

Universidade de Brasília
Instituto de Química –IQ/UnB
Departamento de Pós Graduação

**Estudos Visando a Síntese dos Anéis C e D de
Esteróides**

Tese de Doutorado

Carlos César da Silva

Brasília - 2005

Universidade de Brasília
Instituto de Química –IQ/UnB
Departamento de Pós Graduação

**Estudos Visando a Síntese dos Anéis C e D de
Esteróides**

Carlos Cézar da Silva

Orientador: Prof. Peter Bakuzis

*Tese apresentada ao Instituto de Química da Universidade
como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor*

Brasília - 2005

A Deus.

A minha esposa Madalena e meus filhos Rafael e Samuel.

Aos meus pais José Antonio e Maria do Carmo.

A minha irmã Lúcia Helena pelo incentivo.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Peter Bakuzis pela orientação, respeito, amizade e sobretudo pela oportunidade de aprendizagem a um aluno com modesto conhecimento em química orgânica e com dificuldades financeiras, porém com muita perseverança.

À minha esposa Madalena e meus filhos Rafael e Samuel por compreender que estive ausente em alguns momentos, porém sempre presente em todos.

À Universidade de Brasília, Instituto de Química pelo apoio e ao Conselho Nacional para o Desenvolvimento Tecnológico (CNPq) pela concessão da bolsa de estudos.

Aos professores membros da banca examinadora: Olívia Ottoni de Souza Campos, Carlos Kleber Zago de Andrade, Maria Lucília dos Santos, Rosimeire Pereira Alves da Cruz e Maria Márcia Murta. Em especial a Prof^a. Olívia Ottoni pelo incentivo para o término do trabalho, Carlos Kleber, coordenador da pós-graduação do Instituto de Química pela compreensão e diálogo na reta final e a Lucília Santos pela revisão minuciosa da tese.

Aos meus familiares, especialmente aos irmãos Paulo, José Carlos, Maria das Graças, Filomena, Sebastião, Antonio Luiz, Lúcia Helena e Cláudio que sempre me incentivaram nesta caminhada.

Ao meu sogro Paulo Evangelista e minha sogra Maria José pela confiança e pelo apoio financeiro na minha chegada em Brasília.

Ao meu amigo Afrânio com quem exercitei muita cidadania e isto proporcionou aprendizagem em química orgânica durante todos estes anos em que, com humildade e dignidade conduzimos o laboratório, apesar da pouca estrutura, escassez de solventes, mas sempre com bom humor.

Aos meus amigos José Pacífico pela sua amizade e estímulo profissional, Amaury com quem aprendi muito na bancada como conduzir o laboratório e Ricardo Matos que além de prestativo é apreciador de boas músicas.

Aos alunos de técnica de pesquisa e de estágio aos quais pude contribuir para a formação acadêmica: Afrânio, Ângelo, Sérgio, Sérgio Cidreirus, Marcelo, Luiza, Franciscisco, Nélio, Breno, Taís, Hariadne, Adão, Dênio e Adolfo.

Aos demais professores do Instituto de Química: Gerson Mol, Roberto Politi, Wildson dos Santos, Roberto Ribeiro, Antonio Guaritá e Jurandir Rodrigues,

e em especial aos da área de Química Orgânica com quem tive um maior relacionamento profissional (Inês Sabioni, Cláudia Gorini, Hugo Clemente e Amarilis Neder).

Ao professor Alexandre Prado pela colaboração, e amizade, apesar do pouco tempo em que convivemos no laboratório e aos seus alunos Edimar, Elaine, Jocilene, Lucas, Lucas Bolzon e Aline pela amizade e sobretudo pelo respeito.

Aos colegas do curso de pós-graduação, em especial Sidnei Luis, Aparecida Prado, Andrey, Marcelo, Glauciete, Meire, Kênia Godoy, Robledo, Neucírio, Guilherme, Andrea Leal, Nilton, Ana Paula, Wender, Lígia, Jean Clay, Ednéia, Karin, Carlos Roberto, Lúcio Paulo, Andrea Leal, Rafael, Lincoln, Otilie, Luana, Sayuri, Andrea Costa e Patrícia Sobral.

À Fundação Educacional do Distrito Federal pela licença para estudos e à Faculdade da Terra de Brasília pela oportunidade de trabalho durante o período sem bolsa de estudos.

Ao Centro de Educação Federal e Tecnológica de Goiás – CEFETGO Unidade Descentralizada de Jataí, pela oportunidade de trabalho e especialmente aos professores Wagner e Roberlan pela sensibilidade reta final do trabalho.

Aos amigos de Sobradinho, Nílton César e Janete, Francisco e Valéria, Iris e Carlos, Elaine e Celmo, Soraia e João, Cláudia e Júnior, Ozita e Acilon, Fabíola e sua família pelo convívio social pouco comum em Brasília.

Aos funcionários do instituto de química em especial, Júnior, Vênis, Jean, Inocência, Francisca, Clea, Teles, Reginaldo, Humberto e outros que possam ter colaborado indiretamente para a realização do trabalho.

Aos membros do laboratório de Instrumental, Aldo e especialmente Wilson pelos espectros de ressonância magnética de hidrogênio em 90 MHz e infravermelho. Viviane Falcomer e a Prof.^a Inês Sabioni Resck pelos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio em 300 MHz/7,05T e de carbono em 75 MHz/7,05T.

RESUMO

A síntese de produtos naturais complexos, a exemplo dos esteróides ainda ocupa posição central nas pesquisas em química orgânica, não só pelo desafio em sintetizar moléculas complexas, mas também pela possibilidade de desenvolvimento de novas metodologias em síntese orgânica.

Os esteróides são compostos contendo quatro ou mais anéis fundidos e com elevado número de centros quirais, o que lhes confere uma alta complexidade estereoquímica. A importância farmacológica dos esteróides os torna alvos sintéticos extremamente importantes.

A síntese total ou parcial dos esteróides tem sido usada para demonstrar e testar novas metodologias e estratégias sintéticas. Os métodos de síntese conhecidos são ainda limitados pelo número excessivo de etapas e poucos permitem a preparação de análogos para que as atividades biológicas possam ser estudadas sistematicamente.

O objetivo do trabalho é o de desenvolver metodologias inéditas e mais convergentes para a síntese de esqueletos esteroidais, utilizando matérias-primas simples, e quando possível de menor custo econômico.

Assim, 2-feniltiociclopent-2-en-1-ona, sintetizado or meio de metodologia desenvolvida na própria UnB, e 2-metilciclopent-2-en-1-ona foram utilizados como material de partida em três propostas metodológicas visando a construção dos 4 anéis esteroidais com a estereoquímica correta em número reduzido de etapas.

Novos intermediários com potencial sintético foram preparados com boa estereosseletividade na junção C/D, em condições brandas e utilizando materiais de partida de baixo custo.

ABSTRACT

The total synthesis of natural products still occupies a central position in the field of organic synthesis research, not only for the academic challenges of preparing complex molecules, but also to permitte the developing of new methodologies.

The steroids are compounds contain tetracyclic systems bearing an elevated number of asymmetric centers and many functional groups, which lead to complex stereochemistry. The pharmacological and comercial properties of the steroids makes them very important synthetic targets.

The total or parcial synthesis of steroids have been used to test new synthetic methodologies. The synthetic strategies described in the literature still utilize a large number of steps and only a few permit the preparation of analogs required for testing biological ativities sistematically.

Therefore, the central objective of the present work is the development of new and convergent methodologies for the synthesis of steroid tetracyclic systems using accesible and low cost starring materials.

Three general strategies were tested in order provide several intermediates with synthetic potential, including some new compounds. In these strategies 2-phenylthiocyclopent-2-en-1-one and 2-methylcyclopent-2-en-1-one were explored as the main starting materials.

Using mild conditions and low cost starting materials, we synthesized several new intermediates with synthetic potential and good stereoselectivity on the C/D ring junction of the steroids.

ÍNDICE

| | |
|--|-----|
| Resumo | vi |
| Abstract | vii |
| Lista de Abreviaturas | ix |
| Lista de Esquemas, Tabelas e Figuras | x |
| 1. Introdução | 01 |
| 2. Objetivos | 14 |
| 3. Resultados e Discussão | 15 |
| 3.1 Proposta Metodológica I: Adição ao cetossulfeto derivado da ciclopentanona | 15 |
| 3.2 Proposta Metodológica II: | 23 |
| 3.2.1 Adição de Nitrometano à 2-metilciclopent-2-en-1-ona | 23 |
| 3.2.2 Adição de Nitroetano à 2-metilciclopent-2-en-1-ona | 34 |
| 4. Conclusões Gerais | 41 |
| 5. Parte Experimental | 43 |
| 6. Bibliografia | 72 |
| 7. Espectros selecionados | 75 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|--------|---------------------------------|
| Ar | arila |
| CCD | cromatografia em camada delgada |
| DMF | N,N-dimetilformamida |
| DMSO | dimetilsulfóxido |
| D.S | Dean-Stark |
| Et | etila |
| HMPA | hexametafosfororamida |
| IV | infravermelho |
| LDA | diisopropilamideto de lítio |
| Me | metila |
| MS | peneiras moleculares |
| NBS | N-bromossuccinimida |
| NCS | N-clorossuccinimida |
| Np | naftaleno |
| Nu | nucleófilo |
| °C | graus Celsius |
| Ph | fenila |
| p-TsOH | ácido p-toluenossulfônico |
| RMN | ressonância magnética nuclear |
| TA | temperatura ambiente |
| TBS | terc-butildimetilsilila |
| THF | tetraidrofurano |
| TMG | tetrametilguanidina |
| Triton | trimetilbenzilamônio |

LISTA DE ESQUEMAS, TABELAS E FIGURAS

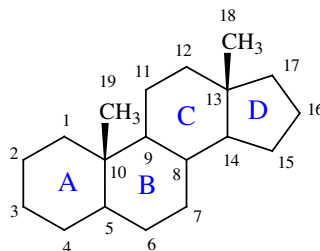
| | |
|---|----|
| Esquema 1. Síntese da Equilenina (1) | 06 |
| Esquema 2. Adição 1,4 x 1,2 de Nucleófilo à Ciclopent-2-en-1-ona ativada | 07 |
| Esquema 3. Adição 1,4 de Reagente de Grignard utilizando Cobre (I) | 07 |
| Esquema 4. Síntese do esteróide 12 via adição 1,4 conjugada | 08 |
| Esquema 5. Síntese do Bloco CD das Vitaminas D | 09 |
| Esquema 6. Síntese de hidrindenona 17 , precursora de esteróides | 10 |
| Esquema 7. Síntese de hidrindenona 19 via anelação de Robinson | 10 |
| Esquema 8. Síntese de triciclo para preparação de glucocorticóides | 11 |
| Esquema 9. Síntese do astrogorgiadiol (25) | 12 |
| Esquema 10. Resumo da síntese total do Desogestrel® por Corey e Huang | 13 |
| Esquema 11. Esquema Geral para a Síntese de Esteróides | 14 |
| Esquema 12. Resumo da Proposta Metodológica I | 15 |
| Esquema 13 Resumo da Síntese do Fenilssulfeto 27 | 16 |
| Esquema 14 Síntese do Arilcetossulfeto 28 | 17 |
| Tabela 1. Estudo metodológico para metilação de 3-(4-metoxifenil)-2-fenilsulfanilciclopentan-1-ona (28) | 18 |
| Esquema 15 Metilação de 28 | 18 |
| Esquema 16 Alquilação do cetossulfeto 29 | 19 |
| Esquema 17. Preparação de 30 via eliminação de tiofenila e alquilação de 33 | 20 |
| Esquema 18. Tentativa de síntese do triciclo 31 | 21 |
| Figura 1. Proposta para o produto da reação de Friedel-Crafts | 22 |
| Esquema 19. Resumo da proposta metodológica 3.2.1 | 23 |
| Esquema 20. Síntese da 2-meticiclopent-2-en-1-ona (13) | 24 |
| Esquema 21. Síntese da nitro cetona 34 | 25 |
| Esquema 22. Síntese da imina 35 | 26 |
| Esquema 23. Preparação do intermediário 36 via hidrólise de 35 | 26 |
| Esquema 24 Síntese do intermediário 36 via catálise ácida | 27 |
| Esquema 25 Tentativa de síntese da indenona 44 | 28 |
| Esquema 26. Síntese do nitrocetal 46 | 28 |
| Esquema 27 Metodologia para ciclização dos anéis A,B e C | 29 |
| Esquema 28. Oxidação do grupo nitrometila em 36 para a preparação de 37 | 30 |
| Esquema 29. Acoplamento para a síntese de 38 , via reação de Mukaiyama | 30 |

| | |
|--|----|
| Esquema 30. Acoplamento de McMurry para a síntese de 39 | 31 |
| Esquema 31. Síntese do heterociclo 47 | 32 |
| Esquema 32. Resumo da proposta metodologia 3.2.2 | 34 |
| Esquema 33. Síntese do intermediário 48 | 34 |
| Esquema 34. Síntese do intermediário 49 | 35 |
| Esquema 35. Síntese do intermediário 50 | 36 |
| Esquema 36. Proposta para a síntese de 51 | 36 |
| Esquema 37. Resumo da proposta metodológica para a síntese Vitamina D | 37 |
| Esquema 38. Síntese do intermediário 53 (Método 1) | 37 |
| Esquema 39. Síntese do intermediário 53 (Método 2) | 38 |
| Esquema 40. Síntese do intermediário 54 | 38 |
| Esquema 41. Tentativa da síntese de 56 , | 39 |

Introdução

INTRODUÇÃO

Os esteróides são compostos triterpênicos possuindo um sistema tetracíclico peridrofenantrênico, sendo os anéis denominados A,B,C, de seis membros, e o D de cinco, conforme estrutura abaixo.



Dentre os esteróides destacam-se as progestinas que têm sido amplamente utilizadas como fármacos nas últimas décadas¹. Estas podem ser agrupadas em estranos,13-metil e gonanos 13-etil, substituídas, (maiores detalhes sobre o tema podem ser consultados na ref. 1b e referências ali citadas).

A complexidade estereoquímica dos esteróides deriva do elevado número de centros estereogênicos e da junção *trans* entre os anéis C e D presentes na maioria deles². São importantes reguladores biológicos que provocam pronunciados efeitos fisiológicos quando administrados aos seres vivos. Entre estes estão os hormônios sexuais, adrenocorticóides, vitaminas D e outros capazes de provocar problemas cardíacos. De grande importância farmacológica, o Brasil os importa em larga escala para o controle de natalidade e de várias doenças.

Os esteróides são sintetizados principalmente a partir dos produtos de degradação química ou biológica de outros esteróides abundantes em plantas. Todavia, há necessidade de se desenvolver novas metodologias de síntese total, pois o setor farmacêutico não pode ser totalmente dependente de plantas cultivadas em regiões cuja disponibilidade decorre de fatores climáticos, econômicos ou até políticos.

Estruturas análogas e farmacologicamente ativas, que não poderiam ser preparados convenientemente a partir de esteróides já disponíveis e de menor

¹ a) North American Menopause Society Position Statement, *Menopause*, **2003**, *10*, 113.

b) Luz, A. A. M.; Estudos Visando a Obtenção de Intermediários Versáteis na Síntese de Progestinas, Dissertação de Mestrado, UnB, **2005**

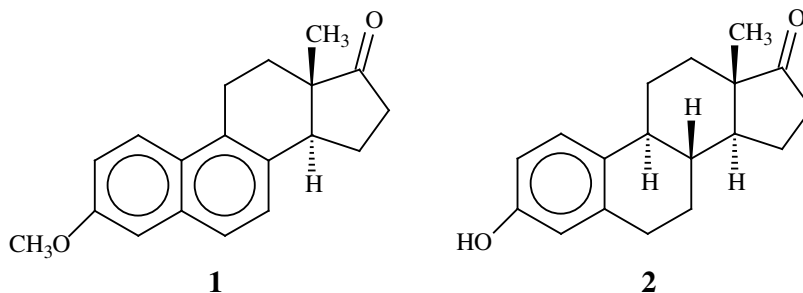
² Corey, E. J.; Huang, A. X.; *J. Am. Chem.Soc.*,**1999**, *121*, 710

custo, justificam o desenvolvimento de novas metodologias envolvendo intermediários versáteis que possam se constituir em precursores de uma classe inteira de esteróides.

A elucidação das estruturas dos esteróides levou várias décadas e, em 1928, Wieland e Windaus receberam o prêmio Nobel de química pelos estudos com estruturas de esteróides. Após a resolução da estrutura da equilenina (**1**) em 1939^{3c}, um dos mais simples hormônios sexuais entre os esteróides naturais, um novo rumo foi tomado pelos químicos orgânicos sintéticos.

As sínteses totais de esteróides vêm sendo realizadas há cerca de setenta anos, desde a preparação da equilenina (**1**) por Cohen em 1935^{3d}. Nos anos subseqüentes, foram sintetizadas centenas de esteróides utilizando metodologias sempre mais seletivas e eficientes, com estratégias mais convergentes, menos poluentes e menos dependentes de energia nas etapas de transformação química ou na separação e purificação dos produtos.

Em 1948, a estrona (**2**), um esteróide de maior complexidade estereoquímica (quatro centros estereogênicos) teve a sua estrutura determinada^{3a,b}. Desde então, uma série de esteróides foram sintetizados e devido ao conhecimento da complexidade estereoquímica, ficou evidente que seria impossível a síntese de esteróides sem a introdução dos conceitos de análise conformacional⁴.

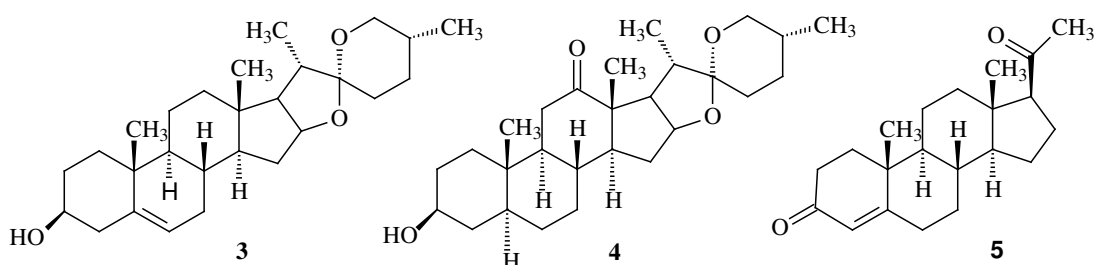


Após a descoberta dos esteróides, centenas de plantas foram estudadas com o objetivo de descobrir moléculas contendo um sistema de anéis do tipo esteroidal que pudesse se constituir como matéria-prima na síntese de outros

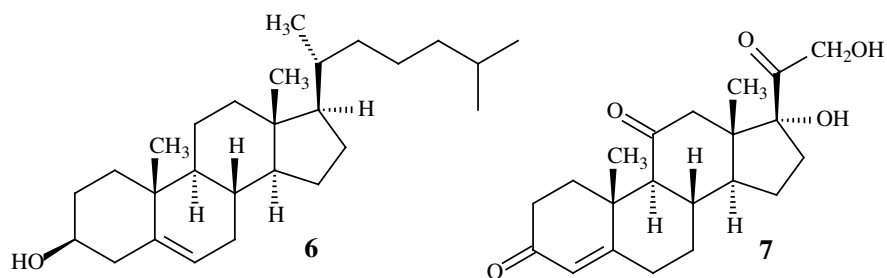
³ a) Anner, G.; Miescher K. *Experientia*, **1948**, *4*, 25 b) Anner, G.; Miescher K. *Helv. Chem. Acta*, **1948**, *31*, 2173; Anner, G.; Miescher K. *Helv. Chem. Acta* **1949**, *32*, 1957;. c) Bachmann, W.E.; Cole, W.; Wilds, A C. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 974 d) Cohen, A.; Cook, J.W.; Hewett, C. C. *J. Chem. Soc.*, London, **1935**, 445.

⁴ Barton, D. H. R.; Cookson, R.C. *Quart. Rev. Chem. Soc.* **1956**, *10*, 44.

esteróides. Entre estas, estão as espécies do gênero *Dioscorea* (Dioscoreaceae, cará e inhame). Diferentes espécies de *Dioscorea* contêm sapogeninas esteroidais que, por uma simples hidrólise ácida, liberam uma aglicona principal (sapogenina sem a glicose ligada ao grupo alcoólico do anel A), a diosgenina (**3**). Outra planta comum no México, o agave ou sisal *Agave sisalana perr.* (Agavaceae), rica em sapogeninas esteroidais, fornece a hecogenina (**4**) como aglicona. Estas substâncias podem ser transformadas em progesterona (**5**). Atualmente, a grande maioria dos esteróides (hormônios sexuais e corticoesteróides) é originária das plantas produtoras de sapogeninas esteroidais⁵.

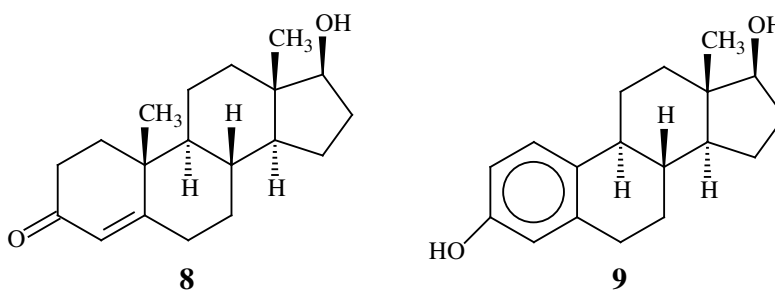


O colesterol (**6**), um dos esteróides mais importantes, é um componente de membranas celulares, também encontrado em grande quantidade no cérebro e fígado, porém, nem todas as suas funções biológicas já são estabelecidas. A cortisona (**7**) e seus derivados estão envolvidos na manutenção do balanço eletrolítico em fluidos do organismo.

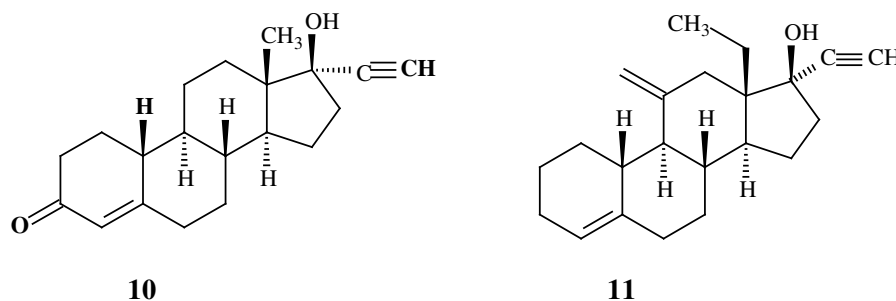


⁵ a) Hostettman, K. *Princípios Ativos de Plantas Superiores*, EduFSCar, **2003** (Escola de Verão em Química Vol. IV). b) Bruneton, J. *Pharmacognosie et Phytochimie, Plantes médicinales, technique et documentation*, Lavoisier, Paris, **1993**. c) Fernandes, P.; Cruz, A.; Angelova, B.; Pinheiro, H.M.; Cabral, J.M.S.; *Enzyme and Microbial Technology*, **2003**, 32, 688; d) Groh, H.; Schön, R.; Ritzau, M.; Rasch, H.; Undisz, K.; Hobe, G. *Steroids* **1997**, 62, 437; e) Hu, S-H; Tian, X-F; Han, G-D *Steroids* **1998**, 63, 88.

Uma variação na biossíntese a partir do colesterol, pode levar à progesterona (**5**), um hormônio sexual feminino. Os hormônios sexuais são responsáveis pelas características masculina ou feminina, bem como aspectos da gravidez. Uma das funções da progesterona é suspender a ovulação em certo estágio do ciclo menstrual e durante o período de gestação. Além do papel de hormônio sexual masculino, a testosterona (**8**) promove o crescimento muscular sendo classificada como esteróide anabolizante. A progesterona é um precursor biossintético do estradiol (**9**), o principal hormônio sexual feminino. Este, por sua vez é substância chave no regulamento do ciclo menstrual feminino e no processo reprodutivo.



A química dos hormônios sexuais teve uma ascensão que culminou nos anos 60 com uma comercialização do primeiro anticoncepcional oral feminino. Substâncias sintéticas, tais como a noretindrona (**10**) e desogestrel[®] (**11**), um dos mais comercializados, foram desenvolvidas e possuem atividade superior à progesterona quando administrados oralmente, pois inibem a ovulação. Por induzir temporariamente a infertilidade, elas formam a base da maioria dos agentes orais contraceptivos.

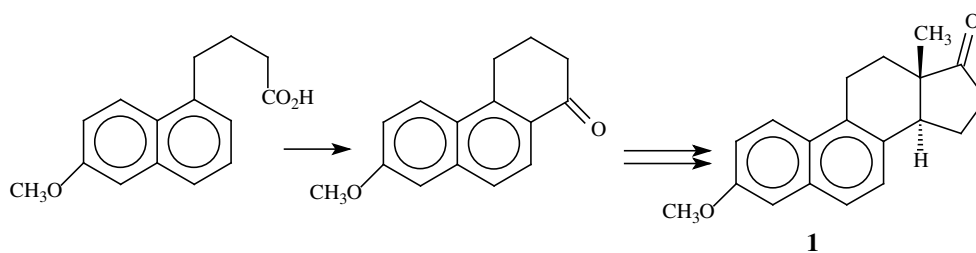


A presente introdução não visa a apresentar uma revisão detalhada sobre síntese total de esteróides, visto que isto se encontra bem documentado em excelentes livros e artigos de revisão⁶. Entretanto, faz-se necessário a citação de alguns trabalhos mais importantes ligados diretamente ao presente estudo, por empregarem adições conjugadas à ciclopentenonas vislumbrando principalmente a construção dos anéis CD com junção *trans*, que podem ser utilizadas posteriormente na síntese total de análogos de esteróides e vitaminas D.

Em qualquer discussão a respeito de síntese de esteróides é necessário definir o que é denominado como síntese total e as sínteses parciais. Aquelas sínteses onde os reagentes e os materiais de partida utilizados não são derivados da degradação de outros esteróides conhecidos são denominadas *sínteses totais*. As sínteses que utilizam compostos derivados da degradação de esteróides que ocorrem naturalmente são denominadas *parciais*^{6c}. Parece lógico que para construir a molécula de um esteróide, o químico orgânico sintético em muitas instâncias começasse com um ou dois anéis fundidos e a estes seriam incorporados cadeias capazes de serem ciclizadas.

As sínteses de esteróides podem ser agrupadas com base na sequência em que os anéis serão formados durante a construção do esqueleto carbônico ou por anéis preformados. A sequência de maior importância histórica é AB→ABC→ABCD e foi usada na síntese da equilenina (**1**), o primeiro esteróide “totalmente” sintético. A síntese desse esteróide exigiu vinte etapas, partindo de um derivado do naftaleno e produzindo a (±) equilenina^{3c,3d} em 2,7% de rendimento global (**Esquema 1**).

⁶ a) Zeelen, F. *J Nat. Prod. Rep.* **1994**, 607 b) Groen, M.B.; Zeelen, R.J. *Recl. Trav. Chem. Pays Bas.* **1986**, 105, 465 c) Taub, D. In *The Total Synthesis of Natural Products*, Ap Simon, J. Ed.; John Wiley: New York, **1984**. d) Blickenstaff, R.T.; Ghosh, A.C.; Wolf G.C. *Total Synthesis of Steroids*; Academic Press: New York. e) Akrem, A A.; Titov, Y. A in *Total Synthesis of Steroids*; Plenum Press: New York, **1970**. f) Zhu, G-D.; Okamura, W.H. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1877; g) Skoda-Foldes, R.; Kollar, L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4095; h) Nemoto, H.; Fukumoto, K. *Tetrahedron* **1998**, 54, 5425; i) Wicha, J.; Jankowski, P.; Marczak, S. *Tetrahedron* **1998**, 54, 12071; k) Hong, B-C, Sarshar, S. *Org. Prep. Proc. Int.* **1999**, 31 (1), 1; l) Hanson, J.R. “Steroids: Reactions & Partial Synthesis” em *Natural Products Reports*, **2005**, 22, 104; m) Ring, S.; Weber, G.; Hillish, A.; Schwarz, J. *Steroids*, **1998**, 63, 21.



Esquema 1. Síntese da equilenina.

Outros pesquisadores utilizam estratégia inversa, partindo do bloco CD com posterior inclusão de outros carbonos a formar os anéis restantes A e B.

A síntese total de esteróides tem sido usada para demonstrar e testar novas metodologias e estratégias sintéticas. É óbvio que para evitar problemas envolvidos na separação de isômeros, é desejável que as etapas sejam altamente estereosseletivas. Apesar do progresso alcançado até hoje, ainda não se atingiu a eficiência da natureza em transformar matérias-primas em alvos complexos e desejados, havendo assim muito espaço para inovações metodológicas e estratégias convergentes.

A grande variedade de estratégias disponíveis aliadas a um controle rigoroso das condições de reação sugerem que uma alta estereosseletividade pode ser alcançada com êxito. Mesmo assim, é notório que os produtos obtidos dessas reações necessitam de um aprimoramento para assegurar pureza enantiomérica e controle de custos para que possam vir a ser alvos de interesse econômico⁷.

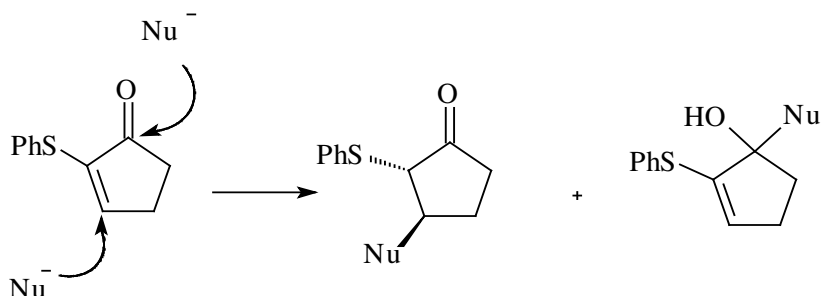
A formação de ligações carbono-carbono é de fundamental importância em síntese orgânica⁸. Por isso, existe um grande número de métodos para a formação deste tipo de ligação visando à síntese de compostos orgânicos, entre eles, os esteróides. Muitas metodologias envolvem a adição de organometálicos ou enolatos a eletrófilos, tais como as reações de Grignard, condensação do tipo aldólica e adição de Michael. A adição enantiosseletiva conjugada nitroalcanos, por exemplo, tem sofrido avanços significativos nos últimos anos⁹.

⁷ Wicha, J.; Grzwacz, P.; Marczak, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5293.

⁸ Carruthers, W.; Coldham, I. *Modern Methods of Organic Synthesis*, 4. ed., Cambridge University Press, **2004**

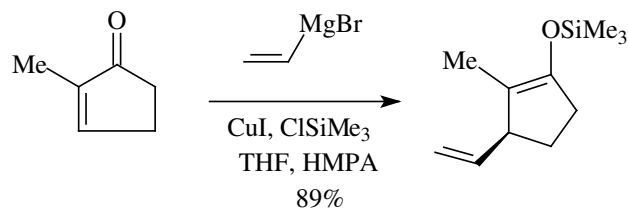
⁹ Hanesian, S.; Pham, V. *Org. Lett.* **2000**, *2* (19), 2975.

Fang demonstrou que as adições de nucleófilos a cetonas α,β -insaturadas são altamente influenciadas pelas condições de reação¹⁰. A regioseletividade (1,4 x 1,2) pode ser influenciada por fatores como tipos de aceptores e doadores de Michael, contra-íon, solvente, nucleófilo e temperatura de reação. Um exemplo de adição de nucleófilos a ciclopentanonas é mostrado no **Esquema 2**.



Esquema 2. Adição 1,4 x 1,2 de nucleófilo à ciclopent-2-en-1-ona ativada.

Embora as reações de Michael em condições apróticas produzam isômeros *cis* e *trans*, os resultados de Fang apontam para a predominância do isômero *trans*. Os melhores nucleófilos para adição 1,4 a compostos contendo carbonila α,β -insaturada ou nitrilas são organocobre ou carbânions estabilizados por um ou dois grupos retiradores de elétrons¹¹. Os reagentes de Grignard podem levar a produtos de adição 1,2 e 1,4, nas reações com sistemas α,β – insaturados. A extensão da adição conjugada 1,4 depende da natureza do substituinte ligado ao sistema eletrofílico da carbonila e da estrutura de organomagnésiano. A adição 1,4 utilizando reagentes de magnésio é mais seletiva na presença de sais de cobre (I) e HMPA¹². Um exemplo desta metodologia é apresentado no **Esquema 3**.

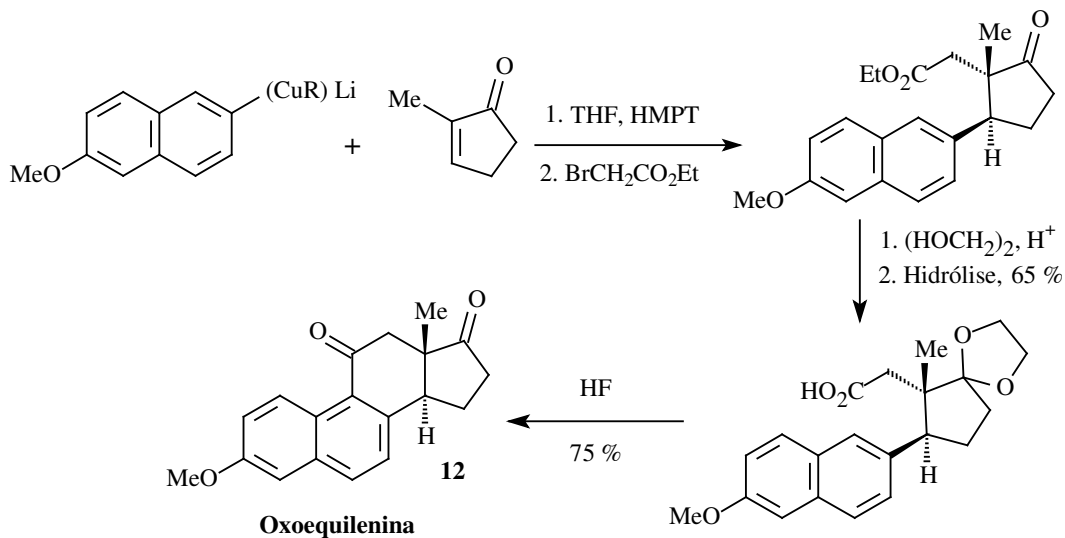


¹⁰ Fang, J. M.; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3464.

¹¹ a) Perlmutter, P. *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, Oxford: Pergamon Press, **1992**, b) Rossiter, B.E.; Swingle, N. M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771.

Esquema 3. Adição 1,4 de reagente de Grignard utilizando cobre (I)¹³.

Posner e colaboradores¹⁴, numa síntese total curta e estereosseletiva do esteróide **12** utilizaram uma ciclização de Friedel-Crafts, onde a criação do anel C é a etapa chave (**Esquema 4**). A estereosseletividade é garantida pelo grupo naftila, na posição 3 da ciclopentanona. Uma desvantagem é a dificuldade de realizar a redução seletiva do grupo naftil para formar o correspondente anel dos esteróides alifáticos.



Esquema 4. Síntese do esteróide (**12**) via adição 1,4 conjugada.

Dentre as estratégias mais citadas, observa-se que poucos métodos foram desenvolvidos para a obtenção estereosseletiva dos centros que ao final correspondam aos carbonos C_{13} e C_{14} na estrutura básica dos esteróides (a junção *trans* dos anéis C e D). Neste caso, a maioria das estratégias desenvolvidas começa com o anel D e utiliza reações em tandem¹⁵, a partir de 2-metilclopent-2-en-1-ona (**13**) ou equivalente. Após um ataque nucleofílico, é introduzido um eletrófilo adequado para permitir uma ciclização posterior que possa levar à formação do anel C.

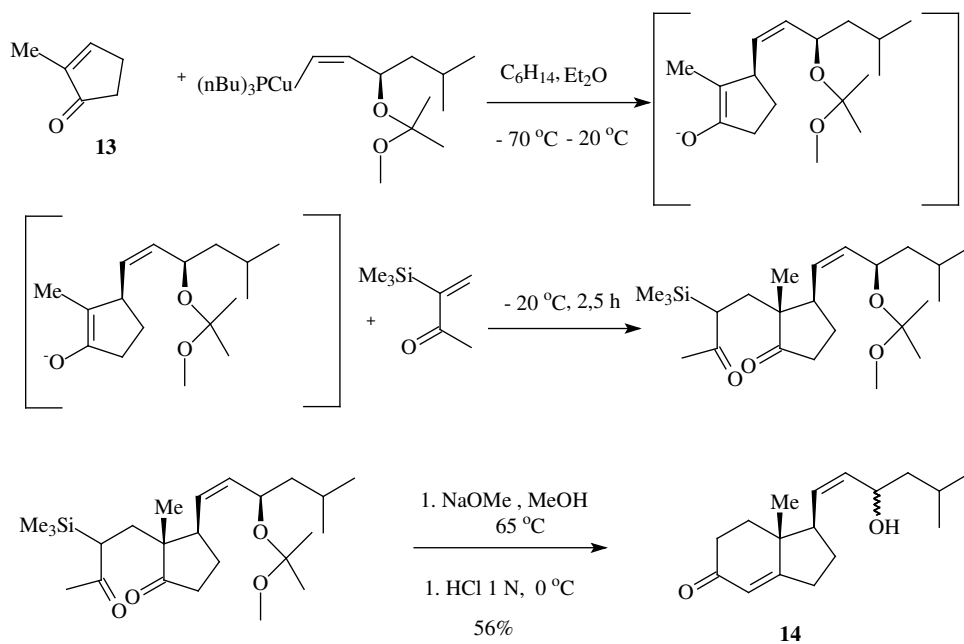
¹² Taylor, R.J.K. Organocopper Conjugate Addition – Enolate Trapping Reactions, *Synthesis*, **1986**, 364, *Organocopper Reactions, A Practical Approach*, Oxford: Oxford University Press, **1994**.

¹³ Reetz, M.T.; Kindler, A. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 502, C5-C7.

¹⁴ Posner, G.H.; Chapdelaine, M.J.; Lentz, C.M. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3661.

¹⁵ Titze, L.F.; Beifuss, U. *Sequential Transformations in Organic Chemistry, Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 32, 131.

As reações de Michael, em tandem, podem ser aplicadas a partir da ciclopentenona citada acima, visando à síntese de tetraidroindanos, esteróides e precursores de esteróides. Uma consecutiva adição dupla de Michael foi utilizada por Takahashi *et al*¹⁶. na síntese de um bloco de anéis CD de forma enantiomericamente pura, pela transformação de 2-metilciclopent-2-en-1-ona (**13**) no intermediário **14** (**Esquema 5**), que posteriormente pode ser usado para a síntese de vitaminas do grupo D.



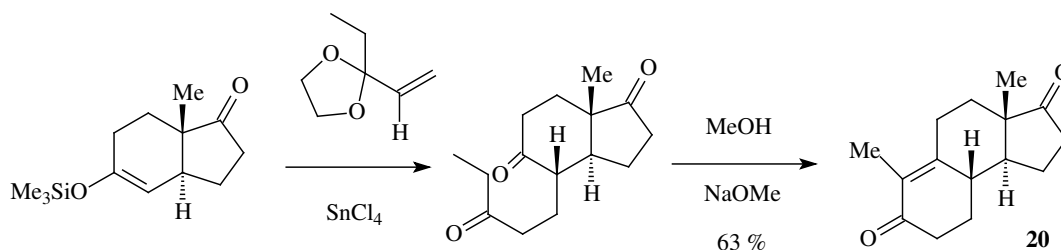
Esquema 5. Síntese do bloco CD das vitaminas D.

Um outro exemplo da síntese da vitamina D e bloco de anéis CD para os esteróides foi apresentado por Wicha e colaboradores⁷, partindo também de 2-metilciclopent-2-en-1-ona (**13**). Estes autores foram motivados à época pela descoberta de novas propriedades biológicas de metabólitos da vitamina D_3 e análogos. A elegância da síntese está na combinação da adição conjugada de Mukaiyama entre **13** e o cetal **15** para levar a **16**, um intermediário chave que seria transformado na hidrindenona **17** com alta diastereosseletividade, conforme demonstrado no **Esquema 6**.

¹⁶ a) Takahashi, T.; Okumoto, H.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1925 b) Takahashi, T.; Naito, Y.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5261.

é importante porque até a sua publicação não havia divulgação da anelação de Robinson a partir de **18** para a formação de **19**.

Os glucocorticóides sintéticos e naturais são importantes compostos usados como drogas contra muitas doenças. Daniewski *et al*¹⁸ publicaram uma síntese curta de sistemas tricíclicos, os quais podem ser convertidos em glucocorticóides. Os autores apresentam a obtenção do triciclo **20** em duas etapas, com rendimento de 39-53%, abrindo uma nova possibilidade para a síntese total de esteróides (**Esquema 8**).



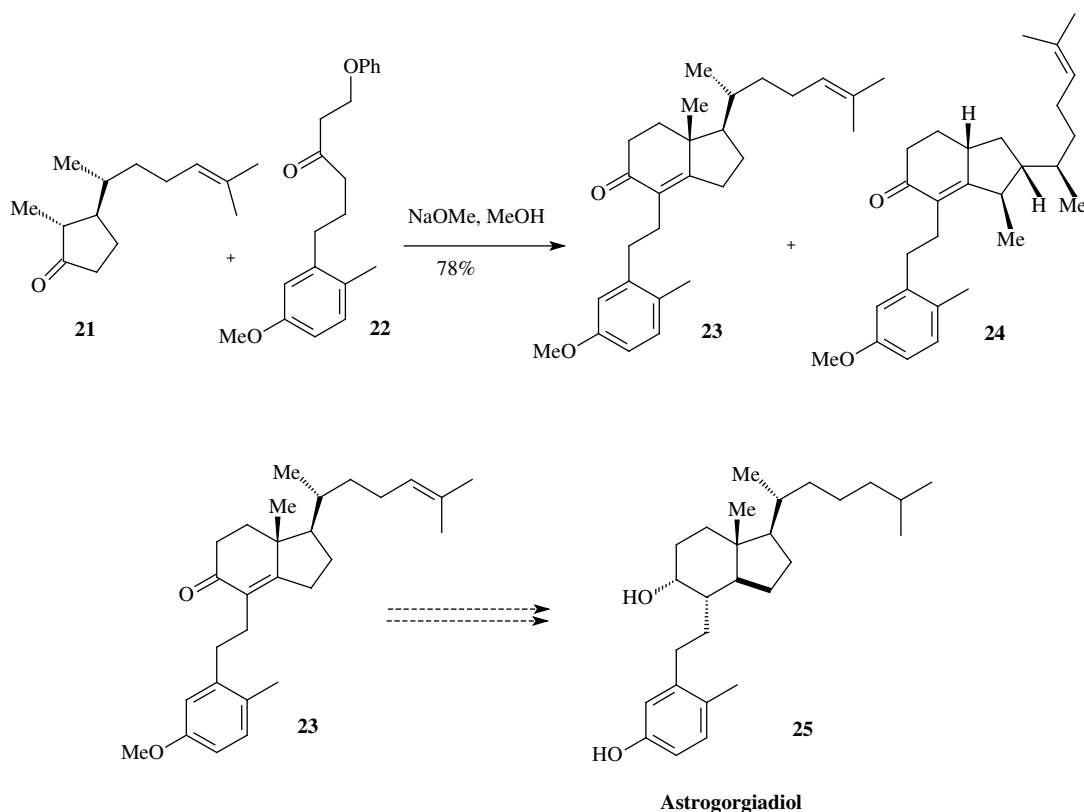
Esquema 8. Síntese de triciclo para preparação de glucocorticóides.

O desenvolvimento de metodologia geral para a preparação de produtos naturais policarbocíclicos, com controle de configuração relativa e absoluta, tem sido explorado na química orgânica sintética¹⁹. Neste artigo, os autores exploram a dificuldade de se controlar um centro estereogênico no carbono que se liga à cadeia lateral de vitamina D e análogos. O alvo sintético foi astrogorgiadiol (**25**) produto natural ativo fisiologicamente que controla vários processos no corpo humano relacionados ao controle dos níveis de cálcio no sangue.

No **Esquema 9** é apresentado um resumo da estratégia utilizada para a síntese de **23**, a partir dos intermediários **21** e **22**.

¹⁸ Daniewski, A. R., Pietrowska, E., Wojciechowska, W. *Liebigs Ann. Chem.*, **1989**, *11*, 1061.

¹⁹ Taber, D.F, Malcon, S.C. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 944.



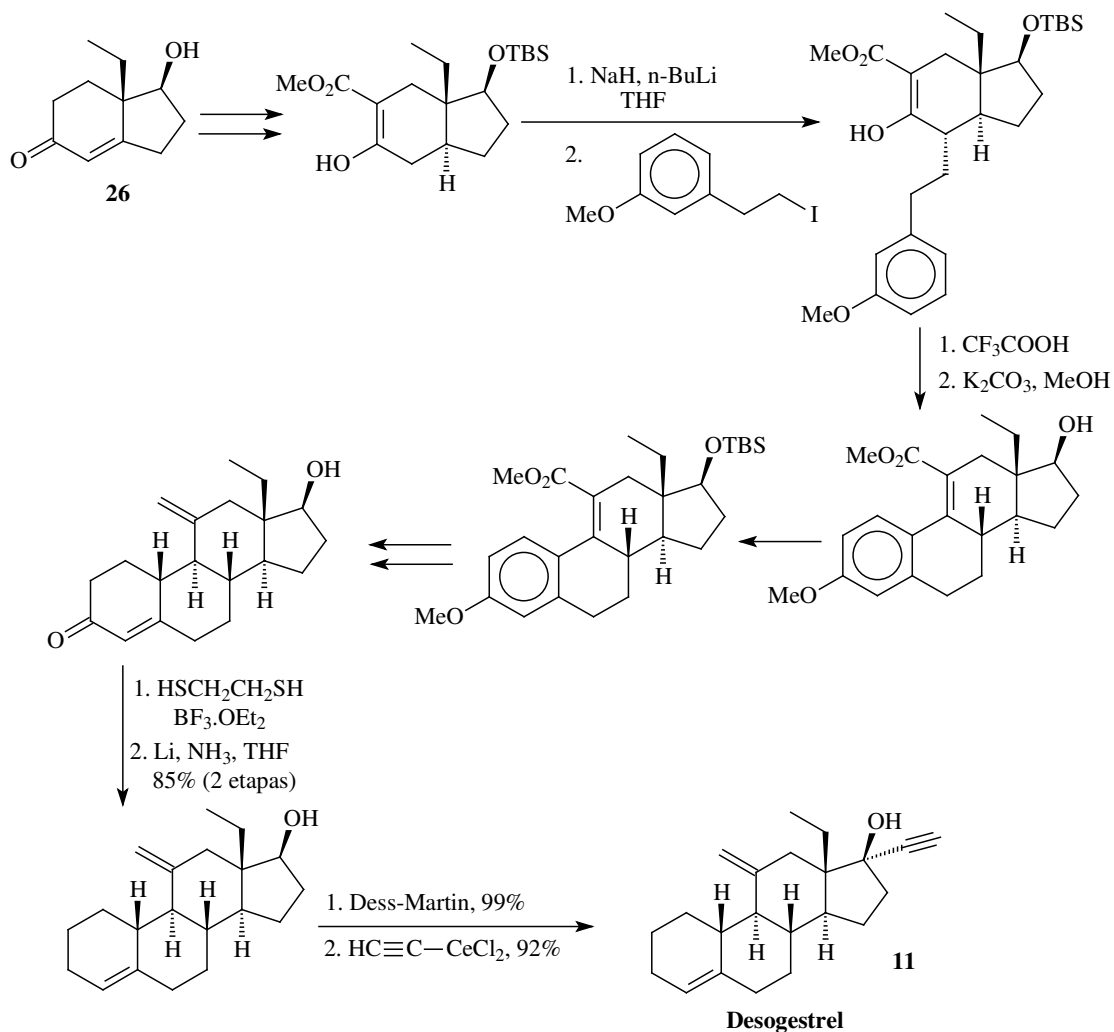
Esquema 9. Síntese de astrogorgiadiol (25).

A grande contribuição deste trabalho é o acoplamento entre **21** e **22** seguida da anelação de Robinson para formar os anéis C e D com rendimento de 78%. Embora houvesse a formação de 10% do regioisômero **24**, isto não prejudicou a síntese, pois este foi eliminado em etapas posteriores da rota sintética.

Um ponto negativo dessa síntese é o número elevado de etapas para a preparação de **21**, embora citronelal, um composto abundante na natureza, de baixo custo e possuindo um centro quiral tenha, sido usado como matéria-prima.

Corey e Huang² publicaram uma síntese total do contraceptivo oral mais vendido no mundo, o desogestrel[®] (**11**). A síntese é curta e tem potencial para a produção industrial do composto, pois a usada comercialmente é realizada em 24 etapas a partir de diosgenina (**3**) (produto natural). A metodologia dos autores requereu 14 etapas e parte de cetoálcool quiral **26**. O sucesso da síntese pode ser explicado por fatores como: o material de partida já sendo quiral e a rapidez e

simplicidade para a construção do sistema de anéis, especialmente o anel B. Desenvolveu-se um novo método para a geração da correta estereoquímica para as junções C/D e B/C, além do controle régio e estereoquímicos de outros centros (**Esquema 10**).



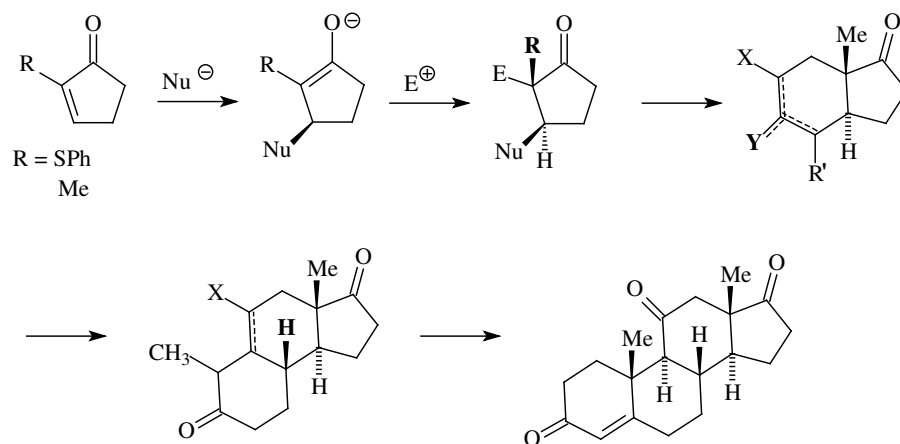
Esquema 10. Resumo da síntese total do Desogestrel[®] por Corey e Huang.

Objetivos

2. Objetivos

O objetivo central deste trabalho é o desenvolvimento de metodologias inéditas para a síntese dos anéis C e D dos esteróides.

A estratégia escolhida começa com o anel D e utiliza reações em tandem²⁰ a partir da 2-metilciclopent-2-en-1-ona ou seu equivalente (2-tiofenilciclopent-2-en-1-ona). Após um ataque nucleofílico e introdução de eletrófilo substituído adequadamente para uma ciclização posterior, visando a formação do anel C. A partir deste, seriam introduzidos os outros anéis, algumas vezes utilizando metodologias já descritas na literatura. A fim de tornar as seqüências mais convergentes, planejamos também incorporar os carbonos necessários para formar os anéis B já no primeiro estágio, ou até introduzir todos os carbonos requeridos nas reações em tandem (**Esquema 11**).



Esquema 11. Esquema Geral para a Síntese de Esteróides.

Para atingir nossos objetivos, propusemos duas estratégias metodológicas que possuem como ponto comum reações de adição 1,4 a ciclopentenonas substituídas na posição 2.

²⁰ a) HO, T.L. "Tandem Organic Reactions" John Wiley; New York, 1992; b) Tietze, L.F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, 32, 1312.

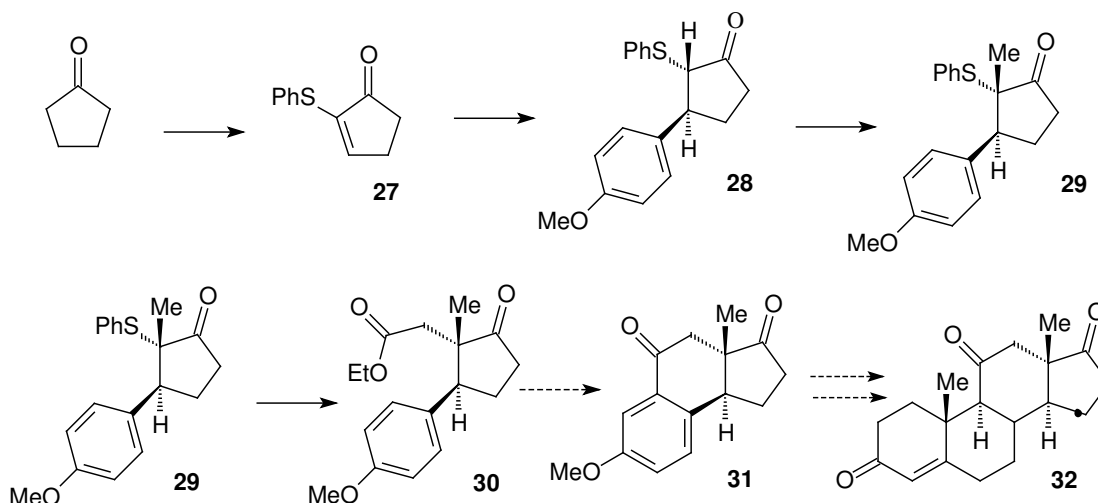
Resultados e Discussão

3. Resultados e Discussão.

3.1 Proposta Metodológica I: Adição ao cetossulfeto derivado da ciclopentanona.

Visando a desenvolver metodologias sintéticas de baixo custo, utilizar matérias-primas não voláteis e ao mesmo tempo com potencial para formar ligações carbono-carbono enantiosseletivamente, exploramos reações em tandem realizadas a partir do cetossulfeto **27**. Este composto é facilmente preparado a partir da ciclopentanona²¹ (baixo custo e disponível), e a presença do sulfeto aumenta a eletrofilicidade da enona. A metodologia da formação de **28** foi baseada em processo análogo²², a ordem da adição-alkilação podendo ser invertida, de modo que a estereoquímica relativa seja garantida. Utilizando ligantes quirais na transformação **27-28**, pode-se gerar o centro estereogênico do intermediário **29**.

Por meio dessa metodologia, a formação do anel C e a conclusão da síntese de um esteróide como, por exemplo, a adrenosterona **32**, requer a transformação do cetoéster **30** no triciclo **31**. A etapa chave nessa sequência é a introdução do grupo metila, na posição alfa-cetônica, como em **29**.

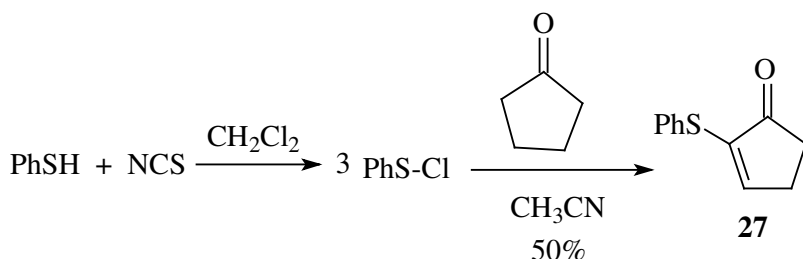


²¹ Monteiro, H.J.; *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2324.

²² Posner, G.; Switzer C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1239.

Esquema 12. Resumo da Proposta Metodológica I

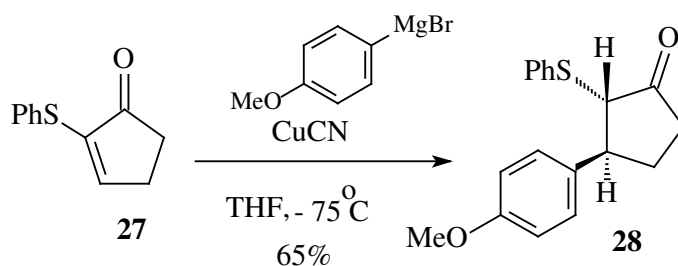
A preparação do cetossulfeto **27** foi baseada na literatura²¹¹ e, após a formação do clorofenilsulfeto, foi feita a adição lenta de ciclopentanona dissolvida em acetonitrila sob banho de gelo e com um rendimento em torno de 50% (lit²¹ 56,5%). Embora de fácil preparação, o baixo rendimento pode ser uma desvantagem desta matéria-prima, pois representa a primeira etapa de uma longa sequência. (**Esquema 13**).



Esquema 13. Resumo da Síntese do Fenilssulfeto **27**.

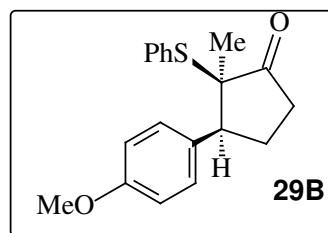
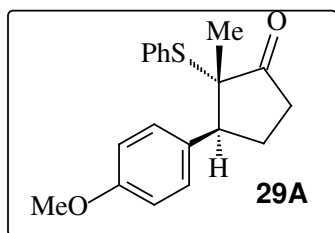
Na síntese de **28** foi utilizada a adição de Michael do reagente de Grignard apropriado, em presença de um sal de cobre e à baixa temperatura. O papel dos sais de cobre é muito relatado por vários autores, principalmente com relação à adição 1,2 versus 1,4^{10,11,12,23}. Neste trabalho utilizou-se iodeto ou cianeto de cobre (I). Os melhores resultados foram obtidos com cianeto de cobre com rendimento da ordem de 65% e com a estereoquímica *trans*. O espectro de RMN de hidrogênio apresentou um dubleto em 3,3-3,5 ppm característico para o próton do carbono 2 da ciclopentanona, mais desblindado devido a presença do grupo tiofenila e o efeito da carbonila. O outro próton (do carbono 3) é um multiplete em 2,9-3,3 ppm, menos blindado, pois apesar do efeito do grupo fenila não é afetado diretamente pelo grupo tiofenila e pela carbonila (**Esquema 14**).

²³ Krause, N.; Ed. *Modern Organocopper Chemistry*; Wiley-VCH Weinkein, **2002**; Nakamura, E.; Mori, S.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, *39*, 3750; Woodward, S.; *Chem. Soc. Rev.*, **2000**, *23*, 3931.



Esquema 14. Síntese do Arilcetossulfeto **28**

Uma outra versão foi a adição direta do anisol²⁴ ao cetossulfeto **27** sob catálise ácida. Embora a reação tenha ocorrido, a rota foi abandonada em virtude dos baixos rendimentos obtidos. Os melhores resultados tiveram rendimentos da ordem de 20%, o que inviabilizou essa proposta metodológica.



Tentativas de captura do enolato de magnésio, formado como intermediário na adição do reagente de Grignard do **Esquema 14**, com iodeto de metila numa adição do tipo tandem, não foram bem sucedidas. O enolato formado nesta reação não foi reativo suficientemente para ser alquilado *in situ* com o iodeto de metila e exigiu então etapa posterior de alquilação. Para a síntese de **29**, foram utilizadas várias metodologias, cujos dados estão apresentados na **Tabela 1**.

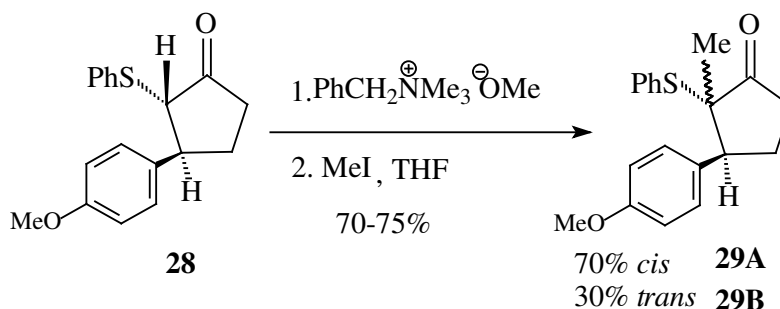
²⁴ Parker, W.; Ramage, R.; Raphael, R. A. *Chem. Soc.* **1962**, 1558.

Tabela 1. Estudo metodológico para metilação de 3-(4-metoxifenil)-2-fenilsulfanilciclopentan-1-ona (28)

| Entrada | 28 base/solvente | Temp./tempo | Mel | 29^a <i>Cis/Trans^b</i> | O-Metilação |
|---------|---|---------------|------------|---|-------------|
| 1 | K ₂ CO ₃ /DMF ²⁵ | 0°C → T.A/9h | 10 equiv. | 2:1 50% | 40% |
| 2 | K ₂ CO ₃ /DMF ²⁶ Acetona | 0°C → T.A/9h | 16 equiv. | 2:1 60% | 20% |
| 3 | PhCH ₂ N ⁺ (Me) ₃ OMe ⁻ t-BuOH ²⁶ | 0°C → T.A/6h | 3 equiv. | 3:1 65% | 15% |
| 4 | PhCH ₂ N ⁺ (Me) ₃ OMe ⁻ THF, LiBr | 0°C → T.A/12h | 3 equiv. | 3:1 70-75% | < 10% |
| 5 | NaH ²² THF | 0°C → T.A/15h | 1,5 equiv. | 2:1 70% | 15% |

^a Caracterizado por IV e RMN de hidrogênio. ^b Relação entre a metila no C2 e o grupo aromático no C3 .

Os melhores resultados foram obtidos na entrada 4, com detalhes explicitados no **Esquema 15**.



Esquema 15. Metilação de 28

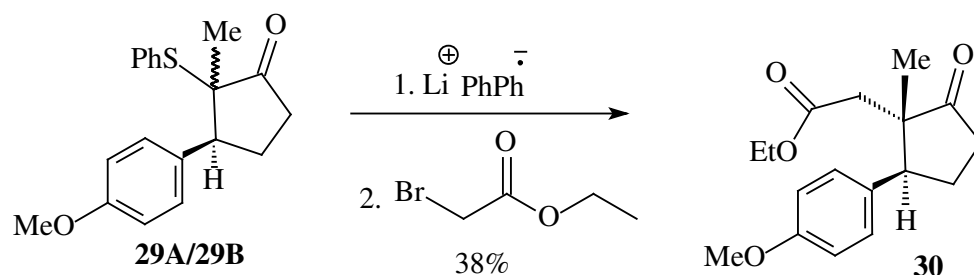
No caso dos isômeros *cis-trans*, os picos característicos dos grupos metila foram definidos de acordo com Posner²² onde o isômero *cis* em relação ao grupo metila apresenta um singleto em 0,9 ppm e o *trans* em 1,1 ppm. Além disso, o próton no carbono 3 da ciclopentanona na forma *trans* em relação ao grupo

²⁵ Toyota, M.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1992**, 547.

metila apresenta um tripleto bem definido em 3,6 ppm e no caso da *cis* este sinal é um multiplete.

Na preparação de **30**, foi feita a eliminação do grupo tiofenila e posterior alquilação com bromoacetato de etila, “*in situ*”. Para tal, a metodologia mais fácil e de menor custo para o laboratório foi a utilização de ArLi, que apresenta a vantagem de permitir a recuperação do composto aromático e até mesmo do grupo tiofenila²⁷. Na eliminação, foram usados lítio e os compostos aromáticos: naftil, *p,p'* diterc-butilbifenil e bifenil. A dificuldade apresentada é a instabilidade do arillítio formado que exige baixa temperatura (0 °C) para que não ocorra decomposição. A formação do $\text{Li}^{\oplus} \text{Ar}^{\ominus}$ foi mais lenta para o *p,p'*-diterc-butilbifenillítio, 4 - 5 h, enquanto que para os demais em torno de 3 h.

Os melhores resultados foram encontrados no uso do bifenillítio como redutor, (**Esquema 16**), sendo que o naftillítio parece se decompor mais rapidamente. Os demais para essa reação foram baixos, de 20 a 30%, em concordância com alguns autores que também obtiveram baixos rendimentos^{10,28}. O arillítio reduz outras partes da molécula e não só o grupo tiofenila. Isto fica evidente pela necessidade de 8 equivalentes do redutor para alcançar 100% de conversão.



Esquema 16. Alquilação do cetossulfeto **29**.

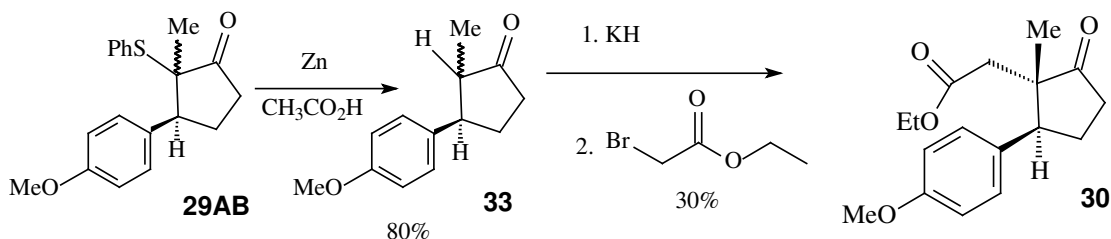
Posteriormente, tentou-se a eliminação do grupo tiofenila de **29** através da redução com zinco metálico²⁸, ácido acético e subsequente separação da 2-

²⁶ Valenta, Z.; Magee, D.I.; Setidji, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9076.

²⁷ Cohen, T.; Doubleday, M.D.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4784;

²⁸ Holton, R.A.; Crouse, D.J.; Williams, A.D.; Kennedy, R.M.; *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2317; a redução de sulfonas têm sido resumidas em: Najira, C.; Yus, M.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10547.

metilcetona correspondente, com bom resultado²⁷. Porém, a alquilação da 2-metilcetona com bromoacetato de etila apresentou dificuldade, necessitando condições de reações muito controladas, para haver regioseletividade, conforme resultado de Turner para a preparação do enolato de 2-metilciclohexanona²⁹. Para esta etapa utilizou-se hidreto de potássio e o bromoacetato de etila, conforme **Esquema 17**, mas o rendimento desta sequência foi inferior aos resultados do **Esquema 16**.



Esquema 17. Preparação de **30** via eliminação de tiofenila e alquilação de **33**.

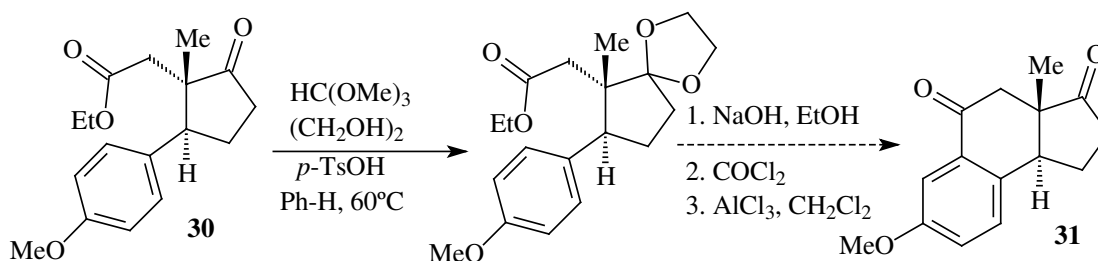
A reação de redução utilizando zinco foi acelerada por ultrassom e o resíduo eliminado pela extração com éter etílico, sendo o produto facilmente isolado por cromatografia em coluna rápida. O produto **33** é uma mistura de isômeros *cis-trans* facilmente confirmado por IV e RMN de hidrogênio. O RMN¹H apresentou dois dubletos, um em 1,0 ppm para o grupo metila do isômero *trans* e outro em 0,7 ppm para o *cis*, além da ausência do sinal do grupo tiofenila em 7,2 ppm, presente na matéria-prima.

A verificação da formação preferencial do cetoéster **30** foi feita como para o isômero com o grupo metila *cis* do substituinte aromático em **29**, agora com o sinal do grupo metila mais blindado³⁰ em 0,6 ppm e o aparecimento dos sinais típicos do grupo etila, um tripleto em 1,2 ppm para o grupo metila do éster e um quarteto em 4,2 ppm para o metileno ligado ao oxigênio, e uma mudança significativa da região de 2,2 a 3,0 ppm correspondente ao anel da ciclopentanona. A reação apresentou um rendimento de 30%.

²⁹ Turner, J.V; Orban, J.; Twitchin, B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5099.

³⁰ Lentz, C.M.; Posner, G.H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3769.

Para a formação do anel C dos esteróides, a estratégia utilizada envolveu hidrólise do éster, transformação do ácido no correspondente haleto e, finalmente, a tentativa de ciclização via reação de Friedel-Crafts (**Esquema 18**).



Esquema 18. Tentativa de síntese do triciclo **31**.

Tentativas de proteção da carbonila pelo método tradicional (etilenoglicol e ácido p-toluenossulfônico), num sistema Dean-Stark, não foram bem sucedidas. Uma possível explicação é o impedimento estérico da carbonila a ser protegida, pois está vizinha a um carbono quaternário muito impedido. O resultado da reação foi uma transesterificação da matéria-prima. Uma alternativa com ortoformiato de metila e etilenoglicol³¹ produziu resultado satisfatório (80% de rendimento) e em condições mais brandas do que o método tradicional.

A hidrólise do éster foi realizada segundo a metodologia utilizada pelo Posner³⁰ dando o ácido almejado em bom rendimento. Sem purificação, este foi transformado no haleto correspondente, com cloreto de oxalila, e submetido a reação de ciclização com cloreto de alumínio³² para formar o anel C. Infelizmente, o produto isolado da reação de Friedel-Crafts parece ter a estrutura abaixo (**Figura 1**). Uma das evidências da estrutura é que região dos hidrogênios aromáticos não sofreu alteração.

Posner³⁰ enfrentou o mesmo problema em sistema análogo, onde a ciclização do ácido carboxílico foi realizada utilizando HF anidro, não disponível no nosso almoxarifado.

³¹ a) Baganz, H.; Domascke, L. *Chem. Berichte* **1958**, 91 b) Glatz, B. Helmchen, G.; Marfeldt, H.; Porcher, H.; Phervo, R.; Senn, J.; Stezowski, J.J.; Stojda, R.J.; White, O.R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2171.

³² Carr, M.A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8640.

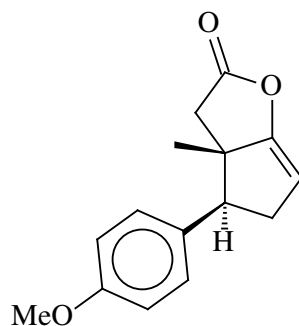


Figura 1. Proposta para o produto da reação de Friedel-Crafts

Conclusões da Proposta Metodológica I

As primeiras etapas apresentam bons resultados. Após um estudo metodológico, **28** foi metilado no carbono 2 e não no oxigênio da carbonila. A redução do grupo tiofenila em **29**, embora tenha ocorrido, não apresentou bom rendimento. A maior dificuldade encontrada foi a alquilação do enolato formado, pois a presença do grupo tiofenila, eliminado *in situ*, e o grupo aromático poderiam estar interferindo na reação. A variação apresentada, onde primeiro eliminou-se o grupo tiofenila, purificou-se o produto e posteriormente tentou-se alquilar, deu-se um rendimento global muito baixo. Outro agravante foi o número excessivo de etapas.

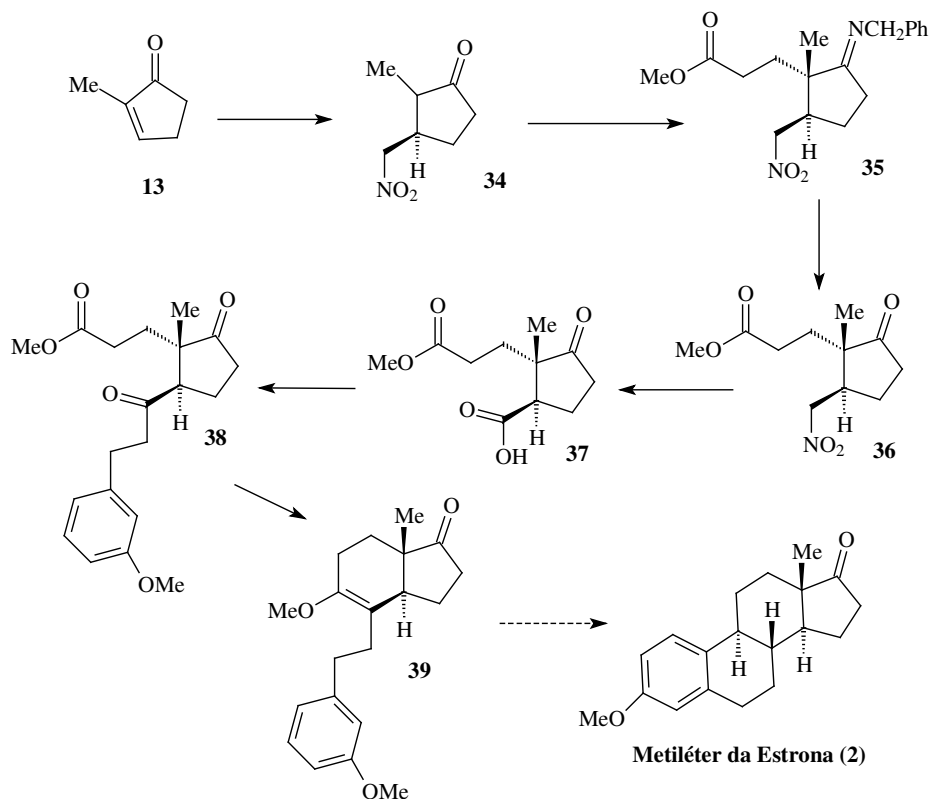
A tentativa de preparação do intermediário **31** via uma reação de Friedel-Crafts intramolecular não logrou êxito. Mesmo com a proteção da carbonila não obtivemos o resultado esperado, pois o produto de ciclização foi caracterizado como sendo o biciclo mostrado na **Figura 1**.

3.2 Proposta Metodológica II

3.2.1 Adição de nitrometano à 2-metil-ciclopent-2-en-1-ona

O grupo nitro (NO_2) possui grande potencial em química orgânica sintética devido à versatilidade de suas reações³³. Agindo como forte retirador de elétrons, este ativa uma ligação C-H nas proximidades, promovendo uma reação tipo aldol ou Michael a aceptores apropriados. A sua versatilidade é também devida a facilidade de ser transformado em outros grupos funcionais, tais como carbonilas^{33b} e aminas.

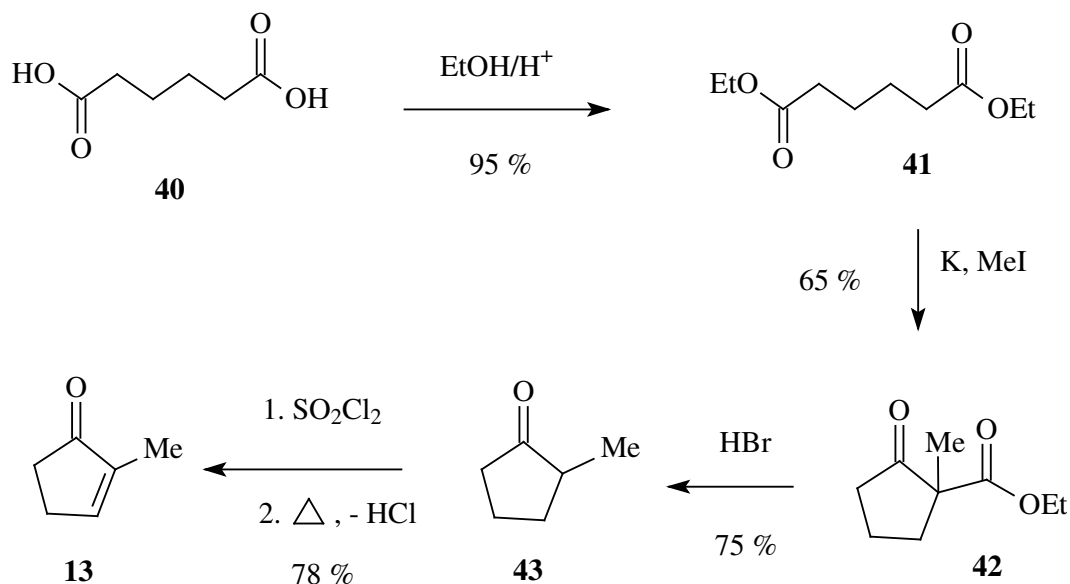
Aproveitando estas características deste grupo, a 2-metilciclopent-2-en-1-ona (**13**) foi transformada no nitroderivado **34**, o qual foi utilizado para a síntese dos anéis C e D, vislumbrando a formação de intermediários úteis para a síntese total de esteróides como, por exemplo, o metiléter da estrona (**Esquema 19**).



³³ a) Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (3), 933; b) Ballini, M.; *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 1017; c) Voi, T.; Takada, S.; Fujioka, S.; Maruoka, K.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5143.

Esquema 19. Resumo da proposta metodológica 3.2.1

A 2-metilclopent-2-en-1-ona (**13**), usada como matéria-prima nessa proposta, foi obtida por meio de uma seqüência de reações a partir do ácido adípico (**40**), **Esquema 20**.



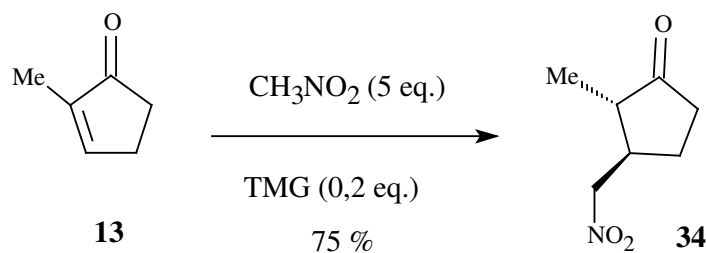
Esquema 20. Síntese da 2-metilclopent-2-en-1-ona (**13**).

Essa rota sintética foi adaptada da literatura³⁴, valendo ressaltar duas vantagens em relação aos métodos existentes: os reagentes usados são disponíveis na maioria dos laboratórios de química orgânica e a purificação de todos os compostos é por destilação com ou sem pressão reduzida, dispensando coluna cromatográfica e gasto excessivo com solventes. A opção pela síntese da 2-metilclopent-2-en-1-ona é devido ao custo (Catálogo da Aldrich em 2001, US\$ 26.50 por grama), além de baixa estabilidade, o que compromete a importação. Em termos de estrutura, esta já apresenta o grupo metila na posição 2, uma vantagem em relação ao cetossulfeto **27** usado na proposta metodológica I.

Na síntese de **34** foi utilizada a metodologia de Alvarez³⁵ (**Esquema 21**) e como referência espectral, os dados de Crombie³⁶.

³⁴ a) Micovic, V.M. *Organic Synthesis Coll. V. II*, **1943**, 264; b) Friederich, D.; Paquette, L.A., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 3831; c) Gassman, P.G.; Pascone, J.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7810.

³⁵ Alvarez, F.S.; When, D.; *Tetrahedron Lett.* **1973**, 569.



Esquema 21. Síntese da nitro cetona **34**.

A reação é uma excelente opção para a sequência sintética, pois, além de apresentar rendimento da ordem de 75%, dispensa o uso de solventes e os reagentes são usados sem purificação prévia. Além disso, na reação são gerados dois centros estereogênicos, com o grupo nitrometila ficando *trans* ao grupo metila definindo a estereoquímica na posição 3 da ciclopentanona, possibilitando a adição enantiosseletiva^{37,33c} na posição 2, para posterior formação da junção dos anéis C e D dos esteróides que apresentam estereoquímica *cis* entre o grupo metila e a cadeia carbônica.

A formação da imina **35** foi realizada de acordo com d'Ângelo³⁷ e forneceu uma mistura de isômeros, cuja separação foi feita por cromatografia em coluna rápida usando sílica como fase estacionária. Neste caso, vale ressaltar que são conhecidos poucos exemplos na literatura de alquilação no carbono 2 (C-2) em ciclohexanonas substituídas no carbono 3 (C-3)³⁸. A determinação da estereoquímica do grupo metila na posição 2 (*cis* e *trans*) em relação ao grupo nitrometila na posição 3 foi determinada por RMN de hidrogênio em analogia com outros sistemas 2,2,3-trialquilciclopentanonas³⁹.

Uma das maiores aplicações em síntese de enaminas é a adição de Michael a alquenos eletrofílicos³⁷. A formação da ligação C-C é determinada pelo controle da regioseletividade, sendo a posição α mais substituída, a mais reativa. A reatividade e a regio-esterosseletividade nesta reação dependem de fatores como a estrutura da cetona cíclica, da amina, do alqueno eletrofílico e das

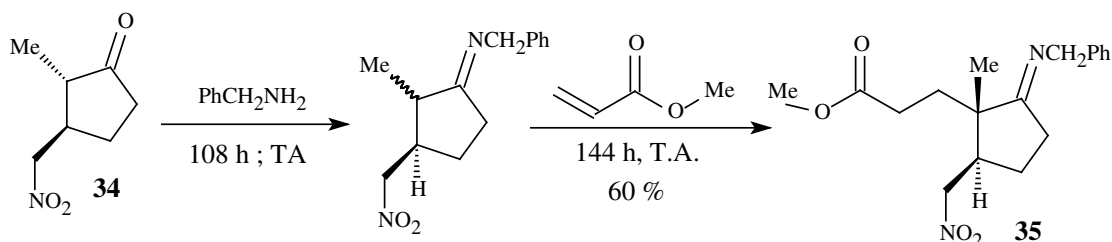
³⁶ Crombie, L. J. Heavers, A.D.; *Chem. Soc., Perkin. Trans. I* **1992**, 2683.

³⁷ d'Ângelo, J.; Desmaële, D.; Dumas, F.; Guingant, A. Review in *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 459.

³⁸ Schenato, R.A.; Santos, E.M.; Tenius, B.S.M.; Oliveira, E.R. *Química Nova*, **2003**, 26, 717.

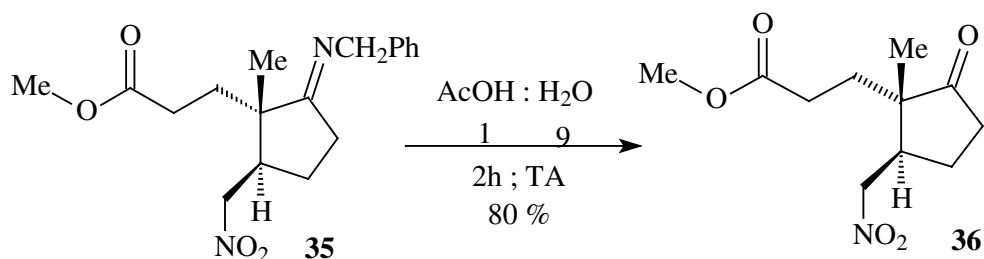
³⁹ Takahashi, H.; Nisar, M.; Shimizu, K.; Tsuji, J.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5103.

condições de reação. O protocolo experimental é simples, as condições reacionais são excepcionalmente brandas e em muitos casos, à temperatura ambiente e pH neutro (**Esquema 22**).



Esquema 22. Síntese da imina **35**.

De posse da imina do isômero desejado (**35**), obtido por separação cromatográfica de uma mistura (*cis/trans*), foi feita a hidrólise visando ao intermediário **36**, **Esquema 23**.



Esquema 23. Preparação do intermediário **36** via hidrólise de **35**.

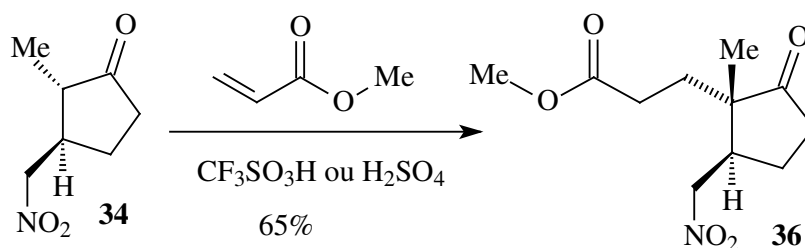
A hidrólise ocorreu em condições brandas, com bom rendimento e os grupos metila dos estereoisômeros foram facilmente caracterizados por RMN de hidrogênio e carbono 13. No isômero desejado, o grupo metila *cis* ao grupo nitrometila apresenta um singlete em campo mais blindado. O composto **36** foi obtido numa mistura *cis/trans* (10:1) e se constitui num intermediário chave para a sequência, visto que já possui estereoquímica definida para a junção *trans* dos futuros anéis C e D dos esteróides almejados.

Uma desvantagem na preparação de **36**, via imina com posterior alquilação, é a não reprodutibilidade quando em escalas maiores (acima de 10 mmol). Nestes casos, o tempo necessário para a alquilação da imina é maior que o descrito no **Esquema 22**, o que dificulta o controle do ambiente reacional,

permitindo a ocorrência competitiva de reações indesejadas como a hidrólise da imina, a alquilação alfanitro e/ou a polimerização do acrilato de metila, o que poderia explicar o fato em tela.

Além disso, a sequência requer 3 etapas (preparação da imina, adição de Michael e hidrólise). Assim, devido à essas dificuldades de ordem prática, foi necessário buscar outra metodologia. Existem na literatura dois exemplos de adição de Michael com acrilatos (com 2-metilciclohexanona e 2,6-dimetilciclohexanona) em condições ácidas que poderiam ser aplicado para reação com o intermediário **34**⁴⁰.

Assim, investimos na alquilação de **34** com acrilato de metila sob catálise ácida, utilizando os ácidos trifluorometanossulfônico e, alternativamente, ácido sulfúrico, sem solvente e à temperatura ambiente (**Esquema 24**).

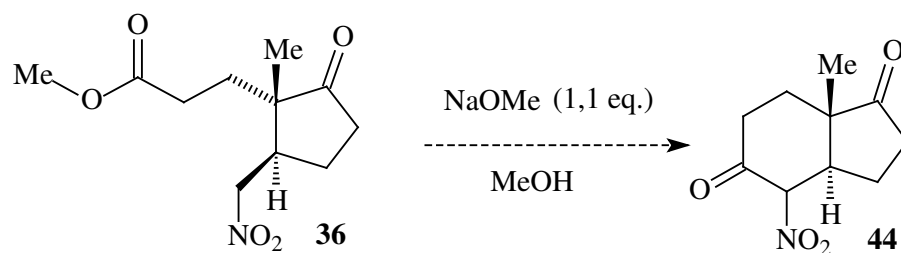


Esquema 24. Síntese do intermediário **36** via catálise ácida.

Esta metodologia apresenta a vantagem da dispensa de solventes e apresenta estereosseletividade (9:1) superior quando comparada a correspondente da alquilação via imina de **35** (3:1). A desvantagem é o tempo elevado (3-6 dias), o que possibilita a formação de subprodutos. Uma alternativa foi adição de ácido em pequenas porções durante todo o tempo da reação. O ácido trifluorometanossulfônico apresentou melhor rendimento, porém com a sua indisponibilidade obrigou-nos a utilizar ácido sulfúrico, apesar dos resultados inferiores. Ressalta-se que nestas condições não houve adição de Michael a grupo nitrometila, apesar do pKa deste grupo ser bem menor que o do hidrogênio alfa-carbonila.

Utilizando condições básicas, tentamos preparar a indenona **44** a partir da ciclização do nitro éster **34** (**Esquema 25**).

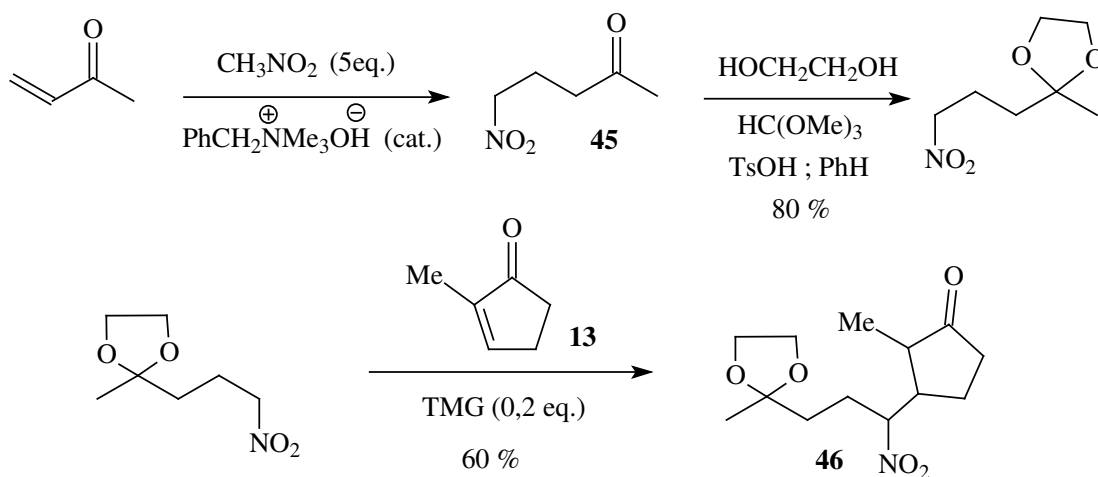
⁴⁰ Kotsuki, H.; Arimura, K.; Ohishi, T.; Maruzasa, R. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3770.



Esquema 25. Tentativa de síntese da indenona **44**.

As nitroalcanonas como **44** são instáveis em condições básicas e voltam a sistemas abertos⁴¹, justificando assim o insucesso da ciclização. Registros mostram que, a 2-nitrocicloexanona reage em presença de bicarbonato de sódio e água, à temperatura ambiente para dar o produto $\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_5\text{NO}_2$ em 85% de rendimento.^{41b}

Assim, investimos em uma rota mais convergente, que possivelmente poderia contornar o problema. Então, a nitro cetona **45** teve a sua carbonila protegida e sem purificação, foi adicionada à **13**⁴² para gerar o intermediário **46**, **Esquema 26**. O grupo nitrometil seria transformado numa etapa subsequente em grupo carbonila, utilizando a metodologia de McMurry.⁴²



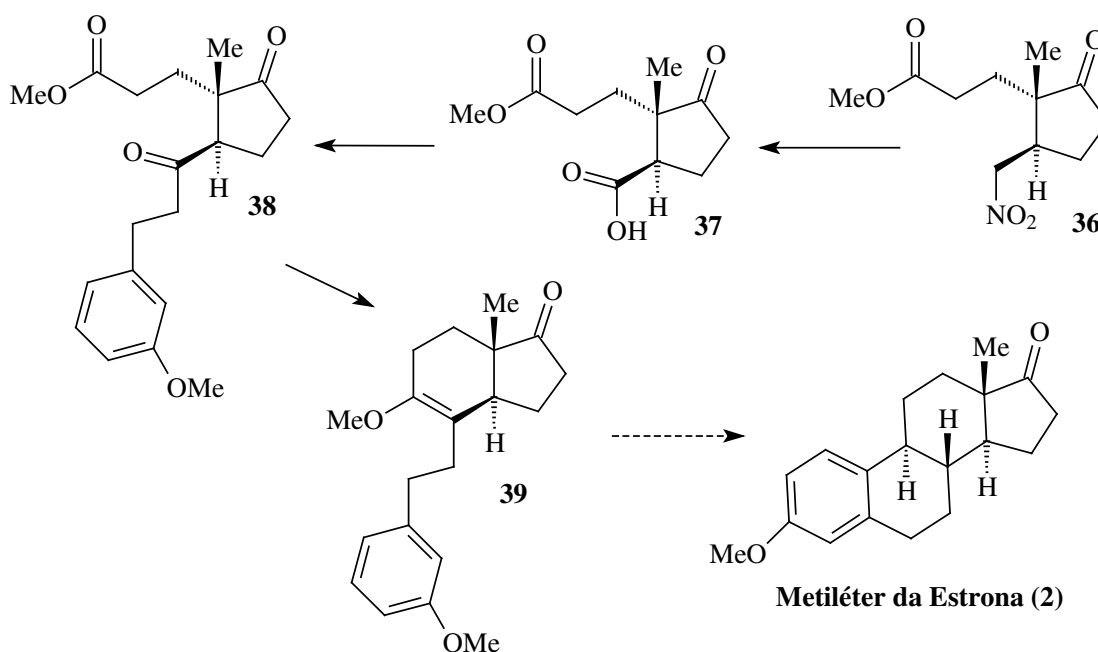
Esquema 26. Síntese do nitrocetal **46**.

⁴¹ a) Feuer, H.; Pivaver, P.M.; *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3152 ; **1969**, *34*, 2917 ; b) Matlack, A.S.; Breslow, D.S.; *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1995.

⁴² McMurry, J.E.; Melton, J.; *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4367.

De posse do intermediário **46**, tentamos preparar a imina correspondente, alquilar a posição 2 com acrilato de metila e futuramente tentar ciclizar os anéis B e C de esteróides utilizando acoplamento de McMurry⁴³. Todavia, enquanto a imina foi de fato formada, não conseguimos êxito na alquilação desta com acrilato de metila, em contraste com o resultado da reação com o intermediário **34**, sob condições idênticas. Um dos produtos identificados foi o resultado da adição de benzilamina a acrilato de metila. Nestas circunstâncias, esta metodologia foi abandonada, pois nesta época não se tinha conhecimento de outra metodologia para alquilação.

Devido a este insucesso, retornamos ao intermediário **36** e traçamos uma nova estratégia para construir os anéis A, B e C dos esteróides, conforme descrito na sequência abaixo (**Esquema 27**).



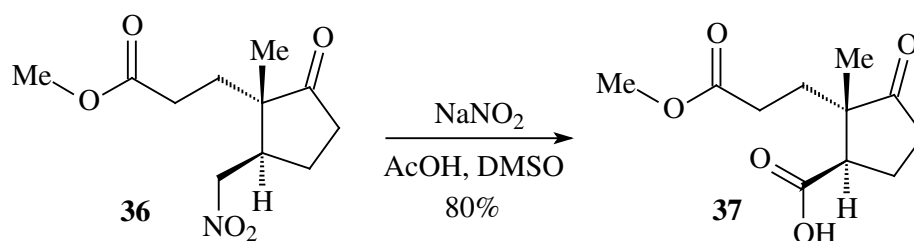
Esquema 27. Metodologia para ciclização dos anéis **A**, **B** e **C**.

A estratégia seria oxidar o grupo nitro de **36** em condições que preservassem o grupo éster, e, posteriormente, acoplar o composto resultante com um grupo que já possuísse todos os carbonos do esqueleto da estrona. Assim, a metodologia poderia ser usada como uma sequência geral para muitos

⁴³ McMurry, J.E.; *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 513; Furstner, A.; Bogdanovic, B.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2442.

esteróides, principalmente aqueles que possuem um anel benzênico na sua estrutura como o metiléter da estrona (**2**). Para isto escolhemos um composto aromático com dois carbonos na cadeia lateral na forma de haleto ou equivalente, para que fosse funcionalizado adequadamente e adicionado à carbonila formada na reação de oxidação do grupo nitro.

O ácido **37** foi produzido em bom rendimento, utilizando metodologia introduzida por Mioskowski⁴⁴, onde as condições brandas impediram que o éster também fosse hidrolizado, **Esquema 28**. Se o grupo éster sofresse hidrólise, o material poderia ser descartado, uma vez que a monoesterificação seletiva não ocorreu em nossas tentativas.



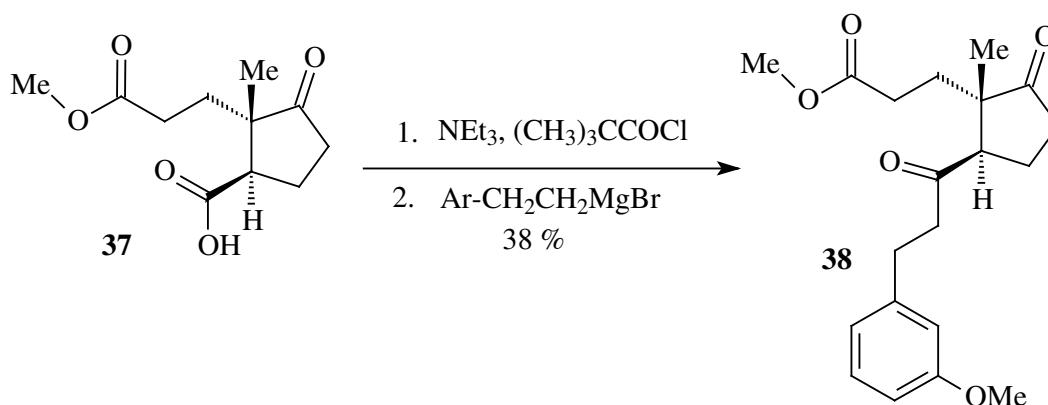
Esquema 28. Oxidação do grupo nitrometila em **36** para a preparação de **37**.

O produto pode ser purificado por cromatografia ou por recristalização, sendo que o estereoisômero desejado (*trans*) é sólido e o *cis* é um óleo, produzido em pequena quantidade. O isômero desejado foi caracterizado por IV e RMN¹H, comparando-se os espectros obtidos com os de compostos semelhantes descritos na literatura. O isômero *cis* não foi caracterizado em virtude ter sido obtido em quantidades insuficientes para análise espectroscópica.

De posse do ácido **37**, partimos para o próximo intermediário, **38**, por meio de procedimento introduzido por Mukaiyama⁴⁵, **Esquema 29**.

⁴⁴ a) Matt, C.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 234; b) Lakshmaiah, G.; Kawabata, T.; Shang, M.; Fuji, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1699.

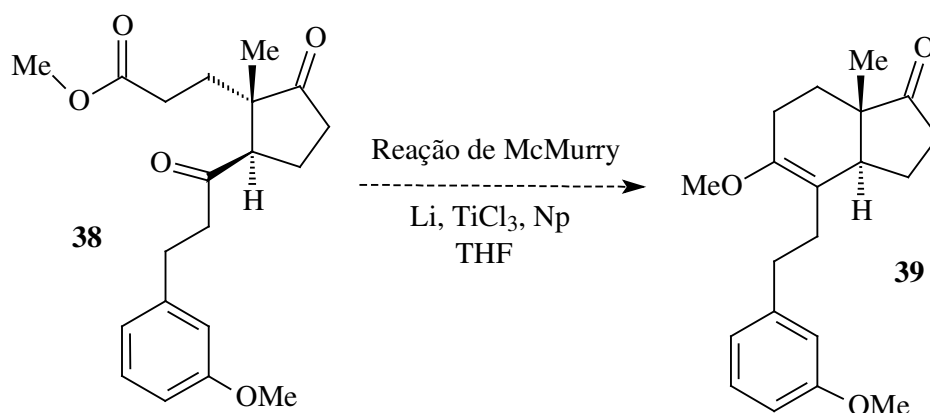
⁴⁵ Araki, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1974**, 666; Bakuzis, P.; Bakuzis, M.L.F.; *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2362; Mattson, M.N.; Rapoport, H.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6071.



Esquema 29. Acoplamento para síntese de **38**, via reação de Mukaiyama.

O rendimento modesto não inviabiliza a rota sintética, uma vez que ocorre uma inclusão do grupo arila, leva à um expressivo incremento de massa. Uma desvantagem desta etapa na metodologia em estudo é que para se chegar em **38** em quantidade de gramas, torna-se necessário muito material de partida e, depois de sucessivas colunas cromatográficas, neste estágio, a quantidade disponível é tão reduzida que inviabiliza repetições para se refinar o processo e melhorar o rendimento.

Visando à construção do anel C, aplicamos o protocolo de acoplamento de McMurry⁴³, na versão ceto-éster⁴⁶ para gerar o enol-éter **39** (**Esquema 30**).



Esquema 30. Acoplamento de McMurry para a síntese de **39**

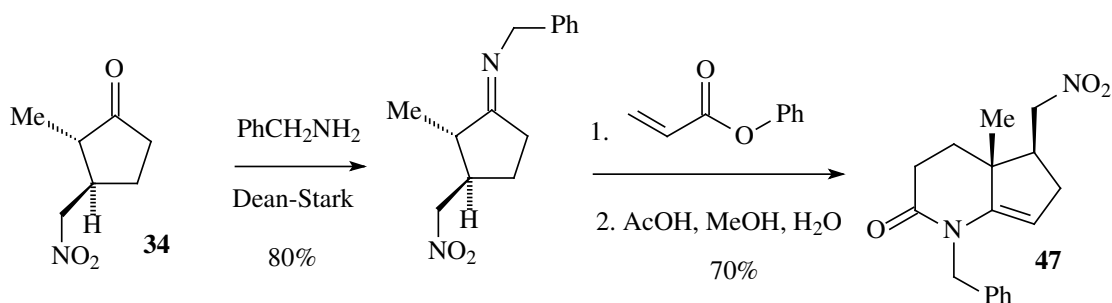
⁴⁶ Rele, S.; Talukdar, S.; Banerji, A.; Chattopadhyay, S.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2990; Li, W.D.; Li, Y.; Li, Y.L.; *Chem. Lett.* **1994**, 741; Li, W.D.; Li, Y.; Li, Y.L.; *Synthesis*, **1994**, 267, 678; Talukdar, S.; Nayak, S.K.; Banerji, A.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4925; Furstner, A.; Weidmann, H.; *Synthesis*, **1987**, 1071; Takeda, T.; Taguchi, H.; Fujiwara, T.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 65; Rakimin, M.A.; Fujiwara, T.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 763;

Existem poucos exemplos na literatura deste tipo de acoplamento em sistemas complexos⁴⁶. Não obtivemos sucesso nesta etapa da metodologia, mas somente uma tentativa foi feita.

A tentativa efetuada com pequena quantidade reduzida de **38** (7 mg) inviabilizou o sucesso. A ausência de espectroscopia de ressonância magnética nuclear com maior resolução não permitiu a completa identificação do produto, presente em uma mistura de 7 mg.

Outras tentativas terão que ser realizadas, utilizando como modelo as metodologias desenvolvidas e reportadas na referência 46, particularmente nos trabalhos de Takeda.

Uma variação foi examinada, acreditando que se tivéssemos um éster mais reativo o acoplamento na versão cetona-éster seria mais viável. Para tal, utilizamos acrilato de fenila, em vez do acrilato de metila do **Esquema 22**. Entretanto, sugere-se para o resultado, o heterociclo **47**, formado pela interação da imina do produto desejado com o éster fenílico, agora muito mais reativo, **Esquema 31**. Produtos análogos são descritos na literatura⁴⁷.



Esquema 31. Síntese do heterociclo **47**.

Embora o produto obtido não fosse o esperado, o composto **47** é um potencial intermediário para síntese de esteróides heterocíclicos, cuja química ainda é pouco explorada. Adicionalmente, essa etapa nos ensinou que para novas tentativas, era necessário quantidade razoável do intermediário **38**, e um melhor delineamento experimental utilizando análogos, fato este inviabilizado pelo estágio temporal do trabalho.

Rakimin, M.A.; Sasaki, H.; Saito, J.; Fujiwara, T.; *Chem. Comm.* **2001**, 625; Iyoda, M.; Kushida, T.; Kitami, S.; Oda, M.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1607.

⁴⁷ Revial, G.; Jabin, I.; Pfaw, M.; *Tetrahedron:Asymmetry* **2000**, 11, 4975.

Conclusões da proposta de adição de nitrometano à 2-metilciclopent-2-en-1-ona

A matéria-prima 2-metilciclopent-2-en-1-ona (**13**) de custo elevado se constitui numa limitação da metodologia. Essa dificuldade foi superada quando de sua síntese em dezenas de gramas, adaptando metodologia existente na literatura e utilizando reagentes de baixo custo, como ácido adípico.

Uma sequência de reações como condensação de Dieckmann, alquilação, descarboxilação e oxidação com cloreto de sulfurila foi usada para gerar uma dupla ligação em 2-metilciclopentanona.

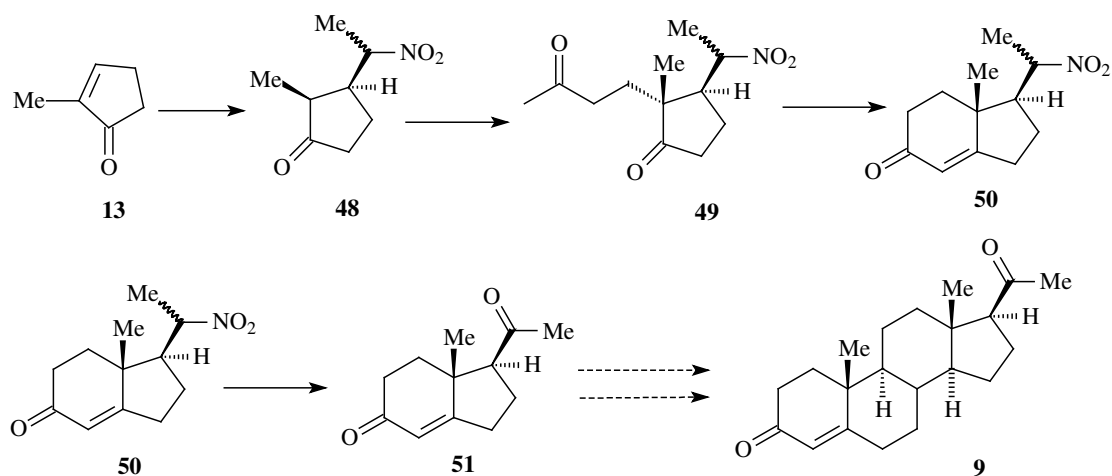
O grupo metilnitro foi usado na preparação de intermediários para a síntese de esteróides, o que até então não se tinha conhecimento na literatura. O composto **34** com a estereoquímica definida no carbono 3 da ciclopentanona garante a junção dos anéis C e D, o que contribui para o objetivo central do trabalho. O intermediário **36** possui grande potencial, uma vez que o grupo nitrometil poderá ser funcionalizado, e isto abre várias possibilidades de seu aproveitamento. Exploramos somente uma rota a partir de **36** a oxidação seguida pelo processo de Mukaiyama para chegar a **38**. Este é um intermediário chave em potencial, pois já possui todos os carbonos necessários para se chegar ao sistema tetracíclico dos esteróides.

Mesmo não tendo sucesso no acoplamento de McMurry para formar **39**, é evidente que uma maior disponibilidade de material viabilizaria um estudo para otimizar a reação utilizando metodologias descritas na literatura ou variantes das mesmas.

A troca de acrilato de metila por fenila não contornou o problema da reatividade na reação de McMurry, uma vez que o intermediário desejado se transformou na lactona **47**, devido justamente a alta reatividade do feniléster.

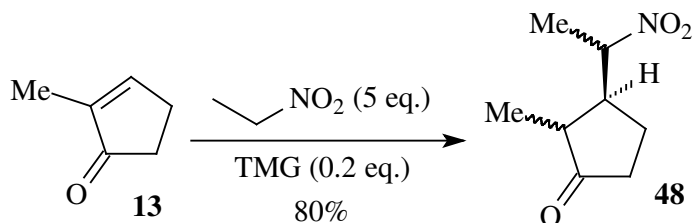
3.2.2 Adição de Nitroetano à 2-Metil-ciclopent-2-en-1-ona

A adição de Michael com nitroetano ocorre em condições brandas, como já executado na preparação de **34**. Neste caso, os dados de RMN de hidrogênio e carbono são mais complexos, uma vez que muitos intermediários possuem em suas estruturas mais de dois centros estereogênicos. A grande vantagem desta metodologia é de já incluir na primeira etapa o grupo metila da cadeia lateral típico de alguns esteróides como progesterona (**9**), **Esquema 32**.



Esquema 32. Resumo da proposta metodológica 3.2.2

Para a síntese de **48** foi utilizada a mesma metodologia já aplicada para o análogo com nitrometano³⁵, porém observou-se rendimento ligeiramente superior, **Esquema 33**.

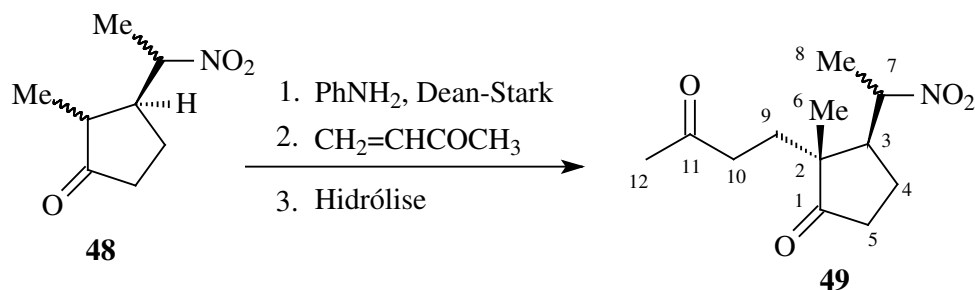


Esquema 33. Síntese do intermediário **48**

O intermediário **48** é muito versátil, pois pode ser alquilado na posição α do grupo nitro e, após anelação de Robinson, levado aos anéis C e D. Além disso, a

cadeia lateral pode ser oxidada para assim ser parte da progesterona **5**. A análise da estereoquímica dos produtos não é tão simples como no análogo **34**, isto devido ao grupo nitroetila quando comparado ao grupo nitrometila. A complexidade estereoquímica se deve à formação de três centros estereogênicos na reação de adição 1,4.

Para a preparação de **49** foi utilizada a metodologia via a formação de imina, seguida de alquilação, **Esquema 34**.



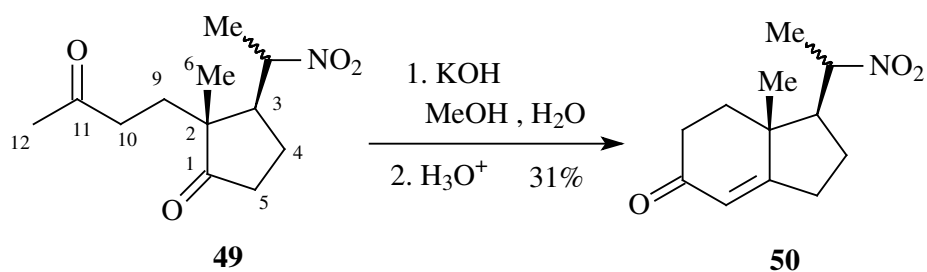
Esquema 34. Síntese do intermediário **49**

Diferentemente do análogo tratado nos esquemas **21** e **23**, a reação não apresentou bons rendimentos, além de levar a uma mistura de produtos que após purificação em coluna de sílica levou a uma pequena amostra do estereoisômero desejado (**49**).

A caracterização por RMN de hidrogênio é baseada principalmente nos sinais dos três grupos metila que são facilmente identificados no produto da reação. O grupos metila alfa-carbonila do composto **49** apresenta-se com um deslocamento químico em 1,0 ppm, aqueles ligados ao carbono do grupo nitro em 1,6 ppm e o da metil cetona em 2,1 ppm, aparecem como uma mistura de dois diastereômeros com uma razão de cerca de 3:1.

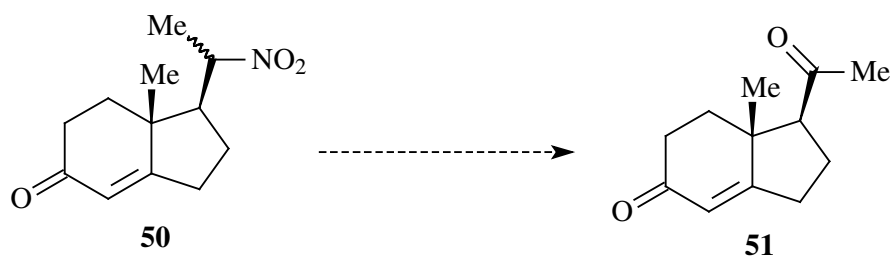
De posse de **49** partimos para a preparação de **50**, o que passaria por uma anelação de Robinson, utilizando metodologia tradicional⁴⁸ (**Esquema 35**).

⁴⁸ Nagasawa, K.; Matsuda, N.; Noguchi, Y.; Yamanashi, M.; Zako, Y.; Shimizu, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1483.



Esquema 35. Síntese do Intermediário **50**.

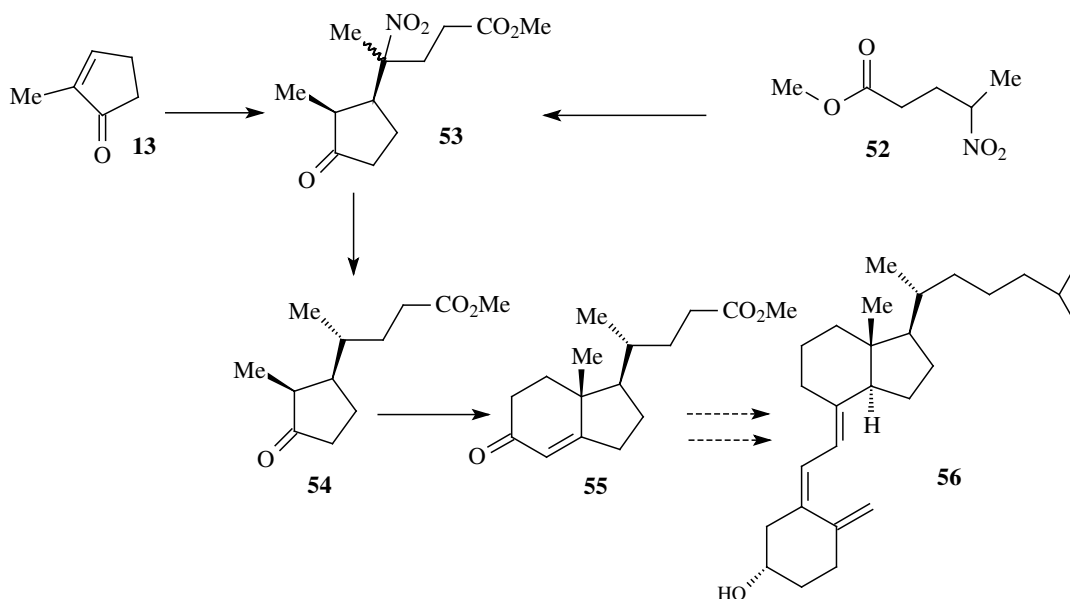
Os dados de RMN de hidrogênio, embora não muito conclusivos atestam que o produto foi de fato formado, porém com um modesto rendimento (31%), baseado em **49**. Um subproduto desta metodologia seria, por exemplo, o carbono ligado grupo nitro da cadeia lateral já ter sofrido a reação de Nef nesta etapa (**Esquema 36**), pois os dados de RMN do bruto quando comparados com os da literatura⁴⁹ possibilitam esta conclusão. A tentativa de purificação do produto, para uma melhor caracterização infelizmente levou à perda total do material.



Esquema 36. Proposta para a síntese de **51**

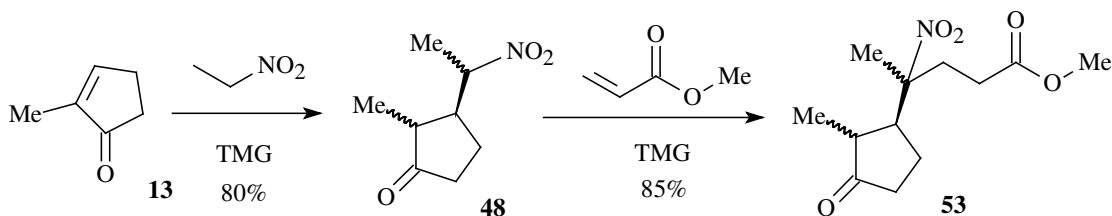
Este resultado mesmo ainda não conclusivo seria muito importante, pois neste caso haveria a possibilidade de formação da hidrindenona (**51**) correspondente aos anéis C e D da progesterona (**9**) e análogos numa metodologia convergente e que dispensa reagentes mais caros e já possuindo os centros estereogênicos pré-formados. Possibilidades a serem estudadas incluem a transformação do grupo metilnitro em carbonila (reação de Nef) já a partir dos compostos **48**, **49** ou **50**.

Uma variação da proposta apresentada no **Esquema 32** da página 35 é a introdução da cadeia lateral com acrilato de metila, vislumbrando à síntese de Vitamina D e análogos (**Esquema 37**).



Esquema 37. Resumo da proposta metodológica para a síntese de vitamina D

Na preparação de **53**, foram utilizadas duas metodologias que têm em comum a adição 1,4 de nitroetano a sistemas conjugados. Um dos métodos utiliza a reação, explorada anteriormente, passando por **48**, conforme **Esquema 38**.

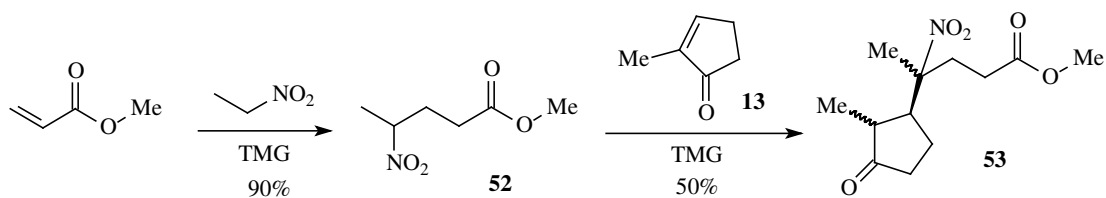


Esquema 38. Síntese do intermediário **53** (Método 1).

Esta reação produziu uma mistura de isômeros, mas após purificação em coluna de cromatografia com sílica e recristalização obtivemos o isômero desejado no qual o grupo metila na posição 2 e o grupo da posição 3 se encontram em configuração *trans*. Esta conclusão é baseada na absorção do grupo metila na posição 2, δ 1,00 e δ 13,4, em comparação com modelos da literatura (composto 21, página 13, ref 19).

Uma alternativa para a preparação de **53** é apresentada no **Esquema 39**.

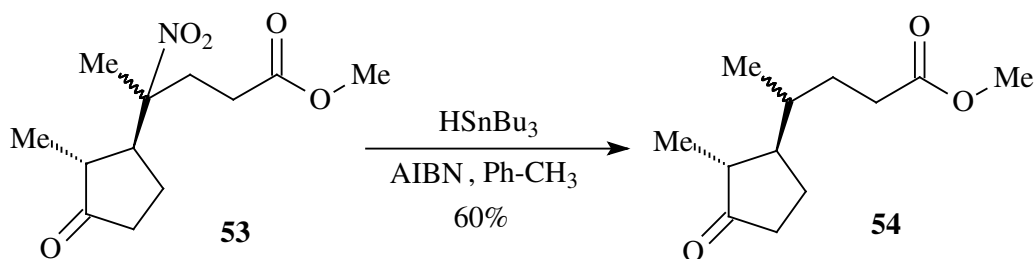
⁴⁹ Takahashi, T.; Okamoto, H.; Tsuji, J.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1925.



Esquema 39. Síntese do intermediário **53** (Método 2)

Embora fosse uma alternativa para a síntese de **53**, esta metodologia apresentou rendimento inferior ao Método 1 (**Esquema 39**). Um fator que pode ter influenciado é que **52** foi usado sem purificação.

Vislumbrando a eliminação do grupo nitro e analisando a disponibilidade dos reagentes, utilizamos hidreto de tributilestanho⁵⁰ para reduzir o grupo nitro (**Esquema 40**).

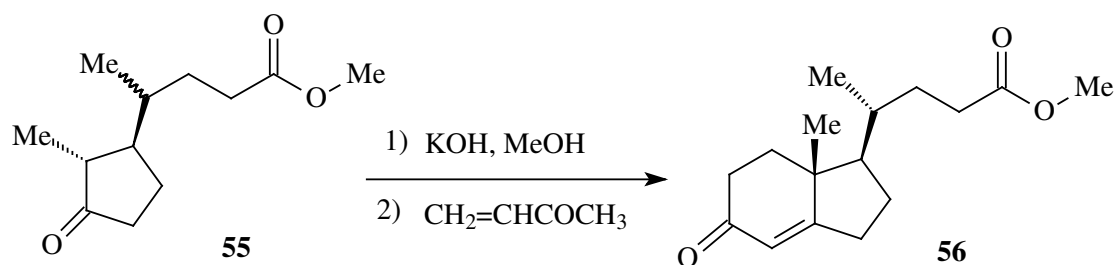


Esquema 40. Síntese do intermediário **54**.

O intermediário **54** foi preparado como uma mistura de estereoisômeros, pois **53** não estava puro o que levou a dois sinais para o grupo metila na posição 2 da ciclopentanona, como indica o espectro de RMN de hidrogênio de **54**. Uma das desvantagens do método é a toxicidade do hidreto de estanho, além da purificação que é muito trabalhosa.

Visando à síntese dos análogos da vitamina D tentamos a anelação de Robinson partindo de **54** (**Esquema 41**).

⁵⁰ Torno, J.; Hays, S.D.; Fu, G.C.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5296.



Esquema 41. Tentativa da síntese de **56**.

Infelizmente, a reação forneceu uma mistura que não possibilitou identificação, portanto a rota foi abandonada. Além disso, a quantidade de **54** disponível muito reduzida impossibilitou repetições para que a melhor metodologia fosse delineada. Esta metodologia foi empregada com sucesso para a síntese de **50** (**Esquema 36**), mas neste caso seria mais convergente, pois poderíamos alquilar e sintetizar o anel C em uma mesma etapa.

Conclusões da proposta de adição de nitroetano à 2-metilciclopent-2-en-1-ona

O intermediário **48** foi preparado facilmente, com bom rendimento e reproduzindo metodologia já usada na síntese de **34**.

O intermediário **48** é muito versátil para a síntese de esteróides, principalmente para aqueles que possuem o grupo metila na cadeia lateral, mas também deve servir para a preparação do grupo acila, presente em esteróides como a progesterona (**9**).

O intermediário **49** representa etapa chave do processo, pois pode ser usado para a síntese de hidrindenona que se constitui no bloco C e D da vitamina D. A vantagem é que no mesmo pote o carbono α ao grupo nitro poderia ser oxidado, preárrando assim a cadeia lateral da progesterona (**9**).

O intermediário **53** foi sintetizado por dois métodos, sendo que o método 1, o que passa por **48**, apresentou melhor rendimento. A redução do grupo nitro da cadeia lateral carece de melhor delineamento devido a toxicidade do hidreto de estanho e da dificuldade na purificação do produto bruto da reação. O intermediário **54**, embora não tenha sofrido a anelação de Robinson, deve ser mais explorado, uma vez que possui maior versatilidade do que **48** para a funcionalização da cadeia lateral.

Conclusões

4. Conclusões Gerais

A metodologia **II** em que se utilizou a adição dos nitroalcanos à 2-metilciclopent-2-en-1-ona **13**, apresentou melhores resultados. Muitas adições de Michael foram realizadas sem solvente e a maioria das purificações dispensou o uso de coluna de cromatografia num processo mais limpo. As reações já otimizadas foram utilizadas no próprio laboratório para outro projeto envolvendo uma dissertação de mestrado. Muitos intermediários das propostas metodológicas **I** e **II** são inéditos e possuem grande potencial para a continuação de outro projeto dentro desta linha de pesquisa. A preparação das matérias-primas, 2-metilciclopent-2-en-1-ona (**13**) e o cetossulfeto **27** consumiram boa parte do tempo do trabalho.

Metodologia I: Adição ao cetossulfeto **27**

1. O estudo metodológico realizado para a reação de alquilação de **28** para a formação de **29**, utilizando-se metóxido de benziltrimetilamônio, apresentou menor formação do produto de alquilação do oxigênio da carbonila do que os experimentos com carbonato de potássio ou hidreto de sódio.
2. A reação de redução do grupo tiofenila em **29** requer otimização, pois a metodologia utilizada para alquilar o enolato formado, apresentou baixo rendimento.
3. A formação do tríciclo **31** foi considerada fator limitante desta metodologia. A proteção da carbonila, hidrólise do éster e posterior ciclização de **30** mostrou-se inadequada para a formação dos anéis B e C em uma única etapa.

Metodologia II: Adição de nitroalcanos à ciclopentenona **13**

1. A obtenção de **13** é o fator limitante da metodologia. A sua preparação em escala de 0,5 mol, utilizando reagentes disponíveis e de baixo custo, apresentou boa reprodutibilidade e dispensou purificação em coluna de cromatografia.

2. A síntese de **34** com garantia de regioestereosseletividade e bom rendimento atestam o potencial do nitrometano nas reações de adição 1,4 à ciclopentenonas. A ausência de solventes tornaram a reação mais limpa e de menor custo.
3. O intermediário **36** foi sintetizado a partir de **34** por dois métodos. A alquilação assistida por catálise com ácido trifluorometanosulfônico apresentou melhor rendimento e estereosseletividade. Este é intermediário chave na metodologia, pois possui estereoquímica definida para a formação dos anéis C e D dos esteróides, de acordo com o objetivo do trabalho.
4. A reação para a obtenção de **37** requer controle especial, pois o grupo éster sendo hidrolisado inviabilizaria a proposta sintética. Além disso, a metodologia explorou a versatilidade do grupo nitrometil numa reação de oxidação.
5. A síntese de **38**, embora tenha apresentado modesto rendimento, é convergente, pois a inserção do grupo aromático com a cadeia lateral possibilita a ciclização dos anéis A, B, e C, levando a alguns esteróides sem necessitar outras reações adicionais envolvendo a formação da ligação C-C.
6. A reduzida quantidade de **38** inviabilizou a próxima etapa, pois o acoplamento de McMurry visando a síntese de **39** foi tentado uma única vez. Este procedimento carece de um estudo metodológico para esta etapa. A tentativa de substituir acrilato de metila pelo de fenila não contornou o problema do acoplamento cetona-éster.
7. A síntese de **48** atestou metodologia já utilizada na obtenção de **34**, embora **48** seja mais complexo estereoquimicamente, pois foram gerados 3 centros quirais em apenas uma etapa. Além disso, o grupo metila da cadeia lateral de alguns esteróides, já foi incluído na primeira etapa da seqüência.
8. O intermediário **49** foi sintetizado com baixo rendimento e a tentativa de ciclização para formar **50** resultou em uma mistura de produtos. de difícil análise espectroscópica.
9. A síntese de **55** via imina não apresentou bom rendimento e reprodutibilidade. Este intermediário também apresenta quase todos os carbonos necessários para a síntese de hidrindenonas com cadeia lateral já funcionalizada.
10. A ciclização de **55** carece de otimização, visto que os resultados iniciais apontaram para uma mistura diastereoisomérica que não foi purificada.

Parte Experimental

5. Parte Experimental

Todos os solventes foram previamente destilados antes das reações. Os reagentes (Merck, Fluka Vetec, Reagen, Aldrich) foram utilizados sem purificação prévia, exceto quando as reações exigissem purificá-los. Nas reações que exigiram condições anidras, os solventes (THF, éter etílico, benzeno) foram tratados com sódio em presença de benzofenona, imediatamente antes do uso⁵¹.

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), as placas reveladas com iodo e os eluentes informados ao longo do texto.

Os extratos orgânicos foram secos sobre sulfato de sódio anidro, sendo os solventes removidos no evaporador rotatório, ou à pressão reduzida com o auxílio de um banho de óleo. Os produtos foram purificados por cromatografia rápida em coluna seca (dry-column flash chromatography)⁵² utilizando sílica gel 70, 70-230, 230-400 mesh; por destilação à pressão reduzida ou recristalização.

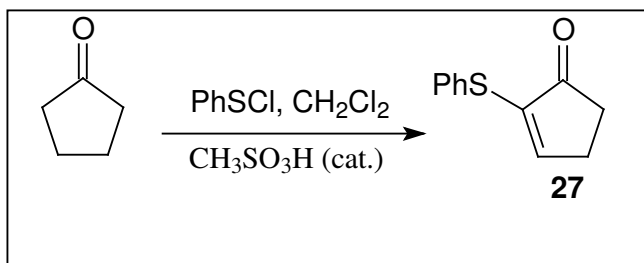
Os espectros de infravermelho (IV) foram registrados no espectrômetro Bomem MB-100. Os espectros de RMN de hidrogênio foram obtidos no espectrômetro Varian EM 390 (90 MHz, 2,1 Tesla) e Varian (300 MHz, 7,04 Tesla). Os espectros de RMN de carbono foram obtidos no espectrômetro Varian (75 MHz, 7,04 Tesla). Foram utilizados tetracloreto de carbono ou clorofórmio deuterado como solventes e tetrametilsilano como referência. Os desvios químicos (δ) expressos em partes por milhão (ppm) e as multiplicidades definidas de modo usual, *s* (singleto), *d* (dubleto), *t* (tripleto), *q* (quadrupleto) e *m* (multiplete).

Algumas matérias-primas simples como iodeto de metila, 4-bromo-1-metoxibenzeno e outros, não disponíveis, foram sintetizados e o procedimento será informado ao longo do texto de acordo com a exigência.

⁵¹ Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Nova York, 3^a Ed., **1988**.

⁵² Harwood, L. M. *Aldrichimica Acta*, **1985**, 18, 25.

2-(Feniltio)ciclopenten-2-en-1-ona (27)

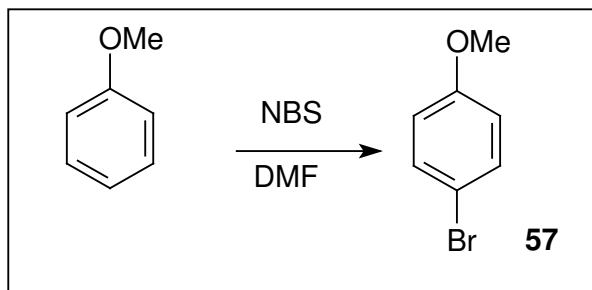


A uma solução de 5,87 g (44,0 mmol) de N-clorossuccinimida em 50 mL de diclorometano foram adicionados 4,62 g (4,6 mL, 42,0 mmol) de tiofenol, gota a gota durante 20 min, sob banho de gelo agitação magnética e atmosfera de argônio. Após 3 h, a solução resultante, de cor alaranjada, foi resfriada e então foram adicionados 1,19 g (1,3 mL, 14,0 mmol) de ciclopentanona misturada com uma gota de ácido metanossulfônico, durante 10 minutos. Depois de 3 h, a solução resultante de cor amarelo-clara foi filtrada, diluída com 250 mL de tetracloreto de carbono. O filtrado foi lavado sucessivamente com 50 mL de solução aquosa de NaOH a 10 %, 50 mL de HCl a 10 %, 25 mL de H₂O destilada e 25 mL de solução saturada de cloreto de amônio. A fase aquosa foi extraída com 3 porções de 50 mL de diclorometano e estas reunidas à fase orgânica inicial. Após secagem com sulfato de sódio anidro e evaporação do solvente em evaporador rotatório resultou num óleo amarelo que depois de purificado em coluna rápida de sílica com hexano/acetato de etila (8,5/1,5) produziu 1,32 g (6,94 mmol) do cetossulfeto **27** em 48 % de rendimento e, como subproduto, dissulfeto de fenila não quantificado²¹.

IV (filme) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 1700, 1577, 600-700

RMN ¹H (CCl₄, 90 MHz) δ : 7,4 (m, 5 H, Ar-H), 6,8 (t, 1 H, =CH), 2,2 – 2,7 (m, 4H, CH₂-CH₂),

4-Bromo-1-metóxiбензо (57)

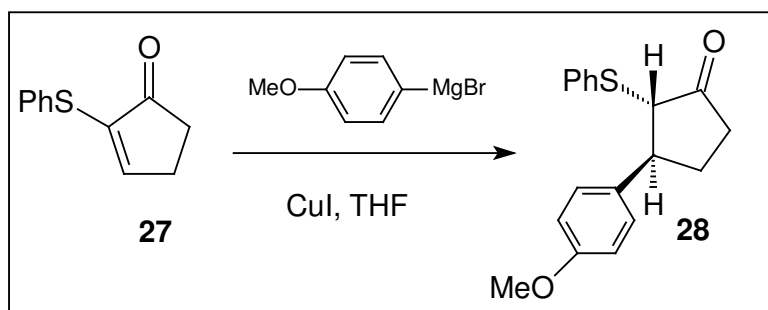


A uma solução contendo 17,8 g (100 mmol) de N-bromossuccinimida dissolvidos em 90 mL de DMF, foram adicionados 11,0 g de anisol (12,0 mL, 102 mmol) sob atmosfera de argônio, agitação magnética e à temperatura ambiente. Após 12 horas, foram adicionados à solução 50 mL de água e a mistura extraída com acetato de etila três vezes. As porções orgânicas foram reunidas e secas com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado. O resíduo líquido foi dissolvido em hexano e a solução lavada com água. A fase orgânica foi seca novamente com sulfato de sódio anidro e concentrada, dando um líquido claro de 19,0 g que, após destilação à pressão reduzida, rendeu 14,9 g de **57**, em 78 % de rendimento do produto.

IV (filme) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 1589, 1578, 1290, 1249, 1033, 822.

RMN ^1H (CCl_4 , 90 MHz) δ : 7,35 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H, Ar-H), 6,65 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H, Ar-H), 3,65 (s, 3H, O- CH_3).

3 – (4-Metóxfenil)-2-fenilsulfanilciclopentanona (**28**)

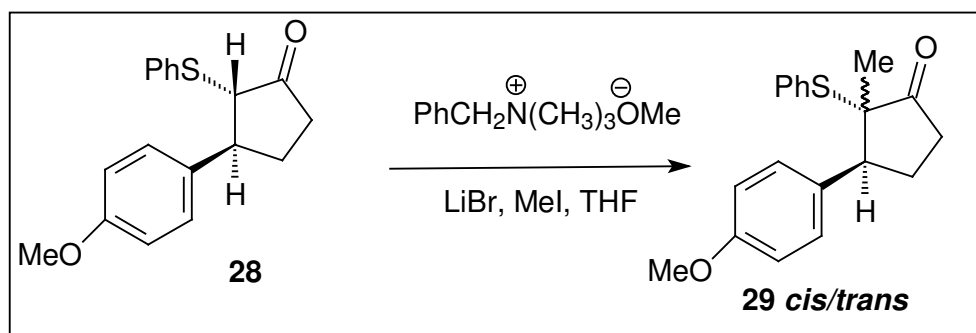


A uma mistura de 0,25 g (10,5 mmol) de magnésio em 10 mL de THF, à temperatura ambiente, sob agitação magnética e atmosfera de argônio, foram adicionados 1,3 mL (10 mmol) de 4-bromoanisol dissolvidos em 10 mL de THF. Após todo o consumo do magnésio, a solução resultante foi transferida para um balão tritubulado adaptado com termômetro e resfriado a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, no Cryocool[®], e a esta foram adicionados 0,09 g (0,50 mmol) de iodeto de cobre, à temperatura de $-68\text{ }^{\circ}\text{C}$. Em seguida, 0,69 g (3,60 mmol) do cetossulfeto **27** dissolvidos em 10 mL de THF foram adicionados lentamente via funil de adição sob atmosfera de argônio e agitação magnética. A solução resultante foi mantida por 3 h à $-68\text{ }^{\circ}\text{C}$, e em seguida deixada atingir a temperatura ambiente. Na sequência, foi tratada com 50 mL solução saturada de cloreto de amônio e diluída com 100 mL de éter etílico. A fase aquosa foi separada e extraída com três porções de 50 mL de éter etílico. Da fase orgânica, após secar com sulfato de sódio anidro e evaporação do solvente em evaporador rotatório, foi obtido 1,65 g de um óleo amarelo-escuro que, após purificação em coluna rápida de sílica com cicloexano/acetato de etila (9,5/0,5) forneceu 0,66 g de **28**, em 62 % de rendimento.

IV (filme) $\nu_{\text{max}}\text{ cm}^{-1}$: 1746, 1611, 1583, 1514, 1439, 1248, 749.

RMN ^1H (CCl_4 , 90 MHz) δ : 7,25 (d, $J=7,5\text{ Hz}$, 2H, Ar-H), 7,2-7,9 (m, 5H Ar-H), 6,85 (d, $J=7,5\text{ Hz}$, 2H Ar-H), 3,8 (s, 3H, O- CH_3), 3,4 (d, $J=7,5\text{ Hz}$, 1H, CH), 2,9-3,3 (m, 1H, CH), 1,7-2,6 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$).

3-(4-Metóxfenil)-2-metil-2-fenilsulfanilciclopentanona (29)

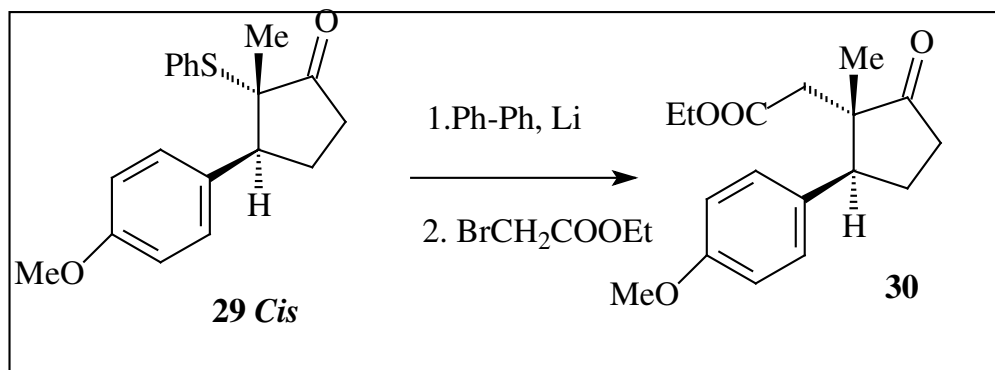


A uma solução contendo 0,20 g (0,60 mmol) da cetona **28** dissolvidos em 2,5 mL THF foram adicionados 0,55 g (3,0 mmol, 1,5 mL) de metóxido de trimetilbenzilamônio com formação de cor escura instantaneamente. Após 10 minutos, foram adicionados 1,42 g (0,8 mL, 10 mmol) de iodeto de metila e 0,20 g (2,50 mmol) de brometo de lítio sob agitação magnética, temperatura ambiente e atmosfera de argônio. Ao final de 16 horas, a mistura foi diluída com 50 mL de éter etílico e lavada com 25 mL de solução saturada de cloreto de amônio, 25 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio a 10 % e 25 mL de água. A fase aquosa foi extraída com éter etílico por três vezes de 50 mL e as porções orgânicas reunidas. Após secar o extrato orgânico com sulfato de sódio anidro e evaporar o solvente, obteve-se um óleo amarelo de 0,22 g que, após purificação em cromatografia rápida com sílica gel em tolueno, deu 0,16 g dos isômeros da metilcetona **29**, em 70 % de rendimento. A mistura dos isômeros foi separada em uma cromatografia rápida com sílica gel utilizando uma mistura cicloexano/acetato de etila 9/1.

IV (filme) $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1731, 1610, 1513, 1439, 1250, 1034.

RMN ^1H (CCl_4 , 90 MHz) δ : 7,2-7,7 (m, 5H, Ar-S), 7,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, Ar-H), 6,8 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar-H), 3,8 (s, 3H, O- CH_3), 3,2 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H, CH), 1,8-2,8 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 1,2 (s, CH_3 , *trans*), 0,8 (s, CH_3 , *cis*).

2-[2-(4-Metóxi-fenil)-1-metil-5-oxociclopentila] acetato de etila (30)



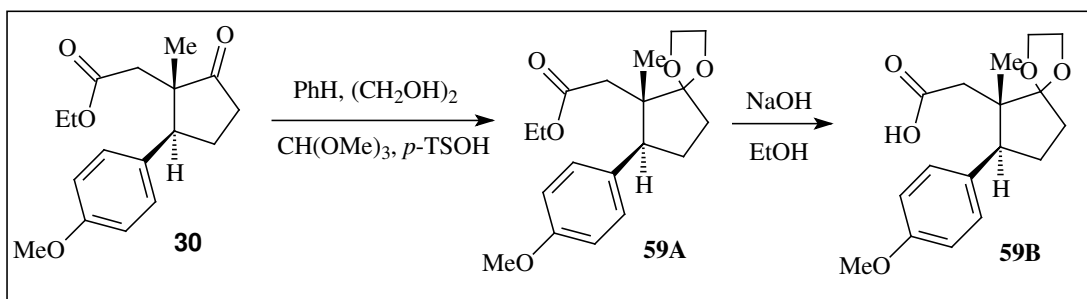
A uma solução contendo 1,70 g (11 mmol) de bifenila dissolvidos em 6,00 mL de THF foram adicionados 0,070 g (10,50 mmol) de lítio metálico) e 0,30 g (0,93 mmol) da tiocetona **29**, sob banho de gelo, atmosfera de argônio e agitação magnética. Após 2 horas a solução verde foi transferida para o Cryocool® e resfriada à - 60 °C. Foram adicionados 1,50 g (1,0 mL 9,0 mmol) de bromoacetato de etila observando-se mudança rápida de cor. A temperatura foi elevada à ambiente e ao final de 14 horas a solução de cor avermelhada foi diluída com 100 mL de éter etílico, lavada sucessivamente com 50 mL de solução saturada de cloreto de amônio, 25 de hidróxido de sódio a 10 %, 25 mL de água e 25 mL solução saturada cloreto de sódio. A fase aquosa foi extraída por três vezes de 50 mL com éter etílico e as porções orgânicas reunidas. O combinado foi então seco com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado em evaporador rotatório, produzindo 2,40 g de um óleo amarelo-claro que após separação em cromatografia com coluna rápida em clorofórmio/acetato de etila 9,5:0,5 forneceu a 0,100 g do produto desejado **30**, em 38 % de rendimento.

IV (filme)

ν_{\max} cm⁻¹: 1731, 1612, 1515, 1249, 11,82, 1033.

RMN ¹H CCl₄, 90 MHz δ : 6,5-7,0 (m, 4H, Ar-H), 3,85-4,2 (q, 2H CH₂). 3,75 (s, 3H, O-CH₃), 3,45 (t, J= 7,5 Hz, 1H, CH), 1,8-2,8 (m, 4H, CH₂), 1,1-1,3 (t, J= 6 Hz, 3H, CH₃), 0,6 (s, CH₃).

2-[-2-(4-Metóxi-fenil)-1-metil-6,9-dioxaspiro[4.4]non-1-il] acetato de etila (59A) e o ácido correspondente (59B)



A uma solução contendo 0,25 g (0,85 mmol) do cetoéster **30** dissolvido em 1 mL de benzeno, foram adicionados 0,30 g de etilenoglicol (5,00 mmol) e 0,55 g (5 mmol) de trimetilortoformiato e ácido p-toluenossulfônico (catalítico), sob atmosfera de argônio e agitação magnética. A temperatura foi levada a refluxo. Após 9 horas de refluxo, a solução foi resfriada, diluída com 50 mL de éter etílico e lavada com 25 mL de solução aquosa de bicarbonato de sódio a 5 %. A fase etérea foi separada, lavada com 25 mL de água, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotatório, produzindo 0,23 g de um óleo.

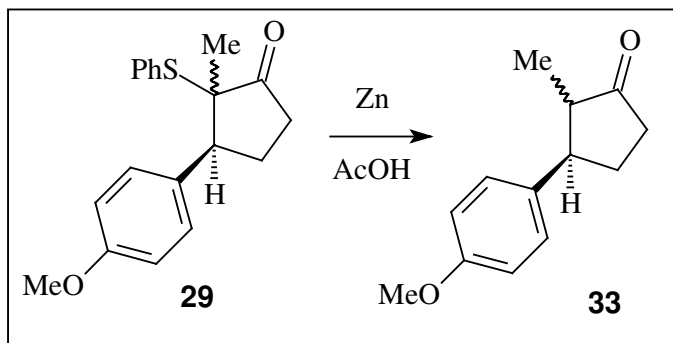
O produto bruto foi dissolvido em uma solução constituída de 1 mL de etanol e 0,12 g (3,00 mmol) de hidróxido de sódio sob atmosfera de argônio, agitação magnética e à temperatura ambiente. Após 36 horas, a solução foi resfriada em banho de gelo e extraída com 100 mL de éter etílico. A fase aquosa foi neutralizada com solução aquosa de ácido clorídrico a 5%, lentamente, e novamente extraída com 50 mL de éter etílico. Após secar o extrato orgânico com sulfato de sódio anidro, o solvente foi evaporado em evaporador rotatório, obtendo-se 0,10 g de um sólido, em 45 % de rendimento global.

IV (filme)

ν_{\max} cm^{-1} : 3459, 1734, 1514, 1455, 1358, 1248, 1177.

RMN ^1H CCl_4 , 90 MHz δ : 9,5 (s largo, 1H, OH). 6,8-7,2 (m, 4H), 4,1 (s, 4H, O-CH₂-CH₂-O), 3,2-3,5 (t, 1H, CH), 2,2-2,4 (m, 2H, CH₂), 1,4-2, (m, 4H, CH₂). 1,0 (s, 3H, CH₃).

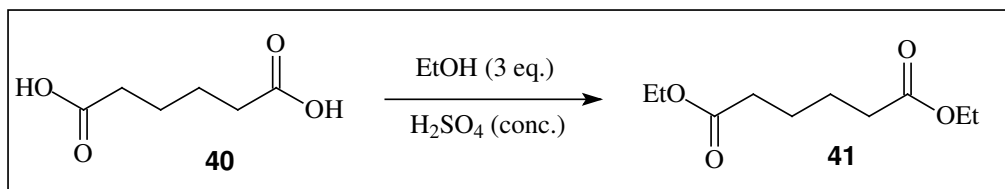
3-(4-Metóxiifenil)-2-metilciclopentanona (33)



A uma solução contendo 0,62 g (2,00 mmol) da feniltiocetona **29**, dissolvidos em 2 mL de ácido acético, foram adicionados 0,71 g (11,00 mmol) de zinco metálico, sob atmosfera de argônio, à temperatura ambiente. A mistura resultante foi submetida ao ultrassom por 4 horas, e, em seguida, diluída com 100 mL de éter etílico. O zinco foi separado por decantação e o sobrenadante foi transferido para funil de separação e lavado, sucessivamente, com 25 mL de água, 25 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% e 25 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A fase aquosa foi extraída com três porções de 50 mL de éter etílico, as frações orgânicas reunidas e o combinado orgânico foi seco com sulfato de sódio anidro. Após concentração em evaporador rotatório, foram isolados 0,35 g de um óleo, contendo uma mistura 1:2 de compostos *cis/trans* de **33**, em 85 % de rendimento.

RMN ¹H (CCl₄, 90 MHz) δ: 7,1 -7,3 (d, J=5,8 Hz, 2H, Ar-H). 6,7-7,0 (m, 2H Ar-H), 3,75 (s, 3H, O-CH₃), 3,2-3,6 (m, 1H, CH), 1,5-2,8 (m, 5H, CH₂, CH), 1,0 (d, J=4,8 Hz, 3H, CH₃, *trans*), 0,7 (d, J=6,0 Hz, 3H, CH₃, *cis*).

Adipato de Etila (41)

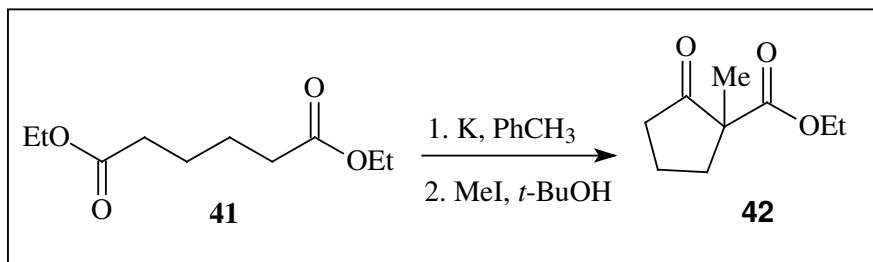


A uma solução contendo 146 g (1,00 mol) de ácido adípico dissolvido em 180 mL de tolueno, foram adicionados 350 mL de etanol absoluto (6,00 mol), e 2 mL de ácido sulfúrico concentrado. Com um banho de óleo a 115 ° C, uma mistura azeotrópica contendo etanol, água e tolueno foi recolhida a 75 ° C. Após eliminar todo o etanol, a mistura foi resfriada e novamente foram adicionados 150 mL de etanol absoluto e 100 mL de tolueno. O processo foi repetido e após recolher todo o tolueno e o excesso de etanol sem vácuo, o resíduo foi destilado a 138 ° C, à pressão reduzida, sendo recolhidos 190 g de um líquido claro (0,95 mol) de (60), em 95 % de rendimento.

IV (filme) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 1734, 1374, 1181, 1144, 1032.

RMN ¹H (CCl₄, 90 MHz) δ : 4,05 (q, J=6,5 Hz, 4H CH₂). 2,1-2,5 (m, 4H, CH₂) 1,5-1,9 (m, 4H, CH₂) 1,2 (t, J= 5,5 Hz, 6H, 2CH₃).

2-Metil-2-oxociclopentanocarboxilato de etila (42)

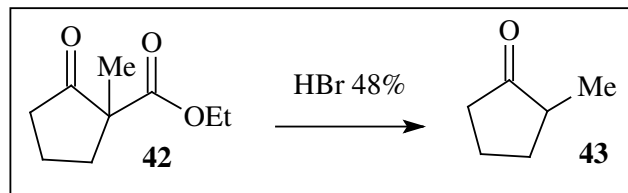


A uma suspensão contendo 10,50 g (275,00 mmol) de potássio metálico, 400 mL de tolueno anidro, em um balão de 2 L, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 50,80 g (251 mmol) de adipato de etila, dissolvidos em 50 mL de tolueno anidro. Após 3 horas, a temperatura foi elevada a 130 °C com a formação de uma pasta escura de difícil agitação. O etanol foi eliminado por destilação e a mistura resfriada à temperatura ambiente. Então, foram adicionados 80 mL de álcool *t*-butílico seguido de 53,0 g (24,0 mL, 375 mmol) de iodeto de metila em 26 mL de álcool *t*-butílico, via funil de adição (45 minutos). Ao final de três horas, com a formação de uma pasta de cor clara, o final da reação foi observado por placa de CCD em hexano/acetato de etila (8,5/1,5). A mistura foi lavada com 50 mL de solução aquosa de NaOH a 10 %, 100 mL de solução saturada de cloreto de sódio e 100 mL de água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotatório. O restante do tolueno foi eliminado em banho de óleo e a temperatura elevada a 180 °C, à pressão reduzida, quando 27,83 g de um líquido claro (42) foi destilado em 65 % de rendimento.

IV (filme) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 1730, 1751, 1235, 1154, 1064.

RMN ¹H (CCl₄, 90 MHz) δ : 4,1 (q, J = 6,5Hz, 2H, CH₂), 1,5-2,7 (m, 6H, 3CH₂), 1,0-1,2 (t, J = 6,0 Hz, 3H, CH₃), 1,25 (s, 3H, CH₃).

2-Metilciclopentanona (43)

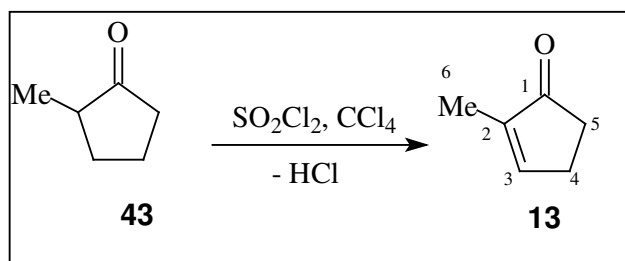


Foram misturados 27,83 g (164 mmol) de 2-metil-2-oxociclopentanocarboxilato de etila, 90 mL de HBr 48 % e 2,40 g de sílica gel 230-400 mesh em um balão de 250 mL, acoplado a um condensador protegido com um tubo de cloreto de cálcio. A temperatura foi elevada a 70 °C por 2 horas, com desprendimento de gás. A reação foi acompanhada por CCD em hexano/acetato de etila (9/1). A mistura reacional foi lavada com 150 mL de água gelada e extraída com três porções de 100 mL de diclorometano. As frações orgânicas foram reunidas e a fase orgânica lavada com solução saturada de bissulfito de sódio, separada e seca com cloreto de cálcio anidro. O solvente foi eliminado à pressão atmosférica utilizando uma coluna de vigreux de 15 cm e a temperatura elevada a 170 °C, no banho de óleo, quando então foram recolhidos 12,29 g de um líquido claro, em 76 % de rendimento.

IV (filme) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 1737, 1455, 1152.

RMN ^1H (CCl_4 , 90 MHz) δ : 1,1 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 3H, CH_3), 1,2-2,8 (m, 7H, CH_2 , CH).

2-Metilciclopent-2-en-1-ona (13)



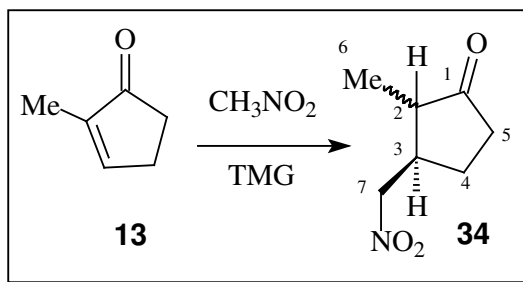
A uma solução contendo 19,9 g (203 mmol) de 2-metilciclopentanona (**43**) em 100 mL de tetracloreto de carbono, foram adicionados lentamente 28,7 g (17,1 mL, 213 mmol) de cloreto de sulfúria dissolvidos em 30 mL de tetracloreto de carbono, sob atmosfera de argônio, agitação magnética e um banho de água. Após a adição (30 min), o banho foi retirado e a reação monitorada por espectroscopia de RMN de hidrogênio, até indicar ausência de matéria-prima (2,5 h). Então, a mistura reagente foi lavada com duas porções de 50 mL de água, 50 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e 50 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente destilado à pressão atmosférica, utilizando uma coluna de Vigreux de 15 cm. Após eliminar quase todo o solvente, a solução de cor avermelhada foi resfriada, reaquecida lentamente a 110 °C (banho) e, sob vácuo, sendo destilado um líquido claro a 80-85 °C, 14,5 g (150 mmol) de 2-metilciclopent-2-en-1-ona (**13**), em 75 % de rendimento.

IV (filme) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 1701, 1637, 1445, 1328.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7,32-7,29 (m, 1H, H3); 2,55-2,48 (m, 2H, H5); 2,37-2,34 (m, 2H, H4); 1,74 (td, J₁=4,2 Hz, J₂=1,5 Hz, 3H, H6).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 210,0 (C1); 158,08 (C2); 141,55(C3); 33,91 (C5); 26,12 (C4); 9,81 (C6).

2-Metil-3-(nitrometil)ciclopentanona (34)



Foram misturados 9,61 g (9,90 mL, 100 mmol) de 2-metilciclopent-2-en-1-ona (**13**), 30,5 g (27 mL, 500 mmol) de nitrometano e 2,30 g (2,30 mL, 20 mmol) de tetrametilguanidina em um balão de 100 mL adaptado com um condensador, sob atmosfera de argônio e à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD em clorofórmio/éter (95/5). Após 13 horas, a solução amarelo-clara foi diluída com 100 mL de diclorometano, lavada com 100 mL de água, 50 mL de solução aquosa de ácido clorídrico a 10 % e 50 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A fase aquosa foi extraída com três porções de 100 mL de diclorometano e as frações orgânicas foram reunidas. Após secar o extrato orgânico com sulfato de sódio anidro, o solvente foi eliminado em evaporador rotatório, fornecendo 18,0 g de um líquido amarelo. O produto bruto foi purificado em coluna rápida de sílica utilizando clorofórmio/acetato de etila (95/5), dando 11,6 g (74,0 mmol) de **34**, em 74,5 % de rendimento.

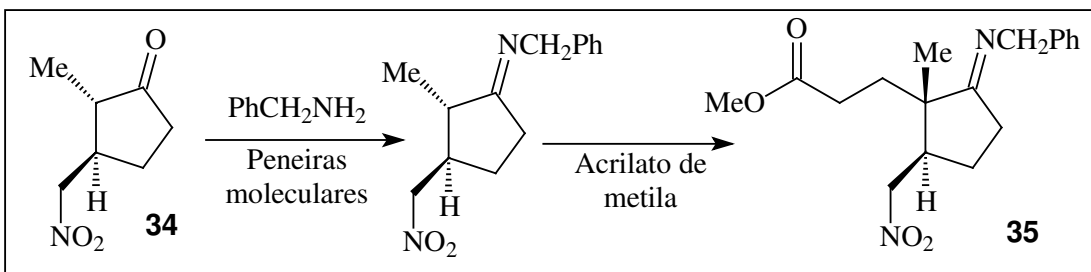
IV (filme)

$\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1743, 1552, 1384, 1156.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4,63 (dd, $J_1=12,3$ Hz, $J_2=5,4$ Hz, 1H, H7); 4,45 (dd, $J_1=12,0$ Hz, $J_2=8,4$ Hz, 1H, H7); 2,54-2,17 (m, 4H, H5, H4); 1,98-1,87 (m, 1H, H3); 1,73-1,61 (m, 1H, H2); 1,14 (d, $J=6,9$ Hz, 3H, H6 *trans*); 1,04 (d, $J=7,5$ Hz, 3H, H6 *cis*).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 217,03 (C1); 78,72 (C7), 47,09 (C5); 42,60 (C2); 36,36 (C3); 25,03 (C2); 12,28 (C6).

(E) –N-2-Metil-3-[(nitrometilciclopentilideno)fenilmetanamina] (35)

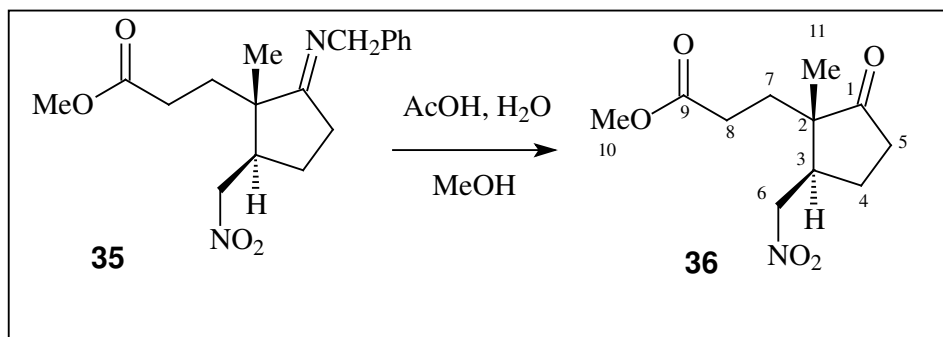


A uma mistura contendo 1,73 g (11,0 mmol) de 2-metil-3-(nitrometil)ciclopentanona (**34**) dissolvidos em 3,5 mL de cicloexano foi adicionado 1,01 g de peneira molecular 4 Å e 1,18 g de benzilamina (1,2 mL, 11 mmol), sob atmosfera de argônio, agitação magnética e à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por IV. Após 72 horas, foram adicionados 2 mmol de benzilamina. Após 4 dias, foi adicionado à mistura reacional 1,40 g (1,40 mL, 14,50 mmol) de acrilato de metila. A reação foi acompanhada por CCD clorofórmio/éter (9/1) e após 6 dias foi filtrada em funil de vidro sinterizado. O sólido foi lavado com diclororometano (2 x 20 mL) e o filtrado (líquido amarelo escuro) foi seco com sulfato de sódio anidro e concentrada, dando 2,05 g da imina **35** (mistura de isômeros) em 60 % de rendimento. Os isômeros foram separados em coluna rápida de cromatografia utilizando sílica e como eluente clorofórmio/hexano (9/1) no início e finalizando com clorofórmio puro.

IV (filme) $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1736, 1677, 1552.

RMN ^1H CCl_4 , 90 MHz δ : 7,1 (s, 5H, Ar-H), 4,3-4,5 (m, 2H, CH_2), 4,2 (s, 2H, CH_2), 3,8 (3H, O- CH_3) 3,8 (s, 2H, CH_2) 1,3-1,9 (m, 9H, CH_2 , CH), 0,95 (s, 3H, CH_3).

3-[1-metil-2-(nitrometil)-5-oxociclopentil] Propanoato de metila (36)



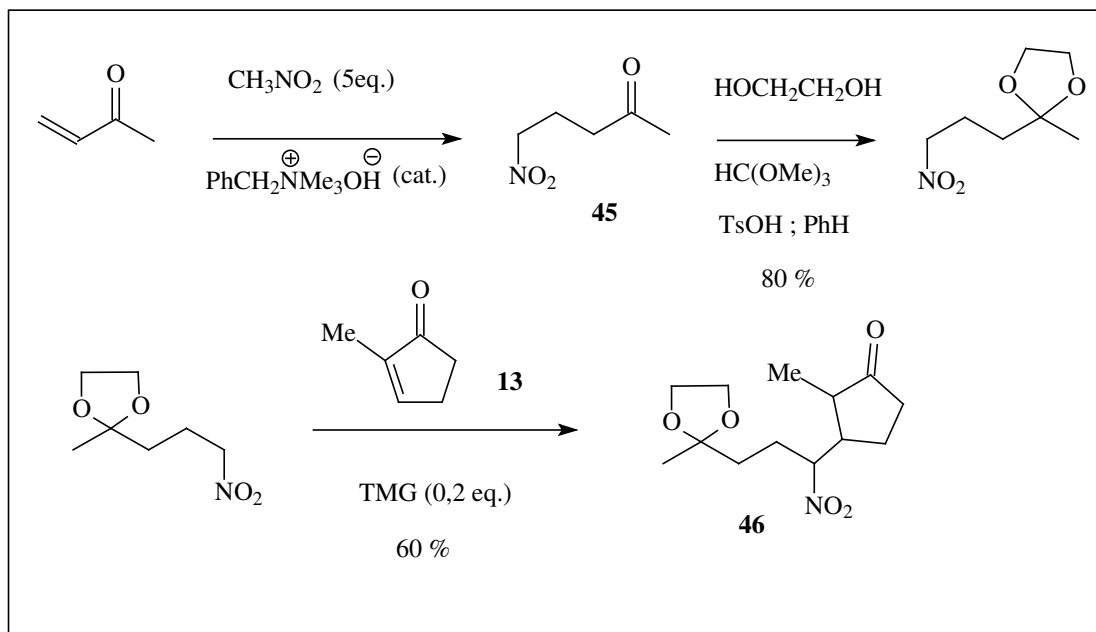
Uma solução contendo 0,41 g (1,25 mmol) da imina (**35**) em 2,00 mL de uma mistura água/ácido acético (9:1) e 1,0 mL de metanol foi agitada por três horas à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com 20 mL de água e solução saturada de cloreto de sódio. A fase aquosa foi extraída com três porções de 50 mL de acetato de etila e as frações orgânicas reunidas. Após secar com sulfato de sódio anidro a fase orgânica foi concentrada em evaporador rotatório fornecendo 0,40 g de um óleo escuro, que após ser purificado em coluna rápida de cromatografia em clorofórmio rendeu 0,28 g de mistura diastereomérica 10/1 *cis/trans* do cetoéster **36**, em 92% de rendimento.

IV (filme) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 1735, 1553.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4,59 (dd, $J_1=12,3$ Hz, $J_2=5,1$ Hz, 1H, H6); 4,33 (dd, $J_1=12,3$ Hz, $J_2=9,9$ Hz, 1H, H6); 3,67 (s, 3H, H10); 2,83-2,73 (m, 1H, H3); 2,52-2,16 (m, 4H, H5, H8); 2,00 (td, $J_1=23,4$ Hz, $J_2=6,3$ Hz, 1H, H4); 1,81-1,67 (m, 2H, H7); 1,09 (s, 3H, H11 *trans*); 0,93 (s, 3H, H11 *cis*).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 218,99 (C1); 218,19 (C1), 173,29 (C9); 76,75 (C6); 51,75 (C10); 49,93 (C2); 41,12 (C5); 36,24, (C3); 29,92 (C5); 28,98, (C8); 23,09 (C7); 17,56 (C11)

2-Metil-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-1-nitropropilciclopentanona (46)



A uma mistura contendo 1,22 g (1,0 mL, 20,0 mmol) de nitrometano e 0,05 mL de metóxido de benziltrimetilamônio foram adicionados, lentamente 0,35 g (0,40 mL, 5,00 mmol) de metilvinilcetona recém destilada, com pequeno aquecimento, desprendimento de gás e formação de cor verde bem clara. A reação foi acompanhada por CCD em éter etílico/acetato de etila (7,5:2,5). Após 60 minutos à temperatura ambiente, a solução foi diluída com éter etílico, lavada com 50 mL de água, 50 mL de solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A fase aquosa foi extraída por três vezes com 50 mL com éter etílico e o extrato orgânico foi seco com sulfato de sódio anidro. O solvente foi eliminado em evaporador rotatório, gerando 0,61 g de um líquido claro. O produto bruto foi submetido a uma coluna rápida de cromatografia em éter de petróleo / acetato de etila (8,5:1,5). A fração principal, após eliminação do solvente, rendeu 0,23 g de produto, em 35 % de rendimento.

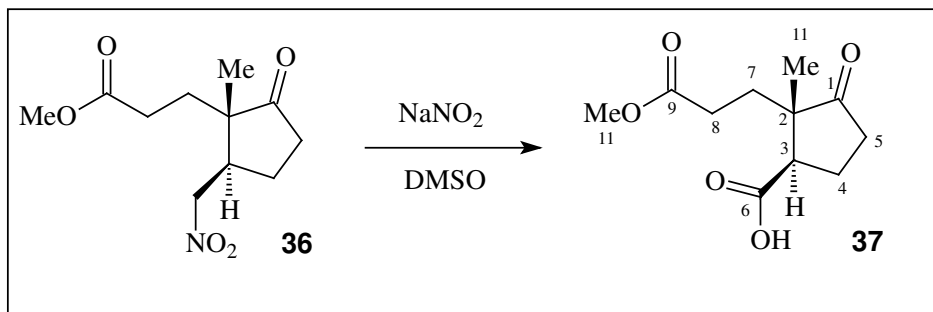
A nitroacetona (0,23 g, 1,80 mmol) foi dissolvida em benzeno e foram adicionados 0,62 g (10,0 mmol) de etilenoglicol, 1,06 g (10,0 mmol) de trimetilortoformiato e 0,005 g de ácido p-toluenossulfônico. A solução foi mantida sob refluxo por 5 horas, sob agitação magnética. A reação foi acompanhada por CCD com clorofórmio/éter (9,5:0,5). A solução resultante foi lavada com 50 mL de água, 25 mL de solução aquosa de bicarbonato de sódio a 5 % e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de sódio anidro. O benzeno foi eliminado quase totalmente sem vácuo e o cetal (**45**) usado na etapa seguinte sem prévia caracterização.

A uma mistura contendo o nitrocetal (0,26 g (1,50 mmol) e 0,14 g de 2-metilciclopentenona (1,50 mmol) foram adicionados 0,35 g (0,30 mmol) de tetrametilguanidina sob agitação magnética, atmosfera de argônio e à temperatura ambiente. Após 48 horas, a solução foi diluída com acetato de etila, lavada com 25 mL de água, solução aquosa de hidróxido de sódio a 10 % e solução saturada de cloreto de sódio. A fase aquosa foi extraída com três porções de 50 mL de acetato de etila, as frações orgânicas reunidas e, após secagem com sulfato de sódio anidro e eliminação do solvente em evaporador rotatório, forneceu 0,25 g de material contendo **46** e um pouco de matéria-prima. O produto bruto foi purificado em coluna rápida de cromatografia com clorofórmio/éter (9,5 /0,5) levando a 0,26 g de **46**, em 60 % de rendimento.

IV (filme) ν_{\max} cm⁻¹: 1742, 1548.

RMN ¹H (CCl₄, 90 MHz) δ : 0,9 (d, 3H, CH₃), 1,1 (3H, CH₃) 1,2 (s, 3H, CH₃), 1,8-2,8 (m, 10H), 4,2-4,4 (m, 1H, CHNO₂),

**Ácido 2- [2-(metoxicarbonil)etil]-2-metil-3-oxociclopentanocarbo-
xílico (37)**



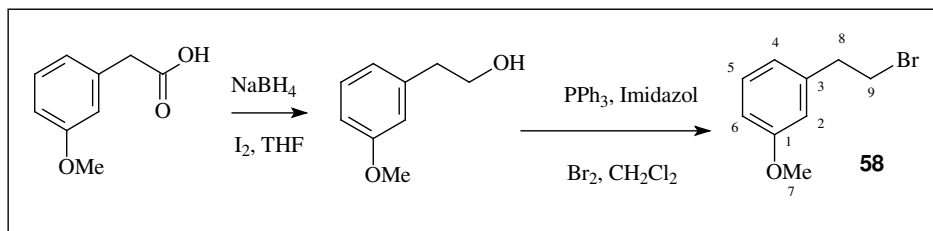
A uma solução contendo 0,12 g (0,45 mmol) do cetonitroéster (**36**) em 1 mL de dimetilsulfóxido, foram adicionados 0,30 mL (5,50 mmol) de ácido acético, à temperatura ambiente e sob agitação magnética. Em seguida, 0,11 g (1,50 mmol) de nitrito de sódio foram adicionados, a temperatura foi elevada e mantida à 35 °C por 5 horas. A mistura reacional foi acompanhada por CCD com hexano/acetato de etila (8:2) quando então, foi diluída com acetato de etila e acidificada com solução aquosa de ácido clorídrico a 10 %. Após adição de 25 mL de água, a fase aquosa foi separada e extraída com 3 porções de 50 mL de acetato de etila. As frações orgânicas foram reunidas e após secagem com sulfato de sódio anidro e evaporação do solvente, obteve-se 0,10 g de um óleo amarelo, que após ser purificado em coluna rápida de cromatografia com hexano/acetato de etila (5,5:4,5) forneceu 0,08 g de (**37**) em 80 % de rendimento.

IV (KBr) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 3438, 1737, 1192.

RMN ^1H (CDCl_3 , 90 MHz) δ : 9,8 (s, 1H, H6); 3,4 (s, 3H, H11); 2,8 (t, J=7,5 Hz, 1H, H3); 1,5-2,6 (m, 8H, H4, H5, H7, H8); 1,0 (s, 3H, H11).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3,66 (s, 3H, H11); 3,00 (t, J=8,4 Hz, 1H, H3); 2,55-1,89 (m, 8H, H4, H5, H8, H9); 1,02 (s, 3H, H7).

1-(2-Bromoetil)-3-metoxibenzeno (58)



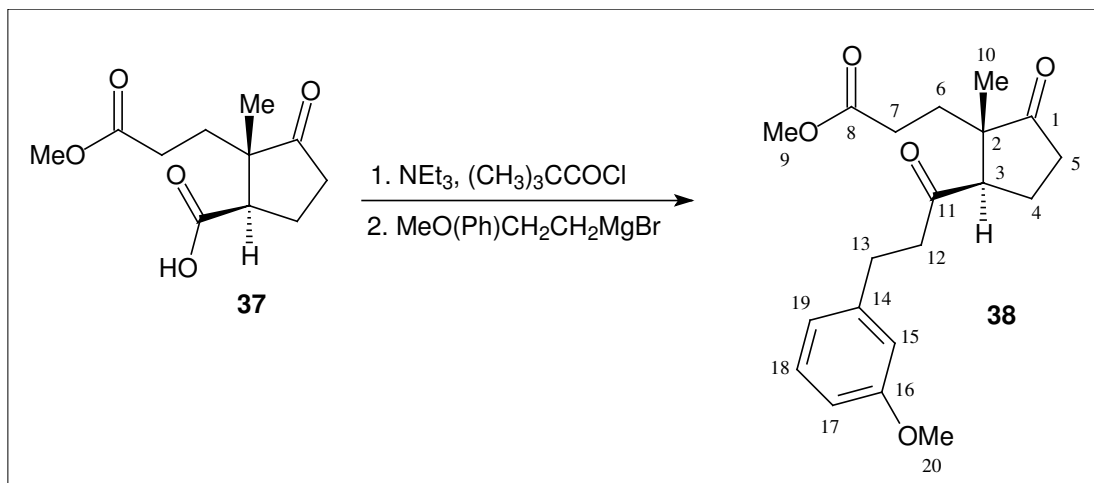
A uma suspensão contendo 1,53 g de boridreto de sódio (35,0 mmol) em 40 mL de THF sob atmosfera de argônio, agitação magnética e à temperatura ambiente, foram adicionados 5,00 g (32,2 mmol) de ácido 2-(3-metoxifenil)acético em 15 mL de THF, lentamente e com evolução de gás. Após duas horas foram adicionados 3,81 g (37,8 mmol) de iodo, em 15 mL de THF, gota a gota. Após 11 horas, foram adicionados 10 mL de solução aquosa de ácido clorídrico a 10 %, gota a gota com formação de precipitado de cor clara. O sobrenadante foi transferido para um funil de separação e diluído com 100 mL de acetato de etila. O resíduo foi filtrado e lavado com 50 mL de acetato de etila. As frações orgânicas foram reunidas e o combinado orgânico lavado sucessivamente com água, solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e evaporada em evaporador rotatório, fornecendo 4,90 g de um líquido amarelo viscoso. O produto bruto foi usado na etapa seguinte sem prévia purificação.

Uma mistura de 9,02 g de trifenilfosfina (35,1 mmol) e 2,41 g de imidazol (35,0 mmol), em 40 mL de diclorometano, foi agitada sob atmosfera de argônio e banho de gelo. Então foram adicionados 5,90 g de bromo (31,0 mmol, 1,9 mL) em 3,1 mL de diclorometano. Após 5 minutos, foi adicionado o álcool resultante da redução do correspondente ácido, dissolvido em 15 mL de diclorometano. Após 30 minutos, o banho de gelo foi retirado e a reação prosseguiu por mais 4 horas. Então, o meio reacional foi lavado sucessivamente com 100 mL de água, 100 mL de soluções saturadas de bissulfito de sódio e cloreto de sódio. A fase orgânica foi separada e após secagem com sulfato de sódio anidro foi evaporada em evaporador rotatório dando 5,25 g de **58**, em 76 % de rendimento global.

IV (filme) ν_{\max} cm⁻¹: 1601, 1585, 1490, 1455, 1267, 1152, 1049.

RMN ¹H (CCl₄, 90 MHz) δ : 7,2-6,9 (m, 1H, H₂, Ar-H); 6,6 (d, J=7,5 Hz, 3H, H₄, H₅, H₆, Ar-H) 3,7 (s, 3H, H₇, Ar-O-CH₃), 3,35-2,85 (m, 4H, H₈, H₉).

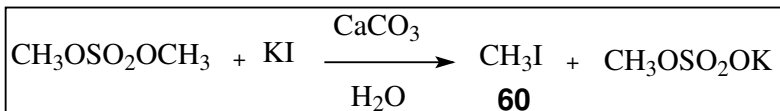
**3-[2-(3-(3-Metóxifenil)propanoil)-1-metil-5-oxociclopentil]
Propanoato de metila (38)**



A uma solução contendo 0,46 g (2,0 mmol) do ácido **37**, em 3 mL de THF à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, foram adicionados 0,22 g de trietilamina (0,30 mL, 2,2 mmol) e em seguida 0,30 g de cloreto de pivaloila (0,30 mL, 2,5 mmol). A temperatura foi reduzida para $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$, sob atmosfera de argônio e agitação magnética e após 80 minutos, foram adicionados gota a gota, 2 mL de uma solução 1 mmol/mL do reagente de Grignard recém-preparado por reação do brometo de 2-(3-metóxifenil)etano com magnésio. A solução foi mantida a esta temperatura por 60 minutos e depois elevada à temperatura ambiente. Após diluir com 50 mL de acetato de etila, o meio reacional foi lavado com solução saturada de cloreto de amônio, solução aquosa de hidróxido de sódio a 10 % e 50 mL de água. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída por três vezes com 50 mL de acetato de etila. As frações orgânicas foram reunidas e após secar com sulfato de sódio anidro forneceu 0,56 g de um óleo. Este foi purificado por duas vezes em coluna de sílica com hexano/acetato de etila (7:3), rendeu 0,17 g do produto **38**, em 26 % de rendimento baseado na matéria-prima **37** e sendo recuperado 0,15 g desta.

RMN ^1H (CCl_4 , 90 MHz) δ : 7,2-6,85 (m, 1H, H15, Ar-H); 6,7-6,45 (m, 3H, H17, H18, H19, Ar-H); 3,7 (s, 3H, H20, Ar-O-CH₃); 3,5 (s, 3H, H9, O-CH₃); 3,0-2,5 (m, 5H, H11, H12, H3); 2,4-1,6 (m, 8H, H4, H5, 6, H7), 0,8 (s, 3H, H10).

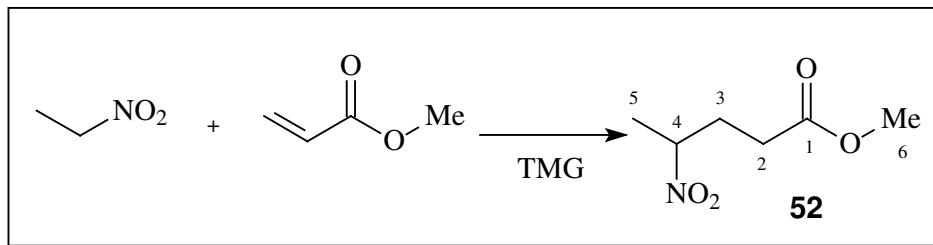
Iodeto de Metila (60)



A uma solução contendo 166,0 g de iodeto de potássio (1,0 mol) em 110 mL de água e 15,0 g de carbonato de cálcio (neutralização *in situ* do ácido formado), a uma temperatura de 60 °C, foram adicionados lentamente por meio de um funil de adição 108 g de dimetilssulfato (120 mL, 1,25 mol). O meio racional foi realizado em um balão de duas bocas adaptado a uma coluna de destilação, de modo que o iodeto de metila formado fosse destilado e recolhido continuamente. O frasco coletor do produto esteve sempre imerso em um banho de gelo, protegido com um tubo de cloreto de cálcio e atmosfera de argônio. Assim, foram destilados 128,0 g (0,90 mol) de iodeto de metila (**59**), em 90 % de rendimento.

RMN ¹H (CCl₄, 90 MHz) δ: 2,0 (s, 3H, CH₃).

4-Nitropentanoato de metila (52)

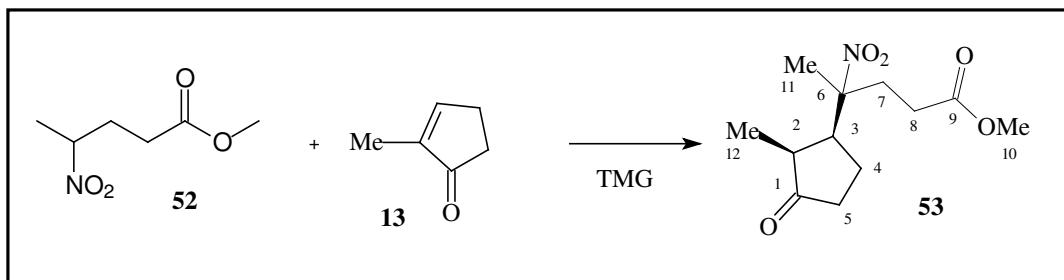


Foram misturados 3,75 g (50,0 mmol) de nitroetano e 0,86 g (10,0 mmol, 0,90 mL) de acrilato de metila sob atmosfera de argônio, temperatura ambiente e agitação magnética. A esta mistura foram adicionados 0,23 g (2 mmol, 0,25 mL) de TMG. Após 40 minutos, a solução foi diluída com 50 mL de acetato de etila e lavada com 50 mL de água, 25 mL de solução saturada de cloreto de amônio e solução aquosa ácido clorídrico a 10 %. A fase aquosa foi extraída com duas porções de 100 mL de acetato de etila e as frações reunidas. A fase orgânica foi novamente lavada com água em três porções de 50 mL e após secar com sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado para dar 1,51 g de um líquido amarelo (**52**), em 93% de rendimento.

IV (filme) ν_{\max} cm⁻¹: 1741, 1550.

RMN ¹H (CCl₄, 90 MHz) δ : 4,5-4,9 (m, 1H, H4), 3,65 (s, 3H, H6), 1,9-2,55 (m, 4H, H2 e H3), 1,5-1,7 (d, J= 7,5 Hz, 3H, H5).

4-(2-Metil-3-oxociclopentil)-4-Nitropentanoato de metila (53)



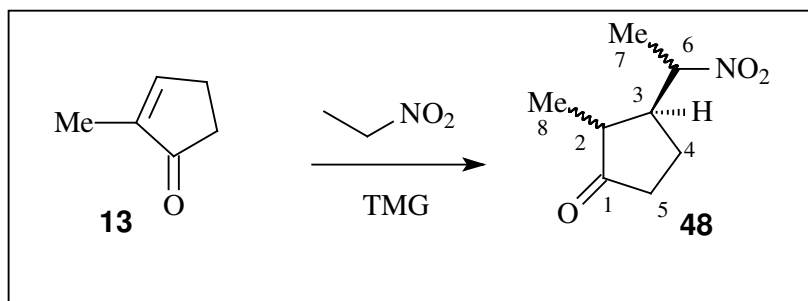
Foram misturados 0,35 g (2,20mmol) de 4-nitropentanoato de metila (**52**) e 0,19 g (2 mmol) de 2-metilciclopent-2-en-1-ona (**13**) sob atmosfera de argônio, agitação magnética e à temperatura ambiente. A esta mistura foi adicionado 0,05 g (0,40 mmol, 0,05 mL) de tetrametilguanidina (TMG). A reação foi acompanhada por CCD usando clorofórmio/hexano (9:1) e após 2 horas foi finalizada. A mistura foi diluída com 50 mL de acetato de etila e lavada sucessivamente com 25 mL de água, 25 mL de solução saturada de cloreto de sódio e 25 mL de solução aquosa de ácido clorídrico a 10%. A fase aquosa foi extraída com três porções de 50 mL de acetato de etila e estas reunidas. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro o solvente evaporado dando 0,30 g de um óleo. O produto bruto foi purificado em cromatografia com coluna rápida tendo como eluente diclorometano/hexano (6/4; 8/2) e diclorometano puro, para dar 0,26 g do nitrocomposto **53**, em 50 % de rendimento.

IV (filme) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 1743, 1539.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3,69 (s, 3H, H13); 2,64-2,01 (m, 9H, H2, H3, H4, H5, H7, H8); 1,66-1,57 (m, 1H, H7); 1,53 (s, 3H, H11); 0,99 (d, $J=7,2$ Hz, 3H, H12).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 217,34 (C1); 172,31 (C9); 91,94 (C6); 51, 91 (C10); 45, 19 (C2); 36,10 (C5); 33,4 (C3), 28,36 (C8); 23,09 (C4), 16,67 (C11); 13,41 (C12).

2-metil-3-(1-nitroetil)ciclopentanona (48)

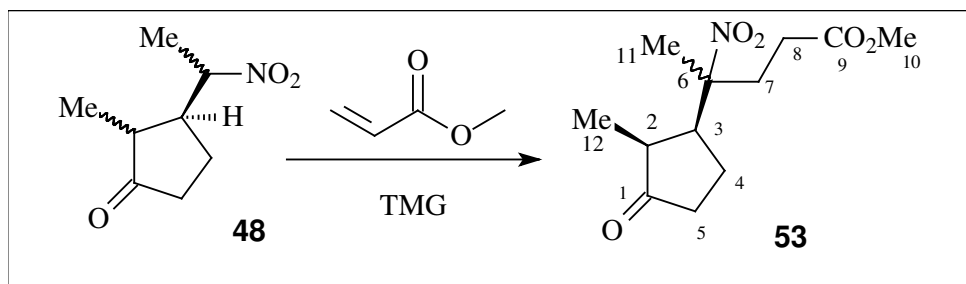


Foram misturados 2,20g (23,0 mmol) de 2-metilciclopent-2-en-1-ona com 8,25g (110 mmol, 7,8 mL) de nitroetano e 0,50g (4,4 mL, 0,5 mmol) de tetrametilguanidina (TMG) sob atmosfera de argônio, e à temperatura ambiente. A mistura reagente foi submetida à agitação magnética e a reação acompanhada por CCD, utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (7:3) como fase móvel. Após 45 minutos, a mistura foi diluída em 100 mL acetato de etila e lavada, sucessivamente, com 50 mL de água, 50 mL de solução saturada de cloreto de sódio e 25 mL de solução aquosa de ácido clorídrico a 10%. A fase aquosa foi extraída com três porções de 100 mL de acetato de etila. As frações orgânicas foram reunidas e, após secagem com sulfato de sódio anidro, o solvente foi eliminado em evaporador rotatório fornecendo 3,91 g de um líquido amarelo escuro. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica rápida com uma mistura de hexano e acetato de etila (9/1) para dar 2,91 g de um líquido amarelo, em 80% de rendimento.

IV (filme) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 1743, 1539.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 3,69 (s, 3H, H13); 2,64-2,01 (m, 9H, H2, H3, H4, H5, H7, H8); 1,66-1,57 (m, 1H, H7); 1,53 (s, 3H, H11); 0,99 (d, J=7,2 Hz, 3H, H12).

4-(2-Metil-3-oxociclopentil)-4-Nitropentanoato de metila (53)



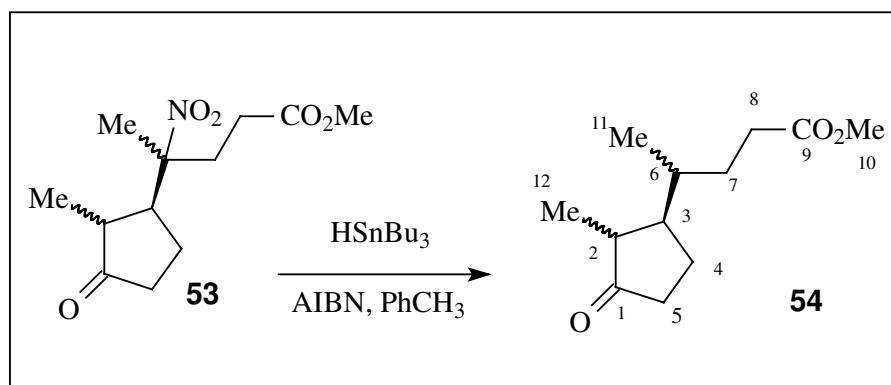
Foram misturados 0,85 g (5,0 mmol) da nitroacetona **48**, 0,50 g (5,6 mmol, 0,5 mL) de acrilato de metila e 0,11 g (1,0 mmol) de tetrametilguanidina (TMG) à temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio. A mistura foi submetida à agitação magnética e acompanhada por CCD utilizando hexano/acetato de etila (8/2). Após 5 horas a solução foi diluída em 50 mL de acetato de etila e lavada, sucessivamente, com 25 mL de água, 25 mL de solução aquosa de bicarbonato de sódio a 5% e solução saturada de cloreto de sódio. A fase aquosa foi novamente extraída com três porções de 100 mL de acetato de etila. As porções orgânicas foram reunidas e, após secagem com sulfato de sódio anidro, o solvente foi evaporado resultando em 1,2 g de um óleo amarelo, em 93% de rendimento.

IV (filme) ν_{\max} cm⁻¹: 1743, 1539.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 3,69 (s, 3H, H13); 2,64-2,01 (m, 9H, H2, H3, H4, H5, H7, H8); 1,66-1,57 (m, 1H, H7); 1,53 (s, 3H, H11); 0,99 (d, J=7,2 Hz, 3H, H12).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 217,34 (C1); 172,31 (C9); 91,94 (C6); 51, 91 (C10); 45, 19 (C2); 36,10 (C5); 33,4 (C3), 28,36, 28? (C8); 23,09 (C4), 16,67 (C11); 13,41 (C12).

4-(2-Metil-3-oxociclopentil) pentanoato de metila (**54**)

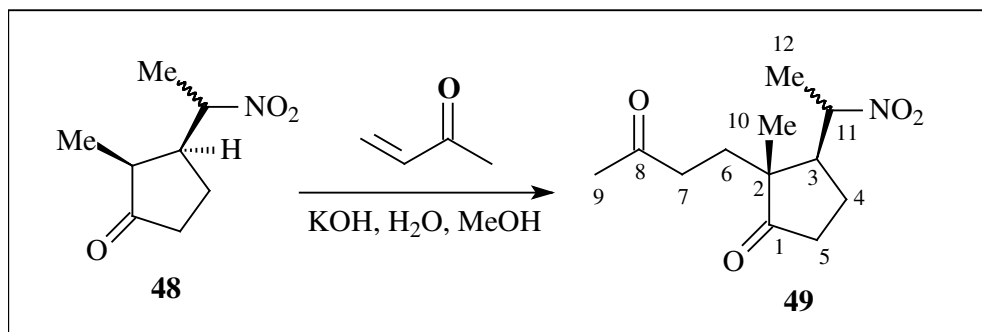


Foram misturados 0,26 g (1,0 mmol) do nitroéster (**53**), 0,58 g de hidreto de tributilestanho (2 mmol, 0,6 mL) e 0,24 g de AIBN (1,0 mmol) em 15 mL de tolueno sob atmosfera de argônio e agitação magnética. A temperatura foi elevada a refluxo, a reação acompanhada por CCD em hexano/acetato de etila (8/2) e após 11 horas foi finalizada. A solução resultante foi lavada com 25 mL de solução saturada de cloreto de amônio e diluída com 50 mL de tolueno. A fase aquosa foi extraída com três porções de 50 mL de tolueno e as porções orgânicas reunidas. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e após evaporação do solvente levou a um sólido que foi purificado em coluna de cromatografia rápida, tendo como eluente hexano/acetato de etila (8:2), fornecendo 0,12 g do cetoéster **54**, em 55% de rendimento.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3,65 (s, 3H, H12); 2,48-1,36 (m, 11H, H2, H3, H4, H5, H7, H8); 1,08 (d, $J=6,9$ Hz, 3H, H11); 1,04 (d, $J=6,9$ Hz, 3H, H11); 0,99 (d, $J=6,6$ Hz, 3H, H12); 0,87 (D, $J=6,6$ Hz, H12).

RMN ^{13}C Isômero Principal (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 220,71 (C1); 173,94 (C9); 51,41 (C10); 46,92 (C2); 37,07; 32,7 (C8); 32,08 (C6); 27,4 (C7).

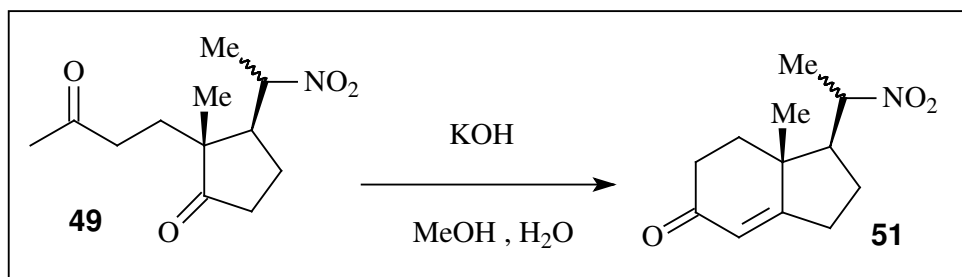
2-Metil-3-(1-nitroetil)-2-(3-oxobutil)ciclopentanona (49)



Foram misturados 0,35 g de do cetonoéster **48** (2 mmol), 3,0 mL de metanol, 0,5 mL de água e 0,13 g de hidróxido de potássio (2,1 mmol), à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio e agitação magnética. Após 5 minutos, foi adicionado 0,15 g de metilvinilcetona (2,2 mmols). A reação foi acompanhada por placa de CCD em hexano/acetato de etila (8:2) e após 5 horas a reação foi finalizada. A solução foi diluída com 50 mL de acetato de etila e lavada com 25 mL de água. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com duas porções de 100 mL de acetato de etila. As frações orgânicas foram reunidas e, após secagem com sulfato de sódio anidro, o solvente foi evaporado, produzindo 0,26g de um resíduo escuro. Este, após ser purificado em coluna de cromatografia rápida com hexano/acetato de etila (7:3), rendeu 0,17 g do nitrocomposto **49**, em 25% de rendimento, mistura de 3:1 de diastereoisômeros.

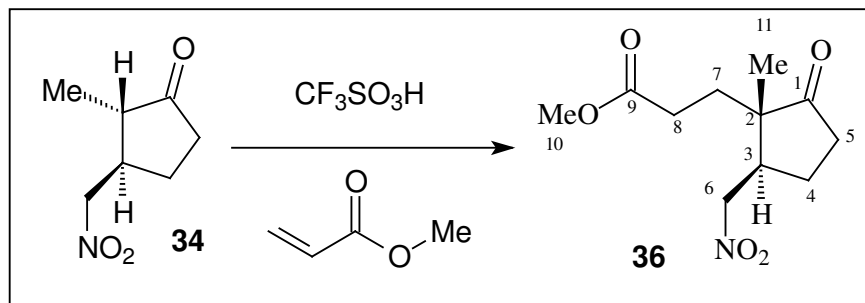
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4,74 – 4,64 (m, 1H, H11); 2,74 – 2,65 (m, 1H, H3); 2,55 – 2,40 (m, 4H, H7); 2,24 – 1,86 (M, 4H, H4, H5); 2,10 (s, 3H, H9); 1,606 (d, J=6,9 Hz); 1,6 (d, J=6,9 Hz, 3H, H12); 1,54-1,34 (m, 2H, H6); 1,01 (s, 3H, H10)

2,3,7,7a-Tetrahydro-7a-metil-1-(1-nitrometil)-H-inden-5(6H)-ona (51)



A uma mistura 0,13 g (0, 54 mol) da nitroacetona (**49**) dissolvida em 3 mL de metanol e 1 gota de água, foram adicionados 0,11 g de hidróxido de potássio (2,00 mmol) sob atmosfera de argônio, agitação magnética e à temperatura ambiente. A reação foi mantida sob refluxo por 1,5 h e acompanhada por CCD em hexano/acetato de etila (7:3). Então, a solução foi resfriada, diluída com 50 mL de acetato de etila e lavada sucessivamente com 25 mL de solução saturada de cloreto de amônio, 25 mL de solução aquosa de ácido clorídrico a 10% e 25 mL de água. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com três porções de 50 mL de acetato de etila. As frações orgânicas foram reunidas e após secagem com sulfato de sódio anidro o solvente foi eliminado em evaporador rotatório, levando a 0,14 g de um líquido amarelo. O bruto forneceu um espectro de difícil interpretação, em que uma parcela da mistura é o reagente **49** e outra parte a enona **51**, calculado como 31% da mistura conforme o espectro do bruto, não apresentado no anexo.

3-[3-(Nitrometil)-2-metil-ciclopentan-1-ona] propanoato de metila (36)



Foram misturados 0,19 g da nitro cetona (**34**) (1,21 mmol), 0,05 g de ácido trifluorometanossulfônico e 0,19 g de acrilato de metila (2,2 mmol) sob atmosfera de argônio, agitação magnética e à temperatura ambiente durante 8 dias. A reação foi acompanhada por CCD em diclorometano/hexano (7:3) e ao final a solução foi diluída com 50 mL de acetato de etila e lavada sucessivamente com 25 mL de solução aquosa de bicarbonato de sódio a 5%, 25 mL de água e 25 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A fração orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com três porções de 50 mL de acetato de etila. As porções orgânicas foram reunidas e, após secagem com sulfato de sódio anidro e evaporação do solvente, levaram a 0,39 g de um óleo escuro, que após ser purificado em coluna rápida de cromatografia com diclorometano/hexano (7:3) forneceu 0,080 g de matéria-prima (**34**) e 0,17 g do nitrocetoéster **36** em 60% de rendimento. Os dados espectroscópicos indicam uma esterosseletividade maior que 10/1 para o isômero desejado (**36**).

IV (filme) $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1735, 1553.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4,59 (dd, $J_1=12,3$ Hz, $J_2=5,1$ Hz, 1H, H6); 4,33 (dd, $J_1=12,3$ Hz, $J_2=9,9$ Hz, 1H, H6); 3,67 (s, 3H, H10); 2,83-2,73 (m, 1H, H3); 2,52-2,16 (m, 4H, H5, H8); 2,00 (td, $J_1=23,4$ Hz, $J_2=6,3$ Hz, 1H, H4); 1,81-1,67 (m, 2H, H7); 1,09 (s, 3H, H11 *trans*); 0,93 (s, 3H, H11 *cis*).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 218,99 (C1); 218,19 (C1), 173,29 (C9); 76,75 (C6); 51,75 (C10); 49,93 (C2); 41,12 (C5); 36,24, (C3); 29,92 (C5); 28,98, (C8); 23,09 (C7); 17,56 (C11)

Bibliografia

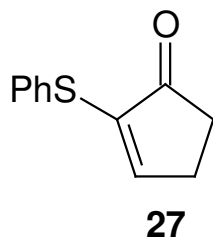
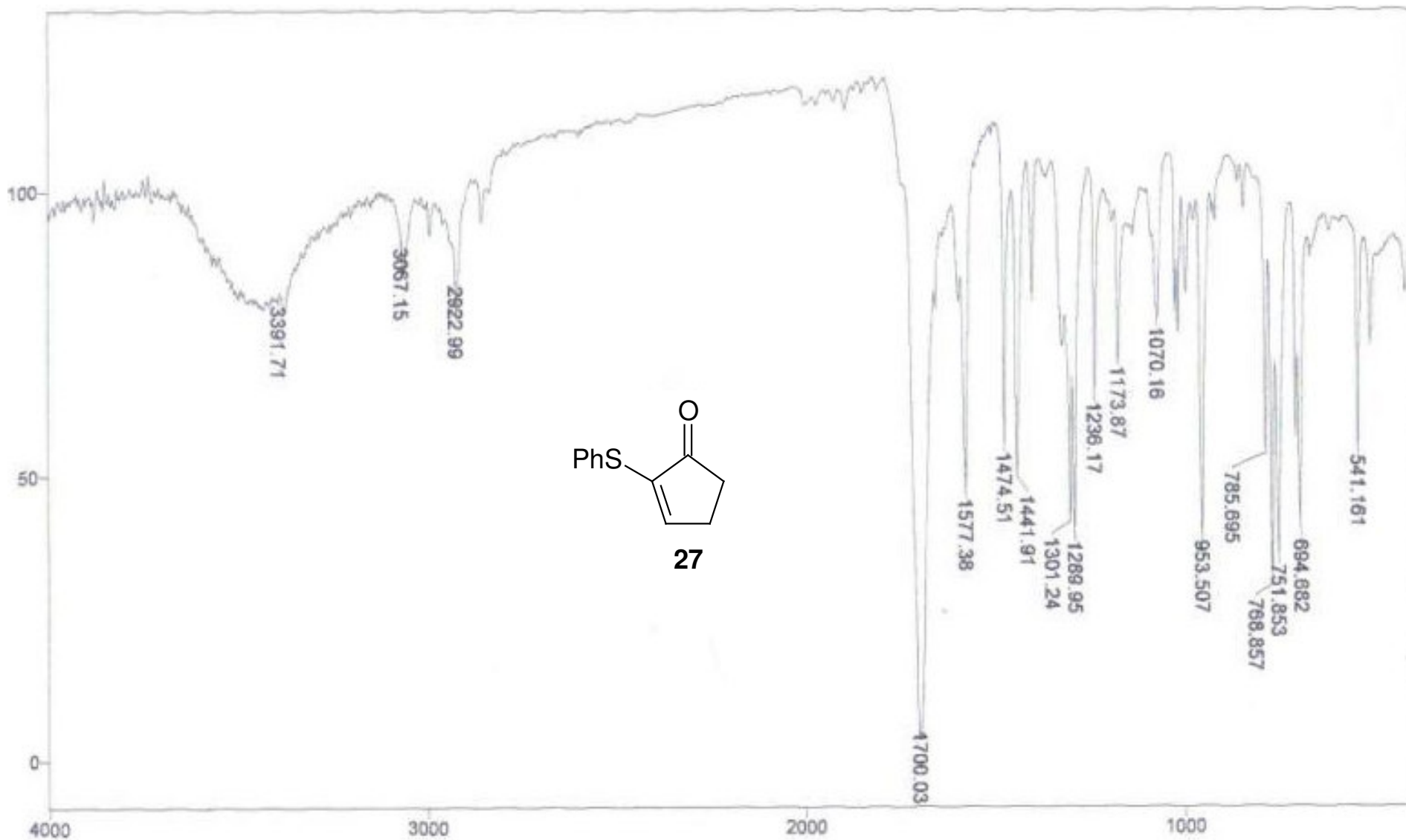
6. BIBLIOGRAFIA

1. a) North American Menopause Society Position Statement, *Menopause*, **2003**, 10, 113. b) Luz, A. A. M.; Estudos Visando a Obtenção de Intermediários Versáteis na Síntese de Progestinas, Dissertação de Mestrado, UnB, **2005**
2. Corey, E. J.; Huang, A. X.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 710
3. a) Anner, G.; Miescher K. *Experientia*, **1948**, 4, 25 b) Anner, G.; Miescher K. *Helv. Chem. Acta*, **1948**, 31, 2173; Anner, G.; Miescher K. *Helv. Chem. Acta* **1949**, 32, 1957; c) Bachmann, W.E.; Cole, W.; Wilds, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 974 d) Cohen, A.; Cook, J.W.; Hewett, C. C. *J. Chem. Soc.*, London, **1935**, 445.
4. Barton, D. H. R.; Cookson, R.C. *Quart. Rev. Chem. Soc.* **1956**, 10, 44.
5. a) Hostettman, K. Princípios Ativos de Plantas Superiores, EduFSCar, **2003** (Escola de Verão em Química Vol. IV). b) Bruneton, J. Pharmacognosie et Phytochimie, Plantes médicinales, technique et documentation, Lavosier, Paris, **1993**. c) Fernandes, P.; Cruz, A.; Angelova, B.; Pinheiro, H.M.; Cabral, J.M.S.; *Enzyme and Microbial Technology*, **2003**, 32, 688; d) Groh, H.; Schön, R.; Ritzau, M.; Rasch, H.; Undisz, K.; Hobe, G. *Steroids* **1997**, 62, 437; e) Hu, S-H; Tian, X-F; Han, G-D *Steroids* **1998**, 63, 88.
6. a) Zeelen, F. *J Nat. Prod. Rep.* **1994**, 607 b) Groen, M.B.; Zeelen, R.J. *Recl. Trav. Chem. Pays Bas.* **1986**, 105, 465 c) Taub, D. In *The Total Synthesis of Natural Products*, Ap Simon, J. Ed.; John Wiley: New York, **1984**. d) Blickenstaff, R.T.; Ghosh, A.C.; Wolf G.C. *Total Synthesis of Steroids*; Academic Press: New York. e) Akrem, A A.; Titov, Y. A in *Total Synthesis of Steroids*; Plenum Press: New York, **1970**. f) Zhu, G-D.; Okamura, W.H. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1877; g) Skoda-Foldes, R.; Kollar, L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4095; h) Nemoto, H.; Fukumoto, K. *Tetrahedron* **1998**, 54, 5425; i) Wicha, J.; Jankowski, P.; Marczak, S. *Tetrahedron* **1998**, 54, 12071; k) Hong, B-C, Sarshar, S. *Org. Prep. Proc. Int.* **1999**, 31 (1), 1; l) Hanson, J.R. "Steroids: Reactions & Partial Synthesis" em *Natural Products Reports*, **2005**, 22, 104; m) Ring, S.; Weber, G.; Hillish, A.; Schwarz, J. *Steroids*, **1998**, 63, 21.
7. Wicha, J.; Grzwacz, P.; Marczak, S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5293.
8. Carruthers, W.; Coldham, I. *Modern Methods of Organic Synthesis*, 4. ed., Cambridge University Press, **2004**
9. Hanesian, S.; Pham, V. *Org. Lett.* **2000**, 2 (19), 2975.
10. Fang, J. M.; *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3464.
11. a) Perlmutter, P. *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, Oxford: Pergamon Press, **1992**, b) Rossiter, B.E.; Swingle, N. M. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 771.
12. Taylor, R.J.K. Organocopper Conjugate Addition – Enolate Trapping Reactions, *Synthesis*, **1986**, 364, *Organocopper Reactions, A Practical Approach*, Oxford: Oxford University Press, **1994**.
13. Reetz, M.T.; Kindler, A. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 502, C5-C7.
14. Posner, G.H.; Chapdelaine, M.J.; Lentz, C.M. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3661.
15. Titze, L.F.; Beifuss, U. *Sequential Transformations in Organic Chemistry*, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 32, 131.

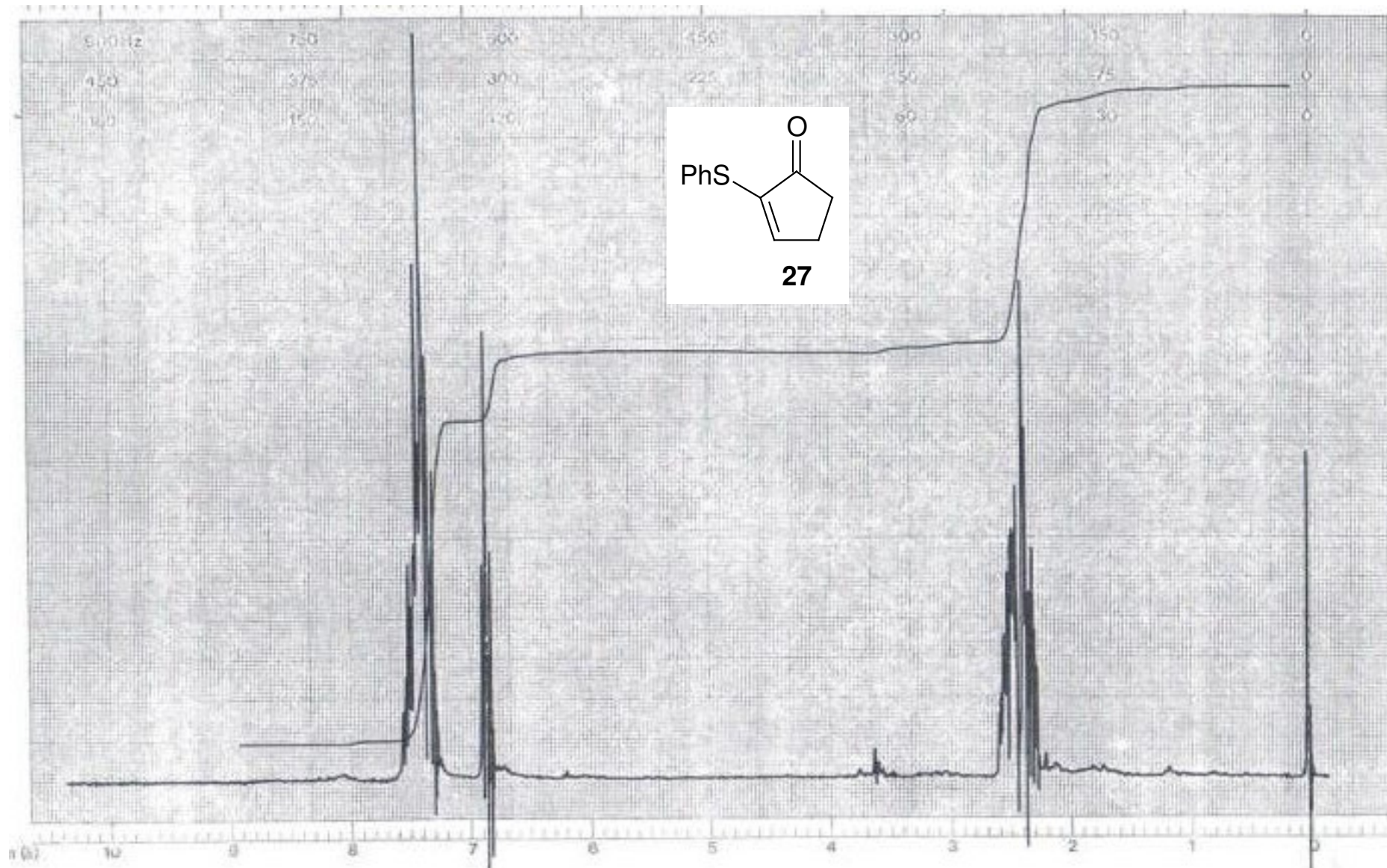
16. a) Takahashi, T.; Okumoto, H.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1925 b) Takahashi, T.; Naito, Y.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5261.
17. Sato, F.; Song, Y.; Okamoto, S.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2113.
18. Daniewski, A. R.; Pietrowska, E.; Wojciechowska, W. *Liebigs Ann. Chem.*, **1989**, *11*, 1061.
19. Taber, D.F, Malcon, S.C. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 944.
20. a) HO, T.L. "Tandem Organic Reactions" John Wiley; New York, **1992**; b) Tietze, L.F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, *32*, 1312.
21. Monteiro, H.J.; *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2324.
22. Posner, G.; Switezer C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1239.
23. Krause, N.; Ed. *Modern Organocopper Chemistry*; Wiley-VCH Weinkein, **2002**; Nakamura, E.; Mori, S.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, *39*, 3750; Woodward, S.; *Chem. Soc. Rev.*, **2000**, *23*, 3931.
24. Parker, W.; Ramage, R.; Raphael, R. A. *Chem. Soc.* **1962**, 1558.
25. Toyota, M.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1992**, 547.
26. Valenta, Z.; Magee, D.I.; Setidji, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9076.
27. Cohen, T.; Doubleday, M.D.; *J. Org. Chem.* 1990, *55*, 4784;
28. Holton, R.A.; Crouse, D.J; Williams, A.D.; Kennedy, R.M.; *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2317.; a redução de sulfonas têm sido resumidas em: Najira, C.; Yus, M.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10547.
29. Turner, J.V; Orban, J.; Twitchin, B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5099.
30. Lentz, C.M.; Posner, G.H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3769.
31. a) Baganz, H.; Domascke, L. *Chem. Berichte* **1958**, 91 b) Glatz, B. Helmchen, G.; Marfeldt, H.; Porcher, H.; Phervo, R.; Senn, J.; Stezwski, J.J.; Stojda, R.J.; White, O.R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2171.
32. Carr, M.A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8640.
33. a) Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (3), 933; b) Ballini, M.; *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 1017; c) Voi, T.; Takada, S.; Fujioka, S.; Maruoka, K.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5143.
34. a) Micovic, V.M. *Organic Synthesis Coll. V. II*, **1943**, 264; b) Friederich, D.; Paquette, L.A., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 3831; c) Gassman, P.G.; Pascone, J.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7810.
35. Alvarez, F.S. ; When, D.; *Tetrahedron Lett.* **1973**, 569.
36. Crombie, L. J. Heavers, A.D.; *Chem. Soc., Perkin. Trans. I* **1992**, 2683.
37. d'Angelo, J.; Desmaële, D.; Dumas, F.; Guingant, A. Review in *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 459.
38. Schenato, R.A.; Santos, E.M.; Tenius, B.S.M.; Oliveira, E.R. *Química Nova*, **2003**, *26*, 717.
39. Takahashi, H.; Nisar, M.; Shimizu, K.; Tsuji, J.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5103.
40. Kotsuki, H.; Arimura, K.; Ohishi, T.; Maruzasa, R. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3770.
41. a) Feuer, H.; Pivaver, P.M.; *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3152 ; **1969**, *34*, 2917 ; b) Matlack, A.S.; Breslow, D.S.; *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1995.
42. McMurry, J.E.; Melton, J.; *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4367.
43. McMurry, J.E.; *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 513; Furstner, A.; Bogdanovic, B.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2442.

44. a) Matt, C.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 234; b) Lakshmaiah, G.; Kawabata, T.; Shang, M.; Fuji, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1699.
45. Araki, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1974**, 666, Bakuzis, P.; Bakuzis, M.L.F.; *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2362; Mattson, M.N.; Rapoport, H.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6071.
46. Rele, S.; Talukdar, S.; Banerji, A.; Chattopadhyay, S.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2990; Li, W.D.; Li, Y.; Li, Y.L.; *Chem. Lett.* **1994**, 741; Li, W.D.; Li, Y.; Li, Y.L.; *Synthesis*, **1994**, *267*, 678; Talukdar, S.; Nayak, S.K.; Banerji, A.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4925; Furstner, A.; Weidmann, H.; *Synthesis*, **1987**, 1071; Takeda, T.; Taguchi, H.; Fujiwara, T.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 65; Rakimin, M.A.; Fujiwara, T.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 763; Rakimin, M.A.; Sasaki, H., Saito, J.; Fujiwara, T.; *Chem. Commun.* **2001**, 625; Iyoda, M.; Kushida, T.; Kitami, S.; Oda, M.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1607.
47. Revial, G.; Jabin, I.; Pfaw, M.; *Tetrahedron:Asymmetry* **2000**, *11*, 4975.
48. Nagasawa, K.; Matsuda, N.; Noguchi, Y.; Yamanashi, M.; Zako, Y.; Shimizu, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1483.
49. Takahashi, T.; Okamoto, H.; Tsuji, J.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1925.
50. Torno, J.; Hays, S.D.; Fu, G.C.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5296.
51. Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Nova York, 3rd Ed., **1988**.
52. Harwood, L. M. *Aldrichimica Acta*, **1985**, *18*, 25.

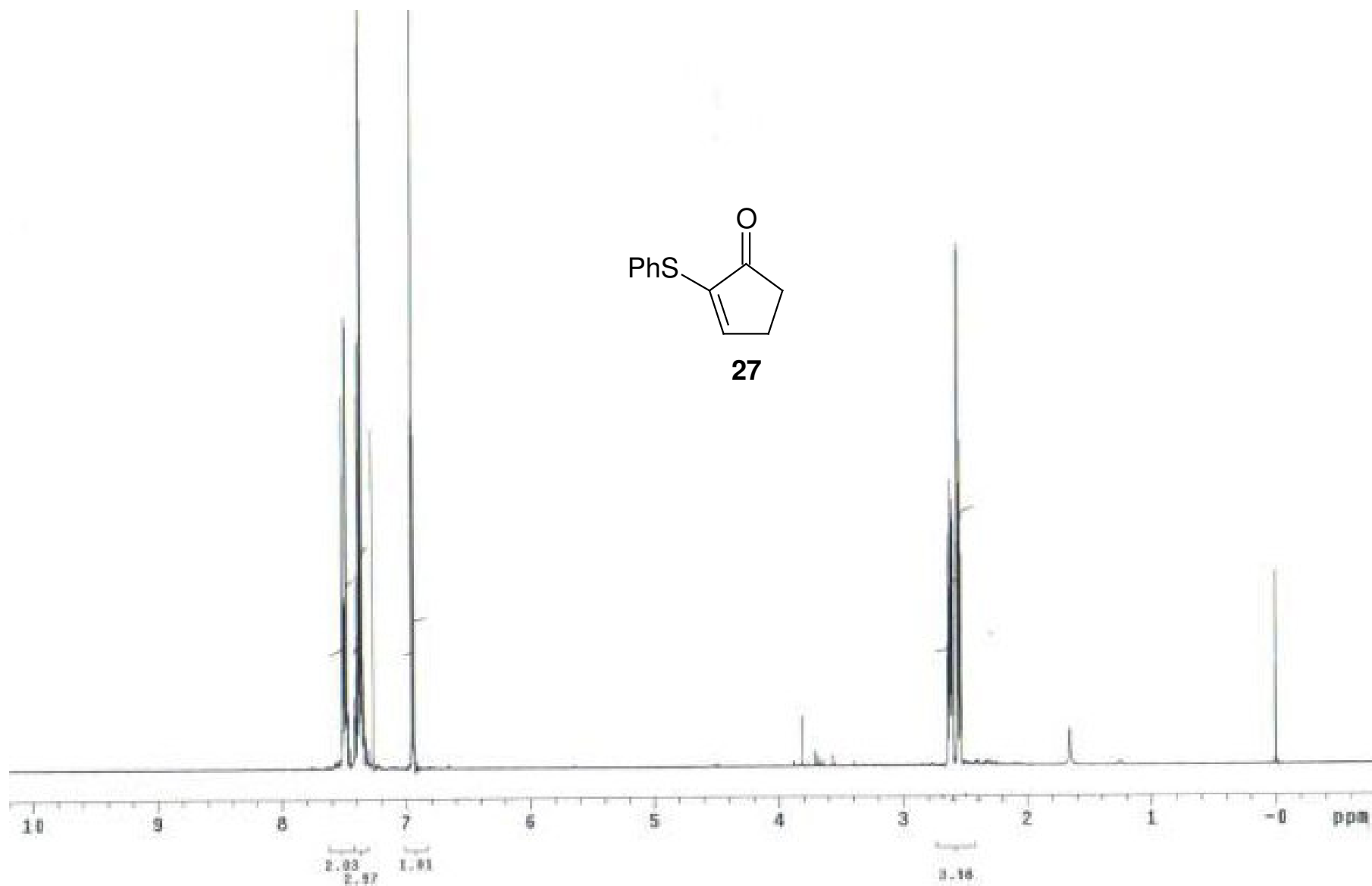
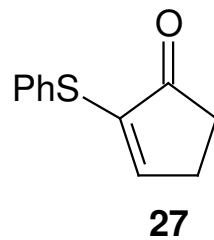
Espectros Seleccionados



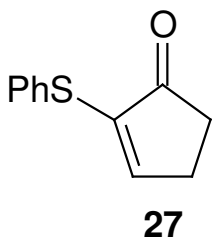
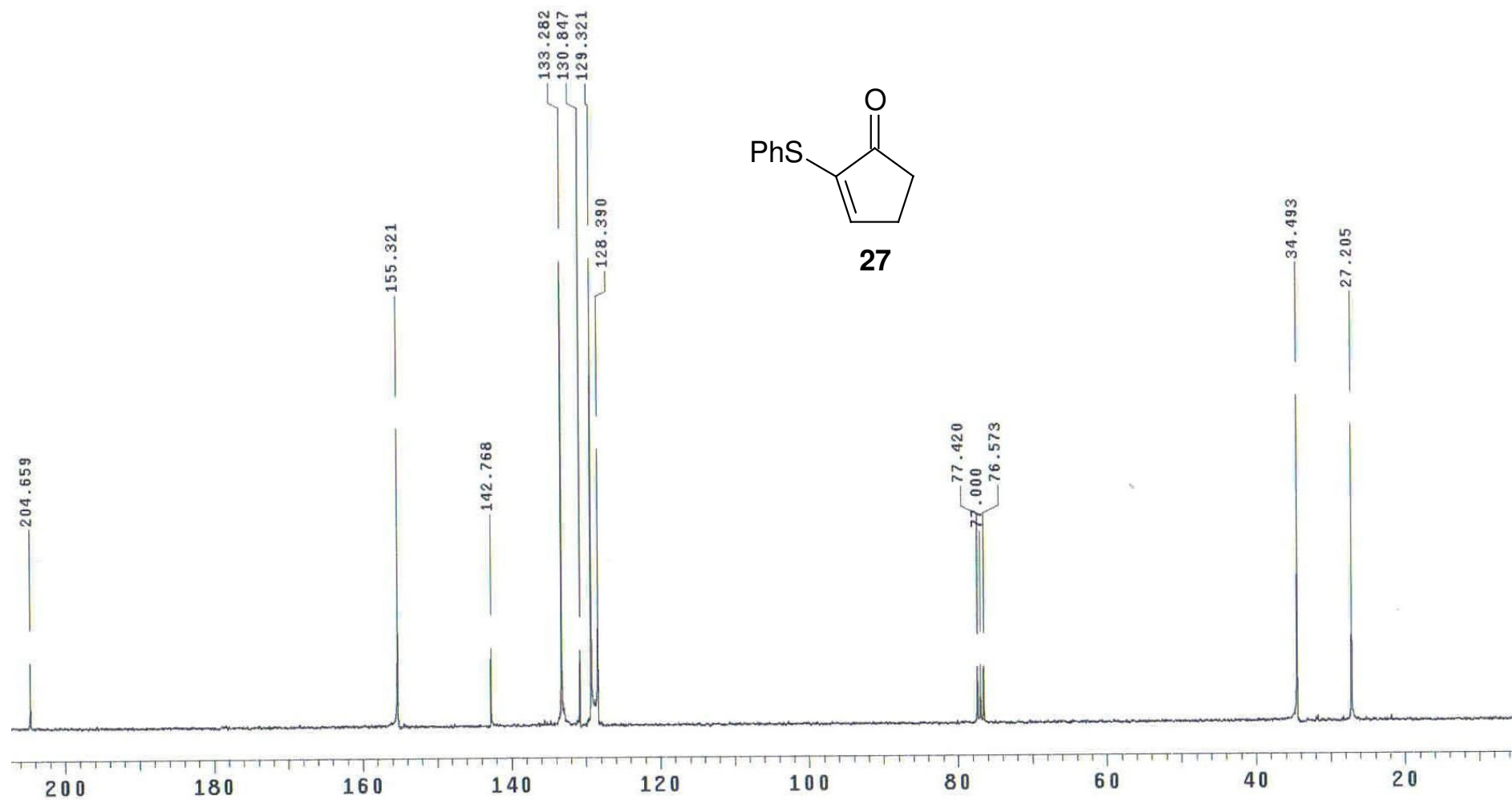
Espectro (IV, KBr) do 2-fenilsulfanilclopent-2-en-1-ona (27)



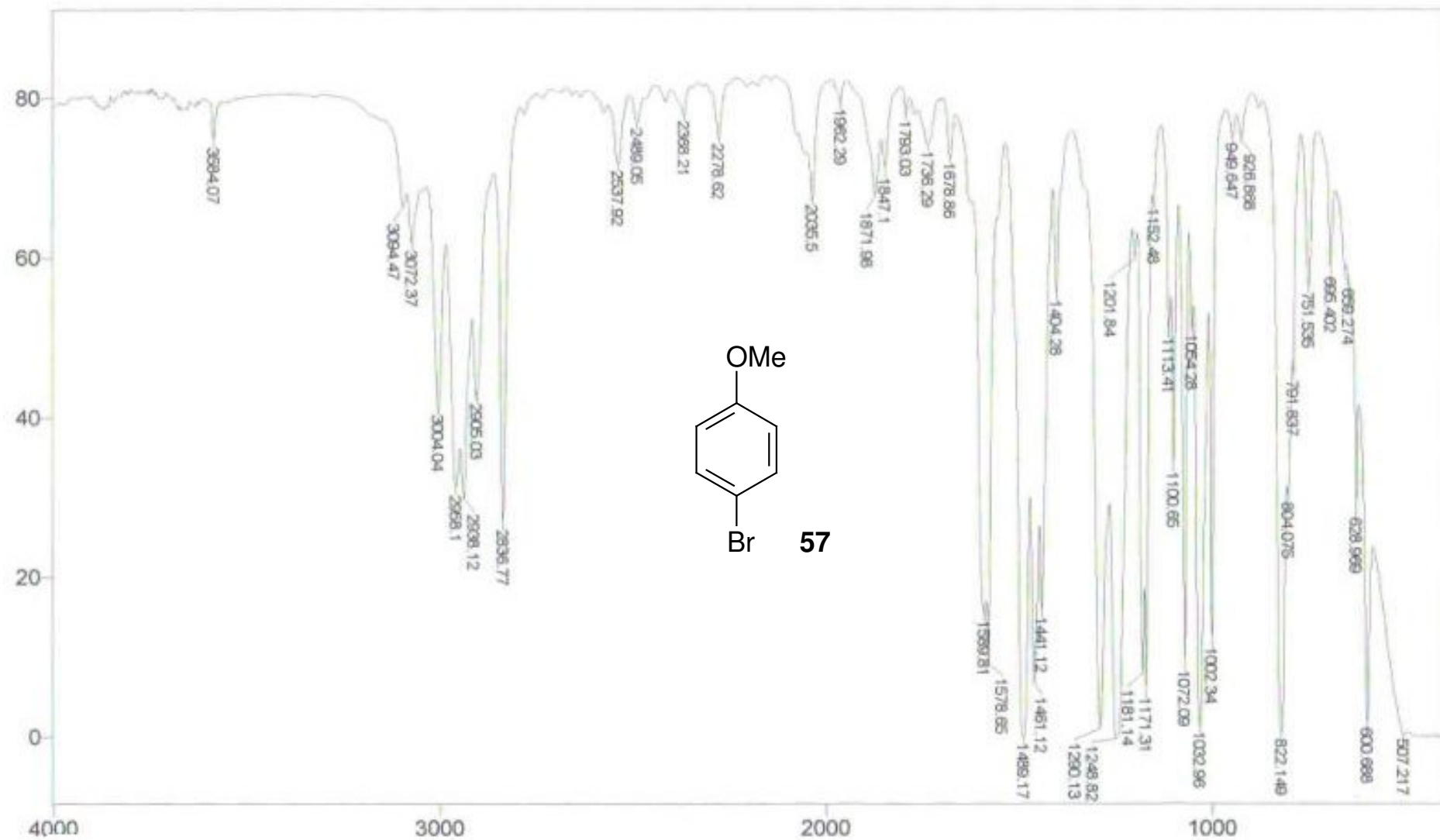
Espectro (RMN ^1H , 90 MHz, CCl_4) do **2-fenilsulfanilclopent-2-en-1-ona (27)**



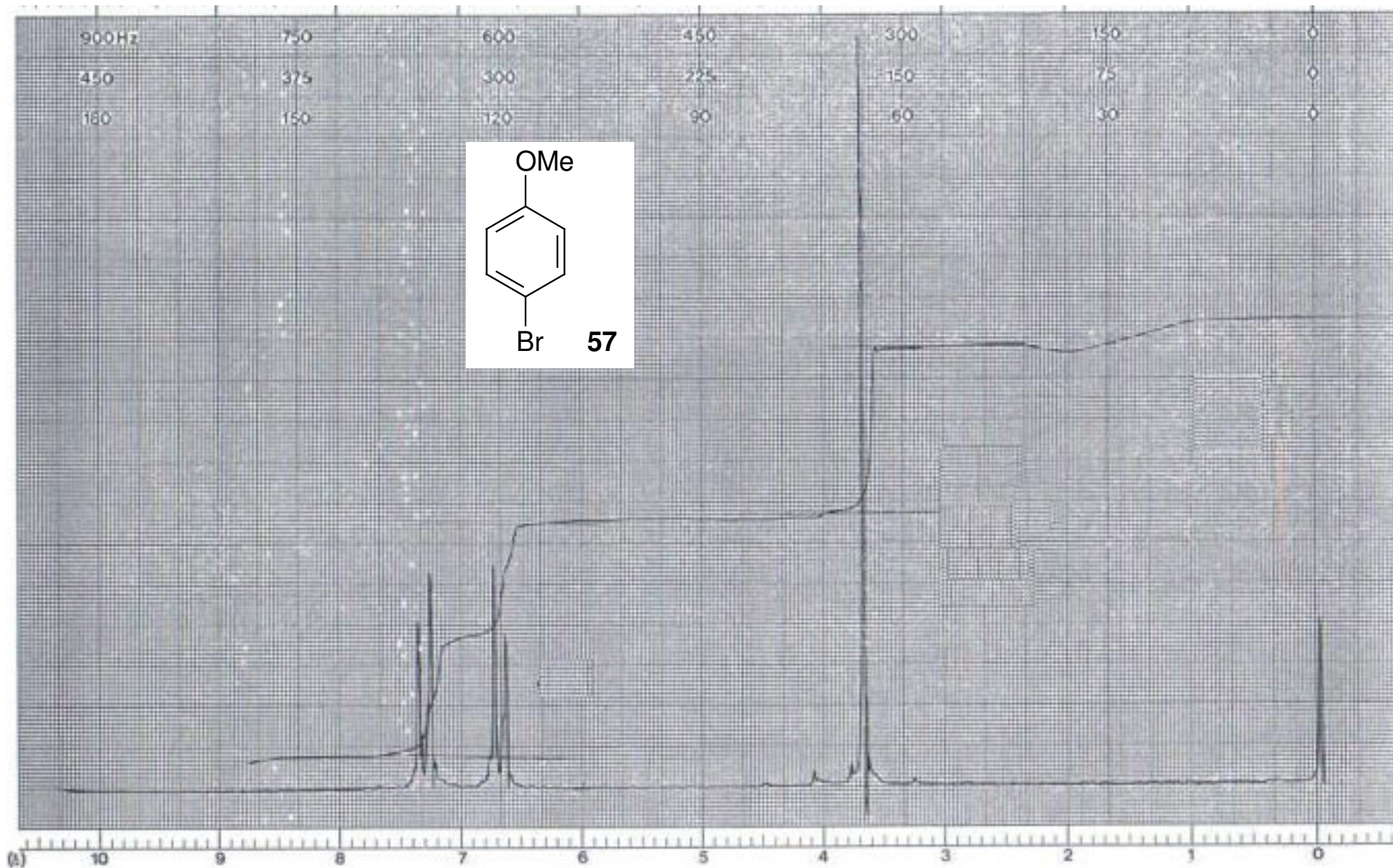
Espectro (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) do **2-fenilsulfanilclopent-2-en-1-ona (27)**



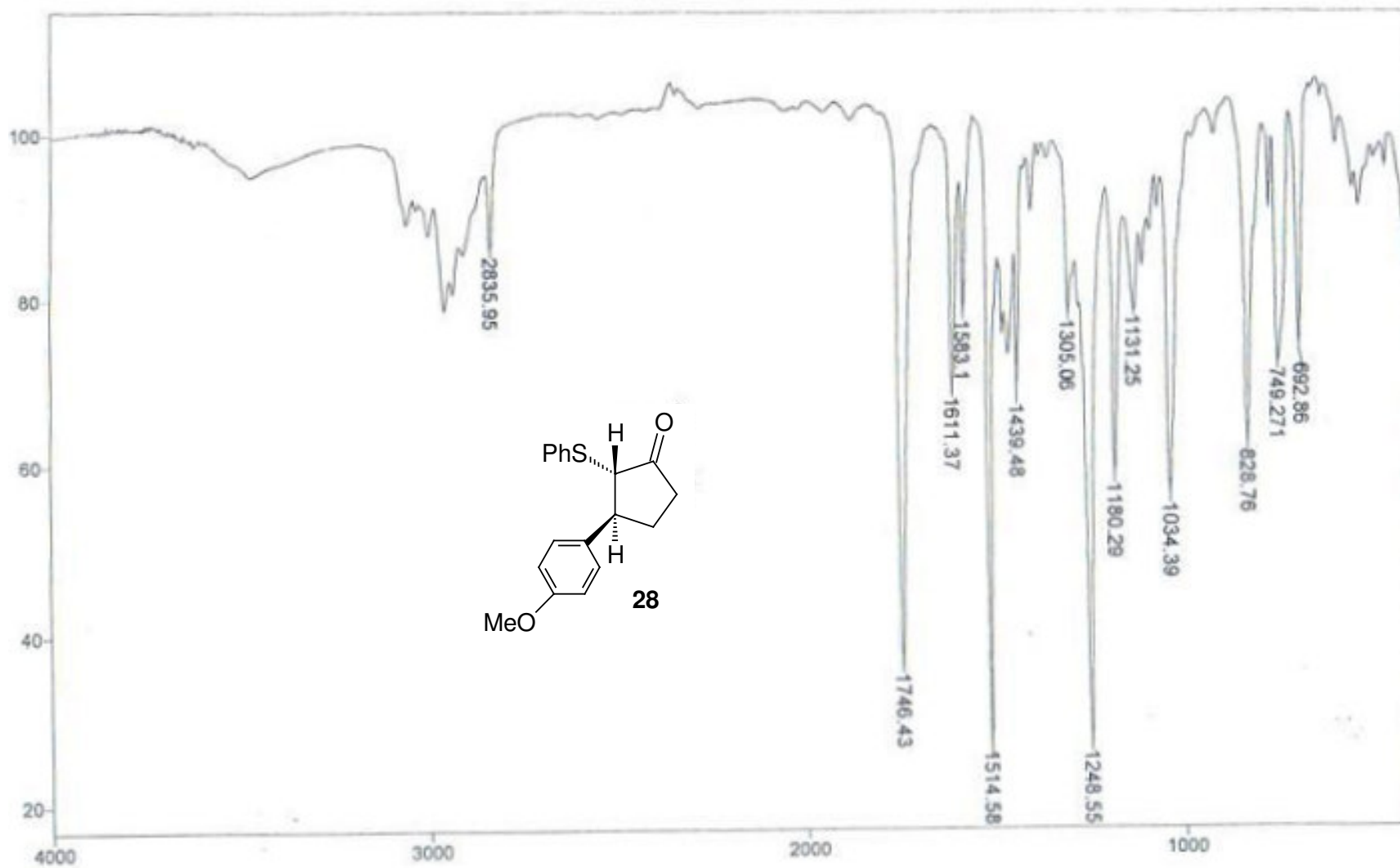
Espectro (RMN ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) do **2-fenilsulfanilclopent-2-en-1-ona (27)**



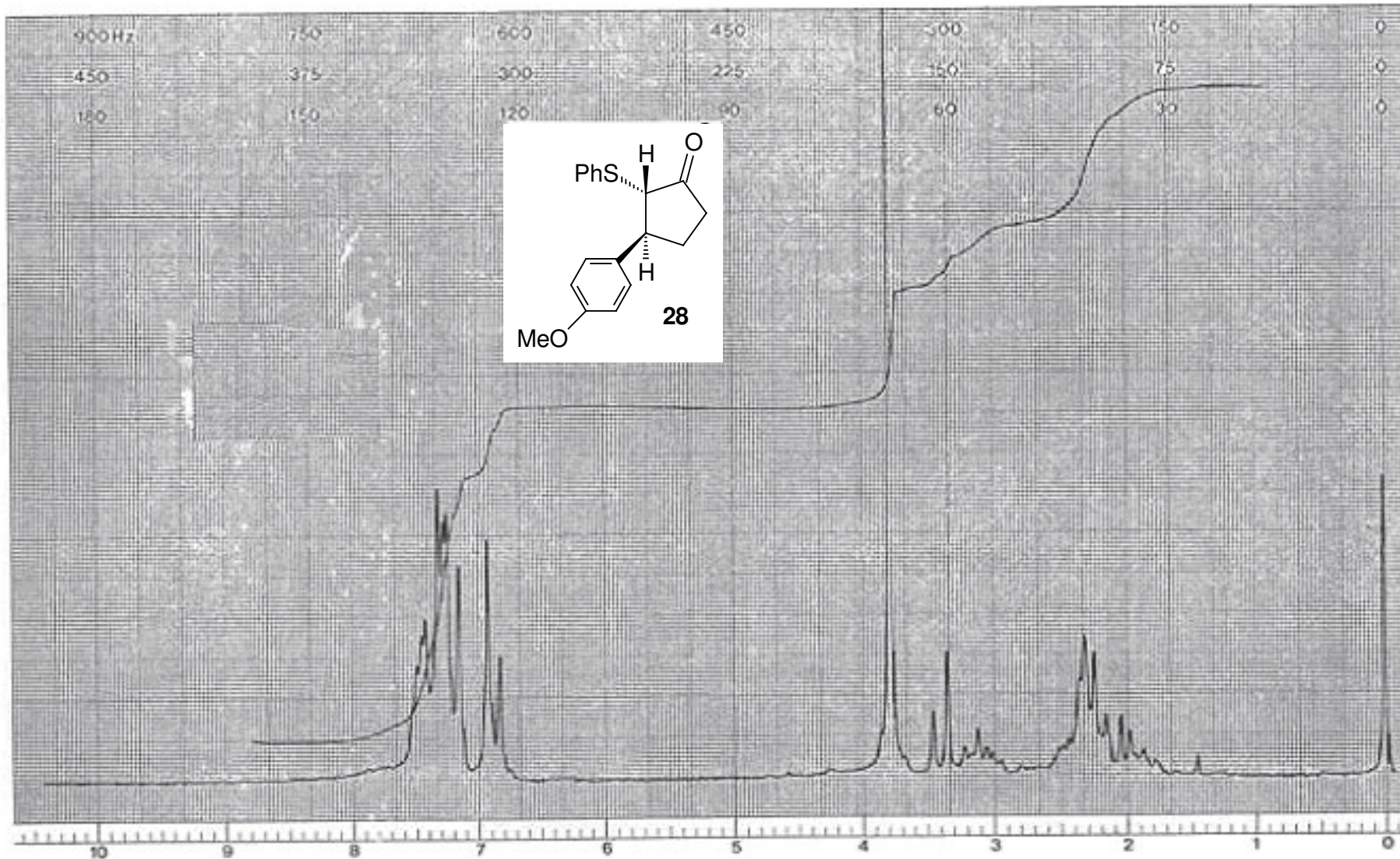
Espectro (IV, filme) do **4-bromo-1-metóxi-benzeno (57)**



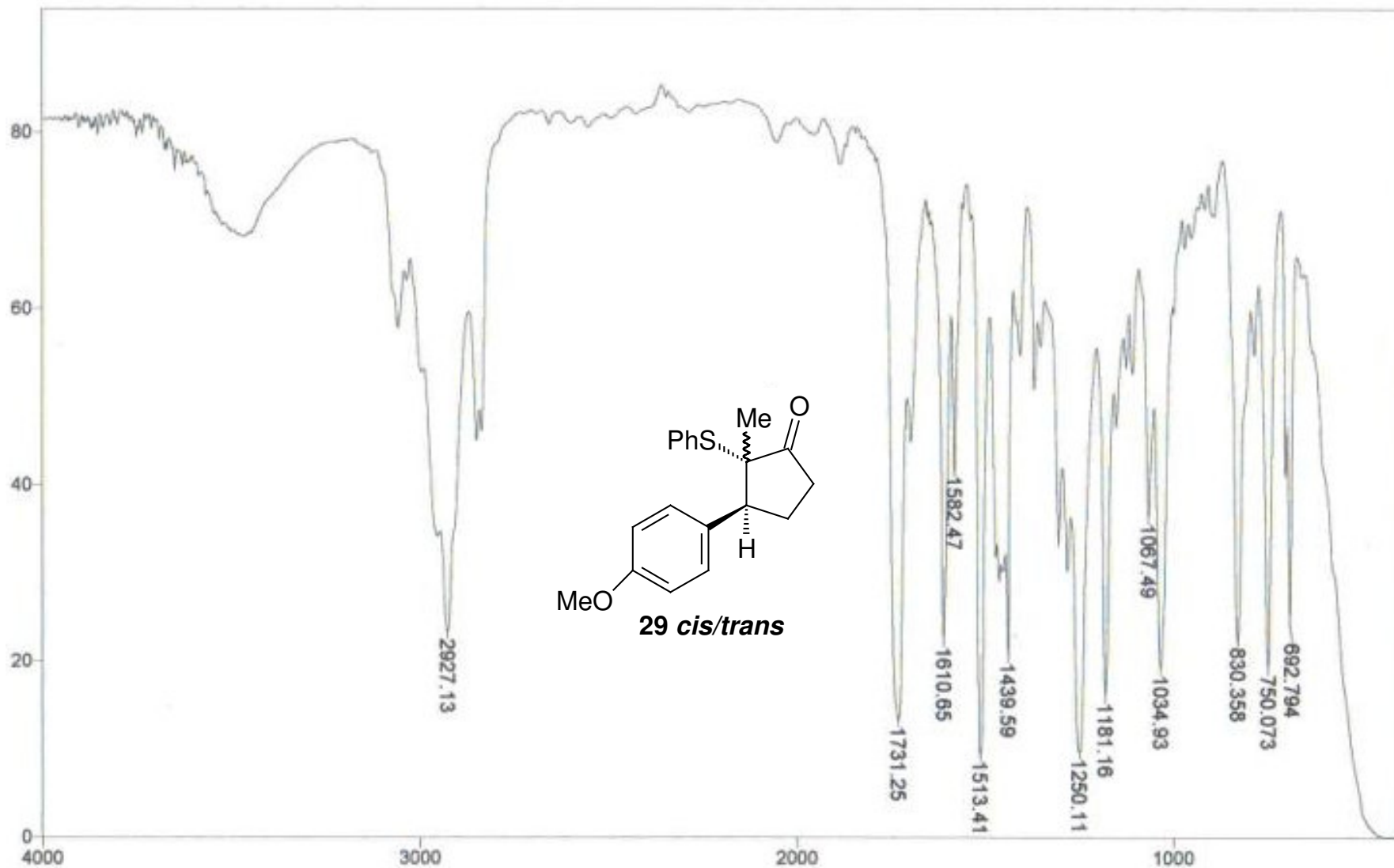
Espectro (RMN ¹H, 90 MHz, CCl₄) do **4-bromo-1-metoxibenzeno (57)**



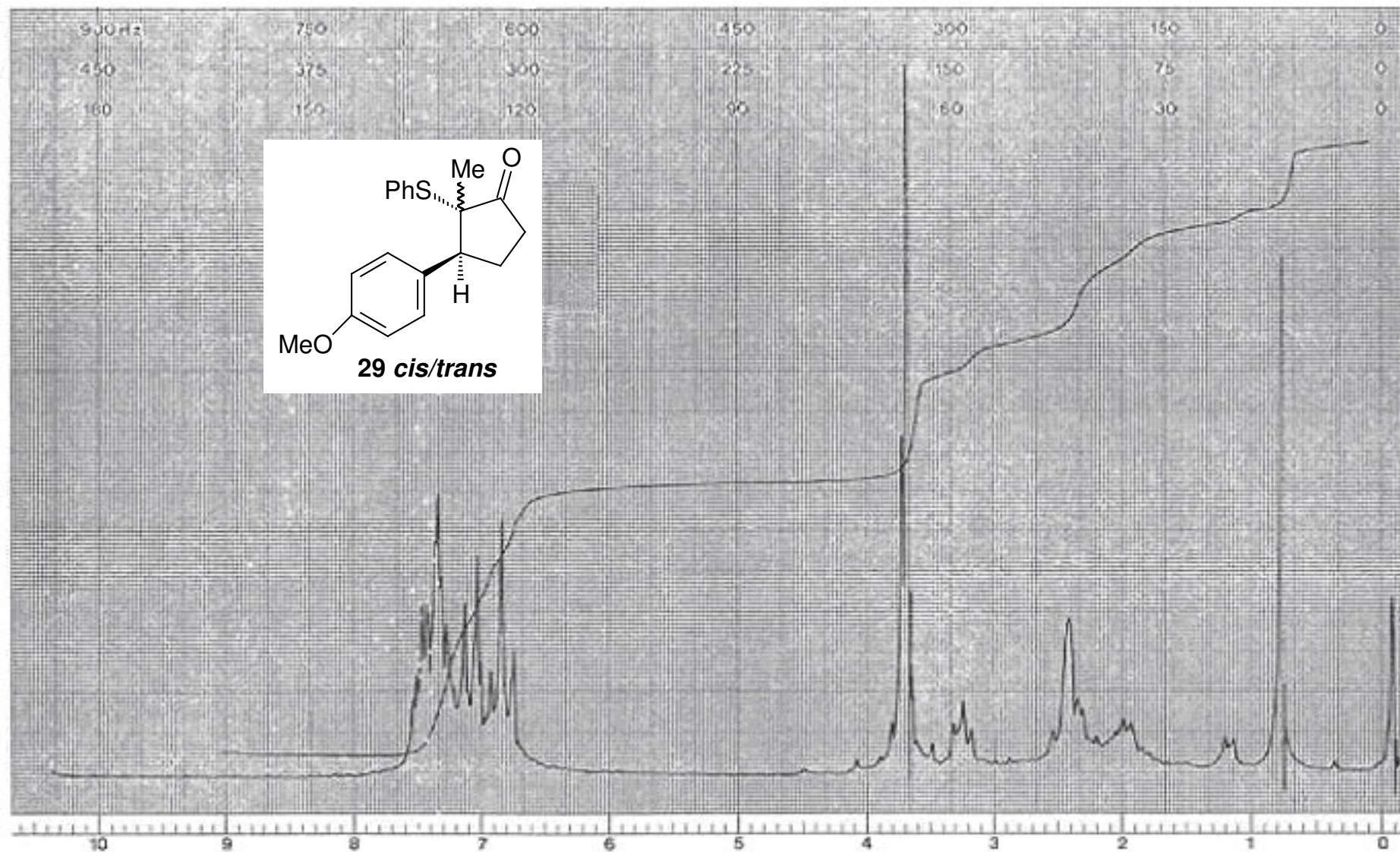
Espectro (IV, filme) do 3-(4-metoxifenil)-2-fenilsulfanilciclopentanona (28)



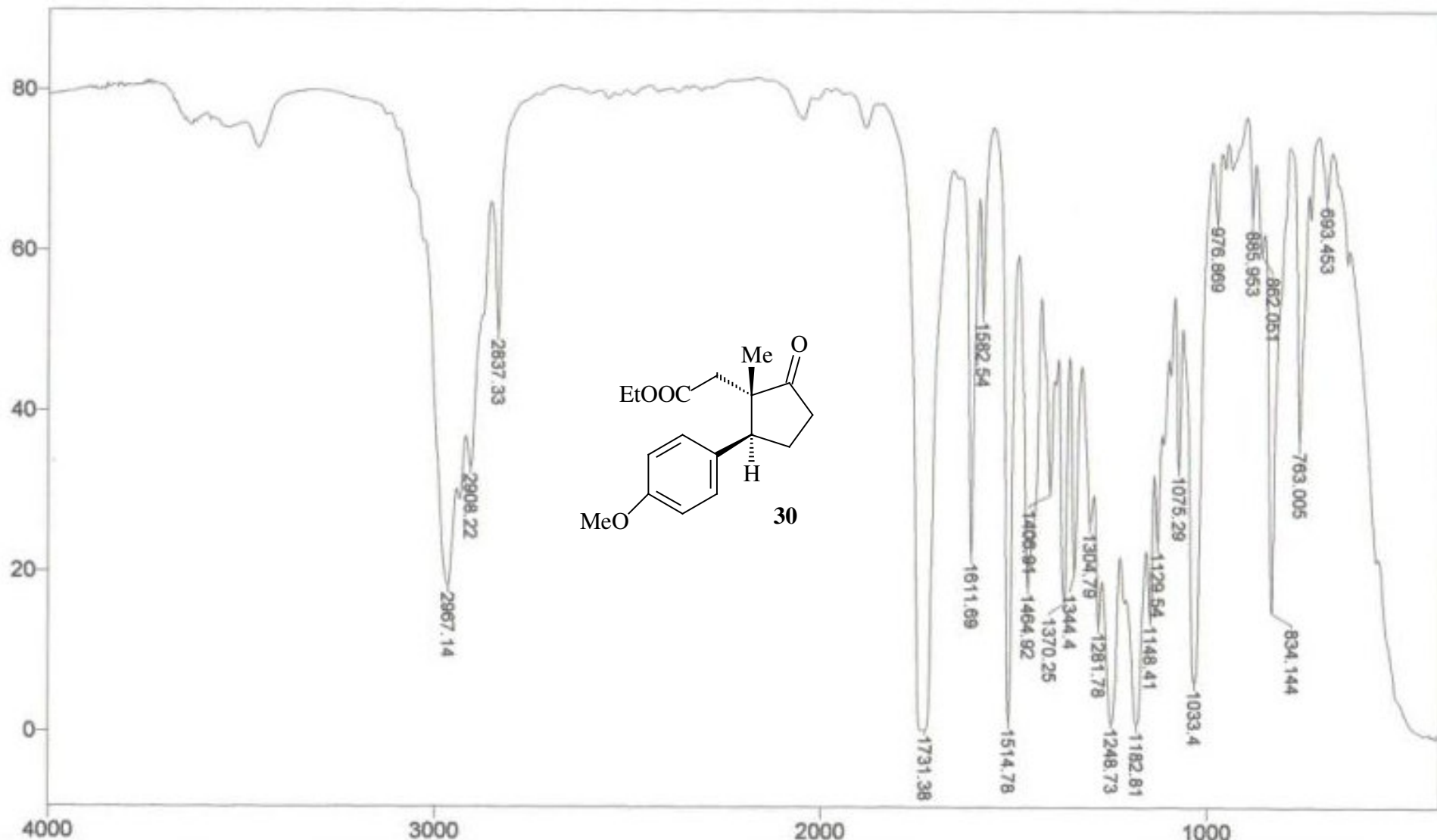
Espectro (RMN ¹H, 90 MHz, CCl₄) do **4-bromo-1-metoxibenzeno (57)**



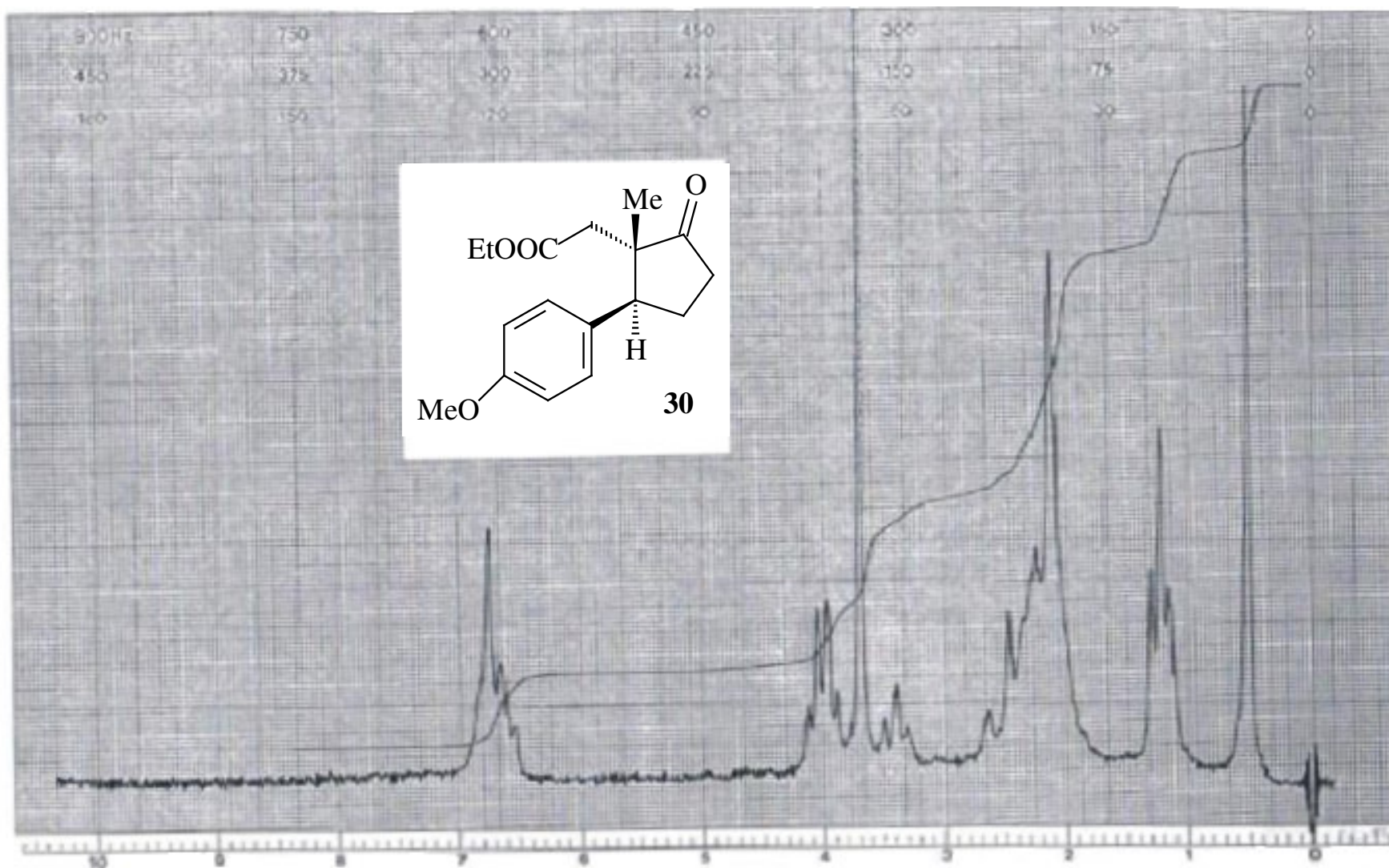
Espectro (IV, filme) do 3-(4-metoxifenil)-2-fenilsulfanilciclopentanona (29)



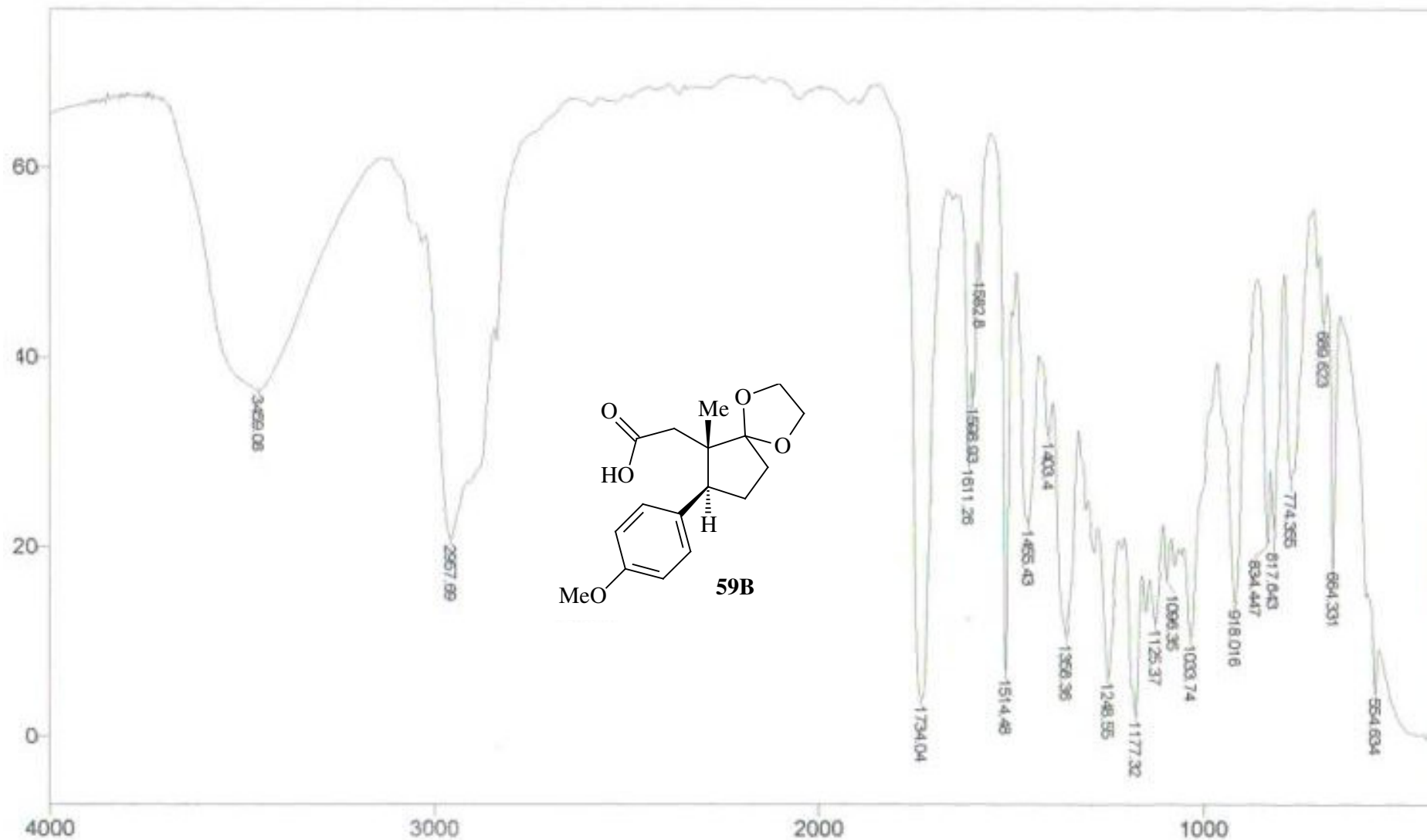
Espectro (RMN ¹H, 90 MHz, CCl₄) **3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-fenilsulfanilciclopentanona (29)**



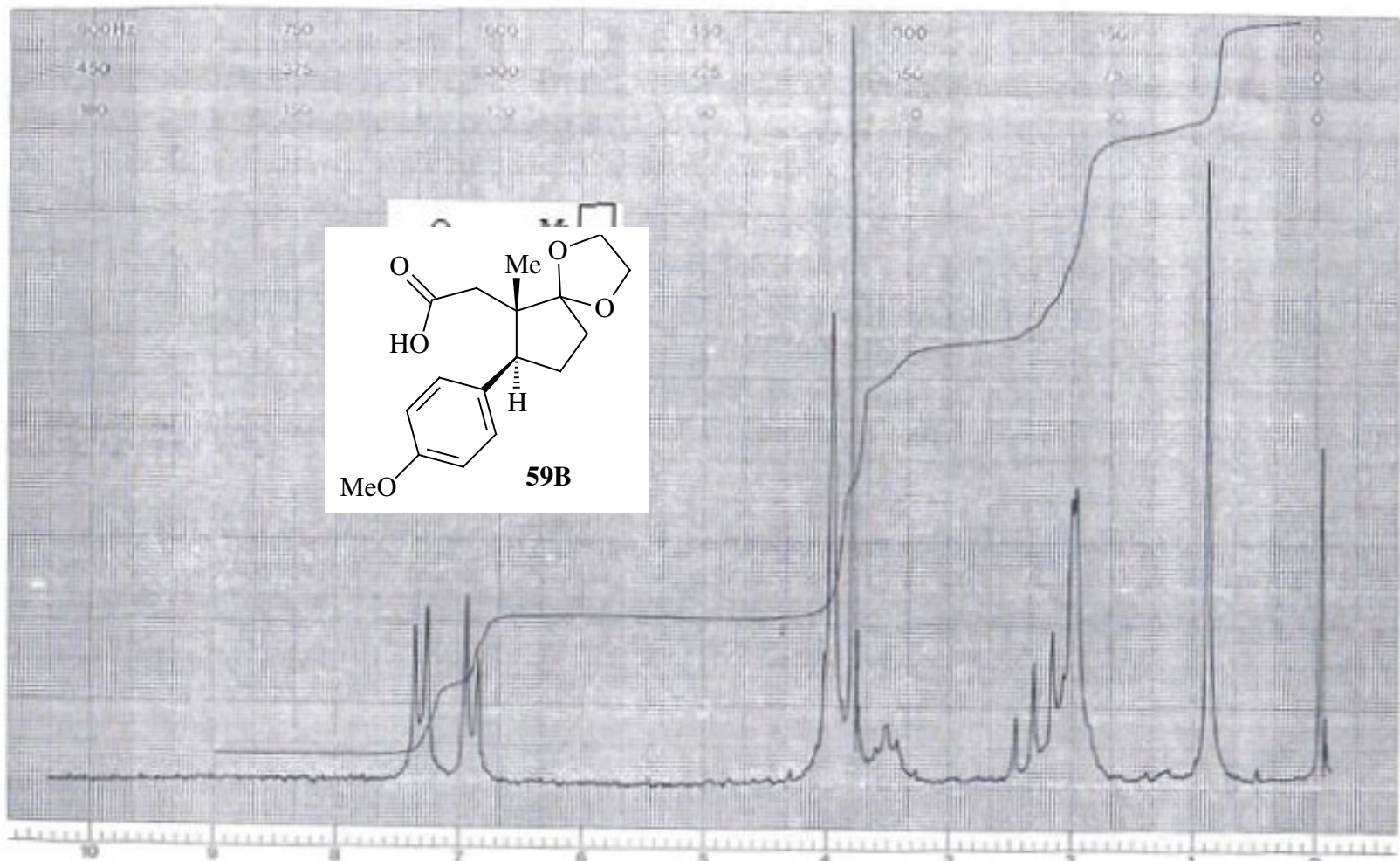
Espectro(IV,filme) do 2-[2-(4-metóxfenil)-1-metil-5-oxociclopentila] acetato de etila (30)



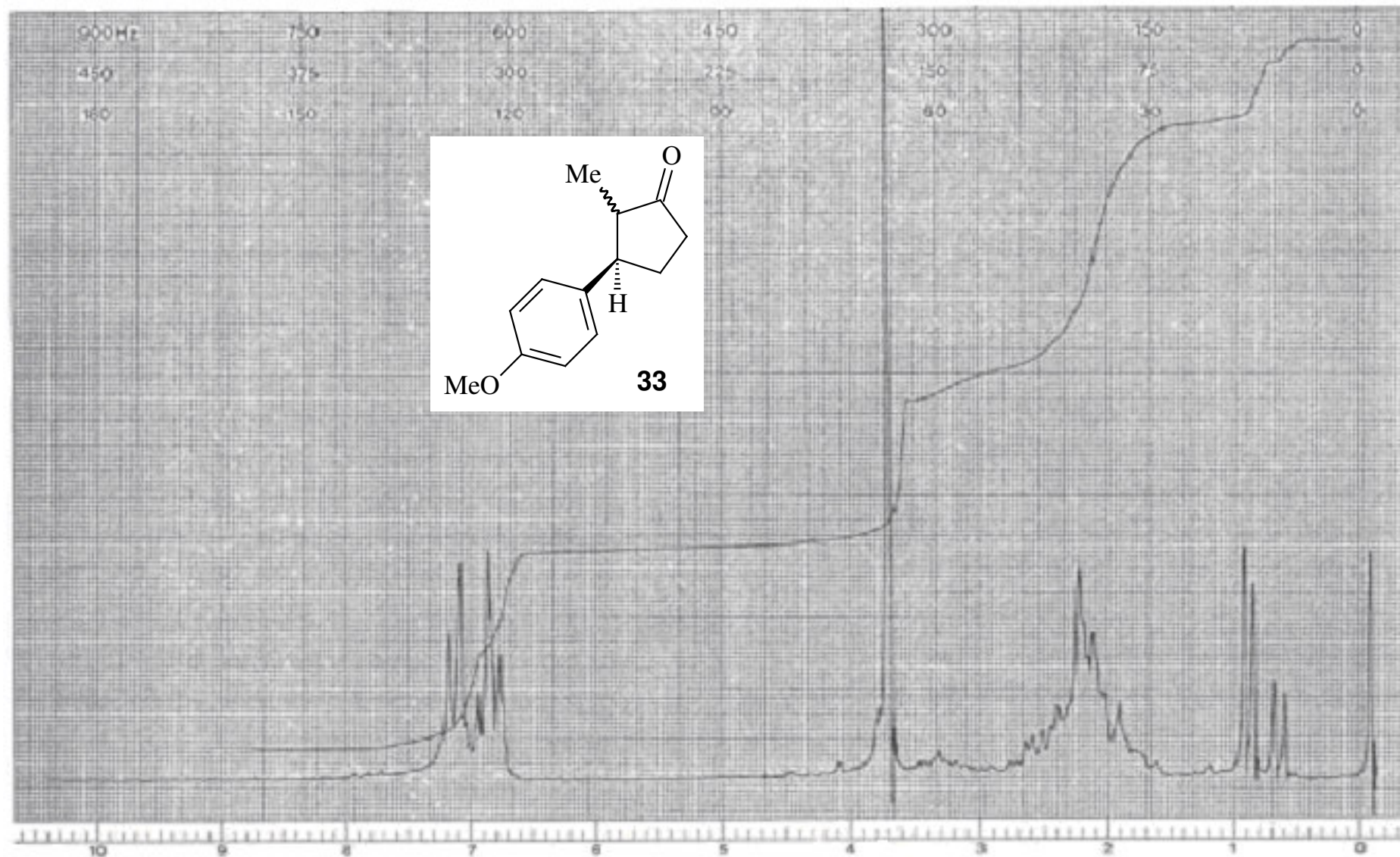
Espectro (RMN ¹H, 90 MHz, CCl₄) do 2-[2-(4-metoxifenil)-1-metil-5-oxociclopentila] acetato de etila (30)



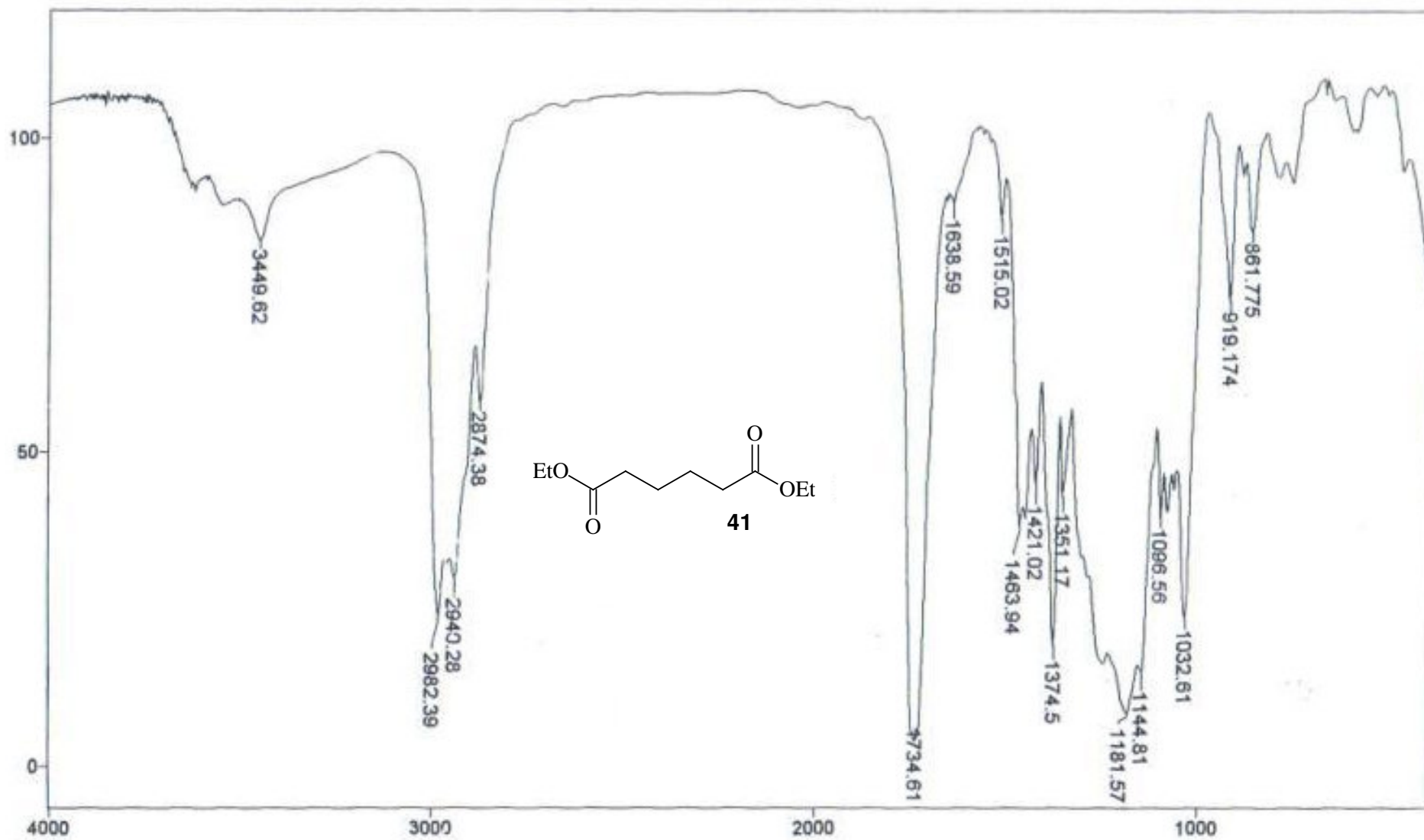
Espectro (IV, filme) do ácido 2-[2-(4-metoxifenil)-1-metil-6,9-dioxaspiro[4.4]non-1-il] etanóico (59B)



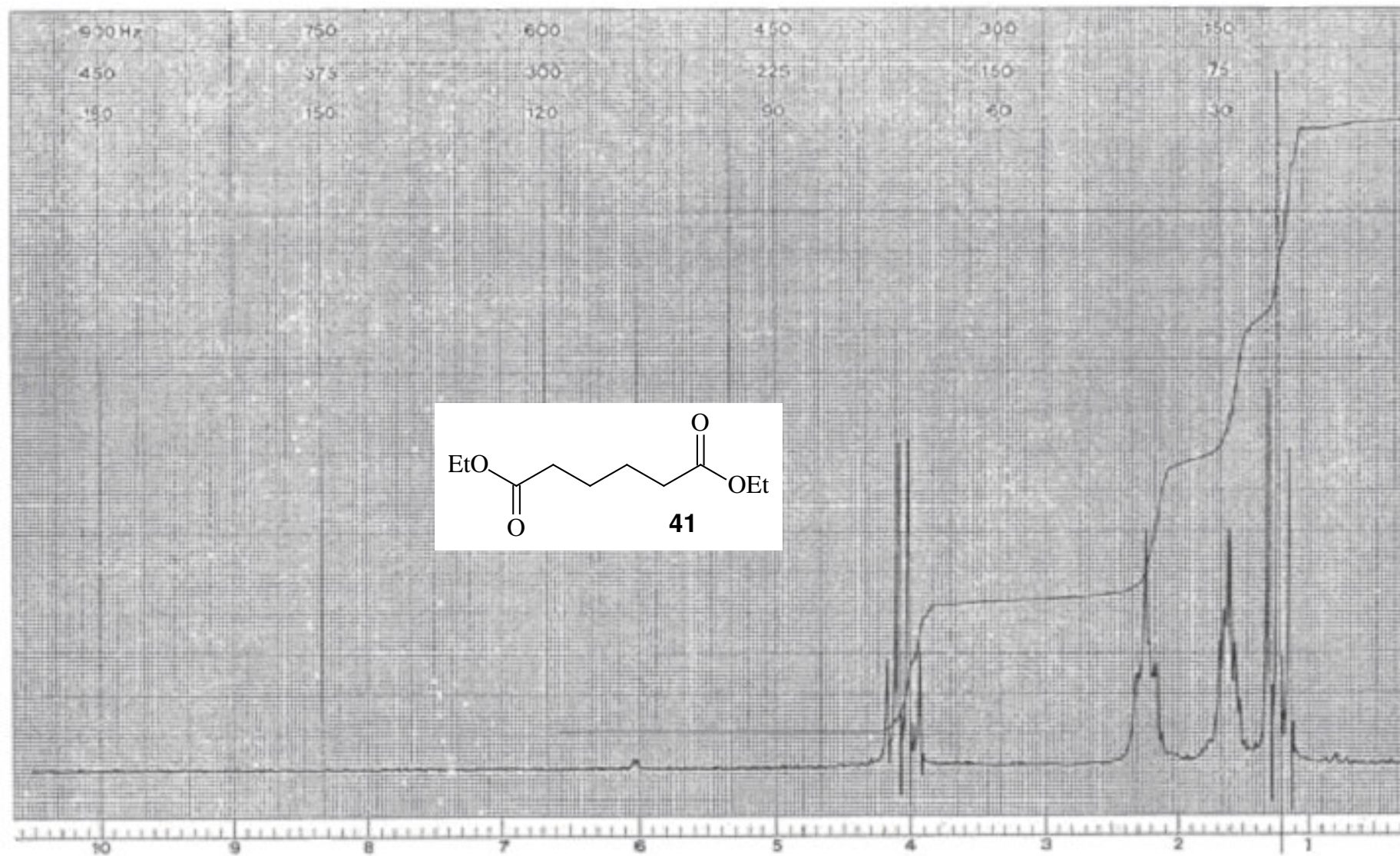
Espectro (RMN ^1H 90 MHz, CCl_4) do ácido 2-[2-(4-metóxfenil)-1-metil-6,9-dioxaspiro[4.4]non-1-il] etanóico (59B)



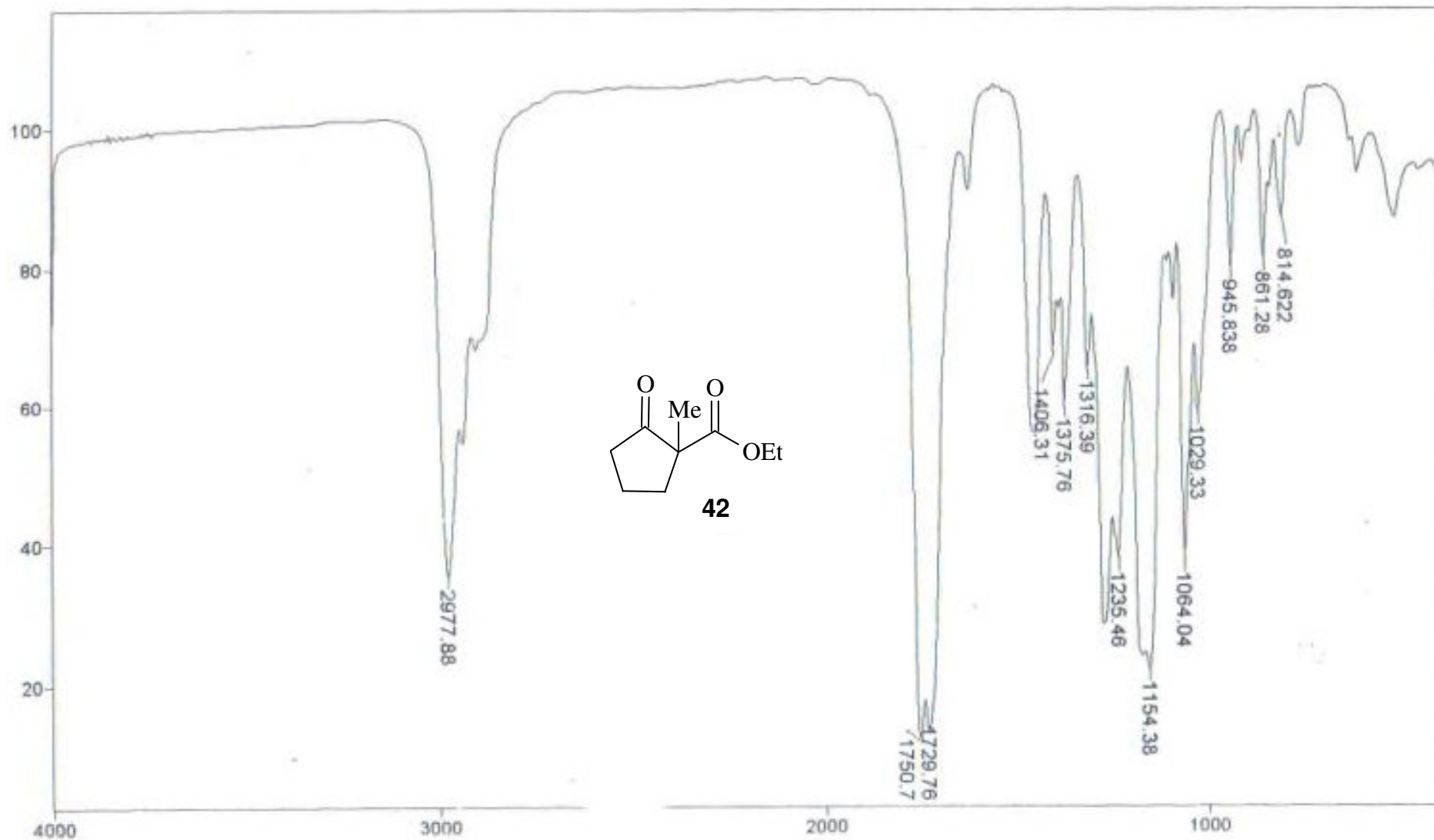
Espectro (RMN ¹, 90 MHz, CCl₄) do **3-(4-metoxifenil)-2-metilciclopentanona (33)**



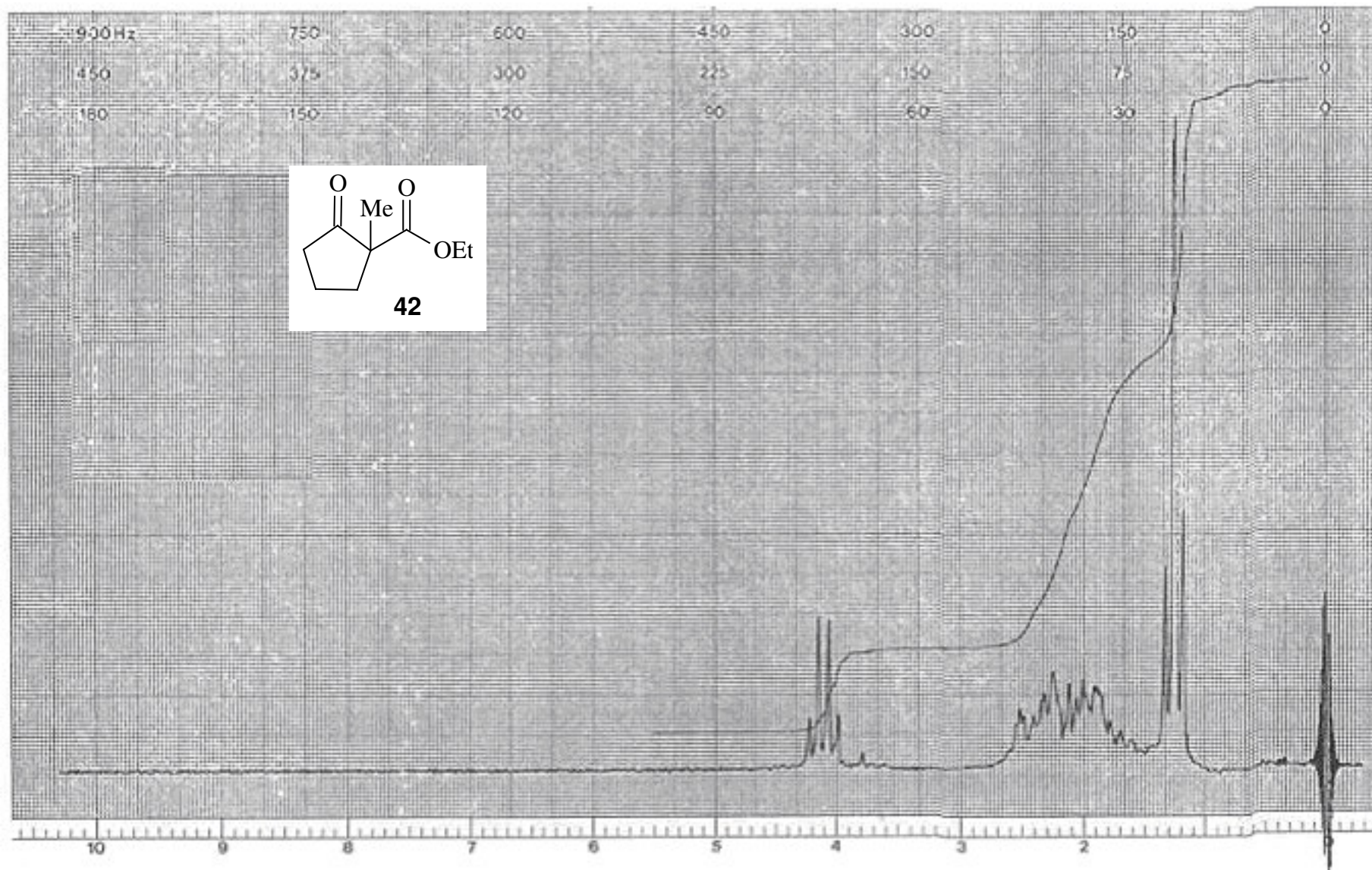
Espectro (IV, filme) do adipato de etila (41)



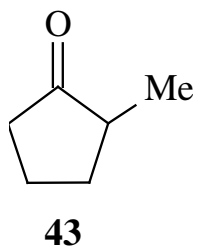
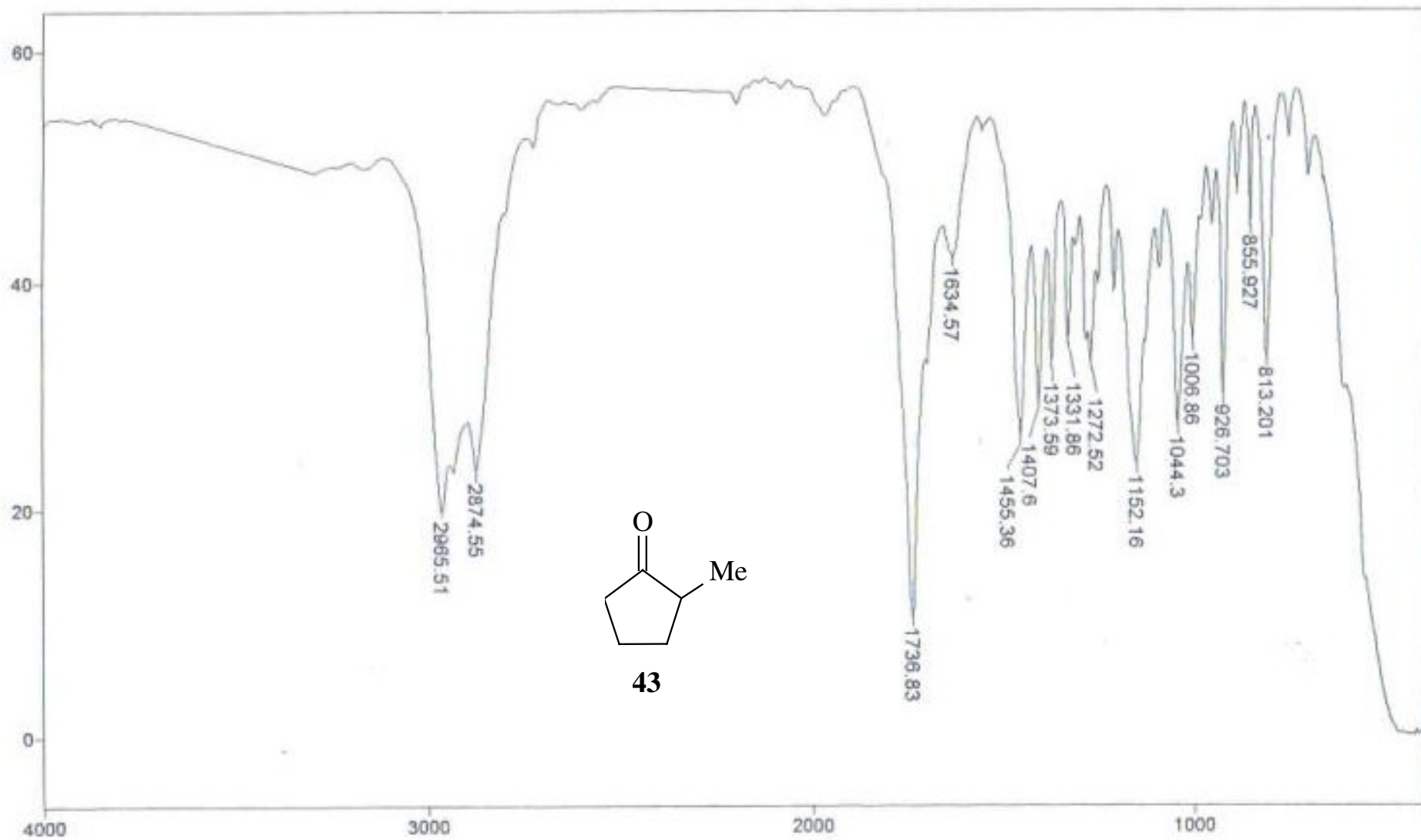
Espectro (RMN ^1H , 90 MHz, CCl_4) do **adipato de etila (41)**



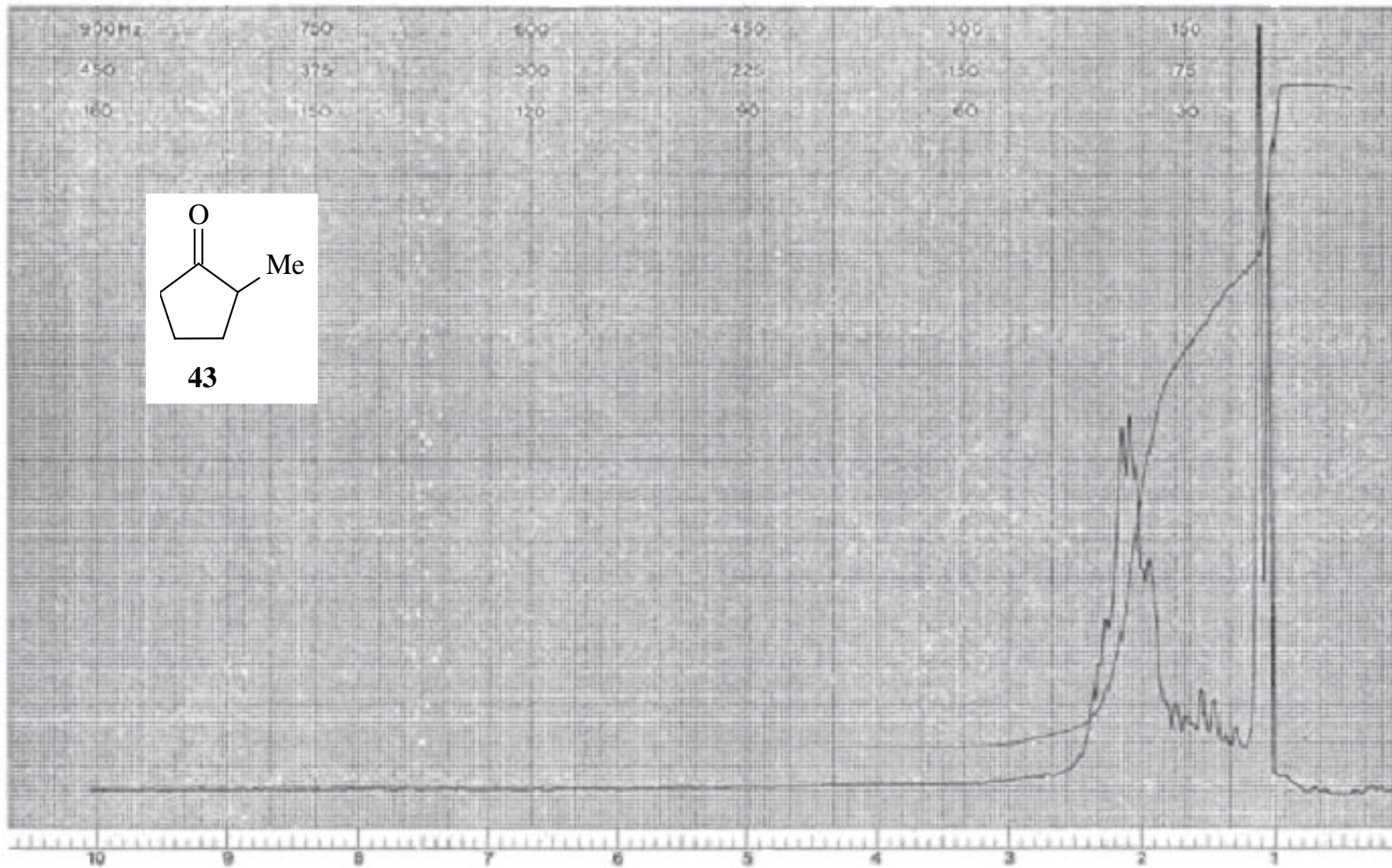
Espectro (IV, filme) do 2-[metil-2-oxociclopentanona] carboxilato de etila (42)



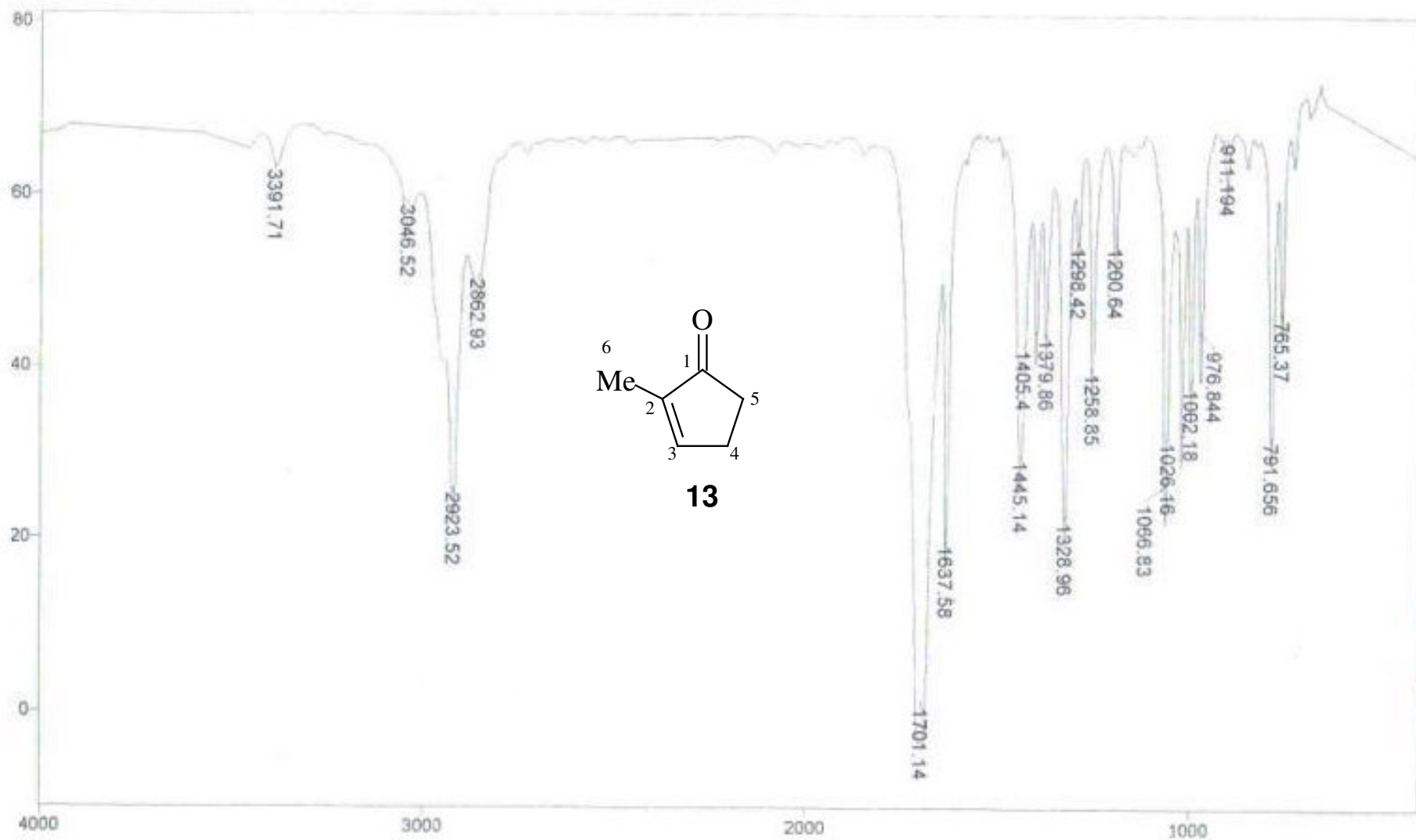
Espectro (RMN ^1H , 90 MHz, CCl_4) do 2-[metil-2-oxociclopentanona] carboxilato de etila (42)



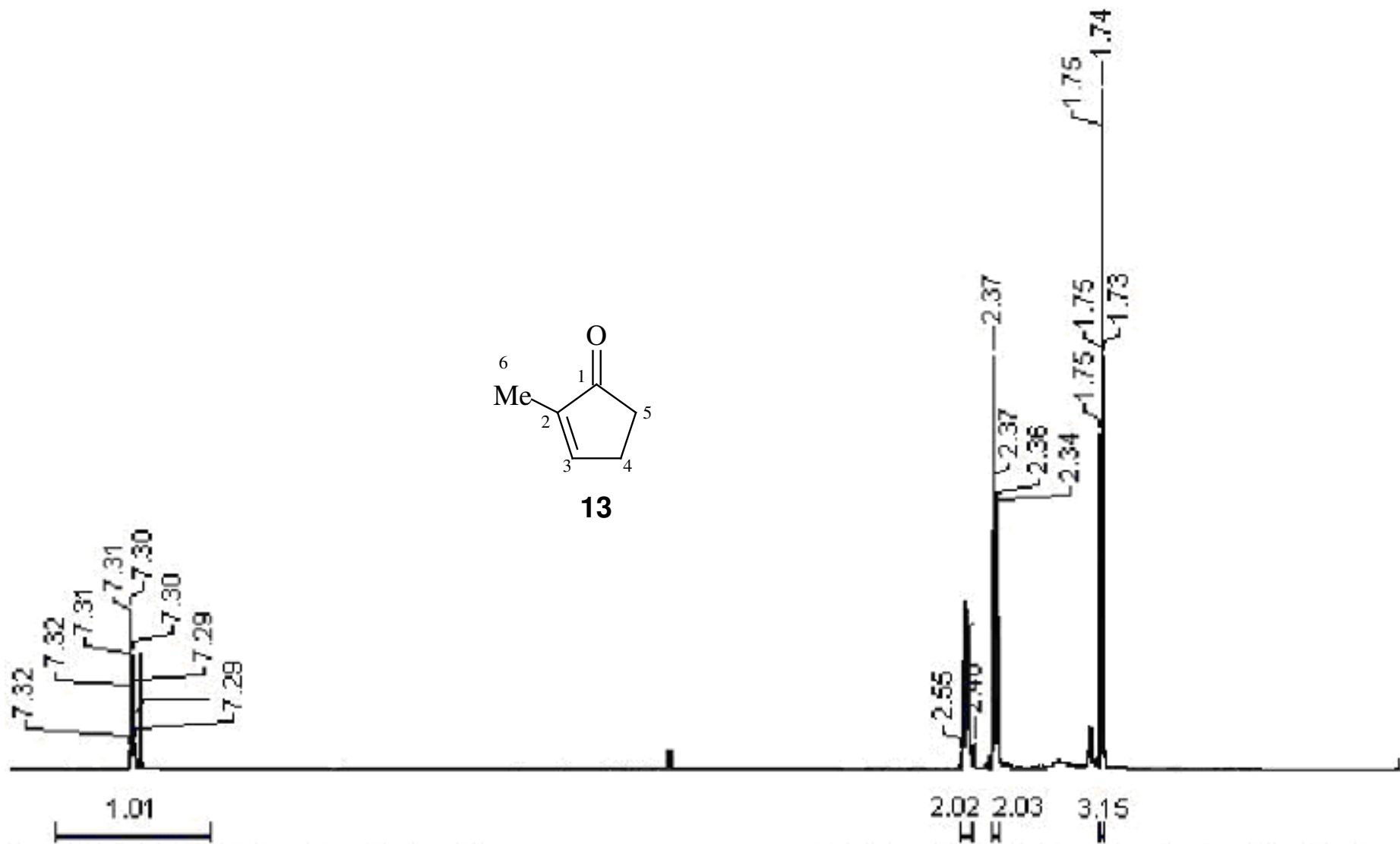
Espectro (IV, filme) do **2-metilcicloppentanona (43)**



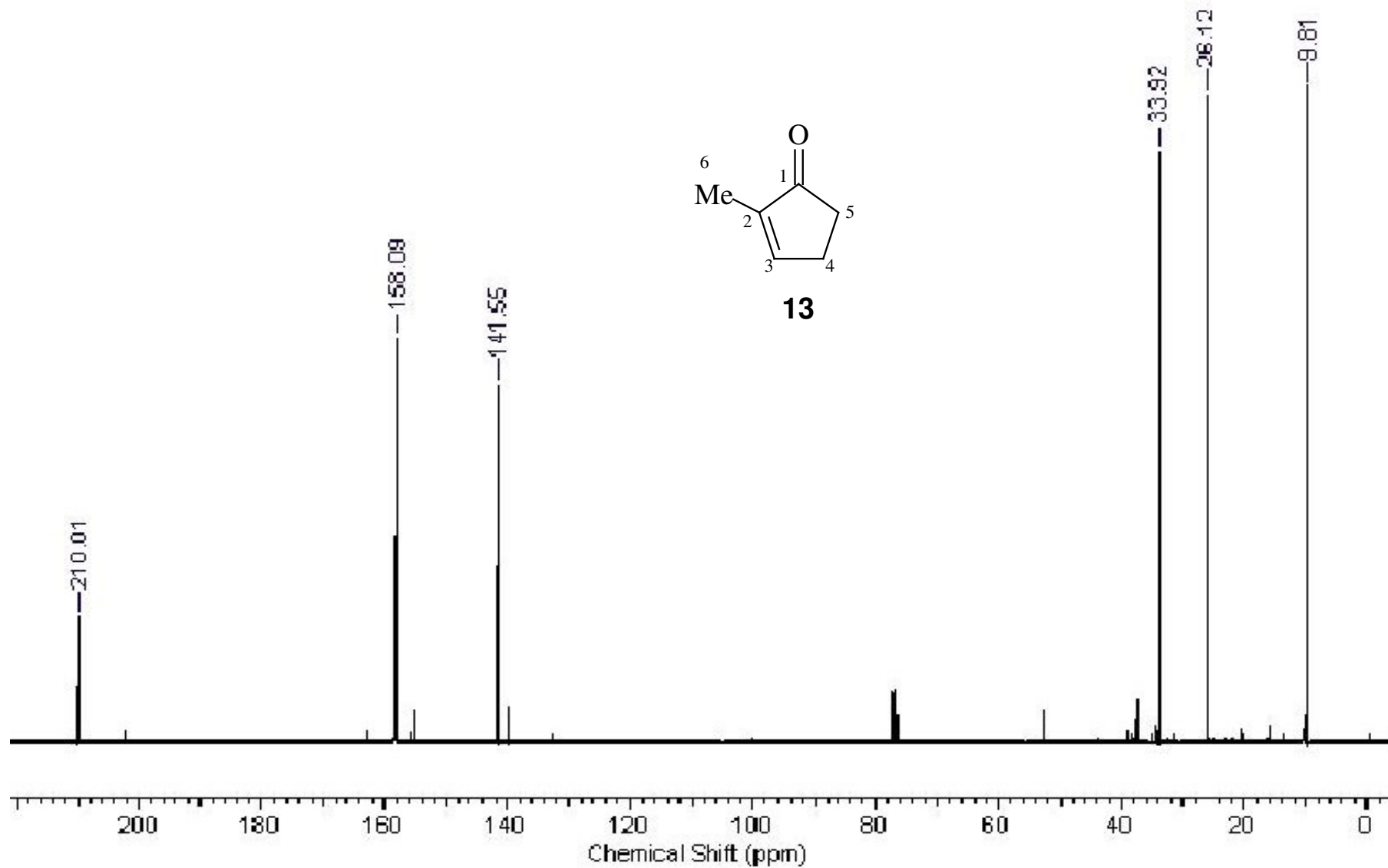
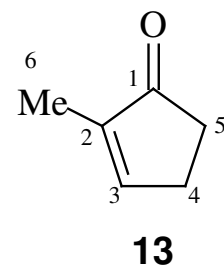
Espectro (RMN ^1H , 90 MHz, CCl_4) do 2-metilciclopentanona (43)



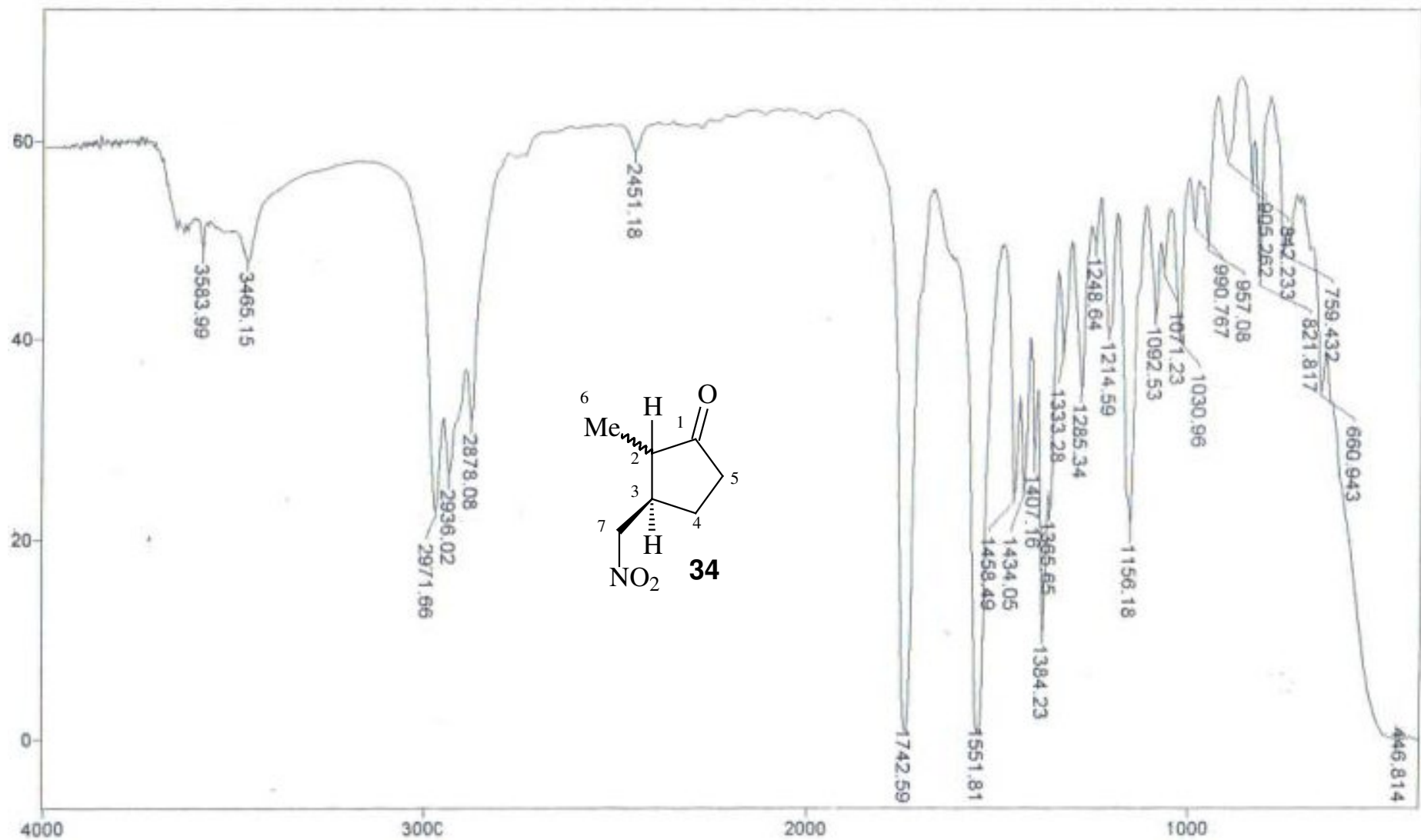
Espectro (IV, filme) da **2-metilclopent-2-en-1-ona (13)**



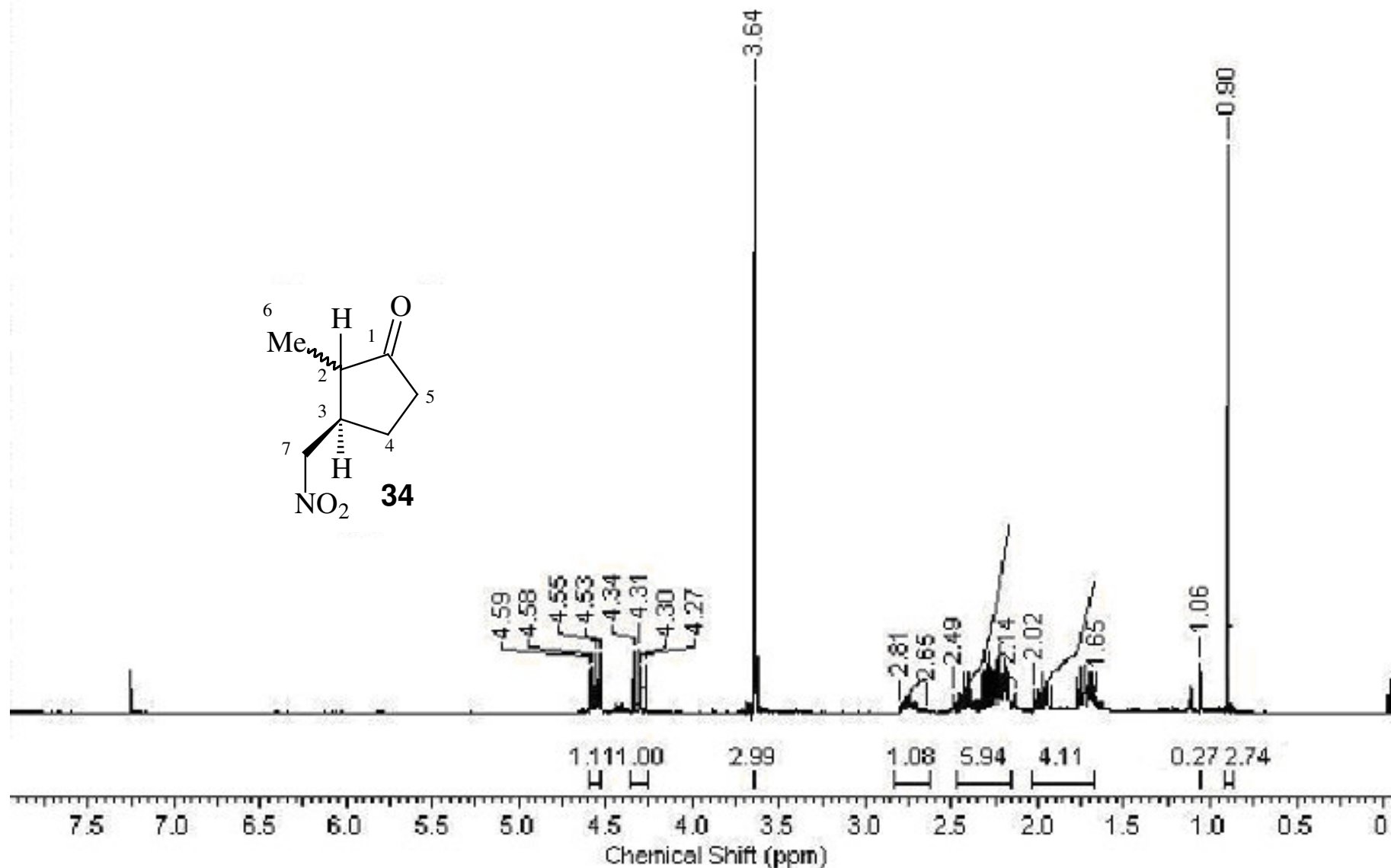
Espectro (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) da **2-metilclopent-2-en-1-ona (13)**



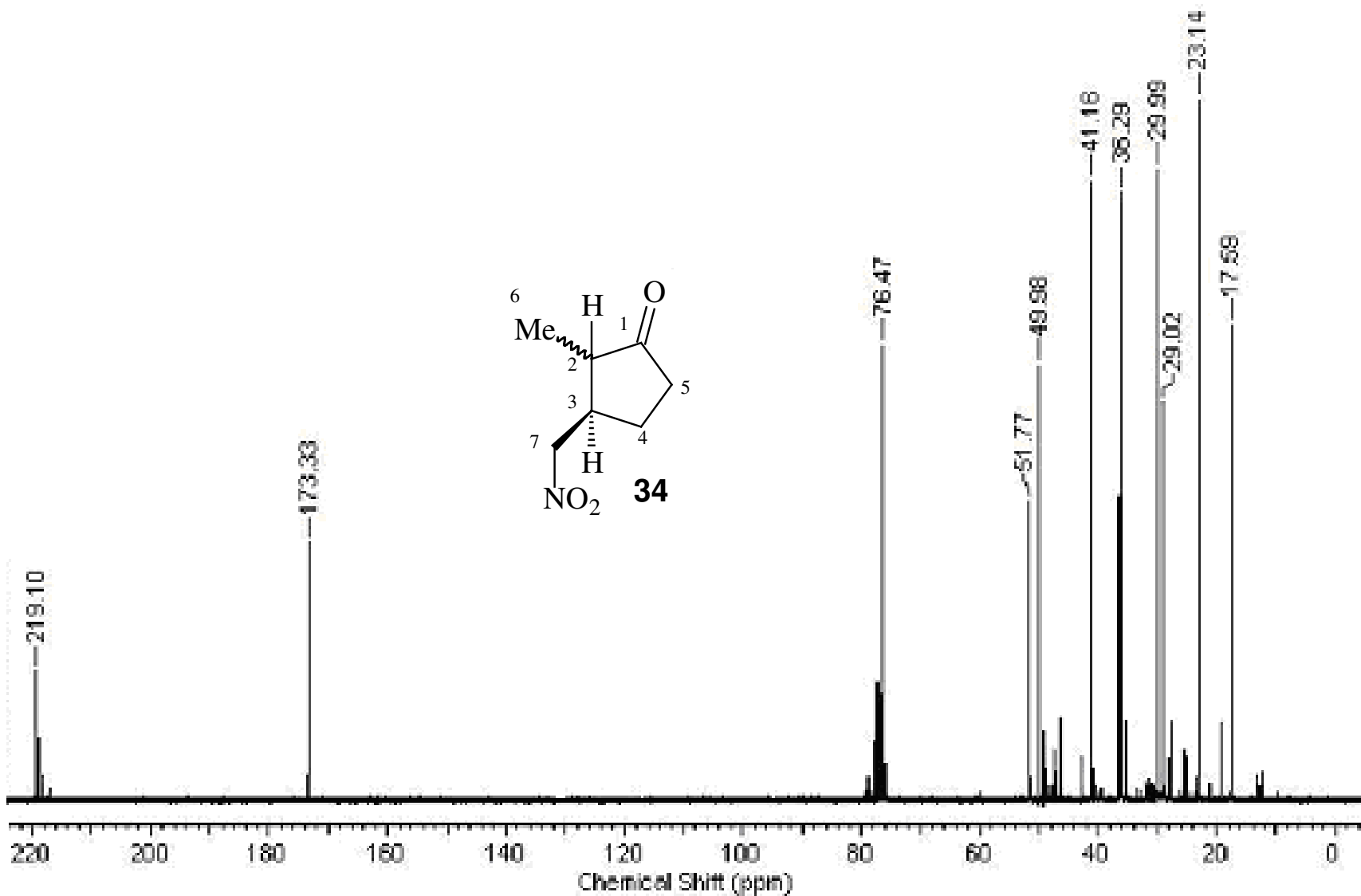
Espectro (RMN ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) da **2-metilclopent-2-en-1-ona (13)**



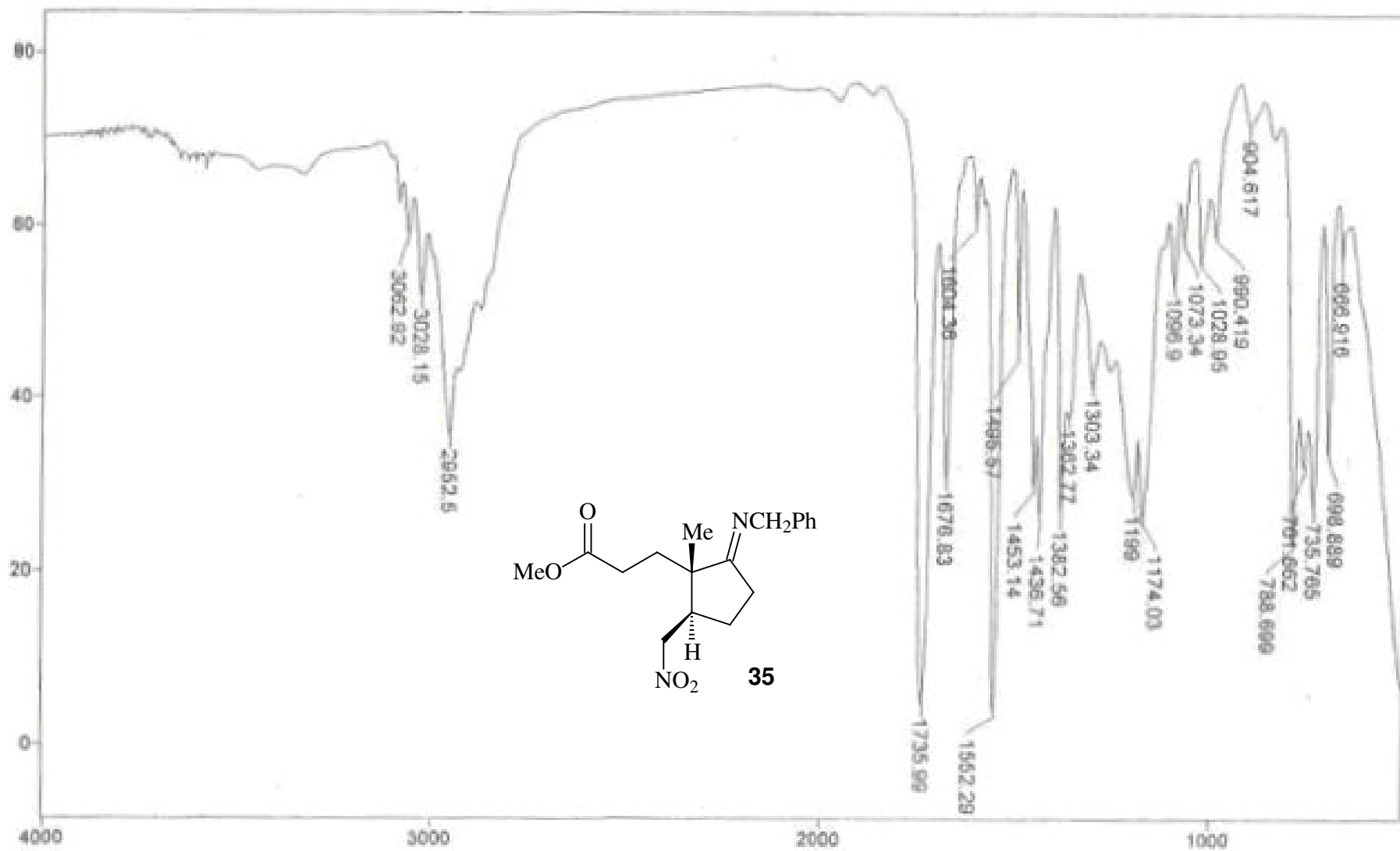
Espectro (IV, filme) da **2-metil-3-(nitrometil)ciclopentanona (34)**



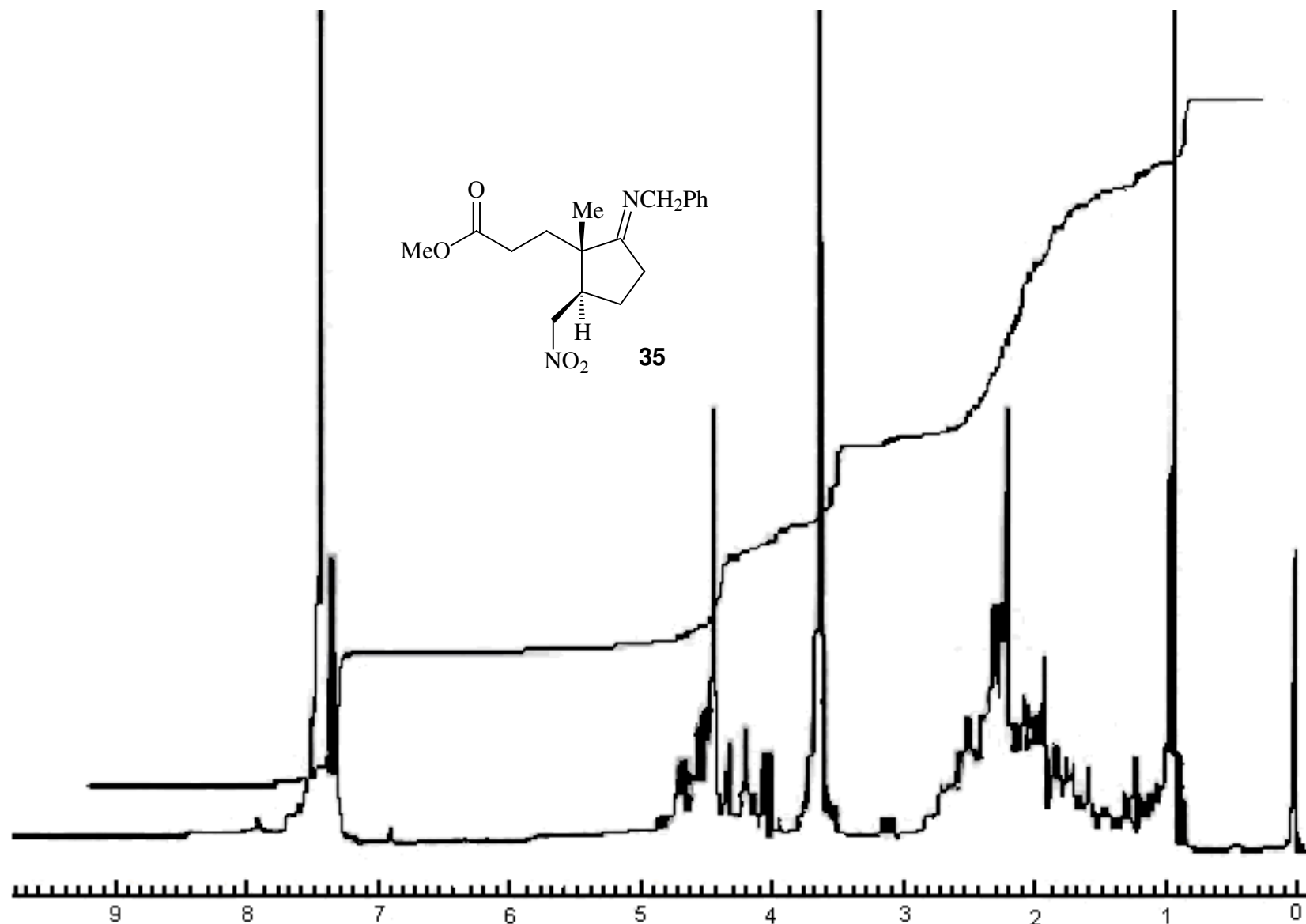
Espectro (RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃) da 2-metil-3-(nitrometil)ciclopentanona (34)



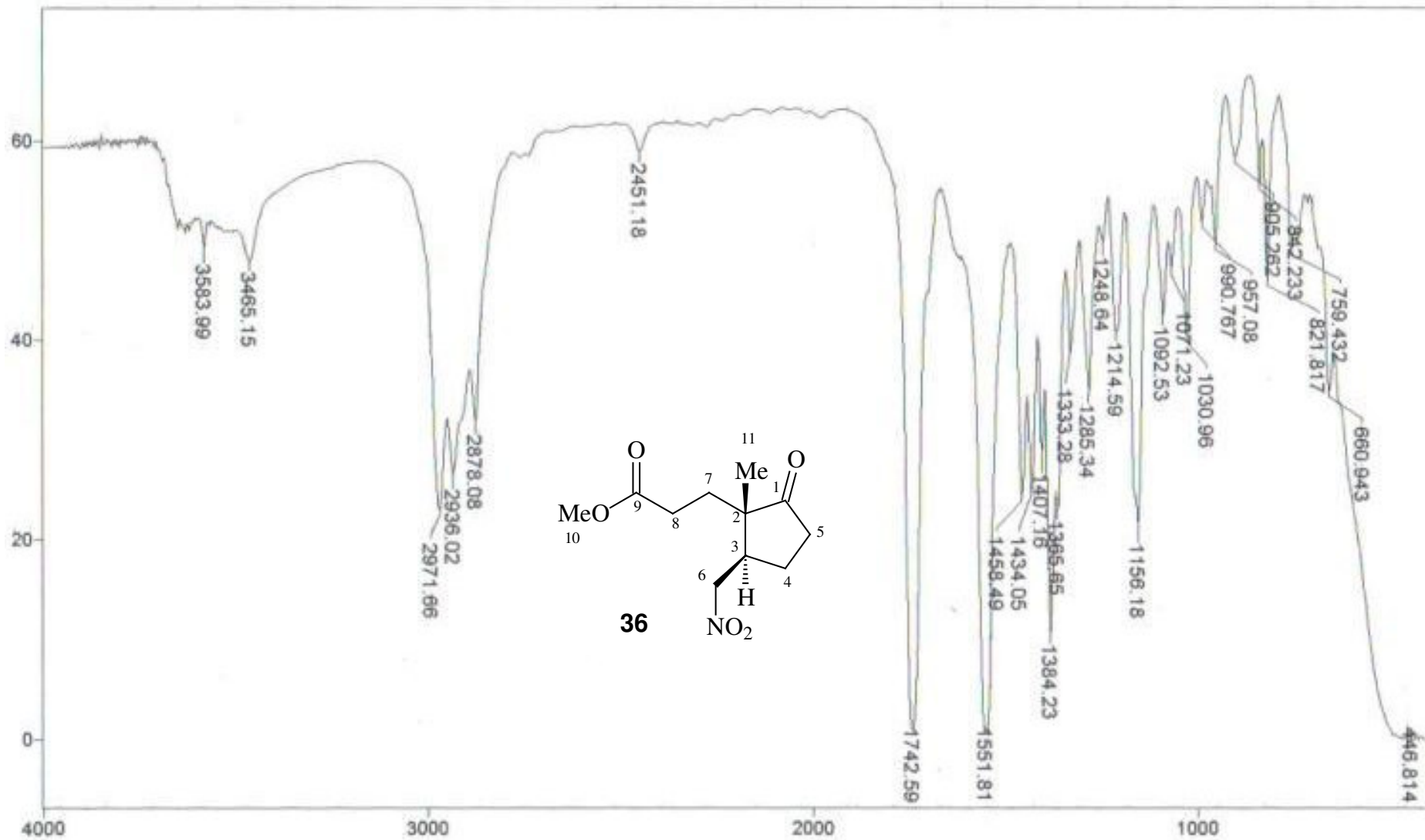
Espectro (RMN ¹³C, 75 MHz, CDCl₃) da **2-metil-3-(nitrometil)ciclopentanona (34)**



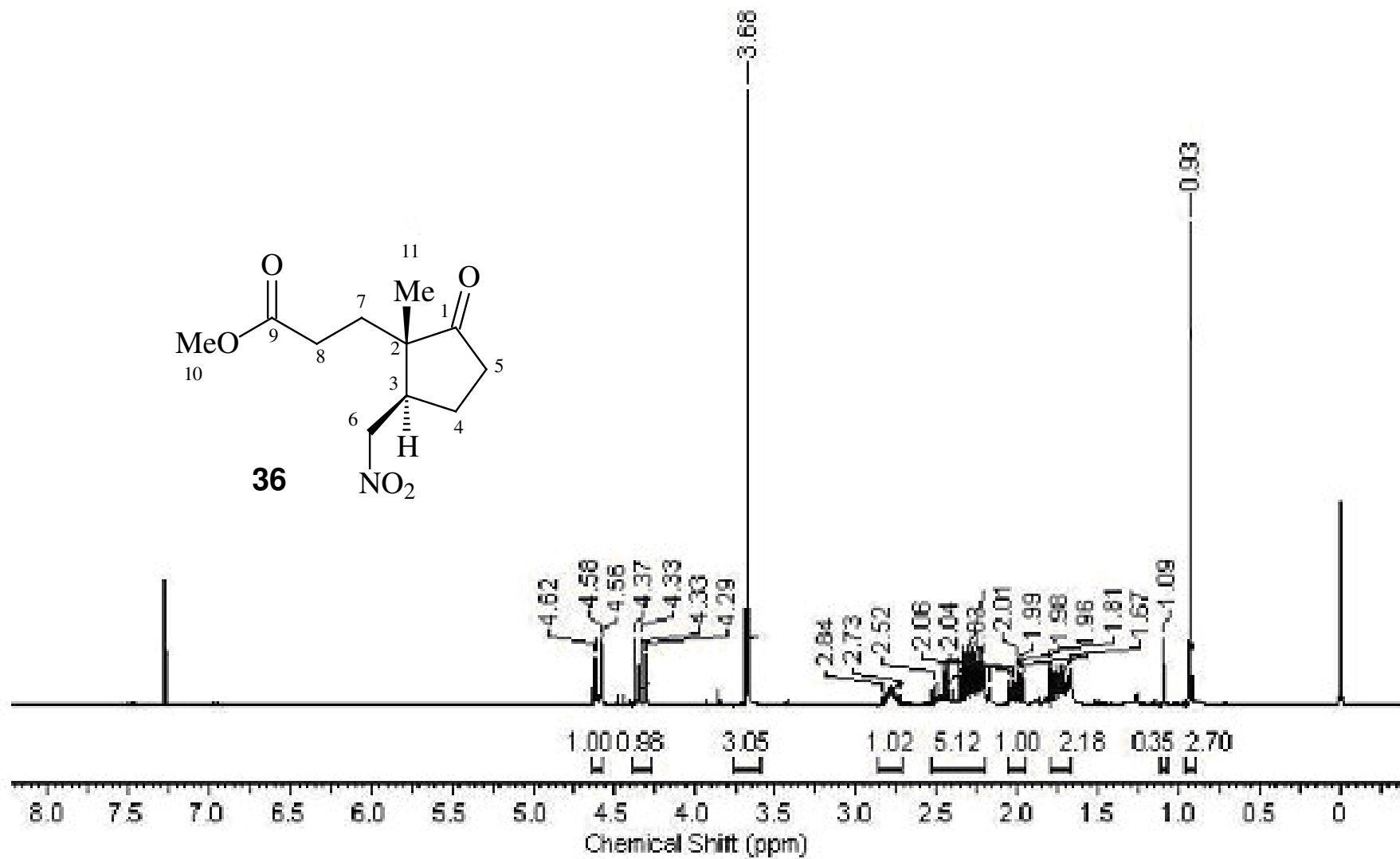
Espectro (IV, filme) da (E) -N-2-metil-3-[(nitrometil)ciclopentilideno]fenilmetanamida (35)



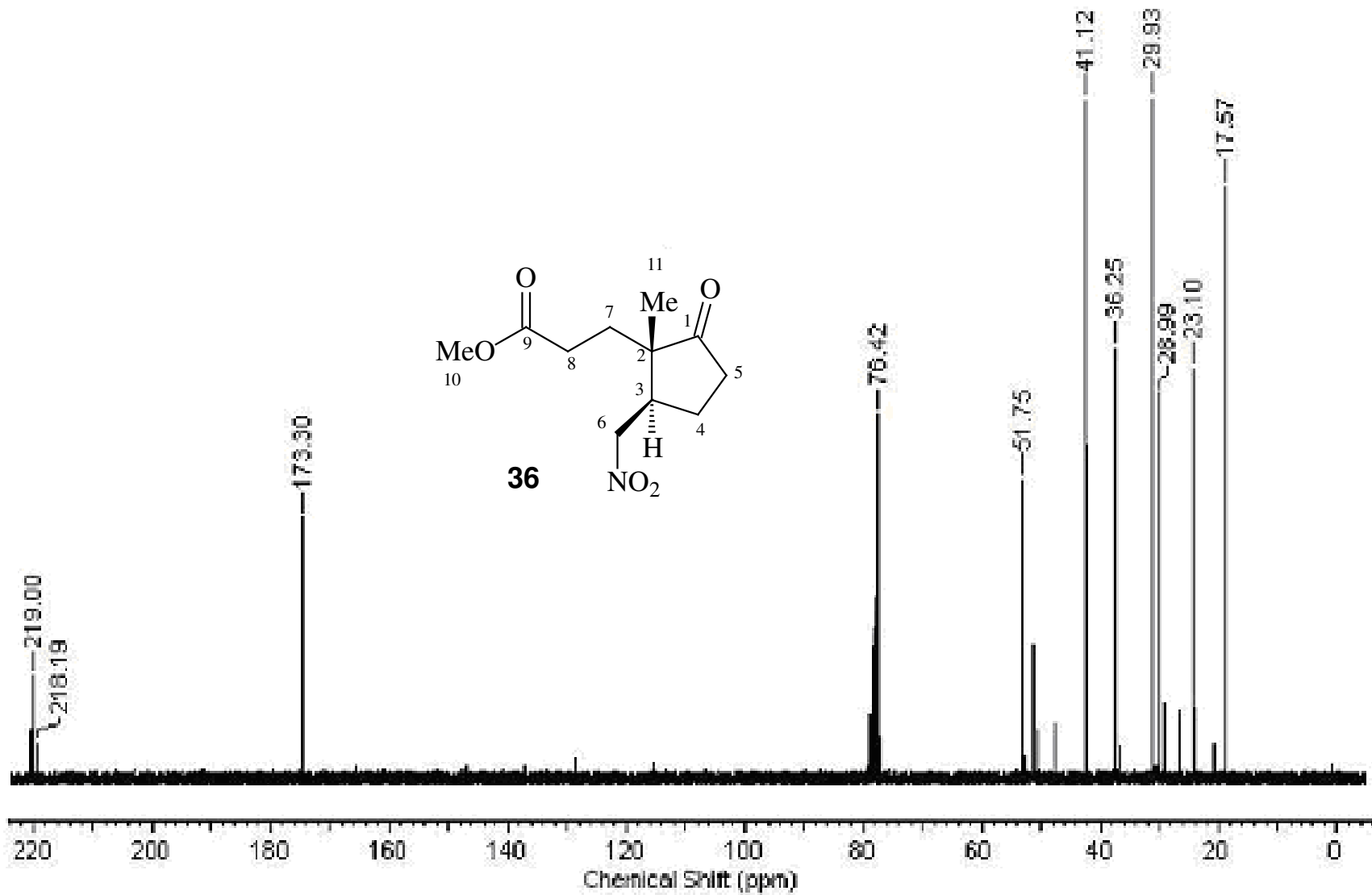
Espectro (RMN ¹H, 90 MHz, CCl₄) da (E) -N-2-metil-3-[(nitrometil)cilopentilideno]fenilmetanamida (35)



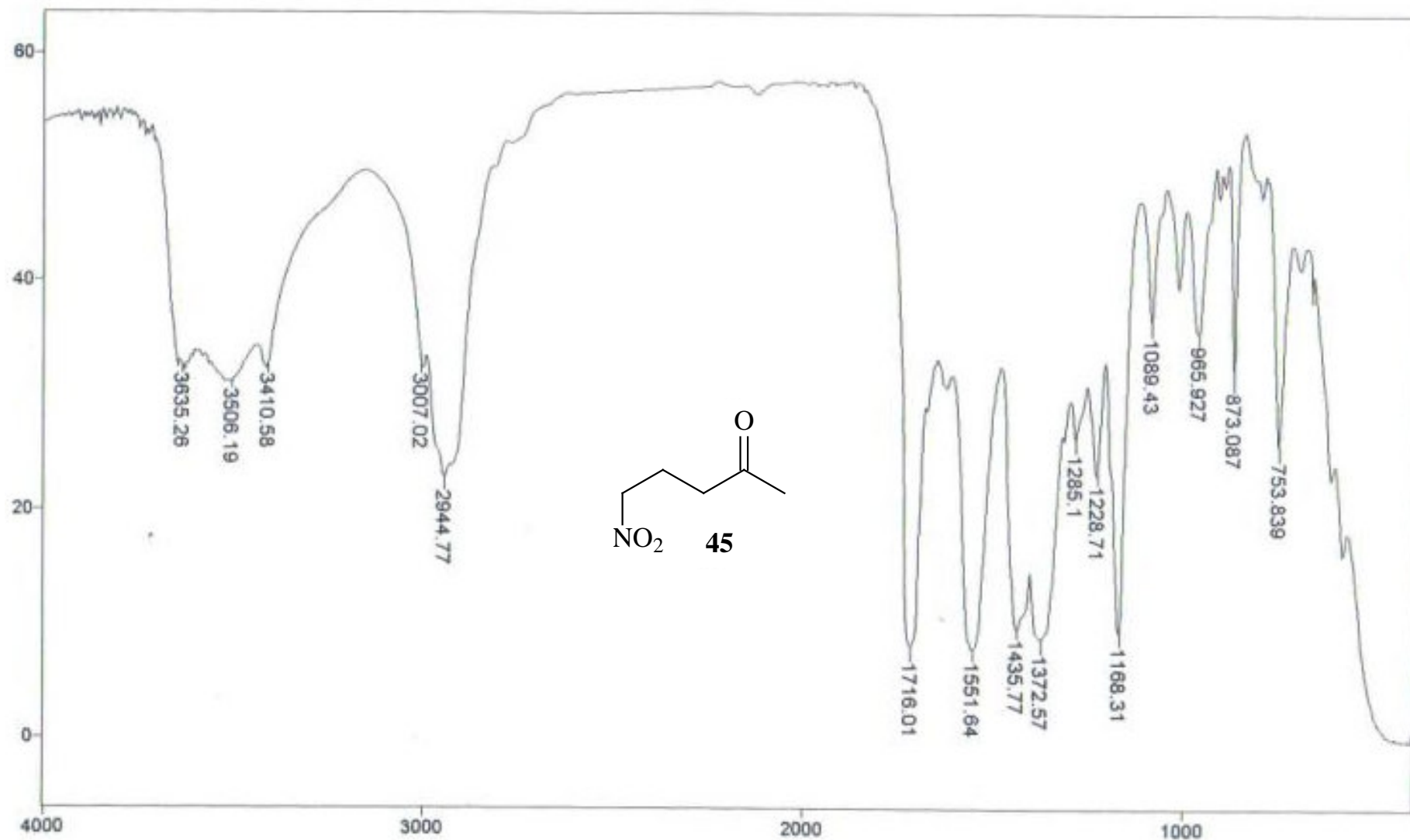
Espectro (IV, filme) do 3-[1-metil-2-(nitrometil)-5-oxociclopentil] propanoato de metila (36)



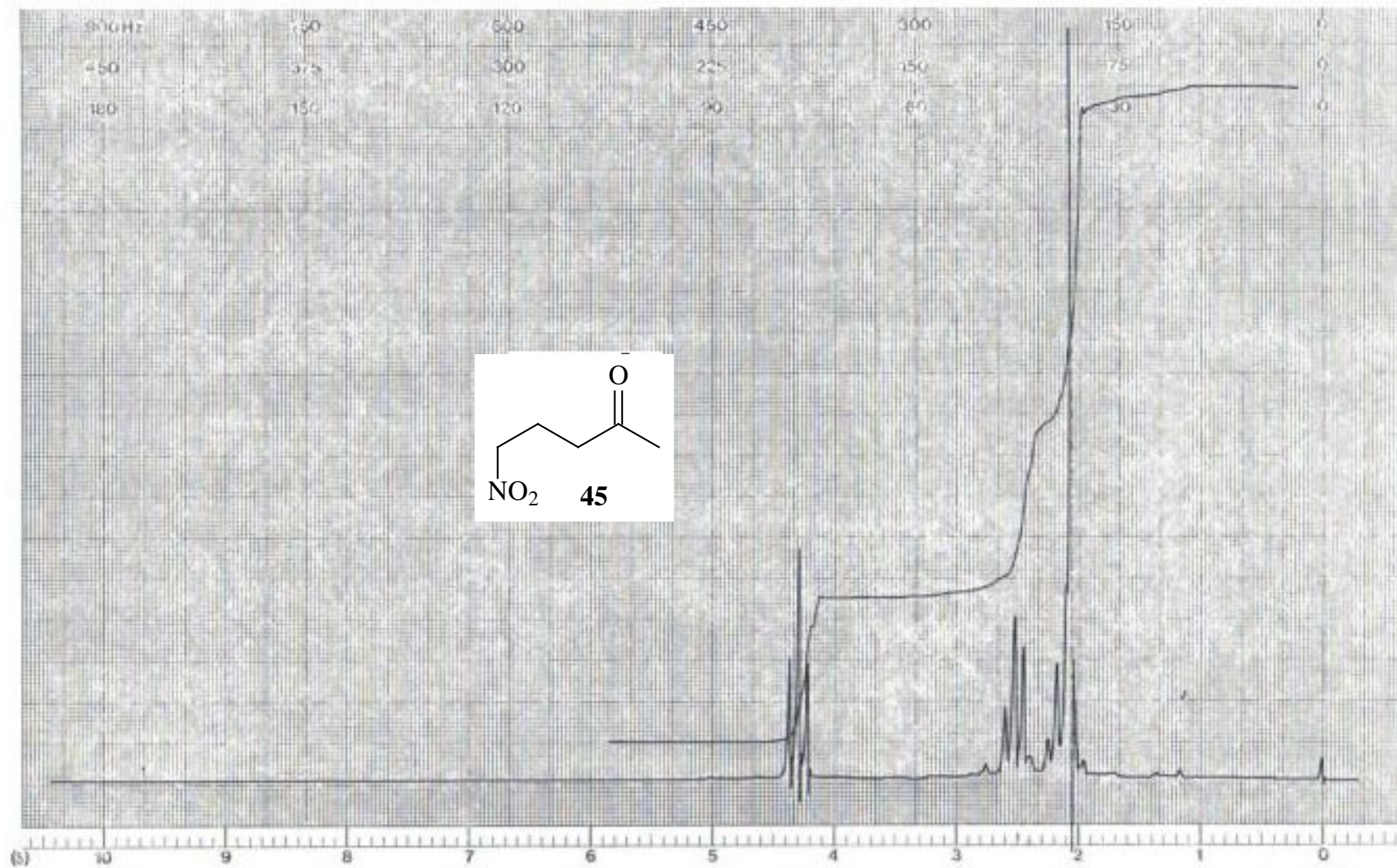
Espectro (RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃) do **3-[1-metil-2-(nitrometil)-5-oxociclopentil] propanoato de metila (36)**



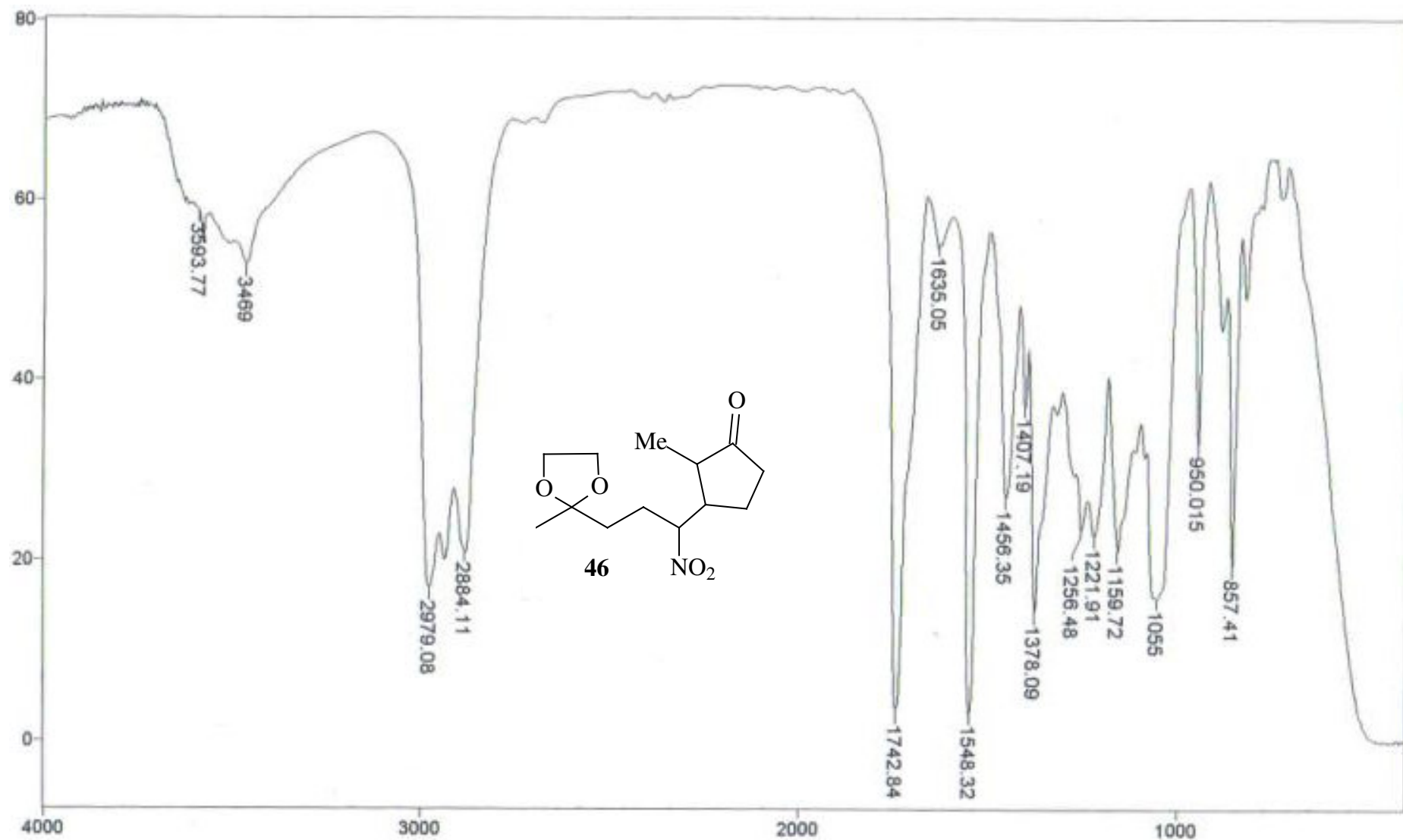
Espectro (RMN ¹³C, 75 MHz, CDCl₃) 3-[1-metil-2-(nitrometil)-5-oxociclopentil] propanoato de metila (36)



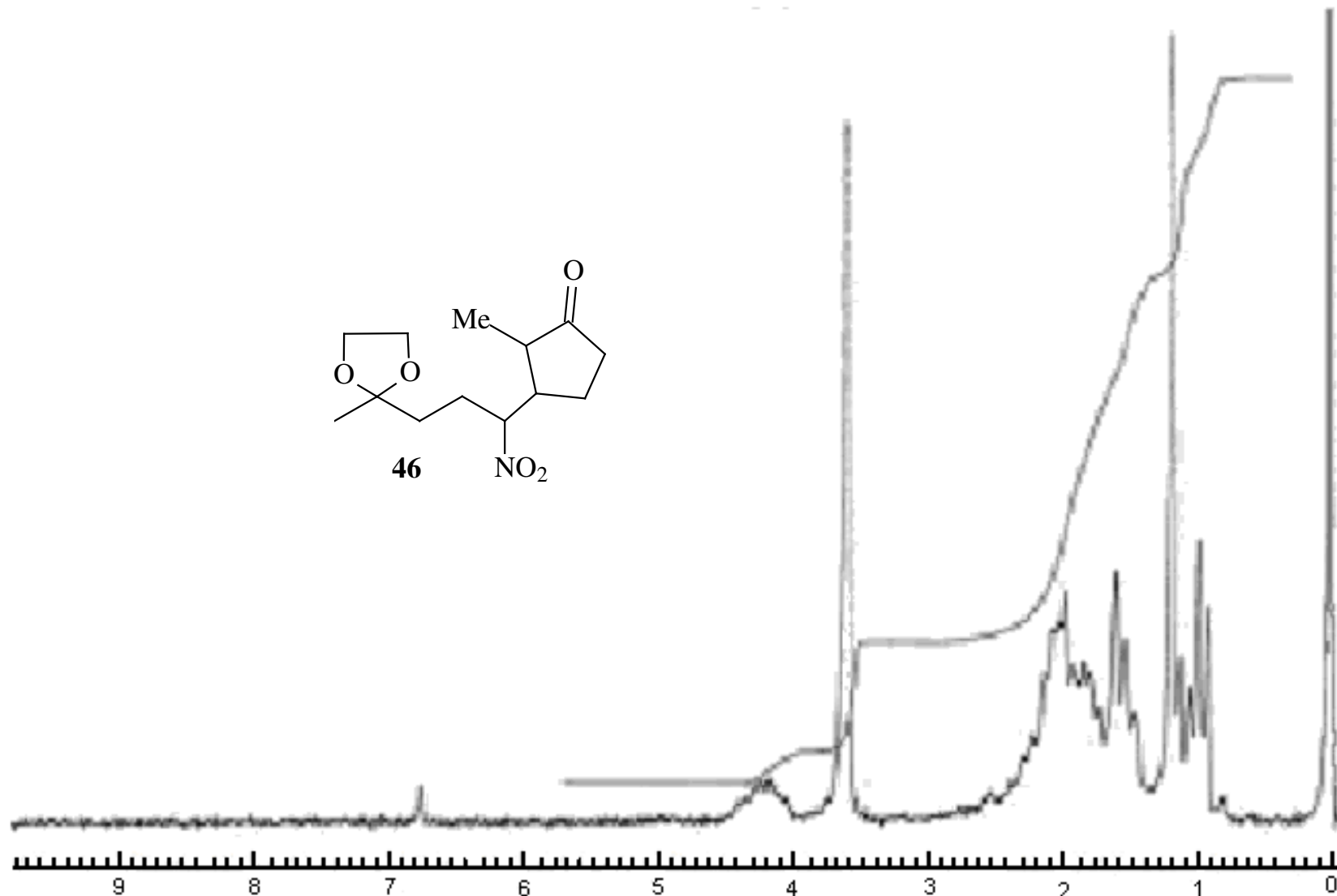
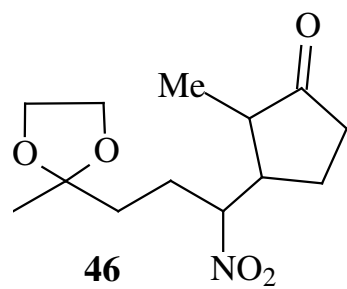
Espectro (IV, filme) do 4-nitropentan-2-ona (45)



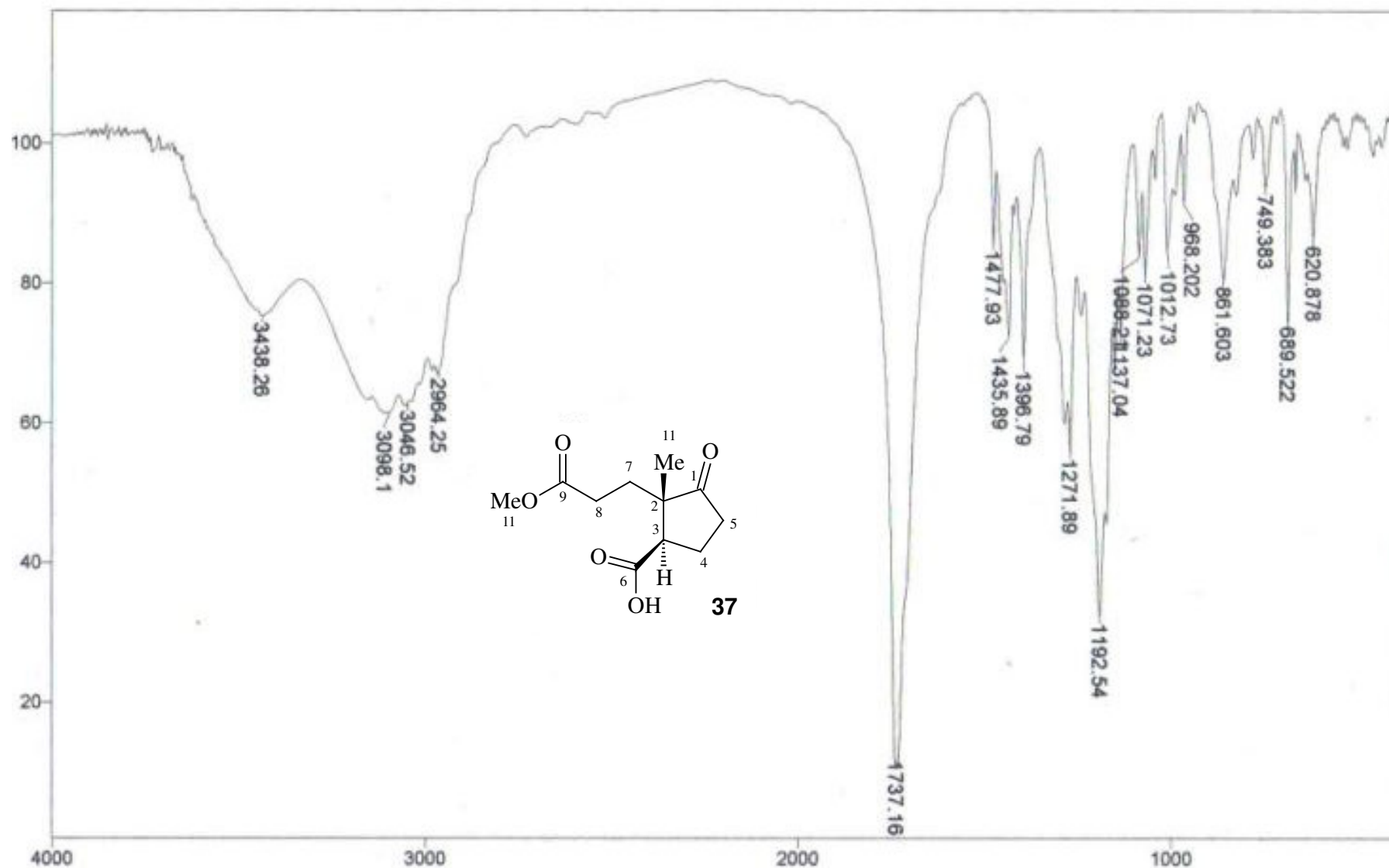
Espectro (RMN ^1H , 90 MHz, CCl_4) **4-nitropentan-2-ona (45)**



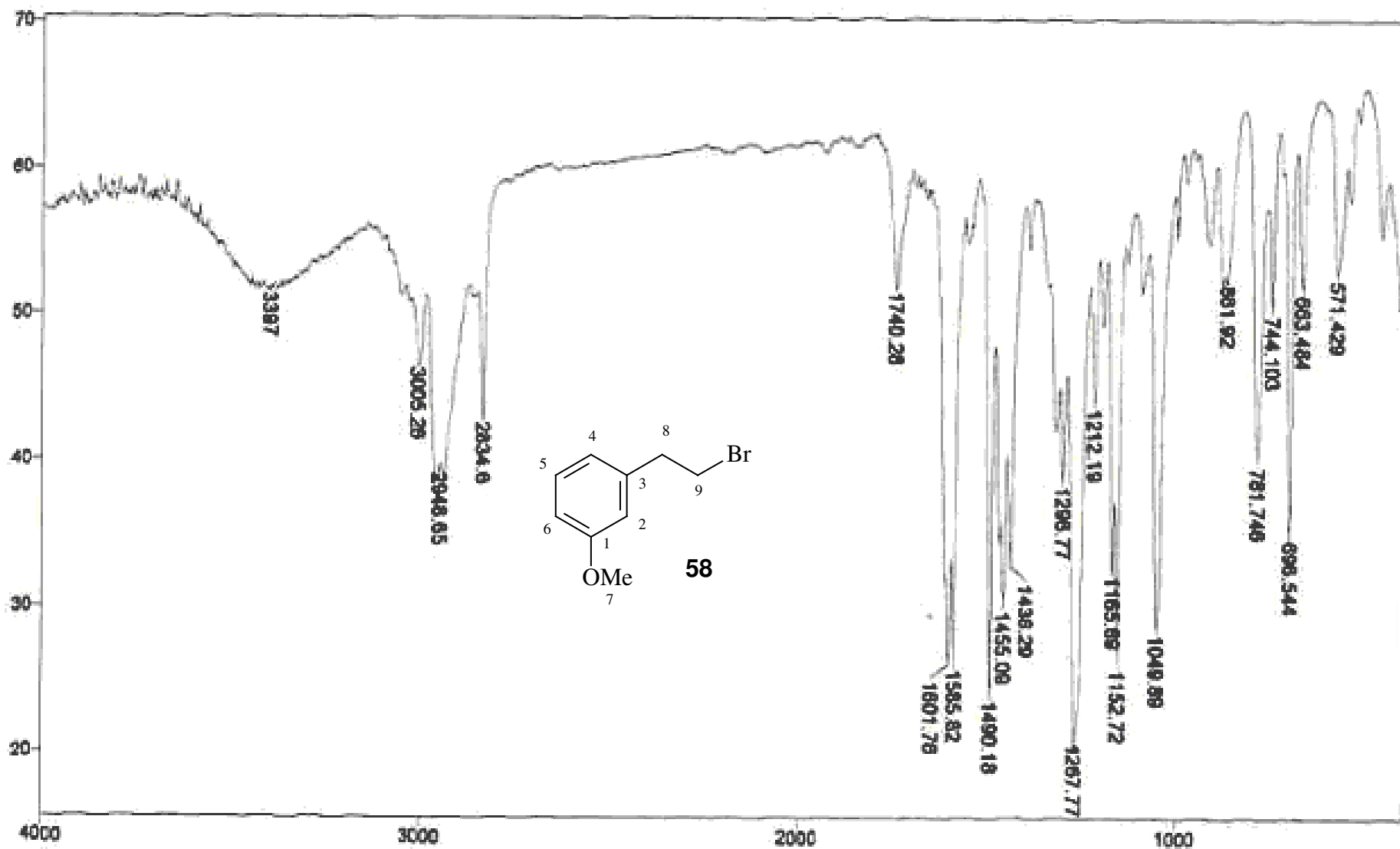
Espectro (IV, filme) do **2-metil-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-1-nitropropilciclopentanona (46)**



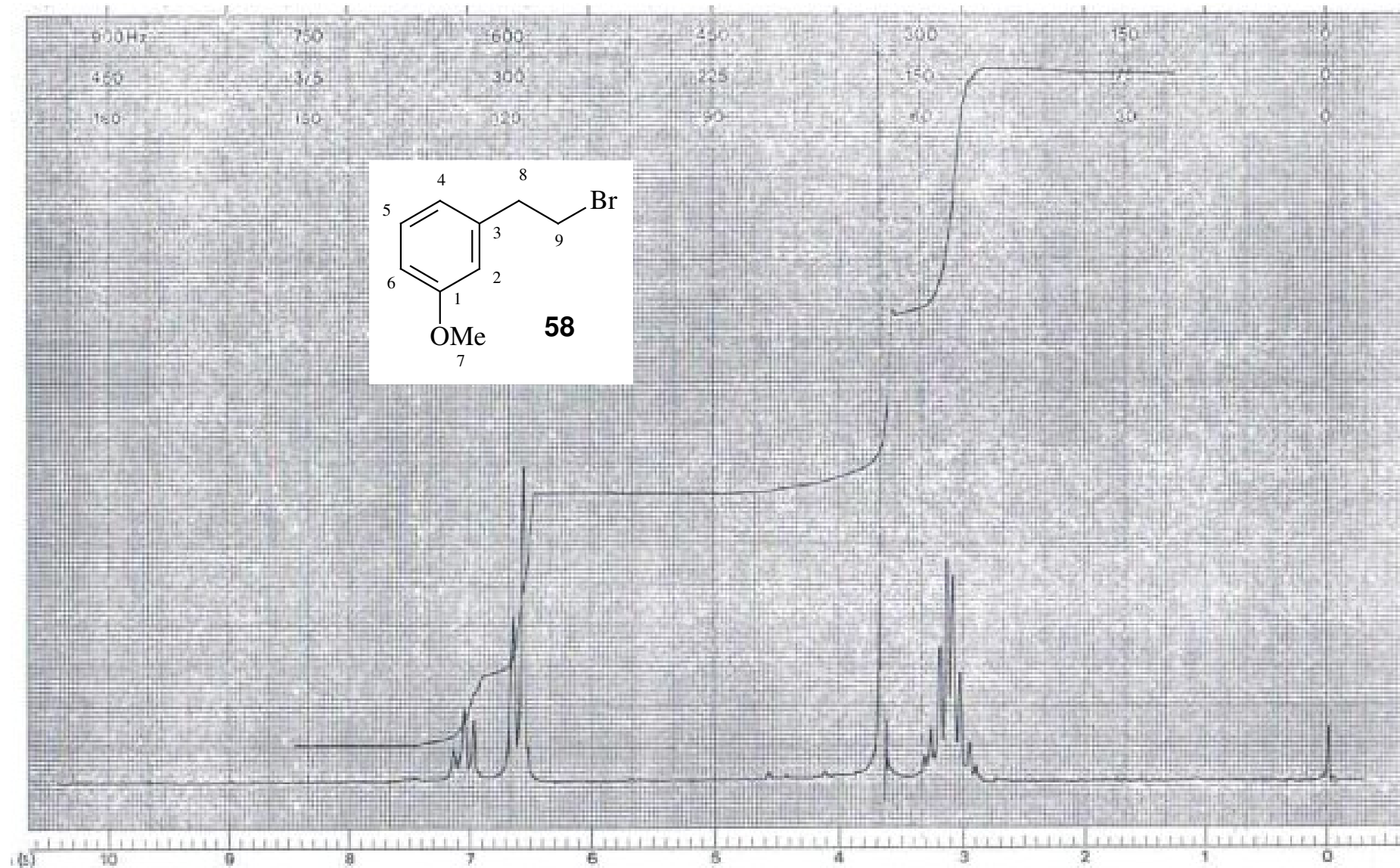
Espectro (RMN ^1H , 90 MHz, CCl_4) do **2-metil-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-1-nitropropilciclopentanona (46)**



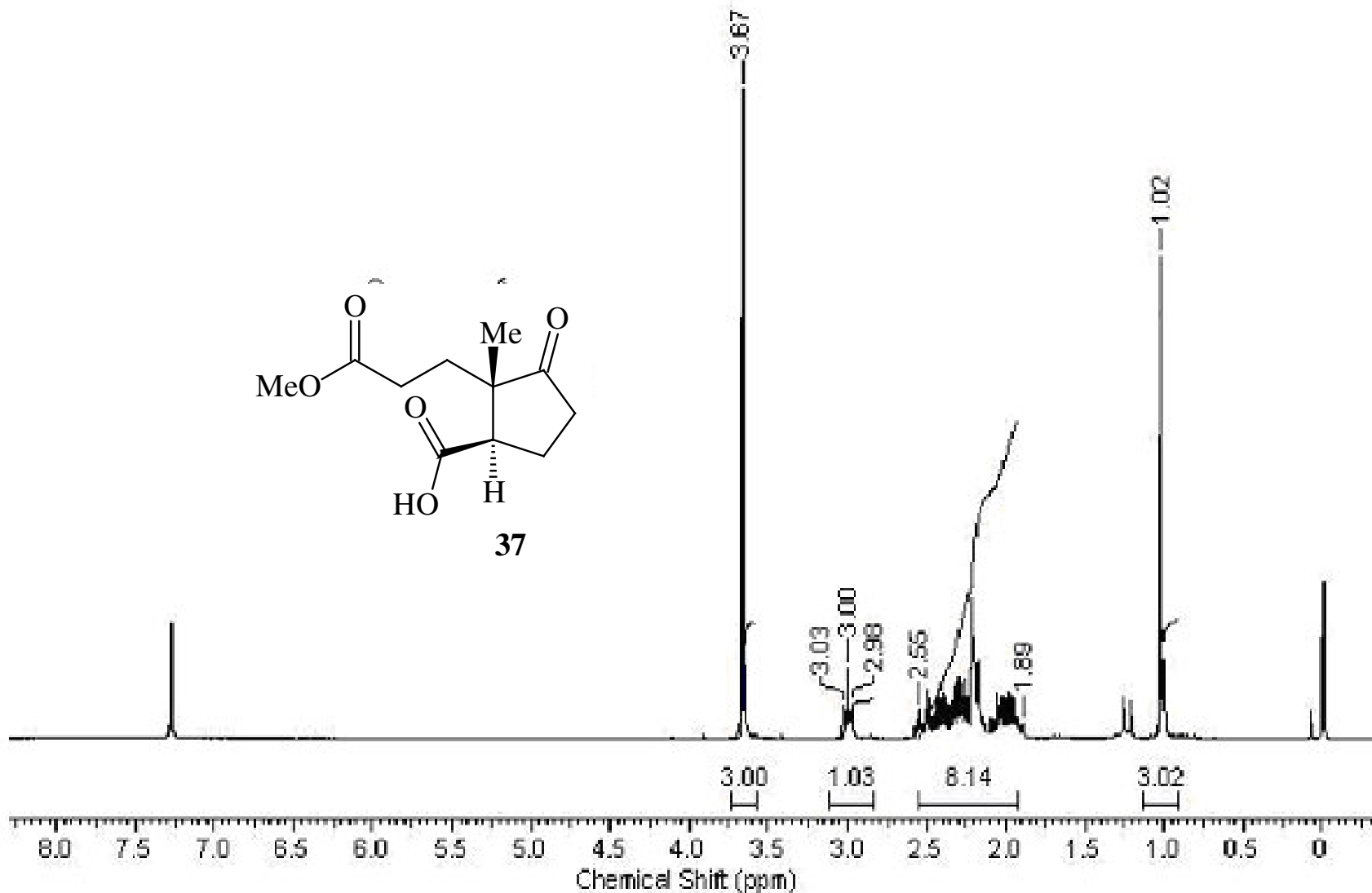
Espectro (IV filme) do ácido 2-[(metoxycarbonil)etil]-2-metil-3-oxociclopentanocarboxílico (37)



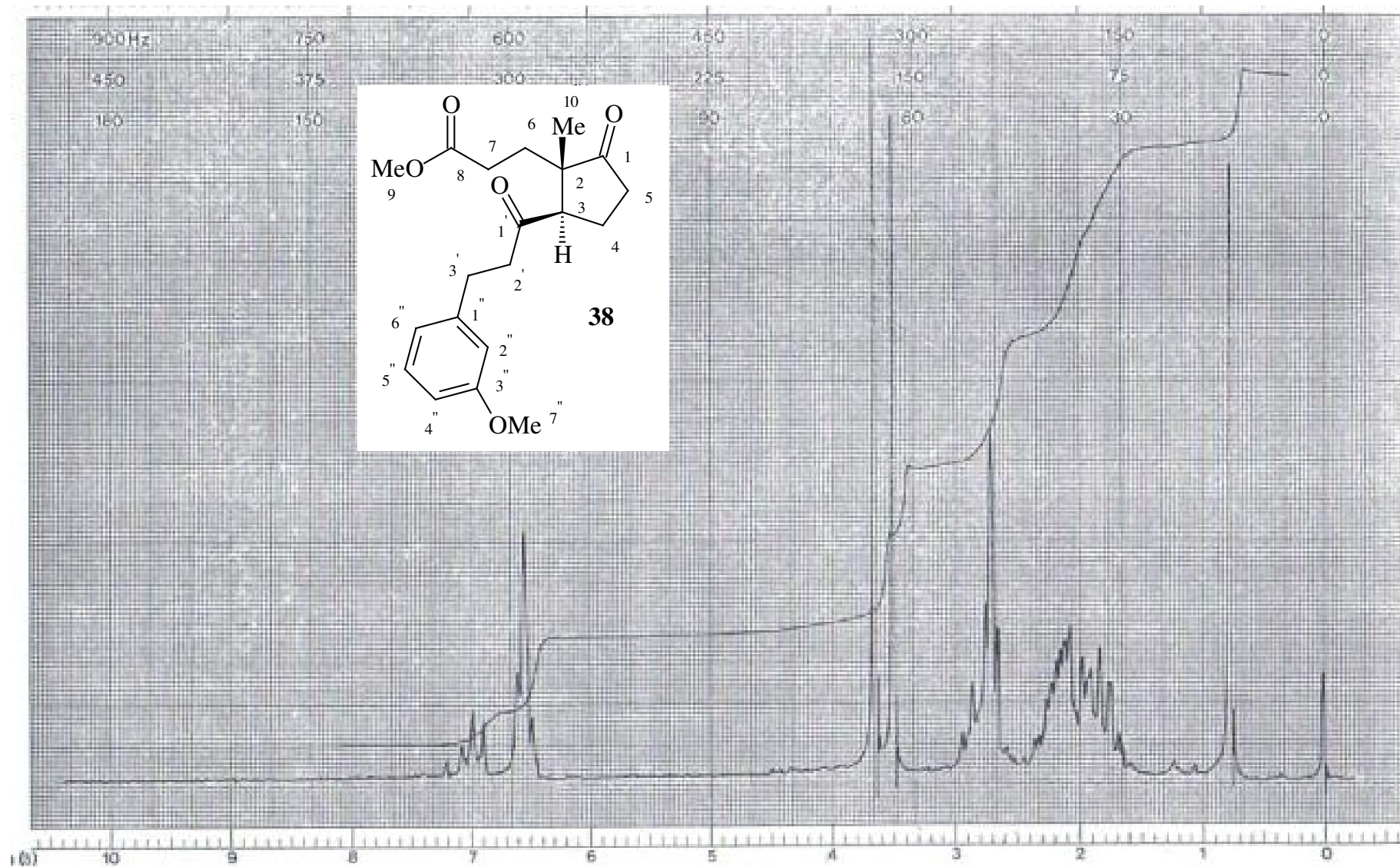
Espectro (IV, filme) do 1-(2-bromoetil)-3-metoxibenzeno (58)



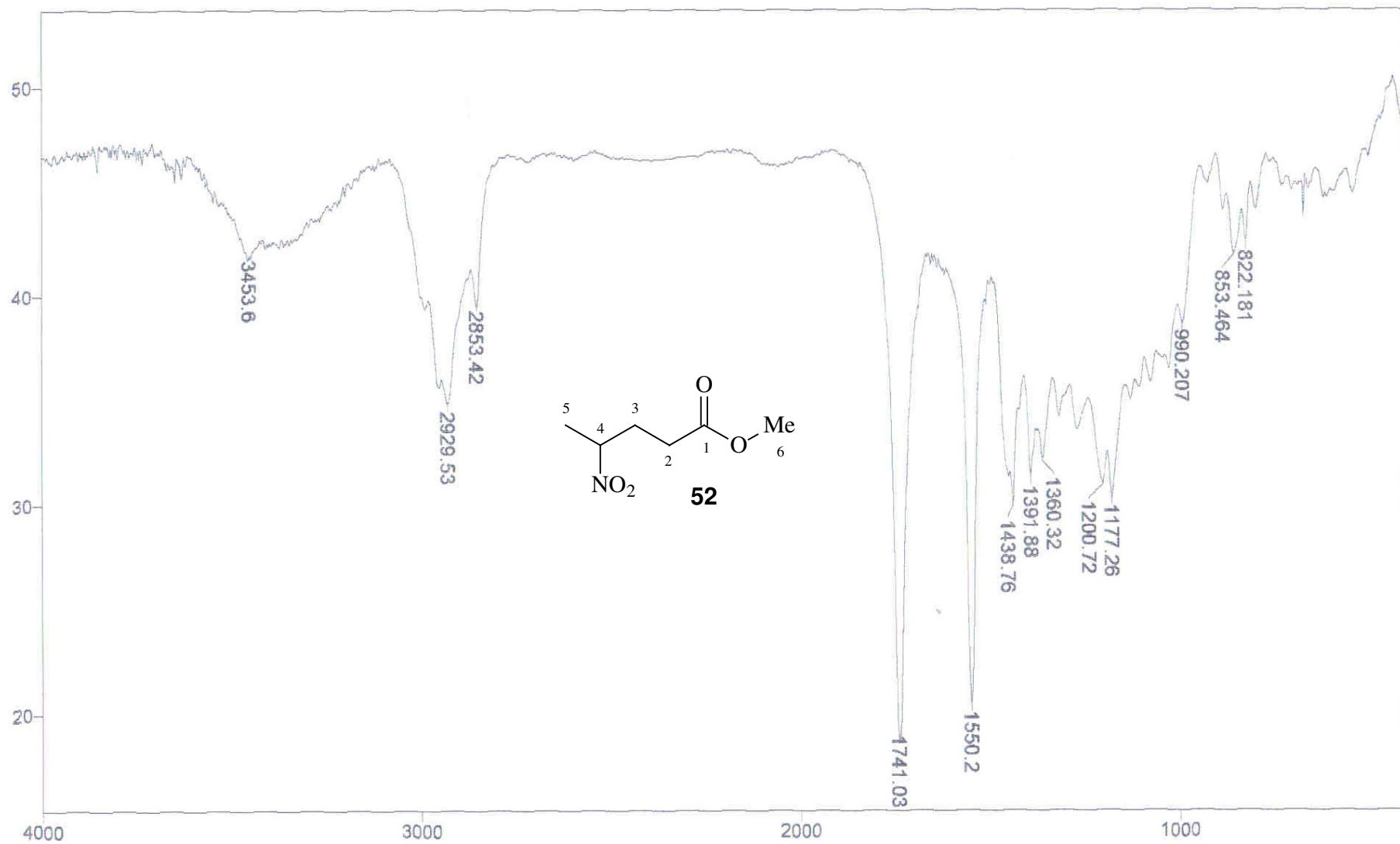
Espectro (RMN ^1H , 90 MHz, CCl_4) do 1-(2-bromoetil)-3-metoxibenzeno (58)



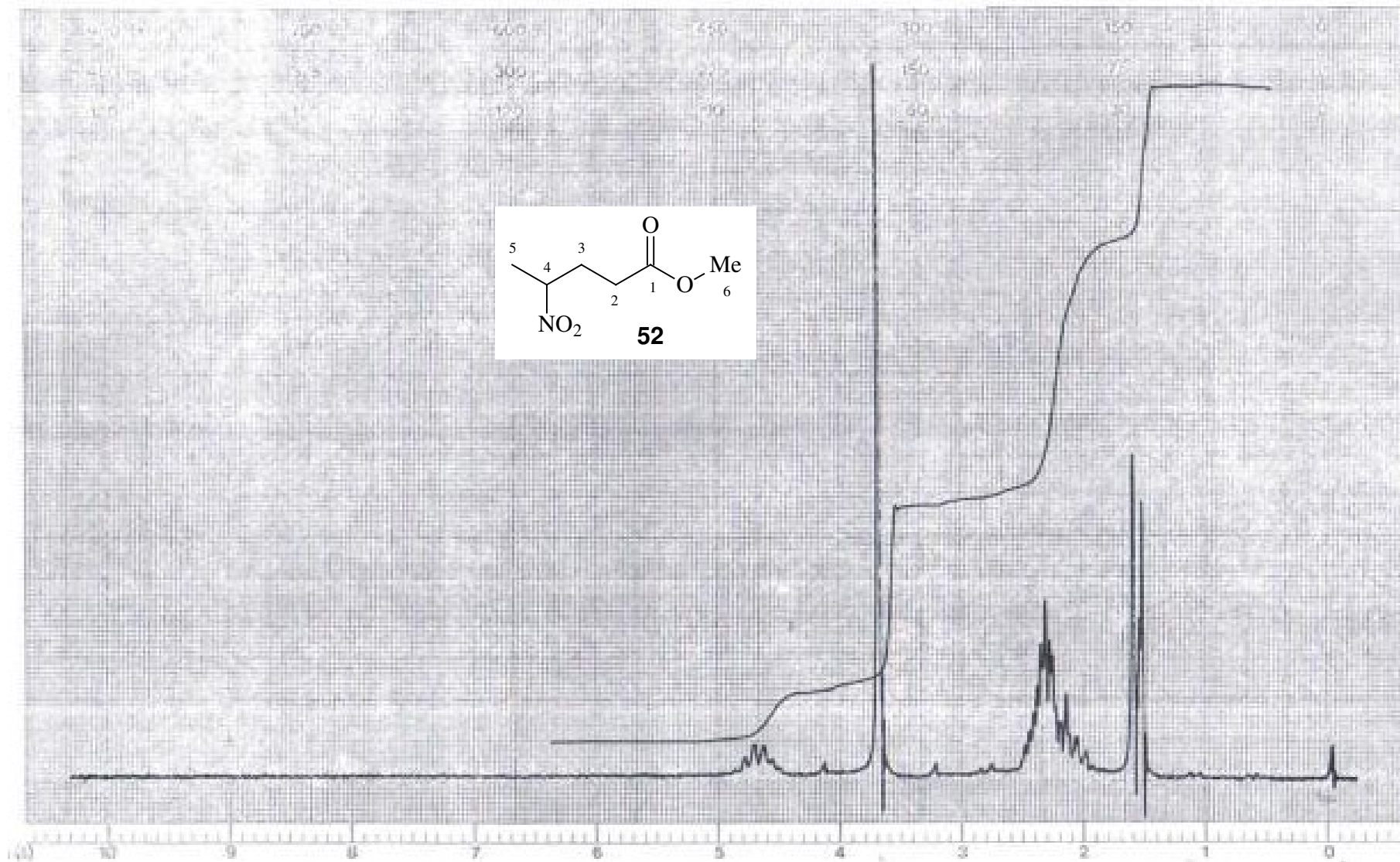
Espectro (RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃) do ácido 2-[2-(metoxicarbonil)etil]-2-metil-3-oxociclopentanocarboxílico (37)



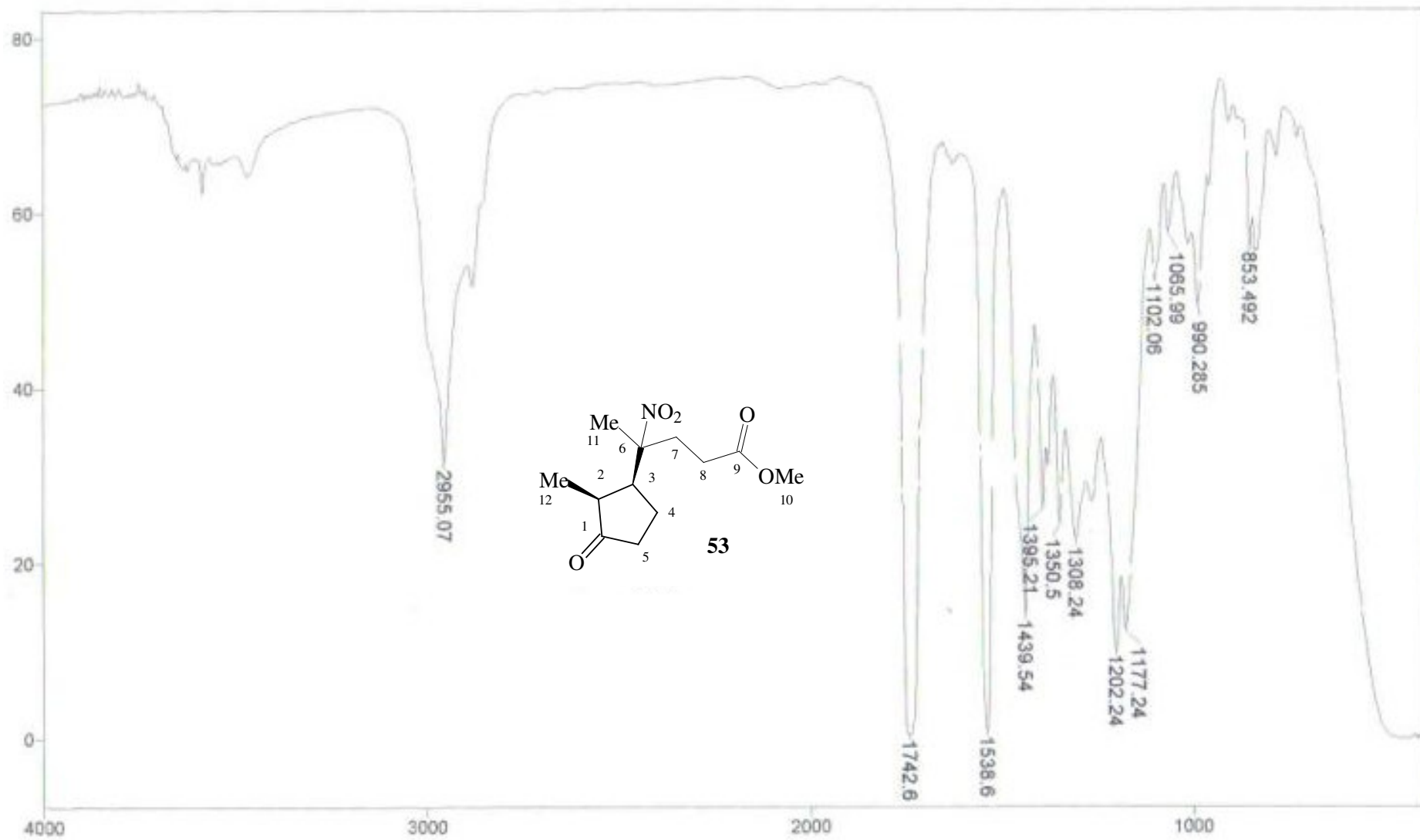
Espectro (RMN ¹H, 90 MHz, CCl₄) do **3-[2-(3-metóxifenil)propanoil]-1-metil-5-oxociclopentil] propanoato de metila (38)**



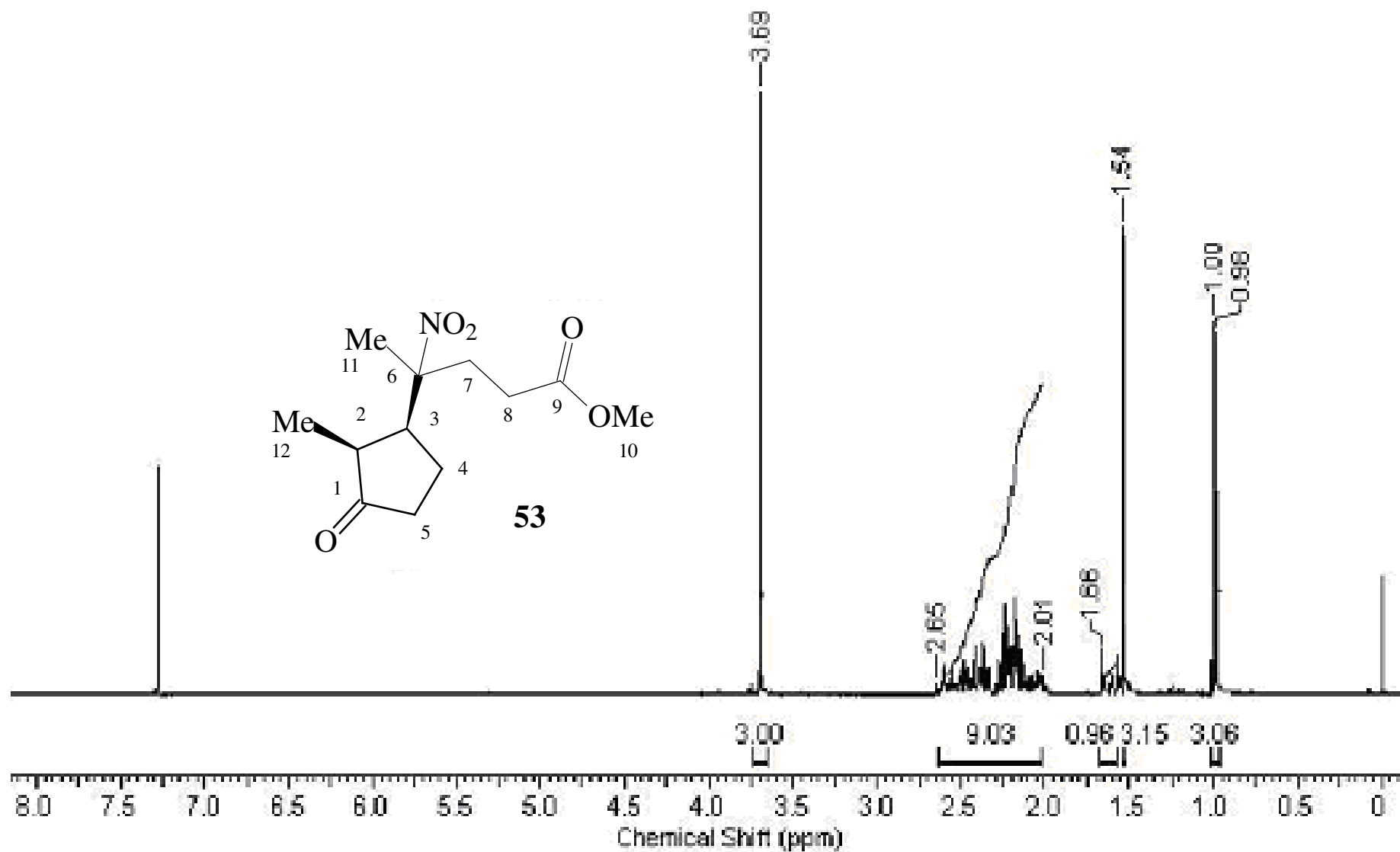
Espectro (IV filme) do 4-nitropentanoato de metila (52)



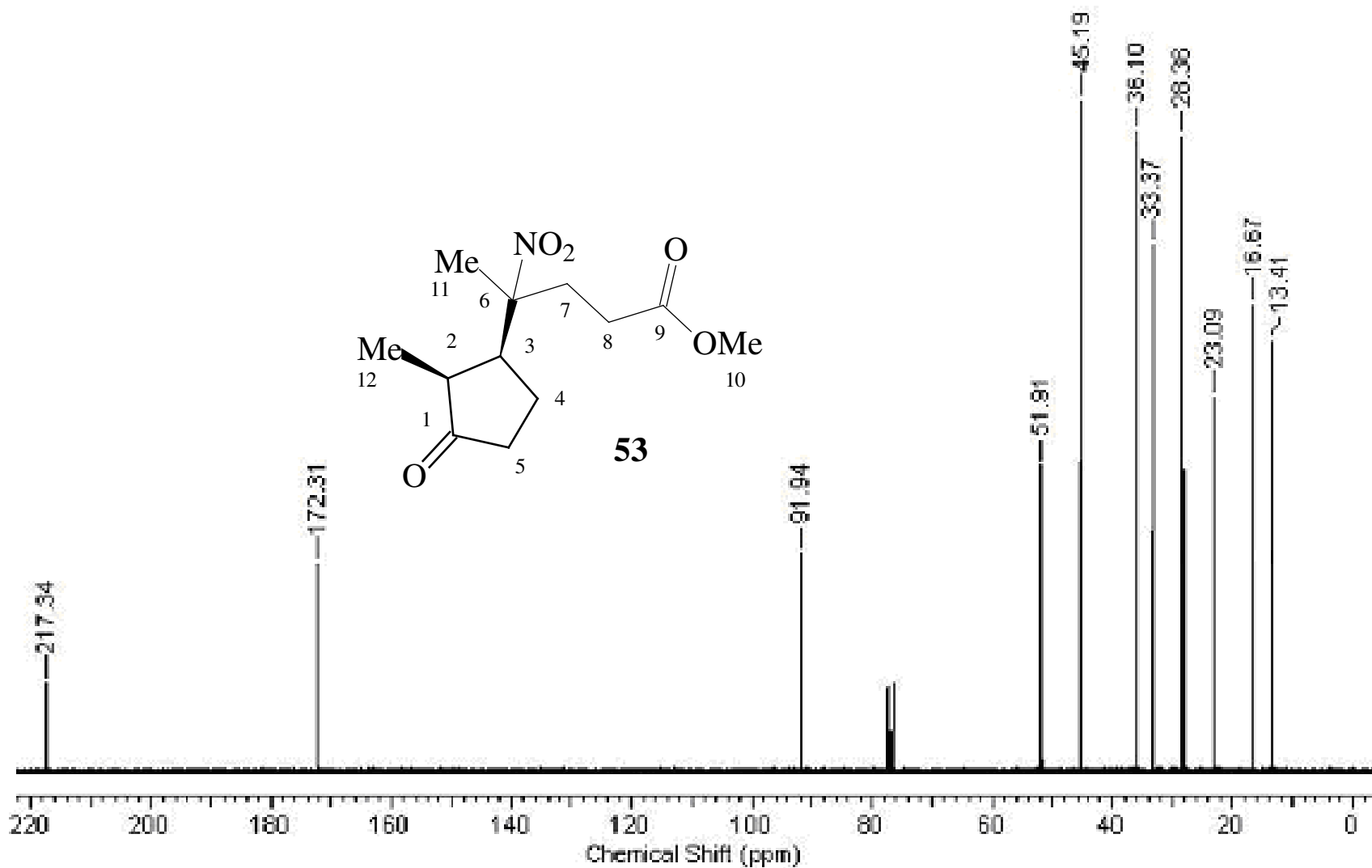
Espectro (RMN ^1H , 90 MHz, CCl_4) do **4-nitropentanoato de metila (52)**



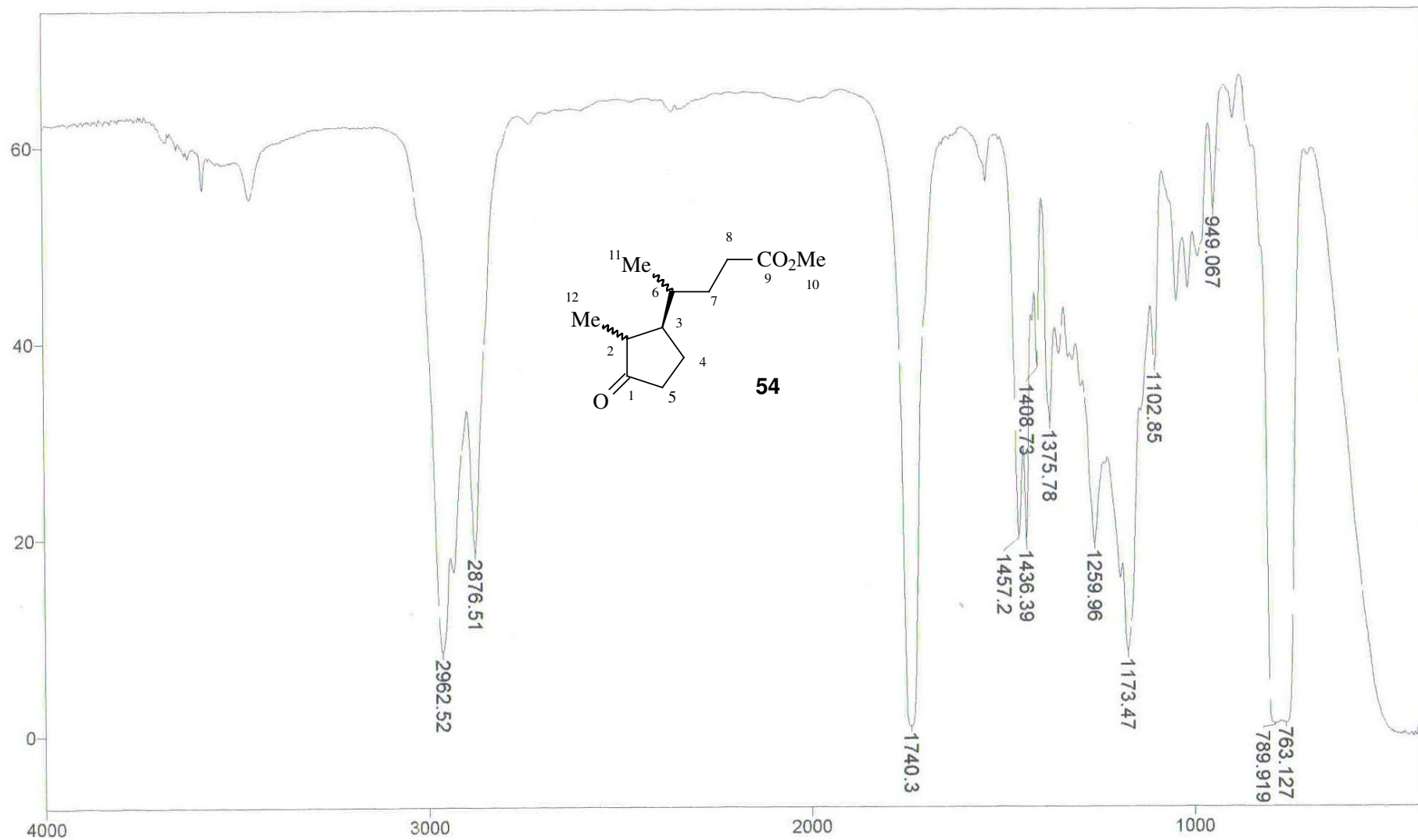
Espectro (IV, filme) do 4-(2-metil-3-oxociclopentil)-4-nitro-4-metilbutanoato de metila (53)



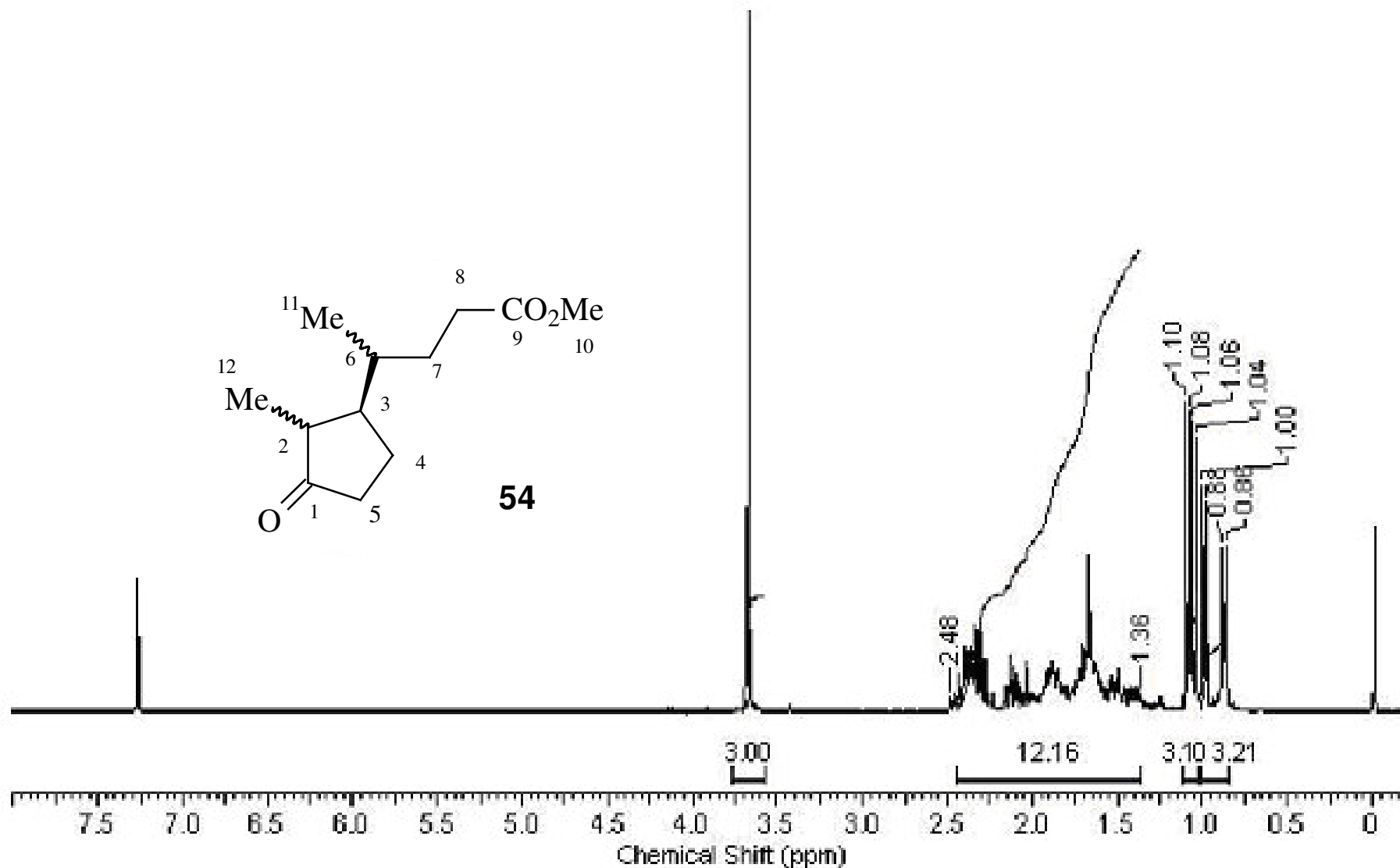
Espectro (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) do 4-(2-metil-3-oxociclopentil)-4-nitro-4-metilbutanoato de metila (53)



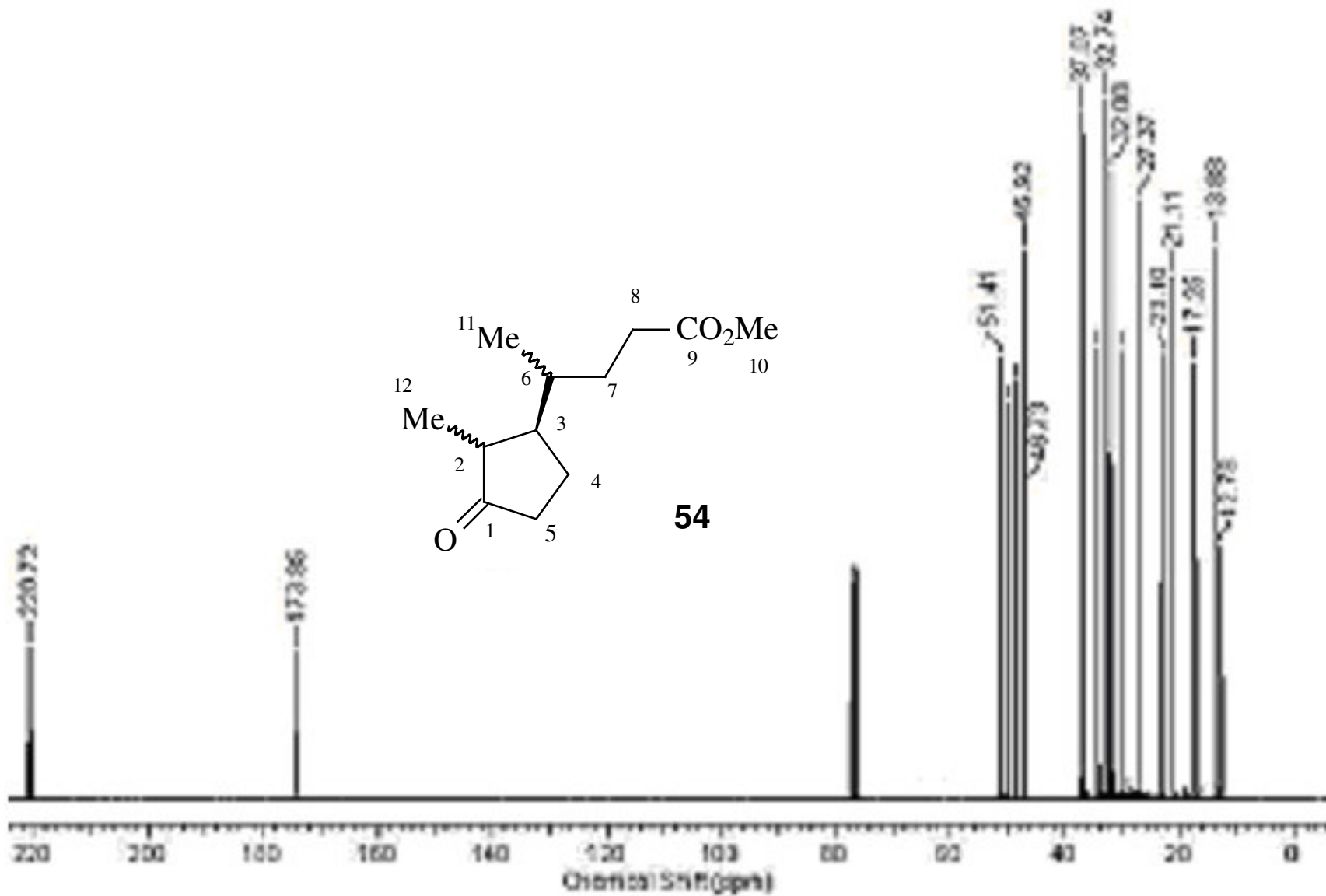
Espectro (RMN ¹³C, 75 MHz, CDCl₃) do **4-(2-metil-3-oxociclopentil)-4-nitro-4-metilbutanoato de metila (53)**



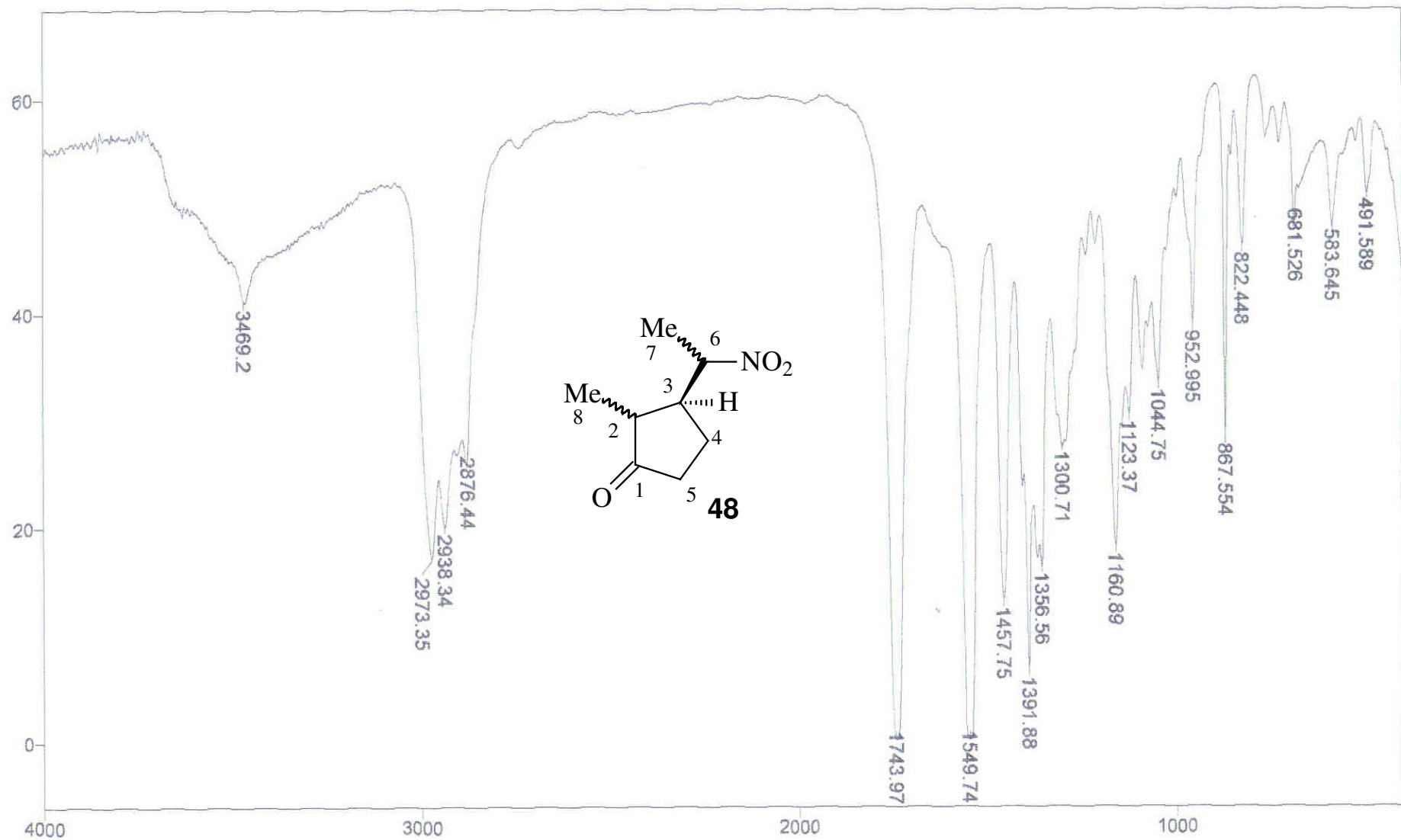
Espectro (IV, filme) do 4-(2-metil-3-oxociclopentil) pentanoato de metila (54)



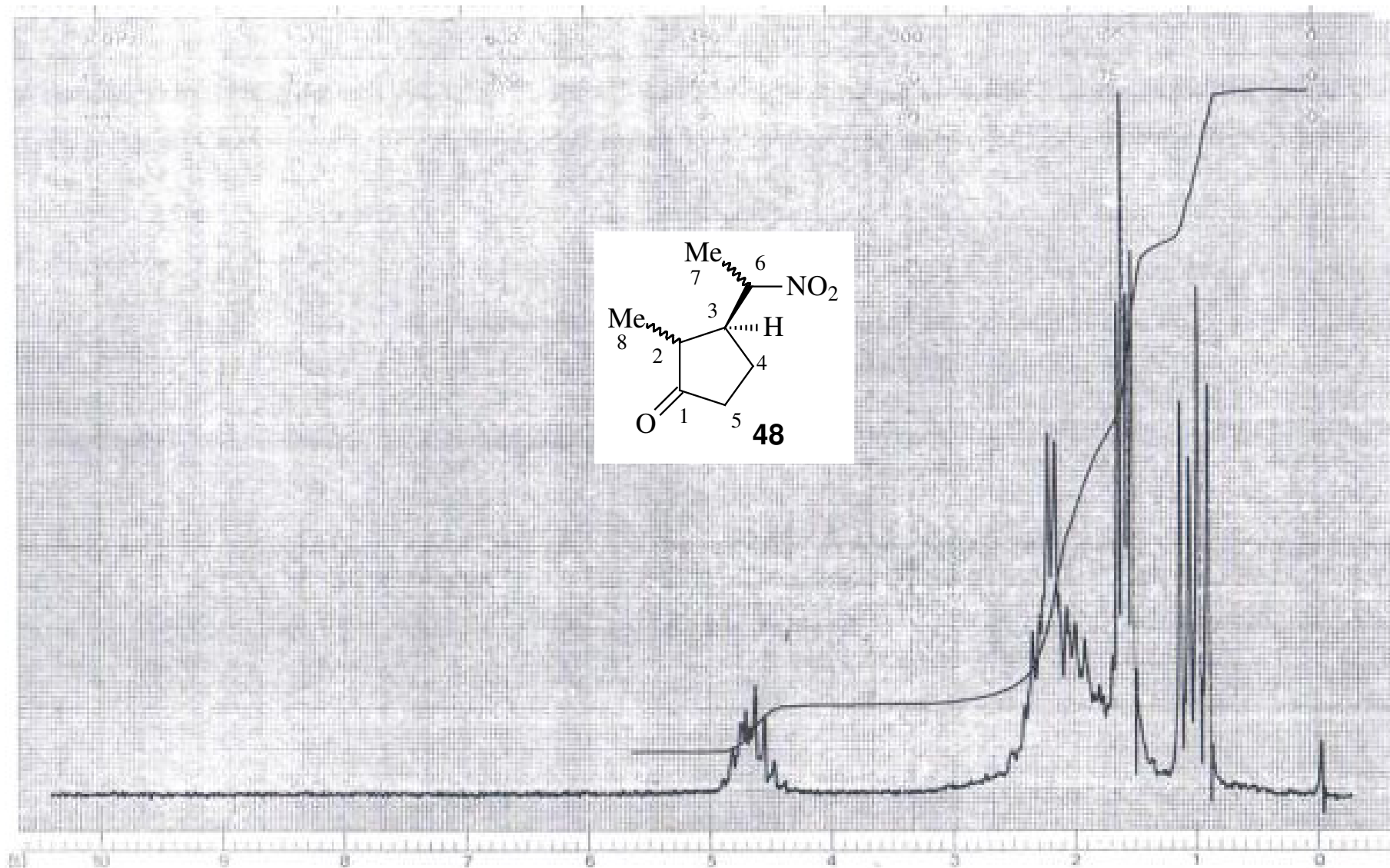
Espectro (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) do **4-(2-metil-3-oxociclopentil) pentanoato de metila (54)**



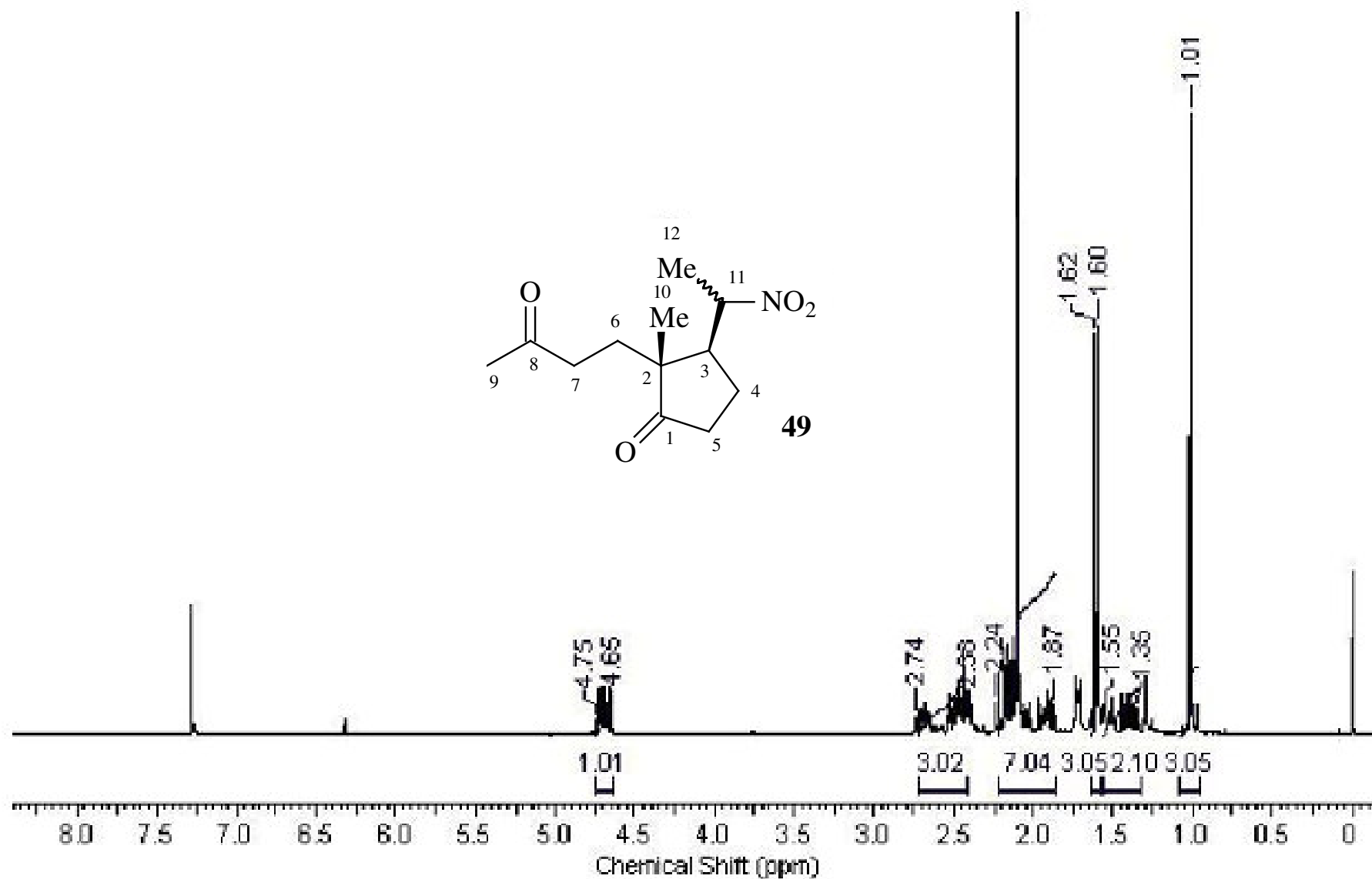
Espectro (RMN ¹³C, 75 MHz, CDCl₃) do 4-(2-metil-3-oxociclopentil) pentanoato de metila (54)



Espectro (IV, filme) do **2-metil-3-(1-nitroetil) ciclopentanona (48)**



Espectro (RMN ¹H, 90 MHz, CCl₄) do **2-metil-3-(1-nitroetil) ciclopentanona (48)**



Espectro (RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃) do **2-metil-3-(1-nitroetil)-2-(3-oxobutil)ciclopentanona 49**