



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
NÚCLEO DE PESQUISA DE PRODUTOS NATURAIS

**REATIVIDADE DA REAÇÃO DE
MORITA-BAYLIS-HILLMAN EM DIFERENTES
CONDIÇÕES REACIONAIS:
UM ESTUDO TEÓRICO – EXPERIMENTAL**

RODRIGO OCTAVIO MENDONÇA ALVES DE SOUZA

**TESE APRESENTADA COMO UM DOS REQUISITOS PARA
OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM CIÊNCIAS JUNTO AO
NÚCLEO DE PESQUISA DE PRODUTOS NATURAIS (NPPN) DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO (UFRJ).**

2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

DE SOUZA, RODRIGO OCTAVIO MENDONÇA ALVES

**REATIVIDADE DA REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN EM DIFERENTES
CONDIÇÕES REACIONAIS: UM ESTUDO TEÓRICO – EXPERIMENTAL**

- | | |
|---|-----------------------------------|
| 1. Reação de Morita-Baylis-Hillman | 4. Líquidos Iônicos |
| 2. DABCO | 5. Microondas |
| 3. DFT | 6. Atividade Farmacológica |

TESE: DOUTOR EM CIÊNCIAS

- I- UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
NÚCLEO DE PESQUISA DE PRODUTOS NATURAIS**
- II- TÍTULO**

Esta tese foi realizada sob orientação da professora doutora Vera L. Patrocínio Pereira do Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais (NPPN - UFRJ), do professor doutor Pierre M. Esteves do Instituto de Química (IQ – UFRJ) e do professor doutor Mário Luiz A. A. Vasconcellos do Departamento de Química da Universidade Federal da Paraíba.

“Ando devagar porque já tive pressa
e levo esse sorriso porque já chorei demais.
Hoje me sinto mais forte, mais feliz quem sabe?
Só levo a certeza de que muito pouco eu sei, ou nada sei.....
Todo mundo ama um dia, todo mundo chora.
Um dia a gente chega no outro vai embora
cada um de nós compõe a sua história
cada ser em si carrega o dom de ser capaz
e ser feliz.”
Almir Sater

Ao professor e amigo Pierre Mothé Esteves

AGRADECIMENTOS

À minha família pelo suporte

À minha namorada e futura esposa Ana Paula pelo amor e compreensão

Aos amigos Leandro Soter e Daniel Vieira

Aos Amigos do Lasesb e demais laboratórios do NPPN e do IQ

Aos amigos do Interlab (622 e 629-A)

À toda equipe da Central Analítica do NPPN, em particular o funcionário Francisco dos Santos e a funcionária Cristina

À professora Vera L. Patrocínio Pereira por ter me acolhido em seu laboratório, aos professores Mauro Barbosa Amorim, Ricardo Kuster e a funcionária Elza XXX pelos almoços bem humorados.

Ao CNPQ pelo auxílio financeiro

À Deus por tudo

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	XI
ÍNDICE DE ESQUEMAS	XIII
ÍNDICE DE FIGURAS	XIV
ÍNDICE DE GRÁFICOS	XVIII
ÍNDICE DE QUADROS	XIX
ÍNDICE DE TABELAS	XX
ÍNDICE DE ESPECTROS	XXVII
ÍNDICE DE GC-MS	XXX
RESUMO	XXXI
ABSTRACT	XXXII
1. INTRODUÇÃO	1
1.1- Reação de Morita-Baylis-Hillman: Histórico e Atualidades	1
1.2 - Reação de Morita-Baylis-Hillman: Aspectos Gerais	5
1.3 - Reação de Morita-Baylis-Hillman: Propostas Mecanísticas	26
1.4 - Reação de Morita-Baylis-Hillman: Versão Assimétrica	33
2. OBJETIVOS	39
3. ESTRATÉGIA	40
4. RESULTADOS e DISCUSSÃO	41
4.1 – Resultados Experimentais	41
4.1.1 – Influência do uso de solventes apróticos na eficiência da reação de Morita-Baylis-Hillman.	41

4.1.2 – Influência do uso de solventes próticos na eficiência da reação de Morita-Baylis-Hillman.	50
4.1.3 – Influência do uso de líquidos iônicos na eficiência da reação de Morita-Baylis-Hillman.	67
4.1.4 – Influência do uso de microondas na eficiência da reação de Morita-Baylis-Hillman.	73
4.1.5 – Aplicação das condições reacionais estudadas na reação de Morita-Baylis-Hillman entre aldeídos e nitro olefinas.	78
4.1.6 – Resultados da avaliação farmacológica de alguns adutos de Morita-Baylis-Hillman.	81
4.1.7 – Uso do RMN ^1H na tentativa de observar a formação do enolato da reação de Morita-Baylis-Hillman.	83
4.2 – Conclusão Parte Experimental	88
4.3 – Resultados Teóricos	90
4.4 – Conclusão Parte Teórica	119
4.5 - Procedimento adotado para os cálculos teóricos:	119
4.5.1 – Tabelas de Energia	120
5. EXPERIMENTAL	122
5.1 – Materiais e Métodos	122
5.2 - Procedimento geral para reação de Morita-Baylis-Hillman com a utilização de DMSO e DMF como solvente:	122
5.3 - Procedimento geral para reação de Morita-Baylis-Hillman com a utilização de outros solventes apróticos:	123

5.4 - Procedimento geral para reação de Morita-Baylis-Hillman com a utilização de solventes próticos:	
5.5 - Procedimento geral para reação de Morita-Baylis-Hillman com a utilização de mistura de DMSO ou DMF e água:	124
5.6 - Procedimento geral para reação de Morita-Baylis-Hillman com a utilização de mistura de <i>terc</i> -butanol e água:	125
5.7 - Procedimento geral para reação de Morita-Baylis-Hillman com a utilização de líquidos iônicos:	126
5.8 - Procedimento geral para reação de Morita-Baylis-Hillman com a utilização de microondas:	126
5.9 - Procedimento geral para reação de Morita-Baylis-Hillman com nitro olefinas:	127
5.10 - Procedimento para obtenção de Metil-3-hidroxi-2-metileno(4-nitro-fenil)-metil]-propanoato 67 :	127
5.11 - Procedimento para obtenção de 3-hidroxi-2-metileno-(4-nitro-fenil)-metil]-propanenitrila 22 :	133
5.12 - Procedimento para obtenção de Metil-3-hidroxi-2-metileno fenil-propanoato 8 :	138
5.13 - Procedimento para obtenção de 3-hidroxi-2-metileno-fenil-propanenitrila 68 :	143
5.14 - Procedimento para obtenção de Metil-3-hidroxi-2-metileno-(2-naftil)-propanoato 74 :	148

5.15 -Procedimento para obtenção de 3-hidroxi-2-metileno-(2-naftil)-propanenitrila 71 :	153
5.16- Procedimento para obtenção de Metil-3-hidroxi-2-metileno-(1,3-metilenodioxi-fenil)-propanoato 72 :	157
5.17 Procedimento para obtenção de Metil-3-hidroxi-2-metileno-(4-metil-fenil)-propanoato 73 :	161
5.18 - Procedimento para obtenção de 3-hidroxi-2-metileno-(3-metoxi-4-hidroxi-fenil)-propanenitrila 69 :	165
5.19 - Procedimento para obtenção de 3-hidroxi-2-metileno-(2-metoxi-fenil)-propanenitrila 70 :	170
6. REFERÊNCIAS	175

LISTA DE ABREVIATURAS

δ	Deslocamento químico
σ	Parâmetro da equação de Hammett
AcOEt	Acetato de etila
APT	Attached próton test
aq.	Aquoso
Ar.	Aromático
atm.	Atmosfera
Cat.	Catalisador
CCF	Cromatografia em camada fina
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DMAP	4-N,N-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DFT	Density Functional Theory
Dd	Duplo dubleto
e. d.	Excesso diastereoisomérico
e. e.	Excesso enantiomérico
eq.	Equivalente
GPE	Grupo puxador de elétrons
h	Hora
Hex.	Hexano
HMT	Hexametilenotetramina
Hz	Hertz
J	Constante de acoplamento
Kbar	Kilobarr
Min	Minutos
Ph	Fenil

PCM	Polarized Continuum Model
ppm	Parte por milhão
Ref.	Referência
r. f.	Tempo de retenção
Rend.	Rendimento
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono
THF	Tetraidrofurano
TMG	Tetrametilguanidina
Temp	Temperatura
t. a.	Temperatura ambiente

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1: Reação do acetaldeído (1) e acrilato de metila (2) na presença de DABCO (3).	3
Esquema 2: Reação do acetaldeído (1) e acrilato de metila (2) na presença de tributílfosfina (5).	4
Esquema 3: Proposta mecanística para reação de Morita-Baylis-Hillman.	5
Esquema 4: Obtenção do acetal cíclico na reação de Morita-Baylis-Hillman.	10
Esquema 5: Mecanismo para obtenção do acetal cíclico na reação de Morita-Baylis-Hillman.	11
Esquema 6: Resultados de Leahy para aceleração da reação de Morita-Baylis-Hillman a 0°C.	11
Esquema 7: Utilização de Perclorato de Lítio (LiClO ₄) na reação de Morita-Baylis-Hillman.	15
Esquema 8: Reação colateral na presença de líquidos iônicos imidazólicos na reação de Morita-Baylis-Hillman.	19
Esquema 9: Utilização de nitroalquenos na reação de Morita-Baylis-Hillman.	25
Esquema 10: Intermediários identificados por Coelho e Eberlin.	27
Esquema 11: Proposta mecanística de Aggarwal	28
Esquema 12: Proposta mecanística de McQuade.	31
Esquema 13: Formação do acetal cíclico.	31

Esquema 14: Intermediário isolado por Krafft.	32
Esquema 15: Uso de peptídeos e prolina na reação de Morita-Baylis-Hillman.	34
Esquema 16: Uso de β -isocupreideno como catalisador quiral na reação de Morita-Baylis-Hillman.	35
Esquema 17: Derivados do binaftol	36
Esquema 18: Reação de Morita-Baylis-Hillman intramolecular.	36
Esquema 19: Uso de fosfinas quirais na reação de Morita-Baylis-Hillman.	38
Esquema 20: Reação de Morita-Baylis-Hillman modelo para utilização nos cálculos teóricos.	90
Esquema 21: Etapas do mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman com o modelo utilizado no estudo.	92
Esquema 22: Etapas do mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman com o modelo utilizado no estudo em PCM.	98
Esquema 23: Formação dos enolatos <i>Z</i> e <i>E</i> a partir dos respectivos acrilatos de metila (2) nas conformações <i>s-cis</i> e <i>s-trans</i> .	101
Esquema 24: Proposta mecanística de Aggarwal e colaboradores.	110
Esquema 25: Proposta mecanística de McQuade e colaboradores.	114
Esquema 26: Formação do ânion alfa carbonila durante análise do mecanismo proposto por McQuade e colaboradores.	117

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Confôrmers propostos por Hoffman e Rabe	7
Figura 2: DABCO (3), 3-Hidroxi-quinuclidina (9), 3-Acetoxi-quinuclidina (10) e estabilização do enolato através de pontes de hidrogênio (11).	8
Figura 3: Hidroxi-alkil-acrilatos 12 e as possíveis estabilizações através de ligações de hidrogênio.	8
Figura 4: Enolatos <i>Z</i> e <i>E</i> .	12
Figura 5: DBU e DABCO	15
Figura 6: Betaína 24 isolada durante experimento de troca de hidrogênio / deutério.	18
Figura 7: Tetrametilguanidina (25), imidazol (26) e HMT (27).	20
Figura 8: Bases quinuclidínicas: quinuclidina (31), 3-hidroxi-quinuclidina (9), DABCO (3), 3-acetoxi-quinuclidina (10), 3-cloro-quinuclidina (32) e quinuclidona (33).	24
Figura 9: Sub-produtos encontrados para reação de Morita-Baylis-Hillman.	25
Figura 10: Cinética para Acrilato de metila (A), DABCO (B) e <i>p</i> -NO ₂ -benzaldeído (C).	29
Figura 11: Algumas abordagens para versão assimétrica da reação de Morita-Baylis-Hillman.	33
Figura 12: Quinidina	35

Figura 13: Líquido lônico quiral utilizado na reação de Morita-Baylis-Hillman	37
Figura 14: Líquido lônico quiral utilizado na reação de Morita-Baylis-Hillman.	38
Figura 15: Papel da água no mecanismo de Morita-Baylis-Hillman.	67
Figura 16: Utilização de microondas na reação com nitro olefinas.	80
Figura 17: Adutos de Morita-Baylis-Hillman com maior atividade leishmanicida.	82
Figura 18: Adutos de Morita-Baylis-Hillman com maior atividade moluscida.	82
Figura 19: Simetria do DBCO (3) e assimetria do enolato.	83
Figura 20: Estruturas otimizadas de reagentes e produto 4' para reação entre acetaldeído (1'), acrilato de metila (2') sob catálise de trimetilamina (3').	91
Figura 21: Estado de transição 2 (ET2') e intermediário 79' .	95
Figura 22: Complexo de Van der Waals entre a amina 77 e o acrilato de metila (2).	95
Figura 23: Estruturas otimizadas em PCM (água) de reagentes e produto 4'_água para reação entre acetaldeído (1'_água), acrilato de metila (2'_água) sob catálise de trimetilamina (3'_água).	97
Figura 24: Enolatos 78'_água (E) e (Z) encontrados através da utilização de PCM (água).	99

Figura 25: Interações eletrostáticas nos isômeros E e Z dos enolatos 78' _água.	102
Figura 26: Enolatos 78' obtidos a partir de vários solventes	105
Figura 27: Estruturas otimizadas em PCM (água) dos estados de transição ET3 , ET4 e intermediário 80' _água.	113
Figura 28: Estruturas otimizadas em PCM (água) dos estados de transição ET5 , ET6 e intermediários 81' _água e 82' _água.	115
Figura 29: Estruturas otimizadas em PCM (água) dos estados de transição ET7 , e intermediário 83' _água.	118

ÍNDICE DE GRÁFICOS

- Gráfico 1:** Evolução do número de publicações sobre a Reação de Morita-Baylis-Hillman, segundo SCIFinder (palavra chave: Baylis-Hillman). 2
- Gráfico 2:** Evolução do número de publicações sobre a Reação de Morita-Baylis-Hillman, segundo SCIFinder (palavra chave: Morita-Baylis-Hillman). 3
- Gráfico 3:** Coordenada de reação para reação de Morita-Baylis-Hillman entre acrilato de metila (**2**) e acetaldeído (**1**) sob catálise da trimetilamina (**77**), no vácuo. 93
- Gráfico 4:** Enolatos **78'**_água (**Z**) e (**E**) e seus respectivos estados de transição (**ET1'**_água (**Z**) e (**E**)). 100
- Gráfico 5:** Enolatos **78'** na presença de vários solventes. 103
- Gráfico 6:** Coordenada de reação para reação de Morita-Baylis-Hillman entre acrilato de metila (**2'**) e acetaldeído (**1'**) sob catálise da trimetilamina (**77'**), em água. 107
- Gráfico 7:** Coordenada de reação para reação de Morita-Baylis-Hillman entre acrilato de metila (**2'**) e acetaldeído (**1'**) sob catálise da trimetilamina (**77'**) em água, com base no mecanismo proposto por Aggarwal e colaboradores. 111
- Gráfico 8:** Coordenada de reação para reação de Morita-Baylis-Hillman entre acrilato de metila (**2'**) e acetaldeído (**1'**) sob catálise da trimetilamina (**77'**) em água, com base no mecanismo proposto por McQuade e colaboradores. 115

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1: Esquema Geral da Reação de Morita-Baylis-Hillman	1
Quadro 2: Intermediário isolado por Drewes.	6
Quadro 3: Equação cinética proposta por Bode e Kaye.	6
Quadro 4: Acrilato de metila (2) em metanol deuterado sem a presença de DABCO (3) (60 horas).	84
Quadro 5: Acrilato de metila (2) e DABCO (3) em metanol deuterado t=0.	85
Quadro 6: Acrilato de metila (2) e DABCO (3) em metanol deuterado t=1 hora.	85
Quadro 7: Acrilato de metila (2) e DABCO (3) em clorofórmio deuterado t=24 horas.	86
Quadro 8: Acrilato de metila (2) e DABCO (3) em DMSO deuterado t=24 horas.	86
Quadro 9: Acrilato de metila (2) e DABCO (3) com 1 equivalente de metanol deuterado em clorofórmio deuterado t=60 horas.	87
Quadro 10: Acrilato de metila (2) e DABCO (3) com 1 equivalente de metanol deuterado em DMSO deuterado t=60 horas.	87

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Resultados de Augé para aceleração da reação de Morita-Baylis-Hillman.	10
Tabela 2: Resultados para aceleração da reação de Morita-Baylis-Hillman com abaixamento de temperatura.	13
Tabela 3: Resultados para utilização de acrilonitrila na reação de Morita-Baylis-Hillman à baixas temperaturas.	14
Tabela 4: Efeito de metais e ligantes na velocidade da reação de Morita-Baylis-Hillman.	14
Tabela 5: Utilização de trimetilamina/metanol na reação de Morita-Baylis-Hillman.	16
Tabela 6: Correlação entre quantidade de catalisador e velocidade inicial da reação de Morita-Baylis-Hillman.	17
Tabela 7: Comparação entre a velocidade relativa em líquidos iônicos e solventes orgânicos.	19
Tabela 8: Proporção entre os produtos de condensação aldólica e de Morita-Baylis-Hillman.	21
Tabela 9: Efeito de “salting in” e “salting out” na reação de Morita-Baylis-Hillman.	23
Tabela 10: Correlação entre pka e velocidade relativa.	24
Tabela 11: Ordem de reação em diferentes solventes e diferentes aldeídos.	30

- Tabela 12:** Resultados sobre a relação entre constante dielétrica e tempos reacionais na reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilato de metila (**2**) sob catálise do DABCO (**3**) (100% Mol).
- Tabela 13:** Resultados sobre a relação entre constante dielétrica e tempos reacionais na reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilonitrila (**13**) sob catálise do DABCO (**3**) (100% Mol). 43
- Tabela 14:** Resultados sobre a relação entre constante dielétrica e tempos reacionais na reação entre benzaldeído (**6**) e alquenos ativados sob catálise do DABCO (**3**) (100% Mol). 45
- Tabela 15:** Resultados sobre a relação entre a quantidade de catalisador e tempos reacionais na reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilato de metila (**2**) sob catálise do DABCO (**3**) (X% Mol). 46
- Tabela 16:** Resultado sobre a relação entre a quantidade de catalisador e tempos reacionais na reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e a acrilonitrila (**13**) sob catálise do DABCO (**3**) (X% Mol). 46
- Tabela 17:** Resultados sobre efeito do ultra-som nos tempos reacionais na reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilato de metila (**2**) / acrilonitrila (**13**) sob catálise do DABCO (**3**) (100% Mol). 48
- Tabela 18:** Resultados sobre efeito do ultra-som nos tempos reacionais na reação entre benzaldeído (**6**) e acrilato de metila (**2**) / acrilonitrila (**13**) sob catálise do DABCO (**3**) (100% Mol). 48

Tabela 19: Resultados sobre efeito de temperatura nos tempos reacionais na reação entre <i>p</i> -NO ₂ benzaldeído (21) e acrilato de metila (2) sob catálise do DABCO (3) (100% Mol).	50
Tabela 20: Resultados sobre efeito de solventes polares próticos nos tempos reacionais na reação entre <i>p</i> -NO ₂ benzaldeído (21) e acrilonitrila (13) sob catálise do DABCO (3) (100% Mol).	51
Tabela 21: Resultados sobre efeito da combinação <i>ter</i> -butanol / água como solvente em diferentes proporções na reação entre <i>p</i> -NO ₂ benzaldeído (21) e acrilonitrila (13) sob catálise do DABCO (3) (100% Mol).	53
Tabela 22: Resultados sobre efeito da quantidade de catalisador na combinação <i>ter</i> -butanol / água (6:4) na reação entre <i>p</i> -NO ₂ benzaldeído (21) e acrilonitrila (13) sob catálise do DABCO (3).	54
Tabela 23: Resultados sobre efeito da quantidade de catalisador na combinação <i>ter</i> -butanol / água (6:4) e ultra-som na reação entre <i>p</i> -NO ₂ benzaldeído (21) e acrilonitrila (13) sob catálise do DABCO (3).	55
Tabela 24: Resultados sobre efeito da quantidade de catalisador na combinação <i>ter</i> -butanol / água (9:1) e ultra-som na reação entre <i>p</i> -NO ₂ benzaldeído (21) e acrilonitrila (13) sob catálise do DABCO (3).	56
Tabela 25: Resultados sobre efeito do catalisador na combinação <i>ter</i> -butanol / água (6:4) na reação entre <i>p</i> -NO ₂ benzaldeído (21) e acrilonitrila (13).	57

Tabela 26: Resultados sobre efeito do solvente na combinação com água (6:4) na reação entre <i>p</i> -NO ₂ benzaldeído (21) e acrilonitrila (13) sob catálise de DABCO (3) (100% Mol).	58
Tabela 27: Resultados sobre efeito do solvente na combinação com água (6:4) na reação entre <i>p</i> -NO ₂ benzaldeído (21) e acrilato de metila (2) sob catálise de DABCO (3) (100% Mol).	59
Tabela 28: Resultados sobre a utilização de <i>ter</i> -butanol como solvente para reação entre <i>p</i> -NO ₂ benzaldeído (21) e acrilato de metila (2) sob catálise de DABCO (3) (100% Mol).	60
Tabela 29: Resultados sobre a utilização de solventes associados à água na proporção (6:4) para reação entre <i>p</i> -NO ₂ benzaldeído (21) e acrilato de metila (2) sob catálise de DABCO (3) (100% Mol) a 0°C.	61
Tabela 30: Resultados comparativos sobre a utilização de diversos solventes a 0°C para reação entre <i>p</i> -NO ₂ benzaldeído (21) e acrilato de metila (2) sob catálise de DABCO (3) (100% Mol).	62
Tabela 31: Resultados comparativos sobre a utilização de diversos solventes a 0°C para reação entre <i>p</i> -NO ₂ benzaldeído (21) e acrilonitrila (13) sob catálise de DABCO (3) (100% Mol).	64
Tabela 32: Resultados sobre a utilização de <i>ter</i> -butanol / água (6:4) para reação entre diversos aldeídos e acrilonitrila (13) sob catálise de DABCO (3) (100% Mol).	65

Tabela 33: Resultados sobre a utilização de DMSO / água (6:4) para reação entre diversos aldeídos e acrilato de metila (2) sob catálise de DABCO (3) (100% Mol).	66
Tabela 34: Resultados sobre a utilização de [bmim][BF ₄] para reação entre <i>p</i> -NO ₂ benzaldeído (21) e acrilonitrila (13) com diferentes quantidades de HMT (27).	68
Tabela 35: Resultados sobre a utilização de diferentes líquidos iônicos para reação entre <i>p</i> -NO ₂ benzaldeído (21) e acrilonitrila (13) sob catalise do HMT (27)(100% Mol).	69
Tabela 36: Resultados sobre a utilização de diferentes líquidos iônicos para reação entre benzaldeído (6) e acrilonitrila (13) sob catalise do HMT (27) (100% Mol).	70
Tabela 37: Resultados sobre a utilização de diferentes líquidos iônicos para reação entre diferentes aldeídos com acrilato de metila (2) sob catalise do HMT (27) (100% Mol).	71
Tabela 38: Rendimentos obtidos após reciclagem do líquido iônico na reação entre <i>p</i> -NO ₂ benzaldeído (21) e acrilonitrila (13) sob catalise do HMT (27) (100% Mol).	72
Tabela 39: Utilização de microondas com água como solvente na reação entre <i>p</i> -NO ₂ benzaldeído (21) e acrilonitrila (13) sob catalise do DABCO (3) em diferentes quantidades.	73

Tabela 40: Utilização de microondas com água como solvente na reação entre <i>p</i> -NO ₂ benzaldeído (21) e acrilonitrila (13) sob catalise do DABCO (3) (200% Mol)	75
Tabela 41: Utilização de microondas com água / [bmim][PF ₆] na reação entre <i>p</i> -NO ₂ benzaldeído (21) e acrilonitrila (13) sob catalise do DABCO (3) (100% Mol).	76
Tabela 42: Utilização de microondas com água / [bmim][PF ₆] na reação entre <i>p</i> -NO ₂ benzaldeído (21) e acrilonitrila (13) sob catalise do DABCO (3) (200% Mol).	76
Tabela 43: Utilização de microondas e pressão (40 psi) com água / líquido iônico na reação entre <i>p</i> -NO ₂ benzaldeído (21) e acrilonitrila (13) sob catalise do DABCO (3) (100% Mol).	77
Tabela 44: Utilização de microondas com água / líquido iônico na reação entre diversos aldeídos e alquenos ativados sob catalise do DABCO (3) (200% Mol).	79
Tabela 45: Utilização de microondas com água / [bmim][PF ₆] na reação entre <i>p</i> -NO ₂ benzaldeído (21) e acrilato de metila (2) sob catalise do DABCO (3) (100% Mol).	80
Tabela 46: Resultados obtidos pela utilização da metodologia desenvolvida por Rastogi e colaboradores.	104
Tabela 47: Constantes dielétricas de vários solventes (<i>Gaussian 03</i>)	120

INDICE DE ESPECTROS

Espectro 1: RMN ^1H Metil-3-hidroxi-2-metileno(4-nitro-fenil)-metil]-propanoato 67 .	129
Espectro 2: RMN ^{13}C Metil-3-hidroxi-2-metileno(4-nitro-fenil)-metil]-propanoato 67 .	130
Espectro 3: RMN ^{13}C APT Metil-3-hidroxi-2-metileno(4-nitro-fenil)-metil]-propanoato 67 .	131
Espectro 4: RMN ^1H 3-hidroxi-2-metileno(4-nitro-fenil)-metil]-propanenitrila 22 .	134
Espectro 5: RMN ^{13}C 3-hidroxi-2-metileno(4-nitro-fenil)-metil]-propanenitrila 22 .	135
Espectro 6: RMN ^{13}C APT 3-hidroxi-2-metileno(4-nitro-fenil)-metil]-propanenitrila 22 .	136
Espectro 7: RMN ^1H Metil-3-hidroxi-2-metileno-fenil-propanoato 8 .	139
Espectro 8: RMN ^{13}C Metil-3-hidroxi-2-metileno-fenil-propanoato 8 .	140
Espectro 9: RMN ^{13}C APT Metil-3-hidroxi-2-metileno-fenil-propanoato 8 .	141
Espectro 10: RMN ^1H 3-hidroxi-2-metileno-fenil-propanenitrila 68 .	144
Espectro 11: RMN ^{13}C 3-hidroxi-2-metileno-fenil-propanenitrila 68 .	145
Espectro 12: RMN ^{13}C APT 3-hidroxi-2-metileno-fenil-propanenitrila 68 .	146

	149
Espectro 13: RMN ¹ H Metil-3-hidroxi-2-metileno-(2-naftil)-propanoato 74 .	
Espectro 14: RMN ¹³ C Metil-3-hidroxi-2-metileno-(2-naftil)-propanoato 74 .	150
Espectro 15: RMN ¹³ C APT Metil-3-hidroxi-2-metileno-(2-naftil)-propanoato 74 .	151
Espectro 16: RMN ¹ H 3-hidroxi-2-metileno-(2-naftil)-propanenitrila 71 .	154
Espectro 17: RMN ¹³ C 3-hidroxi-2-metileno-(2-naftil)-propanenitrila 71 .	155
Espectro 18: RMN ¹ H Metil-3-hidroxi-2-metileno-(1,3-metilenodioxi-fenil)-propanoato 72 .	158
Espectro 19: RMN ¹³ C Metil-3-hidroxi-2-metileno-(1,3-metilenodioxi-fenil)-propanoato 72 .	159
Espectro 20: RMN ¹³ C APT Metil-3-hidroxi-2-metileno-(1,3-metilenodioxi-fenil)-propanoato 72 .	160
Espectro 21: RMN ¹ H Metil-3-hidroxi-2-metileno-(4-metil-fenil)-propanoato 73 .	162
Espectro 22: RMN ¹³ C Metil-3-hidroxi-2-metileno-(4-metil-fenil)-propanoato 73 .	163
Espectro 23: RMN ¹³ C APT Metil-3-hidroxi-2-metileno-(4-metil-fenil)-propanoato 73 .	164

Espectro 24: RMN ^1H 3-hidroxi-2-metileno-(3-metoxi-4-hidroxi-fenil)-propanenitrila 69 .	166
Espectro 25: RMN ^{13}C 3-hidroxi-2-metileno-(3-metoxi-4-hidroxi-fenil)-propanenitrila 69 .	167
Espectro 26: RMN ^{13}C APT 3-hidroxi-2-metileno-(3-metoxi-4-hidroxi-fenil)-propanenitrila 69 .	168
Espectro 27: RMN ^1H 3-hidroxi-2-metileno-(2-metoxi-fenil)-propanenitrila 70 .	171
Espectro 28: RMN ^{13}C 3-hidroxi-2-metileno-(2-metoxi-fenil)-propanenitrila 70 .	172
Espectro 29: RMN ^{13}C APT 3-hidroxi-2-metileno-(2-metoxi-fenil)-propanenitrila 70 .	173

ÍNDICE GC-MS

GC-MS 1: Metil-3-hidroxi-2-metileno(4-nitro-fenil)-metil]-propanoato 67 .	132
GC-MS 2: 3-hidroxi-2-metileno(4-nitro-fenil)-metil]-propanenitrila 22 .	137
GC-MS 3: Metil-3-hidroxi-2-metileno-fenil-propanoato 8 .	142
GC-MS 4: 3-hidroxi-2-metileno-fenil-propanenitrila 68 .	147
GC-MS-5: Metil-3-hidroxi-2-metileno-(2-naftil)-propanoato 74 .	152
GC-MS 6: 3-hidroxi-2-metileno-(2-naftil)-propanenitrila 71 .	156
GC-MS 7: 3-hidroxi-2-metileno-(3-metoxi-4-hidroxi-fenil)-propanenitrila 69 .	169
GC-MS 8: 3-hidroxi-2-metileno-(2-metoxi-fenil)-propanenitrila 70 .	174

RESUMO

Neste trabalho de tese investigamos diversas condições reacionais na reação de Morita-Baylis-Hillman com o objetivo de diminuir os tempos reacionais, sem que houvesse perda de rendimento. Foram utilizados diversos solventes próticos e apróticos na reação entre *p*-NO₂ benzaldeído e alquenos ativados como o acrilato de metila (**2**) e a acrilonitrila (**13**), sendo as melhores condições encontradas aplicadas em outros aldeídos menos reativos e os resultados encontrados são de moderados a bons tanto no que diz respeito a tempo de reação quanto ao rendimento.

Os melhores resultados foram encontrados através da adição de água ao meio reacional. A combinação de *tert*-butanol e água na proporção 6:4 mostrou ser a melhor condição para reações com acrilonitrila (**13**), com tempos de reação de 20 minutos e rendimentos quantitativos.

Utilizamos também microondas para reação de Morita-Baylis-Hillman onde o meio reacional continha uma combinação de líquidos iônicos e água, os resultados mostram a necessidade de pequenas quantidades de líquido iônico para a diminuição dos tempos reacionais, com bons rendimentos.

Líquidos iônicos também foram utilizados na reação de Morita-Baylis-Hillman catalisada por HMT (**27**), fornecendo resultados moderados.

A utilização de nitro olefinas na reação de Morita-Baylis-Hillman não nos levou aos resultados esperados, nas condições estudadas.

A avaliação do mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman do ponto de vista computacional foi realizado, através da teoria do funcional da densidade acoplado a técnica de PCM. Os resultados encontrados são compatíveis com os dados experimentais da literatura.

ABSTRACT

In this work we investigated the use of several reactions conditions for the Morita-Baylis-Hillman reaction between aromatic aldehydes and methyl acrylate (**2**) or acrylonitrile (**13**) under DABCO (**3**) catalysis.

The use of ter-butyl alcohol combined with water (6:4) as a reaction media to the Morita-Baylis-Hillman reaction between aromatic aldehydes and acrylonitrile (**13**) provide the Baylis-Hillman adducts in excellent to good yields (100-70%) in very short reaction times (p.ex. 20 minutes). The best results for the use of methyl acrylate (**2**) and aromatic aldehydes were obtained when DMSO was combined with water (6:4).

An experimental evaluation of the Morita-Baylis-Hillman reaction in H₂O / Ionic Liquid media under microwave irradiation was also performed. Different proportions of ionic liquids ([bmim][PF₆] and [bmim][BF₄]) and water were test as solvents for the reaction between several aromatic aldehydes and methyl acrylate (**2**) or acrylonitrile (**13**) under DABCO (**3**) catalysis under microwave irradiation. The results show that small amounts of Ionic Liquids, mixed in water, can lower the reaction time keeping quantitative yields.

We have also described the use of hexamethylenetetramine combined to the use of bmim type ionic liquids as cheap, environmentally friendly and efficient catalytic systems for Baylis-Hillman reactions between aromatic aldehydes and acrylonitrile or methyl acrylate. The Baylis-Hillman adducts were obtained in

moderate to good yields (50-85%), in short reaction times. Our experiments shows that the whole system can be recycled.

Some of the Morita-Baylis-Hillman adducts were evaluated against *Leishmania braziliensis* promastigote/amastigotes. This compounds showed activity better than the reference drug sodium stibogluconate (Pentostam, 35.3%(±2.7) in amastigote inhibition). The molluscicidal activity of the Morita-Baylis-Hillman adducts against *Biomphalaria glabrata* were also evaluated. These compounds have shown significant molluscicidal activity against *B. glabrata*, falling below the threshold of 100 µg/mL set for potential molluscicidal activity by the World Health Organization.

A theoretical evaluation of the Morita-Baylis-Hillman mechanism was evaluated. DFT calculations (PCM/B3LYP/6-311++G*//B3LYP/6-31++G*) were performed for the key points of the potential energy surface of N(CH₃)₃, CH₃CHO and methyl acrylate and show that the rate limiting step is the proton abstraction, leading to the tertiary amine elimination at low conversion and the aldehyde addition, at higher conversion. The results reveal a stabilization of the transition state relative to reactants, with concomitant decreasing on the respective reaction barrier, for the aldehyde addition step with the increase of the dielectric constant of the medium. Solvents with lower dielectric constants (e.g THF, CH₂Cl₂, etc) do not afford enolates as minima on the potential energy surface and show substantially higher reaction barriers to the aldehyde addition and proton abstraction, in agreement with slower reaction rates found for the reaction in these media.

The use of the nitroolefin derived from amino acid L-(+)-Leucine as a Michael acceptor to the Morita-Baylis-Hillman reaction do not afford the Morita-

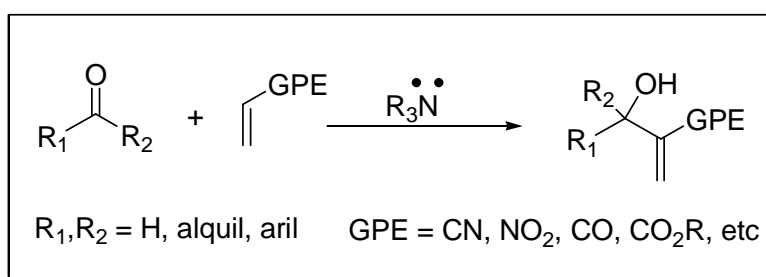
Baylis-Hillman adduct as we expected. A more detailed work must be done in this field.

1. INTRODUÇÃO

1.1 - Reação de Morita-Baylis-Hillman: Histórico e Atualidades

A formação da ligação carbono-carbono é uma das metodologias sintéticas mais importantes na química orgânica. O desenvolvimento de métodos seletivos e eficientes para este tipo de acoplamento, vem sendo um constante desafio para os pesquisadores na área de síntese orgânica.

A reação de Morita-Baylis-Hillman ¹ é um método de formação de ligação entre carbonos onde há acoplamento entre um centro eletrofílico (aldeídos, cetonas, iminas, etc.) e a posição alfa de um alqueno ativado por um grupo puxador de elétrons (GPE), sob a influência de um catalisador que na maioria dos casos é uma amina terciária, gerando moléculas multifuncionais (Quadro 1).



Quadro 1: Esquema Geral da Reação de Morita-Baylis-Hillman

Nos últimos anos, esta reação tem atraído um grande interesse dos pesquisadores. Desde a primeira revisão feita em 1988 por Drewes e Roos,² a reação de Morita-Baylis-Hillman vem ganhando maior atenção, evidenciado pelo crescente número de publicações na literatura.^{3,4} Este crescente volume de publicações vem ajudando na elucidação de aspectos antes obscuros, na descoberta de novos métodos de catálise/catalisadores e mostrando sua aplicabilidade na síntese de produtos naturais.

O gráfico 1 abaixo, mostra a evolução do número de publicações a respeito da reação de Morita-Baylis-Hillman desde o início da década de 90 até a primeira semana de dezembro de 2006, segundo o banco de dados do SCIFinder, quando utilizada palavra chave de pesquisa Baylis-Hillman. Quando há a utilização da palavra chave Morita-Baylis-Hillman, observamos um número bem menor de artigos, mas o resultado também reflete um crescente número de trabalhos fazendo uso desta denominação para esta reação, gráfico 2.

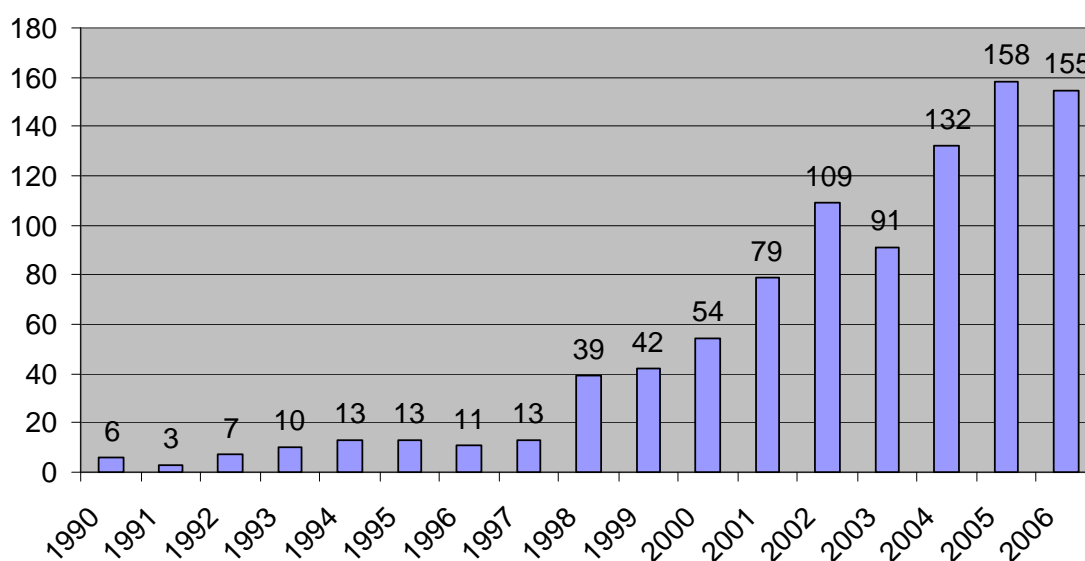


Gráfico 1: Evolução do número de publicações sobre a Reação de Morita-Baylis-Hillman, segundo SCIFinder (palavra chave: Baylis-Hillman).

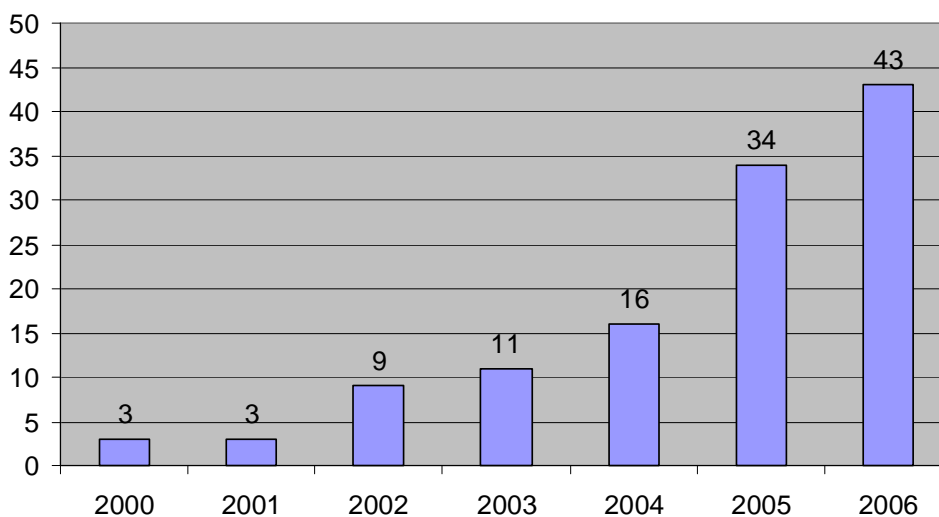
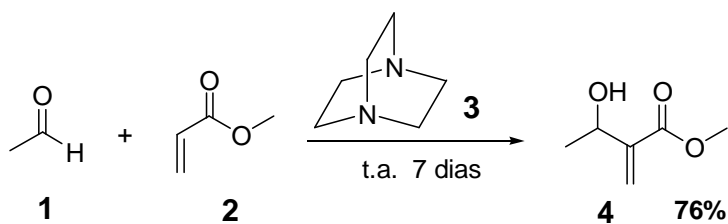


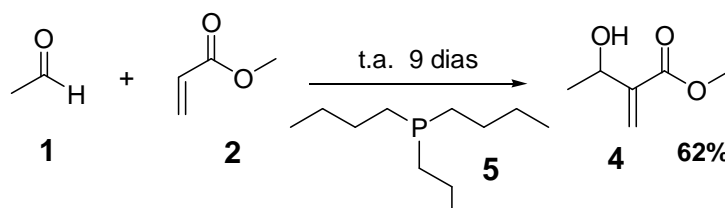
Gráfico 2: Evolução do número de publicações sobre a Reação de Morita-Baylis-Hillman, segundo SCIFinder (palavra chave: Morita-Baylis-Hillman).

Através de uma patente publicada em 1972,¹ Baylis e Hillman descreveram a reação do acetaldeído (**1**) com acrilato de metila (**2**) na presença de quantidades catalíticas de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO; **3**), levando a formação do aduto **4**, como mostrado no Esquema 1.



Esquema 1: Reação do acetaldeído (1) e acrilato de metila (2) na presença de DABCO (3).

A origem da reação, que hoje é creditada a Baylis e Hillman, na verdade foi descoberta por Morita, que cinco anos antes dos trabalhos de Baylis e Hillman mostrou a mesma reação com o uso de fosfinas terciárias como catalisadores, em patentes ⁵⁻⁸ e artigos. ⁹ Naquela época, Morita evidenciou que quando acetaldeído (1) e acrilato de metila (2) eram colocados na presença de tributilfosfina (5), levavam a formação de uma nova classe de moléculas multifuncionais 4 (Esquema 2). Morita também foi o responsável pela proposta mecanística aceita até pouco tempo para esta reação.



Esquema 2: Reação do acetaldeído (1) e acrilato de metila (2) na presença de tributilfosfina (5).

Nos dias de hoje, a grande maioria dos artigos que são publicados nesta área adotam o nome da reação como reação de Morita-Baylis-Hillman.

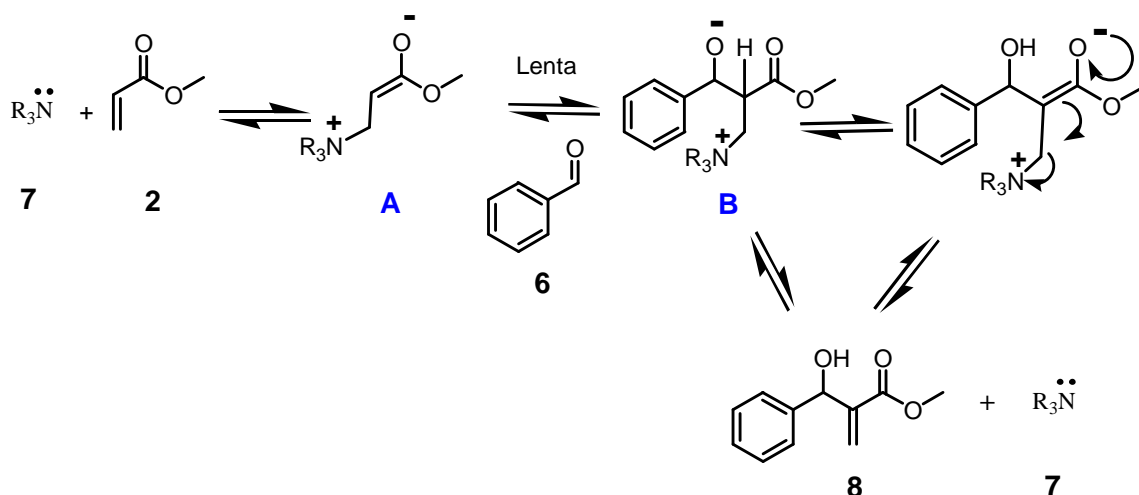
Esta reação possui todas as propriedades básicas que um método sintético eficiente precisa ter: é seletivo, ¹⁰ possui total economia de átomos, ¹¹ requer condições moderadas e origina moléculas multifuncionais com grande potencial sintético. Um bom exemplo é a utilização desta metodologia sintética pela indústria farmacêutica Pfizer, na síntese de 40Kg de 2-(hidroximetil)-propanoato um

intermediário chave na síntese do sampartrilato, um inibidor de metaloproteases.

12

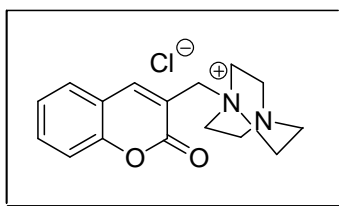
1.2 - Reação de Morita-Baylis-Hillman: Aspectos Gerais

O mecanismo desta reação é considerado uma seqüência de adição-eliminação envolvendo o catalisador, o alqueno ativado e o eletrófilo. No esquema 3, podemos ver a proposta mecanística para a reação de Morita-Baylis-Hillman que surgiu durante a década de 90, após os trabalhos de Drewes,^{2,13} Isaacs,^{14,15} Kaye¹³ e Fort.¹⁴ Para melhor exemplificar, o mecanismo está sendo mostrado para reação entre o benzaldeído (**6**) e o acrilato de metila (**2**) sob catálise de uma amina terciária **7**. A reação é iniciada por uma adição nucleofílica do tipo Michael da amina terciária sobre o alqueno ativado, resultando na formação do enolato **A**, que subsequente faz um ataque nucleofílico ao eletrófilo para formar o aduto **B**. Este leva a formação de **8**, através de uma migração protônica e conseqüente eliminação da amina terciária.



Esquema 3: Proposta mecanística para reação de Morita-Baylis-Hillman.

No início da década de 90, Drewes ¹³ e colaboradores conseguem isolar e caracterizar um intermediário (Quadro 2) da reação de Morita-Baylis-Hillman, quando 2-hidroxi-benzaldeído e acrilato de metila eram colocados para reagir na presença de DABCO.

**Quadro 2:** Intermediário isolado por Drewes.

Estudos cinéticos feitos por Bode and Kaye ¹⁶ mostravam que o mecanismo proposto era consistente frente a equação cinética encontrada por eles: terceira ordem global ou pseudo-segunda ordem, se a concentração da amina for considerada constante (Quadro 3). Estudos de Fort *et al.* ¹⁷ ainda propunham que todas as etapas do processo eram reversíveis (controle termodinâmico).

$$V = K_{\text{obs}} [\text{aldeído}][\text{alqueno}][\text{catalisador}]$$

$$V = K_a [\text{aldeído}][\text{alqueno}]$$

$$\text{onde } K_a = K_{\text{obs}} [\text{catalisador}]$$

Quadro 3: Equação cinética proposta por Bode e Kaye. ¹³

Nesta mesma época, Hoffman e Rabe ¹⁸ propuseram que o intermediário B (Esquema 3) poderia adotar duas conformações diferentes, como mostradas na figura 1 abaixo, sendo **B1** mais favorável a eliminação da amina terciária.

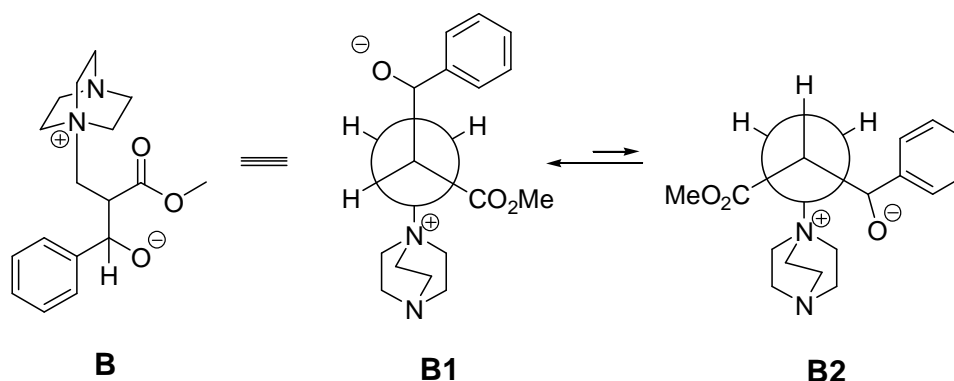


Figura 1: Confôrmeros propostos por Hoffman e Rabe. ¹⁵

Neste período, entre 1983 e 1992, tivemos o renascimento da reação de Morita-Baylis-Hillman após aproximadamente 15 anos de esquecimento. A busca por metodologias mais eficientes começa também nesta época.

Em 1988, Drewes e *col.* ² mostraram que a utilização da 3-hidroxi quinuclidina (**9**) como catalisador no lugar do DABCO (**3**), levava a um grande aumento na velocidade da reação de Morita-Baylis-Hillman. Os autores justificaram este aumento da velocidade de reação pelo fato de uma possível estabilização do enolato através de ponte de hidrogênio com a hidroxila da 3-hidroxi-quinuclidina (**11**), como pode ser visto na figura 2 abaixo. Este argumento foi suportado pelo experimento onde o catalisador, contendo a hidroxila acetilada **10**, não levou a uma aceleração da reação de Morita-Baylis-Hillman.

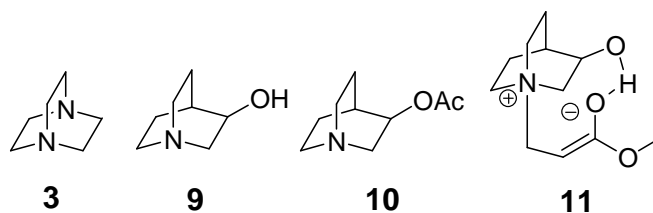


Figura 2: DABCO (**3**), 3-Hidroxi-quinuclidina (**9**), 3-Acetoxi-quinuclidina (**10**) e estabilização do enolato através de pontes de hidrogênio (**11**).

Basavaiah, ¹⁹ dois anos mais tarde, mostrou resultados de aceleração da reação de Morita-Baylis-Hillman com hidroxi-álquil-acrilatos (**12**). O autor, em seu trabalho, expande o conceito de estabilização por ligações de hidrogênio proposto por Drewes, ¹⁶ também para o intermediário **B** (Esquema 3) como pode ser visto na figura **3** a seguir.

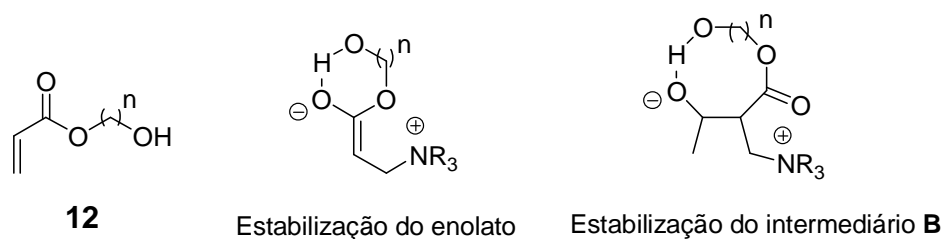
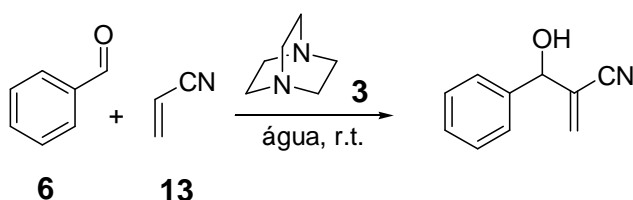


Figura 3: Hidroxi-álquil-acrilatos **12** e as possíveis estabilizações através de ligações de hidrogênio.

No ano de 1993, Roos e Rampersadh, ²⁰ introduziram a técnica de ultrasound como metodologia para aceleração da reação de Morita-Baylis-Hillman. Coelho e *col.* ²¹⁻²² fizeram, mais tarde, um estudo mais detalhado para utilização desta técnica na reação de Morita-Baylis-Hillman.

A técnica de microondas ^{23,24} também foi utilizada, nesta mesma época, na reação de Morita-Baylis-Hillman com a finalidade de diminuir os tempos reacionais. Nosso grupo publicou um estudo ²⁵, em 2003, onde foram comparadas várias técnicas e metodologias para reação de Morita-Baylis-Hillman, inclusive microondas, mostrando a superioridade do último no que diz respeito a tempo de reação e rendimento. Nesse estudo o DMAP foi utilizado como catalisador, pois já havia sido mostrada por Gaied e Kim, ^{26,27} em um trabalho anterior, sua eficiência na reação de Morita-Baylis-Hillman.

Augé ²⁸⁻²⁸ em 1994, adicionou água para promover aceleração da reação de Morita-Baylis-Hillman entre benzaldeído (**6**) e a acrilonitrila (**13**) sob catálise do DABCO (**3**) (Tabela 1). Os resultados revelam uma grande aceleração quando comparado aos solventes orgânicos. A diminuição do tempo reacional é ainda maior quando no mesmo balão reacional era adicionado iodeto de lítio ou de sódio.

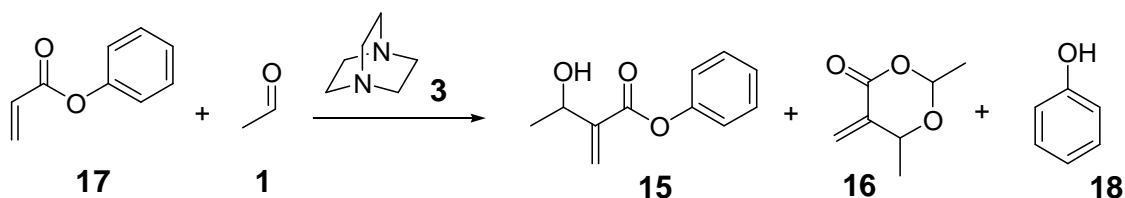


Entrada	Solvente	Tempo	Rendimento
1	Água	7-8 horas	90-98%
3	Etileno Glicol	7-8 horas	90-98%
4	Metanol	34 horas	90-98%
5	DMSO	3-5 dias	90-98%
6	Sem solvente	3-5 dias	90-98%

7	THF	7 dias	30%
---	-----	--------	-----

Tabela 1: Resultados de Augé para aceleração da reação de Morita-Baylis-Hillman.

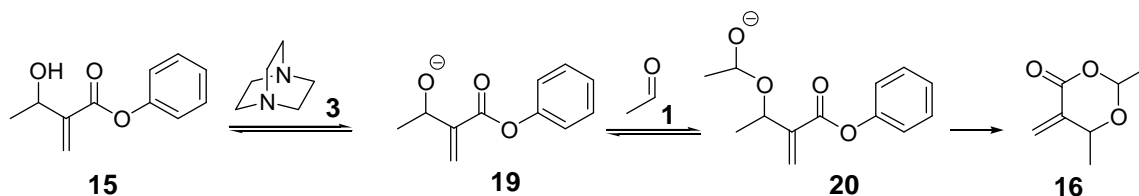
Perlmutter, ²⁹ no ano de 1996, mostrou a formação de acetais cíclicos a partir da reação de Morita-Baylis-Hillman entre acrilatos arílicos e aldeídos alifáticos, fato este que Drewes alguns anos antes já havia observado ³⁰. O esquema 4 abaixo mostra a obtenção do aduto de Morita-Baylis-Hillman **15** e o acetal cíclico **16** para a reação entre o acrilato de fenila (**17**) e o acetaldeído (**1**) sob catálise do DABCO (**3**).



Esquema 4: Obtenção do acetal cíclico na reação de Morita-Baylis-Hillman.

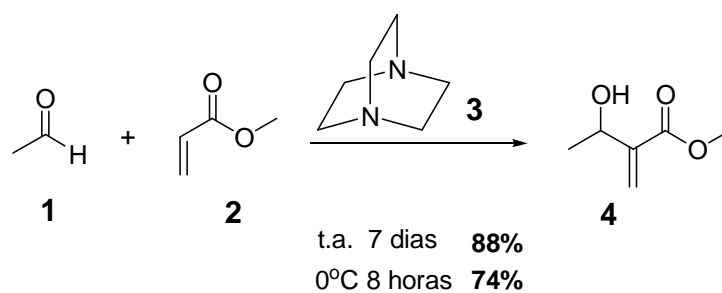
O autor sugere em seu trabalho que o acetal cíclico seja formado a partir do aduto de Morita-Baylis-Hillman, esquema 5 a seguir. O aduto de Morita-Baylis-Hillman **15** na presença de DABCO (**3**) levaria a formação do alcoolato **19**, que na presença de outro equivalente de aldeído **1** formaria o intermediário **20**. Por último,

o intermediário **20** poderia fazer uma reação de ciclização gerando o acetal cíclico **16**. É importante notar que este resultado só foi observado para aldeídos alifáticos.



Esquema 5: Mecanismo para obtenção do acetal cíclico na reação de Morita-Baylis-Hillman.

Em 1997, Leahy³¹ publicou seus resultados a respeito da aceleração da reação de Morita-Baylis-Hillman a 0°C. Este artigo mostra que quando a reação de Morita-Baylis-Hillman é feita nesta temperatura, é possível obter uma grande diminuição do tempo reacional, como exemplificado no esquema 6 abaixo.



Esquema 6: Resultados de Leahy para aceleração da reação de Morita-Baylis-Hillman a 0°C.

Como podemos ver, a reação de Morita-Baylis-Hillman entre o acetaldeído (1) e acrilato de metila (2) sob catálise de DABCO (3) à temperatura ambiente leva ao produto 4 após uma semana de reação com 88% de rendimento. Por outro lado, a mesma reação a 0°C leva 8 horas para chegar a um rendimento de 74%. O autor justifica este resultado propondo que a diferentes temperaturas, deva existir diferentes concentrações de enolato *Z* e *E*, tendo estes diferentes velocidades de reação com o aldeído (Figura 4).

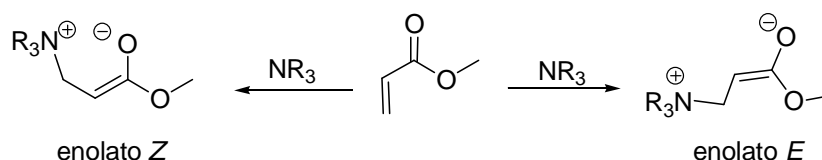
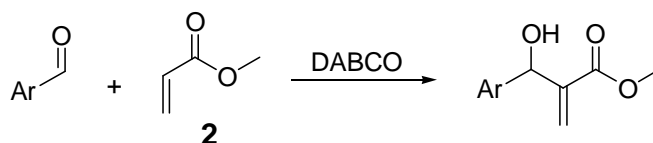


Figura 4: Enolatos *Z* e *E*.

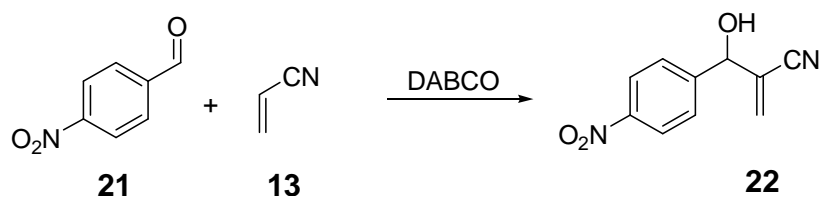
Alguns anos mais tarde, em 2004, nosso grupo fez um trabalho mais completo sobre o efeito da temperatura na reação de Morita-Baylis-Hillman.³² Os resultados mostram que o efeito da temperatura depende do tipo de aldeído e dos alquenos ativados (Tabela 2). Os resultados mostraram que diferentes aldeídos aromáticos como o benzaldeído (Entradas 1 e 2) e o piperonal (Entradas 3 e 4), não apresentaram efeito de aceleração com a diminuição da temperatura, como é observado para o caso *p*-NO₂benzaldeído (21) (Entradas 5 e 6).



Entrada	Aldeído	Temperatura	Tempo	Rendimento (%)
1	Benzaldeído	t. a.	10 dias	60
2	Benzaldeído	-5°C	10 dias	60
3	Piperonal	t. a.	10 dias	63
4	Piperonal	-5°C	10 dias	55
5	p-NO ₂ benzaldeído	t. a.	17 horas	98
6	p-NO ₂ benzaldeído	-5°C	4 horas	90

Tabela 2: Resultados para aceleração da reação de Morita-Baylis-Hillman com abaixamento de temperatura.

É importante notar que a acrilonitrila (**13**) quando colocada para reagir frente ao p-NO₂ benzaldeído (**21**), não apresentou diferença nos tempos reacionais a -5°C e a temperatura ambiente (Entradas 1 e 2, Tabela 3), ao contrário do que acontece para o acrilato de metila na reação com o mesmo aldeído (Entradas 5 e 6, Tabela 2).



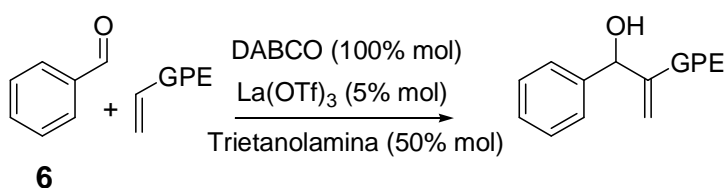
Entrada	Temperatura	Tempo	Rendimento (%)

1	t. a.	4 horas	95
2	-5°C	7 horas	46

Tabela 3: Resultados para utilização de acrilonitrila na reação de Morita-Baylis-Hillman em baixas temperaturas.

O fato do efeito de temperatura acontecer apenas para alguns aldeídos ainda não foi explicado, porém os resultados obtidos com a acrilonitrila (**13**) corroboram a proposta de Leahy (Figura 4),²⁷ pois a acrilonitrila (**13**) não é capaz de formar enolato.

Aggarwal e colaboradores,^{33,34} em 1998, mostraram a aplicação de metais e ligantes na diminuição dos tempos reacionais da reação de Morita-Baylis-Hillman (Tabela 4).



Entrada	GPE	Tempo	Rendimento (%)
1	CO ₂ Me	12 horas	83

2	CO ₂ Et	12 horas	84
3	CO ₂ Bu ^t	72 horas	74
4	CN	1,5 hora	92

Tabela 4: Efeito de metais e ligantes na velocidade da reação de Morita-Baylis-Hillman.

No ano seguinte, Aggarwal também demonstrou que a utilização de DBU (**23**) no lugar de DABCO (**3**) (Figura 5) levava a um aumento da velocidade de reação de Morita-Baylis-Hillman.³⁵

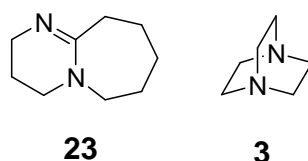
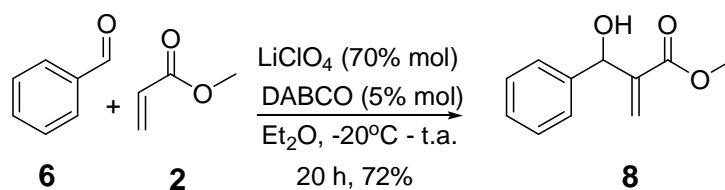


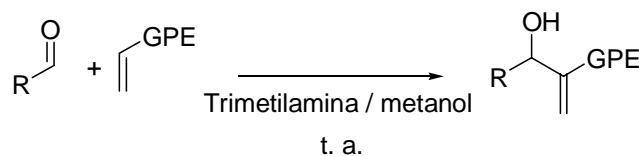
Figura 5: DBU e DABCO

Ainda em 1999, Kawamura e Kobayashi,³⁶ mostraram como a utilização de perclorato de lítio (LiClO₄) em éter a -20°C era capaz de levar a um aumento da velocidade da reação de Morita-Baylis-Hillman, na presença de quantidades catalíticas de DABCO (Esquema 7). Os autores propuseram que a diminuição dos tempos reacionais poderia estar relacionada a uma estabilização do enolato pelo sal de lítio.



Esquema 7: Utilização de Perclorato de Lítio (LiClO_4) na reação de Morita-Baylis-Hillman.

Em 2000, Basavaiah e colaboradores^{37,38} empregaram a trimetilamina misturada a água ou metanol como meio reacional para a reação de Morita-Baylis-Hillman. Porém os rendimentos e os tempos reacionais encontrados não foram muito melhores do que já era conhecido na literatura (Tabela 5).



Entrada	R	GPE	Trietilamina / metanol		DABCO	
			Tempo	Rend. (%)	Tempo	Rend. (%)
1	Fenil	CO_2Me	5 dias	86	6 dias	94
2	Fenil	CN	6 horas	83	40 horas	70
3	Propil	CO_2Me	12 dias	81	7 dias	85
4	Propil	CN	2 dias	38	5 dias	74

Tabela 5: Utilização de trimetilamina/metanol na reação de Morita-Baylis-Hillman.

No ano de 2001, Hu, Liu e Yu publicaram um estudo ³⁹ a respeito da utilização de quantidades estequiométricas de base (DABCO) e meio aquoso. Este artigo mostra que entre os vários solventes orgânicos testados (Tetraidrofurano, acetonitrila, dimetilformamida, entre outros), a 1,4-dioxana foi a que obteve melhores resultados para a reação de Morita-Baylis-Hillman quando misturada à água em uma proporção de 1:1.

O estudo feito sobre a correlação entre a velocidade de reação inicial e a quantidade de catalisador utilizado, mostrou que quanto maior a quantidade de base utilizada, maior era a velocidade de reação inicial e rendimento, como pode ser visto na Tabela 6.

Entrada	% Mol DABCO	Velocidade Inicial (%Mol / h)	Rendimento (%) (após 36 horas)
1	9	5,7	18
2	50	24,5	62
3	100	45,2	96
4	200	59,1	99

Tabela 6: Correlação entre quantidade de catalisador e velocidade inicial da reação de Morita-Baylis-Hillman.

Ao compararmos a entrada 1 e 4 da tabela 6, podemos evidenciar que a velocidade inicial da reação de Morita-Baylis-Hillman tem um aumento de 10 vezes e seu rendimento é quantitativo quando 200% mol de DABCO é utilizado. É importante notar que a pré-incubação do DABCO com o alqueno ativado, não levou a um aumento da velocidade inicial de reação (velocidade inicial de reação = 1,8 % Mol / h), descartando desta maneira a possibilidade da primeira etapa desta reação estar deslocada no sentido dos produtos, ou seja, formação do enolato.

Os autores também foram capazes de isolar um intermediário betaínico **24**, durante um experimento de troca de hidrogênio / deutério, que acreditam ter sido formada a partir da hidrólise do éster existente no enolato da reação de Morita-Baylis-Hillman (Figura 6), formado na primeira etapa do mecanismo.

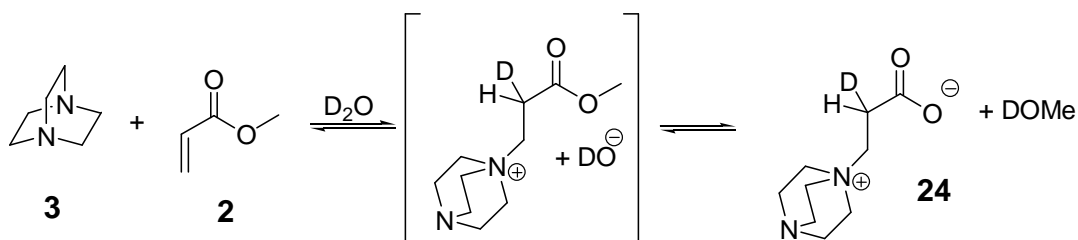


Figura 6: Betaína **24** isolada durante experimento de troca de hidrogênio / deutério.

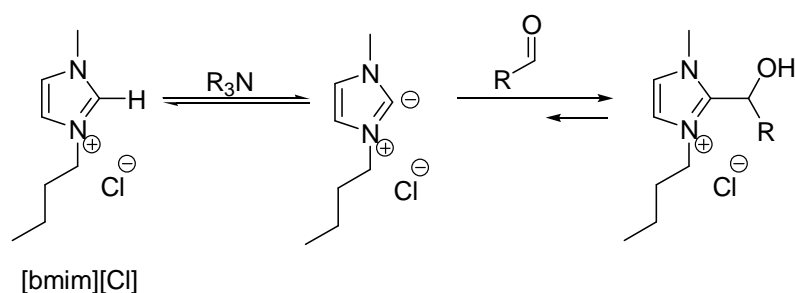
Neste mesmo ano, Rosa e colaboradores⁴⁰ empregaram o uso de líquidos iônicos butil metil imidazólicos ([bmim][BF₄], e [bmim][PF₆])^{41,42} na reação de Morita-Baylis-Hillman.⁴³ Os resultados obtidos mostram um aumento na

velocidade de reação de até 30 vezes, como pode ser visto na Tabela 6 abaixo. A velocidade relativa foi ainda maior, em torno de 50,5 vezes, quando LiClO_4 foi utilizado como aditivo. Os rendimentos ficaram na faixa de 40-60%, havendo a possibilidade de reciclo do líquido iônico.

Entrada	Solvente	Velocidade Relativa
1	Acetonitrila	1,0
2	[bmim][BF ₄]	14,1
3	[bmim][PF ₆]	33,6

Tabela 7: Comparação entre a velocidade relativa em líquidos iônicos e solventes orgânicos.

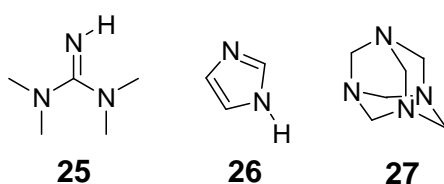
Nos anos seguintes, uma série de artigos foi publicada sobre a utilização de líquidos iônicos na reação de Morita-Baylis-Hillman, ⁴²⁻⁴⁹ como o trabalho de Aggarwal e colaboradores ⁵⁰ que mostra a susceptibilidade de formação de produtos colaterais quando líquidos iônicos imidazólicos ^{51,52} são utilizados nesta reação (Esquema 8) e mais recentemente, ⁵³ a utilização de líquidos iônicos derivados da piridina como solventes capazes de acelerar a reação de Morita-Baylis-Hillman.



Esquema 8: Reação colateral na presença de líquidos iônicos imidazólicos na reação de Morita-Baylis-Hillman.

Na busca por condições reacionais menos agressivas ao meio ambiente, como os líquidos iônicos, Rose e colaboradores,^{54,55} utilizaram CO₂ supercrítico como meio reacional para reação de Morita-Baylis-Hillman. Os resultados foram moderados, com tempos reacionais de 24 horas.

A utilização de tetrametilguanidina (TMG, **25**, Figura 7) como catalisador para reação de Morita-Baylis-Hillman,^{56,57} desenvolvida por Leadbeater e colaboradores, foi bem sucedida pois levou ao produto desejado em tempos reacionais reduzidos e com rendimentos de moderados a bons. Nesta mesma época, o imidazol (**26**, Figura 7) e a hexametenotetramina (HMT, **27**, Figura 7), também conhecida como urotropina, foram apresentadas á comunidade científica como catalisadores eficientes para a reação de Morita-Baylis-Hillman.⁵⁸⁻⁶²



5	Piridina	4 dias	5	--
6	Imidazol	16 horas	92	--

Tabela 8: Proporção entre os produtos de condensação aldólica e de Morita-Baylis-Hillman.

Shi e colaboradores ⁶⁵ adicionam L-prolina como co-catalisador para reações de Morita-Baylis-Hillman catalisadas por imidazol, ⁶⁶ obtendo bons resultados, porém sem indução assimétrica. Luo e colaboradores, ⁶⁷ conseguem um grande avanço na aceleração da reação entre enonas cíclicas e aldeídos aromáticos catalisadas por imidazol, através da adição de 1 mol/L de Na₂CO₃ ao meio reacional.

A hexametilenotetramina (HMT, **30**) teve a sua reatividade estudada por nosso grupo, ⁶⁸ na síntese de vários adutos de Morita-Baylis-Hillman com atividade anti-malarial, com resultados bastante satisfatórios (tempo e rendimento) na presença de quantidades catalíticas de HMT (**30**).

Além de novos catalisadores, novos reagentes também foram utilizados na reação de Morita-Baylis-Hillman nesta mesma época. Este fato pode ser exemplificado pelo trabalho de Garden e Chung, ^{69,70} o qual descreve o uso da isatina como eletrófilo na reação de Morita-Baylis-Hillman e pelo trabalho de Ramchandran e Burger ⁷¹⁻⁷⁴ com aldeídos, cetonas e iminas fluoradas. As acrilamidas até então não haviam sido utilizadas para esta reação, quando em 2002, Yu e Hu ⁷⁵ mostrou o seu emprego com rendimento e tempos reacionais que variam entre 61-99% e 12-24 horas respectivamente. Dois anos mais tarde

Corey e colaboradores ⁷⁶ publicaram uma síntese total onde a etapa chave era a reação de Morita-Baylis-Hillman entre uma acrilamida e uma cetona, com rendimento de 90% em 7 dias. A utilização de acrilamidas teve o seu escopo aumentado em 2004, por um trabalho de Faltin e colaboradores. ⁷⁷

Ainda em 2002, Aggarwal e colaboradores, ⁷⁸ estudaram o efeito de solventes polares como água e formamida na reação de Morita-Baylis-Hillman. Os principais resultados mostram que tanto a adição de agentes de “salting in” (cloreto de guanidina) como a adição de agentes de “salting out” (cloreto de lítio) leva a uma aceleração da reação de Morita-Baylis-Hillman, como pode ser visto na Tabela 9.

Entrada	Catalisador	“salting in / out”	Vel. relativa
1	DABCO (3)	-----	1,0
2	DMAP	-----	2,1
3	3-hidroxi-quinuclidina (9)	-----	2,6
4	3-hidroxi-quinuclidina (9)	Cloreto de guanidina	9,5
5	3-hidroxi-quinuclidina (9)	Cloreto de lítio	5,1

Tabela 9: Efeito de “salting in” e “salting out” na reação de Morita-Baylis-Hillman.

Esse resultado nos mostra que não há efeito hidrofóbico governando a reação de Morita-Baylis-Hillman, pois, para que houvesse este tipo de efeito a adição de cloreto de guanidina, agente de “salting in” (Entrada 4, Tabela 9),

deveria deixar a reação mais lenta do que o experimento de controle (Entrada 3, Tabela 9). Neste mesmo trabalho, Aggarwal ainda mostra que a utilização de formamida e $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ pode aumentar em até 120 vezes a velocidade de reação entre acrilato de metila e benzaldeído. O efeito salino na reação de Morita-Baylis-Hillman foi amplamente estudado por Kumar e colaboradores em 2003,⁷⁹ chegando as mesmas conclusões de Aggarwal.

No ano seguinte, 2003, Aggarwal e colaboradores⁸⁰ mostraram a correlação entre pKa e a reatividade de bases quinuclidínicas (Figura 8) na reação de Morita-Baylis-Hillman, tabela 10 abaixo.

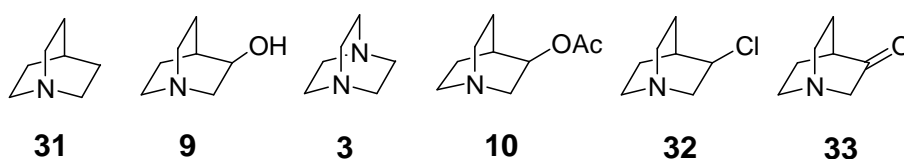


Figura 8: Bases quinuclidínicas: quinuclidina (**31**), 3-hidroxi-quinuclidina (**9**), DABCO (**3**), 3-acetoxi-quinuclidina (**10**), 3-cloro-quinuclidina (**32**) e quinuclidona (**33**).

	31	9	3	10	32	33
pKa (em H_2O)	11,3	9,9	8,5	9,3	8,9	6,9
Vel. Relativa	9,0	4,3	1,0	0,15	0,04	0,005

Tabela 10: Correlação entre pka e velocidade relativa.

Os resultados mostraram que a quinuclidina é o melhor catalisador para sistema próticos ($pK_a = 11,3$ em água), ao contrário do que já havia sido publicado,⁸¹ e que em combinação com metanol é um ótimo sistema para as reações de Morita-Baylis-Hillman. Neste trabalho, os autores também foram capazes de observar a autocatálise na reação de Morita-Baylis-Hillman.

A maior utilização da reação de Morita-Baylis-Hillman fez com que pesquisadores acabassem por descobrir alguns sub-produtos^{82,83} (Figura 9) formados por esta reação, principalmente, quando levada a longos tempos reacionais.

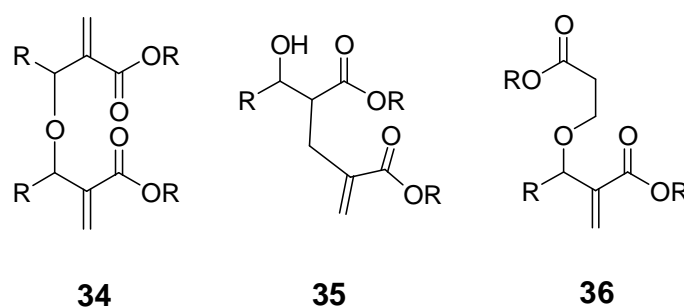


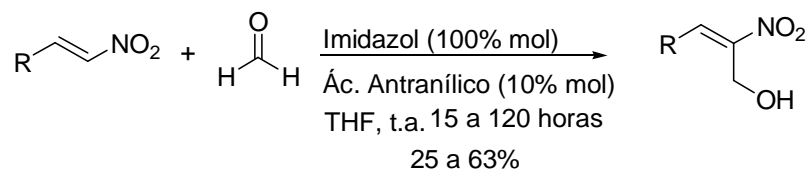
Figura 9: Sub-produtos encontrados para reação de Morita-Baylis-Hillman.

É importante notar que todos os sub-produtos encontrados foram identificados apenas em reações entre acrilatos e aldeídos aromáticos. Porém, nosso grupo, foi capaz de identificar um sub-produto, tipo **36**, na reação entre o naftaldeído e acrilonitrila.⁸⁴

Rastogi e colaboradores,⁸⁵ em 2004, demonstraram pela primeira vez o uso de nitroalquenos aromáticos na reação de Morita-Baylis-Hillman (Esquema 9). Neste trabalho, a reação de Morita-Baylis-Hillman foi catalisada por imidazol e

teve a adição de ácido antranílico (10% mol) como co-catalisador. Ballini e colaboradores também deram a sua contribuição utilizando outros nitroalquenos.

86



Esquema 9: Utilização de nitroalquenos na reação de Morita-Baylis-Hillman.

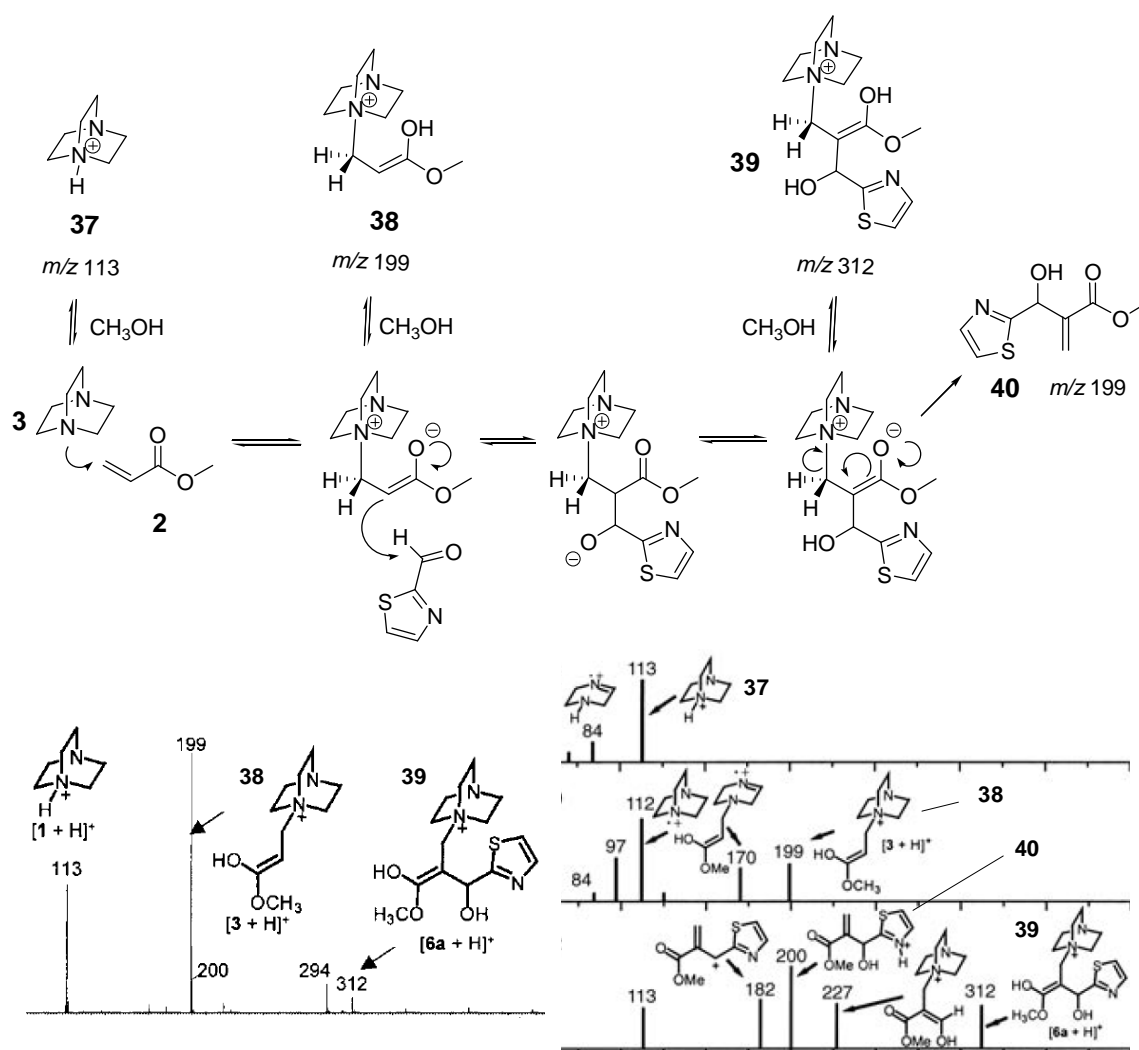
1.3 - Reação de Morita-Baylis-Hillman: Propostas Mecanísticas

Ao longo dos anos, muito foi feito no que diz respeito ao estudo metodológico da reação de Morita-Baylis-Hillman, porém, nenhum intermediário que provasse o mecanismo proposto por Morita-Baylis-Hillman havia sido isolado ou relatado desde de o trabalho de Drewes,¹³ em 1993.

Coelho e Eberlin, no ano de 2004,⁸⁷ conseguiram através da técnica de ionização por electrospray acoplada a espectrometria de massas, identificar alguns dos intermediários da reação de Morita-Baylis-Hillman (Esquema 10).

A técnica de electrospray⁸⁸⁻⁹⁰ utilizada por Coelho e Eberlin faz com que moléculas complexas sejam facilmente ionizadas, possibilitando a investigação de sua estrutura pela espectrometria de massas. A visualização destes intermediários, entretanto, só foi possível devido à presença de metanol como

solvente isto porque, todos os intermediários da reação de Morita-Baylis-Hillman são íons dipolares (possuem carga + e -, sinônimo de *zwitterion*) sendo protonados na presença de metanol, levando a formação de intermediários catiônicos que podem ser observados pelo espectrômetro de massas.

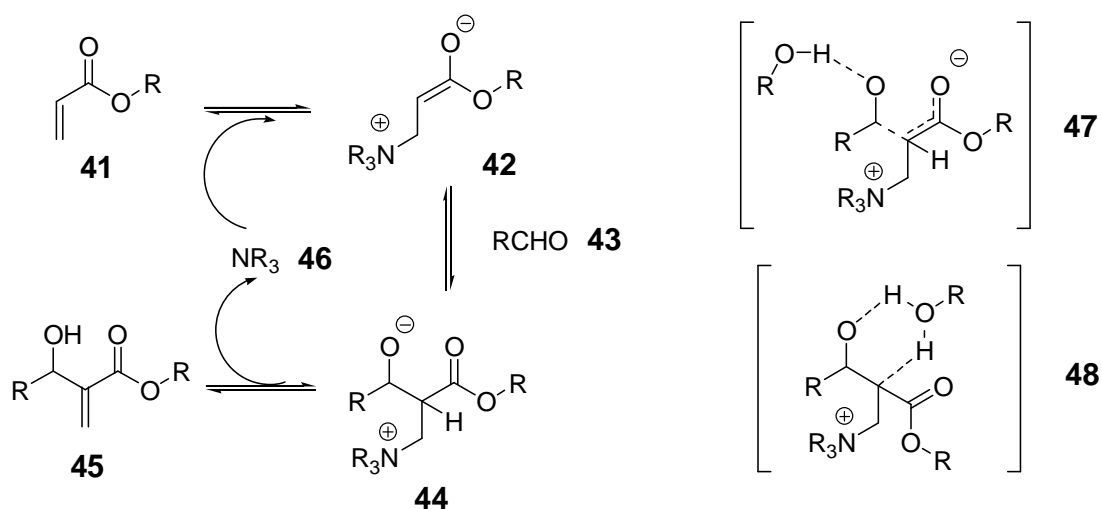


Esquema 9: Intermediários identificados por Coelho e Eberlin.⁸⁷

É importante notar que este tipo de técnica é muito sensível, sendo capaz de evidenciar intermediários que existem em quantidades extremamente pequenas dentro do equilíbrio reacional. Outra questão importante a ser elucidada é se esses intermediários encontrados são comuns a reações na presença de solventes apróticos.

No ano de 2005, trabalhos simultâneos de Aggarwal⁹¹ e McQuade^{92,93}, trouxeram novos fatos à discussão mecanística sobre a reação de Morita-Baylis-Hillman.

A proposta mecanística de Aggarwal⁹¹ (Esquema 11) consiste na formação de um enolato **42**, a partir da reação entre o acrilato **41** e a amina terciária **46**. O enolato **42** faz um ataque nucleofílico ao aldeído **43**. Neste ponto, Aggarwal sugere através do estado de transição **47**, que este ataque nucleofílico pode ser catalisado por solventes próticos ou até mesmo pelo próprio aduto de Morita-Baylis-Hillman (autocatálise) através da ativação do aldeído **43**. Uma vez formado o intermediário **44**, este deve sofrer uma reação de eliminação para dar origem ao produto de Morita-Baylis-Hillman **45**. Novamente Aggarwal propõe, através do estado de transição **48**, a participação de solventes próticos ou aduto de Morita-Baylis-Hillman. A proposta feita por Aggarwal foi baseada em experimentos para a determinação efeito isotópico na cinética.



Esquema 11: Proposta mecanística de Aggarwal.

A proposta feita por McQuade^{92,93} é bem parecida com aquela proposta por Aggarwal, porém, a etapa determinante da velocidade de reação não é a mesma. Segundo McQuade, a etapa determinante da velocidade de reação é a etapa de eliminação da amina terciária, diferentemente do que foi proposto anteriormente por Isaacs¹⁵ and Kaye.¹⁶ O autor também propõe uma expressão cinética diferente, onde a reação de Morita-Baylis-Hillman é de segunda ordem no aldeído (Figura 10).

A Figura 10 mostra que tanto acrilato de metila (**A**) quanto DABCO (**B**) apresentam cinética de primeira ordem, enquanto que *p*-NO₂ benzaldeído (**C**), apresenta cinética de segunda ordem. Este fato não é dependente de solvente, nem função do aldeído como pode ser visto na tabela 11.

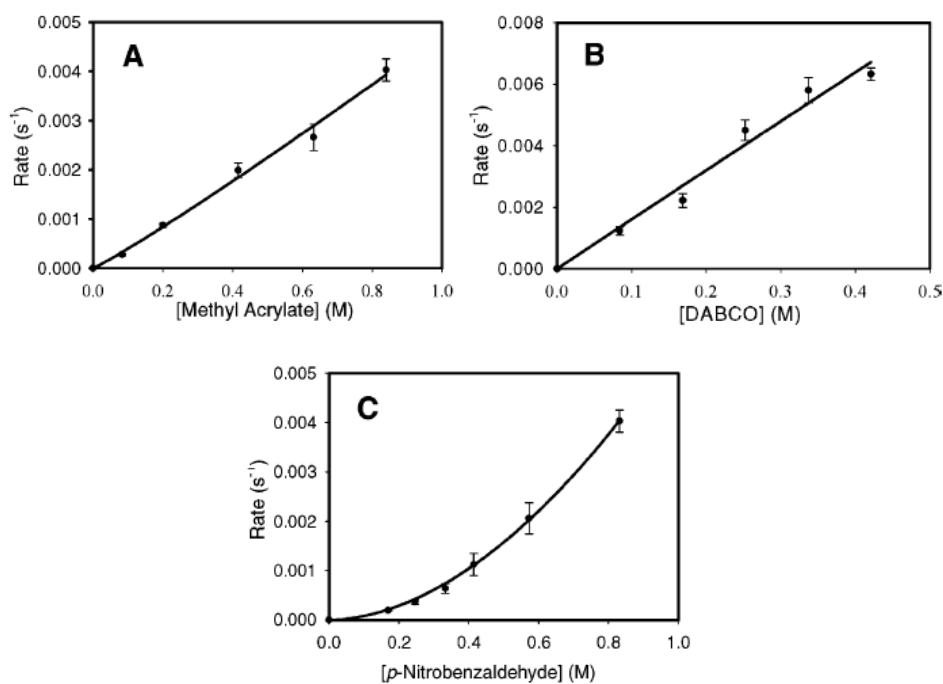


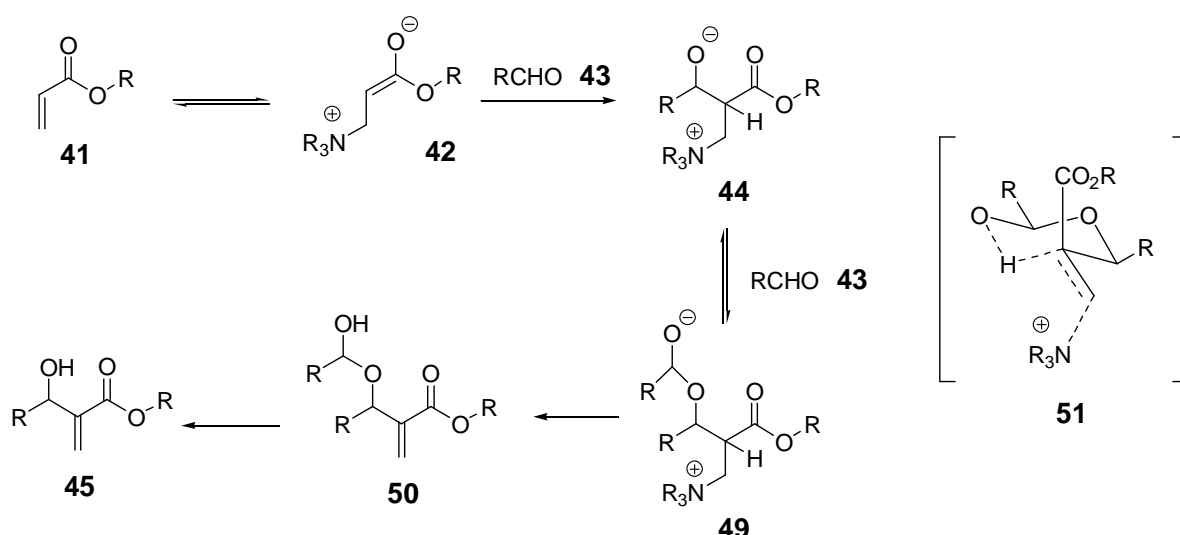
Figura 10: Cinética para Acrilato de metila (A), DABCO (B) e *p*-NO₂-benzaldeído (C).

Aldeído	Solvente	Ordem de Reação
Benzaldeído	DMSO	2.4
Benzaldeído	THF	2.2
4-piridina-carboxialdeído	DMSO	1.9
4-piridina-carboxialdeído	THF	1.9
<i>p</i> -NO ₂ -benzaldeído	DMSO	1.9
<i>p</i> -NO ₂ -benzaldeído	THF	1.8

Tabela 11: Ordem de reação em diferentes solventes e diferentes aldeídos.

O mecanismo proposto por McQuade (Esquema 12) segue os seguintes passos: após a formação do enolato **42**, este faz um ataque nucleofílico ao aldeído **43** levando a formação do intermediário **44**, semelhante às propostas de Isaacs¹⁵ e Aggarwal.⁹¹

O próximo passo consiste então na reação do intermediário **44** com outro equivalente de aldeído **43**, levando a formação de um hemiacetal **49**. Este último, através de um estado de transição de 6 membros (**51**, etapa determinante da velocidade de reação), faz a abstração intramolecular do próton e conseqüentemente eliminação da amina terciária formando o produto **50** que é facilmente convertido no aduto de Morita-Baylis-Hillman **45**. O estado de transição **51** possui dois equivalentes de aldeído, estando de acordo com a expressão cinética da taxa de reação encontrada pelos autores (Equação 1).

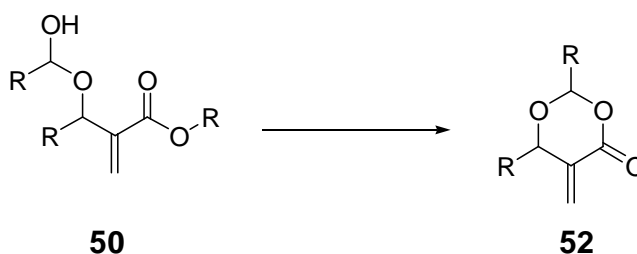


Esquema 12: Proposta mecanística de McQuade.

$$\text{Taxa de reação} = K_{\text{obs}} [\text{aldeído}]^2 [\text{DABCO}] [\text{Acrilato}]$$

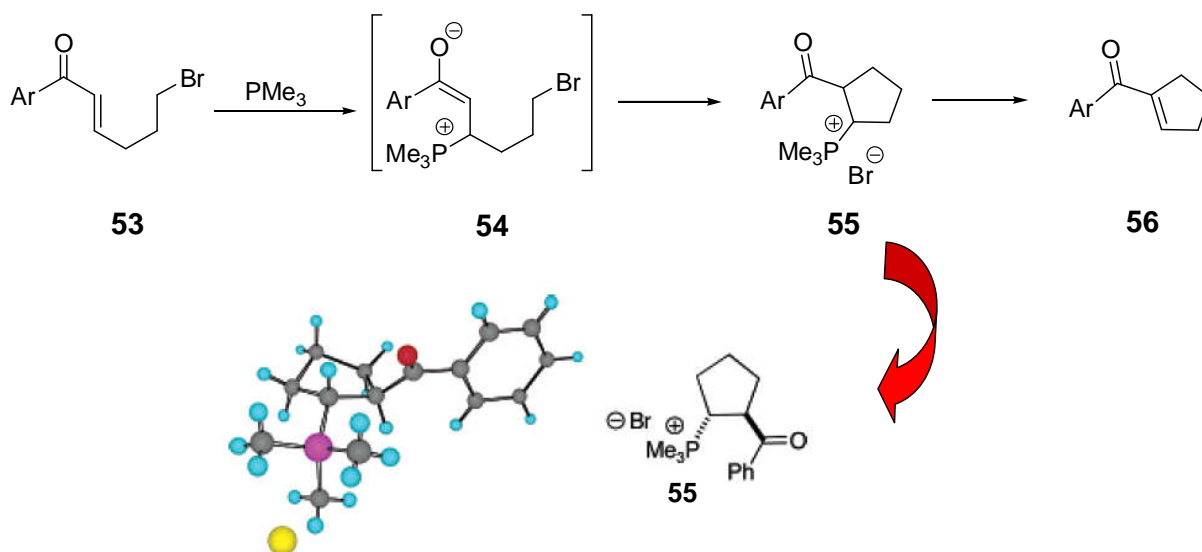
Equação 1: Expressão cinética obtida por McQuade

Esta proposta feita por McQuade também é capaz de explicar a formação dos acetais cíclicos encontrados na reação de Morita-Baylis-Hillman (páginas 10 e 11). O hemicetal **50** pode realizar uma reação de transesterificação intramolecular formando o acetal cíclico de 6 membros **52** (Esquema 13).

**Esquema 13:** Formação do acetal cíclico.

Recentemente, Krafft e colaboradores⁹⁴ foram capazes de isolar e cristalografar um intermediário **55**, a partir da reação entre um alqueno deficiente em elétrons e um eletrófilo, neste caso um haleto de alquila, catalisada por fosfina (Esquema 14). Este tipo de reação é denominado na literatura como *Alquilação de Morita-Baylis-Hillman*.

A reação acontece quando a fosfina ataca a dupla ligação do alqueno deficiente em elétrons, levando a formação de um enolato **54**. Este, então, faz um ataque nucleofílico (S_N2) intramolecular no carbono eletrofílico do haleto de alquila formando o intermediário **55**, que após reação de eliminação em meio básico leva ao produto **56**.



Esquema 14: Intermediário isolado por Krafft.

1.4 - Reação de Morita-Baylis-Hillman: Versão Enantiosseletiva

A introdução de enantiosseletividade na reação de Morita-Baylis-Hillman pode ser feita através de três diferentes tipos de abordagens; uso de alquenos ativados quirais,^{1-3,95-101} eletrófilos quirais^{1-3,96,101-106} catalisadores quirais^{1-3,81,101,107-109} e solventes quirais (Figura 11).

Desde a sua descoberta, muitos estudos já foram realizados para a introdução de enantiosseletividade na reação de Morita-Baylis-Hillman. Porém, resultados com boas estereosseletividades são poucos na literatura.

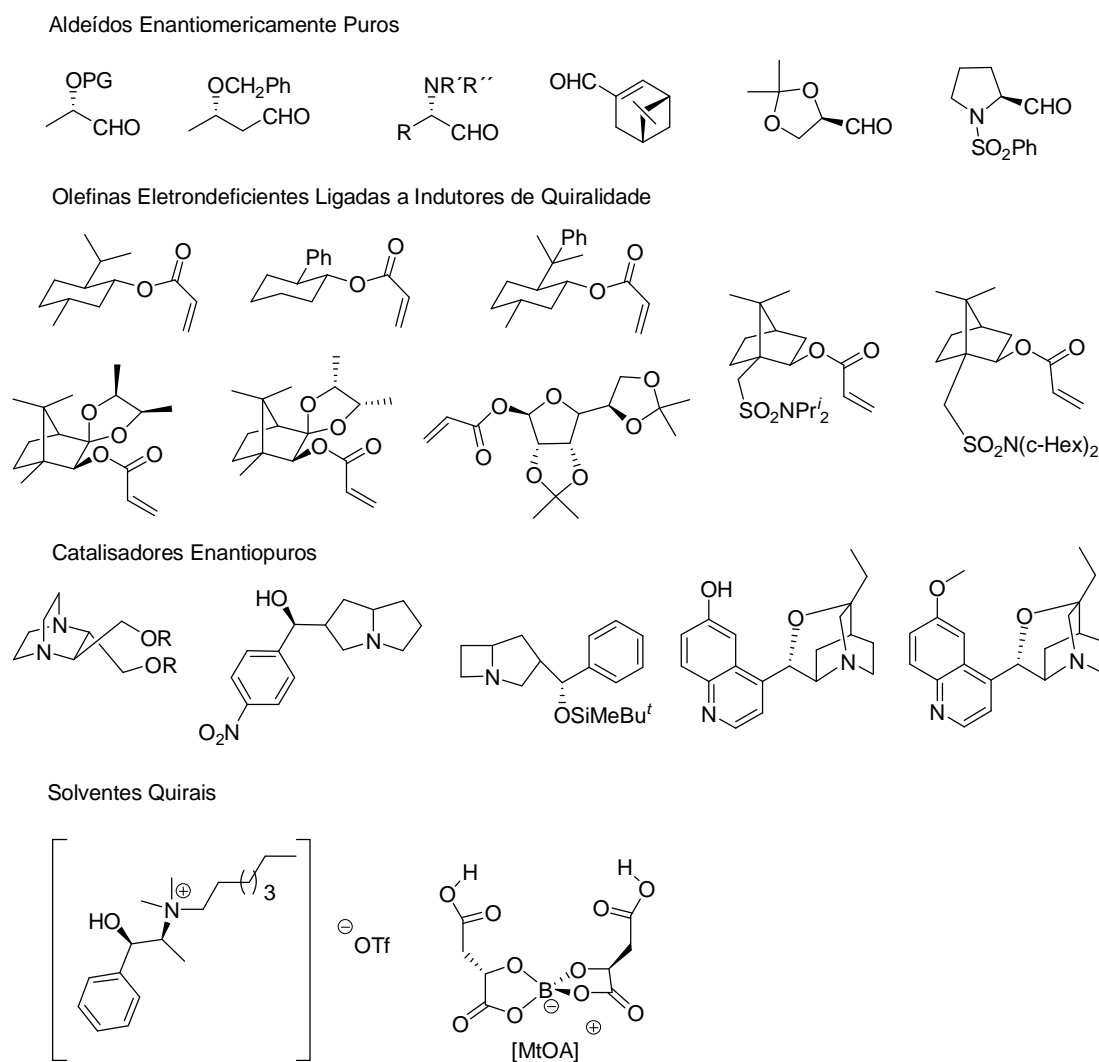
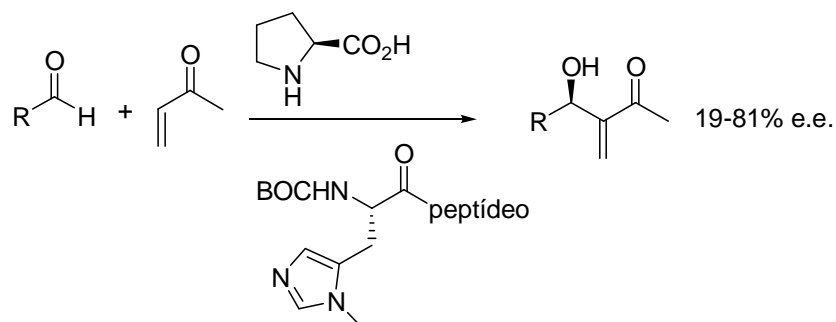


Figura 9: Algumas abordagens para versão enantiosseletiva da reação de Morita-Baylis-Hillman.

Os últimos três anos têm sido bastante importantes para a versão enantiosseletiva da reação de Morita-Baylis-Hillman. A seguir serão mostrados alguns exemplos mais representativos encontrados na literatura.

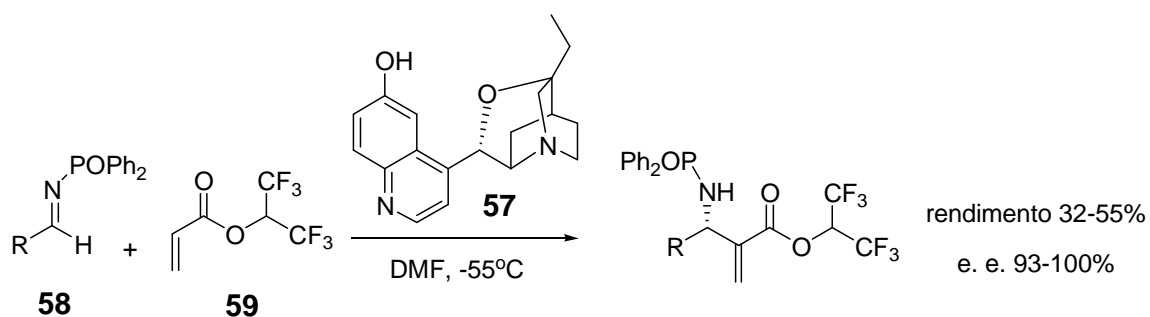
Imbriglio e colaboradores,¹¹⁰ em 2003, alcançaram resultados de até 81% de excesso enantiomérico quando prolina e determinados peptídeos eram

usados em conjunto na reação de Morita-Baylis-Hillman (Esquema 15). Aroyan e colaboradores,¹¹¹⁻¹¹³ também utilizaram da mesma técnica para promover a reação enantiosseletiva de Morita-Baylis-Hillman.



Esquema 15: Uso de peptídeos e prolina na reação de Morita-Baylis-Hillman.

Kawahara e colaboradores,¹¹⁴ utilizando β -isocupreideno¹¹⁵⁻¹¹⁷ (**57**) como catalisador, são capazes de atingir excessos enantioméricos superiores a 91%, na reação entre difenilfosfinoil iminas **58** e acrilato de hexafluorisopropila **59** (Esquema 14).



Esquema 16: Uso de β -isocupreideno como catalisador quiral na reação de Morita-Baylis-Hillman.

A quinidina (**60**) (Figura 12) foi um dos primeiros catalisadores quirais utilizados na reação de Morita-Baylis-Hillman.² Além dela, alguns derivados também foram empregados nesta reação.¹¹⁸⁻¹²⁰

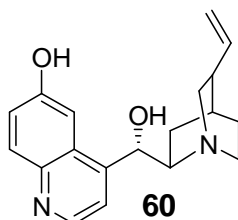
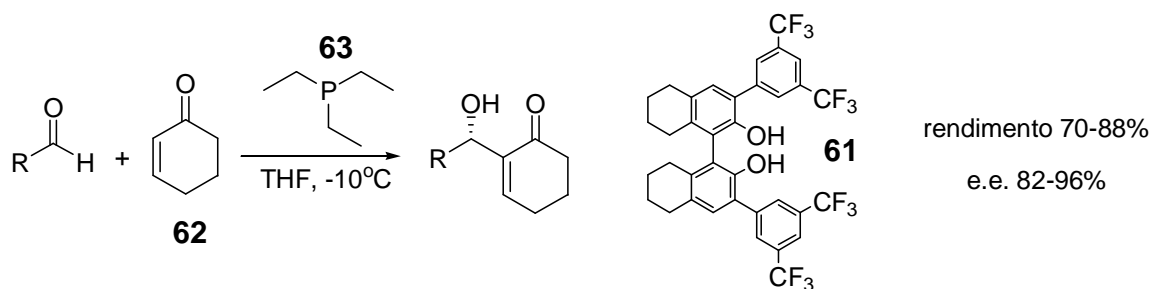


Figura 12: Quinidina

McDougal,¹²¹ além de outros grupos,¹²²⁻¹²⁷ utilizou ácidos de Brønsted^{128,129} derivados do binaftol **61** para introduzir enantiosseletividade na reação de Morita-Baylis-Hillman entre aldeídos alifáticos e aromáticos e ciclohexanona (**62**) sob catálise de trietilfosfina (**63**) (Esquema 17). Os resultados mostram rendimentos químicos bons com altos excessos enantioméricos.

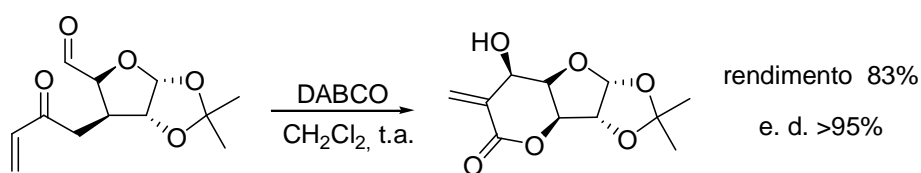


Esquema 17: Derivados do binaftol

Ácidos de Lewis quirais também foram utilizados,¹³⁰ porém, os resultados de enantiosseletividade são moderados e restritos a determinados tipos de

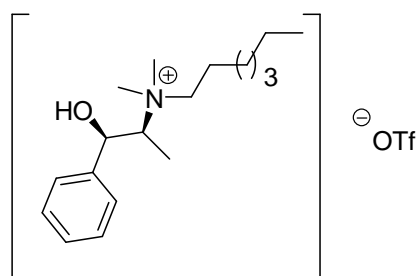
eletrófilos. Bis-tiouréias, ¹³¹⁻¹⁴¹ utilizadas como co-catalisadores, forneceram resultados moderados na reação de Morita-Baylis-Hillman entre aldeídos aromáticos e alifáticos e cicloexenona catalisada por DMAP.

Krishna e colaboradores, ¹⁴² no ano de 2004, conseguiram bons resultados na reação intramolecular de Morita-Baylis-Hillman (Esquema 18).



Esquema 18: Reação de Morita-Baylis-Hillman intramolecular.

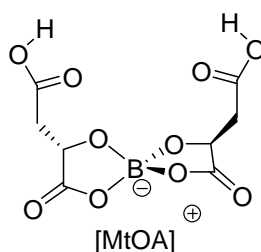
Pégot e colaboradores, ¹⁴³ ainda no ano de 2004, adotaram a utilização de líquidos iônicos quirais derivados da efedrina **64** (Figura 13) na tentativa de promover a reação de Morita-Baylis-Hillman enantiosseletiva. Os rendimentos variam de 74 a 78 % com excessos enantioméricos variando de 6 a 23%.



64

Figura 13: Líquido Iônico com porção catiônica quiral utilizado na reação de Morita-Baylis-Hillman

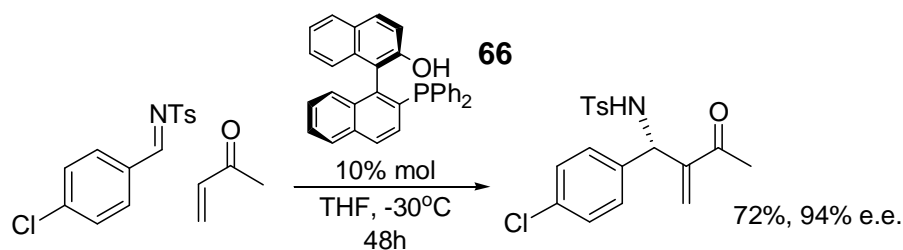
Recentemente, Gausepohl e colaboradores, ⁴⁴ utilizaram líquidos iônicos quirais derivados do ácido málico **65** (Figura 14), onde a porção quiral é o espécie aniônica, diferentemente do que foi utilizado por Pégot alguns anos antes. Os rendimentos obtidos não foram bons (em torno de 40%), porém, a enantiosseletividade chega a 85%.



65

Figura 14: Líquido Iônico com porção aniônica quiral utilizado na reação de Morita-Baylis-Hillman.

Em 2005, Shi e colaboradores, ¹⁴⁴⁻¹⁴⁷ utilizaram fosfinas quirais **66** ¹⁴⁸ para induzir enantiosseletividade na reação de Morita-Baylis-Hillman entre iminas sulfonadas e alquenos ativados (Esquema 19). O trabalho deste autor mostra um estudo amplo das condições reacionais a fim de encontrar a melhor condição para esta reação.



Esquema 19: Uso de fosfinas quirais na reação de Morita-Baylis-Hillman.

Reetz e colaboradores,¹⁴⁹ utilizaram diversas enzimas como catalisadores, na tentativa de promover a reação de Morita-Baylis-Hillman enantiosseletiva entre ciclohexenona e *p*-NO₂ benzaldeído. Apesar dos rendimentos e excessos enantioméricos serem baixos, variando entre 2-35% e 0-19% respectivamente. Esta foi a primeira vez que tal tipo de catálise é utilizado na reação de Morita-Baylis-Hillman.

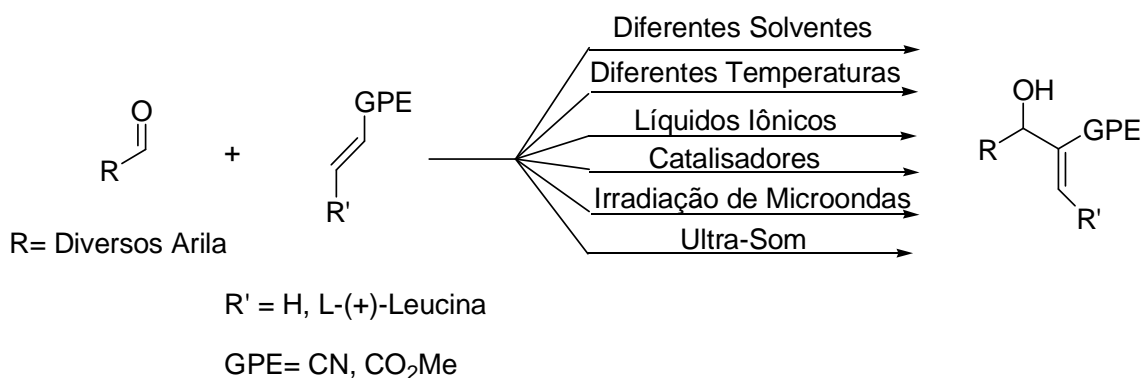
2. OBJETIVOS

Neste trabalho de Tese objetivamos realizar:

1. Um estudo da eficiência da reação de Morita-Baylis-Hillman em diferentes condições reacionais. Assim, serão investigadas as influências de diferentes solventes orgânicos e líquidos iônicos, catalisadores, temperaturas reacionais, irradiação de microondas e ultra-som;
2. Um estudo sobre o uso de nitroolefinas eletrodeficientes originadas da L-(+)-Leucina, como aceptores de Michael na reação de Morita-Baylis-Hillman;
3. Um estudo teórico do mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman utilizando o método do Funcional da Densidade.

3. ESTRATÉGIA

A estratégia adotada para alcançar os objetivos citados anteriormente consiste em estudar diferentes condições reacionais até que sejam encontrados metodologias eficientes para reação de Morita-Baylis-Hillman e observar como esta metodologia de escolha se comporta com diferentes alquenos ativados e aldeídos.



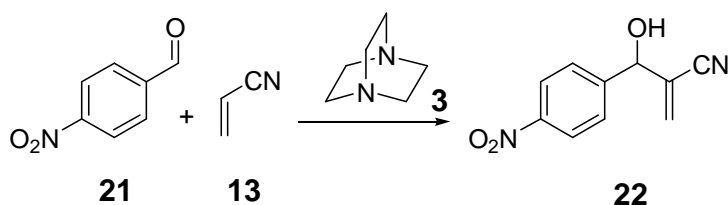
As condições reacionais que fornecerem melhores resultados serão então testadas nas reações entre nitroolefinas enantiopuras derivadas do aminoácido L-(+)-Leucina e diversos aldeídos.

No que diz respeito ao estudo teórico do mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman, todas as etapas conhecidas deste mecanismo serão avaliadas através da utilização do pacote do Gaussian 03.¹⁵⁰ Através deste software, usaremos a teoria do funcional da densidade (DFT) no método B3LYP¹⁵¹ com cálculos de otimização de geometria na base 6-31++G* e “single-point” na base 6-311++G* (B3LYP6-31++G*/B3LYP6-311++G*).

Tabela 12: Resultados sobre a relação entre constante dielétrica e tempos reacionais na reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilato de metila (**2**) sob catálise do DABCO (**3**) (100% Mol).

Neste estudo, estipulamos o tempo máximo de 24 horas para as reações mais lentas. Os resultados mostram que solventes de maior constante dielétrica (Entradas 1, 2 e 3, Tabela 12) possuem menores tempos reacionais, enquanto que solventes de menor constante dielétrica (Entradas 5, 6 e 7, Tabela 12) não conseguem completar a reação em 24 horas, fornecendo rendimentos baixos.

Este mesmo estudo foi repetido para a reação entre o *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e a acrilonitrila (**13**) sob catálise do DABCO (**3**) (100% Mol), objetivando averiguar se o mesmo efeito era observado para a acrilonitrila (**13**).



Entrada	Solvente	Const. Dielétrica ^a	Tempo	Rendimento ^b
1	DMSO	46,7	50 min.	>99%
2	DMF	37,5	1h 45 min.	93%
3	Acetonitrila	36,6	1h 20 min.	>99%
4	Acetona	20,7	8h 50 min.	83%

5	CH ₂ Cl ₂	8,9	24 horas	25%
6	THF	7,6	24 horas	53%
7	Éter Etílico	4,3	24 horas	28%

^a os valores para a constante dielétrica são aproximados e foram retirados do manual do Gaussian.

^b valores para produto purificado.

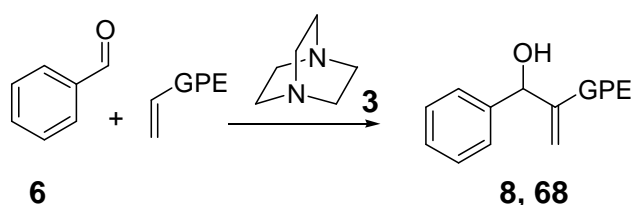
Tabela 13: Resultados sobre a relação entre constante dielétrica e tempos reacionais na reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilonitrila (**13**) sob catálise do DABCO (**3**) (100% Mol).

Um resultado similar ao anterior (Tabela 12) foi encontrado para reação onde o alqueno ativado era a acrilonitrila (**13**) (Tabela 13). Novamente, solventes com alta constante dielétrica levavam ao produto de Morita-Baylis-Hillman **22** em tempos reacionais mais curtos e com melhores rendimentos (Entradas 1, 2 e 3, Tabela 13) do que aqueles solventes de constante dielétrica mais baixa (Entradas 5, 6 e 7, Tabela 13). Em ambos os casos, a acetona (Entrada 4, Tabela 12 e 13) mostrou um desempenho intermediário no que diz respeito aos tempos reacionais, porém, com bons rendimentos.

Uma nova série de reações foi feita para ambos alquenos ativados na presença de benzaldeído (**6**) (Tabela 14). A utilização do benzaldeído (**6**) tem como principal objetivo evidenciar o efeito da constante dielétrica em outro aldeído além do *p*-NO₂ benzaldeído (**21**).

Os resultados obtidos, tanto para a reação de Morita-Baylis-Hillman entre benzaldeído (**6**) e acrilonitrila (**13**) (Entradas 1, 3, 5, 7, 9, 11 e 13, Tabela 14)

quanto para reação de Morita-Baylis-Hillman entre benzaldeído (**6**) e acrilato de metila (**2**) (Entradas 2, 4, 6, 8, 10, 12 e 14, Tabela 14) corroboram os resultados mostrados acima para o *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) nas tabelas 12 e 13 onde solventes de maior constante dielétrica levam o aduto de Morita-Baylis-Hillman em tempos reacionais menores e com melhores rendimentos químicos.



Entrada	GPE	Solvente	Const. Dielétrica ^a	Tempo	Rendimento ^b
1	CN	DMSO	46,7	3h 20min.	68 , >99 %
2	CO ₂ CH ₃	DMSO	46,7	6h 30min.	8 , 96%
3	CN	DMF	37,5	6h 10min.	68 , >99 %
4	CO ₂ CH ₃	DMF	37,5	7h 45min.	8 , 83%
5	CN	Acetonitrila	36,6	7 horas	68 , 90%
6	CO ₂ CH ₃	Acetonitrila	36,6	8 horas	8 , 79%
7	CN	Acetona	20,7	14 horas	68 , 75%
8	CO ₂ CH ₃	Acetona	20,7	17 horas	8 , 72%
9	CN	CH ₂ Cl ₂	7,6	24 horas	68 , 15%
10	CO ₂ CH ₃	CH ₂ Cl ₂	7,6	24 horas	8 , 10%
11	CN	THF	8,9	24 horas	68 , 11%
12	CO ₂ CH ₃	THF	8,9	24 horas	-----

13	CN	Éter Etílico	4,3	24 horas	68 , 12%
14	CO ₂ CH ₃	Éter Etílico	4,3	24 horas	-----

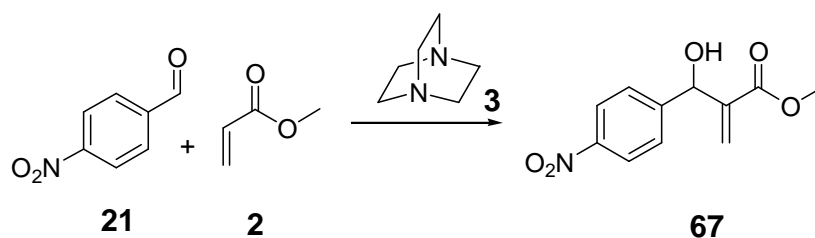
^a os valores para a constante dielétrica são aproximados e foram retirados do manual do Gaussian.

^b valores para produto purificado.

Tabela 14: Resultados sobre a relação entre constante dielétrica e tempos reacionais na reação entre benzaldeído (**6**) e alquenos ativados sob catálise do DABCO (**3**) (100% Mol).

Os resultados obtidos tanto para o *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) (Entrada 1, Tabela 12 e 13) como para o benzaldeído (**6**) (Entradas 1 e 2, Tabela 14) mostram a superioridade do DMSO frente aos demais solventes polares apróticos utilizados neste estudo pois o DMSO é o solvente que apresentou menores tempos reacionais e rendimentos, independente do aldeído ou alqueno ativado utilizado.

Visando diminuir a quantidade de catalisador (DABCO, **3**) utilizado nessas reações, resolvemos observar o efeito de redução da quantidade de DABCO (**3**) nos tempos reacionais. Para isto, escolhemos o solvente polar aprótico que melhor resultado mostrou nos experimentos anteriores (DMSO), para reação entre o *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilato de metila (**2**) sob a catálise de DABCO (**3**), em três diferentes quantidades: 100% Mol, 50% Mol e 10% Mol (Tabela 15).

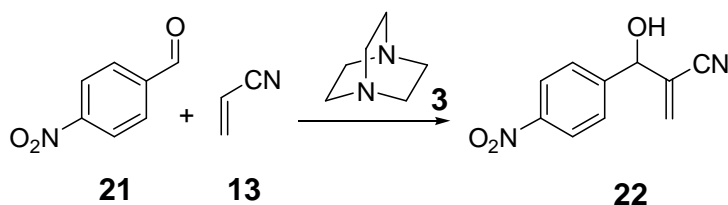


Entrada	%Mol	Tempo	Rendimento ^a
1	100	5h 30 min.	93%
2	50	8h 50min.	84%
3	10	12 horas	71%

^a valores para produto purificado.

Tabela 15: Resultado sobre a relação entre a quantidade de catalisador e tempos reacionais na reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilato de metila (**2**) sob catálise do DABCO (**3**) (X% Mol).

A avaliação do efeito da quantidade de catalisador nos tempos reacionais da reação de Morita-Baylis-Hillman também foi feita para a reação entre o *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e a acrilonitrila (**13**) sob a catálise de DABCO (**3**), em DMSO, e os resultados encontram-se abaixo na Tabela 16.



Entrada	%Mol	Tempo	Rendimento ^a
1	100	50 min.	>99%
2	50	3h 20 min	95%
3	10	6 horas	82%

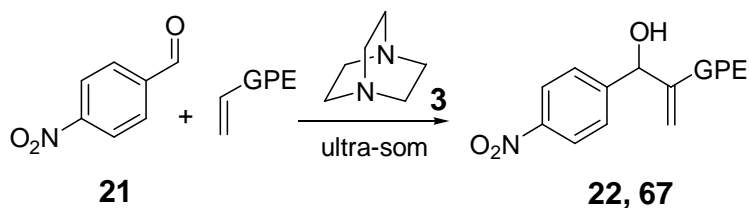
^a valores para produto purificado.

Tabela 16: Resultado sobre a relação entre a quantidade de catalisador e tempos reacionais na reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e a acrilonitrila (**13**) sob catálise do DABCO (**3**) (X% Mol).

Os resultados mostram que a quantidade de catalisador é de fundamental importância para a diminuição dos tempos reacionais, visto que quanto maior a quantidade de catalisador, menor é o tempo de reação (Entradas 1, 2 e 3, Tabelas 15 e 16).

Na tentativa de diminuir ainda mais os tempos reacionais, buscamos observar o conhecido efeito do ultra-som nas reações de Morita-Baylis-Hillman^{20,22} entre *p*-NO₂ benzaldeído e acrilato de metila (**2**) / acrilonitrila (**13**) sob catálise do DABCO (**3**) (Tabela 17). Neste experimento foram utilizados DMSO e DMF como solventes e a quantidade de 100% Mol de DABCO (**3**).

Como podemos observar o ultra-som levou a uma diminuição dos tempos reacionais em todos os casos, exceto na reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilonitrila (**13**) onde DMSO foi usado como solvente (Entrada 1, Tabela 17). Neste caso podemos considerar que o tempo de 1 hora de reação é bem próximo ao obtido para reação na ausência de ultra-som. Os demais casos mostram uma diminuição significativa dos tempos reacionais (Entradas 2, 3 e 4, Tabela 17), sem perda de rendimento.

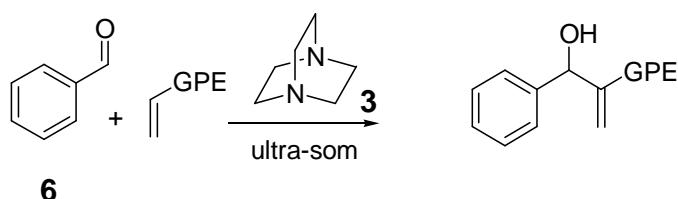


Entrada	GPE	Solvente	Tempo	Rendimento ^a
1	CN	DMSO	1 hora	22 , 93%
2	CO ₂ CH ₃	DMSO	3h 45min.	67 , 89%
3	CN	DMF	50 min.	22 , 90%
4	CO ₂ CH ₃	DMF	3h 10min.	67 , >99%

^a valores para produto purificado.

Tabela 17: Resultados sobre efeito do ultra-som nos tempos reacionais na reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilato de metila (**2**) / acrilonitrila (**13**) sob catálise do DABCO (**3**) (100% Mol).

O mesmo experimento foi repetido para reação entre os alquenos ativados e o benzaldeído (**6**) (Tabela 18), a fim de avaliar o efeito do ultra-som na diminuição dos tempos reacionais quando aldeídos menos reativos estão envolvidos.



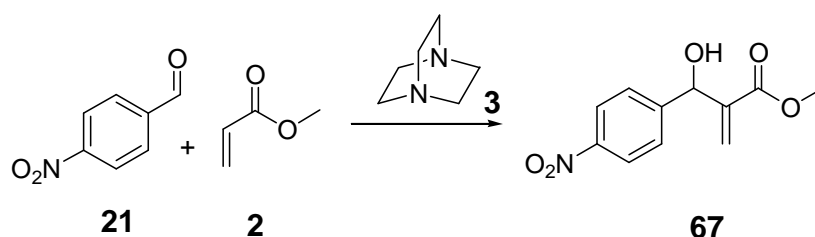
Entrada	GPE	Solvente	Tempo	Rendimento ^a
1	CN	DMSO	3 horas	68 , 91%
2	CO ₂ CH ₃	DMSO	5h 10min.	8 , 87%
3	CN	DMF	4h 45min.	68 , 90%
4	CO ₂ CH ₃	DMF	6h 30 min.	8 , 85%

^a valores para produto purificado.

Tabela 18: Resultados sobre efeito do ultra-som nos tempos reacionais na reação entre benzaldeído (**6**) e acrilato de metila (**2**) / acrilonitrila (**13**) sob catálise do DABCO (**3**) (100% Mol).

Os resultados obtidos na tabela 18 mostram que na reação entre benzaldeído (**6**) e acrilonitrila (**13**) não houve uma diminuição do tempo de reação visto que a reação na ausência de ultra-som (Entrada 1, Tabela 13) leva 3 horas e 20 minutos para chegar a um resultado um pouco superior. No entanto, as entradas 2, 3 e 4 da tabela 18 mostram resultados de diminuição dos tempos reacionais quando comparados com a ausência de ultra-som (Entradas 2, 3 e 4, Tabela 13).

Um outro estudo, sobre a influência da temperatura nos tempos de reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilato de metila (**2**) sob catálise do DABCO (**3**) (100% Mol) na presença de solventes polares apróticos foi investigado.



Entrada	Solvente	Condição	Tempo	Rendimento ^a
---------	----------	----------	-------	-------------------------

1	DMSO	t. a.	5h 30min.	93%
2	DMSO	0°C	1h 30min.	97%
3	DMF	t. a.	5h 30min	86%
4	DMF	0°C	2h 30min.	85%

^a valores para produto purificado.

Tabela 19: Resultados sobre efeito de temperatura nos tempos reacionais na reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilato de metila (**2**) sob catálise do DABCO (**3**) (100% Mol).

Apesar de interessantes esses resultados de diminuição dos tempos reacionais aliados a diminuição da temperatura reacional (Tabela 19), não são extensivos a uma variedade maior de aldeídos e nem muito menos a uma variedade maior de solventes, como por exemplo, acetonitrila, acetona e THF que apresentam o mesmo resultado, independente da temperatura reacional utilizada.

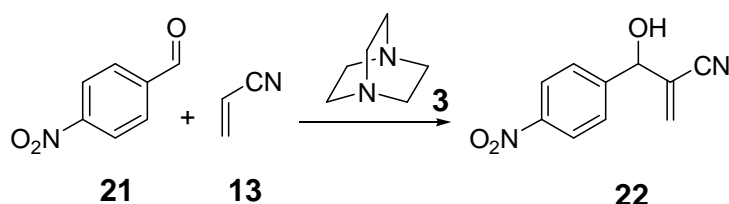
4.1.2 – Influência do uso de solventes próticos na eficiência da reação de Morita-Baylis-Hillman.

Até o momento, havíamos apenas avaliado o efeito de solventes polares apróticos e sua constante dielétrica nos tempos da reação de Morita-Baylis-Hillman. Em seguida, resolvemos avaliar o perfil reacional de solventes polares próticos na reação de Morita-Baylis-Hillman (Tabela 20) entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilonitrila (**13**) sob catálise do DABCO (**3**) (100% Mol).

respeito a rendimento e a tempos reacionais. Além disso, inúmeros sub-produtos são observados, sendo a adição do álcool á dupla ligação do produto de Morita-Baylis-Hillman o principal e já caracterizado por Coelho e colaboradores.²² O único solvente que apresentou um resultado satisfatório foi o *terc*-butanol, que levou ao produto de Morita-baylis-Hillman com 86% de rendimento (Tabela 20, Entrada 6).

A utilização de água como solvente polar prótico para reação de Morita-Baylis-Hillman não foi possível devido a pouca solubilidade dos reagentes neste solvente. Para tentar contornar este fato, optamos por fazer uma combinação entre a água e um solvente polar prótico, com o objetivo de conseguir solubilizar os reagentes. O solvente polar prótico escolhido foi o *terc*-butanol, pois foi aquele que apresentou melhores resultados no ensaio anterior (Tabela 20).

Avaliamos então, o perfil reacional da combinação entre *terc*-butanol e água, em diferentes proporções, na reação de Morita-Baylis-Hillman entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilonitrila (**13**) sob catálise do DABCO (**3**) (100% Mol) (Tabela 21). Começamos os testes com uma proporção de 9 : 1 de *terc*-butanol em relação a água, até chegar em uma proporção de 1 : 9 de *terc*-butanol em relação a água e os resultados encontram-se sumarizados na tabela 21.



Entrada	Solvente	Tempo	Rendimento ^a
1	<i>terc</i> -butanol / água (9:1)	1 hora	94%

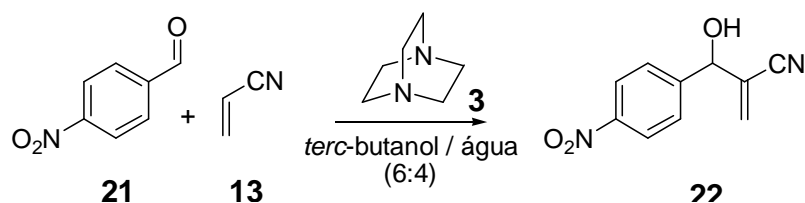
2	<i>tert</i> -butanol / água (8:2)	1 hora	92%
3	<i>tert</i> -butanol / água (7:3)	45 min.	95%
4	<i>tert</i> -butanol / água (6:4)	20 min.	>99%
5	<i>tert</i> -butanol / água (5:5)	2 horas	92%
6	<i>tert</i> -butanol / água (4:6)	6 horas	93%
7	<i>tert</i> -butanol / água (3:7)	7 horas	92%
8	<i>tert</i> -butanol / água (2:8)	-----	-----
9	<i>tert</i> -butanol / água (1:9)	-----	-----

^a valores para produto purificado.

Tabela 21: Resultados sobre efeito da combinação *tert*-butanol / água como solvente em diferentes proporções na reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilonitrila (**13**) sob catálise do DABCO (**3**) (100% Mol).

Como podemos ver na Tabela 21, a combinação de *tert*-butanol / água na proporção de 6 : 4, fez com que a reação de Morita-Baylis-Hillman chegasse ao fim em apenas 20 minutos com um rendimento quantitativo. Esta combinação de solventes faz com que a reação diminua mais da metade do tempo se comparada com a utilização do DMSO, nas mesmas condições reacionais (Tabela 13, Entrada 1). O aumento da quantidade de água em relação ao *tert*-butanol (Tabela 21, Entradas 8 e 9) fez com que houvesse uma alteração na solubilidade dos reagentes impedindo o progresso da reação.

A utilização de *tert*-butanol / água na proporção 6 : 4 levou a tempos reacionais tão curtos que resolvemos avaliar como a diminuição da quantidade de catalisador iria influenciar o tempo reacional (Tabela 22).



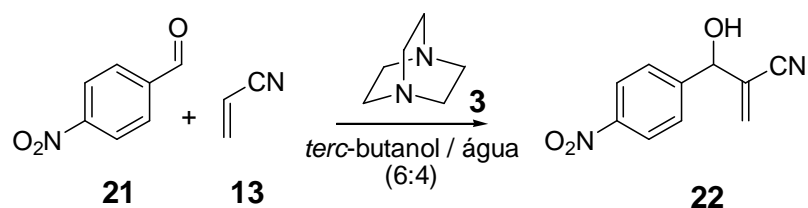
Entrada	% Mol	Tempo	Rendimento ^a
1	100	20 min.	>99%
2	50	1h 30min.	>99%
3	10	12 horas	90%

^a valores para produto purificado.

Tabela 22: Resultados sobre efeito da quantidade de catalisador na combinação *tert*-butanol / água (6:4) na reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (21) e acrilonitrila (13) sob catálise do DABCO (3).

Como esperado, a diminuição da quantidade de catalisador utilizado na reação de Morita-Baylis-Hillman, levou a um aumento dos tempos reacionais, porém, esses tempos ainda são bastante inferiores a aqueles obtidos com solventes polares apróticos (Tabela 16, Entradas 2 e 3).

A utilização de ultra-som em conjunto com a combinação de solventes também foi avaliada e os resultados encontram-se na tabela 23.



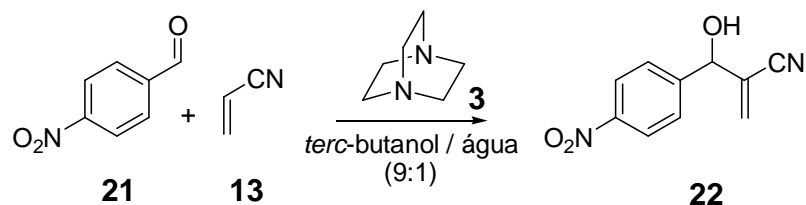
Entrada	% Mol	Condição	Tempo	Rendimento ^a
1	100	t. a.	20 min.	>99%
2	100	Ultra-som	20 min.	>99%
3	50	t. a.	1h 30min.	>99%
4	50	Ultra-som	40 min.	>99%
5	10	t. a.	12 horas	90%
6	10	Ultra-som	2h 30min.	93%

^a valores para produto purificado.

Tabela 23: Resultados sobre efeito da quantidade de catalisador na combinação *tert*-butanol / água (6:4) e ultra-som na reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilonitrila (**13**) sob catálise do DABCO (**3**).

Os resultados mostram que com a utilização de 100% Mol de DABCO (Tabela 23, Entradas 1 e 2), não há variação do tempo reacional, uma pequena diminuição do tempo reacional foi encontrada para a reação com 50% Mol de catalisador (Tabela 23, Entradas 3 e 4). A grande diferença de tempos reacionais porém, aconteceu para reação com 10% Mol de catalisador (Tabela 23, Entradas 5 e 6) onde a reação que demorava 12 horas para chegar ao fim, processou-se em apenas 2 horas e 30 minutos com o auxílio do ultra-som. É importante notar

que este mesmo efeito pode ser observado para a combinação de solventes *tert*-butanol / água (9 : 1) com diferentes quantidades de catalisador (Tabela 24).

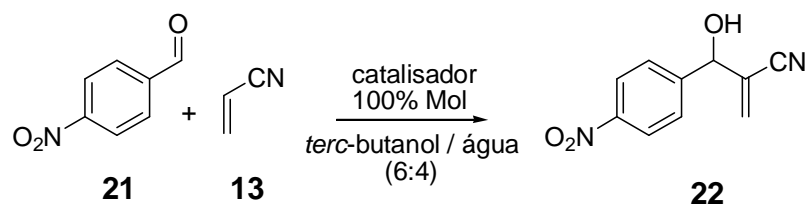


Entrada	% Mol	Condição	Tempo	Rendimento ^a
1	100	t. a.	1 hora	94%
2	100	Ultra-som	1 hora	>99%
3	50	t. a.	3h 40min.	90%
4	50	Ultra-som	2h 30min.	89%
5	10	t. a.	18 horas	87%
6	10	Ultra-som	6h 20min.	91%

^a valores para produto purificado.

Tabela 24: Resultados sobre efeito da quantidade de catalisador na combinação *tert*-butanol / água (9:1) e ultra-som na reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (21) e acrilonitrila (13) sob catálise do DABCO (3).

A associação entre *tert*-butanol e água como solvente para reação de Morita-Baylis-Hillman gerou resultados tão interessantes que resolvemos observar o perfil desta reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (21) e acrilonitrila (13) com *tert*-butanol / água (6:4) na presença de outros catalisadores (Tabela 25).



Entrada	Catalisador	Tempo	Rendimento ^a
1	DABCO	20 min	>99%
2	Trietilamina	3 horas	>99%
3	Imidazol	24 horas	37%
4	DMAP	24 horas	51%
5	HMT	24 horas	60%
6	DBU	24 horas	37%

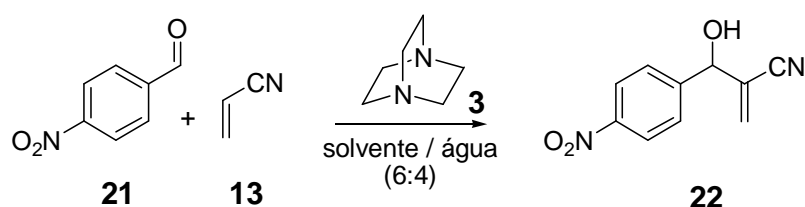
^a valores para produto purificado.

Tabela 25: Resultados sobre efeito do catalisador na combinação *terc*-butanol / \acute{a}gua (6:4) na rea\c{c}o\~{e}o entre *p*-NO₂ benzalde\i{d}o (21) e acrilonitrila (13).

A Tabela 25 revela que o DABCO \e{e} o catalisador de escolha para este tipo de solvente visto que a rea\c{c}o\~{e}o chega ao fim na sua presen\c{c}a em apenas 20 minutos (Tabela 25, Entrada 1) enquanto que outras aminas terci\~{a}rias (Imidazol, DMAP, HMT e DBU) precisam de 24 horas para atingirem um rendimento muito inferior a cat\~{a}lise com DABCO (Tabela 25, Entradas 2, 3, 4, 5 e 6). Ainda n\~{a}o temos uma racionaliza\c{c}o\~{e}o para este fato.

Visto que a \acute{a}gua desempenha um papel importante na diminui\c{c}o\~{e}o dos tempos reacionais quando combinado a um solvente org\~{a}nico e que o DABCO \e{e} o

catalisador de escolha para estas condições, procuramos então aplicar a metodologia encontrada para outros tipos de solvente, ou seja, combinar diferentes solventes orgânicos com água na proporção 6 : 4 na presença de DABCO. Os solventes escolhidos foram aqueles que apresentaram melhores resultados no começo de nosso trabalho (DMSO, DMF e Acetonitrila) e os resultados encontram-se na Tabela 26 a seguir.



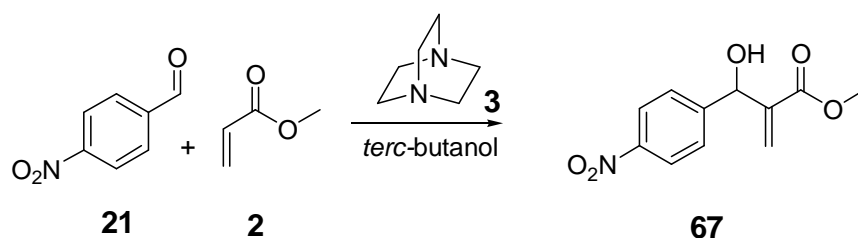
Entrada	Solvente	Tempo	Rendimento ^a
1	DMSO (seco)	30 min.	>99%
2	DMF	30 min.	>99%
3	Acetonitrila	45 min.	>99%

^a valores para produto purificado.

Tabela 26: Resultados sobre efeito do solvente na combinação com água (6:4) na reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (21) e acrilonitrila (13) sob catálise de DABCO (3) (100% Mol).

A associação entre os solventes polares apróticos e a água levou a uma grande diminuição dos tempos reacionais principalmente para as reações onde DMF e acetonitrila foram usados (Tabela 13, Entradas 2 e 3 *versus* Tabela 26,

A adição de água mostrou também uma boa redução dos tempos reacionais para reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilato de metila (**2**) sob catálise de DABCO (**3**) (100% Mol). DMSO, DMF e acetonitrila, tiveram tempos de reação menores na associação com a água (Tabela 27, Entradas 1, 2 e 3) do que na sua ausência da mesma (Tabela 12, Entradas 1, 2 e 3). O *terc*-butanol associado a água também apresentou uma diminuição do tempo reacional (Tabela 27, Entrada 4) quando comparado ao resultado da sua reação na ausência de água, Tabela 28 abaixo.



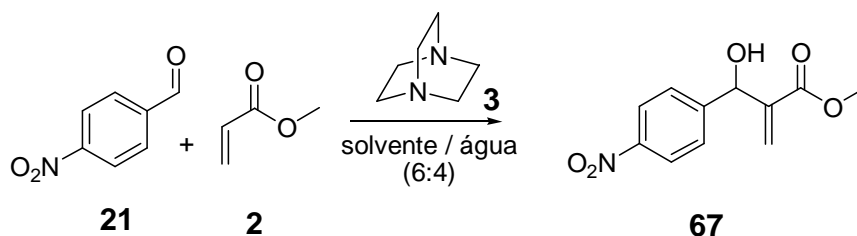
Entrada	Tempo	Rendimento ^a
1	16 horas	93%

^a valores para produto purificado.

Tabela 28: Resultados sobre a utilização de *terc*-butanol como solvente para reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilato de metila (**2**) sob catálise de DABCO (**3**) (100% Mol).

Como os resultados da reação de Morita-Baylis-Hillman entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilato de metila (**2**) sob catálise de DABCO (**3**) (100% Mol) em solventes orgânicos associados à água foi satisfatório, resolvemos então

averiguar se a diminuição da temperatura reacional poderia fornecer um tempo de reação mais curto (Tabela 29), assim como foi observado anteriormente para outros sistemas (Tabela 19).



Entrada	Solvente	Condição	Tempo	Rendimento ^a
1	DMSO	0°C	1h 15min.	89%
2	DMF	0°C	1h 45min.	93%
3	<i>tert</i> -butanol	0°C	3h 15min.	95%

^a valores para produto purificado.

Tabela 29: Resultados sobre a utilização de solventes associados à água na proporção (6:4) para reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilato de metila (**2**) sob catálise de DABCO (**3**) (100% Mol) a 0°C.

Os dados da Tabela 29 corroboram os resultados encontrados por nosso grupo,¹⁵² assim como por Leahy,³¹ sobre o efeito da diminuição da temperatura na diminuição dos tempos reacionais (Entradas 1, 2 e 3 versus Tabela 28, Entradas 1, 2 e 4).

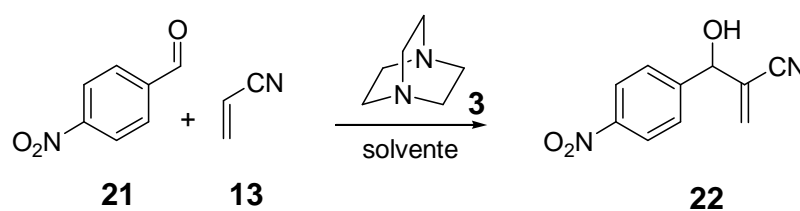
Uma tabela mais completa sobre o efeito de temperatura na reação de Morita-Baylis-Hillman entre *p*-NO₂ benzaldeído (**6**) e acrilato de metila (**2**) sob catálise de DABCO (**3**) (100% Mol) a 0°C encontra-se abaixo (Tabela 30).

14	<i>tert</i> -butanol/água (6:4)	0°C	3h 15min.	95%
15	Acetonitrila	t. a.	5h 30min	90%
16	Acetonitrila	0°C	5h 30min	92%

^a valores para produto purificado. ^b acrilato de metila em excesso

Tabela 30: Resultados comparativos sobre a utilização de diversos solventes a 0°C para reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilato de metila (**2**) sob catálise de DABCO (**3**) (100% Mol).

É importante notar que a acetonitrila (Tabela 30, Entradas 15 e 16) não apresentou mudança nos tempos reacionais com a diminuição da temperatura, diferentemente do que ocorreu para todos os outros solventes estudados. O mesmo estudo comparativo foi feito para as reações entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilonitrila (**13**) sob catálise de DABCO (**3**) (100% Mol) e os resultados encontram-se na Tabela 31.



Entrada	Solvente	Temperatura	Tempo	Rendimento ^a
1	s/ solvente ^b	t. a.	4 horas	95%
2	s/ solvente ^b	0°C	14 horas	97%

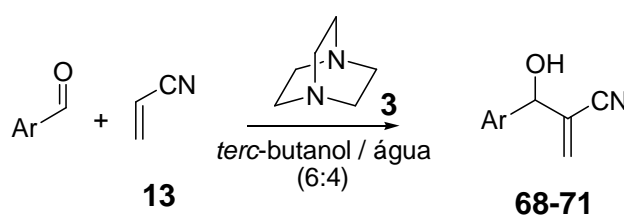
3	DMSO	t. a.	50 min.	>99%
4	DMSO	0°C	50 min.	>99%
5	DMSO/água (6:4)	t. a.	30 min.	>99%
6	DMSO/água (6:4)	0°C	1h 15min.	95%
7	DMF	t. a.	1h 45min.	>99%
8	DMF	0°C	1h 45min.	95%
9	DMF/água (6:4)	t. a.	30 min.	>99%
10	DMF/água (6:4)	0°C	3 horas	97%
11	<i>tert</i> -butanol	t. a.	4 horas	86%
12	<i>tert</i> -butanol	0°C	5h 10min.	91%
13	<i>tert</i> -butanol/água (6:4)	t. a.	20 min.	>99%
14	<i>tert</i> -butanol/água (6:4)	0°C	3h 30min.	92%
15	Acetonitrila	t. a.	1h 20min.	>99%
16	Acetonitrila	0°C	2h 45min.	93%

^a valores para produto purificado. ^b acrilato de metila em excesso

Tabela 31: Resultados comparativos sobre a utilização de diversos solventes a 0°C para reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilonitrila (**13**) sob catálise de DABCO (**3**) (100% Mol).

Através do estudo realizado foi possível observar que a escolha do solvente é de fundamental importância para o sucesso da reação de Morita-Baylis-Hillman. Diferentes reagentes apresentam diferentes reatividades nos solventes utilizados, onde o que parece a condição ótima para determinado tipo de reagente (Tabela 31, Entrada 13), pode ser muito ruim para outro tipo de reagente (Tabela 30, Entrada 13).

Tendo isto em mente, com base no estudo feito anteriormente, resolvemos aplicar a mistura de solventes que melhor resultados forneceu nas reações entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilonitrila (**13**), em reações com outros aldeídos (Tabela 32).

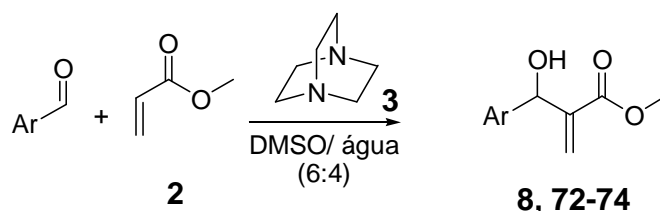


Entrada	Alde\u00eddo	Tempo	Rendimento ^a
1	Benzalde\u00eddo	2h 15min.	68 , 92%
2	3-metoxi-4-hidroxi-benzalde\u00eddo	12 horas	69 , 87%
3	2-metoxi-benzalde\u00eddo	7 horas	70 , 89%
4	Naftalde\u00eddo	7h 45min.	71 , 91%

^a valores para produto purificado.

Tabela 32: Resultados sobre a utiliza\u00e7\u00e3o de *tert*-butanol / \u00e1gua (6:4) para rea\u00e7\u00e3o entre diversos alde\u00eddos e acrilonitrila (**13**) sob cat\u00e1lise de DABCO (**3**) (100% Mol).

O mesmo procedimento foi adotado para as reações entre diversos aldeídos e o acrilato de metila (**2**) (Tabela 33).



Entrada	Aldeído	Tempo	Rendimento ^a
1	Benzaldeído	3h 30min.	8 , 95%
2	Piperonal	15 horas	72 , 88%
3	4-metil-benzaldeído	8 horas	73 , 66%
4	Naftaldeído	12 horas.	74 , 95%

^a valores para produto purificado.

Tabela 33: Resultados sobre a utilização de DMSO / água (6:4) para reação entre diversos aldeídos e acrilato de metila (**2**) sob catálise de DABCO (**3**) (100% Mol).

Com isso, obtivemos duas eficientes condições para reação de Morita-Baylis-Hillman dependendo da reatividade do alqueno ativado a ser utilizado. As combinações de solventes com água, principalmente DMSO e *tert*-butanol, forneceram na maioria dos casos melhores resultados do que a mesma reação na ausência de água, mostrando desta maneira que a água desempenha um importante papel no curso reacional. A utilização de solventes polares apróticos

sempre forneceu melhores resultados do que a utilização de solventes polares próticos no estudo realizado.

Uma racionalização para o comportamento da água pode ser baseado nos modelos de estado de transição de Aggarwal e colaboradores⁹¹ em que há participação de solventes próticos, comentado na introdução deste trabalho (Esquema 11), e que pode ser adaptado para a água como vemos a seguir na figura 15 onde a água pode atuar ativando o aldeído através de ligações de hidrogênio ou catalisado a etapa de eliminação da amina terciária.

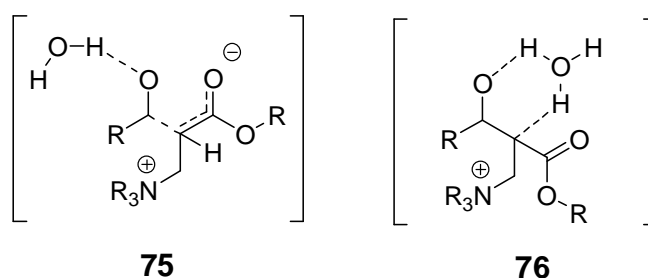


Figura 15: Papel da água no mecanismo de Morita-Baylis-Hillman.

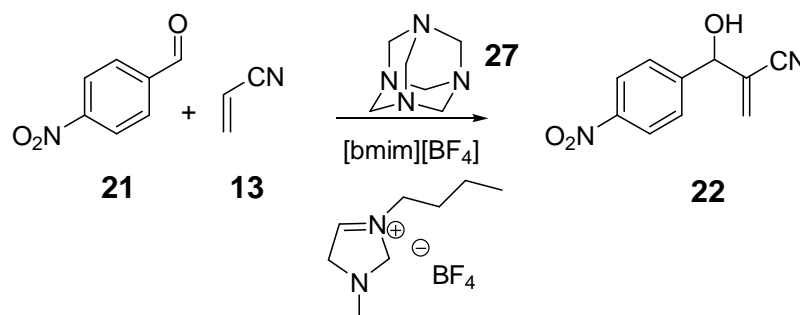
4.1.3 – Influência do uso de líquidos iônicos na eficiência da reação de Morita-Baylis-Hillman.

Além de trabalhar na busca por novas condições reacionais que pudessem aumentar a eficiência da reação de Morita-Baylis-Hillman, nosso grupo também procurou por novos catalisadores para reação de Morita-Baylis-Hillman. Em um trabalho anterior a esta tese, trabalhamos na busca por condições reacionais que permitissem a utilização do HMT como catalisador eficiente para a

reação de Morita-Baylis-Hillman. Os adutos de Morita-Baylis-Hillman obtidos nesse estudo apresentaram atividade anti-malarial.⁶⁸

Baseado nesses resultados e em estudos da literatura, imaginamos que a utilização de líquidos iônicos derivados do metil imidazolônio como meio reacional para reações de Morita-Baylis-Hillman catalisadas por HMT (hexametenotetramina, **27**), poderiam fornecer resultados melhores do que aqueles obtidos com solventes usuais. É conhecido que líquidos iônicos aceleram a velocidade de reação de Morita-Baylis-Hillman.^{22,40,46,47,50,51,119,143} Cabe ressaltar que estes líquidos iônicos não haviam ainda sido aplicados nas reações com HMT (**27**). Já havíamos observado anteriormente⁶⁸ que a utilização de 100% Mol de HMT era necessário para obtenção de melhores resultados, porém resolvemos reavaliar este parâmetro para as novas condições abordadas.

O estudo começou com a reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilonitrila (**13**) com diferentes quantidades de HMT (**27**), sendo utilizado como solvente o [bmim][BF₄].



Entrada	% Mol de 27	Tempo	Rendimento ^a
1	100	24 horas	85%
2	50	52 horas	82%

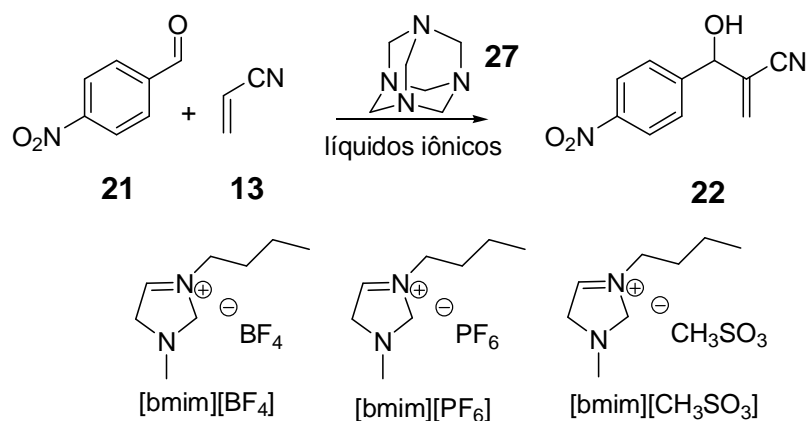
3	10	72 horas	90%
---	----	----------	-----

^a valores para produto purificado.

Tabela 34: Resultados sobre a utilização de [bmim][BF₄] para reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilonitrila (**13**) com diferentes quantidades de HMT (**27**).

Os resultados apresentados na tabela 34 mostram que apesar dos rendimentos permanecerem próximos, independente da quantidade de HMT utilizado, um menor tempo reacional foi obtido pelo uso de 100% mol de HMT (**27**). Isto fez com que decidíssemos utilizar a quantidade de 100% Mol para as reações na presença de líquidos iônicos.

Baseados nos resultados anteriores, resolvemos avaliar o desempenho de outros líquidos iônicos para a mesma reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilonitrila (**13**) sob catálise do HMT (**27**) (100% Mol).



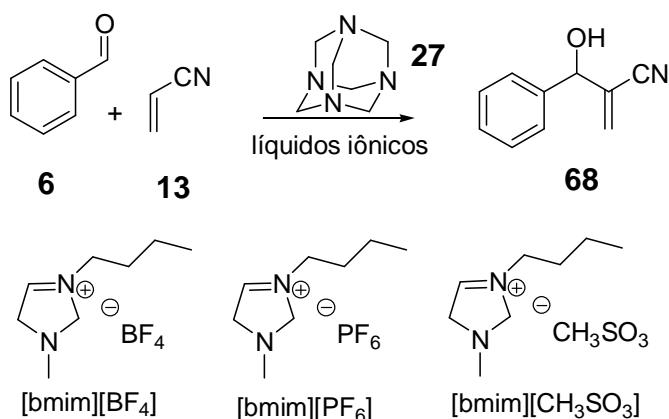
Entrada	Líquido Iônico	Tempo	Rendimento ^a
1	[bmim][BF ₄]	24 horas	85%

2	[bmim][PF ₆]	48 horas	73%
3	[bmim][CH ₃ SO ₃]	96 horas	37%

^a valores para produto purificado.

Tabela 35: Resultados sobre a utilização de diferentes líquidos iônicos para reação entre *p*-NO₂benzaldeído (**21**) e acrilonitrila (**13**) sob catalise do HMT (**27**)(100% Mol).

Diferentemente do que é observado na literatura para reações de Morita-Baylis-Hillman catalisadas por DABCO (**3**), onde o líquido iônico [bmim][PF₆] é o mais eficiente, as reações catalisadas por HMT (**27**) obtiveram melhores resultados quando na presença do líquido iônico [bmim][BF₄]. Este fato se repete independente do aldeído utilizado ou do alqueno ativado, como podemos ver na Tabela 36 e 37 abaixo.

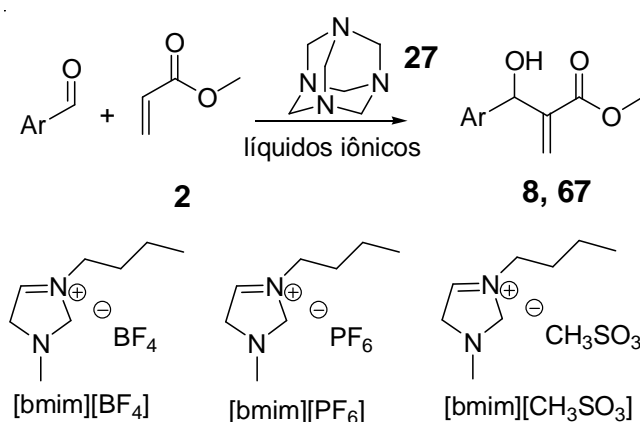


Entrada	Aldeído	Líquido Iônico	Tempo	Rendimento ^a
1	benzaldeído	[bmim][BF ₄]	48 horas	66%
2	benzaldeído	[bmim][PF ₆]	48 horas	63%

3	benzaldeído	[bmim][CH ₃ SO ₃]	96 horas	12%
---	-------------	--	----------	-----

^a valores para produto purificado.

Tabela 36: Resultados sobre a utilização de diferentes líquidos iônicos para reação entre benzaldeído (**6**) e acrilonitrila (**13**) sob catalise do HMT (**27**) (100% Mol).



Entrada	Aldeído	Líquido iônico	Tempo	Rendimento ^a
1	benzaldeído	[bmim][BF ₄]	48 horas	8 , 63%
2	benzaldeído	[bmim][PF ₆]	50 horas	8 , 67%
3	benzaldeído	[bmim][CH ₃ SO ₃]	96 horas	8 , 20%
4	<i>p</i> -NO ₂ benzaldeído	[bmim][BF ₄]	36 horas	67 , 72%
5	<i>p</i> -NO ₂ benzaldeído	[bmim][PF ₆]	48 horas	67 , 65%
6	<i>p</i> -NO ₂ benzaldeído	[bmim][CH ₃ SO ₃]	96 horas	67 , 26%

^a valores para produto purificado.

Tabela 37: Resultados sobre a utilização de diferentes líquidos iônicos para reação entre diferentes aldeídos com acrilato de metila (**2**) sob catalise do HMT (**27**) (100% Mol).

Os resultados obtidos mostram que para as reações de Morita-Baylis-Hillman catalisadas por HMT (**27**) a utilização do [bmim][BF₄] é a melhor escolha pois leva aos adutos em tempos reacionais menores, em comparação com os demais, e rendimentos satisfatórios. Para uma maior aplicabilidade desta metodologia, a reciclagem do meio reacional (líquido iônico) também foi avaliada para reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilonitrila (**13**) sob catálise do HMT (**27**) (100% Mol). O processo de reciclagem mostrou que o líquido iônico mesmo após 3 ciclos ainda fornecia rendimentos próximos aos iniciais, possibilitando assim a reutilização do mesmo. Estes resultados foram publicados recentemente.

153

Entrada	Ciclo	Rendimento ^a
1	1	85%
2	2	77%
3	3	79%

^a valores para produto purificado.

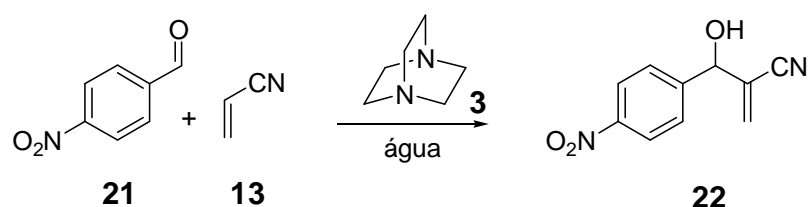
Tabela 38: Rendimentos obtidos após reciclagem do líquido iônico na reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilonitrila (**13**) sob catalise do HMT (**27**) (100% Mol).

Apesar dos resultados com HMT (**27**) serem satisfatórios, resolvemos voltar a trabalhar com o DABCO (**3**), mais eficiente, em busca de uma metodologia que fornecesse os adutos de Morita-Baylis-Hillman em ótimos rendimentos e tempos reacionais curtos.

4.1.4 – Influência do uso de microondas na eficiência da reação de Morita-Baylis-Hillman.

A água e os líquidos iônicos chamaram bastante a nossa atenção devido aos resultados obtidos e a facilidade e segurança de se trabalhar com esses solventes. Desse modo resolvemos aliar estes solventes, à técnica de microondas com o objetivo de diminuir os tempos reacionais da reação de Morita-Baylis-Hillman.^{23,24,154-158}

Começamos este estudo utilizando apenas água como solvente. Apesar dos reagentes não serem solúveis em água, vislumbramos que através da técnica de microondas esta solubilidade poderia ser alterada. Para isto, fizemos a reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilonitrila (**13**) sob catalise do DABCO (**3**) em diferentes quantidades.



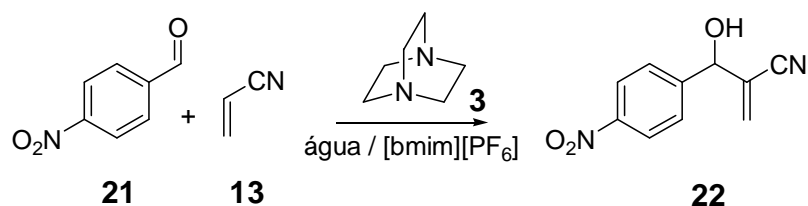
Entrada	% Mol	Tempo	Rendimento ^a
1	100	10 min.	> 99%
2	50	17 min.	> 99%
3	10	29 min.	> 99%

^a valores para produto purificado.

Tabela 39: Utilização de microondas com água como solvente na reação entre *p*-NO₂benzaldeído (**21**) e acrilonitrila (**13**) sob catalise do DABCO (**3**) em diferentes quantidades.

Os resultados obtidos foram excelentes, pois até então a água não havia sido utilizada como solvente para a reação de Morita-Baylis-Hillman levando a formação dos produtos desejados em rendimentos quantitativos e tempos reacionais extremamente curtos. Porém, novamente observamos que a utilização de quantidades estequiométricas de DABCO (**3**) são necessárias para diminuição do tempo reacional.

Com esses resultados em mãos, resolvemos buscar uma combinação entre água e líquido iônico, onde pudéssemos usar a menor quantidade possível de líquido iônico, que levasse a uma diminuição ainda maior dos tempos reacionais. Começamos nosso estudo através da reação entre *p*-NO₂benzaldeído (**21**) e acrilonitrila (**13**) sob catalise do DABCO (**3**) (100% Mol) em diferentes misturas de água e [bmim][PF₆]. Escolhemos este líquido iônico como co-solvente, pois é conhecido na literatura que este solvente fornece melhores resultados do que os demais.



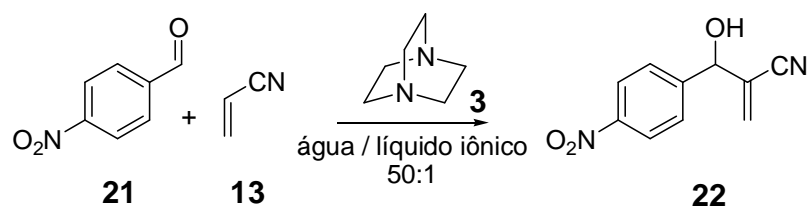
Entrada	Água / Líquido Iônico	Tempo	Rendimento ^a
1	1 : 1	10 min.	> 99%
2	5 : 1	3 min.	> 99%
3	50 : 1	3 min.	> 99%

^a valores para produto purificado.

Tabela 40: Utilização de microondas com água / [bmim][PF₆] na reação entre *p*-NO₂benzaldeído (**21**) e acrilonitrila (**13**) sob catalise do DABCO (**3**) (100% Mol).

Os resultados acima nos mostram que a combinação de água / líquido iônico na proporção 50 : 1 (Tabela 40, Entrada 3) leva a diminuição do tempo reacional por mais da metade quando comparada com a utilização de água sem a adição de líquido iônico (Tabela 39, Entrada 1).

O aparelho de microondas também nos permite utilizar pressão durante a realização das reações. Sendo assim, resolvemos verificar como a pressão (40 *psi*) aliada á irradiação de microondas poderia influenciar nos tempos da reação de Morita-Baylis-Hillman.

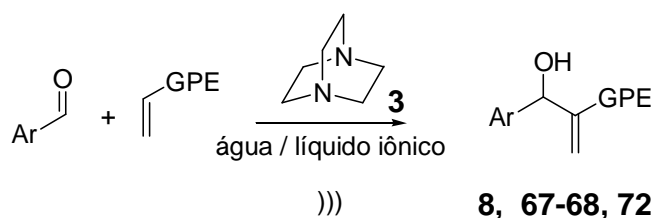


Entrada	Líquido Iônico	Tempo	Rendimento ^a
1	[bmim][BF ₄]	50 seg.	>99 %
2	[bmim][PF ₆]	20 seg.	>99 %

^a valores para produto purificado.

Tabela 41: Utilização de microondas e pressão (40 *psi*) com água / líquido iônico na reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilonitrila (**13**) sob catalise do DABCO (**3**) (100% Mol).

Os resultados obtidos apontam que a mistura entre água e o líquido iônico [bmim][PF₆] na proporção 50:1 é a ideal para as reações entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilonitrila (**13**) sob catálise do DABCO (**3**) (100% Mol). Esta metodologia foi então aplicada a outros aldeídos e alquenos ativados com o objetivo de expandir o escopo do método. Vale lembrar que neste estudo utilizou-se o tempo máximo de 1 hora para todas as reações.



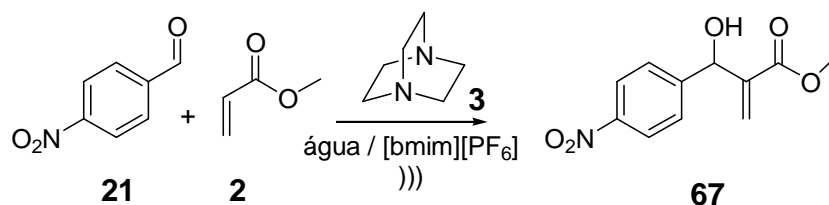
Entrada	Aldeído	GPE	Líquido Iônico	Tempo	Rendimento ^a
1	<i>p</i> -NO ₂ benzaldeído	CO ₂ CH ₃	[bmim][BF ₄]	1 hora	67 , 36%

2	<i>p</i> -NO ₂ benzaldeído	CO ₂ CH ₃	[bmim][PF ₆]	1 hora	67 , 90%
3	benzaldeído	CO ₂ CH ₃	[bmim][PF ₆]	1 hora	8 , 58%
4	benzaldeído	CN	[bmim][PF ₆]	1 hora	8 , 70%
5	piperonal	CO ₂ CH ₃	[bmim][PF ₆]	1 hora	72 , 35%

^a valores para produto purificado.

Tabela 42: Utilização de microondas com água / líquido iônico na reação entre diversos aldeídos e alquenos ativados sob catalise do DABCO (**3**) (100% Mol).

Os resultados apresentados nas entradas 1 e 2 da tabela 42 mostram que as reações com acrilato de metila também fornecem resultados superiores na presença do líquido iônico [bmim][PF₆], o que fez com que utilizássemos somente este líquido iônico para as reações entre acrilato de metila e outros aldeídos.



Entrada	Tempo	Rendimento ^a
1	1 hora.	67%

^a valores para produto purificado.

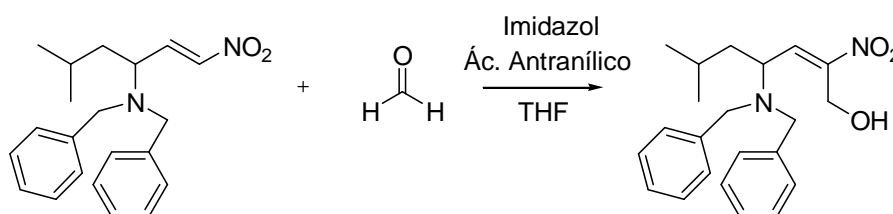
Tabela 43: Utilização de microondas com água / [bmim][PF₆] na reação entre *p*-NO₂ benzaldeído (**21**) e acrilato de metila (**2**) sob catalise do DABCO (**3**) (100% Mol).

4.1.5 – Aplicação das condições reacionais estudadas na reação de Morita-Baylis-Hillman entre aldeídos e nitro olefinas.

As avaliações metodológicas feitas durante este trabalho de tese objetivaram também a aplicação em reações de Morita-Baylis-Hillman enantiosseletivas, envolvendo uma nitroolefina enantiopura derivada do aminoácido L-(+)-Leucina e aldeídos (aromáticos e alifáticos), sob catálise de DABCO (**3**). Cabe ressaltar que só existem 2 relatos na literatura sobre o uso de nitroolefinas na reação de Morita-Baylis-Hillman.

A nitroolefina é sintetizada em 5 etapas em 81% de rendimento global a partir da L-(+)-Leucina segundo metodologia recentemente descrita no laboratório.

Antes de aplicar as condições reacionais desenvolvidas por nós neste trabalho de tese, resolvemos reproduzir as mesmas condições reacionais descritas por Rastogi e colaboradores ⁸⁵ para os substratos que desejávamos. As condições reacionais empregavam o uso de THF como solvente, solução aquosa de formaldeído 36%, 10% Mol de ácido antranílico como co-catalisador e imidazol como catalisador (100% Mol), à temperatura ambiente.



Entrada	Tempo	Rendimento ^a
---------	-------	-------------------------

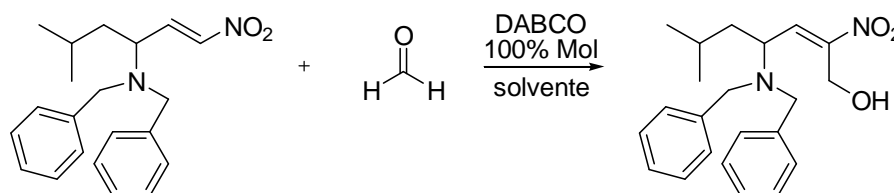
1	3 semanas	-----
---	-----------	-------

^a Material de partida recuperado.

Tabela 44: Resultados obtidos pela utilização da metodologia desenvolvida por Rastogi e colaboradores.

Após três semanas de reação, não foi observada formação de qualquer produto. A reação foi isolada e todo material de partida foi recuperado. O procedimento foi repetido, agora na presença de 100% Mol de DABCO (**3**), sendo obtido um resultado semelhante. Com estes resultados insatisfatórios, resolvemos então partir para as condições reacionais otimizadas por nosso grupo.

O resultado desta avaliação encontra-se na Tabela 47 a seguir.



Entrada	Solvente	Aditivo (ác. antranílico)	Tempo	Rendimento ^a
1	DMSO	-----	2 semanas	-----
2	DMSO	10 % Mol	2 semanas	-----
3	DMSO / água ¹	-----	2 semanas	-----
4	DMSO / água ¹	10 % Mol	2 semanas	-----
5	<i>ter</i> -butanol / água ²	-----	2 semanas	-----

6	<i>ter</i> -butanol / água ²	10 % Mol	2 semanas	-----
7	[bmim][PF ₆]	-----	2 semanas	-----
8	[bmim][PF ₆]	10 % Mol	2 semanas	-----

^{1 e 2} Foram utilizadas proporções solvente / água de 6:4, sendo a água proveniente da solução

36% de formaldeído. ^a Material de partida recuperado.

Tabela 45: Resultados obtidos pela utilização das metodologias desenvolvidas por nosso grupo.

Novamente, nenhuma das condições reacionais testadas levou a formação do produto de Morita-Baylis-Hillman, sendo o material de partida recuperado após 2 semanas de reação.

A técnica de microondas também foi testada, porém após 20 minutos de reação a placa cromatográfica evidenciava vários produtos, provavelmente oriundos da polimerização da nitroolefina (Figura 16).

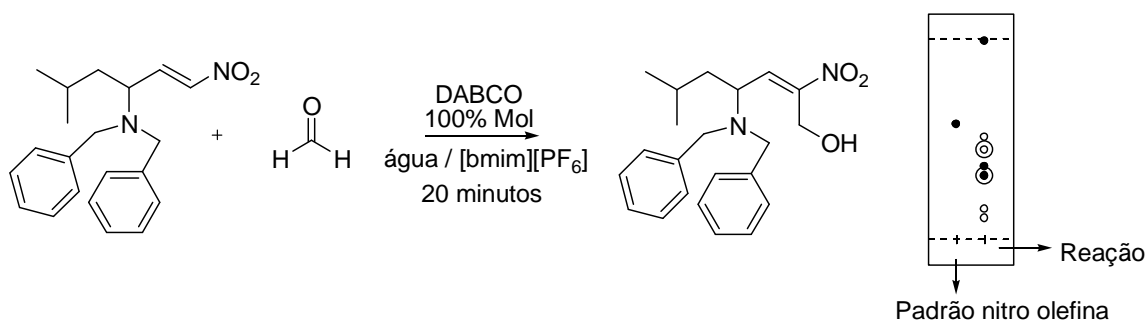


Figura 16: Utilização de microondas na reação com nitro olefinas.

Outros aldeídos também foram testados como o *p*-NO₂ benzaldeído e o butanal, mas ambos levaram aos mesmos resultados obtidos anteriormente. Esses resultados evidenciaram que a nitroolefina mostrou-se bastante estável nas condições reacionais empregadas, visto que não houve formação de produtos de polimerização, porém, não foi reativa sob as condições utilizadas por nós.

4.1.6 – Resultados da avaliação farmacológica de alguns adutos de Morita-Baylis-Hillman.

Apesar do resultado insatisfatório com relação à utilização das nitroolefinas, a síntese de diversos adutos de Morita-Baylis-Hillman despertou o interesse na avaliação da atividade farmacológica dessas moléculas. A atividade anti-malarial dos adutos de Morita-Baylis-Hillman já havia sido avaliada por Kundu e colaboradores, entre outros.¹⁵⁹⁻¹⁶¹

Nosso grupo, em duas colaborações independentes, com a Professora Bartira Rossi-Bergmann do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro e com a Professora Tânia M. S. Silva do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Universidade Federal da Paraíba, optou por avaliar a atividade farmacológica dos adutos de Morita-Baylis-Hillman contra doenças tropicais, especificamente leishmaniose e esquistossomose.

O grupo da Professora Bartira Rossi-Bergmann ficou responsável pela avaliação da atividade leishmanicida dos adutos de Morita-Baylis-Hillman. Entre

todos os adutos testados, três apresentaram alta atividade e baixa toxicidade (Figura 16) quando comparado à droga de referência (pentostan), sendo classificados com potenciais agentes leishmanicida.¹⁶²

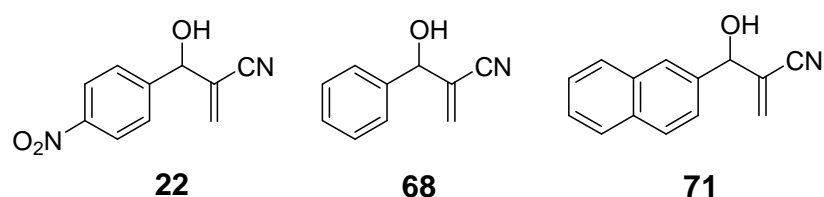


Figura 17: Adutos de Morita-Baylis-Hillman com maior atividade leishmanicida.

A avaliação da atividade contra esquistossomose foi feita pelo grupo da Professora Tânia M. S. Silva, avaliando a capacidade dos adutos de Morita-Baylis-Hillman em matar o caramujo (*Biomphalaria glabrata*) vetor desta doença (atividade moluscida). Entre todos os adutos testados, dois (Figura 17) apresentaram resultados que os classificam como possíveis agentes contra o caramujo (*Biomphalaria glabrata*) vetor da esquistossomose.

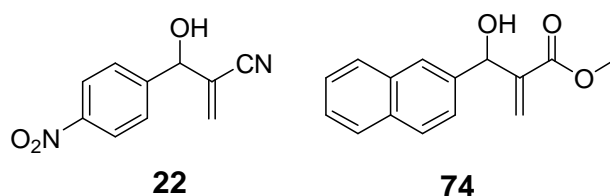


Figura 18: Adutos de Morita-Baylis-Hillman com maior atividade moluscida.

4.1.7 – Uso do RMN ^1H na tentativa de observar a formação do enolato da reação de Morita-Baylis-Hillman.

Durante estes estudos metodológicos sempre procurávamos por evidências mecanísticas para a reação de Morita-Baylis-Hillman. Alguns experimentos de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) foram feitos com o objetivo de tentar evidenciar o enolato, responsável pela segunda etapa desta reação. Como o DABCO **3** é simétrico e apresenta apenas 1 sinal de hidrogênio no RMN, quando há a formação do enolato esses hidrogênios agora estarão em ambientes químicos diferentes e conseqüentemente apresentarão deslocamentos químicos distintos (Figura 18).

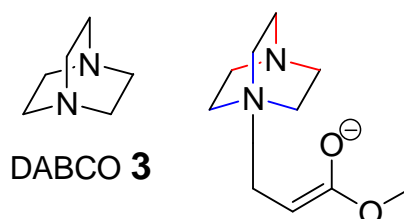
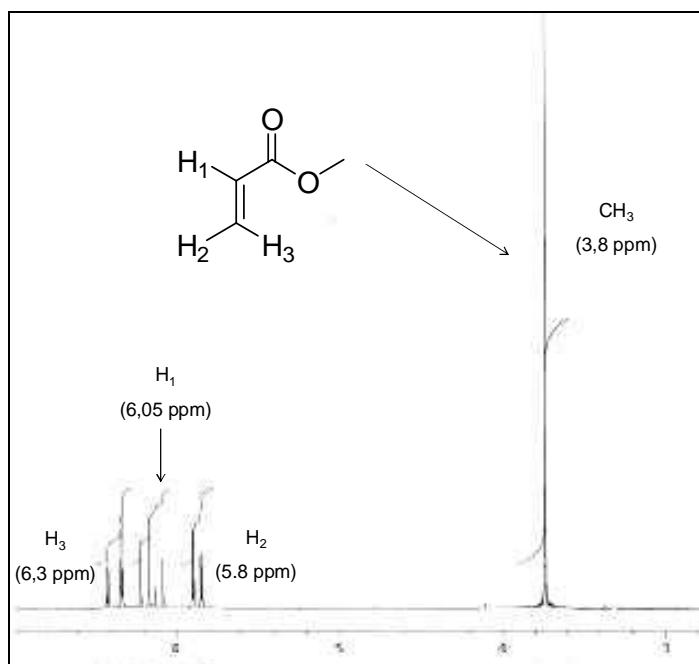


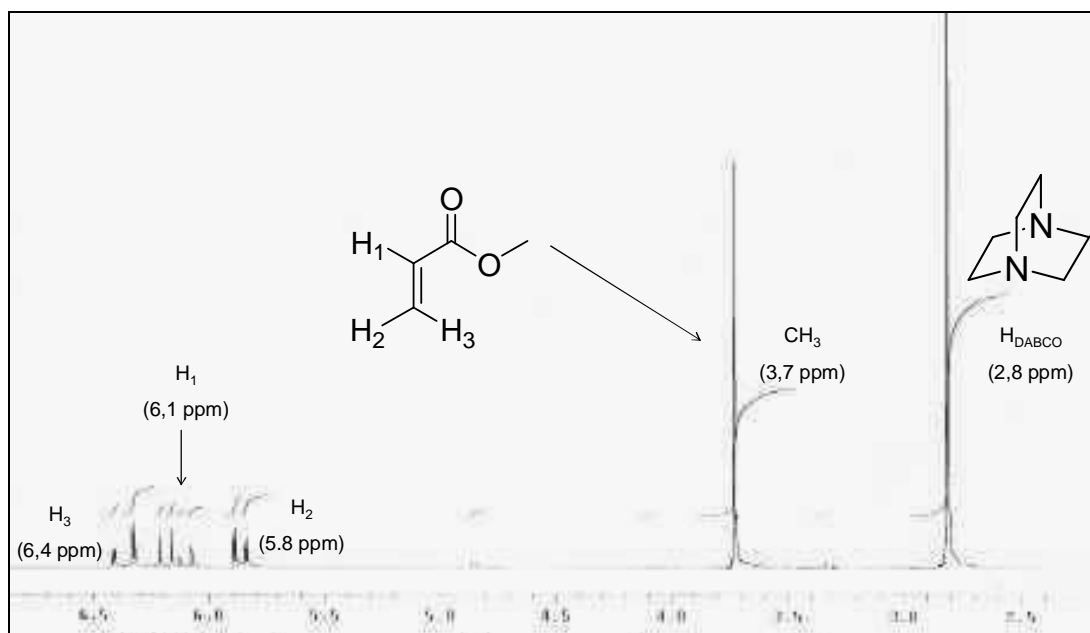
Figura 19: Simetria do DBCO (**3**) e assimetria do enolato.

O primeiro passo consistiu no tratamneto de acrilato de metila (**2**) em metanol deuterado, sem a presença de DABCO (**3**), durante 60 horas. Este ensaio tem como objetivo fornecer um padrão onde não haverá troca hidrogênio-deutério devido à ausência do catalisador (Quadro 4).

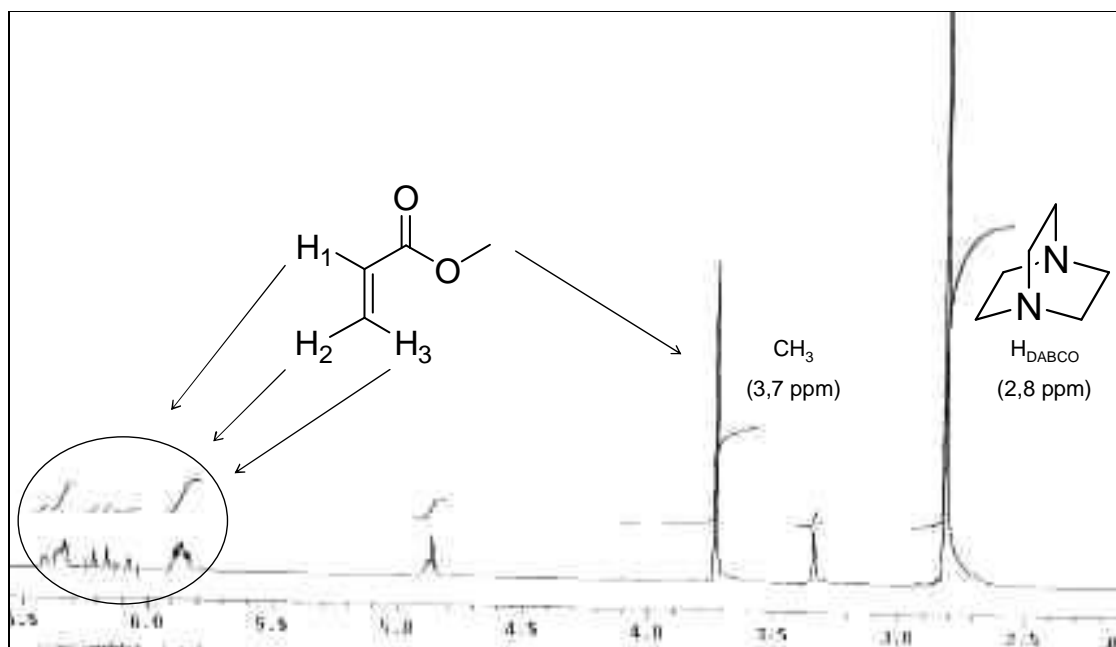


Quadro 4: Acrilato de metila (**2**) em metanol deuterado sem a presença de DABCO (**3**) (60 horas).

Com este padrão em mãos, repetimos as mesmas condições na presença de DABCO (**3**). Abaixo, estão sendo mostrados dois espectros, no quadro 5 está o espectro referente ao $t=0$ e no quadro 6 o referente ao $t=1$ hora. Podemos observar a mudança do padrão dos sinais do acrilato de metila (**2**) (Quadro 5) devido a troca de hidrogênio-deutério, porém o sinal do DABCO (**3**) permanece inalterado.

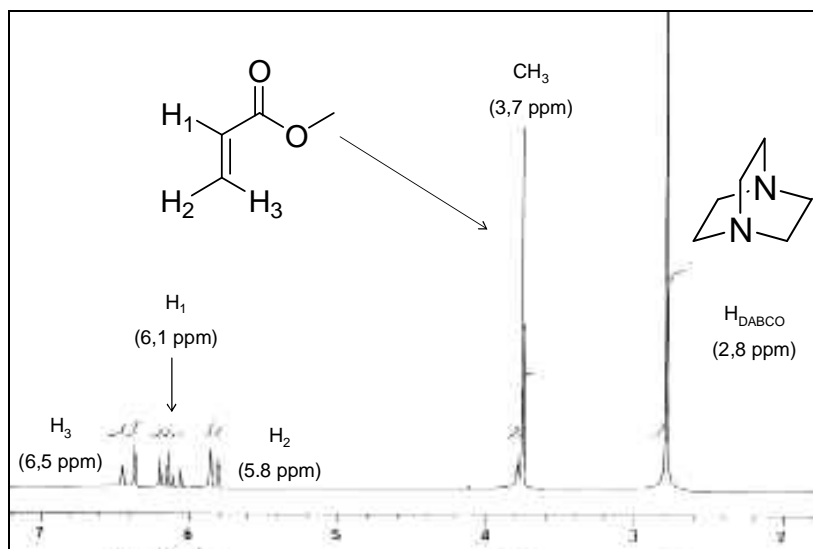


Quadro 5: Acrilato de metila (2) e DABCO (3) em metanol deuterado $t=0$.

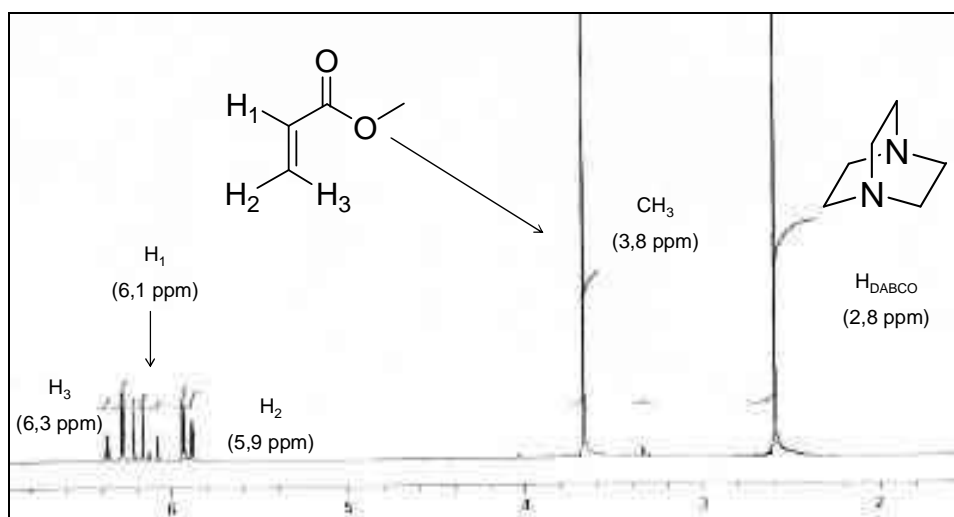


Quadro 6: Acrilato de metila (2) e DABCO (3) em metanol deuterado $t=1$ hora.

O mesmo experimento foi repetido em outros dois tipos de solventes, clorofórmio deuterado e DMSO deuterado (Quadro 7 e 8, respectivamente). Como estes solventes não permitem troca de hidrogênio-deutério os espectros abaixo correspondem a $t=24$ horas.

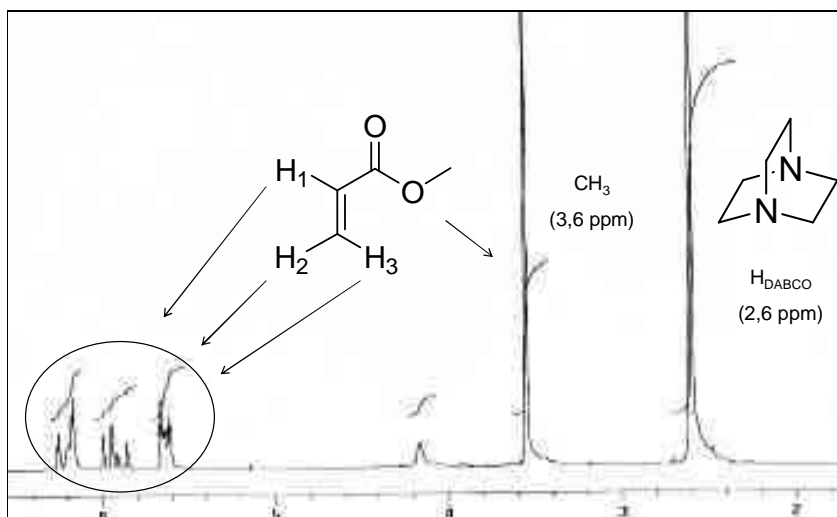


Quadro 7: Acrilato de metila (2) e DABCO (3) em clorofórmio deuterado $t=24$ horas.

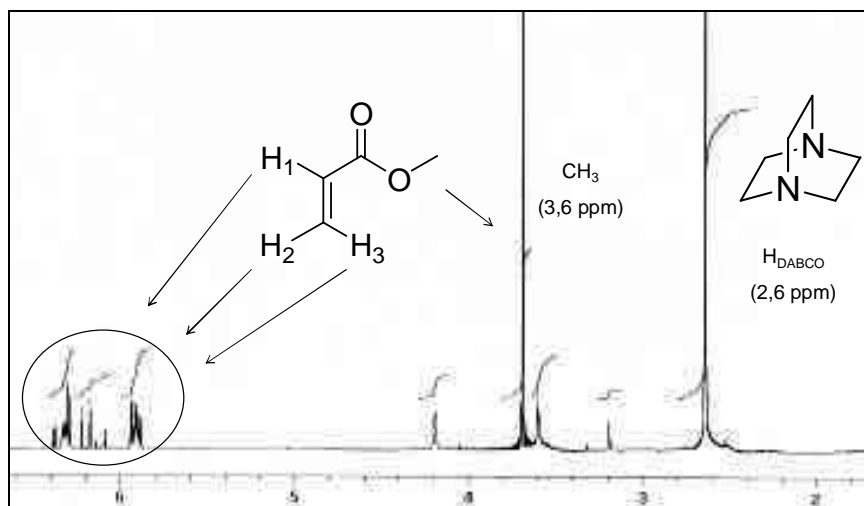


Quadro 8: Acrilato de metila (2) e DABCO (3) em DMSO deuterado $t=24$ horas.

Após as 24 horas dos experimentos mostrados acima, foi adicionado a cada um, 1 equivalente de metanol deuterado. As reações foram analisadas novamente quando completaram 60 horas e evidenciaram troca de hidrogênio-deutério, sem haver alteração dos sinais do DABCO (**3**) (Quadros 9 e 10).



Quadro 9: Acrilato de metila (**2**) e DABCO (**3**) com 1 equivalente de metanol deuterado em clorofórmio deuterado $t=60$ horas.



Quadro 10: Acrilato de metila (**2**) e DABCO (**3**) com 1 equivalente de metanol deuterado em DMSO deuterado $t=60$ horas.

Os resultados obtidos nos experimentos de RMN ^1H não foram conclusivos quanto à existência ou não do enolato responsável pela segunda etapa da reação de Morita-Baylis-Hillman. O fato de não ser observado a abertura dos sinais do DABCO (**3**) não indica que o enolato não está sendo formado pois a etapa reversível de formação do mesmo pode ser mais rápida que o tempo de análise do aparelho.

4.2 – Conclusão Parte Experimental

Através dos dados descritos neste trabalho de tese, fomos capazes de desenvolver novas condições reacionais para reação de Morita-Baylis-Hillman onde foram obtidos rendimentos de bons a excelentes em tempos reacionais curtos, que são muito superiores aos relatados na literatura para sistemas similares. As condições desenvolvidas foram aplicadas a uma variedade de aldeídos nas reações com acrilonitrila e acrilato de metila. É importante ressaltar os resultados de diminuição dos tempos reacionais encontrados quando há a adição de água ao meio reacional, seja na presença de solventes próticos ou de solventes apróticos. Este trabalho está submetido ao *Synthesis*.

A utilização de água na presença de quantidades pequenas de líquido iônico com auxílio de microondas, também foi estudada fornecendo resultados excelentes. É importante notar que a adição de pequenas quantidades de líquido iônico (proporção 50:1 de água) podem levar a uma diminuição de até 3 vezes nos tempos reacionais. Este trabalho está submetido ao *Synlett*.

A combinação de líquidos iônicos e HMT para reação de Morita-Baylis-Hillman também forneceu resultados bastante interessantes. Quando comparado com a utilização de solventes orgânicos, os líquidos iônicos mostram superioridade em alguns casos. Estes resultados publicados no *Letters in Organic Chemistry*.¹⁵³

No que diz respeito à utilização da nitroolefina derivada do aminoácido L-(+)-Leucina como alqueno ativado para reação de Morita-Baylis-Hillman, não obtivemos sucesso, porém, estudos adicionais fazem-se necessários para uma maior detalhada investigação.

Através do estudo de RMN ¹H para observação do enolato, não foi possível observar a formação do mesmo, porém, este fato não implica na não existência do mesmo visto que o equilíbrio reacional pode ser mais rápido do que o tempo de detecção do aparelho.

Alguns dos produtos sintetizados durante este trabalho também apresentaram atividade farmacológica leishmanicida e moluscida, sendo os resultados publicados recentemente no *European Journal of Medicinal Chemistry* e no *Pesticide Management* respectivamente.^{162,163}

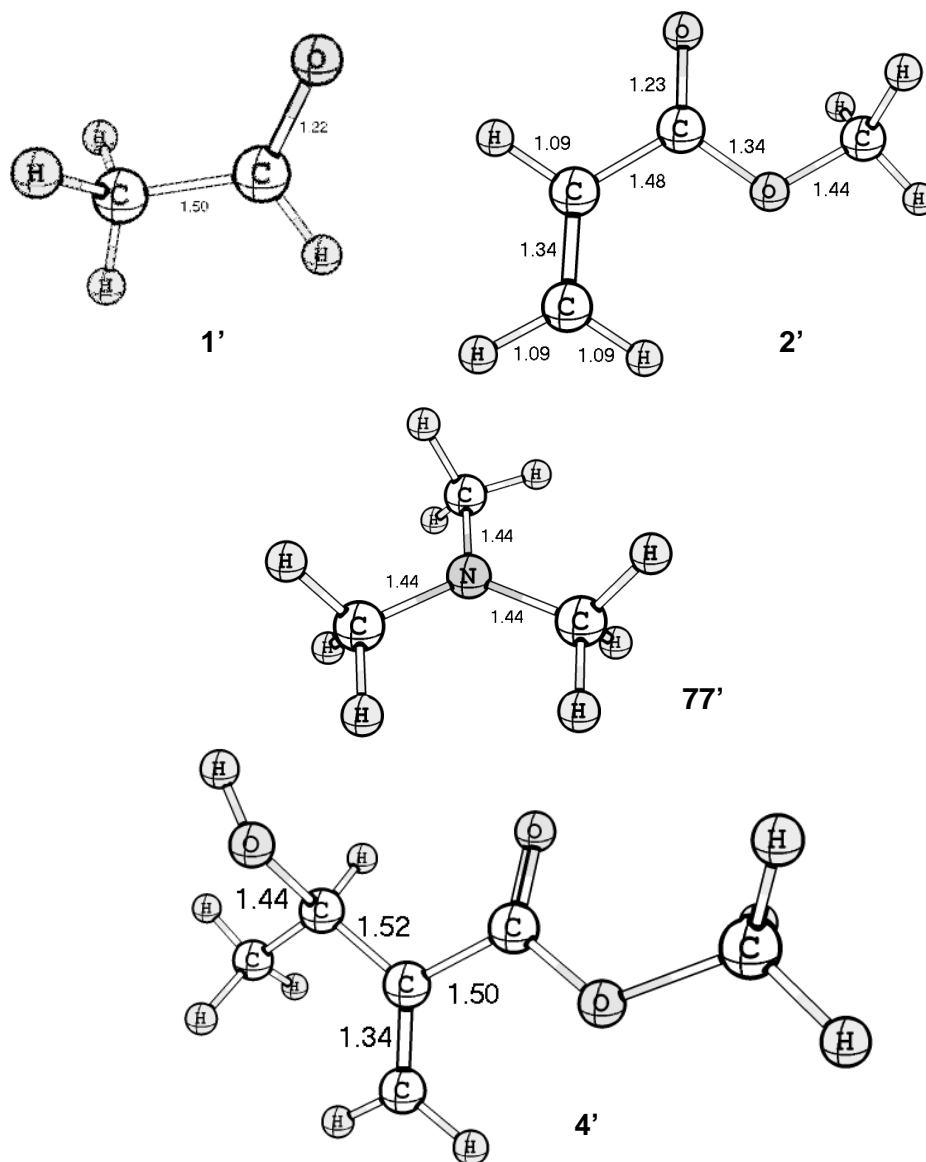
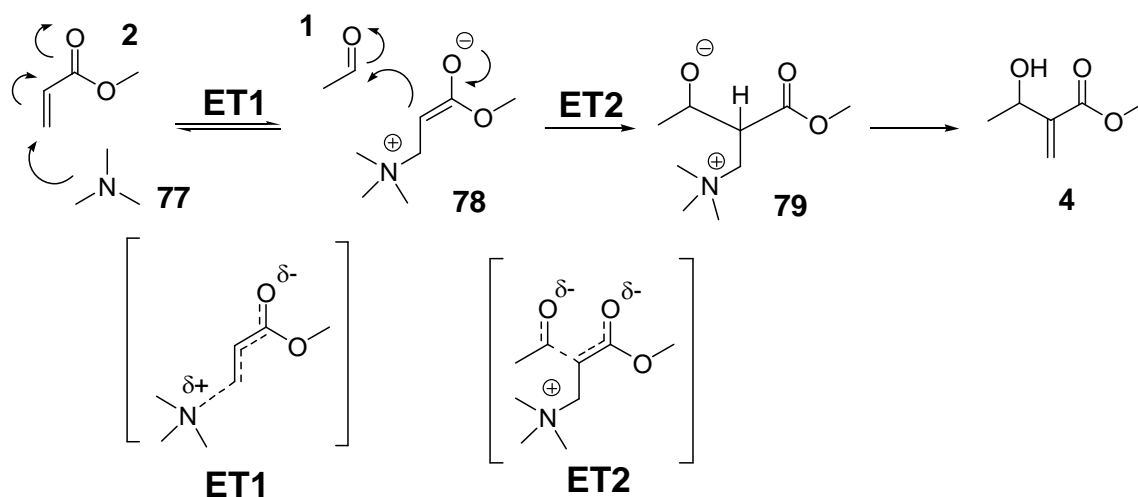


Figura 20: Estruturas otimizadas de reagentes e produto (**4'**) para reação entre acetaldéido (**1'**), acrilato de metila (**2'**) sob catálise de trimetilamina (**3'**).

A partir das estruturas obtidas na figura acima, começamos a investigação do mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman com base no mecanismo proposto inicialmente por Morita, Baylis e Hillman^{1,6,9} e mais tarde estudado por Hill e Isaacs (Esquema 21).¹⁵

O mecanismo segue através da adição do tipo Michael da amina **77** ao acrilato de metila (**2**) levando a formação do enolato **78** através de um estado de transição 1 (ET1). O enolato **78** promove então uma adição nucleofílica ao eletrófilo **1**, através de um estado de transição 2 (ET2) levando a formação do intermediário **79**, que após rápida migração protônica (intra ou intermolecular) leva à formação do produto **4**.



Esquema 21: Etapas do mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman com o modelo utilizado no estudo.

Os cálculos teóricos para as etapas do mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman nos levaram a formação da seguinte coordenada de reação demonstrada no gráfico 3 abaixo.

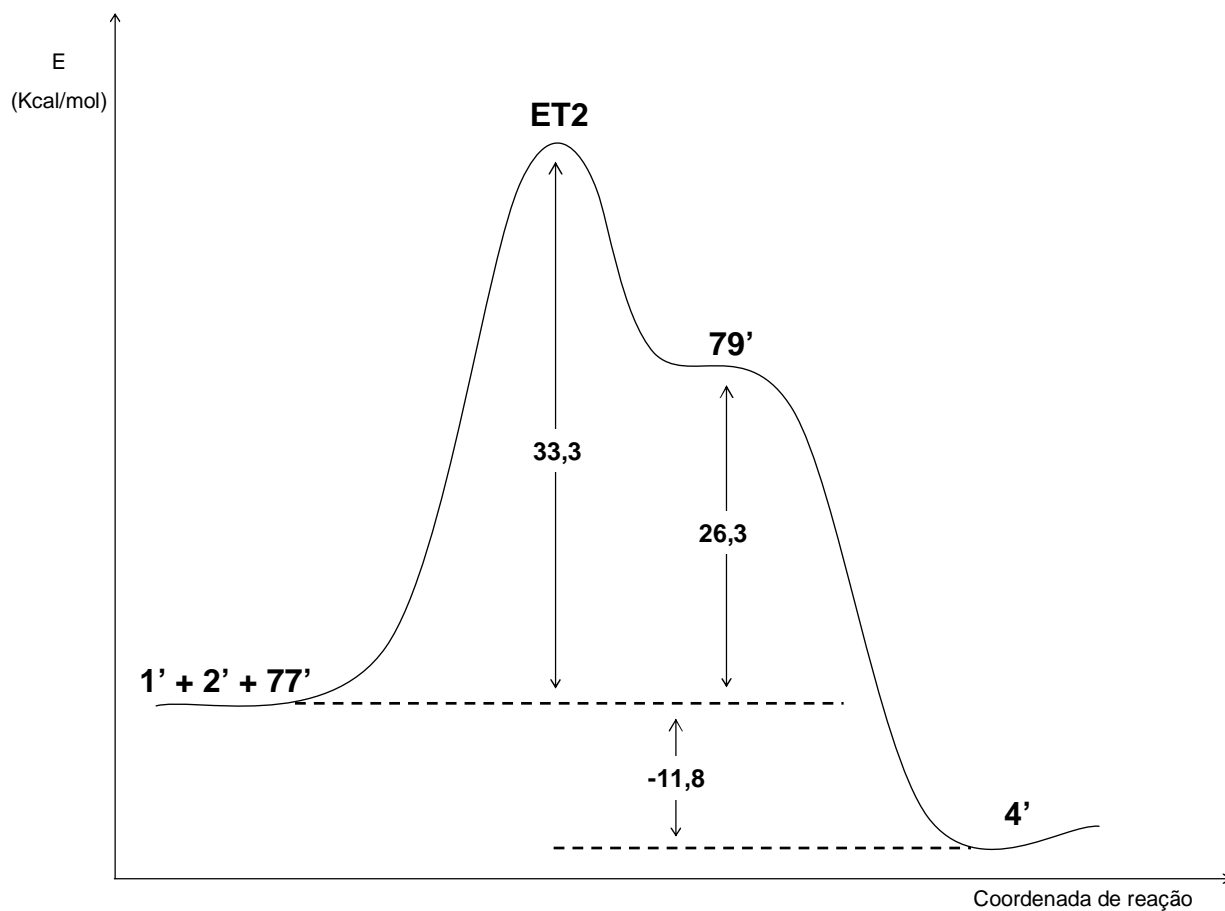


Gráfico 3: Coordenada de reação para reação de Morita-Baylis-Hillman entre acrilato de metila (**2**) e acetaldeído (**1**) sob catálise da trimetilamina (**77**), no vácuo.

Como podemos observar no gráfico acima, não foi possível evidenciar a formação do enolato **78** e de seu respectivo estado de transição 1 (ET1), já que todas as tentativas levaram a formação de complexos de Van der Waals entre a amina **77** e o acrilato de metila (**2**). As estruturas otimizadas encontram-se na Figura 21 abaixo.

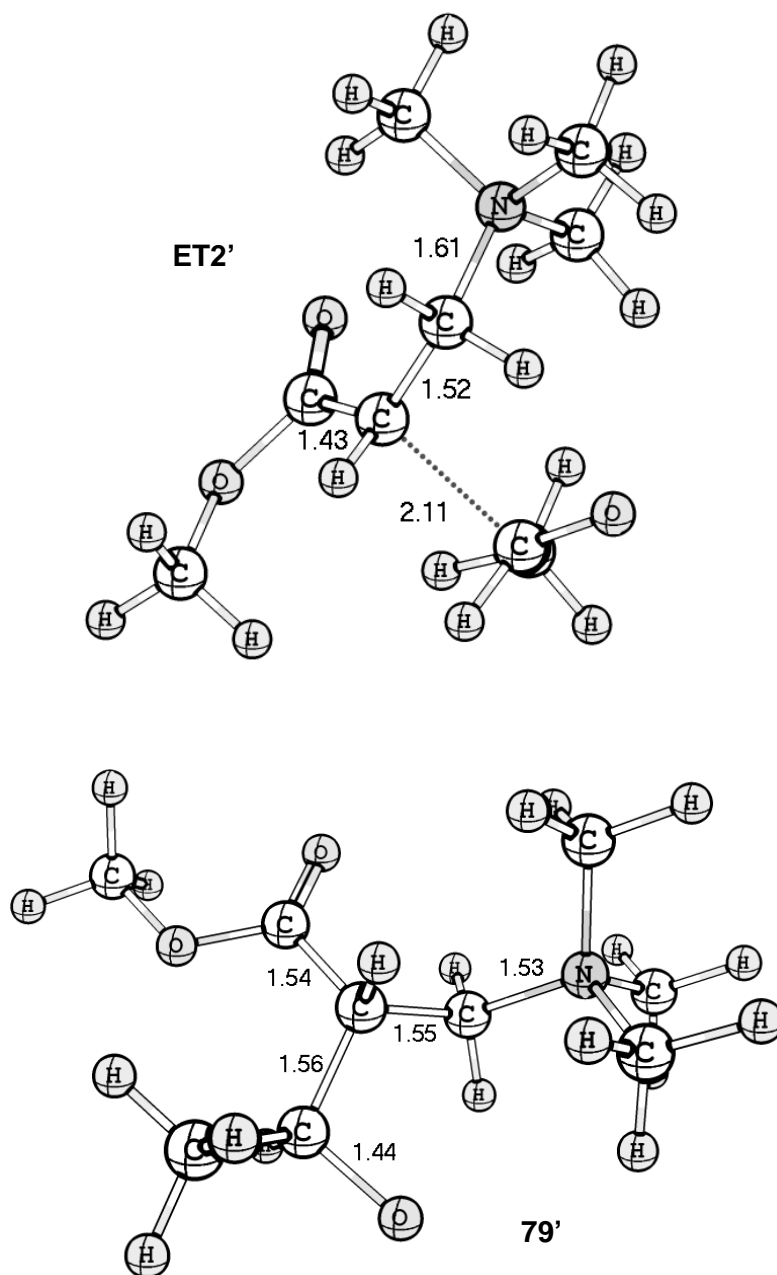


Figura 21: Estado de transição 2 (ET2') e intermediário 79'.

A ausência de formação de um enolato, devido à formação de um complexo de Van der Waals (Figura 22), levou a interpretação da coordenada de reação apresentada no gráfico 3 como sendo uma única etapa onde os três

componentes da reação, amina **77**, acetaldeído (**1**) e acrilato de metila (**2**), participariam da etapa limitante da velocidade de reação ($E = 33,3 \text{ Kcal/mol}$) em um estado de transição 2 (ET2') trimolecular.

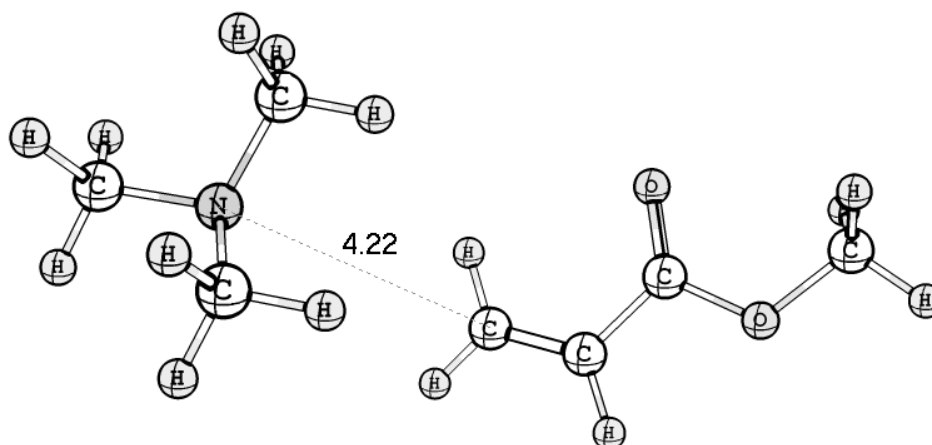


Figura 22: Complexo de van der waals entre a amina **77** e o acrilato de metila (**2**).

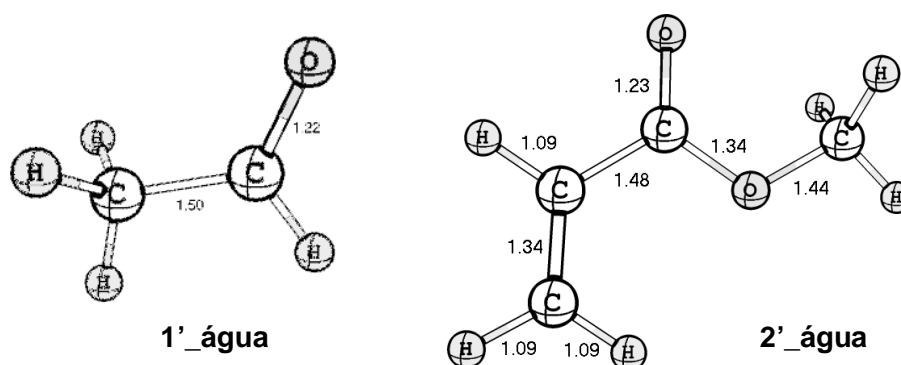
Porém, apesar da possibilidade existir, a probabilidade dos três reagentes se encontrarem para formação do estado de transição 2 (ET2') é muito pequena. É preciso que seja levado em consideração que estes cálculos foram feitos no vácuo onde a formação de um intermediário bipolar, como o enolato **78**, é bastante desfavorecida.

Sendo assim, era necessário que tentássemos trazer o nosso modelo para mais próximo da realidade, ou seja, precisávamos mimetizar de alguma maneira o papel dos solventes no curso da reação de Morita-Baylis-Hillman.

A fim de representar os solventes durante o curso reacional, decidimos fazer uso do Modelo de Polarização Contínua (PCM).¹⁶⁴ Neste modelo, que está

implementado no pacote do Gaussian 03, o solvente é mimetizado por um contínuo dielétrico polarizável onde o sistema molecular a ser calculado é adicionado, sendo levado em consideração a constante dielétrica do meio e como esta propriedade se relaciona com os reagentes. Assim, o meio dielétrico contínuo é polarizado pelo sistema molecular e a energia do sistema total, incluindo essa solvatação não explícita é calculado via teoria das perturbações. Para contornar o problema da falta de uma solvatação explícita (onde as moléculas de solvente realmente existem e interagem diretamente com os reagentes), é possível adicionar moléculas de solventes em sítios passíveis de solvatação, mimetizando a camada de solvatação imediatamente exposta ao sistema, juntamente com a utilização do PCM, ainda com um custo computacional bem baixo e com bons resultados.

Começamos então a avaliação do mecanismo de Morita-Baylis-Hillman com a utilização do PCM. Dentre os vários solventes que poderiam ser utilizados, escolhemos a água, pois era aquela que possuía maior valor de constante dielétrica ($\epsilon=78,1$) e por isso representaria um contraponto ao vácuo. Novamente foram feitas as otimizações de geometria para reagentes e produtos (Figura 23).



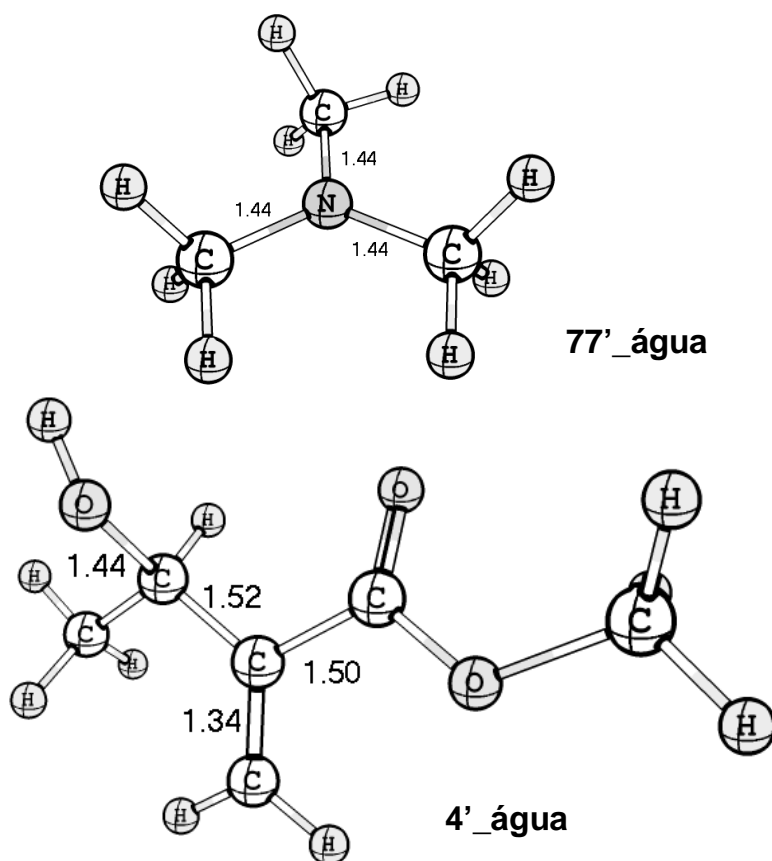
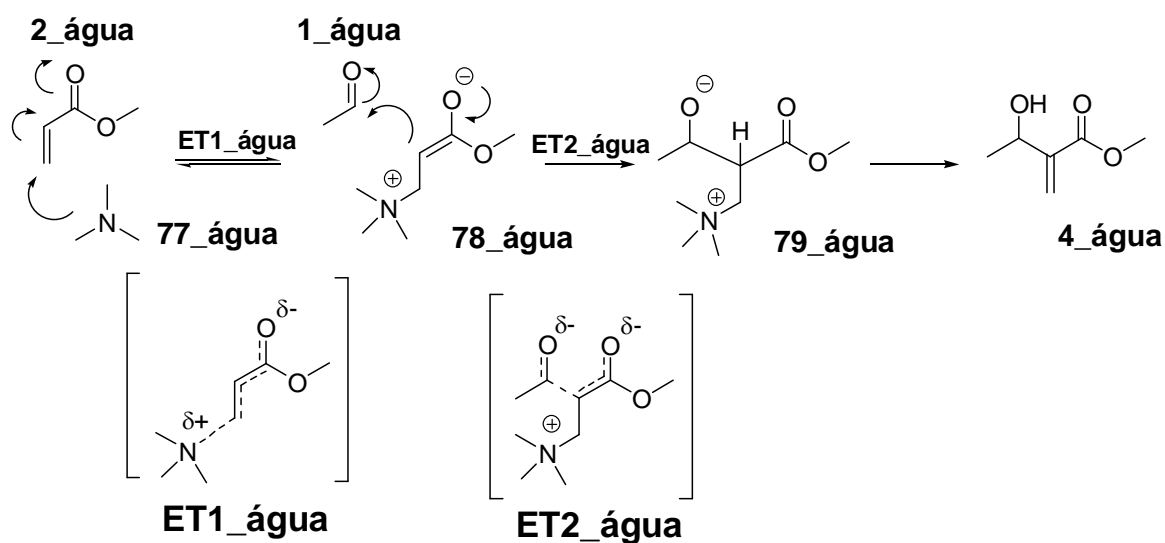


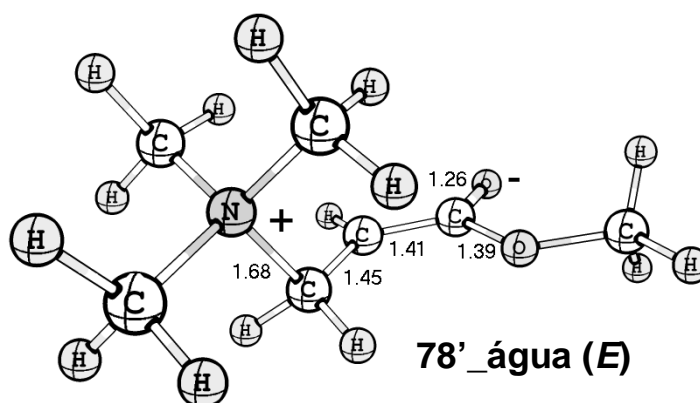
Figura 23: Estruturas otimizadas em PCM (água) de reagentes e produto 4'_água para reação entre acetaldeído (1'_água), acrilato de metila (2'_água) sob catálise de trimetilamina (3'_água).

As estruturas mostradas na figura 23 serviram de ponto de partida para investigação de todas as etapas do mecanismo de Morita-Baylis-Hillman (Esquema 22), agora com a utilização de PCM. O passo mais importante era conseguir evidenciar a formação do enolato 78'_água, que não havia sido formado na ausência de solvente.



Esquema 22: Etapas do mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman com o modelo utilizado no estudo em PCM.

O enolato **78_água** (Esquema 22) foi encontrado como mínimo durante as investigações mecânicas com a utilização de água como solvente no modelo de PCM. As estruturas dos enolatos **78'_água (E)** e **78'_água (Z)** estão mostradas na figura 24 abaixo.



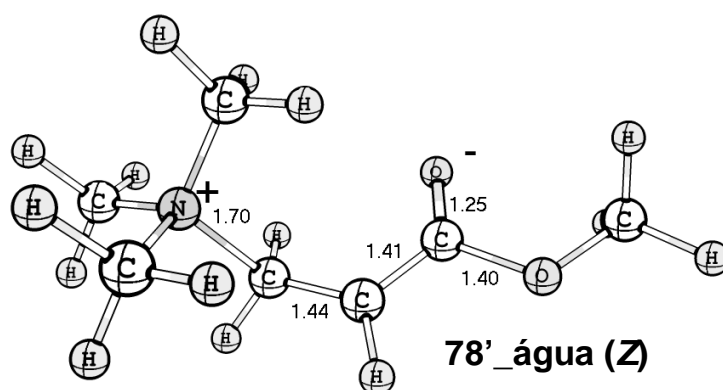
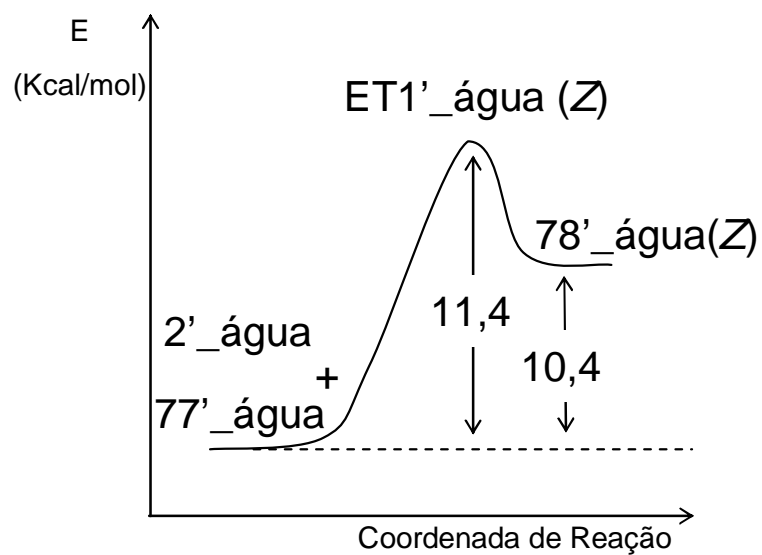


Figura 24: Enolatos **78' água (E)** e **(Z)** encontrados através da utilização de PCM (água).

Os estados de transição (ET1_E e ET1_Z) para os respectivos enolatos também foram encontrados e encontram-se no gráfico 4 representado abaixo.



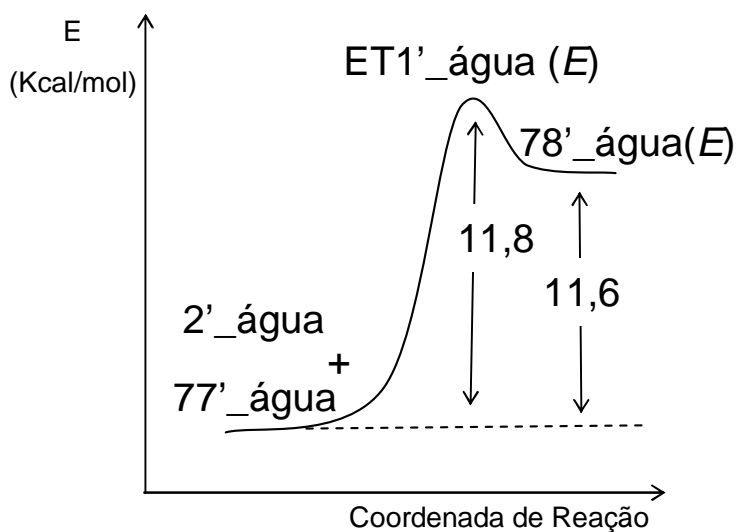


Gráfico 4: Enolatos **78' água (Z)** e **(E)** e seus respectivos estados de transição (**ET1' água (Z)** e **(E)**).

Analisando o gráfico acima, podemos observar que os valores para o estado de transição 1 (Z) e (E) são bastante próximos, diferença de 0,4 Kcal/mol. No que diz respeito aos enolatos, o **78' água (Z)** é 1,2 Kcal/mol mais estável que o **78' água (E)**. Este fato poderia ser explicado pela estabilização através de interações eletrostáticas, que no isômero Z podem ser facilitadas devido a menor distância entre a carga positiva e negativa (Figura 25).

No entanto, devemos levar em conta que o acrilato de metila (**2**) em solução pode apresentar-se em duas conformações que estão em equilíbrio, s-cis e s-trans (Esquema 23). A modelagem molecular destes dois confôrmeros revela uma diferença entre eles de apenas 0,4 Kcal/mol em favor do s-cis.

Esta diferença de energia é a mesma que encontramos no estado de transição, porém, quando o enolato é formado esta diferença aumenta cerca de três vezes. Este resultado de maior estabilização do enolato **78'_água (Z)** provavelmente é a soma dos efeitos da conformação mais estável s-cis com a estabilização através de interações eletrostáticas.

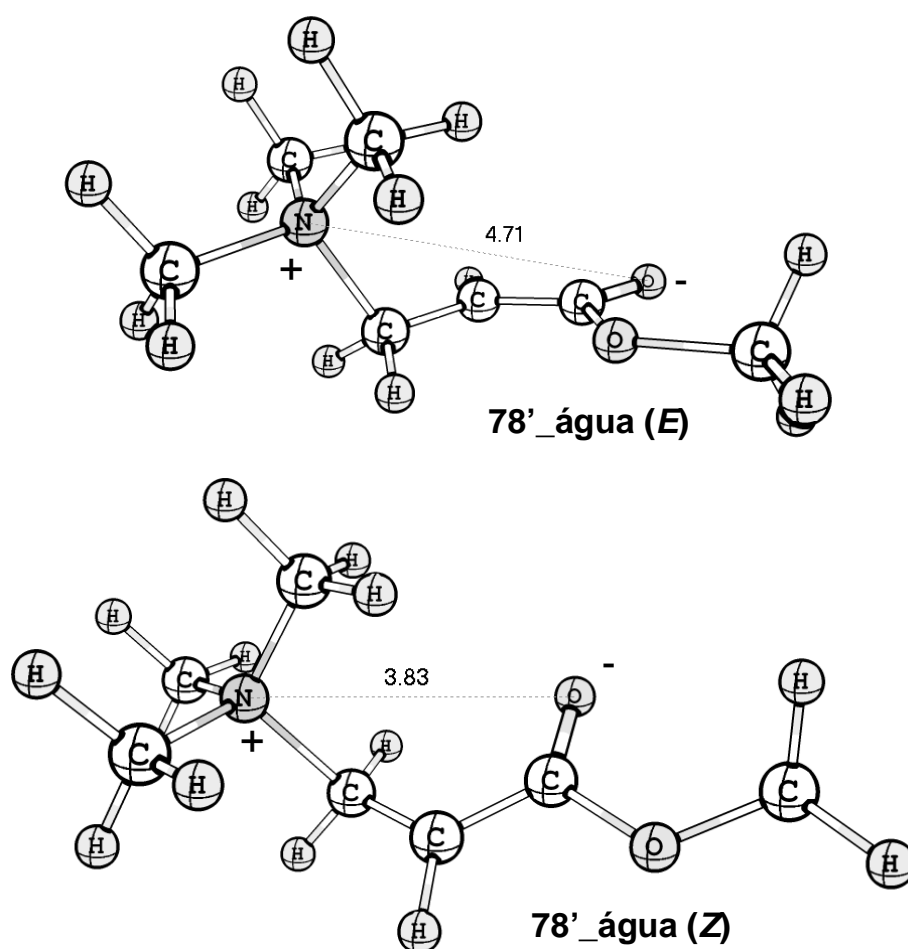
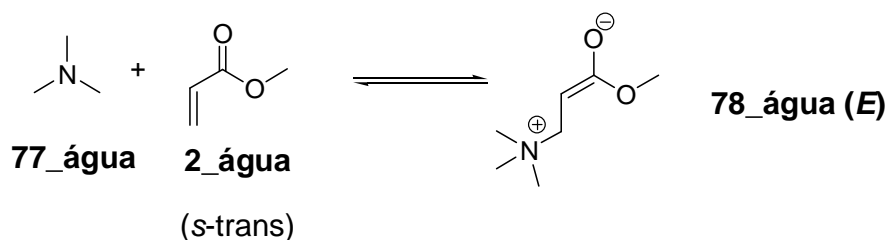
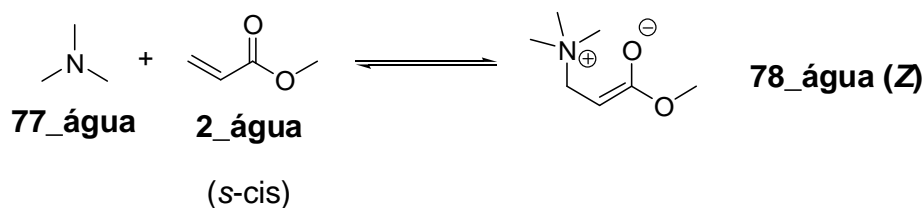


Figura 25: Interações eletrostáticas nos isômeros *E* e *Z* dos enolatos **78'_água**.



Esquema 23: Formação dos enolatos *Z* e *E* a partir dos respectivos acrilatos de metila (**2**) nas conformações *s-cis* e *s-trans*.

O fato de conseguirmos evidenciar o enolato **78** na presença de água nos levou a testar outros solventes e observar o comportamento da formação deste intermediário da reação de Morita-Baylis-Hillman.

O gráfico 5 abaixo mostra os enolatos **78'** encontrados na presença de vários solventes como: DMSO, etanol e acetona. É interessante notar que quanto maior a constante dielétrica do solvente (Tabela 47), maior estabilidade possui o enolato **78'**.

Os enolatos **78'** obtidos são todos isômeros **Z** (Figura 26), já que havíamos observado anteriormente que estes isômeros são mais estáveis. A diferença de energia entre o enolato mais estável **78'_água** e o menos estável **78'_acetona** é de 1,7 Kcal/mol. Acetonitrila e metanol também foram usados como solventes, sendo obtidos valores de 11,25 e 11,29 Kcal/mol respectivamente.

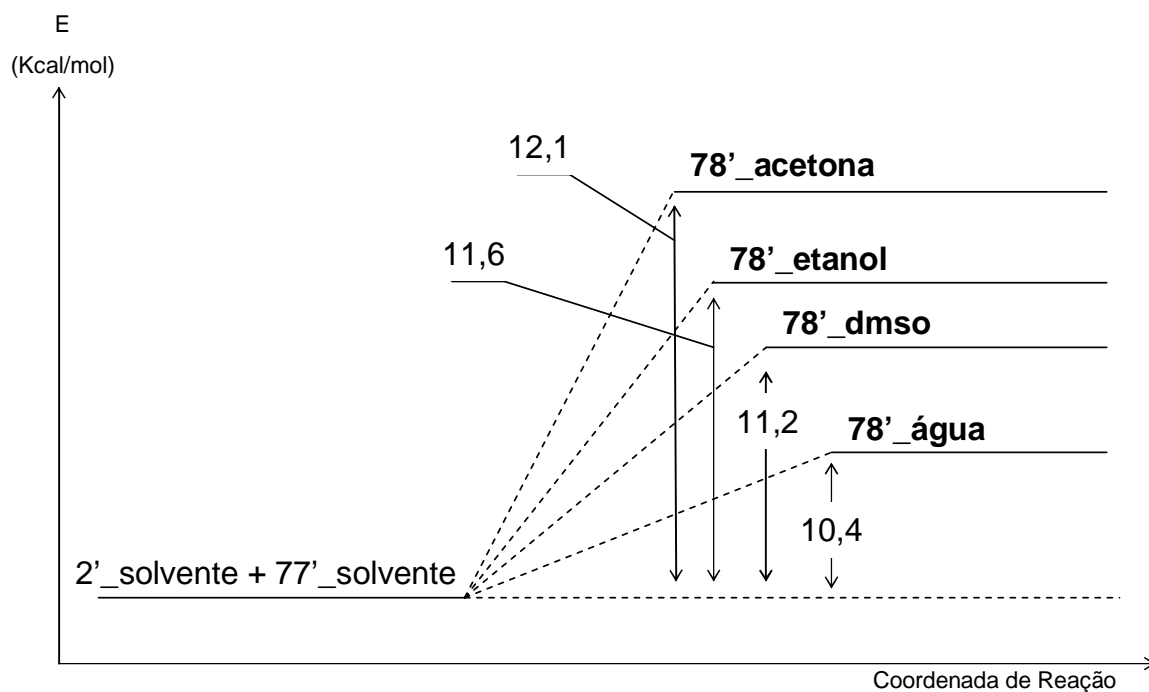
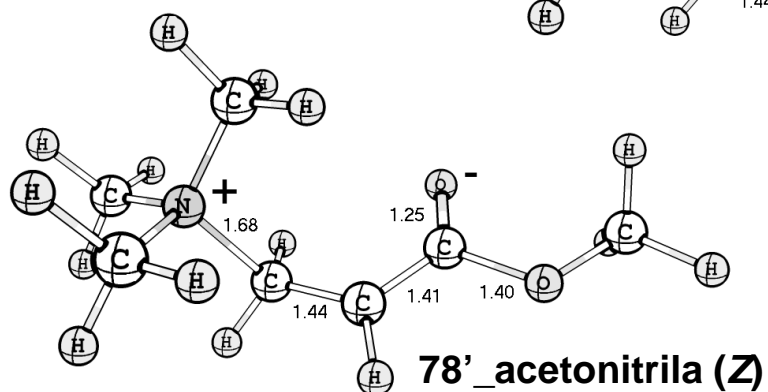
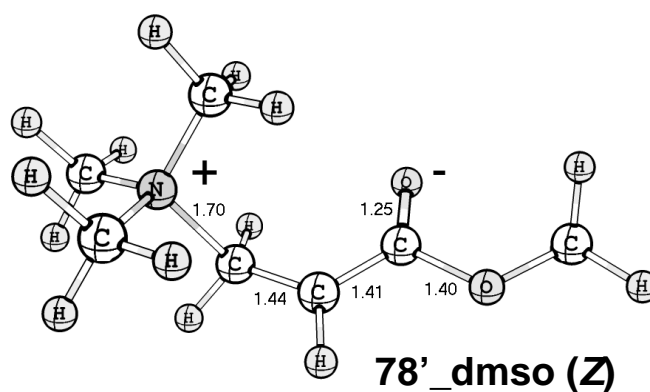
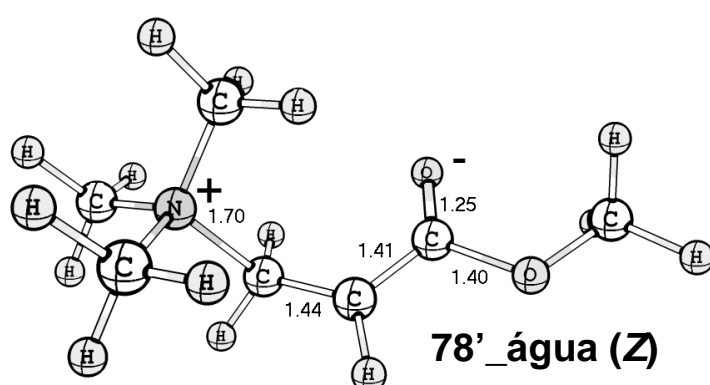


Gráfico 5: Enolatos 78' na presença de vários solventes.

Solvente	Constante dielétrica
Água	78,39
DMSO	46,70
Acetonitrila	36,64
Metanol	32,63
Etanol	24,55
Acetona	20,70
Diclorometano	8,93
THF	7,58
Benzeno	2,24

Tabela 47: Constantes dielétricas de vários solventes (fonte: Gaussian 03)

Os solventes de constante dielétrica inferior a da acetona, não foram capazes de formar enolato levando a obtenção de complexos de van der Waals similares àqueles obtidos no vácuo. É interessante notar que estes solventes também são os que fornecem piores resultados práticos para reação de Morita-Baylis-Hillman.



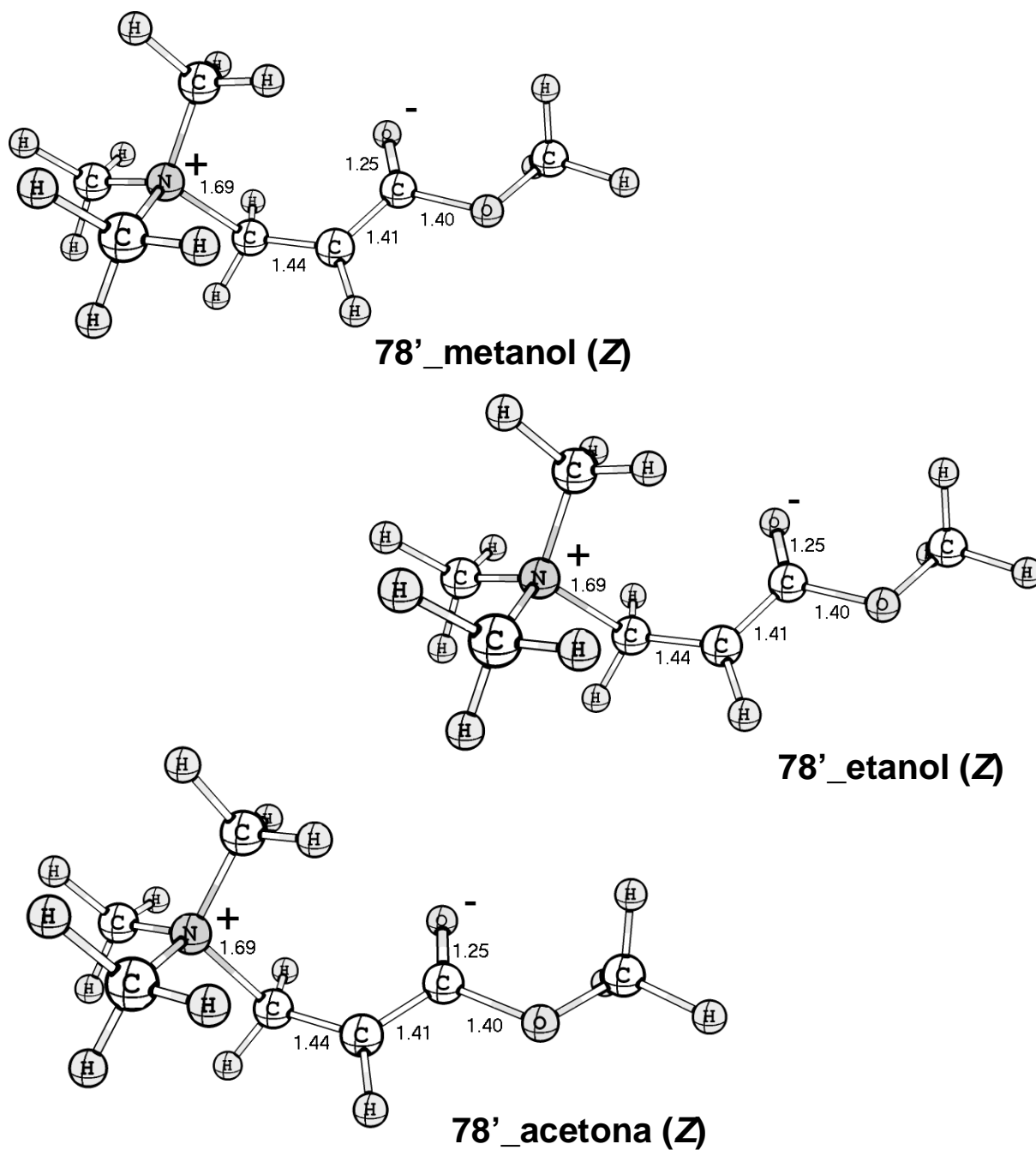


Figura 26: Enolatos 78' obtidos a partir de vários solventes

A continuação da análise mecanística da reação de Morita-Baylis-Hillman, nos levou ao seguinte gráfico (Gráfico 6) para a coordenada de reação com a utilização de PCM (água).

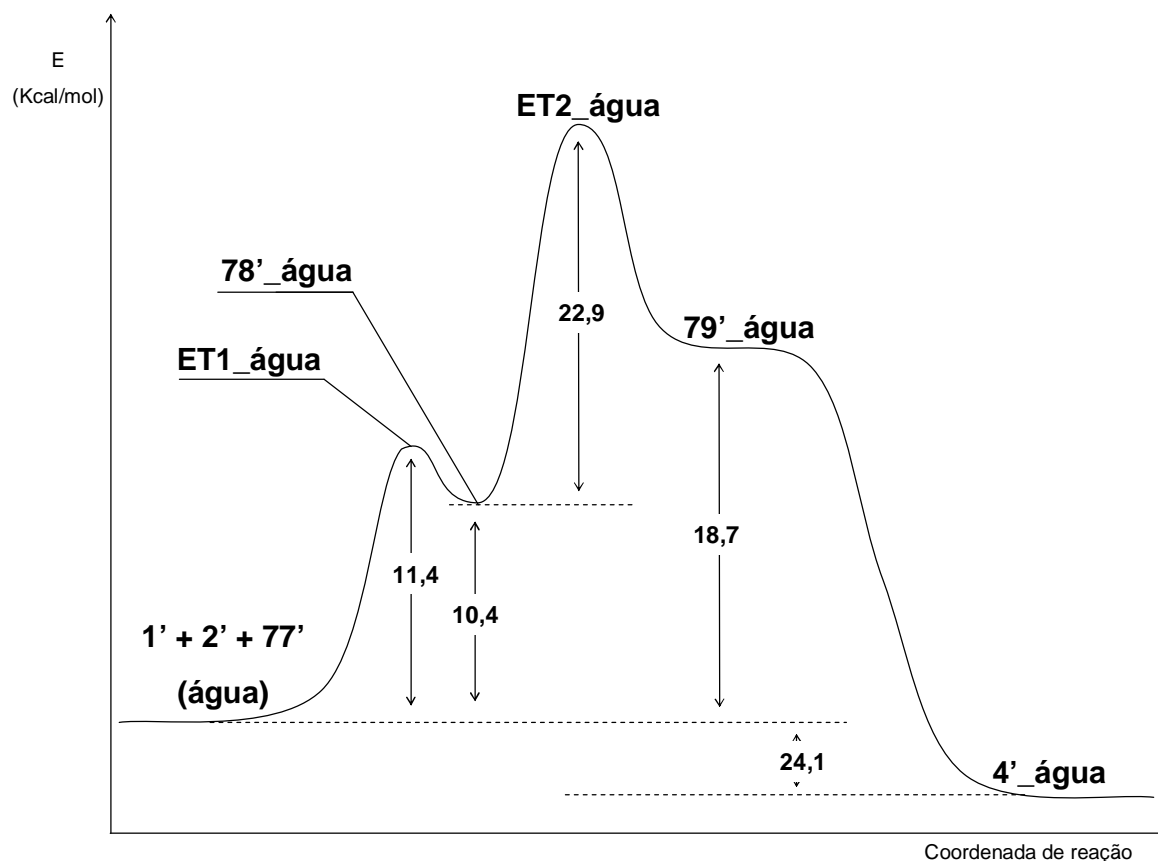


Gráfico 6: Coordenada de reação para reação de Morita-Baylis-Hillman entre acrilato de metila (2') e acetaldeído (1') sob catálise da trimetilamina (77'), em água.

As estruturas otimizadas dos estados de transição **ET1_água** e **ET2_água** e seus respectivos intermediários que compõem o gráfico 6 acima, encontram-se na figura 27.

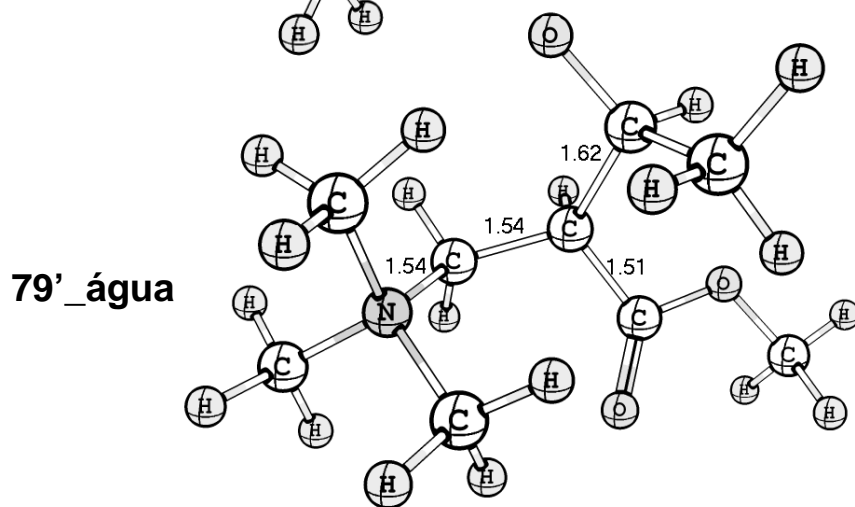
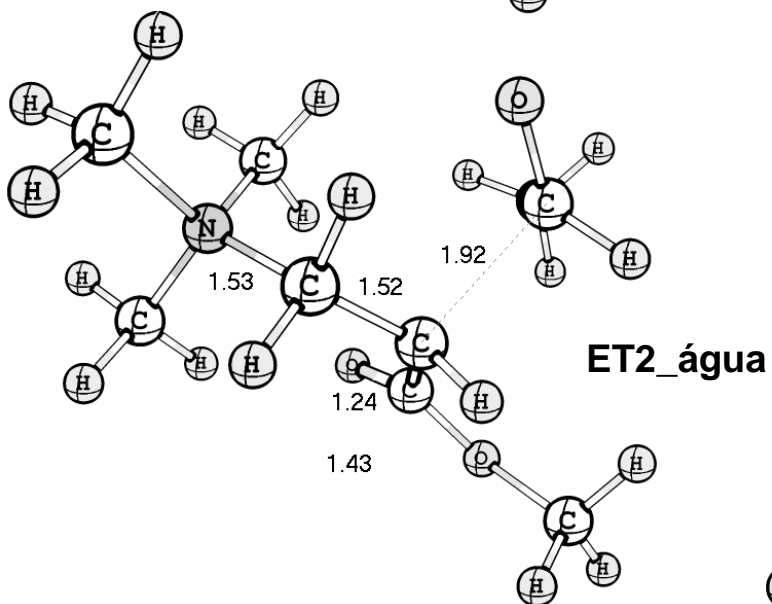
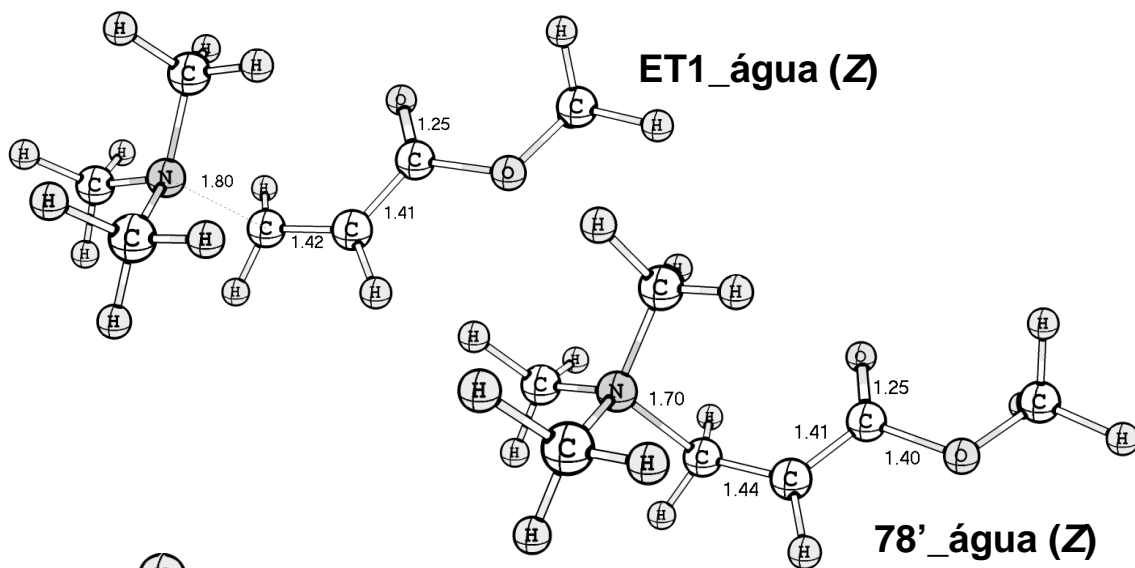


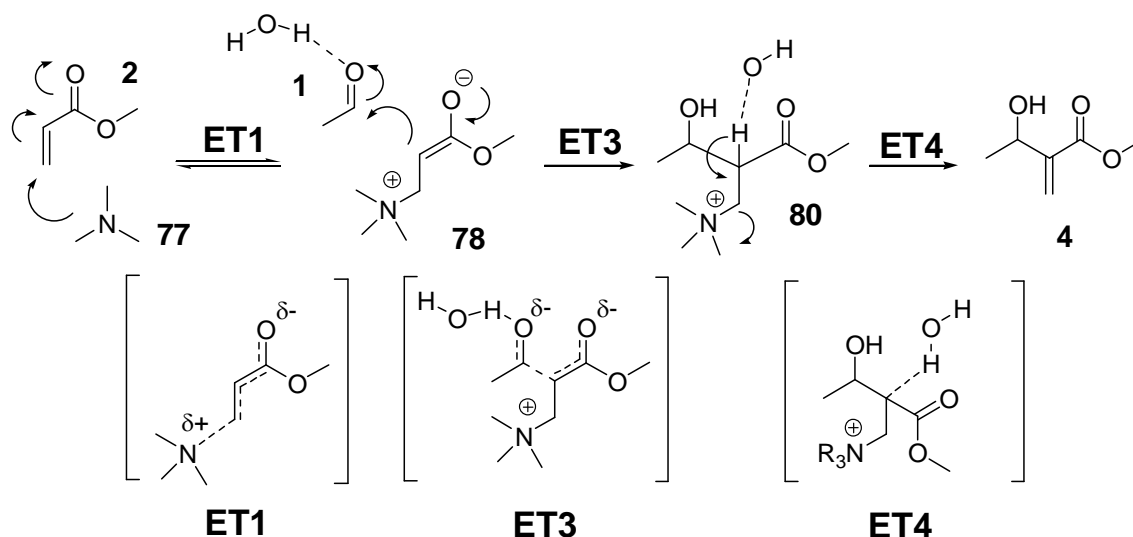
Figura 27: Estados de transição e intermediários para coordenada de reação com PCM (água).

Analisando o gráfico obtido através da utilização do PCM (água), podemos constatar que este último é bastante parecido com aquele obtido no vácuo (Gráfico 3), a não ser pela presença do enolato **78'**_água. Os resultados obtidos nos mostram que a maior barreira a ser transposta durante o curso reacional (etapa limitante da velocidade de reação) é aquela da adição do aldeído (**ET2**) como proposto por Hill e Isaacs¹⁵ em seus estudos.

Estudos recentes feitos por Aggarwal⁹¹ e colaboradores propõem que a etapa determinante da velocidade de reação não seja mais a adição do enolato ao aldeído, mas sim a etapa de eliminação da amina terciária. Esta etapa, segundo os autores é catalisada pela presença de solventes próticos ou de até mesmo o aduto de Morita-Baylis-Hillman através de um processo de autocatálise (Esquema 24).

O mecanismo proposto por Aggarwal e colaboradores possui a primeira e segunda etapas idênticas as do mecanismo estudado anteriormente, onde acrilato de metila (**2**) e trimetilamina (**77**) reagem através de um estado de transição **ET1** para formação do enolato **78**. Este por sua vez, reage com o aldeído **1** através de um estado de transição 3 (**ET3**), onde a água participa da ativação do aldeído, levando a formação de **80**. O grande diferencial da proposta destes pesquisadores é que o intermediário **80** formado sofre uma reação de eliminação através de um estado de transição 4 (**ET4**) para eliminação da amina terciária. Os autores,

através de estudos cinéticos mostram que esta etapa é que deve ser a controladora da velocidade de reação.



Esquema 24: Proposta mecanística de Aggarwal e colaboradores.

Utilizando os estudos de Aggarwal e colaboradores como base, decidimos investigar as etapas desta nova proposta com a utilização do PCM e os resultados nos forneceram o seguinte gráfico 7.

O gráfico nos mostra que a etapa de eliminação da amina terciária (**ET4**) possui maior barreira de energia do que aquela correspondente à adição do aldeído (**ET3**), sendo então considerada a etapa limitante da velocidade de reação. É importante notar também que no estado de transição 3 (**ET3**), onde há a ativação do aldeído com uma molécula de água, houve uma pequena diminuição de energia quando comparado com o **ET2** (22,9 Kcal/mol). Na figura 27 encontram-se as estruturas dos estados de transição 3 e 4 e do intermediário **80'**.

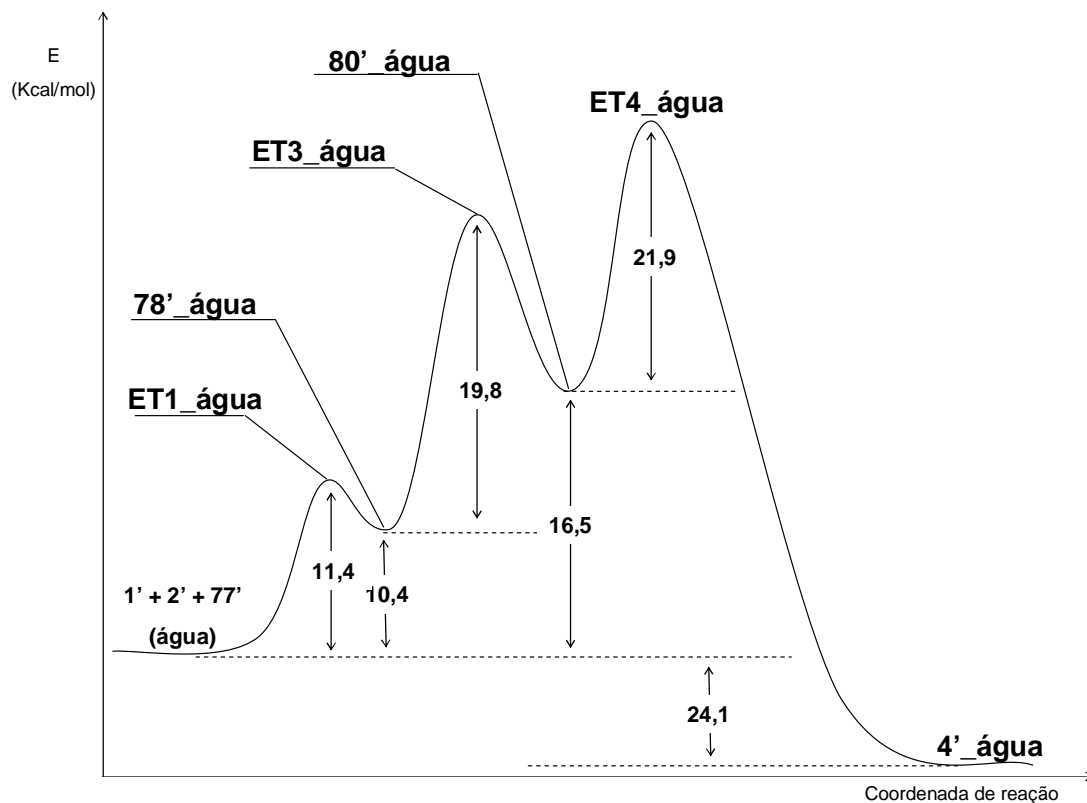
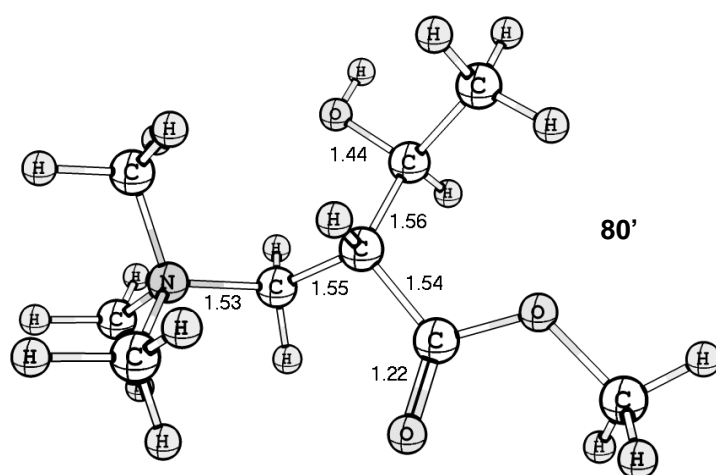


Gráfico 7: Coordenada de reação para reação de Morita-Baylis-Hillman entre acrilato de metila (**2'**) e acetaldéido (**1'**) sob catálise da trimetilamina (**77'**) em água, com base no mecanismo proposto por Aggarwal e colaboradores.



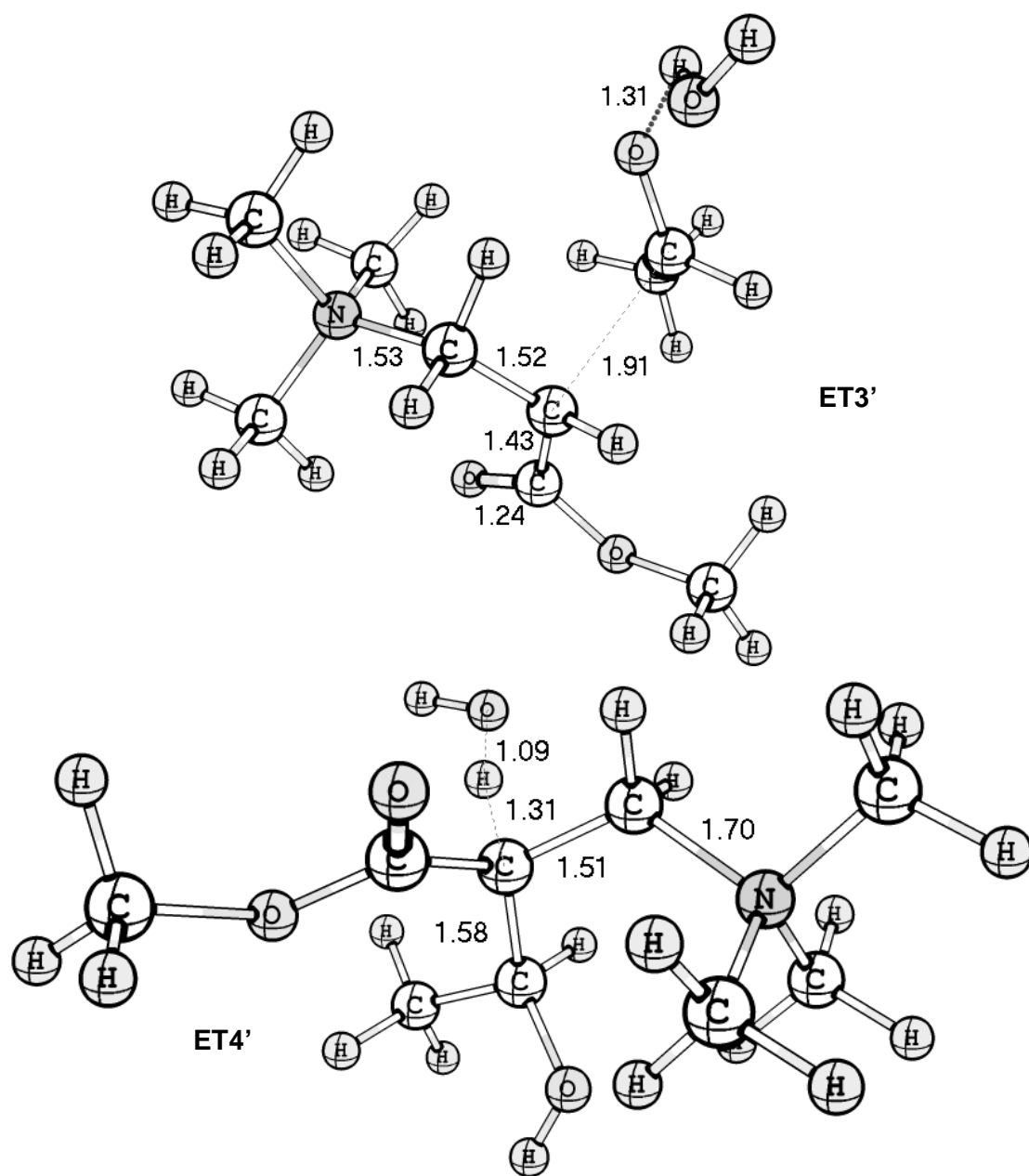
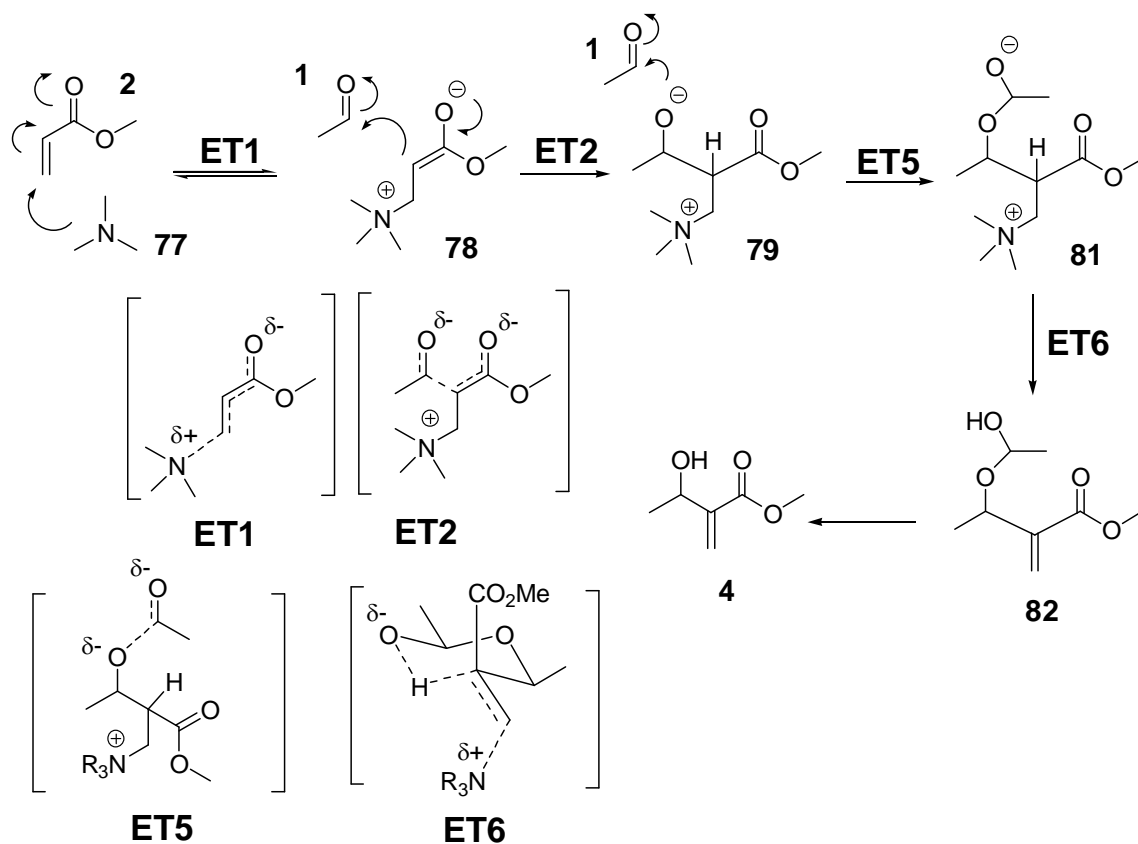


Figura 27: Estruturas otimizadas em PCM (água) dos estados de transição **ET3**, **ET4** e intermediário **80'**_água.

Na mesma época em que o trabalho de Aggarwal ⁹¹ foi publicado, McQuade e colaboradores ^{92,93} propuseram um outro mecanismo com etapas bastante diferentes mas que no entanto possuía um conceito bastante parecido (Esquema 25).

O principal dado fornecido pelos experimentos destes pesquisadores é que a reação de Morita-Baylis-Hillman é de segunda ordem no aldeído, sendo assim duas moléculas do eletrófilo devem estar presentes na etapa limitante da velocidade de reação que seria a eliminação da amina terciária **ET6**. A grande diferença desta proposta é a formação de um hemiacetal **81** através de um estado de transição **ET5**, que será então responsável pela abstração do próton através de um estado de transição **ET6**.



Esquema 25: Proposta mecanística de McQuade e colaboradores.

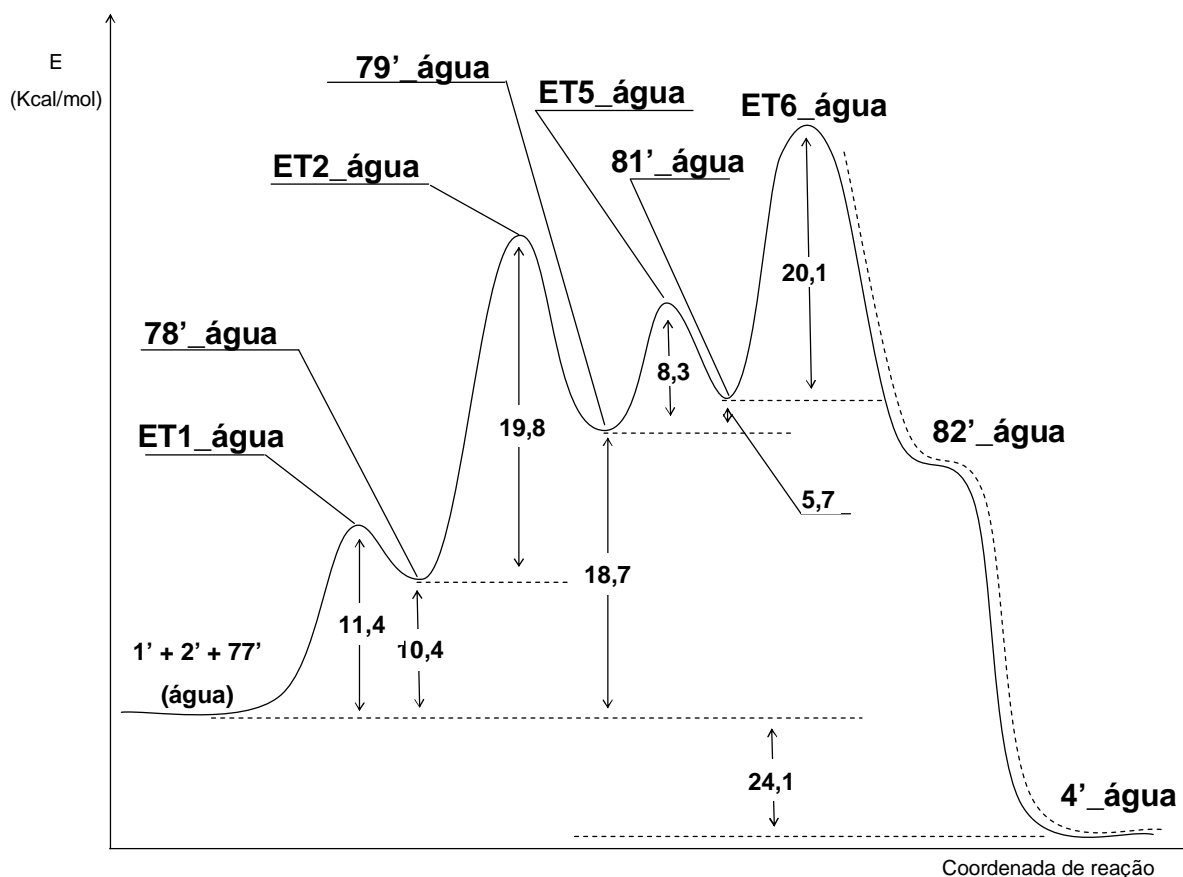
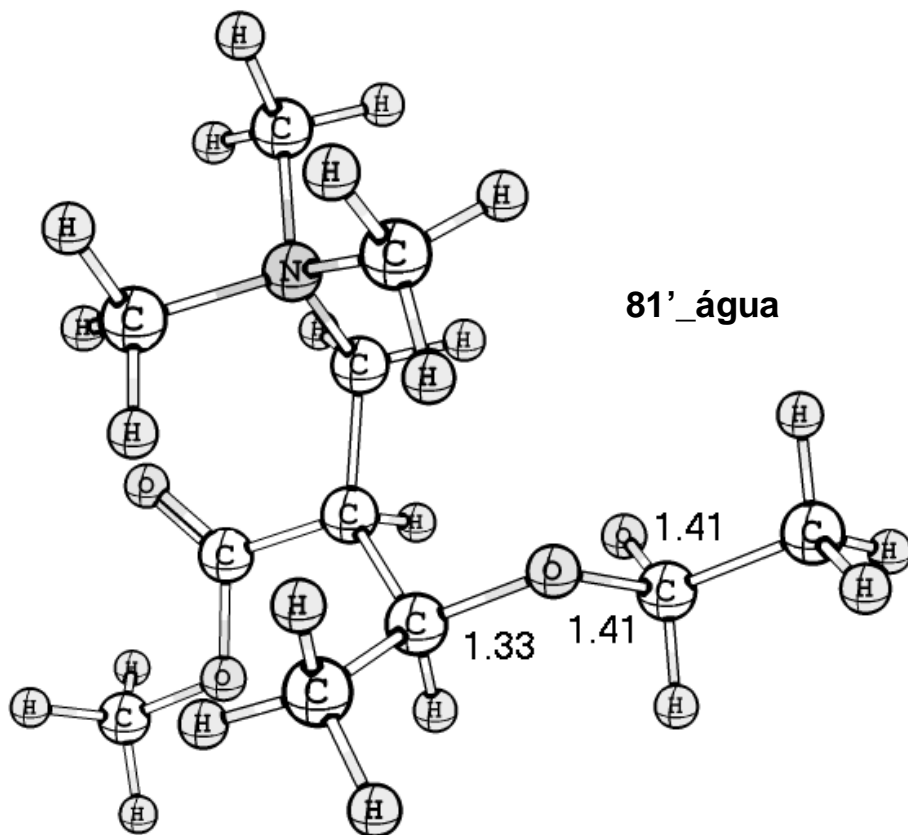
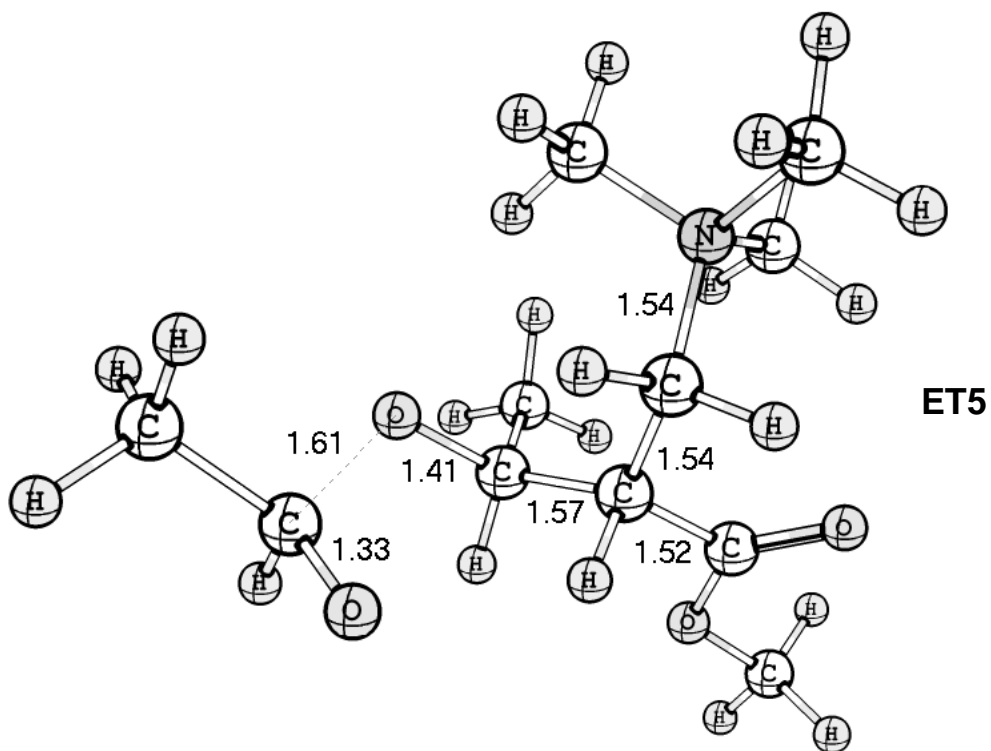


Gráfico 8: Coordenada de reação para reação de Morita-Baylis-Hillman entre acrilato de metila (2') e acetaldeído (1') sob catálise da trimetilamina (77') em água, com base no mecanismo proposto por McQuade e colaboradores.

A análise do mecanismo proposto por McQuade e colaboradores através de cálculos teóricos nos levou a formação do gráfico 8, onde a etapa limitante da velocidade de reação é o estado de transição **ET6_água** no qual ocorre a eliminação da amina terciária, assim como proposto pelos pesquisadores.



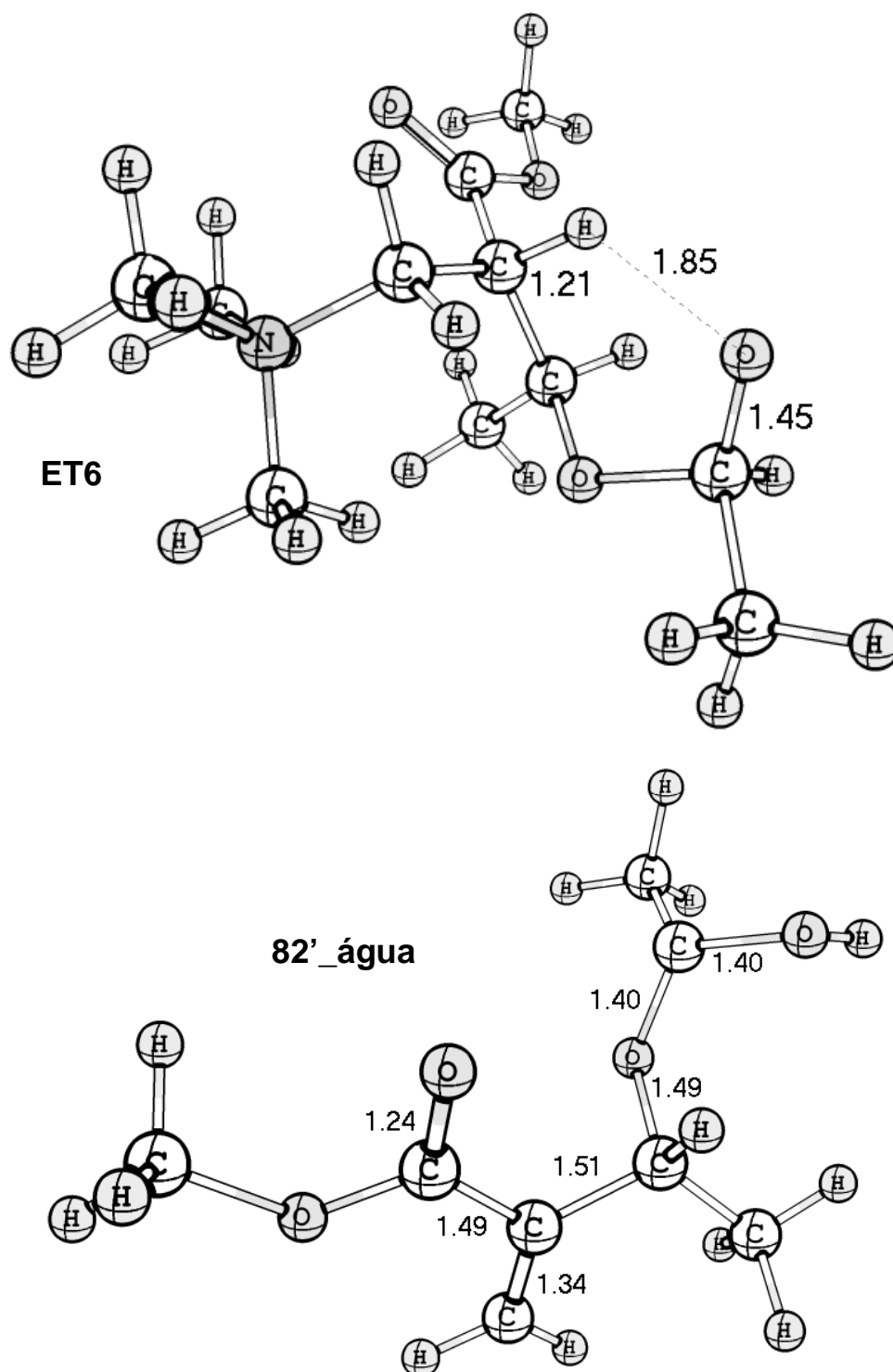
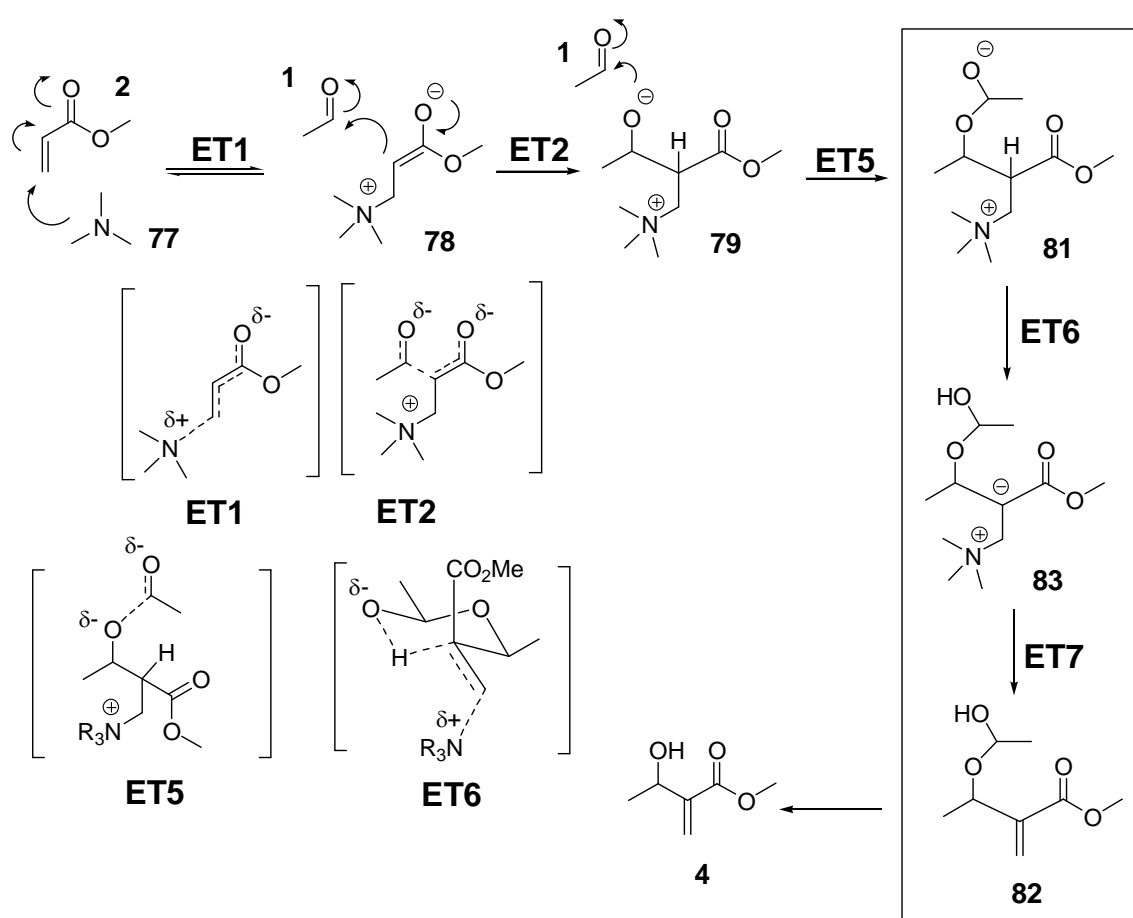


Figura 28: Estruturas otimizadas em PCM (água) dos estados de transição **ET5**, **ET6** e intermediários **81'_água** e **82'_água**.

No entanto, diferentemente do que é proposto por McQuade e colaboradores, não fomos capazes de observar a formação do intermediário **82' água**. Em seu lugar, observamos a formação de um ânion alfa carbonila **83' água**, que em uma etapa posterior através de um estado de transição **ET7** leva ao intermediário **82' água** (Esquema 26, Figura 29).



Esquema 26: Formação do ânion alfa carbonila durante análise do mecanismo proposto por McQuade e colaboradores.

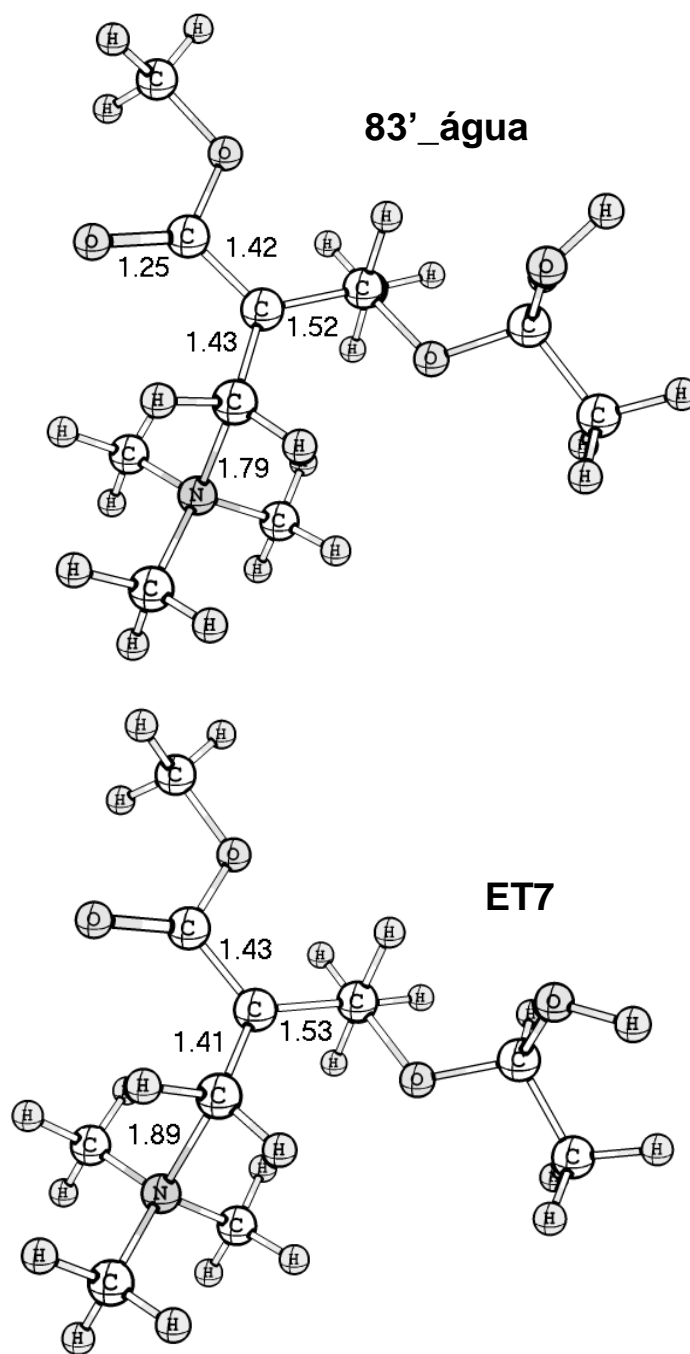


Figura 29: Estruturas otimizadas em PCM (água) dos estados de transição **ET7**, e intermediário **83'_água**.

Dessa maneira, com os resultados obtidos até o momento, podemos chegar a conclusão de que a etapa limitante da reação de Morita-Baylis-Hillman segundo a proposta de McQuade e colaboradores é realmente a etapa de eliminação da amina terciária (**ET6**). Porém, o caminho a ser seguido a partir deste estado de transição ainda está sendo avaliado por nós a fim de ter certeza da formação do intermediário **82'_água**. Até o momento, o cenário desta avaliação nos revela a presença de outro intermediário **83'_água**, que possui a carga negativa na posição alfa carbonila, facilmente estabilizada por ressonância.

4.4 – Conclusão Parte Teórica

Durante este trabalho de tese onde procuramos avaliar o mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman, fomos capazes de analisar as propostas mecanísticas que existem na literatura até hoje e como resultado podemos dizer que nossos resultados estão de acordo com as propostas feitas por Aggarwal⁹¹ e McQuade,^{92,93} visto que nestes mecanismos a etapa limitante da velocidade de reação é a eliminação da amina terciária, similar ao que foi obtido em nossos cálculos.

4.5 - Procedimento adotado para os cálculos teóricos:

A geometria das diversas espécies estudadas foi otimizada a partir de técnicas padrão, com análise vibracional e as geometrias resultantes confirmadas como mínimos verdadeiros a partir da ausência de frequências imaginárias. Os

cálculos foram feitos no nível B3LYP/6-311++G**//B3LYP/6-31++G**, assim como os estados de transição, sendo a técnica de PCM utilizada quando apropriado. Todas as diferenças de energia correspondem a diferenças de entalpia a 298 K e 1 atm, sendo levadas em consideração as energias do ponto zero (ZPE) e as correções térmicas.

4.5.1 – Tabelas de Energia

5– Experimental

5.1 – Materiais e Métodos

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em um aparelho Gemini-200 (200 MHz), Varian Instruments e aparelhos Bruker AC-200 (200 MHz) em CDCl_3 com tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos foram descritos em unidades adimensionais (δ) representando parte por milhão da frequência aplicada, sendo as áreas relativas aos picos de absorção obtidos por integração eletrônica. As multiplicidades referentes a cada absorção são expressas da seguinte forma: singleto (s), dubleto (d), tripleto (t), multipletto (m), duplo dubleto (dd) e duplo tripleto (dt). As multiplicidades dos sinais dos carbonos foram observados pelo uso da técnica de APT.

Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida e temperatura controlada em evaporador rotatório marca Fisaton.

As separações cromatográficas do tipo “flash” foram realizadas em colunas utilizando gel de sílica Merck de granulação 0,040 – 0,0063 mm. O

acompanhamento das separações cromatográficas e dos processos reacionais foi realizado sobre cromatofolhas de alumínio de gel de sílica 60 F254 de dimensões 2,5 x 6 cm, irradiadas com ultravioleta a 245 nm.

5.2 - Procedimento geral para reação de Morita-Baylis-Hillman com a utilização de DMSO e DMF como solvente:

Em um balão contendo do aldeído (0,66 mmol) foi adicionado 0,13 mL (1,5 mmol) de acrilato de metila (**2**), 100% mol do catalisador (0,66 mmol) e 3mL de DMSO ou DMF. A reação foi acompanhada através de CCF. O isolamento foi feito adicionando 15 mL de água ao meio reacional e concentrando a pressão reduzida. Em seguida, adicionou-se 10 mL de AcOEt ao resíduo, sendo a solução foi lavada com HCl 1N (3x 5 mL), Na₂CO₃ (3x 10 mL) e NaCl (2x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄, filtrada e evaporada. O resíduo foi resuspendido em uma pequena quantidade de AcOEt/Hex 20%. Este agora, foi aplicado em uma coluna cromatográfica de sílica gel flash (7 g) previamente empacotada com AcOEt/Hex 15:85 e esta mesma solução foi utilizada como eluente.

5.3 - Procedimento geral para reação de Morita-Baylis-Hillman com a utilização de outros solventes apróticos:

Em um balão contendo do aldeído (0,66 mmol) foi adicionado 0,13 mL (1,3 mmol) de acrilato de metila (**2**), 100% mol do catalisador (0,066 mmol) e 3mL do solvente aprótico. A reação foi acompanhada através de CCF. O isolamento foi

feito evaporando-se o solvente da reação e ao resíduo foi adicionando 10 mL de AcOEt. Em seguida a solução foi lavada com HCl 1N (3x 5 mL), Na₂CO₃ (3x 10 mL) e NaCl (2x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄, filtrada e evaporada. O resíduo foi resuspendido em uma pequena quantidade de AcOEt/Hex 20%. Este agora, foi aplicado em uma coluna cromatográfica de sílica gel flash (7 g) previamente empacotada com AcOEt/Hex 15:85 e esta mesma solução foi utilizada como eluente.

5.4 - Procedimento geral para reação de Morita-Baylis-Hillman com a utilização de solventes próticos:

Em um balão contendo do aldeído (0,66 mmol) foi adicionado 0,13 mL (1,3 mmol) de acrilato de metila (**2**), 100% mol do catalisador (0,066 mmol) e 3mL do solvente prótico. A reação foi acompanhada através de CCF. O isolamento foi feito evaporando-se o solvente da reação, e ao resíduo foi adicionando 10 mL de AcOEt. Em seguida a solução foi lavada com HCl 1N (3x 5 mL), Na₂CO₃ (3x 10 mL) e NaCl (2x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄, filtrada e evaporada. O resíduo foi resuspendido em uma pequena quantidade de AcOEt/Hex 20%. Este agora, foi aplicado em uma coluna cromatográfica de sílica gel flash (7 g) previamente empacotada com AcOEt/Hex 15:85 e esta mesma solução foi utilizada como eluente.

5.5 - Procedimento geral para reação de Morita-Baylis-Hillman com a utilização de mistura de DMSO ou DMF e água:

Em um balão contendo do aldeído (0,66 mmol) foi adicionado 0,13 mL (1,5 mmol) de acrilato de metila (**2**), 100% mol do catalisador (0,66 mmol) e 5mL de solução de DMSO_(seco) ou DMF / água, na proporção desejada. A reação foi acompanhada através de CCF. O isolamento foi feito adicionando 10 mL de água ao meio reacional e concentrando a pressão reduzida. Em seguida, adicionou-se 10 mL de AcOEt ao resíduo, sendo a solução foi lavada com HCl 1N (3x 5 mL), Na₂CO₃ (3x 10 mL) e NaCl (2x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄, filtrada e evaporada. O resíduo foi resuspendido em uma pequena quantidade de AcOEt/Hex 20%. Este agora, foi aplicado em uma coluna cromatográfica de sílica gel flash (7 g) previamente empacotada com AcOEt/Hex 15:85 e esta mesma solução foi utilizada como eluente.

5.6 - Procedimento geral para reação de Morita-Baylis-Hillman com a utilização de mistura de *tert*-butanol e água:

Em um balão contendo do aldeído (0,66 mmol) foi adicionado 0,15 mL (1,3 mmol) de acrilonitrila (**13**), 100% mol do catalisador (0,66 mmol) e 5mL de solução de *tert*-butanol / água, na proporção desejada. A reação foi acompanhada através de CCF. O isolamento foi feito adicionando concentrando o meio reacional a pressão reduzida. Em seguida, adicionou-se 10 mL de AcOEt ao resíduo, sendo a solução foi lavada com HCl 1N (3x 5 mL), Na₂CO₃ (3x 10 mL) e NaCl (2x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄, filtrada e evaporada. O resíduo foi resuspendido em uma pequena quantidade de AcOEt/Hex 20%. Este agora, foi aplicado em uma coluna cromatográfica de sílica gel flash (7 g) previamente

empacotada com AcOEt/Hex 15:85 e esta mesma solução foi utilizada como eluente.

5.7 - Procedimento geral para reação de Morita-Baylis-Hillman com a utilização de líquidos iônicos:

Em um balão contendo do aldeído (0,66 mmol) foi adicionado 0,15 mL (1,3 mmol) de acrilonitrila (**13**), 100% mol do catalisador (0,66 mmol) e 4mL de solução do líquido iônico desejado. A reação foi acompanhada através de CCF. O isolamento foi feito através de uma extração do meio reacional com 18 mL AcOEt (3x 6mL) Em seguida, a solução foi lavada com HCl 1N (3x 5 mL), Na₂CO₃ (3x 10 mL) e NaCl (2x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄, filtrada e evaporada. O resíduo foi resuspendido em uma pequena quantidade de AcOEt/Hex 20%. Este agora, foi aplicado em uma coluna cromatográfica de sílica gel flash (7 g) previamente empacotada com AcOEt/Hex 15:85 e esta mesma solução foi utilizada como eluente. A reciclagem do meio reacional foi feita levando o líquido iônico, sob aquecimento, ao alto vácuo para retirada de traços de solvente. Para certificar que o processo de extração dos reagentes, principalmente do catalisador, era realmente eficaz, foi feito um experimento na ausência do mesmo e não foi observada formação do produto de Morita-Baylis-Hillman, sendo recuperados os reagentes.

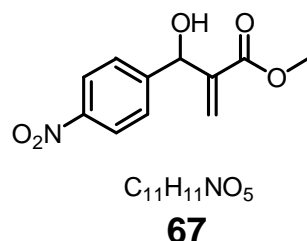
5.8 - Procedimento geral para reação de Morita-Baylis-Hillman com a utilização de microondas:

Em um balão contendo do aldeído (0,66 mmol) foi adicionado 0,15 mL (1,3 mmol) de acrilonitrila (**13**), 100% mol do catalisador (0,66 mmol) e 4mL de água ou da combinação água / líquido iônico desejada. A reação foi acompanhada através de CCF. Para interrompermos a reação, adicionamos 5 mL AcOEt e concentramos a pressão reduzida. O resíduo foi resuspendido em uma pequena quantidade de AcOEt/Hex 20%. Este agora, foi aplicado em uma coluna cromatográfica de sílica gel flash (7 g) previamente empacotada com AcOEt/Hex 15:85 e esta mesma solução foi utilizada como eluente.

5.9 - Procedimento geral para reação de Morita-Baylis-Hillman com nitro olefinas:

Em um balão contendo do aldeído (0,66 mmol) foi adicionado 1 equivalente da nitro olefina (**A**), 100% mol do catalisador (0,66 mmol), 10% mol de ácido antranílico e XmL de solvente (de acordo com as metodologias descritas acima). A reação foi acompanhada através de CCF. O isolamento deve ser aquele respectivo ao tipo de solvente utilizado e descrito nos procedimentos anteriores.

5.10 - Procedimento para obtenção de Metil-3-hidroxi-2-metileno(4-nitro-fenil)-metil]-propanoato 67:



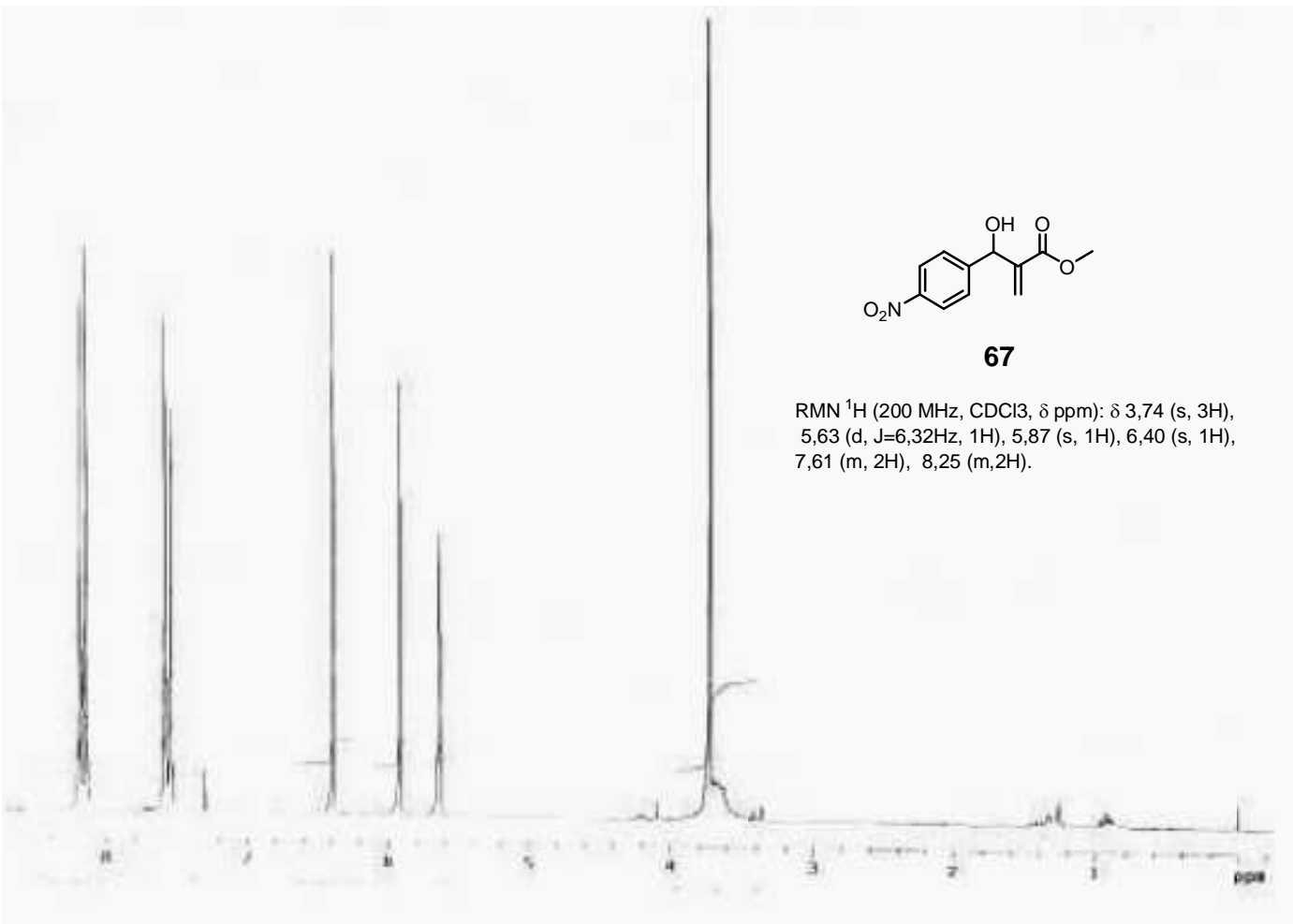
Em um balão contendo *p*-NO₂benzaldeído (**21**) (0,66 mmols) foi adicionado 0,13 mL (1,5 mmol) de acrilato de metila (**2**), 100% mol do catalisador (0,66 mmol) e 3mL de DMSO. A reação é acompanhada através de CCF. O isolamento foi feito adicionando 15 mL de água ao meio reacional e concentrando a pressão reduzida. Em seguida, adicionou-se 10 mL de AcOEt ao resíduo, sendo a solução foi lavada com HCl 1N (3x 5 mL), Na₂CO₃ (3x 10 mL) e NaCl (2x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄, filtrada e evaporada. O resíduo foi resuspendido em uma pequena quantidade de AcOEt/Hex 20%. Este agora, foi aplicado em uma coluna cromatográfica de sílica gel flash (7 g) previamente empacotada com AcOEt/Hex 15:85 e esta mesma solução foi utilizada como eluente.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

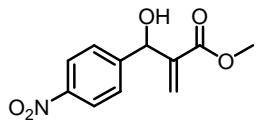
PM: 237

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 3,74 (s, 3H), 5,63 (d, J=6,32Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 8,25 (m,2H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 51,95 (CH₃), 72,16 (CH), 123,33 (CH), 126,88 (CH₂), 127,18 (CH), 140,84 (C), 147,12 (C), 148,56 (C), 166,11 (C).

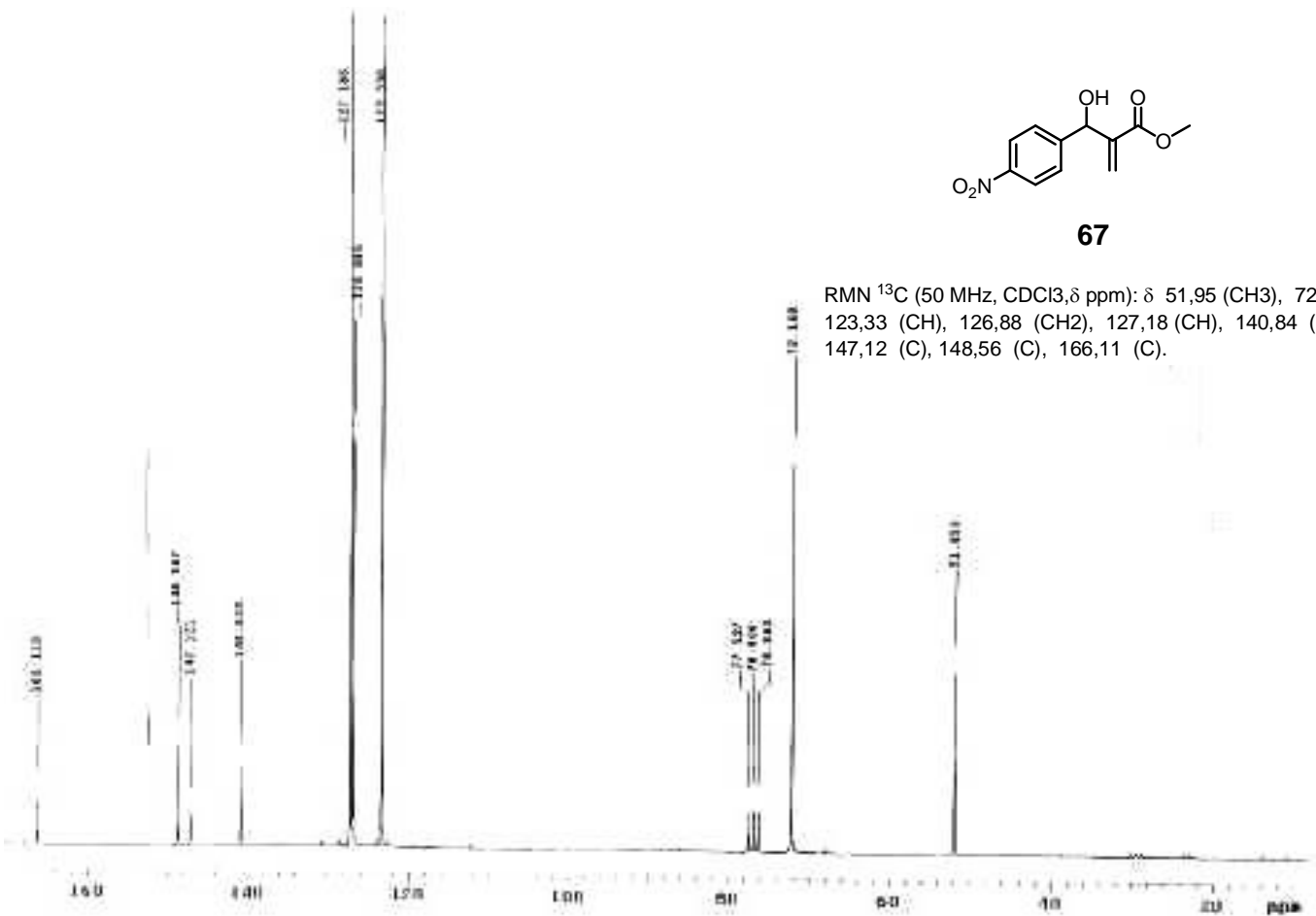


Espectro 1 : RMN ^1H Metil-3-hidroxi-2-metileno(4-nitro-fenil)-metil] -propanoato
67.

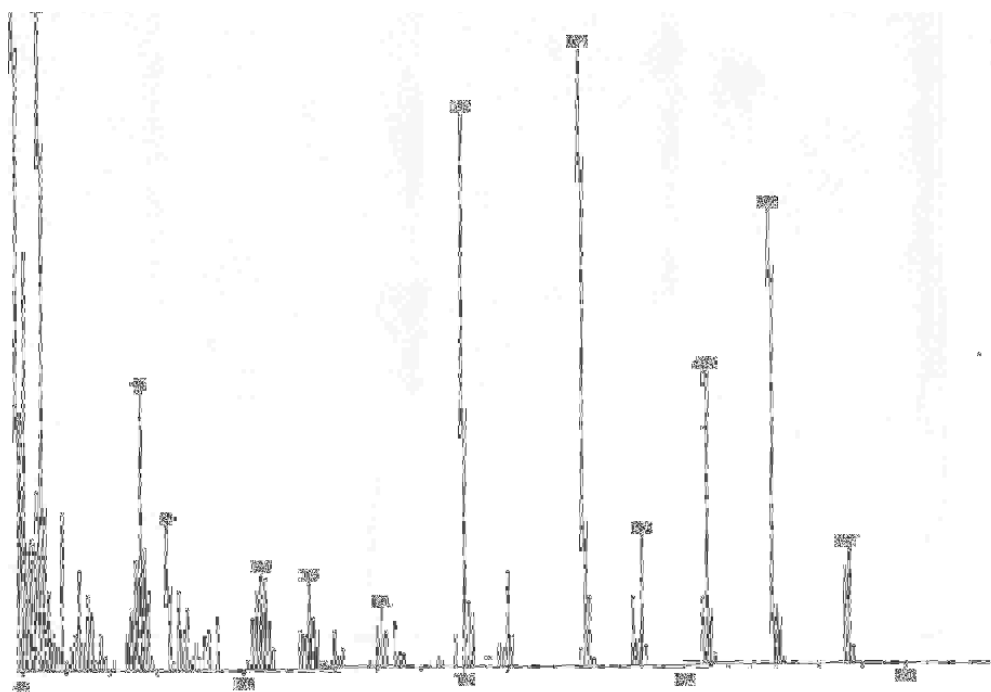
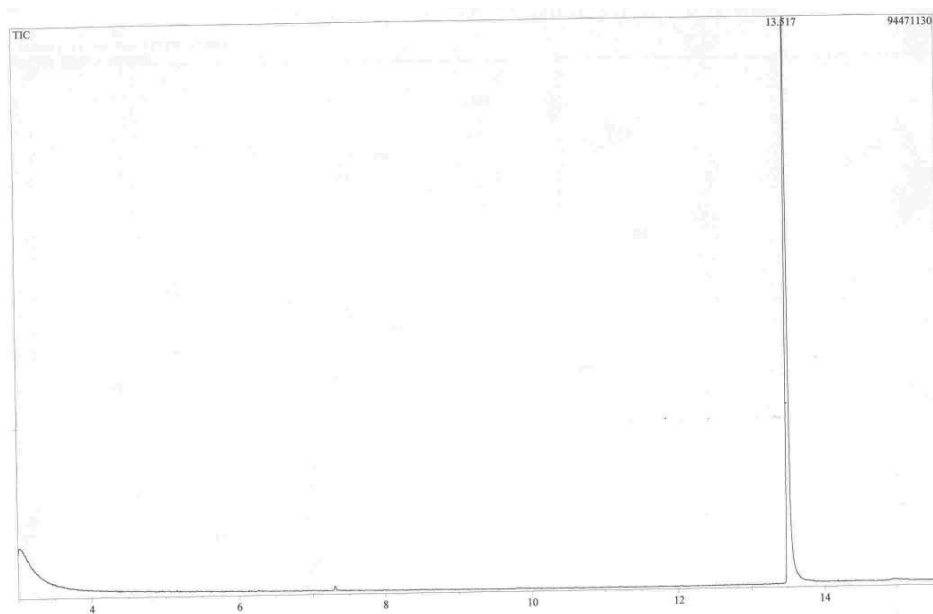


67

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 51,95 (CH₃), 72,16 (CH), 123,33 (CH), 126,88 (CH₂), 127,18 (CH), 140,84 (C), 147,12 (C), 148,56 (C), 166,11 (C).

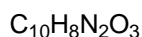
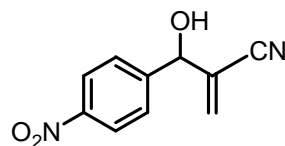


Espectro 2: RMN ^{13}C Metil-3-hidroxi-2-metileno(4-nitro-fenil)-metilj-propanoato
67.



GC-MS 1: Metil-3-hidroxi-2-mileno(4-nitro-fenil)-metil]-propanoato **67**.

5.11 - Procedimento para obtenção de 3-hidroxi-2-metileno-(4-nitro-fenil)-metil]-propanenitrila **22**:



22

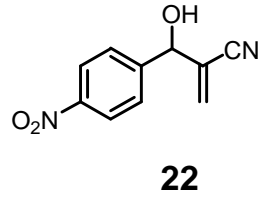
Em um balão contendo *p*-NO₂benzaldeído (**21**) (0,66 mmols) foi adicionado 0,15 mL (1,5 mmol) de acrilonitrila (**13**), 100% mol do catalisador (0,66 mmol) e 5mL de uma solução 6:4 de *tert*-butanol / água. A reação é acompanhada através de CCF. O isolamento foi feito concentrando a mistura reacional a pressão reduzida. Em seguida, adicionou-se 10 mL de AcOEt ao resíduo, sendo a solução foi lavada com HCl 1N (3x 5 mL), Na₂CO₃ (3x 10 mL) e NaCl (2x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄, filtrada e evaporada. O resíduo foi resuspendido em uma pequena quantidade de AcOEt/Hex 20%. Este agora, foi aplicado em uma coluna cromatográfica de sílica gel flash (7 g) previamente empacotada com AcOEt/Hex 15:85 e esta mesma solução foi utilizada como eluente.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

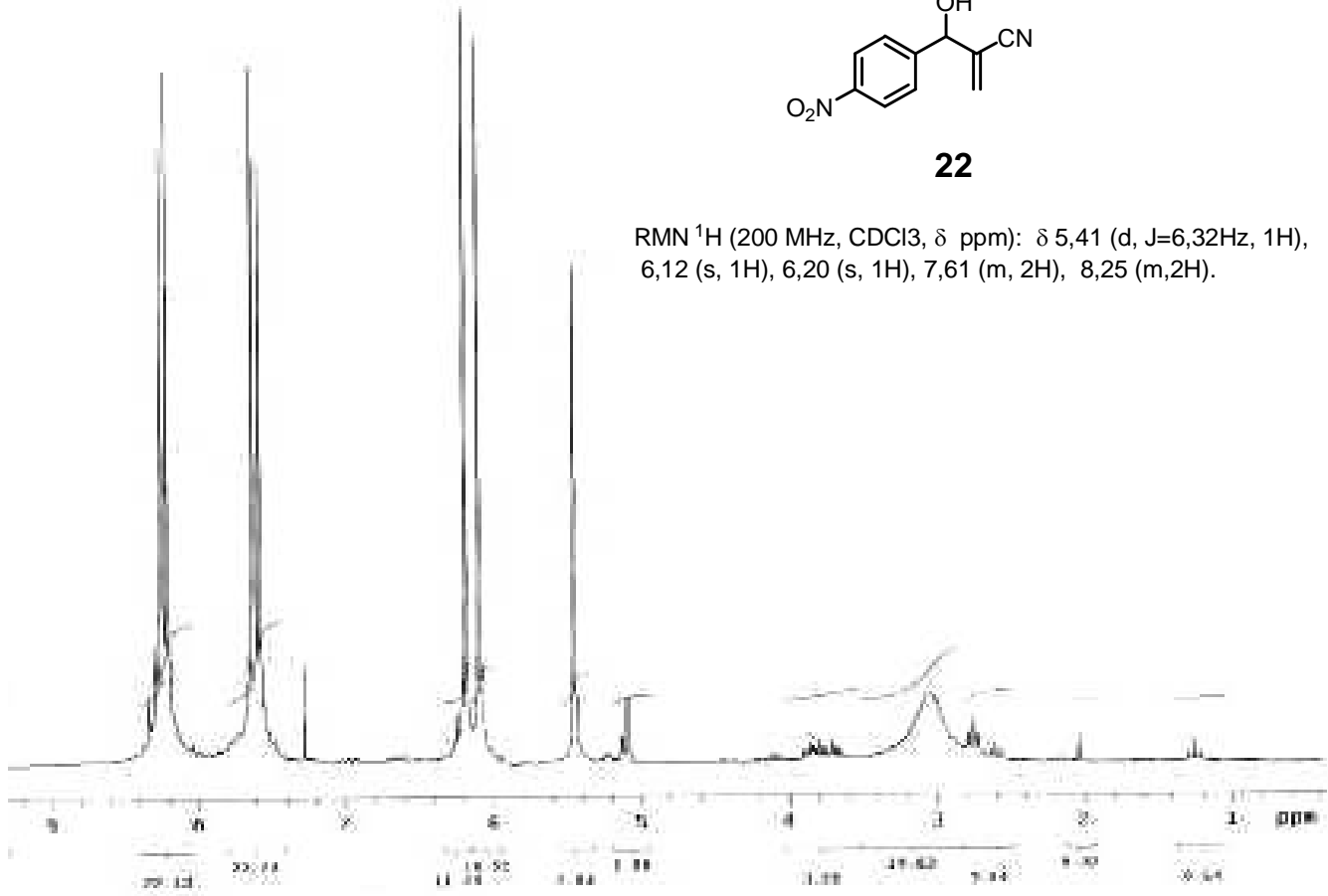
PM: 204

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 5,41 (d, J=6,32Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 8,25 (m, 2H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 71,55 (CH), 124,37 (CH), 128,28 (CH), 130,88 (CH₂), 128,84 (C), 132,11 (C), 146,56 (C), 148,12 (C).

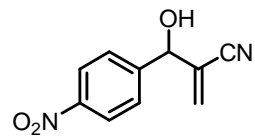
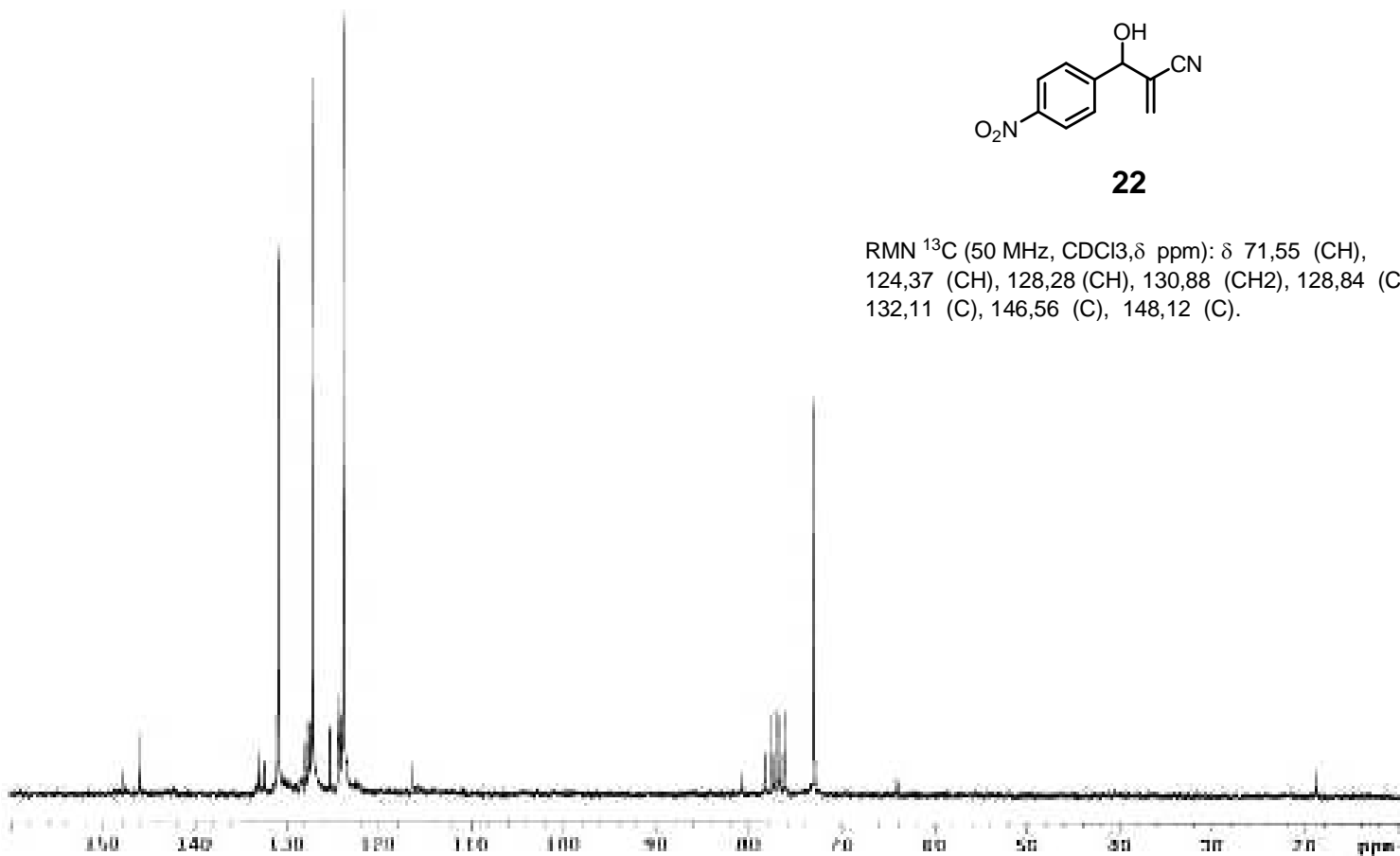


RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 5,41 (d, J=6,32Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 8,25 (m, 2H).

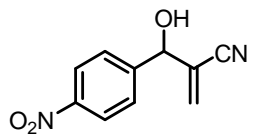


Espectro 4: RMN ¹H 3-hidroxi-2-metileno(4-nitro-fenil)-metil]-propanenitrila **22**.

Espectro 5: RMN ^{13}C 3-hidroxi-2-metileno(4-nitro-fenil)-metil]propanenitrila **22**.

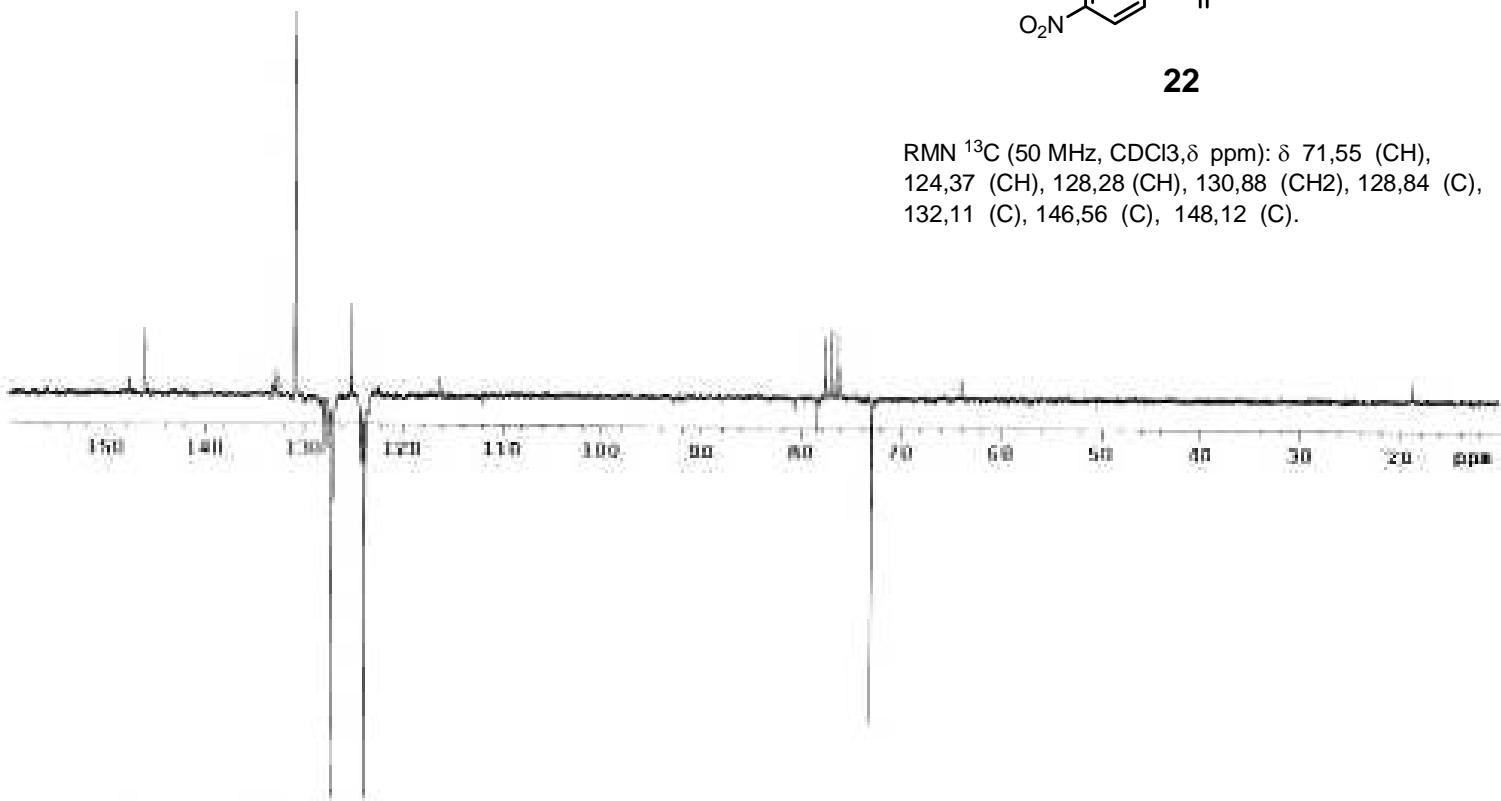


22



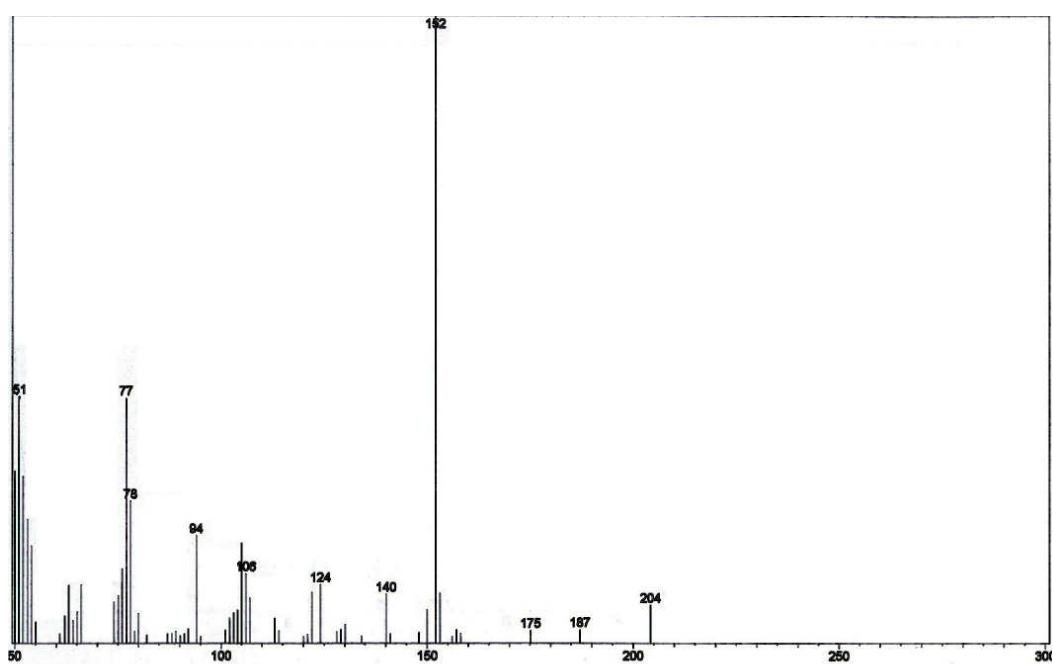
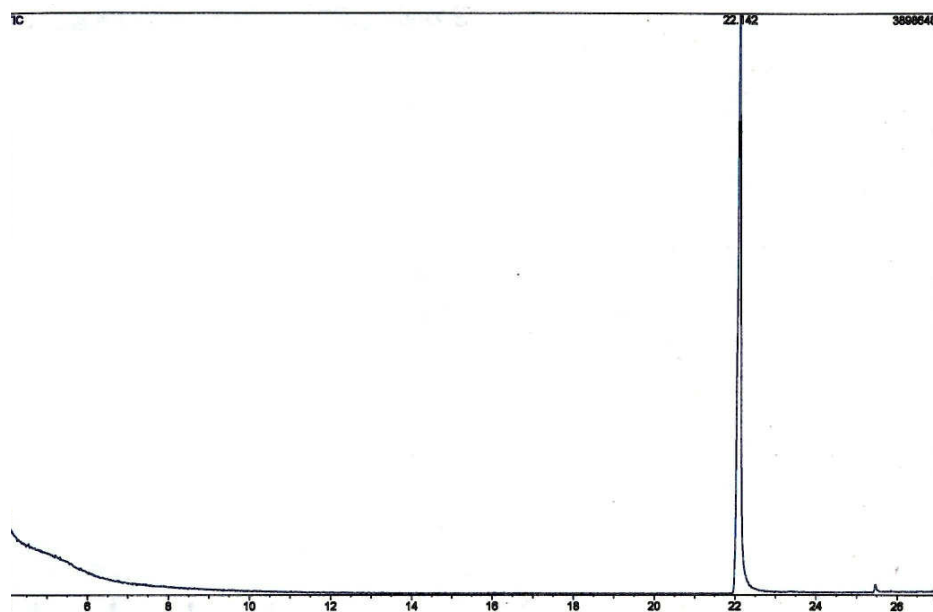
22

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 71,55 (CH),
124,37 (CH), 128,28 (CH), 130,88 (CH₂), 128,84 (C),
132,11 (C), 146,56 (C), 148,12 (C).



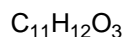
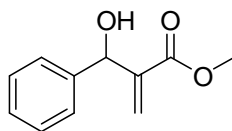
Espectro 6: RMN ^{13}C APT 3-hidroxi-2-metileno(4-nitro-fenil)-metil-propanenitria

22.



GC-MS 2: 3-hidroxi-2-metileno(4-nitro-fenil)-metil]-propanenitrila **22**.

5.12 - Procedimento para obtenção de Metil-3-hidroxi-2-metileno fenil-propanoato **8**:



8

Em um balão contendo benzaldeído (**6**) (0,66 mmol) foi adicionado 0,13 mL (1,5 mmol) de acrilato de metila (**2**) e 3mL de DMSO. A reação é acompanhada através de CCF. O isolamento foi feito adicionando 15 mL de água ao meio reacional e concentrando a pressão reduzida. Em seguida, adicionou-se 10 mL de AcOEt ao resíduo, sendo a solução foi lavada com HCl 1N (3x 5 mL), Na₂CO₃ (3x 10 mL) e NaCl (2x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄, filtrada e evaporada. O resíduo foi resuspenso em uma pequena quantidade de AcOEt/Hex 20%. Este agora, foi aplicado em uma coluna cromatográfica de sílica gel flash (7 g) previamente empacotada com AcOEt/Hex 15:85 e esta mesma solução foi utilizada como eluente.

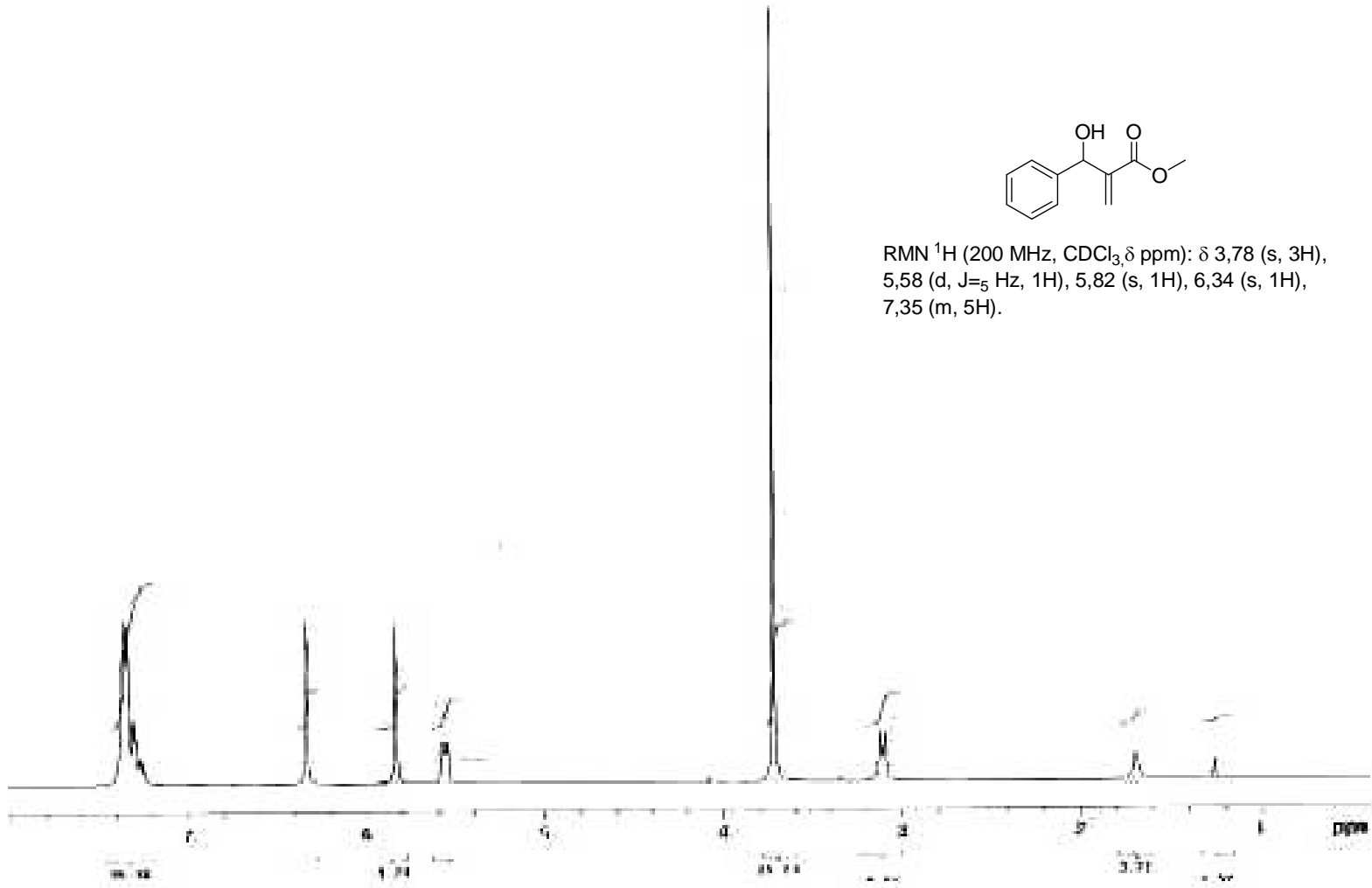
DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

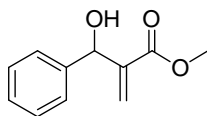
PM: 192

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 3,78 (s, 3H), 5,58 (d, J=5 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 7,35 (m, 5H).

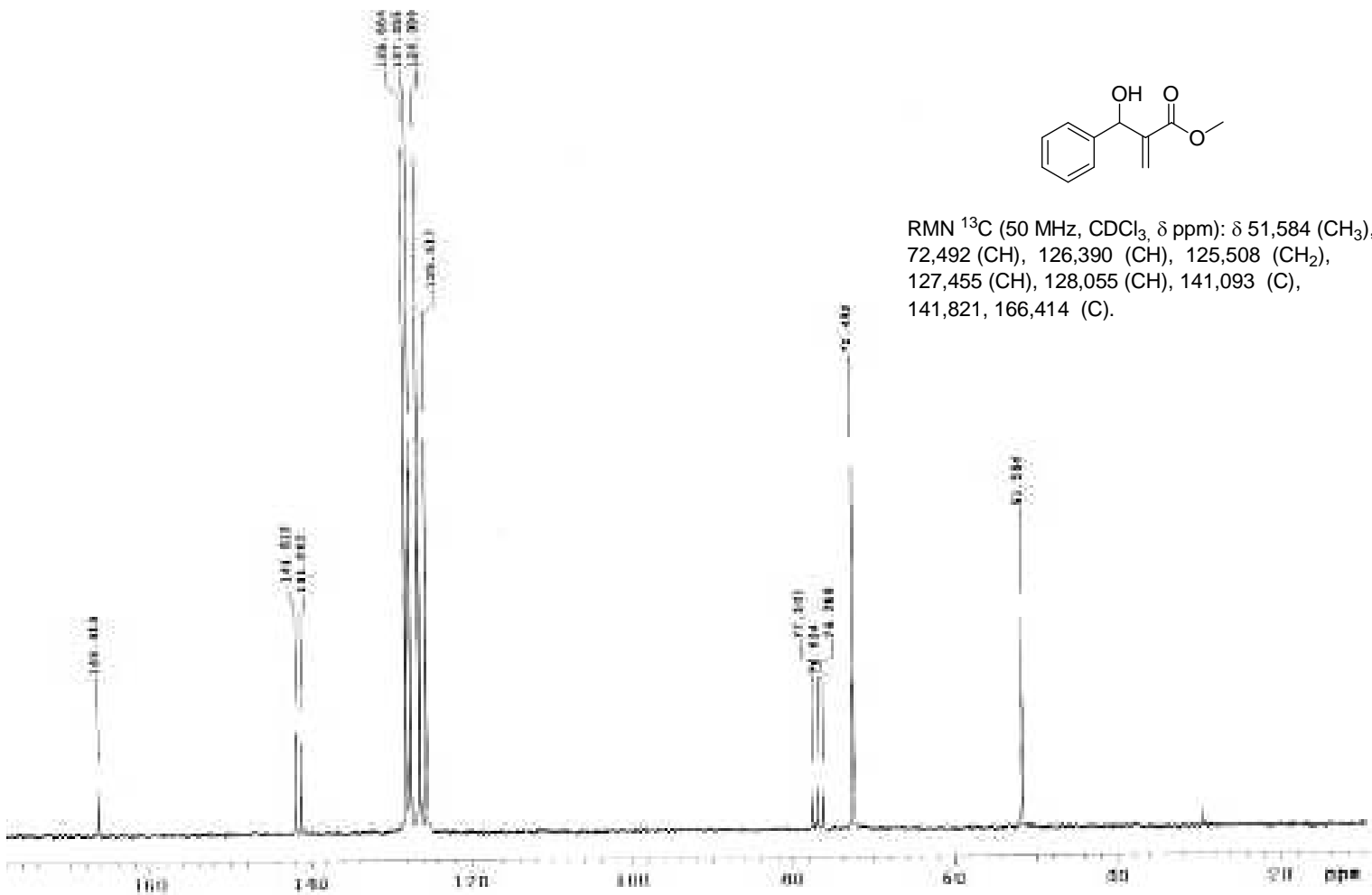
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 51,54 (CH₃), 72,49 (CH), 126,39 (CH), 125,58 (CH₂), 127,45 (CH), 128,05 (CH), 141,93 (C), 141,81, 166,44 (C).

Espectro 7: RMN ¹H Metil-3-hidroxi-2-metileno-fenil-propanoato 8.

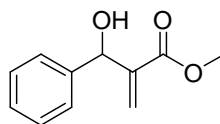




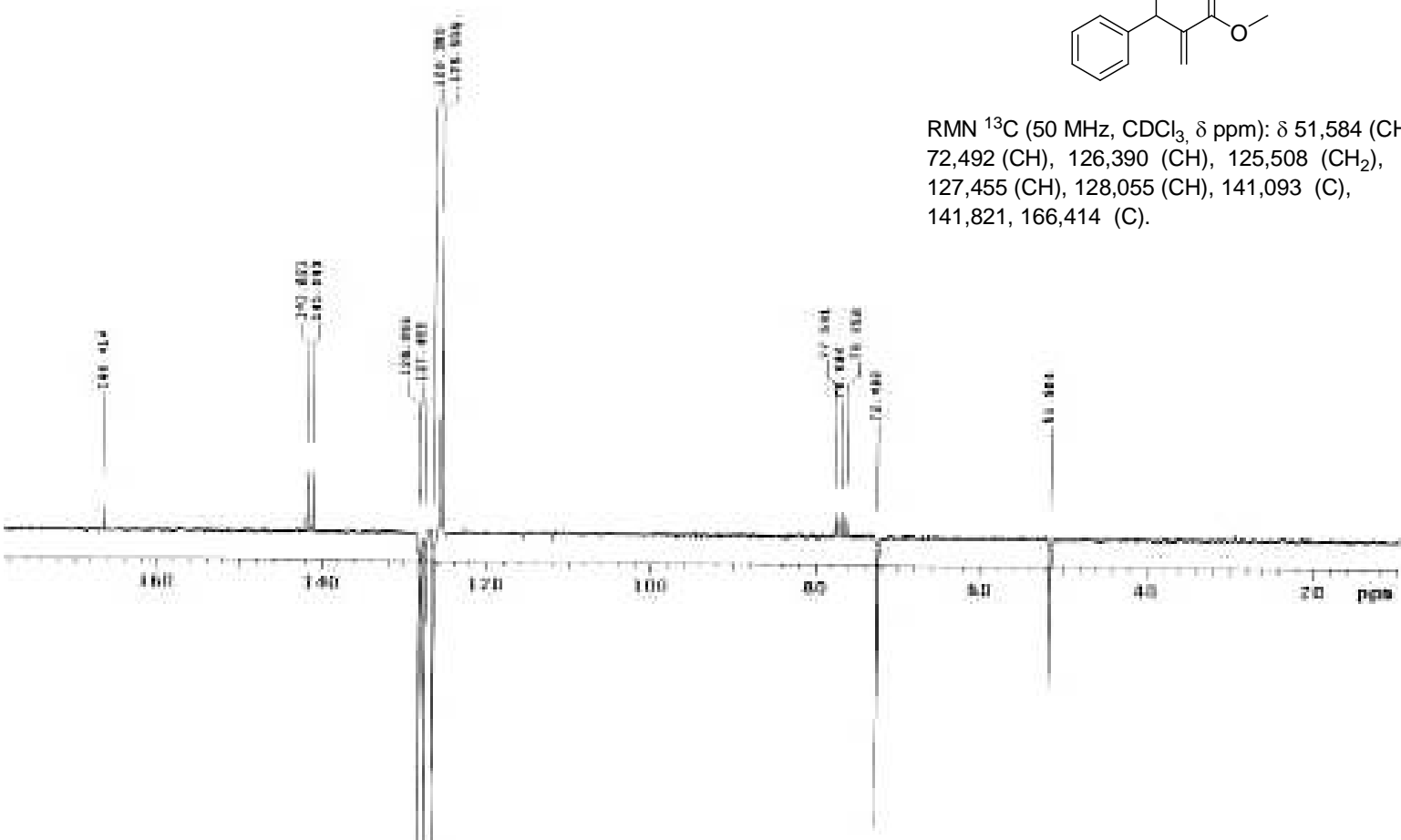
RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 51,584 (CH_3),
72,492 (CH), 126,390 (CH), 125,508 (CH_2),
127,455 (CH), 128,055 (CH), 141,093 (C),
141,821, 166,414 (C).



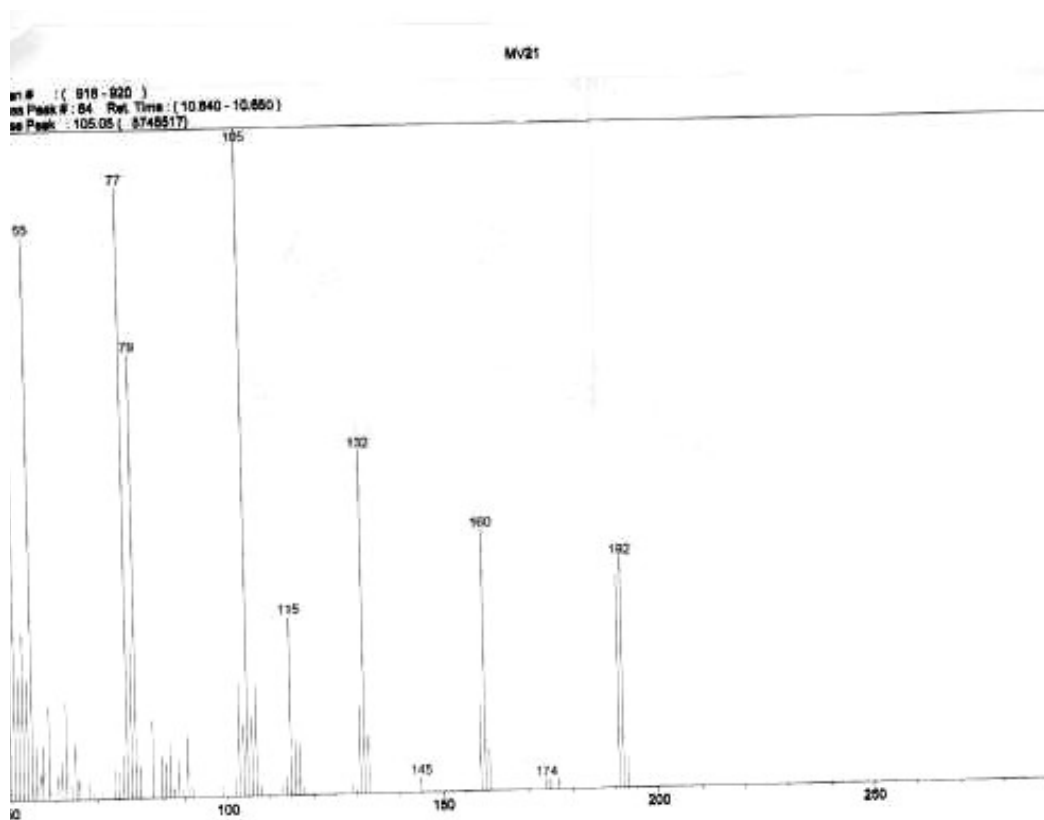
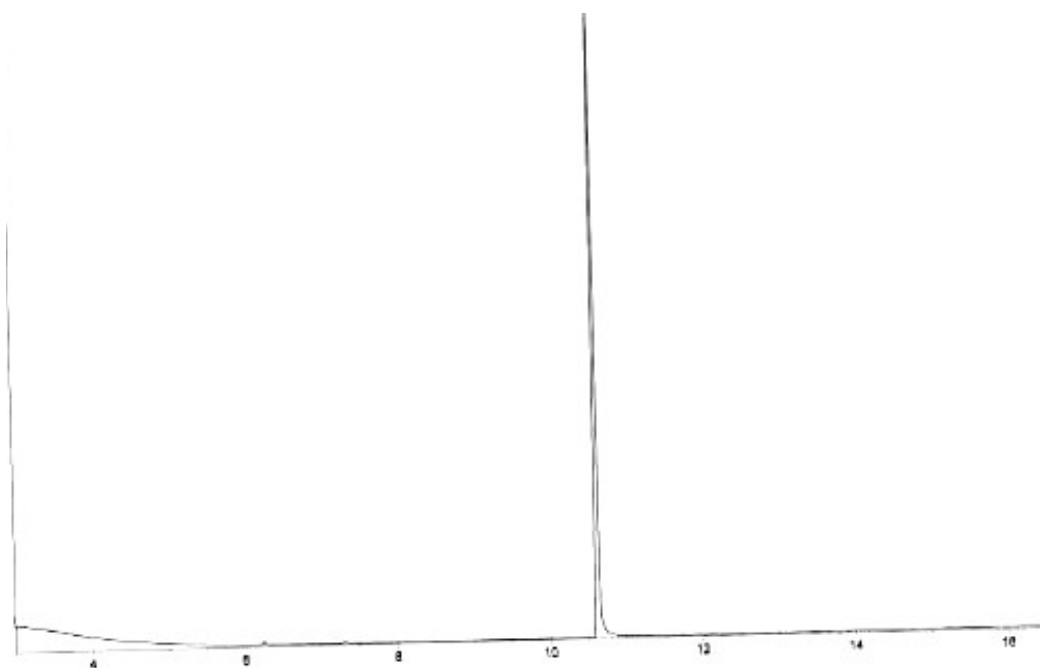
Espectro 8: RMN ^{13}C Metil-3-hidroxi-2-metileno-fenil-propanoato **8**.



RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 51,584 (CH_3),
72,492 (CH), 126,390 (CH), 125,508 (CH_2),
127,455 (CH), 128,055 (CH), 141,093 (C),
141,821, 166,414 (C).

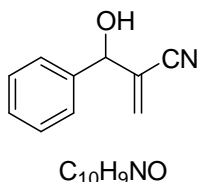


Espectro 9: RMN ^{13}C APT Metil-3-hidroxi-2-metileno-fenil-propanoato **8**.



GC-MS 3: Metil-3-hidroxi-2-metileno-fenil-propanoato 8.

5.13 - Procedimento para obtenção de 3-hidroxi-2-metileno-fenilpropanenitrila **68**:



68

Em um balão contendo benzaldeído (**6**) (0,66 mmols) foi adicionado 0,15 mL (1,5 mmol) de acrilonitrila (**13**), 100% mol do catalisador (0,66 mmol) e 5mL de uma solução 6:4 de *terc*-butanol / água. A reação é acompanhada através de CCF. O isolamento foi feito concentrando a mistura reacional a pressão reduzida. Em seguida, adicionou-se 10 mL de AcOEt ao resíduo, sendo a solução foi lavada com HCl 1N (3x 5 mL), Na₂CO₃ (3x 10 mL) e NaCl (2x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄, filtrada e evaporada. O resíduo foi resuspenso em uma pequena quantidade de AcOEt/Hex 20%. Este agora, foi aplicado em uma coluna cromatográfica de sílica gel flash (7 g) previamente empacotada com AcOEt/Hex 15:85 e esta mesma solução foi utilizada como eluente.

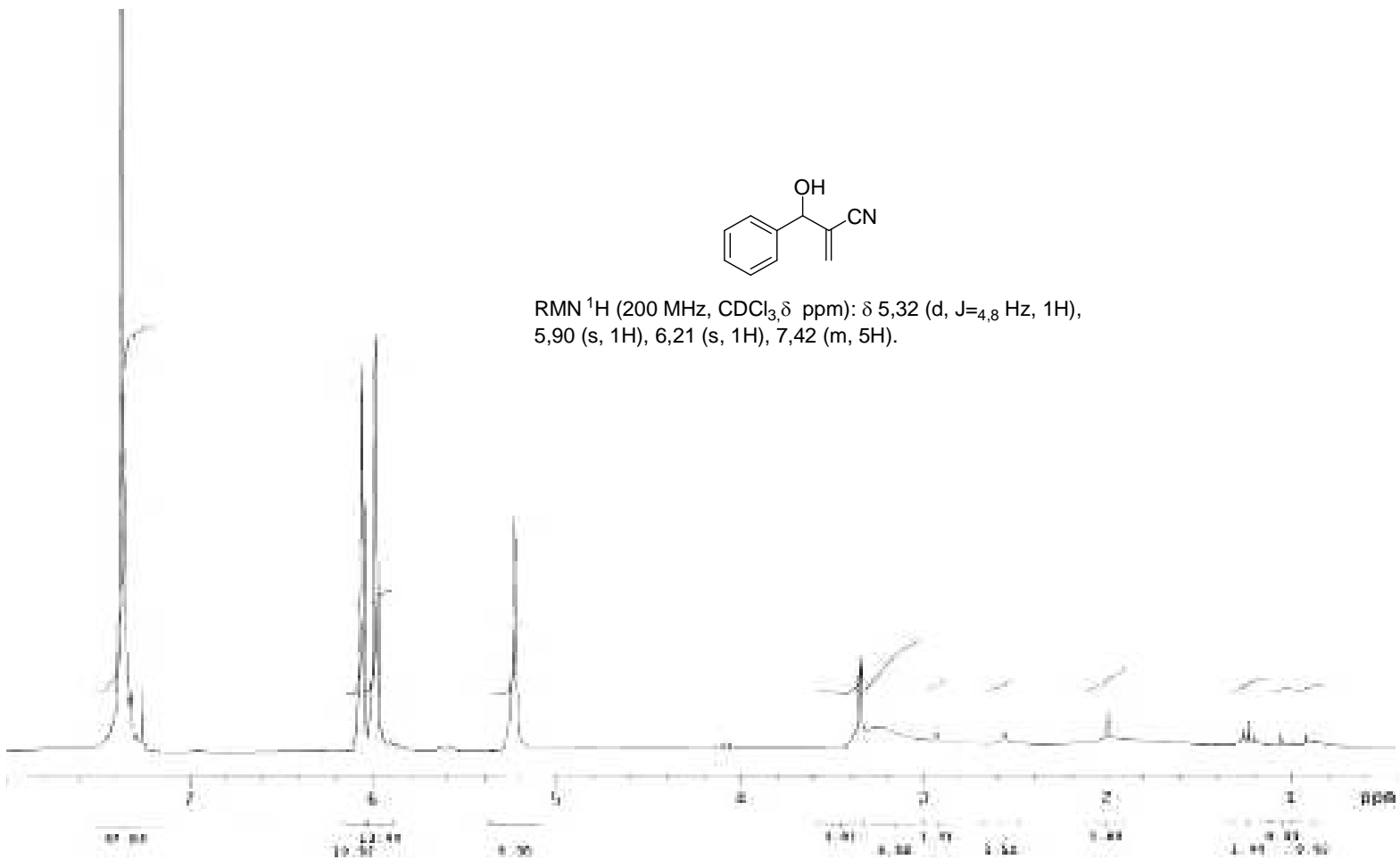
DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

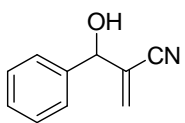
PM: 159

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 5,32 (d, J=4,8 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 7,42 (m, 5H).

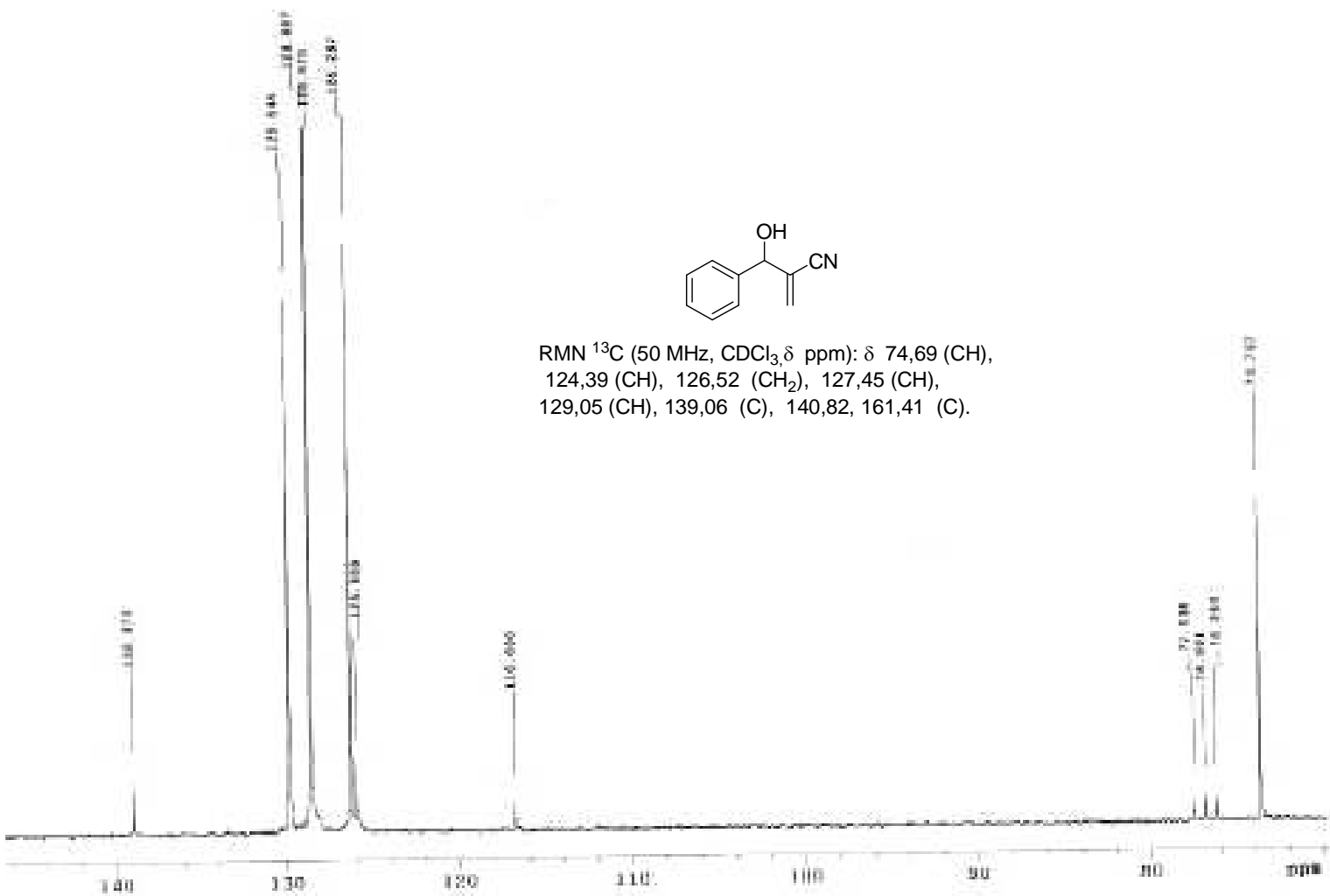
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 74,69 (CH), 124,39 (CH), 126,52 (CH₂), 127,45 (CH), 129,05 (CH), 139,06 (C), 140,82, 161,41 (C).

Espectro 10: RMN ^1H 3-hidroxi-2-metileno-fenil-propanenitrila **68**.

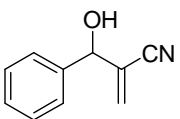




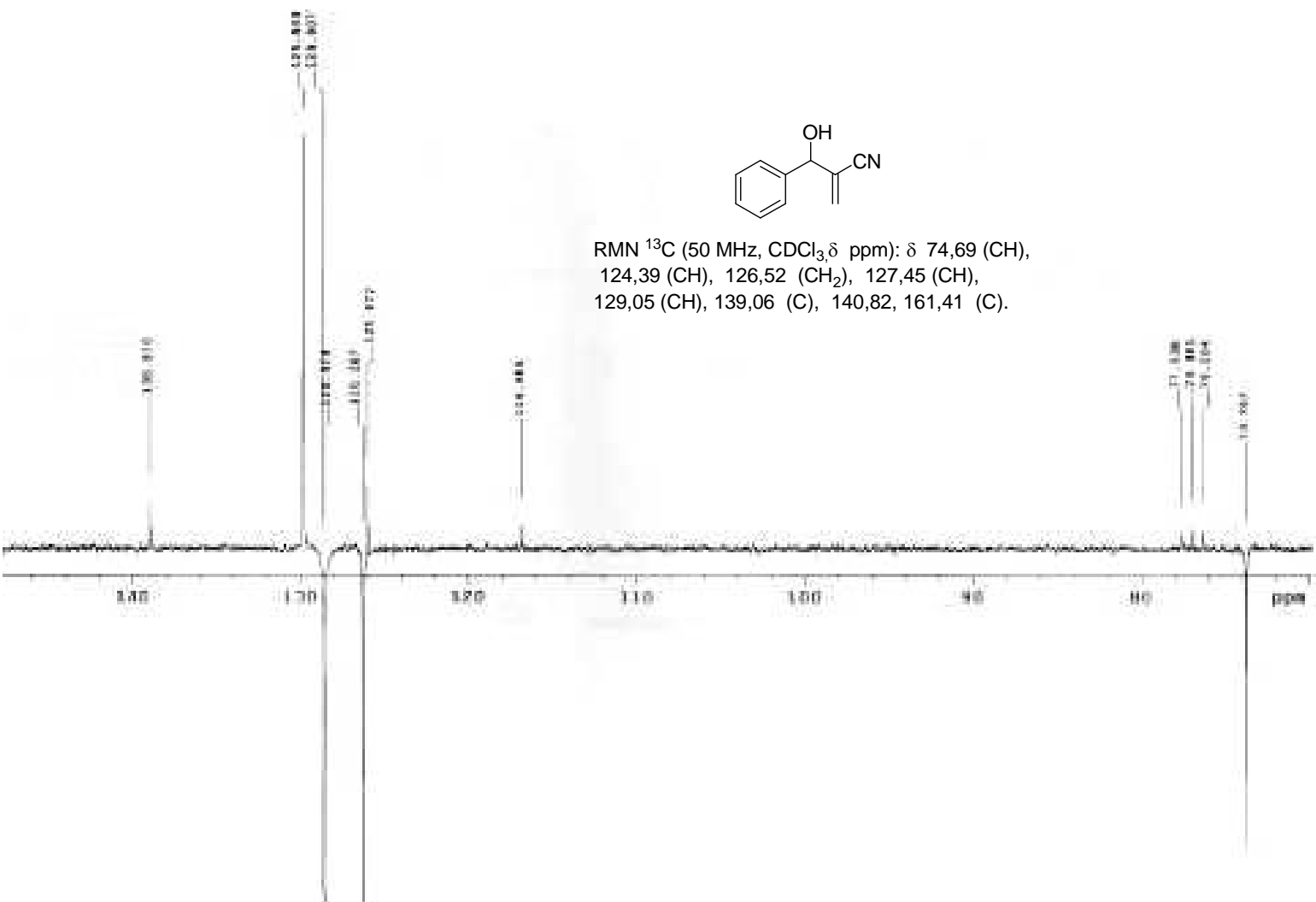
RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 74,69 (CH),
124,39 (CH), 126,52 (CH_2), 127,45 (CH),
129,05 (CH), 139,06 (C), 140,82, 161,41 (C).



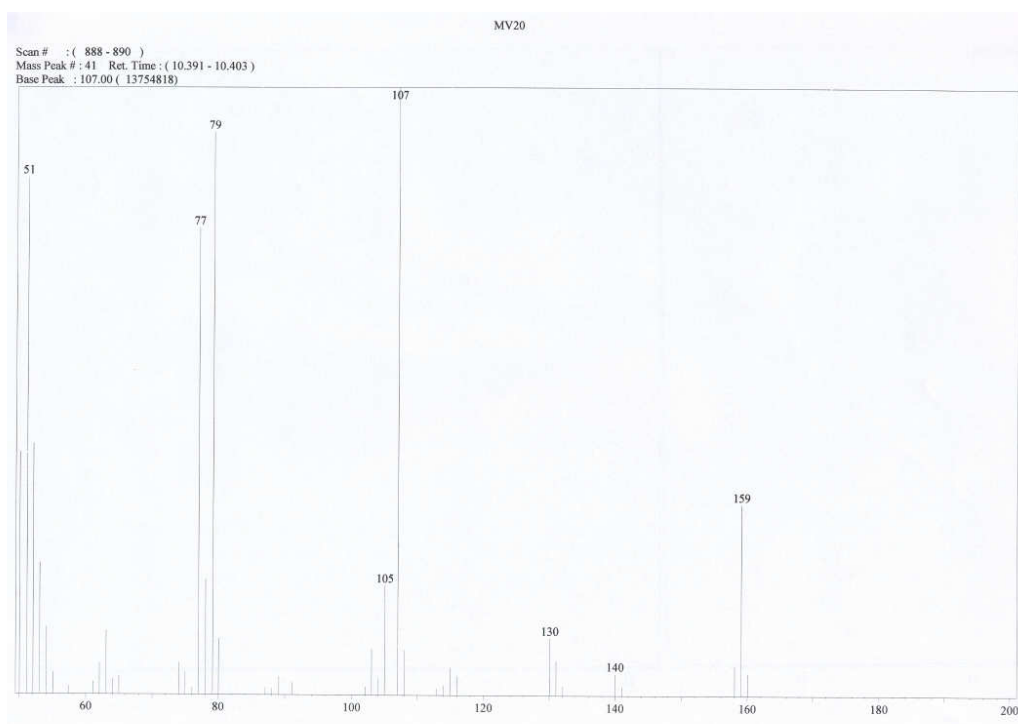
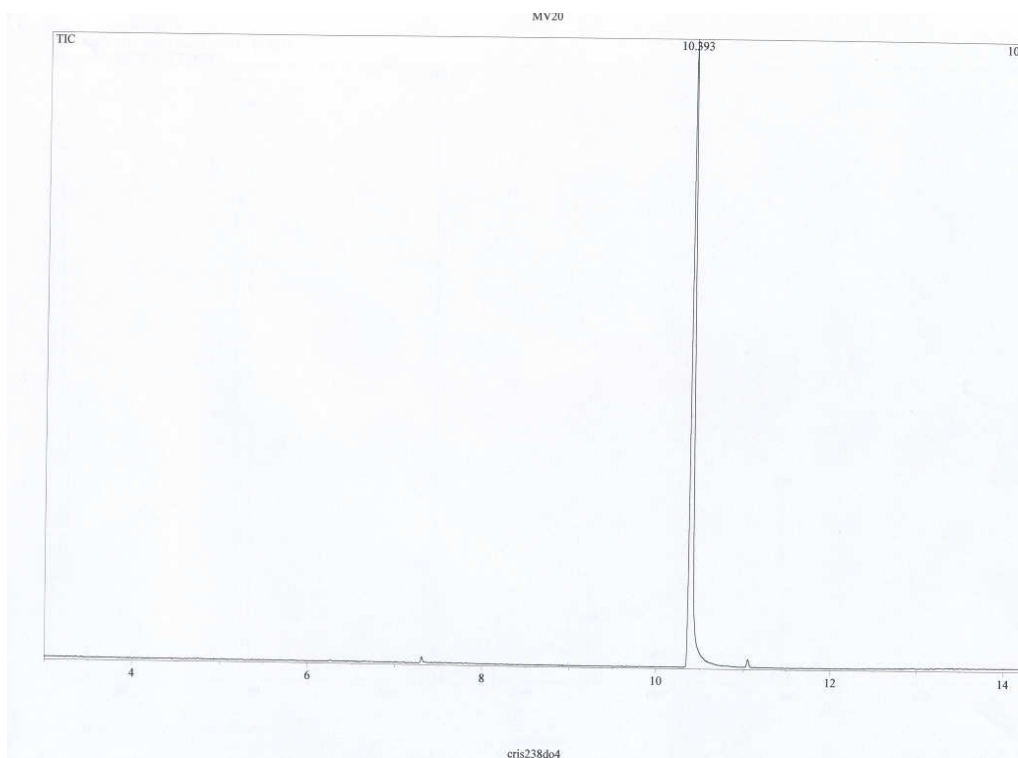
Espectro 11 : RMN ^{13}C 3-hidroxi-2-metileno-fenil-propanenitrila 68.



RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 74,69 (CH),
124,39 (CH), 126,52 (CH_2), 127,45 (CH),
129,05 (CH), 139,06 (C), 140,82, 161,41 (C).

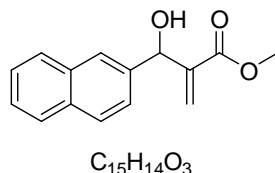


Espectro 12: RMN ^{13}C APT 3-hidroxi-2-metileno-fenil-propanenitrila 68.



GC-MS 4: 3-hidroxi-2-metileno-fenil-propanenitrila 68.

5.14 - Procedimento para obtenção de Metil-3-hidroxi-2-metileno-(2-naftil)-propanoato 74:



74

Em um balão contendo β -naftaldeído (0,66 mmol) foi adicionado 0,13 mL (1,5 mmol) de acrilato de metila (**2**) e 3mL de DMSO. A reação é acompanhada através de CCF. O isolamento foi feito adicionando 15 mL de água ao meio reacional e concentrando a pressão reduzida. Em seguida, adicionou-se 10 mL de AcOEt ao resíduo, sendo a solução foi lavada com HCl 1N (3x 5 mL), Na_2CO_3 (3x 10 mL) e NaCl (2x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com $MgSO_4$, filtrada e evaporada. O resíduo foi resuspendido em uma pequena quantidade de AcOEt/Hex 20%. Este agora, foi aplicado em uma coluna cromatográfica de sílica gel flash (7 g) previamente empacotada com AcOEt/Hex 15:85 e esta mesma solução foi utilizada como eluente.

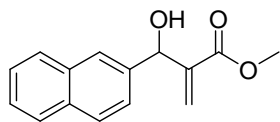
DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

PM: 242

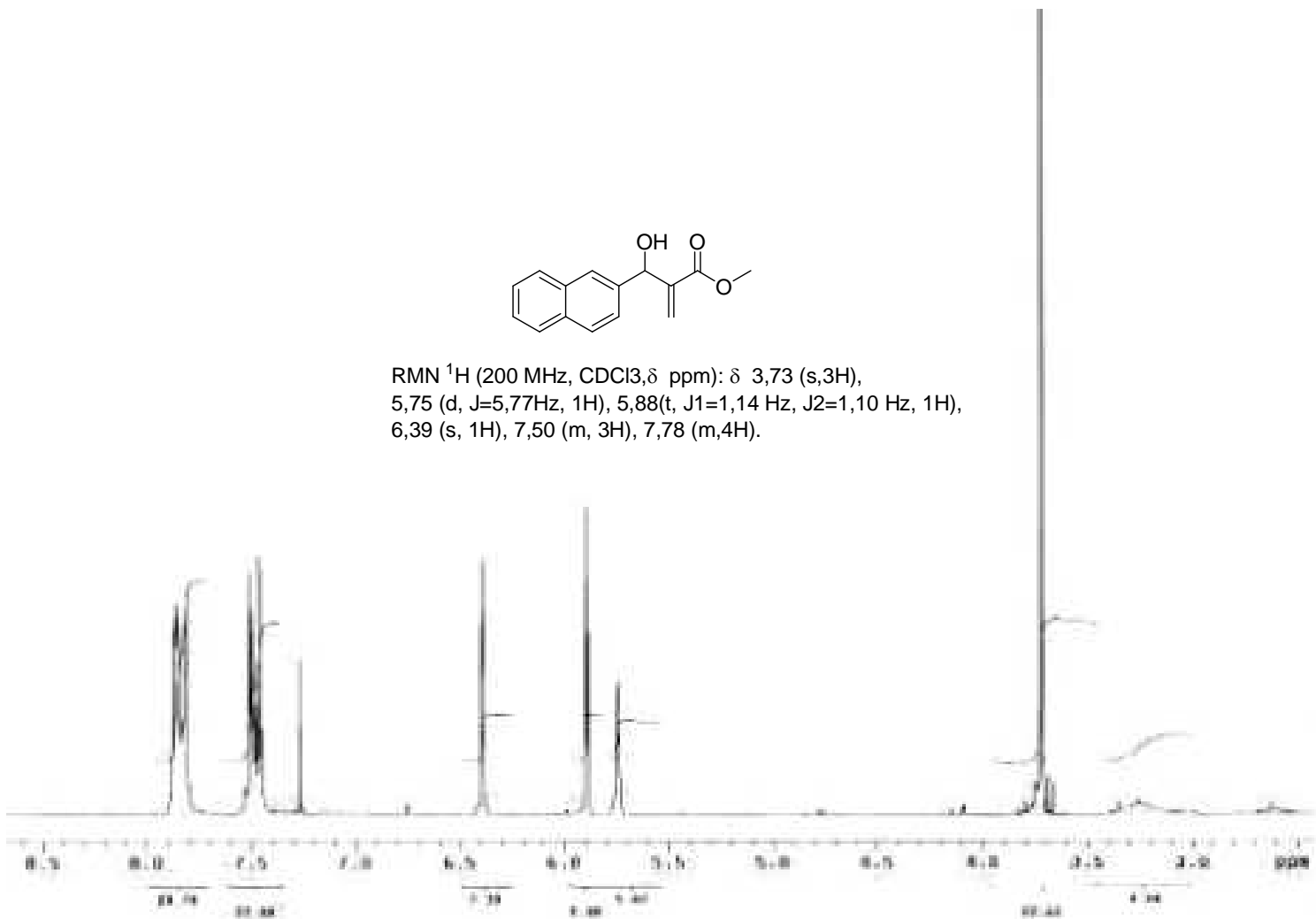
RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): δ 3,73 (s, 3H), 5,75 (d, $J=5,77$ Hz, 1H), 5,88 (t, $J_1=1,14$ Hz, $J_2=1,10$ Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,78 (m, 4H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): δ 51,857 (CH_3), 73,184 (CH), 124,453 (CH), 125,399 (CH), 125,909 (CH), 126,018 (CH_2), 126,800 (CH), 127,510 (CH), 127,983 (CH), 128,056 (CH), 132,896 (C), 133,105 (C), 138,482 (C), 141,767 (C), 166,669 (C).

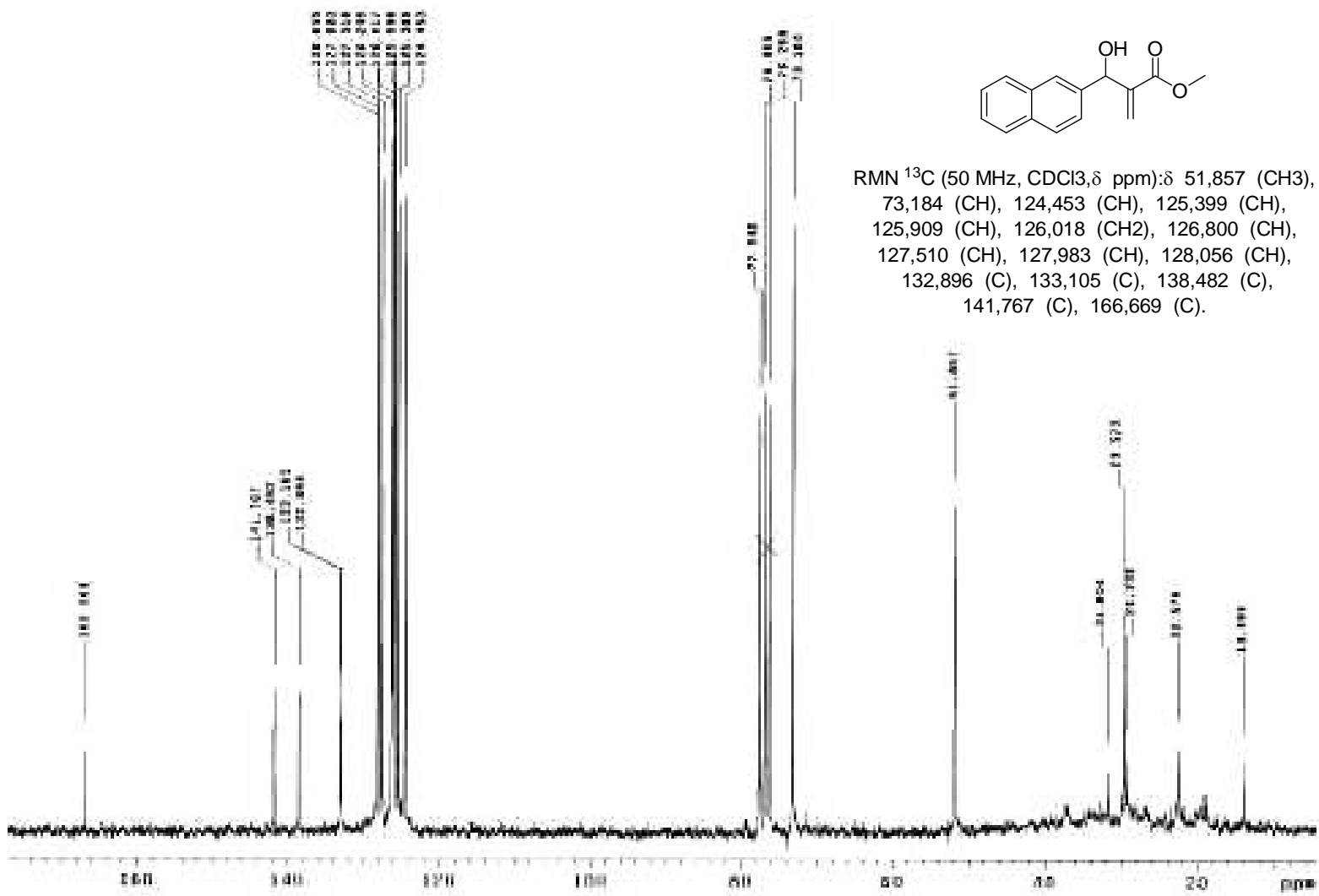
Espectro 13: RMN ¹H Metil-3-hidroxi-2-metileno-(2-naftil)-propanoato 74.

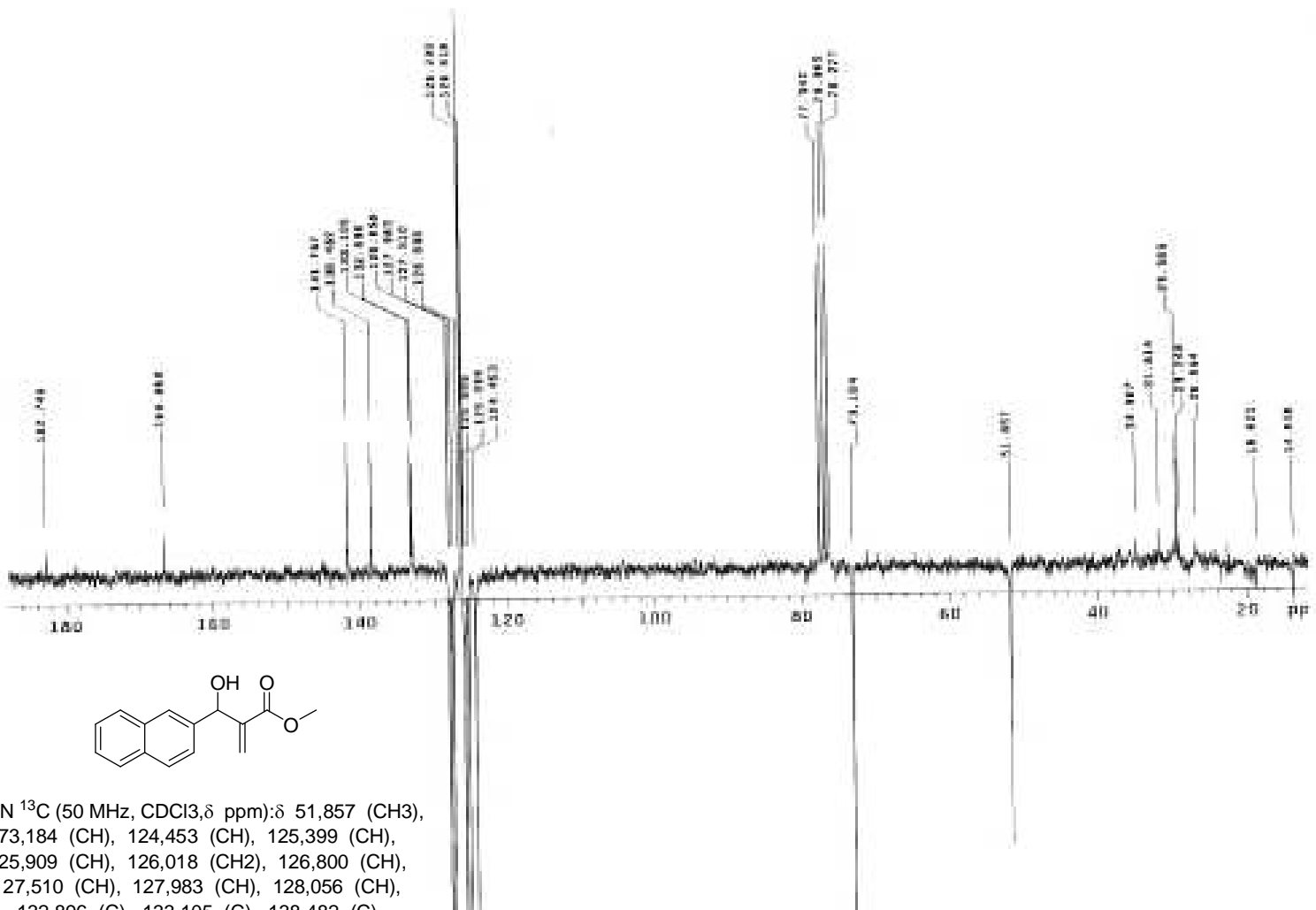


RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 3,73 (s,3H),
5,75 (d, J=5,77Hz, 1H), 5,88(t, J1=1,14 Hz, J2=1,10 Hz, 1H),
6,39 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,78 (m,4H).

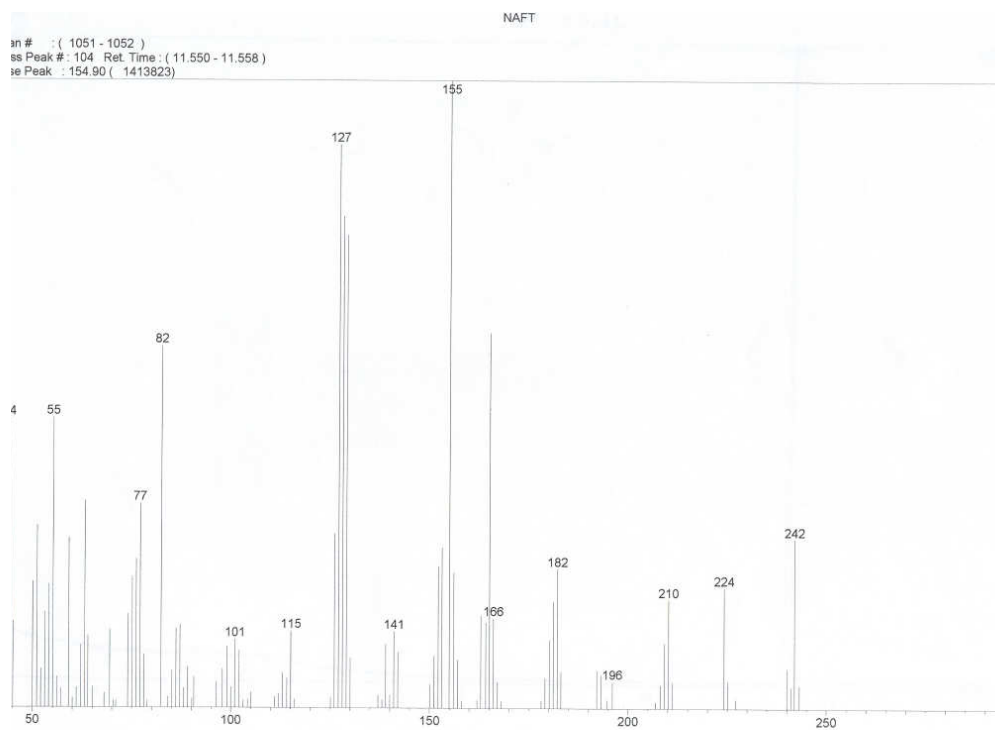
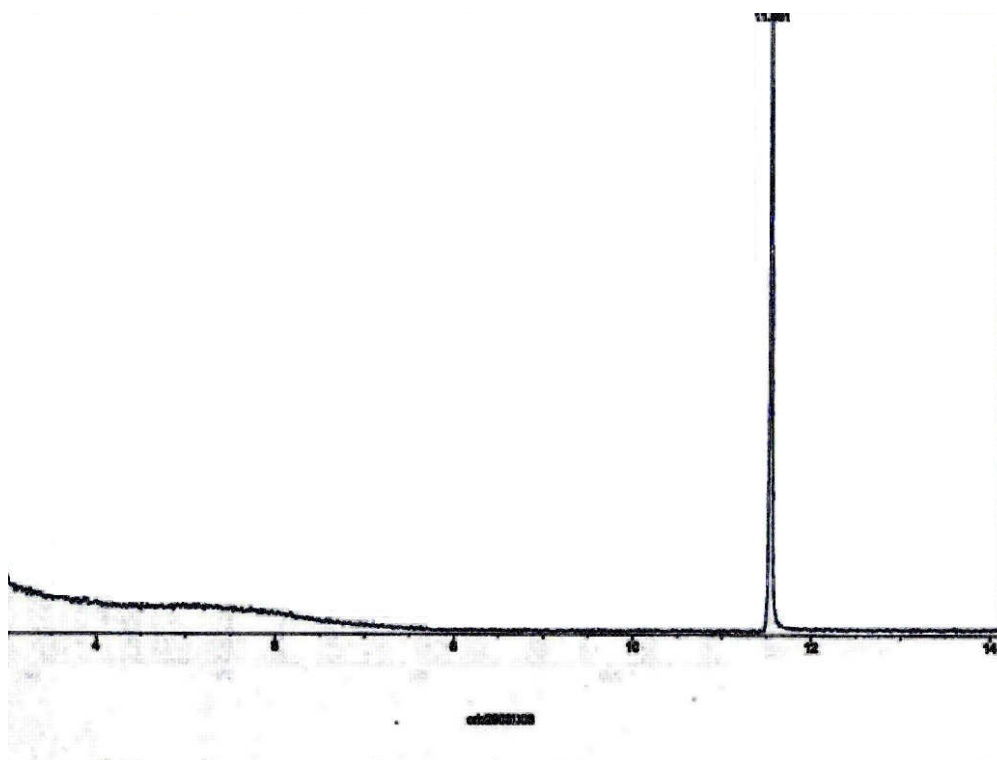


Espectro 14: RMN ¹³C Metil-3-hidroxi-2-metileno-(2-naftil)-propanoato 74.



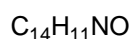
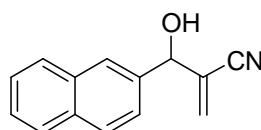


Espectro 15: RMN ¹³C APT Metil-3-hidroxi-2-metileno-(2-naftil)-propanoato **74**.



GC-MS-5: Metil-3-hidroxi-2-metileno-(2-naftil)-propanoato 74.

5.15 -Procedimento para obtenção de 3-hidroxi-2-metileno-(2-naftil)-propanenitrila 71:



71

Em um balão contendo β -naftaldeído (0,66 mmols) foi adicionado 0,15 mL (1,5 mmol) de acrilonitrila (**13**), 100% mol do catalisador (0,66 mmol) e 5mL de uma solução 6:4 de *terc*-butanol / água. A reação é acompanhada através de CCF. O isolamento foi feito concentrando a mistura reacional a pressão reduzida. Em seguida, adicionou-se 10 mL de AcOEt ao resíduo, sendo a solução foi lavada com HCl 1N (3x 5 mL), Na_2CO_3 (3x 10 mL) e NaCl (2x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com $MgSO_4$, filtrada e evaporada. O resíduo foi resuspendido em uma pequena quantidade de AcOEt/Hex 20%. Este agora, foi aplicado em uma coluna cromatográfica de sílica gel flash (7 g) previamente empacotada com AcOEt/Hex 15:85 e esta mesma solução foi utilizada como eluente.

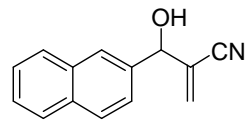
DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

PM: 209

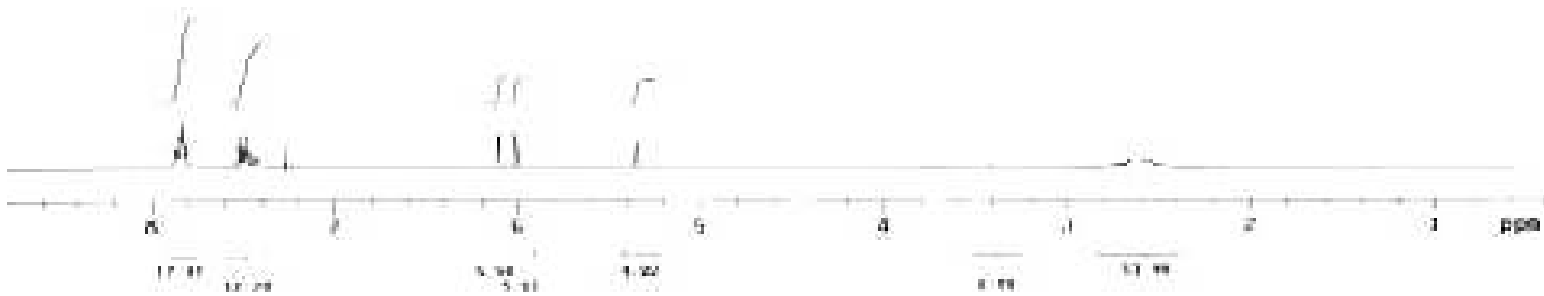
RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): δ 5,42 (d, $J=5,54$ Hz, 1H) 5,88(t, $J_1=1,16$ Hz, $J_2=1,21$ Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 7,53(m, 3H), 7,75(m,4H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): δ 73,184 (CH), 124,453 (CH), 125,399 (CH), 125,909 (CH), 126,018 (CH_2), 126,800 (CH), 127,510 (CH), 127,983 (CH), 128,056 (CH), 132,896 (C), 133,105 (C), 138,482 (C), 141,767 (C), 166,669 (C).

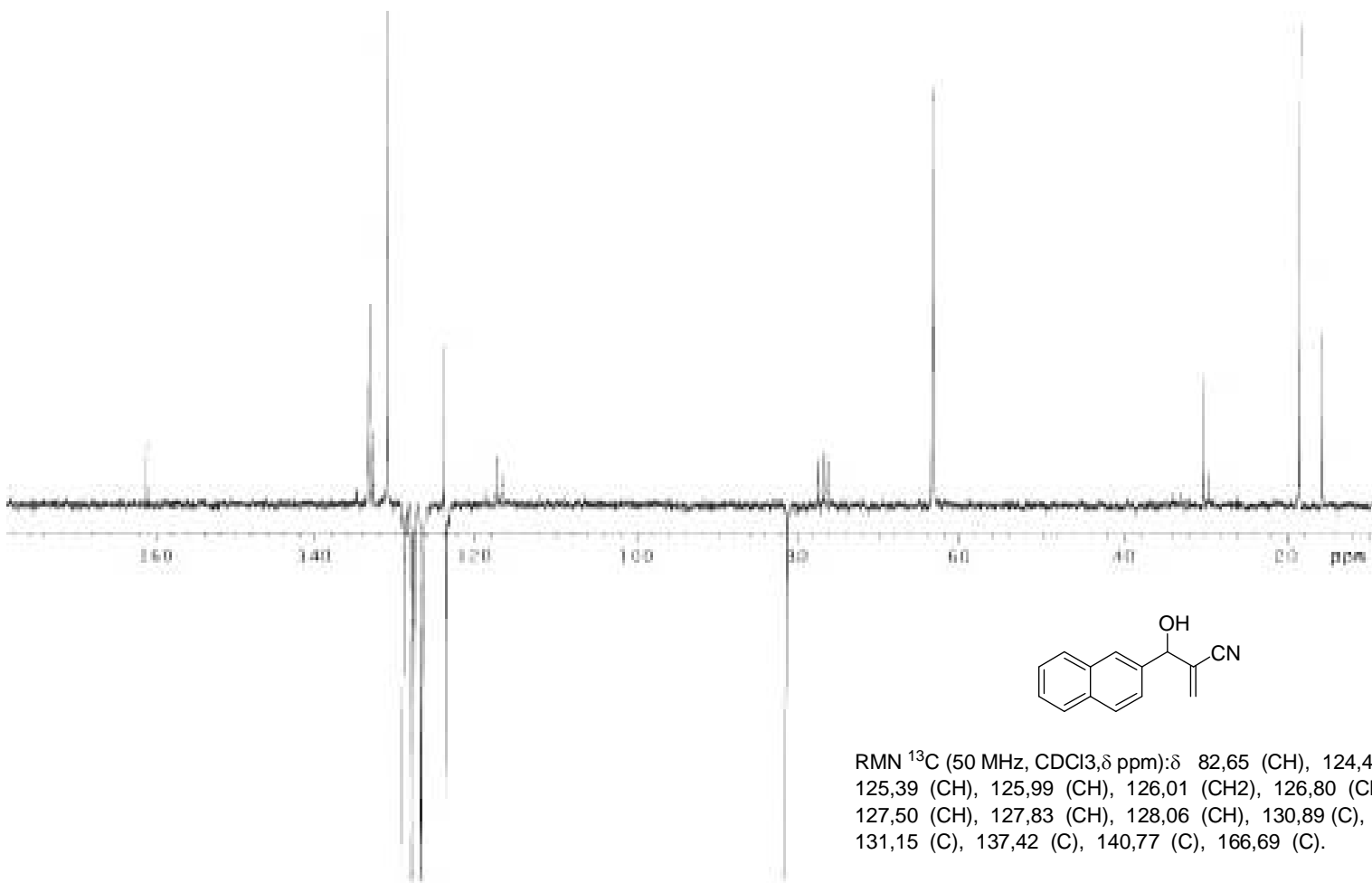
Espectro 16: RMN ¹H 3-hidroxi-2-mileno-(2-naftil)-propanenitrila 71.



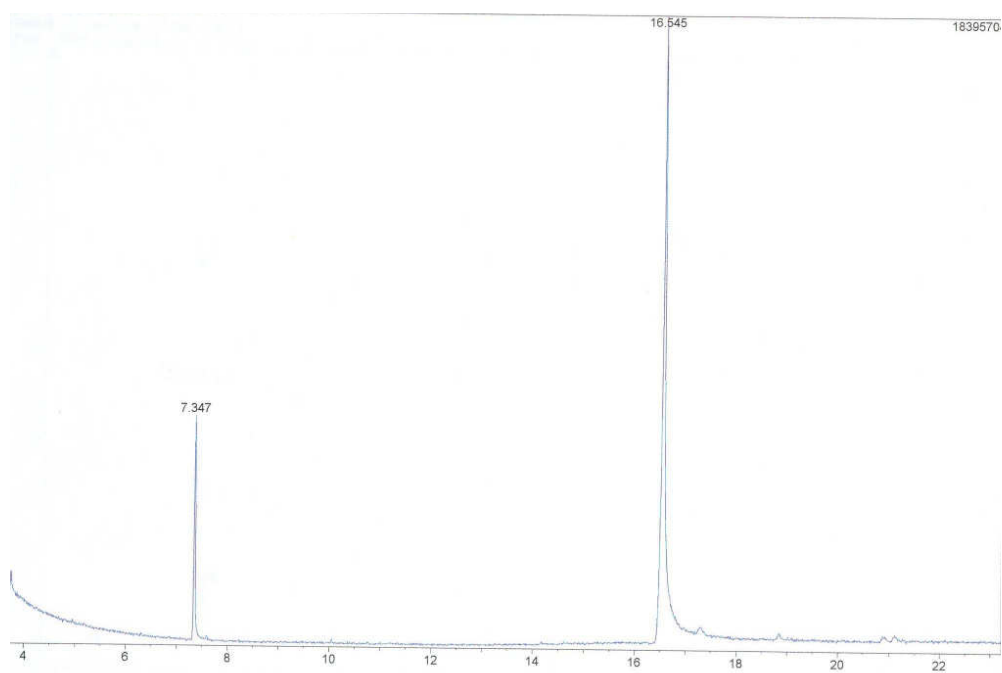
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 5,42 (d, J=5,54 Hz, 1H)
5,88(t, J1=1,16 Hz, J2=1,21 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H),
7,53(m, 3H), 7,75(m,4H).



Espectro 17: RMN ^{13}C 3-hidroxi-2-metileno-(2-naftil)-propanenitrila 71.

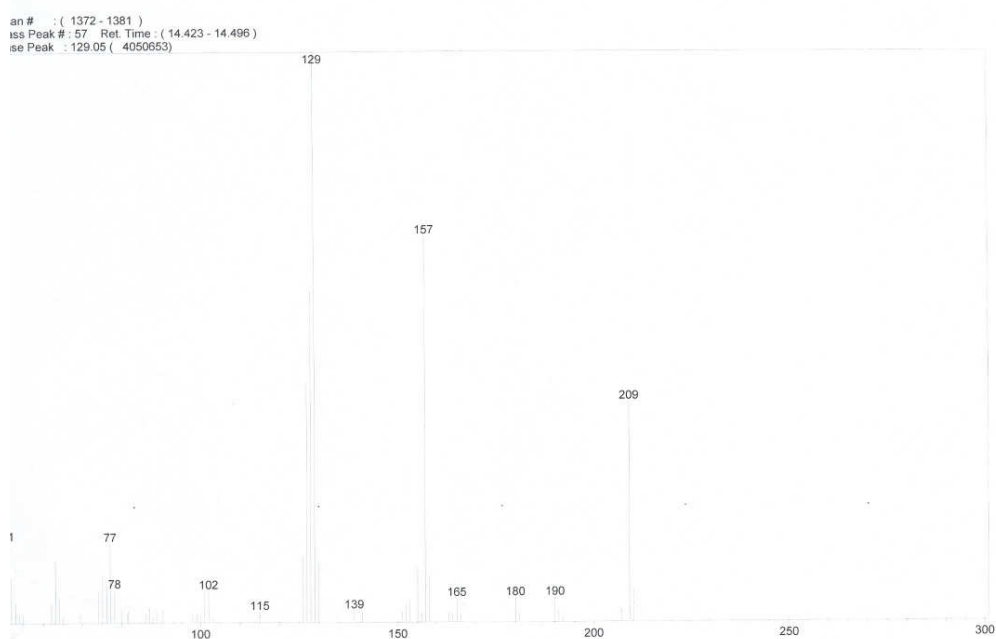


RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 82,65 (CH), 124,45 (CH), 125,39 (CH), 125,99 (CH), 126,01 (CH₂), 126,80 (CH), 127,50 (CH), 127,83 (CH), 128,06 (CH), 130,89 (C), 131,15 (C), 137,42 (C), 140,77 (C), 166,69 (C).



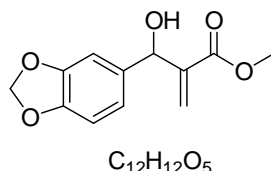
crs1504d01

MV05



GC-MS 6: 3-hidroxi-2-metileno-(2-naftil)-propanenitrila 71.

5.16- Procedimento para obtenção de Metil-3-hidroxi-2-metileno-(1,3-metilenodioxi-fenil)-propanoato 72:



72

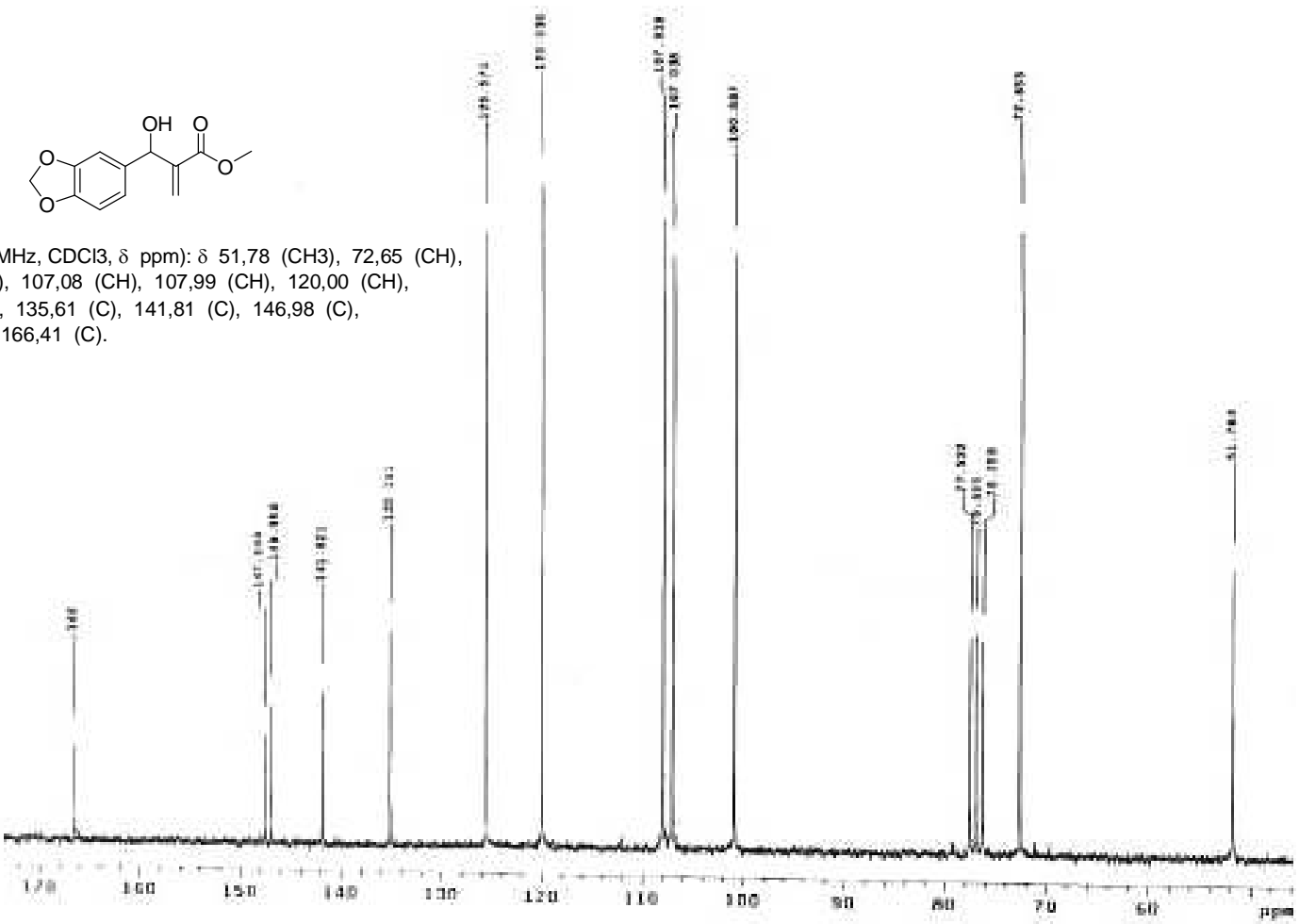
Em um balão contendo piperonal (0,66 mmol) foi adicionado 0,13 mL (1,5 mmol) de acrilato de metila (**2**) e 3mL de DMSO. A reação é acompanhada através de CCF. O isolamento foi feito adicionando 15 mL de água ao meio reacional e concentrando a pressão reduzida. Em seguida, adicionou-se 10 mL de AcOEt ao resíduo, sendo a solução foi lavada com HCl 1N (3x 5 mL), Na₂CO₃ (3x 10 mL) e NaCl (2x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄, filtrada e evaporada. O resíduo foi resuspendido em uma pequena quantidade de AcOEt/Hex 20%. Este agora, foi aplicado em uma coluna cromatográfica de sílica gel flash (7 g) previamente empacotada com AcOEt/Hex 15:85 e esta mesma solução foi utilizada como eluente.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

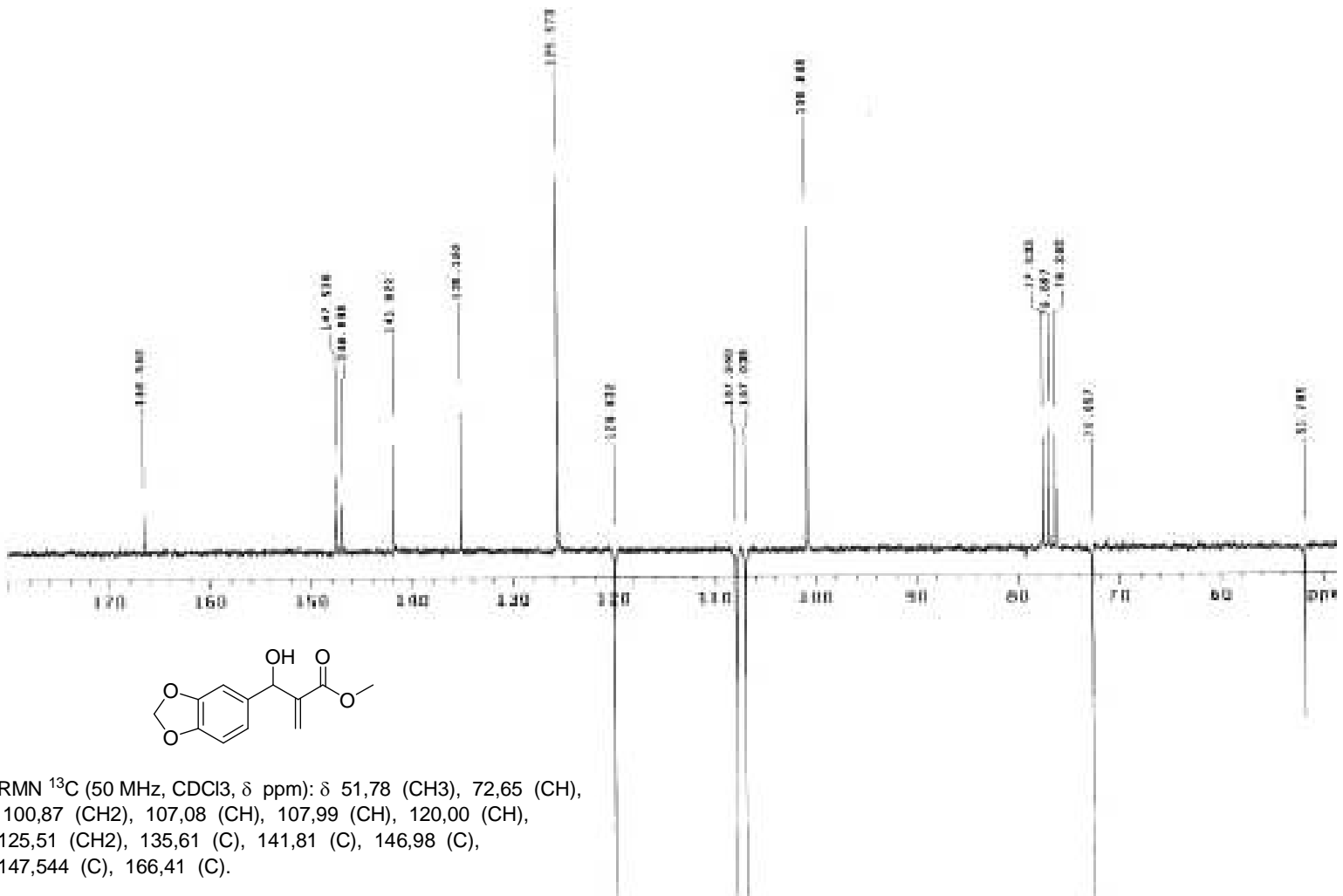
PM: 236

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 3,54 (s, 3H), 5,49 (d, J=5,49 Hz, 1H), 5,86 (t, J₁=1,26 Hz, J₂=1,21 Hz, 1H), 5,96 (d, J=0,86 Hz, 2H), 6,33 (t, J₁=1,09 Hz, J₂=0,8 Hz, 1H), 6,87 (m, 3H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 51,78 (CH₃), 72,65 (CH), 100,87 (CH₂), 107,08 (CH), 107,99 (CH), 120,00 (CH), 125,51 (CH₂), 135,61 (C), 141,81 (C), 146,98 (C), 147,544 (C), 166,41 (C).

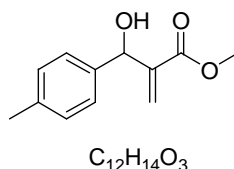


Espectro 19: RMN ¹³C Metil-3-hidroxi-2-metileno-(1,3-metilenodioxifenil)-
propanoato **72**.



Espectro 20: RMN ¹³C APT Metil-3-hidroxi-2-metileno-(1,3-metilenodioxifenil)-propanoato **72**.

5.17 Procedimento para obtenção de Metil-3-hidroxi-2-metileno-(4-metil-fenil)-propanoato 73:



73

Em um balão contendo 4-metil benzaldeído (0,66 mmol) foi adicionado 0,13 mL (1,5 mmol) de acrilato de metila (**2**) e 3mL de DMSO. A reação é acompanhada através de CCF. O isolamento foi feito adicionando 15 mL de água ao meio reacional e concentrando a pressão reduzida. Em seguida, adicionou-se 10 mL de AcOEt ao resíduo, sendo a solução foi lavada com HCl 1N (3x 5 mL), Na_2CO_3 (3x 10 mL) e NaCl (2x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com $MgSO_4$, filtrada e evaporada. O resíduo foi resuspendido em uma pequena quantidade de AcOEt/Hex 20%. Este agora, foi aplicado em uma coluna cromatográfica de sílica gel flash (7 g) previamente empacotada com AcOEt/Hex 15:85 e esta mesma solução foi utilizada como eluente.

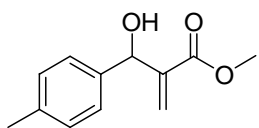
DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

PM:206

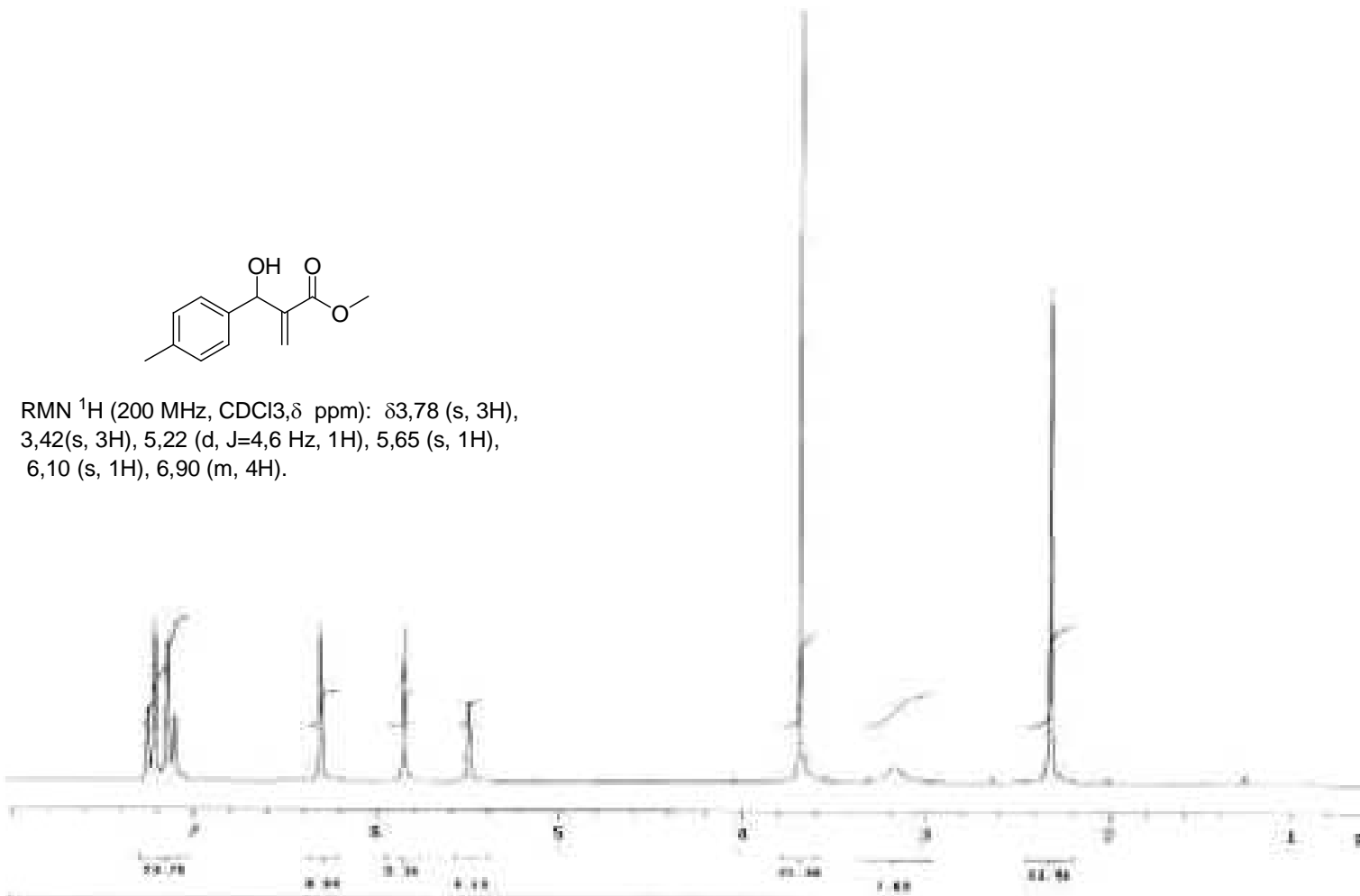
RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): δ 2,25 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 5,44 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,2 (dd, 4H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): δ 21,45 (CH₃), 51,68 (CH₃), 72,70 (CH) 125,51 (CH₂), 126,27 (CH), 128,89 (CH), 137,27 (C) 138,93 (C), 141,81, (C).

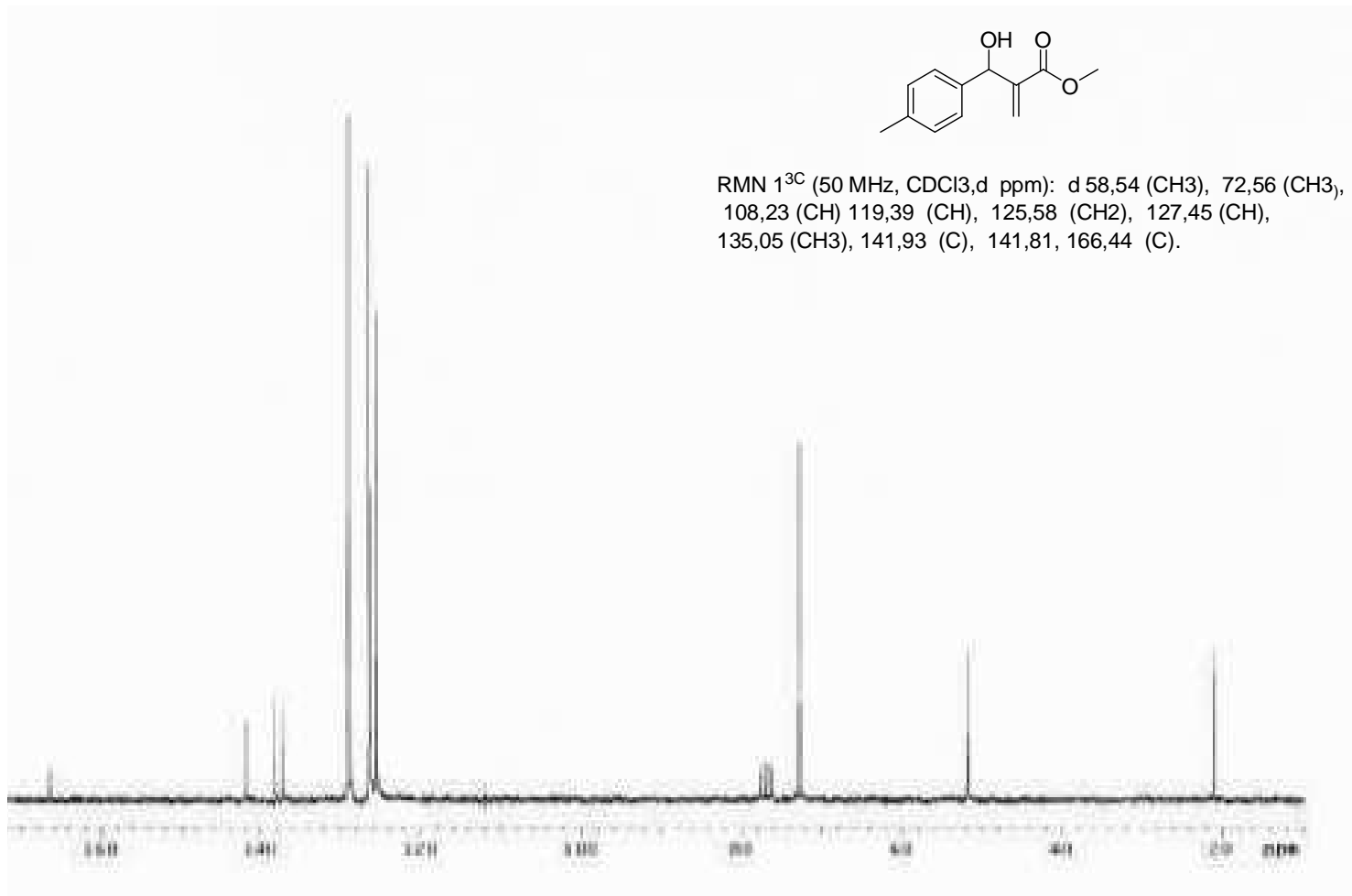
Espectro 21 : RMN ¹H Metil-3-hidroxi-2-metileno-(4-metil-fenil)-propanoato 73.

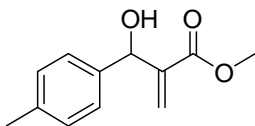


RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ3,78 (s, 3H),
3,42(s, 3H), 5,22 (d, J=4,6 Hz, 1H), 5,65 (s, 1H),
6,10 (s, 1H), 6,90 (m, 4H).

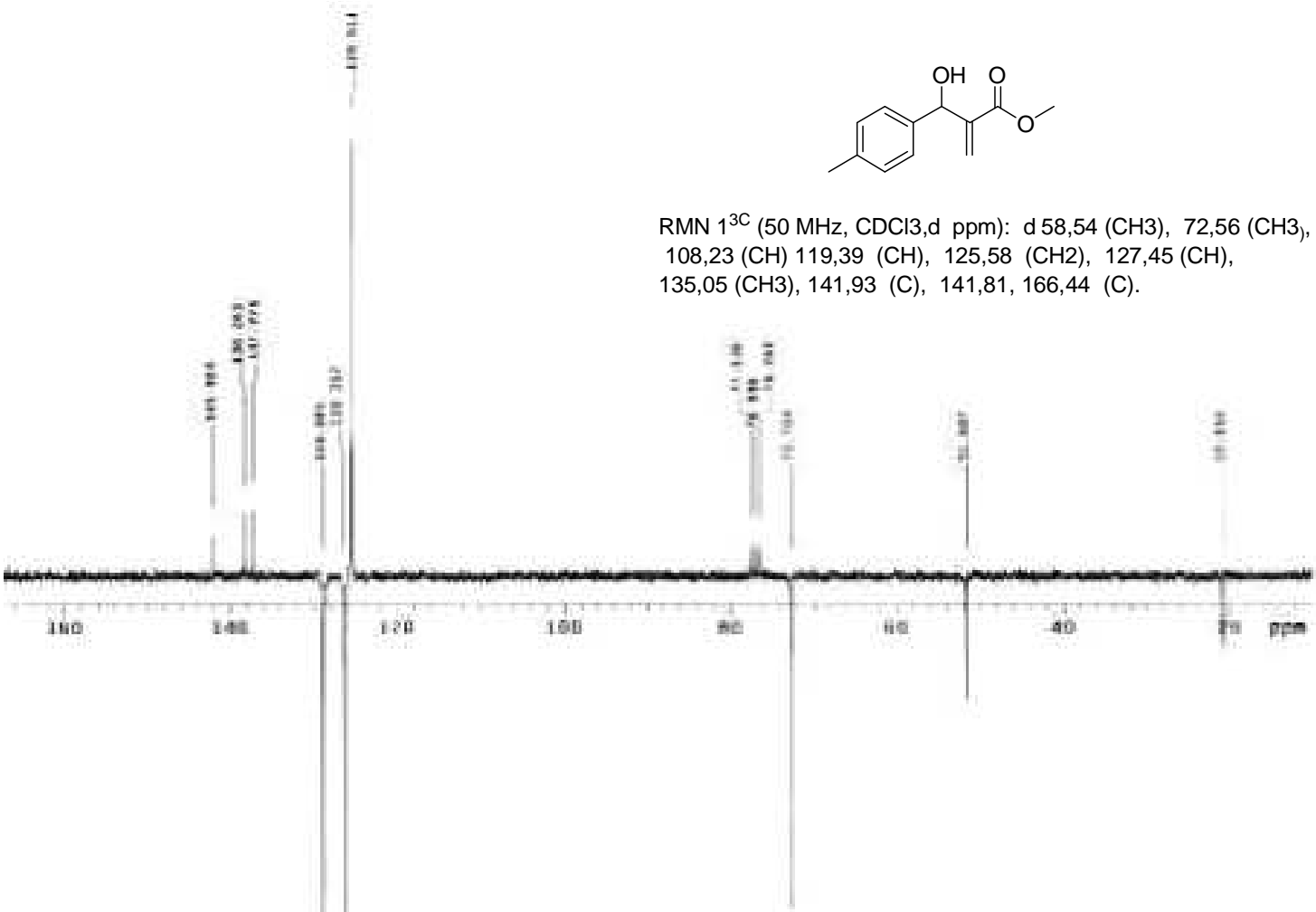


Espectro 22: RMN ^{13}C Metil-3-hidroxi-2-metileno-(4-metil-fenil)-propanoato 73.



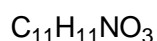
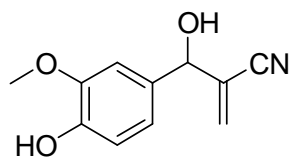


RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , d ppm): d 58,54 (CH₃), 72,56 (CH₃), 108,23 (CH) 119,39 (CH), 125,58 (CH₂), 127,45 (CH), 135,05 (CH₃), 141,93 (C), 141,81, 166,44 (C).



Espectro 23: RMN ^{13}C APT Metil-3-hidroxi-2-metileno-(4-metil-fenil)-propanoato

5.18 - Procedimento para obtenção de 3-hidroxi-2-metileno-(3-metoxi-4-hidroxi-fenil)-propanenitrila **69**:



69

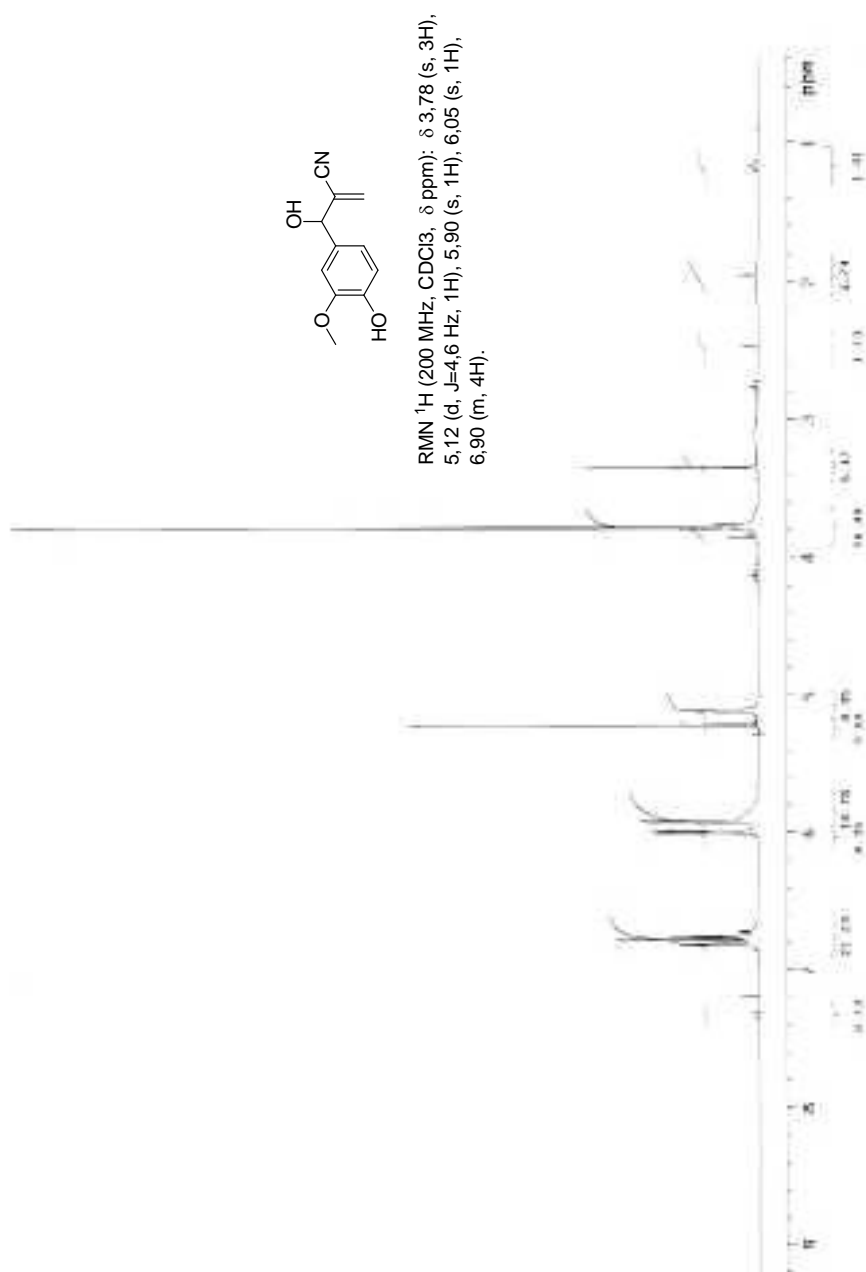
Em um balão contendo 3-metoxi-4-hidroxi-benzaldeído (0,66 mmols) foi adicionado 0,15 mL (1,5 mmol) de acrilonitrila (**13**), 100% mol do catalisador (0,66 mmol) e 5mL de uma solução 6:4 de *terc*-butanol / água. A reação é acompanhada através de CCF. O isolamento foi feito concentrando a mistura reacional a pressão reduzida. Em seguida, adicionou-se 10 mL de AcOEt ao resíduo, sendo a solução foi lavada com HCl 1N (3x 5 mL), Na₂CO₃ (3x 10 mL) e NaCl (2x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄, filtrada e evaporada. O resíduo foi resuspenso em uma pequena quantidade de AcOEt/Hex 20%. Este agora, foi aplicado em uma coluna cromatográfica de sílica gel flash (7 g) previamente empacotada com AcOEt/Hex 15:85 e esta mesma solução foi utilizada como eluente.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

PM:205

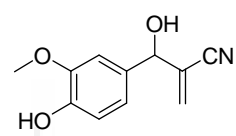
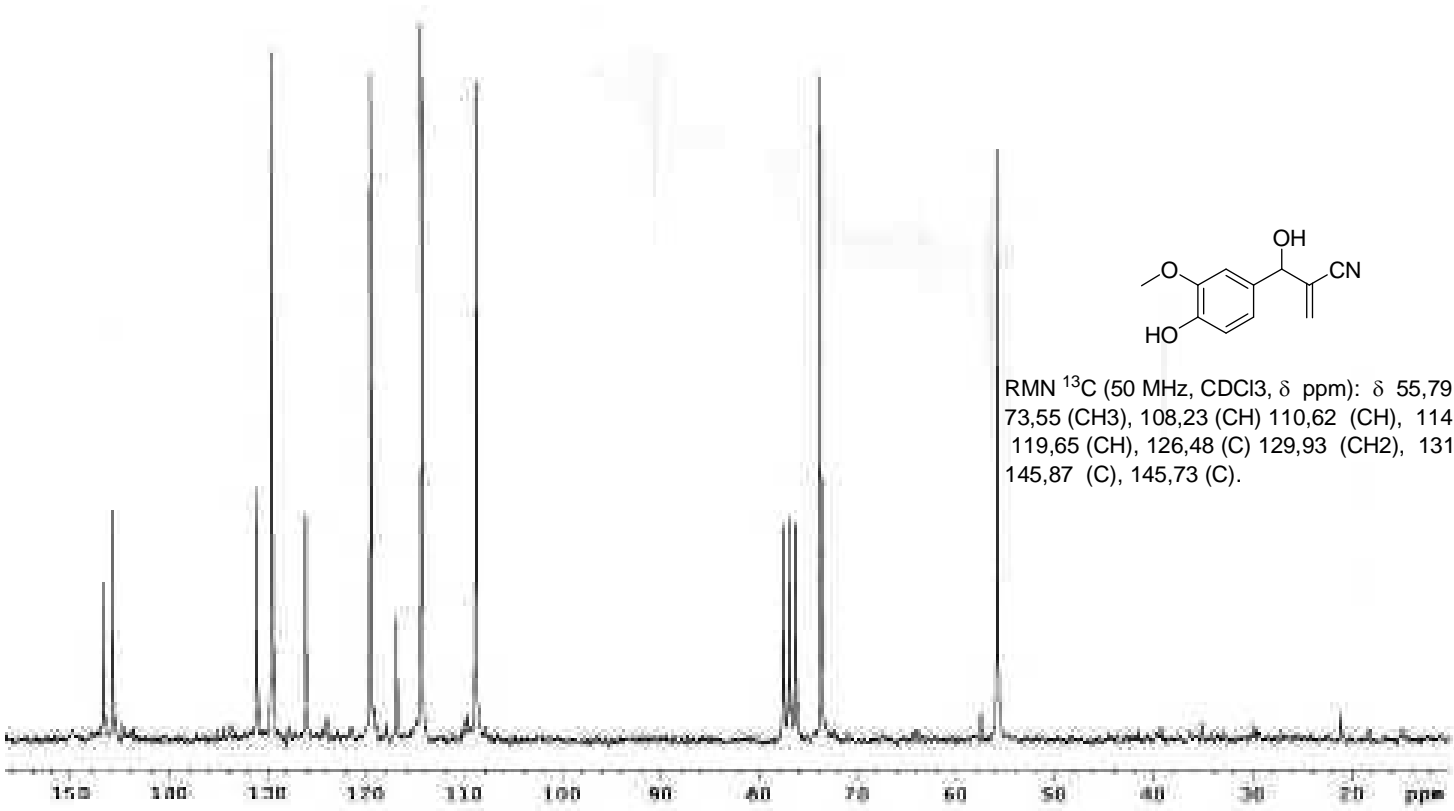
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ3,78 (s, 3H), 5,12 (d, J=4,6 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,90 (m, 4H).

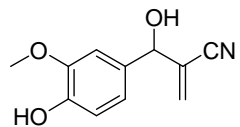
RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 55,79 (CH_3), 73,55 (CH), 108,23 (CH)
114,41 (CH), 119,65 (CH), 126,48 (C) 129,93 (CH_2), 131,15 (C), 145,87 (C),
145,73 (C).



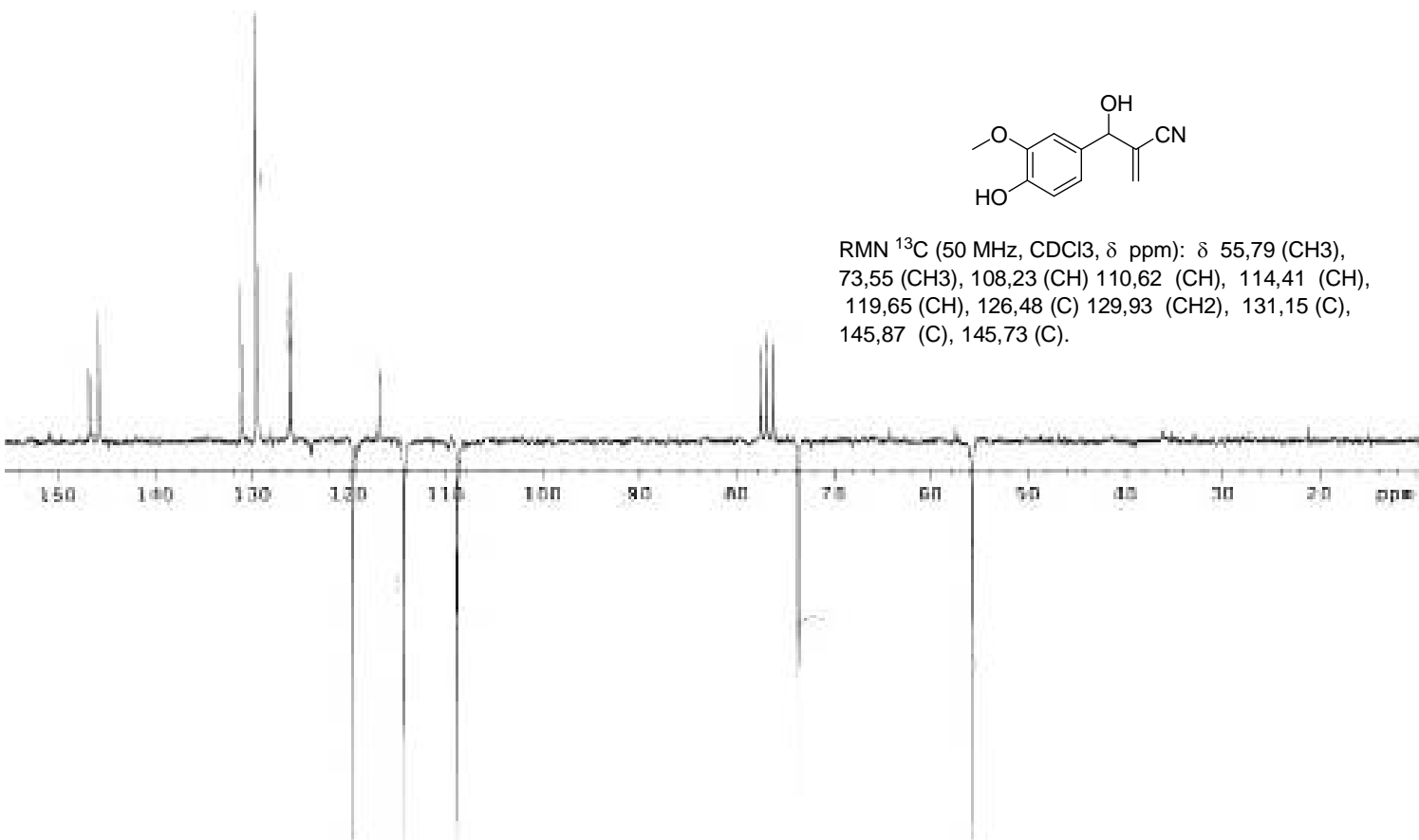
Espectro 24: RMN ^1H 3-hidroxi-2-metileno-(3-metoxi-4-hidroxi-fenil)-propanenitrila

Espectro 25: RMN ¹³C 3-hidroxi-2-metileno-(3-metoxi-4-hidroxi-fenil)-propanenitrila **69**.

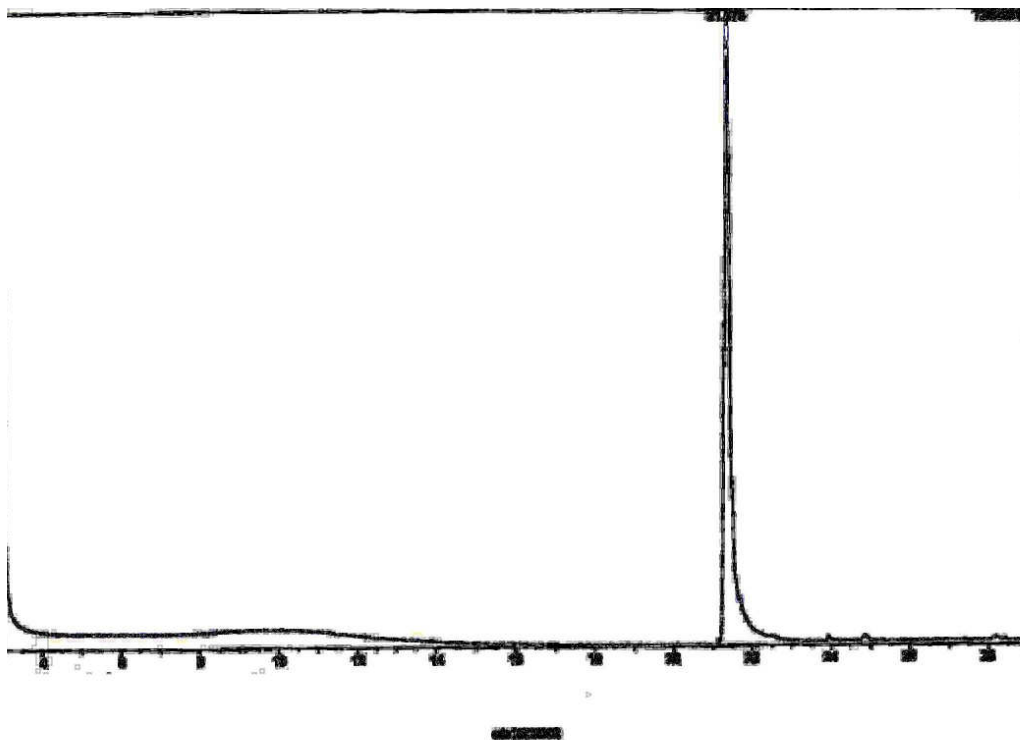




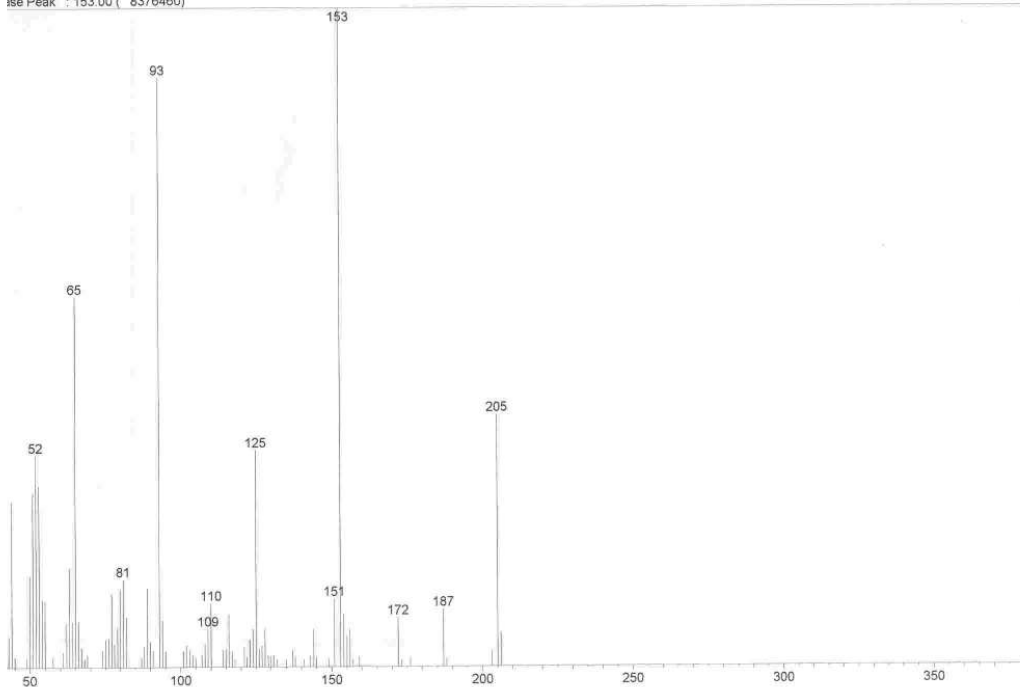
RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 55,79 (CH₃), 73,55 (CH₃), 108,23 (CH) 110,62 (CH), 114,41 (CH), 119,65 (CH), 126,48 (C) 129,93 (CH₂), 131,15 (C), 145,87 (C), 145,73 (C).



Espectro 26: RMN ^{13}C APT 3-hidroxi-2-milieno-(3-metoxi-4-hidroxi-fenil)-propanenitrila **69**.

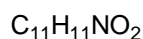
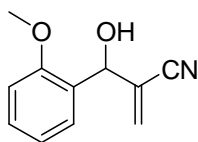


Mass Peak #: 89 Ret. Time: (21.440 - 21.490)
Base Peak #: 153.00 (8376460)



GC-MS 7: 3-hidroxi-2-metileno-(3-metoksi-4-hidroxi-fenil)-propanenitrila 69.

5.19 - Procedimento para obtenção de 3-hidroxi-2-metileno-(2-metoxi-fenil)-propanenitrila **70**:



70

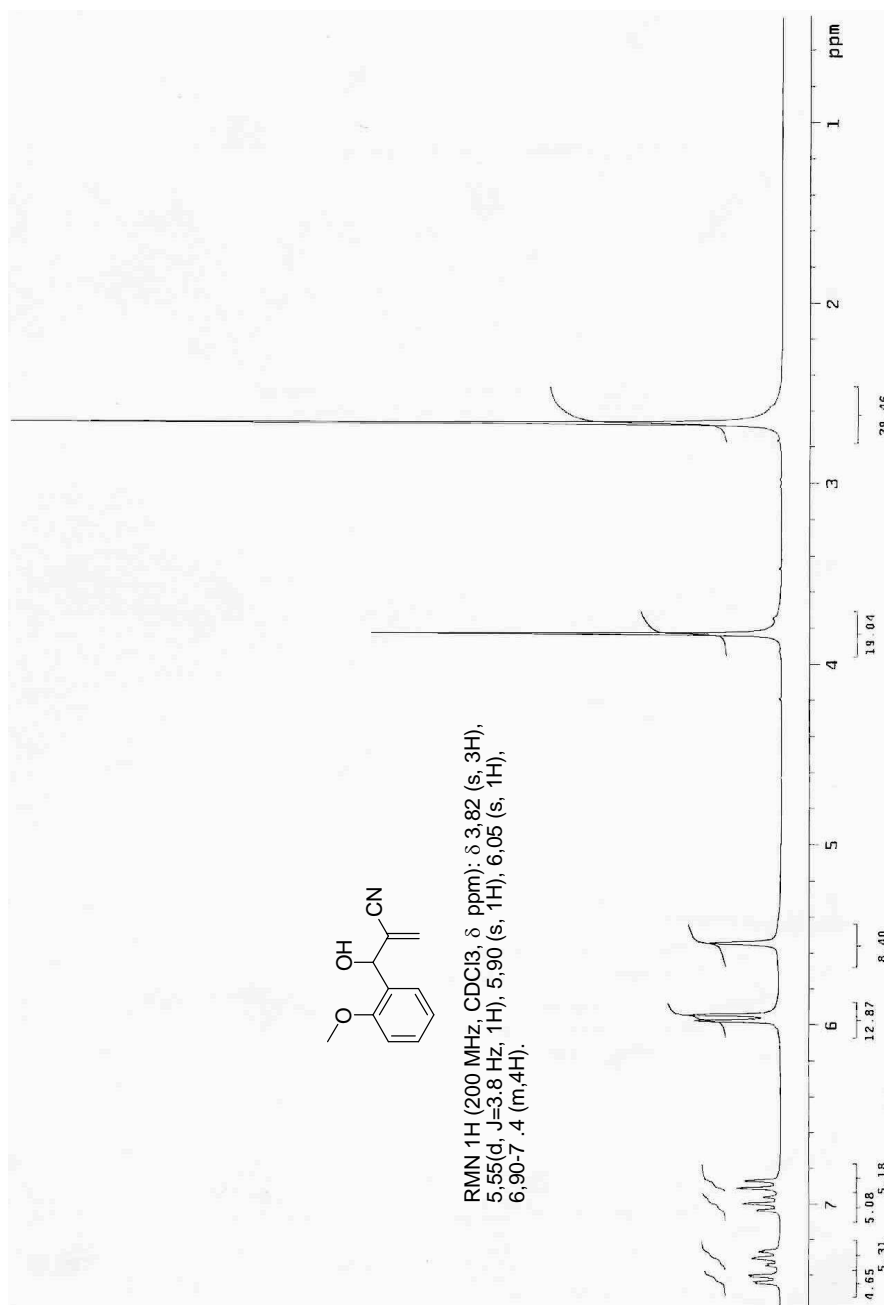
Em um balão contendo 2-metoxi-benzaldeído (0,66 mmols) foi adicionado 0,15 mL (1,5 mmol) de acrilonitrila (**13**), 100% mol do catalisador (0,66 mmol) e 5mL de uma solução 6:4 de *terc*-butanol / água. A reação é acompanhada através de CCF. O isolamento foi feito concentrando a mistura reacional a pressão reduzida. Em seguida, adicionou-se 10 mL de AcOEt ao resíduo, sendo a solução foi lavada com HCl 1N (3x 5 mL), Na₂CO₃ (3x 10 mL) e NaCl (2x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄, filtrada e evaporada. O resíduo foi resuspendido em uma pequena quantidade de AcOEt/Hex 20%. Este agora, foi aplicado em uma coluna cromatográfica de sílica gel flash (7 g) previamente empacotada com AcOEt/Hex 15:85 e esta mesma solução foi utilizada como eluente.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

PM:189

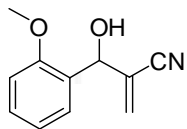
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ3,82 (s, 3H), 5,55(d, J=3.8 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,90-7 .4 (m, 4H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 46,26 (CH_2), 55,18 (CH_3), 68,50 (CH)
110,62 (CH), 117,32 (CH), 120,41 (CH), 127,25 (CH), 129,48 (C) 129,07 (C),
156,15 (C).

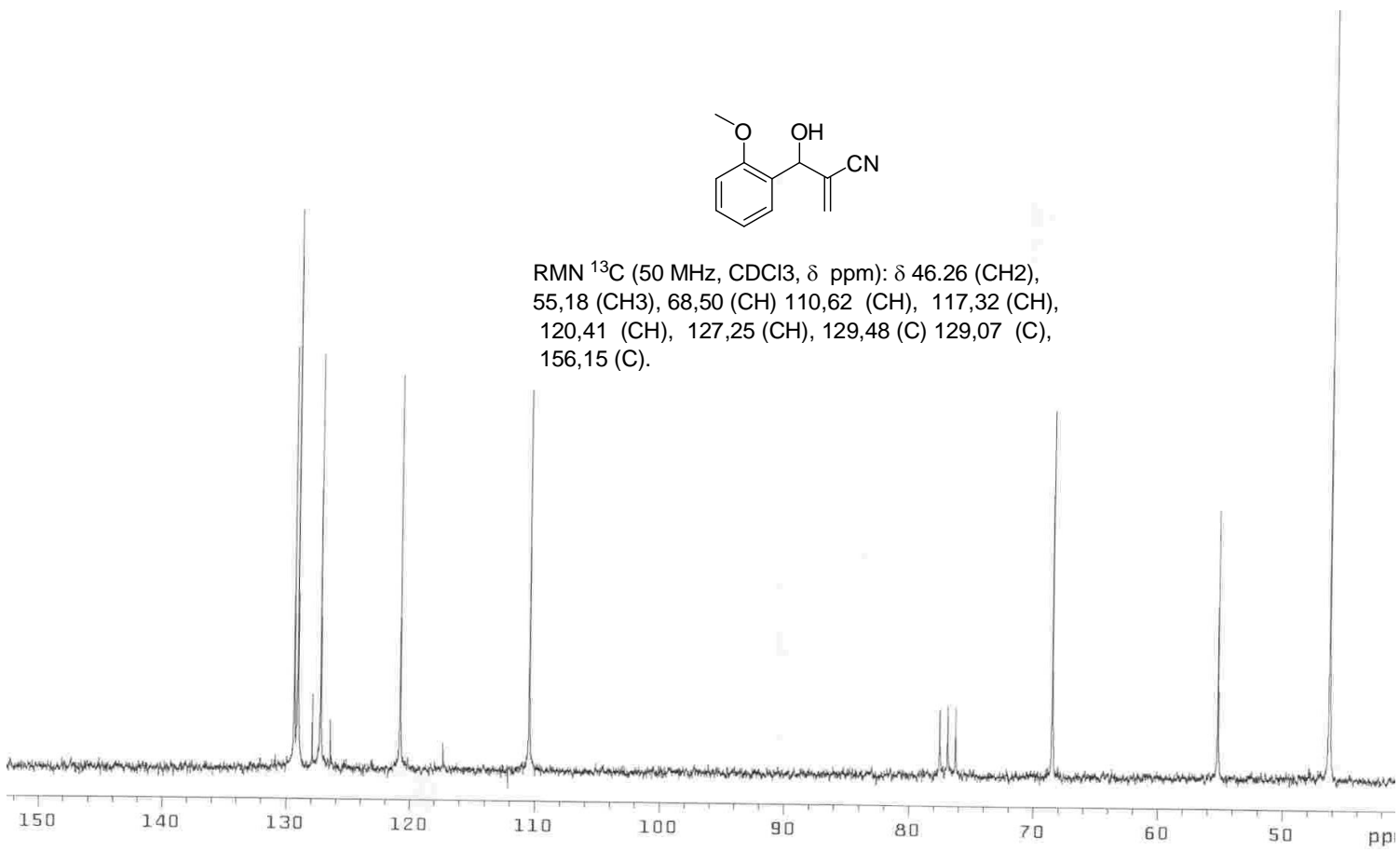


Espectro 27: RMN ^1H 3-hidroxi-2-metileno-(2-metoxi-fenil)-propanenitrila **70**.

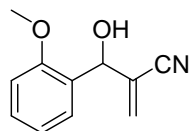
Espectro 28: RMN ¹³C 3-hidroxi-2-metileno-(2-metoxi-fenil)-propanenitrila 70.



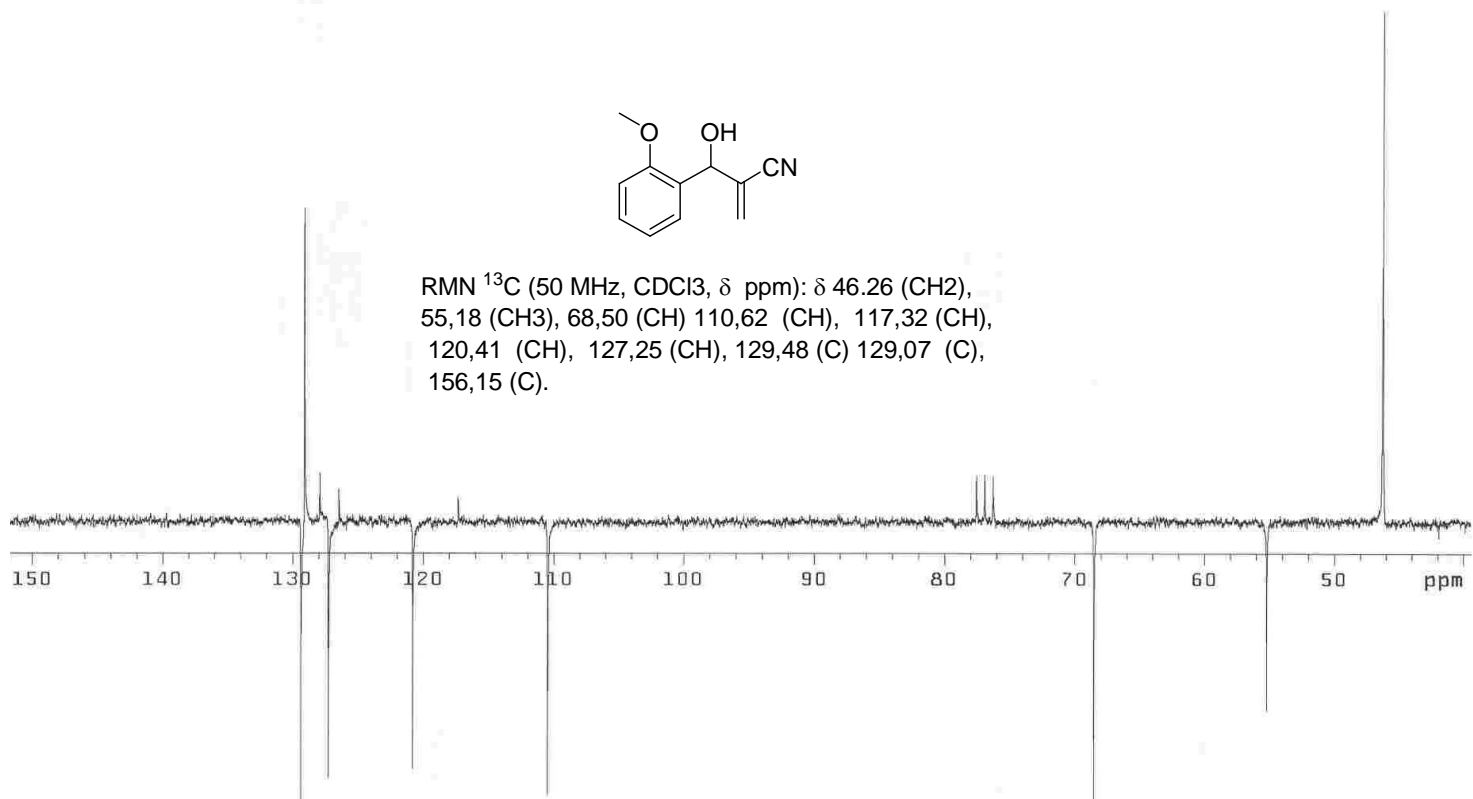
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 46,26 (CH₂), 55,18 (CH₃), 68,50 (CH) 110,62 (CH), 117,32 (CH), 120,41 (CH), 127,25 (CH), 129,48 (C) 129,07 (C), 156,15 (C).



Espectro 29: RMN ^{13}C APT 3-hidroxi-2-metileno-(2-metoxi-fenil)-propanenitrila 70.



RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 46,26 (CH₂),
55,18 (CH₃), 68,50 (CH) 110,62 (CH), 117,32 (CH),
120,41 (CH), 127,25 (CH), 129,48 (C) 129,07 (C),
156,15 (C).



6 – REFERÊNCIAS

- (1) Baylis, A. B. H., M. E. D. *Chemical Abstract* **1972**, 77, 34174q.
- (2) Drewes, S. E. R., G. H. P. *Tetrahedron* **1988**, 44, 4653.
- (3) Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. *Tetrahedron* **1996**, 52, 8001-8062.
- (4) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chemical Reviews* **2003**, 103, 811-891.
- (5) Rayon, T. *Chem. Abstr.* **1969**, 70, 19613u.
- (6) Morita, K. M., T.; Kitagawa, H.; Sakai, H. **1969**, 71, 114063u.
- (7) Morita, K. K., Y.; Nakanishi, R. *Chem Abstract* **1969**, 70, 67642z.
- (8) K., M. *Chem. Abstr.* **1969**, 70, 19613u.
- (9) Morita, K. S., Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1968**, 41, 2815.
- (10) Trost, B. M. *Science* **1983**, 219, 245.
- (11) Trost, B. M. *Science* **1991**, 256, 1471.
- (12) Dunn, P. J.; Hughes, M. L.; Searle, P. M.; Wood, A. S. *Organic Process Research & Development* **2003**, 7, 244-253.
- (13) Drewes, S. E.; Njamela, O. L.; Emslie, N. D.; Ramesar, N.; Field, J. S. *Synthetic Communications* **1993**, 23, 2807-2815.
- (14) Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5007.
- (15) Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, 3, 285.
- (16) Bode, M. L.; Kaye, P. T. *Tetrahedron Letters* **1991**, 32, 5611-5614.
- (17) Fort, Y.; Berthe, M. C.; Caubere, P. *Tetrahedron* **1992**, 48, 6371-6384.
- (18) Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angewandte Chemie-International Edition in English* **1983**, 22, 795-796.
- (19) Basavaiah, D.; Sarma, P. K. S. *Synthetic Communications* **1990**, 20, 1611-1615.
- (20) Roos, G. H. P.; Rampersadh, P. *Synthetic Communications* **1993**, 23, 1261-1266.
- (21) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 8609-8612.
- (22) Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopes, E. C. S.; Rossi, R. C.; Silveira, G. P. C.; Pavam, C. H. *Tetrahedron* **2002**, 58, 7437-7447.
- (23) Kundu, M. K.; Mukherjee, S. B.; Balu, N.; Padmakumar, R.; Bhat, S. V. *Synlett* **1994**, 444-444.
- (24) Ribiere, P.; Yadav-Bhatnagar, N.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Qsar & Combinatorial Science* **2004**, 23, 911-914.
- (25) de Souza, R. O. M. A.; Vasconcellos, M. L. A. A. *Synthetic Communications* **2003**, 33, 1383-1389.
- (26) Rezgui, F.; El Gaied, M. M. *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 5965-5966.
- (27) Kim, J. M.; Im, Y. J.; Kim, T. H.; Kim, J. N. *Bulletin of the Korean Chemical Society* **2002**, 23, 657-658.
- (28) Auge, J.; Lubin, N.; Lubineau, A. *Tetrahedron Letters* **1994**, 35, 7947-7948.
- (29) Perlmutter, P.; Puniani, E.; Westman, G. *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, 1715-1718.

- (30) Drewes, S. E.; Emslie, N. D.; Karodia, N.; Khan, A. A. *Chem Ber* **1991**, *123*, 1447-1448.
- (31) Rafel, S.; Leahy, J. W. *Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62*, 1521-1522.
- (32) de Souza, R. O. M. A.; Vasconcellos, M. L. A. A. *Catalysis Communications* **2004**, *5*, 21-24.
- (33) Aggarwal, V. K.; Tarver, G. J.; McCague, R. *Chemical Communications* **1996**, 2713-2714.
- (34) Aggarwal, V. K.; Mereu, A.; Tarver, G. J.; McCague, R. *Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, 7183-7189.
- (35) Aggarwal, V. K.; Mereu, A. *Chemical Communications* **1999**, 2311-2312.
- (36) Kawamura, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 1539-1542.
- (37) Basavaiah, D.; Krishnamacharyulu, M.; Rao, A. J. *Synthetic Communications* **2000**, *30*, 2061-2069.
- (38) Basavaiah, D.; Krishnamacharyulu, M.; Rao, A. J. *Arkivoc* **2002**, *VII*, 136.
- (39) Yu, C. Z.; Liu, B.; Hu, L. Q. *Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 5413-5418.
- (40) Rosa, J. N.; Afonso, C. A. M.; Santos, A. G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4189-4193.
- (41) Jurcik, V.; Wilhelm, R. *Green Chemistry* **2005**, *7*, 844-848.
- (42) Ni, B.; Headley, A. D. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 7331-7334.
- (43) Lin, Y. S.; Lin, C. Y.; Liu, C. W.; Tsai, T. Y. R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 872-877.
- (44) Gausepohl, R.; Buskens, P.; Kleinen, J.; Bruckmann, A.; Lehmann, C. W.; Klankermayer, J.; Leitner, W. *Angewandte Chemie-International Edition* **2006**, *45*, 3689-3692.
- (45) Johnson, C. L.; Donkor, R. E.; Nawaz, W.; Karodia, N. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 7359-7361.
- (46) Kim, E. J.; Ko, S. Y.; Song, C. E. *Helvetica Chimica Acta* **2003**, *86*, 894-899.
- (47) Kumar, A.; Pawar, S. S. *Journal of Molecular Catalysis a-Chemical* **2004**, *211*, 43-47.
- (48) Hsu, J. C.; Yen, Y. H.; Chu, Y. H. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 4673-4676.
- (49) Mi, X. L.; Luo, S. Z.; Cheng, J. P. *Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*, 2338-2341.
- (50) Aggarwal, V. K.; Emme, I.; Mereu, A. *Chemical Communications* **2002**, 1612-1613.
- (51) Handy, S. T.; Okello, M. *Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*, 1915-1918.
- (52) Song, C. E.; Yoon, M. Y.; Choi, D. S. *Bulletin of the Korean Chemical Society* **2005**, *26*, 1321-1330.
- (53) He, K.; Zhou, Z. H.; Zhao, G. F.; Tang, C. C. *Heteroatom Chemistry* **2006**, *17*, 317-321.

- (54) Rose, P. M.; Clifford, A. A.; Rayner, C. M. *Chemical Communications* **2002**, 968-969.
- (55) Clifford, A. A.; Rose, P. M.; Lee, K.; Rayner, C. M. In *Supercritical Carbon Dioxide: Separations and Processes* 2003; Vol. 860, p 259-268.
- (56) Grainger, R. S.; Leadbeater, N. E.; Pamies, A. M. *Catalysis Communications* **2002**, 3, 449-452.
- (57) Leadbeater, N. E.; van der Pol, C. *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1* **2001**, 2831-2835.
- (58) Catri, R.; El Gaid, M. M. *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 7835-7836.
- (59) Luo, S. Z.; Zhang, B. L.; He, J. Q.; Janczuk, A.; Wang, P. G.; Cheng, J. P. *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 7369-7371.
- (60) Cai, J. X.; Zhou, Z. H.; Zhao, G. F.; Tang, C. C. *Organic Letters* **2002**, 4, 4723-4725.
- (61) Krishna, P. R.; Sekhar, E. R.; Kannan, V. *Synthesis-Stuttgart* **2004**, 857-860.
- (62) Luo, S. Z.; Mi, X. L.; Wang, P. G.; Cheng, J. P. *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 5171-5174.
- (63) Lee, K. Y.; Gong, J. H.; Kim, J. N. *Bulletin of the Korean Chemical Society* **2002**, 23, 659-660.
- (64) Murugan, R.; Scriven, E. F. V. *Aldrichimica Acta* **2003**, 36, 21-27.
- (65) Shi, M.; Jiang, J. K.; Li, C. Q. *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 127-130.
- (66) Shi, M.; Jiang, Y. *Journal of Chemical Research-S* **2003**, 564-566.
- (67) Luo, S. Z.; Wang, P. G.; Cheng, J. P. *Journal of Organic Chemistry* **2004**, 69, 555-558.
- (68) de Souza, R.; Meireles, B. A.; Aguiar, C. S.; Vasconcellos, M. *Synthesis-Stuttgart* **2004**, 1595-1600.
- (69) Chung, Y. M.; Im, Y. J.; Kim, J. N. *Bulletin of the Korean Chemical Society* **2002**, 23, 1651-1654.
- (70) Garden, S. J.; Skakle, J. M. S. *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 1969-1972.
- (71) Ramachandran, P. V.; Reddy, M. V. R.; Rudd, M. T. *Chemical Communications* **2001**, 757-758.
- (72) Sergeeva, N. N.; Golubev, A. S.; Burger, K. *Synthesis-Stuttgart* **2001**, 281-285.
- (73) Sergeeva, N. N.; Golubev, A. S.; Hennig, L.; Findeisen, M.; Paetzold, E.; Oehme, G.; Burger, K. *Journal of Fluorine Chemistry* **2001**, 111, 41-44.
- (74) Reddy, M. V. R.; Rudd, M. T.; Ramachandran, P. V. *Journal of Organic Chemistry* **2002**, 67, 5382-5385.
- (75) Yu, C. Z.; Hu, L. Q. *Journal of Organic Chemistry* **2002**, 67, 219-223.
- (76) Reddy, L. R.; Saravanan, P.; Corey, E. J. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126, 6230-6231.
- (77) Faltin, C.; Fleming, E. M.; Connon, S. J. *Journal of Organic Chemistry* **2004**, 69, 6496-6499.
- (78) Aggarwal, V. K.; Dean, D. K.; Mereu, A.; Williams, R. *Journal of Organic Chemistry* **2002**, 67, 510-514.
- (79) Kumar, A.; Pawar, S. S. *Tetrahedron* **2003**, 59, 5019-5026.

- (80) Aggarwal, V. K.; Emme, I.; Fulford, S. Y. *Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 692-700.
- (81) Marko, I. E.; Giles, P. R.; Hindley, N. J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1015-1024.
- (82) Patra, A.; Roy, A. K.; Joshi, B. S.; Roy, R.; Batra, S.; Bhaduri, A. P. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 663-670.
- (83) Shi, M.; Li, C. Q.; Jiang, J. K. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1181-1189.
- (84) De Souza, R. O. M. A.; Pereira, V. L. P.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Esteves, P. M. *Trabalho não publicado* **2006**.
- (85) Rastogi, N.; Namboothiri, I. N. N.; Cojocar, M. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 4745-4748.
- (86) Ballini, R.; Barboni, L.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Mignini, E.; Palmieri, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7793-7793.
- (87) Santos, L. S.; Pavam, C. H.; Almeida, W. P.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. *Angewandte Chemie-International Edition* **2004**, *43*, 4330-4333.
- (88) Whitehouse, C. M.; Dreyer, R. N.; Yamashita, M.; Fenn, J. B. *Anal. Chem.* **1985**, *57*, 675-679.
- (89) Fenn, J. B.; Mann, M.; Meng, C. K.; Wong, S. F.; Whitehouse, C. M. *Science* **1989**, *246*, 64-71.
- (90) Cole, R. B. *Electrospray Ionization Mass Spectrometry* **1997**.
- (91) Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Lloyd-Jones, G. C. *Angewandte Chemie-International Edition* **2005**, *44*, 1706-1708.
- (92) Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; McQuade, D. T. *Organic Letters* **2005**, *7*, 147-150.
- (93) Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. *Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*, 3980-3987.
- (94) Krafft, M. E.; Haxell, T. F. N.; Seibert, K. A.; Abboud, K. A. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 4174-4175.
- (95) Basavaiah, D.; Gowriswari, V. V. L.; Sarma, P. K. S.; Rao, P. D. *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 1621-1624.
- (96) Gilbert, A.; Heritage, T. W.; Isaacs, N. S. *Tetrahedron-Asymmetry* **1991**, *2*, 969-972.
- (97) Jensen, K. N.; Roos, G. H. P. *South African Journal of Chemistry-Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Chemie* **1992**, *45*, 112-114.
- (98) Drewes, S. E.; Emslie, N. D.; Field, J. S.; Khan, A. A.; Ramesar, N. S. *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 1205-1208.
- (99) Drewes, S. E.; Emslie, N. D.; Khan, A. A. *Synthetic Communications* **1993**, *23*, 1215-1228.
- (100) Khan, A. A.; Emslie, N. D.; Drewes, S. E.; Field, J. S.; Ramesar, N. *Chemische Berichte-Recueil* **1993**, *126*, 1477-1480.
- (101) Langer, P. *Angewandte Chemie-International Edition* **2000**, *39*, 3049-3052.
- (102) Drewes, S. E.; Njamela, O. L.; Roos, G. *Chem Ber* **1990**, *123*, 2455.
- (103) Drewes, S. E.; Khan, A. A.; Rowland, K. *Synthetic Communications* **1993**, *23*, 183-188.
- (104) Kundig, E. P.; Xu, L. H.; Romanens, P.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 7049-7052.

- (105) Kundig, E. P.; Xu, L. H.; Schnell, B. *Synlett* **1994**, 413-414.
- (106) Manickum, T.; Roos, G. H. P. *South African Journal of Chemistry-Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Chemie* **1994**, *47*, 1-16.
- (107) Oishi, T.; Hiramama, M. *Tetrahedron Letters* **1992**, *33*, 639.
- (108) Oishi, T.; Oguri, H.; Hiramama, M. *Tetrahedron-Asymmetry* **1995**, *6*, 1241-1244.
- (109) Sibi, M. P.; Manyem, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033-8061.
- (110) Imbriglio, J. E.; Vasbinder, M. M.; Miller, S. J. *Organic Letters* **2003**, *5*, 3741-3743.
- (111) Aroyan, C. E.; Vasbinder, M. M.; Miller, S. J. *Organic Letters* **2005**, *7*, 3849-3851.
- (112) Vasbinder, M. M.; Imbriglio, J. E.; Miller, S. J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11450-11459.
- (113) Davies, J. H.; Ruda, M. A.; Tomkinson, N. C. O. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 1461-1464.
- (114) Kawahara, S.; Nakano, A.; Esumi, T.; Iwabuchi, Y.; Hatakeyama, S. *Organic Letters* **2003**, *5*, 3103-3105.
- (115) O Dalaigh, C. *Synlett* **2005**, 875-876.
- (116) Nakano, A.; Kawahara, S.; Akamatsu, S.; Morokuma, K.; Nakatani, M.; Iwabuchi, Y.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 381-389.
- (117) Hatakeyama, S. *Journal of Synthetic Organic Chemistry Japan* **2006**, *64*, 1132-1138.
- (118) Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 10219-10220.
- (119) Mi, X. L.; Luo, S. Z.; Xu, H.; Zhang, L.; Cheng, J. P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2537-2544.
- (120) Marcelli, T.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angewandte Chemie-International Edition* **2006**, *45*, 7496-7504.
- (121) McDougal, N. T.; Schaus, S. E. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 12094-12095.
- (122) Akiyama, T.; Fuchibe, K.; Itoh, J. *Journal of Synthetic Organic Chemistry Japan* **2005**, *63*, 1062-1068.
- (123) Akiyama, T.; Morita, H.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Organic Letters* **2005**, *7*, 2583-2585.
- (124) Caumul, P.; Hailes, H. C. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 8125-8127.
- (125) Rodgen, S. A.; Schaus, S. E. *Abstracts of Papers of the American Chemical Society* **2005**, *229*, U556-U556.
- (126) Akiyama, T.; Morita, H.; Fuchibe, K. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 13070-13071.
- (127) Akiyama, T.; Tamura, Y.; Itoh, J.; Morita, H.; Fuchibe, K. *Synlett* **2006**, 141-143.
- (128) Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2006**, *348*, 999-1010.
- (129) Matsui, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Synlett* **2006**, 761-765.
- (130) Yang, K. S.; Lee, W. D.; Pan, J. F.; Chen, K. M. *Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 915-919.

- (131) Sohtome, Y.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 5589-5592.
- (132) McCooey, S. H.; Connon, S. J. *Angewandte Chemie-International Edition* **2005**, *44*, 6367-6370.
- (133) Raheem, I. T.; Jacobsen, E. N. *Abstracts of Papers of the American Chemical Society* **2005**, 229, U549-U549.
- (134) Sohtome, Y.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2005**, *347*, 1643-1648.
- (135) Tsogoeva, S. B.; Hateley, M. J.; Yalalov, D. A.; Meindl, K.; Weckbecker, C.; Huthmacher, K. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2005**, *13*, 5680-5685.
- (136) Tsogoeva, S. B.; Yalalov, D. A.; Hateley, M. J.; Weckbecker, C.; Huthmacher, K. *European Journal of Organic Chemistry* **2005**, 4995-5000.
- (137) Wang, J.; Li, H.; Yu, X. H.; Zu, L. S.; Wang, W. *Organic Letters* **2005**, *7*, 4293-4296.
- (138) Xu, X. N.; Furukawa, T.; Okino, T.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Chemistry-a European Journal* **2005**, *12*, 466-476.
- (139) Raheem, I. T.; Jacobsen, E. N. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2005**, *347*, 1701-1708.
- (140) Connon, S. J. *Chemistry-a European Journal* **2006**, *12*, 5418-5427.
- (141) Berkessel, A.; Roland, K.; Neudorfl, J. M. *Organic Letters* **2006**, *8*, 4195-4198.
- (142) Krishna, P. R.; Kannan, V.; Sharma, G. V. M. *Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69*, 6467-6469.
- (143) Pegot, B.; Vo-Thanh, G.; Gori, D.; Loupy, A. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 6425-6428.
- (144) Shi, M.; Chen, L. H. *Pure and Applied Chemistry* **2005**, *77*, 2105-2110.
- (145) Shi, M.; Chen, L. H.; Teng, W. D. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2005**, *347*, 1781-1789.
- (146) Shi, M.; Li, C. Q. *Tetrahedron-Asymmetry* **2005**, *16*, 1385-1391.
- (147) Shi, M.; Zhang, W. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11887-11894.
- (148) Liu, Y. H.; Chen, L. H.; Shi, M. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2006**, *348*, 973-979.
- (149) Reetz, M. T.; Mondiere, R.; Carballeira, J. D. *Tetrahedron Letters* **2007**, *asap*.
- (150) M. J. Frisch; G.W. Trucks; H. B. Schlegel; G. E. Scuseria; M. A. Robb; J. R. Cheeseman; J. A. Montgomery, Jr., T. V.; K. N. Kudin; J. C. Burant; J.M.Millam; S. S. Iyengar; J. Tomasi; V. Barone; B.Mennucci; M. Cossi; G. Scalmani; N. Rega; G. A. Petersson; H. Nakatsuji; M. Hada; M. Ehara; K. Toyota; R. Fukuda; J. Hasegawa; M. Ishida; T. Nakajima; Y. Honda; O. Kitao; H. Nakai; M. Klene; X. Li; J. E. Knox; H. P. Hratchian; J. B. Cross; V. Bakken; C. Adamo; J. Jaramillo; R. Gomperts; R. E. Stratmann; O. Yazyev; A. J. Austin; R. Cammi; C. Pomelli; J. Ochterski; P. Y. Ayala; K. Morokuma; G. A. Voth; P. Salvador; J. J. Dannenberg; V. G. Zakrzewski; S. Dapprich; A. D. Daniels; M. C. Strain; O. Farkas; D. K. Malick; A. D. Rabuck; K. Raghavachari; J. B. Foresman; J. V. Ortiz; Q. Cui; A. G. Baboul; S. Clifford; J. Cioslowski; B. B. Stefanov; G. Liu; A.

Liashenko; P. Piskorz; I. Komaromi; R. L. Martin; D. J. Fox; T. Keith; M. A. Al-Laham; C. Y. Peng; A. Nanayakkara; M. Challacombe; P.M.W. Gill; B. G. Johnson; W. Chen; M. W. Wong; Gonzalez, C.; Pople., J. A. *GAUSSIAN 03 (Revision B.04)*, Gaussian, Inc., Wallingford, CT **2004**.

(151) Becke, A. D. J. *Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.

(152) de Souza, R.; Vasconcellos, M. *Catalysis Communications* **2004**, *5*, 21-24.

(153) De Souza, R. O. M. A.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Sequeira, L. C.; Esteves, P. M.; Antunes, O. A. C.; Filho, L. C.; Pereira, V. L. P.; Fregadolli, P. H.; Gonçalves, K. M. *Letters in Organic Chemistry* **2006**, *3*, 936-939.

(154) Shanmugam, P.; Rajasingh, P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9283-9295.

(155) Shanmugam, P.; Singh, P. R. *Synlett* **2001**, 1314-1316.

(156) Ravichandran, S. *Synthetic Communications* **2001**, *31*, 2055-2057.

(157) Cablewski, T.; Faux, A. F.; Strauss, C. R. *Journal of Organic Chemistry* **1994**, *59*, 3408-3412.

(158) Octavio, R.; de Souza, M. A.; Vasconcellos, M. *Synthetic Communications* **2003**, *33*, 1383-1389.

(159) Narender, P.; Srinivas, U.; Gangadasu, B.; Biswas, S.; Rao, V. J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, *15*, 5378-5381.

(160) Zhu, S.; Hudson, T. H.; Kyle, D. E.; Lin, A. J. *Journal of Medicinal Chemistry* **2002**, *45*, 3491-3496.

(161) Kundu, M. K.; Sundar, N.; Kumar, S. K.; Bhat, S. V.; Biswas, S.; Valecha, N. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1999**, *9*, 731-736.

(162) De Souza, R. O. M. A.; Pereira, V. L. P.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Rossi-Bergamann, B.; Muzitano, M. F.; Falcão, C. A. B.; Filho, E. B. A. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2007**, *42*, 99-102.

(163) De Souza, R. O. M. A.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Pereira, V. L. P.; Crespo, L. T. C. *Pesticide Management* **2006**, asap.

(164) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)