

REAÇÃO ENTRE FENILNITROMETANOS E ENOATO DERIVADO DO D-MANITOL NA PRESENÇA DE TBAF OU DBU. ADIÇÃO CONJUGADA *SIN*-SELETIVA E REAÇÃO DE NEF CONSECUTIVA

Ayres G. Dias

Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rua São Francisco Xavier 524, 20550-900 Rio de Janeiro - RJ, Brasil

Vagner D. Pinho e Paulo R. R. Costa*

Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Centro de Ciências da Saúde, Bloco H, Ilha da Cidade Universitária, 21941-590 Rio de Janeiro - RJ, Brasil

Recebido em 11/2/08; aceito em 24/3/08, publicado na web em 23/4/08

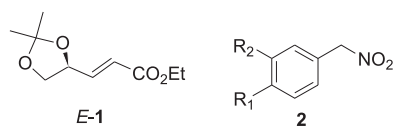
THE REACTION BETWEEN PHENYLNITROMETHANES AND ENOATE DERIVED FROM D-MANNITOL IN THE PRESENCE OF TBAF OR DBU. TANDEM *SYN*-SELECTIVE CONJUGATE ADDITION AND NEF REACTION. A tandem *syn*-selective conjugate addition - Nef reaction was observed when phenylnitromethane and oxygenated derivatives were allowed to react with an enoate derived from D-mannitol at rt in the presence of TBAF or DBU. While nitro-adducts predominate after 4h of reaction, the corresponding ketones were the main products after 12-24h of reaction. The Nef reaction occurred without racemization of the stereogenic center generated in the conjugate addition step.

Keywords: Nef reaction; chiral enoates; stereoselective conjugate addition.

INTRODUÇÃO

O átomo de hidrogênio ligado ao átomo de carbono adjacente ao grupo nitro pode ser facilmente removido por tratamento com bases, entre as quais o TBAF, DBU e a alumina com ou sem sais suportados encontram-se entre as mais empregadas.¹⁻⁵ Os ânions nitronato resultantes são utilizados em reações de adição nucleofílica a aldeídos e cetonas (reação de Henry), e reações de adição conjugada a uma série de aceptores. A forte acidez da ligação C-H α nos nitro derivados (pK α ~10) torna possível a geração quimiosseletiva de nitronatos na presença cetonas e ésteres (C-H α , pK α ~20-25), conferindo uma boa versatilidade a estas espécies nucleofílicas. Adicionalmente, o grupo nitro pode ser reduzido ao grupo amina ou hidroxiamina,¹⁻⁵ ou transformado em aldeídos ou cetonas através da reação de Nef⁶⁻¹⁴ por tratamento de nitronatos com ácido sulfúrico. Diversos procedimentos alternativos foram desenvolvidos e permitem realizar esta conversão em melhores rendimentos e de forma mais branda.¹⁰

Na década de 90 nosso laboratório descreveu a adição *sin*-seletiva de nitrometano a enoatos derivados do D-manitol (*E*-**1** e *Z*-**1**, Figura 1) na presença de TBAF ou DBU¹⁵ e o escopo desta reação foi avaliado através do estudo da adição conjugada de uma série de nitronatos.¹⁶ O aduto de nitrometano foi usado como intermediário na síntese de pirrolidonas¹⁷ e um enoato quiral preparado a partir do ácido tartárico também foi usado como substrato nestas adições conjugadas.¹⁸ Tendo em vista que carbânions benzílicos são espécies nucleofílicas de grande valor em síntese orgânica, decidimos



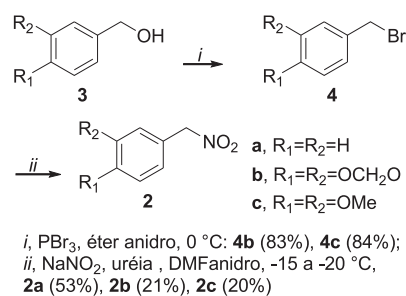
a, R₁=R₂=H; b, R₁=R₂=OCH₂O; c, R₁=R₂=OMe

Figura 1. Enoato e fenilnitrometanos usados neste trabalho

re-investigar a reação entre **2a** e o enoato *E*-**1**. Como em geral nos produtos naturais estas unidades benzílicas são substituídas no anel aromático por grupos oxigenados, os nitro derivados **2b,c** (Figura 1) também foram usados como nucleófilos neste estudo.

RESULTADOS

O enoato *E*-**1** foi preparado a partir do D-manitol, como previamente descrito na literatura¹⁹⁻²¹ enquanto que os nitroderivados **2a-c** foram obtidos a partir dos correspondentes álcoois **3a-c**. Reação destes álcoois com PBr₃ em éter anidro conduziu aos derivados bromados **4a-c**, respectivamente, em excelentes rendimentos (Esquema 1).²² A substituição nucleofílica em **4a** usando a metodologia de Kornblum²³ (nitrito de sódio como nucleófilo em DMF entre -15 e -20 °C), conduziu ao correspondente derivado *N*-alquilado **2a** em rendimento moderado (53%). Quando **4b** e **4c** foram usados como substratos, os correspondentes derivados **2b,c** foram obtidos em rendimentos menos satisfatórios (38 e 32%, respectivamente). Entretanto, decidimos prosseguir nossos estudos antes de tentar otimizar estas reações.



Esquema 1. Preparação de **2a-c** a partir de **3a-c**

Após 4 h, a reação entre o fenilnitrometano (**2a**) e o enoato *E*-**1** em presença de TBAF conduziu ao aduto da adição conjugada *sin*-**5a** como uma mistura 2:1 de epímeros no C3' (entrada 1, Es-

*e-mail: lqb@nppn.ufrj.br

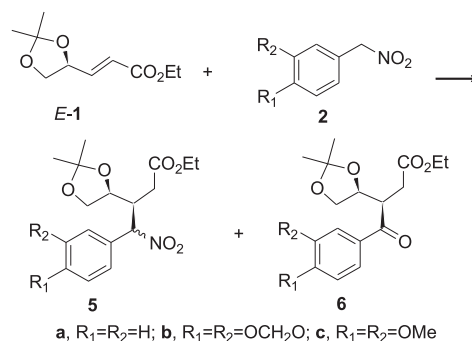
quema 2).¹⁶ A redução da ligação C-NO₂ neste aduto, com a consequente eliminação do centro quiral na posição benzílica (dados não mostrados), conduziu ao produto reduzido numa relação *sin/anti* de 9/1, valor que corresponde à estereosseleção da etapa de adição conjugada (centro quiral gerado na posição 3).¹⁶ No espectro de RMN pode-se observar, para os produtos majoritários *sin-5a* e seu epímero, os sinais referentes aos hidrogênios em posição α ao grupo éster, dois dupletos a 2,18 ppm (produto majoritário) e 2,40 ppm (produto minoritário). A relação epimérica pôde ser adicionalmente confirmada pelos dupletos referentes aos hidrogênios em C3' (5,69 para o epímero majoritário e 5,52 para o epímero minoritário). Sinais pouco intensos referentes ao produto *anti-5a* (mistura de epímeros) foram observados no espectro de RMN, porém não puderam ser analisados em detalhes. Não detectamos, neste tempo reacional, a formação do produto de Nef **6a**. Na tentativa de melhorar o rendimento, a reação foi realizada na presença de TBAF por períodos mais longos. Após 12 h (entrada 2) o aduto *sin-5a* foi isolado junto com o produto de Nef *sin-6a* numa razão de 0,9:1,1, como uma mistura cromatograficamente inseparável em gel de sílica, em 51% de rendimento combinado (entrada 2), enquanto que uma mistura muito enriquecida em *sin-6a* (0,5:9,5) foi obtida após 24 h de reação (entrada 3). O aduto de adição conjugada *sin-5a* foi também isolado em 55% de rendimento após 4 h de reação com DBU em MeCN (entrada 4) enquanto que o aduto de Nef **6a** foi o único produto obtido após 24 h de reação, em 50% de rendimento (entrada 5). Quando a mistura de *sin-5a/sin-6a* obtida na entrada 2 foi deixada reagir com 1 eq. de TBAF em THF por 48 h, *sin-6a* foi obtido em ~90% de rendimento, mostrando que o rendimento do processo consecutivo é determinado principalmente pela etapa de adição conjugada.

Devido à ausência do centro quiral em posição benzílica, a análise do espectro de RMN de *sin-6a* permitiu a medida direta do excesso diastereoisomérico no C3. Os hidrogênios α ao grupo éster deram origem a dois duplos dupletos em 2,53 e 2,98 ppm, para o produto majoritário (*sin-6a*). Adicionalmente, os espectros de ¹³C NMR de *sin-5a* e *sin-6a* apresentaram duplicações na região de absorção dos grupos carbonila e na porção alifática do espectro, o que nos possibilitou uma análise adicional da estereosseletividade. Baseado nestas análises, a relação *sin/anti* em *sin-6a* variou entre 8,1:1,9 e 8,4:1,6, dependendo do experimento, sendo muito próxima ao observado para *sin-5a* (*sin:anti* = 9,0:1,0).

Ballini e colaboradores relataram recentemente os primeiros exemplos de reação de Nef em nitro derivados secundários¹⁰ na presença de DBU em MeCN sob refluxo vários dias. Nestas condições as correspondentes cetonas foram obtidas em bons rendimentos. Segundo estes autores,¹⁰ os nitro derivados são transformados

nos correspondentes nitronatos de DBU protonado, que originam os produtos de Nef através de uma série de rearranjos. Em nosso caso, embora *sin-6a* tenha sido obtido em rendimentos moderados, é o primeiro relato de um processo consecutivo (*tandem*) envolvendo uma reação de adição conjugada de nitro derivados a enoatos e a reação de Nef, tendo ocorrido à temperatura ambiente e em condições não epimerizantes.

Com os resultados obtidos para a reação com **2a**, passamos ao estudo da adição conjugada de **2b** a *E-1*. Após 4 h de reação, a cetona *sin-6b* foi isolada como produto minoritário em mistura cromatograficamente inseparável com o aduto *sin-5b* (entrada 6, **5b:6b** = 9,0:1,0). Quando a reação foi deixada à temperatura ambiente por 24 ou 48 h, entradas 7 e 8, **6b** foi o produto predominante. A análise do espectro de RMN ¹H do produto obtido na entrada 6 mostrou a presença de dois produtos principais (relação 87:13), totalizando cerca de ~90% da mistura formada. *sin-5b* e seu epímero. Por outro lado, a análise do produto obtido na entrada 8 mostrou que *sin-6b* foi obtido em alto excesso diastereoisomérico (*sin-6b:anti-6b* = 8,6:1,4) indicando que a mistura de produtos obtida na entrada 6 tratava-se da mistura de epímeros de *sin-5b* no C3'. Como os rendimentos químicos e as estereosseletividades variam pouco em função da base usada¹⁶ e o uso do DBU é mais prático (as reações com TBAF dependem do seu grau de hidratação), os experimentos com **2c** restringiram-se ao uso desta base. Na reação de *E-1* com **2c** o aduto de Nef *sin-6c* foi obtido em mistura com *sin-5c* (1:1,8) quando a reação foi realizada em 12 h (entrada 9), tornando-se o único produto da reação após 48 h (entrada 10). Também neste caso, *sin-5c* e *sin-6c* foram obtidos com aproximadamente o mesmo ed. (**5c**, *sin:anti* = 8,9:1,1; **6c**, *sin:anti* = 8,5:1,5).



Esquema 2. Reação entre *E-1* e **2a-c**

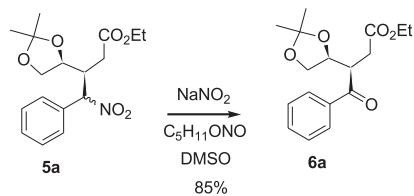
Como as cetonas *sin-6a-c* foram obtidas com aproximadamente a mesma estereosseleção observada em seus precursores, os adutos *sin-5a-c*, estes resultados sugerem que a reação de Nef ocor-

Tabela 1. Distribuição de produtos na reação entre **1** e **2**

Entrada	2	Condição	Tempo (h)	5:6 *	5 (<i>sin:anti</i>)*	6 (<i>sin:anti</i>)*	Rend. %/#
1	a	A	4	1:0	9,0:1,0	—	56
2	a	A	12	0,9:1,1	9,0:1,0	8,4:1,6	51
3	a	A	24	0,5:9,5	—	8,3:1,7	43
4	a	B	4	9,5:0,5	9,0:1,0	—	55
5	a	B	48	0,5:9,5	—	8,4:1,6	50
6	b	A	4	9:1	8,7:1,3	8,6:1,4	12
7	b	A	24	1:1,3	8,7:1,3	8,5:1,5	47
8	b**	A	48	1:3	8,7:1,3	8,8:1,2	42
9	c	B	12	1:1,8	8,9:1,1	8,3:1,7	53
10	c	B	24	0,5:9,5	—	8,5:1,5	40

Condição A: TBAF (0,5 eq.) em THF a t.a.; Condição B: DBU em MeCN a t.a. *Valores determinados por RMN. # Soma dos rendimentos de **5** e **6**. ** O éster metílico de *E-1* foi usado neste caso. Em todos os casos *sin-5* foi obtido como uma mistura de epímeros em C3' (~2:1).

reus sem epimerizar o centro quiral gerado no C3 na etapa de adição conjugada. Buscando evidências adicionais para confirmar a estereoquímica *sin* para **6a**, decidimos realizar a reação de Nef de *sin-5a* na ausência de base (Esquema 3). A reação de *sin-5a* com nitrito de *n*-pentila em DMSO na presença de NaNO₂ conduziu a **6a** em 85% de rendimento e com o mesmo excesso diastereoisomérico observado no processo consecutivo (*tandem*) adição conjugada - reação de Nef (*sin:anti* = 8,4:1,6). Como a epimerização é muito pouco provável nestas condições, este resultado sugere fortemente a estereoquímica *sin* para **6a**.



Esquema 3. Preparação de **6a** a partir de **5a**

Finalmente, a estereoquímica da cetona **6a** foi também estudada por modelagem molecular (AM1). Como mostram os dados da Figura 2, o aduto *sin-6a* é mais estável que o aduto *anti-6a* (0,88 Kcal/mol), descartando a hipótese de epimerização no meio reacional. Como a estrutura do seu precursor, *sin-5a*, foi inambigüamente determinada por derivatização química,¹⁶ estes resultados sugerem, mais uma vez, a estereoquímica *sin* para **6a**. Da mesma forma, *sin-6b* também mostrou-se mais estável que *anti-6b* (0,75 Kcal/mol) indicando a estereoquímica *sin* para o aduto obtido pelo uso de **2c** como nucleófilo. Por analogia, sugerimos a estereoquímica *sin* para **6c**.

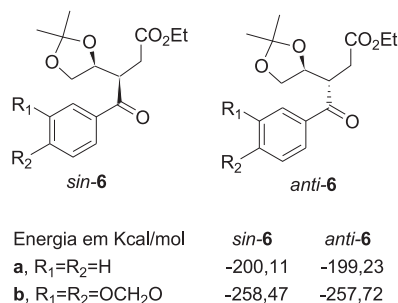
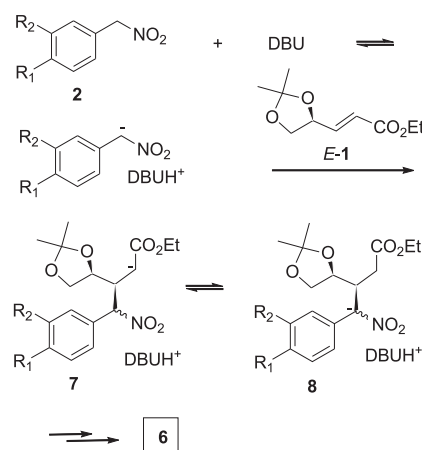


Figura 2. Energia dos produtos *sin-6a,b* e *anti-6a,b* calculadas em AM1

No Esquema 4 propomos uma racionalização mecanística para explicar os resultados obtidos. A adição conjugada *sin*-seletiva de **2** a *E-1* conduz ao enolato *sin-7* que, em função da diferença de pK_a entre o H α ao grupo éster e o H α ao grupo nitro, se transforma no nitronato **8**. Como mostramos anteriormente, esta reação é rápida e completamente dirigida na direção de **8**, tornando a adição conjugada irreversível.^{15,16} O nitronato **8** pode então participar das etapas de rearranjo propostas por Ballini, sendo transformado na cetona **6**.¹⁰ Entretanto, não ficou claro para nós, até o momento, o porquê da reação de Nef ser muito mais rápida para nitro derivados benzílicos quando comparada às reações de outros nitro derivados. Por exemplo, mesmo após longos tempos de reação (15-20 h) a adição do 2-nitroetano a *E-1* levou ao correspondente produto de Nef em rendimentos de ~5%. Cabe ressaltar que a reação com nitrometano foi refeita várias vezes nos últimos anos em nosso laboratório e a análise do produto bruto não mostrou, em nenhum caso, a formação do correspondente aldeído, produto esperado para a reação de Nef.

Uma alternativa apara a obtenção de cetonas do tipo **6** é a adição conjugada de ânions de cianoidrinas preparadas a partir de

aldeídos aromáticos, descrita por Obmizu e colaboradores.²⁴ Entretanto, estas reações fornecem majoritariamente adutos de estereoquímica *anti*. Finalmente, nosso trabalho descreve pela primeira vez um processo consecutivo (*tandem*) de adição conjugada seguida de reação de Nef, sem epimerização do centro quiral em posição adjacente ao grupo nitro, o qual é, no entanto, limitado pelos baixos rendimentos obtidos para a preparação dos nitro derivados **2b,c**. Entretanto, outras abordagens sintéticas estão disponíveis para preparar nitro derivados e poderiam eventualmente conduzir à síntese de **2b,c** em rendimentos mais satisfatórios, tornando a seqüência sintética descrita, mais atrativa.



Esquema 4. Racionalização mecanística para a formação de produtos de Nef **6**

PARTE EXPERIMENTAL

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos em aparelho Varian 200. Os deslocamentos químicos (δ) foram medidos em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno. A constante de acoplamento (*J*) foi medida em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzido de sua integral relativa. Seguindo a recomendação da AUREM, empregamos as denominações: singleto (s), duplete (d), duplo duplete (dd), tripleto (t), quarteto (q), multiplete (m). Os espectros de absorção no infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro FTIR Perkin Elmer, em pastilhas de KBr. Os espectros de massa de baixa resolução (IE) foram obtidos em um espectrômetro de massas VG-7070. Para a cromatografia de adsorção em modo relâmpago (*flash*) foi utilizada uma coluna de vidro empacotada com sílica-gel 230-400 Mesh 60 μ m (Aldrich).

Os derivados bromados (**4**) e nitroderivados (**2**) foram preparados usando o experimental descrito nas referências 10 e 11, respectivamente.

Reação de **2a** com *E-1* em TBAF/THF

A uma solução de TBAF.3H₂O (600 mg; 1,9 mmol) e nitrofenilmetano **2a** (520 mg; 3,8 mmol) em 4 mL de THF seco, mantida em um balão com septo de borracha sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética à temperatura ambiente, foi adicionada uma solução de *E-1a* (706,8mg; 3,8 mmol) em 10 mL de THF seco. A solução amarelada foi mantida sob agitação por 4, 12 ou 24 h. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida em rota-vapor e o xarope amarelado obtido dissolvido em 10 mL de CH₂Cl₂ e lavado com H₂O (3 X 25 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna de gel de sílica por cromatografia do tipo *flash*,

eluída com uma mistura de hexano/acetato de etila, fornecendo um óleo amarelo claro: após 4 h, obteve-se 717,9 mg de **5a** (56%); após 24 h, obteve-se 501 mg de **6a** (43 %).

Reação de **2a** com **E-1** em DBU/MeCN

Uma solução de **E-1a** (500 mg; 2,5 mmol) e nitrofenilmetano, **2a** (342,5 mg; 2,5 mmol) em 10 mL de acetonitrila anidra, mantida em um balão sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética à temperatura ambiente, foi adicionado DBU (0,38 g; 2,5 mmol). A solução alaranjada permaneceu sob agitação por 4, 24 ou 48 h. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida em rotavapor e o xarope obtido dissolvido em 20 mL de CH₂Cl₂, lavado com uma solução de igual volume de HCl 10% e posteriormente com H₂O (20 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro e após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna de gel de sílica por cromatografia do tipo *flash*, eluída com uma mistura de hexano/acetato de etila, fornecendo um óleo amarelo claro: após 4 h, obteve-se 463,6 mg de **5a** (55%); após 48 h, obteve-se 382,5 mg de **6a** (50%).

Reação da mistura de **5a/6a** com **E-1** em TBAF/THF

Uma solução aproximadamente equimolecular de **5a** e **6a** (33,7 mg, ~0,1 mmol) e TBAF (32,0 mg; 0,1 mmol) em 1 mL de THF anidro, sob atmosfera de nitrogênio foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente, por 48 h. O solvente foi removido em evaporador rotatório e ao resíduo obtido foram adicionados 45 mL de diclorometano. A fase orgânica foi lavada com igual volume de água, seca com Na₂SO₄ e o solvente filtrado e removido em evaporador rotatório, dando origem a 29,6 mg, ~97%, de um óleo amarelo claro (**6a**).

Dados espectrais

sin-5a (mistura de epímeros, 2,2:1, em C3')

I.V. :1726; 1550; 1374 cm⁻¹. E.M. (I.E.); *m/z*: M⁺, 232 (4%); 167 (4%); 91 (100%). RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,17 (t; J = 7,2 Hz); 1,24 (t; 7,2 Hz); 1,25 (s,3H); 1,34 (s, 3H); 1,38 (s, 3H); 1,41 (s, 3H); 2,18 (d, J = 5,8 Hz; 2H; majoritário); 2,49 (d, J = 6,2 Hz; minoritário); 3,30-3,60 (m); 3,72-3,88 (m); 3,92-4,26 (sm); 5,69 (d, J = 9,3 Hz; 1H, majoritário); 5,72 (d, J = 8,4 Hz; 1H; minoritário); 7,32-7,55 (m).

6a (mistura *sin:anti*, 84:16)

I.V. _{max} (filme) : 1733; 1683 cm⁻¹. E.M. (I.E.); *m/z*: M⁺, 306 (8%); 106 (11%); 101 (100%). RMN¹H (200 MHz, CDCl₃ - TMS) δ: → 1,15 (t, J = 7,1 Hz; 3H); 1,27 (s,3H); 1,38 (s, 3H); 2,53 (dd, J = 3,8 Hz J = 16,8 Hz; 1H, majoritário); 2,78 (m, minoritário); 2,98 (dd, J = 9,5 Hz J = 16,8 Hz; 1H, majoritário); 3,80 (dd, J = 6,4 Hz J = 8,7 Hz; 1H); 3,94 (dd, J = 6,1 Hz J = 8,7 Hz; 1H); 4,06 (q; J = 7,1 Hz); 4,20-4,43 (m; 2H); 7,38-7,74 (m; 3H); 7,98-8,10 (m; 2H). RMN¹³C (50,2 MHz, CDCl₃ - TMS) δ: 13,70; (CH₃); 24,80;(CH₃); 26,09; (CH₃); 32,11; (CH₃); 45,17; (CH); 60,76; (CH₂); 66,25; (CH₂); 75,45; (CH); 109,22; (C); 128,49; (CH); 133,18;(CH); 136,86; (C); 171,68; (C); 200,60; (C).

sin-5b (mistura de epímeros 2,3:1, em C3')

RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,18 a 1,44 (m; 3H); 1,26 (t; J = 7,2 Hz, 3H); 1,33 (s, 3H); 1,38 (s, 3H) 2,16 (dd, J = 5,4 Hz J = 16,4 Hz, 1H, majoritário); 2,24 (dd, J = 5,7 Hz J = 16,4 Hz, 1H, majoritário); 2,40 (dd, J = 4,4 Hz J = 16,0 Hz, 1H, minoritário); 2,53 (dd, J = 7,4 Hz J = 16,0 Hz, 1H); 3,30 a 3,48 (m, 1H); 3,50 a 4,40 (m, 5H); 5,48

(d, J = 8,9 Hz; 1H, minoritário); 5,57; (d, J = 10,6 Hz; 1H, majoritário); 5,95 (s, 2H, majoritário); 6,04 (s, 2H, minoritário) 6,70-7,04 (m, 3H).

6b (mistura *sin:anti*, 84:16)

RMN¹H (200 MHz, CDCl₃ - TMS) δ: 1,22; (s, 3H); 1,42; (s, 3H); 2,47; (dd, J = 4,8 Hz J = 17,0 Hz; 1H, majoritário); 2,69 (dd, J = 4,8 Hz J = 17,0 Hz; 1H, minoritário); 2,88 (dd, J = 9,5 Hz J = 17,0 Hz; 1H, majoritário); 3,24 a 3,42 (m; 1H); 3,53 (s, 3H); 3,55 a 4,40 (m; 3H); 6,00 (s, 2H); 6,82 (d, J = 8,1 Hz; 1H); 7,43 (d, J = 2,1 Hz; 1H); 7,63 (dd, J = 2,1 Hz J = 8,1 Hz; 1H).

sin-5c (mistura de epímeros, 2:1, em C3')

RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,24 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); 2,10 (dd, J = 4,6 Hz J = 15,3 Hz, 1H); 2,18 (dd, J = 6,5 Hz J = 15,3 Hz, 1H); 3,45 a 4,50 (m, 4H); 3,56 (s, 3H, minoritário); 3,76 (s, 3H, majoritário); 5,54 (d, J = 8,8 Hz; 1H, minoritário); 5,57; (d, J = 10,2 Hz; 1H, majoritário); 6,80 a 7,10 (m, 3H).

6c (mistura *sin:anti*, 8,5:1,5)

RMN¹H (200 MHz, CDCl₃ - TMS) δ: 1,27 (s, 3H); 1,38 (s, 3H); 2,55 (dd, J = 4,0 Hz J = 17,0 Hz; 1H, majoritário); 2,77 (dd, J = 4,6 Hz J = 16,2 Hz; 1H, minoritário); 2,94 (dd, J = 9,6 Hz J = 17,0 Hz; 1H, majoritário); 2,97 (dd, J = 8,2 Hz J = 16,2 Hz; 1H, minoritário); 3,40 a 4,50 (m; 4H); 3,63 (s; 3H); 6,94 (d; J = 11,5 Hz, 1H); 7,58 (d; J = 2,1 Hz; 1H); 7,75 (dd; J = 2,1 Hz J = 11,5 Hz; 1H).

Preparação do nitrito de *n*-pentila

A uma solução de 47,5 g (0,69 mol) de NaNO₂ em 187,5 mL de água a 0 °C foram adicionados, sob forte agitação, uma solução resfriada de 67,5 mL (0,62 mol) de pentanol e 17 mL de H₂SO₄ concentrado e 12,5 mL de H₂O. A temperatura da reação deve ser controlada de forma a não ultrapassar a 5 °C. A mistura foi deixada agitar por 1,5 h e filtrada. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e NaCl em 25 mL de água, e seca com 3,0 g de MgSO₄ fornecendo, após evaporação do solvente, 55,2 g de um óleo em 76% de rendimento, que foi empregado sem nenhuma purificação adicional.

Preparação de **6a** a partir de **5a** por reação com nitrito de *n*-pentila e nitrito de sódio

A uma solução de **5b** (84,3 mg; 0,25 mmol) e NaNO₂ (86,8 mg; 1,25 mmol) em 1 mL de DMSO seco sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado nitrito de pentila (31,5 mg; 0,28 mmol). A solução foi mantida por mais 2 h, sob proteção da luz à temperatura ambiente, vertida sobre 50 mL de uma mistura gelo e água e extraída com 4 porções de 30 mL de diclorometano. As frações orgânicas reunidas foram lavadas com igual volume de água e secas com MgSO₄. O solvente foi filtrado e removido em evaporador rotatório dando origem a 75,0 mg (85% de rendimento) de um óleo amarelo claro.

AGRADECIMENTOS

À Central Analítica do NPPN, CAPES, FAPERJ, FINEP e CNPq pelos financiamentos e bolsas de estudo obtidos.

REFERÊNCIAS E NOTAS

1. Ono, N.; *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VCH: London, 2001.
2. Boyer, J. H.; *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Group*, John Wiley & Sons: New York, 1969.

3. Feuer, H.; Nielsen, A. T.; *Nitro Compounds Recent Advances in Synthesis and Chemistry*, eds.; VCH: Weinheim, 1990.
4. Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M.; *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933.
5. Rosini, G.; *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon: New York, 1991, cap. 1.
6. Nef, J. U.; *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *280*, 263.
7. Noland, W. E.; *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 137.
8. Pinnick, H. W.; *Org. React.* **1990**, *38*, 655.
9. Grierson, D. S.; Husson, H.-P.; *Comp. Org. Syn.* **1991**, *6*, 937.
10. Ballini, R.; Patrini, M.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1017.
11. Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Petrini, M.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5233.
12. Rosso, G. B.; Pilli, R. A.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 185.
13. Boruwa, J.; Barua, N. C.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1193.
14. Krawczyk, H.; Albrecht, Q.; Wojciechowski, J.; Wolf, W. M.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9135.
15. Patrocínio, V. L.; Costa, P. R. R.; Correia, C. R. D.; *Synthesis* **1994**, 474.
16. Costa, J. S.; Dias, A. G.; Anholetto, A. L.; Patrocínio, V. L.; Costa, P. R. R.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4002.
17. Domingos, J. L. O.; Dias, A. G.; Lima, E. C.; Costa, P. R. R.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2313.
18. Pinto, A. C.; Freitas, C. B. L.; Dias, A. G.; Pereira, V. L. P.; Tinant, B.; Declercq, J.; Costa, P. R. R.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1025.
19. Leonard, J.; Mohialdin, S.; Swain, P. A.; *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 3529.
20. Mann, J.; Partlett, N.; Thomaz, A.; *J. Chem. Res., Synop.* **1987**, 369.
21. Domingos, J. L. O.; Dias, A. G.; Costa, P. R. R.; *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 589.
22. Enders, D.; Eichenauer, H.; Pieter, R.; *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 3703.
23. O nitrito de pentila foi obtido segundo o experimental desenvolvido por Noyes; *Org. Syn.* **1943**, *2*, 108, para o nitrito de butila e usado prontamente sem purificação como descrito em: Kornblum, N.; Wade, P. A.; *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1418.
24. Yoshida, S.; Yamanaka, T.; Miyake, T.; Moritani, Y.; Ohmizu, H.; Iwasaki, T.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9585.