

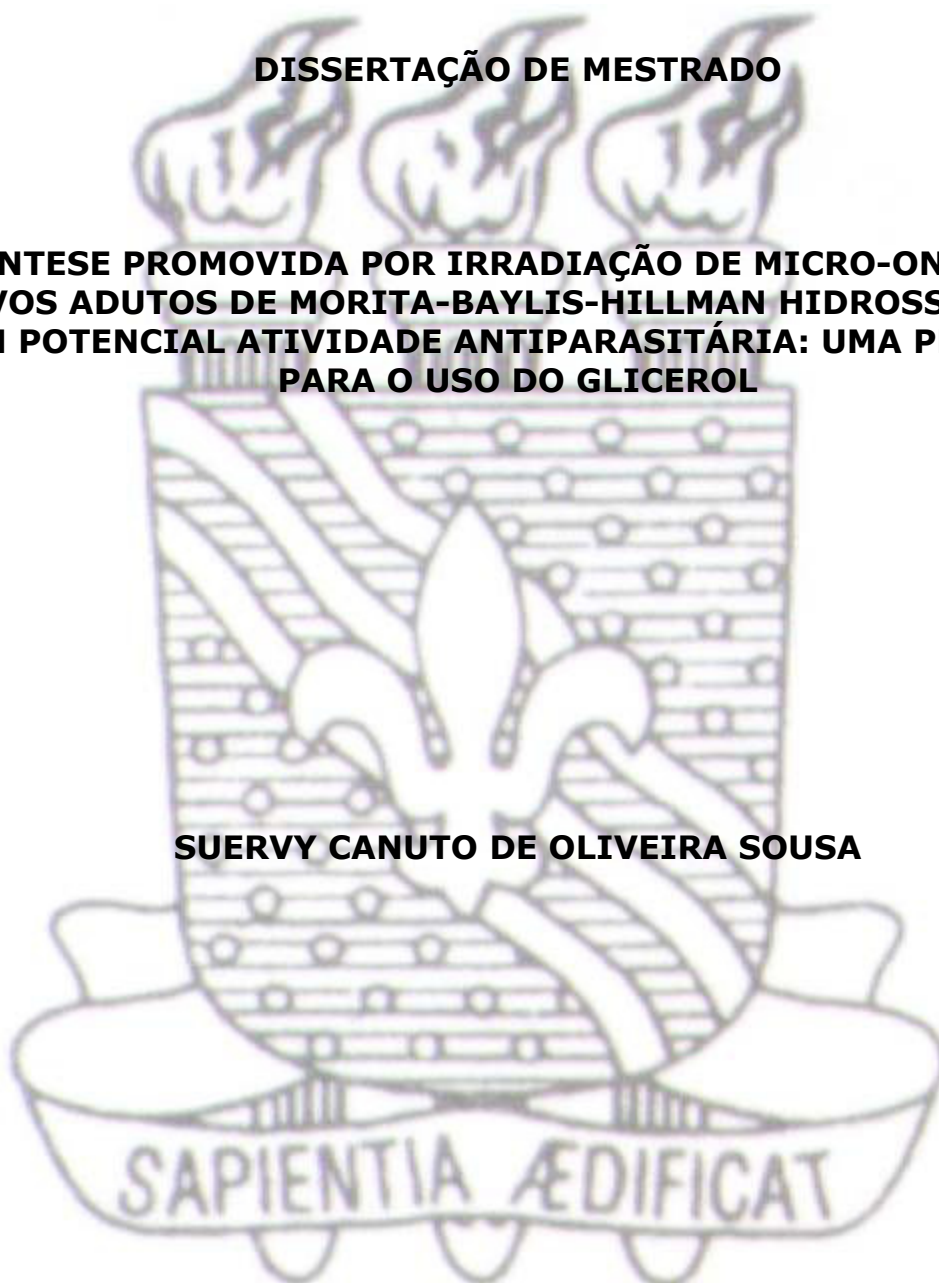


**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**SÍNTESE PROMOVIDA POR IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS DE  
NOVOS ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN HIDROSSOLÚVEIS  
COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA: UMA PROPOSTA  
PARA O USO DO GLICEROL**

**SUERVY CANUTO DE OLIVEIRA SOUSA**



**João Pessoa – PB - Brasil  
Março /2011**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**SÍNTESE PROMOVIDA POR IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS DE  
NOVOS ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN HIDROSSOLÚVEIS  
COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA: UMA PROPOSTA  
PARA O USO DO GLICEROL**

**Suervy Canuto de Oliveira Sousa\***

**Dissertação apresentada ao  
Centro de Ciências Exatas e da  
Natureza da Universidade  
Federal da Paraíba como  
requisito para a obtenção do  
título de Mestre em Química,  
área de concentração em  
Química Orgânica.**

**Orientador: Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos**

**\*Bolsista (CNPq)**

**João Pessoa – PB - Brasil  
Março /2011**

S725s *Sousa, Suervy Canuto de Oliveira.*

Síntese promovida por irradiação de micro-ondas de novos adutos de Morita-Baylis-Hillman hidrossolúveis com potencial atividade antiparasitária : um proposta para o uso do glicerol / Suervy Canuto de Oliveira Sousa. -- João Pessoa: [s.n.], 2011.

159f.

*Orientador: Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos.*

*Dissertação (Mestrado) – UFPB/CCEN.*

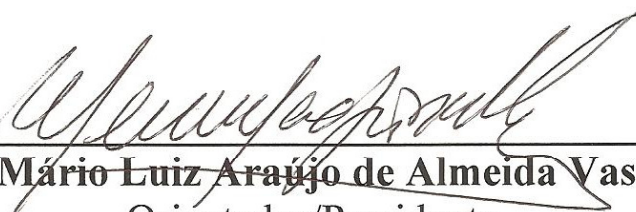
1. *Química orgânica.* 2. *Gliceroquímica.* 3. *Monoacilglicerol (MAG).* 4. *Irradiação de micro-ondas.* 5. *Química verde.*

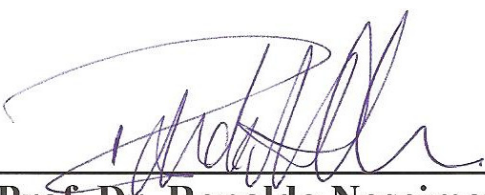
UFPB/BC

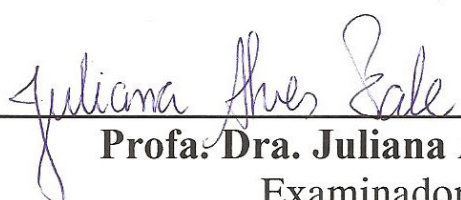
CDU: 547(043)

**Síntese Promovida por Irradiação de Micro-ondas de Novos Adutos de Morita-Baylis-Hillman Hidrossolúveis com Potencial Atividade Antiparasitária: Uma Proposta para Uso do Glicerol.**

Aprovada pela banca examinadora:

  
\_\_\_\_\_  
**Prof. Dr. Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos**  
Orientador/Presidente

  
\_\_\_\_\_  
**Prof. Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira**  
Examinador

  
\_\_\_\_\_  
**Profa. Dra. Juliana Alves Vale**  
Examinadora

Dedico este trabalho aos meus pais Sonaldo e Marli, ao meu irmão Sávio, a minha companheira Natália e a todos os amigos que me impulsionaram a atingir esta meta.

## **AGRADECIMENTOS**

É difícil colocar em palavras o verdadeiro reconhecimento por todos aqueles que ajudaram de alguma forma na conclusão desse trabalho. Mesmo assim, desejo registrar de forma singela os meus sinceros agradecimentos:

Primeiramente a Deus, por ter me dado a plena capacidade física e mental para desenvolver tal trabalho, pela vida que me foi dada e, nesta existência, ter a oportunidade de fazer grandes amigos que de alguma forma elevaram meus conhecimentos e me impulsionaram nos momentos que mais precisei.

Aos meus pais Sonaldo e Marli que, antes de tudo, me amaram, mas também me educaram de forma exemplar, apesar das dificuldades, e me orientaram com toda confiança e dedicação nos caminhos da vida.

Ao meu irmão Sávio por todo apoio dado, pelos bons momentos familiares, pelos diálogos de incentivo e pelo companheirismo digno de um irmão.

A minha tia Socorro pelo acolhimento fraternal, pelas ótimas conversas e conselhos que muitas vezes me deram ânimo e me ajudaram no curso de minhas atividades.

A minha tia Carmita pela oportunidade de estadia.

A minha grande companheira Natália pelos muitos momentos agradáveis (coisas de domingo à tarde), pelo crédito depositado na minha pessoa no decorrer do trabalho, pelo amor, carinho e compreensão que fizeram dela parte muito importante no cenário da minha vida.

Ao professor Mário Vasconcellos pela orientação, confiança que teve no meu trabalho, grande demonstração de amizade que nos fez passar ótimos momentos e pela prestatividade que teve diante das minhas limitações.

Aos companheiros de laboratório: Fábio, Priscilla, Cláudio Jr., Sarinha, Ticiano, Hermesson, Edilson, Saulo, Yen Paiva, Fernanda, Ramon, Wagner, Lucas (Ceará) e Renato (Uboy) pelos bons momentos,

pela ótima amizade conquistada e incentivos que me ajudaram em muitas etapas deste trabalho acadêmico.

Aos grandes amigos conquistados no decorrer da vida que me proporcionaram momentos inesquecíveis e que, com certeza, fazem parte dela.

Ao CNPq pela bolsa concedida.

A todos aqueles que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a realização deste trabalho.

Amai-vos e instruí-vos.  
(Jesus Cristo)



## RESUMO

**Título:** Síntese promovida por irradiação de micro-ondas de novos adutos de Morita-Baylis-Hillman hidrossolúveis com potencial atividade antiparasitária: uma proposta para o uso do glicerol.

Este trabalho foi realizado no intuito de desenvolver a síntese de novos adutos de Morita-Baylis-Hillman (AMBH) hidrossolúveis (**29-34**) com potenciais atividades antiparasitárias, usando o glicerol (**1**) como matéria-prima. Duas rotas sintéticas foram desenvolvidas conduzindo a doze AMBH inéditos (**23 - 34**), dos quais seis possuem as características hidrofílicas **29-34** (alvo principal do trabalho) e as outras seis mais hidrofóbicas **23 - 28** (como intermediários de síntese), sendo que estes intermediários são também importantes para estudos comparativos entre estrutura e atividades biológicas (SAR). Partindo do glicerol (**1**), sintetizamos o acrilato de 2,2-dimetil-1,3-dioxalila (**21**, 94%) e a partir deste, duas rotas sintéticas foram investigadas para os adutos-alvo **29-34**. Na rota 1, os adutos **29-34** foram produzidos em uma única etapa sintética (54 - 82%) a partir do acceptor de Michael acrilato de 2,3-dihidroxipropila **22**, que foi preparado em 100% de rendimento a partir de **21**. Na rota 2, os AMBH intermediários **23 - 28** foram preparados em 90 - 100% diretamente de **21** e estes adutos foram subseqüentemente transformados nos adutos **29-34** (70 - 90%). Na síntese do aduto **32** foi observado a formação do produto de adição de Michael **47** e da indolizina inédita **48** como co-produtos de síntese e caracterizados apenas por CGMS, durante a rota sintética 2. Todas as sínteses neste trabalho foram desenvolvidas em padrões convenientes a indústria. A ativação reacional por irradiação de microondas (MO) foi amplamente utilizada na maioria das etapas sintéticas deste trabalho, conduzindo aos altos rendimentos químicos e aos tempos reacionais reduzidos.

**Palavras-chave:** Adutos de Morita-Baylis-Hillman, Irradiação de Micro-ondas, Gliceroquímica, monoacilglicerol (MAG) e Química Verde.

## ABSTRACT

**TITLE:** Microwave-promoted synthesis of new water soluble Morita-Baylis-Hillman adducts with potential biological activity: a proposal for the use of glycerol.

This study was conducted in order to develop the synthesis of new Morita-Baylis-Hillman adducts of (MBHA) water soluble (**29-34**) with potential parasitic activity, using glycerol (**1**) as raw material. Two synthetic routes were carried out producing twelve new MBHA (**23 - 34**), six of which have hydrophilic characteristics **29-34** (main target of the work) and six more hydrophobic **23 - 28** (as synthesis intermediates), and these intermediaries are also important for comparative studies of structure and biological activity (SAR). Starting from glycerol (**1**), we synthesize the 2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl acrylates (**21**, 94%) and from this, two synthetic routes were investigated to produce the **29-34** adducts. On Route 1, the adducts **29-34** were produced in one-step (54 - 82%) from the Michael acceptor 2,3-dihydroxypropyl acrylate **22**, which was prepared in 100% yield from **21**. In route 2, MBHA intermediates **23 - 28** were prepared directly from **21** (90 - 100%) and these adducts were subsequently processed in adducts **29-34** (70 - 90%). In the synthesis of adduct **32** was observed the formation of the Michael addition product **47** and Indolizines unprecedented **48** as co-products of synthesis and characterized only by CGMS during the synthetic route 2. All syntheses in this work were developed in industry standards convenient. The activation reaction by microwave irradiation (MW) was widely used in most steps of this synthetic work, leading to high chemical yields and reduced reaction times.

**Keywords:** Morita-Baylis-Hillman adducts, Microwave Irradiation, Glycerochemistry, Monoacylglycerols (MAG) and Green Chemistry.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.1</b> Fórmula estrutural do glicerol. ....	2
<b>Figura 1.2</b> Confôrmeros determinados por DFT (BEATRIZ <i>at. al.</i> , 2010). ....	3
<b>Figura 1.3</b> Principais aplicações industriais da glicerina. ....	3
<b>Figura 1.4</b> Número de publicações de 2000 a 2010 envolvendo o glicerol. ....	4
<b>Figura 1.5</b> Compostos que podem ser obtidos a partir do glicerol. Adaptação de (PAGLIARO e ROSSI, 2008; MOTA <i>et. al.</i> , 2009 e ZHOU e BELTRAMINI, 2008). ....	5
<b>Figura 1.6</b> Representação da membrana celular (bicamada lipídica). ....	9
<b>Figura 1.7</b> Número de publicações sobre a RMBH entre 1991 e 2010.....	13
<b>Figura 1.8</b> Espectro de massas ESI-MS da reação utilizada por Amarante e colaboradores (2009) sem a presença de solvente. ....	16
<b>Figura 1.9</b> Espectro de massas ESI-MS(/MS) da reação utilizada por Amarante e colaboradores (2009) na presença de $\beta$ -naftol. ....	17
<b>Figura 1.10</b> Espectro de massas ESI-MS(/MS) da reação utilizada por Amarante e colaboradores (2009) na presença de metanol. ....	17
<b>Figura 1.11</b> Barreiras energéticas calculadas por Cantillo e Kappe (2010) em diferentes condições da etapa de transferência de prótons. ....	19
<b>Figura 1.12</b> Adutos mais ativos bioavaliados por Kundu e colaboradores (1999) frente a <i>P. Falciparum</i> . ....	20
<b>Figura 1.13</b> AMBH sintetizados por Narender e colaboradores (2005) com atividade antimalárica. ....	20
<b>Figura 1.14</b> AMBH sintetizados por Vasconcellos e colaboradores (2006) com atividade moluscida contra <i>Biomphalaria Glabrata</i> . ....	21
<b>Figura 1.15</b> AMBH sintetizados por Vasconcellos e colaboradores (2007) com atividade contra <i>Leishmania Amazonensis</i> . ....	21

<b>Figura 1.16</b> Localização das micro-ondas no espectro eletromagnético. ....	23
<b>Figura 1.17</b> Representação das formas de aquecimento convencional e por micro-ondas (Adaptado de KAPPE, 2009, p. 19). ....	23
<b>Figura 1.18</b> Abaixamento da energia do estado de transição polar pelo campo de micro-ondas. ....	25
<b>Figura 2.1</b> Compostos a serem sintetizados como objetivo do trabalho. ....	29
<b>Figura 3.1</b> Comparação dos valores de Log de P calculados <i>in silico</i> dos adutos <b>29</b> – <b>34</b> comparados com os adutos <b>23</b> – <b>28</b> relatados por Vasconcellos e colaboradores (2010). ....	33
<b>Figura 3.2</b> Aldeídos aromáticos comerciais utilizados neste trabalho. ....	34
<b>Figura 4.1</b> Possível formação de produto de isomerização no $FR \approx 0,3$ na reação de formação do aduto <b>34</b> usando metanol. ....	47
<b>Figura 4.2</b> Variação da proporção de resina Amberlist 15 vista por CCDA. ....	48
<b>Figura 4.3</b> Formação de <b>34</b> a partir de <b>28</b> usando resina Amberlist 15, t-buOH, MO, 100°C. ....	49
<b>Figura 4.4</b> Cromatograma da mistura de produtos menos polares. ....	50
<b>Figura 4.5</b> Espectro de massas evidenciando a presença do produto de isomerização ( <b>47</b> ) com t-buOH. ....	51
<b>Figura 4.6</b> Espectro de massas evidenciando a presença do derivado inédito da indolizina ( <b>48</b> ). ....	51
<b>Figura 4.7</b> Fragmentações da Indolizina. ....	52
<b>Figura 6.1</b> Representação do aparelho Dean-Stark. ....	61

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 4.1</b> Condições preliminares e resultados objetivando a preparação do MAG <b>22</b> , etapa iii do Esquema 4.2. ....	38
<b>Tabela 4.2</b> Condições e resultados otimizados da preparação do MAG <b>22</b> . ....	39
<b>Tabela 4.3</b> Resultados da síntese dos AMBH <b>29-34</b> a partir do MAG <b>22</b> . ....	41
<b>Tabela 4.4</b> Resultados da síntese dos AMBH <b>23 - 28</b> a partir do MAG <b>21</b> . ....	44
<b>Tabela 4.5</b> Resultados da síntese dos adutos <b>29 - 34</b> a partir dos respectivos adutos intermediários <b>23 - 28</b> . ....	46
<b>Tabela 4.6</b> Dados referentes às metodologias aplicadas na obtenção dos adutos <b>29 - 34</b> a partir do acrilato <b>21</b> . ....	55

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.1</b> Formação de Biodiesel e glicerol a partir da transesterificação de óleo vegetal. ....	6
<b>Esquema 1.2</b> Esquema geral para a RMBH. ....	11
<b>Esquema 1.3</b> Mecanismo geral proposto por Hoffmann e Rabe em 1983. ....	13
<b>Esquema 1.4</b> Ciclo catalítico proposto por Hoffmann/Hill e Isaacs para a RMBH. ....	14
<b>Esquema 1.5</b> Mecanismo proposto por McQuade mostrando a influência de um segundo equivalente de aldeído na formação do hemiacetal e do estado de transição (ET). ....	14
<b>Esquema 1.6</b> Proposta apresentada por Aggarwal e colaboradores (2007) mostrando a atuação do metanol como carreador de prótons. ....	15
<b>Esquema 3.1</b> Estratégia apresentada neste trabalho. Glicerol ( <b>1</b> ); <b>29</b> , <b>35</b> : X=Y=Z=C-H, W= <i>o</i> -nitro; <b>30</b> , <b>36</b> : X=Y=Z=C-H, W= <i>m</i> -nitro; <b>31</b> , <b>37</b> : X=Y=Z=C-H, W= <i>p</i> -nitro; <b>32</b> , <b>38</b> : X=N, Y=Z=C-H, W=H; <b>33</b> , <b>39</b> : Y=N, X=Z=H, W=H; <b>34</b> , <b>40</b> : Z=N, X=Y=C-H, W=H. ....	32
<b>Esquema 3.2</b> Retro-análise da rotas sintéticas realizadas neste trabalho. <b>29</b> , <b>23</b> : X=Y=Z=C-H, W= <i>o</i> -nitro; <b>30</b> , <b>24</b> : X=Y=Z=C-H, W= <i>m</i> -nitro; <b>31</b> , <b>25</b> : X=Y=Z=C-H, W= <i>p</i> -nitro; <b>32</b> , <b>26</b> : X=N, Y=Z=C-H, W=H; <b>33</b> , <b>27</b> : Y=N, X=Z=C-H, W=H; <b>34</b> , <b>28</b> : Z=N, X=Y=C-H, W=H. ....	34
<b>Esquema 4.1</b> Etapa i, ii de formação do acrilato <b>21</b> . ....	36
<b>Esquema 4.2</b> Rota sintética 1. <b>29</b> , <b>41</b> : X=Y=Z=C-H, W= <i>o</i> -nitro; <b>30</b> , <b>42</b> : X=Y=Z=C-H, W= <i>m</i> -nitro; <b>31</b> , <b>43</b> : X=Y=Z=C-H, W= <i>p</i> -nitro; <b>32</b> , <b>44</b> : X=N, Y=Z=C-H, W=H; <b>33</b> , <b>45</b> : Y=N, X=Z=C-H, W=H; <b>34</b> , <b>46</b> : Z=N, X=Y=C-H, W=H. ....	36
<b>Esquema 4.3</b> : <b>29</b> , <b>23</b> : X=Y=Z=C-H, W= <i>o</i> -nitro; <b>30</b> , <b>24</b> : X=Y=Z=C-H, W= <i>m</i> -nitro; <b>31</b> , <b>25</b> : X=Y=Z=C-H, W= <i>p</i> -nitro; <b>32</b> , <b>26</b> : X=N, Y=Z=C-H, W=H; <b>33</b> , <b>27</b> : Y=N, X=Z=C-H, W=H; <b>34</b> , <b>28</b> : Z=N, X=Y=C-H, W=H. ....	43
<b>Esquema 4.4</b> Ordem de formação do produto <b>34</b> e do possível produto da reação de Michael. ....	48
<b>Esquema 4.5</b> Algumas fragmentações do derivado da indolizina <b>48</b> . ....	52

<b>Esquema 4.6</b> Proposta mecanística da reação de formação de <b>48</b> . .....	53
<b>Esquema 4.7</b> Rotas sintéticas desenvolvidas neste trabalho para a obtenção dos AMBH <b>29</b> – <b>34</b> . .....	54

## LISTA DE ESPECTROS

<b>Espectro 1</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -ATP ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz) do Acrilato 2,2-dimetil-1,3-dioxalila ( <b>21</b> ). .....	83
<b>Espectro 2</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) do Acrilato 2,2-dimetil-1,3-dioxalila ( <b>21</b> ). .....	84
<b>Espectro 3</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do Acrilato 2,2-dimetil-1,3-dioxalila ( <b>21</b> ) na região de 5.7 a 6.5ppm. ....	85
<b>Espectro 4</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz) do Acrilato 2,3-dihidroxiopila ( <b>22</b> ). .....	86
<b>Espectro 5</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) do Acrilato 2,3-dihidroxiopila ( <b>22</b> ). .....	87
<b>Espectro 6</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do Acrilato 2,3-dihidroxiopila ( <b>22</b> ) na região de 5.8 a 6.6ppm. ....	87
<b>Espectro 7</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz) do aduto ( <b>23</b> ). .....	88
<b>Espectro 8</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) do aduto ( <b>35</b> ). .....	89
<b>Espectro 9</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do aduto ( <b>23</b> ) na região de 5.5 a 8.0 ppm. ....	90
<b>Espectro 10</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do aduto ( <b>23</b> ) na região de 1.3 a 4.4 ppm. ....	90
<b>Espectro 11</b> Espectro de Infravermelho do aduto ( <b>23</b> ). .....	91
<b>Espectro 12</b> Espectro de massas de alta resolução do aduto ( <b>23</b> ). .....	91
<b>Espectro 13</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz) do aduto ( <b>24</b> ). .....	92
<b>Espectro 14</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) do aduto ( <b>24</b> ). .....	93
<b>Espectro 15</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do aduto ( <b>24</b> ) na região de 5.5 a 8.5 ppm. ....	93



<b>Espectro 16</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do aduto (24) na região de 1.0 a 4.5 ppm. ....	94
<b>Espectro 17</b> Espectro de Infravermelho do aduto (24). ....	94
<b>Espectro 18</b> Espectro de massas de alta resolução do aduto (24). ....	95
<b>Espectro 19</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz) do aduto (25). ....	96
<b>Espectro 20</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) do aduto (25). ....	97
<b>Espectro 21</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do aduto (25) na região de 5.5 a 8.5 ppm. ....	97
<b>Espectro 22</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do aduto (25) na região de 1.2 a 4.5 ppm. ....	98
<b>Espectro 23</b> Espectro de Infravermelho do aduto (25). ....	98
<b>Espectro 24</b> Espectro de massas de alta resolução do aduto (25). ....	99
<b>Espectro 25</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz) do aduto (26). ....	100
<b>Espectro 26</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) do aduto (26). ....	101
<b>Espectro 27</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do aduto (26) na região de 4.8 a 8.6 ppm. ....	101
<b>Espectro 28</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do aduto (26) na região de 1.1 a 4.4 ppm. ....	102
<b>Espectro 29</b> Espectro de Infravermelho do aduto (26). ....	102
<b>Espectro 30</b> Espectro de massas de alta resolução do aduto (26). ....	103
<b>Espectro 31</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz) do aduto (27). ....	104
<b>Espectro 32</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) do aduto (27). ....	105

<b>Espectro 33</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do aduto (27) na região de 4.8 a 8.5 ppm. ....	105
<b>Espectro 34</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do aduto (27) na região de 1.0 a 4.5 ppm. ....	106
<b>Espectro 35</b> Espectro de Infravermelho do aduto (27). ....	106
<b>Espectro 36</b> Espectro de massas de alta resolução do aduto (27). ....	107
<b>Espectro 37</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz) do aduto (28). ....	108
<b>Espectro 38</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) do aduto (28). ....	109
<b>Espectro 39</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do aduto (28) na região de 5.5 a 8.5 ppm. ....	109
<b>Espectro 40</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do aduto (28) na região de 1.0 a 4.5 ppm. ....	110
<b>Espectro 41</b> Espectro de Infravermelho do aduto (28). ....	110
<b>Espectro 42</b> Espectro de massas de alta resolução do aduto (28). ....	111
<b>Espectro 43</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ - DEPT 135 (MeOD, 75 MHz) do aduto (29). ....	112
<b>Espectro 44</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (MeOD, 300 MHz) do aduto (29). ....	113
<b>Espectro 45</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do aduto (29) na região de 5.5 a 8.5 ppm. ....	113
<b>Espectro 46</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do aduto (29) na região de 3.3 a 4.3 ppm. ....	114
<b>Espectro 47</b> Espectro de Infravermelho do aduto (29). ....	114
<b>Espectro 48</b> Espectro de massas de alta resolução do aduto (29). ....	115
<b>Espectro 49</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ - DEPT 135 (MeOD, 75 MHz) do aduto (30). ....	116

<b>Espectro 50</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (MeOD, 300 MHz) do aduto (30). .....	117
<b>Espectro 51</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do aduto (30) na região de 7.5 a 8.3 ppm. ....	117
<b>Espectro 52</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do aduto (30) na região de 5.6 a 6.5 ppm. ....	118
<b>Espectro 53</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do aduto (30) na região de 3.3 a 4.3 ppm. ....	118
<b>Espectro 54</b> Espectro de Infravermelho do aduto (30). ....	119
<b>Espectro 55</b> Espectro de massas de alta resolução do aduto (30). ....	119
<b>Espectro 56</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ - DEPT 135 (MeOD, 75 MHz) do aduto (31). ....	120
<b>Espectro 57</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (MeOD, 300 MHz) do aduto (31). ....	121
<b>Espectro 58</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do aduto (31) na região de 5.5 a 8.2 ppm. ....	121
<b>Espectro 59</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do aduto (31) na região de 3.2 a 4.3 ppm. ....	122
<b>Espectro 60</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do aduto (31) na região de 4.03 a 4.23 ppm. ....	122
<b>Espectro 61</b> Espectro de Infravermelho do aduto (31). ....	123
<b>Espectro 62</b> Espectro de massas de alta resolução do aduto (31). ....	123
<b>Espectro 63</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ - DEPT 135 (MeOD, 75 MHz) do aduto (32). ....	124
<b>Espectro 64</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (MeOD, 300 MHz) do aduto (32). ....	125
<b>Espectro 65</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do aduto (32) na região de 7.2 a 8.5 ppm. ....	125
<b>Espectro 66</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do aduto (32) na região de 3.3 a 4.3 ppm. ....	126

<b>Espectro 67</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do aduto ( <b>32</b> ) na região de 4.0 a 4.25 ppm. ....	126
<b>Espectro 68</b> Espectro de Infravermelho do aduto ( <b>32</b> ). ....	127
<b>Espectro 69</b> Espectro de massas de alta resolução do aduto ( <b>32</b> ). ....	127
<b>Espectro 70</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ - DEPT 135 (MeOD, 75 MHz) do aduto ( <b>33</b> ). ....	128
<b>Espectro 71</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (MeOD, 300 MHz) do aduto ( <b>33</b> ). ....	129
<b>Espectro 72</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do aduto ( <b>33</b> ) na região de 7.3 a 8.6 ppm. ....	129
<b>Espectro 73</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do aduto ( <b>33</b> ) na região de 3.3 a 4.2 ppm. ....	130
<b>Espectro 74</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do aduto ( <b>33</b> ) na região de 4.0 a 4.2 ppm. ....	130
<b>Espectro 75</b> Espectro de Infravermelho do aduto ( <b>33</b> ). ....	131
<b>Espectro 76</b> Espectro de massas de alta resolução do aduto ( <b>33</b> ). ....	131
<b>Espectro 77</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ - DEPT 135 (MeOD, 75 MHz) do aduto ( <b>34</b> ). ....	132
<b>Espectro 78</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (MeOD, 300 MHz) do aduto ( <b>34</b> ). ....	133
<b>Espectro 79</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do aduto ( <b>34</b> ) na região de 5.5 a 8.5 ppm. ....	133
<b>Espectro 80</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do aduto ( <b>34</b> ) na região de 3.3 a 4.3 ppm. ....	134
<b>Espectro 81</b> Espectro de Infravermelho do aduto ( <b>34</b> ). ....	134
<b>Espectro 82</b> Espectro de massas de alta resolução do aduto ( <b>34</b> ). ....	135

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

$\alpha$  - Alfa

**AMBH** - Adutos de Morita-Baylis-Hillman

$\beta$ - Beta

**BHT** – di-terc-butil metil fenol (do inglês Butylated hydroxytoluene)

**CCDA** - Cromatografia de Camada delgada Analítica

**CDCl<sub>3</sub>** – Clorofórmio deuterado

**CD<sub>3</sub>OD** – Metanol deuterado

**CNPq** - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

**CG-FID** – Cromatografia gasosa com detector de ionização em chama

**CG-MS** – Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas

$\delta$  - deslocamento químico

**d** – Duplete

**DABCO** – 1,4 - diazabicyclo [2.2.2]octano

**dd** - duplo duplete

**ddd** – duplo duplo duplete

**DFT** – Teoria do funcional da densidade

**DMF** – dimetilformamida

**DMSO** – dimetilsulfóxido

**dt** – duplete de tripletos

**ECV** – Etapa controladora da velocidade

**EIC** – Efeito Isotópico Cinético

**ESI-MS** - Espectrometria de massas com ionização electrospray

**ET** – Estado de Transição

**FR** – Fator de retenção

**GEA** – Grupos Elétron-atratores

**Hz** – Hertz

**IUPAC** - União internacional de química pura e aplicada (do inglês, International Union of Pure and Applied Chemistry)

**IV** – infravermelho

**J** – Constante de acoplamento

**m** – multiplete  
**MAG** – Monoacilglicerol  
**MO** – Micro-ondas  
**MeOH** – Metanol  
**MP2** – Møller-Plesset perturbation theory  
**m/z** – Relação massa carga  
**P** - Coeficiente de partição  
**p** - Pressão  
**P&D** – Pesquisa e Desenvolvimento  
**PNPB** – Programa Nacional de Produção e Uso de Biodiesel  
**ppm** – partes por milhão  
**PPTS** – p-toluenossulfonato de piridinium  
**QSAR** – Quantitative structure-activity Relationship  
**RMBH** – Reação de Morita-Baylis-Hillman  
**RMN** – Ressonância Magnética Nuclear  
**s** – simpleto  
**SAR** - “Structure Activity Relationship” (Relação estrutura-atividade)  
**sex** - sexteto  
**sl** – Simpleto largo  
**t** – tripleto  
**t.a.** – temperatura ambiente  
**t-buOH** – t-butanol  
**td** – tripleto de dupletos  
**TEA** – trietilamina  
**THF** – Tetraidrofurano  
**TMS** – tetrametilsilano  
**TsOH** – ácido *p*-toluenosulfônico

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	2
1.1 Gliceroquímica: importância e utilização do glicerol na síntese orgânica .....	2
1.1.1 Disponibilidade do glicerol.....	6
1.1.2 Glicerol como fonte de hidrossolubilidade (Log P) .....	8
1.2 Reação de Morita-Baylis-Hillman .....	10
1.2.1 Aspectos mecanísticos.....	13
1.2.2 Atividade biológica dos AMBH.....	20
1.3 Micro-ondas: aspectos teóricos e seus efeitos .....	22
1.3.1 Aplicação em síntese orgânica .....	26
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	28
2.1 Objetivos gerais.....	28
2.2 Objetivos específicos .....	28
<b>3. ESTRATÉGIA</b> .....	31
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	36
4.1 Síntese do acrilato de 2,2-dimetil-1,3-dioxalila (21) a partir do glicerol .....	36
4.2 Síntese dos adutos (29 – 34) pela rota sintética 1 .....	37
4.2.1 Síntese do acrilato de 2,3-dihidroxi-propila (22) .....	37
4.2.2 Síntese dos AMBH (29–34) a partir do acrilato (22) .....	40
4.3 Síntese dos adutos (29 – 34) pela rota sintética 2 .....	43
4.3.1 Síntese dos AMBH intermediários (23 - 28).....	43
4.3.2 Síntese do AMBH (29–34) a partir dos respectivos adutos intermediários (23–28).....	45
4.4 Resultados gerais das rotas sintéticas 1 e 2.....	54
<b>5. CONCLUSÕES</b> .....	58

<b>6. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	60
6.1 Materiais .....	60
6.2 Síntese do solquetol .....	61
6.3 Síntese do acrilato de 2,2-dimetil-1,3-dioxalila (21) .....	62
6.3.1 Dados espectroscópicos do 2,2-dimetil-1,3-dioxalila (21).....	62
6.4 Síntese do acrilato de 2,3-dihidroxiopropila (22) .....	63
6.4.1 Dados espectroscópicos do acrilato de 2,3-dihidroxiopropila (22) .....	63
6.5 Procedimento geral para a síntese de 29 - 34 a partir do acrilato 22 .....	63
6.5.1 Dados espectroscópicos dos adutos 29 - 34 .....	64
6.6 Procedimento geral para a síntese dos AMBH intermediários 23 - 28 .....	65
6.6.1 Dados espectroscópicos dos adutos 23 - 28 .....	66
6.7 Procedimento geral para a síntese dos AMBH 29 - 34 a partir dos adutos 23 - 28.....	68
 <b>REFERÊNCIAS</b> .....	 70
 <b>ANEXO</b> .....	 81
ANEXO I - Apresentação de trabalho na 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. ....	81
ANEXO II - Espectros.....	83
Acrilato de 2,2-dimetil-1,3-dioxalila (21).....	83
Acrilato de 2,3-dihidroxiopropila (22) .....	86
Acrilato de (2,2-dimetil-1,3-dioximetileno)-2-[hidroxi(2-nitrofenil)] (23) .....	88
Acrilato de (2,2-dimetil-1,3-dioximetileno)-2-[hidroxi(3-nitrofenil)] (24) .....	92
Acrilato de (2,2-dimetil-1,3-dioximetileno)-2-[hidroxi(4-nitrofenil)] (25) .....	96



Acrilato de (2,2-dimetil-1,3-dioximetileno)-2-[hidroxi(2-piridinil)] (26)	100
Acrilato de (2,2-dimetil-1,3-dioximetileno)-2-[hidroxi(3-piridinil)] (27)	104
Acrilato de (2,2-dimetil-1,3-dioximetileno)-2-[hidroxi(4-piridinil)] (28)	108
Acrilato de [2-(hidroxi(2-nitrofenil)metil)]2,3-dihidroxiropila (29)	112
Acrilato de [2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)]2,3-dihidroxiropila (30)	116
Acrilato de [2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)]2,3-dihidroxiropila (31)	120
Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-2-il)metil)]2,3-dihidroxiropila (32)	124
Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-3-il)metil)]2,3-dihidroxiropila (33)	128
Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-4-il)metil)]2,3-dihidroxiropila (34)	132

*Capítulo 1:*

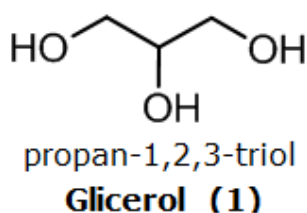
*Introdução*

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Gliceroquímica: importância e utilização do glicerol na síntese orgânica

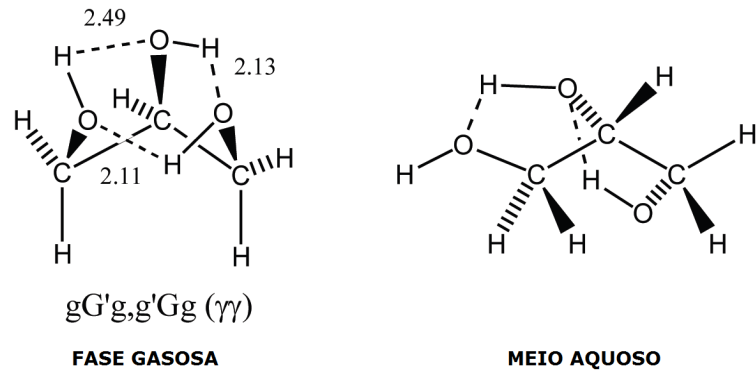
Identificado pela primeira vez em 1779 pelo químico sueco Carl W. Scheele através de uma mistura de azeite de oliva e litargírio (PbO) sob aquecimento o propan-1,2,3-triol ou glicerol (palavra derivada do grego, *glykos* "doce") como é mais conhecido ou ainda glicerina (termo utilizado para compostos purificados contendo pelo menos 95% de glicerol) é considerado nos dias de hoje uma das substâncias mais versáteis conhecidas pelo homem (PAGLIARO e ROSSI, 2008, p.1).

O glicerol é um líquido adocicado, viscoso, incolor e inodoro que possui três hidroxilas alcoólicas o que faz dele um composto altamente hidrofílico sendo assim solúvel em água e álcool em qualquer proporção, parcialmente solúvel em acetato de etila, éter e dioxano e insolúvel em hidrocarbonetos (de ARRUDA, 2007).



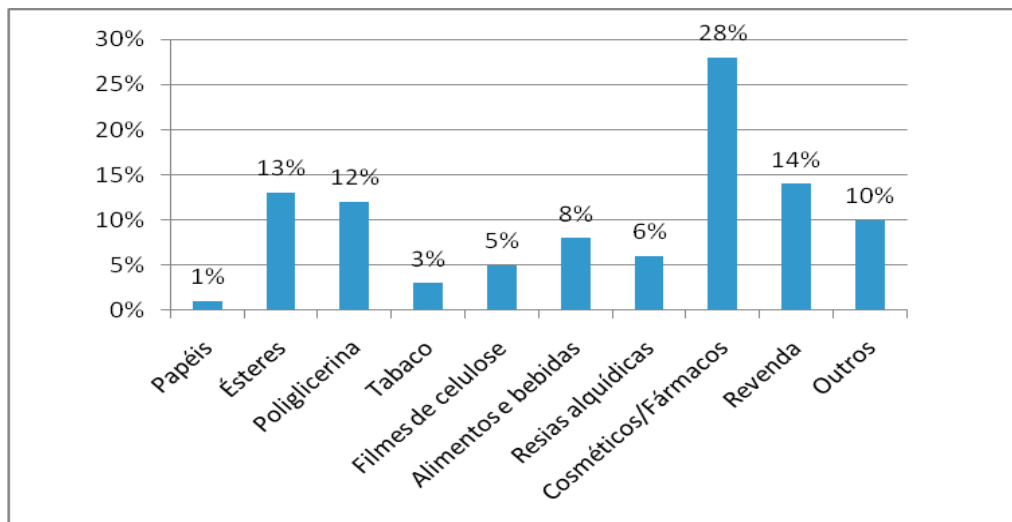
**Figura 1.1** Fórmula estrutural do glicerol.

Segundo Callam e colaboradores (2001) existem 126 possíveis confôrmeros calculados em estudo teórico computacional usando métodos da teoria do funcional da densidade (DFT). O confôrmero gG'g,g'Gg ( $\gamma\gamma$ ) de menor energia (Figura 1.2) mostra uma estrutura cíclica envolvendo ligações de hidrogênio internas com comprimentos de ligação em torno de 2.10 a 2.5 Å. Esta geometria fornece a base para estudos mecanísticos de várias reações químicas com aplicações práticas (BEATRIZ *at. al.*, 2010).



**Figura 1.2** Confôrmeros determinados por DFT (BEATRIZ *at. al.*, 2010).

Todas essas características unidas a não-toxicidade, que talvez seja a propriedade mais significativa do glicerol, torna-o uma substância de alto valor em função de sua aplicabilidade, seja como aditivo ou como matéria prima, na fabricação ou beneficiamento de uma larga variedade de materiais como lubrificantes, tabaco, pastas de dente, resinas sintéticas, celulose regenerada, explosivos, cosméticos, alimentos e produtos farmacêuticos (PAGLIARO e ROSSI, 2008; FELIPE, 2007).

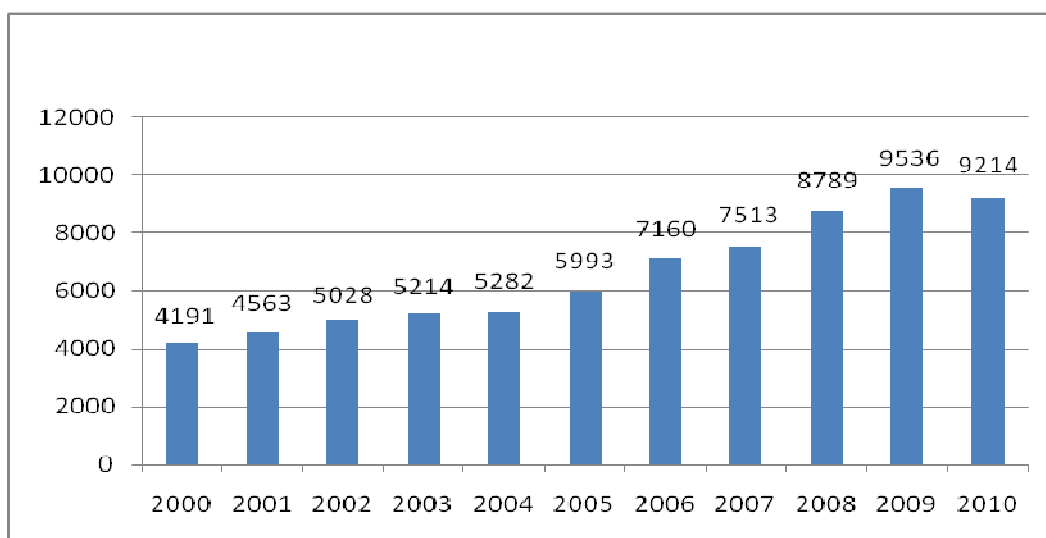


**Figura 1.3** Principais aplicações industriais da glicerina.

A Figura 1.3 mostra as aplicações mais usuais do glicerol na indústria brasileira, porém a maior parte dessas aplicações diz respeito a sua utilização como aditivo nos setores de cosméticos, higiene pessoal, alimentos, medicamento, fumo, entre outros. Contudo, em termos de transformação química, propriamente dita, ele ainda apresenta aplicações

industriais limitadas, sendo as principais na produção de explosivos e na formação de resinas (MOTA *et. al.*, 2009).

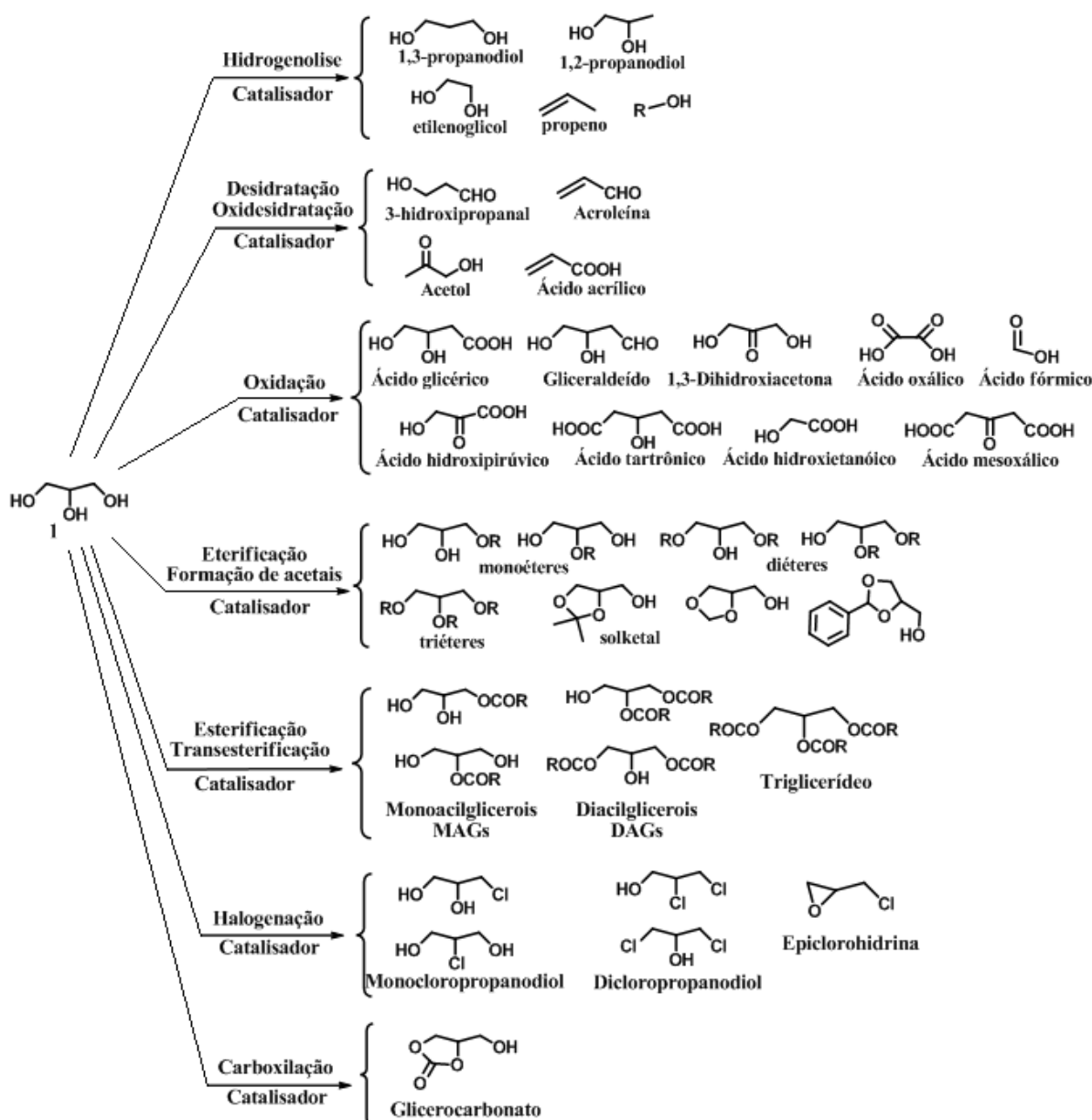
O estudo químico em torno do glicerol (Gliceroquímica) possui um papel de suma importância no desenvolvimento dessas transformações, ou seja, na síntese de produtos com valor agregado. Na última década (2000 a 2010), conforme mostra a Figura 1.4, nota-se um grande número de publicações em que este composto, de alguma forma, pode ser utilizado. Entretanto, mesmo com o grande interesse dos pesquisadores nesta simples estrutura observa-se ainda a necessidade de desenvolver aplicações alternativas devido ao grande aumento na sua produção impulsionada pelo advento do Biodiesel como uma potencial fonte de energia limpa. (BARBARO e BIANCHINI, 2009; MOTA *et. al.*, 2009).



**Figura 1.4** Número de publicações de 2000 a 2010 envolvendo o glicerol.<sup>1</sup>

Algumas reações que utilizam o glicerol como principal substrato são de grande importância para a obtenção de compostos muitas vezes utilizados em processos químicos laboratoriais e industriais.

<sup>1</sup> FONTE: SciFinder Scholar. Acessado em 20 de dezembro de 2010.



**Figura 1.5** Compostos que podem ser obtidos a partir do glicerol. Adaptação de (PAGLIARO e ROSSI, 2008; MOTA *et. al.*, 2009 e ZHOU e BELTRAMINI, 2008).

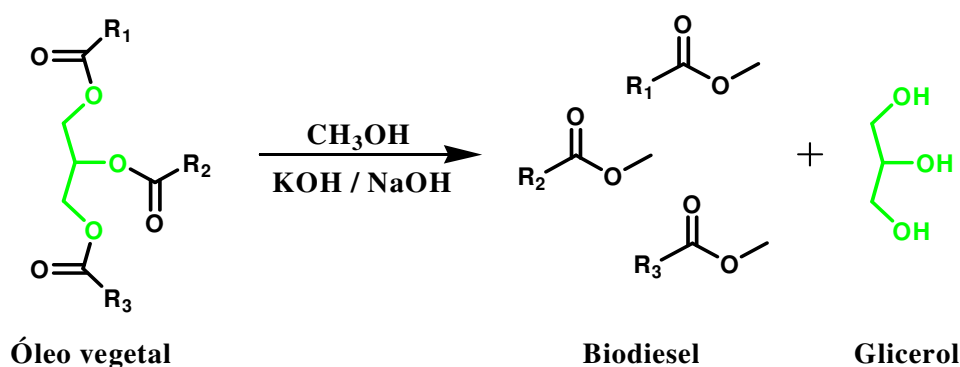
A Figura 1.5 transmite uma idéia significativa da larga importância que este simples composto pode oferecer. Diante disso, novas oportunidades e desafios tornam-se evidentes para a investigação de melhorias nos processos catalíticos já, em grande parte, eficientes e necessários para a transformação do glicerol nesses valiosos produtos (ZHOU e BELTRAMINI, 2008).

### 1.1.1 Disponibilidade do glicerol

O glicerol pode ser encontrado naturalmente na forma de triglicerídeos e como intermediários no metabolismo de organismos vivos.

Tradicionalmente este composto pode ser obtido como co-produto da reação de saponificação para a produção de sabões e a produção de ácidos e ésteres graxos (ZHOU e BELTRAMINI, 2008). Outra forma bastante atraente de obtê-lo é através da via fermentativa onde matérias-primas de baixo custo como açúcares, amido e celulose juntamente com a utilização de microrganismos variados como bactérias, leveduras, fungos, algas e até alguns protozoários podem ser empregados o que pode contribuir consideravelmente nos custos de sua fabricação (de ARRUDA, 2007; WANG *et. al.*, 2001).

Apesar de todas estas formas alternativas de produção, desde o final dos anos 40 a principal rota de fabricação do glicerol tem sido pela utilização do propeno, um derivado de combustível fóssil. Entretanto, atualmente o glicerol é largamente obtido como co-produto da produção de biodiesel através da transesterificação entre óleos vegetais e metanol catalisada por KOH ou NaOH (Esquema 1.1) (BEATRIZ *et. al.*, 2010).



**Esquema 1.1** Formação de Biodiesel e glicerol a partir da transesterificação de óleo vegetal.

Dentre as principais fontes vegetais para sua obtenção encontram-se a mamona, dendê (palma), girassol, babaçu, amendoim, pinhão manso, soja, além de sebo bovino. (BEATRIZ *et. al.*, 2010).

Neste processo, o glicerol é responsável por cerca de 10% da massa total dos produtos (ZHOU e BELTRAMINI, 2008), ou ainda, para cada 90 m<sup>3</sup> de biodiesel produzido são gerados, aproximadamente, 10 m<sup>3</sup> do triol (MOTA et. al., 2009).

Guiada pela necessidade por fontes alternativas de energia limpa em detrimento da forte emissão de gases poluentes (aquecimento global) e pela escassez de petróleo de fácil extração, a produção do biodiesel surge como uma das alternativas mais convenientes e promissoras para minimizar tais problemas. Contudo, o que a priori aparenta ser uma das soluções esconde um novo e preocupante desafio. O que fazer com todo o glicerol ofertado com esta produção? Questões como esta começam a ganhar importância na comunidade científica a fim de desenvolver novas utilidades para o mesmo e a mobilizar principalmente as empresas que têm em seu portfólio a produção de glicerina (Biodieselbr.com, 2007).

Segundo o Portal do BIODIESEL o Programa Nacional de Produção e Uso de Biodiesel (PNPB) foi largamente incentivado pelo nosso Governo Federal desde 2004 com o objetivo de ser adicionado gradativamente ao diesel fóssil. Neste programa seria obrigatória a adição de 2% de biodiesel ao diesel até 2008, o que foi intitulado de (B2), de 5% até 2013 (B5) e, posteriormente, finalizando com uma mistura de 40% de biodiesel ao óleo diesel.

Diante disto, a nível nacional, Mota e colaboradores (2009) mostra que se essas metas governamentais forem atingidas já em 2008 seriam produzidas cerca de 100 mil toneladas de glicerina e 250 mil toneladas a cada ano a partir de 2013, com a introdução do B5. Isto ultrapassa exorbitantemente o consumo nacional anual estimado em torno de apenas 30 mil toneladas. Mas o problema não cessa por aí. De acordo com o website Carbonosustentavelbrasil.wordpress.br (julho de 2010) para se ter uma idéia, em 2009 a produção de biodiesel, numa antecipação aos planos do governo, já oscilou entre o B3 e o B5 e este último a partir de 2010, três anos antes do proposto, passou a ser obrigatório. Com isto, estima-se que neste ano tivemos uma oferta de



pelo menos 230 milhões de litros de glicerina no mercado, um nível já muito próximo do que foi estimado anteriormente para 2013. A mesma fonte conclui que a superprodução de glicerina a níveis irresponsáveis pode levar a um descontrole nos preços de mercado, um risco que a indústria não tratou com a devida relevância.

No cenário mundial observa-se também um crescente aumento no uso de biocombustíveis e segundo Zhou e Beltramini (2008), estima-se que até 2010 cerca de 5,8 bilhões de litros de biodiesel foram produzidos em todo o mundo e a produção de glicerina pode chegar aos 1,2 milhões de toneladas.

### **1.1.2 Glicerol como fonte de hidrossolubilidade (Log P)**

Diante de sua propriedade higroscópica, é comum encontrar relatos sobre a utilidade do glicerol como um precursor em vários processos biotecnológicos para fabricação de polímeros (ZHAO *et. al.*, 2009), biosulfactantes (AMARAL *et. al.*, 2009), entre outros (da SILVA *et. al.*, 2009). Por outro lado, estudos que utilizam sua estrutura na obtenção de potenciais fármacos hidrossolúveis não são muito difundidos e grande parte deles estão protegidos por patentes. Nesta área o composto é mais aproveitado como material de partida para a produção de transportadores de fármacos (SUN *et. al.*, 2009; LIU *et. al.*, 2008).

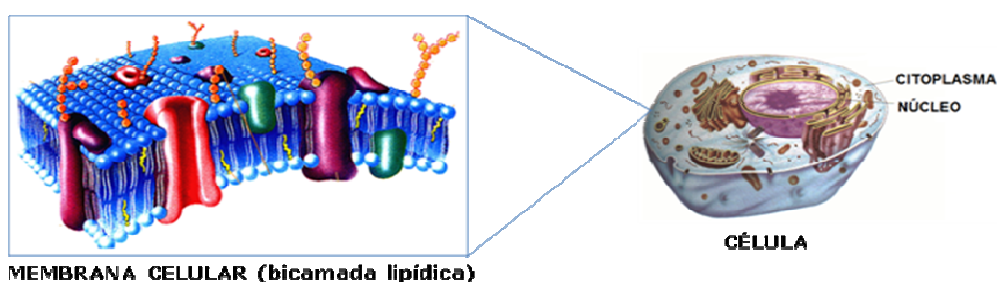
Segundo pesquisadores brasileiros (BARREIRO e FRAGA, 2002, p. 29, 30):

“[...] as propriedades físico-químicas de determinados grupamentos funcionais são de fundamental importância na fase farmacodinâmica da ação dos fármacos, etapa de reconhecimento molecular, uma vez que a afinidade de um fármaco pelo biorreceptor é dependente do somatório das forças de interação dos grupamentos farmacofóricos com os sítios complementares da biomacromolécula.”

Essas propriedades também são fundamentais no que diz respeito à fase farmacocinética que envolve os processos de absorção, distribuição, metabolização e excreção dos fármacos. Sendo assim, muitas

vezes se faz necessário avaliar a solubilidade em água de candidatos a fármacos a fim de se determinar um grau adequado de hidrofiliicidade, ou mesmo, lipofiliicidade (THOMAS, 2007).

Mais especificamente, o estudo em torno da lipossolubilidade pode nos passar informações que indicam o grau de lipofiliicidade ótima capaz de expressar requisitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos ideais para o desenvolvimento de um agente terapêutico e para o design de novas formas farmacêuticas. Este grau de lipofiliicidade, ressaltam Barreiro e Fraga (2002), está relacionado à capacidade da droga ou de um candidato a fármaco de ser absorvido nos sistemas do organismo e no meio intracelular, que são hidrossolúveis, e também com a transposição da bicamada lipídica das membranas biológicas (Figura 1.6), que são lipossolúveis.



**Figura 1.6** Representação da membrana celular (bicamada lipídica).

Segundo Tavares (2004) a forma neutra de um fármaco, geralmente mais lipossolúvel, difunde-se através das membranas biológicas por processo passivo, na dependência do gradiente de concentração do sistema e do coeficiente de partição (P) da molécula.

Tal coeficiente, por sua vez, representa uma quantificação da propriedade de lipossolubilidade, na maioria das vezes expressa na sua forma logarítmica (Log P), e consiste na razão entre a concentração do composto estudado na fase orgânica e sua concentração em fase aquosa (Equação 1.1) e os valores são, em geral, relacionados com a atividade biológica dando origem um modelo gráfico parabólico.

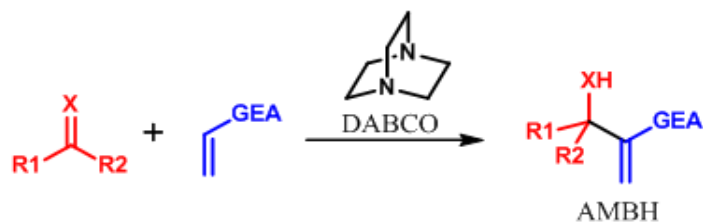
$$\text{Log}P = \text{Log} \frac{[C.orgânica]}{[C.aquosa]}, \quad \text{Equação 1.1.}$$

Em estudos de QSAR (*Quantitative structure-activity Relationship*) direcionados a química medicinal, o coeficiente de partição (P) é um dos parâmetros físico-químicos mais amplamente utilizados (TAVARES, 2004).

## **1.2 Reação de Morita-Baylis-Hillman**

Diante das várias reações já conhecidas, uma que está cada vez mais se destacando como uma das principais estratégias de formação da ligação C-C e se tornando um grande desafio para os químicos orgânicos frente ao desenvolvimento de novas estratégias sintéticas para a sua execução é a reação de Morita-Baylis-Hillman (RMBH) (DECLERCK *et. al.*, 2009).

Uma das definições mais apropriadas encontradas na literatura sobre a RMBH é que tal reação consiste no acoplamento entre aldeídos, cetonas e iminas (neste caso é conhecida como reação de Aza-Morita-Baylis-Hillman) à alcenos ligados a variados grupos eletrôn-atratores (GEA) na presença de um catalisador, que geralmente é uma amina terciária, onde o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) é mais comumente utilizado (BASAVIAH *et. al.*, 2003, 2007, 2010). Mais recentemente tal reação já é descrita como sendo uma reação "átomo-econômica" de formação de ligação carbono-carbono que envolve o acoplamento entre a posição  $\alpha$  de uma ligação dupla ativada e um carbono eletrofílico  $sp^2$  na presença de um catalisador apropriado (BASAVIAH *et. al.*, 2010; DECLERCK *et. al.*, 2009).



$\text{R}_1 = \text{H}$ , alquila, arila ou heteroarila;  $\text{R} = \text{H}$ , alquila, arila  
 $\text{X} = \text{O}$  ou  $\text{NR}$

GEA = Grupo elétron-atrator

AMBH = Aduto de Morita-Baylis-Hillman

**Esquema 1.2** Esquema geral para a RMBH.

Apesar de ter sido evidenciada pela primeira vez em 1968 por Kenichi Morita onde obteve adutos em baixos rendimentos com a utilização de triciclohexilfosfina como catalisador (MORITA, 1968), em geral, essa reação é publicada com o nome de Reação de Baylis-Hillman em referência aos químicos Anthony B. Baylis e Melville E. D. Hillman que desenvolveram este acoplamento, em 1972, utilizando uma série de alcenos ativados por grupos funcionais como ésteres, amidas, nitrilas e cetonas com uma variedade de aldeídos, que foram a principal fonte de eletrófilos, sob influência catalítica de aminas terciárias bicíclicas, tais como, indolizina, quinuclidina e DABCO (BAYLIS e HILLMAN, 1972).

Neste tipo de reação, algumas desvantagens podem fazer dela um processo bastante delicado uma vez que muitas variações de parâmetros presentes na reação tais como: a natureza dos reagentes e catalisadores envolvidos e a influência de solventes, temperatura e pressão na velocidade da reação, de fato, geram um espectro amplo de vias mecanísticas tornando essa compreensão um desafio intelectual (BASAVIAIAH *et. al.*, 2010). Outro inconveniente é a própria velocidade de reação ou tempo reacional que em vários casos é considerado longo sendo descrito na literatura casos de até 65 dias de reação (BASAVIAIAH *et. al.*, 2007, 2003).

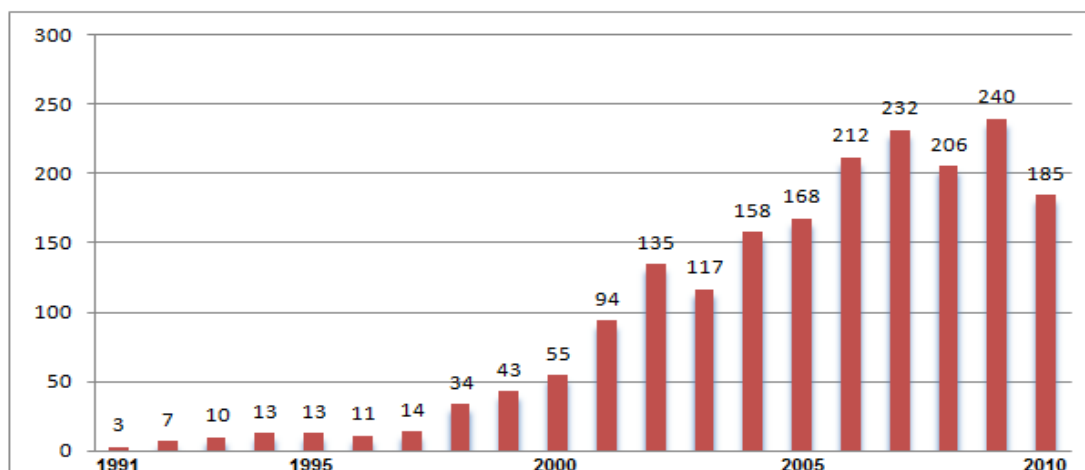
Diante disso, muitas pesquisas têm sido realizadas no objetivo de diminuir a velocidade da reação. Muitas delas utilizando vários

catalisadores (de SOUZA *et. al.*, 2004 e de SOUZA e VASCONCELLOS, 2003), irradiação por micro-ondas (de SOUZA e MIRANDA, 2010), ultrassom (COELHO *et. al.*, 2002), líquidos iônicos (de SOUZA *et. al.*, 2006), alta pressão (HAYASHI *et. al.*, 2002) entre outras estratégias (BASAVIAIAH *et. al.*, 2010).

No entanto, fazendo referência ao termo "reação átomo-econômica", que pode ser considerada uma das principais vantagens da RMBH, sugere que todos os átomos dos reagentes são encontrados nos produtos numa total economia de átomos, ou seja, a reação não origina co-produtos. Outras características importantes é que tal reação pode ser feita em meio aquoso ou na ausência de solventes gerando os adutos de Morita-Baylis-Hillman (AMBH), na maioria das vezes, com altos rendimentos e a grande possibilidade de obtenção de produtos com materiais de partida baratos. Todos esses fatores tornam a reação industrialmente atraente e a deixa inserida no contexto da química verde (LENARDÃO *et. al.*, 2003).

Mesmo com características bastante positivas, tal reação, foi por muito tempo ignorada e apenas quatorze anos depois de sua descoberta recebeu a devida atenção onde Drewes e Emslie (1982) relataram a síntese do ácido integerrinécico utilizando a RMBH em uma das etapas. E posteriormente com Hoffmann e Rabe (1983) que relataram a utilização de AMBH como intermediários na síntese racêmica do ácido mikanécico.

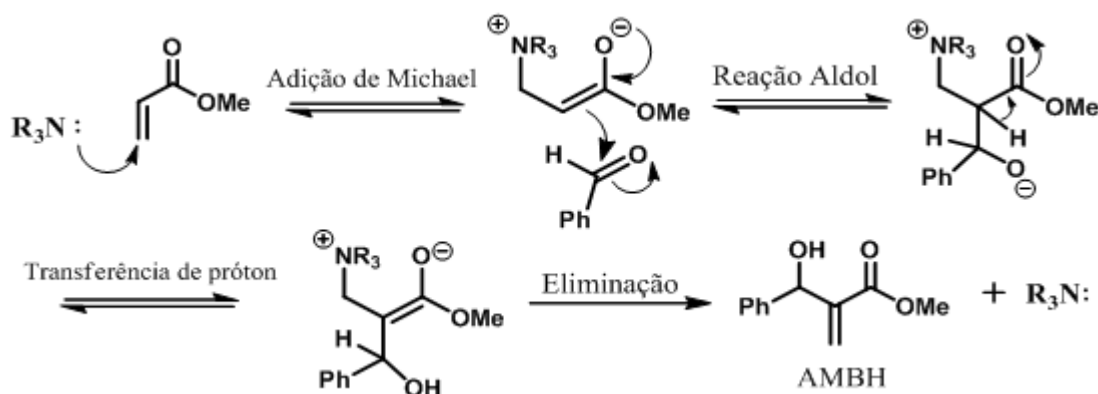
Desde então, as pesquisas em torno da mesma se encontram em crescente aumento e da década de noventa aos dias atuais verifica-se um número de publicações que demonstra o interesse dos pesquisadores nesta reação (Figura 1.7).



**Figura 1.7** Número de publicações sobre a RMBH entre 1991 e 2010.<sup>2</sup>

### 1.2.1 Aspectos mecanísticos

Quinze anos após o seu descobrimento o primeiro trabalho abordando uma proposta mecanística em torno da RMBH surgiu com Hoffmann e Rabe (1983).

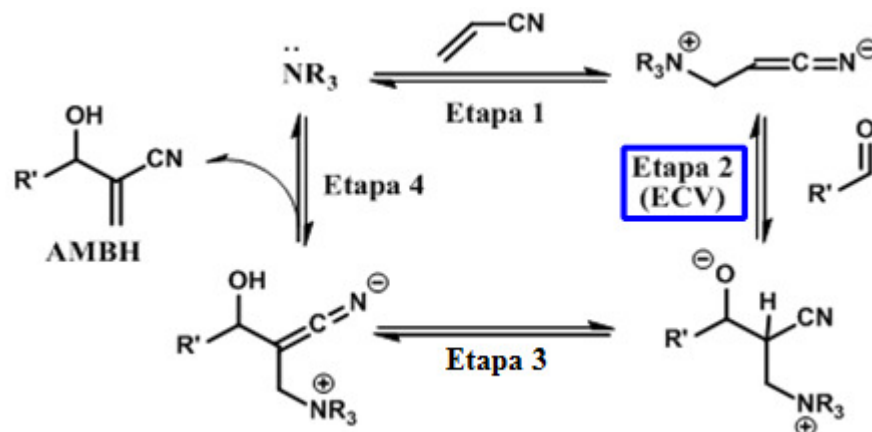


**Esquema 1.3** Mecanismo geral proposto por Hoffmann e Rabe em 1983.

Nesta discussão, de acordo com o Esquema 1.3, podemos observar que o mecanismo da RMBH é, na verdade, uma combinação de etapas que envolvem uma adição de Michael, uma reação do tipo aldol, uma etapa de transferência de próton e uma eliminação.

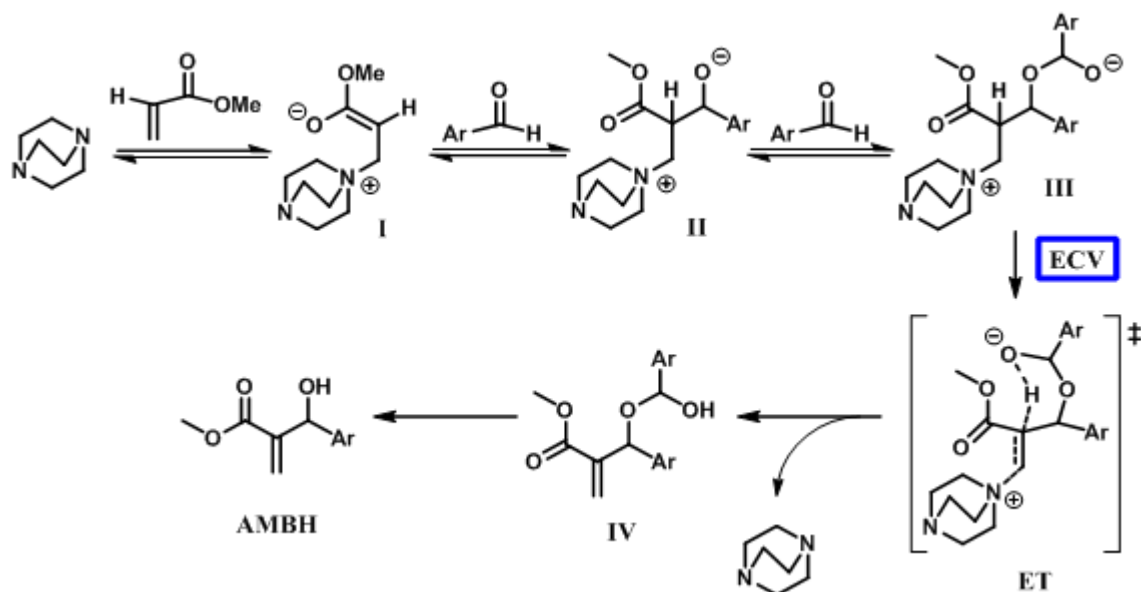
<sup>2</sup> Fonte: SciFinder Scholar (Chemical Abstract) apud BARBOSA, T. P. Síntese de novos adutos aromáticos de Morita-Baylis-Hillman: Hibridação molecular como ferramenta para obtenção de drogas leishmanicidas. Tese (Doutorado em Química) - UFPB, João Pessoa, 2010.

Posteriormente em um estudo mecanístico realizado por Hill e Isaacs (1990), com base em dados do efeito isotópico cinético (EIC) e uma análise do efeito do solvente sobre as taxa de reação, foi proposto que a etapa controladora da velocidade seria a etapa de reação aldólica entre o nucleófilo zwitteriônico e o aldeído (etapa 2, Esquema 1.4).



**Esquema 1.4** Ciclo catalítico proposto por Hoffmann/Hill e Isaacs para a RMBH.

Em contraste com esta proposta, D. Tyler McQuade (2005) propôs uma diferente interpretação para o mecanismo da RMBH baseados em dados de dois diferentes experimentos isotópicos cinéticos utilizando solventes apróticos em uma reação entre o *p*-nitrobenzaldeído e acrilato de metila sob influência catalítica de DABCO.



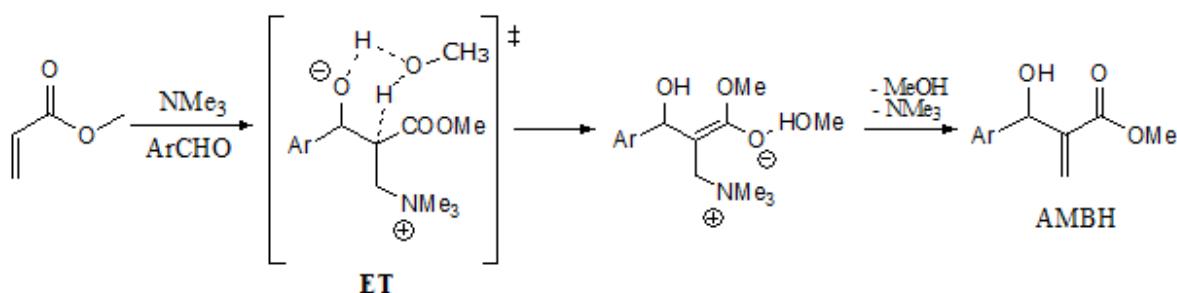
**Esquema 1.5** Mecanismo proposto por McQuade mostrando a influência de um segundo equivalente de aldeído na formação do hemiacetal e do estado de transição (ET).

A proposta de McQuade mostra a importante participação de outro equivalente do aldeído utilizado após a etapa de reação aldólica dando origem a um intermediário hemiacetal zwitteriônico (III). No mesmo estudo o EIC observado na presença de solventes apróticos sugeriu que a ECV apontasse para a etapa de transferências de próton gerando um estado de transição (ET) cíclico de seis membros. Esta proposta está exemplificada no Esquema 1.5.

É importante destacar neste estudo que, certas mudanças nas taxas de reação em função da concentração dos reagentes ou solventes convergem para uma lei de velocidade onde esse tipo de reação mostrava-se de primeira ordem em relação ao DABCO e ao acrilato de metila, mas de segunda ordem com relação ao aldeído como está representado na Equação 1.2.

$$\text{Velocidade} = k_{\text{obs}} [\text{aldeído}]^2 [\text{DABCO}] [\text{acrilato}] \quad \text{Equação 1.2.}$$

Aggarwal e colaboradores, já em 2007, elaboraram um novo estudo teórico cinético bastante acurado a respeito do mecanismo da RMBH em condições livres de solvente, mas também considerando como o mecanismo e a etapa controladora da velocidade se comportaria na presença de alcoóis.



**Esquema 1.6** Proposta apresentada por Aggarwal e colaboradores (2007) mostrando a atuação do metanol como carreador de prótons.

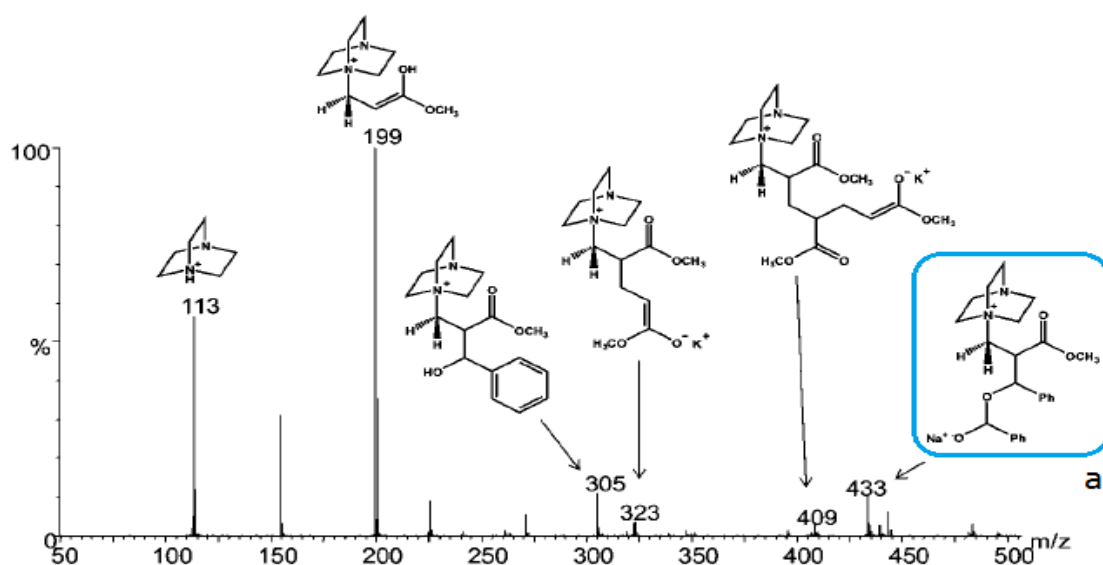
Segundo Aggarwal, durante a reação, observada em solvente aprótico, a ECV, novamente protagonizando esta discussão, em sua lógica compreendia a etapa de abstração do hidrogênio  $\alpha$  do acrilato de metila



ocorrendo através de um estado de transição cíclico corroborando com os dados experimentais obtidos por McQuade. Por outro lado, na presença de um solvente protônico como metanol o estado de transição, por sua vez, chegava também a um intermediário cíclico onde o metanol atuava como parte determinante na estrutura do mesmo promovendo a transferência de próton de acordo com o que mostra o Esquema 1.6.

Portanto, neste trabalho foi proposto que este mecanismo poderia se processar via dois caminhos, tanto na ausência de fonte protônica como propôs McQuade como na presença de uma fonte protônica tal como um álcool promovendo espécies similares em seus estados de transição.

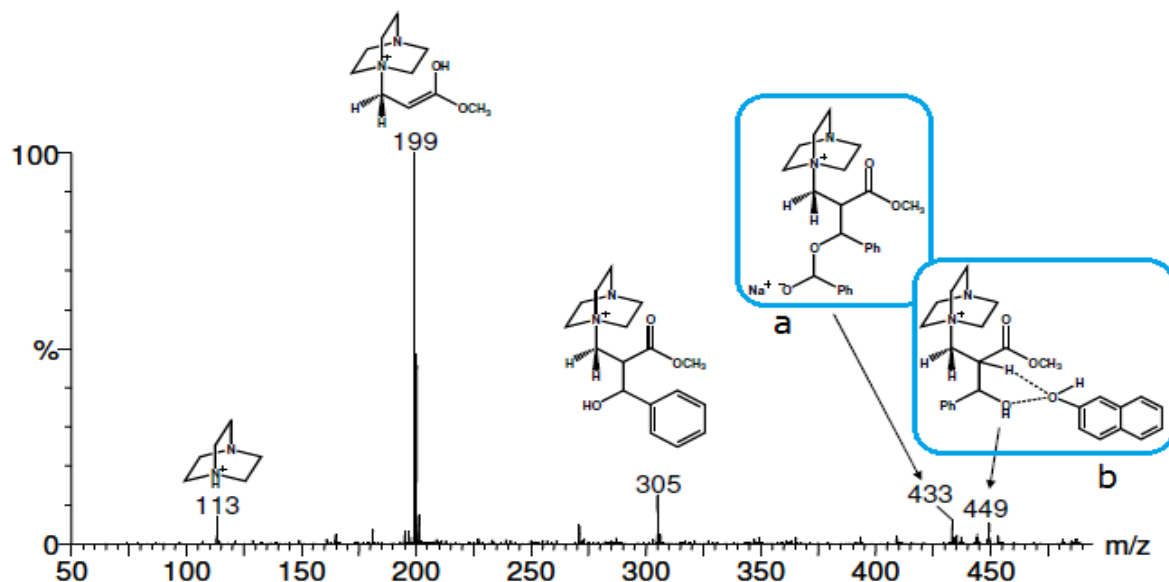
Em um estudo posterior, Amarante e colaboradores (2009) realizaram uma investigação experimental complementar utilizando a técnica de espectrometria de massas com ionização *electrospray* (ESI-MS) corroborando com as propostas fundamentadas por McQuade e Aggarwal.



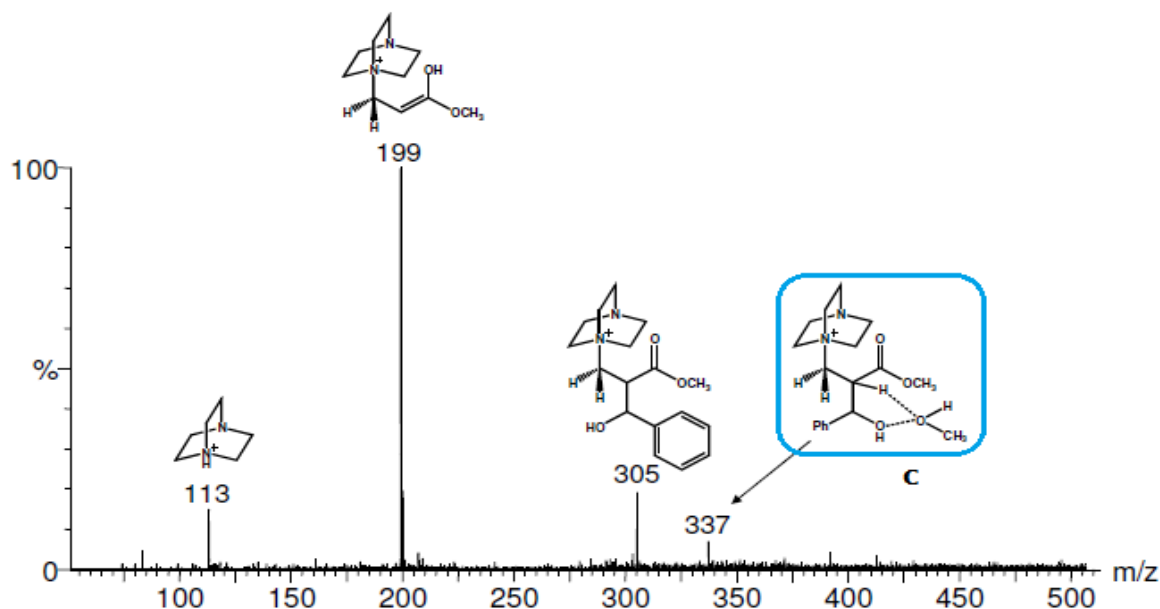
**Figura 1.8** Espectro de massas ESI-MS da reação utilizada por Amarante e colaboradores (2009) sem a presença de solvente.

Em um dos experimentos realizados no estudo a RMBH entre acrilato de metila e benzaldeído foi reproduzida na ausência de solvente. Neste experimento perceberam a interceptação de uma espécie similar ao intermediário (**III**) proposto por McQuade, como mostra o Esquema 1.5,

ratificando o estudo elaborado por este pesquisador. Esse intermediário (**a**) está mostrado na Figura 1.8 e foi atribuído ao íon  $[a+Na]^+$  de relação massa carga ( $m/z$ ) 433.



**Figura 1.9** Espectro de massas ESI-MS(/MS) da reação utilizada por Amarante e colaboradores (2009) na presença de  $\beta$ -naftol.<sup>3</sup>



**Figura 1.10** Espectro de massas ESI-MS(/MS) da reação utilizada por Amarante e colaboradores (2009) na presença de metanol.<sup>4</sup>

<sup>3</sup> Espectro encontrado no Supporting Information de AMARANTE *at. al.*, 2009, p. S4.

<sup>4</sup> Id. *Ibid.*, p.S4

Num experimento posterior, considerando agora a proposta de Aggarwal a reação foi novamente monitorada, mas com um adicional de três equivalentes de  $\beta$ -naftol (meio prótico). Com isso, uma nova espécie iônica (**b**)  $[b+H]^+$  com relação massa carga  $m/z$  449 foi detectada juntamente com o íon (**a**) de  $m/z$  433 sugerindo uma possível competição entre os mecanismos como mostra o espectro de ESI-MS da Figura 1.9.

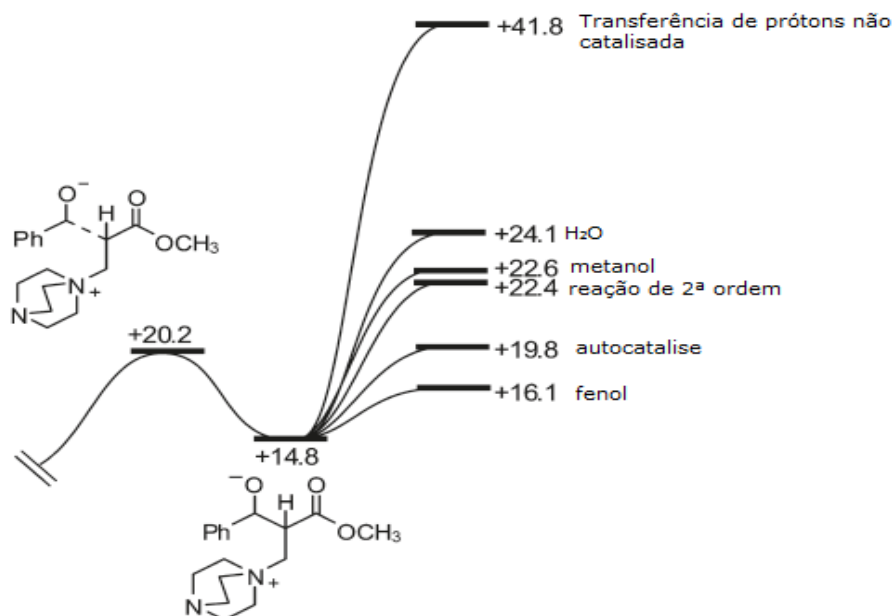
Dando continuidade, ainda em consideração a proposta de Aggarwal, a reação foi refeita usando metanol como solvente e, conseqüentemente, um íon (**c**), bastante similar ao estado de transição proposto por Aggarwal no Esquema 1.6, com relação massa carga  $m/z$  337, foi interceptado e caracterizado pela análise de "íons filho" via ESI-MS(/MS). Esta espécie está representada no espectro de massas da Figura 1.10 descrita no trabalho de Amarante.

Então, suportados nestes dados experimentais precisos e em cálculos teóricos este grupo de pesquisadores sugeriram uma natureza dualística nesta etapa de próton-transferência do mecanismo da RMBH.

Mais recentemente, Cantillo e Kappe (2010) revisitaram as sugestões de mecanismos até então aceitas onde propriedades termodinâmicas assim como o próprio mecanismo da RMBH e a etapa determinante da velocidade foram investigadas através de técnicas experimentais e computacionais.

Neste experimento a RMBH foi investigada sob aquecimento convencional ou sob irradiação de micro-ondas e monitorada por cromatografia gasosa com detector de ionização em chama (CG-FID).

Dentro dos resultados obtidos no trabalho, os autores propõem inicialmente que há uma impossibilidade de aceleração da reação dentro de uma faixa de variação da temperatura, dependendo dos substratos utilizados, ou seja, os pesquisadores sugeriram que o aumento de temperatura a níveis moderados pode resultar em uma mudança do equilíbrio devido a variações do estado termodinâmico podendo assim passar de exergônica para endergônica evidenciando a reversibilidade da reação.



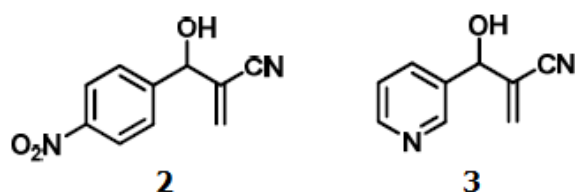
**Figura 1.11** Barreiras energéticas calculadas por Cantillo e Kappe (2010) em diferentes condições da etapa de transferência de prótons.

Outra consideração de grande importância foi feita em torno das propostas mecanísticas sugeridas anteriormente por McQuade (2005), Aggarwal (2007) e corroboradas por Amarante (2009).

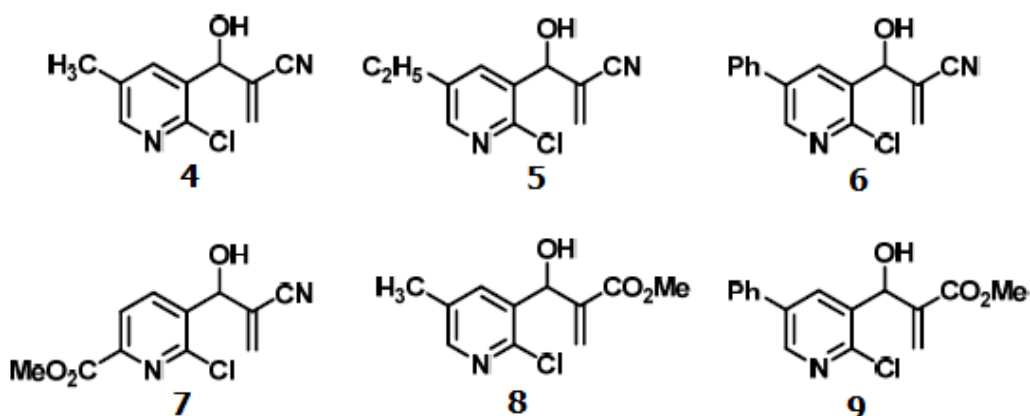
Diante dos valores entálpicos e entrópicos computados, Cantillo e Kappe propuseram que os mecanismos propostos por McQuade e Aggarwal são, na verdade, competitivos como demonstrado pela similaridade das barreiras energéticas de 22.4, 22.6 e 24.1 kcal/mol (Figura 1.11), isto é, dependendo da fonte protônica utilizada, ambos os caminhos podem estar em operação, e ainda, uma alteração da ECV pode ser evidenciada na presença de alcoóis aromáticos através de um significativo decréscimo na barreira energética calculada (16.1 kcal/mol, Figura 1.11).

## 1.2.2 Atividade biológica dos AMBH

O primeiro relato do uso dos AMBH em avaliações biológicas data de 1999 com Kundu e colaboradores que relataram a bioavaliação de vários adutos onde **2** e **3** (Figura 1.12) tiveram maior atividade contra *Plasmodium Falciparum*, um dos parasitas causadores da malária.



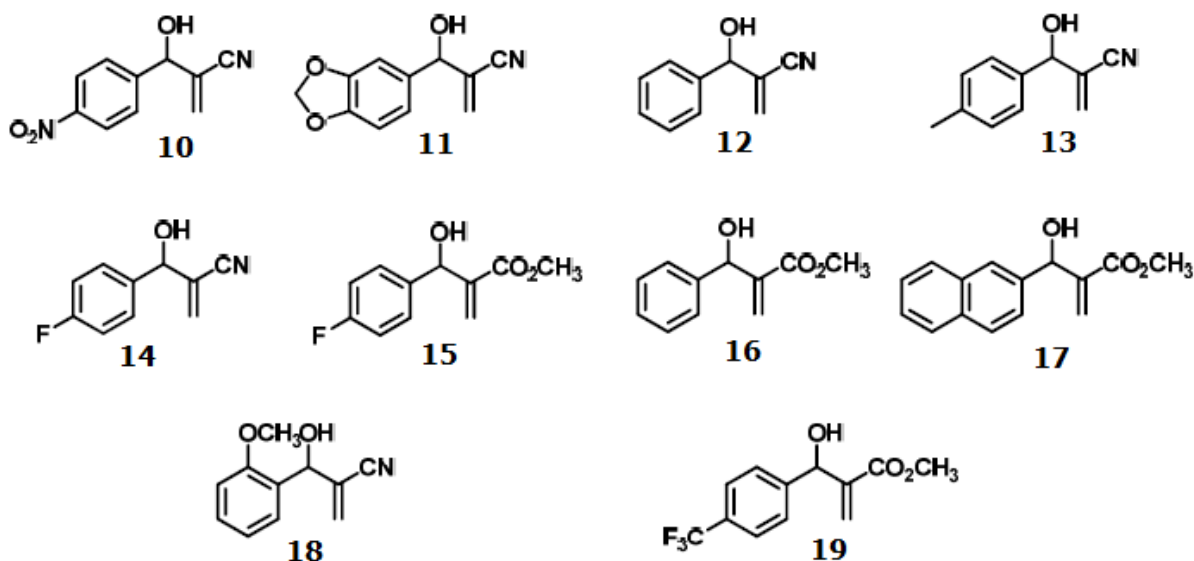
**Figura 1.12** Adutos mais ativos bioavaliados por Kundu e colaboradores (1999) frente a *P. Falciparum*.



**Figura 1.13** AMBH sintetizados por Narender e colaboradores (2005) com atividade antimalárica.

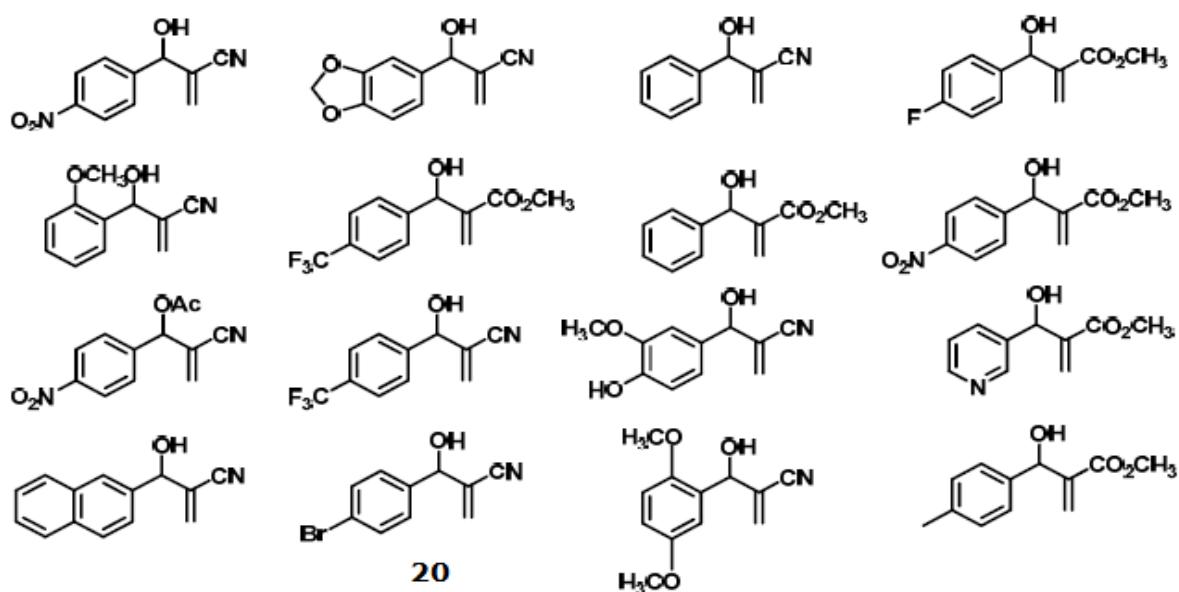
Já em 2005, Narender e colaboradores também sintetizaram e testaram alguns AMBH em cepas de *P. falciparum* onde os compostos **4**, **5**, **6**, **7**, **8** e **9** (Figura 1.13) apresentaram atividade antimalárica.

Dando início a uma série de importantes estudos com base em efeitos biológicos dos AMBH, Vasconcellos e colaboradores relataram em 2006 resultados da avaliação de dez adutos (Figura 1.14) contra *Biomphalaria glabrata*, hospedeiro intermediário da esquistossomose. Dentre os compostos avaliados, **10**, **11** e **17** apresentaram a mais alta atividade moluscida para esta série de combinações.



**Figura 1.14** AMBH sintetizados por Vasconcellos e colaboradores (2006) com atividade moluscida contra *Biomphalaria Glabrata*.

No mesmo ano de 2006, Kohn e colaboradores deram uma grande contribuição nesta discussão onde relataram a atividade antineoplásica de AMBH aromáticos e alifáticos. O estudo realizado por Kohn, com base nas relações de estrutura-atividade biológica (SAR), indicava uma maior bioatividade nos adutos aromáticos do que nos alifáticos, contudo, a presença de grupos elétron-atratores mostrou uma grande relevância na atividade antiproliferativa dessas células.



**Figura 1.15** AMBH sintetizados por Vasconcellos e colaboradores (2007) com atividade contra *Leishmania Amazonensis*.

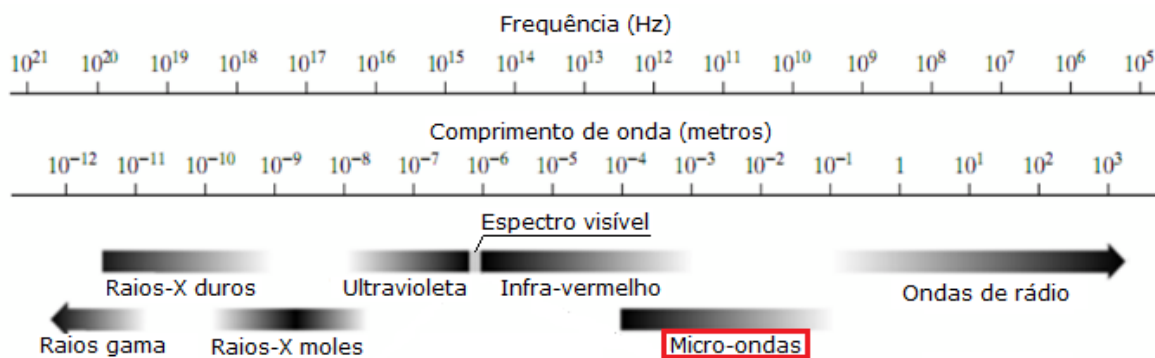
Dando continuidade em seu trabalho, Vasconcellos e colaboradores apresentaram a alta atividade leishmanicida e baixa toxicidade em macrófagos de dezesseis adutos comparando-os com a droga de referência Pentostam<sup>®</sup>. Neste trabalho o aduto **20** (Figura 1.15) se destacou por apresentar baixo valor de IC<sub>50</sub> (IC<sub>50</sub> = 12.5 µM) e não apresentando citotoxicidade em macrófagos.

Outros valiosos trabalhos liderados por Vasconcellos ganharam destaque frente a esta linha de pesquisa. Um deles relata a síntese de sete adutos aromáticos e sua avaliação contra *Artemia Salina* Leach, um indicador de toxicidade, e contra a forma promastigota de *Leishmania Chagasi*, a principal espécie causadora de Leishmaniose Visceral no Brasil (VASCONCELLOS *et. al.*, 2009). E em 2010, o mesmo autor descreveu uma eficiente síntese de dezesseis AMBH aromáticos a baixa temperatura (0 °C) onde as toxicidades desses compostos foram avaliadas contra a forma promastigota de *Leishmania Amazonensis* e *Leishmania chagasi* (VASCONCELLOS *et. al.*, 2010).

Diante das evidências observadas nos trabalhos deste grupo e de outros, os produtos da RMBH indicam boas e estimulantes perspectivas na busca de novos quimioterápicos mesmo que uma metodologia única para sua síntese ainda não tenha sido elaborada.

### ***1.3 Micro-ondas: aspectos teóricos e seus efeitos***

O que é denominado micro-onda é na verdade uma radiação eletromagnética não ionizante compreendida na faixa de frequência de 300 a 300.000 MHz com comprimentos de onda de um milímetro a um metro de acordo com a Figura 1.16 (SANSEVERINO, 2002).

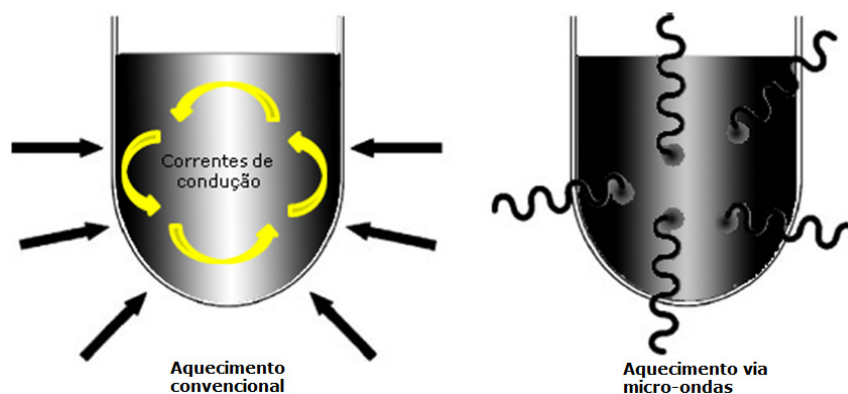


**Figura 1.16** Localização das micro-ondas no espectro eletromagnético.

Algumas vantagens atribuídas à emissão de micro-ondas em reações químicas tais como o aumento da velocidade e a seletividade de possíveis produtos competitivos tanto na presença como na ausência de solventes já é um fato conhecido e aceito no meio acadêmico (TIERNEY e LIDSTRÖM, 2005; LOUPY, 2002).

Entretanto, os princípios físicos e os fatores que determinam a aplicação bem sucedida de micro-ondas em vários ramos da química bem como na síntese orgânica não são amplamente familiares entre os químicos. Portanto, tal conhecimento é essencial para o entendimento das interações micro-onda-matéria e da natureza dos efeitos desta irradiação (KAPPE, 2009, p. 11).

Inicialmente tais vantagens encontradas nas reações mediadas por micro-ondas podem ser atribuídas à forma de aquecimento.



**Figura 1.17** Representação das formas de aquecimento convencional e por micro-ondas (Adaptado de KAPPE, 2009, p. 19).



Tradicionalmente as reações que ocorrem sob aquecimento externo, ou seja, a transferência de energia de uma fonte externa para dentro da amostra por condução é considerada lenta e ineficiente quando comparada com o aquecimento sob irradiação, pois pode gerar diferentes gradientes de temperatura e superaquecimentos localizados levando a decomposição de produtos, reagente e substratos. Por outro lado, a irradiação de micro-ondas proporciona um aquecimento interno uniforme pela interação direta entre a energia e as moléculas de reagentes, catalisadores e solventes (aquecimento dielétrico).

Entretanto, mesmo com todos os estudos relacionados a esse ramo da química as razões exatas que justificam como a melhora nesses processos reacionais ocorre ainda é motivo de muita discussão entre os pesquisadores (KAPPE, 2009, p. 19, 20).

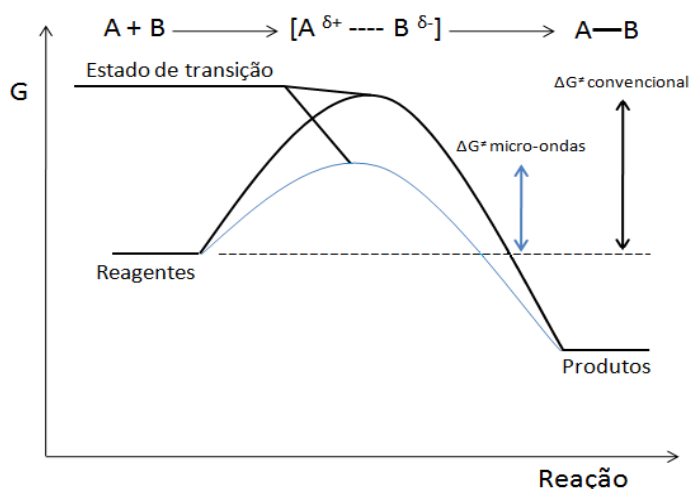
Segundo o próprio Kappe (2009) há três possibilidades essenciais que podem racionalizar o aumento da velocidade observada em reações assistidas por micro-ondas:

- 1.** A mais aceita diz respeito ao chamado efeito termal (cinético) que pode ser observado quando solventes polares utilizados em certas reações, ao absorver a irradiação, podem ser superaquecidos rapidamente a temperaturas superiores ao seu ponto de ebulição em condições de pressão adequadas.
- 2.** Outra proposta é o efeito específico de micro-ondas que são causados pela singularidade do mecanismo de aquecimento dielétrico não podendo ser reproduzido por aquecimento convencional. Este mecanismo pode ser evidenciado, por exemplo, no superaquecimento de solventes a pressão atmosférica "Open Vessel" (BAGHURST, 1992; SAILLARD, 1995). Isto é explicado pelo fato de que a energia absorvida pelo líquido é dissipada ao longo de todo o volume de solvente. Contudo, este efeito ainda se enquadra essencialmente nos efeitos térmicos.
- 3.** A última possibilidade diz respeito ao chamado efeito não-termal. Tais efeitos devem ser apresentados como acelerações de transformações

químicas em um campo de micro-ondas que não podem ser racionalizados por efeitos puramente termais ou específicos, ou ainda, de acordo com o que é proposto, são, essencialmente, resultantes da interação direta entre o campo elétrico e moléculas específicas do meio reacional. Para um melhor entendimento podemos mencionar que na equação de Arrhenius (Equação 1.3) o fator pré-exponencial **A**, que descreve a mobilidade molecular, é modificado na presença de um campo elétrico devido a efeitos de orientação de moléculas dipolares, e ainda, a contribuição do termo entrópico da energia livre de ativação ( $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$ ) pode levar a um decaimento da energia do estado de transição dipolar diante do fenômeno de orientação nas geometrias das moléculas polares frente ao campo elétrico. Estes são argumentos que ainda influenciam esta justificativa tão estudada.

Este efeito ainda explica a seletividade da reação onde diante de possíveis dois estados de transição será favorecido, pela irradiação de micro-ondas, aquele que possuir uma maior polaridade, pois haverá uma adicional estabilização devido a interações dipolo-dipolo (OLIVEIRA, 2002). Este efeito está exemplificado na Figura 1.18.

$$k = A \exp(-\Delta G^\ddagger / RT) \quad \text{Equação 1.3}$$



**Figura 1.18** Abaixamento da energia do estado de transição polar pelo campo de micro-ondas.

### 1.3.1 Aplicação em síntese orgânica

O primeiro relato da utilização de micro-ondas em síntese orgânica data de 1986 com os trabalhos independentes de Gydie e Giguere em condições pressurizadas.

Apesar de ser uma técnica ainda inusitada entre os químicos, Loupy (2002) descreve que o número de trabalhos relacionados à química orgânica assistida por micro-ondas está crescendo rapidamente com mais de mil publicações até o ano 2000. Já Kappe (2009) mostra que mais de três mil e quinhentos artigos foram publicados até o ano de 2007 desde o surgimento dos trabalhos de Gydie e Giguere, e ainda, desde 2001 observa-se o crescente aumento de publicações que utilizam reatores especialmente dedicados a experimentos laboratoriais com o controle adequado do processo.

Até os dias atuais, muitos processos químicos já conhecidos foram estudados e melhorados com o advento desta técnica. Reações heterocíclicas, reações catalisadas por metais como a química do Paládio, reduções de vários grupos funcionais, sínteses utilizando suportes sólidos como reagentes são alguns exemplos da vasta lista de relatos envolvendo a emissão de micro-ondas como principal atributo dessas melhorias (TIERNEY e LIDSTRÖM, 2005; LOUPY, 2002).

Apesar disto, em relação à reação de Morita-Baylis-Hillman, surpreendentemente, existem poucos relatos deste tipo de reação sendo promovida por irradiação de micro-ondas (de SOUZA e MIRANDA, 2010). A maioria dos trabalhos descreve a utilização dos adutos como precursores na síntese de novas moléculas ou na fabricação de produtos naturais.

Diante disto torna-se necessário que contribuições em torno da RMBH mediadas sob a irradiação de micro-ondas sejam investigadas a fim de avançar nossos conhecimentos em relação ao comportamento tão sensível desta reação.

# *Capítulo 2:*

## *Objetivos*

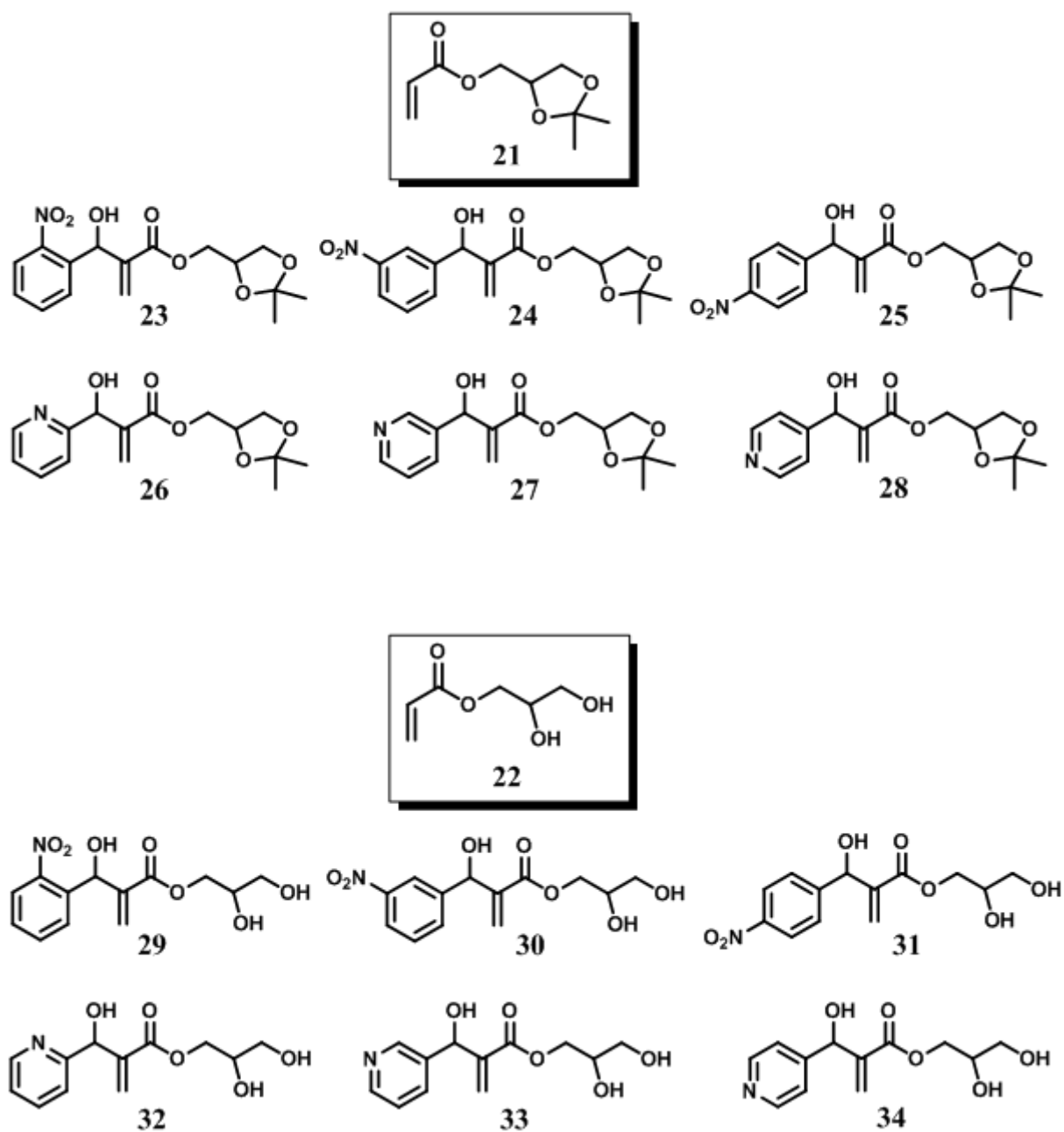
## 2. OBJETIVOS

### 2.1 *Objetivos gerais*

Uso do glicerol na síntese química total de novos AMBH hidrossolúveis (**29-34**), projetados racionalmente, como possíveis novos antiparasitários.

### 2.2 *Objetivos específicos*

- ✓ Sintetizar o acrilato de 2,2-dimetil-1,3-dioxalila (**21**) (solquetol acrilado) a partir do glicerol (**1**).
- ✓ Sintetizar o aceptor de Michael acrilato de 2,3-dihidroxipropila (**22**) a partir do solquetol acrilado (**21**) para subseqüentemente serem transformados nos adutos inéditos **29-34**.
- ✓ Partindo do acrilato **21**, sintetizar seis novos AMBH hidrofóbicos (**35-40**) como intermediários de sínteses, para subseqüentemente serem transformados nos seis novos adutos hidrofílicos **29-34**.
- ✓ Caracterizar os AMBH (**29-40**), todos inéditos, pelas técnicas de Ressonância Magnética Nuclear ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ), Espectroscopia de infravermelho e Espectrometria de Massas de alta resolução.



**Figura 2.1** Compostos a serem sintetizados como objetivo do trabalho.

*Capítulo 3:*

*Estratégia*

### 3. ESTRATÉGIA

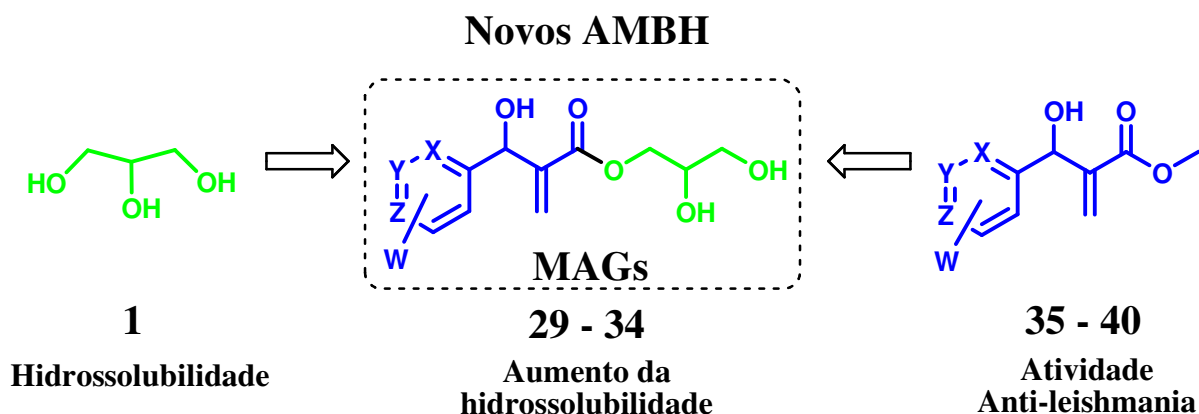
Alguns fatos já conhecidos e estudos com base na química medicinal serviram de grande suporte no desenvolvimento deste trabalho sintético. Uma descrição sucinta da idéia principal adotada nesta pesquisa é apresentada a seguir.

De acordo com o que foi exposto anteriormente em relação ao glicerol, sua solubilidade em água em qualquer proporção (de ARRUDA, 2007) e sua disponibilidade oriunda da superprodução do biodiesel torna possível e viável a utilização desta estrutura como parte importante na estrutura de potenciais fármacos hidrossolúveis.

Outro fato importante vem de relatos da literatura que apontam um aumento da atividade contra Leishmania e malária à medida que a solubilidade de um candidato a fármaco aumenta em água ou o uso de drogas anfifílicas catiônicas são utilizadas (LIU; SANDERS, 2003; CHARRIS *et. al.*, 2007; LOYEVSKY e CABANTCHIK, 1994; ALMELA *et. al.* 2009).

Diante disto a proposta adotada neste trabalho foi baseada na introdução de uma porção hidrofílica oriunda do glicerol (**1**) como um fator importante no aumento da hidrossolubilidade de vários AMBH com potencial atividade anti-Leishmania (**35 – 40**), previamente descritos por Vasconcellos e colaboradores (2010), podendo chegar conseqüentemente, a novos monoacilglicerois (MAGs) (**29 – 34**) onde acreditamos que, com isto, possam potencializar atividades antiparasitárias. Esta estratégia está exemplificada no Esquema 3.1.



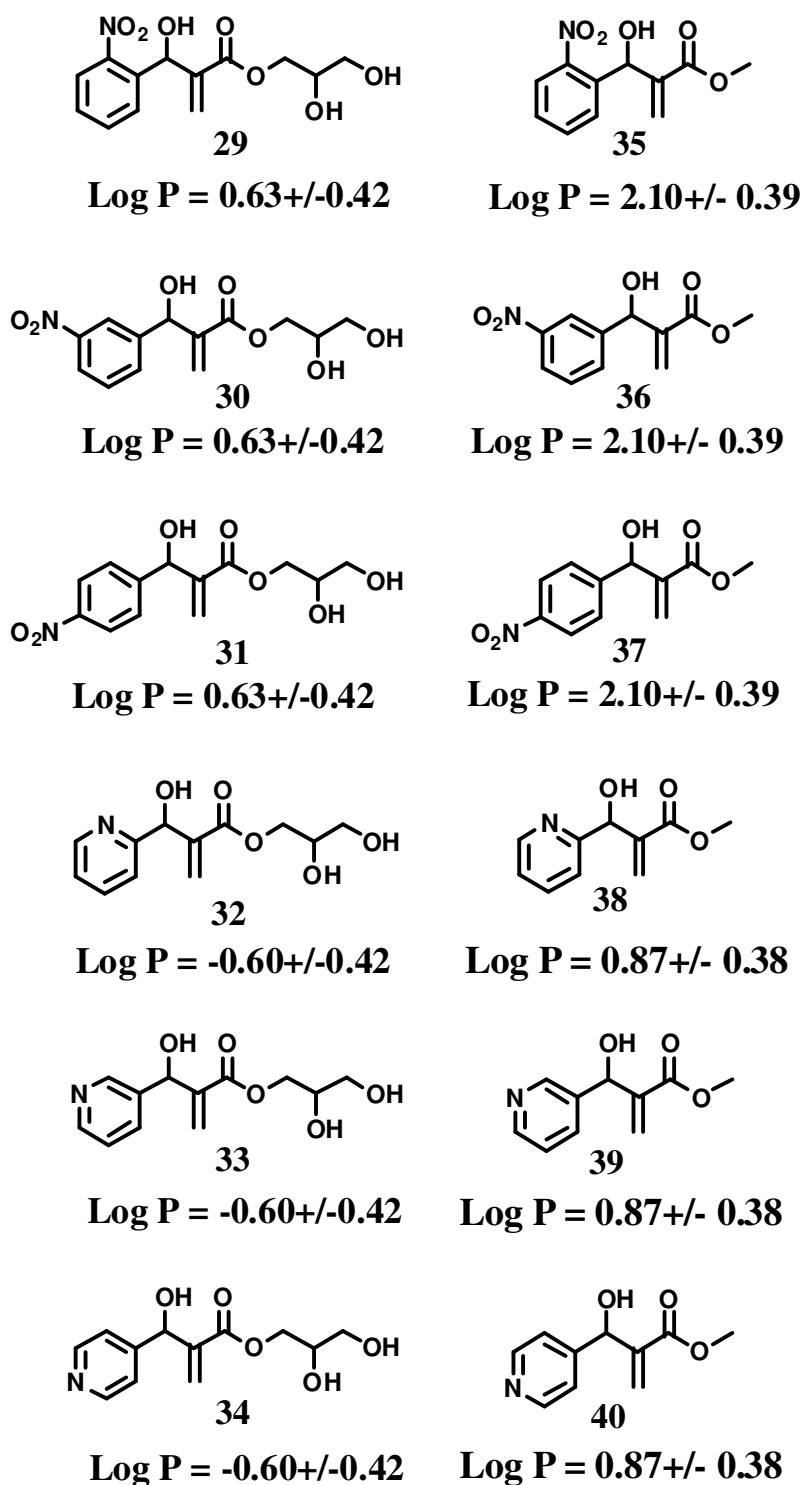


**Esquema 3.1** Estratégia apresentada neste trabalho. Glicerol (**1**); **29, 35**: X=Y=Z=C-H, W=*o*-nitro; **30, 36**: X=Y=Z=C-H, W=*m*-nitro; **31, 37**: X=Y=Z=C-H, W=*p*-nitro; **32, 38**: X=N, Y=Z=C-H, W=H; **33, 39**: Y=N, X=Z=H, W=H; **34, 40**: Z=N, X=Y=C-H, W=H.

Como podemos observar este trabalho está diretamente ligado a influência da relação hidrossolubilidade/lipossolubilidade, que foi anteriormente definida pelo coeficiente de partição (P) de uma substância.

Neste contexto, uma significativa diminuição dos valores de Log P dos MAGs objetivados (**29-34**), quando comparados com alguns dos compostos bioativos sintetizados pelo grupo de Vasconcellos (**35 - 40**) (VASCONCELLOS *et. al.*, 2010), sugere a grande utilidade que pode ser transmitida pelo glicerol na produção de potenciais moléculas hidrossolúveis.

Os valores de Log P foram calculados usando o programa Pharma-algorithms<sup>®</sup> que é disponibilizado gratuitamente no site [http://www.acdlabs.com/products/pc\\_admet/](http://www.acdlabs.com/products/pc_admet/) e estão mostrados na Figura 3.1.

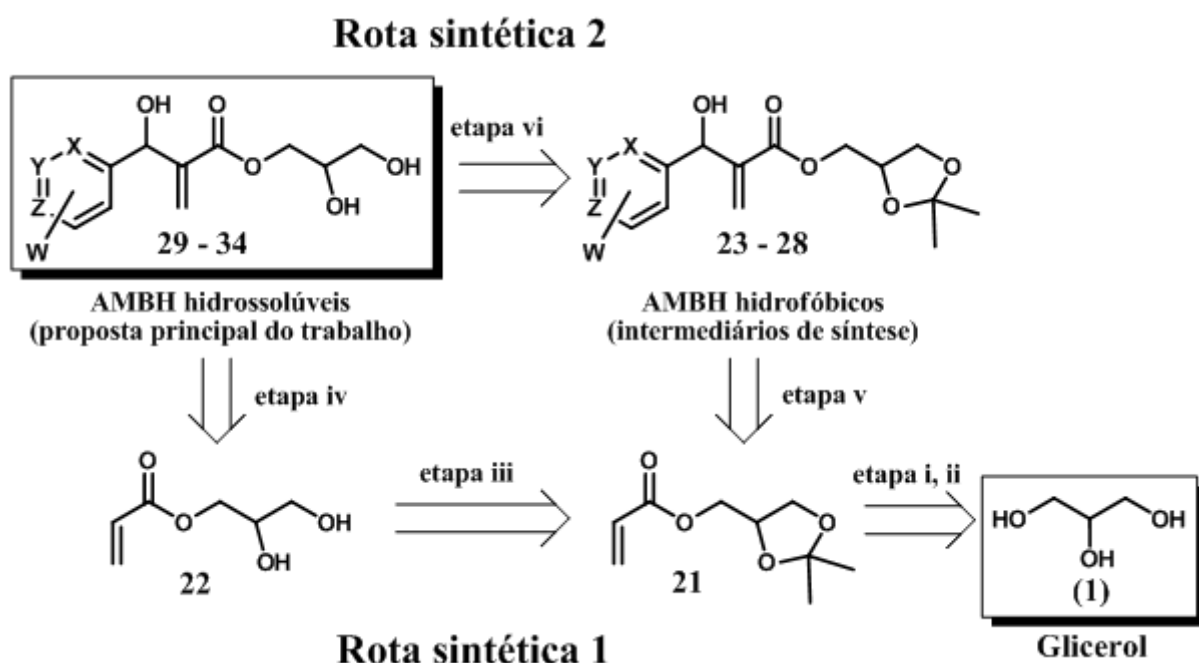


**Figura 3.1** Comparação dos valores de Log de P calculados *in silico* dos adutos **29 – 34** comparados com os adutos **23 – 28** relatados por Vasconcellos e colaboradores (2010).

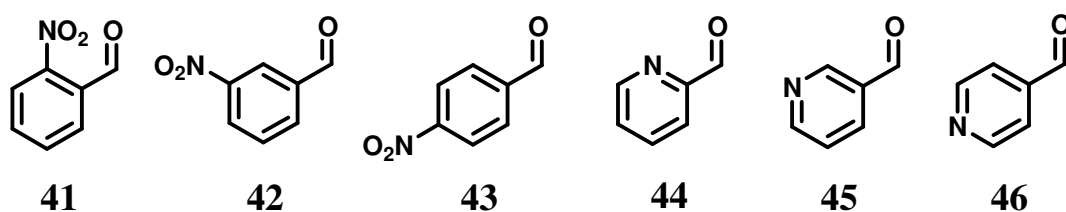
Assim, para a obtenção dos adutos hidrossolúveis (**29-34**), duas rotas sintéticas foram idealizadas onde as etapas da RMBH serão

realizadas utilizando seis diferentes aldeídos aromáticos comerciais como mostra a Figura 3.2.

As duas rotas sintéticas mostram uma participação direta do aceptor de Michael **21** onde na rota 1 propomos a retirada do grupo de proteção acetonídeo para a formação de um segundo alceno ativado que, por sua vez, pode dar origem aos MAGs objetivados **29 - 34**. Na rota 2, novamente partindo do acrilato **21**, idealizamos a síntese dos adutos hidrofóbicos **23 - 28** como intermediários de síntese que podem, numa última etapa, ser transformados nos AMBH hidrossolúveis (Esquema 3.2).



**Esquema 3.2** Retro-análise da rotas sintéticas realizadas neste trabalho. **29, 23**: X=Y=Z=C-H, W=*o*-nitro; **30, 24**: X=Y=Z=C-H, W=*m*-nitro; **31, 25**: X=Y=Z=C-H, W=*p*-nitro; **32, 26**: X=N, Y=Z=C-H, W=H; **33, 27**: Y=N, X=Z=C-H, W=H; **34, 28**: Z=N, X=Y=C-H, W=H.



**Figura 3.2** Aldeídos aromáticos comerciais utilizados neste trabalho.

# *Capítulo 4:*

## *Resultados e discussões*

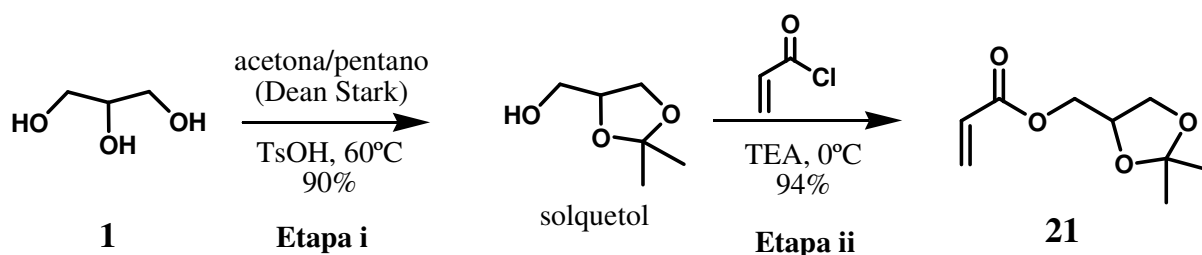
## 4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Todas as metodologias sintéticas empregadas neste trabalho bem como as dificuldades encontradas e progressos atingidos em cada etapa e rota sintética propostas serão apresentados detalhadamente nessa seção onde, mediante os dados obtidos, mostra o melhor caminho adotado para a formação dos AMBH hidrossolúveis **29-34**.

### 4.1 Síntese do acrilato de 2,2-dimetil-1,3-dioxalila (**21**) a partir do glicerol

Demos início ao trabalho experimental com a síntese do solquetol que apesar de ser comercial ele pode ser facilmente preparado em condições de destilação azeotrópica com uma solução de acetona-pentano (1:1) usando o aparelho Dean-Stark sob influência catalítica de ácido *p*-toluenossulfônico (TsOH) a 60°C durante seis dias onde obtivemos um rendimento de 90% (YU *et. al.*, 2003).

O acrilato **21**, sendo este o precursor utilizado no estudo das duas rotas sintéticas pré-estabelecidas (Esquema 3.2), foi preparado pela reação entre cloreto de acroleína e solquetol em diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) por duas horas rendendo 94% como mostra o Esquema 4.1.



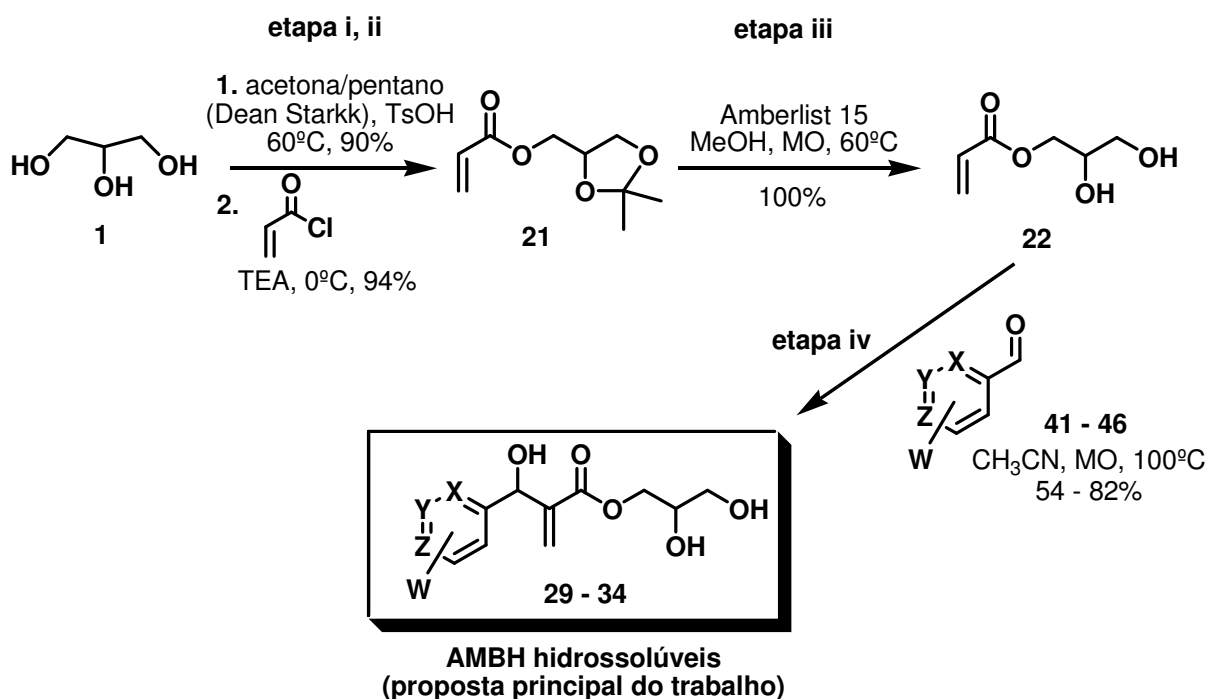
**Esquema 4.1** Etapa i, ii de formação do acrilato **21**.

A presença deste composto na síntese pode ser confirmada diante do seu espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H) e Carbono 13 (RMN <sup>13</sup>C). Especificamente no espectro de RMN <sup>1</sup>H, dois simpletos localizados em δ 1.34 e 1.41 ppm com área de

integração referente a três hidrogênios (s, 3H) foram atribuídos aos hidrogênios das metilas do grupo acetal e três sinais do tipo duplo-duplo em  $\delta$  5.84, 6.13 e 6.42 ppm (dd, 1H) característico da porção olefínica foram observados.

#### 4.2 Síntese dos adutos (29 – 34) pela rota sintética 1

### Rota sintética 1



**Esquema 4.2** Rota sintética 1. **29, 41**: X=Y=Z=C-H, W=o-nitro; **30, 42**: X=Y=Z=C-H, W=m-nitro; **31, 43**: X=Y=Z=C-H, W=p-nitro; **32, 44**: X=N, Y=Z=C-H, W=H; **33, 45**: Y=N, X=Z=C-H, W=H; **34, 46**: Z=N, X=Y=C-H, W=H.

#### 4.2.1 Síntese do acrilato de 2,3-dihidroxiopropila (22)

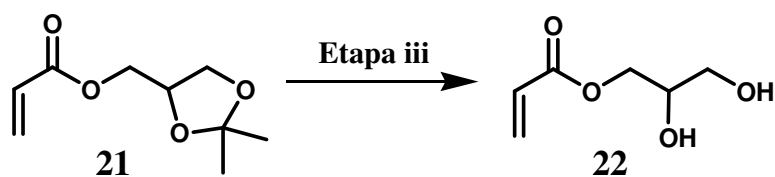
Apesar de possuir mais de duzentos e oitenta aplicações na literatura, muitas delas na síntese de polímeros e outras macromoléculas como nanopartículas (Sciencefinder<sup>®</sup>), a síntese do acrilato de 2,3-

dihidroxipropila **22** (Etapa iii, Esquema 4.2) a partir de **21** surpreendentemente só foi descrita em 2008 por Zhifeng e colaboradores.

Devido à alta solubilidade em água deste éster acrílico (**22**) torna-se muito importante o desenvolvimento de um protocolo experimental onde esta etapa de reação não ocorra na presença de grande quantidade de água ou outro solvente polar de alto ponto de ebulição, o que pode simplificar consideravelmente o isolamento do produto **22**.

Avaliando condições reacionais que utilizam apenas a quantidade de água necessária para ocorrer a hidrólise da reação (1 equivalente), nós investigamos alguns protocolos para esta etapa, sendo que os resultados preliminares estão organizados na Tabela 4.1.

**Tabela 4.1** Condições preliminares e resultados objetivando a preparação do MAG **22**, etapa iii do Esquema 4.2.<sup>5</sup>



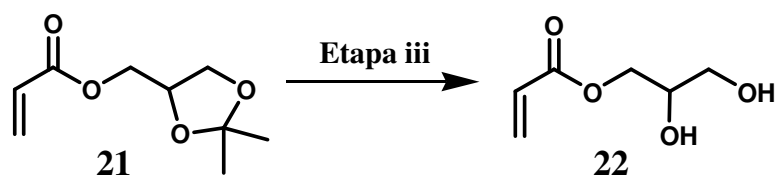
Entrada	Condição	Tempo	Rend.(%)
1	PPTS/CHCl <sub>3</sub> , 25°C	24h	NR*
2	TsOH/tolueno 80°C	24h	NR*
3	TsOH/metanol, 25°C	3h	34
4	CHCl <sub>3</sub> /FeCl <sub>3</sub> .SiO <sub>2</sub> , 25°C	6h	33
5	HCl (catalítico)/tolueno, 25°C	24h	16
6	Montmorillonita KSF/CHCl <sub>3</sub> 60°C	3 dias	NR*
7	Montmorillonita K10/acetona 60°C	24h	51
8	Amberlite IRA-120/etanol 78°C	24h	12

\* Conversão observada em cromatografia de camada delgada.

<sup>5</sup> As metodologias da Tabela 4.1 foram empregadas de acordo com as seguintes fontes: HE e colaboradores, 2004; ICHIHARA, 1977; KIM, 1986; FLEET e SMITH, 1985; LI, Tong-Shuang e LI, Sheng-Hui, 1997.

Como podemos perceber vários catalisadores ácidos assim como diferentes argilas e uma resina ácida reciclável (Entradas 6, 7 e 8) foram utilizadas. Contudo, todas estas metodologias, apesar de serem conhecidas, mostram ineficiência para este processo. De fato, estes resultados iniciais destacam a dificuldade desta transformação.

**Tabela 4.2** Condições e resultados otimizados da preparação do MAG **22**.



Entrada	Condições	Tempo	Rend. (%)*
1	Ácido acético 10%, 60°C	48h	10
2	Ácido acético 10%, 0.01 equiv. BHT, 60 °C	24h	90
3	Amberlist 15, CH <sub>3</sub> OH, t.a.	4h	97**
4	Amberlist 15, CH <sub>3</sub> OH, MO, 60°C	15min	100**

\* Rendimento isolado. \*\* Total conversão observada por CCDA.

Posteriormente, de acordo com os dados mostrados na Tabela 4.2, nós avaliamos o uso de uma solução de ácido acético 10% a 60°C (Entrada 1) onde observamos a formação de um polímero que compreendeu a maior parte do produto. Contudo quando este mesmo procedimento é desenvolvido com uma quantidade catalítica de di-terc-butil metil fenol (BHT) como agente antipolimerizante nós observamos um incrível aumento no rendimento da reação (Entrada 2).

Ainda insistindo, utilizamos o uso da resina ácida de troca iônica reciclável Amberlist 15 como catalisador em metanol (na proporção de 100 mg de resina para cada mmol de **21**, juntamente com 5 mL de metanol) a temperatura ambiente (BATOVSKA *et. al.*, 2005; DAS *et. al.*, 2006) o que proporcionou um rendimento ainda mais elevado, 97% (Entrada 3). No entanto, nós descobrimos que este mesmo procedimento, quando conduzido sob irradiação de micro-ondas (MO) e sem adição de



qualquer substância antipolimerizante, produziu uma considerável melhoria da reação com respeito ao aumento da velocidade reacional e alcançamos um rendimento quantitativo nesta etapa (Entrada 4).

A princípio o produto da reação foi identificado apenas por CCDA comparando-o com o solquetol acrilado **21**, como padrão cromatográfico, onde **22** encontrava-se localizado em uma parte mais polar da placa, como esperado. Entretanto, pudemos confirmar sua presença através do seu espectro de RMN <sup>1</sup>H que apresentou o mesmo padrão espectroscópico do acrilato **21** com relação a sua insaturação, ou seja, foram observados três sinais do tipo duplo-duplete (dd, 1H) em δ 5.86, 6.12 e 6.42 ppm. Por outro lado, os sinais do tipo simpletos, observados para o acrilato **21**, não foram observados onde concluímos que a hidrólise do grupo acetal foi realizada com sucesso.

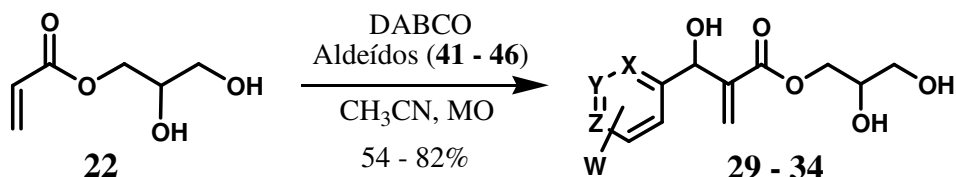
#### **4.2.2 Síntese dos AMBH (29–34) a partir do acrilato (22)**

Continuando na rota 1, diante do resultado anterior obtido em micro-ondas, nós avaliamos a RMBH entre o MAG **22**, obtido quantitativamente, e os aldeídos aromáticos **41–46** (Figura 3.2) onde foram feitas modificações de temperatura (processando as reações a 100°C e na temperatura ambiente), com a utilização ou não de irradiação de micro-ondas e de solventes.

Utilizamos a acetonitrila como solvente polar por apresentar uma constante dielétrica relativamente alta (37,5 a 20°C) e apresentar facilidade de ser eliminada ao fim da reação por evaporador rotatório devido ao seu ponto de ebulição ser de 82°C. Esta é uma característica importante, visto que quantidades excessivas de água ou solventes semelhantes com alto ponto de ebulição como o DMF e DMSO, propositalmente não foram usados, para não dificultar a purificação dos novos adutos hidrossolúveis formados.

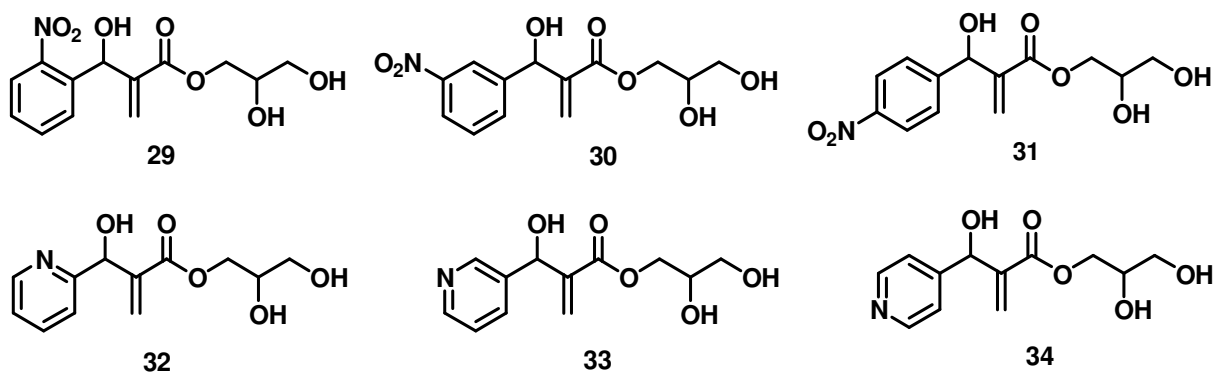
Nesta etapa de reação (Etapa iv, Esquema 4.2) a metodologia fez uso de 1 mmol de **22**, 1,5 equivalente do correspondente aldeído, 1 mmol de DABCO e 5mL de acetonitrila e os nossos resultados estão organizados na Tabela 4.3.

**Tabela 4.3** Resultados da síntese dos AMBH **29–34** a partir do MAG **22**.



Ent.	Aldeído	AMBH	Solvente	t(MO)/min	Rend. (MO)*	t/horas	Rend.**
1	<b>41</b>	<b>29</b>	CH <sub>3</sub> CN	10 min	68 %	3 h	70 %
2	<b>42</b>	<b>30</b>	CH <sub>3</sub> CN	10 min	65 %	21 h	58 %
3	<b>43</b>	<b>31</b>	CH <sub>3</sub> CN	10 min	54 %	1,3 h	60 %
4	<b>44</b>	<b>32</b>	CH <sub>3</sub> CN	10 min	82 %	1 h	50 %
5	<b>45</b>	<b>33</b>	CH <sub>3</sub> CN	10 min	81 %	16 h	37 %
6	<b>46</b>	<b>34</b>	CH <sub>3</sub> CN	10 min	80 %	17 h	45 %

\* Reação efetuada a 100°C sob irradiação de micro-ondas; \*\* Reação efetuada a temperatura ambiente sem irradiação de micro-ondas.



Observando os resultados descritos na Tabela 4.3 podemos destacar primeiramente que não obtivemos mudanças significativas nos rendimentos dos adutos **29**, **30** e **31**, comparando as reações efetuadas à temperatura ambiente e o aquecimento dielétrico da irradiação por microondas, apesar de constatarmos um valoroso aumento na velocidade da reação. Por outro lado, os adutos **32**, **33** e **34** puderam ser obtidos com apreciáveis melhorias, tanto no que diz respeito à velocidade da

reação quanto ao rendimento dos produtos, fazendo a mesma comparação das diferentes metodologias das reações (feita em micro-ondas a 100°C e apenas a temperatura ambiente).

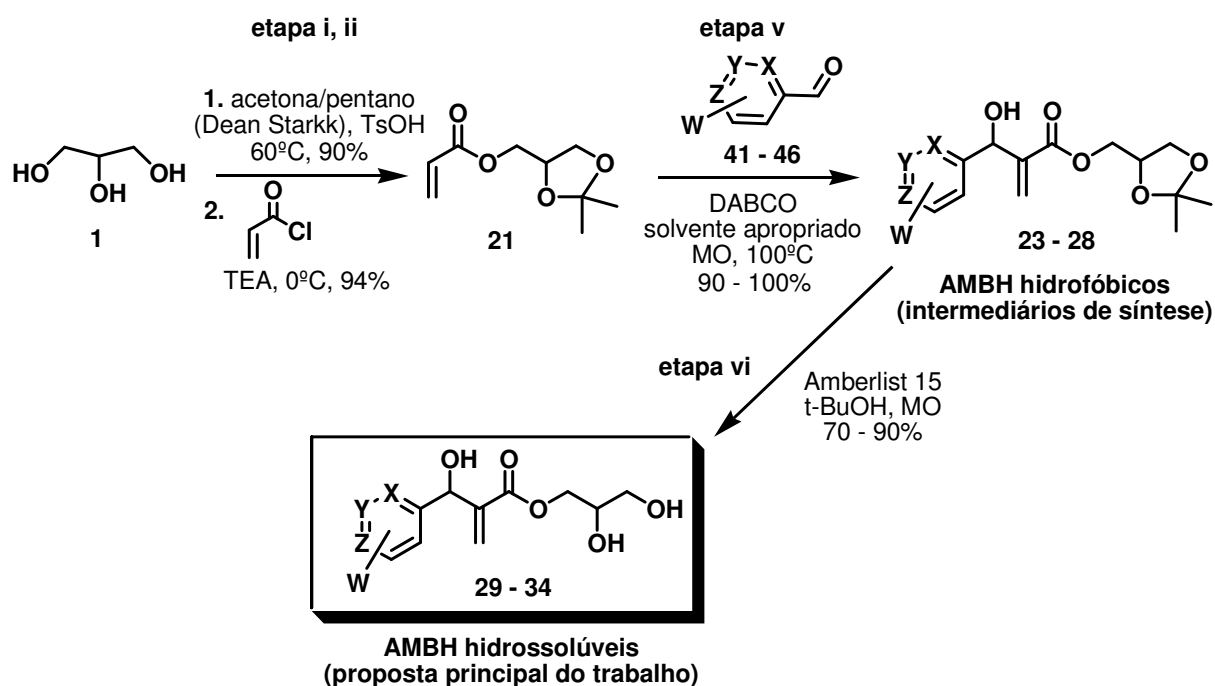
Com este desempenho obtido pela utilização das micro-ondas nas reações chegamos à conclusão de que esta irradiação, independente do efeito físico evidenciado, estava se comportando como parte fundamental na obtenção dos produtos. Sendo assim, todas as etapas posteriores da estratégia sintética adotada neste trabalho foram realizadas apenas sob a influência da irradiação de micro-ondas.

Nesta etapa, os adutos **29 – 34** foram caracterizados através de técnicas espectroscópicas de infravermelho, RMN e espectrometria de massas de alta resolução. No entanto, independentemente da técnica utilizada, os espectros desses AMBH aromáticos se mostraram bastante parecidos e apenas alguns sinais mais importantes foram suficientes para a identificação da estrutura dos compostos.

Nos espectros de infravermelho dos compostos **29 – 34** foi possível observar uma banda entre 3340 e 3380  $\text{cm}^{-1}$ , atribuída ao estiramento da ligação O-H e uma entre 1708 e 1712 relativo ao grupo carbonila. Adicionalmente os espectros dos adutos **29, 30 e 31** mostraram uma banda em torno de 1530  $\text{cm}^{-1}$  e outra em 1350  $\text{cm}^{-1}$  atribuídas aos estiramentos assimétrico e simétrico, respectivamente, do grupo  $\text{NO}_2$  no anel aromático. Nos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  o sinal mais importante diz respeito ao Carbono carbinólico mostrando a formação da ligação C-C dos adutos e foram identificados em  $\delta$  em torno de 64 ppm. Nos espectros de RMN  $^1\text{H}$ , mais especificamente, na faixa entre 5,5 e 6,5 ppm podemos observar os sinais relativos aos Hidrogênios da dupla ligação terminal e também do Hidrogênio ligado ao Carbono carbinólico, todos na forma de simpletos (s, 1H) confirmando, como esperado, a formação da ligação C-C.

### 4.3 Síntese dos adutos (29 – 34) pela rota sintética 2

## Rota sintética 2

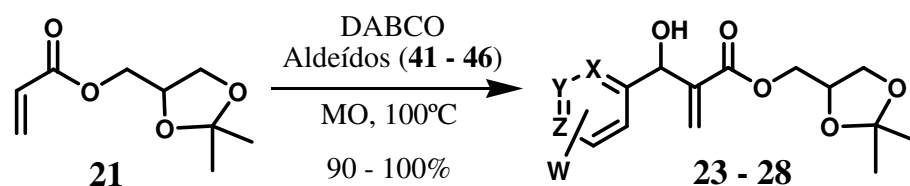


**Esquema 4.3:** **29, 23:** X=Y=Z=C-H, W=*o*-nitro; **30, 24:** X=Y=Z=C-H, W=*m*-nitro; **31, 25:** X=Y=Z=C-H, W=*p*-nitro; **32, 26:** X=N, Y=Z=C-H, W=H; **33, 27:** Y=N, X=Z=C-H, W=H; **34, 28:** Z=N, X=Y=C-H, W=H.

#### 4.3.1 Síntese dos AMBH intermediários (23 - 28)

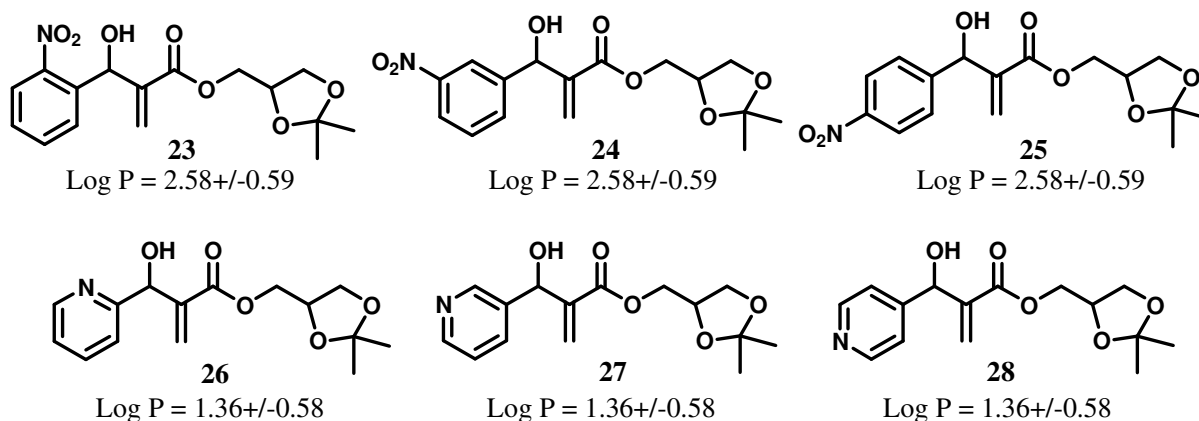
Na rota 2, os resultados das reações de MBH entre o acrilato **21** e os aldeídos **41-46** (etapa v, Esquema 4.3) foram muito eficientes produzindo os AMBH lipofílicos em altos rendimentos e estão organizados na Tabela 4.4.

**Tabela 4.4** Resultados da síntese dos AMBH **23 - 28** a partir do MAG **21**.



Ent.	Aldeído	AMBH	Solvente	t(MO)/min	Rend. %
1	<b>41</b>	<b>23</b>	DMF	10	100
2	<b>42</b>	<b>24</b>	CH <sub>3</sub> CN	10	90
3	<b>43</b>	<b>25</b>	DMF/H <sub>2</sub> O*	10	90
4	<b>44</b>	<b>26</b>	CH <sub>3</sub> CN	10	98
5	<b>45</b>	<b>27</b>	DMF/H <sub>2</sub> O*	10	95
6	<b>46</b>	<b>28</b>	DMF/H <sub>2</sub> O*	10	90

\* Mistura de DMF/H<sub>2</sub>O na proporção de 9:1.



Esta etapa de reação foi desenvolvida com 1 mmol de **21**, 1,5 equivalente do correspondente aldeído, 1 mmol de DABCO e 5mL do solvente mais adequado também sob irradiação de micro-ondas a 100°C.

Neste caso, como estávamos tratando de adutos menos hidrofílicos (**23 - 28**), resultado da presença do grupo de proteção acetonídeo oriundo do solquetol e que implicava em valores de Log P mais altos para essas moléculas, foram aplicados, em todas as reações, diferentes solventes próticos e apróticos, como DMF, acetonitrila, água e uma combinação de solventes como DMF/água baseados nos próprios mecanismos da RMBH estudados anteriormente e na nossa própria experiência laboratorial na escolha de solventes para RMBH (de SOUZA

*et.al.*, 2008). Contudo, para este tratamento, as melhores condições foram evidenciadas com os solventes da Tabela 4.4.

Neste caso isto pode ser feito na hipótese de que o uso de água ou solventes polares com alto ponto de ebulição não afetaria os rendimentos da reação.

Diante dos resultados apresentados na tabela, nós observamos que dependendo dos aldeídos usados na RMBH, para esta etapa, as reações podem ser obtidas em bons rendimentos tanto em meio prótico como em meio aprótico. Isto confirma que mudanças deste tipo nas condições reacionais podem, de fato, interferir na etapa determinante da velocidade. Contudo, não há uma relação geral clara entre os substratos, solventes, rendimentos e velocidade da reação o que fortalece a proposta de Cantillo e Kappe (2010) onde a natureza dos compostos utilizados nesta reação possui significativa importância no mecanismo.

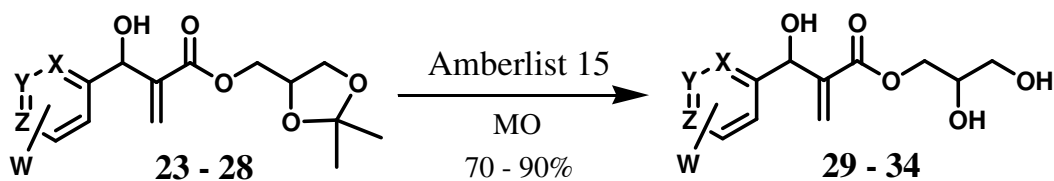
Na identificação destes compostos, os adutos **23 - 28** apresentam o mesmo perfil espectroscópico dos comentados para os adutos hidrossolúveis **29 - 34** onde a principal diferença consistia na presença de dois simpletos em torno de 1.3 ppm atribuídos as metilas do grupo acetal no espectro de RMN <sup>1</sup>H.

#### **4.3.2 Síntese do AMBH (29–34) a partir dos respectivos adutos intermediários (23–28)**

Por último, a etapa de abertura do grupo acetal nos AMBH lipofílicos **23 - 28** (etapa vi, Esquema 4.3) apresentou significativos problemas de quimiosseletividades e recebeu um pouco mais de nossa atenção.

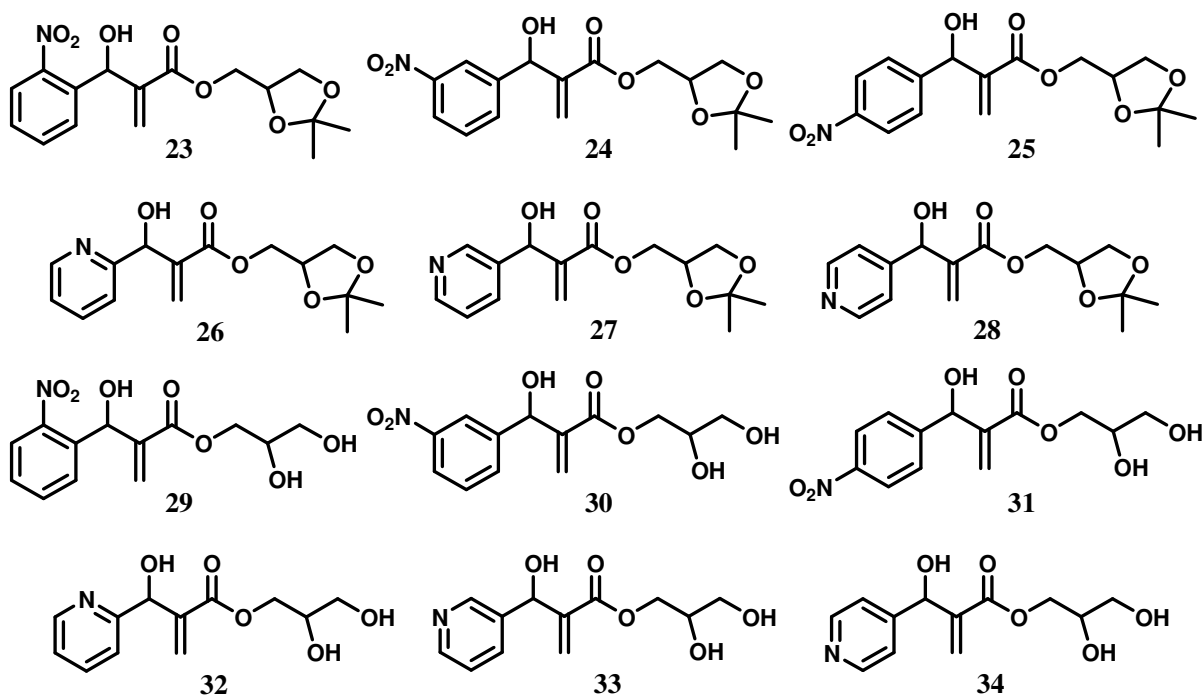
Os resultados obtidos para esta etapa estão listados na Tabela 4.5.

**Tabela 4.5** Resultados da síntese dos adutos **29 – 34** a partir dos respectivos adutos intermediários **23 – 28**.



Ent.	AMBH	Solvente	T(°C)	t(MO)/min	Rend.%
1	<b>34</b>	CH <sub>3</sub> OH	60	60	-- <sup>a</sup>
2	<b>34</b>	CH <sub>3</sub> OH	100	15	-- <sup>a, b</sup>
3	<b>34</b>	t-buOH	100	15	70
4	<b>29</b>	t-buOH	100	15	90
5	<b>30</b>	t-buOH	100	15	90
6	<b>31</b>	t-buOH	100	15	90
7	<b>32</b>	t-buOH	100	15	58 <sup>c</sup>
8	<b>32</b>	t-buOH	60	90	70
9	<b>33</b>	t-buOH	100	15	70

<sup>a</sup> baixa conversão observada em CCDA; <sup>b</sup> co-produtos foram identificados por CCDA, não caracterizados; <sup>c</sup> MAG **32** isolado por cromatografia.

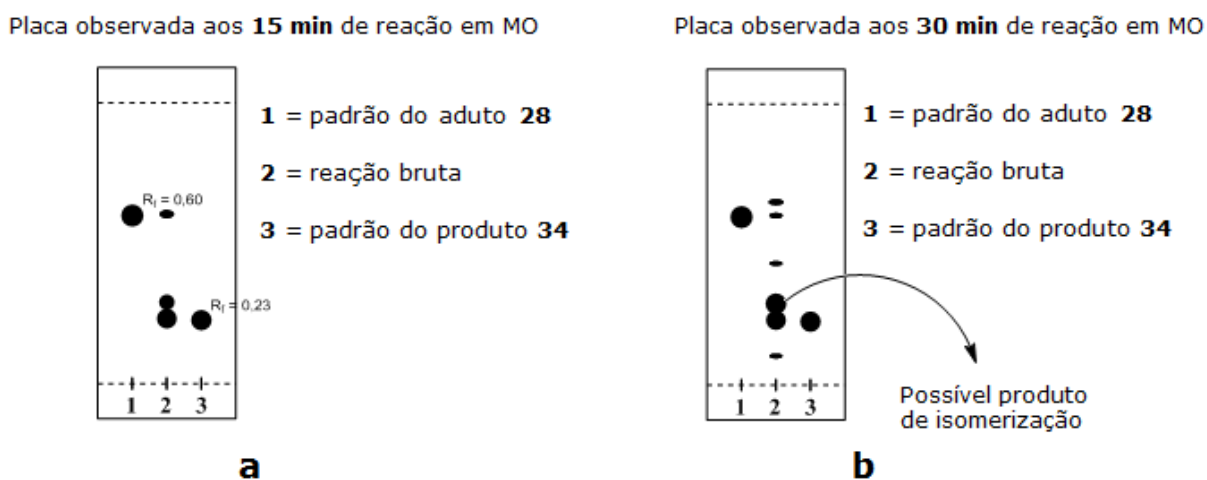


Nossa idéia inicial era que a síntese dos adutos **29–34** fossem primeiramente realizadas usando a mesma metodologia empregada para

a preparação do MAG **22** (100 mg de resina Amberlist 15, 1 mmol do acetal, 5 mL de metanol, MO, 60°C; item 4.2.1 desta seção). Entretanto, surpreendentemente esta metodologia mostrou-se ineficiente onde observamos uma velocidade de reação muito lenta e pouca conversão quando executada inicialmente sobre o intermediário **28**, objetivando gerar seu respectivo produto **34** (Entrada 1).

Desde que não tínhamos observado nenhuma formação de co-produto nas condições da entrada 1, mencionada anteriormente para a formação do MAG **22**, nós decidimos aumentar a temperatura no reator de micro-ondas a 100°C. Com isso observamos, neste mesmo caso, baixo rendimento (Entrada 2) e formação de co-produtos de acordo com o perfil cromatográfico mostrado em análise de CCDA (Figura 4.1).

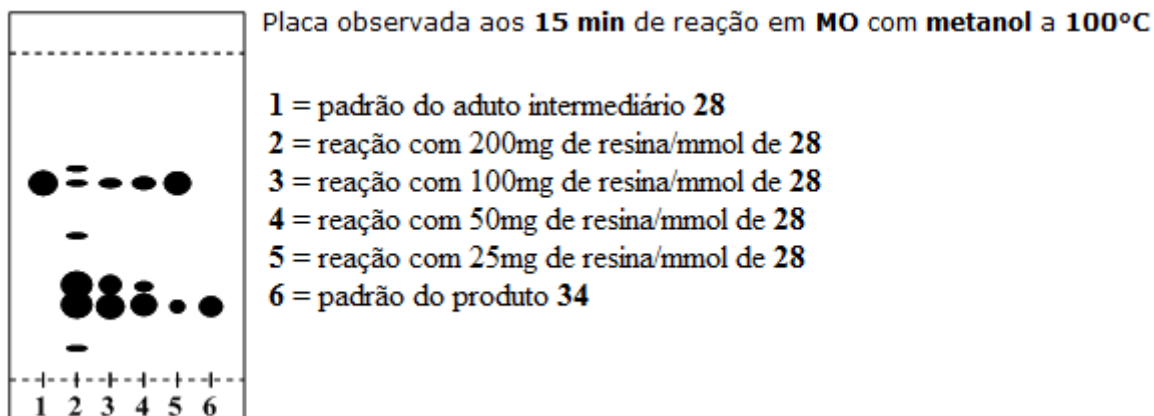
Nós acreditamos que a origem do co-produto principal poderia ser explicada pela possibilidade da reversibilidade da RMBH usando alta temperatura de acordo com o mecanismo proposto por Cantilo e Kappe (2010). Outra hipótese para este co-produto majoritário poderia resultar da reação de Michael entre o metanol, usado como solvente, e a posição 4 da porção acrilada do aduto **28** antes ou ao longo da produção do aduto **34**, visto que uma etapa de isomerização nestas condições de reação se torna bastante favorável, uma vez que já foram descritas em trabalhos anteriores (SHANMUGAM e RAJASING, 2004; DAS *et. al.*, 2006).



**Figura 4.1** Possível formação de produto de isomerização no  $FR \approx 0,3$  na reação de formação do aduto **34** usando metanol.

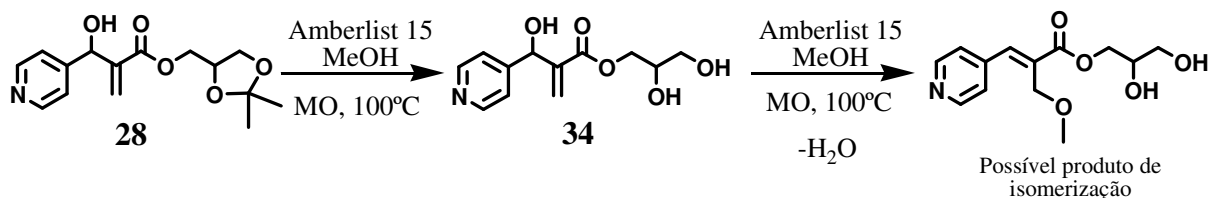


Insistindo na mesma metodologia empregada na obtenção do MAG **22** a temperatura de 100°C e utilizando ainda o aduto **28**, investigamos adicionalmente como a reação se comportava mediante variadas proporções da resina ácida Amberlist 15.



**Figura 4.2** Variação da proporção de resina Amberlist 15 vista por CCDA.

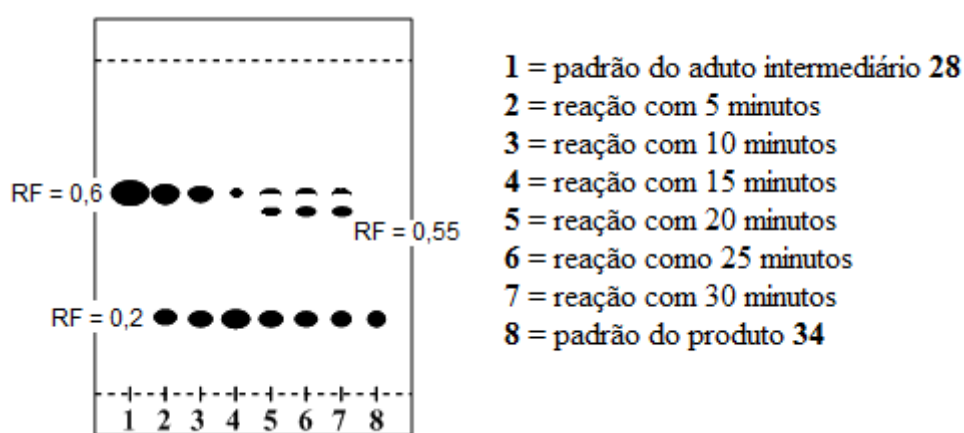
De acordo com a Figura 4.2 mesmo sendo um simples experimento de cromatografia de camada delgada analítica (CCDA) podemos perceber que a velocidade da reação é proporcional a concentração de resina no meio, visto que este foi o único parâmetro modificado no experimento. E outro destaque é que também podemos observar que o produto desejado **34** é formado antes do aparecimento do co-produto majoritário o que nos levou a crer que, se a proposta de isomerização estivesse correta, primeiramente deve acontecer a hidrólise do grupo acetal no aduto **28** seguida da adição de Michael pelo metanol (Esquema 4.4).



**Esquema 4.4** Ordem de formação do produto **34** e do possível produto da reação de Michael.

Baseados nesta hipótese nós investigamos a mudança do solvente usando t-butanol (t-buOH), que é menos nucleofílico do que o

metanol, nas mesmas condições mencionadas. De fato essa mudança de solvente foi eficiente, produzindo o novo aduto hidrofílico **34** em bom rendimento (Entrada 3) e nenhum co-produto foi observado até os primeiros quinze minutos de reação, contudo, após vinte minutos de reação um ponto com fator de retenção de aproximadamente 0,55 é observado (Figura 4.3) e mesmo utilizando um solvente não nucleofílico não podemos descartar a hipótese de uma pequena formação de um possível produto de isomerização com o t-butanol.

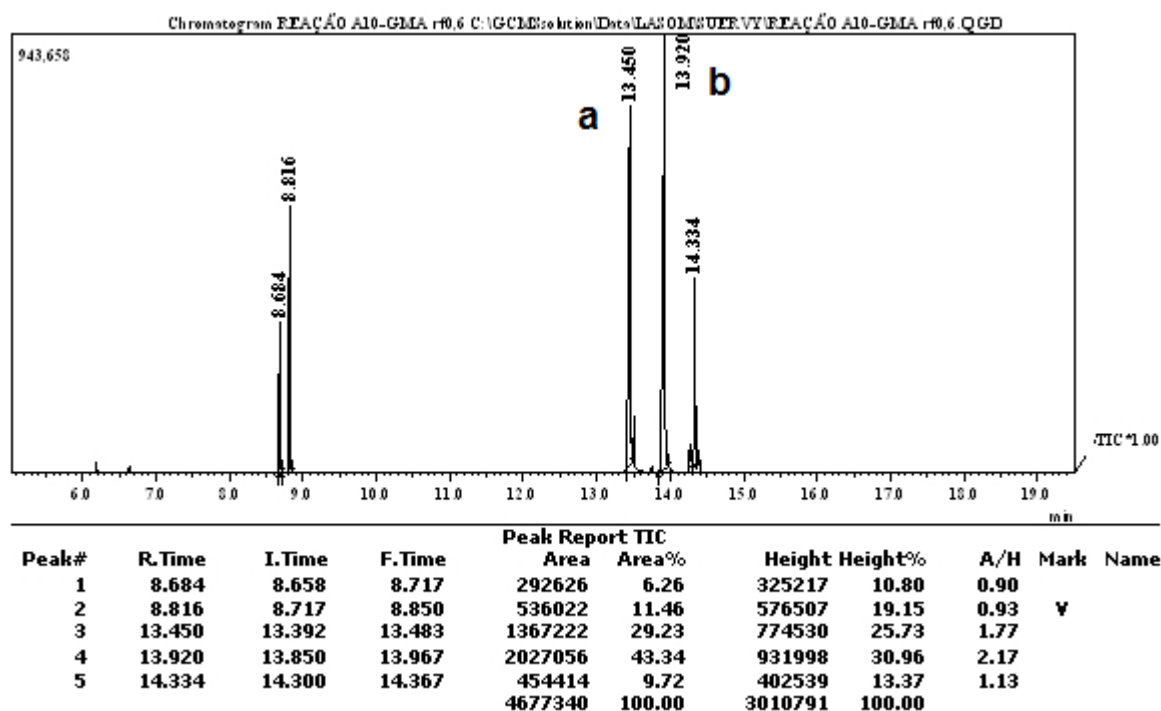


**Figura 4.3** Formação de **34** a partir de **28** usando resina Amberlist 15, t-buOH, MO, 100°C.

A partir deste ponto nós empregamos esta metodologia descrita na Figura 4.3 (1 mmol do respectivo aduto lipofílico, 100 mg de resina ácida, 5 mL de t-buOH, 15 minutos em MO a 100°C) aos demais adutos intermediários onde observamos resultados bastante eficientes para a preparação dos MAGs **29**, **30**, **31** e **33** (Entrada 4, 5, 6 e 9 da Tabela 4.5).

Uma parte desta etapa de formação dos adutos hidrofílicos através da hidrólise dos intermediários demonstrou uma grande delicadeza quando estudamos a síntese do MAG **32**, mas também proporcionou uma apreciável discussão e esclarecimentos que só vieram a enriquecer nosso trabalho.

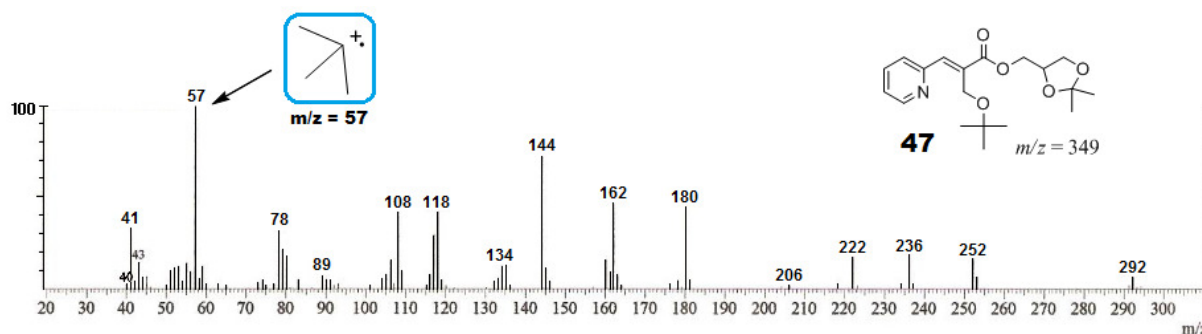
A reação de hidrólise a 100 °C em t-buOH do AMBH intermediário **26**, que apresenta um grupo 2-piridinil em sua estrutura, leva a formação de dois produtos, observados por CCDA. Um dos produtos, o mais polar, foi isolado com 58% de rendimento e caracterizado como o MAG **32** (Entrada 7). A análise de CG-MS do produto menos polar indicou que este suposto co-produto, observado na placa cromatográfica, era na verdade uma mistura mais complexa de produtos que não foram possíveis de ser isolados (Figura 4.4).



**Figura 4.4** Cromatograma da mistura de produtos menos polares.

Entretanto, um dos sinais observados no cromatograma da Figura 4.4 (**a**) com tempo de retenção de 13,45 minutos foi caracterizado através do seu espectro de massas onde ficou bastante evidente a presença de um produto de isomerização (**47**) mesmo na presença de um solvente não nucleofílico como t-buOH, assim proposto anteriormente. Este espectro (Figura 4.5), apesar de não ter detectado o íon molecular de relação massa carga  $m/z = 349$  referente à massa do composto **47**, conseguiu detectar seu fragmento de  $m/z = 292$  que é formado pela perda de um cátion radical t-butila bastante estável de  $m/z = 57$  que, por

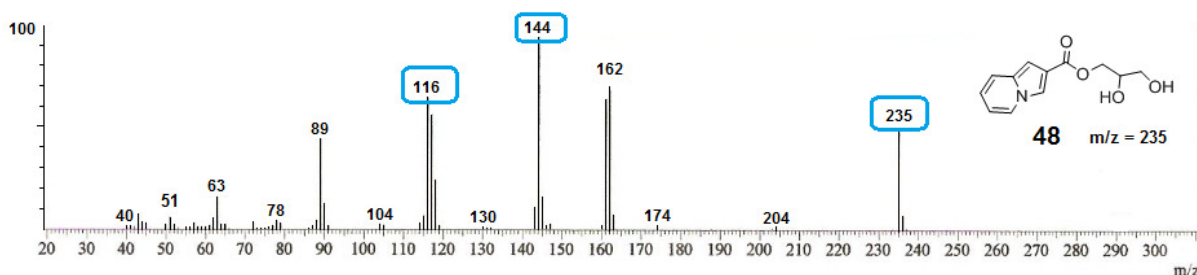
sua vez, pode ser observado como sendo o pico base do espectro. Esta interpretação foi suficiente para nos convenceremos que a proposta de um ataque nucleofílico do tipo Michael estava realmente acontecendo tanto utilizando o solvente t-butanol como o metanol nos experimentos anteriores.



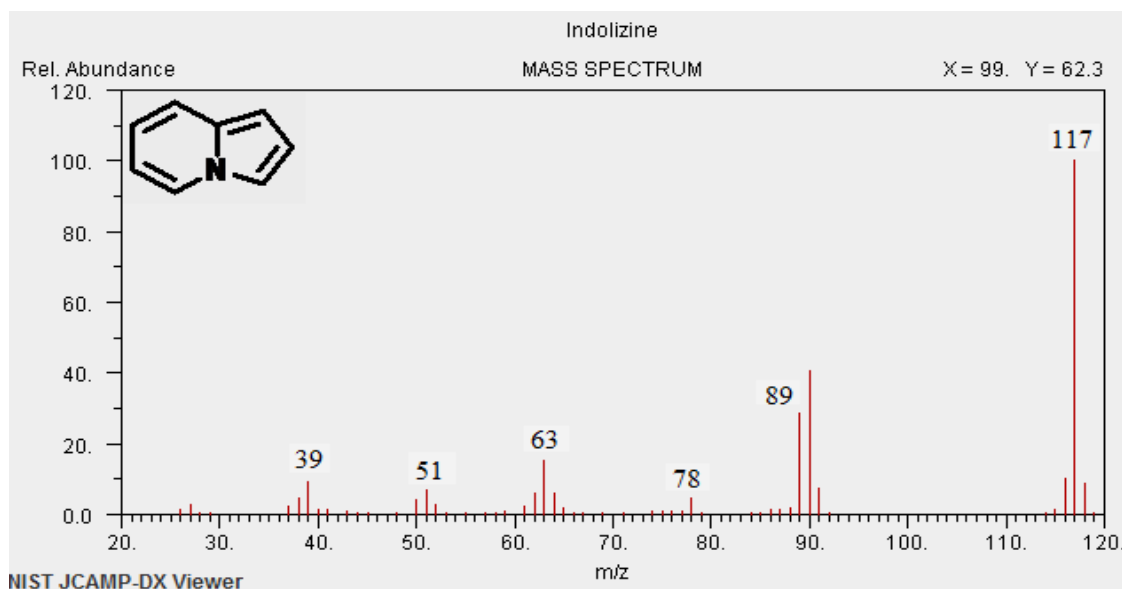
**Figura 4.5** Espectro de massas evidenciando a presença do produto de isomerização (**47**) com t-buOH.

O co-produto (**b**) de maior proporção do cromatograma da Figura 4.4 (43% da mistura) encontrado no tempo de retenção de 13,92 minutos, apesar de não ter sido isolado por cromatografia e não adquirirmos nenhum dado de RMN, ganhou bastante notoriedade, pois nós propusemos ser um derivado inédito da indolizina (**48**).

Mesmo que a caracterização de **48** ter sido baseada apenas em dados da espectrometria de massas do CG-MS, como mostra o espectro da Figura 4.6, este composto mostrou todas as fragmentações características da indolizina (Figura 4.7) e todas as fragmentações esperadas.

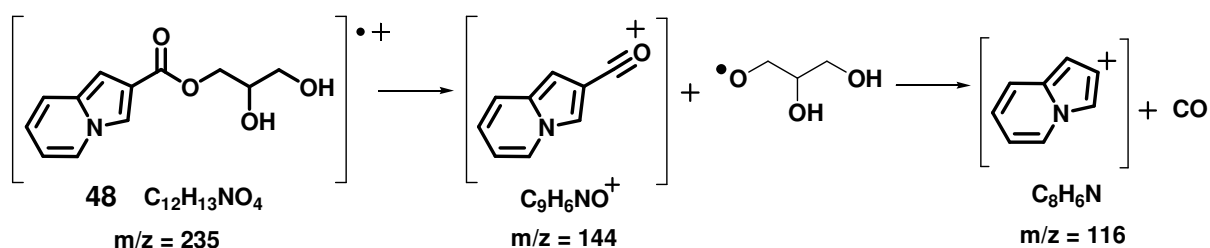


**Figura 4.6** Espectro de massas evidenciando a presença do derivado inédito da indolizina (**48**).



**Figura 4.7** Fragmentações da Indolizina. <sup>6</sup>

Sendo assim, podemos considerar a formação do derivado da indolizina diante da presença dos íons  $m/z = 235$ ,  $m/z = 144$  e  $m/z = 116$  mostrados no espectro da Figura 4.6. Estes íons se mostram suficientes para a identificação de alguns fragmentos esperados para a estrutura de **48** que estão dispostos no Esquema 4.5.



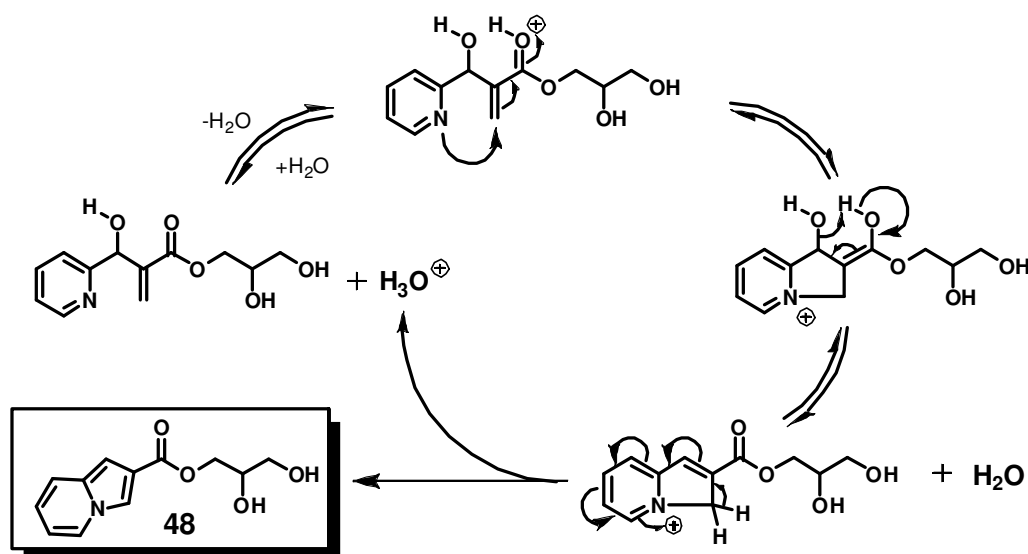
**Esquema 4.5** Algumas fragmentações do derivado da indolizina **48**.

De fato, é bem estabelecido na literatura que indolizinas são realmente sintetizadas a altas temperaturas através de análogos de AMBH que possuem o anel 2-piridinil. (BASAVIAH *et. al.* 2009, 2003; BODE e KAYE, 1993; JING *et. al.*, 2008).

<sup>6</sup> FONTE: Biblioteca virtual NIST. Acessado em 21 de janeiro de 2011.

Como esperado o MAG **32** pode, então, ser preparado em bons rendimentos sem a formação de co-produtos pela simples diminuição da temperatura a 60°C (Entrada 8, Tabela 4.5), apesar de necessitar de um maior tempo de reação, visto que em uma baixa temperatura nem a adição do t-butanol nem mesmo a formação do derivado da indolizina foram observados.

Uma proposta interessante do mecanismo de formação de **48** nesta etapa pode ser representada no Esquema 4.6.



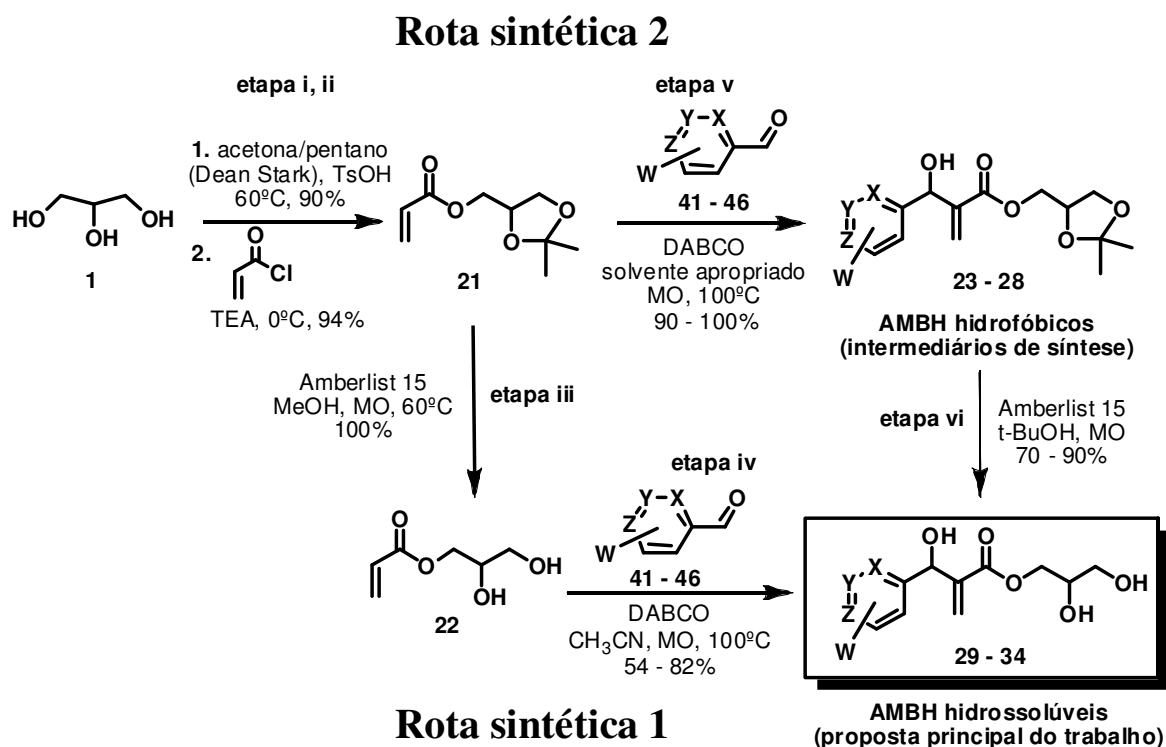
**Esquema 4.6** Proposta mecanística da reação de formação de **48**.

É importante destacar ainda que ambas as reações com os adutos intermediários que apresentam o grupo 3-piridinil e 4-piridinil (**27** e **28**, respectivamente) fornecem melhores rendimentos do que a reação com o aduto que apresenta o grupo 2-piridinil **26** nas mesmas condições experimentais (comparação entre as entradas 3, 7 e 9 da Tabela 4.5). Esta observação experimental da diferença dos rendimentos dos compostos mencionados é um fato importante que pode ser explicado pela formação dos compostos paralelos a formação do produto desejado **32**, como foi discutido neste trabalho, tanto com a participação do grupo 2-piridinil na formação de produtos heterocíclicos como na formação de produtos de isomerização.

Outra observação que merece atenção é o fato destes co-produtos **47** e **48** serem produzidos apenas na etapa vi da rota sintética 2 (uma das etapas de obtenção dos adutos objetivados **29** – **34**, Esquema 4.3) apesar dos mesmos adutos serem obtidos na etapa iv da rota sintética 1 (item 4.2.2 desta seção).

Este resultado é explicado pela obtenção dos AMBH **29** – **34**, em ambas as etapas, ser feita através de reações diferentes onde na etapa vi, os adutos foram obtidos pela hidrólise ácida do grupo de proteção acetal na presença de um álcool. Estas condições devem ter levado a formação dos MAGs esperados bem como a formação dos co-produtos. Por outro lado, na etapa iv da rota sintética 1 os adutos foram obtidos através de uma RMBH entre o acrilato **22** e os aldeídos **41** – **46** na presença de um catalisador básico em acetonitrila o que deu origem apenas aos produtos **29** – **34**.

#### 4.4 Resultados gerais das rotas sintéticas 1 e 2



**Esquema 4.7** Rotas sintéticas desenvolvidas neste trabalho para a obtenção dos AMBH **29** – **34**.

**Tabela 4.6** Dados referentes às metodologias aplicadas na obtenção dos adutos **29 - 34** a partir do acrilato **21**.

<b>Metodologias das etapas iii, iv, v e vi</b>				
<b>Ent.</b>	<b>aduto</b>	<b>etapa iii (Rota 1)</b>	<b>etapa iv (Rota 1)</b>	<b>Rend.*</b>
1	<b>29</b>	Acrilato <b>21</b> , Amberlist 15, MeOH, 60°C em MO por 15 minutos, 100% de <b>22</b> .	Acrilato <b>22</b> , aldeído <b>41</b> , DABCO, CH <sub>3</sub> CN, 100°C em MO por 10 min, 68% de <b>29</b> .	57%
2	<b>30</b>	Acrilato <b>21</b> , Amberlist 15, MeOH, 60°C em MO por 15 minutos, 100% de <b>22</b> .	Acrilato <b>22</b> , aldeído <b>42</b> , DABCO, CH <sub>3</sub> CN, 100°C em MO por 10 min, 65% de <b>30</b> .	55%
3	<b>31</b>	Acrilato <b>21</b> , Amberlist 15, MeOH, 60°C em MO por 15 minutos, 100% de <b>22</b> .	Acrilato <b>22</b> , aldeído <b>43</b> , DABCO, CH <sub>3</sub> CN, 100°C em MO por 10 min, 54% de <b>31</b> .	45,6%
4	<b>32</b>	Acrilato <b>21</b> , Amberlist 15, MeOH, 60°C em MO por 15 minutos, 100% de <b>22</b> .	Acrilato <b>22</b> , aldeído <b>44</b> , DABCO, CH <sub>3</sub> CN, 100°C em MO por 10 min, 82% de <b>32</b> .	69,3%
5	<b>33</b>	Acrilato <b>21</b> , Amberlist 15, MeOH, 60°C em MO por 15 minutos, 100% de <b>22</b> .	Acrilato <b>22</b> , aldeído <b>45</b> , DABCO, CH <sub>3</sub> CN, 100°C em MO por 10 min, 81% de <b>33</b> .	68,5%
6	<b>34</b>	Acrilato <b>21</b> , Amberlist 15, MeOH, 60°C em MO por 15 minutos, 100% de <b>22</b> .	Acrilato <b>22</b> , aldeído <b>46</b> , DABCO, CH <sub>3</sub> CN, 100°C em MO por 10 min, 80% de <b>34</b> .	67,7%
<b>Ent.</b>	<b>aduto</b>	<b>etapa v (Rota 2)</b>	<b>etapa vi (Rota 2)</b>	<b>Rend.*</b>
7	<b>29</b>	Acrilato <b>21</b> , aldeído <b>41</b> , DMF, 100°C em MO por 10 min, 100% de <b>23</b> .	Aduto <b>23</b> , Amberlist 15, t-buOH, 100°C em MO por 15 min, 90% de <b>29</b> .	76,1%
8	<b>30</b>	Acrilato <b>21</b> , aldeído <b>42</b> , CH <sub>3</sub> CN, 100°C em MO por 10 min, 90% de <b>24</b> .	Aduto <b>24</b> , Amberlist 15, t-buOH, 100°C em MO por 15 min, 90% de <b>30</b> .	68,5%
9	<b>31</b>	Acrilato <b>21</b> , aldeído <b>43</b> , DMF/H <sub>2</sub> O 1:9, 100°C em MO por 10 min, 90% de <b>25</b> .	Aduto <b>25</b> , Amberlist 15, t-buOH, 100°C em MO por 15 min, 90% de <b>31</b> .	68,5%
10	<b>32</b>	Acrilato <b>21</b> , aldeído <b>44</b> , CH <sub>3</sub> CN, 100°C em MO por 10 min, 98% de <b>26</b> .	Aduto <b>26</b> , Amberlist 15, t-buOH, 60°C em MO por 90 min, 70% de <b>32</b> .	58%
11	<b>33</b>	Acrilato <b>21</b> , aldeído <b>45</b> , DMF/H <sub>2</sub> O 9:1, 100°C em MO por 10 min, 95% de <b>27</b> .	Aduto <b>27</b> , Amberlist 15, t-buOH, 100°C em MO por 15 min, 70% de <b>33</b> .	56,2%
12	<b>34</b>	Acrilato <b>21</b> , aldeído <b>46</b> , DMF/H <sub>2</sub> O 9:1, 100°C em MO por 10 min, 90% de <b>28</b> .	Aduto <b>28</b> , Amberlist 15, t-buOH, 100°C em MO por 15 min, 70% de <b>34</b> .	53,3%

\* Rendimento global em quatro etapas a partir do glicerol (**1**).

Em resumo, os resultados das duas rotas sintéticas desenvolvidas neste trabalho demonstram que estas possuem grande eficiência na obtenção dos adutos **29 - 34**. Estes resultados estão mostrados na Tabela 4.6.



Podemos observar que os adutos hidrofílicos **29**, **30** e **31** são obtidos mais eficientemente através da rota 2 enquanto que os adutos **32**, **33** e **34** possuem maior rendimento global via a rota sintética 1. Apesar da rota 1, mais especificamente as etapas iii e iv, apresentar mais facilidade no isolamento dos produtos, a rota 2 destaca-se por proporcionar melhores rendimentos globais e principalmente por gerar os adutos hidrofóbicos inéditos **23** – **28**, que serão também bioavaliados em trabalhos futuros.

*Capítulo 5:*

*Conclusões*

## 5. CONCLUSÕES

- Os resultados observados neste trabalho mostraram que ambas as rotas sintéticas idealizadas demonstraram ser eficientes, fáceis e rápidas proporcionando bons resultados para a obtenção dos novos AMBH hidrofílicos **29–34** em altos rendimentos a partir do solquetol acrilado **21** (Rota 1, 54%-82% de rendimento em duas etapas e Rota 2, 67-90% de rendimento em duas etapas, esquema 3.2).

- Em uma das etapas nós também conseguimos desenvolver uma nova síntese muito eficiente e rápida do MAG **22** a partir do **21** em 100% de rendimento, usando resina reciclável e irradiação de micro-ondas por quinze minutos.

- É importante considerar que todas as etapas posteriores ao acrilato **21** foram realizadas sob irradiação de micro-ondas.

- Uma vantagem da rota 2, empregada neste trabalho, é produzir também os AMBH mais lipofílicos **23 - 28** em altos rendimentos (90-100% em uma etapa a partir do acrilato **21**; etapa v do Esquema 3.2).

- Foi possível identificar o núcleo indolizínico e o produto oriundo da isomerização no decorrer da reação para obtenção do MAG **32** a partir da espectrometria de massas. Portanto, novos compostos análogos a estas duas classes de produtos, que possuem estruturas de potencial interesse biológico, podem ser obtidos a partir dos AMBH tornando-se mais um desafio para nosso grupo de pesquisas.

- A avaliação das bioatividades dos novos MAGs hidrofílicos **29–34** e também dos AMBH lipofílicos **23 - 28** poderão dar continuidade a este presente trabalho.

# *Capítulo 6:*

## *Parte experimental*

## 6. PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1 Materiais

Todos os reagentes e solventes avaliados foram obtidos a partir de fontes comerciais e usados sem purificação prévia. Todas as reações foram monitoradas por cromatografia de camada delgada analítica CCDA usando cromatofolhas Macherey-Nagel UV254 suportadas em gel de sílica 60 como fase estacionária onde a detecção foi em lâmpada de UV de 254 nm. A purificação dos produtos foi feita utilizando a técnica de cromatografia em coluna do tipo flash utilizando também gel de sílica como fase estacionária da marca Acros, apresentando uma granulometria de 0.035 - 0.070mm, Acetato de Etila/Hexano ou acetato de etila/metanol como fase móvel. Os solventes foram todos evaporados a pressão reduzida e temperatura controlada em evaporador rotatório da marca Fisaton.

As reações que necessitaram de irradiação de micro-ondas foram feitas em um reator de micro-ondas CEM<sup>®</sup> modelo Discover-sistem benchmate com temperatura monitorada por sensor de infravermelho.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C) foram obtidos a partir de dois equipamentos: um espectrômetro Varian Mercury Spectra AC 20 (200 MHz para <sup>1</sup>H e 50 MHz para <sup>13</sup>C) para os adutos **23 - 28** juntamente com os acrilatos **21** e **22** e um espectrômetro Bruker DPX300 (300 MHz for <sup>1</sup>H, 75 MHz para <sup>13</sup>C) para os adutos **29 - 34**. Os deslocamentos químicos foram expressos utilizando Clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>) e metanol deuterado (CD<sub>3</sub>OD) com tetrametilsilano (TMS) como padrão interno.

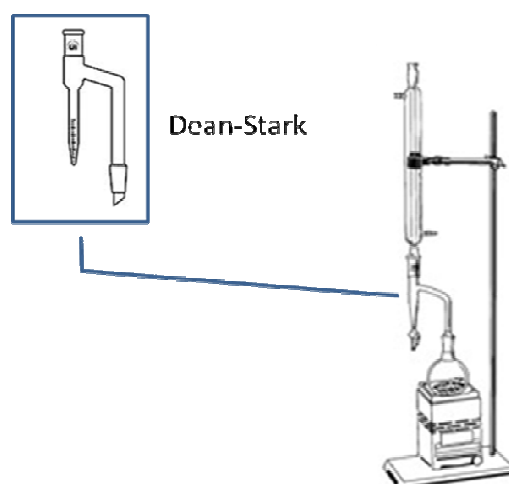
Os espectros de Infravermelho foram registrados no espectrofotômetro FTIR modelo IRPrestige-21 do fabricante Shimadzu com resolução de 8cm<sup>-1</sup> verredura/Escans e utilizando pastilhas de brometo de potássio (KBr).

Os dados de espectrometria de massas foram medidos em um espectrômetro CGMS – QP2010. Os espectros de massas de alta resolução foram determinados usando um espectrômetro MicroTOF Ic Bruker Daltonics.

O solquetol preparado neste trabalho como descrito na seção 3 dos resultados e discussões, foi caracterizado em concordância com os dados físicos do composto comercial.

## ***6.2 Síntese do solquetol***

O solquetol foi preparado adicionando 10g do glicerol **1** (0,108 mol), 30mL de acetona, 30mL de pentano e 300mg de ácido *p*-toluenosulfônico (TsOH) (0,002 mol). Estes foram deixados sob agitação magnética a 60°C utilizando um aparelho Dean-Stark onde este retém a água produzida de uma determinada reação no local onde se armazena, no nosso caso, o pentano (Figura 6.1).



**Figura 6.1** Representação do aparelho Dean-Stark.

A formação do produto foi acompanhada por CCDA durante seis dias utilizando como eluente acetato de etila / hexano na proporção de 7:3. Posteriormente o isolamento do produto foi feito, primeiramente,

adicionando 182mg de acetato de sódio (0,002 mol) ao balão que ficou sob agitação durante cinco minutos. Em seguida, a mistura reacional foi filtrada e evaporada em evaporador rotatório. Foi adicionado 100mL de diclorometano usado como fase orgânica em uma extração líquido-líquido juntamente com 100mL de uma solução de bicarbonato ácido de sódio (NaHCO<sub>3</sub>) 10%. Finalmente, a fase orgânica foi separada da fase aquosa, seca em sulfato de sódio anidro Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada a pressão reduzida.

### ***6.3 Síntese do acrilato de 2,2-dimetil-1,3-dioxalila (21)***

A reação foi realizada usando 6g de solquetol (0.045 mols) que foi deixado sob agitação a 0°C com 80 mL de diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) e 7 mL de TEA em um sistema fechado. Após 5 minutos, uma solução contendo 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e 4.8 mL de cloreto de acrilóila foi lentamente adicionado. Depois a mistura reacional foi deixada sob agitação magnética por uma hora a temperatura ambiente. O isolamento foi feito com adicionando a mistura uma solução de bicarbonato de sódio NaHCO<sub>3</sub> 10% e o produto foi extraído pela fase orgânica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que, em adição, foi seco com sulfato de sódio anidro Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado a pressão reduzida onde foi obtido 94% de rendimento do produto isolado.

#### **6.3.1 Dados espectroscópicos do 2,2-dimetil-1,3-dioxalila (21)**

RMN <sup>13</sup>C-ATP (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, δ ppm): 29.2; 30.5; 68.6; 70.198; 77.4; 113.7; 131.8; 135.3; 169.8. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm): 1.38 (sl, 3H); 1.41 (sl, 3H); 3.71-4.40 (m, 5H); 5.84 (dd, 1H, J=10.2/1.6Hz); 6.13 (dd, 1H, J=17.2/10.2Hz); 6.42 (dd, 1H, J=17.2/1.6).

#### ***6.4 Síntese do acrilato de 2,3-dihidroxiopila (22)***

Foi produzido usando 186mg (1 mmol) do correspondente acrilato **21**, 5 mL de metanol e 100mg de resina reciclável Amberlist 15 que foram colocados em um tubo de ensaio de 10 mL próprio para o reator de micro-ondas com um agitador magnético. O tubo foi colocado dentro da cavidade do reator CEM Discover benchmate e irradiado a 60°C por 15 minutos. Depois de completada a reação a mistura foi resfriada à temperatura ambiente, foi diretamente filtrada usando metanol como solvente e concentrada em um evaporador rotatório.

##### **6.4.1 Dados espectroscópicos do acrilato de 2,3-dihidroxiopila (22)**

RMN <sup>13</sup>C-ATP (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, δ ppm): 67.2; 69.2; 73.9; 131.7; 135.7; 170.5. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm): 3.39-4.71 (m, 7H); 5.86 (dd, 1H, *J*=10.4/1.6); 6.12 (dd, 1H, *J*=17.2/10.4); 6.42 (dd, 1H, *J*=17.2/1.6).

#### ***6.5 Procedimento geral para a síntese de 29 - 34 a partir do acrilato 22***

Nesta etapa foi utilizado 1,5 mmol do correspondente aldeído **41** – **46**, 146mg (1 mmol) do acrilato **22**, DABCO (1 mmol) e 5 mL de acetonitrila que foram colocados no tubo de ensaio de 10 mL do equipamento de micro-ondas com um agitador magnético. A mistura foi colocada dentro da cavidade do CEM Discover benchmate e irradiado a 100°C por 10 minutos. Depois de terminada a reação a mistura foi resfriada à temperatura ambiente onde a acetonitrila foi extraída do meio reacional e o produto foi isolado da reação bruta por coluna cromatográfica através de sílica gel, usando Acetato de etila / hexano como solvente em uma razão de 8:2 para os adutos **29**, **30** e **31** e usando metanol / acetato de etila em uma razão de 1:9 para os adutos **32**, **33** e **34**. Os produtos da reação foram concentrados sob pressão reduzida e caracterizadas por RMN, IV e espectrometria de massas.



### 6.5.1 Dados espectroscópicos dos adutos 29 - 34

**29** – RMN  $^{13}\text{C}$ - DEPT 135 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz,  $\delta$  ppm): 64.1, 67.0, 67.6, 71.1, 124.4, 125.5, 126.4, 129.2, 129.8, 134.3, 138.4, 144.2, 167.1. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz,  $\delta$  ppm): 3.34 (s, 3H), 3.47-3.54 (m, 2H), 3.78-3.85 (m, 1H), 4.12-4.23 (m, 2H), 5.72-5.74 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.76 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 7.93 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz). IVTF ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3383, 1712, 1527, 1350, 1265, 1157, 1120, 1045. ESI-MS  $m/z$  [(M+Na) $^+$ ]: massa calculada – 320.0746; massa observada – 320.0748.

**30** – RMN  $^{13}\text{C}$ - DEPT 135 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz,  $\delta$  ppm): 64.0, 67.0, 71.1, 72.2, 122.9, 123.5, 126.4, 130.5, 134.6, 144.2, 146.4, 149.7, 167.0. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz,  $\delta$  ppm): 3.34 (s, 2H), 3.48 (d, 2H,  $J=5.4$  Hz), 3.75-3.83 (m, 1H), 4.07 (ddd, 1H,  $J=11.4/6.0/4.2$  Hz), 4.16 (ddd, 1H,  $J=11.4/4.5/3.0$  Hz), 5.69 (s, 1H), 6.12 (dd, 1H,  $J=2.1/1.5$  Hz), 6.45 (dd, 1H,  $J=2.4/1.2$  Hz), 7.56 (t, 1H,  $J=8.1$  Hz), 7.76-7.81 (m, 1H), 8.13 (ddd, 1H,  $J=8.1/2.1/0.9$  Hz), 8.26 (t, 1H,  $J=1.8$  Hz). IVTF ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3375, 1708, 1527, 1350, 1273, 1157, 1095, 1049. ESI-MS  $m/z$  [(M+Na) $^+$ ]: massa calculada – 320.0746; massa observada 320.0749.

**31** – RMN  $^{13}\text{C}$ - DEPT 135 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz,  $\delta$  ppm): 64.1, 67.0, 71.1, 72.2, 124.4, 126.6, 129.2, 138.4, 144.2, 148.7, 167.0. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz,  $\delta$  ppm): 3.34 (s, 2H), 3.47-3.50 (m, 3H), 3.75-3.82 (m, 1H), 4.03-4.20 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 6.09 (dd, 1H,  $J=2.1/1.5$  Hz), 6.44 (dd, 1H,  $J=2.1/0.9$  Hz), 7.62 (d, 2H,  $J=9.0$  Hz), 8.18 (d, 2H,  $J=9.0$  Hz). IVTF ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3375, 1708, 1519, 1350, 1269, 1157, 1111, 1049. ESI-MS  $m/z$  [(M+Na) $^+$ ]: massa calculada – 320.0746; massa observada – 320.0749.

**32** – RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT 135 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz,  $\delta$  ppm): 64.1, 66.9, 71.1, 73.8, 123.1, 124.2, 127.1, 138.8, 143.7, 149.4, 162.4, 167.2. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz,  $\delta$  ppm): 3.34 (s, 2H), 3.47-3.67 (m, 3H), 3.75-3.82 (m, 1H),

4.08 (ddd, 1H,  $J=11.4/9.0/6.0$  Hz), 4,17 (ddd, 1H,  $J=11.4/7.5/4.5$  Hz), 5.66 (s, 1H), 5.97 (d, 1H,  $J=0.6$  Hz), 6.43 (d, 1H,  $J=0.9$  Hz), 7.30 (ddd, 1H,  $J=7.5/5.1/1.2$  Hz), 7.55 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz), 7.82 (td, 1H,  $J=7.8/1.8$  Hz), 8.45 (ddd, 1H,  $J=5.1/1.8/0.9$  Hz). IVTF ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3383, 1712, 1269, 1161, 1111, 1049. ESI-MS  $m/z$   $[(M+H)^+]$ : massa calculada – 254.0983; massa observada – 254.1021.

**33** – RMN  $^{13}\text{C}$ - DEPT 135 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz,  $\delta$  ppm): 64.1, 66.9, 70.9, 71.1, 125.1, 126.2, 137.0, 140.3, 144.1, 149.1, 149.3, 166.9. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz,  $\delta$  ppm): 3.34 (s, 2H), 3.47-3.67 (m, 3H), 3.75-3.82 (m, 1H), 4.06 (ddd, 1H,  $J=11.4/6.0/4.2$  Hz), 4.16 (ddd, 1H,  $J=11.4/4.5/2.4$  Hz), 5.64 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.46 (d, 1H,  $J=1.2$  Hz), 7.39 (ddd, 1H,  $J=7.8/4.8/0.6$  Hz), 7.83 (dt, 1H,  $J=8.1/1.8$  Hz), 8.42 (dd, 1H,  $J=4.8/1.5$  Hz), 8.56 (d, 1H,  $J=1.8$  Hz). IVTF ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3348, 1716, 1265, 1157, 1118, 1029. ESI-MS  $m/z$   $[(M+H)^+]$ : massa calculada – 254.0983; massa observada – 254.1023

**34** – RMN  $^{13}\text{C}$ - DEPT 135 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 125 MHz,  $\delta$  ppm): 64.1, 64.5, 71.1, 71.8, 123.7, 127.0, 143.9, 150.0, 166.9. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 MHz,  $\delta$  ppm): 3.34 (s, 3H), 3.49-3.60 (m, 2H), 3.77-3.82 (m, 1H), 4.06-4.20 (m, 2H), 5.61 (s, 1H), 6.08 (dd, 1H,  $J=2.5/1.0$  Hz), 6.45 (dd, 1H,  $J=2.0/1.0$  Hz), 7.46 (d, 2H,  $J=6.5$  Hz), 8.47 (dd, 2H,  $J=4.5/1.5$  Hz). IVTF ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3363, 1716, 1269, 1161, 1115, 1053. ESI-MS  $m/z$   $[(M+H)^+]$ : massa calculada – 254.0983; massa observada – 254.1027.

## ***6.6 Procedimento geral para a síntese dos AMBH intermediários 23 – 28***

Foi utilizado o correspondente aldeído (1,5 mmol), 186mg (1 mmol) do acrilato **21**, DABCO (1 mmol) e 5 mL do solvente apropriado foram colocados no tubo de 10 mL específico para o aparelho de micro-ondas com m agitador magnético. A mistura foi colocada dentro da

cavidade do reator CEM Discover benchmate e irradiado a 100°C por 10 minutos. Depois que a reação foi finalizada, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente onde o solvente foi extraído do meio reacional e o produto foi isolado da reação bruta por coluna cromatográfica através de sílica gel, usando acetato de etila / hexano como solvente a uma razão de 3:7 para os adutos **23**, **24** e **25** e 7:3 para os adutos **26**, **27** e **28**. Os produtos da reação foram concentrados sob pressão reduzida e caracterizados por RMN, IV e espectrometria de massas.

### 6.6.1 Dados espectroscópicos dos adutos 23 - 28

**23** – RMN  $^{13}\text{C}$ -ATP ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz,  $\delta$  ppm): 29.0, 30.5, 69.5, 70.0, 71.1, 77.2, 113.7, 128.5, 130.9, 132.6, 132.8, 137.4, 140.2, 144.8, 152.0, 169.4. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  ppm): 1.31 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 3.60-4.33 (m, 6H), 5.70 (d, 1H,  $J=5.8$  Hz), 6.19 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.62 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz), 7.74 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7.93 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz). IVTF ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3437, 2989, 2935, 2889, 1716, 1531, 1350, 1157, 1053. ESI-MS  $m/z$   $[(M+H)^+]$ : massa calculada – 338.1195; massa observada – 338.1233.

**24** – RMN  $^{13}\text{C}$ -ATP ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz,  $\delta$  ppm): 29.0, 30.5, 69.0, 69.9, 75.9, 77.2, 113.8, 125.6, 126.6, 131.4, 133.2, 136.8, 145.1, 147.8, 152.1, 169.3. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  ppm): 1.34 (s, 3H), 1.39 (d, 3H,  $J=4.0$  Hz), 3.65-4.37 (m, 6H), 5.67 (d, 1H,  $J=4.6$  Hz), 6.00 (d, 1H,  $J=5.2$  Hz), 6.47 (s, 1H), 7.52 (t, 1H,  $J=7.8$ ), 7.75 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 8.14 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 8.267(s, 1H). IVTF ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3437, 2989, 2935, 2889, 1716, 1531, 1350, 1157, 1053. ESI-MS  $m/z$   $[(M+H)^+]$ : massa calculada – 338.1195; massa observada – 338.1239.

**25** – RMN  $^{13}\text{C}$ -ATP ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz,  $\delta$  ppm): 29.0, 30.5, 68.9, 69.9, 75.5, 77.2, 113.7, 127.4, 131.2, 131.5, 145.3, 151.2, 153.1, 169.3. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  ppm): 1.30 (s, 3H), 1.36 (d, 3H,  $J=4.0$  Hz), 2.30 (sl,

1H), 3.61-4.30 (m, 5H), 5.63 (d, 1H,  $J=4.2$  Hz), 5.97 (d, 1H,  $J=4.8$  Hz), 6.41 (s, 1H), 7.55 (d, 2H,  $J=8.4$  Hz), 8.14 (d, 2H,  $J=8.6$  Hz). IVTF ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3410, 3213, 2985, 2935, 2897, 1716, 1519, 1350, 1157, 1056. ESI-MS  $m/z$   $[(M+H)^+]$ : massa calculada - 338.1195; massa observada - 338.1229.

**26** - RMN  $^{13}\text{C}$ -ATP ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz,  $\delta$  ppm): 29.1, 30.5, 68.6, 70.1, 76.0, 77.2, 113.7, 125.2, 126.6, 131.4, 140.7, 145.4, 152.1, 163.4, 169.8. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  ppm): 1.30 (s, 3H), 1.35 (d, 3H,  $J=3.8$  Hz), 3.59-4.28 (m, 5H), 4.98 (sl, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.39 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7.64 (td, 1H,  $J=7.6/1.6$  Hz), 8.49 (dd, 1H,  $J=4.8/1.0$  Hz). IVTF ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3421, 2985, 2939, 2889, 1720, 1157, 1053. ESI-MS  $m/z$   $[(M+H)^+]$ : massa calculada - 294.1296; massa observada - 294.1335.

**27** - RMN  $^{13}\text{C}$ -ATP ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz,  $\delta$  ppm): 29.1, 30.5, 69.9, 70.0, 74.3, 77.2, 113.7, 127.4, 130.7, 138.6, 141.4, 145.4, 152.2, 152.5, 169.3. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  ppm): 1.32 (s, 3H), 1.37 (d, 3H,  $J=3.2$  Hz), 3.58-4.33 (m, 5H), 4.89 (sl, 1H), 5.59 (s, 1H), 6.01 (d, 1H,  $J=3.4$  Hz), 6.43 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H,  $J=8.0/5.0$  Hz), 7.71 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 8.38 (d, 1H,  $J=4.6$  Hz), 8.47 (d, 1H,  $J=2.0$  Hz). IVTF ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3124, 2989, 2877, 1716, 1145, 1060. ESI-MS  $m/z$   $[(M+H)^+]$ : massa calculada - 294,1296; massa observada - 294,1337.

**28** - RMN  $^{13}\text{C}$ -ATP ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz,  $\delta$  ppm): 29.1, 30.5, 69.0, 69.9, 75.5, 77.1, 113.8, 125.5, 131.5, 144.9, 153.3, 155.0, 169.3. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  ppm): 1.33 (s, 3H), 1.38 (d, 3H,  $J=4.2$  Hz), 3.63-4.34 (m, 6H), 5.55 (s, 1H), 5.95 (d, 1H,  $J=4.6$  Hz), 6.43 (s, 1H), 7.32 (d, 2H,  $J=6$  Hz), 8.46 (d, 2H,  $J=4.8$ ). IVTF ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3140, 2989, 2877, 1716, 1141, 1056. ESI-MS  $m/z$   $[(M+H)^+]$ : massa calculada - 294,1296; massa observada - 294,1337.

### ***6.7 Procedimento geral para a síntese dos AMBH 29 – 34 a partir dos adutos 23 – 28***

O correspondente AMBH 35 – 40 (1 mmol), 5 mL de t-butanol e 100mg de resina Amberlist 15 foram colocados no tubo de 10 mL específico do aparelho de micro-ondas com um agitador magnético. A mistura foi colocada dentro da cavidade do reator CEM Discover benchmate e irradiado a 100°C por 15 minutos (exceto para o aduto **38** que foi irradiado a 60°C por 90 minutos para gerar **32**). Ao final da reação, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e diretamente filtrada usando metanol como solvente e concentrado sob pressão reduzida. Os produtos da reação foram isolados da reação bruta por coluna cromatográfica através de sílica gel usando acetato de etila / hexano como solvente em um razão de 8:2 para os adutos **29**, **30** e **31** e usando metanol / acetato de etila em uma razão de 1:9 para os adutos **32**, **33** e **34**. Os produtos das reações foram concentrados sobre pressão reduzida e comparados por CCDA com os obtidos na etapa iv.

# *Referências*

## REFERÊNCIAS

- ALMELA, M. J.; TORRES, P. A.; LOZANO, S.; HERREROS, E. Characterization of the phospholipidogenic potential of 4(1H)-pyridone antimalarial derivatives, *Toxicology in vitro*, v. 23, p. 1528-1534, 2009.
- 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, *Journal of Organic Chemistry*, v. 74, p. 3031-3037, 2009.
- AMEER, F.; DREWES, S. E.; FREESE, S.; KAYE, P. T. Rate Enhancement Effects in the Dabco Catalysed Synthesis of Hydroxyalkenoate Esters, *Synthetic Communications*, v. 18, p. 495-500, 1988.
- AGGARWAL, V. K.; EMME, I.; FULFORD, S. Y. Correlation between pKa and Reactivity of Quinuclidine-Based Catalysts in the Baylis-Hillman Reaction: Discovery of Quinuclidine as Optimum Catalyst Leading to Substantial Enhancement of Scope, *Journal of Organic Chemistry*, v. 68, p. 692-700, 2003.
- AGGARWAL, V. K.; ROBIETTE, R.; HARVEY, J. N. Mechanism of the Morita-Baylis-Hillman Reaction: A Computational Investigation, *Journal of American Chemical Society*, v. 129, p. 15513-15525, 2007.
- AMARAL, P. F. F.; FERREIRA, T. F.; FONTES, G. C.; COELHO, M. A. Z. Glycerol valorization: New biotechnological routes, *Food and Bioproducts Processing*, v. 87, p. 179-186, 2009.
- BAGHURST, D. R. e MINGOS, D. M. P. Superheating effects associated with microwave dielectric heating, *Journal of the Chemical Society. Chemical Communications*, p. 674-677, 1992.
- BARBARO, P. e BIANCHINI, C. *Catalysis for Sustainable Energy Production*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2009.

BARBOSA, T. P. Síntese de novos adutos aromáticos de Morita-Baylis-Hillman: Hibridação molecular como ferramenta para obtenção de drogas leishmanicidas. Tese (Doutorado em Química) - UFPB, João Pessoa. 2010.

BARBOSA, T. P.; JUNIOR, C. G. L.; SILVA, F. P. L.; LOPES, H. M.; FIGUEIREDO, L. R. F.; SOUSA, S. C. O.; BATISTA, G. N.; SILVA, T. G.; SILVA, T. M. S.; OLIVEIRA, M. R.; VASCONCELLOS, M. L. A. A., Improved synthesis of seven aromatic Baylis-Hillman adducts (BHA): Evaluation against *Artemia salina* Leach. and *Leishmania chagasi*, *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 44, p. 1726-1730, 2009.

BARREIRO, E. J. e FRAGA, C. A. M. *Química Medicinal As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos*, São Paulo 2002. (ARTMED editora Ltda).

BASAVAIAH, D.; DEVENDAR, B.; LENIN, D. V.; SATYANARAYANA, T. The Baylis-Hillman Bromides as Versatile Synthons: A Facile One-Pot Synthesis of Indolizine and Benzofused Indolizine Frameworks, *Synlett*, p. 411-416, 2009.

BASAVAIAH, D.; RAO, A. J. 1-Benzopyran-4(4H)-ones as novel activated alkenes in the Baylis-Hillman reaction: a simple and facile synthesis of indolizine-fused-chromones *Tetrahedron Letters*, v. 44, p. 4365-4368, 2003.

BASAVAIAH, D.; RAO, J.; SATYANARAYANA, T. Recent advances in Baylis-Hillman reactions and applications, *Chemical Society Reviews*, v. 103(3), p. 811-891, 2003.

BASAVAIAH, D.; RAO, K. V.; REDDY, R. J. The Baylis-Hillman reaction: a novel source of attraction, opportunities, and challenges in synthetic chemistry, *Chemical Society Reviews*, v. 36, p. 1581-1588, 2007.

BASAVAIAH, D.; REDDY, B. S.; BADSARA, S. S. Recent Contributions from the Baylis-Hillman Reaction to Organic Chemistry RMBH, *Chemical Reviews*, v. 110, p. 5447-5674, 2010.

BATOVSKA, D. I.; KISHIMOTO, T.; BANKOVA, V. S.; KAMENARSKA, Z. G.; UBUKATA, M. Synthesis of Some Phenylpropanoid Monoglycerides via the Mitsunobu Protocol, *Molecules*, v. 10, p. 552-558, 2005.



BAYLIS, A. B.; HILLMAN, M. E. D., *German Patent 2155113*, 1972.

BEATRIZ, A.; ARAÚJO, Y. J. K.; de LIMA, D. P. Glicerol: Um breve histórico e aplicação em sínteses estereosseletivas, *Química Nova*, NO PRELO.

Biblioteca virtual NIST. Disponível em:

<<http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C274408&Units=SI&Mask=200#Mass-Spec>>. Acessado em 21 de janeiro de 2011.

Biodieselbr.com, maio 2007. Disponível em:

<<http://www.biodieselbr.com/noticias/biodiesel/glicerina-biodiesel-inunda-mercado-pais-derruba-precos-02-05-07.htm>>

Acessado em 08 de fevereiro de 2011.

Biodieselbr.com, 2009. Disponível em:

<<http://www.biodieselbr.com/biodiesel/brasil/biodiesel-brasil.htm>>.

Acessado em 08 de fevereiro de 2011.

BODE, M. L.; KAYE, P. T. Indolizine studies. Part 2. Synthesis and NMR spectroscopic analysis of 2-substituted indolizines, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, p. 1809-1811, 1993.

CANTILLO, D.; KAPPE, C. O. A Unified Mechanistic View on the Morita-Baylis-Hillman Reaction: Computational and Experimental Investigations, *Journal of Organic Chemistry*, v. 75, p. 8615-8626, 2010.

Carbonosustentavelbrasil.wordpress.br, julho 2010. Disponível em:

<<http://carbonosustentavelbrasil.wordpress.com/2010/07/29/uso-de-glicerina-por-ceramica-e-destaque-em-revista/>>. Acessado em 08 de

fevereiro de 2011.

CALLAM, C. S.; SINGER, S. J.; LOWARY, T. L.; HADAD, C. M.

Computational Analysis of the Potential Energy Surfaces of Glycerol in the Gas and Aqueous Phases: Effects of Level of Theory, Basis Set, and Solvation on Strongly Intramolecularly Hydrogen-Bonded Systems, *Journal of American Chemical Society*, v. 123, p. 11743-11754, 2001.

CHARRIS, J. E.; LOBO, G. M.; CAMACHO, J. R.; FERRER, R. E.; BARAZARTE, A. R.; DOMÍNGUES, J. N.; GAMBOA, N.; RODRIGUES, J. R.; ANGEL, J. E. Synthesis and Antimalarial Activity of (E) 2-(2'-Chloro-3'-Quinolinylmethylidene)-5,7-Dimethoxyindanones, *Letters in Drug Design & Discovery*, v. 4, p. 49-54, 2007.

COELHO, F. A. S.; ALMEIDA, W. P.; VERONESE, D.; MATEUS, C. R.; LOPES, E.; SILVEIRA, G. P. C. E.; ROSSI, R. C.; PAVAM, C. H. Ultrasound in Baylis-Hillman Reactions with Aliphatic and Aromatic Aldehydes: Scope and Limitations, *Tetrahedron*, v. 58, p. 7437, 2002.

DAS, B.; BANERJEE, J.; CHOWDHURY, N.; MAJHI, A. Synthetic Applications of Baylis-Hillman Chemistry: An Efficient and Solely Stereoselective Synthesis of (E)- $\alpha$ -Methylcinnamic Acids and Potent Hypolipidemic Agent LK-903 from Unmodified Baylis-Hillman Adducts<sup>1)</sup>, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, v. 54(12), p. 1725-1727, 2006.

DAS, B.; BANERJEE, J.; MAJHI, A.; CHOWDHURY, N.; VENKATESWARLU, K.; HOLLA, H. Isomerization of the Baylis-Hillman adducts using amberlyst 15 as a heterogeneous reusable catalyst: a simple and efficient stereoselective synthesis of (E)-cinnamyl alcohol derivatives, *Indian Journal of Chemistry*, v. 45B, p. 1729-1733, 2006.

da SILVA, G. P.; MACK, M.; CONTIERO, J. Glycerol: A promising and abundant carbon source for industrial microbiology, *Biotechnology Advances*, v. 27, p. 30-39, 2009.

de ARRUDA, P. V.; RODRIGUES, R. C. L. B.; FEFIPE, M. G. A. Glicerol: um subproduto com grande capacidade industrial e metabólica, *Revista Analytica*, n. 26, p. 56-62, 2007.

DECLERCK, V.; MARTINEZ, J.; LAMATY, F. Aza-Baylis-Hillman Reaction, *Chemical Reviews*, v. 109 (1), p. 1-48, 2009.

de SOUZA, R. O. M. A.; FREGADOLLI, P. H.; AGUIAR, L. C.; GONÇALVES, K. M.; PEREIRA, V. L. P.; FILHO, L. C.; ESTEVES, P. M.; VASCONCELLOS, M. L. A. A.; ANTUNES, O. A. C. Hexamethylenetetramine-Ionic Liquids Combined System to Promote Baylis Hillman Reactions, *Organic Chemistry*, v. 3, p. 936, 2006.

de SOUZA, R. O. M. A.; MEIRELES, B. A.; AGUIAR, L. C. S.; VASCONCELLOS, M. L. A. A. Hexamethylenetetramine as a Cheap and Convenient Alternative Catalyst in the Baylis–Hillman Reaction: Synthesis of Aromatic Compounds with Anti-Malarial Activity, *Synthesis*, No. 10, p. 1595–1600, 2004.

de SOUZA, R. O. M. A.; MIRANDA, L. S.M. Recent Advances in the Morita-Baylis-Hillman Reaction Under Microwave Irradiation, *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, v. 7, Nº 3, p. 212-220(9), 2010.

de SOUZA, R. O. M. A.; PEREIRA, V. L. P.; ESTEVES, P. M.; VASCONCELLOS, M. L. A. A. The Morita–Baylis–Hillman reaction in aqueous–organic solvent system, *Tetrahedron Letters*, v. 49, p. 5902–5905, 2008.

de SOUZA, R. O. M. A.; VASCONCELLOS, M. L. A. A. The Use of DMAP as Catalyst in the Baylis-Hillman Reaction Between Methyl Acrylate and Aromatic Aldehydes. *Synthetic Communications*, v. 33, n. 8, p. 1383-1389, 2003.

DREWES, S. E.; EMSLIE, N. D., Necic acid synthons. Part 1. Total synthesis of integerrinecic acid, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, v. 9, p. 2079, 1982.

DUBOIS, J. L.; DUQUENNE, C.; HOLDERICH, W.; *Fr pat.* 2884818 A1, 2006.

FLEET, G. W. J.; SMITH, P. W. Enantiospecific syntheses of deoxymannojirimycin, fagomine and 2r,5r-dihydroxymethyl-3r,4r-dihydroxypyrrolidine from D-glucose, *Tetrahedron Letters*, v. 26, p. 1469-1472, 1985.

GEDYE, R.; SMITH, F.; WESTAWAY, K.; ALI, H.; BALDISERA, L.; LABERGE L.; ROUSELL, J. The use of microwave ovens for rapid organic synthesis, *Tetrahedron Letters*, v. 27, p. 279, 1986.

GIGUERE, R.J.; BRAY, T.L.; DUNCAN, S.M.; MAJETICH, G.; Application of commercial microwave ovens to organic synthesis, *Tetrahedron Letters*, v. 27, p. 4945, 1986.

HAYASHI, Y.; OKADO, K.; ASHIMINE, I.; SHOJI, M. The Baylis–Hillman reaction under high pressure induced by water-freezing, *Tetrahedron Letters*, v. 43, p. 8683-8686, 2002.

HAYES, B. L. *Microwave Synthesis Chemistry at the speed of light* CEM publishing, 2002.

HERRERO, M. A.; KREMSNER, J. M.; KAPPE, C. O., Nonthermal Microwave Effects Revisited: On the Importance of Internal Temperature Monitoring and Agitation in Microwave Chemistry, *Journal of Organic Chemistry*, v. 73, p. 36-47, 2008.

HE, Y.; JOHANSSON, M.; STERNER, O. Mild Microwave-Assisted Hydrolysis of Acetals Under Solvent-Free Conditions, *Synthetic Communications*, v. 34, p. 4153-4158, 2004.

HILL, J. S.; ISAACS, N. S. Mechanism of  $\alpha$ -substitution reactions of acrylic derivatives, *Journal of Physical Organic Chemistry*, v. 3, p. 285-290, 1990.

HOFFMANN, H. M. R.; RABE, J. DABCO-catalyzed couplings of acrylic acid esters with aldehydes. 1. Synthesis of 2-(1-hydroxyalkyl)acrylic acid esters; simple three-step synthesis of mikanecic acid, *Angewandte Chemie*, v. 95, p. 795, 1983.

ICHIHARA, A.; UBAKATA, M.; SAKAMURA, S. Stereoselective synthesis of ( $\pm$ )-palitantin, *Tetrahedron Letters*, v. 18, p. 3473-3476, 1977.

JIANG, M.; HE, Q.; YANG, C.; XIE, Y. Synthesis of 2-Substituted Pyrimido[5,4-*b*]indolizine Derivatives from Acetates of Baylis-Hillman Adducts, *Heterocycles*, v. 75, p. 2659-2666, 2008.

JUNIOR, C. G. L.; de ASSIS, P. A. C.; SILVA, F. P. L.; SOUSA, S. C. O.; de ANDRADE, N. G.; BARBOSA, T. P.; NERÍS, P. L. N.; SEGUNDO, L. V. G.; ANJOS, I. C.; CARVALHO, G. A. U.; ROCHA, G. B.; OLIVEIRA, M. R.; VASCONCELLOS, M. L. A. A. Efficient synthesis of 16 aromatic Morita–Baylis–Hillman adducts: Biological evaluation on *Leishmania amazonensis* and *Leishmania chagasi*, *Bioorganic Chemistry*, v. 38, p. 279-284, 2010.

KAPPE, C. O.; DALLINGER, D.; MURPHREE, S. S., *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists: Strategies, Instruments, and Protocols* Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2009.

KIM, K. S.; SONG, Y. H.; LEE, B. H.; HAHN, C. S. Efficient and selective cleavage of acetals and ketals using ferric chloride adsorbed on silica gel, *Journal of Organic Chemistry*, v. 51, p. 404-407, 1986.

KOHN, L. K.; PAVAM, C. H.; VERONESE, D.; COELHO, F.; de CARVALHO, J. E.; ALMEIDA, W. P. Antiproliferative effect of Baylis-Hillman adducts and a new phthalide derivate on human tumor cell lines, *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 41, p. 738-744, 2006.

KUNDU, M. K.; SUNDAR, N.; KUMAR, S. K.; BHAT, S. V.; BISWAS, S. V. N. Antimalarial activity of 3-hydroxyalkyl-2-methylene-propionic acid derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 9, p. 731-736, 1999.

LENARDÃO, J. E.; FREITAG, R. A.; DABDOUB, M. J.; BATISTA, A. C. F.; SILVEIRA, C. C. "Green Chemistry" – os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa, *Química Nova*, v. 26, p. 123, 2003.

LI, Tong-Shuang; LI, Sheng-Hui Montmorillonite Clay Catalysis. Part 3<sup>1</sup>: A New Ready and High Yield Procedure for the Cleavage of Acetals Catalysed by Montmorillonite K 10, *Synthetic Communications*, v. 27, p. 2299-2303, 1997.

LIU, D.; QIAO, W.; LI, Z.; CHEN, Y.; CUI, X.; LI, K.; YU, L.; YAN, K.; ZHU, L.; GUO, Y.; CHENG, L. Structure-Function Relationship Research of Glycerol Backbone-Based Cationic Lipids for Gene Delivery, *Chemical Biology & Drug Design*, v. 71, p. 336-344, 2008.

LIU M.; WILAIRAT P.; CROFT S. L.; LAY-CHOO A.; GO, MEI-LIN Structure-activity relationships of antileishmanial and antimalarial chalcones, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 11, p. 2729-2738, 2003.

LOUPY, A. *Microwaves in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2002.

LOYEVSKY, M.; CABANTCHIK, Z. I. Antimalarial action of hydrophilic drugs: involvement of aqueous access routes to intracellular parasites, *Molecular Pharmacology*, v. 45, p. 446-452, 1994.

MORITA, K.; SUZUKI, Z.; HIROSE, H. A Tertiary Phosphine-catalyzed Reaction of Acrylic Compounds with Aldehydes, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, v. 41, p. 2815, 1968.

MOTA, C. J. A.; DA SILVA, Carolina X. A.; GONÇALVES Valter L. C. Glicerquímica: novos produtos e processos a partir da Glicerina de produção de biodiesel, *Química Nova*, v. 32, n. 3, p. 639-648, 2009.

NARENDER, P.; SRINIVAS, U.; GANGADASU, B.; BISWAS, S.; RAO, V. J. Anti-malarial activity of Baylis-Hillman adducts from substituted 2-chloronicotinaldehydes, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 15, p. 5378-5381, 2005.

OLIVEIRA, R. N.; Síntese mediada por microondas de Glicosídeos contendo diversas agliconas e de 1,2,4-oxadiazóis. Dissertação (Mestrado em Química) – UFPE, Recife. 2002.

PAGLIARO, M. e ROSSI, M. *The Future of Glycerol: New Uses of a Versatile Raw Material*, Cambridge 2008 (RSC Publishing).

Portal do BIODIESEL. Disponível em: <<http://www.biodiesel.gov.br/>>. Acessado em 11 de fevereiro de 2001.

PRICE, K. E.; BROADWATER, S. J.; JUNG, H. M.; McQUADE, D. T. Baylis-Hillman Mechanism: A New Interpretation in Aprotic Solvents, *Organic Letters*, v. 7, nº 1, p. 147-150, 2005.

ROBIETTE, R.; AGGARWAL, V. K.; HARVEY, J. N. Mechanism of the Morita-Baylis-Hillman Reaction: A Computational Investigation, *Journal of American Chemical Society*, v. 129, p. 15513-15525, 2007.

SAILLARD, R.; POUX, M.; BERLAN, J.; AUDHUY-PEAUDECERF, M. Microwave heating of organic solvents: Thermal effects and field modelling, *Tetrahedron*, v. 51, p. 4033-4042, 1995.

SANDERS, J. M.; GOMEZ, A. O.; MAO, J.; MEINTS, G. A.; VAN BRUSSEL, E. M.; BURZYNSKA, A.; KAFARSKI, P.; GONZALES-PACANOWSKA, D.; OLDFIELD, E. 3-D QSAR Investigations of the Inhibition of *Leishmania major* Farnesyl Pyrophosphate Synthase by Bisphosphonates, *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 46, p. 5171-5183, 2003.

SANSEVERINO, A. M. Microondas em síntese orgânica, *Química Nova*, v. 25, Nº 4, p. 660-667, 2002.

Sciencefinder<sup>®</sup> Chemical Abstract. Acessado em 05 de janeiro de 2001.

SHANMUGAM, P.; RAJASING, P. Studies on montmorillonite K10-microwave assisted isomerisation of Baylis–Hillman adduct. Synthesis of E-trisubstituted alkenes and synthetic application to lignan core structures by vinyl radical cyclization, *Tetrahedron*, v. 60, p. 9283–9295, 2004.

SUN, Zhi-Jie; CHEN, C.; SUN, Ming-Zhen; AI, Chang-Hong; LU, Xi-Li; ZHENG, Yu-Feng; YANG, Bao-Feng; DONG, De-Li The application of poly (glycerol–sebacate) as biodegradable drug carrier, *Biomaterials*, v. 30, p. 5209–5214, 2009.

TAVARES, L. C. QSAR: A Abordagem de Hansch, *Química Nova*, v. 27, No. 4, p. 631-639, 2004.

THOMAS, G. *Medicinal chemistry: An introduction*, England 2007. (John Wiley & Sons Ltd).

TIERNEY, J. P.; LIDSTRÖM, P. *Microwave Assisted Organic Synthesis* Blackwell Publishing Ltda, CRC Press, 2005.

VASCONCELLOS, M. L. A. A.; SILVA, T. M. S.; CÂMARA, C. A.; MARTINS, R. M.; LACERDA, K. M.; LOPES, H. M.; PEREIRA, V. L. P.; de SOUZA, R. O. M. A.; CRESPO, L. T. C. Baylis-Hillman adducts with molluscicidal activity against *Biomphalaria glabrata*, *Pest Management Science*, v. 62, p. 288-292, 2006.

WANG, Zheng-Xiang; ZHUGEA, J.; FANGA, H.; PRIOR, B. A., Glycerol production by microbial fermentation: A review, *Biotechnology Advances*, v. 19, p. 201–223, 2001.

YU, C. C.; LEE, Y-S.; CHEON, B. S.; LEE, S. H. Synthesis of Glycerol Monostearate with High Purity, *Bulletin of the Korean Chemical Society*, v. 24, p. 1229-1231, 2003.

ZHAO, X.; LIU, L.; DAI, H., MA, C.; TAN, X.; YU, R. Synthesis and Application of Water-Soluble Hyperbranched Poly(ester)s from Maleic Anhydride and Glycerol, *Journal of Applied Polymer Science*, v. 113, p. 3376–3381, 2009.

ZHIFENG, F.; TAO, W.; SHI, Y. Synthesis of densely grafted comblike copolymers, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, v. 46, p. 362-372, 2008.

ZHOU, Chun-Hui; BELTRAMINI, J. N. Chemoselective catalytic conversion of glycerol as a biorenewable source to valuable commodity chemicals, *Chemical Society Reviews*, v. 37, p. 527-549, 2008.



# *Anexos*

## ANEXO

### ANEXO I – Apresentação de trabalho na 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.



#### Uso de microondas/resina Amberlist 15 na síntese do Acrilato de 2,3-dihidroxi-propila: um precursor para novos adutos de Baylis-Hillman



Suervy C. de O. Sousa (PG), Natália G. de Andrade (IC), Claudio Gabriel Lima Junior (PG), Fábio Pedrosa Lins Silva (PG), Mário L. A. A. Vasconcelos (PO)\* [mlaav@quimica.ufpb.br](mailto:mlaav@quimica.ufpb.br)

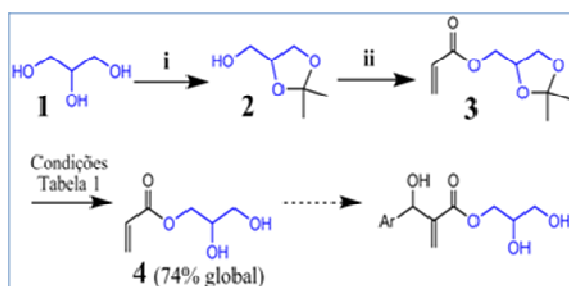
Universidade Federal da Paraíba, Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal da Paraíba, Departamento de Química, Campus I, Cidade Universitária, João Pessoa, PB.

#### Introdução

Devido ao aumento da produção de Biodiesel e conseqüentemente do glicerol, uma das mais versáteis substâncias conhecidas pelo homem<sup>1</sup>, intensificam-se os incentivos do seu uso para produção de novos produtos com maior valor agregado (gliceroquímica). Apesar dos seus diversos fins<sup>1</sup>, apresentamos a síntese de um glicerol monoesterificado (MAG), o acrilato de 2,3-dihidroxi-propila **4**, que pode ser utilizado como acceptor de Michael na produção de novos adutos de Morita-Baylis-Hillman (AMBH) hidrossolúveis e com potencial bioatividade<sup>2</sup>.

#### Resultados e discussão

A síntese do MAG **4** foi efetuada, de acordo com o esquema 1, em 74% global onde a maior dificuldade foi encontrada na etapa de formação de **4** a partir de **3**. Nessa etapa, a melhor metodologia apresentada mostra a utilização do reator de microondas Discover® e da resina ácida Amberlist 15, reciclável, que obteve rendimento quantitativo em 15 minutos de reação (entrada 15, Tabela 1).



**Esquema 1.** i – Glicerol (**1**) (10g), acetona (30mL), TsOH (0,3g), pentano (30mL), 60°C, Dean-Stark, 24h, 85%. ii – 6g de **2**, TEA (11mL), cloreto de acrilato (8mL), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200mL), 0°C, 3h, 87%. iii – Metodologias mostradas na tabela 1.



Reator de Microondas Discover® CEM

**Tabela 1.** Condições experimentais na síntese do MAG acrilato de 2,3-dihidroxi-propila **4** a partir de **3**.

Entrada	Condição	Tempo	Rend. (%)
1	PPTS, CHCl <sub>3</sub> , t.a	24h	0
2	PPTS, SiO <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> O, MW	15min	0
3	TsOH, H <sub>2</sub> O(cat)/ tolueno(5mL), 80°C	24h	0
4	TsOH, CH <sub>3</sub> OH (2mL), t.a	3h	34 <sup>a</sup>
5	CHCl <sub>3</sub> , FeCl <sub>3</sub> .SiO <sub>2</sub> , t.a	6h	33 <sup>b</sup>
6	HCl (cat.), H <sub>2</sub> O / tolueno, t.a	24h	16
7	Montimorilonita KSF, H <sub>2</sub> O / CHCl <sub>3</sub> , 60°C	3 dias	0
8	Montimorilonita KSF, H <sub>2</sub> O / acetona, 60°C	24h	19 <sup>b</sup>
9	Montimorilonita K10, H <sub>2</sub> O / acetona, 60°C	24h	51 <sup>b</sup>
10	Montimorilonita K10, H <sub>2</sub> O, MW	5 min	60 <sup>c</sup>
11	Amberlita IRA-120, Etanol, 78°C	24h	0
12	Ácido acético 10%, 60°C	48h	10
13	Ácido acético 10%, 0,01 equiv. BHT, 60°C	24h	90
14	Amberlist 15, CH <sub>3</sub> OH, t.a	4h	97
15	Amberlist 15, CH <sub>3</sub> OH, 60°C, MW	15 min	> 99

<sup>a</sup> Possível formação de acrilato de metila; O mesmo rendimento foi observado em tempo de reação maior; <sup>b</sup> Produzido em microondas convencional (reprodução e otimização em microondas Discover® em andamento); <sup>c</sup>

#### Conclusões

Neste trabalho apresentamos uma rota sintética eficiente (74% global) para o Acrilato de 2,3-dihidroxi-propila **4**, onde o uso a resina Amberlist 15 (reciclável) com aceleração por MW na etapa de clivagem do acetal **3** foi feita em >99% em 15 min. O uso de **4** na síntese de novos AMBH hidrossolúveis está agora em andamento no nosso laboratório.

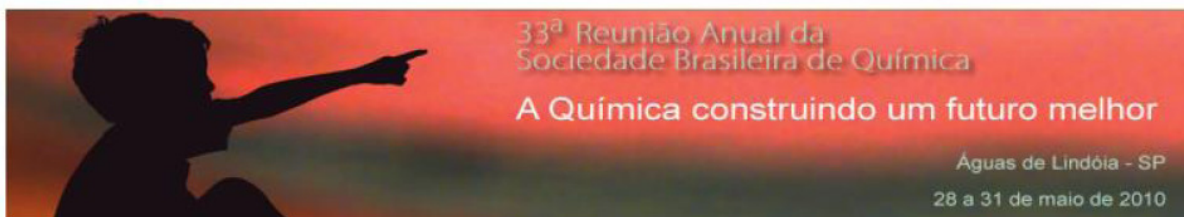
#### Agradecimentos

CAPES, CNPq e UFPB

#### Referências

<sup>1</sup> Mota C. J. A.; da Silva, C. X. A.; Gonçalves, V. L. C. *Quim. Nova* **2009**, *32*, 639.

<sup>2</sup> Barbosa, T. P., Júnior, C. G. L., Silva, F. P. L., Lopes, H. M., Figueiredo, L. R. F., Sousa, S. C. O., Balista, G. N., Silva, T. G., Silva, T. M. S., Oliveira, M. R., Vasconcelos, M. L. A. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1726.



## ATESTADO

Atestamos que o trabalho "Uso de microondas/resina Amberlist 15 na síntese do Acrilato de 2,3-dihidroxiopropila: um precursor para novos adutos de Baylis-Hillman", autoria de Sousa, S. C. O.; Andrade, N. G.; Lima Júnior, C. G.; Silva, F. P. L.; Vasconcellos, M. L. A. A. foi apresentado na forma de pôster durante a 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.

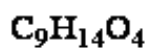
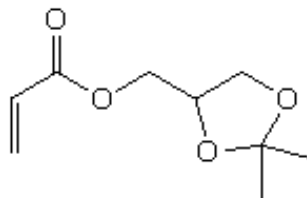
Águas de Lindóia, 31 de maio de 2010

Vanderlan da Silva Bolzani  
Presidente da SBQ

Luiz Henrique Catalani  
Presidente da Comissão Organizadora  
33ªRASBQ

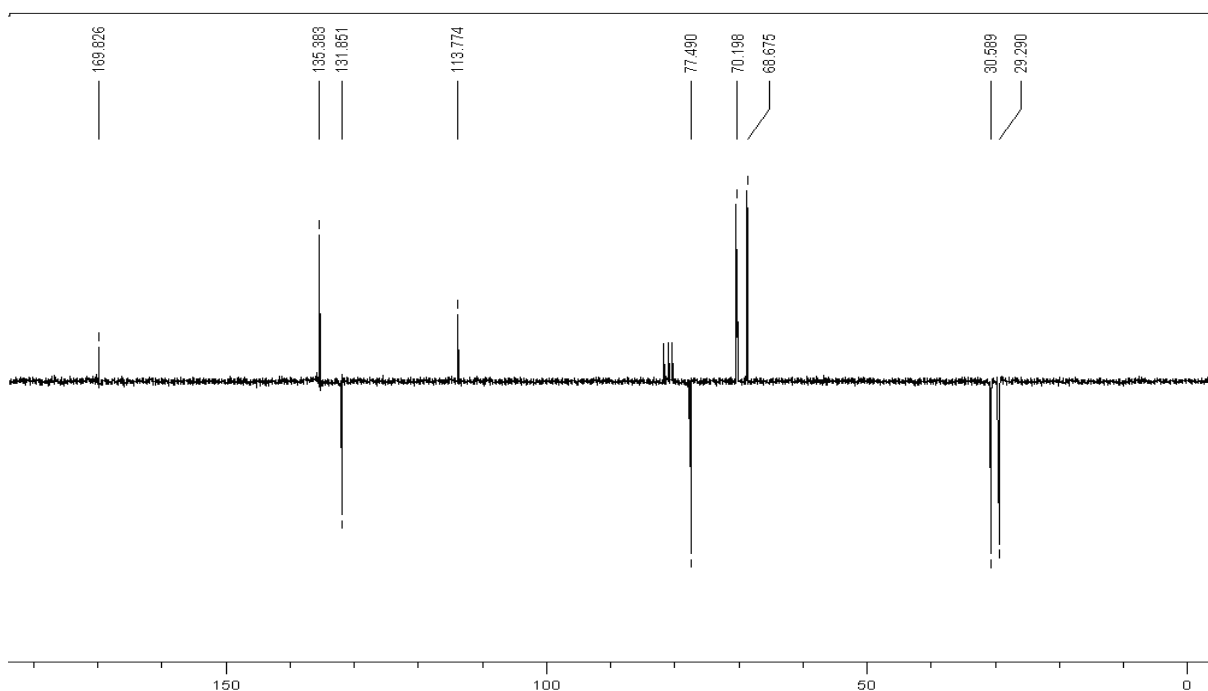
## ANEXO II – Espectros

### Acrilato de 2,2-dimetil-1,3-dioxalila (**21**)



#### RMN $^{13}\text{C}$ -ATP (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, $\delta$ ppm):

29.2; 30.5; 68.6; 70.1; 77.4; 113.7; 131.8; 135.3; 169.8

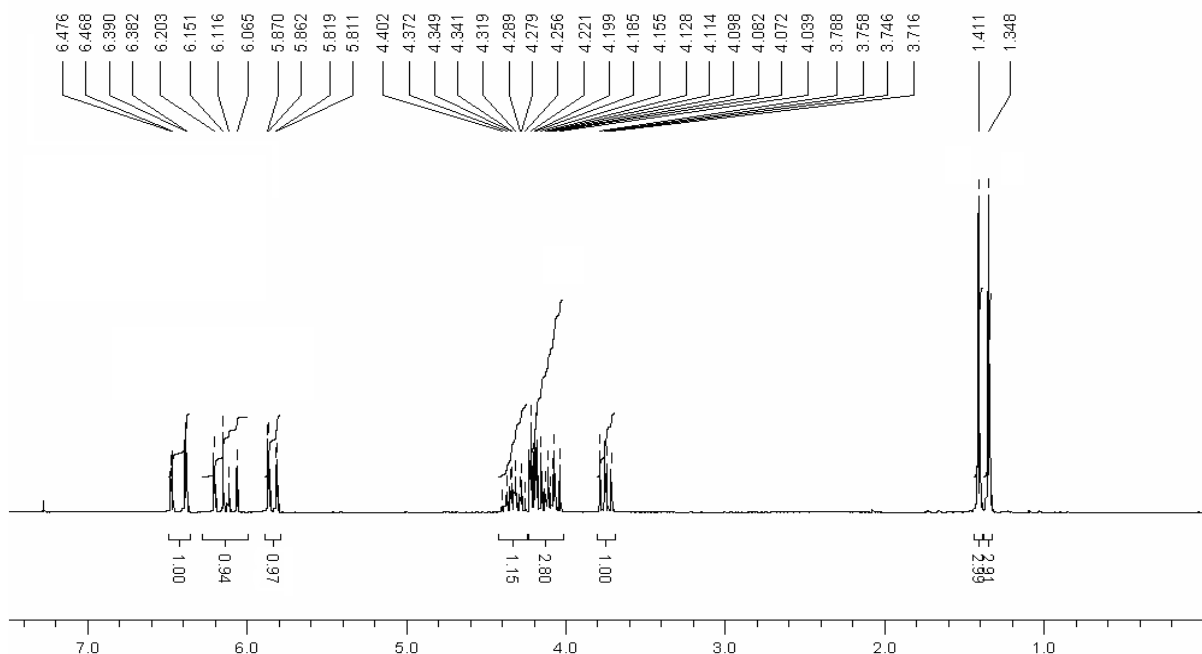


#### **Espectro 1** Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -ATP (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) do Acrilato 2,2-dimetil-1,3-dioxalila (**21**)

Neste composto (**21**), assim como em todos os adutos que possuem o grupo de proteção acetal, demonstram nos espectros de carbono 13 um sistema de metilas diastereotópicas gerando sinais com deslocamentos químicos diferentes em torno de 29 e 30 ppm, respectivamente.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm):**

1.38 (sl, 3H); 1.41 (sl, 3H); 3.71-4.40 (m, 5H); 5.84 (dd, 1H, *J*=10.2/1.6Hz); 6.13 (dd, 1H, *J*=17.2/10.2Hz); 6.42 (dd, 1H, *J*=17.2/1.6).

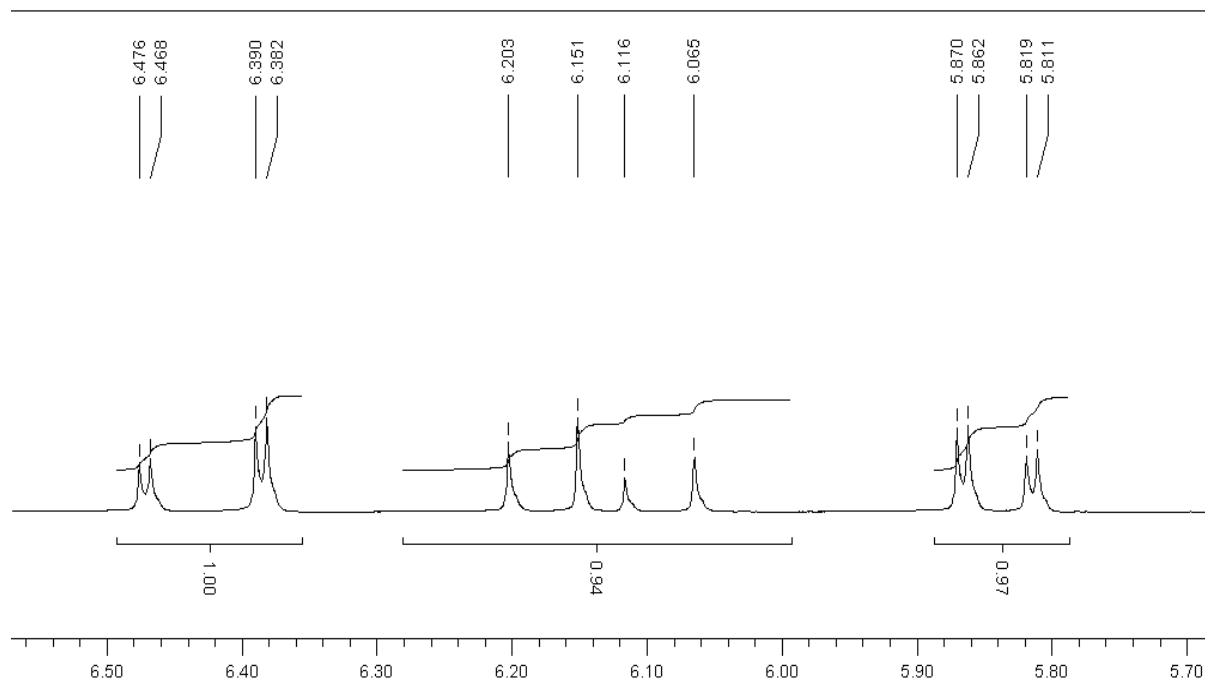


**Espectro 2** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) do Acrilato 2,2-dimetil-1,3-dioxalila (**21**).

Da mesma forma que as metilas diastereotópicas são observadas em deslocamentos químicos diferentes nos espectros de RMN <sup>13</sup>C, os hidrogênios das metilas dos compostos com grupo de proteção acetal não possuem equivalência magnética resultando geralmente em sinais separados do tipo simpleto nos espectros de RMN <sup>1</sup>H.

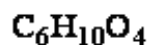
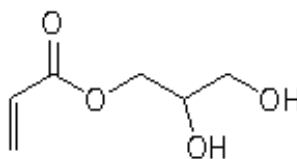
Outra característica espectroscópica no acrilato **21** (Espectro 2) e que se repete no acrilato **22** e também em todos os adutos caracterizados neste trabalho, diz respeito ao sistema de hidrogênios da cadeia alcoólica do éster entre 3.5 e 4.5 ppm nos espectros de RMN <sup>1</sup>H. Por exemplo, em **21** (Espectro 2) o sistema apresenta dois grupos de hidrogênios diastereotópicos onde o acoplamento entre estes núcleos e o hidrogênio localizado no estereocentro gera uma alta complexidade nos padrões de separação dos sinais. Esta complexidade tornou impossível a determinação das constantes de acoplamento (*J*) em espectros de RMN <sup>1</sup>H

com frequência de 200 MHz, mesmo nos espectros expandidos nesta região (não mostrados). Entretanto, o espectro expandido de RMN  $^1\text{H}$  do Acrilato **21** (Espectro 3) na posição entre 5.7 a 6.5 ppm tornou possível a determinação acurada das constantes de acoplamento escalares.



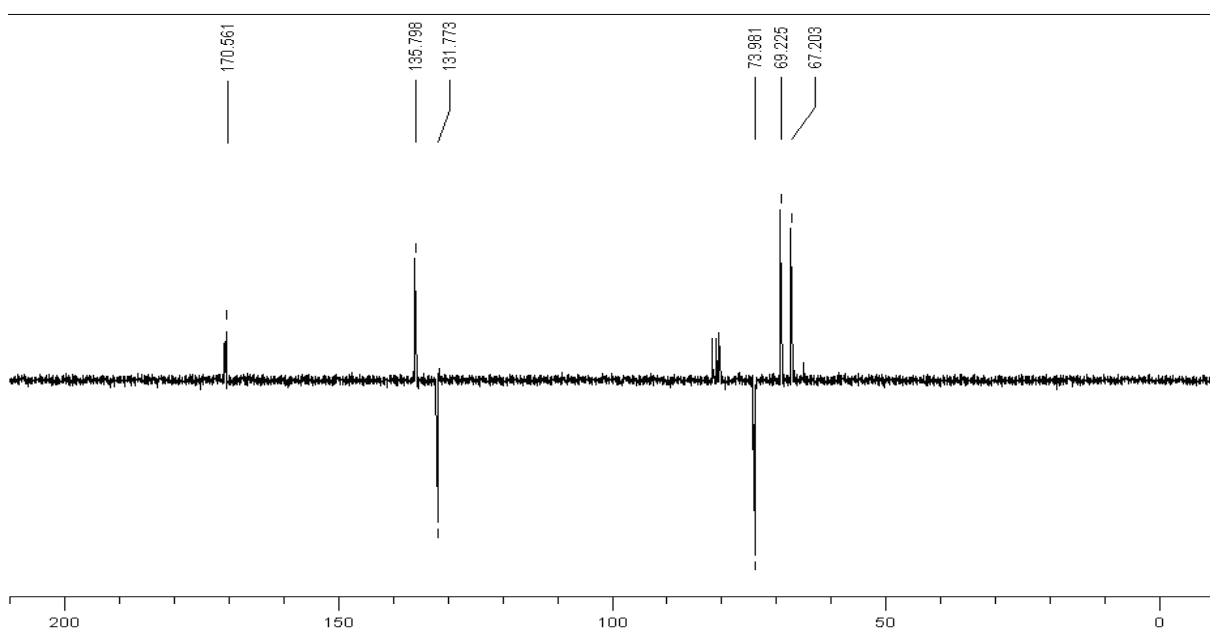
**Espectro 3** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do Acrilato 2,2-dimetil-1,3-dioxalila (**21**) na região de 5.7 a 6.5 ppm.

## Acrilato de 2,3-dihidropropila (**22**)



### RMN <sup>13</sup>C-APT (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, δ ppm):

67.2; 69.2; 73.9; 131.7; 135.7; 170.5

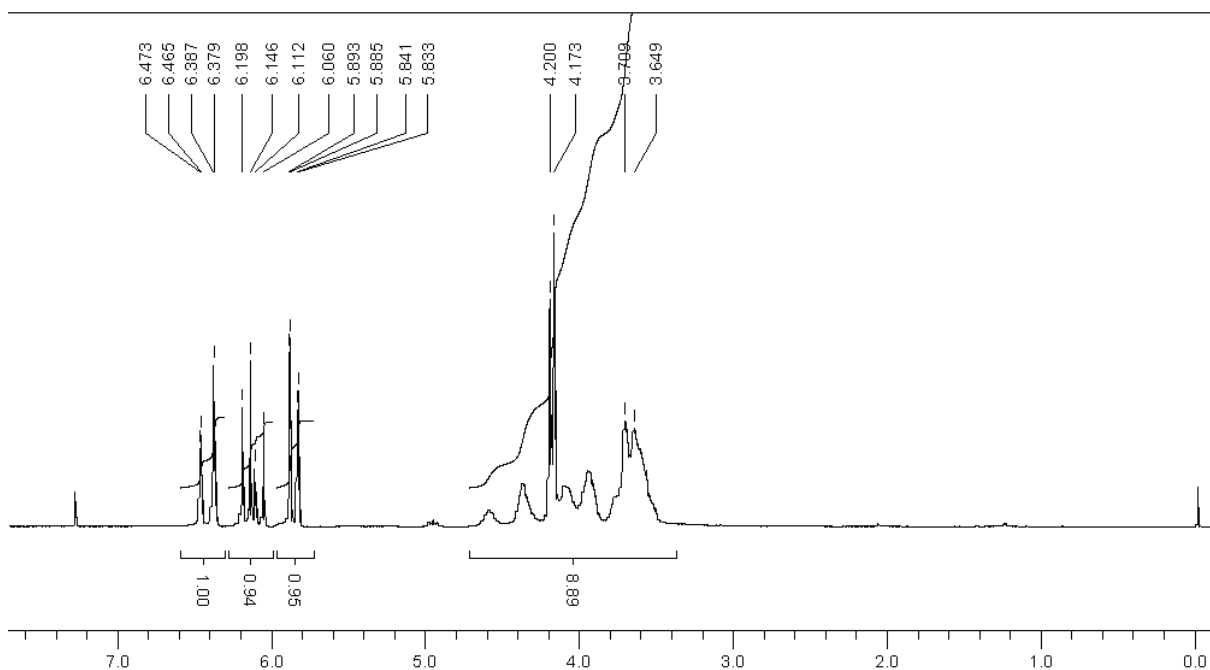


**Espectro 4** Espectro de RMN <sup>13</sup>C-APT(CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) do Acrilato 2,3-dihidropropila (**22**).

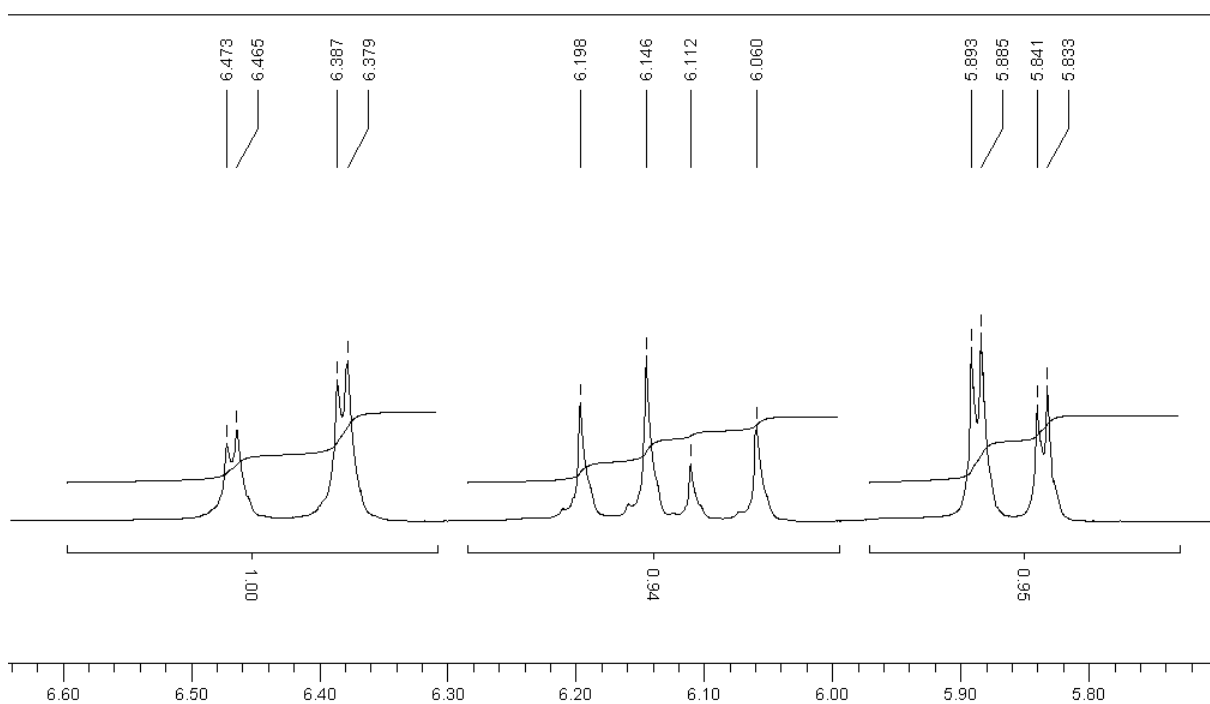
### RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm):

3.39-4.71 (m, 7H); 5.86 (dd, 1H,  $J=10.4/1.6$ ); 6.12 (dd, 1H,  $J=17.2/10.4$ ); 6.42 (dd, 1H,  $J=17.2/1.6$ ).

Espectros similares aos efetuados em **21** foram também feitos no acrilato **22** (Espectros 5 e 6) conduzindo a determinação das suas constantes de acoplamento.



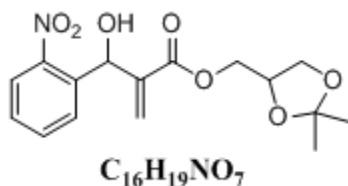
**Espectro 5** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) do Acrilato 2,3-dihidropropila (**22**).



**Espectro 6** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do Acrilato 2,3-dihidropropila (**22**) na região de 5.8 a 6.6ppm.

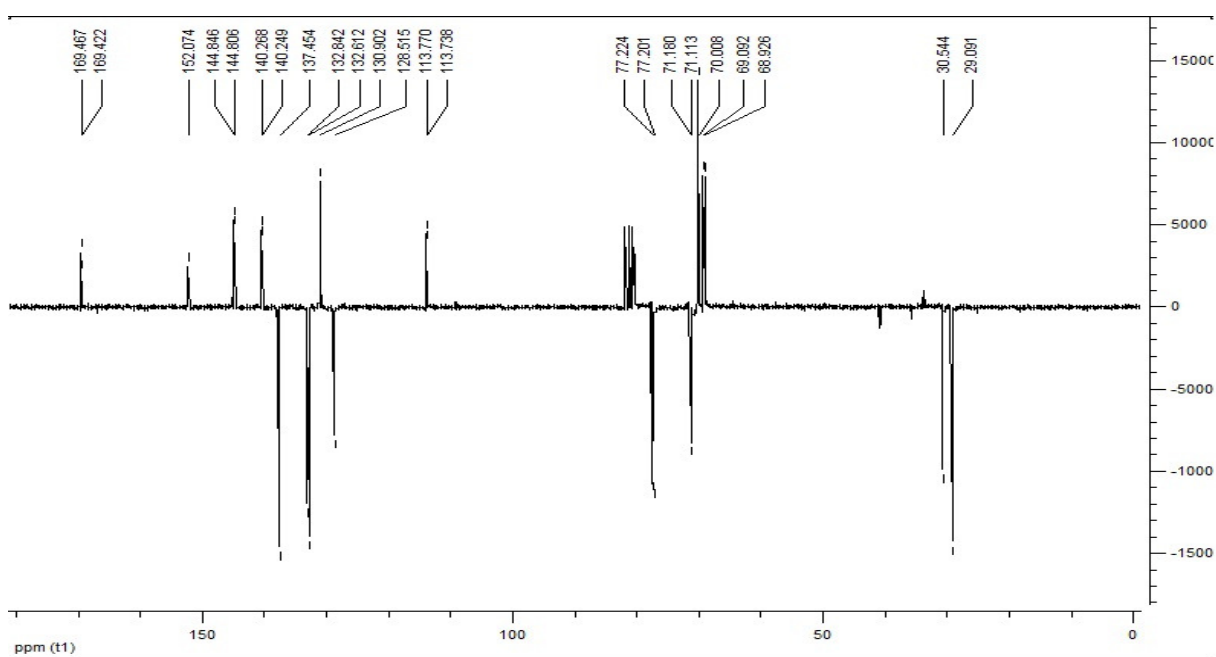


## Acrilato de (2,2-dimetil-1,3-dioximetileno)-2-[hidroxi(2-nitrofenil)] (**23**)



### RMN $^{13}C$ -APT (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, $\delta$ ppm):

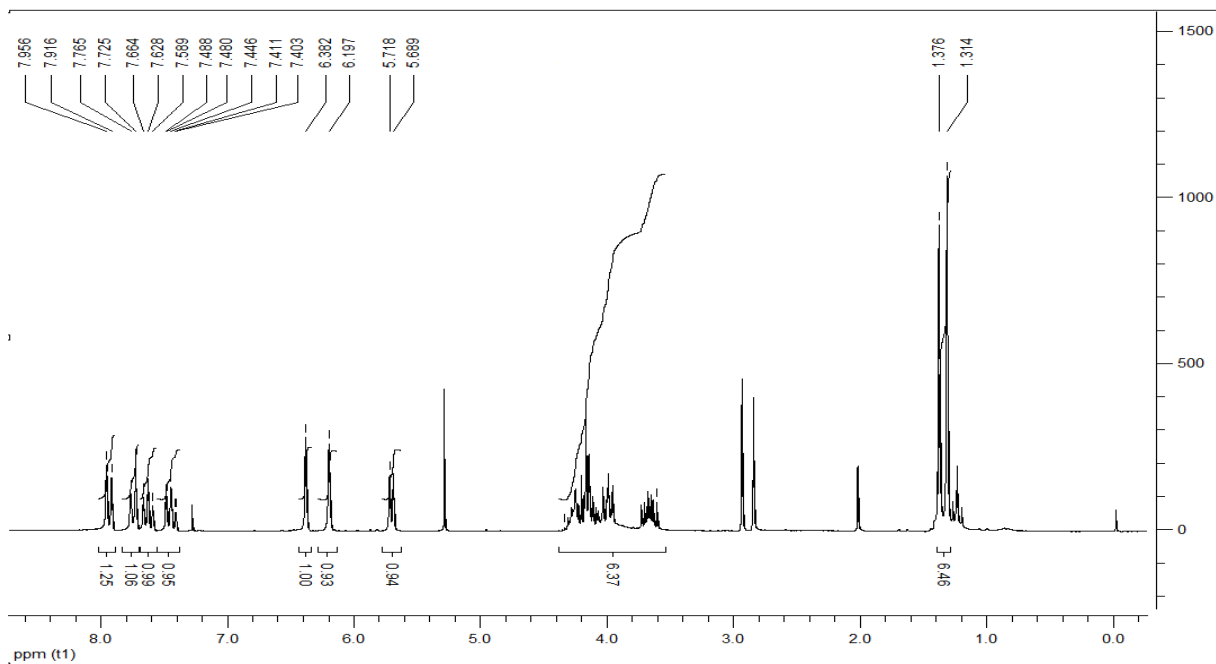
29.0, 30.5, 69.5, 70.0, 71.1, 77.2, 113.7, 128.5, 130.9, 132.6, 132.8, 137.4, 140.2, 144.8, 152.0, 169.4



**Espectro 7** Espectro de RMN  $^{13}C$ -APT(CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) do aduto (**23**).

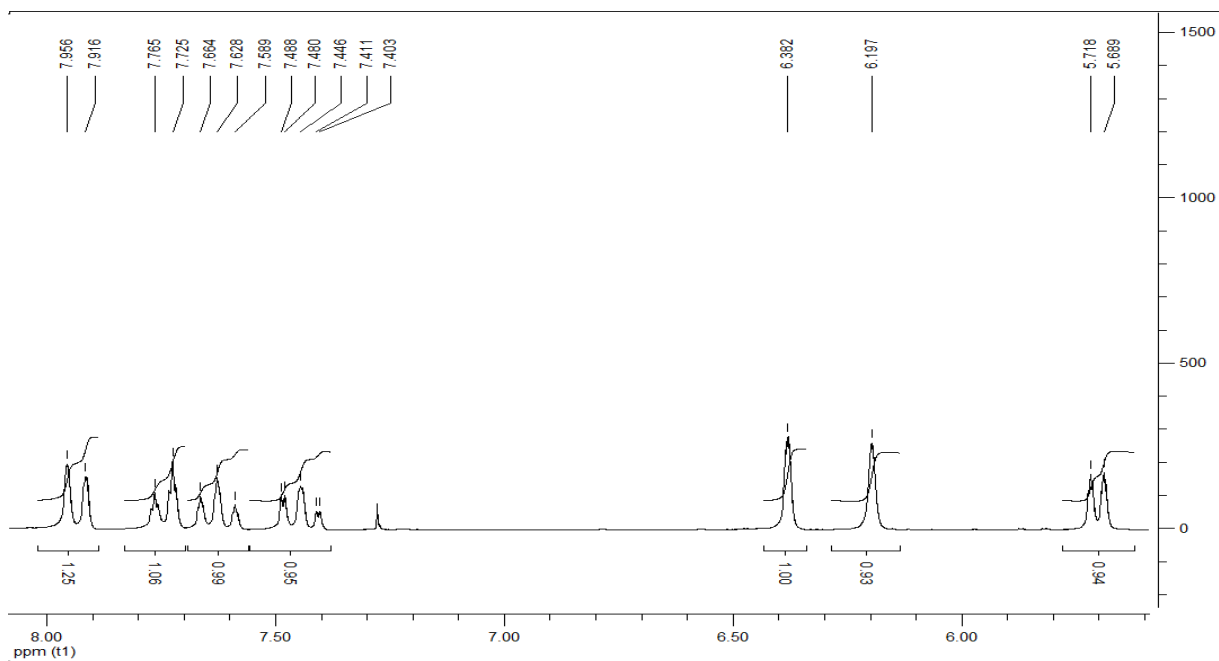
### RMN $^1H$ (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, $\delta$ ppm):

1.31 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 3.60-4.33 (m, 6H), 5.70 (d, 1H,  $J=5.8$  Hz), 6.19 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.62 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz), 7.74 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7.93 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz)

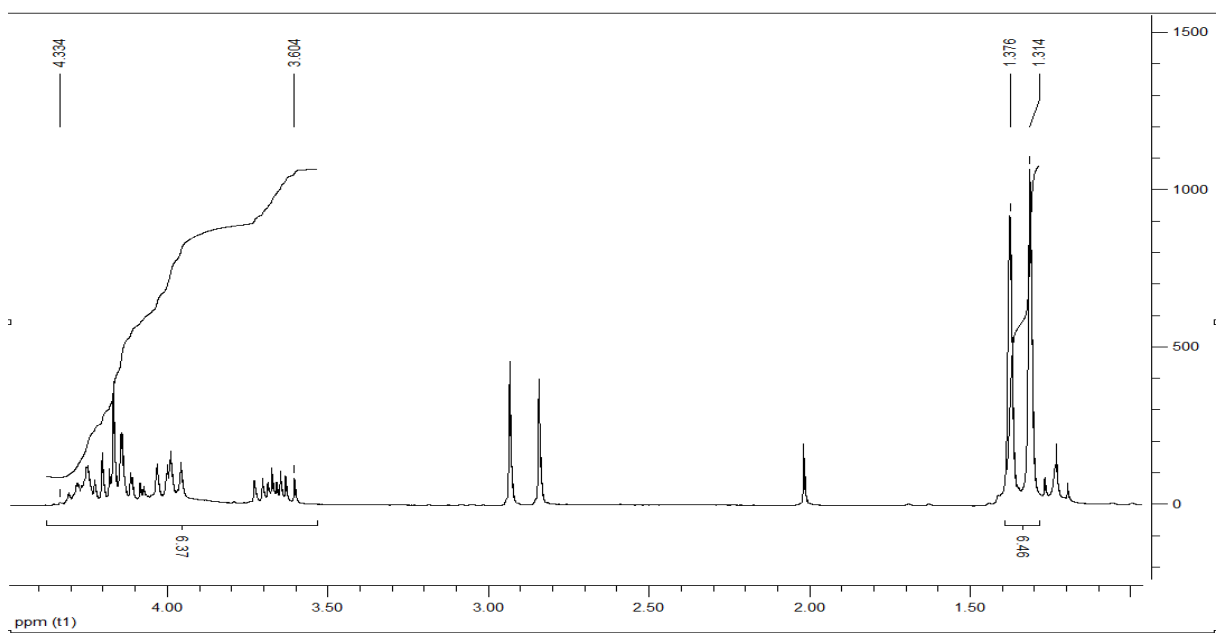


**Espectro 8** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) do aduto (**23**).

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aduto **23**, assim como nos demais AMBH, a mesma dificuldade na resolução dos sinais no intervalo de deslocamento de 3.5 a 4.5 ppm foram encontradas. Em adição, no caso dos adutos esta complexidade é oriunda tanto do sistema de hidrogênios diastereotópicos como pelo surgimento de mais um centro assimétrico, o que provoca a formação de dois pares de diastereoisômeros, apresentando conseqüentemente deslocamentos químicos diferentes, estando os sinais na maioria dos casos sobrepostos em 200 MHz. Por outro lado, em alguns espectros de adutos hidrofílicos com frequência de 300 MHz, as correspondentes constantes de acoplamento puderam ser determinadas (**30**, espectro 53; **32**, espectro 67; **33**, espectro 74) .



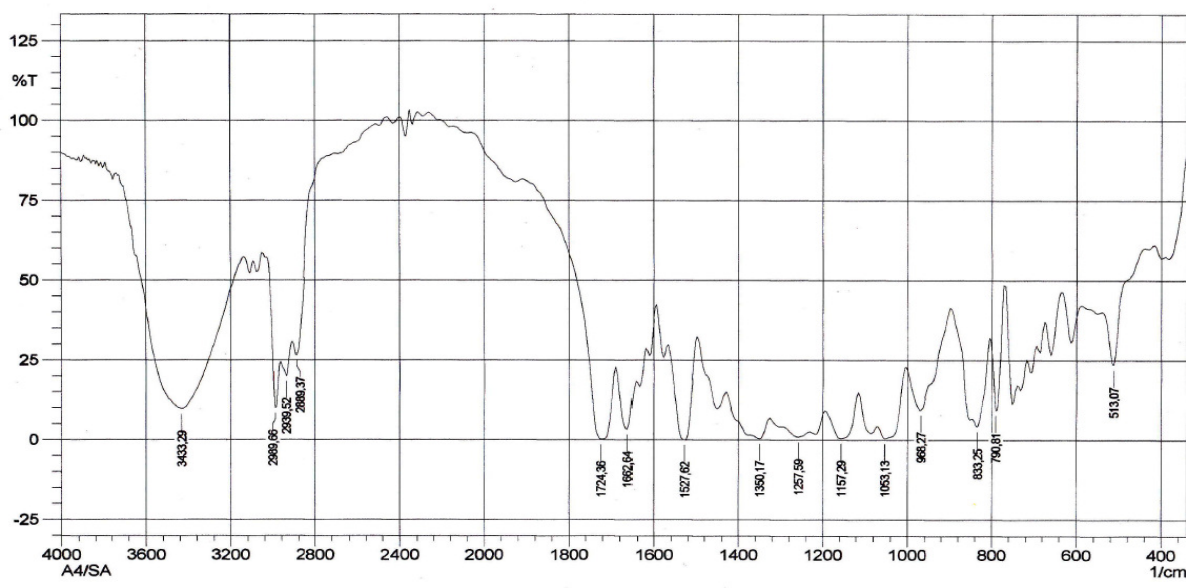
**Espectro 9** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aduto (**23**) na região de 5.5 a 8.0 ppm.



**Espectro 10** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aduto (**23**) na região de 1.3 a 4.4 ppm.

**IVTF (cm<sup>-1</sup>):**

3437, 2989, 2935, 2889, 1716, 1531, 1350, 1157, 1053

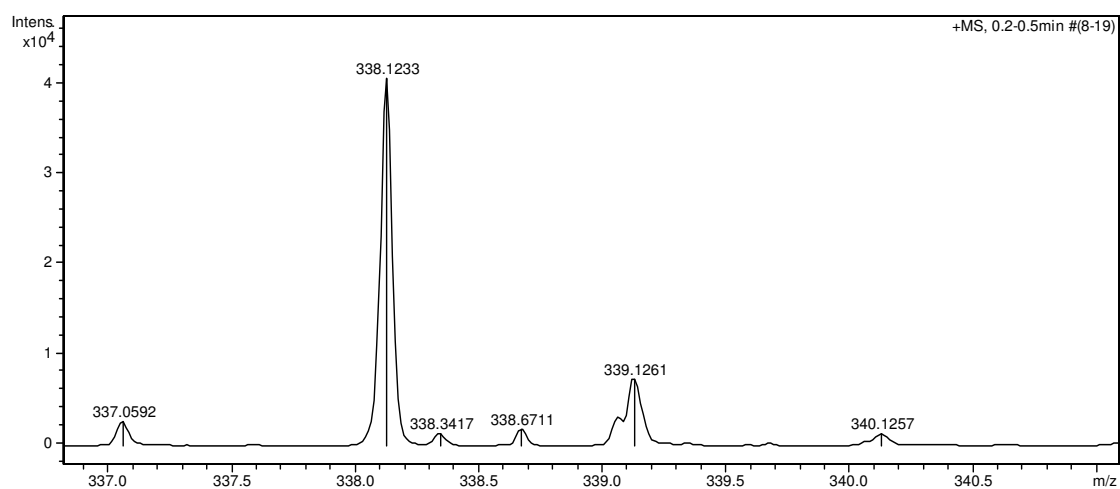


**Espectro 11** Espectro de Infravermelho do aduto (**23**).

**ESI-MS m/z [(M+H)<sup>+</sup>]:**

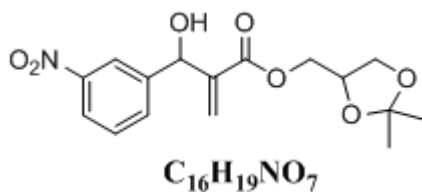
Massa calculada – 338.1195

Massa observada – 338.1233



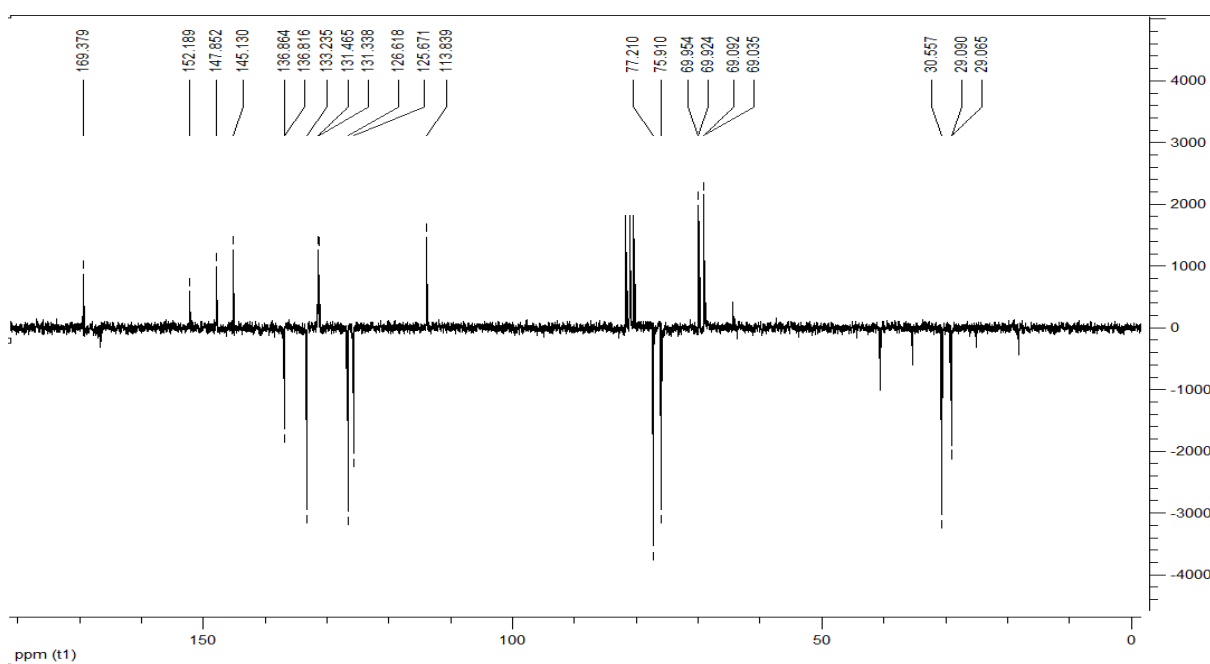
**Espectro 12** Espectro de massas de alta resolução do aduto (**23**).

## Acrilato de (2,2-dimetil-1,3-dioximetileno)-2-[hidroxi(3-nitrofenil)] (**24**)



### RMN $^{13}C$ -ATP (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, $\delta$ ppm):

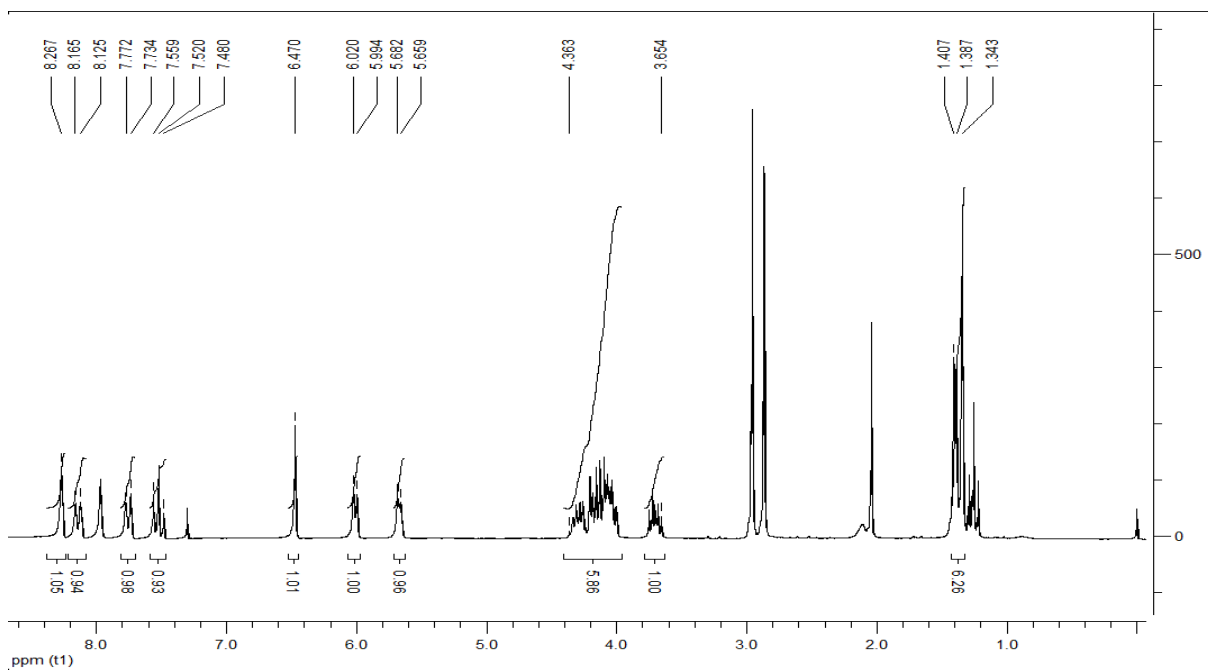
29.0, 30.5, 69.0, 69.9, 75.9, 77.2, 113.8, 125.6, 126.6, 131.4, 133.2, 136.8, 145.1, 147.8, 152.1, 169.3



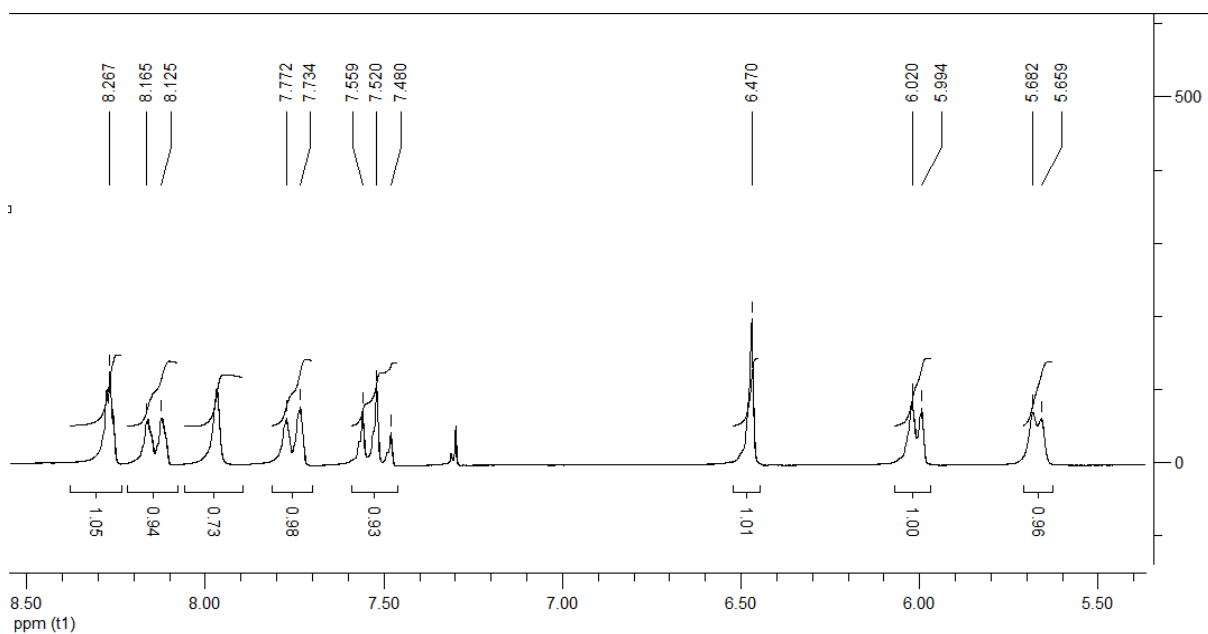
**Espectro 13** Espectro de RMN  $^{13}C$ -APT(CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) do aduto (**24**).

### RMN $^1H$ (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, $\delta$ ppm):

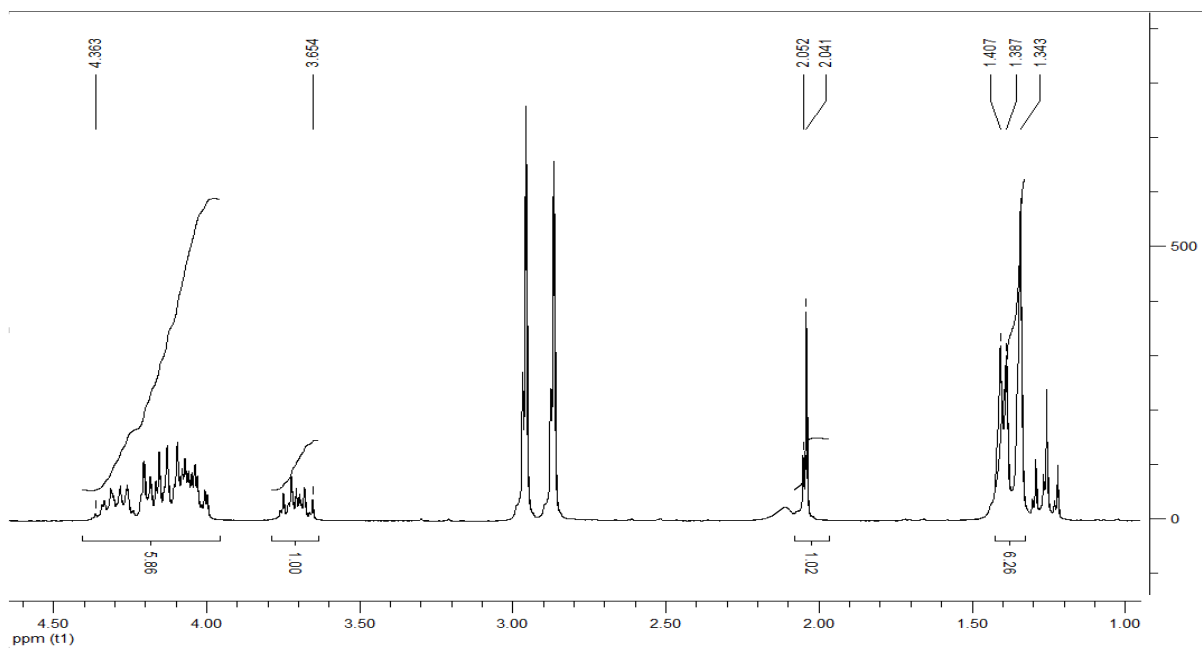
1.34 (s, 3H), 1.39 (d, 3H,  $J=4.0$  Hz), 3.65-4.37 (m, 6H), 5.67 (d, 1H,  $J=4.6$  Hz), 6.00 (d, 1H,  $J=5.2$  Hz), 6.47 (s, 1H), 7.52 (t, 1H,  $J=7.8$ ), 7.75 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 8.14 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 8.267(s, 1H)



**Espectro 14** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) do aduto (**24**).



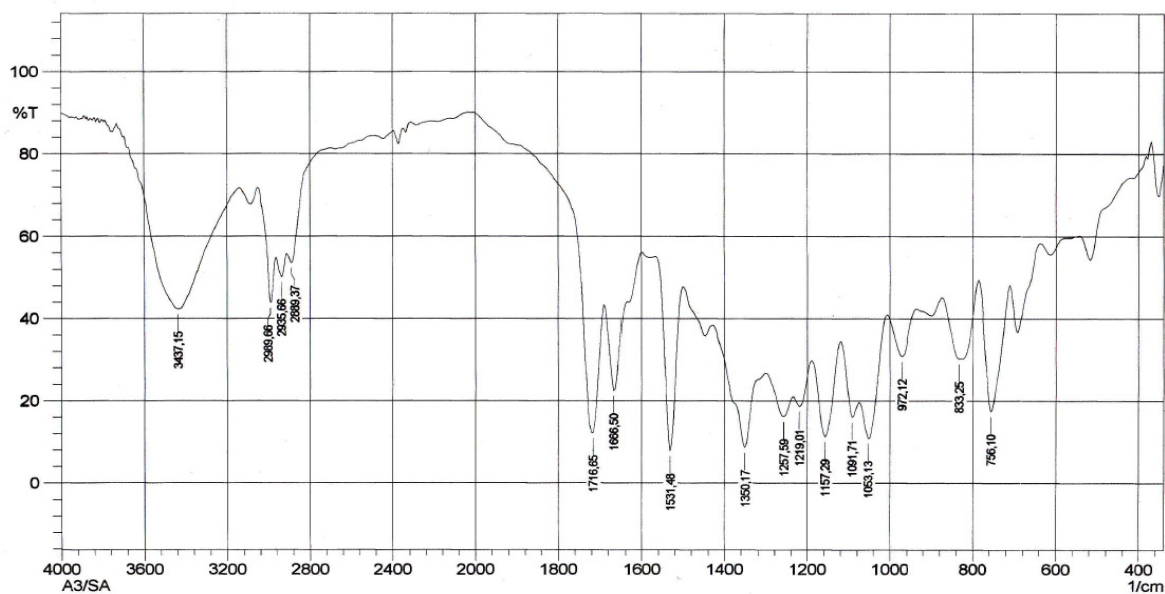
**Espectro 15** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aduto (**24**) na região de 5.5 a 8.5 ppm.



**Espectro 16** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aduto (**24**) na região de 1.0 a 4.5 ppm.

**IVTF ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

3437, 2989, 2935, 2889, 1716, 1531, 1350, 1157, 1053

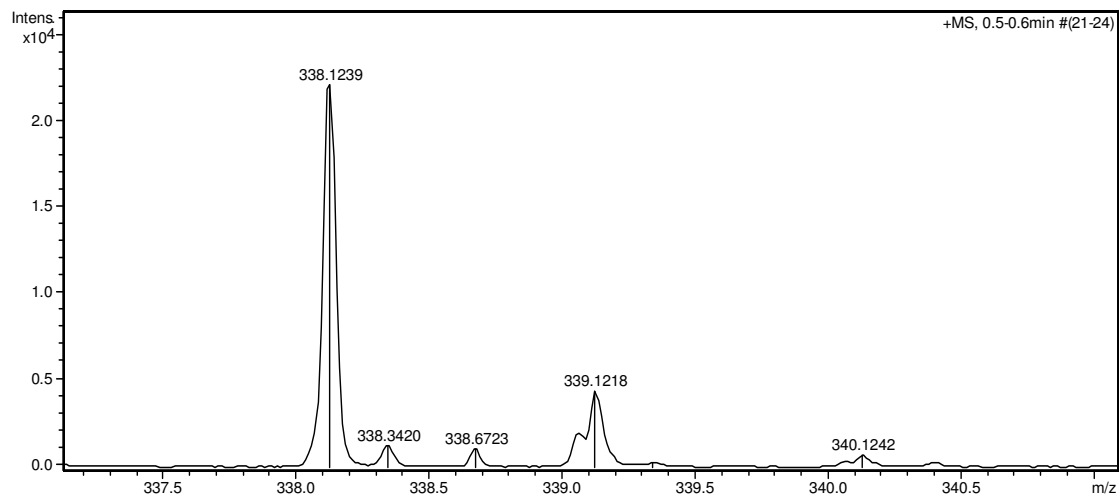


**Espectro 17** Espectro de Infravermelho do aduto (**24**).

**ESI-MS m/z [(M+H)<sup>+</sup>]:**

Massa calculada – 338.1195

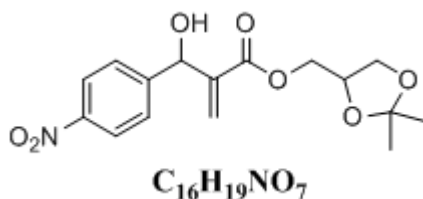
Massa observada – 338.1239



**Espectro 18** Espectro de massas de alta resolução do aduto (**24**).

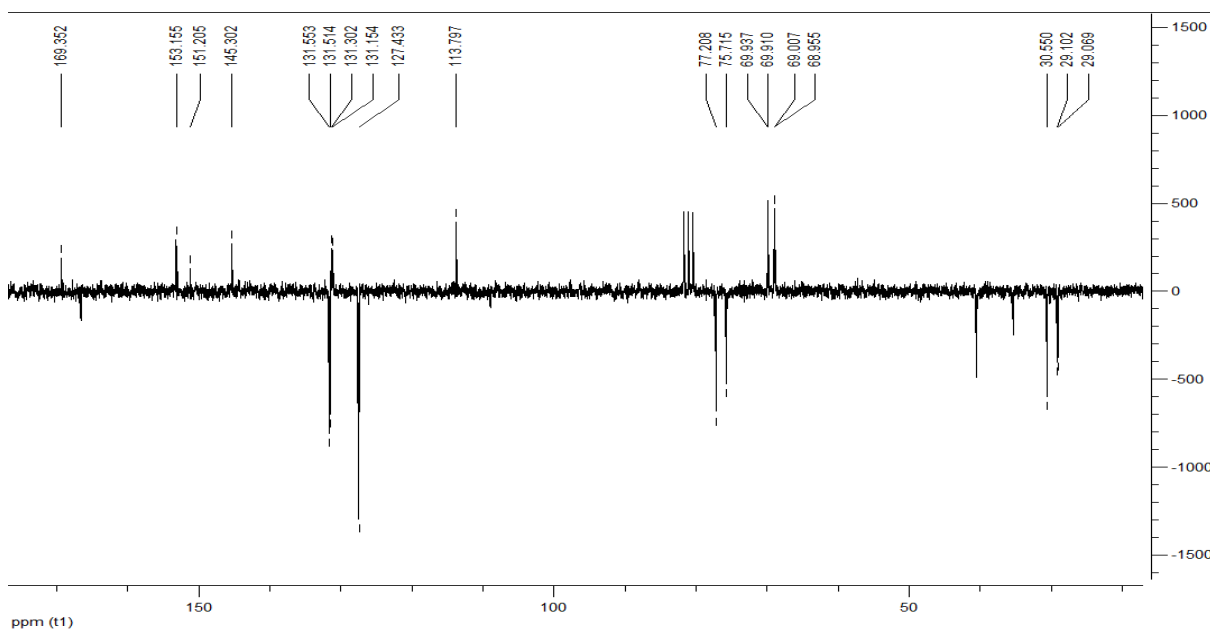


**Acilato de (2,2-dimetil-1,3-dioximetileno)-2-[hidroxi(4-nitrofenil)] (25)**



**RMN  $^{13}C$ -ATP (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz,  $\delta$  ppm):**

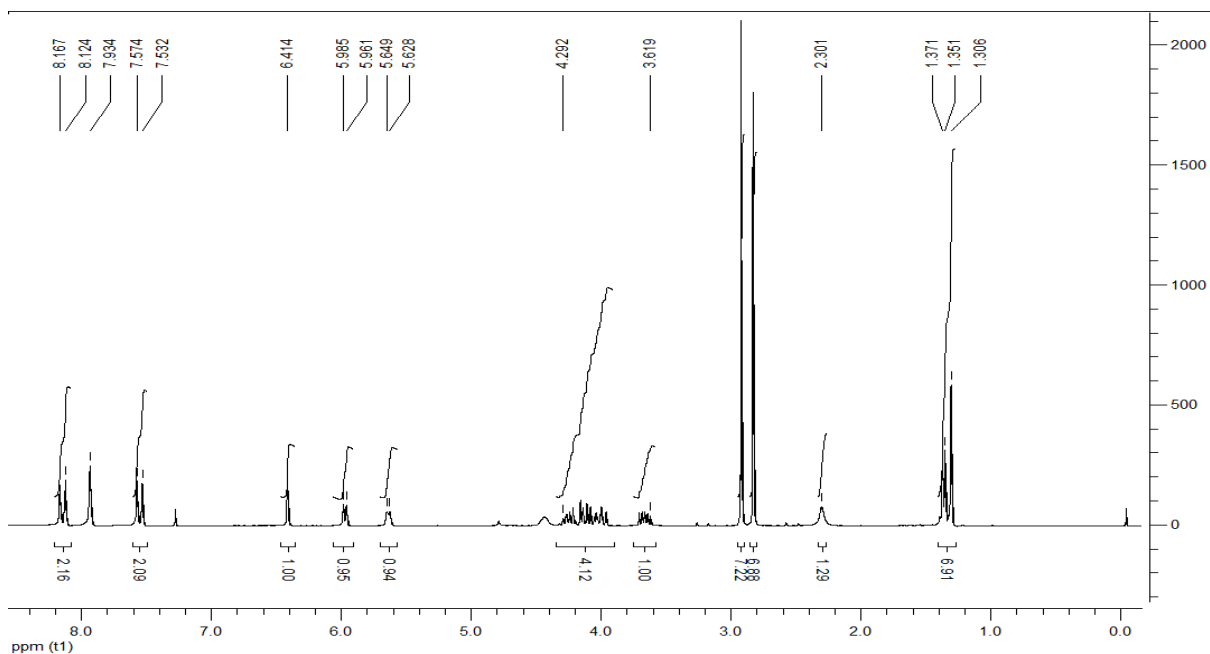
29.0, 30.5, 68.9, 69.9, 75.5, 77.2, 113.7, 127.4, 131.2, 131.5, 145.3, 151.2, 153.1, 169.3



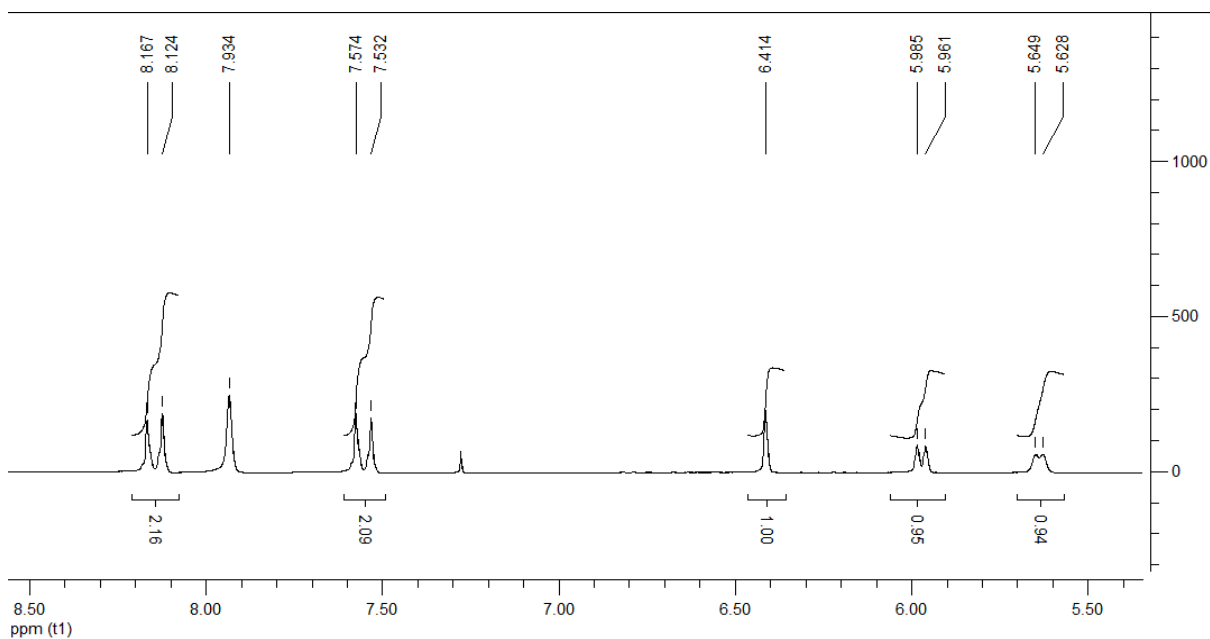
**Espectro 19** Espectro de RMN  $^{13}C$ -APT(CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) do aduto (**25**).

**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz,  $\delta$  ppm):**

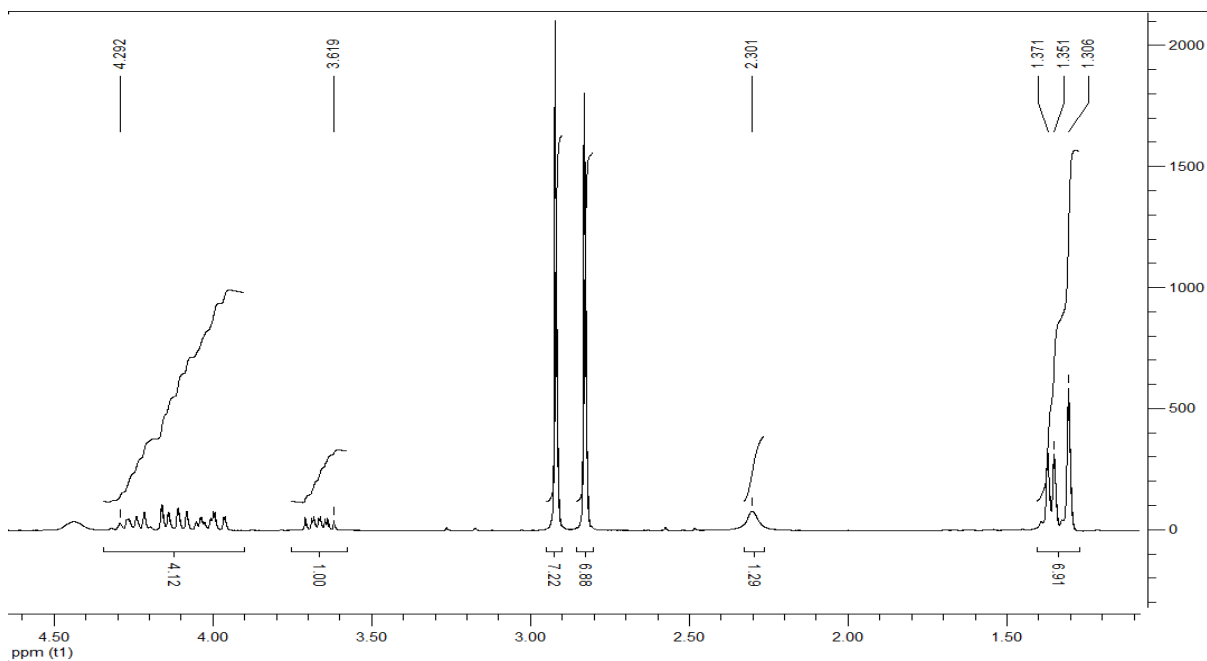
1.30 (s, 3H), 1.36 (d, 3H,  $J=4.0$  Hz), 2.30 (sl, 1H), 3.61-4.30 (m, 5H), 5.63 (d, 1H,  $J=4.2$  Hz), 5.97 (d, 1H,  $J=4.8$  Hz), 6.41 (s, 1H), 7.55 (d, 2H,  $J=8.4$  Hz), 8.14 (d, 2H,  $J=8.6$  Hz)



**Espectro 20** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) do aduto (**25**).



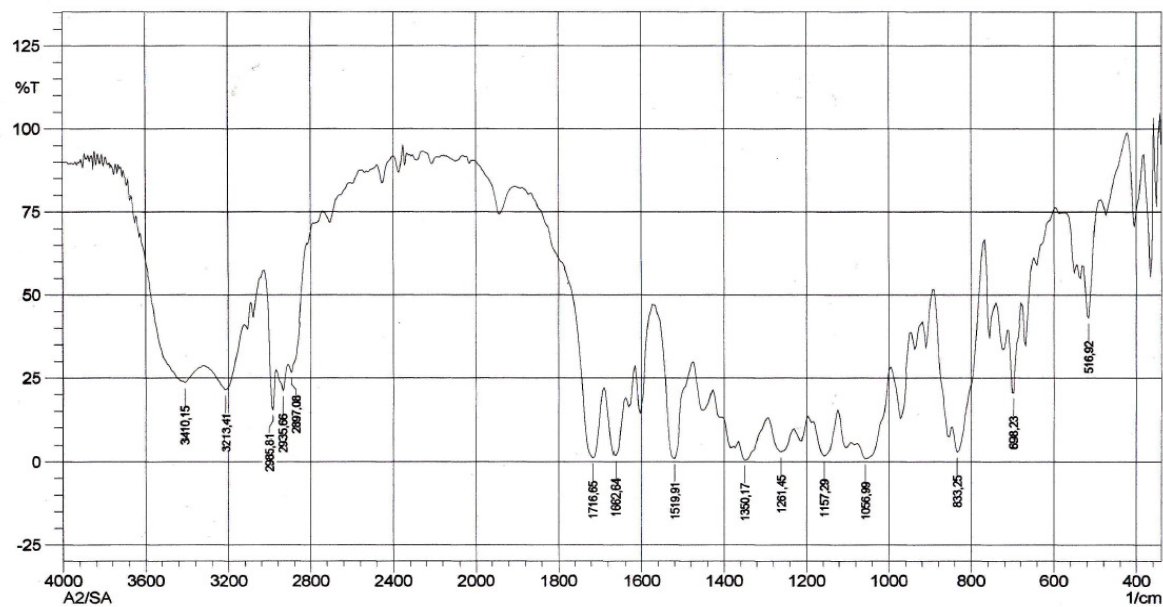
**Espectro 21** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aduto (**25**) na região de 5.5 a 8.5 ppm.



**Espectro 22** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aduto (**25**) na região de 1.2 a 4.5 ppm.

**IVTF ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

3410, 3213, 2985, 2935, 2897, 1716, 1519, 1350, 1157, 1056

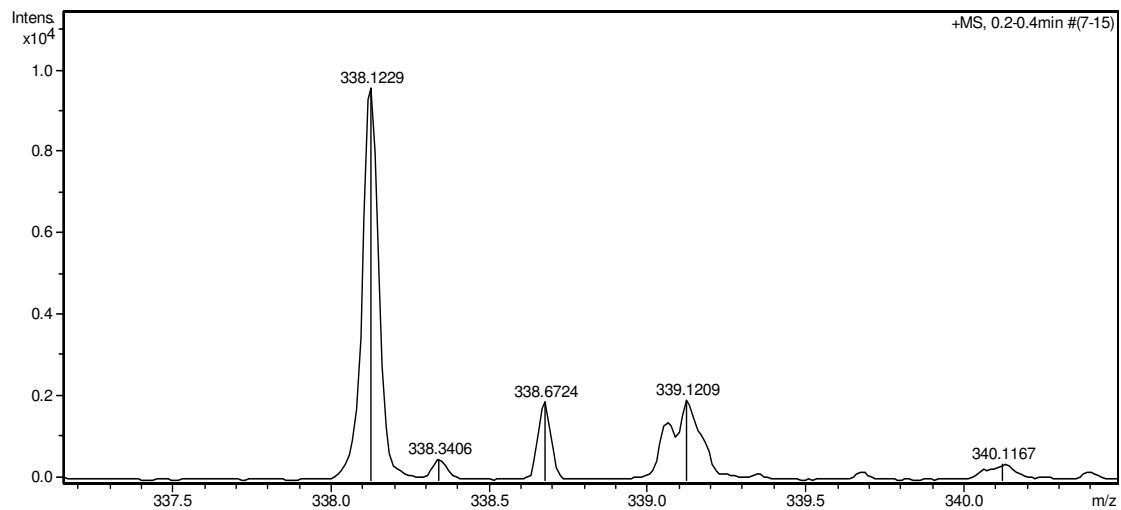


**Espectro 23** Espectro de Infravermelho do aduto (**25**).

**ESI-MS m/z [(M+H)<sup>+</sup>]:**

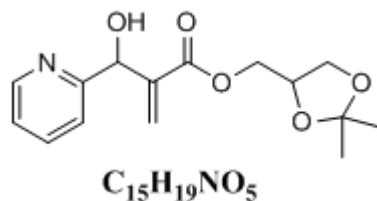
Massa calculada – 338.1195

Massa observada – 338.1229



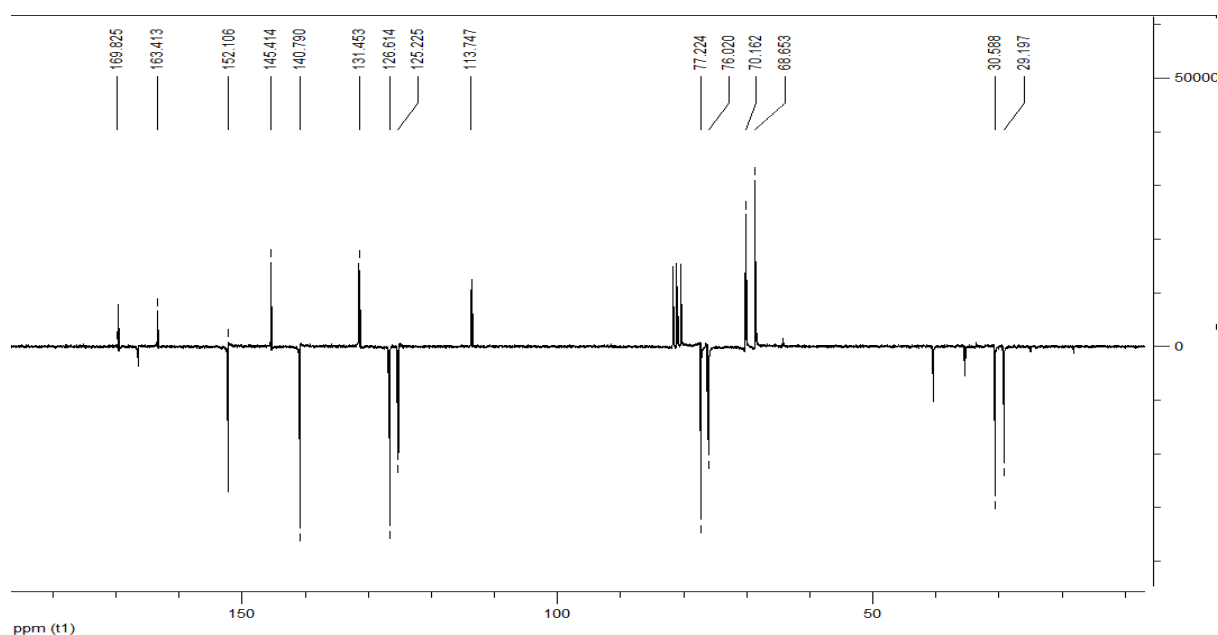
**Espectro 24** Espectro de massas de alta resolução do aduto (**25**).

### Acrilato de (2,2-dimetil-1,3-dioximetileno)-2-[hidroxi(2-piridinil)] (26)



#### RMN $^{13}C$ -ATP (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, $\delta$ ppm):

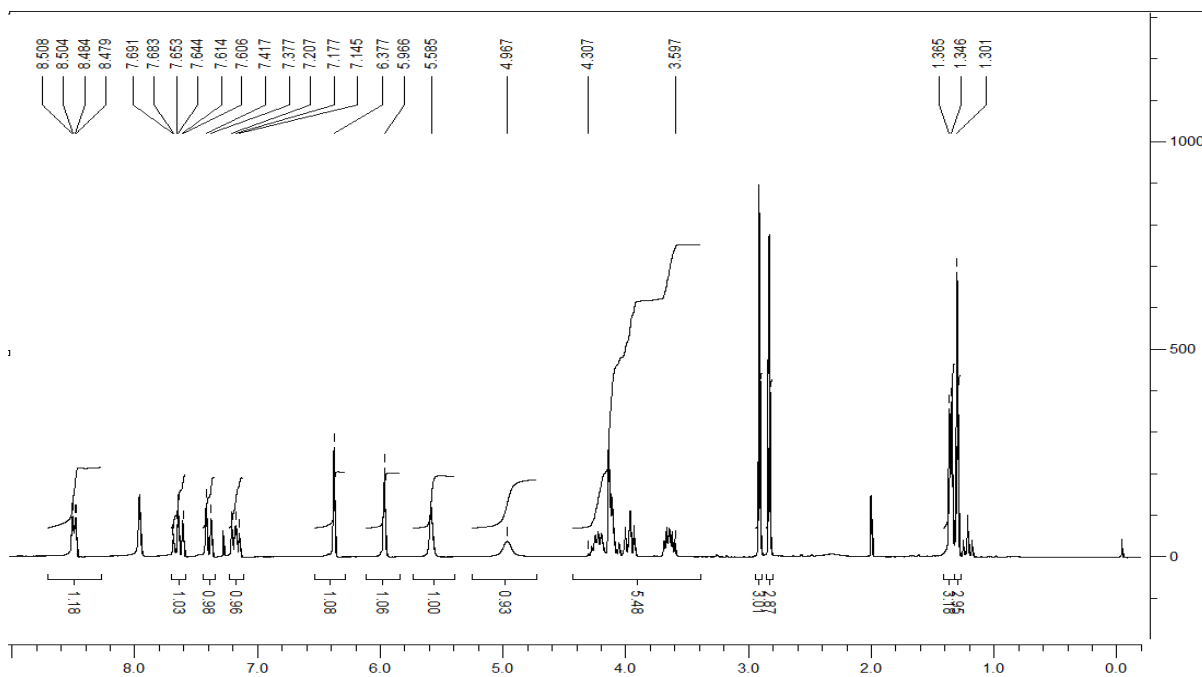
29.1, 30.5, 68.6, 70.1, 76.0, 77.2, 113.7, 125.2, 126.6, 131.4, 140.7, 145.4, 152.1, 163.4, 169.8



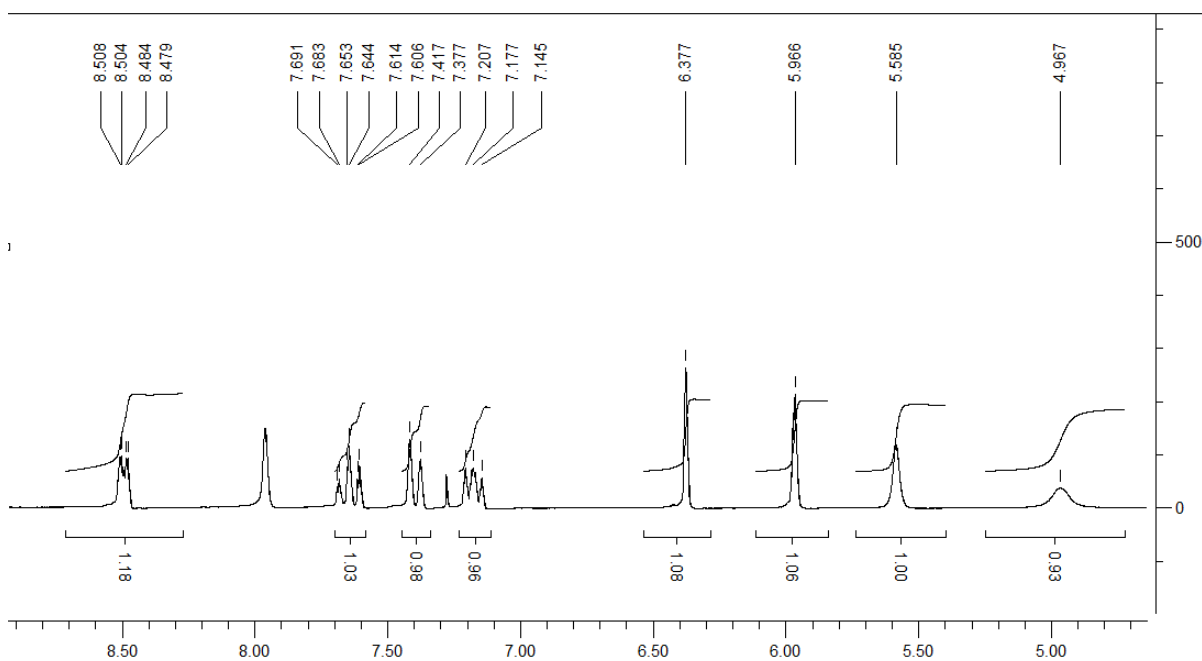
**Espectro 25** Espectro de RMN  $^{13}C$ -APT(CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) do aduto (**26**).

#### RMN $^1H$ (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, $\delta$ ppm):

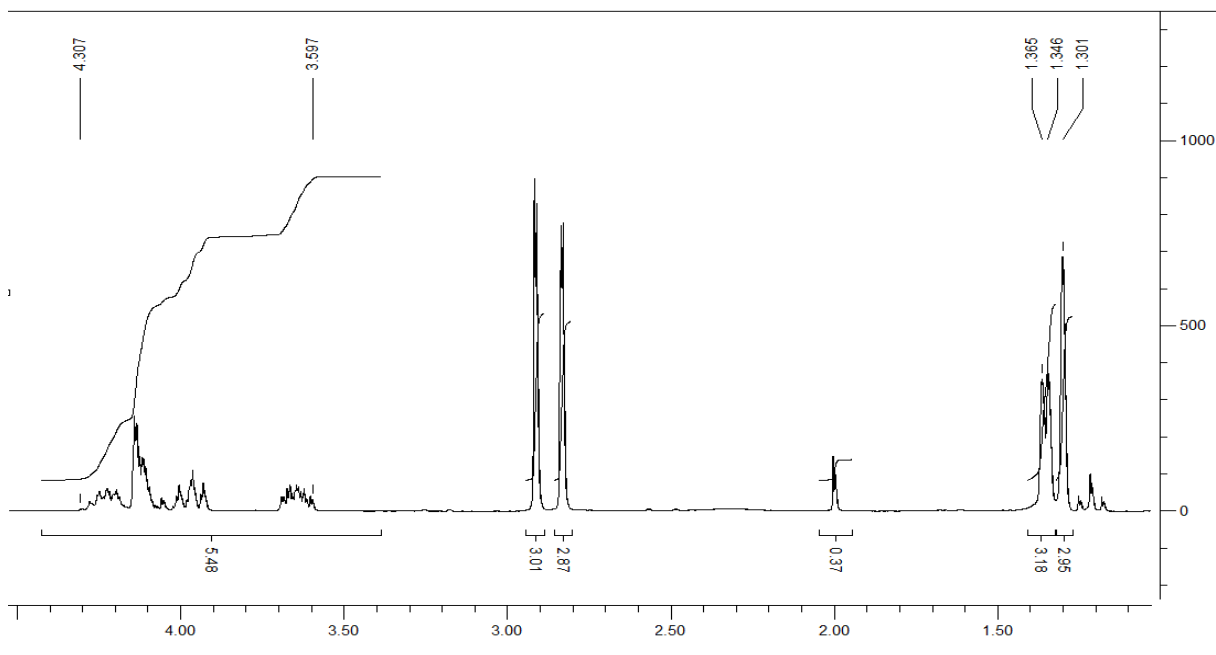
1.30 (s, 3H), 1.35 (d, 3H,  $J=3.8$  Hz), 3.59-4.28 (m, 5H), 4.98 (sl, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.39 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7.64 (td, 1H,  $J=7.6/1.6$  Hz), 8.49 (dd, 1H,  $J=4.8/1.0$  Hz)



**Espectro 26** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) do aduto (**26**).



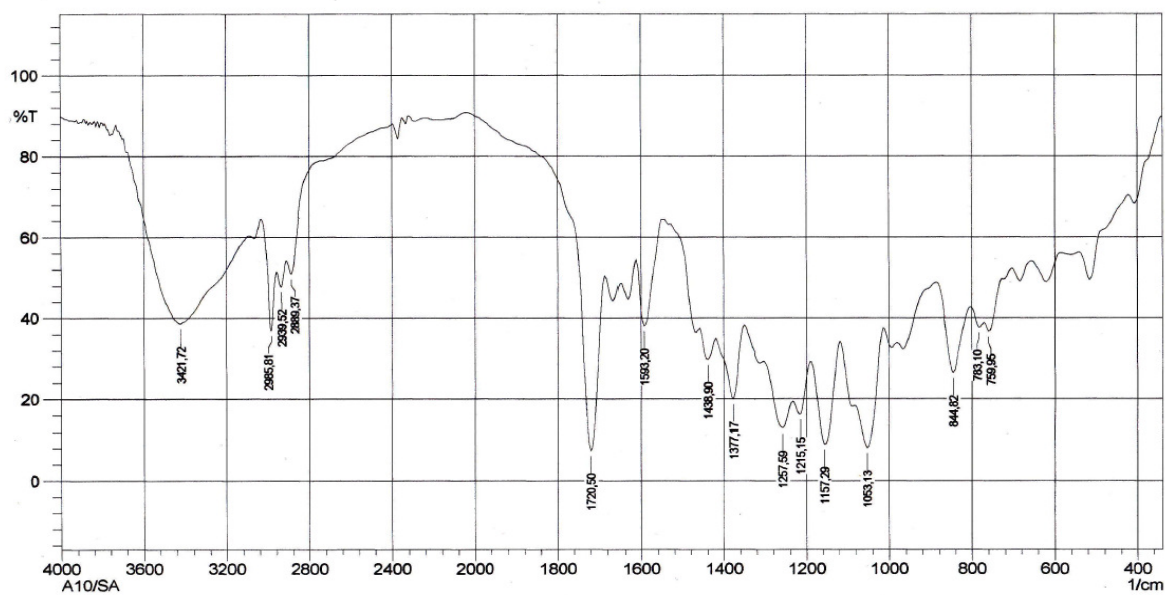
**Espectro 27** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aduto (**26**) na região de 4.8 a 8.6 ppm.



**Espectro 28** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aduto (**26**) na região de 1.1 a 4.4 ppm.

**IVTF ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

3421, 2985, 2939, 2889, 1720, 1157, 1053.

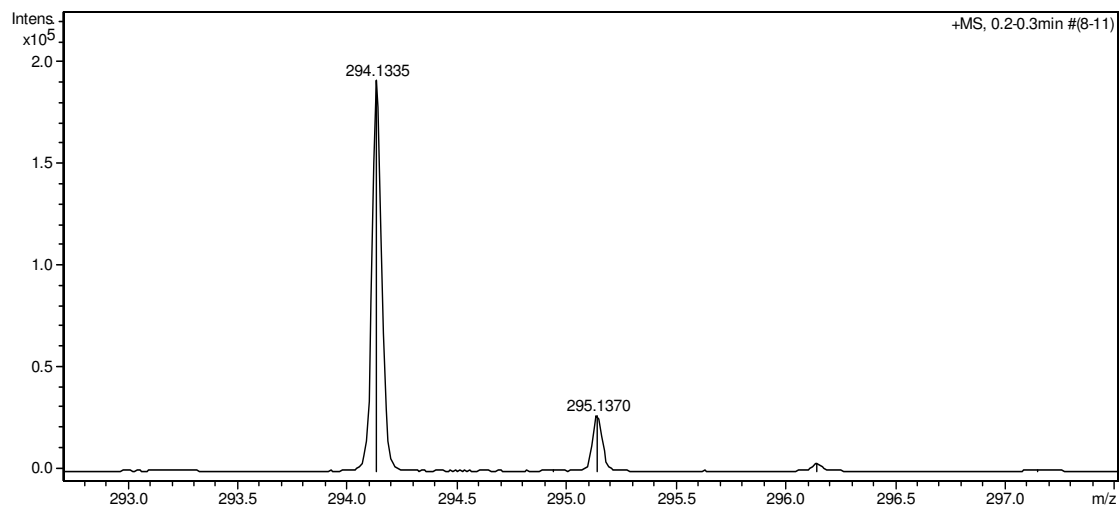


**Espectro 29** Espectro de Infravermelho do aduto (**26**).

**ESI-MS m/z [(M+H)<sup>+</sup>]:**

Massa calculada – 294.1296

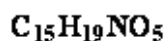
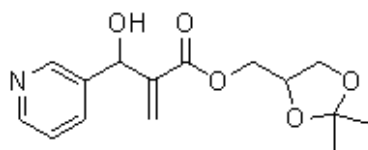
Massa observada – 294.1335



**Espectro 30** Espectro de massas de alta resolução do aduto (**26**).

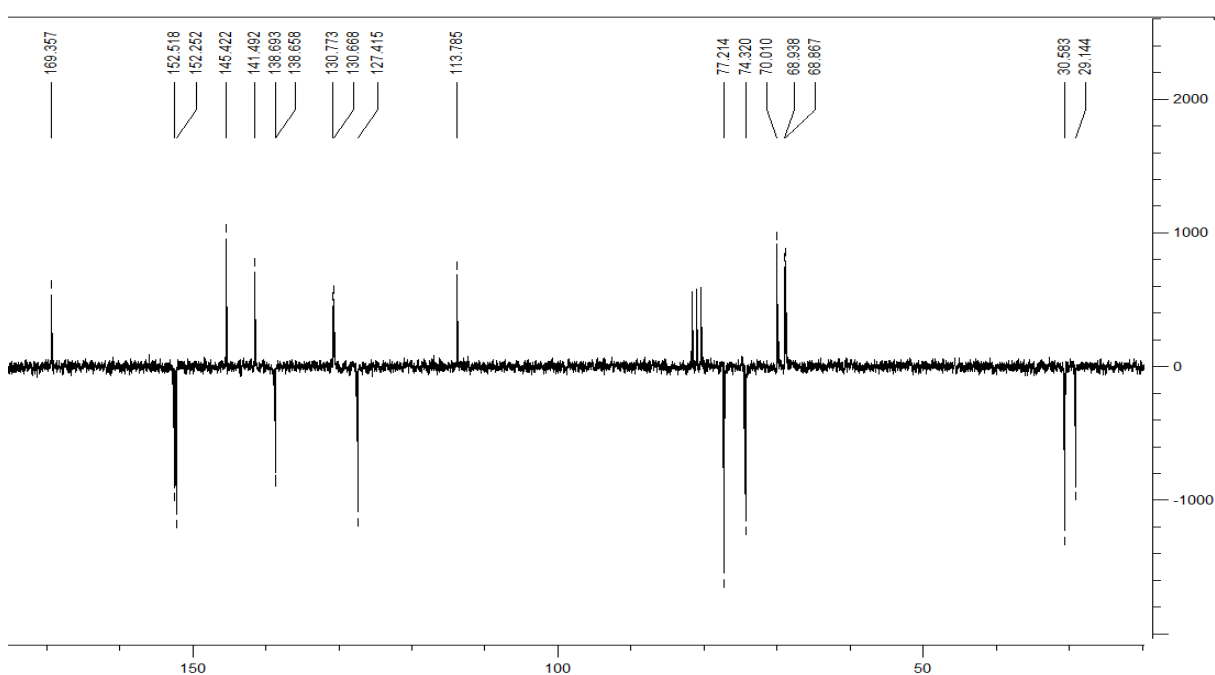


**Acilato de (2,2-dimetil-1,3-dioximetileno)-2-[hidroxi(3-piridinil)] (27)**



**RMN  $^{13}C$ -ATP (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz,  $\delta$  ppm):**

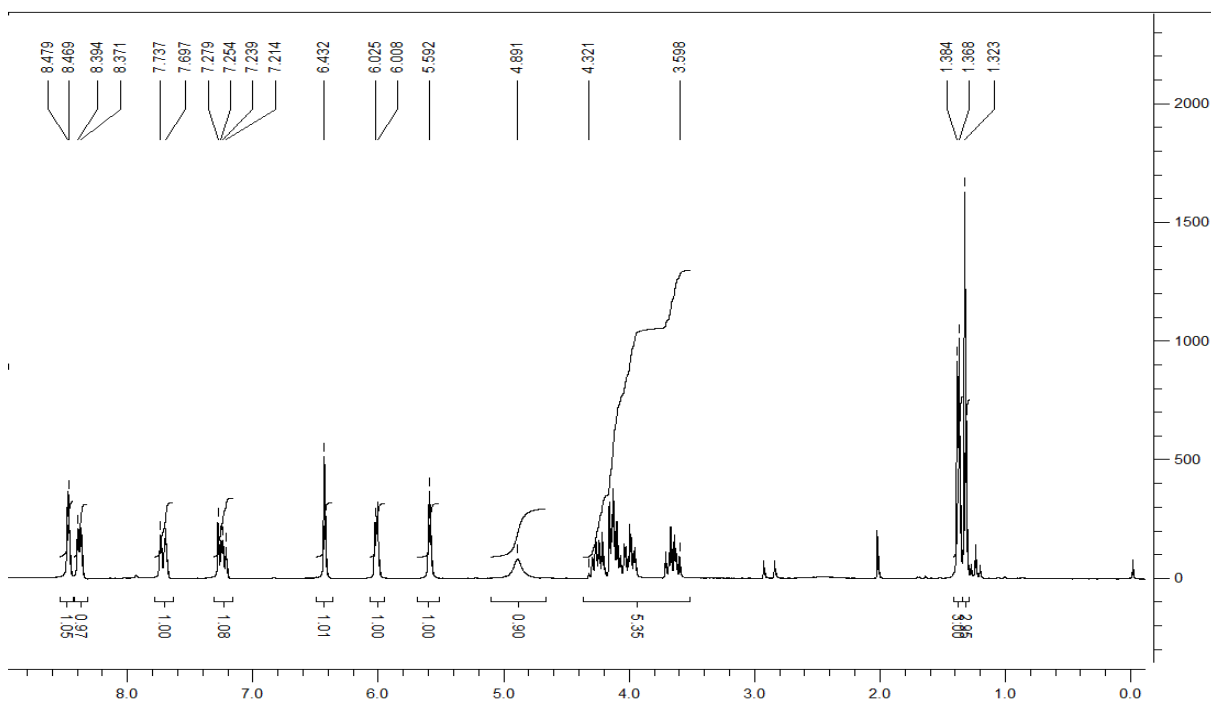
29.1, 30.5, 69.9, 70.0, 74.3, 77.2, 113.7, 127.4, 130.7, 138.6, 141.4, 145.4, 152.2, 152.5, 169.3.



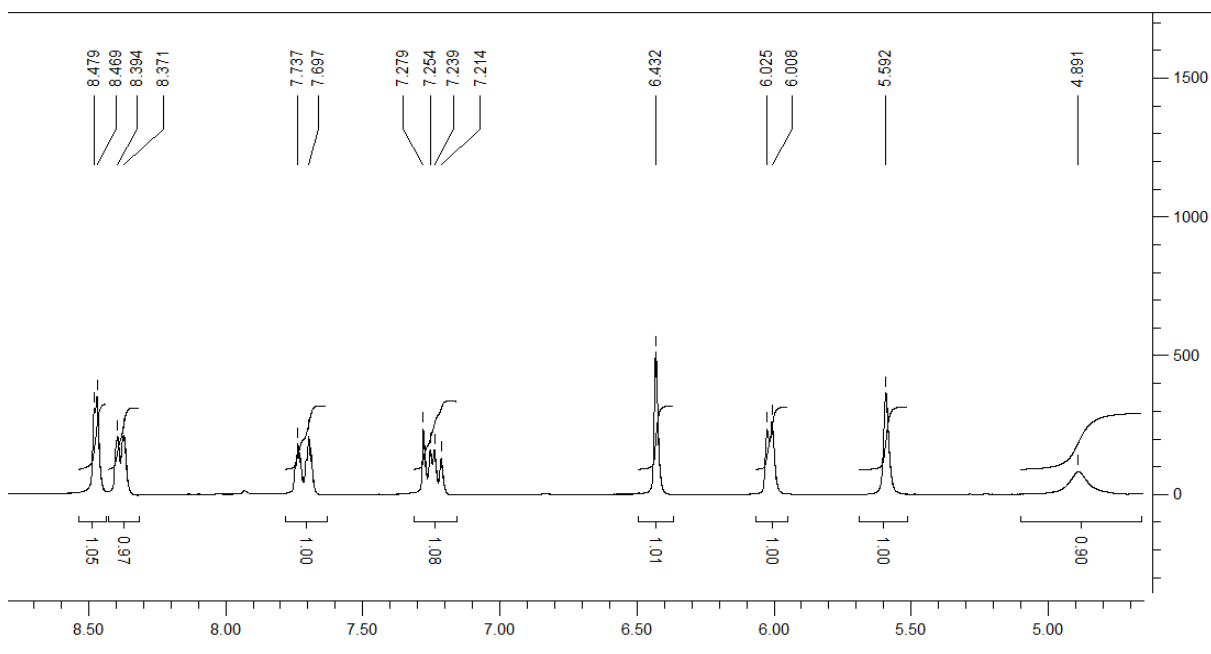
**Espectro 31** Espectro de RMN  $^{13}C$ -APT(CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) do aduto (**27**).

**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz,  $\delta$  ppm):**

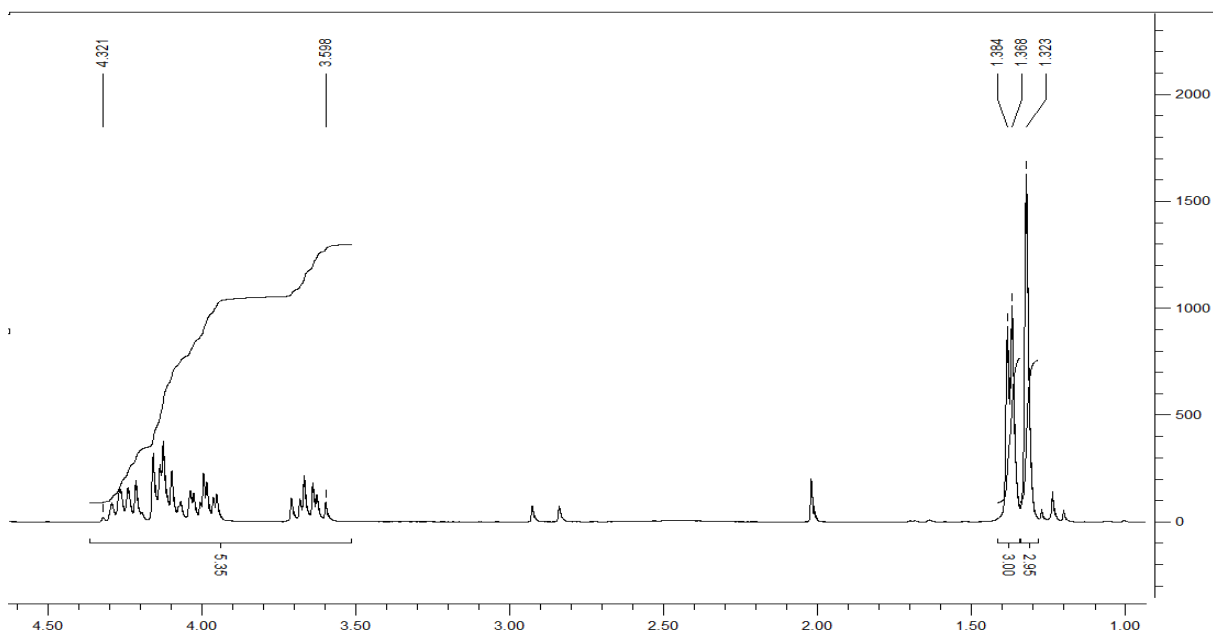
1.32 (s, 3H), 1.37 (d, 3H,  $J=3.2$  Hz), 3.58-4.33 (m, 5H), 4.89 (sl, 1H), 5.59 (s, 1H), 6.01 (d, 1H,  $J=3.4$  Hz), 6.43 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H,  $J=8.0/5.0$  Hz), 7.71 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 8.38 (d, 1H,  $J=4.6$  Hz), 8.47 (d, 1H,  $J=2.0$  Hz).



**Espectro 32** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) do aduto (**27**).



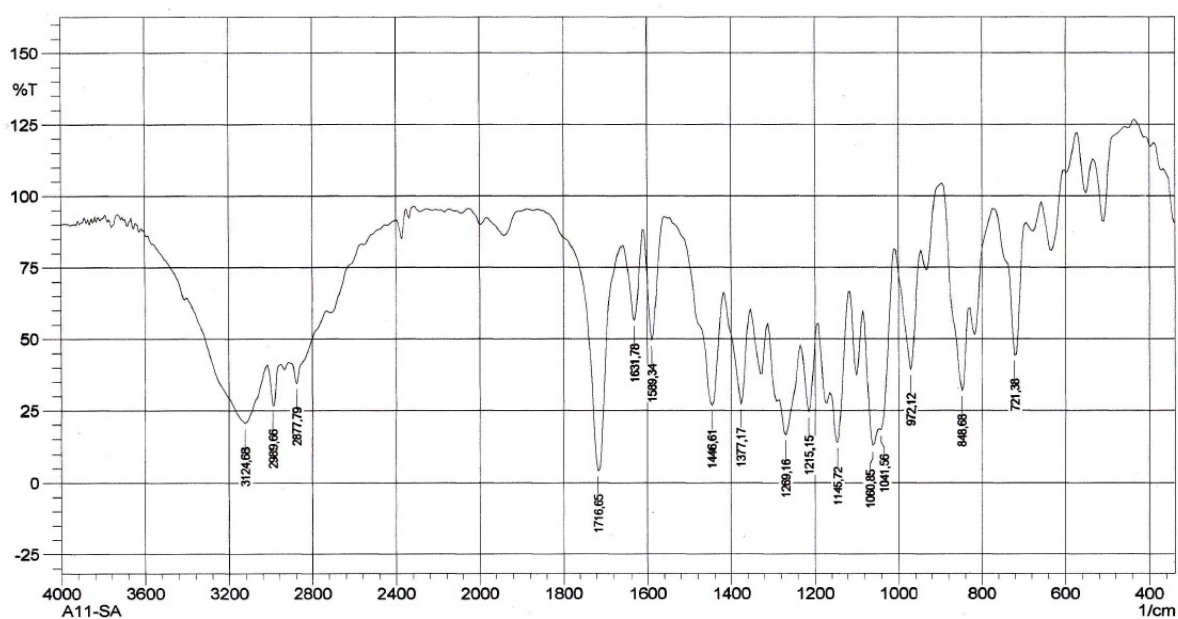
**Espectro 33** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aduto (**27**) na região de 4.8 a 8.5 ppm.



**Espectro 34** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aduto (**27**) na região de 1.0 a 4.5 ppm.

**IVTF ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

3124, 2989, 2877, 1716, 1145, 1060.

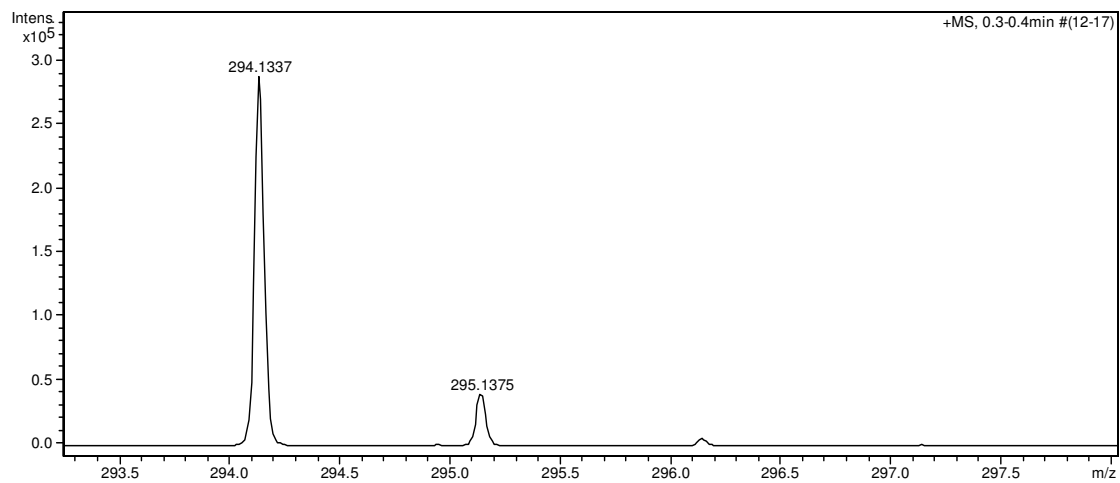


**Espectro 35** Espectro de Infravermelho do aduto (**27**).

**ESI-MS m/z [(M+H)<sup>+</sup>]:**

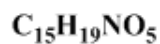
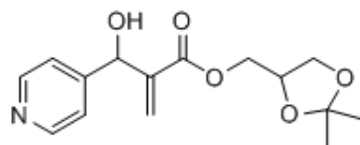
Massa calculada - 294,1296

Massa observada - 294,1337



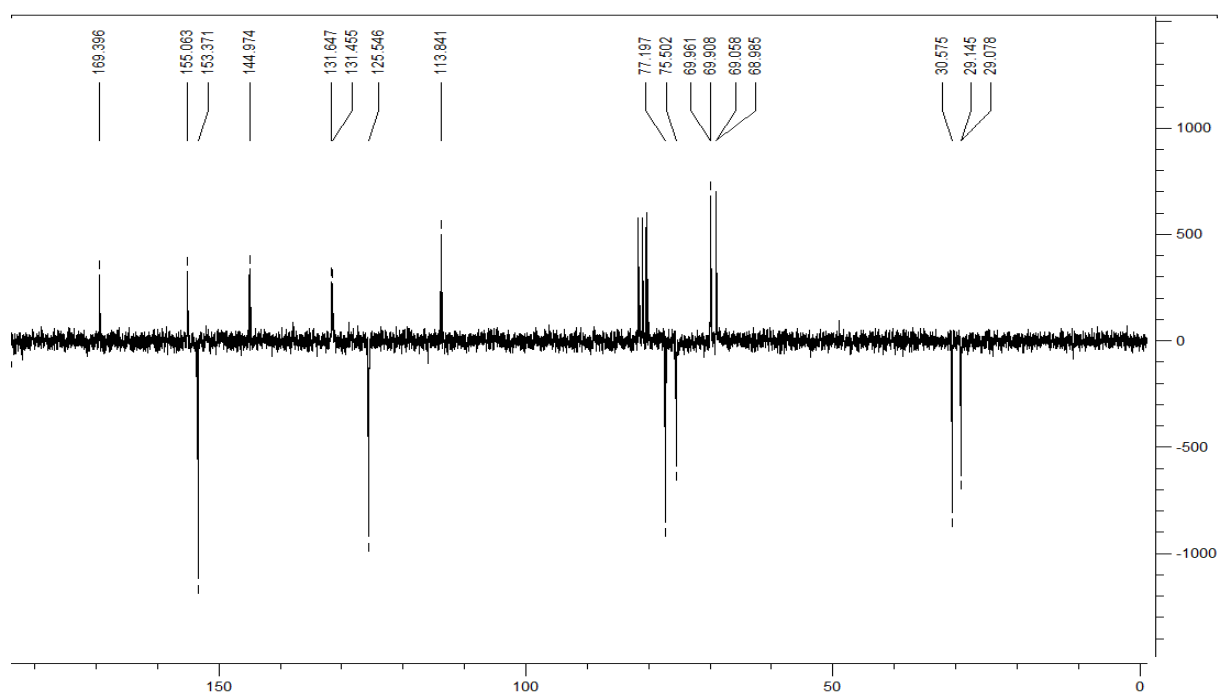
**Espectro 36** Espectro de massas de alta resolução do aduto (**27**).

## Acrilato de (2,2-dimetil-1,3-dioximetileno)-2-[hidroxi(4-piridinil)] (28)



### RMN $^{13}C$ -ATP (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, $\delta$ ppm):

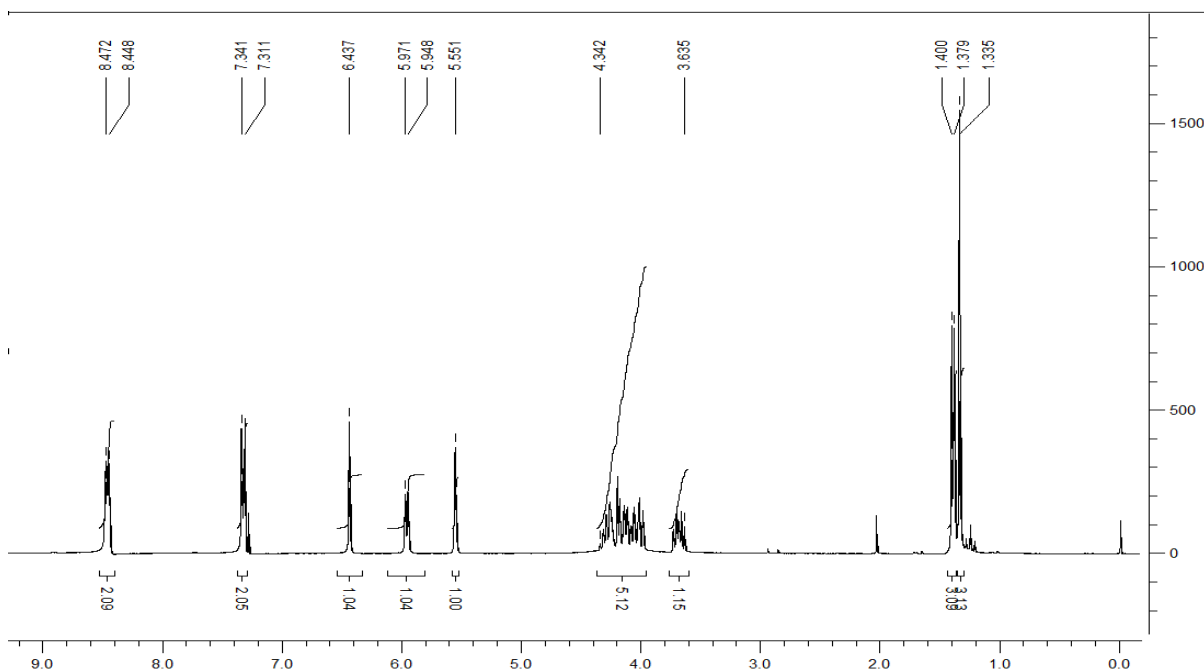
29.1, 30.5, 69.0, 69.9, 75.5, 77.1, 113.8, 125.5, 131.5, 144.9, 153.3, 155.0, 169.3



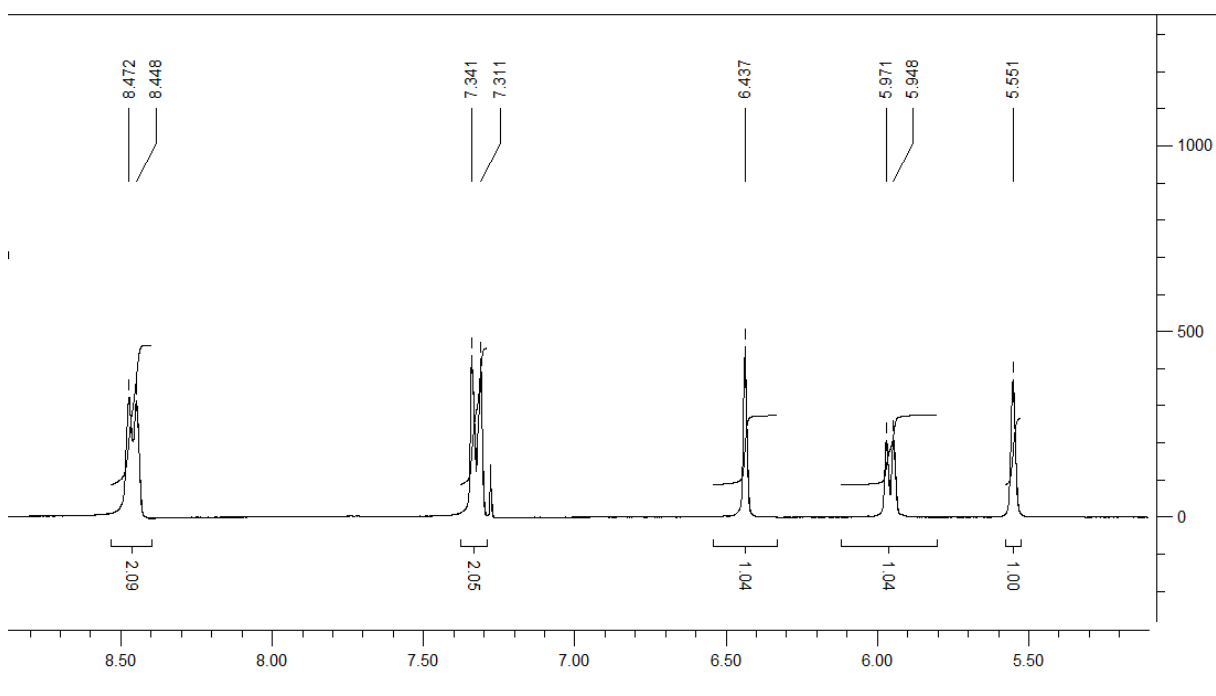
**Espectro 37** Espectro de RMN  $^{13}C$ -APT(CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) do aduto (**28**).

### RMN $^1H$ (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, $\delta$ ppm):

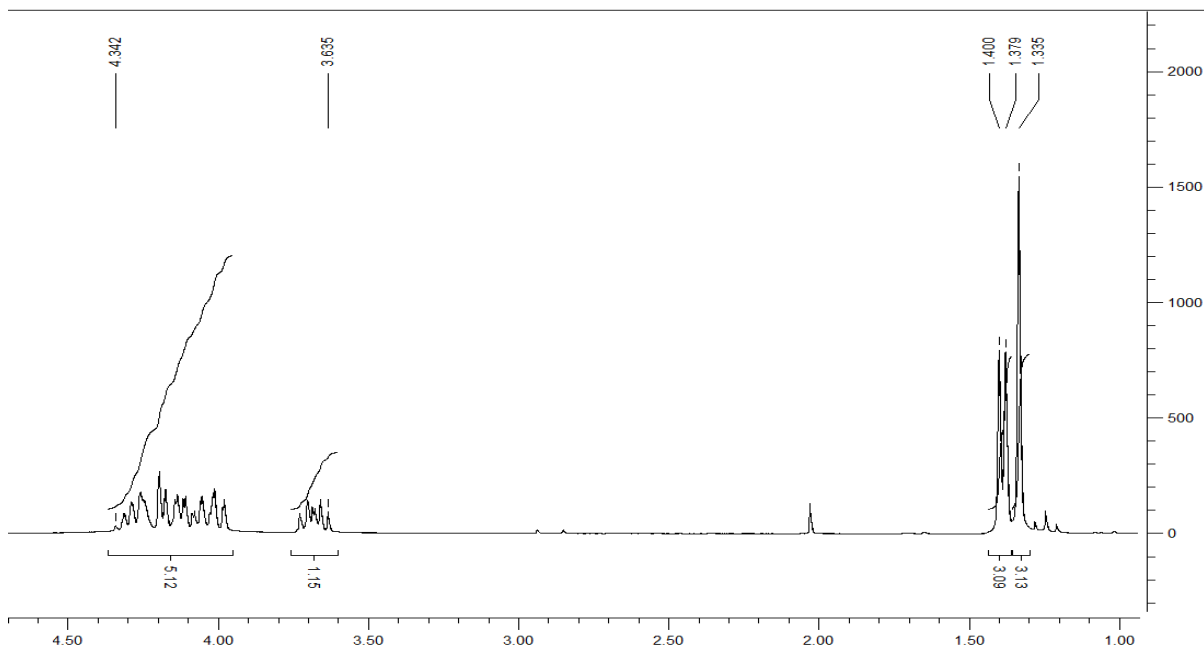
1.33 (s, 3H), 1.38 (d, 3H,  $J=4.2$  Hz), 3.63-4.34 (m, 6H), 5.55 (s, 1H), 5.95 (d, 1H,  $J=4.6$  Hz), 6.43 (s, 1H), 7.32 (d, 2H,  $J=6$  Hz), 8.46 (d, 2H,  $J=4.8$ ).



**Espectro 38** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) do aduto (**28**).



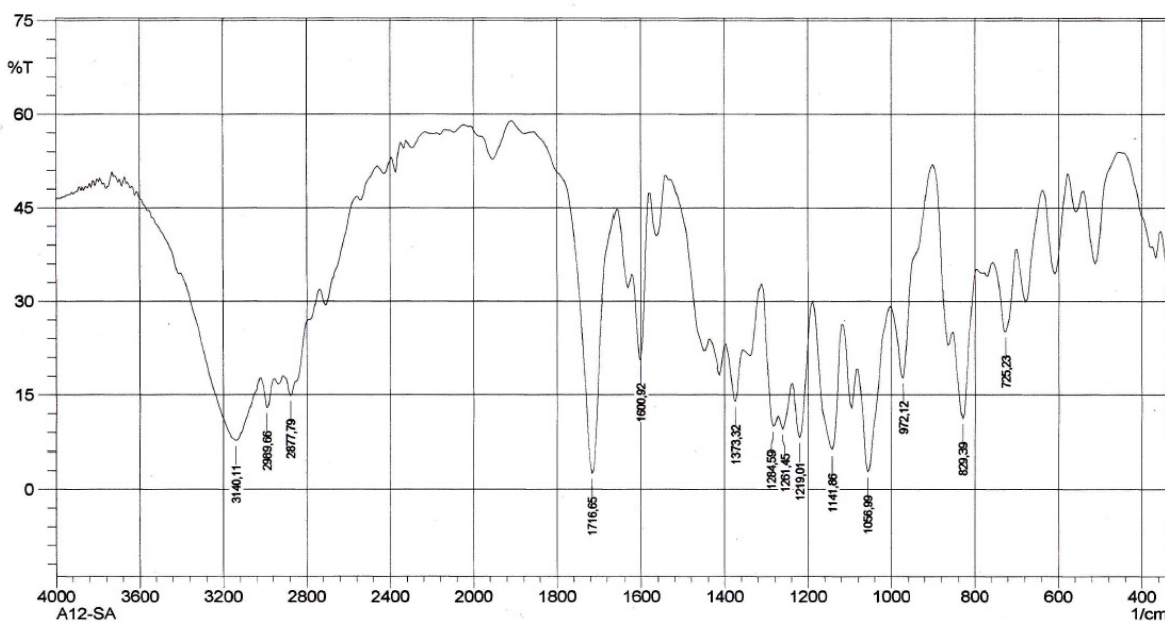
**Espectro 39** Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup>H do aduto (**28**) na região de 5.5 a 8.5 ppm.



**Espectro 40** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aduto (**28**) na região de 1.0 a 4.5 ppm.

**IVTF ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

3140, 2989, 2877, 1716, 1141, 1056.

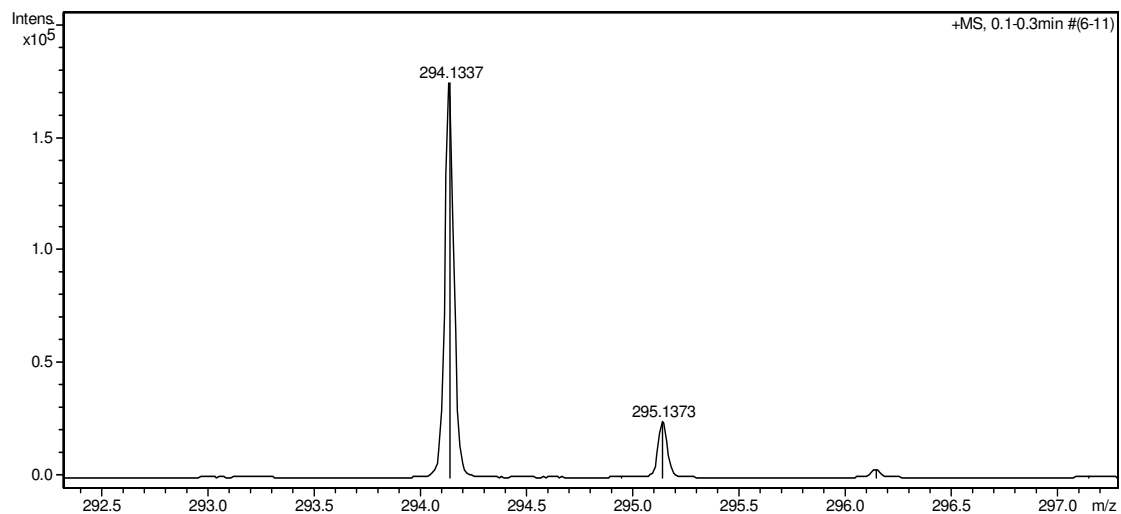


**Espectro 41** Espectro de Infravermelho do aduto (**28**).

**ESI-MS m/z [(M+H)<sup>+</sup>]:**

Massa calculada – 294,1296

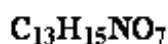
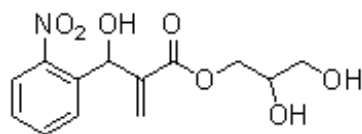
Massa observada – 294,1337



**Espectro 42** Espectro de massas de alta resolução do aduto (**28**).

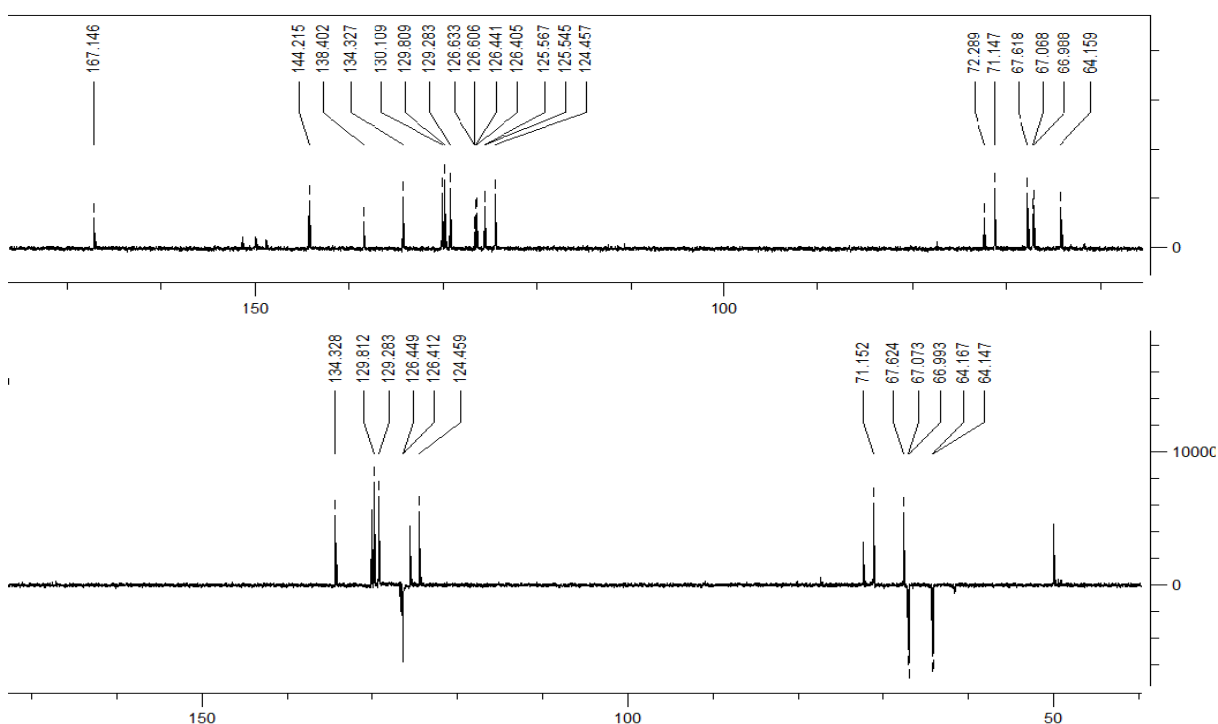


## Acrilato de [2-(hidroxi(2-nitrofenil)metil)]2,3-dihidroxipropila (29)



### RMN $^{13}C$ - DEPT 135 ( $CD_3OD$ , 75 MHz, $\delta$ ppm):

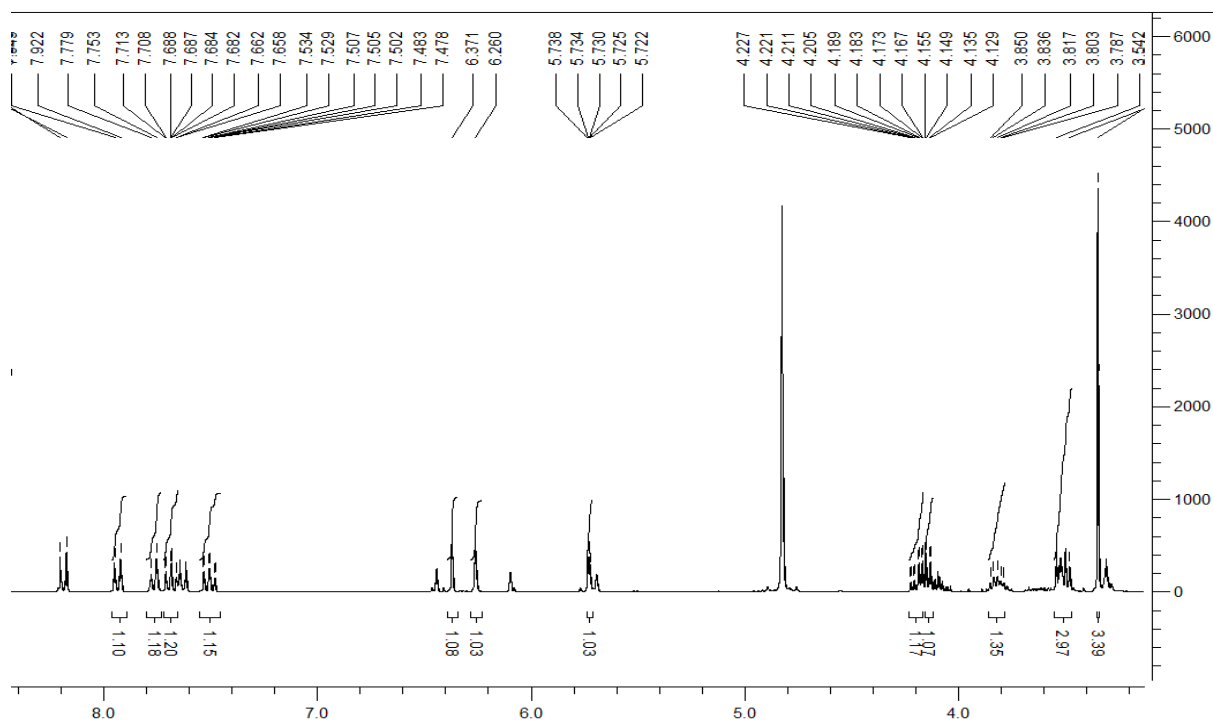
64.1, 67.0, 67.6, 71.1, 124.4, 125.5, 126.4, 129.2, 129.8, 134.3, 138.4, 144.2, 167.1



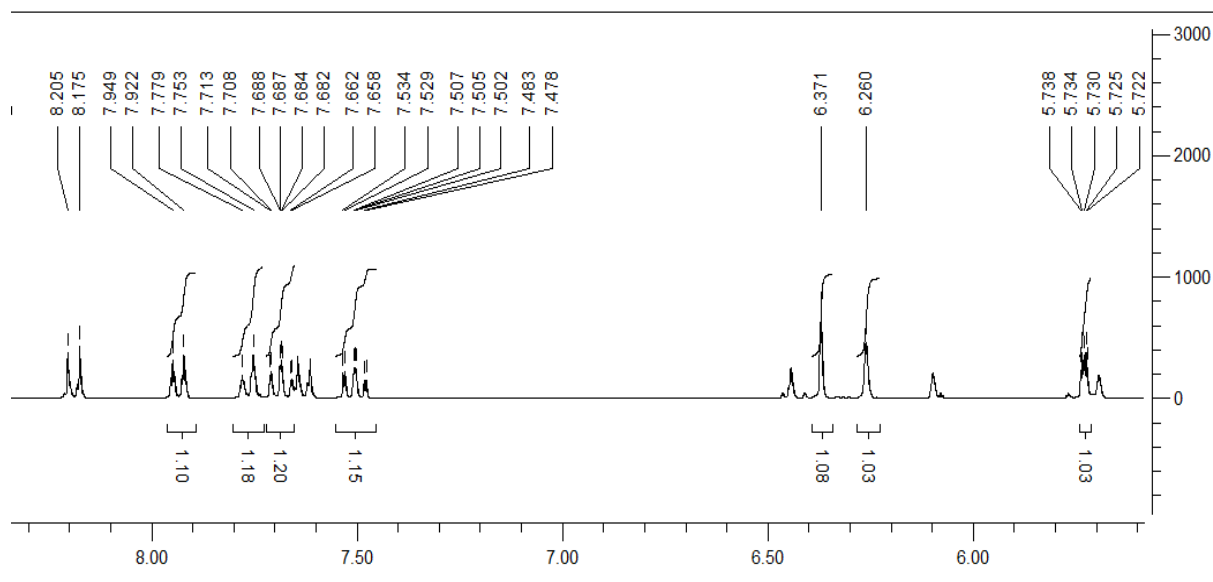
**Espectro 43** Espectro de RMN  $^{13}C$ - DEPT 135 ( $CD_3OD$ , 75 MHz) do aduto (29).

### RMN $^1H$ ( $CD_3OD$ , 300 MHz, $\delta$ ppm):

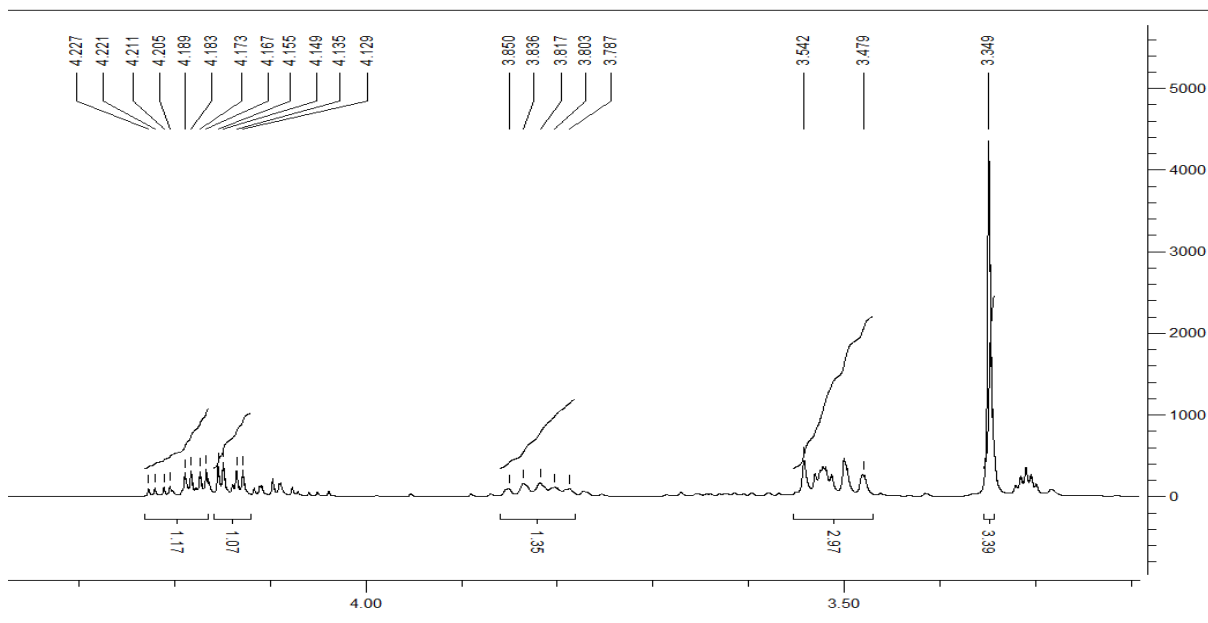
3.34 (s, 3H), 3.47-3.54 (m, 2H), 3.78-3.85 (m, 1H), 4.12-4.23 (m, 2H), 5.72-5.74 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.76 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 7.93 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz).



**Espectro 44** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz) do aduto (**29**).



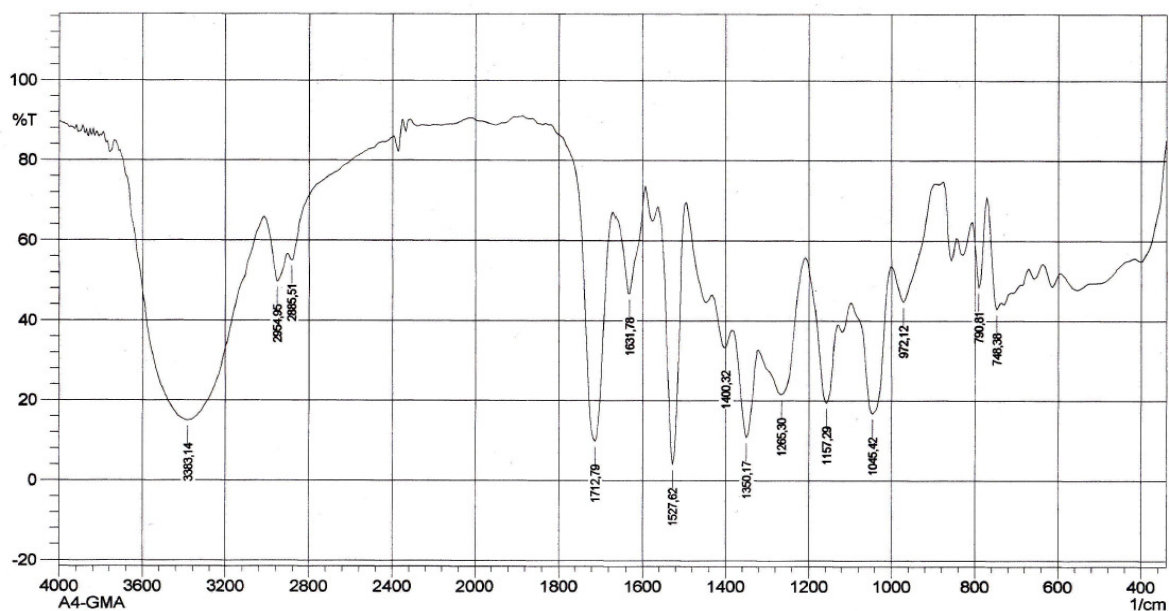
**Espectro 45** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aduto (**29**) na região de 5.5 a 8.5 ppm.



**Espectro 46** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aduto (**29**) na região de 3.3 a 4.3 ppm.

**IVTF ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

3383, 1712, 1527, 1350, 1265, 1157, 1120, 1045

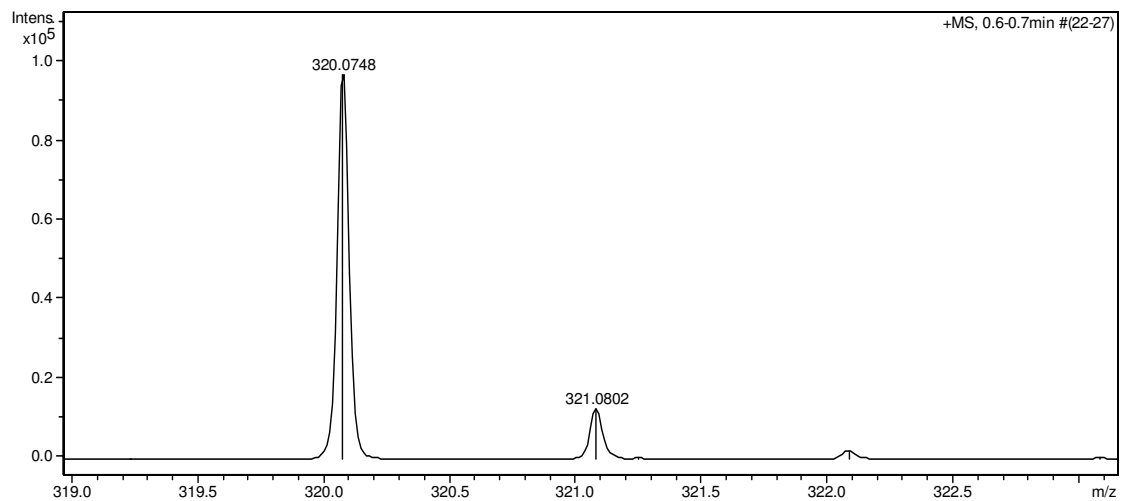


**Espectro 47** Espectro de Infravermelho do aduto (**29**).

**ESI-MS m/z [(M+Na)<sup>+</sup>]:**

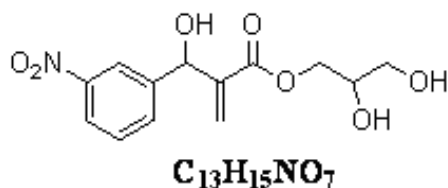
Massa calculada – 320.0746

Massa observada – 320.0748



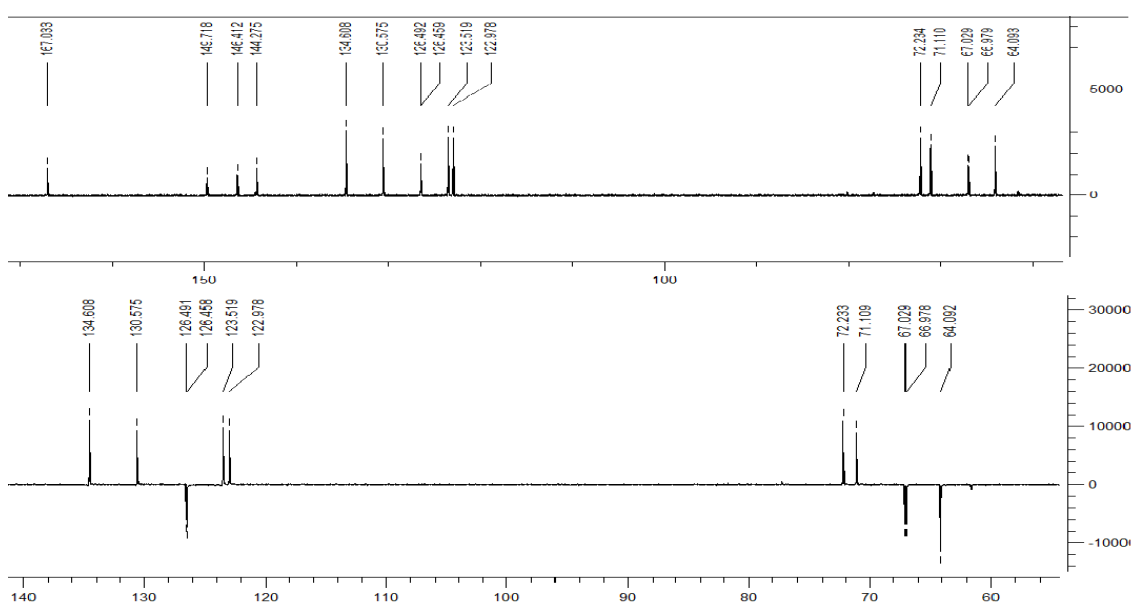
**Espectro 48** Espectro de massas de alta resolução do aduto (**29**).

## Acrilato de [2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)]2,3-dihidroxipropila (30)



### RMN $^{13}C$ - DEPT 135 ( $CD_3OD$ , 75 MHz, $\delta$ ppm):

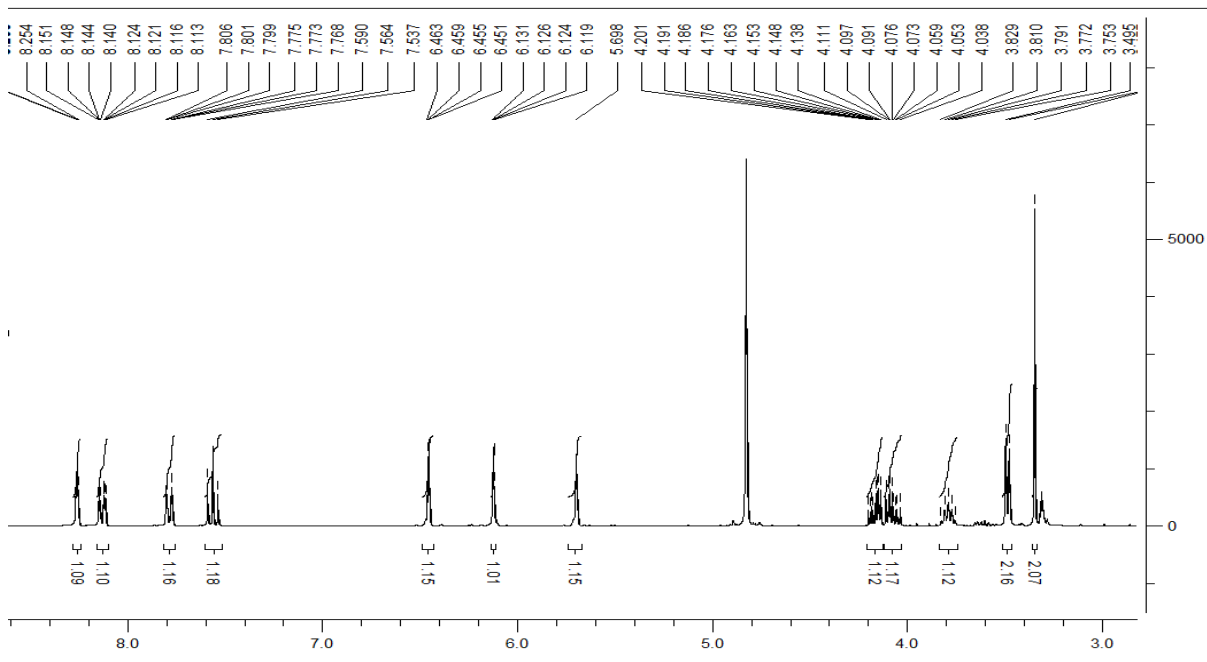
64.0, 67.0, 71.1, 72.2, 122.9, 123.5, 126.4, 130.5, 134.6, 144.2, 146.4, 149.7, 167.0



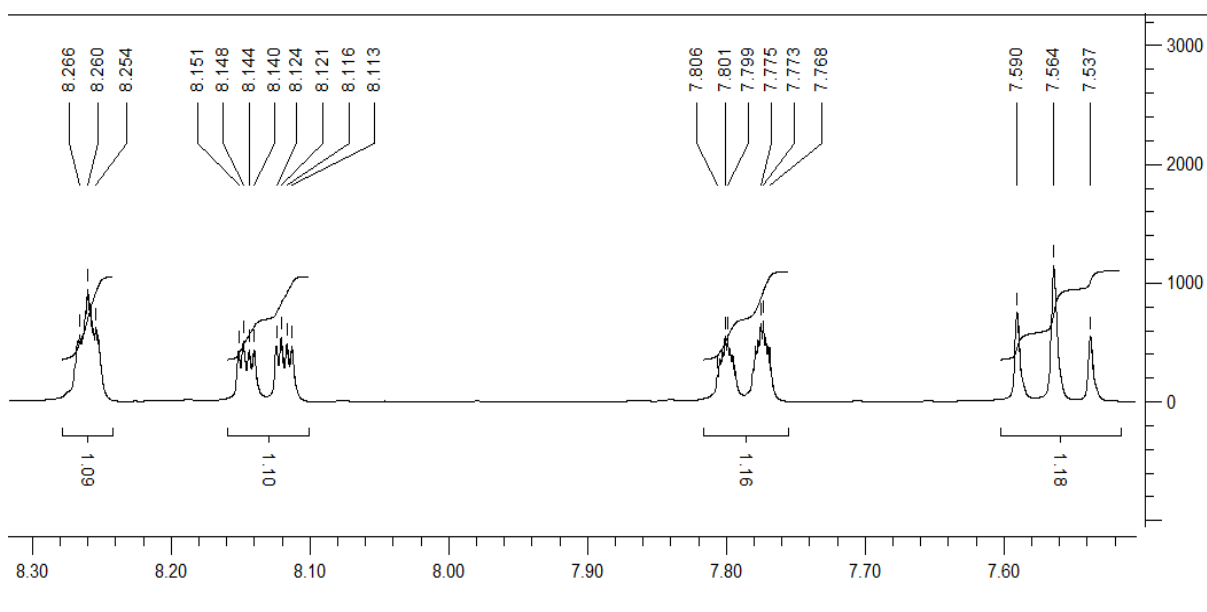
**Espectro 49** Espectro de RMN  $^{13}C$ - DEPT 135 ( $CD_3OD$ , 75 MHz) do aduto (30).

### RMN $^1H$ ( $CD_3OD$ , 300 MHz, $\delta$ ppm):

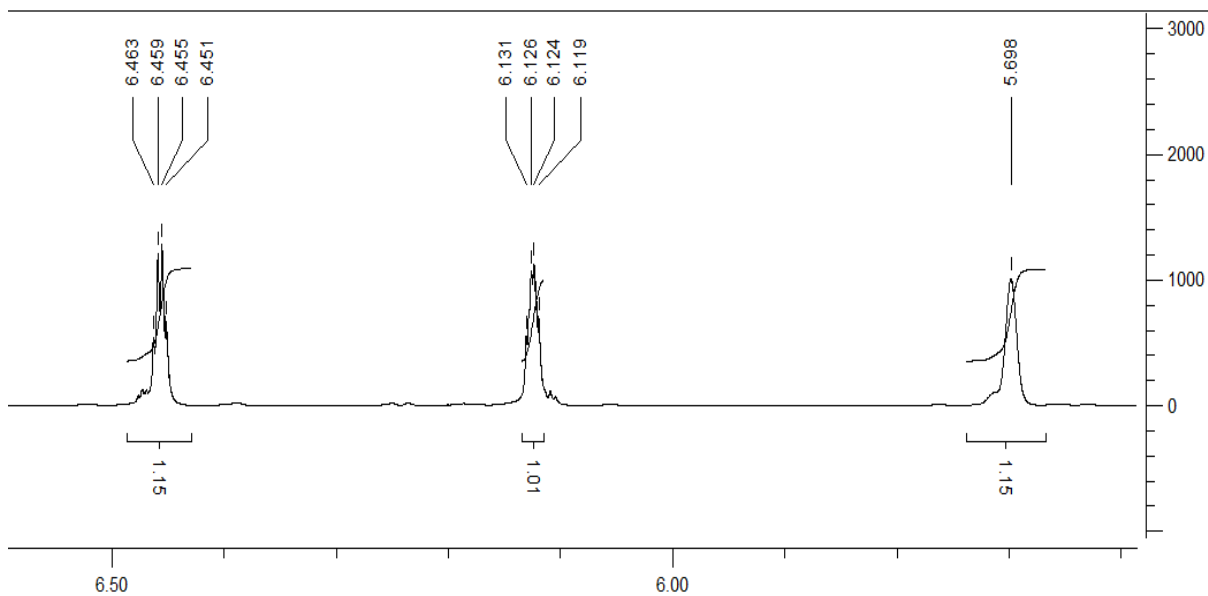
3.34 (s, 2H), 3.48 (d, 2H,  $J=5.4$  Hz), 3.75-3.83 (m, 1H), 4.07 (ddd, 1H,  $J=11.4/6.0/4.2$  Hz), 4.16 (ddd, 1H,  $J=11.4/4.5/3.0$  Hz), 5.69 (s, 1H), 6.12 (dd, 1H,  $J=2.1/1.5$  Hz), 6.45 (dd, 1H,  $J=2.4/1.2$  Hz), 7.56 (t, 1H,  $J=8.1$  Hz), 7.76-7.81 (m, 1H), 8.13 (ddd, 1H,  $J=8.1/2.1/0.9$  Hz), 8.26 (t, 1H,  $J=1.8$  Hz)



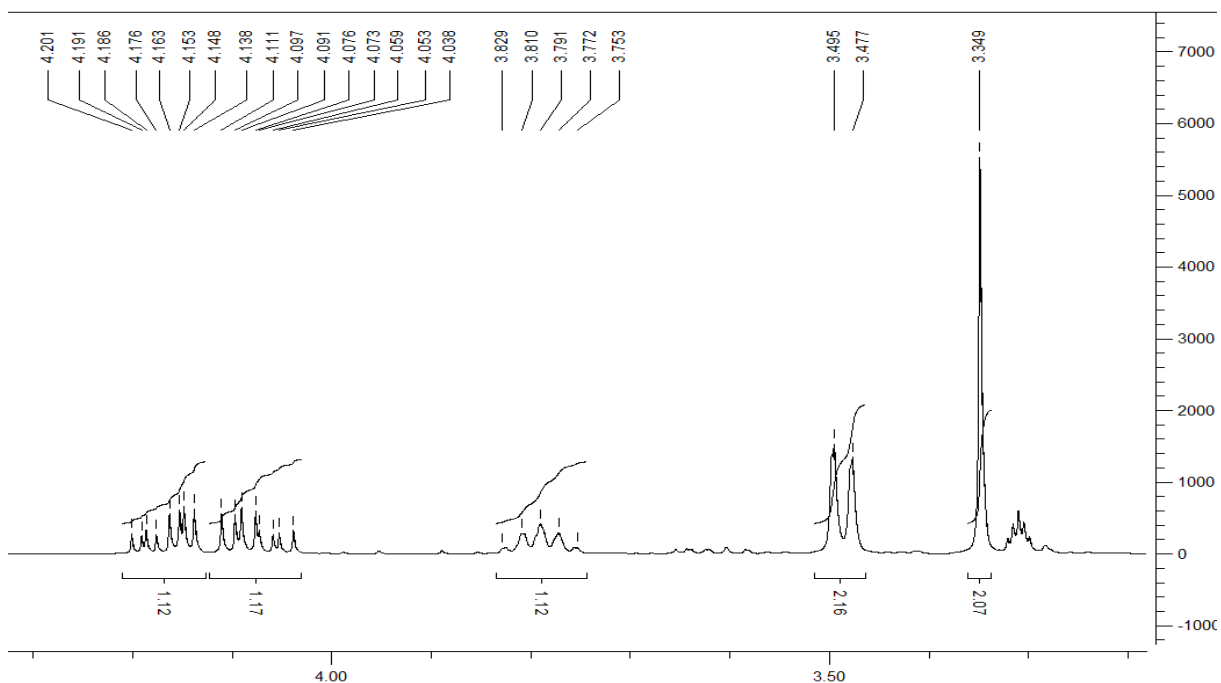
**Espectro 50** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz) do aduto (**30**).



**Espectro 51** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aduto (**30**) na região de 7.5 a 8.3 ppm.



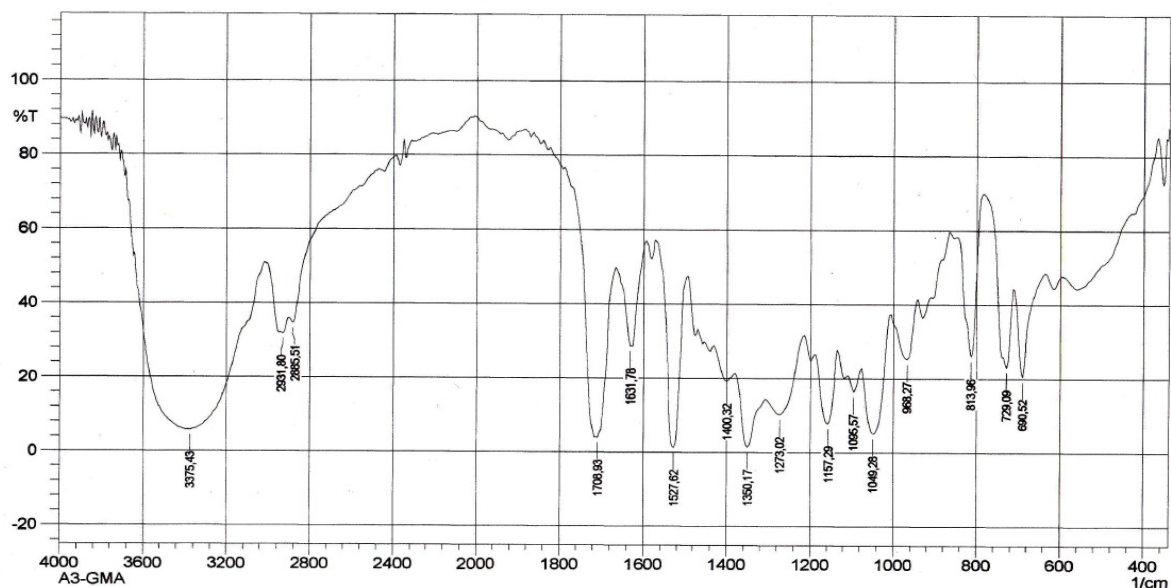
**Espectro 52** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aduto (**30**) na região de 5.6 a 6.5 ppm.



**Espectro 53** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aduto (**30**) na região de 3.3 a 4.3 ppm.

**IVTF (cm<sup>-1</sup>):**

3375, 1708, 1527, 1350, 1273, 1157, 1095, 1049

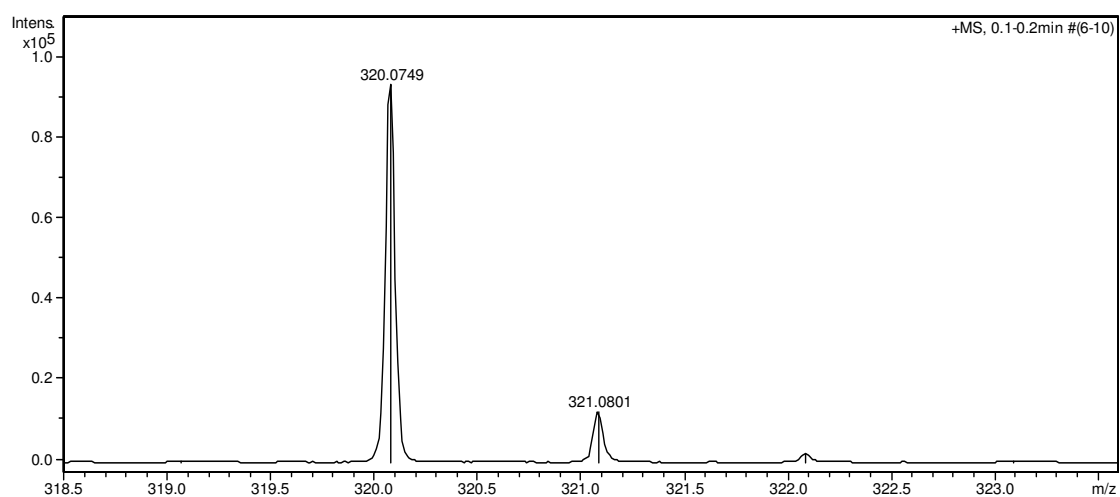


**Espectro 54** Espectro de Infravermelho do aduto (30).

**ESI-MS m/z [(M+Na)<sup>+</sup>]:**

Massa calculada – 320.0746

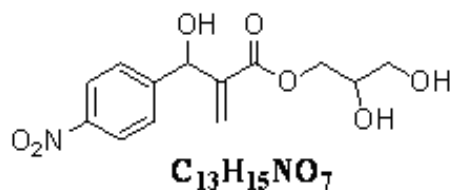
Massa observada 320.0749



**Espectro 55** Espectro de massas de alta resolução do aduto (30).

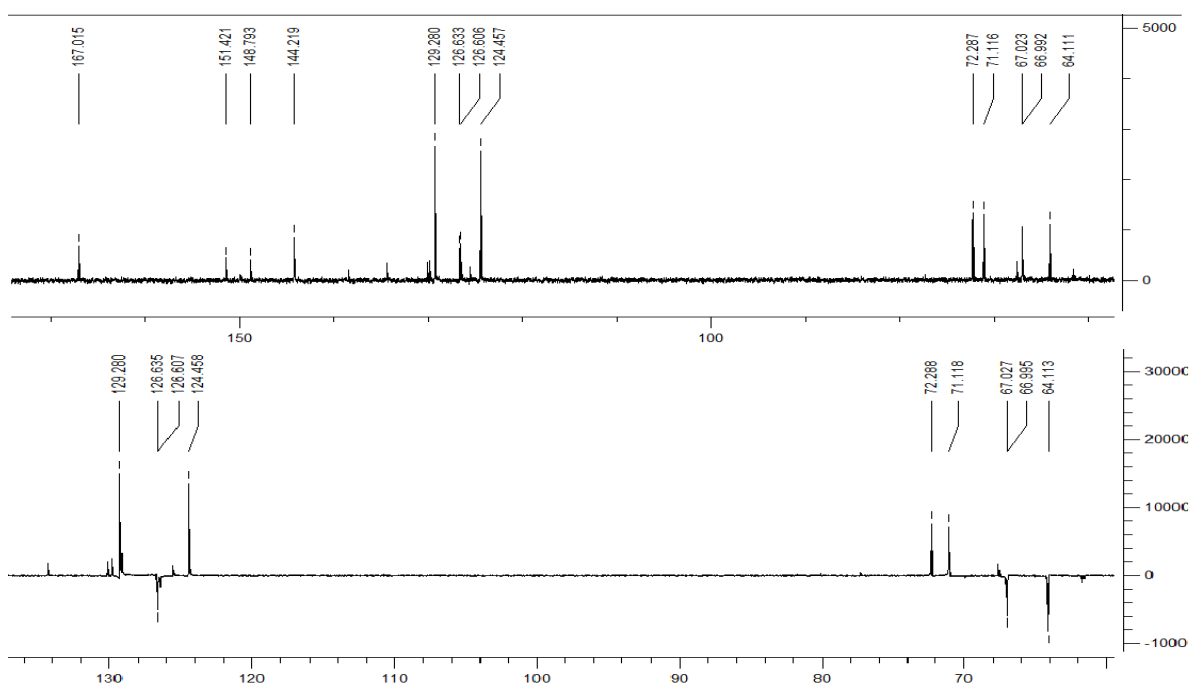


## Acrilato de [2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)]2,3-dihidroxipropila (31)



### RMN $^{13}C$ - DEPT 135 ( $CD_3OD$ , 75 MHz, $\delta$ ppm):

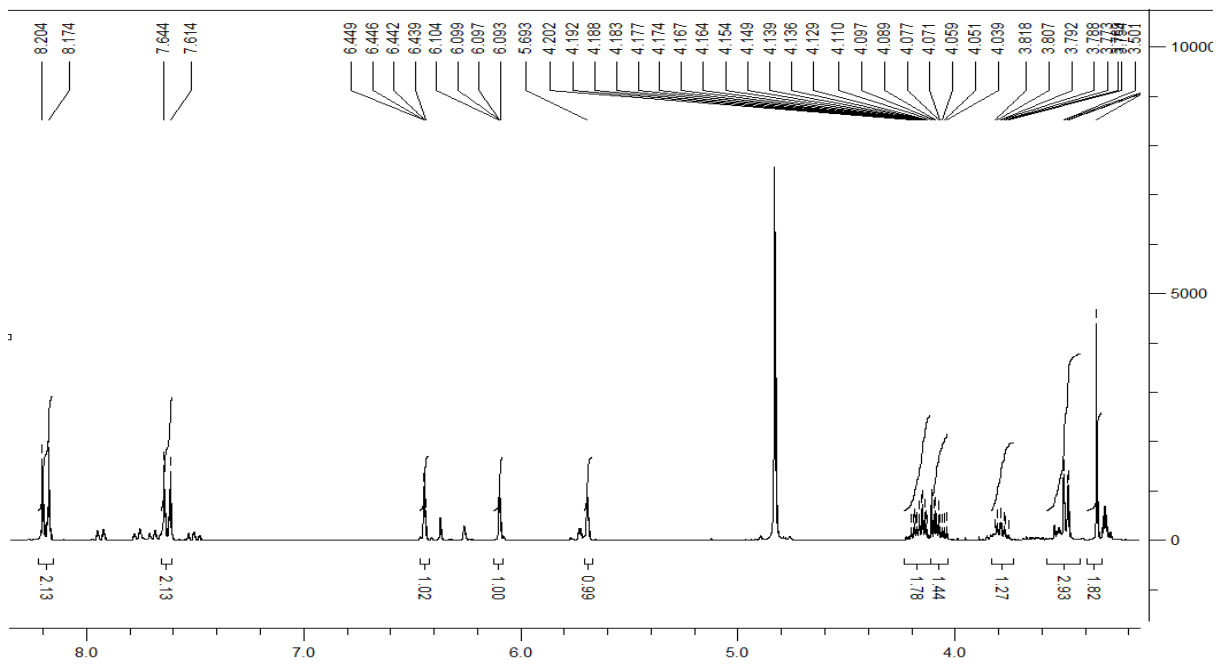
64.1, 67.0, 71.1, 72.2, 124.4, 126.6, 129.2, 138.4, 144.2, 148.7, 167.0



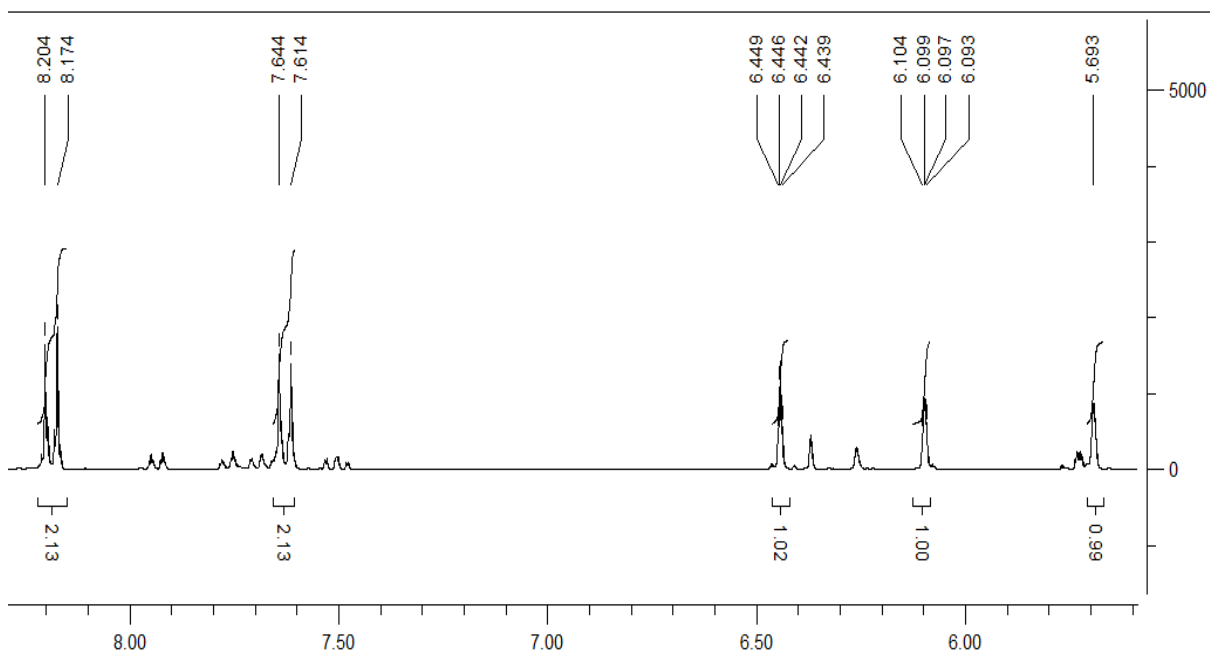
**Espectro 56** Espectro de RMN  $^{13}C$ - DEPT 135 ( $CD_3OD$ , 75 MHz) do aduto (31).

### RMN $^1H$ ( $CD_3OD$ , 300 MHz, $\delta$ ppm):

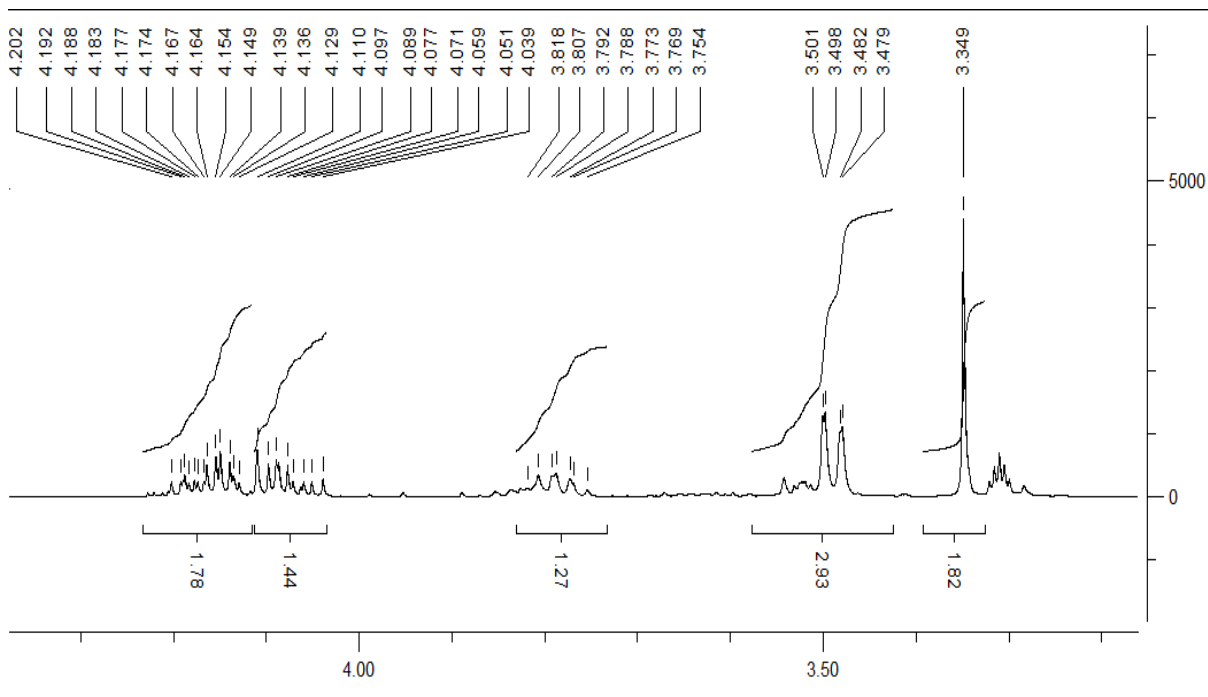
3.34 (s, 2H), 3.47-3.50 (m, 3H), 3.75-3.82 (m, 1H), 4.03-4.20 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 6.09 (dd, 1H,  $J=2.1/1.5$  Hz), 6.44 (dd, 1H,  $J=2.1/0.9$  Hz), 7.62 (d, 2H,  $J=9.0$  Hz), 8.18 (d, 2H,  $J=9.0$  Hz)



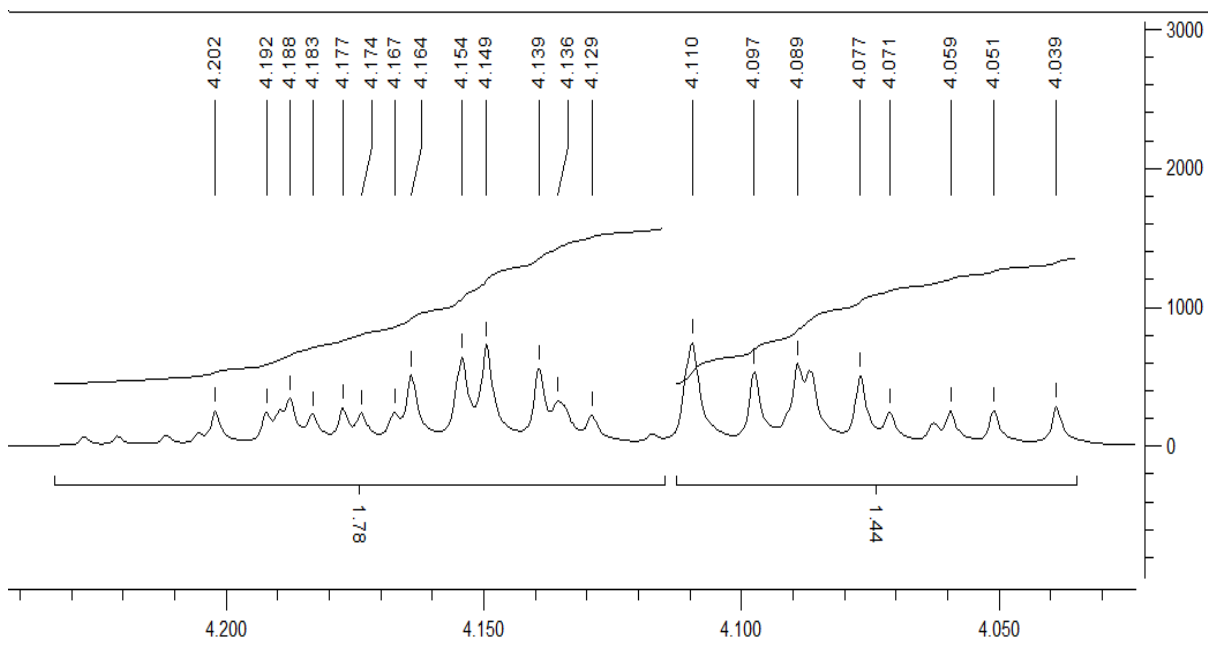
**Espectro 57** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz) do aduto (**31**).



**Espectro 58** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aduto (**31**) na região de 5.5 a 8.2 ppm.



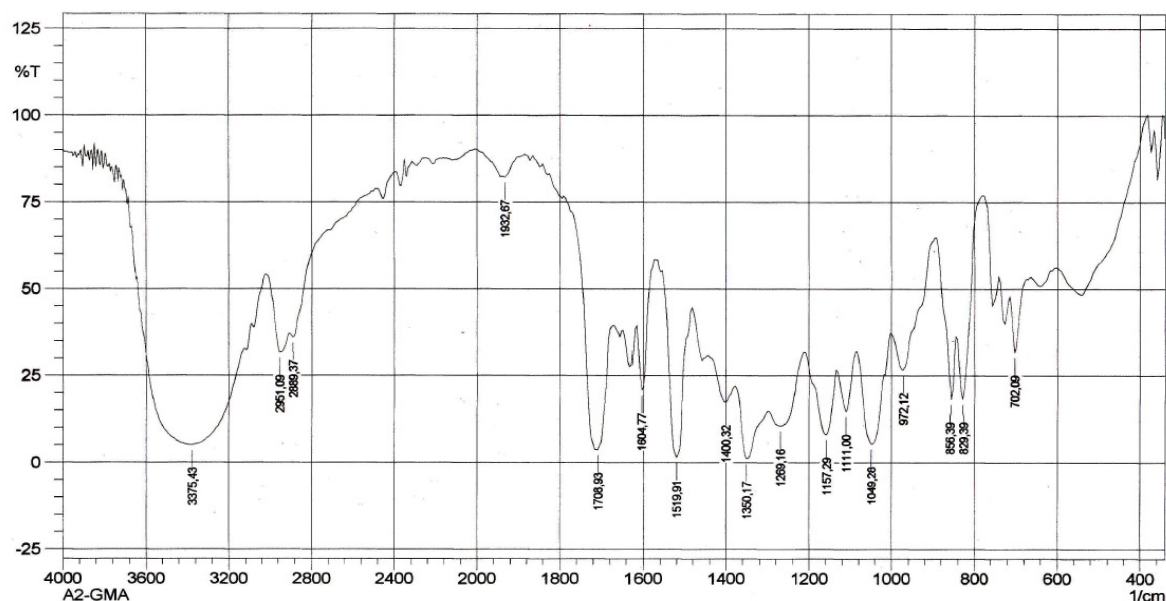
**Espectro 59** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aduto (**31**) na região de 3.2 a 4.3 ppm.



**Espectro 60** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aduto (**31**) na região de 4.03 a 4.23 ppm.

**IVTF ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

3375, 1708, 1519, 1350, 1269, 1157, 1111, 1049

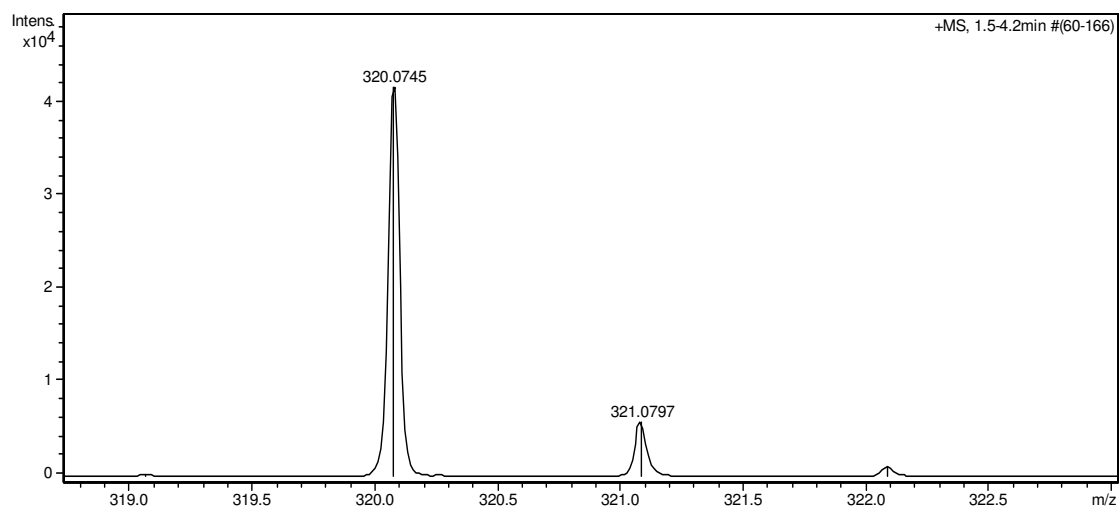


**Espectro 61** Espectro de Infravermelho do aduto (**31**).

**ESI-MS  $m/z$   $[(M+Na)^+]$ :**

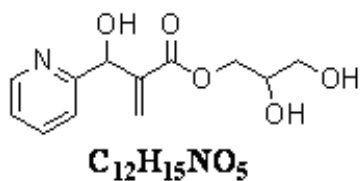
Massa calculada – 320.0746

Massa observada – 320.0749



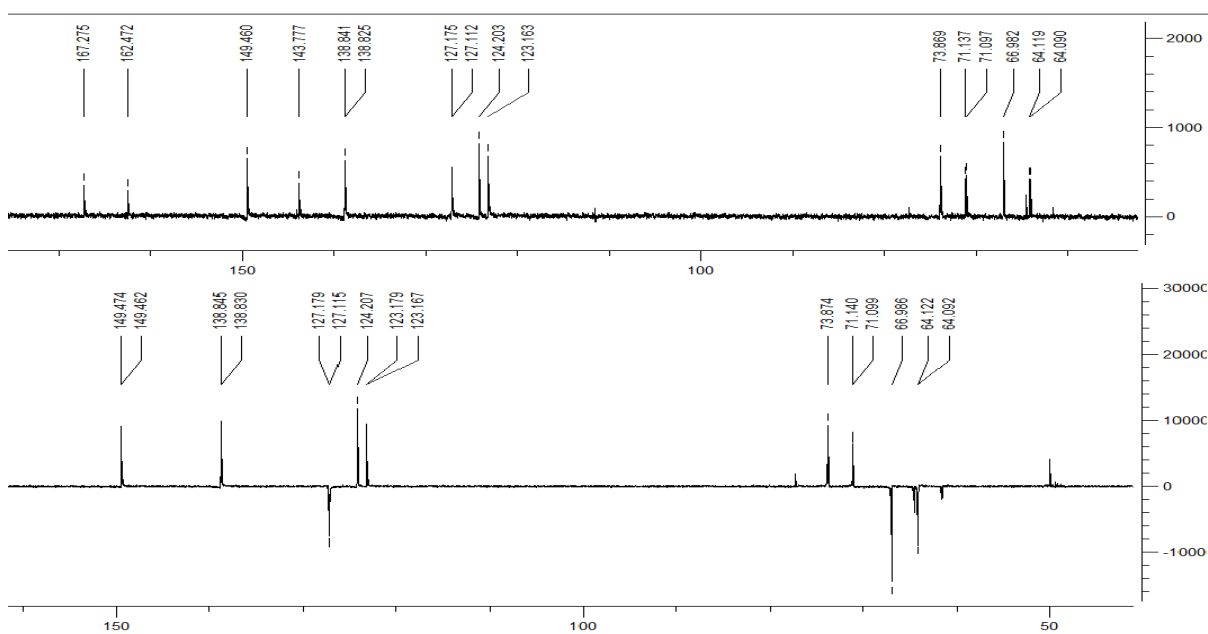
**Espectro 62** Espectro de massas de alta resolução do aduto (**31**).

## Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-2-il)metil)]2,3-dihidroxipropila (32)



### RMN $^{13}C$ -DEPT 135 ( $CD_3OD$ , 75 MHz, $\delta$ ppm):

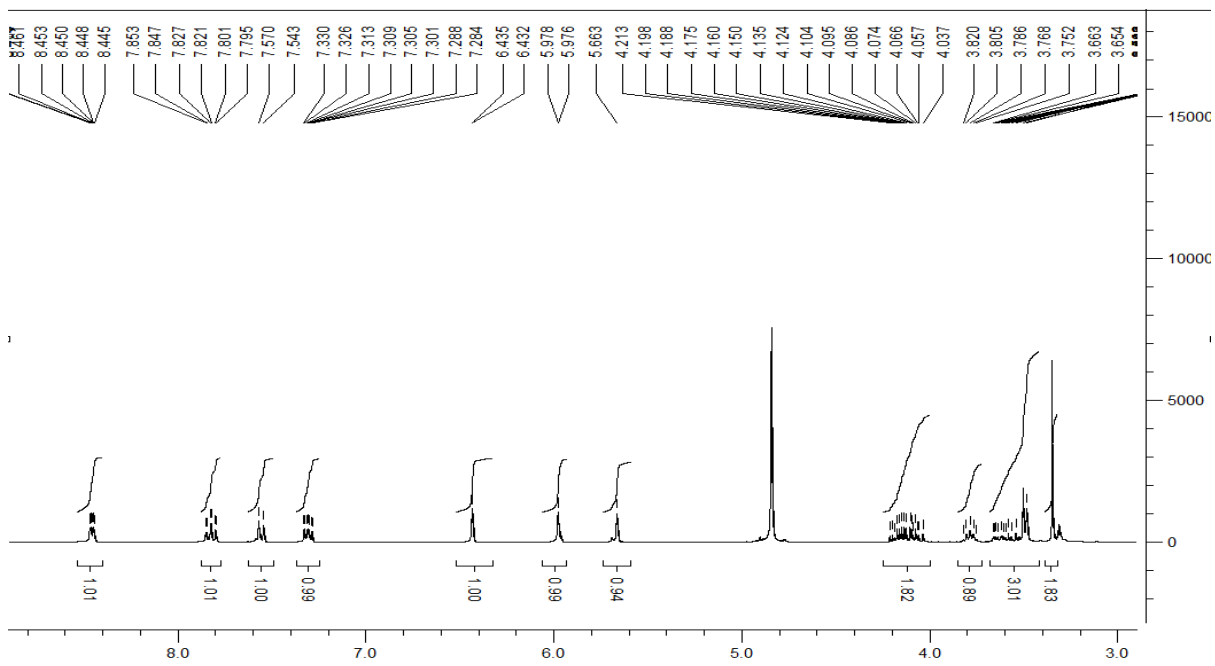
64.1, 66.9, 71.1, 73.8, 123.1, 124.2, 127.1, 138.8, 143.7, 149.4, 162.4, 167.2



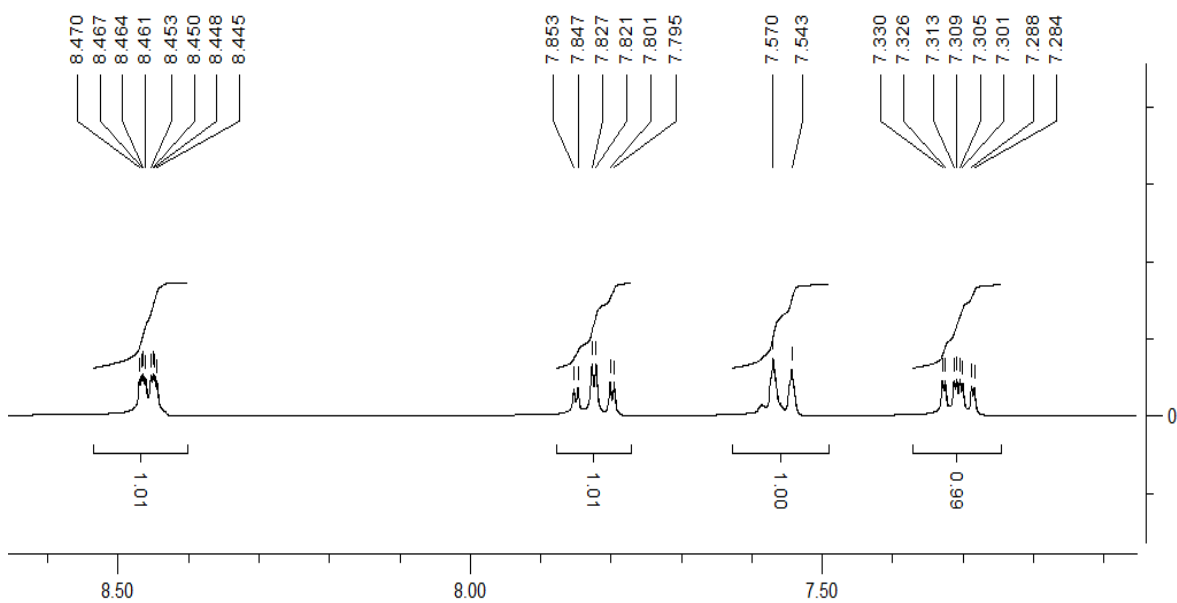
**Espectro 63** Espectro de RMN  $^{13}C$ - DEPT 135 ( $CD_3OD$ , 75 MHz) do aduto (32).

### RMN $^1H$ ( $CD_3OD$ , 300 MHz, $\delta$ ppm):

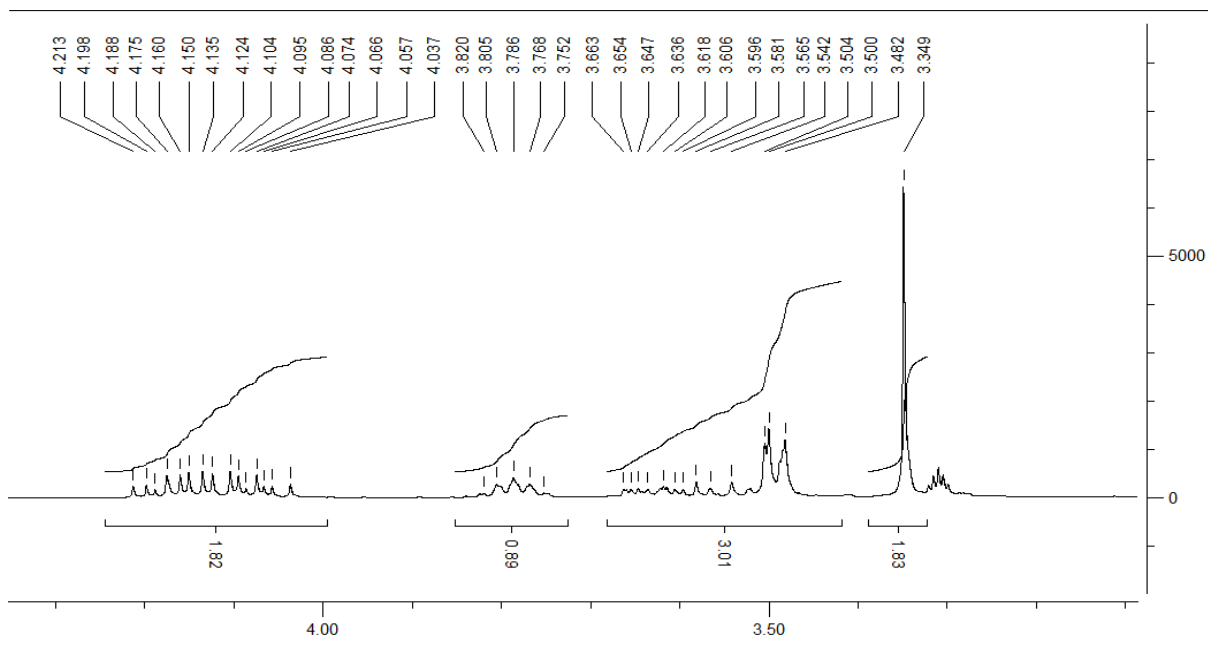
3.34 (s, 2H), 3.47-3.67 (m, 3H), 3.75-3.82 (m, 1H), 4.08 (ddd, 1H,  $J=11.4/9.0/6.0$  Hz), 4.17 (ddd, 1H,  $J=11.4/7.5/4.5$  Hz), 5.66 (s, 1H), 5.97 (d, 1H,  $J=0.6$  Hz), 6.43 (d, 1H,  $J=0.9$  Hz), 7.30 (ddd, 1H,  $J=7.5/5.1/1.2$  Hz), 7.55 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz), 7.82 (td, 1H,  $J=7.8/1.8$  Hz), 8.45 (ddd, 1H,  $J=5.1/1.8/0.9$  Hz)



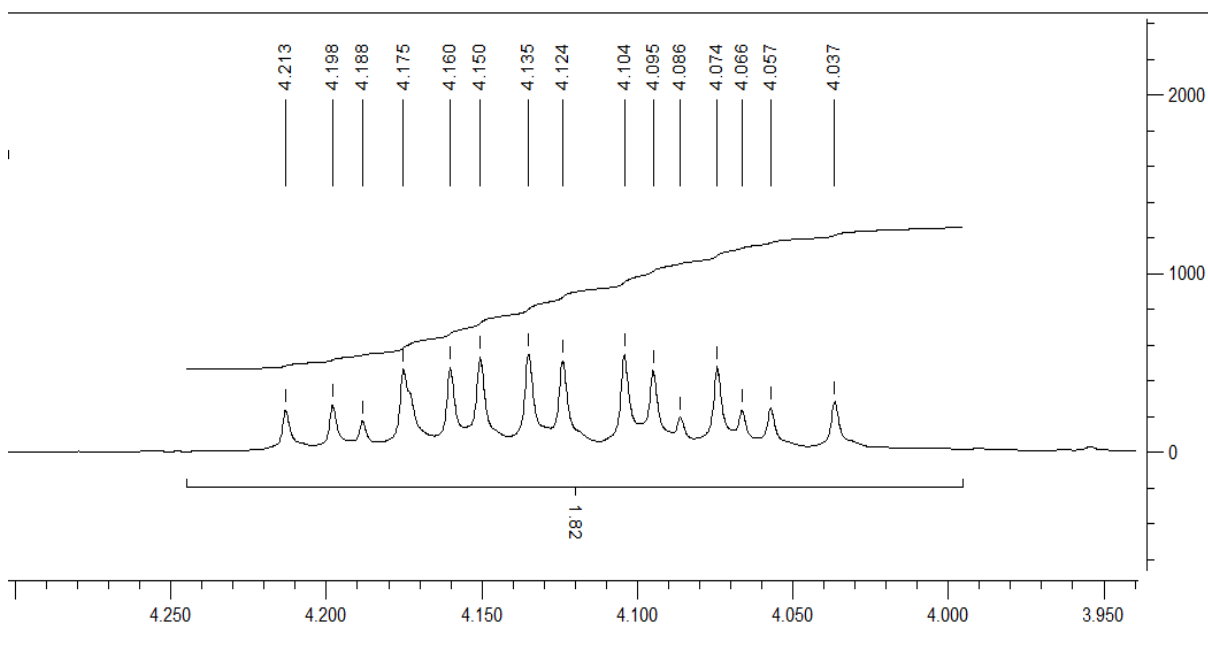
**Espectro 64** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz) do aduto (**32**).



**Espectro 65** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aduto (**32**) na região de 7.2 a 8.5 ppm.



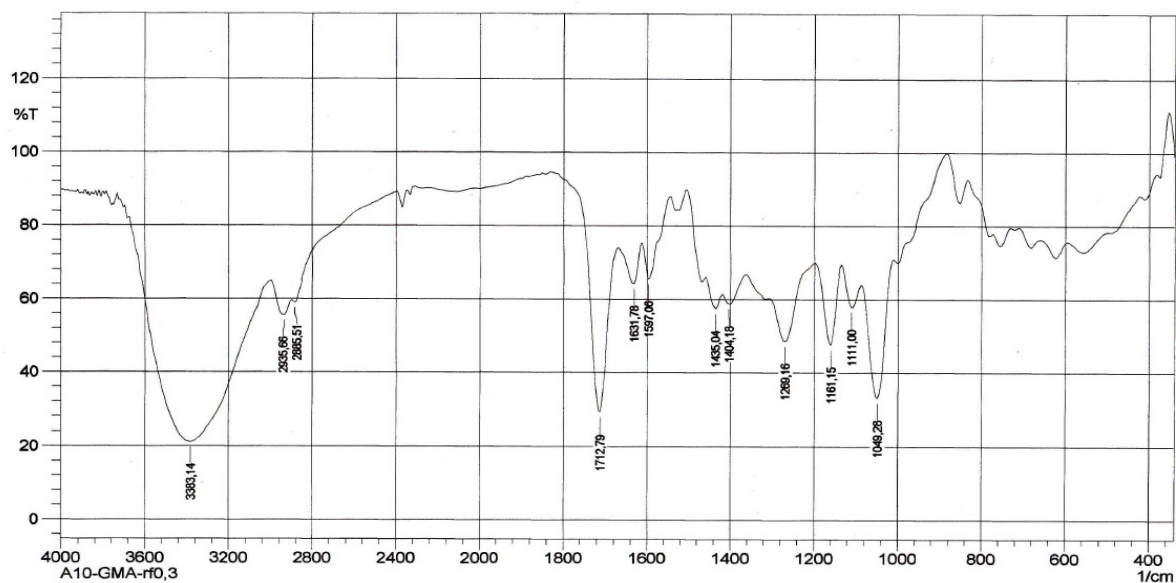
**Espectro 66** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aduto (**32**) na região de 3.3 a 4.3 ppm.



**Espectro 67** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aduto (**32**) na região de 4.0 a 4.25 ppm.

**IVTF (cm<sup>-1</sup>):**

3383, 1712, 1269, 1161, 1111, 1049

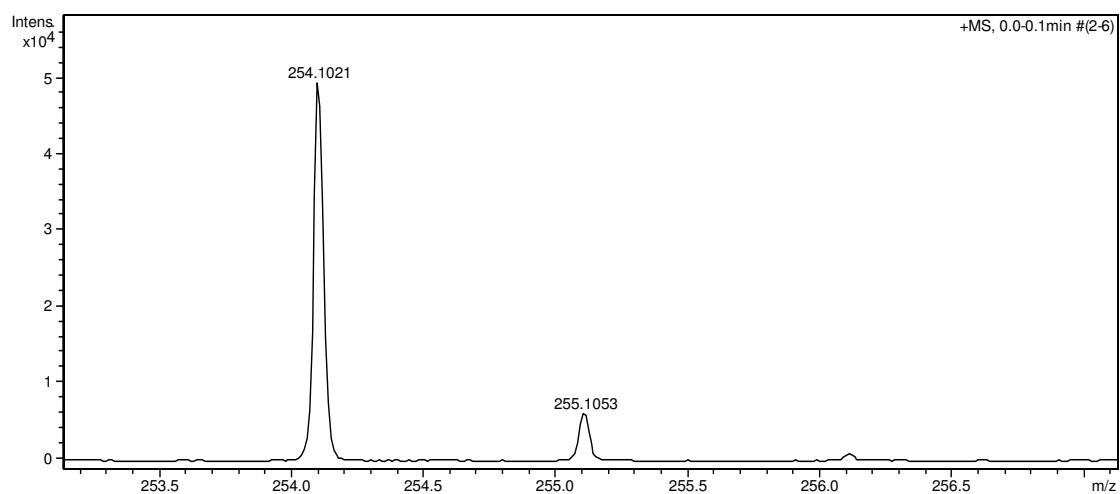


**Espectro 68** Espectro de Infravermelho do aduto (**32**).

**ESI-MS m/z [(M+H)<sup>+</sup>]:**

Massa calculada – 254.0983

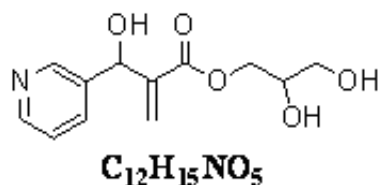
Massa observada – 254.1021



**Espectro 69** Espectro de massas de alta resolução do aduto (**32**).

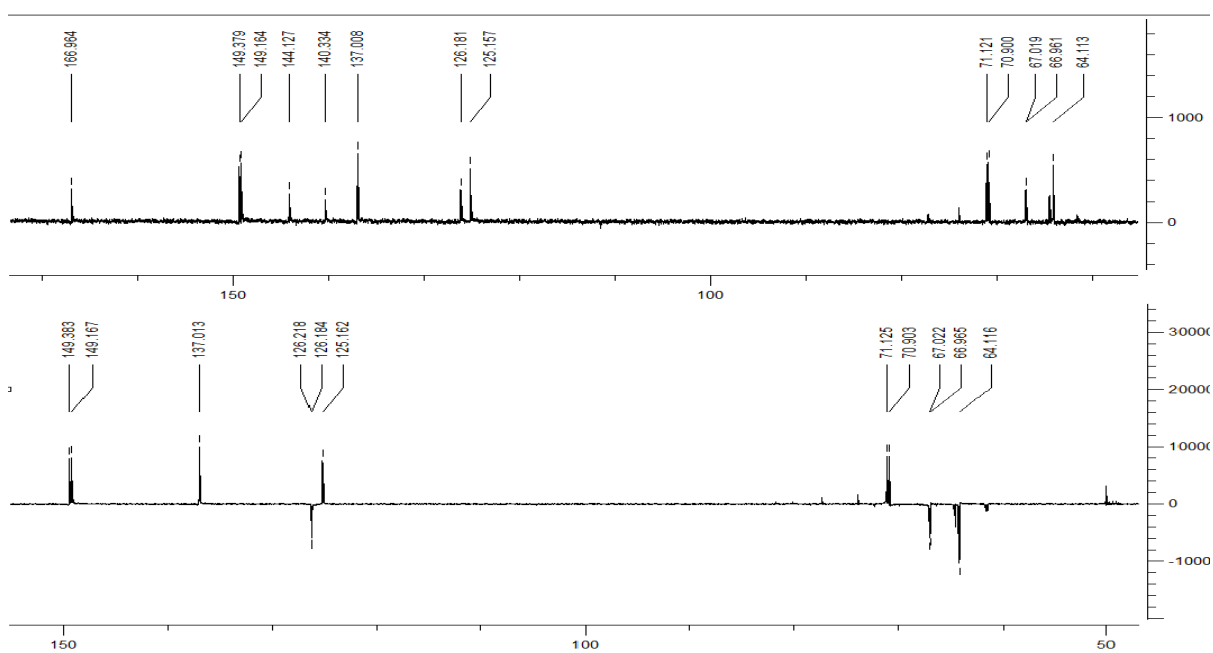


## Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-3-il)metil)]2,3-dihidroxipropila (33)



### RMN $^{13}C$ - DEPT 135 ( $CD_3OD$ , 75 MHz, $\delta$ ppm):

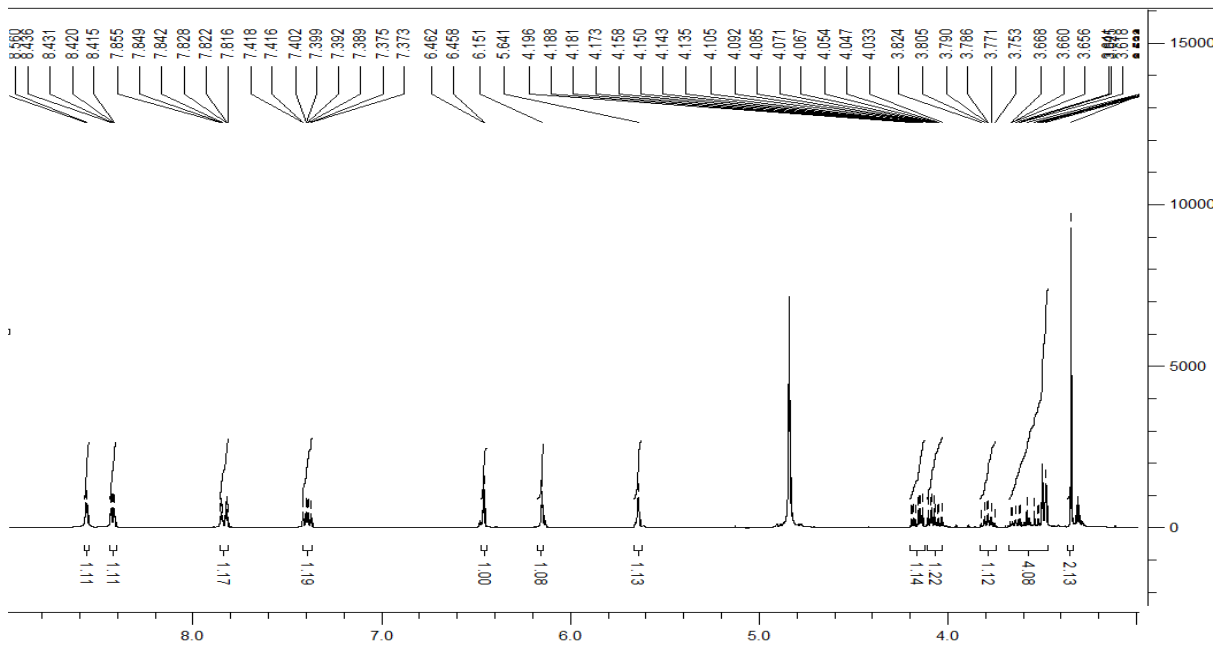
64.1, 66.9, 70.9, 71.1, 125.1, 126.2, 137.0, 140.3, 144.1, 149.1, 149.3, 166.9



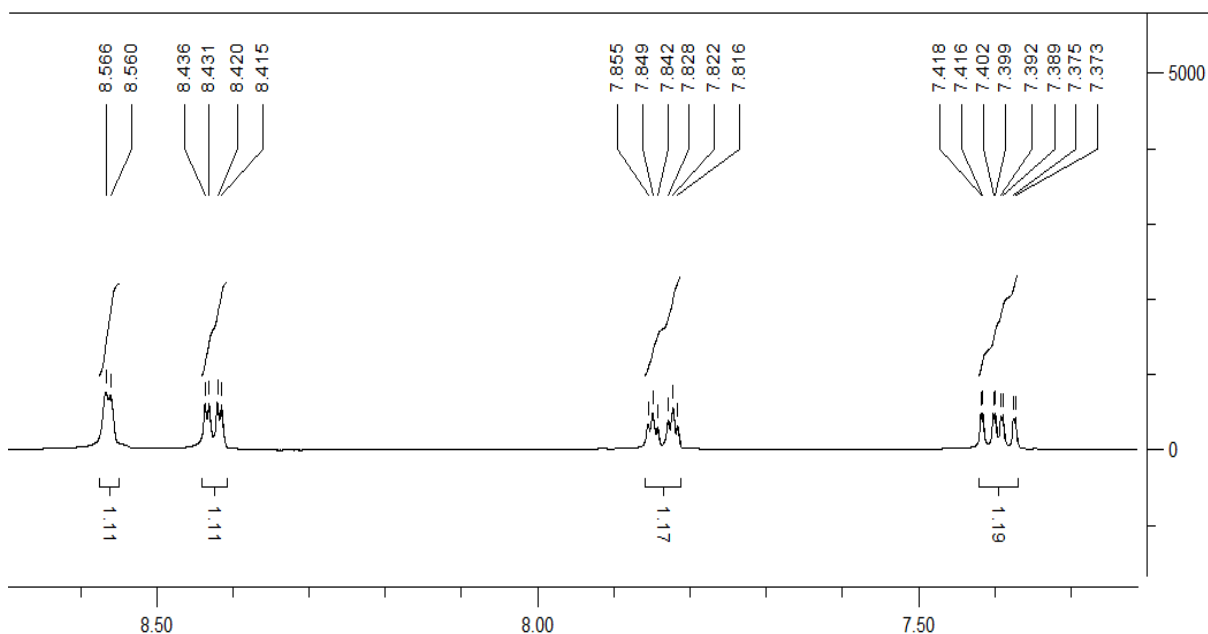
**Espectro 70** Espectro de RMN  $^{13}C$ - DEPT 135 ( $CD_3OD$ , 75 MHz) do aduto (33).

### RMN $^1H$ ( $CD_3OD$ , 300 MHz, $\delta$ ppm):

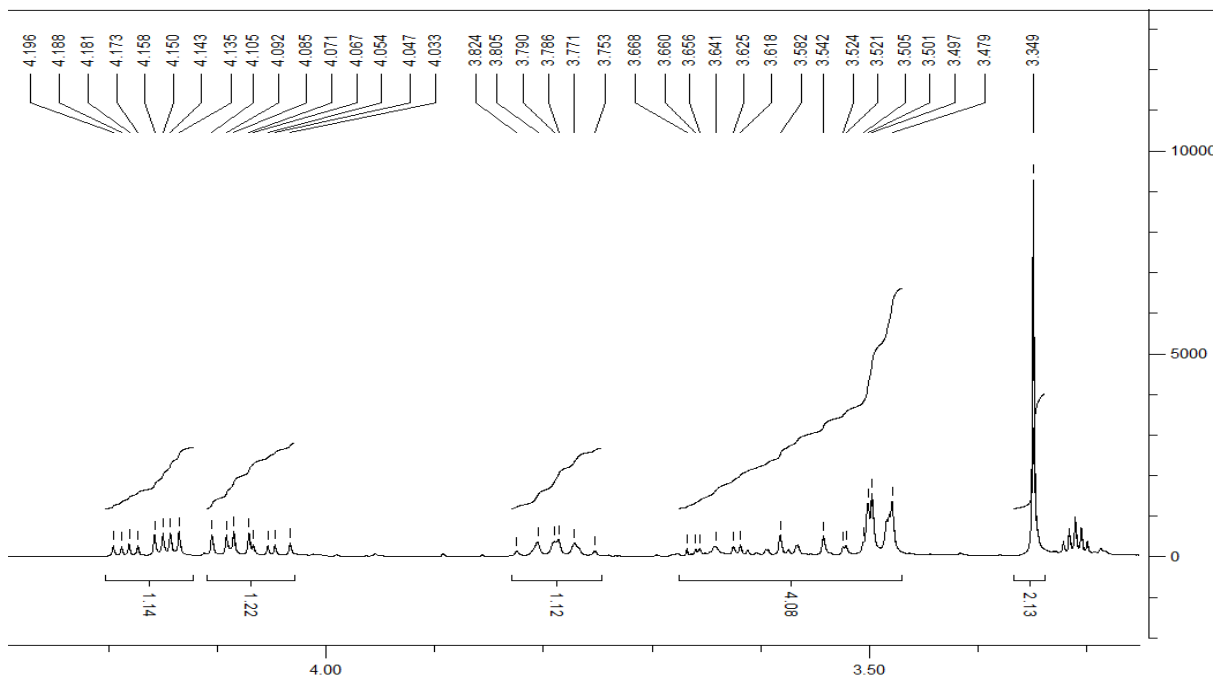
3.34 (s, 2H), 3.47-3.67 (m, 3H), 3.75-3.82 (m, 1H), 4.06 (ddd, 1H,  $J=11.4/6.0/4.2$  Hz), 4.16 (ddd, 1H,  $J=11.4/4.5/2.4$  Hz), 5.64 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.46 (d, 1H,  $J=1.2$  Hz), 7.39 (ddd, 1H,  $J=7.8/4.8/0.6$  Hz), 7.83 (dt, 1H,  $J=8.1/1.8$  Hz), 8.42 (dd, 1H,  $J=4.8/1.5$  Hz), 8.56 (d, 1H,  $J=1.8$  Hz)



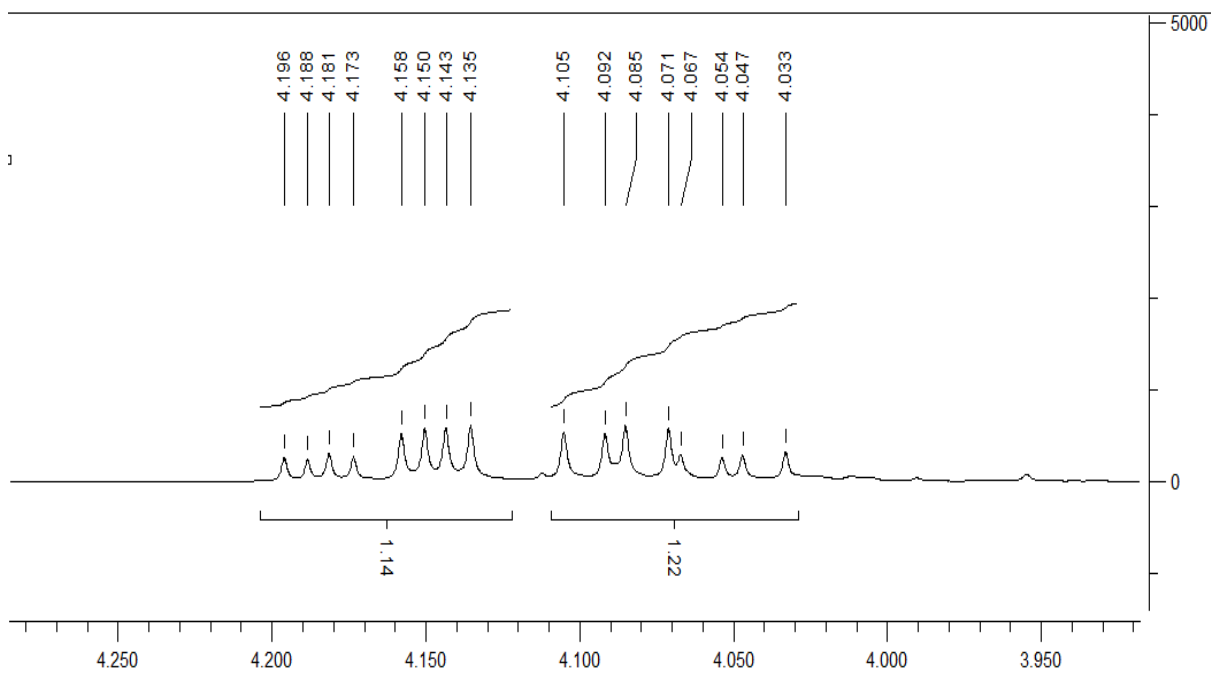
**Espectro 71** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz) do aduto (**33**).



**Espectro 72** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aduto (**33**) na região de 7.3 a 8.6 ppm.



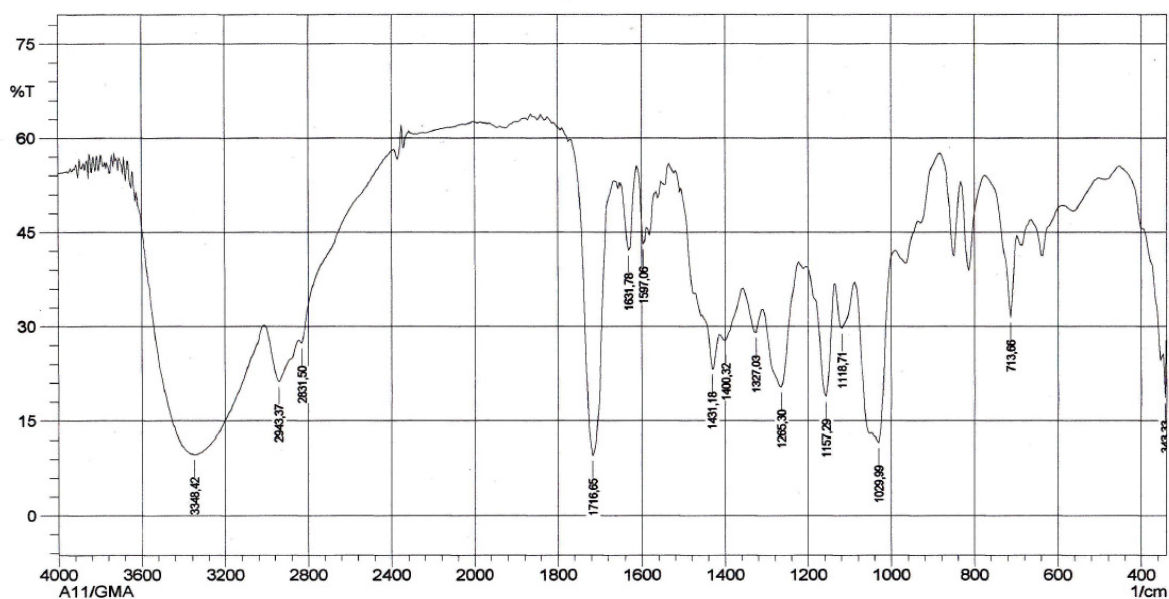
**Espectro 73** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aduto (**33**) na região de 3.3 a 4.2 ppm.



**Espectro 74** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aduto (**33**) na região de 4.0 a 4.2 ppm.

**IVTF (cm<sup>-1</sup>):**

3348, 1716, 1265, 1157, 1118, 1029

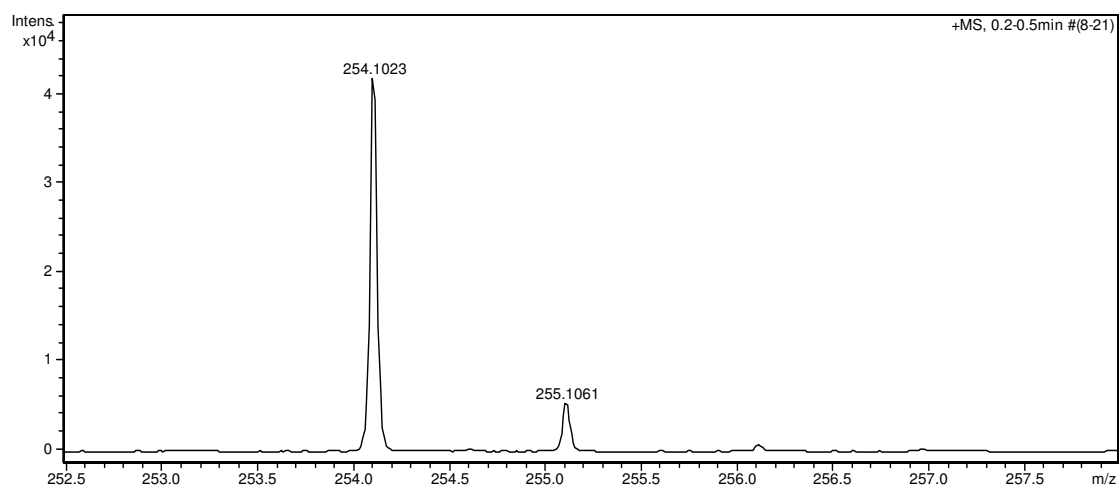


**Espectro 75** Espectro de Infravermelho do aduto (**33**).

**ESI-MS m/z [(M+H)<sup>+</sup>]:**

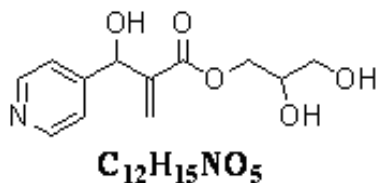
Massa calculada – 254.0983

Massa observada – 254.1023



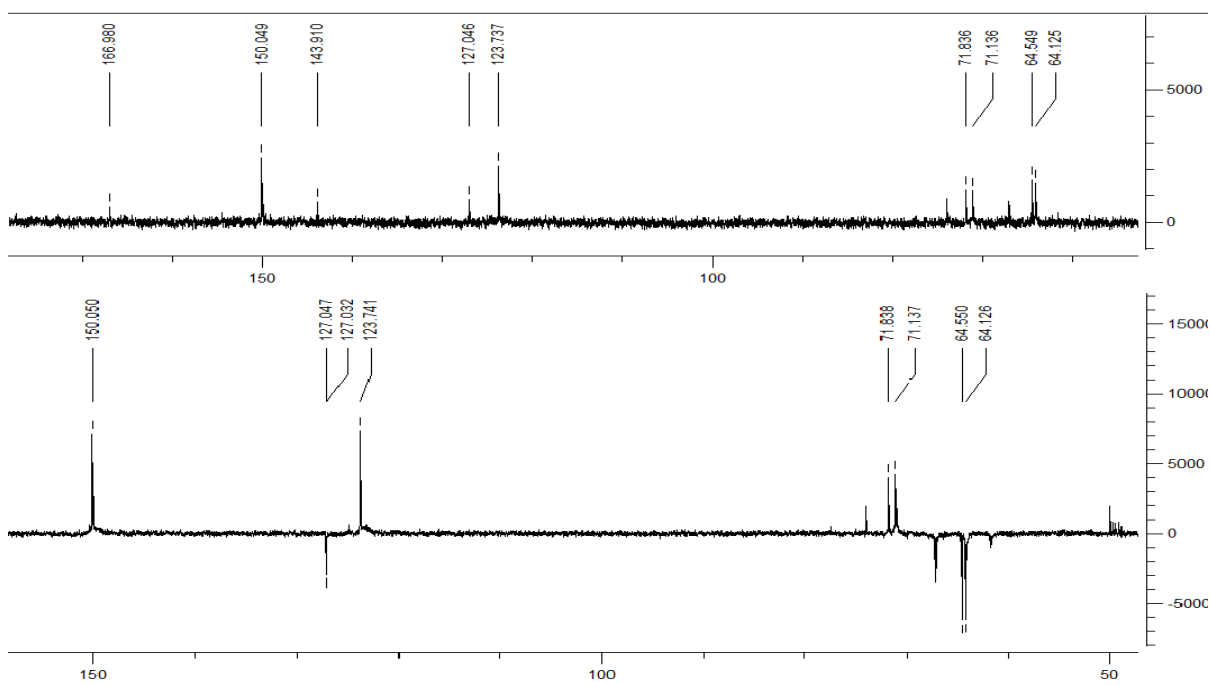
**Espectro 76** Espectro de massas de alta resolução do aduto (**33**).

## Acrilato de [2-(hidroxi(piridin-4-il)metil)]2,3-dihidroxipropila (34)



### RMN $^{13}C$ - DEPT 135 ( $CD_3OD$ , 125 MHz, $\delta$ ppm):

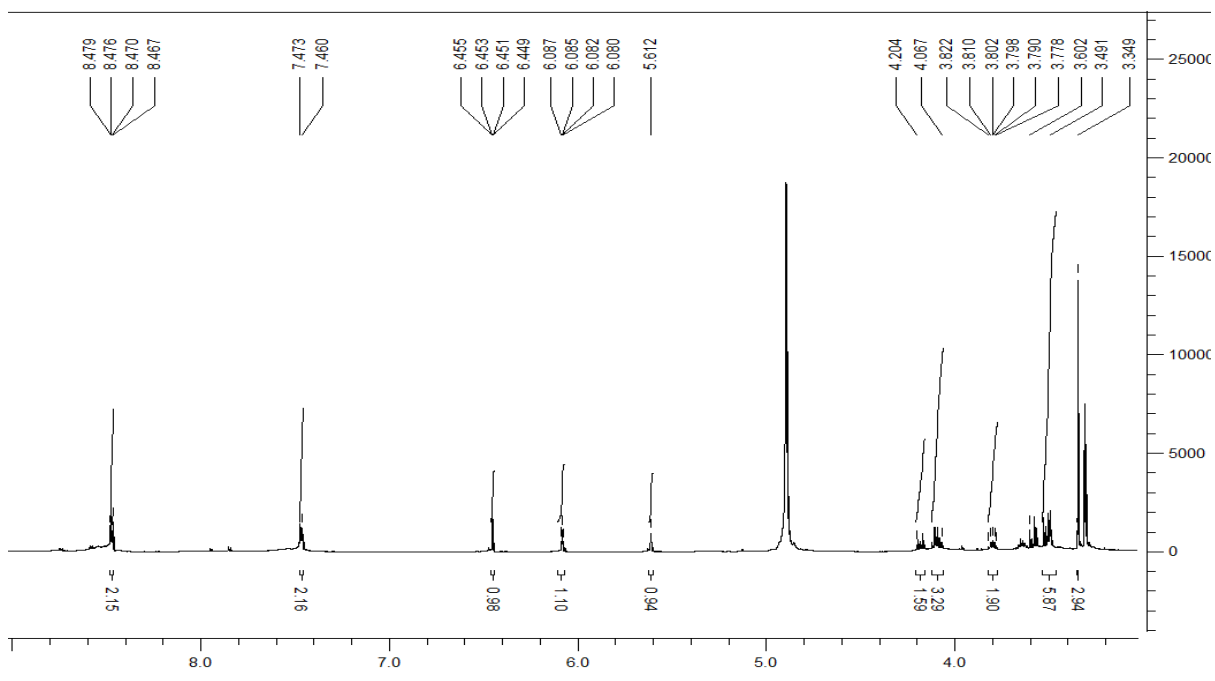
64.1, 64.5, 71.1, 71.8, 123.7, 127.0, 143.9, 150.0, 166.9



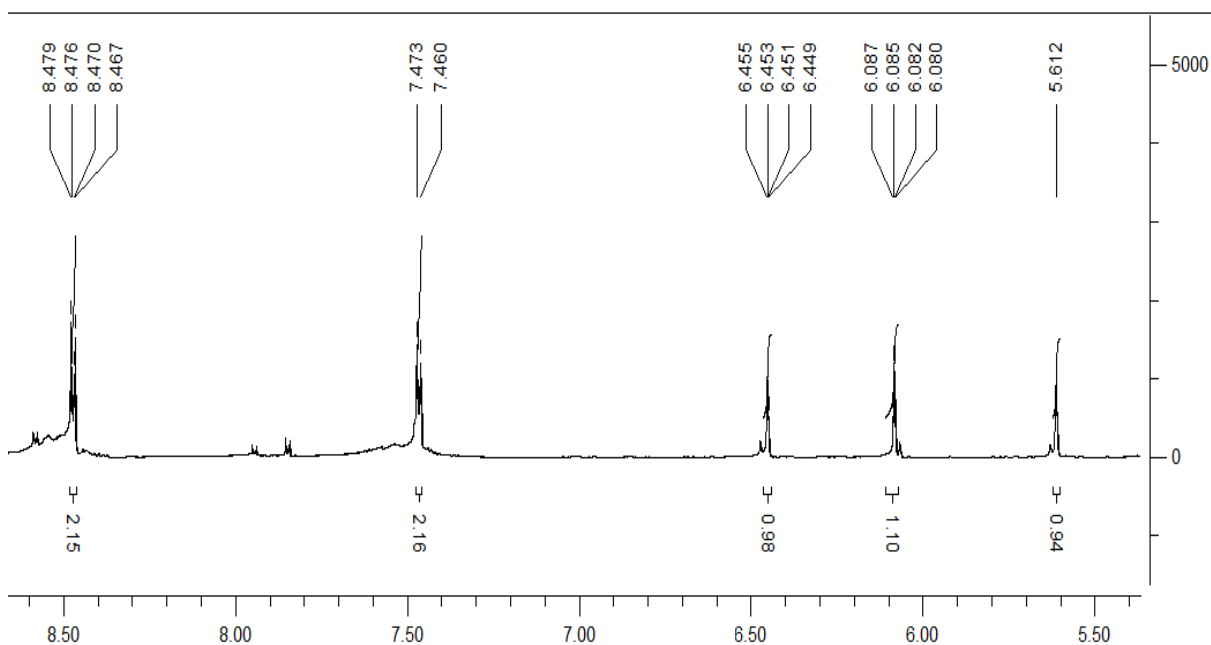
**Espectro 77** Espectro de RMN  $^{13}C$ - DEPT 135 ( $CD_3OD$ , 75 MHz) do aduto (34).

### RMN $^1H$ ( $CD_3OD$ , 500 MHz, $\delta$ ppm):

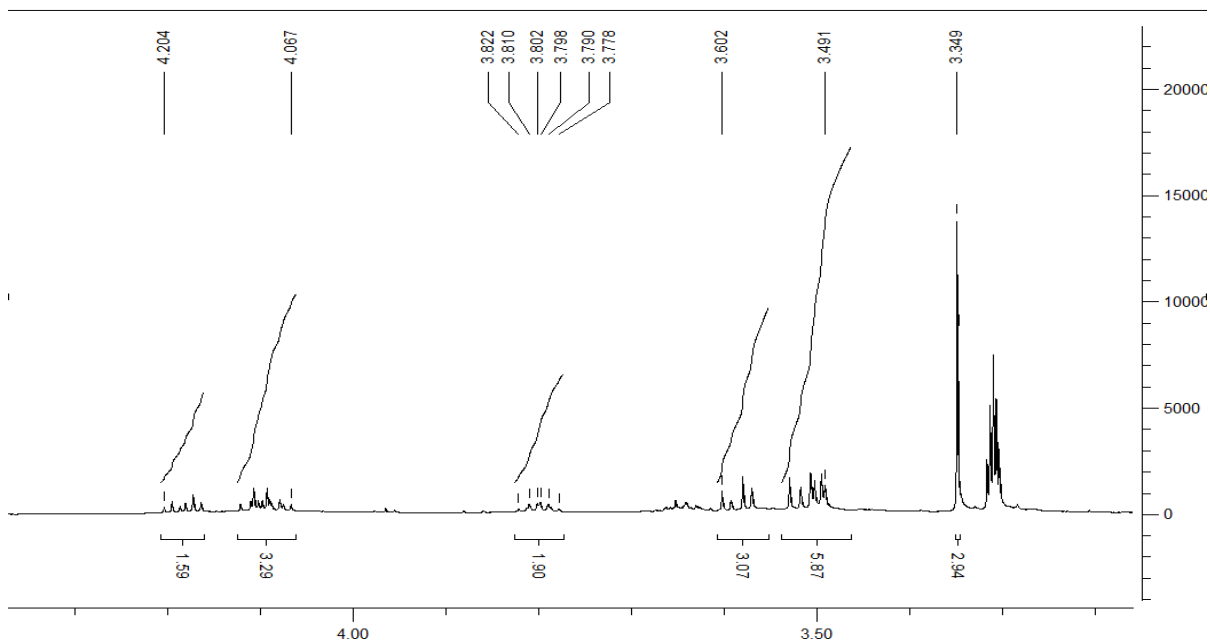
3.34 (s, 3H), 3.49-3.60 (m, 2H), 3.77-3.82 (m, 1H), 4.06-4.20 (m, 2H), 5.61 (s, 1H), 6.08 (dd, 1H,  $J=2.5/1.0$  Hz), 6.45 (dd, 1H,  $J=2.0/1.0$  Hz), 7.46 (d, 2H,  $J=6.5$  Hz), 8.47 (dd, 2H,  $J=4.5/1.5$  Hz)



**Espectro 78** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz) do aduto (**34**).



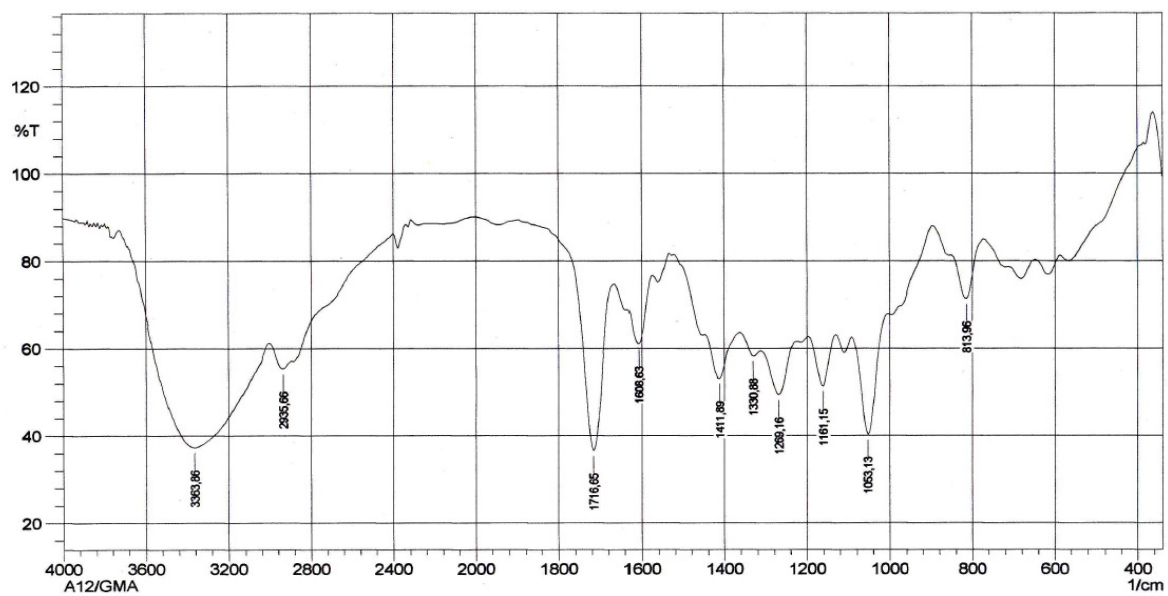
**Espectro 79** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aduto (**34**) na região de 5.5 a 8.5 ppm.



**Espectro 80** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aduto (**34**) na região de 3.3 a 4.3 ppm.

**IVTF ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

3363, 1716, 1269, 1161, 1115, 1053

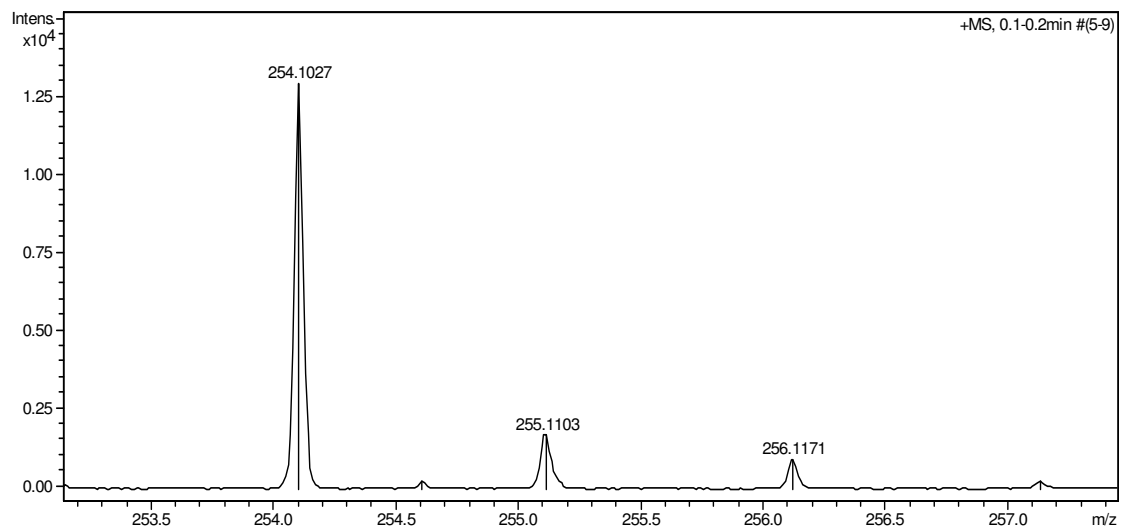


**Espectro 81** Espectro de Infravermelho do aduto (**34**).

**ESI-MS m/z [(M+H)<sup>+</sup>]:**

Massa calculada – 254.0983

Massa observada – 254.1027



**Espectro 82** Espectro de massas de alta resolução do aduto (**34**).