

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

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**(S)-2-HIDROXIPROPANOATO DE 2-N,N-DIMETILAMINOETILA: SÍNTESE E  
INVESTIGAÇÃO DA ATIVIDADE ORGANOCATALÍTICA NA REAÇÃO DE  
MORITA-BAYLIS-HILMAN**

**WAGNER ANDRÉ VIEIRA DA SILVA**



***João Pessoa – PB - Brasil  
Agosto/2012***



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

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**(S)-2-HIDROXIPROPANOATO DE 2-N,N-DIMETILAMINOETILA: SÍNTESE E  
INVESTIGAÇÃO DA ATIVIDADE ORGANOCATALÍTICA NA REAÇÃO DE  
MORITA-BAYLIS-HILMAN**

**Wagner André Vieira da Silva\***

**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  
2º Orientador (a): Juliana Alves Vale  
\*Bolsista (CAPES)**

**João Pessoa – PB - Brasil  
Agosto/2012**

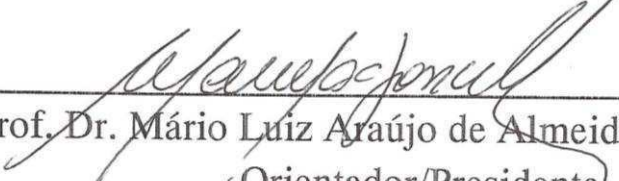
S586h Silva, Wagner André Vieira da.  
(S)-2-hidroxiopropanoato de 2-N, N-dimetilaminoetila: síntese e investigação da atividade organocatalítica na reação de Morita-Baylis-Hilman / Wagner André Vieira da Silva.-- João Pessoa, 2012.  
129f. : il.  
Orientadores: Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos, Juliana Alves Vale  
Dissertação (Mestrado) – UFPB/CCEN  
1. Química Orgânica. 2. Reação de Morita-Baylis-Hilman (RMBH). 3. Catalisador multifuncional. 4. Organocatálise. 5. Enantiômero. 6. Transferência de hidrogênio.

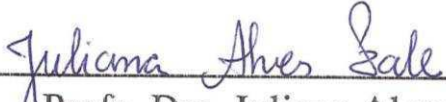
UFPB/BC

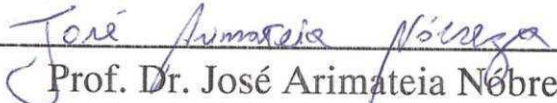
CDU: 547(043)


**“(S)-2-Hidroxiopropanoato de 2-N,N-Dimetilaminoetila:  
Síntese e Investigação da Atividade Organocatalítica na  
Reação de Morita-Baylis-Hilman”.**

Dissertação de Mestrado de Wagner André Vieira da Silva  
aprovada pela banca examinadora em 28 de agosto de 2012:

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

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Juliana Alves Vale  
2ª. Orientadora

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. José Arimateia Nóbrega  
Examinador

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. José Rodrigues de Carvalho Filho  
Examinador

Dedico esse trabalho primeiramente a Deus por me dar condições de realizá-lo e aos meus pais Maria Audeci Vieira da Silva e Valter Vieira da Silva por mais essa conquista.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por me conceder condições para alcançar esse objetivo.

Agradeço a minha mãe Maria Audeci Vieira da Silva e ao meu pai Valter Vieira da Silva pelo exemplo, educação, apoio e força em todos os momentos da minha vida.

Aos meus irmãos Valber Henrique, Ana Valéria e Valter Alexandre pelo incentivo, suporte e motivação.

A minha companheira Raquel Silva Souza pelo apoio, pela força e compreensão.

A todos os meus familiares que me apoiaram e se fizeram presentes durante essa jornada.

Ao professor, orientador e grande amigo Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos, pela receptividade, amizade, paciência, dedicação, confiança e por não ter medido esforços para contribuir com a minha formação através dos seus ensinamentos.

A professora e Co-orientadora Juliana Alves Vale pelo suporte, amizade, dedicação e por contribuir com minha formação.

Aos meus amigos do LASOM pelo companheirismo, incentivo, pelas conversas e pelos momentos de descontração que resultaram momentos agradáveis: Suervy, Fábio, Saulo, Sara, Cláudio, Francisco, Ramon, Gutemberg, Everton e Edilson.

Aos professores e ao departamento de pós-graduação em química pelo trabalho que vêm sendo realizado com competência.

Aos amigos conquistados durante a jornada: Renê, Augusto, Alexandro, Juliana, Elivaldo, Renato, André, Anderson e a vários outros que de alguma forma fizeram parte desta etapa da vida.

Ao técnico Vicente pela realização das análises dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear.

A UFPB e a CAPES pela bolsa concedida.

“Um passo a frente e você não está mais no mesmo lugar” (Chico Science)



## RESUMO

**Título:** (S)-2-hidroxiopropanoato de 2-N,N-dimetilaminoetila: síntese e Investigação da atividade organocatalítica na reação de Morita-Baylis-Hilman

Este trabalho foi realizado com o intuito de sintetizar e avaliar uma nova amina terciária quiral, o (S)-2-hidroxiopropanoato de 2-N,N-dimetilaminoetila de acordo ao conceito de catalisador multifuncional, o qual permite que uma mesma molécula apresente várias características como os de ácido de Bronsted e base de Lewis. Aliado aos interesses da organocatálise de simplicidade e baixo custo operacional, resultando em produtos que não apresentam metais como contaminantes, projetamos no intuito de ser capaz de catalisar/promover a reação de Morita-Baylis-Hilman (MBH). A síntese de foi efetuada a partir de matérias-primas baratas e de boa disponibilidade comercial; o ácido S-lático e o 2-N,N-dimetilaminoetan-1-ol em uma etapa reacional (98%). Baseado na atual proposta mecanística da reação de MBH, o mecanismo de Cantillo e Kappe, foram investigados as condições reacionais, onde há a transferência de hidrogênio em meio aprótico e também na presença de fenóis como aditivos, verificando a influência nas velocidades, rendimentos de reação e indução assimétrica. Investigamos a reação entre o *p*-nitrobenzaldeído e a acrilonitrila como reação de MBH padrão, variando condições experimentais como: solvente, quantidade do(S)-2-hidroxiopropanoato de 2-N,N-dimetilaminoetila, tempo, temperatura e adição de aditivos fenólicos. Em adição, foi desenvolvido um novo método de separação de enantiômeros para o composto racêmico antiparasitário 2-[Hidroxi(4-nitrofenil)metil] acrilonitrila *via* cromatografia gasosa com colunas capilares de alta resolução empacotadas por fases quirais. Foram obtidos rendimentos químicos do 2-[Hidroxi(4-nitrofenil)metil] <1 à 98% e excessos enantioméricos até 20,5%. Aspectos mecanísticos são discutidos neste trabalho, baseados nos resultados obtidos e em cálculos computacionais, usando a teoria DFT e QTAIM.

**Palavras-chave:** Reação de Morita-Baylis-Hilman (RMBH), catalisador multifuncional, organocatálise, enantiômero, (S)-2-hidroxiopropanoato de 2-N,N-dimetilaminoetila, transferência de hidrogênio.

## ABSTRACT

**Title:** (S)-2-hydroxypropanoate 2-N, N-dimetilaminoetila: Research synthesis and activity organic catalytic the reaction of Morita-Baylis-Hillman

This study was performed in order to synthesize and evaluate a new chiral tertiary amine, (S)-2-hydroxypropanoate 2-N, N-dimetilaminoetila according to the concept of multifunctional catalyst, which allows one same molecule presents various characteristics such as Bronsted acid and Lewis base. Allied to the interests of organocatalysis of simplicity and low operating costs, resulting in products that do not have contaminants like metals, designed in order to be able to catalyze / promote the reaction of Morita-Baylis-Hillman (MBH). The synthesis was performed starting from cheap raw materials and good commercial availability, S-lactic acid and 2-N, N-dimetilaminoetan-1-ol in one step reaction (98%). Based on current mechanistic proposal of the MBH reaction, the mechanism of Cantillo and Kappe, we investigated the reaction conditions, where there is a hydrogen transfer in aprotic media and also in the presence of phenols as additives, checking the influence speeds, reaction yields and asymmetric induction. We investigated the reaction between p-nitrobenzaldehyde and acrylonitrile as reaction MBH pattern, varying experimental conditions such as solvent, quantity of (S)-2-hydroxypropanoate 2-N, N-dimetilaminoetila time, temperature and addition of phenolic additives. In addition, a new method was developed for the separation of enantiomers for the racemic compound antiparasitic 2 - [Hydroxy (4-nitrophenyl) methyl] acrylonitrile by gas chromatography with high resolution capillary columns packed with chiral phases. Chemical yields were obtained 2 - [hydroxy (4-nitrophenyl) methyl] <1 to 98% and enantiomeric excesses up to 20.5%. Mechanistic aspects are discussed in this paper, based on the results and computations, using the theory DFT and QTAIM.

**Keywords:** Reaction of Morita-Baylis-Hillman (BHMA), multifunctional catalyst, organocatalysis, enantiomer, (S)-2-hydroxypropanoate 2-N, N-dimetilaminoetila, hydrogen transfer

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Catálise Multifuncional utilizando a função sinérgica de ácido de Lewis e base de Bronsted. AL, ácido de Lewis; B, base de Bronsted; E, eletrófilo; Nu-H, nucleófilo.....25
- Figura 2.** Modelo de catálise multifuncional quiral contendo base de Lewis, AL; ácido de Bronsted, AB; base de Bronsted, B; ácido de Lewis.....27
- Figura 3.** Número de publicações no período entre 2001-2011.....26
- Figura 4.** Comparação da nucleofilicidades das piridinas com outros nucleófilos... 29
- Figura 5.** Estrutura da S-prolina.....30
- Figura 6.** Constantes de velocidade para as vias apróticas e próticas quando se aumenta a quantidade de água.....37
- Figura 7.** Gráfico de energia calculada da migração de hidrogênio.....38
- Figura 8.** Reconhecimento seletivo do receptor ao fármaco.....39
- Figura 9.** Utilização de aceptores de Michael quirais como fonte de quiralidade para a RMBH.....41
- Figura 10.** Eletrofilos quirais empregados como fonte de assimetria para a RMBH.....42
- Figura 11.** Adutos de MBH que apresentam maior atividade contra *Plasmodium falciparum* testados por Kundu.....42

<b>Figura 12.</b> Adutos de MBH com atividade antimalárica testados por Narender.....	44
<b>Figura 13.</b> Separação enantiosseletiva sobre fases estacionárias quirais (CSPs)...	45
<b>Figura 14.</b> Gráfico de energias calculadas de migração de hidrogênio para a RMBH.....	49
<b>Figura 15.</b> Propostas mecanísticas para a RMBH.....	54
<b>Figura 16.</b> Aditivos a serem utilizados na RMBH. Fenol, 2-hidroxibenzoato de metila, 3-hidroxibenzoato de metila e 4-hidroxibenzoato de metila respectivamente.....	56
<b>Figura 17.</b> Acompanhamento da reação via CCD.....	57
<b>Figura 18.</b> Assinalamentos RMN $^1\text{H}$ e RMN $^{13}\text{C}$ que caracterizaram a formação de 27.....	60
<b>Figura 19.</b> Matérias-primas utilizadas na RMBH.....	61
<b>Figura 20.</b> Proposta de transferência de hidrogênio intramolecular no estado de transição da etapa lenta reacional.....	65
<b>Figura 21.</b> Geometria de mínimo calculado pelo método DFT (M06-2X) com 6-31 como base de cálculo, utilizando uma polarizável d e uma difusa (+) e usando ambiente aquoso simulado (PCM= <i>water</i> ).....	66
<b>Figura 22.</b> Estrutura calculada pela teoria QTAIM ( <i>Quantum Theory of Atoms in Molecules</i> ) para a estrutura proposta como estado de transição da etapa lenta da RMBH.....	67
<b>Figura 23.</b> Curso reacional e estruturas propostas para as reações em presença de aditivos fenólicos.....	73

- Figura 24.** Formas canônicas e híbrido de ressonância para a base conjugada do *p*-hidroxibenzoato de metila.....73
- Figura 25.** Cromatogramas da varredura analítica para obtenção do método de separação do AMBH.....76
- Figura 26.** Proposta de estado de transição para a etapa lenta (etapa de adição aldólica) da RMBH.....80
- Figura 27.** Cromatogramas dos enantiômeros separados de **31**.....81

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1.</b> Primeiras investigações da RMBH utilizando <b>27</b> .....	62
<b>Tabela 2.</b> Resultados experimentais de <b>R04</b> à <b>R10</b> .....	64
<b>Tabela 3.</b> Resultados experimentais de <b>R11</b> à <b>R15</b> .....	68
<b>Tabela 4.</b> Resultados experimentais de <b>R16</b> à <b>R18</b> .....	69
<b>Tabela 5.</b> Resultados experimentais de <b>R19</b> à <b>R22</b> .....	72
<b>Tabela 6.</b> Resultados experimentais de <b>R23</b> à <b>R28</b> , após 6 dias de reação.....	75
<b>Tabela 7.</b> ee dos AMBH obtidos por cromatografia gasosa.....	78

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Esquema mecanístico simplificado para acilação de álcool catalisado por DMAP.....	28
<b>Esquema 2.</b> Primeira reação orgânica assimétrica organocatalisada por alcalóides.....	30
<b>Esquema 3.</b> Reação Aldol organocatalisada com amina quiral	
<b>Esquema 4.</b> Adição de um ceteno em um tricloroacetaldeído utilizando brucina como catalisador.....	31
<b>Esquema 5.</b> Procedimento geral da RMBH.....	32
<b>Esquema 6.</b> Mecanismos propostos para a reação de Morita-Baylis-Hilman.....	35
<b>Esquema 7.</b> RMBH catalisada por DABCO.....	36
<b>Esquema 8.</b> RMBH em micro-ondas.....	39
<b>Esquema 9.</b> Métodos para obtenção de novos produtos assimétricos dos AMBH.....	40
<b>Esquema 10.</b> Reação de MBH utilizando derivados do DABCO entre 4-nitrobenzaldeído e MVK.....	43
<b>Esquema 11.</b> Utilização do pirrolizidínico quiral como catalisador para a RMBH.....	43
<b>Esquema 12.</b> Utilização de aminas terciárias derivadas de alcalóides como catalisadores.....	44

<b>Esquema 13.</b> Rota para obtenção do possível organocatalisador multifuncional...	55
<b>Esquema 14.</b> Rota sintética para obtenção de <b>27</b> .....	58
<b>Esquema 15.</b> Utilização de <b>27</b> na reação entre <b>13b</b> e <b>30</b> .....	61
<b>Esquema 16:</b> Pico base m/z= 152 e fragmentações de <b>31</b> .....	63
<b>Esquema 17.</b> Procedimento experimental da variação do tempo reacional na RMBH.....	64
<b>Esquema 18.</b> Procedimento experimental da variação da quantidade de <b>27</b> .....	68
<b>Esquema 19.</b> Procedimento experimental da variação dos solventes apróticos.....	69
<b>Esquema 20.</b> Procedimento para obtenção dos aditivos 3-hidroxibenzoato de metila e do 4-hidroxibenzoato de metila, respectivamente.....	70
<b>Esquema 21:</b> Picos dos íons moleculares e picos base do 3-hidroxibenzoato de metila e 4-hidroxibenzoato de metila, respectivamente.....	71
<b>Esquema 22.</b> Procedimento experimental da utilização dos aditivos na RMBH.....	72
<b>Esquema 23.</b> Procedimento experimental para obtenção do 1-butil 3-metilimidazólio hexafluorofosfato.....	74



**LISTA DE ESPECTROS**

<b>Espectro 1.</b> Cromatograma e espectro de massas do 3-hidroxibenzoato de metila.....	104
<b>Espectro 2.</b> Cromatograma e espectro de massas do 4-hidroxibenzoato de metila.....	105
<b>Espectro 3.</b> Cromatograma e espectro de massas de <b>31</b> .....	106
<b>Espectro 4</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de <b>27</b> .....	107
<b>Espectro 5.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C de <b>27</b> .....	108
<b>Espectro 6:</b> Infravermelho do ácido L-lático <b>28</b> .....	109
<b>Espectro 7.</b> Infravermelho de <b>29</b> .....	110
<b>Espectro 8:</b> Infravermelho de <b>27</b> .....	111
<b>Espectro 9:</b> Cromatograma da varredura analítica <b>A.</b> Temperatura 180°C e fluxo 3mL.....	112
<b>Espectro 10:</b> Cromatograma da varredura analítica <b>B.</b> Temperatura 180°C e fluxo 1mL.....	113
<b>Espectro 11:</b> Cromatograma da varredura analítica <b>C.</b> Temperatura 220°C e fluxo 0.75mL.....	114
<b>Espectro 12:</b> Cromatograma da varredura analítica <b>D.</b> Temperatura 220°C e fluxo 0,5mL.....	115

<b>Espectro 13:</b> Cromatograma da varredura analítica <b>E</b> . Temperatura 220°C e fluxo 0.35mL.....	116
<b>Espectro 14:</b> Cromatograma da varredura analítica <b>F</b> . Temperatura 200°C e fluxo 0.4mL.....	117
<b>Espectro 15:</b> Cromatograma da varredura analítica <b>G</b> . Temperatura 200°C e fluxo 0.35mL.....	118
<b>Espectro 16:</b> Cromatograma da varredura analítica <b>H</b> . Temperatura 200°C e fluxo 0.3mL.....	119
<b>Espectro 17:</b> Cromatograma de <b>31</b> da <b>R06</b> .....	120
<b>Espectro 18:</b> Cromatograma de <b>31</b> da <b>R19</b> .....	121
<b>Espectro 19:</b> Cromatograma de <b>31</b> da <b>R20</b> .....	122
<b>Espectro 20:</b> Cromatograma de <b>31</b> da <b>R21</b> .....	123
<b>Espectro 21:</b> Cromatograma de <b>31</b> da <b>R22</b> .....	124
<b>Espectro 22:</b> Cromatograma de <b>31</b> da <b>R23</b> .....	125
<b>Espectro 23:</b> Cromatograma de <b>31</b> da <b>R25</b> .....	126
<b>Espectro 24:</b> Cromatograma de <b>31</b> de <b>R26</b> .....	127
<b>Espectro 25:</b> Cromatograma de <b>31</b> da <b>R27</b> .....	128
<b>Espectro 26:</b> Cromatograma de <b>31</b> da <b>R28</b> .....	129

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

**Ab initio:** Primeiros Princípios

**AB:** ácido de Bronsted

**AIM:** “Atoms in Molecules” (Átomos em Moléculas)

**AL:** ácido de Lewis

**A<sub>M</sub>:** Área maior

**A<sub>m</sub>:** Área menor

**AMBH:** Adutos de Morita-Baylis-Hilman

**B:** base de Bronsted

**BL:** base de Lewis

**BCP:** “*bond critical points*” (ponto crítico de ligação)

**CSP:** “*Chiral Stationary Phase*” (fase quiral estacionária)

**CCD:** Cromatografia de camada delgada

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

**e.d.:** excesso diastereisomérico

**DFT:** “Density Functional Theory” (Teoria do Funcional da Densidade)

**DMAP:** 4-N,N-dimetilaminopiridina

**DMF:** dimetilformamida

**e.e.:** *excesso enantiomérico*

**En<sub>Maj</sub>:** Enantiômero majoritário

**En<sub>Min</sub>:** Enantiômero minoritário

**CG:** Cromatografia gasosa

**GEA:** Grupo elétron atrator

**GRE:** Grupo Retirador de Elétrons.

**IHB:** “*Intramolecular hydrogen Bond*” (ligação de hidrogênio intramolecular)

**IV:** Infravermelho

**L.I.:** Líquido iônico

**MBH:** Morita-Baylis-Hilman

**MVK:** “methyl vinyl ketone” (metil vinil cetona)

**N:** nucleofilicidades absolutas

**RMBH:** reação de Morita-Baylis-Hilman

**RMN <sup>13</sup>C:** ressonância magnética nuclear de carbono

**RMN <sup>1</sup>H:** ressonância magnética nuclear de Hidrogênio

**QSAR:** “Quantitative Structure-Activity Relationship” (Relação Quantitativa Estrutura-Atividade).

**QTAIM:** “*Quantum Theory of Atoms in Molecules*” (Teoria quântica de átomos e moléculas)

**TsOH:** ácido *p*-toluenossulfônico

**ΔG:** Energia livre

**ΔH:** Entalpia

**ΔS:** Entropia

## SUMÁRIO

<b>1.INTRODUÇÃO.....</b>	<b>24</b>
1.1 <i>Catálise.....</i>	24
1.2 <i>Organocatálise.....</i>	26
1.3- <i>Catálise Nucleofílica.....</i>	27
1.4- <i>Organocatálise Assimétrica.....</i>	29
1.5- <i>Reação de Morita-Baylis-Hilman (RMBH).....</i>	31
1.5.1 Características Experimentais.....	33
1.5.2- Aspectos Mecanísticos.....	34
1.5.3- Organocatálise Assimétrica na RMBH.....	39
1.5.3.1- RMBH assimétrica utilizando Aceptor de Michael Quiral.....	40
1.5.3.2- RMBH assimétrica utilizando eletrófilos quirais.....	41
1.5.3.3- RMBH assimétrica utilizando catalisadores Quirais.....	42
1.6- <i>Bioatividade de AMBH.....</i>	44
1.7- <i>Cromatografia Gasosa de Alta Resolução (CGAR) na separação de enantiômeros.....</i>	46
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>51</b>

2.1 Objetivo Geral.....	51
2.2 Objetivos Específicos.....	51
<b>3. ESTRATÉGIAS.....</b>	<b>53</b>
<b>4. RESULTADO E DISCUSSÕES.....</b>	<b>58</b>
4.1 Síntese do (S)-2-hidroxiopropanoato de 2-N,N-dimetilaminoetila(27).....	58
4.2 Aplicações de 27 na RMBH: Síntese de 32.....	60
4.3 Estudo cinético a 0°C por rendimento isolado.....	63
4.4 Estudo da variação do percentual de catalisador.....	67
4.5 Estudo da reação usando solventes apróticos.....	69
4.6 Estudo da adição dos aditivos 2-, 3- e 4-hidroxibenzoatos de metila.....	70
4.6.1 Síntese do 3-hidroxibenzoato de metila e 4-hidroxibenzoato de metila.....	70
4.6.2 Influência dos Aditivos nas velocidades de reação.....	71
4.7 Síntese e aplicação do 1-butil-3-metilimidazólio hexafluorofosfato ([bmim][PF6]) na RMBH.....	74
4.8. Metodologia de determinação dos excessos enantioméricos.....	76
<b>5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....</b>	<b>84</b>
<b>6. PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>87</b>

6.1. <i>Materiais e Equipamentos</i> .....	87
6.2 <i>Procedimento para a síntese do (S)-2-hidroxiopropanoato de 2-N,N-dimetilaminoetila (27)</i> .....	88
6.3 <i>Procedimento para a síntese dos aditivos 3-hidroxibenzoato de metila e 4-hidroxibenzoato de metila</i> .....	89
6.4 <i>Procedimento para a síntese do líquido iônico 1-butil-3-metilimidazólio hexafluorofosfato ([bmim][PF6]) na RMBH</i> .....	90
6.5 <i>Procedimento geral para obtenção do aduto de Morita-Baylis-Hillman</i> .....	90
6.5.1 <i>Procedimento para obtenção dos adutos de Morita-Baylis-Hillman utilizando variações experimentais</i> .....	91
6.5.2 <i>Variação da quantidade do catalisador (S)-2-hidroxiopropanoato de 2-N,N-dimetilaminoetila (27)</i> .....	91
6.5.3 <i>Utilização dos solventes apróticos</i> .....	91
6.5.4 <i>Utilização dos aditivos fenol, 2-hidroxibenzoato de metila, 3-hidroxibenzoato de metil e 4-hidroxibenzoato de metila</i> .....	91
6.5.5 <i>Utilização do líquido iônico 1-butil-3-metilimidazólio hexafluorofosfato ([bmim][PF6])</i> .....	92
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>94</b>

# 1. INTRODUÇÃO



## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Catálise

A catálise pode ser compreendida como a mudança de velocidade de uma reação química devido à adição de uma substância (catalisador) que não se transforma ao final da reação.

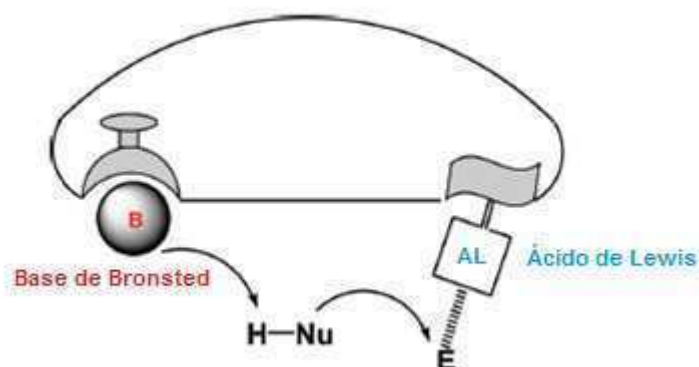
O nome catalisador vem das palavras gregas que significam “decompondo-se ao se aproximar” e têm sido utilizados pelo ser humano por mais de 2000 anos. Os primeiros usos mencionados de catalisadores foram à produção do vinho, queijo e pão. Descobriu-se que era sempre necessário adicionar uma pequena quantidade da batelada anterior para fazer a nova batelada. Todavia, Berzelius (1836) começou a reunir as observações de antigos químicos sugerindo que pequenas quantidades de uma origem externa poderiam afetar grandemente o curso das reações químicas. Esta força misteriosa atribuída à substância foi chamada catalítica. Posteriormente a explicação de Berzelius foi expandida com a afirmação de que catalisadores eram substâncias que aceleravam a velocidade de reações químicas sem serem consumidas. (BERZELIUS, 1836)

Um catalisador pode acelerar uma reação fornecendo um caminho alternativo com mecanismo de reação diferente entre reagentes e produtos. Esse novo caminho deve possuir energia de ativação menor que o caminho original. À mesma temperatura, uma fração maior de moléculas de reagente pode ultrapassar a barreira mais baixa da trajetória catalisada e se transformar em produtos mais facilmente do que ocorreria na ausência do catalisador. Embora a reação ocorra mais rapidamente, o catalisador não afeta a composição do equilíbrio da reação. Ambas as reações, direta e inversa, são aceleradas no caminho catalisado, o que deixa a constante de equilíbrio inalterada (ROTHENBERG, 2008).

Os catalisadores podem ainda, conter centros quirais em sua estrutura química: são os catalisadores quirais. Eles vêm sendo amplamente utilizados, principalmente nas últimas décadas, para a síntese enantiosseletiva de produtos naturais e de drogas sintéticas. Cabe destacar que uma variedade de

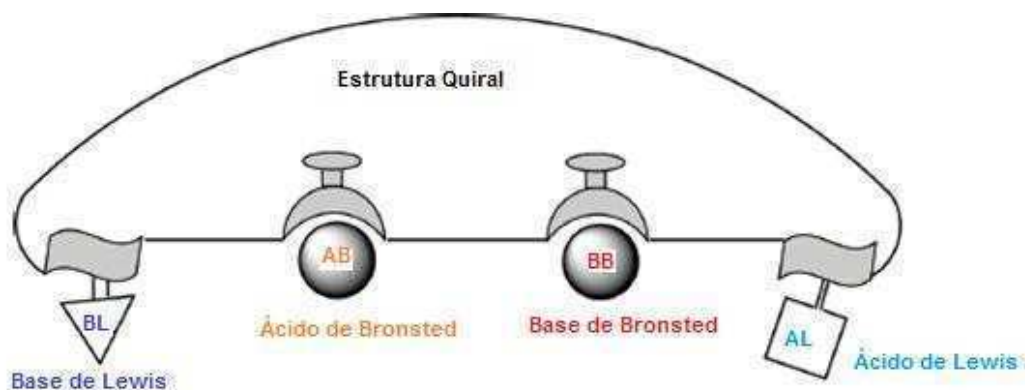
transformações químicas enantiosseletivas podem ser realizadas com um mesmo catalisador quiral, proporcionando as sínteses enantiosseletivas dos compostos desejados. Mesmo assim, o desempenho de muitos catalisadores são ainda um desafio, bem como o desenvolvimento de novos catalisadores (FARAH e BUCKLEY, 2011). Durante as últimas duas décadas, a pesquisa sobre catalisadores quirais tem sido particularmente ativa tanto na catálise metálica como na organocatálise. Na catálise metálica, Shibasaki *et al.* (1997) apresentam o conceito da catálise multifuncional pelo uso da acidez de Lewis e basicidade de Brønsted (VAN DEN BEUKEN *et al.*, 1998) usando complexos de lantanídeo (YOSHIKIWA, 2002) A Figura 1 mostra a Base de Brønsted como acceptor de ligação de hidrogênio representada por 'B', o ataque do nucleófilo 'Nu' ao eletrófilo 'E' e o ácido de Lewis 'AL' como acceptor de elétrons.

**Figura 1.** Catálise Multifuncional utilizando a função sinérgica de ácido de Lewis e base de Bronsted. **Fonte:** Figura adaptada de Wei e Shi (2010).



Um conjunto ideal de catalisadores quirais multifuncionais devem conter ácido de Brønsted 'AB', base de Brønsted 'B', ácido de Lewis 'AL' e base de Lewis 'BL', como sítios sinérgicos para ativar os substratos no controle do ambiente quiral, mostrado na Figura 2 (WEI e SHI., 2010).

**Figura 2.** Modelo de catálise multifuncional quiral. **Fonte:** Figura adaptada de Wei e Shi (2010).



## 1.2 Organocatálise

A organocatálise por definição consiste em um processo no qual as moléculas orgânicas, de baixo peso molecular (compostas normalmente por átomos de C, H, O, N, S e P), catalisam reações orgânicas, sem necessitar da presença de qualquer traço de metal (HAJOS e PARRISH, 1974). Em especial, na síntese assimétrica, essa forma de catálise se apresenta como uma poderosa ferramenta para a preparação de substâncias complexas de forma seletiva.

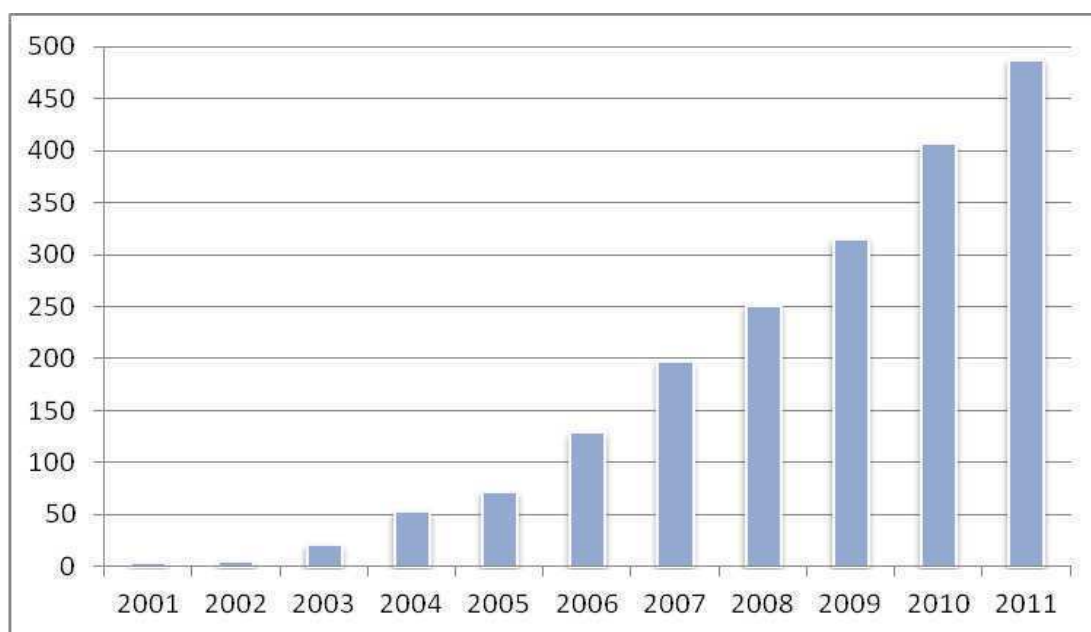
O interesse pela organocatálise deve-se principalmente a algumas vantagens, tais como a baixa toxicidade dos produtos químicos empregados, a baixa sensibilidade dos catalisadores à presença de oxigênio atmosférico, a simplicidade operacional (LIST e YANG, 2006) e ao baixo custo da maioria dos catalisadores de origem natural ou sintética (HOUK *et al.*, 2004). Além disso, os produtos oriundos de reações catalisadas por compostos orgânicos, por não apresentarem contaminação por metal, despertam o interesse da indústria farmacêutica, de perfumes e fragrâncias e da indústria química em geral.

O interesse da comunidade química no assunto pode ser facilmente comprovado pelo grande número de publicações recentes que tratam do tema. Uma consulta no *Scopus* ([www.scopus.com](http://www.scopus.com)) utilizando *organocatalysis* como palavra chave mostra a evolução desse tema nos últimos anos, evidenciando o crescimento significativo a partir de 2008 com mais de 250 publicações

atingindo quase 500 publicações em 2011 (Figura 3). A organocatálise agora é comumente vista como o *terceiro pilar* do “trio de catálise assimétrica” (MIKAMI e LAUTENS, 2007), junto à química organometálica e a biocatálise, possuindo desde seu renascimento em 2000, uma forte ferramenta altamente resistente e útil na síntese assimétrica contemporânea (JENSEN *et al.*, 2011).

Várias substâncias orgânicas vêm sendo empregadas com o objetivo de serem utilizadas como organocatalisadores. Derivados de fósforo, guanidinas, uréias, alcalóides, entre outras, vêm sendo utilizados com sucesso em inúmeras transformações químicas (COELHO e AMARANTE, 2009). Muitas das aminas são produtos naturais quirais abundantes ou podem ser sintetizadas com alguma facilidade. Além disso, e principalmente, fornecem os produtos desejados com excelente grau de estereosseletividade.

**Figura 3.** Número de publicações no período entre 2001-2011. **Fonte:** Scopus (www.scopus.com)



### 1.3-Catálise Nucleofílica

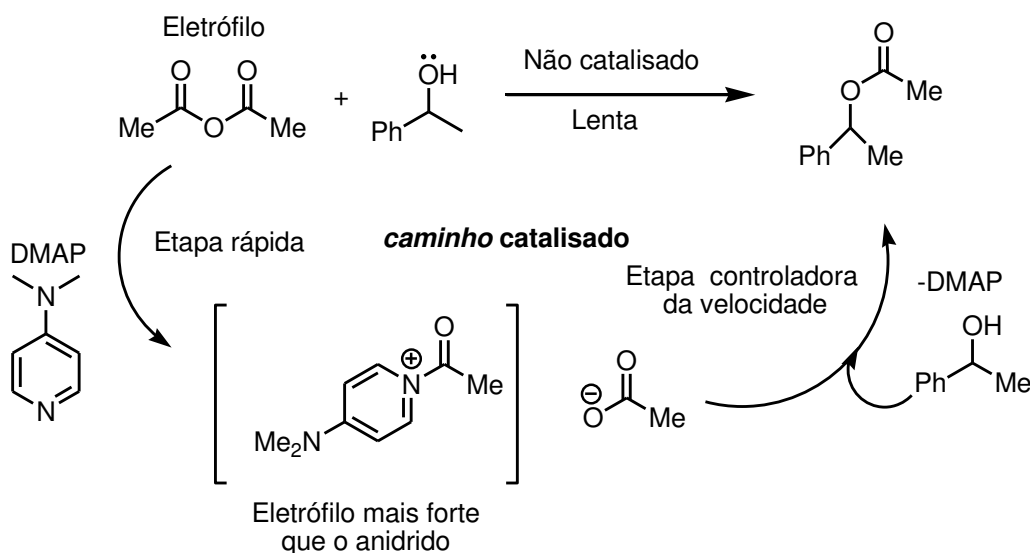
Ácidos e bases de Bronsted, assim com ácidos e bases de Lewis são capazes de catalisarem reações químicas. Entre estas opções, as bases de Lewis, que podem atuar como catalisadores nucleofílicos são as menos relatadas na literatura. Entretanto, várias bases de Lewis (fosfinas terciárias,

aminas terciárias, piridinas e imidazolas) vêm sendo descritas como catalisadores nucleofílicos. Esses compostos aceleram muito as reações, por exemplo, a adição de álcool à cetonas e a acilação de álcool por anidridos (FU, 2000).

Como um exemplo da atuação de um organocatalisador nucleofílico, a acilação de álcool por anidrido, catalisada pela 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP) é talvez o caso mais frequentemente encontrado na catálise nucleofílica. O Esquema mecanístico simplificado pelo qual o DMAP catalisa a reação está representado pelo Esquema 1, que é uma ilustração geral de como nucleófilos podem catalisar transformações químicas, aumentando a eletrofilicidade do anidrido, pela formação do cátion, diminuindo a energia de ativação da etapa controladora da velocidade. Na presença de DMAP, a acilação ocorre em várias ordens de magnitude mais rápido do que em sua ausência (BERRY *et al.*, 2001).

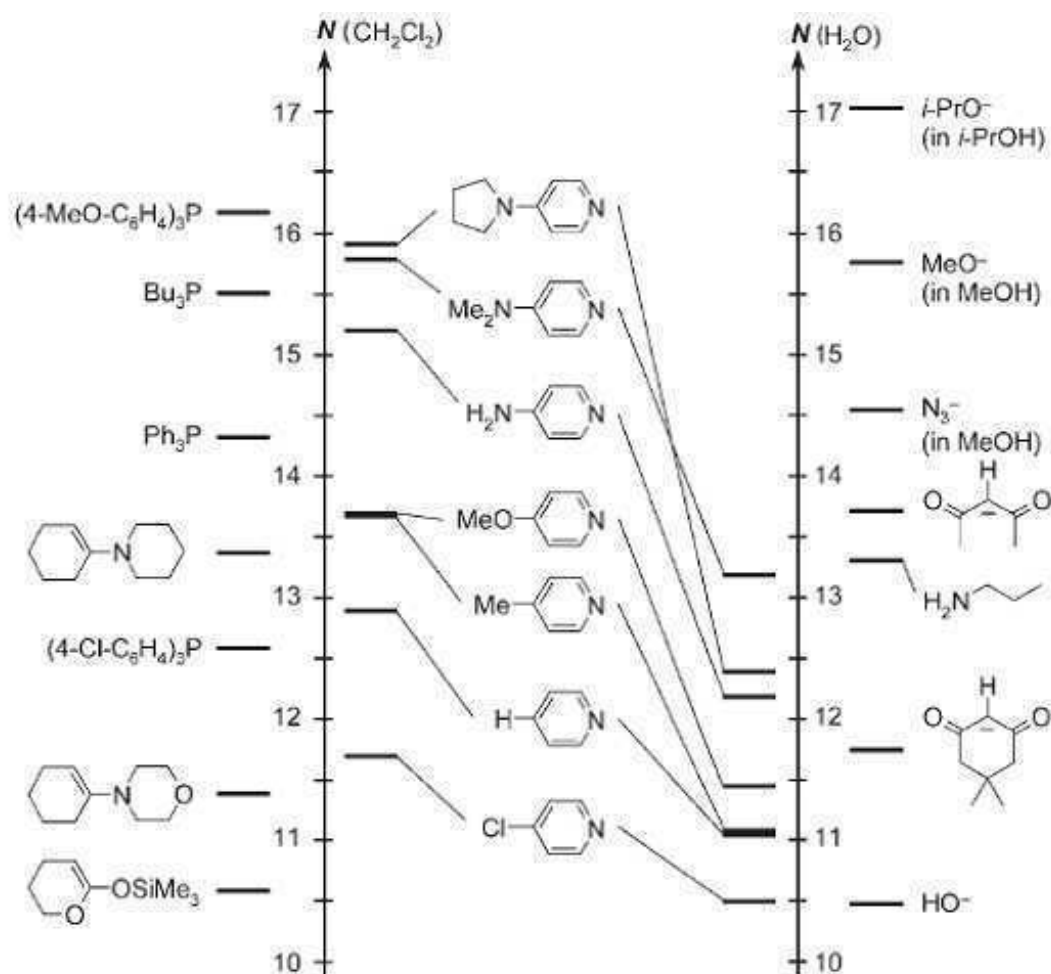
**Esquema 1.** Esquema mecanístico simplificado para acilação de álcool catalisado por DMAP.

**Fonte:** Esquema adaptado de (BERRY *et al.*, 2001).



Recentemente, Brotzel e colaboradores (2007) compararam as nucleofilidades absolutas ( $M$ ) de piridinas substituídas com outros nucleófilos, mostrado na Figura 4.

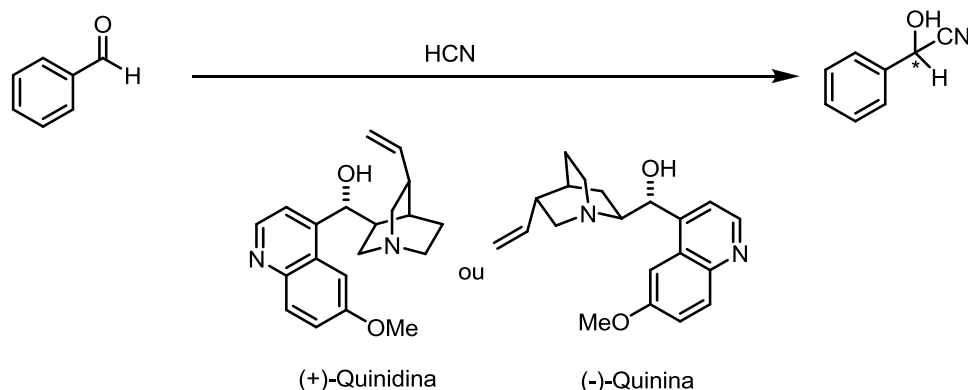
**Figura 4.** Comparação das nucleofilidades das piridinas com outros nucleófilos. **Fonte:** Figura adaptada de Brotzel e colaboradores (2007).



#### 1.4- Organocatálise Assimétrica

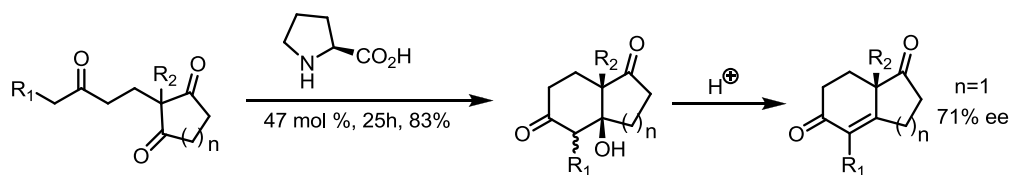
A primeira reação orgânica assimétrica organocatalisada foi descrita por Fiske e Bredig (1912), onde foi observado que os alcalóides quinidina e quinina eram capazes de proporcionar uma pequena indução assimétrica na reação entre HCN e Benzaldeído (Esquema 2).

**Esquema 2.** Primeira reação orgânica assimétrica organocatalisada por alcalóides. **Fonte:** Esquema adaptado de List *et al.*( 2000)



Os primeiros relatos de uma transformação enantiosseletiva baseada nesse conceito foram descritos nos anos 70, em trabalhos independentes, por HAJOS e PARRISH (1974) e por EDER *et al.*(1971). Esses autores descreveram uma reação de anelação de Robinson assimétrica da cetona catalisada pela (S)-prolina levando à correspondente enona (Esquema 3). Apesar resultados satisfatórios obtidos, tanto em rendimento quanto em excesso enantiomérico, essa transformação ficou esquecida na literatura por 30 anos.

**Esquema 3.** Reação Aldol organocatalisada com amina quiral. **Fonte:** Esquema adaptado de LOHRAY (2001).

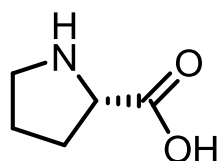


Esse esquecimento talvez seja devido ao grande interesse despertado, no início dos anos 80, pelas reações catalisadas por metais (LOHRAY, 2001).

Essa estratégia foi revisitada por Barbas III e List (2000) que, baseados em estudos realizados na década de 90 sobre a atuação de aldolases e anticorpos na biossíntese de carboidratos, relataram os primeiros exemplos de produtos de adição aldólica provenientes de uma reação intermolecular catalisada pela S-prolina (Figura 5) (LIST *et al.*, 2000). Esta molécula natural

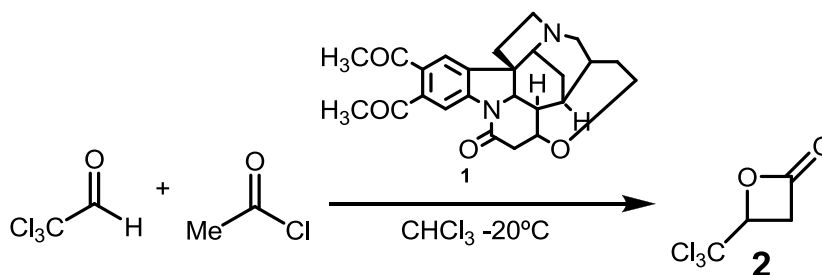
vem sendo também utilizada como co-catalisador em diversas reações assimétricas (TANG *et al.* 2008). A partir deste marco, vários grupos de pesquisa se dedicaram com atenção sobre essa estratégia de catálise e nos últimos anos novos organocatalisadores, que atuam de diversas maneiras, em diferentes reações, vêm sendo desenvolvidos (HOUK e LIST, 2004).

**Figura 5.** Estrutura da S-prolina



A Brucina (**1**) foi utilizada como catalisador para a adição de acetilceteno (*formado in situ*) para tricloroacetaldeído (ORR e CALLER, 2003) para formar a  $\beta$ -lactona (**2**) (Esquema 4). Embora tendo sido relatado que **2** apresenta a rotação óptica de  $[\alpha]_D = -7,5$ , curiosamente não foi divulgado neste artigo o excesso enantiomérico desta reação.

**Esquema 4.** Adição de um ceteno em um tricloroacetaldeído utilizando brucina como catalisador. **Fonte:** Esquema adaptado de Orr e Caller(2003)



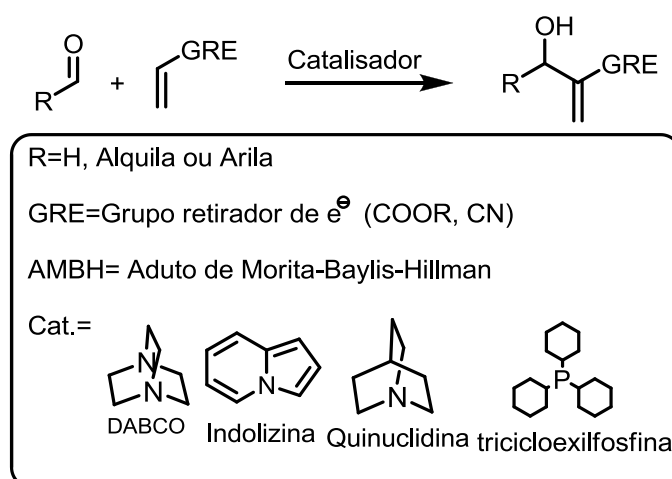
### 1.5-Reação de Morita-Baylis-Hilman (RMBH)

A reação de Baylis-Hillman, conhecida desde 1972 (BAYLIS e HILLMAN, 1972) quando o químico britânico Anthony B. Baylis e o químico alemão Melville E. D. Hillman, relataram que pode ser definida como uma reação que



resulta na formação de uma ligação carbono-carbono entre carbonos eletrofílicos  $sp^2$  (geralmente um aldeído) e a posição  $\alpha$  de uma olefina ou de alcenos ativados, tais como ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados, amidas, nitrilas e cetonas, contendo um grupo retirador de elétrons (GRE). Esta reação é catalisada por várias aminas terciárias, sendo o DABCO o catalisador mais usual para esta transformação. (Esquema 5). A reação também é conhecida como Morita-Baylis-Hillman (MBH), pois houve em 1968, previamente ao trabalho de Baylis-Hillman, a contribuição do químico japonês Ken-ichi Morita quando utilizou a tricicloexilfosfina como catalisador (Esquema 4) ao invés de aminas terciárias. (MORITA *et. al.*, 1968)

**Esquema 5.** Procedimento geral da RMBH



A RMBH vem recebendo destaque por parte dos químicos orgânicos basicamente por apresentar características fundamentais para a eficiência de um método sintético: podendo ser regio, quimio e estereosseletiva; é econômica, requer condições brandas e providencia moléculas multifuncionalizadas que, através de sucessivas interconversões de grupos funcionais, podem permitir o acesso a importantes intermediários sintéticos de produtos naturais ou não naturais. A potencialidade da reação é alta, particularmente no que se refere ao controle estereoquímico (BASAVAIAH *et al.*,2010). Cabe destacar que a formação do aduto leva à obtenção de pelo menos um centro estereogênico.

O uso de micro-ondas (LIMA-JUNIOR e VASCONCELLOS, 2012) também vem sendo cada vez mais utilizados nas reações de MBH, reduzindo consideravelmente o tempo de reação. A natureza do solvente, quando há necessidade de usá-lo, também afeta a velocidade.

### 1.5.1 Características Experimentais

A reação de Morita-Baylis-Hillman é experimentalmente mais simples do que a maioria das reações análogas de formação de ligação C-C, e apresenta características sintéticas atrativas como:

- ✓ Na maioria dos casos, não há necessidade de solventes. Quando são necessários, os mais usados são: alcoóis, diclorometano, éteres, como o tetraidrofurano, acetonitrila, DMF entre outros, sem necessidade de tratamento prévio, ou secagem dos solventes. A água também é utilizada como co-solvente ou quando o aldeído é solúvel;
- ✓ Temperatura: a maioria das reações ocorre à temperatura ambiente, ou em aquecimento convencional. Entretanto, por questões entrópicas o uso de reações à 0°C acelera muitas reações, quando comparado com a temperatura ambiente. Reações sob irradiação de micro-ondas entre outras técnicas de ativação, são frequentes;
- ✓ Atmosfera: também não há necessidade de atmosfera inerte, sendo raramente recomendado a troca de atmosfera para nitrogênio quando o aldeído é muito sensível ao oxigênio atmosférico, podendo ser oxidado a ácido carboxílico;
- ✓ Escala: as condições reacionais simples, facilitam as adaptações para escala de multi-gramas e industriais;

- ✓ Catalisador: Em alguns casos pode-se utilizar em proporção 10-30%mol. Porém também é utilizado como promotor em quantidades equimolares e, neste caso, com possibilidade de ser reciclado;
- ✓ Rendimentos químicos: atualmente já se obtém excelentes rendimentos utilizando diversas metodologias. Na maioria dos casos o aldeído pode ser recuperado quase quantitativamente sendo este, onde os rendimentos não são tão bons, reciclado. Os adutos costumam ser estáveis frente às técnicas rotineiras de purificação, como por exemplo, coluna cromatográfica à pressão normal ou reduzida (LIMA-JUNIOR e VASCONCELLOS, 2012);
- ✓ Líquidos iônicos: Tem sido utilizado para acelerar as RMBH na sua versão racêmica (ROSA *et al*, 2001) e também na versão assimétrica, além de possuir participação na melhoria das enantiosseletividades (PÉGOT *et al*, 2004).

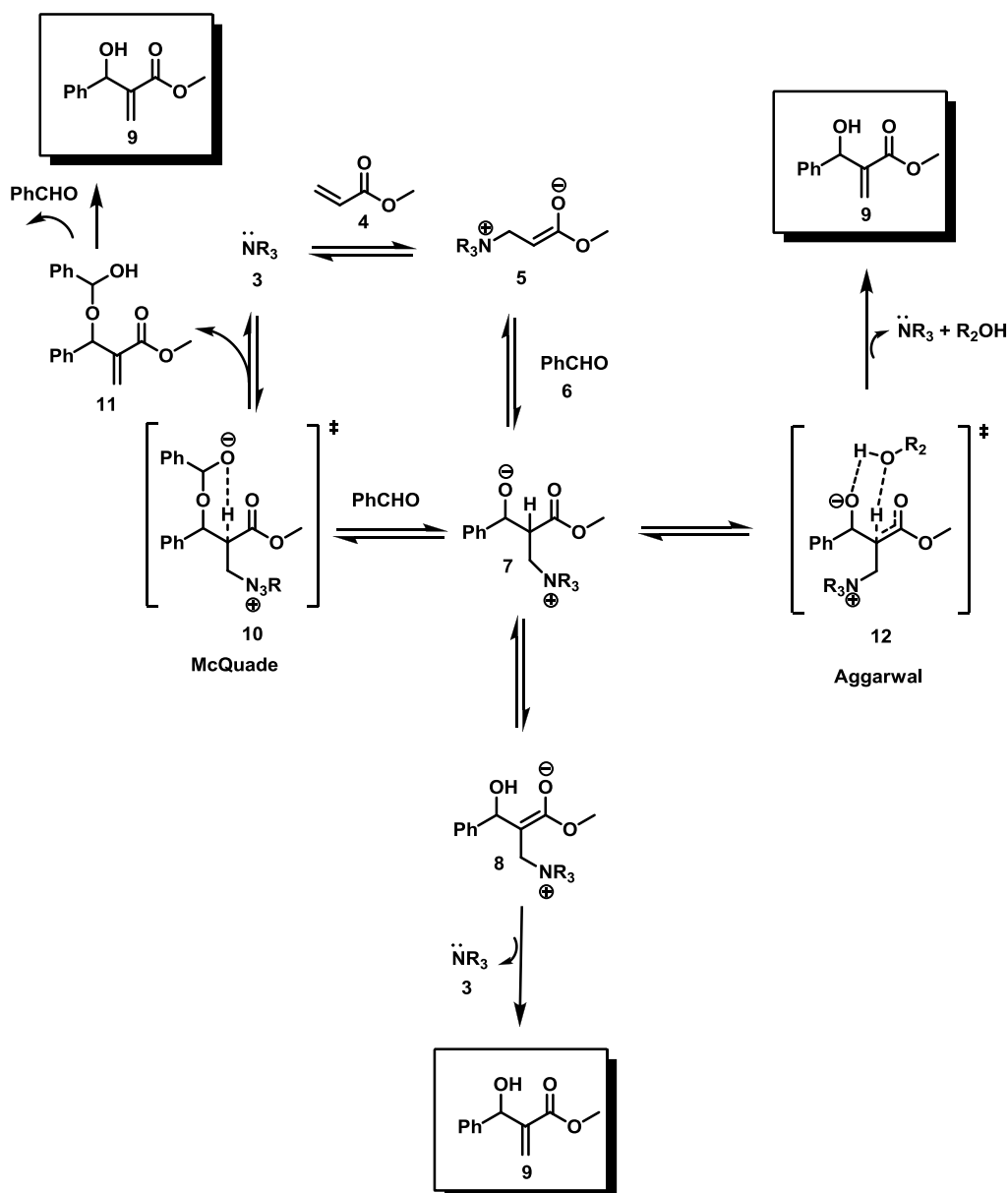
### 1.5.2- Aspectos Mecanísticos

O primeiro mecanismo proposto para a RMBH foi publicado por Hoffman e Rabe (1983) seguido sete anos depois por Hill E Isaacs (1990). Nestas propostas o primeiro passo é a adição de Michael do catalisador (amina terciária **3**) ao alceno ativado **4**, gerando um enolato zwitterionico **5**. A próxima etapa consiste na adição aldólica do aldeído **6** ao intermediário **5**, gerando um novo intermediário **7**, que inicialmente foi proposto como a etapa lenta da reação. O passo subsequente envolve um prototropismo intramolecular de **7** a **8**, que gera o AMBH final **9** após a saída do catalisador que retorna para o ciclo catalítico(Esquema 5).

Em 2005, o mecanismo de McQuade (Price *et. al.*, 2005) e o mecanismo de Aggarwal (Robiette *et. al.*, 2007), pesquisadores independentes, investigaram a RMBH através de estudos cinéticos e teóricos. Diferentemente dos estudos anteriores, estes propuseram a transferência de hidrogênio (Esquema 6) como a etapa controladora da velocidade. De acordo com Price

*et. al.* (2005), para a RMBH segue à cinética de segunda ordem em relação ao aldeído e a transferência de hidrogênio intramolecular é proposta como etapa lenta que passa por estado de transição de seis membros **10**, gerando o intermediário **11**, que subsequentemente se torna o AMBH **9**. Diferentemente Robiette *et. al.*(2007), propuseram que, na presença de uma fonte de hidrogênios, existe um estado de transição **12**, na etapa lenta da reação onde o solvente serve de carreador para a transferência do hidrogênio do carbono para o oxigênio.

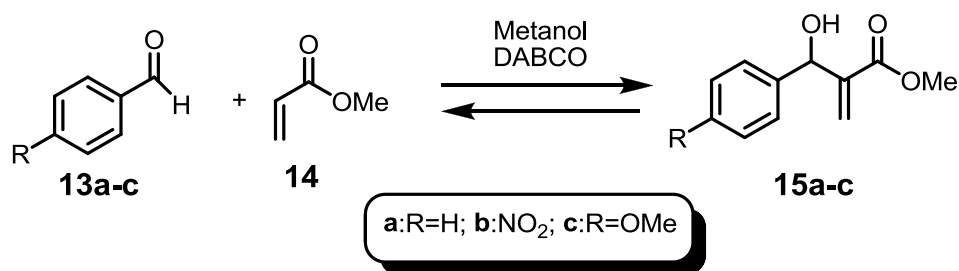
**Esquema 6.** Mecanismos propostos para a reação de Morita-Baylis-Hilman. **Fonte:** Esquema adaptado de Lima-Junior (2012)



Amarante *et. al.* (2009) interceptaram e caracterizaram alguns dos novos intermediários propostos por McQuade *et al.* e por Aggarwal *et al* usando a espectrometria de massas com ionização *electrospray* (ESI-MS), propondo a natureza dualista do mecanismo de RMBH.

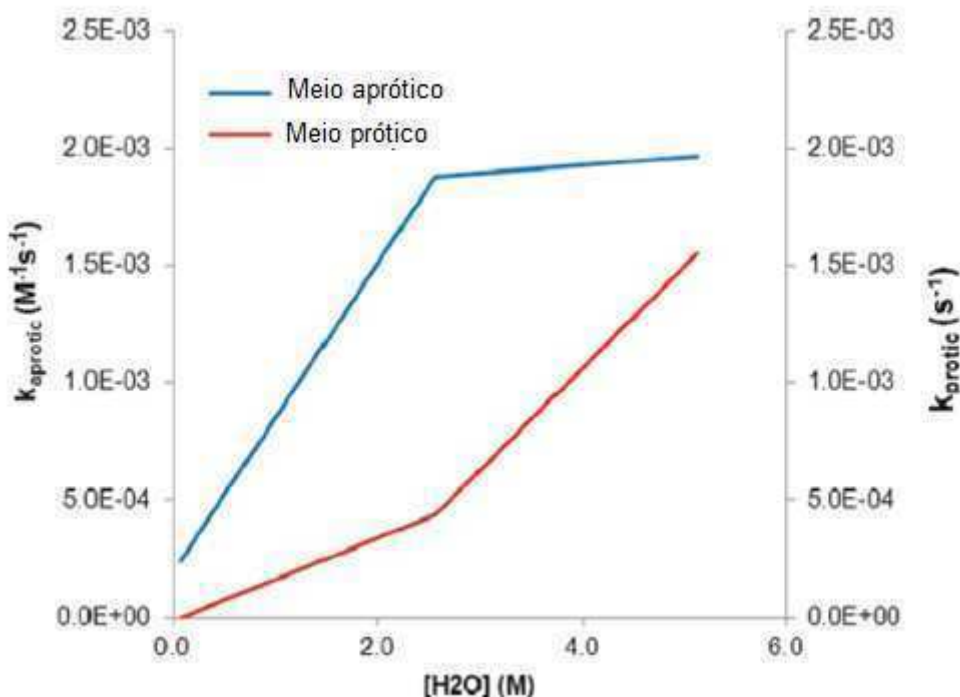
Mais recentemente Cantillo e Kappe (2010), realizaram uma investigação detalhada sobre a termodinâmica da RMBH, a fim de compreender a possibilidade e ocorrência de equilíbrio de reação. Através da análise computacional por *ab initio* utilizando o método MP2, variando a temperatura e fazendo constantes avaliações da constante de equilíbrio, (observando a entalpia e a entropia da reação), eles notaram que a reação sofria mudanças, de exergônica para endergônica, quando aquecida a temperaturas acima de 57°C, (no caso do sistema benzaldeído (**13a**) / acrilato de metila (**14**)) indicando sua reversibilidade (Esquema 7). Para o 4-nitrobenzaldeído (**13b**), a temperatura calculada para esta inversão de equilíbrio é mais elevada, 107°C, devido a exotermia maior da reação, onde isto representa a possibilidade de aprimoramento da reação para esse substrato.

**Esquema 7.** RMBH catalisada por DABCO. **Fonte:** Esquema adaptado de Cantillo e Kappe (2010)



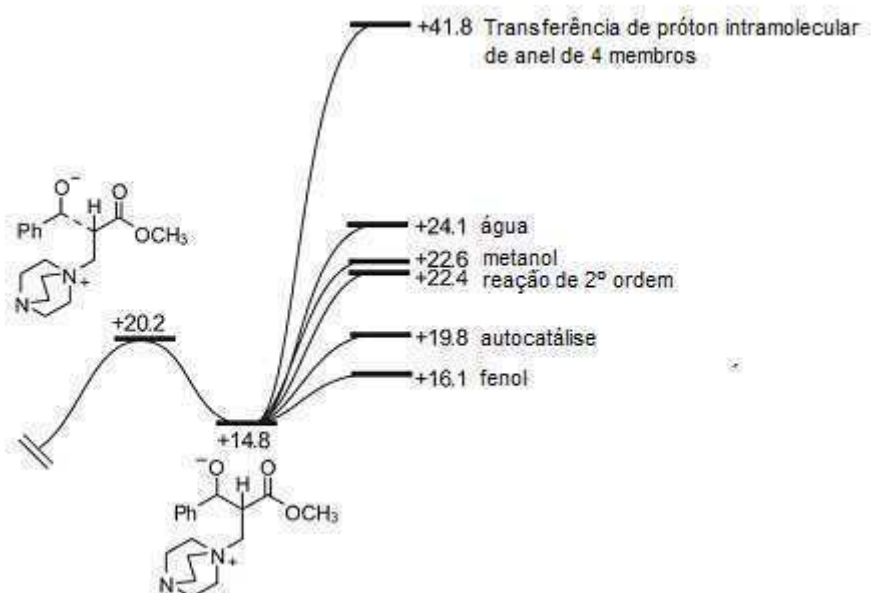
Cantillo e Kappe (2010) também realizaram uma completa análise computacional, empregando o método da densidade do funcional (M06-2X), para tentar resolver a controvérsia entre as primeiras propostas de Hill e Isaacs com as posteriores de Aggarwal (Robiette *et. al.* 2007) e McQuade (Price *et. al.*, 2005), sobre a etapa lenta da RMBH ser ou a etapa de transferência do hidrogênio ou a etapa da adição aldólica.

**Figura 6.** Constantes de velocidade para as vias apróticas e próticas quando se aumenta a quantidade de água. **Fonte:** Figura adaptada de Cantillo e Kappe (2010)



O caminho completo da reação, incluindo as diferentes propostas para a etapa de migração de hidrogênio foi calculado. Os valores energéticos obtidos, juntamente com uma reinterpretação dos dados cinéticos disponíveis, permitiram chegar à conclusão que as propostas mecanísticas competem entre si, de fato, demonstradas pelas barreiras de energias calculadas para a etapa da transferência do hidrogênio ser de 22,4, 22,6 e 24,1 kcal mol<sup>-1</sup> para as reações em meio aprótico, ou em metanol e água, respectivamente (Figura 7). Com estes resultados, fica evidenciado que os mecanismos entre meio aprótico e em presença de metanol competem entre si de forma mais acirrada, e aparentemente a reação em meio aprótico de segunda ordem para o aldeído é mais rápida que em água e tendo assim prioridade, como previsto pelos cálculos mesmo após a adição de água, porém em baixas concentrações. No entanto, tendo em conta que a diferença não é elevada ( $\Delta G = 1,7$  kcal mol<sup>-1</sup>), tal como o avanço da reação, o mecanismo prótico se tornará mais importante na medida em que a concentração de água aumenta, tornando-se prioritária e a reação não será mais de segunda ordem para o aldeído (Figura 6) (CANTILLO e KAPPE, 2010).

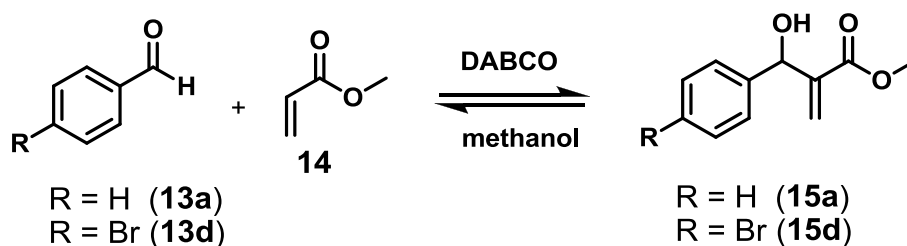
**Figura 7.** Gráfico de energia calculada da migração de hidrogênio. **Fonte:** Figura adaptada de Cantillo e Kappe (2010)



Observando a Figura 7, fica evidente que, dependendo das condições reacionais (aditivos e solventes) pode ocorrer mudança da etapa lenta. Dependendo da quantidade de espécies próticas e do progresso da reação, ambas as vias podem estar em funcionamento. Além disso, outras características experimentais da reação de MBH foram calculadas (Figura 7), tal como a importância da aceleração da reação na presença de fenóis, mostrando uma diminuição significativa na barreira de energia calculada, 16,1 kcal mol<sup>-1</sup> (diferença aproximadamente de 6 kcal mol<sup>-1</sup> para meio aprótico e metanol, e 8 kcal mol<sup>-1</sup> para água) conduzindo a modificação da etapa lenta da reação para adição aldólica sobre o aldeído (CANTILLO e KAPPE, 2010).

Recentemente, Lima-junior e Vasconcellos (2012) comprovaram experimentalmente a reversibilidade para a reação entre *p*-bromobenzaldeído e acrilato de metila **14**. No estudo, **15d** pode ser preparado com um rendimento muito elevado a 0 °C. Observou-se que quando puro **15d** reage sob irradiação de micro-ondas a 120 °C durante 10 minutos, obtendo-se **14** e *p*-bromobenzaldeído (**13b**). Curiosamente, o produto **15d** não foi formado quando a mistura da reação foi deixada sob irradiação de microondas a 80 °C, confirmando que esta reação pode ser endergônica a temperaturas mais elevadas (Esquema 8).

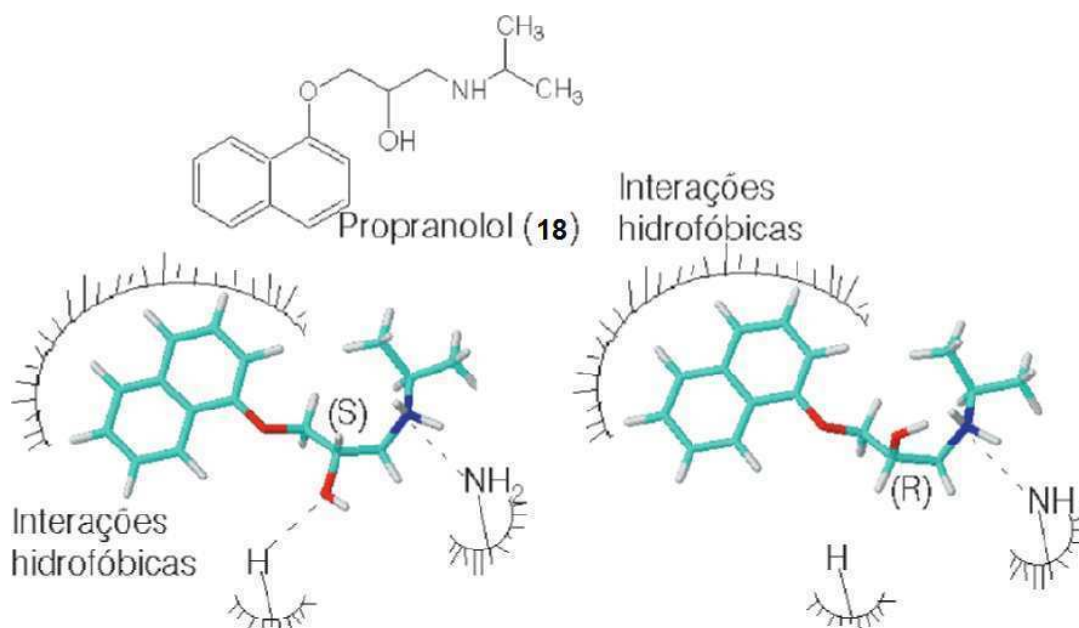
**Esquema 8.** RMBH em micro-ondas. **Fonte:** Esquema adaptado de Lima-junior e Vasconcellos (2012)



### 1.5.3- Organocatálise assimétrica na RMBH

A importância da síntese assimétrica é provavelmente melhor apreciada no contexto das interações de fármaco-receptor, porque os alvos biológicos são quirais. Como exemplo, a Figura 8 mostra uma representação da interação diferenciada entre os enantiômeros do propranolol (**18**) com um receptor quiral.

**Figura 8.** Reconhecimento seletivo do receptor ao fármaco. **Fonte:** Figura adaptada de Barreiro e Fraga (2008).

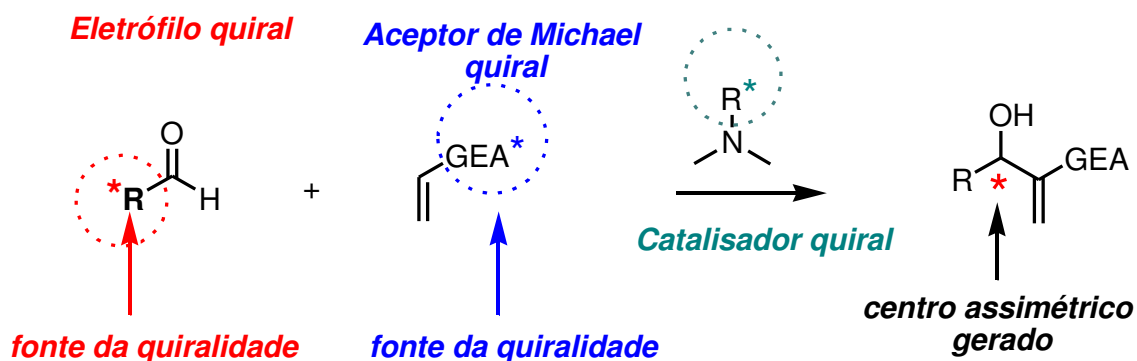


Assim, existe um enorme esforço para conseguir métodos cada vez mais eficientes para a preparação de compostos quirais em forma pura ou altamente enriquecida em um dos enantiômeros. Uma vez que a reação de Morita-Baylis-Hilman se resulta na criação de um novo centro assimétrico, existe a possibilidade de ocorrência de indução assimétrica. Existem relativamente



poucos métodos para se obter controle estereoquímico absoluto. Os três principais métodos para a RMBH assimétricas: através do acceptor de Michael quiral ou eletrófilo quiral ou do catalisador quiral (Esquema 9). (KRISHNA *et al.*, 2004).

**Esquema 9.** Métodos para obtenção de novos produtos assimétricos dos AMBH.



### 1.5.3.1- RMBH assimétrica utilizando Aceptor de Michael Quiral

Os auxiliares quirais têm provado ser um método altamente eficaz para introduzir estereoquímica em uma molécula (KRISHNA e SHARMA, 2006). O maior grau de sucesso na RMBH assimétrica tem sido alcançado utilizando acrilatos quirais como aceptores de Michael. Brown *et al.* (1986) utilizou pela primeira vez o acrilato L-mentila e acetaldeído usando DABCO como catalisador, mas o excesso diastereoisomérico obtido foi de apenas 16%. No entanto, Gilbert *et al.* (1991) utilizou eficazmente o mesmo acrilato de L-mentila e benzaldeído, sob uma pressão de 7,5 atm obtendo um único diastereoisomérico em 100% de excesso diastereoisomérico (*e.d.*) e, paralelamente a mesma reação sob pressão atmosférica fornece o aduto com 22% *e.d.* (Figura 9).

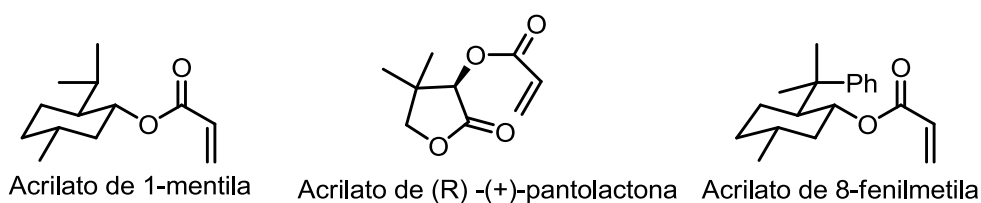
O uso de acrilatos derivados de (R) –(+)-pantolactona com uma variedade de aldeídos foram estudados por Drewes *et al.* (1990). Exceto para o cloro-benzaldeído e benzaldeído, que formaram adutos convencionais com rendimento químico de 2% e 48% respectivamente, todos os outros aldeídos

deram os correspondentes 2,6-dialquil-5-metileno-1,3-dioxan-4-onas com 78%-87% de excesso diastereoisomérico (Figura 9).

Do mesmo modo, o acrilato de 8-fenilmetila tem sido eficazmente empregado como um aceptor quiral de Michael na RMBH com aldeídos catalisados por DABCO à pressão atmosférica para dar os correspondentes adutos obtendo até 70% de excessos diastereoméricos (DREWES *et. al.*,1993) (Figura 9).

**Figura 9.** Utilização de aceptores de Michael quirais como fonte de quiralidade para a RMBH.

**Fonte:** Figura adaptada de Brown *et al.* (1986), Drewes *et al.* (1990) e Drewes *et al.* (1993)



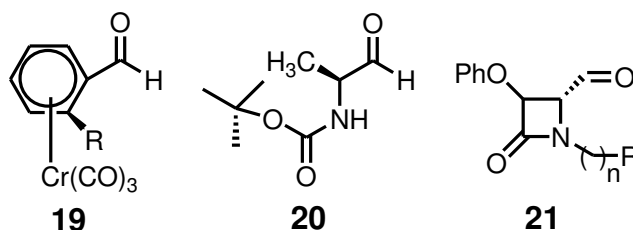
### 1.5.3.2- RMBH assimétrica utilizando eletrófilos quirais

A utilização de um eletrófilo quiral para a RMBH assimétrica tem sido pouco explorada na literatura. Kundig *et al.* (1994) mostraram que o complexo benzaldeído  $\text{Cr}(\text{CO})_3$  (**19**) e utilizando acrilato de metila ou acrilonitrila como aceptor de Michael, na presença do DABCO como catalisador obteve adutos com excelentes diastereosseletividades > 98% *e.d.*

A reação entre o (S)-terc-butil 1-oxopropano-2-carbamato (**20**) quiral e acrilato de metila na presença de DABCO foi relatada por Bussolari *et al.*(1998) O produto resultante foi obtido em bom rendimento com diastereosseletividade moderada (50-60%).

Posteriormente, Alcaide e colaboradores (2001) utilizaram de forma eficaz o alcenil-4-oxoazetidina-2-carbaldeído (**21**) opticamente puros como eletrófilos quirais e o metilvinilcetona para obter adutos com seletividade muito elevada e que foram transformados  $\beta$ -lactâmicos altamente funcionalizados fundido em anéis por controle químico tendo adição de radicais e sequências de ciclização.

**Figura 10.** Eletrofilos quirais empregados como fonte de assimetria para a RMBH. **Fonte:** Figura adaptada de Kundig *et al.* (1994), Bussolari *et al.* (1998), Alcaide e colaboradores (2001).

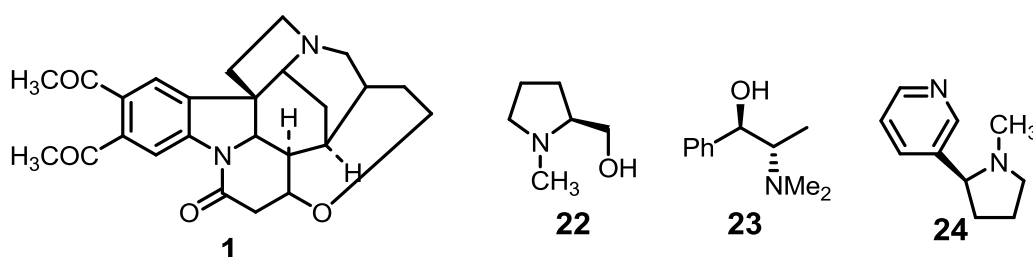


### 1.5.3.3- RMBH assimétrica utilizando catalisadores Quirais

Os catalisadores quirais são comumente denominadas de “enzimas químicas” devido as semelhanças na enantiosseletividade e reatividade características das enzimas. Porém algumas das vantagens do catalisador quiral sobre as enzimas são, em geral a obtenção de elevados rendimentos e generalidade de muitas substâncias, que não são muito comuns em enzimas (KRISHNA e SHARMA, 2006).

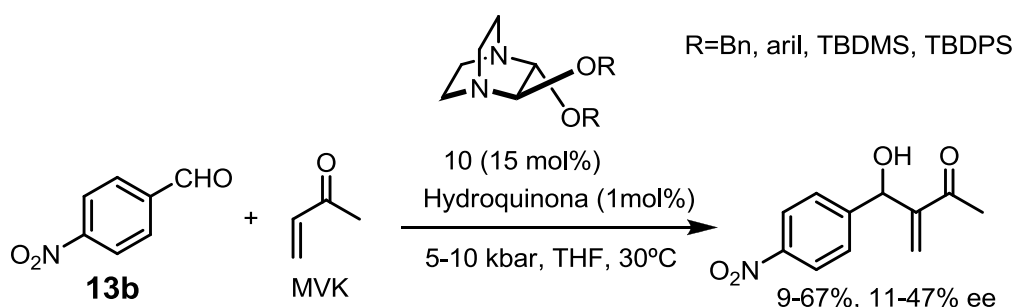
As aminas quirais têm sido extensivamente usadas no campo da síntese assimétrica como ligantes quirais, mas há tempo surgiram como organocatalisadores eficazes para transformações enantiosseletivas. Drewes *et al.* (1990) investigaram diferentes aminas quirais como catalisadores, tais como brucina (**1**) e o (S)-(-)-N-metil prolinol (**22**) para a reação de MBH. No entanto, o nível de indução assimétrica em todos os casos era muito baixo (0-12% ee). Similarmente as outras aminas quirais 1R-2S-N-metillefedrina (**23**) e S-(-)-nicotina (**24**) catalisa a RMBH sob pressão elevada, dando os produtos desejados com e.e. entre 10-17%. (Figura 11)

**Figura 11.** Catalisadores Quirais utilizados na RMBH. **Fonte:** Esquema adaptado de Drewes *et al.* (1990)



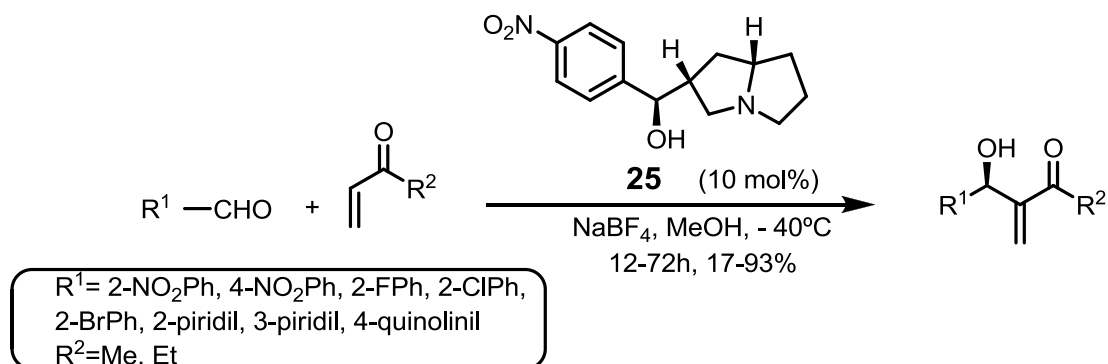
Oishi *et al.*(1995) sintetizaram derivados do DABCO substituídos nas posições 2,3, sendo estas moléculas quirais, apresentando eixo  $C_2$  de simetria e estes foram utilizados como catalisadores para a RMBH. Foi obtido enantiosseletividade moderadas (até 47% ee) para a reação entre o **13b** e MVK, utilizando 15% mol dos catalisadores sob alta pressão (5 kbar) (Esquema 10). No caso da reação utilizando o derivado do DABCO protegido com TBPS, foi observada a inversão da estereoquímica do produto.

**Esquema 10.** Reação de MBH utilizando derivados do DABCO entre 4-nitrobenzaldeído e MVK. **Fonte:** Esquema adaptado de Oishi *et al.*(1995).



Posteriormente Barrett *et al.* (1998) relataram um pirrolizidínico quiral (**25**) para promover a RMBH de um alquil vinil cetona com aldeídos aromáticos deficientes de elétrons para fornecer o aduto correspondente com 21-72% e.e. e rendimentos químico 17-93%. (Esquema 11)

**Esquema 11.** Utilização do pirrolizidínico quiral como catalisador para a RMBH. **Fonte:** Esquema adaptado de Barrett *et al.* (1998).

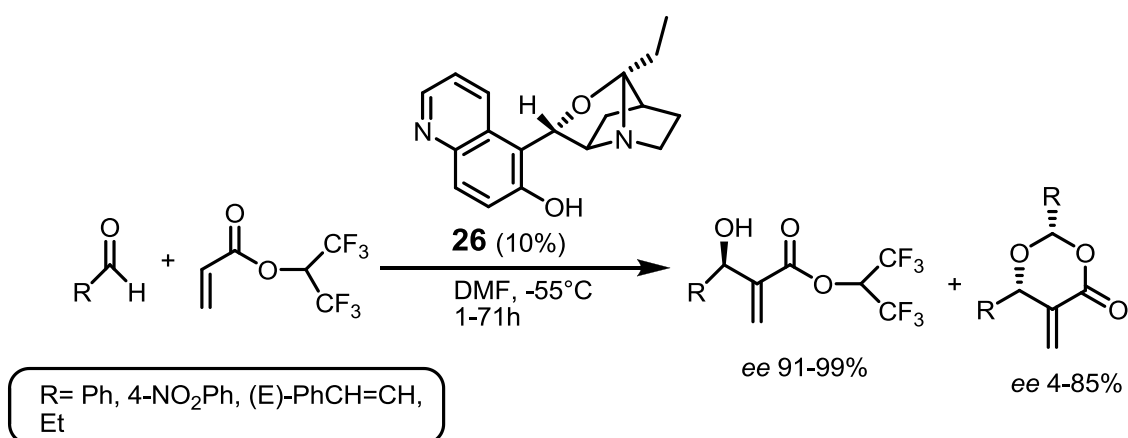


No ano seguinte Iwabuchi e Colaboradores (1999) também estudaram várias aminas terciárias derivadas de alcalóides da cinchona e obtiveram um

dos melhores resultados de organocatálise em RMBH atualmente. A amina quiral (**26**) catalisa a reação de um aldeído e 1,1,1,3,3,3-acrilato de hexafluoroisopropila, a uma temperatura de  $-55^{\circ}\text{C}$ , fornecendo os produtos desejados com rendimentos moderados e enantiosseletividades elevadas (91-99% e.e.) (Esquema 12). No entanto, quando **26** foi empregado para catalisar a reação entre *p*-nitrobenzaldeído (**13b**) e acrilato de metila (**14**) à temperatura ambiente, obteve uma enantiosseletiva baixa (8% e.e.)

**Esquema 12.** Utilização de aminas terciárias derivadas de alcalóides como catalisadores.

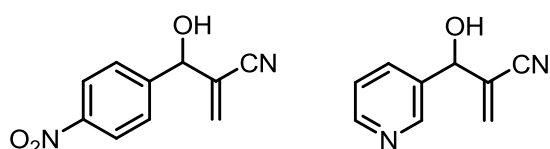
**Fonte:** Esquema adaptado de Iwabuchi e Colaboradores (1999)



### 1.6- Bioatividade de AMBH

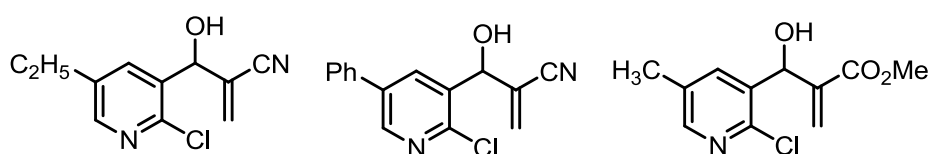
Os primeiros relatos a respeito da atividade biológica dos AMBH foram registrados por Kundu e Colaboradores (1999), que realizaram a bioavaliação de alguns AMBH contra *Plasmodium falciparum*, o principal parasita causador da malária. Dos adutos bioavaliados por Kundu, todos apresentaram atividade antimalarial, sendo os dois adutos mostrados na Figura 12 os mais ativos.

**Figura 12.** Adutos de MBH que apresentam maior atividade contra *Plasmodium falciparum* testados por Kundu. **Fonte:** Figura adaptada de Kundu e Colaboradores (1999).



Narender e Colaboradores (2005) também sintetizaram e testaram alguns adutos de MBH, a partir da reação de acrilonitrila e acrilato de metila com 2-cloronicotinaldeídos, em cepas de *Plasmodium falciparum*. Foram obtidos seis adutos apresentando atividade antimalarial sendo que três deles (Figura 13) apresentaram significativa atividade contra as cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes à cloroquina.

**Figura 13.** Adutos de MBH com atividade antimalárica testados por Narender. **Fonte:** Figura adaptada de Narender e colaboradores (2005)



No ano seguinte Narender e colaboradores (2006) também utilizaram alguns adutos acetilados, derivados dos 2-cloronicotinaldeídos, para a síntese de quinolinas com atividade antimicrobiana. No mesmo ano Vasconcellos *et. al.* (2006), relatou adutos de MBH, a partir da reação entre acrilato de metila e acrilonitrila com aldeídos aromáticos, com atividade moluscicida contra o *Biomphalaria glabrata*, um caramujo de água doce que serve de hospedeiro intermediário causador da esquistossomose. Em paralelo a esses trabalhos, Kohn e colaboradores (2006) investigaram e relataram a atividade antineoplásica de dezoito adutos de MBH. Neste trabalho, foi observado que os adutos aromáticos eram mais bioativos que os alifáticos. A máxima atividade antiproliferativa estava relacionada com a presença de grupos elétrons-retiradores no anel aromático, enquanto que a presença de grupos elétrons-doadores conduziu para uma atividade muito baixa, como indicaram o estudo das relações quantitativas de estrutura-atividade biológica (QSAR).

Posteriormente De Souza *et al.* (2007), pela primeira vez, relataram a atividade biológica leishmanicida *in vitro* de 16 adutos de MBH contra as formas amastigotas e promastigota de *Leishmania amazonensis*. Estes adutos

apresentaram alta atividade leishmanicida e baixa toxicidade em macrófagos quando comparada com a droga de referência Pentostam®.

Dois anos após, Barbosa *et. al* (2009) relataram a forte atividade, *in vitro*, de sete adutos aromáticos de Morita-Baylis-Hillman, contra a forma promastigota de *L.chagasi*, a principal espécie causadora de Leishmaniose Visceral no Brasil.

No ano de 2010, foram realizados dois trabalhos envolvendo eficiência na síntese e avaliação biológica de adutos de MBH (proveniente da reação da acrilonitrila e do acrilato de metila com aldeídos aromáticos). Um dos trabalhos enfoca a atividade dos adutos aromáticos contra o protozoário *Trypanosoma cruzi* (causador da doença de Chagas) (SANDES *et al.*, 2010) e o outro com resultados para a atividade leishmanicida contra *Leishmania amazonensis* e *Leishmania chagasi* da síntese de 16 adutos aromáticos (LIMA-JUNIOR *et al.*, 2010).

Silva *et. al.* (2011) e Barbosa *et. al* (2011) publicaram dois artigos em que duas séries congênere de novos AMBH foram obtidos com base em bioisosterismo e hibridização molecular respectivamente, duas ferramentas clássicas em química medicinal que são úteis na concepção de novos fármacos.

No ano seguinte De Paiva *et al.* (2012) realizaram um estudo eletroquímico em meio aprótico (DMF + TBAP 0,1 mol L<sup>-1</sup>), utilizando a voltametria cíclica (CV), pulso voltametria pulso diferencial (DPV), e voltametria de onda quadrada (SWV) de 12 AMBH com atividade leishmanicida significativa. No mesmo período, Lima-Junior e Vasconcellos (2012) descreveram o estudo QSAR de 32 AMBH e posteriormente as atividades biológicas dos AMBH foram, pela primeira vez, integralmente revisadas.

### **1.7- Cromatografia Gasosa de Alta Resolução (CGAR) na separação de enantiômeros.**

Separações de enantiômeros utilizando Cromatografia Gasosa (C.G.) podem ser realizadas de forma direta ou indireta (SCHURIG, 2002). A

abordagem indireta envolve a derivatização do composto quiral com um auxiliar quiral. Os diastereoisômeros resultantes são subsequentemente separados em uma fase estacionária aquiral.

Os pré-requisitos mais importantes para uma boa separação e acurácia na medição do excesso diastereoisomérico na coluna são: a proximidade dos grupos funcionais da substância racêmica (analito) ligada covalentemente com a porção quiral do auxiliar, ausência de racemização durante a derivatização, ausência de resolução cinética durante a separação, ausência de separação previa dos diastereoisômeros durante o manuseamento da amostra ou durante a injeção do mesmo, ausência de interferência dos diastereoisoméricos sobre detecção, assim como a pureza enantiomérica quantitativa do auxiliar (SCHURIG, 2002).

A abordagem direta utiliza uma fase quiral estacionária não-racêmica (CSP, do inglês *Chiral Stationary Phase*), que formam intermediários diastereoisoméricos transientes entre o analito e fase quiral, em que a interação ocorre rapidamente, através de uma cinética rápida e reversível, por meio de uma interação termodinâmica diferenciada. Exceto por muitos analitos polares, a derivatização não é um pré-requisito, e os CSPs não precisam ser enantiomericamente puros (SCHURIG, 2002).

A utilização de um CSP para C.G. foi ampliada por GIL-AV *et al.*(1966) no Instituto de Ciência Weizmann. No ano seguinte GIL-AV *et al.* (1967) foram pioneiros em utilizar uma coluna empacotada semi-preparativa para a separação de enantiômeros de aminoácidos por CG, e eles utilizaram uma *coluna-off* com dispositivo quiral de detecção para provar que eles tinham de fato enantiômeros separados. De acordo com o banco de dados *ChirBase* (<http://chirbase.u-3mrs.fr/>), uma CSP apropriada está disponível para cada tipo de composto racêmico de uma variedade de diferentes classes de compostos, que variam de apolar para polar. Cerca de 180.000 separações enantioméricas envolvendo 70.000 compostos quirais, foram documentadas, sendo realizados por C.G., HPLC (High-performance liquid chromatography), SFC e SMB, entre outros. (KOPPENHOEFER *et al.*, 1994)

A literatura mostra que a C.G. capilar apresenta maior popularidade na academia européia e da pesquisa em laboratórios das Indústrias (SCHURIG,



2002), considerando-se que este método pode de fato ser a técnica líder nas separações analíticas quirais. As vantagens estabelecidas são: alta eficiência em alta velocidade; sensível a vários formatos de detecção; ferramentas de programação de temperatura; de hifenização para dispositivos de espectrometria e espectroscopia e de operações em várias colunas. No entanto, a utilização universal é restrita pelas exigências de volatilidade, estabilidade térmica, a integridade estereoquímica e habilidade de boa resolução do *sítio* quiral mesmo em temperaturas elevadas. A menos que os enantiômeros sejam investigados em matrizes complexas, a análise quiral representa por si só, um sistema binário de separação, e colunas capilares menores pode ser empregado com temperaturas de eluição reduzidas, ampliando o seu alcance também para compostos menos voláteis (SCHURIG, 2002).

A principal aplicação de separações quirais usando C.G. é com a determinação exata das composições enantioméricas. Observando a Figura 14, representamos a interação seletiva de dois enantiômeros (representados como formas geométricas especulares cinzas) com dois sítios das CSP (representados pelos receptores geométricos iguais e brancos). Fica claro que a interação entre uma das formas geométricas enantiomérica cinza interage mais favoravelmente (complementarmente) com o sítio receptor da direita, que a outra forma enantiomérica cinza (não complementar, forma da esquerda) conduzindo a maior retenção do par complementar, sendo este o que sai posteriormente na eluição (T1), e o não complementar sendo eluído mais rapidamente (T2). Definimos de excesso enantiomérico a diferença entre a quantidade do enantiômero prioritário na mistura com o enantiômero minoritário;

$$ee = \text{En.Maj} (T_1) - \% \text{En.Min} (T_2).$$

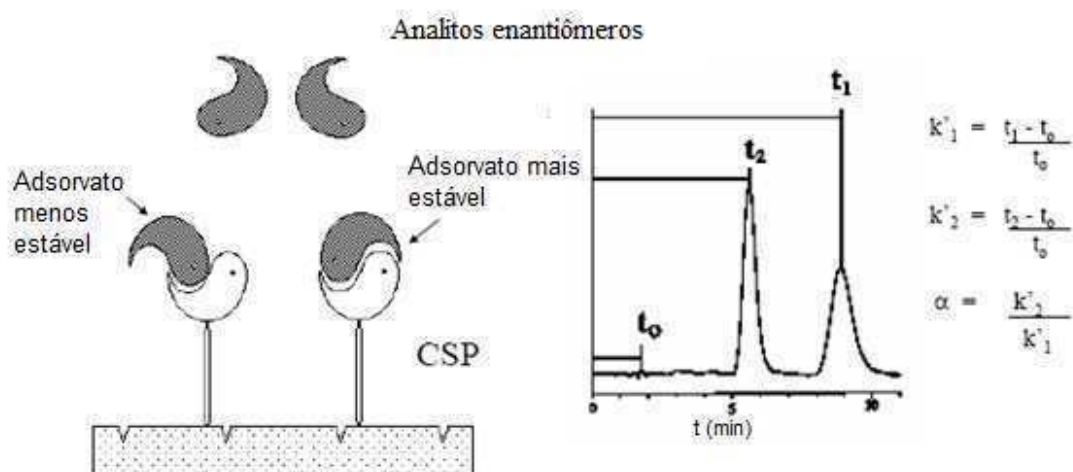
Um outro método mais frequentemente utilizado para determinação do excesso enantiomérico, na cromatografia gasosa é a razão entre a diferença dos percentuais de áreas dos picos de cada enantiômero e a soma dessas mesmas áreas:

$$ee = (A_M)\% - (A_m)\% / (A_M)\% + (A_m)\%$$

onde  $A_M$  = (área maior) e  $A_m$  = (área menor)

Como aplicação, temos produtos químicos na investigação da composição quiral, metabólitos, medicamentos, pesticidas, fungicidas, herbicidas, feromônios, sabores, fragrâncias, drogas quirais em geral (SCHURIG, 2002).

**Figura 14.** Separação enantiosseletiva sobre fases estacionárias quirais (CSPs)



## 2.OBJETIVOS

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

Sintetizar e estudar a atividade catalítica de uma nova amina terciária quiral, na reação de Morita-Baylis-Hilman, bem como quantificar o excesso enantiomérico por cromatografia gasosa com fase quiral.

### 2.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar o (S)-2-hidroxiopropanoato de 2-N,N-dimetilaminoetila a partir do ácido S-láctico e o 2-N,N-dimetilaminoetan-1-ol;
- Investigar a atividade catalítica do (S)-2-hidroxiopropanoato de 2-N,N-dimetilaminoetila como um novo organocatalisador, verificando a influência de solventes, temperatura e aditivos, na velocidade reacional;
- Investigar a atividade organocatalítica do (S)-2-hidroxiopropanoato de 2-N,N-dimetilaminoetila para a reação de MBH entre o *p*-nitrobenzaldeído e a acrilonitrila;
- Investigar o influencia do líquido iônico 1-butil-3-metilimidazólio hexafluorofosfato ([bmim][PF<sub>6</sub>]) na velocidade e na enantiosseletividade reacional;
- Desenvolver um novo método de separação de enantiômeros para o composto racêmico antiparasitário 2-[Hidroxi(4-nitrofenil)metil] acrilonitrila *via* cromatografia gasosa com colunas capilares de alta resolução empacotadas por fases quirais;
- Estudar a influência deste novo catalisador em diferentes condições experimentais na enantiosseletividade das reações de MBH, quantificando os *e.e* obtidos.

## 3. ESTRATÉGIAS

### 3. ESTRATÉGIAS

As bases de Lewis, historicamente as menos apreciadas na literatura entre os ácidos e bases de Brønsted e ácido de Lewis, podem atuar como catalisadores nucleofílicos como vêm sendo descritos recentemente, possuindo grande diversidade como fosfinas terciárias, aminas terciárias, piridinas, entre outras, e algumas delas são conhecidas por catalisarem as RMBH, à exemplos do DABCO, DMAP, Indolizina, quinuclidina, entre vários outros (FU, 2000).

Aliando aos interesses da organocatálise, principalmente por possuir vantagens como a baixa toxicidade dos produtos químicos empregados, a baixa sensibilidade dos catalisadores à presença de oxigênio atmosférico (LIST *et al.*, 2006), a simplicidade operacional e o baixo custo da maioria dos catalisadores de origem natural ou sintética (HOUK *et al.*, 2004), além de não apresentarem contaminação por metal em seus produtos o que se torna altamente atrativo para as indústrias químicas em geral, despertou-se o interesse em desenvolver organocatalisadores nucleofílicos para a RMBH, sendo este tipo de reação uma das principais desenvolvidas no laboratório.

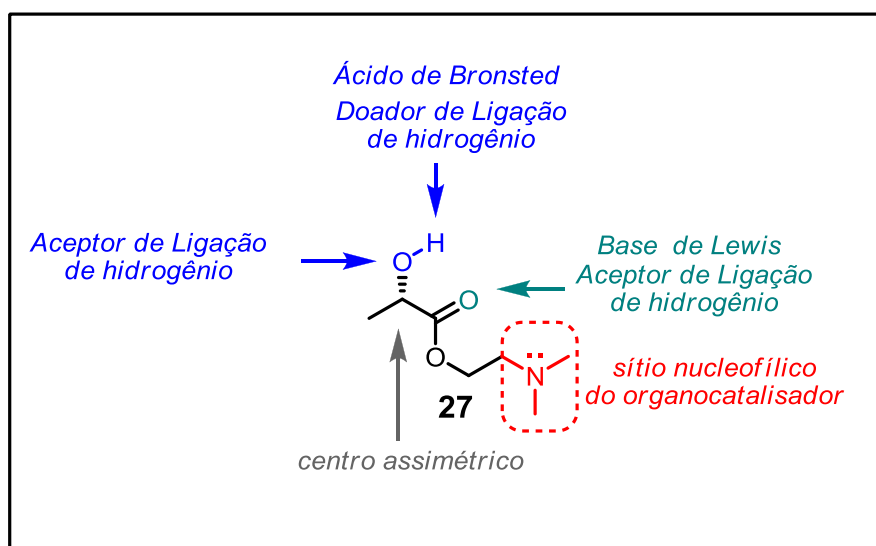
Como proposto de Cantillo e Kappe (2010) a transferência de hidrogênio intramolecular é a etapa lenta da reação quando se utiliza solventes apróticos ou próticos como carreador dessa transferência. Diferentemente, com adição de fenóis como aditivos, a etapa lenta passa a ser a adição aldólica como mostrado na Figura 7 (página 38). Baseado na atual proposta mecanística da reação de Morita-Baylis-Hilman, o mecanismo de Cantillo e Kappe (2010), este trabalho foi projetado para investigar as diferentes velocidades reacionais em condições onde há a transferência de hidrogênio em meio aprótico e também em presença de fenóis como aditivos, verificando a possível mudança da etapa lenta do mecanismo de MBH, que possa resultar em indução assimétrica.

Como apresentado na Figura 7 (página 38), pode ser constatado que quando se utiliza o fenol ou possivelmente outros compostos contendo hidrogênios com acidez similares como carreadores de Hidrogênios, ocorre um decréscimo de energia da etapa de transferência de hidrogênio de tal forma, que a etapa lenta passa ser a adição aldólica, etapa em que estará formando o

centro assimétrico, mostrado no mecanismo do Esquema 5 (página 35), e passar-se-ia ter possibilidade de controle da enantiosseletividade.

Com isso torna-se interessante a obtenção desse novo organocatalisador multifuncional **27**, partindo das matérias-primas de baixo custo, o ácido (S)-Láctico (**28**), sendo este a fonte de quiralidade do organocatalisador, e da 2-N,N-dimetilaminoetan-1-ol (**29**), sendo esta, que além das demais vantagens anteriormente descritas, destaca-se devido aos catalisadores atuais relatados na literatura apresentam alto custo. Logo, a primeira parte deste trabalho está projetada com a síntese da molécula **27**. (Figura 15 e Esquema 12)

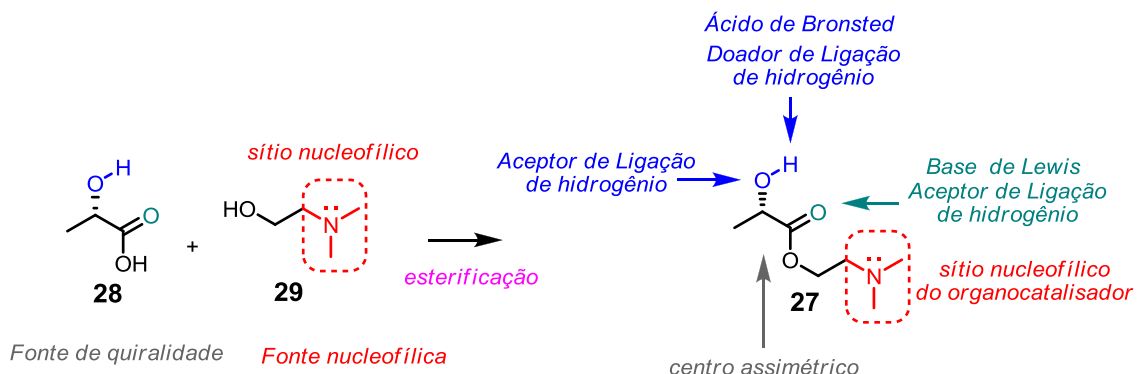
**Figura 15.** Possível organocatalisador multifuncional para a RMBH



Para a RMBH, o grupo doador de hidrogênio próximo ao centro catalítico aumenta a nucleofilicidade e consequentemente a sua reatividade, participando da estabilização durante a etapa de transferência de hidrogênio. O sítio nucleofílico catalítico é responsável pela ativação da reação, dando início ao ciclo mecanístico, já descrito no Esquema 5 (página 35).

Portanto torna-se promissor a síntese e a avaliação catalítica deste novo organocatalisador para a RMBH, dado sua multifuncionalidade oriunda das matérias-primas representada no Esquema 13.

**Esquema 13.** Rota para obtenção do possível organocatalisador multifuncional



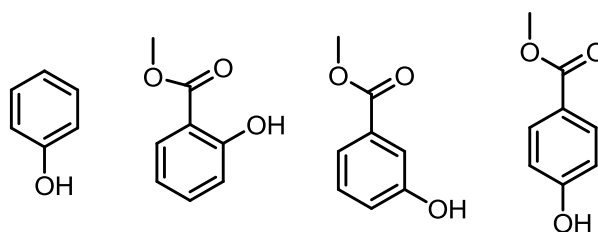
A reação para obtenção de **27** está relatada na literatura (TIANJIANG *et al*, 2008) (SAKAMOTO *et al*, 2007) (GUENTHER *et al*, 1987) (NICHOLAS e JOSEPH, 1976). Entretanto estas publicações são patentes e nós não obtivemos acesso aos seus protocolos. Conforme uma pesquisa realizada através do SciFinder<sup>®</sup> (<https://scifinder.cas.org>), tivemos acesso aos resumos das patentes e sabemos que a utilização de **27** nada tem a ver com estudos catalíticos.

Após a possível síntese desta molécula, iremos submetê-la a uma série de variações experimentais, a princípio em meio aprótico, para avaliarmos questões de catálise e de enantiosseletividade. Contudo, nossa expectativa, seguindo o mecanismo de Cantillo e Kappe (2010), é que possa não ocorrer indução enantiosseletiva, pois acreditamos que o hidrogênio alcoólico presente na molécula não deve ser suficientemente ácido para diminuir a barreira de energia da etapa de transferência do hidrogênio ao ponto de mudar a etapa lenta, conforme mostrado no gráfico de energia (Figura 7, página 38).

Para confrontar com essa expectativa, foi projetado a utilização de aditivos fenólicos (Figura 16) a serem adicionados na reação, objetivando tornar a transferência de hidrogênio uma etapa rápida, resultando em possíveis dados de indução assimétrica, pela mudança da etapa lenta para a adição aldólica, onde o centro assimétrico do AMBH é gerado.



**Figura 16.** Aditivos a serem utilizados na RMBH. Fenol, 2-hidroxibenzoato de metila, 3-hidroxibenzoato de metila e 4-hidroxibenzoato de metila respectivamente.



O *p*-nitrobenzaldeído e a acrilonitrila foram escolhidos como reagentes, devido à boa reatividade deste sistema bem como a alta bioatividade observada do AMBH gerado (BARBOSA *et al*, 2009). Utilizaremos o novo organocatalisador **27** com e sem os aditivos. Os valores de *e.e.* serão quantificados mediante C.G. com fase estacionária quiral.

Devido a relatos na literatura do sucesso da utilização de líquidos iônicos (L.I.) na reação de MBH (ROSA *et al*, 2001), temos como estratégia complementar investigar o influencia do líquido iônico 1-butil-3-metilimidazólio hexafluorofosfato ([bmim][PF<sub>6</sub>]) na velocidade e na enantiosseletividade reacional.

# 4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

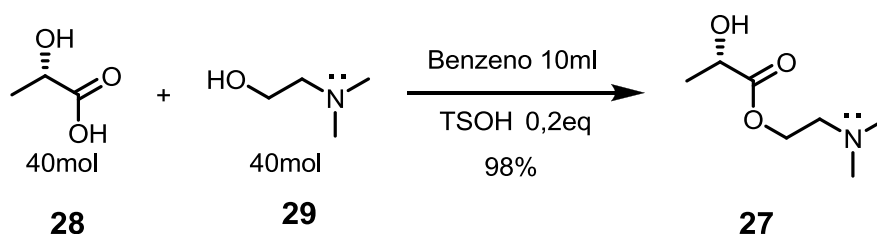
## 4. RESULTADO E DISCUSSÕES

Todas as metodologias sintéticas que serão apresentadas seguem a estratégia elaborada, incluindo os sucessos e dificuldades encontradas durante o trabalho.

### 4.1 Síntese do (S)-2-hidroxiopropanoato de 2-N,N-dimetilaminoetila(27).

Dando início ao nosso procedimento experimental, partindo de uma matéria-prima quiral e barata, óticamente pura e de fácil disponibilidade comercial, o ácido S-lático **28**, que foi usado como substrato para ser esterificado com 2-N,N-dimetilaminoetan-1-ol **29**. A esterificação foi feita em benzeno como solvente, utilizando o aparelho *Dean-Stark* sob ação ácido-catalítica do p-toluenossulfônico (TsOH) a 80°C por 3 horas, obtendo o composto **27** em 98% de rendimento (Esquema 14).

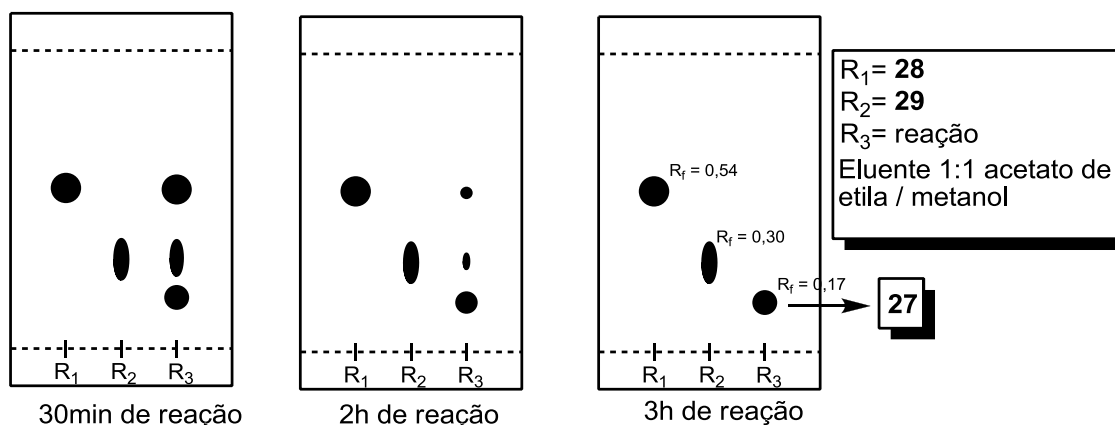
**Esquema 14.** Rota sintética para obtenção de **27**



A formação do possível produto esterificado foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD), o qual foi possível verificar o aparecimento de um produto mais polar que **28** e **29**. O consumo total dos reagentes só ocorreu após 3h de reação, não sendo observado nenhum traço de co-produto reacional após este tempo. (Figura 17)

A formação de **27** foi confirmada via análise dos dados obtidos pelos espectros de infravermelho (IV) com transformada de Fourier, de ressonância magnética nuclear de carbono (RMN  $^{13}\text{C}$ ) e ressonância magnética nuclear de Hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ).

Figura 17. Acompanhamento da reação via CCD.



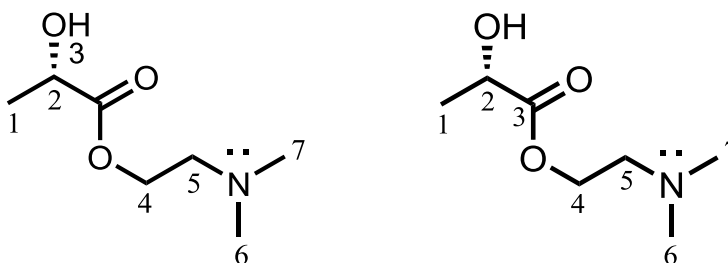
A caracterização por espectroscopia na região do infravermelho foi realizada através da comparação dos espectros de **27**, **28** e **29**. O espectro de infravermelho do ácido **28** apresenta estiramento C=O largo em  $1728\text{ cm}^{-1}$  e estiramento O-H muito largo em  $3414\text{ cm}^{-1}$  bem característico de ácido carboxílico. Apresenta estiramento C-O em  $1222\text{ cm}^{-1}$  e C-O  $1126\text{ cm}^{-1}$  característico da função ácido carboxílico. O espectro de infravermelho de **29** apresenta estiramento O-H em  $3379\text{ cm}^{-1}$  e estiramento C-O em  $1157\text{ cm}^{-1}$ , apresenta vibração de dobramento  $\text{CH}_2\text{-N}$  em  $1462\text{ cm}^{-1}$ , dobramento  $\text{CH}_3\text{-N}$  em  $1411\text{ cm}^{-1}$  e estiramento C-N  $1083\text{ cm}^{-1}$  e  $1037\text{ cm}^{-1}$  de aminas terciárias e como é uma amina terciária não apresenta estiramento N-H. Já o organocatalisador **27** apresenta estiramento C=O não largo em  $1739\text{ cm}^{-1}$  característico de éster alifático e estiramento O-H em  $3356\text{ cm}^{-1}$ , valor este bastante próximo do estiramento O-H de **29**. A presença de três vibrações em  $1126\text{ cm}^{-1}$  e  $1083\text{ cm}^{-1}$  e  $1037\text{ cm}^{-1}$  é característico da ligação C-O da função éster. A vibração de dobramento  $\text{CH}_2\text{-N}$  de aminas terciárias aparece em  $1597\text{ cm}^{-1}$  o que inequivocamente comprova o sucesso da reação. (Os espectros de IV encontram-se na seção de espectros, página 109, 110 e 111)

Na análise dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  de **27** foi possível observar um singlete  $2.87\text{ ppm}$  (6H) e um dubleto  $\delta 1.33\text{ ppm}$  (3H,  $J = 6.0\text{ Hz}$ ) que pelos deslocamentos químicos e valores de constante de acoplamento atribuiu-se as duas metilas ligadas ao nitrogênio (H6 e H7) e a metila do assinalamento H1 respectivamente (Figura 18). Foi possível observar também um quarteto  $\delta 4,02$

ppm (1H,  $J=6\text{Hz}$ ) que de acordo com o deslocamento químico do hidrogênio carbinólico desblindado pelo átomo de oxigênio (bem eletronegativo) atribuindo ao assinalamento H2; e os dois duplos dubletos  $\delta$  3.85ppm (2H) e  $\delta$  3.20ppm (2H) referentes a H4 e H5 mostrados na Figura 18. Cabe ressaltar que estes dois últimos sinais correspondentes a H4 e H5 assinalados como duplos dubletos, tornaram-se mais complexos devido a presença de um centro assimétrico na molécula, o que torna os hidrogênios metilênicos H4/H4' diastereotópicos, bem como os hidrogênios metilênicos H5/H5'. (O espectro de RMN  $^1\text{H}$  encontra-se na seção de espectros, página 107)

Durante a análise do espectro de RMN $^{13}\text{C}$  foi possível confirmar os deslocamentos químicos 22,9 ppm (C1); 70,7 ppm(C2); 61,6 ppm(C $_4$ ); 58,1ppm (C5); 44,9 ppm(C6 e C $_7$ ); sendo 183,7ppm (C3) o deslocamento químico bem característico de carbonila de éster como mostrado nos assinalamentos da Figura 18 (o espectro de RMN $^{13}\text{C}$  encontra-se na seção de espectros, página 108).

**Figura 18.** Assinalamentos RMN  $^1\text{H}$  e RMN $^{13}\text{C}$  que caracterizaram a formação de **27**.



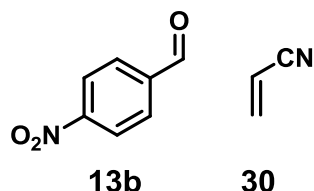
#### 4.2 Aplicações de **27** na RMBH: Síntese do 2-[Hidroxi(4-nitrofenil)metil](**31**)

Os primeiros testes catalíticos utilizados com **27** foram realizados na reação entre o *p*-nitrobenzaldeído (**13b**) e acrilonitrila (**30**), sem presença de solvente (acrilonitrila em excesso): a temperatura ambiente (reação **R01**), sob irradiação de micro-ondas à 80°C (reação **R02**) e em condição convencional a 0°C (reação **R03**).

O *p*-nitrobenzaldeído (**13b**) e a acrilonitrila (**30**) foram, respectivamente, o substrato eletrofílico e o aceptor de Michael utilizado (Figura 19) em todas as

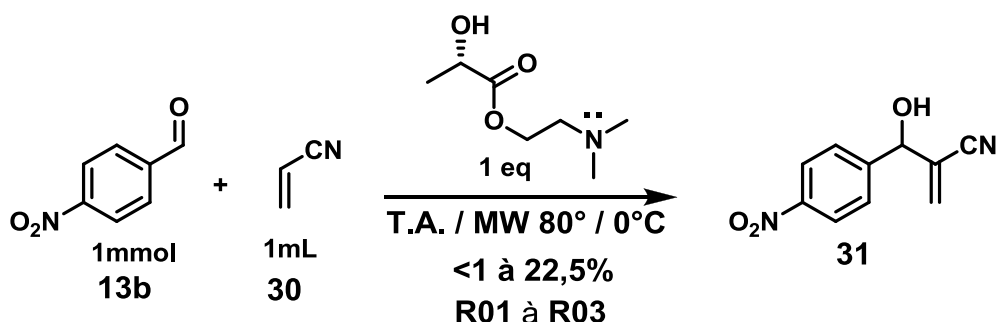
reações de MBH, onde estas estão representadas durante toda a discussão por **R1** até **R28**.

**Figura 19.** Matérias-primas utilizadas na RMBH



A escolha dos reagentes para esta reação foi feita devido: (a) o aldeído por ele ser um eletrófilo mais reativo frente a aceptores de Michael; (b) a acrilonitrila, devido a ser o aceptor de Michael mais reativo que os acrilatos, provavelmente devido a influencia do grupo nitrila, que é um grupo mais eletron-aceptor que o carboximetila (ou carboxietila), facilmente avaliado pelo valor da constante sigma  $\sigma_{pCN} = + 0,658$ ,  $\sigma_{pCO_2ET} = + 0,408$ ), e pela experiência do laboratório nesta reação. (c) devido à comprovada atividade Leishmanicida, anti-Chagásica e anticâncer da molécula **31** (LIMA-JUNIOR e VASCONCELLOS, 2012). As reações **R01-R03** estão representadas no Esquema 15 e seus resultados mostrados na tabela 1.

**Esquema 15.** Utilização de **27** na reação entre **13b** e **30**.



Estes três primeiros testes não foram satisfatórios. Acompanhados por CCD, foi observado o aparecimento do produto de forma muito lenta.

Para a primeira reação (**R01**, entrada 1, tabela 1), realizada em reator de micro-ondas, após a primeira hora de irradiação foi observado por CCD

somente traços do produto. A reação foi recolocada no micro-ondas e irradiada por mais 30 minutos, onde foi observado qualitativamente maior formação do produto, porém acompanhada de subprodutos. A reação foi interrompida e isolada por cromatografia de coluna “flash”, obtendo-se rendimento de 22,5%.

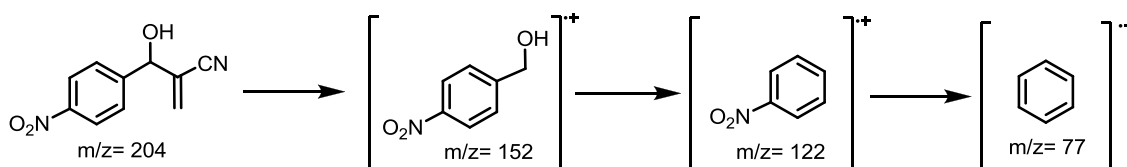
A reação à temperatura ambiente (**R02**, entrada 2) mostrou-se bastante lenta, observada durante 24 horas por CCD, onde apresentou traços do produto, sem aparecimento de subprodutos. Porém a quantidade de produto visualmente não era significativa e as investigações a temperatura ambiente foram cessadas.

Já a temperatura de 0°C (**R03**, entrada 3), a reação foi acompanhada por CCD em intervalos de uma hora por 24 horas, apresentando a formação de traços de produtos visualmente maior que a reação à temperatura ambiente. Após as 24 horas, ela foi isolada obtendo o AMBH com rendimento de 8%, sem acompanhamento de subprodutos. A tabela 1 resume as primeiras investigações.

**Tabela 1.** Primeiras investigações da RMBH utilizando **27**

<b>Entrada</b>	<b>RMBH</b>	<b>t(h)/T(°C)</b>	<b>Catalisador (%)</b>	<b>Rendimento(%)</b>
<b>1</b>	<b>R01</b>	1,5/80	100	22,5
<b>2</b>	<b>R02</b>	24/25	100	<1
<b>3</b>	<b>R03</b>	24/0	100	8

O Aduto foi caracterizado por espectrometria de massas onde foi detectado o pico base  $m/z = 152$  e as fragmentações mais importantes (Esquema 16) as quais são determinantes para sua caracterização. (Os cromatograma e o espectro de massas se encontram na seção de espectros, página 106)

**Esquema 16:** Pico base  $m/z = 152$  e fragmentações de 31

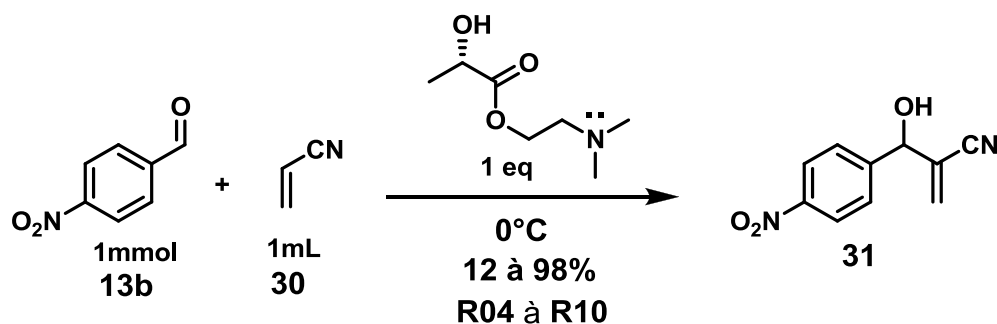
Cabe destacar nestes dois últimos resultados a influência da temperatura incomum nesta reação. Notamos que a reação a baixa temperatura fornece, mesmo em baixo rendimento, mais produto no mesmo tempo que a reação a temperatura ambiente. Normalmente, a velocidade da reação aumenta com o aumento da temperatura, entretanto, em artigo prévio de Lima-Junior *et. al.* (2010) onde foi apresentada uma explicação para este fato baseada na entropia de ativação da reação.

O volume de ativação da RMBH é um dos mais negativos descritos na literatura ( $-70 \text{ cm}^3/\text{mol}$ ) indicando a necessidade de alta organização no estado de transição da etapa lenta da reação, o que não é um fator favorável (volume molar do estado de transição menor que o volume molar dos reagentes) para a velocidade da reação ( $\Delta G^\ddagger$  menor). Como  $\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$ , notamos que a variação da temperatura altera o termo entrópico e não o entálpico. Assim, foi proposto que ao abaixarmos a temperatura de  $25^\circ\text{C}$  para  $0^\circ\text{C}$  o termo entrópico é menos significativo e a reação é mais veloz. Rafel e colaboradores (1997) haviam dado pistas sobre este fenômeno e este foi consolidado no artigo Lima-Junior *et. al.* (2010).

### 4.3 Estudo cinético a $0^\circ\text{C}$ por rendimento isolado

Visto que, dentre os primeiros testes catalíticos, a reação que se mostrou mais eficiente foi a  $0^\circ\text{C}$  (devido ao decorrido anteriormente) e por não apresentar subprodutos e possuir produto com rendimento isolável, foi realizado um estudo variando o tempo reacional, fixando todas as outras variáveis. A reação do Esquema 17 mostra este estudo e a tabela 2 mostra em detalhes os resultados obtidos.



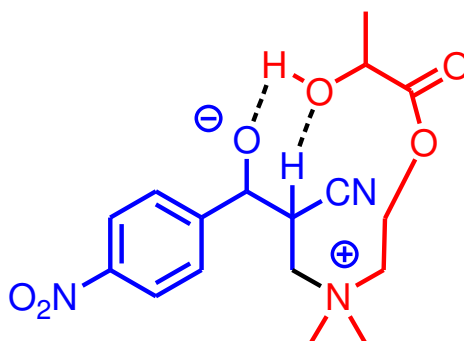
**Esquema 17.** Procedimento experimental da variação do tempo reacional na RMBH**Tabela 2.** Resultados experimentais de R04 à R10

Entrada	RMBH	T(dias) / 0°C	Catalisador (%)	Rendimento (%)
1	R04	2	100	12
2	R05	4	100	32
3	R06	6	100	53,5
4	R07	8	100	54,5
5	R08	10	100	57
6	R09	12	100	58
7	R10	50	100	98

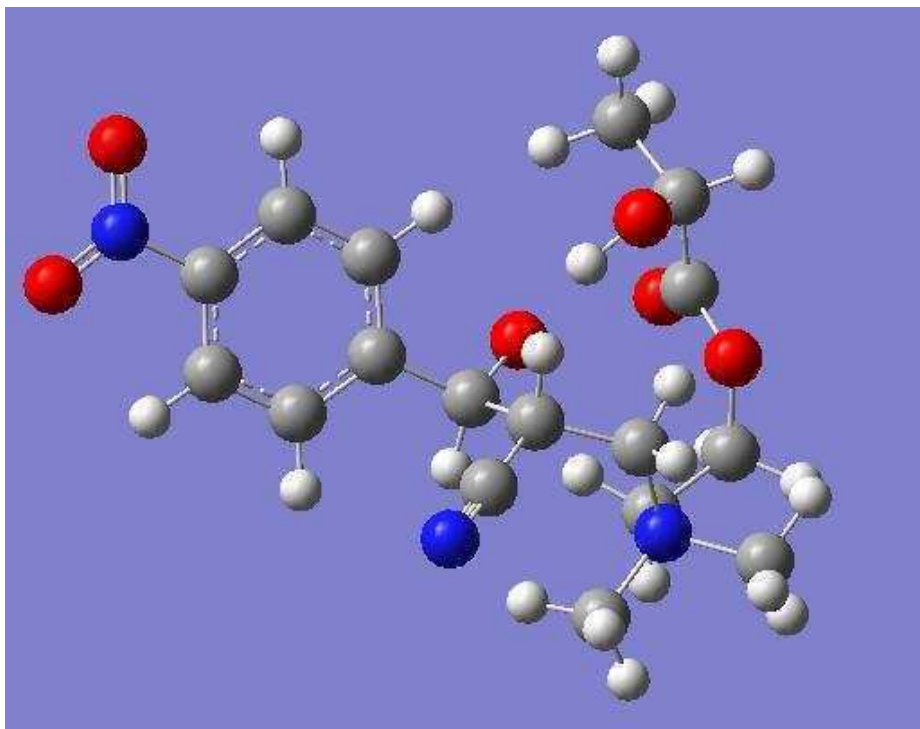
Alguns pontos merecem destaque nestes resultados obtidos. Não observamos *linearidade* na relação entre tempo e rendimento, como mostrada na tabela 2. No início, observa-se um crescimento expressivo do rendimento até seis dias de reação (entradas 1-3, tabela 2). Entretanto, não se observa crescimento significativo após seis dias até 12 dias de reação, como se a reação estivesse alcançado o ponto de equilíbrio e não fosse avançar mais (entradas 3-6, tabela 2). Cabe destacar que todas as seis reações foram iniciadas no mesmo dia sob as mesmas condições reacionais. Realmente, as entradas 3 à 6, mostram rendimentos próximos, evidenciando o equilíbrio da reação e conseqüentemente seu término. Porém foram *lançadas* duas reações complementares, com o intuito de investigar o rendimento máximo em termos de produto isolado. Uma foi constantemente acompanhada a partir do 12º dia

por CCD e a outra foi deixada paralelamente em reação sem avaliação cromatográfica para não reduzir o rendimento com as sucessivas retiradas de alíquotas para as análises CCD. Após 50 dias de reação, foi observado o desaparecimento do aldeído e formação de um único produto na reação acompanhada por CCD, e a reação sem acompanhamento CCD foi isolada com rendimento de 98%. Este resultado indica que não havia sido encerrada a reação após 12 dias e a continuidade de tempo até os impressionantes 50 dias torna-se necessário. Cabe destacar que uma das limitações da reação de MBH é exatamente, em muitos casos, a obtenção de produtos em longos tempos reacionais, sendo relatados casos de reações efetuadas em até 65 dias (BASAVIAH, 2010). Assim, de acordo com o discutido anteriormente sobre as diferentes possibilidades de mecanismos de reação, e baseados nas condições reacionais utilizadas (temperatura baixa e meio aprótico), uma proposta para o estado de transição da etapa lenta desta reação está descrita na Figura 20. Estudo computacional usando M06-2X 6-31+G(d) como nível de cálculo e em ambiente aquoso *in silico* implicitamente simulado, usando o método PCM (do inglês *polarization continuum method*), conduziu a estrutura de mínimo mostrada na Figura 21, que deve ser geometricamente semelhante, baseada no postulado de Hammond (HAMMOND, 1955) à estrutura de estado de transição para a etapa lenta desta reação. Na Figura 22, mostramos os resultados dos cálculos baseados na teoria dos átomos em moléculas (QTAIM, do inglês *Quantum Theory of Atoms in Molecules*), usando o programa AIMALL®, que caracterizou ligações de hidrogênio internas nesta estrutura de mínimo.

**Figura 20.** Proposta de transferência de hidrogênio intramolecular no estado de transição da etapa lenta reacional.

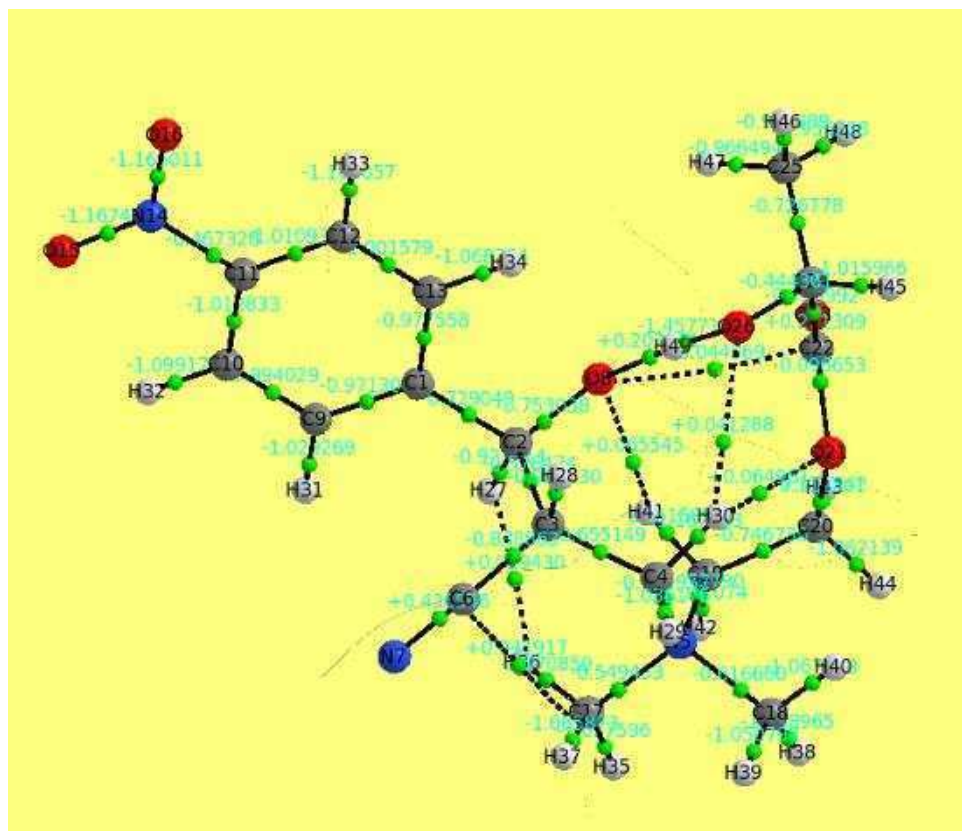


**Figura 21.** Geometria de mínimo calculado pelo método DFT (M06-2X) com 6-31 como base de cálculo, utilizando uma polarizável d e uma difusa (+) e usando ambiente aquoso simulado (PCM= water).



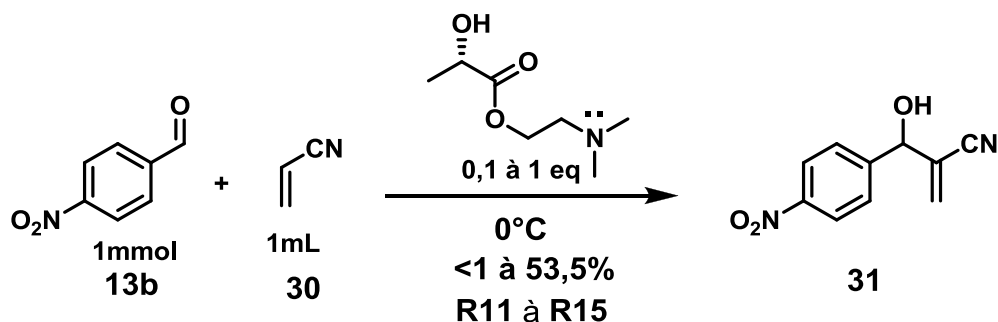
Na Figura 22, pode-se observar que a teoria QTAIM caracterizou precisamente ligação de hidrogênio intramolecular (IHB, do inglês *Intramolecular hydrogen Bond*) entre o oxigênio 26→hidrogênio 49→oxigênio aniônico 8 (vide numeração da Figura 22), apresentando um ponto crítico de ligação (BCP, do inglês *bond critical points*) positivo de + 0.2013 (a esfera em verde próximo ao hidrogênio 49), o que caracteriza uma IHB com caráter covalente (FILHO, 2007). Cabe destacar que mesmo que a estrutura otimizada seja uma estrutura de mínimo podemos especular, baseados no postulado de Hammond, que estará ocorrendo à transferência do hidrogênio 49 no estado de transição. O distanciamento deste BCP do O8 e maior proximidade do H49 caracteriza a grande concentração de carga no O8, condizente com o fato deste se tratar de um anion.

**Figura 22.** Estrutura calculada pela teoria QTAIM (*Quantum Theory of Atoms in Molecules*) para a estrutura proposta como estado de transição da etapa lenta da RMBH.



#### 4.4. Estudo da variação do percentual de catalisador

Realizados os testes variando o tempo na temperatura de reação de 0°C, foi realizado um estudo variando a quantidade do catalisador, fixando as outras variáveis, como o tempo de reação 6 dias. Fixamos este tempo de 6 dias devido aos resultados da tabela 2 indicarem que os rendimentos entre 6-12 dias ficam inalterados em um rendimento considerável, e o estudo com um tempo de 50 dias seria inviável. O Esquema 18 representa este estudo e a tabela 3 mostra os resultados obtidos para **R11–R15**.

**Esquema 18.** Procedimento experimental da variação da quantidade de **27****Tabela 3.** Resultados experimentais de **R11** à **R15**

Entrada	RMBH	t(d) / 0°C	Catalisador (%)	Rendimento(%)
1	<b>R11</b>	6	100	53,5
2	<b>R12</b>	6	75	21
3	<b>R13</b>	6	50	20
4	<b>R14</b>	6	25	17,5
5	<b>R15</b>	6	10	<1

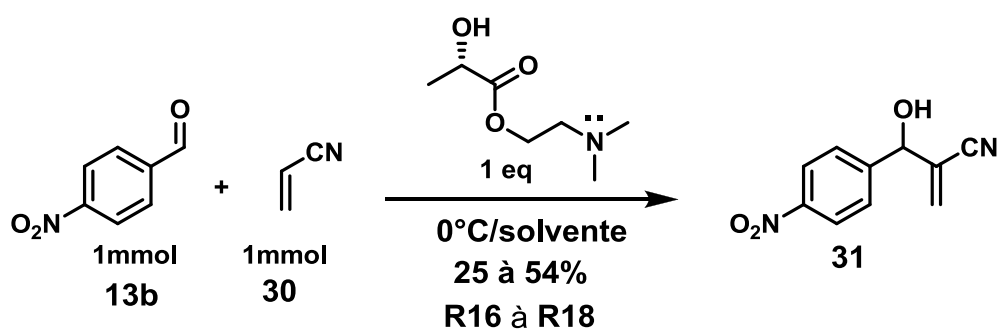
A tabela 3 mostra a dependência em se utilizar o catalisador em quantidade estequiométrica (100% mol) para promover a reação devido à clara observação do decréscimo do rendimento na medida em que a quantidade do catalisador é reduzida. Este fato também é descrito na literatura (BASAVIAH *et al.*,2010)., a exemplo do DABCO que, em alguns casos, é utilizado em 100% mol para promover estas reações (BASAVIAH *et al.*,2010).

Cabe relatar que o termo catalisador é utilizado por alguns autores somente quando este é usado em quantidades substequiométricas e não é consumido na reação. De fato, observamos que o composto **27** não é consumido na reação, mas, quando este é usado em quantidade estequiométrica, o melhor termo para este composto seria *promotor da reação* e não *catalisador da reação*.

#### 4.5 Estudo da reação usando solventes apróticos.

Após as investigações sobre a quantidade de catalisador (ou *promotor*, vide comentário anterior) a ser utilizado, foi realizado um estudo sobre a influência de solventes apróticos visando melhorar o rendimento da reação. A escolha de utilizarmos sempre meios apróticos, até o momento, se origina devido ao nosso interesse em que a transferência do hidrogênio ocorra intramolecular (a partir da porção alcoólica do catalisador **27**, como mostrado na Figura 20), para avaliarmos questões de enantiosseletividade. Os resultados estão mostrados na tabela 4.

**Esquema 19.** Procedimento experimental da variação dos solventes apróticos.



**Tabela 4.** Resultados experimentais de **R16** à **R18**

Entrada	RMBH	Solvente	T(d) / 0°C	Rendimento.(%)
1	<b>R16</b>	Acetonitrila	6	25
2	<b>R17</b>	THF	6	32
3	<b>R18</b>	DMF	6	54

A tabela 4 mostra que os resultados de rendimentos foram inferiores com o uso da acetonitrila ou do THF como solventes (entradas 1 e 2, Tabela 4) O uso de dimetilformamida anidra (DMF) conduziu a resultado semelhante ao obtido sem uso de adição de solvente (54%, entrada 3). Uma vez que o DMF

não contribuiu para o aprimoramento desta reação, o seu uso mostrou ser desnecessário.

Como discutido anteriormente, a adição de fontes externas de hidrogênios podem acelerar a reação mudando a etapa lenta da transferência de hidrogênio para a etapa da formação do centro assimétrico (etapa de adição aldólica), portanto, interferindo na indução enantiosseletiva. Estas questões serão discutidas mais a frente no estudo da adição de aditivos fenólicos.

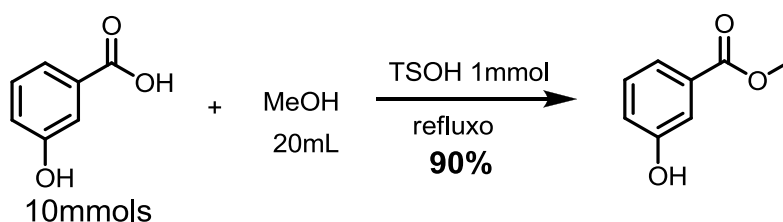
#### 4.6 Estudo da adição dos aditivos 2-, 3- e 4-hidroxibenzoatos de metila.

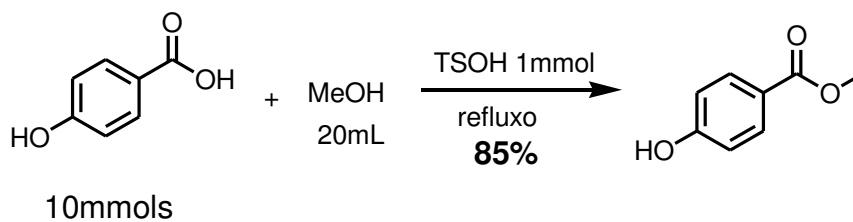
Seguindo a estratégia definida, com base no estudo mecanístico proposto por Cantillo e Kappe (2010), utilizamos o fenol e o 2-hidroxibenzoato de metila, comercialmente conhecido como salicilato de metila e sintetizamos o 3-hidroxibenzoato de metila e o 4-hidroxibenzoato de metila para serem usados como aditivos fenólicos na investigação do mecanismo da reação e objetivando acelerar a velocidade da reação de MBH.

##### 4.6.1 Síntese do 3-hidroxibenzoato de metila e 4-hidroxibenzoato de metila

Partindo dos ácidos 3-hidroxibenzoico e do 4-hidroxibenzoico, em metanol na presença do ácido *p*-tolueno sulfônico (TSOH), realizamos a esterificação obtendo os ésteres correspondentes, conforme mostra o Esquema 20.

**Esquema 20.** Procedimento para obtenção dos aditivos 3-hidroxibenzoato de metila e do 4-hidroxibenzoato de metila, respectivamente.

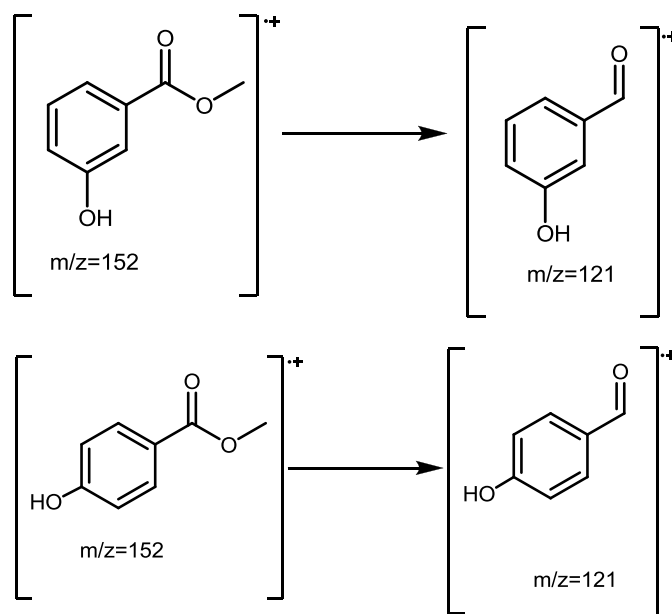




Após o isolamento por extração com acetato de etila, utilizando solução de bicarbonato de sódio (para neutralizar traços de ácido restante) e subsequente filtração em sílica gel e evaporação dos solventes, foram obtidos rendimentos de 90% e 85%, respectivamente.

Os ésteres foram caracterizados por espectrometria de massas, onde o pico do íon molecular  $m/z=152$  e o pico base  $m/z=121$  (Esquema 21) foram determinantes para as suas caracterizações (Os cromatogramas e os espectros de massas se encontram na seção de espectros, páginas 104 e 105).

**Esquema 21:** Picos dos íons moleculares e picos base do 3-hidroxibenzoato de metila e 4-hidroxibenzoato de metila, respectivamente.

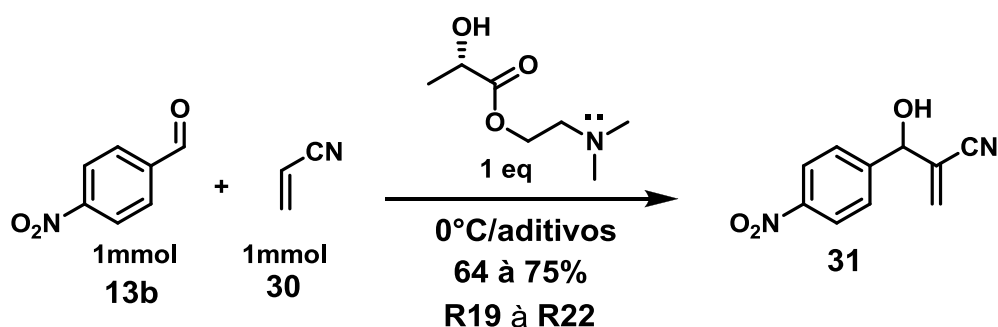


#### 4.6.2 Influência dos Aditivos nas velocidades de reação.

Após a síntese, a adição dos aditivos foi investigada na RMBH conforme mostra o Esquema 22.



**Esquema 22.** Procedimento experimental da utilização dos aditivos na RMBH.



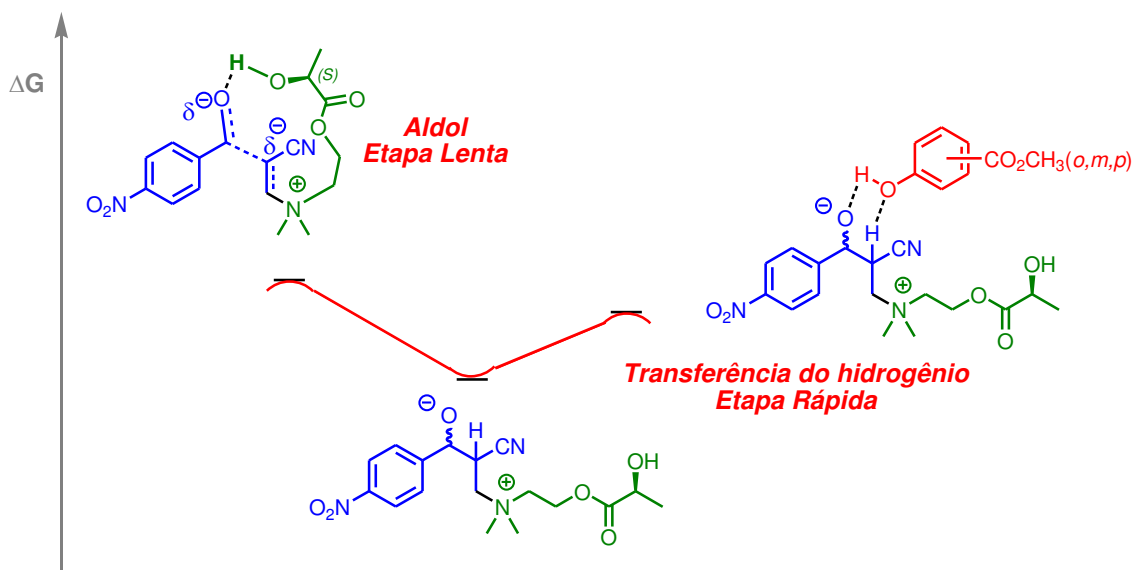
**Tabela 5.** Resultados experimentais de **R19** à **R22**

Entrada	RMBH	Aditivo	t(d)	Rendimento.(%)
1	<b>R19</b>	Fenol	6	67,5
2	<b>R20</b>	2-hidroxibenzoato de metila	6	70
3	<b>R21</b>	3-hidroxibenzoato de metila	6	64
4	<b>R22</b>	4-hidroxibenzoato de metila	6	75

A tabela 5 mostra os resultados das reações investigadas **R19-R22**, a 0°C, com seus respectivos rendimentos.

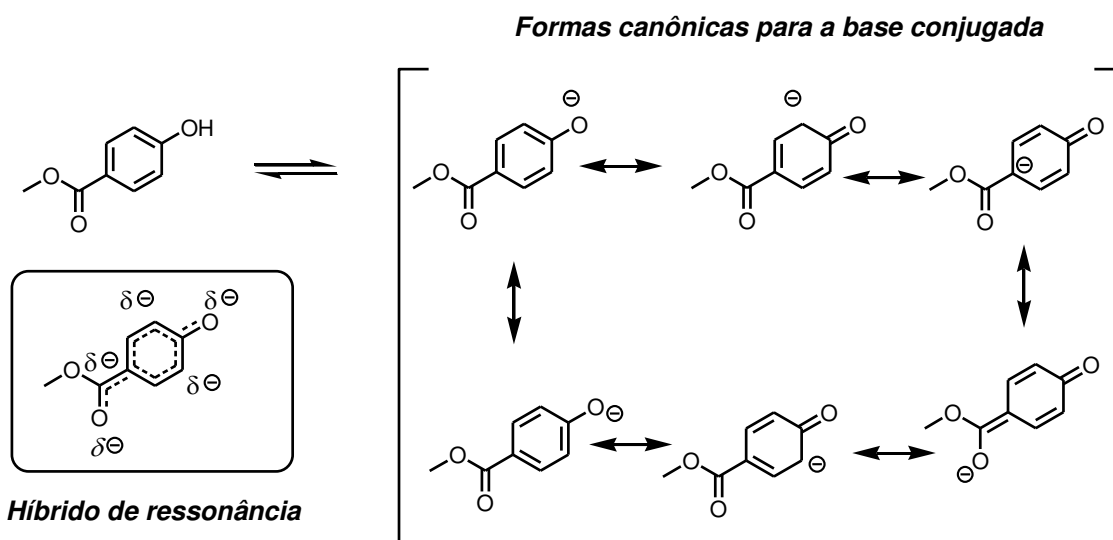
Podemos notar que todos os AMBH foram isolados com rendimentos bem superiores aos obtidos sem a adição de fenóis (**R04** à **R10**, tabela 2), evidenciando o acréscimo na velocidade resultante da utilização destes aditivos fenólicos. A melhor reação em termos de rendimento químico foi a entrada 4 da tabela 5, utilizando o 4-hidroxibenzoato de metila. Estes resultados estão de acordo e corroboram o mecanismo de Cantilo e Kappe (2010). A adição de fenóis deve ter decaído a energia de ativação da reação, reduzindo a energia da etapa de transferência de hidrogênio e tornando a etapa de adição aldólica a etapa lenta da reação, como mostrado na nossa proposta escrita na Figura 23.

**Figura 23.** Curso reacional e estruturas propostas para as reações em presença de aditivos fenólicos.



Podemos especular que o motivo para o melhor rendimento obtido entre os fenóis foi pela adição do *p*-hidroxibenzoato de metila (75%, entrada 4, tabela 5) pode se originar da sua maior acidez em relação aos outros aditivos. Esta acidez acentuada se origina da maior estabilidade da sua base conjugada, como pode ser explicado pelas estruturas canônicas e pela maior dispersão de carga do híbrido de ressonância, mostrados na Figura 24.

**Figura 24.** Formas canônicas e híbrido de ressonância para a base conjugada do *p*-hidroxibenzoato de metila

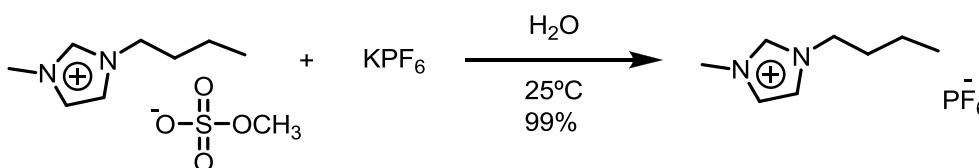


De fato, os compostos *orto* e *para* hidroxibenzoato de metila são mais ácidos que o *meta* hidroxibenzoato de metila, sendo este último o que conduziu ao menor rendimento da série de aditivos fenólicos.

#### 4.7 Síntese e aplicação do 1-butil-3-metilimidazólio hexafluorofosfato ([bmim][PF<sub>6</sub>]) na RMBH.

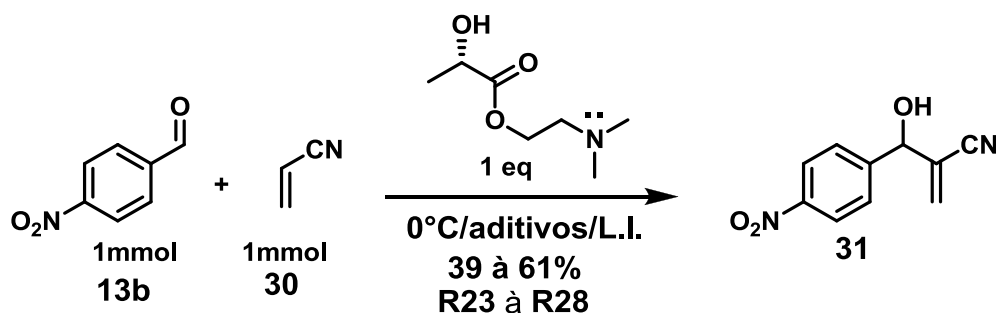
De souza (2006), relatou a influencia positiva da adição de líquidos iônicos na velocidade e eficiência da RMBH. Visando acelerar a reação em estudo e conseqüentemente melhorar o rendimento, sintetizamos o 1-butil-3-metilimidazólio hexafluorofosfato ([bmim][PF<sub>6</sub>]), o líquido iônico mais utilizado e um dos mais eficientes da literatura (CASSOL *et. al.*, 2006) para ser utilizado na RMBH. A sua síntese foi efetuada conforme o Esquema 23.

**Esquema 23.** Procedimento experimental para obtenção do 1-butil 3-metilimidazólio hexafluorofosfato.



Para o *isolamento reacional*, foi realizada uma partição em água e diclorometano, pois substrato de partida (1-butil-3-metilimidazólio metanossulfonado) é miscível em água, enquanto que o produto 1-butil-3-metilimidazólio hexafluorofosfato ([bmim][PF<sub>6</sub>]) é imiscível. Posteriormente foi realizada uma filtração da fase orgânica, previamente seca, em carbonato de sódio, em óxido de alumínio, e em seguida [bmim][PF<sub>6</sub>] foi submetido ao evaporador rotatório e a alto-vácuo, para retirar traços de solventes, obtendo [bmim][PF<sub>6</sub>] puro em rendimento de 99%.

Iniciando os experimentos com o líquido iônico, investigamos as reações sem aditivos e na presença dos mesmos, sempre em 6 dias e a 0°C, conforme mostrado na tabela 6.

**Esquema 24.** Procedimento experimental da utilização dos aditivos químicos**Tabela 6.** Resultados experimentais de **R23 à R28**, após 6 dias de reação.

Entrada	RMBH	Solvente	Aditivo	[bmim][PF6] (mol %)	Rend.(%)
1	<b>R23</b>	-	-	5	61
2	<b>R24</b>	DMF/H <sub>2</sub> O	-	5	40
3	<b>R25</b>	-	Fenol	5	53
4	<b>R26</b>	-	2-hidroxibenzoato de metila	5	49
5	<b>R27</b>	-	3-hidroxibenzoato de metila	5	39
6	<b>R28</b>	-	4-hidroxibenzoato de metila	5	42

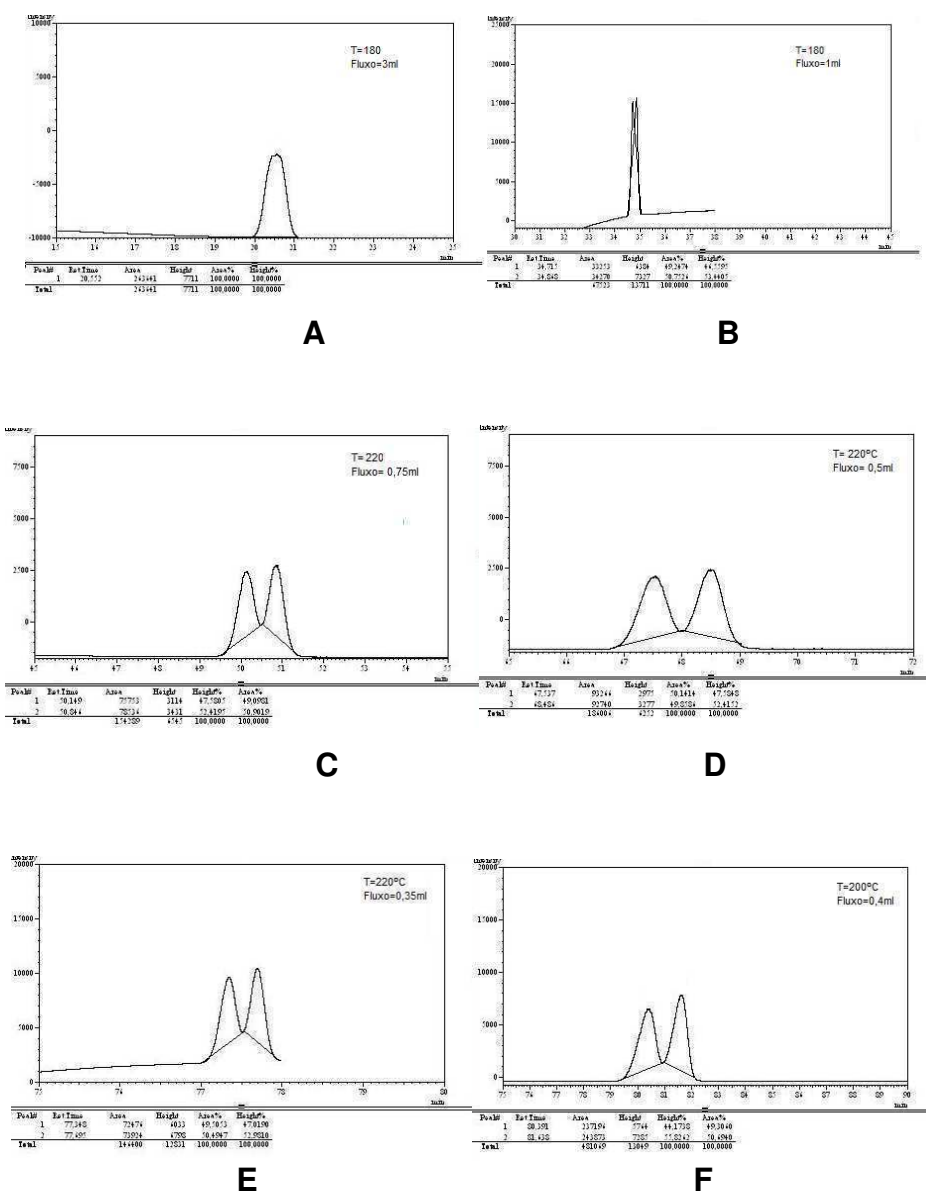
A reação **R23** (entrada 1) apresentou uma leve melhora de rendimento comparando-se com a reação sem adição de L.I. (vide **R06**, entrada 3, Tabela 2), mostrando um singelo acréscimo na velocidade da reação, evidenciando a participação do líquido iônico. Entretanto, curiosamente as demais reações com os aditivos apresentaram rendimentos inferiores as suas análogas (sem adição do L.I., tabela 5), evidenciando que, nessas reações, a adição de [bmim][PF6] não apresentou vantagem nas velocidades destas reações.

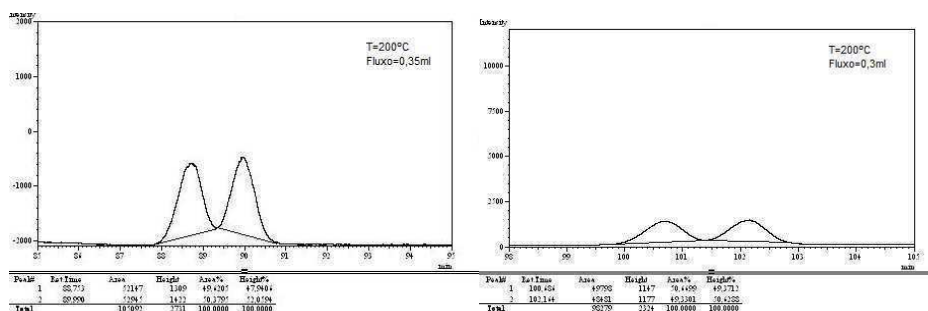
#### 4.8. Metodologia de determinação dos excessos enantioméricos.

Para determinação dos *e.e.*(%) dos adutos sintetizados na metodologia de isotermas, utilizamos a coluna RT<sup>TM</sup> bDexsp (30metros, 0,25 mmID, 0,25

umdf) acoplado no cromatógrafo a gás com detector FID, com o N<sub>2</sub> como gás de arraste (fluxo) e a mistura Ar sintético: H<sub>2</sub>(400:40). Na tentativa de separação do aduto **31** racêmico foram testadas várias condições de temperaturas de isotermas diferentes e fluxo do gás de arraste. A Figura 25 mostra os cromatogramas de **31** racêmico sob várias condições de análise. A apresentação destes cromatogramas estão em ordem crescente de melhora da separação dos enantiômeros. Os detalhes destes cromatogramas serão apresentados na parte de cromatogramas e espectros.

**Figura 25.** Cromatogramas da varredura analítica para obtenção do método de separação do AMBH **31**.





G

H

A melhor metodologia que foi escolhida para análise do aduto obtido das reações MBH foi a desenvolvida nas condições de fluxo 0,30mL e temperatura 200 °C, a qual apresentou melhor separação dos enantiômeros (cromatograma H, Figura 25).

Tendo otimizado a condição cromatográfica para a separação dos enantiômeros no produto racêmico, os produtos obtidos das reações **R4-R28** foram analisados nestas mesmas condições. Os excessos enantioméricos dos produtos oriundos de **R4-R28** foram calculados pela diferença absoluta das áreas em % dividido pela soma das suas áreas em %, através da equação:

$$ee = (A_M) \% - (A_m) \% / (A_M) \% + (A_m) \%$$

onde  $A_M$  = (área maior) e  $A_m$  = (área menor)

Como no nosso caso só existem dois picos a equação pode ser simplificada:

$$ee = (A_M) \% - (A_m) \%$$

onde  $A_M$  = (área maior) e  $A_m$  = (área menor)

Portanto o  $ee$  é dado pela diferença dos percentuais de áreas dos picos de cada enantiômero. Os resultados de rendimento químico e os excessos enantioméricos dos produtos oriundos de **R4-R28** estão mostrados na tabela 7.

**Tabela 7.** ee dos AMBH obtidos por cromatografia gasosa

<b>Entrada</b>	<b>RMBH</b>	<b>Rendimento (%)</b>	<b>e.e.(%)</b>
<b>1</b>	<b>R04</b>	12	4,5
<b>2</b>	<b>R05</b>	32	5,7
<b>3</b>	<b>R06</b>	53,5	6,5
<b>4</b>	<b>R07</b>	54,5	6,9
<b>5</b>	<b>R08</b>	57	4,3
<b>6</b>	<b>R09</b>	58	4,7
<b>7</b>	<b>R10</b>	98	7,1
<b>8</b>	<b>R11</b>	53,5	6,9
<b>9</b>	<b>R12</b>	21	4,2
<b>10</b>	<b>R13</b>	20	4,3
<b>11</b>	<b>R14</b>	17,5	1,5
<b>12</b>	<b>R15</b>	<1	-
<b>13</b>	<b>R16</b>	25	7,3
<b>14</b>	<b>R17</b>	32	4,5
<b>15</b>	<b>R18</b>	60	3,6
<b>16</b>	<b>R19</b>	67,5	16,3
<b>17</b>	<b>R20</b>	70	20,5
<b>18</b>	<b>R21</b>	64	11,1
<b>19</b>	<b>R22</b>	75	10,7
<b>20</b>	<b>R23</b>	61	15,5

<b>21</b>	<b>R24</b>	40	8,9
<b>22</b>	<b>R25</b>	53	9,5
<b>23</b>	<b>R26</b>	49	9,3
<b>24</b>	<b>R27</b>	39	3,5
<b>25</b>	<b>R28</b>	42	4,5

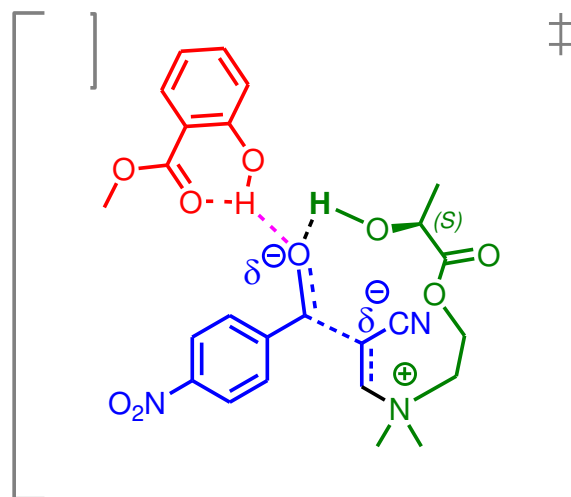
Como discutido anteriormente no diagrama de energia proposto por Cantillo e Kappe (2010) (Figura 7, página 38), nas **R04** até **R18**, reações estas em que não foram utilizados aditivos ou qualquer fonte de Hidrogênios, apresentaram resultados de *e.e.* muito baixos (Entradas 1-15, Tabela 7,  $\leq 7,1\%$ ). Estes resultados eram previstos, considerando que a etapa lenta destas reações serem as correspondentes etapas de transferência de hidrogênio intramolecular (como proposto na Figura 21, 22 e 23), etapa esta onde a formação do carbono assimétrico já estava formada. Contudo, especulamos que a energia de ativação utilizando este catalisador **27** seja menor que as energias em relação aos aditivos metanol e água, e estaria próxima a energia da autocatálise, ou seja, próxima da energia da etapa aldólica, pois as **R04** à **R18** apresentam valores de *ee* diferentes de zero, por mínimos que sejam.

Já nas **R19** à **R22**, onde foram utilizados aditivos fenólicos, obteve-se *e.e.* um pouco mais significativos ( $\leq 20,5$ ), satisfatórios o suficiente para corroborar o mecanismo de Cantillo e Kappe, propondo a utilização dos fenóis (*orto*, *meta* e *para* hidroxibenzoatos de metila) como fontes de doadores de hidrogênios em uma etapa rápida de reação. Assim, estes aditivos são fundamentais no decaimento da energia na etapa de transferência do hidrogênio, modificando a etapa lenta, passando esta a ser a etapa da adição aldólica, onde ocorre a formação do centro assimétrico. Neste caso, especulamos que o produto da **R20** (*ee*= 20,5) apresenta estado de organização favorável à obtenção de significativa *ee*, por apresentar maior proximidade do hidrogênio na posição *orto* do salicilato de metila ao centro catalítico (amina terciária) e por possuir ligação de hidrogênio mais forte (Figura



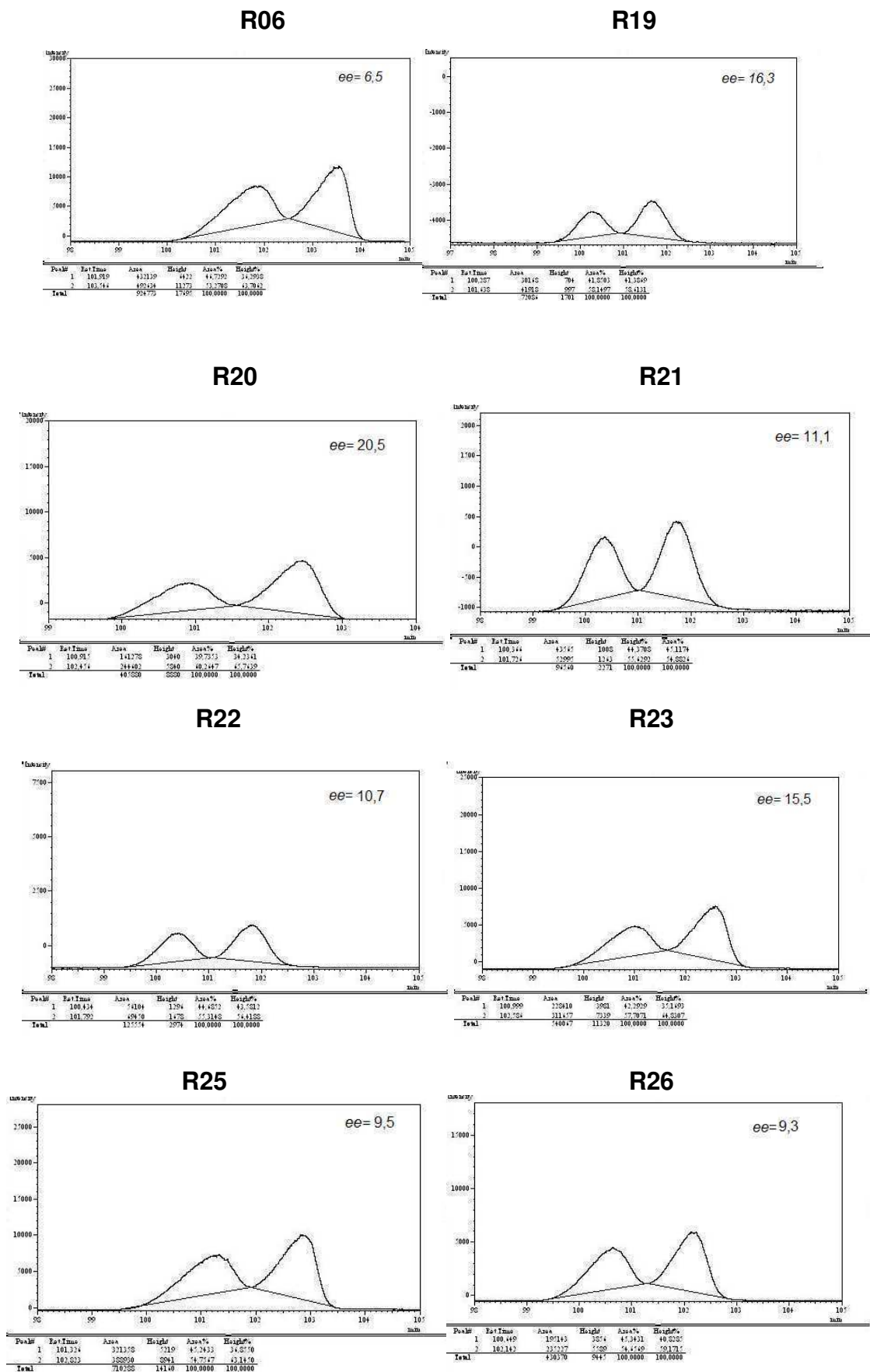
26). Cálculos estes de estados de transição não foram efetuados neste trabalho.

**Figura 26.** Proposta de estado de transição para a etapa lenta (etapa de adição aldólica) da RMBH.

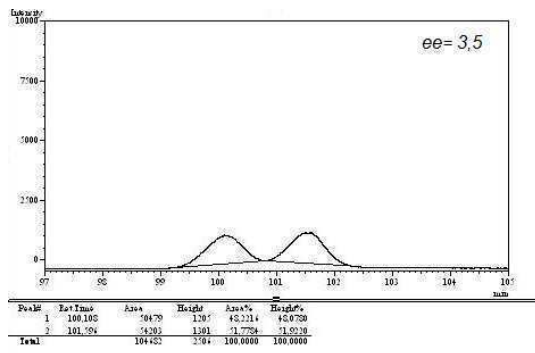


Com utilização do líquido iônico nas **R23** à **R28** esperávamos possivelmente aceleração na velocidade das RMBH, porém não ocorreram. Em termos de indução enantiosseletiva, os resultados também foram inferiores as reações análogas (**R19** à **R22**), exceto na **R23**, que curiosamente apresentou  $ee = 15,5\%$  superando nossa expectativa neste caso. Acreditamos que **R23** apresenta um estado de organização com impedimento estérico favorável a indução enantiosseletiva, por possuir na estrutura do L.I. uma amina terciária sendo mais uma fonte catalítica que seria passível a essa organização. A Figura 27 mostra os cromatogramas dos AMBH das principais reações descritas na tabela 8.

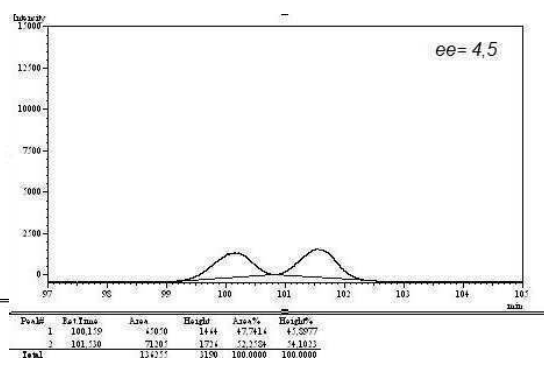
Figura 27. Cromatogramas dos enantiômeros separados de 31



R27



R28



# 5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

## 5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

- O (S)-2-hidroxiopropanoato de 2-N,N-dimetilaminoetila (**27**) foi sintetizado em alto rendimento (98%) e caracterizado, a partir do ácido L-láctico (**28**) e o 2-N,N-dimetilaminoetan-1-ol (**29**), obtendo uma nova amina terciária quiral como potencial organocatalisador nucleofílico para a RMBH;
- Foi investigada a atividade catalítica de **27** como uma nova amina terciária quiral, em diversas condições experimentais de solventes, tempo, temperatura e aditivos, obtendo resultados de catálise satisfatórios em relação a aminas terciárias descritas na literatura que catalisam a RMBH em até 65 dias (BASAVIAH, 2010);
- Alterações obtidas nas velocidades reacionais corroboram a proposta de mudança da etapa lenta no mecanismo da RMBH; da etapa de transferência de hidrogênio para a etapa aldólica; quando se utilizou fenóis como aditivos, seguindo as propostas de Cantillo e Kappe (2010);
- Foi desenvolvido um novo método de separação de enantiômeros para o composto racêmico antiparasitário 2-[Hidroxi(4-nitrofenil)metil] acrilonitrila (**31**) *via* cromatografia gasosa com colunas capilares de alta resolução empacotadas por fases quirais;
- Todos os excessos enantioméricos foram quantificados *e.e.* 1,5 à 20,5%, e estes resultados corrobora com o atual mecanismo da RMBH de forma satisfatória até então, pois se consolida um grande indicativo para futuras investigações em termos de enantiosseletividade;
- Espera-se aumentar significativamente os *ee* destas reações com o uso de reator de micro-ondas acoplado a banho refrigerante, que permite a execução de reações em até -40 °C. Este equipamento foi adquirido pelo laboratório e esta em fase de instalação;

- Por fim, este trabalho deverá ser expandido, visando às sínteses de análogos de **27**, pela adição dos aditivos fenólicos covalentemente em sua estrutura; objetivando promover a transferência de hidrogênio intramolecular e aumentar os excessos enantioméricos.

6. PARTE  
EXPERIMENTAL

## 6. PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1. Materiais e Equipamentos

As matérias-primas utilizadas nesse trabalho, como o p-nitrobenzaldeído, o ácido (s)-lático (**28**), o acrilonitrila foram adquiridas na SIGMA ALDRICH e ACROS, e os solventes orgânicos foram obtidos nas empresas TEDIA e VETEC, todos com excelente grau de pureza.

O acompanhamento das reações foi realizado pela técnica de cromatografia de camada delgada (CCD), onde foram utilizados cromatofolhas de alumínio (MERCK), suportadas em Gel de Sílica 60, como fase estacionária e uma mistura de Acetato de Etila / Hexano como fase móvel (em alguns casos foi utilizado o Metanol), sendo irradiadas em câmera de ultravioleta com comprimento de onda de 254 nm e em solução de vanilina.

Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida e temperatura controlada em rotaevaporador do fabricante IKA<sup>®</sup>, modelo RV 10 digital.

O DMF foi retirado via extração líquido-líquido, em água e acetato de etila.

A purificação dos produtos foi realizada utilizando a técnica de cromatografia em coluna do tipo “Flash”, através de colunas de vidro utilizando gel de sílica como fase estacionária de granulação 0,040 – 0,0063 mm (ACROS) e misturas de Acetato de Etila / Hexano, como fase móvel, com ajuda de um pressurizador de nebulizadores comuns.

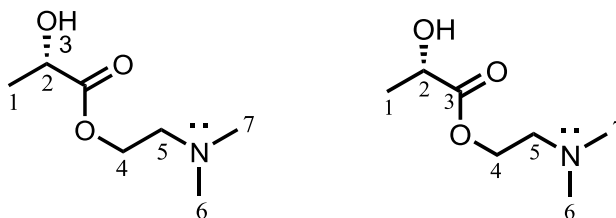
As análises de RMN <sup>1</sup>H e RMN<sup>13</sup>C foram realizadas na central analítica da UFPB/Campus 1, em equipamentos de RMN de 200MHz e RMN de 500MHz.

No laboratório (LASOM-PB), existem vários equipamentos de rotina, 4 bancadas de alvenaria com parte elétrica, hidráulica e de exaustão (80m<sup>2</sup>) em perfeito estado. Têm-se também os equipamentos: 1 Reator Discovery básico para irradiação por micro-ondas para reações a altas temperaturas e também acoplado a um cooler capaz de realizar reações até -40°C; 1 Cromatógrafo gasoso acoplado com espectrometria de massas (CG-MS); 1 Cromatógrafo



gasoso acoplado a um detector FID; 1 aparelho de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR);

## 6.2 Procedimento para a síntese do (S)-2-hidroxiopropanoato de 2-N,N-dimetilaminoetila (27)



Em um balão de 125 mL, adicionou-se 40 mmol (0,3603 g) de ácido láctico em 20 mL de benzeno. Em seguida, adicionou-se 40mmol (0,3563g) do N,N-dimetiletilanoamina, em presença de 0,2 mmol (0,0344g) do ácido p-tolueno sulfônico. O balão foi conectado a um Dean-Stark e a um condensador, onde foi mantido em agitação sobre temperatura de refluxo 100 °C por cinco horas. A formação do produto foi acompanhada pela técnica de CCDA, utilizando com o eluente Acetato de etila/metanol (1:1). Após cinco horas de reação, o produto da reação foi isolado em uma filtração em coluna contendo sílica gel previamente empacotada, em metanol. O produto foi obtido na forma de um óleo em 98% de rendimento após evaporação dos solventes em evaporador rotatório e caracterizado por RMN<sup>13</sup>C, RMN<sup>1</sup>H e IV.

### Dados Espectroscópicos de 27

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

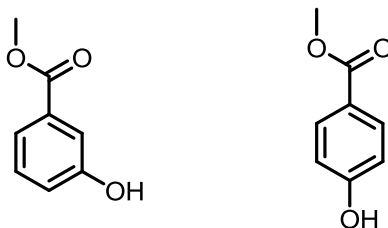
22,91(C<sub>1</sub>); 44,92(C<sub>6</sub> e C<sub>7</sub>); 58,13(C<sub>5</sub>); 61,68(C<sub>4</sub>); 183,71(C<sub>3</sub>); 70,72(C<sub>2</sub>);

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

1.33(d, 3H, J= 6.0Hz); 2.87(s, 6H); 3.20(m, 2H); 3.85(m, 2H);4.02(q, 1H, J=6.0Hz)

IV (cm<sup>-1</sup>): 3356 (O-H); 1739(C=O de Ester); 1597 (CH<sub>2</sub>-N); 1126, 1083 e 1037 (C-O da função ester)

### 6.3 Procedimento para a síntese dos aditivos 3-hidroxibenzoato de metila e 4-hidroxibenzoato de metila



Em um balão de 50 mL, adicionou-se 10mmol (1,380g) de 3-hidroxibenzoico/4-hidroxibenzoico em 10mL de metanol, em presença de 1mmol (190mg) do ácido p-tolueno sulfônico. As reações foram mantidas em agitação à temperatura ambiente. A formação do produto foi acompanhada pela técnica de CCDA, utilizando como eluente o acetato de etila/hexano (3:7). Após 3 e 6 horas de reação, respectivamente, os produtos das reações foram isolados via cromatografia flash, em coluna contendo sílica gel previamente empacotada, com fase móvel acetato/hexano inicialmente em 20%/80%. Os produtos foram obtidos na forma de um sólido com 90% e 85% de rendimento após evaporação dos solventes em evaporador rotatório e caracterizado por espectrometria de massas.

#### Dados espectroscópicos de 3-hidroxibenzoato de metila e 4-hidroxibenzoato de metila

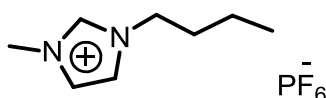
ESI-MS do 3-hidroxibenzoato de metila

m/z= 152 (40%) (pico íon molecular); m/z=121(100%)(pico base); m/z= 93 (60%); m/z= 65 (75%); m/z= 53 (15%)

ESI-MS do 4-hidroxibenzoato de metila

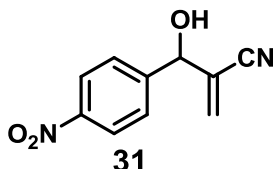
m/z= 152 (27%) (pico íon molecular); m/z=121(100%)(pico base); m/z= 93 (33%); m/z= 65 (60%); m/z= 53 (13%)

#### 6.4 Procedimento para a síntese do líquido iônico 1-butil-3-metilimidazólio hexafluorofosfato ([bmim][PF<sub>6</sub>]) na RMBH.



Em um balão de 100 mL foi adicionado 6 gramas de 1-butil 3-metilimidazólio metanossulfonato (1 eq), 5,3 gramas de KPF<sub>6</sub> (1,2 eq), em 20 mL de água. A reação permaneceu em agitação à temperatura ambiente por 30 minutos. Foi realizada uma partição em água e diclorometano, pois a matéria-prima de partida (1-butil 3-metilimidazólio metanossulfonato) é miscível em água, enquanto que o produto 1-butil 3-metilimidazólio hexafluorofosfato é imiscível. A fase orgânica foi seca com carbonato de cálcio e filtrada em uma coluna com óxido de alumínio. O produto foi submetido ao evaporador rotatório para retirar traços de solventes, obtendo um rendimento de 99%.

#### 6.5 Procedimento geral para obtenção do aduto de Morita-Baylis-Hillman



Em um tubo de microondas (semelhante ao tubo de ensaio), adicionou-se 0,5 mmol (0,0755g) do 4-nitrobenzaldeído, 1 mL de acrilonitrila, em presença do catalisador 0,5 mmol (0,0805g). As reações foram mantidas em agitação à temperatura ambiente, microondas e a 0°C (freezer). A formação do produto foi acompanhada pela técnica de CCDA, utilizando como eluente o acetato de etila/hexano (1:1). Os produtos das reações foram isolados via cromatografia flash, em coluna contendo sílica gel previamente empacotada, com fase móvel acetato/hexano inicialmente em 20%/80%. Os produtos foram obtidos na forma de um sólido com rendimentos variável <1% á 98% após evaporação dos

solventes em evaporador rotatório e caracterizados por espectrometria de massas.

### **Dados espectroscópicos de 31**

ESI-MS

m/z= 152 (100%) (pico base); m/z=122 (7%); m/z= 105 (25%); m/z= 94 (37%);m/z=77 (75%); m/z= 66 (19%); m/z=51(56%)

#### **6.5.1 Procedimento para obtenção dos adutos de Morita-Baylis-Hillman utilizando variações experimentais**

Todos os procedimentos abaixo seguem o protocolo geral para obtenção dos adutos de Morita-Baylis-Hillman com o acréscimo de outras substâncias ou das quantidades das mesmas em cada reação.

#### **6.5.2 Variação da quantidade do catalisador (S)-2-hidroxiopropanoato de 2-N,N-dimetilaminoetila (27)**

Foram utilizados 1 eq (0,0805g), 0,75 eq (0,0603g), 0,5 eq (0,0402g), 0,25 eq (0,0201g) e 0,1 eq (0,0081g) em **R11** à **R15** .

#### **6.5.3 Utilização dos solventes apróticos**

Foram utilizados 0,5 ml de acetonitrila, 0,5 ml de THF e 0,5 de DMF em **R16** à **R18**. Para estas reações em que foram utilizados os solventes, a quantidade de acrilonitrila foi diminuída para 0,5 ml.

#### **6.5.4 Utilização dos aditivos fenol, 2-hidroxibenzoato de metila, 3-hidroxibenzoato de metil e 4-hidroxibenzoato de metila**

Foram utilizados 0,5 mmol de fenol (0,0475g), 0,5mmol de 2-hidroxibenzoato de metila (0,0767g), 0,5mmol do 3-hidroxibenzoato de metila

(0,0767g) e 0,5mmol do 4-hidroxibenzoato de metila (0,0767g) em **R19** à **R22** e **R25** à **R28**.

#### **6.5.5 Utilização do líquido iônico 1-butil-3-metilimidazólio hexafluorofosfato ([bmim][PF6])**

Foram utilizados 0,5 mL do líquido iônico em R23 à R28. Para estas reações foram utilizados 0,5mL de acrilonitrila.

# REFERÊNCIAS

**REFERÊNCIAS**

ALCAIDE, B.; ALMENDROS, P.; ARAGONCILLO, C. Straightforward Asymmetric Entry to Highly Functionalized Medium-Sized Rings Fused to  $\beta$ -Lactams via Chemo- and Stereocontrolled Divergent Radical Cyclization of Baylis–Hillman Adducts Derived from 4-Oxoazetidione-2-carbaldehydes, **J. Org. Chem.**, 66, 1612, 2001.

AMARANTE, G.W.; COELHO, F. Reações de organocatálise com aminas quirais. Aspectos mecanísticos e aplicações em síntese orgânica. **Química Nova**. Vol. 32, 469-481, 2009

AMARANTE, G. W.; MILAGRE, H. M. S.; VAZ, B. G.; FERREIRA, B. R. V.; EBERLIN, M. C.; COELHO, F. Dualistic Nature of the Mechanism of the Morita–Baylis–Hillman Reaction Probed by Electrospray Ionization Mass Spectrometry, **J. Org. Chem.** 74, 3031–3037, 2009.

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**, 44, 1726-1730, 2009.

BARBOSA, T. P.; SOUSA, S. C. O.; AMORIM, F. M.; RODRIGUES, Y. K. S.; DE ASSIS, P. A.C.; CALDAS, J. P. A.; OLIVEIRA, M. R.; VASCONCELLOS, M. L. A. A. **Bioorganic. Medicinal. Chemistry**. 19, 4250–4256, 2011

BARREIRO, E.; FRAGA, C.A.M.: Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos. **Ed. Artmed**. p 35, 2008.

BARRETT, A. G. M.; COOK, A. S.; KAMIMURA, A. **J. Chem. Soc. Chem. Commun.**, 2533, 1998.

BASAVAIHAH, D.; SEKHARA, R.; BADSARA, S.S. Recent Contributions from the Baylis-Hillman Reaction to Organic Chemistry. **Chem. Rev.**, 110, 5447-5674, 2010

BAYLIS, A.B.; HILMAN, M.E.D., Patente alemã 2155113, **Chem. Abst.** 77, 34174, 1972

BERZELIUS, J.J. **Annals.Chim. Phys.** 61, 146, 1836.

BERRY, D.J.; DIGIOVANNA, C. V, METRICK, S. S.; MURRUGAN, R.; Catalysis by 4-dialkylaminopyridines. **Arkivoc.** p 201-226, 2001

BROTZEL, F.; KEMPF, B.; SINGER, T.; ZIPSE, H.; MAYR, H., Nucleophilicities and Carbon Basicities of Pyridines. **Chem. Eur. J.** 13 (3) 336-345, 2007.

BROWN, J. M.; CUTTING, I.; EVANS, P. L.; MADDOX, P. J. Factors affecting stereochemical control in directed homogeneous hydrogenation of  $\alpha$ -hydroxyalkylacrylates, **Tetrahedron Lett.**, 27, 3307, 1986.

BUSSOLARI, J. C.; BEERS, K.; LALAN, P.; MURRY, W. V.; GAUTHIER, D.; MCDONNELL, P. Addition of Acrylamide to Amino Aldehydes to Generate Non-Baylis-Hillman Adducts. Formation of Novel N-Acylhemiaminals, **Chem. Lett.**, 787, 1998.

CANTILLO, D.; KAPPE, O., A Unified Mechanistic View on the Morita-Baylis-Hillman Reaction: Computational and Experimental Investigations, **J. Org. Chem.**, vol 75, nº 24, 2010.

CASSOL, C.C.; EBELING, G.; FERREIRA, B.; DUPONT, J.; A Simple and Practical Method for the Preparation and Purity Determination of Halide-Free Imidazolium Ionic Liquids. **Adv. Synth. Catal.** 348, 243-248, 2006



DE SOUZA, R.O.M.A.;PEREIRA, V.L.P.; MUZITANO, M.F.; FALCÃO, C.A.B.; BERGMANN, B.R.; FILHO, E.B.A.; VASCONCELLOS, M.L.A.A. High selective Leishmanicidal activity of 3-hydroxy-2-methylene-3-(4-bromophenyl)propanenitrile and analogous compounds. **European Journal of Medicinal Chemistry**. Ed 42, 2007

DE SOUZA, R. O. M. A.; FREGADOLLI, PH; AGUIAR, L. C. ; GONÇALVES, KM ; PEREIRA, V. L. P. ; FILHO, LC ; ESTEVES, P. M. ; VASCONCELLOS M L A A ; ANTUNES, O. A. C., Hexamethylenetetramine-Ionic Liquids Combined System to Promote Baylis Hillman Reactions, **Letters in Organic Chemistry**. 3:936, 2006.

DE PAIVA, Y.G; SOUZA, A. A.;JUNIOR, C.G. L.; SILVA, F.P.L., FILHO, E. B. A.; VASCONCELOS,C.C.; ABREU, F.C.; GOULART, M. O. F.; VASCONCELLOS, M.L.A.A. Correlation Between Electrochemical and Theoretical Studies on the Leishmanicidal Activity of Twelve Morita-Baylis-Hillman Adducts, **J. Braz. Chem. Soc.** V 23, 2012

DREWES, S. E.; EMSLIE, N. D.; KARODIA, N.; KHAN, A. A. **Chem. Ber.**,123, 1447, 1990.

DREWES, S. E.; EMSLIE, N. D.; KHAN, A. A., **Synth. Commun.**,23, 1215, 1993

EDER, U.; SAUER, G.; WIECHERT, R.; **Angew. Chem., Int. Ed.** 10, p 496,1971

FARAH, M.M; BUCKLEY, B.R.; Organocatalysis Review. **The Royal Society of Chemistry**. 107, 102-117, 2011

FILHO, E.B.A.; E. VENTURA, S.A. DO MONTE, B.G. OLIVEIRA, C.G.L. JUNIOR,G.B. ROCHA, M.L.A.A. VASCONCELLOS, Synthesis and conformational study of a new class of highly bioactive compounds. **Chemical Physics Letters** 449, 336–340, 2007.

FISKE, W.S.; BREDIG, G., **Biochemisch Zeitschrift**, v. 46, p 7-23, 1912.

FU, G. C.: Acc. **Chem. Res.** 33, 412, 2000.

GIL-AV, E. B.; FEIBUSH, R. CHARLES-SIGLER. **Tetrahedr. Lett.** 1009, 1966.

Gil-Av, E. B. Feibush, **Tetrahedron Letters**. 3345, 1967.

GILBERT, A.; HERITAGE, T. W.; ISAACS, N. S. **Tetrahedron:Asymmetry**, 2, 969, 1991.

GUENTHER, O.; MICHAEL, G.; GEORG, S. **Aqueous pigment dispersions containing epoxide-amine adducts**. BASF Lacke und Farben A.-G., Fed. Rep. Ger. WO 8800224A1, 14 jan. 1988, WO 1987-EP357, 1 julho 1987

HAJOS, Z. G.; PARRISH, D. R. Synthesis and conversion of 2-methyl-2-(3-oxobutyl)-1,3-cyclopentanedione to the isomeric racemic ketols of the [3.2.1]bicyclooctane and of the perhydroindane series, **J. Org.Chem.** Ed 39, p 1615,1974.

HAMMOND, G S A; correlation of reaction rates, **J. Amer. Chem. Soc.** 77, 334-338, 1955.

HILL, J. S., ISAACS, N. S., Mechanism of -substitution reactions of acrylic derivatives, **Journal of Physical Organic Chemistry**, 3, 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**, 95, 795-796, 1983.

HOUK, K. N.; LIST, B.; Acc. **Chem. Res.** vol 37, p 487, 2004

IWABUCHI, Y.; NAKATANI, M.; YOKOYAMA, N.; HATAKEYAMA, S. **J. Am. Chem. Soc.** Ed 121, p 10219, 1999.

JENSEN, K. L.; DICKMEISS, G.; JIANG, H; ALBRECHT, L; JORGENSEN, K.; The Diarylprolinol Sillyl Ether System: A General Organocatalyst, **Journal of American Chemical Society**. 2011

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**, 41, 738-744, 2006.

KOPPENHOEFER, B; GRAF, R.; HOLZSCHUH, H.; NOTHDURFT, A.; TRETTIN, U.; PIRAS, P.; Roussel, C. **J. Chromatogr.** 1994

KRISHNA, P. R.; KANNAN, V.; SHARMA, G. V. M., First Diastereoselective Intramolecular Baylis–Hillman Reaction: An Easy Access to Chiral  $\alpha$ -Methylene- $\beta$ -hydroxylactones, **Journal of Organic Chemistry**, 69, 6467-6469, 2004.

KRISHNA, P. R.; SHARMA, G. V. M., Mini-Review Asymmetric Baylis-Hillman Reaction: Use of Novel Chiral Aldehydes as Electrophiles, Chiral Base Catalysts and Auxilliaris. **Benthan Science Publishers Ltd**, vol 3, n<sup>o</sup> 2, 2006.

KUNDIG, E. P.; XU, L. H.; SCHNELL, B. **Synlett**, 413,1994.

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

LIMA-JUNIOR, C.G.; ASSIS, PRISCILA A.C.; SILVA, F.P.L.; SOUSA, SUERVY C.O.; ANDRADE, N.G.; BARBOSA, T.P.;NERIS, P.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**. 38, 279-284, 2010.

LIMA-JUNIOR, C.G.; VASCONCELLOS, M.L.A.A. Morita-Baylis-Hillman Adducts: Biological Activities and Potentialities to the Discovery of New Cheaper Drugs. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. 2012

LIST, B.; LERNER, R.A.; BARBAS III, C.F., **Journal of American Society**, v. 122, 2395-2396, 2000.

LIST, B.; YANG, J. W. The Organic Approach to Asymmetric Catalysis, **Science**. 313, 1584, 2006.

LOHRAY, B. B.; **Curr. Science**. 81, p 1519, 2001

MIKAMI, K.; LAUTENS, M. New Frontiers in Asymmetric Catalysis; **Wiley-Interscience: Hoboken**, NJ, 2007.

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

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**, 15, 5378-5381, 2005

NARENDER, P., SRINIVAS, U., RAO, B. A., RAMESH, CH., HARAKISHORE, K., GANGADASU, B., MURTHY, U. S. N., RAO, V. J., Synthesis of multisubstituted quinolines from Baylis-Hillman adducts obtained from substituted 2-chloronicotinaldehydes and their antimicrobial activity, **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 14, 4600-4609, 2006.

NICHOLAS T., C.; JOSEPH F., B. Improving corrosion resistance of metal substrates by passivating with an onium salt-containing material. PPG

Industries, Inc., USA, US4053329A, 11 outubro 1977, US1976-673170, 2 abril 1976.

OISHI, T.; OGURI, H.; HIRAMA, M. **Tetrahedron: Asymmetry**. ed 6, p 1241, 1995

ORR, R. K.; CALLER, M.A. Asymmetric Synthesis using Ketenes. **Tetrahedron**. 59, 3545-3565, 2003

PÉGOT, B.; VO-THANH, G.; GORI, D.; LOUPY, A.; First application of chiral ionic liquids in asymmetric Baylis-Hillman reaction. **Tetrahedron Letters**. 6425-6428, 2004

PRICE, K. E., BROADWATER, S. J., WALKER, B. J., MCQUADE, D. T., A new interpretation of the Baylis Hillman mechanism, **Journal of Organic Chemistry**, 70, 3980-3987, 2005.

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

ROTHENBERG, G. Catalysis: Concepts and Green Applications. **WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA**. Weinheim. 2008

ROSA, J. N.; AFONSO, C.A.M.; SANTOS, A. G.; Ionic liquids as a recyclable reaction médium for the Baylis-Hilman reaction. **Tetrahedron**. 4189-4193, 2001

SANDES, J.M.; BORGES, R. A.; LIMA-JUNIOR, C.G.; SILVA, F.P.L.; CARVALHO, G.A.U.; ROCHA, G.B.; VASCONCELLOS, M.L.A.A.; FIGUEIREDO, R.C.B.Q. 3-Hydroxy-2-methylene-3-(4-nitrophenylpropanetrile): A new highly active compound against epimastigote and trypomastigote form of *Trypanosoma cruzi*. **Bioorganic Chemistry**. 38, 190-195, 2010

SAKAMOTO, M.; MITSUO, Y.; YOSHINORI, O. **Electrodeposition method with good coatability of clearance parts and cured films therewith.** Nippon Paint Co., Ltd., Japan. JP 2008189960A, 21 agosto 2008, JP 2007-23786, 2 fev. 2007.

SCHURIG, V. Chiral separations using gas chromatography. **Trends in Analytical Chemistry.** Vol 21, 2002

SHIBASAKI, M.; SASAI, H.; ARAI, T. Asymmetric Catalysis with Heterobimetallic Compounds. **Angew Chem.**, Int Ed, Engl, vol 36, p 1236, 1997

SILVA, F.P.L.; ASSIS, P.A.C.; JUNIOR, C.G.L.; ANDRADE, N. G.; CUNHA, S.M.D.; OLIVEIRA, M.R.; VASCONCELLOS, M.L.A.A.: Synthesis, evaluation against *Leishmania amazonensis* and cytotoxicity assays in macrophages of sixteen new congeners Morita-Baylis-Hillman adducts. **European Journal of Medicinal Chemistry.** 46, 4295-4301, 2011.

TANG, H.; ZHAO, G.; ZHOU, Z.; GAO, P.; HE, L.; TANG, C.; Chiral Tertiary Amine/L-Proline Cocatalyzed Enantioselective Morita-Baylis-Hilman (MBH) Reaction. **Eur. J. Org. Chem.** 126-135, 2008.

TIANJIANG, S.; HONGGUO, L.; JIANPENG, F.; HUIFENG, Y.; WENJING, Z.; NIANQING, Z.; HAOGANG, Z.; LIHU, G.; HUYUE, Z. New method for synthesizing aclatonium napadisilate from lactic acid and sodium 1,5-naphthalenedisulfonate. Yangtze River Pharmaceutical Group Co., Ltd., Peop. Rep. China. n. CN101407468A, 15 abril 2009, CN2008-10176774, 18 nov. 2008

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**, 62, 288-292, 2006.

VAN DEN BEUKEN, E.K.; FERINGA, B.L. Bimetallic. Catalysis by Late Transition Metal Complexes. **Tetrahedron**, 54, 12985-13011, 1998

WEI, Y; SHI, M; Multifunctional chiral Phosphine Organocatalysts in Catalytic Asymmetric Morita-Baylis-Hilman and Related Reactions. **American Chemical Society**, vol 43, n° 7, p 1005-1018, 2010.

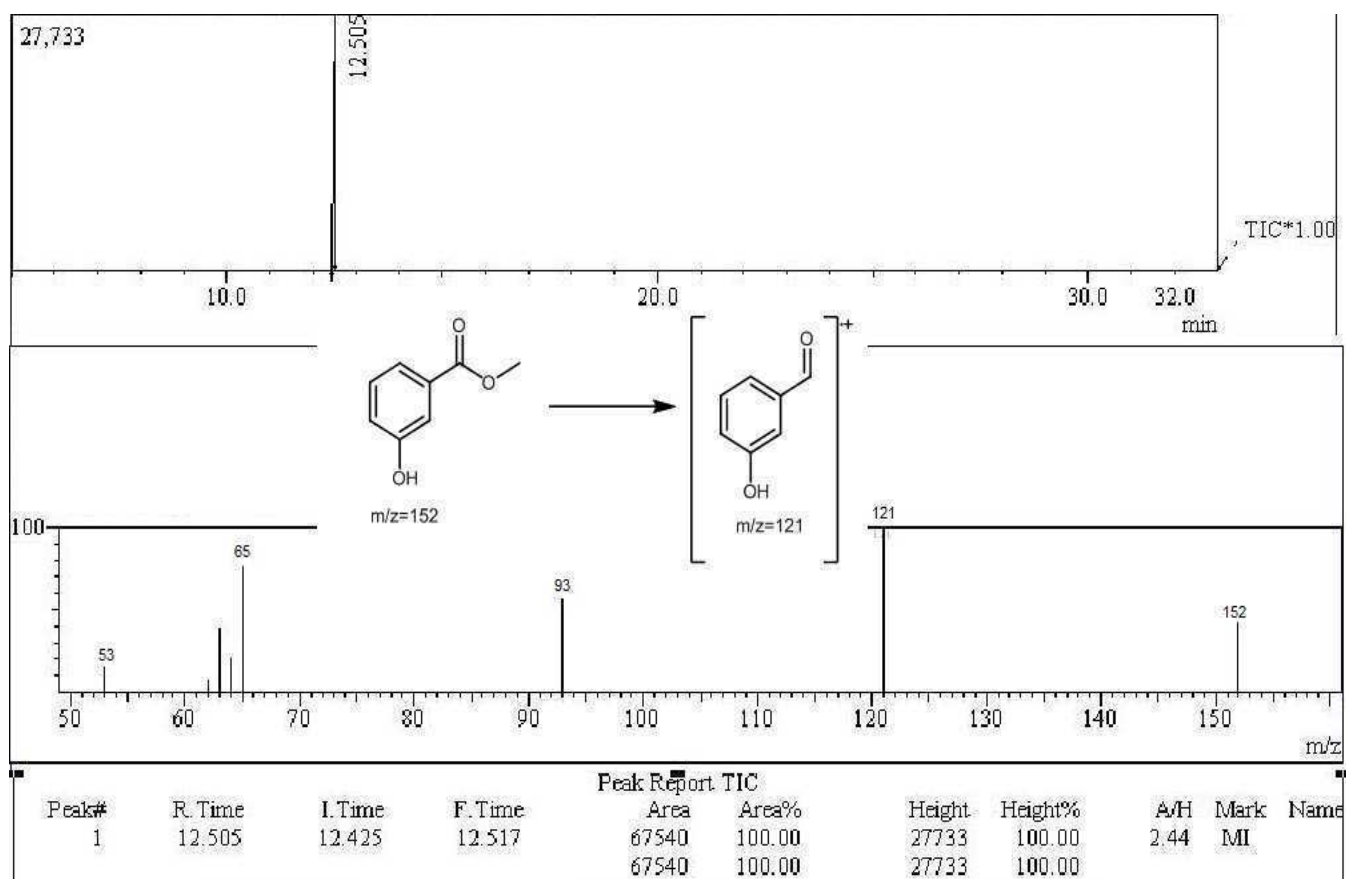
YOSHIKIWA, N. Lanthanide Complexes in Multifunctional Asymmetric Catalysis. **Chem. Rev.**,102, p 2187-2209, 2002.

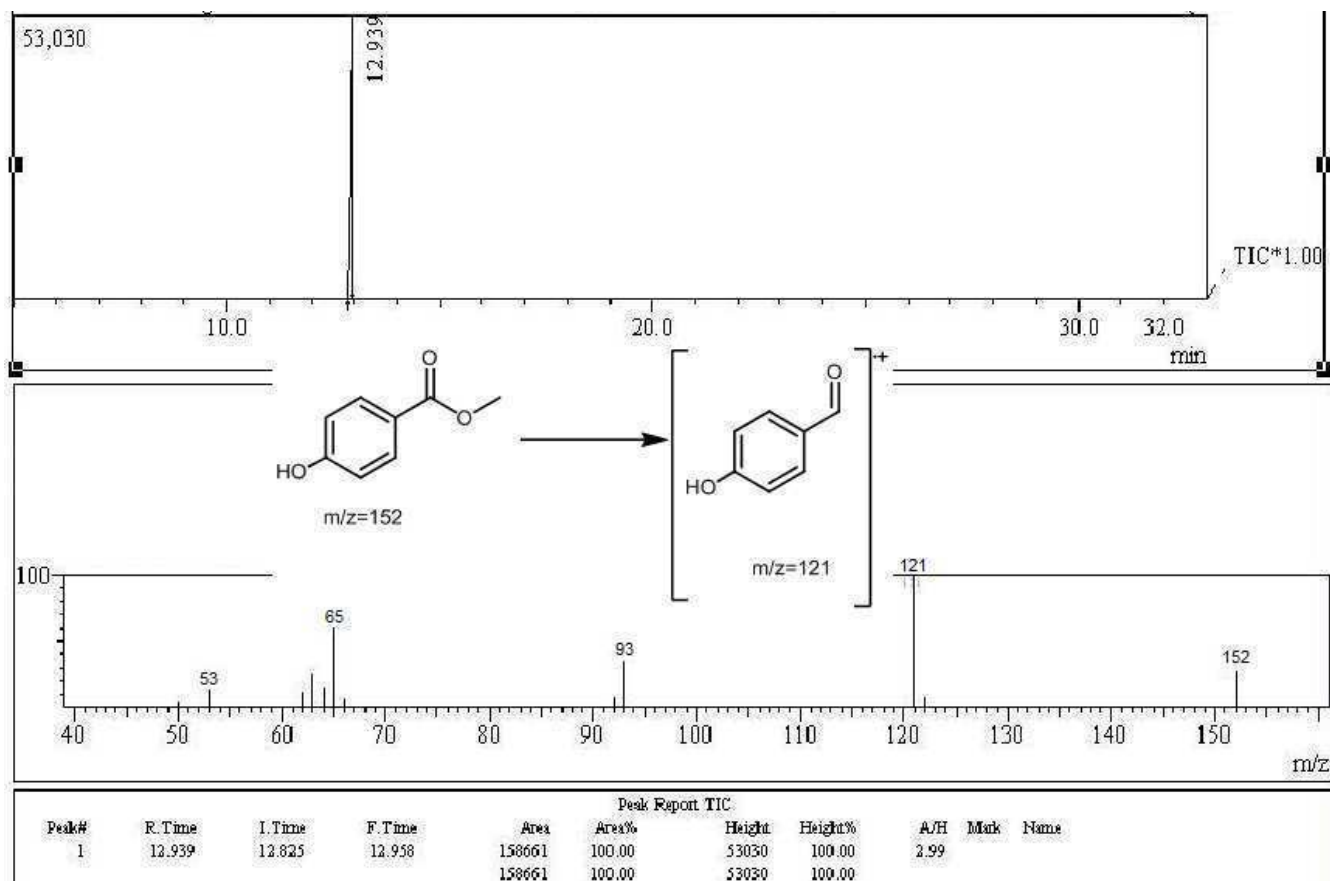
CROMATOGRAMAS  
E  
ESPECTROS



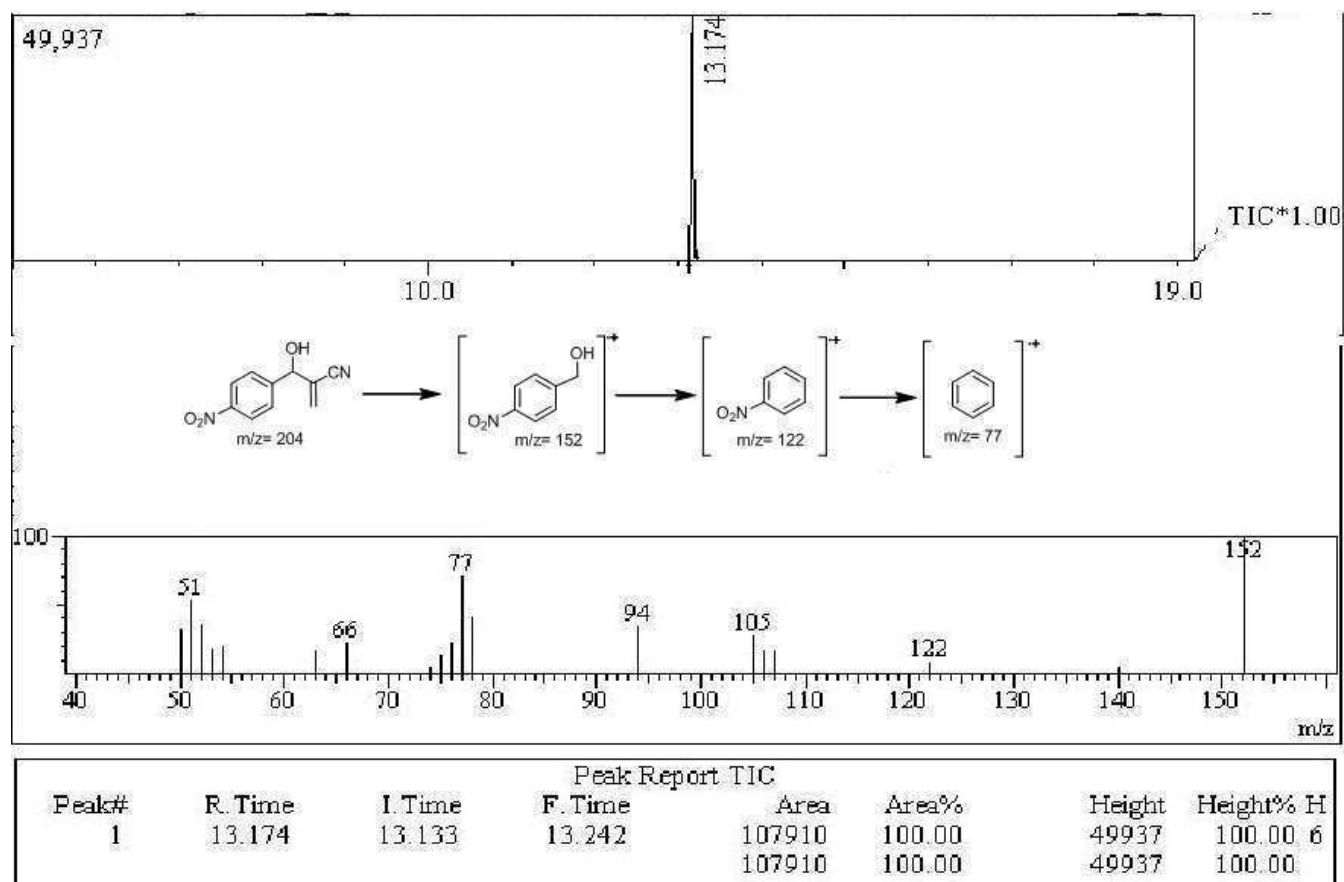
## CROMATOGRAMAS E ESPECTROS

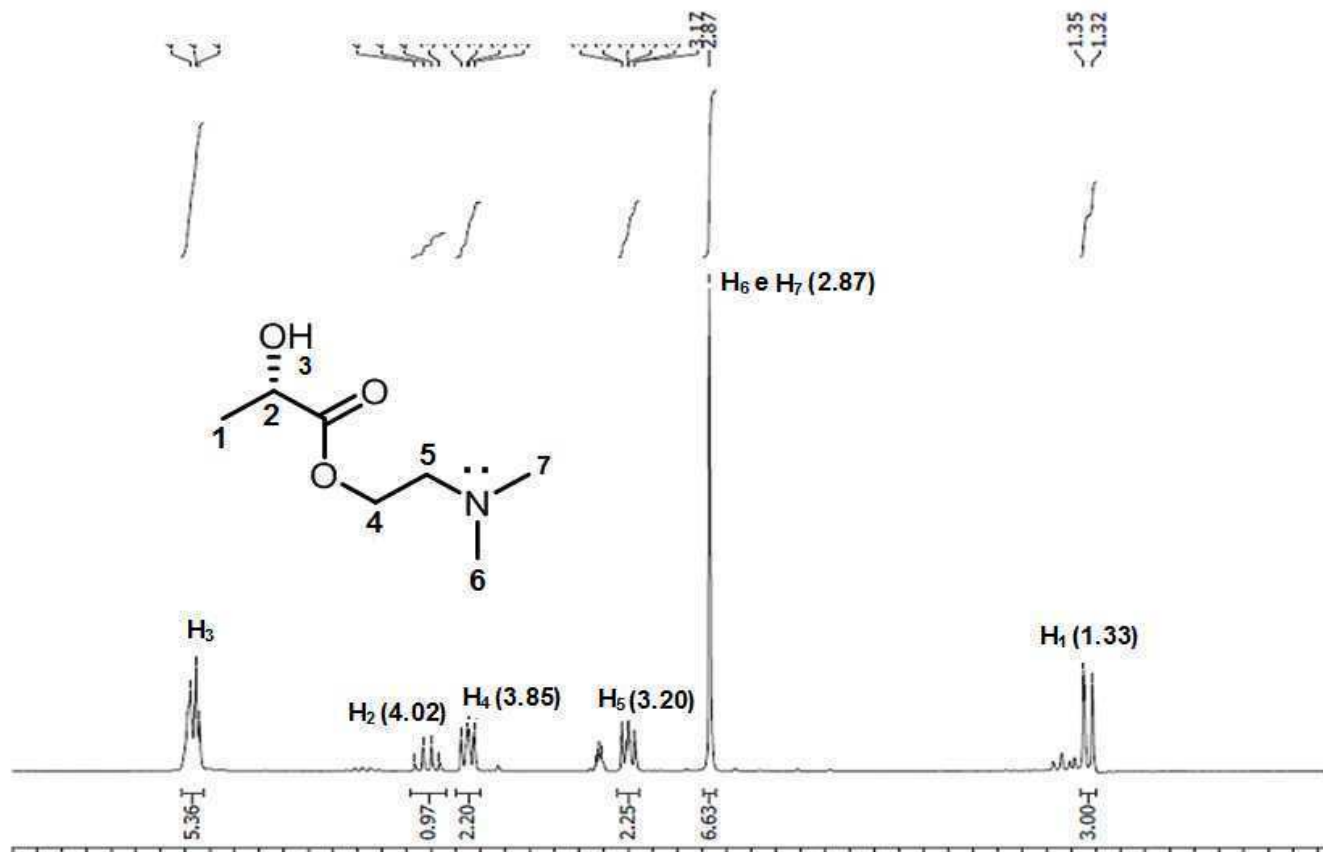
**Espectro 1.** Cromatograma e espectro de massas do 3-hidroxibenzoato de metila.

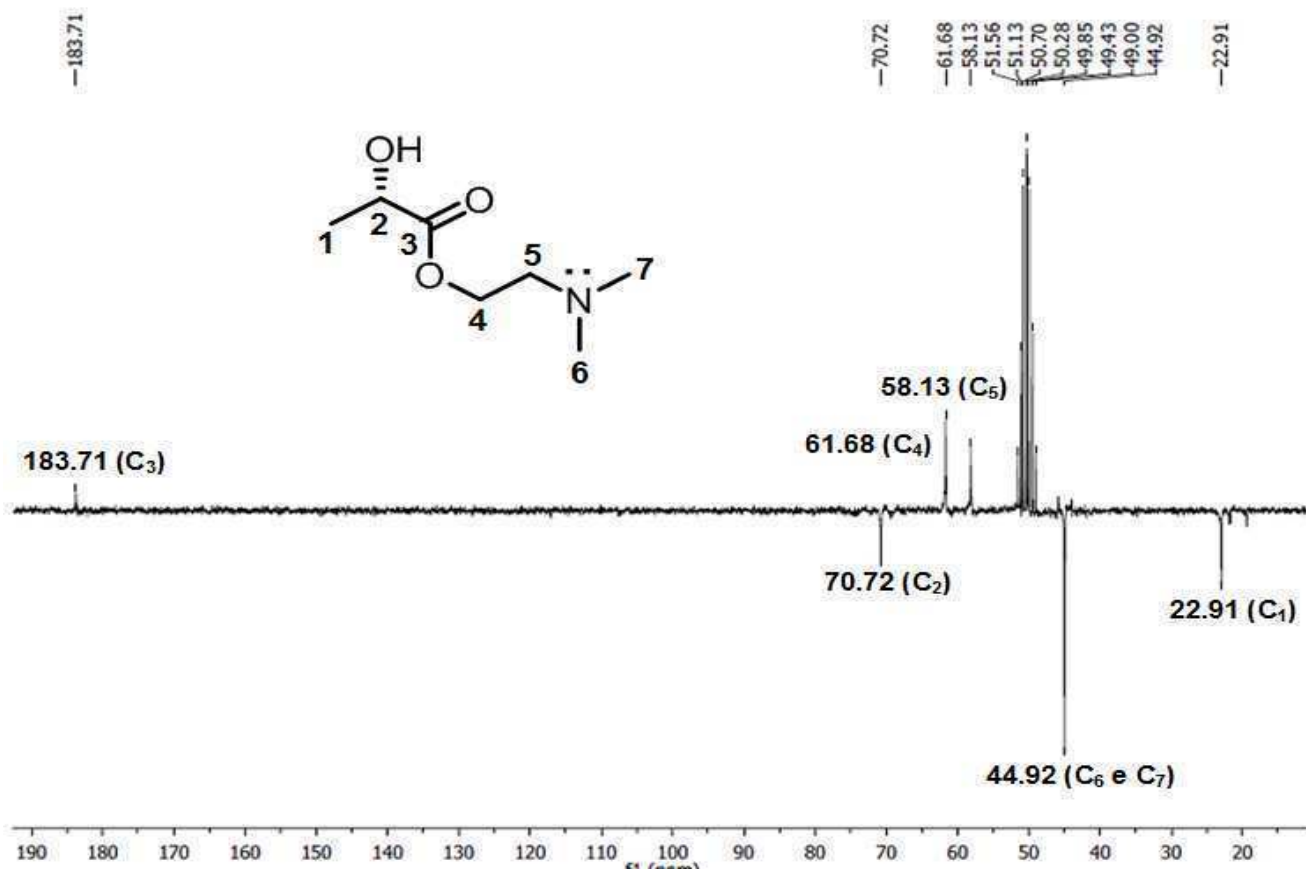


**Espectro 2.** Cromatograma e espectro de massas do 4-hidroxibenzoato de metila.

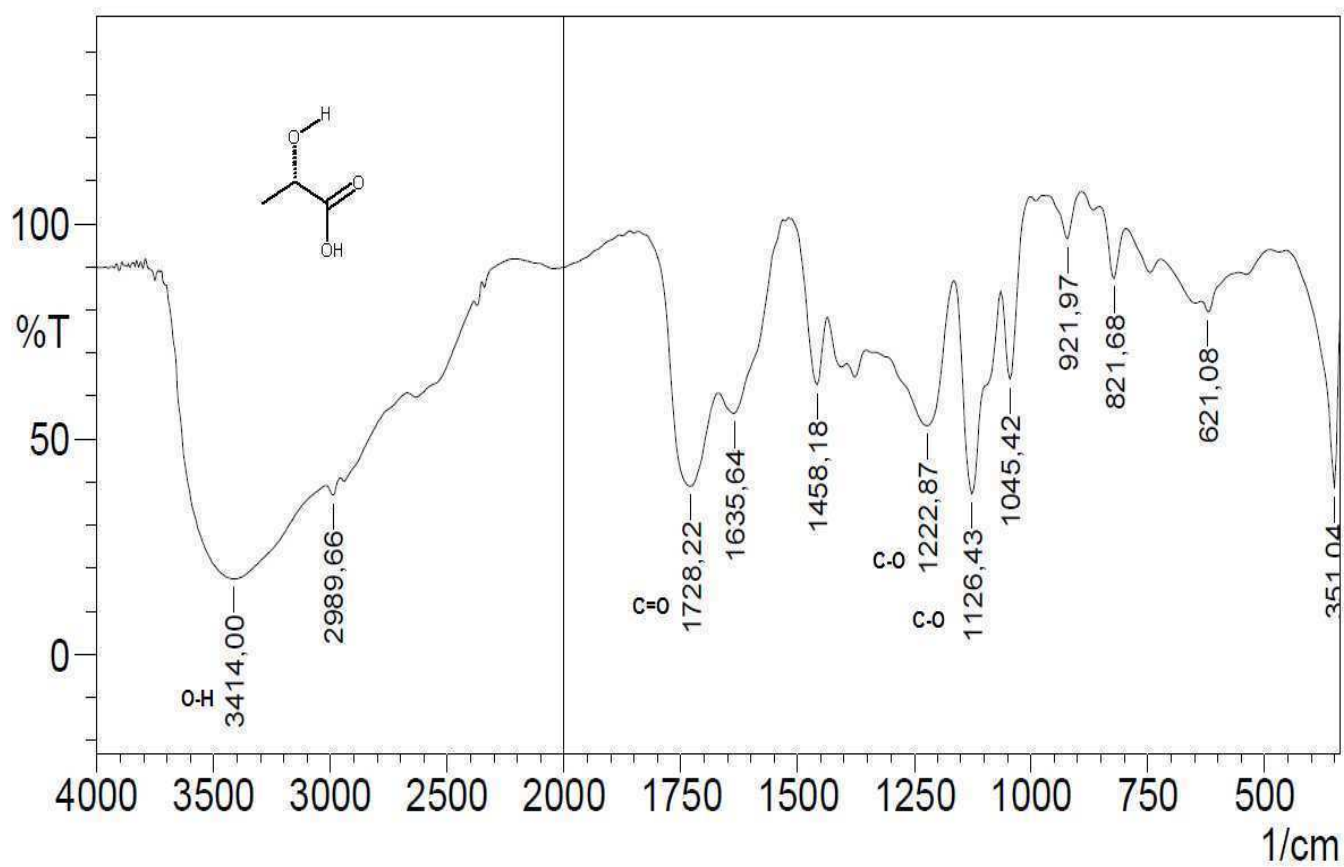
## Espectro 3. Cromatograma e espectro de massas de 31



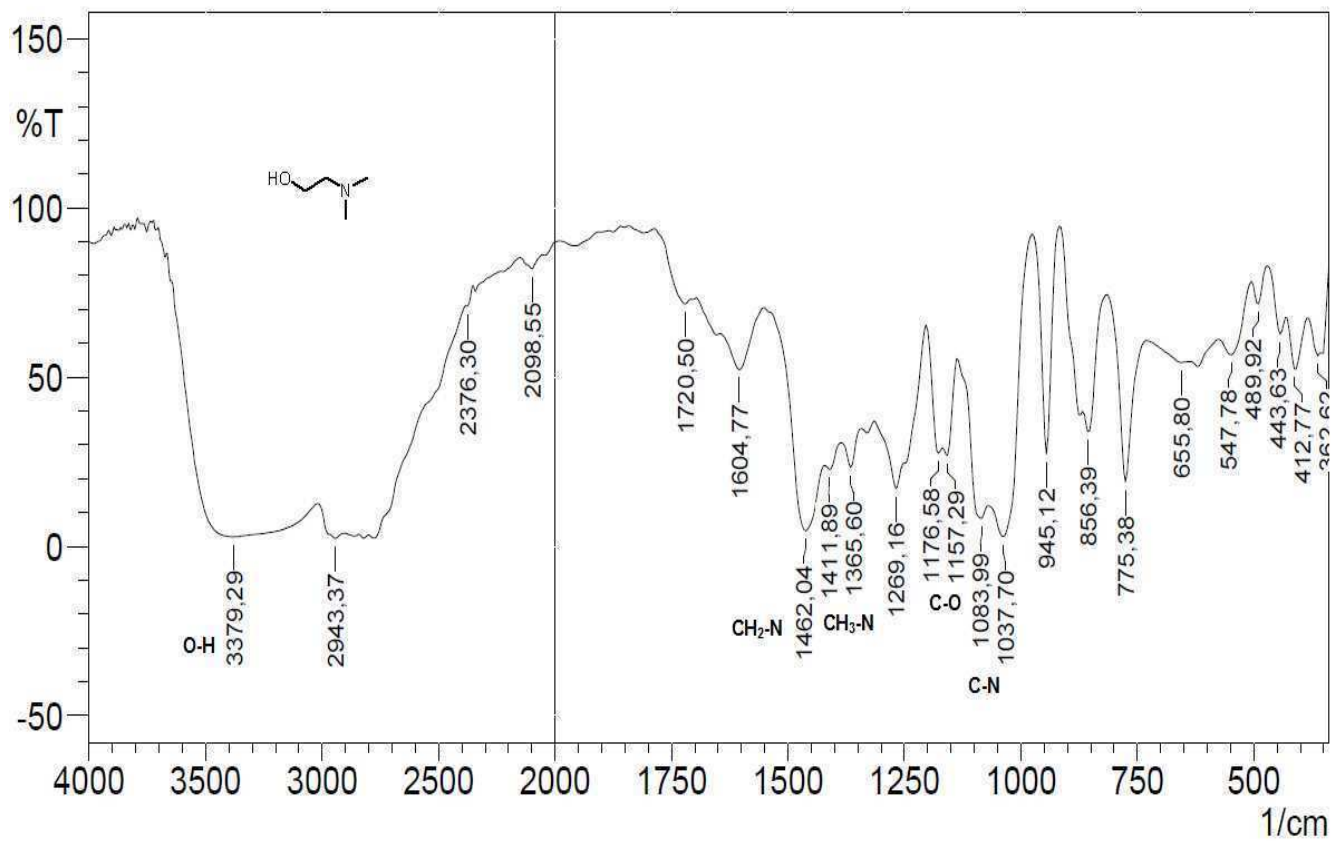
Espectro 4 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 27

Espectro 5. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 27

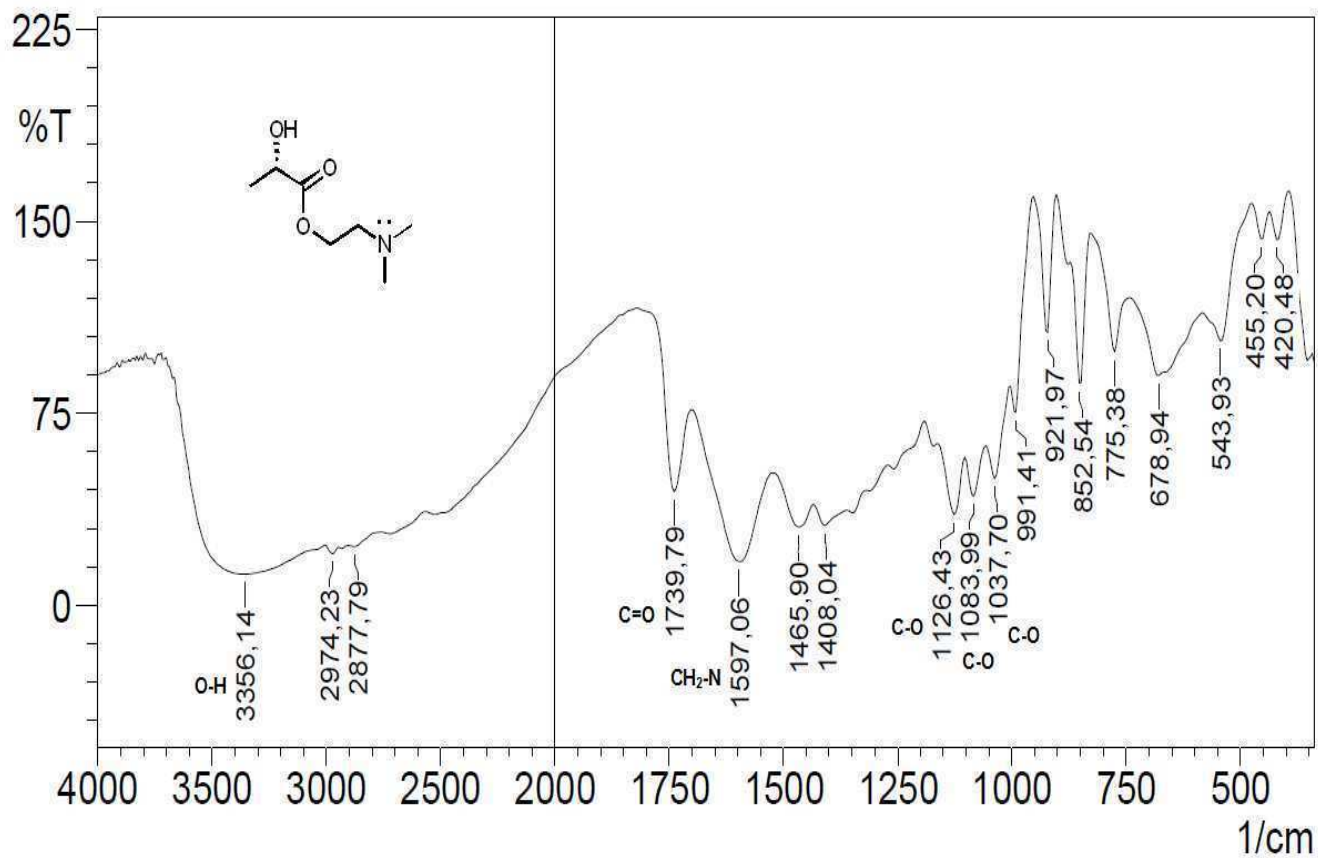
Espectro 6: Infravermelho do 28



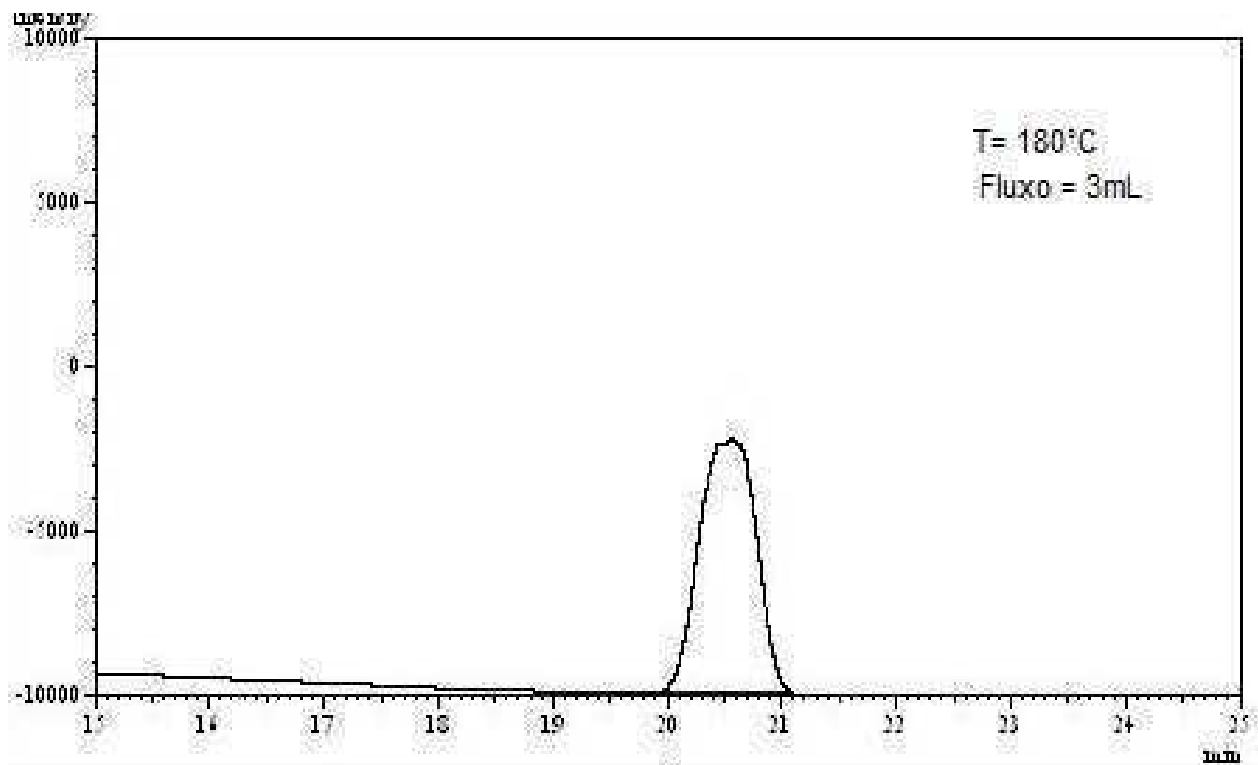
## Espectro 7. Infravermelho de 29



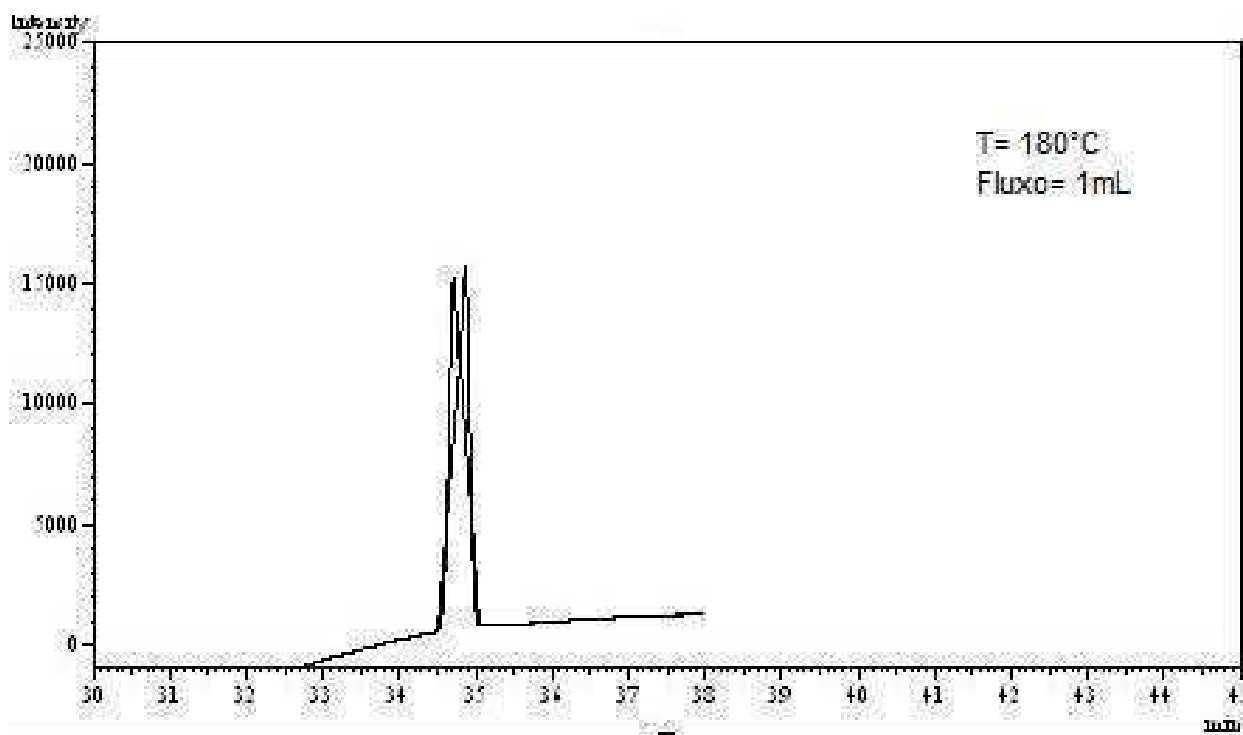
Espectro 8: Infravermelho de 27



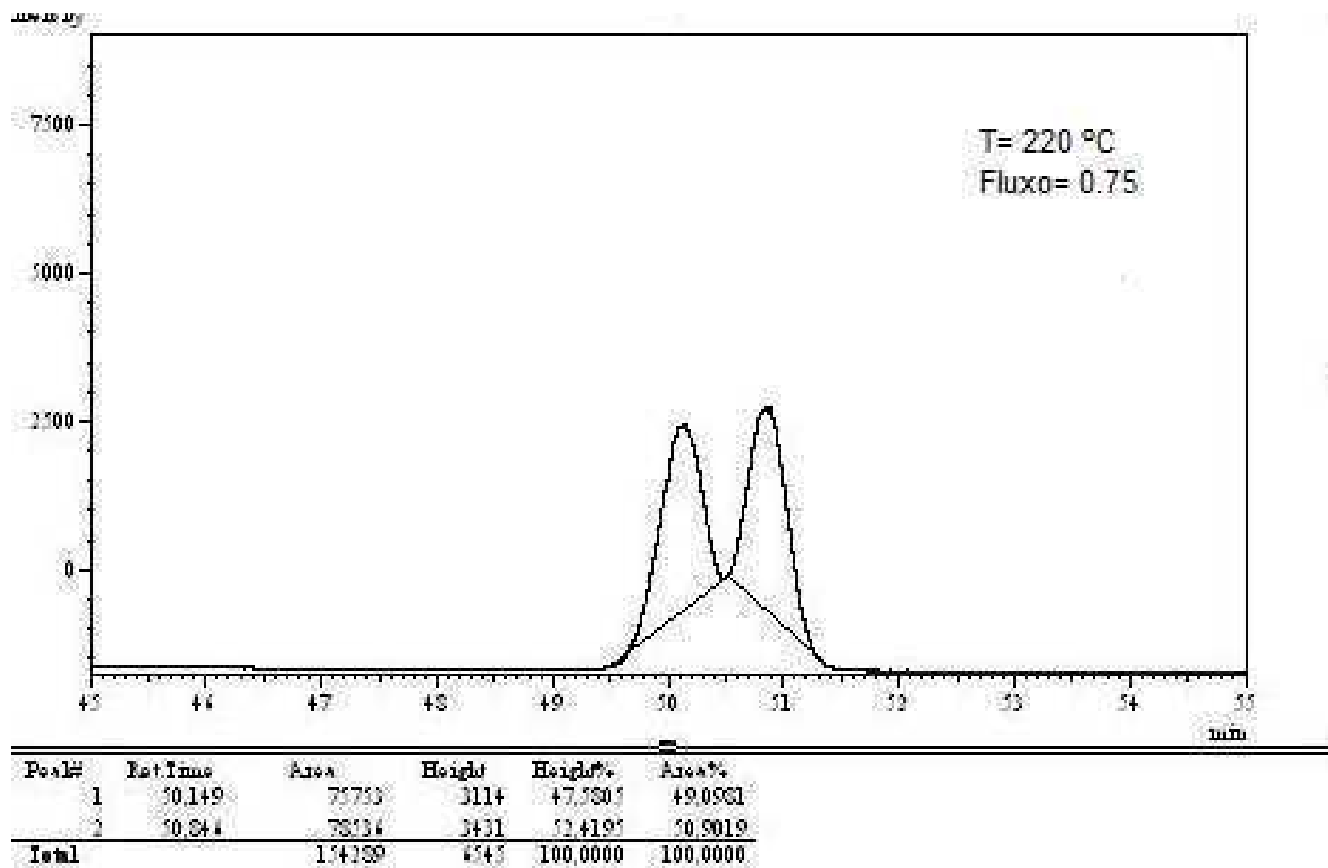


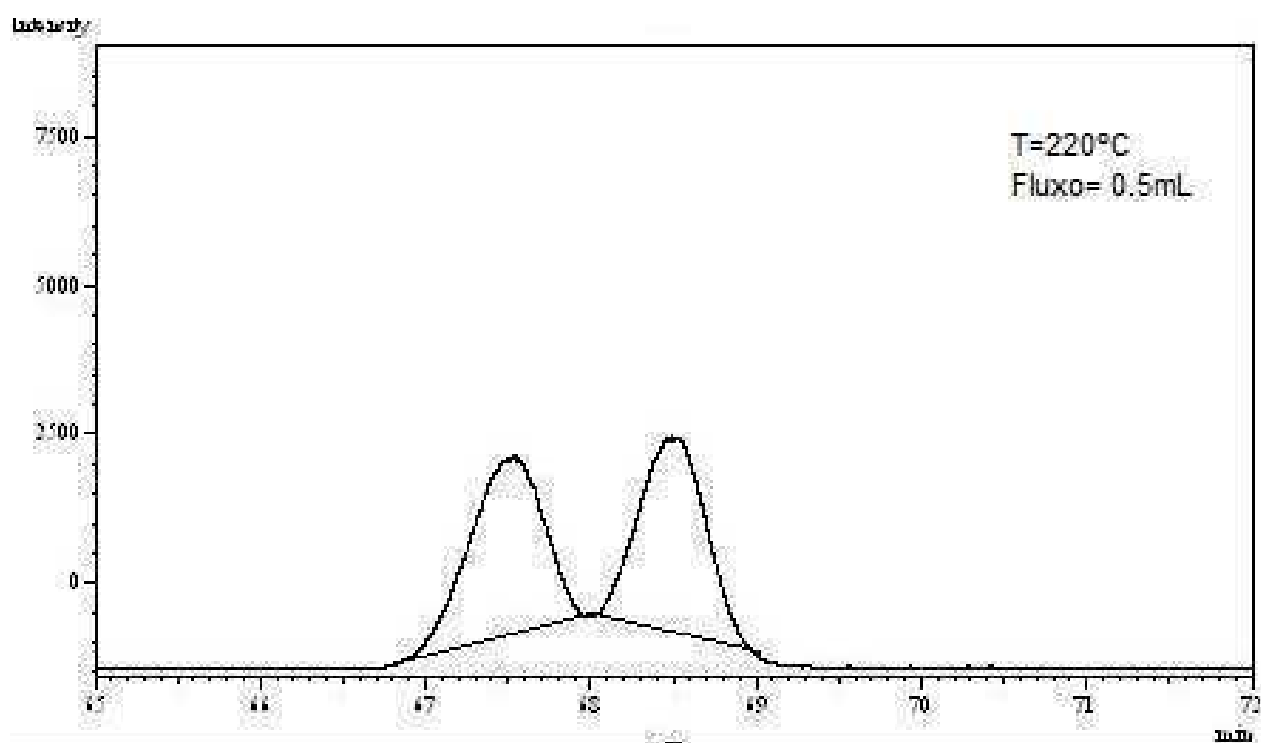
**Espectro 9:** Cromatograma da varredura analítica A. Temperatura 180°C e fluxo 3mL.

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%	Height%
1	20.532	243441	7711	100.0000	100.0000
<b>Total</b>		<b>243441</b>	<b>7711</b>	<b>100.0000</b>	<b>100.0000</b>

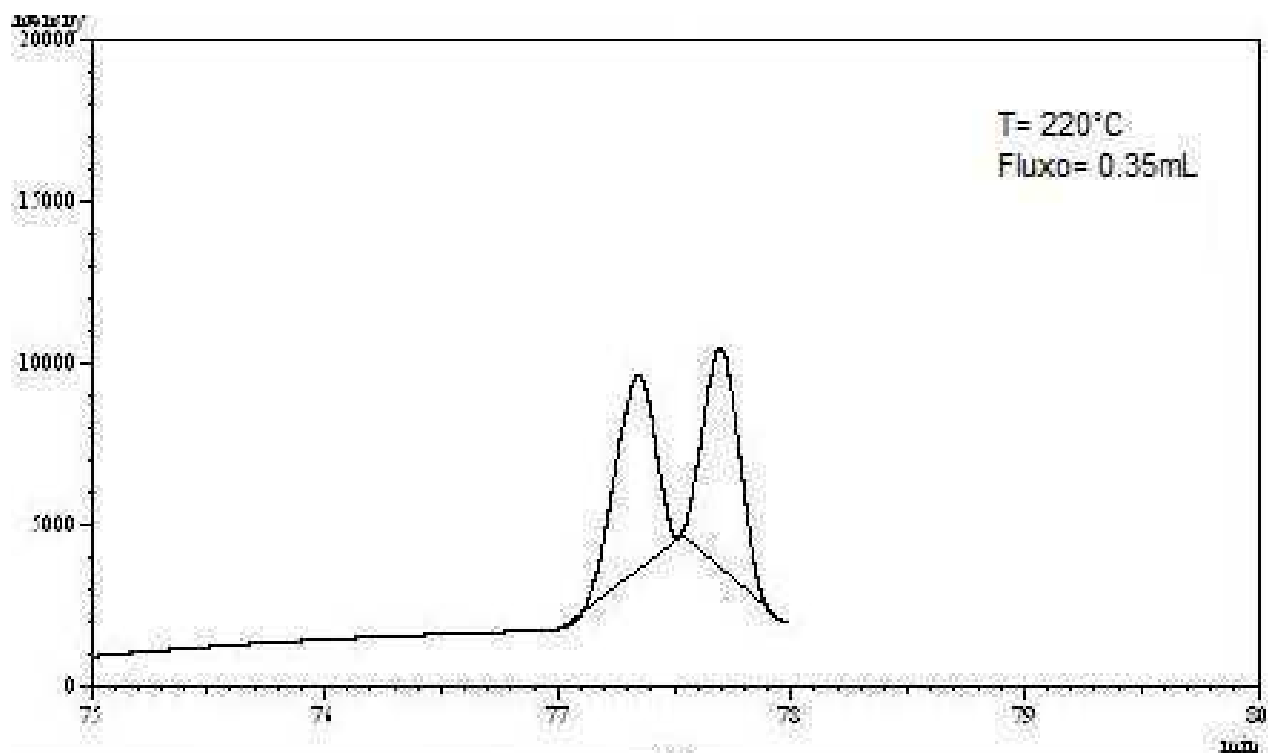
**Espectro 10:** Cromatograma da varredura analítica **B.** Temperatura 180°C e fluxo 1mL.

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%	Height%
1	34.715	33253	4384	49.2474	44.5395
2	34.848	34270	7337	50.7524	55.4605
<b>Total</b>		<b>67523</b>	<b>11721</b>	<b>100.0000</b>	<b>100.0000</b>

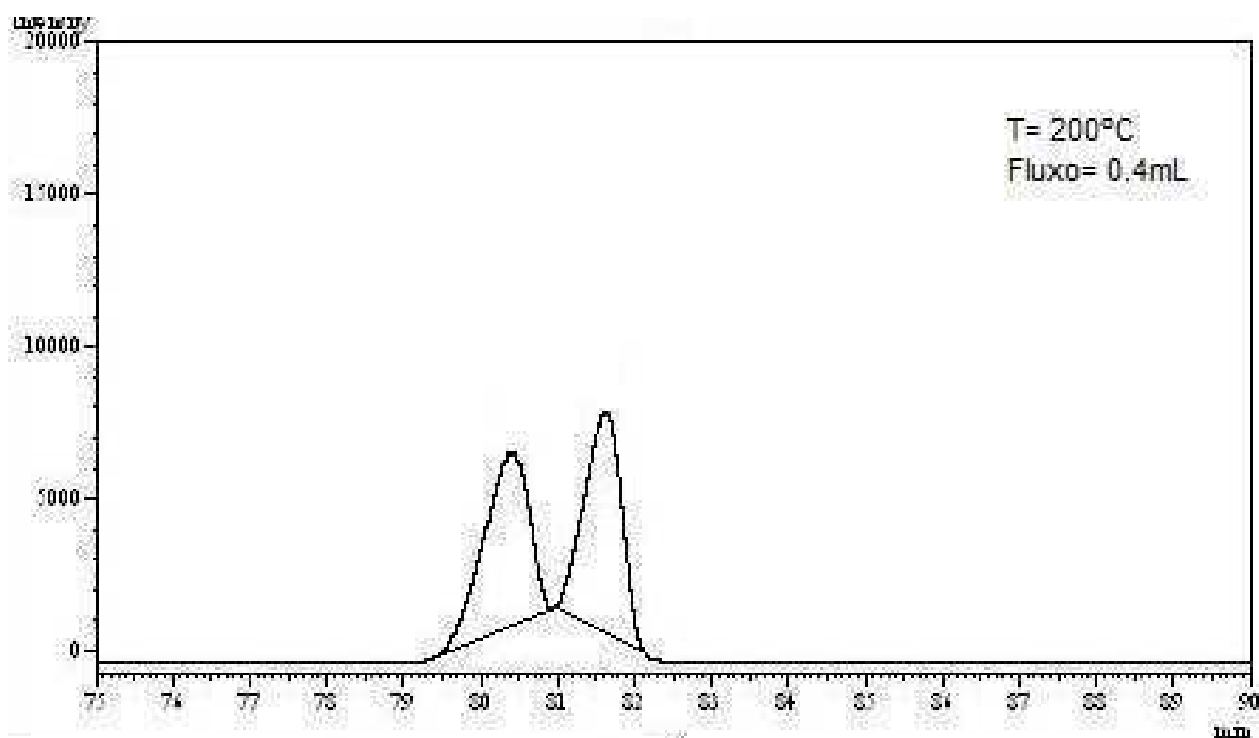
**Espectro 11:** Cromatograma da varredura analítica C. Temperatura 220 °C e fluxo 0.75mL.

**Espectro 12:** Cromatograma da varredura analítica D. Temperatura 220°C e fluxo 0,5mL.

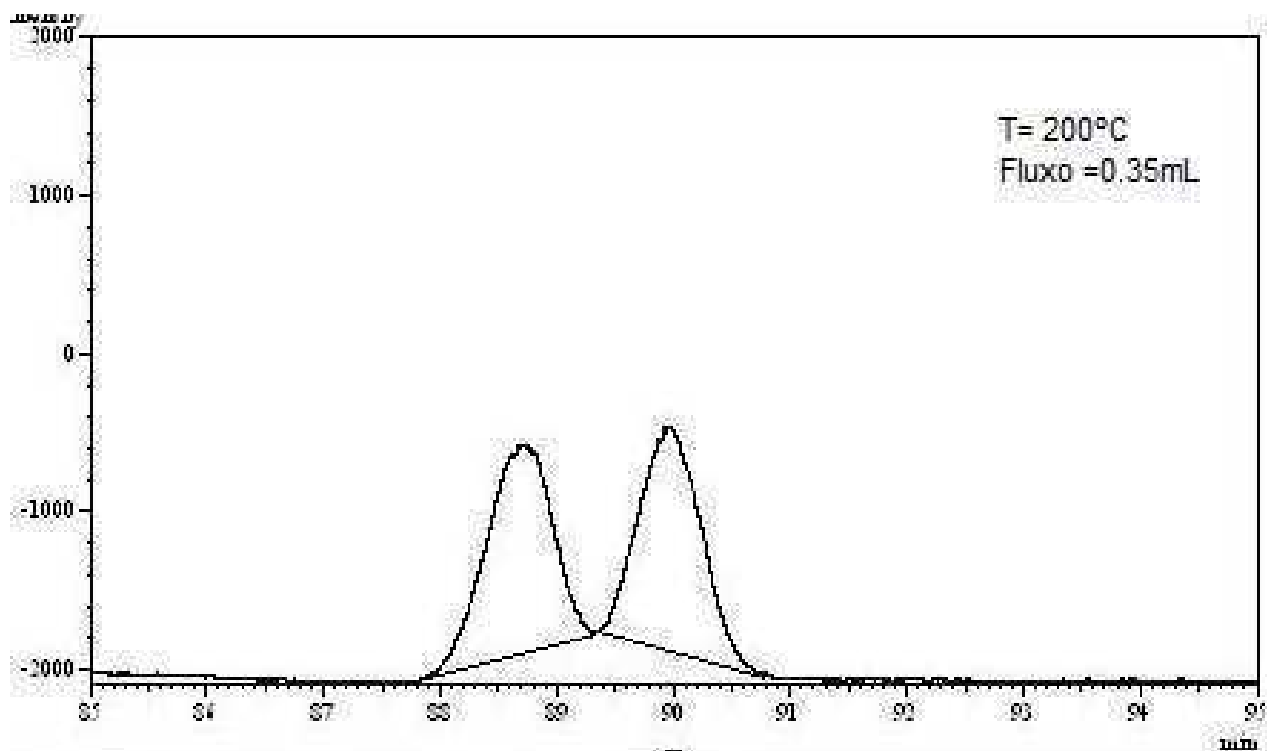
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%	Height%
1	47.537	93144	2975	50.1414	47.5348
2	48.484	92740	3177	49.8586	52.4652
<b>Total</b>		<b>185884</b>	<b>4152</b>	<b>100.0000</b>	<b>100.0000</b>

**Espectro 13:** Cromatograma da varredura analítica E. Temperatura 220°C e fluxo 0.35mL.

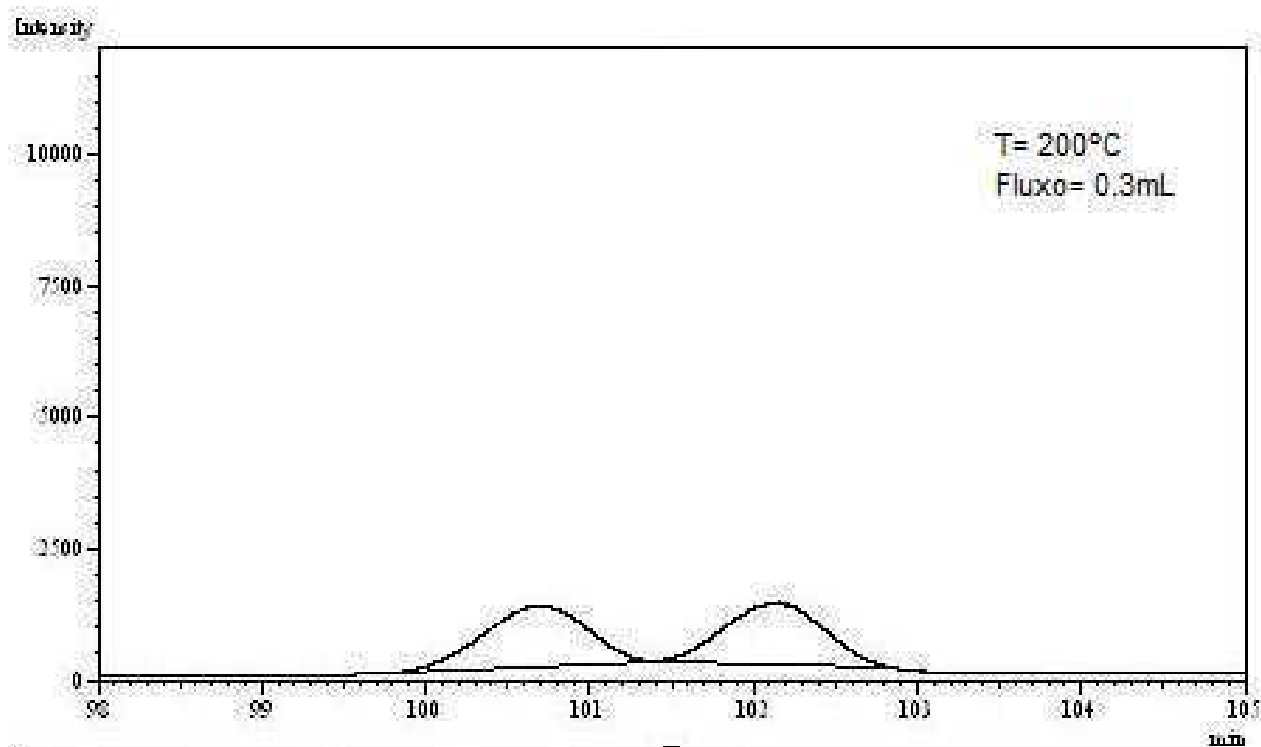
Peak#	EstTime	Area	Height	Area%	Height%
1	77,348	71474	4033	49,5053	47,0190
2	77,491	73924	4798	50,4947	52,9810
Total		144400	12331	100,0000	100,0000

**Espectro 14:** Cromatograma da varredura analítica F. Temperatura 200°C e fluxo 0.4mL.

Peak#	Ret Time	Area	Height	Height%	Area%
1	30.391	237194	5744	44.1733	49.3040
2	31.638	243873	7187	55.8267	50.6960
<b>Total</b>		<b>481069</b>	<b>13049</b>	<b>100.0000</b>	<b>100.0000</b>

**Espectro 15:** Cromatograma da varredura analítica **G**. Temperatura 200°C e fluxo 0.35mL.

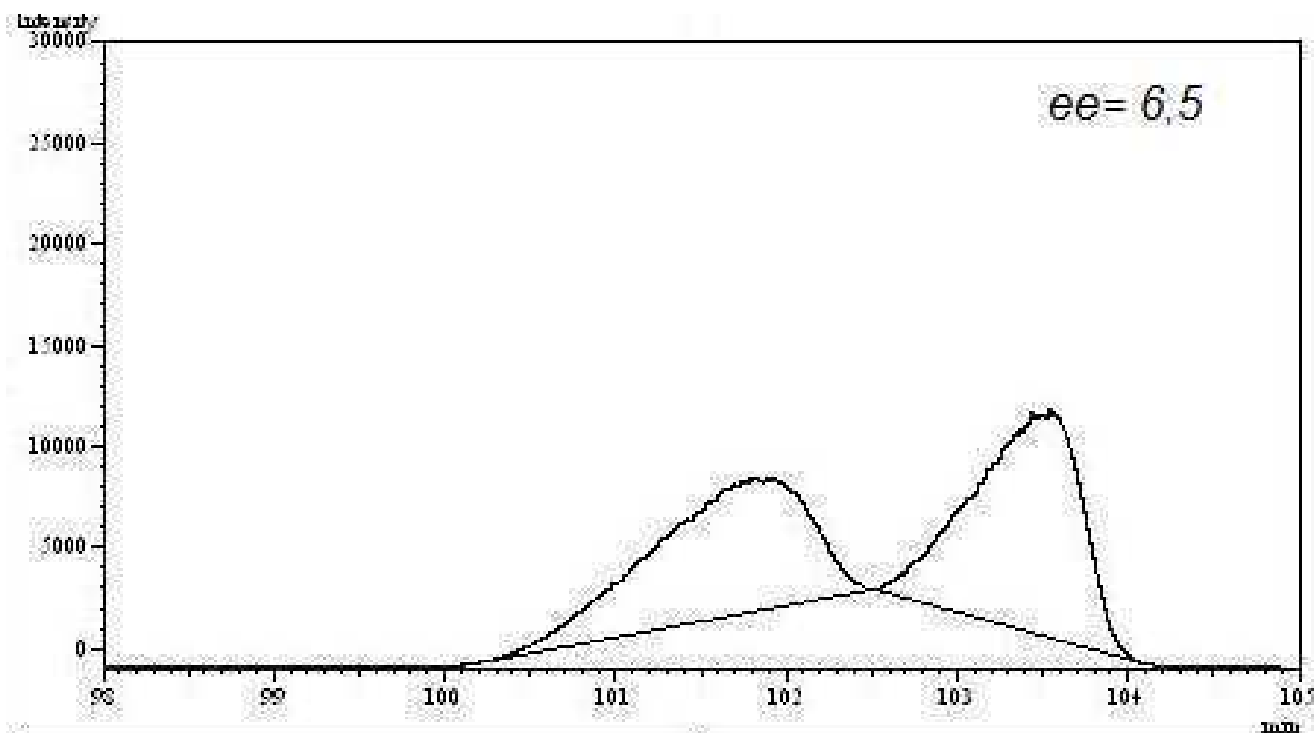
Peak#	RetTime	Area	Height	Area%	Height%
1	88,753	52147	1309	49,4205	47,9404
2	88,990	52945	1422	50,5795	52,0594
<b>Total</b>		105092	2731	100,0000	100,0000

**Espectro 16:** Cromatograma da varredura analítica H. Temperatura 200°C e fluxo 0.3mL.

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%	Height%
1	100.626	49798	1147	50.6499	49.3712
2	102.144	48481	1177	49.3501	50.6288
<b>Total</b>		<b>98279</b>	<b>2324</b>	<b>100.0000</b>	<b>100.0000</b>

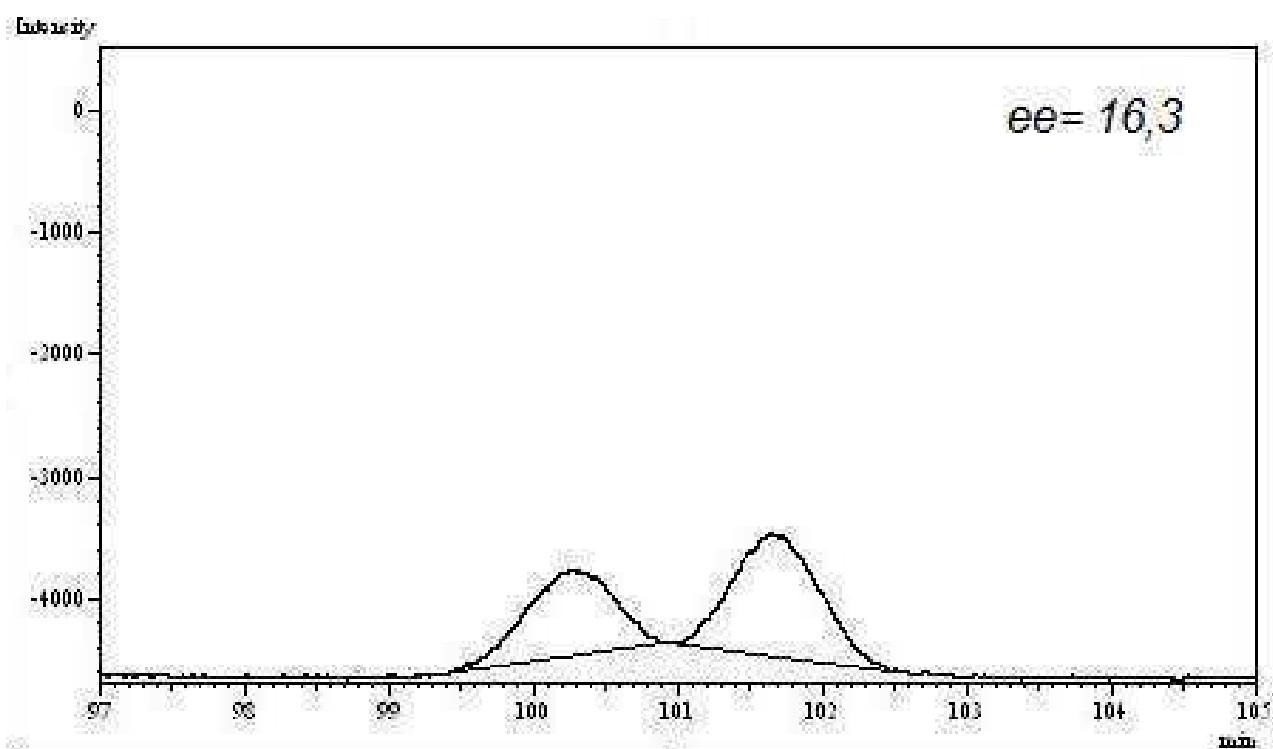


## Espectro 17: Cromatograma de 31 da R06



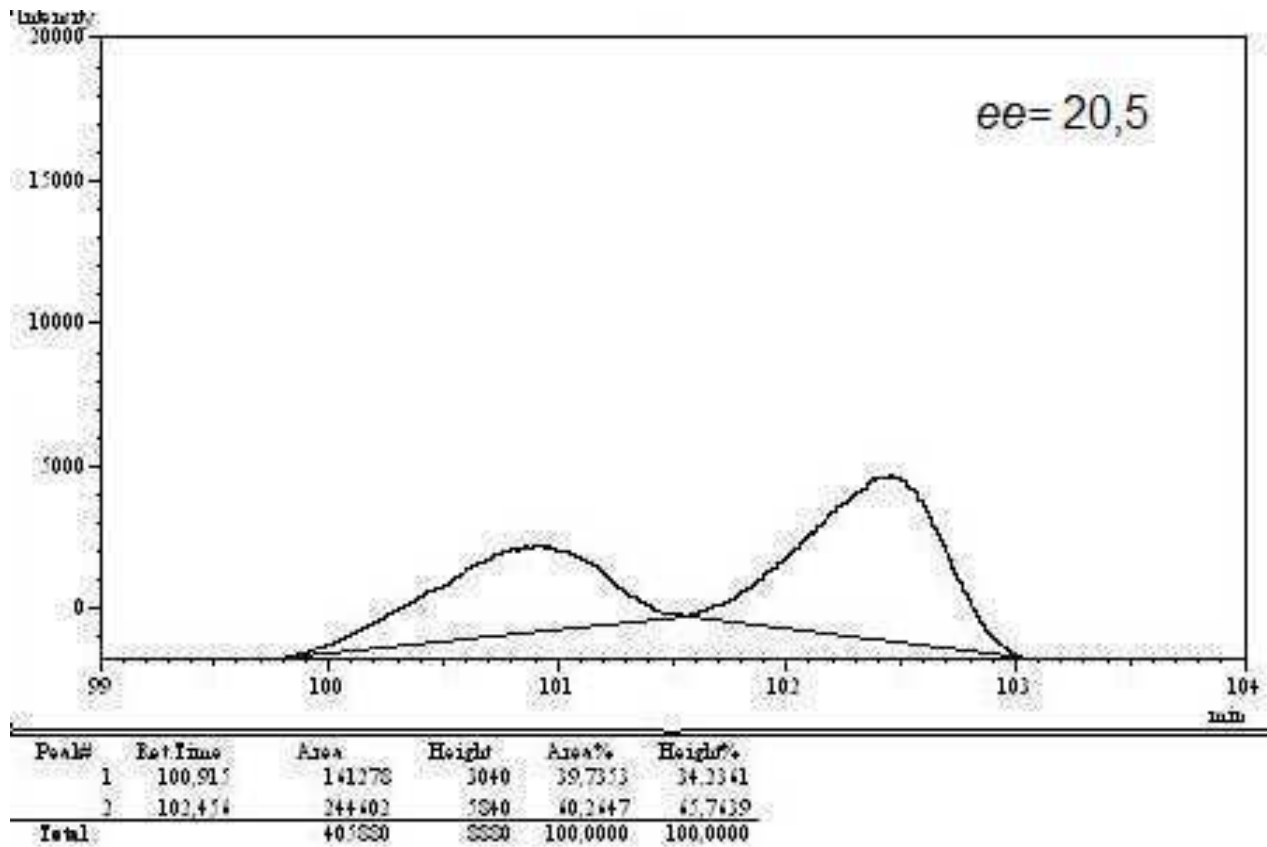
Peak#	Est. Time	Area	Height	Area%	Height%
1	101.919	432139	6422	44.7093	34.2933
2	103.444	492634	11273	53.2708	63.7067
<b>Total</b>		<b>924773</b>	<b>17695</b>	<b>100.0000</b>	<b>100.0000</b>

## Espectro 18: Cromatograma de 31 da R19

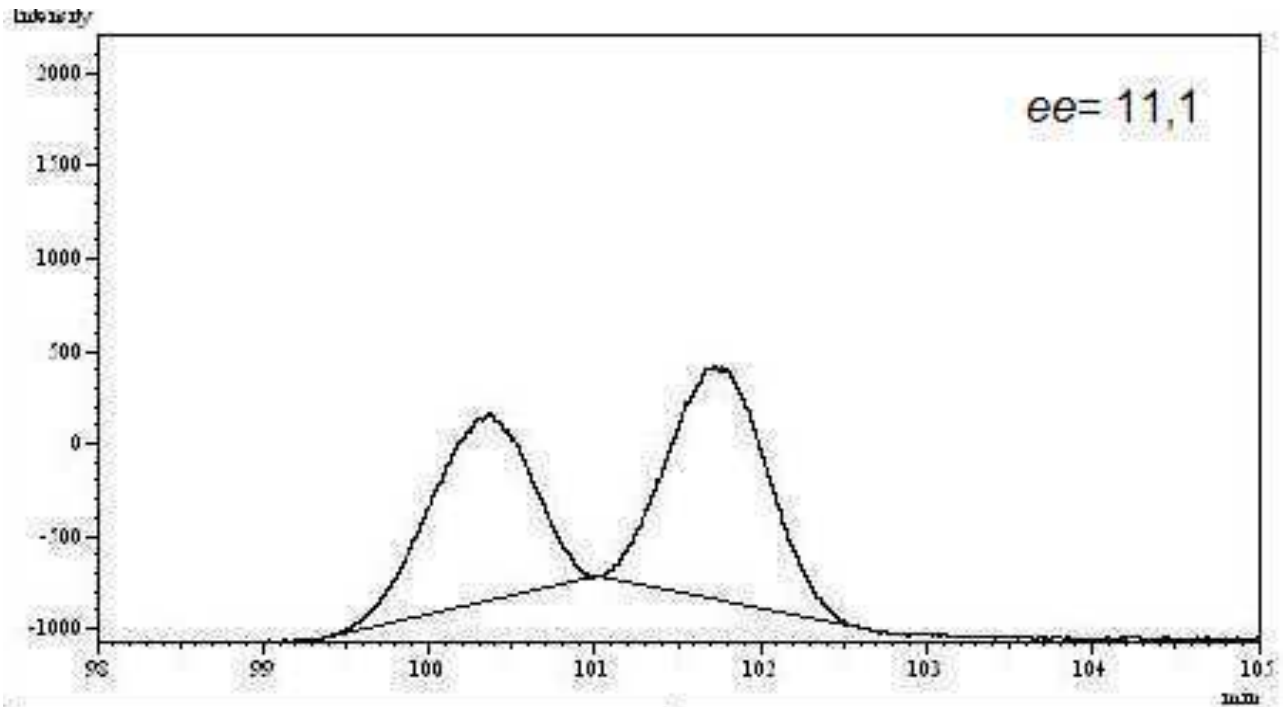


Peak#	Ret.Time	Area	Height	Area%	Height%
1	100.287	30143	704	41.8703	41.3669
2	101.438	41913	997	58.1497	58.6331
<b>Total</b>		72056	1701	100.0000	100.0000

Espectro 19: Cromatograma de 31 da R20

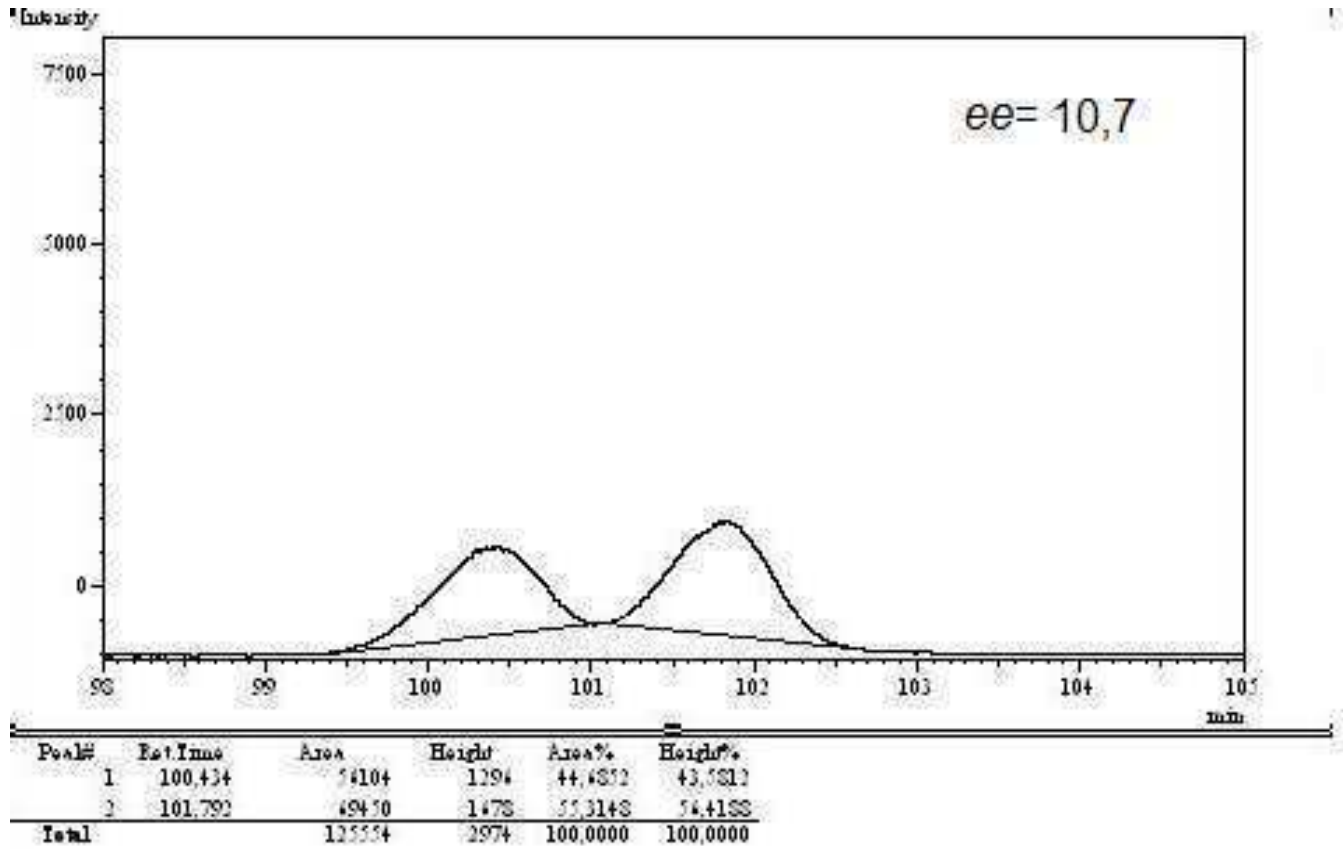


## Espectro 20: Cromatograma de 31 da R21

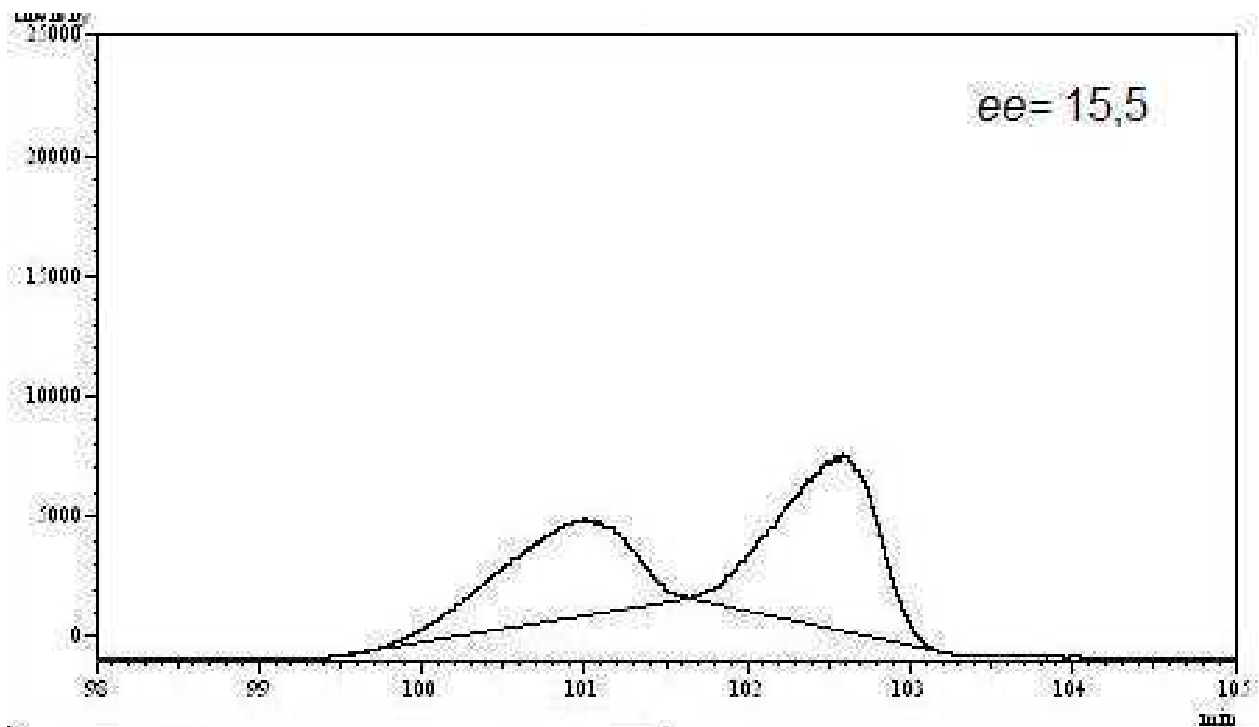


Peak#	Est Time	Area	Height	Height%	Area%
1	100.544	43565	1008	44.3708	45.1174
2	101.724	52995	1263	55.6292	54.8826
<b>Total</b>		<b>96560</b>	<b>2271</b>	<b>100.0000</b>	<b>100.0000</b>

## Espectro 21: Cromatograma de 31 da R22

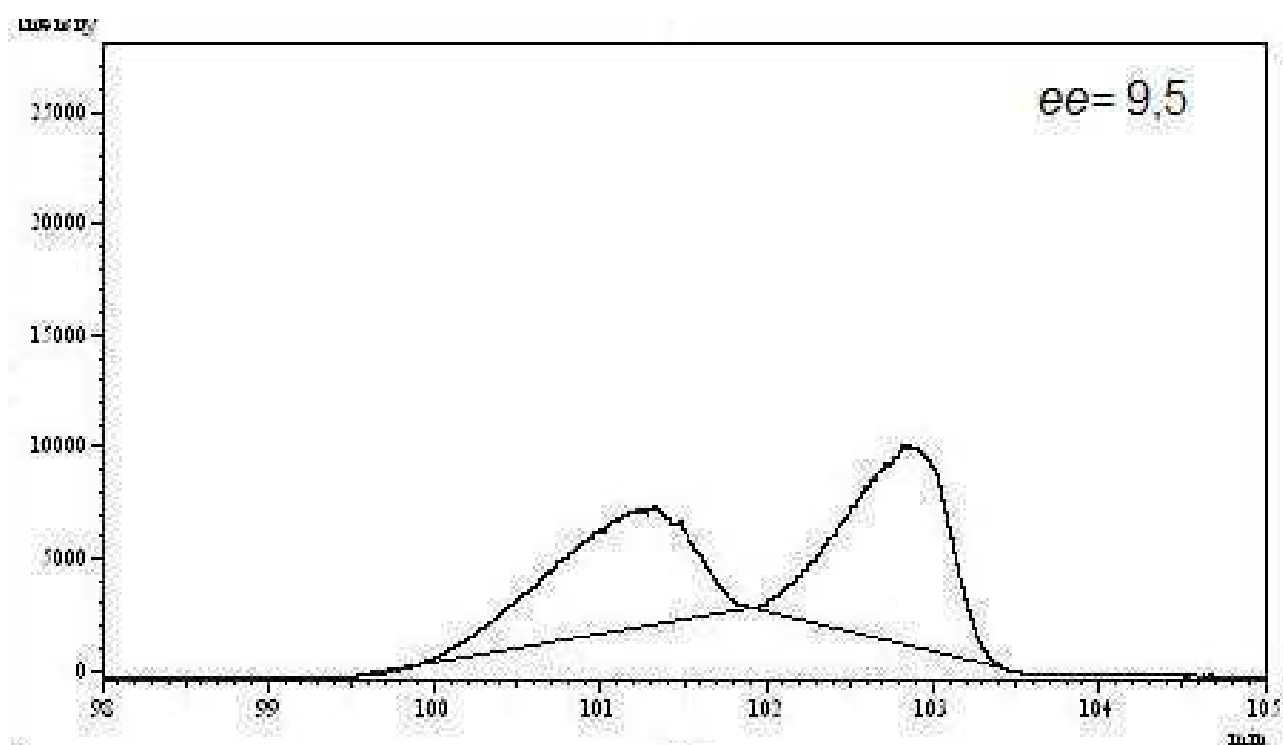


## Espectro 22: Cromatograma de 31 da R23



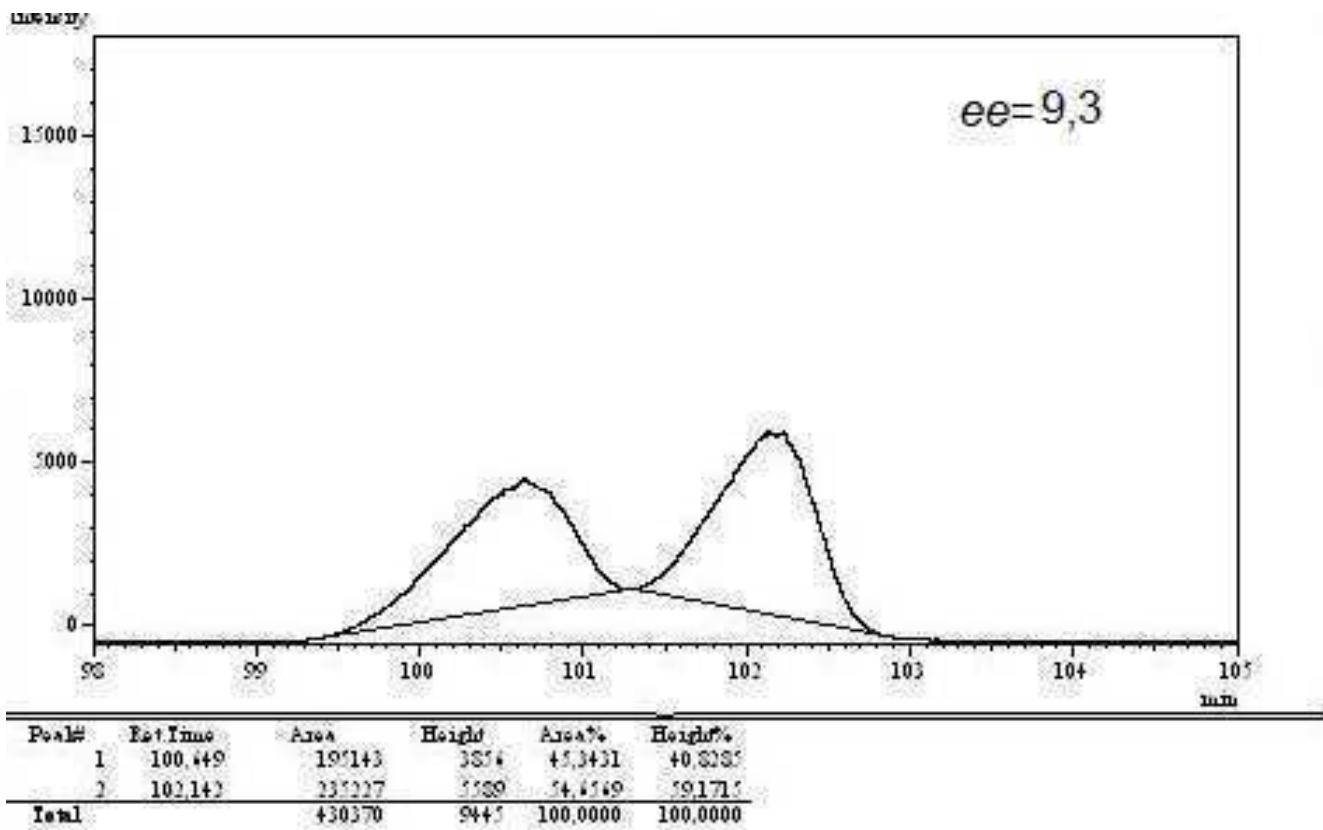
Peak#	Ret.Time	Area	Height	Area%	Height%
1	100.999	113410	3981	41.2929	35.1493
2	102.584	111457	7339	37.7071	44.8507
Total		240047	11320	100.0000	100.0000

## Espectro 23: Cromatograma de 31 da R25



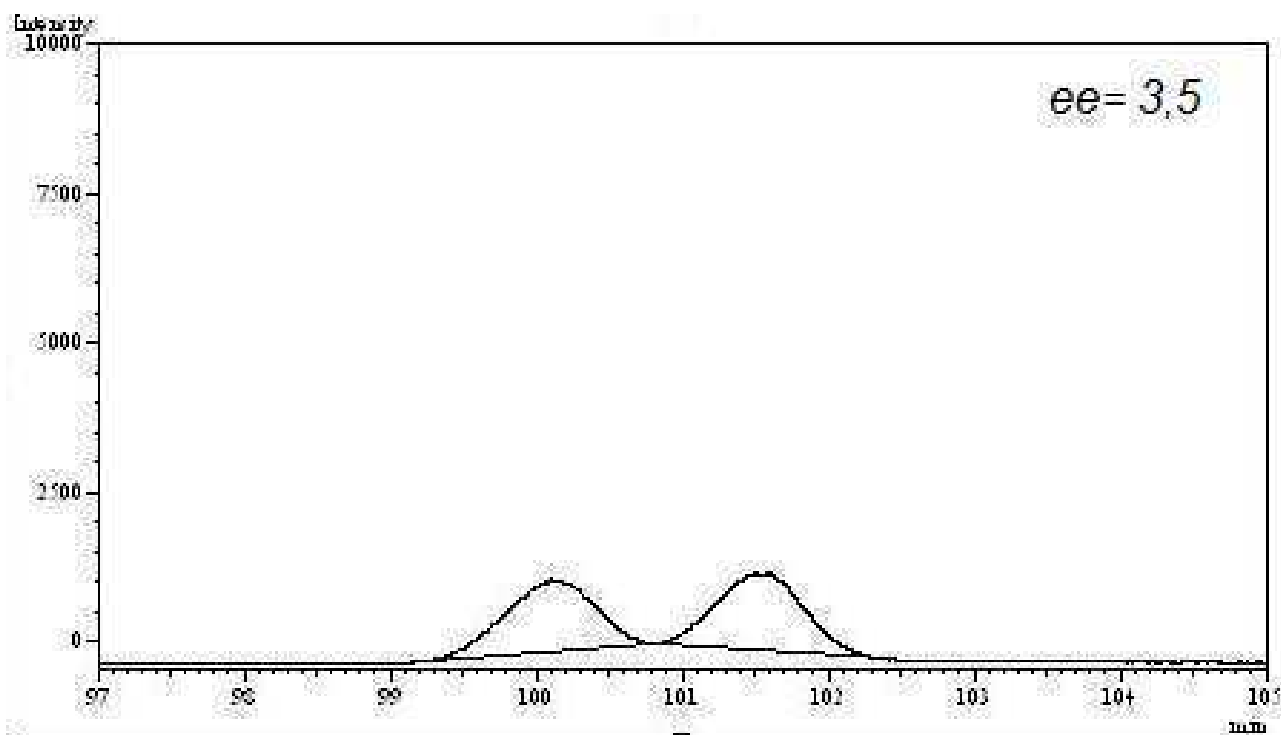
Peak#	Ret.Time	Area	Height	Area%	Height%
1	101.324	321358	5219	45.2433	34.8350
2	101.823	388990	8941	54.7567	63.1450
Total		710348	14160	100.0000	100.0000

## Espectro 24: Cromatograma de 31 de R26



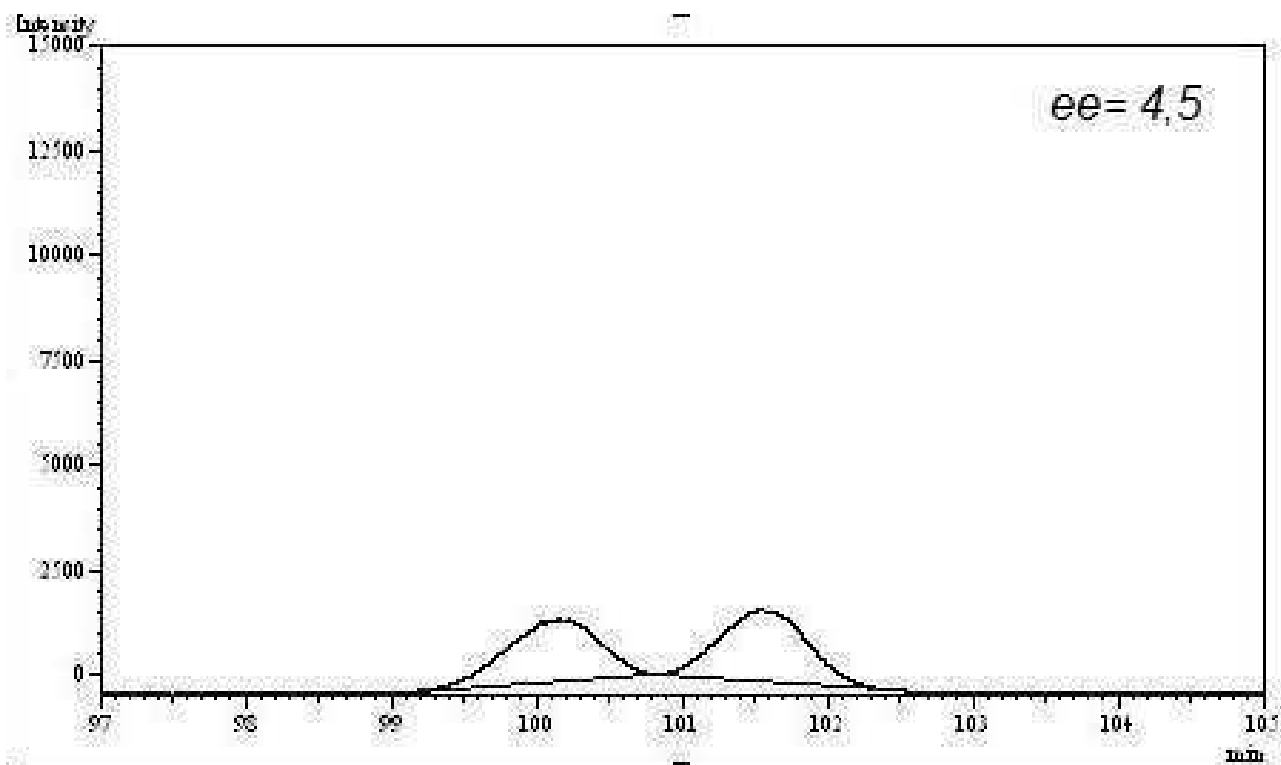


## Espectro 25: Cromatograma de 31 da R27



Peak#	Ret Time	Area	Height	Area%	Height%
1	100.103	50479	1205	48.2214	48.0780
2	101.394	54203	1301	51.7784	51.9210
<b>Total</b>		104682	2504	100.0000	100.0000

## Espectro 26: Cromatograma de 31 da R28



Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%	Height%
1	100.159	43050	1444	47.7414	43.8977
2	101.130	71205	1714	52.2586	56.1023
<b>Total</b>		114255	3158	100.0000	100.0000