

## TESES DE DOUTORADO E DISSERTAÇÕES DE MESTRADO

**Fernanda Priscila de Carvalho Nascimento.** *Uma Síntese Concisa para a Diidroxiacetona a partir do glicerol.* 2015, Dissertação de mestrado, LaSESB, Rio de Janeiro, UFRJ, IPPN.

**RESUMO:** Nesta dissertação de mestrado, relatamos o desenvolvimento de uma nova rota sintética de três etapas para a 1,3-diidroxiacetona (DHA) a partir do glicerol. As reações foram processadas em fases homogênea, usando diferentes reagentes e em meio heterogêneo utilizando reagentes suportados em polímeros como as resinas Amberlyst A26™ HCrO<sub>4</sub><sup>-</sup> form, PV-PCC (Polyvinyl-pyridinium chlorochromate) e Amberlyst form OH<sup>-</sup>. A primeira etapa consistiu na cloração regioseletiva do glicerol **1**, usando ácido clorídrico gasoso, sob catálise de ácido acético obtendo-se o 1,3-dicloro-2-propanol em 80% de rendimento.

A oxidação do 1,3-dicloro-2-propanol à 1,3-dicloroacetona foi realizada em 60-80% de rendimento. Várias condições reacionais foram estudadas, tais como meios homogêneos e heterogêneos, tempos e temperaturas reacionais e proporção de agente oxidante. A utilização do sistema PCC suportado em resina (PV-PCC)/H<sub>5</sub>I<sub>0</sub><sub>6</sub> em acetonitrila como agente oxidante foi o mais eficiente na oxidação.

A diidroxiacetona (DHA) foi obtida em 80% de rendimento via reação de substituição dos cloros da 1,3-dicloroacetona pelo íon hidróxido. Vários experimentos foram investigados, tanto em meio homogêneo como em heterogêneo. A transformação mostrou-se eficiente em meio heterogêneo, utilizando a resina de troca iônica Amberlyst A-26 (forma OH<sup>-</sup>). A identificação dos produtos reacionais foi realizada através de RMN-H<sup>1</sup>, RMN-C<sup>13</sup> e CG-EM.

**Bruno Amaral Meireles.** *Síntese de Bioaditivos: Produção de acetinas através da transesterificação do glicerol com acetato de etila via catálise ácida heterogênea.* 2013, Tese de Doutorado, LaSESB, Rio de Janeiro, UFRJ, IPPN

**RESUMO:** Nesta tese de doutorado, estudamos a síntese de acetinas via transesterificação ácida catalisada do acetato de etila com glicerol, visando obter bioaditivos para combustíveis. Assim, a acetilação do glicerol foi realizada através da reação de transesterificação, catalisada pelas resinas Amberlyst® 15 seca e Amberlyst® 16 úmida usando acetato de etila como éster de transesterificação. Foram estudadas as melhores condições reacionais, como temperatura, proporção de agente acetilante, e a influência do tipo de catalisador empregado. O processo mostrou-se bastante eficiente, sendo o melhor resultado atingido com Amberlyst® 15 que converteu 100% do glicerol em acetinas (mono: di : triacetina; 9,3 : 77,4 : 13,3), a 90°C, em 20h produzindo etanol como co-produto, o que torna o processo economicamente e ambientalmente mais atraente. A distribuição de produtos no equilíbrio para os diferentes catalisadores empregados foi também obtida. A oxidação do etanol formado durante o processo de transesterificação do glicerol e a influência do ácido acético produzido a partir desta oxidação na reação de esterificação do glicerol foram investigadas. Assim, a resina oxidante baseada em ácido crômico Amberlyst® 26 foi usada na oxidação do etanol no mesmo balão reacional e fora deste via um aparelho de Síntese de Bioaditivos: Produção de acetinas através da transesterificação do glicerol com acetato de etila via catálise ácida heterogênea. Adicionalmente, a síntese de biodiesel de ésteres etílicos junto com a de triacetina através da reação de interesterificação num mesmo pote reacional foi preliminarmente testada. Finalmente, a mistura de acetinas produzidas no processo de transesterificação foi separada usando a técnica de cromatografia contra-corrente (CCC). As acetinas foram separadas eficientemente com a pureza de 99% para a monoacetina, 81% para a diacetina e 96% para a triacetina.

**Bruna Gil Nicolay Vieira. 2013, Síntese da Gama-Lactama Metil-4-(1(S)-Dibenzilamino-3-Metilbutil)-2-Oxopirrolidina-3-Carboxilato Via Adição Conjugada de Substâncias 1,3-Dicarboniladas a Nitroalcenos Quirais.** Dissertação de mestrado, LaSESB, Rio de Janeiro, UFRJ, IPPN.

**RESUMO:** Neste trabalho foram utilizados como intermediários sintéticos três nitroalcenos conjugados quirais (**57a,b**) sintetizados a partir dos  $\alpha$ -aminoácidos L-leucina e L-alanina, em cinco etapas, em rendimento global de 96 e 92% respectivamente, segundo metodologia desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa. A reatividade e diastereosseletividade desses *chirons* foram avaliadas em adições de Michael com diferentes substâncias 1,3-dicarboniladas (malonato de dimetila (**40**), ácido de Meldrum (**58**), pentano-2,4-diona (**59**) e cicloexano-1,3-diona (**60**)) como nucleófilos, utilizando diversos meios catalíticos básicos (resina Amberlyst A-21® com ou sem solvente, fluoreto de tetrabutil amônio e trietilamina em diferentes solventes). O emprego da resina Amberlyst A-21® sem solvente foi o meio mais eficiente, fornecendo os adutos desejados (**66-70**) em rendimentos de 50-75%. Adicionalmente, foi obtida a  $\gamma$ -Lactama (**71**), em 80% de rendimento através da reação de redução do grupo nitro com subsequente lactamização, utilizando  $\text{NaBH}_4$  na presença de  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

**Geoffrey Rakiro Ogoye. Reatividade do (S,E)-N,N-dibenzil-4-nitro-1-fenilbut-3-en-2-amino em cicloadições [4+2] com diferentes dienos. 2013,** Dissertação de mestrado, LaSESB, Rio de Janeiro, UFRJ, IPPN.

**RESUMO:** O (S,E)-N,N-dibenzil-4-nitro-1-fenilbut-3-en-2-amino (**11b**) foi sintetizado a partir do (S)-2-(dibenzilamino)-3-fenilpropano (**8b**), um derivado comercial do  $\alpha$ -aminoácido L-(+)-fenilalanina, em três etapas, em rendimento global de 60%. A reatividade e diastereosseletividade do nitroalceno **11b**, agindo como dienófilo, em reações de Diels-Alder com diferentes dienos (Ciclopentadieno (**20**), 1,3-dimetil-butadieno (**21**), 1,3-cicloexanodieno (**22**) e dieno de Danishefsky (**23**)) foi investigada em diferentes condições reacionais, tais como temperaturas, solventes e ácidos de Lewis. A reação ocorreu com sucesso quando ciclopentadieno (**20**) foi utilizado como dieno. Dos quatro cicloadutos diastereoisoméricos possíveis, apenas dois (**20b e 20b'**) foram formados em 50-60% de rendimento como uma mistura de estereoisômeros em 2,8:1. Os demais dienos forneceram uma mistura complexa de produtos. Uma discussão mecanística sobre a formação de (**20b e 20b'**) foi realizada.

**Leandro Lara de Carvalho. Síntese diastereosseletiva de acetais nitrosos via cicloadições "tandem" [4+2]/[3+2] com derivados de nitroolefinas  $\gamma$ -(S)-N,N-dibenzil aminadas usando catalisadores de Li.<sup>+</sup> 2012,** Tese de Doutorado, LaSESB, Rio de Janeiro, UFRJ, NPPN.

**RESUMO:** Neste trabalho três nitroolefinas conjugadas quirais foram sintetizadas a partir dos  $\alpha$ -aminoácidos L-alanina, L-fenilalanina e L-leucina, em cinco etapas, em rendimento global de 70-76%. A reatividade e diastereosseletividade desses heterodienos quirais foram avaliadas em várias cicloadições [4+2]/[3+2] tandem, que ocorreram no mesmo balão reacional, utilizando (etil vinil éter) e um alceno deficiente em elétrons (acrilato de metila, acrilonitrila ou metil vinil cetona). Vários meios catalíticos foram investigados visando a síntese diastereosseletiva não racêmica dos respectivos cicloadutos (acetais nitrosos), dentre eles  $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{LiCl}$  ou  $\text{LiClO}_4$  dissolvidos em solventes adequados. O emprego do catalisador  $\text{LiClO}_4$  em etanol/água foi o meio mais eficiente fornecendo os desejados cicloadutos com melhores rendimentos e diastereosseletividade. Adicionalmente, também foram obtidas duas isoxazolidinas quirais e uma pirrolizidin-3-ona, ambas substâncias derivadas de acetais nitrosos.

**Cleber Bomfim Barreto Junior.** *Síntese Formal do Ácido-(+)-Nefrosterânico a partir de Ésteres  $\beta$ -Nitroalquílicos Quirais.* 2009, Tese de Doutorado, **LaSESB**, UFRJ, NPPN.

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

**Bruno Amaral Meireles.** *Estudos Sobre a Reatividade do Glicerol, um Coproduto do Biodiesel, Visando A Produção de Substâncias com Alto Valor Agregado. Síntese do Isobutanoato de 2-Oxoetila.* 2009, Dissertação de Mestrado, **LaSESB**, NPPN, UFRJ.

**RESUMO:** Nesta dissertação de mestrado, estudamos a reatividade e seletividade de algumas reações do glicerol, entre elas a transesterificação, tosilção e oxidação. A acetilação do glicerol foi realizada através da reação de transesterificação, ácido catalisada, usando acetato de etila como éster de transesterificação. Foram desenvolvidas condições reacionais tendo como característica a não utilização de solvente. Além disso, a rota produz etanol como subproduto, o que torna o processo economicamente e ambientalmente mais atrativo. A triacetina foi também produzida por rota similar.

A tosilção seletiva do glicerol também foi investigada, sendo desenvolvido um novo processo menos dispendioso de fácil manipulação e menos danoso para o meio ambiente, comparado ao encontrado na literatura, que utiliza como piridina como solvente. A oxidação do glicerol, em meio homogêneo, utilizando-se diversos agentes oxidantes, foi também estudada, mas não foi obtido sucesso. Similarmente, tentativas de oxidação do glicerol 1,3-ditosilado foram realizadas, porém sem sucesso.

Por último foi desenvolvida uma rota eficiente para um importante intermediário sintético de produtos bioativos, o isobutanoato de 2-oxoetila, tendo o glicerol como matéria prima. A síntese foi desenvolvida em apenas quatro etapas tendo um rendimento global de 54%, com boa reprodutibilidade em escala de gramas.

**Eliz Regina Bueno Torres.** *Alquilações de Friedel-Crafts Diastereosseletivas Não Racêmicas Intermediadas por Nitroalcenos Eletrodeficientes Quirais: Síntese de Derivados Indólicos*, 2009, Dissertação de Mestrado, LaSESB, NPPN, UFRJ.

**RESUMO:** Neste trabalho nitroalcenos conjugados **90 a-c** foram sintetizados a partir dos  $\alpha$ -aminoácidos L-(+)-fenilalanina, L-(+)-alanina e L-(+)-leucina, em cinco etapas, em rendimento global de 85-90%. Os nitroalcenos obtidos, *chirons* inéditos, foram utilizados como eletrófilos em reações de substituição eletrofílica aromática, catalisadas por diferentes ácidos de Lewis ( $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{LiBr}$ ), solventes e nucleófilos aromáticos. Dos vários nucleófilos aromáticos investigados, somente o indol, na presença de clorofórmio como solvente, a 70°C, por 10 horas, mostrou ser reativo. Os nitroalcenos **90 a-c** foram transformados nos respectivos adutos de Friedel-Crafts **122-124**, com total controle estereoquímico (e.d.  $\geq 98\%$ ) e regiosseletividade ( $\geq 98\%$ ).

**Leandro Soter de Mariz e Miranda.** *Síntese estereosseletiva dos ácidos (+)- e (-)-6-etil-tetrahidropirano-2-il-fórmico e da lactona 4-hidroxi-6-propil-1-oxociclohexan-2-ona, substância bioativa de Vitex cymosa, através da reação de ciclização de Prins*. 2007, Tese de Doutorado, LaSESB, NPPN, UFRJ.

Tese realizada no LaSESB com a co-orientação do Prof. Mário L. A. A. Vasconcelos

**RESUMO:** Descrevemos neste trabalho a síntese estereosseletiva dos ácidos (-)-(2*S*,6*S*)-6-etil-tetrahidropirano-2-il-fórmico (-)-**104** e (+)-(2*R*,6*R*)-6-etil-tetrahidropirano-2-il-fórmico (+)-**104** e das lactonas (+/-)-*cis* e *trans*-4-hidroxi-6-propil-1-oxociclohexan-2-ona (**123**) utilizando-se, em todos os casos, a reação de ciclização de Prins como etapachave. A síntese do ácido (-)-**104** teve início com a alilação de Barbier diastereosseletiva do aldeído (*R*)-**126**, fornecendo o álcool homoalílico (+)-**125** em 60% de excesso diastereoisomérico. O álcool (+)-**125** foi obtido em alto excesso enantiomérico (87%) e diastereoisomérico (92%) através da reação de migração seletiva do acetal *syn*-(+)-**128**. A reação de ciclização de Prins entre (+)-**125** e o propionaldeído, forneceu a mistura diastereoisomérica **144**. Esta mistura ao ser submetida a uma seqüência de reações compreendendo a desalogenação da mistura diastereoisomérica **144**, hidrólise do acetal de **150** e clivagem oxidativa do diol **151**, forneceu o ácido (-)-**104** em 42% de rendimento global a partir de (*R*)-**126**. O excesso enantiomérico de (-)-**104** foi de 87%. O ácido (+)-(2*R*,6*R*)-6-etil-tetrahidropirano-2-il-fórmico não pôde ser obtido a partir do álcool (+)-**128** em função da dificuldade de inversão de configuração do álcool (+)-**125** resultante da presença do sistema homoalílico e do anel dioxolano. Em vista disso, o ácido (+)-**104** foi obtido através do aldeído (*S*)-**126**, de modo análogo ao seu antípoda. O aldeído (*S*)-**126** foi obtido a partir do ácido ascórbico em 52% de rendimento. Ainda neste trabalho, descrevemos a elucidação estrutural do princípio ativo isolado das cascas de *Vitex cymosa*. A elucidação estrutural foi realizada a partir da síntese dos diastereoisômeros *cis* e *trans* da lactona **123** e a comparação de seus dados espectroscópicos de RMN 13C com os dados da literatura e os dados do produto natural. A síntese dos diastereoisômeros da lactona **123** foi realizada através da reação de ciclização de Prins entre o álcool homoalílico **12** e o butiraldeído, mediada por eterato de fluoreto de boro e ácido acético. A tetraidropirano **168**, produto da reação de ciclização de Prins, foi oxidada até o ácido **177** com tetróxido de rutênio. Este ácido ao ser submetido à redução por boridreto de sódio fornece a lactona **123** em 33 % de excesso diastereoisomérico, tendo o diastereoisômero *trans* como majoritário. Ainda neste trabalho, foram realizados estudos visando a síntese das lactonas (+) e (-)-**123** a partir da ciclização de Prins do álcool homoalílico (+)-**125** e butiraldeído mediada por eterato de fluoreto de boro e ácido acético. Estes estudos revelaram que, neste caso, esta reação de ciclização de Prins apresenta comportamento incomum. Neste caso foi observada a adição de átomo de flúor na adição ao cátion intermediário.

**Daniel Pais Pires Vieira. Adição Nucleofílica Diastereosseletiva à (S,E)-N,N-Dibenzil-5-metil-1-nitroex-1-en-3-amina: Síntese de 1,3-Nitroaminas-2-substituídas e Derivados. 2007**, Dissertação de Mestrado, **LaSESB**, NPPN, UFRJ.

**RESUMO:** Neste trabalho, a L-(+)-leucina foi utilizada como bloco quiral ("chiral template") na síntese do "chiron" inédito (S,E)-N,N-dibenzil-5-metil-1-nitroex-1-en-3-amina (**130**). Este nitroalceno foi produzido em cinco etapas com rendimento global de 94% e total diastereosseletividade *E*. As adições conjugadas dos ânions nucleofílicos metóxido (**137**), nitronato de n-propila (**140**) e nitronato de isopropila (**141**) apresentaram rendimentos químicos de 52%, 60% e 86% respectivamente com uma provável diastereosseletividade *anti* (e.d. > 98%). Adicionalmente, a (3*R*,4*S*)-N,N-dibenzil-2,6-dimetil-2-nitro-3-(nitrometil)-heptan-4-amina (**141**), produto da adição conjugada do ânion nitronato de isopropila a **130**, teve o seu grupo nitro primário oxidado, via uma reação de Nef, ao aldeído correspondente **143**, em 22% de rendimento químico purificado, porém não otimizado. A redução do grupo nitro primário de **141** foi realizada com NaBH<sub>4</sub>/Pd-C levando à formação da 1,3-diamina correspondente **142** em 17% de rendimento químico purificado, porém não otimizado. Por último, a reatividade e diastereosseletividade de **130** em outras reações foram investigadas. Assim, a reação de **130** com o ânion azida forneceu o triazol correspondente **139**, produto de cicloadição [3+2], com rendimento químico de 74%. Já a adição do ânion cianeto produziu uma acrilonitrila alfa-substituída quiral **138** em 100% de rendimento químico, provavelmente via uma adição conjugada do íon cianeto e subsequente eliminação de ácido nitroso.

**André Luiz da Silva Moura. Adição Nucleofílica Diastereosseletiva a Iminas e Nitroolefinas Quirais Oriundas de  $\alpha$ -Aminoácidos Naturais: Síntese do Ácido-(2*R*,3*S*)-2-Nitroisopropil-3-N,N-Dibenzilamino-4-Fenilbutanóico. 2007**, Tese de Doutorado, **LaSESB**, NPPN, UFRJ.

**RESUMO:** A diastereosseletividade da reação de adição nucleofílica de diversos ânions nitronatos às aldiminas quirais enantiomericamente enriquecidas sintetizadas a partir de  $\alpha$ -aminoácidos naturais como L-valina, L-leucina, L-alanina e L-fenilalanina foi investigada. Os ânions nitronatos foram gerados a partir dos nitroalcanos correspondentes na presença da resina básica Amberlist A-21 sem solvente.

Outro parâmetro investigado por nós consistiu na utilização de nitroalcanos volumosos, sintetizados em nosso grupo de pesquisa, e sua influência na diastereosseletividade desta reação. As correspondentes nitrodiaminas oriundas da reação de aza-Henry foram obtidas com rendimentos químicos que variaram na faixa de moderados (55-81%) e os excessos diastereoisoméricos obtidos variaram de moderados a bons (66-80%). Adicionalmente, não foi observado sinal de racemização ou de outras reações secundárias.

Aumentando o escopo do estudo da diastereosseletividade de adições nucleofílicas a eletrófilos quirais oriundos de  $\alpha$ -aminoácidos naturais, foram sintetizadas nitroolefinas quirais deficientes de elétrons, até então inéditas na literatura, a partir da L-alanina e L-fenilalanina, onde foram empregadas no estudo da adição de conjugada de variados nucleófilos. Diversas condições reacionais como base, tempo, solvente e temperatura foram estudadas. Foram obtidos os adutos em uma faixa de rendimento químico moderado (58 a 77%) e os excessos diastereoisoméricos variaram de baixos a bons (38 a 86%). Não foi observado sinal de racemização nestas reações, embora em um único caso, nós constatamos a ocorrência de uma reação de cicloadição [3 + 2] que ocorrera em concomitância com adição conjugada.

Adicionalmente, estendemos a aplicação desta nova metodologia para a síntese de  $\alpha$ -aminoácidos, onde variados métodos para a reação de Nef também foram investigados.



**Rodrigo Octavio Mendonça Alves de Souza.** *Estudos da Reação de Morita-Baylis-Hillman em Diferentes Condições Reacionais: Um estudo Teórico Experimental.* 2007, Tese de Doutorado, **LaSESB**, NPPN/UFRJ

Tese realizada no LaSESB com a orientação do Prof Mário L. A. A. Vasconcelos

**RESUMO:** Neste trabalho de tese investigamos diversas condições reacionais na reação de Morita-Baylis-Hillman com o objetivo de diminuir os tempos reacionais, sem que houvesse perda de rendimento. Foram utilizados diversos solventes próticos e apróticos na reação entre *p*-NO<sub>2</sub> benzaldeído e alquenos ativados como o acrilato de metila (**2**) e a acrilonitrila (**13**), sendo as melhores condições encontradas aplicadas em outros aldeídos menos reativos e os resultados encontrados são de moderados a bons tanto no que diz respeito a tempo de reação quanto ao rendimento. Os melhores resultados foram encontrados através da adição de água ao meio reacional. A combinação de *tert*-butanol e água na proporção 6:4 mostrou ser a melhor condição para reações com acrilonitrila (**13**), com tempos de reação de 20 minutos e rendimentos quantitativos. Utilizamos também microondas para reação de Morita-Baylis-Hillman onde o meio reacional continha uma combinação de líquidos iônicos e água, os resultados mostram a necessidade de pequenas quantidades de líquido iônico para a diminuição dos tempos reacionais, com bons rendimentos. Líquidos iônicos também foram utilizados na reação de Morita-Baylis-Hillman catalisada por HMT (**27**), fornecendo resultados moderados. A utilização de nitro olefinas na reação de Morita-Baylis-Hillman não nos levou aos resultados esperados, nas condições estudadas. A avaliação do mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman do ponto de vista computacional foi realizado, através da teoria do funcional da densidade acoplado a técnica de PCM. Os resultados encontrados são compatíveis com os dados experimentais da literatura.

**Daniel Pais Pires Vieira.** *Adição Nucleofílica Diastereosseletiva à (S,E)-N,N-Dibenzil-5-metil-1-nitroex-1-en-3-amina: Síntese de 1,3-Nitroaminas-2-substituídas e Derivados.* 2007, Dissertação de Mestrado, **LaSESB**, NPPN, UFRJ.

**RESUMO:** Neste trabalho, a L-(+)-leucina foi utilizada como bloco quiral ("chiral template") na síntese do "chiron" inédito (S,E)-N,N-dibenzil-5-metil-1-nitroex-1-en-3-amina (**130**). Este nitroalceno foi produzido em cinco etapas com rendimento global de 94% e total diastereosseletividade *E*. As adições conjugadas dos ânions nucleofílicos metóxido (**137**), nitronato de *n*-propila (**140**) e nitronato de isopropila (**141**) apresentaram rendimentos químicos de 52%, 60% e 86% respectivamente com uma provável diastereosseletividade *anti* (e.d.> 98%). Adicionalmente, a (3*R*,4*S*)-N,N-dibenzil-2,6-dimetil-2-nitro-3-(nitrometil)-heptan-4-amina (**141**), produto da adição conjugada do ânion nitronato de isopropila a **130**, teve o seu grupo nitro primário oxidado, via uma reação de Nef, ao aldeído correspondente **143**, em 22% de rendimento químico purificado, porém não otimizado. A redução do grupo nitro primário de **141** foi realizada com NaBH<sub>4</sub>/Pd-C levando à formação da 1,3-diamina correspondente **142** em 17% de rendimento químico purificado, porém não otimizado. Por último, a reatividade e diastereosseletividade de **130** em outras reações foram investigadas. Assim, a reação de **130** com o ânion azida forneceu o triazol correspondente **139**, produto de cicloadição [3+2], com rendimento químico de 74%. Já a adição do ânion cianeto produziu uma acrilonitrila alfa-substituída quiral **138** em 100% de rendimento químico, provavelmente via uma adição conjugada do íon cianeto e subsequente eliminação de ácido nitroso.

**Leandro Lara de Carvalho.** *Adições Nucleofílicas a Eletrófilos Provenientes do R-(+)-Gliceraldeídoacetonídeo: Estudos Visando a Síntese Diastereosseletiva de  $\beta$ -Hidroxi-Butirolactonas  $\alpha$ -Substituídas*, 2007, Dissertação de mestrado, LaSESB, NPPN, UFRJ.

**RESUMO:** Neste trabalho o R-(+)-gliceraldeídoacetonídeo foi utilizado como *chiron* na síntese de quatro eletrófilos, dentre eles, três gliceraldiminas sem aparente epimerização e um nitroalceno conjugado enantiopuro. As adições conjugadas de benzilamina, (R)-metilbenzilamina e (S)-metilbenzilamina ao nitroalceno forneceram suas respectivas 1,2-nitroaminas em bons rendimentos químicos (70-78%), porém, com pobre diastereosseletividade (1,2 – 2,5:1 r.d). Já a adição-1,2 do ânion nitronato, proveniente do nitrometano, às gliceraldiminas forneceu as mesmas 1,2-nitroaminas, todavia, em baixos rendimentos químicos (25-50%) e pobre a moderada diastereosseletividade (2,2-4:1 r.d.).

Investigações com o intuito de elucidar a estereoquímica relativa das 1,2-nitroaminas obtidas foram imaginadas a partir da obtenção de derivados cíclicos oxazolidinônicos. A adição de metóxido de lítio ao nitroalceno forneceu seu respectivo aduto de Michael em moderados rendimentos químicos (50 e 62%), respectivamente, e baixa a moderada diastereosseletividade (3-4:1 r.d.). Por último, a adição de ânions nitronatos, provenientes do nitroetano, 1-nitropropano e 2-nitropropano, na presença de várias bases, levou a uma mistura isomérica de produtos. Após as adições nucleofílicas às gliceraldiminas e ao nitroalceno quiral, alguns dos adutos gerados foram testados em várias reações de oxidação do carbono  $\alpha$ -nitro a substâncias carboniladas (reação de Nef), porém, somente uma mostrou-se útil ao gerar um  $\alpha$ -aminoéster. Em seguida, este último foi lactonizado a uma  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi-butirolactona, alvo final desta tese, tendo a sua estrutura confirmada pelas técnicas de espectroscopia no infravermelho, RMN-<sup>1</sup>H e análise por espectrometria de massa.

**Érica Velloso Pennaforte.** *Estudos da Adição de Nitroalcanídeos ao (R)-2,3-O-isopropilidenogliceraldeído: Síntese Diastereosseletiva de Nitroálcoois*, 2002, Dissertação de Mestrado, LaSESB, NPPN, UFRJ.

**RESUMO:** Neste trabalho foi estudada a reatividade e a diastereosseletividade da reação nitroaldólica (reação de Henry) entre os nitroalcanos 3-nitropropionato de metila (**6**), 1,1-dimetoxi-3-nitropropano (**17**), 3-nitropropionato de etila (**28**), nitrometano (**39**), nitroetano (**40**), 2-nitropropano (**41**), 2-hidroxi-2-metil-1-nitropropano (**42**) e o (R)-(+)-gliceraldeídoacetonídeo (**23**) em variadas condições reacionais tais como base, temperatura, tempo reacional e volume do nucleófilo. Tais variações não alteraram significativamente a estereosseletividade havendo sempre a formação de todos os diastereoisômeros possíveis em seletividade moderada. Foi também investigada a viabilidade na mistura de nitroálcoois 1,1-dimetoxi-4-hidroxi-(5R,6)-O-isopropilideno-3-nitroexano (**26a-d**) e 4-hidroxi-(5R,6)-O-isopropilideno-3-nitroexanoato de metila (**27a-d**) serem intermediários na síntese dos aminofuranosídeos (**25a-c**).

**André Luiz da Silva Moura.** *Adição Nucleofílica de Nitroalcanóides a Aldiminas Quirais Enantiopuras: Síntese Diastereosseletiva de Nitrodiaminas, 2002, Dissertação de Mestrado, LaSESB, NPPN, UFRJ.*

**RESUMO:** A diastereosseletividade da reação de adição nucleofílica de diversos nitroalcanóides às aldiminas quirais enantiopuras **17** e **51c-d**, sintetizadas a partir do D-(+)-manitol, L-( $\alpha$ )-valina e L-( $\alpha$ )-leucina, respectivamente, foi investigada. Os nitroalcanóides foram gerados a partir dos nitroalcanos correspondentes na presença de Amberlist A-21 sem solvente. Variadas condições reacionais foram estudadas como bases, temperaturas e aditivos na reação de imino-Henry tendo a imina **17** como substrato. Adicionalmente, a utilização de nucleófilos volumosos foi um outro parâmetro investigado por nós. As correspondentes nitrodiaminas oriundas da reação de imino-Henry empregando a imina **51d** como substrato, foram obtidas em rendimentos químicos satisfatórios. Contrariamente, os excessos diastereoisoméricos variaram de moderados a bons e não foi observado sinal de racemização ou de outras reações secundárias.

**Jair Cordeiro Neto.** *Estudos sobre a Reatividade e a Diastereosseletividade da Adição de Ânions Nitronatos a Aldiminas Quirais, 2000, Dissertação de mestrado, LaSESB, NPPN, UFRJ.*

**RESUMO:** Neste trabalho foi estudada a reatividade e a diastereosseletividade da adição nucleofílica de nitronatos de metila, etila e isopropila à imina quiral **87**, obtida a partir do D-(+)-manitol. Os nitronatos foram gerados a partir do nitrometano, nitroetano e 2-nitropropano na presença das bases amberlist A-21 sem solvente,  $Al_2O_3$  sem solvente, TBAF.3H<sub>2</sub>O em THF. As correspondentes nitroaminas foram obtidas em bons rendimentos brutos e modestos rendimentos após purificação. Nenhum ou modesto excesso diastereoisomérico foi obtido (ed = 0 a 33%). Não houve mudança na seletividade com a variação da base ou temperatura (-12°C ou 32°C) empregadas. Quando temperaturas menores (-40°C) foram empregadas não houve reação. A natureza da seletividade do estereoisômero majoritário não foi determinada. Ao contrário da adição à imina do D-(+)-manitol, a adição do nitronato de metila à imina obtida a partir da (S)-leucina, empregando-se  $Al_2O_3$  neutra, amberlist A-21 ou TBAF.3H<sub>2</sub>O como bases não se processou, sendo recuperado o material de partida.



**Ayres Guimarães Dias. Adição de Michael a Enoatos  $\gamma$ -Oxigenados Derivados do D-(+)-Manitol: Parte A: Derivados do Nitrometano como Nucleófilos. Parte B: Derivados da Fenilbenzilsulfona Como Nucleófilos. 1998**, Tese de doutorado, NPPN, UFRJ.

Tese de Doutorado realizada no LQB em co-orientação com o Prof Paulo R. R. Costa

**RESUMO:** A estereoquímica da adição de Michael entre o fenilnitrometano e enoatos quirais  $\gamma$ -oxigenados derivados do D-(+)-manitol foi avaliada. A reação conduz a formação de dois novos centros estereogênicos: Em C-3 (*Sin* ou *anti* em relação ao centro  $\gamma$ -oxigenado) e no carbono substituído pelo grupo nitro. Independentemente da estereoquímica dos aceptores (E ou Z), do tempo reacional, da base empregada (TBAF ou DBU) e da temperatura, o aduto de Michael foi obtido em alta diastereosseletividade *sin* (e.d.=80%), em rendimentos químicos de 55-60%. O segundo centro estereogênico gerado (nitrometínico) foi obtido sem estereocontrole (1:1 a 1:4). O assinalamento da estereoquímica *sin* do aduto de Michael foi baseada na análise de constantes de acoplamento no espectro de RMN-H dos correspondentes derivados  $\gamma$ -lactônicos desnitrados. Uma racionalização mecanística para a diastereosseleção obtida foi proposta. O 3,4-metilenodioxifenilnitrometano e o 3,4-dimetoxifenilnitrometano também foram sintetizados e usados como nucleófilos. Estes derivados deram origem a uma mistura complexa de produtos, dentre os quais os respectivos adutos e cetonas derivadas da reação de Nef nos adutos formados.

A fenilbenzil sulfona, 3,4-metilenodioxibenzilfenil sulfona e a 3,4-dimetoxibenzilfenil sulfona foram preparadas em bons rendimentos e a estereosseletividade da reação de Michael dessas espécies com os enoatos já mencionados foi também avaliada. As estereosseleções mostraram-se independentes da natureza do grupo éster no enoato e do padrão de substituição dos anéis aromáticos nas sulfonas. Para a fenilbenzilsulfona, quando a reação foi processada e interrompida a  $-78^{\circ}\text{C}$  (controle cinético), uma mistura de adutos *sin/anti* (45/55) foi observada. A estereoquímica do centro metinossulfônico não foi determinada. Em contraste, quando a reação foi interrompida à temperatura ambiente (controle termodinâmico) uma alta diastereosseletividade *sin* ( $\geq 95:5$ ) foi obtida. O emprego de 3,4-metilenodioxibenzilfenilsulfona e 3,4-dimetoxibenzilfenilsulfona como nucleófilo em reações sob controle termodinâmico, conduziram aos correspondentes adutos *sin* em excelentes diastereosseletividades ( $\geq 95:5$ ). O grupo sulfona foi, em alguns casos, removido com amalgama de sódio 6%. Há evidências, que à temperatura ambiente, o controle do curso reacional é termodinâmico.

**Américo Caiado Pinto. Adição de Nitrometano a Enoatos Substituídos na Posição  $\alpha$  Derivados do R-(+)-Gliceraldeído Acetonídeo: Obtenção de  $\gamma$ -Butirolactonas Trissubstituídas, 1997**, Dissertação de Mestrado, NPPN, UFRJ.

Dissertação realizada no LQB em co-orientação com o prof Paulo R. R. Costa

**RESUMO:** Para enoatos quirais alquilados na posição  $\alpha$  (alquil=metil, E-**58** e Z-**58**; alquil=benzil, **59** como uma mistura de isômeros E e Z), preparados a partir do (R)-(+)-gliceraldeído acetonídeo **53**. Uma adição de Michael *sin* seletiva de nitrometano foi observada (configuração S na nova ligação carbono-carbono gerada) enquanto o segundo centro quiral, formado na posição  $\alpha$ , foi obtido como uma mistura de epímero. Os adutos *sin* **60a** e **60b** (epímeros no carbono  $\alpha$ ) foram formados com e.d.>90% a partir do enoato Z-**58**, enquanto a partir do enoato E-**58** o e.d. desses adutos baixou para 50%. Surpreendentemente, os adutos **61** (mistura de epímeros no carbono  $\alpha$ ) foram obtidos em alto e.d. (>90%) a partir do enoato **59** (E/Z - 1,8:1,0). A configuração absoluta desse adutos foi determinada, através da sua transformação em suas respectivas  $\gamma$ -butirolactonas trissubstituídas **62a**, **62b**, **63a** e **63b**, seguida pela análise cristalográfica de raio-X (**62b** e **63a**) e transformação química (**62a** e **63b**).

**Jerônimo da Silva Costa.** *Adição Conjugada Sin-Diastereosseletiva de Derivados do Nitrometano a Enoatos  $\gamma$ -Oxigenados Obtidos a partir do R-(+)-Gliceraldeído Acetonídeo*, 1996, Tese de doutorado, NPPN, UFRJ.

Tese de Doutorado realizada no LQB em co-orientação com o prof Paulo R. R. Costa

**RESUMO:** Uma diastereosseletividade *sin* foi obtida através de adições de Michael de uma série de derivados primários e secundários funcionalizados do nitrometano **4a-e** aos enoatos quirais **Z-2a** e **E-2a**, em presença de TBAF.3H<sub>2</sub>O ou DBU. Independente da base empregada, os adutos *sin*-**5a-e** foram obtidos em bons e.d. (90-100%) a partir das adições de **4a-e** a **Z-2a**. Entretanto, para a adição a **E-2a** o e.d. obtido dependeu da estrutura do nucleófilo. Assim, 50 e 34 % de e.d. foram obtidos para os derivados primários **4a** e **4c**, respectivamente e 0 a 6% de e.d. para os derivados secundários **4b-e**, respectivamente. Uma mistura de epímeros (2:1-1,3:1) foi obtida no centro estereogênico portador do grupo nitro em **5a** e **5c-e**. A razão epimérica *sin:anti* na nova ligação C-C gerada mostrou ser cineticamente controlada, enquanto a razão epimérica no centro estereogênico C-NO<sub>2</sub> mostrou ser controlada termodinamicamente. Os adutos **5a,b** foram transformados em *cis*- $\beta,\gamma$ -dissubstituídas- $\gamma$ -butirolactonas **13** e **17**. Uma racionalização mecanística para explicar as diastereosseletividades observadas foi também proposta.

**Cleide de Barros Lima Freitas.** *Adição de Michael Diastereosseletiva a Enoatos Derivados do (S)-2-O-Benziloxigliceraldeído*. Dissertação de Mestrado, 1996, NPPN, UFRJ.

Dissertação realizada no LQB em co-orientação com o prof Paulo R. R. Costa

**RESUMO:** A adição conjugada de nitroderivados aos sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados **45b** e **46b**, obtidos em suas formas enantiomericamente puras a partir do ácido L-(+)-tartárico **44** foi investigada. A adição do ânion do nitrometano foi realizada com sucesso e mostrou ser dependente da geometria da ligação dupla. Uma *sin*-seletividade alta foi observada para o enoato *Z* (90% de e.d.), ao passo que uma seletividade moderada foi observada para o enoato *E* (52% de e.d.). O assinalamento da estereosseletividade *sin* foi baseada na análise das constantes de acoplamento observadas no espectro de RMN-H e NOE dif da  $\delta$ -lactona **57**.