

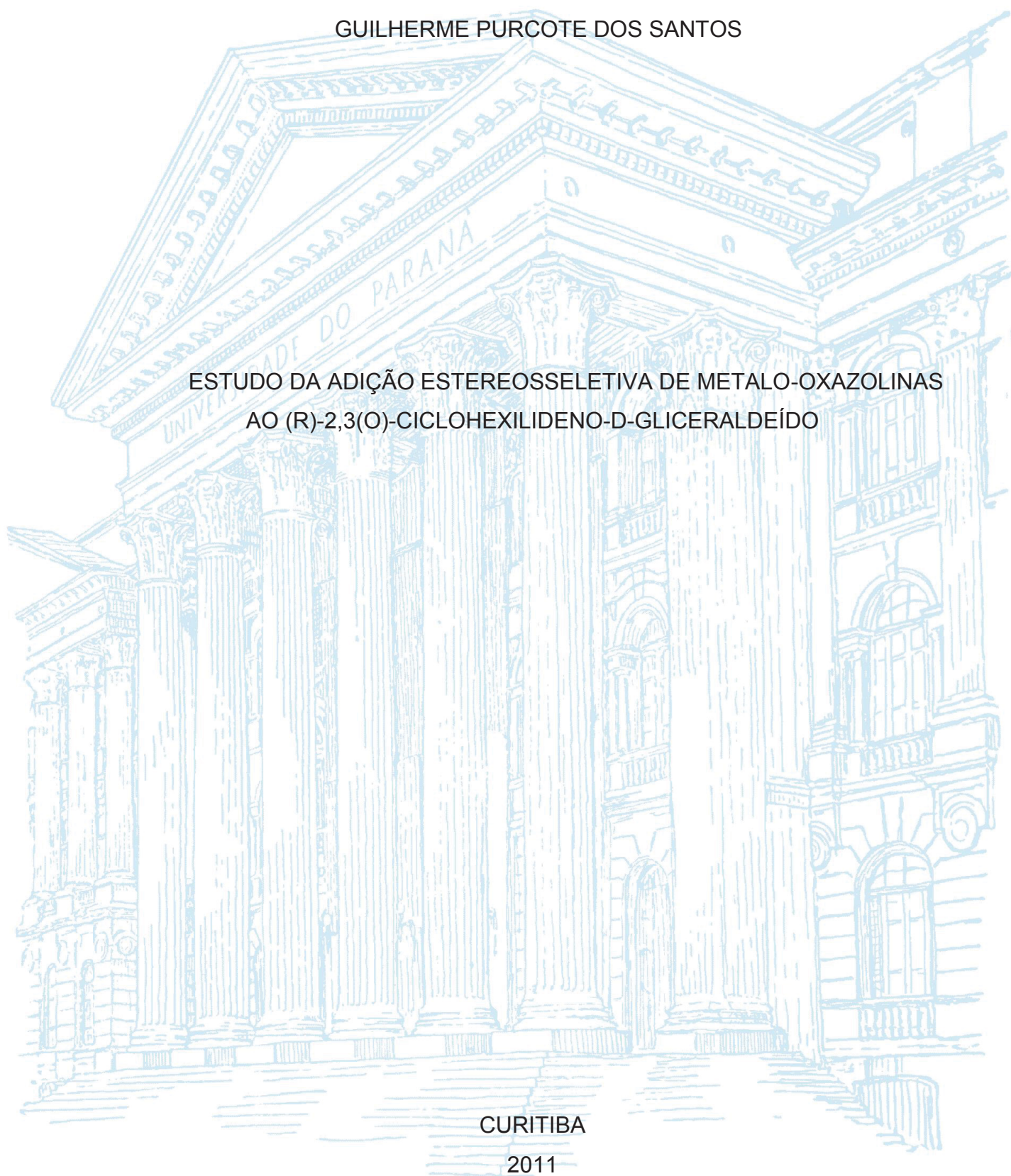
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GUILHERME PURCOTE DOS SANTOS

ESTUDO DA ADIÇÃO ESTEREOSSELETIVA DE METALO-OXAZOLINAS  
AO (R)-2,3(O)-CICLOHEXILIDENO-D-GLICERALDEÍDO

CURITIBA

2011



GUILHERME PURCOTE DOS SANTOS

ESTUDO DA ADIÇÃO ESTEREOSSELETIVA DE METALO-OXAZOLINAS  
AO (R)-2,3(O)-CICLOHEXILIDENO-D-GLICERALDEÍDO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Setor Ciências de Exatas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química, Área de Concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof<sup>o</sup>. Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira.

CURITIBA

2011

CATALOGAÇÃO NA FONTE – SIBI/UFPR

---

S237e

Santos, Guilherme Purcote dos

Estudo da adição estereosseletiva de metalo-oxazolinias ao (R)-2,3(O)-ciclohexilideno-D-gliceraldeído [recurso eletrônico] / Guilherme Purcote dos Santos. - Curitiba, 2011.

Dissertação (Mestrado) apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Setor Ciências de Exatas, Universidade Federal do Paraná, Área de Concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof<sup>o</sup>. Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira

1. Zinco. 2. Lítio. 3. Química. I. Oliveira, Alfredo Ricardo Marques de. II. Título. III. Universidade Federal do Paraná.

CDD 549

---

Bibliotecária: Vilma Machado CRB9/1563

TERMO DE APROVAÇÃO

ESTUDO DA ADIÇÃO ESTEREOSSELETIVA DE METALO OXAZOLINAS AO (R)-2,3-CICLOHEXILIDENO-D-GLICERALDEIDO

por

**GUILHERME PURCOTE DOS SANTOS**

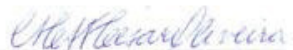
Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Química, pela Comissão Examinadora composta por:

Orientador:

  
Prof. Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira  
Dep. de Química – UFPR



Prof. Dr. Alcindo Aparecido dos Santos  
Instituto de Química – USP



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

Curitiba, 26 de agosto de 2011.

O presente trabalho foi realizado no “Laboratório de Síntese Orgânica” do Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná, sob a orientação do Prof. Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira.

*Dedico este trabalho:*

*Aos meus pais Maria Arlete Purcote e Francisco Alves dos Santos Filho por todo amor, dedicação, sacrifícios feios e oportunidades que me proporcionaram para chegar até aqui.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira pela orientação, amizade e também por ter me aceitado como seu aluno.

Ao Prof. Dr. Fabio Simonelli pela oportunidade oferecida e orientação na iniciação científica. OBRIGADO!

À Prof. Dra. Maria Aparecida F. César-Oliveira e ao Prof. Dr. Alcindo A. dos Santos.

Ao Prof. Dr. Andersson Barison e Profa. Dra. Francinete Campos por toda ajuda concedida e amizade.

Ao Prof. Paulo H. G. Zarbin pela contribuição na banca de qualificação.

Ao meu amigo Murilo Belini Marcondes de Mello, pela amizade e companheirismo durante todos esses anos de laboratório, graduação e mestrado juntos.

A todos os amigos que passaram pelo Laboratório de Síntese Orgânica: Tico, Zé, Murilo, Ana, Raquel, Edson, Alexandra, Marcão, Aline, Davi, Clebson (Pardal), Mayara, Dai (Daiane), Léo, Cleverson, Priscila, André, Flávia.

Aos meus amigos Foz, Janjão, Diogo, Fabio, Bruno, Emir, Café, Nani (Agne), Pati, Dai, Ana, Fernando e Pri, Mayara, Joel, Ângelo (Sujeito), Juliana e todos os outros tantos que não citei.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFPR pelos anos de ensinamento e colaboração.

A Josi e ao Henrique por todo amor, carinho, compreensão e ajuda dada.  
MUITO OBRIGADO!

A minha Vó Maria por tudo. Obrigado!

A Fundação Araucária.

.

*“A beleza de uma coisa viva não são os átomos que estão nela, mas a forma como esses átomos são colocados juntos. Informação destilada de mais de 4 bilhões de anos de evolução biológica. Incidentalmente, todos os organismos na Terra são feitos essencialmente desse material. Um conta-gotas cheio desse líquido poderia ser usado para fazer uma lagarta ou uma petúnia se ao menos soubéssemos juntar os componentes.”*

Carl Sagan - *Cosmos: A Personal Voyage em 1980.*

## RESUMO

Foram estudadas as adições de aza-enolatos de lítio e zinco derivados de 2-metil-2-oxazolininas ao aldeído (R)-2,3-ciclohexilideno-D-gliceraldeído proveniente do D-mannitol, conduzindo às respectivas hidróxi-oxazolininas com moderadas diastereosseletividades. A partir da hidróxi-oxazolinina foram realizadas reações de hidrólise para obtenção da sua respectiva  $\gamma$ -lactona. A  $\gamma$ -lactona, que tem atividade biológica descrita, foi sintetizada. A partir dos dados espectroscópicos da  $\gamma$ -lactona foi possível montar um modelo de adição para o aza enolato de zinco, que se mostrou mais seletivo para obtenção do produto *anti* com configuração (3*S*,4*R*).

**Palavras-chave:** Zinco, Lítio, Aza-Enolatos, 2-Oxazolininas, (R)-2,3-Ciclohexilideno-D-gliceraldeído, Diastereosseletividade,  $\gamma$ -Lactona.

## ABSTRACT

Additions of lithium and zinc aza-enolates derived from 2-methyl-2-oxazolines to aldehyde (R)-2,3-cyclohexylidene-D-glyceraldehyde from D-mannitol were studied, leading the respective hydroxy-oxazolines with moderates diastereoselectivities. From the hydroxy-oxazoline, hydrolysis reactions were carried out to obtain its respective  $\gamma$ -lactone.  $\gamma$ -lactone, which has described biological activity, has been synthesized. From the spectroscopic data of  $\gamma$ -lactone it was possible to assemble an addition model for zinc aza enolate, which was more selective for obtaining the *anti* product with configuration (3*S*, 4*R*).

**Keywords:** Zinc, Lithium, Aza-Enolate, 2-Oxazolines, (R)-2,3-Cyclohexylidene-D-glyceraldehyde, Diastereoselectivities,  $\gamma$ -Lactone.

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1. Modelo de Cram (ataque pela face menos impedida).....  | 17 |
| Figura 2. Modelo de Cram Quelado. ....   | 18 |
| Figura 3. Modelo de Felkin-Anh .....   | 19 |
| Figura 4. Conformações para reação com o (R)2,3-O-Isopropilideno-gliceraldeído   | 24 |
| Figura 5. Modelo de Felkin-Ahn nas adições a aldeídos quirais .....  | 25 |
| Figura 6. Espectro da proteção do D-Mannitol.....  | 29 |
| Figura 7. Expansão da região característica de hidrogênios de aldeídos do espectro de <sup>1</sup> H RMN do composto (5). .... | 30 |
| Figura 8. Espectro dos dois isômeros formados na reação de adição do ânion de Li. ....   | 32 |
| Figura 9. Espectro de ESI(+)-MS de (6).....  | 33 |
| Figura 10. Cromatograma da reação de adição da oxazolina (1) no aldeído (5).....   | 33 |
| Figura 11. Cromatograma da adição do ânion de zinco da oxazolina (1) .....   | 34 |
| Figura 12. Estrutura do trihidróxi-ácido .....   | 37 |
| Figura 13. Expansão dos hidrogênios característicos da lactona (8a) .....  | 39 |
| Figura 14. <sup>1</sup> H RMN da lactona (8a) .....  | 39 |
| Figura 15. Modelo para a aproximação do aza-enolato (Estado de transição). ....  | 40 |
| Figura 16. Espectro da mistura dos isômeros do composto (7). ....  | 41 |
| Figura 17. Geometria dos aza-enolatos possíveis. ....  | 41 |
| Figura 18. Cromatograma da adição do ânion de lítio da oxazolina (2). ....   | 42 |
| Figura 19. Espectro dos isômeros da adição de (2) ao aldeído (5). ....   | 43 |
| Figura 20. Espectro de <sup>13</sup> C RMN da mistura do composto 7.....   | 44 |

## LISTA DE ESQUEMAS

|  |    |
|--|----|
| Esquema 1. Conversão <b>A</b> em <b>B</b> e <b>C</b> .....   | 16 |
| Esquema 2. Resultados das induções observados por Cram .....   | 17 |
| Esquema 3. Síntese de lactonas bioativas a partir da adição de enolatos a aldeídos quirais.....      | 19 |
| Esquema 4. Reação com enolatos de acetamidas .....   | 20 |
| Esquema 5. Modelo de reação Aldólica com enolatos E e Z com aldeídos $\alpha$ -quirais. ....         | 21 |
| Esquema 6. Modelos para reações aldólicas entre aldeídos e (O)-enolatos com geometria Z e E.....     | 21 |
| Esquema 7. Reações aldólicas crotilcarbonatos e aldeídos $\alpha$ -quirais.....                      | 22 |
| Esquema 8. Produtos esperados na adição de nucleófilos ao (R)2,3-O-Isopropilideno-gliceraldeído..... | 22 |
| Esquema 9. Seletividade <i>anti</i> nas adições ao aldeído de Garner .....                           | 24 |
| Esquema 10. Esquema geral da adição de aza-enolatos de zinco .....                                   | 26 |
| Esquema 11. Método de preparo das oxazolininas .....   | 28 |
| Esquema 12. Proteção D-mannitol.....   | 29 |
| Esquema 13. Obtenção do (R)2,3-O-ciclohexilideno-D-gliceraldeído (5).....                            | 30 |
| Esquema 14. Adição do ânion de lítio de (1) ao aldeído (5).....                                      | 31 |
| Esquema 15. Formação do dioxazolinil-zinco e adição ao aldeído (5).....                              | 34 |
| Esquema 16. Condições de hidrólise da hidróxi-oxazolina .....  | 36 |
| Esquema 17. Clivagem em meio básico para obtenção do hidróxi-ácido .....                             | 37 |
| Esquema 18. Lactonização da hidróxi-oxazolina (6a) .....   | 38 |
| Esquema 19. Reação de adição da oxazolina (2) no aldeído (5).....                                    | 40 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1.</b> Nucleófilos e seletividades obtidas da adição ao (R)2,3-O-Isopropilideno-gliceraldeído (dr – relação diastereoisomérica)..... | 23 |
| <b>Tabela 2.</b> Deslocamentos químicos dos hidrogênios oxazolínicos em ppm. ....  | 28 |
| <b>Tabela 3.</b> Condições para adição do ânion de zinco do composto ( <b>1</b> ).....   | 35 |

## LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

|                     |  |
|---------------------|--|
| $^1\text{H}$ NMR    | RMN de Hidrogênio                                  |
| $^{13}\text{C}$ NMR | RMN de Carbono-13                                  |
| CCD                 | Cromatografia em Camada Delgada                    |
| $\text{CDCl}_3$     | Clorofórmio Deuterado                              |
| $\Delta$            | Aquecimento  |
| API                 | Ionização química à pressão atmosférica            |
| $\delta$            | Deslocamento Químico                               |
| d                   | Dupleto  |
| dd                  | Duplo dupleto                                      |
| ddd                 | Duplo duplo dupleto                                |
| dr                  | Relação diastereoisomérica                         |
| ESI                 | Espectrometria de Massas ionização por eletrospray |
| CLAE                | Cromatografia Líquida de Alta Eficiência           |
| Hz                  | Hertz  |
| J                   | Constante de Acoplamento                           |
| LDA                 | N,N-diisopropilamido de Lítio                      |
| M                   | Metal  |
| m                   | Multiplete   |
| MHz                 | Mega Hertz   |
| <i>n</i> -BuLi      | <i>n</i> -Butil Lítio                              |
| °C                  | Grau Celsius                                       |
| Ph                  | Fenil  |
| ppm                 | Partes por milhão                                  |

|         |                      |
|---------|----------------------|
| qd      | cuarteto de duplete  |
| s       | Sinpleto             |
| t       | Tripleto             |
| t.a.    | Temperatura ambiente |
| THF     | Tetrahidrofurano     |
| TMS     | Tetrametilsilano     |
| t-butil | Terc-butil           |

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b> .....   | 16 |
| 1.1 -INDUÇÕES ASSIMÉTRICAS 1,2 EM REAÇÕES DE ADIÇÃO A COMPOSTOS CARBONILADOS.....                                       | 16 |
| 1.2 -MODELO DE CRAM .....   | 17 |
| 1.3 -MODELO DE FELKIN-ANH. ....   | 18 |
| 1.4 -ADIÇÃO DE ENOLATOS A $\alpha$ -CARBONILA QUIRAIS .....   | 19 |
| 1.5 -ZIMMERMAN-TRAXLER E FELKIN-ANH.....  | 20 |
| 1.6 -ADIÇÃO AO (R)2,3-O-ISOPROPILIDENO-GLICERALDEÍDO E (R)-2,3-O-CICLOHEXILIDENO-D-GLICERALDEÍDO.....                   | 22 |
| <b>2 - OBJETIVOS</b> .....  | 27 |
| <b>3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....   | 28 |
| 3.1 -PREPARO DAS OXAZOLINAS .....   | 28 |
| 3.2 -PREPARO DO (R)2,3-O-CICLOHEXILIDENO-D-GLICERALDEÍDO.....   | 29 |
| 3.3 -ADIÇÃO DO ÂNION DE LÍTIO DA 2,4,4-TRIMETIL-2-OXAZOLINA (1) AO (R)2,3-O-CICLOEXILIDENO-D-GLICERALDEÍDO (5).....     | 31 |
| 3.4 -ADIÇÃO DO ÂNION DE ZINCO DA 2,4,4-TRIMETIL-2-OXAZOLINA (1) AO (R)2,3-O-CICLOEXILIDENO-D-GLICERALDEÍDO (5).....     | 34 |
| 3.5 -REAÇÃO DE LACTONIZAÇÃO DO COMPOSTO MAJORITÁRIO (6A).....   | 36 |
| 3.6 -ADIÇÃO DO ÂNION DE LÍTIO DA 2-ETIL-4,4-DIMETIL-2-OXAZOLINA (2) AO (R)2,3-O-CICLOEXILIDENO-D-GLICERALDEÍDO (5)..... | 40 |
| 3.7 -ADIÇÃO DO ÂNION DE ZINCO DA 2-ETIL-4,4-DIMETIL-2-OXAZOLINA (2) AO (R)2,3-O-CICLOEXILIDENO-D-GLICERALDEÍDO (5)..... | 42 |
| <b>4 -CONCLUSÃO</b> .....   | 45 |
| <b>5 -MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....   | 46 |
| 5.1 -MÉTODO DE PREPARO DAS OXAZOLINAS 1, 2 E 3.....   | 46 |
| 5.2 -PREPARO DO ALDEÍDO 5.....  | 48 |
| 5.3 -MÉTODO GERAL DE PREPARO DO REAGENTE DE ZINCO OXAZOLÍNICO.....  | 49 |
| 5.4 -MÉTODO DE ADIÇÃO DOS ÂNION OXAZOLÍNICO DE LITIO DO COMPOSTO 1 AO ALDEÍDO 5. ....                                   | 49 |
| 5.5 -MÉTODO DE ADIÇÃO DOS ÂNION OXAZOLÍNICO DE LITIO DO COMPOSTO 2 AO ALDEÍDO 5. ....                                   | 50 |

|   |           |
|---|-----------|
| 5.6 -MÉTODO DE ADIÇÃO DOS ÂNION OXAZOLÍNICO DE ZINCO DE 1 AO ALDEÍDO 5..... | 51        |
| 5.7 -MÉTODO DE ADIÇÃO DOS ÂNION OXAZOLÍNICO DE ZINCO DE 2 AO ALDEÍDO 5..... | 52        |
| 5.8 -MÉTODO DE LACTONIZAÇÃO. PREPARO DA LACTONA 8A.....                     | 52        |
| <b>6 REFERÊNCIAS.....</b>   | <b>54</b> |
| <b>7. APÊNDICE– ESPECTROS.....</b>  | <b>61</b> |

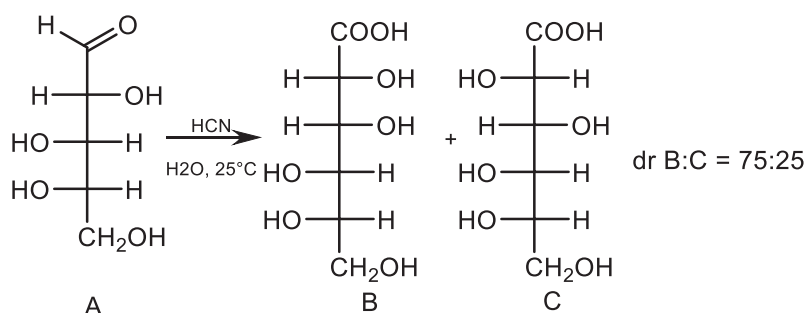
## 1 INTRODUÇÃO

Uma estratégia fundamental na síntese estereosseletiva consiste na transformação de um grupo proquiral em um grupo quiral<sup>[1]</sup>. Esta transformação pode ser obtida através de indutores ou catalisadores quirais, assim como centros estereogênicos já presentes no substrato. Nos últimos anos, o desafio do controle da estereoquímica relativa tem se destacado muito na química orgânica sintética. Inserida neste tema, está a indução assimétrica resultante a da adição de nucleófilos a carbonilas de aldeídos e cetonas<sup>[2]</sup>.

### 1.1 -INDUÇÕES ASSIMÉTRICAS 1,2 EM REAÇÕES DE ADIÇÃO A COMPOSTOS CARBONILADOS

A indução assimétrica em uma reação é descrita como a formação preferencial de um enantiômero ou diastereoisômero frente ao outro, como resultado da influência de um centro assimétrico presente em algum dos compostos envolvidos na reação.

Emil Fisher, no século XIX, introduziu o estudo de indução assimétrica baseado em seus trabalhos com carboidratos. Fisher descreveu a conversão de *L*-arabinose (**A**) em ácido *L*-manônico (**B**) e ácido *L*-glucônico (**C**), pelo tratamento com HCN seguido de hidrólise. A princípio apenas (B) havia sido isolado por recristalização, porém (C) foi encontrado em solução<sup>[3]</sup>.



Esquema 1. Conversão **A** em **B** e **C**

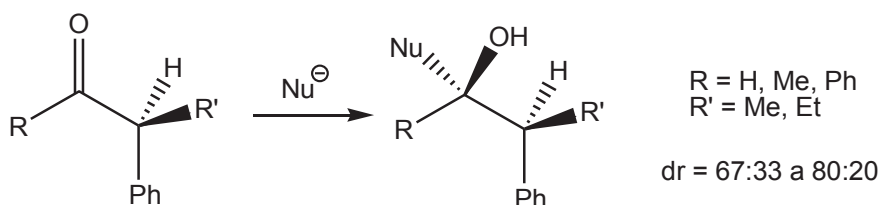
Este estudo foi o início e a primeira evidência de que reações com compostos assimétricos se procedem de forma assimétrica. A partir disso, nos anos

seguintes foram criados modelos teóricos para compreender e prever resultados em reações de adição a compostos carbonilados.

## 1.2 -MODELO DE CRAM

Cram publicou, em 1952, um modelo para explicar as seletividades obtidas em adições a sistemas carbonílicos acíclicos contendo um centro quiral na posição  $\alpha$  carbonila, que ficou conhecido como a regra de Cram<sup>[4]</sup>.

A adição de  $\text{LiAlH}_4$  e reagentes de Grignard a aldeídos e cetonas forneceram resultados que levaram Cram a sugerir um modelo, a partir das induções observadas.



Esquema 2. Resultados das induções observados por Cram

Segundo Cram o composto carbonilado assume uma conformação mais estável definida por fatores estéricos (Figura 1). A idéia principal é que o grupo mais volumoso é colocado ortogonal a carbonila, permitindo que o nucleófilo ataque de forma anti a este, evitando essa repulsão. O diastereoisômero formado em maior proporção é aquele resultante do ataque do nucleófilo à face menos impedida da carbonila, na conformação em que esta se acha localizada entre os dois menores grupos ligados ao centro assimétrico próximo.

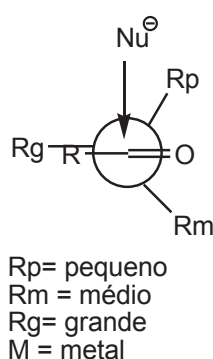


Figura 1. Modelo de Cram (ataque pela face menos impedida).

O modelo se aplica muito bem em vários casos, porém não leva em consideração fatores, como por exemplo torções no estado de transição e repulsão entre R e Rg.

Esta regra não se aplicava a todas as reações de adição, onde um exemplo foi o trabalho desenvolvido por Curtin<sup>[5]</sup> que resultava na indução contrária, Cram propôs um novo modelo, prevendo a quelação do ácido de Lewis entre a carbonila e o  $\alpha$ -heteroátomo, conhecido como regra de Cram quelado (Figura 2).<sup>[6]</sup>

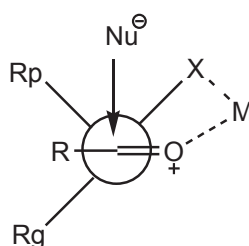


Figura 2. Modelo de Cram Quelado.

A regra de Cram quelada (quando aplicável) se mostra como um dos modelos mais eficazes de indução, podendo ser confirmado por inúmeros exemplos na literatura, tanto que até agora não houve necessidade de modificações.

### 1.3 -MODELO DE FELKIN-ANH.

Em 1968, Felkin propôs um modelo, a partir de seus estudos, em que a idéia chave é a que o substituinte maior ficasse ortogonal ao plano da carbonila num ângulo de  $90^\circ$  permitindo que o ataque nucleofílico se dê na face oposta num ângulo de  $107^\circ$ . Anh e Eisenstein demonstraram através de cálculos que há uma interação entre o orbital antiligante da ligação C-Rg e o sistema  $\pi$  da carbonila, mostrando assim que o efeito dos fatores eletrônicos são importantes na estabilização do estado de transição.<sup>[7-8]</sup>

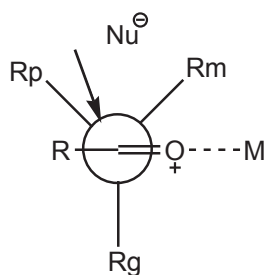


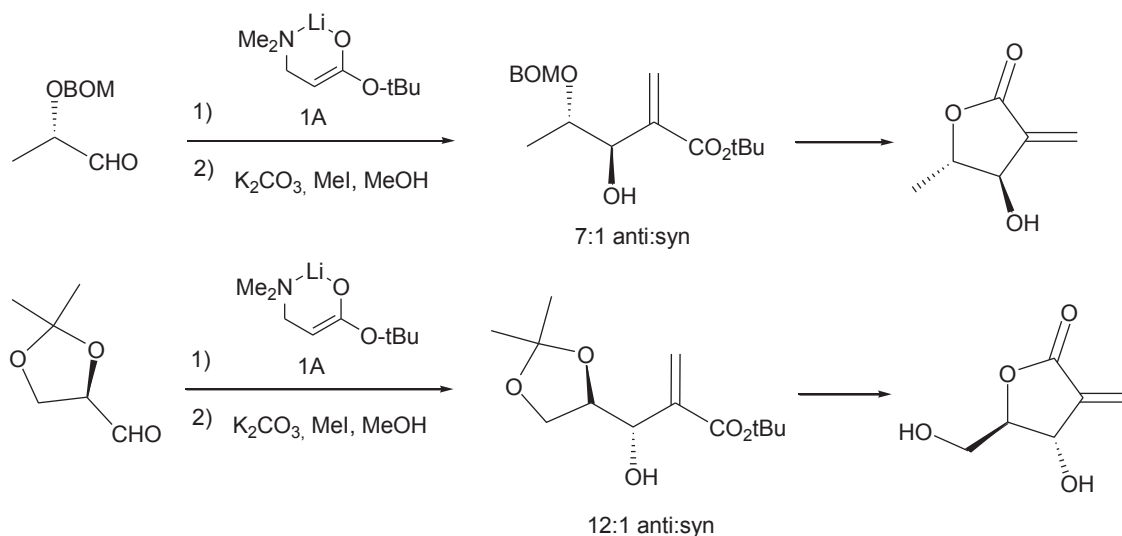
Figura 3. Modelo de Felkin-Anh

Existem vários outros modelos propostos para entender e prever seletividades como o modelo de Cornforth<sup>[9]</sup>, Karabtsos<sup>[10]</sup>, Cieplak<sup>[11]</sup>, Tomoda<sup>[12]</sup> e o de Cornforth modificado.<sup>[13]</sup> Com base nesses modelos, as seletividades obtidas em um grande número de reações de adições nucleofílicas a aldeídos  $\alpha$ -quirais puderam ser explicadas.

#### 1.4 -ADIÇÃO DE ENOLATOS A $\alpha$ -CARBONILA QUIRAIS

A reação aldólica tem sido uma ferramenta muito importante na síntese de moléculas com estereocentros definidos. A relação entre a geometria dos reagentes com a estrutura do produto já está bem definida, e vários enolatos, bem como eletrófilos, vem sendo produzidos e estudados para obter maiores seletividades.<sup>[14]</sup>

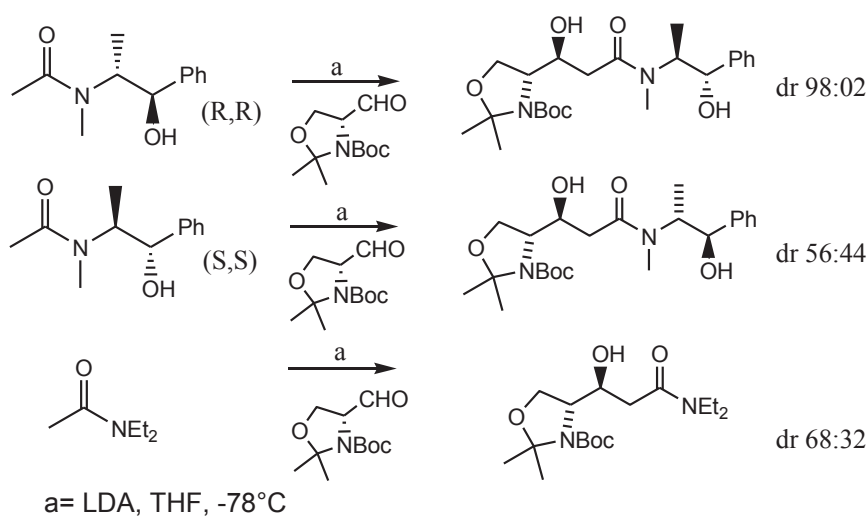
Aldeídos opticamente puros foram reagidos com o enolato **1A** e apresentaram uma alta seletividade para o produto *anti*, como é apresentado no Esquema 3.



Esquema 3. Síntese de lactonas bioativas a partir da adição de enolatos a aldeídos quirais.

Após a hidrólise dos produtos de adição, obteve-se as  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidróxi- $\gamma$ -butirolactonas, que apresentam atividades citotóxicas e antitumorais.<sup>[15]</sup>

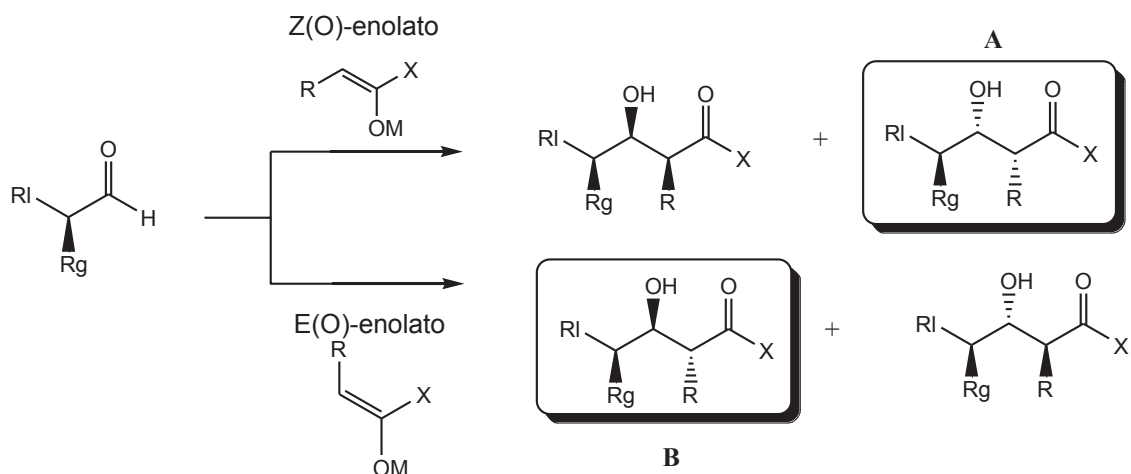
Varios estudo foram realizados utilizando-se de aldeídos quirais como indutores de assimetria, como o trabalho de Ocejo e colaboradores<sup>[16]</sup> onde a reação entre enolatos de acetamidas e aldeídos obtendo boas seletividades. A partir desses compostos foram sintetizados intermediários chaves para síntese de moléculas com atividade biológica.



Esquema 4. Reação com enolatos de acetamidas

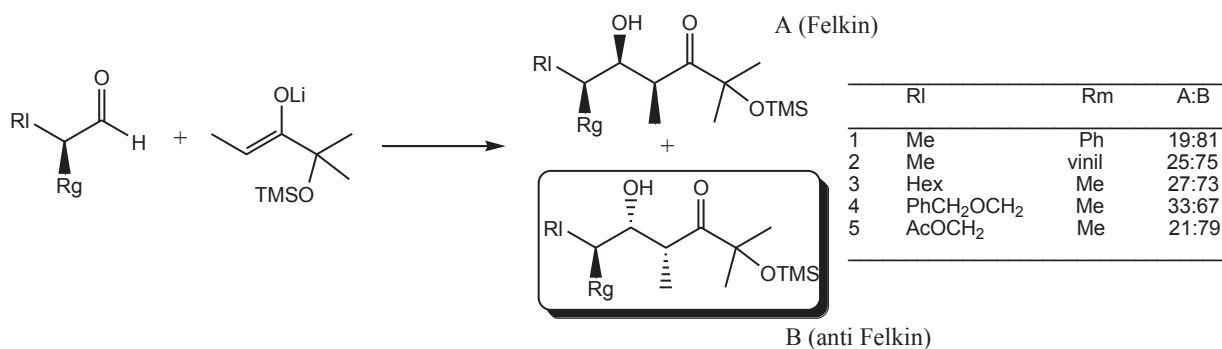
## 1.5 -ZIMMERMAN-TRAXLER E FELKIN-ANH

Segundo Roush<sup>[14]</sup> e Gennari<sup>[17]</sup> quando há a reação de um aldeído  $\alpha$ -quiral com um enolato é necessário a combinação do modelo de Zimmerman-Traxler com a regra de Felkin-Anh. De acordo com o modelo de Zimmerman-Traxler, a reação de aldeídos com Z (O)-enolatos de geometria Z oferece predominantemente adutos *syn*, enquanto (O)-enolatos de geometria E dão origem a adutos *anti*.



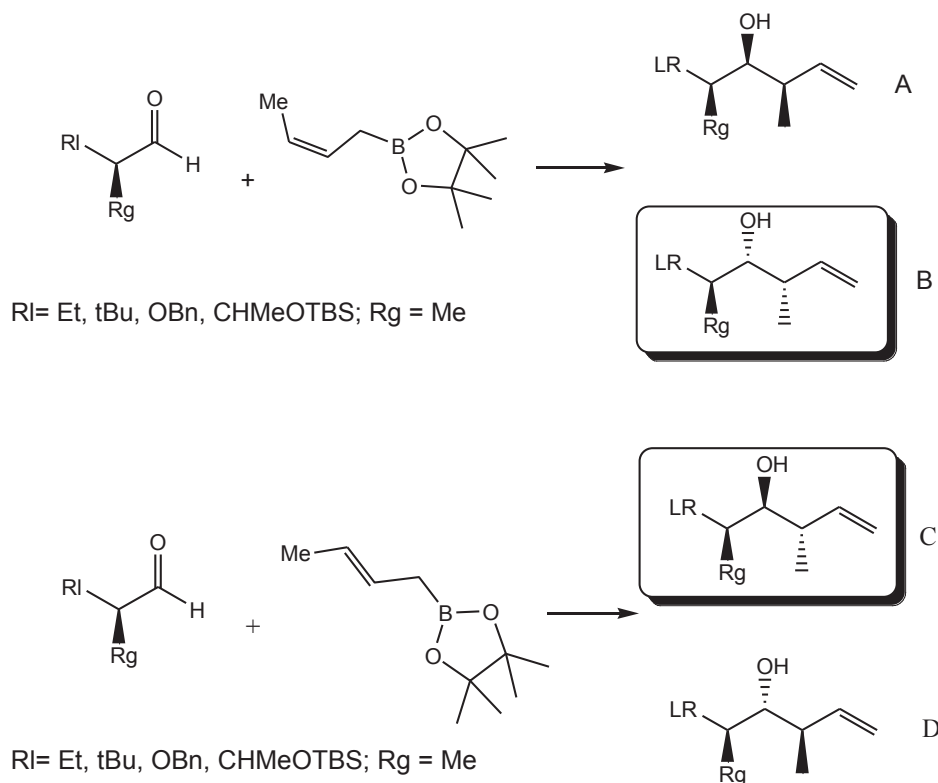
Esquema 5. Modelo de reação Aldólica com enolatos E e Z com aldeídos  $\alpha$ -quirais.

Evidências experimentais e cálculos teóricos parecem apoiar estes modelos, embora em muitos casos, as seletividades obtidas em favor de um diastereoisômero não são particularmente elevadas.<sup>[18-20]</sup> Além disso, a atribuição dos grupos não é simples. Substituintes tais como grupos fenila ou vinila devem aparentemente ser considerados menores do que um grupo metila.



Esquema 6. Modelos para reações aldólicas entre aldeídos e (O)-enolatos com geometria Z e E.

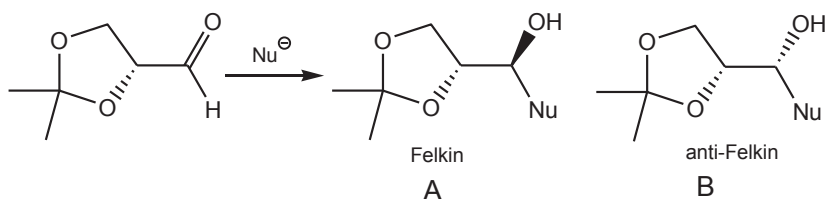
Na adição de crotilboronatos a aldeídos  $\alpha$ -quirais também há a preferência pelo produto anti.<sup>[21]</sup>



Esquema 7. Reações aldólicas de crotilcarbonatos e aldeídos  $\alpha$ -quirais

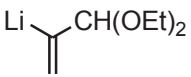
### 1.6 -ADIÇÃO AO (R)2,3-O-ISOPROPILIDENO-GLICERALDEÍDO E (R)-2,3-O-CICLOHEXILIDENO-D-GLICERALDEÍDO

Vários nucleófilos foram utilizados em adições ao (R)2,3-O-Isopropilideno-gliceraldeído, que é utilizado como fonte de quiralidade, e foi relatado que a seletividade de A (produto esperado), como mostra a tabela, é moderada e que isso pode ocorrer devido a uma quelação competitiva (Figura 4), entre o grupo  $\alpha$ -oxigênio e  $\beta$ -oxigênio, dependendo do nucleófilo utilizado (Tabela 1).



Esquema 8. Produtos esperados na adição de nucleófilos ao (R)2,3-O-Isopropilideno-gliceraldeído

**Tabela 1.** Nucleófilos e seletividades obtidas da adição ao (R)2,3-O-Isopropilideno-gliceraldeído (dr – relação diastereoisomérica).<sup>[22-24]</sup>

| Nu  | dr. A:B |
|---|---------|
| AlilMgBr  | 60:40   |
| AlilTi(OiPr) <sub>3</sub>   | 71:29   |
| PhLi  | 48:52   |
| (Alil) <sub>2</sub> Zn  | 90:10   |
| n-BuLi  | 69:31   |
| ≡—Li  | 50:50   |
| —≡—Li   | 50:50   |
| Li  CH(OEt) <sub>2</sub> | 70:30   |

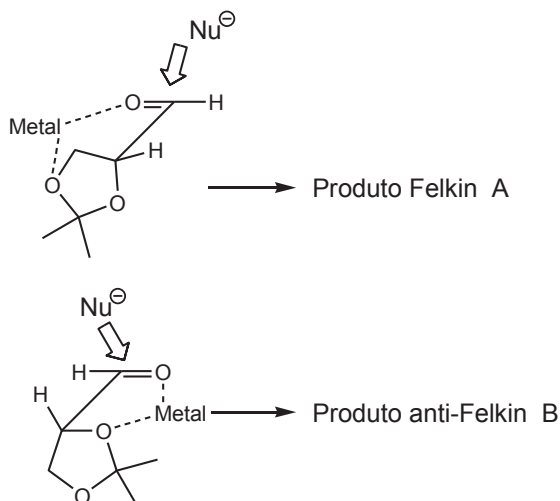
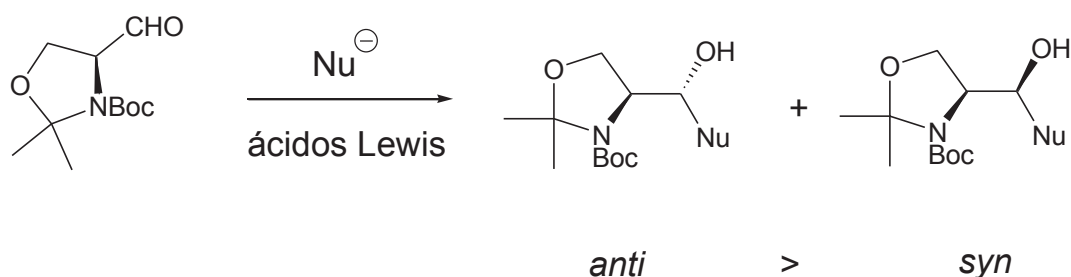


Figura 4. Conformações para reação com o (R)2,3-O-Isopropilideno-gliceraldeído

Similar aos estudos com o (R)2,3-O-Isopropilideno-gliceraldeído, o aldeído de Garner tem sido amplamente utilizado como indutor de assimetria em reações de adição de vários nucleófilos na presença de ácidos de Lewis, obtendo excelentes seletividades do produto Felkin.<sup>[25-29]</sup>



Esquema 9. Seletividade *anti* nas adições ao aldeído de Garner

No estudo de adição de diferentes reagentes organometálicos ao (R)-2,3-O-ciclohexilidenogliceraldeído realizados por Chattopadhyay<sup>[30]</sup> e colaboradores foi observado uma seletividade de moderada a excelente na formação do produto *anti*, quando são utilizados compostos organometálicos de lítio e magnésio. O autor propõe que a adição de reagentes de Grignard e lítio ocorre preferencialmente via modelo Felkin-Ahn<sup>[31]</sup>.

Entretanto, a formação de pequenas quantidades de produto *syn* quando a reação se processa com alquil lítio comparado com o respectivo reagente de

Grignard sugere que o tamanho do átomo metálico dirige o ataque por uma das faces. Esta proposta é suportada pela seletividade de 16:1 do produto *syn*, observada quando são utilizados reagentes organometálicos de cobre<sup>[32]</sup>.

Segundo Chattopadhyay<sup>[31]</sup> o ataque do nucleófilo ocorre predominantemente via conformação A1, que é termodinamicamente mais favorável do que A2 e ainda mais favorável que o modelo  $\alpha$ -quelado, evitando os efeitos estéricos (Figura 5).

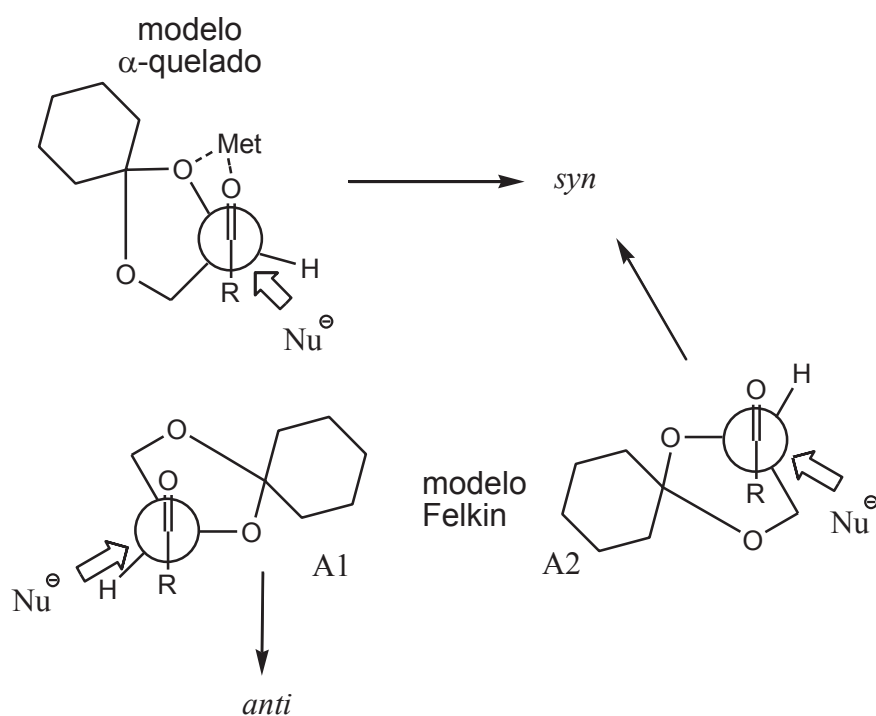
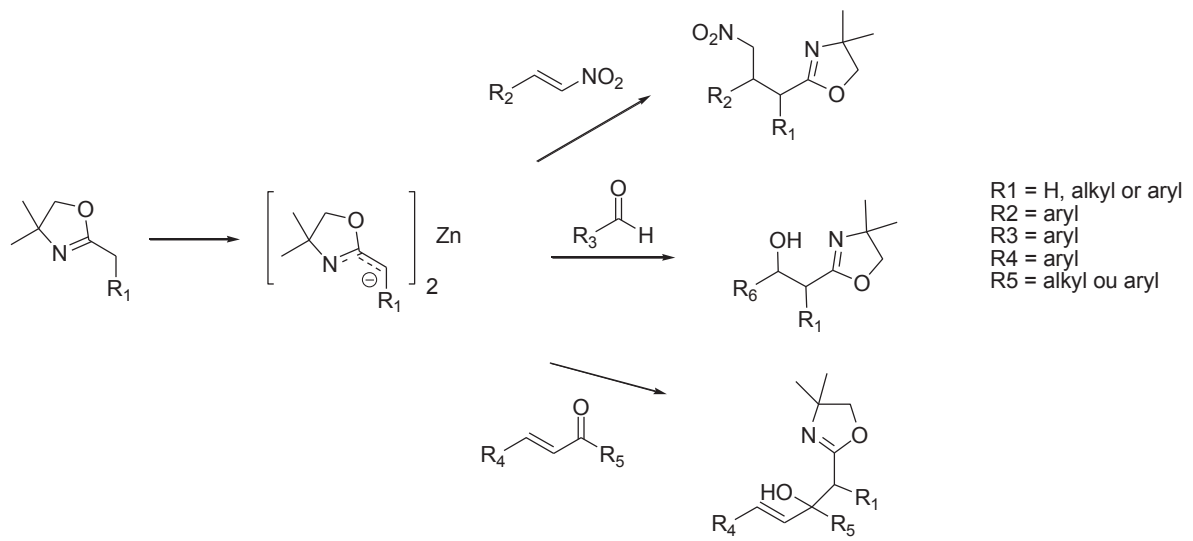


Figura 5. Modelo de Felkin-Ahn nas adições a aldeídos quirais

Resultados obtidos em nosso laboratório mostraram a possibilidade de adicionar aza-enolatos de zinco, gerados a partir de 2-oxazolininas, a nitro-olefinas  $\alpha,\beta$ -insaturadas e aldeídos, porém não foi possível determinar um modelo (Esquema 10)<sup>[33]</sup>. Os resultados obtidos mostram que ocorre uma seletividade na adição dos reagentes de zinco a esses compostos, abrindo uma nova perspectiva para a utilização dos aza-enolatos em reações de indução assimétrica.



Esquema 10. Esquema geral da adição de aza-enolatos de zinco

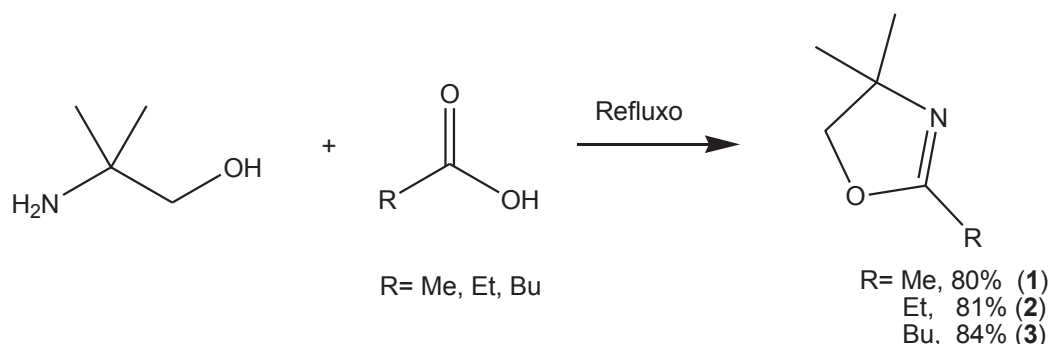
## 2 - OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo estudar a adição diastereosseletiva de aza-enolatos de zinco e lítio derivados de 2-oxazolininas. Como exemplo da aplicação das hidroxí-oxazolininas obtidas, pretende-se sintetizar  $\gamma$ -butirolactonas.

### 3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 -PREPARO DAS OXAZOLINAS

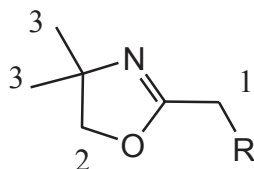
A reação de condensação do ácido carboxílico com o  $\beta$ -amino-álcool sem a presença de solvente forneceu as oxazolininas conforme método descrito na literatura. Desta maneira foram sintetizadas as respectivas 4,4-dimetil-2-oxazolininas (**1**, **2** e **3**)<sup>[34]</sup>.



Esquema 11. Método de preparo das oxazolininas

As oxazolininas apresentam sinais característicos e similares no espectro de RMN <sup>1</sup>H. Os hidrogênios metílicos do anel oxazolinínico estão na forma de sinpletos na região entre 1,26 e 1,28 ppm. Os hidrogênios metilênicos na posição  $\alpha$ -C=N, aparecem em deslocamento químico na faixa entre 1,95 e 2,26 ppm como mostra a tabela abaixo.

**Tabela 2.** Deslocamentos químicos dos hidrogênios oxazolinínicos em ppm.

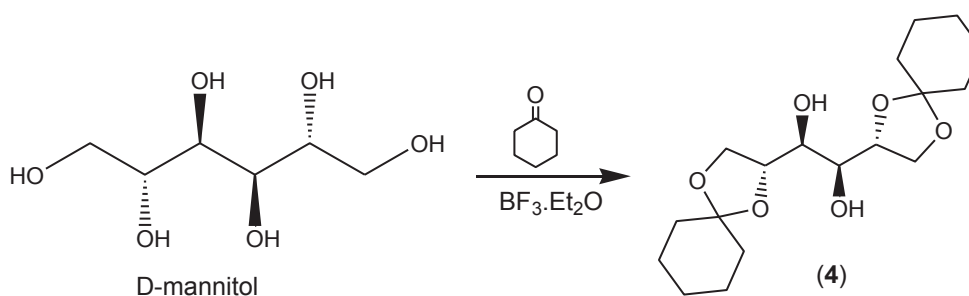


| Oxazolina    | R  | H1   | H2    | H3   |
|--------------|----|------|-------|------|
| ( <b>1</b> ) | H  | 1,95 | 3,91  | 1,26 |
| ( <b>2</b> ) | Me | 2,26 | 3,90  | 1,27 |
| ( <b>3</b> ) | Bu | 2,25 | 3, 90 | 1,26 |

No espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN das oxazolinas os sinais mais característicos são relativos aos carbonos quaternários da ligação  $\text{C}=\text{N}$  que aparecem na região de 160 ppm e o  $\text{CH}_2$  do anel oxazolinico na região de 79 ppm.

### 3.2 -PREPARO DO (R)2,3-O-CICLOHEXILIDENO-D-GLICERALDEÍDO.

O composto (5) foi preparado a partir do D-mannitol, onde na primeira etapa é feita a reação de proteção dos dióis terminais com ciclohexanona<sup>[35]</sup>.



Esquema 12. Proteção D-mannitol.

O espectro de  $^1\text{H}$  RMN apresenta sinais muito congestionados, porém no espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN podemos confirmar a proteção e formação de (4) pelo sinal do carbono em 109,96 ppm característico da função cetal.

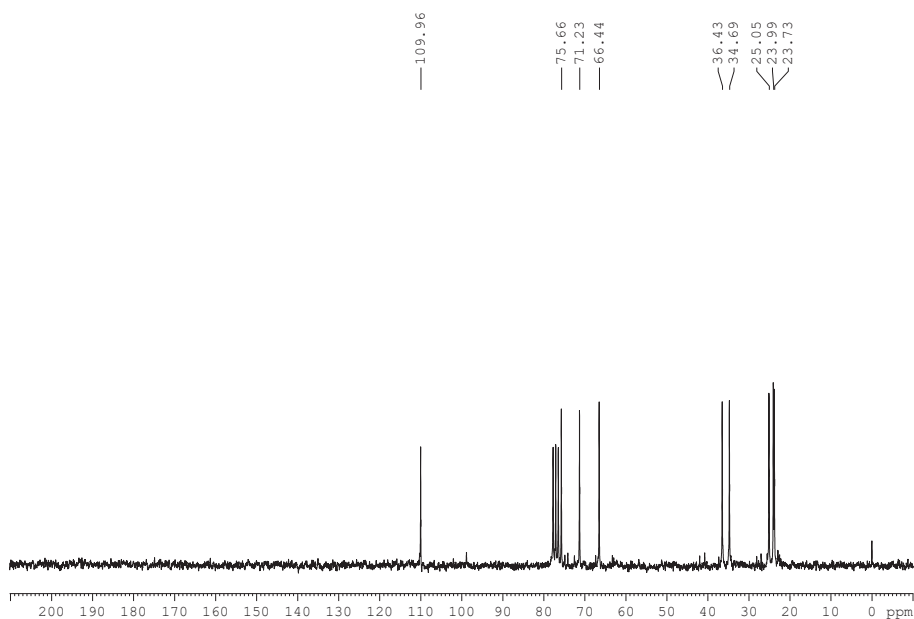
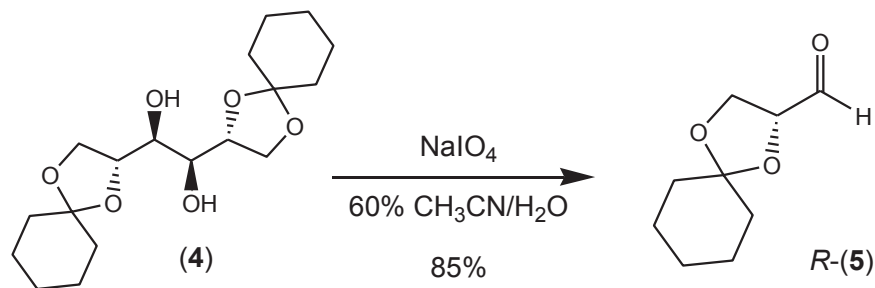


Figura 6. Espectro da proteção do D-Mannitol.

Para obtenção do aldeído derivado de **(4)** foi realizada a clivagem oxidativa deste com  $\text{NaIO}_4$ <sup>[36]</sup>, dando origem ao aldeído **(5)** como mostra o Esquema 13.



Esquema 13. Obtenção do (*R*)-2,3-O-ciclohexilideno-D-gliceraldeído (**5**).

O espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **(5)** apresenta um duplo duplete em 9,72 ppm ( $J = 1,93 \text{ Hz}$ ,  $J = 0,32 \text{ Hz}$ ) referente ao hidrogênio característico da função aldeído. O composto **(5)** possui centro estereogênico de configuração absoluta (*R*) definida pelo material de partida, e obteve-se 85% de rendimento.

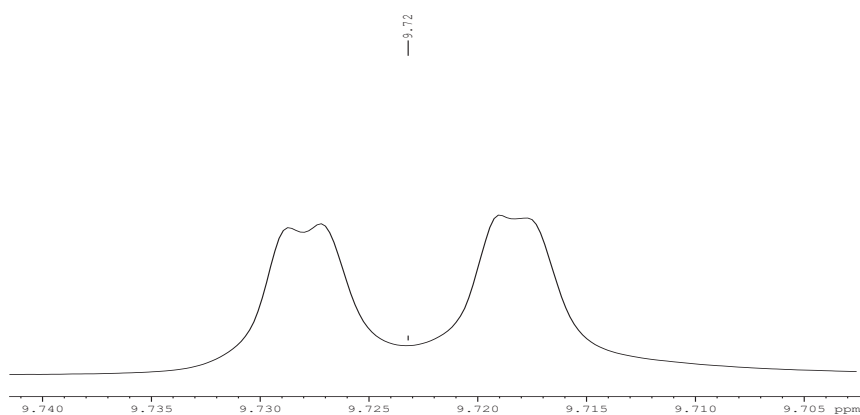
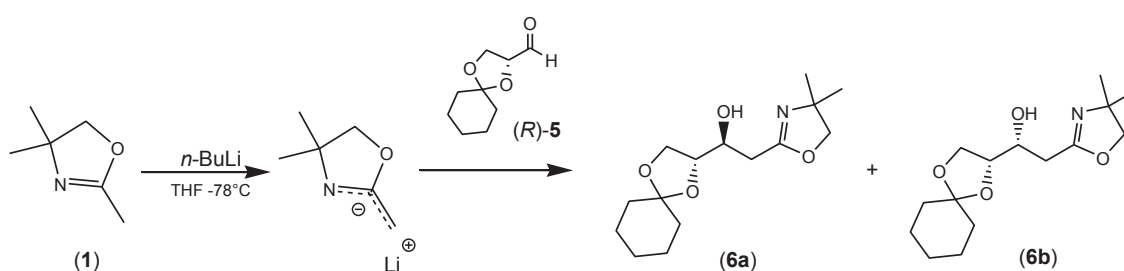


Figura 7. Expansão da região característica de hidrogênios de aldeídos do espectro de  $^1\text{H}$  RMN do composto **(5)**.

### 3.3 -ADIÇÃO DO ÂNION DE LÍCIO DA 2,4,4-TRIMETIL-2-OXAZOLINA (1) AO (R)2,3-O-CICLOEXILIDENO-D-GLICERALDEÍDO (5).

Primeiramente foi gerado o ânion de lítio<sup>[34, 37]</sup> do composto (1) com *n*-BuLi a -78°C em THF. Após 30 minutos, para total formação do ânion, foi adicionado ao balão da reação o aldeído (5). A reação foi aquecida lentamente e analisada por CCD até temperatura ambiente. Após sua extração, a análise de <sup>1</sup>H RMN do bruto reacional mostrou a formação de dois produtos (6a) e (6b), que é uma mistura de diastereoisômeros.



Esquema 14. Adição do ânion de lítio de (1) ao aldeído (5).

Após a análise do bruto reacional eles foram separados por coluna *flash* numa mistura de 3:1 acetato de etila/hexano, com rendimento de 75%. A expansão dos espectros de <sup>1</sup>H RMN mostra a região dos hidrogênios  $\alpha$ -oxazolina dos dois compostos. O primeiro espectro apresenta dois duplo dupletos referentes aos hidrogênios Ha e Hb com constante geminal de 16,7 Hz e constante vicinal com Hx de 3,1 Hz, e constante geminal de 16,7 Hz e vicinal 8,7 Hz do isômero (6a). O segundo espectro também mostra dois duplo dupletos referentes aos hidrogênios Ha e Hb com constante geminal de 16,0 Hz e vicinal com Hx de 4,2 Hz, geminal 16,0 Hz e vicinal 8,6 Hz do isômero 2 (6b).

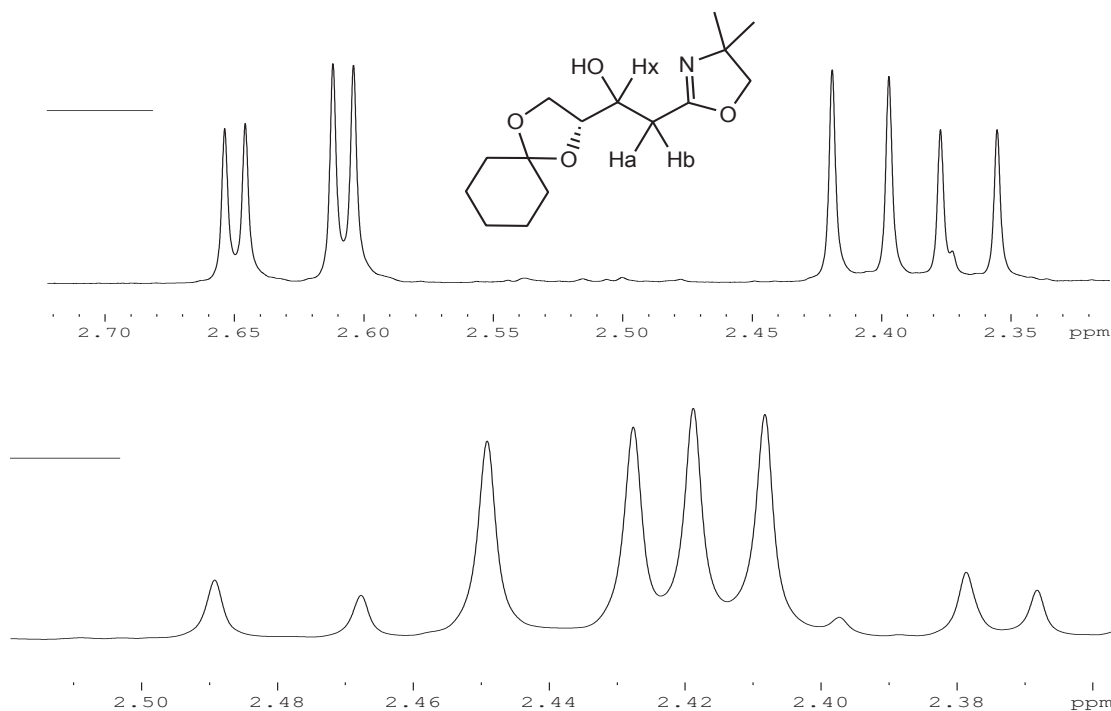


Figura 8. Espectro dos dois isômeros formados na reação de adição do ânion de Li.

O espectro de <sup>13</sup>C RMN apresenta os carbonos característicos da oxazolina (**6a**) em 78,6 ppm referente ao CH<sub>2</sub> do anel oxazolínico, em 109,9 ppm ao carbono cetálico e em 164,7 ppm ao carbono quaternário do anel oxazolínico. O composto (**6b**) apresenta carbonos com deslocamentos bem semelhantes.

A fim de obter-se mais dados da molécula, foi realizada a análise por espectrometria de massa por ionização química à pressão atmosférica (API), também conhecida por ionização por eletrospray (ESI)<sup>[38]</sup>, no módulo positivo. Por ser uma técnica mais branda, leva ao aparecimento de um pico intenso e com pouca fragmentação do composto (**6**) dando o íon com  $m/z$   $[M+1] = 284,3$  u.m.a, como mostra o espectro a seguir (Figura 9).

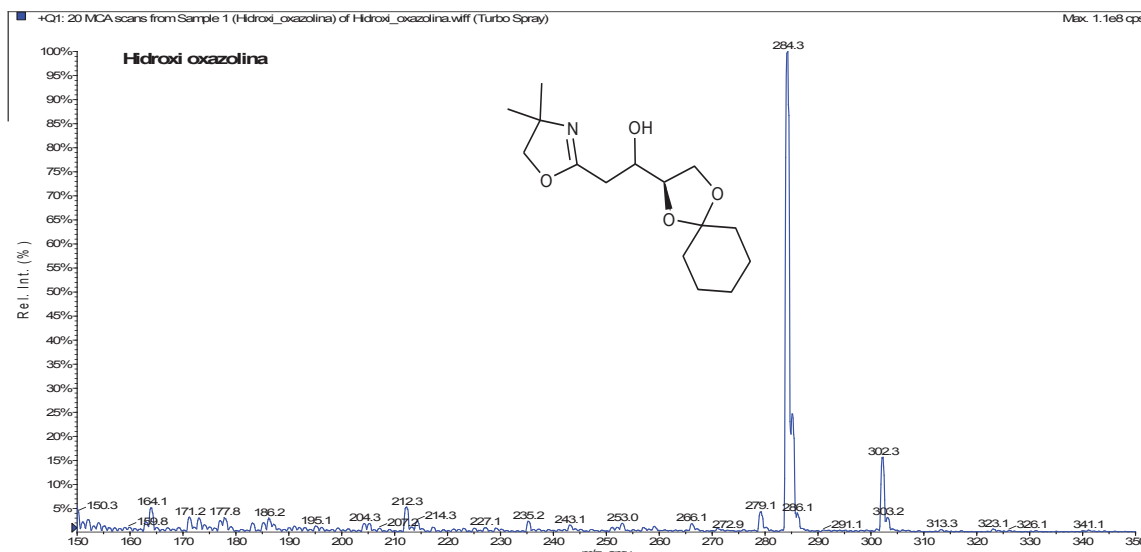


Figura 9. Espectro de ESI(+)-MS de (6).

Para determinar a relação diastereoisomérica (dr) dos produtos obtidos na reação foi realizada a análise por  $^{13}\text{C}$  RMN quantitativo da mistura, que apresentou uma relação de 60:40 dr. Também foi realizada a análise quantitativa por cromatografia líquida de alta eficiência de fase reversa, que revelou a relação entre os compostos (6a) e (6b) era de aproximadamente 60:40 dr, respectivamente, utilizando uma mistura de fase móvel de 70:30 MeOH/H<sub>2</sub>O, como mostra o cromatograma abaixo (Figura 10).

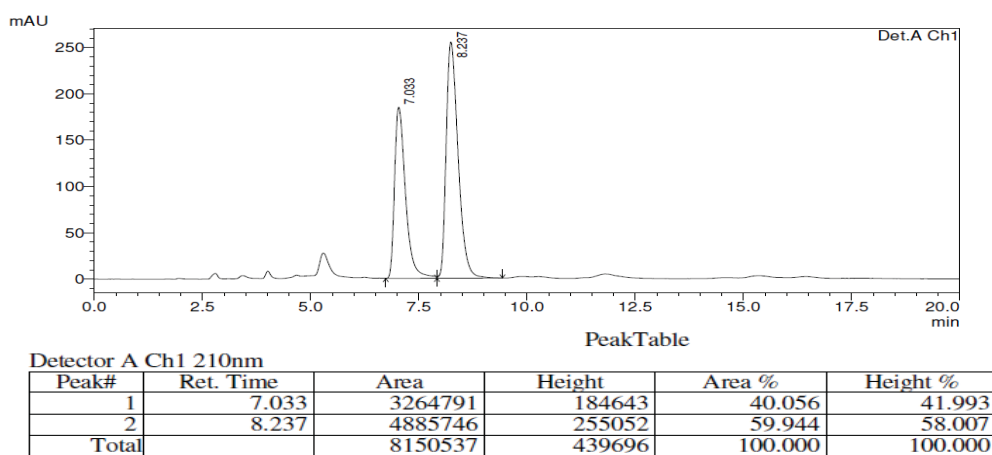
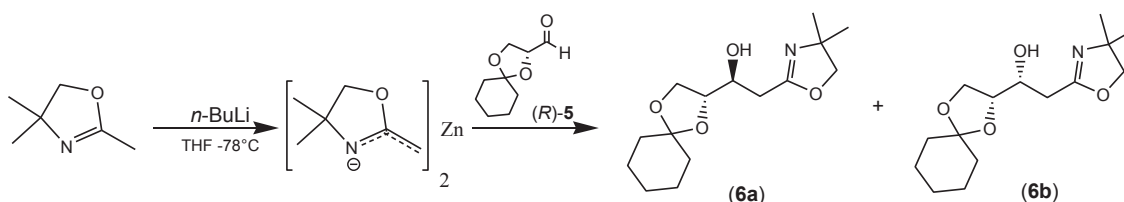


Figura 10. Cromatograma da reação de adição da oxazolina (1) no aldeído (5).

### 3.4 -ADIÇÃO DO ÂNION DE ZINCO DA 2,4,4-TRIMETIL-2-OXAZOLINA (1) AO (R)2,3-O-CICLOEXILIDENO-D-GLICERALDEÍDO (5).

A fim de obter-se uma seletividade maior, a reação foi realizada gerando-se o ânion de zinco da oxazolina<sup>[39]</sup> (1), metodologia esta desenvolvida em nosso laboratório.

Foi gerado o ânion de lítio de (1) utilizando butillítio a  $-78^{\circ}\text{C}$ , após 30 minutos foi adicionado ao balão uma solução de cloreto de zinco (0,5 mol/L), esta foi mantida a  $-78^{\circ}\text{C}$  por 15 minutos e 15 minutos a  $0^{\circ}\text{C}$ , para formação do reagente de zinco, e novamente resfriado a  $-78^{\circ}\text{C}$  para adição do eletrófilo.



Esquema 15. Formação do dioxazolinil-zinco e adição ao aldeído (5).

A reação apresentou a formação de dois compostos, assim como na adição do ânion de lítio, porém houve uma maior seletividade do composto (6a). A relação diastereoisomérica dos produtos formados foi determinada por CLAE apresentando uma relação de aproximadamente 73:27 dr (Figura 11).

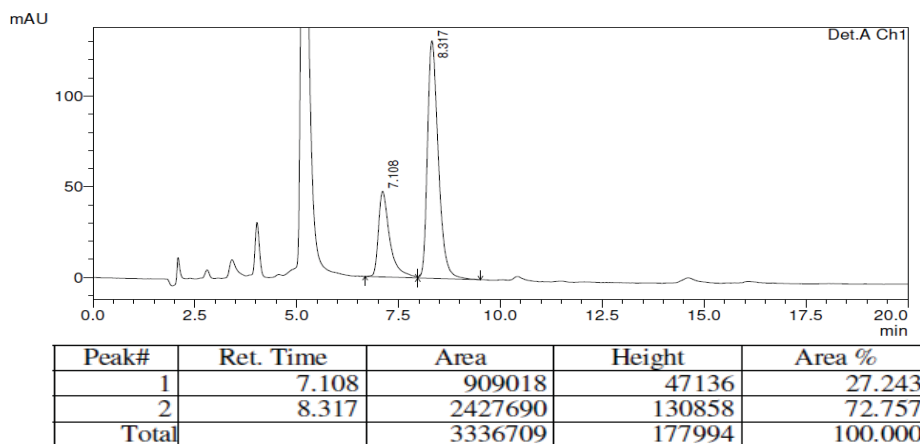


Figura 11. Cromatograma da adição do ânion de zinco da oxazolina (1)

Na tentativa de aumentar a seletividade do reagente de zinco foram feitos testes alterando as concentrações das soluções do ânion e do eletrófilo, temperatura de adição do ânion, maior tempo de formação do ânion, (Tabela 3).

**Tabela 3.** Condições para adição do ânion de zinco do composto (1)

| Concentração mol/L (-78°C) | rendimento(%) | dr 6a:6b |
|----------------------------|---------------|----------|
| 1 (1) + 0,5 de (5)         | 75            | 68:32    |
| 0,5 de (1) + 0,5 de (5)    | 78            | 73:27    |
| 0,5 de (1) + 1 de (5)      | 73            | 70:30    |
| 1 (1)+ 1 de (5)            | 79            | 70:30    |
| Temperatura de adição      |               |          |
| -78°C                      | 78            | 73:27    |
| -90°C                      | 76            | 70:30    |
| Tempo formação do ânion    |               |          |
| 15 min                     | 78            | 73:27    |
| 30 min                     | 74            | 70:30    |

A alteração da concentração tanto do ânion quanto do eletrófilo não a seletividade do ânion como é mostrado na Tabela 2. Houve apenas uma diminuição desta quanto foi aumentado a concentração do ânion.

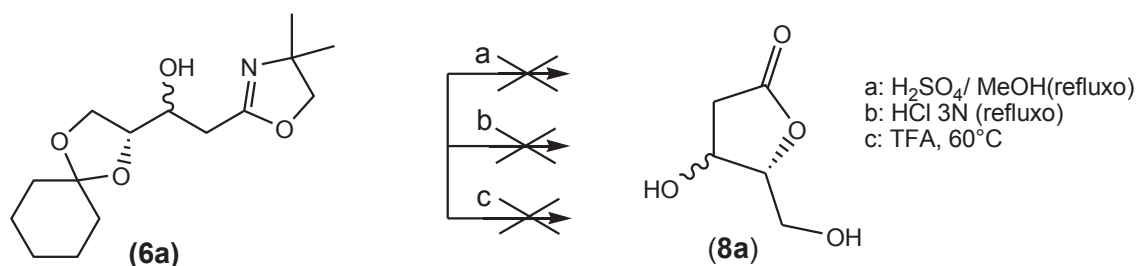
A temperatura em que o ânion foi adicionado ao eletrófilo também não alterou a seletividade da reação, assim como o tempo de formação da espécie de zinco.

Utilizando-se de modelos encontrados na literatura, como o descrito por Felkin, assim como a diferença nas constantes de acoplamento vicinais dos dois isômeros, é possível fazer uma previsão da seletividade dos ânions e configuração do estereocentro formado nessa reação, porém eles não podem dar uma informação correta<sup>[40]</sup>. Como molécula tem rotação livre, seria necessário fazer a derivatização

desta oxazolina à respectiva lactona para realmente definir como esta adição se processa.

### 3.5 -REAÇÃO DE LACTONIZAÇÃO DO COMPOSTO MAJORITÁRIO (6A).

Para propor um modelo para a adição do ânion de zinco do aldeído, a hidróxi-oxazolina (**6a**) foi submetida à hidrólise ácida para a obtenção da butirolactona (**8a**). Nesta etapa, foram realizadas reações utilizando algumas metodologias descritas para lactonização. Os procedimentos foram seguidos de acordo com os artigos, não alterando-se as condições. As reações que utilizaram aquecimento levaram a óleos densos, escuros e pouco solúveis, o que pode sugerir polimerização do material de partida (Esquema 16).



Esquema 16. Condições de hidrólise da hidróxi-oxazolina

Após a realização dessas reações testes, surgiram dúvidas quanto a se trabalhar com compostos muito polares e que podem ser perdidos facilmente quando se trabalha com meio aquoso em conjunto com solventes orgânicos, pois a lactona (**8a**) apresenta dois grupamentos hidroxila na sua estrutura, e seu respectivo ácido carboxílico contém três hidroxilas (Figura 12). Esse composto é derivado de um monossacarídeo, que são compostos bastante solúveis em meio aquoso devido a interação das hidroxilas do trihidroxi-ácido com a água.

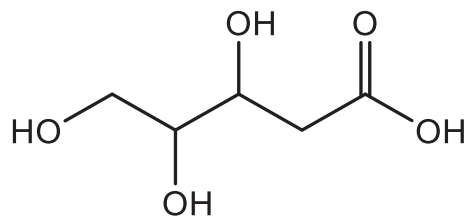
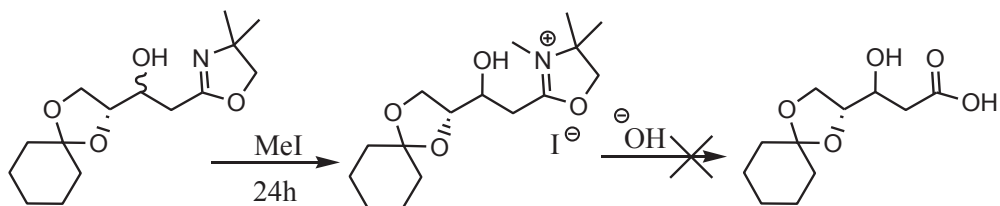


Figura 12. Estrutura do trihidróxi-ácido

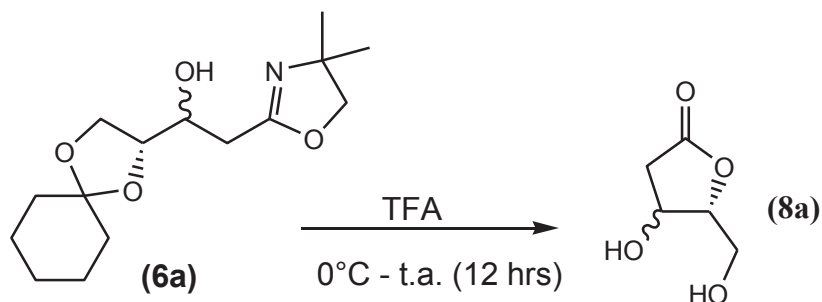
Como essa oxazolina apresenta grupos sensíveis a ácidos foi sugerido, como alternativa, uma clivagem em meio alcalino para o respectivo ácido carboxílico<sup>[34]</sup>. A reação com iodo-metano, para formação do sal quaternário da oxazolina, foi parcial sobrando material de partida após 24 horas de reação. O sal quaternário foi então submetido à hidrólise, porém esta não foi observada.



Esquema 17. Clivagem em meio básico para obtenção do hidróxi-ácido

Como a lactona não era encontrada, e em sua estrutura há duas hidroxilas, havia a possibilidade que a lactona poderia estar ficando retida na fase aquosa após extração com solvente orgânico do óleo obtido das reações, foi proposto que fosse feita a reação a 0°C e sem presença de água na extração da reação.

A 30 mg do isômero (**6a**), produto majoritário da reação de adição com ânion de zinco, foram adicionados 0,5 mL de ácido trifluor-acético<sup>[41]</sup> a 0°C (Esquema 18). Após a adição do ácido o banho de gelo foi mantido até que chegasse à temperatura ambiente. A reação foi deixada sob agitação durante 12 horas. Após esse tempo o excesso de ácido foi removido em um rotaevaporador ou bomba de vácuo, sem aquecimento.



Esquema 18. Lactonização da hidróxi-oxazolina (**6a**)

Foi feito o RMN de hidrogênio  $^1\text{H}$  do produto bruto reacional, pois foi observado a formação de um produto logo acima do ponto de aplicação da CCD, e também o aparecimento de ciclohexanona, que indica a desproteção do cetil presente na molécula de origem. O espectro de hidrogênio  $^1\text{H}$  RMN apresenta-se bem congestionado, porém é possível identificar os sinais da lactona. O espectro de carbono  $^{13}\text{C}$  RMN apresenta sinais que podemos atribuir à lactona (**8a**), como o hidrogênio alfa carboxila em 88,9 ppm, que apresenta um deslocamento bem maior que o  $\text{CH}_2$  ligado a uma hidroxila do respectivo ácido carboxílico ou amida, e o carbono em 177,2 ppm referente a carboxila.

Na tentativa de se purificar o produto obtido, a amostra foi aplicada em uma placa cromatográfica preparativa. A lactona (**8a**) foi isolada, porém o ressonância magnética de hidrogênio mostrou a presença de amino-álcool, que é proveniente da hidrólise da oxazolina.

A partir dos dados do espectro de  $^1\text{H}$  RMN a lactona (**8a**) obtida, e comparando-se estes com os da literatura, foi possível definir a estereoquímica desta como sendo (*4R,5S*). O espectro de  $^1\text{H}$  RMN apresenta dois duplos dupletos em 2,36 e 2,90 ppm com uma constante geminal de 17,9 Hz do acoplamento entre  $\text{H}_a$  e  $\text{H}_b$ , e uma vicinal de 2,5 Hz entre  $\text{H}_a$  e  $\text{H}_c$  e 6,7 Hz entre  $\text{H}_b$  e  $\text{H}_c$ . Há dois duplo dupletos em 3,68 e 3,75 ppm com constantes geminais de 12,4 Hz entre  $\text{H}_e$  e  $\text{H}_f$ , e vicinais entre  $\text{H}_e$  e  $\text{H}_d$  de 3,6 e 3,3 Hz entre  $\text{H}_f$  e  $\text{H}_d$ . E dois multipletos em 4,36 e 4,42 ppm dos hidrogênios  $\text{H}_d$  e  $\text{H}_c$ .

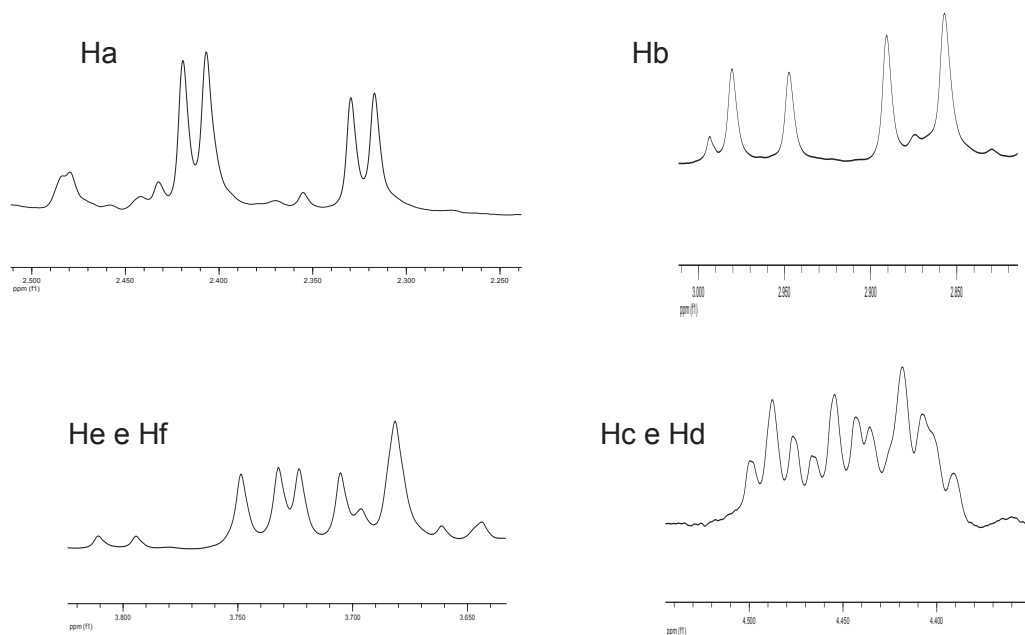


Figura 13. Expansão dos hidrogênios característicos da lactona (8a)

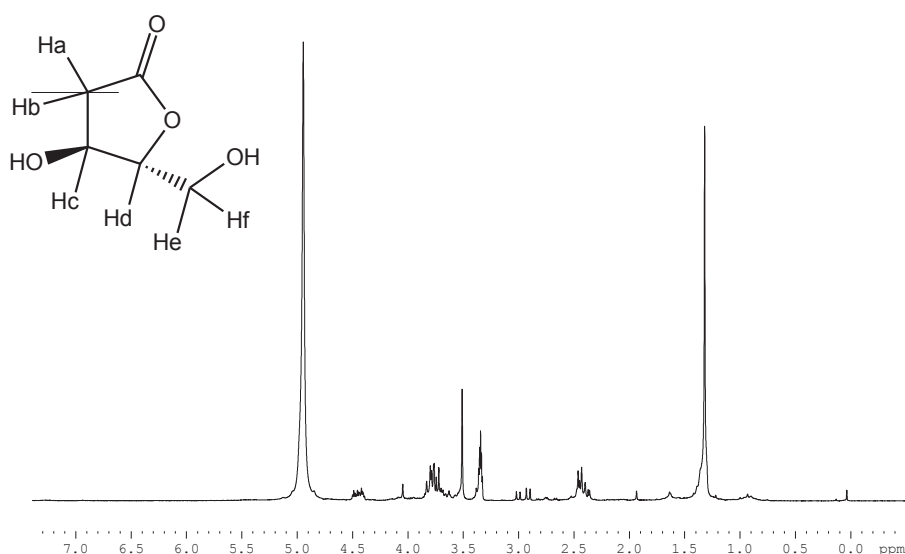


Figura 14. <sup>1</sup>H RMN da lactona (8a)

Com esses dados foi possível montar um modelo para a adição do ânion oxazoliínico de zinco. Com base no modelo de Felkin-Anh e Zimmerman Traxles, a diastereosseletividade observada pode ser explicada.

A partir da configuração da lactona (8a) foi proposto o modelo de Felkin-Ahn para adição do aza-enolato de zinco do composto (1) ao aldeído (4) com estereocentro  $\alpha$ -carbonila. Como a lactona tem configuração (4R,5S), a oxazolina de

partida apresentaria uma configuração (3S,4R). Desta maneira, o sistema estaria passando por um estado de transição *sin*, levando a obtenção do produto *anti*.<sup>[14]</sup>

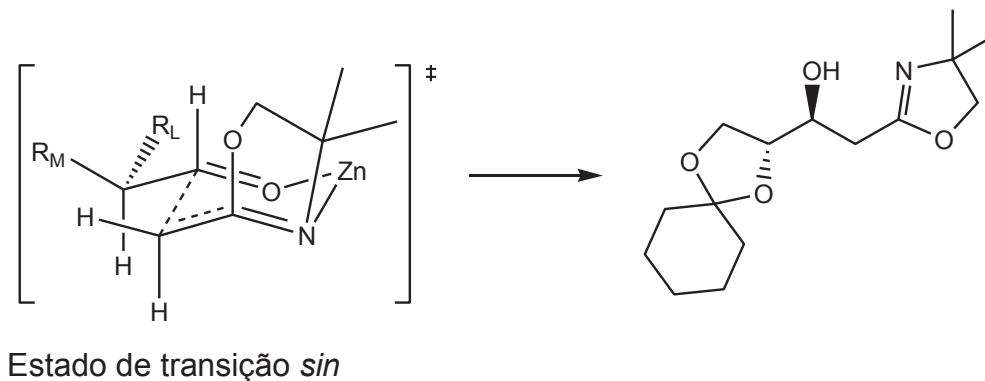
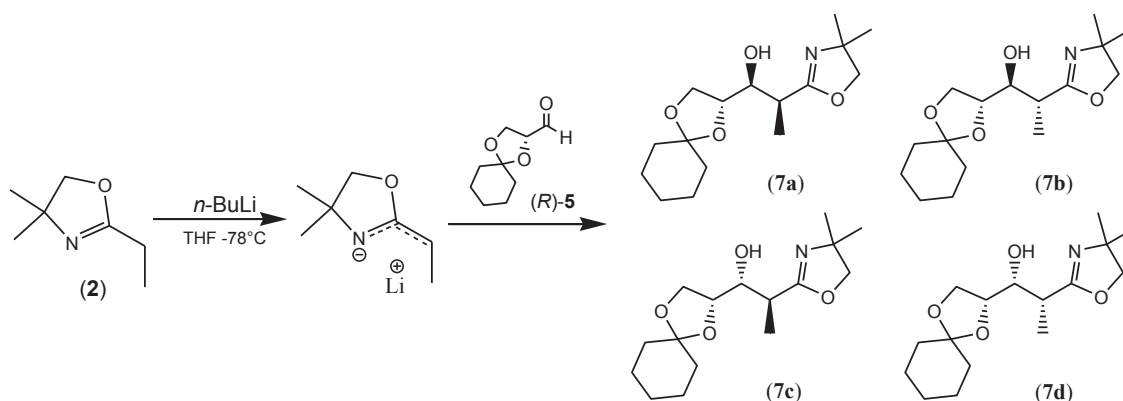


Figura 15. Modelo para a aproximação do aza-enolato (Estado de transição).

### 3.6 -ADIÇÃO DO ÂNION DE LÍTIO DA 2-ETIL-4,4-DIMETIL-2-OXAZOLINA (2) AO (R)2,3-O-CICLOEXILIDENO-D-GLICERALDEÍDO (5).

A adição do ânion de lítio da oxazolina (2) foi realizada utilizando-se da metodologia já descrita anteriormente.



Esquema 19. Reação de adição da oxazolina (2) no aldeído (5).

Foi observado a formação de quatro produtos que apresentam  $R_f$  muito próximos na análise de CCD, tornando difícil sua separação por coluna. O espectro de  $^1\text{H}$  RMN do bruto reacional apresenta um grande congestionamento dos sinais, não sendo possível uma elucidação detalhada, como mostra a figura a seguir, onde

os hidrogênios **1** na região de 2,40-3,00 ppm dos quatro isômeros ficam sobrepostos, como mostra a expansão.

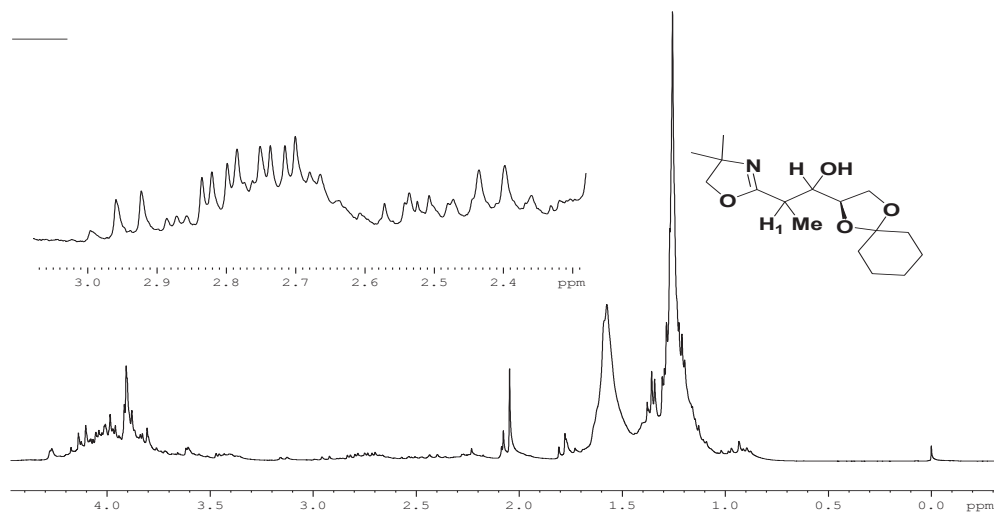


Figura 16. Espectro da mistura dos isômeros do composto (7).

Para tentar explicar a formação desses quatro compostos podemos recorrer à geometria do aza-enolato formado<sup>[14]</sup>, como mostra a Figura 17. Como há um equilíbrio entre as conformações pode-se prever a formação de quatro diastereoisômeros.

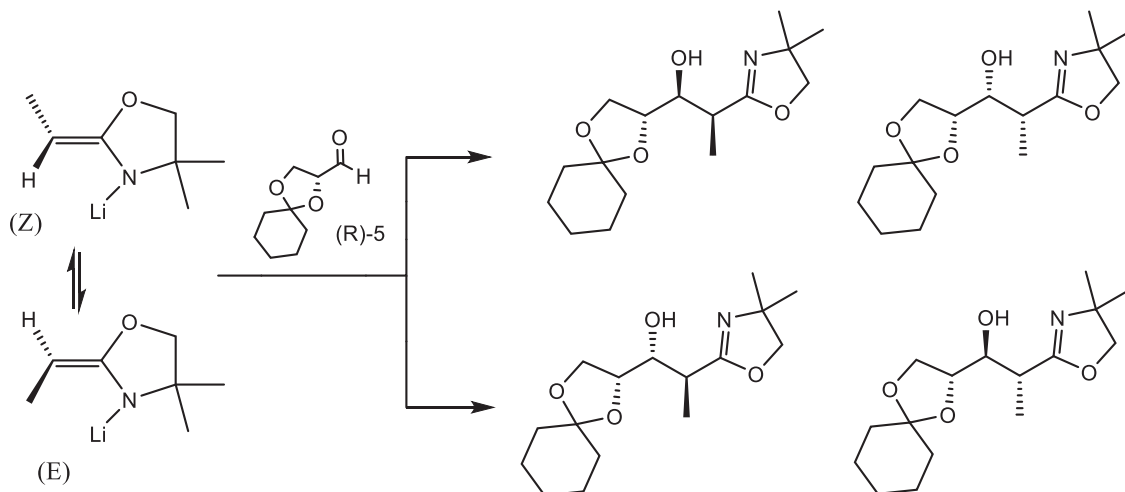


Figura 17. Geometria dos aza-enolatos possíveis.

Na tentativa de se achar uma forma de separar e quantificar os produtos da reação foram realizados testes em cromatografia líquida de alta eficiência, onde a

mistura de fase móvel utilizada que apresentou melhor resolução foi a de 70:30 (MeOH/H<sub>2</sub>O), como mostra o cromatograma (Figura 18). A relação diastereoisomérica entre os produtos, fazendo a integração dos picos, é de aproximadamente 60:18:12:10, mostrando que há a formação de um produto majoritário na adição do ânion de lítio da 2-etil-2-oxazolina (2).

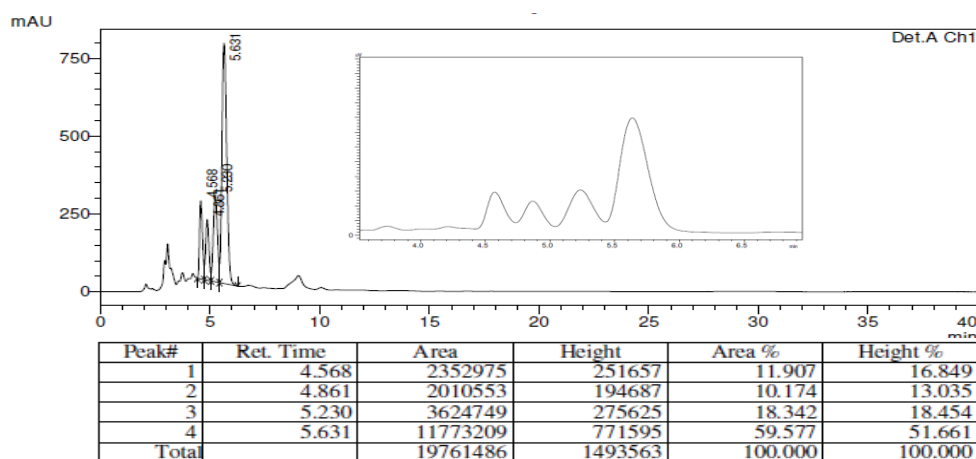


Figura 18. Cromatograma da adição do ânion de lítio da oxazolina (2).

### 3.7 -ADIÇÃO DO ÂNION DE ZINCO DA 2-ETIL-4,4-DIMETIL-2-OXAZOLINA (2) AO (R)2,3-O-CICLOEXILIDENO-D-GLICERALDEÍDO (5).

O procedimento utilizado foi o mesmo para a oxazolina (1), gerando primeiramente o ânion de lítio de (2) a -78°C, após 30 minutos foi adicionado ao balão uma solução de cloreto de zinco, onde esta ficou mais 15 minutos à -78°C e 15 minutos à 0°C. a temperatura foi então abaixada novamente para adição do eletrófilo, a reação foi acompanhada por CCD até seu termino. Houve a formação de 3 produtos, constatados pelas análises de CCD com R<sub>f</sub> muito próximos.

Um espectro de <sup>1</sup>H RMN e <sup>13</sup>C RMN (quantitativo) do bruto reacional foi realizado, mostrando que foram formado três produtos na adição com uma proporção de 33:42:25. Foi então feito uma coluna em sílica flash onde foram isolados dois produtos juntos e realizado uma análise de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C RMN.

No espectro de <sup>1</sup>H RMN é possível ver dois quádruplos dupletos referentes aos hidrogênios H<sub>a</sub> α-oxazolina, dos dois isômeros, que acoplam com constante vicinais de 7,1 e 7,3 Hz com H<sub>b</sub> e com os hidrogênios da metila com uma constante

de 3,1 e 3,0 Hz.(Figura 19). Porém suas estereoquímicas não foram definidas ainda, porque é necessária a formação das lactonas para que seja possível atribuir a estereoquímica.

$^4J=7,1$  e  $7,3$  Hz e  $^2J=3,0$  e  $3,1$  Hz para os isômeros.

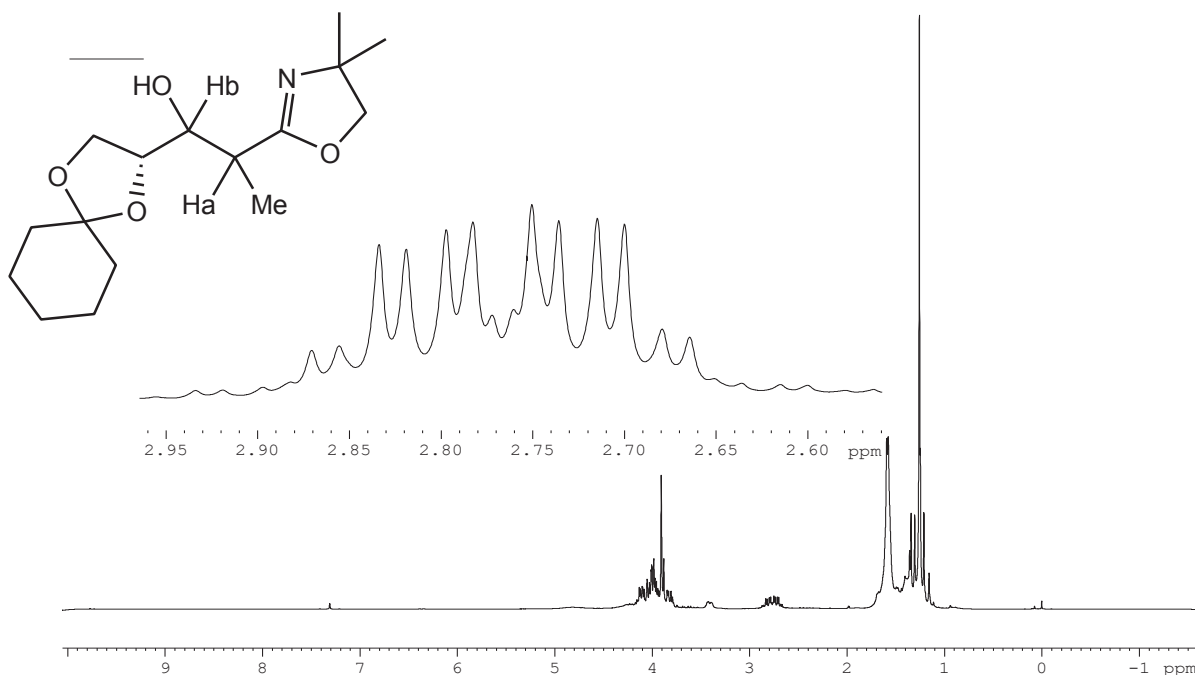


Figura 19. Espectro dos isômeros da adição de (2) ao aldeído (5).

O espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN mostra os sinais dos carbonos quaternários dos dois isômeros com deslocamentos diferentes, os deslocamento do carbono quaternário do anel oxazolínico são 168,0 e 169,1 ppm, e os carbonos do cetal em 109,6 e 109,8 ppm, e também o  $\text{CH}_2$  do anel oxazolínico com deslocamentos de 78,1 e 78,6 ppm como mostra a expansão do espectro. (Figura 20).

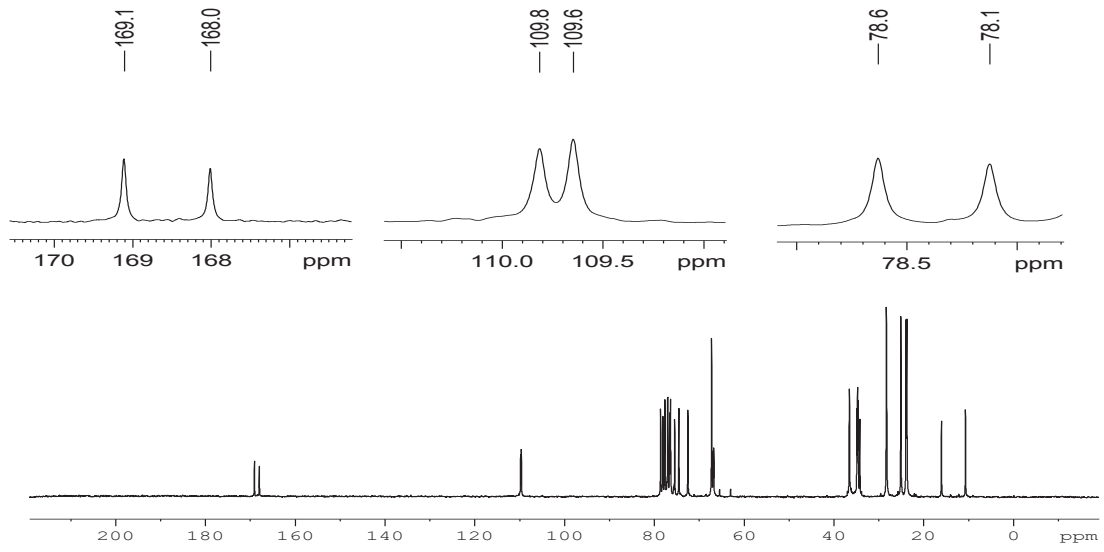


Figura 20. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN da mistura do composto 7

#### 4 -CONCLUSÃO

Os estudos realizados mostraram que a adição do aza-enolato de zinco derivado de 2-metil-2-oxazolininas foram mais seletivos na adição ao aldeído (5) que os respectivos enolatos de lítio, porém com diastereosseletividade moderada e em bons rendimentos.

Na hidrólise das hidróxi-oxazolininas à respectiva lactona ocorreram problemas. As metodologias que utilizavam água como solvente convertiam a oxazolina em hidroxiácido e esse se perdia na extração. No entanto, nas metodologias que utilizavam aquecimento foi constatado que houve degradação do material de partida. Após várias reações, a lactona foi obtida utilizando-se de um banho, à baixa temperatura (0°C) e ácido trifluoracético.

A  $\gamma$ -butirolactona (8) foi isolada em uma placa de cromatografia preparativa e seus dados espectroscópicos de RMN e dados obtidos na literatura levaram à confirmação da sua estereoquímica como sendo (4R,5S).

A partir da configuração da lactona (8) foi possível montar um modelo para definir a estereoquímica do produto majoritário da reação de adição do aza-enolato de zinco ao aldeído (5) como produto *anti*-(3S,4R).

## 5 -MATERIAIS E MÉTODOS

As análises de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz e  $^{13}\text{C}$  RMN a 50 MHz foram realizadas em um espectrômetro Bruker ARX-200 (DQ-UFPR);  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz e  $^{13}\text{C}$  RMN a 100 MHz foram realizadas em um espectrômetro Bruker Avance-400 (DQ-UFPR). Nas purificações realizadas por cromatografia em coluna, utilizou-se sílica gel 60 com 70-230 mesh ASTM Merck, e foi adotado o procedimento “flash”. Para concentrar as soluções orgânicas, os solventes foram removidos em um evaporador rotatório Buchi, operando a pressão reduzida (20-30 mm Hg). Todos os solventes usados nas reações foram tratados de acordo com a literatura. Os solventes utilizados nas separações e purificações foram de grau técnico, tendo sido destilados antes do seu uso.

### 5.1 -MÉTODO DE PREPARO DAS OXAZOLINAS 1, 2 E 3

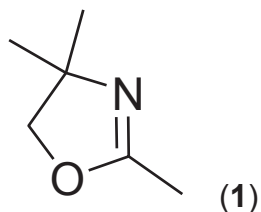
Em um balão de 250 mL, equipado com agitação magnética e condensador de refluxo, foram adicionados 25,9 mL (270 mmol) de 2-amino-2-metil-1-propanol, e 15,46 mL (270 mmol) de ácido acético. A reação permaneceu sob refluxo e agitação durante 4 horas. Após este período o resíduo bruto foi destilado, sendo recebido em 200 mL de hexano. A fase aquosa foi separada e extraída com hexano (3x50 mL). As fases orgânicas foram agrupadas, secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e destilada até retirar todo hexano. Após o hexano ser destilado o balão foi resfriado até temperatura ambiente, então foi introduzido  $\text{CaH}_2$ . Após um período de 10 minutos o resíduo foi novamente destilado sob atmosfera de argônio. Um líquido incolor foi obtido. Um líquido incolor foi obtido, gerando 24,74 g do composto (**1**), em 81 % de rendimento.

2,4,4-trimetil-2-oxazolina (1):

$^1\text{H RMN}$  (200 MHz –  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,85 (s, 6H); 2,50 (s, 3H); 4,40 (s, 2H).

$^{13}\text{C RMN}$  (50 MHz –  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13,7; 28,1; 66,7; 78,9; 162,6.

Líquido incolor, rendimiento de 81%



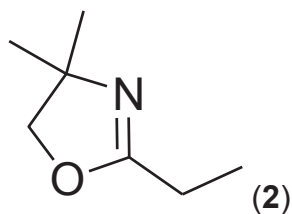
2-Etil-4,4-dimetil-2-oxazolina (2):

$^1\text{H RMN}$  (200 MHz –  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,18 (t,  $3J = 7,5$  Hz, 3H); 1,27 (s, 6H); 2,26 (q,  $3J = 7,5$

Hz, 2H); 3,9 (s, 2H).

$^{13}\text{C RMN}$  (50 MHz –  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167,0; 78,9; 66,8; 28,4; 21,5; 10,4.

Líquido incolor, rendimiento de 80%

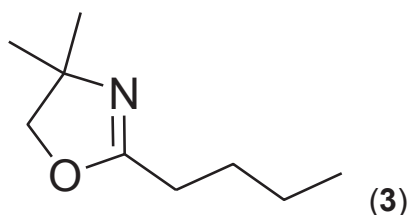


2-Butil-4,4-dimetil-2-oxazolina (3):

$^1\text{H RMN}$  (200 MHz –  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,92 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H); 1,26 (s, 6H); 1,36 (m, 2H); 1,59 (m, 2H); 2,25 (t,  $J = 7,15$  Hz, 2H); 3,90 (s, 2H).

$^{13}\text{C RMN}$  (50 MHz –  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166,2; 78,9; 66,9; 28,5; 28,2; 27,9; 22,3; 13,8.

Líquido incolor, rendimiento 84%.



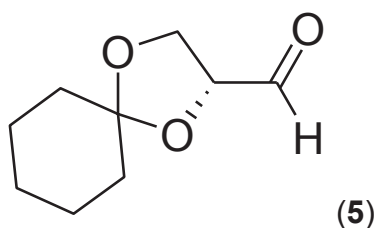
## 5.2 -PREPARO DO ALDEÍDO 5

Em um balão de 250 mL, com agitação magnética foram adicionados 30 g de D-mannitol, 50 mL de ciclohexanona, 17 mL de trietil ortoformato, 200 mL de DMSO (seco) e 2 mL de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . A solução foi agitada durante 24 horas. Após este período foi adicionado 100 mL de uma solução de bicarbonato de sódio resfriada. Para extração foi utilizado acetato de etila (3x100 mL). A fase orgânica foi lavada com água e *brine* e seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrada. Após recristalização em hexano o produto obteve um rendimento de 60%. Em um balão de 100 mL, com agitação magnética foram adicionados 6,4 g do cetal, 30 mL de um solução aquosa de acetonirila (60%) e 8,56 g de  $\text{NaIO}_4$  em pequenas porções a uma temperatura entre 0-10°C. A mistura foi agitada durante 1 hora e filtrada. Ao filtrado foram adicionados 50 mL de água e extraído com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada. O produto foi destilado a pressão reduzida obtendo-se 85% de rendimento, sendo um óleo incolor.

*R*-2,3-O-Ciclohexilideno-D-gliceraldeído (**5**)

$^1\text{H RMN}$  (200 MHz –  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.3 -1,80 (m, 10 H) 4,09 (dd,  $J = 4,92$  e  $8,72$  Hz, 1H), 4,17 ( dd,  $J = 0,32$ ;  $7,0$  e  $8,72$  Hz, 1H), 4,39 ( DD,  $J = 1,93$ ;  $4,92$  e  $6,96$  Hz, 1H), 9,72 (dd,  $J = 1,93$  e  $0,32$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$  (50 MHz –  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :202,14; 111,9; 79,54; 65,23; 35,86; 34,62; 24,97; 23,90; 23,77.



### 5.3 -MÉTODO GERAL DE PREPARO DO REAGENTE DE ZINCO OXAZOLÍNICO

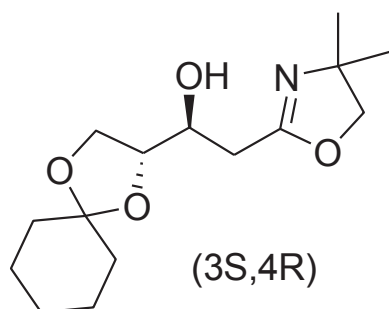
Em um balão de 50 mL, equipado com agitação magnética e sistema de atmosfera de argônio, foram adicionados (4,4 mmol) da respectiva oxazolina, 9 mL de THF e resfriada até -78°C. Após a estabilização da temperatura foram adicionados 4,84 mmol de *n*-BuLi. Após um período de 30 minutos, foram adicionados 4,4 mL de uma solução 0,5 mol/L de ZnCl<sub>2</sub>. Após um período de 15 minutos a -78 °C o balão reacional foi transferido para um banho de gelo, permanecendo durante 15 minutos a 0°C e novamente foi resfriado a -78 °C para a adição do eletrófilo.

### 5.4 -MÉTODO DE ADIÇÃO DOS ÂNION OXAZOLÍNICO DE LITIO DO COMPOSTO 1 AO ALDEÍDO 5.

Em um balão de 50 mL, com atmosfera de argônio, agitação magnética e banho de baixa temperatura foram adicionados 2,2 mmol da oxazolina **1**, 4,5 mL de THF e resfriada até -78°C. Após a estabilização do banho a -78°C foram adicionados 2,42 mmol de *n*-BuLi. A agitação foi mantida por 30 minutos a esta temperatura. Em um balão de 25 mL foram adicionados 2,0 mmol do aldeído **5** e 5 mL de THF. Esta solução foi transferida via cânula para o balão contendo o ânion oxazolínico a -78°C. Após a adição do aldeído a temperatura foi aumentada lentamente. Assim que a temperatura se estabilizou foram adicionados 20 mL de uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl. As fases foram separadas e extrídas com acetato de etila (3x20 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada em um evaporador rotatório. O resíduo foi purificado utilizando cromatografia flash, utilizando como fase móvel 3:1 acetato de etila/ hexano. Rendimento 75% (0,424g), óleo levemente amarelado contendo as duas oxazolinas. Massa [M+1] = 284,3 u.m.a

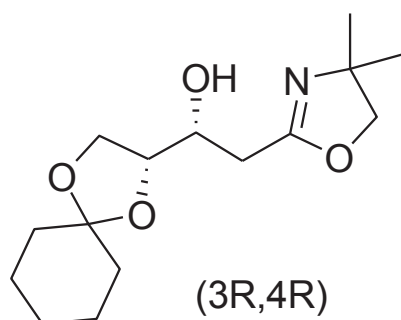
IComposto **6a** <sup>1</sup>H RMN (200 MHz - CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,5-1,8 (m, 10 H); 1,26 (s, 6H); 3,92 (s, 2H); 2,38 (dd, J = 16,7 e 8,7 Hz, 1H); 2,63 (dd, J = 16,7 e 3,1 Hz, 1H); 3,73 (ddd, J = 3,1; 7,5 e 8,7 Hz, 1H); 3,99 (m, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz-CDCl<sub>3</sub>) δ: 23,8; 24,0; 25,1; 28,4; 31,2; 34,8; 36,5; 66,9; 67,0; 69,8; 77,3; 78,6; 109,9; 164,7.



Composto 6b:  $^1\text{H RMN}$  (200 MHz -  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,5-1,8 (m, 10 H); 1,27 (s, 6H); 2,39 (dd, J = 16,0 e 8,6 Hz, 1H); 2,45 (dd, J = 16,0 e 4,2 Hz, 1H); 3,92 (s, 2H); 3,95-4,1 (m, 2H); 4,1-4,2 (m, 2H).

$^{13}\text{C RMN}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 23,7; 23,9; 25,1; 28,3; 31,4; 34,6; 35,9; 65,1; ,0; 68,5; 77,2; 78,9; 110,0; 164,1



### 5.5 -MÉTODO DE ADIÇÃO DOS ÂNION OXAZOLÍNICO DE LITIO DO COMPOSTO 2 AO ALDEÍDO 5.

Em um balão de 50 mL, com atmosfera de argônio, agitação magnética e banho de baixa temperatura foram adicionados 2,2 mmol da oxazolina **2**, 4,5 mL de THF e resfriada até  $-78^\circ\text{C}$ . Após a estabilização do banho a  $-78^\circ\text{C}$  foram adicionados 2,42 mmol de n-BuLi. A agitação foi mantida por 30 minutos a esta temperatura. Em um balão de 25 mL foram adicionados 2,0 mmol do aldeído (**5**) e 5 mL de THF. Esta solução foi transferida via cânula para o balão contendo o ânion oxazolínico a  $-78^\circ\text{C}$ . Após a adição do aldeído a temperatura foi aumentada lentamente. Assim que a temperatura se estabilizou foram adicionados 20 mL de uma solução saturada de

NH<sub>4</sub>Cl. As fases foram separadas e extraídas com acetato de etila (3x20 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada em um evaporador rotatório.

### 5.6 -MÉTODO DE ADIÇÃO DOS ÂNION OXAZOLÍNICO DE ZINCO DE 1 AO ALDEÍDO 5.

Em um balão de 50 mL, equipado com agitação magnética e sistema de atmosfera de argônio, foram adicionados (4,4 mmol) da respectiva oxazolina **1**, 9 mL de THF e resfriada até -78°C. Após a estabilização da temperatura foram adicionados 4,84 mmol de *n*-BuLi. Após um período de 30 minutos, foram adicionados 4,4 mL de uma solução 0,5 mol/L de ZnCl<sub>2</sub>. Após um período de 15 minutos a -78 °C o balão reacional foi transferido para um banho de gelo, permanecendo durante 15 minutos a 0°C e novamente foi resfriado a -78 °C para a adição do eletrófilo **5** (2 mmol). Após a adição do aldeído a temperatura foi aumentada lentamente. Assim que a temperatura se estabilizou foram adicionados 20 mL de uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl. As fases foram separadas e extraídas com acetato de etila (3x20 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada em um evaporador rotatório. O resíduo foi purificado utilizando cromatografia flash, utilizando como fase móvel 3:1 acetato de etila/ hexano. Rendimento de 78% (0,463 g) óleo levemente amarelado contendo as duas oxazolinias.

Composto 6a <sup>1</sup>H RMN (200 MHz - CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,5-1,8 (m, 10 H); 1,26 (s, 6H); ,92 (s, 2H); 2,38 (dd, J = 16,7 e 8,7 Hz, 1H); 2,63 (dd, J = 16,7 e 3,1 Hz, 1H); 3,73 (ddd, J = 3,1; 7,5 e 8,7 Hz, 1H); 3,99 (m, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz-CDCl<sub>3</sub>) δ: 23,8; 24,0; 25,1; 28,4; 31,2; 34,8; 36,5; 66,9; 67,0; 69,8; 77,3; 78,6; 109,9; 164,7.

Composto 6b: <sup>1</sup>H RMN (200 MHz - CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,5-1,8 (m, 10 H); 1,27 (s, 6H); 2,39 (dd, J = 16,0 e 8,6 Hz, 1H); 2,45 (dd, J = 16,0 e 4,2 Hz, 1H); 3,92 (s, 2H); 3,95-4,1 (m, 2H); 4,1-4,2 (m, 2H).

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz-CDCl<sub>3</sub>) δ: 23,7; 23,9; 25,1; 28,3; 31,4; 34,6; 35,9; 65,1; ,0; 68,5; 77,2; 78,9; 110,0; 164,1

### 5.7 -MÉTODO DE ADIÇÃO DOS ÂNION OXAZOLÍNICO DE ZINCO DE 2 AO ALDEÍDO 5.

Em um balão de 50 mL, equipado com agitação magnética e sistema de atmosfera de argônio, foram adicionados (4,4 mmol) da respectiva oxazolina **2**, 9 mL de THF e resfriada até -78°C. Após a estabilização da temperatura foram adicionados 4,84 mmol de *n*-BuLi. Após um período de 30 minutos, foram adicionados 4,4 mL de uma solução 0,5 mol/L de ZnCl<sub>2</sub>. Após um período de 15 minutos a -78 °C o balão reacional foi transferido para um banho de gelo, permanecendo durante 15 minutos a 0°C e novamente foi resfriado a -78 °C para a adição do eletrófilo (2 mmol). Após a adição do aldeído a temperatura foi aumentada lentamente. Assim que a temperatura se estabilizou foram adicionados 20 mL de uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl. As fases foram separadas e extraídas com acetato de etila (3x20 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada em um evaporador rotatório. O resíduo foi purificado utilizando cromatografia flash e fase móvel 1:1 acetato de etila/ hexano. Rendimento de 81% (0,481 g). Mistura é um sólido branco e o terceiro um óleo incolor.

Compostos 7a e 7b: <sup>1</sup>H RMN (200 MHz- CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,22 (d, J=7,1 Hz, 3H); 1,25 (s,12H); 1,32 (d, J=7,3 Hz, 3H); 2,72 (qd, J = 7,1 e 3,1 Hz, 1H); 2,80 (qd, 7,3 e 3,3 Hz); 3,97 (m 12 H).

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz-CDCl<sub>3</sub>) δ: 10.71, 16.06, 23.77, 23.96, 25.12, 28.27, 28.33, 24, 34.63, 34.76, 34.89, 36.54, 36.60, 66.79, 66.94, 67.27, 72.55, 74.54, 75.49, 76.62, 78.12, 78.62, 109.64, 109.81, 168.00, 169.10.

### 5.8 -MÉTODO DE LACTONIZAÇÃO. PREPARO DA LACTONA 8A

Em um balão de 10 ml, equipado com agitação magnética e banho de gelo, foram adicionados 50 mg (0,176 mmol) da oxazolina 6a (majoritário da reação de adição), e 0,8 ml de ácido trifluoracético (TFA) a baixa temperatura, e uma gota de água (~0,05 ml). A reação ficou sob agitação durante 12 horas. O excesso de ácido trifluoracético foi removido em um evaporador rotatório sem aquecimento. A reação foi purificada por cromatografia em placa preparativa com uma mistura de 9:1

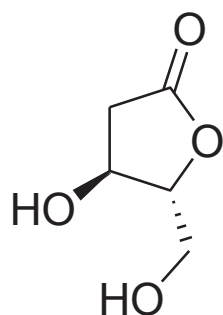
clorofórmio/metanol, de onde obteve-se 0,018 g (78%) de um óleo levemente amarelado.

(4S,5R)-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-dihidrofuranone

Composto 8a  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 200 MHz)  $\delta$  : 2.36(dd, J= 2.5 and 17.9 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 6.73 and 17.9 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 3.6 and 12.4 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 3.3 and 12.4 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.42 (m, 1H)

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 59MHz)  $\delta$  37.7 ( $\text{CH}_2$ ), 61.1 ( $\text{CH}_2$ ), 68.3 (CH), 88.8 (CH), 177.2

(8a)



## 6 REFERÊNCIAS

- (1) MENGEL, A., REISER, O., Around and beyond Cram's rule. **Chemical Reviews**, v. 99, p.1191-1223, 1999.
- (2) MORI, I., BARTLETT, P. A., HEATHCOCK, C. H., ACYCLIC STEREOSELECTION - HIGH DIASTEREOFACIAL SELECTIVITY IN NUCLEOPHILIC ADDITIONS TO CHIRAL THONIUM IONS. **Journal of the American Chemical Society**, v. 109, p.7199-7200, 1987.
- (3) FISHER, E., Synthesen in der Zuckerpruppe II. **Chem. Ber**, v. 27, p.3189-3232, 1894.
- (4) CRAM, D. J., ELHAFEZ, F. A. A., STUDIES IN STEREOCHEMISTRY .10. THE RULE OF STERIC CONTROL OF ASYMMETRIC INDUCTION IN THE SYNTHESSES OF ACYCLIC SYSTEMS. **Journal of the American Chemical Society**, v. 74, p.5828-5835, 1952.
- (5) CURTIN, D. Y., POLLAK, P. I., STEREOSPECIFICITY IN THE REARRANGEMENT OF AMINOALCOHOLS .2. **Journal of the American Chemical Society**, v. 73, p.992-994, 1951.
- (6) CRAM, D. J., KOPECKY, K. R., STUDIES IN STEREOCHEMISTRY .30. MODELS FOR STERIC CONTROL OF ASYMMETRIC INDUCTION. **Journal of the American Chemical Society**, v. 81, p.2748-2755, 1959.
- (7) CHEREST, M., FELKIN, H., PRUDENT, N., TORSIONAL STRAIN INVOLVING PARTIAL BONDS . STEREOCHEMISTRY OF LITHIUM ALUMINIUM HYDRIDE REDUCTION OF SOME SIMPLE OPEN-CHAIN KETONES. **Tetrahedron Letters**, v., p.2199-2204, 1968.

- (8) ANH, N. T., EISENSTEIN, O., LEFEBVRE, J. M., TRANHUUD, M., ORBITAL FACTORS AND ASYMMETRIC INDUCTION. **Journal of the American Chemical Society**, v. 95, p.6146-6147, 1973.
- (9) CORNFORTH, J. W., CORNFORTH, R. H., MATHEW, K. K., A GENERAL STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF OLEFINS. **Journal of the Chemical Society**, v., p.112-127, 1959.
- (10) KARABATSIS, G. J., ASYMMETRIC INDUCTION . A MODEL FOR ADDITIONS TO CARBONYLS DIRECTLY BONDED TO ASYMMETRIC CARBONS. **Journal of the American Chemical Society**, v. 89, p.1367-8, 1967.
- (11) CIEPLAK, A. S., STEREOCHEMISTRY OF NUCLEOPHILIC-ADDITION TO CYCLOHEXANONE - THE IMPORTANCE OF 2-ELECTRON STABILIZING INTERACTIONS. **Journal of the American Chemical Society**, v. 103, p.4540-4552, 1981.
- (12) TOMODA, S., The exterior frontier orbital extension model. **Chemical Reviews**, v. 99, p.1243-1263, 1999.
- (13) CEE, V. J., CRAMER, C. J., EVANS, D. A., Theoretical investigation of enolborane addition to alpha-heteroatom-substituted aldehydes. Relevance of the cornforth and polar Felkin-Anh models for asymmetric induction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, p.2920-2930, 2006.
- (14) ROUSH, W. R., CONCERNING THE DIASTEREOFACIAL SELECTIVITY OF THE ALDOL REACTIONS OF ALPHA-METHYL CHIRAL ALDEHYDES AND LITHIUM AND BORON PROPIONATE ENOLATES. **Journal of Organic Chemistry**, v. 56, p.4151-4157, 1991.
- (15) BERNARDI, A., BERETTA, M. G., COLOMBO, L., GENNARI, C., POLI, G., SCOLASTICO, C., SYNTHETIC OPPORTUNITIES OFFERED BY ANTI ALPHA-

METHYLENE-BETA-HYDROXY-GAMMA-ALKOXY ESTERS - STEREOSELECTIVE REACTIONS AT THE DOUBLE-BOND. **Journal of Organic Chemistry**, v. 50, p.4442-4447, 1985.

(16) OCEJO, M., CARRILLO, L., VICARIO, J. L., BADIA, D., REYES, E., Role of Pseudoephedrine as Chiral Auxiliary in the "Acetate-Type" Aldol Reaction with Chiral Aldehydes; Asymmetric Synthesis of Highly Functionalized Chiral Building Blocks. **Journal of Organic Chemistry**, v. 76, p.460-470, 2011.

(17) GENNARI, C., VIETH, S., COMOTTI, A., VULPETTI, A., GOODMAN, J. M., PATERSON, I., DIASTEREOFACIAL SELECTIVITY IN THE ALDOL REACTIONS OF CHIRAL ALPHA-METHYL ALDEHYDES - A COMPUTER MODELING APPROACH. **Tetrahedron**, v. 48, p.4439-4458, 1992.

(18) TSCHAMBER, T., WAESPESARCEVIC, N., TAMM, C., STEREOCONTROLLED SYNTHESIS OF AN EPIMER OF THE C(19)-TO-C(27) SEGMENT OF RIFAMYCIN-S. **Helvetica Chimica Acta**, v. 69, p.621-625, 1986.

(19) HEATHCOCK, C. H., PIRRUNG, M. C., MONTGOMERY, S. H., LAMPE, J., ACYCLIC STEREOSELECTION .13. ARYL ESTERS - REAGENTS FOR THREO-ALDOLIZATION. **Tetrahedron**, v. 37, p.4087-4095, 1981.

(20) WOODWARD, R. B., et all, ASYMMETRIC TOTAL SYNTHESIS OF ERYTHROMYCIN .1. SYNTHESIS OF AN ERYTHRONOLIDE A SECO ACID-DERIVATIVE VIA ASYMMETRIC INDUCTION. **Journal of the American Chemical Society**, v. 103, p.3210-3213, 1981.

(21) GENNARI, C., FIORAVANZO, E., BERNARDI, A., VULPETTI, A., ORIGINS OF STEREOSELECTIVITY IN THE ADDITION OF ALLYL AND CROTYLBORONATES TO ALDEHYDES - THE DEVELOPMENT AND APPLICATION OF A FORCE-FIELD MODEL OF THE TRANSITION-STATE. **Tetrahedron**, v. 50, p.8815-8826, 1994.

(22) MULZER, J., ANGERMANN, A., ON THE STERIC COURSE OF THE ADDITION OF SOME ORGANOMETALLIC REAGENTS TO (R)-2,3-ISOPROPYLIDENE GLYCERALDEHYDE - SYNTHESIS OF OPTICALLY-ACTIVE ALPHA-BENZYLOXY ALDEHYDES, ALCOHOLS, CARBOXYLIC-ACIDS AND 1,2-DIOLS. **Tetrahedron Letters**, v. 24, p.2843-2846, 1983.

(23) MULZER, J., KAPPERT, M., HUTTNER, G., JIBRIL, I., OPTIONAL DIASTEREOSELECTIVE AND ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS OF VICINAL THREO-DIHYDROXY OR ERYTHRO-DIHYDROXY DERIVATIVES. **Angewandte Chemie-International Edition in English**, v. 23, p.704-705, 1984.

(24) PAQUETTE, L. A., MONTGOMERY, F. J., WANG, T. Z., AN ABBREVIATED, HIGHLY STEREOCONTROLLED ROUTE TO PRECURSORS OF TAXOL - ELABORATION OF A FULLY FUNCTIONALIZED C-RING BY MEANS OF INTRAMOLECULAR ALDOL CYCLIZATION. **Journal of Organic Chemistry**, v. 60, p.7857-7864, 1995.

(25) CAPUTO, R., LONGOBARDO, L., PALUMBO, G., PEDATELLA, S., GIORDANO, F., Asymmetric induction in the coupling of 5,6-dihydro-1,4-dithiins with chiral aldehydes. A new synthetic approach to polyhydroxylated compounds. **Tetrahedron**, v. 52, p.11857-11866, 1996.

(26) COLEMAN, R. S., CARPENTER, A. J., DIASTEREOSELECTIVE ADDITION OF VINYL ORGANOMETALLIC REAGENTS TO L-SERINAL. **Tetrahedron Letters**, v. 33, p.1697-1700, 1992.

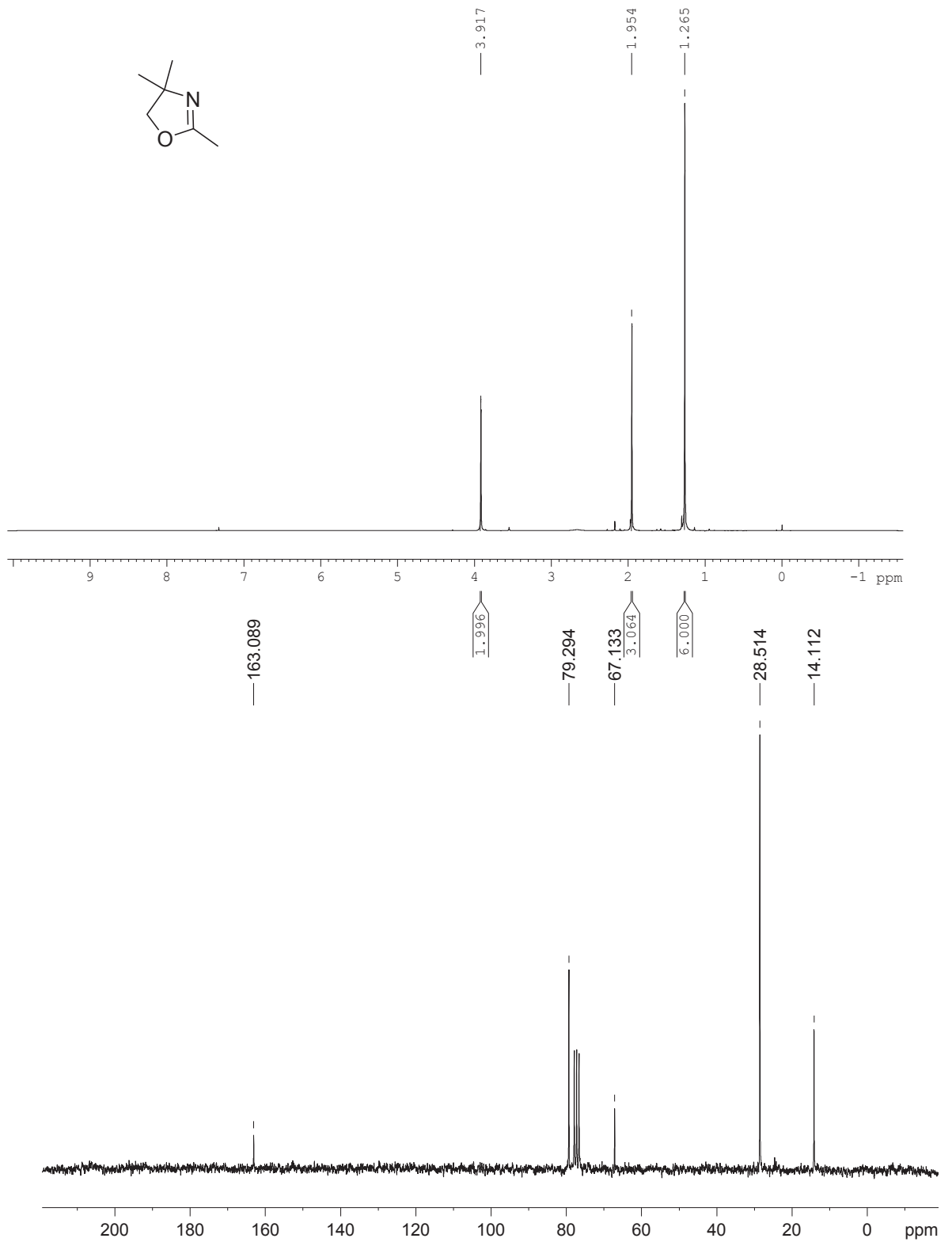
(27) AGENO, G., BANFI, L., CASCIO, G., GUANTI, G., MANGHISI, E., RIVA, R., ROCCA, V., ENANTIOSPECIFIC AND DIASTEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF 4,4-DISUBSTITUTED-3-AMINO-2-AZETIDINONES, STARTING FROM D-SERINE. **Tetrahedron**, v. 51, p.8121-8134, 1995.

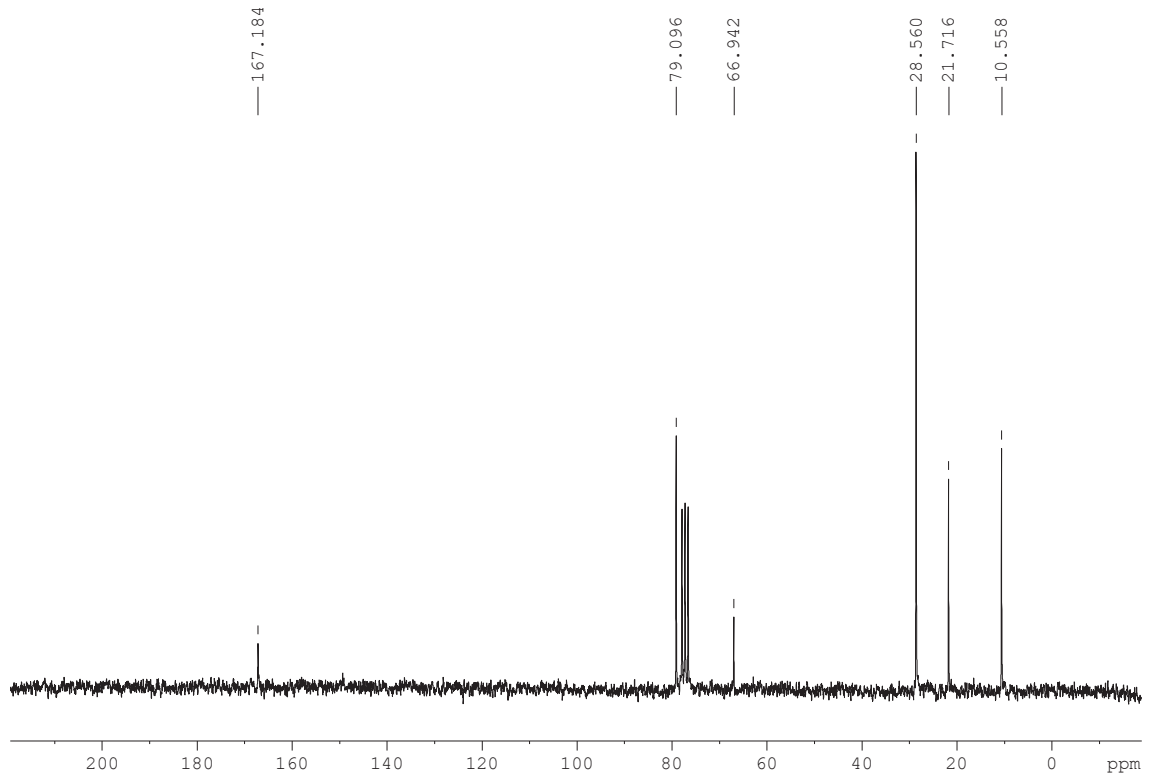
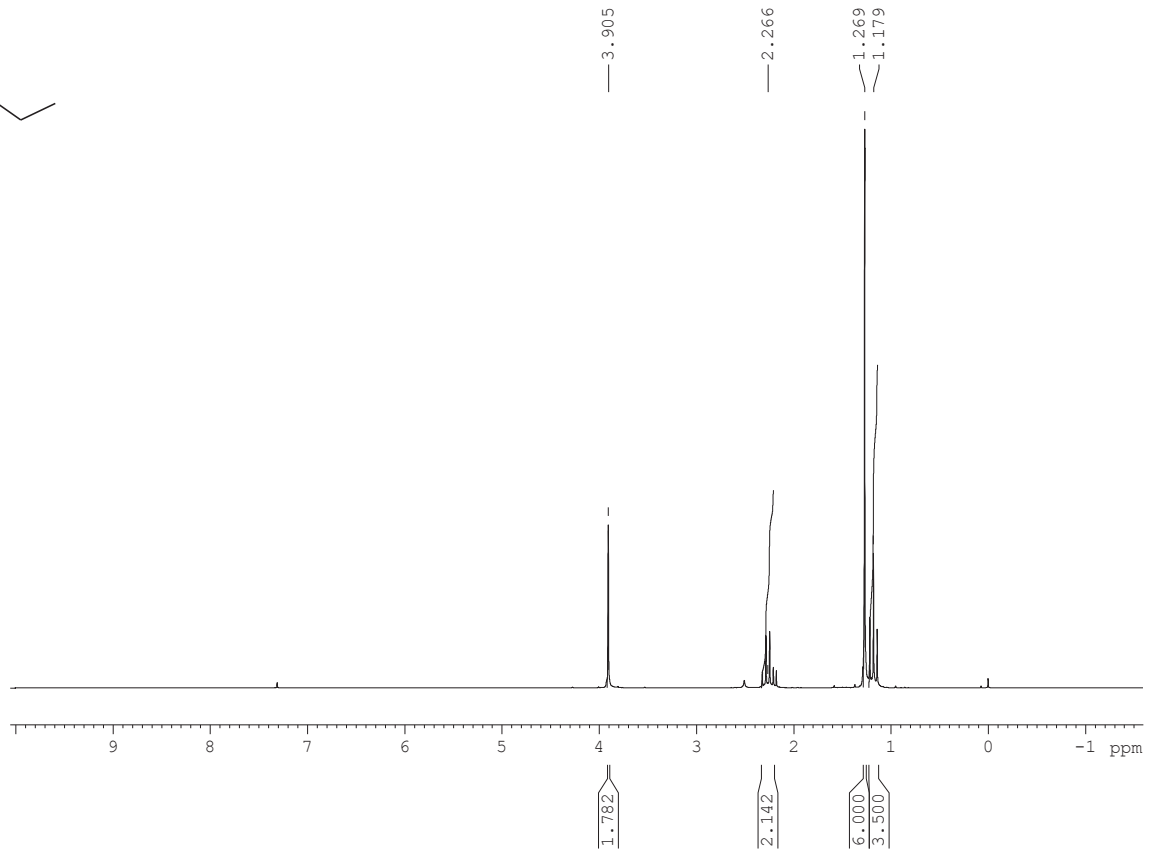
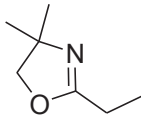
- (28) WILLIAMS, L., ZHANG, Z. D., SHAO, F., CARROLL, P. J., JOULLIE, M. M., Grignard reactions to chiral oxazolidine aldehydes. **Tetrahedron**, v. 52, p.11673-11694, 1996.
- (29) HEROLD, P., SYNTHESIS OF D-ERYTHRO-SPHINGOSINE AND D-THREO-SPHINGOSINE DERIVATIVES FROM L-SERINE. **Helvetica Chimica Acta**, v. 71, p.354-362, 1988.
- (30) DHOTARE, B., SALASKAR, A., CHATTOPADHYAY, A., Diastereoselective synthesis of syn-alkanetriols from a glycerol derivative via K-selectride reduction: Application to the synthesis of a pheromone of the sugarcane weevils. **Synthesis-Stuttgart**, v., p.2571-2575, 2003.
- (31) DHOTARE, B., GOSWAMI, D., CHATTOPADHYAY, A., (R)-2,3-cyclohexylidene-glyceraldehyde, a novel template for stereoselective preparation of functionalized delta-lactones: synthesis of mosquito oviposition pheromone. **Tetrahedron Letters**, v. 46, p.6219-6221, 2005.
- (32) SATO, F., KOBAYASHI, Y., TAKAHASHI, O., CHIBA, T., TAKEDA, Y., KUSAKABE, M., SYNTHESIS OF THE RARELY OBTAINED SYN-ADDUCTS IN THE REACTION OF ORGANOCOPPER COMPOUNDS WITH 2,3-O-ISOPROPYLIDENEGLYCERALDEHYDE - PREPARATION OF OPTICALLY-ACTIVE EPOXY ALCOHOLS. **Journal of the Chemical Society-Chemical Communications**, v., p.1636-1638, 1985.
- (33) VILLAR, J. A. F. P., **ESTUDOS E APLICAÇÕES DE AZA-ENOLATOS DE AZA DERIVADOS DE 2-OXAZOLINAS FUNCIONALIZADAS**, Doutorado, Departamento de Química, Universidade Federal do Paraná, 2008.

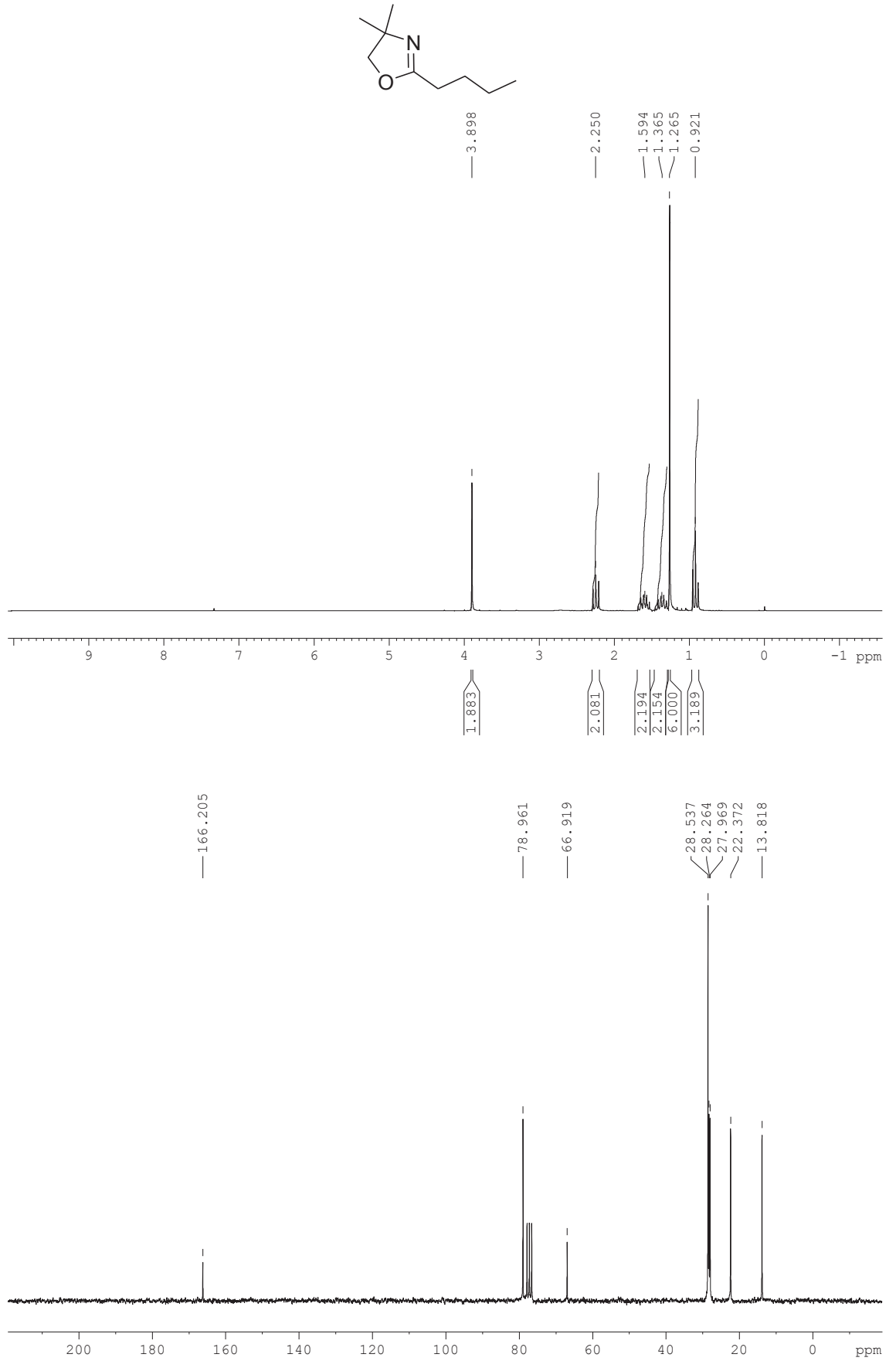
- (34) MEYERS, A. I., TEMPLE, D. L., NOLEN, R. L., MIHELICH, E. D., OXAZOLINES .9. SYNTHESIS OF HOMOLOGATED ACETIC-ACIDS AND ESTERS. **Journal of Organic Chemistry**, v. 39, p.2778-2783, 1974.
- (35) SUGIYAMA, T., SUGAWARA, H., WATANABE, M., YAMASHITA, K., FACILE SYNTHESIS OF 1,2-5,6-DI-O-CYCLOHEXYLIDENE-D-MANNITOL AND 2,3-O-CYCLOHEXYLIDENE-D-GLYCERALDEHYDE. **Agricultural and Biological Chemistry**, v. 48, p.1841-1844, 1984.
- (36) CHATTOPADHYAY, A., MAMDAPUR, V. R., (R)-2,3-O-CYCLOHEXYLIDENEGLYCERALDEHYDE, A VERSATILE INTERMEDIATE FOR ASYMMETRIC-SYNTHESIS OF CHIRAL ALCOHOL. **Journal of Organic Chemistry**, v. 60, p.585-587, 1995.
- (37) MEYERS, A. I., MIHELICH, E. D., NOLEN, R. L., OXAZOLINES .10. SYNTHESIS OF GAMMA-BUTYROLACTONES. **Journal of Organic Chemistry**, v. 39, p.2783-2787, 1974.
- (38) COLE, R. B., **Electrospray Ionization Mass Spectrometry- Fundamentals Instrumentation & applications**, 1997, pp.
- (39) OLIVEIRA, A. R. M., VILLAR, J. A. F. P., SIMONELLI, F., GARIANI, R. A., WOSCH, C. L., ZARBIN, P. H. G., Conjugated addition of bis(oxazoliny)zinc to substituted 2-nitrovinyl benzenes: an alternative synthesis of (+/-)-Rolipram. **Tetrahedron Letters**, v. 48, p.1507-1509, 2007.
- (40) ROBERT M SILVERSTEIN, F. X. W., DAVID J. KIEMLE, **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**, 2006, pp.
- (41) KITA, Y., TAMURA, O., ITOH, F., YASUDA, H., KISHINO, H., KE, Y. Y., TAMURA, Y., CHEMISTRY OF O-SILYLATED KETENE ACETALS - STEREOCONTROLLED SYNTHESIS OF 2-DEOXY-ERYTHRO-PENTOSSES AND 2-

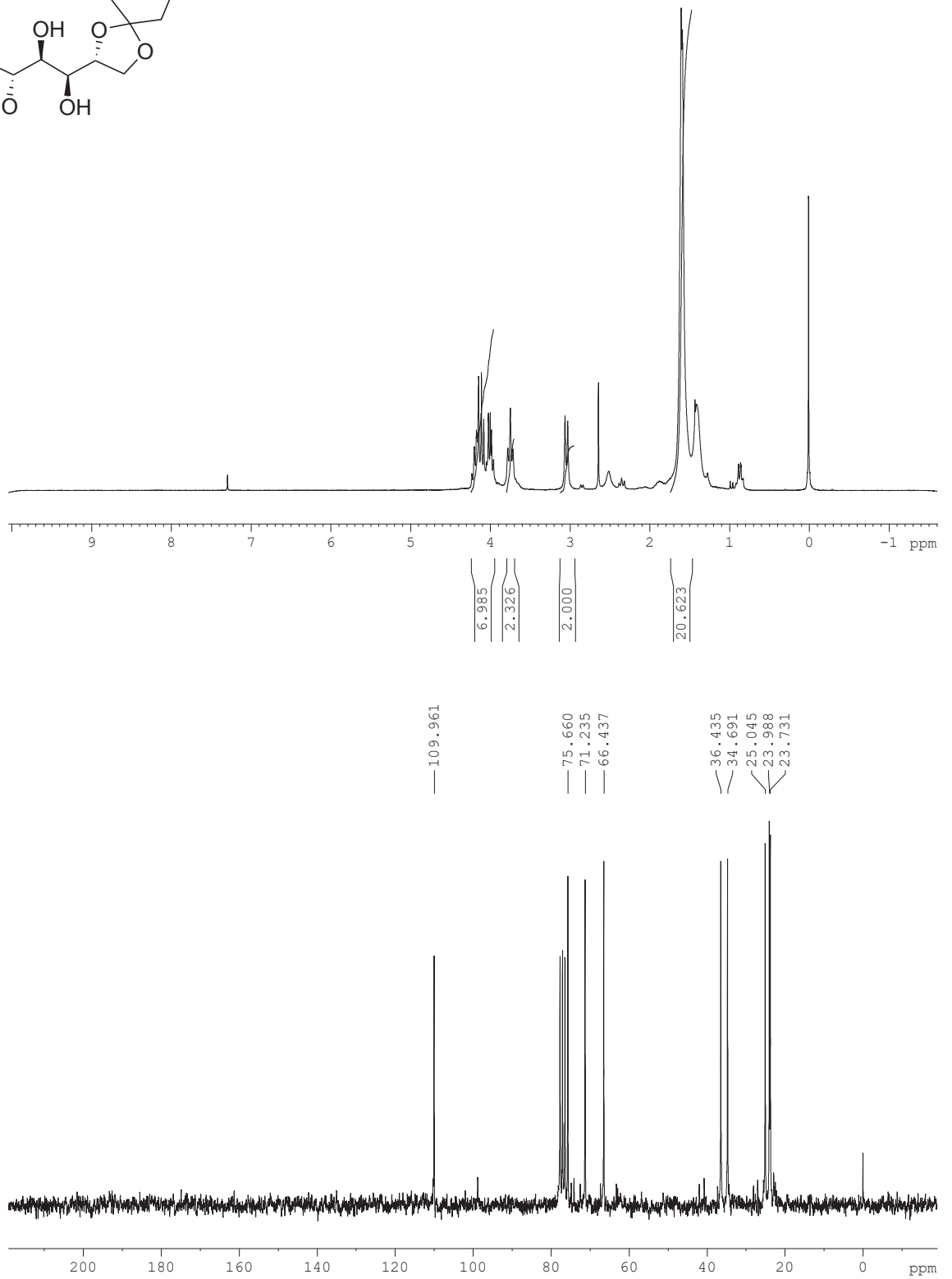
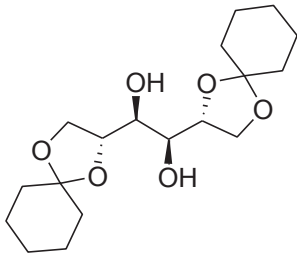
DEOXY-2-C-ALKYL-ERYTHRO-PENTOSEs. **Journal of Organic Chemistry**, v. 53,  
p.554-561, 1988.

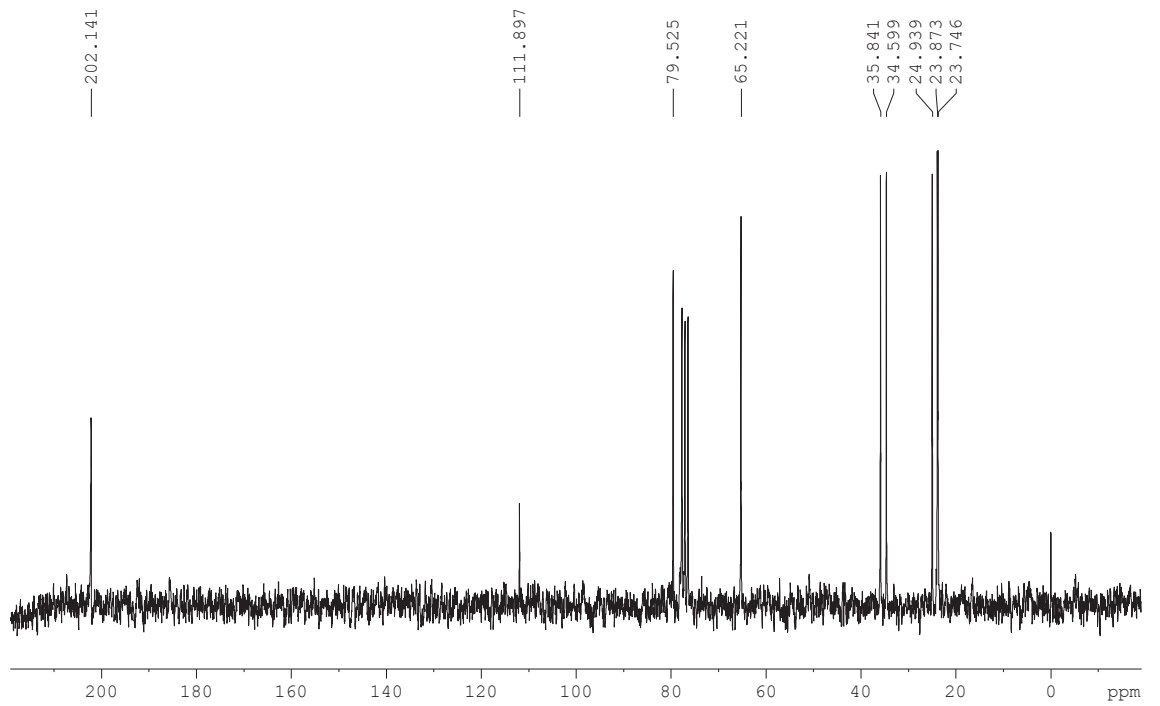
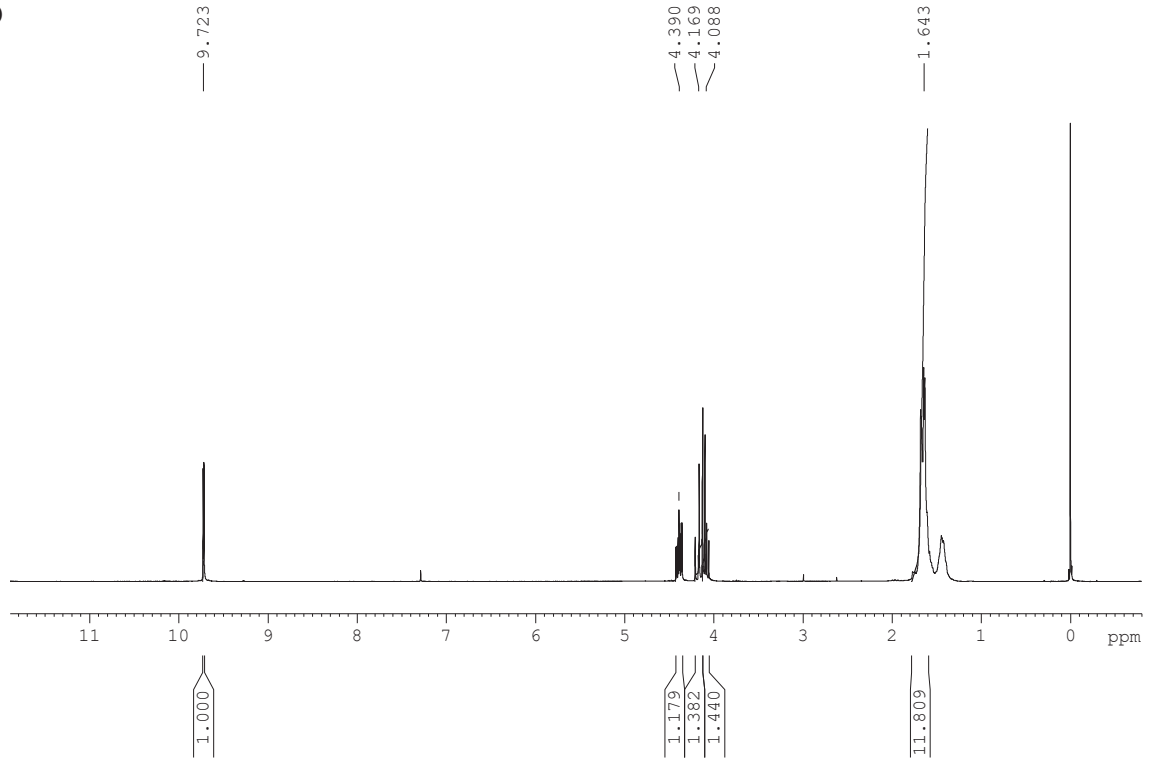
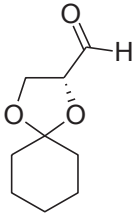
## 7. APÊNDICE 1 – ESPECTROS

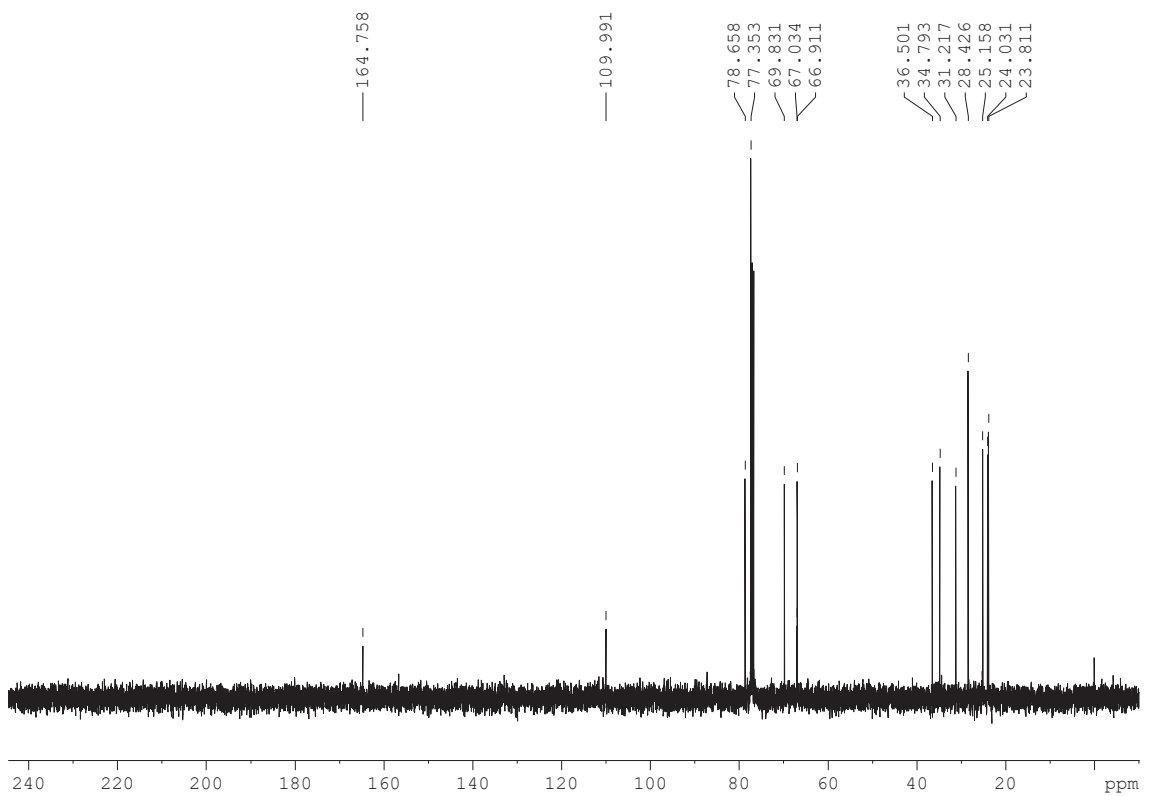
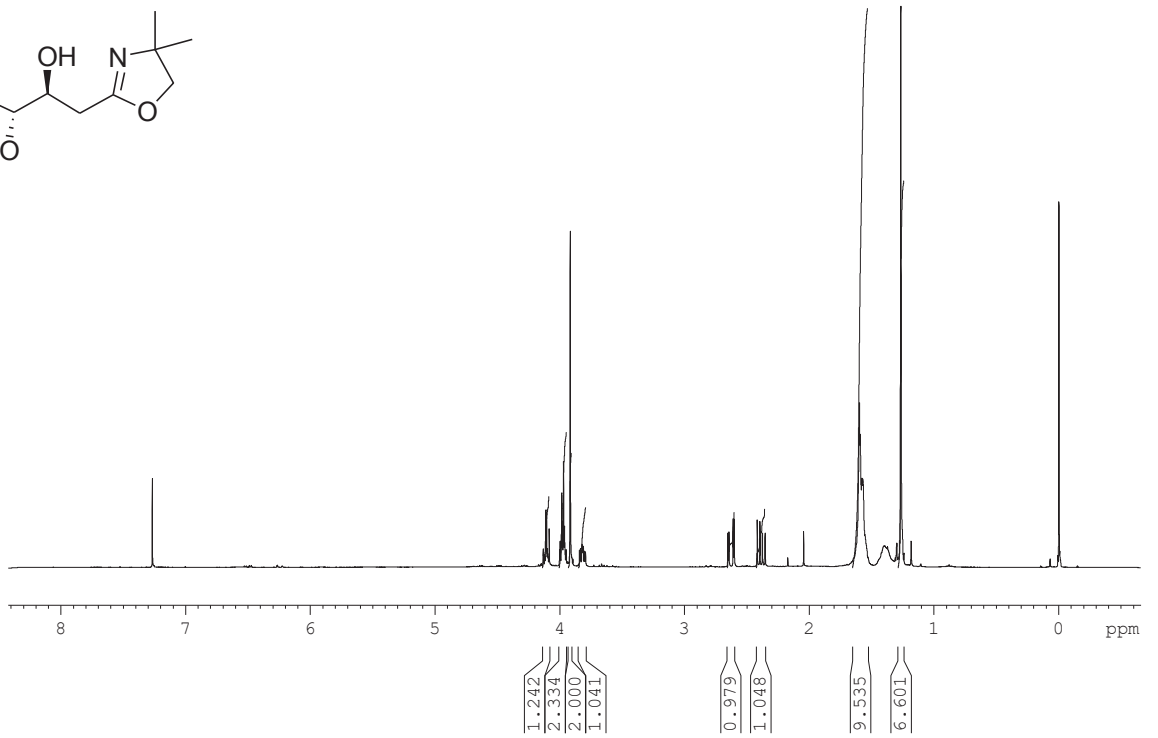
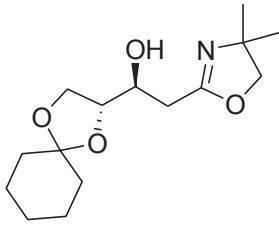
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  – (1).

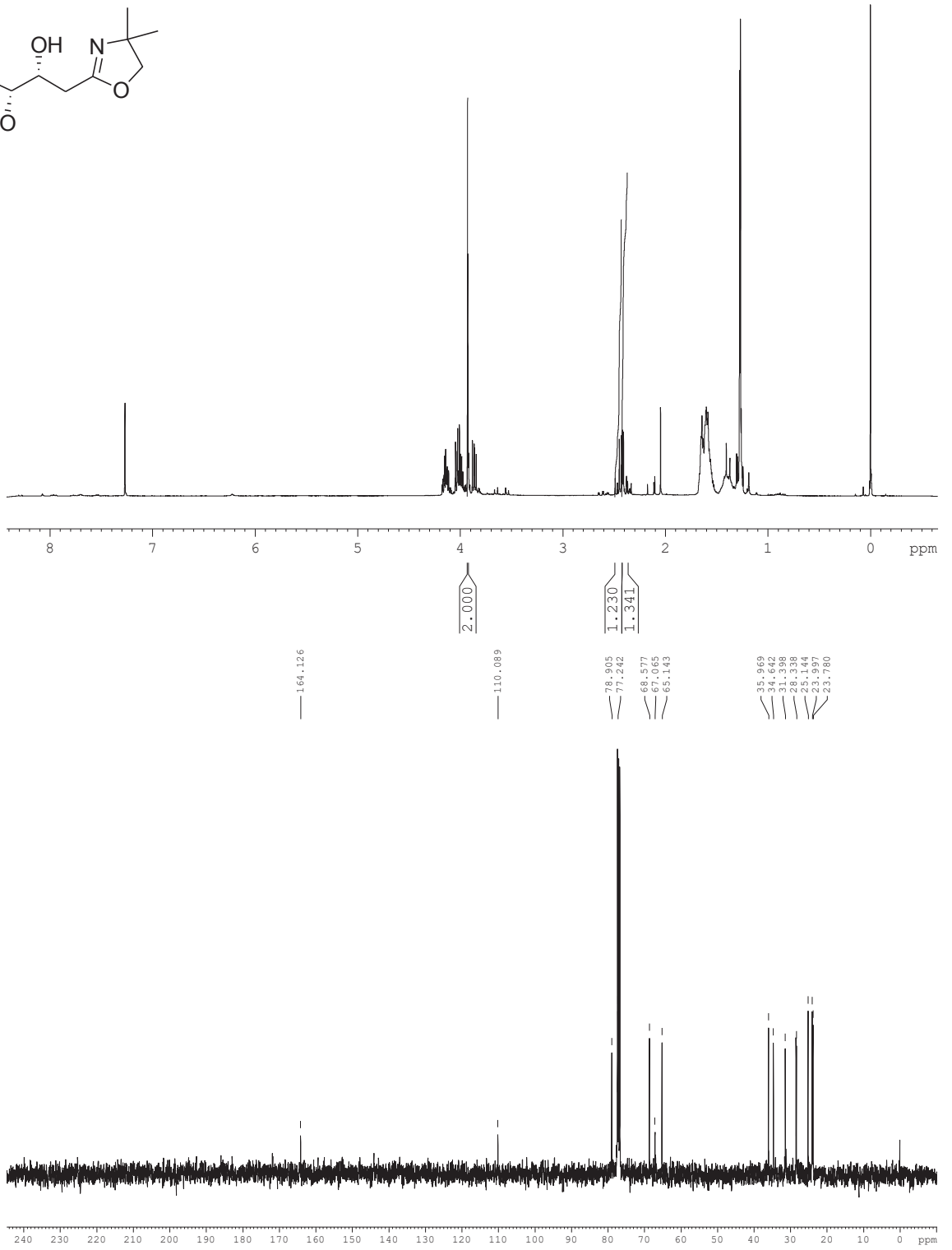
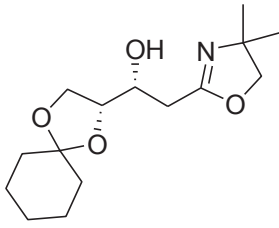
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  – (2)

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  – (3)

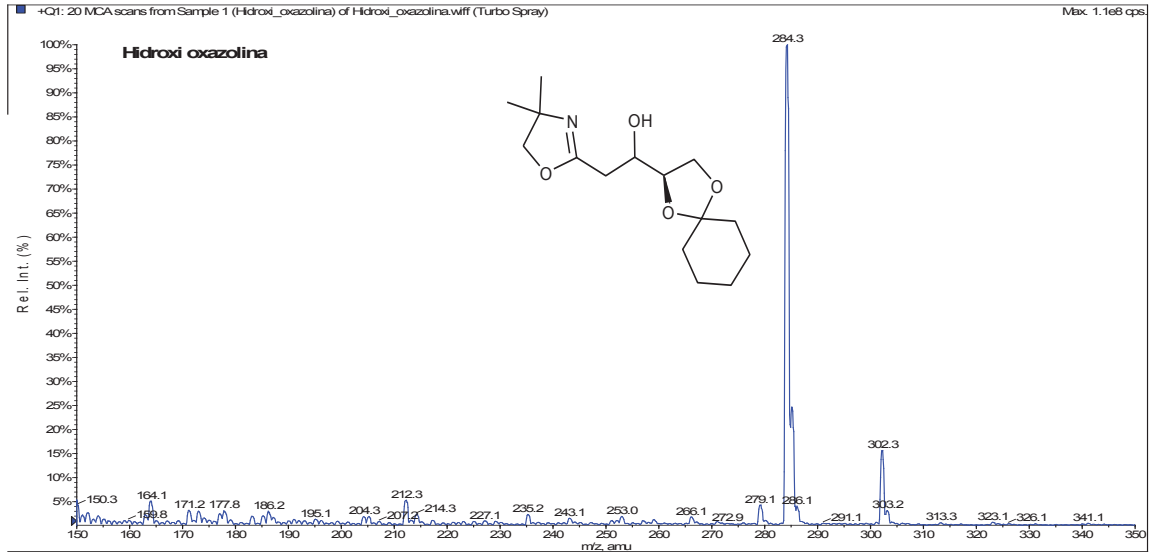
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  – (4)

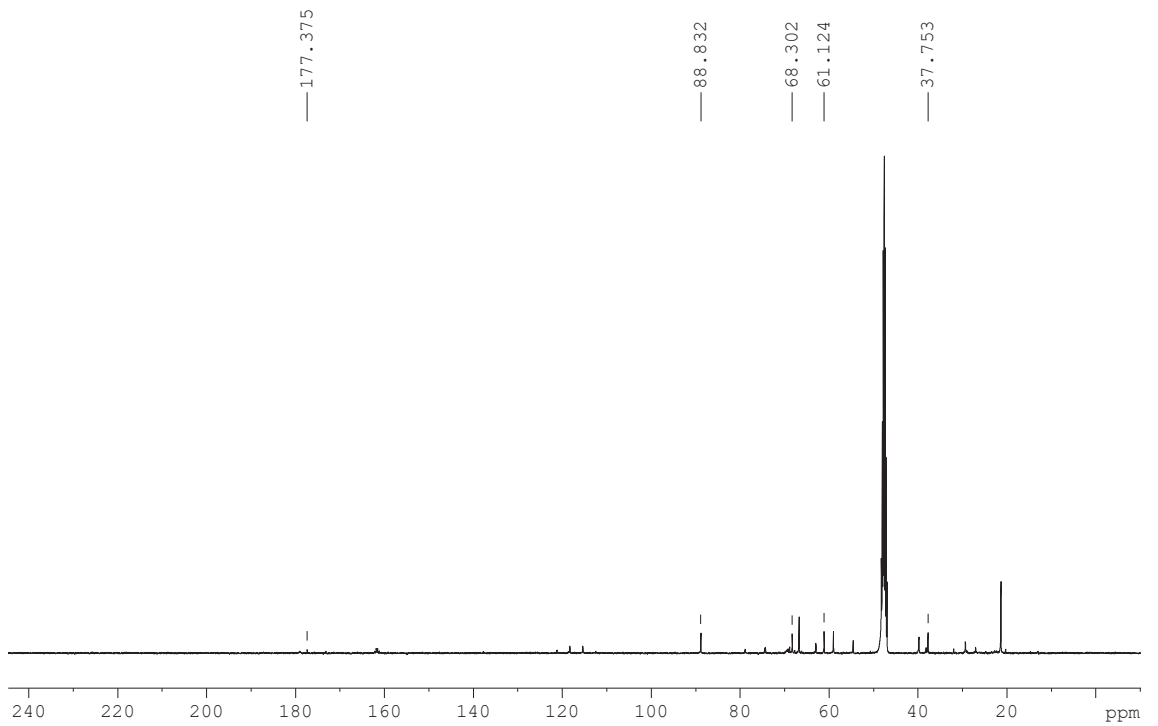
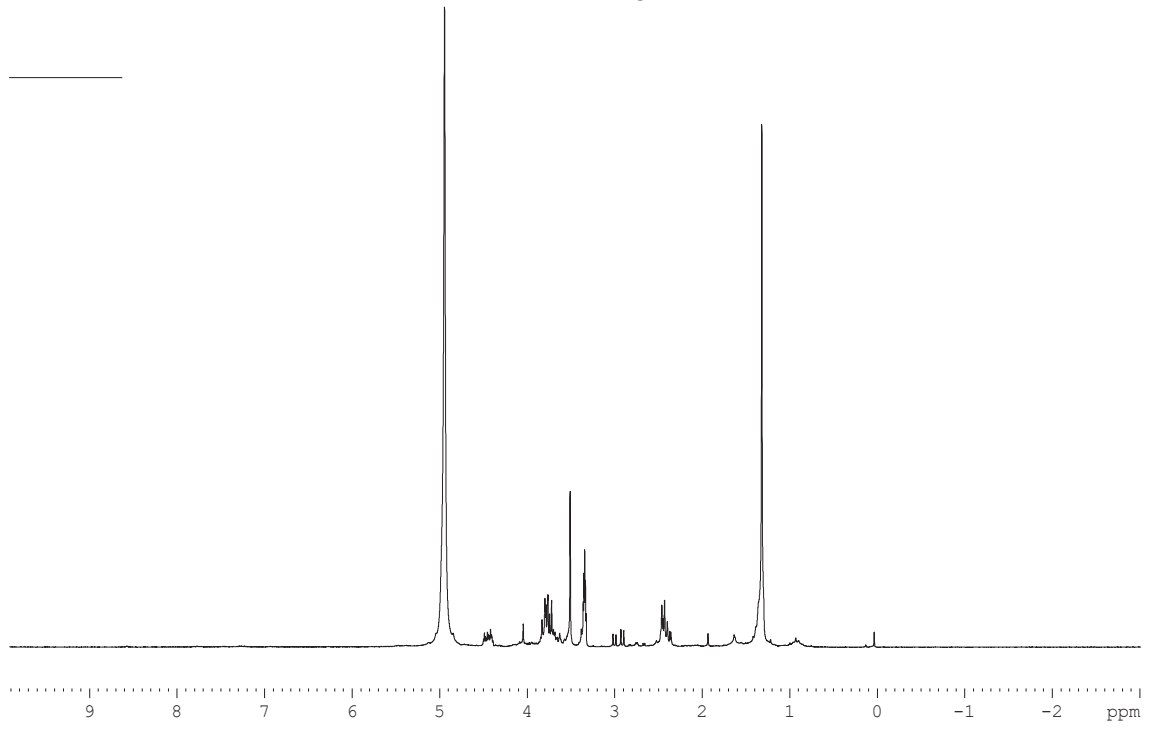
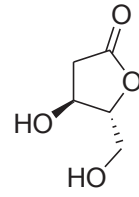
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  – (5)

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  – (6a)

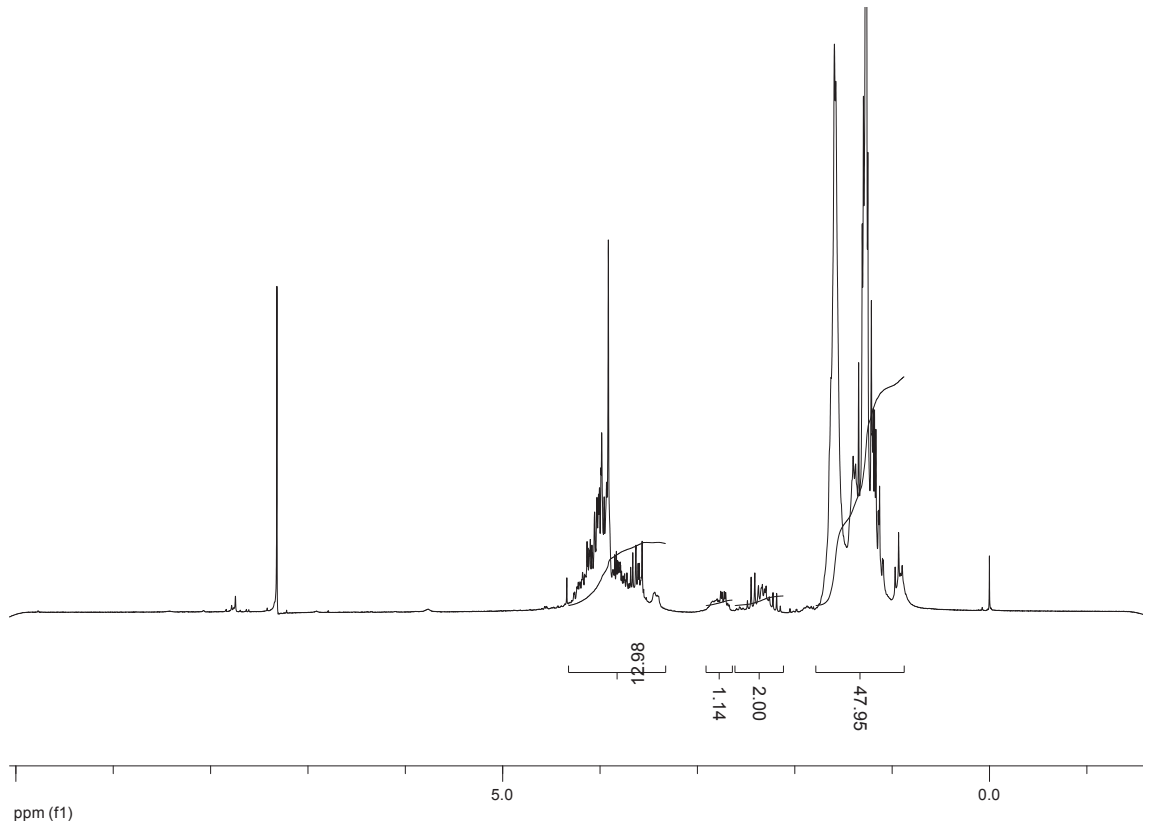
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  – (6b)

## Espectro de Massas do composto 6



Espectro RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  – (8a)

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura de 4 isômeros do composto 7.



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  da mistura de 2 isômeros isolados do composto  
7.

