.

O refluxo de nitrocompostos com Sn/HCl é um método clássico de obtenção de aminas. A reação entre as nitro oxazolinas (30) e (59) com Sn/HCl poderia gerar os aminoácidos de maneira “one-pot”, já que além da redução do grupo nitro o meio ácido poderia catalisar a hidrólise da função oxazolinica.

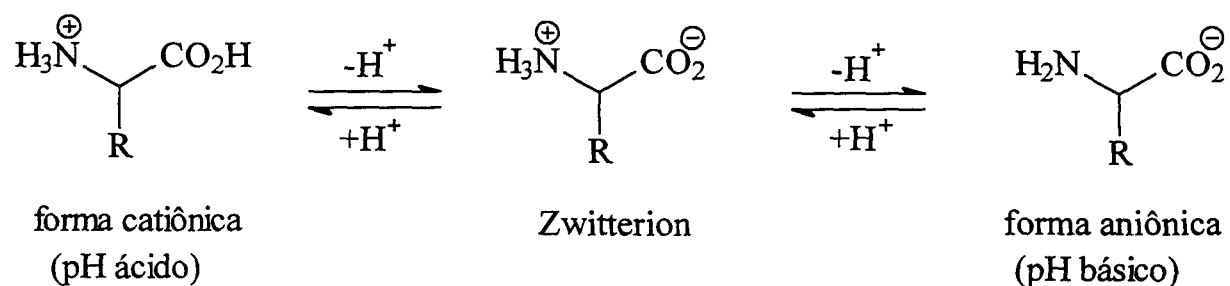
A redução empregando Sn/HCl permitiu a obtenção do ( $\pm$ )-3-fenil GABA e do ( $\pm$ )-baclofen, como mostrado no esquema 56.



**Esquema 56-** Redução e hidrólise das nitro oxazolinias (30) e (59) com Sn/HCl.

A formação dos aminoácidos foi caracterizada através da separação em eletroforese de papel e revelação com ninhidrina, o que levou à coloração púrpura característica. Os deslocamentos dos aminoácidos sobre a placa de eletroforese mostraram concordância com os padrões tirosina e fenilalanina.

Apesar destes indicativos não foi possível isolar e caracterizar os aminoácidos obtidos através dos métodos de extração convencionais, principalmente pelo comportamento químico destes. Estes compostos contêm um grupo básico ( $\text{NH}_2$ ) e um ácido ( $\text{RCO}_2\text{H}$ ) que em determinado pH podem existir como íons dipolares (também chamados zwitterions), uma forma no qual o grupo amino está protonado ( $\text{NH}_3^+$ ) e o grupamento ácido na forma de seu carboxilato ( $\text{RCO}_2\text{H}^-$ ). Em fase aquosa existe um equilíbrio entre a forma catiônica e aniônica, onde o pH e a natureza do aminoácido são os fatores que determinam a forma iônica do composto (Esq. 57).



**Esquema 57-** Comportamento dos aminoácidos em fase aquosa.

Devido a estas propriedades dos aminoácidos a extração dos produtos com solventes orgânicos não foi eficiente e a maioria dos produtos, devido a sua alta polaridade, mantiveram-se em fase aquosa.

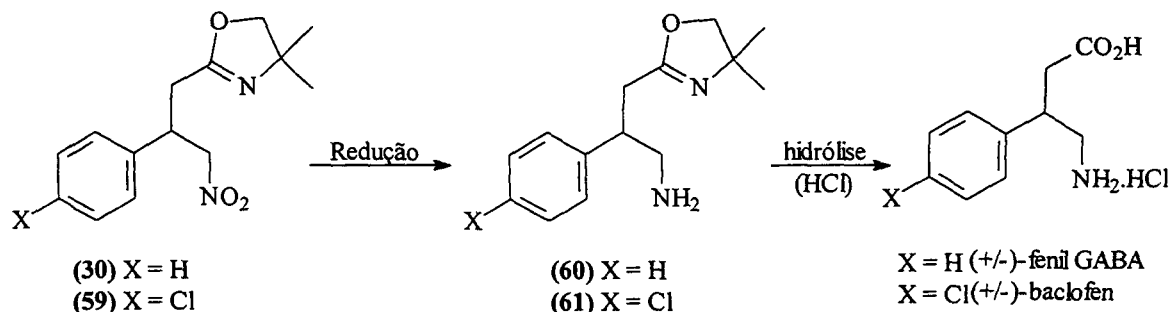
Uma forma de resolver o problema seria determinar o ponto isoelétrico dos aminoácidos (o ponto em que a concentração do “Zwitterion” é máxima), e assim realizar a extração. Vários procedimentos de extração e em diferentes faixas de pH foram realizados, contudo os produtos não foram isolados.

Embora as resinas de troca iônica sejam muito usadas no processo de purificação de aminoácidos, estas também não mostraram-se eficientes na separação dos produtos de redução e hidrólise das nitro oxazolinias.

### 3.3. SÍNTESE DE AMINO OXAZOLINAS

Devido aos problemas encontrados na extração dos aminoácidos, optou-se por realizar redução do grupo nitro em condições reacionais menos severas, com o intuito de manter na molécula o grupamento oxazolínico. A obtenção das amino oxazolinias (60) e (61) facilitaria os procedimentos de separação, bem como a

posterior hidrólise, em condições controladas, poderia gerar os aminoácidos na forma do sal hidroclorídrico (Esq. 58).



**Esquema 58-** Proposta de obtenção dos aminoácidos em duas etapas reacionais a partir das nitro oxazolininas (30) e (59).

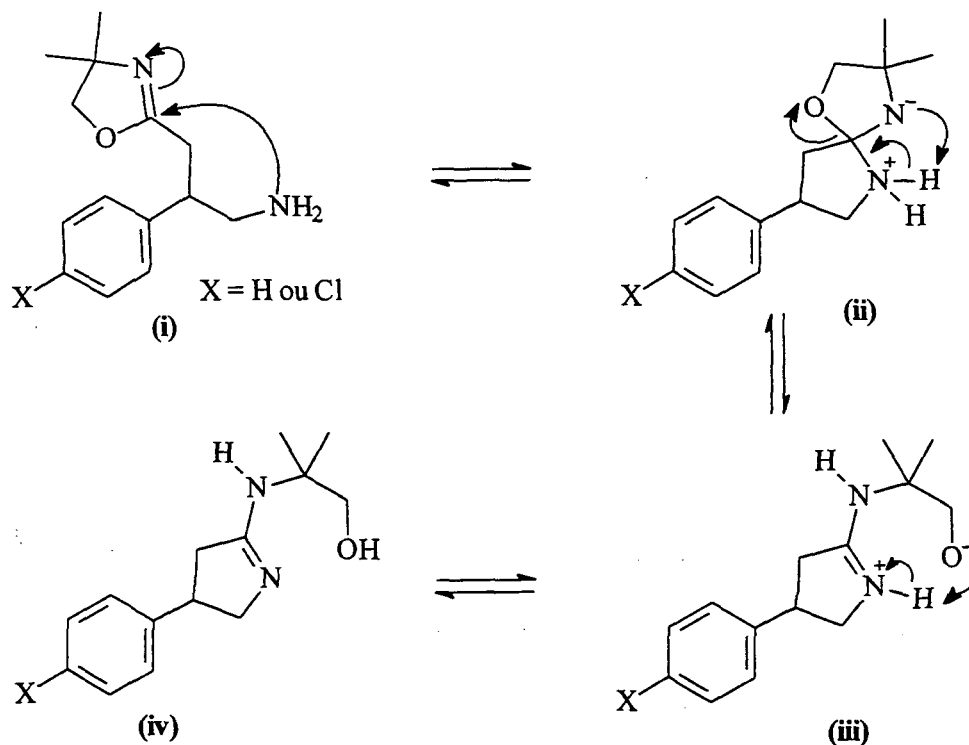
O objetivo inicial foi tentar aproveitar a baixa reatividade do anel oxazolínic frente alguns reagentes, entre eles  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiAlH}_4$  e condições levemente ácidas ou básicas na formação das amino oxazolininas.

Foram efetuados testes de redução com vários reagentes tais como  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NiCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}/\text{NaBH}_4$ , fosfinato de sódio, amálgama  $[\text{Al}-\text{Hg}]$ ,  $\text{H}_2/\text{Pd}-\text{C}$  (1 atm) e  $\text{H}_2/\text{Raney}-\text{Ni}$  (5 atm). Nas reações com fosfinato de sódio/ $\text{Pd}-\text{C}$  e na hidrogenação catalítica com  $\text{Pd}/\text{C}$  o material de partida foi recuperado. Nas outras reações foi verificado parcial consumo do material de partida, contudo as análises de RMN e CG/EM não confirmaram a formação das amino oxazolininas.

Acredita-se que as condições reacionais utilizadas levaram à abertura do anel oxazolínic, tendo em vista que os sinais característicos deste grupo funcional não foram observados nos espectros de RMN  $^1\text{H}$ .

Embora os produtos de redução não tenham sido completamente caracterizados, uma proposta para a abertura do anel oxazolínic é a formação das

correspondentes amidinas, pelo ataque intramolecular do nitrogênio do grupo  $\text{NH}_2$  formado na redução do grupo nitro, através do seguinte mecanismo (Esq. 59).



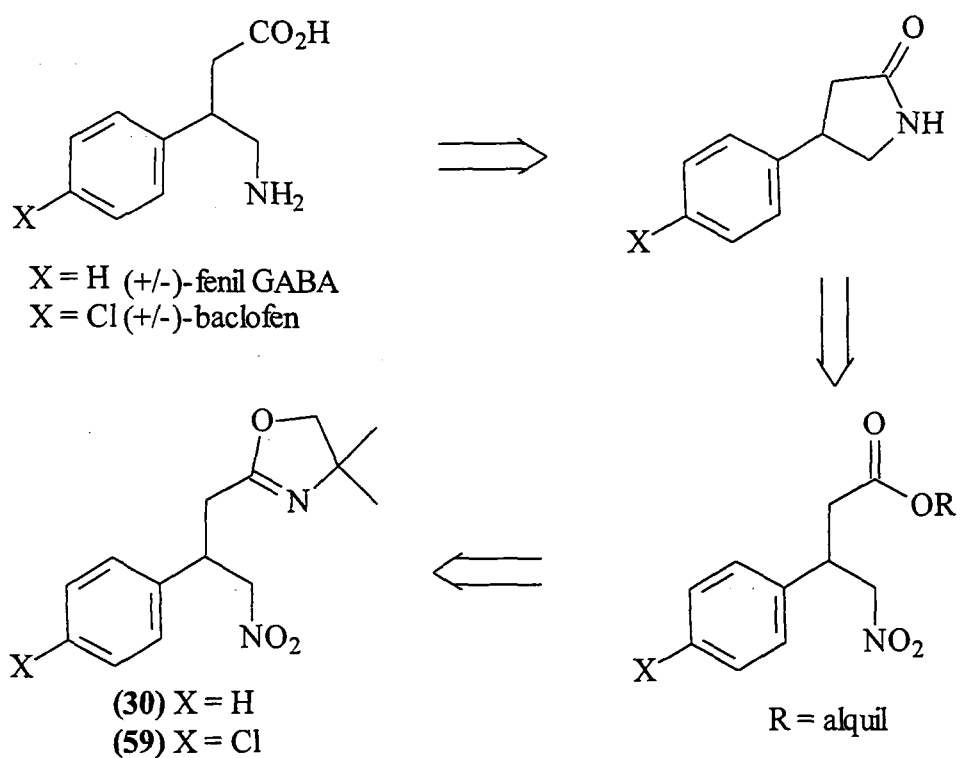
**Esquema 59-** Proposta mecanística de abertura do anel oxazolinico.

A teoria de abertura do anel oxazolinico nas reações de redução foi reforçada pelos resultados obtidos por Langlois *et. al*<sup>107</sup> que observaram nas reações de redução de ciano oxazolininas com  $\text{LiAlH}_4$  a formação de amidinas cíclicas e de di-aminoálcoois.

### 3.4. SÍNTESE E REDUÇÃO DE NITROÉSTERES

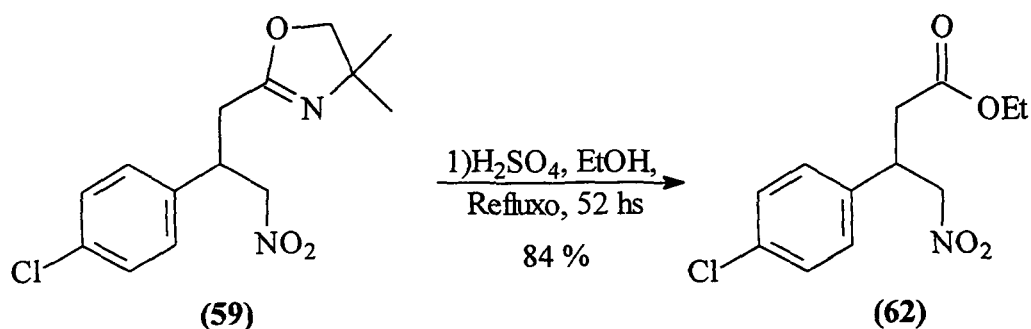
Devido aos problemas encontrados na formação de amino oxazolininas como precursores sintéticos dos aminoácidos derivados do GABA, propôs-se estudar a

formação destes a partir de nitroésteres derivados nas nitro oxazolinas **(30)** e **(59)** (Esq. 60).



**Esquema 60-** Proposta retrossintética de obtenção do ( $\pm$ )-3-fenil GABA e do ( $\pm$ )-baclofen através da formação de nitroésteres.

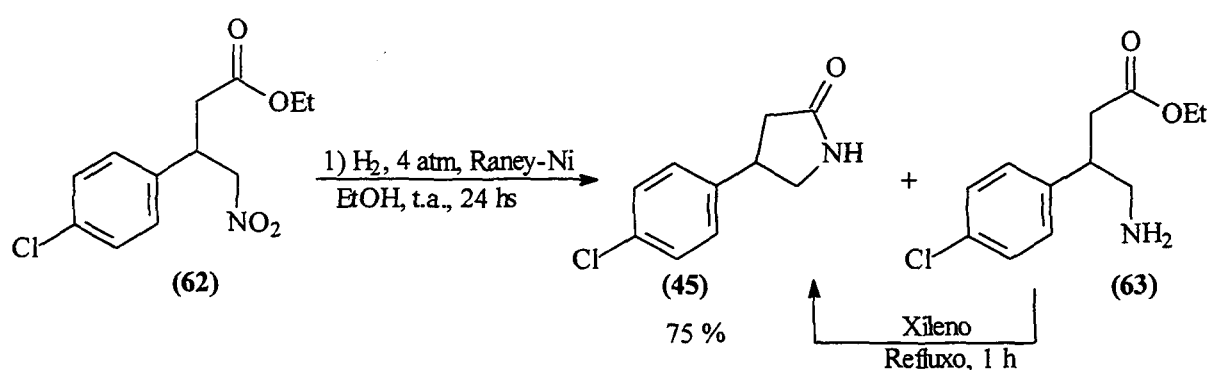
O nitroéster **(62)** foi obtido em bom rendimento, após refluxo da nitro oxazolina **(59)** com  $\text{H}_2\text{SO}_4$  em etanol (Esq. 61).



**Esquema 61 -** Preparação do nitroéster **(62)**.

O nitroéster foi caracterizado através de análises de IV e de RMN  $^1\text{H}$ . O espectro de infravermelho mostra além das bandas referentes ao grupamento  $\text{NO}_2$  em  $1548$  e  $1364\text{ cm}^{-1}$ , uma forte absorção em  $1724\text{ cm}^{-1}$  referente ao sistema carbonílico ( $\text{C}=\text{O}$ ). O espectro de hidrogênio mostra (espectro p. 142) dois duplos dubletos entre  $\delta$  2,70 e 2,76 Hz, referentes aos hidrogênios  $\alpha$ -éster. Em  $\delta$  3,97 ppm verifica-se o hidrogênio benzílico na forma de um multiplete. Em  $\delta$  4,08 ppm observa-se um quarteto referente ao acoplamento dos hidrogênios do  $\text{CH}_2$  do éster com os hidrogênios metílicos.

A hidrogenação catalítica do nitroéster (62) com Raney-Ni gerou uma mistura da lactama (45) e do aminoéster (63) na proporção 56:44. O aminoéster formado foi facilmente convertido à lactama correspondente através do refluxo deste em xileno. Após a hidrogenação e ciclização do aminoéster (63), a ( $\pm$ )-baclofen lactama (45) foi isolada em 75 % de rendimento (Esq. 62).



Esquema 62- Preparação da lactama (45).

O espectro de infravermelho da lactama (45) mostra principalmente a banda referente à ligação ( $\text{N-H}$ ) em  $3188\text{ cm}^{-1}$ , e a absorção da ligação ( $\text{C}=\text{O}$ ) em  $1670\text{ cm}^{-1}$ .

No espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio observa-se em  $\delta$  6,30 ppm um singleto largo, referente ao hidrogênio da ligação N-H. Entre  $\delta$  3,78 e 3,83 ppm e entre 3,38 e 3,43 verifica-se dois multipletos, devido aos hidrogênios do grupo CH<sub>2</sub> ligados ao nitrogênio do anel. O hidrogênio benzílico apresenta-se como um quinteto em  $\delta$  3,69 ppm com uma constante J = 9 Hz (Fig. 12).

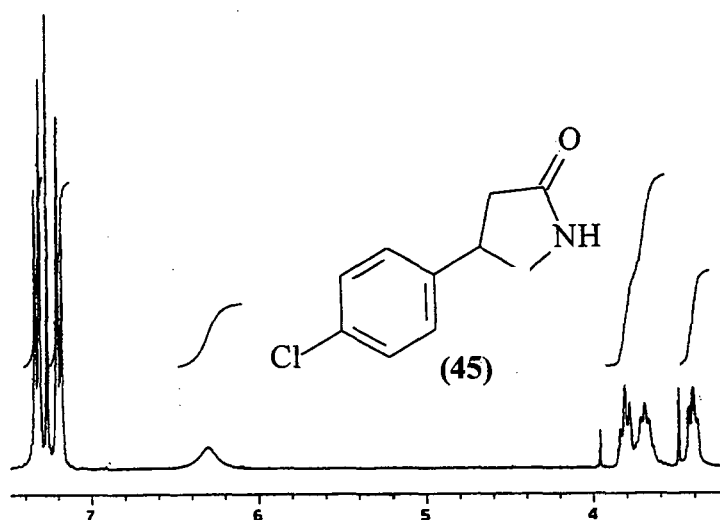
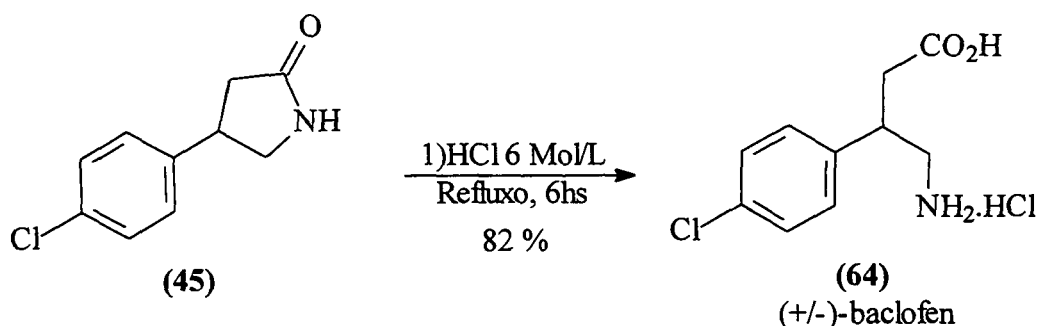


Figura 12- Parte do espectro de RMN <sup>1</sup>H 300 Mz da lactama (45).

Os deslocamentos químicos dos hidrogênios da posição  $\alpha$ -carbonila aparecem em  $\delta$  2,47 e 2,76 ppm como duplos dubletos devido ao acoplamento geminal com J = 16,8 Hz, e ao acoplamento com o hidrogênio benzílico com J = 8,4 e 9 Hz, respectivamente.

O espectro de RMN <sup>13</sup>C da lactama (45) apresenta os carbonos do anel aromático entre  $\delta$  128,37 e 140,62 ppm. O carbono sp<sup>3</sup> ligado ao nitrogênio aparece em  $\delta$  49,79 ppm enquanto o carbono sp<sup>2</sup> carbonílico é verificado em 177,73 ppm.

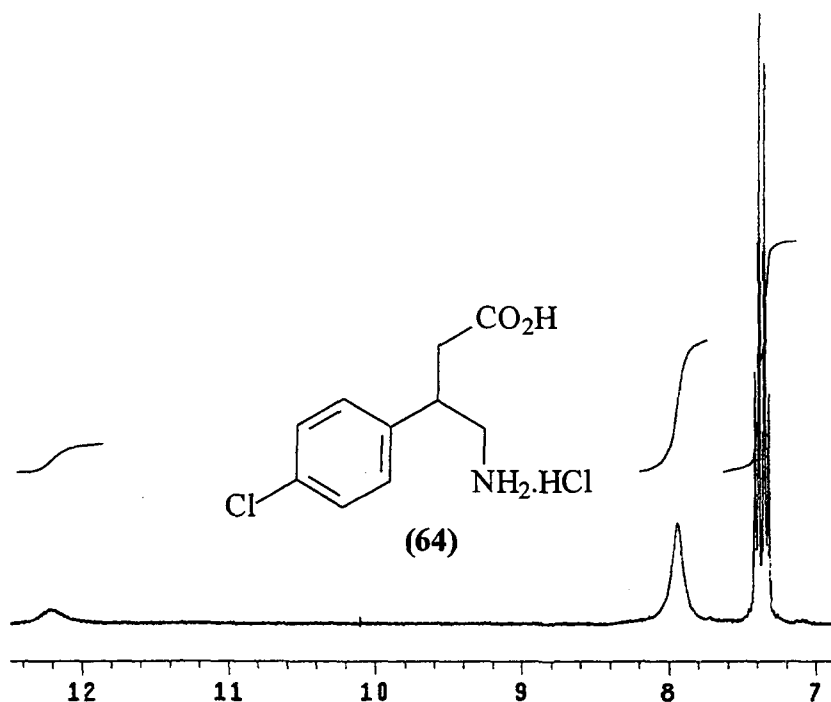
A hidrólise em meio ácido da lactama (45) gerou o ( $\pm$ )-baclofen (64) na forma do sal hidrocloreto e em 82 % de rendimento, como mostrado no esquema 63.



**Esquema 63-** Hidrólise da lactama **(45)**, obtenção do ( $\pm$ )-baclofen **(64)**.

O espectro de infravermelho do ( $\pm$ )-baclofen **(64)** (espectro p. 148) mostra uma forte absorção em  $3006 \text{ cm}^{-1}$ , resultante da superposição das bandas relativas ao grupo ( $\text{NH}_3^+$ ) e ao grupo (OH) da parte carboxílica. Em  $1713 \text{ cm}^{-1}$  observa-se a absorção relativa ao sistema carbonílico (C=O).

O espectro de ressonância nuclear de hidrogênio mostra dois singletos largos em  $\delta 12,23$  e  $\delta 7,94$  ppm, referentes aos hidrogênios dos grupamento (COOH) e ( $\text{NH}_3^+$ ), respectivamente. Os hidrogênios do anel aromático aparecem como dois dubletos em  $\delta 7,40$  e  $\delta 7,34$  ppm, ambos acoplando com uma constante  $J = 8,7 \text{ Hz}$  (Fig. 13).



**Figura 13-** Parte do espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz) do (±)-baclofen (**64**).

No espectro de RMN <sup>13</sup>C do (±)-baclofen (**64**) (espectro p.151) observa-se principalmente o carbono quaternário carbonílico em  $\delta$  172,71 ppm. Os carbonos do anel aromático são observados entre  $\delta$  139,56 e 128,89 ppm.

Partindo-se do *p*-cloro-1-nitroestireno (**58**), o (±)-baclofen (**64**) foi obtido em quatro etapas reacionais e em bom rendimento global (39%). Os bons resultados obtidos nesta rota sintética aumentam as perspectivas de aplicação desta metodologia na síntese de outros compostos de interesse, entre eles os  $\gamma$ -aminoácidos, lactamas e aminas cíclicas.

# **III - CONSIDERAÇÕES FINAIS**

**CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS**

## 1. CONSIDERAÇÕES FINAIS

### 1.1. CONCLUSÕES

Os estudos realizados neste trabalho mostraram a possibilidade de adicionar cianocupratos, gerados a partir de 2-oxazolininas, à nitro olefinas  $\alpha,\beta$ -insaturadas em rendimentos muito superiores aos que promovem os ânions oxazolínicos na ausência de sais de cobre.

A metodologia desenvolvida pode ser considerada versátil, pois todas as reações procederam-se de forma rápida e mostraram poucos subprodutos, facilitando os procedimentos de purificação e caracterização dos produtos de adição.

Na adição do cianocuprato oxazolínico (**I**) às nitro olefinas cíclicas observou-se formação dos isômeros *cis* e *trans*. Embora o mecanismo da reação direcione a formação do isômero com configuração *cis* como produto majoritário, as condições utilizadas de extração, meio básico, devem estar relacionadas com a obtenção do estereoisômero com configuração relativa *trans*, mais estável, para o composto (**33**). No caso do composto (**34**), não foi possível até o momento caracterizar a configuração relativa dos produtos de adição através das técnicas de RMN utilizadas.

Outro exemplo da versatilidade da metodologia foi a preparação e aplicação do cianocuprato (**II**) onde R = Etil, gerando assim uma nova ligação carbono-carbono a partir da adição de um carbono secundário ao sistema nitro olefínico.

A adição de cupratos oxazolínicos de alta ordem, primários ou secundários, à nitro olefinas di-substituídas na posição 2, leva a formação de centros quaternários

$\beta$ -funcionalizados em bons rendimentos, mostrando ser esta metodologia também aplicável a este tipo de sistema.

Nas reações envolvendo os cianocupratos oxazolínicos com nitro olefinas 2-di-substituídas não foi observado diferença de reatividade significativa com relação às mono-substituídas, devido a menor reatividade do substrato. Os produtos de adição foram obtidos em rendimentos variados, de excelentes a bons, em ambos os casos.

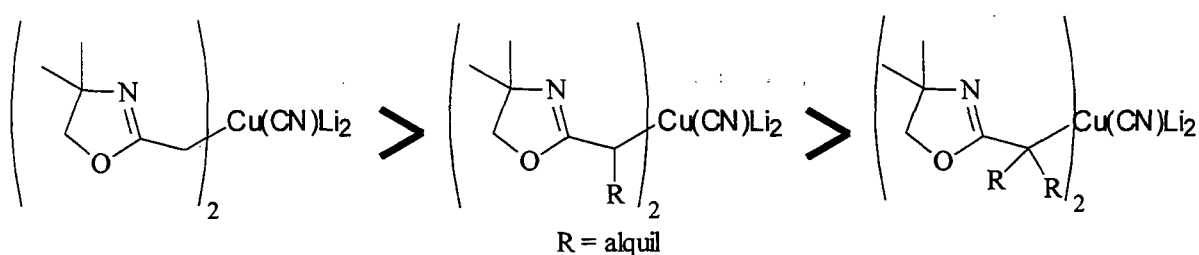
A aplicabilidade da metodologia foi demonstrada no estudo da síntese de aminoácidos derivados do ácido  $\gamma$ -aminobutírico. Neste caso testou-se inicialmente a formação direta dos aminoácidos pela redução de nitro oxazolinas em meio ácido, contudo os problemas na extração da reação não possibilitaram que os produtos fossem isolados. A tentativa de formação de amino oxazolinas através da redução de nitro oxazolinas em condições menos enérgicas não apresentaram bons resultados, devido à clivagem do anel oxazolínicico nestas reações.

No entanto a rota utilizada na síntese do ( $\pm$ )-baclofen, a partir da redução de nitroésteres derivados das nitro oxazolinas mostrou-se muito eficiente, e abriu a perspectiva da aplicação da mesma metodologia na síntese de outros derivados do ácido  $\gamma$ -aminobutírico, entre outras moléculas de interesse sintético, tais como lactamas e aminas cíclicas.

## 2.2. PERSPECTIVAS

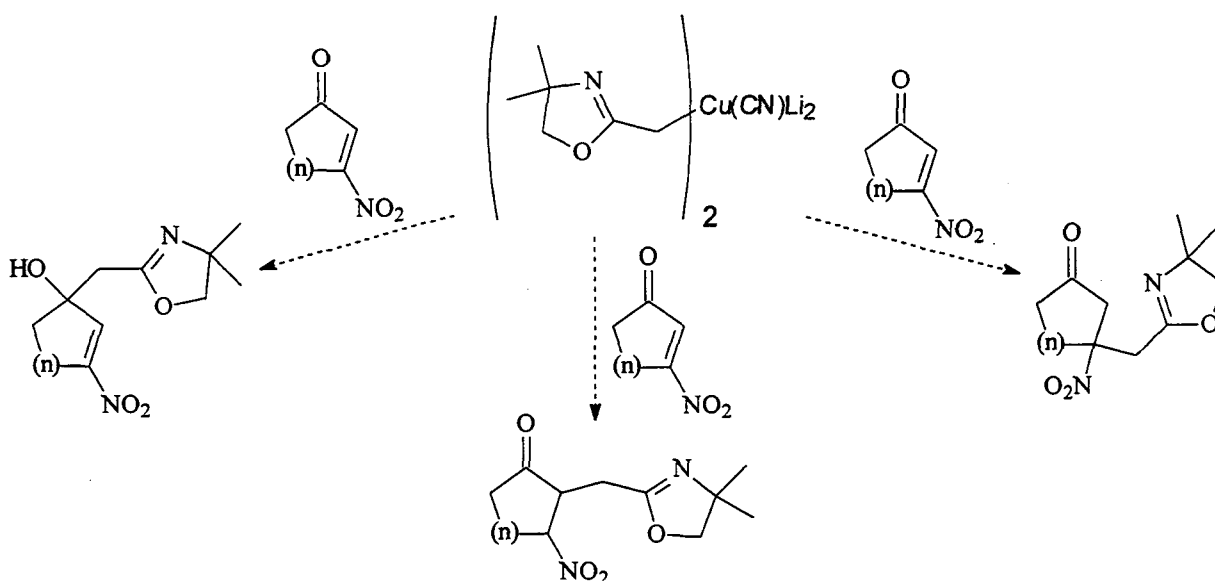
Os bons resultados obtidos na adição de cianocupratos gerados a partir de 2-oxazolinas à nitro olefinas  $\alpha,\beta$ -insaturadas abriram muitas perspectivas de utilização

da metodologia em Síntese Orgânica. Para torná-la ainda mais atraente uma contribuição interessante seria estudar a formação reatividade de cianocupratos oxazolínicos formados a partir de carbonos terciários. De maneira geral, a reatividade dos cupratos tende a diminuir com o aumento do grau de substituição do carbono nucleofílico. Esse fato poderá ou não ser verificado, comparando-se a reatividade dos diferentes cupratos em adições a sistemas nitro olefinicos (Esq. 64).



**Esquema 64**– Ordem de reatividade esperada para os cianocupratos oxazolínicos.

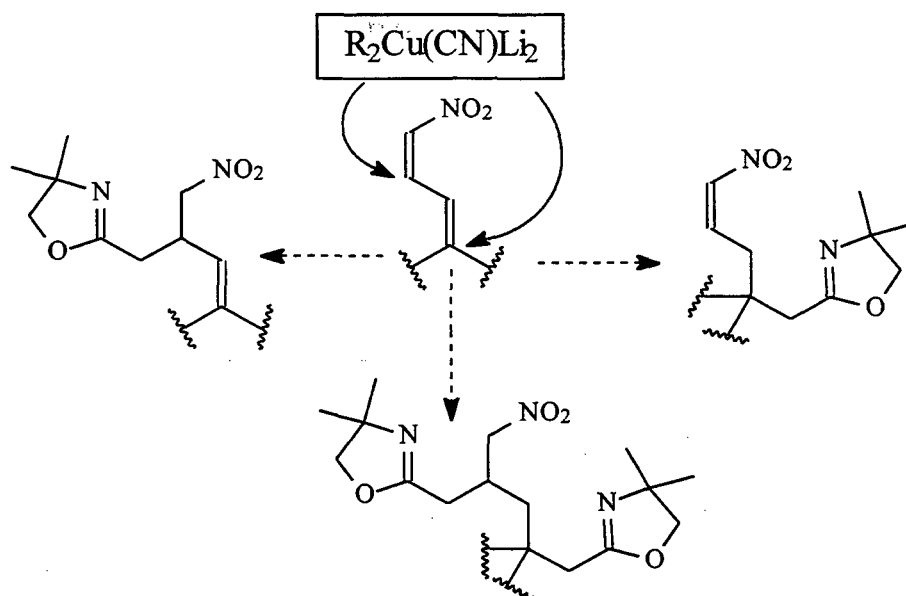
A regioseletividade da adição dos cianocupratos oxazolínicos à nitro olefinas pode ser testada pela adição destes complexos à nitroenonas. Essa reação gera a possibilidade de obtenção de três produtos: (Esq. 65).



**Esquema 65**– Proposta de adição de cianocupratos oxazolínicos à nitroenonas.

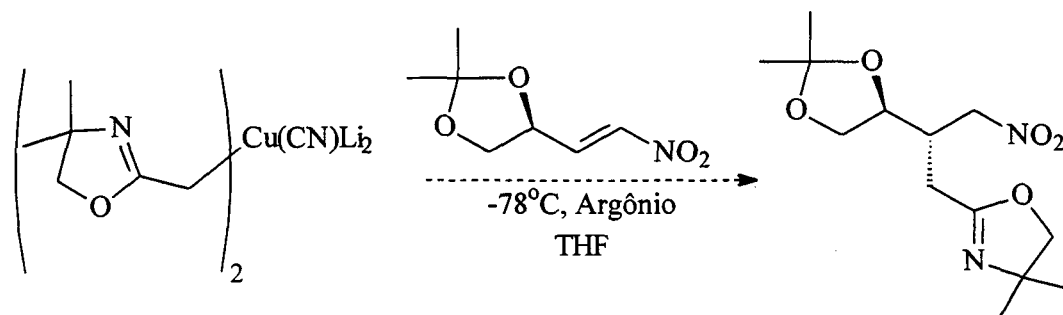
Os produtos de adição à nitroenonas podem ser especialmente importantes, já que ambos seriam moléculas altamente funcionalizadas e candidatas a serem precursores sintéticos de várias classes de compostos, entre eles os jasmonatos.

Outra proposta é a de estudar a adição dos mesmos cianocupratos à sistemas nitro olefinicos  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados, o que deve proporcionar adições de Michael do tipo 1,4 e 1,6 (Esq. 66).



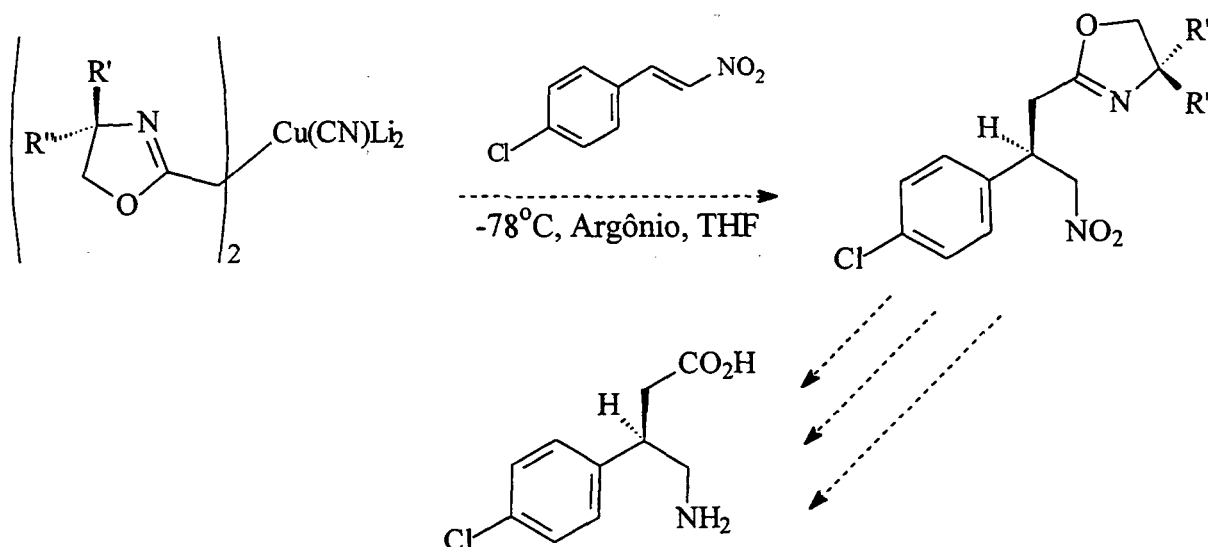
**Esquema 66**– Proposta de adição de cianocupratos oxazolínicos à sistemas  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados.

Dentre todas as perspectivas de utilização da metodologia desenvolvida, com certeza destaca-se a possibilidade de preparação de compostos quirais. Neste caso visualiza-se inicialmente a obtenção de compostos com pureza óptica pela reação dos cianocupratos oxazolínicos com sistemas nitro olefinicos quirais, tal como mostrado no esquema 67.



**Esquema 67**– Proposta de adição de cianocupratos oxazolínicos à sistemas nitro olefínicos quirais.

Contudo, a perspectiva mais promissora é a formação e utilização de cianocupratos preparados a partir de oxazolininas quirais. A indução assimétrica de um sistema oxazolínico quiral poderá promover, de forma enantiosseletiva, a obtenção de muitas classes de compostos de interesse sintético. Um bom exemplo é a proposta de síntese enantiosseletiva do baclofen, utilizando-se da mesma rota descrita neste trabalho (Parte II), partindo-se de oxazolininas quirais (Esq. 68).



**Esquema 68**– Proposta de síntese enantiosseletiva do baclofen através do uso de cianocupratos formados a partir de oxazolininas quirais

## **IV - PARTE EXPERIMENTAL**

## 1. PARTE EXPERIMENTAL

### 1.1. Generalidades.

As análises de cromatografia gasosa (CG) foram realizadas em equipamento Varian<sup>®</sup> 3800 com injetor split/splitless, controle eletrônico de pressão, detector FID com 2 colunas capilares: - VA-WAX 30x0,25x0,25 (temp. de trabalho entre 20°C - 250°C); - VA-5 30x0,25x0,25 (temp. de trabalho entre 60°C - 325°C), e equipamento Shimadzu<sup>®</sup> GC-14 B com injetor split/splitless, detector FID contendo uma coluna capilar DB-WAX 30x0,25x0,25 (DQ-UFPR).

As análises de espectrometria de massas foram realizadas em um espectrômetro Varian<sup>®</sup> (Saturn GC/MS/MS 2000), acoplado à um cromatógrafo à gás 3800 Varian<sup>®</sup>.

As análises de espectrometria na região do Infravermelho foram realizadas em um espectrômetro Bomem da Hartmann & Braun<sup>®</sup> 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 onda ( $\text{cm}^{-1}$ ).

As análises de RMN de  $^1\text{H}$  a 80 MHz e RMN de  $^{13}\text{C}$  a 20 MHz foram realizadas em um espectrômetro AC 80 da Bruker<sup>®</sup> (DQ-UFPR); RMN de  $^1\text{H}$  a 200 MHz e RMN de  $^{13}\text{C}$  a 50 MHz foram realizadas em um espectrômetro Bruker<sup>®</sup> ARX-200 (DQ-UFSCar) e RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz e RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz foram realizadas em um espectrômetro Varian<sup>®</sup> Gemini 300 (DQ-UEM).

Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) 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 (quarteto), quint (quinteto), m (multiplete), sl (singleto largo), dd (duplo dubleto), ddd (duplo duplo dubleto), dt (duplo tripleto), td (triplo dubleto).

Nas separações feitas por cromatografia em coluna, utilizou-se sílica gel 230-400 mesh, 60 Å Merck®.

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

Todas as reações foram acompanhadas por CCD.

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

Todos os solventes utilizados foram tratados previamente de acordo com procedimentos descritos na literatura.

Os procedimentos relatados são referentes aos melhores resultados obtidos.

### 1.2. Preparação da 2,4,4-trimetil-2-oxazolina (17):

A um balão com capacidade para 125 ml, equipado com agitação magnética e condensador de refluxo, adicionou-se 2-amino-2-metil-1-propanol (44,5 g , 0,5 mol) e ácido acético (30,0 g , 0,5 mol). Em seguida aqueceu-se a mistura reacional a 160 °C durante 4 horas. Baixou-se a temperatura à 90 °C e acoplou-se um sistema de destilação. Destilou-se azeotropicamente a mistura entre 98 ° e 110 °C, recebendo em hexano. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com hexano. Em seguida as porções hexânicas foram agrupadas e secas mediante agitação com sulfato de sódio anidro. A mistura foi então filtrada e o hexano removido por destilação, sendo o produto resultante tratado com CaH<sub>2</sub> e novamente destilado. Destilou-se o produto à temperatura de 109 – 111 °C a pressão ambiente e atmosfera inerte, obtendo-se 45,2 g (80 %) da 2,4,4-trimetil-2-oxazolina (17).

Dados espectroscópicos de (17):

RMN de <sup>1</sup>H (80 MHz-CCl<sub>4</sub>) δ: 1,85 (s, 6 H); 2,50 (s, 3 H); 4,40 (s, 2 H).

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz-CDCl<sub>3</sub>) δ: 13,42; 22,73; 24,77; 35,28; 98,64; 126,97; 167,01; 193,09.

IV (ν<sub>max.</sub>, filme, cm<sup>-1</sup>): 2967; 1665; 1456; 1385; 1280; 983.

### 1.3. Preparação da 4,4-dimetil-2-propil-2-oxazolina (18):

Procedimento análogo ao descrito no item (1.2.) foi realizado, diferindo apenas pela utilização do ácido butírico (8,81g, 9,14 ml, 100 mmol), em lugar do

ácido acético. As proporções estequiométricas também foram mantidas. O produto foi destilado à 148 °C, obtendo-se 11,16 g (79 %).

Dados espectroscópicos de **(18)**:

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); 1,26 (s, 6 H); 1,59-1,73 (m, 4 H); 2,13 (t, J = 7,5 Hz, 2 H); 3,57 (s, 2 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13,42; 22,73; 24,77; 35,28; 98,64; 126,97; 167,01; 193,09.

IV ( $\nu_{\text{max}}$ , filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2963; 1740; 1662; 1460, 1350, 976.

#### 1.4. Preparação do nitroestireno (19).

A um balão de 500 ml de três bocas equipado com termômetro, agitador mecânico e funil de adição, adicionou-se 20,3 g (18 ml, 333 mmol) de nitrometano, 35,33 g (33,6 ml, 333 mmol) de benzaldeído e 66 ml de MeOH e resfriou-se a -10 °C. A esta solução adicionou-se, através de um funil de separação e sob vigorosa agitação, 14 g de hidróxido de sódio (dissolvido em 30 ml de água gelada) de forma que a temperatura manteve-se entre 10 e 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 e 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 foi recristalizado em etanol, levando à 41,5 g (85 %) do nitroestireno (**19**).

Dados espectroscópicos de (**19**):

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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  $^{13}\text{C}$  (75 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 129,19; 129,45; 130,13; 132,19; 137,19; 139,15.

E.M.  $m/z$  (abund. relativa %): 149 ( $\text{M}^+$ , 72); 91 (100); 50 (83).

IV ( $\nu_{\text{max}}$ , filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3105, 3036, 1622, 1515, 1340, 964

### 1.5. Preparação do nitrofurfuril (**20**):

Procedimento análogo ao descrito no item (1.4.) foi utilizado para a síntese do nitrofurfuril (**20**), utilizando-se 15 g (13 ml, 156 mmol) de furfuraldeído, 8,42 ml (9,5 g, 156 mmol) de nitrometano, 40 ml de metanol, 84g de hidróxido de sódio e 100 ml de solução de ácido clorídrico 4 mol/l. O sólido amarelo foi recristalizado em etanol, levando à 19,18 g (60 %) do nitrofurfuril (**20**).

Dados espectroscópicos de (**20**):

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,58 (dd,  $J = 13,2$  Hz,  $J = 1,8$  Hz, 1 H); 6,91 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1 H); 7,52 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1 H); 7,60 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H); 7,78 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 113,36; 120,04; 125,47; 134,41; 146,69; 146,63.

E.M.  $m/z$  (abund. relativa %): 140 ( $\text{M}^+ + 1$ , 52); 139 ( $\text{M}^+$ , 60); 123 (100); 63 (75); 39 (63).

IV ( $\nu_{\text{max}}$ , filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3117, 3045, 1630, 1491, 1315.

### 1.6. Preparação do 4-metil-1-nitro-1-penteno (22):

O procedimento descrito no item (1.4.) utilizando-se de aldeído isoamílico levou a formação do nitroálcool (21) em 85 % de rendimento. O nitroálcool (21) (1,305 g , 8,87 mmol) foi então adicionado a um balão de 25 ml juntamente com anidrido ftálico (1,66 g, 13,3 mmol) e aquecido ao refluxo, sob 10 mmHg de pressão, durante 20 minutos. O produto foi destilado sob a mesma pressão e à temperatura de 140 °C e então re-purificado em coluna de sílica-gel flash e hexano:éter 3:1. Foram obtidos 0,84 g (rendimento global, 63 %) do 4-metil-1-nitro-1-penteno (22).

Dados espectroscópicos de (22):

E.M. m/z (abund. relativa %): 129 ( $M^+ + 1$ , 8); 128 ( $M^+$ , 33); 110 (10); 83 (85), 69 (100).

IV ( $\nu_{\max.}$ , filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2949, 1680, 1615, 1540, 1375.

### 1.7. Preparação do 7-nitro-1-ciclohexilideno (25):

Procedimento análogo ao descrito no item (1.6.) partindo-se da ciclohexanona foi utilizado para a síntese da nitro olefina (25), com exceção do tempo de refluxo que foi de 30 min à temperatura de 120 °C. O produto foi destilado à temperatura de 130 °C então re-purificado em coluna de sílica-gel flash e hexano:éter 5:1. Foram obtidos 0,852 g (rendimento global, 24 %) do 7-nitro-1-ciclohexilideno (25).

Dados espectroscópicos de (25):

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,7 (m, 6 H); 2,22 (dd,  $J = 6,3$  Hz,  $J = 5,1$  Hz, 2 H); 2,86 (dd,  $J = 5,1$  Hz,  $J = 6,3$  Hz, 2 H); 6,92 (s, 1 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 25,70; 27,21; 28,13; 28,84; 34,32; 132,42; 155,79.

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

IV ( $\nu_{\text{max.}}$ , filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3092, 2934, 1637, 1506, 1328.

### 1.8. Preparação do 6-nitro-1-ciclopentilideno (26):

Procedimento análogo ao descrito no item (1.4.) foi utilizado para a síntese da nitro olefina (26), utilizando-se de ciclopentanona (4,6 ml, 4,37 g, 0,052 mol), nitrometano (2,8 ml, 0,052 mol), 10 ml de metanol, 2,2g de hidróxido de sódio e 8 ml de solução de ácido clorídrico 4 mol/l. O material foi purificado em coluna de sílica-gel flash e hexano:éter 5:1 gerando 0,660 g (10 %) do 6-nitro-1-ciclopentilideno (26).

Dados espectroscópicos de (26):

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,68 – 1,86 (m, 4 H); 2,5 (m, 2 H); 2,97 (m, 2 H); 7,11 (quint, J = 3 Hz).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 25,46; 25,92; 33,27; 33,90; 132,29; 163,64.

E.M. m/z (abund. relativa %): 128 ( $\text{M}^++1$ , 100); 127 ( $\text{M}^+$ , 8); 110 (55); 39 (47).

IV ( $\nu_{\text{max.}}$ , filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2962; 1643; 1506; 1348; 827.

### 1.9. Preparação do 7,7-dimetil-9-nitro-1-ciclohexilideno (27):

Procedimento análogo ao descrito no item (1.4.) foi utilizado para a síntese da nitro olefina (27), utilizando-se de 4-dimetilciclohexanona (1,97 g, 15,61 mmol),

nitrometano (0,84 ml, 15,61 mmol), 6 ml de metanol, 0,66 g de hidróxido de sódio e 11 ml de solução de ácido clorídrico 4 mol/l. O material foi purificado em coluna de sílica-gel flash e hexano:éter 1:1, gerando 0,263g (10 %) do 7,7-dimetil-9-nitro-1-ciclohexilideno (**27**).

Dados espectroscópicos de (**27**):

E.M. m/z (abund. relativa %): 171 ( $M^+ + 2$ , 15), 170 ( $M^+ + 1$ , 100); 169 ( $M^+$ , 11); 152 (58); 123 (45); 107 (46).

IV ( $\nu_{max.}$ , filme,  $cm^{-1}$ ): 2947, 1637, 1519, 1340, 943, 827.

#### 1.10. Preparação do 1-nitro-1-ciclohexeno (**28**):

A um balão de 100 ml foi adicionado cicloexeno (3 ml, 2,433 g, 29,59 mmol), cloreto mercúrico (8,036 g, 29,59 mmol) e nitrito de sódio (4,08 g, 59,18 mmol) e agitou-se durante 30 horas à 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 hexano:éter 3:1, rendendo 2,184 g (58 %) do 1-nitro-1-ciclohexeno (**28**).

Dados espectroscópicos de (**28**):

RMN de  $^1H$  (300 MHz- $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,6 – 1,7 (m, 2 H); 1,73 - 1,83 (m, 2 H); 3,3 – 2,39 (m, 2 H); 7,30 – 7,36 (m, 1 H).

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

E.M. m/z (abund. relativa %): 128 ( $M^+ + 1$ , 73); 127 ( $M^+$ , 5); 81 (100); 39 (37).

IV ( $\nu_{\max}$ , filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2937, 1670, 1513, 1340.

### 1.11. Preparação do 1-nitro-1-ciclopenteno (29):

A nitro olefina (29) foi obtida pelo procedimento análogo ao item (1.10.) utilizando-se de ciclopenteno (1,120 g, 13,02 mmol), cloreto mercúrico (3,6 g, 13,02 mmol) e nitrato de sódio (1,82 g, 26,04 mmol), à temperatura de 5 °C. O produto foi purificado em coluna de sílica-gel flash e hexano:éter 3:1, rendendo 1,158 g (78 %) do 1-nitro-1-ciclopenteno (29).

Dados espectroscópicos de (29):

E.M. m/z (abund. relativa %): 114 ( $M^+ + 1$ , 27); 113 ( $M^+$ , 2); 83 (95); 39 (100).

IV ( $\nu_{\max}$ , filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2957, 2860, 1630, 1530, 1310.

### 1.12. Procedimento geral para a preparação do ânion de lítio das 2-oxazolininas:

Em um balão de 50 ml protegido da luz equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera inerte, adicionou-se (4 mmol) da 2-oxazolinina e 10 ml de THF seco. Baixou-se a temperatura a -78°C com gelo seco e acetona e adicionou-se lentamente 1,53 ml (4 mmol) de n-BuLi. A agitação foi mantida por 30 minutos à esta temperatura, gerando uma solução amarelada.

### 1.13. Adição do ânion de lítio oxazolinico (17a) ao nitroestireno (19).

O ânion de lítio (17a) foi preparado como descrito no item (1.12.) utilizando-se de 0,49 ml (4 mmol) da 2,4,4-trimetil-2-oxazolina (17). Em seguida foi adicionado, gota a gota, 0,596 g (4 mmol) de nitroestireno dissolvidos em 4 ml de THF seco. Agitou-se durante 1 hora à temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$  e então retirou-se o banho de gelo. Após a mistura reacional atingir a temperatura ambiente, adicionou-se 4 ml de água destilada e extraiu-se a fase orgânica com éter etílico (3 x 15 ml). As fases orgânicas foram combinadas e secas com sulfato de sódio anidro, sendo em seguida filtradas e concentradas em um evaporador rotatório. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel flash com éter etílico:hexano 1:1 como eluente, levando à 0,367 g (33%) da nitro oxazolina (30).

Dados espectroscópicos de (30):

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,10 (s, 3 H); 1,18 (s, 3 H); 2,67 (dd,  $J = 7,8$  Hz,  $J = 1,4$  Hz, 2 H); 3,79 (s, 2H); 3,92(m, 1 H); 4,79 (dd,  $J = 25$  Hz,  $J = 12,7$  Hz, 1 H); 4,73 (dd,  $J = 25$  Hz,  $J = 12,6$  Hz, 1 H); 7,20-7,33 (m, 5 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 28,18; 32,13; 41,10; 67,18; 79,11; 79,46; 127,4; 127,93; 129,00; 138,38; 162,46.

E.M. m/z (abund. relativa %): 263 ( $\text{M}^+ + 1$ , 6); 216 (100); 144 (10).

IV ( $\nu_{\text{max}}$ , filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2960; 1660; 1544; 1372.

### 1.14. Procedimento geral de preparação dos cianocupratos oxazolinicos.

A um balão de 50 ml equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera inerte, adicionou-se 0,172g (4,07 mmol) de LiCl e este foi seco à vácuo ( $\sim 1,0 \times 10^{-3}$  mm Hg) a  $120^{\circ}\text{C}$  durante 3 horas. O balão foi resfriado e a pressão equalizada com argônio seco, então 0,179g (2 mmol) de CuCN foi adicionado e

novamente submetido à vácuo ( $\sim 1,0 \times 10^{-3}$  mm Hg) a frio por 1 hora. A pressão foi novamente equalizada com argônio seco e 5 ml de THF foi introduzido por meio de uma seringa hipodérmica. A solução de  $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$  foi agitada à temperatura ambiente até total dissolução do sal, sendo então esta refrigerada à  $-78^\circ\text{C}$  com gelo seco e acetona. Rapidamente adicionou-se o ânion de lítio da oxazolina (4 mmol), (preparado conforme descrito no item (1.12.), via cânula e a mistura foi mantida à esta temperatura por 30 min, gerando uma solução amarelada.

#### **1.15. Preparação do cianocuprato oxazolinico (I) e sua reação com nitroestireno (19).**

O cianocuprato oxazolinico (I) foi preparado como descrito no item (1.14.) utilizando-se de 0,49 ml (4 mmol) da 2,4,4-trimetil-2-oxazolina (17). Em seguida uma solução de 0,298 g (2 mmol) do nitroestireno (19) em 2 ml de THF foi adicionada, gota a gota, a solução do cuprato e esta foi mantida sob agitação à mesma temperatura por 1 hora. Dez mililitros de uma solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , contendo  $\text{NH}_4\text{OH}$  (10%), foi adicionada e mantida sob agitação enérgica por 1 hora. O produto da reação foi extraído com (3 x 15 ml) de éter etílico; as fases orgânicas foram reunidas e secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas em evaporador rotatório, sendo que o óleo obtido (0,502g) foi submetido a purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel flash e éter etílico:hexano 1:1, levando à 0,431g (87 %) do produto (30).

Dados espectroscópicos de (30): Estão no item 1.13.

### 1.16. Preparação do cianocuprato oxazolinico (I) e sua reação com nitrofurfuril (20):

Nesta reação utilizou-se procedimento análogo ao item (1.15) partindo-se de 0,278 g (2 mmol) do nitrofurfuril (20). O óleo obtido após a extração (0,510g) foi submetido à purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel flash e éter etílico:hexano 1:1, levando à 0,423 g (84 %) do produto (31).

Dados espectroscópicos de (31):

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,19 (s, 3 H); 1,20 (s, 3 H); 2,64 (dd,  $J = 15,00$  Hz,  $J = 7,8$  Hz, 1 H); 2,71 (dd,  $J = 15,00$  Hz,  $6,90$  Hz, 1 H); 3,88 (s, 2 H); 4,05 (quint,  $J = 7,05$  Hz, 1 H); 4,72 (s, 1 H); 4,74 (s, 1 H); 6,16 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1 H); 6,27 (dd,  $J = 3,3$  Hz,  $J = 2,1$  Hz, 1 H); 7,33 (dd,  $J = 2,1$  Hz,  $J = 0,6$  Hz, 1 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 28,05; 28,11; 29,69; 34,82; 67,19; 79,17; 107,23; 110,32; 142,50; 151,48; 162,45.

E.M.  $m/z$  (abund. relativa %): 253 ( $M^+ + 1$ , 11); 206 (100); 134 (17).

IV ( $\nu_{\text{max}}$ , filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2975, 1664, 1547, 1375, 1140

### 1.17. Preparação do cianocuprato oxazolinico (I) e sua reação com o 4-metil-1-nitro-1-penteno (22):

Nesta reação utilizou-se procedimento análogo ao item (1.15) partindo-se de 0,258 g (2 mmol) do 4-metil-1-nitro-1-penteno (22). O óleo obtido após a extração foi submetido a purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel flash e éter etílico:hexano 1:1, levando à 0,351 g (77 %) do produto (32).

Dados espectroscópicos de **(32)**:

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,91 (d,  $J=2,7$  Hz, 3 H); 0,93 (d,  $J=2,7$  Hz, 3 H); 1,27 (s, 6 H); 1,70 (m, 1 H); 2,32 (dd,  $J=15,3$  Hz,  $J=7,5$  Hz, 1 H); 2,39 (dd,  $J=15,3$  Hz,  $J=5,4$  Hz, 1 H); 2,66 (m, 1 H); 3,92 (s, 2 H); 4,41 (dd,  $J=12,6$  Hz,  $J=6,3$  Hz, 1 H) 4,52 (dd,  $J=12,6$  Hz,  $J=6,3$  Hz, 1 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21,97; 22,62; 24,87; 28,22; 30,09; 32,74; 40,61; 58,21; 67,16; 79,00; 163,4.

E.M. m/z (abund. relativa %): 243 ( $M^+ + 1$ , 100); 242 ( $M^+$ , 2); 196 (4); 140 (7); 113 (9).

IV ( $\nu_{\text{max}}$ , filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2960, 1656, 1540, 1375, 984

### 1.18. Preparação do cianocuprato oxazolinico (I) e sua reação com o 1-nitro-1-ciclohexeno (28):

Nesta reação utilizou-se procedimento análogo ao item (1.15) partindo-se de 0,254 g (2 mmol) do 1-nitro-1-ciclohexeno (**28**). O óleo obtido após a extração foi submetido a purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel flash e éter etílico:hexano 1:1, levando à 0,382 g (79 %) do produto (**33**).

Dados espectroscópicos de **(33)**:

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,26 (s, 6 H); 1,7-2,06 (m, 6 H); 2,12-2,47 (m, 5 H); 3,9 (s, 2 H); 4,33 (dt,  $J=3,9$  Hz,  $J=11,1$  Hz, 1 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24,12; 24,35; 28,14; 28,23; 29,66; 31,37; 37,89; 67,02; 78,94; 90,06; 163,1.

E.M. m/z (abund. relativa %): 241 ( $M^+ + 1$ , 12); 225 (20); 194 (67); 113 (100).

IV ( $\nu_{\text{max}}$ , filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2934, 1739, 1656, 1540, 1358, 992.

### 1.19. Preparação do cianocuprato oxazolínico (I) e sua reação com o 1-nitro-1-ciclopenteno (29):

Nesta reação utilizou-se procedimento análogo ao item (1.15) partindo-se de 0,227 g (2 mmol) do 1-nitro-1-ciclopenteno (29). O óleo obtido após a extração foi submetido a purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel flash e éter etílico:hexano 3:1, levando à 0,303 g (67 %) do produto (34).

Dados espectroscópicos de (34):

RMN de  $^1\text{H}$  (80 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,20 (s, 6 H); 1,6-2,45 (m, 6 H); 2,5 (d,  $J=7,3$  Hz, 2 H); 2,9 (m, 1H); 4,0 (s, 2 H); 4,75 (dt,  $J=7,3$  Hz e  $J=6$  Hz, 1 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 23,74; 28,08; 28,21; 31,47; 31,88; 32,16; 43,14; 67,01; 79,04; 90,43; 165,65 .

E.M. m/z (abund. relativa %): 227 ( $M^+ + 1$ , 20); 211 (31); 180 (63); 164 (41); 131(40); 113(100).

IV ( $\nu_{\text{max}}$ , filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2960, 1739, 1664, 1457, 1375, 1190, 992.

### 1.20. Preparação do cianocuprato oxazolínico (I) e sua reação com o 7-nitro-1-ciclohexilideno (25):

Nesta reação utilizou-se procedimento análogo ao item (1.15) partindo-se de 0,282 g (2 mmol) do 7-nitro-1-ciclohexilideno (25). O óleo obtido após a extração foi submetido a purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel flash e éter etílico:hexano 3:1, levando à 0,467 g (96 %) do produto (35).

Dados espectroscópicos de (35):

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,27 (s, 6 H); 1,53 (m, 10 H); 2,51 (s, 2 H); 2,9 (m, 1H); 3,91 (s, 2 H); 4,66 (s, 2 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21,12; 25,28; 28,08; 33,18; 33,48; 37,19; 67,02; 78,65; 81,95; 162,76.

E.M. m/z (abund. relativa %): 255 ( $\text{M}^+ + 1$ , 75); 254 ( $\text{M}^+$ , 1); 224 (15); 178 (11).

IV ( $\nu_{\text{max}}$ , filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2927, 1664, 1540, 1375, 1180, 984.

### 1.21. Preparação do cianocuprato oxazolínico (I) e sua reação com o 6-nitro-1-ciclopentilideno (26):

Nesta reação utilizou-se procedimento análogo ao item (1.15) partindo-se de 0,116 g (0.91 mmol) do 6-nitro-1-ciclopentilideno (26). O óleo obtido após a extração foi submetido a purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel flash e éter etílico:hexano 3:1, levando à 0,132 g (67 %) do produto (36).

Dados espectroscópicos de (36):

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (s, 6 H); 1,65 (m, 8 H); 2,54 (s, 2 H); 3,86 (s, 2 H); 4,57 (s, 2 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 23,98; 28,23; 34,76; 35,69; 45,00; 67,10; 78,7; 81,61; 163,05.

E.M. m/z (abund. relativa %): 241 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100); 194 ( $\text{M}^+$ , 10); 164 (6); 113 (38).

IV ( $\nu_{\text{max}}$ , filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2962, 1664, 1540, 1375, 1176, 977

### 1.22. Preparação do cianocuprato oxazolínico (I) e sua reação com 7,7-dimetil-9-nitro-ciclohexilideno (27):

Nesta reação utilizou-se procedimento análogo ao item (1.15) partindo-se de 0,253 g (1,5 mmol) do 7,8-dimetil-9-nitro-ciclohexilideno (27). O óleo obtido após a extração foi submetido a purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel flash e éter:hexano 1:1, levando à 0,302 g (77 %) do produto (37).

Dados espectroscópicos de (37):

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,87 (s, 3 H); 0,88 (s, 3 H); 1,24 (s, 6 H); 1,26-1,53 (m, 8 H); 2,46 (s, 2 H); 3,88 (s, 2 H); 4,59 (s, 2 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 28,29; 28,95; 29,45; 33,99; 36,95; 67,12; 78,68; 81,6; 162,77 .

E.M. m/z (abund. relativa %): 283 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100); 282 ( $\text{M}^+$ , 1); 211 (4); 113 (9).

IV ( $\nu_{\text{max}}$ , filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2934, 1664, 1547, 1465, 1362, 1190, 984.

### 1.23. Preparação do cianocuprato oxazolínico (II) e sua reação com 7-nitro-1-ciclohexilideno (25):

O cianocuprato oxazolínico (II) foi preparado como descrito no item (1.14.) utilizando-se de 0,49 ml (4 mmol) da 4,4-dimetil-2-etil-2-oxazolína (18). Em seguida uma solução de 0,040 g (0,28 mmol) da 7-nitro-1-ciclohexilideno (25) em 1 ml de THF foi adicionada gota a gota à solução de cuprato e mantida à esta temperatura por 1 hora. Dez mililitros de uma solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , contendo  $\text{NH}_4\text{OH}$  (10%), foi adicionada e mantida sob agitação enérgica por 1 hora. O produto da

reação foi extraído com (3 x 15 ml) de éter etílico; as fases orgânicas foram reunidas e secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas em evaporador rotatório, sendo que o óleo obtido foi submetido a purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel flash e hexano:éter 3:1, levando à 0,054 g (69 %) do produto **(38)**.

Dados espectroscópicos de **(38)**:

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz-CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); 1,28 (s, 3 H); 1,29 (m, 12 H); 2,76 (dd, J = 3 Hz, J = 5,8 Hz, 1 H); 3,90 (d, J = 12 Hz); 3,93 (d, J = 12 Hz); 4,40 (d, 10,8 Hz, 1 H); 4,75 (d, 10,8 Hz, 1 H).

RMN de <sup>13</sup>C (20 MHz-CDCl<sub>3</sub>) δ: 12,65; 19,59; 21,24; 25,29; 28,36; 28,56; 30,89; 31,40; 39,28; 44,39; 65,80; 81,16; 165,30.

E.M. m/z (abund. relativa %): 283 (M<sup>+</sup>+1, 97); 282 (M<sup>+</sup>, 1); 252 (12); 126 (100).

IV (ν<sub>max.</sub>, filme, cm<sup>-1</sup>): 2932, 1650, 1540, 1450, 1369, 977.

#### 1.24. Preparação do álcool *p*-clorobenzílico **(55)**.

Em um balão de 100 ml equipado com agitação magnética e condensador de refluxo, seco e sob atmosfera inerte, adicionou-se 5 g (31,9 mmol) de ácido *p*-clorobenzóico e 27 ml de éter etílico seco. Em seguida adicionou-se, lentamente, suspensão de 1,27 g (33,5 mmol) de hidreto de alumínio e lítio em 15 ml de éter etílico. Agitou-se a mistura reacional durante 2 horas à temperatura ambiente e, em seguida, refluxo-se durante 1 hora. O excesso de hidreto de alumínio e lítio foi destruído pela adição de 1,3 ml de água destilada, 1,3 ml de uma solução a 10 % de hidróxido de sódio e 3,9 ml de água destilada, respectivamente. Após agitação por 1 hora a mistura resultante foi filtrada, a fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e

novamente filtrada, sendo então o solvente concentrado em evaporador rotatório. O produto foi purificado em coluna de sílica-gel flash e éter:hexano 3:1, rendendo 3,13 g (74%) do álcool *p*-clorobenzílico (**55**).

Dados espectroscópicos de (**55**):

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,7 (sl, 1 H); 4,67 (s, 2 H); 7,28 – 7,36 (m, 4 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 64,54; 128,36; 133,47; 139,36.

E.M.  $m/z$  (abund. relativa %): 142 ( $\text{M}^+$ , 72); 107 (71); 77 (100); 50 (53).

IV ( $\nu_{\text{max.}}$ , KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3248, 2904, 1900, 1589, 1010, 644.

### 1.25. Preparação do *p*-clorobenzaldeído (**56**).

Em um balão de 50 ml equipado com agitação magnética, seco e sob atmosfera inerte, contendo 6,42 g de PCC preparado previamente<sup>86</sup> em 20 ml de diclorometano, adicionou-se 2,83 g (19,9 mmol) do álcool *p*-clorobenzílico (**55**) em 8 ml de diclorometano seco. Agitou-se a mistura reacional durante 2 horas à temperatura ambiente e então adicionou-se 20 ml de éter etílico seco. Decantou-se a fase insolúvel e separou-se a fase orgânica. O sólido foi lavado com porções de éter etílico; as porções orgânicas foram reunidas e secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e então filtradas. Os solventes foram concentrados em evaporador rotatório e o produto purificado em coluna de sílica-gel flash e éter:hexano 3:1, rendendo 2,29 g (82%) do *p*-cloro benzaldeído (**56**).

Dados espectroscópicos de (**56**):

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,53 (m, 2 H); 7,83 (dt,  $J = 8,4$  Hz,  $J = 2,1$  Hz, 2 H); 10 (s, 1 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 129,54; 130,98; 134,81; 141,06; 191,04.

E.M. m/z (abund. relativa %): 141 ( $\text{M}^+ + 1$ , 30); 140 ( $\text{M}^+$ , 9); 139 (100); 111 (47); 75 (32); 50 (30).

IV ( $\nu_{\text{max}}$ , KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2917, 2550, 1674, 1420, 1294.

### 1.26. Preparação do *p*-cloronitroestireno (58).

O procedimento análogo ao item (1.4.) partindo-se do *p*-clorobenzaldeído (56) (0,678 g, 4,83 mmol) gerou o nitroálcool (57). Este composto foi utilizada sem purificação na etapa de desidratação. Em um balão de 50 ml equipado com agitação magnética e condensador de refluxo adicionou-se 0,82 g do nitroálcool resultante da condensação nitroaldólica. Adicionou-se em seguida 8 ml de THF; 4 ml de água destilada e 4 ml de ácido acético glacial. A mistura reacional foi refluxada durante 60 horas e então resfriada. Adicionou-se 15 ml de éter etílico e lavou-se a fase orgânica com (2 x 10 ml) de água destilada e (2 x 10 ml) de solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e então filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O produto foi purificado em coluna de sílica-gel flash e hexano:éter 6:1, rendendo 0,569 g (62 %) do *p*-cloronitroestireno (58).

Dados espectroscópicos de (58):

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,40 – 7,53 (m, 4 H); 7,56 (d,  $J = 13,8$  Hz, 1 H), 7,97 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 128,63; 129,87; 130,35; 137,54; 134,77; 138,48.

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

IV ( $\nu_{\max}$ , filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3101, 1626, 1498, 1329, 819.

### 1.27. Preparação do cianocuprato oxazolínico (I) e sua reação com o *p*-cloronitroestireno (58).

O cianocuprato oxazolínico (I) foi preparado como descrito no item (1.14.) utilizando-se de 0,14 ml (1,15 mmol) da 2,4,4-trimetil-2-oxazolina (17). Em seguida uma solução de 0,106 g (0,577 mmol) do 4-cloronitroestireno (13) em 1,4 ml de THF foi adicionada gota a gota à solução de cuprato e mantida à esta temperatura por 1 hora. Dez mililitros de uma solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , contendo  $\text{NH}_4\text{OH}$  (10%), foi adicionada e mantida sob agitação enérgica por 1 hora. O produto da reação foi extraído com (3 x 15 ml) de éter etílico; as fases orgânicas foram reunidas e secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtradas e concentradas em evaporador rotatório, sendo que o óleo obtido foi submetido a purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel e éter:hexano 6:1, levando à 0,128 g (76 %) da nitro oxazolina (59).

Dados espectroscópicos de (59):

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,12 (s, 3 H); 1,19 (s, 3 H); 2,61 (dd,  $J = 19,8$  Hz,  $J = 7,5$  Hz, 1 H); 2,68 (dd,  $J = 19,8$  Hz,  $J = 9$  Hz, 1 H); 3,84 (s, 1 H); 3,85 (s, 1 H); 3,81-4,01 (m, 1 H); 4,63 (dd,  $J = 12,9$  Hz,  $J = 8,5$  Hz, 1 H); 4,77 (dd,  $J = 12,9$  Hz,  $J = 6,3$  Hz, 1 H); 7,15-7,22 (m, 2 H); 7,27-7,35 (m, 2 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 28,21; 28,27; 31,96; 40,56; 67,34; 79,34; 129,06; 129,35; 130,38; 134,08; 137,06; 162,59.

IV ( $\nu_{\max}$ , KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2962; 1733; 1664; 1547; 1369; 1245; 819.

E.M. m/z (abund. relativa %): 299 ( $M^+ + 2$ , 25), 298 ( $M^+ + 1$ , 9); 297 ( $M^+$ , 100); 279 (8); 250 (13); 83 (14); 67 (16).

### 1.28. Redução e hidrólise das nitro oxazolinias (30) e (59) com Sn/HCl.

Em um balão acoplado a um condensador de refluxo adicionou-se a nitro oxazolina (30) ou (59) (0,543 mmol), e estanho granulado (0,098, 0,825 mmol). Adicionou-se então 0,42 ml de ácido clorídrico concentrado lentamente, durante 15 minutos. A mistura reacional foi refluxada durante 2 horas; resfriada e neutralizada, mediante adição gradual de hidróxido de sódio. As tentativas de extração com solventes orgânicos, em várias faixas de pH não geraram bons resultados. A fase aquosa foi então concentrada e parte do material foi submetido à eletroforese de papel e revelada com ninhidrina, na qual observou-se a coloração púrpura característica, que comprovou a formação dos aminoácidos.

### 1.29. Redução da nitro oxazolina (59) com $LiAlH_4$ .

A um balão de 25 ml contendo uma solução de hidreto de alumínio e lítio (0,561 mmol, em 3 ml de éter etílico seco) adicionou-se, gota a gota, 0,149 g (0,504 mmol) da nitro oxazolina (59) em 1,5 ml de éter etílico seco. A solução foi refluxada por 3 horas e então resfriada. O excesso de hidreto foi destruído pela adição de 0,02 ml de água destilada, 0,02 ml de uma solução a 10 % de hidróxido de sódio e 0,06 ml de água destilada, respectivamente. Após agitação por 1 hora a mistura resultante foi filtrada, a fase orgânica foi separada e seca com  $Na_2SO_4$  anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Houve formação de um produto

muito polar que foi purificado em coluna de sílica-gel flash e metanol, contudo a estrutura da amino oxazolina (**61**) não foi caracterizada.

### 1.30. Redução da nitro oxazolina (**59**) com $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

A uma solução da nitro oxazolina (**59**) (0,17 mmol) em 3,5 ml de uma mistura THF:H<sub>2</sub>O 2:1 e sob agitação magnética, adicionou-se  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (0,085 mmol) à temperatura ambiente. Após 5 minutos de agitação, adicionou-se  $\text{NaBH}_4$  (0,26 mmol) dividido em oito porções, num período de 40 minutos. A mistura foi então filtrada em Celite e então concentrada em evaporador rotatório. Observou-se, por análise de CCD, a formação de produtos muito polares que foram purificados em coluna de sílica-gel flash e metanol, contudo a estrutura da amino oxazolina (**61**) não foi caracterizada.

### 1.31. Redução da nitro oxazolina (**59**) com fosfinato de sódio.

A uma solução de 0,059 g (0,2 mmol) da nitro oxazolina (**59**) em 0,5 ml de THF, adicionou-se quantidade catalítica de paládio em carvão (3%). À esta suspensão adicionou-se lentamente uma solução aquosa de fosfinato de sódio (30%), até não observar-se mais a presença da nitro oxazolina por análise de CCD. A mistura reacional foi então filtrada e a esta adicionada 5 ml de H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi extraída com (3 x 5 ml) de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e então concentrada em evaporador rotatório. O material de partida foi totalmente recuperado.

### 1.32. Redução da nitro oxazolina (59) com [Al-Hg].

#### 1.32.1 Preparação da amalgama [Al-Hg].

Fios de Alumínio metálico foram tratados com NaOH 10% por 2 minutos. Estes foram lavados com H<sub>2</sub>O destilada e submersos em uma solução 5 % de HgCl<sub>2</sub>. Após 5 minutos, os fios foram retirados da solução de HgCl<sub>2</sub>, lavados com H<sub>2</sub>O destilada e MeOH, e acondicionados submersos em MeOH seco até o momento do uso.

#### 1.32.2 Redução com [Al-Hg].

Preparou-se uma solução com 15 ml de éter e 15 ml de H<sub>2</sub>O destilada e adicionou-se MeOH, gota a gota, até a solução ficar “monofásica”. Juntou-se 0,059 g (0,2 mmol) da nitro oxazolina (59) e alguns fios de amalgama [Al-Hg] e deixou-se em repouso por 4 horas. Observou-se a formação de uma fase gelatinosa de Al(OH)<sub>3</sub>, que dificultou a extração da fase orgânica com éter etílico. O material foi concentrado em um evaporador rotatório, contudo a formação da amino oxazolina (61) não foi confirmada.

### 1.33. Redução da nitro oxazolina (59) com H<sub>2</sub>/Pd-C.

Em um balão de 25 ml contendo 3 ml de uma solução de éter etílico:EtOH 1:1 e 0,050 g (0,17 mmol) da nitro oxazolina (59), adicionou-se quantidade catalítica de paládio sobre carbono (3%). Sob agitação, pressurizou-se o sistema com H<sub>2</sub> (1atm). Após 2 horas a mistura reacional foi filtrada e a fase orgânica concentrada em evaporador rotatório. O material de partida foi totalmente recuperado.

### 1.34. Redução da nitro oxazolina (59) com H<sub>2</sub>/Raney-Ni.

Em um frasco com capacidade para 50 ml foi adicionado 0,050 g (0,17 mmol) da nitro oxazolina (59) e 1 ml de metanol seco. Em seguida foi adicionado quantidade catalítica de Raney-Ni. O frasco foi então pressurizado com hidrogênio à 5 atm durante 2,5 horas. A solução foi filtrada em uma coluna contendo Celite, sendo esta lavada com MeOH. O filtrado foi concentrado em evaporador rotatório e os produtos que foram purificados em coluna de sílica-gel flash e metanol, contudo a estrutura da amino oxazolina (61) não foi caracterizada.

### 1.35. Preparação do nitroéster (62).

Em um balão de 50 ml equipado com agitação magnética e adaptado a um condensador de refluxo foi adicionado 0,507 g (1,81 mmol) da nitro oxazolina (59) e 5 ml de etanol. Após a adição de 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado, a mistura reacional foi refluxada durante 52 horas. O material então foi concentrado e filtrado em uma pequena coluna de sílica-gel e lavado com etanol. O solvente foi então concentrado e a este adicionado cerca de 20 ml de éter etílico. A fase orgânica foi lavada com (2 x 15 ml) de água destilada e (2 x 15 ml) de solução saturada de bicarbonato de sódio, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O produto foi purificado em coluna de sílica-gel flash e hexano:acetato de etila, rendendo 0,412 g (84%) do nitroéster (62).

Dados espectroscópicos de (62):

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz-CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); 2,70 (dd, J = 16,2 Hz, J = 7,8 Hz, 1 H); 2,76 (dd, J = 16,2 Hz, J = 6,9 Hz, 1 H); 3,97 (m, 1 H); 4,08 (q, J = 7,2

Hz, 2 H); 4,6 (dd, J = 12,6 Hz, J = 7,8 Hz, 1 H); 4,72 (dd, J = 12,6 Hz, J = 6,2 Hz, 1 H); 7,15-7,20 (m, 2 H); 7,29-7,36 (m, 2 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14,09; 37,69; 39,7; 61,16; 79,34; 134,19; 137,06; 170,64.

IV ( $\nu_{\text{max}}$ , filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2981; 1724; 1548; 1364; 1089; 1010; 983.

### 1.36. Redução da nitroéster(62) com $\text{H}_2/\text{Raney-Ni}$ .

Em um frasco com capacidade para 50 ml foi adicionado 0,050 g de 0,150 g (0,55 mmol) do nitroéster (62) e 7,5 ml de etanol. Em seguida, foi adicionado 0,037 g de Raney-Ni úmido (metanol). O frasco foi então pressurizado com hidrogênio à 4 atm, sob agitação, durante 24 horas. A solução foi então filtrada em uma coluna contendo Celite, e lavada com MeOH. O filtrado foi concentrado em evaporador rotatório e os produtos purificados em coluna de sílica-gel flash e diclorometano:etanol 98:2. Foi isolado inicialmente 0,045 g da lactama (45) e 0,056 g do aminoéster (63) e outros subprodutos. O aminoéster (63) da mistura foi convertido a respectiva lactama através de refluxo em 5 ml de xileno durante 1 hora. O solvente foi destilado e o produto purificado em coluna de sílica-gel flash e diclorometano:etanol 98:2. Os produtos foram somados rendendo 0,081 g (75%), da ( $\pm$ )-baclofen lactama (45).

Dados espectroscópicos de (45):

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,47 (dd, J = 16,8 Hz, J = 8,4 Hz, 1 H); ; 2,76 (dd, J = 16,8 Hz, J = 9 Hz, 1 H); 3,38-3,43 (m, 1 H); 3,69 (quint., J = 8,4 Hz, 1 H); 3,78-3,83 (m, 1 H); 6,3 (sl, 1 H, NH); 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 37,98; 39,71; 49,79; 128,37; 129,32; 133,29; 140,62; 177,73.

IV ( $\nu_{\text{max}}$ , KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3428; 3188; 2955; 1670; 1485; 1294; 1093; 827.

### 1.36. Hidrólise da lactama (45), obtenção do ( $\pm$ )-baclofen.

Em um balão de 25 ml equipado com agitação magnética e adaptado a um condensador de refluxo adicionou-se 0,070 g (0,35 mmol) da lactama (45) e 3 ml de ácido clorídrico 6 mol/l. A mistura reacional foi então refluxada durante 6 horas; a fase aquosa concentrada sob pressão reduzida; e os cristais triturados com isopropanol. A mistura foi então filtrada gerando 0,071 g (82%) do ( $\pm$ )-baclofen (64), na forma do sal hidrocloreto.

Dados espectroscópicos do ( $\pm$ )-baclofen (64):

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,55 (dd,  $J = 16,5$  Hz,  $J = 8,7$  Hz, 1 H); 2,82 (dd,  $J = 16,5$  Hz,  $J = 5,7$  Hz, 1 H); 2,93-3,50 (m, 3 H); 7,34 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2 H); 7,40 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2 H); 7,94 (sl, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ); 12,23 (sl, 1 H, COOH).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 37,94; 39,70; 43,28; 128,89; 130,27; 132,20; 139,56; 172,71.

IV ( $\nu_{\text{max}}$ , KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3006 ( $\text{NH}_3^+$ , COOH); 1713; 1562; 1492; 1407; 1251; 1186; 815.

## **V – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1 NICOLAU, K. C.; SORENSEN, E. J.; WINSSINGER, N.. The art and science of organic and natural products synthesis. **J. Chem. Edu.**, v. 75, n.10, p.1225-1258, 1998.
- 2 TAYLOR, R. J. K. **Organocopper reagents: A practical approach**, Oxford University Press, 1994.
- 3 GILMAN, H.; STRALEY, J. M.. Relative reactivities of organometallic compounds. XIII. Copper and Silver. **Recl. Trav. Chim. Pays-bas**, v. 55, p. 821-834, 1936.
- 4 GILMAN, H.; JONES, R. G.; WOODS, L. A.. The preparation of methylcopper and some observations on the decomposition of organocopper compounds **J. Org. Chem.**, v. 17, p.1630-1634, 1952.
- 5 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.**, v. 31, n.10, p. 3128-3141, 1966.
- 6 KRAUSE, N.; GEROLD, A.. Regio- and stereoselective syntheses with organocopper reagents. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.**, v. 36, n. 7, p. 186-204, 1997.
- 7 POSNER, G.H.. Substitution reactions using organocopper reagents. **Org. React.**, v. 22, p. 253-400, 1975.
- 8 JOHNSON, C.R.; DUTRA, G.A. Reactions of lithium diorganocuprates (I) with tosylates. II. Stereochemical, kinetic, and mechanistic aspects. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 95, n. 23, p. 7783-7788, 1973.

- 9 ANDERSON, R. J.; HENRICK, C. A.; SIDDALL, J. B.; ZURFLÜH, R. .  
Stereoselective synthesis of racemic C-17 juvenile-hormone of cecropia. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 94, n. 15, p. 5379, 1972.
- 10 LIPSHUTZ, B. H.; KOZLOWSKI, J. ; WILHELM, R.S.. Chemistry of higher order mixed organocuprates II. Reactions of epoxides. **J. Am. Chem. Soc.** v. 104, p. 2305-2307, 1982.
- 11 NORMANT, J. F.; ALEXAKIS, A. Carbometallation (C-Metalation) of alquines: Stereospecific synthesis of alkenyl derivatives. **Synthesis**, p. 841-869, 1981.
- 12 LIPSHUTZ, B. H.. Applications of higher order mixed organocuprates to organic synthesis. **Synthesis**, p. 325-341, 1987.
- 13 LIPSHUTZ, B. H.. The evolution of higher-order cyanocuprates. **Synlett**, v. 3, p.119-128, 1990.
- 14 LIPSHUTZ, B. H.; KOZLOWSKI, J. A.; WILHELM, R. S.. Chemical and spectroscopic observations on the properties and composition of high order, mixed organocuprates,  $R_2Cu(CN)Li_2$ . **J. Org. Chem.**, v. 49, p. 3943-3949, 1984.
- 15 STOLZE, D. A ; PERRON-SIERRA, F.; HEEG, M. J.; ALBIZATI, K. F. Model studies towards the synthesis of aplysiatoxin - spiro-conformational control in the reactivity of C-2-oxidized spiroketals. **Tetrahedron Lett.**, v. 32, n. 33, p. 3928-3938, 1991.
- 16 BERTZ., S. H.. Lithium cyanocuprates,  $RCu(CN)Li$ : First observation of two-bond  $^{13}C$ - $^{13}C$  NMR couplings in organocuprates. **J. Am. Chem. Soc.**, v.113, n. 14, p. 5470 –5471, 1991.
- 17 LIPSHUTZ, B. H.; SHARMA, S.; WILLSWORTH, E. L..Higher-order cyanocuprates  $R_2Cu(CN)Li_2$  - Discrete reagents or lower order  $LiCN$ -

- modified Gilman cuprates. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 112, n. 10, p. 4032-4034, 1990.
- 18 SINGER, R. D.; OEHLISCHLAGER, A.. Effect of coordinating solvent on higher-order organocyanocuprates. **J. Org. Chem.**, v. 57, n. 7, p. 2192-2195, 1992.
- 19 SNYDER, J. P.; SPANGLER, D. P.; BEHLING, J. R.; ROSSITER, B. E. The structure of R(2)Cu(CN)Li-2 lithium cuprates - Lower-order aggregates of Gilman reagents and organolithium compounds. **J. Org. Chem.**, v. 59, n.10, p. 2665-2667, 1994.
- 20 LIPSHUTZ, B. H.; JAMES, B.. New  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectral data on higher order cyanocuprates. If the cyano ligand is not on copper, then where is it ? **J. Org. Chem.**, v. 59, n. 25, p. 7585-7587, 1994.
- 21 KRONENBURG, C. M. P.; JASTRZEBSKI, J. T. B. H.; SPEK, A. L.; KOTEN, G. A model structure for the resting state of cyanocuprate reagents  $\text{R}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ . The X-ray cristal structure of  $[\text{Ar}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2(\text{THF})_4]_\infty$ . **J. Am. Chem. Soc.**, v.120, p. 9688-9689, 1998.
- 22 KRAUSE, N.. New results regarding the structure and reactivity of cyanocuprates. The end of an old controversy. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 38, n.1/2, p. 79-81, 1999.
- 23 GANT, T. G.; MEYERS, A. I.. The chemistry of 2-oxazolines (1985-present). **Tetrahedron**, v. 50, n. 8, p. 2297-2360, 1994.
- 24 MEYERS, A. I.; MIHELICH, E. D.. Synthetic utility of 2-oxazolines. **Angew. Chem., Int. Ed. Engl.**, v. 15, n. 5, p. 270-281, 1976.
- 25 REUMAN, M.; MEYERS, A. I.. The synthetic utility of oxazolines in aromatic-substitution. **Tetrahedron**, v. 41, n. 5, 837-860, 1985.

- 26 FRUMP, J. A.. Oxazolines. Their preparation, reactions, and applications **Chem. Rev.**, v. 71, n. 5, p. 483, 1971.
- 27 WILEY, R. H.; BENNETT, L. L.. The Chemistry of the oxazolines. **Chem. Rev.** 44, p. 447-476, 1975.
- 28 SEELINGER, W.; AUFDERHAAR, E.; DIEPERS, W.; FEINAUER, R.; NEHRING, R.; THIER, W.; HELLMANN, H.. Recent syntheses and reactions of cyclic imidic esters. **Angew. Chem., Int. Ed. Engl.**, v. 5, n. 10, p. 875, 1966.
- 29 ANDREASCH, R.; **Monatsh Chem.**, v. 5, 33, 1884.
- 30 GÓMEZ, M.; MULLER, G.; ROCAMORA, M.. Coordination chemistry of oxazoline ligands. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 193-195, p. 769-835, 1999.
- 31 SANTOS, A. A., **Cupratos oxazolínicos: Uma potencial ferramenta em síntese orgânica**. Curitiba, 2001. 201 f. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal do Paraná.
- 32 POSNER, G. H.; ASIRVATHAM, E. A SHORT,. Asymmetric-synthesis of natural (-)-methyl jasmonate. **J. Org. Chem**, v. 50, n. 14, p. 2589- 2591, 1985.
- 33 NISHIYAMA, H.; SAKUTA, K.; ITOJ, K.. Conjugate addition of lithiotrimethylsilylacetate. **Tetrahedron Lett.**, v. 25, n. 23, p. 2487-2488, 1984.
- 34 SANTOS, A. A.; OLIVEIRA, A. R. M.; SIMONELLI, F.; MARQUES, F. A.; CLOSOSKI, G. C.; ZARBIN, P. H. G. Oxazolines cuprates: A potential new tool in organic synthesis. **Comunicação pessoal**.
- 35 NISHIDA, R.; BAKER, T. C.; ROELOFFS, W. L.; **Abstracts of Papers**, 186 th Antional Meeting of the American Chemical Society, Washington, DC, Aug 28-sep. 2, American Chemical Society: Washington, DC, 1983; AGFD 100, 1983.

- 36 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 alquilation. **Comunicação pessoal.**
- 37 STENGEL, P.. Aliphatic Nitrocompounds: Versatile intermediates in Organic Synthesis. **Comunicação pessoal.**
- 38 BARRETT, A. G. M.; GRABOSKI, G. G.. Conjugated nitroalkenes: Versatile intermediates in Organic Synthesis. **Chem. Rev.**, v. 86, n. 5, p. 751-732, 1986.
- 39 LUZIO, F. A.. The Henry reaction: Recent examples. **tetrahedron Lett.**, v. 57, p. 915-945, 2001.
- 40 KNOCHEL, P.; SEEBACH, D.. Dehydration of nitroaldols with dicyclohexylcarbodiimide. Production of nitroolefins under mild conditions. **Synthesis**, v. 12, p.1017-1018, 1982.
- 41 KNOCHEL, P.; SEEBACH, D.. Synthesis and reactions of substituted nitro-allylating reagents. **tetrahedron Lett.**, v. 23, n. 38, p. 3897-3900, 1982.
- 42 KNOCHEL, P.; SEEBACH, D.. 2'-Nitro-2'-propen-1'-yl 2,2-Dimethylpropanoate (NPP), A multiple coupling reagent. **Helv. Chim. Acta**, v. 67, f. 1, p. 261-283, 1984.
- 43 MELTON, J.; Mc MURRY, J. E.. A new method for the dehydration of nitro alcohols. **J. Org. Chem.**, v. 40, n. 14, p. 2138-2139, 1975.
- 44 BUCKLEY, G. D.; CAIFE, C. W.. Aliphatic nitro-compounds. Part I. Preparation of nitro-olefins by dehydration of 2-nitro-alcohols. **J. Chem. Soc.**, p. 1471-1472, 1947.

- 45 RANGANATHAN, D.; RAO, B.; RANGANATHAN, S.; MEHROTRA, A. K.; YENGAR, R.. Nitroethylene: A stable, clean, and reactive agent for Organic Synthesis **J. Org. Chem.**, v. 45, n. 7, p. 1185-1189, 1980.
- 46 VARMA, R. S.; DAHIYA, R.; KUMAR, S.. Microwave-Assisted Henry reaction: Solventless synthesis of conjugated nitroalkenes. **Tetrahedron Lett.**, vol. 38, n. 29, p. 5131-5134, 1997.
- 47 TAMURA, R.; SATO, M. ; ODA, D.. Facile synthesis of allylic nitrocompounds by N,N-dimethylethylenediamine-catalyzed condensation of aliphatic and alicyclic ketones with primary nitroalkanes. **J. Org. Chem.**, v. 51, n. 23, p. 4368-4375, 1986.
- 48 JUBERT, C.; KNOCHEL, P. Preparation of new classes of aliphatic, allylic, and benzylic zinc and copper reagents by the insertion of zinc dust into organic halides, phosphates, and sulfonates. **J. Org. Chem.**, v. 57, n. 20, p. 5425-5431, 1992.
- 49 JUBERT, C.; KNOCHEL, P.. Preparation of polyfunctional nitro olefins and nitroalkanes using the copper-zinc reagents  $RCu(CN)ZnI$ . **J. Org. Chem.**, v. 57, n. 20, p. 5431-5438, 1992.
- 50 SAKAKIBARA, T.; TAKAI, I.; OHARA, E.; SUDOH, R.. Preparation of nitroalkenes from the corresponding nitroalkanes. **J. Chem. Soc., Chem. Commun**, n. 6, p. 261-262, 1981.
- 51 SAKAKIBARA, T.; IKUTA, S.; SUDOH, R..Preparation of 1-nitro-1-phenylselenoalkanes and their hidroxymethylation. **Synthesis**, p. 261-163, 1982.
- 52 MAKOSZA, M.; KWAST, A.. Vicarious nucleophilic-substitution of hydrogen in electrophilic alkenes. **Tetrahedron**, v. 47, n. 27, p. 5001-5018, 1991.

- 53 DAMPAWAN, P.; ZAJAC, W. W..  $\alpha$ -nitro ketones .7. Synthesis of conjugated nitrocyclohexenes. **Tetrahedron Lett.**, v. 23, n. 2, p. 135-138, 1982.
- 54 COREY, E. J.; ESTREICHER, H.. 3-Nitrocycloalkenones, synthesis and use as reverse affinity cycloalkynone equivalents. **Tetrahedron Lett.**, v. 22, n. 7, p. 603-606, 1981.
- 55 HAYAMA, T.; TOMODA, S.; TAKEUSHI, Y.; NOMURA, Y.. Synthesis of conjugated nitroalkenes via nitroselenylation of alkenes. **Tetrahedron Lett.**, v. 23, n. 45, p. 4733-4734, 1982.
- 56 SEEBACH, D.; CALDERARI, G.; KNOCHEL, P.. Trifluoroacetoxy phenylselenation of nitroolefins regioselective preparation of nitroallylic alcohol derivatives and their use as multiple coupling reagents. **Tetrahedron**, v. 41, n. 21, p. 4861-4872, 1985.
- 57 COREY, E. J.; ESTREICHER, H.. A new synthesis of conjugated nitro cycloolefins, unusually versatile synthetic intermediates. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 100, n.13, p. 6294-6295, 1978.
- 58 DENMARK, S. E.; MOON, Y.; SENANAYAKE, C.. Tandem [4 + 2] cycloadditions: Facile and stereoselective construction of polycyclic frameworks. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 112, n. 1, p. 311-315, 1990.
- 59 DENMARK, S. E.; KESLER, B. S.; MOON, Y-C. Inter- and intramolecular [4+2] cycloadditions of nitroalkenes with olefins. 2-Nitrostyrenes. **J. Org. Chem.**, v. 57, 4912-4924, 1992.
- 60 DENMARK, S. E.; THORARENSEN, A.. Tandem [4+2]/[3+2] cycloadditions of nitroalkenes. **Chem. Rev.**, v. 96, n. 1, p. 137-166, 1996.
- 61 UNO, H.; GOTO, K.-K.; WATANABE, N.; SUZUKI, H. Stepwise intramolecular cycloaddition of Nitrile Oxide equivalents derived from the Lewis Acid-

- promoted reaction of 1-nitroalkadienes and allylic stannanes. **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1**, n. 2, p. 289-295, 1989.
- 62 DENMARK, S. E.; MOON, Y.-C.; CRAMER, C. J.; DAPPEN, M. S.; SENANAYAKE, C. B. W. Intramolecular [4+2]-cycloadditions of nitroalkenes with olefins -2. **Tetrahedron**, v. 46, n.21, p.7373-7392, 1990.
- 63 COOPER, M. M. ; HUFFMAN, J. H.. Reaction of an enamionone with 1-nitrocyclopentene - Synthesis of a triquinane. **J. Chem. Soc., Chem. Commun.**, n. 5, p.348-349, 1987.
- 64 AZNAR, F.; VALDÉS, C.; CABAL, M-P. Enamines in solid-phase: synthesis and reactivity towards electrophiles. **Tetrahedron Lett.**, v. 41, p. 5683-5687, 2000.
- 65 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.**, n. 2, p. 239-242, 1990.
- 66 MIYASHITA, M.; AWEN, B. Z. E.; YOSHIKOSHI, A.. A new synthetic aspect of acetic nitronic anhydrides. **Tetrahedron**, v. 46, n. 21, p.7569- 7586, 1990.
- 67 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.**, v. 98, n. 15, p. 4679-4681, 1976.
- 68 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  $\gamma$ -Keto esters. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 106, p. 2149-2156, 1984.

- 69 BEDFORD, C. D.; NIELSEN A. T. New synthetic routes to gem-dinitroalkanes and derivatives. **J. Org. Chem.**, v. 43, n. 12, p. 2460-2463, 1978.
- 70 HAYAMA, T.; TOMODA, S.; TAKEUCHI, Y.; NOMURA, Y. Reaction of trimethyl-(2-nitrovinyl)silane with organometallic compounds - An example of reactivity umpolung of 1-alkenylsilane. **Tetrahedron Lett.**, v. 24, n. 27, p.2795-2796, 1983.
- 71 ASHWOOD, M. S.; BELL, L. A.; HOUGHTON, P. G.; WRIGHT, S. H. B..Synthesis of 1,1-diaryl-2,2-dimethoxyethanes. **Synthesis**, v. 5, p. 379-381, 1988.
- 72 SEEBACH, D.; SCHÄFER, H.; SCHIMDT, B.; SCHEREIBER, M.. C-C ..Coupling with NO<sub>2</sub> / Alquil substitution at the vinylic carbon by reaction of 2- Aril-1-nitro-1-alkenes with dialkylzinc compounds. A novel reaction. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl**, v. 31, n. 12, p. 1587-1588, 1992.
- 73 SEWALD, N.; WENDISCH, V.. Enantioselective copper (I) catalyzed 1,4-addition of diethylzinc to nitroolefins. **Tetrahedron Asymm.**, v. 9, p. 1341-1344,1998.
- 74 PECUNIOSO, A.; MENICAGLI, R.. Efficient conjugate alkylation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated nitro olefins by triorganoalanes. **J. Org. Chem.**, v. 53, n. 1, p. 45- 49, 1988.
- 75 PECUNIOSO, A. MENICAGLI, R.. Nitro olefins and organo-aluminum compounds. A powerful synthetic tool in organic-chemistry. **J. Org. Chem.**, v. 54, n.10, p. 2391-2396, 1989.
- 76 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.**, v. 54, n. 22, p. 5200-5202, 1989.

- 77 RETHERFORD, C.; KNOCHEL, P. J.. Highly stereoselective preparation of nitro-olefins and nitro-dienes by the addition-elimination of copper-zinc organometallics to  $\beta$ -alkylthio and  $\beta$ -phenylsulfonyl nitro olefins. **Tetrahedron Lett.**, v.32, n.4, p. 441-444, 1991.
- 78 NEF, J. U.. **Liebigs Ann Chem.**, 280, 264, 1894.
- 79 SEEBACH, D.; LEHR, F..  $\alpha,\alpha$ -doubly deprotonated nitroalkanes. Enhancement of C-nucleophilicity of nitronates. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.**, v. 15, n. 8, p. 505-506, 1976.
- 80 YAMADA, K.; TANAKA, S.; KOHMOTO, S.; YAMAMOTO, M.. Novel regioselective generation of nitroalkane dianions. **J. Chem. Soc. Chem. Comm.**, n. 2, p. 110-111, 1989.
- 81 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**, v. 38, 389-391, 1982.
- 82 KNOCHEL, P.; SINGER, R.. Preparation and reactions of polifuncionais organozinc reagentes in Organic Synthesis. **Chem. Rev.**, v. 93, n. 6, p. 2117-2188, 1993.
- 83 MEYERS, A. I.; TEMPLE, D. L.; HAIDUKEWYCH, D.; MIHELICH, E. D. Oxazolines .11. Synthesis of functionalized aromatic and aliphatic-acids - useful protecting group for carboxylic-acids against Grignard and Hydride reagents. **J. Org. Chem.**, v. 39, n. 18, p. 2787-2793, 1974.
- 84 ROSINI, G.; BALLINI, R.. Funcionalized nitroalkanes com useful reagentes for alkyl anion syntons. **Synthesis**, p. 833-847, 1988.

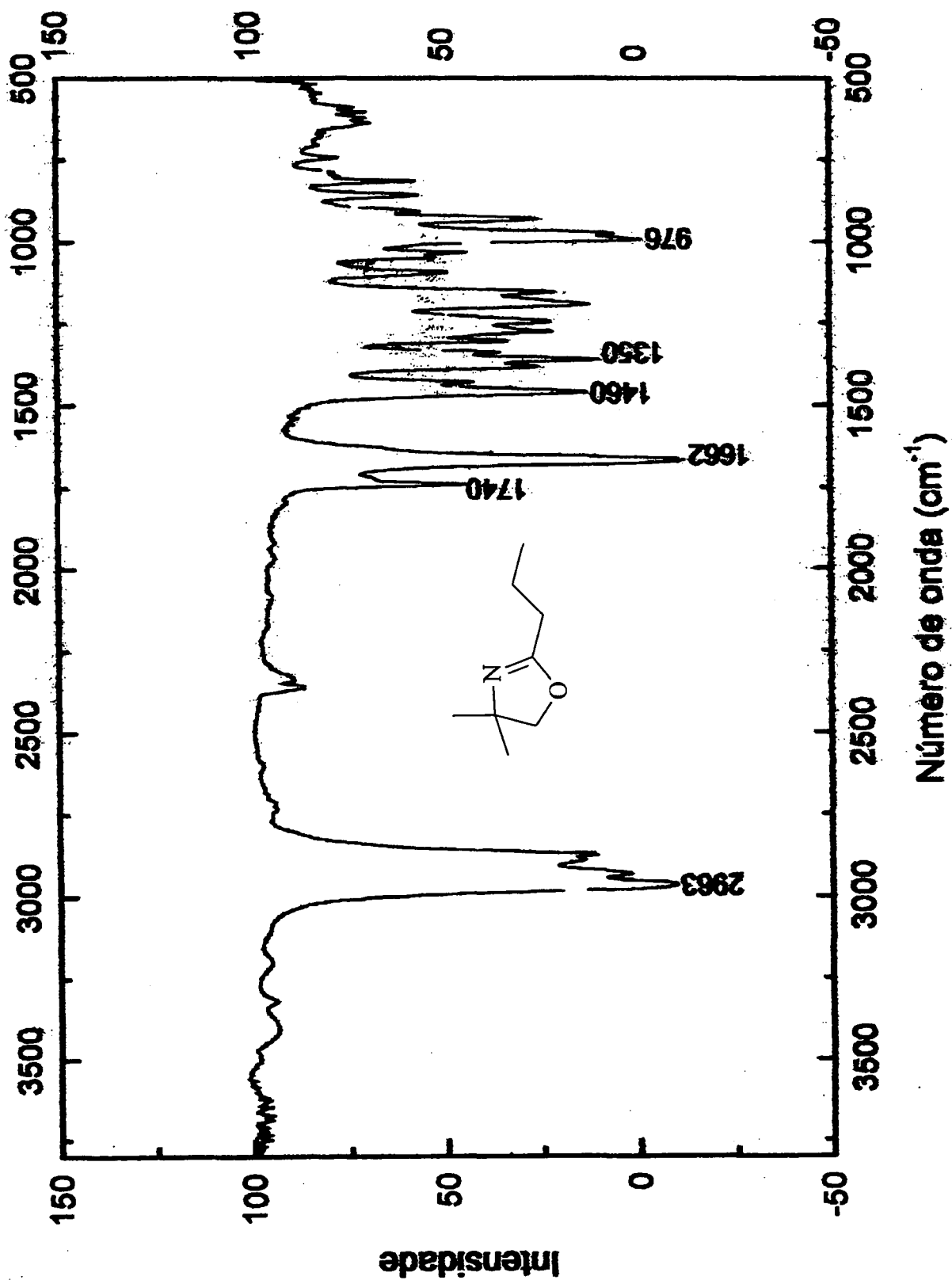
- 85 BALLINI, R.; CASTAGNANI, R.; PETRINI, M.. Chemoselective synthesis of functionalized conjugated nitroalkenes. **J. Org. Chem.**, v. 57, n. 7, p. 2160-2162, 1992.
- 86 FURNISS, B. S.; HANNAFORD, A. J.; SMITH, P. W. G.; TATCHELL, A. R.. **VOGEL's, Textbook of practical Organic Chemistry**. 5<sup>a</sup> ed., Longman Scientific & Technical, Harlow, 1989.
- 87 BACHMAN, G. B.; WHITEHOUSE, M.L.. Nitration studies. XV. Nitromercuration and the synthesis of  $\beta$ -Nitromercurials. **J. Org. Chem.** v.32, p. 2303-2308, 1967.
- 88 CREWS, P.; RODRÍGUEZ, J.; JASPARS, M.. **Organic structure analysis**, Oxford University Press, New York, 1998.
- 89 HAYASHI, T.; SENDA, T.; OGASAWARA, M.. Rhodium-catalized asymmetric conjugate addition of organoboronic acids to nitroalkenes **J. Am. Chem. Soc.**, v. 122, n. 43, p. 10716-10717, 2000.
- 90 KAMIMURA, A.; SASATANI, H.; HASHIMOTO, T.; KAWAI, T.; HORI, K.; ONO, N.. Anti-selective Michael addition of thiols and their analogues to nitro olefins. **J. Org. Chem.** v. 55, n. 8, p. 2437-2442, 1990.
- 91 ZIMMERMAN, H. E.; NEVINS, T. E.. The stereochemistry of ketonization. V. *aci*-nitro tautomerism. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 79, n. 24, p. 6559-6561, 1957.
- 92 BLOOM, F. E.. Neurotransmission and the Central Nervous System. In: HARDMAN, J. E.; LIMBIRD, L. E.; MOLINOFF, P. E.; RUDDON, R. W.; GILMAN, A. G.. **The Pharmacological Basis of Therapeutics**, New York: McGraw-Hill, 1996. p. 267-282.
- 93 HILL, D. R.; BOWERY, N. G.. <sup>3</sup>H-baclofen and <sup>3</sup>H-GABA bind to bicuculline-insensitive GABA<sub>B</sub> sites in rat brain. **Nature**, v. 290, p.149-152, 1981.

- 94 Bowery, N. G.; Pratt, G. D.; Knott, C. In **GABA<sub>B</sub> Receptors in Mammalian Function**; Chichester: John Wiley & Sons, p. 3, 1990.
- 95 ALLAN, R. D.; BATES, M. C.; DREW, C. A.; DUKE, R. K.; HAMBLEY, T. W.; JOHNSTON, G. A. R.; MEWETT, K. N.; SPENCE, I.. A new synthesis, resolution and *in vitro* activities of (*R*)- and (*S*)- $\beta$ -PHENYL-GABA. **Tetrahedron**, v. 46, n. 7, p. 2511-2524, 1990.
- 96 BERTHELOT, P.; VACCHER, C.; FLOUQUET, N.; DEBAERT, M.; LUYCKX, M.; BRUNET, C.. 3-Thienylaminobutyric and 3-furylaminobutyric acids. Synthesis and binding GABA<sub>B</sub> receptor studies. **J. Med. Chem.**, v. 34, n. 8, p.2557-2560, 1991.
- 97 CIBA Ltd., Keberlé, H.; Faigle, J.; Wilhelm, M. **Amino acids having useful pharmacological properties**. (Cl. C 07c). Swiss Patent 449,046. 09 Jul. 1963; 11 abr. 1968. **C. A.**, v. 69, p. 9944, 106273f, 1968.
- 98 IBUKA, T.; SCHOENFELDER, A.; BILDSTEIN, P.; MANN, A.. An efficient synthesis of ( $\pm$ )-4-amino-3-(4-chlorophenyl)-butyric acid. (Baclofen). **Synthetic Comm.**, v. 25, n. 12, p. 1777-1782, 1995.
- 99 COELHO, F.; AZEVEDO, M. B. M.; BOSCHIERO, R.; RESENDE, P.. A simple and efficient new approach to the total synthesis of ( $\pm$ )-4-amino-3-(4-chlorophenyl)-butyric acid. (Baclofen).. **Synthetic Comm.**, v. 27, n. 14, p. 2455-2465, 1997
- 100 OLPE, H.R.; DEMIEVILLE, H.; BALTZER, V.; BENCZE, W.L.; KOELLA W.P.; WOLF, P.; HAAS, H.L.. Biological-activity of *d*-baclofen and *l*-baclofen (Lioresal). **Eur. J. Pharmacology**.. v. 52, n. 1, p. 133-136, 1978.

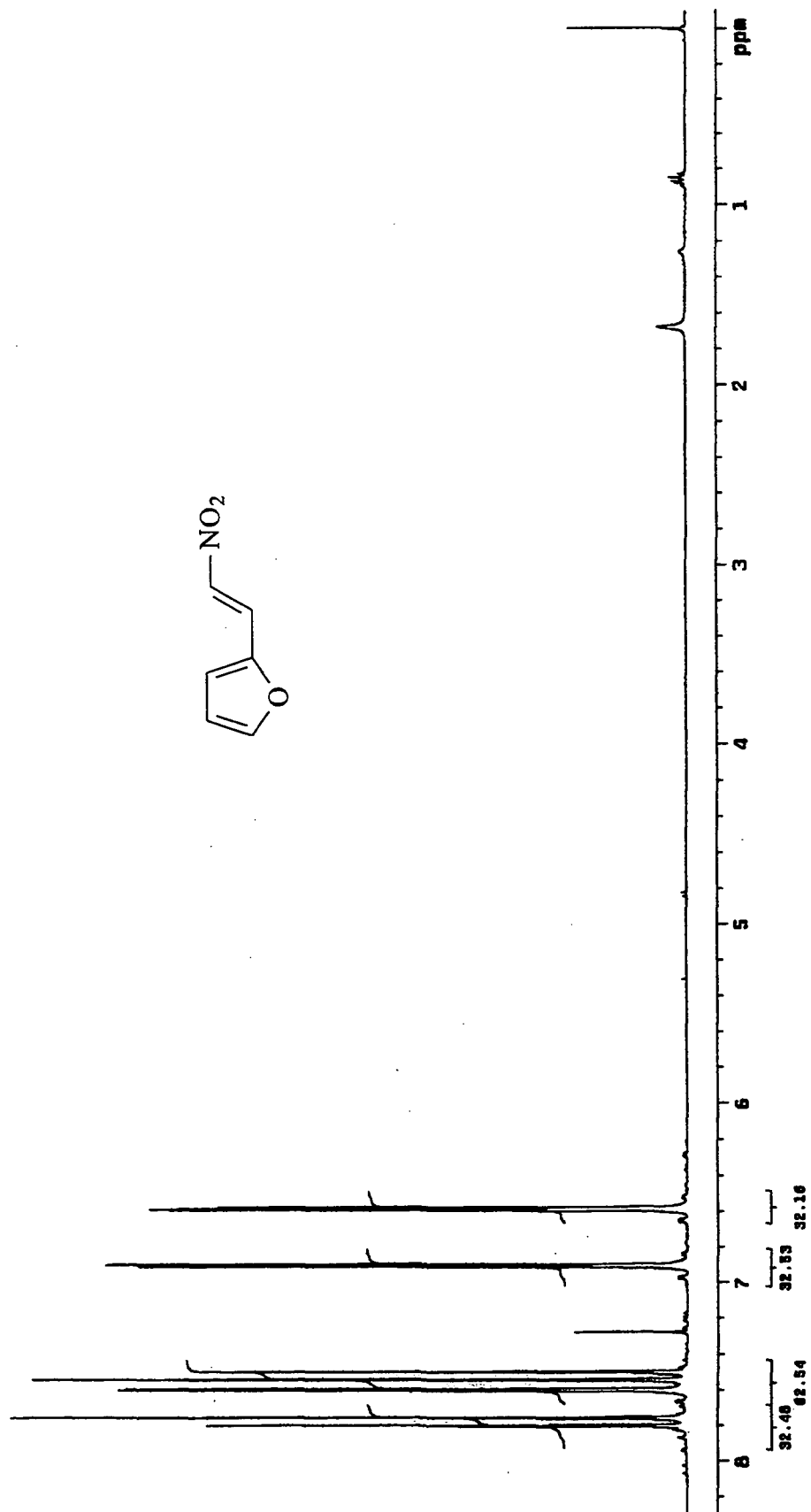
- 101 RESENDE, P.; ALMEIDA, W.P.; COELHO, F.; An efficient synthesis of (*R*)-(-)-baclofen. **Tetrahedron: Asymm.**, v. 10, n. 11, p. 2113-2118, 1999.
- 102 BALDOLI, C.; MAIORANA, S.; LICANDRO, E.; PERDICCHIA, D.; VANDONI, B.. Michael addition of nitromethane to non-racemic chiral Cr(CO)<sub>3</sub> complexes of ethyl cinnamate derivatives: stereoselective synthesis of (*R*)-(-)-baclofen. **Tetrahedron: Asymm.**, v. 11, p. 2007-2014, 2000.
- 103 LICANDRO, E.; MAIORANA, S.; BALDOLI, C.; CAPELLA, L.; PERDICCHIA, D.. Enantioselective synthesis of (*R*)-(-)-baclofen using Fischer-type carbene anions. **Tetrahedron: Asymm.**, v. 11, n.4,p. 2007-2014, 2000.
- 104 CHÊNEVERT, R.; DESJARDINS, M.. Chemoenzimatic enantioselective synthesis of baclofen. **Can. J. Chem.**, v. 72, p. 2312-2317, 1994.
- 105 MAZZINI, C.; LEBRETON, J.; ALPHAND, V.; FURSTOSS, R.. A chemoenzimatic strategy for the synthesis of enantiopure (*R*)-(-)-baclofen. **Tetrahedron Lett.**, v. 38, n. 7, p. 1195-1196, 1997.
- 106 WANG, M-X.; LIU, C-S.; LI, J-S. ; METH-COHN, O.. Microbial desymmetrization of 3-arylglutaronitriles, an usual enhancement of enantioselectiity in the presence of additives. **Tetrahedron Lett.**, v. 41, p. 8549-8552, 2000.
- 107 LANGLOIS, N.; DAHURON, N.. Selective reduction of 2-(β-cyanoalkyl)oxazolines into cyclic amidines. **Tetrahedron Lett.**, v. 37, n. 23, p. 3993-3996, 1996.

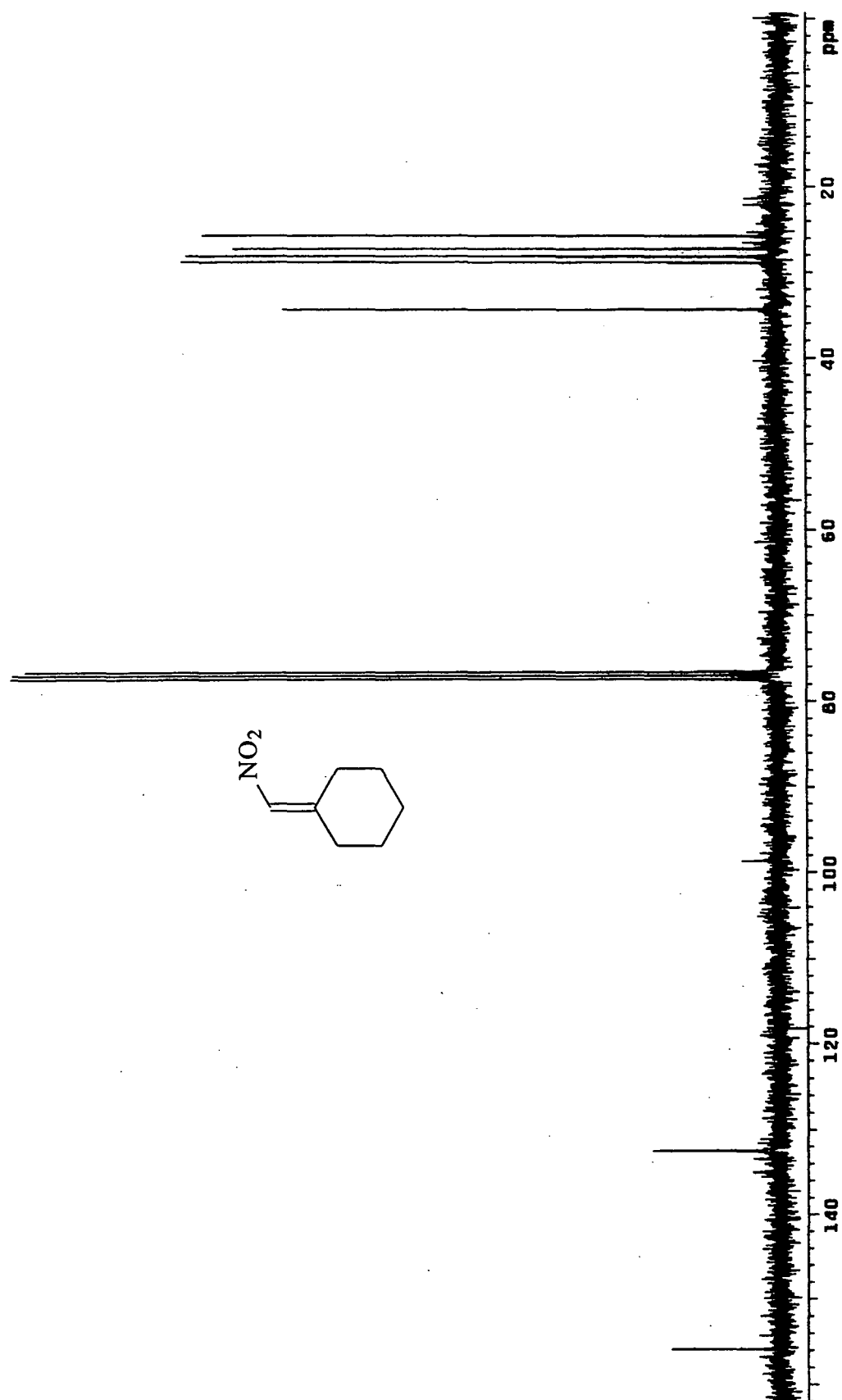
## **VI – ESPECTROS SELECCIONADOS**

## 1. Espectro de infravermelho da 4,4-dimetil-2-propil-2-oxazolina (18)

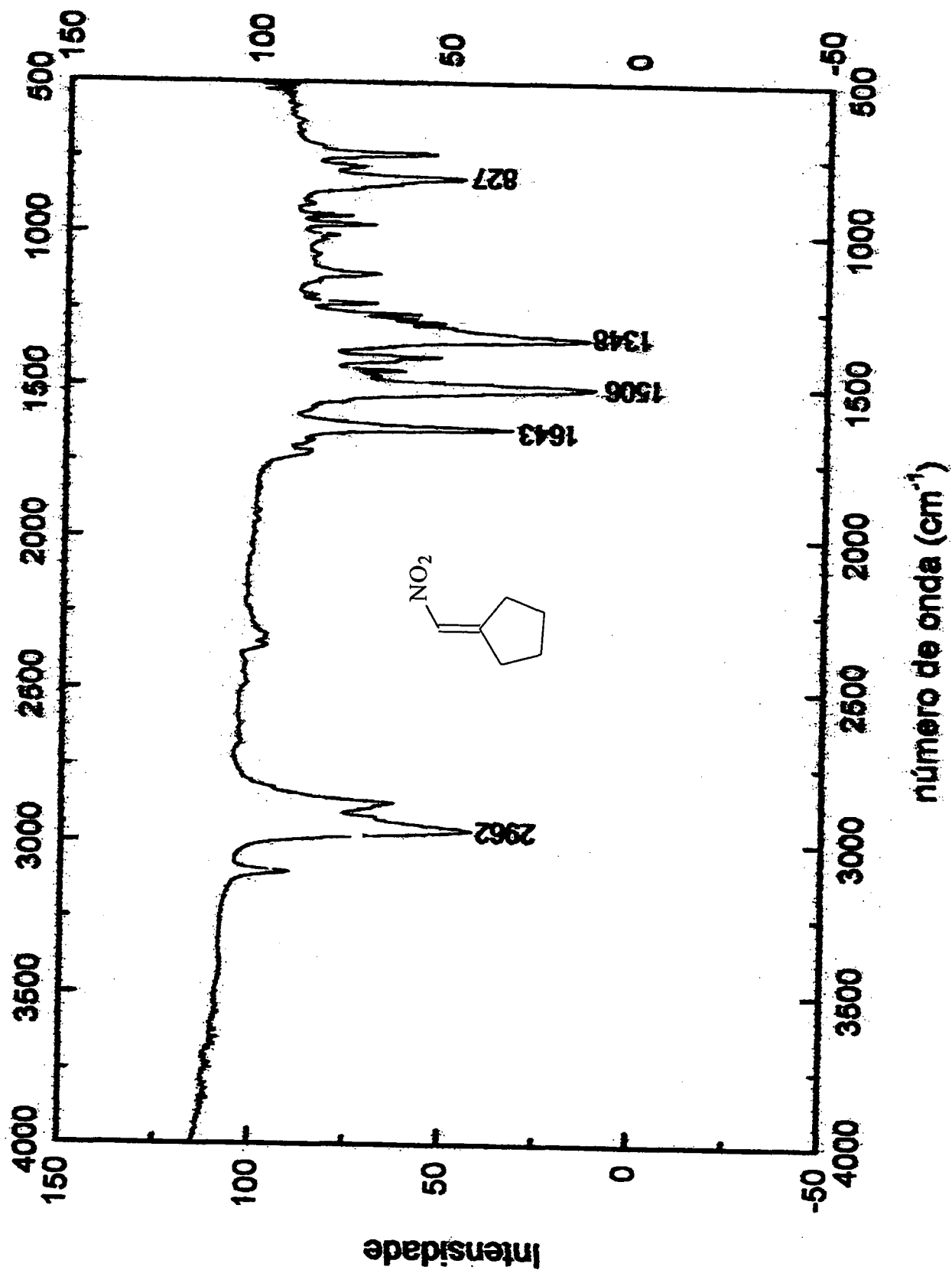


2. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz) do nitrofurfuril (20)

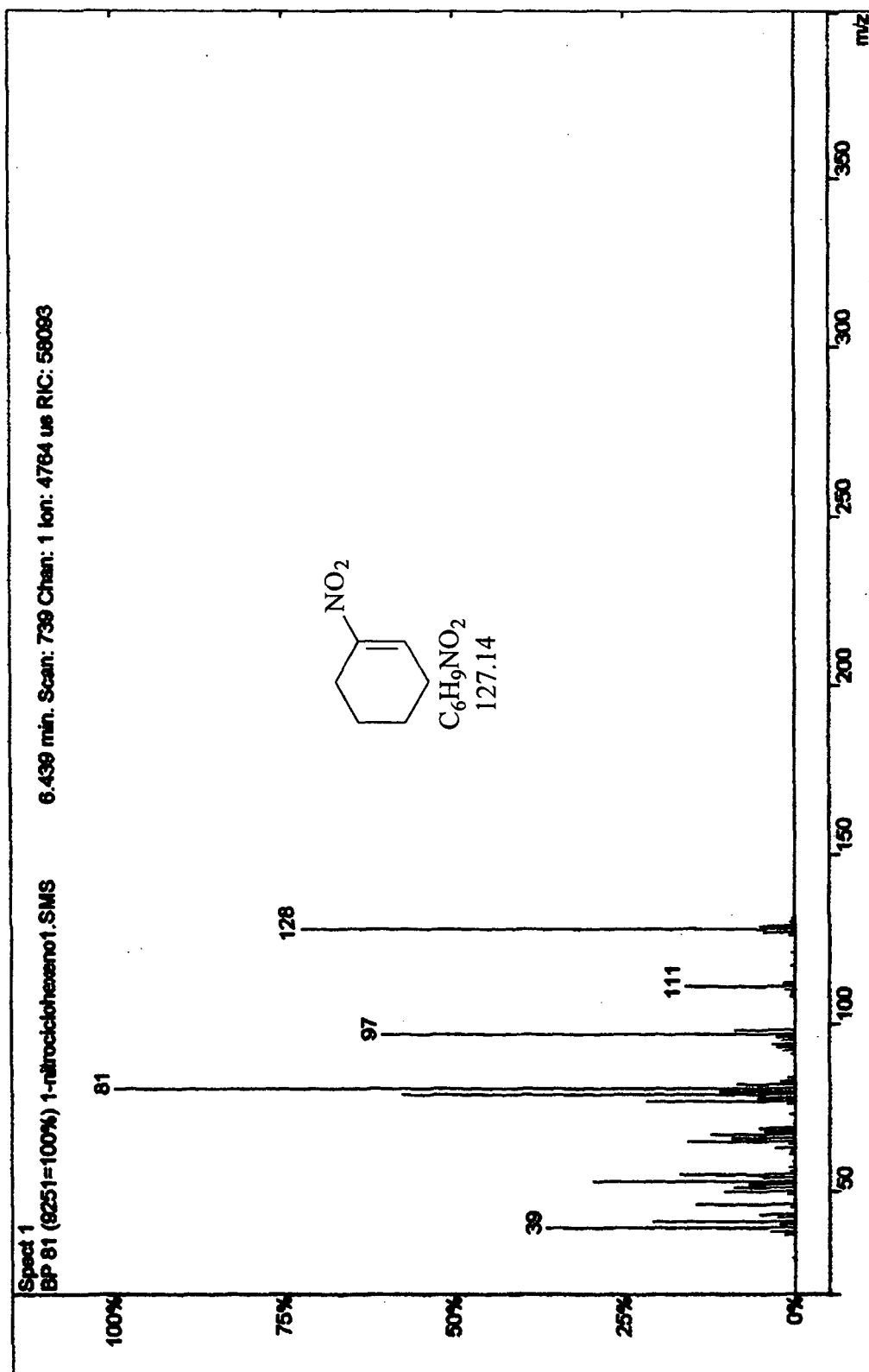


3. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) da 7-nitro-1-ciclohexilideno (25)

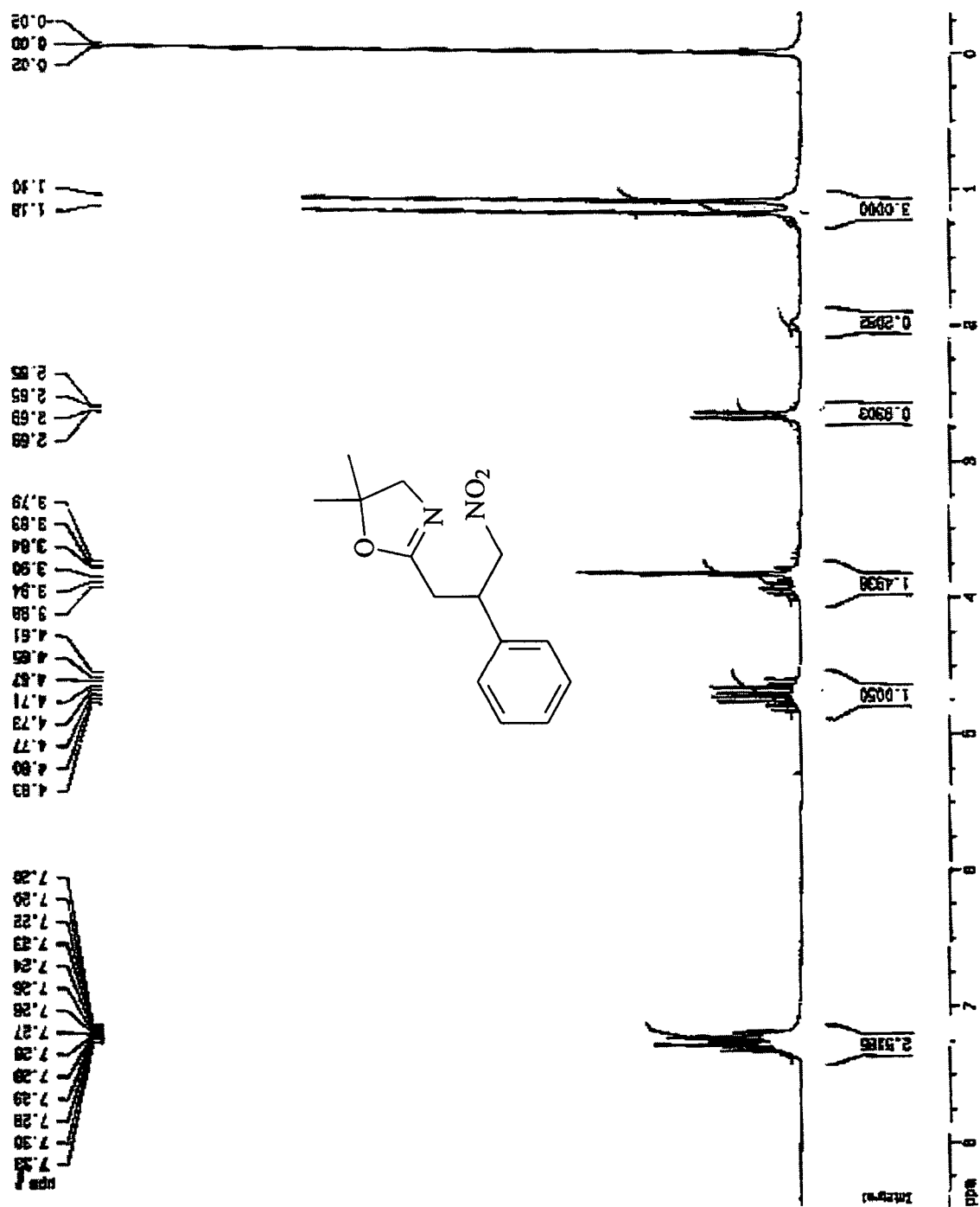
## 4. Espectro de infravermelho da 6-nitro-1-ciclopentilideno (26)



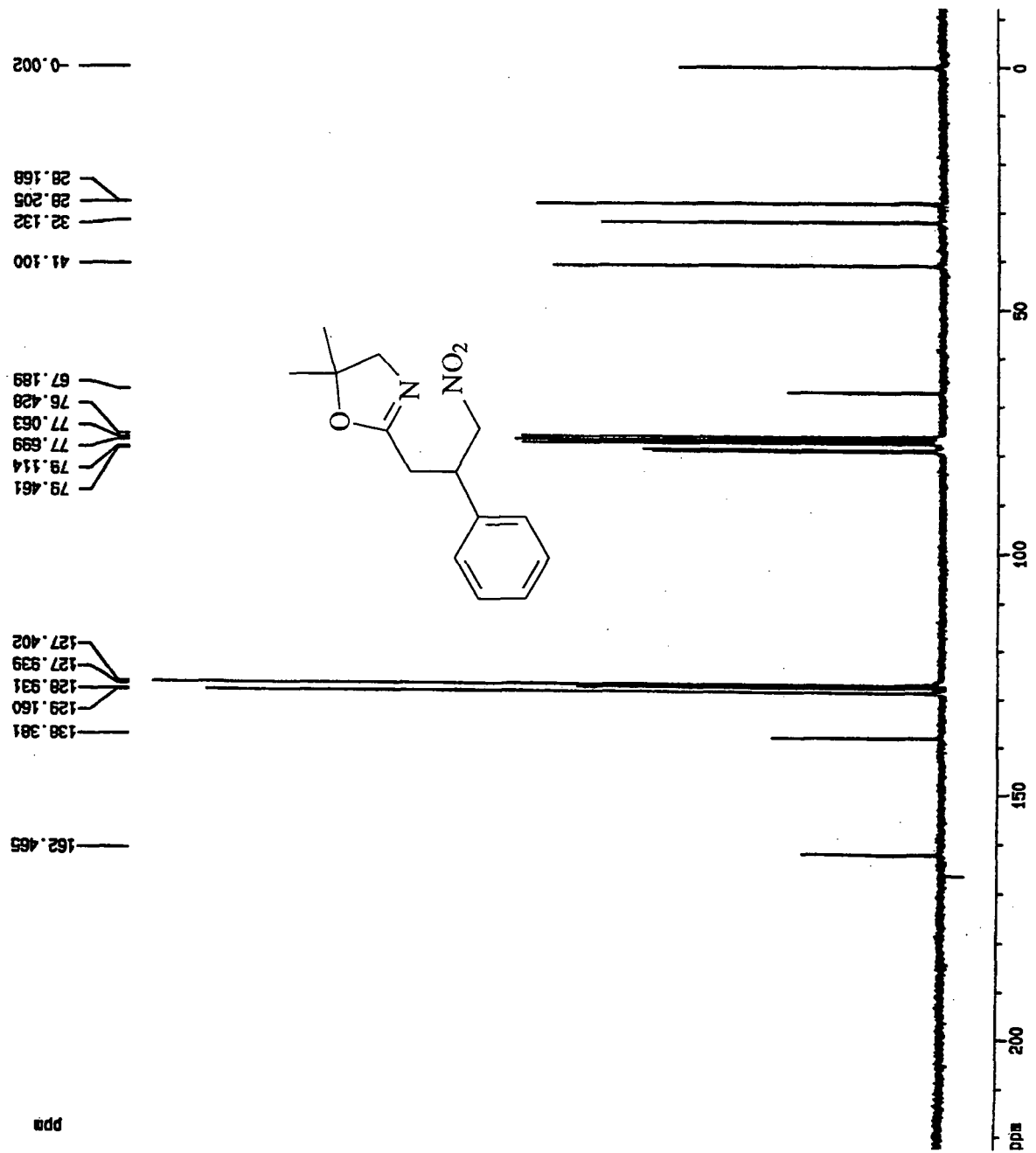
## 5: Espectro de massa da 1-nitro-1-ciclohexeno (28)



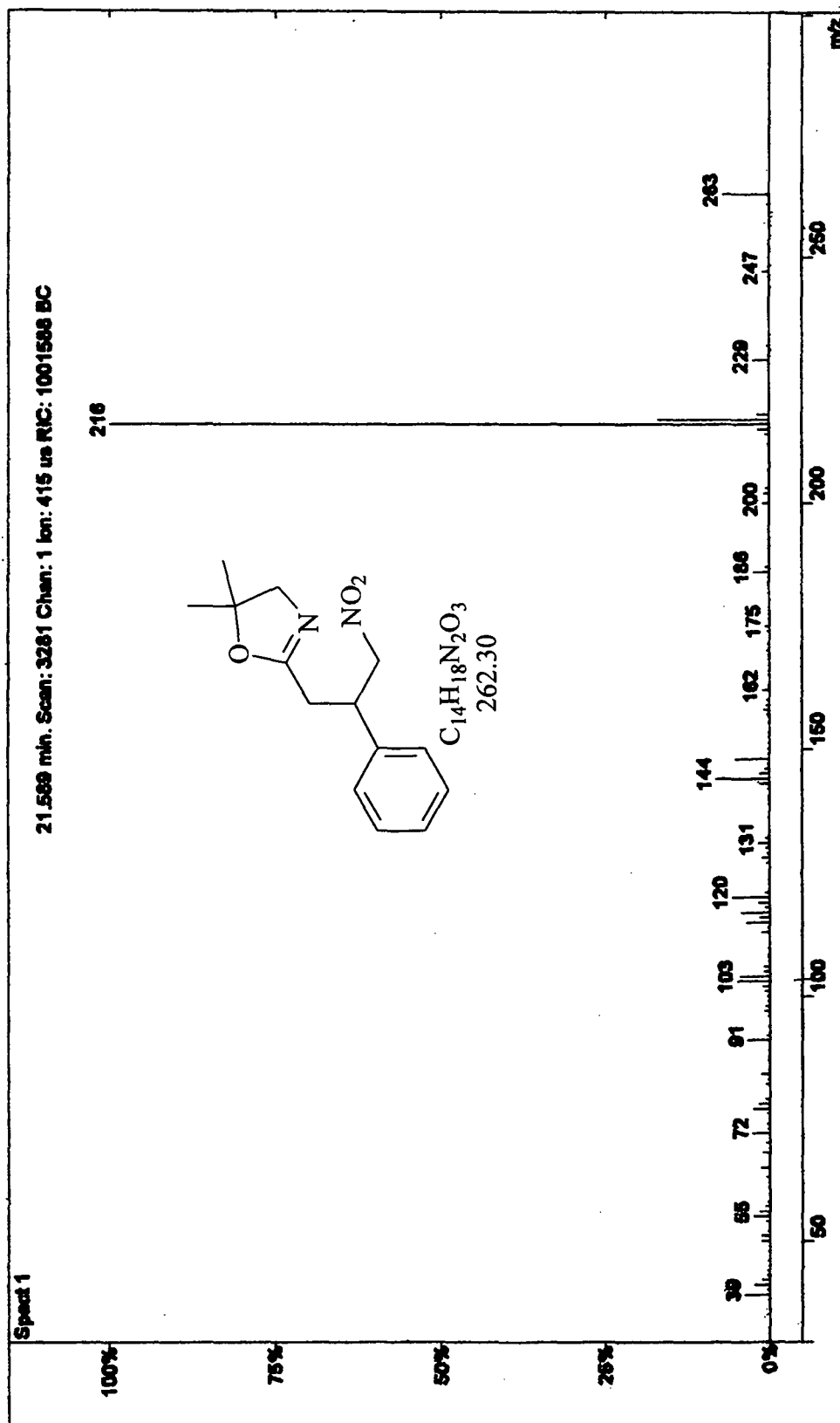
6. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) da nitro oxazolina (30)

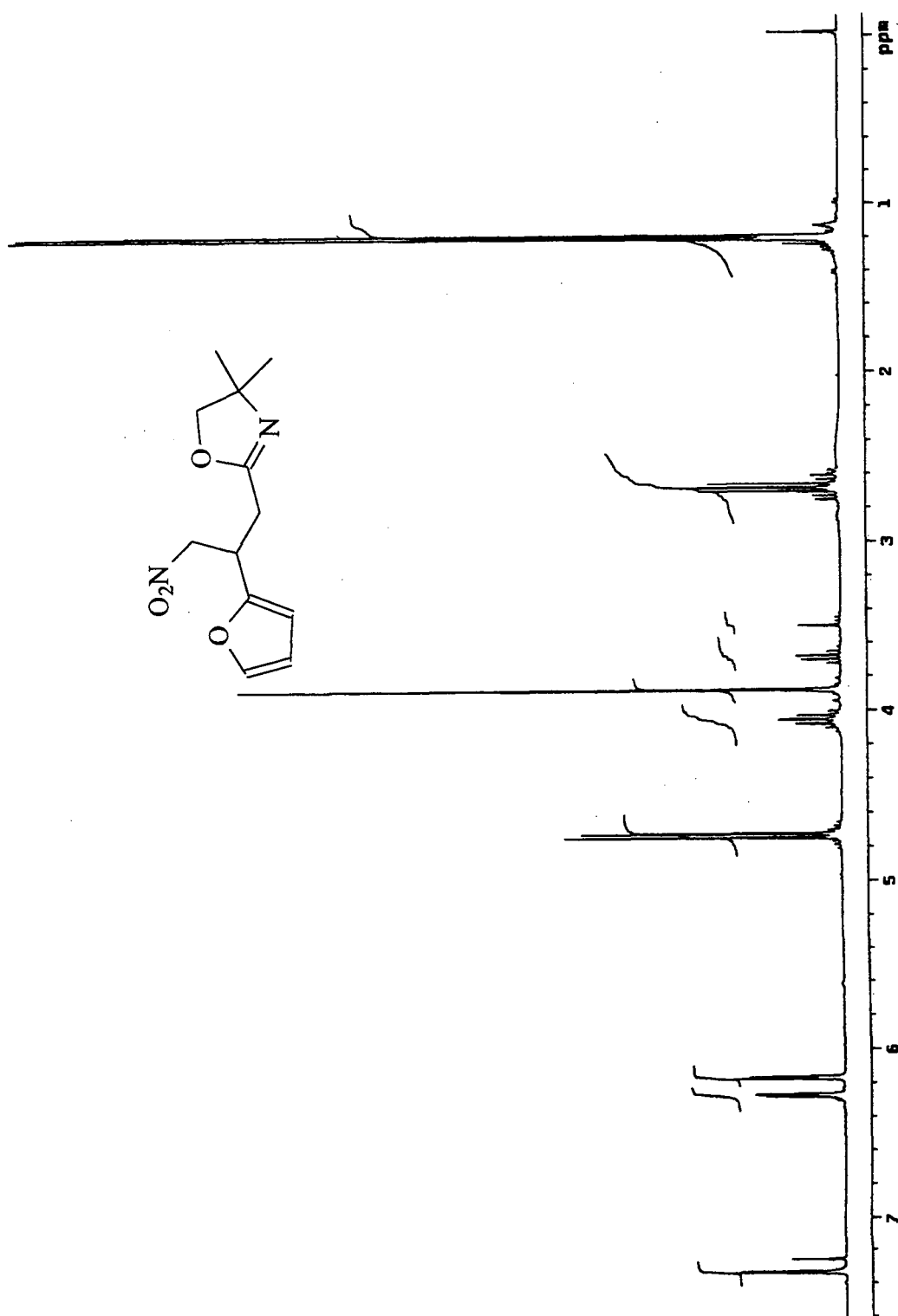


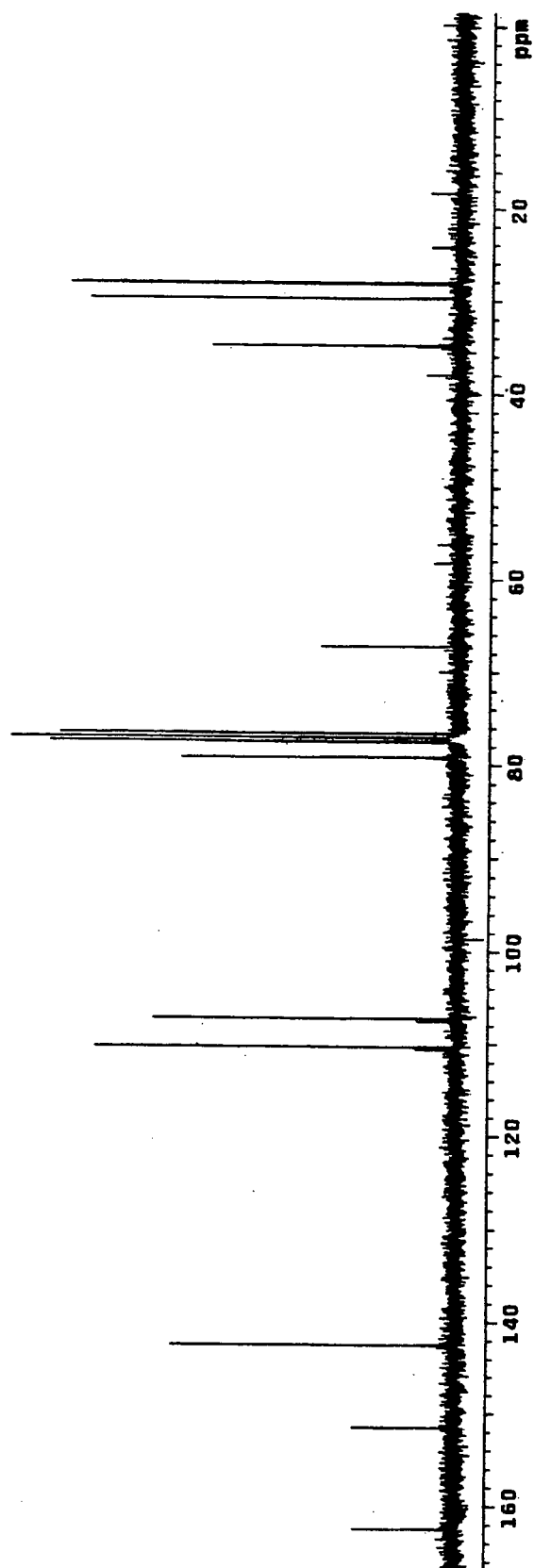
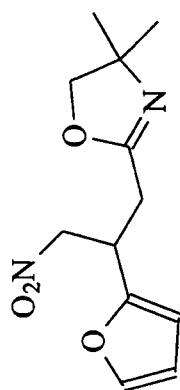
7. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (50 MHz) da nitro oxazolina (30)



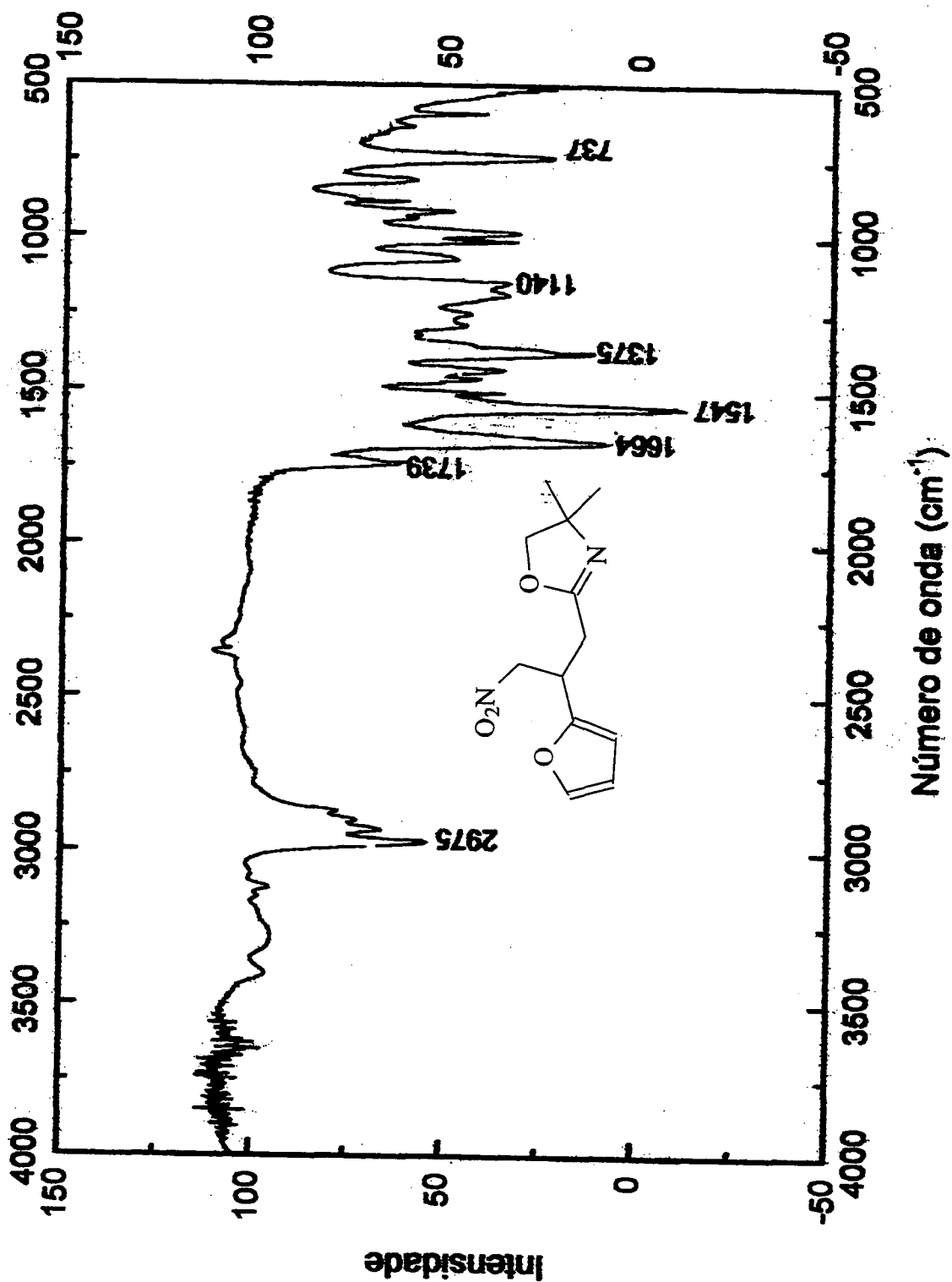
### 8. Espectro de massa da nitro oxazolina (30)

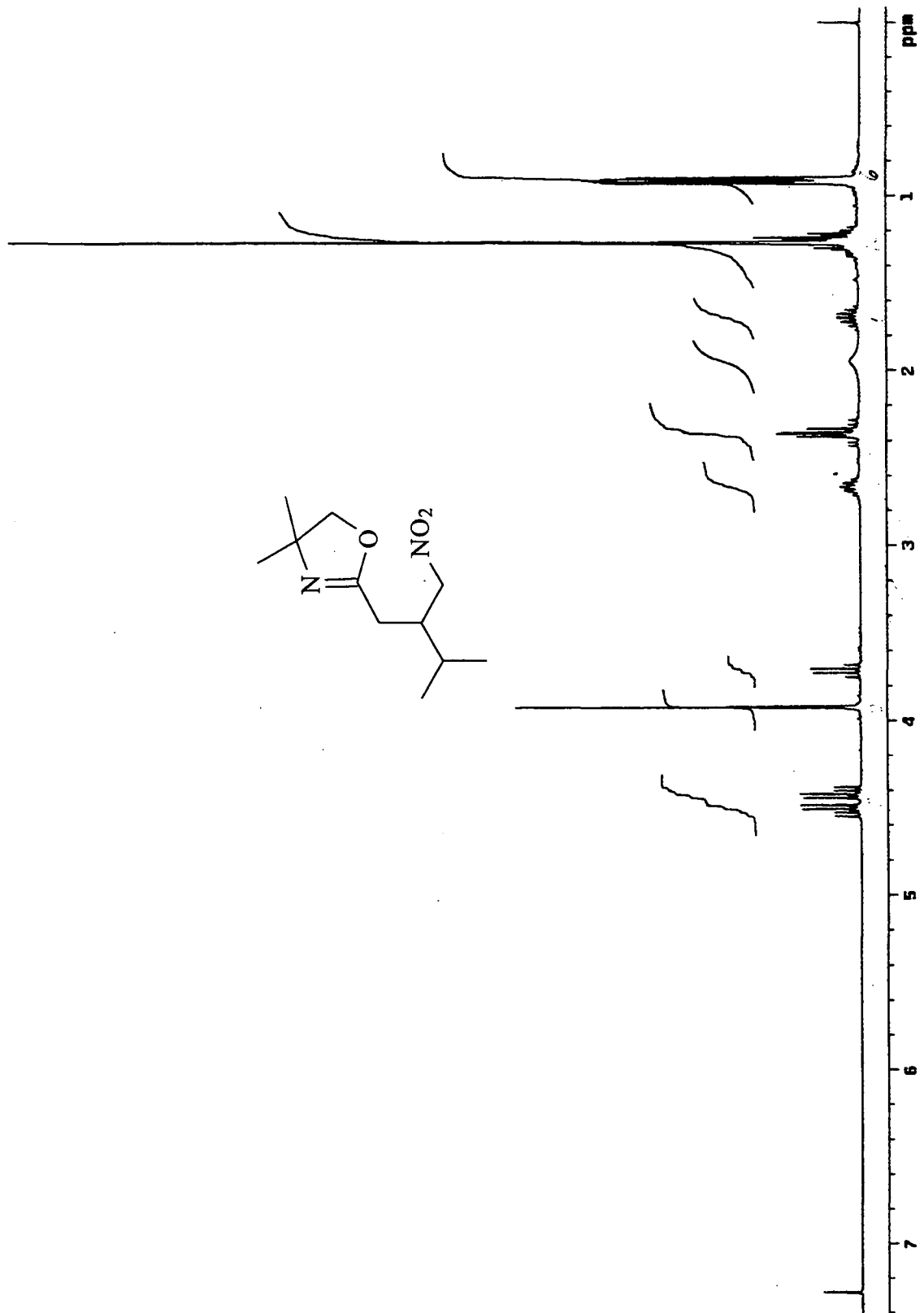


9. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) da nitro oxazolina (31)

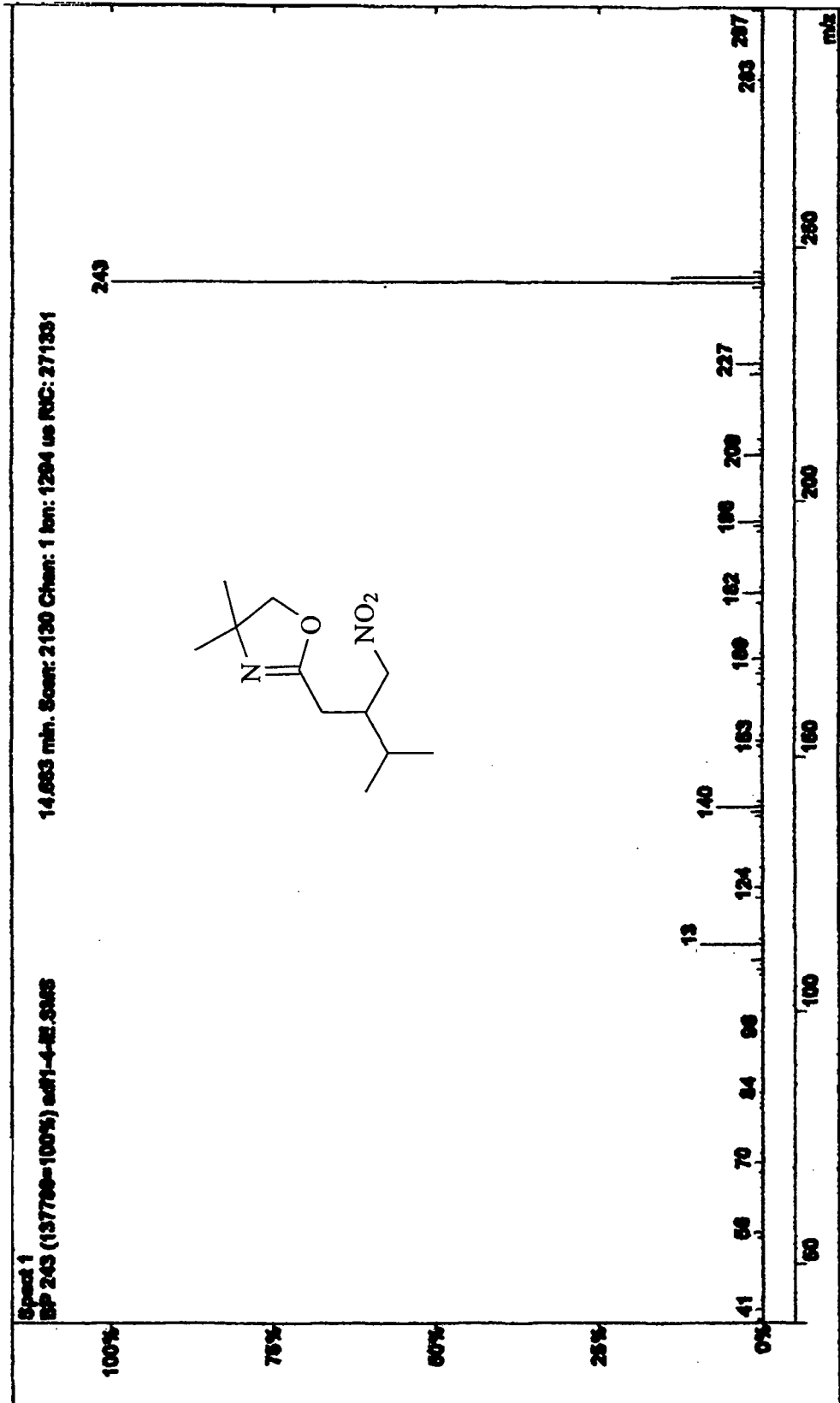
10. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) da nitro oxazolina (31)

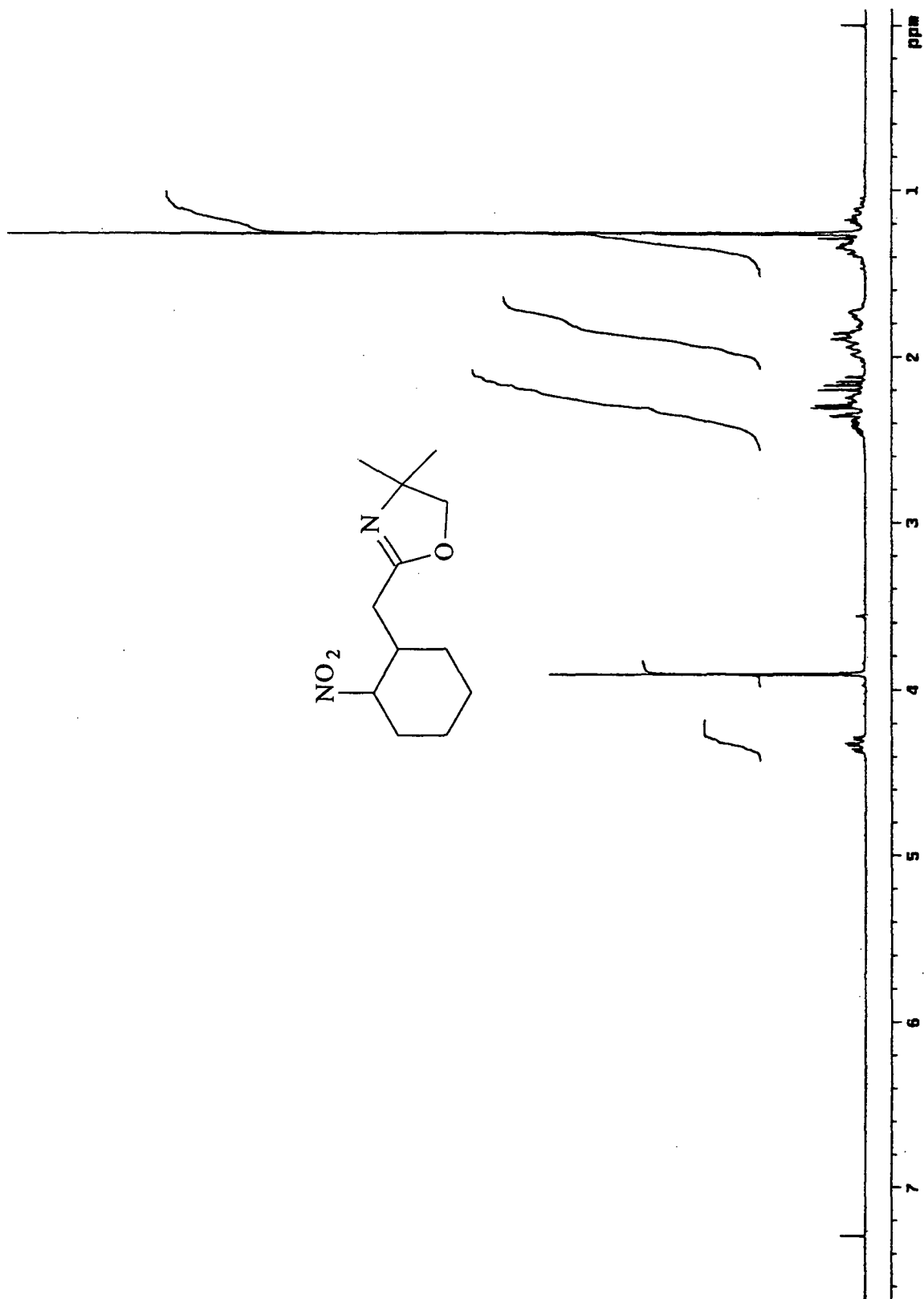
## 11. Espectro de infravermelho da nitro oxazolina (31)



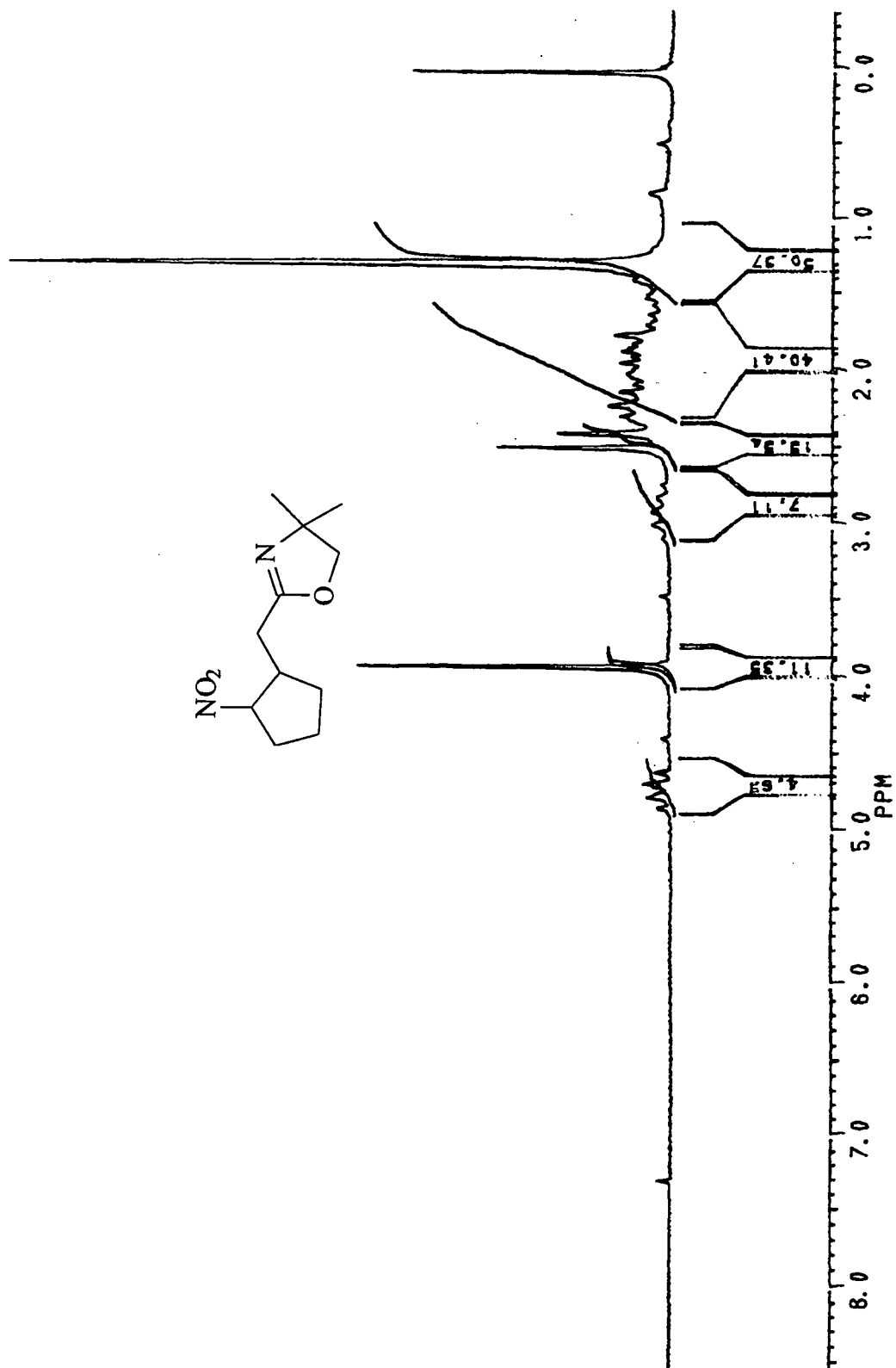
12. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) da nitro oxazolina (32)

13. Espectro de massa da nitro oxazolina (32)

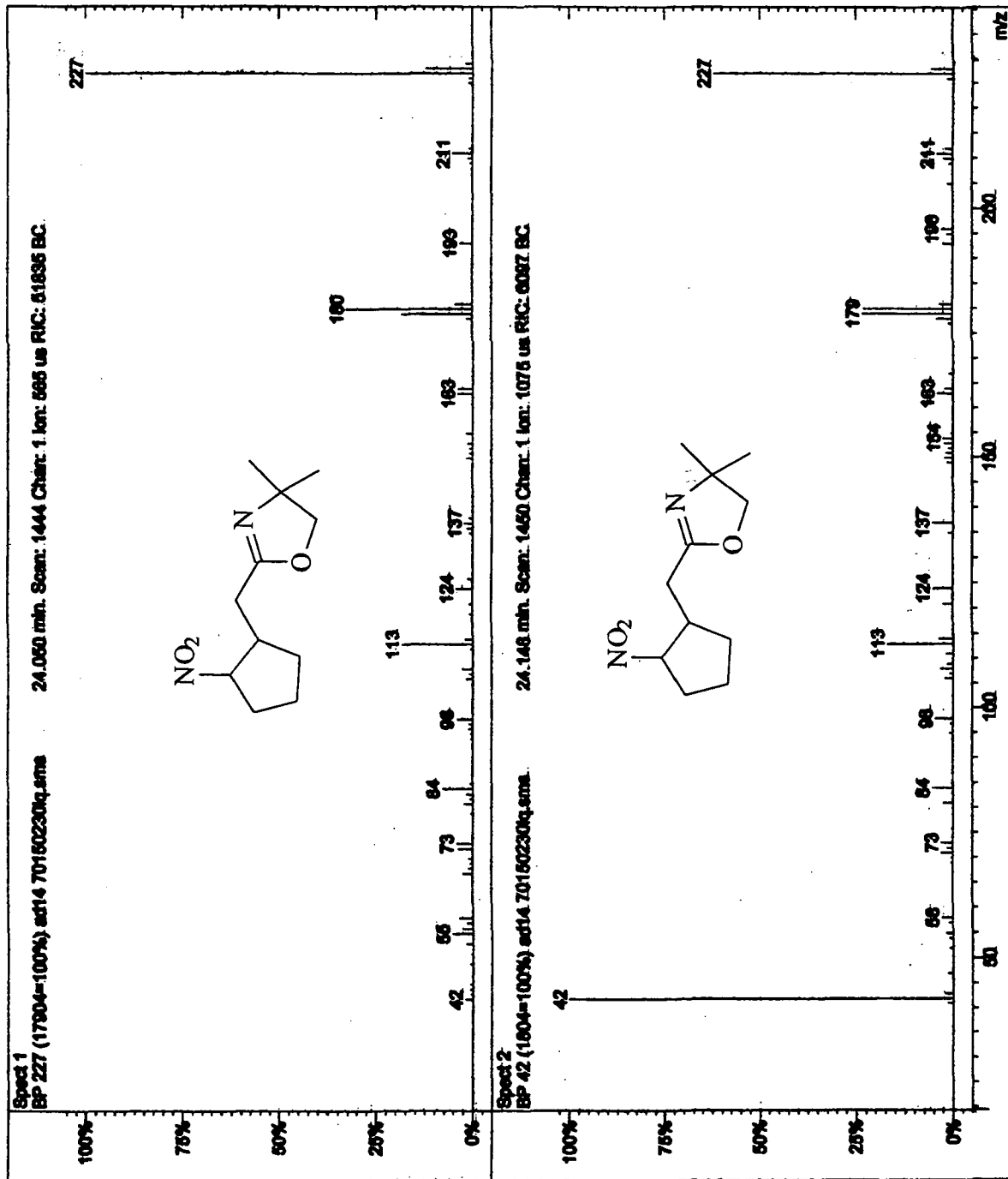


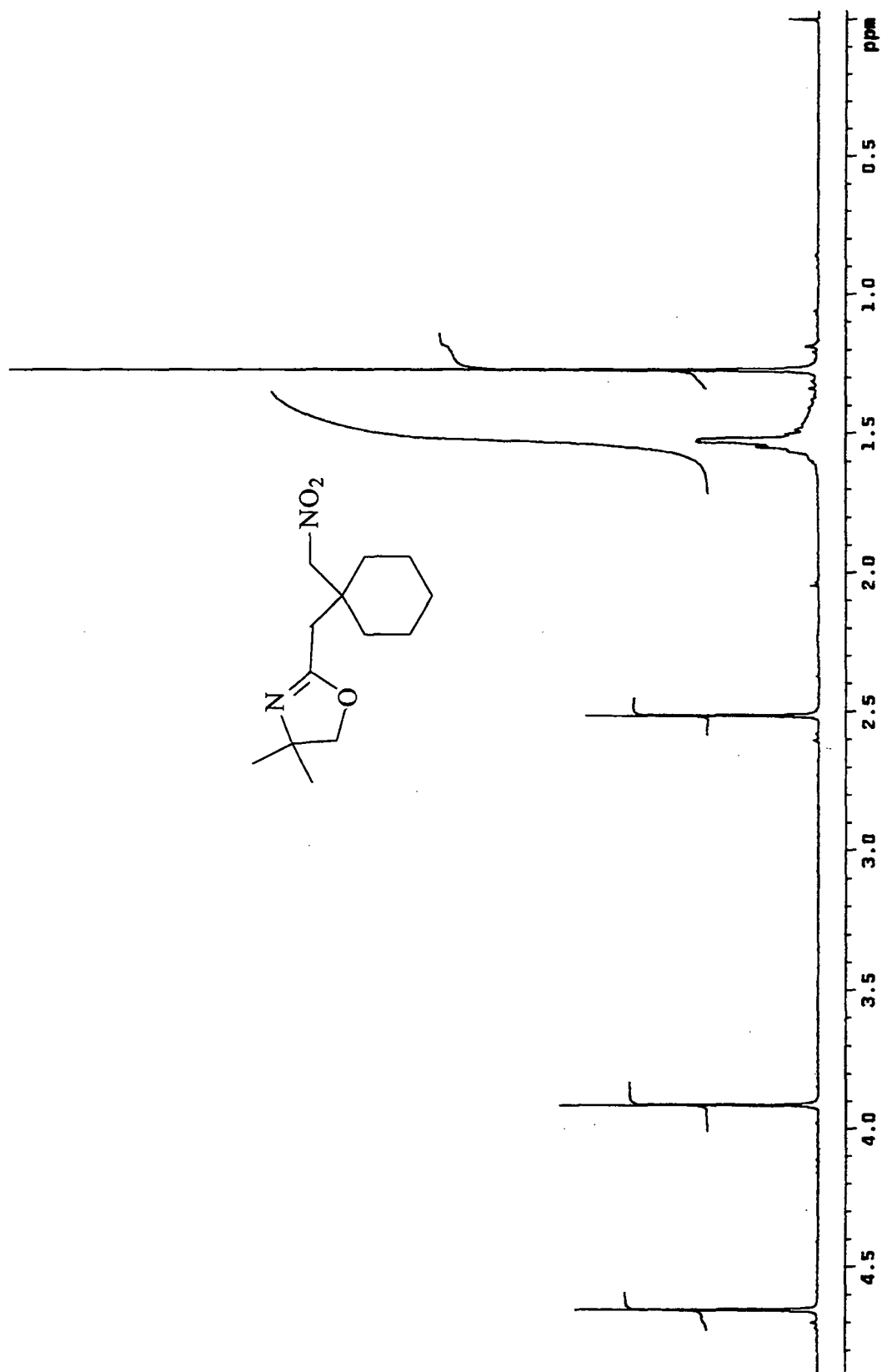
14. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) da nitro oxazolina (33)

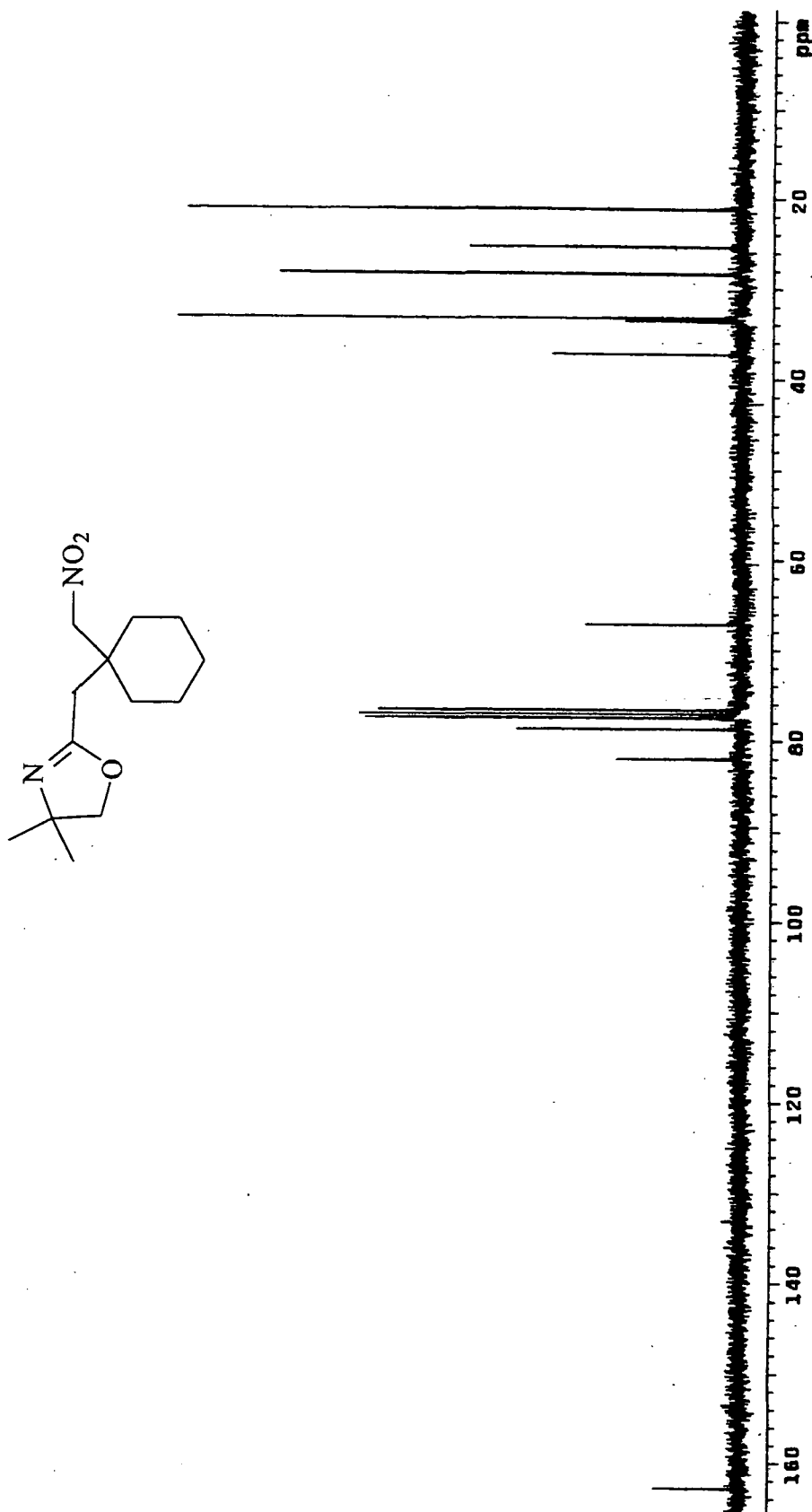
15. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) da nitro oxazolina (33)

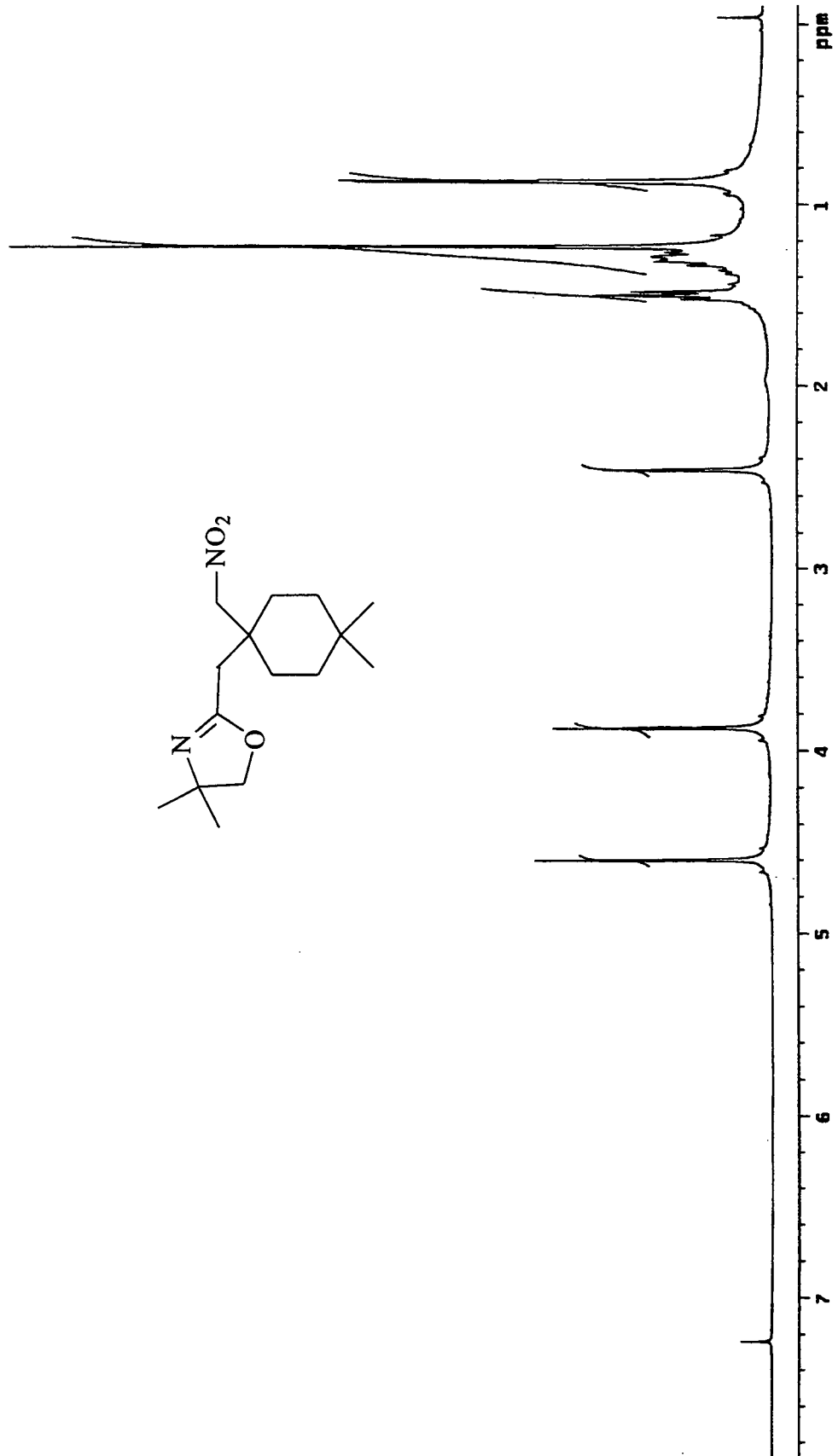
16. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (80 MHz) da nitro oxazolina (34)

17. Espectros de massa de ambos os epímeros da nitro oxazolina (34)

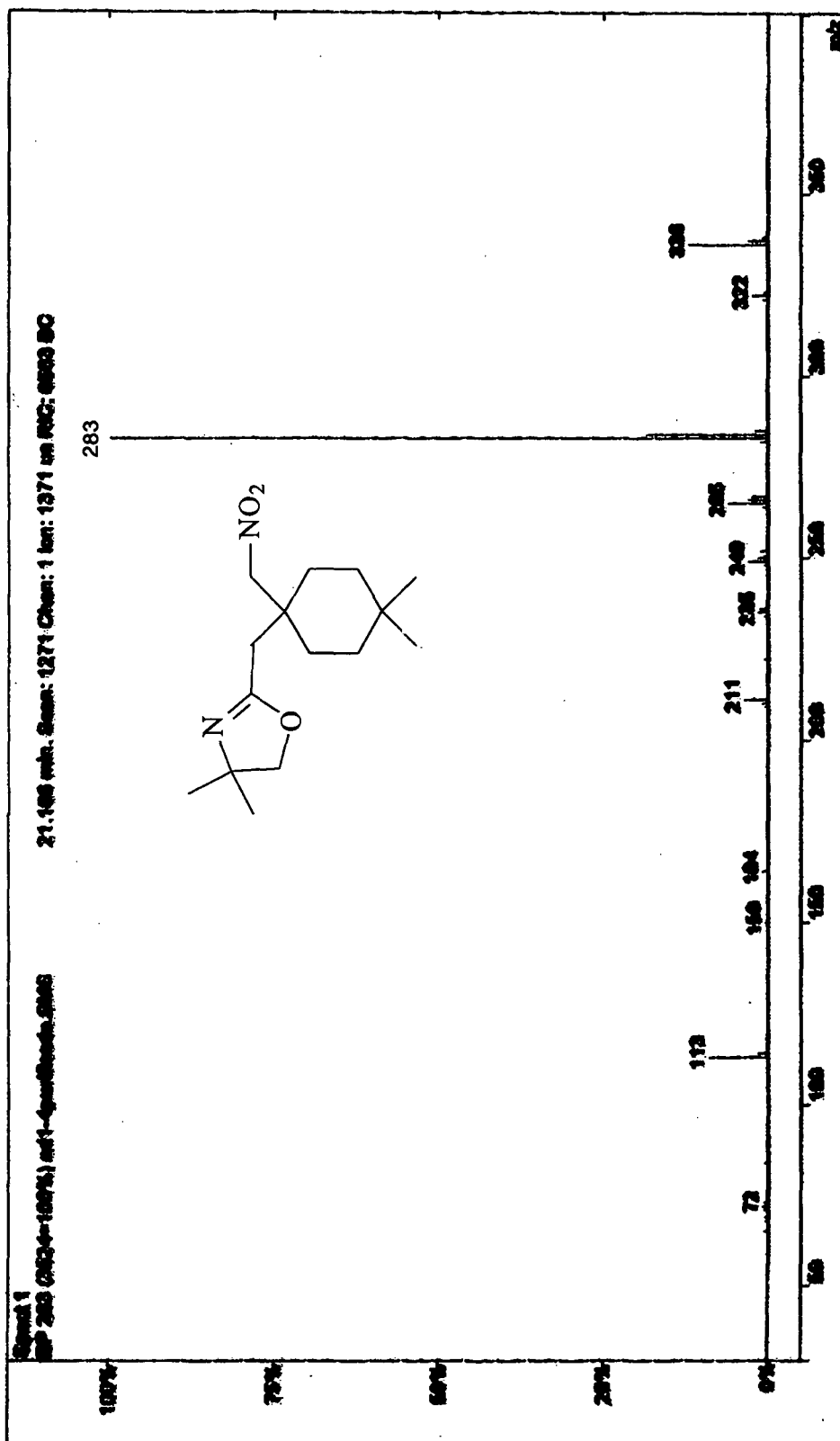


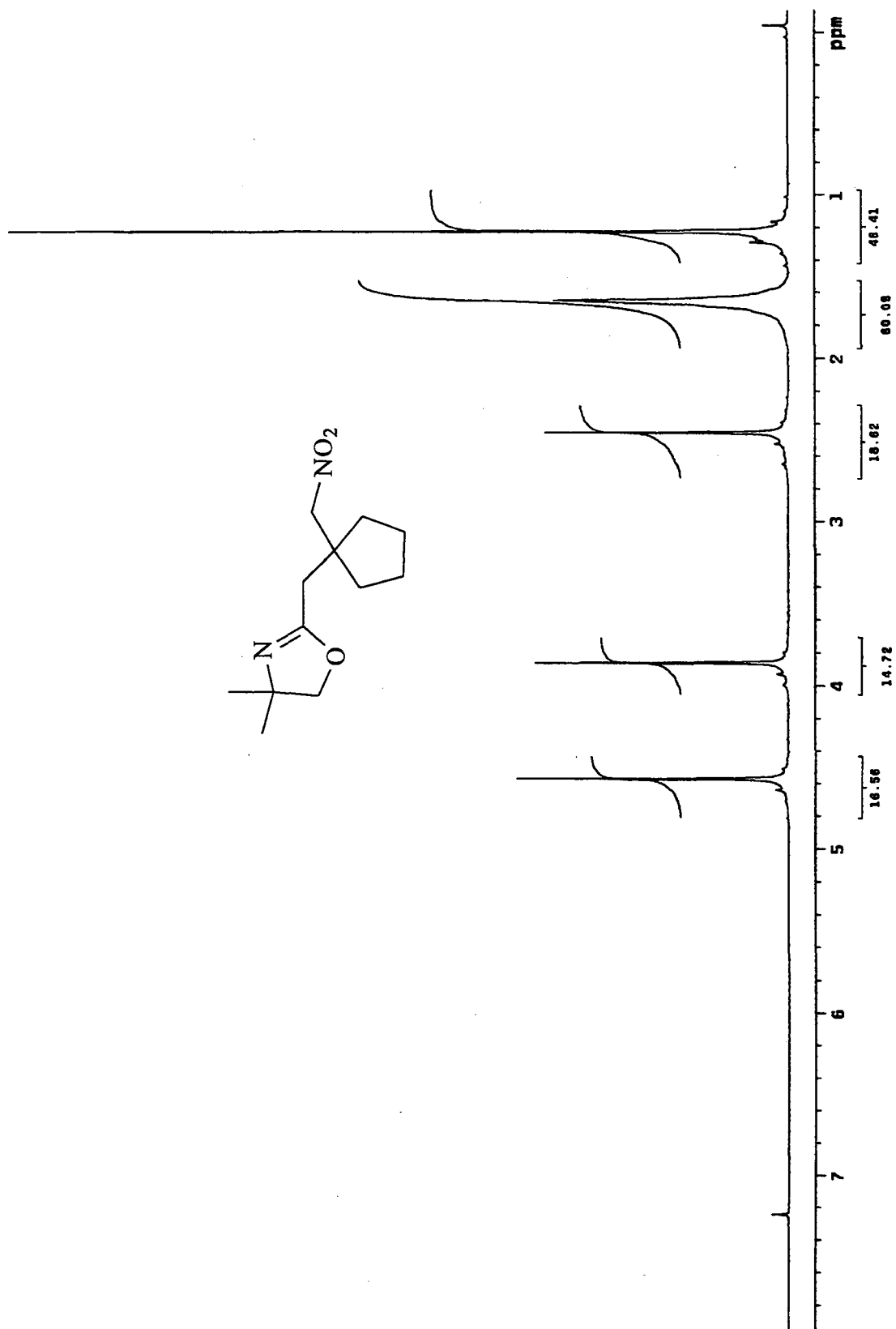
18. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) da nitro oxazolina (35)

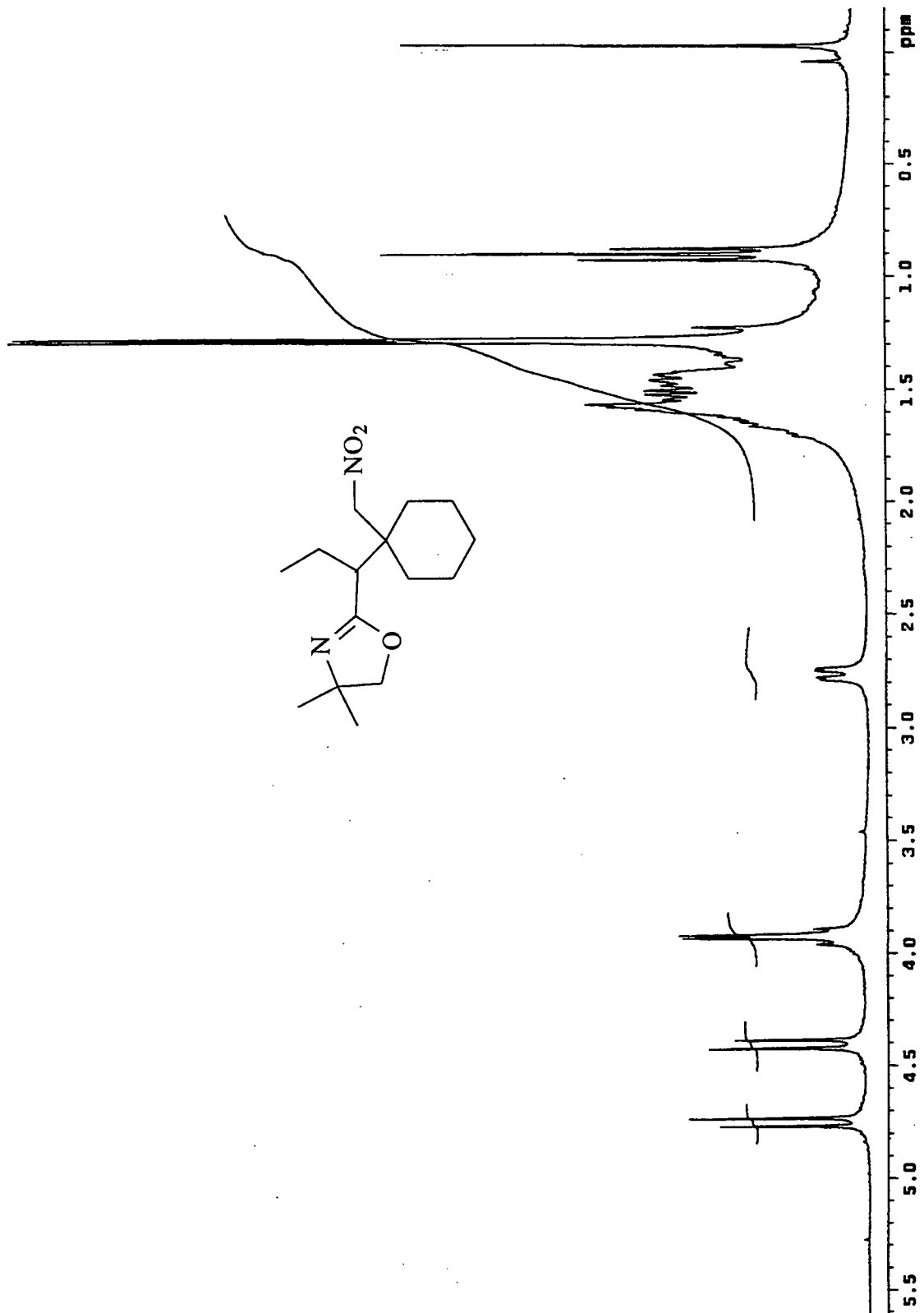
19. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) da nitro oxazolina (35)

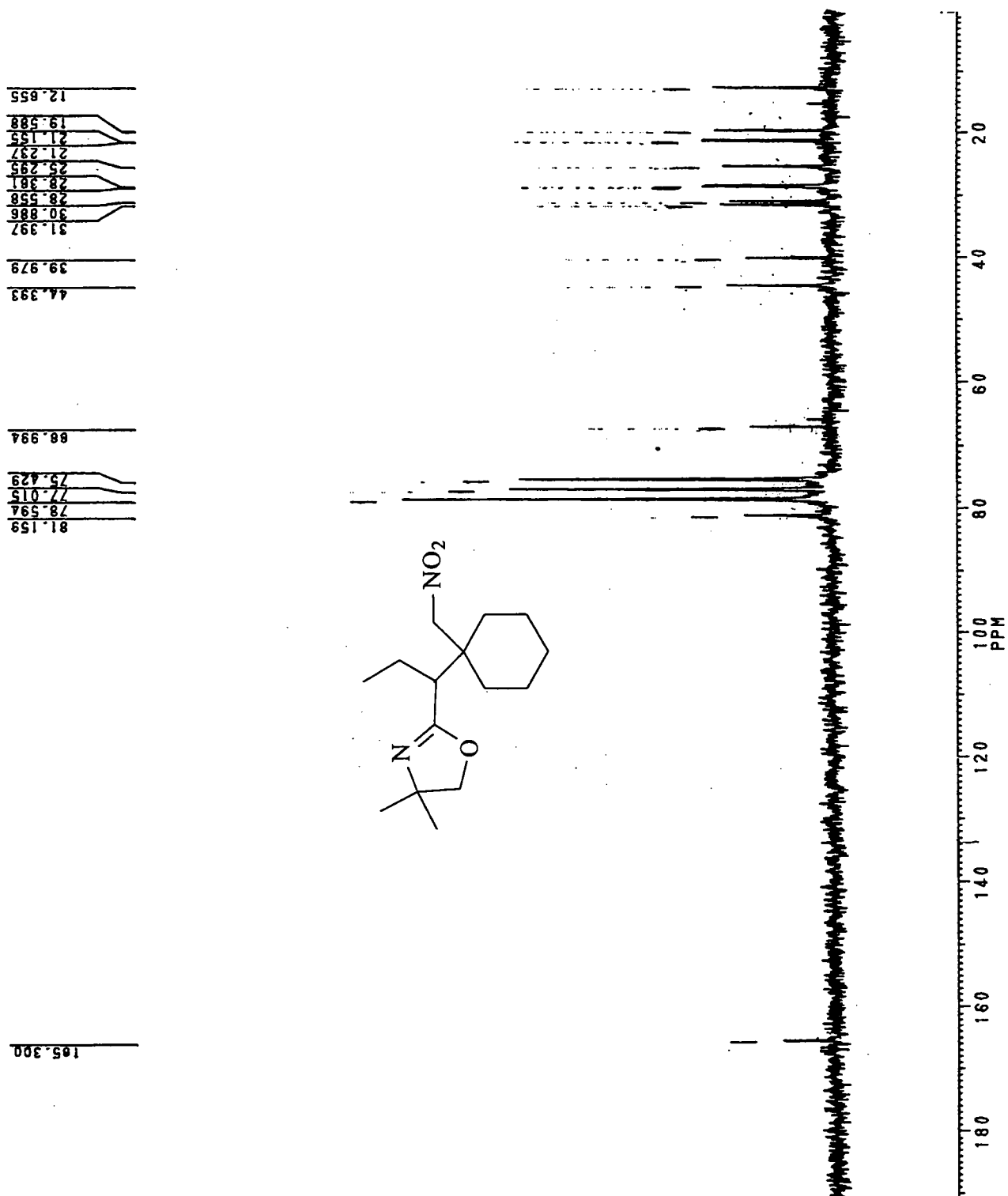
20. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) da nitro oxazolina (37)

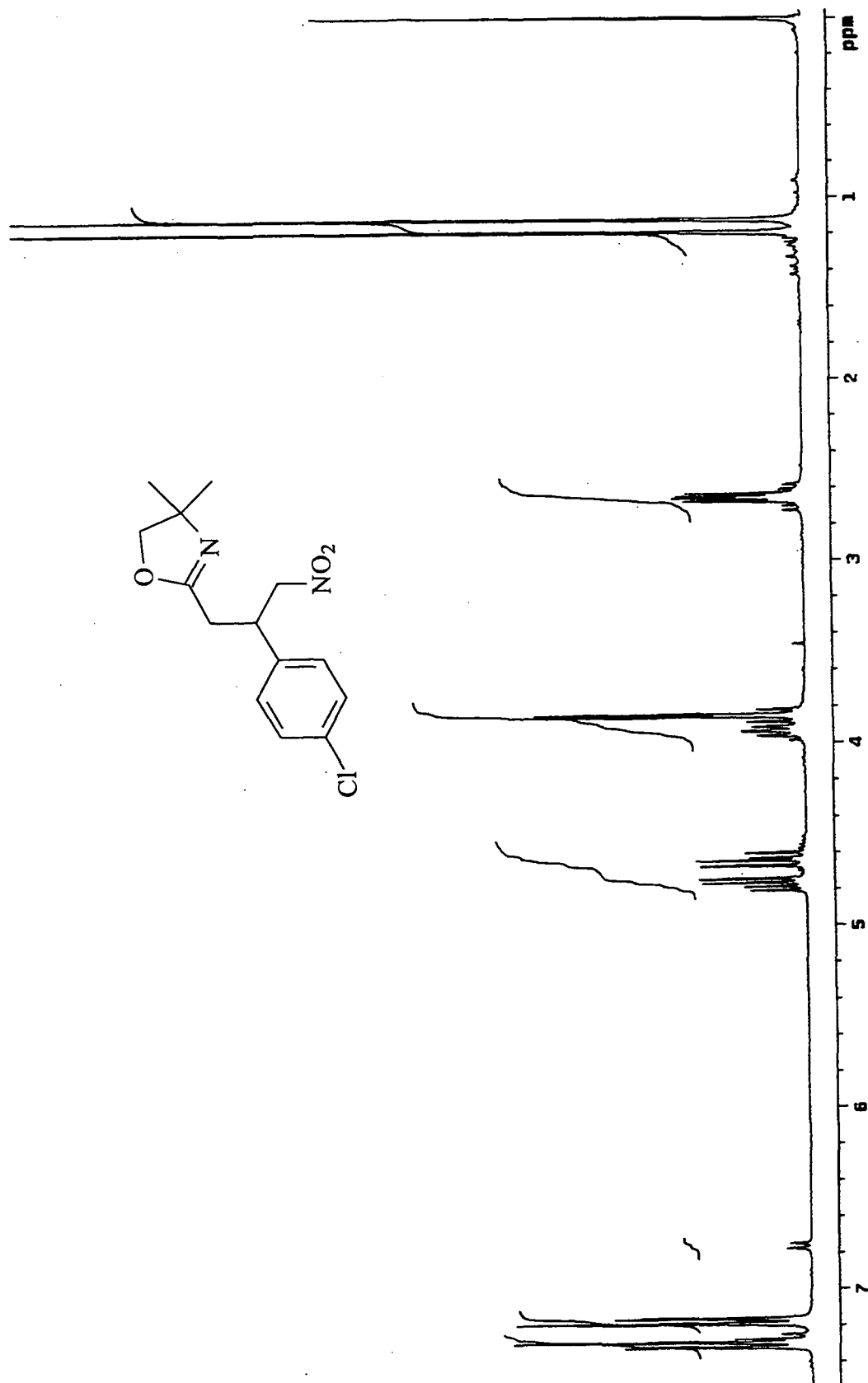
## 21. Espectro de massa da nitro oxazolina (37)

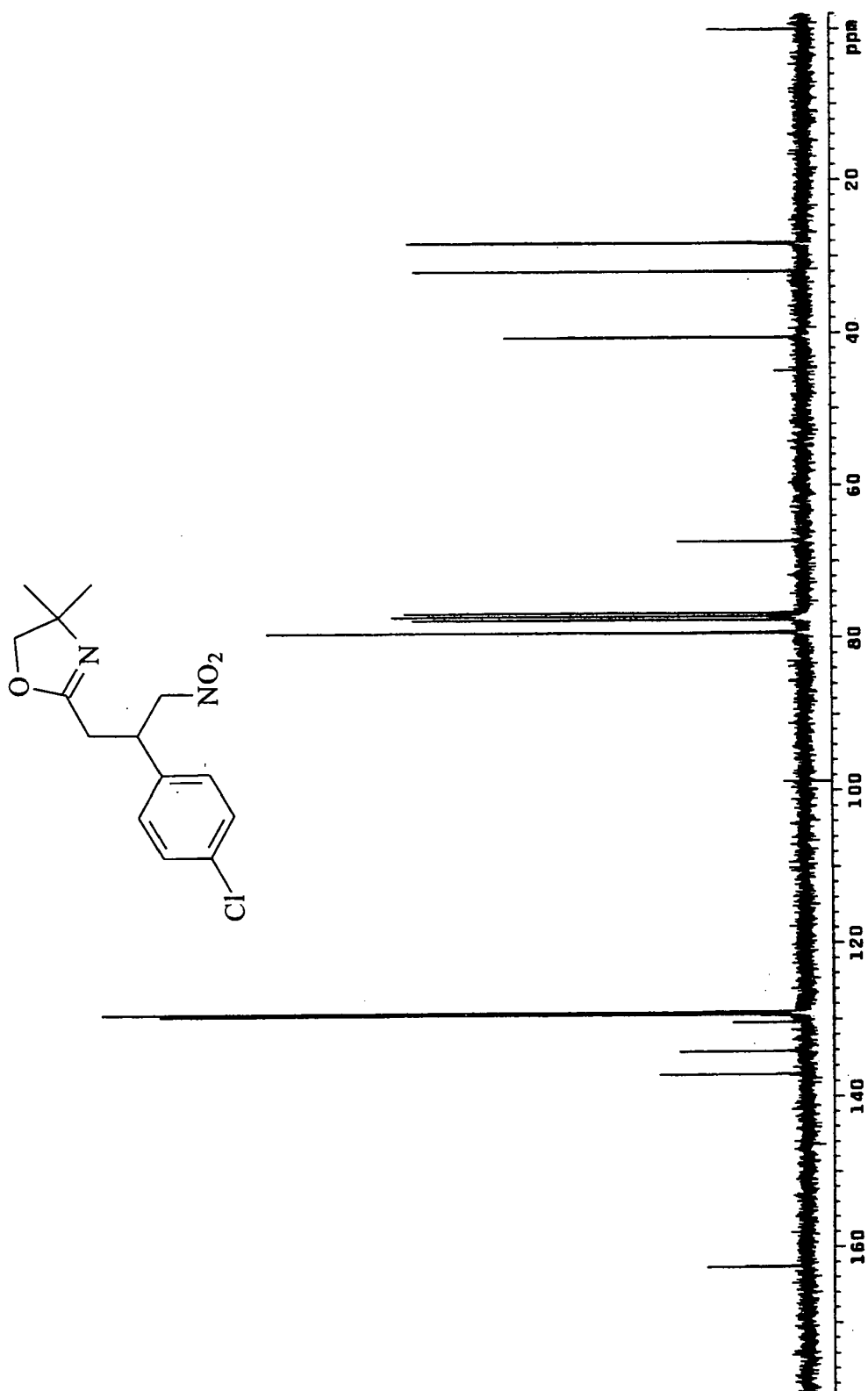


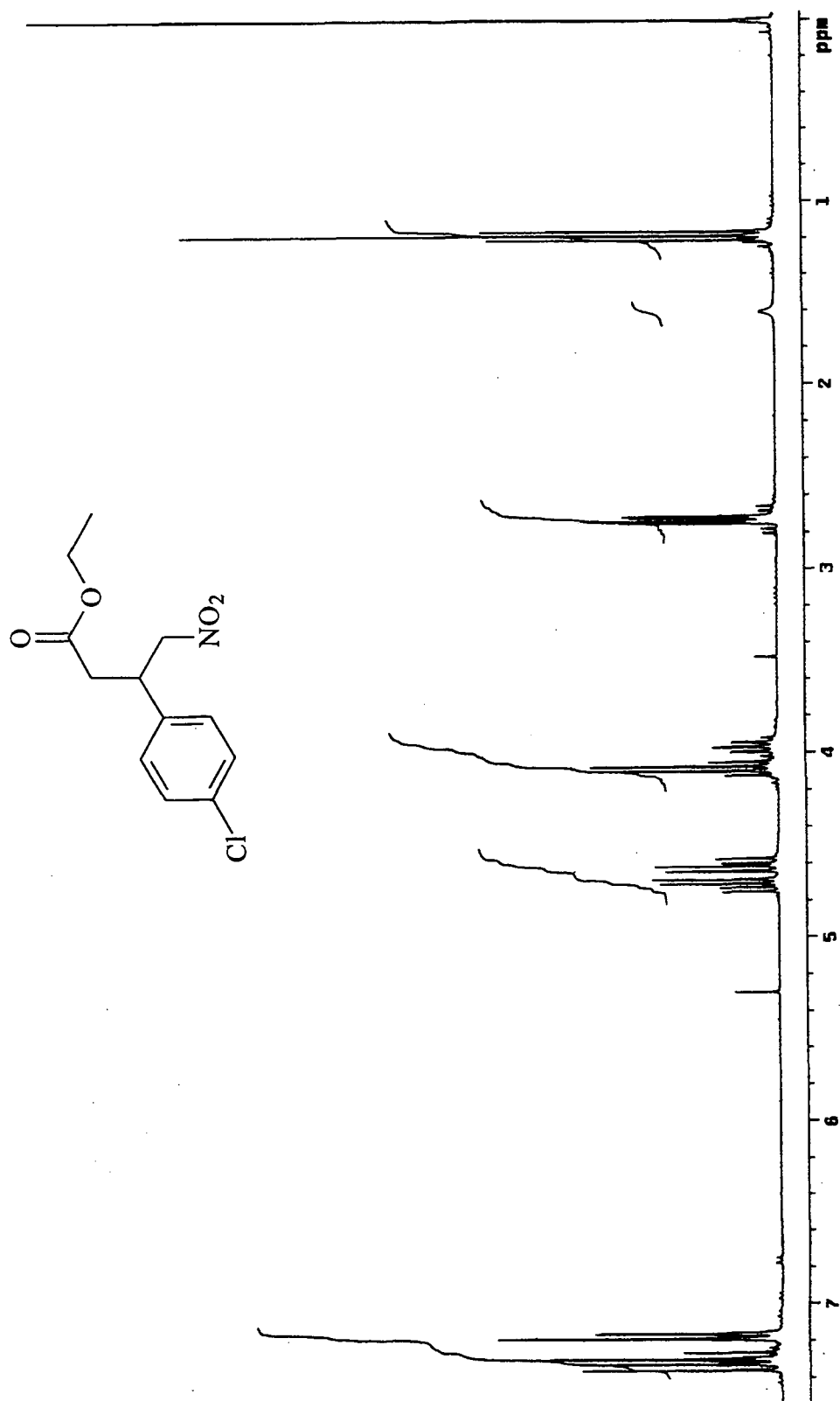
22. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) da nitro oxazolina (36)

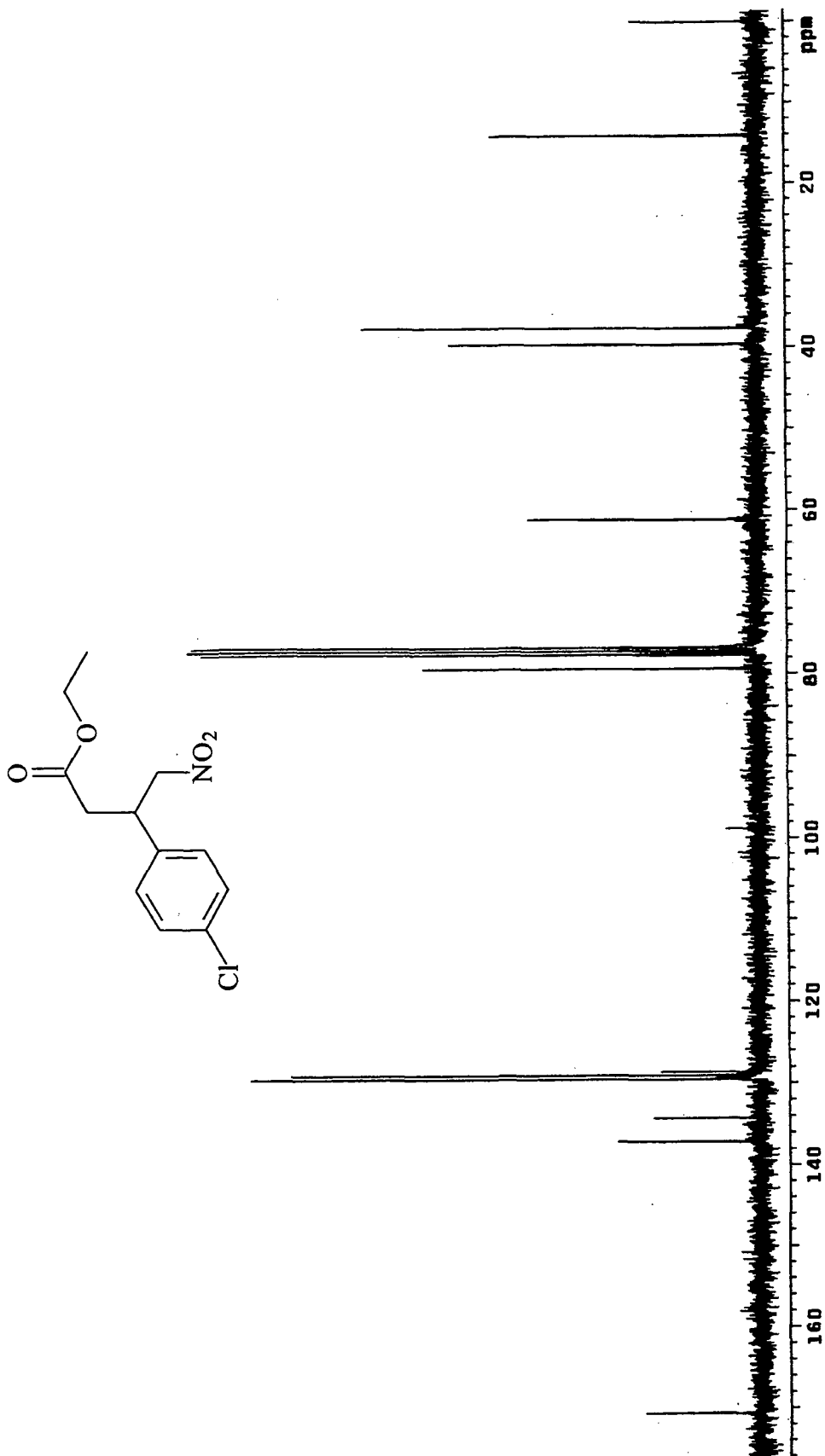
23. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) da nitro oxazolina (38)

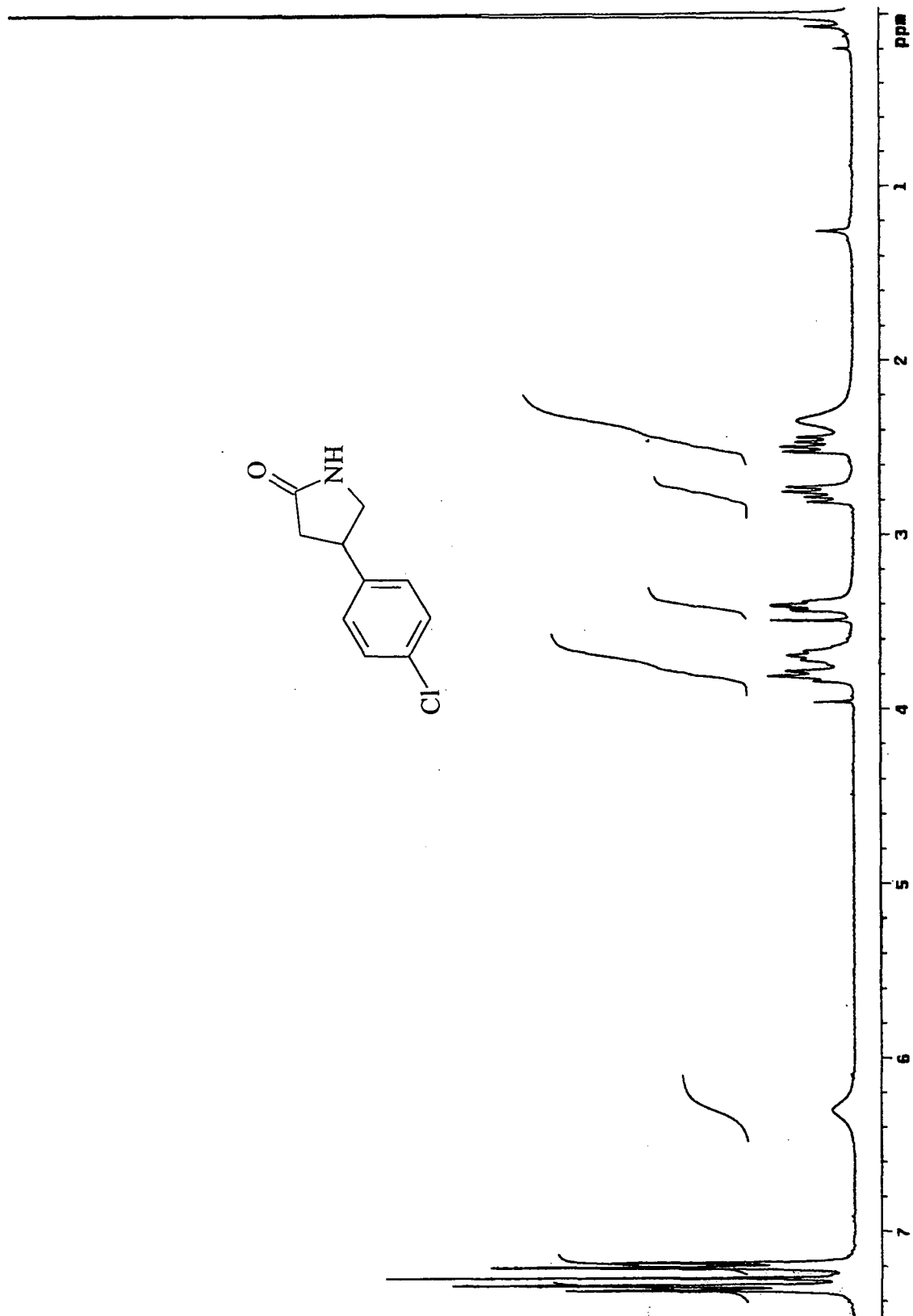
24. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  20 MHz da nitro oxazolina (38)

25. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) da nitro oxazolina (59)

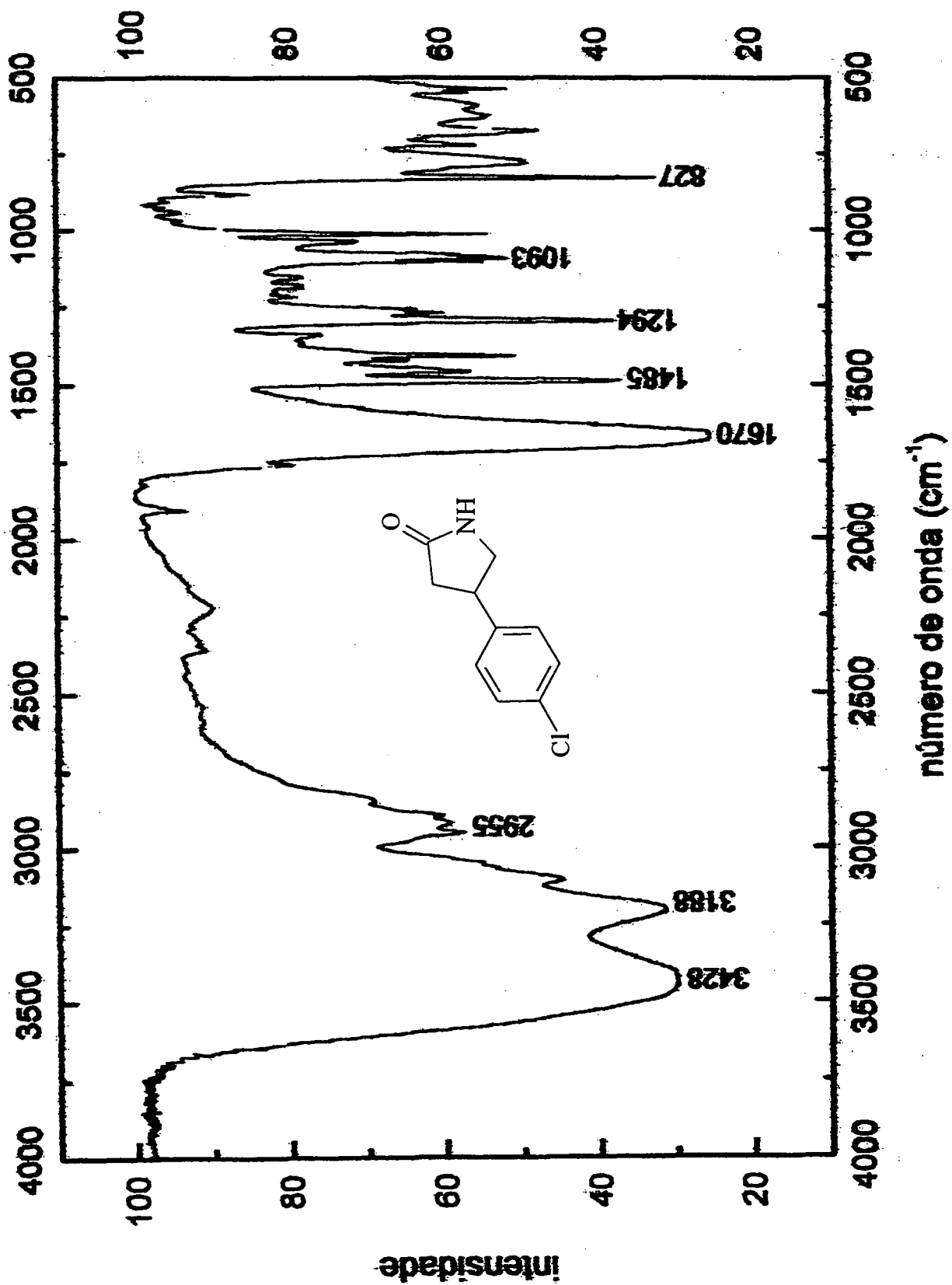
26. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) da nitro oxazolina (59)

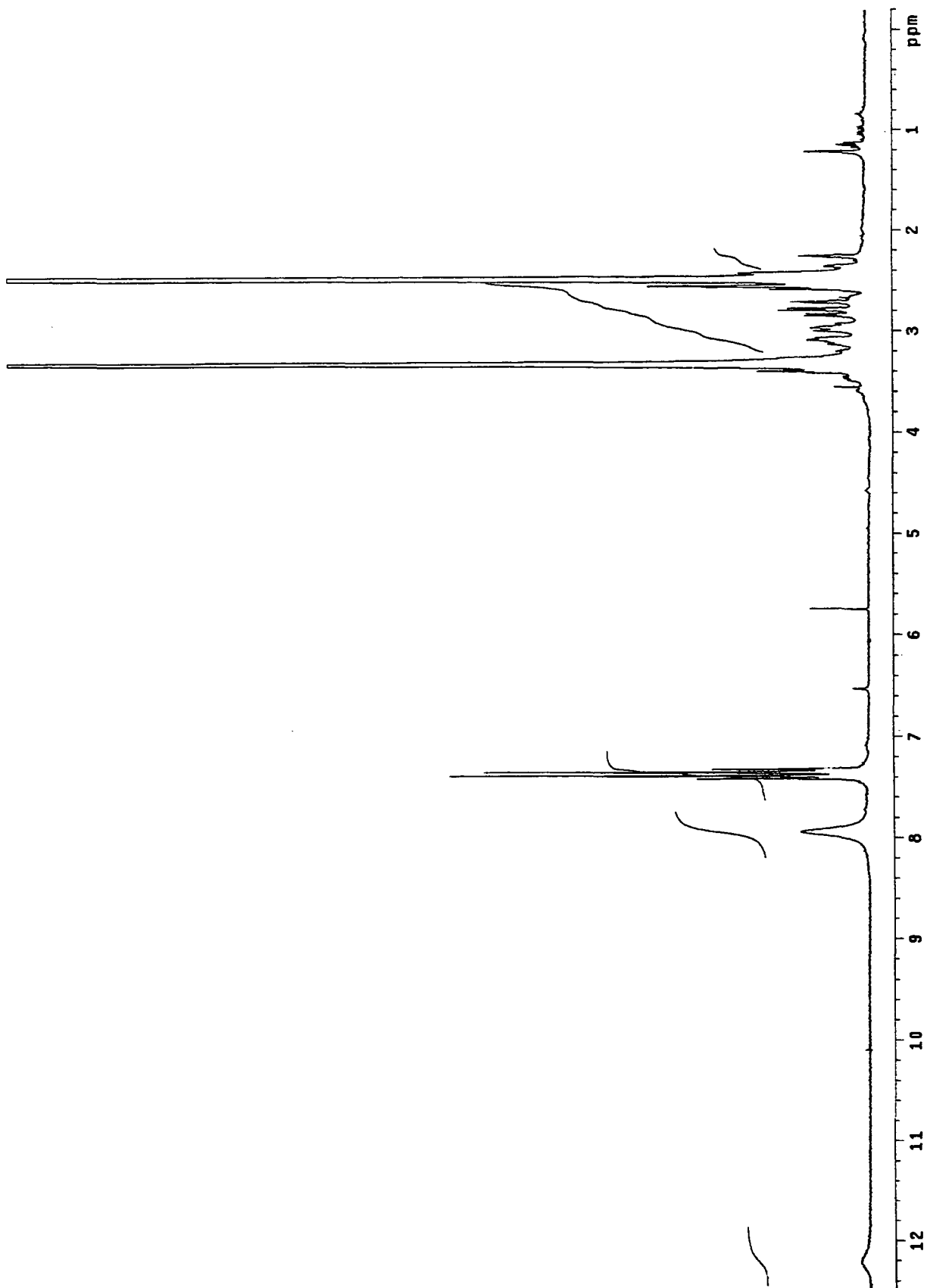
27. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) da nitroéster (62)

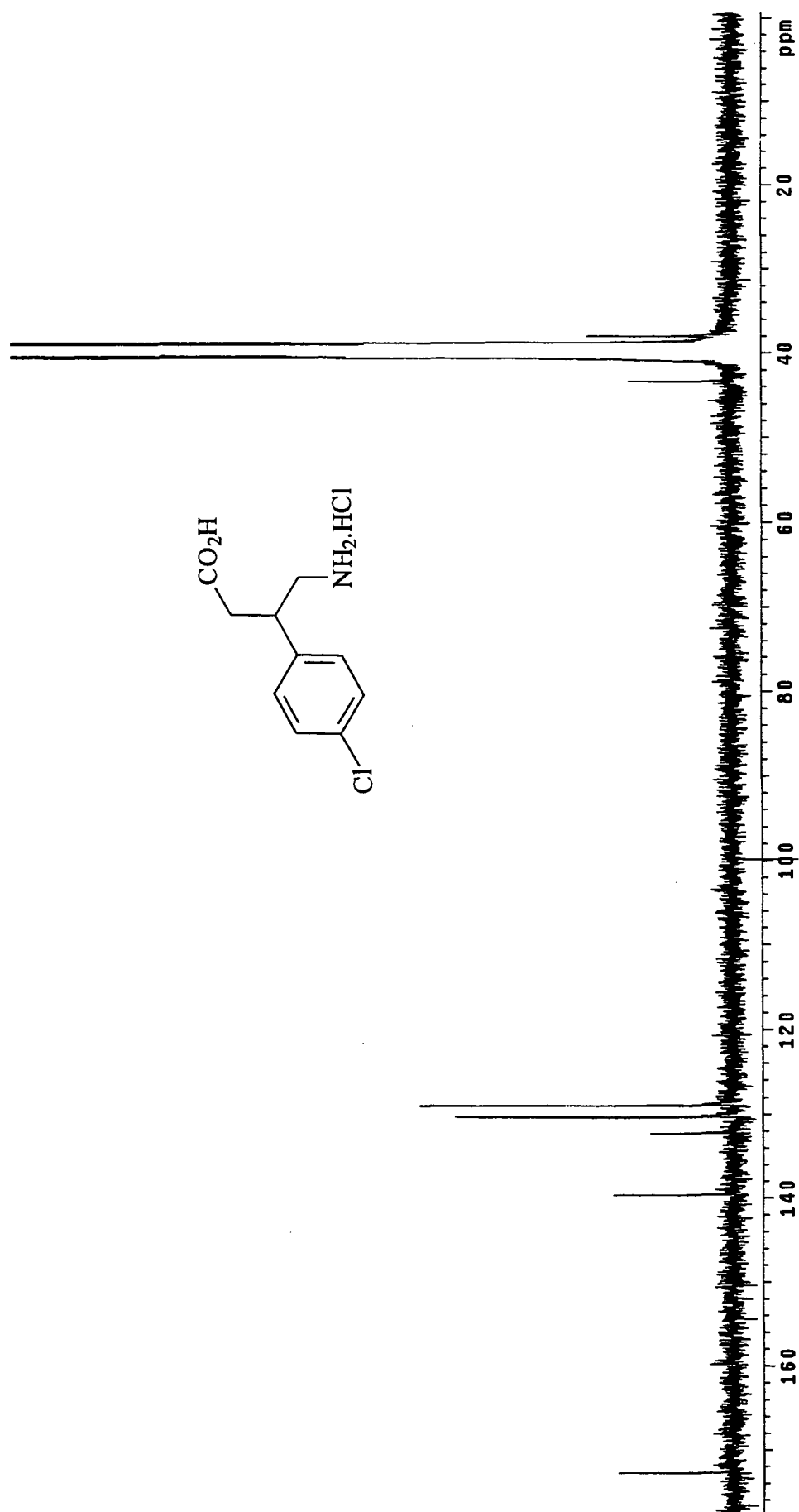
28. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  75 MHz da nitroéster (62)

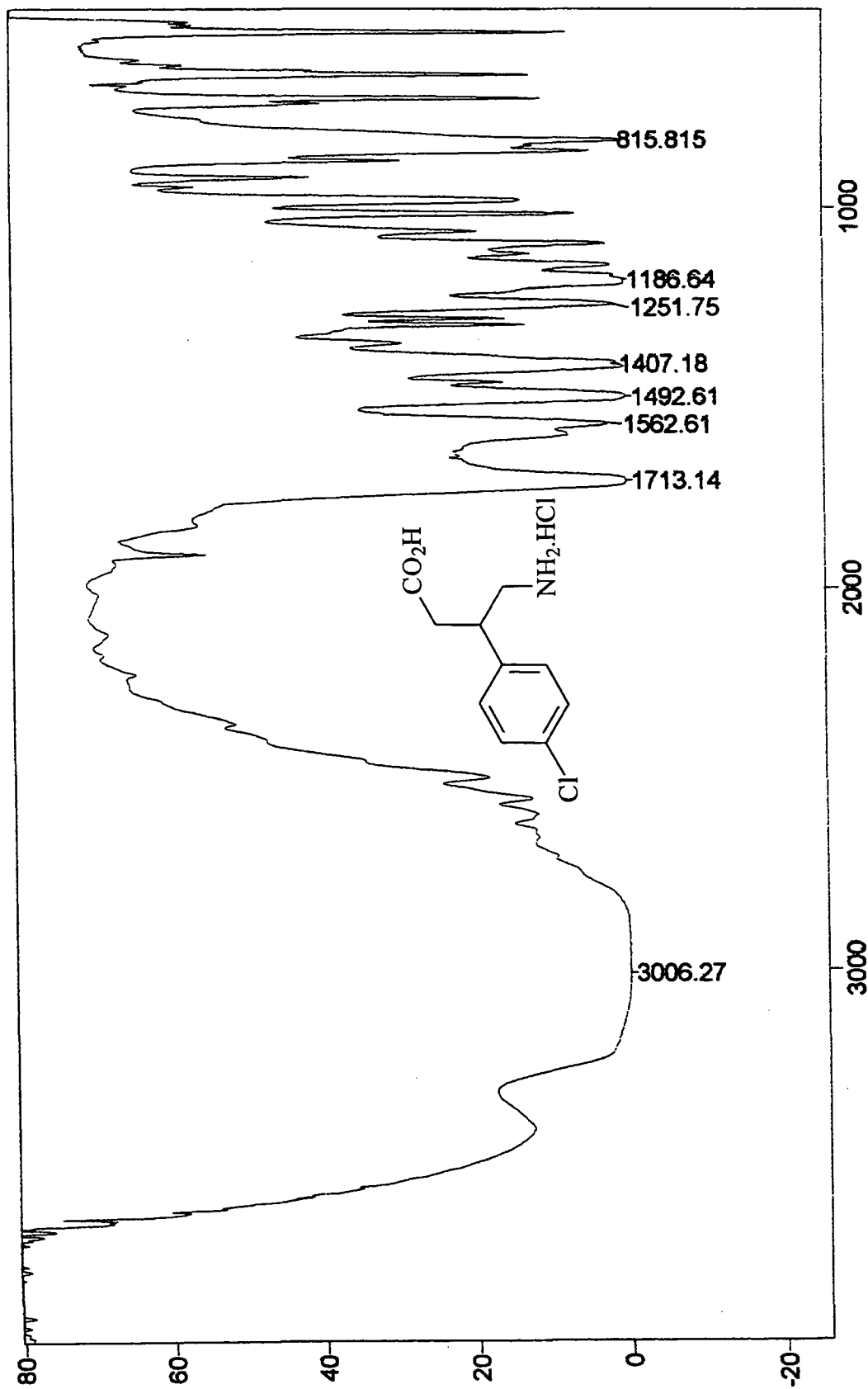
29. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) da ( $\pm$ )-baclofen lactama (45)

30. Espectro de infravermelho da (±)-baclofen lactama (45)



31. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) do ( $\pm$ )-baclofen (64)

32. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) do ( $\pm$ )-baclofen (64)

33. Espectro de infravermelho do ( $\pm$ )-baclofen (64)

## CÓDIGOS DAS ESTRUTURAS

