



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Henrique Pinheiro da Conceição

**SÍNTESE ONE-POT DE α -ARILIDENO- δ -LACTONAS A
PARTIR DE BROMETOS ALÍLICOS FUNCIONALIZADOS:
ESTUDO DAS ETAPAS REACIONAIS E CARACTERIZAÇÃO
DOS INTERMEDIÁRIOS**

Florianópolis-SC

2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Henrique Pinheiro da Conceição

**SÍNTESE ONE-POT DE α -ARILIDENO- δ -LACTONAS A
PARTIR DE BROMETOS ALÍLICOS FUNCIONALIZADOS:
ESTUDO DAS ETAPAS REACIONAIS E CARACTERIZAÇÃO
DOS INTERMEDIÁRIOS**

Dissertação submetida ao
Programa de Pós-Graduação em
Química da Universidade
Federal de Santa Catarina como
parte dos requisitos para
obtenção do grau de Mestre em
Química
Área de concentração: Química
Orgânica
Orientador: Prof. Dr. Marcus
Mandolesi Sá

Florianópolis-SC

2014

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Conceição, Henrique Pinheiro da

Síntese one-pot de γ -arilideno- γ -lactonas a partir de brometos alílicos funcionalizados: estudo das etapas reacionais e caracterização dos intermediários / Henrique Pinheiro da Conceição ; orientador, Marcus Mandolesi Sá - Florianópolis, SC, 2014.

227 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas. Programa de Pós-Graduação em Química.

Inclui referências

1. Química. 2. Lactona. 3. Brometo alílico. 4. One-pot. 5. Química Verde. I. Sá, Marcus Mandolesi. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

Henrique Pinheiro da Conceição

SÍNTESE ONE-POT DE α -ARILIDENO- δ -LACTONAS A PARTIR DE BROMETOS ALÍLICOS FUNCIONALIZADOS: ESTUDO DAS ETAPAS REACIONAIS E CARACTERIZAÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de **Mestre em Química** no **Programa de Pós-Graduação em Química** da Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 29 de agosto de 2014.

Prof. Dr. Hugo Alejandro Gallardo Olmedo
Coordenador do Programa

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Marcus C. M. Sá
(Orientador)

Prof. Dr. Vanderlei G. Machado
(DQ-UFSC)

Prof. Dr. Bruno S. de Souza
(DQ-UFSC)

Prof. Dr. Gustavo P. Silveira
(IQ-UFRGS)

*“Dedico este trabalho à minha
namorada Tânia Regina Silva por
todo amor, carinho e suporte nos
momentos mais complicados.”*

“O sucesso não é a chave para a felicidade. A felicidade é a chave para o sucesso.”

Albert Schweitzer

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Valdir e Maria Aparecida pela educação, compreensão e apoio, sendo fundamentais na minha formação como indivíduo;

À minha irmã Mariana pelo companheirismo e paciência;

À minha namorada Tânia Silva por todo amor, carinho e suporte;

À minha afilhada Beatriz por me lembrar o que é ser uma criança;

Aos meus amigos Guilherme, Elias, Artur (Bicudo), Gustavo, Silvano, Carlos Eduardo (Duda), Felipe (Preto) e Anderson (Bigu) pelas festividades e bons momentos;

Ao Prof. Dr. Marcus Sá pela oportunidade e ensinamentos oferecidos;

Aos colegas do LAB 302, Misael, Marcelo, Thaís, Taíssa, Marcos, Luiz Gustavo, Janh e Prof. Dr. Joussef pela ajuda e amizade;

Aos colegas de curso Deivid, Priscila, Helena, Mayara, Gabriel, Welman, Tábata, Suelen, Thiago, Eduardo, Daniela, Larissa e Elder;

À Universidade Federal de Santa Catarina, ao Departamento de Química e à Central de Análises.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico CNPq pela concessão de bolsas.

RESUMO

Neste trabalho foi estudada a síntese de α -arilideno- δ -lactonas utilizando alguns dos princípios da Química Verde, como o uso de micro-ondas, métodos *one-pot* e solventes aquosos. Primeiramente, realizou-se a preparação de α -metileno- β -hidroxi ésteres, a partir da reação de Morita-Baylis-Hillman, em bons rendimentos (52-94%). Estes álcoois foram convertidos aos (Z)-2-(bromometil)-2-alcenoatos correspondentes após tratamento com LiBr e H₂SO₄ em CH₃CN, levando à formação dos produtos esperados de forma simples e rápida e com rendimentos de 71 a 90%. A reação destes (Z)-2-(bromometil)-2-alcenoatos com acetoacetato de etila em meio básico forneceu os produtos de alquilação em bons rendimentos (68-80%). Em seguida, os compostos alquilados foram submetidos a hidrólise descarboxilativa favorecida pelo meio alcalino e altas temperaturas, formando os cetoácidos correspondentes em rendimentos de 77 a 81% após tratamento ácido (*Método A*). Os cetoácidos também foram sintetizados diretamente a partir dos (Z)-2-(bromometil)-2-alcenoatos em ótimos rendimentos (78-89%) (*Método B*). Para a preparação das α -arilideno- δ -lactonas, os cetoácidos foram submetidos a duas etapas reacionais consecutivas, de redução (pela adição de NaBH₄ em um meio aquoso e alcalino) e de ciclização (catalisada por ácido, HCl), levando à formação das lactonas em rendimentos de 60 a 79%. Posteriormente, a síntese das α -arilideno- δ -lactonas foi realizada em etapas sequências e pelo método *one-pot* (sob aquecimento convencional ou por irradiação de micro-ondas). Dentre as quatro condições reacionais aplicadas (*A, B, C e D*), os *Métodos A e B*, que envolveram o isolamento de alguns produtos intermediários (compostos alquilados e cetoácidos), forneceram as lactonas em rendimentos globais de 36 a 47% e de 48 a 62%, respectivamente. No *Método C*, a reação foi realizada em *one-pot* sob aquecimento convencional e com rendimento global de 68%. Por fim, no *Método D* a reação foi realizada sob condições *one-pot* e sob irradiação de micro-ondas, obtendo a lactona em um menor tempo e melhor rendimento global (80%) comparado às outras metodologias (*Métodos A, B e C*). A síntese das lactonas foi realizada de forma eficiente (ótimos rendimentos globais), em meio aquoso, gerando apenas sais ou álcoois como resíduo. Todos os compostos foram caracterizados por técnicas como: ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono, espectrometria de infravermelho, espectrometria de massas de alta resolução e medidas de ponto de fusão.

Palavas-chave: Brometo alílico; δ -Lactona; *One-pot*; Química Verde.

ABSTRACT

This work describes the synthesis of α -arylidene- δ -lactones based on principles of Green Chemistry, such as the use of microwave energy, one-pot methods and aqueous medium. First, the preparation of α -methylene- β -hydroxy esters was carried out by the Morita-Baylis-Hillman reaction, in good yields (52-94%). These alcohols were readily converted to the corresponding (*Z*)-2-(bromomethyl)-2-alkenoates after treatment with LiBr and H₂SO₄ in CH₃CN after 0.5-4 h, furnishing the expected products in 71 to 90% yield. The reaction of these (*Z*)-2-(bromomethyl)-2-alkenoates with ethyl acetoacetate in basic medium provided the alkylation products in good yields (68-80%). Then, the alkylated compounds underwent a decarboxylative hydrolysis mediated by the alkaline medium under high temperatures to give the corresponding ketoacids in 77 to 81% yield after acidic treatment (*Method A*). The ketoacids were also synthesized directly from the (*Z*)-2-(bromomethyl)-2-alkenoates in high yields (78-89%) (*Method B*). For the preparation of the α -arylidene- δ -lactones, the starting ketoacids were subjected to two sequential reactional steps, first the reduction keto group (by addition of NaBH₄ in an aqueous alkaline medium) followed by acid-catalyzed cyclization (with HCl), leading to the formation of the expected lactones in 60 to 79% yield. Subsequently, the synthesis of α -arylidene- δ -lactones was performed through one-pot methods, under conventional heating (*Method C*) or microwave irradiation (*Method D*). Among the four conditions tested (*Methods A, B, C* and *D*) applied, *Methods A* and *B*, which involved the isolation of reaction intermediates (alkylated products and ketoacids), furnished the final lactones in 36-47% and in 48-62% overall yield, respectively. For *Method C*, the one-pot reaction under conventional heating gave the expected lactone in 68% overall yield. Finally, in *Method D* the one-pot reaction performed under microwave irradiation gave the best overall yield (80%) among all methods tested. All the methods studied were simple, mild, inexpensive and generates only aqueous residues of sodium salts and simple alcohols. The characterization of the products was accomplished by nuclear magnetic resonance, infrared spectroscopy, high resolution mass spectroscopy and melting point determination.

Keywords: Allylic bromide; δ -Lactone; One-pot; Green Chemistry

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Tópicos baseados nos 12 Princípios da Química Verde.	28
Figura 2: Representação do aquecimento por condução.	29
Figura 3: Representação do aquecimento por irradiação de micro-ondas.	30
Figura 4: Acetatos (C) e brometos alílicos (D) derivados dos álcoois 4	33
Figura 5: Lactonas de n membros.	38
Figura 6: Exemplos de δ -lactonas de origem natural.	39
Figura 7: Lactonas com pronunciada atividade biológica.	40
Figura 8: Principais centros reativos dos álcoois 4 e brometos 6	47
Figura 9: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do álcool 4a	51
Figura 10: Espectro de IV (filme) do brometo 6a	55
Figura 11: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do brometo 6a	56
Figura 12: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do brometo 6a	57
Figura 13: Espectro de IV (KBr) da lactona 57a	68
Figura 14: Proposta de arranjo espacial para a lactona 57a	69
Figura 15: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da lactona 57a	69
Figura 16: Sinal do hidrogênio H_A na lactona 57a	70
Figura 17: Sinal do hidrogênio H_B na lactona 57a	70
Figura 18: Sinal do hidrogênio H_C na lactona 57a	71
Figura 19: Sinal do hidrogênio H_D na lactona 57a	71
Figura 20: Sinal do hidrogênio H_E na lactona 57a	72
Figura 21: Sinal do hidrogênio olefínico H_F na lactona 57a	72
Figura 22: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da lactona 57a	74
Figura 23: Espectro de IV (filme) do composto alquilado 59a	78
Figura 24: Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto alquilado 59a	79
Figura 25: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto alquilado 59a	81
Figura 26: Espectro de IV (KBr) do cetoácido 60a	86
Figura 27: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do cetoácido 60a	87
Figura 28: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do cetoácido 60a	88

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Síntese dos adutos de MBH 4	49
Tabela 2: Síntese dos brometos alílicos 6	52
Tabela 3: Estabilidade da δ -lactona 57a frente ao meio alcoólico ácido.	61
Tabela 4: Estudo de diferentes condições sobre a solvólise de 57a	64
Tabela 5: Estudo sobre a hidrólise descarboxilativa.	67
Tabela 6: Comparativo entre os dados da literatura e experimentais para o espectro de RMN de ^1H da lactona 57a	73
Tabela 7: Estudo das condições de alquilação frente a diferentes tempos e temperaturas reacionais.	76
Tabela 8: Síntese dos produtos de alquilação 59	77
Tabela 9: Comparativo entre os dados da literatura e experimentais para o RMN ^1H do produto alquilado 59a	80
Tabela 10: Síntese dos cetoácidos 60 a partir dos produtos alquilados 59	82
Tabela 11: Preparação dos cetoácidos 60 a partir dos brometos 6	83
Tabela 12: Síntese dos cetoácidos 60 pelos <i>Métodos A e B</i>	84
Tabela 13: Preparação das lactonas 57 pelos <i>Métodos A e B</i>	90
Tabela 14: Preparação da lactona 57a pelos <i>Métodos A, B, C e D</i>	92

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Reação geral de preparação dos adutos de MBH.	31
Esquema 2: Proposta mecanística para a síntese dos álcoois 4	32
Esquema 3: Síntese de derivado de 2-indolizina 5 a partir do álcool 4x	33
Esquema 4: Método usual de preparação dos brometos alílicos 6 a partir dos adutos de MBH 4	34
Esquema 5: Alguns métodos para a síntese dos brometos alílicos 6	34
Esquema 6: Metodologia desenvolvida por Ferreira e colaboradores para a síntese dos brometos alílicos 6	35
Esquema 7: Síntese das (<i>E</i>)-3-benzilidenocroman-4-onas 8 a partir dos brometos alílicos 6	36
Esquema 8: Preparação da de nafto[2,1- <i>b</i>]pirano tiapirrolizidina 12 a partir do brometo alílico 6a	36
Esquema 9: Obtenção de diferentes compostos com anel lactônico em sua estrutura a partir dos brometos alílicos 6	37
Esquema 10: Síntese da α -benzilideno- γ -butirolactona 34 a partir dos acetatos alílicos 29	41
Esquema 11: Síntese das 3-alkilideno-3H-isobenzofuranonas 38 a partir do 2-carboxibenzaldeído 35	41
Esquema 12: Síntese da 6-metil-3-metilenotetraidropiran-2-ona 45a em 5 etapas reacionais.	42
Esquema 13: Síntese das α -metileno- δ -valerolactonas 45b passando por etapas reacionais de alquilação, hidrólise, redução e ciclização.	43
Esquema 14: Preparação das δ -valerolactonas 53a passando por etapas reacionais de alquilação, redução e ciclização.	44
Esquema 15: Síntese das α -alkilideno/arilideno- δ -lactonas 53b envolvendo reações radicalares.	44
Esquema 16: Preparação das α -arilideno/vinilideno- δ -lactonas a partir de brometos alílicos.	45
Esquema 17: Retrossíntese e proposta sintética das α -arilideno/vinilideno- δ -lactonas 57 e seus intermediários a partir dos brometos alílicos 6	46
Esquema 18: Síntese de lactonas a partir dos acetatos de MBH 29	48
Esquema 19: Preparação das α -arilideno/vinilideno- δ -lactonas 57 passando por etapas reacionais de alquilação, hidrólise descarboxilativa, redução e ciclização.	48
Esquema 20: Síntese dos adutos de MBH 4	49
Esquema 21: Síntese dos brometos alílicos 6	52

Esquema 22: Proposta mecanística para a bromação dos adutos de MBH 4 descrita por Hoffmann e Buchholz.	53
Esquema 23: Íon carbênio intermediário 62 formado durante a reação de substituição nucleofílica do álcool 4 mediada por ácido.....	54
Esquema 24: Preparação das α -arilideno- δ -lactonas 57 a partir dos brometos alílicos 6.	58
Esquema 25: Preparação <i>one-pot</i> das δ -lactonas 57 com formação de um subproduto indesejado (hidroxiéster 64).....	59
Esquema 26: Estabilidade da γ -butirolactona 65 frente a um meio alcoólico ácido.	60
Esquema 27: Estabilidade da δ -lactona 57a frente ao meio alcoólico ácido.....	61
Esquema 28: Proposta mecanística para a solvólise das lactonas 57... 62	62
Esquema 29: Conversão do hidroxiéster 68 à lactona 57a em meio aquoso ácido.....	65
Esquema 30: Formação do subproduto competitivo 74 devido a uma baixa efetividade durante a etapa reacional de hidrólise descarboxilativa.	66
Esquema 31: Formação da lactona 57a de forma pura e isolada após diversos estudos de otimização.	67
Esquema 32: Reação de alquilação empregando DBU como base.	75
Esquema 33: Estudo das condições de alquilação frente a diferentes tempos e temperaturas reacionais.	76
Esquema 34: Síntese dos produtos de alquilação 59.....	77
Esquema 35: Proposta mecanística da geração dos compostos de alquilação 59.....	77
Esquema 36: Síntese dos cetoácidos 60 a partir dos produtos alquilados 59.	82
Esquema 37: Síntese dos cetoácidos 60 a partir dos brometos 6.	83
Esquema 38: Síntese dos cetoácidos 60 pelos <i>Métodos A e B</i>	84
Esquema 39: Proposta mecanística para a hidrólise descarboxilativa do composto alquilado 59.	85
Esquema 40: Preparação da lactona 57a por diferentes métodos.	89
Esquema 41: Preparação das lactonas 57 pelos <i>Métodos A e B</i>	89
Esquema 42: Preparação <i>one-pot</i> da lactona 57a pelo <i>Método C</i>	90
Esquema 43: Mecanismo para formação da lactona 57 a partir do cetoácido 60.	91
Esquema 44: Preparação da lactona 57a pelos <i>Métodos A, B, C e D</i> ... 92	92
Esquema 45: Obtenção da δ -lactona 57a a partir do brometo alílico 6a por diferentes metodologias.	109
Esquema 46: Formação de subprodutos indesejados.	110

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

Δ	Aquecimento
δ	Deslocamento químico
Ac	Acetil
Ac ₂ O	Anidrido acético
apt	Aparente tripleto
Br(CH ₃) ₂ S ⁺ Br ⁻	Brometo de bromo(dimetil)sulfônio
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butil
<i>m</i> -CPBA	Ácido meta-cloroperbenzóico
d	Dupleto
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
dd	Duplo dupleto
dddd	Duplo duplo duplo dupleto
dq	Duplo quarteto
ddq	Duplo duplo quarteto
Equiv.	Equivalente
Et	Etil
EtOH	Etanol
EMAR	Espectrometria de Massa de Alta Resolução
EWG	Grupos retiradores de elétrons
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LDA	Di-isopropilamideto de lítio
m	multipleto
MBH	Morita-Baylis-Hillman
Me	Metil
MeOH	Metanol
MHz	Mega-Hertz
MW	Micro-ondas
NBS	<i>N</i> -Bromossuccinimida
p.f.	Ponto de fusão
Ph	Fenil
PPh ₃	Trifenilfosfina
<i>i</i> -Pr	Isopropil
<i>i</i> -PrOH	Propan-2-ol
q	Quarteto
Rend.	Rendimento
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono

RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	Sinpleto
sl	Sinpleto largo
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
<i>p</i> -TSA	Ácido para-toluenosulfônico
TMS	Tetrametilsilano
W	Watts

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	27
1.1. QUÍMICA VERDE.....	28
1.2. REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN.....	31
1.2. BROMETOS ALÍLICOS: SÍNTESE E APLICAÇÃO.....	33
1.4. A IMPORTÂNCIA E A SÍNTESE DAS LACTONAS.....	37
2. JUSTIFICATIVA	45
3. OBJETIVOS.....	46
3.1. OBJETIVO GERAL	46
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	46
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
4.1. PREPARAÇÃO DOS α -METILENO- β -HIDROXIÉSTERES 4 ..	49
4.2. SÍNTESE DOS (Z)-2-(BROMOMETIL)-2-ALCENOATOS 6 ...	51
4.3. SÍNTESE DAS α -ARILIDENO/VINILIDENO- δ -LACTONAS 57 EM <i>ONE-POT</i> E SOB IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS	57
4.4. PREPARAÇÃO DOS PRODUTOS DE ALQUILAÇÃO 59 A PARTIR DOS BROMETOS ALÍLICOS 6	75
4.5. PREPARAÇÃO DOS CETOÁCIDOS 60 A PARTIR DOS BROMETOS ALÍLICOS 6 OU PRODUTOS DE ALQUILAÇÃO 59 ..	81
4.6. PREPARAÇÃO DAS α -ARILIDENO/VINILIDENO- δ - LACTONAS 57 SEM O USO DA IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS	88
5. PARTE EXPERIMENTAL	94
5.1. INSTRUMENTAÇÃO.....	94
5.2. SÍNTESE DOS α -METILENO- β -HIDROXI ÉSTERES 4	95
5.3. SÍNTESE DOS (Z)-2-(BROMOMETIL)-2-ALCENOATOS 6	97
5.4. SÍNTESE DOS PRODUTOS ALQUILADOS 59	101
5.5. SÍNTESE DOS CETOÁCIDOS 60	103
5.5.1. Síntese dos Cetoácidos 60 a partir dos Compostos Alquilados 59	103
5.5.2. Síntese dos Cetoácidos 60 a partir dos Brometos Alílicos 6 ..	105
5.6. SÍNTESE DAS δ -LACTONAS 57	106
5.6.1. Síntese das δ -Lactonas 57 a partir dos Cetoácidos 60	106
5.6.2. Síntese da δ -Lactona 57a a partir do Brometo Alílico 6a	107
5.6.3. Síntese da δ -Lactona 57a a partir do Brometo Alílico 6a por Irradiação de Micro-ondas	108
6. CONCLUSÃO.....	109
7. REFERÊNCIAS.....	111

ANEXO A – ESPECTROS DOS ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN.....	123
ANEXO B – ESPECTROS DOS BROMETOS ALÍLICOS	146
ANEXO C – ESPECTROS DOS COMPOSTOS ALQUILADOS	183
ANEXO D – ESPECTROS DOS CETOÁCIDOS.....	199
ANEXO E – ESPECTROS DAS δ-LACTONAS	218

1. INTRODUÇÃO

A formação de novas substâncias com diferentes propriedades químicas, físicas e biológicas é de grande interesse científico e tecnológico, uma vez que podem ser utilizadas no desenvolvimento de novos materiais, corantes, perfumes e fármacos, entre outros. Estes compostos de origem sintética podem ser aplicados no preparo de produtos naturais de grande complexidade que, por vezes, são obtidos de forma trabalhosa, dispendiosa ou em pequenas quantidades. À vista disso, é possível afirmar que boa parte da melhoria na qualidade de vida nos últimos 50 a 100 anos pode ser atribuída à geração de novas moléculas sintetizadas pelos químicos.^{1,2}

Obter moléculas estruturalmente complexas a partir de substratos de partida simples é um dos princípios da pesquisa em química orgânica. Estes compostos podem assumir os mais diversos usos nas mais diversas áreas. Com esta finalidade, as reações de formação de ligações carbono-carbono assumem um papel importante, sendo uma das mais fundamentais transformações químicas para a construção de estruturas moleculares e tendo inúmeras aplicações bem descritas na literatura.³⁻⁵ Dentre estas reações, as mais importantes incluem os rearranjos de Claisen⁶ e as reações aldólicas^{7,8} e de Reformatsky,^{9,10} Grignard,¹¹ Friedel-Crafts,¹² Diels-Alder,^{13,14} Heck,^{15,16} Wittig,¹⁷ e Morita-Baylis-Hillman (MBH),¹⁸⁻²² entre outras.

O interesse na reação de MBH vem crescendo de maneira constante, visto que esta transformação possui diversas aplicações devido a sua grande capacidade em gerar compostos de alta relevância sintética de forma acessível, descomplicada e com elevada economia atômica. Os adutos de MBH, produtos da reação de MBH, são multi-funcionalizados e vêm sendo largamente utilizados como *synthons*^{23,24} na obtenção de substâncias de amplo interesse, como heterociclos,²⁵⁻²⁸ produtos naturais²⁹⁻³² e compostos bioativos.³³⁻³⁶

Sintetizar novos compostos com o intuito de possuírem aplicação como materiais, dispositivos eletrônicos, corantes, fármacos, entre outros, é algo constantemente investigado. Entretanto, para que este processo seja sustentável ele deve ser fundamentado nos princípios da Química Verde. Assim, uma gama de princípios científicos e ferramentas tecnológicas deve ser adotada, sempre procurando atingir o máximo de eficiência e seletividade reacional, geração mínima de resíduos químicos para que sejam reduzidos os impactos ao meio ambiente.^{37,38}

1.1. QUÍMICA VERDE

Problemas globais associados à mudança climática, demanda crescente de energia e alimentos, disponibilidade escassa de suprimento de água e presença de substâncias tóxicas no meio ambiente são algumas das adversidades que assolam o mundo atualmente. Esta preocupação levou ao desenvolvimento de uma nova e importante concepção: a Química Verde.³⁹

O conceito da “Química Verde” foi desenvolvido para reduzir ou eliminar o uso e a geração de substâncias nocivas, focando em causar o mínimo de danos ao meio ambiente e à saúde humana no desenvolvimento de novos processos químicos. Para isso, a Química Verde é guiada pelos “12 Princípios da Química Verde” (Figura 1).^{39,40}

- 1. Prevenção da geração de resíduos;**
- 2. Maximização da economia atômica;**
- 3. Utilização pouca ou nenhuma substância tóxica;**
- 4. Preservação da eficácia da função enquanto reduz a toxicidade;**
- 5. Utilização de substâncias auxiliares (solventes, agentes de separação, etc.) deve ser dispensada sempre que possível e estas devem ser inócuas quando utilizadas;**
- 6. Maximização da eficiência energética;**
- 7. Utilizar materiais de partida renováveis;**
- 8. Privação de derivatizações químicas;**
- 9. Utilização de catalisadores (tão seletivos quanto possível) em substituição aos reagentes estequiométricos;**
- 10. Utilização e geração de compostos degradáveis;**
- 11. Prevenção de poluição por análise em tempo real;**
- 12. Utilização de técnicas, metodologias e substâncias que minimizem potenciais acidentes.**

Figura 1: Tópicos baseados nos 12 Princípios da Química Verde.³⁹

Para atingir os objetivos da Química Verde algumas estratégias devem ser empregadas. Dentre elas, uma técnica que revolucionou a química sintética e que ganhou muito espaço rapidamente foi, sem dúvida, a aplicação de micro-ondas nas reações, uma fonte de energia que permite a ativação e aceleração de reações orgânicas e até melhorias nos rendimentos e na seletividade. Seu uso na química orgânica começou a ser mais difundido a partir de meados dos anos 80, sendo reportado pela primeira vez na pesquisa química em 1971.⁴¹⁻⁴³

Tradicionalmente, o aquecimento na química sintética é alcançado por condução (Figura 2) a partir de uma fonte térmica externa. O calor é levado à substância passando primeiramente pelas paredes do recipiente até atingir o solvente e os reagentes. Este processo é uma forma lenta e ineficiente de transferência de energia, já que depende da condutividade térmica dos materiais que precisam ser penetrados. Sendo assim, a temperatura do recipiente acaba sendo maior que a própria mistura reacional até que se passe tempo suficiente para que as temperaturas do recipiente e do conteúdo dentro do recipiente alcancem um equilíbrio térmico. Este processo pode levar horas, além de dificultar o controle químico sobre a reação.⁴³

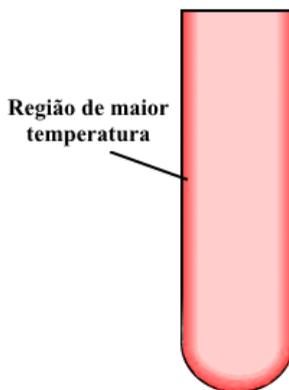


Figura 2: Representação do aquecimento por condução.

O aquecimento por micro-ondas (Figura 3), por outro lado, é um processo bastante diferente. A radiação de micro-ondas interage diretamente com os componentes da reação, aquecendo a amostra com um consumo energético mínimo. A energia de micro-ondas consiste em um campo elétrico e um campo magnético, sendo que somente o campo elétrico transfere energia eletromagnética a fim de aquecer a substância. As micro-ondas acoplam diretamente com as moléculas presentes na mistura reacional, levando a um rápido aumento de temperatura. O resultado é um aquecimento localizado de qualquer molécula que interaja seja com a rotação de dipolo ou a condução iônica, que são os dois fundamentos de transferência de energia de micro-ondas e que levam ao aquecimento das substâncias. Virtualmente, todos os tipos de reações direcionadas por aquecimento térmico podem ser aceleradas pelo uso de micro-ondas.^{42,43}

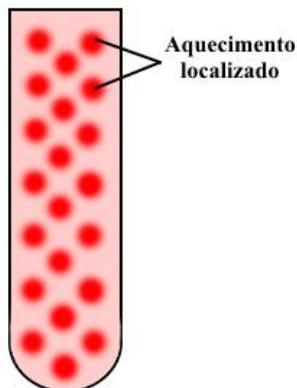


Figura 3: Representação do aquecimento por irradiação de micro-ondas.

A rotação de dipolo é uma interação na qual moléculas polares tentam se alinhar rapidamente ao campo elétrico, em constante mudança, das micro-ondas. A rotação que as moléculas fazem ao tentar se orientar com o campo resulta na transferência de energia. A condução iônica funciona de maneira similar, porém só é possível se houverem íons livres ou espécies iônicas no sistema. Neste caso, o campo elétrico gera movimento iônico com as moléculas ou íons tentando se orientar à rápida mudança do campo, ocasionando o aquecimento. Logo, o aquecimento da mistura reacional está relacionado com a habilidade das substâncias em converterem energia eletromagnética em calor, sendo que quanto mais polar forem as moléculas, maior será sua habilidade de acoplar com a energia de micro-ondas, levando à um aumento de temperatura mais rápido, acarretando, geralmente, numa melhoria da velocidade reacional.⁴³

Como o aumento da temperatura com a energia de micro-ondas é muito mais rápido do que pelos métodos de aquecimento convencionais, normalmente são observadas melhorias na velocidade das reações. Além disso, o micro-ondas, geralmente, fornece uma quantidade de energia muito acima da requerida para que a energia de ativação seja atingida. Este fenômeno contribui no aumento da velocidade e nos altos rendimentos normalmente observados nas reações assistidas por micro-ondas. Outro ponto interessante é que o aquecimento realizado quando se utiliza irradiação por micro-ondas pode ser instantaneamente interrompido assim que a emissão de radiação é cessada, ao contrário dos métodos convencionais.^{42,43}

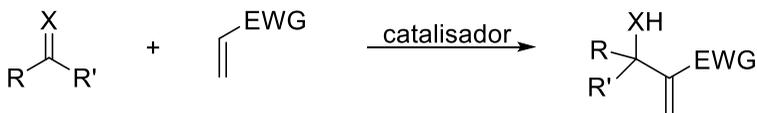
Outra forma de acompanhar os princípios da Química Verde, no que se refere, principalmente, à minimização de resíduos gerados, é a

utilização de reações em *one-pot*. Este procedimento é realizado em um único frasco e transforma uma metodologia que poderia requerer múltiplas etapas de conversão química isoladamente, com a separação de diversos produtos intermediários, em um processo que pode ser realizado em uma única etapa. Tais sínteses ajudam a evitar a formação de subprodutos e a perda de material de partida que ocasionam aumento nos custos operacionais e de capital investido.⁴⁴

1.2. REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN

A reação de MBH é um método de formação de ligação carbono-carbono que começou a se tornar popular a partir da década de 80, sendo de bastante interesse sintético, pois é capaz de transformar substratos de partida simples, baratos e de fácil obtenção em compostos altamente funcionalizados e com alta economia atômica. Esta reação engloba condições reacionais brandas e o emprego de outras vantagens que se encaixam bem aos preceitos da Química Verde, tais como: alta seletividade, reagentes sustentáveis e organocatalisadores, sem o uso de quaisquer metais pesados.¹⁸⁻²⁰

Para a obtenção dos adutos de MBH, é feita uma reação entre alcenos (ou alcinos ou alenos) ativados na posição α e carbonos eletrofílicos (carbonilas ou iminas) sob a influência de um catalisador ou sistema catalítico, geralmente uma amina terciária ou fosfina (Esquema 1). Mesmo após décadas do seu descobrimento, esta transformação continua sendo uma área de grande estudo ainda hoje devido à sua grande utilidade e potencial sintético.¹⁹⁻²¹



Catalisador = Amina terciária, fosfina, *etc.*

R = Aril, Alquil, Heteroaril; R' = H, CO₂R'', Alquil; R'' = Aril, Alquil

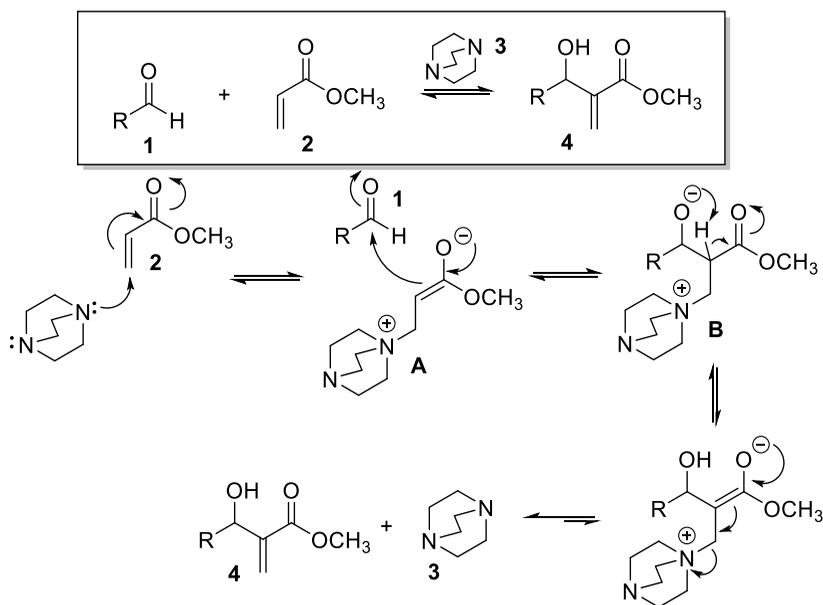
X = O, NCO₂R'', NSO₂R'', *etc.*

EWG = COR'', CHO, CN, CO₂R'', PO(OEt)₂, SPh, SO₂Ph, SO₃Ph, *etc.*

Esquema 1: Reação geral de preparação dos adutos de MBH.

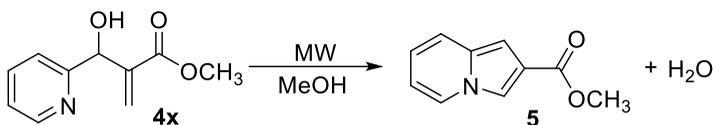
Diversas propostas mecanísticas para a reação de MBH têm sido estudadas e reportadas.⁴⁵⁻⁴⁹ A mais usual delas envolve três etapas que ocorrem de forma sucessiva: a adição de Michael, reação aldólica e reação

de eliminação. Adotando uma reação modelo entre o aldeído **1** (eletrofílo) e acrilato de metila (**2**) (olefina ativada) segundo a influência do catalisador 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO, **3**), a seqüência reacional começa com o ataque nucleofílico do DABCO (**3**) ao carbono β do alceno conjugado **2** (adição de Michael), formando um enolato zwitteriônico **A**, que faz um ataque nucleofílico ao aldeído **1** (etapa lenta), formando o zwitterion **B** (reação aldólica). O desprendimento do catalisador (reação de eliminação), visto que o DABCO é um grupo de saída muito melhor do que o grupo hidroxila, fornece os α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** desejados (Esquema 2).^{4,5}



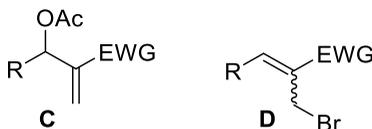
Esquema 2: Proposta mecanística para a síntese dos álcoois **4**.

Devido às diversas transformações químicas possíveis de se realizar nos adutos de MBH, muitos pesquisadores²⁵⁻³⁶ vêm encontrando aplicações cada vez mais criativas para estes *synthons* como precursor de heterociclos,²⁵⁻²⁸ produtos naturais²⁹⁻³² e compostos bioativos.³³⁻³⁶ Como exemplo da versatilidade no emprego destes adutos, recentemente, Cunha e colaboradores desenvolveram um método eficiente para a produção de derivado de 2-indolizina **5** partindo do aduto de MBH **4x** e sob irradiação de micro-ondas (Esquema 3).²⁸



Esquema 3: Síntese de derivado de 2-indolizina **5** a partir do álcool **4x**.²⁸

Qualquer processo de ciclização requer a construção de ligações C-C ou C-X, onde X pode ser um heteroátomo. Os adutos de MBH incorporam três grupos quimioespecíficos: um grupo hidroxila, uma dupla ligação e um grupo retirador de elétrons, que podem ser modificados gerando precursores para o preparo de heterociclos. Dentre estas transformações, podem ser preparados acetatos (**C**) ou brometos alílicos (**D**) (Figura 4), a partir de reações de acetilação ou bromação dos álcoois **4**, respectivamente. Os brometos e acetatos alílicos participam de uma enorme variedade de transformações, gerando outros produtos que podem ser eficientemente explorados na geração de compostos heterocíclicos.⁵⁰



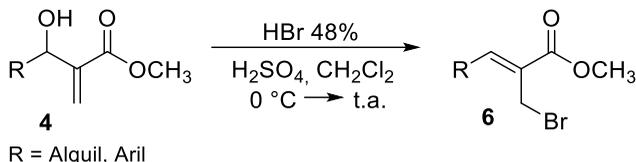
R = Alquil, Aril

EWG = grupo retirador de elétrons (COMe, CO₂Me, CO₂ Et, CN, *etc.*)

Figura 4: Acetatos (**C**) e brometos alílicos (**D**) derivados dos álcoois **4**.⁵⁰

1.2. BROMETOS ALÍLICOS: SÍNTESE E APLICAÇÃO

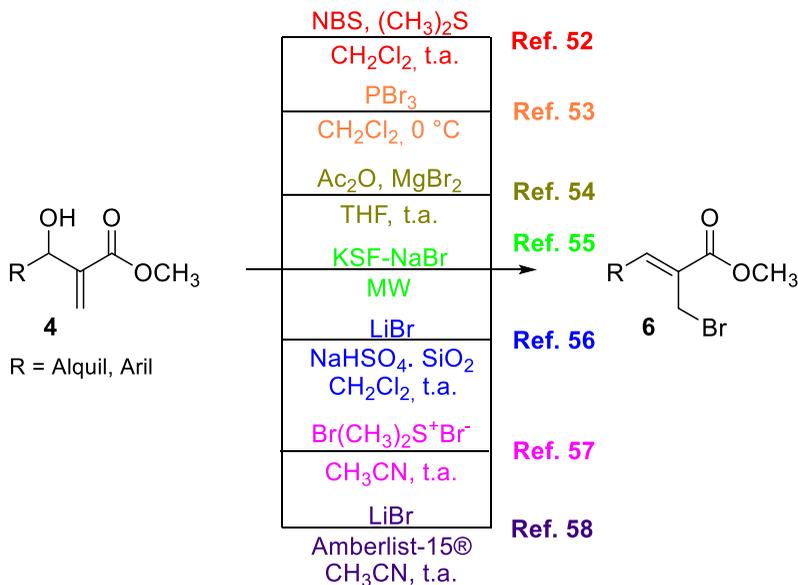
O prestígio e a propagação da reação de MBH podem, em grande parte, ser atribuídos à extensa variedade de aplicações dos seus adutos na química sintética. Diversas destas modificações envolvem a preparação de derivados que possuam estereoquímica bem definida e com potencial utilização na produção de compostos de relevância biológica. Uma destas derivatizações consiste na bromação dos adutos de MBH **4**, gerando os brometos alílicos **6** (Esquema 4).



Esquema 4: Método usual de preparação dos brometos alílicos **6** a partir dos adutos de MBH **4**.⁵¹

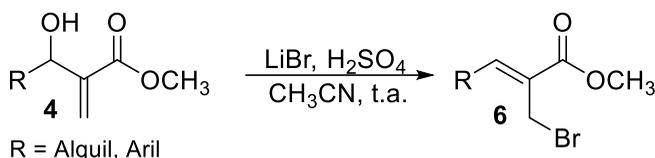
A metodologia mais comumente utilizada para a preparação destes brometos alílicos **6** a partir dos adutos de MBH **4** foi descrita por Hoffmann e colaboradores,⁵¹ sendo realizada por meio da utilização de HBr 48% e H₂SO₄ concentrado em CH₂Cl₂, fornecendo os respectivos brometos alílicos **6** em bons rendimentos e estereoquímica da dupla ligação definida (Z) (Esquema 4).

Entretanto, o uso de reagentes e/ou solventes nocivos ao meio ambiente, como HBr e CH₂Cl₂, deve ser evitado. Por isso, metodologias alternativas para a síntese dos brometos alílicos **6** a partir dos álcoois **4** foram propostas, conforme ilustra o Esquema 5.⁵²⁻⁵⁸



Esquema 5: Alguns métodos para a síntese dos brometos alílicos **6**.⁵²⁻⁵⁸

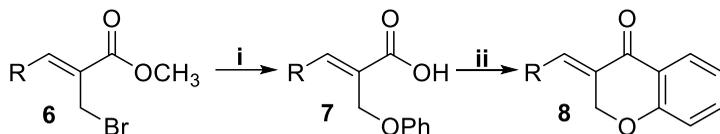
Ainda que os métodos demonstrados acima possuam boas aplicações, muitos destes apresentam uma ou mais desvantagens, como o uso de condições perigosas, altas temperaturas, equipamentos especiais, reagentes ou catalisadores não disponíveis comercialmente e, eventualmente, grandes períodos de reação ou baixo rendimento. Ferreira e colaboradores⁵⁹ desenvolveram um método para a preparação destes brometos alílicos **6** almejando minimizar algumas das desvantagens que outros procedimentos exibem. Sua preparação envolve o uso de LiBr na presença de H₂SO₄ concentrado em CH₃CN à temperatura ambiente, obtendo os brometos alílicos **6** em ótimos rendimentos, estereoquímica bem definida (*Z*) e em curtos períodos de tempo (Esquema 6).



Esquema 6: Metodologia desenvolvida por Ferreira e colaboradores para a síntese dos brometos alílicos **6**.⁵⁹

A transformação dos adutos de MBH em seus correspondentes brometos alílicos atrai muita atenção, pois os mesmos podem ser empregados em uma grande variedade de reações, gerando produtos que podem ser eficientemente explorados na síntese de intermediários avançados,⁶⁰⁻⁶⁴ produtos naturais,⁶⁵⁻⁶⁷ compostos bioativos⁶⁷⁻⁷⁰ ou sistemas cíclicos.⁷¹⁻⁷⁵

Em 1998, Basavaiah e colaboradores⁷⁶ relataram a síntese de (*E*)-3-benzilidenocroman-4-onas **8**, esqueleto presente em muitos produtos naturais e biologicamente ativos, a partir dos brometos alílicos **6** em um processo de três etapas. Primeiramente foi realizada uma reação de eterificação a partir de uma substituição nucleofílica do brometo pelo fenolato, auxiliado por base, seguido pela hidrólise alcalina do grupamento éster, gerando o ácido carboxílico **7**. Sua posterior ciclização foi possível mediante utilização de anidrido trifluoroacético, sob refluxo, obtendo as cromononas **8** por acilação de Friedel-Crafts intramolecular (Esquema 7).

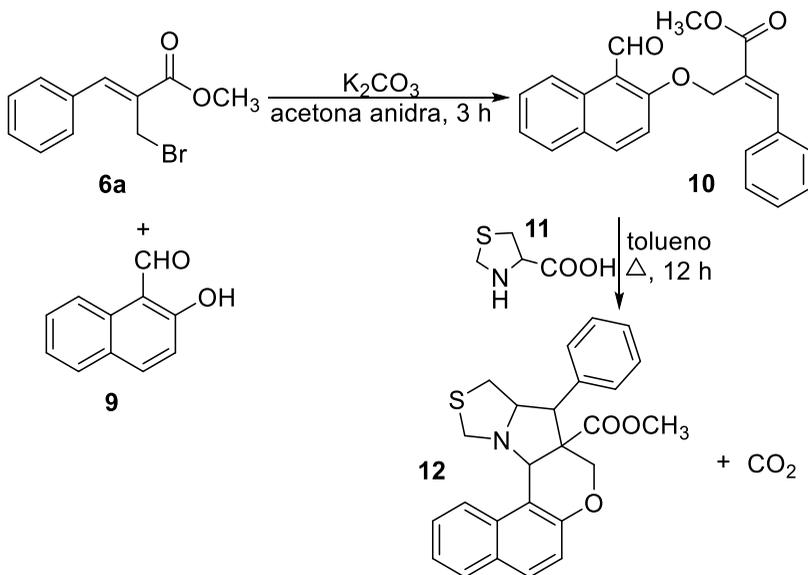


i: a) PhOH, K₂CO₃, acetona, refluxo, 3 h; b) KOH, H₂O, acetona, t.a., 14 h;
 ii: Anidrido trifluoracético, CH₂Cl₂, refluxo, 1 h.

R = Alquil, Aril

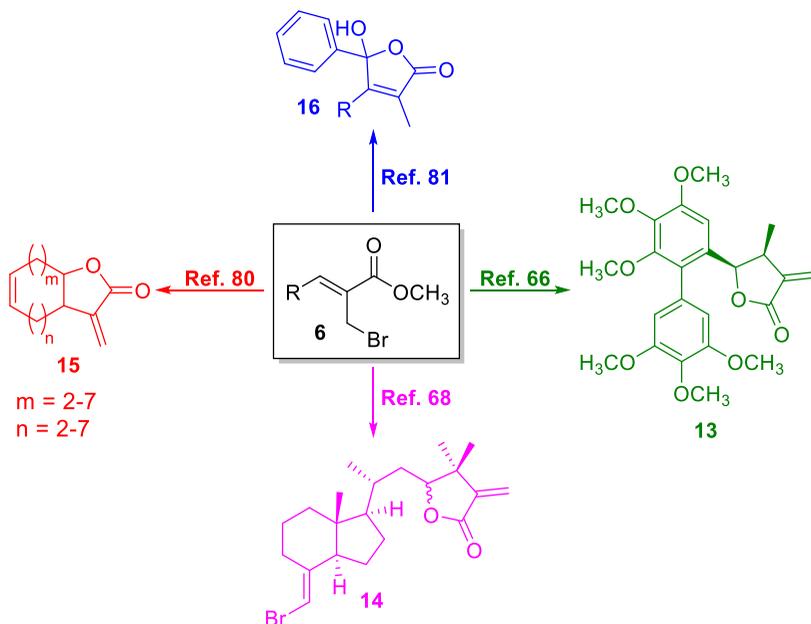
Esquema 7: Síntese das (*E*)-3-benzilidenocroman-4-onas **8** a partir dos brometos alílicos **6**.⁷⁶

Mais recentemente foi descrita, por Kathiravan e Raghunathan,⁷⁷ uma nova metodologia para o preparo das nafto[2,1-*b*]pirano tiapirrolizidinas **12**, cujo núcleo está presente em um grande número de produtos naturais e que, em alguns casos, estão relacionados à elevada atividade anti-HIV.^{78,79} Sua preparação transcorreu através da alquilação do 2-hidroxi-1-naftaldeído (**9**) utilizando o brometo alílico **6a**, produzindo o aldeído **10**. Em seguida, foi feita a reação entre o aldeído **10** e o ácido tiazolidina-4-carboxílico (**11**) seguido de uma cicloadição 1,3- dipolar para fornecer o naftopirano **12** (Esquema 8).



Esquema 8: Preparação da de nafto[2,1-*b*]pirano tiapirrolizidina **12** a partir do brometo alílico **6a**.⁷⁷

As lactonas são objetos de muito estudo, tendo em vista que estas unidades estão presentes em um grande número de substâncias isoladas de plantas e organismos marinhos. Além disto, estes compostos possuem uma grande gama de atividade biológica e, por isto, várias metodologias para a sua síntese vêm sendo desenvolvidas, incluindo aquelas que utilizam brometos alílicos derivados dos adutos de MBH (Esquema 9).^{66,68,80-82}



Esquema 9: Obtenção de diferentes compostos com anel lactônico em sua estrutura a partir dos brometos alílicos **6**.^{66,68,80,81}

1.4. A IMPORTÂNCIA E A SÍNTESE DAS LACTONAS

Os heterociclos correspondem a uma das mais destacadas classes de compostos, apresentando grande importância biológica e industrial. Metade de todas as estruturas orgânicas conhecidas são heterociclos, o que explica sua utilização nas mais diversas áreas, tais como biologia, farmácia, eletrônica e ciências de materiais, entre outras.^{83,84} Diferentes fármacos naturais como quinina,⁸⁵ papaverina,⁸⁶ morfina⁸⁷ e reserpina,⁸⁸ entre outros, são heterociclos. Quase todos os medicamentos sintéticos são também heterociclos, como a clorpromazina,⁸⁹ o diazepam,⁹⁰ a

azidotimidina,⁹¹ o captopril,⁹² etc., justificando a importância que os heterociclos representam.

Dentro desta classe de moléculas, os heterociclos que apresentam átomos de oxigênio em sua estrutura representam a segunda maior subclasse de compostos heterocíclicos e despertam o interesse de diversos pesquisadores devido a sua alta atividade biológica e estrutura única, permitindo uma vasta aplicação.⁹³

As lactonas são um exemplo destes heterociclos que apresentam significativa atividade biológica. Muitas são de ocorrência natural, sendo que as mais comumente encontradas são as com anéis de 5 a 6 membros (Figura 5), sendo as γ -lactonas muito mais comuns na natureza.^{94,95}

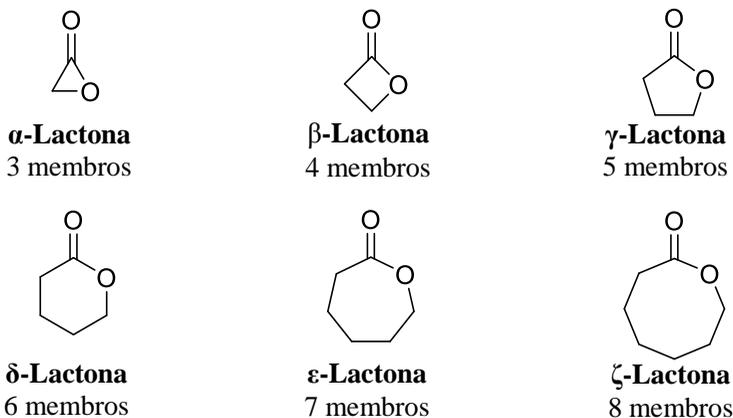


Figura 5: Lactonas de n membros.

Apesar de serem menos abundantes que as γ -lactonas, existe um número representativo de δ -lactonas provenientes de produtos naturais e das mais variadas origens, como plantas, esponjas marinhas, formigas e coral mole, entre outros⁹⁶⁻¹⁰¹ (Figura 6).

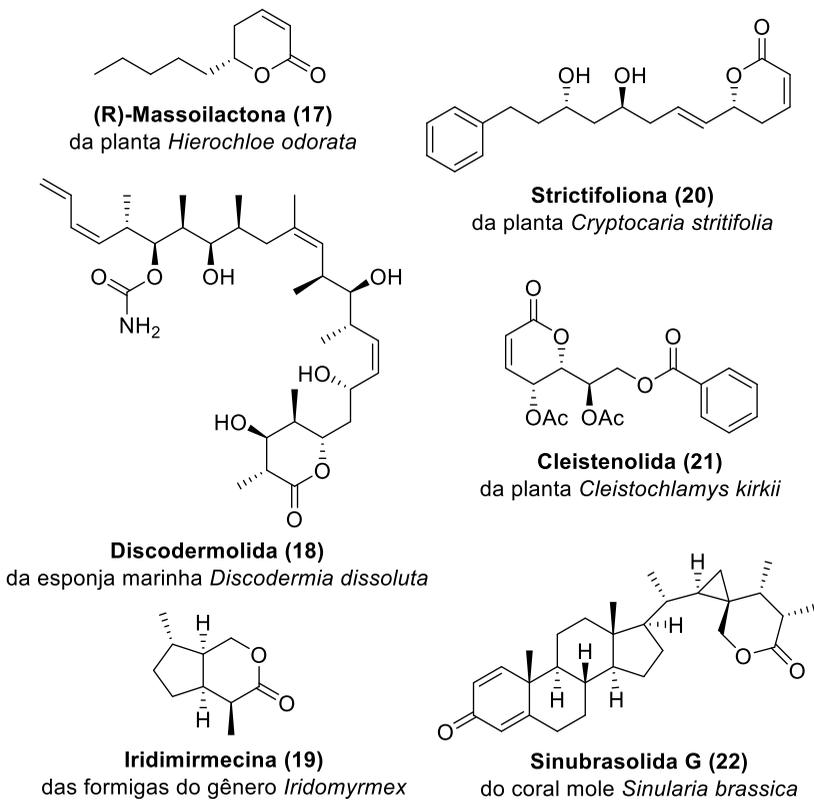
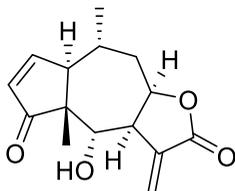
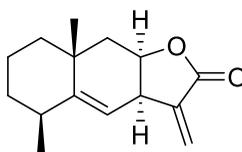


Figura 6: Exemplos de δ -lactonas de origem natural.⁹⁶⁻¹⁰¹

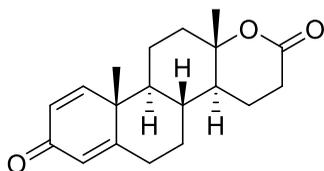
Existem ainda muitas lactonas de origem natural ou sintética e que possuem pronunciada atividade biológica, incluindo antibacteriana,¹⁰⁰ anticâncer,¹⁰² antimalárica,¹⁰³ inibição de crescimento microbiano¹⁰⁴ e atividade tanto convulsivante quanto anticonvulsivante,¹⁰⁵ entre outras. Inúmeros exemplos descrevendo estes poderosos efeitos biológicos que as lactonas podem assumir são bem descritos na literatura^{102,106-110} (Figura 7), e demonstram o importante papel que estas moléculas representam.



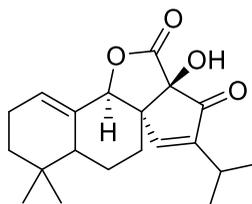
Helenalina (23)
Atividade antitumoral



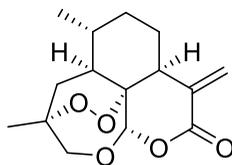
Alantolactona (26)
Atividade antifúngica



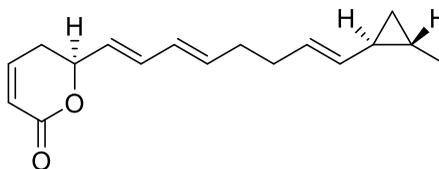
Testolactona (24)
Atividade anticâncer



Przewalskin B (27)
Atividade anti-HIV



Artemisiteno (25)
Atividade antimalarial

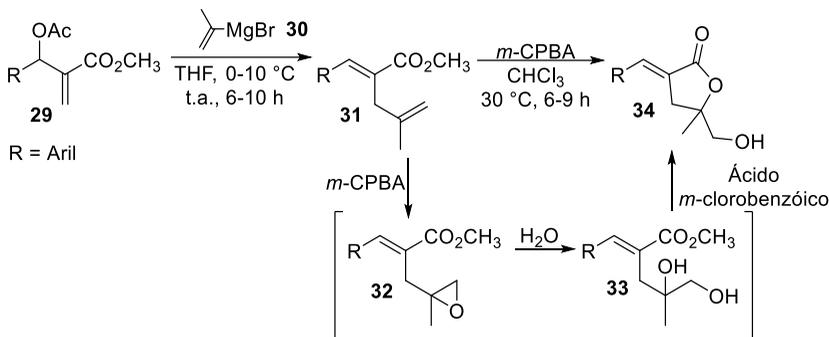


Coibicina B (28)
Atividade anti-inflamatória

Figura 7: Lactonas com pronunciada atividade biológica.^{102,106-110}

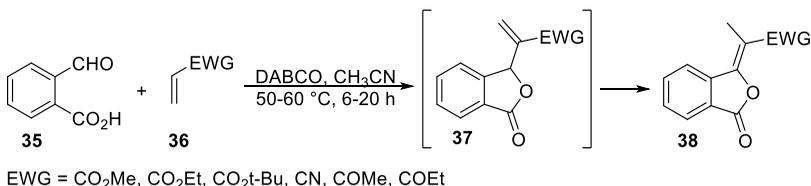
Devido à ocorrência natural abundante e atividades biológicas elevadas, muitos estudos giram em torno da preparação de uma variedade de lactonas. As γ -butirolactonas estão incluídas dentre estas lactonas em constante pesquisa, visto que estão presentes no esqueleto de diversos compostos naturais e/ou com atividade biológica, sendo sua síntese e a de derivados frequentemente propostas. GowriSankar e colaboradores¹¹¹ investigaram a produção de derivados de α -benzilideno- γ -butirolactonas **32** a partir dos acetatos alílicos **29** derivados dos adutos de MBH. Inicialmente eles utilizaram o reagente de Grignard **30** para incorporar o grupo isopropenílico à cadeia alílica em **29** na posição terminal da dupla ligação (a partir de uma reação de substituição do tipo S_N2' ou por uma

adição conjugada seguida de eliminação), obtendo o dieno intermediário **31**. Posteriormente, foi feita a reação entre o composto **31** e o ácido *m*-cloroperoxibenzóico (*m*-CPBA, um agente oxidante), gerando o epóxido **32** *in situ*, o qual sofre abertura do anel com formação do hidroxi éster **33**, seguido de ciclização pelo ataque nucleofílico da hidroxila (ligada ao carbono terciário) sobre o grupo éster, produzindo a γ -butirolactona **34** (Esquema 10).



Esquema 10: Síntese da α -benzilideno- γ -butirolactona **34** a partir dos acetatos alílicos **29**.¹¹¹

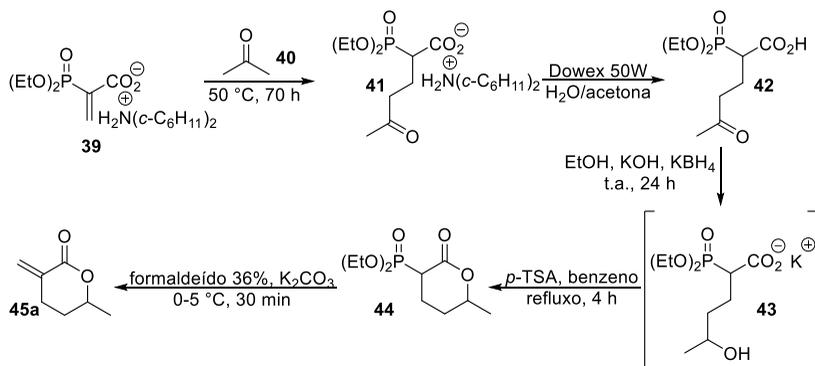
Kim e colaboradores¹¹² reportaram a síntese das γ -lactonas **38** a partir de uma reação de MBH. O processo foi bastante simples, sendo feita a reação, catalisada por DABCO, entre o 2-carboxibenzaldeído **35** e um alceno ativado **36**. Nestas condições ocorreu a geração do intermediário **37**, seguido por um rearranjo sigmatrópico 1,3 de hidrogênio, tendo as enol lactonas **38** como produto final após 6-20 h (Esquema 11).



Esquema 11: Síntese das 3-alkilideno-3H-isobenzofuranonas **38** a partir do 2-carboxibenzaldeído **35**.¹¹²

Já Krawczyk e Slinwinski¹¹³ desenvolveram um método para a preparação da α -metileno- δ -valerolactona **45a**, cuja estrutura está

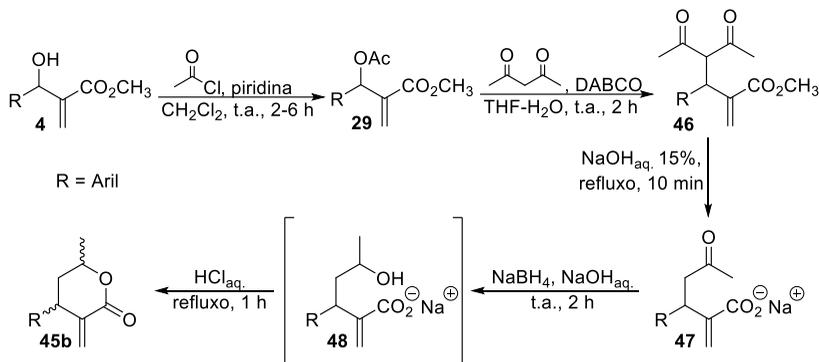
presente em muitos compostos de interesse biológico e/ou de ocorrência natural como a vernolepina, o artemisiteno e a pentalenolactona, entre outras, sendo uma estrutura relevante a ser explorada. A estratégia para sua produção envolveu uma adição de Michael entre o fosfonato vinílico **39** e acetona (**40**), gerando o δ -cetocarboxilato **41**, que foi convertido em seu ácido **42** após aplicação de cromatografia por troca iônica (utilizando DOWEX 50W como recheio). Na sequência, foi realizada a redução seletiva do grupo cetona no substrato **42** mediante utilização de borohidreto de potássio em meio básico para fornecer o sal do ácido 5-hidroxi-hexanóico **43** *in situ*. Após a adição do ácido *p*-toluenossulfônico (*p*-TSA) ocorreu a lactonização, formando a α -fosfono- δ -valerolactona **44**. Ao fim, a α -metileno- δ -valerolactona **45a** foi obtida a partir de uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons entre a δ -lactona **44** e formaldeído (Esquema 12).



Esquema 12: Síntese da 6-metil-3-metilenotetraidropiran-2-ona **45a** em 5 etapas reacionais.¹¹³

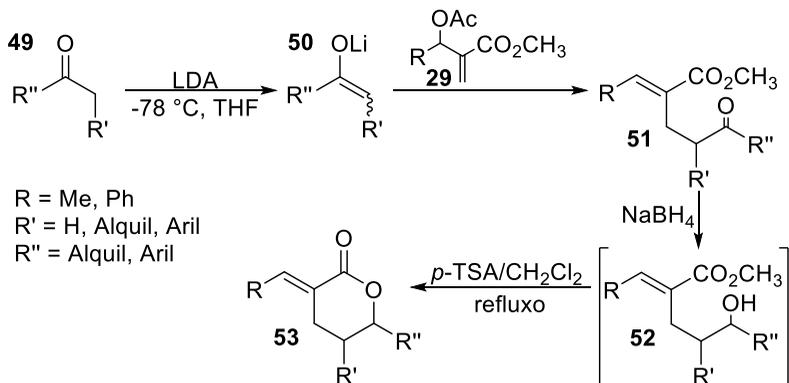
No intuito de desenvolver estratégias mais elegantes, vários grupos de pesquisa vêm buscando diferentes procedimentos para obtenção de δ -lactonas que possuam atividade biológica ou que possam atuar como intermediários sintéticos. Singh e Batra¹¹⁴ descreveram uma metodologia diferente da descrita acima¹¹³ para a obtenção de α -metileno- δ -valerolactonas **41**, passando por processos de acetilação, alquilação, hidrólise, redução e ciclização. O procedimento foi iniciado utilizando o aduto de MBH **4**, o qual foi convertido em seu acetato **29** pela reação com cloreto de acetila em meio básico. A etapa seguinte empregou o acetato alílico **29** como agente de alquilação da acetilacetona em meio básico para a formação da dicetona **46**. Este sofreu hidrólise do grupo acil pela adição

de NaOH ao meio, gerando o cetocarboxilato **47**. Por fim, para a etapa de redução foi utilizado boroidreto de sódio em meio básico, obtendo o hidroxicarboxilato **48** *in situ*, o qual após adição de ácido forte (HCl) teve sua ciclização favorecida, produzindo as desejadas δ -valerolactonas **45b** de forma bastante simples e eficiente (Esquema 13).



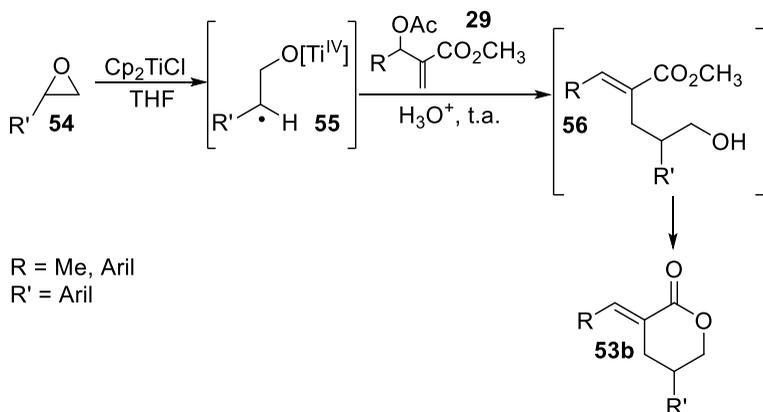
Esquema 13: Síntese das α -metileno- δ -valerolactonas **45b** passando por etapas reacionais de alquilação, hidrólise, redução e ciclização.¹¹⁴

Dentre as α -alquilideno- δ -lactonas, a síntese de lactonas com o núcleo de α -metileno- δ -valerolactonas são as mais comumente relatadas.¹¹³⁻¹¹⁵ Por outro lado, Ramachandran e Bhattacharyya¹¹⁶ desenvolveram uma metodologia para a preparação de uma boa variedade de α -vinilideno/benzilideno- δ -lactonas γ - e δ -substituídas **53a**. Primeiramente foi realizada uma alquilação do enolato cinético **50** (gerado pela desprotonação de **49** com LDA à -78 °C), empregando o acetato de MBH **29**, numa reação do tipo S_N2' , obtendo o intermediário **51**. Subsequentemente, foi feita a redução quimiosseletiva do α -alquilideno oxoéster **51** mediante a utilização de NaBH_4 como agente redutor, gerando os hidroxiésteres **52** correspondentes, que não foram isolados devido a sua tendência de lactonizar sob as condições de tratamento aquoso e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel. Consequentemente, o sistema foi submetido a um meio ácido, permitindo sua ciclização para a δ -lactona **53** (Esquema 14).



Esquema 14: Preparação das δ -valerolactonas **53a** passando por etapas reacionais de alquilação, redução e ciclização.¹¹⁶

Roy e colaboradores¹¹⁷ desenvolveram um procedimento para a preparação de α -alquilideno/arilideno- δ -lactonas que emprega o uso de cloreto de titanoceno(III) para a adição de epóxidos aos acetatos de MBH a partir de processos envolvendo formação de radicais livres. Para a síntese, foi feito o tratamento dos epóxidos **54** com cloreto de titanoceno(III) fornecendo os intermediários radiculares **55**, que prosseguiram por uma reação $\text{S}_{\text{N}}2'$ com os acetatos de MBH **29** para gerar seus δ -hidroxialcanoatos **56** correspondentes. A ciclização destes compostos ocorreu espontaneamente sobre as condições reacionais (meio ácido), resultando nas α -metileno/arilideno- δ -lactonas **53b** (Esquema 15).



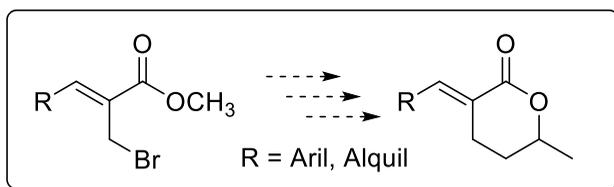
Esquema 15: Síntese das α -alquilideno/arilideno- δ -lactonas **53b** envolvendo reações radiculares.¹¹⁷

2. JUSTIFICATIVA

Os adutos de MBH são compostos capazes de sofrer inúmeras transformações químicas, podendo ser convertidos em moléculas de maior complexidade ou intermediários avançados mais reativos. Devido a estas características favoráveis, tem-se estudado o uso dos brometos alílicos (derivados dos adutos de MBH) na geração de substâncias heterocíclicas que, em geral, são de interesse científico devido, principalmente, a sua alta atividade biológica.

Entretanto, muitas metodologias desenvolvidas para a obtenção de compostos de relevância biológica são, geralmente, nocivas ao meio ambiente, e em um mundo com recursos naturais limitados a preocupação com o meio ambiente deve estar diretamente relacionada ao meio científico, pelo investimento em técnicas que não agridam excessivamente o ecossistema, mantendo um processo mais sustentável. Estratégias que visam utilizar condições reacionais mais brandas como, por exemplo, substituir o aquecimento convencional pelo aquecimento por irradiação de micro-ondas e, também, a utilização de metodologias *one-pot*, minimizando o uso de múltiplas etapas de tratamento reacional, além de evitar os repetidos processos de purificação a cada produto obtido, são formas menos agressivas de gerar novas moléculas.

Dentre os heterociclos, as lactonas possuem destaque, tendo em vista que estas unidades estão presentes em diversos produtos naturais, sendo que as mais comumente encontradas são as com anéis de 5 ou 6 membros, além de existirem casos relatando sua grande gama de atividades biológicas. À vista disso, tem-se como objetivo o desenvolvimento de uma metodologia para obtenção de α -arilideno/vinilideno- δ -lactonas utilizando os brometos alílicos derivados dos adutos de MBH como materiais de partida (Esquema 16).



Esquema 16: Preparação das α -arilideno/vinilideno- δ -lactonas a partir de brometos alílicos.

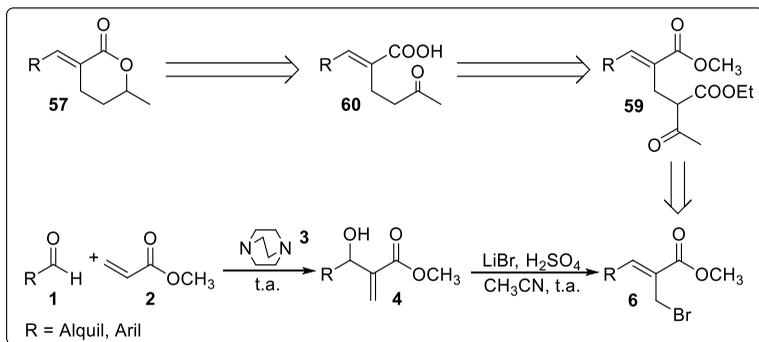
3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

- ✓ Este trabalho tem como objetivo desenvolver uma metodologia para a preparação das α -arilideno/vinilideno- δ -lactonas **57** a partir dos brometos alílicos **6** utilizando um método *one-pot* e sob irradiação de micro-ondas, conforme apresentado no Esquema 17.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Preparar os α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** (adutos de MBH);
- ✓ Sintetizar os (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **6** a partir da bromação dos adutos de MBH **4**;
- ✓ Estudar a reatividade dos brometos alílicos **6** em reações com acetoacetato de etila (**58**) em meio básico visando a preparação dos produtos de alquilação **59** para utilizá-los como intermediários sintéticos;
- ✓ Investigar a reatividade dos produtos alquilados **59** frente a condições de hidrólise descarboxilativa, pretendendo obter os cetoácidos **60**;
- ✓ Explorar a redução dos cetoácidos **60**, mediante utilização de NaBH₄, seguido por adição de ácido, almejando obter as α -arilideno/vinilideno- δ -lactonas **57** como produtos de ciclização;
- ✓ Caracterizar os produtos obtidos neste estudo utilizando as técnicas de IV, RMN e EMAR.



Esquema 17: Retrossíntese e proposta sintética das α -arilideno/vinilideno- δ -lactonas **57** e seus intermediários a partir dos brometos alílicos **6**.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os adutos de MBH **4** são suscetíveis a sofrerem diversas transformações, devido a existência de diferentes centros quimioespecíficos (grupo hidroxila, dupla ligação e grupo retirador de elétrons) (Figura 8). Dentre estas modificações, a derivatização em seus brometos alílicos **6** cria importantes centros reativos que podem ser explorados em diversas reações de substituição ou adição nucleofílica.^{50,52}

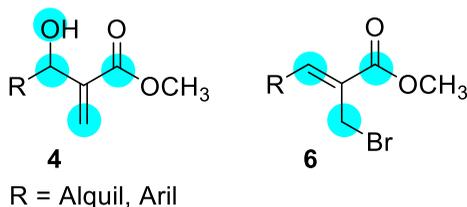
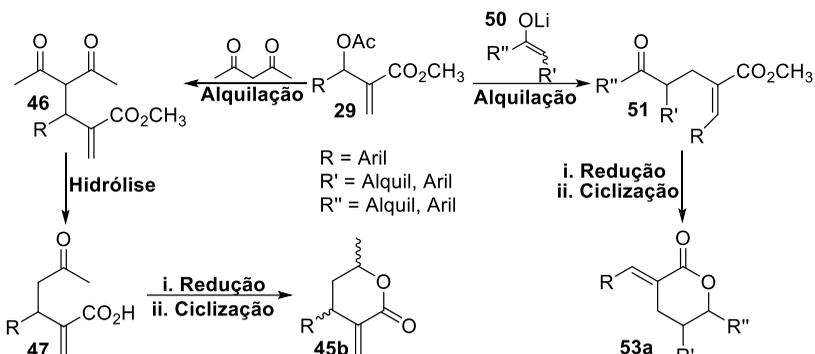


Figura 8: Principais centros reativos dos álcoois **4** e brometos **6**.

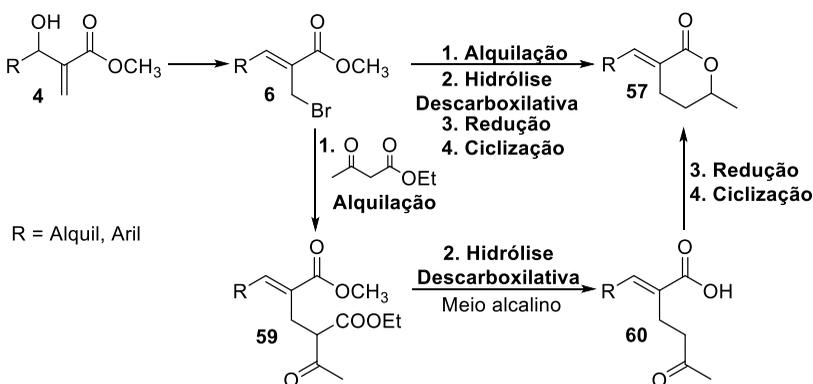
Os brometos **6** são muito utilizados em alquilações ou arilações de diversos compostos, sendo uma excelente forma de obter moléculas de maior complexidade e/ou interesse biológico. Algumas destas transformações com participação dos brometos **6** envolvem a síntese de lactonas (Esquema 9).^{66,68,80,81} O anel lactônico está presente em inúmeras moléculas de ocorrência natural⁹⁶⁻¹⁰¹ e/ou biologicamente ativas,^{102,106-110} sendo importantes núcleos a serem explorados.

Algumas estratégias para a síntese de δ -lactonas a partir dos acetatos de MBH **29** foram descritas na literatura.^{114,116} Conforme apresentado no Esquema 18, estas sínteses passam por etapas de alquilação (pelo ataque de um enolato ao acetato de MBH **29**), redução (pela utilização de um agente redutor quimioespecífico) e ciclização (pela adição de ácido, tornando o carbono eletrofílico mais suscetível a sofrer um ataque nucleofílico).



Esquema 18: Síntese de lactonas a partir dos acetatos de MBH **29**.^{114,116}

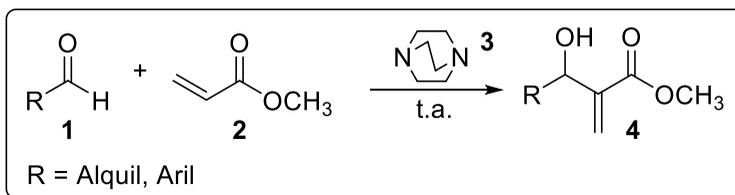
Baseado nos estudos descritos acima,^{114,116} foi desenvolvida uma metodologia para a preparação de α -vinilideno/arilideno- δ -lactonas **57** a partir dos brometos alílicos **6** (Esquema 19) que envolve quatro etapas reacionais: alquilação (Etapa 1), hidrólise descarboxilativa (Etapa 2), redução (Etapa 3) e ciclização (Etapa 4). Em cada etapa foram estudados diversos parâmetros, como o tempo, temperatura, quantidade dos reagentes e método de aquecimento (por condução ou por irradiação de micro-ondas). Com os dados obtidos foi possível realizar um comparativo entre as diferentes metodologias, visando obter as lactonas **57** de forma bastante simples e branda para serem utilizadas em futuras aplicações, tanto sintéticas quanto biológicas.



Esquema 19: Preparação das α -arilideno/vinilideno- δ -lactonas **57** passando por etapas reacionais de alquilação, hidrólise descarboxilativa, redução e ciclização.

4.1. PREPARAÇÃO DOS A-METILENO-B-HIDROXIÉSTERES **4**

Para a preparação das lactonas **57** é necessário a síntese dos álcoois **4**, precursores dos brometos **6**. Para sua preparação, foi feita a reação entre os aldeídos **1** com acrilato de metila (**2**) catalisado por DABCO (**3**), obtendo os adutos de MBH **4** após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel, sob condições reacionais simples e brandas (Esquema 20, Tabela 1).¹¹⁸⁻¹²²



Esquema 20: Síntese dos adutos de MBH **4**.¹¹⁸⁻¹²²

Tabela 1: Síntese dos adutos de MBH **4**.

Produto	R	Tempo (dias)	Rend. (%) ^a	Ref.
4a	C ₆ H ₅	8	78	118
4b	4-MeC ₆ H ₄	21	66	118
4c	3-MeOC ₆ H ₄	45	52	119 ^b
4d	4-MeOC ₆ H ₄	28	64	118
4e	2-BrC ₆ H ₄	8	81	120
4f	3-BrC ₆ H ₄	13	76	120
4g	4-BrC ₆ H ₄	12	84	118
4h	2-ClC ₆ H ₄	8	70	118
4i	4-ClC ₆ H ₄	8	94	120
4j	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	7	90	121
4k	4-FC ₆ H ₄	5	88	118
4l	CH ₃ CH ₂ CH ₂	6	73	122

a) Rendimento obtido após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1 v/v).

b) Literatura não disponibiliza dados espectrométricos.

Vários estudos mecanísticos desta reação foram realizados e são descritos na literatura.⁴⁵⁻⁴⁹ Em todos os casos destas investigações, afirma-se que a etapa determinante da velocidade da reação é a que envolve o ataque do enolato **A** (intermediário zwitteriônico) ao aldeído **1**

(Esquema 2).^{4,5} Com base nisso, a reação de MBH pode vir a ocorrer mais rapidamente caso os aldeídos **1** estejam mais propensos a receberem o ataque nucleofílico.

Isto condiz com os resultados obtidos, sendo possível perceber que quando são utilizados aldeídos aromáticos **1** substituídos com grupos doadores de elétrons (**4b-d**, Tabela 1) a reação de MBH ocorre mais lentamente (21-45 dias), já que grupos ricos em elétrons deixam o carbono carbonílico menos eletrofílico, dificultando o ataque nucleofílico sobre ele.

Por outro lado, quando são utilizados aldeídos aromáticos **1** substituídos com grupos retiradores de elétrons (**4e-k**, Tabela 1), os adutos de MBH **4** são obtidos em menor tempo (5-13 dias) e, em geral, com maior rendimento. Isto se deve ao fato de seus carbonos carbonílicos possuírem uma densidade eletrônica menor, sendo mais propícios a sofrerem um ataque nucleofílico.

Para a caracterização dos álcoois **4** foram utilizadas técnicas como a espectrometria de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H), a ressonância magnética nuclear de carbono (RMN ¹³C) e a espectrometria de infravermelho (IV). Estes dados foram comparados com os já reportados na literatura¹¹⁸⁻¹²² e estavam todos de acordo.

Em relação aos espectros de IV obtidos para os adutos de MBH **4**, todos apresentaram diversas bandas características como bandas fortes e largas na região entre 3200 e 3500 cm⁻¹ (pertinente ao estiramento O-H), bandas de baixa intensidade entre 3000 e 3150 cm⁻¹ (referente ao estiramento C-H de aromáticos, exceto para o composto **4l**, onde não foram observadas por não possuir o grupamento arila em sua estrutura), bandas de baixa a média intensidade entre 2900 e 2975 cm⁻¹ (pertencente ao estiramento C-H de grupos metílicos), bandas intensas entre 1700 e 1750 cm⁻¹ (relacionado ao estiramento C=O de grupos carbonílicos) e bandas de média a baixa intensidade entre 1600 e 1650 cm⁻¹ (relativo ao estiramento C=C do grupo olefínico). Outras bandas importantes aparecem abaixo de 1600 cm⁻¹ e foram utilizadas para a confirmação dos grupos funcionais mais comuns (como, por exemplo, o estiramento C-O na região entre 1100 a 1300 cm⁻¹).

Na análise dos espectros de RMN de ¹H, foi constatada a presença de sinais em comum a todos os adutos de MBH **4**, como um sinpleto na região de δ 3,55-3,80 ppm (correspondente aos hidrogênios metoxílicos, OCH₃), um sinpleto na região de δ 5,40-5,60 ppm (relativo ao hidrogênio carbinólico, CH-OH, dos álcoois **4** arilados) ou um multipeto na região de δ 4,41-4,45 ppm (pertencente ao hidrogênio carbinólico, CH-OH, do produto alifático **4l**) e dois sinpletos distintos na região de δ 5,80-5,95

ppm e em δ 6,20-6,35 ppm (respectivos aos hidrogênios ligados ao carbono olefínico, =CH₂) (Figura 9).

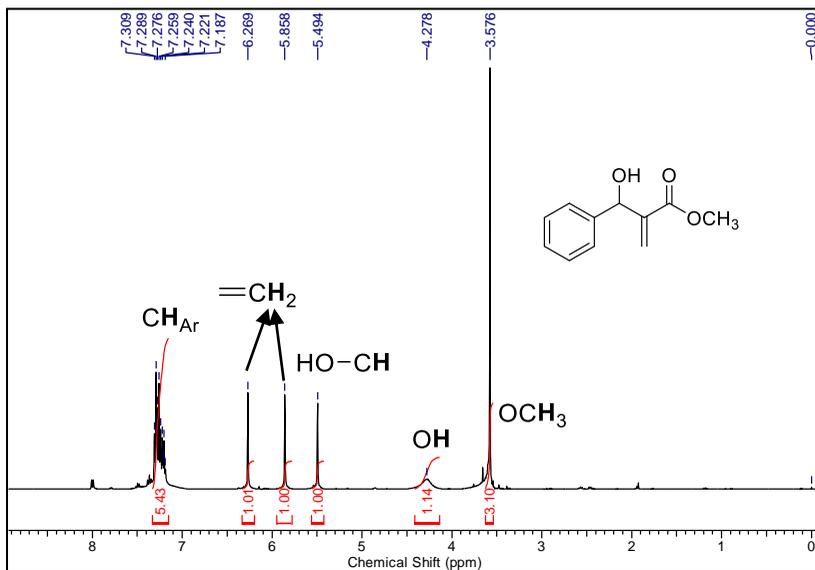
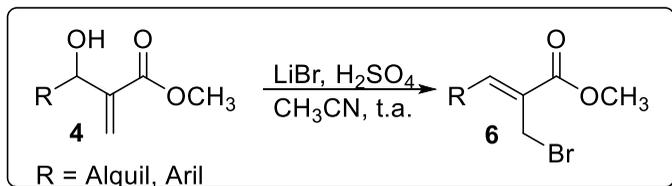


Figura 9: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do álcool **4a**.

Já na análise dos espectros de RMN de ¹³C foi observada a existência de sinais compartilhados entre todos os compostos **4**, nas regiões entre δ 51,5-52,0 ppm (referente ao carbono metoxílico, OCH₃), δ 70,5-72,5 ppm (pertinente ao carbono carbinólico, CH-OH), δ 125,0-127,0 ppm (pertencente ao carbono olefínico terminal, C=CH₂), δ 140,5-143,5 ppm (relativo ao carbono C- α ao grupamento éster, C=CH₂) e δ 166,0-167,0 ppm (correspondente ao carbono carbonílico, C=O).

4.2. SÍNTESE DOS (Z)-2-(BROMOMETIL)-2-ALCENOATOS **6**

Dando sequência ao estudo, os brometos alílicos **6** foram preparados a partir da reação entre o álcool **4**, LiBr e H₂SO₄ em acetonitrila, conforme descrito por nosso grupo de pesquisa (Esquema 21, Tabela 2),⁵⁹ obtendo os produtos esperados **6** de forma eficiente e rápida.



Esquema 21: Síntese dos brometos alílicos **6**.⁵⁹

Tabela 2: Síntese dos brometos alílicos **6**.

Produto	R	Tempo (h)	Método ^a	Rend. (%) ^b	Ref.
4a	C ₆ H ₅	1	A	90	123
4b	4-MeC ₆ H ₄	0,5	A	89	124
4c	3-MeOC ₆ H ₄	2	A	88	119
4d	4-MeOC ₆ H ₄	0,5	A	76	59
4e	2-BrC ₆ H ₄	4	A	83	^c
4f	3-BrC ₆ H ₄	2	B	82	^c
4g	4-BrC ₆ H ₄	2	A	88	125
4h	2-ClC ₆ H ₄	4	A	72	56
4i	4-ClC ₆ H ₄	2	A	78	124
4j	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	3	B	90	59
4k	4-FC ₆ H ₄	1	B	78	74
4l	CH ₃ CH ₂ CH ₂	1	A	71	65

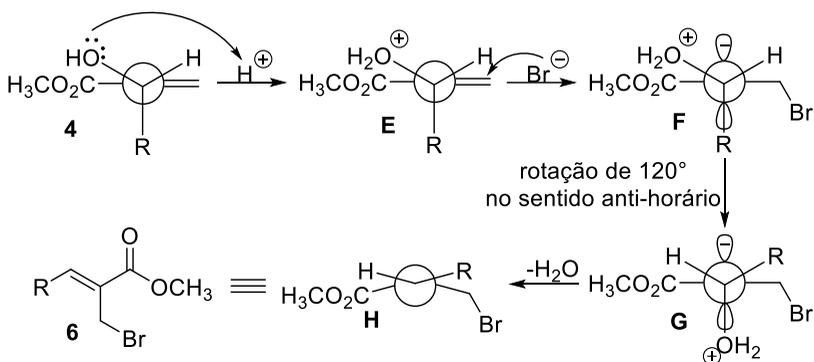
a) Letras representam os métodos reacionais que foram utilizados. *Método A*: 2,0 equiv de LiBr e 2,5 equiv de H₂SO₄, *Método B*: 4,0 equiv de LiBr e 5,0 equiv de H₂SO₄.⁵⁹

b) Rendimento obtido após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1 v/v).

c) Não foram encontrados relatos de sua síntese na literatura.

Todos os brometos **6** sintetizados possuem estereoquímica bem definida (*Z*). Esta seletividade pode ser explicada pela proposta mecanística apresentada por Hoffmann e Buchholz⁵¹ (Esquema 22). A protonação do aduto de MBH **4** pelo ácido gera o intermediário **E**, que é atacado pelo íon Br⁻ numa adição de Michael, gerando o zwitterión **F**. A formação da olefina com configuração em *E* não ocorre, visto que exigiria uma rotação de 60° no sentido horário em torno da ligação C-C central, empurrando o substituinte R contra o grupamento volumoso COOCH₃. Como o grupamento CH₂Br é menos impedido estericamente, a rotação em torno da ligação C-C central ocorre no sentido anti-horário e em 120°,

obtendo o intermediário **G**, que após eliminação de água gera o brometo alílico **6**.

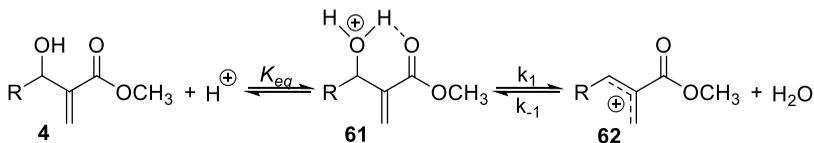


Esquema 22: Proposta mecanística para a bromação dos adutos de MBH **4** descrita por Hoffmann e Buchholz.⁵¹

Apoiando este argumento, foi reportado na literatura que quando são utilizados adutos de MBH **4** que possuem o grupamento nitrila (possui disposição espacial linear e baixo impedimento estérico) ocorre uma perda na seletividade em (*Z*) (estereoquímica observada quando substituídos com o grupamento éster), favorecendo a obtenção do isômero (*E*) em maior quantidade ou exclusivamente.⁵⁴⁻⁵⁷

Entretanto, a proposta mecanística descrita acima⁵¹ não possui qualquer embasamento teórico ou experimental, além disso, é pouco provável que em condições extremamente ácidas exista a formação de intermediários ou estados de transição onde uma carga negativa é formada sem ser prontamente protonada (representados pelos intermediários **F** e **G**). Recentemente, Sá, Domingos e colaboradores¹²⁶ realizaram um estudo onde os álcoois **4** sofriam uma substituição nucleofílica mediada por ácido. Neste estudo ficou evidenciado que a reação possui um íon carbênio **62** como um dos intermediários, obtendo o produto através por uma $\text{S}_{\text{N}}1'$ ao invés de uma $\text{S}_{\text{N}}2'$ ou adição conjugada seguida de eliminação (Esquema 23). Os efeitos eletrônicos também são determinantes nas velocidades reacionais, visto que a etapa determinante da velocidade da reação (formação do carbocátion) sofre grande efeito de estabilização ou desestabilização por parte dos substituintes utilizados. Acredita-se que a metodologia aplicada para a síntese dos brometos **6** (meio fortemente ácido) passa por esse tipo de mecanismo e não pelo proposto por Hoffmann e Buchholz.⁵¹ Apesar desta proposta mecanística

apresentar um estado de transição diferente daquele da referência 51, a estereosseletividade é mantida com base no controle termodinâmico (*Z* é mais estável que *E*) e nos efeitos eletrônicos e estéricos.



R = Ph, 4-CH₃OPh, 4-CH₃Ph, 4-FPh, 4-ClPh

Esquema 23: Íon carbênio intermediário **62** formado durante a reação de substituição nucleofílica do álcool **4** mediada por ácido.

Para o preparo dos brometos alílicos **6** (Esquema 22) foram aplicadas duas metodologias empregando quantidades distintas de LiBr e H₂SO₄. A primeira (*Método A*) gasta menores quantidades de LiBr e H₂SO₄ (2,0 equiv. e 2,5 equiv., respectivamente) e foi aplicada para reações onde o rendimento e/ou o tempo reacional foram considerados suficientemente bons. Em geral, as reações onde foram utilizados álcoois **4** com o substituinte R tendo características de doar elétrons foram mais rápidas. Isto se deve ao fato destes grupos possuírem efeito estabilizador sobre o estado de transição, que passa pela formação de um carbocátion,¹²⁶ diminuindo a energia de ativação, favorecendo melhores rendimentos e tempos reacionais. Por outro lado, algumas reações ocorreram de forma mais lenta e/ou foram obtidas com rendimentos menores. Nestes casos foi utilizado o *Método B*, empregando 4,0 equiv. de LiBr e 5,0 equiv. de H₂SO₄. Estas situações ocorreram, principalmente, quando foram utilizados adutos de MBH **4** substituídos com grupos retiradores de elétrons no anel aromático (Br, Cl, F).⁵⁹

Para a caracterização dos brometos alílicos **6** foram utilizadas as técnicas de RMN de ¹H, RMN de ¹³C e IV e seus dados obtidos foram comparados com os disponíveis na literatura.^{56,59,65,73,74,123,124}

Os espectros de IV obtidos para os brometos alílicos **6** apresentaram bandas características, como uma intensa entre 1690 e 1725 cm⁻¹ relacionada ao estiramento C=O do grupo carbonílico e uma banda de média intensidade entre 1600 a 1700 cm⁻¹ relativa ao estiramento C=C do grupo vinílico. O desaparecimento da larga banda referente ao estiramento O-H dos adutos de MBH **4** (entre 3200 a 3500 cm⁻¹), indica o consumo total do material de partida (Figura 10).

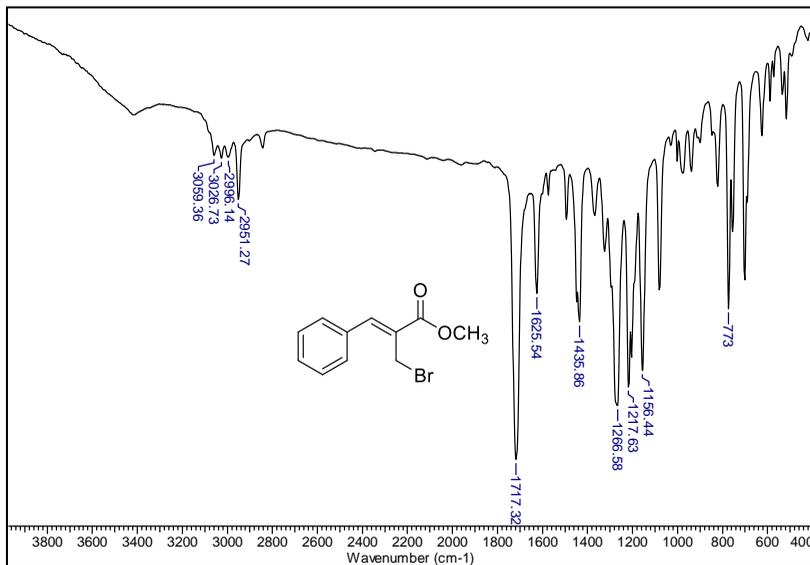


Figura 10: Espectro de IV (filme) do brometo **6a**.

A partir da análise dos espectros de RMN de ^1H , foram verificados outros indícios da formação dos brometos. Os sinais referentes aos hidrogênios carbinólicos (região de δ 4,40-5,60 ppm) e metilênicos (região de δ 5,80-5,95 e δ 6,20-6,35 ppm) desapareceram. Além disso, o aparecimento de um sinpleto na região de δ 4,20-4,45 ppm, correspondente aos hidrogênios do grupamento metileno ligado ao bromo (Br-CH_2), bem como o aparecimento de um sinpleto na região de δ 7,70-7,95 ppm (para os brometos **6** arilados), característico do hidrogênio vinflico ($=\text{CH}$) ou um tripleto em δ 6,99 ppm (para o produto alifático **6l**), confirmam a formação do brometo **6** (Figura 11). O aparecimento dos sinais dos hidrogênios vinflicos nestas regiões confirmam a estereoquímica definida como sendo *Z*, de acordo com o reportado por Hoffmann e Buchholz,⁵¹ visto que, no espectro de RMN de ^1H , o próton β -vinílico *cis* e *trans* ao grupo éster aparece em torno de δ 7,50 e 6,50 ppm, respectivamente, quando R é um grupo arila. Já o mesmo próton *cis* e *trans* em relação ao grupo éster aparece em torno de δ 6,80 e 5,70 ppm, respectivamente, quando R é um grupo alquila.^{56,57} A maior desblindagem dos hidrogênios olefinicos em *cis* pode ser explicada pelo efeito anisotrópico, visto que este próton está alinhado com o campo magnético gerado pelos elétrons π da carbonila no sentido de desproteção.

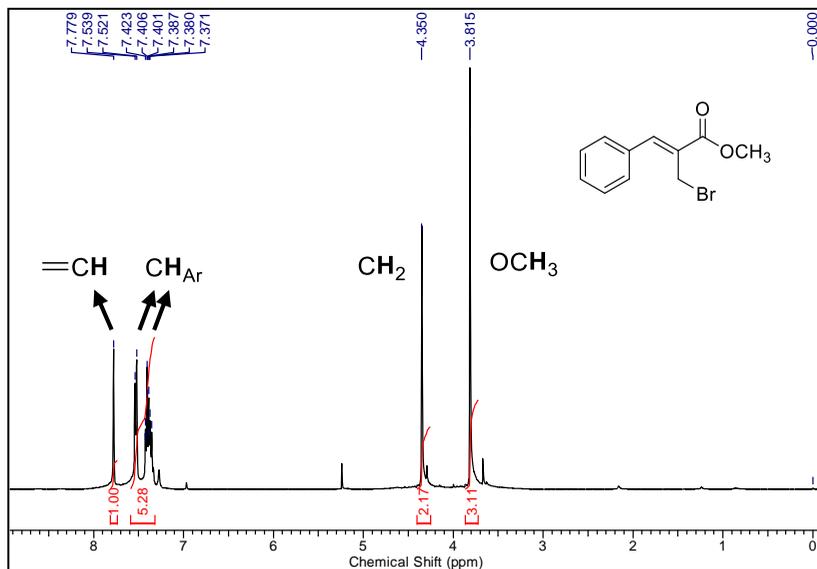


Figura 11: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do brometo **6a**.

A análise dos espectros de RMN de ^{13}C também suporta a formação dos brometos **6**. Os sinais referentes aos carbonos carbinólicos (entre δ 70,5-72,5 ppm) e metilênicos (entre δ 125,0-127,0 e δ 140,5-143,5 ppm) desapareceram. Houve o aparecimento de um novo sinal em δ 25,0-27,0 ppm referente ao carbono do grupamento metileno ligado ao brometo (Br-CH_2), além do surgimento do sinal em δ 138,0-148,5 ppm correspondente ao carbono vinílico na posição β ($=\text{CH}$) (Figura 12).

Em continuação à pesquisa, os (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **6** foram utilizados como intermediários reacionais visando à preparação das α -arilideno/vinilideno- δ -lactonas **57**.

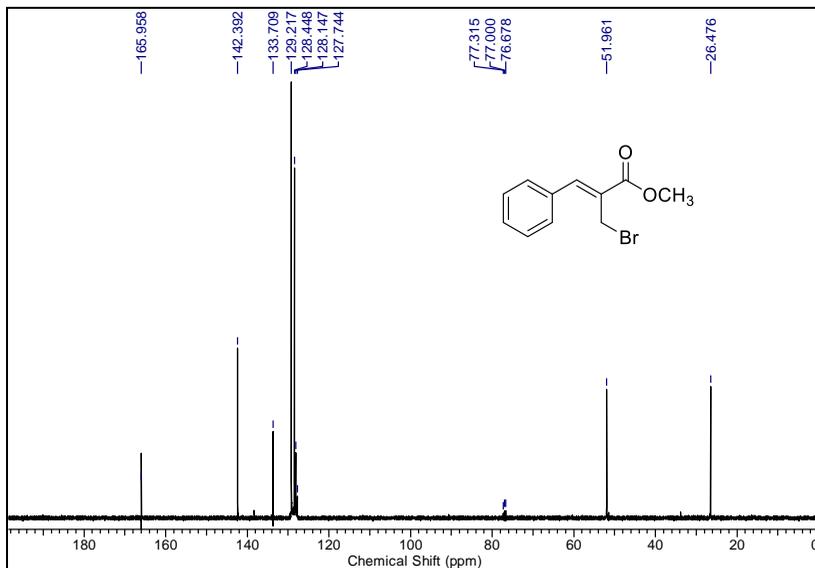


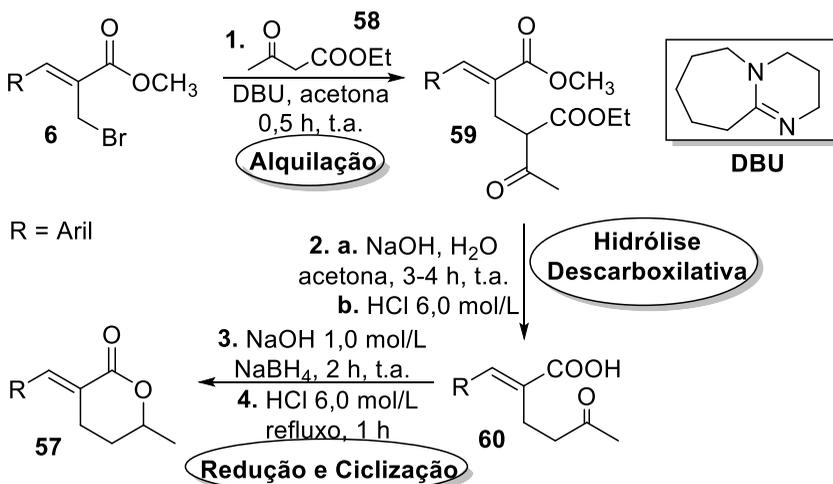
Figura 12: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do brometo **6a**.

4.3. SÍNTESE DAS α -ARILIDENO/VINILIDENO- δ -LACTONAS **57** EM *ONE-POT* E SOB IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS

Estudar estratégias que abordem a preparação de lactonas é de bastante relevância, visto que existem diversos relatos de sua ocorrência em produtos naturais e/ou de suas potentes atividades biológicas.⁹⁸⁻¹¹² Consequentemente, múltiplas abordagens para a síntese de lactonas a partir dos adutos de MBH **4** ou de seus derivados são constantemente estudadas e relatadas.^{111,112,114,116,117}

No entanto, a síntese de lactonas a partir dos brometos alílicos **6** derivados dos adutos de MBH **4** ainda é pouco explorada. Baseado em alguns resultados descritos na literatura^{114,116} empregando os acetatos alílicos **29**, Ferreira e colaboradores elaboraram a síntese de α -arilideno- δ -lactonas **57** a partir dos brometos alílicos **6** em um processo envolvendo quatro etapas reacionais: alquilação (Etapa 1), hidrólise descarboxilativa (Etapa 2) e redução (Etapa 3) seguida por ciclização (Etapa 4) (Esquema 24).^{127,128} Na Etapa 1 foi feita uma reação entre o brometo **6** com o cetoéster **58** em um meio básico contendo DBU e acetona, obtendo o produto alquilado **59**. Para a Etapa 2, foi feita a hidrólise descarboxilativa de **59** por adição de base (NaOH aquoso) seguido pelo tratamento com ácido (HCl 6,0 mol/L) para o isolamento do cetoácido **60**. Por fim, foi

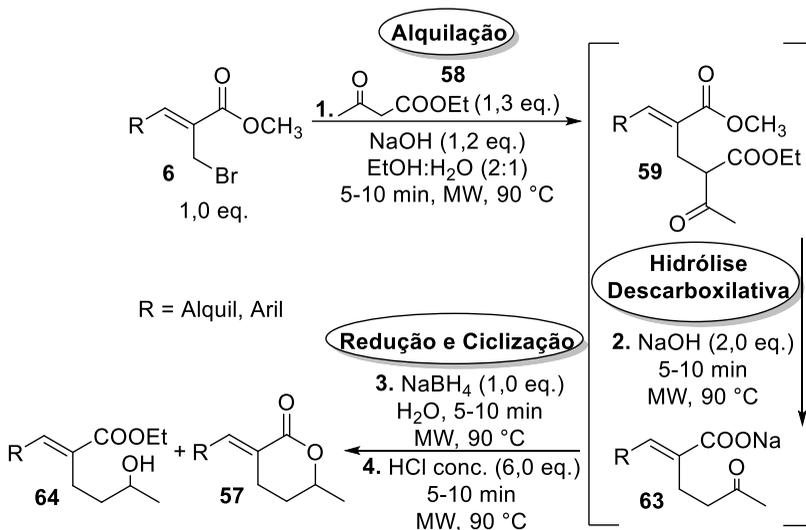
feita a redução de **60** pela adição de NaOH e NaBH₄ (Etapa 3) e, em seguida, a ciclização pela adição de HCl ao meio (Etapa 4), gerando as lactonas **57**.



Esquema 24: Preparação das α -arilideno- δ -lactonas **57** a partir dos brometos alílicos **6**.^{127,128}

Após análise dos reagentes e solventes utilizados na metodologia descrita acima,^{127,128} foi possível perceber que com algumas modificações reacionais esta reação poderia ser realizada em um único frasco reacional (*one-pot*), evitando o uso de muitas etapas de purificação e tratamento reacional. Para isso, uma das alterações projetadas foi a substituição da base utilizada na primeira etapa (DBU) por NaOH, já que a mesma já seria utilizada nas etapas posteriores, sendo assim, não geraria nenhum tipo de incompatibilidade. A troca do solvente orgânico original (acetona) foi necessário, visto que o agente redutor (NaBH₄) seria totalmente consumido neste meio, minimizando ou impossibilitando sua atuação no substrato de interesse (**60**). Portanto, foi analisada uma nova combinação de solventes que solubilizassem tanto os compostos orgânicos quanto os sais, sendo proposta a utilização da solução etanol e água. Com a possibilidade de realizar a reação em um único frasco (4 etapas em *one-pot*), foi dispensado o uso do HCl após a etapa de hidrólise descarboxilativa (Etapa 2), já que não há necessidade do isolamento do cetoácido **60**, e a adição de NaOH durante a Etapa 3 (redução), pois **60** se encontra em sua forma desprotonada devido ao grande excesso de base

no meio, o que minimiza o uso excessivo destes reagentes. Outra modificação reacional incorporada foi a inclusão do aquecimento por irradiação de micro-ondas, visando reduzir os tempos reacionais aliado à uma metodologia verde (Esquema 25).

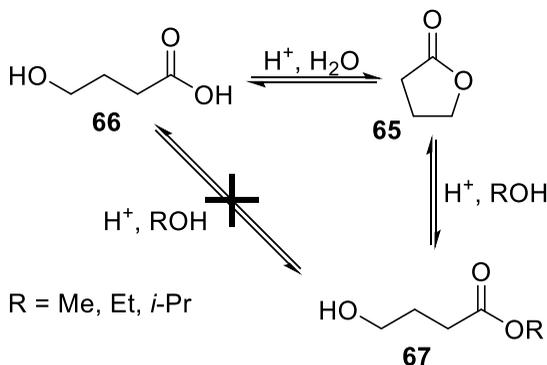


Esquema 25: Preparação *one-pot* das δ -lactonas **57** com formação de um subproduto indesejado (hidroxiéster **64**).

O procedimento *one-pot* foi bem sucedido em formar a δ -lactona **57**, no entanto, foi detectada a formação de um subproduto indesejado, o hidroxiéster **64**. Esta estrutura foi proposta após a análise por RMN de ¹H (400 MHz) utilizando CDCl₃ como solvente, de um singlete na região de δ 7,70 ppm (referente ao hidrogênio vinílico, =CH), um tripleto na região de δ 1,36 ppm e um quarteto na região de δ 4,30 ppm (referente aos hidrogênios etoxílicos, CO₂CH₂CH₃), um multipletto na região de δ 3,80 ppm (referente ao hidrogênio carbinólico, CH-OH) e um dupletto na região de δ 1,20 ppm (referente aos hidrogênios da metila, CH₃). A formação de **64** foi notada mesmo quando foram utilizados brometos alílicos **6a-l** possuindo variados efeitos estéricos e eletrônicos. Infelizmente, esta mistura **57:64** mostrou-se de difícil separação por meio de coluna cromatográfica de diversos tamanhos utilizando sílica gel como fase estacionária e aplicando diferentes eluentes (em proporções variadas) como hexano/acetato de etila, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂/MeOH, CHCl₃, entre outros. Tentativas de recristalização utilizando *i*-PrOH, hexano/CH₂Cl₂,

hexano/acetato de etila, hexano/éter etílico, EtOH/H₂O, entre outras combinações, também não se mostraram eficazes. Dessa forma, tornou-se necessário a realização de estudos para evitar, ou pelo menos minimizar, a formação de **64** a ponto de favorecer a purificação das lactonas **57**.

É conhecido¹²⁹⁻¹³¹ que a γ -butirolactona **65** encontra-se em equilíbrio com seu respectivo hidróxiácido **66** dependendo do pH do meio e, ainda, que pode sofrer uma transesterificação catalisada por ácido em meio alcoólico, gerando seu respectivo hidróxiéster **67** (Esquema 26). Naqueles estudos,¹²⁹⁻¹³¹ foram evidenciados que fatores como o pH, o tipo e a concentração do álcool, a temperatura e o tempo reacional influenciam diretamente na proporção de **65:67** gerados no meio.

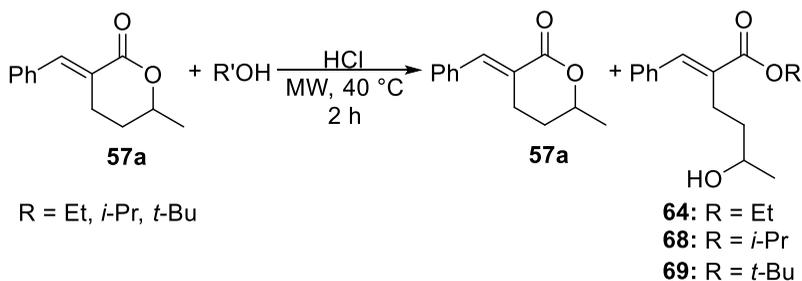


Esquema 26: Estabilidade da γ -butirolactona **65** frente a um meio alcoólico ácido.¹²⁹⁻¹³¹

Com base nas informações acima,¹²⁹⁻¹³¹ foram realizados inúmeros testes visando favorecer a formação das lactonas **57** e desfavorecer a formação dos hidróxiésteres **64**. Em uma primeira abordagem, foram testadas diferentes condições variando apenas o ácido adicionado na etapa final de ciclização (Etapa 4, Esquema 25), sendo utilizado o brometo alílico **6a** (R = Ph) como substrato modelo para todos os testes. De maneira geral, foram observadas diferenças entre os diversos ácidos orgânicos ou inorgânicos empregados, tendo seus resultados avaliados com base na análise por RMN de ¹H (400 MHz) do produto reacional bruto. Os ácidos orgânicos fracos (ácidos acético, fórmico, dicloroacético e cianúrico) forneceram os piores resultados, levando a uma baixa conversão à lactona **57a** e produzindo muitos subprodutos. Já com *p*-TSA, um ácido forte, foram obtidos melhores resultados, levando a uma

conversão maior à lactona **57a**, porém junto com diversos subprodutos secundários. Os ácidos inorgânicos (H_3PO_4 , H_2SO_4 e HCl) foram os que apresentaram os melhores resultados, fornecendo ótimas conversões e pouca formação do subproduto **64**, sendo que o menos efetivo foi o H_3PO_4 , pois propiciou a formação de **64** em maior quantidade, além de obter um maior número de subprodutos não caracterizados. Por outro lado, o uso de HCl foi o que forneceu o melhor resultado dentre os ácidos testados, com formação de menores quantidades de **64** e de compostos indesejados.

Após selecionar o ácido a ser utilizado na etapa de ciclização (Etapa 4), foram realizadas reações-testes tratando a lactona **57a** (isolada após extensivas tentativas de purificação em pequenas quantidades) com diferentes álcoois (EtOH , *i*- PrOH ou *t*- BuOH) e na presença de HCl , as quais mostraram que hidroxiésteres são formados da solvólise da lactona **57a** catalisada por ácido (Esquema 27, Tabela 3).



Esquema 27: Estabilidade da δ -lactona **57a** frente ao meio alcoólico ácido.

Tabela 3: Estabilidade da δ -lactona **57a** frente ao meio alcoólico ácido.

Entrada	R	Produto	57:64/68/69 ^a
1	Et	57 + 64	2:1
2	<i>i</i> -Pr	57 + 68	4,5:1
3	<i>t</i> -Bu	57 + 69	1:0 ^b

a) Proporção relativa dos produtos foi determinada por integração do espectro de RMN de ^1H (200 MHz).

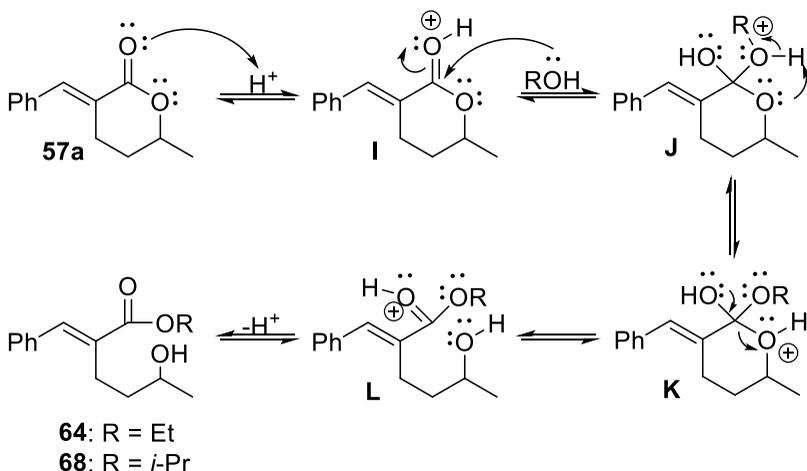
b) Não foi detectado no espectro de RMN de ^1H qualquer sinal relativo à formação de **69**.

Com base nestes resultados, observou-se que a solvólise em *i*- PrOH foi menos eficaz que em EtOH (proporção de **57:68** maior que **57:64**) (Tabela 3, *Entrada* 2), posto que o *i*- PrOH é um nucleófilo mais

fraco (mais impedido estericamente) que o EtOH. Já com a utilização de 2-metilpropan-2-ol (*t*-BuOH) sequer foi detectada a formação de **69**.

Este resultado promissor com *t*-BuOH levou à realização da reação de formação da lactona **57a** a partir do brometo **6a** utilizando *t*-BuOH como solvente. Entretanto, esta condição não foi eficaz, pois além de deixar as etapas mais lentas foi detectada a formação de subproduto(s) não identificado(s), o(s) qual(is) não foi possível separar ou isolar a partir das condições estudadas (ver discussão mais adiante).

Após comprovação de que os álcoois atuam como nucleófilos, realizando uma transesterificação catalisada por ácido, foi elaborada uma proposta mecanística desta reação baseado nos dados disponíveis na literatura (Esquema 28).¹²⁹⁻¹³² Inicialmente ocorre a protonação do carbonila da lactona **57a**, obtendo o intermediário protonado **I**. Esta protonação torna o carbono carbonílico mais suscetível a sofrer um ataque nucleofílico, que acaba ocorrendo pela presença de álcool no meio. O intermediário **J** gerado sofre um prototropismo seguido pela abertura do anel e que, após a perda de um próton, gera o hidróxiéster **64** ou **68**, dependendo do álcool utilizado.



Esquema 28: Proposta mecanística para a solvólise das lactonas **57**.

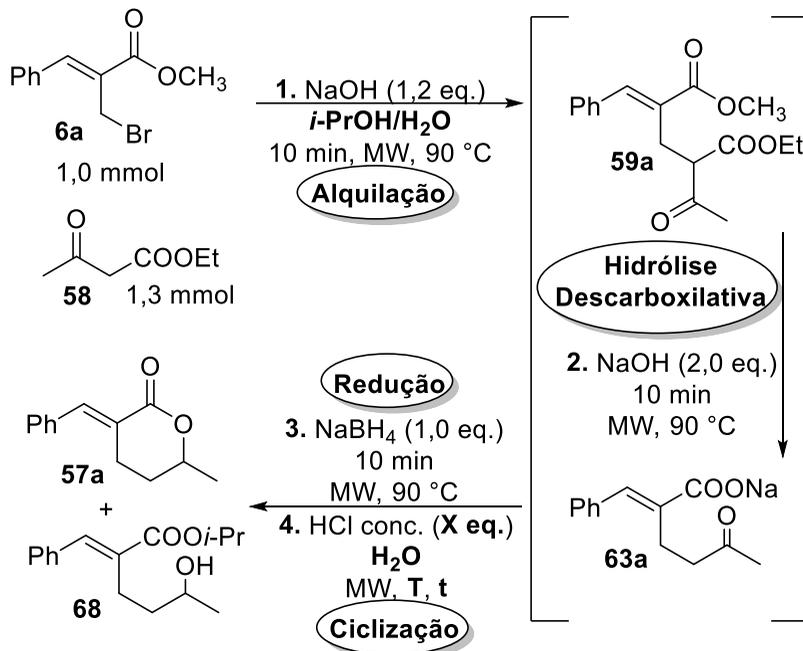
Devido à utilização de álcoois como solvente levar à formação de produtos de abertura do anel da lactona, foram testados outros solventes com ampla miscibilidade em meio aquoso (PEG-400, DMF, DMSO e THF) e que dificilmente atuam como nucleófilos, evitando a solvólise das lactonas. Todavia, estas reações forneceram baixas conversões às lactonas

57 e/ou formação de diversos subprodutos não caracterizados. Visto que os outros solventes apresentam vários resultados adversos, voltou-se novamente a atenção para o *i*-PrOH.

Diversos parâmetros e condições reacionais foram avaliados, incluindo tempo, temperatura e proporção de reagentes. Tomando a *Entrada 1* (Tabela 4) como reação modelo, foi utilizado 1,0 mmol de brometo **6a**, 1,3 mmol de acetoacetato de etila (**58**) e 1,2 mmol de NaOH em 3,0 mL de *i*-PrOH/H₂O (2:1 v/v) para a Etapa 1 (alquilação). Em seguida, foram adicionados 2,0 mmol de NaOH para a Etapa 2 (hidrólise descarboxilativa). Por fim, foi feita a redução (Etapa 3) utilizando 1,0 mmol NaBH₄ e a ciclização (Etapa 4) adicionado 6,0 mmol de HCl.

Na *Entrada 2* (Tabela 4) foi verificada a influência da diminuição do pH do meio sobre a formação do hidroxiéster **68**. Apesar de pequena a diferença (em comparação com a *Entrada 1*), foi possível constatar que uma maior concentração de ácido (12,0 mmol de HCl) no meio favorece a solvólise da lactona **57a**.

Tendo em vista que, aparentemente, pHs menores favorecem a formação de **68** e que o álcool (solvente que atua como nucleófilo na formação do hidroxiéster **68**) está em grande excesso na reação, foi verificado o efeito que o aumento na proporção H₂O/*i*-PrOH durante a Etapa 4 (ciclização) teria sobre a formação de **68** (Tabela 4, *Entrada 3*). Para isto, foi feita a comparação entre a reação utilizando 3,0 mL de *i*-PrOH:H₂O (2:1 v/v), sem nenhuma adição posterior de H₂O (*Entrada 1*), e outra condição utilizando 2,0 mL de *i*-PrOH:H₂O (1:1 v/v) com adição posterior de 3,0 mL de H₂O durante a Etapa 4 (ciclização) (Tabela 4, *Entrada 3*). Com os resultados obtidos foi possível verificar que houve um ótimo incremento na proporção **57a:68**, passando de 8:1 (*Entrada 1*) para 20:1 (*Entrada 3*) (Tabela 4).

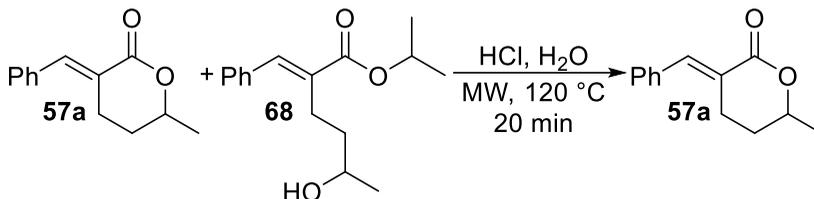
Tabela 4: Estudo de diferentes condições sobre a solvólise de **57a**.

#	HCl (mmol)	Vol. <i>i</i> -PrOH:H ₂ O Etapa 1 (mL)	Vol. H ₂ O Etapa 4 (mL)	Tempo Etapa 4 (min)	T (°C) Etapa 4	57a:68 ^a
1	6,0	2:1	0	10	90	8:1
2	12,0	2:1	0	10	90	7:1
3	6,0	1:1	3	10	90	20:1
4	3,5	1:1	3	10	120	25:1
5	3,5	1:1	3	40	120	17:1
6	3,5	1:1	4	10	120	1:0

a) Proporção relativa dos produtos foi determinada por integração do espectro de RMN de ¹H (400 MHz).

O grande favorecimento da formação da lactona **57a** sobre o hidroxiéster **68** na *Entrada 3* (Tabela 4) levantou mais indícios de que a reação de formação de **68** é reversível. Assim, foi realizada uma reação-teste utilizando uma mistura de **57a** e **68** (numa proporção de 4,5:1) sem quaisquer outras impurezas e em meio aquoso ácido na ausência de

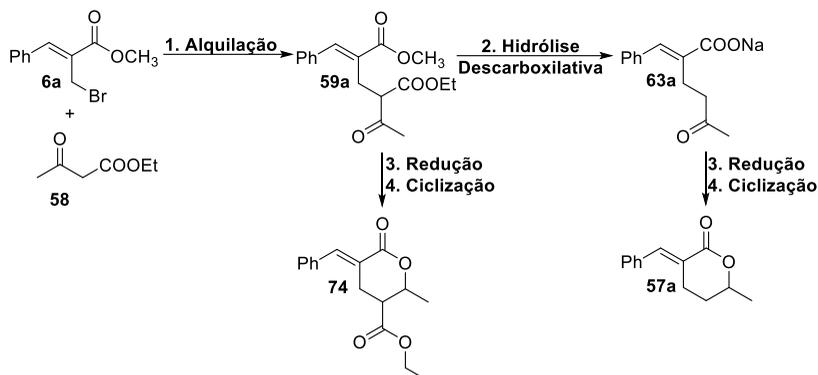
álcool, sendo submetida à irradiação de micro-ondas à 120 °C por 20 minutos. Este ensaio revelou que o hidroxiéster **68** foi todo transformado à lactona **57a**, ao fim da reação (Esquema 29).



Esquema 29: Conversão do hidroxiéster **68** à lactona **57a** em meio aquoso ácido.

Pelos dados da Tabela 4, nota-se que a diminuição da quantidade de HCl (de 6,0 mmol, *Entrada 3*, para 3,5 mmol, *Entrada 4*) adicionado na Etapa 4 (ciclização) combinado a um aumento da temperatura (de 90 °C, *Entrada 3*, para 120 °C, *Entrada 4*) levaram a um aumento na proporção **57a:68**. Já o aumento no tempo reacional (de 10 min, *Entrada 4*, para 40 min, *Entrada 5*) forneceu resultados menos satisfatórios. Por outro lado, um acréscimo de uma quantidade maior de H₂O (passando de 3,0 mL, *Entrada 4*, para 4,0 mL, *Entrada 6*) na Etapa 4 (ciclização) fez com que, finalmente, fosse evitada a formação de **68**. Ainda que este tenha sido um ótimo resultado, durante o desenvolvimento deste estudo foi verificada a aparição de sinais referentes à outro produto ainda não caracterizado, o que exigiu uma análise mais aprofundada dos sinais obtidos no espectro de RMN de ¹H e o estudo das demais etapas reacionais.

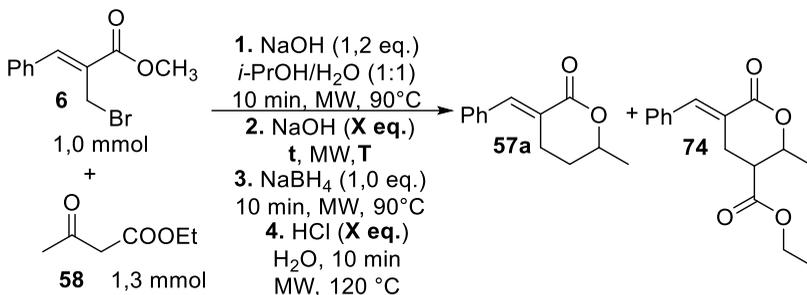
Analisando as regiões do espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) onde os novos sinais foram notados, foi elaborada a hipótese de que a etapa de hidrólise descarboxilativa (Etapa 2) tenha perdido um pouco da sua efetividade devido à redução da quantidade do *i*-PrOH no meio e que estes sinais correspondessem à γ -carboetoxi- δ -lactona **74**, uma lactona que não passou pelo processo de hidrólise descarboxilativa (Esquema 30). Esta estrutura foi proposta após a observação de um aparente tripleto (apt) na região de δ 7,96 ppm (referente ao hidrogênio vínfilco, =CH), um multipletto na região de δ 4,65 ppm (referente ao hidrogênio carbinólico, CH-OH), um quarteto na região de δ 4,20 ppm e um tripleto na região de δ 1,28 ppm (referentes aos hidrogênio etoxílicos, CO₂CH₂CH₃).



Esquema 30: Formação do subproduto competitivo **74** devido a uma baixa efetividade durante a etapa reacional de hidrólise descarboxilativa.

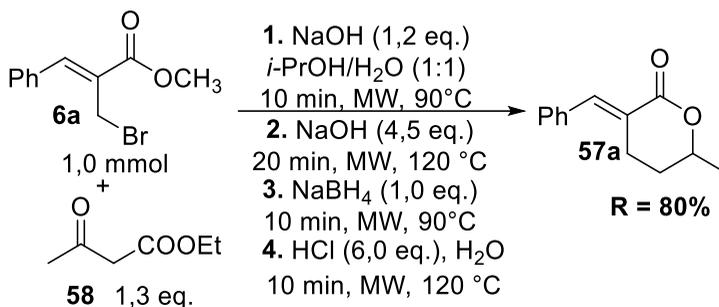
Com o intuito de aumentar a efetividade da Etapa 2 (hidrólise descarboxilativa), levando a um consumo total de **59a**, foram realizadas alterações que visaram favorecer a hidrólise descarboxilativa, como aumento do tempo reacional (Tabela 5, *Entrada 2*), aumento da temperatura (Tabela 5, *Entrada 3*) e adição de maior quantidade de base (Tabela 5, *Entrada 4*), tendo seus resultados comparados com o obtido na condição ilustrada no Esquema 30 (Tabela 5, *Entrada 1*), mantendo as demais condições reacionais invariáveis (exceto para a *Entrada 2*, onde houve uma modificação na quantidade de ácido empregado na Etapa 4, ciclização, para compensar a maior quantidade de base adicionada). Foi possível verificar que a lactona **74** estava sendo formada e em diferentes proporções, de acordo com a condição empregada (Tabela 5).

Foi observado que os sinais relativos à formação da lactona **74** praticamente não ocorreram após o emprego destas novas condições (Tabela 5, *Entradas 2, 3 e 4*), principalmente na condição onde houve o aumento da quantidade de base (*Entrada 4*), que obteve uma enorme seletividade. A fim de eliminar totalmente a formação deste subproduto, empregou-se uma combinação de variáveis (aumento da quantidade de base, aumento da temperatura e aumento do tempo) que resultou na supressão da formação da lactona **74**, obtendo a lactona **57a** de forma pura e sem a necessidade de purificação e num ótimo rendimento de 80% (Esquema 31).

Tabela 5: Estudo sobre a hidrólise descarboxilativa.

Entrada	NaOH (equiv) Etapa 2	T (°C) Etapa 2	t (min) Etapa 2	HCl (equiv) Etapa 4	57a:74 ^a
1	2,0	90	10	3,5	4:1
2	2,0	90	60	3,5	13:1
3	2,0	120	10	3,5	20:1
4	4,5	90	10	7,2	50:1
5	4,5	120	20	6,0	1:0

a) Proporção relativa dos produtos foi determinada por integração do RMN ¹H (400 MHz).

**Esquema 31:** Formação da lactona **57a** de forma pura e isolada após diversos estudos de otimização.

Para a caracterização da lactona **57a** foram utilizadas as técnicas de espectrometria de RMN de ¹H e ¹³C, IV e EMAR e seus dados obtidos foram comparados com os disponíveis na literatura.¹³³

Na análise do espectro de IV obtido para a lactona **57a**, foi possível constatar bandas de baixa intensidade entre 3000 a 3100 cm⁻¹ referente ao estiramento C-H de aromáticos, bandas de baixa a média intensidade

entre 2920 a 2980 cm^{-1} pertencente ao estiramento C-H de grupos metila, banda intensa em 1703 cm^{-1} relacionado ao grupamento carbonílico C=O e banda de grande intensidade em 1609 cm^{-1} relativas à ligação olefínica C=C (Figura 13), sendo as bandas mais características e que suportam a presença de todos os grupos funcionais dispostos na estrutura molecular.

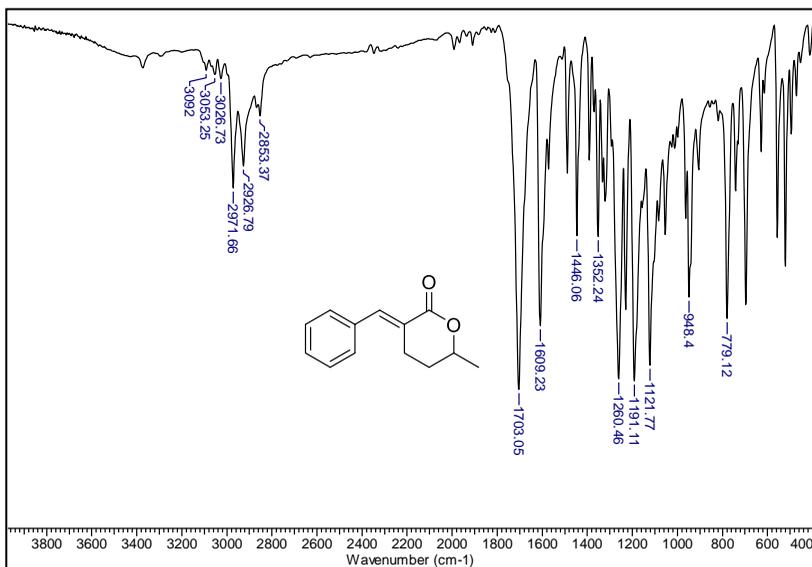


Figura 13: Espectro de IV (KBr) da lactona **57a**.

A interpretação do espectro de RMN de ^1H forneceu uma riqueza de informações. A lactona **57a** não possui muitos centros que permitam sua livre rotação espacial, já que o sistema cíclico e a dupla ligação conjugada do grupo carboxilato tendem a limitar o arranjo espacial da molécula. Isso faz com que os átomos de hidrogênio sofram influências de diferentes ambientes químicos, inclusive nos casos de hidrogênios ligados a um mesmo carbono (H-dia stereotópicos), sendo possível perceber sua diferenciação por análise do espectro de RMN de ^1H . A representação do provável arranjo espacial mais estável para a lactona **57a** está exposto na Figura 14.

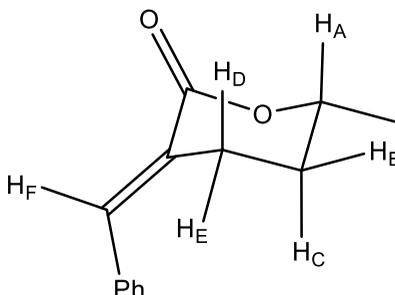


Figura 14: Proposta de arranjo espacial para a lactona **57a**.

Sendo assim, foi possível detectar inúmeros acoplamentos de alta complexidade entre os hidrogênios do sistema lactônico (Figura 15). Foi feita uma interpretação destes sinais a fim de decifrar estes acoplamentos de modo que estivessem dentro dos padrões descritos na literatura.¹³⁴

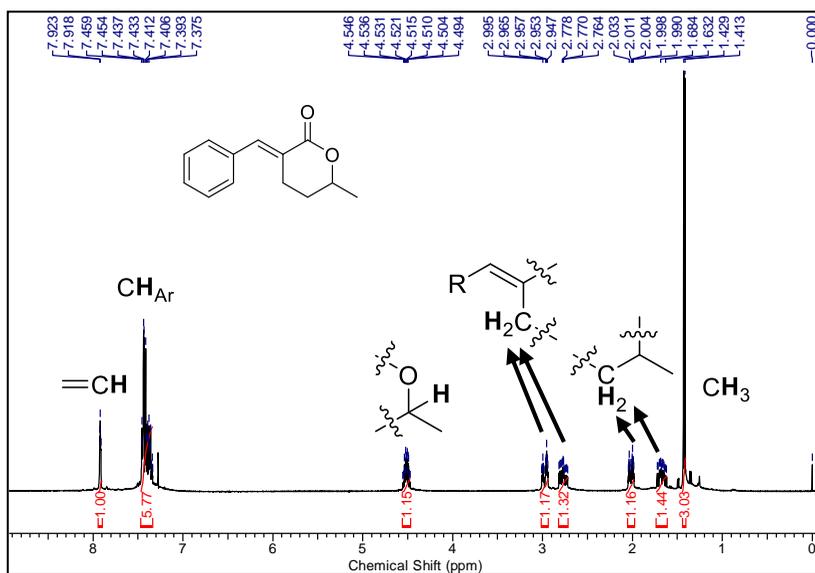


Figura 15: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da lactona **57a**.

Começando pelo campo mais alto, o sinal mais simplificado deste espectro foi obtido na região de δ 1,42 ppm referente à metila ligada ao carbono- δ . A livre rotação do grupo metila fez com que os sinais dos três hidrogênios relativos a ela fossem detectados como um duplete ($J = 6,4$

Hz), pelo acoplamento com o hidrogênio H_A . Este, por sua vez, apresentou um sinal de alta complexidade, tendo seu desdobramento identificado como sendo um duplo duplo quarteto (ddq) na região de δ 4,51 ppm (Figura 16) e que acopla com a metila ($H_{\text{pseudoaxial-CH}_3}$, $^3J = 6,4$ Hz), com H_B ($H_{\text{pseudoaxial-H}_{\text{pseudoequatorial}}}$, $^3J = 2,5$ Hz) e H_C ($H_{\text{pseudoaxial-H}_{\text{pseudoaxial}}}$, $^3J = 10,5$ Hz).

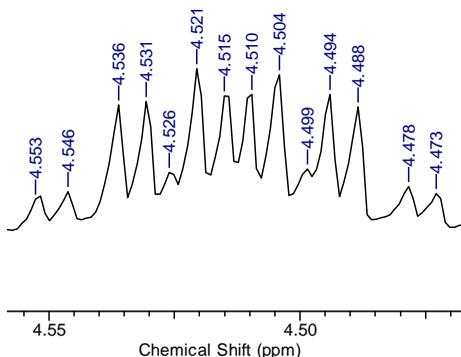


Figura 16: Sinal do hidrogênio H_A na lactona **57a**.

Os hidrogênios H_B e H_C do carbono γ são quimicamente diferentes (H -diastereotópicos). Isto faz com que cada hidrogênio H_B e H_C apresente deslocamentos químicos distintos, em δ 2,01 e 1,67 ppm, respectivamente. O sinal de H_B corresponde a um duplo duplo duplo duplete (dddd) e acopla com H_A ($H_{\text{pseudoequatorial-H}_{\text{pseudoaxial}}}$, $^3J = 2,5$ Hz), H_C (H - H_{geminal} , $^2J = 14,0$ Hz), H_D ($H_{\text{pseudoequatorial-H}_{\text{pseudoaxial}}}$, $^3J = 5,7$ Hz) e H_E ($H_{\text{pseudoequatorial-H}_{\text{pseudoequatorial}}}$, $^3J = 3,5$ Hz) (Figura 17).

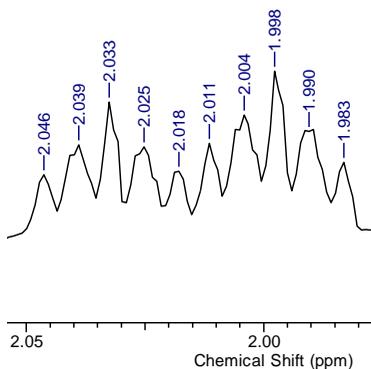


Figura 17: Sinal do hidrogênio H_B na lactona **57a**.

De forma semelhante, H_C aparece como um dddd que acopla com H_A (H_{pseudoaxial}-H_{pseudoaxial}, $^3J = 10,5$ Hz), H_B (H-H_{geminal}, $^2J = 14,0$ Hz), H_D (H_{pseudoaxial}-H_{pseudoequatorial}, $^3J = 12,0$ Hz) e H_E (H_{pseudoaxial}-H_{pseudoequatorial}, $^3J = 5,3$ Hz) (Figura 18).

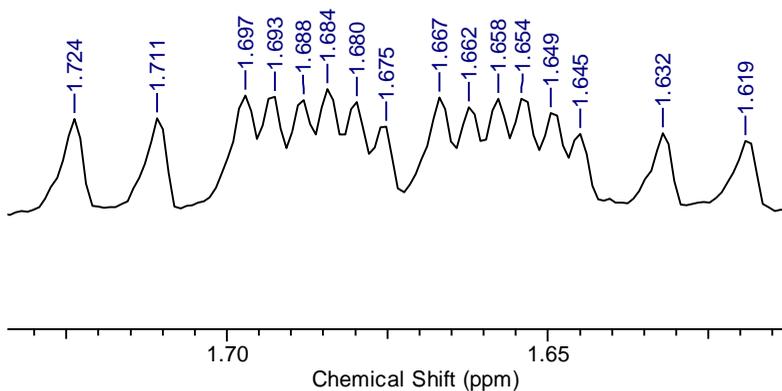


Figura 18: Sinal do hidrogênio H_C na lactona **57a**.

Os hidrogênios H_D (Figura 19) e H_E (Figura 20), com sinais em δ 2,77 e 2,97 ppm, respectivamente, também aparecem como dddd cada um. Além dos acoplamentos já destacados para com os hidrogênios H_B e H_C, foram detectados um acoplamento geminal ($^2J = 16,5$ Hz) e um acoplamento de longa distância com o hidrogênio vinílico H_F ($^4J_{H_F-H_D} = 1,8$ Hz; $^4J_{H_F-H_E} = 3,0$ Hz).

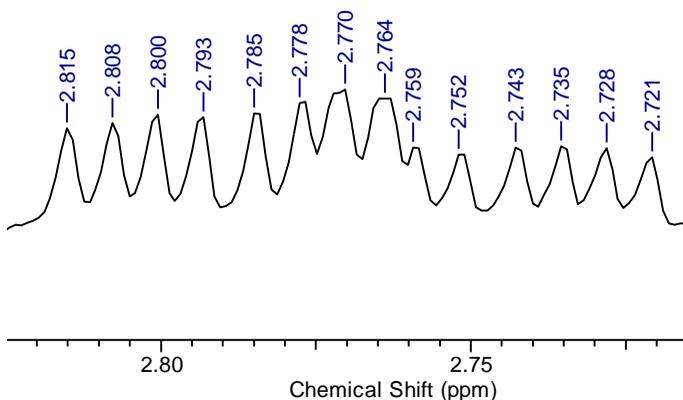


Figura 19: Sinal do hidrogênio H_D na lactona **57a**.

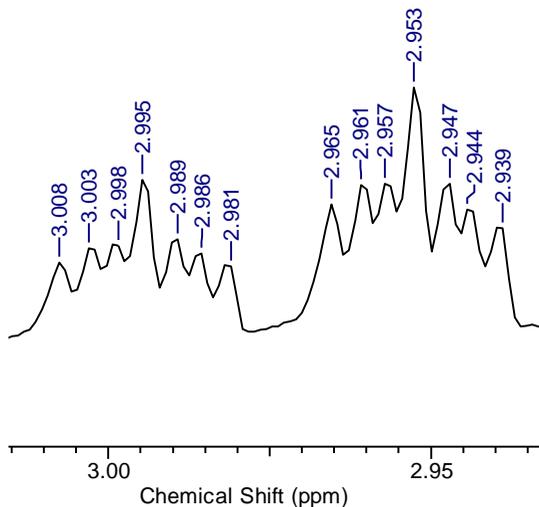


Figura 20: Sinal do hidrogênio H_E na lactona **57a**.

O sinal do hidrogênio vinílico H_F (em δ 7,92 ppm) deveria possuir a multiplicidade de um duplo duplete devido aos acoplamentos distintos com cada núcleo H_D e H_E , no entanto, este sinal não foi obtido numa resolução suficiente que permitisse seu completo desdobramento, sendo caracterizado como um aparente tripleto (apt) com uma constante de acoplamento média de 2,2 Hz (Figura 21).

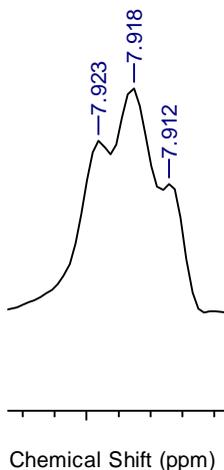
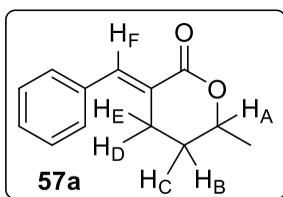


Figura 21: Sinal do hidrogênio olefínico H_F na lactona **57a**.

É possível observar que a estereoquímica da dupla ligação é preservada, embora a atribuição tenha sido modificada, passando de *Z* (no caso do brometo **6a**) para *E* (no caso da lactona **57a**).

Os dados obtidos na caracterização da lactona **57a** por espectrometria de RMN de ^1H não estavam de acordo com os encontrados na literatura¹³³ quanto à multiplicidade, visto que em nosso caso o espectro obtido para a caracterização foi gerado em um equipamento de alta resolução (400 MHz), enquanto que os da literatura foram realizados em um RMN de baixa resolução (60 MHz), o que certamente resultou nas atribuições das multiplicidades como sendo multipletos (Tabela 6).

Tabela 6: Comparativo entre os dados da literatura e experimentais para o espectro de RMN de ^1H da lactona **57a**.



Sinais de RMN ^1H

<i>H</i>	Ref. 133 (RMN de 60 MHz, CCl_4)	Exp. (RMN de 400 MHz, CDCl_3)
<i>Metila</i>	1,33 (d, $J = 6,3$ Hz)	1,42 (d, $J = 6,4$ Hz)
<i>H_A</i>	4,10-4,60 (m)	4,51 (ddq, $J = 2,5; 6,4; 10,5$ Hz)
<i>H_B</i>	1,60-2,80 (m)	2,01 (dddd, $J = 2,5; 3,5; 5,7; 14,0$ Hz)
<i>H_C</i>		1,67 (dddd, $J = 5,3; 10,5; 12,0; 14,0$ Hz)
<i>H_D</i>		2,77 (dddd, $J = 3,0; 5,7; 12,0; 16,5$ Hz)
<i>H_E</i>		2,97 (dddd, $J = 1,8; 3,5; 5,3; 16,5$ Hz)
<i>H_F</i>		7,62 (t, $J = 1,9$ Hz)
<i>CH_{Ar}</i>	7,00-7,40 (m)	7,34-7,46 (m)

O fato de terem sido empregados diferentes solventes para a análise do espectro de RMN de ^1H da lactona **57a** experimentalmente (CDCl_3) e pela referência 133 (CCl_4) pode ter interferido no deslocamento de alguns dos sinais obtidos, ocasionando estas maiores discrepâncias.

A partir da análise do espectro de RMN de ^{13}C foi possível extrair algumas informações importantes. Em comparação aos sinais do brometo de partida **6a**, foi possível perceber o aparecimento de um sinal na região de δ 21,4 ppm referente ao carbono metílico (CH_3), dois sinais em δ 25,0

e 29,6 ppm relativos aos dois carbonos metilênicos (2 x CH₂) e um sinal em δ 75,7 ppm correspondente ao carbono carbinólico (CH). Houve também o desaparecimento de dois sinais bastante característicos, um referente ao grupo metoxicarbonil, em δ 52,0 ppm (OCH₃), e outro referente ao metileno, em δ 26,5 ppm (Br-CH₂), confirmando o consumo dos brometos **6a** (Figura 22).

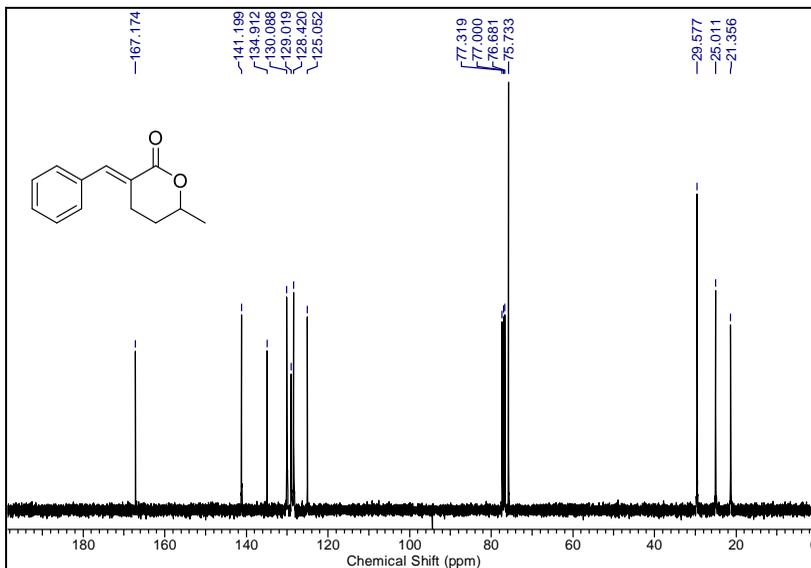
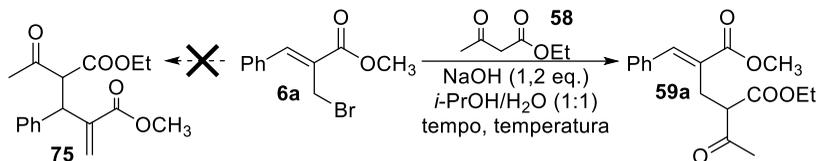


Figura 22: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) da lactona **57a**.

O EMAR (ESI⁺) foi outra técnica utilizada que confirmou a formação da lactona **57a**, obtendo o respectivo íon molecular (MH⁺), de 203,1069 com menos de 0,0002% de erro.

Devido à alta pureza atingida, a δ -lactona **57a** obtida pelo método *one-pot* sob irradiação de micro-ondas não passou por qualquer processo de purificação, fornecendo um rendimento elevado de 80%. Seu ponto de fusão foi obtido em uma pequena faixa (62,8-63,4 °C), sendo mais um indício que o produto foi isolado em alta pureza.



Esquema 33: Estudo das condições de alquilação frente a diferentes tempos e temperaturas reacionais.

Tabela 7: Estudo das condições de alquilação frente a diferentes tempos e temperaturas reacionais.

#	Tempo (min)	T (°C)	Conversão ^a	Rend. (%) ^{b,c}
1	30	25	84	95 [73]
2	1440	25	84	95
3	30	90 ^d	86	90 [71]
4	10	90 ^e	97	97

a) Conversão relativa dos produtos foi determinada por integração do espectro de RMN de ¹H (200 MHz).

b) Rendimento do produto reacional bruto.

c) Rendimento entre colchetes é o obtido após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1 v/v).

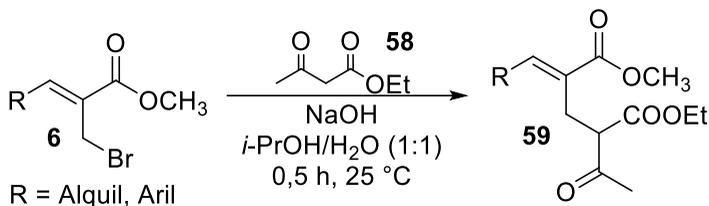
d) Reação foi aquecida com auxílio de banho de óleo.

e) Reação foi aquecida com auxílio de irradiação de micro-ondas.

Foi verificado que a conversão do brometo **6a** ao composto alquilado **59a** à temperatura ambiente não é afetada mesmo após grandes períodos de tempo, obtendo a mesma conversão em 0,5 h (*Entrada 1*, Tabela 7) e em 24 h (*Entrada 2*). A diferença entre a reação à temperatura ambiente e à 90 °C (*Entrada 3*) também não foi observada, pois as conversões em ambos os casos (84 e 86%) são equivalentes. Assim os rendimentos (73 e 71%), estão dentro do erro experimental. Por outro lado, a reação assistida por irradiação de micro-ondas foi muito mais eficiente, ocorrendo em um menor tempo e com um maior consumo do brometo **6a**, comprovando que o método sob irradiação de micro-ondas deveria ter sido o escolhido.

Ainda assim, as reações de alquilação foram conduzidas à temperatura ambiente e em 0,5 h para todos os cinco brometos alílicos **6** estudados (Esquema 34, Tabela 8), visto que um problema técnico no aparelho de micro-ondas CEM Explorer foi detectado, impossibilitando a continuidade dos estudos durante um período. Foram escolhidos brometos **6** com diferentes padrões de substituição, incluindo a presença

de grupos doador (**6b**, **6d**) ou retirador de elétrons (**6i**), além de grupos fenil e *n*-propil (**6a** e **6l**), a fim de verificar o andamento da reação em cada caso. Foi constatado que as reações foram bem sucedidas em todos os casos, independente do substituinte utilizado, com as reações sendo concluídas em um mesmo período de tempo e fornecendo os produtos **59** em bons rendimentos.



Esquema 34: Síntese dos produtos de alquilação **59**.

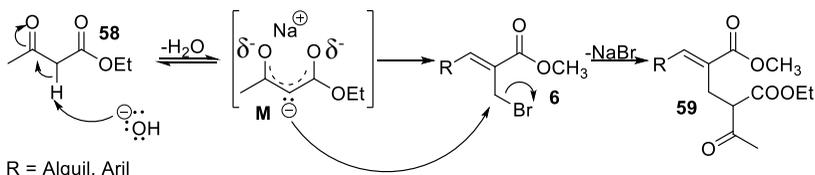
Tabela 8: Síntese dos produtos de alquilação **59**.

Produto	R	Rend. (%) ^a	Características	Ref.
59a	C ₆ H ₅	73	Óleo incolor	136
59b	4-MeC ₆ H ₄	68	Óleo incolor	^b
59d	4-MeOC ₆ H ₄	78	Óleo incolor	^b
59i	4-ClC ₆ H ₄	70	Óleo incolor	^b
59l	CH ₃ CH ₂ CH ₂	80	Óleo incolor	^b

a) Rendimento obtido após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1 v/v).

b) Não foram encontrados relatos de sua síntese na literatura.

O mecanismo proposto para esta reação de alquilação envolve a formação de um híbrido de ressonância (enolato **M**) através da atuação da base (NaOH), desprotonando **58** pelo ataque do hidróxido ao hidrogênio ácido. Em seguida o enolato **M** ataca o carbono metileno (Br-CH₂), realizando uma substituição nucleofílica do tipo S_N2, obtendo o produto de interesse **59** (Esquema 35).



Esquema 35: Proposta mecanística da geração dos compostos de alquilação **59**.

Para a caracterização dos produtos de alquilação **59** foram utilizadas técnicas de espectrometria de RMN de ^1H e ^{13}C e IV, e seus dados obtidos foram comparados com os disponíveis na literatura.¹³⁶

Tomando o composto **59a** como exemplo, a partir dos dados de IV foram observadas bandas de baixa a média intensidade em 2953 e 2984 cm^{-1} pertencente ao estiramento C-H de grupos alquila, uma banda intensa e larga em 1715 cm^{-1} relacionada aos três grupamentos C=O e uma banda de média intensidade em 1634 cm^{-1} relativa à ligação olefínica C=C (Figura 23).

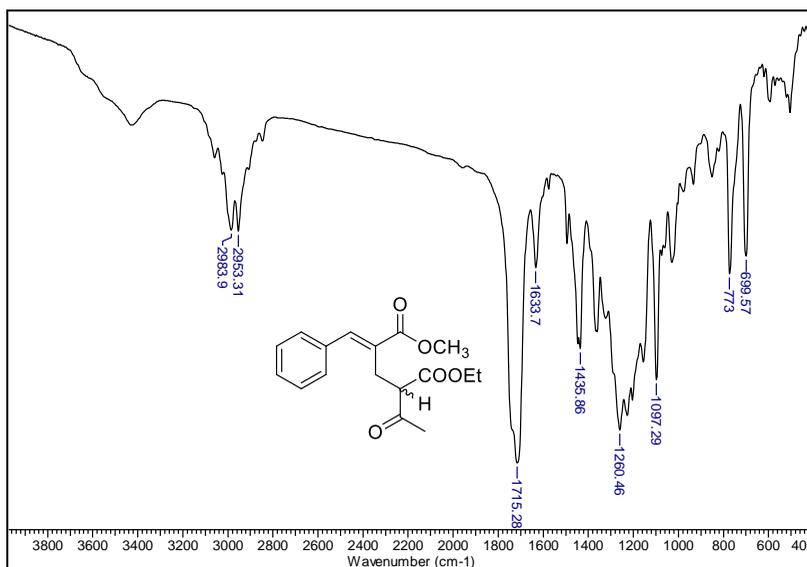
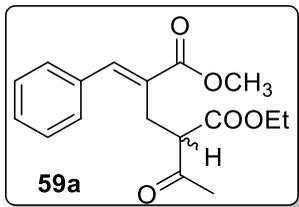


Figura 23: Espectro de IV (filme) do composto alquilado **59a**.

O espectro de RMN de ^1H revelou outras evidências da formação dos compostos alquilados **59**. O indício mais evidente do consumo do brometo **6a** foi o desaparecimento do sinal em δ 4,35 ppm referente aos hidrogênios metilênicos (Br-CH_2). Por outro lado, foi revelado o aparecimento de um singlete em δ 2,14 ppm relativo aos hidrogênios do grupo acetila (COCH_3), um singlete relacionado aos hidrogênios metoxílicos (OCH_3) em 3,80 ppm, um multipletto em δ 7,33-7,42 ppm inerente aos hidrogênios aromáticos e um singlete em δ 7,77 ppm relacionado ao hidrogênio vinílico ($=\text{CH}$). Dentre os sinais mais complexos, foram detectados dois dd correspondentes aos hidrogênios metilênicos (CH_2) na posição- β ao grupamento cetônico, em δ 3,07 ppm

Tabela 9: Comparativo entre os dados da literatura e experimentais para o RMN ^1H do produto alquilado **59a**.



<i>Sinais de RMN de ^1H</i>		
<i>H</i>	Ref. 136 (RMN de 300 MHz, CDCl_3)	Exp. (RMN de 200 MHz, CDCl_3)
$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	1,14 (t, $J = 7,2$ Hz)	1,13 (t, $J = 7,5$ Hz)
COCH_3	2,14 (s)	2,14 (s)
CH_2	3,04-3,26 (m)	3,07 (dd, $J = 6,5; 14,7$ Hz) e 3,23 (dd, $J = 8,0; 14,7$ Hz)
OCH_3	3,80-3,85 (m)	3,80 (s)
CH		3,84 (dd, $J = 6,5; 8,0$ Hz)
$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	3,94-4,15 (m)	3,96 (dq, $J = 7,5; 14,5$ Hz) e 4,12 (dq, $J = 7,5; 14,5$ Hz)
$=\text{CH}$	7,77 (s)	7,77 (s)
CH_{Ar}	7,30-7,42 (m)	7,33-7,42 (m)

A análise do espectro de RMN de ^{13}C permitiu destacar diversos sinais de grande relevância para a confirmação da formação dos compostos alquilados **59**. O sinais em δ 13,6 e 61,1 ppm são referentes aos carbonos do grupo etoxílico (OCH_2CH_3), o sinal em δ 25,2 ppm é relativo ao grupo metileno (CH_2), a metila ligada ao grupo cetônico (CH_3) se localiza em δ 28,4 ppm, enquanto que o sinal da metoxila (OCH_3) é encontrado em δ 51,8 ppm e o carbono α (CH) em δ 57,9 ppm. Na região de campo mais baixo, é possível denotar o sinal do carbono vinílico em δ 141,4 ppm e dos três grupos carbonílicos ($\text{C}=\text{O}$) caindo em δ 167,7, 169,0 e 201,8 ppm, este último sendo referente ao carbono do grupo cetônico, região característica para este sinal.¹³⁴ Os sinais correspondentes aos carbonos aromáticos (C e 3 x CH_{Ar}) foram encontrados na região de δ 128,0-129,0 ppm (Figura 25).

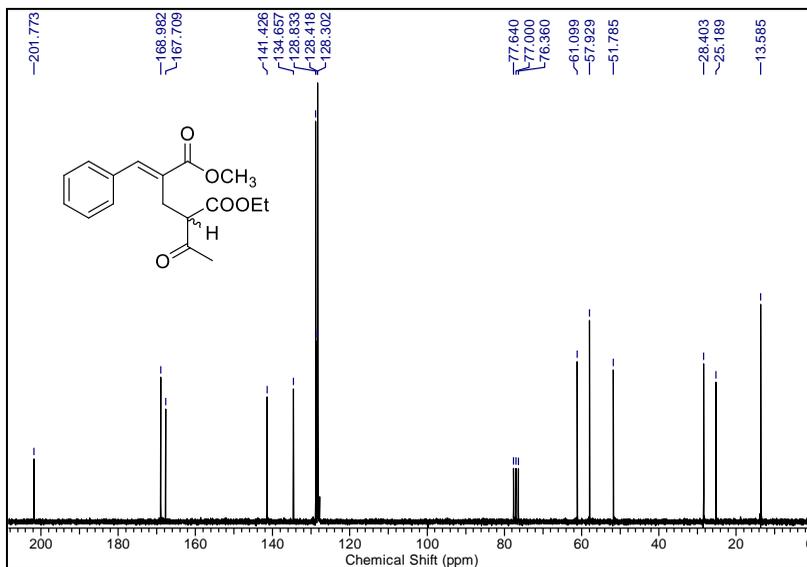
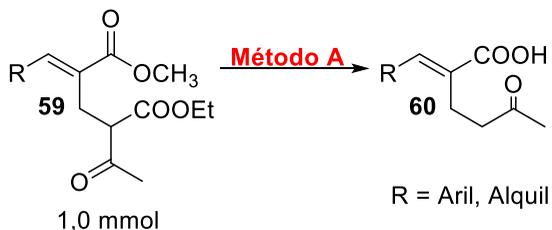


Figura 25: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto alquilado **59a**.

Dando sequência ao estudo, os compostos alquilados **59** foram utilizados como precursores diretos do próximo intermediário a ser isolado, ou seja, os cetoácidos **60**.

4.5. PREPARAÇÃO DOS CETOÁCIDOS **60** A PARTIR DOS BROMETOS ALÍLICOS **6** OU PRODUTOS DE ALQUILAÇÃO **59**

Uma vez gerados os produtos alquilados **59**, os mesmos foram utilizados na preparação dos cetoácidos **60**. Sua síntese procedeu a partir da hidrólise descarboxilativa dos compostos alquilados **59** mediante reação com NaOH em *i*-PrOH/ H_2O (1:1 v/v), sob refluxo por 0,5-1 h, seguido pela etapa de acidificação a partir do tratamento com HCl 0,5 mol/L. Esta condição (*Método A*) possibilitou a obtenção dos cetoácidos **60** após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (7:3 v/v) (Esquema 36, Tabela 10).

**Método A:**

- i. NaOH (5,0 mmol), *i*-PrOH:H₂O (2,0 mL, 1:1 v/v), 0,5-1 h, refluxo;
- ii. HCl 0,5 mol/L (25,0 mL).

Esquema 36: Síntese dos cetoácidos **60** a partir dos produtos alquilados **59**.

Tabela 10: Síntese dos cetoácidos **60** a partir dos produtos alquilados **59**.

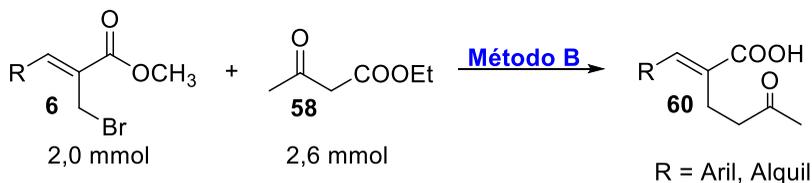
Produto	R	Tempo (h)	Rend. (%) ^{a,b}	Ref.
60a	C ₆ H ₅	1,0	81	137 ^b
60b	4-MeC ₆ H ₄	1,0	81	^c
60i	4-ClC ₆ H ₄	1,0	75	^c
60l	CH ₃ CH ₂ CH ₂	0,5	77	^c

a) Rendimento obtido após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (7:3 v/v).

b) Literatura indica sua síntese, mas não disponibiliza dados espectrométricos.

c) Não foram encontrados relatos de sua síntese na literatura.

A síntese dos cetoácidos **60** também foi realizada utilizando-se os brometos alílicos **6** como material de partida em uma reação do tipo *one-pot*. Neste procedimento (*Método B*) foi realizada uma reação de alquilação entre o brometo **6** (2,0 mmol) e o cetoéster **58** (2,6 mmol) em um meio básico contendo NaOH (2,4 mmol) e 4,0 mL de *i*-PrOH/H₂O (1:1 v/v), à temperatura ambiente, sendo concluída após 0,5 h (reação acompanhada por cromatografia de camada delgada). Em seguida, sem passar por qualquer tipo de tratamento ou purificação, foi adicionado um grande excesso de base (NaOH, 10,0 mmol) para promover a etapa de hidrólise descarboxilativa, e o sistema foi submetido à refluxo por 0,5-1 h. Por fim, foi realizado o tratamento reacional com 50,0 mL de HCl 0,5 mol/L, obtendo os cetoácidos **60** após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (7:3 v/v) (Esquema 37, Tabela 11).

**Método B:**

Etapa 1. NaOH (2,4 mmol), *i*-PrOH:H₂O (4,0 mL, 1:1 v/v), 30 min, t.a.;

Etapa 2. i. NaOH (10,0 mmol), 0,5-1 h, refluxo;

ii. HCl 0,5 mol/L (50 mL).

Esquema 37: Síntese dos cetoácidos **60** a partir dos brometos **6**.

Tabela 11: Preparação dos cetoácidos **60** a partir dos brometos **6**.

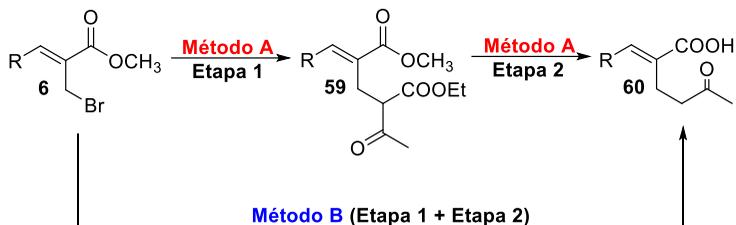
Produto	R	Tempo (h)	Rend. (%) ^a	Ref.
60a	C ₆ H ₅	1,5	78	137 ^b
60b	4-MeC ₆ H ₄	1,5	84	^c
60d	4-MeOC ₆ H ₄	1,5	80	^c
60i	4-ClC ₆ H ₄	1,5	89	^c
60j	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	1,5	88	^c
60l	CH ₃ CH ₂ CH ₂	1,0	77	^c

a) Rendimento obtido após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (7:3 v/v).

b) Literatura indica sua síntese, mas não disponibiliza dados espectrométricos.

c) Não foram encontrados relatos de sua síntese na literatura.

A síntese dos cetoácidos **60**, utilizando tanto os alquilados **59** quanto os brometos **6** como material de partida, foram bem sucedidas, gerando os cetoácidos de forma rápida e eficiente. No entanto, o *Método B* é de maior interesse sintético, visto que permite uma redução na quantidade de solvente utilizado, no número de etapas de purificação e de tratamento reacional e no tempo de trabalho, além de fornecer melhores rendimentos globais (de 77-89% para o *Método B* e 53-62% para o *Método A*) (Esquema 38, Tabela 12).



R = Aril, Alquil

Método A:

Etapa 1: Cetoéster **58** (1,3 mmol), NaOH (1,2 mmol), *i*-PrOH:H₂O (2,0 mL, 1:1 v/v), 30 min, t.a.;

Etapa 2: i. NaOH (5,0 mmol), *i*-PrOH:H₂O (2,0 mL, 1:1 v/v), 0,5-1 h, refluxo;

ii. HCl 0,5 mol/L (25,0 mL).

Método B:

Etapa 1: Cetoéster **58** (2,6 mmol), NaOH (2,4 mmol), *i*-PrOH:H₂O (4,0 mL, 1:1 v/v), 30 min, t.a.;

Etapa 2: i. NaOH (10,0 mmol), 0,5-1 h, refluxo;

ii. HCl 0,5 mol/L (50,0 mL).

Esquema 38: Síntese dos cetoácidos **60** pelos *Métodos A e B*.

Tabela 12: Síntese dos cetoácidos **60** pelos *Métodos A e B*.

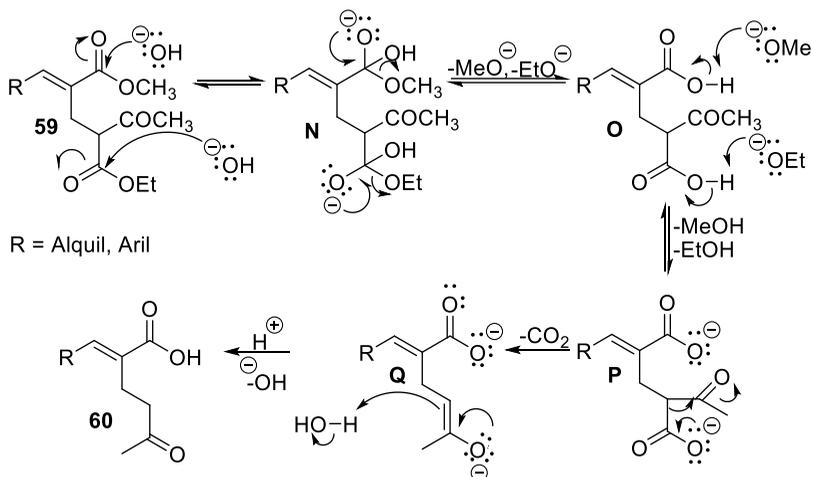
Produto	R	Método ^a	Rend. (%) ^b
60a	C ₆ H ₅	A	59
60a	C ₆ H ₅	B	78
60b	4-MeC ₆ H ₄	A	55
60b	4-MeC ₆ H ₄	B	84
60d	4-MeOC ₆ H ₄	B	80
60i	4-ClC ₆ H ₄	A	53
60i	4-ClC ₆ H ₄	B	89
60j	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	B	88
60l	CH ₃ CH ₂ CH ₂	A	62
60l	CH ₃ CH ₂ CH ₂	B	77

a) Método A: Em etapas, a partir do brometo **6**, com o isolamento do intermediário **59**; Método B: Em *one-pot* a partir do brometo **6**.

b) Rendimento global obtido após purificação por coluna cromatográfica.

Sugere-se que a preparação dos cetoácidos **60** ocorra por uma hidrólise dos grupamentos ésteres nos substratos alquilados **59** gerando os respectivos carboxilatos **P** que em seguida sofrem uma descarboxilação. A hidrólise é catalisada por base, ocorrendo a provável intermediação de diversas espécies, como **N**, **O** e **P**. A seguir, ocorre a descarboxilação de **P**, auxiliada por base e altas temperaturas, eliminando dióxido de carbono para a formação de **Q**. A descarboxilação do carboxilato α,β -insaturado não ocorre, pois sua conjugação com a dupla

ligação torna este grupo menos reativo a este tipo de reação. Após tratamento ácido de **Q** os cetoácidos **60** são obtidos (Esquema 39).



Esquema 39: Proposta mecanística para a hidrólise descarboxilativa do composto alquilado **59**.

A caracterização dos cetoácidos **60** foi realizada utilizando as técnicas de espectrometria de RMN de ^1H e ^{13}C e IV.

Analisando as bandas do espectro de IV foi possível denotar alguns sinais importantes. Na região entre 2700 a 3300 cm^{-1} foi encontrada a banda larga relativa ao estiramento de O-H, característica de grupos carboxílicos. A diferenciação entre o estiramento O-H do ácido carboxílico em relação ao estiramento O-H de um álcool é devido ao fato de os ácidos carboxílicos coexistirem como dímeros devido à sua forte ligação de hidrogênio no estado líquido ou sólido, só sendo observada a banda correspondente ao estiramento de uma hidroxila livre em soluções muito diluídas num solvente apolar ou no estado de vapor. É possível observar no espectro que existem bandas sobrepostas sobre a larga banda do estiramento O-H, em particular as relacionadas ao estiramento C-H, localizadas em torno de 2900 cm^{-1} . Ainda, são observadas duas bandas relativas ao estiramento C=O em torno de 1710 e 1680 cm^{-1} , relacionados ao grupo cetônico e carboxílico, respectivamente. Isto pode ser explicado devido ao efeito de ressonância que o grupo carboxílico sofre, principalmente por estar conjugado com a dupla ligação, o que faz com que a ligação C=O seja enfraquecida e, devido a isso, exista um abaixamento da frequência do seu estiramento. A banda de média

intensidade em torno de 1620 cm^{-1} , pertinente à ligação olefínica $\text{C}=\text{C}$, também foi observada (Figura 26).¹³⁴

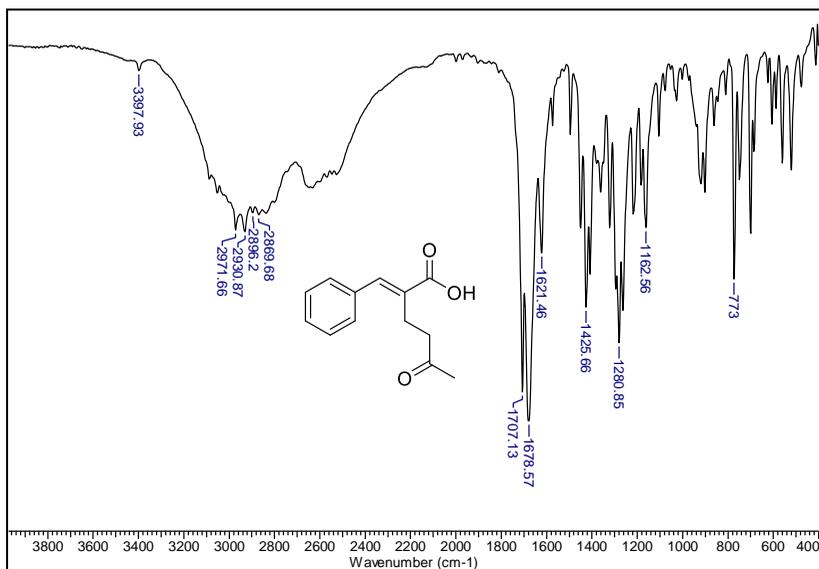


Figura 26: Espectro de IV (KBr) do cetoácido **60a**.

Nos espectros de RMN de ^1H são observados sinais comuns a todos os cetoácidos **60** sintetizados, com o hidrogênio vinílico aparecendo como um sinpleto em torno de δ 7,80 ppm para os produtos **60a-k** substituídos com grupo aril e em δ 6,96 ppm para o substituído com o grupo *n*-propil (**60l**). Outro sinpleto também é encontrado, em torno de δ 2,15 ppm, relativo aos hidrogênios do grupo acetil (COCH_3). Entre δ 2,00 e 2,85 ppm são encontrados os sinais de maior complexidade, relacionados aos hidrogênios dos grupos metilênicos em α e β ao grupo cetônico, aparecendo por vezes como dois multipletos ou se sobrepondo como um único multipletto. Normalmente seria de se esperar que o sinal pertencente a cada CH_2 possuísse a multiplicidade de triplete, no entanto, os sinais aparecem com maior complexidade, dificultando a interpretação (Figura 27). Os cetoácidos **60** mantiveram a estereoquímica da dupla ligação, em relação aos compostos alquilados **59**, em *E*.

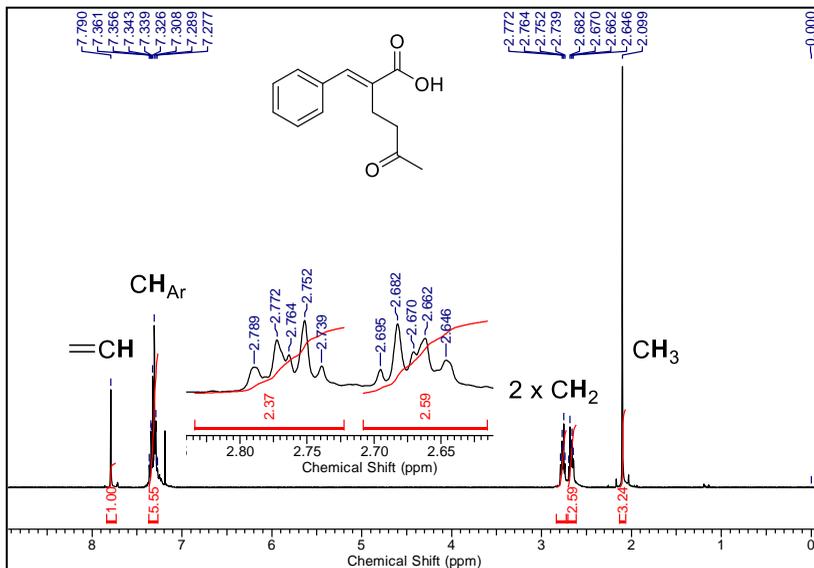


Figura 27: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do cetoácido **60a**.

Os espectros de RMN de ¹³C confirmaram a formação dos cetoácidos **60**. Os sinais das carbonilas carboxílica e cetônica foram localizados em torno de δ 170,0 e 205,0 ppm, respectivamente. Já a metila do grupo acetil é encontrada em torno de δ 29,0 ppm, em um campo mais baixo que o metileno-β ao grupo cetônico (localizado em torno de δ 21,0 ppm) e em campo mais alto que o metileno-α ao grupo cetônico (em torno de δ 43,0 ppm). O carbono vinílico (=CH) foi localizado em torno de δ 142,0 ppm (Figura 28).

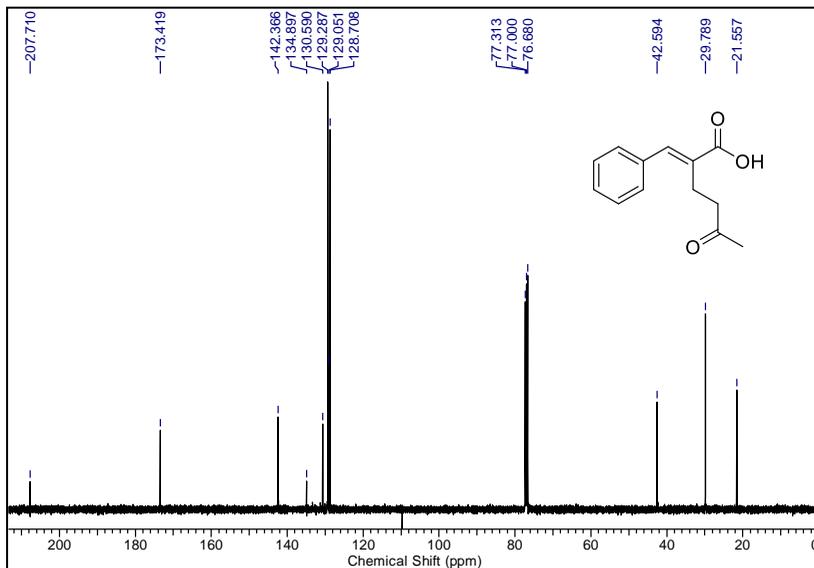
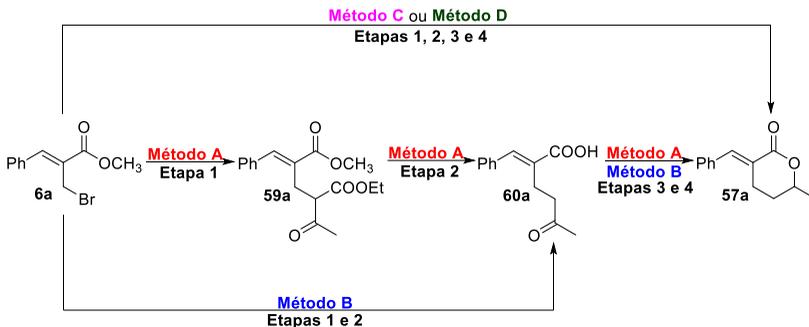


Figura 28: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do cetoácido **60a**.

4.6. PREPARAÇÃO DAS α -ARILIDENO/VINILIDENO- δ -LACTONAS **57** SEM O USO DA IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS

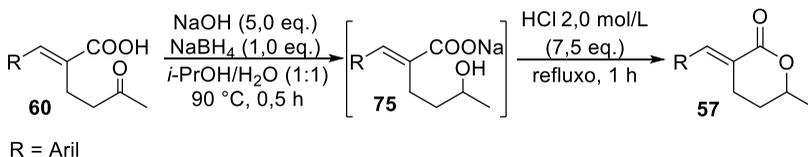
Após o desenvolvimento de uma metodologia bastante eficiente para a obtenção da lactona **57a** por um método *one-pot* e sob irradiação de micro-ondas (Seção 4.3.) foi planejado reproduzir a síntese da lactona **57a**, bem como de outras análogas, empregando aquecimento convencional, a fim de realizar uma comparação com o método já desenvolvido, com o intuito de levantar pontos positivos e negativos, principalmente quanto ao uso da técnica *one-pot* e a utilização de irradiação de micro-ondas. Assim, foram propostas quatro metodologias, *Métodos A, B, C e D* (Esquema 40). O *Método A* foi realizado partindo do brometo **6** e isolando dois dos produtos intermediários (produtos alquilados **59** e cetoácidos **60**) e utilizando aquecimento convencional para obter as lactonas **57** após quatro etapas. O *Método B* forneceu as lactonas **57** a partir dos cetoácidos **60**, sendo que os mesmos foram obtidos a partir dos brometos **6** em um método *one-pot* utilizando aquecimento convencional. Como nos *Métodos A e B* tem-se o isolamento do cetoácido **60**, foi necessário tratamento ácido (HCl) após a hidrólise descarboxilativa (Etapa 2). Para o *Método C* foi feita a síntese *one-pot* da

lactona **57a** a partir do brometo **6a** sob aquecimento convencional. Por outro lado, o *Método D* (Seção 4.3., Esquema 31) foi realizado, utilizando o brometo **6a** como material de partida para a síntese *one-pot* da lactona **57a**, porém com irradiação de micro-ondas como fonte de aquecimento.



Esquema 40: Preparação da lactona **57a** por diferentes métodos.

A etapa de preparação das lactonas **57** a partir dos cetoácidos **60** para os *Métodos A e B* (Esquema 38) ocorreu pela reação de 1,0 mmol do cetoácido **60** com 1,0 mmol de NaBH_4 e 5,0 mmol de NaOH em 2,0 mL de *i*-PrOH: H_2O (1:1 v/v), à 90 °C por 0,5 h, formando o hidroxicarboxilato **75** *in situ*. Em seguida, foram adicionados 4,0 mL de HCl 2,0 mol/L e a reação foi mantida sob refluxo por 1 h. Ao fim, a mistura reacional foi submetida ao tratamento aquoso, seguido por purificação em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (7:3 v/v) (Esquema 41, Tabela 13).



Esquema 41: Preparação das lactonas **57** pelos *Métodos A e B*.

Tabela 13: Preparação das lactonas **57** pelos *Métodos A e B*.

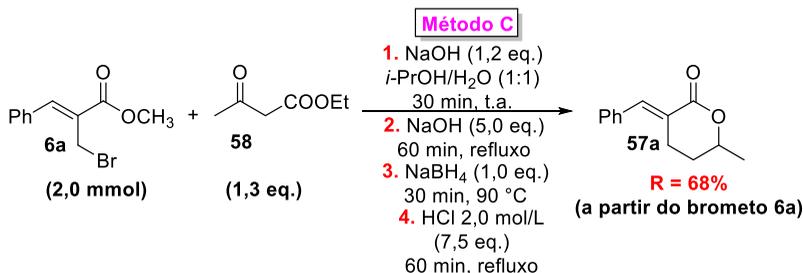
Produto	R	Rend. (%) ^a	Ref.
57a	C ₆ H ₅	79	133
57d	4-MeOC ₆ H ₄	60	b
57i	4-ClC ₆ H ₄	68	b

a) Rendimento obtido após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (7:3 v/v).

b) Não foram encontrados relatos de sua síntese na literatura.

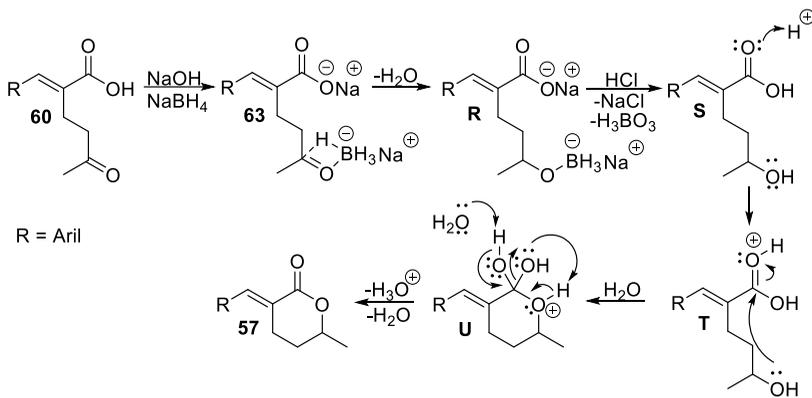
A adição de NaOH se fez necessária a fim de facilitar a reação, para que o NaBH₄ não fosse consumido devido à interação com o hidrogênio ácido do cetoácido **60**, atuando como base ao invés de atuar como agente redutor.

O *Método C* consistiu na síntese *one-pot* da lactona **57a** a partir do brometo alílico **6a** e sob aquecimento convencional (em banho de óleo). Neste processo foram utilizadas as mesmas condições empregadas nos *Métodos A e B*, com a diferença que seus intermediários **59a** e **60a** não foram isolados, isto fez com que fosse dispensado o uso de ácido após a hidrólise descaboxilativa na Etapa 2, obtendo o produto esperado **57a** em bom rendimento (68%) após tratamento aquoso e purificação por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (7:3 v/v) (Esquema 42).

**Esquema 42:** Preparação *one-pot* da lactona **57a** pelo *Método C*.

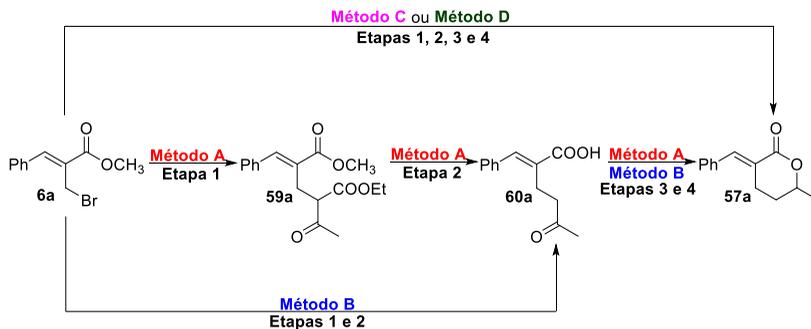
O mecanismo proposto para a preparação da lactona **57** a partir do cetoácido **60** inicia com a desprotonação do mesmo ao cetocarboxilato correspondente **63**, que passa pela redução quimiosseletiva pela formação de um complexo com o boroidreto, devido à alta afinidade da ligação boro-oxigênio, gerando o intermediário **R**, o qual sofre hidrólise após a adição de ácido. Em seguida, o intermediário **S** formado é protonado, tornando-o suscetível a sofrer um ataque nucleofílico intramolecular pela

hidroxila na posição δ em relação ao grupo ácido, gerando o intermediário cíclico **U**. Este, por sua vez, libera água e assume uma configuração estável, a da lactona **57** (Esquema 43).



Esquema 43: Mecanismo para formação da lactona **57** a partir do cetoácido **60**.

Após estabelecidas as condições para a síntese das lactonas **57** por diferentes metodologias (*Métodos A, B, C e D*), foi possível realizar a comparação entre os métodos que foram realizados em etapas (*A e B*) ou *one-pot* (*C e D*) (com aquecimento convencional ou sob irradiação de micro-ondas). Os *Métodos A e B* foram os que exigiram o maior uso de solventes, reagentes, tratamentos reacionais e etapas de purificação, pois tiveram o isolamento de alguns de seus produtos intermediários. Além disso, foram os resultados que possuíram os piores rendimentos globais. Por outro lado, os *Métodos C e D* apresentaram bons resultados utilizando a metodologia *one-pot*, obtendo a lactona **57a** em ótimos rendimentos globais (68 e 80% para os *Métodos C e D*, respectivamente) e sem apresentar as desvantagens descritas acima. Por se tratar de uma síntese mais eficiente, o *Método D* utilizou menores quantidades de base (NaOH), durante a Etapa 2 (hidrólise descarboxilativa), e de ácido (HCl), durante a Etapa 4 (ciclização), em relação ao *Método C* (Tabela 13). É possível afirmar que a reação *one-pot* sob irradiação de micro-ondas proporcionou um grande incremento no rendimento em relação às demais metodologias (*Métodos A, B e C*) e permitiu que todas as etapas fossem realizadas em um período de tempo muito mais curto, além de não precisar submeter os intermediários formados a qualquer processo de isolamento ou purificação (Esquema 44, Tabela 14).



Método A (Brometo 6a (1,0 mmol), rendimento global de 47%):

Etapa 1: Cetoéster **58** (1,3 mmol), NaOH (1,2 mmol), *i*-PrOH:H₂O (2,0 mL, 1:1 v/v), 30 min, t.a.;

Etapa 2: i. NaOH (5,0 mmol), *i*-PrOH:H₂O (2,0 mL, 1:1 v/v), 60 min, refluxo;

ii. HCl 0,5 mol/L (25,0 mL)

Etapa 3: NaOH (5,0 mmol), NaBH₄ (1,0 mmol), *i*-PrOH:H₂O (2,0 mL 1:1 v/v), 30 min, 90 °C;

Etapa 4: HCl 2,0 mol/L (4,0 mL), 60 min, refluxo

Método B (Brometo 6a (2,0 mmol), rendimento global de 62%):

Etapa 1: Cetoéster **58** (2,6 mmol), NaOH (1,2 mmol), *i*-PrOH:H₂O (4,0 mL, 1:1 v/v), 30 min, t.a.;

Etapa 2: i. NaOH (10,0 mmol), 60 min, refluxo;

ii. HCl 0,5 mol/L (50,0 mL)

Etapa 3: NaOH (10,0 mmol), NaBH₄ (2,0 mmol), *i*-PrOH:H₂O (4,0 mL 1:1 v/v), 30 min, 90 °C;

Etapa 4: HCl 2,0 mol/L (8,0 mL), 60 min, refluxo

Método C (Brometo 6a (2,0 mmol), rendimento global de 68%):

Etapa 1: Cetoéster **58** (2,6 mmol), NaOH (1,2 mmol), *i*-PrOH:H₂O (4,0 mL, 1:1 v/v), 30 min, t.a.;

Etapa 2: NaOH (10,0 mmol), 60 min, refluxo;

Etapa 3: NaBH₄ (2,0 mmol), 30 min, 90 °C;

Etapa 4: HCl 2,0 mol/L (8,0 mL), 60 min, refluxo

Método D (Brometo 6a (1,0 mmol), rendimento global de 80%):

Etapa 1: Cetoéster **58** (1,3 mmol), NaOH (1,2 mmol), *i*-PrOH:H₂O (2,0 mL, 1:1 v/v), 10 min, MW, 90 °C;

Etapa 2: NaOH (4,5 mmol), 20 min, MW, 120 °C

Etapa 3: NaBH₄ (1,0 mmol), 10 min, MW, 90 °C;

Etapa 4: HCl 1,5 mol/L (4,0 mL), 10 min, MW, 120 °C

Esquema 44: Preparação da lactona **57a** pelos *Métodos A, B, C e D*.

Tabela 14: Preparação da lactona **57a** pelos *Métodos A, B, C e D*.

Método	6a (mmol)	Etapa 2 NaOH (equiv)	Etapa 4 HCl (equiv)	Rend. (%) ^a	Tempo (min) ^b
A	1,0	5,0	7,5	47	180
B	2,0	5,0	7,5	62	180
C	2,0	5,0	7,5	68	180
D	1,0	4,5	6,0	80 ^c	50

a) Rendimento global obtido após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel.

b) Tempo total das reações (soma dos tempos de cada uma das quatro etapas).

c) Não foi submetido a nenhum processo de purificação.

As lactonas **57** foram caracterizadas por espectrometria de RMN de ^1H e ^{13}C , IV e EMAR de forma homóloga ao exposto na Seção 4.3.

Além do melhor tempo e rendimento, a síntese pelo *Método D* emprega vantagens como o menor uso de reagentes, solventes e etapas de purificação (comparados aos *Métodos A e B*), além de utilizar uma técnica de aquecimento mais verde (irradiação em reator de micro-ondas) que a convencional (banho de óleo, utilizada nos *Métodos A, B e C*). A síntese em geral se mostrou muito eficiente, obtendo a lactona **57a** de interesse de forma rápida, simples e branda e com potencial de extensão à preparação de outras lactonas **57**.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. INSTRUMENTAÇÃO

Os espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram obtidos em espectrômetros das marcas Varian AS-400 (400 e 100 MHz, respectivamente) e Bruker AC-200F (200 e 50 MHz, respectivamente). As amostras foram preparadas em solvente deuterados (CDCl_3) e os deslocamentos químicos (δ) foram apresentados em partes por milhão (ppm), relativos ao padrão interno TMS em 0,00 ppm para RMN de ^1H e ao solvente CDCl_3 em 77,0 ppm para RMN de ^{13}C . As constantes de acoplamento (J) foram medidas em Hertz (Hz) e os padrões de acoplamento foram designados como s (simpleto), d (duplete); dd (duplo duplete); dddd (duplo duplo duplo duplete); t (triplete); q (quarteto); ddq (duplo duplo quarteto); m (multiplete) e sl (sinal largo). Os espectros de infravermelho foram adquiridos com um espectrômetro Perkin-Elmer FT-IR 1600 (400-4000 cm^{-1}) utilizando KBr para sólidos e filme para líquidos. Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho micrOTOF-Q II (Bruker Daltonics), do Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME) da UFSC, equipado com seringa automática (KD Scientific) para injeção das amostras. O espectrômetro de massas ESI-QTOF MS (*ElectroSpray Ionisation Time of Flight Mass Spectrometry*) foi operado em modo de íon positivo, onde as amostras foram injetadas em um fluxo constante de 3 $\mu\text{L}/\text{min}$, utilizando como solvente uma mistura de acetonitrila e ácido fórmico grau LCMS. Os dados foram processados em um software Bruker Data Analysis versão 4.0.

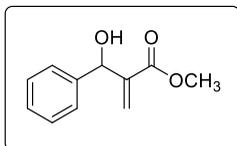
As reações foram acompanhadas por CCD em placas de sílica gel com visualização no ultravioleta. Os produtos reacionais foram purificados em coluna cromatográfica, utilizando como fase estacionária sílica gel. Todos os reagentes e solventes empregados nas sínteses, caracterizações e purificações foram adquiridos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. Os pontos de fusão foram medidos em um aparelho Microquímica MQPF301 e não foram corrigidos.

As reações assistidas por micro-ondas foram realizadas em tubos de vidro Pyrex de 10 mL em um reator monomodo CEM Explorer com medida de temperatura por IV e medidor de pressão não-invasivos.

5.2. SÍNTESE DOS α -METILENO- β -HIDROXI ÉSTERES 4

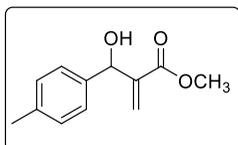
A um balão reacional foram adicionados 3,0 mmol de acrilato de metila (**2**), 1,0 mmol do aldeído (**1**) correspondente e 0,5 mmol de DABCO (**3**) e a mistura resultante foi deixada à temperatura ambiente sob agitação constante. Após 5-45 dias (Tabela 1, Esquema 20), a reação foi diluída com CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi lavada com água, ácido clorídrico 1,0 mol/L e brine, em seguida foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em rota-evaporador. Todos os α -metileno- β -hidroxi ésteres (**4**) foram purificados em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1 v/v).

3-Fenil-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila¹¹⁸ (**4a**). Óleo incolor;



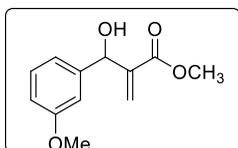
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,58 (s, 3H, OCH_3), 4,28 (sl, 1H, OH), 5,49 (s, 1H, CH), 5,86 (s, 1H, =CH), 6,27 (s, 1H, =CH), 7,19-7,31 (m, 5H, CH_{Ar}).

3-Hidroxi-2-metileno-3-(4-metilfenil)propanoato de metila¹¹⁸ (**4b**). Óleo incolor; **IV** (filme): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3331, 3100, 3053,

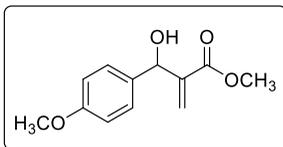


3012, 2955, 1721, 1634, 1514, 1434, 1273, 1158, 1036; **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 2,28 (s, 3H, CH_3), 3,60 (s, 3H, OCH_3), 5,44 (s, 1H, CH), 5,85 (s, 1H, =CH), 6,26 (s, 1H, =CH), 7,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, CH_{Ar}); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 20,8 (CH_3), 51,5 (OCH_3), 72,2 (CH), 125,1 (=CH₂), 126,4 (2 \times CH_{Ar}), 128,7 (2 \times CH_{Ar}), 137,0 (C), 138,3 (C), 142,0 (C), 166,4 (C=O).

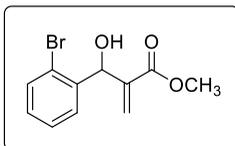
3-Hidroxi-2-metileno-3-(3-metoxifenil)propanoato de metila (**4c**). Óleo incolor; **IV** (filme): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3482, 3002, 2953,



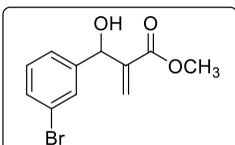
1719, 1601, 1489, 1438, 1263, 1152, 1042; **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 3,67 (s, 3H, OCH_3), 3,75 (s, 3H, OCH_3), 5,49 (s, 1H, CH), 5,85 (s, 1H, =CH), 6,30 (s, 1H, =CH), 6,78 (dd, $J = 2,5, 8,0$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 6,90-6,91 (m, 2H, CH_{Ar}), 7,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, CH_{Ar}); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 51,7 (OCH_3), 54,9 (OCH_3), 72,5 (CH), 112,0 (CH_{Ar}), 113,1 (CH_{Ar}), 118,8 (CH_{Ar}), 125,8 (=CH₂), 129,2 (CH_{Ar}), 141,8 (C), 142,9 (C), 159,4 (C), 166,5 (C=O).

3-Hidroxi-2-metileno-3-(4-metoxifenil)propanoato de metila¹¹⁸ (4d).

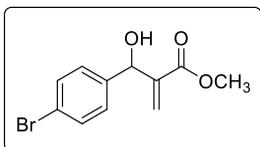
Óleo incolor; **RMN de ¹H** (200 MHz, CDCl₃): δ 2,87 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H, OH), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 5,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H, CH), 5,85 (s, 1H, =CH), 6,32 (s, 1H, =CH), 6,88 (dd, *J* = 9,0 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,29 (dd, *J* = 9,0 Hz, 2H, CH_{Ar}).

3-(2-Bromofenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila¹²⁰ (4e).

Óleo incolor; **IV** (filme): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3429, 3063, 3000, 2951, 1721, 1632, 1438, 1269, 1146, 1022; **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 3,72 (s, 3H, OCH₃), 5,58 (s, 1H, CH), 5,92 (s, 1H, =CH), 6,32 (s, 1H, =CH), 7,12 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7,49-7,52 (m, 2H, CH_{Ar}); **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 51,9 (OCH₃), 70,9 (CH), 122,9 (C), 126,9 (=CH₂), 127,4 (CH_{Ar}), 128,2 (CH_{Ar}), 129,1 (CH_{Ar}), 132,5 (CH_{Ar}), 139,8 (C), 140,7 (C), 166,7 (C=O).

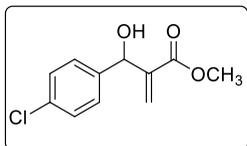
3-(3-Bromofenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila¹²⁰ (4f).

Óleo incolor; **IV** (filme): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3445, 3061, 3000, 2951, 1717, 1630, 1570, 1440, 1291, 1152, 1044; **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 3,62 (s, 3H, OCH₃), 5,43 (s, 1H, CH), 5,87 (s, 1H, =CH), 6,29 (s, 1H, =CH), 7,13 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7,47 (s, 1H, CH_{Ar}); **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 51,7 (OCH₃), 71,5 (CH), 122,1 (C), 125,1 (CH_{Ar}), 125,9 (=CH₂), 129,4 (CH_{Ar}), 129,6 (CH_{Ar}), 130,4 (CH_{Ar}), 141,2 (C), 143,5 (C), 166,1 (C=O).

3-(4-Bromofenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila¹¹⁸ (4g).

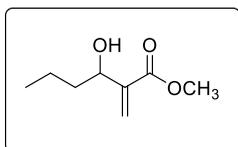
Óleo incolor; **IV** (filme): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3337, 3102, 3016, 2959, 1717, 1636, 1434, 1275, 1160, 1036, 812; **RMN de ¹H** (200 MHz, CDCl₃): δ 3,42 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, OH), 3,69 (s, 3H, OCH₃), 5,47 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, CH), 5,83 (s, 1H, =CH), 6,32 (s, 1H, =CH), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, CH_{Ar}).

3-(4-Clorofenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila¹²⁰ (4i). Óleo



incolor; **IV** (filme): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3441, 3102, 3019, 2959, 1721, 1636, 1434, 1275, 1158, 1036; **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 3,37 (sl, 1H, OH), 3,70 (s, 3H, OCH₃), 5,49 (s, 1H, CH), 5,84 (s, 1H, =CH), 6,32 (s, 1H, =CH), 7,29 (s, 4H, CH_{Ar}); **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 51,9 (OCH₃), 72,4 (CH), 126,2 (=CH₂), 127,9 (2 × CH_{Ar}), 128,5 (2 × CH_{Ar}), 133,4 (C), 139,7 (C), 141,6 (C), 166,5 (C=O).

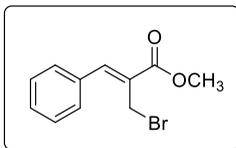
3-Hidroxi-2-metilenohexanoato de metila¹²² (4l). Óleo incolor; **IV**



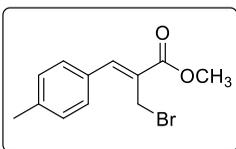
(filme): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3441, 2959, 1719, 1632, 1440, 1289, 1161, 1112, 1071; **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 0,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,30-1,67 (m, 4H, 2 × CH₂), 3,32 (sl, 1H, OH), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 4,41-4,45 (m, 1H, CH), 5,84 (s, 1H, =CH), 6,22 (s, 1H, =CH); **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 13,6 (CH₃), 18,7 (CH₂), 38,2 (CH₂), 51,5 (OCH₃), 70,5 (CH), 125,4 (=CH₂), 142,7 (C), 166,8 (C=O).

5.3. SÍNTESE DOS (Z)-2-(BROMOMETIL)-2-ALCENOATOS **6**

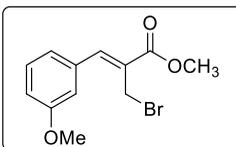
A um balão reacional foram adicionados 5,0 mmol do respectivo α -metileno- β -hidroxi éster **4** e 15,0 mL de acetonitrila. A esta solução foi adicionado LiBr (*Método A*: 10,0 mmol, *Método B*: 20,0 mmol). Em seguida, foi adicionado H₂SO₄ concentrado (*Método A*: 12,5 mmol, *Método B*: 25,0 mmol) sob banho de gelo e agitação constante. Após a adição, a reação foi mantida sob agitação constante à temperatura ambiente por 0,5-4 h (Tabela 2, Esquema 21). Após finalizada a reação, a mistura reacional foi diluída com CH₂Cl₂ e a fase orgânica foi lavada com H₂O, NaHCO₃ saturado e brine, em seguida foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em rota-evaporador. Os (Z)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **6** obtidos foram purificados por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1 v/v).

(Z)-2-(Bromometil)-3-fenil-2-propenoato de metila¹²³ (6a). Método A,

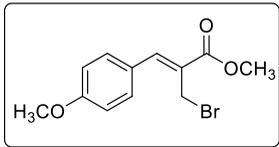
Óleo amarelo; **IV** (filme): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3416, 3059, 3026, 2996, 2951, 1717, 1626, 1436, 1267, 1218, 1156, 773; **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 3,82 (s, 3H, CH₃), 4,35 (s, 2H, CH₂), 7,35-7,54 (m, 5H, CH_{Ar}), 7,78 (s, 1H, =CH); **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 26,5 (CH₂), 52,0 (OCH₃), 127,4 (C), 128,1 (CH_{Ar}), 128,4 (2 × CH_{Ar}), 129,2 (2 × CH_{Ar}), 133,7 (C), 142,4 (=CH), 166,0 (C=O).

(Z)-2-(Bromometil)-3-(4-metilfenil)-2-propenoato de metila¹²⁴ (6b).

Método A, Óleo amarelo; **IV** (filme): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3412, 3027, 2994, 2951, 2921, 1715, 1625, 1436, 1273, 1220, 1156, 1081, 811, 761; **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 2,38 (s, 3H, CH₃), 3,86 (s, 3H, CH₃), 4,41 (s, 2H, CH₂), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,79 (s, 1H, =CH); **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 21,1 (CH₃), 26,9 (CH₂), 52,1 (OCH₃), 127,3 (C), 129,4 (2 × CH_{Ar}), 129,6 (2 × CH_{Ar}), 131,1 (C), 139,864 (C), 142,8 (=CH), 166,4 (C=O).

(Z)-2-(Bromometil)-3-(3-metoxifenil)-2-propenoato de metila¹¹⁹ (6c).

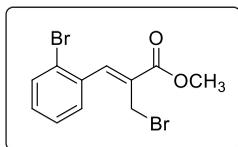
Método A, Óleo incolor; **IV** (filme): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3000, 2951, 2837, 1717, 1625, 1579, 1436, 1250, 1154, 1081, 1040, 789; **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 3,85 (s, 3H, OCH₃), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 4,40 (s, 2H, CH₂), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7,12-7,15 (m, 2H, CH_{Ar}), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7,80 (s, 1H, =CH); **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 26,8 (CH₂), 52,4 (OCH₃), 55,3 (OCH₃), 114,1 (CH_{Ar}), 115,7 (CH_{Ar}), 122,0 (CH_{Ar}), 128,7 (C), 129,8 (CH_{Ar}), 135,4 (C), 142,9 (=CH), 159,6 (C), 166,4 (C=O).

(Z)-2-(Bromometil)-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila⁵⁹ (6d).

Método A, Sólido amarelo; p.f. 60,6-61,7 °C; **IV** (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3070, 3051, 3031, 2994, 2945, 2841, 1707, 1603, 1513, 1448, 1289, 1179, 1024, 838; **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 3,84-3,86 (m, 6H, 2 × OCH₃), 4,44 (s, 2H, CH₂), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,77 (s, 1H, =CH); **RMN de ¹³C** (100

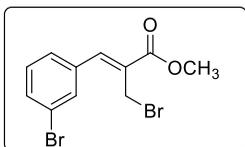
MHz, CDCl₃): δ 27,5 (CH₂), 52,3 (OCH₃), 55,3 (OCH₃), 114,3 (2 \times CH_{Ar}), 125,9 (C), 126,6 (C), 131,9 (2 \times CH_{Ar}), 142,8 (=CH), 160,7 (C), 166,8 (C=O).

(Z)-3-(3-Bromofenil)-2-(bromometil)-2-propenoato de metila (6e).



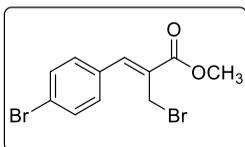
Método A, Sólido branco; p.f. 84,4-85,3 °C; **IV** (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3406, 3084, 3010, 2957, 1711, 1624, 1582, 1446, 1284, 1216, 1156, 771; **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 3,90 (s, 3H, CH₃), 4,25 (s, 2H, CH₂), 7,27 (t, J = 8,0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7,85 (s, 1H, =CH); **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 26,1 (CH₂), 52,5 (OCH₃), 124,4 (C), 127,5 (CH_{Ar}), 129,5 (CH_{Ar}), 130,1 (C), 130,6 (CH_{Ar}), 132,9 (CH_{Ar}), 134,6 (C), 141,6 (=CH), 166,0 (C=O).

(Z)-3-(3-Bromofenil)-2-(bromometil)-2-propenoato de metila (6f).

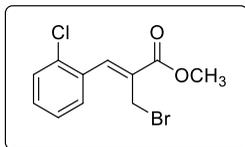


Método B, Sólido branco; p.f. 75,1-75,7 °C; **IV** (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3057, 3006, 2949, 1695, 1621, 1556, 1434, 1295, 1267, 1220, 1079, 783; **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 3,89 (s, 3H, CH₃), 4,34 (s, 2H, CH₂), 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7,52 (m, 2H, CH_{Ar}), 7,69 (s, 1H, CH_{Ar}), 7,73 (s, 1H, =CH); **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 25,9 (CH₂), 52,5 (OCH₃), 122,8 (C), 127,7 (CH_{Ar}), 129,9 (C), 130,3 (CH_{Ar}), 132,2 (CH_{Ar}), 132,4 (CH_{Ar}), 136,1 (C), 141,0 (=CH), 166,1 (C=O).

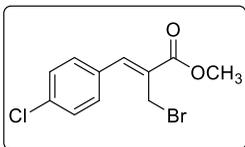
(Z)-3-(4-Bromofenil)-2-(bromometil)-2-propenoato de metila¹²⁵ (6g).



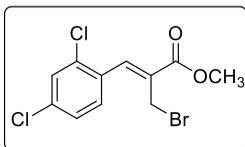
Método A, Sólido branco; p.f. 57,3-58,1 °C; **IV** (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3057, 2996, 2947, 1711, 1615, 1489, 1430, 1283, 1154, 1071, 1006, 818, 773; **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 3,88 (s, 3H, OCH₃), 4,34 (s, 2H, CH₂), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,73 (s, 1H, =CH); **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 26,2 (CH₂), 52,4 (OCH₃), 124,0 (C), 129,1 (C), 131,0 (2 \times CH_{Ar}), 132,0 (2 \times CH_{Ar}), 132,9 (C), 141,4 (=CH), 166,2 (C=O).

(Z)-2-(Bromometil)-3-(3-clorofenil)-2-propenoato de metila⁵⁶ (6h).

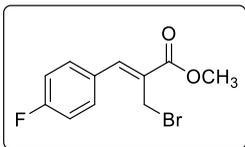
Método A, Óleo incolor; **IV** (filme): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3088, 3010, 2957, 1711, 1625, 1444, 1258, 1216, 1156, 1079, 773; **RMN de ¹H** (200 MHz, CDCl_3): δ 3,90 (s, 3H, CH_3), 4,27 (s, 2H, CH_2), 7,33-7,48 (m, 3H, CH_{Ar}), 7,69-7,73 (m, 1H, CH_{Ar}), 7,92 (s, 1H, =CH); **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl_3): δ 26,2 (CH_2), 52,6 (OCH_3), 127,0 (CH_{Ar}), 129,5 (CH_{Ar}), 129,8 (CH_{Ar}), 130,4 (C), 130,5 (CH_{Ar}), 132,8 (C), 134,5 (C), 139,5 (=CH), 166,1 (C=O).

(Z)-2-(Bromometil)-3-(4-clorofenil)-2-propenoato de metila¹²⁴ (6i).

Método A, Óleo amarelo; **IV** (filme): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3029, 2996, 2951, 1717, 1625, 1591, 1490, 1436, 1278, 1216, 1156, 1079, 834, 771; **RMN de ¹H** (200 MHz, CDCl_3): δ 3,89 (s, 3H, OCH_3), 4,36 (s, 2H, CH_2), 7,44 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,52 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,77 (s, 1H, =CH); **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl_3): δ 26,4 (CH_2), 52,3 (OCH_3), 128,9 (C), 128,9 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 130,7 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 132,4 (C), 135,4 (C), 141,2 (=CH), 166,0 (C=O).

(Z)-2-(Bromometil)-3-(2,4-diclorofenil)-2-propenoato de metila⁵⁹ (6j).

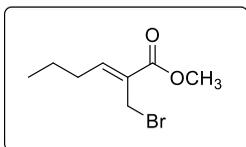
Método B, Sólido branco; p.f. 82,6-83,3 °C; **IV** (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3037, 2951, 1713, 1627, 1581, 1468, 1433, 1283, 1203, 1158, 820, 761; **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl_3): δ 3,91 (s, 3H, CH_3), 4,24 (s, 2H, CH_2), 7,38 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7,47 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7,84 (s, 1H, =CH); **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl_3): δ 25,8 (CH_2), 52,6 (OCH_3), 127,4 (CH_{Ar}), 129,7 (CH_{Ar}), 130,2 (CH_{Ar}), 130,9 (C), 131,3 (C), 135,3 (C), 135,9 (C), 138,2 (=CH), 165,8 (C=O).

(Z)-2-(Bromometil)-3-(4-fluorofenil)-2-propenoato de metila⁷⁴ (6k).

Método B, Óleo amarelo; **IV** (filme): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3041, 2996, 2953, 1717, 1630, 1600, 1509, 1438, 1271, 1230, 1156, 1079, 836, 767; **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl_3): δ 3,86 (s, 3H, CH_3), 4,36 (s, 2H, CH_2), 7,14 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,58 (dd, $J = 5,6, 8,4$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,75 (s, 1H, =CH); **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl_3): δ 26,3 (CH_2), 52,1 (OCH_3),

115,8 (d, $J = 21,3$ Hz, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 128,1 (C), 130,0 (d, $J = 3,7$ Hz, C), 131,6 (d, $J = 8,8$ Hz, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 141,3 (=CH), 162,9 (d, $J = 250,6$ Hz, C), 166,0 (C=O).

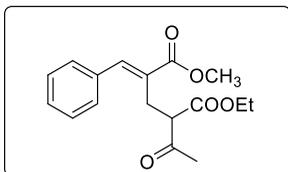
(Z)-2-(Bromometil)-2-hexenoato de metila⁶⁵ (**6l**). 14,5:1 mistura dos isômeros (Z) e (E), dados para o isômero majoritário (Z), *Método A*, Óleo amarelo; **IV** (filme): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3420, 2959, 1721, 1642, 1438, 1291, 1165, 1079, 771; **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3), 1,56 (sex, $J = 7,4$ Hz, 2H, CH_2), 2,28 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H, CH_2), 3,80 (s, 3H, OCH_3), 4,24 (s, 2H, CH_2), 6,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, =CH); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 13,7 (CH_3), 21,3 (CH_2), 24,1 (CH_2), 30,6 (CH_2), 51,9 (OCH_3), 129,1 (C), 148,1 (=CH), 165,8 (C=O).



5.4. SÍNTESE DOS PRODUTOS ALQUILADOS 59

A um balão reacional foram adicionados 1,3 mmol de acetoacetato de etila (**58**) e 1,2 mmol de NaOH em 2,0 mL de *i*-PrOH/ H_2O (1:1 v/v). A mistura reacional foi deixada, sob agitação constante, à temperatura ambiente por 10 min, em seguida foi transferida a um balão contendo 1,0 mmol do (Z)-2-(bromometil)-2-alcenoato **6** e a mistura foi mantida sob constante agitação à 25 °C (Esquema 38, pág. 47). Após 30 min de reação, a mistura foi diluída com CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi lavada com água, HCl 1,0 mol/L e brine, em seguida foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em rota-evaporador. O produto alquilado **59** foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1), com rendimentos conforme Tabela 9.

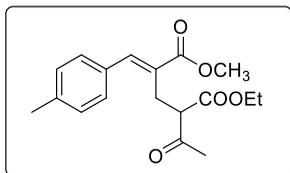
(E)-2-Acetil-5-fenil-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila¹³⁴ (**59a**).



Óleo incolor; **IV** (filme): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2984, 2953, 1715, 1634, 1440, 1260, 1097, 773, 700; **RMN de ^1H** (200 MHz, CDCl_3): δ 1,13 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3), 2,14 (s, 3H, CH_3), 3,07 (dd, $J = 6,5, 14,7$ Hz, 1H, CH_2), 3,23 (dd, $J = 8,0, 14,7$ Hz, 1H, CH_2), 3,80 (s, 3H, OCH_3), 3,84 (dd, $J = 6,5, 8,0$ Hz, 1H, CH), 3,96 (dq, $J = 7,5, 14,5$ Hz, 1H, CH_2), 4,12 (dq, $J = 7,5, 14,5$ Hz, 2H, CH_2), 7,33-7,42 (m, 5H, CH_{Ar}), 7,77 (s, 1H, =CH); **RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3): δ 13,6 (CH_3), 25,2 (CH_2), 28,4 (CH_3), 51,8 (OCH_3), 57,9 (CH), 61,1 (OCH_2CH_3), 128,1 (CH_{Ar}), 128,3 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 128,4 (C), 128,8 ($2 \times$

CH_{Ar}), 134,7 (C), 141,4 (=CH), 167,7 (C=O), 169,0 (C=O), 201,8 (C=O).

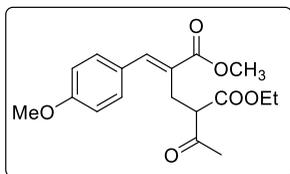
(E)-2-Acetil-5-(4-metilfenil)-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila



(**59b**). Óleo incolor, **IV** (filme): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2984, 2953, 1715, 1631, 1511, 1436, 1365, 1258, 1095, 814; **RMN de ^1H** (200 MHz, CDCl_3): δ 1,14 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3), 2,15 (s, 3H, CH_3), 2,34 (s, 3H, CH_3), 3,08 (dd, $J = 6,8, 14,5$ Hz, 1H, CH_2), 3,24 (dd, $J = 8,0, 14,5$ Hz, 1H, CH_2), 3,80-3,87 (m, 4H, $\text{CH} +$

OCH_3), 3,92-4,18 (m, 2H, CH_2), 7,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,74 (s, 1H, =CH); **RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3): δ 13,6 (CH_3), 21,0 (CH_3), 25,2 (CH_2), 28,4 (CH_3), 51,7 (OCH_3), 57,9 (CH), 61,1 (OCH_2CH_3), 127,9 (C), 129,0 (2 \times CH_{Ar}), 129,0 (2 \times CH_{Ar}), 131,7 (C), 138,6 (C), 141,4 (=CH), 167,8 (C=O), 169,0 (C=O), 201,8 (C=O).

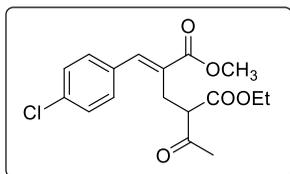
(E)-2-Acetil-4-(metoxicarbonil)-5-(4-metoxifenil)pent-4-enoato de etila



(**59d**). Óleo incolor; **IV** (filme): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2982, 2953, 2839, 1715, 1605, 1513, 1438, 1256, 1095, 1032, 838; **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3), 2,15 (s, 3H, CH_3), 3,08 (dd, $J = 6,8, 14,4$ Hz, 1H, CH_2), 3,22 (dd, $J = 8,0, 14,4$ Hz, 1H, CH_2), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 3,80 (s,

3H, OCH_3), 3,84 (dd, $J = 6,8, 8,0$ Hz, 1H, CH), 4,00 (dq, $J = 7,2, 14,4$ Hz, 1H, CH_2), 4,08 (dq, $J = 7,2, 14,4$ Hz, 1H, CH_2), 6,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,36 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,69 (s, 1H, =CH); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 13,8 (CH_3), 25,4 (CH_2), 28,8 (CH_3), 51,9 (OCH_3), 55,2 (OCH_3), 58,1 (CH), 61,3 (OCH_2CH_3), 114,0 (2 \times CH_{Ar}), 126,6 (C), 127,2 (C), 131,1 (2 \times CH_{Ar}), 141,3 (=CH), 160,0 (C), 168,3 (C=O), 169,3 (C=O), 202,3 (C=O).

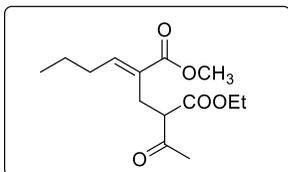
(E)-2-Acetil-4-(metoxicarbonil)-5-(4-clorofenil)pent-4-enoato de etila



(**59h**). Óleo incolor; **IV** (filme): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2984, 2953, 1715, 1634, 1593, 1491, 1436, 1256, 1091, 1014, 840, 761; **RMN de ^1H** (200 MHz, CDCl_3): δ 1,16 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3), 2,17 (s, 3H, CH_3), 3,03 (dd, $J = 6,6, 14,2$ Hz, 1H, CH_2), 3,17 (dd, $J = 7,6, 14,2$

Hz, 1H, **CH**₂), 3,81 (s, 3H, **OCH**₃), 3,86 (dd, $J = 6,6, 7,6$ Hz, **CH**), 3,94-4,25 (m, 2H, **CH**₂), 7,35 (s, 4H, **CH**_{Ar}), 7,70 (s, 1H, =**CH**); **RMN de ¹³C** (50 MHz, CDCl₃): δ 13,7 (**CH**₂**CH**₃), 25,2 (**CH**₂**CH**), 28,6 (**COCH**₃), 51,9 (**OCH**₃), 57,7 (**CH**), 61,2 (**OCH**₂**CH**₃), 128,6 ($2 \times$ **CH**_{Ar}), 129,4 (**C**), 130,3 ($2 \times$ **CH**_{Ar}), 133,2 (**C**), 134,4 (**C**), 141,0 (=CH), 167,5 (**C=O**), 168,9 (**C=O**), 201,7 (**C=O**).

(E)-2-Acetil-4-(metoxicarbonil)oct-4-enoato de etila (59I). Óleo incolor;



IV (filme): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2961, 1717, 1646, 1438, 1285, 1222, 1146, 1077, 759; **RMN de ¹H** (200 MHz, CDCl₃): δ 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, **CH**₃), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, **CH**₃), 1,45 (m, 2H, **CH**₂), 2,20-2,29 (m, 5H, **CH**₂ + **CH**₃), 2,78 (dd, $J = 7,6, 14,2$ Hz, 1H, **CH**₂), 2,88 (dd, $J = 6,2, 14,2$ Hz, 1H, **CH**₂), 3,74 (s,

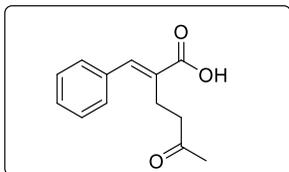
3H, **OCH**₃), 3,77-3,82 (m, 1H, **CH**), 4,16 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, **CH**₂), 6,87 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, =**CH**); **RMN de ¹³C** (50 MHz, CDCl₃): δ 13,5 (**CH**₃), 13,7 (**CH**₃), 21,6 (**CH**₂), 25,0 (**CH**₂), 29,0 (**CH**₃), 30,3 (**CH**₂), 51,3 (**OCH**₃), 57,8 (**CH**), 61,0 (**OCH**₂**CH**₃), 127,7 (**C**), 145,7 (=CH), 167,2 (**C=O**), 169,0 (**C=O**), 202,0 (**C=O**).

5.5. SÍNTESE DOS CETOÁCIDOS 60

5.5.1. Síntese dos Cetoácidos 60 a partir dos Compostos Alquilados 59

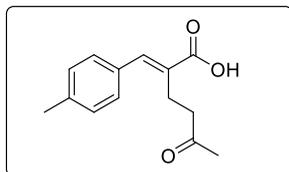
A um balão reacional foram adicionados 1,0 mmol do produto de alquilação **59** e 5,0 mmol de NaOH em 2,0 mL de *i*-PrOH/H₂O (1:1 v/v) e a mistura resultante foi deixada em refluxo, sob agitação constante, por 0,5-1 h (Esquema 39). Em seguida o sistema foi resfriado e a reação foi diluída com CH₂Cl₂ e a fase orgânica foi tratada com HCl 0,5 mol/L e lavada com água e brine, em seguida foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em um rota-evaporador. O cetoácido **60** foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (6:4 v/v), com rendimentos conforme Tabela 10.

Ácido (E)-2-benzilideno-5-oxoexanóico (60a). Sólido branco; p.f.



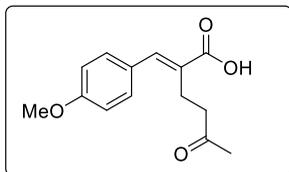
p.f. 130,5-131,2 °C; **IV** (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3398, 2972, 2931, 2896, 2870, 1707, 1679, 1621, 1426, 1281, 1163, 773; **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 2,10 (s, 3H, CH_3), 2,64-2,70 (m, 2H, CH_2), 2,73-2,79 (m, 2H, CH_2), 7,27-7,36 (m, 5H, CH_{Ar}), 7,79 (s, 1H, =CH); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 21,6 (CH_2), 29,8 (CH_3), 42,6 (CH_2), 128,7 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 129,1 (CH), 129,3 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 130,6 (C), 134,9 (C), 142,4 (=CH), 173,4 (C=O), 207,7 (C=O).

Ácido (E)-2-(4-metilbenzilideno)-5-oxoexanóico (60b). Sólido amarelo;



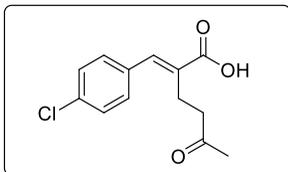
p.f. 131,5-132,5 °C; **IV** (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3398, 2972, 2931, 2896, 2870, 1707, 1679, 1621, 1426, 1281, 1163, 774; **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 2,18 (s, 3H, CH_3), 2,38 (s, 3H, CH_3), 2,71-2,77 (m, 2H, CH_2), 2,81-2,87 (m, 2H, CH_2), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,83 (s, 1H, =CH); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 21,3 (CH_3), 21,6 (CH_2), 29,7 (CH_3), 42,6 (CH_2), 129,4 ($4 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 129,6 (C), 132,0 (C), 139,4 (C), 142,4 (=CH), 173,7 (C=O), 207,9 (C=O).

Ácido (E)-2-(4-metoxibenzilideno)-5-oxoexanóico (60d). Sólido



amarelo; p.f. 103,4-105,0 °C; **IV** (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3402, 3059, 2925, 2841, 1709, 1672, 1605, 1513, 1430, 1256, 1179, 1026, 828; **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 2,19 (s, 3H, CH_3), 2,70-2,78 (m, 2H, CH_2), 2,82-2,88 (m, 2H, CH_2), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 6,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,37 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,79 (s, 1H, =CH); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 21,5 (CH_2), 29,8 (CH_3), 42,4 (CH_2), 55,2 (OCH_3), 114,1 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 127,3 (C), 128,0 (C), 131,3 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 141,8 (=CH), 160,2 (C), 173,8 (C=O), 208,1 (C=O).

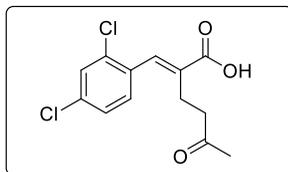
Ácido (E)-2-(4-clorobenzilideno)-5-oxoexanóico (60i). Sólido branco;



p.f. 135,2-136,0 °C; **IV** (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3400, 3072, 2955, 2929, 2898, 2837, 1709, 1681, 1617, 1491, 1422, 1281, 1093, 918, 830; **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 2,17 (s, 3H, CH_3), 2,70-2,74 (m, 2H, CH_2), 2,78-2,82 (m, 2H, CH_2), 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,78

(s, 1H, =CH); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 21,5 (CH_2), 29,8 (CH_3), 42,4 (CH_2), 129,0 (2 \times CH_{Ar}), 130,6 (2 \times CH_{Ar}), 131,2 (C), 133,3 (C), 135,1 (C), 141,0 (=CH), 173,0 (C=O), 207,5 (C=O).

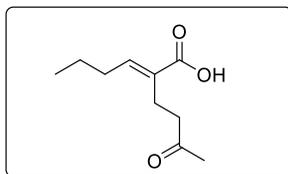
Ácido (E)-2-(2,4-diclorobenzilideno)-5-oxoexanóico (60j). Sólido



branco; p.f. 114,0-115,0 °C; **IV** (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3404, 3070, 2957, 2929, 2884, 1709, 1685, 1623, 1585, 1468, 1424, 1281, 1171, 1099, 863, 757; **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 2,14 (s, 3H, CH_3), 2,64-2,71 (m, 4H, 2 \times CH_2), 7,23-7,33 (m, 2H,

CH_{Ar}), 7,45 (s, 1H, CH_{Ar}), 7,83 (s, 1H, =CH); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 21,5 (CH_2), 29,7 (CH_3), 42,3 (CH_2), 127,2 (CH_{Ar}), 129,5 (CH_{Ar}), 130,4 (CH_{Ar}), 132,1 (C), 133,2 (C), 134,6 (C), 135,1 (C), 138,4 (=CH), 172,4 (C=O), 207,7 (C=O).

Ácido (E)-2-(but-1-ilideno)-5-oxoexanóico (60l). Óleo amarelo-pálido;



IV (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3402, 2961, 2935, 2876, 1709, 1683, 1642, 1428, 1285, 1167, 918, 748; **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3), 1,49 (m, 2H, CH_2), 2,17 (s, 3H, CH_3), 2,23 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2), 2,53-2,62 (m, 4H, 2 \times CH_2), 6,96 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, =CH), 10,54 (sl, 1H, COOH);

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 13,7 (CH_3), 20,6 (CH_2), 21,7 (CH_2), 29,6 (CH_3), 30,5 (CH_2), 42,6 (CH_2), 130,0 (C), 146,4 (=CH), 172,7 (C=O), 208,3 (C=O).

5.5.2. Síntese dos Cetoácidos **60** a partir dos Brometos Alílicos **6**

A um balão reacional foram adicionados 2,6 mmol de acetoacetato de etila (**58**) e 2,4 mmol de NaOH em 4,0 mL de *i*-PrOH/ H_2O (1:1 v/v). A mistura reacional foi deixada à temperatura ambiente e sob constante

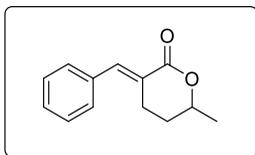
agitação por 10 minutos. Em seguida, foi transferida a um balão contendo 2,0 mmol do brometo alílico **6**, onde foi mantida sob constante agitação à 25 °C. Após 30 minutos de reação, foram adicionados mais 10,0 mmol de NaOH e a solução foi deixada em refluxo, sob agitação constante, por 0,5-1 h (Esquema 40). Após tratamento aquoso e purificação como descrito na Seção 5.5.1., obteve-se os cetoácidos **60**, com seus dados de caracterização compatíveis com os descritos na Seção 5.5.1. e com rendimentos conforme Tabela 11.

5.6. SÍNTESE DAS δ -LACTONAS **57**

5.6.1. Síntese das δ -Lactonas **57** a partir dos Cetoácidos **60**

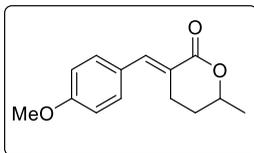
A um balão reacional foram adicionados 1,0 mmol do cetoácido **60**, 5,0 mmol de NaOH e 1,0 mmol de NaBH₄ em 2,0 mL de *i*-PrOH/H₂O (1:1 v/v). A mistura resultante foi deixada sob constante agitação à 90 °C e por 0,5 h. Após resfriar o sistema, foram adicionados 4,0 mL de HCl 2,0 mol/L e a reação foi mantida em refluxo, sob constante agitação, por 1 h (Esquema 42). Depois de concluída a reação, o sistema foi resfriado e a solução foi diluída com CH₂Cl₂ e lavada com água, NaHCO₃ e brine e, em seguida foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada em um rota-evaporador. A δ -lactona **57** foi purificada por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (7:3 v/v), conforme Tabela 13.

(E)-3-Benzilideno-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-ona¹³³ (**57a**). Sólido

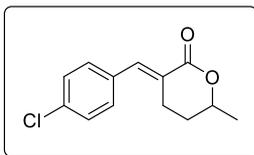


branco; p.f. 62,8-63,4 °C; **IV** (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3092, 3053, 3027, 2972, 2927, 2853, 1703, 1609, 1446, 1352, 1260, 1191, 1122, 948, 779; **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 1,42 (d, J = 6,4 Hz, CH₃), 1,67 (dddd, J = 5,3, 10,5, 12,0, 14,0 Hz, CH), 2,01 (dddd, J = 2,5, 3,5, 5,7, 14,0

Hz, CH), 2,77 (dddd, J = 3,0, 5,7, 12,0, 16,5 Hz, 1H, CH), 2,97 (dddd, J = 1,8, 3,5, 5,3, 16,5 Hz, CH), 4,51 (ddq, J = 2,5, 6,4, 10,5 Hz, CH), 7,34-7,46 (m, 5H, CH_{Ar}), 7,92 (apt, J = 2,2 Hz, 1H, =CH); **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 21,4 (CH₃), 25,0 (CH₂), 29,6 (CH₂), 75,7 (CH), 125,0 (C), 128,4 (2 × CH_{Ar}), 129,0 (CH_{Ar}), 130,1 (2 × CH_{Ar}), 134,9 (C), 141,2 (=CH), 167,2 (C=O); **EMAR** (ESI⁺): m/z calculado para C₁₃H₁₅O₂ [MH⁺]: 203,1072, encontrado 203,1069.

(E)-3-(4-Metoxibenzilideno)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-ona (57d).

Sólido branco; p.f. 105,5-106,3 °C; **IV** (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3080, 3029, 2972, 2925, 2855, 1699, 1599, 1509, 1271, 1175, 1132, 1022, 842; **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 1,40 (d, $J = 6,0$ Hz, CH_3), 1,66 (dddd, $J = 5,2, 10,5, 12,0, 13,6$ Hz, 1H, CH), 2,00 (dddd, $J = 2,5, 3,2, 5,6, 13,6$ Hz, 1H, CH), 2,74 (dddd, $J = 2,8, 5,6, 12,0, 16,8$ Hz, 1H, CH), 2,94 (dddd, $J = 1,8, 3,2, 5,2, 16,8$, 1H, CH), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 4,47 (ddq, $J = 2,5, 6,0, 10,5$ Hz, 1H, CH), 6,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,85 (apt, $J = 2,0$ Hz, 1H, $=\text{CH}$); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 21,3 (CH_3), 25,2 (CH_2), 29,6 (CH_2), 55,2 (OCH_3), 75,5 (CH), 114,0 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 122,5 (C), 127,7 (C), 132,1 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 141,1 ($=\text{CH}$), 160,2 (C), 167,6 ($\text{C}=\text{O}$); **EMAR** (ESI⁺): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_3$ [MH^+]: 233,1178, encontrado 233,1172.

(E)-3-(4-Clorobenzilideno)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-ona (57i).

Sólido branco; p.f. 69-70 °C; **IV** (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3076, 2978, 2931, 1705, 1617, 1487, 1344, 1256, 1189, 1118, 840; **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 1,40 (d, $J = 6,4$ Hz, CH_3), 1,66 (dddd, $J = 5,2, 10,4, 12,0, 14,0$ Hz, 1H, CH), 2,01 (dddd, $J = 2,5, 3,0, 5,6, 14,0$ Hz, 1H, CH), 2,72 (dddd, $J = 2,8, 5,6, 12,0, 17,0$ Hz, 1H, CH), 2,91 (dddd, $J = 2,0, 3,0, 5,4, 17,0$ Hz, 1H, CH), 4,50 (ddq, $J = 2,5, 6,4, 10,4$ Hz, 1H, CH), 7,36 (s, 4H, CH_{Ar}), 7,83 (apt, $J = 2,4$ Hz, 1H, $=\text{CH}$); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 21,3 (CH_3), 25,4 (CH_2), 29,5 (CH_2), 75,8 (CH), 125,6 (C), 128,7 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 131,3 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 133,4 (C), 135,0 (C), 139,8 ($=\text{CH}$), 166,9 ($\text{C}=\text{O}$); **EMAR** (ESI⁺): m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClO}_2$ [MH^+]: 237,0682, encontrado 237,0676.

5.6.2. Síntese da δ -Lactona **57a** a partir do Brometo Alílico **6a**

A um balão reacional foram adicionados 2,6 mmol de acetoacetato de etila (**58**) e 2,4 mmol de NaOH em 4,0 mL de *i*-PrOH/ H_2O (1:1 v/v). A mistura reacional foi deixada sob constante agitação à temperatura ambiente por 10 min, em seguida foi transferida a um balão contendo 2,0 mmol do brometo alílico **6a** e a solução foi mantida sob constante agitação. Após 30 min, de reação, foram adicionados mais 10,0 mmol de NaOH e a mistura resultante foi deixada em refluxo, sob agitação constante, à temperatura ambiente por 0,5-1 h. Em seguida, foi adicionado

2,0 mmol de NaBH_4 e a mistura resultante foi aquecida à $90\text{ }^\circ\text{C}$ sob constante agitação por 0,5 h. Após resfriar o sistema, foram adicionados 8,0 mL de HCl 2,0 mol/L e a reação foi mantida em refluxo, sob constante agitação, por 1 h (Esquema 43). Ao fim da reação, a mistura resultante passou por tratamento aquoso e purificação como descrito na Seção 5.6.1., obtendo-se a δ -lactona **57a** com rendimento de 68% e seus dados de caracterização compatíveis com os descritos na Seção 5.6.1.

5.6.3. Síntese da δ -Lactona **57a** a partir do Brometo Alílico **6a** por Irradiação de Micro-ondas

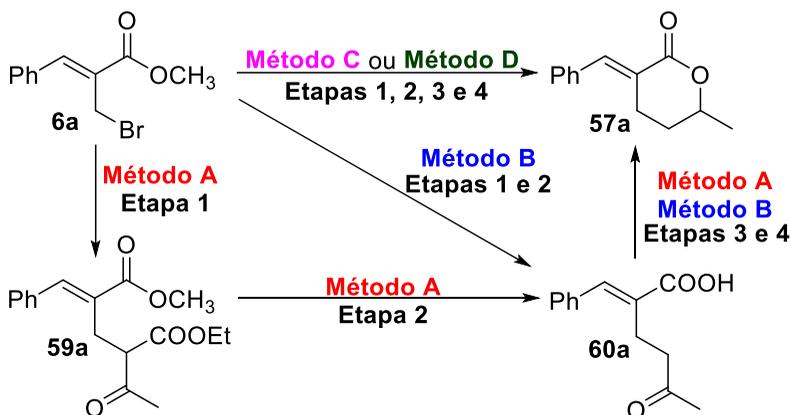
A síntese da lactona **57a** a partir do brometo alílico **6a** sob irradiação de micro-ondas foi realizada em uma condição *one-pot*. A reação foi subdividida em etapas reacionais de alquilação (Etapa 1), hidrólise descarboxilativa (Etapa 2), redução (Etapa 3) e ciclização (Etapa 4). As condições experimentais relacionadas ao uso do reator de monomodo CEM Explorer foram fixadas para todas as etapas reacionais como: potência máxima de 200 W, pressão máxima de 200 psi, rampa de temperatura de 1 min, temperatura constante por 10 min (exceto Etapa 2, 20 min) e resfriamento por 1 min (ao fim de cada etapa).

A um balão reacional foram adicionados 1,3 mmol de acetoacetato de etila (**58**) e 1,2 mmol de NaOH em 2,0 mL de *i*- $\text{PrOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1 v/v). A mistura reacional foi deixada, sob agitação constante, à temperatura ambiente por 10 minutos. Esta solução foi transferida a um frasco Pyrex contendo 1,0 mmol do brometo **6a** e submetida à irradiação de micro-ondas à $90\text{ }^\circ\text{C}$ (Etapa 1). Ao fim desta etapa, foram adicionados 4,5 mmol de NaOH e a reação foi aquecida à $120\text{ }^\circ\text{C}$ (Etapa 2). Em seguida, foi feita a adição de 1,0 mmol de NaBH_4 e aquecimento à $90\text{ }^\circ\text{C}$ (Etapa 3). Por fim, foram adicionados 4,0 mL de HCl 1,5 mol/L ao frasco Pyrex seguido de aquecimento à $120\text{ }^\circ\text{C}$ (Etapa 4) (Esquema 35). A mistura reacional foi submetida a tratamento aquoso pelo método usual (Seção 5.5.1.), porém a δ -lactona **57a** não foi sujeita a qualquer processo de purificação, apresentando alto grau de pureza (acima de 95% determinado por espectrometria de RMN de ^1H) e rendimento de 80% a partir do brometo alílico **6a**.

6. CONCLUSÃO

O trabalho proposto teve como objetivos a síntese de α -arilideno- δ -lactonas **57** a partir de brometos alílicos **6** (derivados dos adutos de MBH **4**) e a de alguns dos produtos intermediários (compostos alquilados **57** e cetoácidos **60**).

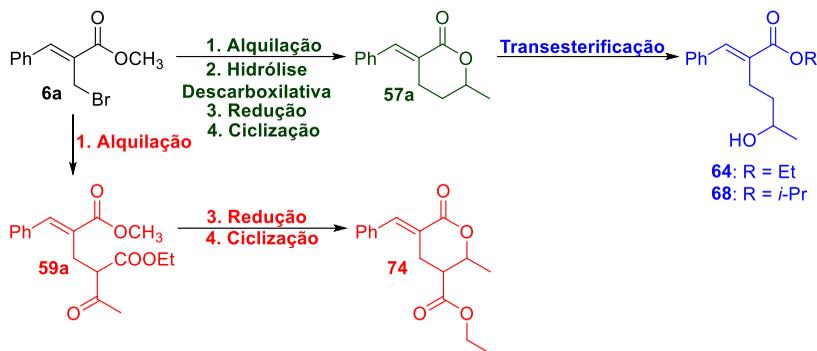
A preparação das lactonas **57** foi obtida por quatro metodologias (*Métodos A, B, C* ou *D*), que foram realizadas em etapas (*A* e *B*) ou *one-pot* (*C* e *D*) (com aquecimento convencional ou sob irradiação de micro-ondas), utilizando o brometo **6** como material de partida (Esquema 45). Todas as metodologias aplicadas para a obtenção das lactonas **57** foram eficientes em gerar os produtos esperados. Entretanto, os *Métodos A* e *B* (em etapas) tiveram maiores gastos com solventes e reagentes devido ao isolamento de alguns de seus produtos intermediários (compostos alquilados **57** e cetoácidos **60**). Já os *Métodos C* e *D* (*one-pot*) foram mais eficientes, gerando a lactona **57a** em melhor rendimento global (68 e 80% para os *Métodos C* e *D*, respectivamente), passando por menos etapas de purificação e tratamento reacional e utilizando uma menor quantidade de reagentes e solventes. Além disso, somente o *Método D* utiliza a irradiação de micro-ondas como fonte de aquecimento em todas as etapas, sendo um método mais rápido, limpo e sustentável.



Esquema 45: Obtenção da δ -lactona **57a** a partir do brometo alílico **6a** por diferentes metodologias.

Durante o desenvolvimento de metodologias para a preparação das lactonas **57**, subprodutos de difícil isolamento e purificação foram formados (Esquema 46). O hidróxi éster **64** foi gerado devido a uma

reação de abertura do anel lactônico catalisado por ácido em meio alcoólico. Este intermediário indesejado pôde ser evitado após estudos alterando a quantidade do solvente e do ácido, a temperatura e o tempo reacional empregado na última etapa (etapa de ciclização). Além deste, outro subproduto detectado foi a lactona **74**, obtida a partir da baixa eficiência da etapa de hidrólise descarboxilativa. Sua formação pôde ser evitada após aumentar o tempo, temperatura e a quantidade de base empregada nesta etapa. Apesar destes subprodutos (**64** e **74**) não terem sido isolados e caracterizados, fortes indícios foram levantados através de modificações reacionais (verificando a reatividade) e em análise do espectro de RMN ^1H (400 MHz) do produto reacional bruto de **57a**.



Esquema 46: Formação de subprodutos indesejados.

Fatores como a diminuição do tempo reacional, aumento dos rendimentos, metodologia energeticamente mais sustentável e praticidade são elementos que incentivam o uso de micro-ondas na química sintética e que devem ser cada vez mais aplicados, ainda que atualmente estes equipamentos comerciais tenham valores altos. Por outro lado, a menos que exista alguma incompatibilidade reacional, o uso de metodologias *one-pot* possui diversas vantagens, como: diminuição do uso de etapas de purificação e tratamento reacional e redução do emprego de solventes e reagentes.

A síntese das lactonas **57** foi realizada com sucesso, em solvente aquoso, além de empregar reagentes de baixo custo e gerar resíduos de baixa toxicidade e teve sua formação confirmada por técnicas espectrometrias de RMN de ^1H e ^{13}C , IV e EMAR. A síntese de δ -lactonas substituídas deve ser explorada futuramente, bem como a avaliação de suas atividades biológicas frente a constatação de diversos estudos que relatam sua elevada aplicação.^{102,106-110}

7. REFERÊNCIAS

1. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. Organic Chemistry 1^a ed. Oxford University Press, **2001**.
2. Touré, B. B.; Hall, D. G. Natural Product Synthesis Using Multicomponent Reaction Strategies; *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439-4486.
3. Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. The Baylis-Hillman Reaction: A Novel Carbon-Carbon Bond Forming Reaction; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001-8062.
4. Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. Recent Advances in the Baylis-Hillman Reaction and Applications; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-891.
5. Basavaiah, D.; Rao, K. V.; Heddy, R. J. The Baylis-Hillman Reaction: a Novel Source of Attraction, Opportunities, and Challenges in Synthetic Chemistry; *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1581-1588.
6. Castro, A. M. M. Claisen Rearrangement over the Past Nine Years; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939-3002.
7. Trost, B. M.; Brindle, C. S. The Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction; *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600-1632.
8. Matsuo, J. Murakami, M. The Mykaiyama Aldol Reaction: 40 Years of Continuous Development; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9109-9118.
9. Ocampo, R.; Dolbier, Jr., R. The Reformatsky Reaction in Organic Synthesis. Recent Advances; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9325-9374.
10. Choppin, S.; Ferreiro-Medeiros, L.; Barbarotto, M.; Colobert, F. Recent Advances in the Diastereoselective Reformatsky-type Reaction; *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 937-949.
11. Hoffmann, R. W. The Quest for Chiral Grignard Reagents; *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 225-230.
12. Prajapati, S.; Mishra, A. P.; Srivastava, A. Friedel-Crafts Reaction: A Review; *IJPCBS* **2012**, *2*, 52-62.
13. Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. The Diels-Alder Reaction in Total Synthesis; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668-1698.
14. Juhl, M.; Tanner, D. Recent Applications of Intramolecular Diels-Alder Reactions to Natural Product Synthesis; *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2983-2992.
15. Whitcombe, N. J.; Hii, K. K.; Gibson, S. E. Advances in the Heck Chemistry of Aryl Bromides and Chlorides; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7449-7476.

16. Felpin, F.; Nassar-Hardy, L.; Callonnet, F. L.; Fouquet, E. Recent Advances in the Heck-Matsuda Reaction in Heterocyclic Chemistry; *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2815-2831.
17. Parvatkar, P. T.; Torney, P. S.; Tilve, S. G. Recent Developments of Wittig in Organic Synthesis Through Tandem or Sequential Process; *Curr. Org. Chem.* **2013**, *10*, 288-317.
18. Ma, G.-N.; Jiang, J.-J.; Shi, M.; Wei, Y. Recent Extensions of the Morita-Baylis-Hillman Reaction; *Chem. Commun.* **2009**, 5496-5514.
19. Declerck, V.; Martinez, J.; Lamaty, F. Aza-Baylis-Hillman Reaction; *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1-48.
20. Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S.; Recent Contributions from the Baylis-Hillman Reaction to Organic Chemistry; *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447-5674.
21. Wei, Y.; Shi, M. Recent Advances in Organocatalytic Asymmetric Morita-Baylis-Hillman/aza-Morita-Baylis-Hillman Reactions; *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6659-6690.
22. Furukawa, Y.; Ogura, M. A Unique Heterogeneous Nucleophilic Catalyst Comprising Methylated Nitrogen-Substituted Porous Silica Provides High Product Selectivity for the Morita-Baylis-Hillman Reaction; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 119-121.
23. Xuan, Q.; Zhong, N.; Ren, C.; Liu, L. Wang, D.; Chen, Y.; Li, C. Cu(II)-Catalyzed Allylic Silylation of Morita-Baylis-Hillman Alcohols via Dual Activation of Si-B Bond and Hydroxyl Group; *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11076-11081.
24. Solaiselvi, R.; Shanmugam, P. 1,3-Aminoalkoxylation and Phenolation/Dimerization of Maleimide-Derived Morita-Baylis-Hillman Adduct of Isatin via Domino Azidation-Michael Addition/Aza-Diels-Alder Reaction; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5690-5693.
25. Keck, G. E.; Welch, D. S. Intramolecular Baylis-Hillman and Morita Reactions Using Unsaturated Thiol Ester Substrates Containing Enolizable Aldehydes; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3687-3690.
26. Mamaghani, M.; Tabatabaeian, K.; Mirzaeinejad, M.; Nikpassand, M. One-Pot Facile Conversion of Baylis-Hillman Adducts into 1,5-Diarylpiperazines Using Microwave Irradiation; *J. Iran. Chem. Soc.* **2006**, *3*, 89-92.
27. Shanmugam, P.; Vaithyanathan, V.; Viswambharan, B. Synthesis of Functionalized 3-Spirocyclopropane-2-indolones from Isomerised Baylis-Hillman Adducts of Isatin; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4342-4348.
28. Cunha, S. M. D.; Oliveira, R. G.; Vasconcelos, M. L. A. A. Microwave-Assisted Convenient Synthesis of 2-Indolizine Derivatives

- from Morita-Baylis-Hillman Adducts: New *in silico* Potential Ion Channel Modulators; *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, *24*, 432-438.
29. Mateus, C. R.; Feltrin, M. P.; Costa, A. M.; Coelho, F.; Almeida, W. P. Diastereoselectivity in Heterogeneous Catalytic Hydrogenation of Baylis-Hillman Adducts. Total Synthesis of (\pm)-Sitophilate; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6901-6908.
30. Trost, B. M.; Thiel, O. R.; Tsui, H.-C. DYKAT of Baylis-Hillman Adducts: Concise Total Synthesis of Furaquinocin E; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11616-11617.
31. Kurasaki, H.; Okamoto, I.; Morita, N.; Tamura, O. A Flexible Approach to Grandisine Alkaloids: Total Synthesis of Grandisines B, D, and F; *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12754-12763.
32. Krishna, P. R.; Kadiyala, R. R.; Sequential Baylis-Hillman/RCM Protocol for the Stereoselective Synthesis of (+)-MK7607 and (+)-streptol; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2586-2588.
33. Srihari, P.; Dutta, P.; Rao, R. S.; Yadav, J. S.; Chandrasekhar, S.; Thombare, P.; Mohapatra, J.; Chatterjee, A.; Jain, M. R. Solvent Free Synthesis of 1,5-Disubstituted Tetrazoles Derived from Baylis Hillman Acetates as Potential TNF- α Inhibitors; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5569-5572.
34. Galeazzi, R.; Martelli, G.; Marcucci, E.; Orena, M.; Rinaldi, S.; Lattanzi, R.; Negri, L. Analogues of Both Leu- and Met-Enkephalin Containing a Constrained Dipeptide Isostere Prepared from a Baylis-Hillman Adduct; *Amino Acids* **2010**, *38*, 1057-1065.
35. Krishna, P. R.; Manjuvani, A.; Narsingam, M.; Raju, G. Stereodefined Access to 3-Deoxy Sugars Through a Tandem Baylis-Hillman and Lewis Acid Catalyzed Reaction Sequence; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 813-817.
36. Liu, Q.; Zhang, Y.; Xu, P.; Jia, Y. Total Synthesis of (+)-Lysergic Acid; *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10885-10893.
37. Noyori, R. Pursuing Practical Elegance in Chemical Synthesis; *Chem. Commun.* **2005**, 1807-1811.
38. Baron, M. Towards a Greener Pharmacy by More Eco Design; *Waste Biomass Valor* **2012**, *3*, 395-407.
39. Anastas, P. T.; Kirchoff, M. M. Origins, Current Status, and Future Challenges of Green Chemistry; *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686-694.
40. Varma, R. S. Journey on Greener Pathways: from the Use of Alternate Energy Inputs and Benign Reaction Media to Sustainable Applications of Nano-catalysts in Synthesis and Environmental Remediation; *Green Chem.* **2014**, *16*, 2027-2041.

41. Ravichandran, S.; Karthikeyan, E. Microwave Synthesis – A Potential Tool for Green Chemistry; *Int. J. ChemTech Res.* **2011**, *3*, 466-470.
42. Kitchen, H. J.; Vallance, S. R.; Kennedy, J. L.; Tapia-Ruiz, N.; Carassiti, L.; Harrison, A.; Whittaker, A. G.; Drysdale, T. D.; Kingman, S. W.; Gregory, D. H. Modern Microwave Methods in Solid-state Inorganic Materials Chemistry: from Fundamentals to Manufacturing; *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1170-1206.
43. Hayes, B. L. Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light; CEM Publishing: Carolina do Norte, **2002**.
44. Hoelderich, W. F. “One-pot” Reactions: a Contribution to Environmental Protection; *Appl. Catal., A* **2000**, *194-195*, 487-496.
45. Bode, M. L.; Kaye, P. T. A Kinetic and Mechanistic Study of the Baylis-Hillman Reaction; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5611-5614.
46. Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. A New Interpretation of the Baylis-Hillman Mechanism; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3980-3987.
47. Robiette, R.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. Mechanism of the Morita-Baylis-Hillman Reaction: A Computational Investigation; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15513-15525.
48. Amarante, G. W.; Benassi, M.; Milagre, H. M. S.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. Brønsted Acid Catalyzed Morita-Baylis-Hillman Reaction: A New Mechanistic View for Thioureas Revealed by ESI-MS(/MS) Monitoring and DFT Calculations; *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12460-12469.
49. Amarante, G. W.; Milagre, H. M. S.; Vaz, B. G.; Ferreira, B. R. V.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. Dualistic Nature of the Mechanism of the Morita-Baylis-Hillman Reaction Probed by Electrospray Ionization Mass Spectrometry; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3031-3037.
50. Singh, V.; Batra, S. Advances in the Baylis-Hillman Reaction-Assisted Synthesis of Cyclic Frameworks; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4511-4574.
51. Buchholz, R.; Hoffmann, H. M. R. α -Methylidene- and α -Alkylidene- β -lactams from Nonproteinogenic Amino Acids; *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1213-1221.
52. Roush, W. R.; Brown, B. B. A Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of the Top Half of Kijanolide; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2151-2161.
53. Yu, C.; Xu, L.; Tu, S.; Li, Z.; Li, B. Synthesis and Bioactivity of Novel (3-Chloro-5-(trifluoromethyl)pyridine-2-yloxy)phenyl Containing

- Acrylate and Acrylonitrile Derivatives; *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1540-1546.
54. Ravichandram, S. Facile Stereoselective Synthesis of (*E*)- and (*Z*)-Allyl Bromides from the Baylis-Hillman Adducts Using MgBr₂; *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2059-2062.
55. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Madan, C. Montmorillonite Clay-catalyzed Stereoselective Synthesis of Aryl-substituted (*E*)- and (*Z*)-Allyl Iodides and Bromides; *New J. Chem.* **2001**, *25*, 1114-1117.
56. Das, B.; Banerjee, J.; Ravindranath, N. A Simple and Facile Stereoselective Synthesis of (*Z*)- and (*E*)-Allyl Halides Catalyzed by Silica Supported Sodium Hydrogen Sulfate: Factors Influencing the Yields and Stereochemistry of Allyl Halides; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8357-8361.
57. Das, B.; Venkateswarlu, K.; Krishnaiah, M.; Holla, H.; Majhi, A.; A Rapid and Efficient Stereoselective Synthesis of (*Z*)- and (*E*)-Allyl Bromides from Baylis-Hillman Adducts Using Bromo(dimethyl)sulfonium Bromide; *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 1417-1421.
58. Sá, M. M.; Ramos, M. D.; Fernandes, L. Fast and Efficient Preparation of Baylis-Hillman-derived (*E*)-Allylic Azides and Related Compounds in Aqueous Medium; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11652-11656.
59. Ferreira, M.; Fernandes, L.; Sá, M. M. A Highly Efficient and General Method for the Preparation of (*Z*)-Allylic Bromides Derived from Morita-Baylis-Hillman Adducts; *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 464-568.
60. Ramesh, E.; Rahunathan, R. A Facile Synthesis of Chromeno[4,3-*b*]pyrroles Derived from Allyl Derivatives of Baylis-Hillman Adducts Through Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition Using Ultrasonication; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1125-1128.
61. Sá, M. M.; Fernandes, L.; Ferreira, M.; Bortoluzzi, A. J. Synthesis of Allylic Thiocyanates and Novel 1,3-Thiazin-4-ones from 2-(Bromomethyl)alkanoates and *S*-Nucleophiles in Aqueous Medium; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1228-1232.
62. Kim, E. S.; Kim, K. H.; Kim, S. H.; Kim, J. N. Expedient Synthesis of Highly Substituted α -Pyrone from Baylis-Hillman Adducts and their Conversion to Poly-substituted Aromatics; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5098-5101.
63. Rao, M. L. N.; Banerjee, D.; Dhanorkar, R. J. Pd(0)-Catalyzed Couplings Using Bromide and Chloride Derivatives of Baylis-Hillman Adducts with Triarylbismuths as Atom-efficient Multi-coupling Nucleophiles; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3623-3632.

64. Lim, J. W.; Kim, K. H.; Park, B. R.; Kim, J. N. Facile Synthesis of γ -Alkenylbutenolides from Baylis-Hillman Adducts: Consecutive in-Mediated Barbier Allylation, PCC Oxidation, Isomerization, and Zn-Mediated Barbier Allylation; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6545-6549.
65. Fernandes, L.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M. Simple Access to 2-Methylalk-2-enoates and Insect Pheromones by Zinc-promoted Reduction of Baylis-Hillman-derived Allylic Bromides; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9983-9989.
66. Kabalka, G. W.; Venkataiah, B. The Total Synthesis of Eupomatilones 2 and 5; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7325-7328.
67. Das, B.; Damodar, K.; Bhunia, N.; Shashikanth, B. Mild and Practical Stereoselective Synthesis of (Z)- and (E)-Allyl Bromides from Baylis-Hillman Adducts Using Appel Agents (PPh₃/CBr₄): a Facile Synthesis of Semiplanamides C and E; *Tetrahedron* **2009**, *50*, 2072-2074.
68. Saito, N.; Masuda, M.; Matsunaga, T.; Saito, H.; Anzai, M.; Takenouchi, K.; Miura, D.; Ishizuka, S.; Takimoto-Kamimura, M.; Kittaka, A. 24,24-Dimethylvitamin D₃-26,23-Lactones and Their 2α -Functionalized Analogues as Highly Potent VDR Antagonists; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7951-7961.
69. Yempala, T.; Sriram, D.; Yogeewari, P.; Kantavari, S. Molecular Hybridization of Bioactives: Synthesis and Antitubercular Evaluation of Novel Dibenzofuran Embodied Homoisoflavonoids via Baylis-Hillman Reaction; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 7426-7430.
70. Santoshi, A.; Sadhu, P. S.; Sriram, R.; Kumar, C. N. S. S. P.; Mahendar, B.; Sarangapani, M.; Rao, V. J. A Facile Route for the Synthesis 1,4-Disubstituted Tetrazole Derivatives and Evaluation of Their Antimicrobial Activity; *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 3329-3340.
71. Lee, H. S.; Lee, S.; Kim, S. H.; Kim, J. N. Direct One-pot Introduction of 2-Methylpyridines to Baylis-Hillman Adducts via Base-mediated 3-Aza-Cope Rearrangement; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5039-5042.
72. Lee, K. Y.; Lee, Y. J.; Kim, J. N. Synthesis of β,γ -Disubstituted α -Methylene- γ -butyrolactams Starting from the Baylis-Hillman Adducts; *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 143-146.
73. Basavaiah, D.; Roy, S. Dimethyl Sulfide Induced [3 + 2] Annulation Strategy: An Efficient Synthesis of Functionalized Dihydropyrazole Derivatives Using the Baylis-Hillman Bromides; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1819-1822.
74. Barkhadoss, M.; Sivakumar, N.; Sivakumar, G.; Murugan, G. Highly Regio- and Stereoselective Synthesis of Tricyclic Frameworks Using Baylis-Hillman Derivatives; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 820-823.

75. Ahn, S.; Jan, S. S.; Kim, Y. K.; Lee, K. Morita-Baylis-Hillman Route to Dimethyl 2,3-Dihydrobenzo[*b*]oxepine-2,4-dicarboxylates and Methyl 2-(2-Carbomethoxybenzo[*b*]furan-3-yl)propanoates from Salicylaldehydes; *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 233-242.
76. Basavaiah, D.; Bakthadoss, M.; Pandiaraju, S. A New Protocol for the Syntheses of (*E*)-3-Benzylidenechroman-4-ones: a Simple Synthesis of the Methyl Ether of Bonducellin; *Chem. Commun.* **1998**, 1639-1640.
77. Kathiravan, S.; Raghunathan, R. Synthesis of Naphtho[2,1-*b*]pyrano Pyrrolothiazole Derivatives Through 1,3-Cycloaddition Reaction; *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 3068-3076.
78. Decosterd, L. A.; Parsons, I. C.; Gustafson, K. R.; Cardellina II, J. H.; McMahon, J. B.; Cragg, G. M.; Murata, Y.; Pannell, L. K.; Steiner, J. R.; Clardy, J.; Boyd, M. R. HIV Inhibitory Natural Products. 11. Structure, Absolute Stereochemistry, and Synthesis of Conocurvone, a Potent, Novel HIV-Inhibitory Naphthoquinone Trimer from a *Conospermum* sp; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6673-6679.
79. Bukuru, J. F.; Van, T. N.; Puyvelde, L. V.; Mathenge, S. G.; Mudida, F. P.; De Kimpe, N. A benzochromene from the roots of *Pentas bussei*; *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 783-785.
80. Méndez-Andino, J.; Paquette, L. A. Tandem Development of Aqueous Indium Chemistry and Ring-Closing Metathesis as a General Route to Fused-Ring α -Methylene- γ -butyrolactones; *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 303-311.
81. Kim, K. H.; Lee, H. S.; Kim, S. H.; Lee, K. Y.; Lee, J.; Kim, J. N. Expedient One-Pot Synthesis of γ -Hydroxybutenolies Starting from Baylis-Hillman Adducts: Lactonization, Isomerization, and Aerobic Oxidation of α -Methylene- γ -hydroxyester; *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 1012-1020.
82. Oliveira, J. M.; Freitas, J. C. R.; Comasseto, J. V.; Menezes, P. H. Synthesis of substituted α,β -Unsaturated δ -Lactones from Vinyl Tellurides; *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3003-3009.
83. Komeilizadeh, H. Does Nature Prefer Heterocycles?; *IJPR* **2006**, *4*, 229-230.
84. Dua, R.; Shrivastava, S.; Sonwane, S. K.; Srisvastava, S. K. Pharmacological Significance of Synthetic Heterocycles Scaffold: A Review; *Adv. Biol. Res.* **2011**, *5*, 120-144.
85. Barennes, H.; Pussard, E.; Sani, A. M.; Clavier, F.; Kahiatani, F.; Granic, G.; Henzel, D.; Ravinet, L.; Verdier, F. Efficacy and Pharmacokinetics of a New Intrarectal Quinine Formulation in Children

with *Plasmodium falciparum* malaria; *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1996**, *41*, 389-395.

86. Liu, J. K.; Couldwell, W. T. Intra-arterial Papaverine Infusions for the Treatment of Cerebral Vasospasm Induced by Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage; *Neurocrit. Care* **2005**, *2*, 124-132.

87. Meine, T. J.; Roe, M. T.; Chen, A. Y.; Patel, M. R.; Washam, J. B.; Ohman, E. M.; Peacock, W. F.; Pollack, C. V.; Gibler, W. B.; Peterson, E. D. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative; *Am. Heart J.* **2005**, *149*, 1043-1049.

88. Davies, D. L.; Shepherd, M. Reserpine in the Treatment of Anxious and Depressed Patients; *The Lancet* **1955**, *269*, 117-120.

89. Thomas, D.; Wu, K.; Kathöfer, S.; Katus, H. A.; Schoels, W.; Kiehn, J.; Karle, C. A. The Antipsychotic Drug Chlorpromazine Inhibits HERG Potassium Channels; *Br. J. Pharmacol.* **2003**, *139*, 567-574.

90. Mandrioli, R.; Mercolini, L.; Raggi, M. A. Benzodiazepine Metabolism: An Analytical Perspective; *Curr. Drug. Metab.* **2008**, *9*, 827-844.

91. Mitsuka, H.; Weinhold, K. J.; Furman, P. A.; St. Clair, M. H.; Lherman, S. N.; Gallo, R. C.; Bolognesi, D.; Barry, D. W.; Broder, D. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): An Antiviral Agent that Inhibits the Infectivity and Cytopathic Effect of Human T-Lymphotropic Virus Type III/Lymphadenopathy-associated Virus *in vitro*; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*, 7096-7100.

92. Akif, M.; Georgiadis, D.; Mahajan, A.; Dive, V.; Sturrock, E. D.; Isaac, R. E.; Acharya, K. R. High-resolution Crystal Structures of *Drosophila melanogaster* Angiotensin-converting Enzyme in Complex with Novel Inhibitors and Antihypertensive Drugs; *J. Mol. Biol.* **2010**, *400*, 502-517.

93. Kaur, P.; Arora, R.; Gill, N. S. Review on Oxygen Heterocycles; *IAJPR* **2013**, *3*, 9067-9084.

94. Albrecht, Ł.; Wojciechowski, J.; Albrecht, A.; Wolf, W. M.; Janecka, A.; Studzian, K.; Krajewska, U.; Rózalski, M.; Janecki, T.; Krawczyk, H. Synthesis and Cytotoxic Evaluation of β -Alkyl or β -Aryl- δ -methyl- α -methylene- δ -lactones. Comparison with the Corresponding γ -Lactones; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 710-718.

95. Sardan, M.; Sezer, S.; Günel, A.; Akkaya, M.; Tanyeli, C. Synthesis and biological evaluation of optically active conjugated γ - and δ -lactone derivatives; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5814-5818.

96. Bernreuther, A.; Lander, V.; Huffer, M.; Schreier, P. Enantioselective Analysis of Dec-2-en-5-olide-(massoilactone) from

Natural Sources by Multidimensional Capillary Gas Chromatography; Flavour Fragrance J. 1990, 5, 71-73.

97. Gunasekera, S. P.; Gunasekera, M.; Longley, R. E. Discodermolide: A New Bioactive Polyhydroxylated Lactone from the Marine Sponge *Discodermia dissoluta*; J. Org. Chem. 1990, 55, 4912-4915.

98. Nangia, A.; Prasuna, G.; Rao, P. B. Synthesis of Cyclopenta[C]pyran Skeleton of Iridoid Lactones; Tetrahedron 1997, 53, 14507-14525.

99. Juliawaty, L. D.; Kitajima, M.; Takayama, H.; Achmad, S. A.; Aimi, N. A 6-Substituted-5,6-dihydro-2-pyrone from *Cryptocarya strictifolia*; Phytochemistry 2000, 54, 989-993.

100. Ghogare, R. S.; Wadavrao, S. B.; Narsaiah, A. V. Enantioselective Construction of 6-Substituted- α,β -unsaturated- δ -lactone: Total Synthesis of Anti-bacterial Agent (-)-Cleistenolide; Tetrahedron Lett. 2013, 54, 5674-5676.

101. Huang, C.; Liaw, C.; Chen, B.; Chen, P.; Su, J.; Sung, P.; Dai, C.; Chiang, M. Y.; Sheu, J. Withanolide-Based Steroids from the Cultured Soft Coral *Sinularia brassica*; J. Nat. Prod. 2013, 76, 1902-1908.

102. Wauwe, J. P. V.; Janssen, P. A. J. Is There a Case for P-450 Inhibitors in Cancer Treatment?; J. Med. Chem. 1989, 32, 2231-2239.

103. Liao, X.; Han, J.; Li, Y. Michael Addition of Artemisitene; Tetrahedron 2001, 42, 2843-2845.

104. Miyazawa, M.; Shimabayashi, H.; Hayashi, S.; Hashimoto, S.; Nakamura, S.; Kosaka, H.; Kameoka, H. Synthesis and Biological Activity of α -Methylene- γ -lactones as New Aroma Chemicals; J. Agric. Food. Chem. 2000, 48, 5406-5410.

105. Holland, K. D.; McKeon, A. C.; Covey, D. F.; Ferrendelli, J. A. Binding Interactions of Convulsant and Anticonvulsant γ -Butyrolactones and γ -Thiobutyrolactones with the Picrotoxin Receptor; J. Pharmacol. Exp. Ther. 1990, 254, 578-583.

106. Lee, K.; Ibuka, T.; Kim, S.; Vestal, B. R.; Hall, I. H. Antitumor Agents. 16. Steroidal α -Methylene- γ -lactones; J. Med. Chem. 1975, 18, 812-817.

107. Albrecht, A.; Albrecht, L.; Janecki, T. Recent Advances in the Synthesis of α -Alkylidene-Substituted δ -Lactones, γ -Lactams and δ -Lactams; Eur. J. Org. Chem. 2011, 2747-2766.

108. Ma, Y.; Zhao, D.; Gao, K. Structural Investigation and Biological Activity of Sesquiterpene Lactones from the Traditional Chinese Herb *Inula racemosa*; J. Nat. Prod. 2013, 76, 564-570.

109. Xiao, M.; Wei, L.; Li, L.; Xie, Z. Total Synthesis of (\pm)-Przewalskin B; *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2746-2750.
110. Carneiro, V. M. T.; Avila, C. M.; Balunas, M. J.; Gerwick, W. H.; Pilli, R. A. Coibacins A and B: Total Synthesis and Stereochemical Revision; *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 630-642.
111. GowriSankar, S.; Lee, C. G.; Kim, J. N. Facile Synthesis of Lactones and Dihydronaphthalenes from Methyl 2-Isobutenyl (or 2-Isopentenyl)cinnamates as the Common Intermediates; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6949-6953.
112. Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N. Facile Synthesis of 3-Alkylidene-3H-isobenzofuranones from the Baylis-Hillman Reaction of 2-Carboxybenzaldehyde; *Synlett* **2003**, 357-360.
113. Krawczyk, H.; Sliwinski, M. Self-catalytic Michael Reaction of Enolizable Carbonyl Compounds. A Facile Route to α -Methylene- δ -valerolactones; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9199-9211.
114. Singh, V.; Batra, S. Convenient Synthesis of Substituted α -Methylene- δ -valerolactones in Aqueous Medium Using Baylis-Hillman Chemistry; *Synthesis* **2006**, 63-72.
115. Albrecht, L.; Richter, B.; Krawczyk, H.; Jørgensen, K. A. Enantioselective Organocatalytic Approach to α -Methylene- δ -lactones and δ -Lactams; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8337-8343.
116. Ramachandran, P. V.; Bhattacharyya, A. Synthesis of α -Alkylidene- δ -valerolactones via the Conjugate Addition of Ketone Enolates to Functionalized Allyl Acetates; *Heterocycles* **2010**, *80*, 863-872.
117. Mandal, S. K.; Paira, M.; Roy, S. C. Titanocene(III) Chloride Mediated Radical-Induced Addition to Baylis-Hillman Adducts: Synthesis of (*E*)- and (*Z*)-Trisubstituted Alkenes and α -Methylene/Arylidene δ -Lactones; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3823-3827.
118. Zhu, B.; Yan, L.; Pan, Y.; Lee, R.; Liu, H.; Han, Z.; Huang, K.; Tan, C.; Jiang, Z. Lewis Base Catalyzed Enantioselective Allylic Hydroxylation of Morita-Baylis-Hillman Carbonates with Water; *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6894-6900.
119. Manson, C. M.; Pink, J. H.; Hall, D. An Asymmetric Synthesis of Aza Analogues of the Tricyclic Skeleton of Daphnane and the ABC Ring System of Phorbol; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 792-798.
120. Hoen, R.; Tiemersma-Wegman, T.; Procuranti, B.; Lefort, L.; Vries, J. G. de; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. Enantioselective Synthesis of β^2 -Amino Acids Using Rhodium-catalyzed Hydrogenation; *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 267-275.

121. Cai, J.; Zhou, Z.; Zhao, G.; Tang, C. Dramatic Rate Acceleration of the Baylis-Hillman Reaction in Homogeneous Medium in the Presence of Water; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4723-4725.
122. Tsuda, T.; Yoshida, T.; Saegusa, T. Generation of $[\alpha$ -(Alkoxy carbonyloxy)vinyl]aluminum and Aluminum Allenolates by the Hydroalumination of α,β -Acetylenic Carbonyl Compounds and Their Reaction with Carbonyl Compounds; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1037-1040.
123. Huang, H.; Liu, X.; Deng, J.; Qiu, M.; Zheng, Z. Rhodium-Catalyzed Enantioselective Hydrogenation of β -Phthalimide Acrylates to Synthesis of β^2 -Amino Acids; *Org. Lett.* **2008**, *8*, 3359-3362.
124. Gruiec, A.; Foucaud, A. Reactivity of Silica Gel Supported Cooper(II) Bromide. Regioselective Synthesis of Allylic Bromides; *New J. Chem.* **1991**, *15*, 943-947.
125. Meier, L.; Ferreira, M.; Sá, M. M. Microwave-assisted Synthesis of the (E)- α -Methylakenoate Framework from Multifunctionalized Allylic Phosphonium Salts; *Heteroat. Chem.* **2012**, *23*, 179-186.
126. Sá, M. M.; Ferreira, M.; Caramori, G. F.; Zaramello, L.; Bortoluzzi, A. J.; Faggion Jr., D.; Domingos, J. B. Investigating the Ritter Type Reaction of α -Methylene- β -hydroxy Ester in Acidic Medium: Evidence for the Intermediacy of an Allylic Cation; *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5180-5187.
127. Ferreira, M.; Bisol, T. B.; Motta, L. M.; Sá, M. M. Síntese de δ -lactonas a partir de derivados alquilados da reação de Morita-Baylis-Hillman; *33ª SBQ*, **2010**, Águas de Lindóia (SP), pôster ORG-116.
128. Ferreira, M. Nova Metodologia de Bromação dos Adutos de Morita-Baylis-Hillman e sua Utilização como Intermediários Sintéticos na Preparação de Heterociclos; Trabalho de Conclusão de Curso (*Grau de Bacharel em Química*), Universidade Federal de Santa Catarina, **2008**.
129. Brown, H. C.; Kebly, K. A. Rates and Equilibria in the Reaction of γ -Butyrolactone with Alcohols. A Convenient Synthesis of 4-Hydroxybutyrates; *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 485-487.
130. Hennessy, S. A.; Moane, S. M.; McDermott, S. D. The Reactivity of Gamma-hydroxybutyric Acid (GHB) and Gamma-butyrolactone (GBL) in Alcoholic Solution; *J. Forensic Sci.* **2004**, *49*, 1220-1229.
131. Uema, M. M. P. Ésteres Etilico e Metílico de GHB: Síntese, Estabilidade e Lactonização; Dissertação (*Mestrado em Toxicologia Analítica Clínica e Forense*), Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, **2009**.
132. Otera, J. Transesterification; *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1449-1470.

133. Matsuda, I. Michael-Type Addition of *o*-Ethyl-*c,o*-bis(trimethylsilyl)ketene Acetal and its Application to the Synthesis of α -Ylidene- δ -lactonas; *J. Organomet. Chem.* **1987**, 321, 307-316.
134. Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. Spectrometric Identification of Organic Compounds 7^a ed. John Wiley & Sons, Inc., **2005**.
135. Kim, A.; Colberg, J.; Dunn, P. J.; Fevig, T.; Jennings, S.; Johnson, T. A.; Kleine, H. P.; Knight, C.; Nagy, M. A.; Perry, D. A.; Stefanieak, M. Green Chemistry Tools to Influence a Medicinal Chemistry and Research Chemistry Based Organisation; *Green Chem.* **2008**, 10, 31-36.
136. Kim, S. H.; Lee, S.; Kim, S. H.; Kim, J. N. Synthesis of Poly-substituted 2-Pyridones via [3+2+1] Annulation Protocol from Baylis-Hillman Adducts; *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, 29, 1815-1818.
137. Kim, S. J.; Lee, H. S.; Kim, J. N. Synthesis of 3,5,6-Trisubstituted α -Pyrone from Baylis-Hillman Adducts; *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1069-1072.

ANEXO A – ESPECTROS DOS ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN

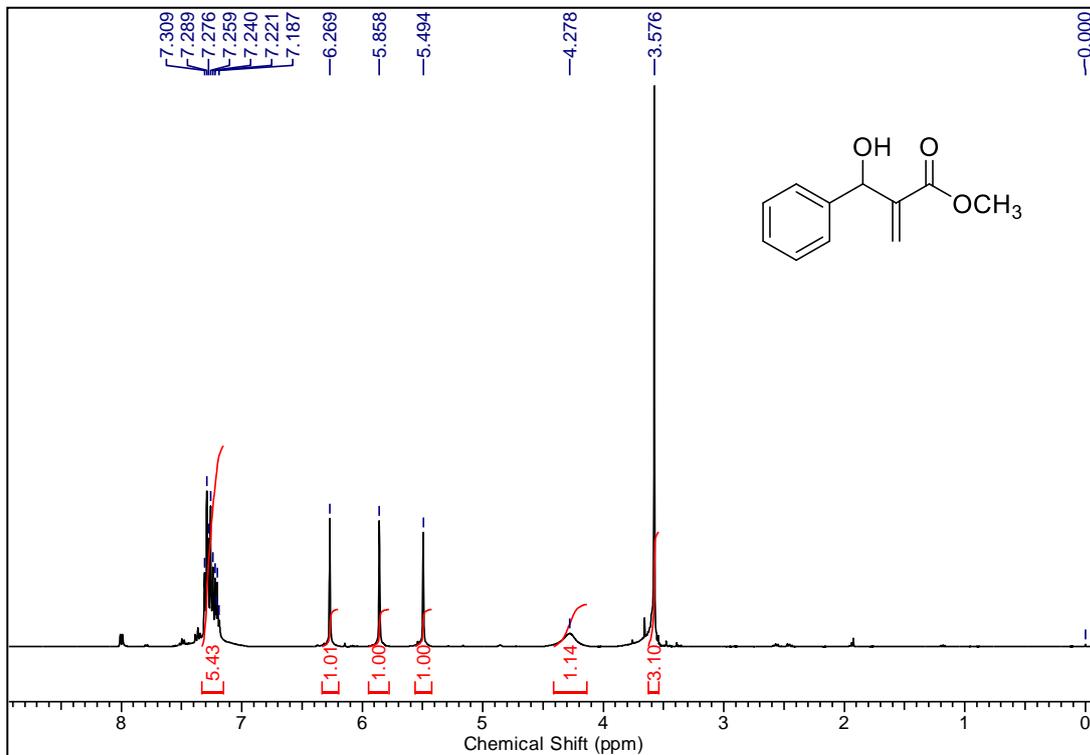


Figura 1: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **4a**

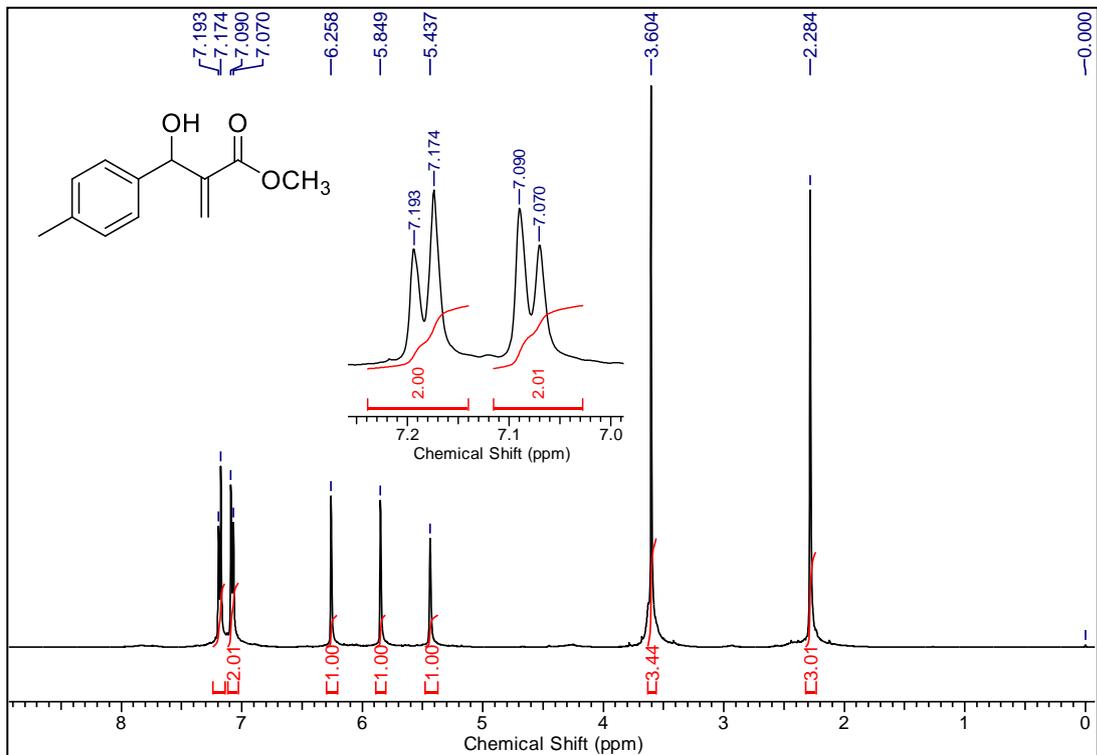


Figura 2: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **4b**

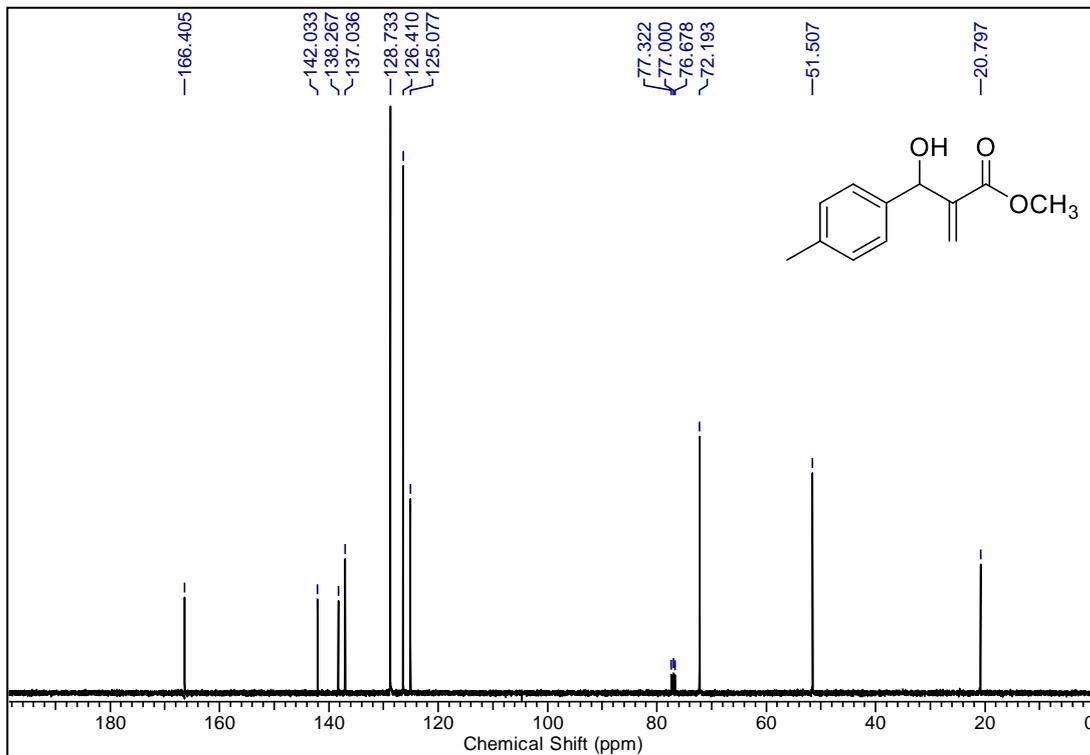


Figura 3: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **4b**

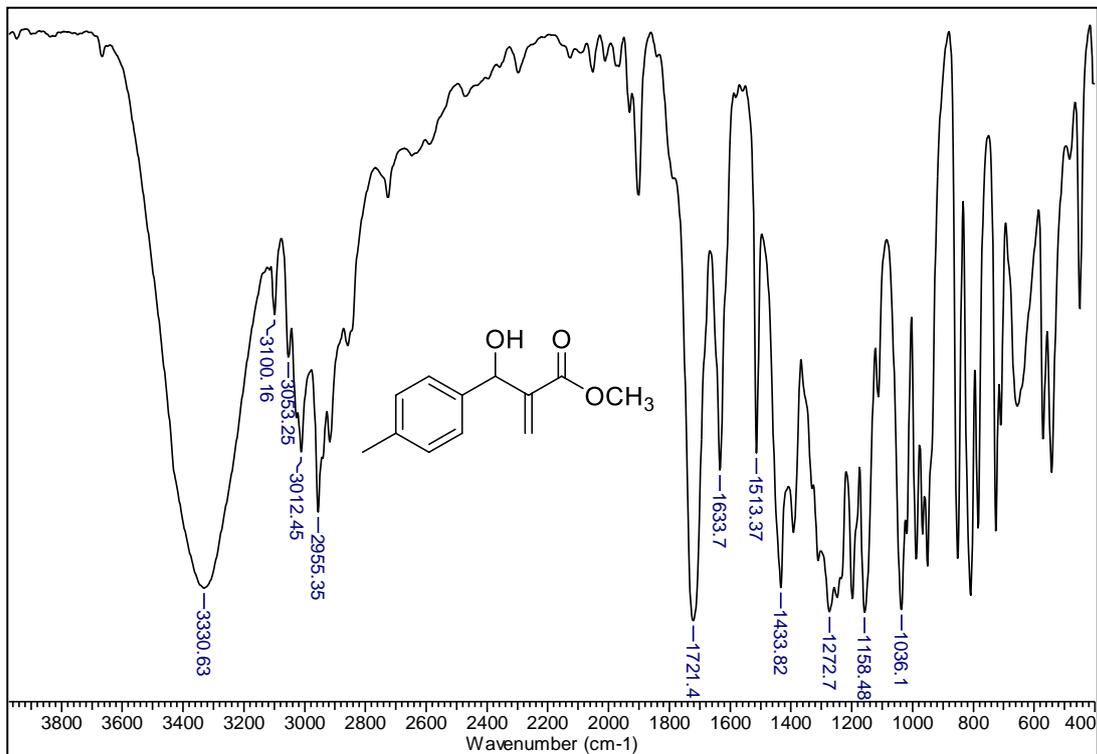


Figura 4: Espectro de IV (filme) do composto **4b**

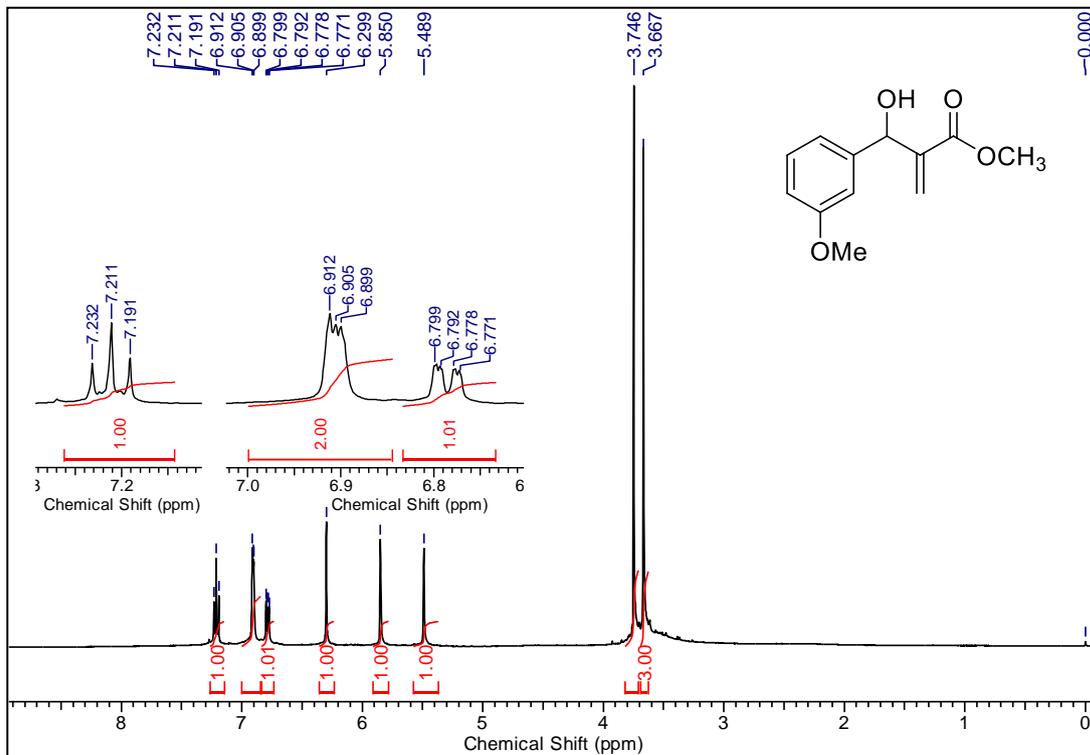


Figura 5: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **4c**

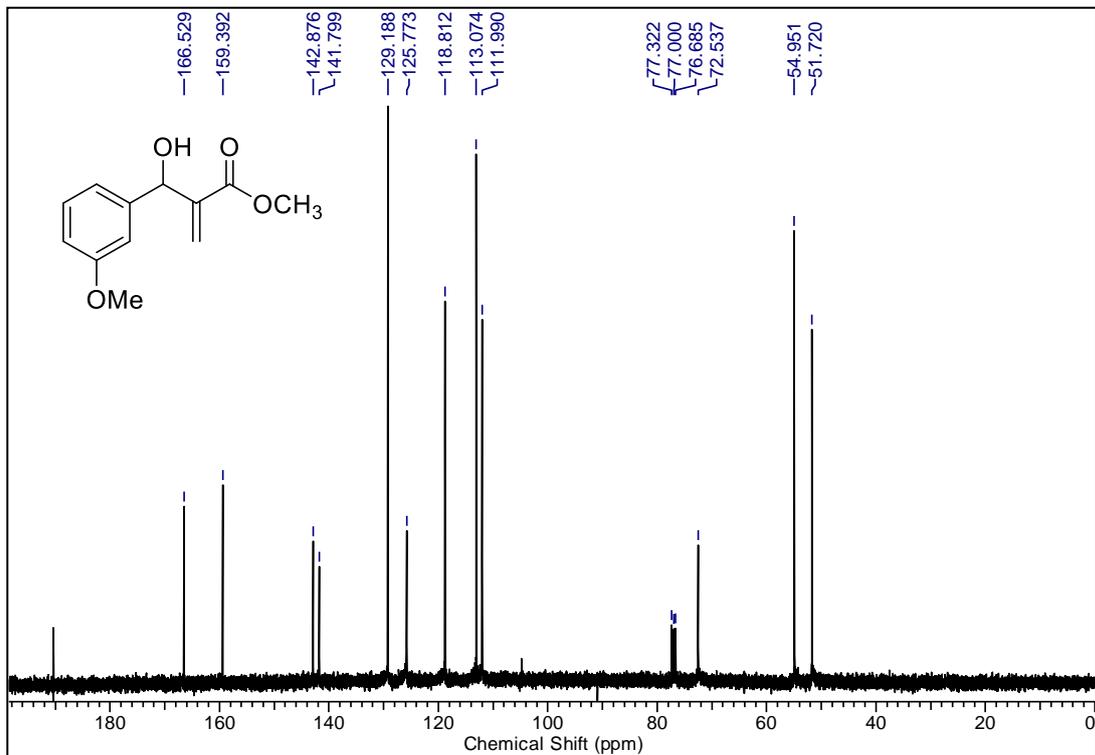


Figura 6: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **4c**

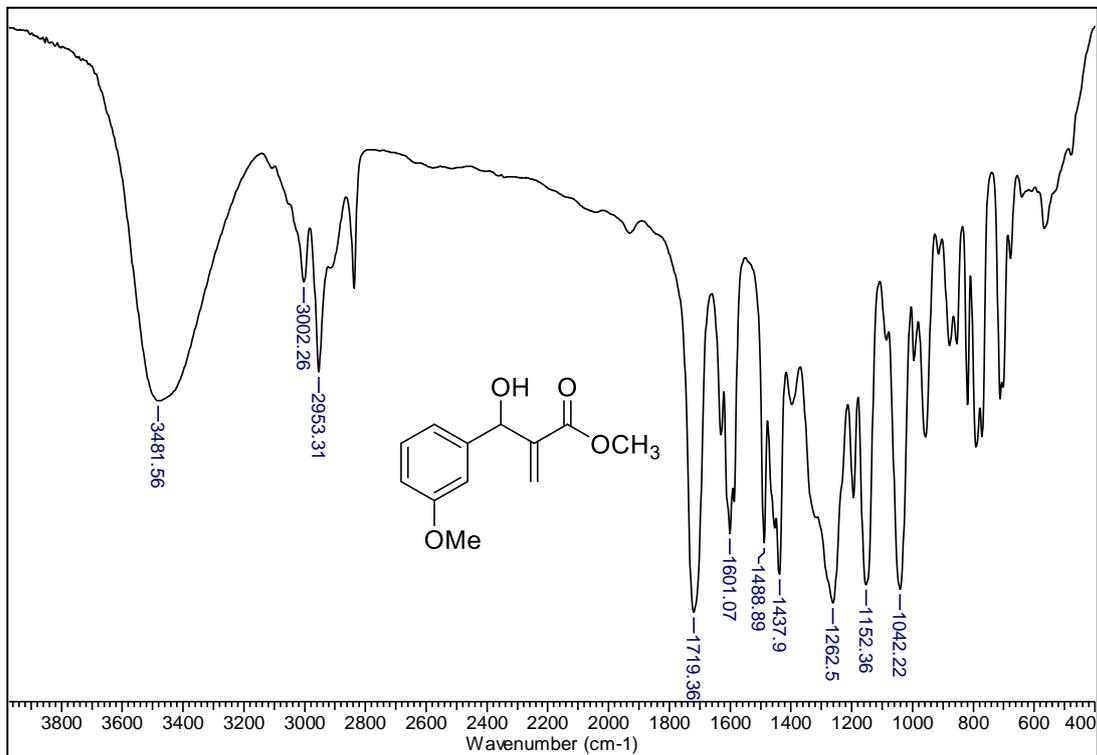


Figura 7: Espectro de IV (filme) do composto **4c**

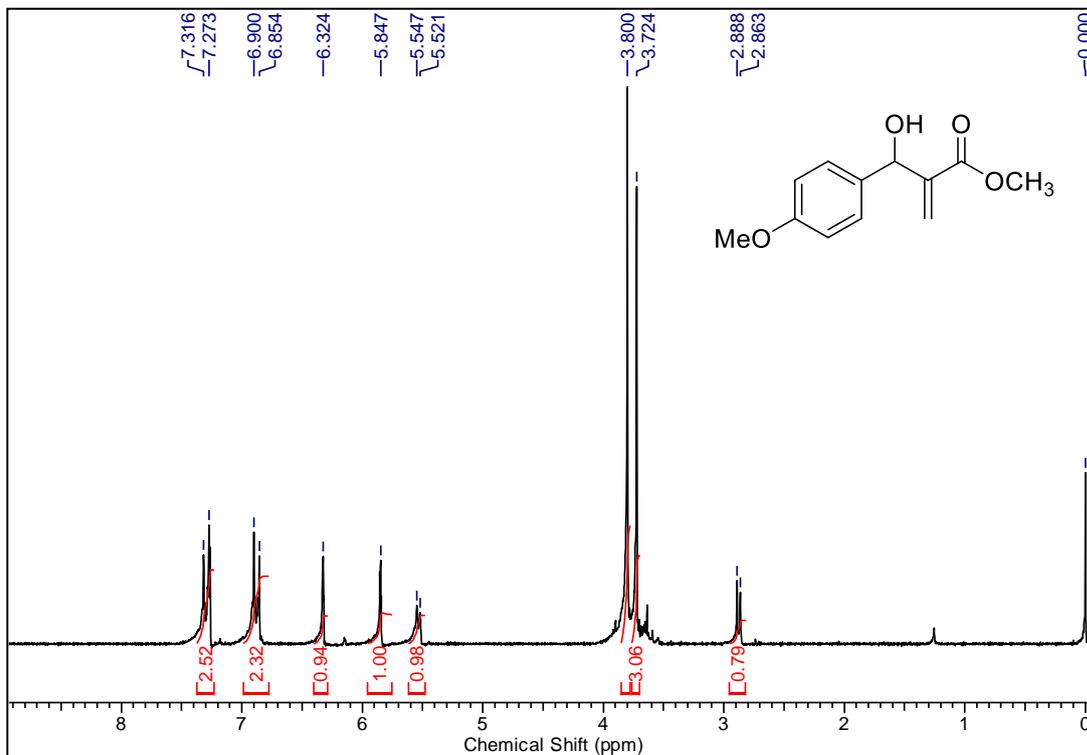


Figura 8: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **4d**

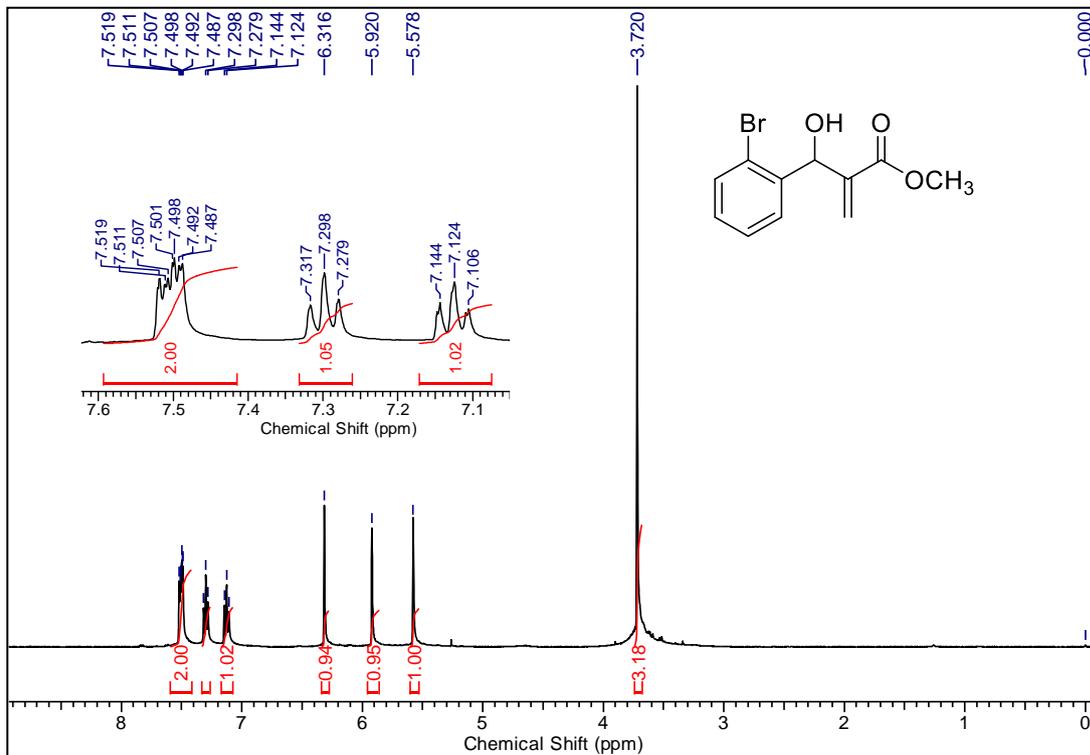


Figura 9: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **4e**

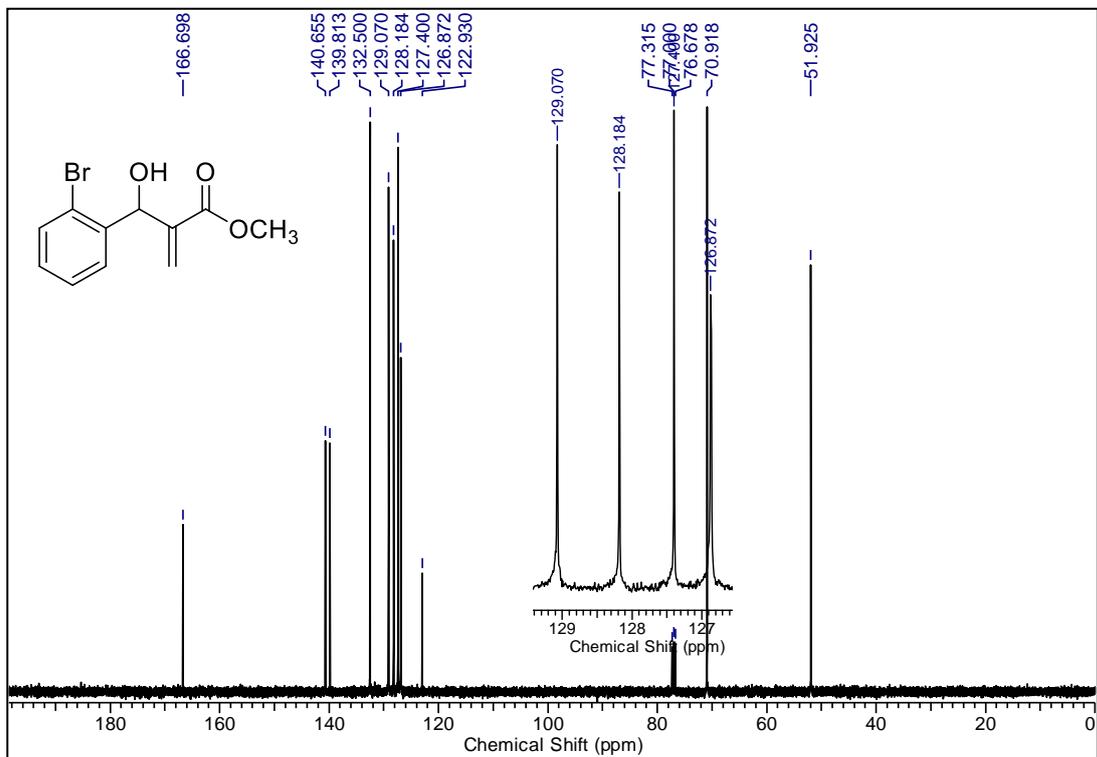


Figura 10: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **4e**

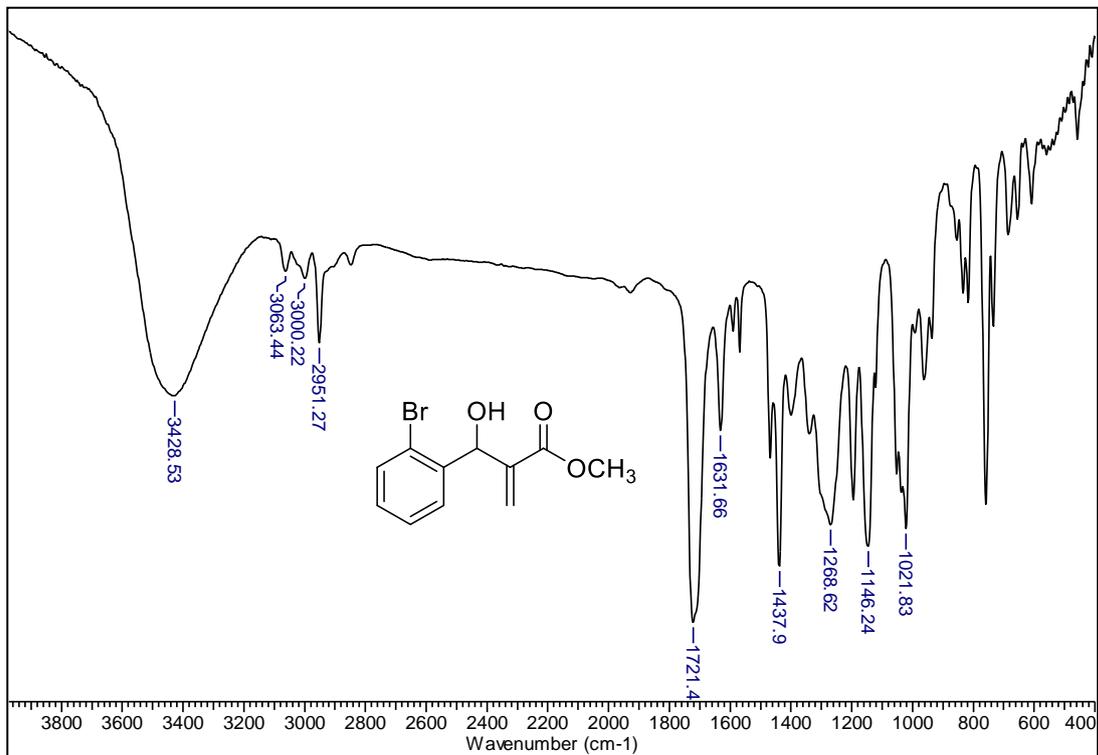


Figura 11: Espectro de IV (filme) do composto **4e**

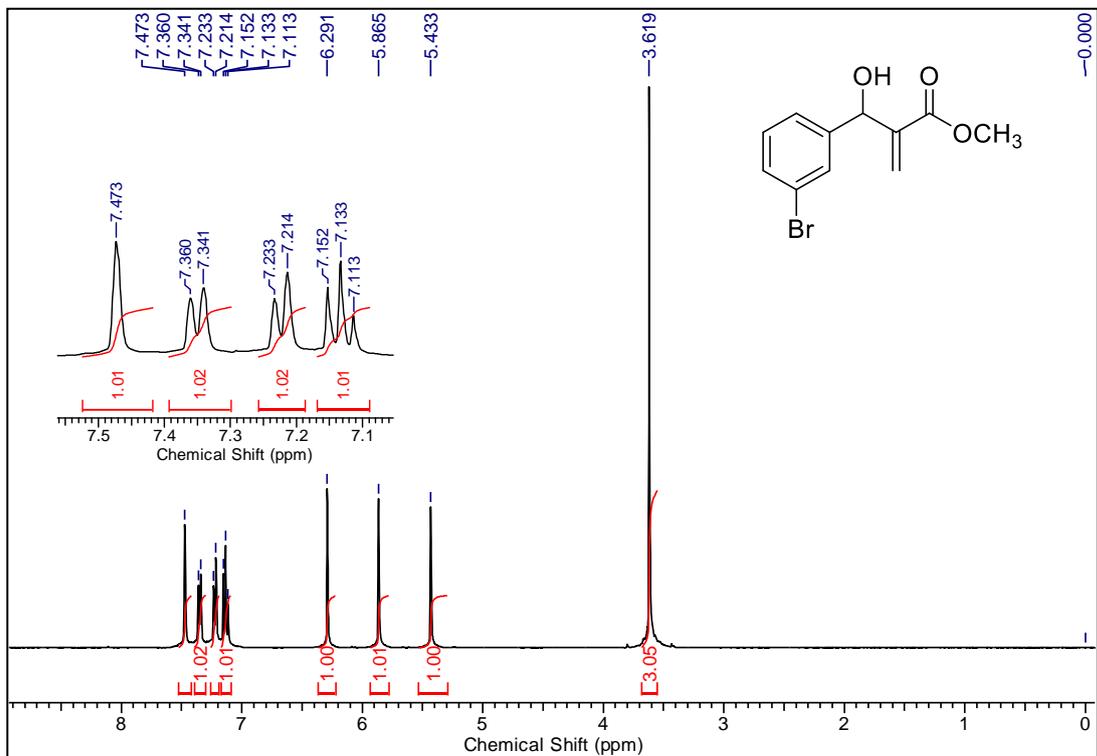


Figura 12: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **4f**

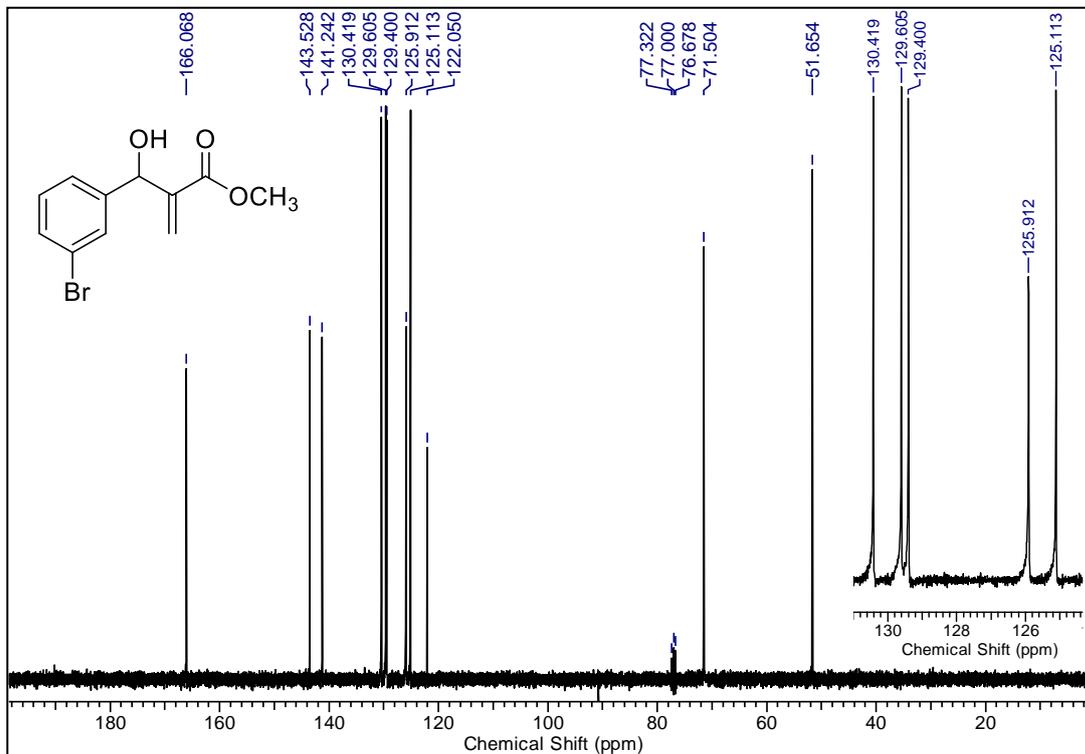


Figura 13: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **4f**

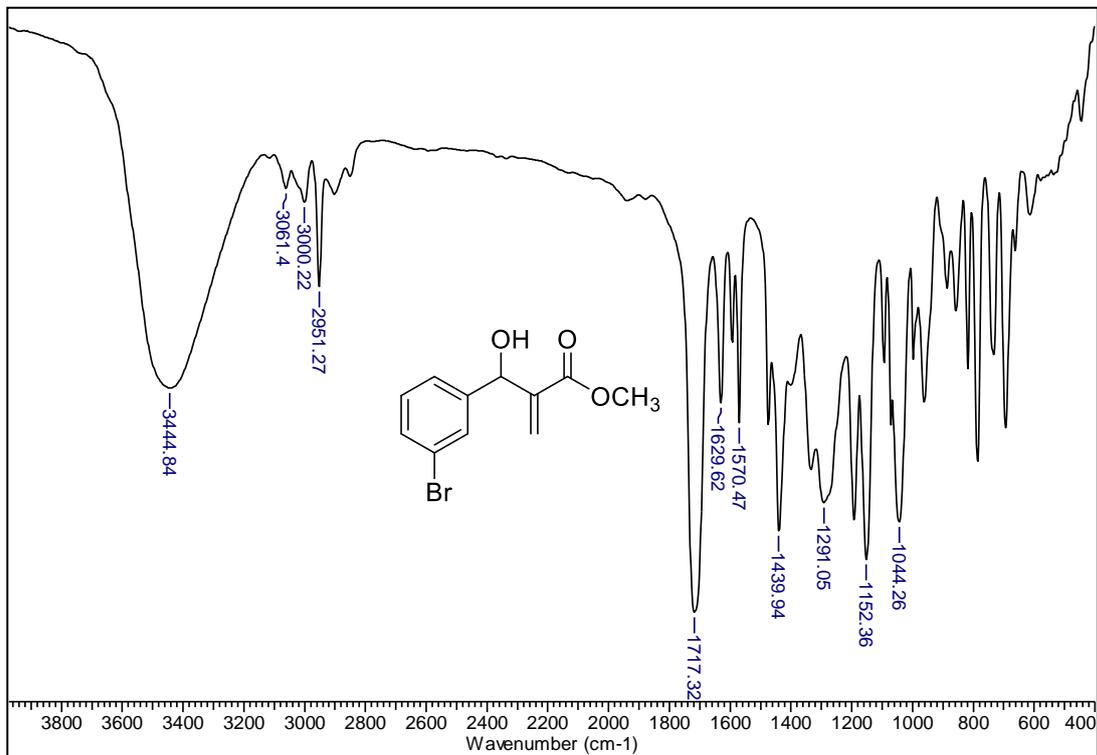


Figura 14: Espectro de IV (filme) do composto **4f**

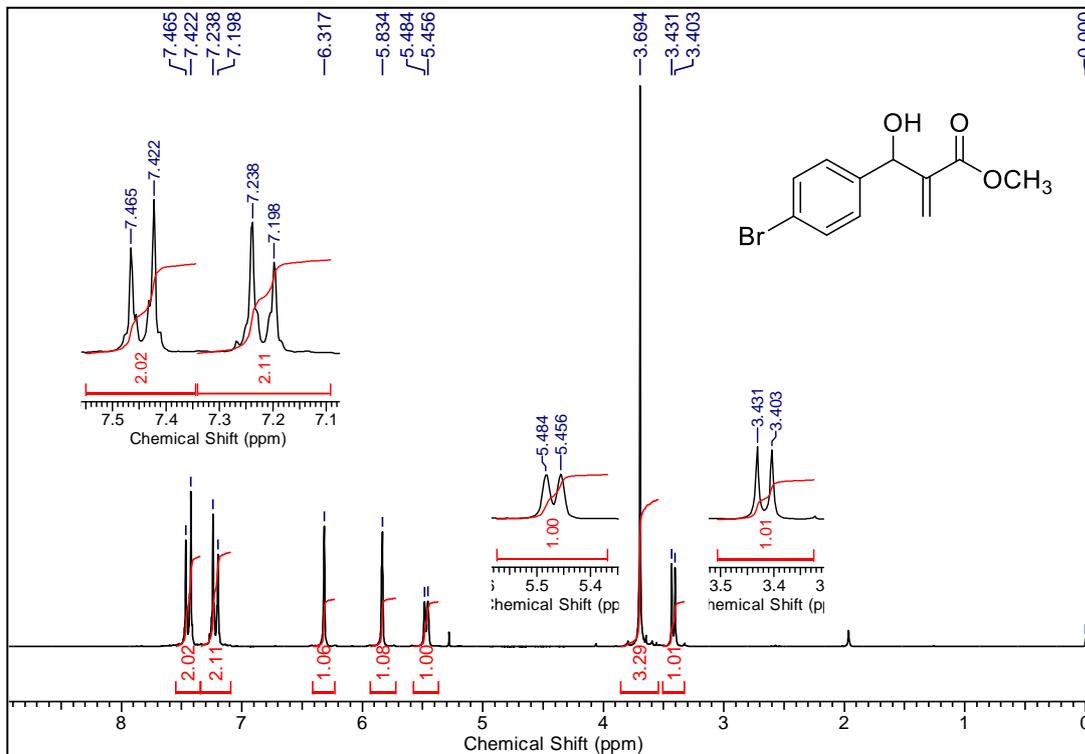


Figura 15: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **4g**

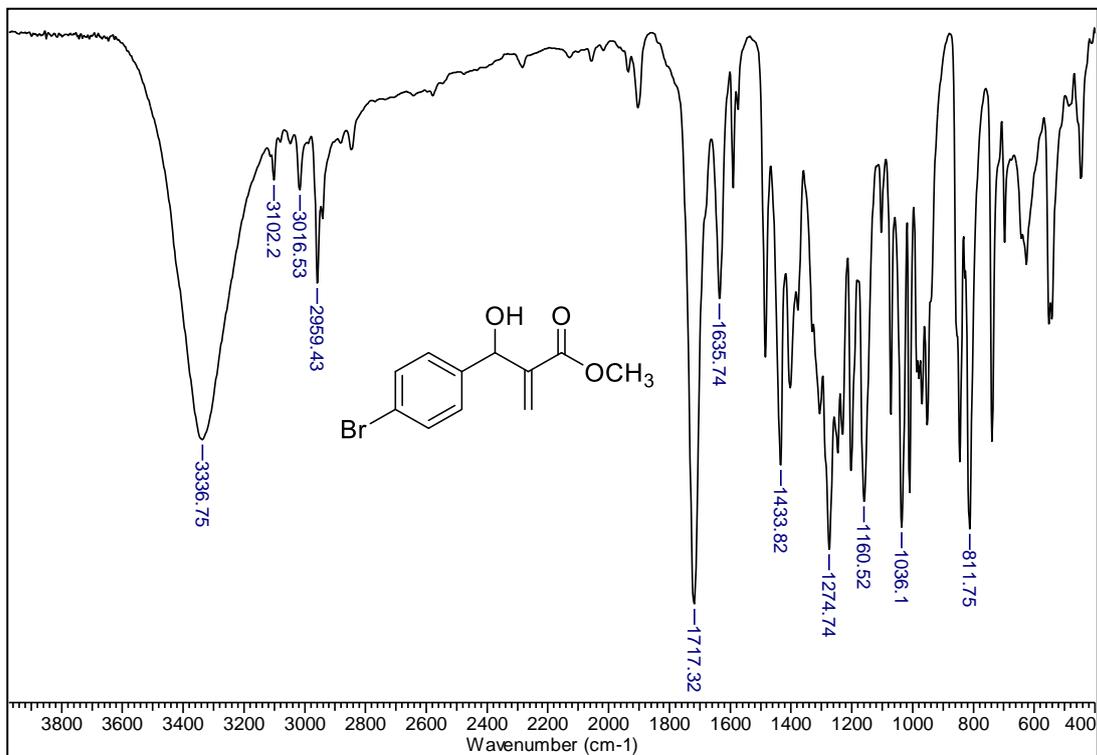


Figura 16: Espectro de IV (filme) do composto **4g**

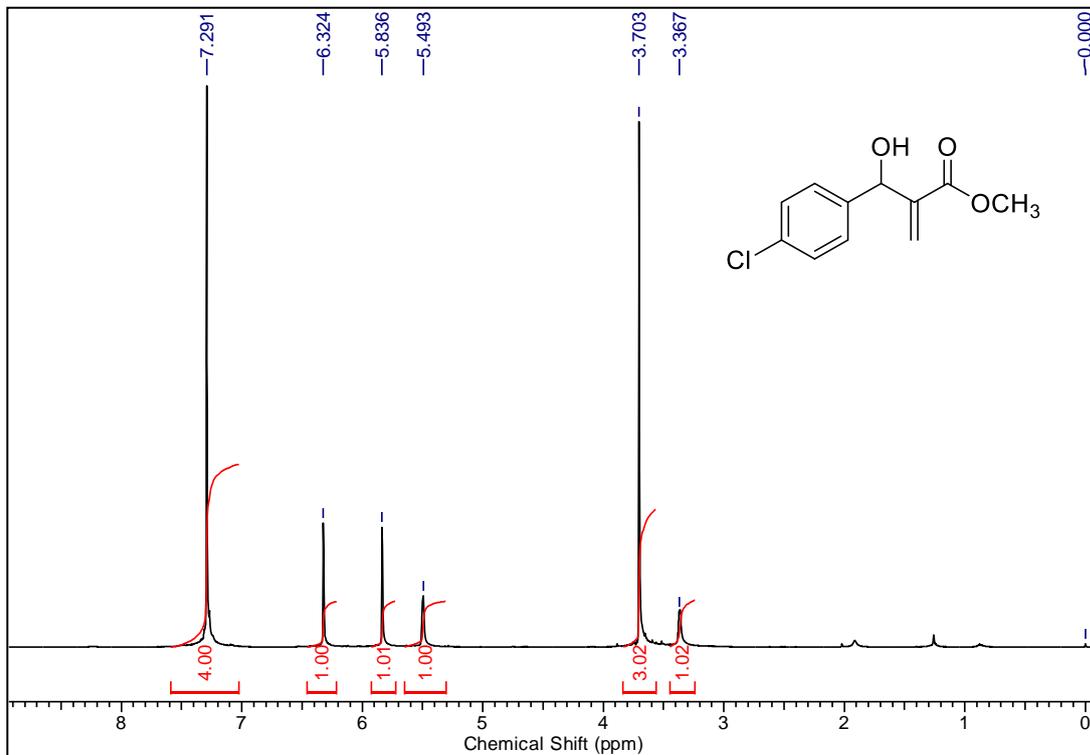


Figura 17: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **4i**

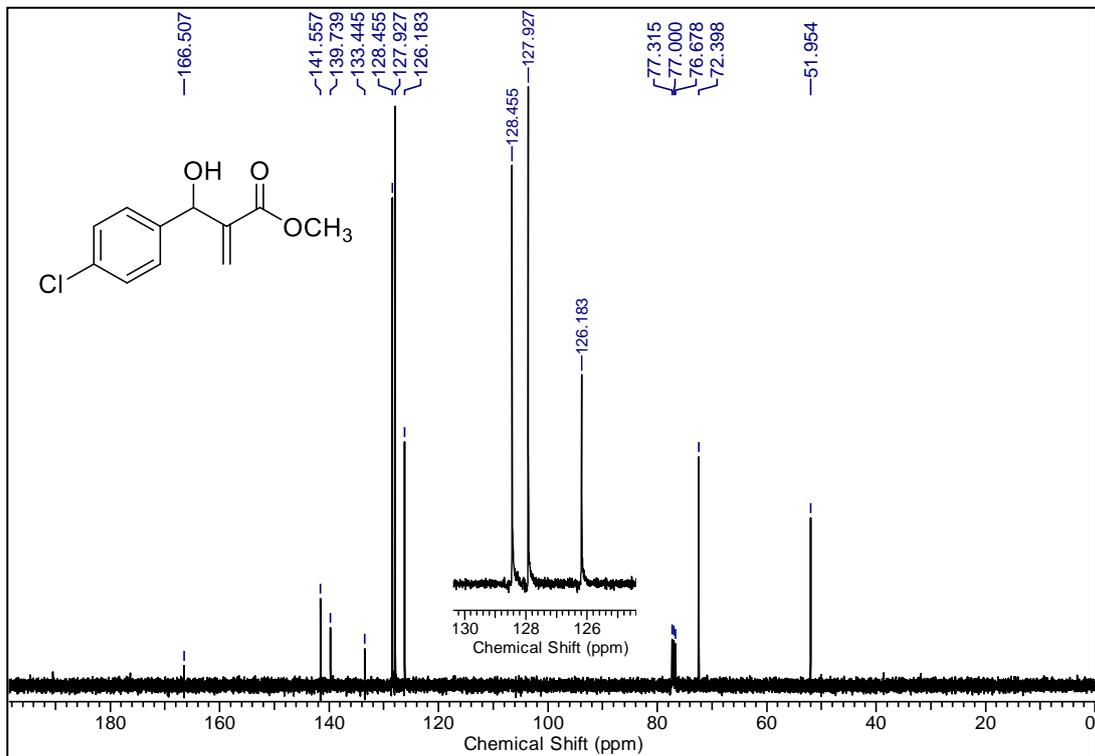


Figura 18: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **4i**

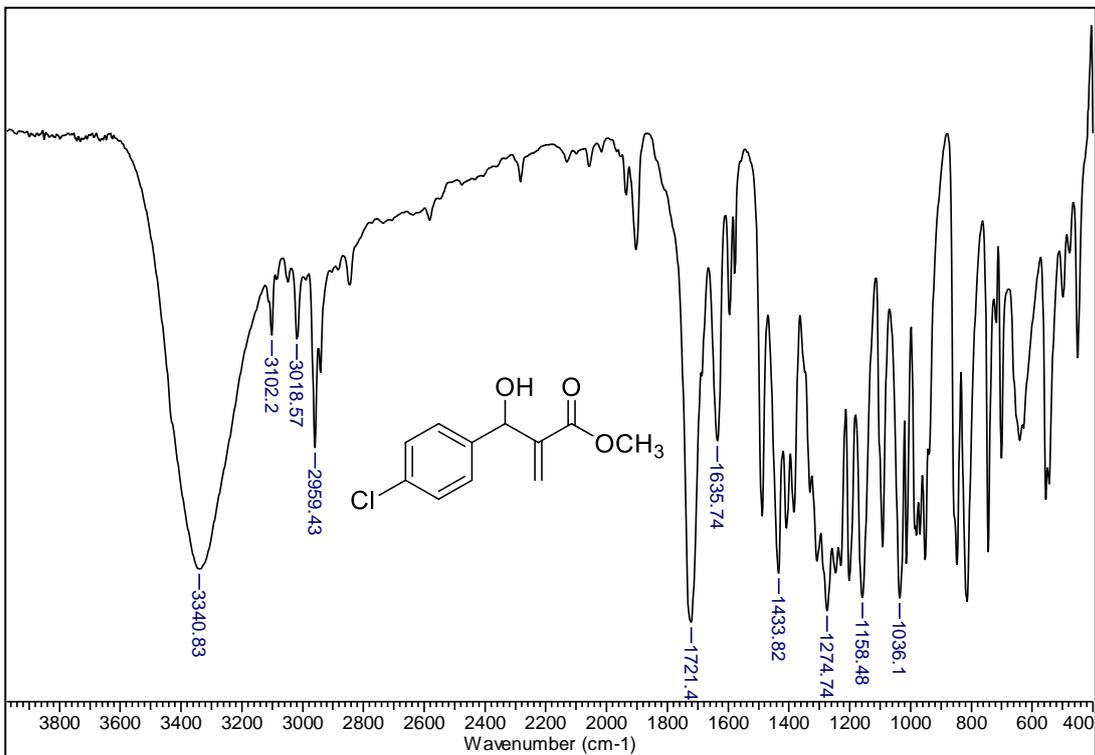


Figura 19: Espectro de IV (filme) do composto **4i**

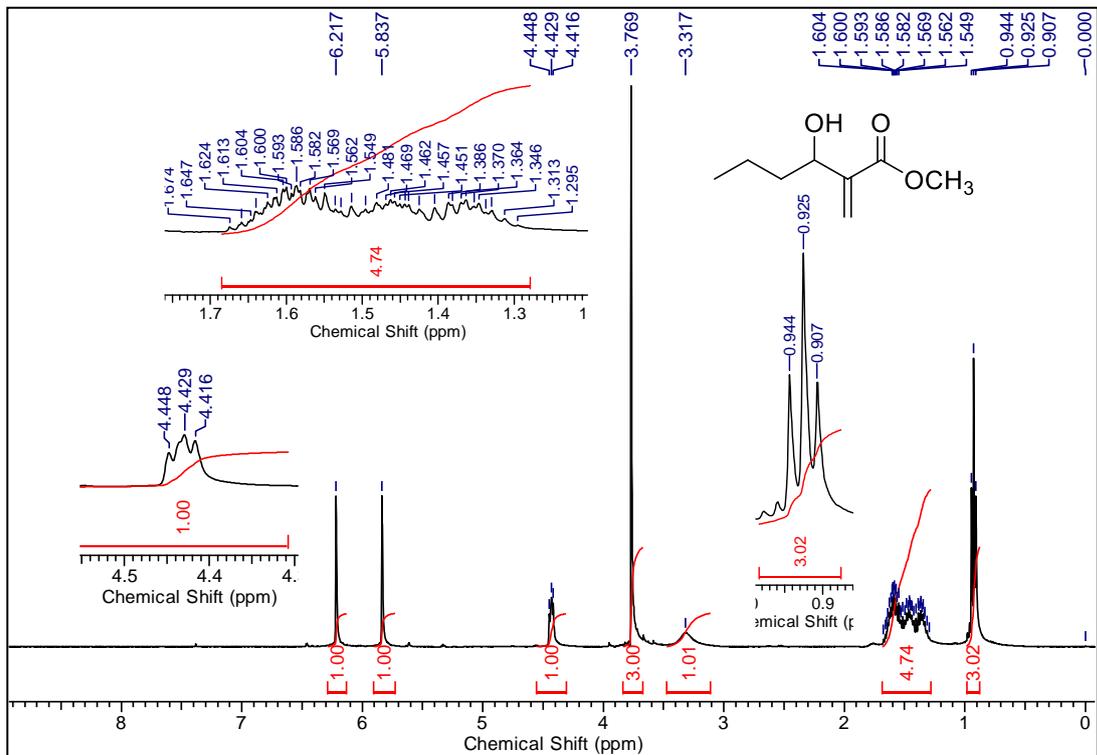


Figura 20: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **41**

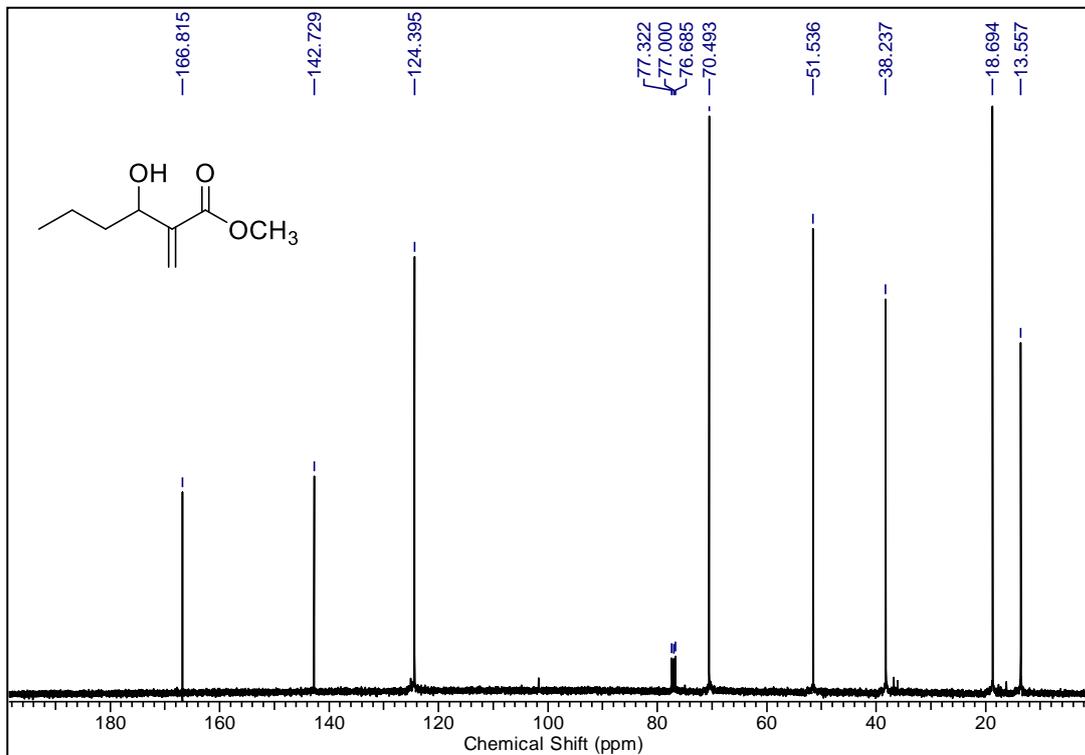


Figura 21: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **41**

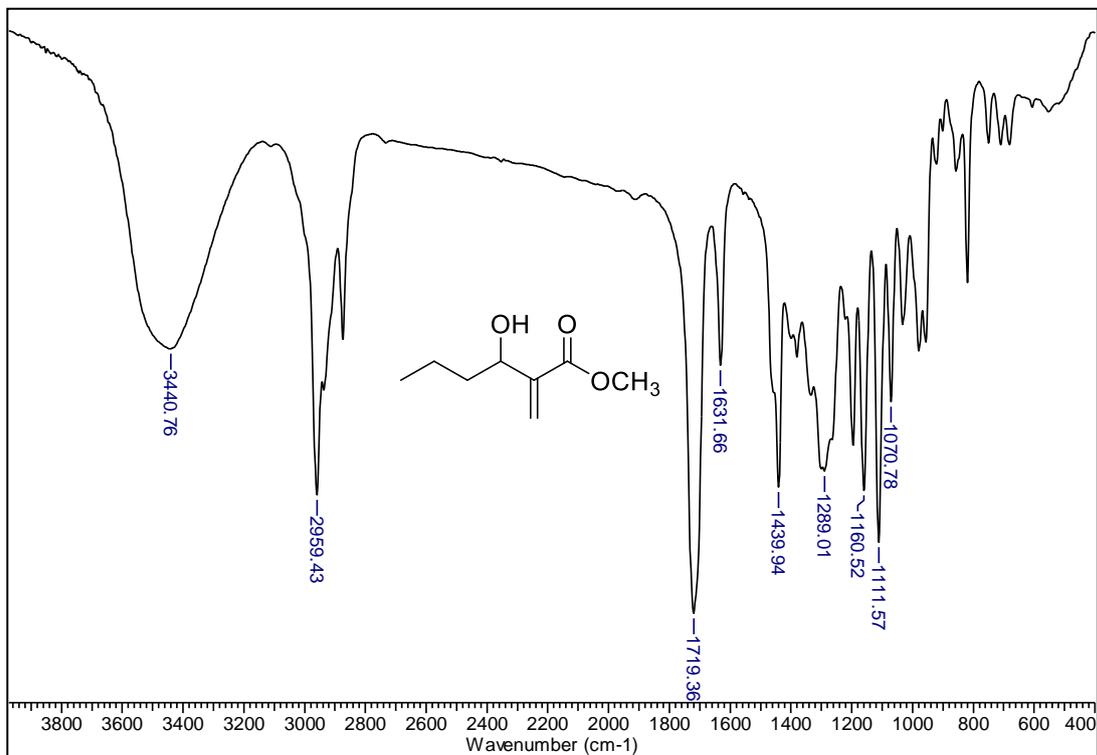


Figura 22: Espectro de IV (filme) do composto **4I**

ANEXO B – ESPECTROS DOS BROMETOS ALÍLICOS

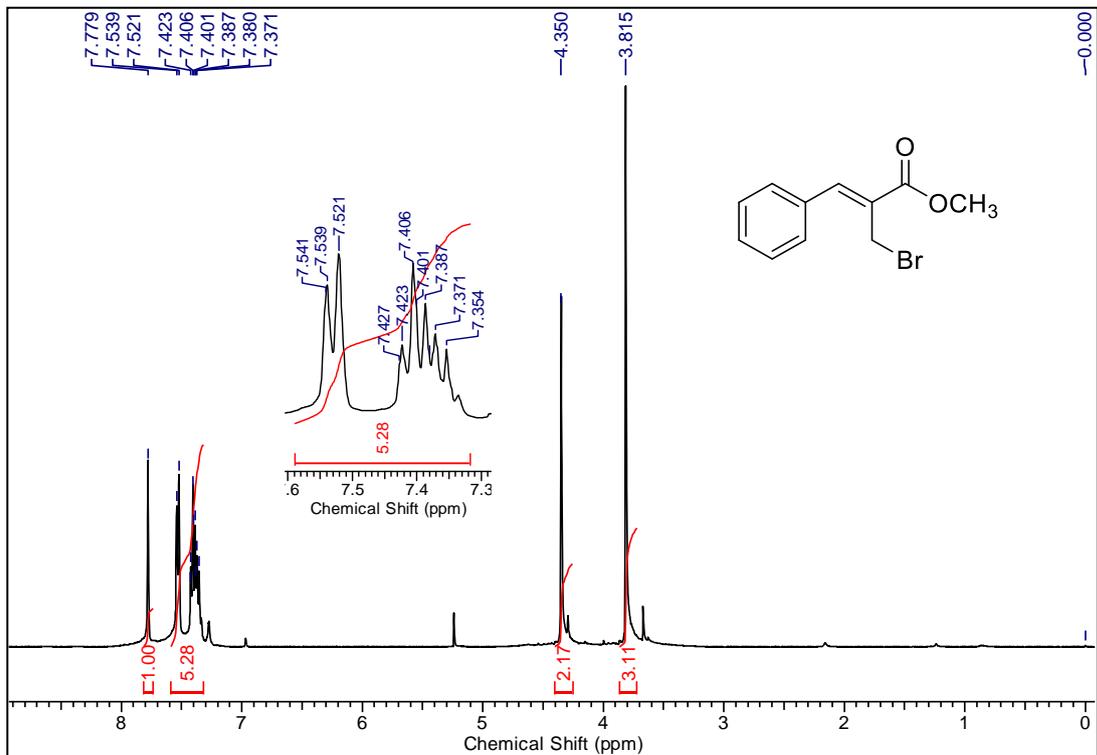


Figura 23: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6a**

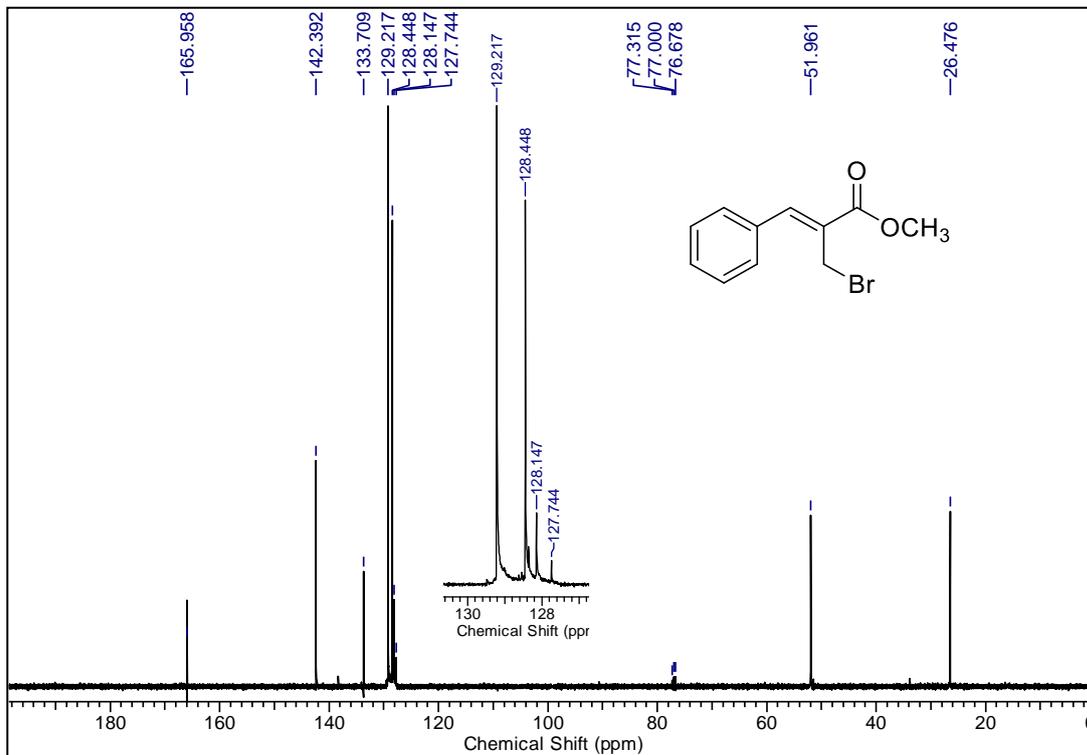


Figura 24: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6a**

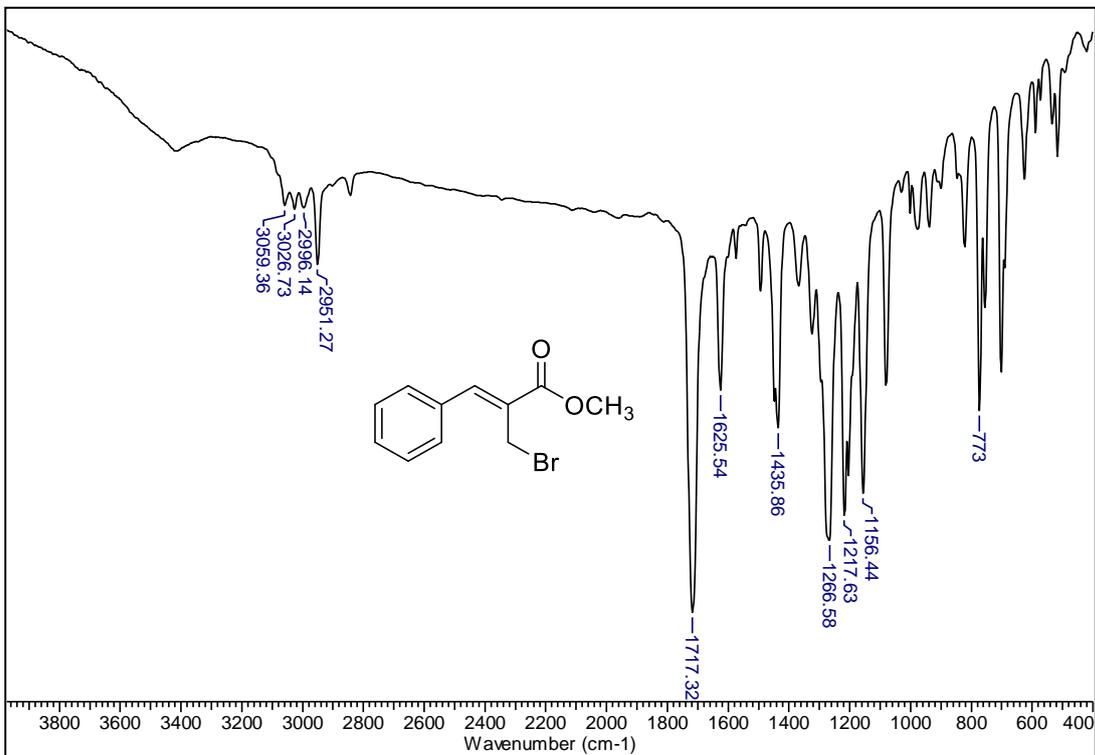


Figura 25: Espectro de IV (filme) do composto **6a**

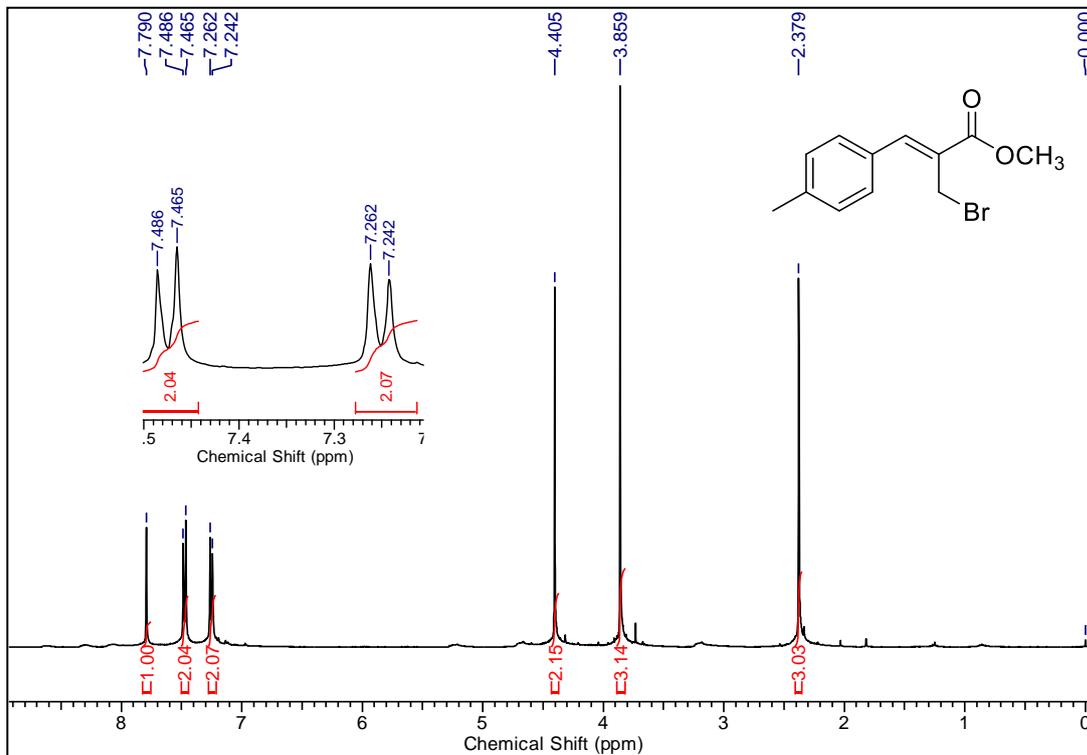


Figura 26: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6b**

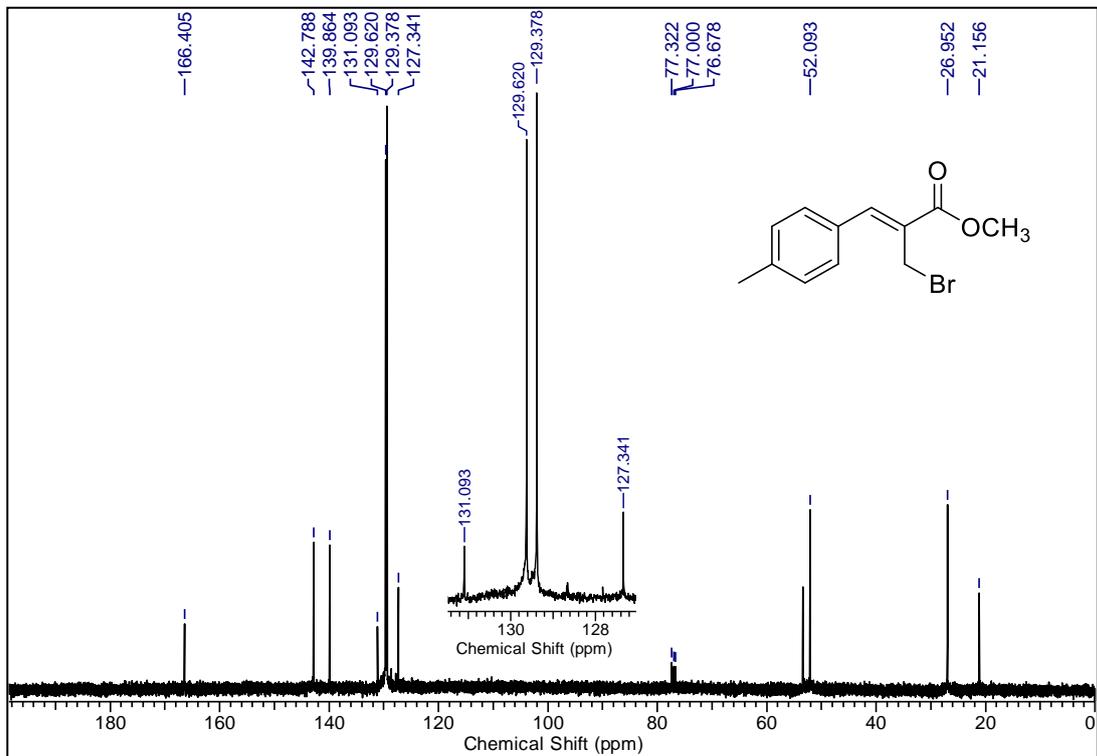


Figura 27: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6b**

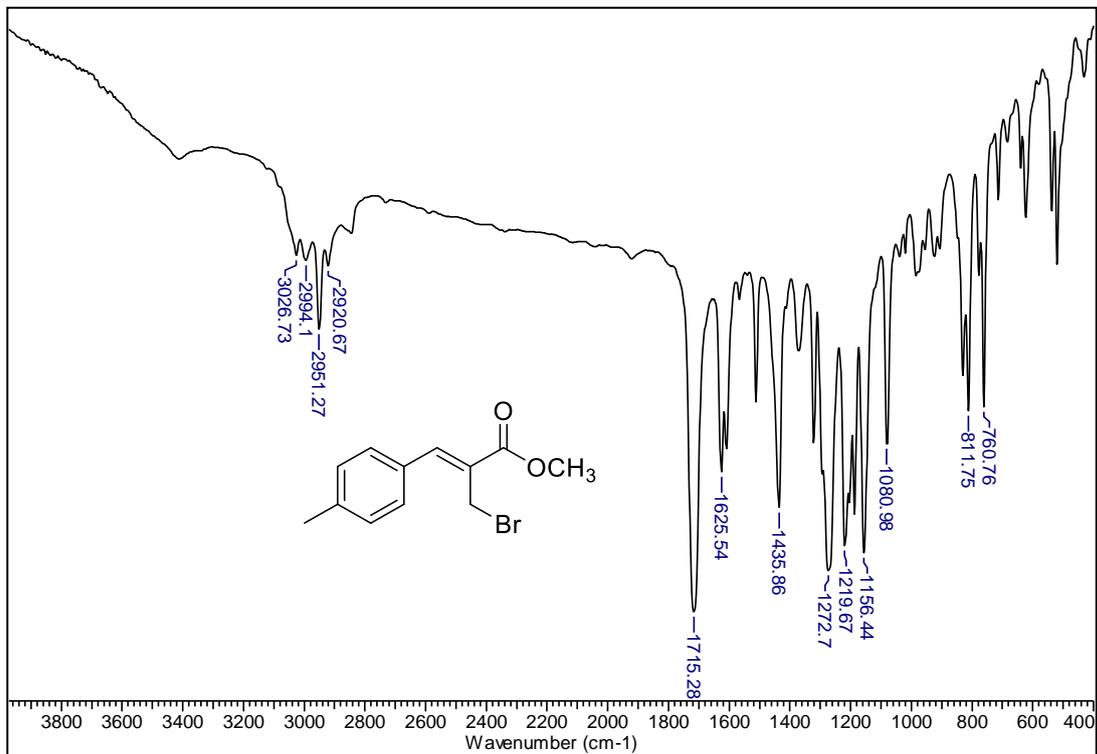


Figura 28: Espectro de IV (filme) do composto **6b**

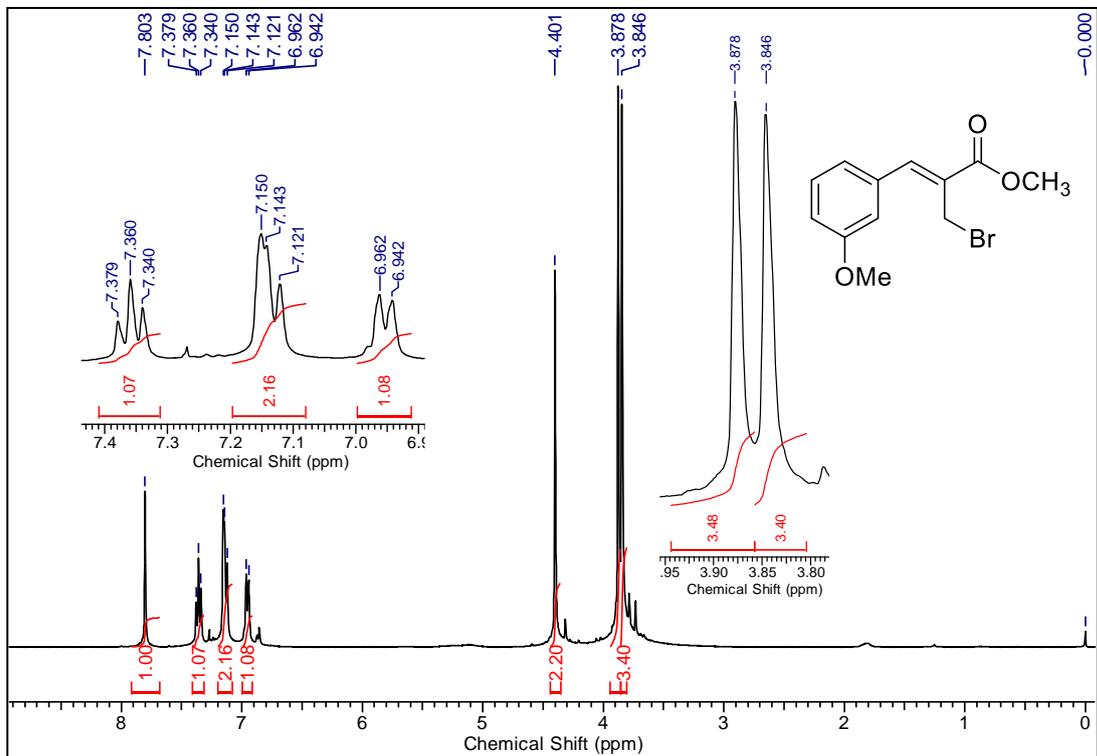


Figura 29: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6c**

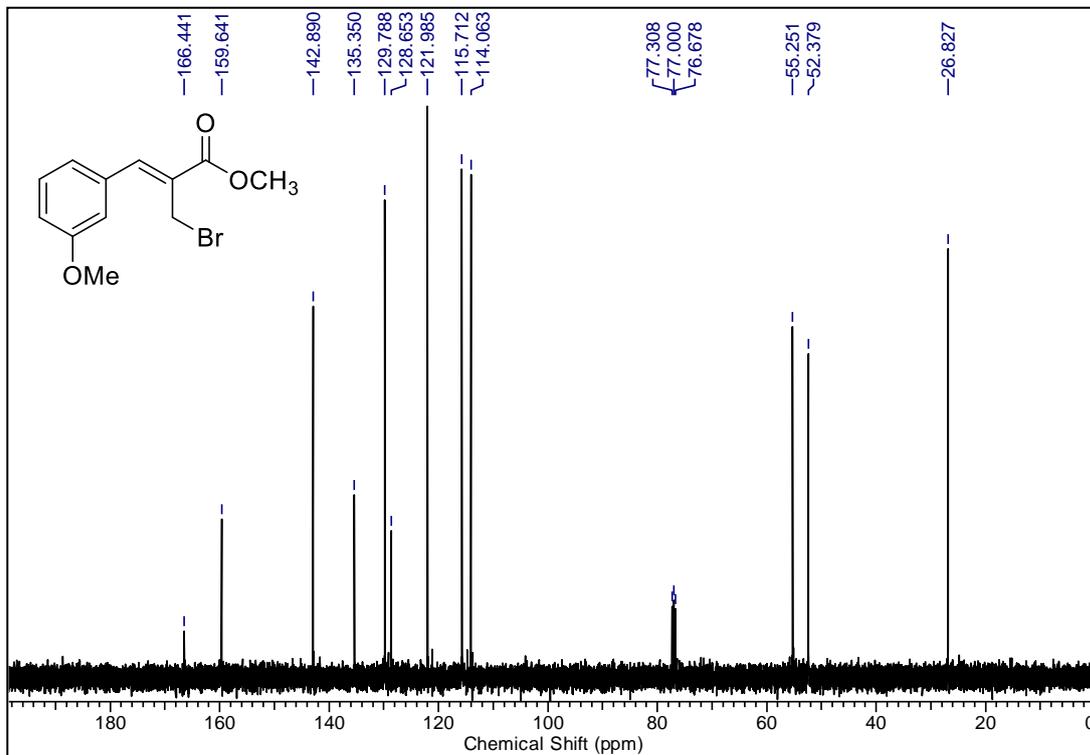


Figura 30: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6c**

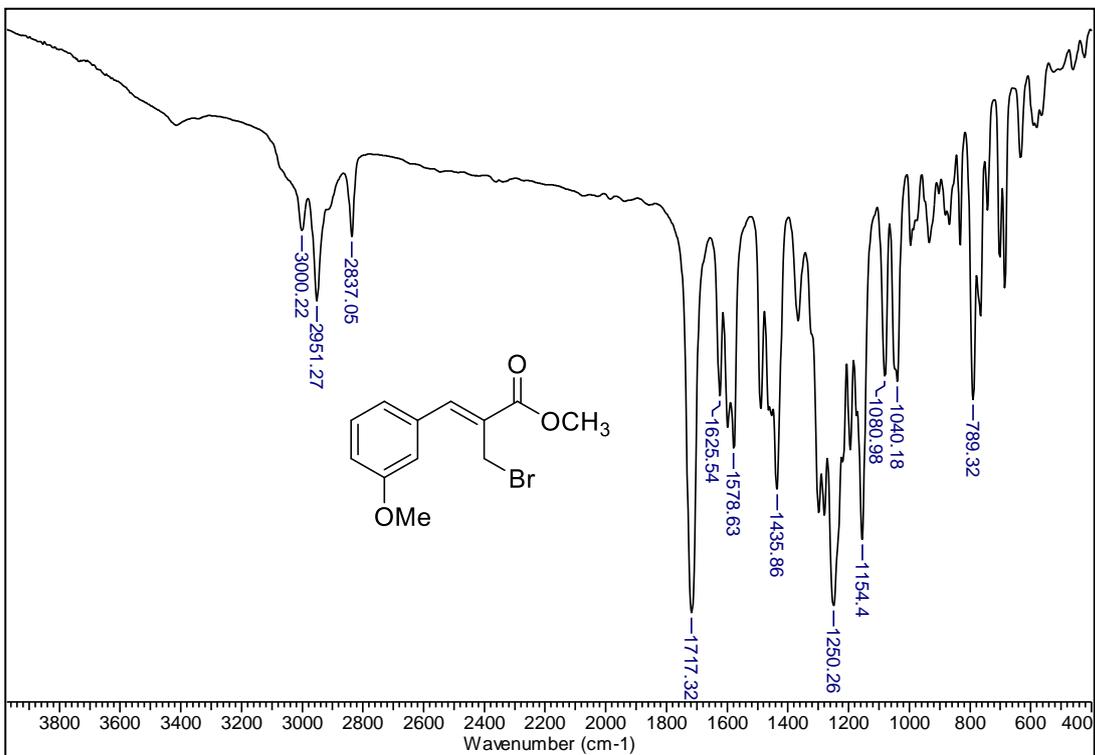


Figura 31: Espectro de IV (filme) do composto **6c**

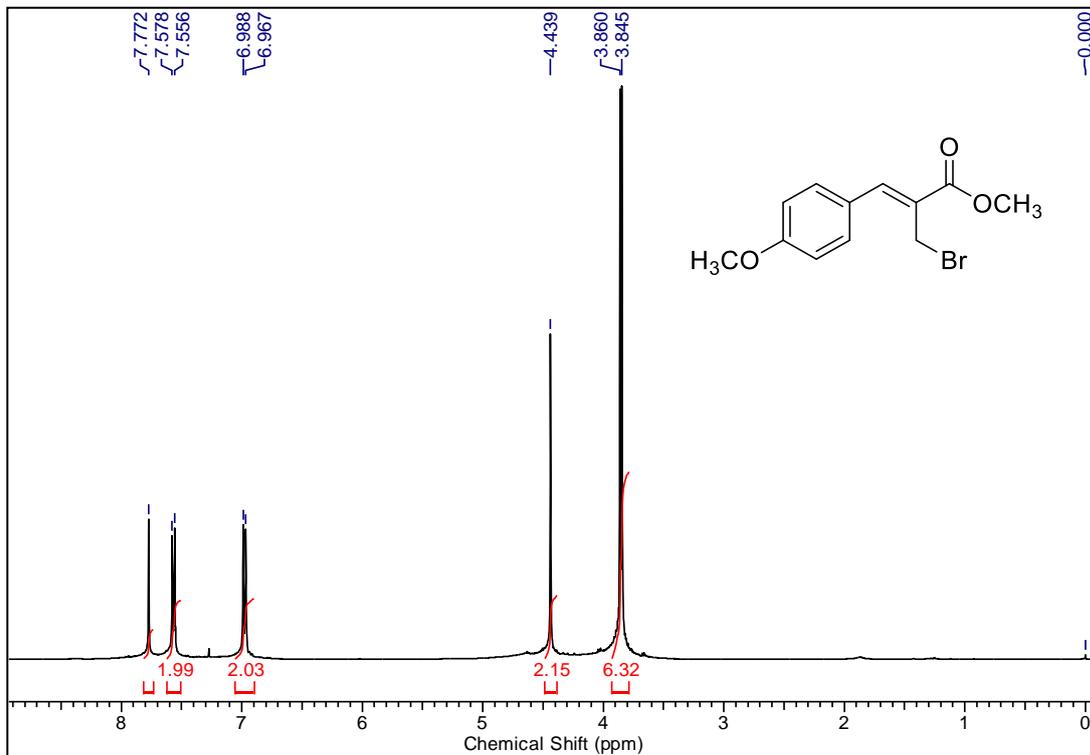


Figura 32: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6d**

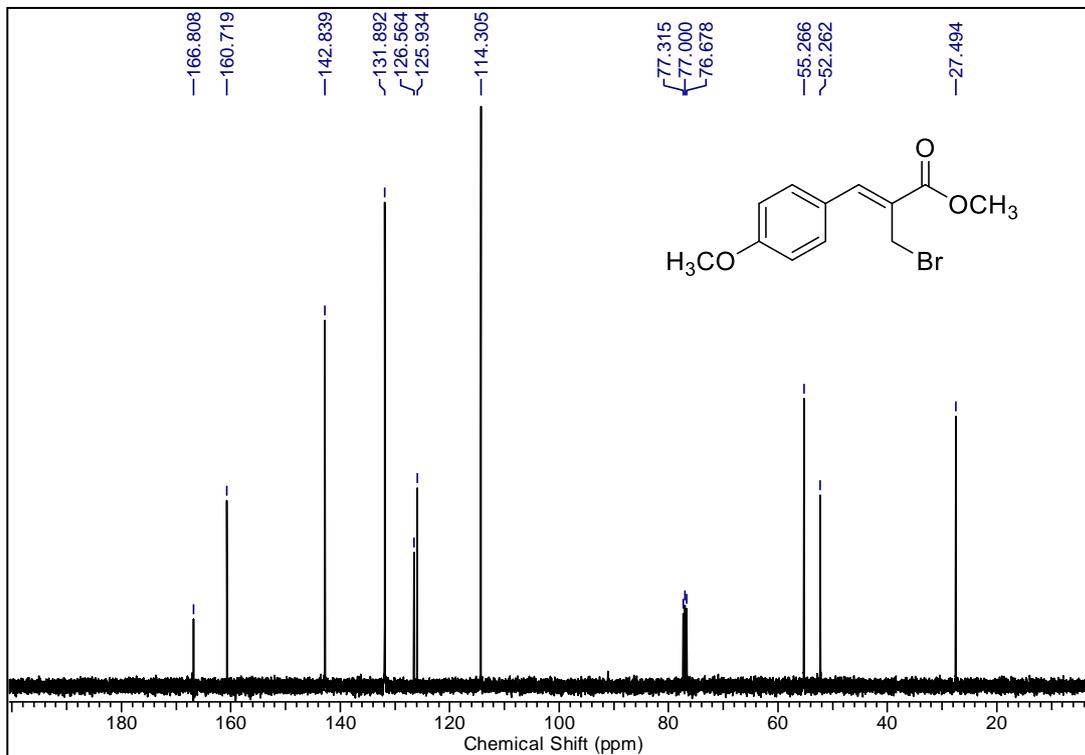


Figura 33: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6d**

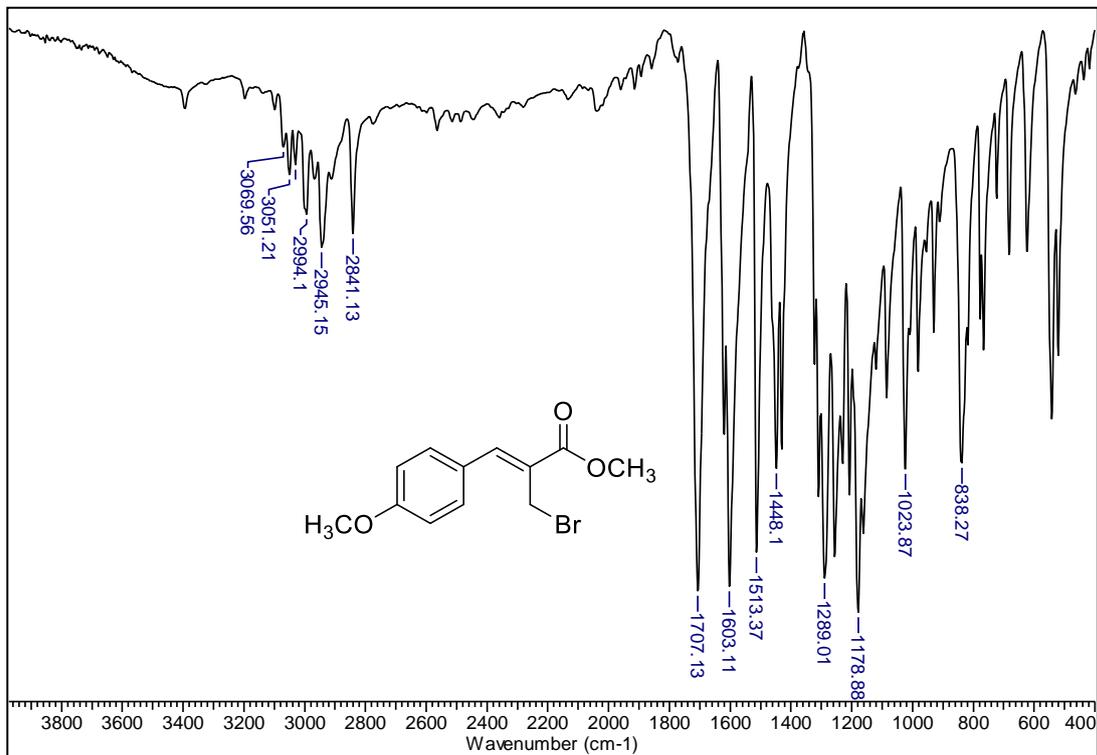


Figura 34: Espectro de IV (KBr) do composto **6d**

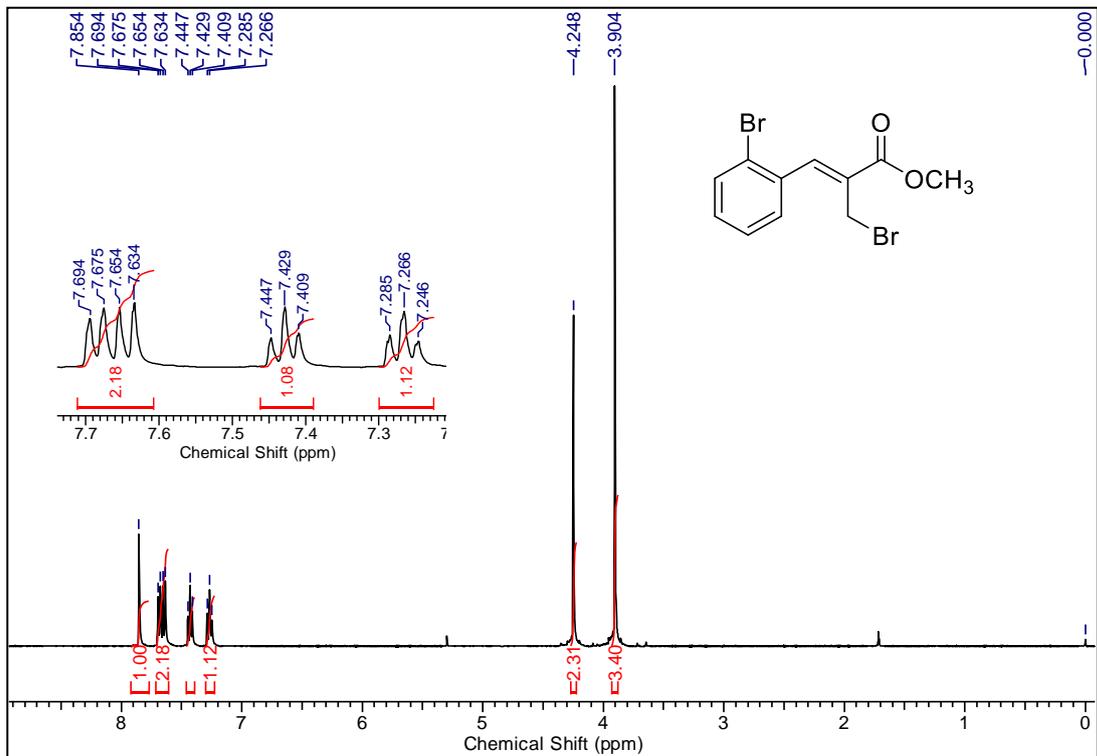


Figura 35: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6e**

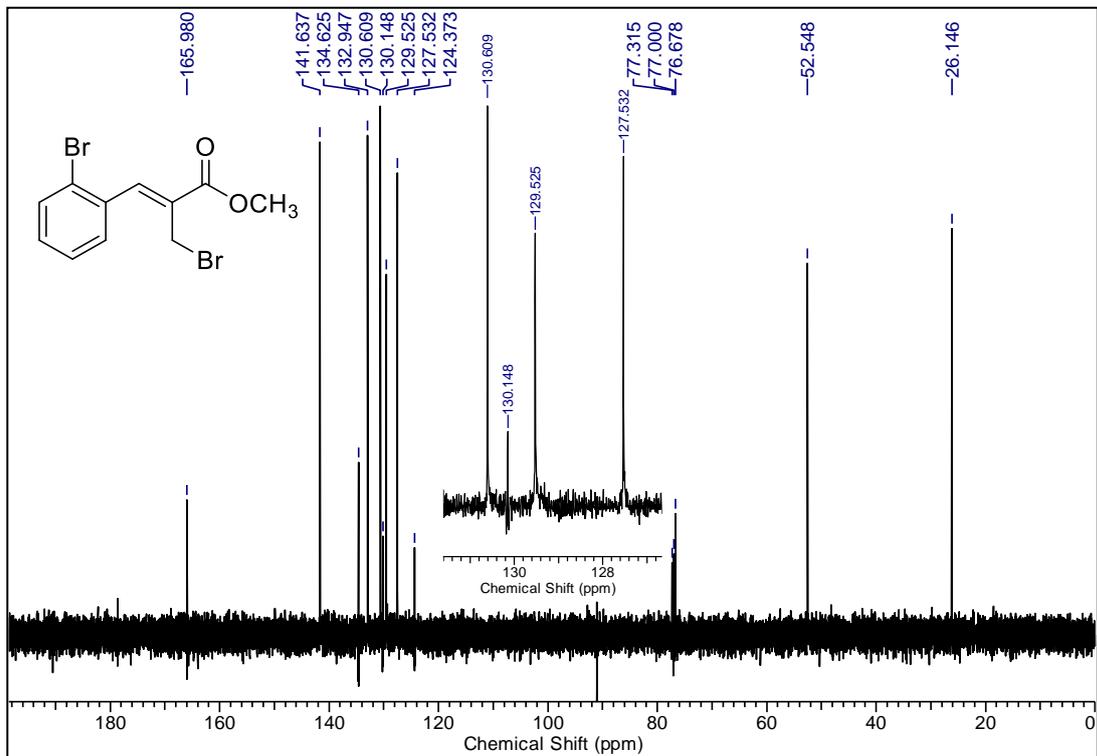


Figura 36: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6e**

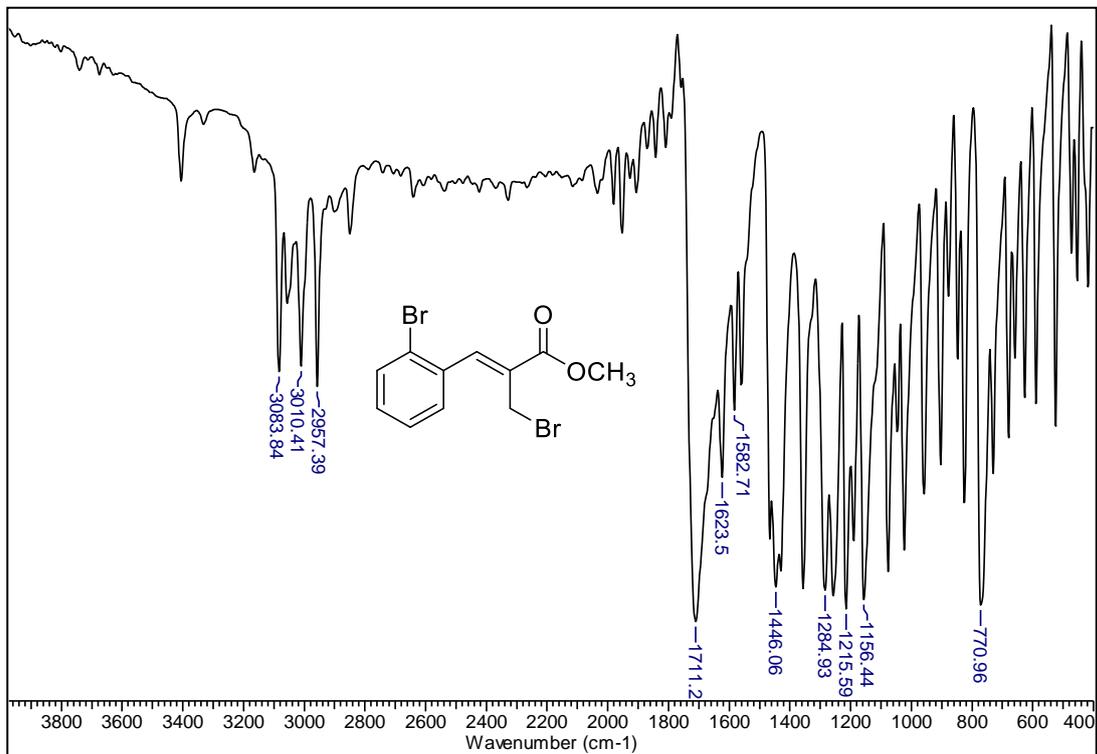


Figura 37: Espectro de IV (KBr) do composto **6e**

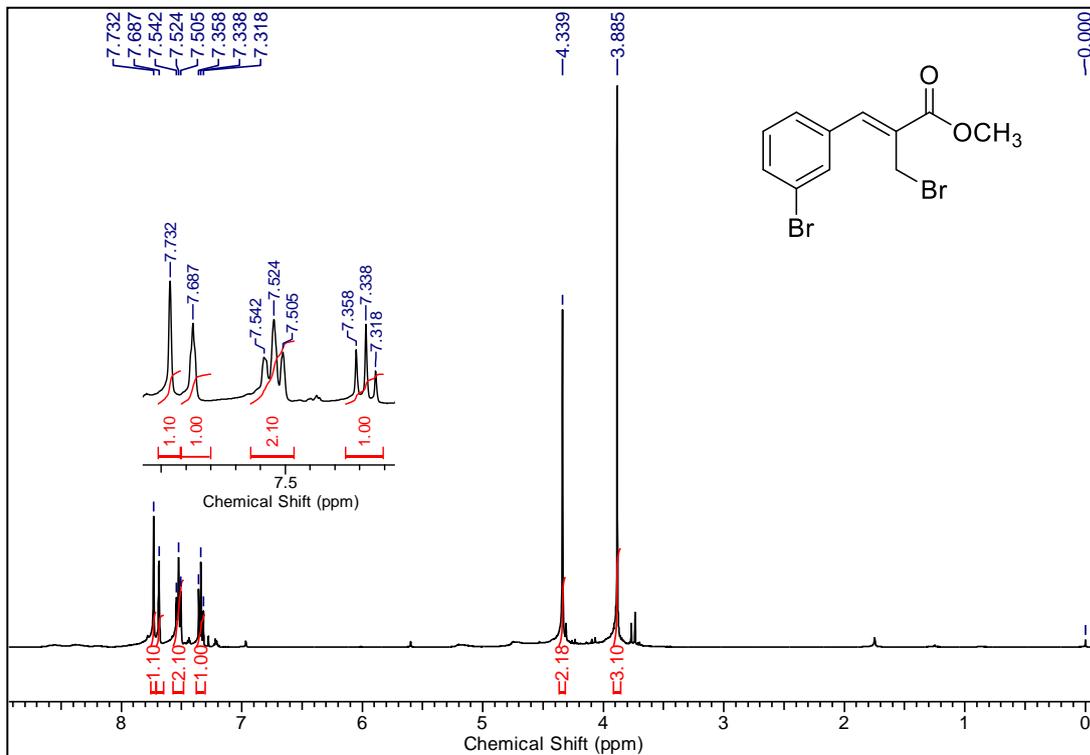


Figura 38: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6f**

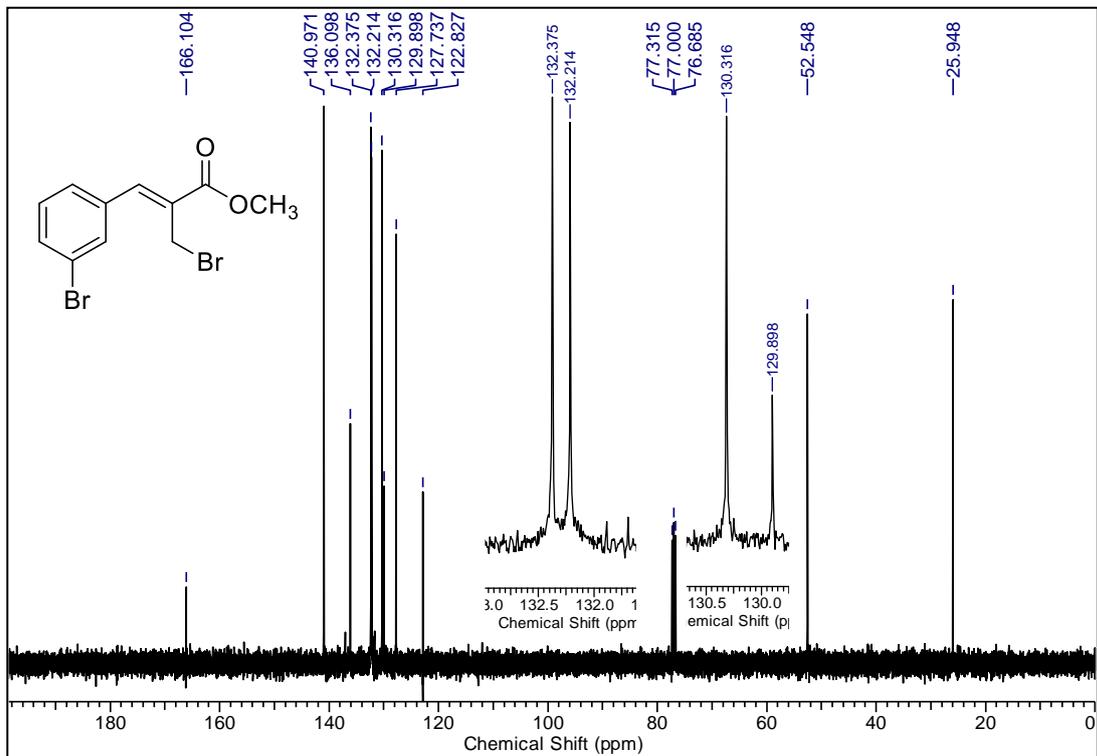


Figura 39: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6f**

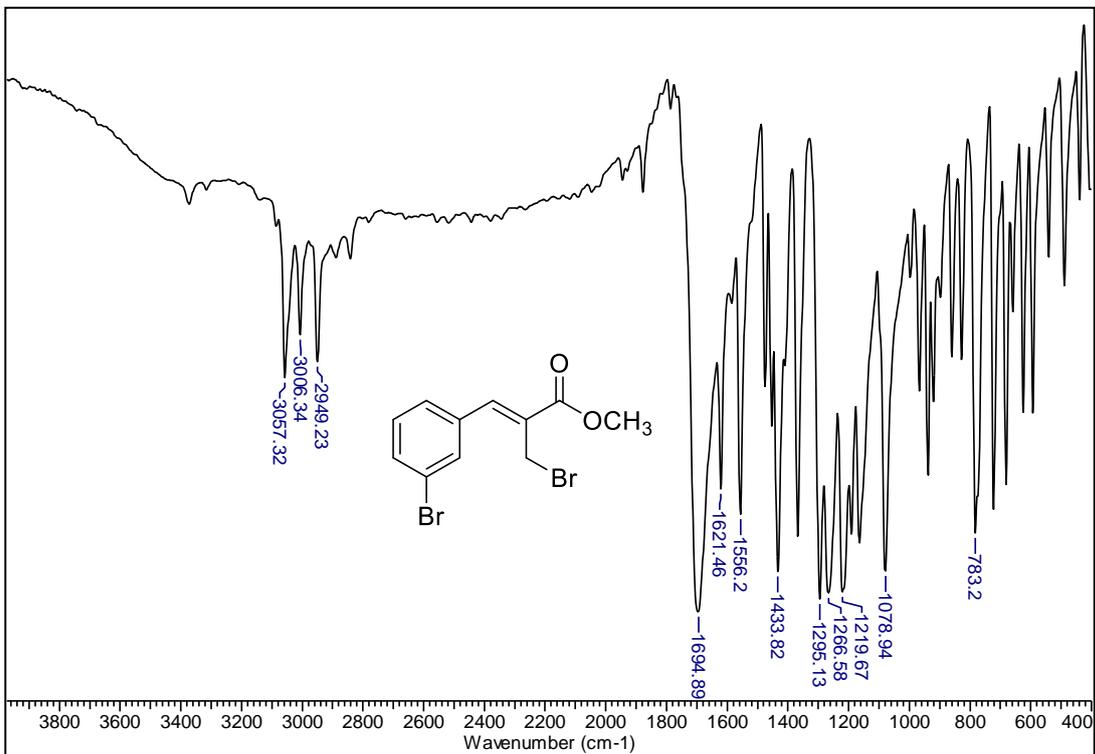


Figura 40: Espectro de IV (KBr) do composto **6f**

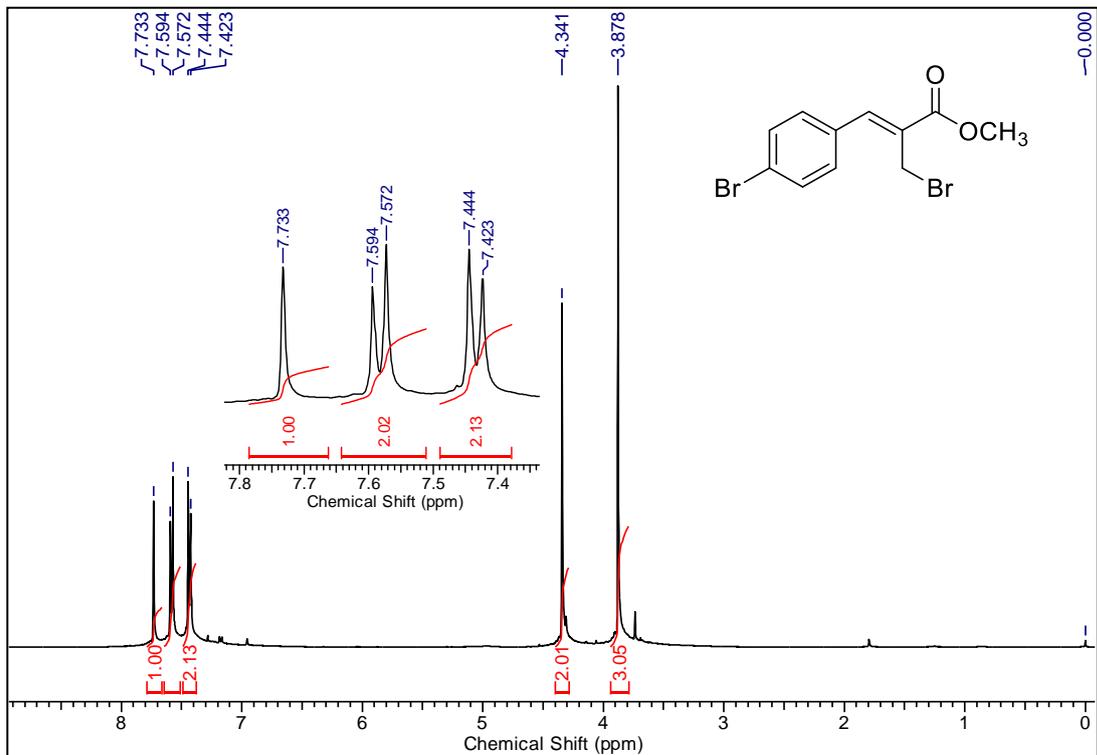


Figura 41: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6g**

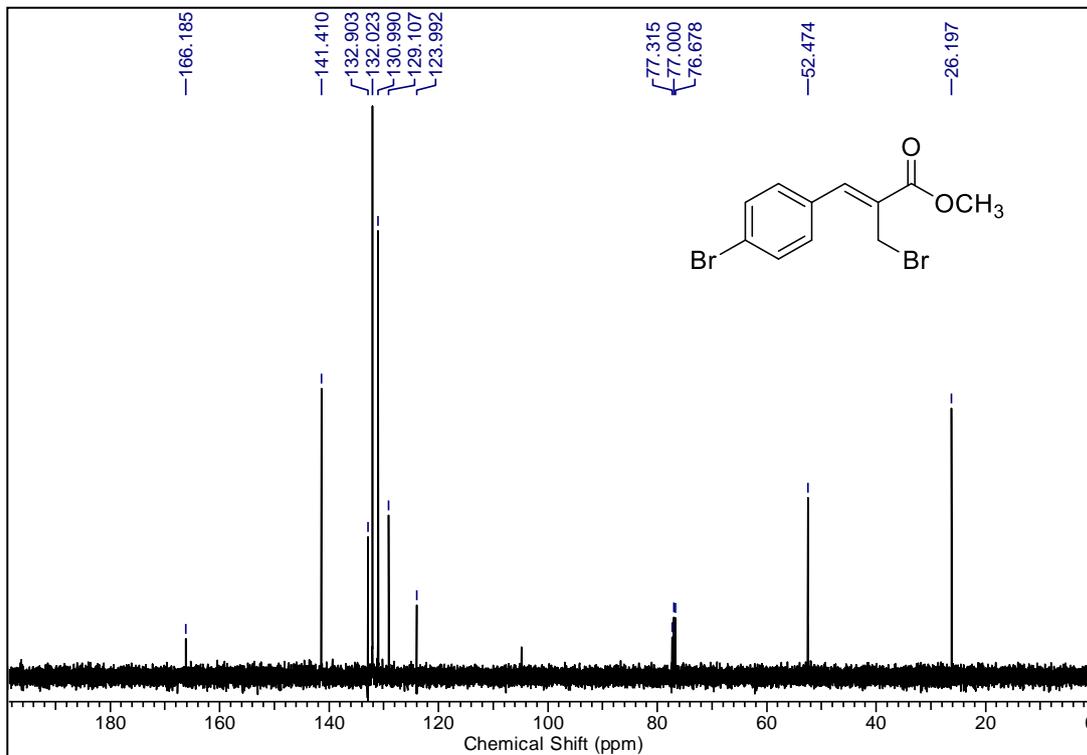


Figura 42: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6g**

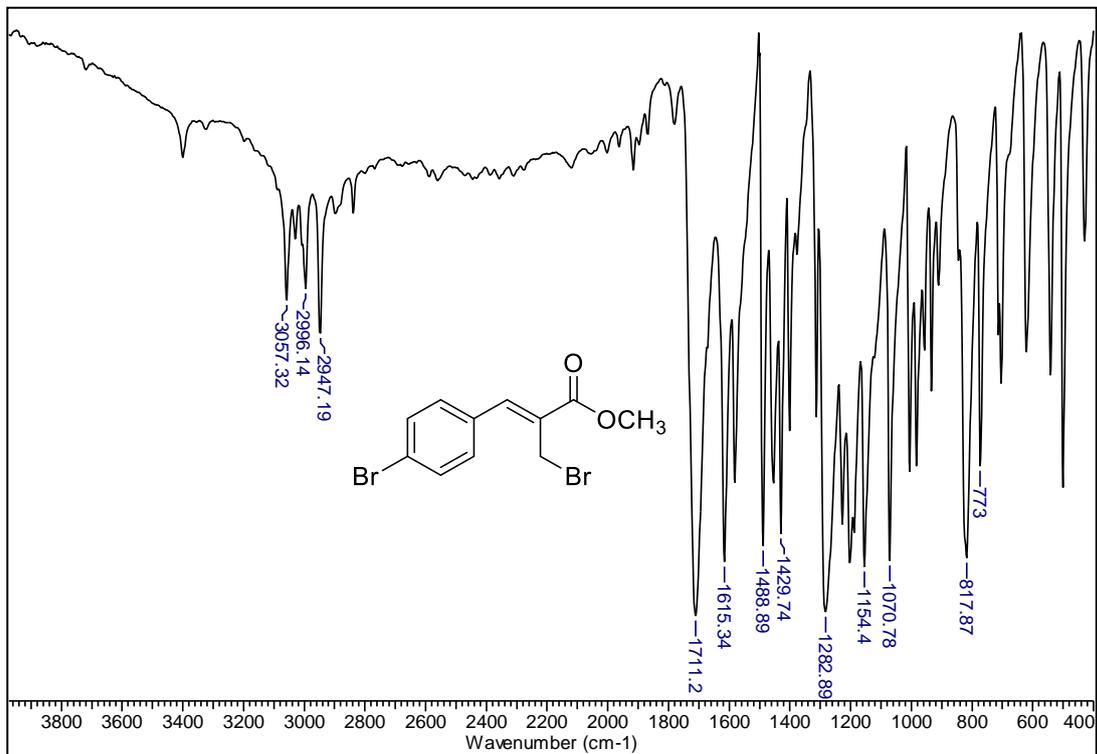


Figura 43: Espectro de IV (KBr) do composto **6g**

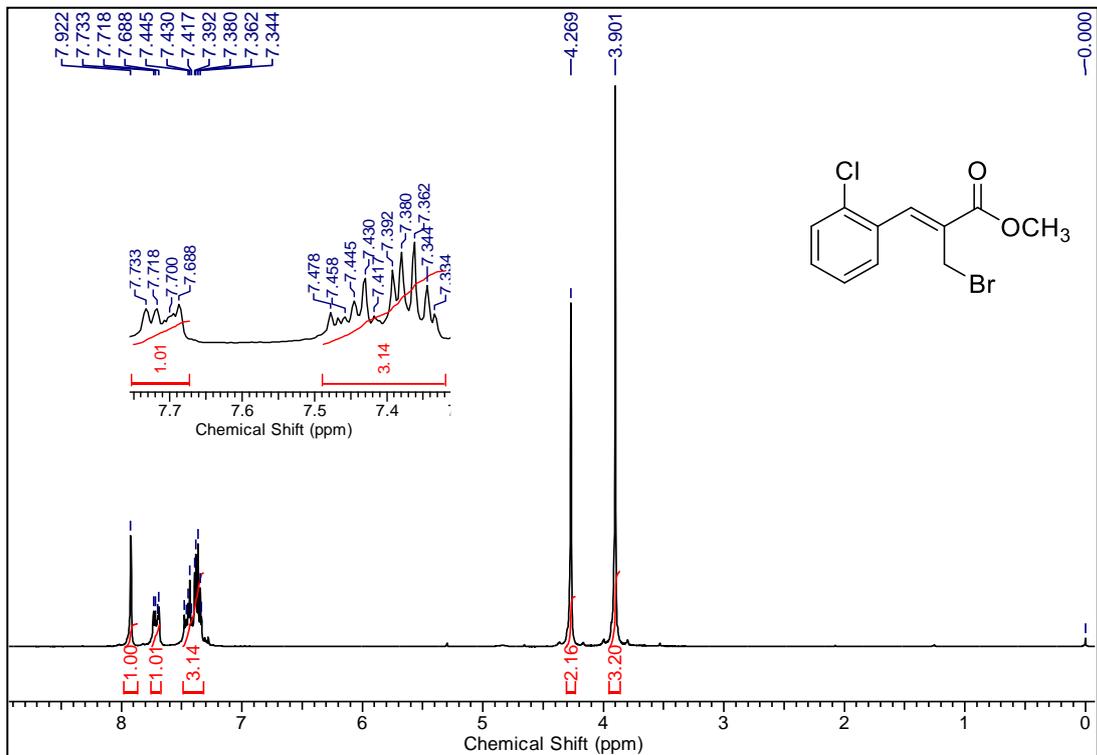


Figura 44: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **6h**

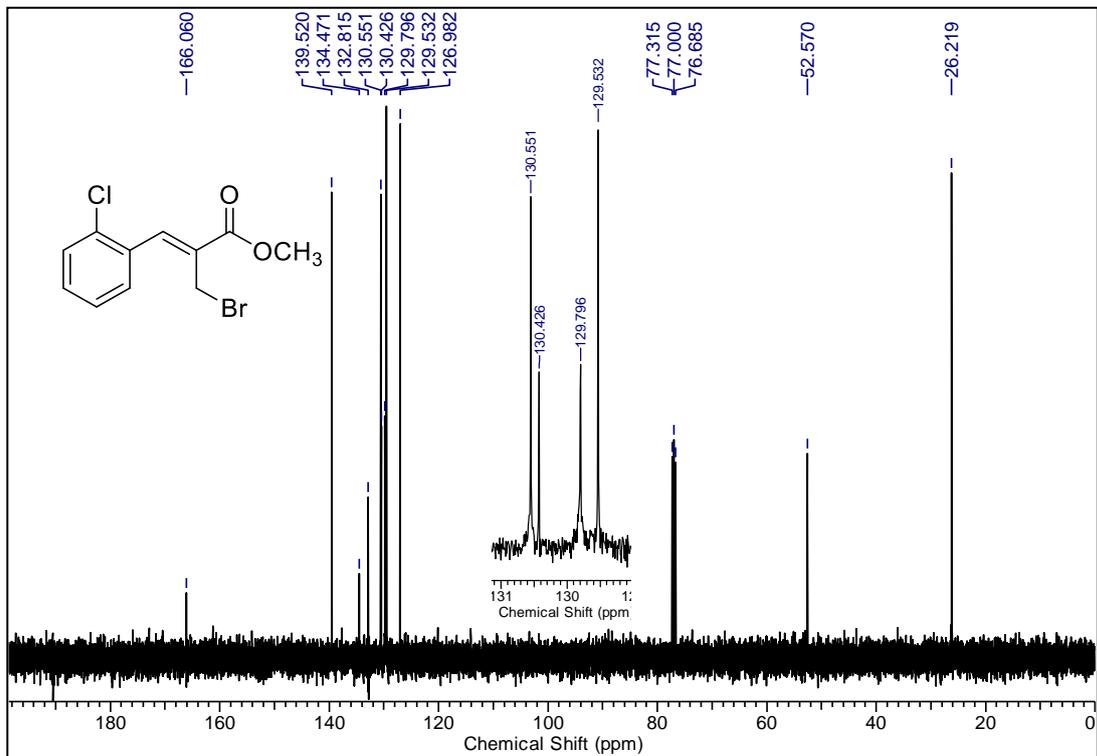


Figura 45: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6h**

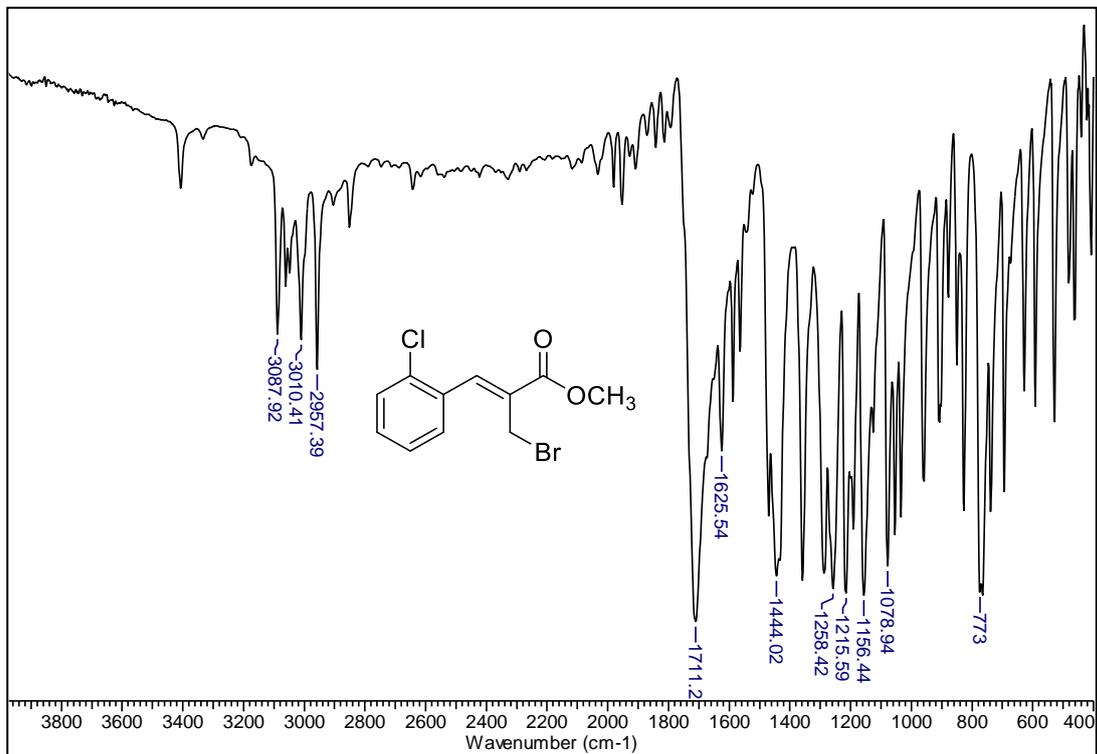


Figura 46: Espectro de IV (filme) do composto **6h**

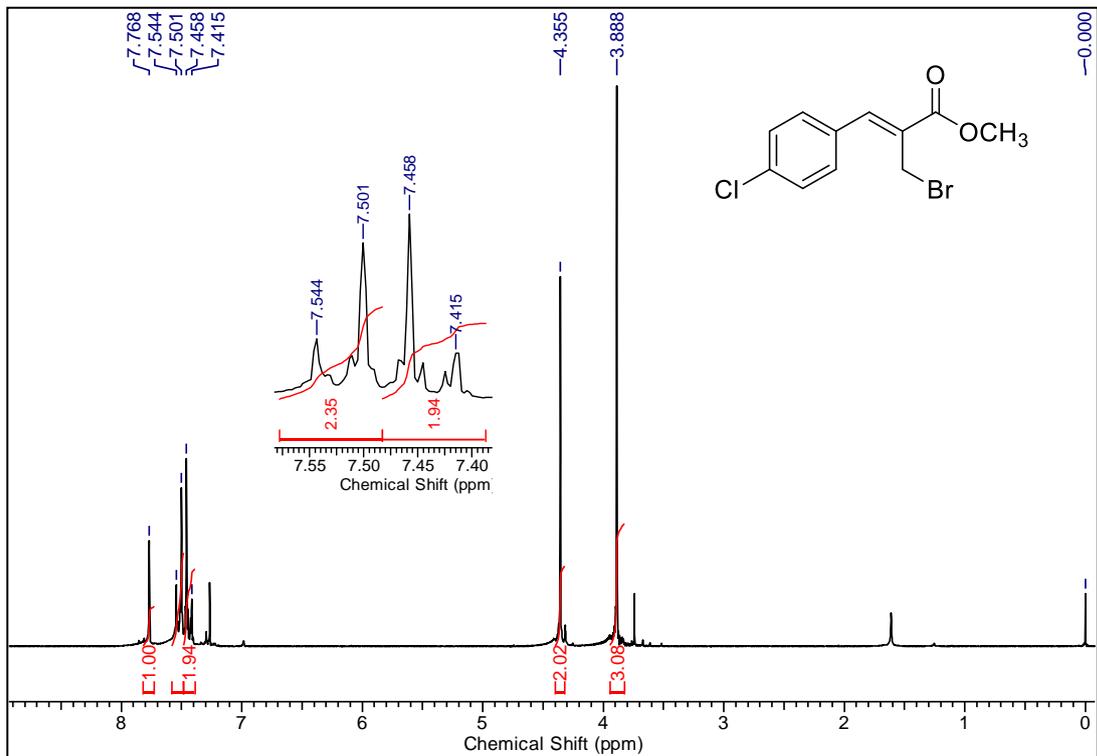


Figura 47: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **6i**

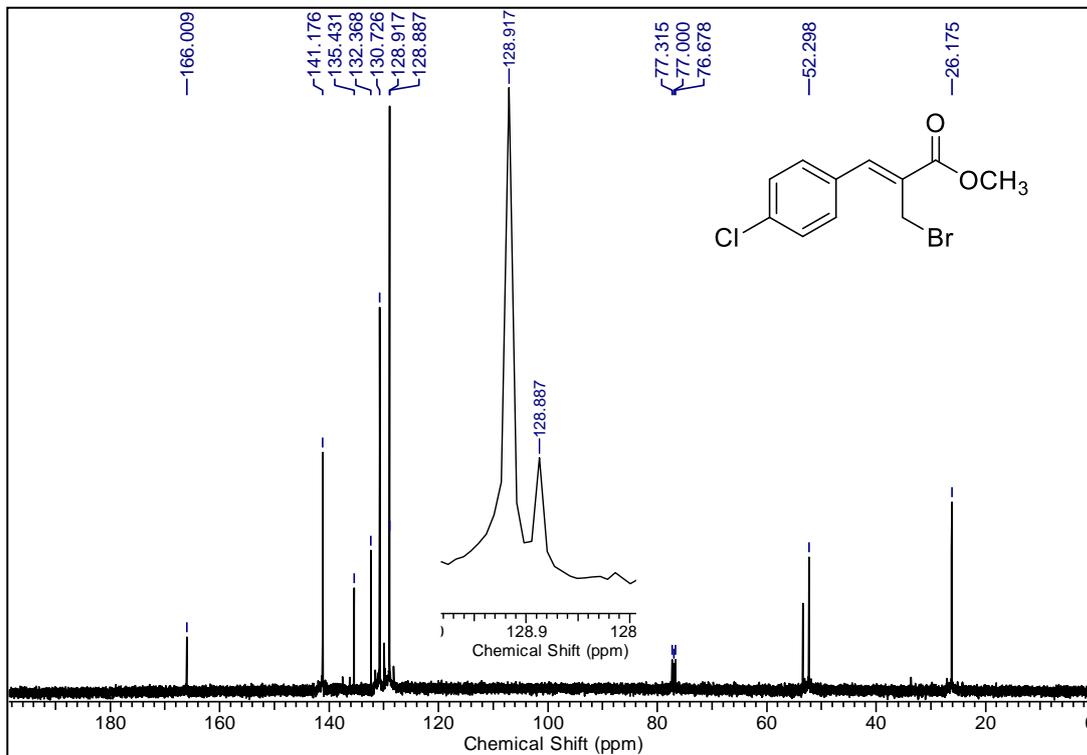


Figura 48: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6i**

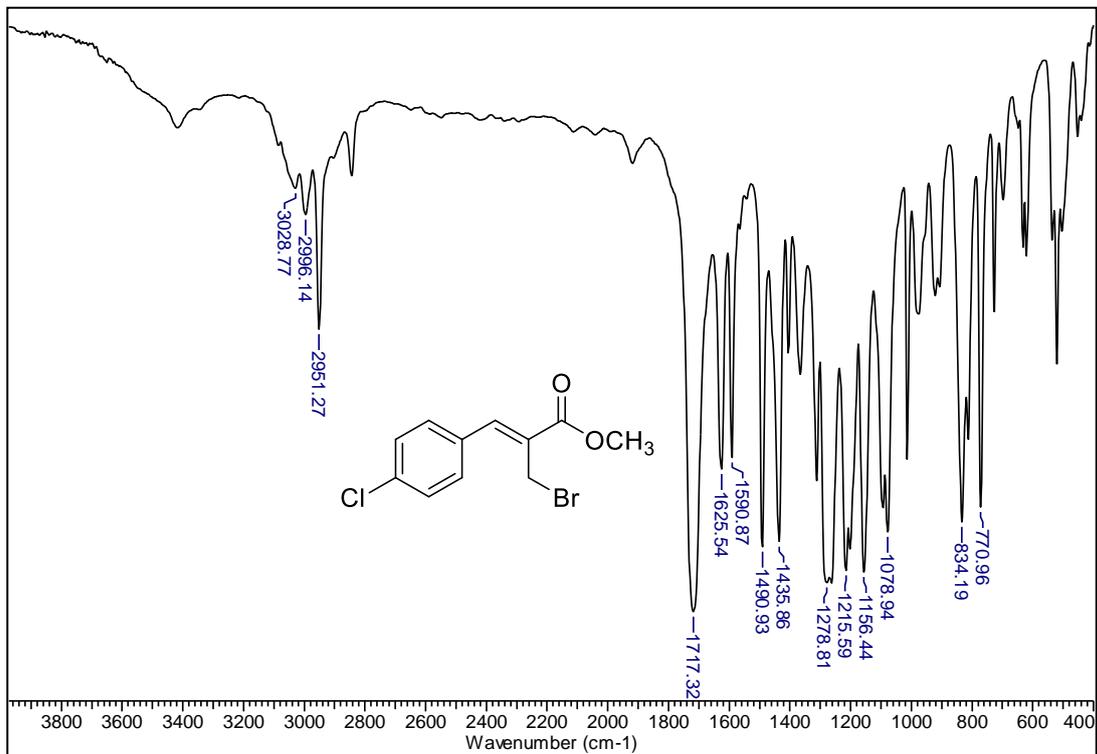


Figura 49: Espectro de IV (filme) do composto **6i**

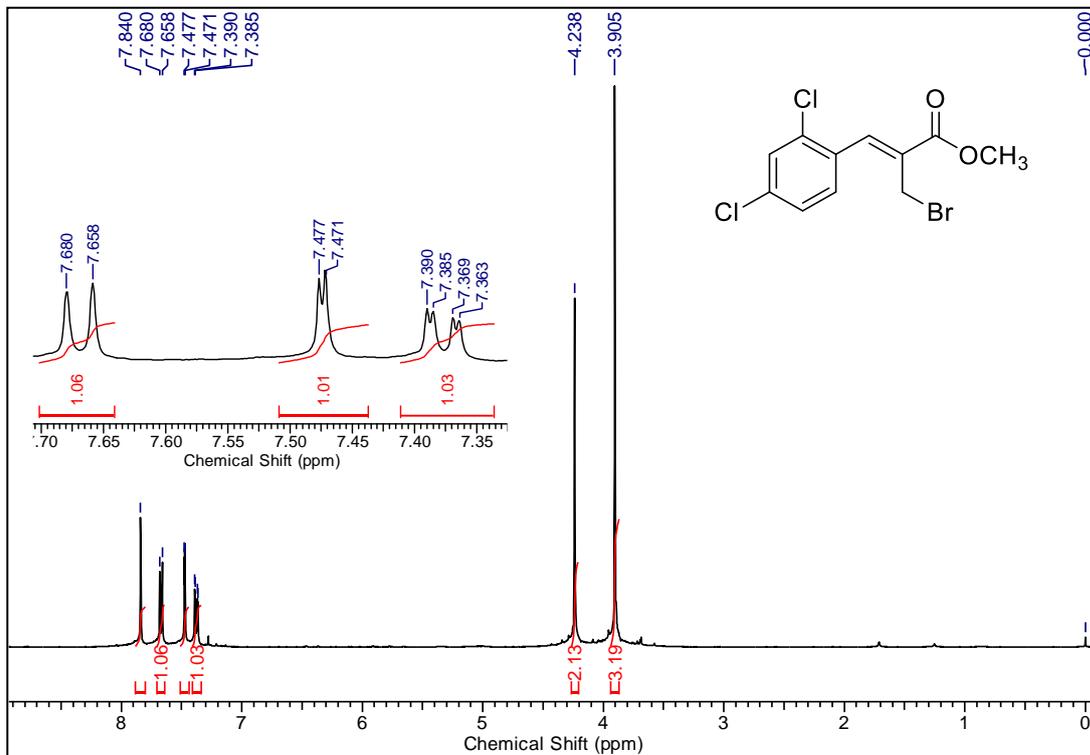


Figura 50: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6j**

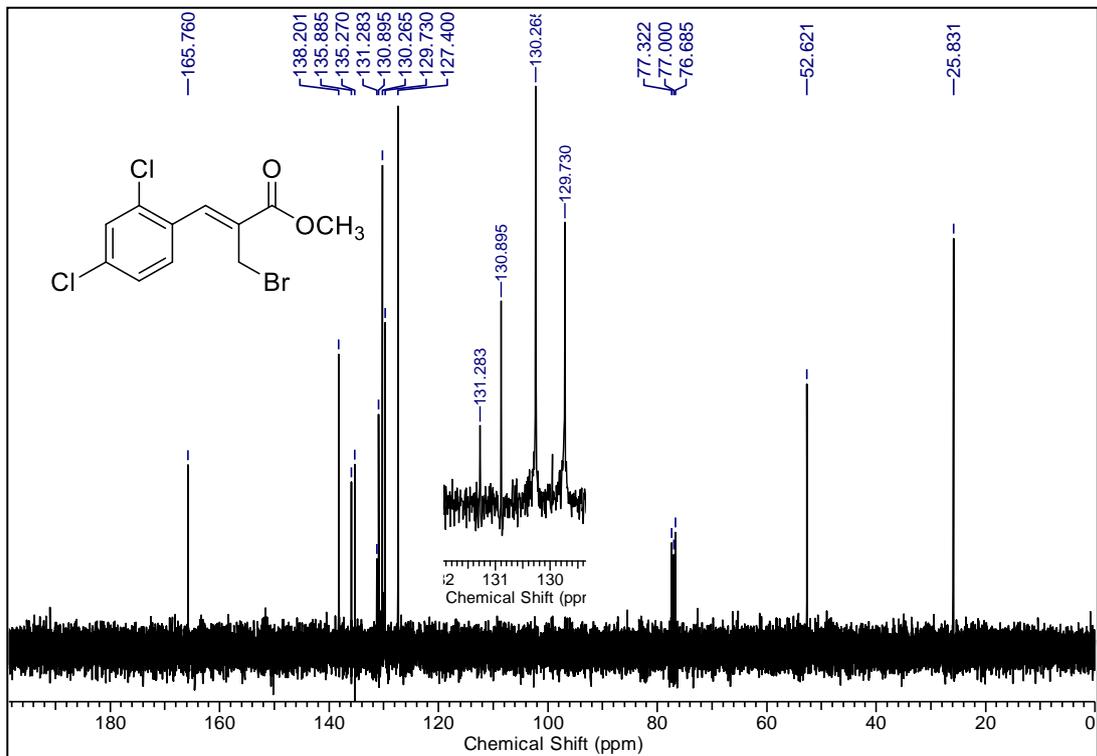


Figura 51: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6j**

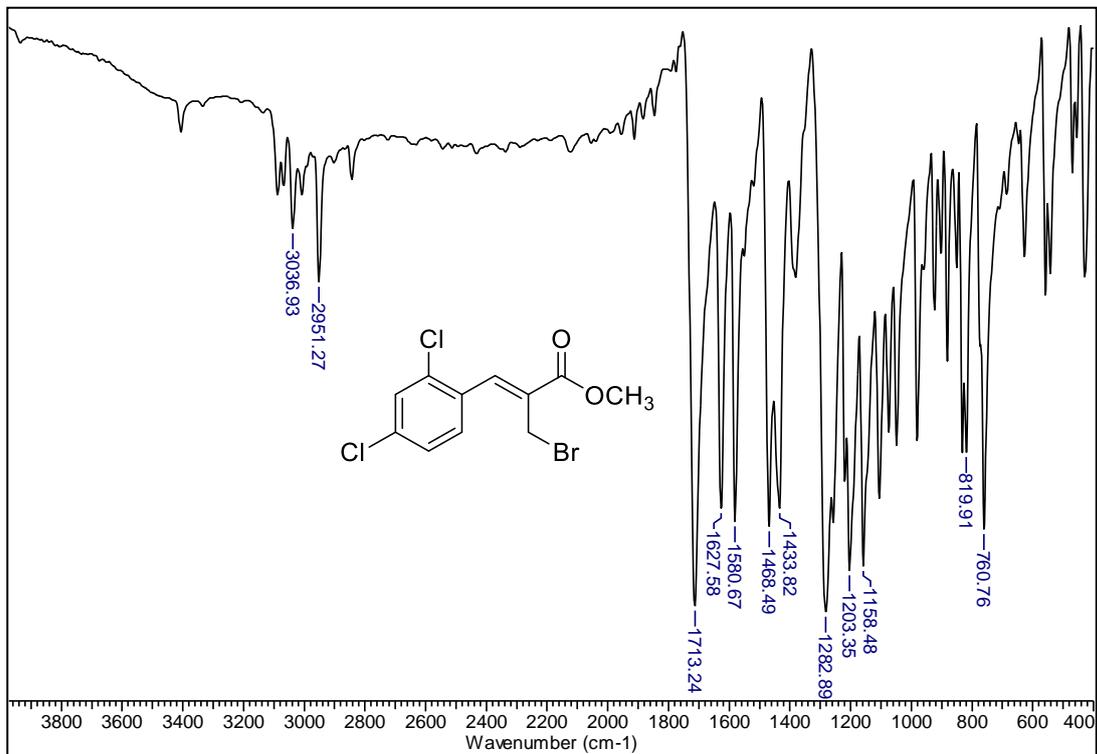


Figura 52: Espectro de IV (KBr) do composto **6j**

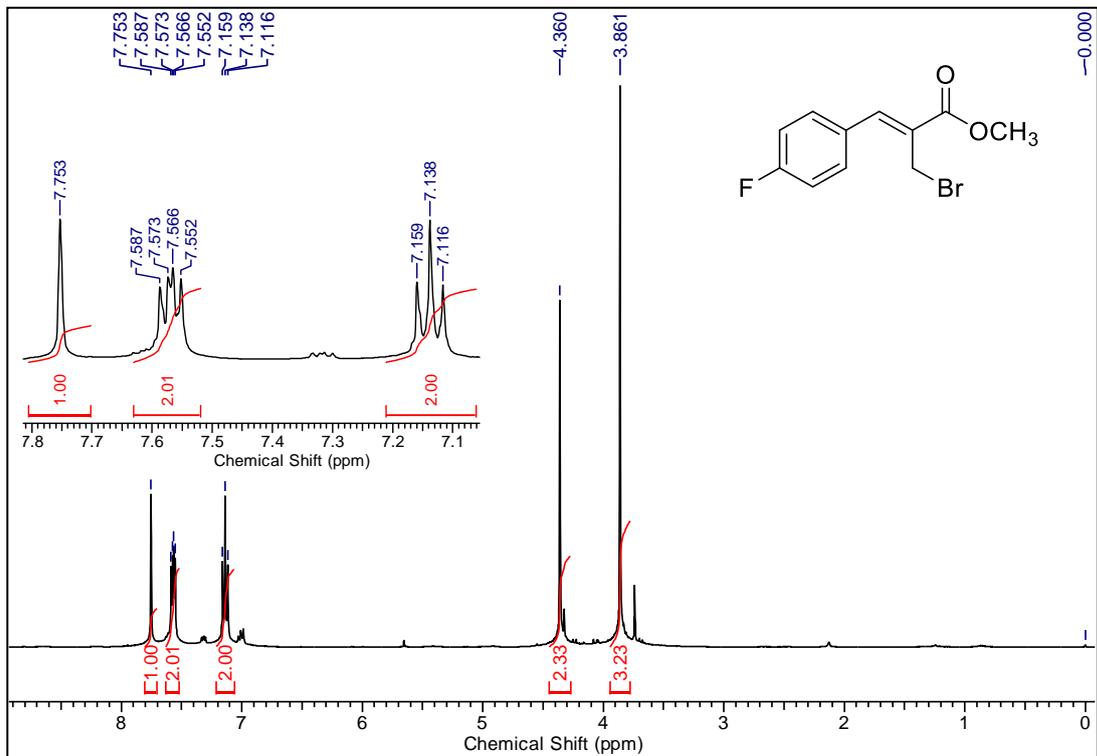


Figura 53: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6k**

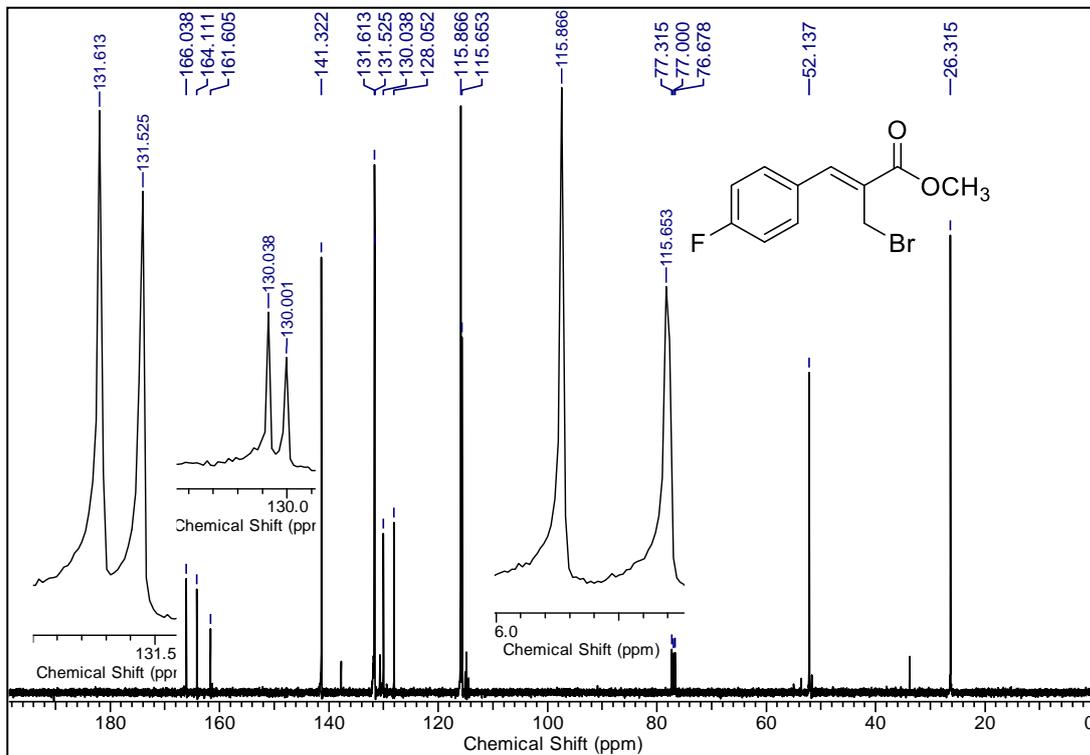


Figura 54: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6k**

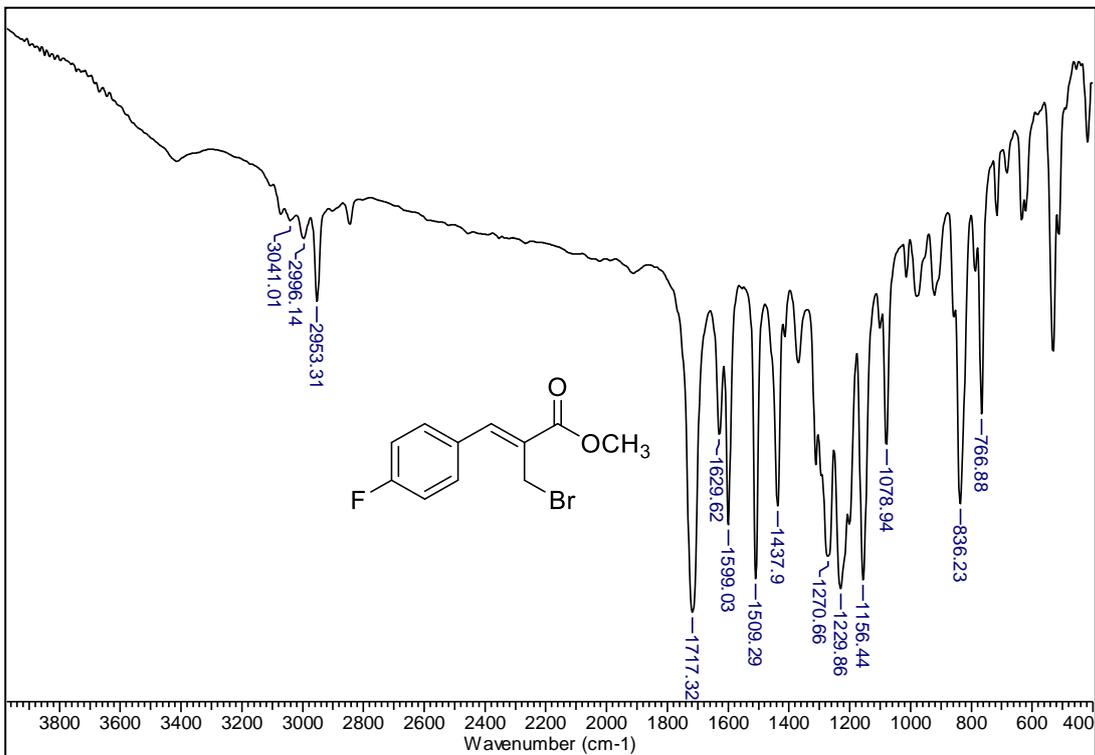


Figura 55: Espectro de IV (filme) do composto **6k**

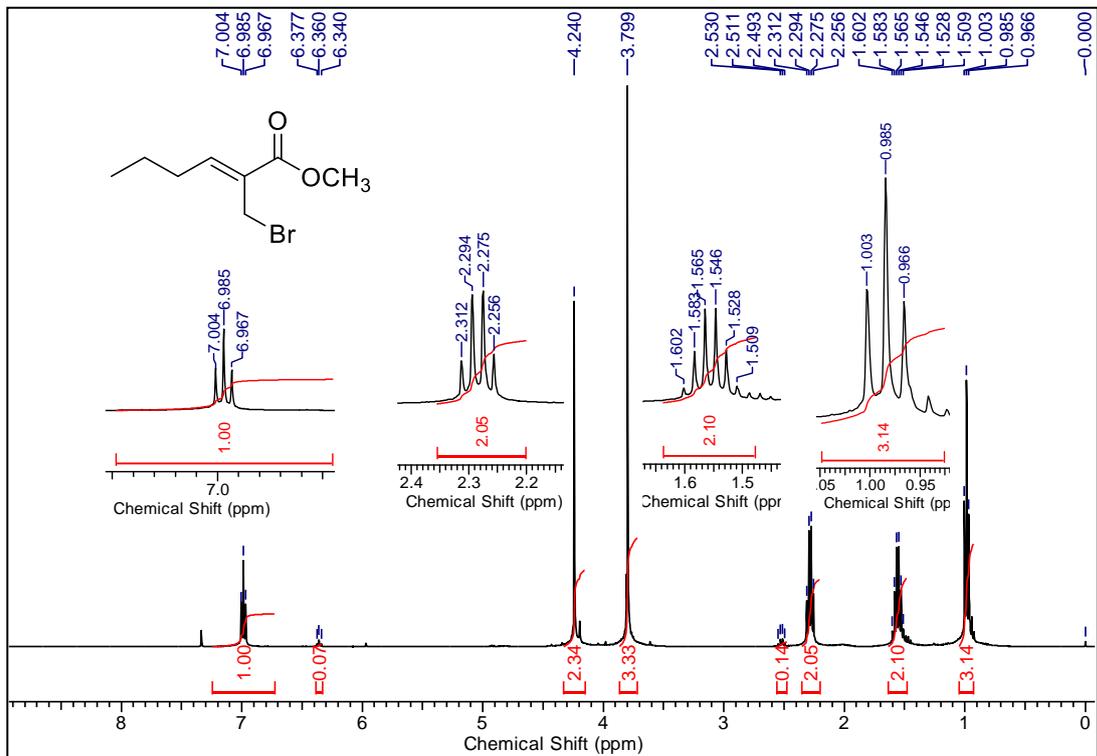


Figura 56: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **61**

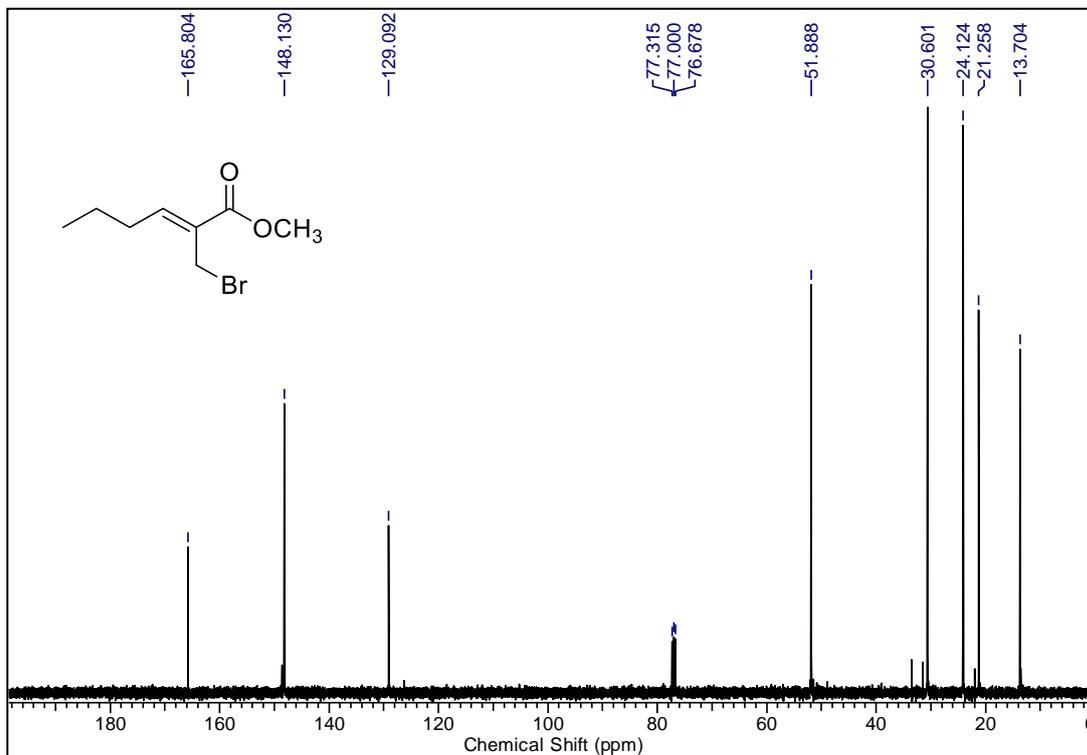


Figura 57: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **61**

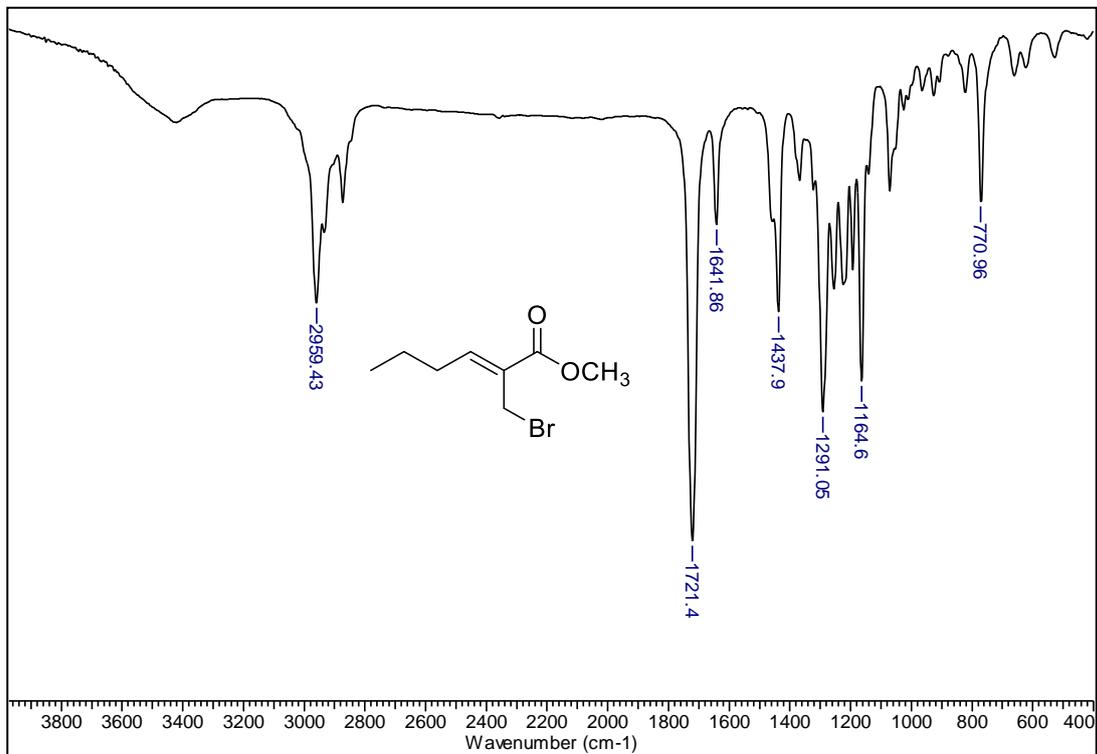


Figura 58: Espectro de IV (filme) do composto **61**

ANEXO C – ESPECTROS DOS COMPOSTOS ALQUILADOS

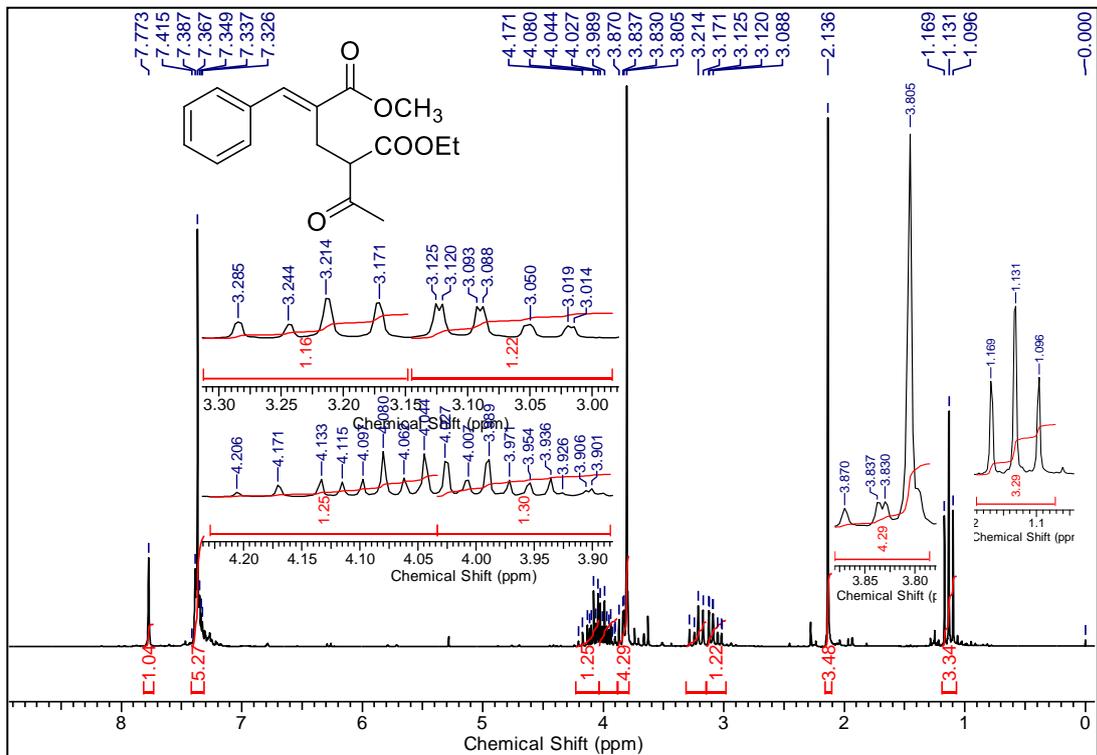


Figura 59: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **59a**

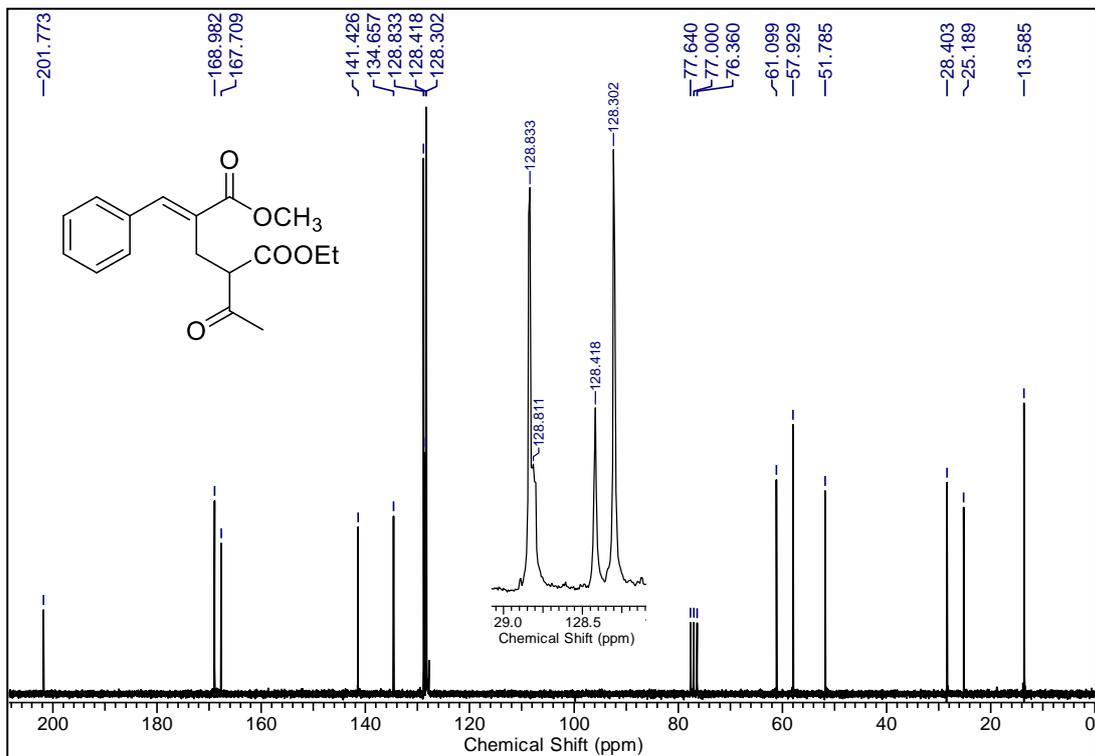


Figura 60: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto **59a**

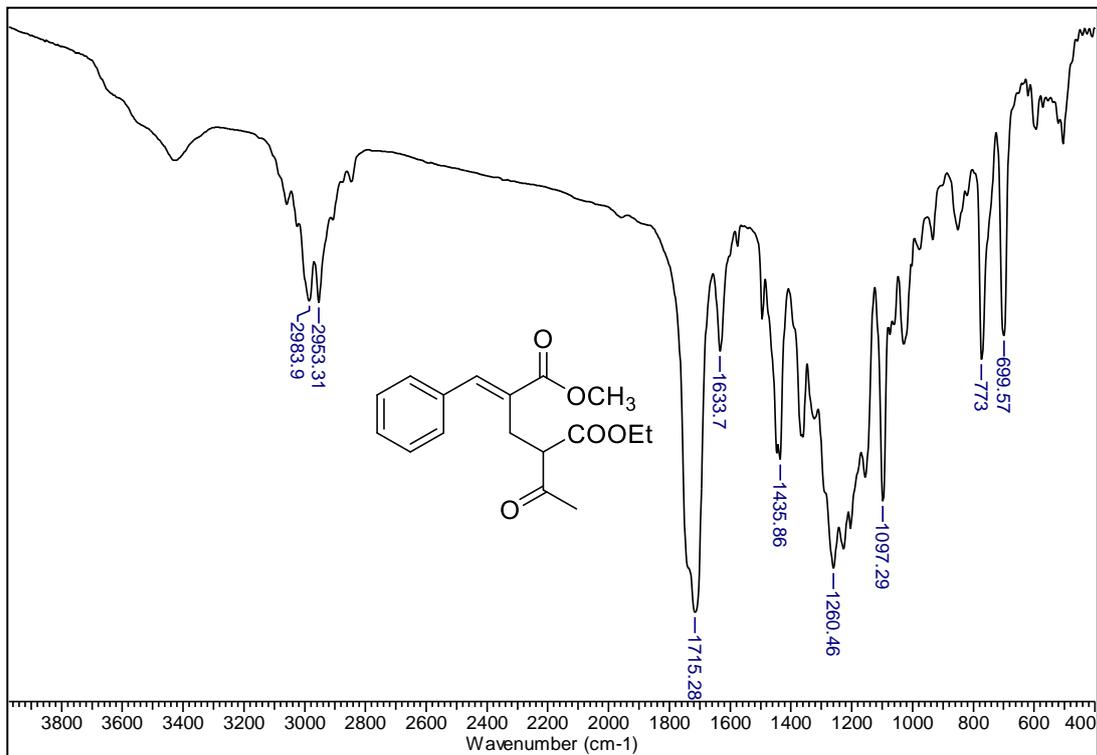


Figura 61: Espectro de IV (filme) do composto **59a**

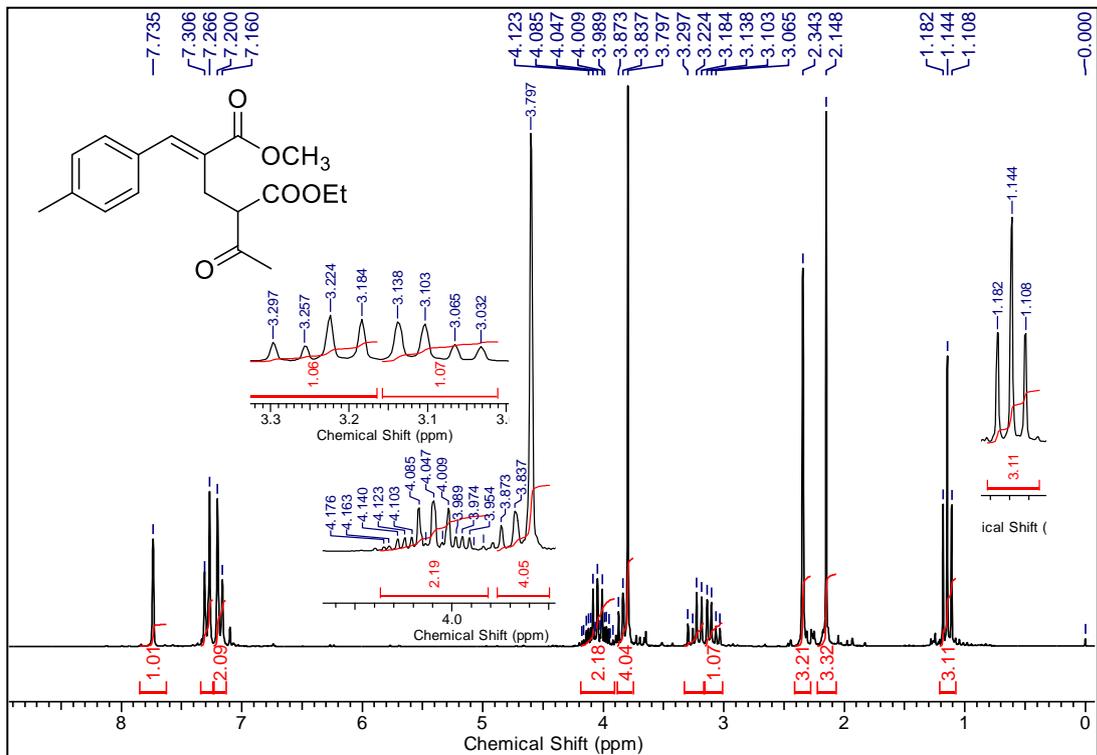


Figura 62: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **59b**

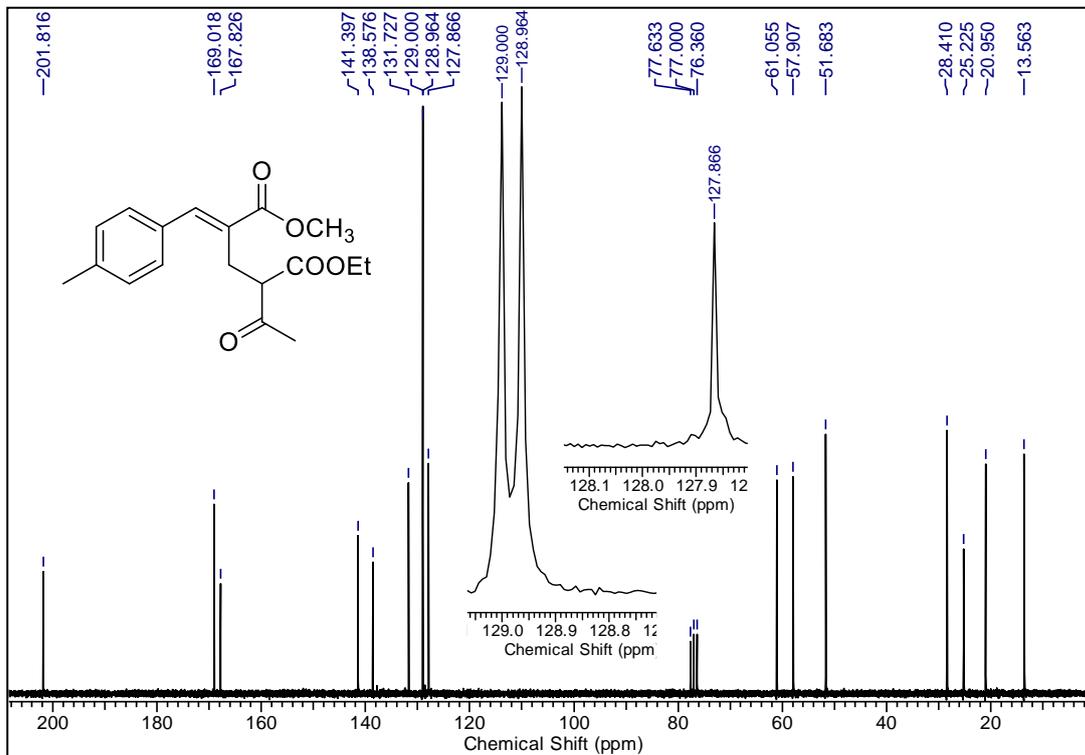


Figura 63: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **59b**

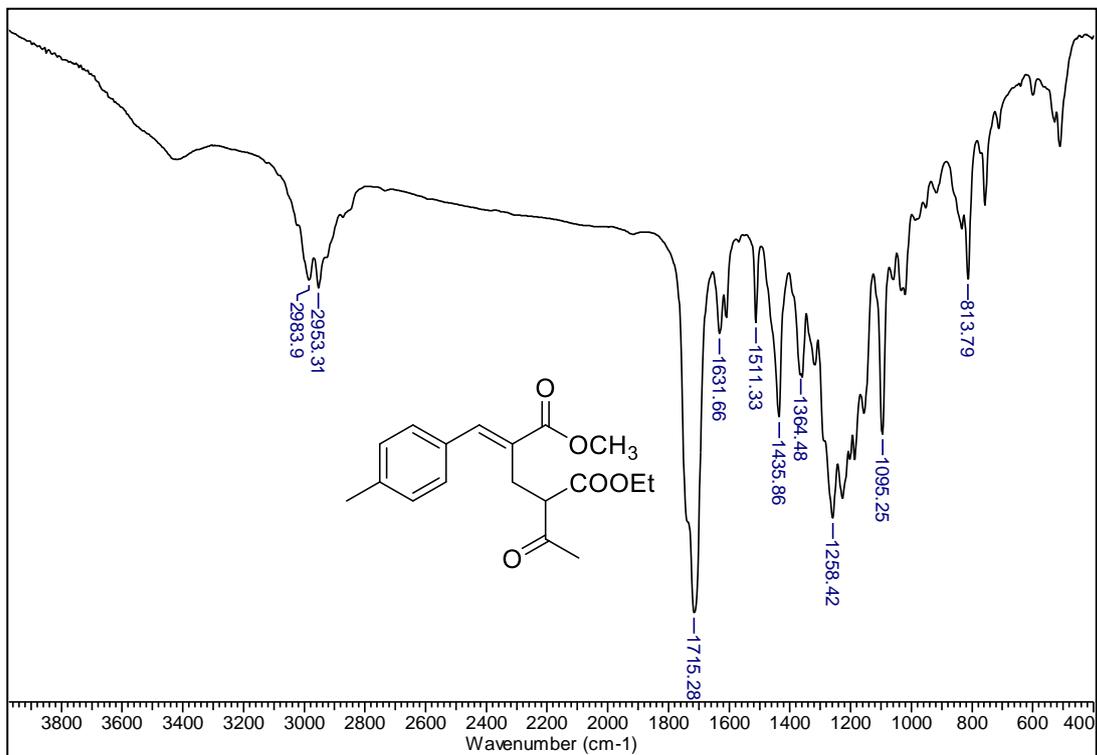


Figura 64: Espectro de IV (filme) do composto **59b**

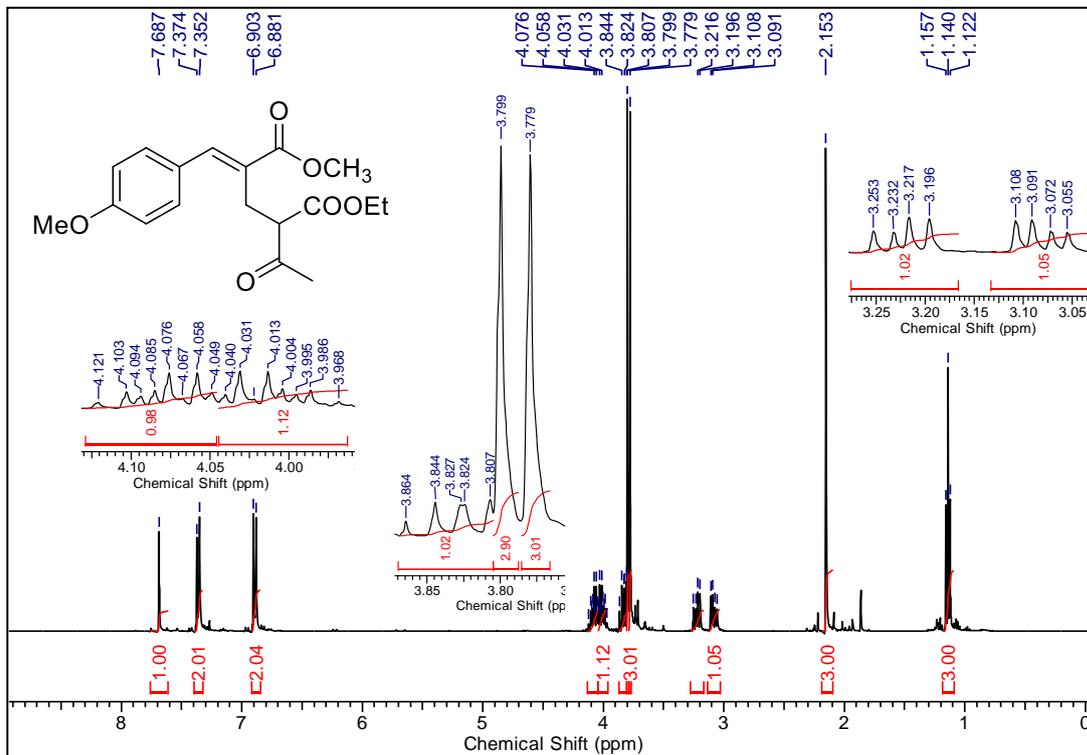


Figura 65: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **59d**

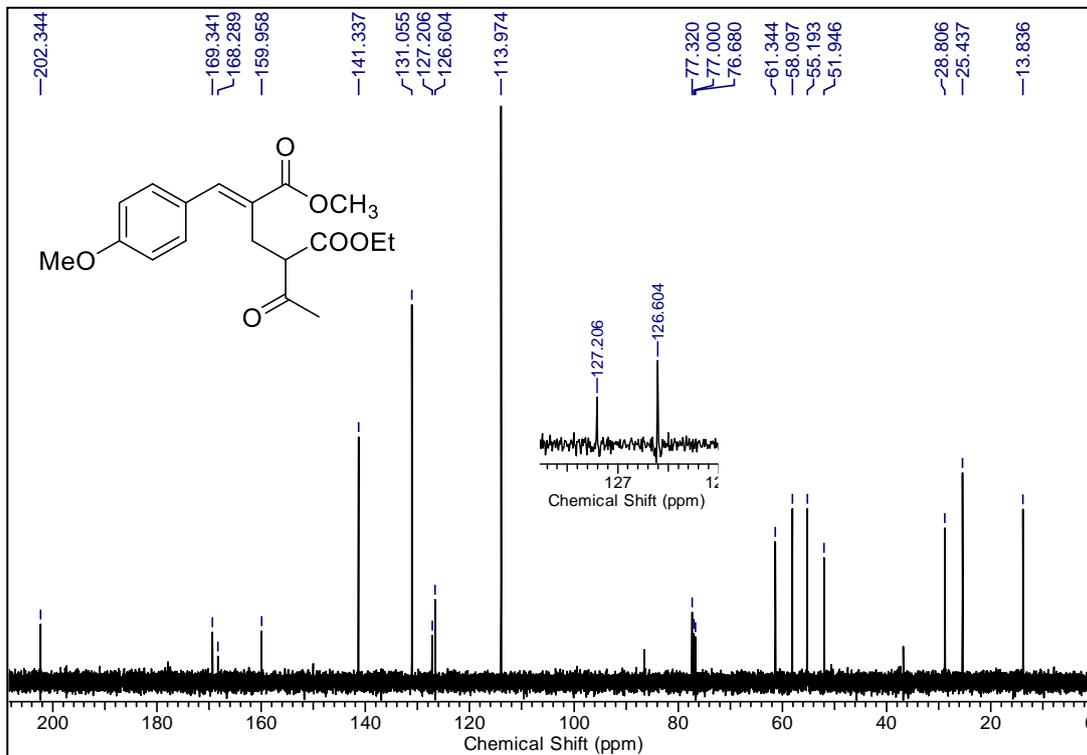


Figura 66: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **59d**

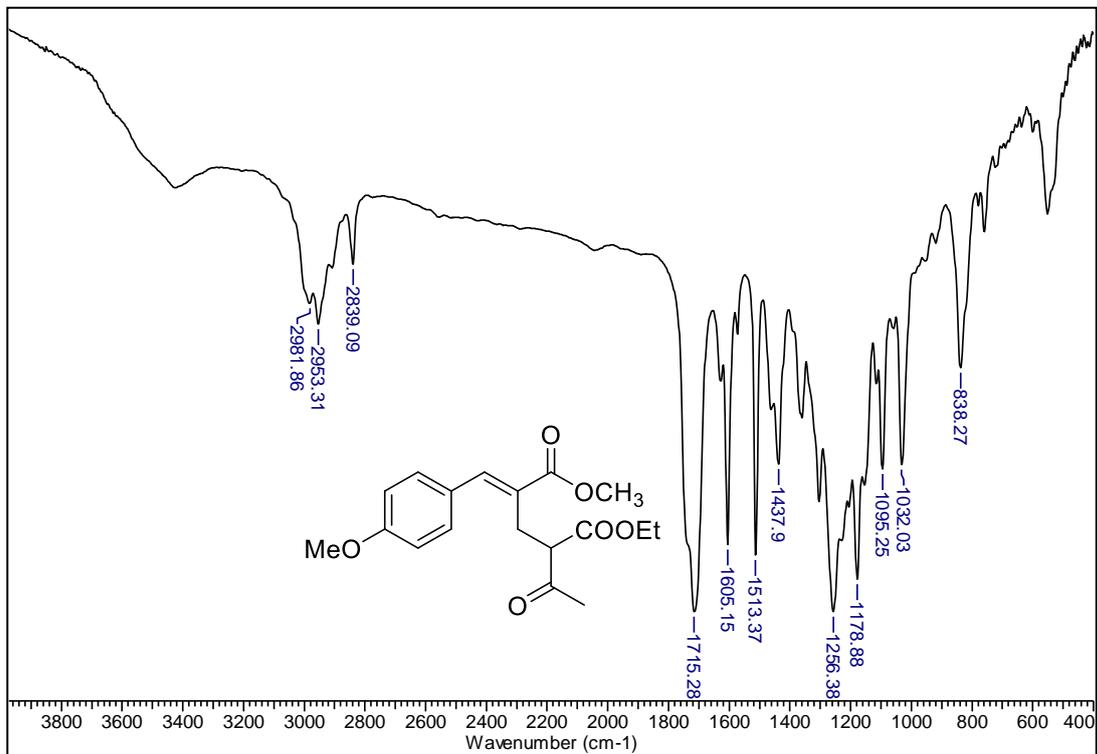


Figura 67: Espectro de IV (filme) do composto **59d**

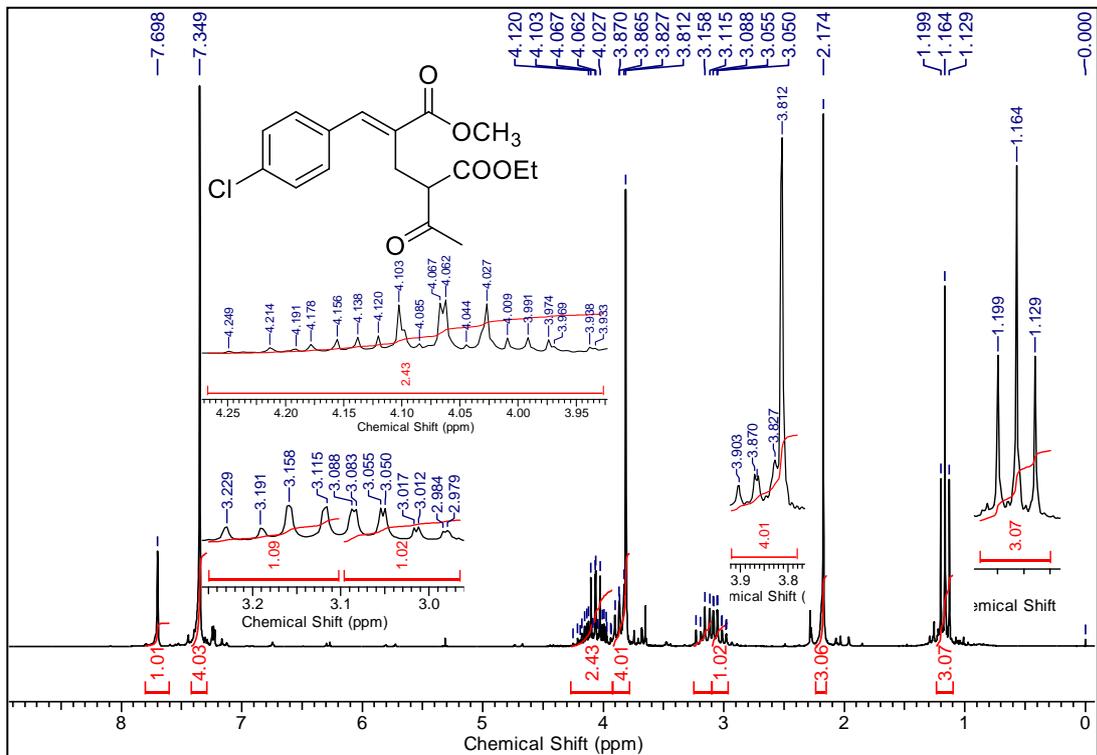


Figura 68: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 59i

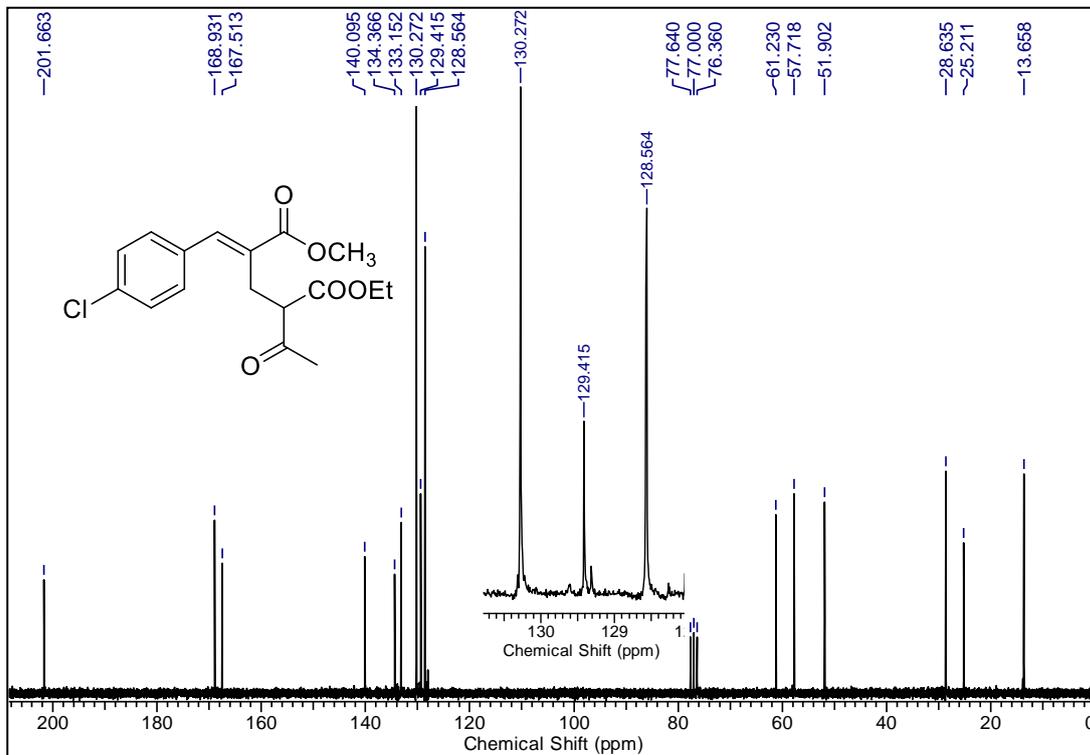


Figura 69: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **59i**

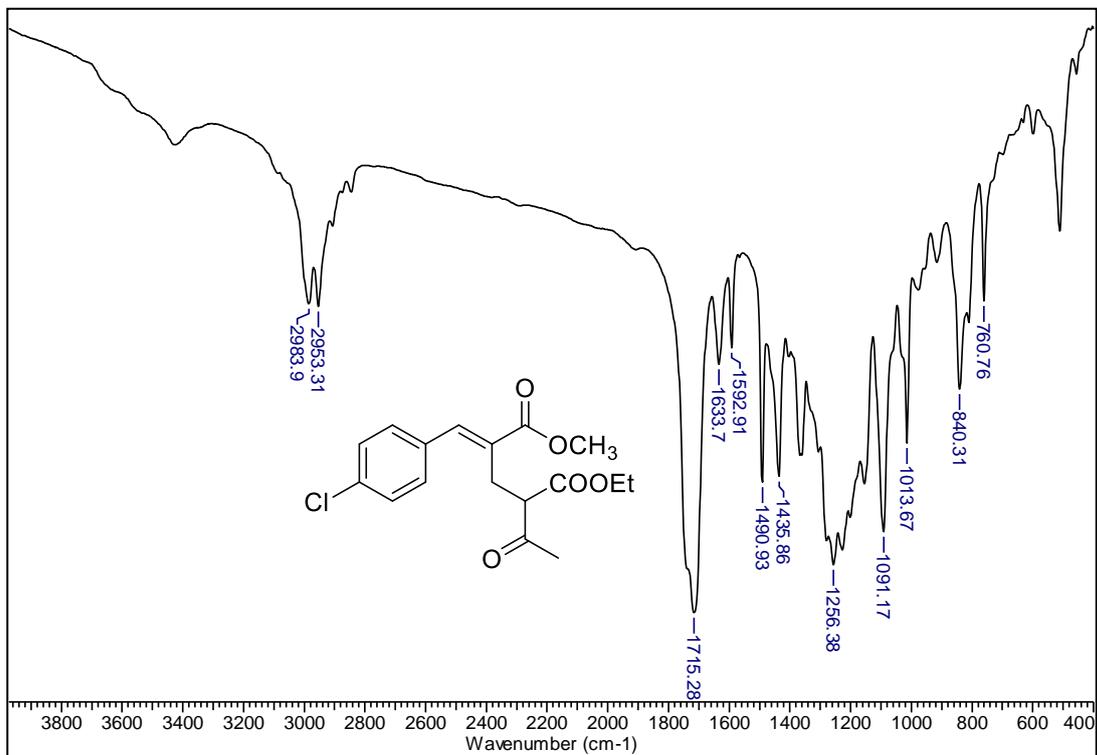


Figura 70: Espectro de IV (filme) do composto **59i**

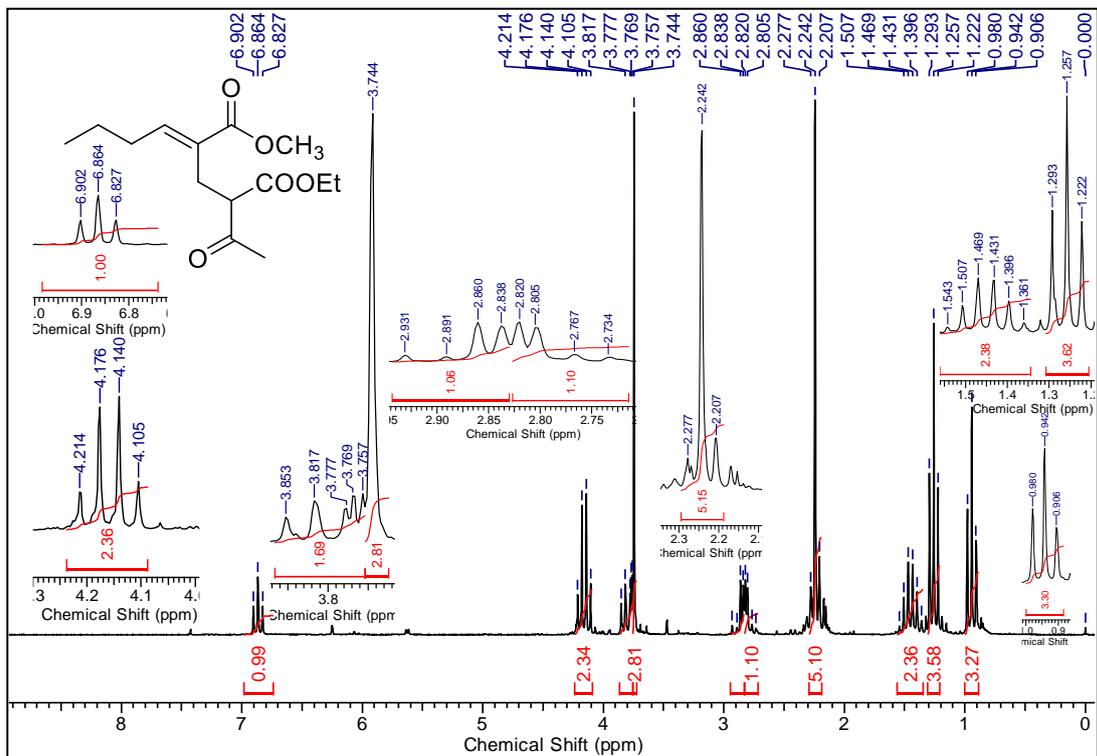


Figura 71: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **591**

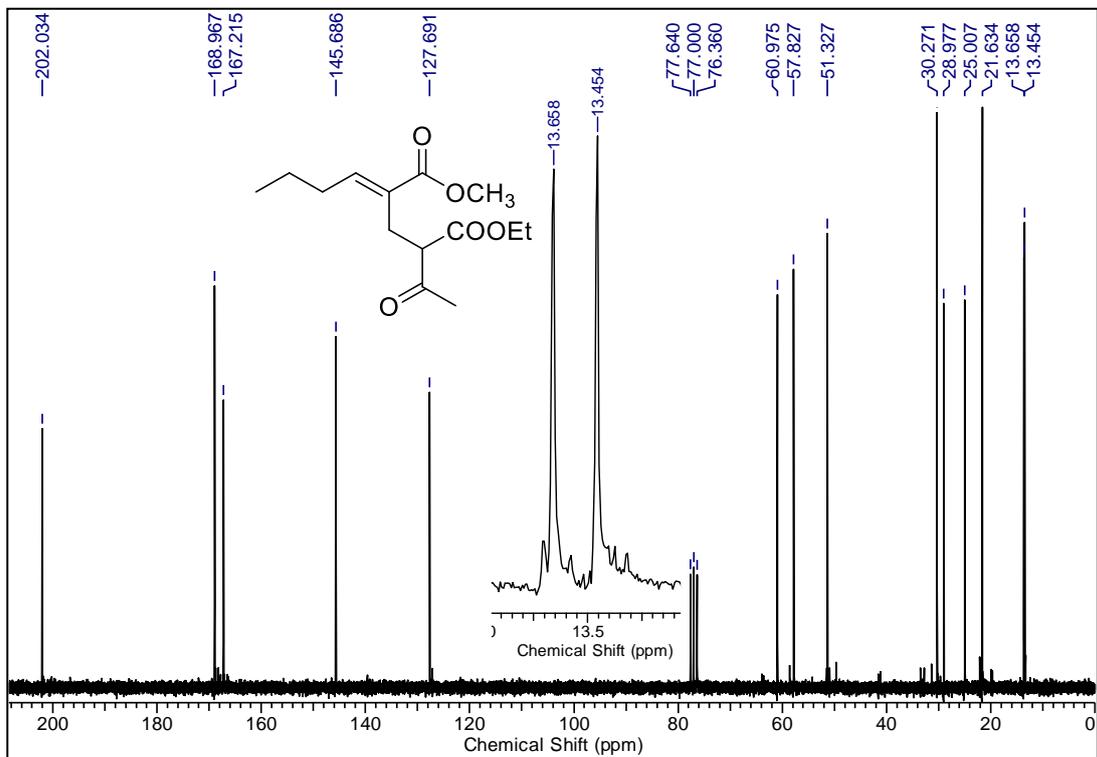


Figura 72: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **591**

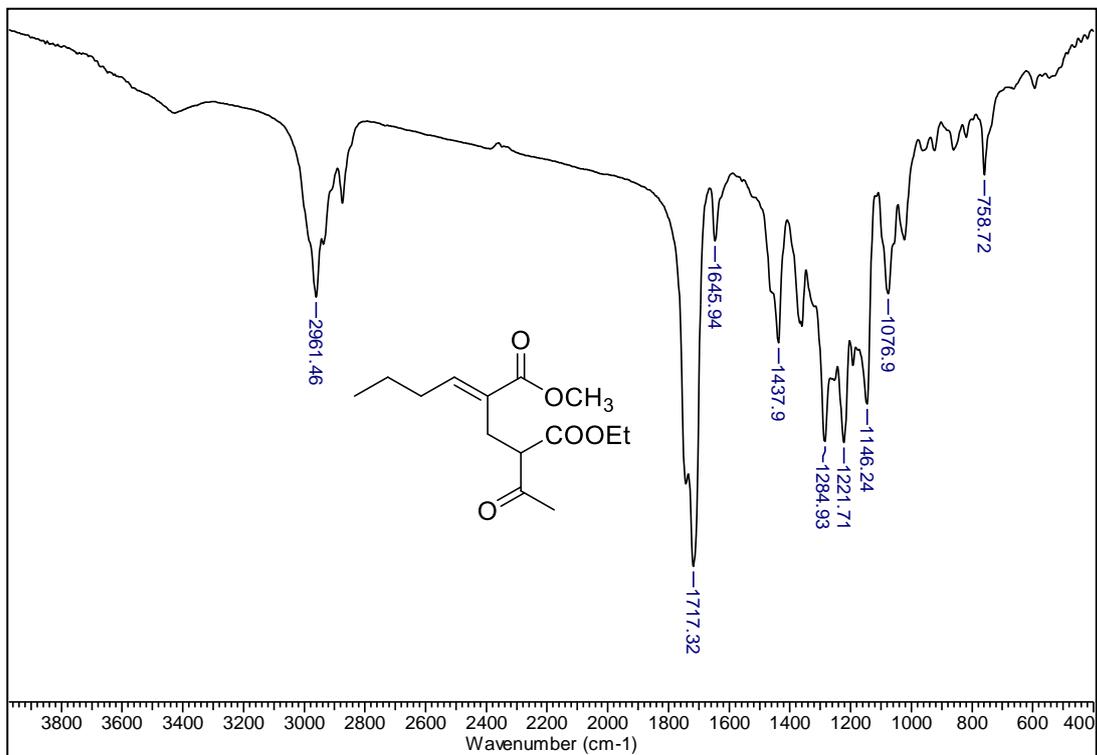


Figura 73: Espectro de IV (filme) do composto **591**

ANEXO D – ESPECTROS DOS CETOÁCIDOS

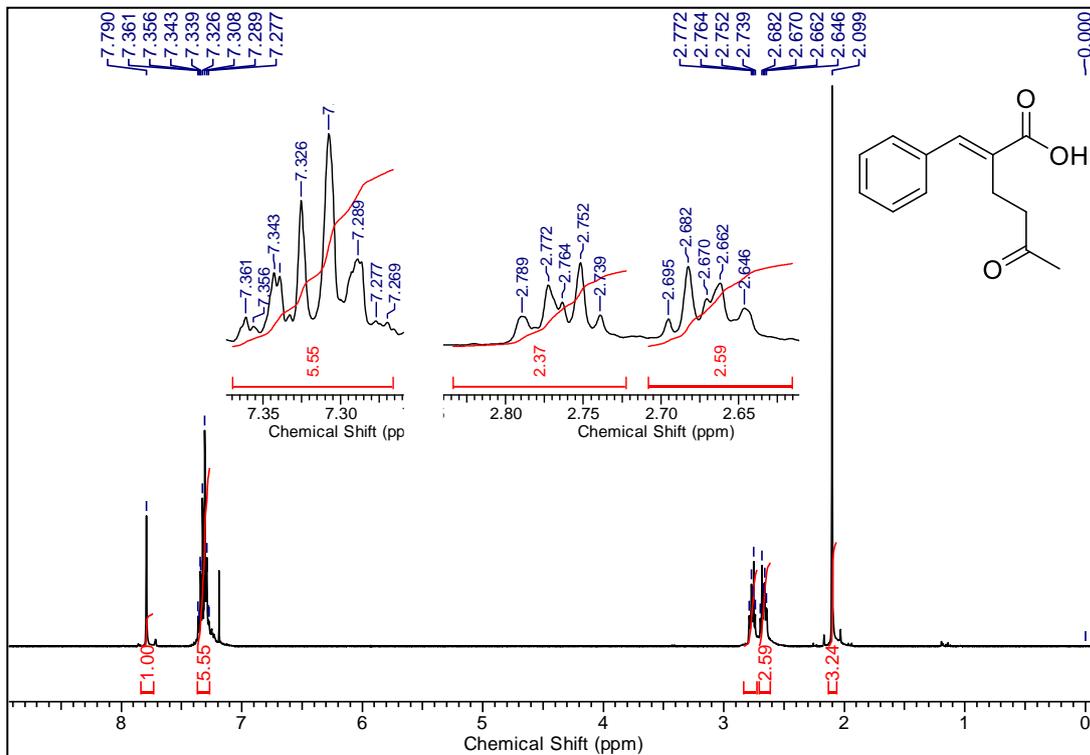


Figura 74: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **60a**

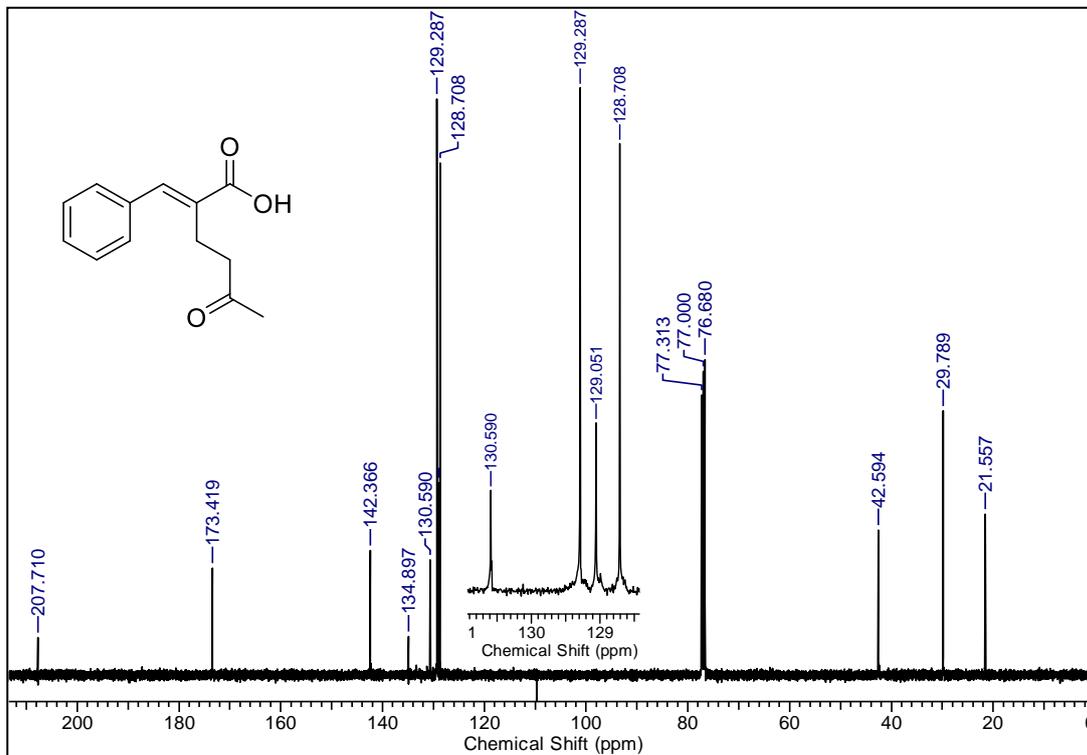


Figura 75: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **60a**

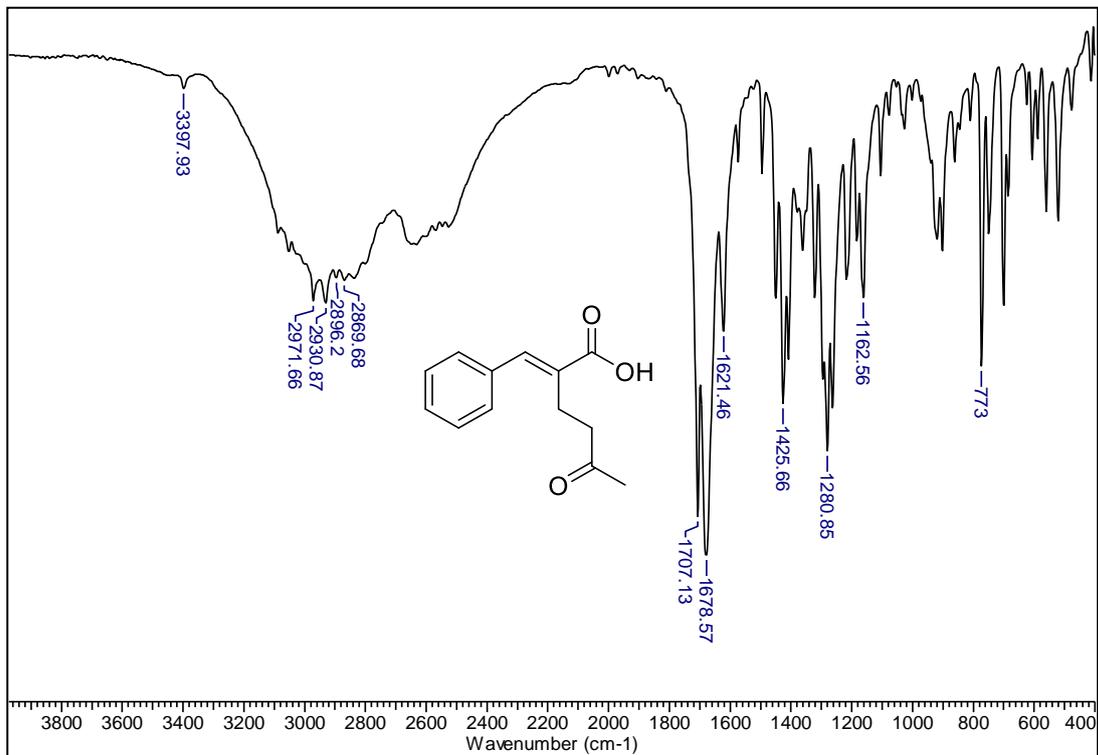


Figura 76: Espectro de IV (KBr) do composto **60a**

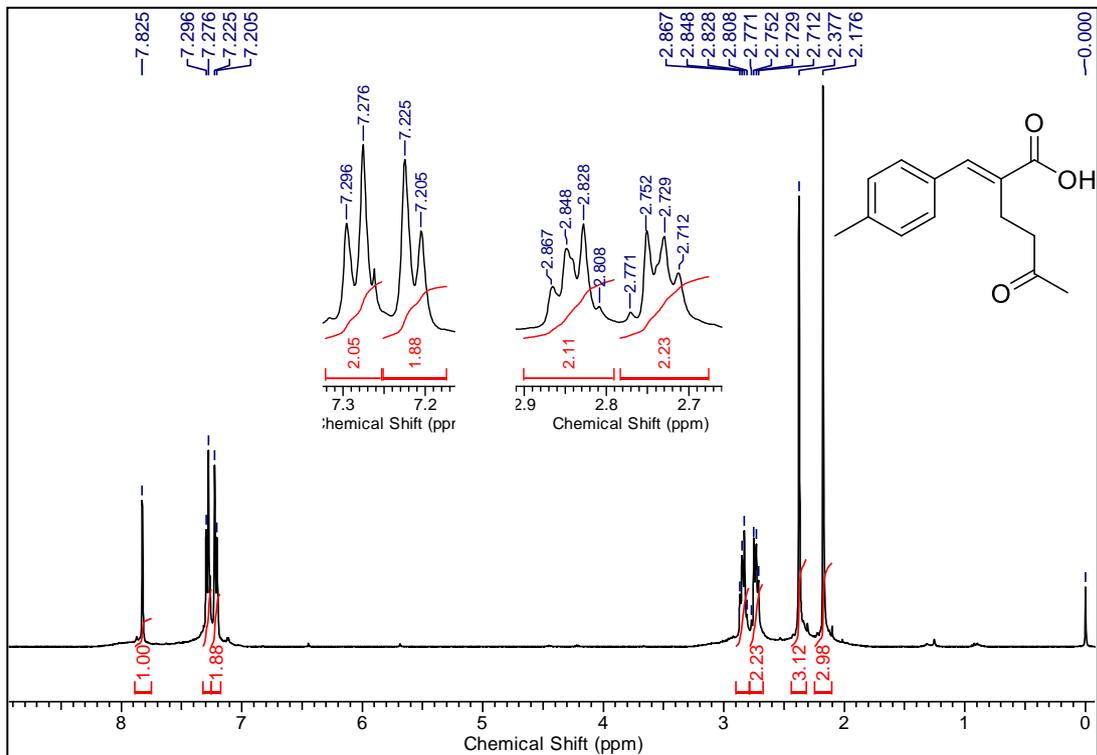


Figura 77: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **60b**

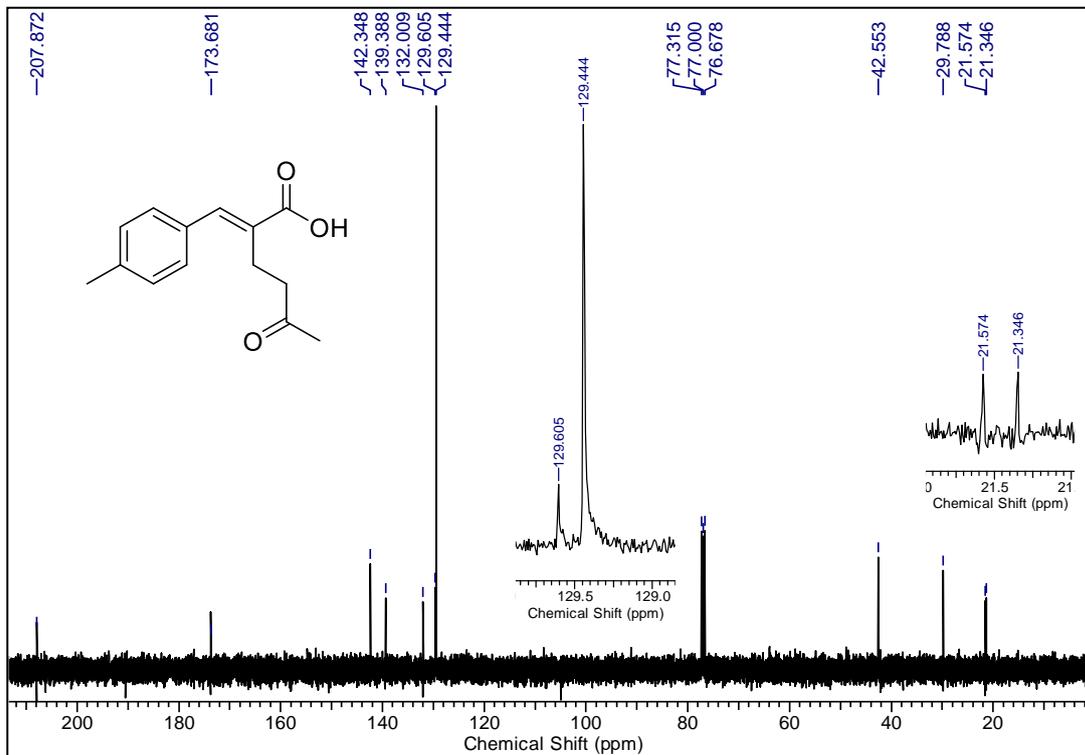


Figura 78: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **60b**

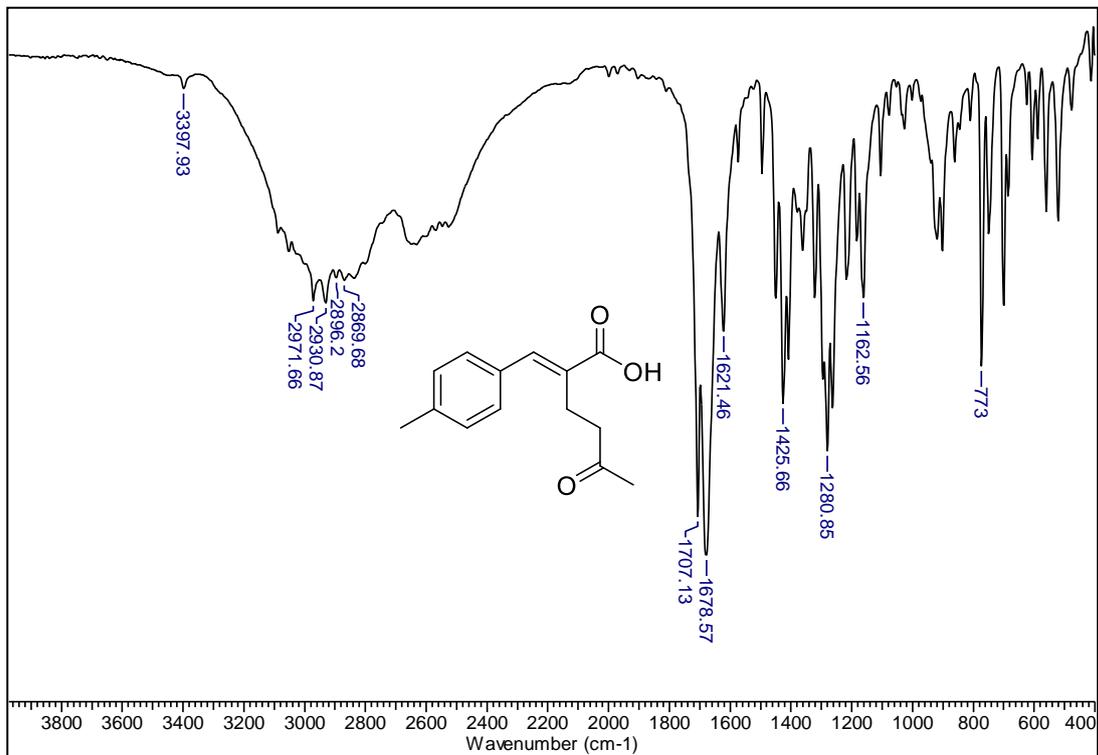


Figura 79: Espectro de IV (KBr) do composto **60b**

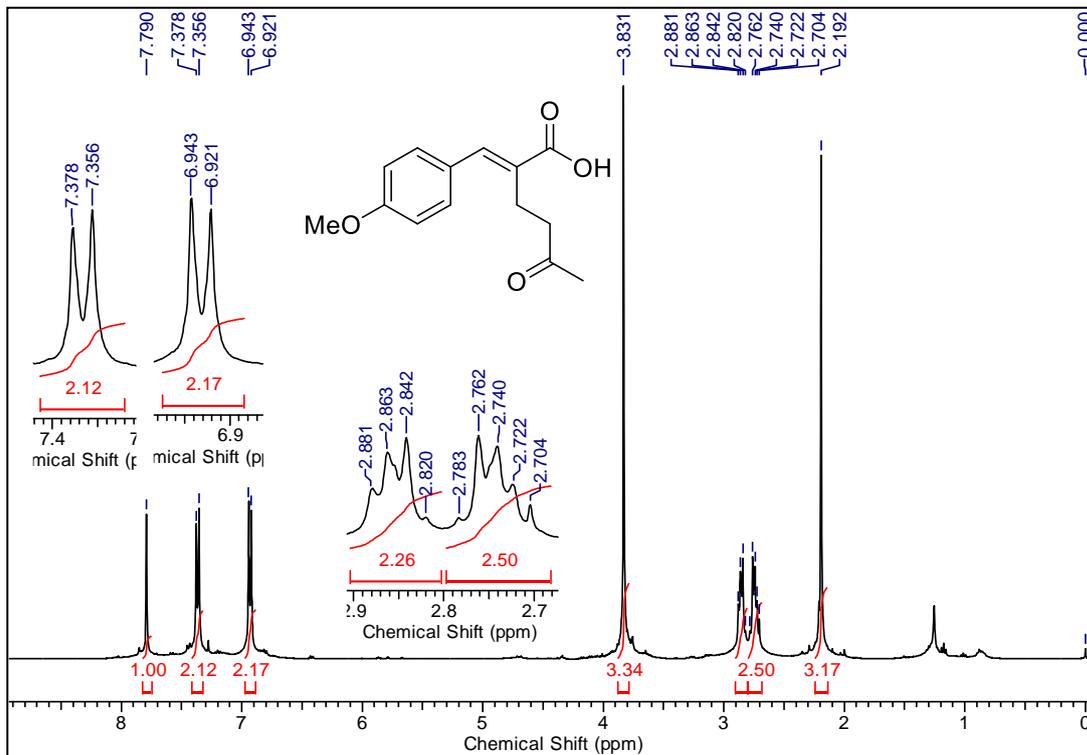


Figura 80: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **60d**

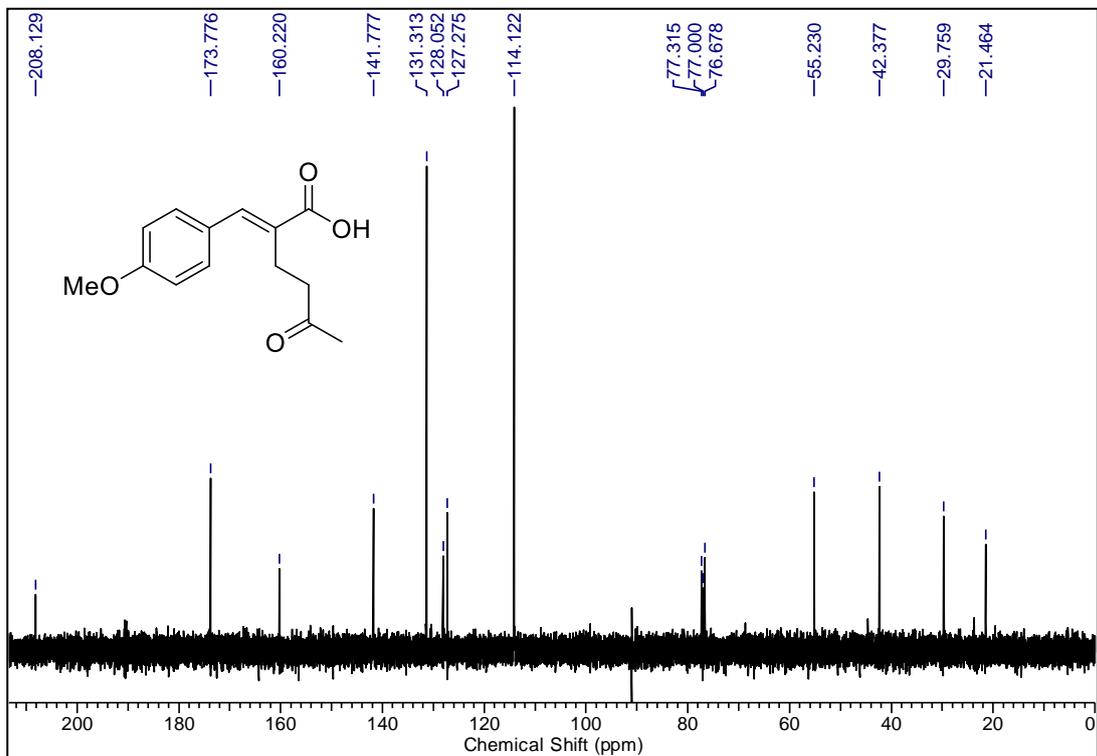


Figura 81: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **60d**

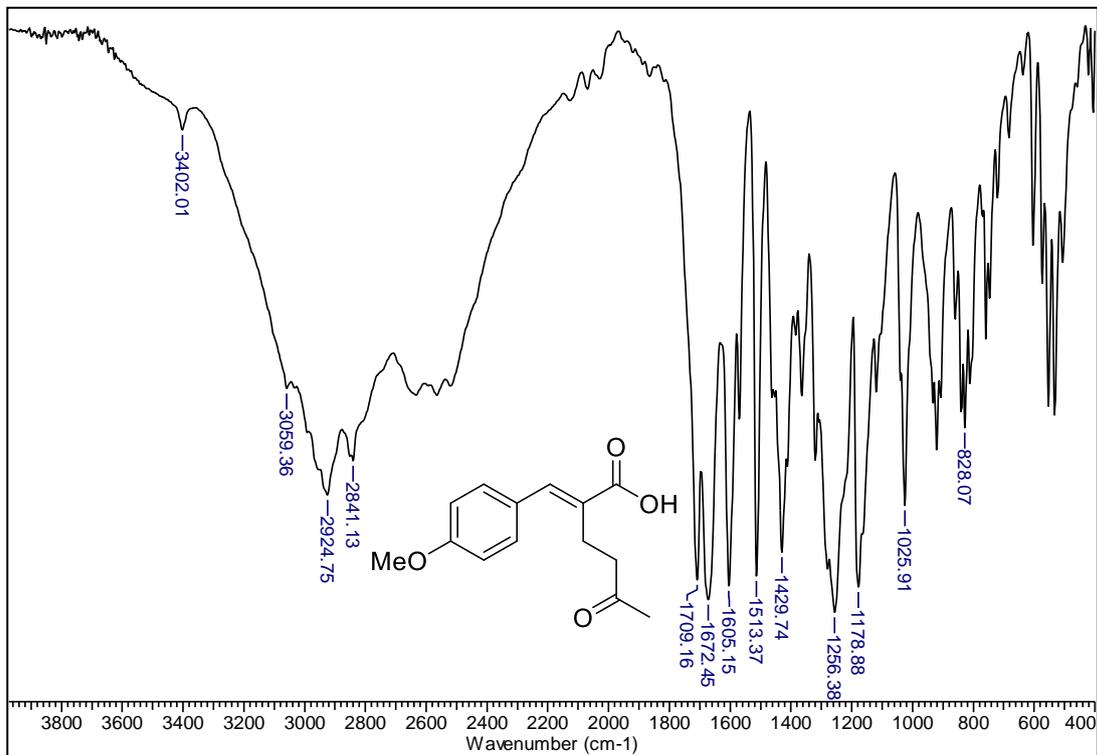


Figura 82: Espectro de IV (KBr) do composto **60d**

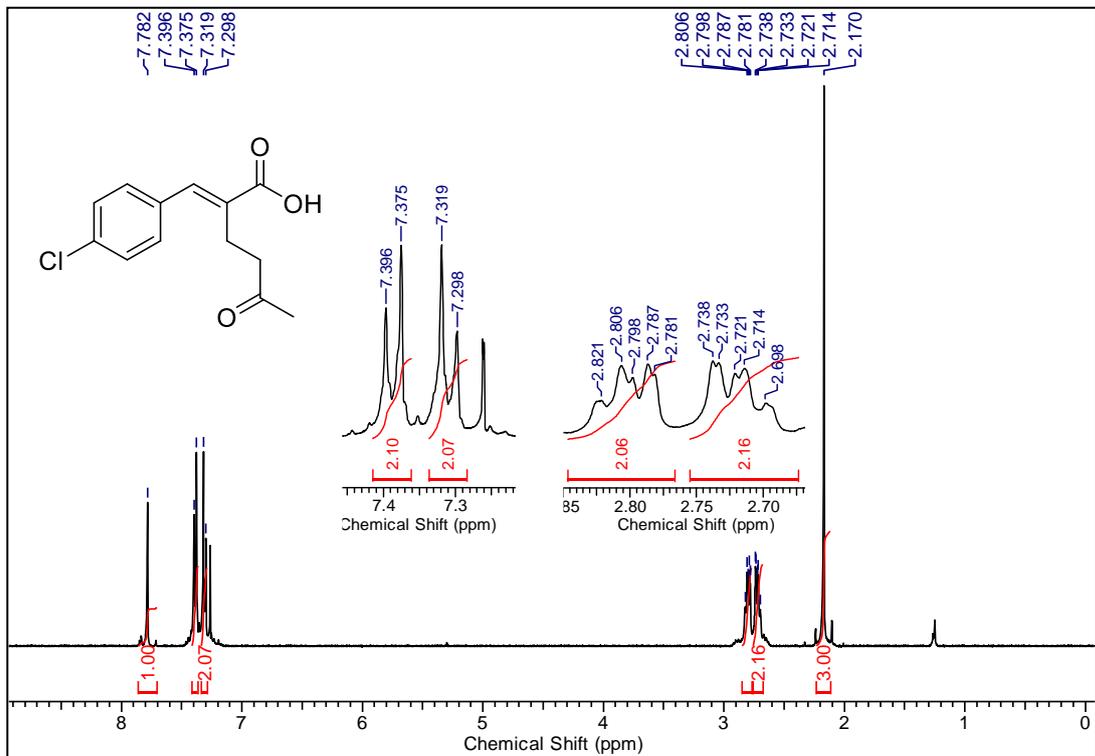


Figura 83: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **60i**

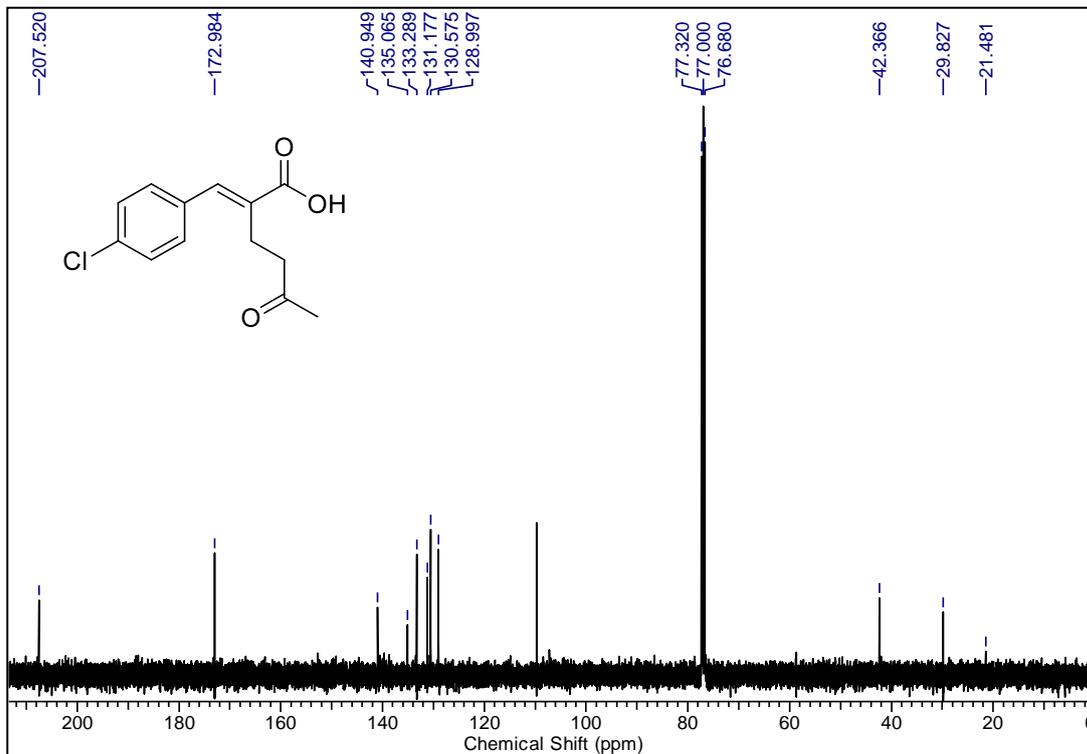


Figura 84: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **60i**

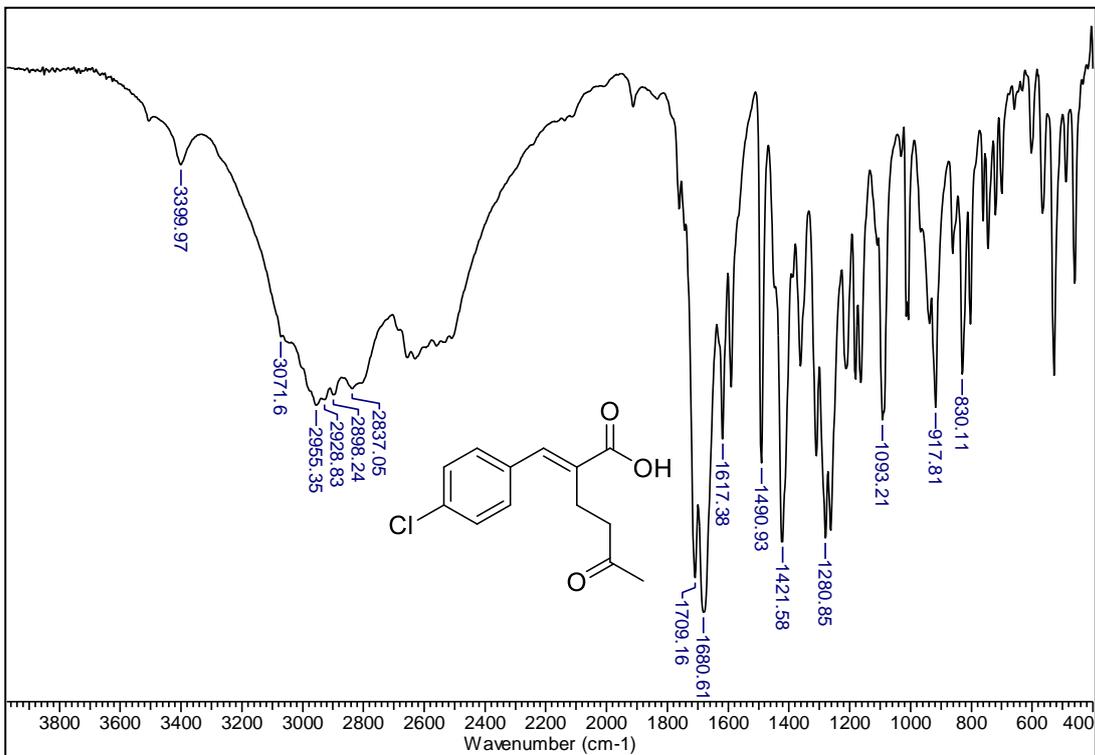


Figura 85: Espectro de IV (KBr) do composto **60i**

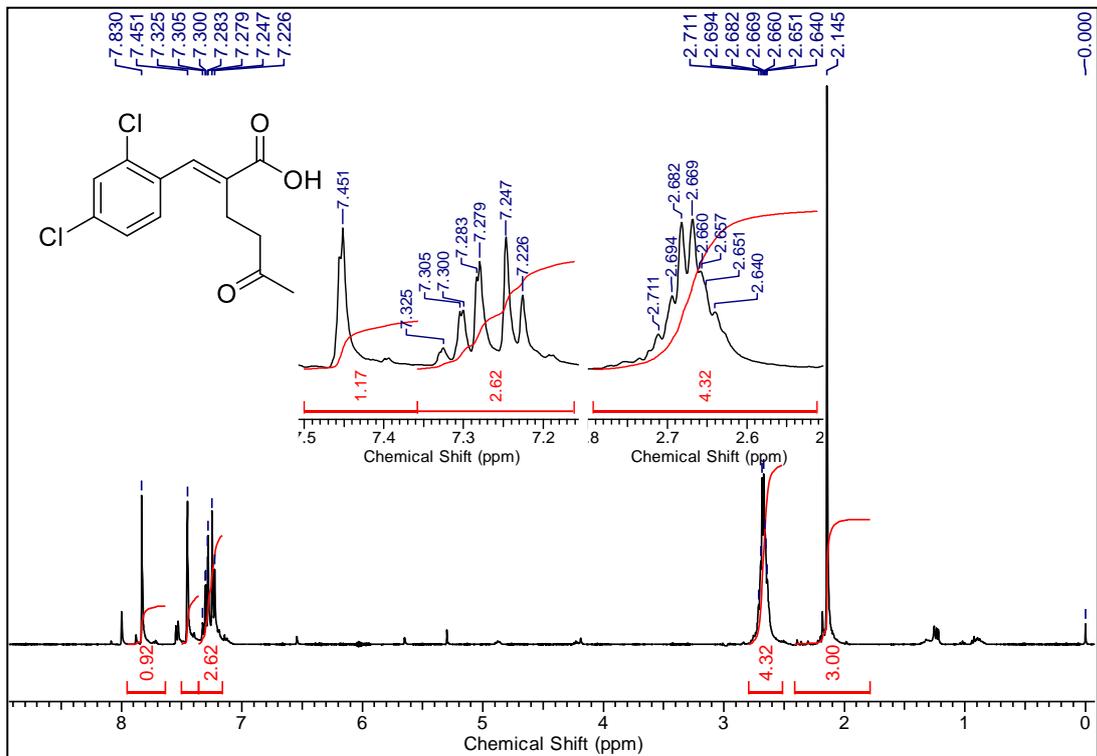


Figura 86: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **60j**

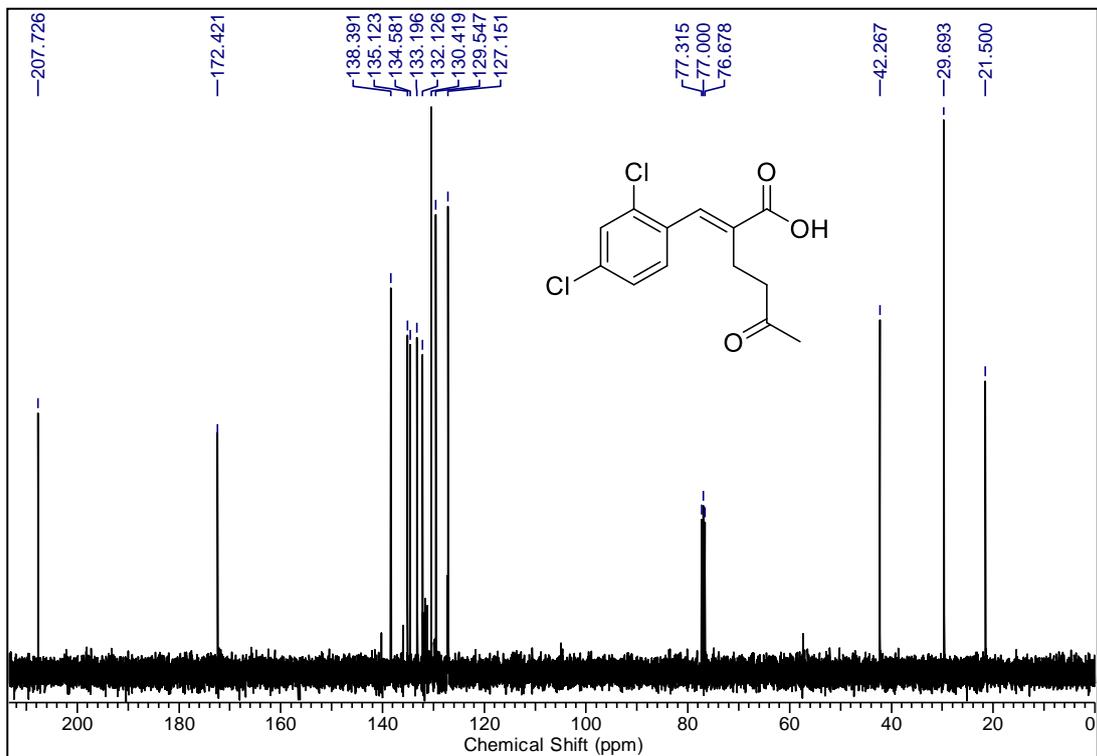


Figura 87: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **60j**

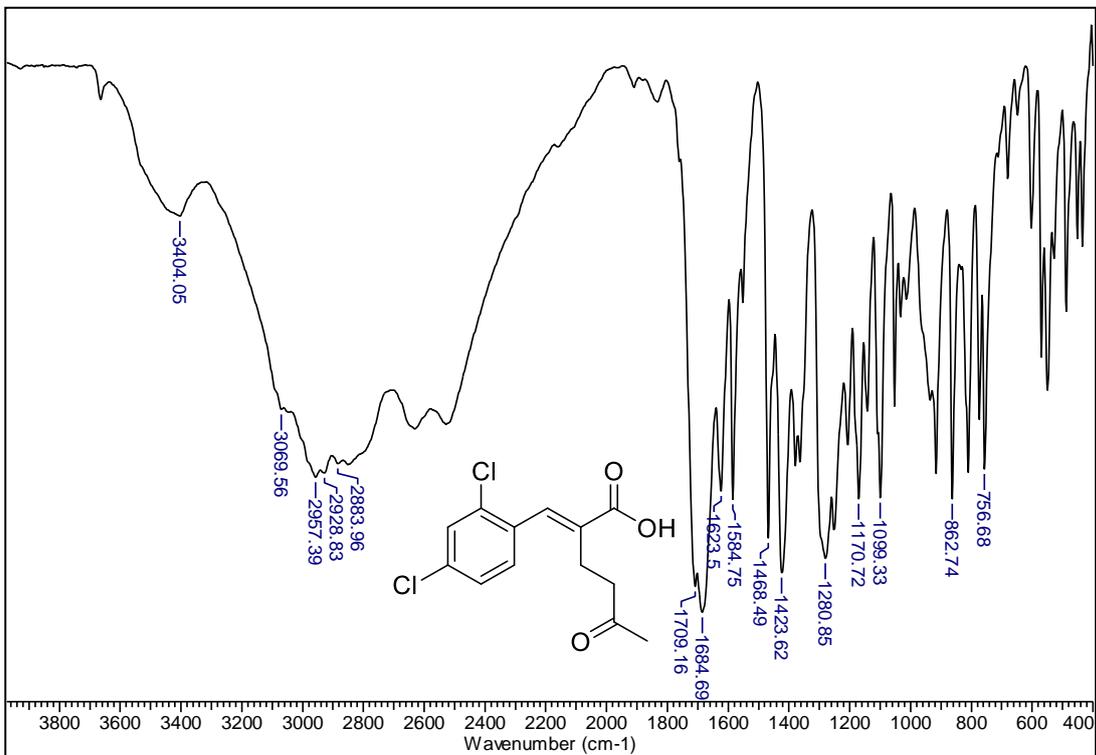


Figura 88: Espectro de IV (KBr) do composto **60j**

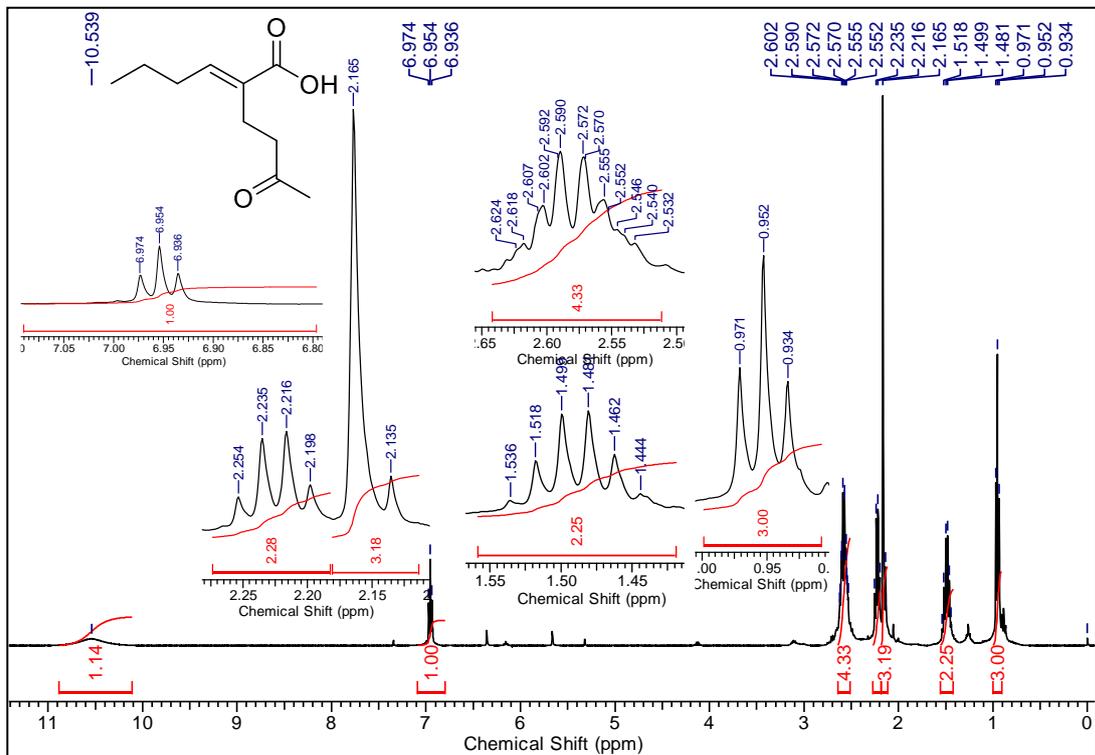


Figura 89: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **601**

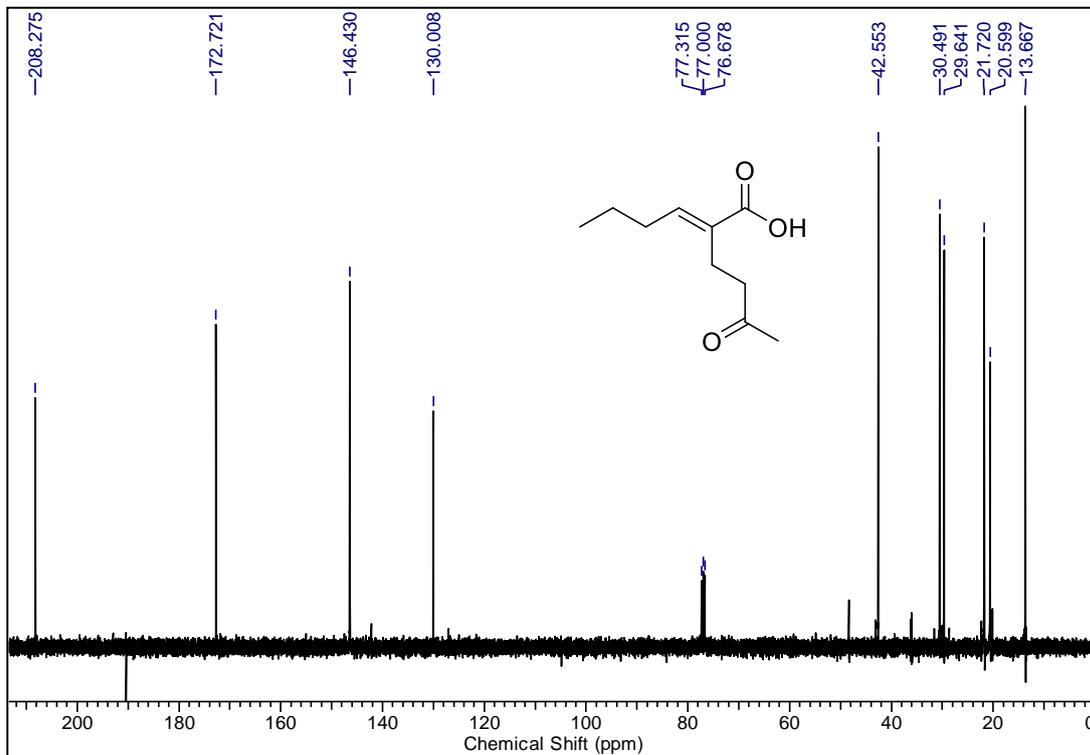


Figura 90: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **601**

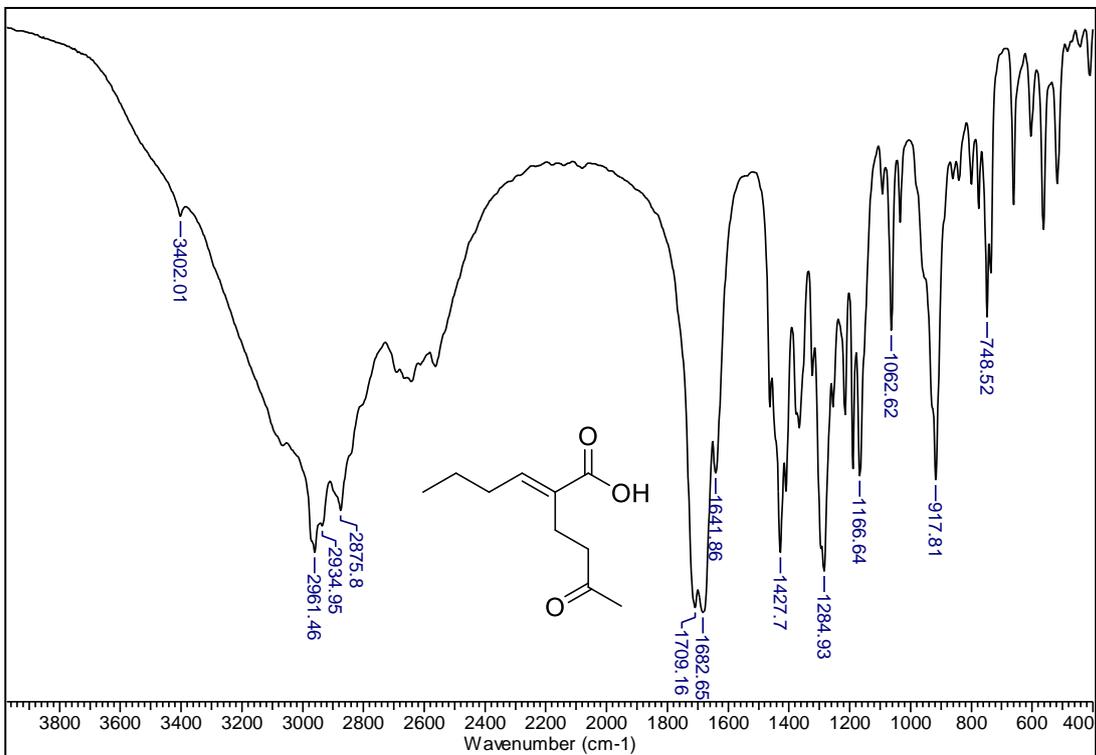


Figura 91: Espectro de IV (filme) do composto **601**

ANEXO E – ESPECTROS DAS δ -LACTONAS

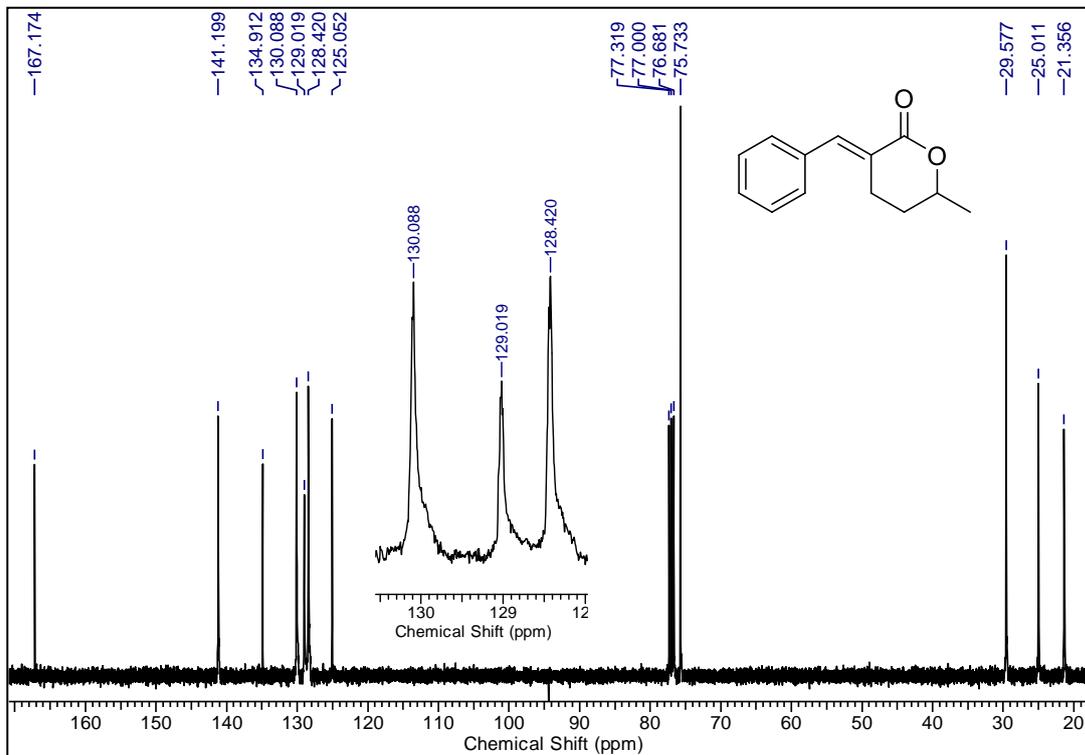


Figura 93: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **57a**

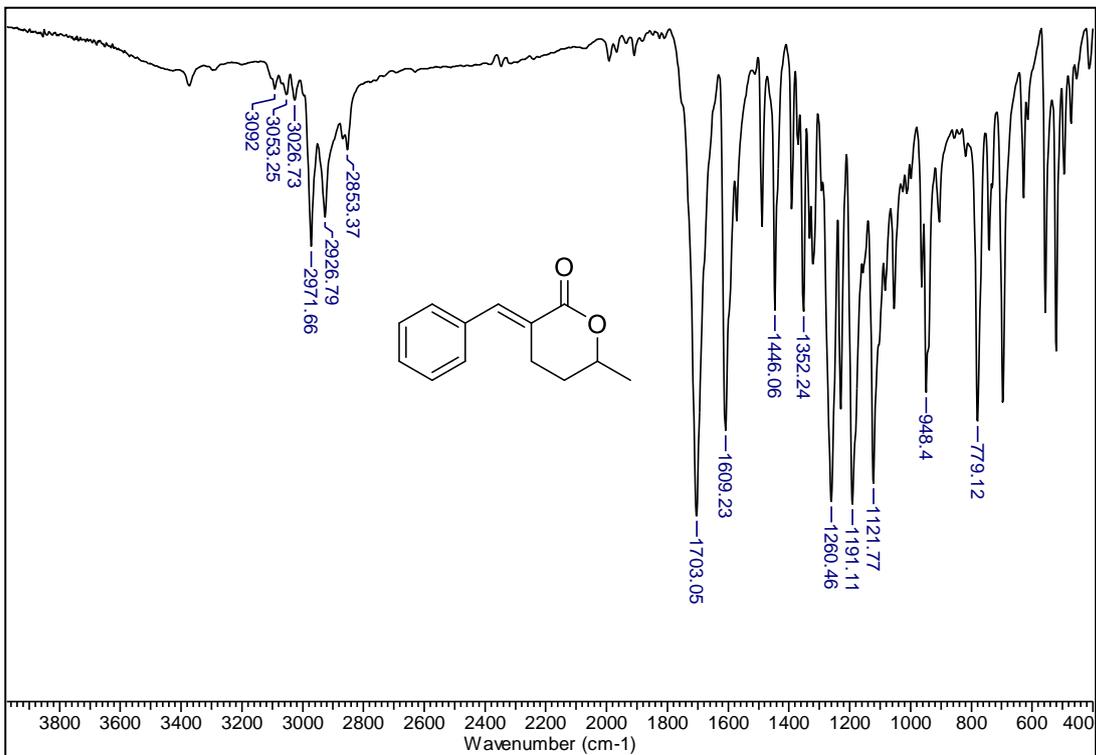


Figura 94: Espectro de IV (KBr) do composto **57a**

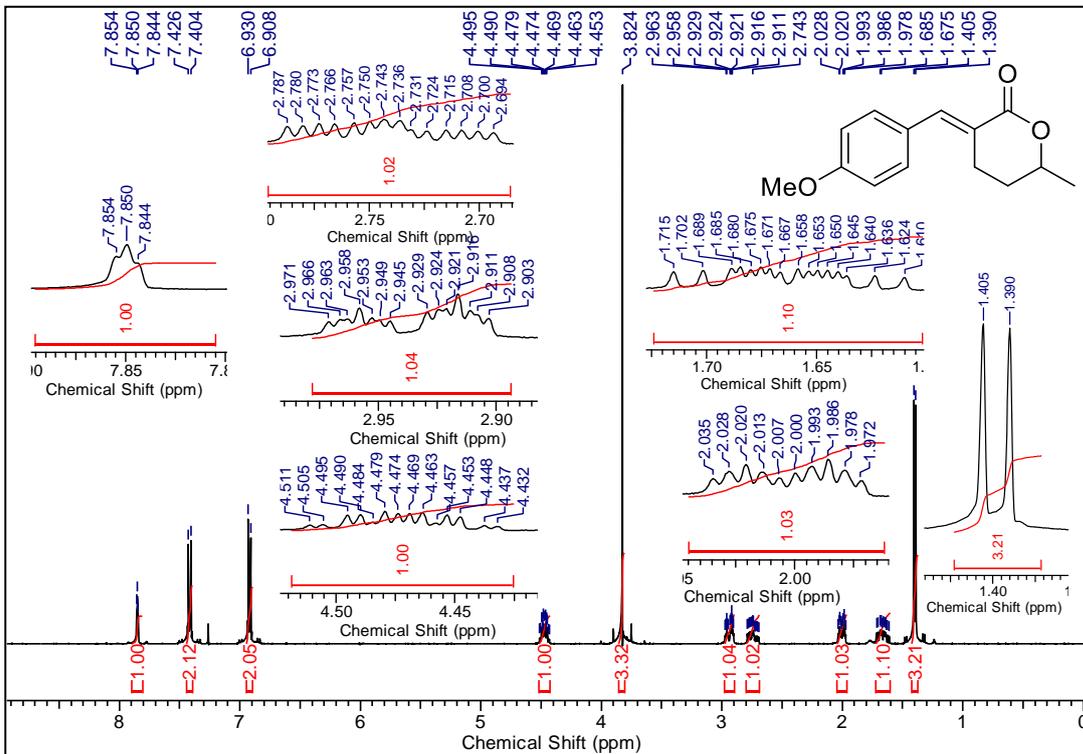


Figura 95: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **57d**

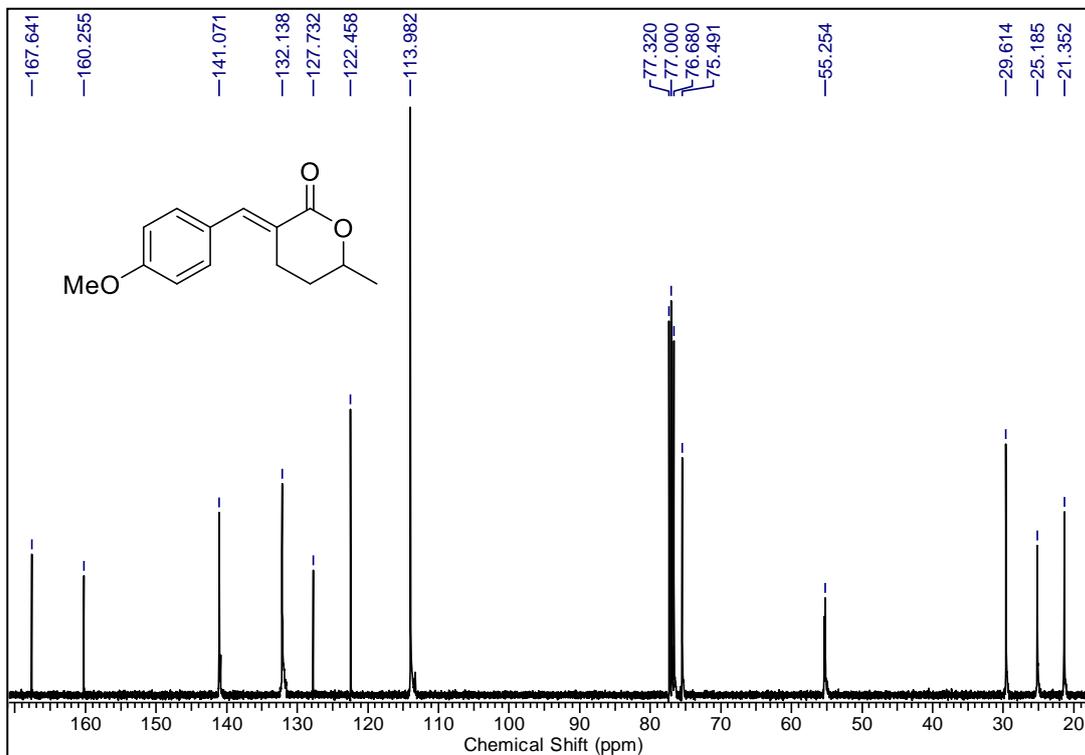


Figura 96: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **57d**

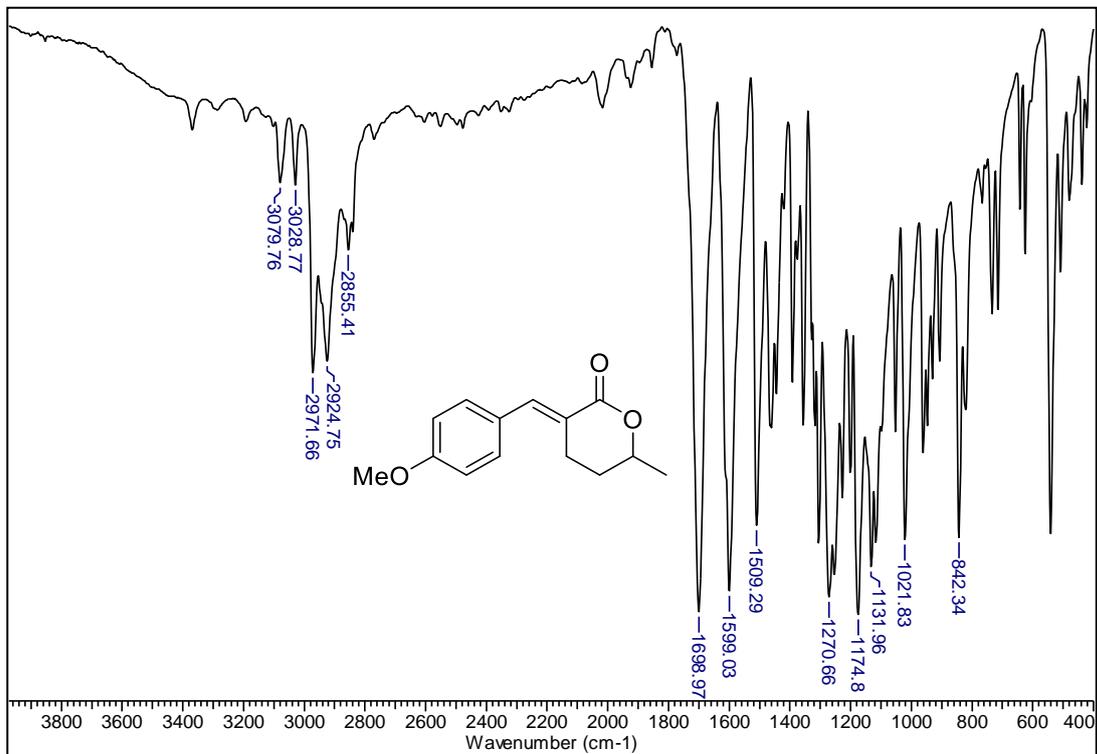


Figura 97: Espectro de IV (KBr) do composto **57d**

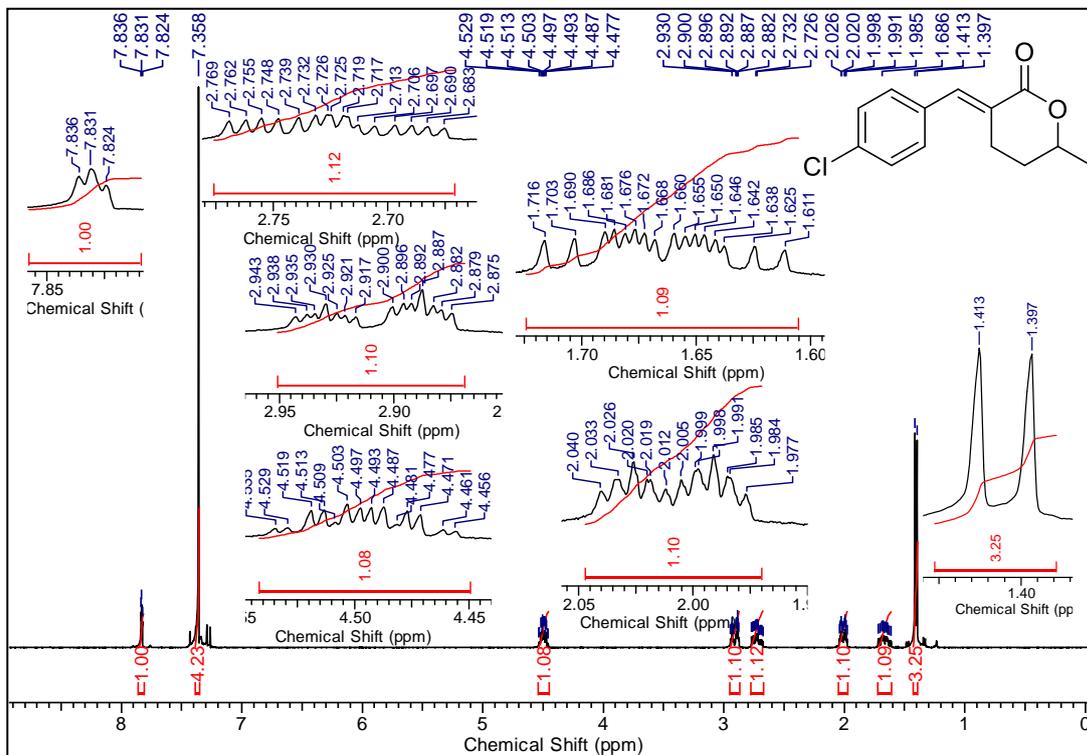


Figura 98: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 57i

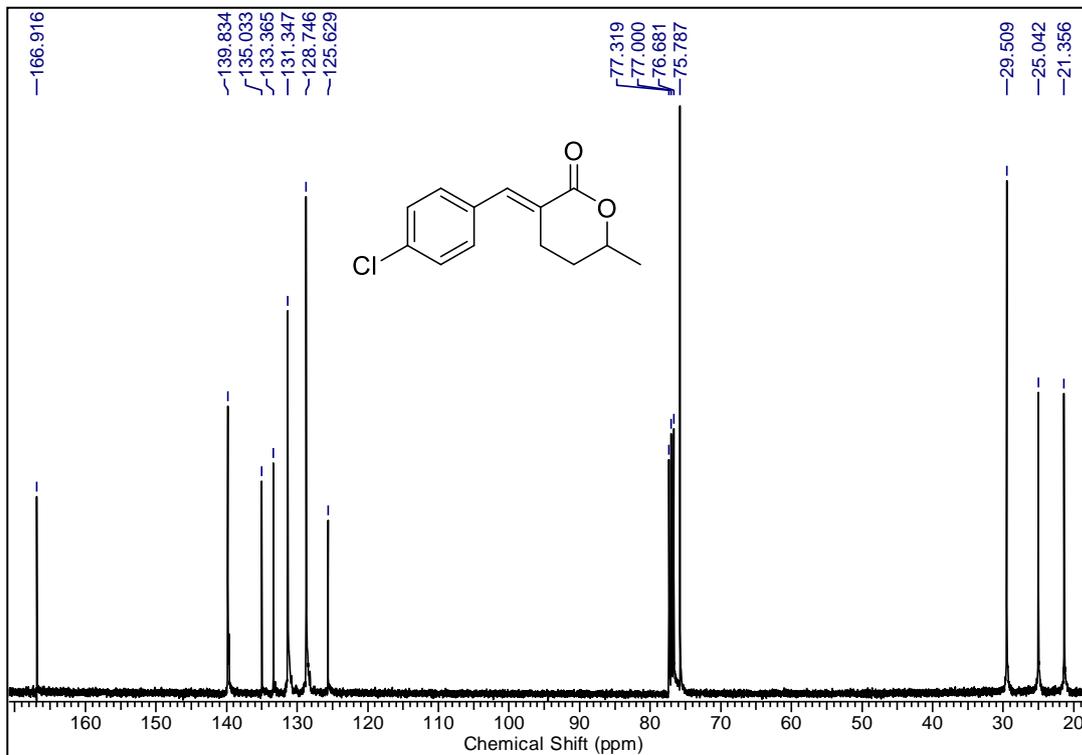


Figura 99: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **57i**

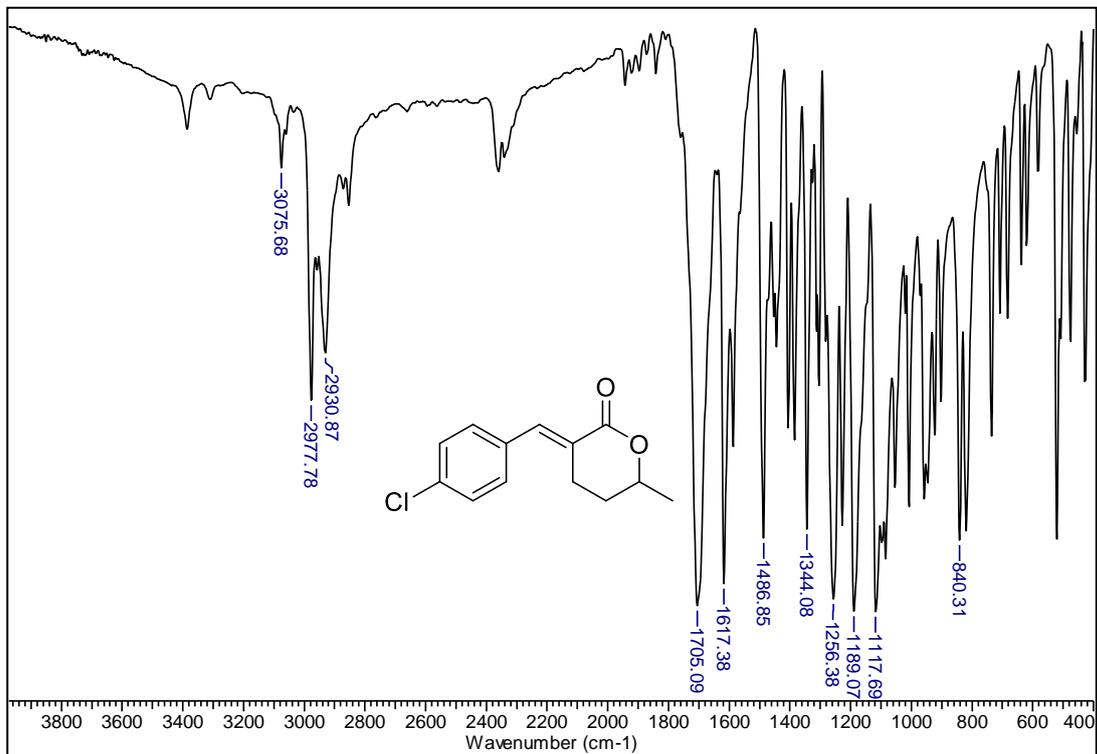


Figura 100: Espectro de IV (KBr) do composto 57i