



Serviço Público Federal  
Ministério da Educação  
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Instituto de Química



FELIPE CAMARGO BRAGA

**Estudo da Síntese de Butanolídeos Bioativos por  
Meio da Reação de Morita-Baylis-Hillman, Uso de  
Meio Micelar para Acelerar a Reação de Morita-  
Baylis-Hillman e Reações de Tsuji-Trost  
Ambientalmente Responsáveis e Sustentáveis**

Campo Grande - 2021



Serviço Público Federal  
Ministério da Educação  
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Instituto de Química



FELIPE CAMARGO BRAGA

**Estudo da Síntese de Butanolídeos Bioativos por  
Meio da Reação de Morita-Baylis-Hillman, Uso de  
Meio Micelar para Acelerar a Reação de Morita-  
Baylis-Hillman e Reações de Tsuji-Trost  
Ambientalmente Responsáveis e Sustentáveis**

Tese apresentada ao Instituto de Química da  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
para obtenção do Título de Doutor em  
Química

Orientador: Prof. Dr. Adilson Beatriz  
Coorientador: Prof. Dr. Jamal Rafique

Campo Grande - 2021



Serviço Público Federal  
Ministério da Educação  
**Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul**  
**Instituto de Química**



Declaro que esta tese é o resultado do meu próprio trabalho e não inclui resultados de outros autores, exceto quando na forma de colaboração especificada no texto. Declaro ainda que esta tese ou quaisquer partes substanciais dela não foram nem estão sendo submetidas concomitantemente a este processo a esta ou qualquer outra instituição de ensino superior para a obtenção de grau ou diploma ou qualquer outra qualificação, exceto quando partes deste trabalho tenham sido realizadas em coautoria e estejam especificadas no texto.

*Felipe Camargo Braga*

---

Assinatura do Aluno



Serviço Público Federal  
Ministério da Educação  
**Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul**



**ATA DE DEFESA DE TESE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**  
**DOUTORADO**

Aos vinte e seis dias do mês de julho do ano de dois mil e vinte e um, às oito horas, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos membros: Adilson Beatriz (UFMS), Antônio Luiz Braga (UFSC), Edson dos Anjos dos Santos (UFMS), Kleber Thiago de Oliveira (UFSCar) e Nidia Cristiane Yoshida (UFMS), sob a presidência do primeiro, para julgar o trabalho do aluno: FELIPE CAMARGO BRAGA, CPF 014.965.861.31, do Programa de Pós-Graduação em Química, Curso de Doutorado, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, apresentado sob o título "ESTUDO DA SÍNTESE DE BUTANOLÍDEOS BIOATIVOS POR MEIO DA REAÇÃO DE MORITA-BAYLUS-HILLMAN, USO DE MEIO MICELAR PARA ACELERAR A REAÇÃO DE MORITA-BAYLUS-HILLMAN E REAÇÕES DE TSUJI-TROST AMBIENTALMENTE RESPONSÁVEIS E SUSTENTÁVEIS" e orientação de Adilson Beatriz. O presidente da Banca Examinadora declarou abertos os trabalhos e agradeceu a presença de todos os Membros. A seguir, concedeu a palavra ao aluno que expôs sua Tese. Terminada a exposição, os senhores membros da Banca Examinadora iniciaram as arguições. Terminadas as arguições, o presidente da Banca Examinadora fez suas considerações. A seguir, a Banca Examinadora reuniu-se para avaliação, e após, emitiu parecer expresso conforme segue:

EXAMINADOR	AVALIAÇÃO
Dr. Adilson Beatriz (Interno)	APROVADO
Dr. Alisson Meza de Souza (Externo) (Suplente)	-
Dr. Antônio Luiz Braga (Externo)	APROVADO
Dr. Dênis Pires de Lima (Interno) (Suplente)	-
Dr. Edson dos Anjos dos Santos (Interno)	APROVADO
Dr. Kleber Thiago de Oliveira (Externo)	APROVADO
Dra. Nidia Cristiane Yoshida (Interno)	APROVADO

**RESULTADO FINAL:**

Aprovação	X
Aprovação com revisão	
Reprovação	

**OBSERVAÇÕES:**

Nada mais havendo a ser tratado, o Presidente declarou a sessão encerrada e agradeceu a todos pela presença.

Assinaturas:

Presidente da Banca Examinadora

Aluno



Documento assinado eletronicamente por **Adilson Beatriz, Professor do Magisterio Superior**, em 26/07/2021, às 12:12, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).





Documento assinado eletronicamente por **Edson dos Anjos dos Santos, Professor do Magisterio Superior**, em 26/07/2021, às 14:56, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Kleber Thiago de Oliveira, Usuário Externo**, em 26/07/2021, às 15:25, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Anotnio Luiz Braga, Usuário Externo**, em 27/07/2021, às 17:03, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Nidia Cristiane Yoshida, Professora do Magistério Superior**, em 27/07/2021, às 18:30, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Felipe Camargo Braga, Usuário Externo**, em 28/07/2021, às 13:19, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufms.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufms.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2654388** e o código CRC **8B35D884**.

#### COLEGIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Av Costa e Silva, s/nº - Cidade Universitária

Fone:

CEP 79070-900 - Campo Grande - MS

## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer infinitamente ao Prof. Dr. Adilson Beatriz por me receber de braços abertos em seu grupo de pesquisa ao longo de todos esses anos, por me auxiliar em todos os assuntos acadêmicos, por responder aos meus e-mails com tanta prontidão, pelos ensinamentos transmitidos nas disciplinas e por confiar e acreditar em mim.

Agradeço ao Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira (UFSCar) e Prof. Dr. Edson dos Anjos dos Santos (UFMS), cujas correções e orientações durante o exame de qualificação foram de extrema valia para melhorar a qualidade deste trabalho. E aos Prof. Dr. Antônio Luiz Braga (UFSC) e Profa. Dr. Nídia Cristiane Yoshida (UFMS) por aceitarem o convite de participar na banca examinadora deste trabalho.

Agradeço ao Prof. Dr. Bruce Lipshutz pela oportunidade e acolhimento em seu grupo de pesquisa na Universidade da Califórnia em Santa Bárbara.

Agradeço ao Prof. Dr. Jamal Rafique pelos ensinamentos, orientação, pela amizade e pela ajuda que sempre me ofereceu com os mais diversos assuntos.

Agradeço à minha querida esposa Rita de Cássia pela paciência, por seu carinho, por seu apoio durante os anos de mestrado e doutorado e por sempre me incentivar a nunca desistir e lutar pelos meus sonhos.

Aos meus familiares e, especialmente, à minha mãe Sandra Regina Camargo, que apoiou os meus estudos e forneceu suporte durante toda a minha vida acadêmica.

Agradeço aos colegas do laboratório LP4 Aline Naujorks, Rejane Khodyuk, Rosangela Lopes, Ytallo Azevedo, Adriano Olímpio e Vinicius Cristani pelas conversas, dicas, desabafos e pelo companheirismo.

Agradeço ao CNPq pelo financiamento durante a iniciação científica e mestrado e à CAPES e a PROPP-UFMS pelas bolsas de doutorado, graduação sanduíche e doutorado sanduíche. Sem esse auxílio, com certeza, eu nunca teria conseguido estudar fora do país e foi fundamental para que eu pudesse terminar a pós-graduação.

Agradeço à UFMS e ao INQUI por fornecerem uma educação de qualidade. A todos os funcionários dos quadros educacional, técnico e administrativo que sempre ajudaram como meu desenvolvimento acadêmico e pessoal.

## Sumário

I.	Estudo da síntese de butanolídeos bioativos por meio da reação de Morita-Baylis-Hillman .....	25
1.1	Introdução e contexto	25
1.1.1	Síntese total	25
1.1.2	Reação de Morita-Baylis –Hillman	31
1.1.3	Butanolídeos	40
1.1.4	Proposta de Síntese	42
1.2	Objetivos	45
1.3	Resultados e discussão	45
1.3.1	Reprodução da literatura da síntese do (5 <i>R</i> )-4-hidróxi-5-(hidroximetil)-3-metilenodi-hidrofuran-2(3 <i>H</i> )-ona (13)	45
1.3.2	Estudo metodológico da síntese de ésteres $\alpha,\beta$ -insaturados de cadeia longa	50
1.3.3	Reação MBH entre aldeídos e ésteres $\alpha,\beta$ -insaturados de cadeia longa para fornecer butanolídeos	56
1.4	Conclusão	60
1.5	Dados experimentais	61
1.5.1	Informações gerais	61
1.5.2	Procedimentos experimentais	62
1.5.2.1	Preparação do Di-O-isopropilideno-1,2;5,6-D-manitol a partir do D-manitol	62
1.5.2.2	Preparação do ( <i>R</i> )-2,2-Dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldeído	62
1.5.2.3	Reação geral de Morita-Baylis-Hillman sem solvente	63
1.5.2.4	Procedimento para ciclização do aduto 12 para obtenção do butanolídeo 13.	63
1.5.2.5	Procedimento para as reações de Doebner-Knoevenagel	63
1.5.2.6	Procedimento geral para a esterificação dos ácidos $\alpha,\beta$ -insaturados	64
1.5.2.7	Síntese da 4-metilbenzenosulfonamida (102)	65
1.5.2.8	Síntese da ( <i>E</i> )- <i>N</i> -benzilideno-4-metilbenzenosulfonamida (103)	65
1.5.2.9	Reação Aza-Morita-baylis-Hillman	65
1.5.3	Escopo de substratos	65
1.6	Espectros	72
II.	Uso de meio micelar para acelerar a reação de Morita-Baylis-Hillman de forma ambientalmente responsável .....	82
2.1	Introdução e contexto	82
2.1.1	Em busca de meios reacionais verdes	82

2.1.2	Catálise micelar (uso de nanorreatores)	85
2.1.3	TPGS-750M um surfactante projetado para síntese química	88
2.1.4	Reação de Morita-Baylis-Hillman em meio micelar	89
2.2	Objetivos	90
2.3	Resultados e discussão	90
2.3.1	Uso do surfactante não-iônico TPGS-750M/ H <sub>2</sub> O como meio reacional	90
2.3.2	Uso do surfactante aniônico SDS/H <sub>2</sub> O como meio reacional	97
2.3.3	Uso do surfactante catiônico CTAB/ H <sub>2</sub> O como meio reacional	105
2.3.4	O fator ambiental E da reação	107
2.3.5	Reação em escala	108
1.6.1	Aplicação da metodologia desenvolvido com surfactantes na síntese de intermediários para butanolídeos	109
2.4	Conclusão	112
2.5	Dados experimentais	113
2.5.1	Informações gerais	113
2.5.2	Procedimentos experimentais	114
2.5.2.1	Considerações sobre o frasco reacional	114
2.5.2.2	Preparo de soluções de surfactante e armazenamento	114
2.5.2.3	Procedimento geral para as reações de MBH	114
2.5.2.4	Procedimento para as reações de MBH em escala	115
2.5.2.5	Procedimento para estudo de reciclagem	115
2.5.2.6	Procedimento para a esterificação com isobutileno	116
2.5.3	Escopo de substratos	117
2.6	Espectros	131
III.	Reações de Tsuji-Trost ambientalmente responsáveis e sustentáveis .....	152
4.1	Introdução e contexto	152
4.1.1	O uso de paládio como catalisador	152
4.1.2	Reações catalisadas por paládio	153
4.1.3	A Reação de Tsuji-Trost	158
4.1.4	Justificativa	159
4.2	Objetivos	161
4.3	Resultados e discussão	161
4.4	Conclusão	173
4.5	Dados experimentais	174
4.5.1	Informações gerais	174
4.5.2	Procedimentos para as reações de Tsuji-Trost em água	175
4.5.2.1	Preparo da solução de surfactante	175
4.5.2.2	Preparo da solução estoque de catalisador	176

4.5.2.3	Procedimento geral para as reações de Tsuji-Trost	177
4.5.3	Escopo de substratos	178
4.6	Espectros	189
4.7	Referências	203

## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> Compostos naturais obtidos por síntese total.....	27
<b>Figura 2.</b> Compostos de síntese total de Woodward. ....	28
<b>Figura 3.</b> Alguns dos vários compostos de síntese total de Corey. ....	28
<b>Figura 4.</b> Exemplos de aminas usadas como catalisador da reação de MBH. ....	33
<b>Figura 5.</b> Esqueleto de uma $\gamma$ -lactona (butanolídeo). ....	40
<b>Figura 6.</b> Butanolídeos biologicamente ativos. ....	41
<b>Figura 7.</b> Modelo representativo de butanolídeo bioativo. ....	42
<b>Figura 8.</b> Micela de um surfactante hipotético. ....	86
<b>Figura 9.</b> Estrutura dos surfactantes comerciais disponíveis.....	87
<b>Figura 10.</b> Fórmula estrutural do TPGS-750-M. ....	88
<b>Figura 11.</b> Dodecil sulfato de sódio (SDS) (29). ....	98
<b>Figura 12.</b> Brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB) (27). ....	106
<b>Figura 13.</b> Gráfico de documentos publicado por ano relacionados ao termo de pesquisa “palladium” na plataforma Scopus (ELSEVIER, 2020).....	153

## Lista de Esquemas

<b>Esquema 1.</b> Síntese de ureia de Wöhler (1928).....	26
<b>Esquema 2.</b> Síntese industrial de L-DOPA desenvolvida por Knowles. ....	29
<b>Esquema 3.</b> Os dois enantiômeros de BINAP e a hidrogenação estereoespecífica de Noyori. ....	30
<b>Esquema 4.</b> Epoxidação assimétrica de Sharpless.....	30
<b>Esquema 5.</b> Reações de Morita e Baylis-Hillman.....	32
<b>Esquema 6.</b> Generalização da reação de MBH.....	32
<b>Esquema 7.</b> Mecanismo proposto por Hill e Isaacs (1990).....	34
<b>Esquema 8.</b> Mecanismo proposto por McQuade em solventes apróticos. ....	36
<b>Esquema 9.</b> Hipótese de formação do dioxano. ....	36
<b>Esquema 10.</b> Estudo computacional do mecanismo em ausência de aditivos (adaptado de Robiette e Aggarwal (2007). As energias são dadas em Kcal/mol e obtidas no nível teórico B3LYP/ 6-311+G**(THF)//B3LYP/6-31+G*(THF). ....	38
<b>Esquema 11.</b> Estudo computacional do mecanismo com aditivo de metanol. As energias são dadas em Kcal/mol e obtidas no nível teórico B3LYP/ 6-311+G**(THF)//B3LYP/6-31+G*(THF). ....	39
<b>Esquema 12.</b> Análise retrossintética do lincomolídeo C proposta. ....	43
<b>Esquema 13.</b> Retrossíntese e equivalentes sintéticos dos intermediários de síntese. ....	44
<b>Esquema 14.</b> Outros dois possíveis aldeídos para a síntese. ....	45
<b>Esquema 15.</b> Rota de síntese do butanolídeo 13.....	47
<b>Esquema 16.</b> Reação de proteção das hidroxilas externas do D-manitol. ....	48
<b>Esquema 17.</b> Reação de clivagem oxidativa do diol (10) para fornecer o aldeído (11). ....	48
<b>Esquema 18.</b> Síntese dos adutos de Baylis-Hillman (reprodução da literatura). ....	49
<b>Esquema 19.</b> Adutos de MBH obtidos por reação em ausência de solvente. ....	49
<b>Esquema 20.</b> Reação de ciclização catalisada por TFA.....	49
<b>Esquema 21.</b> Mecanismo proposto para a reação de Knoevenagel modificada por Doebner.....	52

<b>Esquema 22.</b> Escopo da reação de Knoevenagel modificada por Doebner otimizada. .....	53
<b>Esquema 23.</b> Esterificação utilizando o método otimizado.....	55
<b>Esquema 24.</b> Reação de MBH para formação dos adutos com alcenos substituídos. .....	56
<b>Esquema 25.</b> MBH com alcenos ativados substituídos reportados na literatura. ....	58
<b>Esquema 26.</b> Síntese da N-tosil imina 103.....	59
<b>Esquema 27.</b> Tentativas para a reação de aza-Baylis-Hillman entre a N-tosil imina 103 e o éster 16. ....	59
<b>Esquema 28.</b> Reação de Morita-Baylis-Hillman usada como modelo para estudo de otimização. ....	91
<b>Esquema 29.</b> Escopo da reação em condições otimizadas em 0,3 M em relação ao substrato.....	94
<b>Esquema 30.</b> Uso de 5% (m/m) TPGS-750M/ H <sub>2</sub> O. ....	96
<b>Esquema 31.</b> Reações de MBH na ausência de solvente. ....	97
<b>Esquema 32.</b> Primeiro teste de reação de MBH com solução de SDS. ....	99
<b>Esquema 33.</b> Teste de outros possíveis catalisadores.....	101
<b>Esquema 34.</b> Uso de aldeídos alifáticos e aromáticos com grupo doadores de elétrons em método otimizado. ....	102
<b>Esquema 35.</b> Uso de aldeídos aromáticos, heteroaromáticos, grupos retiradores e halogênios em procedimentos otimizados. ....	103
<b>Esquema 36.</b> Reação de MBH com 1-H-indol-3-carbaldeído.....	103
<b>Esquema 37.</b> Utilização de diversos acrilatos nas reações de MBH. ....	104
<b>Esquema 38.</b> Reação de redução de grupo nitro de um aduto de MBH. ....	105
<b>Esquema 39.</b> Uso de CTAB/ H <sub>2</sub> O como meio reacional. ....	106
<b>Esquema 40.</b> Reação de MBH em meio micelar em escala de 26 mmol. ....	109
<b>Esquema 41.</b> Teste de reação com TPGS-750-M.....	109
<b>Esquema 42.</b> Testes com outros ésteres ao longo de 4 dias. ....	110
<b>Esquema 43.</b> Testes com 1,0 eq. de DABCO e 50 °C. ....	110
<b>Esquema 44.</b> Testes com o aldeído 3. ....	111
<b>Esquema 45.</b> Reação do aldeído 3 com butil acrilato em TPGS-750-M.....	111
<b>Esquema 46.</b> Síntese do éster 101. ....	112
<b>Esquema 47.</b> Reação de MBH entre 4-nitrobenzaldeído e o éster 101.....	112
<b>Esquema 48.</b> Reação de Heck. ....	153



<b>Esquema 49.</b> Mecanismo de reação da reação de Heck. ....	154
<b>Esquema 50.</b> Reação de acoplamento cruzado de Suzuki. ....	154
<b>Esquema 51.</b> Mecanismo de acoplamento cruzado de Suzuki. ....	155
<b>Esquema 52.</b> Reação de acoplamento-cruzado de Negishi. ....	156
<b>Esquema 53.</b> Mecanismo de acoplamento-cruzado de Negishi. ....	156
<b>Esquema 54.</b> Reação de acoplamento-cruzado de Sonogashira. ....	157
<b>Esquema 55.</b> Mecanismos de acoplamento-cruzado de Sonogashira. ....	157
<b>Esquema 56.</b> Reação de substituição alílica de Tsuji-Trost. ....	158
<b>Esquema 57.</b> Ciclo catalíticos da reação de Tsuji-Trost. ....	159
<b>Esquema 58.</b> Exemplos de utilização da reação de Tsuji-Trost na síntese de fármacos. ....	160
<b>Esquema 59.</b> Reação de aminação de um álcool alílico para teste de adaptação de surfactante. ....	161
<b>Esquema 60.</b> Tentativas de substituição de álcool alílico usando outros nucleófilos. ....	162
<b>Esquema 61.</b> Tentativas de substituição de álcool alílico de cadeia alquílica. ....	162
<b>Esquema 62.</b> Tsuji-Trost usando álcoois alílicos fenílico e alquílico (l = produto linear, r = produto ramificado). ....	163
<b>Esquema 63.</b> Melhor rendimento para a reação entre aminas e álcool cinamílico. ....	164
<b>Esquema 64.</b> Comparação entre eletrófilos com grupo padrão de substituição alila e isopropilalil. ....	165
<b>Esquema 65.</b> Influência positiva do decréscimo de base e formato de metila na reação. ....	165
<b>Esquema 66.</b> Uso de carbânion como nucleófilo. ....	166
<b>Esquema 67.</b> Uso de nucleófilos polares na reação de Tsuji-Trost em 0,2 mol% Pd. a dois equivalentes de base foram usados. ....	167
<b>Esquema 68.</b> Estudo comparativo da 2-Bifenilamina. ....	168
<b>Esquema 69.</b> Comparação entre acetato e carbonato à 0,5 mol% de paládio. ....	168
<b>Esquema 70.</b> Uso de carbonatos como eletrófilo em 1,0 mol% de paládio. ....	169
<b>Esquema 71.</b> Comparação entre acetato e carbonato à 0,1 mol% de paládio. ....	169
<b>Esquema 72.</b> Comparação entre acetato e carbonato de cadeia longa à 0,1 mol% de Pd. ....	169
<b>Esquema 73.</b> Comparação entre acetato e carbonato de cadeia longa à 0,1 mol% de Pd. ....	170

<b>Esquema 74.</b> Comparação entre acetato e carbonato de cadeia longa à 0,1 mol% de Pd.....	170
<b>Esquema 75.</b> Teste de reação a 0,2 mol% de Pd com aquecimento de 45 °C. ....	171
<b>Esquema 76.</b> Reações em escala de ppm de Pd com eletrófilos carbonatos. ....	171
<b>Esquema 77.</b> Escopo da reação com 1,0; 0,2e 0,1 mol% de Pd.....	172

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Estudo metodológico da síntese de ácidos $\alpha,\beta$ -insaturados. ....	53
<b>Tabela 2.</b> Estudo metodológico da reação de esterificação. ....	54
<b>Tabela 3.</b> Testes de reação com (E)-dec-2-enoato de metila. ....	56
<b>Tabela 4.</b> Otimização da quantidade de catalisador. ....	91
<b>Tabela 5.</b> Investigação da variação de concentração de TPGS-750-M. ....	91
<b>Tabela 6.</b> Investigação da influência do catalisador básico na reação. ....	92
<b>Tabela 7.</b> Estudo da influência da concentração do eletrófilo no rendimento e tempo de reação. ....	93
<b>Tabela 8.</b> Variação da concentração do meio reacional na reação de MBH. ....	95
<b>Tabela 9.</b> Uso de cossolvente na reação. ....	97
<b>Tabela 10.</b> Estudo da reação em concentrações mais baixas de solução de surfactante. ....	99
<b>Tabela 11.</b> Variação da quantidade de acrilato e base. ....	100
<b>Tabela 12.</b> Estudo de reciclagem da solução de 2% (m/m) SDS/ H <sub>2</sub> O. ....	105
<b>Tabela 13.</b> Replicação dos procedimentos da literatura. ....	107
<b>Tabela 14.</b> Fator E e cálculos usando 5% (m/m) TPGS-750-M. ....	107
<b>Tabela 15.</b> Estudo de otimização da reação de Tsuji-Tros entre aminas e álcool cinamílico. ....	163
<b>Tabela 16.</b> Estudo da proporção de Pd e ligante usando éster alílico como eletrófilo. ....	164
<b>Tabela 17.</b> Otimização da reação sem formato de metila. ....	166

## Lista de Espectros

<b>Espectro 1.</b> Espectro de RMN de 1H do Di-O-isopropilideno-1,2;5,6-D-manitol (10). .....	72
<b>Espectro 2.</b> Espectro de RMN de 13C do Di-O-isopropilideno-1,2;5,6-D-manitol (10). .....	72
<b>Espectro 3.</b> Espectro de RMN de 1H do (R)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldeído (11). .....	73
<b>Espectro 4.</b> Espectro de RMN de 13C do (R)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldeído (11). .....	73
<b>Espectro 5.</b> Espectro de RMN de 1H do Butil 2-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)(hidroxi)metil)acrilato (12). .....	74
<b>Espectro 6.</b> Espectro de RMN de 13C do Butil 2-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)(hidroxi)metil)acrilato (12). .....	74
<b>Espectro 7.</b> Espectro de RMN de 1H do Ácido (E)-pent-2-enóico (15). .....	75
<b>Espectro 8.</b> Espectro de RMN de 13C Ácido (E)-pent-2-enóico (15). .....	75
<b>Espectro 9.</b> Espectro de RMN de 1H do Ácido (E)-dec-2-enóico (16). .....	76
<b>Espectro 10.</b> Espectro de RMN de 13C Ácido (E)-dec-2-enóico (16). .....	76
<b>Espectro 11.</b> Espectro de RMN de 1H do Ácido cinâmico (17). .....	77
<b>Espectro 12.</b> Espectro de RMN de 13C Ácido cinâmico (17). .....	77
<b>Espectro 13.</b> Espectro de RMN de 1H do Ácido (E)-trideca-2,12-dienoico (18). .....	78
<b>Espectro 14.</b> Espectro de RMN de 13C do Ácido (E)-trideca-2,12-dienoico (18). .....	78
<b>Espectro 15.</b> Espectro de RMN de 1H do (E)-dec-2-enoato de metila (19). .....	79
<b>Espectro 16.</b> Espectro de RMN de 13C (E)-dec-2-enoato de metila (19). .....	79
<b>Espectro 17.</b> Espectros de RMN de 1H do Metil (E)-trideca-2,12-dienoato (20). .....	80
<b>Espectro 18.</b> Espectro de RMN de 13C do Metil (E)-trideca-2,12-dienoato (20). .....	80
<b>Espectro 19.</b> Espectro de RMN de 1H do Cinamato de metila (21). .....	81
<b>Espectro 20.</b> Espectro de RMN de 13C do Cinamato de metila (21). .....	81
<b>Espectro 21.</b> Espectros de RMN de 1H do 2-[Hidroxi-(2-nitro-fenil)-metil]- ácido acrílico butil éster (50). .....	131
<b>Espectro 22.</b> Espectro de RMN de 13C do 2-[Hidroxi-(2-nitro-fenil)-metil]- ácido acrílico butil éster (50). .....	131

<b>Espectro 23.</b> Espectros de RMN de 1H do 2-[(3-Bromo-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (56). .....	132
<b>Espectro 24.</b> Espectro de RMN de 13C do 2-[(3-Bromo-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (56). .....	132
<b>Espectro 25.</b> Espectros de RMN de 1H do 2-[(2-Fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster FCB(45). .....	133
<b>Espectro 26.</b> Espectro de RMN de 13C do 2-[(2-Fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster FCB(45). .....	133
<b>Espectro 27.</b> Espectros de RMN de 1H do 2-[(2,6-Difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (51). .....	134
<b>Espectro 28.</b> Espectro de RMN de 13C do 2-[(2,6-Difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (51). .....	134
<b>Espectro 29.</b> Espectros de RMN de 1H do 2-[Hidroxi-(4-nitro-fenil)-metil]-ácido acrílico butil éster (49). .....	135
<b>Espectro 30.</b> Espectro de RMN de 13C do 2-[Hidroxi-(4-nitro-fenil)-metil]-ácido acrílico butil éster (49). .....	135
<b>Espectro 31.</b> Espectros de RMN de 1H do 2-[(4-Bromo-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (57). .....	136
<b>Espectro 32.</b> Espectro de RMN de 13C do 2-[(4-Bromo-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (57). .....	136
<b>Espectro 33.</b> Espectros de RMN de 1H do 2-[(2-Cloro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (54). .....	137
<b>Espectro 34.</b> Espectro de RMN de 13C do 2-[(2-Cloro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (54). .....	137
<b>Espectro 35.</b> Espectros de RMN de 1H do 2-[(4-Cloro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (53). .....	138
<b>Espectro 36.</b> Espectro de RMN de 13C do 2-[(4-Cloro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (53). .....	138
<b>Espectro 37.</b> Espectros de RMN de 1H do 2-[Hidroxi-(3-nitro-fenil)-metil]-ácido acrílico butil éster (48). .....	139
<b>Espectro 38.</b> Espectro de RMN de 13C do 2-[Hidroxi-(3-nitro-fenil)-metil]-ácido acrílico butil éster (48). .....	139
<b>Espectro 39.</b> Espectros de RMN de 1H do 2-[(3-Cloro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (52). .....	140

<b>Espectro 40.</b> Espectro de RMN de 13C do 2-[(3-Cloro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (52).	140
<b>Espectro 41.</b> Espectros de RMN de 1H do 2-(Hidroxi-tiofen-2-il-metil)-ácido acrílico butil éster (59).	141
<b>Espectro 42.</b> Espectro de RMN de 13C do 2-(Hidroxi-tiofen-2-il-metil)-ácido acrílico butil éster (59).	141
<b>Espectro 43.</b> Espectros de RMN de 1H do 2-[(3-Fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (46).	142
<b>Espectro 44.</b> Espectro de RMN de 13C do 2-[(3-Fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (46).	142
<b>Espectro 45.</b> Espectros de RMN de 1H do 2-(Furan-2-il-hidroxi-metil)-ácido acrílico butil éster (58).	143
<b>Espectro 46.</b> Espectro de RMN de 13C do 2-(Furan-2-il-hidroxi-metil)-ácido acrílico butil éster (58).	143
<b>Espectro 47.</b> Espectros de RMN de 1H do 2-(Hidroxi-piridin-2-il-metil)-ácido acrílico butil éster (44).	144
<b>Espectro 48.</b> Espectro de RMN de 13C do 2-(Hidroxi-piridin-2-il-metil)-ácido acrílico butil éster (44).	144
<b>Espectro 49.</b> Espectros de RMN de 1H do Butil 2-((2-aminofenil)(hidroxi)metil)acrilato éster (76).	145
<b>Espectro 50.</b> Espectro de RMN de 13C do Butil 2-((2-aminofenil)(hidroxi)metil)acrilato éster (76).	145
<b>Espectro 51.</b> Espectros de RMN de 1H do 2-(hidroxi(2-nitrofenil)metil)acrilonitrila (77).	146
<b>Espectro 52.</b> Espectro de RMN de 13C do 2-(hidroxi(2-nitrofenil)metil)acrilonitrila (77).	146
<b>Espectro 53.</b> Espectros de RMN de 1H do Butil 2-((3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)acrilato (47).	147
<b>Espectro 54.</b> Espectro de RMN de 13C do Butil 2-((3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)acrilato (47).	147
<b>Espectro 55.</b> Espectros de RMN de 1H do Butil 2-((3-cianofenil)(hidroxi)metil)acrilato (55).	148
<b>Espectro 56.</b> Espectro de RMN de 13C do Butil 2-((3-cianofenil)(hidroxi)metil)acrilato (55).	148

<b>Espectro 57.</b> Espectros de RMN de 1H do Butil 2-(hidroxi(fenil)metil)acrilato (60).	149
<b>Espectro 58.</b> Espectro de RMN de 13C do Butil 2-(hidroxi(fenil)metil)acrilato (60). .....	149
<b>Espectro 59.</b> Espectros de RMN de 1H do Butil 2-(hidroxi(2-(trifluorometil)fenil)metil)acrilato (61). ....	150
<b>Espectro 60.</b> Espectro de RMN de 13C do Butil 2-(hidroxi(2-(trifluorometil)fenil)metil)acrilato (61). ....	150
<b>Espectro 61.</b> Espectro de RMN de 1H do terc-butil (E)-dec-2-enoato (101). ....	151
<b>Espectro 62.</b> Espectro de RMN de 13C terc-butil (E)-dec-2-enoato (101). ....	151
<b>Espectro 63.</b> Espectro de RMN de 1H do 1-(3-Metil-2-butenil)-5-fenil-1H-1,2,3,4-tetraazol (84). ....	189
<b>Espectro 64.</b> Espectro de RMN de 13C do 1-(3-Metil-2-butenil)-5-fenil-1H-1,2,3,4-tetraazol (84). ....	189
<b>Espectro 65.</b> Espectro de RMN de 1H do 1-cinamil-5-fenil-1H-tetraazol (80). ....	190
<b>Espectro 66.</b> Espectro de RMN de 13C do 1-cinamil-5-fenil-1H-tetraazol (80). ....	190
<b>Espectro 67.</b> Espectro de RMN de 1H da mistura de 1-(3-Metil-2-butenil)-5-fenil-1H-1,2,3,4-tetraazol e 1-(2-metilbut-3-en-2-il)-5-fenil-1H-tetraazol (85). ....	191
<b>Espectro 68.</b> Espectro de RMN de 13C da mistura de 1-(3-Metil-2-butenil)-5-fenil-1H-1,2,3,4-tetraazol e 1-(2-metilbut-3-en-2-il)-5-fenil-1H-tetraazol (85). ....	191
<b>Espectro 69.</b> Espectro de RMN de 1H da N-cinamil-N-metilanilina (79). ....	192
<b>Espectro 70.</b> Espectro de RMN de 13C da N-cinamil-N-metilanilina (79). ....	192
<b>Espectro 71.</b> Espectro de RMN de 1H da N-Metil-N-(3-metilbut-2-en-1-il)anilina (83). .....	193
<b>Espectro 72.</b> Espectro de RMN de 1H do (E)-1-(oct-2-en-1-il)-5-fenil-1H-tetraazol (81). .....	193
<b>Espectro 73.</b> Espectro de RMN de 13C do (E)-1-(oct-2-en-1-il)-5-fenil-1H-tetraazol (81). ....	194
<b>Espectro 74.</b> Espectro de RMN de 1H da mistura de (E)-1-(oct-2-en-1-il)-5-fenil-1H-tetraazol e 1-(oct-1-en-3-il)-5-fenil-1H-tetraazol (81 e 82). ....	194
<b>Espectro 75.</b> Espectro de RMN de 13C da mistura de (E)-1-(oct-2-en-1-il)-5-fenil-1H-tetraazol e 1-(oct-1-en-3-il)-5-fenil-1H-tetraazol (81 e 82). ....	195
<b>Espectro 76.</b> Espectro de RMN de 1H do 1-Alil-5-fenil-1H-tetraazol (86). ....	195
<b>Espectro 77.</b> Espectro de RMN de 13C do 1-Alil-5-fenil-1H-tetraazol (86). ....	196
<b>Espectro 78.</b> Espectro de RMN de 1H do Dietil 2-alil-2-benzilmalonato (87). ....	196

<b>Espectro 79.</b> Espectro de RMN de 13C do Dietil 2-alil-2-benzilmalonato (87). .....	197
<b>Espectro 80.</b> Espectro de RMN de 1H do 2-(Aliloxi)-9H-carbazol (90).....	197
<b>Espectro 81.</b> Espectro de RMN de 13C do 2-(Aliloxi)-9H-carbazol (90).....	198
<b>Espectro 82.</b> Espectro de RMN de 1H do (9H-fluoren-9-il)metil alil-L-prolinato (89). .....	198
<b>Espectro 83.</b> Espectro de RMN de 13C do (9H-fluoren-9-il)metil alil-L-prolinato (89). .....	199
<b>Espectro 84.</b> Espectro de RMN de 1H do Metil dialilfenilalaninato (91). .....	199
<b>Espectro 85.</b> Espectro de RMN de 13C do Metil dialilfenilalaninato (91). .....	200
<b>Espectro 86.</b> Espectro de RMN de 1H do N-(2-metilbut-3-en-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-amina (92).....	200
<b>Espectro 87.</b> Espectro de RMN de 1H da N-Alil-[1,1'-bifenil]-2-amina (93).....	201
<b>Espectro 88.</b> Espectro de RMN de 13C da N-Alil-[1,1'-bifenil]-2-amina (93).....	201
<b>Espectro 89.</b> Espectro de RMN de 1H da Mistura de (E)-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1- il)-[1,1'-bifenil]-2-amina e N-(3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-amina (95 e 96).....	202
<b>Espectro 90.</b> Espectro de RMN de 13C da Mistura de (E)-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1- il)-[1,1'-bifenil]-2-amina e N-(3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-amina (95 e 96).....	202



## Abreviaturas e símbolos

$\delta$	Deslocamento químico
g	Gramma
mg	Miligrama
$\mu\text{L}$	Microlitro
mL	Mililitros
mol	Mol
mmol	Milimol
eq.	Equivalente
h	Horas
t.a.	Temperatura ambiente
M	Molar
MBH	Morita Baylis Hillman
<i>o</i>	Orto
<i>m</i>	<i>Meta</i>
<i>p</i>	Para
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DNPH	2,4-Dinitrofenilhidrazina
TFA	Ácido trifluoroacético
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
TPGS	D- $\alpha$ -Tocoferol polietilenoglicol 1000 succinato
SDS	Dodecil sulfato de sódio
CTAB	Brometo de hexadeciltrimetilamônio
PTS	Polioxietanil- $\alpha$ -tocoferil sebacato
DTAB	Brometo de dodeciltrimetilamônio
SDBS	<i>o</i> -Dodecilbenzenosulfonato de sódio
EDV	Etapas determinante de velocidade
int	Intermediário
hemi	Hemiacetal
E.T.	Estado de transição
NMP	1-Metil-2-pirrolidinona
PPh <sub>3</sub>	Trifenilfosfina
dba	dibenzilidenoacetona
dppb	1,4-Bis(Difenilfosfino)Butano
dppf	Bis(Difenilfosfino)ferroceno
DPEPhos	Bis(2-Difenilfosfinofenil)éter
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDCl <sub>3</sub>	Clorofórmio deuterado

DMSO	Dimetilsulfóxido
s	Simpleto
sl	Simpleto largo
d	Dupleto
t	Tripleto
dd	Duplo dupleto
dt	Duplo tripleto
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamento
<i>m</i>	Meta
m	Multiplete
MHz	Mega Hertz
ppm	Parte por milhão
TMS	Tetrametilsilano
RMN <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze
HRMS (ESI-TOF)	Espectrometria de massas de alta resolução com ionização por eletrospray e análise por tempo de voo.
<i>m/z</i>	Razão massa/carga

## RESUMO

Butanolídeos naturais são compostos de ocorrência restrita que apresentam melhor prospecção nas plantas da família *Lauraceae*. Há vários relatos na literatura de atividades citotóxicas relevantes associadas aos butanolídeos extraídos de tecido vegetal, porém há pouco estudo sobre sua síntese total. Devido à baixa disponibilidade natural dos butanolídeos, a síntese total torna-se um instrumento valioso para possibilitar a produção em larga escala de butanolídeos de interesse. Por outro lado, ela levanta uma problemática pertinente à síntese orgânica moderna: o impacto ambiental inerente às práticas de síntese. Por isso, rotas de síntese clássicas devem ser substituídas por rotas ambientalmente responsáveis. Visando atender esse princípio, a reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) enquadra-se como uma ótima ferramenta que pode ser aplicada na síntese de butanolídeos bioativos. Portanto, no presente estudo foi proposta uma rota de síntese total de butanolídeos que empregou a reação de MBH como uma etapa primordial para a síntese de tais compostos. No capítulo I foi realizada a síntese de alcenos ativados, precursores de butanolídeos e foram apresentadas várias tentativas de ligação C-C entre estes intermediários e diversos aldeídos utilizando a reação de MBH. Tendo em vista a falta de reatividade observada dos alcenos substituídos, foi estudado o uso de nanorreatores micelares na tentativa de promover a reação de MBH, uma vez que, hipoteticamente, o ambiente altamente reativo no interior das micelas poderia favorecer a reação planejada (Capítulo II). A fim de testar outros tipos de reações utilizando nanorreatores micelares, no Capítulo III foi desenvolvida uma metodologia ambientalmente responsável que emprega reações de Tsuji-Trost em água utilizando baixas concentrações de paládio (Pd). Conclui-se que a metodologia desenvolvida apresentada no capítulo II promoveu de forma eficiente o acoplamento entre aldeídos e alcenos ativados terminais, porém o uso de alcenos ativados substituídos não forneceu os produtos esperados, desta forma não permitiu que a rota de síntese proposta no Capítulo I fosse continuada. Por último, os estudos apresentados no Capítulo III mostram que um método que permite o uso de apenas 0,1 mol% de Pd nas reações de Tsuji-Trost, pôde ser desenvolvida com sucesso.

**Palavras-chave:** Morita-Baylis-Hillman; butanolídeos; nanorreatores micelares; Tsuji-Trost

## ABSTRACT

Natural butanolides are compounds that have a restricted occurrence, presenting a better prospection in plants of the family Lauraceae. Several reports in the literature account for relevant cytotoxic activities associated with butanolides extracted from plant tissue, however there are few reports on their total synthesis. Due to the low natural availability of butanolides, total synthesis becomes a valuable tool to enable large-scale production of butanolides of interest. Nevertheless, it raises concerns associated to modern organic synthesis: the environmental impact inherent to the laboratory practices. Hence, classical synthesis routes must be replaced by environmentally responsible routes. In order to meet this principle, the Morita-Baylis-Hillman (MBH) reaction is an excellent tool that can be applied in the synthesis of bioactive butanolides. Therefore, in the present work, a route for the total synthesis of butanolides was proposed, which exploited the MBH reaction as a fundamental step for the synthesis of bioactive butanolides. In Chapter I, the synthesis of activated alkenes, precursors of butanolides, was performed, and several attempts of C-C bonding between these intermediates and several aldehydes using the MBH reaction were presented. In view of the observed lack of reactivity of alkenes, a methodology of MBH reaction was developed using micellar nanoreactors, to investigate the hypothesis that the highly reactive environment inside the micelles could favor the planned reaction (Chapter II). In order to test other types of reaction using micellar nanoreactors, in Chapter III an environmentally responsible methodology for Tsuji-Trost reactions in water using low concentrations of palladium (Pd) was developed. It was concluded that the methodology developed in chapter II efficiently promoted the coupling between aldehydes and terminal activated alkenes, but the use of activated substituted alkenes did not provide the expected products, thus not allowing the synthetic route proposed in Chapter I to be continued. Finally, the studies presented in Chapter III show that a methodology that allows the use of only 0.1 mol% of Pd in Tsuji-Trost reactions could be successfully developed.

**Keywords:** Morita-Baylis-Hillman; butanolides; micellar nanoreactors; Tsuji-Trost.

# I. Estudo da síntese de butanolídeos bioativos por meio da reação de Morita-Baylis-Hillman

## 1.1 Introdução e contexto

### 1.1.1 Síntese total

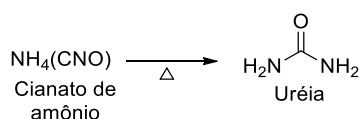
Síntese total define o conjunto de processos de síntese química em que se parte de moléculas não biológicas, como derivados de petróleo e carvão, e até inorgânicas, chegando-se a moléculas extremamente complexas. Em outras palavras, também pode ser definida como a completa síntese de moléculas orgânicas complexas a partir de partes mais simples.

A preparação de substâncias naturais por métodos químicos pode ter vários motivos. A propósito, poder-se-ia investigar a correta configuração ou conformação da estrutura de uma molécula de interesse. Talvez o objetivo seja aprimorar o conhecimento das reações e das propriedades químicas da molécula alvo. Ou, o que é mais comum, se a substância tem uma importância farmacológica, espera-se que o valor imbuído à produção do composto sintético seja menos oneroso que o produto natural, ou, pelo menos, mais facilmente acessível. Além disso, também poder-se-ia almejar uma modificação estrutural que melhore sua atividade biológica ou aplicação tecnológica.

Sintetizar compostos naturais a partir de materiais de partida simples não é uma tarefa fácil. Cada grupo funcional deve ser mantido em uma posição específica e, para isso, diversas técnicas costumam ser usadas como; proteção e desproteção de grupos funcionais; análise da ordem das modificações estruturais, já que a ordem dos reagentes a serem adicionado pode afetar mais de uma parte da molécula; e a adição de reagentes quirais deve ser planejada de forma a manter a estereoquímica da molécula alvo.

Vários cientistas colaboraram de forma essencial para facilitar o processo de síntese total. Dentre os mais importantes podemos citar os ganhadores do prêmio Nobel de química, os professores R. B. Woodward, em 1965, e E. J. Corey, em 1990 (“All Nobel Prizes in Chemistry”, 2021). Woodward recebeu o prêmio pela síntese de esteróis, clorofila e outras substâncias de origem natural, o que abriu espaço para muitos outros grupos de pesquisa devotarem seus esforços à síntese de produtos naturais. Por outro lado, Corey foi laureado por seu “desenvolvimento da teoria e metodologia da síntese orgânica”, especificamente a análise retróssintética, com a qual muitas moléculas, aparentemente impossíveis de serem sintetizadas, puderam ter suas sínteses planejadas e executadas (COREY, 1995).

O primeiro relato de síntese total partindo de substâncias inorgânicas foi a síntese da ureia, em 1828, por Friedrich Wöhler (WOHLER, 1828). Wöhler descreveu a formação de ureia pela reação de decomposição de cianato de amônio (**Esquema 1**). Este último foi produzido a partir de diferentes reações, sendo elas: combinação de ácido isocianico com amônia, combinação de cianato de prata com cloreto de amônio, combinação de cianeto de chumbo com amônia e, finalmente, a combinação de cianato de mercúrio o com cianato de amônia.



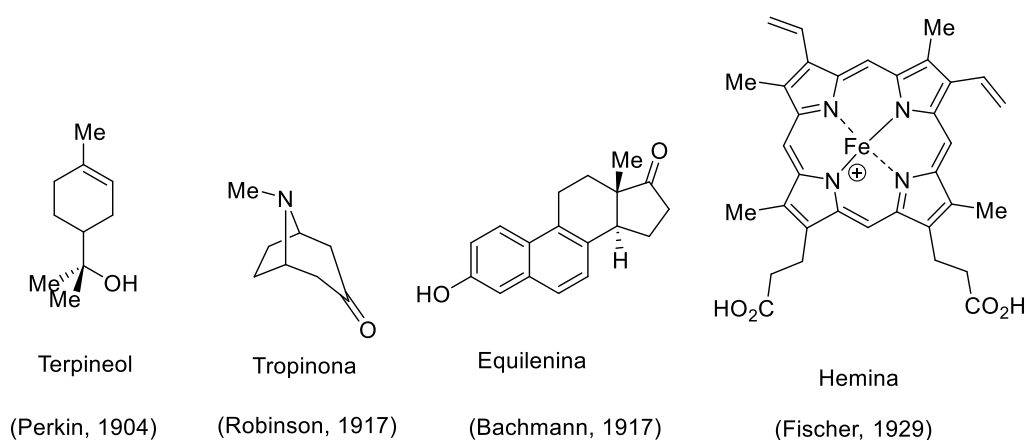
**Esquema 1.** Síntese de ureia de Wöhler (1928).

A segunda mais importante síntese total foi a síntese de ácido acético a partir de carbono elementar por Kolbe, em 1845 (KOLBE, 1845). Nesta publicação o termo “síntese” foi utilizado pela primeira vez, significando “agrupar substâncias para formar um composto”. Outros marcos da síntese orgânica foram a síntese total da alizarina, em 1869, por Graebe e Liebermann (GRAEBE; LIEBERMANN; CARO, 1870) e a síntese do pigmento índigo, em 1878, por Baeyer (HEUMANN, 1890). Não obstante, E. Fischer marcou história, em 1890, com a primeira síntese total de (+)-glicose (FISCHER, 1890). Essa foi a primeira síntese que utilizava controle estereoquímico e, por isso, apresentava uma complexidade excepcional para a época. Por isso, E.

Fischer foi o segundo ganhador do prêmio Nobel de Química, em 1902. (“All Nobel Prizes in Chemistry”, 2021)

A Química Orgânica Sintética é um pilar para a produção de fármacos, polímeros, fertilizantes, pesticidas, cosméticos, roupas e materiais tecnológicos. O mecanismo que direciona e melhora a nossa habilidade de criar tais moléculas por meio de síntese é a síntese total.

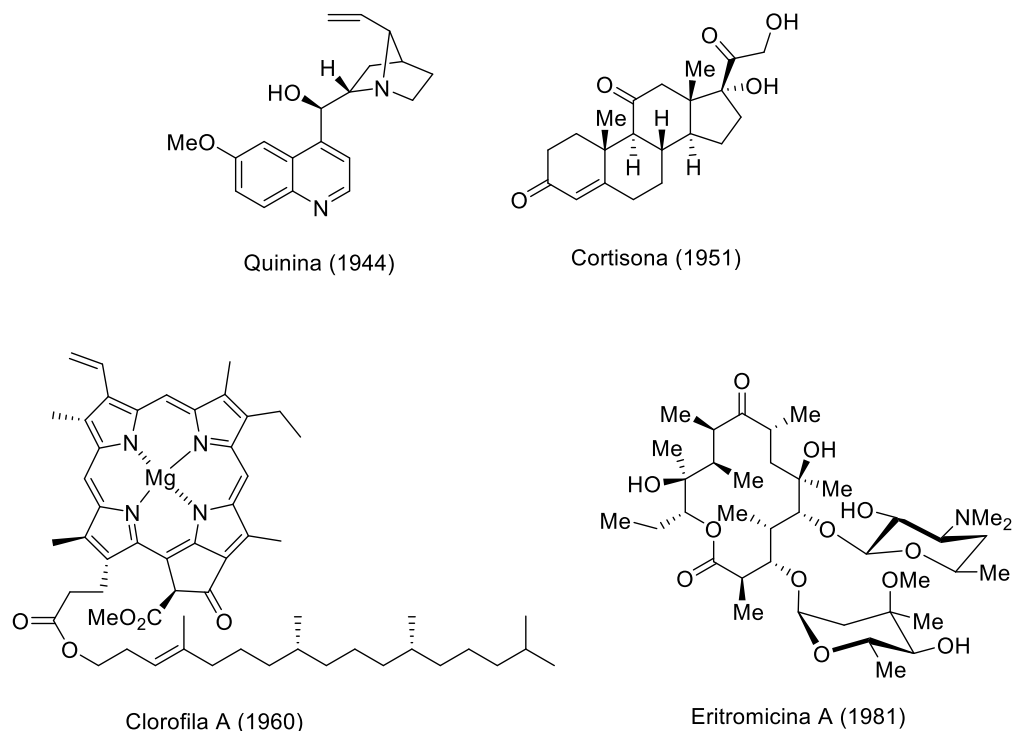
Ao longo da história, diversas sínteses totais de substâncias desafiadoras marcaram a evolução da Síntese Orgânica, principalmente devido ao desenvolvimento de novas metodologias de construção dos fragmentos carbônicos das moléculas. Algumas das mais notáveis sínteses do começo da era da síntese total são as sínteses de  $\alpha$ -terpineol (PERKIN, 1904), equilenina (BACHMANN; COLE; WILDS, 1944), hemina (FISCHER; ZEILE, 1929) e tropinona (ROBINSON, 1917), sendo as duas últimas responsáveis por dar o prêmio Nobel de química a Hans Fischer e Robert Robinson, em 1930 e 1947, respectivamente (“All Nobel Prizes in Chemistry”, 2021) (**Figura 1**).



**Figura 1.** Compostos naturais obtidos por síntese total.

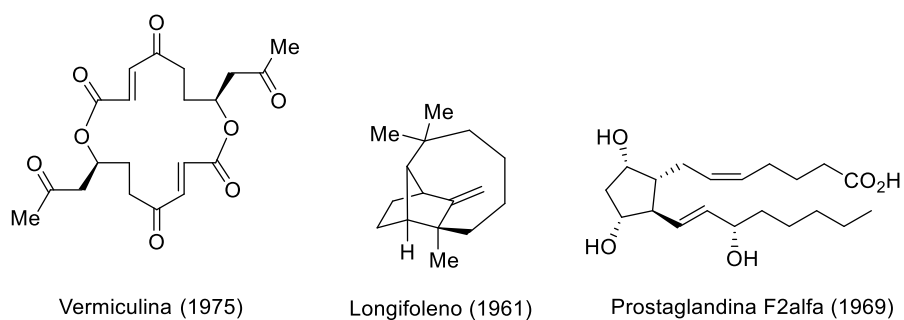
Após a segunda guerra mundial, R. B. Woodward tomou notoriedade por trazer para área de síntese total um raciocínio mecanístico e controle estereoquímico. Seu uso de setas curvas para desenvolver o raciocínio mecanístico trouxe à tona uma importante ferramenta para uma melhor compreensão das reações químicas e a predição dos resultados delas. Dentre seus mais notórios trabalhos se destacam a síntese da quinina (WOODWARD; DOERING, 1944), cortisol (WOODWARD et al.,

1952), clorofila (WOODWARD, 1961) e eritromicina A (WOODWARD et al., 1981) (Figura 2).



**Figura 2.** Compostos de síntese total de Woodward.

Em 1961, a síntese de E. J. Corey do longifoleno (COREY et al., 1961) marcou a introdução dos princípios da análise retróssintética. Ele praticou e espalhou este conceito pelo mundo da síntese total, a qual a tornou uma ciência muito mais racional e sistemática (COREY, 1995; COREY et al., 1969; COREY; NICOLAOU; TORU, 1975) (Figura 3).

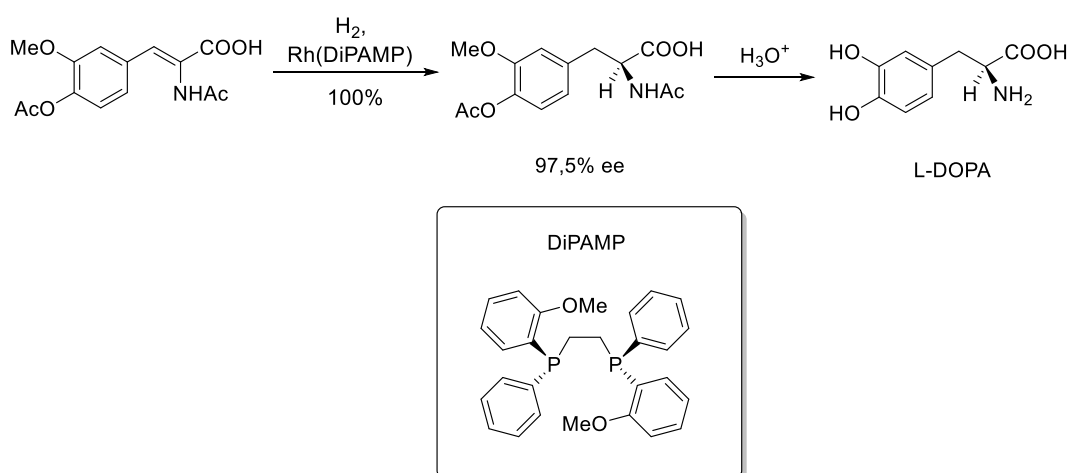


**Figura 3.** Alguns dos vários compostos de síntese total de Corey.



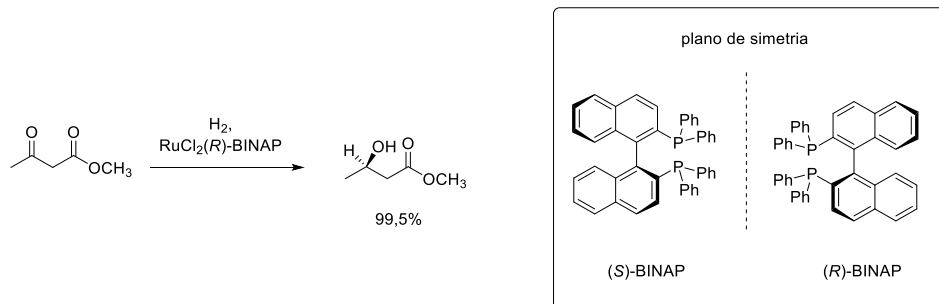
O período da década de 1950 até 1990 experienciou um crescimento exponencial de síntese total, devido aos alicerces estabelecidos por Woodward e Corey.

Em 1977, os trabalhos de William Standish Knowles envolvendo redução de olefinas com complexos de rutênio quirais levaram ao desenvolvimento de metodologias de hidrogenação assimétrica, que possibilitou a síntese industrial do aminoácido L-DOPA, usado no tratamento da doença de Parkinson com alta estereosseletividade e 100% de rendimento (**Esquema 2**) (VINEYARD et al., 1977).



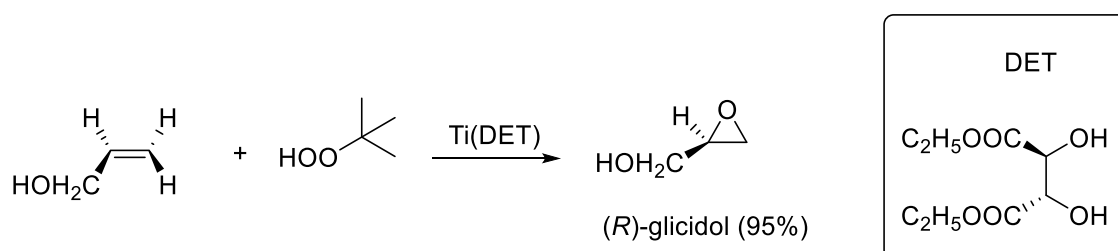
**Esquema 2.** Síntese industrial de L-DOPA desenvolvida por Knowles.

Pouco depois, em 1980, o cientista japonês Ryoji Noyori publicou um artigo sobre a síntese de ambos os enantiômeros do ligante difosfina BINAP, permitindo sínteses de aminoácidos com excesso enantiomérico de até 100%, quando complexados com ródio (**Esquema 3**). Trocar ródio por rutênio provou ser de grande utilidade para a síntese industrial do antibiótico levofloxacin (NOYORI; OHKUMA; KITAMURA, 1987).



**Esquema 3.** Os dois enantiômeros de BINAP e a hidrogenação estereoespecífica de Noyori.

Em meio aos avanços em reações de hidrogenação catalítica quiral, Barry Sharpless desenvolveu catalisadores quirais para reações de oxidação. Dentre as muitas descobertas importantes feitas por ele, pode-se destacar a reação de oxidação assimétrica de álcoois alílicos à epóxidos quirais (**Esquema 4**). Esta reação utiliza de complexos de titânio portando ligantes quirais dióis, fornecendo um excesso enantiomérico alto (KATSUKI; SHARPLESS, 1980).



**Esquema 4.** Epoxidação assimétrica de Sharpless.

Knowles, Noyori e Sharpless receberam o prêmio Nobel de Química em 2001 por suas contribuições em catalise assimétrica (“All Nobel Prizes in Chemistry”, 2021). Desta forma, pode-se dizer que a química orgânica sintética possui 3 pilares importantes: a arte (representada pelos trabalhos de Woodward), a lógica (defendida por Corey) e os métodos (representados principalmente pelos trabalhos de Knowles, Noyori e Sharpless).

Nas sínteses atuais há mais questões ambientais aplicada no planejamento do que nas sínteses desenvolvidas no passado. O impacto ambiental causado por cada etapa e reagente utilizado em síntese tem sido cada vez mais discutido e colocado em pauta no desenvolvimento de novas rotas sintéticas. As novas estratégias

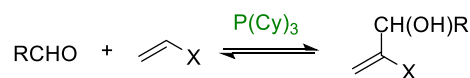
sintéticas são muito mais elegantes e eficientes. As inovações tecnológicas nesta área estão associadas à redução do número de etapas reacionais, utilização de reagentes mais baratos, menos tóxicos, diminuição da quantidade de rejeitos gerados etc. (SENAI; MANGE, 2008).

Uma das reações que se encaixa com maestria dentro dos conceitos atuais de síntese é a reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH); uma reação de formação de ligação C-C de notória utilidade em síntese e que atende os conceitos de química verde, como economia de átomos, catálise e não geração de produtos laterais. Além disso, fornece produtos altamente funcionalizados por meio de protocolos mais ecológicos, eficientes e baratos para a descoberta de novos medicamentos (LIMA-JUNIOR; VASCONCELLOS, 2012). Por isso, a reação de MBH foi escolhida como reação-chave para integrar a proposta de síntese deste estudo.

### 1.1.2 Reação de Morita-Baylis –Hillman

Em 1968, K. Morita relatou a reação de acetaldeído com acrilato de etila para dar produtos  $\alpha$ -hidroxietilados na presença de fosfinas terciárias (MORITA; SUZUKI; HIROSE, 1968). Quatro anos mais tarde A.B. Baylis e M.E.D. Hillman realizaram a mesma transformação utilizando o mais barato e menos tóxico diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) e outras aminas terciárias como catalisador (HILLMAN; BAYLIS, 1973) (**Esquema 5**).

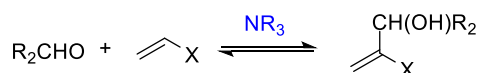
### Reação de Ken-ichi Morita



X: CN, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

R: Metil, Etil, Propil, Isopropil, heptil, fenil e p-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

### Reação de Hillman e Baylis



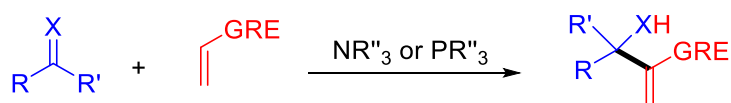
X: CN, CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, COR<sub>1</sub>, CONR<sub>1</sub>R<sub>1</sub>, onde R<sub>1</sub> = C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, substituído ou não, cíclico ou não.

R<sub>2</sub>: Metil, Etil, Propil, Isopropil, heptil, fenil e p-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

NR<sub>3</sub>: DABCO, indolizina ou quinuclidina.

### Esquema 5. Reações de Morita e Baylis-Hillman.

O que é considerada atualmente como reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) é uma reação que envolve a formação de uma ligação C-C entre a posição  $\alpha$  de compostos carbonílicos conjugados (ésteres, cetonas e amidas) e carbonos eletrofílicos (aldeídos e cetonas), na presença de um catalisador nucleofílico adequado, particularmente aminas e fosfinas terciárias. Os catalisadores mais utilizados são DABCO, quinuclidina, alcaloides derivados da cinchona e trialquilfosfinas (LANGER, 2000) (**Esquema 6**).



R = aril, alquil, heteroaril;

R' = H, CO<sub>2</sub>R, alquil;

X = O, NCO<sub>2</sub>R, NTs, NSO<sub>2</sub>Ph, NP(=O)R<sub>2</sub>, NPPH<sub>2</sub>, etc.

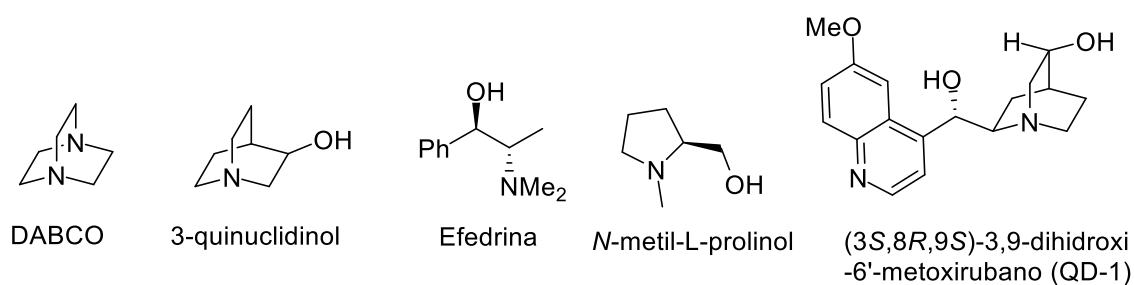
R'' = aril, alquil;

GRE = grupo retirador de elétrons: CO<sub>2</sub>R, COR, CHO, CN, CONR<sub>2</sub>, etc.

### Esquema 6. Generalização da reação de MBH.

Catalisadores à base de fosfina têm sido utilizados na síntese de produtos de alta relevância (MCDUGAL; SCHAUS, 2003; METHOT; ROUSH, 2004; SORBETTI et al., 2007), mas os catalisadores à base de amina apresentam uma vantajosa

ferramenta em termos de sua ampla aplicabilidade e considerável menor custo, como é o caso do 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) (BUGAENKO; KARCHAVA; YUROVSKAYA, 2020). Além disso, aminas quirais como 3-quinuclidinol, prolinol, alcaloides contendo o grupo quinuclidina, entre outros, mostraram-se ótimos para reações organocatalíticas assimétricas (BARRETT; COOK; KAMIMURA, 1998; IWABUCHI et al., 1999) (**Figura 4**).



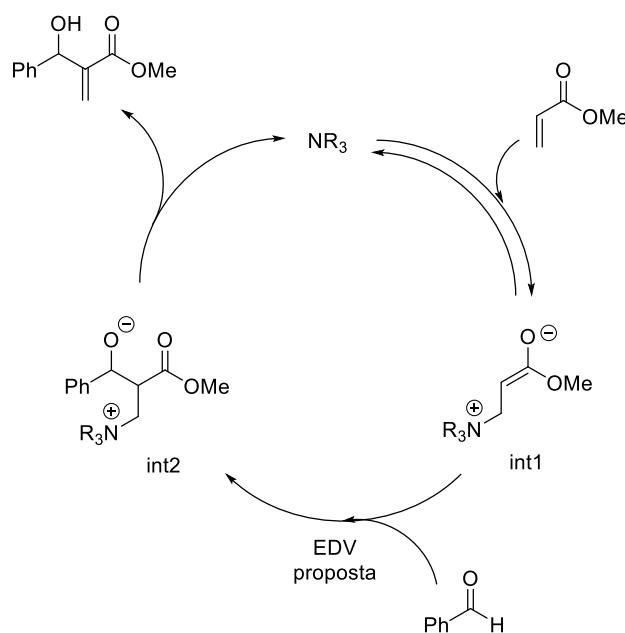
**Figura 4.** Exemplos de aminas usadas como catalisador da reação de MBH.

No que tange aos produtos dessa reação, os adutos de MBH são valiosos substratos para vários tipos de reações por possuírem diferentes unidades estruturais, como um álcool alílico, um grupo carbonila e uma ligação dupla conjugada. Os adutos podem ser utilizados em reações do tipo adição de Michael, substituição alílica, reações de cicloadição, rearranjo de Claisen etc. (MATSUOKA et al., 2017; VAITHIYANATHAN; RAVICHANDRAN; THIRUMAILAVAN, 2019; ZHU et al., 2016). Dentre outras aplicações dos adutos de MBH, destacam-se a construção de compostos cíclicos via anelação (ZHONG et al., 2018);  $\alpha$ -substituição nucleofílica direta usando  $\text{FeCl}_3$  (ZHANG et al., 2009); e redução biocatalítica dos adutos (WALTON et al., 2011).

Já no que confere a atividade biológica, os adutos de MBH apresentam boa bioatividade contra as formas promastigota e amastigota de *Leishmania amazonenses*, um parasita que causa leishmaniose cutânea e mucocutânea (DE SOUZA et al., 2007) e foi descoberto que a presença de grupos retiradores de elétrons (como  $\text{NO}_2$ ) no anel aromático de adutos que carregam esse anel potencializa a toxicidade contra a forma amastigota; o grupo de pesquisa do Dr. Namboothiri observou que adutos obtidos pela reação de formaldeído com nitroalcenos aromáticos catalisados por imidazol apresentaram boa citotoxicidade contra células cancerosas cervicais da linhagem HeLa, através da ligação na tubulina, ocasionando mudanças

conformacionais que promovem a despolimerização de microtúbulos celulares (MOHAN et al., 2006); a reação também foi usada na síntese de precursores diretos do fármaco (+)-efaroxan, indicado para tratamento de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson (DE CARVALHO E SILVEIRA; COELHO, 2005).

O mecanismo da reação foi primeiramente proposto Hill e Isaacs (**Esquema 7**) (HILL; ISAACS, 1990).



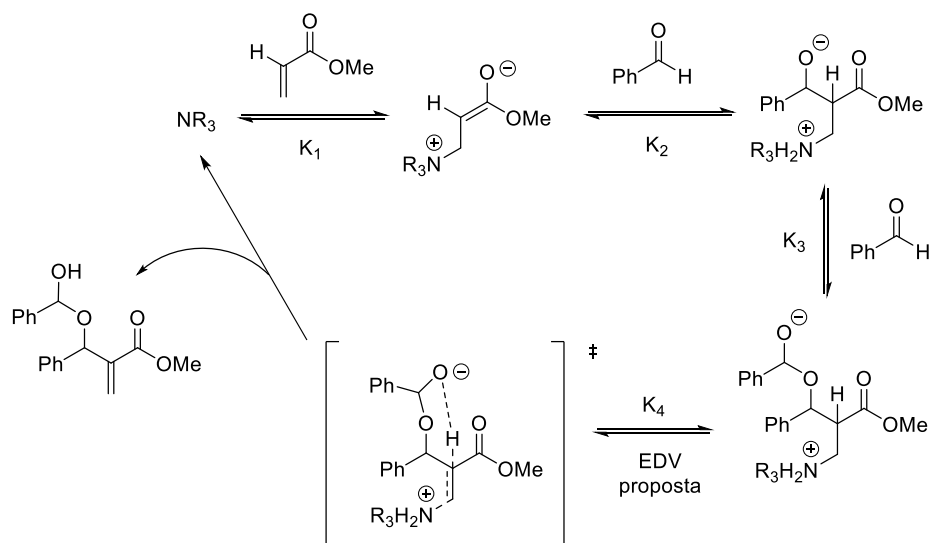
**Esquema 7.** Mecanismo proposto por Hill e Isaacs (1990).

Esse mecanismo consiste em uma adição de Michael reversível da amina nucleofílica (catalisador) ao acrilato para gerar o enolato (int1), sequencial adição nucleofílica deste enolato ao aldeído fornece o intermediário zwitteriônico (int2), no que foi considerado por Hill e Isaacs como a etapa determinante de velocidade (EDV). E finalmente, a transferência de prótons e a eliminação da amina fornecem o produto e liberam a amina para reintegrar o ciclo catalítico. Evidências dessa sequência mecanística foram obtidas por Santos et al. (2004) através da caracterização estrutural de cada intermediário, utilizando espectrometria de massas de ionização por eletrospray em tandem (SANTOS et al., 2004). A espectrometria de massas em tandem é uma técnica espectrométrica em que, após a ionização e separação dos íons há uma etapa adicional de ionização dos íons pela colisão com gases inertes, resultando em fragmentação subsequentes dos íons (PENNA; CORRERA, 2020).

Apesar do mecanismo ter sido bem aceito, os detalhes e sua cinética ainda precisavam ser revelados. Mais tarde, outro estudo realizado por Hill e Isaacs utilizando compostos marcados isotopicamente concluiu que não há clivagem de prótons  $\alpha$  na etapa determinante de velocidade (EDV) e, conseqüentemente, sugeriram que a EDV fosse a adição do enolato ao aldeído (**Esquema 7**).

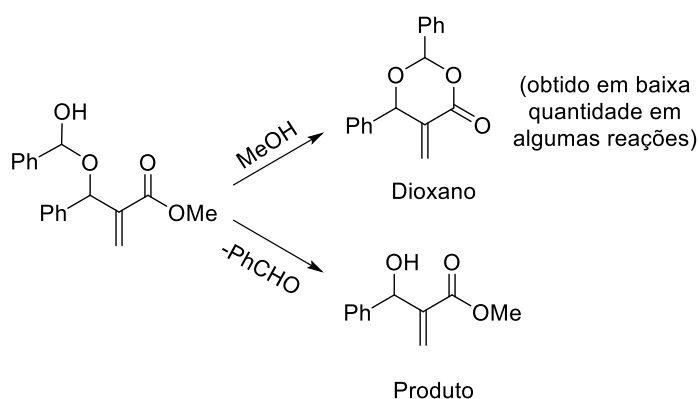
Na ausência de aditivos próticos, a possibilidade de uma segunda molécula de amina agir como um carregador para transferir o próton  $\alpha$  para o oxigênio do int2 foi sugerido, mas essa hipótese foi eliminada por um estudo da duplicação de quantidade de catalisador, o qual causou um aumento de aproximadamente 1,75 vezes da velocidade nas etapas iniciais cruciais da reação (AGGARWAL; FULFORD; LLOYD-JONES, 2005). Outro potencial mecanismo seria uma transferência direta de prótons intramolecular gerada por um estado de transição de 4 membros, entretanto a tensão induzida ao atingir a conformação eclipsada apropriada faz o mecanismo improvável.

Em 2005, McQuade observou que a cinética na fase inicial de reação (na ausência de aditivos próticos) é de segunda ordem em aldeído (terceira ordem global) (PRICE et al., 2005a). Essa observação cinética indica que a transferência de prótons envolve uma segunda molécula de aldeído para formar um intermediário hemiacetal, o qual passa por transferência de prótons por um estado de transição de seis membros (**Esquema 8**). A etapa de formação deste intermediário foi proposta por McQuade como a etapa determinante de velocidade e este é responsável pela remoção do hidrogênio  $\alpha$ , com concomitante formação de ligação dupla e expulsão da amina, formando o hemiacetal protonado que se desproporciona no produto da reação devido à baixa estabilidade do hemiacetal.



**Esquema 8.** Mecanismo proposto por McQuade em solventes apróticos.

A eventual formação de um produto lateral dioxano observada em algumas reações na ausência de aditivos próticos (**Esquema 9**) serve de evidência para provar que o mecanismo procede pela formação de um intermediário hemiacetal (BARRETT; COOK; KAMIMURA, 1998; BRZEZINSKI; RAFEL; LEAHY, 1997) (BARRETT; COOK; KAMIMURA, 1998; PERLMUTTER; PUNIANI; WESTMAN, 1996; STASIUK; KOZUBEK, 2010).



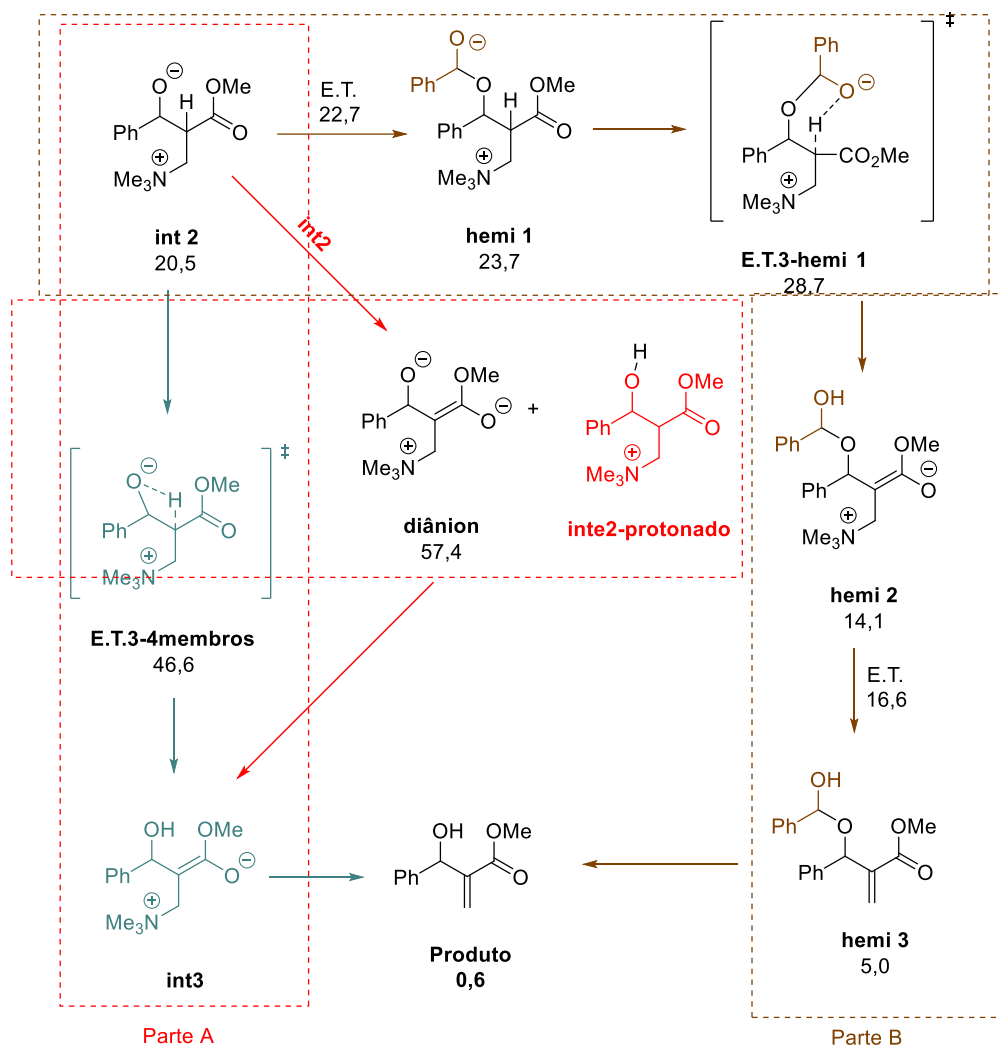
**Esquema 9.** Hipótese de formação do dioxano.

Estudos computacionais de energia de formação dos intermediários de reação e estados de transição (**Esquema 10, parte A**) realizados por Robiette e Aggarwal (2007) mostraram que a transferência de prótons intramolecular envolvendo um estado de transição de quatro membros (**E.T.3-4membros**) é altamente desfavorável (26,1 kcal/ mol acima dos reagentes) (ROBIETTE; AGGARWAL; HARVEY, 2007). O



caminho envolvendo autocatálise do int2, gerando diânion e int2-protonado é também altamente desfavorável (57,4 kcal/ mol acima dos reagentes), devida a formação da estrutura dianiônica (diânion). Um mecanismo similar envolvendo outro equivalente de catalisador retirando o próton provavelmente é menos favorável ainda pois aminas são menos básicas que alcóxidos, como o int2. Além disso, resultados cinéticos indicam uma dependência de primeira ordem da concentração da amina, não uma dependência de segunda ordem que seria esperada se a amina desprotonasse int2 na etapa limitante de velocidade.

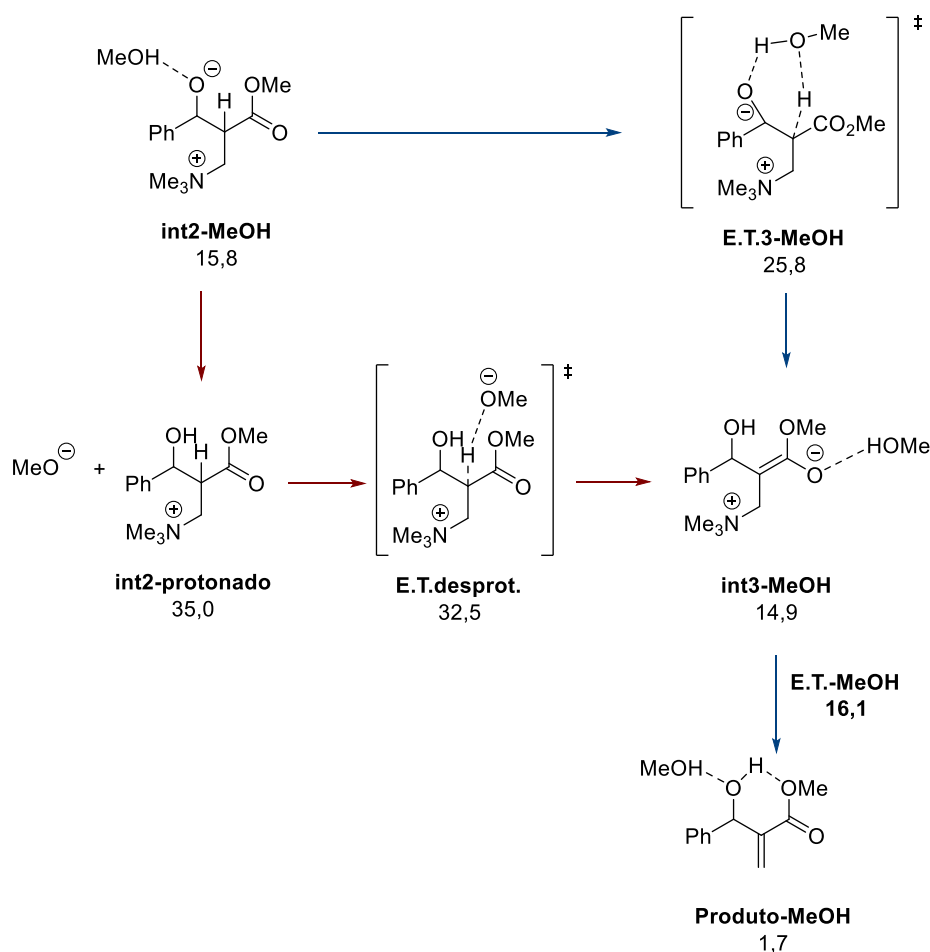
O mecanismo proposto por Robiette e Aggarwal (2007), mostra que o intermediário hemiacetal hemi1 é pouco endotérmico (por 3,2 kcal/ mol) (ROBIETTE; AGGARWAL; HARVEY, 2007). A seguinte transferência de prótons intramolecular é exotérmica (por 9,6 kcal/ mol) e ocorre com uma baixa energia de ativação (5,1 kcal/ mol) por um estado de transição cíclico de seis membros. O intermediário hemiacetal hemi2 é então facilmente decomposto no aduto de MBH. Esses cálculos apenas confirmam o mecanismo propostos por McQuade (**Esquema 10, parte B**) (PRICE et al., 2005b).



**Esquema 10.** Estudo computacional do mecanismo em ausência de aditivos (adaptado de Robiette e Aggarwal (2007). As energias são dadas em Kcal/mol e obtidas no nível teórico B3LYP/6-311+G\*\*(THF)//B3LYP/6-31+G\*(THF).

No que tange à reação quando aditivos próticos estão presentes, McQuade (2005) reportou em seus estudos com marcação isotópica um efeito isotópico cinético com valor de  $2,1 \pm 0,3$  em água 2,75 M em THF, o que sugere que a perda do próton na posição  $\alpha$  ainda pode ser considerada a etapa determinante de velocidade mesmo que na presença de espécies próticas (PRICE et al., 2005b). Na presença de aditivos próticos, a eliminação de hidrogênio  $\alpha$  pode ocorrer de duas maneiras. Uma delas é um mecanismo de duas etapas: protonação e desprotonação. A protonação do int2-MeOH por metanol é endotérmica por 19,2 kcal/mol e fornece int2-protonado. A seguinte etapa, desprotonação do hidrogênio  $\alpha$  pelo íon metanolato é exotérmica e a barreira energética levando ao estado de transição E.T.desprot, e em seguida ao intermediário int3-MeOH. O outro caminho mecanístico é a protonação-

desprotonação concertada, que passa pelo estado de transição E.T.3-MeOH, e é mais favorável, com uma energia de ativação de 10 kcal/mol em relação à int2-MeOH. Assim, a transferência de prótons ocorre por um estado de transição cíclico de seis membros e leva ao intermediário int3-MeOH. O enolato formado em seguida (int3-MeOH) passa por uma eliminação exotérmica e muito rápida (barreira de 1,2 kcal/mol) para regenerar a amina e fornecer o produto-MeOH (**Esquema 11**).



**Esquema 11.** Estudo computacional do mecanismo com aditivo de metanol. As energias são dadas em Kcal/mol e obtidas no nível teórico B3LYP/ 6-311+G\*\*(THF)//B3LYP/6-31+G\*(THF).

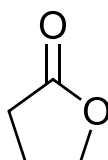
Quando as reações empregam aldeídos alifáticos ou aromáticos pobres em elétrons, é provável que a reação seja mais exotérmica devido à menor endotermicidade da etapa de adição int1→int2 (**Esquema 7**), como mostrado pela energia de reação para a adição do int1 ao benzaldeído, *para*-nitrobenzaldeído e acetaldeído, cujas energias de ativação são de respectivamente 9,3; 1,9 e 1,8 kcal/mol (ROBIETTE; AGGARWAL; HARVEY, 2007). Por conseguinte, espera-se que aldeídos

alifáticos e aromáticos com substituinte que exerçam efeito indutivo no aldeído sejam mais reativos frente à reação.

Além disso, estudos realizados por Fernando Coelho e colaboradores (2008) utilizando a técnica de ESI-MS para monitorar o mecanismo de MBH forneceram evidências que respaldam a natureza dualística da etapa de transferência de próton do mecanismo (AMARANTE et al., 2009). Neste trabalho, foram detectados os íons dos estados de transição propostos por McQuade, na ausência de aditivos próticos, e o estado de transição proposto por Aggarwal, na presença de aditivos próticos.

### 1.1.3 Butanolídeos

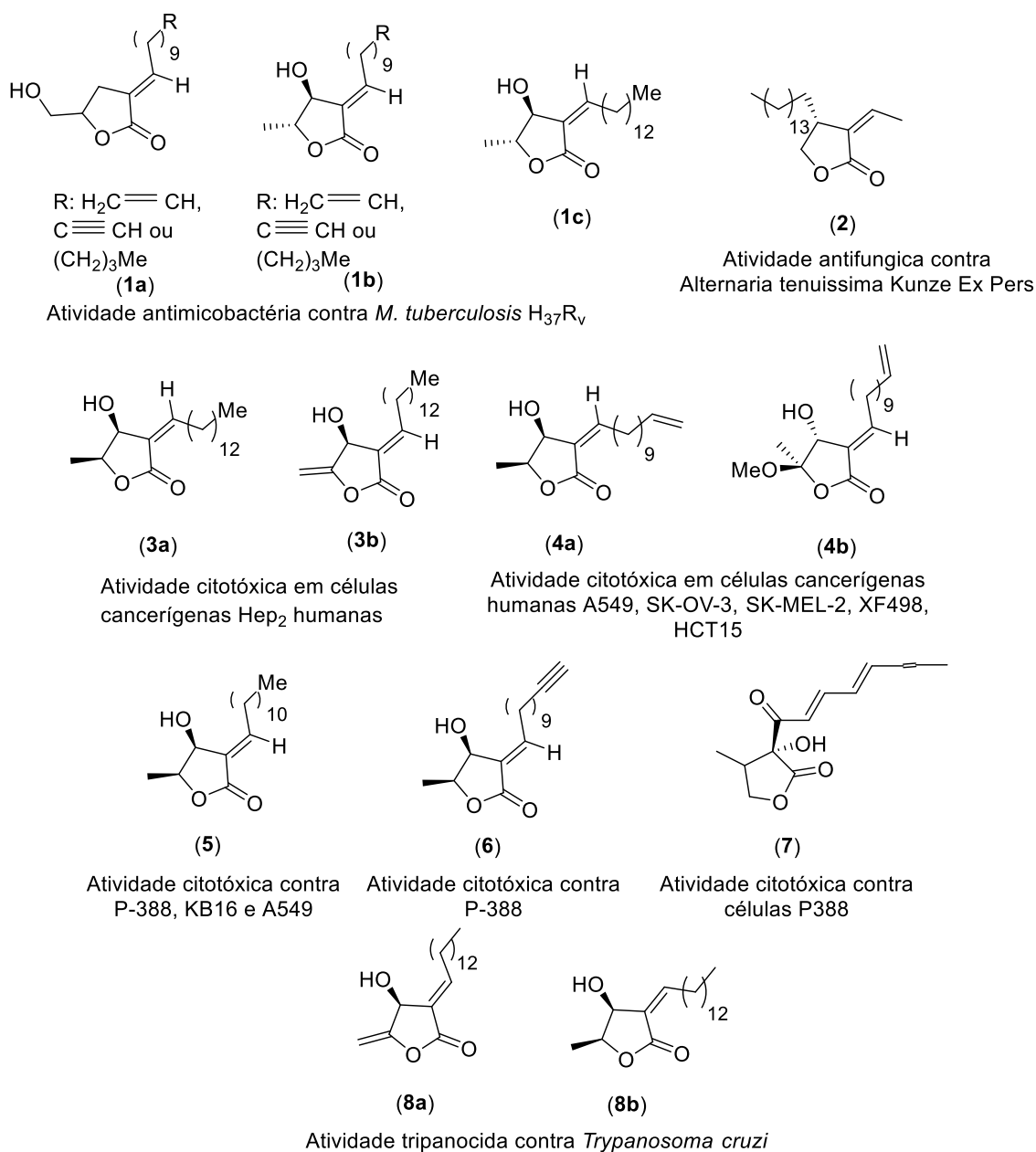
Uma interessante classe de compostos que tem sido bastante relatada por suas atividades biológicas carrega consigo um esqueleto butanolídeo. Esses se constituem de  $\gamma$ -lactonas (**Figura 5**) originadas do ácido 4-hidroxiбутanóico e são encontrados com mais frequência em plantas da família *Lauraceae*, incluindo *Lindera glauca*, *Lindera obtusiloba*, *Clinostemon mahuba*, *Actinodaphne loncifolia*, entre outras (SEKI et al., 1994).



**Figura 5.** Esqueleto de uma  $\gamma$ -lactona (butanolídeo).

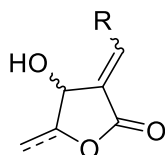
Vários relatos na literatura comprovam sua utilidade biológica, entre eles podemos citar: a atividade antimicrobacteriana contra *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>R<sub>v</sub> de nove butanolídeos isolados da raiz de *Lindera akoensis* (CHANG et al., 2008) (**1**); atividade antifúngica contra *Alternaria tenuissima* Kunze Ex Pers (KUPCHAN; EAKIN; THOMAS, 1971) (**2**); atividade citotóxica contra as linhagens de células cancerosas P-388, A549 e Ht-29 dos lincomolídeos C e D, extraídos da casca do caule da *Lindera communis* (TSAI et al., 2002) (**5 e 6**), citotoxicidade dos butanolídeos (-)-epilitsenolideo C e isoobtusilactona extraídos da raiz, tronco e folhas de *Aiouea trinervis*, contra células cancerosas humanas do tipo Hep<sub>2</sub> (**3**), que também induziram migração do DNA, o que foi indicativo de seu efeito genotóxico (GARCEZ et al., 2005); as

chajalactonas A e B isoladas da *Streptomyces sp.* que mostraram citotoxicidade moderada contra células P388 (HOSHINO et al., 2015) (7); citotoxicidade em células cancerosas SK-OV-3, SK-MEL-2, XF498 e HCT15 (KWON et al., 2000) (4); e atividade *in vitro* contra a formas epimastigotas de *Trypanosoma cruzi*, com baixa citotoxicidade em células mamárias da linhagem Vero ( $CC_{50} > 156 \mu\text{mol. L}^{-1}$ ) e altos valores de índice de seletividade (IS) (IS = 56,8 e 28,6; 8a e 8b, respectivamente), sendo que a isoobtusilactona A (8a) causou alterações no ciclo celular de formas epimastigotas e inibiu o crescimento de células amastigotas em mais de 70 % (NUNES et al., 2020) (8) (Figura 6).



**Figura 6.** Butanolídeos biologicamente ativos.

A partir das similaridades estruturais presente na quase totalidade dos butanolídeos bioativos descritos na literatura, é possível aferir algumas características estruturais inerentes a tais compostos, dentre elas se destacam: uma cadeia alifática ligada na posição  $\alpha$  do anel lactônico iniciada por uma ligação dupla C-C (com geometria *E* ou *Z*), a qual está presente em várias formas de saturação e comprimentos na faixa de 11 a 14 átomos; a posição  $\beta$  geralmente contém uma hidroxila; e a posição  $\gamma$  frequentemente contém um grupo metila ou metileno (ver modelo representativo na **Figura 7**).



**Figura 7.** Modelo representativo de butanolídeo bioativo.

Inspirados pela relação estrutura atividade, grupos de pesquisa no mundo todo têm se dedicado a desenvolver métodos gerais de construção de esqueletos análogos ao  $\gamma$ -butirolactona. Dentre alguns métodos relatados na literatura estão a: cicloalquenição de espécies tungsten-alquinois com aldeídos (CHEN et al., 2000); di-hidroxilação assimétrica de Sharpless de 1,3-butadien-2-carboxilatos (HARCKEN; BRÜCKNER, 2001); lactonização de ésteres acetilênicos (ROLLINSON; AMOS; KATZENELLENBOGEN, 1981); entre outros.

Como a maioria das reações para formação desses butanolídeos emprega condições extremas de reação, reagentes tóxicos e/ou de alto custo, novas rotas de síntese que empreguem condições brandas, evitem geração de resíduos e reduzam o impacto ambiental causado pelos rejeitos produzidos são bem-vindas. Por isso, uma rota reacional que emprega a reação de Morita-Baylis-Hillman foi planejada para a síntese desses butanolídeos.

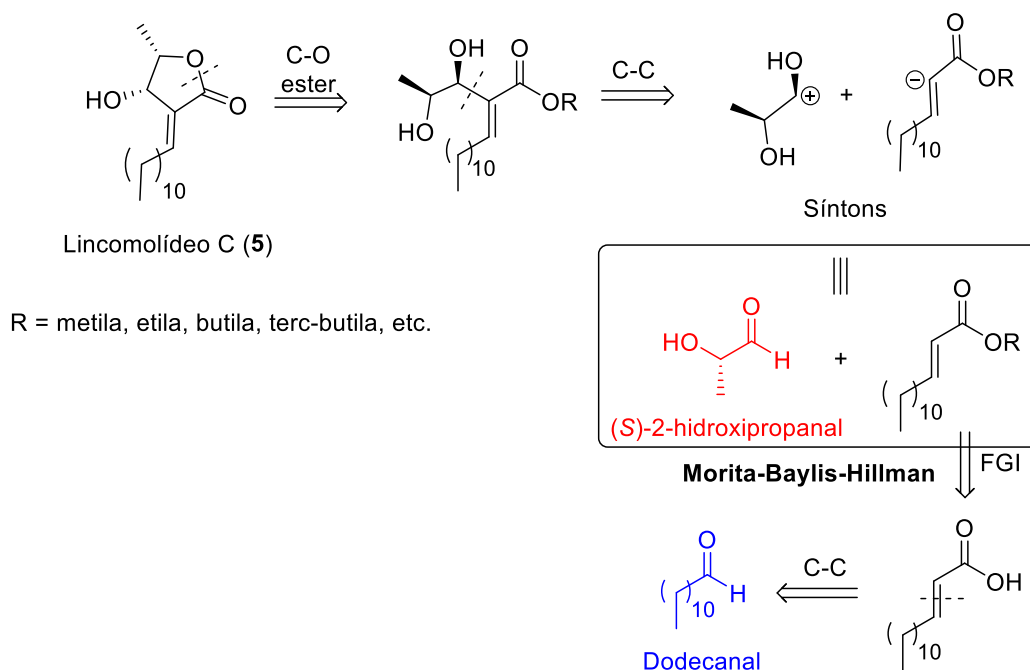
#### 1.1.4 Proposta de Síntese

A rota sintética planejada para obtenção dos butanolídeos foi desenvolvida a partir da análise retrossintética do lincomolídeo C (**5**) mostrada no **Esquema 12**. Note

que a cadeia alquílica lateral dos butanolídeos têm tamanhos variáveis (**Figura 8**), sendo que a maioria deles possui 12 ou 14 átomos de carbono, com ligações terminais simples, duplas ou triplas. Ademais, os grupos ligados ao anel  $\gamma$ -lactônico são, em sua maioria, um grupo hidroxila na posição  $\beta$  e um grupo metila ou metileno na posição  $\gamma$ . Por isso, o lincomolídeo C foi escolhido devido a sua melhor representatividade.

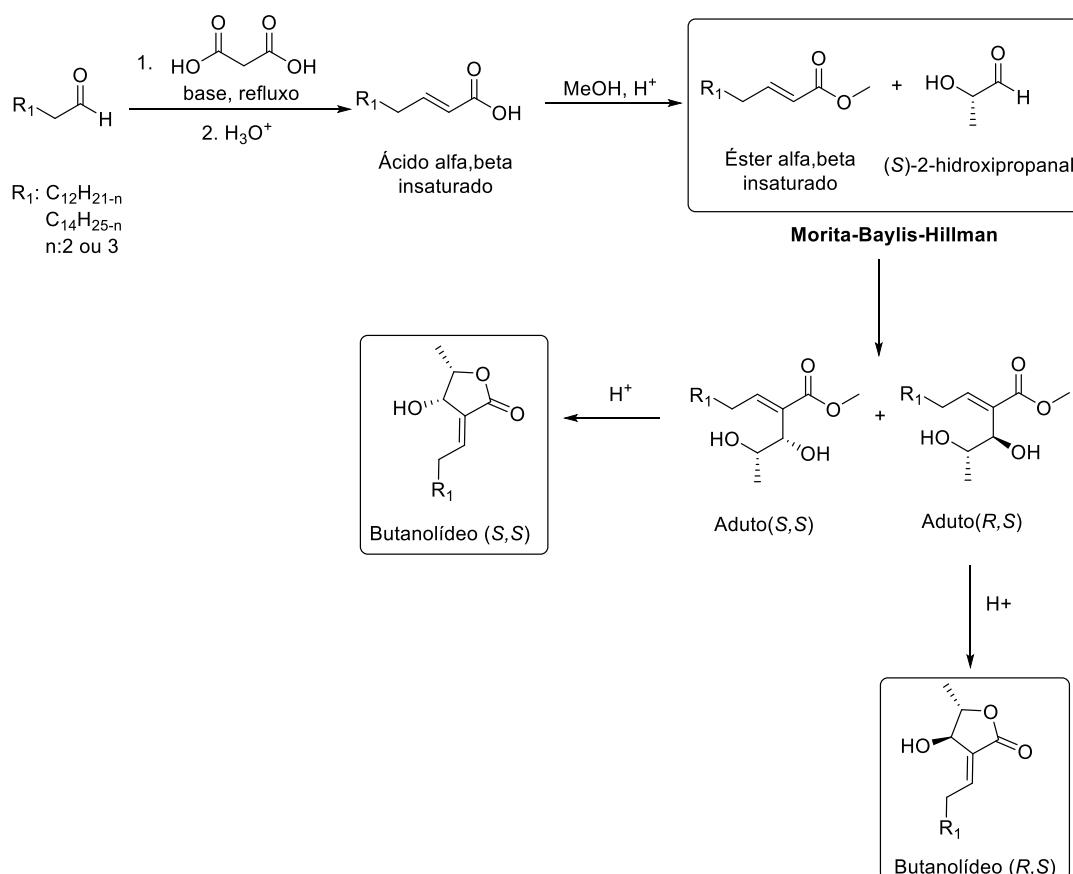
A análise retrossintética do lincomolídeo C (**Esquema 12**) inicia-se por uma desconexão na ligação C-O do grupo éster para levar ao diol intermediário. Após uma desconexão C-C na posição  $\alpha$ -carbonila são obtidos os dois síntons ilustrados. As cargas formais foram atribuídas de tal forma que o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado portasse a carga negativa e o diol a carga positiva. Essa desconexão foi escolhida por fornecer os equivalentes sintéticos (*S*)-2-hidroxiopropanal, um aldeído comercial, e um éster  $\alpha,\beta$ -insaturado. O sentido inverso da rota retrossintética, a reação de formação de ligação C-C entre esses dois intermediários, é a reação de Morita-Baylis-Hillman.

Ao submeter o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado empregado na reação de MBH à uma interconversão de grupo funcional (*functional group interconversion* – FGI) o ácido (*E*)-tetradec-2-enoico é obtido. Em seguida, uma desconexão C-C entre os carbonos  $\alpha$  e  $\beta$  fornece o material de partida dodecanal.



**Esquema 12.** Análise retrossintética do lincomolídeo C proposta.

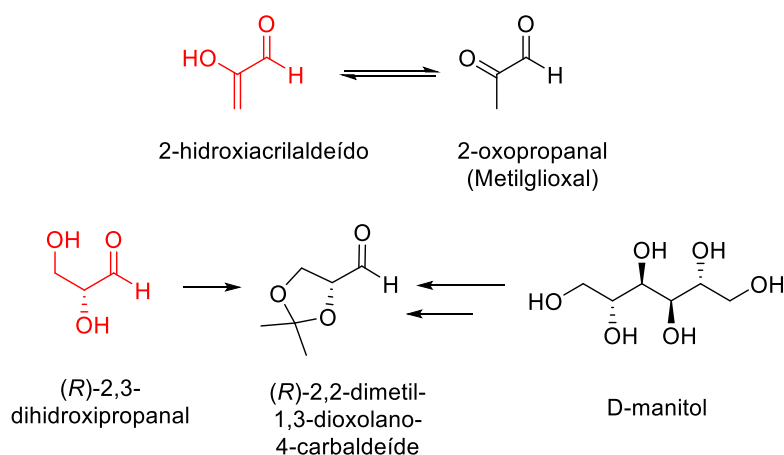
Baseado na análise retrossintética do lincomolídeo C, elaboramos a proposta de síntese mostrada no **Esquema 13**. Inicialmente, seriam selecionados aldeídos de cadeia alquílica longa, com número de carbonos 12 ou 14 e número de hidrogênios variável, dependendo se há insaturação na cadeia. A reação de Doebner-Knoevenagel, catalisada por base, entre o aldeído e ácido malônico forneceria um produto de condensação aldólica, com eliminação de água e descarboxilação para fornecer um ácido  $\alpha,\beta$ -insaturado. Esse ácido, então, seria submetido à esterificação com metanol em meio ácido para fornecer o respectivo éster metílico  $\alpha,\beta$ -insaturado. Este seria reagido com um aldeído apropriado, como (*S*)-2-hidroxiopropanal, por meio da reação de Morita-Baylis-Hillman para fornecer uma mistura diastereoisomérica dos adutos (*S,S*) e (*R,S*). Os diastereoisômeros poderiam ser, então, separados por métodos cromatográficos apropriados e cada um submetido à outra reação de esterificação em meio ácido para gerar os respectivos butanolídeos (**Esquema 13**).



**Esquema 13.** Retrossíntese e equivalentes sintéticos dos intermediários de síntese.



Ademais, o aldeído (*S*)-2-hidroxiopropanal pode ser trocado por outros  $\alpha$ -hidroxi aldeídos. Por exemplo, se fosse almejado adicionar uma ligação dupla na posição  $\gamma$  do butanolídeo, o aldeído 2-hidroxiacrilaldeído, que é comercializado como sua forma tautomérica mais estável (metilglioxal), pode ser o reagente de escolha. Outra situação seria a adição de um grupo hidroxila na posição  $\gamma$  do anel lactônico. Neste caso, uma alternativa simples seria o uso do 2,3,-di-hidroxiopropanal obtido a partir do manitol. Este último tem a vantagem de possuir seus centros estereogênicos com configurações definidas, já que é um reagente derivado de um produto natural (**Esquema 14**).



**Esquema 14.** Outros dois possíveis aldeídos para a síntese.

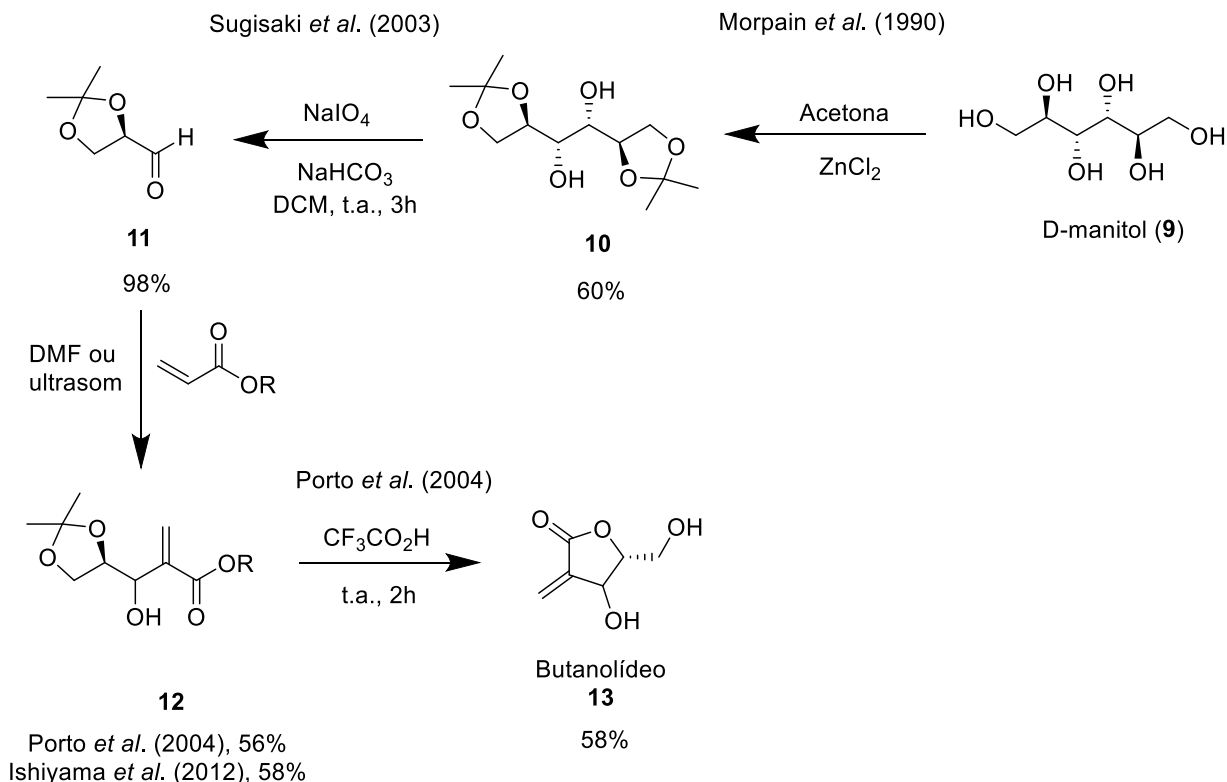
## 1.2 Objetivos

Este estudo teve como objetivo sintetizar butanolídeos de ocorrência natural utilizando vias sintéticas que minimizem a geração de resíduo por meio da reação átomo-econômica de Morita-Baylis-Hillman.

## 1.3 Resultados e discussão

### 1.3.1 Reprodução da literatura da síntese do (5*R*)-4-hidróxi-5-(hidroximetil)-3-metilenodi-hidrofuran-2(3*H*)-ona (13)

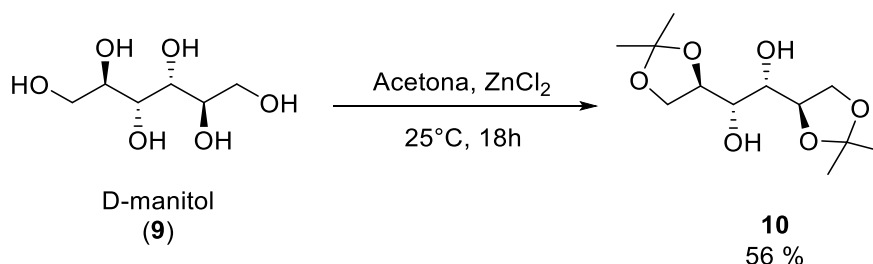
Inicialmente, foi proposta a reprodução da síntese do butanolídeo **13**, de acordo com os procedimentos encontrados na literatura, como forma de testar o uso do manitol como material de partida para o aldeído usado na reação de MBH (**Esquema 15**). Para isso, D-manitol (**9**) seria convertido no diacetal (**10**) utilizando acetona e um ácido de Lewis, como descrito por Morpain *et al.* (1990). Morpain realizou a reação em acetona, com o catalizador cloreto de zinco ( $ZnCl_2$ ) e obteve, após recristalização, um rendimento de 60 % (MORPAIN *et al.*, 1990). O diacetal seria, então, clivado em duas partes com o uso de um agente oxidativo, como mostram Ladame *et al.* (2001) e Sugisaki *et al.* (2003) (LADAME *et al.*, 2001; SUGISAKI; RULAND; BALTAS, 2003). Enquanto o procedimento de Ladame utiliza o aldeído diretamente na próxima etapa de síntese, sem isolá-lo, o procedimento de Sugisaki purifica o aldeído em por destilação em pressão reduzida (30 mbar, 55 °C), fornecendo o produto em 98% de rendimento. Após a obtenção do aldeído (**11**), o acrilato seria condensado usando a reação de MBH, como descrita por Porto *et al.* (2004) ou Ishiyama *et al.* (2013) (ISHIYAMA *et al.*, 2013a; PORTO; COELHO, 2004). Porto realiza a reação em ultrassom, com DABCO (0,65 eq.), metil acrilato (1,5 eq.) e temperatura ambiente, obtendo o produto em 56% de rendimento e proporção de isômero *sin* e *anti* 7:3, respectivamente. Enquanto Ishiyama emprega DABCO (0,5 eq.) e metilacrilato (0,5 eq.) em DMF, a temperatura ambiente para obter os produtos em 58% em uma mistura de 4,8:1 dos diastereoisômeros *sin* e *anti*, respectivamente. Finalmente, por catálise ácida, o grupo acetal seria removido, e uma ciclização por esterificação intramolecular, ocorrendo em uma etapa apenas, fornecendo o produto (PORTO; COELHO, 2004).



**Esquema 15.** Rota de síntese do butanolídeo 13.

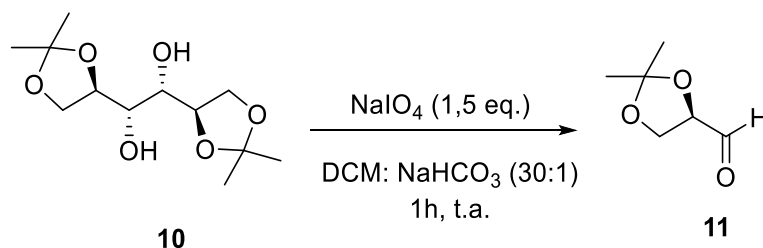
Deu-se, então, início a rota de síntese pela reação de proteção dos grupos álcoois nas posições 1,2 e 5,6 do D-manitol (**9**), que foi detalhadamente estudada por Baer (1938), Tipson (1968), Kuzmann (1984) e Morpain (1990) usando cloreto de zinco e acetona (BAER, ERICH; FISHCHER, 1939; KUSZMANN, JÁNOS; TOMORI, ÉVA; MEERWALD, 1984; MORPAIN *et al.*, 1990; TIPSON; COHEN, 1968). Dependendo dos parâmetros físicos, como temperatura e tempo de reação eram observados produtos laterais oriundos da proteção de diferentes hidroxilas, e suas proporções eram variadas.

De acordo com Morpain (1990), as melhores condições para a formação do produto 1,2; 5,6 diprotetido exigem o controle de temperatura em 25 °C e tempo de reação de 18 h para obter um rendimento de 61%. Assim, a reação foi reproduzida com sucesso, obtendo-se 56% de rendimento (**Esquema 16**).



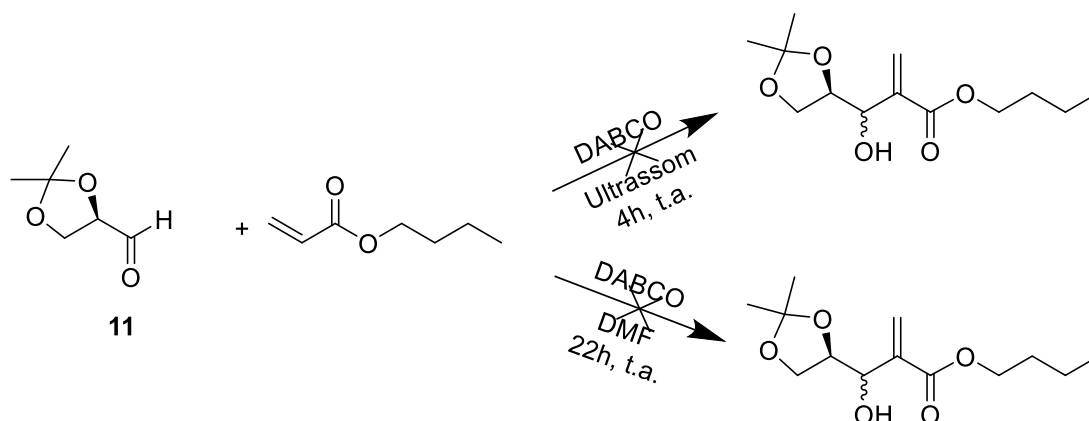
**Esquema 16.** Reação de proteção das hidroxilas externas do D-manitol.

Dando sequência à rota de síntese, o diacetal foi clivado oxidativamente por periodato de sódio (**Esquema 17**) em solução básica de  $\text{NaHCO}_3$  em DCM durante 1h (LADAME et al., 2001; SUGISAKI; RULAND; BALTAS, 2003). Dentre todos os procedimentos para a síntese desse aldeído encontrados na literatura, poucos descrevem a purificação e isolamento dele. Sugisaki (2003) é um deles. Ele descreve uma purificação por destilação em pressão reduzida (30 mbar) com aquecimento de  $55^{\circ}\text{C}$ . Várias tentativas foram realizadas, porém nenhuma vez o produto foi obtido puro. A purificação por coluna cromatográfica em sílica gel também foi testada, mas a cromatografia levou a perda do material. A destilação mostrou-se a melhor forma de purificar o produto, apesar de ainda apresentar o diol de partida (**Espectro 3**).



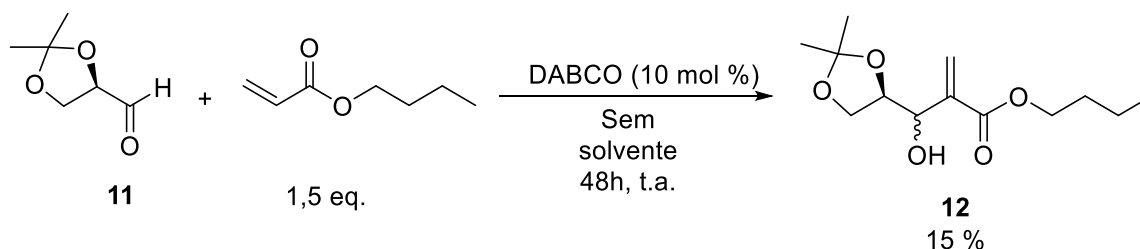
**Esquema 17.** Reação de clivagem oxidativa do diol (10) para fornecer o aldeído (11).

Mesmo impuro, foram testadas reações utilizando o aldeído **11**, com acrilato de *n*-butila. A metodologia de reação de MBH em ultrassom (sonda) de Porto e Coelho (2004) foi adaptada para banho de ultrassom comum, porém não houve formação de produtos (PORTO; COELHO, 2004). Já a metodologia de agitação em DMF de Ishiyama (2013), forneceu uma mistura complexa de produtos que não puderam ser caracterizados (**Esquema 18**) (ISHIYAMA et al., 2013b).



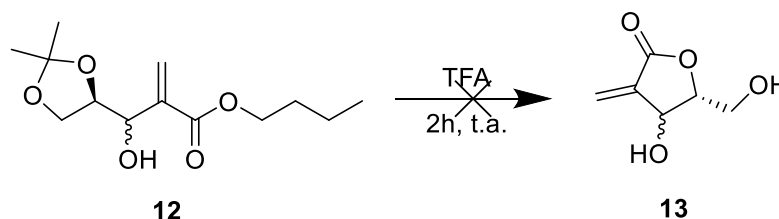
**Esquema 18.** Síntese dos adutos de Baylis-Hillman (reprodução da literatura).

Posteriormente, a mesma reação foi testada sob agitação e em ausência de solvente durante dois dias. Ao final o produto esperado foi obtido como uma mistura diastereoisomérica com 15% de rendimento (**Esquema 19**). As estruturas dos produtos foram confirmadas por seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (**Espectro 5 e 6**).



**Esquema 19.** Adutos de MBH obtidos por reação em ausência de solvente.

Sequencialmente, foram realizadas tentativas de hidrólise do grupo acetal, concomitantemente com ciclização em meio ácido para formação dos butanolídeos diastereoisoméricos **13** (**Esquema 20**).



**Esquema 20.** Reação de ciclização catalisada por TFA.

Foram realizadas duas tentativas de ciclização usando ácido trifluoroacético concentrado. Em ambas, o composto **12** foi adicionado a uma mistura de ácido trifluoroacético e água (9:1) à 0 °C. Durante o período de reação a temperatura foi elevada até temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 2 h. Em uma das tentativas, a mistura foi elaborada pela lavagem com EtOAc e extraída com NaHCO<sub>3</sub> até pH neutro e seca com salmoura e MgSO<sub>4</sub>. Após evaporar o solvente, obteve-se uma mistura de compostos em baixa quantidade, não sendo possível analisá-los, ou purificá-los. Por isso, foi realizada outra tentativa de elaboração. Desta vez, a mistura de solvente ácido trifluoroacético e água foi evaporada em pressão reduzida e um resíduo sólido de cor marrom foi obtido. O sólido mostrou-se insolúvel em solventes como EtOAc, hexano, DCM e CHCl<sub>3</sub>, e pouco solúvel em metanol e água. A análise de cromatografia de camada delgada (CCD) (metanol:CHCl<sub>3</sub> 1:9) mostrou a presença do material de partida e outra mancha muito retida. Ao aumentar a polaridade do eluente (metanol:CHCl<sub>3</sub> 7:3), e eluir três vezes, foi possível discernir duas manchas com fator de retenção 0,32 e 0,17, as quais tingiram de amarelo em solução de revelador KMnO<sub>4</sub>. Infelizmente, a baixa solubilidade desses compostos impossibilitou suas purificações e análise. A partir dessas observações, especula-se que o butanolídeo **13** pode ter sido formado, porém não pôde ser confirmado por técnicas analíticas mais precisas.

Concluindo, a rota de síntese mostrou que foi possível formar o aldeído **11** a partir do D-manitol e que a reação de MBH entre o aldeído e um acrilato foi possível. Contudo, um estudo mais detalhado de aprimoramento das condições reacionais da reação de MBH seria necessário para dar continuidade a síntese de adutos com alcenos dissubstituídos. A seguir, é apresentado o estudo metodológico dos ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturado (adutos de MBH) e mais adiante o estudo da reação.

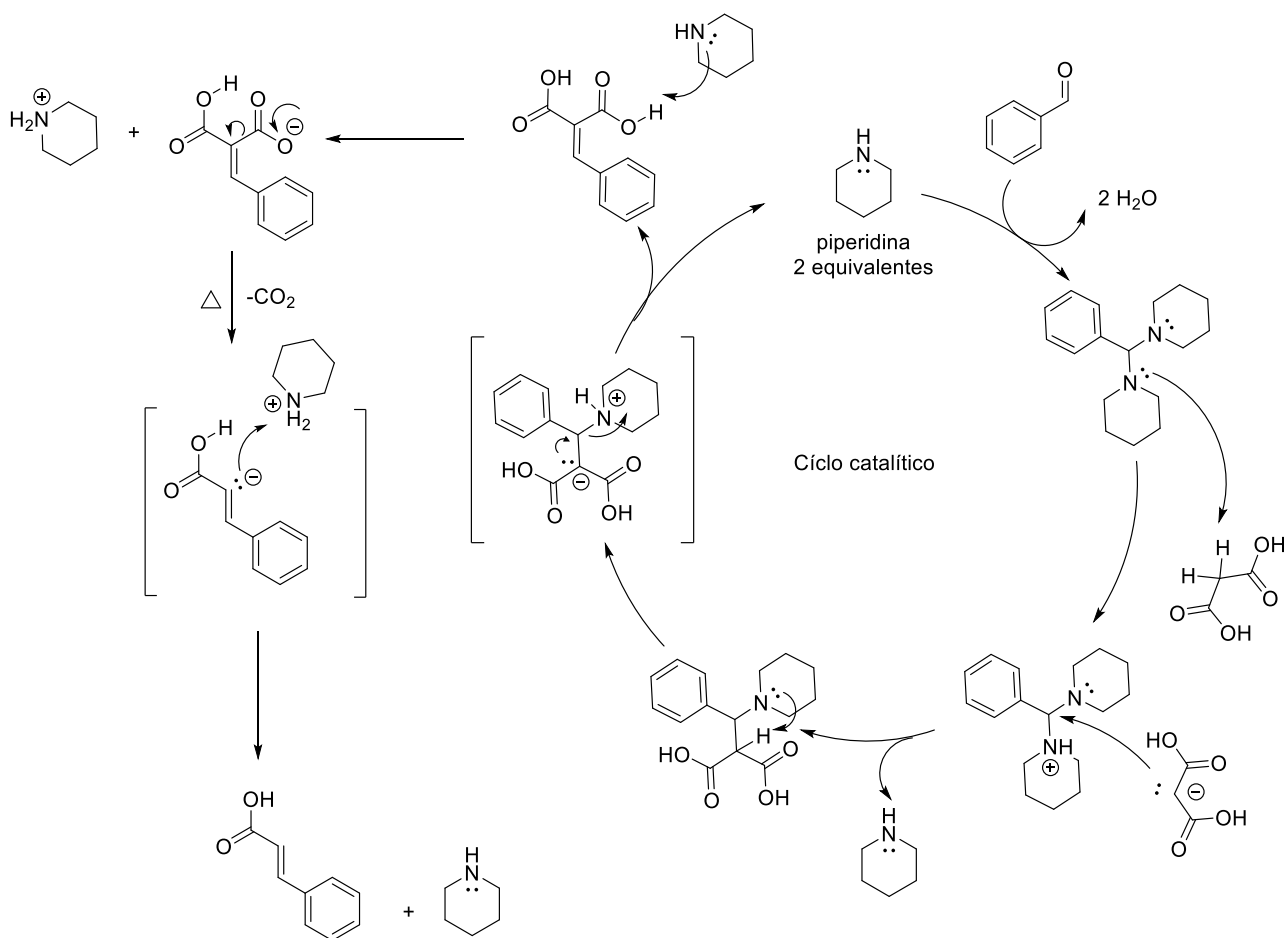
### **1.3.2 Estudo metodológico da síntese de ésteres $\alpha,\beta$ -insaturados de cadeia longa**

Para que os equivalentes sintéticos dos síntons de carga negativa do **Esquema 11** fossem sintetizados, foi necessário um estudo da reação de produção dos ácidos  $\alpha,\beta$ -insaturados que os precedem.

A reação escolhida que fornece tais ácidos foi a reação de Knoevenagel modificada por Doebner (LU; TOY, 2011). Ela foi escolhida devido aos reagentes e

catalisadores serem de fácil obtenção. Nessa reação, o aldeído escolhido e o ácido malônico foram solubilizados em piridina. Após a adição de um catalisador básico constituído, normalmente, por uma amina cíclica, a mistura reacional foi aquecida em refluxo até o consumo total do ácido malônico, observado pela interrupção na formação de gás.

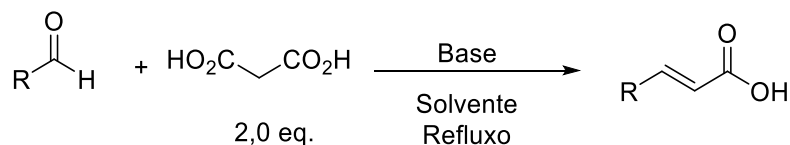
O gás formado é subproduto da descarboxilação do intermediário diácido, como pode ser visto no **Esquema 21**. No mecanismo proposto por Beurden e colaboradores (2020) o aldeído sofre um ataque nucleofílico duplo, iniciado pela amina secundária (catalisador), expulsando água e resultando em um intermediário estável. Em seguida, uma das piperidinas anexadas desprotona o ácido malônico. Um carbânion é criado, o qual subsequentemente inicia um ataque nucleofílico, expulsando uma piperidina e criando um intermediário estável. Uma transferência de prótons intramolecular leva à expulsão do segundo equivalente de piperidina, fornecendo o composto  $\alpha,\beta$ -insaturado (VAN BEURDEN et al., 2020). Como descrito por Schijndel et al. (2019), o composto  $\alpha,\beta$ -insaturado, quando em temperaturas iguais ou superiores à 110°C e na presença de aminas, sofre descarboxilação quase completa, obedecendo uma cinética de primeira ordem (VAN SCHIJNDEL et al., 2019). Como foi sugerido por eles, a amina desprotonaria o ácido dicarboxílico, criando um ânion carboxilato que sofre descarboxilação e leva ao produto.



**Esquema 21.** Mecanismo proposto para a reação de Knoevenagel modificada por Doebner.

Na **Tabela 1** são apresentados os parâmetros reacionais alterados para a obtenção dos ácidos. Como toda literatura consultada usava ácido malônico em excesso, foi escolhido manter fixo o valor de 2,0 equivalentes dele em relação ao aldeído. O tempo de reação foi aquele suficiente para interromper a evolução de gás do sistema, monitorado através de uma bexiga acoplada ao condensador de refluxo. No caso da entrada 2, não foi observada a evolução de gás, então o refluxo foi mantido por 7 horas. O solvente utilizado na maioria das entradas foi piridina, por ser um solvente padrão da reação de Knoevenagel. Foi observado que na ausência de catalisador, a reação teve rendimento de 10 %, quando octanol foi usado no lugar de piridina não houve reação, o uso de piperidina ou DMAP produziu rendimentos baixos, já DBU e L-Alanina forneceram os melhores resultados.

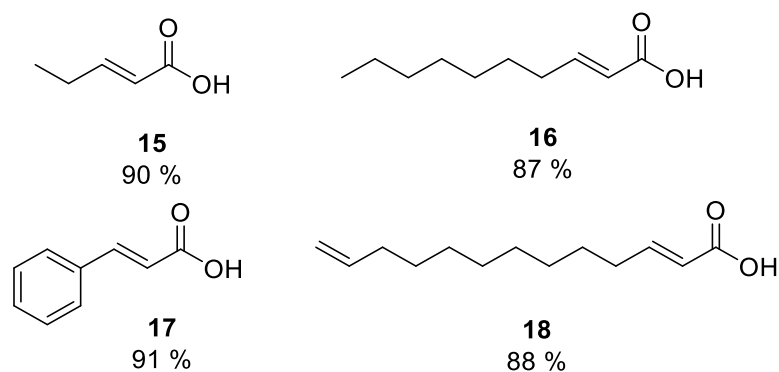
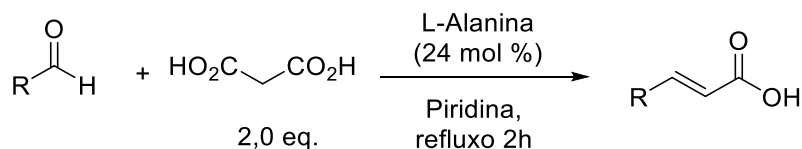


**Tabela 1.** Estudo metodológico da síntese de ácidos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

Entrada	R	Solvente	Catalisador	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Piridina	---	5	10
2	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Octanol	DABCO (10 mol%)	7	0
3	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Piridina	Piperidina (8 mol%)	5	58
4	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Piridina	DBU (5,3 mol%)	5	70
5	Ph	Piridina	DBU (5,3 mol%)	3	85*
6	Ph	Piridina	DMAP (8 mol%)	3	49
7	CH <sub>2</sub> =CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>	Piridina	L-Alanina (24 mol%)	2	88

\*produto purificado por recristalizado.

O método envolvendo o uso de L-Alanina (24 mol%) em piridina foi usado para a síntese dos quatro ácidos mostrados no **Esquema 22**.

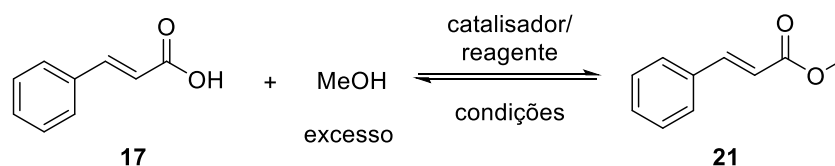
**Esquema 22.** Escopo da reação de Knoevenagel modificada por Doebner otimizada.

Os produtos alifáticos foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel, enquanto o ácido cinâmico foi recristalizado após adição de ácido e considerado puro após análise de RMN de <sup>1</sup>H. Como toda a piridina e catalisadores são removidos no tratamento ácido-base, as impurezas observadas foram o material de partida (aldeído

que não reagiu) presente em baixa quantidade, e outro composto que possivelmente é o ácido  $\beta,\gamma$ -insaturado correspondente. Acredita-se que essa seja a impureza, pois nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos ácidos, os sinais de impurezas aparecem próximos dos sinais dos produtos e há a presença de um sinal em 5,5 ppm que corresponderia aos hidrogênios metilênicos  $\alpha$ -carbonílicos dos ácidos  $\beta,\gamma$ -insaturado (ver **Espectros 7 a 15**). Além disso, no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ácido cinâmico (**17**) esses sinais não aparecem, o que pode ser explicado pela ausência de uma cadeia alquílica que permita a formação desses compostos, já que o aldeído de partida possui um grupo fenil adjacente.

A próxima etapa foi a utilização dos ácidos anteriores na síntese de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados. Para isso, algumas metodologias de esterificação foram testadas utilizando ácido cinâmico como modelo, devido a sua maior facilidade de obtenção e pureza **Tabela 2**.

**Tabela 2.** Estudo metodológico da reação de esterificação.

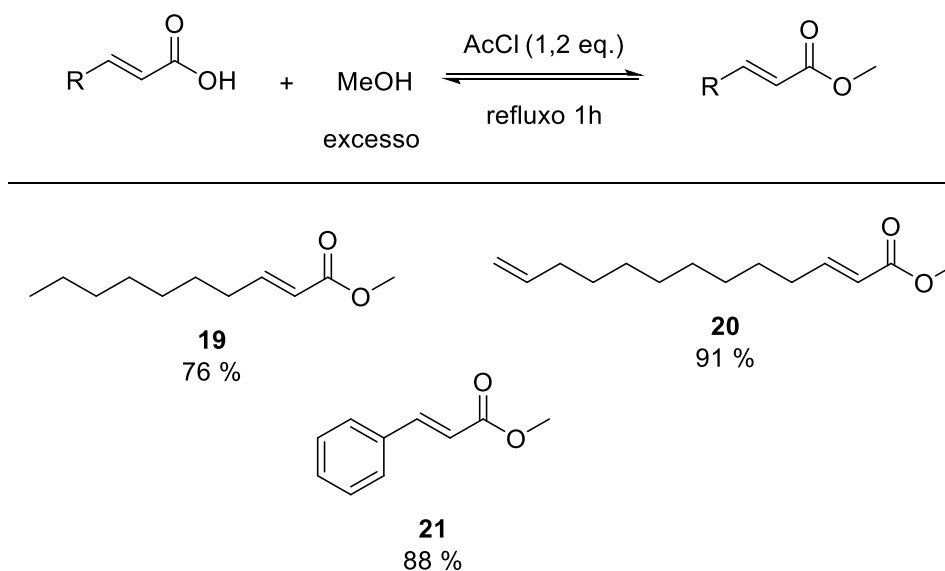


Entrada	Catalisador	Condição	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	Ácido <i>p</i> -toluenosulfônico	Tolueno/ refluxo/ Dean-Stark	5	68
2	Cloreto de tionila	0°C	3	76
3	Cloreto de acetila	refluxo	1	88

Na entrada 1 foi usado ácido *p*-toluenossulfônico como catalisador, tolueno como solvente e um extrator de Dean-Stark para separar a água formada na reação e deslocar o equilíbrio no sentido de formação do produto. A reação ocorreu em refluxo até que a quantidade de água observada na armadilha fosse constante. Logo após, o tolueno foi destilado, éter etílico foi adicionado e o catalisador foi removido por extração com água. Após secagem e remoção do solvente, obteve-se o produto em 68% de rendimento.

Como mostra a **Tabela 2** os melhores resultados foram encontrados utilizando os eletrófilos clorados: cloreto de tionila ( $\text{SOCl}_2$ ) e cloreto de acetila ( $\text{AcCl}$ ). Na entrada 2, 1,5 equivalente de  $\text{SOCl}_2$  foi adicionado ao ácido e solubilizado em excesso de

metanol à 0 °C. Após o tempo de reação, o metanol foi evaporado até ¼ do volume, a água foi adicionada, o produto foi extraído com éter etílico e, em seguida, lavado com solução de NaHCO<sub>3</sub>, seco e o solvente removido para fornecer o produto em 76 % de rendimento. Na entrada 3, 1,2 equivalentes de AcCl foi adicionado ao ácido solubilizado em excesso de metanol, e a mistura reacional foi agitada em refluxo por 1h. O mesmo procedimento de elaboração de reação da entrada 2 foi utilizado, resultando em um rendimento de 88 %. Como o método da entrada 3 foi o que teve menor tempo de reação, mais simples purificação e melhor rendimento, ele foi o método escolhido para a síntese dos ésteres α,β-insaturados (**Esquema 23**).

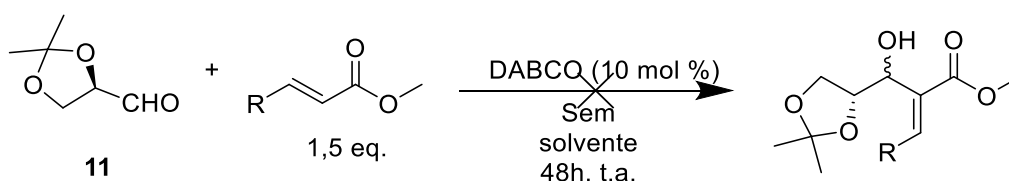


**Esquema 23.** Esterificação utilizando o método otimizado.

Conseguiu-se obter apenas os ésteres derivados de ácidos de cadeia alquílica longa e o éster cinâmico. O éster de cadeia curta (*E*)-pent-2-enoato de metila não pode ser obtido devido à sua alta pressão de vapor. Em todas as tentativas de evaporar o metanol e manter o produto no frasco reacional, o produto evaporou junto ao metanol. Tanto a evaporação em pressão reduzida e temperatura ambiente quanto a evaporação espontânea à temperatura ambiente levaram à perda do produto. Outra tentativa de separação empregando destilação fracionada também foi infrutífera, pois todo material foi evaporado na temperatura de ebulição do metanol e, desta forma, não houve separação da mistura.

### 1.3.3 Reação MBH entre aldeídos e ésteres $\alpha,\beta$ -insaturados de cadeia longa para fornecer butanolídeos

Com o aldeído **11** e os ésteres  $\alpha,\beta$ - insaturado em mãos, foram realizadas reações de MBH utilizando o método citado no **Esquema 23**, para fornecer o aduto mostrado no **Esquema 24**, que seria utilizado na sequência para produzir o respectivo butanolídeo.

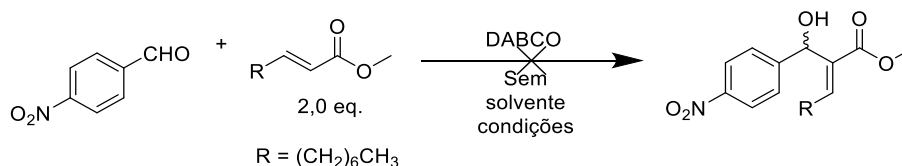


R =  $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ ;  $(\text{CH}_2)_8\text{CH}=\text{CH}_2$ ; ou Ph

**Esquema 24.** Reação de MBH para formação dos adutos com alcenos substituídos.

Em nenhuma das tentativas empregando os três diferentes ésteres foi observado aparecimento de produto, nem mesmo o consumo de material de partida ou a formação de outros produtos. Para verificar se havia alguma condição em que a reação poderia ocorrer, foi usado um aldeído mais reativo, o 4-nitrobenzaldeído, juntamente com (*E*)-dec-2-enoato de metila em duas proporções do catalisador, 50 e 100 mol% em diferentes temperaturas (**Tabela 3**).

**Tabela 3.** Testes de reação com (*E*)-dec-2-enoato de metila.



DABCO (mol%)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Conversão (%)
50	25	48	0
100	25	48	0
50	50	2	0
50	120	2	0

100	50	2	0
100	120	2	0
50	50	24	0
100	50	24	0

As reações à temperatura ambiente foram deixadas sob agitação por 48h, porém nenhum produto foi observado. Após esse tempo elas foram aquecidas a 50 °C por 2h. Não foi observado mudança na CCD. Então, decidiu-se manter as reações a 120 °C por 2h. Houve uma mudança de coloração: a mistura que era alaranjada tornou-se vermelho vinho. Apesar da mudança de coloração não foi observado consumo de material de partida ou surgimento de produtos na CCD. Para verificar se as reações poderiam ocorrer em temperaturas altas ao longo de maiores períodos, foram deixadas duas soluções com 50 e 100 mol% de catalisador à 50 °C durante 24h. Nenhum produto foi observado.

Como nenhuma das tentativas de reação de MBH com ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturado de cadeia longa funcionaram em nenhuma das condições testadas e não há registros de tais reações na literatura, chegou-se à conclusão de que as cadeias alquílicas longas na posição  $\beta$  do éster podem conferir um forte impedimento estérico significativo para a aproximação do catalisador (amina terciária) evitando formação do enolato intermediário e, por isso, a reação subsequente, que consiste no ataque do enolato ao aldeído, não ocorre nessas condições.

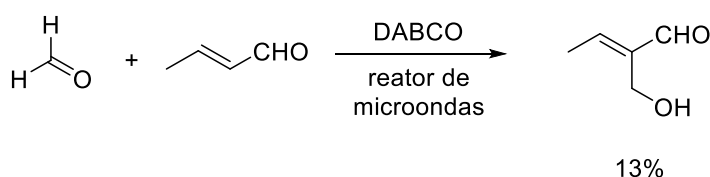
Com o objetivo de contornar tal problema, fez-se uma revisão na literatura para encontrar todas as condições em que essa reação poderia ocorrer. Foram encontradas três possibilidades: 1) uso de altas pressões, 2) aplicação de micro-ondas e 3) reação aza-Baylis-Hillman com ácidos de Lewis (**Esquema 25**). Van-Rozendal et al. (1993) utilizaram um reator com pressões de até 16 kbar para a síntese de  $\alpha$ -hidroxiacrilatos substituídos a partir de crotonitrila e metanal, fornecendo os isômeros *E* e *Z* em diferentes proporções, dependendo do solvente adicionado. Kundu et al. (1994) também utilizaram crotonitrila e ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturado  $\beta$ -substituídos com metila ou etila para reação em micro-ondas. Foi observado uma aceleração de dias para poucos minutos de reação, com rendimentos de 10 a 95%, dependendo do aldeído. Shi et al. (2004) usaram (*E*)-hex-2-enal para reagir com *N*-tosil iminas na presença de 25 mol% de PPhMe<sub>2</sub> e THF a 0 °C para obter rendimentos entre 30 e 53% dos adutos correspondentes em misturas de isômeros *E/Z* com preferência de

formação do *E*. (KUNDU et al., 1994; SHI; XU; SHI, 2004; VAN ROZENDAAL; VOSS; SCHEEREN, 1993).

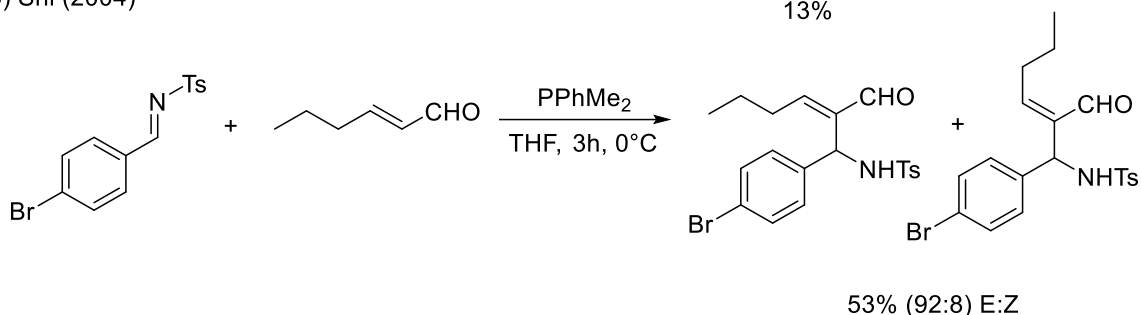
1) Van-Rozendal (1993)



2) Kundu (1994)



3) Shi (2004)

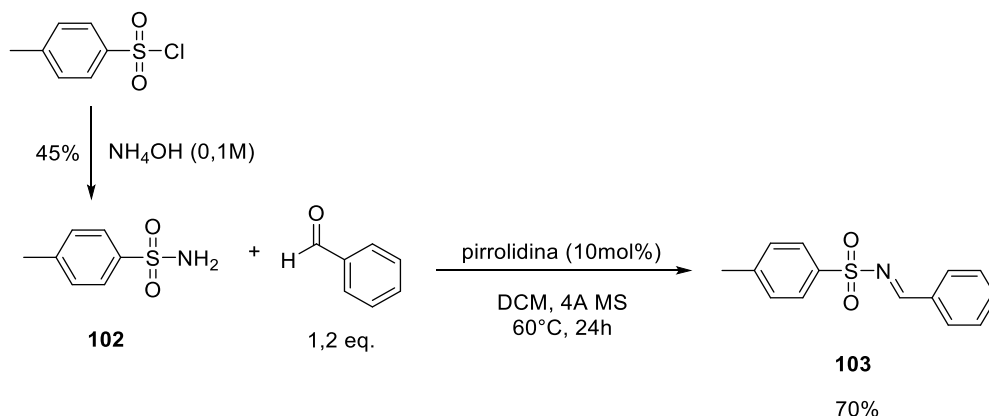


**Esquema 25.** MBH com alcenos ativados substituídos reportados na literatura.

Shi et al. (2004) foram os únicos que conseguiram usar um alceno substituído com cadeia alquílica maior que um carbonos. Eles também investigaram o uso de aldeídos e cetonas ou outros catalisadores para a reação com acrilatos  $\beta$ -substituídos de cadeia longa, mas não observaram nenhuma reação, e definiram que o uso de  $\text{PPhMe}_2$  e *N*-tosil iminas era essencial para a reação, sendo as *N*-tosil iminas mais reativas que aldeídos na etapa de ataque do enolato gerado pela promoção nucleofílica de olefinas ativadas  $\beta$ -substituídas.

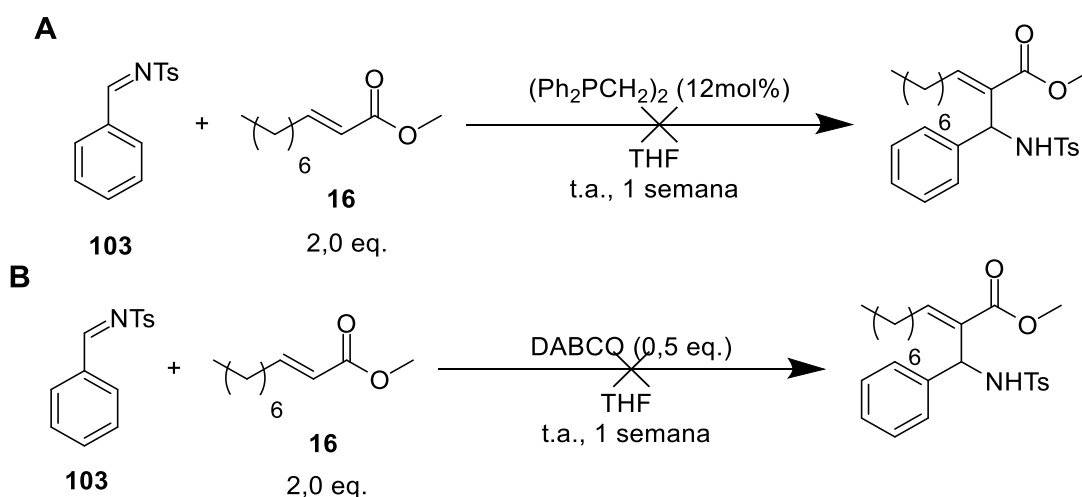
Como relatado por Shi (2004), olefinas ativadas  $\beta$ -substituídas podem reagir com *N*-tosil iminas por meio de uma reação Aza-Baylis-Hillman (SHI; XU; SHI, 2004) e por isso decidiu-se sintetizar uma *N*-tosil imina **103** a partir do benzaldeído para testar a reação com o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado de cadeia longa **16** (**Esquema 26**). O composto (*E*)-*N*-benzilideno-4-metilbenzenosulfonamida (**103**) foi obtido com 70% rendimento, a partir da reação entre 4-metilbenzenosulfonamida (**102**) e benzaldeído, catalisada por pirrolidina, em DCM e peneira molecular, a 60 °C e 24h. A sulfonamida **102** foi

obtida com 45% de rendimento, a partir do respectivo cloreto de *p*-toluenossulfonila e solução de hidróxido de amônio 30% (0,1 M).



**Esquema 26.** Síntese da N-tosil imina 103.

Sequencialmente, **103** foi reagido com o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **16** nas condições relatadas por Shi (2004), com exceção do catalisador de fosfina ( $\text{PPh}_2\text{Me}$ ) que foi substituído por  $(\text{Ph}_2\text{PCH}_2)_2$ . No entanto, após uma semana de reação, à temperatura ambiente, nenhum produto foi formado, tanto para a reação empregando fosfina (**Esquema 27A**), quanto para a reação empregando DABCO (**Esquema 27B**).



**Esquema 27.** Tentativas para a reação de aza-Baylis-Hillman entre a N-tosil imina 103 e o éster 16.

Em face dos resultados relatados acima, decidiu-se tentar o uso de meios reacionais diferentes dos utilizados neste estudo, bem como dos relatados na literatura, como o uso de altas pressões. Uma abordagem promissora e

ambientalmente favorável, seria o uso de catálise micelar para promover a reação de MBH desejada utilizando os ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados estericamente impedidos na posição beta. Supôs-se que as reações de MBH pudessem ocorrer dentro dos nanorreatores micelares, pois o pequeno espaço existente no interior de um nanorreator (micelas) faz com que a concentração dos reagentes seja alta e isto influencia a velocidade da reação em seu interior, resultando assim em interações precisas com os reagentes (LIPSHUTZ, 2018a).

Considerando a importância e relevância do uso da catálise micelar em reações orgânicas, resolveu-se abrir um capítulo à parte para este tema. Assim, um estudo metodológico da reação de MBH em meio micelar foi desenvolvido com o objetivo de aplicar um meio otimizado para a obtenção do aduto de MBH alvo.

Portanto, no Capítulo II a seguir (Uso de meio micelar para acelerar a reação de Morita-Baylis-Hillman de forma ambientalmente responsável) serão relatados os resultados do estudo sistemático, bem como sua aplicação.

## 1.4 Conclusão

Os materiais de partida para a rota sintética de obtenção dos butanolídeos, ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados e um  $\alpha$ -hidroxialdeído com configuração *R*, foram preparados com sucesso. No entanto, a reação de MBH que pretendia conectar estes materiais de partida falhou em todas as condições testadas.



## 1.5 Dados experimentais

### 1.5.1 Informações gerais

Todo o estudo foi realizado no Laboratório SINTMOL do Instituto de Química da UFMS. Foram usadas vidrarias e equipamentos comuns de laboratório, como balão de fundo redondo, manta de aquecimento, condensador, barra magnética, funil de separação, Erlenmeyer, funil de Buchner, kitassato, papel de filtro, rotaevaporador etc. Os produtos foram purificados por métodos convencionais como cromatografia, recristalização e destilação. Os materiais de partida, reagentes e solventes foram obtidos comercialmente, sendo purificados conforme o caso. Cromatografia em camada delgada (CCD) foi realizada em placas de Sílica Gel 60 F254 (Merck; 0,25 mm de largura). As purificações por coluna cromatográfica foram realizadas usando Sílica gel F60 (230 – 400 mesh), compradas da Merck, em colunas de vidro com ar comprimido. A determinação estrutural dos compostos sintetizados foi efetuada por técnicas espectroscópicas. Os espectros de RMN foram obtidos em espectrômetro da Bruker, modelo Avance DPX-300 (300 MHz para a frequência do  $^1\text{H}$  e 75 MHz para o  $^{13}\text{C}$ ) em  $\text{CDCl}_3$  com  $\text{CHCl}_3$  residual ( $^1\text{H} = 7,24$  ppm,  $^{13}\text{C} = 77,2$  ppm), em  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  com  $\text{CD}_3\text{SO}$  residual ( $^1\text{H} = 2,50$  ppm,  $^{13}\text{C} = 39,5$  ppm), em Acetona- $\text{d}_6$  com Acetona residual ( $^1\text{H} = 2,06$  ppm,  $^{13}\text{C} = 30,5$  ppm e 206,2 ppm) ou em MeOD com MeOH residual ( $^1\text{H} = 4,78$  ppm,  $^{13}\text{C} = 49,0$  ppm) como padrões internos. Deslocamentos químicos são relatados em partes por milhão (ppm). Os dados são relatados da seguinte forma: deslocamento químico, multiplicidade (s = simpleto, sl = simpleto largo, d = duplete, dd = duplete de duplete, ddd = duplete de duplete de dupletos, t = tripleto td = tripleto de dupletos, q = quarteto, sept = septeto, m = multipleto), constante de acoplamento (se aplicável) e integração. As fórmulas estruturais dos compostos químicos foram desenhadas com o software Chem Office Pro 15.0.0.

## 1.5.2 Procedimentos experimentais

### 1.5.2.1 Preparação do Di-*O*-isopropilideno-1,2;5,6-D-manitol a partir do D-manitol

Cloreto de zinco (18,2 g; 0,13 mols) foi dissolvido em 75 mL de acetona anidra em um Erlenmeyer de 500 mL equipado com uma barra magnética grande. O sólido foi dissolvido por agitação durante 10 min. O excesso de sólido não dissolvido foi removido por filtração à vácuo. A solução foi transferida para um balão de fundo redondo de 200 mL, então D-manitol (9,1 g; 0,05 mol) foi adicionado à solução em temperatura ambiente - a mistura se tornou túrbida. A mistura foi agitada por 15h em balão vedado e uma solução transparente, levemente amarelada, foi formada. Em seguida 46 g de carbonato de potássio foi adicionado. Depois de 10 min em agitação, 1 mL de água foi adicionado a cada 30 min para levar o PH a 8-9 (6-12 mL total), e a agitação foi mantida por 30 min. O material insolúvel foi decantado e a solução sobrenadante foi filtrada usando um funil de vidro sinterizado. Então 40 mL de acetona foi adicionado ao material insolúvel, agitado por 5 min e o processo repetido mais duas vezes. Os filtrados foram combinados, concentrados à vácuo e a massa sólida resultante foi seca em um dessecar à vácuo por várias horas à temperatura ambiente, antes da recristalização. O produto resultante foi dissolvido em 20 mL de tolueno sob refluxo. Em seguida, a solução foi resfriada à temperatura ambiente e 20 mL de hexano ou éter de petróleo foi adicionado para precipitar o produto. A solução foi deixada em repouso por 12-18h em temperatura ambiente. Depois desse tempo o precipitado foi coletado e lavado duas vezes com 10 mL de hexano. O precipitado foi deixado em capela para evaporação do solvente residual durante a noite para obter 8,0 g de Di-*O*-isopropilideno-1,2;5,6-D-manitol (60%) como sólido cristalino em formato de agulhas (p.f. 119-121°C).

### 1.5.2.2 Preparação do (*R*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldeído

A um balão de fundo redondo de 100 mL contendo barra magnética foi adicionado uma mistura de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e DCM 1:30 (0,5:16 mL) e Di-*O*-isopropilideno-1,2;5,6-D-manitol (5,33 g; 0,02 mmol). O sólido foi dissolvido e o balão colocado em banho de gelo. Em seguida, foi adicionado NaIO<sub>4</sub> (0,04 g; 8,68

mmol) em porções (reação exotérmica). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente até que os sólidos ( $\text{NaIO}_4$ ) se tornassem agregados mais escuros e grudassem nas paredes do balão, impedindo a agitação (1h). Em seguida foi adicionado  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (500 mg) com agitação ao longo de 10 min. A mistura foi, então, filtrada para remover o sólido e, novamente filtrada com carvão ativado para remover o  $\text{I}_2$  dissolvido. Em seguida, o solvente foi removido em rotaevaporador a 28 °C e o resíduo foi purificado por destilação em pressão reduzida, para obter 1,04 g de (*R*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldeído (21 %).

#### 1.5.2.3 Reação geral de Morita-Baylis-Hillman sem solvente

Aldeído **11** (395 mg; 3,0 mmol), butilacrilato (65 $\mu\text{L}$ ; 4,5 mmol) e DABCO (34 mg; 0,3 mmol) foram misturados e mantidos em agitação à temperatura ambiente por 48h. Após este período, a mistura reacional foi diluída com água (1 mL) e extraída com EtOAc (3 x 2 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas com  $\text{NaSO}_4$ , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel com 3:7 EtOAc:hexano (regime isocrático) para fornecer 117 mg de produto (15 %).

#### 1.5.2.4 Procedimento para ciclização do aduto **12** para obtenção do butanolídeo **13**.

A um balão de fundo redondo de 50 mL, em banho de gelo, foi adicionado uma mistura de ácido trifluoroacético (1,8 mL) e água destilada (0,2 mL) à 0 °C e o aduto **12** (59 mg; 0,23 mmol). A solução foi agitada por 2h. Durante este período a temperatura do meio reacional subiu até temperatura ambiente. Depois disso, o solvente foi evaporado e um resíduo sólido de cor escura foi obtido.

#### 1.5.2.5 Procedimento para as reações de Doebner-Knoevenagel

Procedimento para síntese de ácido cinâmico: A um balão de fundo redondo de 10 mL, contendo uma barra magnética, foi adicionado 1,5 g de ácido malônico (14,4 mmol; 2,5 equivalentes) e 3 mL de piridina (pura ou previamente destilada). A mistura foi agitada com leve aquecimento para dissolução do sólido. Em seguida, 580  $\mu\text{L}$  de

benzaldeído (603 mg; 5,7 mmol) e 117 mg de L-alanina (1,35 mmol; 0,24 equivalentes) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada e aquecida a 130 °C por 2 h. Após o tempo de reação, a mistura reacional foi transferida para um béquer contendo 10 mL de HCl 6 M, no qual um sólido branco foi imediatamente precipitado. A solução foi resfriada com banho de gelo por 10 min para precipitação completa do produto e, finalmente, filtrada em funil de Buchner com papel de filtro Whatman 40. O sólido foi lavado com água gelada. Então, o produto foi seco em estufa e guardado a temperatura ambiente para completa secagem. O produto livre de solventes foi obtido em 91 % de rendimento (786 mg) e considerado puro após análises de ponto de fusão e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

**Procedimento geral para síntese de ácidos  $\alpha$ ,  $\beta$  – insaturados líquidos:** O mesmo procedimento do ácido cinâmico foi utilizado, com exceção de que o produto não cristaliza em contato com HCl. Para a elaboração desse tipo de ácido, a mistura foi transferida para um funil de separação e o béquer foi lavado com 10 mL de EtOAc. A mistura reacional foi extraída com EtOAc (2x 10 mL) e seca com salmoura (5 mL) e  $\text{MgSO}_4$ . A solução resultante foi rotaevaporada e mantida em alto vácuo para remoção de solventes.

#### 1.5.2.6 Procedimento geral para a esterificação dos ácidos $\alpha,\beta$ -insaturados

A um balão de 25 mL, contendo barra magnética, foi adicionado o ácido  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado correspondente, excesso de metanol puro e seco (10 mL) e cloreto de acetila (1,2 equivalentes). A reação foi agitada em refluxo a 60 °C por uma hora. Após uma hora o volume da mistura reacional foi reduzido para 1/4 por evaporação do solvente em rotaevaporador. Sequencialmente, a mistura reacional foi transferida para um funil de separação e lavada com éter dietílico (1/2 do volume da solução) e adicionado 1/4 do volume de solução 5% de bicarbonato de sódio. A mistura foi extraída e a fase etérea lavada com solução 5% de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (3x 1/4 do volume). Uma pequena coluna de sílica com  $\text{MgSO}_4$  no topo foi usada para filtrar a solução, a qual foi lavada com DCM, e o solvente foi rotaevaporado a 30°C para obter o produto.

### 1.5.2.7 Síntese da 4-metilbenzenosulfonamida (**102**)

A um balão de fundo redondo equipado com agitador magnético foi adicionado cloreto de 4-metilbenzenosulfonila (191 mg; 1,0 mmol). O sólido foi suspenso em uma solução de hidróxido de amônio 30% (0,1 M) e agitado a temperatura ambiente por 16h. A mistura reacional foi diluída em EtOAc, e solução de HCl (1 M) foi adicionada até pH menor que 9. Então, as fases resultante foram particionadas. A fase orgânica foi coletada e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (3x). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, e concentrada em pressão reduzida. O produto foi obtido sem purificação em 77 mg (45% de rendimento).

### 1.5.2.8 Síntese da (*E*)-*N*-benzilideno-4-metilbenzenosulfonamida (**103**)

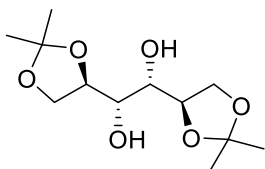
A uma solução de 4-metilbenzenosulfonamida (**102**) (77 mg; 0,45 mmol) em DCM (0,32 M) e 4 Å MS (450 mg), foi adicionado benzaldeído (57 mg; 55 µL; 0,54 mmol) e 10 mol% de pirrolidina (4 µL; 0,045 mmol). A mistura foi agitada em um tubo selado a 60 °C por 24h. Em seguida, a mistura reacional foi filtrada em celite e o excesso de benzaldeído foi removido em vácuo, para obter 82 mg do produto (70% de rendimento).

### 1.5.2.9 Reação Aza-Morita-baylis-Hillman

A uma solução de (*E*)-*N*-benzilideno-4-metilbenzenosulfonamida (**103**) (82 mg; 0,32 mmol) e (Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (15 mg; 0,036 mmol) em THF (1,6 mL) a temperatura ambiente, foi adicionada a olifina ativada **19** (58 mg; 0,6 mmol) e a mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente. A reação foi monitorada em CCD, mas nenhum produto foi observado. A análise de RMN de <sup>1</sup>H indicou apenas a presença dos materiais de partida, portanto não houve formação de produto.

## 1.5.3 Escopo de substratos

### Di-O-isopropilideno-1,2;5,6-D-manitol (10)



O composto **10** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 1.5.2.1 usando as seguintes quantidades: Cloreto de zinco (18,2 g; 0,13 mols), acetona (75 mL), D-manitol (9,1 g; 0,05 mol). O composto desejado foi obtido como cristais em formato de agulhas incolores (8,0 mg; 60 %).

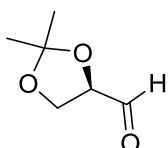
**CCD:** Rf = 0,05 com 05:95 EtOAc/ hexano, inativo em luz UV, colore com KMnO<sub>4</sub>(mancha marela).

P.f. obtido = 120 °C, lit (VIDYASAGAR; HANDORE; SURESHAN, 2011) 120-122 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,10 (dt, J = 14,4; 6,2 Hz, 4H), 3,94 (dd, J = 8,2; 5,1 Hz, 2H), 3,70 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,35 (d, J = 17,4 Hz, 12H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 109,3; 77,4; 77,0; 76,6; 76,1; 71,1; 66,7; 26,7; 25,2.

### (R)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldeído (11)



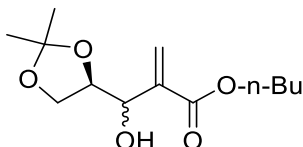
O composto **11** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 1.5.2.2 usando as seguintes quantidades: Di-O-isopropilideno-1,2;5,6-D-manitol (5,33 g; 0,02 mmol), NaIO<sub>4</sub> (0,04 g; 8,68 mmol). O composto desejado foi obtido em mistura como um líquido viscoso incolor (0,55g; 21 % de rendimento).

**CCD:** Rf = 0,31 com 50:50 EtOAc/ hexano, inativo em luz UV, colore com 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNPH) (mancha laranja).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,68 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,35 (ddt, J = 7,0; 4,8; 2,1 Hz, 1H), 4,17 – 4,10 (m, 2H), 4,06 (dd, J = 8,8, 4,7 Hz, 3H), 3,98 – 3,87 (m, 2H), 2,13 (s, 1H), 1,41 (d, J = 20,1 Hz, 12H), 1,34 (dd, J = 10,0; 4,0 Hz, 8H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201,9; 111,3; 110,2; 109,6; 79,8; 79,4; 77,5; 77,0; 76,6; 76,3; 75,0; 66,2; 65,5; 27,4; 26,5; 26,2; 25,3; 25,1; 24,8.

### Butil 2-(((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)(hidroxi)metil)acrilato (12)



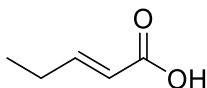
O composto **12** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 1.5.2.3 usando as seguintes quantidades: (*R*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldeído (395 mg; 3,03 mmol), butilacrilato (65 $\mu\text{L}$ ; 4,5 mmol), DABCO (34 mg; 0,3 mmol). O composto desejado foi obtido em mistura diastereoisomérica como um óleo incolor (117 mg; 15 % de rendimento).

**CCD:**  $R_f$  = 0,13 com 10:90 EtOAc/ hexano, inativo em luz UV, colore com  $\text{KMnO}_4$  (mancha amarela).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,33 (d,  $J$  = 4,5 Hz, 2H), 5,93 (dt,  $J$  = 5,6; 1,4 Hz, 2H), 4,47 (dd,  $J$  = 14,8; 5,0 Hz, 2H), 4,38 – 4,22 (m, 2H), 4,15 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 4H), 3,90 (d,  $J$  = 6,4 Hz, 2H), 3,84 (dd,  $J$  = 8,4; 6,6 Hz, 1H), 1,70 – 1,57 (m, 4H), 1,46 – 1,29 (m, 17H), 0,92 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 6H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138,2; 127,3; 126,8; 109,7; 77,7; 77,4; 77,0; 76,6; 71,2; 70,8; 66,3; 65,1; 64,9; 30,5; 26,5; 26,4; 25,1; 25,0; 19,2; 13,7.

### Ácido (*E*)-pent-2-enóico (15)



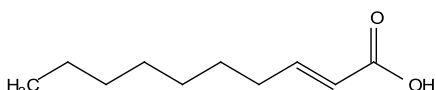
O composto **15** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 2.5.2.5 usando as seguintes quantidades: propionaldeído (2,5 mL; 2,0 g; 0,034 mol; 1,0 eq.), ácido malônico (8,9 g; 0,086 mol; 2,5 eq.), L-alanina (730 mg; 0,008 mol; 0,24 eq.), piridina (12 mL). O composto desejado foi obtido como um líquido amarelo (3,1 g; 91 %).

**CCD:**  $R_f$  = 0,10 com 30:70 EtOAc/ hexano, ativo em luz UV, colore com  $\text{KMnO}_4$ .

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,53 (s, 5H), 7,12 (dt,  $J = 15,6; 6,3$  Hz, 3H), 7,04 – 6,97 (m, 0H), 5,80 (dt,  $J = 15,6; 1,8$  Hz, 3H), 2,23 (ddt,  $J = 9,1; 7,4; 3,7$  Hz, 7H), 1,74 – 1,57 (m, 1H), 1,06 (t,  $J = 7,4$  Hz, 11H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172,2; 153,5; 122,1; 119,8; 77,4; 77,0; 76,6; 37,8; 26,8; 25,4; 20,9; 12,0.

### Ácido (*E*)-dec-2-enóico (16)



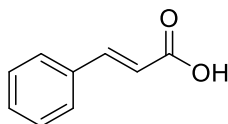
O composto **16** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 2.5.2.5 usando as seguintes quantidades: octanal (9,0 mL; 7,38 g; 57,6 mol; 1,0 eq.), ácido malônico (15,00 g; 144 mol; 2,5 eq.), L-alanina (1,23 g; 13,8 mmol; 0,24 eq.), piridina (30 mL). O composto desejado foi obtido como um líquido amarelo (8,54 g; 87 %).

**CCD:**  $R_f = 0,20$  com 10:90 EtOAc/ hexano, ativo em luz UV, colore com  $\text{KMnO}_4$ .

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  ,93 (dt,  $J = 14,8; 7,0$  Hz, 1H), 5,78 (d,  $J = 15,5$  Hz, 1H), 2,20 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,44 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 1,32 – 1,23 (m, 8H), 0,85 (t,  $J = 6,0$  Hz, 4H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  205,5; 167,3; 149,7; 133,2; 122,4; 121,2; 119,5; 37,2; 32,3; 31,8; 31,6; 29,7; 29,5; 29,2; 29,0; 28,9; 28,7; 28,6; 28,4; 28,2; 27,9; 22,4; 13,5.

### Ácido cinâmico (17)



O composto **17** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 2.5.2.5 usando as seguintes quantidades: benzaldeído (580  $\mu\text{L}$ ; 603 mg; 5,7 mmol; 1,0 eq.), ácido malônico (1,5 g; 14,4mmol; 2,5 eq.), L-alanina (117 mg; 1,35 mmol; 0,24 eq.), piridina (3 mL). O composto desejado foi obtido como um sólido cristalino incolor (786 mg; 91 %).

**CCD:**  $R_f = 0,05$  com 10:90 EtOAc/ hexano, ativo em luz UV, colore com  $\text{KMnO}_4$ .

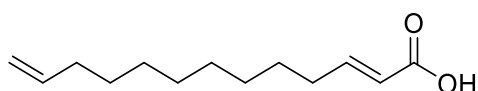


**m.p.:** 133 °C

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,73 (s, 1H), 7,80 (d,  $J = 16,0$  Hz, 7H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (dd,  $J = 6,7; 3,0$  Hz, 15H), 7,44 – 7,38 (m, 15H), 7,38 – 7,32 (m, 6H), 6,46 (d,  $J = 16,0$  Hz, 7H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172,7; 147,1; 134,0; 130,8; 129,0; 128,4; 117,4; 77,5; 77,1; 76,6.

### Ácido (*E*)-trideca-2,12-dienoico (18)



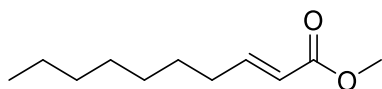
O composto **18** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 2.5.2.5 usando as seguintes quantidades: undec-10-enal (1,14 mL; 959 mg; 5,7 mmol; 1,0 eq.), ácido malônico (1,5 g; 14,4 mol; 2,5 eq.), L-alanina (117 mg; 1,35 mol; 0,24 eq.), piridina (3 mL). O composto desejado foi obtido como um líquido amarelo (1,1 g; 88 %).

**CCD:**  $R_f = 0,20$  com 10:90 EtOAc/ hexano, ativo em luz UV, colore com  $\text{KMnO}_4$ .

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6,83 (dt,  $J = 15,0; 7,2$  Hz, 1H), 5,85 – 5,70 (m, 2H), 4,89 (t,  $J = 15,5$  Hz, 2H), 3,58 (s, 4H), 2,12 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 1,93 (tt,  $J = 20,1; 8,8$  Hz, 3H), 1,40 – 1,08 (m, 18H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  166,5; 150,0; 139,1; 138,6; 121,1; 114,9; 114,0; 51,5; 50,7; 40,7; 40,5; 40,2; 39,9; 39,6; 39,3; 39,1; 33,6; 31,9; 29,2; 29,0; 28,9; 28,7; 27,9.

### (*E*)-dec-2-enoato de metila (19)



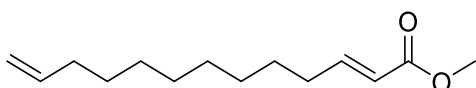
O composto **19** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 2.5.2.6 usando as seguintes quantidades: ácido (*E*)-dec-2-enóico (2,0 g; 11,75 mmol; 1,0 eq.), metanol (23 mL), cloreto de acetila (1,0 mL; 1,1 g; 14,1 mmol; 1,2 eq.). O composto desejado foi obtido como um líquido amarelo (1,6 g; 76 %).

**CCD:**  $R_f = 0,30$  com 05:95 EtOAc/ hexano, inativo em luz UV, colore com iodo.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, MeOD)  $\delta$  6,84 (dq,  $J = 12,4; 6,0; 5,6$  Hz, 1H), 5,71 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 3,57 (d,  $J = 4,9$  Hz, 4H), 2,10 (q,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 1,41 – 1,29 (m, 2H), 0,78 (d,  $J = 6,3$  Hz, 4H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, MeOD)  $\delta$  172,6; 167,0; 149,6; 134,2; 121,5; 120,4; 50,8; 50,5; 48,5; 37,1; 32,1; 31,8; 31,5; 28,9; 28,8; 28,5; 27,8; 22,3; 13,1.

### (*E*)-trideca-2,12-dienoato de metila (20)



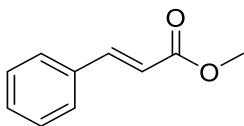
O composto **20** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 2.5.2.6 usando as seguintes quantidades: ácido (*E*)-trideca-2,12-dienoico (558 mg; 2,65 mmol; 1,0 eq.), MeOH (5 mL), cloreto de acetila (230  $\mu\text{L}$ ; 3,18 mmol; 1,2 eq.). O composto desejado foi obtido como um líquido incolor (539 mg; 91 %).

**CCD:**  $R_f = 0,30$  com 20:80 EtOAc/ hexano, não é ativo em luz UV, colore com iodo.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,92 (dt,  $J = 15,6; 7,0$  Hz, 1H), 5,85 – 5,66 (m, 2H), 5,00 – 4,83 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,21 – 2,08 (m, 2H), 1,99 (q,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,47 – 1,11 (m, 16H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167,1; 149,7; 139,1; 138,5; 134,9; 121,4; 120,8; 114,1; 77,5; 77,0; 76,6; 51,3; 37,9; 33,7; 32,4; 32,2; 29,3; 29,9; 29,1; 29,0; 28,9; 28,0.

### Cinamato de metila (21)



O composto **21** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 2.5.2.6 usando as seguintes quantidades: ácido cinâmico (500 mg; 3,4 mmol; 1,0 eq.), metanol (6,5 mL), cloreto de acetila (290  $\mu\text{L}$ ; 4,08 mmol; 1,2 eq.). O composto desejado foi obtido como um líquido incolor (487 mg; 88 %).

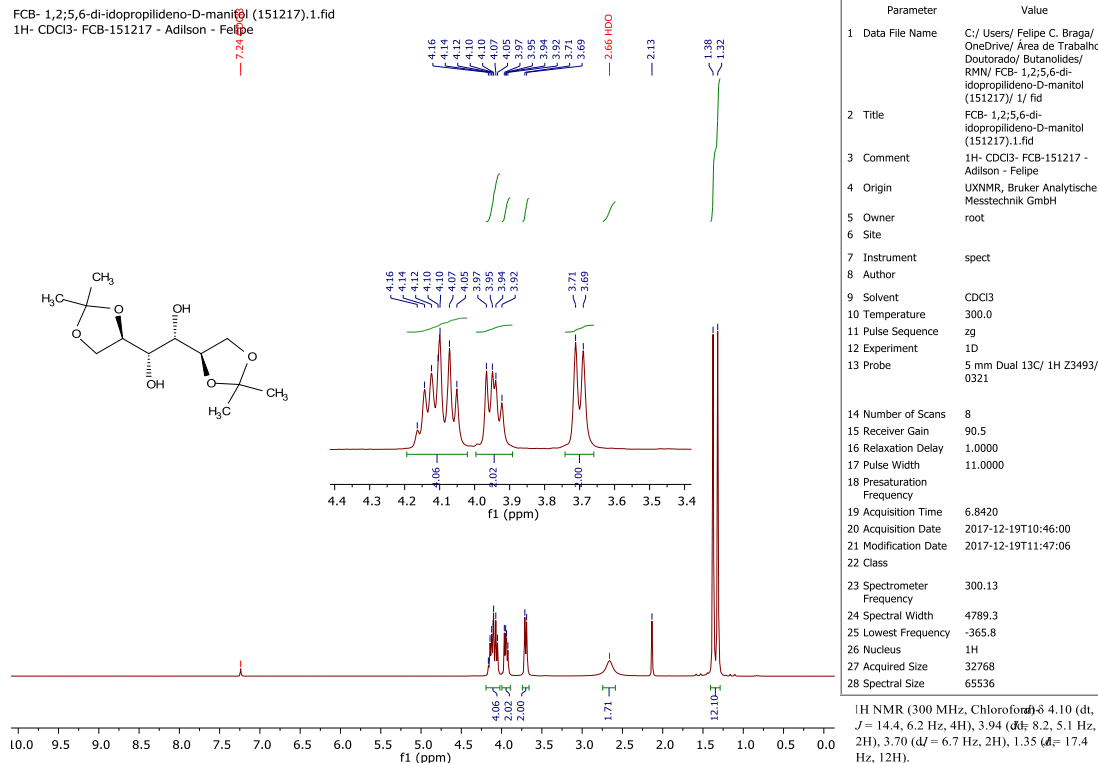
**CCD:**  $R_f = 0,30$  com 20:80 EtOAc/ hexano, ativo em luz UV, colore com iodo ou  $\text{KMnO}_4$ .

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,66 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 7,47 (dt,  $J = 6,4; 3,5$  Hz, 2H), 7,34 (q,  $J = 3,3; 2,6$  Hz, 3H), 6,41 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 3,76 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167,4; 144,8; 134,4; 130,3; 128,9; 128,1; 117,8; 77,6; 77,1; 76,7; 60,3; 51,6; 21,0; 14,2.

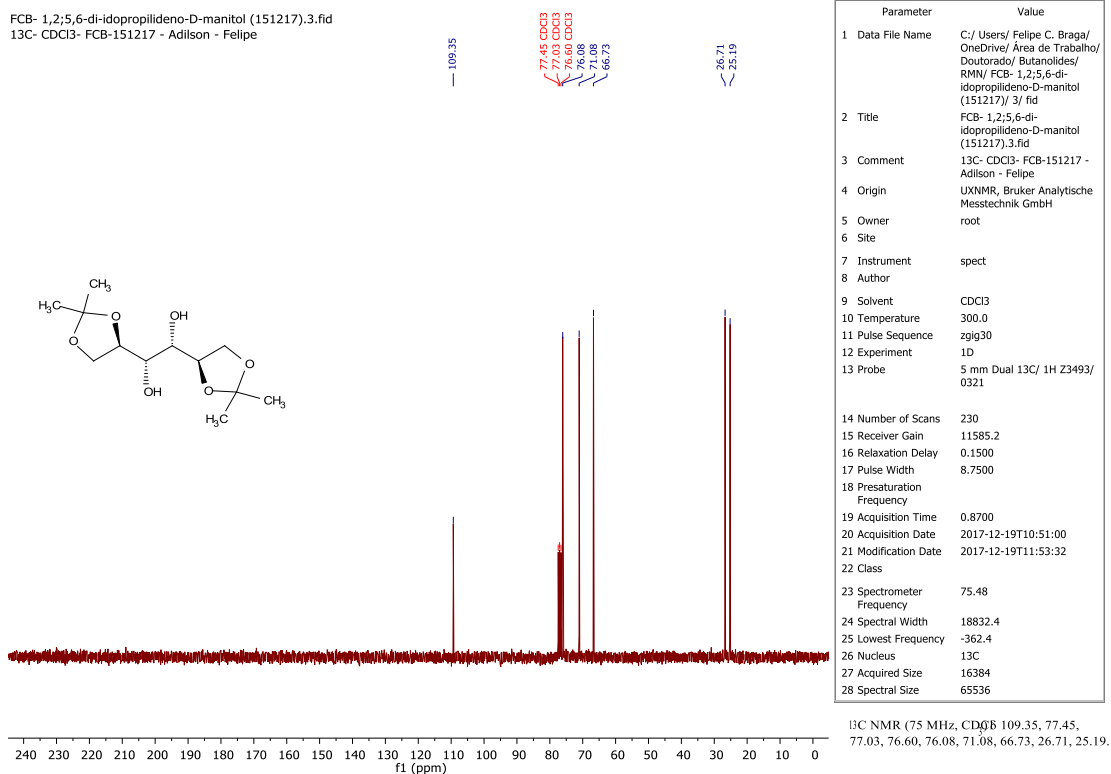
## 1.6 Espectros

FCB- 1,2;5,6-di-idopropilideno-D-manitol (151217).1.fid  
1H- CDCl3- FCB-151217 - Adilson - Felipe

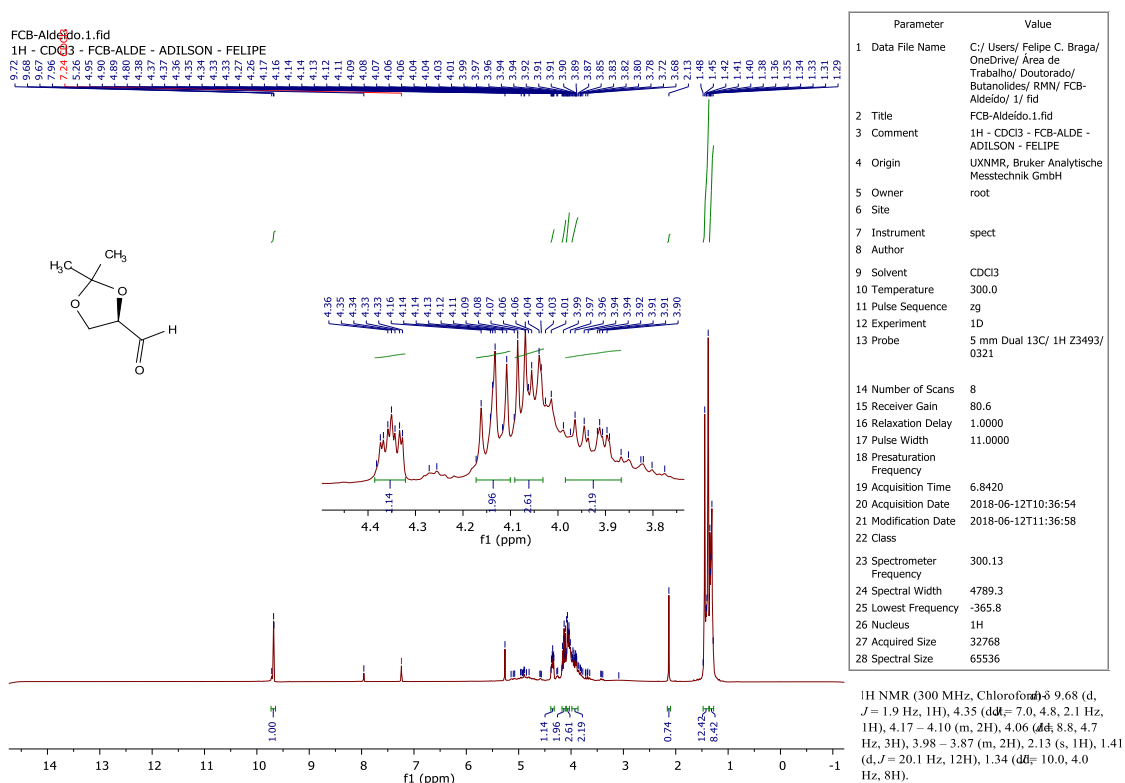


**Espectro 1.** Espectro de RMN de 1H do Di-O-isopropilideno-1,2;5,6-D-manitol (10).

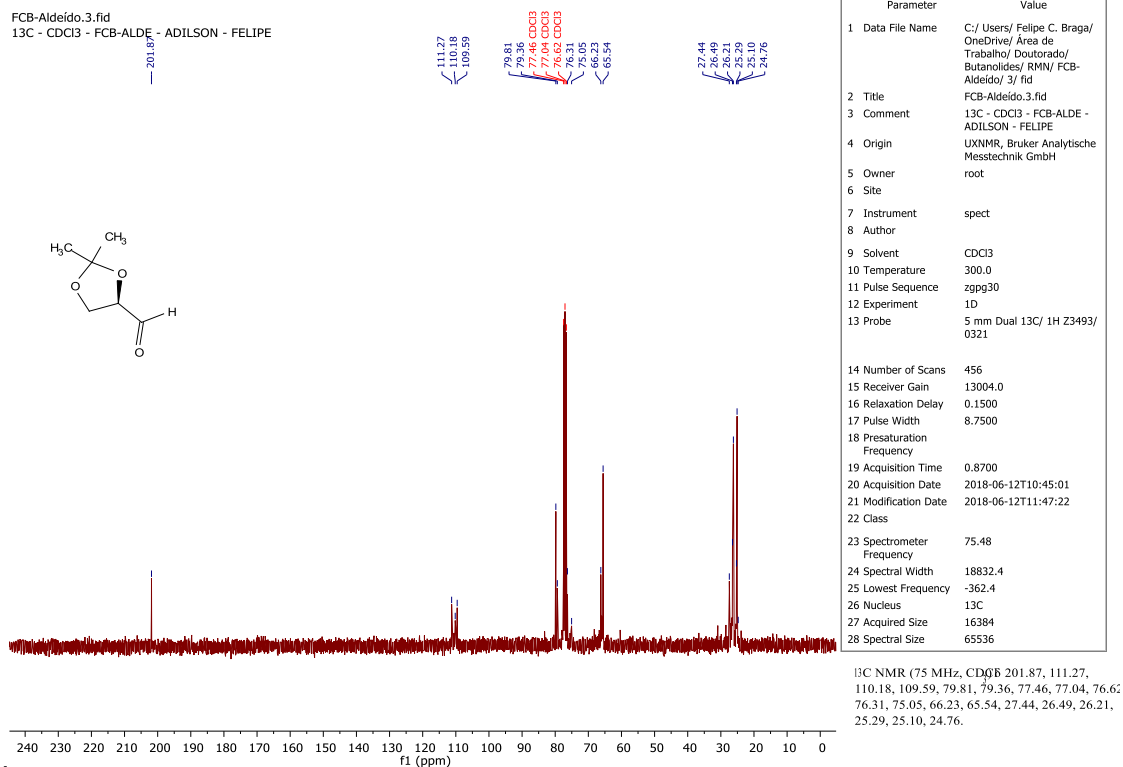
FCB- 1,2;5,6-di-idopropilideno-D-manitol (151217).3.fid  
13C- CDCl3- FCB-151217 - Adilson - Felipe



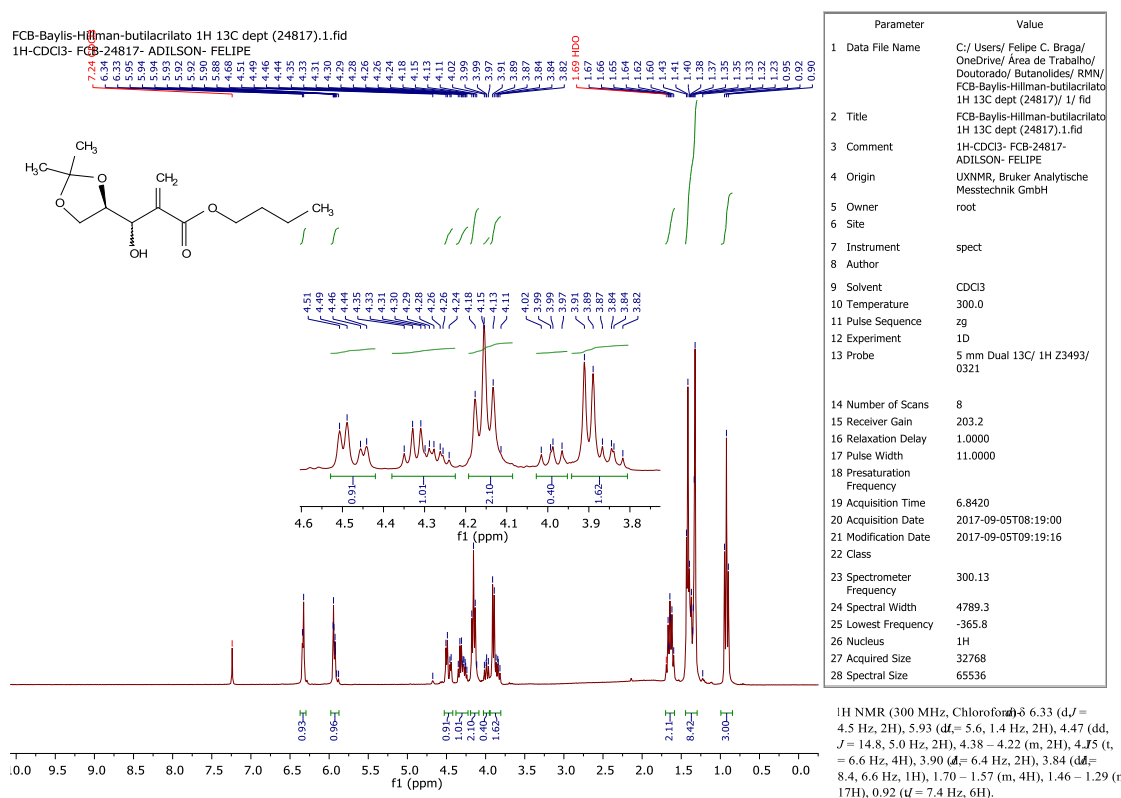
**Espectro 2.** Espectro de RMN de 13C do Di-O-isopropilideno-1,2;5,6-D-manitol (10).



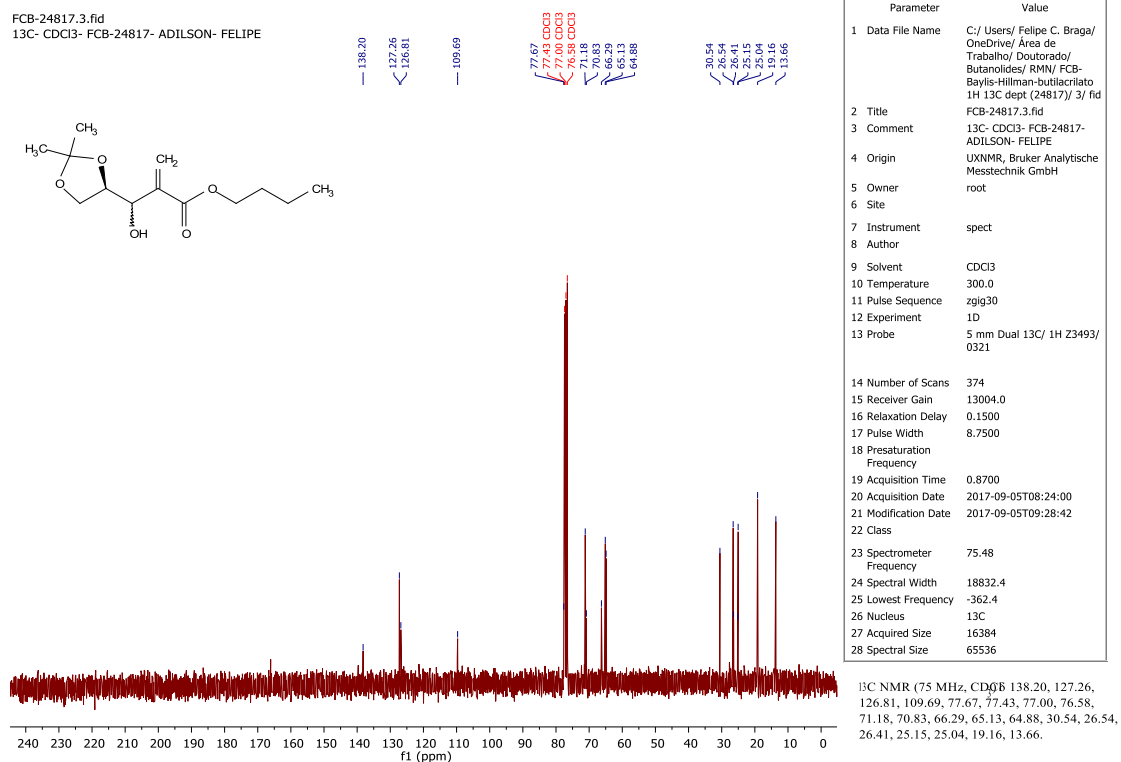
**Espectro 3.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do (R)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldeído (11).



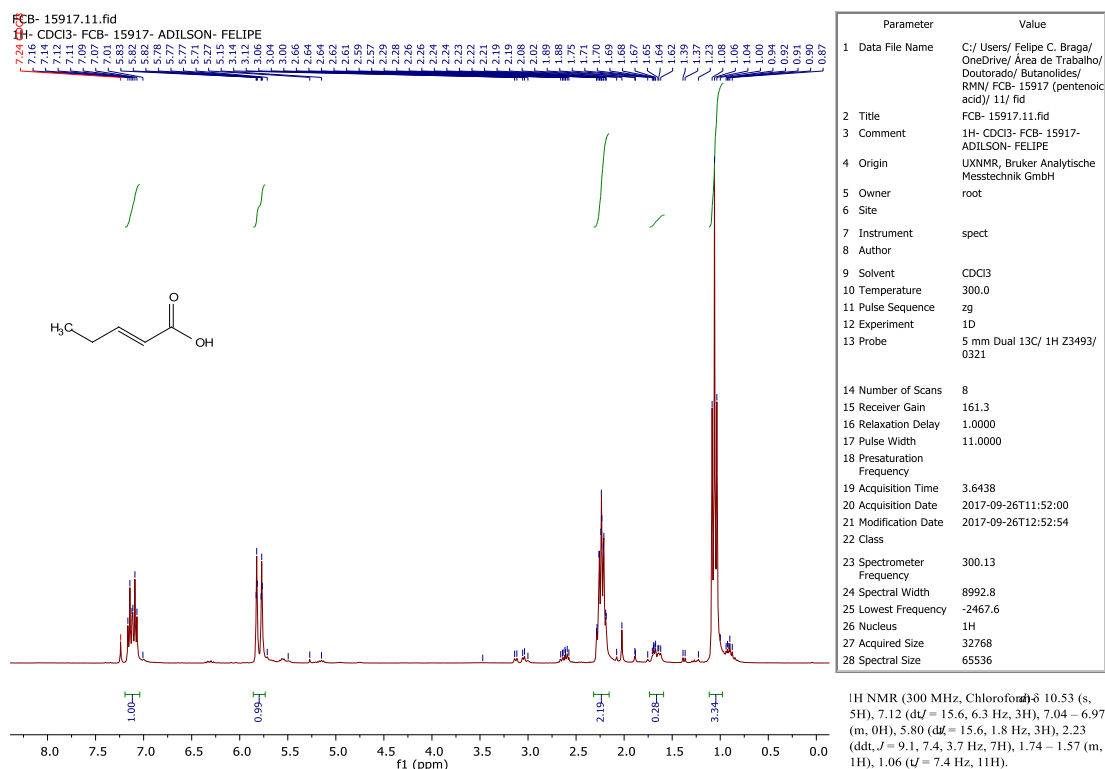
**Espectro 4.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do (R)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldeído (11).



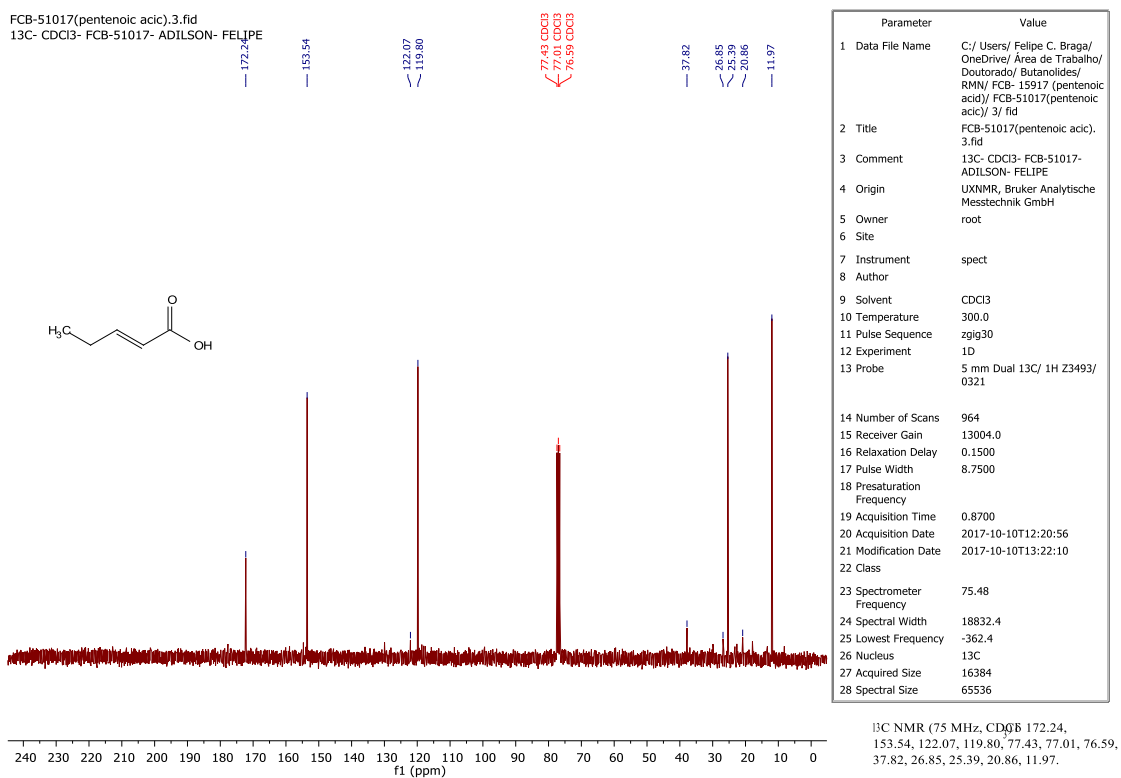
**Espectro 5.** Espectro de RMN de 1H do Butil 2-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)(hidroxi)metil)acrilato (12).



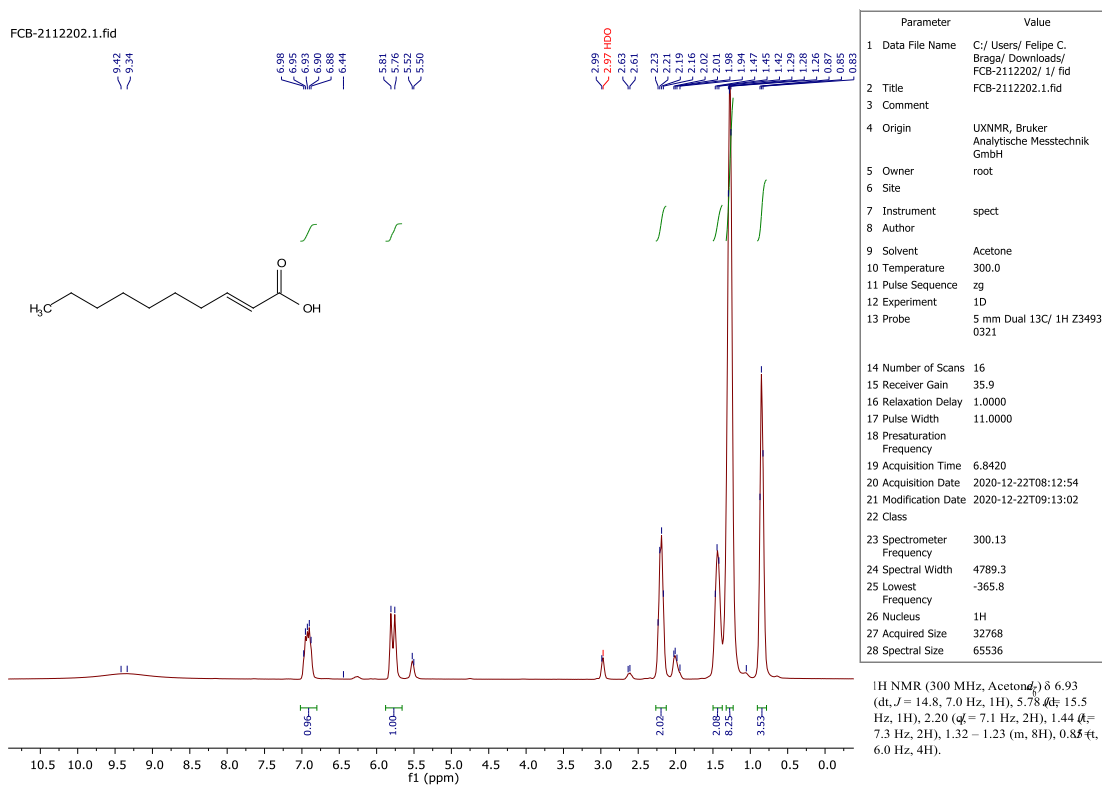
**Espectro 6.** Espectro de RMN de 13C do Butil 2-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)(hidroxi)metil)acrilato (12).



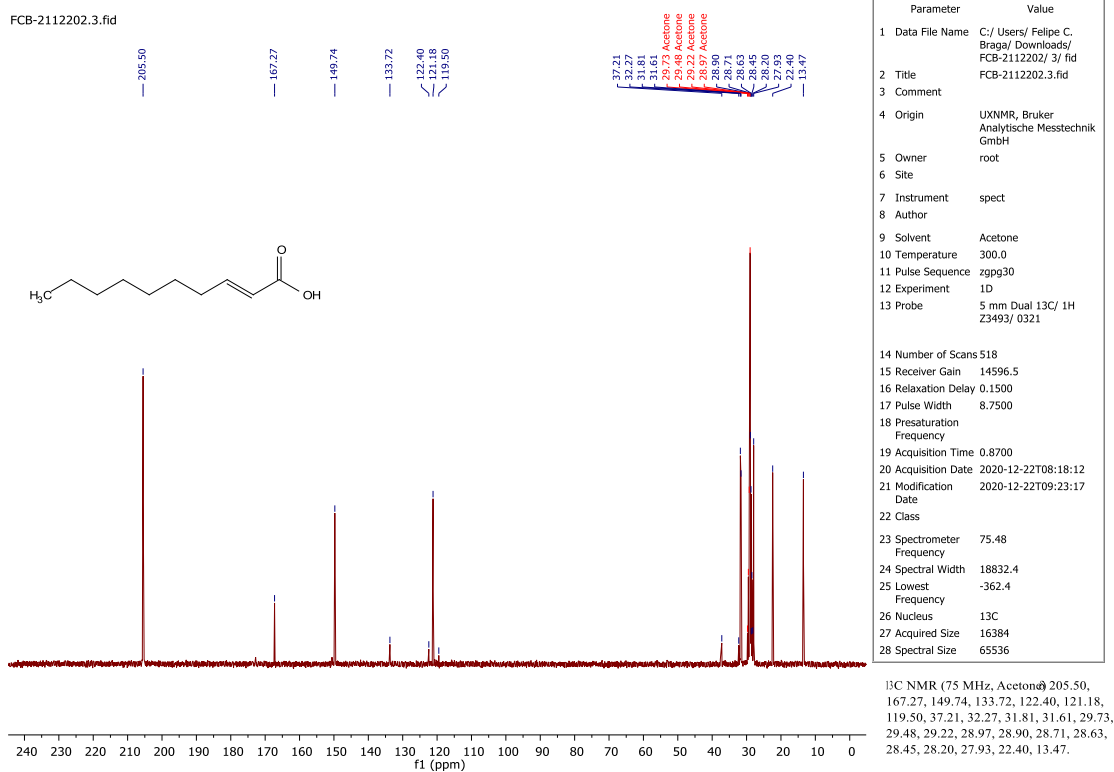
**Espectro 7.** Espectro de RMN de 1H do Ácido (E)-pent-2-enóico (15).



**Espectro 8.** Espectro de RMN de 13C Ácido (E)-pent-2-enóico (15).

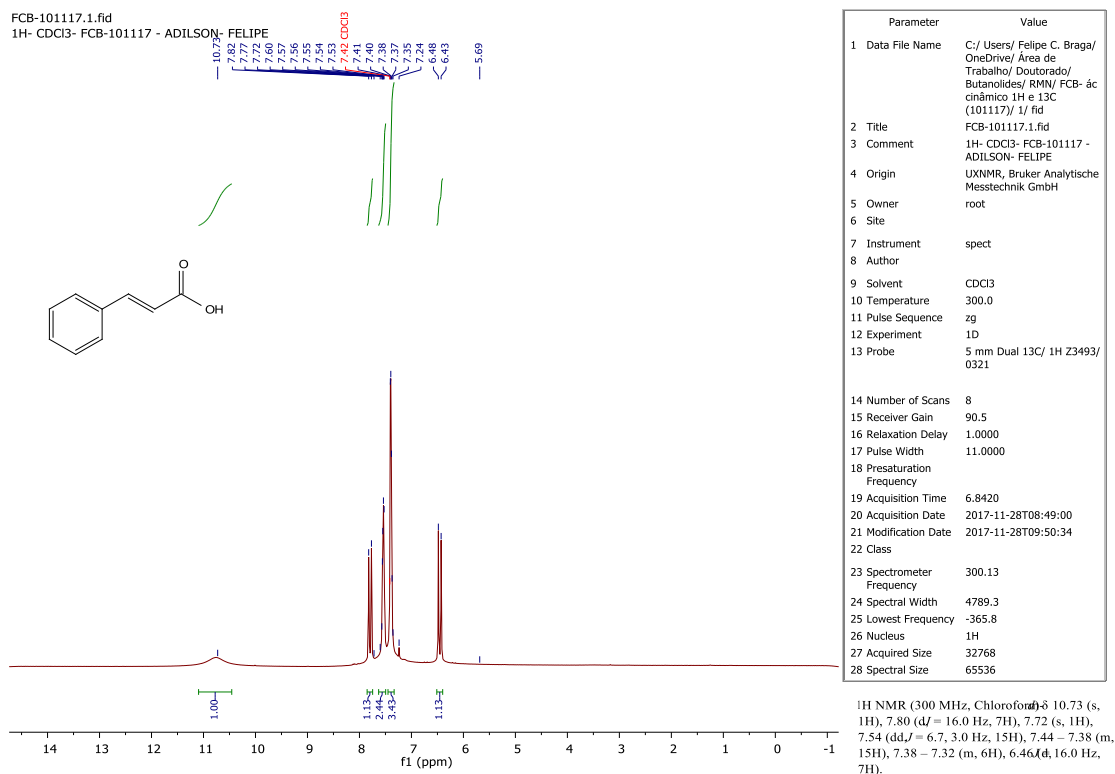


**Espectro 9.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do Ácido (E)-dec-2-enóico (16).

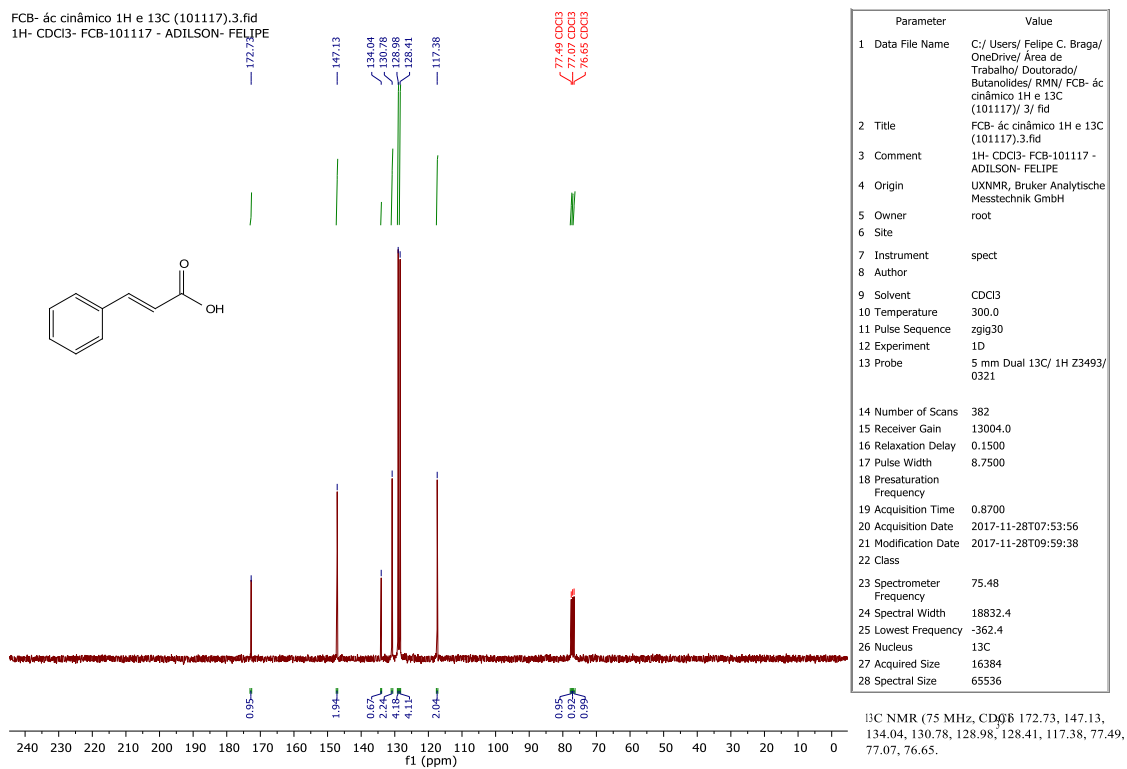


**Espectro 10.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do Ácido (E)-dec-2-enóico (16).

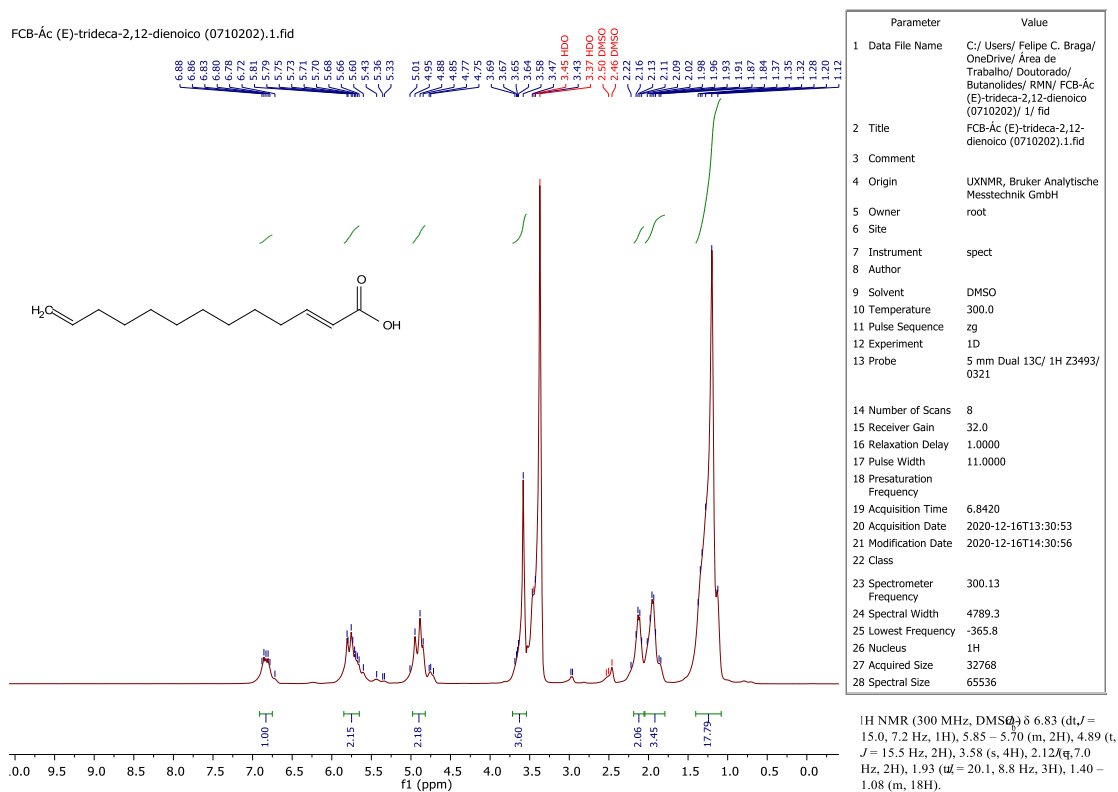




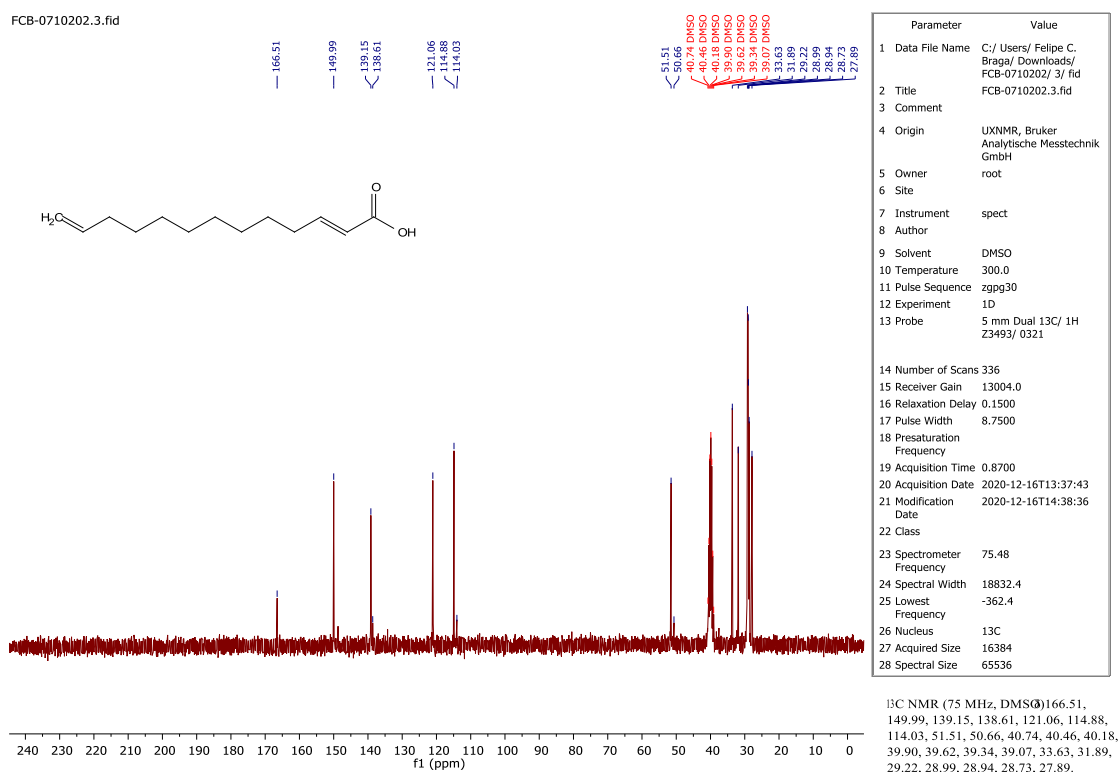
Espectro 11. Espectro de RMN de 1H do Ácido cinâmico (17).



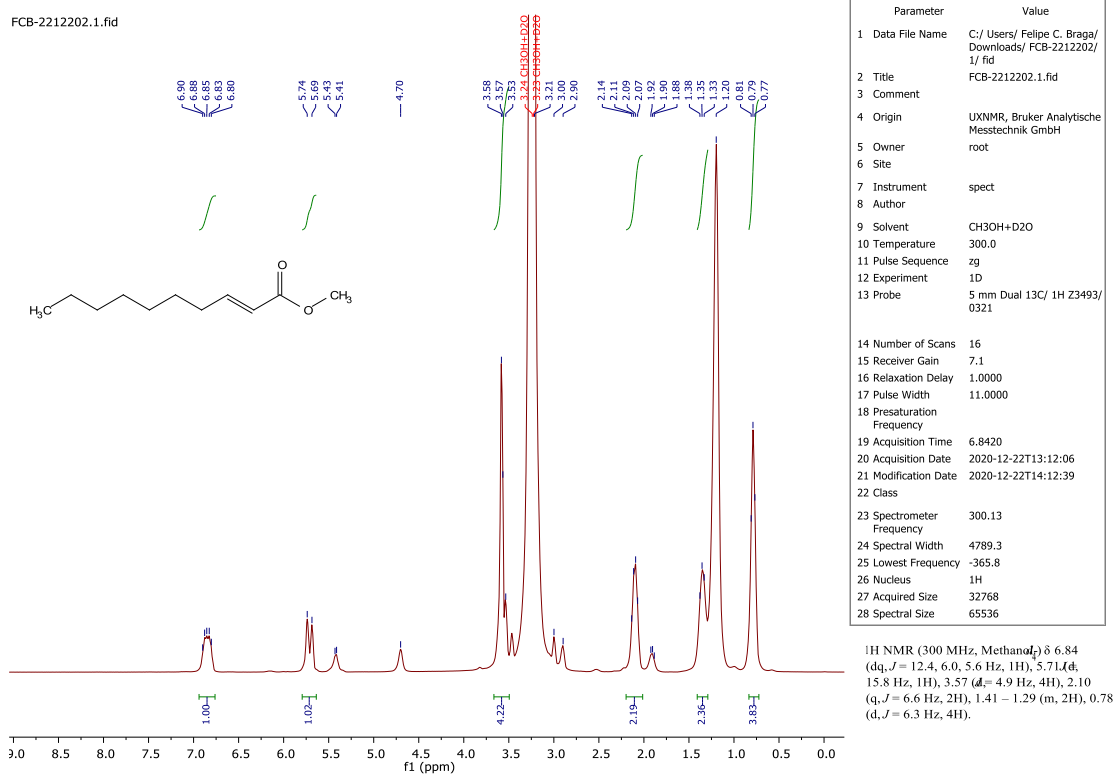
Espectro 12. Espectro de RMN de 13C Ácido cinâmico (17).



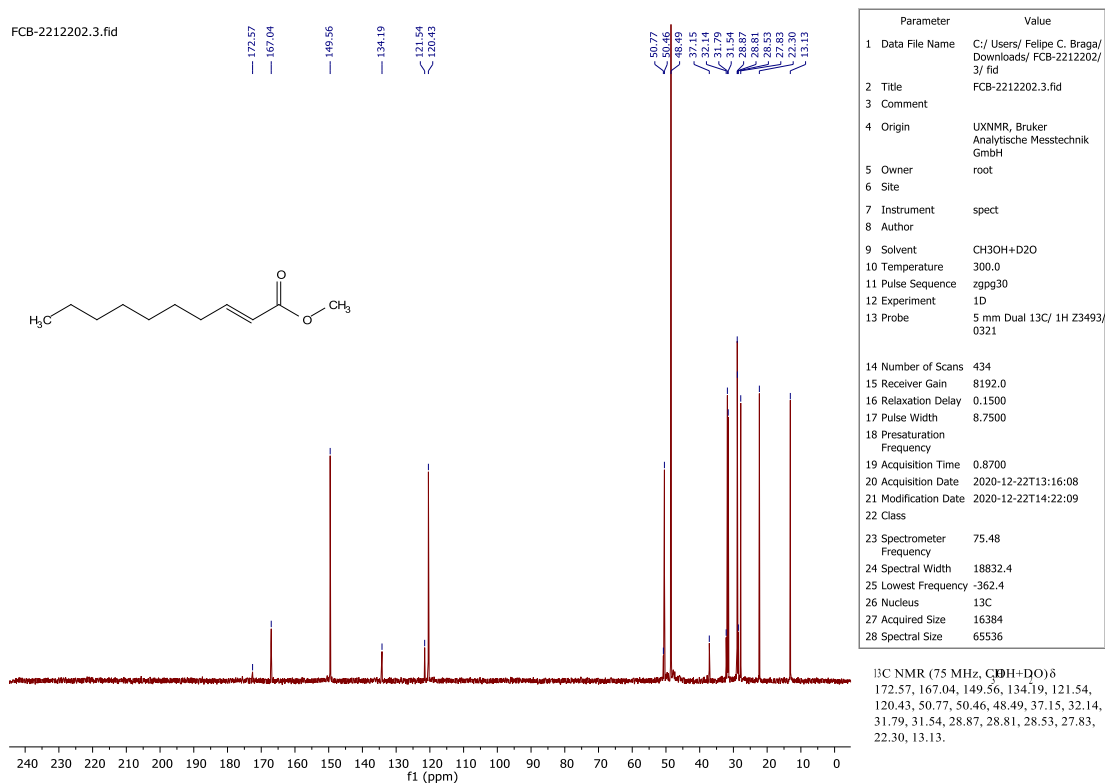
**Espectro 13.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do Ácido (E)-trideca-2,12-dienoico (18).



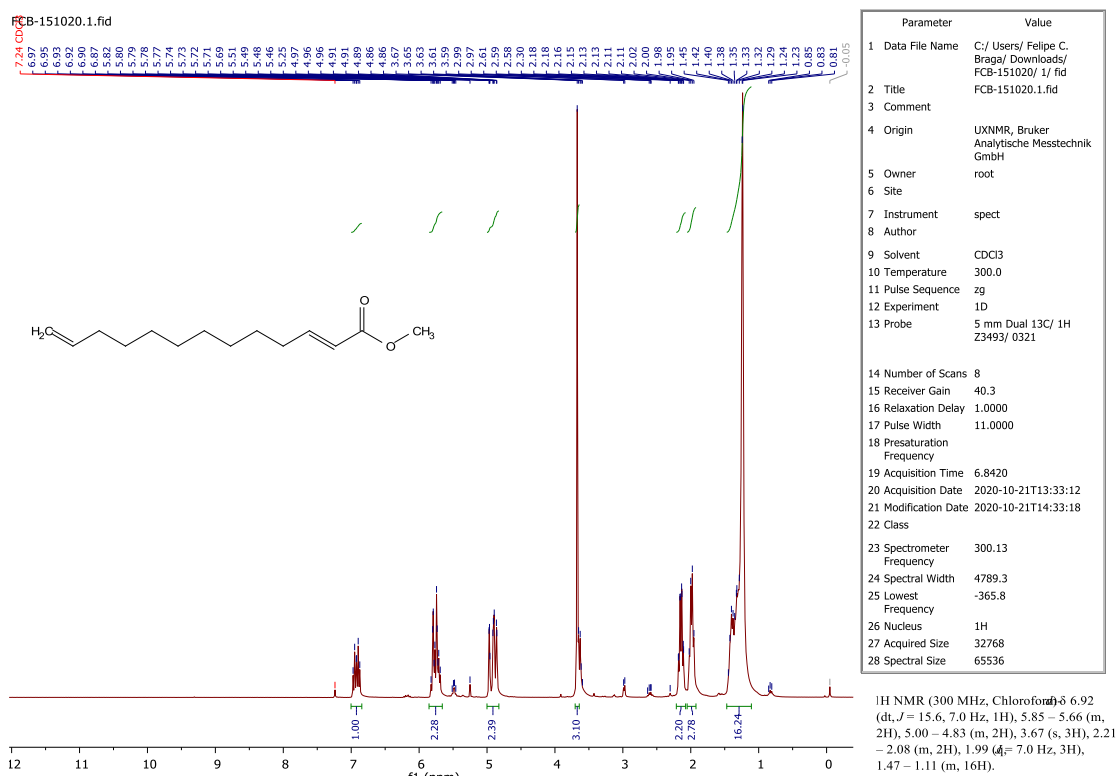
**Espectro 14.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do Ácido (E)-trideca-2,12-dienoico (18).



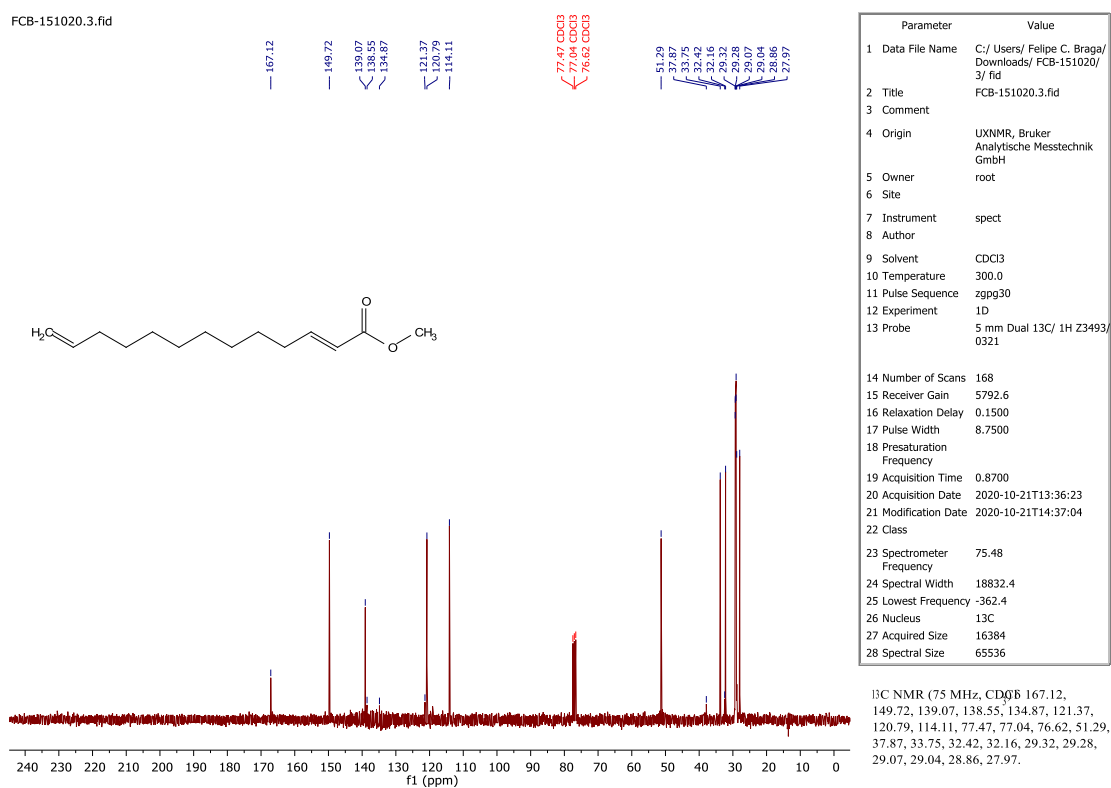
Espectro 15. Espectro de RMN de 1H do (E)-dec-2-enoato de metila (19).



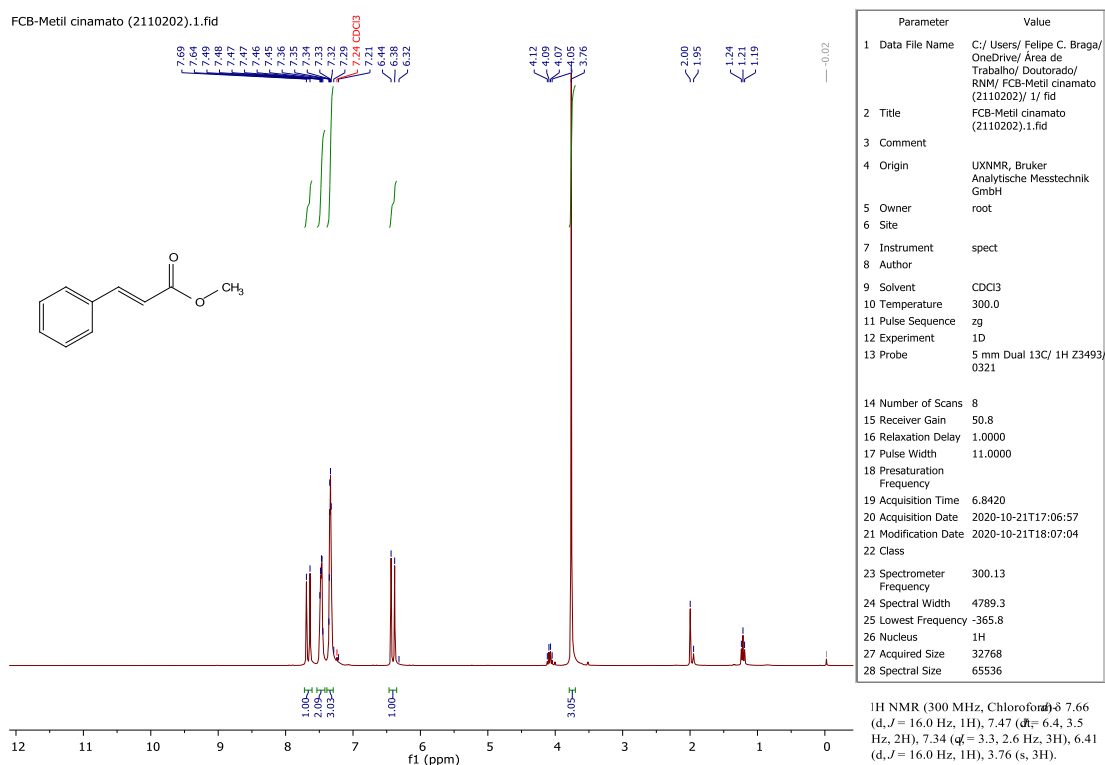
Espectro 16. Espectro de RMN de 13C (E)-dec-2-enoato de metila (19).



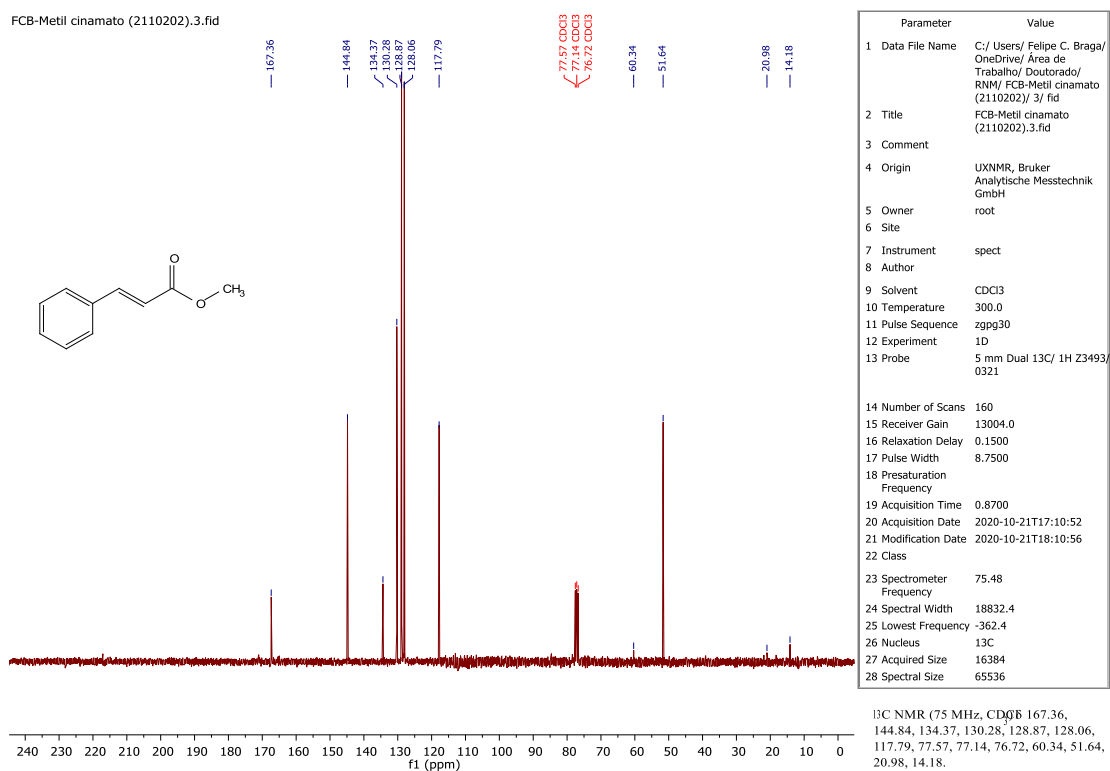
**Espectro 17.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do Metil (E)-trideca-2,12-dienoato (20).



**Espectro 18.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do Metil (E)-trideca-2,12-dienoato (20).



**Espectro 19.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do Cinamato de metila (21).



**Espectro 20.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do Cinamato de metila (21).

## II. Uso de meio micelar para acelerar a reação de Morita-Baylis-Hillman de forma ambientalmente responsável

### 2.1 Introdução e contexto

#### 2.1.1 Em busca de meios reacionais verdes

A química orgânica como ela é praticada hoje em dia, assim como ela tem sido pelos últimos 150 anos ou mais, depende de solventes orgânicos como meio reacional, e em muitos casos, da transferência de energia na forma de aquecimento ou resfriamento de misturas reacionais.

Mesmo reações em baixa-escala demandam quantidades significativas de solvente orgânico. Se pensarmos que quase todos os processos de *work up* devem passar pela adição de água e solvente orgânico ao meio reacional, seguido pela adição de múltiplas porções de solvente orgânico, com sequencial combinação das porções e secagem com *brine*, e ao final todo o solvente é evaporado e descartado, a soma de toda água contaminada e solvente utilizado agrega um alto valor de impacto ambiental, Fator E (SHELDON, 2007).

O fator ambiental E, do inglês *Environmental Factor (E Factor)*, é amplamente aceito como uma medida de aceitação ambiental de um processo químico (SHELDON, 2007). Ele mede a quantidade de resíduo orgânico gerado de um processo químico por unidade do produto desejado obtido e inclui reagentes, perdas de solvente e aditivos. A única exceção é a água, que geralmente é removida da equação. Substituir solventes orgânicos por água, como é o objetivo do presente trabalho, reduz o impacto ambiental das reações e, com isso, diminui o fator E.

Podemos dizer que um alto fator E significa mais resíduo e um baixo fator E indica menor impacto negativo ambiental. O fator E ideal é igual a zero. Como mostrado na fórmula abaixo, ele é a razão entre a quantidade de resíduo gerado e a quantidade de produto obtido.

$$\text{Fator E} = \text{kg de resíduo gerado} / \text{kg de produto obtido}$$

Como padrão comparativo, os seguimentos da indústria de química fina têm um fator E de 5-50, enquanto a indústria farmacêutica tem fator E de 25-100 (SHELDON, 2018). Assim, temos uma perspectiva de quanto as presentes reações estão próximas dos seguimentos industriais ou não.

Sabemos muito pouco sobre as origens do uso de solventes orgânicos como meio reacional e de extração, mas, de fato, é impossível negar a grande conveniência que eles trazem aos processos químicos, já que a maior parte dos substratos e catalisadores são somente solúveis em solventes orgânicos. Logo, eles têm sido amplamente empregados desde os princípios dos processos sintéticos e são o principal meio de manipulação química na química orgânica, seja ela para pesquisa ou para indústria. Isso mostra que a síntese orgânica hoje não é apenas agressiva ao meio ambiente, mas também não é sustentável.

Muitos fatores justificam a busca por alternativas aos solventes orgânicos. Dentre eles, podem ser citados: o fato de solventes orgânicos derivarem, principalmente, de reservas de petróleo que são finitas, e seu uso levar a geração de quantidades exorbitantes de lixo orgânico; solventes halogenados, principalmente contendo cloro e bromo, são tóxicos e podem prejudicar a qualidade de vida de quem os manuseia, inclusive corroboram com a destruição da camada de ozônio e o aumento do efeito estufa (BAIRD; CANN, 2011); muitas reações que empregam tais solventes necessitam de aquecimento, o que pode ser caro, enquanto reações em temperatura ambiente não agregam custo; e o destino dos solventes não é claro, seja ele incinerado ou enterrado em locais aprovados por lei, eles sempre estarão carreando água, sais, metais e compostos orgânicos, o que os torna grande contaminadores e solo, ar e água, eventualmente afetando o ecossistema e a população que vive próxima aos locais de descarte desse material.

Os princípios 1, 3, e 5 da química verde dizem que: é melhor prevenir a formação de resíduos do que tratar ou remediar depois que ele for produzido; sempre que for possível, devem ser propostas metodologias sintéticas para usar e gerar substâncias que possuam pouca ou nenhuma toxicidade para a saúde dos seres humanos e do meio ambiente; e o uso de substâncias auxiliares (solventes, agentes de separação, etc.) deve ser evitado sempre que possível e, se for utilizado, que seja inofensivo (BAIRD; CANN, 2011). De forma a seguir esses princípios, muitos grupos de pesquisa ao redor do mundo têm se dedicado ao desenvolvimento de novos materiais ou técnicas que substituam tais solventes. Dentre os de maior notoriedade estão os

líquidos iônicos, CO<sub>2</sub> supercrítico, solventes fluorados e a mecanoquímica (QURESHI; DESHMUKH; BHANAGE, 2014; ROSCHANGAR; SHELDON; SENANAYAKE, 2015; SHELDON, 2007).

Embora esses solventes alternativos tenham mostrado grande sucesso em promover as reações químicas, o destino deles ainda apresenta uma ameaça ambiental, como é o caso dos líquidos iônicos (HALLETT; WELTON, 2011) e solventes fluorados, originalmente representados como hidrocarbonetos perfluorados, mas agora obtidos como aminas e éteres fluorados (LEHMLER, 2005; XUE; VERMA; SHREEVE, 2006). O CO<sub>2</sub> supercrítico é o solvente com menor impacto ambiental, devido a sua não-toxicidade, não-flameabilidade, não-poluição e ser fácil de separar do produto desejado, porém necessita de alta pressão para ser mantido em seu estado comprimido, o que o torna custoso, inacessível e abrange uma limitada gama de reações por se comportar como hidrocarboneto de baixa polarizabilidade (HYATT, 1985; PEACH; EASTOE, 2014).

Pode-se pensar que líquidos iônicos são a melhor alternativa à solventes orgânicos, mas, como já disse Sorella (2015), “Apesar do grande esforço feito para estudar líquidos iônicos[...], a média das opiniões atuais é não os considerar como reais alternativas aos solventes tradicionais” (LA SORELLA; STRUKUL; SCARSO, 2015). Ele continua

[...] dentre todos os possíveis líquidos, água é certamente o que apresenta menos impacto ambiental [...] ela é extremamente econômica, não-tóxica, não-inflamável, não contribui para as emissões estufa, a energia necessária para sua purificação é baixa e seu Fator E é igual a zero, o que significa que ela não é considerada um resíduo nas transformações químicas. Propriedades adicionais são acidez tunelável, grande capacidade calorífica e calor de evaporação, o qual permite fácil controle de reações exotérmicas, alta polaridade, e coexistência de funcionalidade de ligações de hidrogênio doador e aceptor, as quais frequentemente fazem a catálise mais fácil. Em uma palavra, ela é o solvente verde *par excellence*.

Milhares de reações químicas acontecem desde os primórdios da história da vida na terra de forma amena, à temperatura ambiente, e em pHs próximos da neutralidade dentro de sistemas biológicos, por intermédio de enzimas. Reações usando água podem ser o futuro da química orgânica sintética. Embora a história das reações usando água sugira que ainda há muito para se aprender no que se trata de interações entre substratos, catalisadores e água, estudos recentes mostram seu grande potencial (NARAYAN et al., 2005).



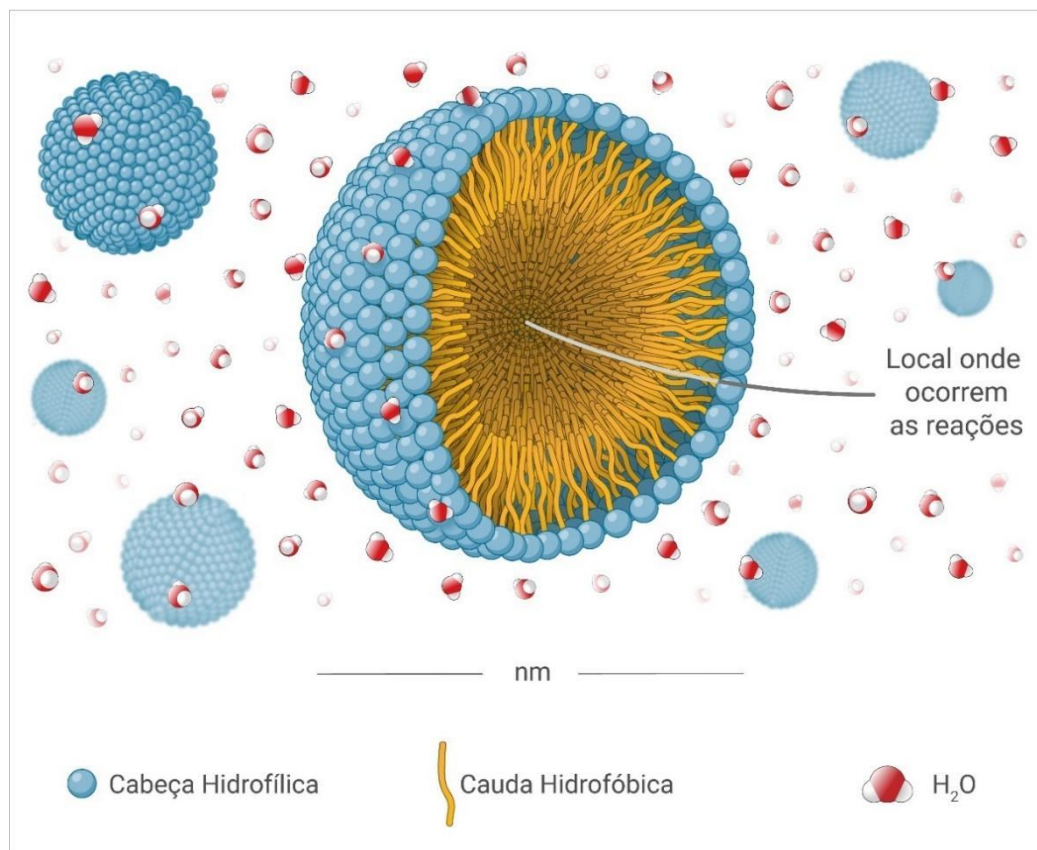
Há dois tipos de situações quando se usa água como solvente. Uma delas é chamado de catálise “*in water*”, que indica que o sistema é homogêneo e a outra situação é denominada “*on water*” quando a reação é catalisada simplesmente pela mistura dos reagentes com água em condições heterogêneas (NARAYAN et al., 2005).

Um famoso estudo “*on water*” sobre reação de cicloadição de Diels-Alder mostrou que a água não atua como solvente, solvatando as moléculas, mas sim como um meio que força a reação entre os substratos hidrofóbicos, aumentando a velocidade da reação para várias vezes aquelas obtidas em solventes orgânicos (JUNG; MARCUS, 2007). A aplicabilidade de tal meio é limitada e difícil de prever. Por outro lado, uma técnica que tem se mostrado cada vez mais confiável, por permitir que água funcione como meio exclusivo e garantir a solubilidade, tanto dos substratos quanto do catalisador, a temperaturas amenas, é a catálise micelar (LA SORELLA; STRUKUL; SCARSO, 2015).

### 2.1.2 Catálise micelar (uso de nanorreatores)

Micelas são unidades que se auto agregam e formam estruturas altamente ordenadas que são capazes de cercar os reagentes, atuando como catalisadores nanométricos. Isso garante a formação de ambientes nanométricos que, assim como enzimas, podem acomodar substratos, acelerar reações e garantir seletividades excepcionais (VRIEZEMA et al., 2005).

As micelas são aglomerações moleculares de surfactantes que se organizam tridimensionalmente em estruturas contendo um núcleo hidrofóbico, protegido do contato com a água, e uma superfície hidrofílica, onde a parte hidrofílica dos surfactantes fica exposta à água e garantem sua solubilidade na mesma (**Figura 8**). Quando em contato com os reagentes de um meio reacional, os substratos, comumente apolares, movem-se para o interior hidrofóbico das micelas e, são assim, forçados a colidir entre si em um volume de nanômetros cúbicos. Por isso são muitas vezes chamadas de nanorreatores.



**Figura 8.** Micela de um surfactante hipotético.

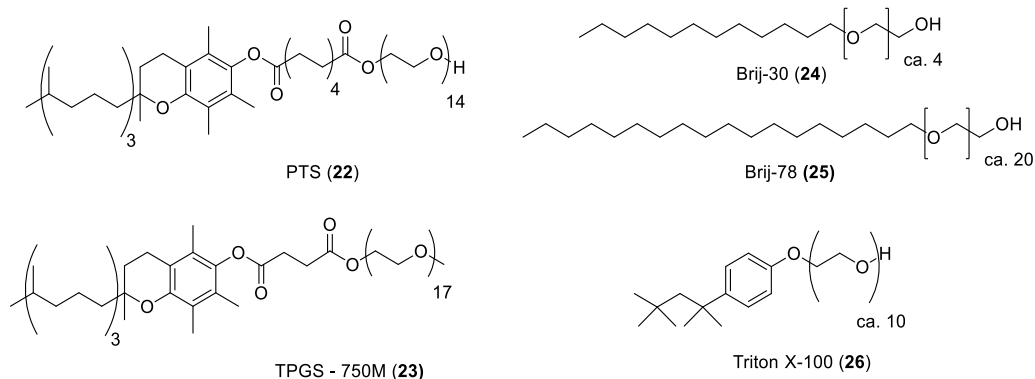
Uma vez em solução, as moléculas de surfactante se adsorvem na superfície da água até que ela é completamente coberta, o que corresponde ao valor mínimo de tensão superficial. As micelas se auto agregam de forma espontânea na água quando a concentração de surfactante supera a concentração de transição, descrita como concentração micelar crítica (CMC). Cada surfactante tem uma CMC diferente e quando usados para promover reações, as soluções de surfactante devem exceder a CMC para que haja formação de micelas, e elas possam promover as reações em água (KRUSS, [s.d.]). A CMC é atingida tipicamente na ordem de  $10^{-3}$  a  $10^{-4}$  M (MYERS, 2006).

Micelas com carga tendem a concentrar as espécies de cargas opostas na superfície. O tipo de agregado micelar depende da estrutura molecular do sistema anfifílico, da proporção entre as partes hidrofóbica e hidrofílica, da geometria da molécula e das condições experimentais nas quais elas são usadas, como temperatura, pH e força iônica. A morfologia das micelas pode ser esférica, elipsoidal, em forma de bastonetes, fase de cristal líquido hexagonal e fase de cristal líquido lamelar. Em contato com grandes quantidades de substratos líquidos, foram

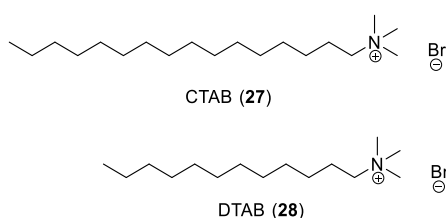
observados micro emulsões as quais favorecem a atividade catalítica e seletividade (LA SORELLA; STRUKUL; SCARSO, 2015).

Muitos surfactantes comerciais podem ser usados nesse tipo de síntese. Os surfactantes são divididos em não-iônicos (ex. série Brij, PTS, TPGS, Triton X-100), catiônicos (ex. CTAC, DTAC) e os aniônicos (ex. SDS, SDBS, SDSO<sub>3</sub>). Eles devem ser usados de acordo com a necessidade de cada substrato, mas geralmente são escolhidos empiricamente (**Figura 9**).

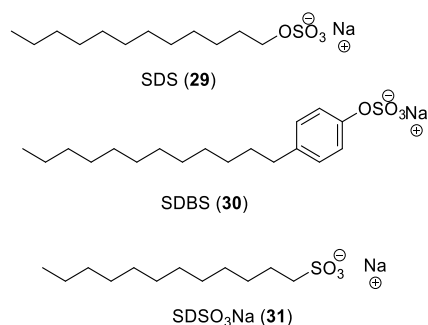
### Surfactantes não-iônicos



### Surfactantes catiônicos



### Surfactantes aniônicos



**Figura 9.** Estrutura dos surfactantes comerciais disponíveis.

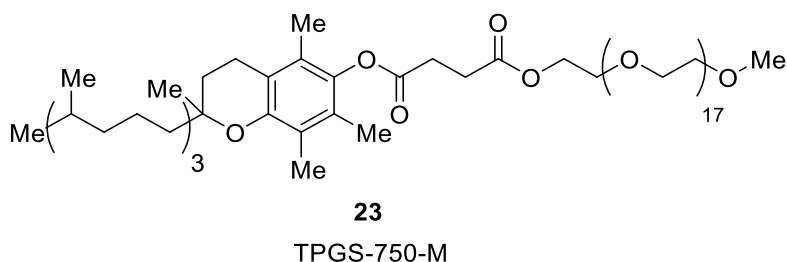
Após o término da reação, na melhor das hipóteses, o produto é insolúvel e pode ser filtrado da mistura reacional, mas na maioria das vezes ele é extraído com a ajuda de solventes orgânicos insolúveis em água. Um problema frequente é a formação de emulsão, o que limita o número de exemplos bem-sucedidos, principalmente, quando as reações são realizadas em escala pré-industrial ou industrial. No entanto, alternativas para driblar este problema existem e um exemplo é o surfactante “Coolade” (LEE et al., 2019). Quando a extração do produto é realizada pela adição

de baixas quantidades de solvente orgânico, diretamente ao frasco reacional, seguido pela remoção da fase orgânica, o impacto ambiental do processo é reduzido. Além disso, a reciclagem do meio reacional contendo o catalisador reduz ainda mais o Fator E.

### 2.1.3 TPGS-750M um surfactante projetado para síntese química

A água é o solvente menos utilizado em reações orgânicas, principalmente devido à baixa solubilidade de grande parte dos substratos normalmente empregados em síntese. A solução para promover tais reações é o emprego de substâncias capazes de dissolver os substratos apolares e ao mesmo tempo interagir com o meio aquoso de forma que esses compostos fiquem dispersos na água como se estivessem solubilizados. Poucas substâncias são capazes de fazer isso, mas os surfactantes o fazem com maestria.

O TPGS-750-M é um surfactante de segunda geração, desenvolvido pelo grupo de pesquisa do professor Lipshutz (UCSB, EUA), com o objetivo de melhorar os resultados observados com o surfactante de primeira geração TPS adotado pelo grupo de pesquisa. O TPGS-750-M é um diéster composto por  $\alpha$ -tocoferol racêmico, MPEG-750 e ácido succínico. Em solução, acima da CMC ele forma micelas esféricas de 60 nm (**Figura 10**).



**Figura 10.** Fórmula estrutural do TPGS-750-M.

Muitas reações tradicionais que antes somente eram possíveis de serem realizadas em solventes orgânicos, já foram estudadas pelo grupo do professor Lipshutz. Dentre elas, podemos citar: adição conjugada de haletos de alquila em enonas, redução de grupos nitro mediada por zinco, reações de acoplamento de Suzuki-Miyaura, acoplamento de Stille, Heck, Sonogashira, Stuji-Trost,

hidroformilação, borilação, aminação, metátese de olefinas, acoplamento de Negishi, entre outras (LIPSHUTZ, 2018b; LIPSHUTZ; GALLOU; HANDA, 2016). Reações de acoplamento Suzuki-Miyaura já foram inclusive relatadas pelo grupo empregando o catalisador normalmente empregado nas reações MBH: DABCO (LI; LIU, 2004).

#### 2.1.4 Reação de Morita-Baylis-Hillman em meio micelar

Apesar de seu potencial aplicação em síntese orgânica, a reação de MBH é ainda uma reação evitada por seus baixos rendimentos e longos períodos reacionais (BASAVIAH; RAO; SATYANARAYANA, 2003). Para contornar tais desvantagens, muitos grupos de pesquisa têm se dedicado ao aprimoramento reacional utilizando diversas estratégias. Dentre elas, destacam-se: uso de bases impedidas com alto valor de  $pK_a$ , o que leva a aumento de concentração do intermediário enolato (AGGARWAL; MEREU, 1999); uso de aditivos ou solventes que fazem ligação de hidrogênio (MeOH/ *tert*-BuOH/ H<sub>2</sub>O) (CAI et al., 2002); e até uso de metais de transição como ácido de Lewis complexados com ligantes contendo o grupo álcool, os quais promovem a transferência de prótons (AGGARWAL et al., 1998).

A busca por solventes alternativos mostrou melhores resultados dentre as estratégias mais notáveis já elaboradas para diminuir o tempo de reação e melhorar os rendimentos (CHANDRASEKHAR et al., 2004; DE SOUZA et al., 2008). Embora todo esse esforço tenha produzido bons frutos, em geral eles acabaram rebaixando a reação em termos de seu caráter ambiental. Com o objetivo de manter seu *status quo* e aprimorar suas taxas reacionais o uso de nanorreatores micelares surgiu como uma opção atrativa.

O uso de surfactantes como fonte de nanorreatores aplicado à reação de Morita-Baylis-Hillman é uma linha de pesquisa pouco explorada. Um dos primeiros relatos é atribuído à Pawar (2011), em que seus estudos mostraram que o uso dos catalisadores micelares CTAB (**27**), SDS (**29**) e Triton X-100 (**26**) garantiram maiores rendimentos e menores tempos de reação em comparação com as reações empregando água, THF e 1,4-dioxano (PAWAR et al., 2011).

Alguns anos mais tarde, Shairgojray (2013) reportou o uso de diferentes surfactantes iônicos para promover a reação, mostrando que o meio micelar pode estar se ligando aos substratos orgânicos insolúveis em água pela incorporação da

parte hidrofóbica no interior micelar e expondo sua parte polar à interface água-micela. Além disso, sugere que o intermediário de reação enolato é estabilizado na etapa de adição conjugada pelos aglomerados auto-organizados micelares (SHAIRGOJRAY; DAR; BHAT, 2013).

Com a descoberta de Pawar (2011) de que o surfactante não-iônico Triton X-100 (26) é capaz de promover a reação, fomos impulsionados a estudar a reação de Morita-Baylis-Hillman utilizando o *designer* surfactante TPGS-750M (23) que foi desenvolvido especialmente para catálise micelar e comparar os resultados obtidos com outros surfactantes.

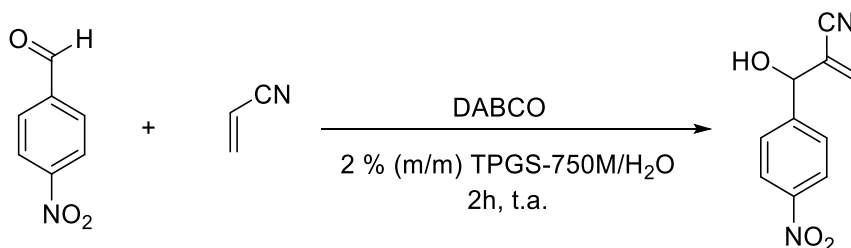
## 2.2 Objetivos

Neste capítulo objetivou-se de forma geral otimizar a reação de Morita-Baylis-Hillman em nanorreatores micelares compostos por TPGS-750-M para aplicação na síntese de intermediários de butanolídeos mostrada no Capítulo I. Os objetivos específicos incluem comparar os resultados obtidos com surfactantes catiônicos e aniônicos, utilizando diferentes aldeídos e acrilatos e encontrar condições que permitam a mínima geração de resíduos e reciclabilidade dos componentes do meio para uso em reações posteriores.

## 2.3 Resultados e discussão

### 2.3.1 Uso do surfactante não-iônico TPGS-750M/ H<sub>2</sub>O como meio reacional

Inicialmente foi estudada a influência de diferentes concentrações do catalisador DABCO em TPGS-750-M no rendimento das reações entre 4-nitrobenzaldeído e acrilonitrila (**Esquema 28**).



**Esquema 28.** Reação de Morita-Baylis-Hillman usada como modelo para estudo de otimização.

Para esse estudo (**Tabela 4**) foi empregado 0,66 mmol de 4-nitrobenzaldeído, 1,32 mmol de acrilonitrila 2 mL de solução de 2% (m/m) TPGS-750-M/ H<sub>2</sub>O, a reação foi agitada a temperatura ambiente por 2 h e a quantidade de DABCO foi variada.

**Tabela 4.** Otimização da quantidade de catalisador.

Entrada	DABCO (mol%)	Rendimento (%)
1	100	50
2	50	48
3	20	10
4	5	10

Pelo fato do rendimento da entrada 2 ter caído apenas 2% com relação à entrada 1 e a quantidade de catalisador usado ter sido metade, foi estabelecido que a quantidade ótima de DABCO é 50 mol%, o que evitaria desperdício de catalisador.

No que se trata da concentração de surfactante TPGS-750-M, os resultados mostram que usar uma solução de 5% (m/m) garante os melhores rendimentos (**Tabela 5**). Para averiguar o desempenho das reações, pequenas soluções-estoque de surfactante foram preparadas pela diluição do mesmo com água grau HPLC livre de oxigênio (borbulhada com argônio por 12 h). As reações foram preparadas com a carga ótima de catalisador.

**Tabela 5.** Investigação da variação de concentração de TPGS-750-M.

Entrada	Concentração de Surfactante (% m/m)	Rendimento (%)
1	2	48
2	5	62
3	10	35
4	15	32

Era esperado que quanto maior fosse a concentração de surfactante, melhor o rendimento das reações; no entanto, as entradas 3 e 4 mostram justamente o oposto. Esse fato pode ser explicado pelo aumento da viscosidade da solução, o que afeta a eficiência da agitação e a homogeneidade da solução.

A reação foi testada à 25 °C e 45 °C, sendo que o aumento de temperatura desfavoreceu a formação dos produtos. Quando a reação foi realizada à 45 °C o rendimento obtido foi 24%, enquanto à 25 °C obteve-se 62%. Decidiu-se dar sequência com a temperatura de 25 °C.

Outro ponto interessante de estudo foi a influência do catalisador na reação (**Tabela 6**). Nenhum dos catalisadores testados mostrou rendimento satisfatório, o que limita o uso de DABCO como catalisador, dentre os catalisadores constituídos por aminas. Uma alternativa que poderia mostrar catalisadores mais viáveis seria testar derivados de fosfinas, como mostrado mais adiante (MCDUGAL; SCHAUS, 2003; PEREIRA et al., 2005).

**Tabela 6.** Investigação da influência do catalisador básico na reação.

Entrada	Catalisador	Rendimento (%)
1	4-Dimetilaminopiridina (DMAP)	0
2	3-Hidroxiquinuclidina (3-HDQ)	0
3	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	0
4	Trietilamina (Et <sub>3</sub> N)	7

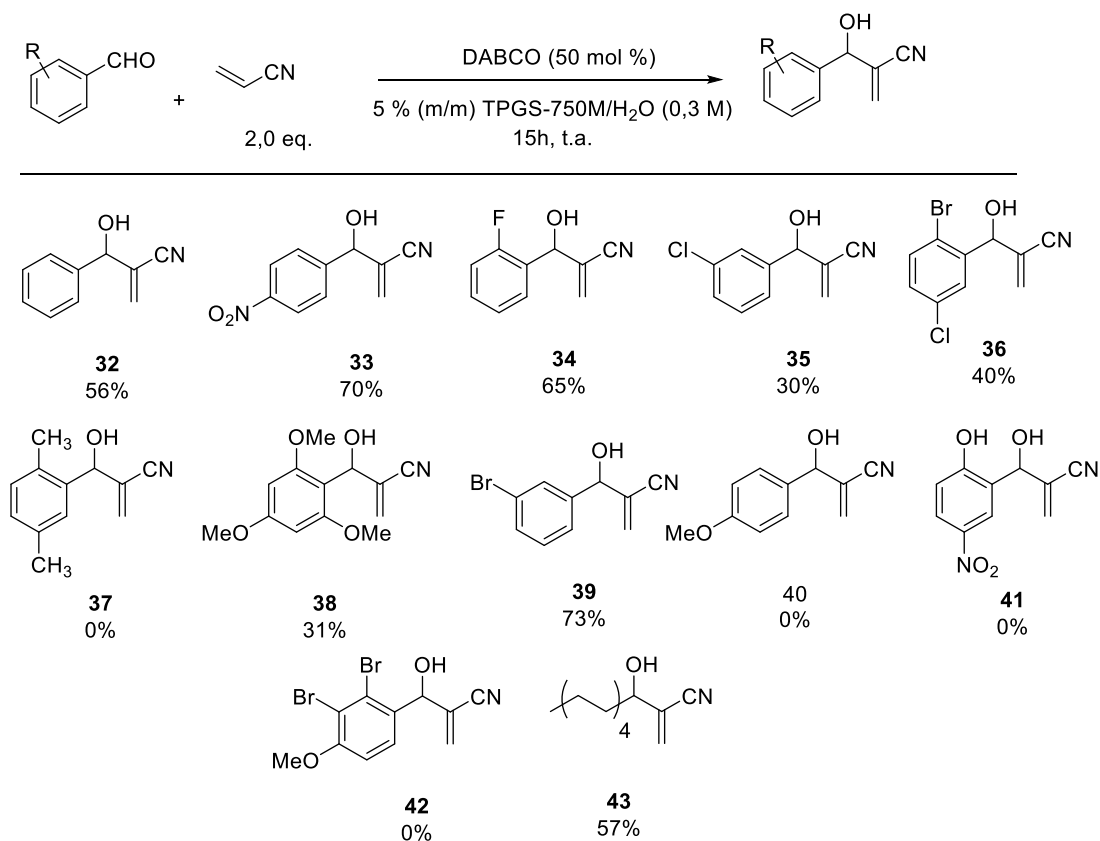
Finalmente, foi verificada a dependência da concentração do eletrófilo na reação (**Tabela 7**). Para isso, diferentes concentrações do eletrófilo foram usadas em 5% (m/m) TPGS-750-M/H<sub>2</sub>O e as reações elaboradas e purificadas após o desaparecimento da mancha de aldeído da cromatografia de camada delgada (CCD) observada com o revelador 2,4-dinitrofenil-hidrazina (DNPH) (entradas 1, 2, 3, 4 e 5). Pôde-se notar que o aumento da concentração do eletrófilo acelera a reação (1, 2, 3 e 4), mas para excessos acima de 3,0 equivalentes o rendimento se manteve constante (4 e 5). Além disso, quando mantidas por 15h as reações mostraram um aumento de 20%, apesar da mancha de aldeído ter desaparecido nas primeiras horas de reação (entradas 6 e 7).



**Tabela 7.** Estudo da influência da concentração do eletrófilo no rendimento e tempo de reação.

Entrada	Acrilonitrila (eq.)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	1,0	2	10
2	1,5	2	30
3	2,0	2	48
4	3,0	0,5	50
5	4,0	0,5	50
6	2,0	15	70
7	3,0	15	70

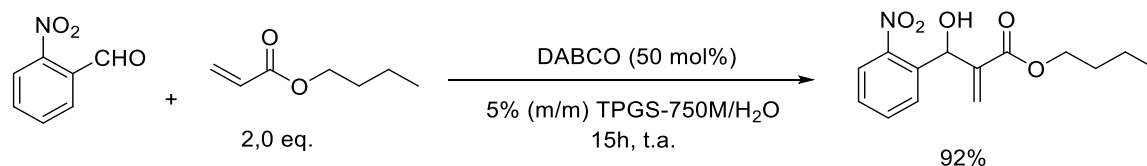
Depois de ter todos os parâmetros otimizados foram testados vários aldeídos (**Esquema 29**) nas condições ótimas. Os resultados mostram que, dentre os aldeídos aromáticos a reação não funciona ou produz baixo rendimento perante grupos ativadores do anel aromático, como ilustrados pelos grupos metila, metoxila e hidroxila, presentes nos aldeídos que originaram os produtos **37**, **38**, **40** e **41**, respectivamente. No caso do aldeído precursor do **42** que apresenta apenas grupos doadores de densidade eletrônica, porém dois haletos que retiram elétrons do sistema sigma, não foi observado produto. O benzaldeído sem substituintes teve um rendimento razoável de 56% (**32**). Já os melhores resultados foram observados com o uso de anéis aromáticos contendo halogênios ou grupos retiradores de elétrons, como nos casos de nitrobenzaldeído (**33**) ou halobenzaldeídos mono ou dissustituídos (**34**, **35**, **36** e **39**). Tal observação implica que a ativação do aldeído se dá na presença de grupos eletronegativos, que retiram elétrons do sistema sigma por efeito indutivo, e pela retirada de densidade eletrônica no sistema pi, efetuada pelo grupo nitro que possui sistema de orbitais p conjugados com o anel. Além disso, quando grupos ativantes e desativantes estão presentes simultaneamente, a desativação do aldeído é prioritária, como no caso do composto **42**. Por outro lado, a única tentativa contendo aldeído alifático resultou em um rendimento razoável, como no caso do decanal em que foi obtido o produto **43** em 57% de rendimento.



**Esquema 29.** Escopo da reação em condições otimizadas em 0,3 M em relação ao substrato.

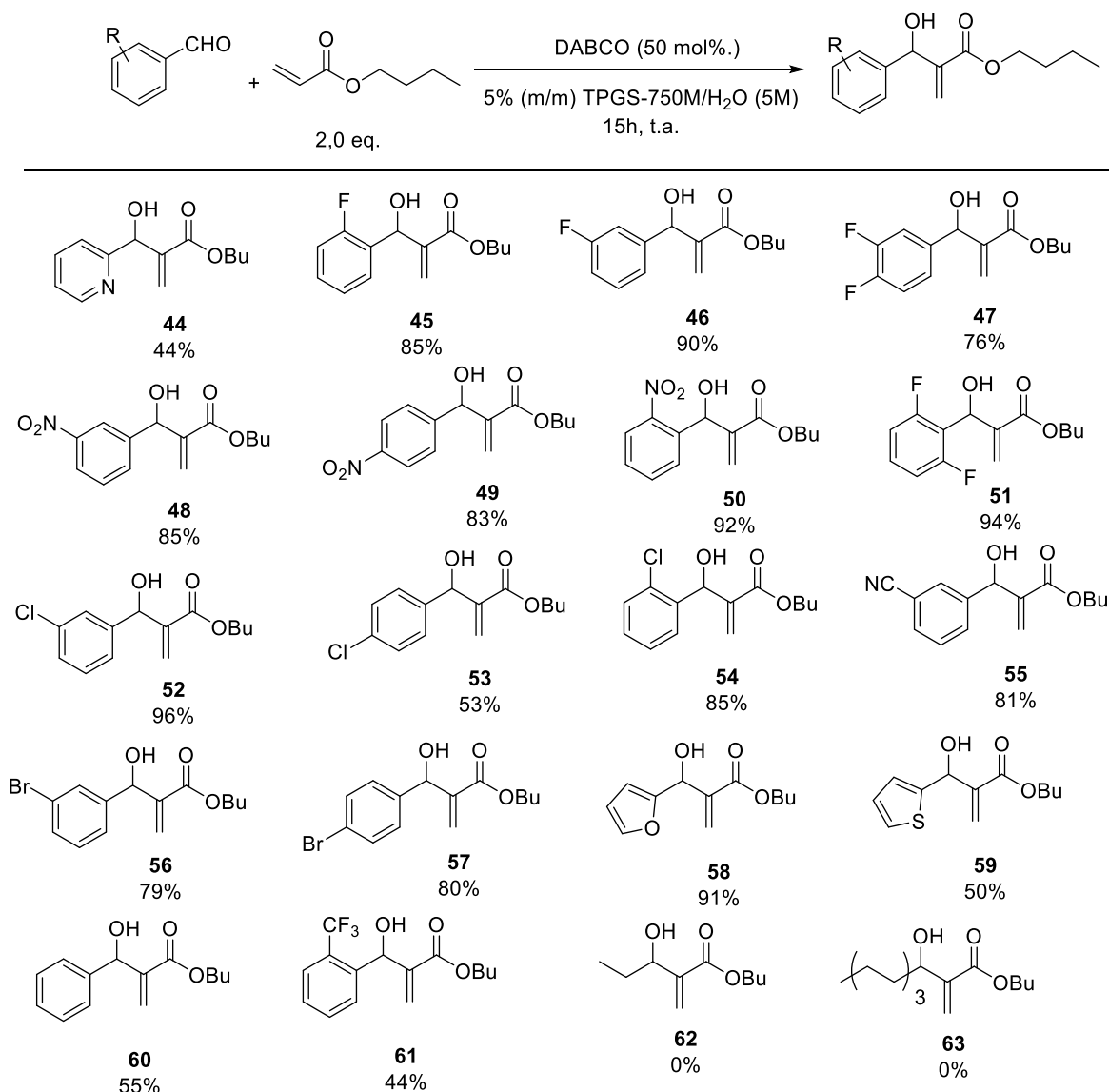
Até então, a solução de TPGS-750M/H<sub>2</sub>O utilizada era de 2 mL para 0,6 mmol de substrato, isto é 0,3 M<sup>1</sup> em relação ao substrato. Como algumas reações funcionam melhor em ambientes mais concentrados, que promovem um maior número de colisões entre as partículas, decidiu-se, investigar maiores concentrações. Fez-se, então uma comparação entre uma solução reacional a 0,5 M e outra a 5 M (**Tabela 8**). Na reação da entrada 1 foi utilizado 100  $\mu$ L de solução de surfactante, 5 M em relação ao aldeído, e o rendimento obtido foi muito superior à reação com concentração de 0,5 M (entrada 2). Observou-se também que o uso de base em excesso não causou nenhuma modificação aparente na taxa de conversão observada pelo tamanho dos *spots* na CCD (entrada 3). Outras tentativas em concentrações maiores também ocorreram com bons rendimentos, porém nem sempre a reação é reprodutível devido à baixa solubilidade de alguns reagentes. Por isso, tomou-se a concentração de 5 M como a concentração limite para esse tipo de reação (**Tabela 8**).

<sup>1</sup> Todas as reações a seguir virão com o sistema de solvente precedido de concentração molar para indicar a concentração em relação ao material de partida. Essa notação será importante para dimensionar a quantidade de solvente adicionado.

**Tabela 8.** Variação da concentração do meio reacional na reação de MBH.

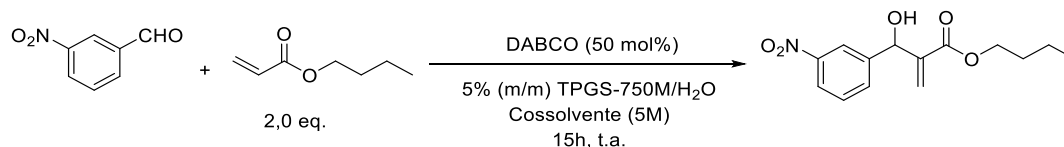
Entrada	2-nitro benzaldeído (mmol)	Butil acrilato (mmol)	DABCO (mmol)	TPGS-750M/H <sub>2</sub> O	Conversão (%)	Rendimento (%)
1	0,5	1,0 (2,0 eq.)	0,5 (1,0 eq.)	100 μL (5M)	100	92
2	0,5	1,0 (2,0 eq.)	0,5 (1,0 eq.)	1 mL (0,5 M)	50	---
3	0,5	1,0 (2,0 eq.)	0,75 (1,5 eq.)	1 mL (0,5 M)	50	---

O escopo da reação com as condições ótimas em concentração de 5 M (em relação ao substrato) é mostrado no **esquema 30**. Os aldeídos contendo halogênios e grupos retiradores de elétrons, como grupos nitro e nitrila, forneceram ótimos rendimentos, como esperado. Enquanto compostos heteroaromáticos geraram rendimentos variados, como observados com a 2-formilpiridina (44%) (**44**), furfural (91%) (**58**) e tiofen-2-carbaldeído (50%) (**59**), aldeídos alifáticos não forneceram produto (**62** e **63**). No geral, os produtos foram obtidos em ótimos rendimentos e em velocidade maiores que as reações que usam métodos clássicos, sendo, portanto, um excelente protocolo para reações ambientalmente responsáveis de MBH.



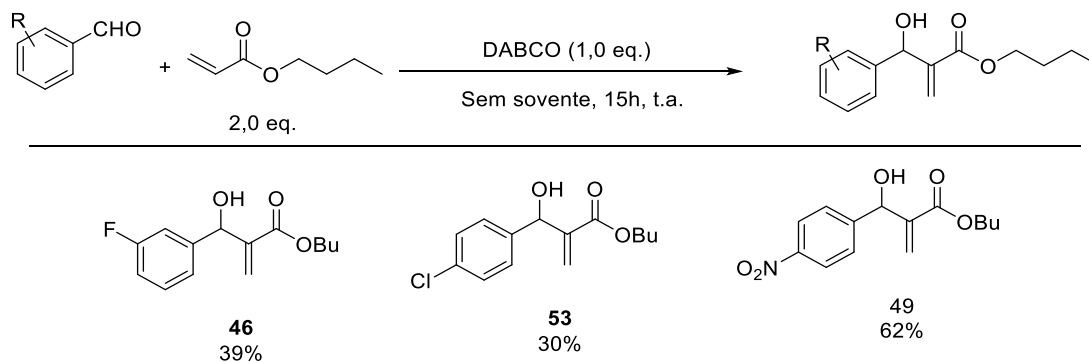
**Esquema 30.** Uso de 5% (m/m) TPGS-750M/ H<sub>2</sub>O.

Para verificar se cossolventes afetariam a reação, um ensaio com THF, tolueno e etanol foi realizado, sendo eles presentes em 10% do volume de solvente (**Tabela 9**). O uso dos solventes apróticos THF e tolueno manteve os rendimentos quase inalterados (entradas 1 e 2), sugerindo que eles não influenciam na reatividade dos reagentes. Já o uso do solvente prótico como etanol, aumentou levemente o rendimento (entrada 4), o que pode indicar a catálise promovida pelo solvente, como proposto por McQuade (2005) (PRICE et al., 2005b).

**Tabela 9.** Uso de cossolvente na reação.

Entrada	3-nitrobenzaldeído (mmol)	Butil acrilato (mmol)	DABCO (mmol)	TPGS (μL)	Cossolvente (μL)	Rendimento (%)
1	0,5	1,0 (2,0 eq.)	0,5 (1,0 eq.)	100	X	85
2	0,5	1,0 (2,0 eq.)	0,5 (1,0 eq.)	90	10 (THF)	85
3	0,5	1,0 (2,0 eq.)	0,5 (1,0 eq.)	90	10 (Tolueno)	82
4	0,5	1,0 (2,0 eq.)	0,5 (1,0 eq.)	90	10 (Etanol)	89

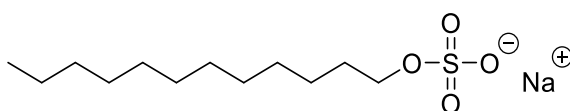
Com o intuito de verificar se a presença de água ou surfactante impactava positiva ou negativamente a reação, foram feitas reações na ausência de solvente (**Esquema 31**). Foi observado que todos os rendimentos foram inferiores aos valores obtidos com a solução de TPGS para os aldeídos testados, o que comprova a eficácia catalítica do surfactante.

**Esquema 31.** Reações de MBH na ausência de solvente.

### 2.3.2 Uso do surfactante aniônico SDS/H<sub>2</sub>O como meio reacional

Dodecil sulfato de sódio (ou SDS, abreviatura do nome em inglês *sodium dodecyl sulfate*) é um composto orgânico que contém uma cadeia carbônica saturada e linear de doze átomos de carbono, que constituem sua porção hidrofóbica, e um grupo polar de sulfato que constitui sua parte hidrofílica. O sal mais comumente encontrado é

composto por sódio (**Figura 11**). Quando em solução, suas unidades se auto agregam até que, ao atingir sua concentração micelar crítica (CMC), forma agregados micelares. O SDS possui duas concentrações micelares críticas. A primeira CMC é atingida quando a concentração equivale a 8,3 mM (0,0083 mol/L). Essa CMC se caracteriza pela formação de micelas esféricas com diâmetro de 6 nm (MIRGOROD; CHEKADANOV; DOLENKO, 2019). Já a segunda CMC é obtida com concentração igual a 65 mM (0,065 mol/L) (MIURA; KODOMA, 1972) e as micelas apresentam uma morfologia semelhante a bastonetes (HAYASHI; IKEDA, 1980).



**Figura 11.** Dodecil sulfato de sódio (SDS) (29).

Em consonância com os resultados obtidos com o surfactante TPGS, uma série de reações utilizando solução de SDS e os mesmos parâmetros reacionais também foi executada. Para tal, foi preparado uma solução estoque de 2% (m/m) SDS/ H<sub>2</sub>O como aproximação dos estudos realizado com TPGS-750M/ H<sub>2</sub>O, frisando que a concentração de 2% (m/m) equivale a 69 mM. Por conseguinte, a solução supera o segundo CMC do SDS de 65 mM, o que garante que há formação de micelas na solução. A maioria das reações a seguir seguirão a estequiometria 1:2:0,5 de aldeído: acrilato: DABCO que foi mantida dos testes de otimização usando TPGS.

O primeiro teste com 2% (m/m) SDS/ H<sub>2</sub>O foi realizado usando apenas 0,1 mL de solução de surfactante em escala de 1 mmol de material de partida (5 M com relação ao aldeído) (**Esquema 32**). O aduto de MBH foi obtido em 95% de rendimento, o que superou muito as expectativas, já que o diâmetro de 6 nm das micelas é 8 vezes menor que o diâmetro micelar do TPGS-750M, e aproximadamente 4 vezes menor que o PTS, ambos os *designers* surfactantes geralmente utilizados como nanorreatores (KLUMPHU; LIPSHUTZ, 2014). Possivelmente, a maior proximidade dos reagentes no interior micelar garante um maior número de colisões entre eles, o que produz um melhor rendimento.



**Esquema 32.** Primeiro teste de reação de MBH com solução de SDS.

Para mostrar a influência da quantidade de solvente, catalisador e alceno ativado no meio reacional, a reação do **Esquema 32** foi testada com diferentes molaridades e estequiometrias como mostrado na **Tabela 10**. Como pode ser visto nas entradas de 1 e 2, quando acrilato foi usado de forma equimolar ao nitrobenzaldeídos e DABCO esteve presente em 0,5 equivalente houve um decréscimo de 20% na conversão quando se diluiu a solução de 5 M para 2 M. O uso de excesso de DABCO em condições muito diluídas também promoveu a reação (comparado a 3 e 8), de forma significativa. Mas o grande achado foi a relação butilacrilato/ solvente na mistura reacional. Quando o acrilato estava presente em excesso e o solvente em baixas quantidades (entrada 4) a conversão chegou a 90%. Já quando as mesmas condições estavam presentes, mas com a quantidade solvente foi aumentada a taxa de conversão abaixou novamente (entrada 5). A conversão de 100% foi atingida quando foi utilizado 2,0 equivalentes de butilacrilato, 50 mol% de DABCO e um solução 5 M, cujo rendimento químico encontrado após purificação foi de 95% (entrada 6).

Testes posteriores mostraram que para manter a conversão em 100% em sistemas mais diluídos seria necessário excesso de acrilato e de catalisador (entradas 7, 8, 9, 10 e 11). Além disso, a reação em água, sem o uso de surfactante, teve conversão de 50% e se manteve inalterada ao longo de 5 dias (controle).

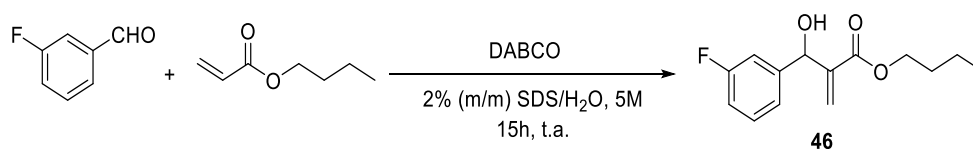
**Tabela 10.** Estudo da reação em concentrações mais baixas de solução de surfactante.

Entrada	2-Nitrobenzaldeído (mmol)	Butilacrilato (mmol)	DABCO (mmol)	2% (m/m) SDS	Tempo (h)	Conversão (%)	Rendimento (%)
1	0,5	0,5	0,25	5 M (100 µL)	15	70	---
2	0,5	0,5	0,25	2 M (250 µL)	15	50	---
3	0,5	0,5	0,75	0,5 M (1 mL)	15	60	---
4	0,5	0,75	0,25	5 M (100µL)	15	90	---

5	0,5	0,75	0,25	2 M (250µL)	15	6	---
6	0,5	1,0	0,25	5 M (100µL)	15	100	95
7	0,5	1,0	0,25	2 M (250 µL)	15	80	---
8	0,5	0,5	0,25	0,5 M (1 mL)	15	10	---
9	0,5	0,5	0,5	0,5 M (1 mL)	15	20	---
10	0,5	0,5	0,5	0,5 M (1 mL)	15	70	---
11	0,5	1,0	0,75	0,5 M (1 mL)	15	100	81
Controle	0,5	1,0	0,75	água 0,5 M (1 mL)	5 dias	50	---

Um estudo similar também foi efetuado usando outro aldeído, 3-fluorobenzaldeído (**Tabela 11**). Todos os resultados com menores quantidades de acrilato ou base foram inferiores ao método padrão (entrada 4), que resultou em 90% de rendimento. Tal comportamento deve estar associado à solubilidade do catalisador, já que o único sólido presente na solução era o catalisador. Foi observado que na entrada com menos acrilato (entrada 1) a mistura reacional apresentou-se heterogênea (com sólidos não dissolvidos), o que dificulta a agitação da reação, já quando a quantidade de base foi menor (entrada 2) isso não foi observado. A solução formada foi homogênea e por isso teve uma melhoria em seu rendimento. Quando mais excesso de butilacrilato foi adicionado (entrada 3) o equilíbrio da reação foi deslocado para a formação de produtos e o rendimento observado foi o maior.

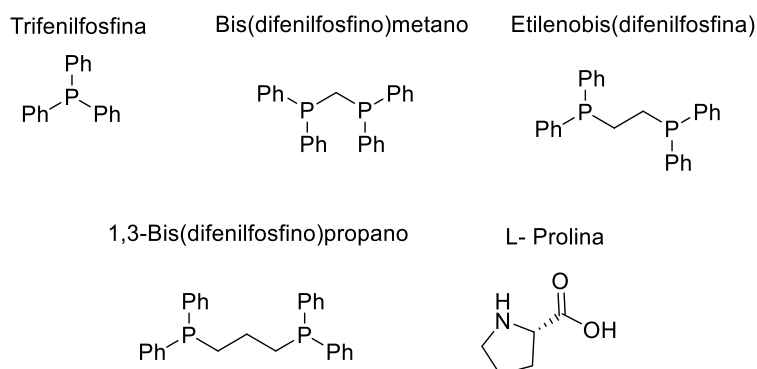
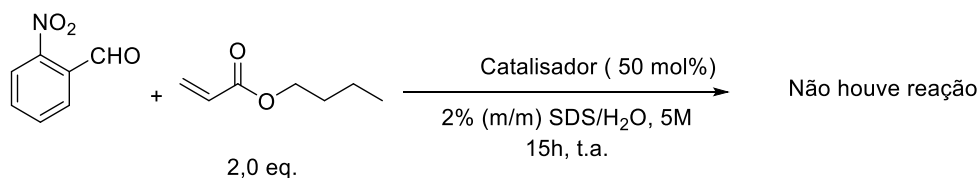
**Tabela 11.** Variação da quantidade de acrilato e base.



Entrada	3-fluorobenzaldeído (mmol)	Butil Acrilato (mmol)	DABCO (mmol)	Rendimento (%)
1	0,5	0,65 (1,3 eq.)	0,5 (1,0 eq.)	70
2	0,5	0,65 (1,3 eq.)	0,25 (0,5 eq.)	78
3	0,5	1,00 (2,0 eq.)	0,25 (0,5 eq.)	90



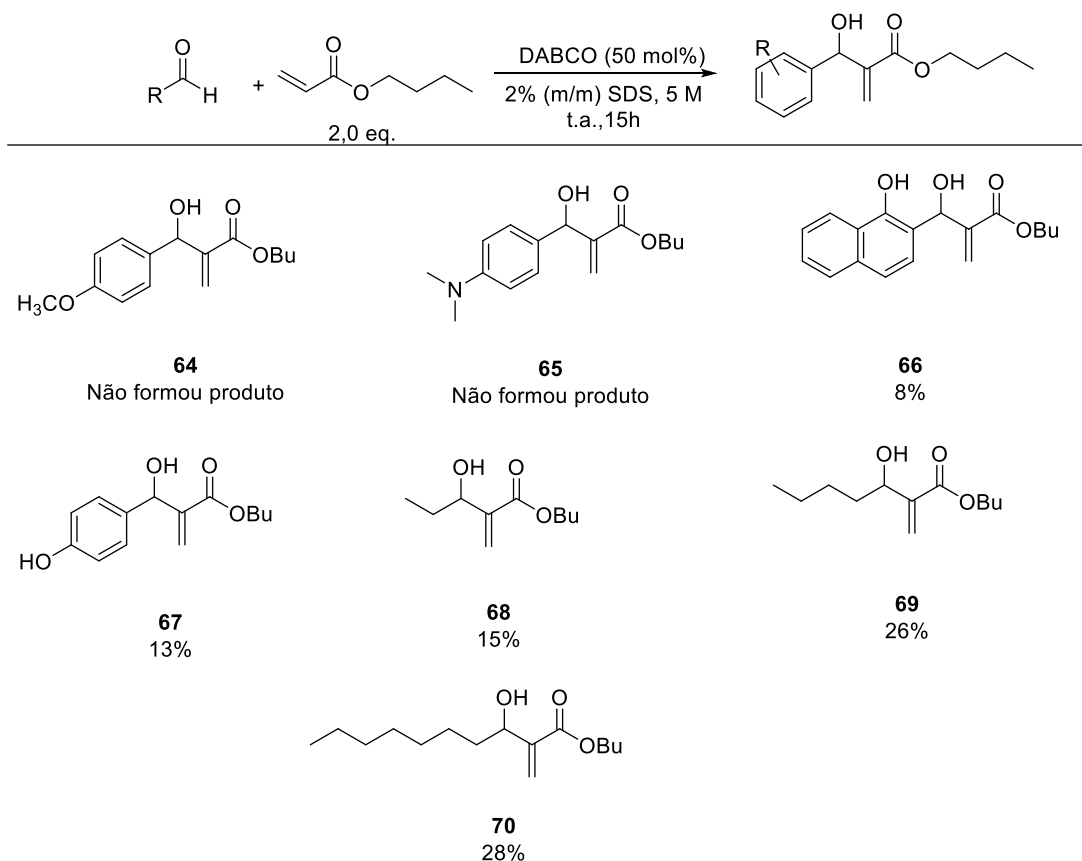
Catalisadores fosforados, como trifenilfosfina e difenilfosfinas também foram testados, assim como o aminoácido enantiomericamente puro L-prolina (**Esquema 33**). Nenhuma das reações forneceu o produto esperado.



**Esquema 33.** Teste de outros possíveis catalisadores.

Assumindo-se, então, o método para a reação com SDS 2% (m/m), várias reações foram realizadas visando a avaliação do escopo da reação.

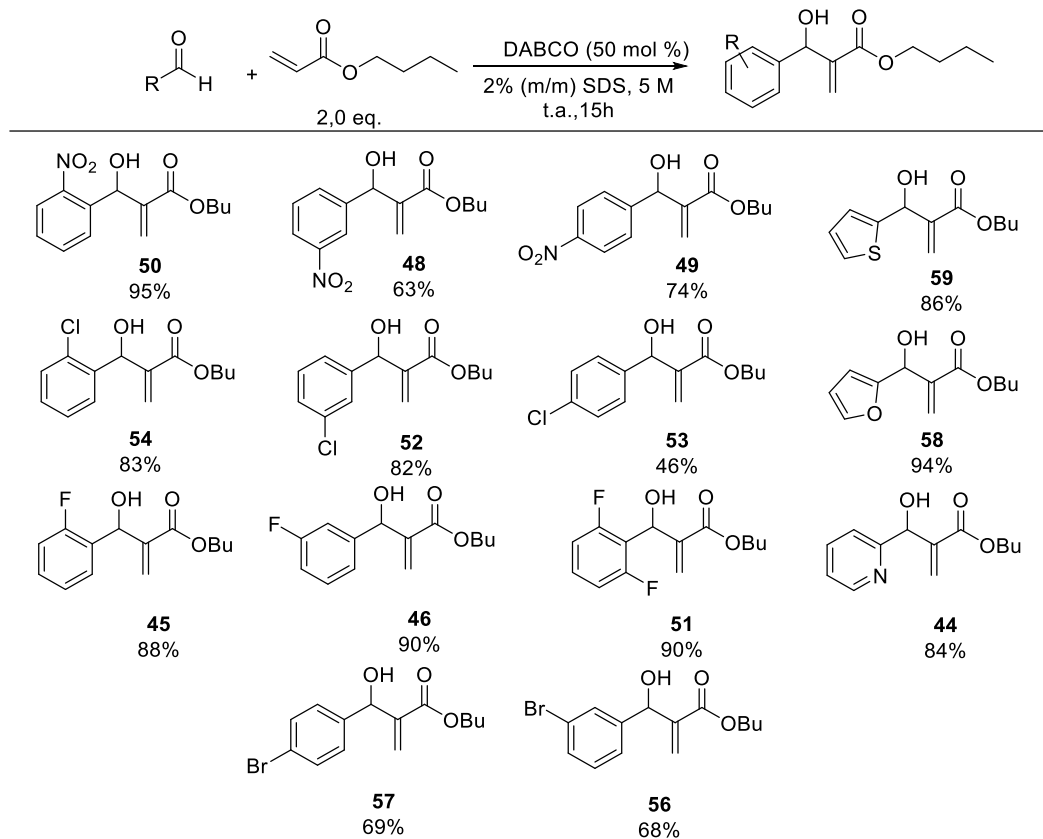
Primeiro foram testados aldeídos alifáticos e aromáticos com grupos doadores de elétrons (**Esquema 34**). Os rendimentos baixos e/ou baixa de reatividade destes já eram esperados. Como mostrado por Basavaiah, D. (2003), grupos doadores de elétrons ao anel aromático dificultam a reação, pois heteroátomos contendo pares de elétrons não ligantes interagem com o sistema  $\pi$  de elétrons do anel aromático, aumentando a densidade eletrônica no anel e da carbonila do grupo aldeído que se encontra conjugado com o anel. Isso faz com que o aldeído fique menos eletrofílico e, conseqüentemente, muito menos disponível ao ataque nucleofílico do intermediário enolato da reação (BASAVAIH; RAO; SATYANARAYANA, 2003).



**Esquema 34.** Uso de aldeídos alifáticos e aromáticos com grupo doadores de elétrons em método otimizado.

Em seguida, a utilização de grupos retiradores de elétrons ou grupos altamente eletronegativos, que retiram densidade eletrônica do aldeído pelo sistema  $\sigma$  por efeito indutivo, levaram a melhores rendimentos e mostraram que a reação pode ser utilizada para diferentes substratos (**Esquema 35**). Bons rendimentos foram observados para os nitrobenzaldeídos, com notória distinção do 2-nitrobenzaldeído. Possivelmente, essa diferença de rendimento se dá pela proximidade espacial do grupo nitro com a hidroxila do aduto. Essa proximidade permite a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular que garante uma maior estabilidade do produto e deve reduzir a energia de ativação que leva ao estado de transição da reação, a favorecendo. No caso dos halogênios, foram observados melhores rendimentos para os compostos fluorados, seguido dos clorados e por fim os bromados. Esse fato corrobora com a lógica de que quanto maior é a eletronegatividade do substituinte, maior é o efeito indutivo sobre o sistema  $\sigma$  e mais reativo é o aldeído. O uso de dois substituintes melhorou o rendimento, mas não significativamente, como pode ser observado com o 2,6-difluorobenzaldeído. Além disso, aldeídos heteroaromáticos

produziram excelentes resultados, como pode ser visto nos adutos originados a partir do 2-tiofenocarboxaldeído (86%), furfural (94%) e 2-formilpiridina (84%).



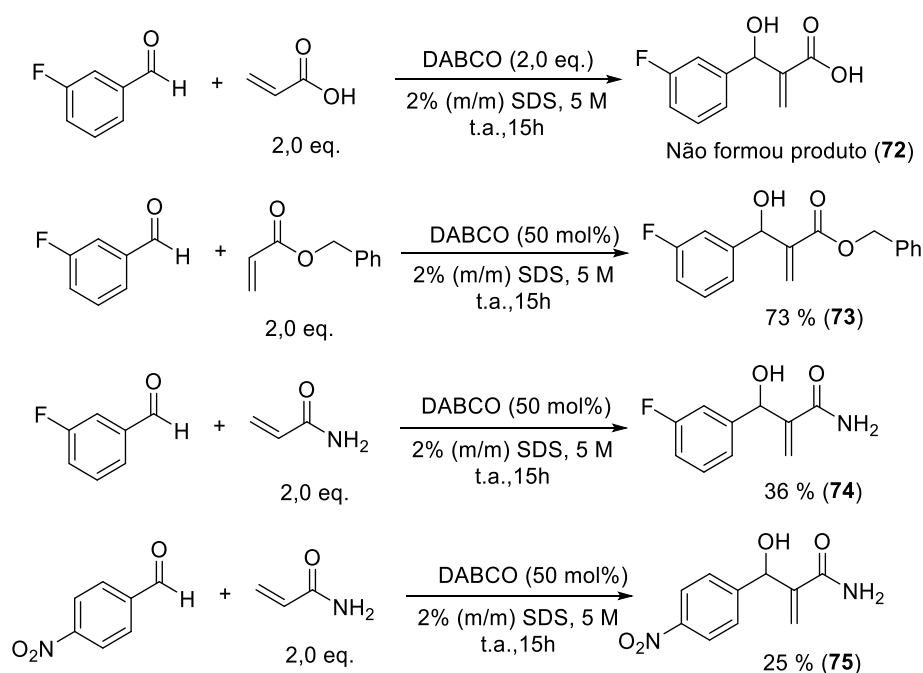
**Esquema 35.** Uso de aldeídos aromáticos, heteroaromáticos, grupos retiradores e halogênios em procedimentos otimizados.

Ainda foi testada a reação de MBH com 1-*H*-indol-3-carbaldeído, já que esta mostraria uma aplicação em potencial para reações de caráter biológico (**Esquema 36**). Infelizmente, o produto observado foi o de adição de Michael do nitrogênio indólico à dupla ligação. Isso implica a necessidade de um grupo protetor no nitrogênio, mas esse problema pode ser facilmente contornado com o uso de dicarbonato de di-*tert*-butila (BOC<sub>2</sub>O), que pode ser removido com facilidade.



**Esquema 36.** Reação de MBH com 1-*H*-indol-3-carbaldeído.

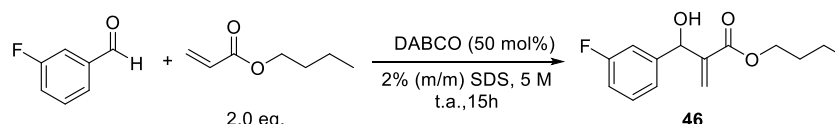
Reações utilizando diferentes acrilatos também foram testadas (**Esquema 37**). Quando o ácido acrílico foi usado, a quantidade de catalisador foi dois equivalentes para um de ácido e de aldeído para sobrar um equivalente de catalisador após a reação ácido-base. No entanto, a reação não forneceu o produto. O acrilato de benzila forneceu o produto em 73% de rendimentos, já quando ele reagiu com acrilamida o rendimento foi de 36%. Outra tentativa com 4-nitrobenzaldeído também forneceu rendimento baixo (25%).



Apesar da quantidade de solução de surfactante ser baixa, quando se realizam reações em larga escala a proporção de surfactante é multiplicada proporcionalmente, por isso, é importante fazer estudos de reciclagem. Além disso, a reciclabilidade do meio é um ótimo indicador de síntese verde. Por isso, um estudo de reciclagem foi realizado para verificar quantas vezes a solução de SDS poderia ser reutilizada (**Tabela 12**). Após completude de cada reação, o produto foi obtido de extração *in-flask* com quantidades mínimas do solvente orgânico escolhido (ex. EtOAc). A fase aquosa contendo o surfactante foi reutilizada pela adição de novos substratos e catalisador fresco para começar o próximo ciclo. Por cinco ciclos o produto foi continuamente obtido com rendimentos que variaram 10% até o quinto uso. Isso pode ter acontecido devido à baixa quantidade de solução de surfactante, já que durante as

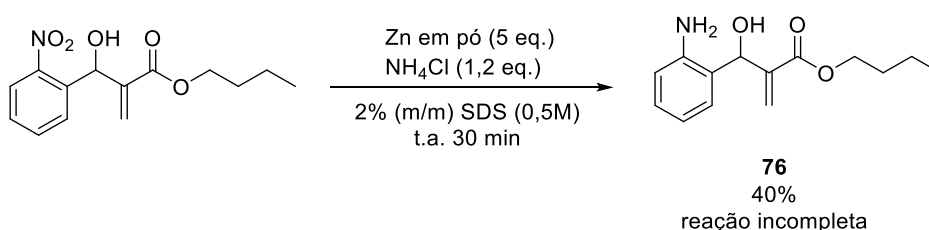
extrações uma parte dele pode ter sido removida ao longo dos cinco ciclos. Possivelmente, ao usar condições mais diluídas como 0,5 M os rendimentos não sejam tão afetados. Mesmo assim, a baixa variação de rendimentos indica um excelente potencial para reutilização, o que previne gastos com surfactante em processos em batelada ou até mesmo em outras reações.

**Tabela 12.** Estudo de reciclagem da solução de 2% (m/m) SDS/ H<sub>2</sub>O.



Condição	Rendimento (%)
2% (m/m) SDS 1° uso	90
2% (m/m) SDS 2° uso	88
2% (m/m) SDS 3° uso	84
2% (m/m) SDS 4° uso	82
2% (m/m) SDS 5° uso	80

Foi realizada uma tentativa de redução do grupo nitro em solução de surfactante (**Esquema 38**). A reação torna-se difícil de conduzir após 30 min, pois os particulados de zinco se ligam à barra magnética e o impedem de rotacionar. Mesmo com agitação de apenas 30 min o rendimento obtido foi de 40%, o que sugere que se a agitação tivesse sido mantida continuamente (com uso de agitação mecânica por exemplo) a reação teria se completada em menor tempo e em bons rendimentos.

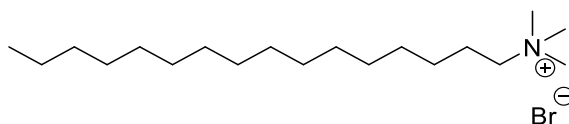


**Esquema 38.** Reação de redução de grupo nitro de um aduto de MBH.

### 2.3.3 Uso do surfactante catiônico CTAB/ H<sub>2</sub>O como meio reacional

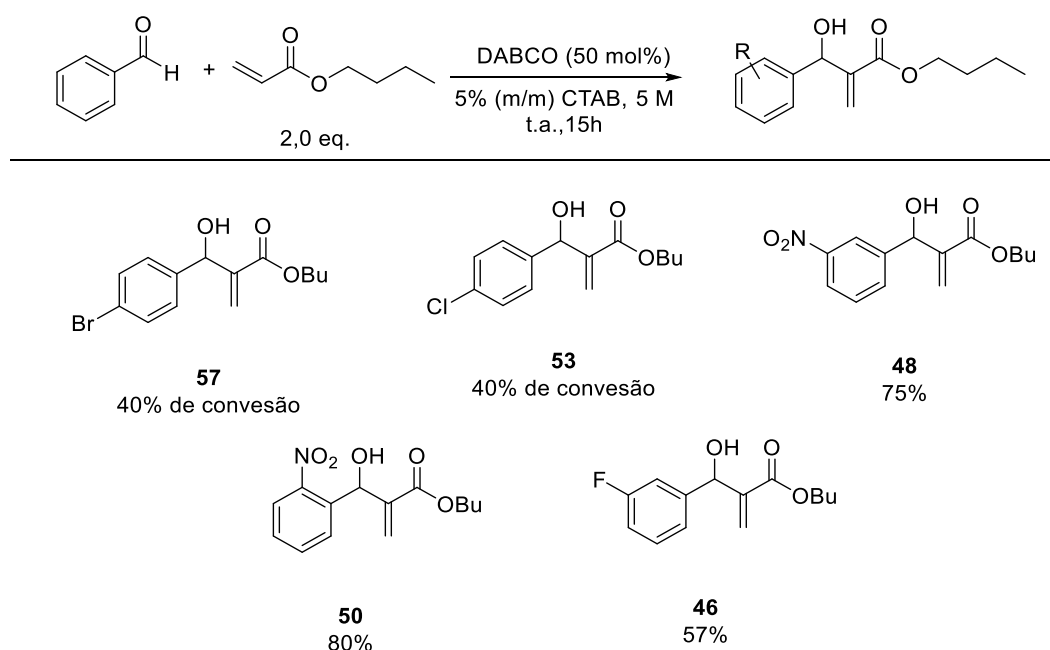
CTAB, da sigla em inglês para brometo de cetiltrimetilamônio, ou brometo de hexadeciltrimetilamônio, é um sal de amônio quaternário, contendo três grupos metila e uma cadeia alifática linear de dezesseis carbonos (**Figura 12**). CTAB tem notória

utilização na síntese de nanoestruturas metálicas (NIKOOBAKHT; EL-SAYED, 2003; YIN et al., 2010) e como meio de extração de DNA em tecidos de plantas (POREBSKI; BAILEY; BAUM, 1997; ROGERS; BENDICH, 1985), já na síntese de compostos orgânicos é usado como meio micelar de reação (KITA et al., 2001; WANG et al., 2005).



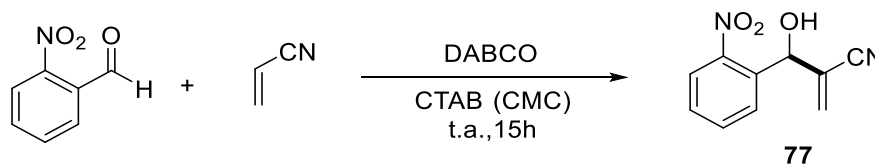
**Figura 12.** Brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB) (27).

As reações de MBH empregando as condições reacionais já relatadas mostraram-se inferiores aos outros surfactantes (**Esquema 39**).



**Esquema 39.** Uso de CTAB/ H<sub>2</sub>O como meio reacional.

Ao tentar reproduzir a reação utilizando as condições da literatura (SHAIRGOJRAY; DAR; BHAT, 2013); 1,0 equivalente de acrilato, 0,1 equivalente de DABCO, CTAB na CMC e 2 mL de água para 1,0 mmol de substrato, os resultados obtidos foram pífios (**Tabela 13**).

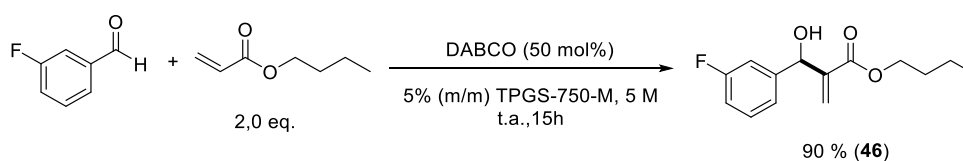
**Tabela 13.** Replicação dos procedimentos da literatura.

Entrada	4-cloro benzaldeído (mmol)	Acrilonitrila (mmol)	DABCO (mmol)	CTAB (CMC = 0,92 mM) (mL)	Rendimento (%)
1	1,0	1,0	0,1	2	20
2	1,0	1,0	1,0	2	40

Como a mistura reacional adquiriu coloração escura e tornou-se viscosa, é possível que a acrilonitrila tenha se polimerizada, impedindo o progresso da reação desejada.

### 2.3.4 O fator ambiental E da reação

Como modelo de reações para cálculo de fator E foi utilizada a reação de MBH entre butil acrilato e 3-fluorobenzaldeído catalisado por DABCO (**Tabela 14**).

**Tabela 14.** Fator E e cálculos usando 5% (m/m) TPGS-750-M.

	Reação	Reciclagem 1	Reciclagem 2	Reciclagem 3
<b>Rendimento</b>	90%	88%	92%	93%
<b>Fator E (total)</b>	4,1	4,2	3,9	4,0
<b>Fator E (solv.)</b>	3,2	3,3	3,1	3,1

\* Fator E total considera todos os reagentes utilizados. Fator E (solv.) considera apenas o solvente orgânico usado para extração.

Para o cálculo do fator E foram considerados três possibilidades com os respectivos cálculos:

#### Cálculos da 1ª condição:

Considerando todos os resíduos.

113 mg de produto, extraídos com 300  $\mu$ L EtOAc (271 mg), 1,0 equivalentes de butil acrilato não consumidos (64 mg), 28 mg de DABCO e 100 mg de solução de TPGS-750-M.

Densidade do EtOAc = 0,902 à 300  $\mu$ L = 271 mg

1,0 equivalentes de butil acrilato (0,5 mmol) = 64mg

$$\frac{(271 \text{ mg EtOAc} + 64 \text{ mg B. Acri.} + 28 \text{ mg base} + 100 \text{ mg sol. TPGS})}{113 \text{ mg de produto}} = 4,1$$

Cálculos da 2ª condição:

Considerando apenas a fase orgânica.

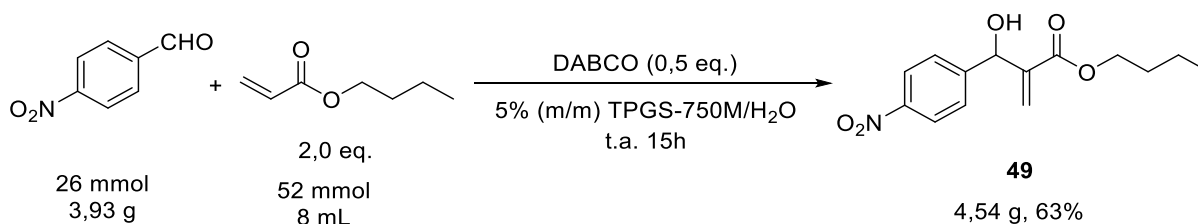
$$\frac{(271 \text{ mg EtOAc} + 64 \text{ mg B. Acri.} + 28 \text{ mg base})}{113 \text{ mg de produto}} = 3,2$$

Como foi mostrado, o valor máximo de fator E obtido, se todos os componentes forem levados em consideração e descartados após a reação, é de 4,1. Esse valor é inferior ao mínimo geralmente obtido pelas indústrias de química fina e cinco vezes inferior ao mínimo das indústrias farmacêuticas. Ao desconsiderar a fase aquosa nos cálculos, o valor é reduzido a 3,2. Esses resultados mostram que além de acelerar muito, em relação às reações que empregam solvente orgânico, e garantir bons rendimentos, o método utilizado também é de baixíssimo impacto ambiental.

### 2.3.5 Reação em escala

A reação foi testada em escala de 26 mmol. Para tal, 3,93 g de 4-nitrobenzaldeído (26 mmol) foram utilizados (**Esquema 40**). Após purificar o produto, o rendimento obtido foi de 63%. O rendimento em escala foi 20% inferior ao rendimento observado para a escala de 0,5 mmol. Este resultado deve estar associado à reduzida eficiência de agitação fornecida pelas barras magnéticas em maiores balões de reação convencionais, já que a baixa quantidade de solvente faz com que a mistura reacional ofereça mais resistência à agitação do que sistemas diluídos.



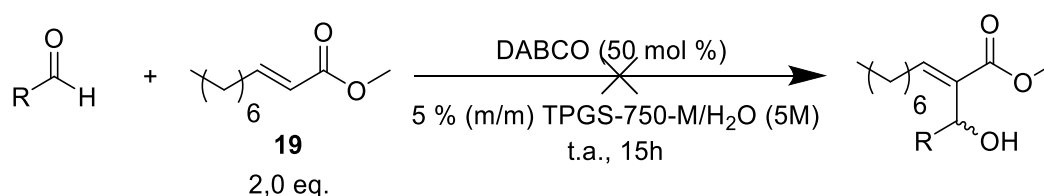


**Esquema 40.** Reação de MBH em meio micelar em escala de 26 mmol.

### 1.6.1 Aplicação da metodologia desenvolvido com surfactantes na síntese de intermediários para butanolídeos

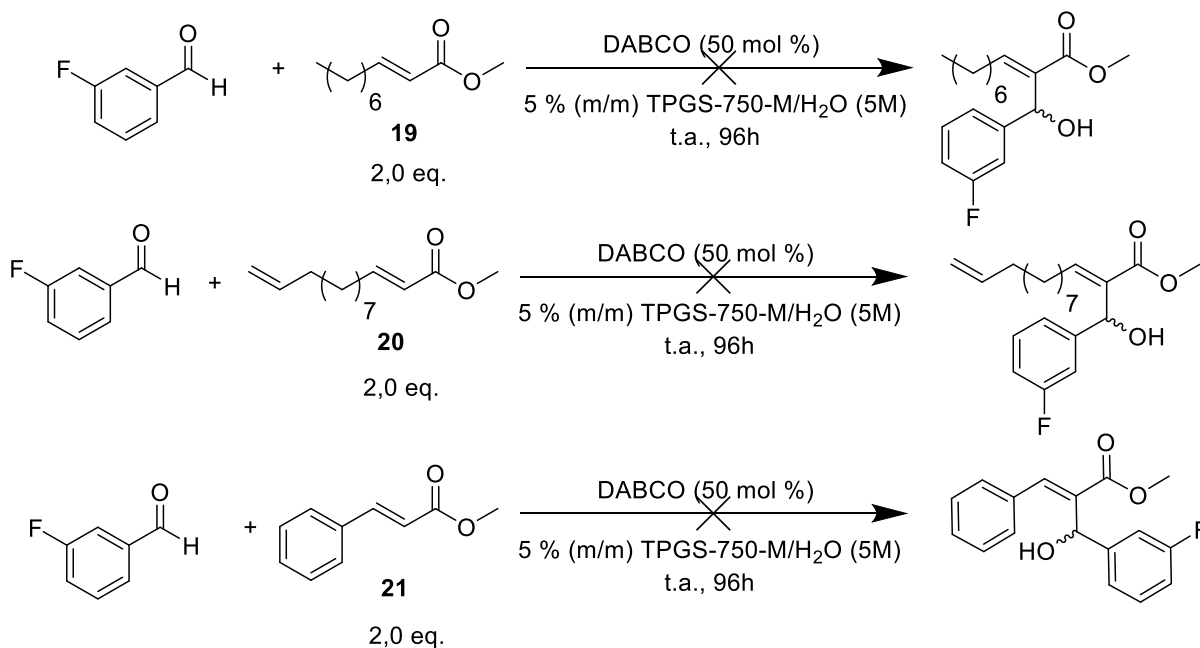
Após os estudos de otimização utilizando diferentes surfactantes, concluiu-se que dentre os surfactantes não-iônicos, catiônicos e aniônicos testados, o aniônico e o não-iônico apresentaram resultados muito superiores ao catiônico. O surfactante não-iônico TPGS-750-M foi escolhido para dar sequência ao trabalho por ser um surfactante desenvolvido especificamente para reações químicas e garantir baixo risco de toxicidade quando descartado, em comparação com o aniônico dodecil sulfato de sódio (LIPSHUTZ, 2018b) (SIGMA-ALDRICH, 2017).

O método otimizado empregou 2,0 equivalentes de éster  $\alpha,\beta$ -insaturado, 50 mol% de catalisador DABCO e solução de 5% (m/m) TPGS-750-M a temperatura ambiente ao longo de 15 h de reação. Então foram testados os aldeídos que forneceram os melhores resultados para o método otimizado com acrilato (Capítulo II); 3-fluorobenzaldeído, 3-cianobenzaldeído e 4-nitrobenzaldeído com o éster (*E*)-dec-2-enoato de metila (**Esquema 41**). Das três tentativas nenhum produto foi formado.



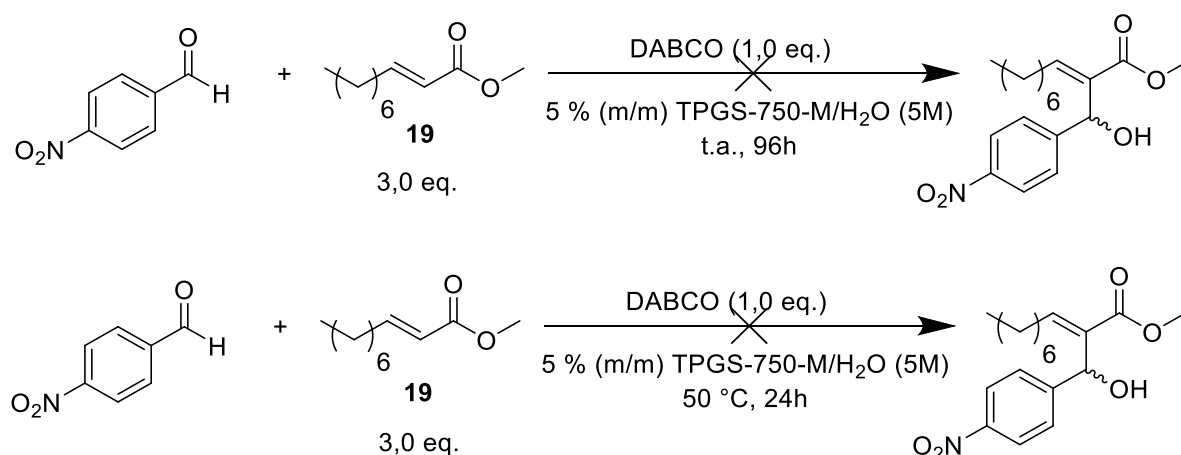
**Esquema 41.** Teste de reação com TPGS-750-M.

O éster cinâmico e o (*E*)-trideca-2,12-dienoato de metila também não reagiram, nem mesmo quando o tempo de reação foi aumentado para 96h (**Esquema 42**).



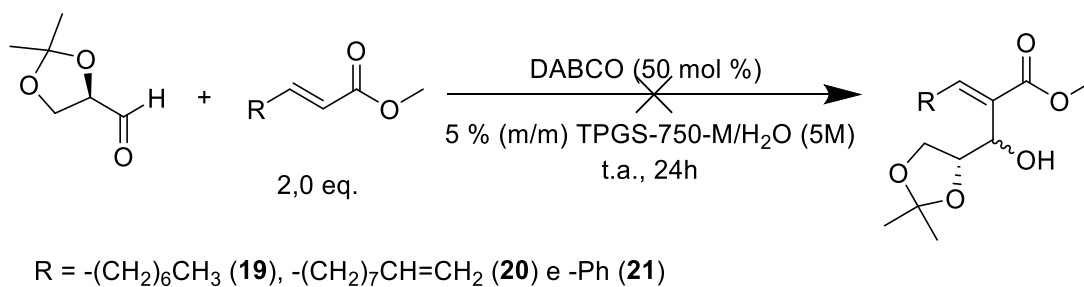
**Esquema 42.** Testes com outros ésteres ao longo de 4 dias.

Mesmo usando maiores excessos de éster e 1,0 equivalente de catalisador não houve a formação de produto tanto em temperatura ambiente (96 h), quanto em aquecimento de 50 °C (24 h), houve apenas uma mudança de coloração da mistura reacional do último, mas nenhum produto foi observado via CCD (**Esquema 43**).



**Esquema 43.** Testes com 1,0 eq. de DABCO e 50 °C.

O aldeído **11** foi submetido à reação com os ésteres, mas não houve formação de produtos (**Esquema 44**).



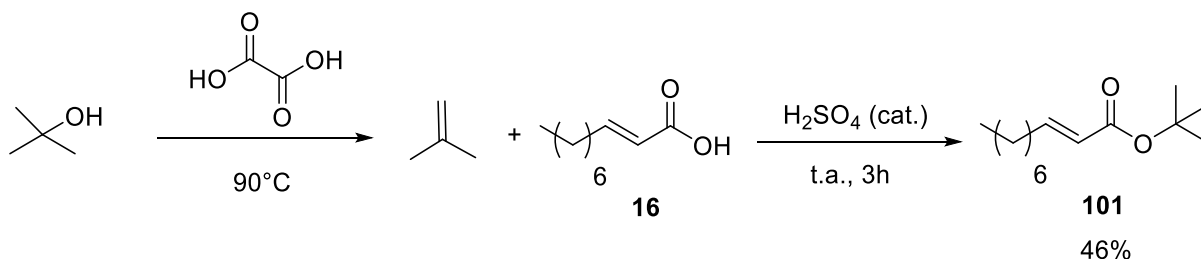
**Esquema 44.** Testes com o aldeído 3.

A única reação que teve resultado positivo com o aldeído **11** foi na reação com butil acrilato, que forneceu um rendimento baixo, porém 21% maior que a mesma reação sem o surfactante (**Esquema 45**).



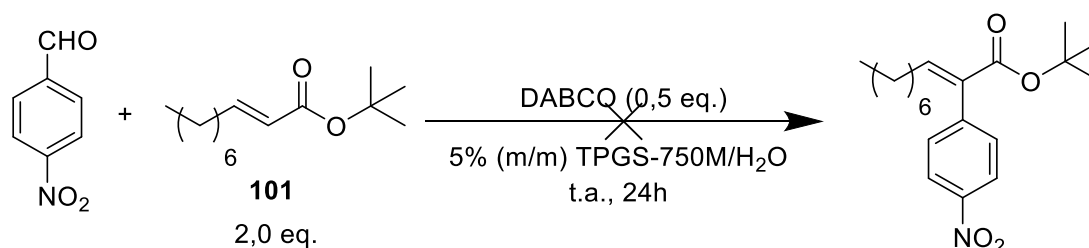
**Esquema 45.** Reação do aldeído 3 com butil acrilato em TPGS-750-M.

Para verificar se um substituinte volumoso do éster poderia influenciar a reação, um éster *tert*-butílico foi sintetizado para ser testado na reação de MBH (**Esquema 46**). Nesta síntese, *tert*-butanol foi convertido em gás isobutileno por meio de uma reação de eliminação promovida pelo ácido oxálico. Em seguida, o gás é conduzido a outro frasco reacional portando o ácido  $\alpha,\beta$ -insaturado **16** e meio ácido. A reação de esterificação ocorreu neste frasco, a temperatura ambiente, ao borbulhar o isobutileno na solução contendo o ácido. A solução foi mantida em repouso durante um dia e o produto foi extraído e purificado devidamente para fornecer o éster **101** em 46% de rendimento.



**Esquema 46.** Síntese do éster 101.

Com o éster **101** em mãos, a reação de MBH entre ele e 4-nitrobenzaldeído foi testada nas condições otimizadas (**Esquema 47**). A reação também foi testada com 1,0 equivalente de DABCO e com aquecimento de 45 °C por 24h, porém nenhum produto foi observado.



**Esquema 47.** Reação de MBH entre 4-nitrobenzaldeído e o éster 101.

## 2.4 Conclusão

O presente estudo definiu as condições otimizadas de reação nos surfactantes testados e, a partir delas, pôde definir o escopo da reação e, por comparação de rendimentos, foi observado que o surfactante TPGS-750M foi melhor que o surfactante aniônico SDS e o catiônico CTAB. Além disso, o estudo de reciclabilidade da solução micelar mostrou que o TPGS-750M pôde ser reutilizado até três vezes seguidas sem perda de rendimento. Isso, em adição ao baixo fator ambiental E da reação, mostra que o método desenvolvido é uma ótima alternativa ao método clássico. Além disso, os testes realizados utilizando ésteres impedidos na posição beta em meio micelar falharam em todas as condições testadas.

## 2.5 Dados experimentais

### 2.5.1 Informações gerais

Todas as reações foram realizadas em vials (4 mL) de borosilicato equipados com uma barra magnética revestida por Teflon e tampas fenólicas com revestimento de PTFE/borracha, inerte, quimicamente resistente a vapores. Foi usado água deionizada por osmose reversa (pH 4-5) obtida por meio do Sistema de Purificação por Osmose Reversa Gehaka – OS 50LX com vazão de reposição do reservatório de 50 litros/ hora e condutividade da água < 01  $\mu\text{S}/\text{cm}$  a 25 °C. Todos os aldeídos e catalisadores usados foram comprados da Sigma – Aldrich e usados sem purificação prévia. Após usados todos os aldeídos líquidos foram mantidos em atmosfera inerte de argônio para evitar oxidação. As purificações por coluna cromatográfica foram realizadas usando Sílica gel F60 (230 – 400 mesh), compradas da Merck, em colunas de vidro com ar comprimido. As análises de CCD foram feitas usando Sílica gel 60 F<sub>254</sub> em placas de alumínio com 0,25 mm de largura, adquiridas da Merck, e analisadas por lâmpada UV (254 nm) e pigmentadas se mencionado. A espectroscopia de massas de alta resolução (HE-ESI-MS) foi realizada em um aparelho LC-20AD UFLC Shimadzu, com detector IES-Q-TOF micro-QTOF III (Bruker Daltonics) em modo positivo de ionização ( $m/z$  120-1200). As amostras foram preparadas a uma concentração de 0,1 g/ mL (metanol/ água; 7:3) e foram injetados 1 mL de solução, utilizando água de gradiente de eluição (fase A) e acetonitrila (fase B), ambos com ácido acético a 1%, método isocrático 50% e o tempo de corrida foi de 3 minutos. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz) e <sup>13</sup>C (75 MHz) foram medidos com um espectrômetro Bruker DPX-300 Avance com CDCl<sub>3</sub> e DMSO-d<sub>6</sub> como solventes e registrados em ppm em relação ao padrão interno tetrametilsilano ou solvente residual. Dados de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados como segue:  $\delta$  (deslocamento químico); as constantes de acoplamento ( $J$ ) são dadas em Hertz (Hz); as integrações foram feitas com base em algum sinal de referência dentro do espectro; as abreviaturas para multiplicidade que denotam um sinal em particular são s (simpleto), d (duplete), dd (duplete de duplete), ddd (duplete de duplete de duplete), dl(duplete largo), dt (duplete de tripleto), t (tripleto), q (quarteto) e m (multiplete). Espectros de RMN foram processados usando o software MestReNova versão 6.0.2. Espectros de massas de alta resolução foram processados usando o software DataAnalysis 4.2. As

fórmulas estruturais dos compostos químicos foram desenhadas com o software Chem Office Pro 15.0.0.

## **2.5.2 Procedimentos experimentais**

### **2.5.2.1 Considerações sobre o frasco reacional**

Todos os testes foram conduzidos em vials de 4 mL cobertos com tampas quimicamente resistentes a vapores. Eles são convenientes para essas reações por várias razões. O fundo plano permite agitação vigorosa ininterrupta, enquanto outros frascos não permitem uma agitação tão eficiente. Além disso, o pequeno espaço entre a mistura reacional e a tampa garantem mínima evaporação de solventes voláteis. O uso de frascos maiores pode ser problemático em casos em que sólidos ou misturas reacionais viscosas estão presentes devido a tendência de matérias de ficar preso no vidro, acima da linha da mistura reacional.

### **2.5.2.2 Preparo de soluções de surfactante e armazenamento**

As soluções dos surfactantes 2% (m/m) ou 5% (m/m) em água foram tipicamente preparadas em uma escala de 10 mL, mas esse procedimento pode ser dimensionado se necessário. O referido surfactante foi pesado e transferido para um balão de fundo redondo de 50 mL. O balão foi colocado em uma balança e água deionizada e degaseificada foi adicionada até que a massa do surfactante e da água somaram 10 g. Uma barra magnética foi adicionada ao frasco, e o último tampado com septo 14/20. A mistura foi agitada até que todo o sólido havia sido dissolvido (1 h, o surfactante TPGS-750M pode demorar mais). As soluções podem ser estocadas por 3-4 meses e descartadas se houver mudança de coloração.

### **2.5.2.3 Procedimento geral para as reações de MBH**

A um vial de 4 mL, contendo uma barra magnética, foram adicionados todos os sólidos (incluindo material de partida e base), seguido da respectiva solução de surfactante e dos reagentes líquidos. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 h ou até que a CCD indicasse total consumo do material de partida. Em

seguida, foram acrescentados 300  $\mu\text{L}$  de acetato de etila ao frasco, este agitado, pela própria barra magnética, e os extratos orgânicos reunidos. A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  e o solvente evaporado em rota evaporador. Após evaporado o solvente, o produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel.

Exemplo de reação: A um frasco de 4 mL foi adicionado DABCO (28 mg; 0,25 mmol), solução 5% (m/m) TPGS-750M/ $\text{H}_2\text{O}$  (100  $\mu\text{L}$ ), 3-clorobenzaldeído (57  $\mu\text{L}$ ; 0,5 mmol) e butil acrilato (143  $\mu\text{L}$ ; 1,0 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 15h. Após visualizar que todo material de partida havia sido consumido (por CCD), a mistura reacional foi extraída com EtOAc (3x 100 $\mu\text{L}$ ), seca com  $\text{MgSO}_4$  e o solvente evaporado em rota evaporador. Após evaporado o solvente, o produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel para fornecer 129 mg do aduto de MBH (96% de rendimento).

#### **2.5.2.4 Procedimento para as reações de MBH em escala**

3,93 g de 4-nitrobenzaldeído (26 mmol) foram adicionados à um balão de fundo redondo de 50 mL, justamente com 8 mL de butil acrilato (56 mmol), 1,46 g de DABCO (13 mmol) e 5,2 mL de solução de TPGS-750M em água (5M). Após 15 h de agitação, o produto foi extraído com EtOAc (3x 5mL), seco com  $\text{MgSO}_4$  e seu solvente evaporado em pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, para obter 4,54 g de produto (63% de rendimento).

#### **2.5.2.5 Procedimento para estudo de reciclagem**

A um frasco de 4 mL foi adicionado DABCO (28 mg; 0,25 mmol), solução 5% (m/m) TPGS-750M/  $\text{H}_2\text{O}$  (100  $\mu\text{L}$ ), 3-fluorobenzaldeído (53  $\mu\text{L}$ ; 0,5 mmol) e butil acrilato (143  $\mu\text{L}$ ; 1,0 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 15 h. Após visualizar que todo material de partida havia sido consumido (por CCD), a mistura reacional foi extraída com EtOAc (3x 100 $\mu\text{L}$ ), seca com  $\text{MgSO}_4$  e o solvente evaporado em rota evaporador. Após evaporado o solvente, o produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel para fornecer 113 mg do aduto de MBH (90% de rendimento). Ao vial com a fase aquoso foi então adicionado mais adicionado DABCO (28 mg; 0,25 mmol), 3-fluorobenzaldeído (53  $\mu\text{L}$ ; 0,5 mmol) e butil acrilato

(143  $\mu\text{L}$ ; 1,0 mmol). O procedimento extração foi repetido e o produto purificado para obter 111 mg (88%). O mesmo procedimento foi realizado mais três vezes consecutivas, obtendo-se 106 mg (84%), 103 mg (82%) e 101 mg (80%), respectivamente.

#### 2.5.2.6 Procedimento para a esterificação com isobutileno

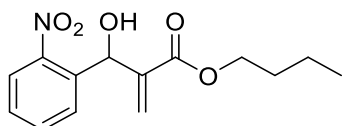
Geração do gás isobutileno: num balão de fundo redondo de 100 mL com barra magnética foi colocado 15 g de ácido oxálico diidratado e 40 mL de terc-butanol. Conectou-se um condensador de refluxo e adaptou-se uma rolha de borracha com tubo de vidro conectado a uma mangueira contendo uma pipeta de Pasteur de aproximadamente 15 cm na outra extremidade. O balão foi aquecido em banho de óleo ( $\sim 90\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) mantendo uma taxa de refluxo de 1-2 gotas por segundo, sob forte agitação magnética. A ponta da pipeta foi mantida submersa em 2-3 mL de solução 1% de  $\text{KMnO}_4$  até descolorir. A pipeta foi removida, limpa com papel absorvente e introduzida no frasco de reação previamente preparado.

Reação de esterificação: em um erlenmeyer de 125 mL foi pesado 1,87 g do composto **16**, adicionado 50 mL de diclorometano e 0,10 mL de ácido sulfúrico concentrado, e homogeneizado. A ponta da pipeta de Pasteur foi introduzida no equipamento de geração do isobutileno e deixou-se o gás borbulhar nesta solução por 3 h (o volume aumentou), resfriada em banho de gelo. O Erlenmeyer foi tampado com uma rolha de borracha e deixado em repouso à temperatura ambiente por 7 dias. Após este período de repouso, resfriou-se a solução em banho de gelo para, só então, abrir o Erlenmeyer. Em seguida, a solução foi transferida para um funil de separação e extraída sucessivamente com 30 mL de solução 10% de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (duas vezes) e 50 mL de água destilada. A camada orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e o solvente foi evaporado em um rotaevaporador. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, o éster foi obtido como óleo amarelo pouco viscoso em 1,24 g (46% de rendimento).



### 2.5.3 Escopo de substratos

#### 2-[Hidroxi-(2-nitro-fenil) -metil] - ácido acrílico butil éster (50)



O composto **50** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 2.5.2.3 usando as seguintes quantidades: 2-nitrobenzaldeído (76 mg; 0,5 mmol; 1,0 eq.), butil acrilato (128 mg; 1,0 mmol; 143  $\mu$ L; 2,0 eq.), DABCO (28 mg; 0,25 mmol; 1,0 eq.), 5% (m/m) TPGS-750M/ H<sub>2</sub>O (100  $\mu$ L; 5 M). O composto desejado foi obtido como um líquido incolor (135 mg; 92%).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 16 com 10:90 EtOAc/ hexano, ativo em luz UV, colore com KMnO<sub>4</sub>.

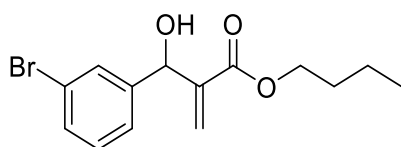
**Coluna cromatográfica flash:** 20:80 EtOAc/ hexano depois 30:70 EtOAc/ hexano.

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7,87 (dd, *J* = 8,2; 1,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 7,9; 1,6 Hz, 1H), 7,57 (td, *J* = 7,6; 1,4 Hz, 1H), 7,44 – 7,33 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,11 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,69 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,04 (tt, *J* = 8,5; 4,4 Hz, 2H), 3,74 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 1,49 (dq, *J* = 8,4; 6,7 Hz, 2H), 1,29 – 1,12 (m, 2H), 0,82 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  166,0; 148,3; 141,0; 136,3; 133,5; 128,9; 128,6; 126,2; 124,5; 67,5; 65,0; 30,4; 19,0; 13,6.

**HRMS (ESI-TOEF) m/z:** [M - OH]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub> 262,1074; encontrado 262,1072.

#### 2-[(3-Bromo-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (56)



O composto **56** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 2.5.2.3 usando as seguintes quantidades: 3-bromobenzaldeído (92 mg; 74 $\mu$ L; 0,5 mmol; 1,0 eq.), butil acrilato (128 mg; 1,0 mmol; 143  $\mu$ L; 2,0 eq.), DABCO (28 mg; 0,25 mmol; 1,0 eq.), 5%

(m/m) TPGS-750M/ H<sub>2</sub>O (100 µL; 5 M). O composto desejado foi obtido como um líquido incolor (129 mg; 79%).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,26 com 10:90 EtOAc/ hexano, ativo em luz UV, colore com KMnO<sub>4</sub>.

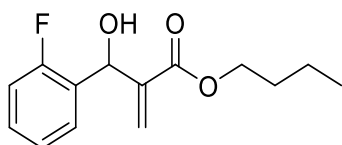
**Coluna cromatográfica flash:** 20:80 EtOAc/ hexano depois 30:70 EtOAc/ hexano.

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,47 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,35 (dt, *J* = 7,8; 1,6 Hz, 1H), 7,24 (dt, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,34 – 6,27 (m, 1H), 5,82 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,06 (td, *J* = 6,6; 1,3 Hz, 2H), 3,50 (s, 1H), 1,62 – 1,47 (m, 2H), 1,36 – 1,17 (m, 2H), 0,86 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 166,1; 143,8; 141,6; 130,8; 129,9; 129,7; 126,3; 125,3; 122,5; 72,5; 64,9; 30,5; 19,1; 13,7.

**HRMS (ESI-TOEF) m/z:** [M - OH]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>BrO<sub>2</sub> 295,0328; encontrado 295,0320.

## 2-[(2-Fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (45)



O composto **45** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 2.5.2.3 usando as seguintes quantidades: 3-bromobenzaldeído (62 mg; 72µL; 0,5 mmol; 1,0 eq.), butil acrilato (128 mg; 1,0 mmol; 143 µL; 2,0 eq.), DABCO (28 mg; 0,25 mmol; 1,0 eq.), 2% (m/m) SDS/ H<sub>2</sub>O (100 µL; 5 M). O composto desejado foi obtido como um líquido incolor (113 mg; 85%).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,26 com 10:90 EtOAc/ hexano, ativo em luz UV, colore com KMnO<sub>4</sub>.

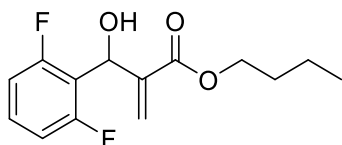
**Coluna cromatográfica flash:** 20:80 EtOAc/ hexano depois 30:70 EtOAc/ hexano.

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,38 (td, *J* = 7,6; 1,9 Hz, 1H), 7,21 (tdd, *J* = 7,4; 5,2; 1,9 Hz, 1H), 7,08 (td, *J* = 7,5; 1,3 Hz, 1H), 7,03 – 6,91 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,83 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 4,07 (td, *J* = 6,6; 2,1 Hz, 2H), 3,61 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 1,62 – 1,46 (m, 2H), 1,36 – 1,17 (m, 2H), 0,85 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 166,3; 141,2; 129,4; 129,3; 128,3; 128,2; 128,1; 126,0; 124,2; 124,1; 115,4; 115,1; 66,6; 66,5; 64,9; 30,4; 19,0; 13,6.

**HRMS (ESI-TOEF) m/z:** [M - OH]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>FO<sub>2</sub> 235,1129; encontrado 235,1135.

### 2-[(2,6-Difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (51)



O composto **51** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 2.5.2.3 usando as seguintes quantidades: 3-bromobenzaldeído (71 mg; 78 $\mu$ L; 0,5 mmol; 1,0 eq.), butil acrilato (128 mg; 1,0 mmol; 143  $\mu$ L; 2,0 eq.), DABCO (28 mg; 0,25 mmol; 1,0 eq.), 2% (m/m) SDS/ H<sub>2</sub>O (100  $\mu$ L; 5 M). O composto desejado foi obtido como um líquido incolor (134 mg; 94%).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,26 com 10:90 EtOAc/ hexano, ativo em luz UV, colore com KMnO<sub>4</sub>.

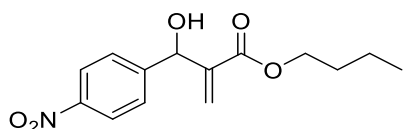
**Coluna cromatográfica flash:** 20:80 EtOAc/ hexano depois 30:70 EtOAc/ hexano.

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7,24 – 7,10 (m, 1H), 6,80 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,36 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,91 (d, *J* = 15,1 Hz, 2H), 4,05 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,43 (s, 1H), 1,52 (dq, *J* = 8,4; 6,7 Hz, 2H), 1,23 (ddt, *J* = 14,2; 12,4; 7,0 Hz, 3H), 0,84 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  165,9; 162,8; 162,7; 159,5; 159,4; 140,1; 129,84; 129,7; 129,6; 125,5; 125,5; 111,9; 111,9; 111,8; 111,6; 111,6; 111,5; 64,8; 64,3; 64,2; 64,2; 30,4; 19,0; 13,6.

**HRMS (ESI-TOEF) m/z:** [M - OH]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 253,1035; encontrado 253,1043.

### 2-[Hidroxi-(4-nitro-fenil)-metil]-ácido acrílico butil éster (49)



O composto **49** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 2.5.2.3 usando as seguintes quantidades: 3-bromobenzaldeído (75 mg; 0,5 mmol; 1,0 eq.), butil acrilato (128 mg; 1,0 mmol; 143  $\mu$ L; 2,0 eq.), DABCO (28 mg; 0,25 mmol; 1,0 eq.), 5% (m/m) TPGS-750M/ H<sub>2</sub>O (100  $\mu$ L; 5 M). O composto desejado foi obtido como um líquido incolor (122 mg; 83%).

**CCD:** Rf = 0,15 com 10:90 EtOAc/ hexano, ativo em luz UV, colore com KMnO<sub>4</sub>.

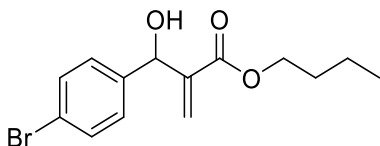
**Coluna cromatográfica flash:** 20:80 EtOAc/ hexano depois 30:70 EtOAc/ hexano.

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8,17 – 8,07 (m, 2H), 7,55 – 7,46 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,06 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,70 – 3,54 (m, 1H), 1,54 (dq, J = 8,5; 6,7 Hz, 2H), 1,25 (dt, J = 14,5; 7,5 Hz, 2H), 0,84 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 166,0; 148,9; 147,3; 141,3; 127,4; 126,9; 123,5; 72,5; 65,1; 30,4; 19,1; 13,6.

**HRMS (ESI-TOEF) m/z:** [M - OH]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub> 262,1074; encontrado; 262,1074.

### 2-[(4-Bromo-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (57)



O composto **57** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 2.5.2.3 usando as seguintes quantidades: 2-nitrobenzaldeído (92 mg; 0,5 mmol; 1,0 eq.), butil acrilato (128 mg; 1,0 mmol; 143 µL; 2,0 eq.), DABCO (28 mg; 0,25 mmol; 1,0 eq.), 5% (m/m) TPGS-750M/ H<sub>2</sub>O (100 µL; 5 M). O composto desejado foi obtido como um líquido incolor (125 mg; 80%).

**CCD:** Rf = 0,28 com 10:90 EtOAc/ hexano, ativo em luz UV, colore com KMnO<sub>4</sub>.

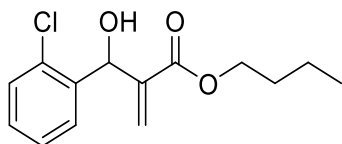
**Coluna cromatográfica flash:** 20:80 EtOAc/ hexano depois 30:70 EtOAc/ hexano.

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,49 – 7,39 (m, 2H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 6,35 – 6,29 (m, 1H), 5,82 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,43 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 1,65 – 1,50 (m, 2H), 1,39 – 1,21 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 166,2; 141,8; 140,5; 131,5; 128,4; 126,1; 121,68; 72,6; 64,9; 30,5; 19,1; 13,7.

**HRMS (ESI-TOEF) m/z:** [M - OH]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>BrO<sub>2</sub> 295,0334; encontrado 295,0305.

### 2-[(2-Cloro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (54)



O composto **54** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 2.5.2.3 usando as seguintes quantidades: 3-bromobenzaldeído (70 mg; 75  $\mu$ L; 0,5 mmol; 1,0 eq.), butil acrilato (128 mg; 1,0 mmol; 143  $\mu$ L; 2,0 eq.), DABCO (28 mg; 0,25 mmol; 1,0 eq.), 5% (m/m) TPGS-750M/ H<sub>2</sub>O (100  $\mu$ L; 5 M). O composto desejado foi obtido como um líquido incolor (120 mg; 85%).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,30 com 10:90 EtOAc/ hexano, ativo em luz UV, colore com KMnO<sub>4</sub>.

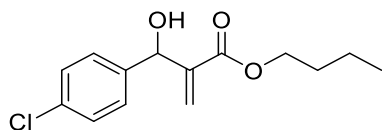
**Coluna cromatográfica flash:** 20:80 EtOAc/ hexano depois 30:70 EtOAc/ hexano.

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7,48 (dd, *J* = 7,5; 2,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 7,5; 1,7 Hz, 1H), 7,28 – 7,13 (m, 2H), 6,31 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,94 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 5,59 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,11 (td, *J* = 6,6; 3,1 Hz, 2H), 3,51 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 1,64 – 1,49 (m, 2H), 1,37 – 1,19 (m, 2H), 0,86 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  166,6; 140,9; 138,5; 132,9; 129,4; 129,0; 128,1; 127,0; 126,6; 69,2; 65,0; 30,5; 19,1; 13,7.

**HRMS (ESI-TOEF) m/z:** [M - OH]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClO<sub>2</sub> 251,0839; encontrado 251,0848.

### 2-[(4-Cloro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (**53**)



O composto **53** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 2.5.2.3 usando as seguintes quantidades: 2-nitrobenzaldeído (70 mg; 0,5 mmol; 1,0 eq.), butil acrilato butil acrilato (128 mg; 1,0 mmol; 143  $\mu$ L; 2,0 eq.), DABCO (28 mg; 0,25 mmol; 1,0 eq.), 5% (m/m) TPGS-750M/ H<sub>2</sub>O (100  $\mu$ L; 5 M). O composto desejado foi obtido como um líquido incolor (71 mg; 53%).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,27 com 10:90 EtOAc/ hexano, ativo em luz UV, colore com KMnO<sub>4</sub>.

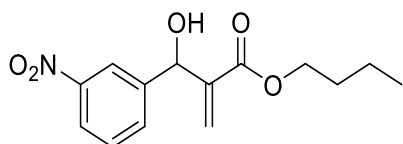
**Coluna cromatográfica flash:** 20:80 EtOAc/ hexano depois 30:70 EtOAc/ hexano.

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,25 (s, 4H), 6,30 (s, 1H), 5,79 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,46 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,07 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 1,63 – 1,47 (m, 2H), 1,37 – 1,19 (m, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 166,2; 141,9; 140,0; 133,5; 128,5; 128,0; 126,0; 72,6; 64,9; 30,5; 19,1; 13,6.

**HRMS (ESI-TOEF) m/z:** [M - OH]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClO<sub>2</sub> 251,0839; encontrado 251,0853.

### 2-[Hidroxi-(3-nitro-fenil)-metil]-ácido acrílico butil éster (48)



O composto **48** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 2.5.2.3 usando as seguintes quantidades: 2-nitrobenzaldeído (76 mg; 0,5 mmol; 1,0 eq.), butil acrilato (128 mg; 1,0 mmol; 143 μL; 2,0 eq.), DABCO (28 mg; 0,25 mmol; 1,0 eq.), 5% (m/m) TPGS-750M/ H<sub>2</sub>O (100 μL; 5 M). O composto desejado foi obtido como um líquido incolor (119 mg; 85%).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,16 com 10:90 EtOAc/ hexano, ativo em luz UV, colore com KMnO<sub>4</sub>.

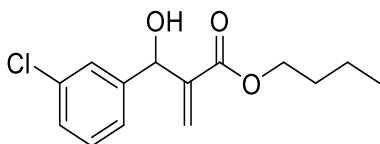
**Coluna cromatográfica flash:** 20:80 EtOAc/ hexano depois 30:70 EtOAc/ hexano.

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8,24 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (ddd, *J* = 8,1; 2,4; 1,1 Hz, 1H), 7,73 (dt, *J* = 7,7; 1,5 Hz, 1H), 7,52 (q, *J* = 7,9; 5,7 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,94 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,11 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,76 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 1,59 (dq, *J* = 8,4, 6,7 Hz, 2H), 1,41 – 1,25 (m, 2H), 0,89 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 166,0; 148,2; 143,8; 141,3; 132,8; 129,3; 126,8; 122,7; 121,6; 72,3; 65,1; 30,4; 19,0; 13,6.

**HRMS (ESI-TOEF) m/z:** [M - OH]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub> 262,1074; encontrado 262,1062.

### 2-[(3-Cloro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (52)



O composto **52** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 2.5.2.3 usando as seguintes quantidades: 2-nitrobenzaldeído (70 mg; 57  $\mu$ L 0,5 mmol; 1,0 eq.), butil acrilato (128 mg; 1,0 mmol; 143  $\mu$ L; 2,0 eq.), DABCO (28 mg; 0,25 mmol; 1,0 eq.), 5% (m/m) TPGS-750M/ H<sub>2</sub>O (100  $\mu$ L; 5 M). O composto desejado foi obtido como um líquido incolor (129 mg; 96%).

**CCD:** Rf = 0,37 com 10:90 EtOAc/ hexano, ativo em luz UV, colore com KMnO<sub>4</sub>.

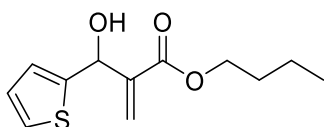
**Coluna cromatográfica flash:** 20:80 EtOAc/ hexano depois 30:70 EtOAc/ hexano.

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7,35 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,23 (p, *J* = 2,3; 1,8 Hz, 3H), 6,34 (s, 1H), 5,85 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,47 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,09 (td, *J* = 6,5; 1,3 Hz, 2H), 3,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 1,56 (dt, *J* = 8,5; 6,7 Hz, 2H), 1,39 – 1,20 (m, 2H), 0,89 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  166,2; 143,6; 141,7; 134,2; 129,6; 127,8; 126,8; 126,2; 124,8; 72,5; 64,9; 30,4; 19,1; 13,6.

**HRMS (ESI-TOEF) m/z:** [M - OH]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClO<sub>2</sub> 251,0839; encontrado 251,0846.

### 2-(Hidroxi-tiofen-2-il-metil)-ácido acrílico butil éster (**59**)



O composto **59** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 2.5.2.3 usando as seguintes quantidades: 3-bromobenzaldeído (56 mg; 47  $\mu$ L; 0,5 mmol; 1,0 eq.), butil acrilato (128 mg; 1,0 mmol; 143  $\mu$ L; 2,0 eq.), DABCO (28 mg; 0,25 mmol; 1,0 eq.), 2% (m/m) SDS/ H<sub>2</sub>O (100  $\mu$ L; 5 M). O composto desejado foi obtido como um líquido incolor (104 mg; 86%).

**CCD:** Rf = 0,34 com 10:90 EtOAc/ hexano, ativo em luz UV, colore com KMnO<sub>4</sub>.

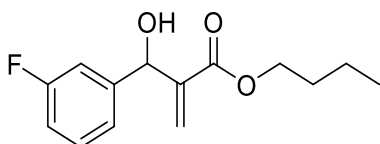
**Coluna cromatográfica flash:** 20:80 EtOAc/ hexano depois 30:70 EtOAc/ hexano.

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,23 (t, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,74 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,73 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 1,59 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,32 (h, *J* = 7,3 Hz, 2H), 0,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 166,2; 145,9; 141,6; 126,8; 125,8; 125,2; 124,7; 69,3; 64,9; 30,5; 19,1; 13,7.

**HRMS (ESI-TOEF) m/z:** [M - OH]<sup>+</sup> calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>S 223,0793; encontrado 223,0782.

### 2-[(3-Fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (46)



O composto **46** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 2.5.2.3 usando as seguintes quantidades: 2-nitrobenzaldeído (62 mg; 53 μL 0,5 mmol; 1,0 eq.), butil acrilato (128 mg; 1,0 mmol; 143 μL; 2,0 eq.), DABCO (28 mg; 0,25 mmol; 1,0 eq.), 5% (m/m) TPGS-750M/ H<sub>2</sub>O (100 μL; 5 M). O composto desejado foi obtido como um líquido incolor (114 mg; 90%).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,30 com 10:90 EtOAc/ hexano, ativo em luz UV, colore com KMnO<sub>4</sub>.

**Coluna cromatográfica flash:** 20:80 EtOAc/ hexano depois 30:70 EtOAc/ hexano.

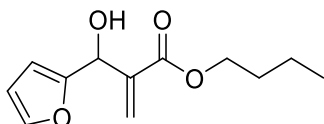
**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,31 – 7,18 (m, 1H), 7,13 – 6,99 (m, 2H), 6,91 (tdd, *J* = 8,4; 2,7; 1,1 Hz, 1H), 6,33 – 6,25 (m, 1H), 5,80 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,47 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,06 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,52 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 1,62 – 1,47 (m, 2H), 1,36 – 1,18 (m, 2H), 0,86 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 166,2; 144,2; 144,1; 141,8; 129,9; 129,8; 126,2; 122,2; 122,2; 114,7; 114,4; 113,7; 113,4; 72,6; 72,5; 64,9; 30,4; 19,0; 13,6.

**HRMS (ESI-TOEF) m/z:** [M - OH]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>FO<sub>2</sub> 235,1129; encontrado 235,1134.

### 2-(Furan-2-il-hidroxi-metil)-ácido acrílico butil éster (58)





O composto **58** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 2.5.2.3 usando as seguintes quantidades: 3-bromobenzaldeído (49 mg; 42  $\mu$ L; 0,5 mmol; 1,0 eq.), butil acrilato (128 mg; 1,0 mmol; 143  $\mu$ L; 2,0 eq.), DABCO (28 mg; 0,25 mmol; 1,0 eq.), 2% (m/m) SDS/ H<sub>2</sub>O (100  $\mu$ L; 5 M). O composto desejado foi obtido como um líquido incolor (106 mg; 94%).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,30 com 10:90 EtOAc/ hexano, ativo em luz UV, colore com KMnO<sub>4</sub>.

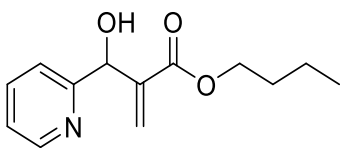
**Coluna cromatográfica flash:** 20:80 EtOAc/ hexano depois 30:70 EtOAc/ hexano.

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7,30 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,35 – 6,22 (m, 2H), 6,17 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,90 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,08 (td, *J* = 6,5; 3,0 Hz, 2H), 3,54 (s, 1H), 1,60 – 1,47 (m, 2H), 1,27 (tt, *J* = 10,8; 5,3 Hz, 3H), 0,85 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  166,1; 154,3; 142,2; 139,8; 126,3; 110,3; 107,1; 66,9; 64,8; 30,5; 19,0; 13,6.

**HRMS (ESI-TOEF) m/z:** [M - OH]<sup>+</sup> calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub> 207,1021; encontrado 207,1013.

#### 2-(Hidroxi-piridin-2-il-metil)-ácido acrílico butil éster (**44**)



O composto **44** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 2.5.2.3 usando as seguintes quantidades: 3-bromobenzaldeído (114 mg; 0,5 mmol; 1,0 eq.), butil acrilato (128 mg; 1,0 mmol; 143  $\mu$ L; 2,0 eq.), DABCO (28 mg; 0,25 mmol; 1,0 eq.), 2% (m/m) SDS/ H<sub>2</sub>O (100  $\mu$ L; 5 M). O composto desejado foi obtido como um líquido incolor (210 mg; 84%).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,27 com 10:90 EtOAc/ hexano, ativo em luz UV, colore com KMnO<sub>4</sub>.

**Coluna cromatográfica flash:** 20:80 EtOAc/ hexano depois 30:70 EtOAc/ hexano.

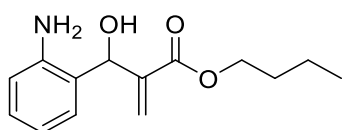
**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  8,32 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,50 (td, *J* = 7,7; 1,8 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 7,5; 5,0 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,50

(s, 1H), 3,93 (td,  $J = 6,6; 1,9$  Hz, 2H), 1,44 – 1,31 (m, 2H), 1,19 – 1,05 (m, 2H), 0,71 (td,  $J = 7,3; 1,6$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166,0; 160,0; 148,1; 141,9; 136,8; 126,4; 122,5; 121,2; 72,3; 64,5; 30,4; 18,9; 13,5.

HRMS (ESI-TOEF)  $m/z$ :  $[\text{M} - \text{OH}]^+$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2$  218,1181; encontrado 218,1173 e  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3$  236,1286; encontrado 236,1294.

### Butil 2-((2-aminofenil)(hidroxi)metil)acrilato (76)



O composto **76** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 2.5.2.3 usando as seguintes quantidades: aduto de MBH (140 mg; 0,5 mmol; 1,0 eq.),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (32 mg; 0,6 mmol; 1,2 eq.), Zn em pó (163 mg; 2,5 mmol; 5,0 eq.), 2% (m/m) SDS/  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL; 0,5 M). A reação foi interrompida quando a barra magnética parou de agitar. O composto desejado foi obtido como um líquido incolor (50 mg; 40%).

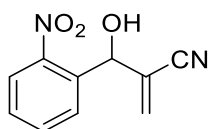
CCD:  $R_f = 0,40$  com 25:75 EtOAc/ hexano, ativo em luz UV, colore com  $\text{KMnO}_4$  e ninhidrina.

Coluna cromatográfica flash: 20:80 EtOAc/ hexano depois 30:70 EtOAc/ hexano.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,23 (s, 1H), 8,12 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,12 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,31 (s, 1H), 1,59 (p,  $J = 6,6$  Hz, 3H), 1,30 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 0,88 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166,0; 148,3; 143,7; 141,2; 132,6; 129,3; 127,0; 122,7; 121,5; 72,8; 65,1; 30,4; 19,1; 13,6.

### 2-(hidroxi(2-nitrofenil)metil)acrilonitrila (77)



O composto **77** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 2.5.2.3 usando as seguintes quantidades: 2-nitrobenzaldeído (76 mg; 0,5 mmol; 1,0 eq.), butil acrilato (128 mg; 1,0 mmol; 143  $\mu$ L; 2,0 eq.), DABCO (28 mg; 0,25 mmol; 1,0 eq.), 2% (m/m) SDS/ H<sub>2</sub>O (100  $\mu$ L; 5 M). O composto desejado foi obtido como um líquido incolor (38 mg; 36%).

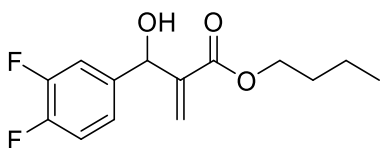
**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,10 com 10:90 EtOAc/ hexano, ativo em luz UV, colore com KMnO<sub>4</sub> e ninhidrina.

**Coluna cromatográfica flash:** 30:70 EtOAc/ hexano.

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7,95 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,99 (dd, *J* = 21,9; 4,8 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  147,6; 134,5; 134,2; 132,4; 129,6; 129,0; 124,9; 124,4; 116,8; 77,6; 77,2; 76,7; 68,8.

#### Butil 2-((3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)acrilato (**47**)



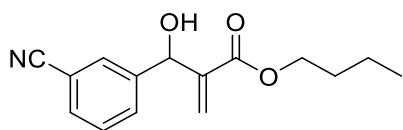
O composto **47** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 2.5.2.3 usando as seguintes quantidades: 3,4-difluorobenzaldeído (50 $\mu$ L; 64 mg; 0,45 mmol; 1,0 eq.), butil acrilato (128 mg; 1,0 mmol; 143  $\mu$ L; 2,0 eq.), DABCO (28 mg; 0,25 mmol; 1,0 eq.), 5% (m/m) TPGS-750M/ H<sub>2</sub>O (100  $\mu$ L; 5 M). O composto desejado foi obtido como um líquido incolor (92 mg; 76%).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,27 com 10:90 EtOAc/ hexano, ativo em luz UV, colore com KMnO<sub>4</sub>.

**Coluna cromatográfica flash:** 20:80 EtOAc/ hexano depois 30:70 EtOAc/ hexano.

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7,15 (ddd, *J* = 14,1; 9,0; 2,8 Hz, 1H), 7,09 – 6,99 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,80 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,43 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,07 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,47 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 1,55 (dq, *J* = 8,6; 6,7 Hz, 2H), 1,28 (h, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  166,1; 151,9; 151,8; 151,5; 151,3; 148,6; 148,5; 148,2; 148,0; 141,7; 138,7; 138,6; 138,6; 126,1; 122,6; 122,6; 122,6; 122,5; 117,1; 116,9; 115,8; 115,5; 72,2; 72,1; 65,0; 30,4; 19,0; 13,5.

**Butil 2-((3-cianofenil)(hidroxi)metil)acrylate (55)**

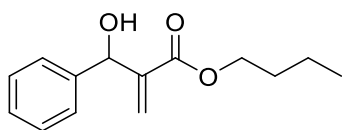
O composto **55** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 2.5.2.3 usando as seguintes quantidades: 3-formilbenzonitrila (59 mg; 0,45 mmol; 1,0 eq.), butil acrilato (128 mg; 1,0 mmol; 143  $\mu$ L; 2,0 eq.), DABCO (28 mg; 0,25 mmol; 1,0 eq.), 5% (m/m) TPGS-750M/ H<sub>2</sub>O (100  $\mu$ L; 5 M). O composto desejado foi obtido como um líquido incolor (95 mg; 81%).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,27 com 10:90 EtOAc/ hexano, ativo em luz UV, colore com KMnO<sub>4</sub>.

**Coluna cromatográfica flash:** 20:80 EtOAc/ hexano depois 30:70 EtOAc/ hexano.

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7,62 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,57 (dt, *J* = 7,7; 1,6 Hz, 1H), 7,50 (dt, *J* = 7,7; 1,5 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,85 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,50 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,05 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,60 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 1,60 – 1,45 (m, 2H), 1,25 (h, *J* = 7,3 Hz, 2H), 0,84 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  165,9; 143,3; 141,5; 131,3; 131,2; 130,3; 129,1; 126,5; 118,7; 112,3; 72,2; 65,0; 30,4; 19,0; 13,6.

**Butil 2-(hidroxi(fenil)metil)acrilato (60)**

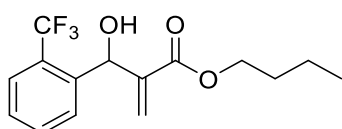
O composto **60** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 2.5.2.3 usando as seguintes quantidades: benzaldeído (50  $\mu$ L; 53 mg; 0,5 mmol; 1,0 eq.), butil acrilato (128 mg; 1,0 mmol; 143  $\mu$ L; 2,0 eq.), DABCO (28 mg; 0,25 mmol; 1,0 eq.), 5% (m/m) TPGS-750M/ H<sub>2</sub>O (100  $\mu$ L; 5 M). O composto desejado foi obtido como um líquido incolor (65 mg; 55%).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,27 com 10:90 EtOAc/ hexano, ativo em luz UV, colore com KMnO<sub>4</sub>.

**Coluna cromatográfica flash:** 20:80 EtOAc/ hexano depois 30:70 EtOAc/ hexano.

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7,40 – 7,18 (m, 5H), 6,34 – 6,26 (m, 1H), 5,81 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,13 – 4,02 (m, 2H), 3,19 (s, 1H), 1,56 (dq, *J* = 8,4; 6,6 Hz, 2H), 1,37 – 1,21 (m, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  166,4; 142,3; 141,4; 128,4; 127,8; 126,6; 125,8; 73,2; 64,8; 30,5; 19,1; 13,6.

**Butil 2-(hidroxi(2-(trifluorometil)fenil)metil)acrilato (61)**

O composto **61** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 2.5.2.3 usando as seguintes quantidades: 2-(trifluorometil)benzaldeído (70  $\mu$ L; 92 mg; 0,53 mmol; 1,0 eq.), butil acrilato (128 mg; 1,0 mmol; 143  $\mu$ L; 2,0 eq.), DABCO (28 mg; 0,25 mmol; 1,0 eq.), 5% (m/m) TPGS-750M/ H<sub>2</sub>O (100  $\mu$ L; 5 M). O composto desejado foi obtido como um líquido incolor (70 mg; 44%).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,27 com 10:90 EtOAc/ hexano, ativo em luz UV, colore com KMnO<sub>4</sub>.

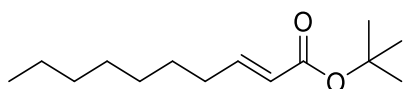
**Coluna cromatográfica flash:** 20:80 EtOAc/ hexano depois 30:70 EtOAc/ hexano.

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7,68 – 7,59 (m, 2H), 7,53 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,55 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* =

6,6 Hz, 2H), 3,23 (s, 1H), 1,59 – 1,46 (m, 2H), 1,30 – 1,16 (m, 2H), 0,85 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166,3; 141,9; 139,4; 132,2; 128,5; 128,1; 128,0; 127,7; 126,7; 126,1; 126,0; 125,9; 125,8; 125,7; 122,4; 67,9; 67,8; 65,0; 30,4; 19,0; 13,6.

### Terc-butil (*E*)-dec-2-enoato (**101**)



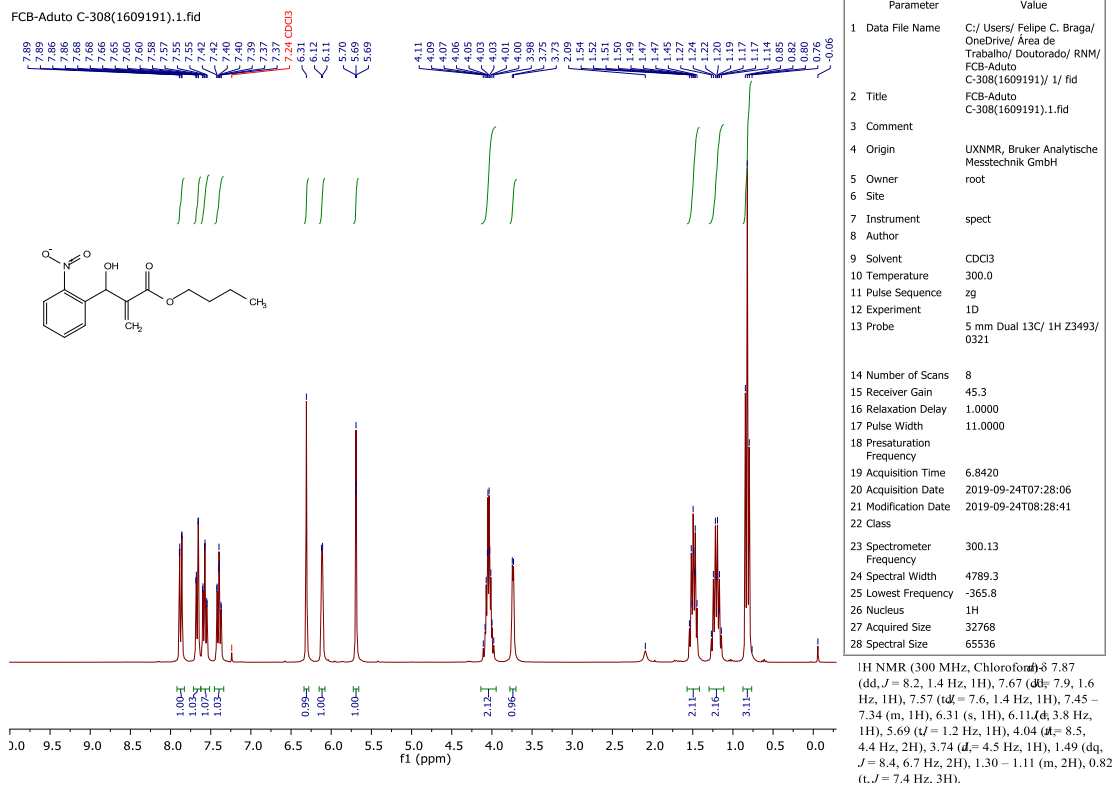
O composto **101** foi obtido de acordo com o procedimento na seção 2.5.2.6 usando as seguintes quantidades: compostos **16** (1,87 g; 11 mmol; 1,0 eq.), *terc*-butanol (430 mmol; 40 mL), ácido oxálico (15 g; 170 mmol). O composto desejado foi obtido como um líquido amarelado (1,24 g; 46%).

**CCD:**  $R_f = 0,68$  com 10:90 EtOAc/ hexano, ativo em luz UV, colore com iodo ou  $\text{KMnO}_4$ .

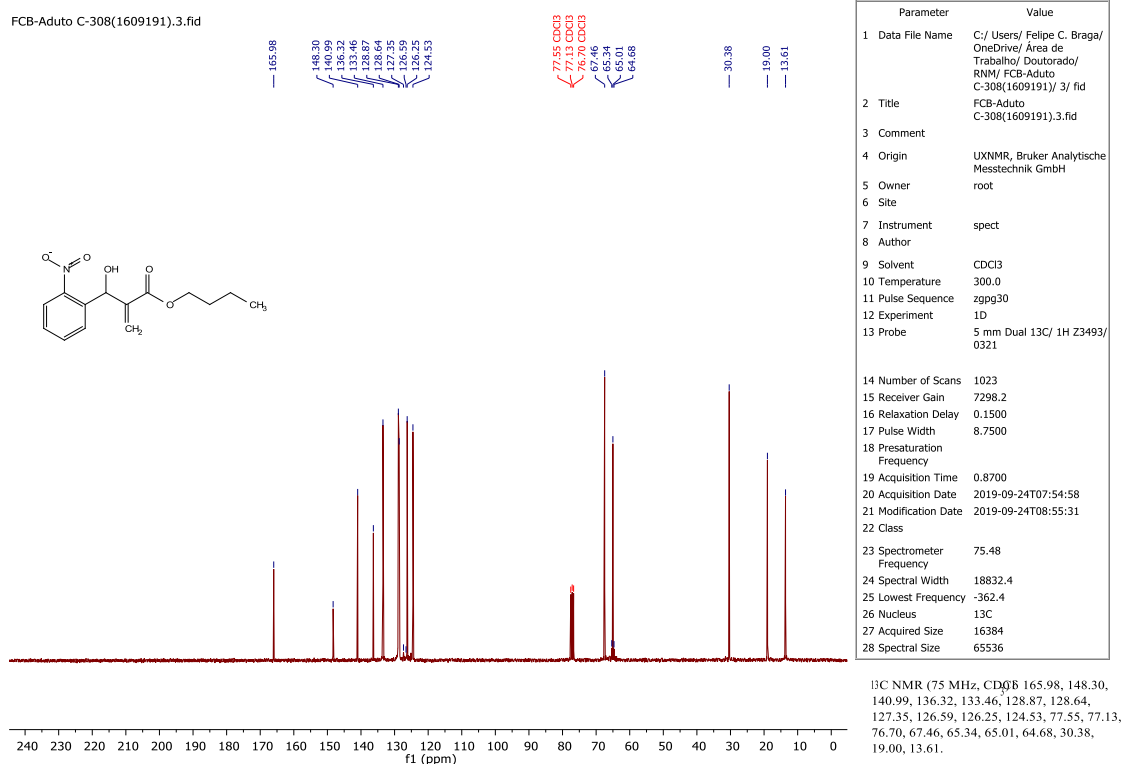
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,66 (dt,  $J = 15,6$ ; 6,9 Hz, 1H), 5,53 (dt,  $J = 15,6$ ; 1,6 Hz, 1H), 1,97 (qd,  $J = 7,1$ ; 1,6 Hz, 2H), 1,27 (d,  $J = 10,0$  Hz, 13H), 1,11 (d,  $J = 6,3$  Hz, 10H), 0,69 (t,  $J = 6,4$  Hz, 4H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,9; 165,6; 148,5; 147,5; 133,9; 122,8; 122,1; 121,3; 79,73; 79,32; 77,55; 77,12; 76,70; 39,04; 32,30; 31,83; 31,56; 31,54; 30,74; 29,81; 29,60; 29,00; 28,97; 28,90; 28,59; 27,95; 27,88; 27,79; 22,42; 13,80.

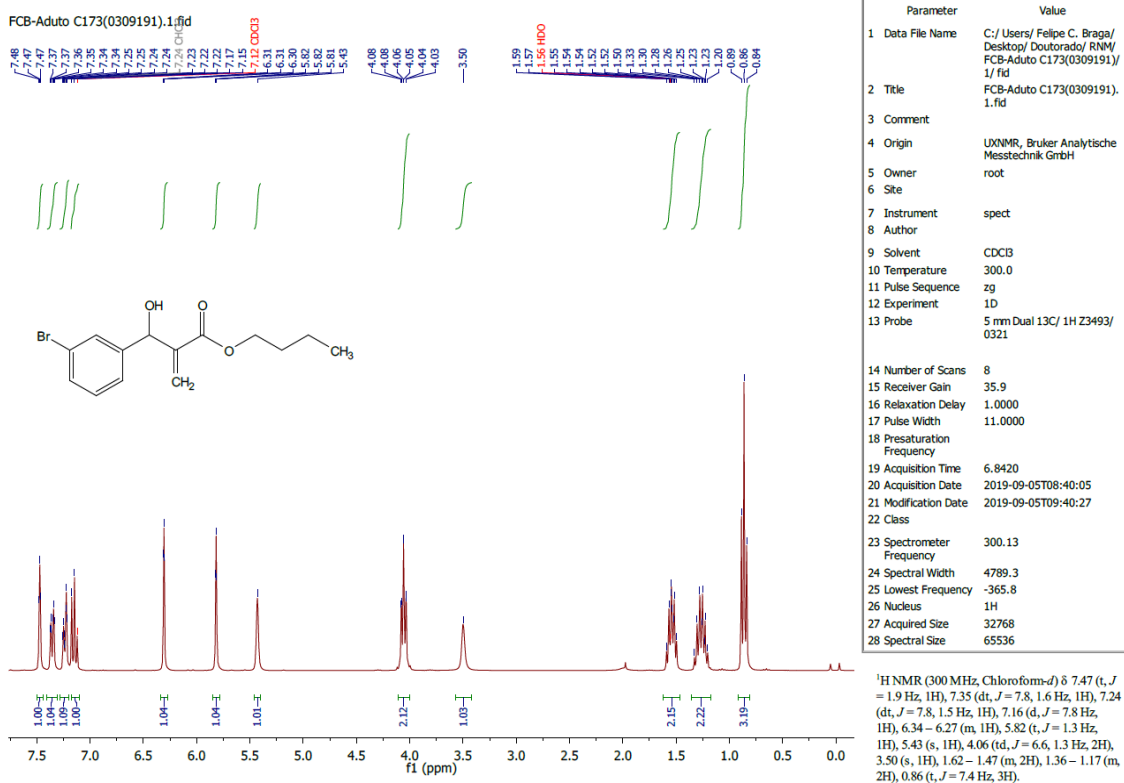
## 2.6 Espectros



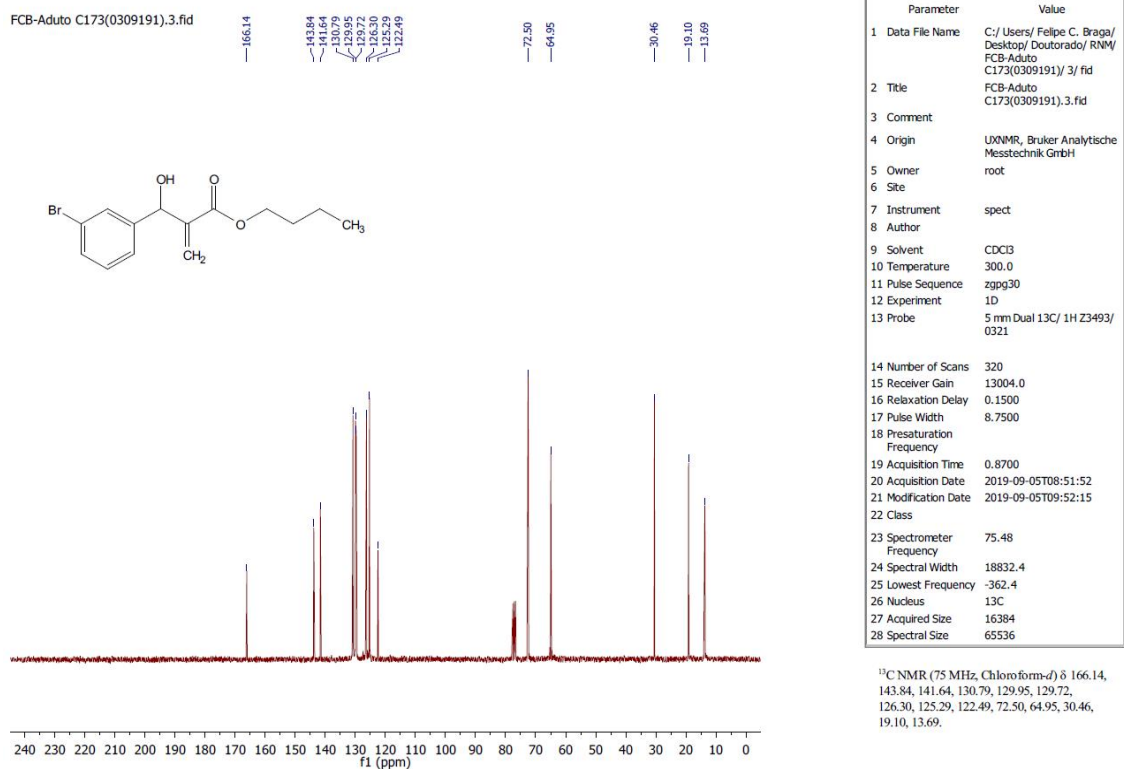
Espectro 21. Espectros de RMN de 1H do 2-[Hidroxi-(2-nitro-fenil)-metil]- ácido acrílico butil éster (50).



Espectro 22. Espectro de RMN de 13C do 2-[Hidroxi-(2-nitro-fenil)-metil]- ácido acrílico butil éster (50).

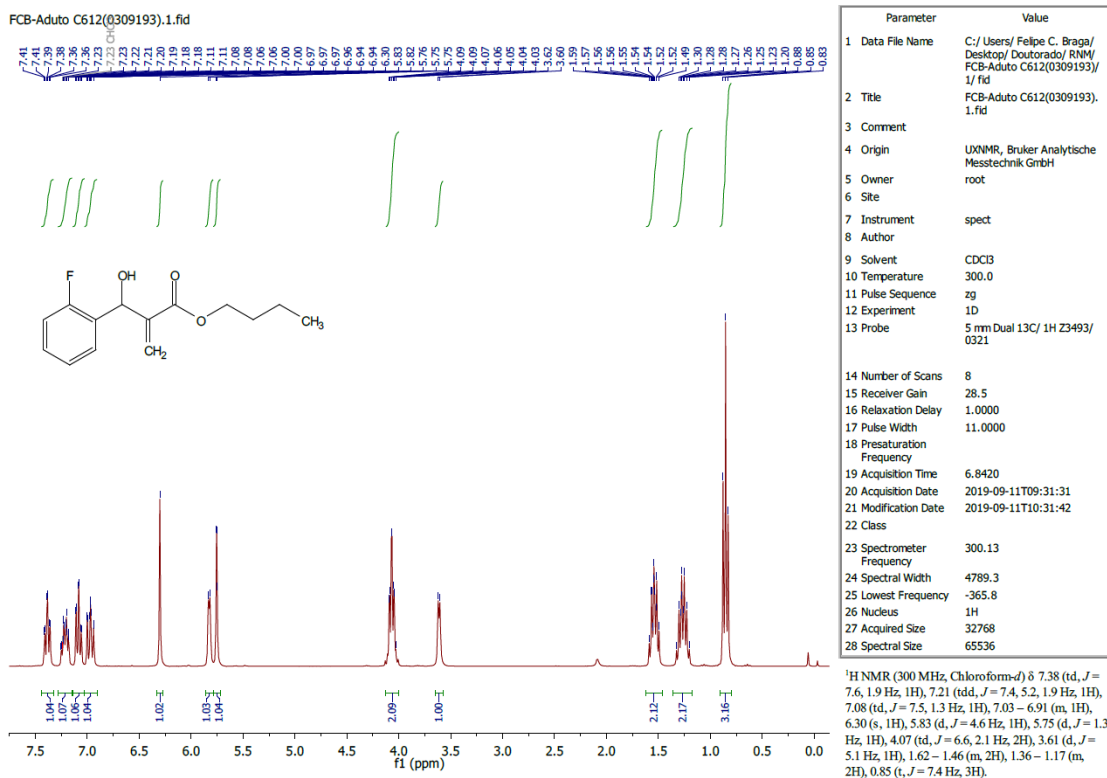


**Espectro 23.** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H do 2-[(3-Bromo-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (56).

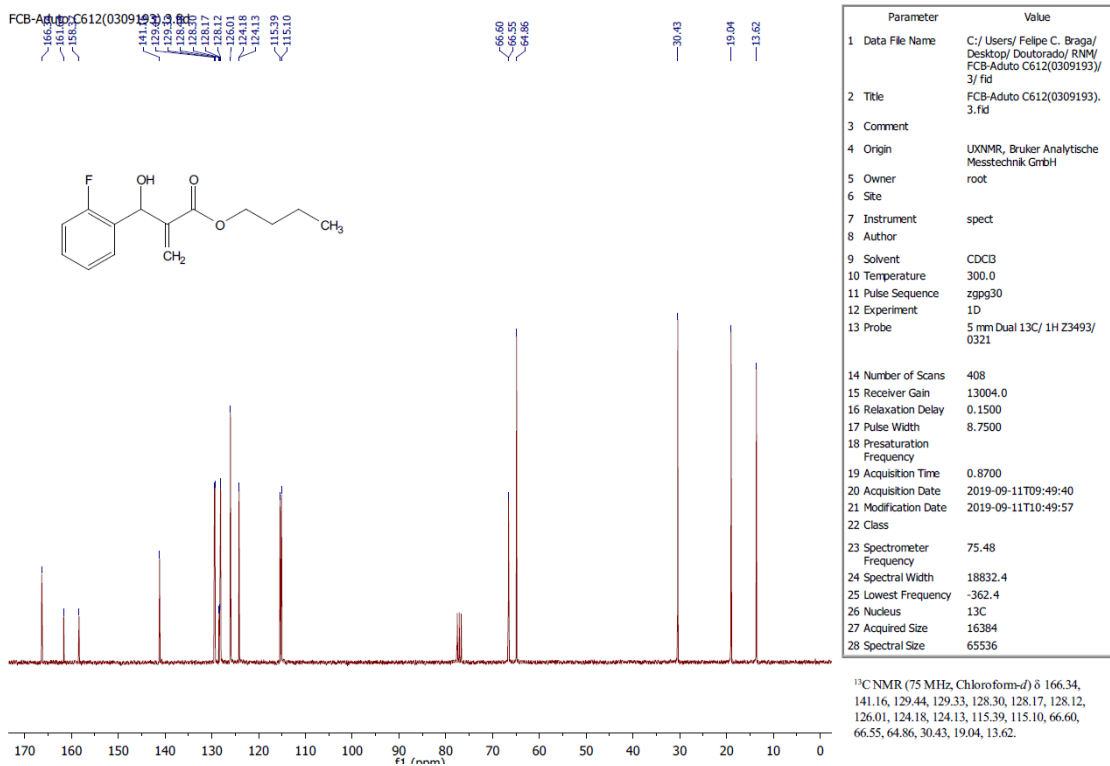


**Espectro 24.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do 2-[(3-Bromo-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (56).

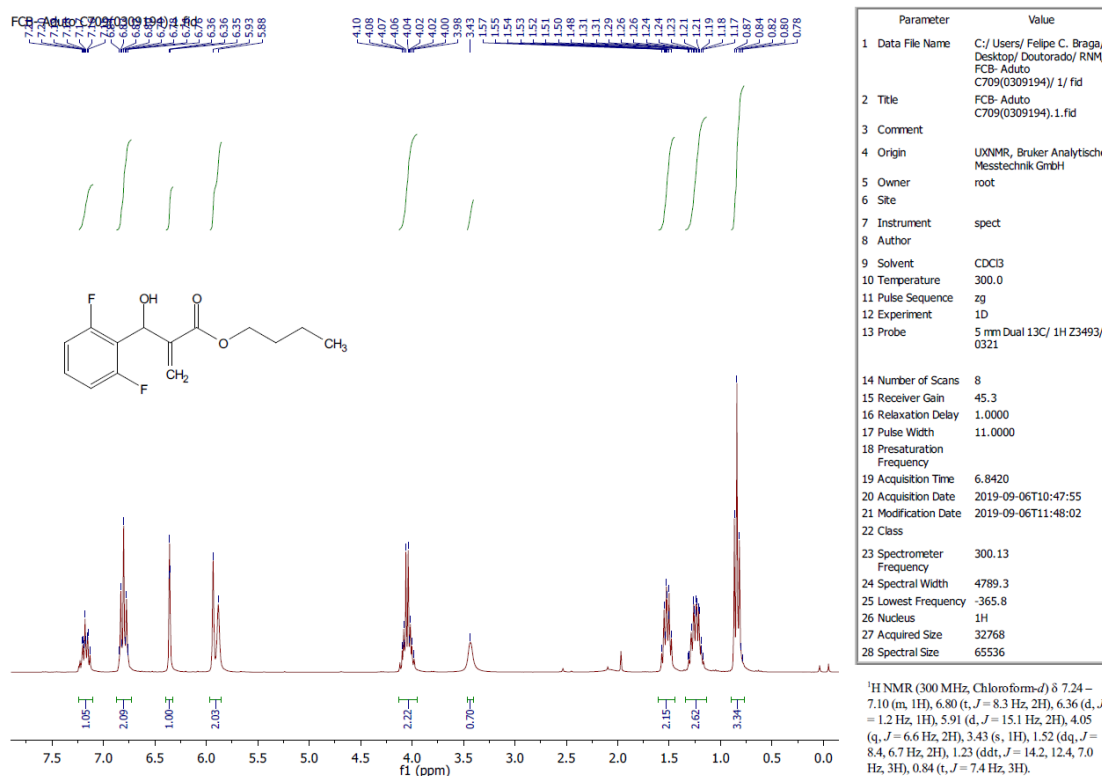




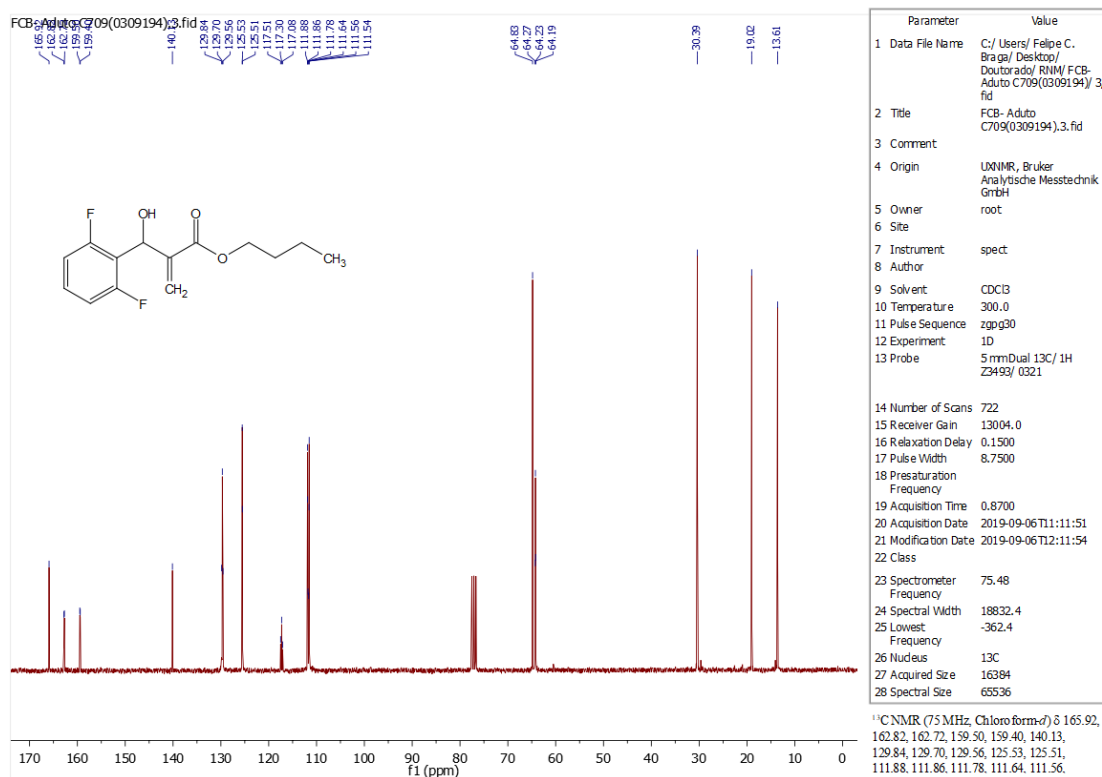
**Espectro 25.** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H do 2-[(2-Fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster FCB(45).



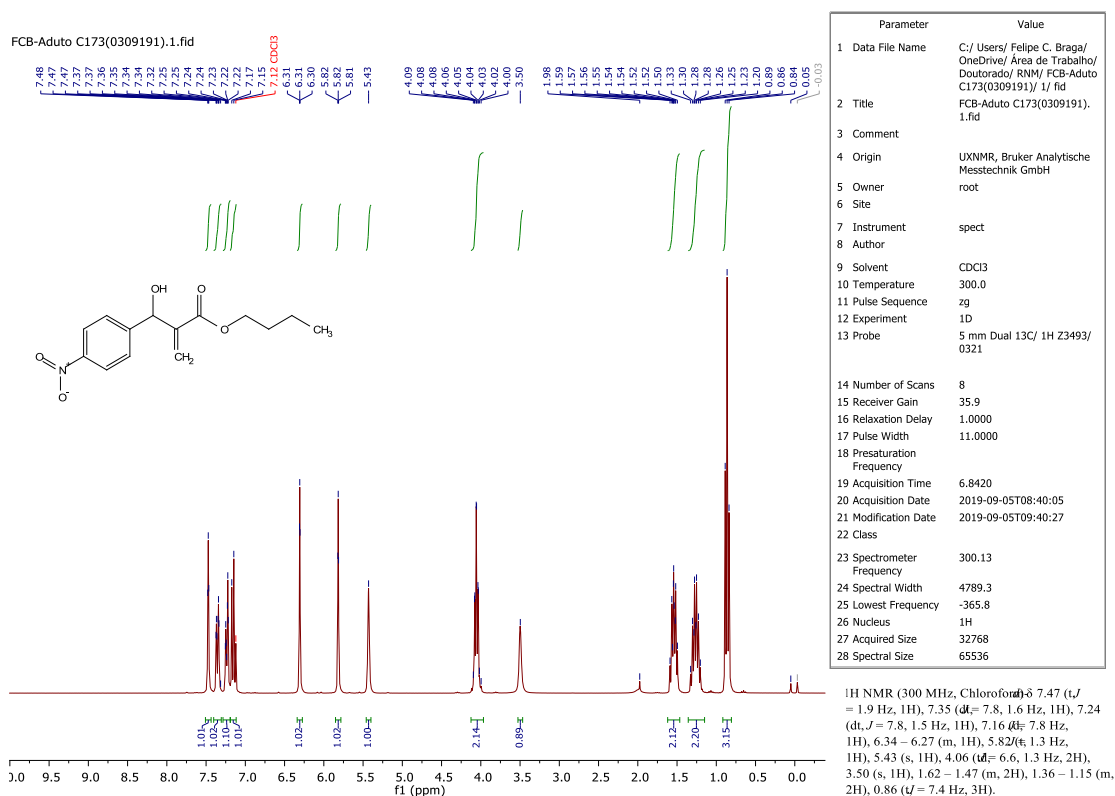
**Espectro 26.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do 2-[(2-Fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster FCB(45).



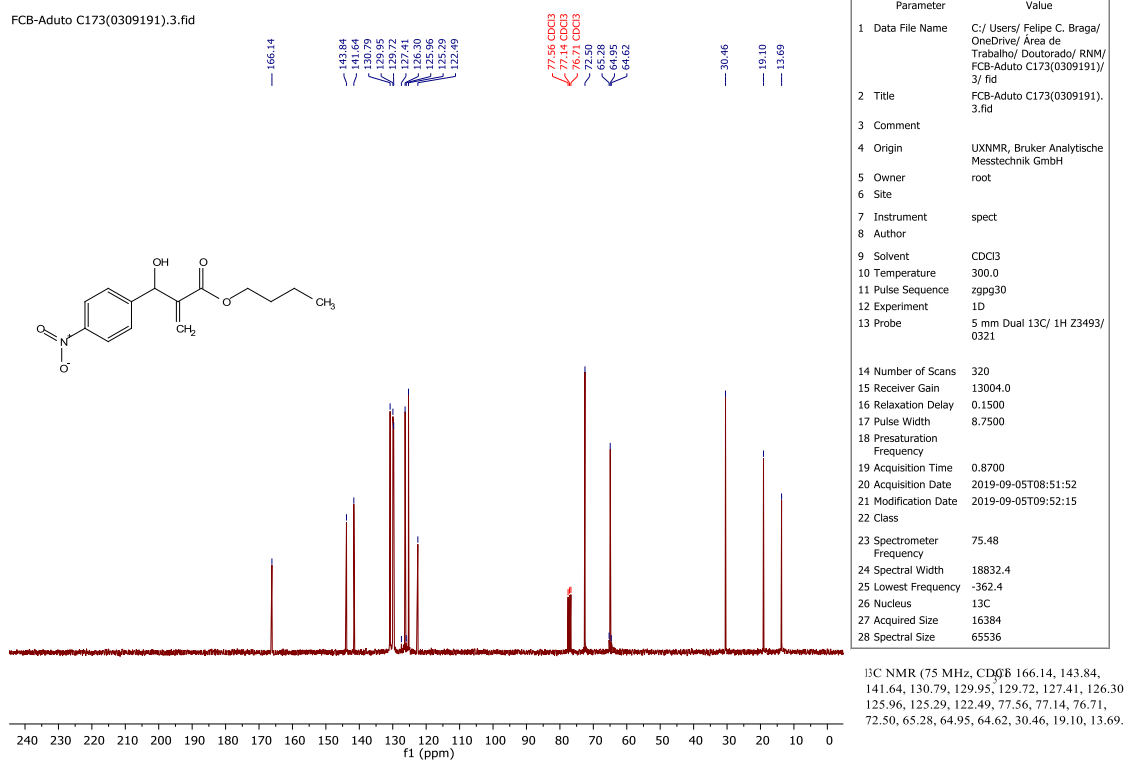
**Espectro 27.** Espectros de RMN de 1H do 2-[(2,6-Difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (51).



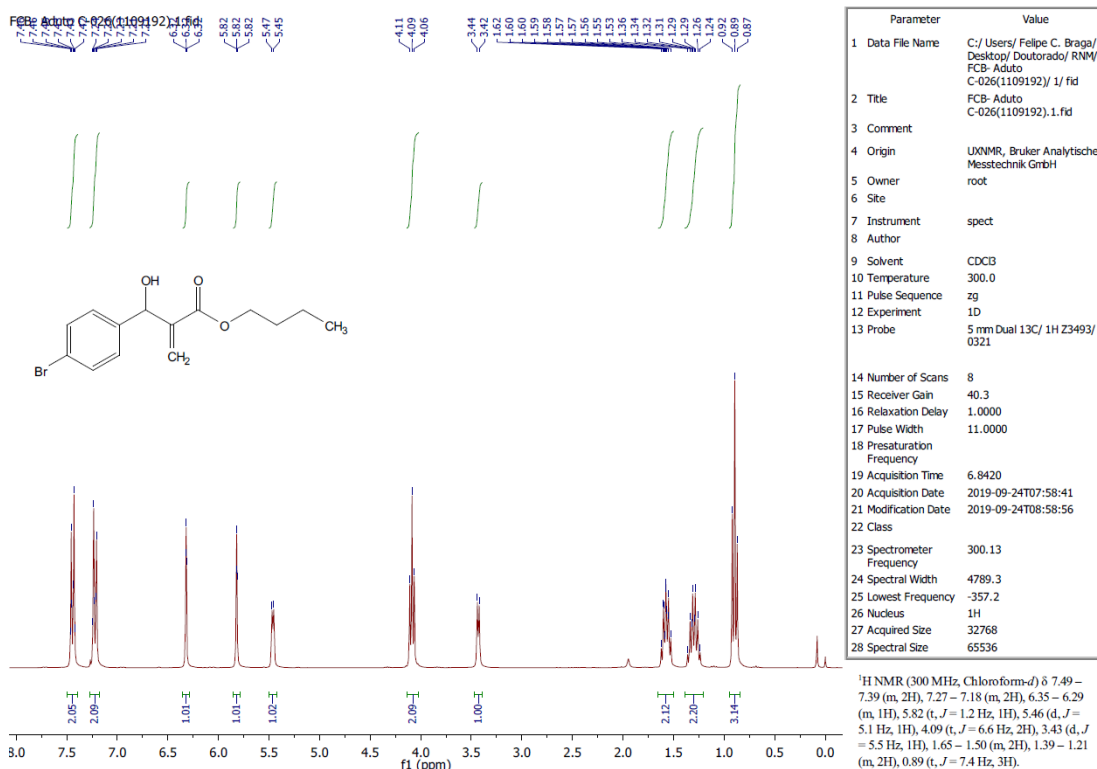
**Espectro 28.** Espectro de RMN de 13C do 2-[(2,6-Difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (51).



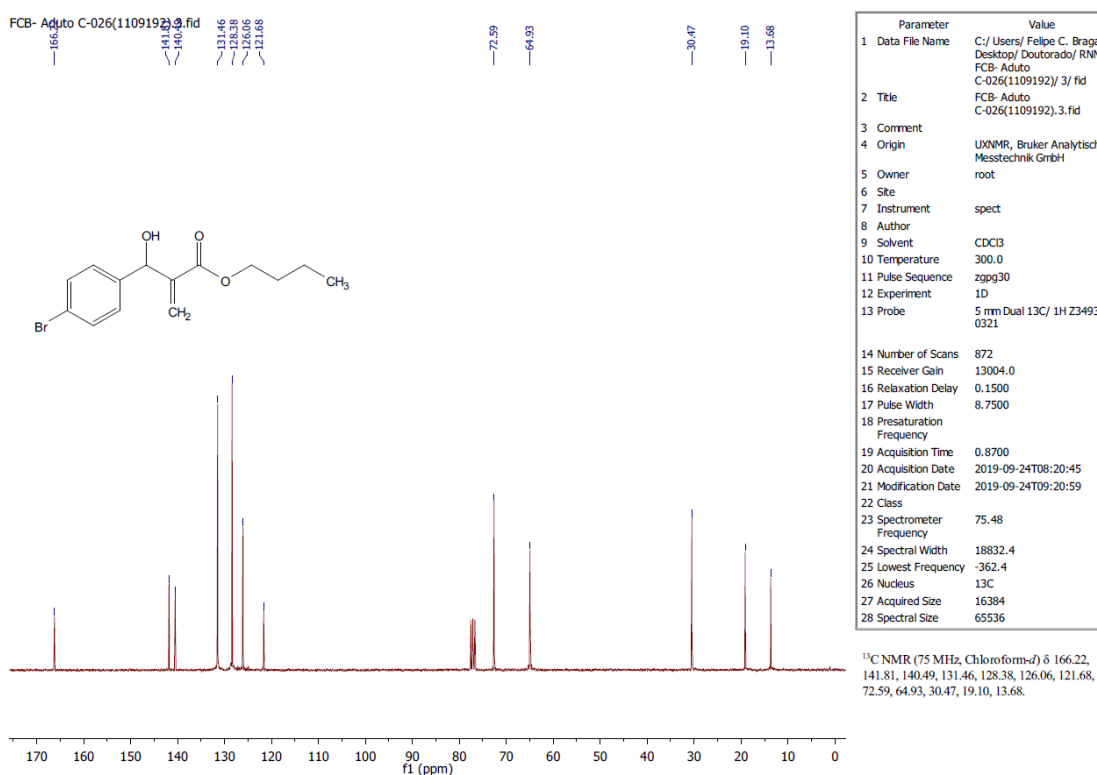
**Espectro 29.** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H do 2-[Hidroxi-(4-nitro-fenil)-metil]-ácido acrílico butil éster (49).



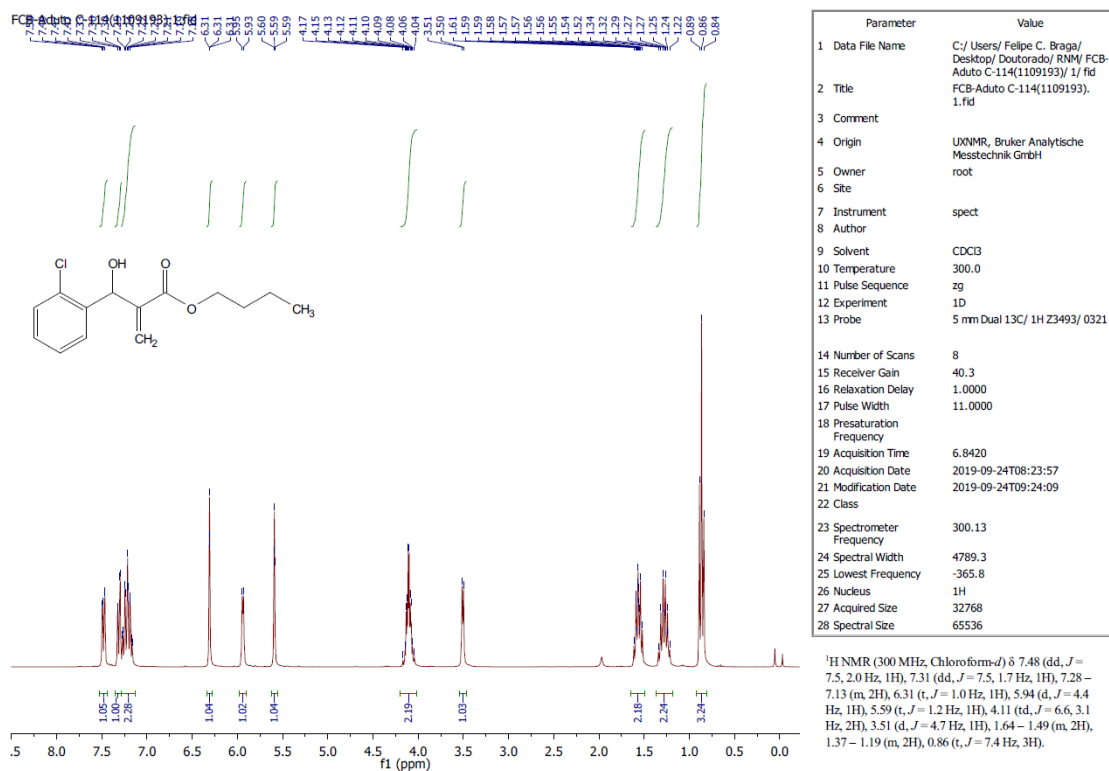
**Espectro 30.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do 2-[Hidroxi-(4-nitro-fenil)-metil]-ácido acrílico butil éster (49).



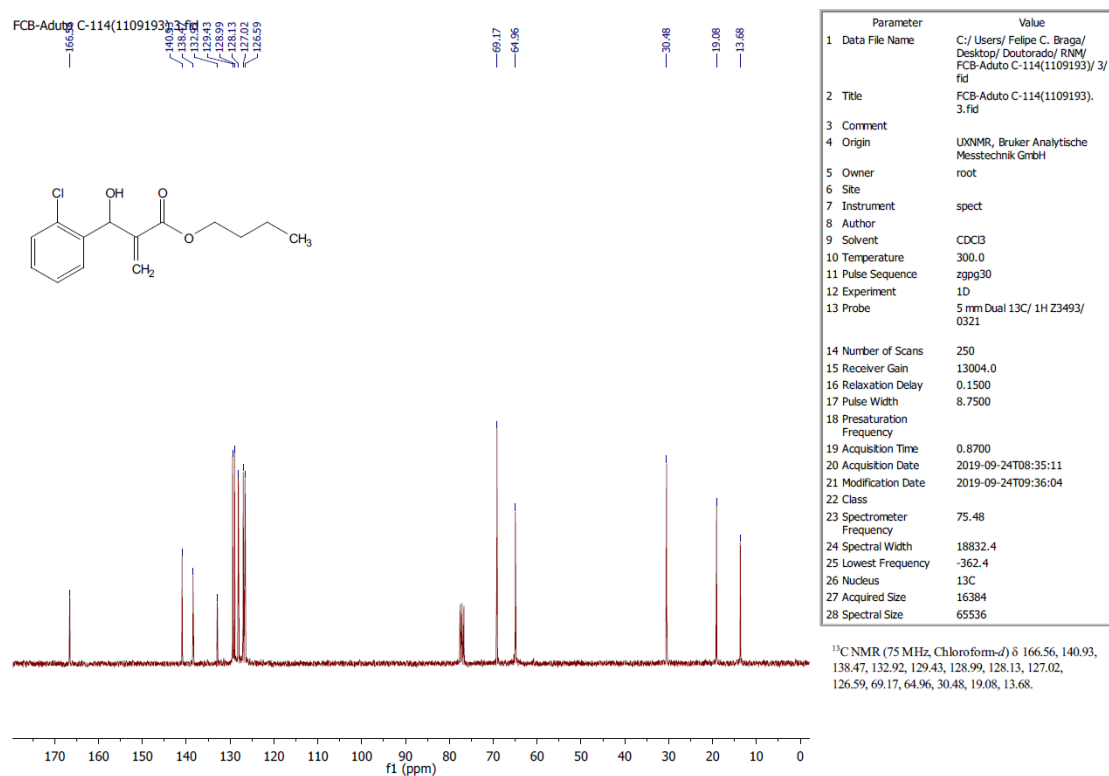
**Espectro 31.** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H do 2-[(4-Bromo-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (57).



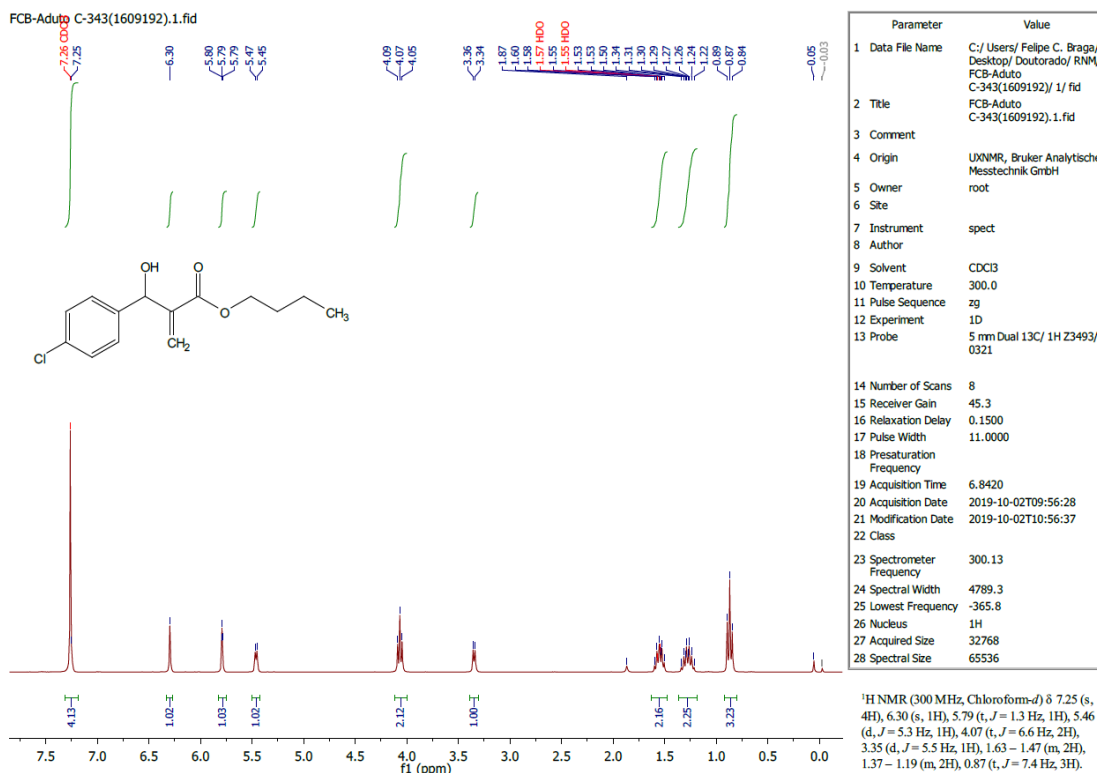
**Espectro 32.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do 2-[(4-Bromo-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (57).



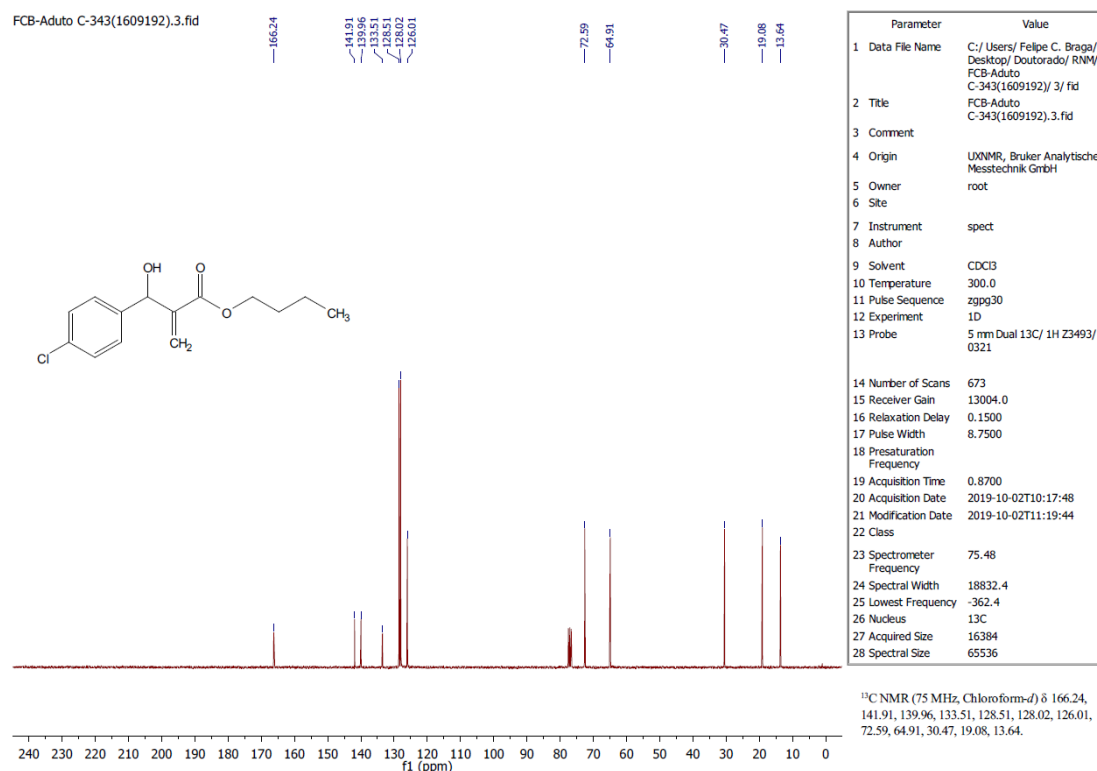
**Espectro 33.** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H do 2-[(2-Cloro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (54).



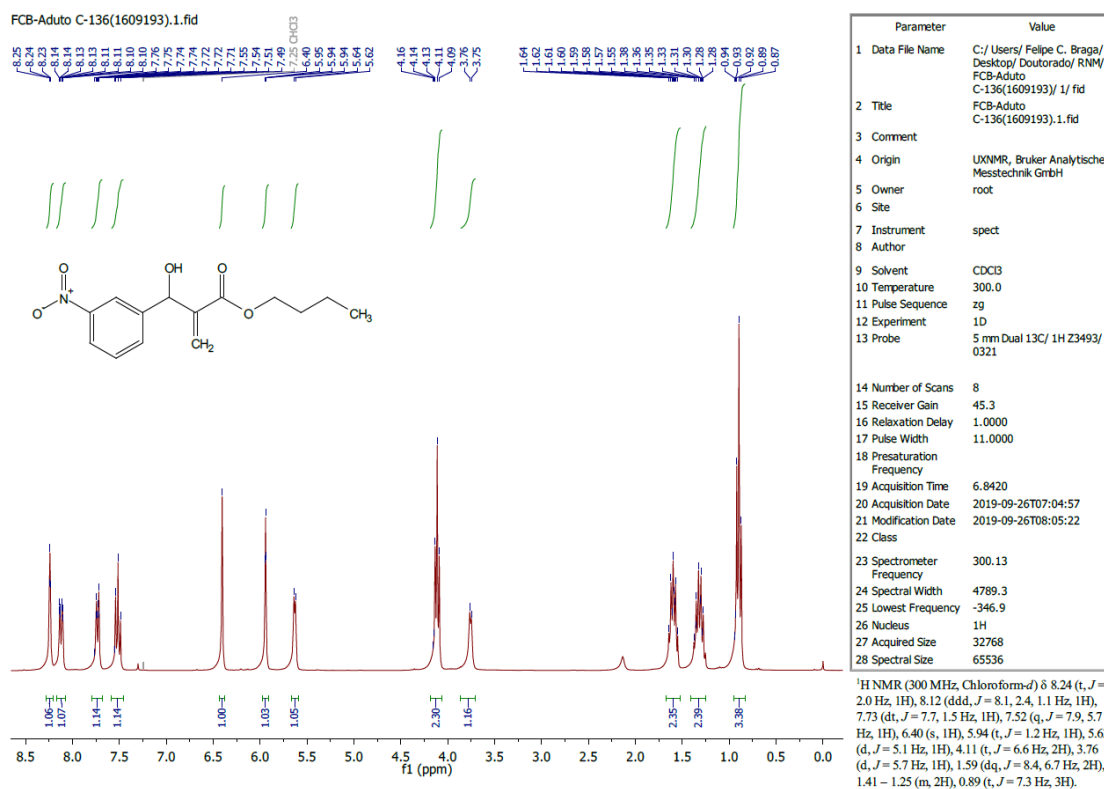
**Espectro 34.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do 2-[(2-Cloro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (54).



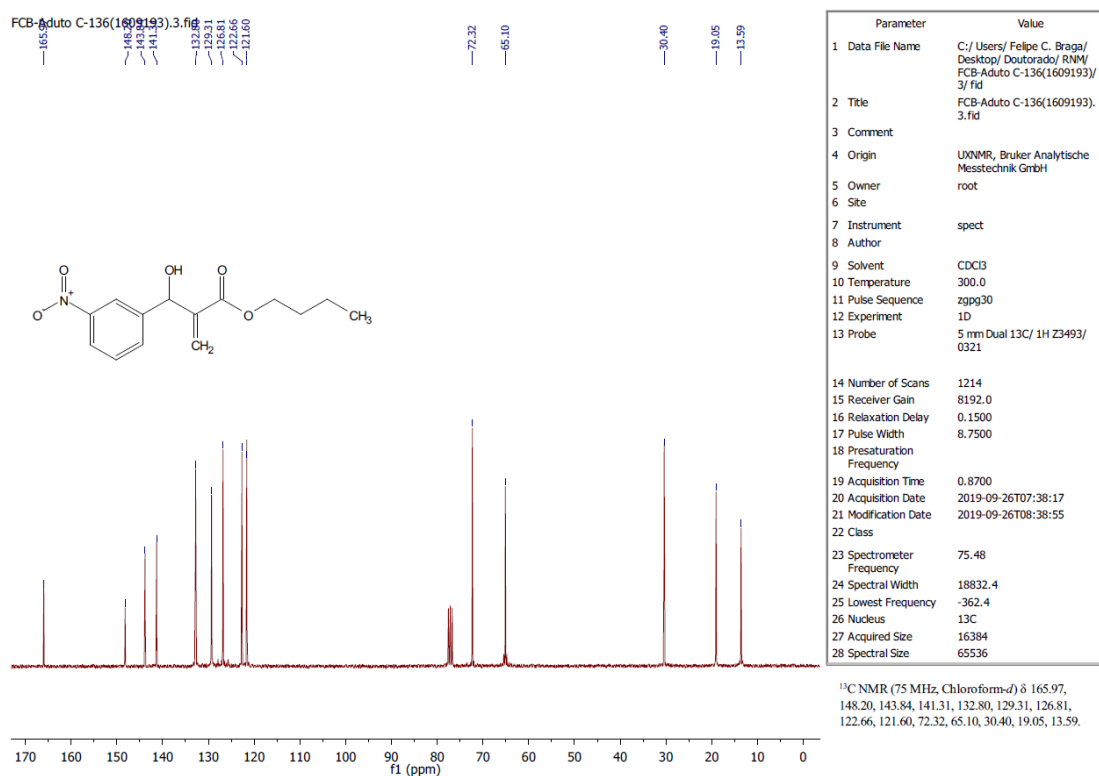
**Espectro 35.** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H do 2-[(4-Cloro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (53).



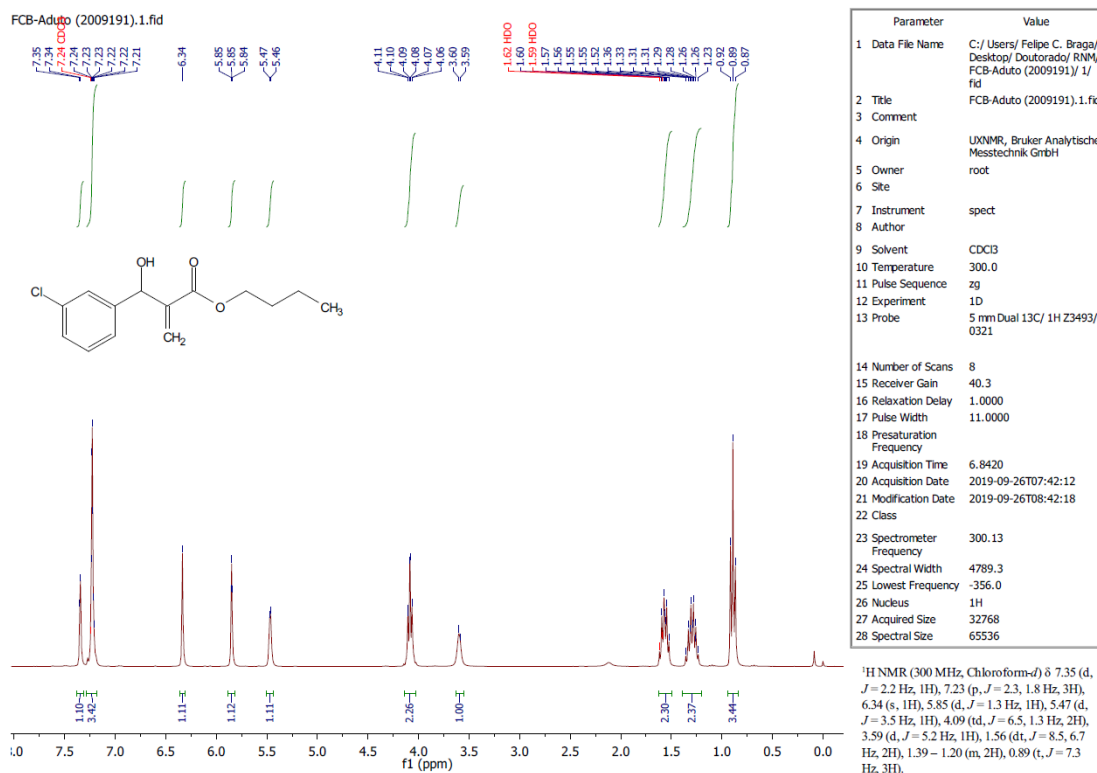
**Espectro 36.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do 2-[(4-Cloro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (53).



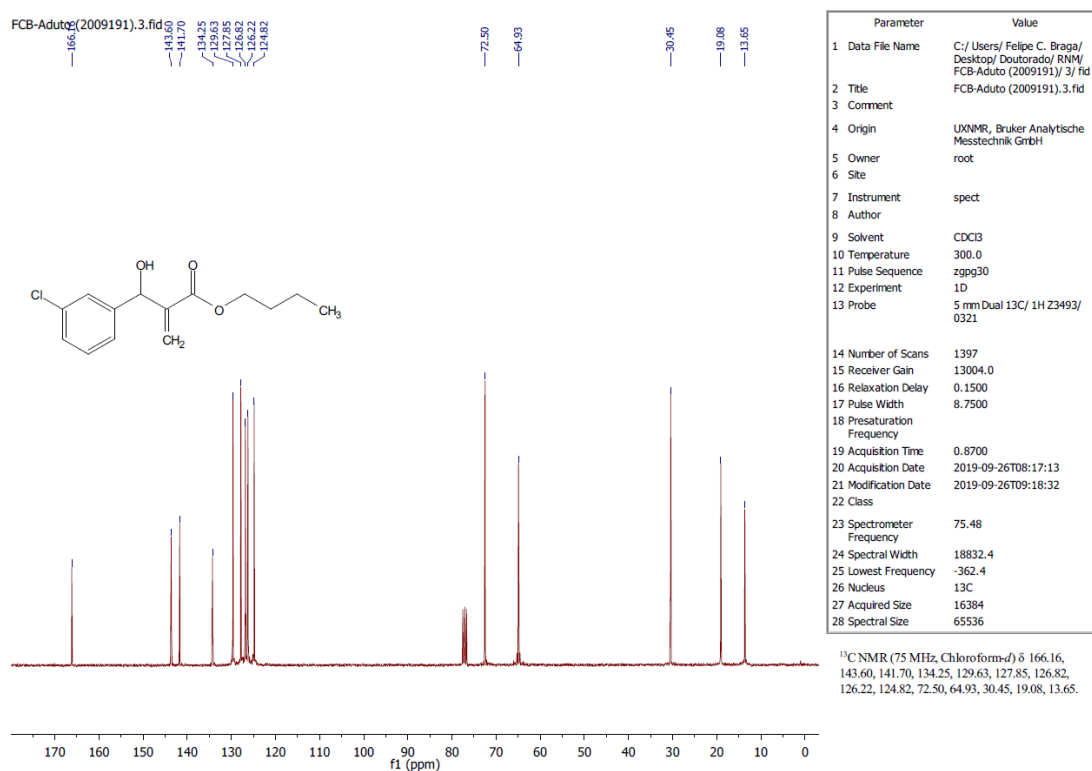
**Espectro 37.** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H do 2-[Hidroxi-(3-nitro-fenil)-metil]-ácido acrílico butil éster (48).



**Espectro 38.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do 2-[Hidroxi-(3-nitro-fenil)-metil]-ácido acrílico butil éster (48).

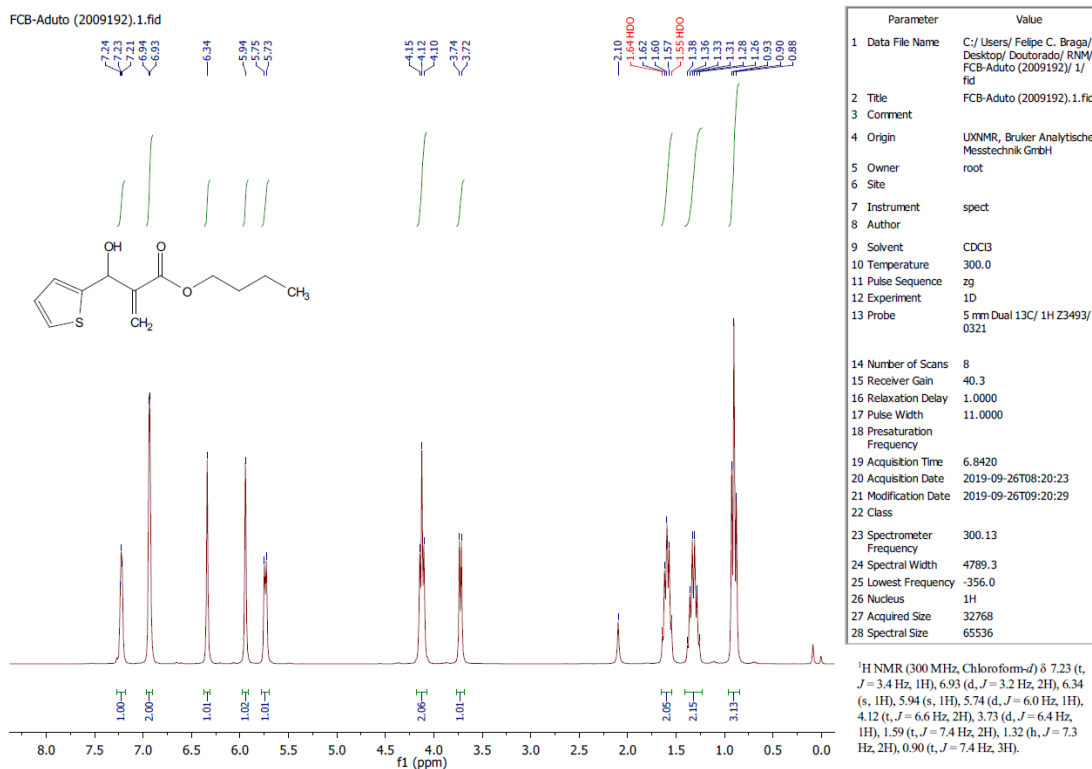


**Espectro 39.** Espectros de RMN de 1H do 2-[(3-Cloro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (52).

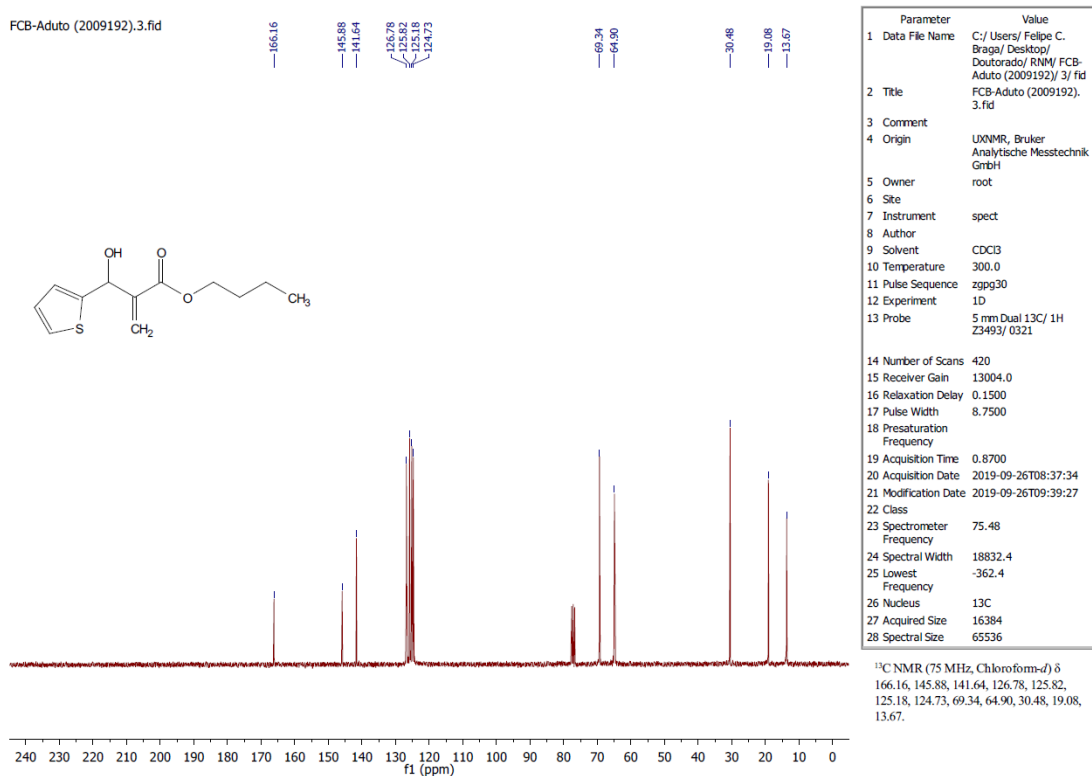


**Espectro 40.** Espectro de RMN de 13C do 2-[(3-Cloro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (52).

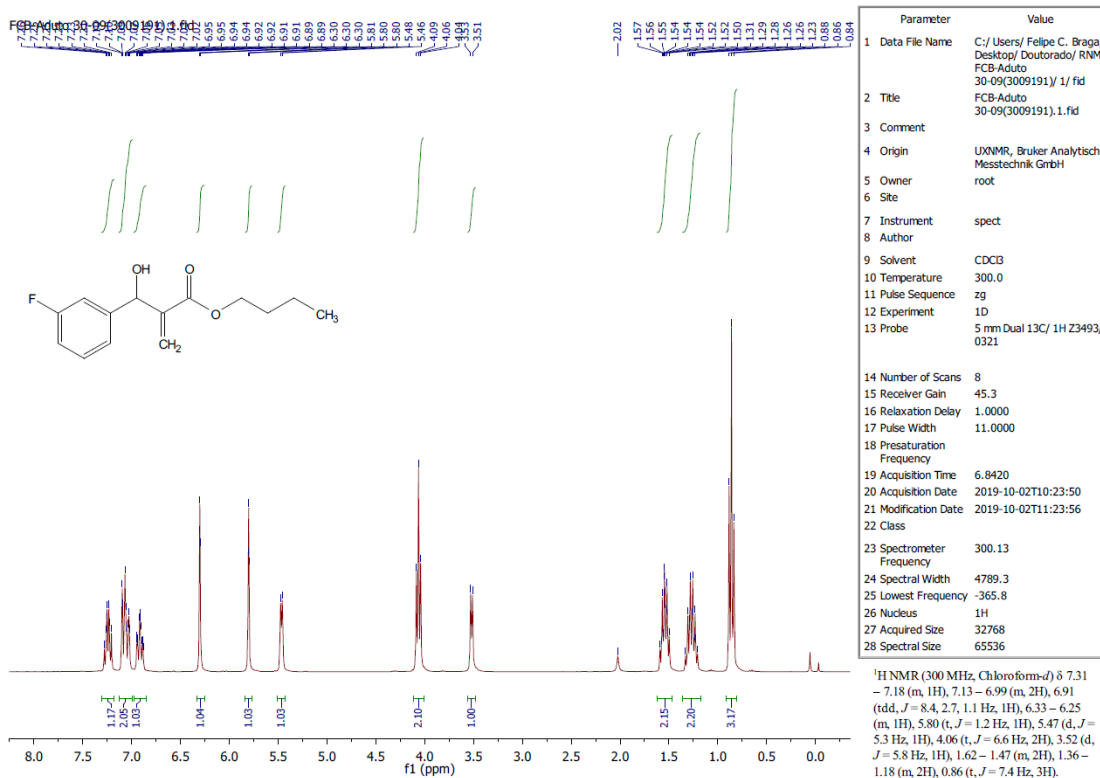




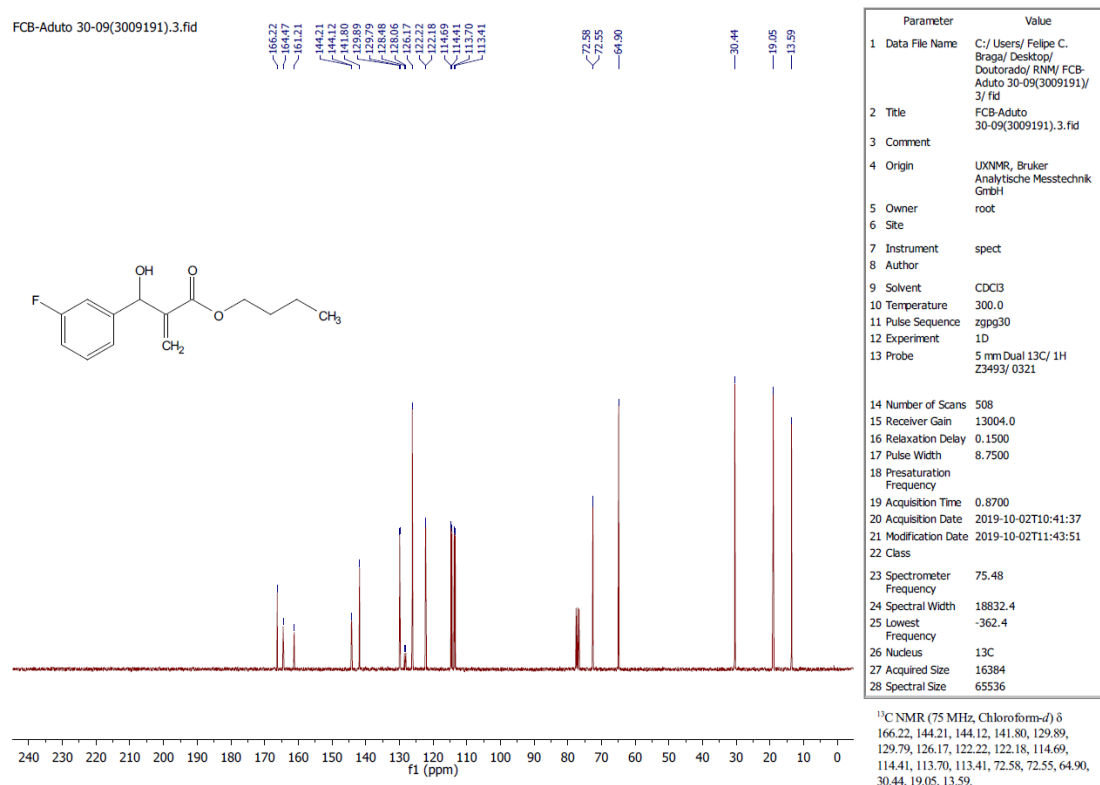
**Espectro 41.** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H do 2-(Hidroxi-tiofen-2-il-metil)-ácido acrílico butil éster (59).



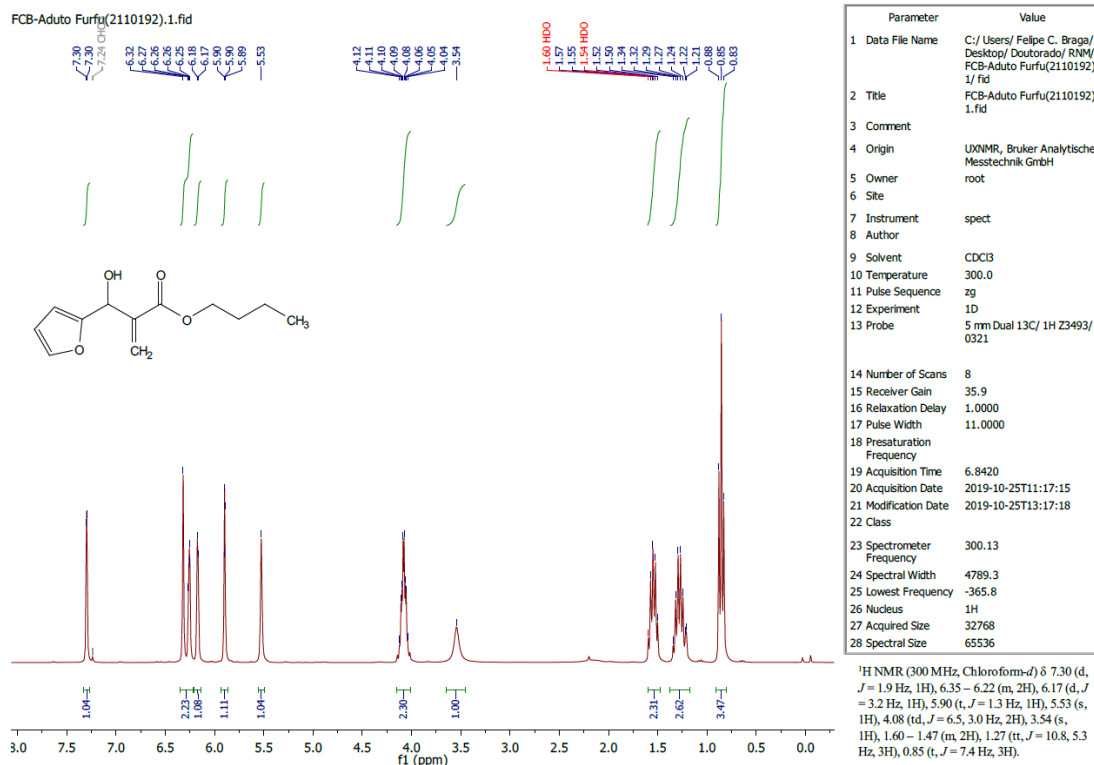
**Espectro 42.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do 2-(Hidroxi-tiofen-2-il-metil)-ácido acrílico butil éster (59).



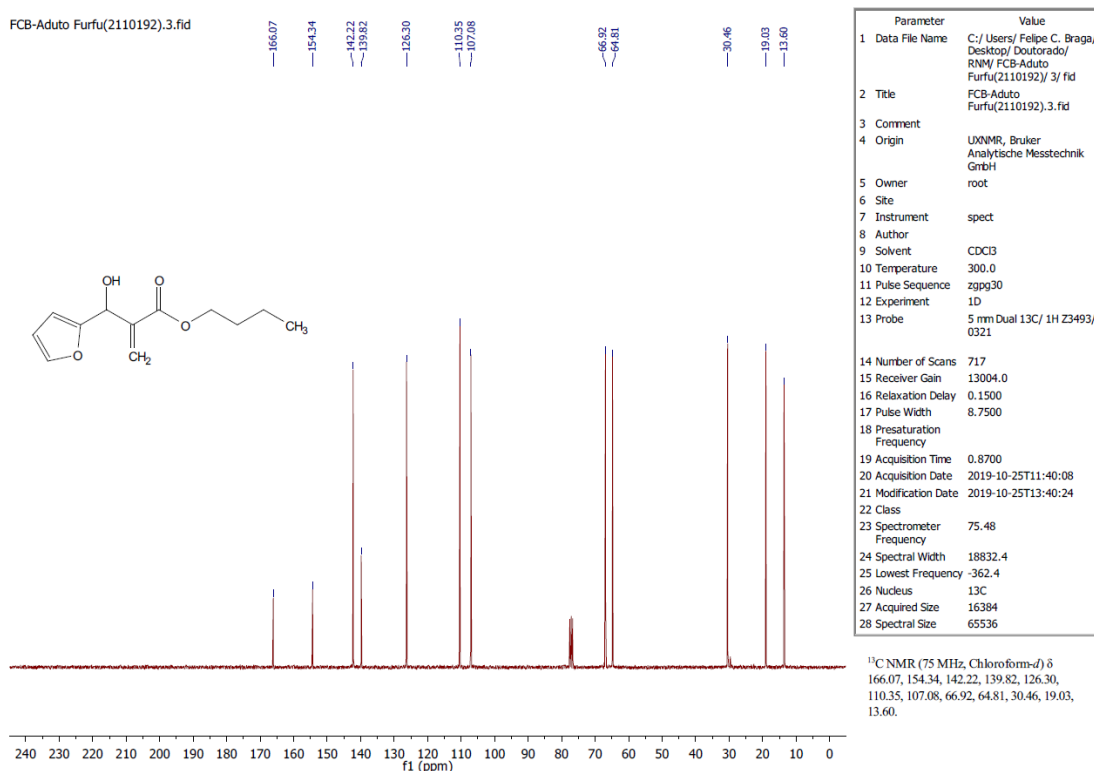
**Espectro 43.** Espectros de RMN de 1H do 2-[(3-Fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (46).



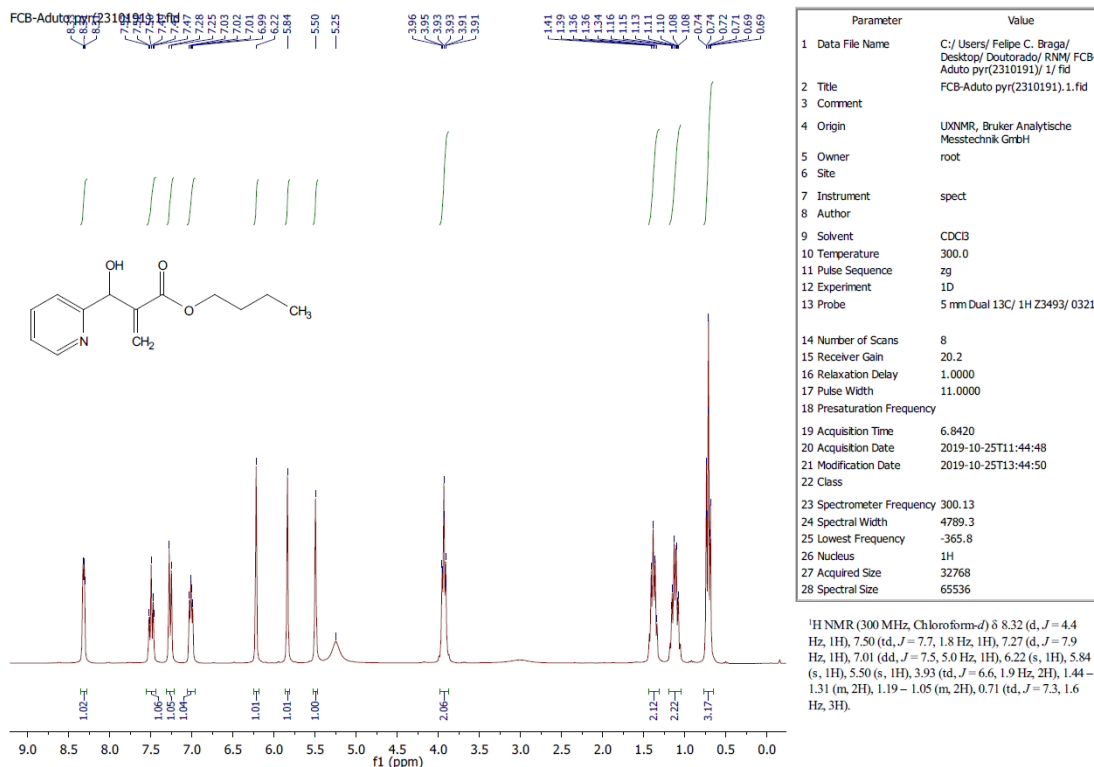
**Espectro 44.** Espectro de RMN de 13C do 2-[(3-Fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-ácido acrílico butil éster (46).



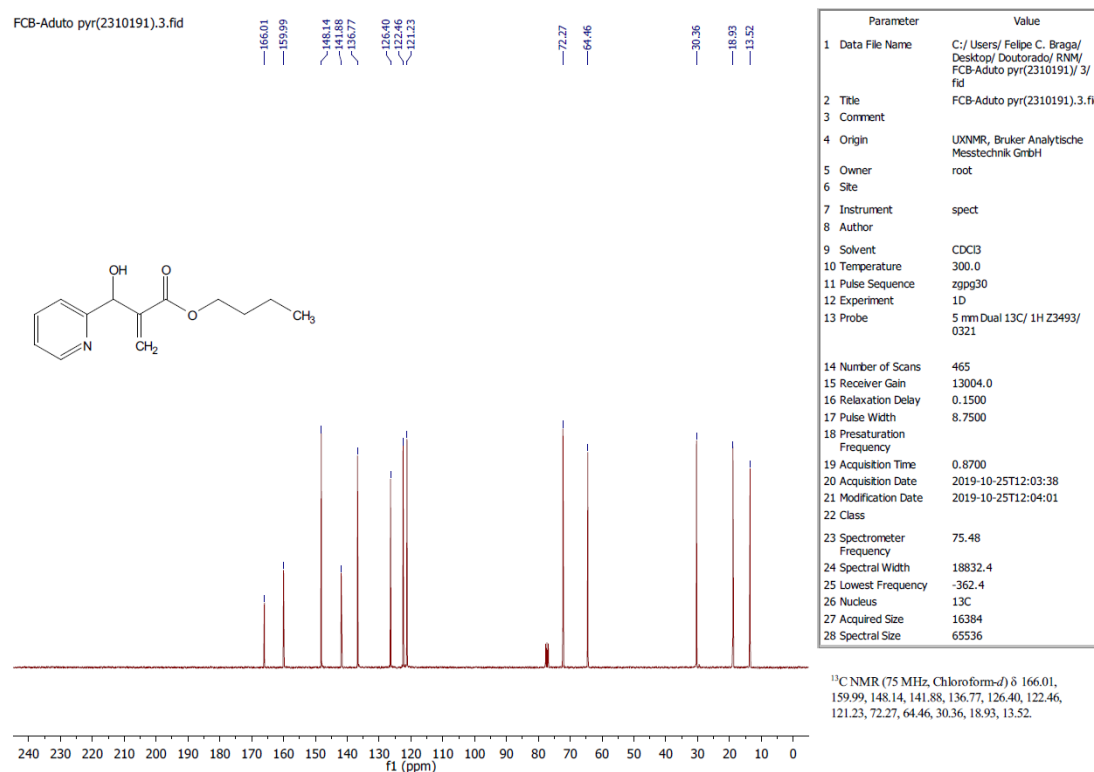
**Espectro 45.** Espectros de RMN de 1H do 2-(Furan-2-il-hidroxi-metil)-ácido acrílico butil éster (58).



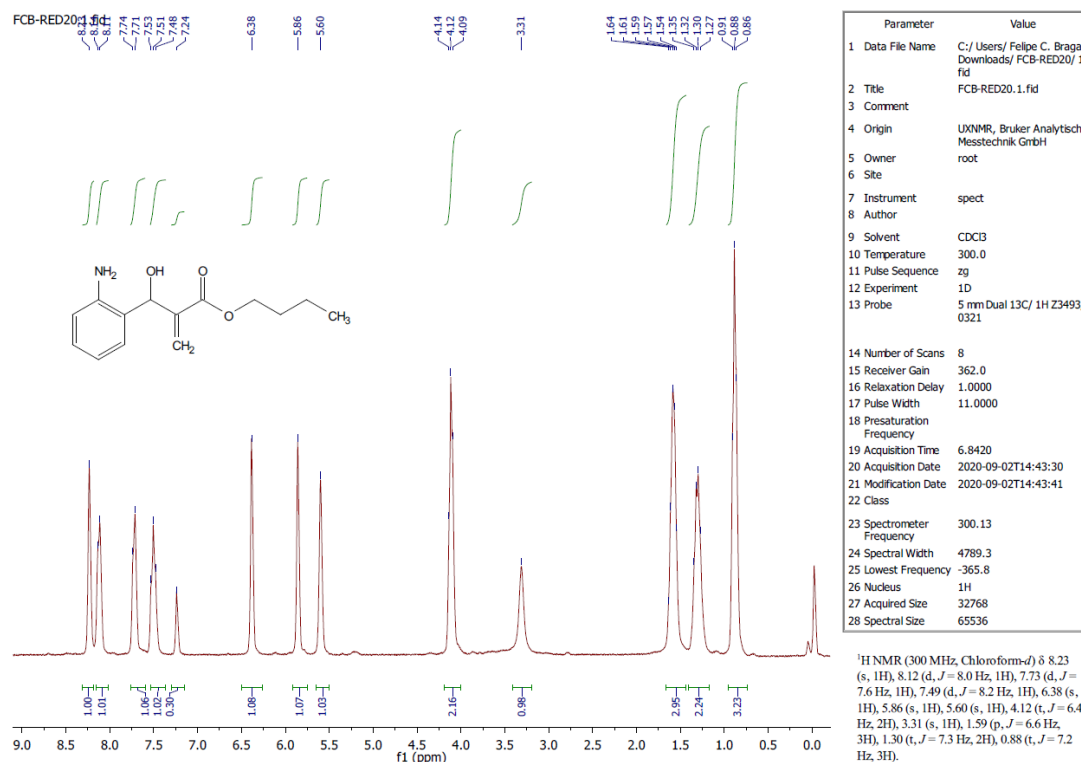
**Espectro 46.** Espectro de RMN de 13C do 2-(Furan-2-il-hidroxi-metil)-ácido acrílico butil éster (58).



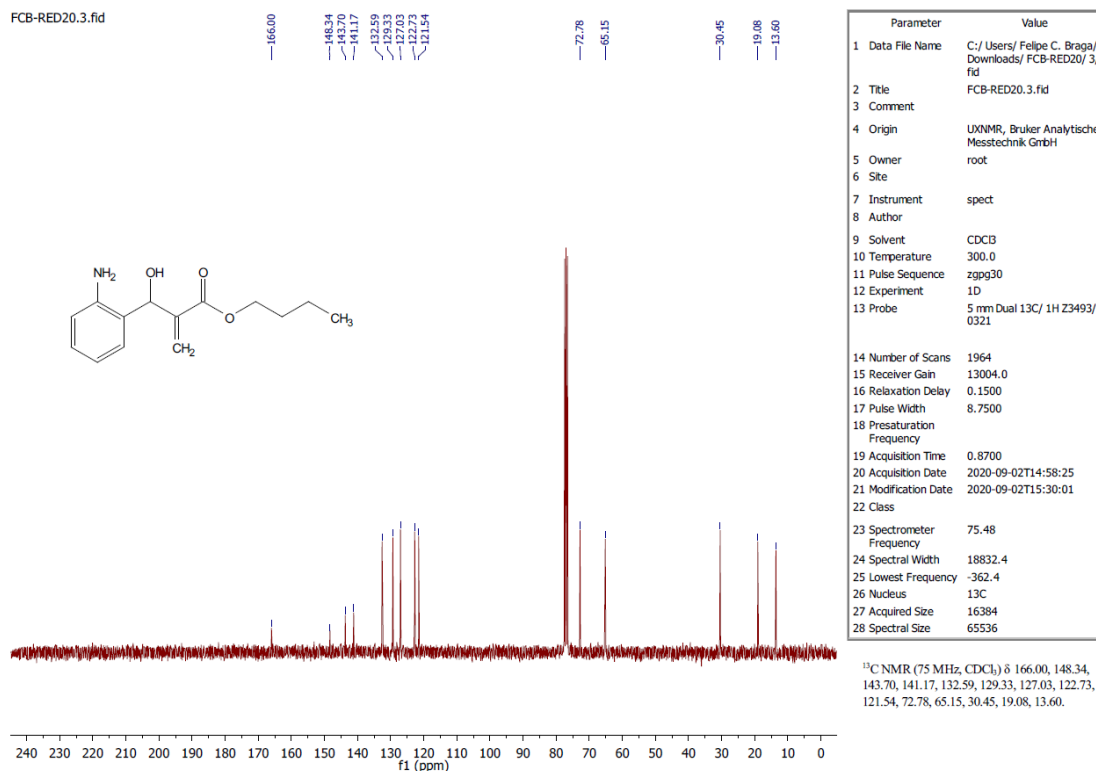
**Espectro 47.** Espectros de RMN de 1H do 2-(Hidroxi-piridin-2-il-metil)-ácido acrílico butil éster (44).



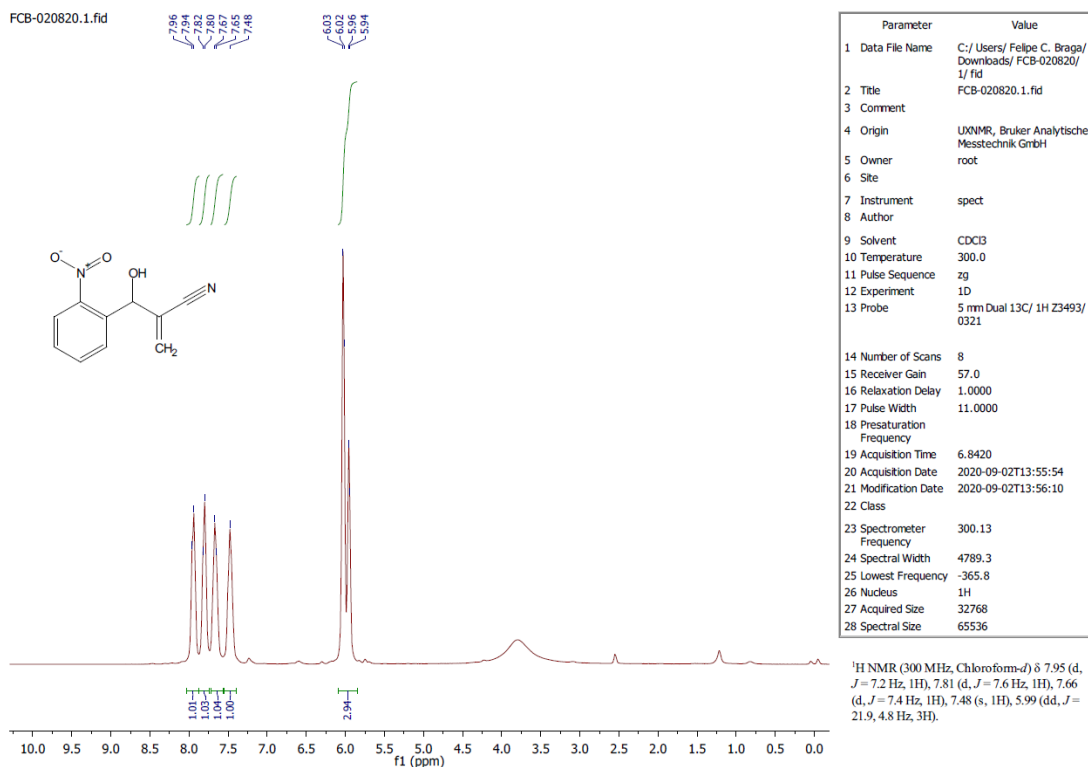
**Espectro 48.** Espectro de RMN de 13C do 2-(Hidroxi-piridin-2-il-metil)-ácido acrílico butil éster (44).



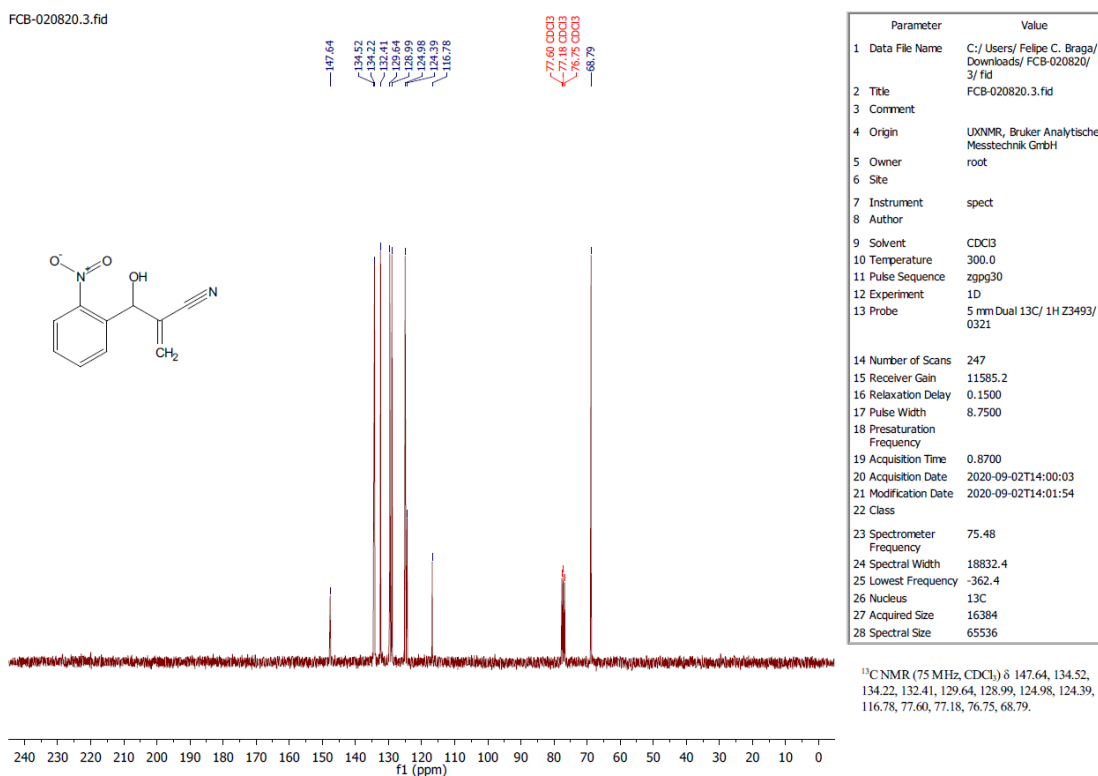
**Espectro 49.** Espectros de RMN de 1H do Butil 2-((2-aminofenil)(hidroxi)metil)acrilato éster (76).



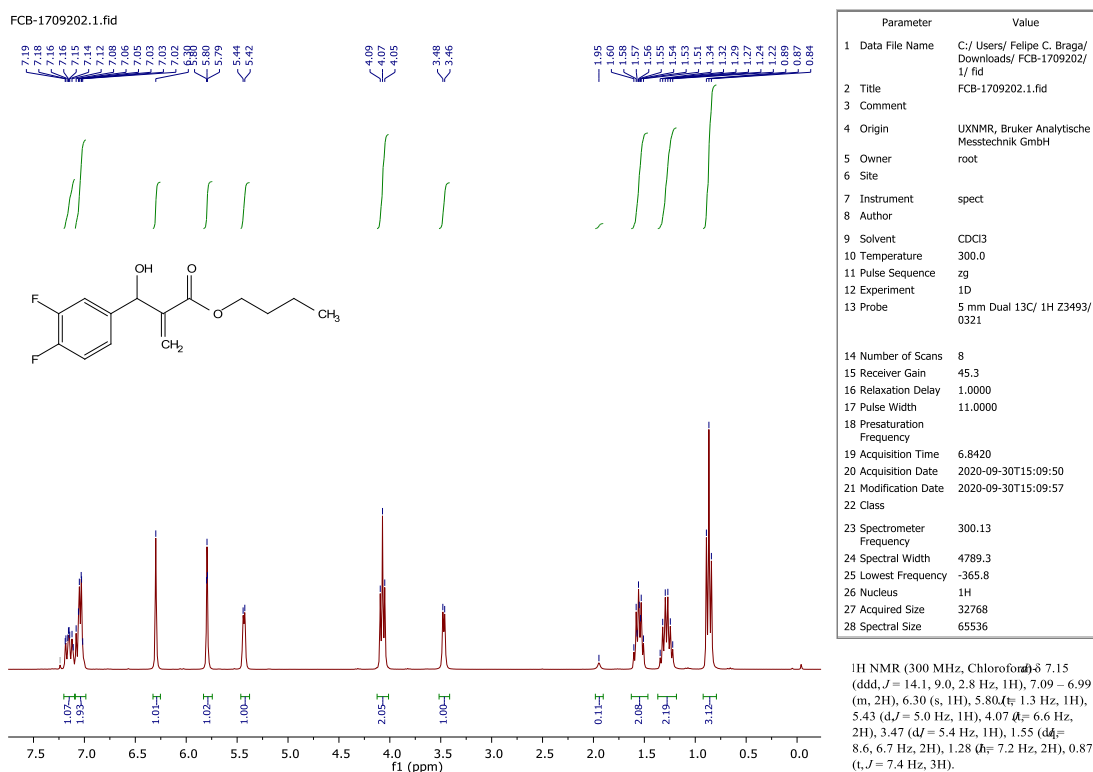
**Espectro 50.** Espectro de RMN de 13C do Butil 2-((2-aminofenil)(hidroxi)metil)acrilato éster (76).



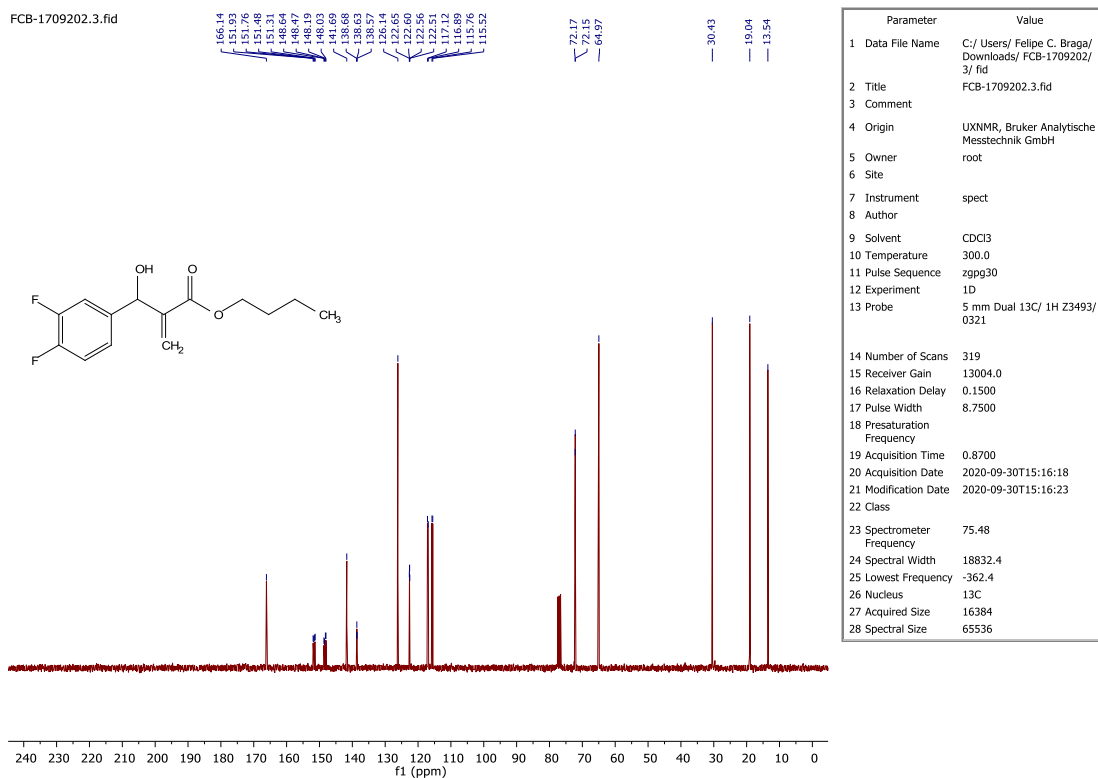
**Espectro 51.** Espectros de RMN de 1H do 2-(hidroxi(2-nitrofenil)metil)acrilonitrila (77).



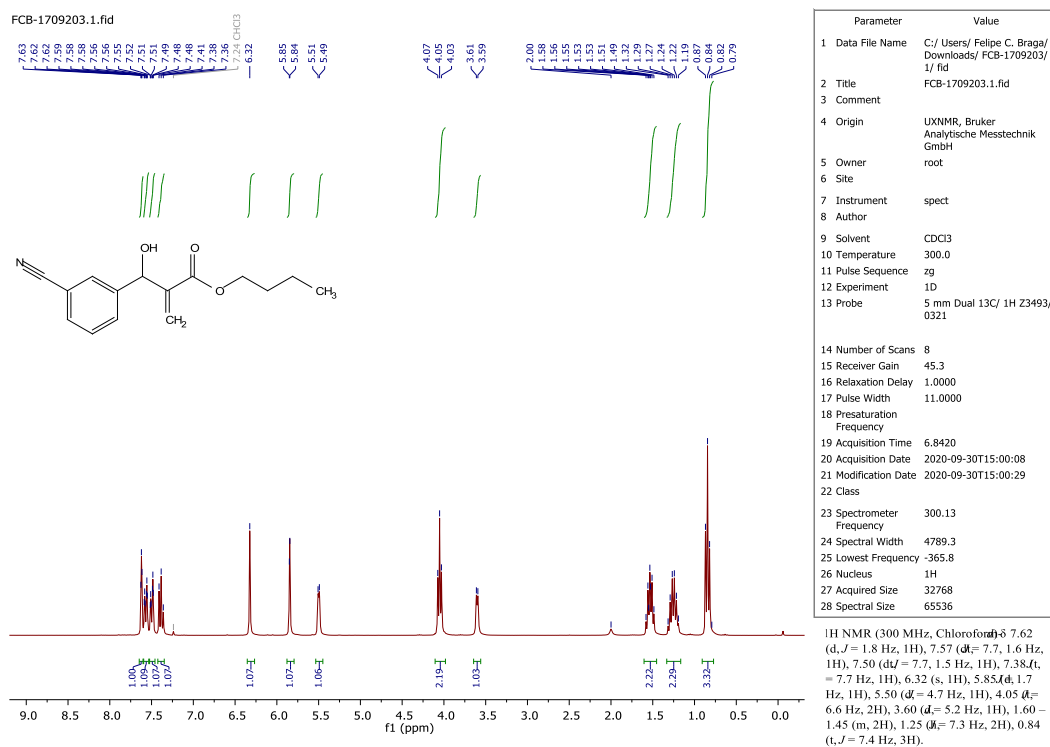
**Espectro 52.** Espectro de RMN de 13C do 2-(hidroxi(2-nitrofenil)metil)acrilonitrila (77).



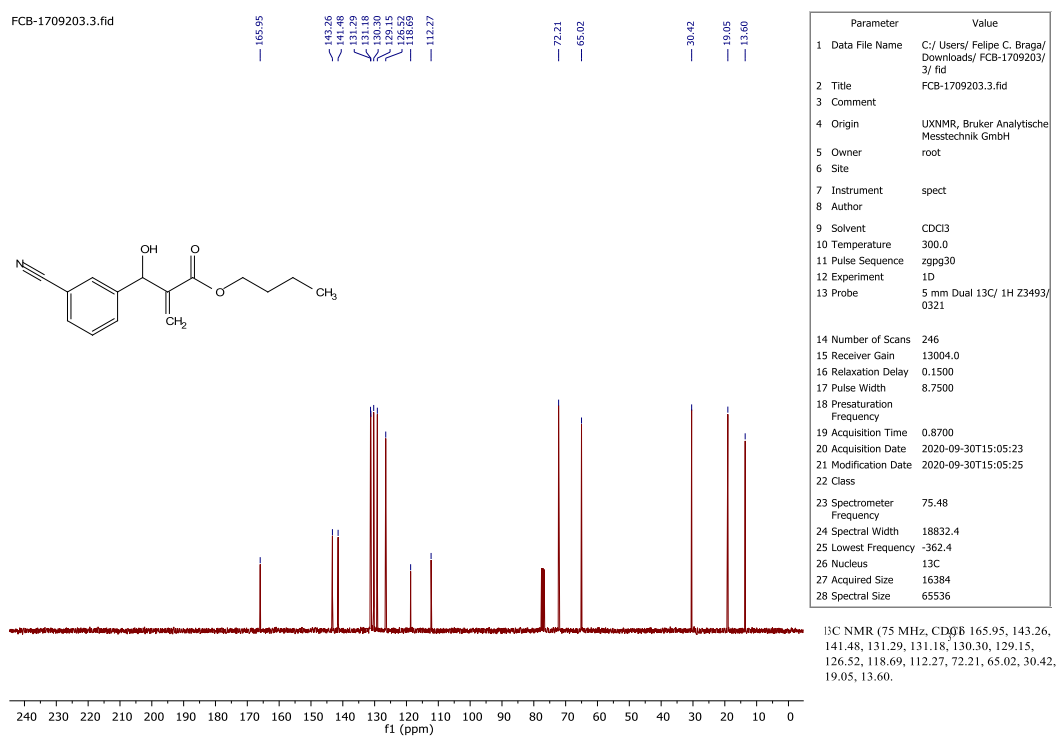
**Espectro 53.** Espectros de RMN de 1H do Butil 2-((3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)acrilato (47).



**Espectro 54.** Espectro de RMN de 13C do Butil 2-((3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)acrilato (47).

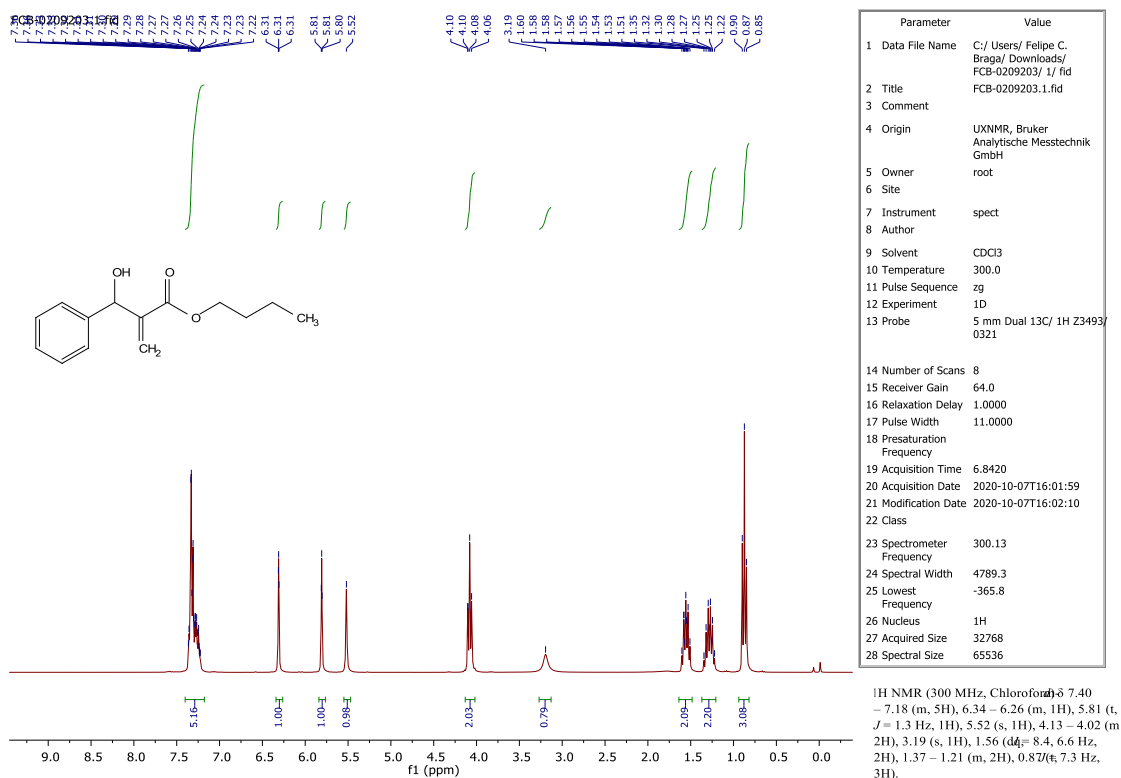


**Espectro 55.** Espectros de RMN de 1H do Butil 2-((3-cianofenil)(hidroxi)metil)acrilato (55).

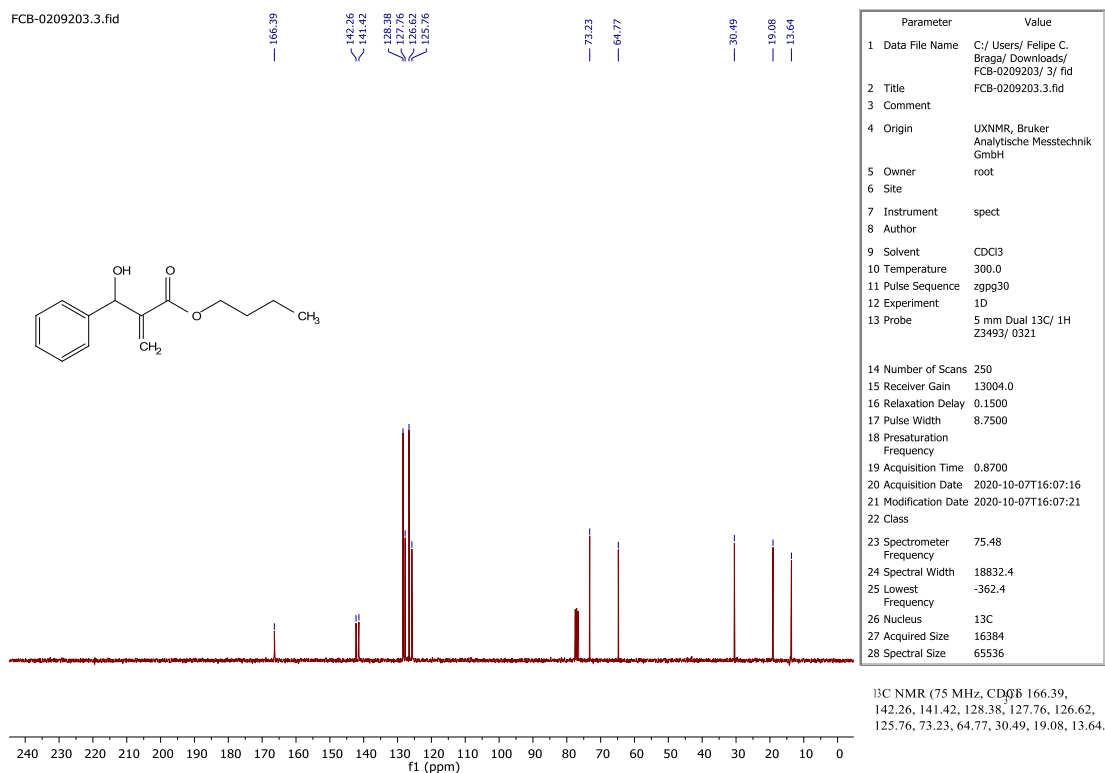


**Espectro 56.** Espectro de RMN de 13C do Butil 2-((3-cianofenil)(hidroxi)metil)acrilato (55).

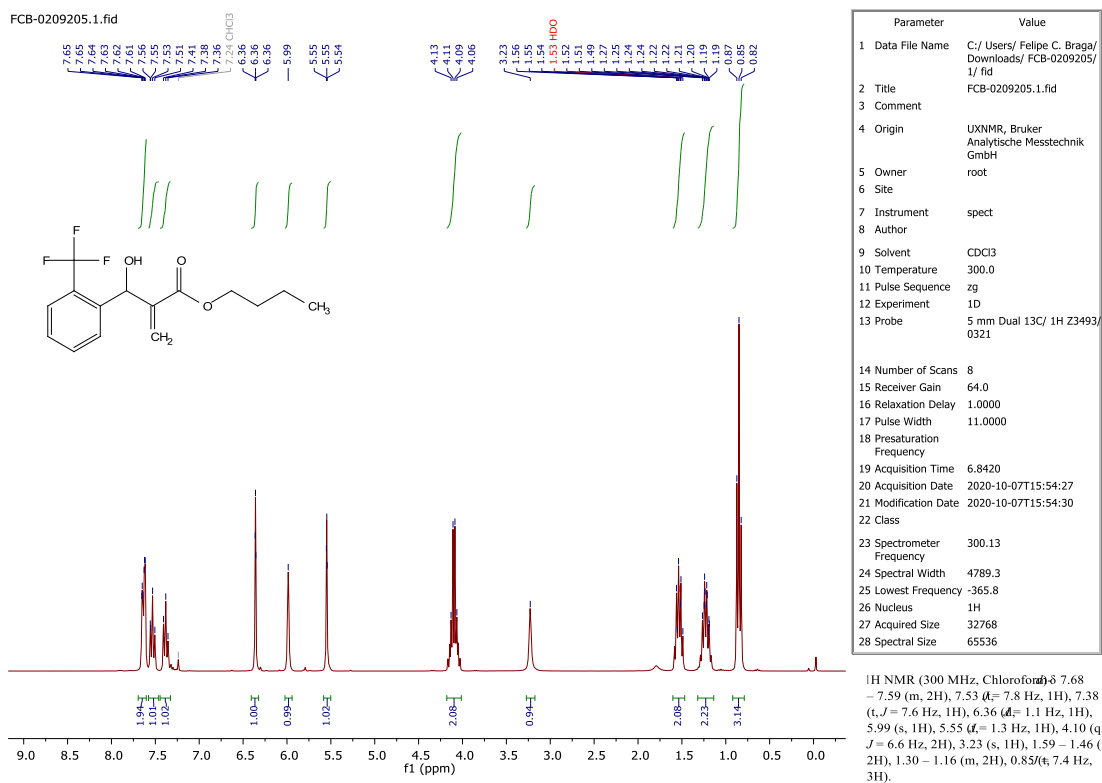




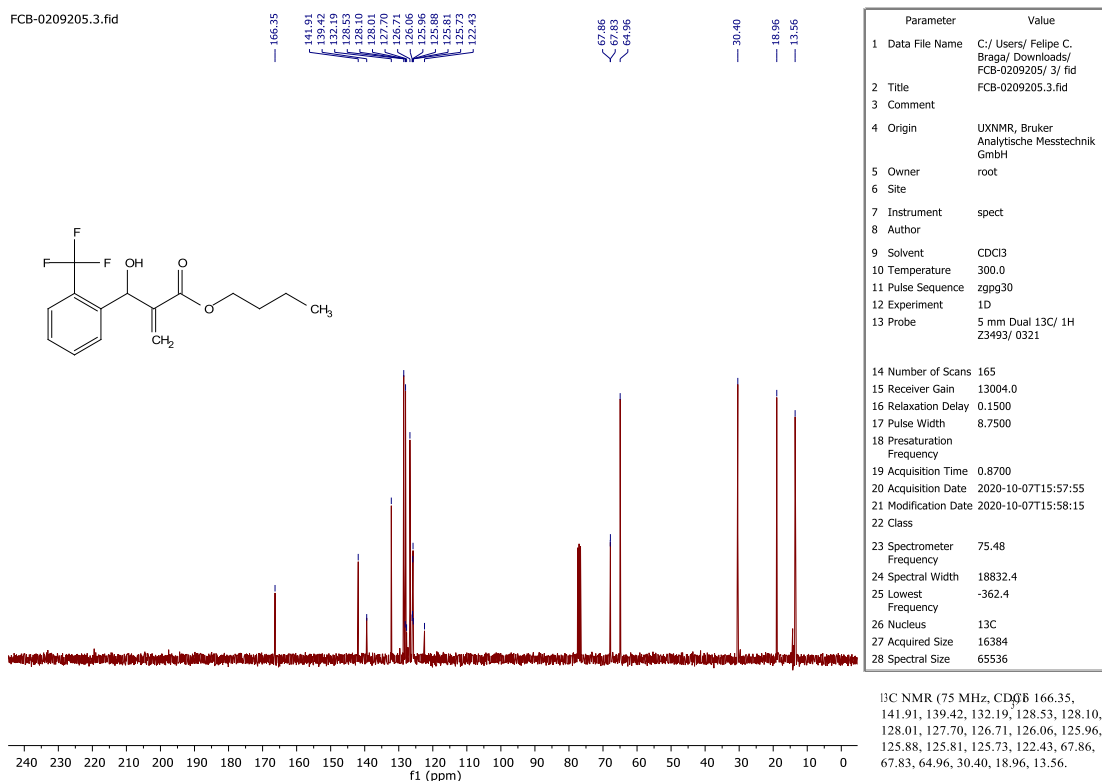
**Espectro 57.** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H do Butil 2-(hidroxi(fenil)metil)acrilato (60).



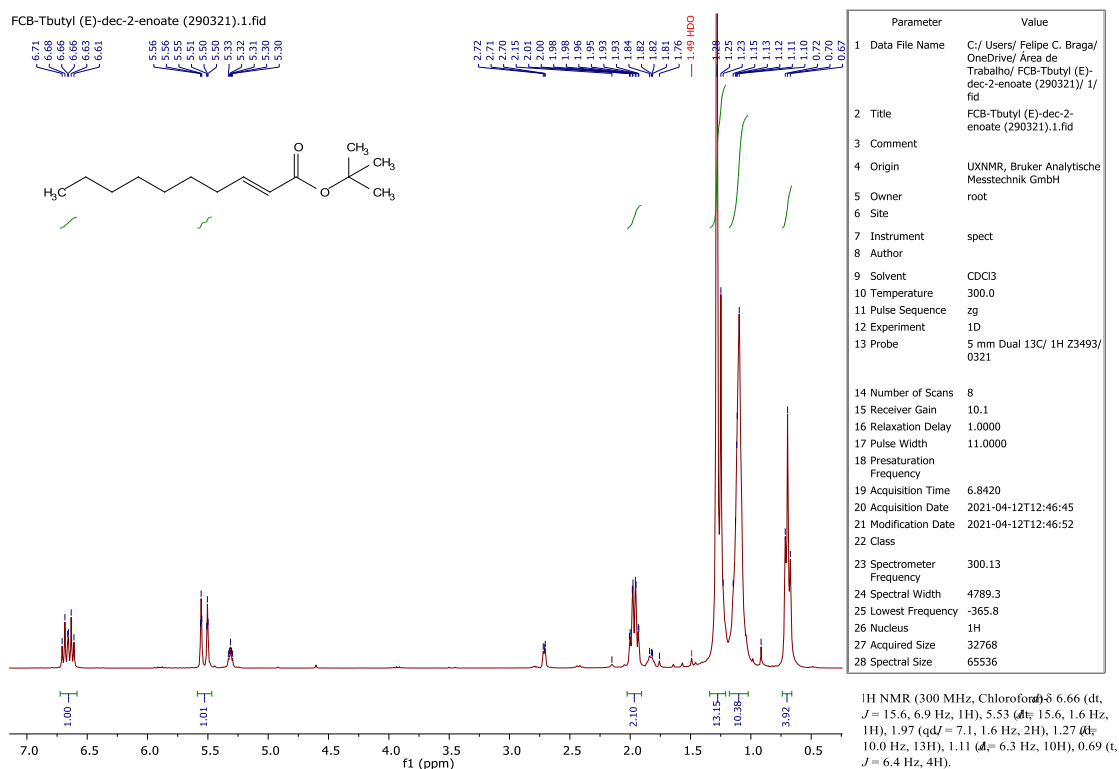
**Espectro 58.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do Butil 2-(hidroxi(fenil)metil)acrilato (60).



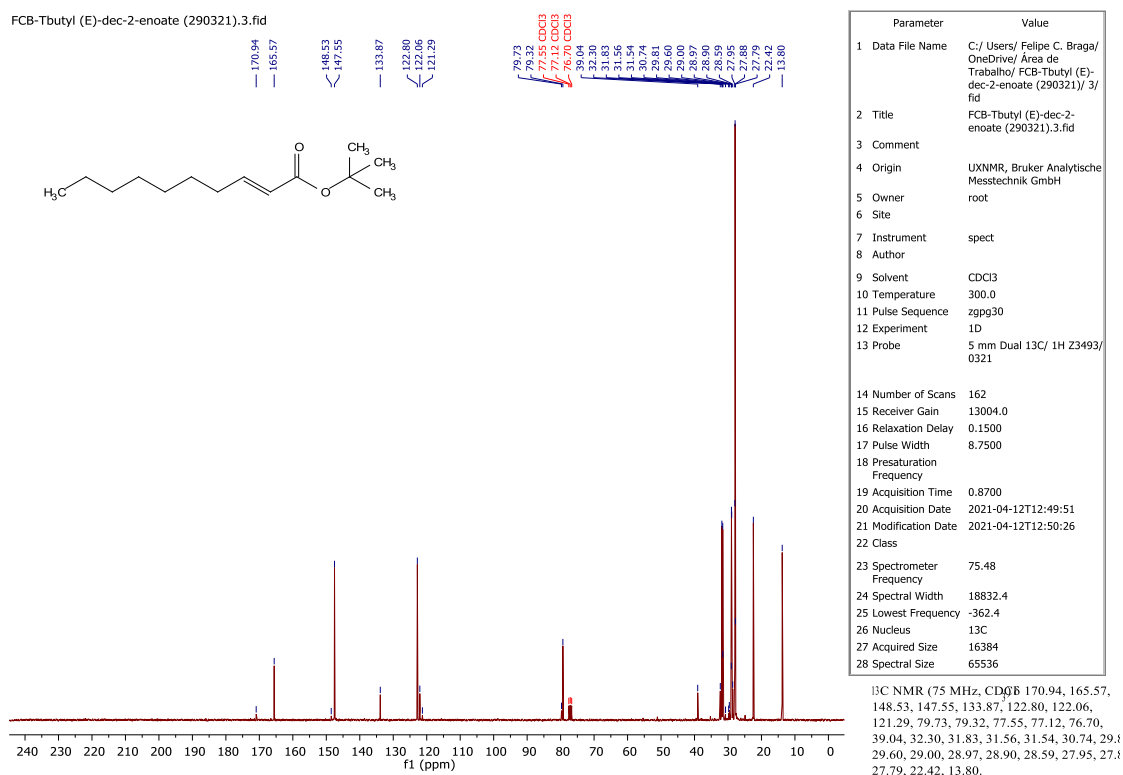
**Espectro 59.** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H do Butil 2-(hidroxi(2-(trifluorometil)fenil)metil)acrilato (61).



**Espectro 60.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do Butil 2-(hidroxi(2-(trifluorometil)fenil)metil)acrilato (61).



**Espectro 61.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do terc-butil (E)-dec-2-enoato (101).



**Espectro 62.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C terc-butil (E)-dec-2-enoato (101).

### III. Reações de Tsuji-Trost ambientalmente responsáveis e sustentáveis

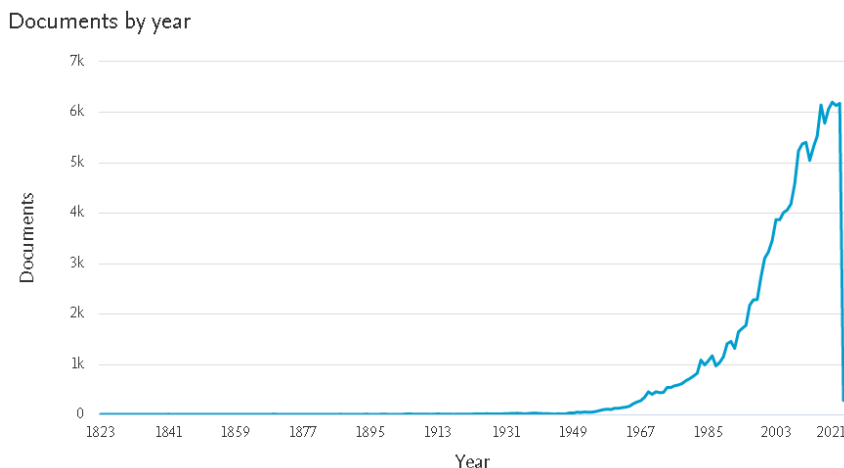
#### 4.1 Introdução e contexto

##### 4.1.1 O uso de paládio como catalisador

Paládio é um metal nobre, cujos relatos de descoberta datam desde 1700 quando foi encontrado em liga com ouro, porém foi primeiramente extraído de uma liga de mercúrio por William H. Wollaston em 1803 e vendido com o título de “nova prata”. Finalmente, em 1805, foi dado como descoberto por Wollaston e teve suas propriedades e características detalhadas (ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY, 2019)

Hoje em dia grande parte do paládio extraído de minérios é usado em catalisadores automotivos, joias, capacitores de cerâmica para computadores portáteis e celulares e, quando finamente dividido ou em coordenação com compostos orgânicos, como catalisadores químicos (ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY, 2019)

A utilização do paládio na pesquisa científica vem aumentando ao longo dos anos, desde a década de 60, e teve um crescimento exponencial no início do século XXI devido ao seu grande potencial como catalisador de reações químicas (**Figura 13**). Conseqüentemente, seu valor aumentou muito nas últimas décadas, ultrapassando o valor de mercado do ouro em dezembro de 2018 (Our Daily Market Reports, 2018) e atingindo um valor de \$ 2.345,90 por *troy ounce* (equivalente a 31,1g) em 24 de dezembro de 2020 (MACROTRENDS, 2020).

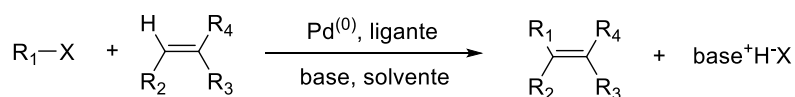


**Figura 13.** Gráfico de documentos publicado por ano relacionados ao termo de pesquisa “palladium” na plataforma Scopus (ELSEVIER, 2020).

O paládio desempenha papel central na área de síntese orgânica atual, já que possibilita a ativação de ligações C-H e permite a formação de ligações C-C, feitos raros dentre as reações químicas clássicas. Na pesquisa de química orgânica seu principal emprego é na catálise das reações de Heck, Suzuki, Tsuji-Trost, Negishi, Sonogashira, Stille, Wacker, quando na forma de sal ou combinado com ligantes orgânicos, e em reações de hidrogenação catalítica, quando em sua forma metálica estabilizada em carbono. Dentre as mais importantes destacam-se:

#### 4.1.2 Reações catalisadas por paládio

##### Reação de Heck

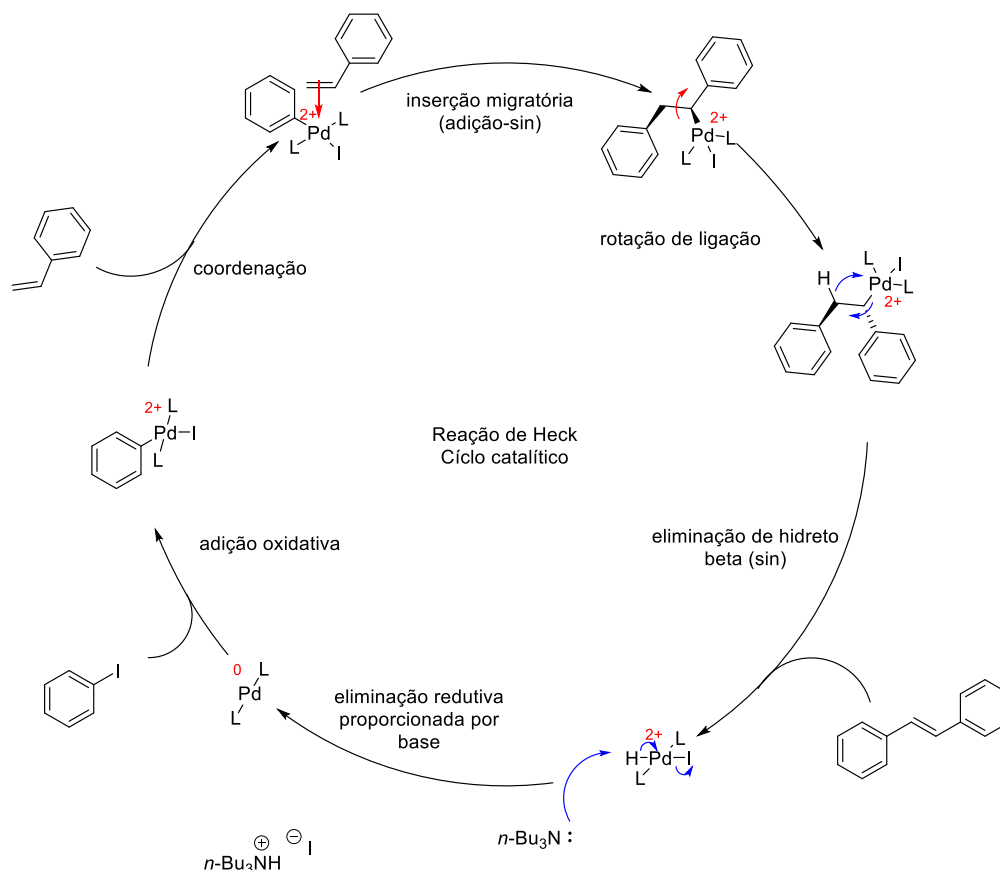


$R_1$  = aril, benzil, vini (alquenil), alqui (sem hidrogênio beta);  $R_2, R_3, R_4$  = alquil, aril, alquenil, alquilas cíclicas;  $X$  = Cl, Br, I, Otf, Ots,  $N_2^+$ ; Ligante = trialquilfosfina, triarilfosfina, fosfinas quirais; base = aminas 2° ou 3°, KOAc,  $NaHCO_3$

**Esquema 48.** Reação de Heck.

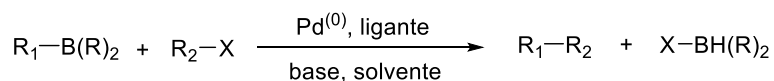
A reação de Heck (**Esquema 48**) é um acoplamento cruzado entre um haleto orgânico e um alceno para gerar um alceno substituído usando paládio e uma base. O mecanismo tem a forma de ciclo catalítico (**Esquema 49**), iniciando pela adição oxidativa do haleto orgânico ao paládio (o que faz com que o paládio mude seu estado

de oxidação de 0 para 2+), segue então a coordenação do paládio a ligação dupla, adição *sin* e eliminação  $\beta$  de hidreto. A eliminação ocorre na conformação mais estável da molécula, favorecendo o isômero *trans*. A eliminação redutiva proporcionada por uma base (geralmente aminas terciárias) regenera o catalisador (DIECK; HECK, 1974).



**Esquema 49.** Mecanismo de reação da reação de Heck.

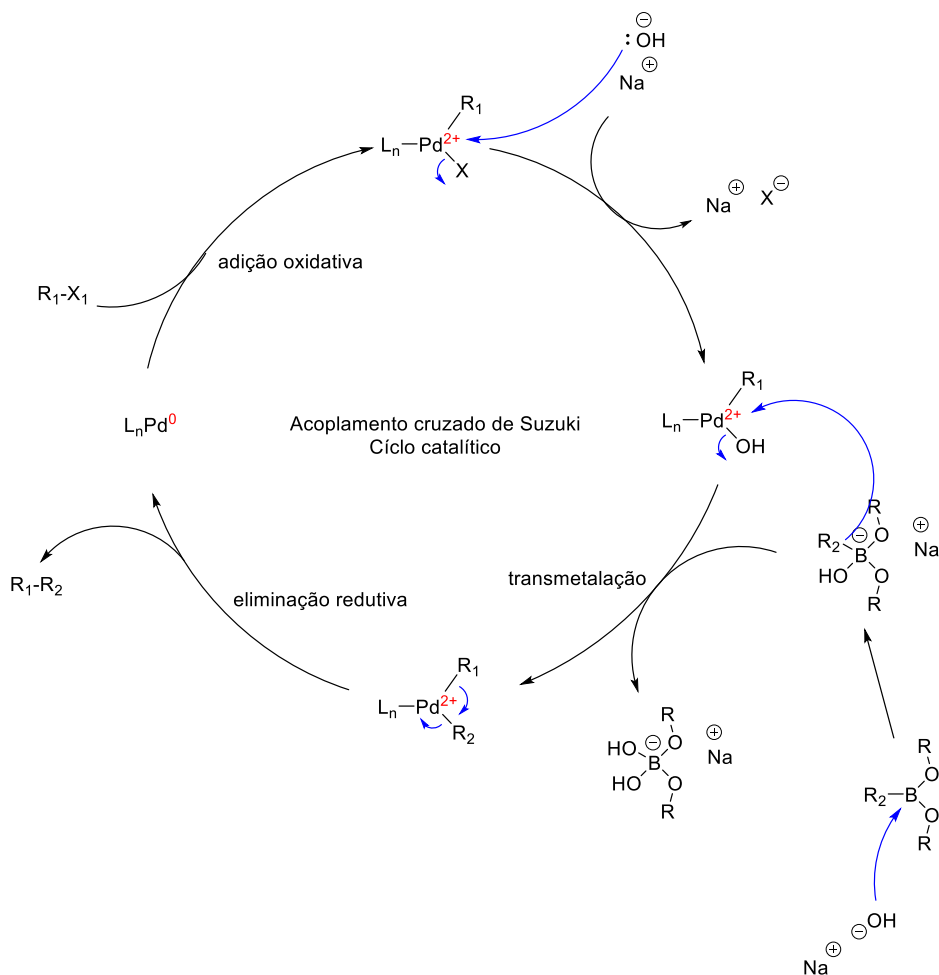
## Acoplamento-Cruzado de Suzuki



$\text{R}_1$  = aril, alqui, alquinil, alil;  $\text{R}$  = alqui, OH, o-alquil;  $\text{R}_2$  = alquil, aril, alquenil;  $\text{X}$  = Cl, Br, I, OTf, OPO(OR)<sub>2</sub> (fosfato enol); Ligante = trialquilfosfina, triarilfosfina, fosfinas quirais; base = Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Ba(OH)<sub>2</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, TiOH, KF, CsF, Bu<sub>4</sub>F, NaOH, M<sup>+</sup>(O<sup>-</sup>-alquil).

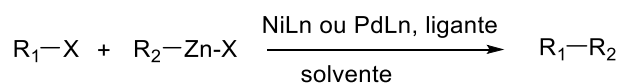
**Esquema 50.** Reação de acoplamento cruzado de Suzuki.

A reação de acoplamento cruzado de Suzuki é a reação de um haleto orgânico com um organoborano para gerar um produto de acoplamento, usando paládio e uma base (**Esquema 50**). O mecanismo da reação se inicia com a adição oxidativa do haleto orgânico ao paládio Pd (0) para formar o complexo de Pd (II). Então, uma molécula de íon hidróxido ou alcóxido proveniente da base substitui o haleto no complexo de paládio, enquanto outra se adiciona ao organoborano para formar um borato, cujo grupo R é mais nucleofílico. Transmetalacão com o borato substitui o grupo hidroxila no complexo pelo grupo R. Finalmente, aaminação redutiva leva ao produto final, regenerando o catalisador (**Esquema 51**) (MIYAJURA; YAMADA; SUZUKI, 1979).



**Esquema 51.** Mecanismo de acoplamento cruzado de Suzuki.

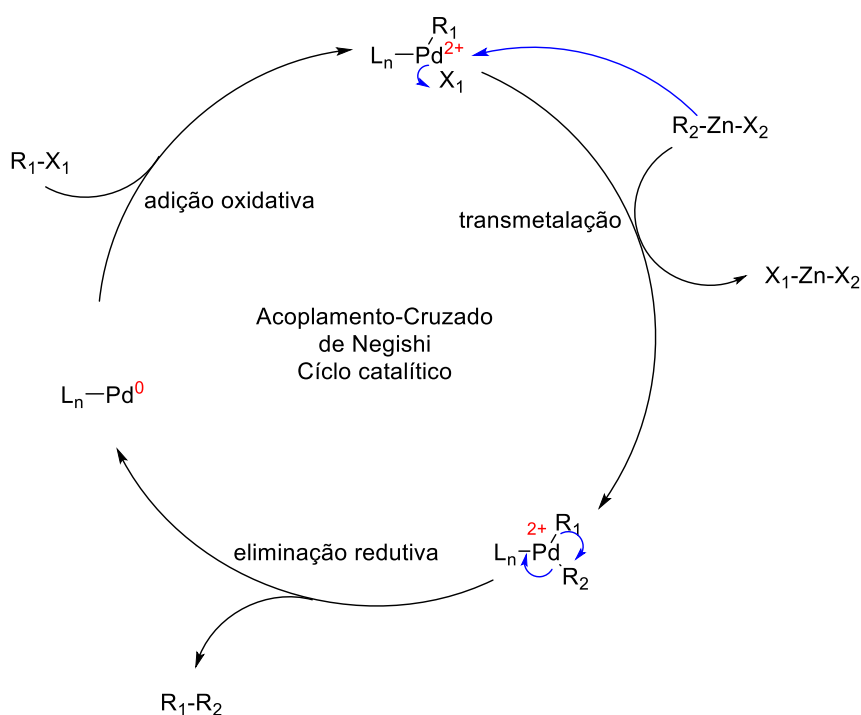
## Acoplamento-Cruzado de Negishi



$R_1$  = aril, alqui, alquênil, alquínil, acil;  $R_2$  = aril, alquênil, alil, benzil, homoalil, homopropargil;  $X$  = Cl, Br, I;  $L$  =  $PPh_3$ ,  $P(o\text{-tolil})_3$ , dppe, dppp, dppb, dppf, BINAP, diop, chiraphos

**Esquema 52.** Reação de acoplamento-cruzado de Negishi.

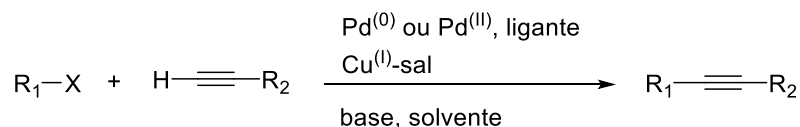
O acoplamento cruzado de Negishi é a reação de um haleto orgânico com um composto organozinco para gerar o produto de acoplamento, usando paládio ou níquel como catalisador (**Esquema 52**). O mecanismo começa com a adição oxidativa do haleto orgânico ao Pd (0) para formar o complexo de Pd (II). A transmetalração com o organozinco substitui o ânion haleto pelo grupo R e forma um sal de zinco. Eliminação redutiva fornece o produto de acoplamento e regenera o catalisador (**Esquema 53**) (KING; OKUKADO; NEGISHI, 1977).



**Esquema 53.** Mecanismo de acoplamento-cruzado de Negishi.



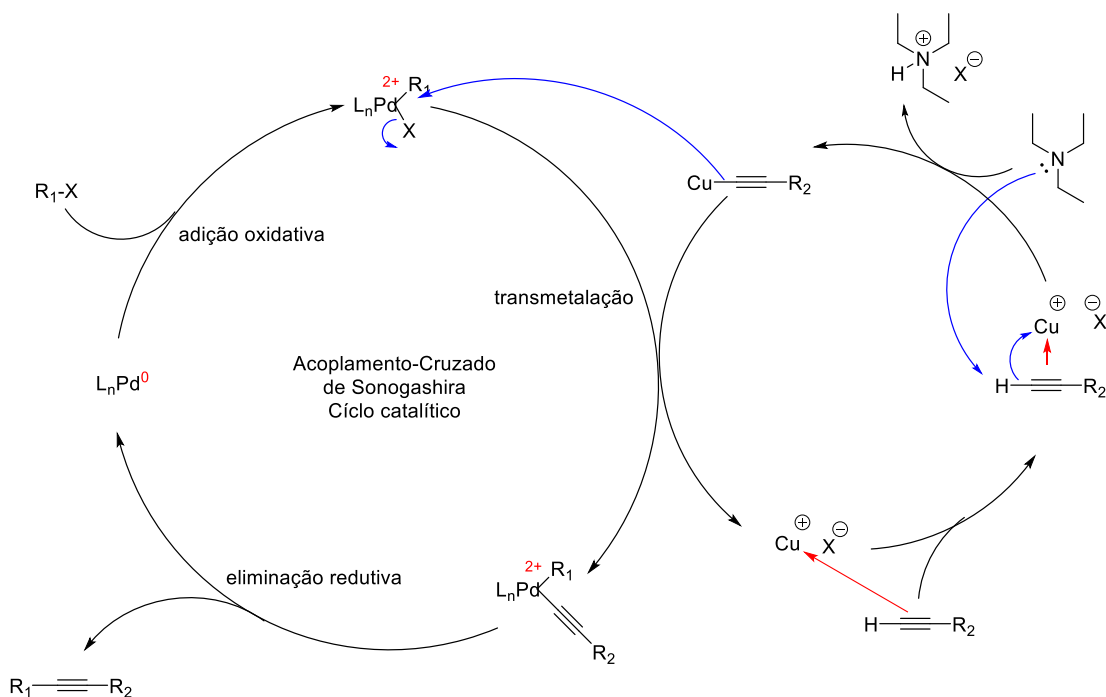
## Acoplamento-Cruzado de Sonogashira



$R_1$  = aril, alquenil, heteroaril;  $R_2$  = H, aril, alquil, alquenil,  $SiR_3$ ; X = Cl, Br, I, OTf; Catalisador de Pd =  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  ou  $Pd(PPh_3)_4$ ;  $Cu^{(I)\text{-salt}}$ : CuI, CuBr; base =  $Et_2NH$ ,  $Et_3N$ ,  $(i-Pr)_2NEt$ ; Solvente = MeCN, THF, EtOAc

**Esquema 54.** Reação de acoplamento-cruzado de Sonogashira.

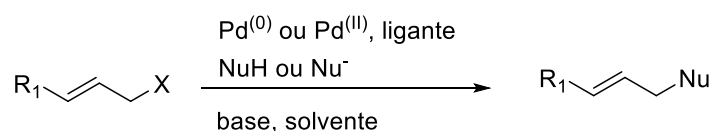
O acoplamento-cruzado de Sonogashira é a reação de um haleto orgânico com um alcino terminal para gerar o produto de acoplamento, usando catalisadores de paládio e cobre, e uma base (**Esquema 54**). O mecanismo se inicia com a adição oxidativa do haleto orgânico ao Pd (0) para forma o complexo Pd (II). A transmetalração com o organocuprato, formado pelo alcino terminal e o catalisador de cobre, substitui o ânion haleto pelo alcino. A eliminação redutiva gera o produto e regenera o paládio (**Esquema 55**) (KENKICHI; TOHDA; HAGIHARA, 1975).



**Esquema 55.** Mecanismos de acoplamento-cruzado de Sonogashira.

Por fim, analisemos a reação de Tsuji-Trost que emprega um composto alílico, um catalisador geralmente de paládio e um nucleófilo, comumente uma amina secundária.

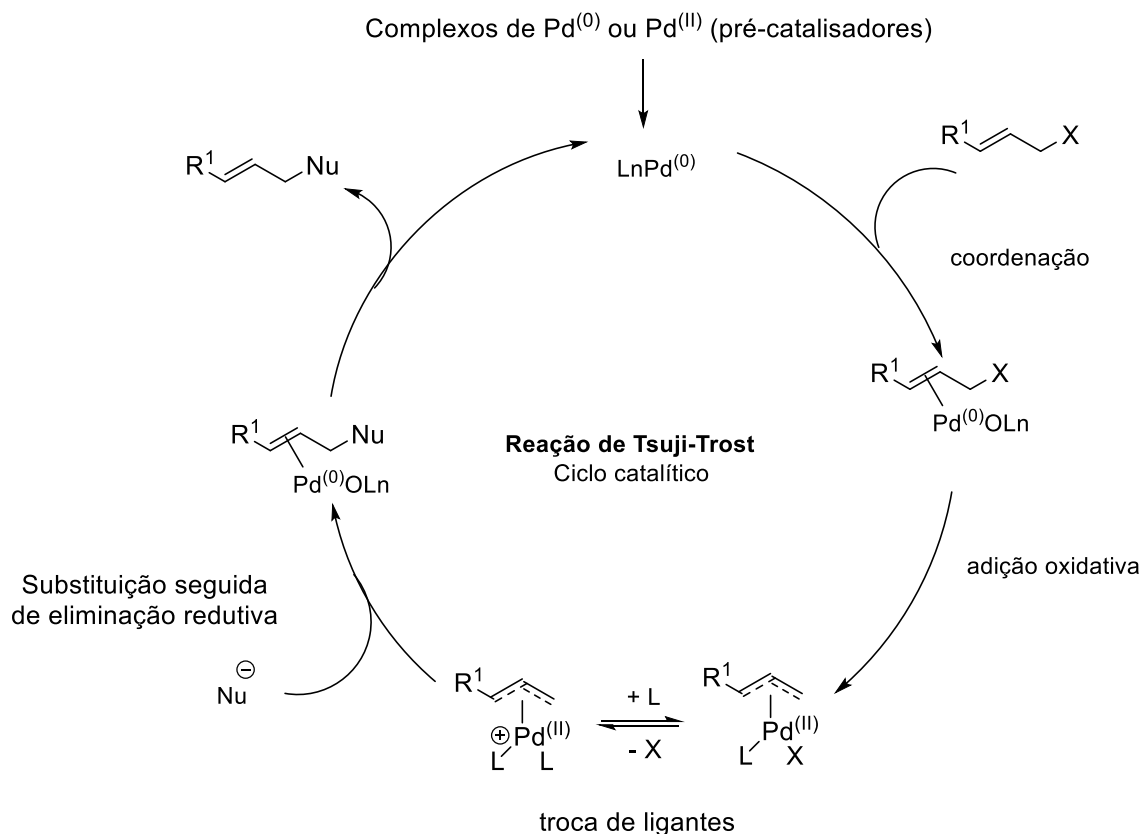
#### 4.1.3 A Reação de Tsuji-Trost



$\text{R}_1 = \text{H}$ , alquil;  $\text{X} = \text{OH}$ ,  $\text{OPh}$ ,  $\text{OCOR}$ ,  $\text{OCONHR}$ ,  $\text{OCO}_2\text{R}$ ,  $\text{Cl}$ , etc; Catalisador de Pd =  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ ; ligantes =  $\text{PPh}_3$ , dba

**Esquema 56.** Reação de substituição alílica de Tsuji-Trost.

A reação de Tsuji-Trost é uma reação de substituição de um alceno com grupo de saída na posição alílica por um nucleófilo, gerando o produto de substituição (**Esquema 56**). O mecanismo se inicia pela coordenação do Pd (0) na dupla ligação do alceno, seguido da adição oxidativa do grupo X no Pd (0) para formar o complexo Pd (II). Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico no cátion alila, e a eliminação redutiva gera o produto e regenera o paládio (**Esquema 57**) (TROST et al., 1978).



**Esquema 57.** Ciclo catalítico da reação de Tsuji-Trost.

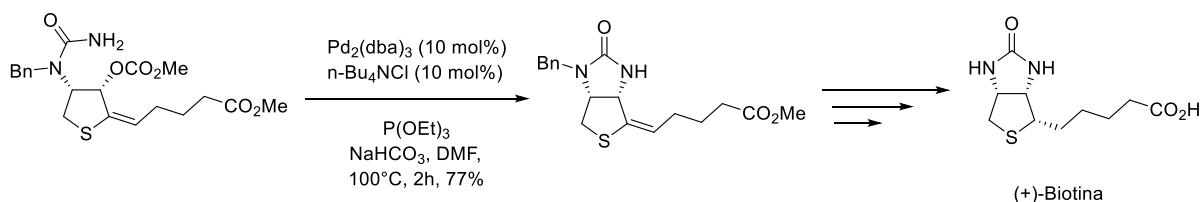
#### 4.1.4 Justificativa

A reação de Tsuji-Trost foi aplicada nas últimas duas décadas à síntese de vários produtos farmacêuticos. Dois exemplos da utilidade desta reação podem ser vistos na síntese da (+)-biotina e do ácido cristático (**Esquema 58**).

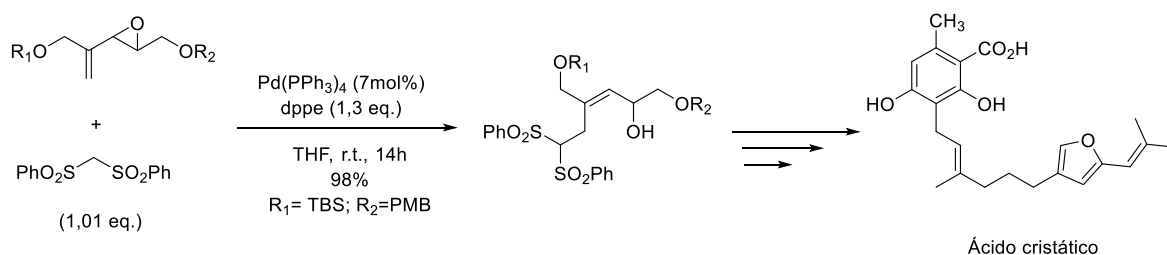
A vitamina (+)-biotina foi sintetizada por M. Seki e colaboradores a partir da L-cisteína em onze etapas. A etapa chave de formação de anel foi uma aminação alílica intramolecular (Tsuji-Trost, usando nucleófilo de nitrogênio) de um carbonato alílico *cis*. A reação empregou 10 mol% de paládio e obteve o produto em 77% (**Esquema 58**, 1) (SEKI et al., 2002).

A primeira síntese total do ácido cristático, um composto com considerável atividade citotóxica, foi relatada por A. Fürstner *et al.* O grupo furano dissustituído foi construído por meio da alilação de Tsuji-Trost de um epóxido vinílico, intermediado por *bis*(fenilsulfonil)metano empregando 7mol% de paládio. O 1,4-diol resultante foi obtido em 98% de rendimento (**Esquema 58**, 2) (FÜRSTNER; GASTNER, 2000).

1) Seki (2002)



2) Fürstner (2000)

**Esquema 58.** Exemplos de utilização da reação de Tsuji-Trost na síntese de fármacos.

A problematização das reações de Tsuji-Trost, assim como qualquer outra reação que emprega metais tóxicos como catalisadores, é que a maioria dos processos geralmente dependem de quantidades de metal na faixa de 1-5 mol% (LIPSHUTZ, 2018a). Isso mostra que a síntese orgânica hoje não é apenas agressiva ao meio ambiente, mas também não é sustentável. Por outro lado, a natureza tem feito química em água há milhões de anos, em condições amenas, e com quantidades ínfimas de metais.

Muitos fatores justificam a busca por alternativas aos solventes orgânicos. Pode-se citar: o fato de solventes orgânicos derivarem, principalmente, de reservas de petróleo que são finitas, e seu uso levar a geração de quantidades exorbitantes de lixo orgânico; reações que dependem de aquecimento podem ser caras, enquanto reações em temperatura ambiente não agregam custo; o acesso a metais precisos, mais notavelmente paládio, é limitado, sendo provável que as reservas de paládio se esgotem ainda este século, ao ritmo de consumo atual, a menos que encontremos um meio de usar menos para fazer mais.

Desde que há poucos relatos de uso de micelas como meio reacional para a reação de Tsuji-Trost, e pouco estudo no que se trata de condições verdes na literatura, o presente trabalho teve como objetivo desenvolver uma metodologia que usasse nanorreatores micelares e quantidades de paládio inferiores à 1,0 mol% para

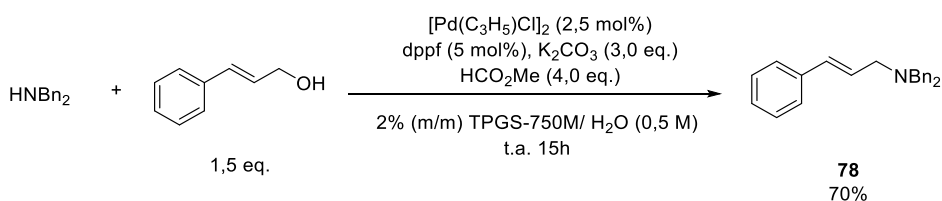
a reação de Tsuji-Trost. Desta forma, tornando a reação mais responsável e sustentável.

## 4.2 Objetivos

Desenvolver uma metodologia para a reação de Tsuji-Trost que usasse nanorreatores micelares, quantidade de paládio na escala de 0,1 mol% e que permitisse a reciclabilidade do meio (água, surfactante e catalisador).

## 4.3 Resultados e discussão

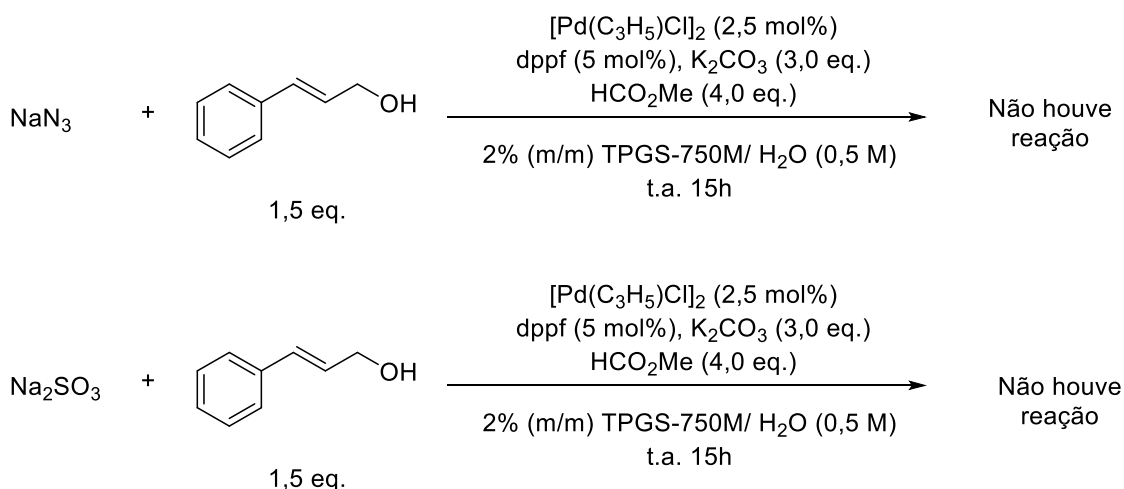
Anteriormente ao início das pesquisas do presente trabalho, o grupo de pesquisa do prof. Lipshutz já havia publicado a reação de Tsuji-Trost em meio micelar, usando o surfactante de primeira geração TPS em solução aquosa de 2% (m/m) (NISHIKATA e LIPSHUTZ, 2009). Para averiguar a reprodutibilidade da reação no surfactante de segunda geração mais utilizado no grupo de pesquisa do professor Lipshutz, o TPGS-750-M, foi realizada uma reprodução da literatura (**Esquema 59**). Como esperado, a reação de aminação forneceu um bom rendimento nas condições descritas na literatura (5,0 mol% de Pd).



**Esquema 59.** Reação de aminação de um álcool alílico para teste de adaptação de surfactante.

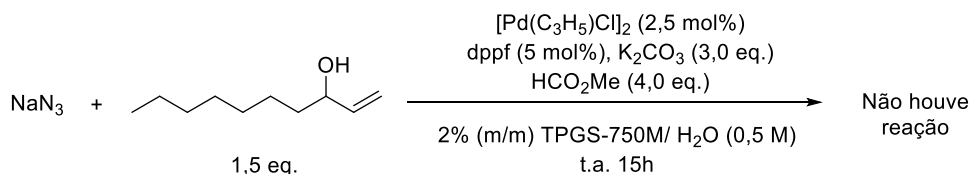
É sabido que o grupo hidroxila é um péssimo grupo de saída para reações de substituição, por isso essa reação atraiu muito interesse do grupo e nos fez averiguar o seu escopo variando os nucleófilos. A reação foi testada com azida de sódio (nucleófilo forte) e sulfito de sódio (nucleófilo fraco) para a reação com o álcool

cinamílico (**Esquema 60**). Em ambas as tentativas não houve formação de produtos ou qualquer tipo de reação.



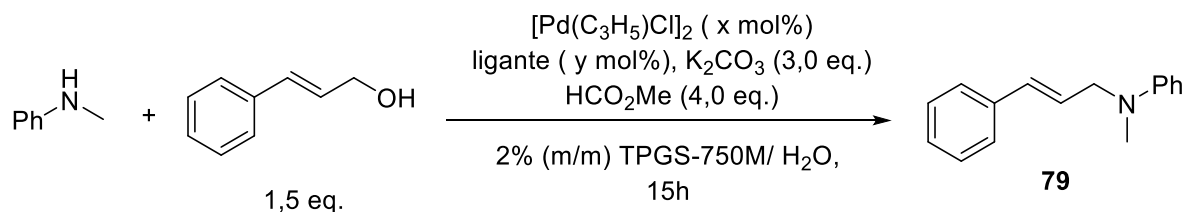
**Esquema 60.** Tentativas de substituição de álcool alílico usando outros nucleófilos.

Ao utilizar um álcool alílico de cadeia alquílica, também não houve formação de nenhum produto (**Esquema 61**).



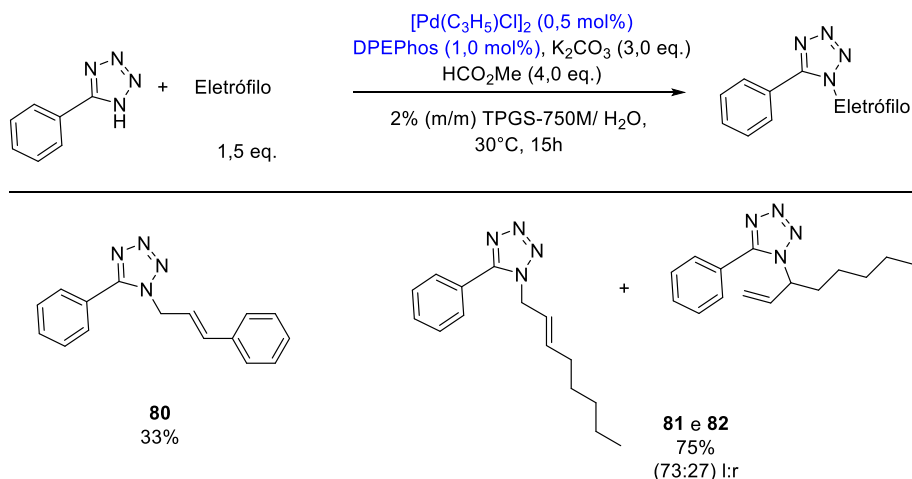
**Esquema 61.** Tentativas de substituição de álcool alílico de cadeia alquílica.

Um estudo de otimização reacional utilizando *N*-metilanilina com álcool cinamílico foi realizado para identificar qual seria o melhor catalisador, dentre os disponíveis, e até quanto a quantidade de paládio poderia ser reduzida (**Tabela 15**). As melhores condições para a reação empregaram 5,0 mol% de paládio e o ligante DPEPhos (entrada 1). No que se trata de quantidade limite da faixa comum usada (1,0 mol% de Pd) as melhores condições envolvem o emprego de DPEPhos como ligante em leve aquecimento (comparar entradas 1, 4 e 5). Já quando a quantidade de paládio é reduzida para 0,1 mol% o rendimento cai pela metade (entrada 7), apesar de que ao diminuir ainda mais o rendimento mantém-se quase inalterado (entrada 8).

**Tabela 15.** Estudo de otimização da reação de Tsuji-Trost entre aminas e álcool cinâmico.

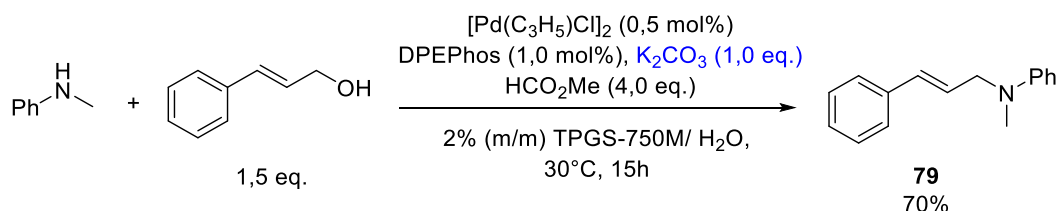
Entrada	$[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (x mol%)	Dppf (y mol%)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	0,5	1,0	25	37
2	0,05	0,1	25	17
Entrada	$[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (x mol%)	DPEphos (y mol%)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
3	2,5	5,0	25	83
4	0,5	1,0	25	35
5	0,5	1,0	30	52
6	0,05	0,1	25	19
7	0,05	0,1	30	21
8	0,005	0,01	30	25

Quando o 1,2,3,4-tetrazol-5-fenil-1*H*-tetrazol reagiu com álcoois alílicos aromáticos e alifáticos (**Esquema 62**), foi observado que o álcool alílico de cadeia alifática forneceu um rendimento muito superior ao aromático, mas produziu uma mistura de isômeros linear e ramificado em proporção de 73:27.

**Esquema 62.** Tsuji-Trost usando álcoois alílicos fenílico e alifático (l = produto linear, r = produto ramificado).

Ao utilizar a mesma proporção de paládio e ligante anterior e alterar a quantidade de base, foi observado um aumento significativo de rendimento (**Esquema 63**). Nessa tentativa decidiu-se preservar as condições da reação anterior, porém alterando apenas a quantidade de base para um equivalente. Comparando com a entrada 5 da

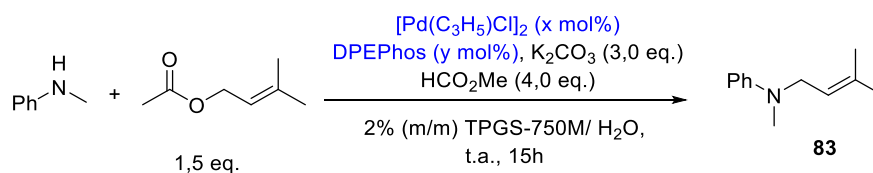
**Tabela 1**, o rendimento subiu de 52% para 70%, mostrando que excesso de base não é necessário e, de certa forma, atrapalha a reação.



**Esquema 63.** Melhor rendimento para a reação entre aminas e álcool cinâmico.

Também foi estudada a utilização de ésteres alílicos como eletrófilo da reação. Para isso, a proporção de metal e ligante foi estudada (**Tabela 16**). A reação gerou o produto em rendimentos equiparáveis às condições otimizadas para álcoois quando a mesma estequiometria de Pd e ligante foram usadas e a base permaneceu inalterada (entrada 1). Ao reduzir a quantidade de paládio por 10 vezes, o rendimento diminuiu para 15% (entrada 2) e quando foi reduzido a quantidade de paládio por 100 não houve reação (entrada 3).

**Tabela 16.** Estudo da proporção de Pd e ligante usando éster alílico como eletrófilo.

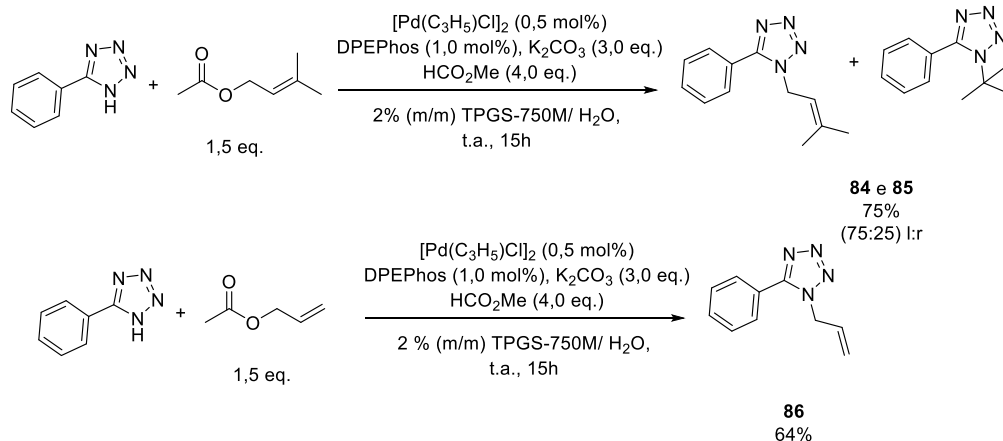


Entrada	X (mol%)	Y (mol%)	Rendimento (%)
1	0,5	1,0	64
2	0,05	0,1	15
3	0,005	0,01	Não houve reação

Mantendo as condições da entrada 1 da tabela anterior, a reação foi testada usando 5-fenil-1*H*-triazol como nucleófilo e acetato de 3-metilbut-2-en-1-il (acetato de prenila) ou acetato de alila como eletrófilo (**Esquema 64**). Foi obtido um rendimento de 75% para a reação envolvendo o acetato de prenila e 64% para a reação empregando acetato de alila. O maior rendimento observado para a primeira reação deve estar associado à formação do carbocátion alílico mais estável na etapa de adição oxidativa, levando à maiores rendimentos quando acetato de prenila foi usado.

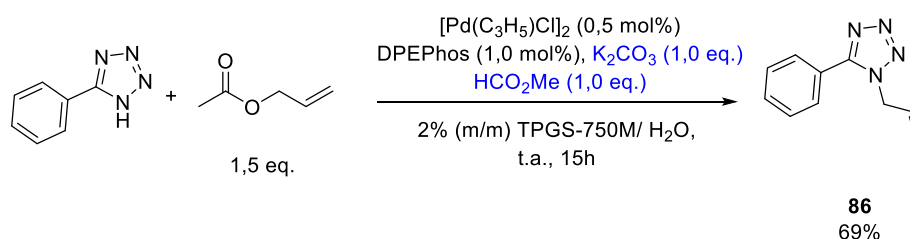


Além disso, o uso de acetato de prenila forneceu uma mistura de isômeros linear e ramificado em proporção de 75:25.



**Esquema 64.** Comparação entre eletrófilos com grupo padrão de substituição alila e ispropilalil.

Seguindo a lógica observada para os álcoois alílicos, a quantidade de base também foi reduzida a 1,0 equivalente. Com o diferencial de que a quantidade de aditivo formato de metila, utilizado para promover as reações empregando eletrófilos fracos como álcoois alílicos, também foi alterada. Desta forma, poderíamos avaliar se haveria ou não a necessidade de utilizá-lo nas substituições empregando eletrófilos contendo o grupo acetato, que é um grupo de saída melhor (**Esquema 65**). Foi observado que um equivalente de base e formato de metila foi o suficiente para catalisar a reação, obtendo um rendimento ligeiramente melhor que o observado para a reação empregando 3,0 equivalentes de base e 4,0 equivalentes de formato de metila (comparar com a segunda reação **esquema 64**).

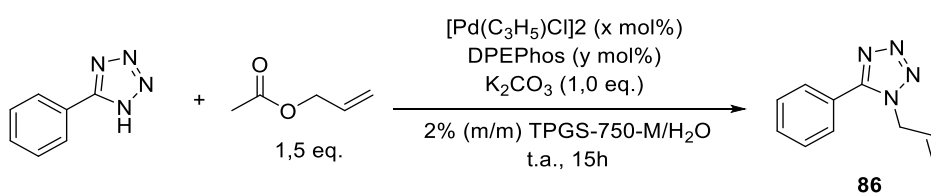


**Esquema 65.** Influência positiva do decréscimo de base e formato de metila na reação.

Posteriormente, foi feito um teste com reações sem o aditivo formato de metila e foi constatado que mesmo sem ele a reação procedia com o mesmo rendimento que

a reação anterior, mesmo com quantidades menores de paládio e ligante (**Tabela 17**). Assim, 0,5 mol% de paládio foi usado, sem a adição de formato de metila, e o produto foi obtido em 69% de rendimento. Ao diminuir a quantidade de Pd para 0,2 mol% o rendimento obtido foi 54%, e quando Pd foi utilizado em 0,1 mol% não foi observado produto.

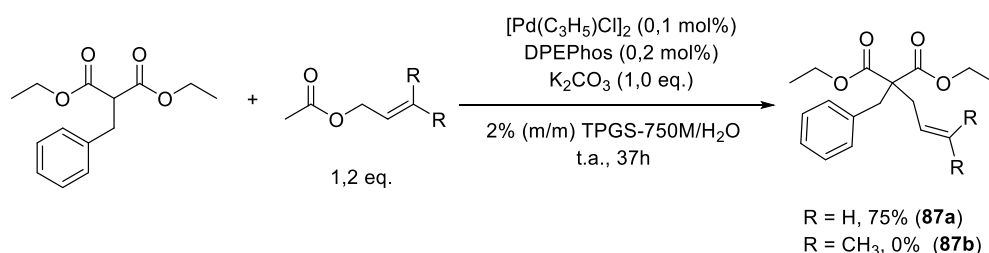
**Tabela 17.** Otimização da reação sem formato de metila.



Entrada	[Pd(C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> )Cl] <sub>2</sub> (x mol%)	Pd	DPEphos (y mol%)	Rendimento (%)
<b>1</b>	0,25	0,5 mol%	0,5	69
<b>2</b>	0,1	0,2 mol%	0,2	54
<b>3</b>	0,05	0,1 mol%	0,1	0

\* As reações foram realizadas em uma escala de 0,5 mmol.

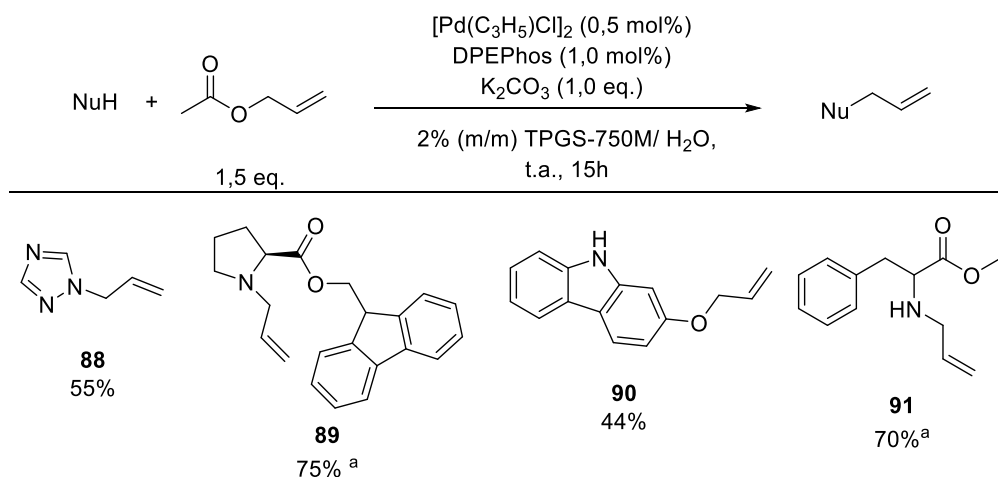
O uso de carbânions como nucleófilos mostrou bons rendimentos para a reação com acetato de alila a 0,2 mol% de Pd, fornecendo o composto **87a** em 75% de rendimento, mas não houve reação com acetato de isopropilalila, fornecendo o produto esperado (**87b**) (**Esquema 66**). Isso pode ter ocorrido devido ao impedimento estérico causado pelos grupos volumosos do nucleófilo e do grupo isopropil do cátion formado a partir do acetato de isopropila.



**Esquema 66.** Uso de carbânion como nucleófilo.

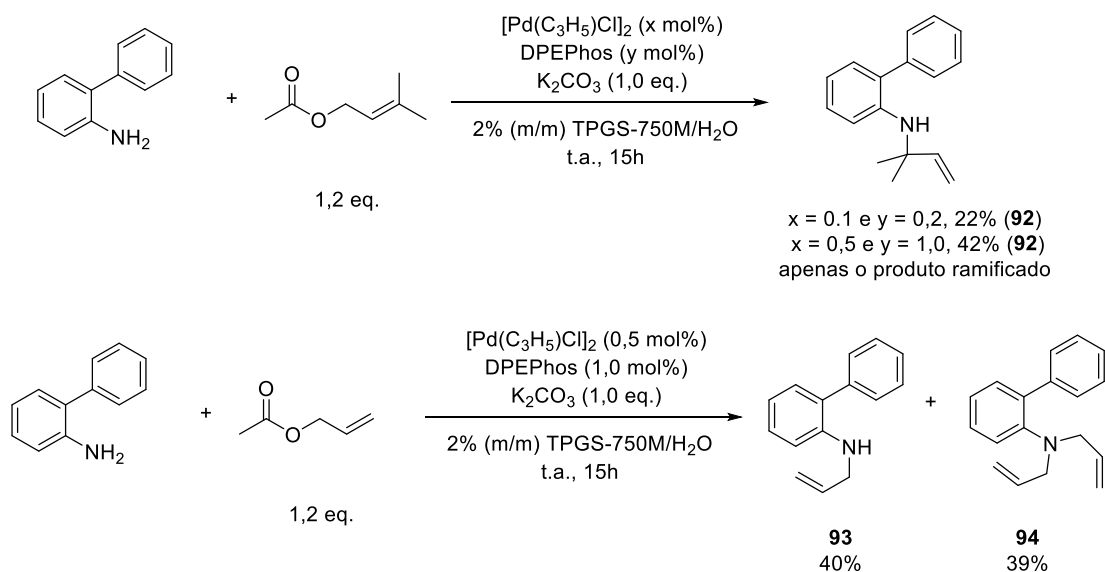
Diferentes nucleófilos foram testados a 1,0 mol% de paládio (**Esquema 67**). O uso de aminoácidos como nucleófilos gera bons rendimentos desde que se utilize equivalentes de base para neutralizar seus ácidos. Isso abre as portas para rotas de síntese de fármacos de diversas aplicações. Uma importante observação é que

quando o aminoálcool *9H*-carbazol-2-ol foi utilizado, a reação ocorreu preferencialmente na hidroxila fenólica, dando origem ao éter 2-(aliloxi)-*9H*-carbazol em baixo rendimento (44%), enquanto o produto de substituição no pirrol não foi observado. Isso já era esperado pela baixa reatividade no nitrogênio pirrólico, pois os pares de elétrons não ligantes do nitrogênio fazem parte do sistema pi. Lembrando que as substituições de pirróis acontecem majoritariamente por  $S_NAr$  pelo seu caráter aromático. Seria necessária uma base muito forte, como o hidreto de sódio, para formar a base conjugada do pirrol e promover a reação no nitrogênio (MONDINO, 2014).



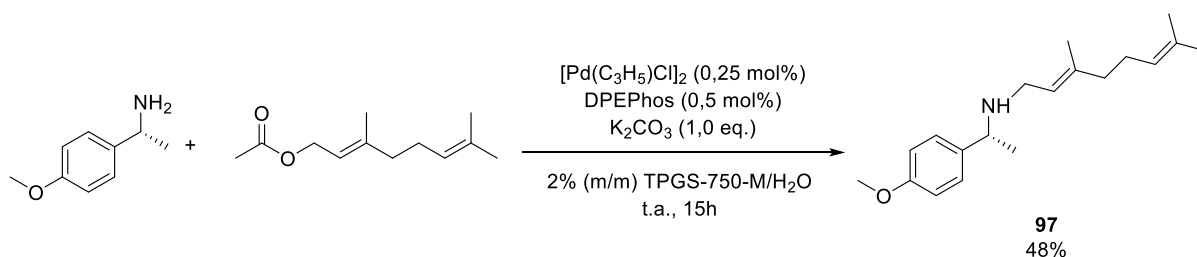
**Esquema 67.** Uso de nucleófilos polares na reação de Tsuji-Trost em 0,2 mol% Pd. a dois equivalentes de base foram usados.

No que se trata de anilinas com substituintes volumosos, como é o caso da 2-Bifenilamina, observou-se apenas a formação do isômero ramificado (**92**), e o rendimento foi proporcional à quantidade de paládio usado (**Esquema 68**). Quando o mesmo nucleófilo reagiu com acetato de alila foram observados os produtos de substituição mono (**93**) e dissustituídos (**94**).



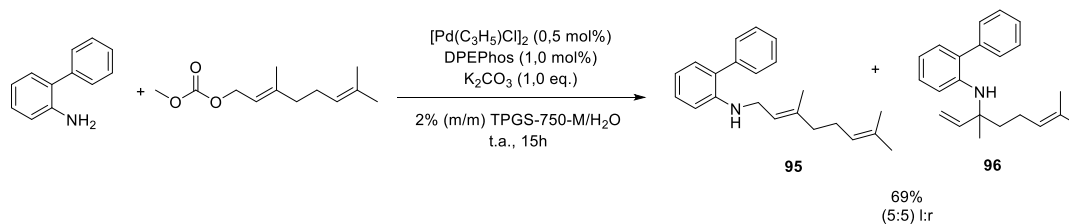
**Esquema 68.** Estudo comparativo da 2-Bifenilamina.

Quando foi empregado 0,5 mol% de Pd, a reação entre a (*R*)-1-(4-metoxifenil)etan-1-amina e o éster de cadeia longa (*E*)-3,7-dimetil-octa-2,6-dien-1-il acetato forneceu um rendimento de 48% para o composto **97** (Esquema 69).



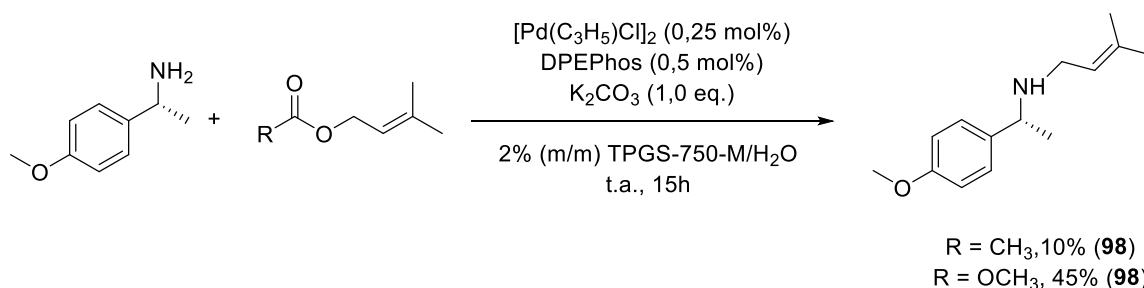
**Esquema 69.** Comparação entre acetato e carbonato à 0,5 mol% de paládio.

Finalmente, foram testadas substituições com um outro tipo de eletrófilo mais reativo: reagentes contendo o grupo carbonato. Na primeira tentativa foi utilizado 1,0 mol% de Pd. A reação empregou o nucleófilo volumoso [1,1'-bifenil]-2-amina e o carbonato (2*E*)-3,7-Dimetil-2,6-octadieniloxi acetato. O produto foi obtido em bom rendimento e foram observadas quantidades iguais dos isômeros linear e ramificado. Como os carbonatos são bons grupos de saída, não foi necessário utilizar formato de metila (Esquema 70).



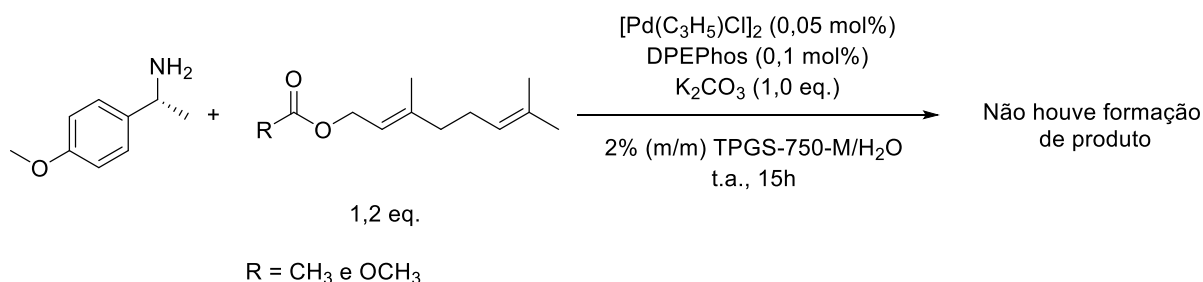
**Esquema 70.** Uso de carbonatos como eletrófilo em 1,0 mol% de paládio.

Quando o catalisador foi reduzido à 0,1 mol% de Pd, o rendimento da reação empregando carbonato se sobressai e se mostra mais sensível, obtendo-se um rendimento quatro vezes maior do que quando é utilizado acetato (**Esquema 71**).



**Esquema 71.** Comparação entre acetato e carbonato à 0,1 mol% de paládio.

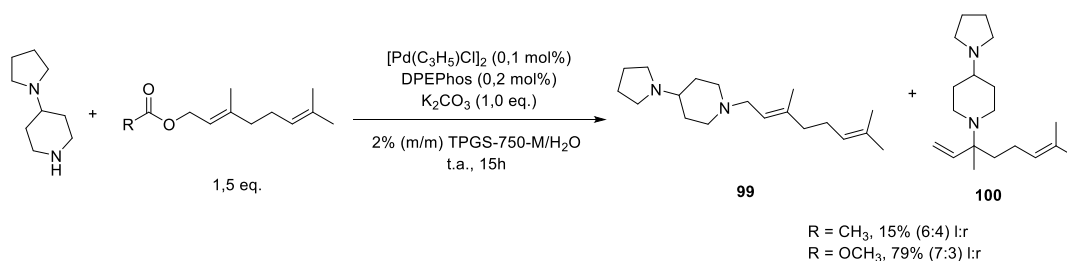
A 0,1 mol% de Pd não foram observados produtos tanto para o éster quanto para o carbonato quando foram usados os eletrófilos de cadeia longa (*E*)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il acetato e (*E*)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il metil carbonato (**Esquema 72**).



**Esquema 72.** Comparação entre acetato e carbonato de cadeia longa à 0,1 mol% de Pd.

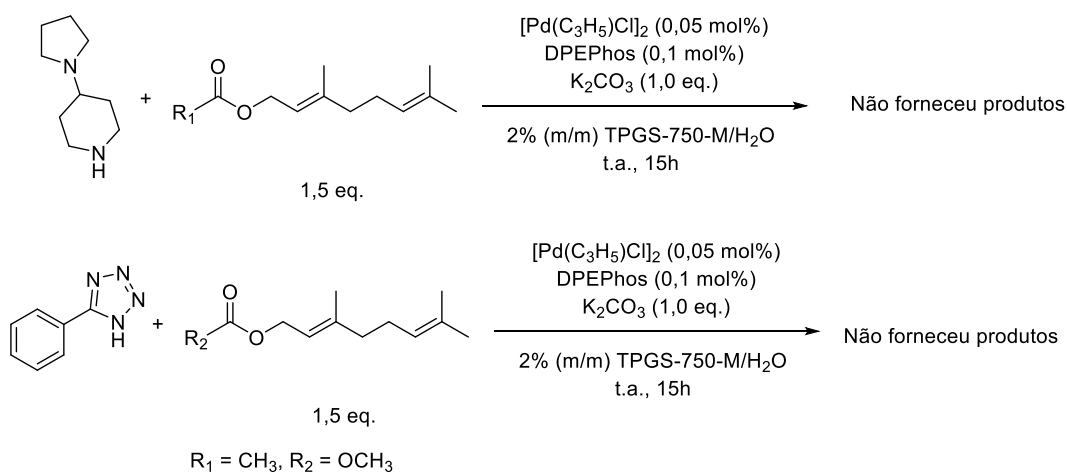
Pôde-se, entretanto, observar reação em uma faixa intermediária de paládio. Quando na presença de 0,2 mol% de Pd a diferença de rendimentos entre as reações empregando éster e carbonato foi significativa (**Esquema 73**). A reação com o nucleófilo 4-(pirrolidin-1-il)piperidina forneceu uma mistura de isômeros linear e

ramificado como produtos em 15% de rendimento e proporção de 6:4 (l:r) utilizando um éster, enquanto que os produtos foram obtidos em 79% e proporção de 7:3 (l:r) quando foi utilizado um carbonato.



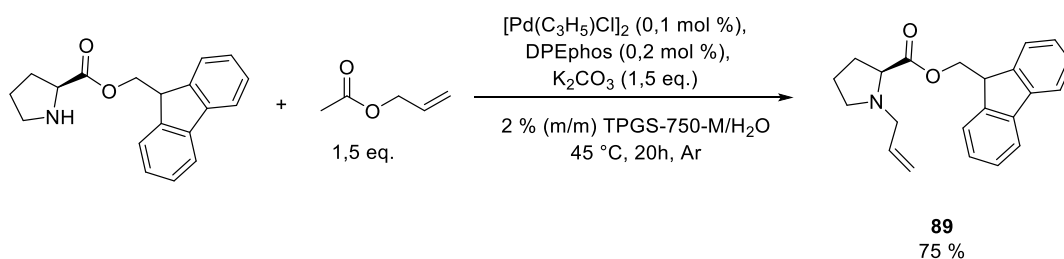
**Esquema 73.** Comparação entre acetato e carbonato de cadeia longa à 0,1 mol% de Pd.

Por fim, foram realizados os últimos testes comparativos utilizando 0,1 mol% de Pd (**Esquema 74**). Todos os testes utilizando 4-(pirrolidin-1-il)piperidina e 5-fenil-1*H*-tetrazol tanto com (*E*)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il acetato quanto com (*E*)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il metil carbonato não forneceram produtos.



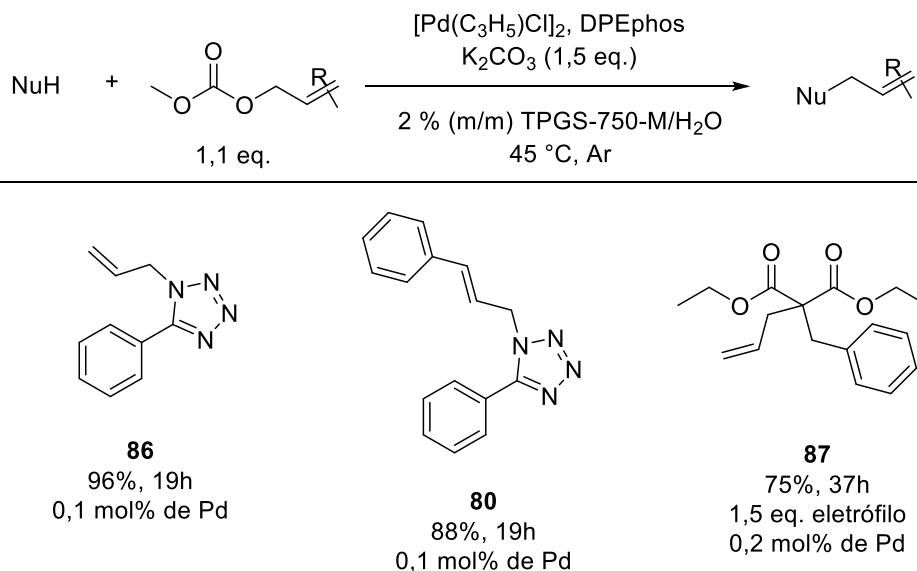
**Esquema 74.** Comparação entre acetato e carbonato de cadeia longa à 0,1 mol% de Pd.

Através de experimentos realizados por colaboradores que trabalhavam no mesmo projeto, descobrimos que a reação fornecia melhores resultados para cargas de 0,2 mol% de Pd quando à temperatura da reação fosse 45 °C. Por isso a reação entre (9*H*-fluoren-9-il)metil L-prolinato e acetato de alila foi testada novamente em 0,2 mol% de Pd, seguindo a recomendação de aquecimento a 45 °C (**Esquema 75**). A reação funcionou e forneceu o mesmo rendimento da reação do **esquema 67**, em que havia sido empregado 1,0 mol% de Pd, isto é, 10 vezes menos metal.



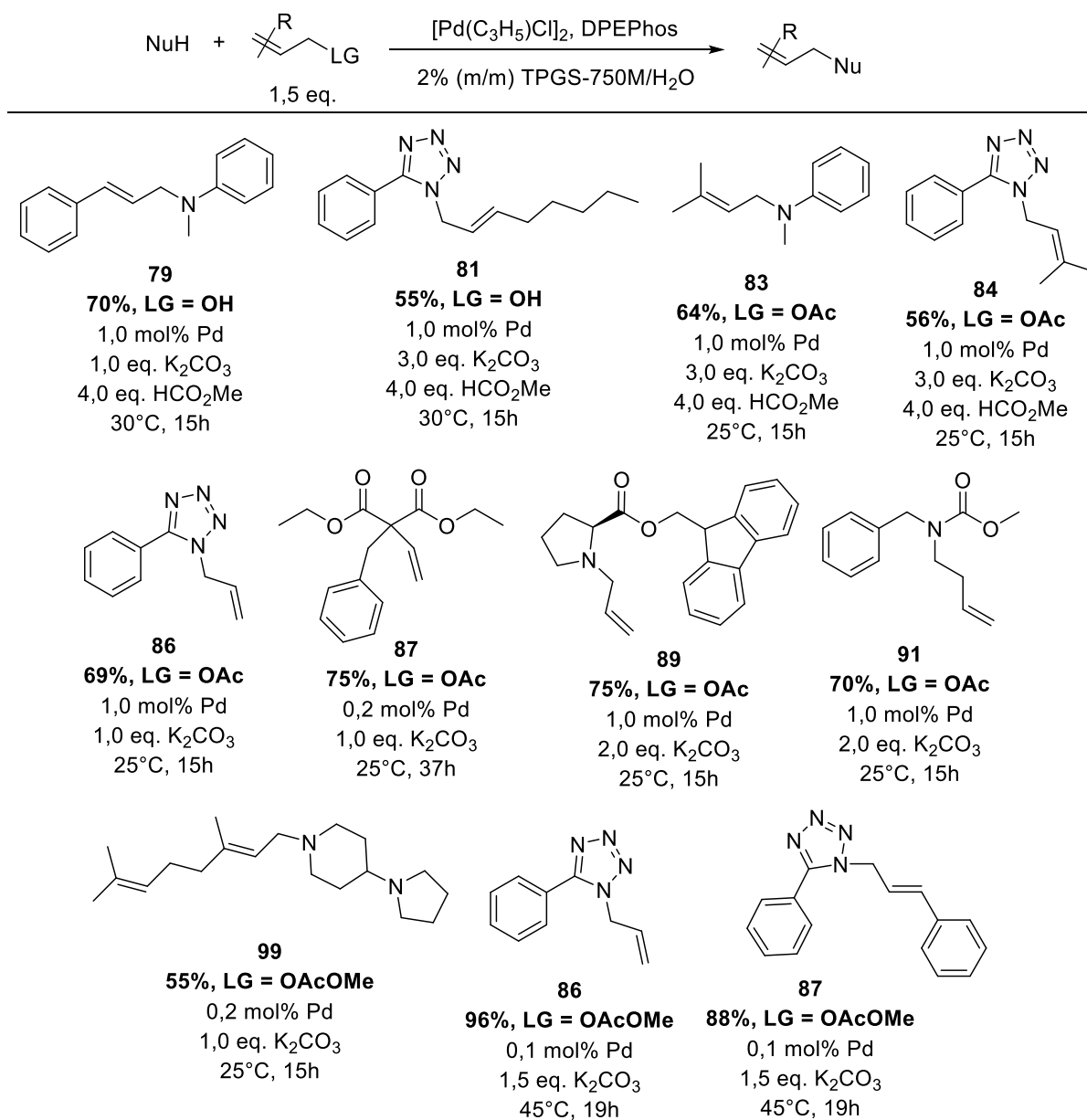
**Esquema 75.** Teste de reação a 0,2 mol% de Pd com aquecimento de 45 °C.

Inspirado pelo sucesso obtido com a reação a 0,2 mol% de Pd, outras reações foram realizadas, desta vez utilizando um eletrófilo melhor, carbonatos alílicos (**Esquema 76**). Ótimos resultados foram observados a 0,1 mol% de Pd para o nucleófilo de nitrogênio 5-fenil-1*H*-tetrazol, tanto com alil carbonato quanto com cinamila carbonato (96 e 88% de rendimento, respectivamente). O nucleófilo de carbono dietil 2-benzilmalonato, por ser mais volumoso, precisou ser catalisado com 0,2 mol% de paládio e permaneceu em aquecimento por um período maior.



**Esquema 76.** Reações em escala de ppm de Pd com eletrófilos carbonatos.

O **Esquema 77** mostra um resumo de todos os produtos obtidos em bons rendimentos para 1,0 ou 0,2 mol% de Pd, com suas respectivas proporções de reagentes e condições reacionais, onde LG indica o grupo de saída utilizado em cada situação (álcool, éster ou carbonato).



Esquema 77. Escopo da reação com 1,0; 0,2e 0,1 mol% de Pd.



#### 4.4 Conclusão

Pelo presente estudo concluiu-se que é possível conduzir reações catalisadas por paládio a temperatura ambiente em quantidades de até 0,1 mol%, porém a faixa de aplicação boa mínima é de 0,2 mol% de paládio utilizando carbonatos alílicos. Os ésteres alílicos reagem com até 0,25 mol%, enquanto álcoois alílicos apenas reagem com o mínimo de 0,5 mol% de paládio. Quando a reação foi aquecida a 45 °C melhores resultados foram observados para 0,1 mol% de paládio utilizando eletrófilos de carbonato. Os dados relatados neste trabalho foram de suma importância para o desenvolvimento do trabalho que foi publicado por Lee *et al.* no artigo “Sustainable Palladium-Catalyzed Tsuji-Trost Reactions Enabled by Aqueous Micellar Catalysis” *Org. Lett.* 2020, 22, 4949-4954 (R. LEE *et al.*, 2020).

## 4.5 Dados experimentais

### 4.5.1 Informações gerais

O procedimento experimental foi realizado no grupo de pesquisa do professor Bruce Lipshutz, da Universidade da Califórnia em Santa Barbara. Todos os reagentes comerciais foram usados sem prévia purificação amenos que mencionado. Solventes orgânicos especificados como “secos” e/ou “desgaseificados” como THF, tolueno e clorofórmio foram obtidos de um sistema de purificação (Innovative Technology, Inc.). Todos os outros solventes foram usados sem tratamento, como EtOAc, Et<sub>2</sub>O, hexano, MeOH, comprados em garrações de 20 L da Fisher Scientific. TPGS-750-M foi sintetizado de acordo com Lipshutz *et al.* (2011), mas também pode ser comprado da Sigma-Aldrich, nº de catálogo 763896. Cromatografia em camada delgada (CCD) foi realizada usando placas de sílica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck; 0,25 mm de espessura) e analisada usando lâmpada UV (254 nm) e reveladores, se mencionado. Cromatografia em coluna de sílica gel foi conduzida em colunas de vidro com compressor de ar usando sílica gel SiliaFlash® F60 40-63 µm comprada da Silicycle. Argônio usado como gás inerte/sistema de vácuo de graduação industrial foi comprado da Praxair e passado por uma coluna de CaSO<sub>4</sub> anidro (marca Drierite) antes de entrar no sistema. A bomba anexada ao argônio/sistema de vácuo, usada para evacuar os frascos de reação e remover solventes de produtos purificados, foi uma bomba de vácuo Welch® 1400 DuoSeal®. As reações foram agitadas e aquecidas usando chapas de aquecimento e agitação com controle de temperatura por sonda da marca IKA® Labortechnik. Reações em escala de vial foram conduzidas em vials de vidro com tampas tipo rosca de 1 dram (3,7 mL) (VWR #66011-041) tampadas com septos de borracha 14/20 (VWR #89097-554), e agitadas com barras magnéticas 1/2” x 1/8” cobertas com Teflon® (VWR #58947-140) com as extremidades cortadas usando tesoura para caber dentro dos vials e permitir que girem sem travar. Reações em vials que foram aquecidas (ex. 45 °C) foram colocadas em um reator em bloco de alumínio da Chemglass® (#CG-1991-04) em qualquer dos dois espaços circulares internos, mas nunca nos círculos externos, para garantir agitação eficiente. O reator em bloco de alumínio foi colocado em cima do chapa de aquecimento relatada previamente, com a sonda de temperatura, e as reações foram agitadas vigorosamente (ex. 800-1200 rpm) para manter uma mistura eficiente. Vidrarias especificadas como “secas”

foram secas por pelo menos 4h em uma estufa a 100 °C antes de usar. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos a 25°C usando espectrômetros 400 MHz Agilent® Technologies, 500 MHz Varian Unity Inova® ou 600 MHz Varian Unity Inova®, com  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ou  $\text{DMSO-d}_6$ , como mencionado. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram referenciados com sinais residuais em 7,26 ppm ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,31 ppm ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ), ou 2,50 ppm ( $\text{DMSO-d}_6$ ). Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram referenciados em 77,16 ppm ( $\text{CDCl}_3$ ); 49,00 ppm ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ), ou 29,84 ppm ( $\text{DMSO-d}_6$ ). Os espectros de RMN foram processados usando a versão 12.0.0-20080 do software MestReNova software. As medidas de massas exatas foram feitas em um espectrômetro de alta resolução por tempo de voo Waters GCT Premier, com método de ionização como descrito (LIPSHUTZ et al., 2011).

#### **4.5.2 Procedimentos para as reações de Tsuji-Trost em água**

##### **4.5.2.1 Preparo da solução de surfactante**

Solução 2% (m/m) de TPGS-750-M/ $\text{H}_2\text{O}$  foi tipicamente prepara da em uma escala de 100 mL, mas esse procedimento pode ser adaptado para qualquer escala. Cera de TPGS-750-M foi derretida colocando o seu frasco em banho-maria a 70-80 °C até totalmente derretida. Um balão de fundo redondo de 250 mL com pescoço de 14/20 (sem nenhuma precaução contra humidade do ar) foi colocado horizontalmente em uma balança analítica e tarada. Usando uma seringa de 1 mL sem agulha, TPGS-750-M derretido (2,0 g) foi adicionado ao balão, de tal forma que ele ficou todo na lateral do balão. O balão foi retirado da balança e colocado em gelo até que o TPGS-750-M solidificou completamente. O frasco foi devolvido à balança e água grau HPLC foi adicionada até que a massa total do TPGS-750-M e a água atingisse 100 g. Uma barra magnética foi adicionada ao balão, e o balão foi tampado com um septo de 14/20. O balão foi suspenso em uma chapa de agitação magnética em um ângulo de 60 °, para que o TPGS-750-M permanecesse acima da linha de água. Uma agulha longa anexada a uma linha de argônio de sistema Schlenk, foi colocada pelo septo, no fundo do balão e uma agulha para ventilação inserida no septo. Argônio foi borbulhado na água por 2h. O balão foi então rotacionado para que o TPGS-750-M ficasse abaixo da linha de água, a agulha de ventilação foi removida, e a solução

agitada até completamente dissolvida (4-14h). Vácuo foi aplicado ao balão e reenchido com argônio 3x. Essa solução foi armazenada anexada ao sistema de argônio. A solução foi armazenada por não mais que 3-4 meses e descartada se descolorida (ex. aparência amarela ou leitosa).

#### 4.5.2.2 Preparo da solução estoque de catalisador

Devido à dificuldade de medir quantidades sub-miligramas de catalisador de Pd necessárias para o nível “ppm” de carga de catalisador, foi necessário preparar uma solução estoque. O solvente preferido para essa solução estoque foi tolueno; outros solventes como THF, acetona, MeOH e EtOAc foram testadas e forneceram resultados inferiores. Além disso, é preferível ligar o paládio ao ligante antes de adicioná-lo à mistura reacional, porque a ligação rápida e total é difícil de ocorrer no meio aquoso, especialmente na presença de substratos como aminas, sulfonaminas, *N*-heterocíclicos etc., que podem interferir com a coordenação do metal aos ligantes *in situ* no meio reacional. Além do mais, o uso de paládio pré-ligado (ex. PdDPEphosCl<sub>2</sub>) forneceu resultados inferiores à solução estoque preparada na hora de uso feita com [Pd(C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub> e DPEphos.

Um vial de 1-dram (~4 mL) com barra magnética foi seca em estufa (4h a 100 °C). O vial foi removido da estufa e tampado com um septo de 14/20 e anexado a um sistema de argônio Schlenk por uma agulha de 22G (0,7 mm) de diâmetro e vácuo foi aplicado até que o vial se resfriasse à t.a., depois o vial foi enchido com argônio. O vial foi aberto e rapidamente adicionado [Pd(C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub> (9,14 mg; 0,025 mmol) e DPEphos (26,9 mg; 0,050 mmol) e o vial foi então tampado com um septo de 14/20. O vial foi reanexado ao sistema Schlenk e evacuado e reenchido com argônio 3x. Ao vial foi adicionado via seringa 2000 µL de tolueno seco e degaseificado, retirado de um sistema de purificação de solvente, com o vial ainda anexado à linha Schlenk. O vial foi agitado vigorosamente a t.a., removendo a agulha e agitando o vial ocasionalmente para enxaguar qualquer material preso acima da linha do líquido. Um fino precipitado amarelo de paládio ligado foi formado e o vial foi agitado por pelo menos 10 min, mas nunca mais de 1h antes de ser usado. 20 µL de solução estoque é equivalente a 0,1 mol% Pd (1000 ppm) para uma escala de reação de 0,5 mmol.

Obs.: quando houve a transferência da solução estoque para a mistura reacional, foi necessário agitar a solução estoque continuamente para prevenir que a suspensão

amarela decantasse, e a transferência ocorreu de maneira rápida para evitar a decantação na seringa usada para transferi-la.

#### 4.5.2.3 Procedimento geral para as reações de Tsuji-Trost

A um vial de 1-dram (~4 mL) foi adicionado todos os sólidos (incluindo materiais de partida sólidos e base, mas não o catalisador, exceto em casos em que a quantidade Pd foi maior que 0,25 mol%, em tal caso paládio e ligante foram adicionados com sólidos neste ponto), em seguida uma barra magnética foi adicionada. O vial foi anexado a uma linha de argônio/Schelenk via agulha de 22G/ 0,7 mm de diâmetro. Vácuo foi aplicado ao vial e enchido com argônio (graduação industrial), A evacuação/reenchimento foi repetida 3x, com vários segundos de vácuo e reenchimento durante cada ciclo, para purgar completamente o vial. A agulha de argônio foi removida do vial. Via seringa, foi adicionado pelo septo a solução de 2% (m/m) TPGS-750-M/H<sub>2</sub>O degaseificada (0,5 mL). O vial foi colocado em um reator de alumínio em bloco a t.a. (50 °C no caso de reações a 45 °C) e agitado vigorosamente (~800-1000 rpm). Em seguida, reagentes líquidos foram adicionados por seringa (ex. carbonato alílico, formato de metila) em qualquer ordem. Por último foi adicionada a solução estoque de catalisador via seringa (20 µL para 0,1 mol%/ 1000 ppm Pd para uma escala de reação de 0,5 mmol) tipicamente usando uma seringa de 50 ou 100 µL com êmbolo de Teflon para evitar entrada de ar.

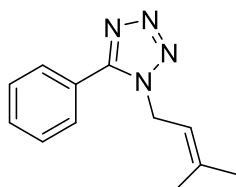
Obs.: enquanto a maioria das reações podem ser realizadas em altas concentrações (ex. 0,5 mL de surfactante para uma reação em escala de 0,5 mmol), alguns substratos cristalinos ou de peso molecular particularmente alto exibem baixa solubilidade nesta concentração e se beneficiam de condições mais diluídas (ex. 1,0 mL de solução de surfactante em vez de 0,5 mL). Concentrações reacionais de 0,25 a 1,0 M (relativas ao reagente limitante na solução de surfactante) foram testadas, mas nenhuma diferença significativa foi observada, desta forma uma mistura reacional mais concentrada contribui para um Fator E mais baixo.

Após o término da reação, verificada por CCD, o vial foi aberto e a mistura reacional extraída com EtOAc, 3 x 1,5 mL. A fase orgânica foi seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e adsorvida em Celite. Coluna cromatográfica de sílica gel foi realizada usando uma mistura hexano/ EtOAc para fornecer o produto.

### 4.5.3 Escopo de substratos

Produtos previamente relatados na literatura tem referência iniciada por asterisco (\*).

#### 1-(3-Metil-2-butenil)-5-fenil-1*H*-1,2,3,4-tetraazol (84)



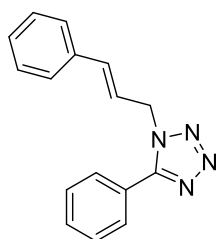
O composto **84** foi obtido de acordo com o procedimento da seção 3.5.2.3 usando as seguintes quantidades: 5-fenil-1*H*-tetrazol (73 mg; 0,5 mmol, 1,0 eq.), acetato de prenilo (96 mg; 105 $\mu$ L; 0,75 mmol; 1,5 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (207 mg; 1,5 mmol; 3,0 eq.), 2% (m/m) TPGS-750-M/H<sub>2</sub>O (0,5 mL), formato de metila (120 mg; 122  $\mu$ L; 2,0 mmol; 4 eq.), [Pd(C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub> (0,9 mg; 0,0025 mmol), DPEphos (2,7 mg; 0,005 mmol). O composto desejado foi obtido em mistura com seu isômero ramificado como um óleo incolor (80 mg, 75%) em 75 partes de 100 da mistura. Decompõe gerando um líquido rosa se não for mantido em atmosfera inerte.

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,60 (EtOAc: Hexano; 2:8);

**<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 7,67 (m, 2H); 7,56 (m, 3H); 5,36 (ddt, J = 8,3Hz; 5,4 Hz; 1,4 Hz, 1H); 5,01 (dt, J = 6.8 Hz; 1,1 Hz, 2H); 1.75 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1.69 (d, J = 1,3 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 131,1; 129,2; 128,9; 117,0; 46,2; 25,6; 18,2.

#### 1-cinamil-5-fenil-1*H*-tetrazol (80)



O composto **80** foi obtido de acordo com o procedimento da seção 3.5.2.3 usando as seguintes quantidades: 5-fenil-1*H*-tetrazol (73 mg; 0,5 mmol, 1,0 eq.), cinamil carbonato (106 mg; 95  $\mu$ L; 0,55 mmol; 1,1 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (104 mg; 0,75 mmol; 1,5 eq.), 2% (m/m) TPGS-750-M/H<sub>2</sub>O (0,5 mL), 1000 ppm Pd (20  $\mu$ L de solução estoque da seção 3.5.2.2). O composto desejado foi obtido como um sólido amarelo (113 mg, 86%).

**p.f.:** 65 °C

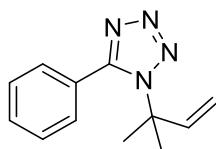
**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,25 (EtOAc: Hexano; 1:9).

**<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm): 8,16 (dd, J = 7,9 Hz; 1,8 Hz, 2H); 7,50-7,44 (m, 3H); 7,41-7,37 (m, 2H); 7,32 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 7,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 6,76 (d, J = 15,8 Hz, 1H); 6,44 (dt, J = 15,8 Hz; 6,7 Hz, 1H); 5,39 (dd, J = 6,8 Hz; 1,4 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C RMN (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm): 165,3; 136,0; 135,5; 130,3; 128,9; 128,7; 128,6; 127,4; 126,9; 126,8; 120,6; 55,1.

\* PADWA, A. et al. Synthetic approaches toward the bi(2*H*-aririne) system. *J. Org. Chem.*, v. 44, p. 3281-3287, 1979.

### 1-(2-metilbut-3-em-2-il)-5-fenil-1*H*-tetrazol (**85**)



O composto **85** foi obtido de acordo com o procedimento da seção 3.5.2.3 usando as seguintes quantidades: 5-fenil-1*H*-tetrazol (73 mg; 0,5 mmol, 1,0 eq.), acetato de prenilo (96 mg; 105  $\mu$ L; 0,75 mmol; 1,5 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (207 mg; 1,5 mmol; 3,0 eq.), 2% (m/m) TPGS-750-M/H<sub>2</sub>O (0,5 mL), formato de metila (120 mg; 122  $\mu$ L; 2,0 mmol; 4 eq.), [Pd(C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub> (0,9 mg; 0,0025 mmol), DPEphos (2,7 mg; 0,005 mmol). O composto desejado foi obtido em mistura com seu isômero ramificado como um óleo incolor (80 mg, 75%) em 25 partes de 100 da mistura. Decompõe gerando um líquido rosa se não for mantido em atmosfera inerte.

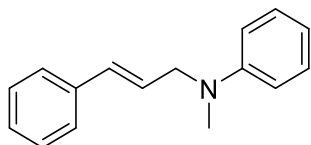
**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,60 (EtOAc: Hexano; 2:8).

**<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 8,15 (m, 2H); 7,47 (m, 3H); 6,27 (dd, J = 17,3 Hz, 10,7 Hz, 1H); 5,23 (d, J = 10,7 Hz, 1H); 5,17 (d, J = 17,3 Hz, 1H); 1,91 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C RMN (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 130,2; 128,7; 126,9; 116,2; 114,5; 50,9; 27,1.

\* XU, K. et al. Enantioselective formation of tertiary and quaternary allylic C-N bonds via allylation of tetrazoles. **Chem. Commun.**, p. 10861-10863, 2015.

### ***N*-cinamil-*N*-metilanilina (79)**



O composto **79** foi obtido de acordo com o procedimento da seção 3.5.2.3 usando as seguintes quantidades: *N*-metilanilina (54 mg; 54  $\mu$ L; 0,5 mmol, 1,0 eq.), álcool cinamílico (101 mg; 101 $\mu$ L; 0,75 mmol; 1,5 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (69 mg; 0,5 mmol; 1,0 eq.), 2% (m/m) TPGS-750-M/H<sub>2</sub>O (0,5 mL), formato de metila (120 mg; 122  $\mu$ L; 2,0 mmol; 4 eq.), [Pd(C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub> (0,9 mg; 0,0025 mmol), DPEphos (2,7 mg; 0,005 mmol). O composto desejado foi obtido como um óleo incolor (78 mg, 70%).

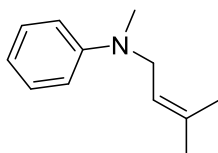
**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,7 (EtOAc: Hexano; 1:9).

**<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm): 7,44-7,41 (m, 2H); 7,39-7,26 (m, 5H); 6,89-6,85 (m, 2H); 6,81 (tt, J = 7,3 Hz; 1,1 Hz, 1H); 6,59-6,57 (m, 1H); 6,32 (st, J = 15,9 Hz; 5,5 H, 1H); 4,15 (dd, J = 5,5 Hz; 1,7 Hz, 2H); 3,05 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm): 149,6; 137,0; 131,4; 129,3; 128,6; 127,5; 126,4; 126,8; 116,7; 112,7; 55,0; 38,1.

\*NAYAL, O. S. et al. Chemoselective Reductive Amination of Carbonyl Compounds for the Synthesis of Tertiary Amines Using SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O/ PMHS/NeOH. **J. Org. Chem.**, v. 80, p. 5912-5918, 2015.

### ***N*-Metil-*N*-(3-metilbut-2-en-1-il)anilina (83)**



O composto **83** foi obtido de acordo com o procedimento da seção 3.5.2.3 usando as seguintes quantidades: *N*-metilanilina (54 mg; 54  $\mu$ L; 0,5 mmol, 1,0 eq.), acetato de prenilo (96 mg; 105 $\mu$ L; 0,75 mmol; 1,5 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (207 mg; 1,5 mmol; 3,0 eq.), 2% (m/m) TPGS-750-M/H<sub>2</sub>O (0,5 mL), formato de metila (120 mg; 122  $\mu$ L; 2,0 mmol; 4



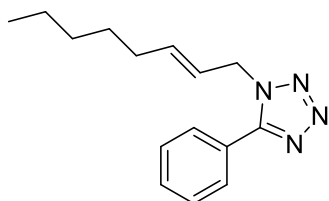
eq.),  $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  (0,9 mg; 0,0025 mmol), DPEphos (2,7 mg; 0,005 mmol). O composto desejado foi obtido como um óleo incolor (56 mg, 64%). Decompõe para gerar um líquido marrom se mantido fora de atmosfera inerte e refrigeração.

**CCD:**  $R_f = 0,6$  (EtOAc: Hexano; 0,5:9,5).

**$^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 7,24 (m, 2H); 6,81-6,88 (m, 3H); 5,22 (ddq,  $J = 6,5$  Hz; 4,9 Hz; 1,4 Hz, 1H); 3,90 (d,  $J = 6,5$  Hz, 2H); 2,9 (s, 3H); 1,73 (s, 6H).

\* WANG, M. et al. Reactions of Tertiary Allylic Amines and Dichlorocarbenes. **Synth, Commun.**, v. 45, p. 2259-2265, 2015.

### **(E)-1-(oct-2-en-1-il)-5-fenil-1H-tetrazol (81)**



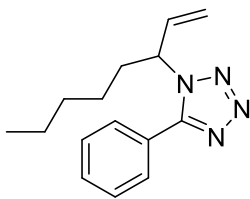
O composto **81** foi obtido de acordo com o procedimento da seção 3.5.2.3 usando as seguintes quantidades: 5-fenil-1H-tetrazol (73 mg; 0,5 mmol, 1,0 eq.), (*E*)-oct-2-en-1-ol (96mg; 113  $\mu\text{L}$ ; 0,75 mmol; 1,5 eq.)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (207 mg; 1,5 mmol; 3,0 eq.), 2% (m/m) TPGS-750-M/ $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 mL), formato de metila (120 mg; 122  $\mu\text{L}$ ; 2,0 mmol; 4 eq.),  $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  (0,9 mg; 0,0025 mmol), DPEphos (2,7 mg; 0,005 mmol). O composto desejado foi obtido em mistura com seu isômero ramificado como um óleo incolor (96 mg, 75%) em 73 partes de 100 da mistura.

**CCD:**  $R_f = 0,6$  (EtOAc: Hexano; 1:9).

**$^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 8,13 (m, 2H); 7,45 (m, 3H); 5,89 (dtt,  $J = 14,8$ ; 6,7; 1,3 Hz; 1H); 5,73 (dtt,  $J = 14,9$ ; 6,6; 1,4 Hz, 1H); 5,17 (dd,  $J = 6,6$ ; 1,1 Hz, 2H); 2,07 (q,  $J = 8,0$ ; 7,5 Hz, 2H); 1,39 (m, 2H); 1,27 (m, 4H); 0,85 (t, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) 165,2; 138,4; 130,2; 128,8; 126,8; 126,8; 121,5; 55,2; 32,1; 31,3; 28,3; 22,4; 14,0.

### **1-(oct-1-em-3-il)-5-fenil-1H-tetrazol (82)**



O composto **82** foi obtido de acordo com o procedimento da seção 3.5.2.3 usando as seguintes quantidades: 5-fenil-1*H*-tetrazol (73 mg; 0,5 mmol, 1,0 eq.), (*E*)-oct-2-en-1-ol (96mg; 113  $\mu$ L; 0,75 mmol; 1,5 eq.)  $K_2CO_3$  (207 mg; 1,5 mmol; 3,0 eq.), 2% (m/m) TPGS-750-M/ $H_2O$  (0,5 mL), formato de metila (120 mg; 122  $\mu$ L; 2,0 mmol; 4 eq.),  $[Pd(C_3H_5)Cl]_2$  (0,9 mg; 0,0025 mmol), DPEphos (2,7 mg; 0,005 mmol). O composto desejado foi obtido em mistura com seu isômero ramificado como um óleo incolor (96 mg, 75%) em 27 partes de 100 da mistura.

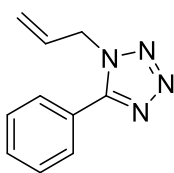
**CCD:** Rf = 0,7 (EtOAc: Hexano; 1:9).

**$^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  (ppm) 8,19 – 8,13 (m, 2 H); 7,51 – 7,42 (m, 3 H); 6,16 (ddd, J = 7,6; 10,5; 17,1 Hz, 1 H); 5,38 – 5,27 (m, 3 H); 2,29 – 2,17 (m, 1 H); 2,10 – 1,97 (m, 1 H); 1,40 – 1,14 (m, 6 H); 0,88 – 0,83 (m, 3 H).

**$^{13}C$  RMN (125 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  (ppm) 165,2; 135,0; 130,2; 128,8; 127,6; 126,8; 118,9; 67,2; 34,4; 31,1; 25,3; 22,4; 14,0.

\* XU, K. et al. Enantioselective formation of tertiary and quaternary allylic C-N bonds via allylation of tetrazoles. *Chem. Commun.*, 10861-10863, 2015.

### 1-Alil-5-fenil-1*H*-tetrazol (**86**)



O composto **86** foi obtido de acordo com o procedimento da seção 3.5.2.3 usando as seguintes quantidades: 5-fenil-1*H*-tetrazol (73 mg; 0,5 mmol, 1,0 eq.), carbonato de alila (64 mg; 63  $\mu$ L; 0,55 mmol; 1,1 eq.),  $K_2CO_3$  (104 mg; 0,75 mmol; 1,5 eq.), 2% (m/m) TPGS-750-M/ $H_2O$  (0,5 mL), 1000 ppm Pd (20  $\mu$ L de solução estoque da seção 3.5.2.2). O composto desejado foi obtido como um óleo incolor (89 mg; 96%).

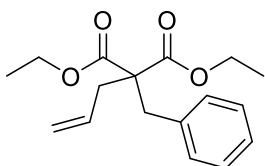
**CCD:** Rf = 0,5 (EtOAc: Hexano; 3:7).

**$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 8,11 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz); 7,41 (q, 3H,  $J = 7,4$  Hz); 6,00 – 6,10 (m, 1H); 5,33 (d, 1H,  $J = 1,2$  Hz); 5,30 (d, 1H,  $J = 5,2$  Hz); 5,18 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz).

**$^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 165,1; 130,2; 129,8; 128,7; 127,3; 126,7; 120,6; 55,2.

\*Jia, Y.-H; Yang, K.-X; Chen, S.-L; Huang, M.-H. *J. Phys. Chem. A*.122, 8-15, 2018.

### Dietil 2-alil-2-benzilmalonato (**87**)



O composto **87** foi obtido de acordo com o procedimento da seção 3.5.2.3 usando as seguintes quantidades: dietil 2-benzilmalonato (125 mg; 0,5 mmol, 1,0 eq.), acetato de alila (75 mg; 81  $\mu\text{L}$ ; 0,75 mmol; 1,5 eq.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (69 mg; 0,5 mmol; 1,0 eq.), 2% (m/m) TPGS-750-M/ $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 mL), 2000 ppm Pd (40  $\mu\text{L}$  de solução estoque da seção 3.5.2.2). O composto desejado foi obtido como um óleo amarelo (108 mg; 75%).

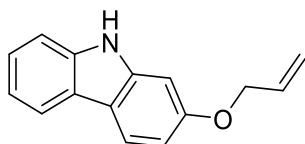
**CCD:**  $R_f = 0,3$  (EtOAc: Hexano; 1:9).

**$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 7,26 – 7,22 (m, 3H); 7,16-7,11 (m, 2H); 5,84 – 5,73 (m, 1H); 5,16 (d,  $J = 3,4$  Hz, 1H); 4,25 – 4,15 (m, 4H); 3,26 (s, 2H); 2,58 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,25 (t,  $J = 7,1$  Hz, 6H).

**$^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 170,8; 136,1; 132,7; 130,0; 128,2; 126,9; 119,2; 119,2; 61,3; 58,8; 38,0; 36,5; 14,1.

\*Shimizu, A; Hirata, G.; Onodera, G.; Kimura, M. *Adv. Syn. Cat.* 360, 1954-1960, 2018.

### 2-(Aliloxi)-9H-carbazol (**90**)



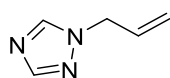
O composto **90** foi obtido de acordo com o procedimento da seção 3.5.2.3 usando as seguintes quantidades: 9H-carbazol-2-ol (92 mg; 0,5 mmol, 1,0 eq.), acetato de alila (75 mg; 81  $\mu$ L; 0,75 mmol; 1,5 eq.),  $K_2CO_3$  (69 mg; 0,5 mmol; 1,0 eq.), 2% (m/m) TPGS-750-M/H<sub>2</sub>O (0,5 mL),  $[Pd(C_3H_5)Cl]_2$  (0,9 mg; 0,0025 mmol), DPEphos (2,7 mg; 0,005 mmol). O composto desejado foi obtido como um sólido amarelo (49 mg, 44%).  
**p.f.:** 180 °C.

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,3 (EtOAc: Hexano; 2:8).

**<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$  (ppm): 11,41 (d,  $J$  = 14,9 Hz, 1H), 8,27 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 5,76 (t, 1H), 5,59 (q, 1H), 4,92 (d, 2H).

**<sup>13</sup>C RMN (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$  (ppm): 157,8; 141,4; 140,2; 134,4; 124,6; 123,1; 121,3; 119,7; 119,0; 117,7; 116,8; 111,0; 108,5; 95,9; 68,9.

#### 1-alil-1H-1,2,4-triazol (88)



O composto **88** foi obtido de acordo com o procedimento da seção 3.5.2.3 usando as seguintes quantidades: 1H-1,2,4-triazol (34 mg; 0,5 mmol, 1,0 eq.), acetato de alila (75 mg; 81  $\mu$ L; 0,75 mmol; 1,5 eq.),  $K_2CO_3$  (69 mg; 0,5 mmol; 1,0 eq.), 2% (m/m) TPGS-750-M/H<sub>2</sub>O (0,5 mL),  $[Pd(C_3H_5)Cl]_2$  (0,9 mg; 0,0025 mmol), DPEphos (2,7 mg; 0,005 mmol). O composto desejado foi obtido como um líquido incolor (30 mg, 55%).

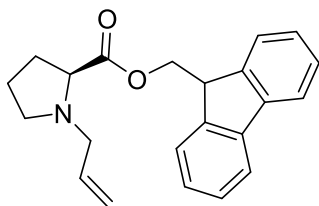
**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,3 (EtOAc: Hexanes; 8:2).

**<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$  (ppm): 4,72 (d,  $J$  = 5,8 Hz, 2H); 5,16-5,29 (m, 2H); 5,87-5,99 (m, 1H); 7,88 (s, 1H); 8,03 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C RMN (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$  (ppm): 52,0; 119,8; 131,2; 142,9; 151,9.

\* GAGOSZ, F.; ZARD, S. Z. Tin-Free Radial Sequences under Acidic Conditions. Convergent Access to Azole-Containing Structures. *Org. Lett.*, 4, 4345-4348, 2002.

#### (9H-fluoren-9-il)metil alil-L-prolinato (89)



O composto **89** foi obtido de acordo com o procedimento da seção 3.5.2.3 usando as seguintes quantidades: (9*H*-fluoren-9-il)metil L-prolinato (147 mg; 0,5 mmol, 1,0 eq.), acetato de alila (75 mg; 81  $\mu$ L; 0,75 mmol; 1,5 eq.),  $K_2CO_3$  (138 mg; 1,0 mmol; 2,0 eq.), 2% (m/m) TPGS-750-M/ $H_2O$  (0,5 mL), 2000 ppm Pd (40  $\mu$ L de solução estoque da seção 3.5.2.2). O composto desejado foi obtido como um líquido incolor (125 mg, 75%).

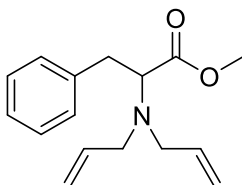
**CCD:** Rf = 0,3 (EtOAc: Hexano; 2:8).

**$^1H$  RMN (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7,74 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 7,59 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 7,38 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H); 7,30 (tdd,  $J = 7,4$  Hz, 2,2 Hz, 1,2 Hz, 1H); 5,87 (ddt,  $J = 17,1$  Hz, 10,1 Hz, 6,7 Hz, 1H) 5,13 (dq,  $J = 17,1$  Hz, 1,6 Hz, 1H); 5,05 (ddt,  $J = 10,1$  Hz, 2,0 Hz, 1,1 Hz, 1H); 4,47 (m, 2H); 4,20 (t,  $J = 6,7$  Hz, 1H); 3,23 (m, 2H); 3,05 (m, 2H); 2,38 (m, 1H); 2,07 (m, 1H); 1,84 (m, 2H); 1,75 (m, 1H).

**$^{13}C$  RMN (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):** 174,2; 143,7; 141,3; 135,4; 127,7; 127,1; 125,1; 120,0; 117,3; 66,0; 64,9; 57,4; 53,2; 46,9; 29,4; 23,1.

**HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :**  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{23}H_{23}NO_2$  334,1807; encontrado 334,1801.

### Metil dialilfenilalaninato (**91**)



O composto **91** foi obtido de acordo com o procedimento da seção 3.5.2.3 usando as seguintes quantidades: metil fenilalaninato (90 mg; 0,5 mmol, 1,0 eq.), acetato de alila (75 mg; 81  $\mu$ L; 0,75 mmol; 1,5 eq.),  $K_2CO_3$  (138 mg; 1,0 mmol; 2,0 eq.), 2% (m/m)

TPGS-750-M/H<sub>2</sub>O (0,5 mL), [Pd(C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub> (0,9 mg; 0,0025 mmol), DPEphos (2,7 mg; 0,005 mmol). O composto desejado foi obtido como um líquido incolor (91 mg, 70%).

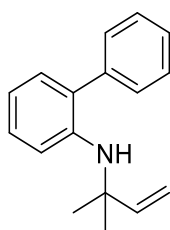
**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,5 (EtOAc: Hexanes; 1:9).

**<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 7,27-7,23 (m, 2H); 7,19-7,15 (m, 3H); 5,68 (dddd, J = 17,3 Hz; 10,1 Hz; 7,3 Hz; 5,1 Hz, 2H); 5,16-5,11 (m, 2H); 5,07 (dq, J = 10,1 Hz; J = 1,5 Hz, 2H); 3,71 (dd, J = 8,1 Hz; 7,1 Hz, 1H); 3,62 (s, 3H); 3,37 (ddt, J = 14,5 Hz; 5,1 Hz; 1,8 Hz, 2H); 3,11-3,02 (m, 3H); 2,88 (dd, J = 13,6 Hz; 7,0 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C RMN (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 173,0; 138,5; 136,3; 123,0; 128,1; 126,2; 117,1; 63,8; 53,5; 51,0; 35,7.

\* YANG, Q.; XIAO, W.-J.; YU, Z. Lewis Acid Assisted Ring-Closing Metathesis of Chiral Diallylamines: An Efficient Approach to Enantiopure Pyrrolidine derivatives. **Org. Lett.**, 7, 871-874, 2005.

#### ***N*-(2-metilbut-3-em-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-amina (92)**

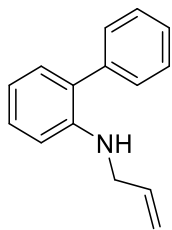


O composto **92** foi obtido de acordo com o procedimento da seção 3.5.2.3 usando as seguintes quantidades: [1,1'-bifenil]-2-amina (85 mg; 0,5 mmol, 1,0 eq.), acetato de prenilo (96 mg; 105μL; 0,75 mmol; 1,5 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (69 mg; 0,5 mmol; 1,0 eq.), 2% (m/m) TPGS-750-M/H<sub>2</sub>O (0,5 mL), [Pd(C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub> (0,9 mg; 0,0025 mmol), DPEphos (2,7 mg; 0,005 mmol). O composto desejado foi obtido como um líquido amarelo (50 mg, 42%).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,6 (EtOAc: Hexano; 0,5:9,5);

**<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 7,47-7,39 (m, 4H); 7,35 (sst, J = 8,7 Hz; 6,9 Hz; 1,5 Hz, 1H); 7,13 (ddd, J = 8,3 Hz; 7,3 Hz; 1,7 Hz, 1H); 7,07 (dd, J = 7,4 Hz; 1,7 Hz, 1H); 6,94 (dd, J = 8,1 Hz; 1,1 Hz, 1H); 6,74 (td, J = 7,4 Hz; 1,1 Hz, 1H); 6,00 (dd, J = 17,5 Hz; 10,6 Hz, 1H); 5,19 (dd, J = 17,5 Hz; 1,2 Hz, 1H); 5,11 (dd, J = 10,7 Hz; 1,1 Hz, 1H); 4,05 (s, 1H); 1,27 (s, 6H).

#### ***N*-Alil-[1,1'-bifenil]-2-amina (93)**



O composto **93** foi obtido de acordo com o procedimento da seção 3.5.2.3 usando as seguintes quantidades: [1,1'-bifenil]-2-amina (85 mg; 0,5 mmol, 1,0 eq.), acetato de alila (75 mg; 81  $\mu$ L; 0,75 mmol; 1,5 eq.),  $K_2CO_3$  (69 mg; 0,5 mmol; 1,0 eq.), 2% (m/m) TPGS-750-M/ $H_2O$  (0,5 mL),  $[Pd(C_3H_5)Cl]_2$  (0,9 mg; 0,0025 mmol), DPEphos (2,7 mg; 0,005 mmol). O composto desejado foi obtido como um líquido incolor (42 mg, 40%).

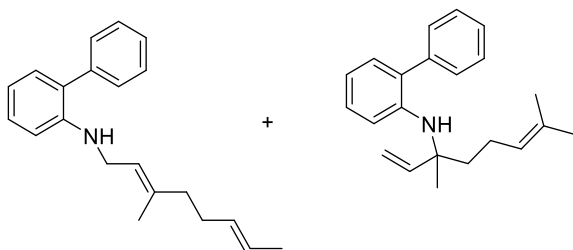
**CCD:**  $R_f = 0,4$  (EtOAc: Hexano; 0,5:9,5).

**$^1H$  RMN (600 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  (ppm): 7,48-7,43 (m, 4H); 7,39-7,34 (m, 1H); 7,26-7,21 (m, 1H); 7,11 (dd,  $J = 7,4$  Hz; 1,7 Hz, 1H); 6,78 (td,  $J = 7,4$  Hz; 1,1 Hz, 1H); 6,70 (dd,  $J = 8,2$  Hz, 1,1 Hz, 1H); 5,900 (ddt,  $J = 17,2$  Hz; 10,3 Hz; 5,1 Hz, 1H); 5,22 (dq,  $J = 17,2$  Hz, 1,7 Hz, 1H); 5,12 (dq,  $J = 10,3$  Hz; 1,6 Hz, 1H); 4,10 (s, NH); 3,76 (dq,  $J = 5,2$  Hz; 1,8 Hz, 2H).

**$^{13}C$  RMN (150 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  (ppm): 144,8; 139,5; 135,4; 130,2; 129,4; 128,9; 128,6; 127,7; 127,2; 117,1; 115,9; 110,7; 46,4.

\*Murphy, J. A.; Rasheed, F.; Gastald, S.; Ravishanker, Lewis, N.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 10, 1549, 1997.

### Mistura de (*E*)-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-amina e *N*-(3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-amina (**95** e **96**)



Os compostos **95** e **96** foram obtidos de acordo com o procedimento da seção 3.5.2.3 usando as seguintes quantidades: [1,1'-bifenil]-2-amina (85 mg; 0,5 mmol, 1,0 eq.),

geranil metil carbonato (159 mg; 0,75 mmol; 1,5 eq.),  $K_2CO_3$  (69 mg; 0,5 mmol; 1,0 eq.), 2% (m/m) TPGS-750-M/ $H_2O$  (0,5 mL),  $[Pd(C_3H_5)Cl]_2$  (0,9 mg; 0,0025 mmol), DPEphos (2,7 mg; 0,005 mmol). Os compostos desejados foram obtidos em mistura de seus isômeros lineares e ramificados na proporção de 1:1 como um líquido amarelo (105 mg, 69%).

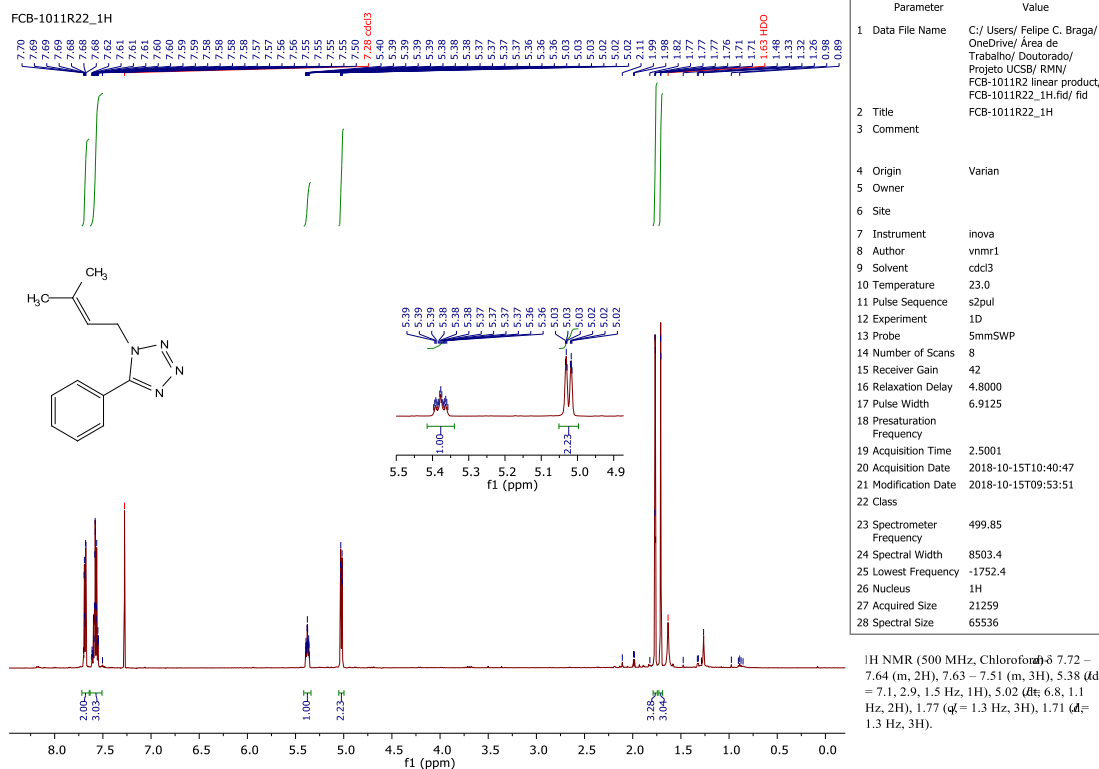
**CCD:** Rf = 0,61/0,65 (EtOAc: Hexano; 0,5:9,5).

**$^1H$  RMN (600 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  (ppm): 7,47 (m, 8H); 7,37 (m, 2H); 7,27 (td,  $J = 7,8$ Hz; 1,7 Hz, 1H); 7,14 (ddd,  $J = 15,2$  Hz; 8,2 Hz; 1,7 Hz, 2H); 7,09 (dd,  $J = 7,5$  Hz; 1,7 Hz, 1H); 6,97 (dd,  $J = 8,3$  Hz; 1,1 Hz, 1H); 6,80 (td,  $J = 7,4$  Hz; 1,1 Hz, 1H); 6,75 (m, 2H); 5,98 (dd,  $J = 17,8$  Hz; 10,5 Hz, 1H); 5,27 (tt,  $J = 5,0$  Hz; 2,5 Hz, 1H); 5,20 (dd,  $J = 14,2$  Hz; 2,5 Hz, 2H); 5,09 (m, 1H); 5,04 (m, 1H); 4,08 (s, 1H); 3,95 (s, 1H); 3,73 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H); 2,10 (m, 2H); 2,03 (m, 2H); 1,89 (m, 2H); 1,69 (m, 5H); 1,66 (s, 3H); 1,61 (s, 3H); 1,49 (s, 3H); 1,39 (s, 3H).

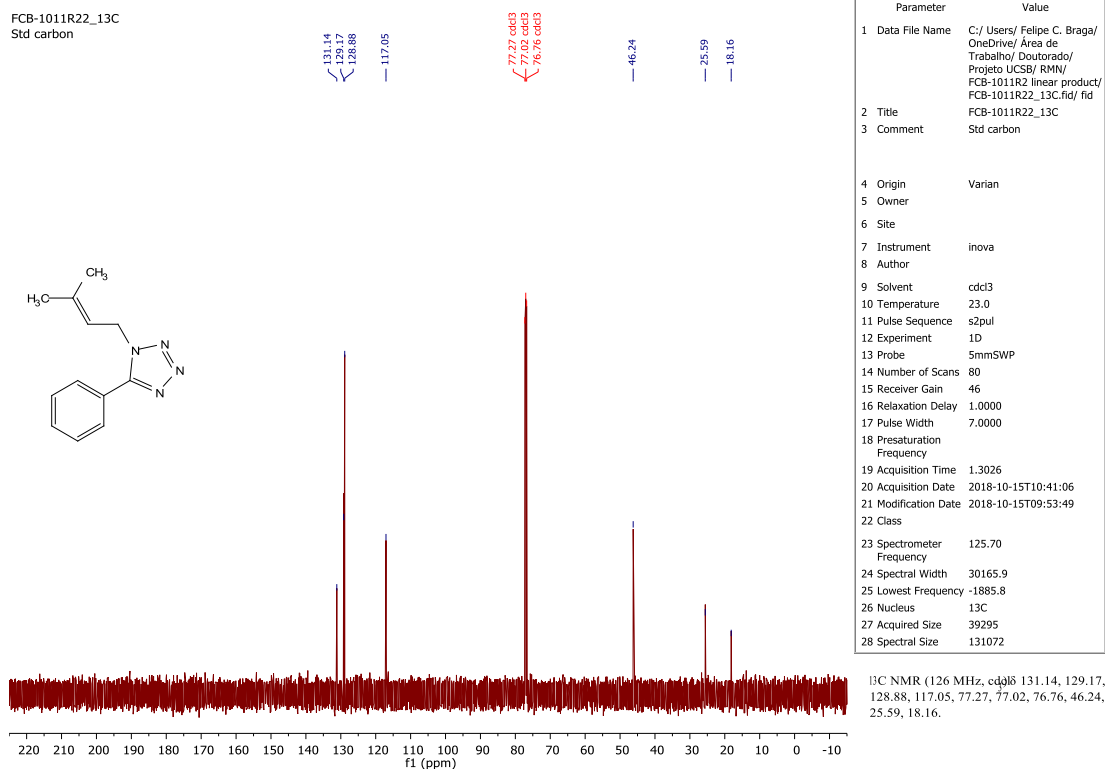
**$^{13}C$  RMN (150 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  (ppm): 145,4; 145,3; 143,5; 139,9; 139,6; 138,6; 131,8; 131,6; 130,2; 130,2; 129,5; 129,4; 128,9; 128,9; 128,7; 128,7; 127,8; 127,7; 127,2; 127,1; 123,9; 123,8; 121,8; 116,9; 116,7; 114,0; 113,5; 110,7; 57,1; 42,1; 41,6; 39,5; 26,4; 25,7; 25,7; 24,3; 22,2; 17,7; 17,5; 16,4.



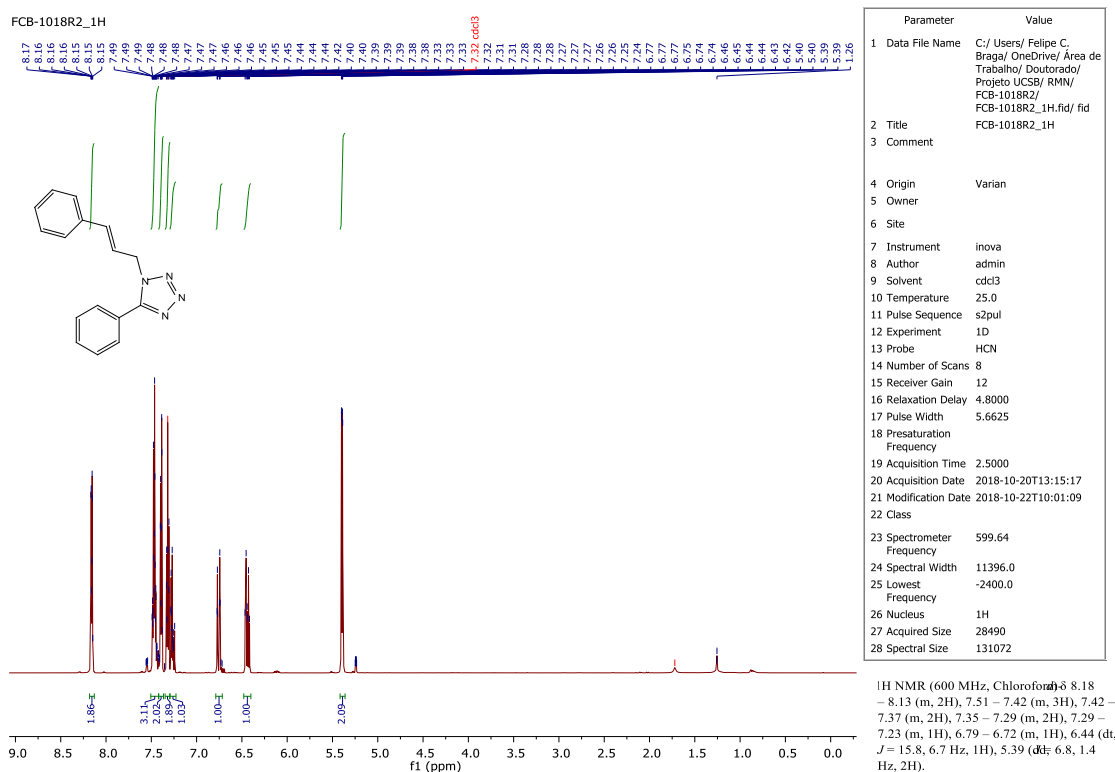
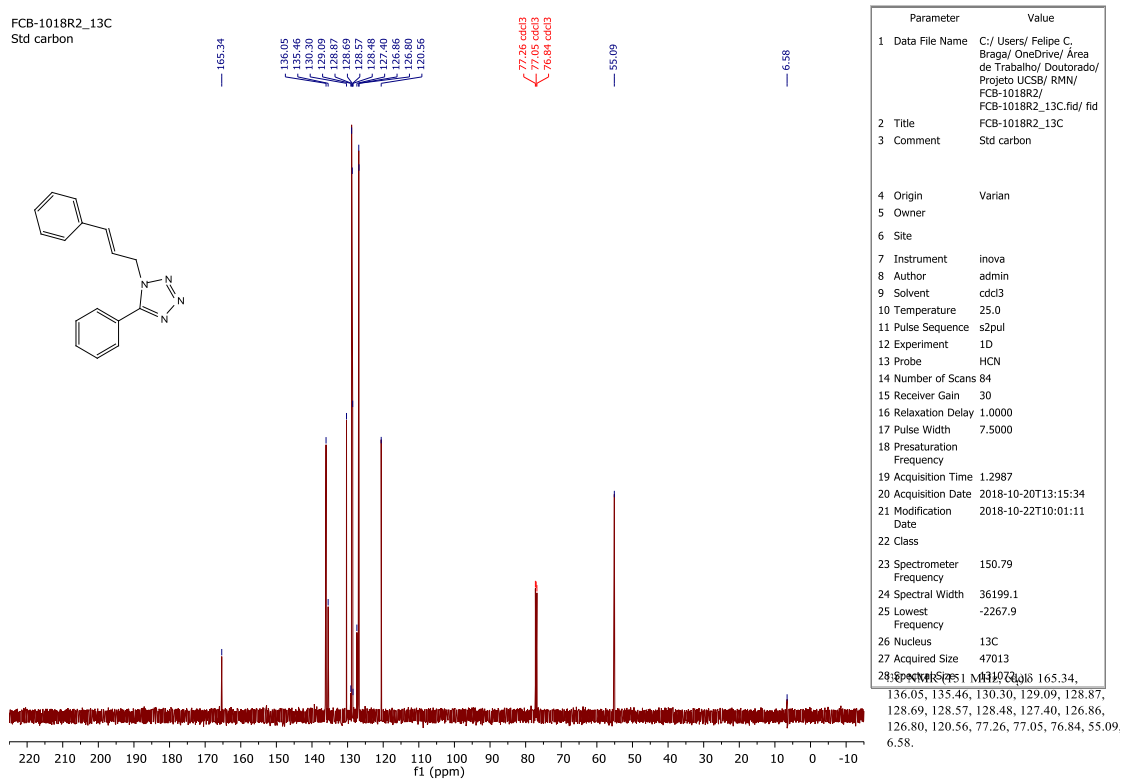
## 4.6 Espectros

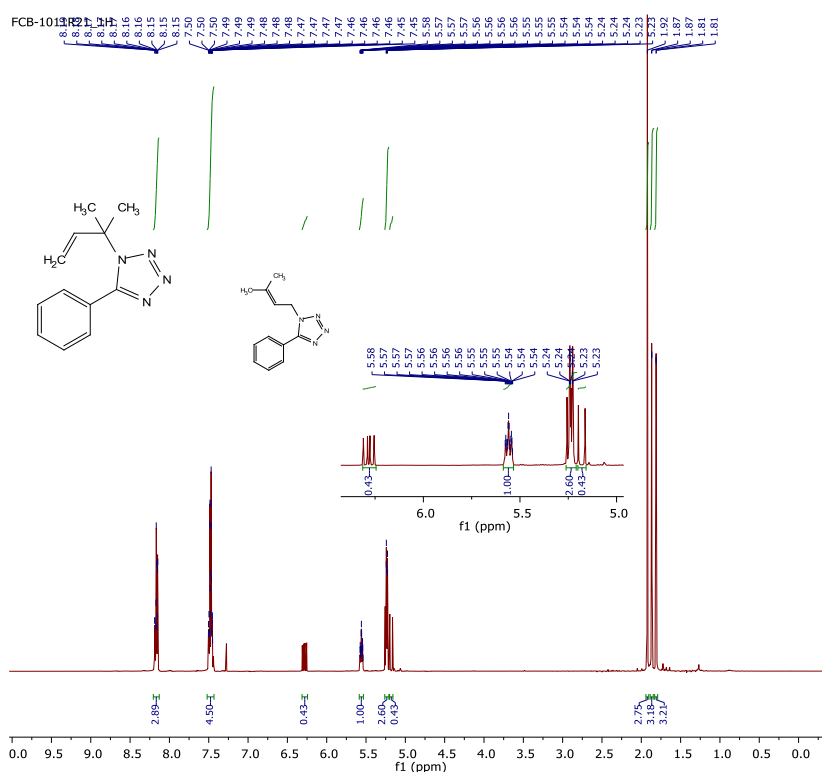


Espectro 63. Espectro de RMN de 1H do 1-(3-Metil-2-butenil)-5-fenil-1H-1,2,3,4-tetrazol (84).



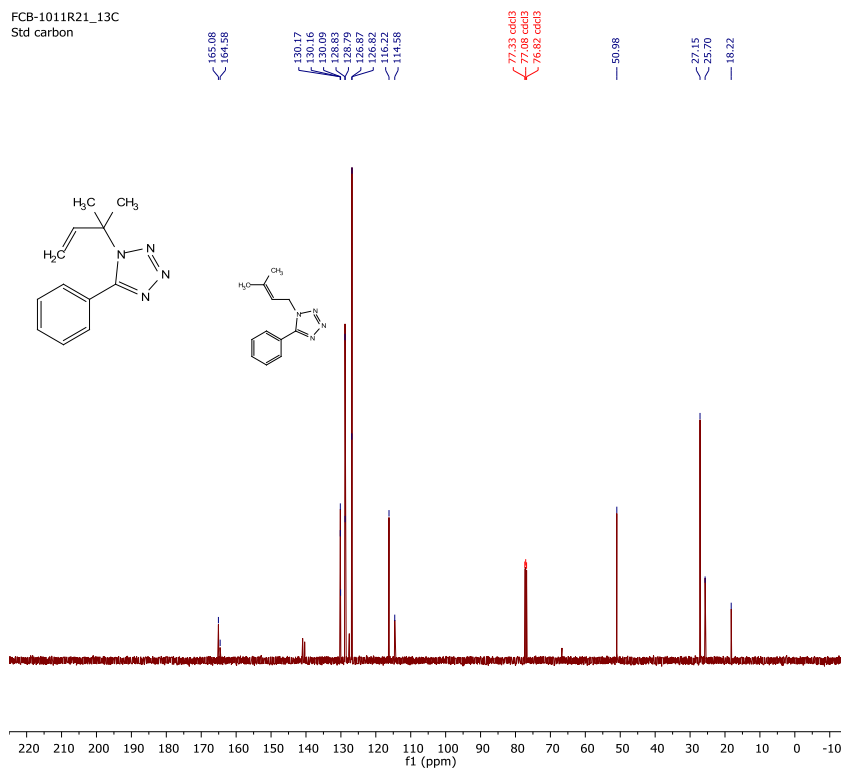
Espectro 64. Espectro de RMN de 13C do 1-(3-Metil-2-butenil)-5-fenil-1H-1,2,3,4-tetrazol (84).

Espectro 65. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1-cinamil-5-fenil-1H-tetrazol (80).Espectro 66. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-cinamil-5-fenil-1H-tetrazol (80).



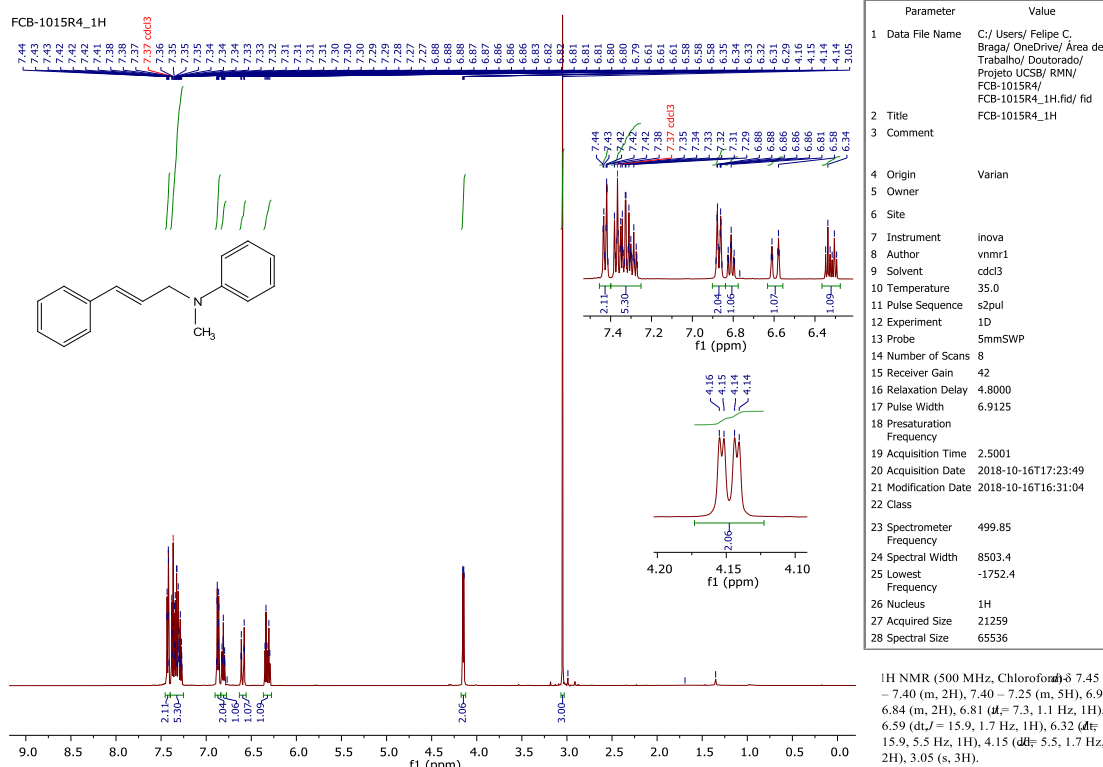
Parameter	Value
1 Data File Name	C:/Users/Felipe C. Braga/OneDrive/Área de Trabalho/Doutorado/Projeto UCSB/RMN/FCB-1011R21_linear+branched_products/FCB-1011R21_1H.fid/ fid
2 Title	FCB-1011R21_1H
3 Comment	
4 Origin	Varian
5 Owner	
6 Site	
7 Instrument	inova
8 Author	vmr1
9 Solvent	cdcl3
10 Temperature	23.0
11 Pulse Sequence	s2pul
12 Experiment	1D
13 Probe	5mmSWP
14 Number of Scans	8
15 Receiver Gain	30
16 Relaxation Delay	4.8000
17 Pulse Width	6.9125
18 Presaturation Frequency	
19 Acquisition Time	2.5001
20 Acquisition Date	2018-10-15T10:34:41
21 Modification Date	2018-10-15T09:53:48
22 Class	
23 Spectrometer Frequency	499.85
24 Spectral Width	8503.4
25 Lowest Frequency	-1752.4
26 Nucleus	1H
27 Acquired Size	21259
28 Spectral Size	65536

**Espectro 67.** Espectro de RMN de 1H da mistura de 1-(3-Metil-2-butenil)-5-fenil-1H-1,2,3,4-tetrazol e 1-(2-metilbut-3-en-2-il)-5-fenil-1H-tetrazol (85).

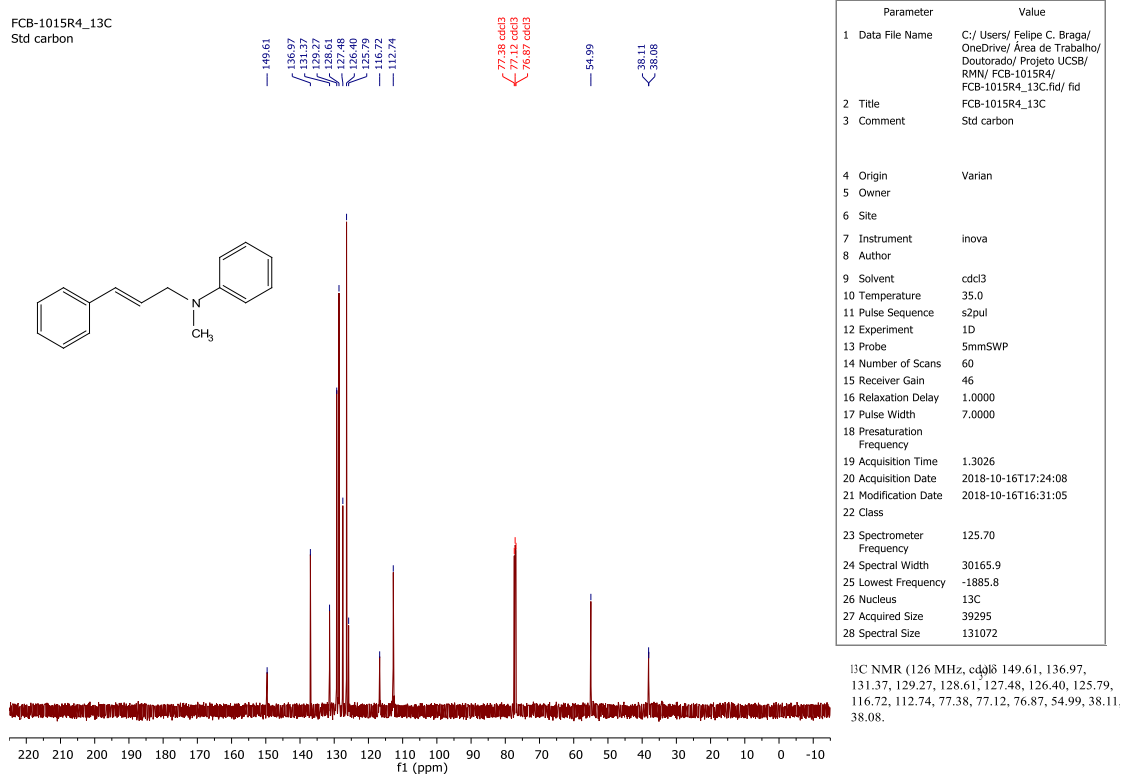


Parameter	Value
1 Data File Name	C:/Users/Felipe C. Braga/OneDrive/Área de Trabalho/Doutorado/Projeto UCSB/RMN/FCB-1011R21_linear+branched_products/FCB-1011R21_13C.fid/ fid
2 Title	FCB-1011R21_13C
3 Comment	Std carbon
4 Origin	Varian
5 Owner	
6 Site	
7 Instrument	inova
8 Author	
9 Solvent	cdcl3
10 Temperature	23.0
11 Pulse Sequence	s2pul
12 Experiment	1D
13 Probe	5mmSWP
14 Number of Scans	44
15 Receiver Gain	46
16 Relaxation Delay	1.0000
17 Pulse Width	7.0000
18 Presaturation Frequency	
19 Acquisition Time	1.3026
20 Acquisition Date	2018-10-15T10:35:12
21 Modification Date	2018-10-15T09:53:46
22 Class	
23 Spectrometer Frequency	125.70
24 Spectral Width	30165.9
25 Lowest Frequency	-1885.8
26 Nucleus	13C
27 Acquired Size	39295
28 Spectral Size	131072

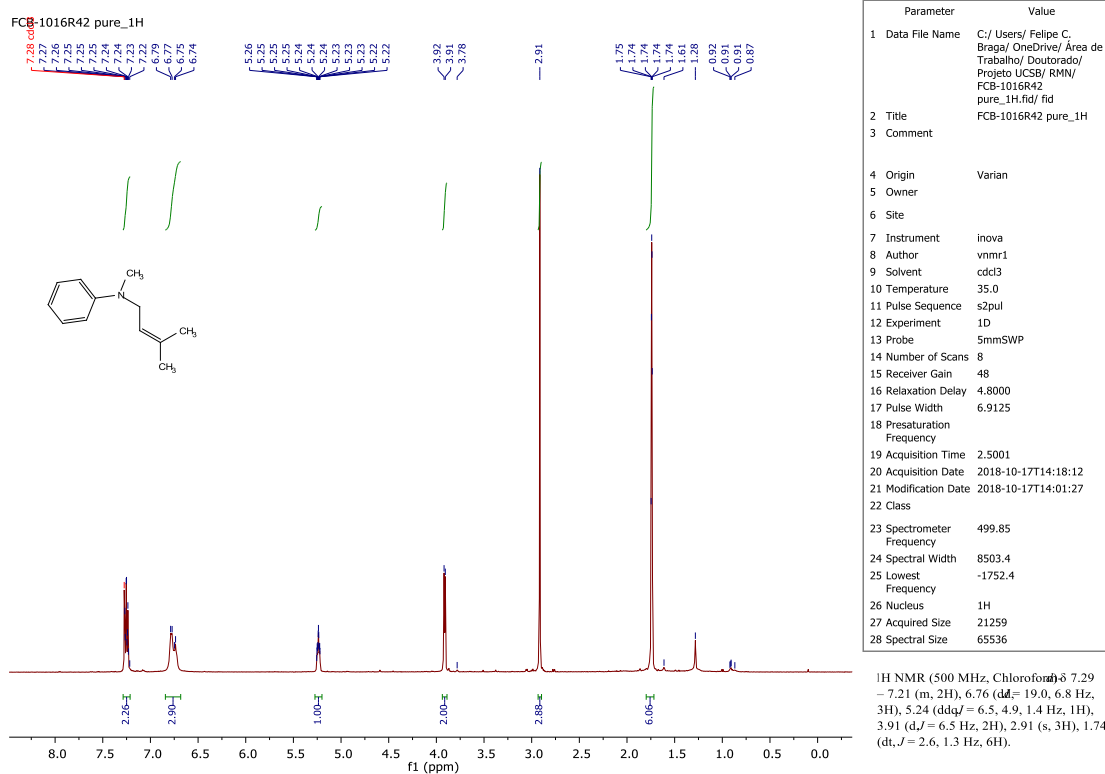
**Espectro 68.** Espectro de RMN de 13C da mistura de 1-(3-Metil-2-butenil)-5-fenil-1H-1,2,3,4-tetrazol e 1-(2-metilbut-3-en-2-il)-5-fenil-1H-tetrazol (85).



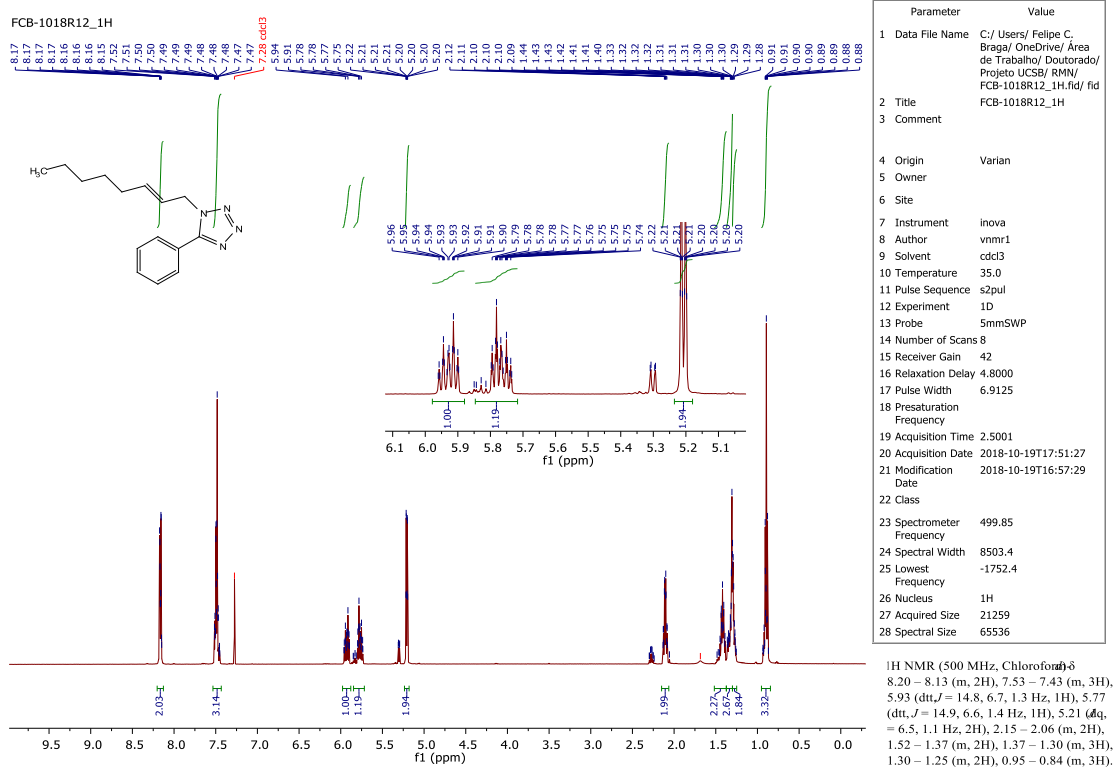
**Espectro 69.** Espectro de RMN de 1H da N-cinamil-N-metilanilina (79).



**Espectro 70.** Espectro de RMN de 13C da N-cinamil-N-metilanilina (79).

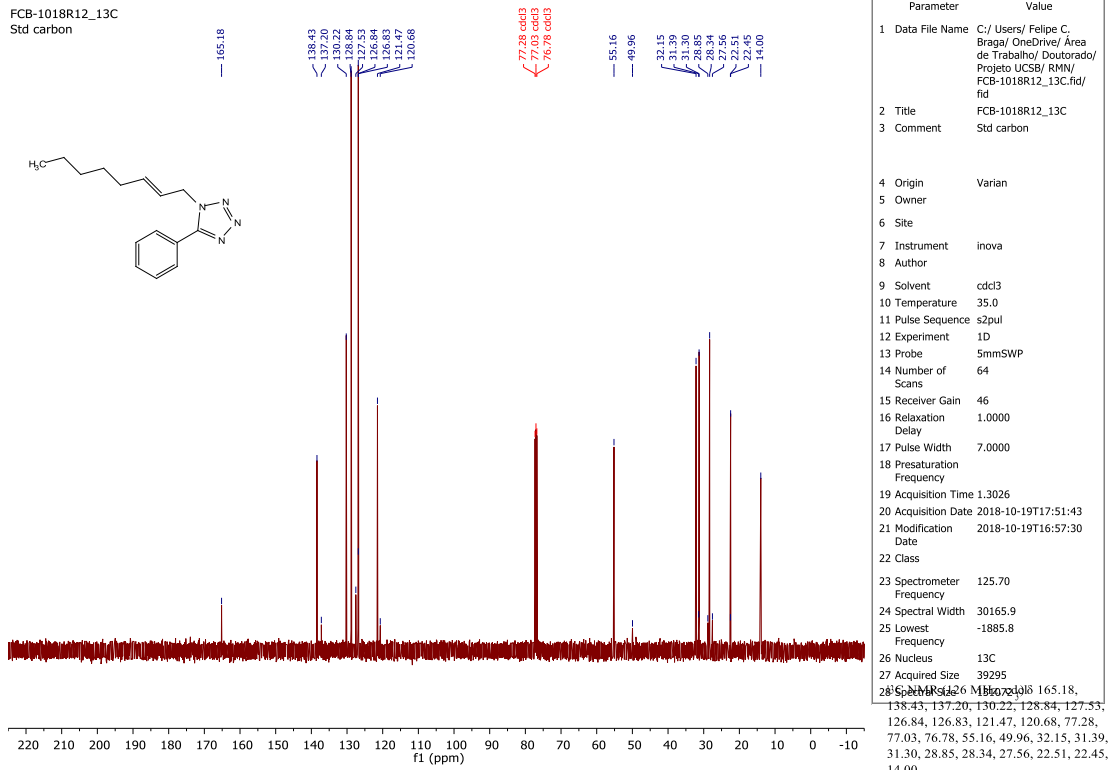


Espectro 71. Espectro de RMN de 1H da N-Metil-N-(3-metilbut-2-en-1-il)anilina (83).



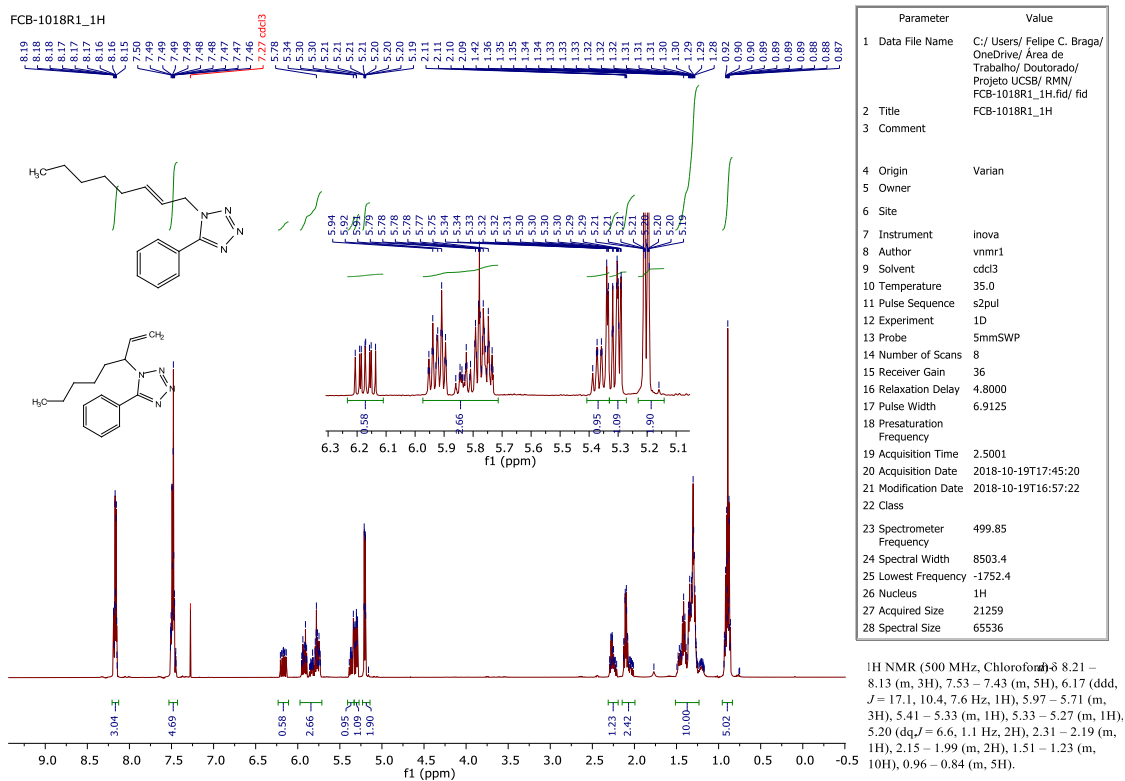
Espectro 72. Espectro de RMN de 1H do (E)-1-(oct-2-en-1-il)-5-fenil-1H-tetrazol (81).

FCB-1018R12\_13C  
Std carbon

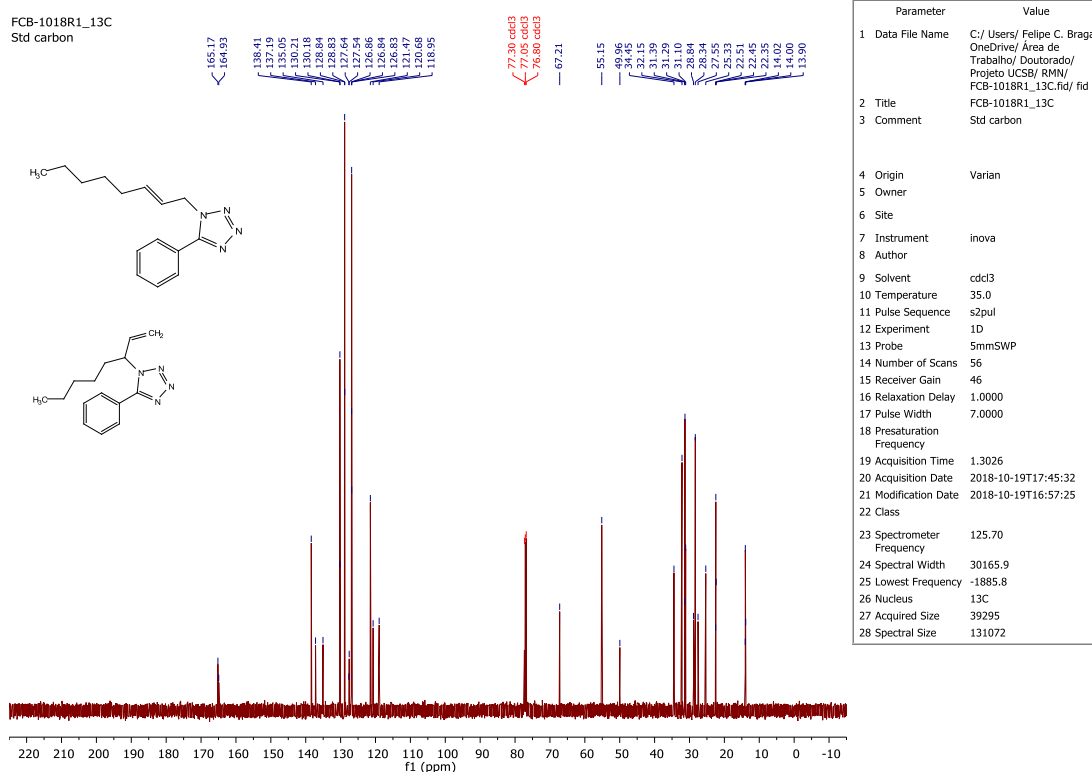


**Espectro 73.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do (E)-1-(oct-2-en-1-il)-5-fenil-1H-tetrazol (81).

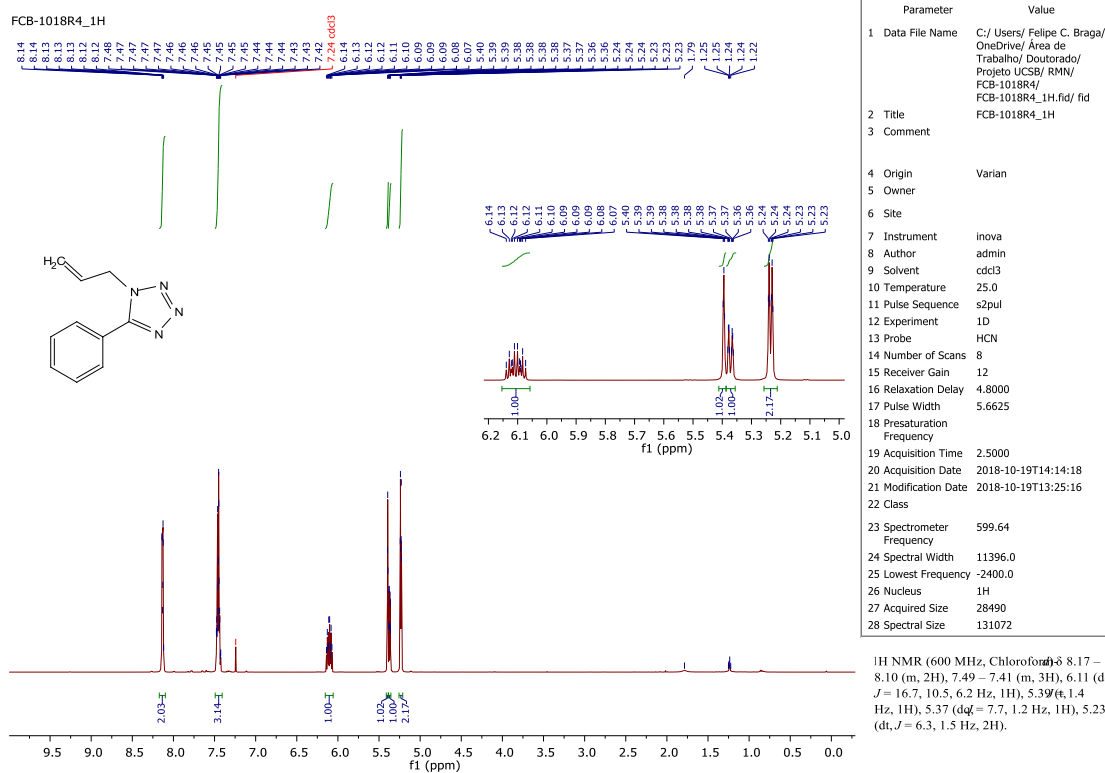
FCB-1018R1\_1H



**Espectro 74.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura de (E)-1-(oct-2-en-1-il)-5-fenil-1H-tetrazol e 1-(oct-1-en-3-il)-5-fenil-1H-tetrazol (81 e 82).

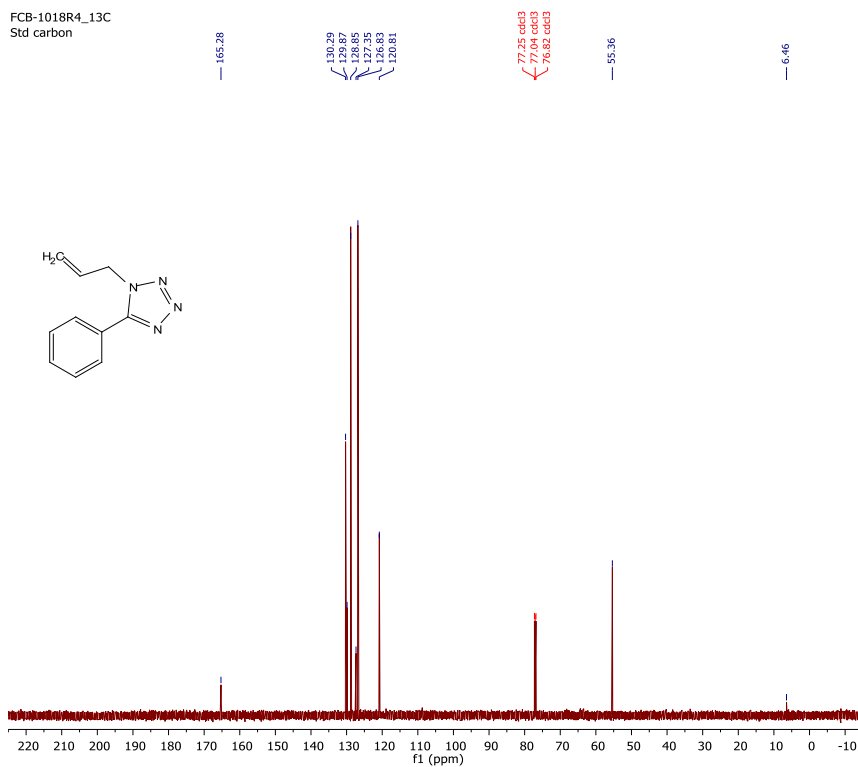


**Espectro 75.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da mistura de (E)-1-(oct-2-en-1-il)-5-fenil-1H-tetrazol e 1-(oct-1-en-3-il)-5-fenil-1H-tetrazol (81 e 82).



**Espectro 76.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1-Alil-5-fenil-1H-tetrazol (86).

FCB-1018R4\_13C  
Std carbon

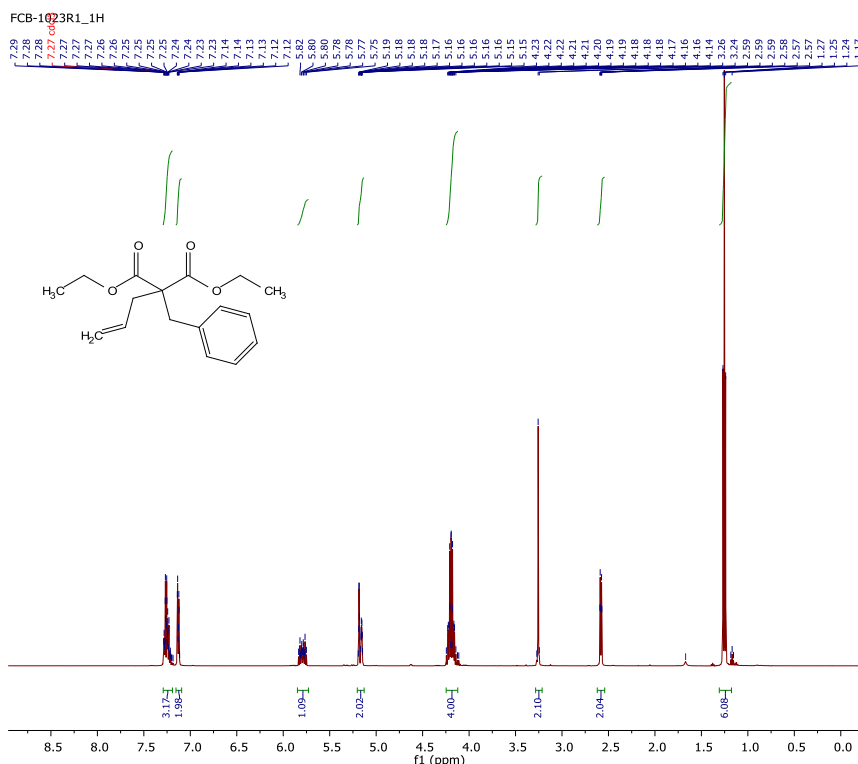


Parameter	Value
1 Data File Name	C:/Users/Felipe C. Braga/OneDrive/Área de Trabalho/ Doutorado/ Projeto UCSB/ RMN/ FCB-1018R4/ FCB-1018R4_13C.fid/ fid
2 Title	FCB-1018R4_13C
3 Comment	Std carbon
4 Origin	Varian
5 Owner	
6 Site	
7 Instrument	inova
8 Author	admin
9 Solvent	cdcl3
10 Temperature	25.0
11 Pulse Sequence	s2pul
12 Experiment	1D
13 Probe	HCN
14 Number of Scans	96
15 Receiver Gain	30
16 Relaxation Delay	1.0000
17 Pulse Width	7.5000
18 Presaturation	
Frequency	
19 Acquisition Time	1.2987
20 Acquisition Date	2018-10-19T14:14:36
21 Modification Date	2018-10-19T13:25:17
22 Class	
23 Spectrometer	150.79
Frequency	
24 Spectral Width	36199.1
25 Lowest	-2267.9
Frequency	
26 Nucleus	13C
27 Acquired Size	47013
28 Spectral Size	131072

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, cdcl<sub>3</sub>) 165.28, 130.29, 129.87, 128.85, 127.35, 126.83, 120.81, 77.25, 77.04, 76.82, 55.36, 6.46.

**Espectro 77.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do 1-Alil-5-fenil-1H-tetrazol (86).

FCB-1023R1\_1H



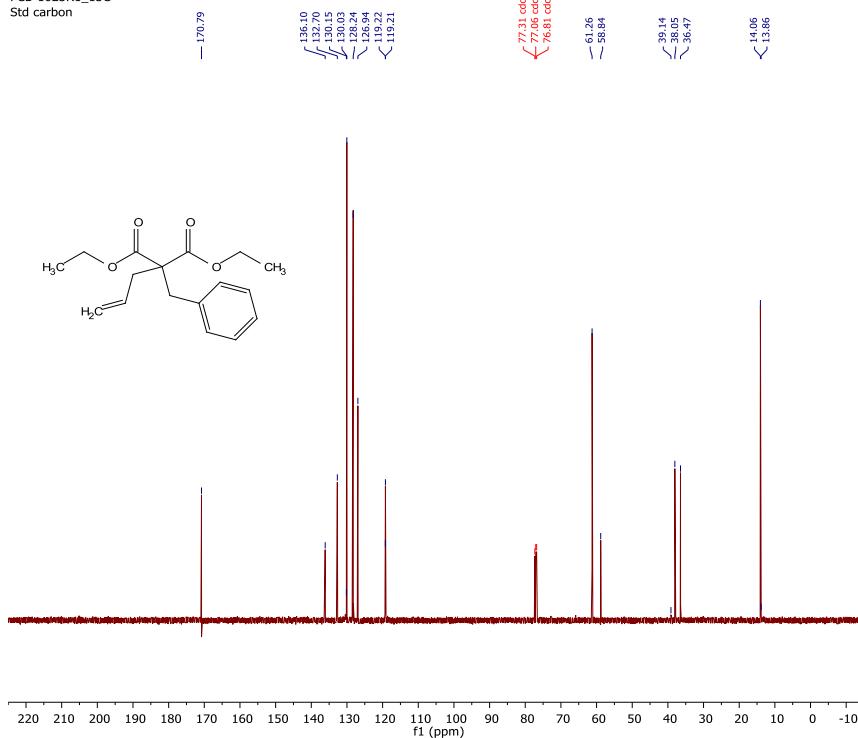
Parameter	Value
1 Data File Name	C:/Users/Felipe C. Braga/OneDrive/Área de Trabalho/ Doutorado/ Projeto UCSB/ RMN/ FCB-1023R1/ FCB-1023R1_1H.fid/ fid
2 Title	FCB-1023R1_1H
3 Comment	
4 Origin	Varian
5 Owner	
6 Site	
7 Instrument	inova
8 Author	vnmr1
9 Solvent	cdcl3
10 Temperature	35.0
11 Pulse Sequence	s2pul
12 Experiment	1D
13 Probe	5mmSWP
14 Number of Scans	8
15 Receiver Gain	32
16 Relaxation Delay	4.8000
17 Pulse Width	6.9125
18 Presaturation	
Frequency	
19 Acquisition Time	2.5001
20 Acquisition Date	2018-10-25T13:45:57
21 Modification Date	2018-10-25T12:52:29
22 Class	
23 Spectrometer	499.85
Frequency	
24 Spectral Width	8503.4
25 Lowest	-1752.4
Frequency	
26 Nucleus	1H
27 Acquired Size	21259
28 Spectral Size	65536

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-d) 7.29 – 7.19 (m, 3H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 5.85 – 5.73 (m, 1H), 5.20 – 5.13 (m, 2H), 4.25 – 4.12 (m, 4H), 3.26 (s, 2H), 2.58 (dt, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

**Espectro 78.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do Dietil 2-alil-2-benzilmalonato (87).



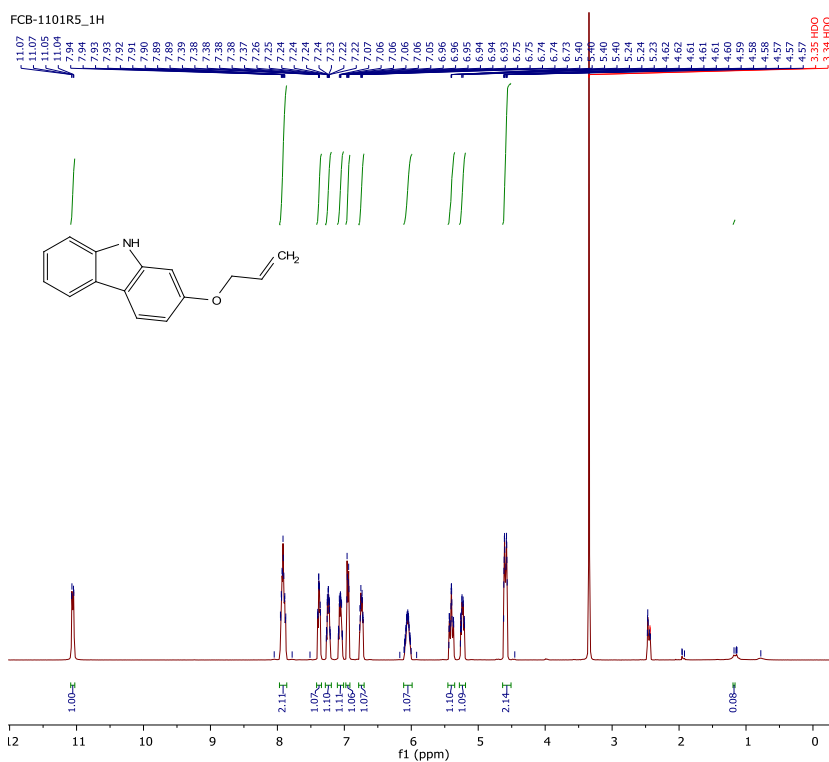
FCB-1023R1\_13C  
Std carbon



Parameter	Value
1 Data File Name	C:/Users/Felipe C. Braga/OneDrive/Área de Trabalho/Doutorado/Projeto UCSB/RMN/FCB-1023R1/FCB-1023R1_13C.fid/ fid
2 Title	FCB-1023R1_13C
3 Comment	Std carbon
4 Origin	Varian
5 Owner	
6 Site	
7 Instrument	inova
8 Author	
9 Solvent	cdcl3
10 Temperature	35.0
11 Pulse Sequence	s2pul
12 Experiment	1D
13 Probe	5mmSWP
14 Number of Scans	64
15 Receiver Gain	46
16 Relaxation Delay	1.0000
17 Pulse Width	7.0000
18 Presaturation Frequency	
19 Acquisition Time	1.3026
20 Acquisition Date	2018-10-25T13:46:15
21 Modification Date	2018-10-25T12:52:28
22 Class	
23 Spectrometer Frequency	125.70
24 Spectral Width	30165.9
25 Lowest Frequency	-1885.8
26 Nucleus	13C
27 Acquired Size	39295
28 Spectral Size	131072

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 170.79, 136.10, 132.70, 130.15, 130.03, 128.24, 126.94, 119.22, 119.21, 77.31, 77.06, 76.81, 61.26, 58.84, 39.14, 38.05, 36.47, 14.06, 13.86.

### Espectro 79. Espectro de RMN de 13C do Dietil 2-aliil-2-benzilmalonato (87).

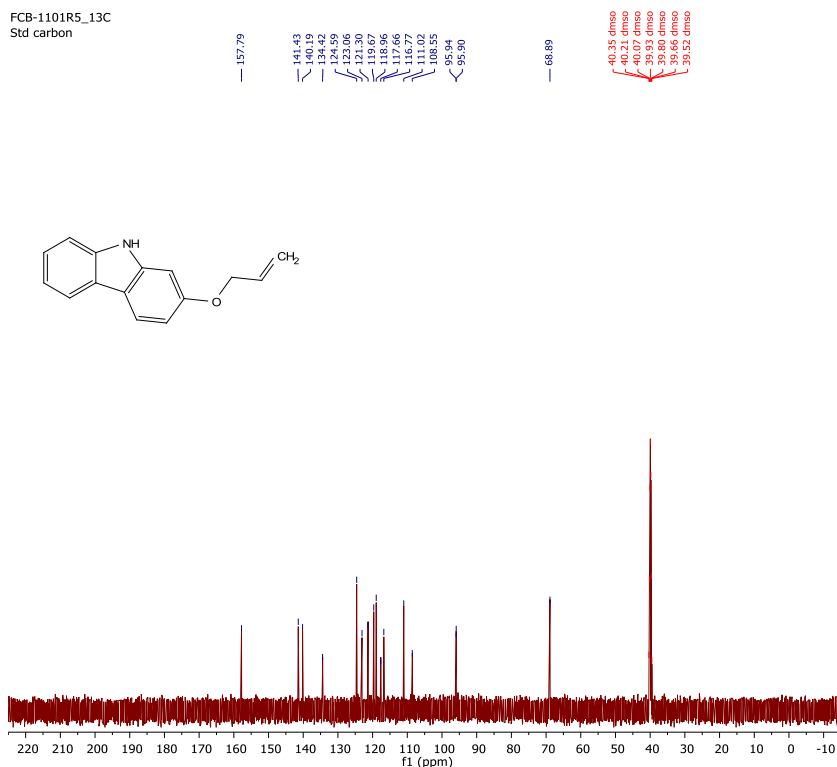


Parameter	Value
1 Data File Name	C:/Users/Felipe C. Braga/OneDrive/Área de Trabalho/Doutorado/Projeto UCSB/RMN/FCB-1101R5/FCB-1101R5_1H.fid/ fid
2 Title	FCB-1101R5_1H
3 Comment	
4 Origin	Varian
5 Owner	
6 Site	
7 Instrument	inova
8 Author	admin
9 Solvent	dmsd
10 Temperature	25.0
11 Pulse Sequence	s2pul
12 Experiment	1D
13 Probe	HCN
14 Number of Scans	8
15 Receiver Gain	22
16 Relaxation Delay	4.8000
17 Pulse Width	5.6625
18 Presaturation Frequency	
19 Acquisition Time	2.5000
20 Acquisition Date	2018-11-02T15:03:12
21 Modification Date	2018-11-02T14:12:50
22 Class	
23 Spectrometer Frequency	599.64
24 Spectral Width	11396.0
25 Lowest Frequency	-2400.0
26 Nucleus	1H
27 Acquired Size	28490
28 Spectral Size	131072

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.09 – 11.03 (m, 1H), 7.92 (dd, *t* = 22.1, 17.6, 10.9, 5.4 Hz, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 7.10 – 7.01 (m, 1H), 6.98 – 6.92 (m, 1H), 6.74 (dd, *t* = 17.5, 7.4, 1.9 Hz, 1H), 6.11 – 5.99 (m, 1H), 5.40 (ddd, *t* = 21.0, 14.7, 3.2, 1.6 Hz, 1H), 5.28 – 5.19 (m, 1H), 4.64 – 4.51 (m, 2H).

### Espectro 80. Espectro de RMN de 1H do 2-(Aliloxi)-9H-carbazol (90).

FCB-1101R5\_13C  
Std carbon

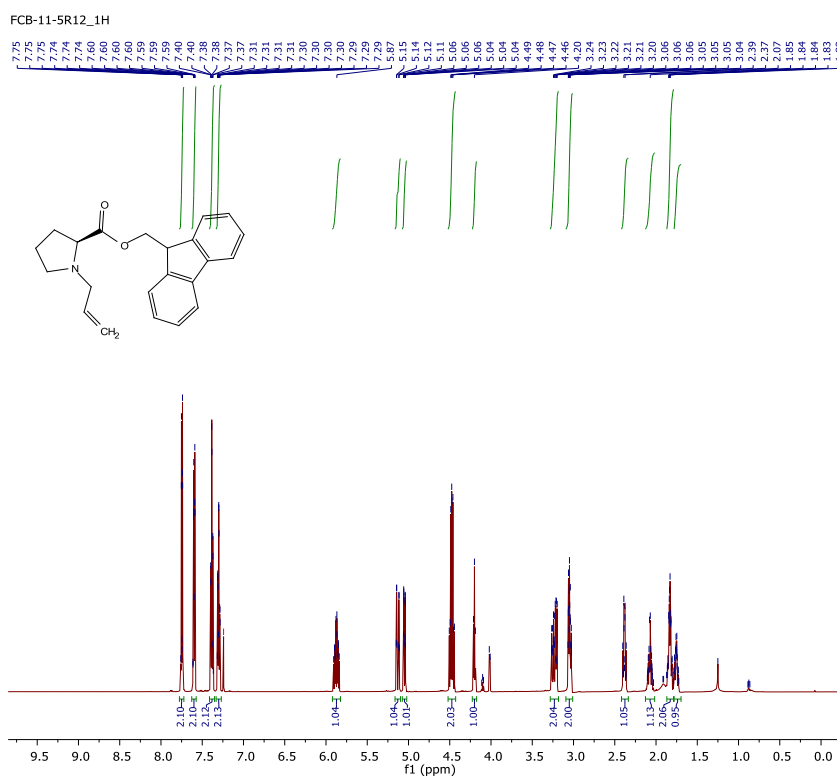


Parameter	Value
1 Data File Name	C:/Users/Felipe C. Braga/OneDrive/Área de Trabalho/ Doutorado/ Projeto UCSB/ RMN/ FCB-1101R5/ FCB-1101R5_13C.fid/ fid
2 Title	FCB-1101R5_13C
3 Comment	Std carbon
4 Origin	Varian
5 Owner	
6 Site	
7 Instrument	inova
8 Author	admin
9 Solvent	dms0
10 Temperature	25.0
11 Pulse Sequence	s2pul
12 Experiment	1D
13 Probe	HCN
14 Number of Scans	108
15 Receiver Gain	30
16 Relaxation Delay	1.0000
17 Pulse Width	7.5000
18 Presaturation Frequency	
19 Acquisition Time	1.2987
20 Acquisition Date	2018-11-02T15:03:30
21 Modification Date	2018-11-02T14:12:51
22 Class	
23 Spectrometer Frequency	150.79
24 Spectral Width	36199.1
25 Lowest Frequency	-2267.8
26 Nucleus	13C
27 Acquired Size	47013
28 Spectral Size	131072

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, dms0) 157.79, 141.43, 140.19, 134.42, 124.59, 123.06, 121.30, 119.67, 118.96, 117.66, 116.77, 111.02, 108.55, 95.94, 95.90, 68.89, 40.35, 40.21, 40.07, 39.93, 39.80, 39.66, 39.52.

**Espectro 81.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do 2-(Aliloxi)-9H-carbazol (90).

FCB-11-5R12\_1H

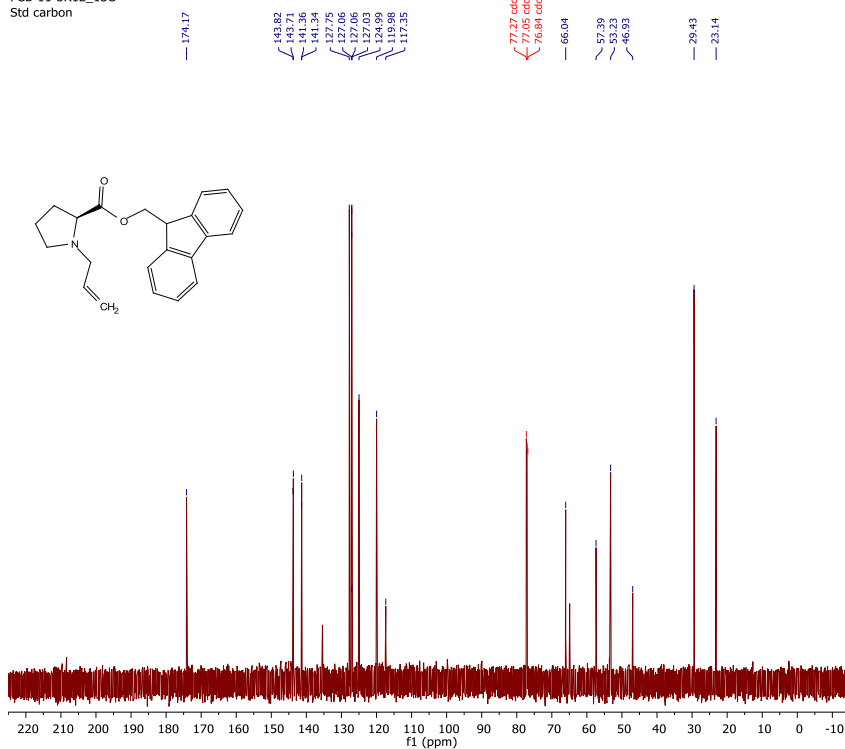


Parameter	Value
1 Data File Name	C:/Users/Felipe C. Braga/OneDrive/Área de Trabalho/ Doutorado/ Projeto UCSB/ RMN/ FCB-1105R1/ FCB-11-5R12_1H.fid/ fid
2 Title	FCB-11-5R12_1H
3 Comment	
4 Origin	Varian
5 Owner	
6 Site	
7 Instrument	inova
8 Author	admin
9 Solvent	cdcl3
10 Temperature	25.0
11 Pulse Sequence	s2pul
12 Experiment	1D
13 Probe	HCN
14 Number of Scans	8
15 Receiver Gain	22
16 Relaxation Delay	4.8000
17 Pulse Width	5.6625
18 Presaturation Frequency	
19 Acquisition Time	2.5000
20 Acquisition Date	2018-11-06T13:06:19
21 Modification Date	2018-11-06T13:20:57
22 Class	
23 Spectrometer Frequency	599.64
24 Spectral Width	11396.0
25 Lowest Frequency	-2400.0
26 Nucleus	1H
27 Acquired Size	28490

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, cdcl<sub>3</sub>) 7.75 (d, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 2H), 7.38 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 2H), 7.30 (ddd, *J* = 7.4, 2.2, 1.2 Hz, 2H), 5.92 – 5.82 (m, 1H), 5.13 (dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 5.05 (ddt, *J* = 10.1, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.43 (m, 2H), 4.20 (*t*, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.28 – 3.18 (m, 2H), 3.09 – 3.01 (m, 2H), 2.42 – 2.34 (m, 1H), 2.13 – 2.02 (m, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 2H), 1.75 (ddd, *J* = 12.4, 10.9, 6.0, 2.9 Hz, 1H).

**Espectro 82.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do (9H-fluoren-9-yl)metil alil-L-prolinato (89).

FCB-11-5R12\_13C  
Std carbon

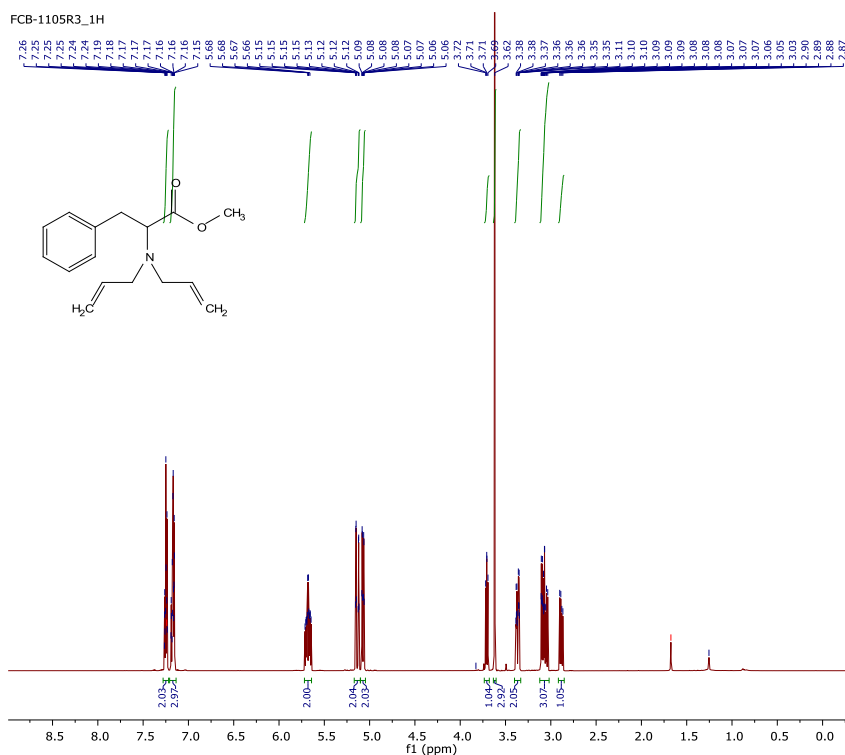


Parameter	Value
1 Data File Name	C:/Users/Felipe C. Braga/OneDrive/Área de Trabalho/Doutorado/Projeto UCSB/ RMN/FCB-1105R1/FCB-11-5R12_13C.fid/ fid
2 Title	FCB-11-5R12_13C
3 Comment	Std carbon
4 Origin	Varian
5 Owner	
6 Site	
7 Instrument	inova
8 Author	admin
9 Solvent	cdcl3
10 Temperature	25.0
11 Pulse Sequence	s2pul
12 Experiment	1D
13 Probe	HCN
14 Number of Scans	60
15 Receiver Gain	30
16 Relaxation Delay	1.0000
17 Pulse Width	7.5000
18 Presaturation Frequency	
19 Acquisition Time	1.2987
20 Acquisition Date	2018-11-06T13:06:35
21 Modification Date	2018-11-06T13:20:59
22 Class	
23 Spectrometer Frequency	150.79
24 Spectral Width	36199.1
25 Lowest Frequency	-2267.9
26 Nucleus	13C
27 Acquired Size	47013
28 Spectral Size	131072

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, cdcl<sub>3</sub>) 174.17, 143.82, 143.71, 141.36, 141.34, 127.75, 127.06, 127.03, 124.99, 119.98, 117.35, 77.27, 77.05, 76.84, 66.04, 57.39, 53.23, 46.93, 29.43, 23.14.

**Espectro 83.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do (9H-fluoren-9-yl)metil alil-L-prolinato (89).

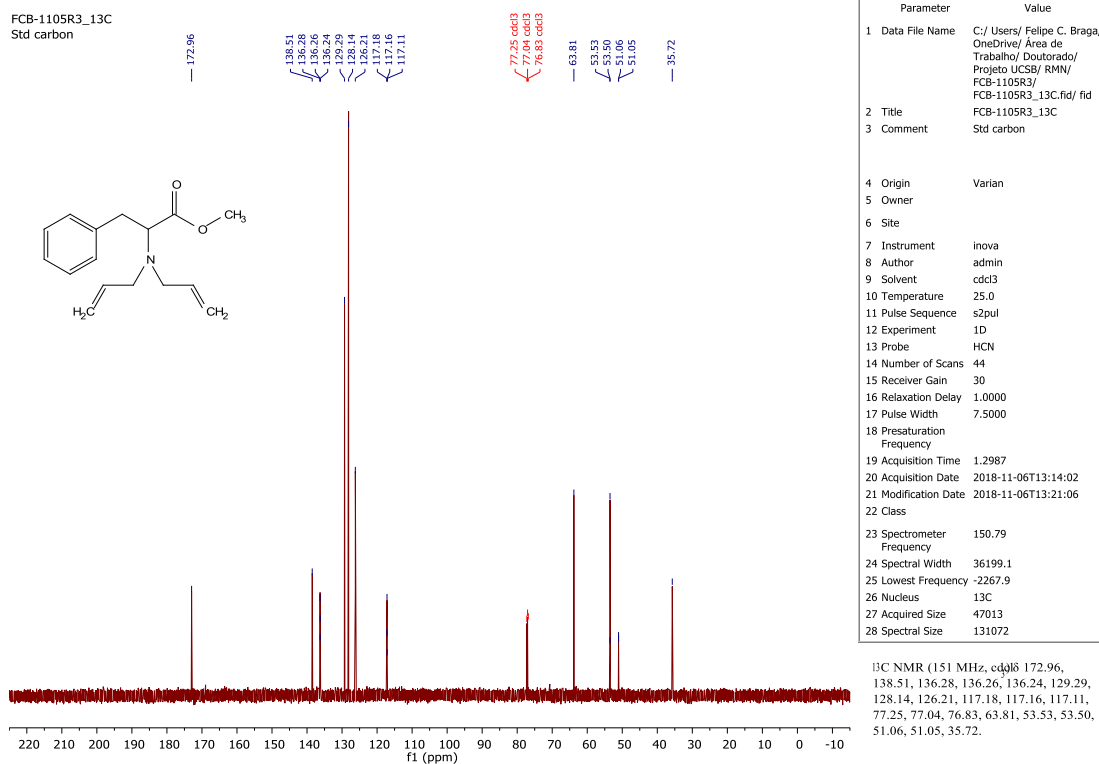
FCB-1105R3\_1H



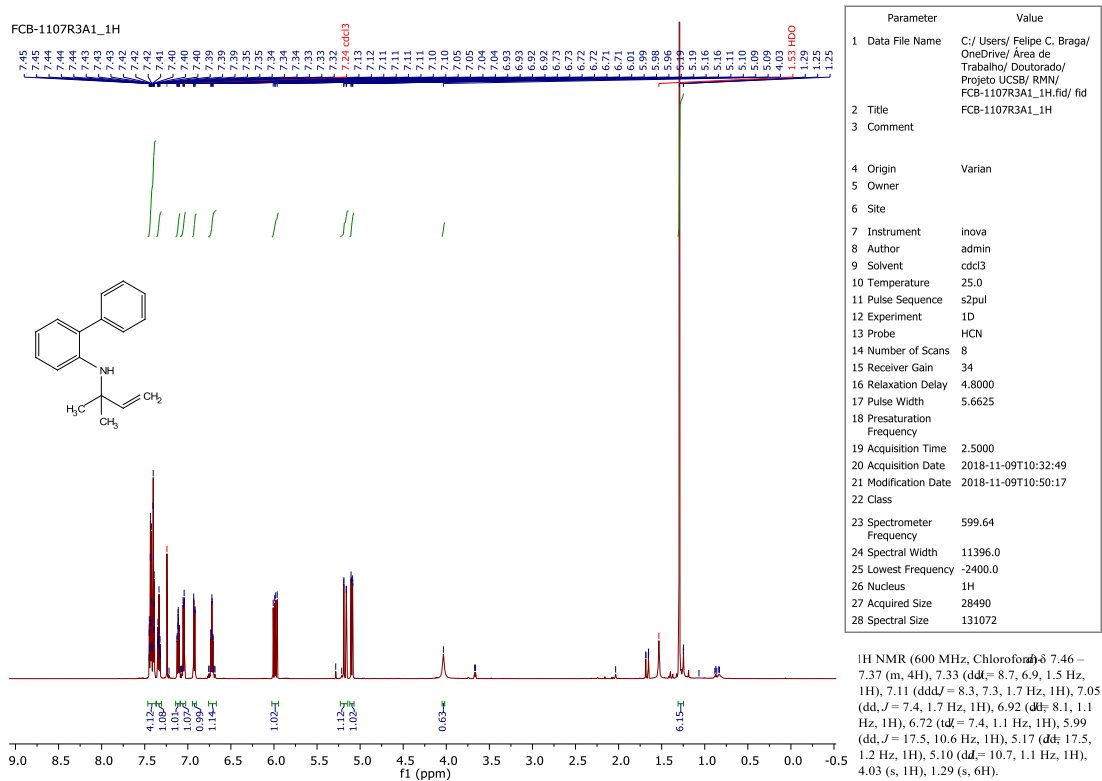
Parameter	Value
1 Data File Name	C:/Users/Felipe C. Braga/OneDrive/Área de Trabalho/Doutorado/Projeto UCSB/ RMN/FCB-1105R3/FCB-1105R3_1H.fid/ fid
2 Title	FCB-1105R3_1H
3 Comment	
4 Origin	Varian
5 Owner	
6 Site	
7 Instrument	inova
8 Author	admin
9 Solvent	cdcl3
10 Temperature	25.0
11 Pulse Sequence	s2pul
12 Experiment	1D
13 Probe	HCN
14 Number of Scans	8
15 Receiver Gain	16
16 Relaxation Delay	4.8000
17 Pulse Width	5.6625
18 Presaturation Frequency	
19 Acquisition Time	2.5000
20 Acquisition Date	2018-11-06T13:13:44
21 Modification Date	2018-11-06T13:21:04
22 Class	
23 Spectrometer Frequency	599.64
24 Spectral Width	11396.0
25 Lowest Frequency	-2400.0
26 Nucleus	1H
27 Acquired Size	28490
28 Spectral Size	131072

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-d) 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 3H), 5.68 (dddd, *J* = 17.3, 10.1, 7.3, 5.1 Hz, 2H), 5.14 (dq, 17.2, 1.7 Hz, 2H), 5.07 (dq, 10.1, 1.5 Hz, 2H), 3.71 (dd, 8.1, 7.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.37 (dd, 14.5, 5.1, 1.8 Hz, 2H), 3.12 – 3.02 (m, 3H), 2.88 (dd, 13.6, 7.0 Hz, 1H).

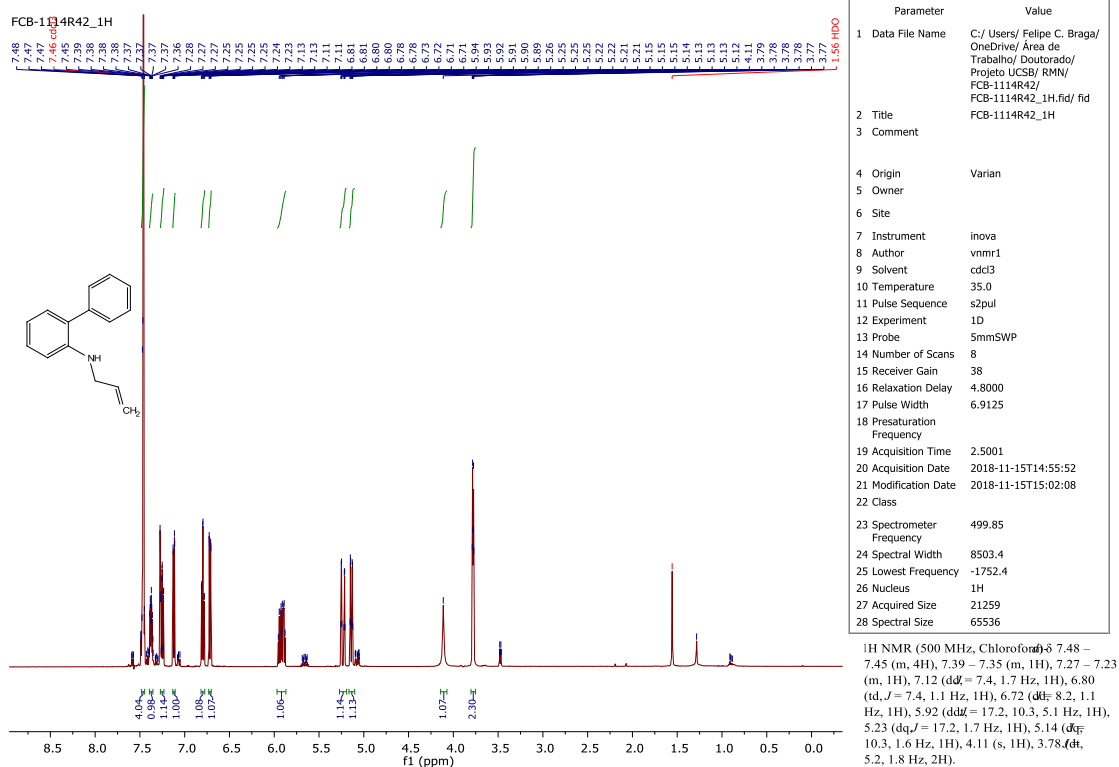
**Espectro 84.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do Metil dialilfenilalaninato (91).



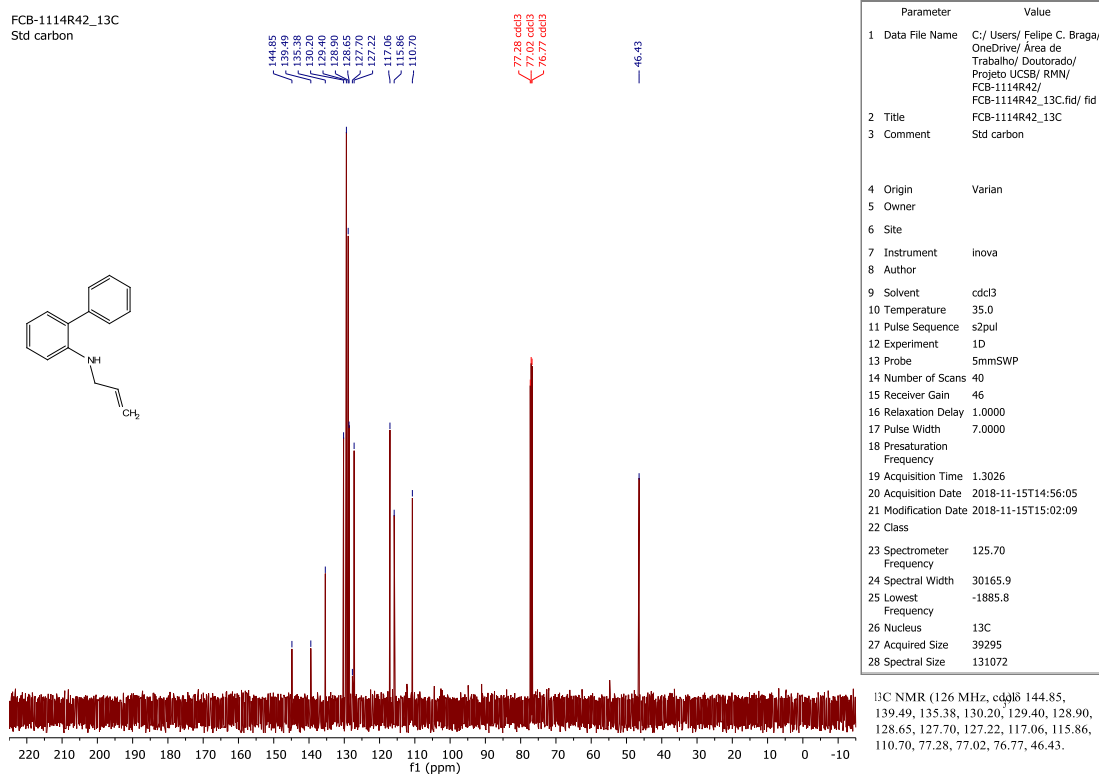
**Espectro 85.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do Metil dialilfenilalaninato (91).



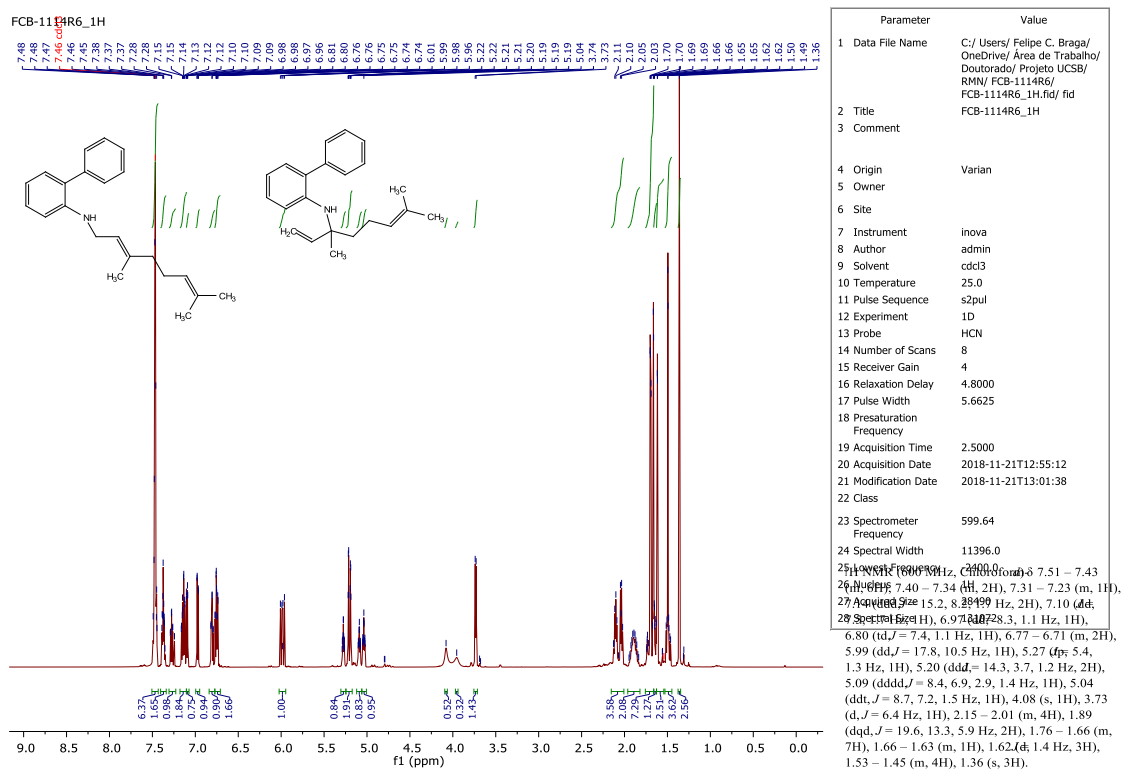
**Espectro 86.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do N-(2-metilbut-3-en-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-amina (92).



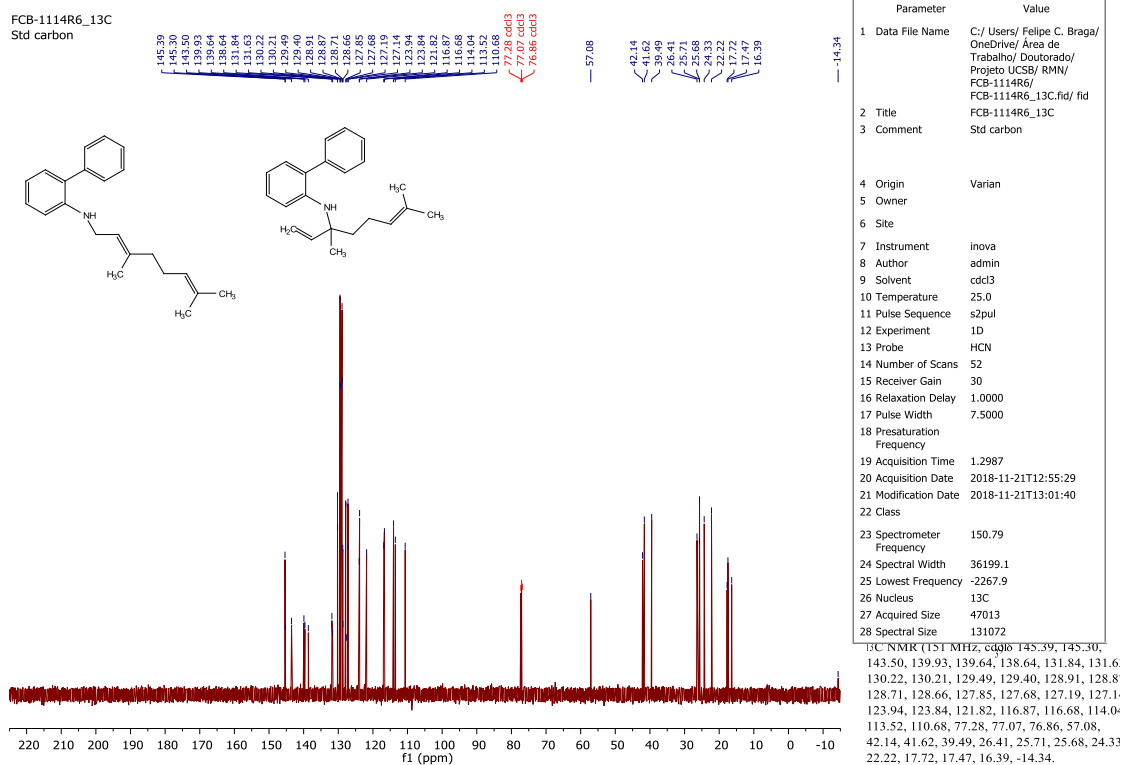
**Espectro 87.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da N-Alil-[1,1'-bifenil]-2-amina (93).



**Espectro 88.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da N-Alil-[1,1'-bifenil]-2-amina (93).



**Espectro 89.** Espectro de RMN de 1H da Mistura de (E)-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-amina e N-(3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-amina (95 e 96).



**Espectro 90.** Espectro de RMN de 13C da Mistura de (E)-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-amina e N-(3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-amina (95 e 96).

#### 4.7 Referências

AGGARWAL, V. K. et al. Metal- and ligand-accelerated catalysis of the Baylis-Hillman reaction. **Journal of Organic Chemistry**, v. 63, n. 21, p. 7183–7189, 1998.

AGGARWAL, V. K.; FULFORD, S. Y.; LLOYD-JONES, G. C. Reevaluation of the mechanism of the Baylis-Hillman reaction: Implications for asymmetric catalysis. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 44, n. 11, p. 1706–1708, 2005.

AGGARWAL, V. K.; MEREU, A. Superior amine catalysts for the Baylis-Hillman reaction: The use of DBU and its implications. **Chemical Communications**, n. 22, p. 2311–2312, 1999.

**All Nobel Prizes in Chemistry.** Disponível em: <<https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-prizes-in-chemistry>>. Acesso em: 16 jun. 2021.

AMARANTE, G. W. et al. Dualistic nature of the mechanism of the morita-baylis-hillman reaction probed by electrospray ionization mass spectrometry. **Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 8, p. 3031–3037, 2009.

BACHMANN, W. E.; COLE, W.; WILDS, A. L. The total synthesis of the sex hormone equilenin. **Journal of the American Chemical Society**, v. 66, p. 849–850, 1944.

BAER, ERICH; FISHCHER, H. O. L. On acetone-glyceraldehyde\*. **J. Biol. Chem.**, v. 128, p. 463–473, 1939.

BAIRD, C.; CANN, M. **Química Ambiental**. 4º ed. Porto Alegre: Bookman, 2011.

BARRETT, A. G. M.; COOK, A. S.; KAMIMURA, A. Asymmetric Baylis-Hillman reactions: Catalysis using a chiral pyrrolizidine base. **Chemical Communications**, n. 22, p. 2533–2534, 1998.

BASAVAIHAH, D.; RAO, A. J.; SATYANARAYANA, T. Recent advances in the Baylis - Hillman reaction and applications. **Chemical Reviews**, v. 103, n. 3, p. 811–891, 2003.

BRZEZINSKI, L. J.; RAFEL, S.; LEAHY, J. W. The asymmetric Baylis-Hillman reaction as a template in organic synthesis. **Tetrahedron**, v. 53, n. 48, p. 16423–16434, 1997.

BUGAENKO, D. I.; KARCHAVA, A. V.; YUROVSKAYA, M. A. The versatility of DABCO: synthetic applications of its basic, nucleophilic, and catalytic properties Part 1. Catalysis of Morita–Baylis–Hillman and Knoevenagel reactions. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 56, n. 2, p. 128–144, 2020.

CAI, J. et al. Dramatic Rate Acceleration of the Baylis-Hillman Reaction in Homogeneous Medium in the Presence of Water. **Organic Letters**, v. 4, n. 26, p. 4723–4725, 2002.

CHANDRASEKHAR, S. et al. Poly(ethyleneglycol) (PEG): A rapid and recyclable

reaction medium for the DABCO-catalyzed Baylis-Hillman reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 30, p. 5865–5867, 2004.

CHANG, S. Y. et al. Antimycobacterial butanolides from the root of *Lindera akoensis*. **Chemistry and Biodiversity**, v. 5, n. 12, p. 2690–2698, 2008.

CHEN, M. J. et al. Total synthesis of (+)-blastmycinone, (-)-litsenolide C1, and related natural trisubstituted lactones via alkynyltungsten compounds. **Journal of Organic Chemistry**, v. 65, n. 20, p. 6362–6367, 2000.

COREY, E. J. et al. Total synthesis of d,l-longifolene. **Journal of the American Chemical Society**, v. 83, n. 5, p. 1251–1253, 1961.

COREY, E. J. et al. Stereo-Controlled Synthesis of Prostaglandins F2 $\alpha$  and E2 (dl). **Journal of the American Chemical Society**, v. 91, n. 20, p. 5675–5677, 1969.

COREY, E. J. **The Logic of Chemical Synthesis**. New York: Wiley, 1995.

COREY, E. J.; NICOLAOU, K. C.; TORU, T. Total Synthesis of ( $\pm$ )-Vermiculine. **Journal of the American Chemical Society**, v. 97, n. 8, p. 2287–2288, 1975.

DE CARVALHO E SILVEIRA, G. P.; COELHO, F. Enantioselective synthesis of 2-ethyl-2,3-dihydrobenzofuran carboxylic acid, direct precursor of (+)-efaroxan, from a Baylis-Hillman adduct. **Tetrahedron Letters**, v. 46, n. 38, p. 6477–6481, 2005.

DE SOUZA, R. O. M. A. et al. High selective leishmanicidal activity of 3-hydroxy-2-methylene-3-(4-bromophenyl)propanenitrile and analogous compounds. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, n. 1, p. 99–102, 2007.

DE SOUZA, R. O. M. A. et al. The Morita-Baylis-Hillman reaction in aqueous-organic solvent system. **Tetrahedron Letters**, v. 49, n. 41, p. 5902–5905, 2008.

DIECK, A.; HECK, R. F. Organophosphinepalladium Complexes as Catalysts for Vinylic Hydrogen Substitution Reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 96, n. 4, p. 1133–1136, 1974.

ELSEVIER. **SCOPUS**. Disponível em: <<https://www.scopus.com/standard/marketing.uri>>. Acesso em: 28 dez. 2020.

FISCHER, E. Synthese des Traubenzuckers. **Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 23, n. 1, p. 799–805, 1890.

FISCHER, H.; ZEILE, K. Synthese des Hämatoporphyrins, Protoporphyrins und Hämins. **Justus Liebigs Annalen Der Chemie**, v. 468, n. 1, p. 98–116, 1929.

FÜRSTNER, A.; GASTNER, T. Total synthesis of cristatic acid. **Organic Letters**, v. 2, n. 16, p. 2467–2470, 2000.

GARCEZ, F. R. et al. Cytotoxic and genotoxic butanolides and lignans from *Aiouea trinervis*. **Planta Medica**, v. 71, n. 10, p. 923–927, 2005.



GRAEBE, C.; LIEBERMANN, C.; CARO, H. C. , h , **Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 3, p. 746–747, 1870.

HALLETT, J. P.; WELTON, T. ChemInform Abstract: Room-Temperature Ionic Liquids: Solvents for Synthesis and Catalysis. Part 2. **ChemInform**, v. 42, n. 36, p. no-no, 2011.

HARCKEN, C.; BRÜCKNER, R. Stereopure 1,3-butadiene-2-carboxylates and their conversion into non-racemic  $\alpha$ -alkylidenebutyrolactone natural products by asymmetric dihydroxylation. **Tetrahedron Letters**, v. 42, n. 24, p. 3967–3971, 2001.

HAYASHI, S.; IKEDA, S. Micelle size and shape of sodium dodecyl sulfate in concentrated NaCl solutions. **Journal of Physical Chemistry**, v. 84, p. 744–751, 1980.

HEUMANN, K. des und. **Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 23, p. 3431–3435, 1890.

HILL, J. S.; ISAACS, N. S. Mechanism of alfa-substitution reactions of acrylic derivaties. **Journal of Physical Chemistry**, v. 3, p. 285–288, 1990.

HILLMAN, M. E. D.; BAYLIS, A. B. **Reaction of Acrylic Type Compounds with Aldehydes and Certain Ketones. US Patent 3,743,669**, 1973. Disponível em: <<http://www.google.com/patents/US3743669>>

HOSHINO, S. et al. Chojalactones A-C, cytotoxic butanolides isolated from streptomyces sp. cultivated with mycolic acid containing bacterium. **Organic Letters**, v. 17, n. 6, p. 1501–1504, 2015.

HYATT, J. A. Liquid and Supercritical Carbon Dioxide as Organic Solvents. **Journal of Organic Chemistry**, v. 50, n. 17, p. 3246, 1985.

ISHIYAMA, T. et al. Concise synthesis of the multiply oxygenated ABC-ring system of the dihydro- $\beta$ -agarofurans. **Organic Letters**, v. 15, n. 17, p. 4488–4491, 2013.

IWABUCHI, Y. et al. Chiral amine-catalyzed asymmetric Baylis-Hillman reaction: A reliable route to highly enantiomerically enriched ( $\alpha$ -methylene- $\beta$ -hydroxy)esters [5]. **Journal of the American Chemical Society**, v. 121, n. 43, p. 10219–10220, 1999.

JUNG, Y.; MARCUS, R. A. On the theory of organic catalysis “on water”. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 17, p. 5492–5502, 2007.

KATSUKI, T.; SHARPLESS, B. The first practical method for asymmetric epoxidation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 102, n. 18, p. 5974–5976, 1980.

KENKICHI, S.; TOHDA, Y.; HAGIHARA, N. A Convenient Synthesis of Acetylenes: Catalytic Substitutions of Acetylenic Hydrogen with Bromoalkenes, iodoarenes, and Bormopyridines. **Tetrahedron Letters**, v. 50, p. 4467–4470, 1975.

KING, A. O.; OKUKADO, N.; NEGISHI, E. I. Highly general stereo-, regio-, and chemo-

selective synthesis of terminal and internal conjugated enynes by the Pd-catalysed reaction of alkynylzinc reagents with alkenyl halides. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 19, p. 683–684, 1977.

KITA, Y. et al. A novel and efficient methodology for the C-C bond forming radical cyclization of hydrophobic substrates in water. **Organic Letters**, v. 3, n. 8, p. 1157–1160, 2001.

KLUMPHU, P.; LIPSHUTZ, B. H. “nok”: A phytosterol-based amphiphile enabling transition-metal-catalyzed couplings in water at room temperature. **Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 3, p. 888–900, 2014.

KOLBE, H. Chemie und pharmacie. **Annalen Der Chemie Und Pharmacie**, v. 54, p. 145, 1845.

KRUSS. **Critical Micelle Concentration (CMC) and Surfactant Concentration**. Disponível em: <<https://www.kruss-scientific.com/services/education-theory/glossary/critical-micelle-concentration-cmc-and-surfactant-concentration/>>. Acesso em: 9 set. 2020.

KUNDU, M. K. et al. Microwave Mediated Extensive Rate Enhancement of the Baylis-Hillman Reaction. **Synlett**, p. 444, 1994.

KUPCHAN, S. M.; EAKIN, M. A.; THOMAS, A. M. Tumor Inhibitors. 69. Structure-Cytotoxicity Relationships among the Sesquiterpene Lactones. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 12, p. 1147–1152, 1971.

KUSZMANN, JÁNOS; TOMORI, ÉVA; MEERWALD, I. 128 (i 984). **Carbohydrate Research**, v. 128, p. 87–99, 1984.

KWON, H. C. et al. NII-Electronic Library Service. **Chemical Pharmaceutical Bulletin**, v. 48, n. 5, p. 614–616, 2000.

LA SORELLA, G.; STRUKUL, G.; SCARSO, A. Recent advances in catalysis in micellar media. **Green Chemistry**, v. 17, n. 2, p. 644–683, 2015.

LADAME, S. et al. Selective inhibition of Trypanosoma brucei GAPDH by 1,3-bisphospho-D-glyceric acid (1,3-diPG) analogues. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 3, p. 773–783, 2001.

LANGER, P. New strategies for the development of an asymmetric version of the Baylis-Hillman reaction. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 39, n. 17, p. 3049–3052, 2000.

LEE, N. R. et al. Coolade. A Low-Foaming Surfactant for Organic Synthesis in Water. **ChemSusChem**, v. 12, n. 13, p. 3159–3165, 2019.

LEHMLER, H. J. Synthesis of environmentally relevant fluorinated surfactants - A review. **Chemosphere**, v. 58, n. 11, p. 1471–1496, 2005.

LI, J. H.; LIU, W. J. Dabco as an inexpensive and highly efficient ligand for palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction. **Organic Letters**, v. 6, n. 16, p. 2809–2811, 2004.

LIMA-JUNIOR, C. G.; VASCONCELLOS, M. L. A. A. Morita-Baylis-Hillman adducts: Biological activities and potentialities to the discovery of new cheaper drugs. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 13, p. 3954–3971, 2012.

LIPSHUTZ, B. H. et al. TPGS-750-M: A second-generation amphiphile for metal-catalyzed cross-couplings in water at room temperature. **Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 11, p. 4379–4391, 2011.

LIPSHUTZ, B. H. Synthetic chemistry in a water world. New rules ripe for discovery. **Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry**, v. 11, p. 1–8, 2018a.

LIPSHUTZ, B. H. Synthetic chemistry in a water world. New rules ripe for discovery. **Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry**, v. 11, p. 1–8, 2018b.

LIPSHUTZ, B. H.; GALLOU, F.; HANDA, S. Evolution of solvents in organic chemistry. **ACS Sustainable Chemistry and Engineering**, v. 4, n. 11, p. 5838–5849, 2016.

LU, J.; TOY, P. H. Organocatalytic decarboxylative Doebner-Knoevenagel reactions between arylaldehydes and monoethyl malonate mediated by a bifunctional polymeric catalyt. **Synlett**, n. 12, p. 1723–1726, 2011.

MACROTRENDS. **PALLADIUM Prices-Interactive Historical Chart**. Disponível em: <<https://www.macrotrends.net/2542/palladium-prices-historical-chart-data>>. Acesso em: 28 dez. 2020.

MATSUOKA, S. I. et al. Oxa-Michael addition reaction and polymerization of Morita-Baylis-Hillman adducts and derivatives. **Chemistry Letters**, v. 46, n. 12, p. 1718–1720, 2017.

MCDUGAL, N. T.; SCHAUS, S. E. Asymmetric Morita-Baylis-Hillman reactions catalyzed by chiral Brønsted acids. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, n. 40, p. 12094–12095, 2003.

METHOT, J. L.; ROUSH, W. R. Nucleophilic Phosphine Organocatalysis. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 346, n. 910, p. 1035–1050, 2004.

MIRGOROD, Y.; CHEKADANOV, A.; DOLENKO, T. Structure of micelles of sodium dodecyl sulphate in water: An X-ray and dynamic light scattering study. **Chemistry Journal of Moldova**, v. 14, n. 1, p. 107–119, 2019.

MIURA, M.; KODOMA, M. Second cmc of aqueous-solution of sodium dodecyl sulfate .1. Conductivity. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, 1972.

MIYaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. Our Continuous Discovered. **Tetrahedron Letters**, v. 20, n. 36, p. 3437–3440, 1979.

MOHAN, R. et al. Synthesis and evaluation of  $\alpha$ -hydroxymethylated conjugated nitroalkenes for their anticancer activity: Inhibition of cell proliferation by targeting microtubules. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 23, p. 8073–8085, 2006.

MONDINO, M. G. **Compostos Heterocíclicos: Estudo e Aplicações Sintéticas**. São Paulo: Atheneu, 2014.

MORITA, K.; SUZUKI, Z.; HIROSE, H. A Tertiary Phosphine-catalyzed with Reaction Aldehydes of Acrylic Compounds Ken-ichi MORITA , Zennosuke SUZUKI and Hiromitsu HIROSE The Basic Research Laboratories , Toyo Rayon Company. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**., v. 41, n. 1949, p. 2815, 1968.

MORPAIN, C. . et al. Improved preparation of Di-O-isopropylidene-1,2;5,6-D-Mannitol. **Organic Preparations and Procedures International**, v. 22, n. 4, p. 540–543, 1990.

MYERS, D. **Surfactante Science and Technology**. 3rd edn ed. New Jersey: Wiley-Interscience, 2006.

NARAYAN, S. et al. “On water”: Unique reactivity of organic compounds in aqueous suspension. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 44, n. 21, p. 3275–3279, 2005.

NIKOOBAKHT, B.; EL-SAYED, M. A. Preparation and growth mechanism of gold nanorods (NRs) using seed-mediated growth method. **Chemistry of Materials**, v. 15, n. 10, p. 1957–1962, 2003.

NOYORI, R.; OHKUMA, T.; KITAMURA, M. Asymmetric Hydrogenation of beta-Keto Carboxylic Esters. A practical, purely chemical access to beta-hydroxy esters in high enantiomeric purity. **Journal of the American Chemical Society**, v. 109, p. 5856–5858, 1987.

NUNES, F. O. et al. Antitrypanosomal butanolides from *Aiouea trinervis*. **EXCLI Journal**, v. 19, p. 323–333, 2020.

PAWAR, B. et al. Micellar media accelerated Baylis-Hillman reaction. **Catalysis Science and Technology**, v. 1, n. 9, p. 1641–1644, 2011.

PEACH, J.; EASTOE, J. Supercritical carbon dioxide: A solvent like no other. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 10, p. 1878–1895, 2014.

PENNA, T. C.; CORRERA, T. C. Técnicas avançadas para a diferenciação de isômeros por espectrometria de massas. **Química Nova**, v. 43, n. 8, p. 1125–1137, 2020.

PEREIRA, S. I. et al. Ferrocenylphosphines as New Catalysts for Baylis - Hillman Reactions The development of catalytic carbon - carbon bond- forming reactions leading to highly functionalized build- ing blocks from simple starting materials is a fundamen- tal challenge in org. **Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 24, p. 10175–10177, 2005.

PERKIN, W. H. Experiments on the synthesis of the terpenes. **Journal of the Chemical Society**, v. 85, p. 654–671, 1904.

PERLMUTTER, P.; PUNIANI, E.; WESTMAN, G. The reactions of aryl acrylates under Baylis-Hillman conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 37, n. 10, p. 1715–1718, 1996.

POREBSKI, S.; BAILEY, L. G.; BAUM, B. R. Modification of a CTAB DNA Extraction Protocol for Plants Containing High Polysaccharide and Polyphenol Components. **Plant Molecular Biology Reporter**, v. 15, n. 1, p. 8–15, 1997.

PORTO, R. S.; COELHO, F. Carbohydrate derivative from Baylis-Hillman adduct. An easy and short synthesis of 2-deoxy-2-C-methylene-D-erythro-pentono-1,4-lactone. **Synthetic Communications**, v. 34, n. 16, p. 3037–3046, 2004.

PRICE, K. E. et al. Baylis-Hillman mechanism: A new interpretation in aprotic solvents. **Organic Letters**, v. 7, n. 1, p. 147–150, 2005a.

PRICE, K. E. et al. A New Interpretation of the Baylis - Hillman Mechanism. **Journal of Organic Chemistry**, v. 2005, n. 1, p. 3980–3987, 2005b.

QURESHI, Z. S.; DESHMUKH, K. M.; BHANAGE, B. M. Applications of ionic liquids in organic synthesis and catalysis. **Clean Technologies and Environmental Policy**, v. 16, n. 8, p. 1487–1513, 2014.

R. LEE, N. et al. Sustainable Palladium-Catalyzed Tsuji–Trost Reactions Enabled by Aqueous Micellar Catalysis. **Organic Letters**, v. 22, n. 13, p. 4949–4954, 18 jun. 2020.

ROBIETTE, R.; AGGARWAL, V. K.; HARVEY, J. N. Mechanism of the Morita-Baylis-Hillman reaction: A computational investigation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 50, p. 15513–15525, 2007.

ROBINSON, R. A Synthesis of Tropinone. **Journal of the Chemical Society**, v. 111, p. 762–768, 1917.

ROGERS, S. O.; BENDICH, A. J. Extraction of DNA from milligram amounts of fresh, herbarium and mummified plant tissues. **Plant Molecular Biology**, v. 5, n. 2, p. 69–76, 1985.

ROLLINSON, S. W.; AMOS, R. A.; KATZENELLENBOGEN, J. A. The Total Synthesis of Lauraceae Lactones: Obtusilactones, Litsenolides, and Mahubanolides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 103, n. 14, p. 4114–4125, 1981.

ROSCHANGAR, F.; SHELDON, R. A.; SENANAYAKE, C. H. Overcoming barriers to green chemistry in the pharmaceutical industry-the Green Aspiration Level™ concept. **Green Chemistry**, v. 17, n. 2, p. 752–768, 2015.

ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY. **Palladium**. Disponível em: <<http://www.rsc.org/periodic-table/element/46/palladium>>. Acesso em: 20 jun. 2021.

SANTOS, L. S. et al. Probing the mechanism of the Baylis-Hillman reaction by electrospray ionization mass and tandem mass spectrometry. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 43, n. 33, p. 4330–4333, 2004.

SEKI, K. et al. Two methoxybutanolides from *Lindera glauca*. **Phytochemistry**, v. 36, n. 4, p. 949–951, 1994.

SEKI, M. et al. A Novel Synthesis of (+) -Biotin from L -Cysteine †. **Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 11, p. 5527–5536, 2002.

SENAI, T.; MANGE, R. *Químicos*. v. 2, n. 3, 2008.

SHAIRGOJRAY, B. A.; DAR, A. A.; BHAT, B. A. Micellar promiscuity: An expeditious approach to Morita-Baylis-Hillman reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 19, p. 2391–2394, 2013.

SHELDON, R. A. The e Factor: Fifteen years on. **Green Chemistry**, v. 9, n. 12, p. 1273–1283, 2007.

SHELDON, R. A. Metrics of Green Chemistry and Sustainability: Past, Present, and Future. **ACS Sustainable Chemistry and Engineering**, v. 6, n. 1, p. 32–48, 2018.

SHI, Y. L.; XU, Y. M.; SHI, M. Aza-Baylis-Hillman reaction of  $\beta$ -substituted activated olefins with N-tosyl imines. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 346, n. 9–10, p. 1220–1230, 2004.

SIGMA-ALDRICH. **Sigma- L3771 Dodecil Sulfato de Sódio Para Eletroforese**. Disponível em: <<https://www.sigmaaldrich.com/BR/en/product/sigma/l3771>>. Acesso em: 20 jun. 2021.

SORBETTI, J. M. et al. Aza-Morita-Baylis-Hillman reactions and cyclizations of conjugated dienes activated by sulfone, ester, and keto groups. **Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 9, p. 3326–3331, 2007.

STASIUK, M.; KOZUBEK, A. Biological activity of phenolic lipids. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 67, n. 6, p. 841–860, 2010.

SUGISAKI, C. H.; RULAND, Y.; BALTAS, M. Direct access to furanosidic eight-membered ulosonic esters from cis- $\alpha,\beta$ -epoxy aldehydes. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 4, p. 672–688, 2003.

TIPSON, R. S.; COHEN, A. Reaction of some sulfonic esters of D-mannitol with methoxide; synthesis of 2,3:4,5-dianhydro-D-iditol. **Carbohydrate Research**, v. 7, n. 3, p. 232–243, 1968.

TROST, B. M. et al. Allylic Alkylation: Preparation of  $\pi$ -Allylpalladium Complexes from Olefins. **Journal of the American Chemical Society**, v. 100, n. 11, p. 3407–3415, 1978.

TSAI, I. L. et al. Cytotoxic butanolides and secobutanolides from the stem wood of

Formosan *Lindera communis*. **Planta Medica**, v. 68, n. 2, p. 142–145, 2002.

VAITHIYANATHAN, V.; RAVICHANDRAN, G.; THIRUMAILAVAN, V. Synthesis of chiral allene moiety from Morita–Baylis–Hillman adduct of isatin derivatives via Claisen rearrangement. **Tetrahedron Letters**, v. 60, n. 6, p. 507–510, 2019.

VAN BEURDEN, K. et al. The Knoevenagel reaction: a review of the unfinished treasure map to forming carbon–carbon bonds. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v. 13, n. 4, p. 349–364, 2020.

VAN ROZENDAAL, E. L. M.; VOSS, B. M. W.; SCHEEREN, H. W. Effect of solvent, pressure and catalyst on the E/Z-selectivity in the Baylis-Hillman reaction between crotononitrile and benzaldehyde. **Tetrahedron**, v. 49, n. 31, p. 6931–6936, 1993.

VAN SCHIJNDEL, J. et al. Mechanistic considerations and characterization of ammonia-based catalytic active intermediates of the green Knoevenagel reaction of various benzaldehydes\*. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v. 12, n. 3, p. 323–331, 2019.

VIDYASAGAR, A.; HANDORE, K.; SURESHAN, K. M. Soft optical devices from self-healing gels formed by oil and sugar-based organogelators. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 50, n. 35, p. 8021–8024, 2011.

VINEYARD, B. D. et al. Asymmetric Hydrogenation. Rhodium Chiral Bisphosphine Cataly. v. 99, n. 18, p. 5946–5952, 1977.

VRIEZEMA, D. M. et al. Self-assembled nanoreactors. **Chemical Reviews**, v. 105, n. 4, p. 1445–1489, 2005.

WALTON, A. Z. et al. Biocatalytic reductions of Baylis-Hillman adducts. **ACS Catalysis**, v. 1, n. 9, p. 989–993, 2011.

WANG, F. et al. Asymmetric transfer hydrogenation of ketones catalyzed by hydrophobic metal-amido complexes in aqueous micelles and vesicles. **Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 23, p. 9424–9429, 2005.

WOHLER, M. F. Artificial formation of urea. **The Philosophical Magazine**, v. 4, n. 22, p. 309–310, 1828.

WOODWARD, R. B. et al. The Total Synthesis of Steroids. **Journal of the American Chemical Society**, v. 74, n. 17, p. 4223–4251, 1952.

WOODWARD, R. B. The Total Synthesis of Chlorophyll. **Pure and Applied Chemistry**, v. 2, p. 383–404, 1961.

WOODWARD, R. B. et al. ASYMMETRIC TOTAL SYNTHESIS OF ERYTHROMYCIN. **Journal of the American Chemical Society**, v. 103, n. 38, p. 3210–3213, 1981.

WOODWARD, R. B.; DOERING, W. E. The total synthesis of quinine. **Journal of the American Chemical Society**, v. 66, n. 5, p. 849, 1944.

XUE, H.; VERMA, R.; SHREEVE, J. M. Review of ionic liquids with fluorine-containing anions. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 127, n. 2, p. 159–176, 2006.

YIN, W. et al. CTAB-assisted synthesis of monoclinic BiVO<sub>4</sub> photocatalyst and its highly efficient degradation of organic dye under visible-light irradiation. **Journal of Hazardous Materials**, v. 173, n. 1–3, p. 194–199, 2010.

ZHANG, X. et al. Iron(III) chloride-catalysed direct nucleophilic  $\alpha$ -substitution of Morita-Baylis-Hillman alcohols with alcohols, arenes, 1,3-dicarbonyl compounds, and thiols. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 7, n. 20, p. 4186–4193, 2009.

ZHONG, N. J. et al. Recent advances in the annulation of Morita-Baylis-Hillman adducts. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 16, n. 29, p. 5214–5227, 2018.

ZHU, L. et al. Enantioselective Allylic Substitution of Morita-Baylis-Hillman Adducts Catalyzed by Chiral Bifunctional Ferrocenylphosphines. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 12, p. 2139–2144, 2016.