

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE FEROMÔNIOS
DE FORMIGAS ATRAVÉS DA REAÇÃO DE
BAYLIS-HILLMAN.**

**DISSERTAÇÃO SUBMETIDA À UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA
CATARINA PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM QUÍMICA**

MESTRANDO: LUCIANO FERNANDES

ORIENTADOR: Prof. Dr. MARCUS MANDOLESI SÁ

Florianópolis, Fevereiro de 2003

INDICE GERAL

1- INTRODUÇÃO	1
1.1- Feromônios.....	1
1.2- Importância e uso de feromônios no manejo integrado de pragas	4
1.3- Síntese de feromônios acíclicos	6
1.4- Manicona e o ácido (<i>E</i>)-2,4-dimetil-2-hexenóico.....	10
1.5- Reações de Baylis-Hillman	14
1.6- Resoluções de β -hidroxi ésteres.....	23
2- JUSTIFICATIVAS	26
3- OBJETIVOS	27
3.1- Objetivos gerais	27
3.2- Objetivos específicos	27
4- RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
4.1- Síntese dos compostos α -metileno- β -hidroxi ésteres	30
4.1.1- Síntese do composto 3-Hidroxi-2-metilenobutanoato de metila (74)...	30
4.1.2- Síntese do composto 3-Hidroxi-2-metileno-3-(2-naftil)-propanoato de metila (76).....	38
4.1.3- Síntese do composto 3-Hidroxi-2-metilenoexanoato de metila (78)....	41
4.1.4- Síntese do composto 3-Hidroxi-2-metileno-3-(3-nitrofenil)-propanoato de metila (80).....	43
4.1.5- Síntese do composto 3-Hidroxi-4-metil-2-metilenoexanoato de metila (82).....	44
4.2- Reações de Acetilação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 74 e 78.....	48
4.2.1- Preparação do composto 3-Acetoxi-2-metilenobutanoato de metila (84).....	48
4.2.2- Preparação do composto 3-Acetoxi-2-metilenoexanoato de metila (85).....	50
4.2.3- Resolução dos compostos α -metileno- β -hidroxi ésteres 74, 76 e 78..	52
4.3- Bromação dos compostos α -metileno- β -hidroxi ésteres.....	53
4.3.1- Preparação do composto (<i>Z</i>)-2-(bromometil)-2-butenato de metila (86).....	53

4.3.2- Preparação do composto (Z)-2-(bromometil)-2-hexenoato de metila (87).....	55
4.3.3- Preparação do composto (Z)-2-(bromometil)-3-(2-naftil)-2-propenoato de metila (88).....	56
4.3.4- Preparação do composto (Z)-2-(bromometil)-4-metil-2-hexenoato de metila (89).....	58
4.4- Reações de redução do brometo alílico 89.....	60
4.4.1- Preparação do composto (E)-2,4-dimetil-2-hexenoato de metila (90).....	60
4.5- Hidrólise do éster (E)-2,4-dimetil-2-hexenoato de metila (90).....	66
5- PARTE EXPERIMENTAL.....	69
5.1- Instrumentação e Reagentes.....	69
5.2- Procedimento para as reações de Baylis-Hillman.....	69
5.2- A) Reações de Baylis-Hillman na ausência de ácidos de Lewis:.....	69
5.2- B) Reações de Baylis-Hillman na presença de ácidos de Lewis:.....	70
5.2.1- Preparação do composto 3-Hidroxi-2-metilenobutanoato de metila (74).....	70
5.2.1.1- Na ausência de ácidos de Lewis:.....	70
5.2.1.2- Na presença de ácidos de Lewis:.....	71
5.2.2- Preparação do composto 3-Hidroxi-2-metilenoexanoato de metila (78).....	71
5.2.3- Preparação do composto 3-Hidroxi-4-metil-2-metilenoexanoato de metila (82).....	72
5.2.3.1- Preparação do 2-metilbutiraldeído (83).....	72
5.2.3.2- reação do 2-metilbutiraldeído (83) com acrilato de metila (51).....	73
5.2.4- Preparação do composto 3-Hidroxi-2-metileno-3-(2-naftil)-propanoato de metila (76).....	74
5.2.5- Preparação do composto 3-Hidroxi-2-metileno-3-(3-nitrofenil)-propanoato de metila (80).....	75
5.3- Reações de Acetilação dos compostos 3-Hidroxi-2-metilenobutanoato de metila (74) e 3-Hidroxi-2-metilenoexanoato de metila (78).....	76

5.3.1- Preparação do composto 3-Acetoxi-2-metilenobutanoato de metila (84).....	76
5.3.2- Preparação do composto 3-Acetoxi-2-metilenoexanoato de metila (85).....	77
5.4- Procedimento geral para as reações de bromação dos produtos da reação de Baylis-Hillman.....	78
5.4.1- (Z)-2-(Bromometil)-2-butenato de metila (86).....	78
5.4.2- (Z)-2-(Bromometil)-2-hexenoato de metila (87).....	79
5.4.3- (Z)-2-(Bromometil)-3-(2-naftil)-2-propenoato de metila (88).....	79
5.4.4- (Z)-2-(Bromometil)-4-metil-2-hexenoato de metila (89).....	80
5.5- Redução dos brometos com zinco ou ligas de zinco-cobre.....	80
5.5.1- Ativação do zinco metálico.....	80
5.5.2- Preparação da liga zinco-cobre utilizando acetato de cobre.....	80
5.5.3- Preparação da liga zinco-cobre utilizando cloreto cúprico.....	81
5.5.4- Preparação do composto (E)-2,4-dimetil-2-hexenoato de metila (90), utilizando zinco metálico.....	81
5.5.5- Preparação do composto (E)-2,4-dimetil-2-hexenoato de metila (90), utilizando liga de zinco-cobre.....	82
5.6- Preparação do ácido (E)-2,4-dimetil-2-hexenóico (35).....	83
6- CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	84
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	86
8- ANEXOS.....	
8.1- Espectro de infravermelho e ressonância magnética de ¹ H do composto 3-hidroxi-2-metilenobutanoato de metila (74).....	XIV
8.2- Espectro de infravermelho e ressonância magnética de ¹ H do composto 3-hidroxi-2-metileno-3-(2-naftil)-propanoato de metila (76).....	XV
8.3- Espectro de infravermelho e ressonância magnética de ¹ H do composto 3-hidroxi-2-metilenoexanoato de metila (78).....	XVI
8.4- Espectro de infravermelho e ressonância magnética de ¹ H e ¹³ C do composto 3-hidroxi-4-metil-2-metilenoexanoato de metila (82).....	XVII
8.5- Espectro de infravermelho e ressonância magnética de ¹ H do composto 3-acetoxi-2-metilenobutanoato de metila (84).....	XIX
8.6- Espectro de infravermelho e ressonância magnética de ¹ H do composto (Z)-2-(bromometil)-2-hexenoato de metila (87).....	XX

8.7- Espectro de infravermelho e ressonância magnética de ^1H do composto (Z)-2-(bromometil)-3-(2-naftil)-2-propenoato de metila (88).....	XXI
8.8- Espectro de infravermelho e ressonância magnética de ^1H do composto (Z)-2-(bromometil)-4-metil-2-hexenoato de metila (89).....	XXII
8.9- Espectro de infravermelho e ressonância magnética de ^1H e ^{13}C do composto (E)-2,4-dimetil-2-hexenoato de metila (90).....	XXIII
8.10- Espectro de infravermelho e ressonância magnética de ^1H do ácido (E)-2,4-dimetil-2-hexenóico (35).....	XXV

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Classificação dos semioquímicos de acordo com o comportamento	
Indicado.....	2
Figura 2: Estruturas dos primeiros feromônios isolados de insetos.....	3
Figura 3: Estruturas químicas de alguns feromônios.....	5
Figura 4: Estruturas de alguns constituintes das glândulas mandibulares	
da <i>M. rubida</i>	11
Figura 5: Estruturas do 6-metilsalisilato de metila (36) e do antranilato	
de metila (37).....	11

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Substâncias voláteis das glândulas mandibulares de machos da espécie <i>Camponotus</i>.....	12
Tabela 2: Condições experimentais testadas para as reações de Baylis-Hillman utilizando diferentes solventes.....	17
Tabela 3: Reações entre alcenos ativados e benzaldeído.....	20
Tabela 4: Sais de lantânio como co-catalisadores das reações de Baylis-Hillman.....	20
Tabela 5: Reações realizadas utilizando DABCO com e sem ultra-som.....	22
Tabela 6: Reações entre α-naftil acrilato (68) e diversos aldeídos.....	23
Tabela 7: Resultados obtidos com diferentes compostos α-metileno-β-hidroxi ésteres.....	25
Tabela 8: Reações testes entre 1 equivalente de acrilato de metila (51) e 3 equivalentes de acetaldeído (75), na presença de 0,8 equivalentes de DABCO, co-catalisadas por $AlCl_3$, $ZnBr_2$ e $Cu(OAc)_2$.....	32
Tabela 9: Reações utilizando-se 1 equivalente de acrilato de metila (51) e 3 equivalentes de acetaldeído (75), na presença de 0,6 equivalentes de DABCO.....	34
Tabela 10: Reações testes utilizando-se 1 equivalente de acrilato de metila (51) e 3 equivalentes de acetaldeído (75), na presença de 0,6 equivalentes de DABCO, co-catalisadas por outros ácidos de Lewis.....	35
Tabela 11: Reações testes utilizando-se 1 equivalente de acrilato de metila (51) e 1,7 equivalentes de acetaldeído (75), na presença de 0,1 equivalentes de DABCO, utilizando surfactantes como co-catalisadores, na presença ou não de ácidos de Lewis, por 48 horas.....	36
Tabela 12: Reações utilizando-se 1 equivalente de acrilato de metila (51) e 3 equivalentes de acetaldeído (75).....	37
Tabela 13: Reações utilizando-se 3 equivalente de acrilato de metila (51) e 1 equivalente de 2-naftaldeído (77), na presença de 0,3 equivalentes de DABCO.....	40

Tabela 14: Sinais apresentados no espectro de RMN-¹³C do composto	
3-hidroxi-4-metil-2-metilenoexanoato de metila (82)	48
Tabela 15: Reações efetuadas com mudanças do eletrófilo	62
Tabela 16: Reações efetuadas com mudanças do metal	62
Tabela 17: Reações efetuadas com as ligas metálicas (Zn-Cu)	64
Tabela 18: Sinais apresentados no espectro de RMN-¹³C para o (E)-2,4-dimetil-	
2-hexenoato de metila (90)	65

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1: Síntese do (+/-)-Rincoforol (7).....	7
Esquema 2: Síntese de dois isômeros (4 <i>R</i> ,8 <i>S</i>) e (4 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-dimetildecanal (10).....	7
Esquema 3: Síntese do 2,6,10-trimildodecanoato de metila (15) e do 2,6,10-trimetiltridecanoato de metila (16)	8
Esquema 4: Rota sintética para a preparação do (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-diprionol (23).....	9
Esquema 5: Síntese do ácido (<i>S</i>)-(<i>E</i>)-2,4-dimetil-2-hexenóico (35).....	12
Esquema 6: Síntese do (<i>E</i>)-2,4-dimetil-2-hexenóico (35) e da manicona (30).....	13
Esquema 7: Metodologia geral para a síntese de ácidos carboxílicos α,β -insaturados (49).....	14
Esquema 8: Mecanismo proposto para a reação de Baylis-Hillman.....	16
Esquema 9: Reações de Baylis-Hillman utilizando diferentes solventes.....	17
Esquema 10: Síntese de compostos de Baylis-Hillman em diferentes temperaturas.....	18
Esquema 11: Síntese do <i>situfilato</i> (57).....	18
Esquema 12: Utilização da trimetilamina em reações de Baylis-Hillman.....	19
Esquema 13: Utilização de tributilfosfina catalisando reações intramoleculares..	19
Esquema 14: Perclorato de lítio como co-catalisador das reações de Baylis-Hillman.....	21
Esquema 15: Síntese do derivado α -metileno- β -hidroxi éster (67).....	21
Esquema 16: Reações do α -naftil acrilato (68) com vários aldeídos na presença de DABCO	22
Esquema 17: Resoluções feitas com diferentes lípases.....	24
Esquema 18: Resolução biocatalítica de compostos α -metileno- β -hidroxi ésteres	25
Esquema 19: Proposta de síntese do ácido (<i>E</i>)-2,4-dimetil-2-hexenóico (35).....	28
Esquema 20: Síntese do composto 3-hidroxi-2-metilenobutanoato de metila (74)	31
Esquema 21: Síntese do composto 3-hidroxi-2-metileno-3-(2-naftil)propanoato de metila (76).....	39

Esquema 22: Síntese do composto 3-hidroxi-2-metilenoexanoato de metila (78).....	42
Esquema 23: Síntese do composto 3-hidroxi-2-metileno-3-(3-nitrofenil)propanoato de metila (80).....	43
Esquema 24: Síntese do composto 3-hidroxi-4-metil-2-metilenoexanoato de metila (82).....	45
Esquema 25: Síntese do composto 3-acetoxi-2-metilenobutanoato de metila (84).....	49
Esquema 26: Síntese do composto 3-acetoxi-2-metilenoexanoato de metila (85).....	50
Esquema 27: Resoluções enzimáticas de alguns α-metileno-β-hidroxi ésteres	52
Esquema 28: Síntese do composto (Z)-2-(bromometil)-2-butenato de metila (86).....	53
Esquema 29: Mecanismo proposto para a seletividade (Z) nas reações de bromação	54
Esquema 30: Síntese do composto (Z)-2-(bromometil)-2-hexenoato de metila (87).....	55
Esquema 31: Síntese do composto (Z)-2-(bromometil)-3-(2-naftil)-2-propenoato de metila (88).....	57
Esquema 32: Síntese do composto (Z)-2-(bromometil)-4-metil-2-hexenoato de metila (89).....	58
Esquema 33: Síntese do composto (E)-2,4-dimetil-2-hexenoato de metila (90)	60
Esquema 34: Hidrólise do composto (E)-2,4-dimetil-2-hexenoato de metila (90), para o ácido (E)-2,4-dimetil-2-hexenóico (35).....	66
Esquema 35: Rota sintética do ácido (E)-2,4-dimetil-2-hexenóico (35).....	67

SIGLAS E ABREVIATURAS

$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ - Acetato de cobre;
HOAc - Acido acético;
HBr – Ácido bromídrico;
 H_2SO_4 - Ácido sulfúrico;
DTAB – Brometo de dodeciltrimetil amônio;
 ZnBr_2 - Brometo de zinco;
 K_2CO_3 – Carbonato de potássio;
 AlCl_3 - Cloreto de alumínio;
 NH_4Cl – Cloreto de amônio;
ACC – Clorocromato de amônio;
 $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ – Cloreto de cobre II;
 CH_2Cl_2 - Cloreto de metileno;
PCC – Clorocromato de piridínio;
Cu – Cobre metálico;
CCD - cromatografia em camada delgada;
 K_2CrO_4 - Cromato de potássio;
 δ - deslocamento químico;
DABCO - 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano;
SDS – Dodecil sulfato de sódio;
d - Dubleto;
NaOH – Hidróxido de sódio;
KI – Iodeto de potássio;
NaI – Iodeto de sódio;
MeOH - Metanol;
m - Multipleteo;
 $\text{Bi}[\text{NO}_3]_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ – Nitrato de bismuto III;
CuO – Óxido de cobre II;
Py - Piridina;
RMN- ^1H - Ressonância Magnética nuclear de hidrogênio;

RMN-¹³C - Ressonância Magnética nuclear de carbono;

s - Singleto;

CuSO₄ – Sulfato de cobre II;

Fe₂(SO₄)₃.xH₂O – Sulfato de ferro II;

ZnSO₄.7H₂O – Sulfato de zinco;

THF- Tetrahydro furano;

Ni[(C₂H₆N₂)₃]S₂O₃ - Tiosulfato de tris(etilenodiamina) de níquel II;

PBr₃ – Tribrometo de fósforo;

t - Tripleto;

K₃[Fe(C₂O₄)₃]3H₂O – Tris (oxalato) ferrato de potássio;

Zn – Zinco metálico;

RESUMO

A reação de Baylis-Hillman consiste num método extremamente versátil para a formação de ligações carbono-carbono. Através da reação de um composto carbonilado α,β -insaturado e um aldeído ou cetona, catalisada por uma amina terciária fortemente nucleofílica, como 1,4-diazabicyclo[2.2.2.]octano (DABCO), compostos altamente funcionalizados são obtidos. Estes derivados podem ser utilizados como precursores na síntese de uma série de compostos biologicamente ativos e de ocorrência natural.

Sabe-se que as reações de Baylis-Hillman podem levar desde horas ou dias, até mesmo semanas para serem completadas. Assim, através de um estudo sistemático desenvolveu-se reações-modelo na tentativa de acelerar a reação de Baylis-Hillman, utilizando-se como co-catalisador alguns ácidos de Lewis. Nas primeiras reações estudadas foram obtidos tempos inferiores aos descritos na literatura com rendimentos similares.

O tratamento dos produtos da reação de Baylis-Hillman com HBr/H₂SO₄ fornece olefinas trissubstituídas com bons rendimentos e com estereoquímica definida, estruturas normalmente encontradas em feromônios e outros produtos importantes de origem natural. Neste trabalho será apresentada uma nova metodologia para a síntese do ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**), feromônio responsável pelo vôo de acasalamento de formigas do gênero *Camponotus*, utilizando a reação de Baylis-Hillman como principal estratégia de síntese.

O composto 3-hidroxi-4-metil-2-metilenoexanoato de metila (**82**) foi preparado através da reação entre o 2-metilbutiraldeído (**83**) e acrilato de metila (**51**) na presença de quantidades catalíticas de DABCO, com 45% de rendimento. O tratamento do produto **82** com HBr na presença de H₂SO₄ concentrado, forneceu o composto olefínico (*Z*)-2-(bromometil)-4-metil-2-hexenoato de metila (**89**), em 70% de rendimento. A redução do produto **89** com Zn/AcOH, forneceu o éster (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenoato de metila (**90**) em 55% de rendimento. A hidrólise do produto **90**, forneceu o ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**), com 50% de rendimento.

ABSTRACT

The Baylis-Hillman reaction consists in a versatile method to the formation of carbon-carbon bonds. Through the reaction of an α,β -unsaturated carbonyl compound and an aldehyde or ketone, catalyzed by a tertiary amine like 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO), highly functionalized molecules can be obtained. These molecules can be used as precursors in the synthesis of biologically active and naturally occurring compounds.

It is known that Baylis-Hillman reactions can take hours, days or even weeks to go to completion. In such a way through a systematic study, model-reactions were performed using co-catalysts, particularly Lewis acid, with the aim to provide some acceleration to the Baylis-Hillman reactions. In some examples good results were obtained.

The treatment of Baylis-Hillman adducts with HBr/H₂SO₄, furnishes trisubstituted olefins with good yields and defined geometry. These structures are commonly found in pheromones and other important naturally occurring compounds. In this work we describe a new methodology to the synthesis of the (*E*)-2,4-dimethyl-2-hexenoic acid (**35**), the pheromone of mandibular glands of male ants in the genus *Camponotus*, using the Baylis-Hillman reaction as the key-step.

Methyl 3-hydroxy-4-methyl-2-methylenehexenoate (**82**) was prepared through the reaction of 2-methylbutiraldehyde (**83**) with methyl acrylate (**51**) in the presence of a catalytic amount of DABCO, in 45% yield. Subsequently, the reaction of methyl 3-hydroxy-4-methyl-2-methylenehexenoate (**82**) with HBr in the presence of concentrated H₂SO₄, yielded methyl (*Z*)-2-(bromomethyl)-4-methyl-2-hexenoate (**89**), in 71% yield. The reduction of **89** with Zn/AcOH furnished methyl (*E*)-2,4-dimethyl-2-hexenoate (**90**) in 55% yield, which was hydrolyzed to give the target (*E*)-2,4-dimethyl-2-hexenoic acid (**35**) in 50% yield.

1- INTRODUÇÃO

1.1- Feromônios

Feromônios [do grego *pherein* (= transferência) + *hormon* (= excitar)] são substâncias excretadas por organismos vivos e detectadas por outros indivíduos da mesma espécie, produzindo mudanças de comportamento características.¹ Estes compostos atuam na comunicação intraespecífica, ou seja, entre membros de uma mesma espécie. Como exemplos, podem ser citados os feromônios sexuais, que provocam a atração entre macho e fêmea, os feromônios de alarme, que produzem estado de alerta pela aproximação de algum predador natural e os feromônios de trilha e ovoposição, que servem para demarcar o caminho até uma fonte de alimentos e o local onde os ovos foram depositados.

Já as substâncias químicas empregadas na comunicação entre espécies diferentes (interespecíficas) são chamadas de aleloquímicos e subdivide-se em alomônios, que favorecem a espécie emissora, cairomônios que favorecem a espécie receptora e sinomônios, onde ambas são favorecidas. Os alomônios geralmente são compostos utilizados para a defesa da espécie, enquanto os cairomônios são as substâncias produzidas por uma presa e que são percebidas pelo predador.^{1,2} Estas substâncias químicas utilizadas para a comunicação (feromônios, alomônios, cairomônios, sinomônios) são denominadas genericamente por semioquímicos [do grego *semion* (= marca ou sinal)] (Figura 1).^{1,2}

O comportamento sexual de animais e insetos, em especial a atração exercida pelas fêmeas sobre os machos de uma mesma espécie, sempre despertou a curiosidade de pesquisadores das mais diversas áreas do conhecimento.

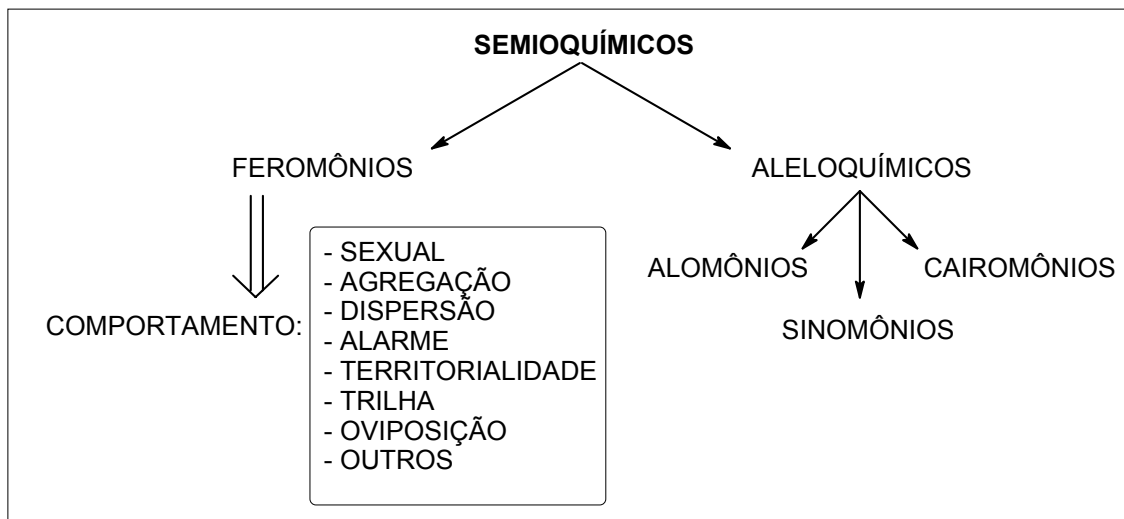


Figura 1: Classificação dos semioquímicos de acordo com o comportamento indicado

O interesse científico pela comunicação olfativa evidenciou-se na década de 50, através do isolamento e identificação química do primeiro feromônio sexual de inseto.¹⁻³ Em um trabalho realizado ao longo de vinte anos e utilizando milhares de insetos para este fim, os pesquisadores extraíram cerca de 12 mg de um feromônio da mariposa do bicho-da-seda *Bombyx mori*. A substância foi identificada como sendo o álcool olefínico aquiral **1** (bombicol, Figura 2), e é produzida pela mariposa-fêmea para atrair os machos para o acasalamento.

No final da década de 60, foram isolados e identificados os primeiros feromônios quirais, como por exemplo, o acetal cíclico **2** (exo-brevicomina, Figura 2), feromônio de agregação do besouro *Dendroctonus brevicomis*. Desde então, centenas de feromônios têm sido isolados e caracterizados, com estruturas que vão desde álcoois e hidrocarbonetos aquirais, até compostos polifuncionais mais complexos, como a periplanona-B, feromônio sexual da barata *Periplaneta americana* **3** (Figura 2).¹⁻³

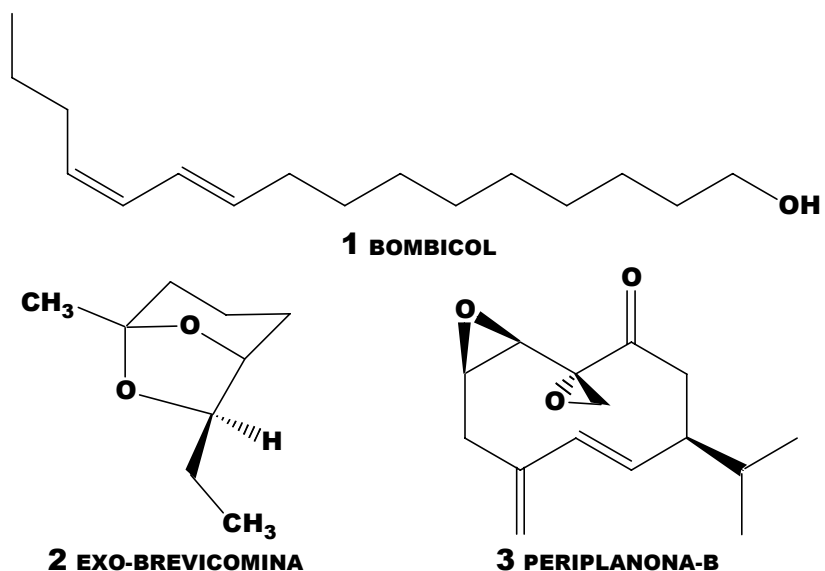


Figura 2: Estruturas dos primeiros feromônios isolados de insetos

Além de promover uma melhor compreensão dos mecanismos de comunicação entre os insetos, o interesse crescente pelo estudo dos feromônios possibilita outras aplicações interessantes. A classificação taxonômica de várias espécies (em gênero, família, etc.) tem sido revisada, tomando-se por base a produção de semioquímicos da espécie. Além disso, a aplicação de feromônios na agricultura, seja como forma de monitoramento populacional ou em armadilhas de captura de insetos é hoje uma realidade na busca por formas racionais de controle de pragas.^{2,3}

Entretanto, a grande dificuldade no estudo de feromônios reside no fato de que essas substâncias naturais são produzidas pelos organismos em quantidades extremamente baixas e em conjunto com vários outros compostos inativos, mas quimicamente semelhantes. Além disso, na maioria dos casos os feromônios são substâncias voláteis e de difícil manipulação.³ Dessa forma, o isolamento, identificação, síntese e aplicações de campo tornam-se processos complicados, necessitando de condições experimentais específicas. Técnicas analíticas sofisticadas têm sido empregadas para determinar a estrutura de vários feromônios em escala de nanogramas, destacando-se a cromatografia a gás

acoplada a outros instrumentos (espectrômetro de massas, infravermelho e ultravioleta).

A síntese de feromônios em laboratório é hoje uma área em expansão na química orgânica, permitindo não só a caracterização total dos feromônios naturais isolados, através da comparação de propriedades físicas e químicas conhecidas, mas também fornecendo material em quantidades suficientes para estudos entomológicos e na agricultura.¹⁻³

1.2- Importância e uso de feromônios no manejo integrado de pragas

O rápido crescimento populacional tornou a questão de suprimento alimentar um grande desafio para os líderes nacionais, especialmente nas regiões da Ásia, África e América do Sul.²⁻⁴

Os insetos são considerados nossos maiores competidores no que diz respeito à alimentação. Nesta disputa o homem tem recorrido, principalmente, ao uso de agrotóxicos tradicionais, como compostos organofosforados e clorados. Porém, o alto custo dos inseticidas, riscos de intoxicação durante a aplicação, e a possibilidade de ocorrência de partículas residuais nos alimentos, desfavorecem o uso desta prática. A solução para o controle de insetos-pragas está vinculada ao uso de vários métodos compatíveis e racionais.

Dá-se o nome de Manejo Integrado de Pragas (MIP) à abordagem ampla de controle múltiplo de pragas, utilizando-se de forma simultânea diferentes técnicas de supressão populacional, com o objetivo de manter os insetos numa condição de não pragas, de forma econômica e harmoniosa com o ambiente e não pondo em risco a produção e o lucro do agricultor. Entre os métodos que podem ser usados de forma compatível e racional no MIP, destaca-se o controle comportamental.⁴

O controle é geralmente feito através do uso de feromônios e cairomônios, os quais são colocados em septos dentro de armadilhas de campo e podem atuar

tanto na coleta massal e monitoramento de pragas, além de atuarem na manipulação de predadores e parasitóides relacionados a estes.²

No Brasil, como no resto do mundo, o mercado de feromônios de insetos tem aumentado consideravelmente nos últimos anos. Como exemplo, podem ser citados alguns feromônios sexuais (lepidópteros) e de agregação (coleópteros), utilizados para o monitoramento de algumas pragas agrícolas, tais como: o acetato de (3*E*, 5*Z*)-dodecadienila (4), feromônio sexual da “broca-das-pontas-da-figueira” *Bonagota cranaodes*; o acetato de (3*E*, 8*Z*, 11*Z*)-14-tetradecatrienil (5), feromônio sexual da “traça-do-tomateiro” *Tuta absoluta*; o acetato de (9*Z*)-tetradecenila (6), feromônio sexual da “lagarta-do-cartucho-do-milho” *Spodoptera frugiperda* e o (*E*)-6-metil-2-hepten-4-ol (7, rincoforol), feromônio de agregação da “broca-do-olho-do-coqueiro” *Rhynchophorus palmarum* (Figura 3).⁴⁻⁶

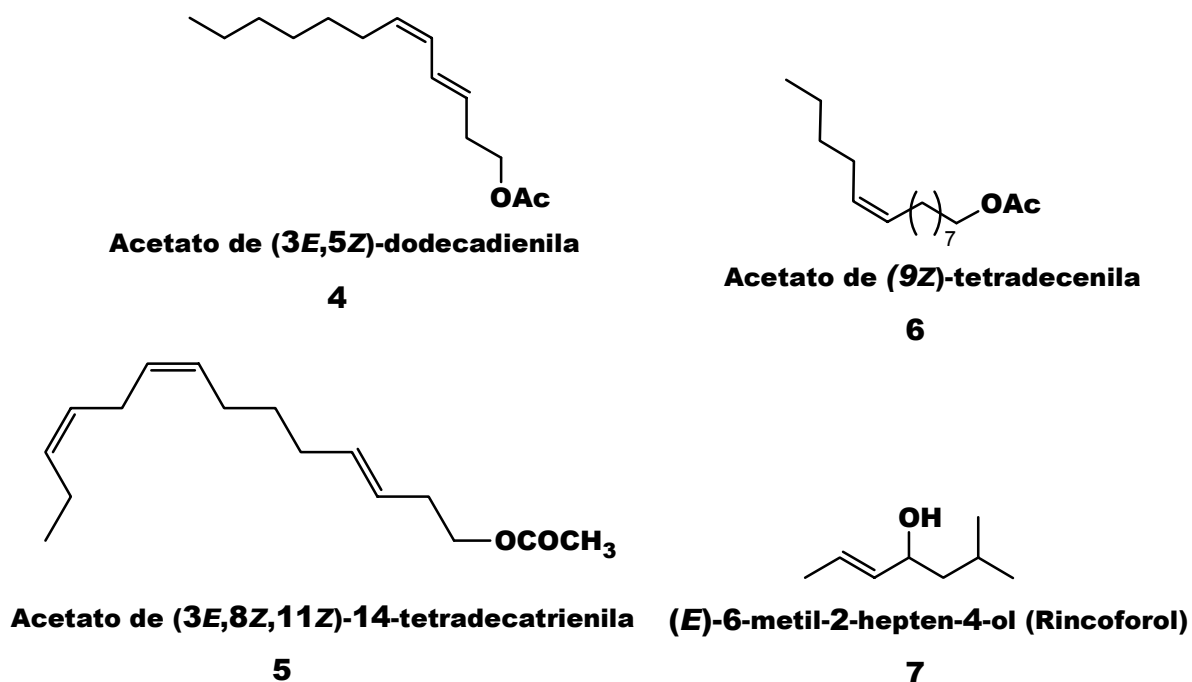


Figura 3: Estruturas químicas de alguns feromônios

Em alguns casos, principalmente tratando-se de feromônios de agregação de coleópteros, é possível maximizar a captura adicionando-se ao feromônio

compostos voláteis ou pedaços da planta hospedeira, o que possibilita um efeito aditivo ou sinérgico na atração do inseto alvo.

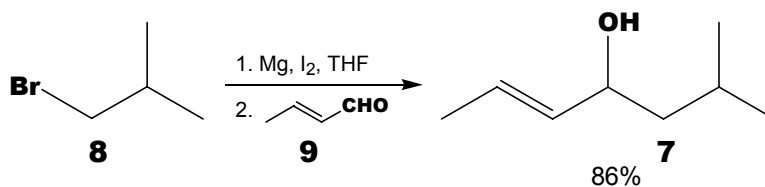
O uso de feromônios para o manejo de pragas agrícolas é uma técnica inovadora que surge para otimizar de forma racional o controle de insetos em monoculturas. Esta técnica, no entanto, ainda carece de mais informações, principalmente relacionadas aos níveis de controle e dano econômico.⁴

1.3- Síntese de feromônios acíclicos

Publicações sobre sínteses de feromônios de diversos autores estão disponíveis na literatura, como por exemplo: síntese de feromônios em geral, síntese aquirais, sínteses quirais e sínteses comerciais.¹⁻⁴

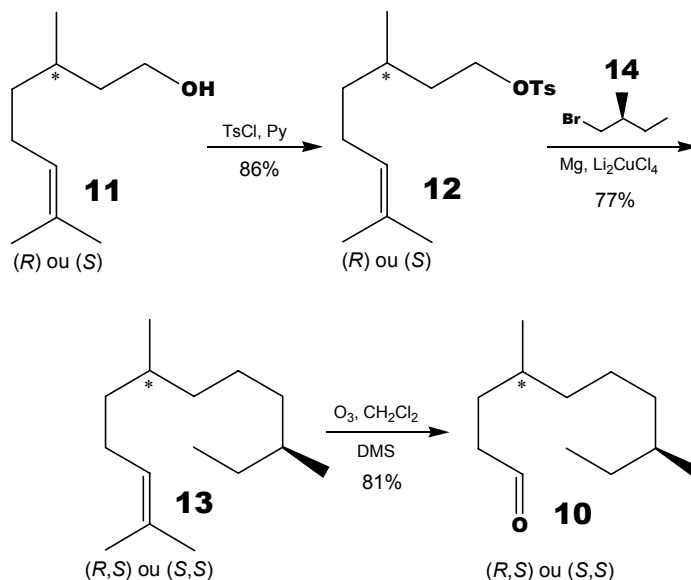
Um número bastante grande de compostos feromoniais, principalmente de Lepidópteros, são álcoois, acetatos ou aldeídos de cadeia linear contendo uma ou mais insaturações. Essas insaturações podem ser duplas ligações com geometria *E* ou *Z* ou triplas ligações. Dessa maneira, várias metodologias sintéticas têm sido desenvolvidas com o objetivo de se preparar de maneira prática e eficiente compostos desta classe.⁴

O Brasil, sendo um País continental com grande produção agrícola, possui alguns grupos de pesquisadores que sintetizam e testam feromônios no campo para controle de pragas. Sant'Ana *et. al.*,⁶ sintetizaram, na forma racêmica, o *rincoforol* (**7**) (feromônio de agregação da broca-do-olho-do-coqueiro), a partir da reação entre o 1-bromo-2-metilpropano (**8**) e crotonaldeído (**9**), via formação *in situ* do reagente de Grignard (Esquema 1).



Esquema 1: Síntese do (+/-)-Rincoforol (7).

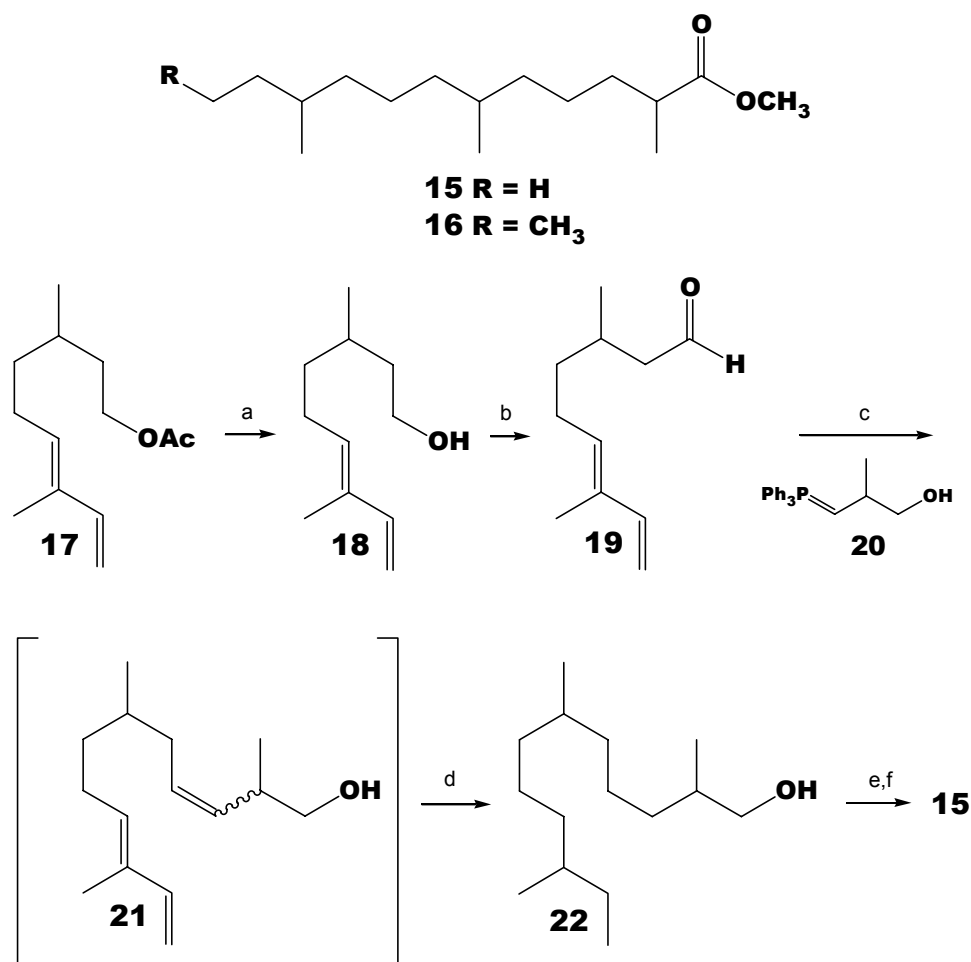
Zarbin *et. al.*⁷ sintetizaram feromônios contendo centros assimétricos, neste caso, a síntese estereoespecífica dos dois estereoisômeros, (4*R*, 8*S*) e (4*S*, 8*S*), do 4,8-dimetildecanal (**10**), feromônio de agregação da traça-vermelha-da-farinha (*Tribolium castaneum*). A etapa chave para esta reação apresenta o acoplamento dos compostos tosilados **12**, *R* ou *S*, com o reagente de Grignard preparado a partir do (*S*)-(+)-1-bromo-2-metilbutano (**14**) (Esquema 2).



Esquema 2: Síntese de dois isômeros (4*R*, 8*S*) e (4*S*, 8*S*)-dimetildecanal (**10**).

Outro exemplo de síntese de feromônios realizado por Zarbin *et. al.*,⁸ inclui os ésteres 2,6,10-trimetildodecanoato de metila (**15**) e o 2,6,10-trimetiltridecanoato de metila (**16**), feromônios sexuais dos percevejos *Euschistus heros* e *Piezodorus guildinii*, importantes pragas na cultura da soja no Brasil (Esquema 3).

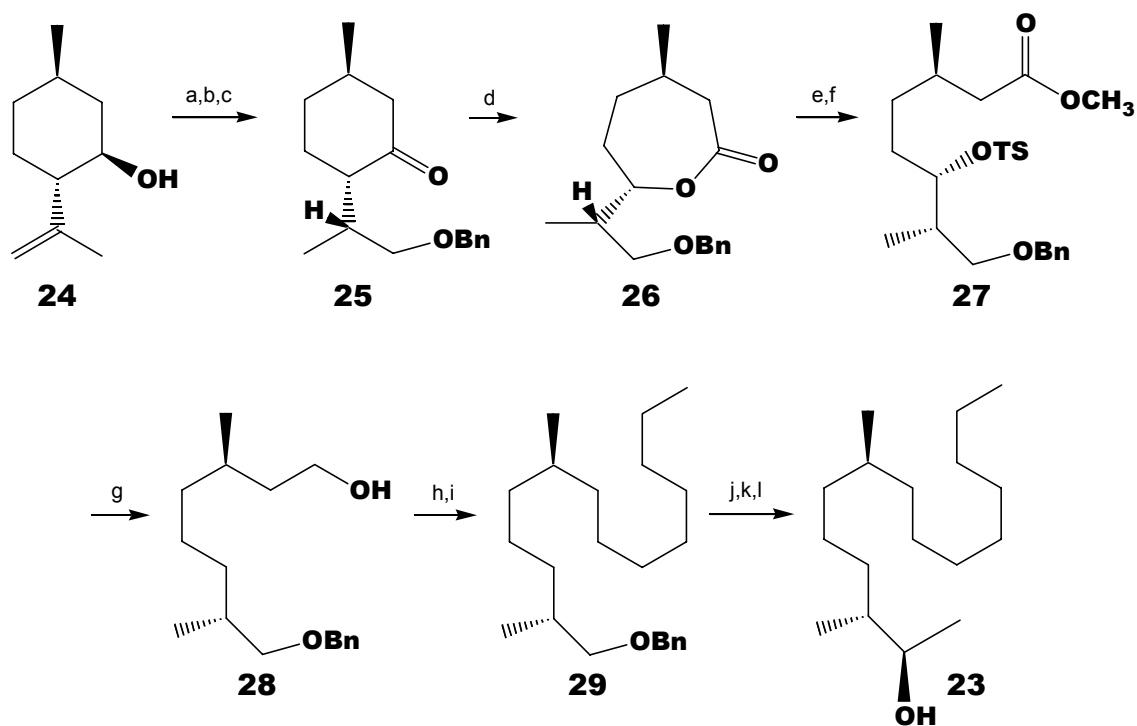
O interessante é que ambas as espécies utilizam as mesmas estruturas químicas para comunicação sexual.



Esquema 3: Síntese do 2,6,10-trimetildodecanoato de metila (**15**) e do 2,6,10-trimetiltridecanoato de metila (**16**). Reagentes: a) K₂CO₃, MeOH, 99%; b) oxidação de Swern; c) (**20**), BuLi, THF; d) H₂, Pd/C, 25 psi, 75% a partir de **19**; e) oxidação de Jones; f) CH₂N₂, Et₂O, 75% a partir de **22**.

Na busca por sintetizar moléculas que possuam em suas estruturas mais centros quirais e de complexidade ainda maior, pode-se demonstrar o caso relatado por Corrêa *et. al.*,⁹ onde fica demonstrada a síntese enantiosseletiva do (2*R*, 3*R*, 7*S*)-diprionol (**23**), um dos componentes majoritários do feromônio sexual da mosca *Neodiprion sertifer*, uma importante praga em florestas de pinheiros no

norte da Europa, Ásia e América do Norte. A síntese foi realizada em 12 etapas com rendimento global de 7,5%, partindo-se do (-)-isopulegol (**24**) (Esquema 4).



Esquema 4: Rota sintética para a preparação do (2R, 3R, 7S)-diprionol (**23**). Reagentes: a) B_2H_6 , H_2O_2 , NaOH, 84%; b) NaH, BnBr, 83%; c) PCC, CH_2Cl_2 , 93%; d) $NaHCO_3$, *m*-CPBA, 75%; e) MeOH, H^+ (cat), 93%; f) TsCl, Py, 72%; g) $LiAlH_4$, THF, 67%; h) TsCl, Py, 93%; i) *n*-HexMgBr, Li_2CuCl_4 , THF, $-78^\circ C$, 90%; j) $H_2/Pd/C$, MeOH, 73%; k) PCC, CH_2Cl_2 , 81%; l) CH_3MgBr , THF, $-100^\circ C$, 69%, dr = 4:1.

1.4- Manicona e o ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico

As secreções provenientes das glândulas mandibulares de formigas são ricas em feromônios. Estes compostos voláteis têm um papel importante nos comportamentos de alarme e defesa de várias espécies de formigas. A composição química dessas secreções é específica para cada espécie, e muitas vezes pode ser utilizada para distinguir espécies morfologicamente similares.¹⁰

A formiga *Manica rubida* Latr. (Hymenoptera: Formicidae, Myrmicinae) tem sido classificada no gênero *Myrmica* durante muito tempo. Contudo, as secreções das glândulas mandibulares da *M. rubida*, possuem odor significativamente diferente daquele proveniente das glândulas de outras espécies de *Myrmica*. Dessa forma, investigações detalhadas recentes suportam a mudança do gênero *Myrmica* para o gênero *Manica*.

Para a elucidação estrutural dos constituintes da glândula mandibular da *M. rubida*, várias cabeças da espécie foram cortadas e as secreções presentes nas glândulas foram isoladas e analisadas por técnicas de cromatografia a gás e espectrometria de massas. Desse estudo, quatro cetonas α,β -insaturadas (**30-33**) foram identificadas,¹⁰ sendo a manicona (**30**) a substância encontrada em maior proporção (Figura 4). Outros compostos também foram identificados em menor proporção, como as cetonas **34** (R = H, CH₃, C₂H₅), acetaldeído, isobutiraldeído, acetona, álcool benzílico e isopentanal, entre outros. Técnicas de micro-derivatizações associadas à síntese enantiosseletiva da manicona (**30**) confirmaram a estrutura proposta e a configuração absoluta do carbono metínico como sendo (S) (Figura 4).¹⁰⁻¹⁷

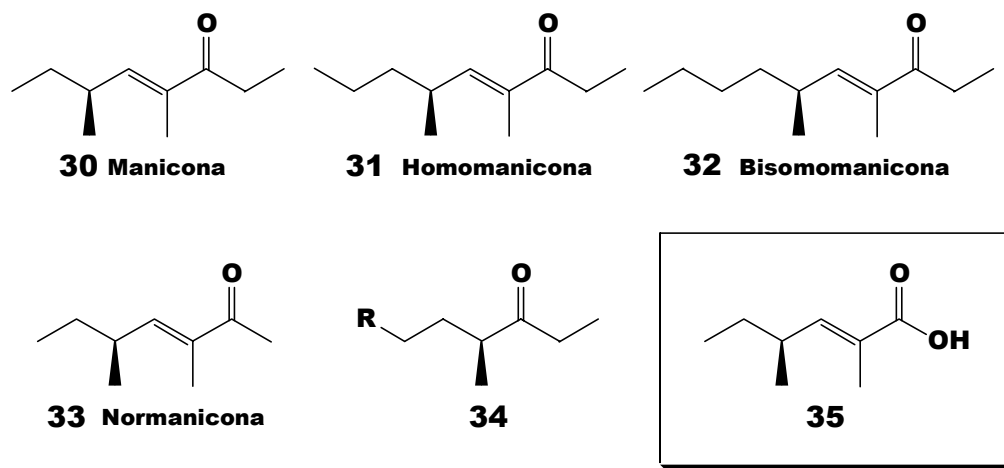


Figura 4: Estruturas de alguns constituintes das glândulas mandibulares da *M. rubida*.

É interessante destacar que o ácido (*S*)-(*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**) (Figura 4), contendo padrão de estrutura similar a maniconona (**30**), é um dos principais constituintes das glândulas mandibulares de algumas espécies de formigas-carpinteiras do gênero *Camponotus*, diferindo, portanto, do gênero *Manica*.¹⁸

O ácido α,β -insaturado **35** é produzido pelas formigas-macho e é um dos componentes principais do feromônio responsável pelo vôo de acasalamento entre machos e fêmeas. Dentre as cinco espécies de formigas do gênero *Camponotus* estudadas, somente duas produzem o ácido **35** (*C. rasilis* e *C. nearcticus*), além de outros compostos como 6-metilsalicilato de metila (**36**) e antranilato de metila (**37**) (Figura 5, Tabela 1).¹⁸ A síntese em laboratório do ácido 2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**) confirmou a estrutura proposta para este feromônio, com a dupla ligação apresentando a geometria (*E*) e a configuração absoluta do centro estereogênico como sendo (*S*) (Figura 4).¹⁹⁻²³

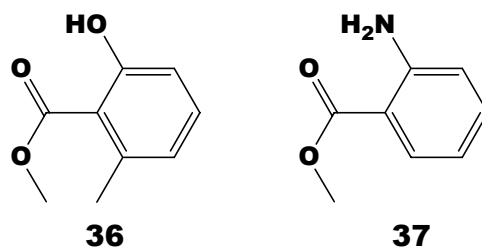


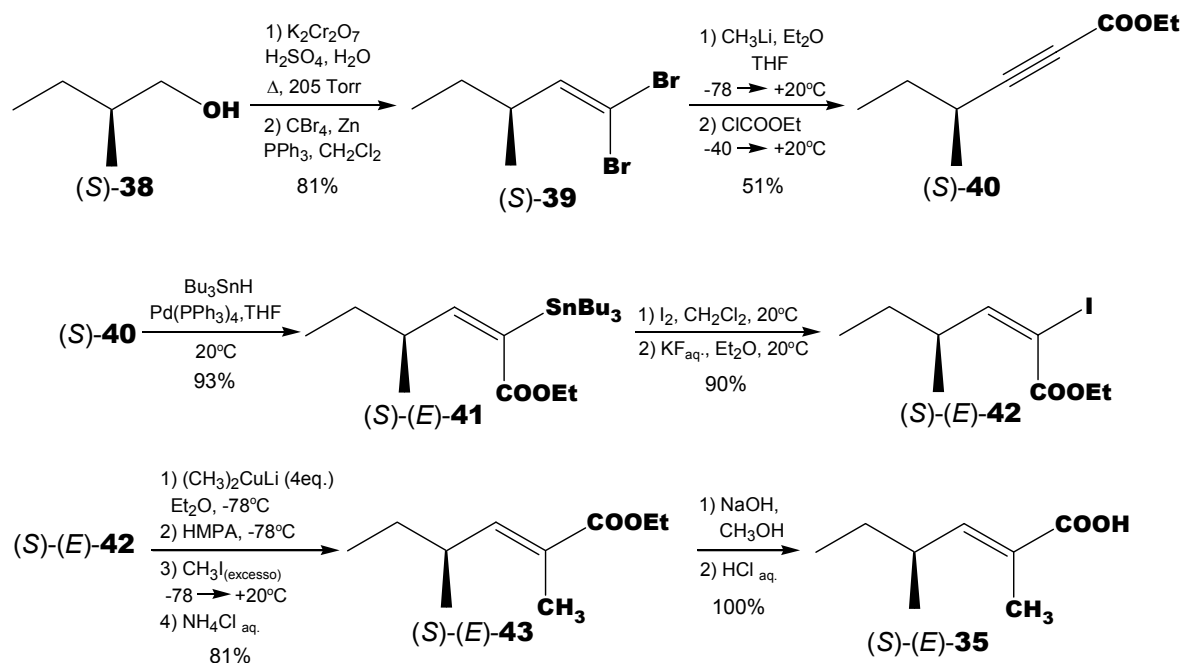
Figura 5: Estruturas do 6-metilsalicilato de metila (**36**) e antranilato de metila (**37**).

Tabela 1: Substâncias voláteis das glândulas mandibulares de machos da espécie *Camponotus*.

ESPÉCIE	35	36	37
<i>C. nearcticus</i>	+	++	+
<i>C. rasilis</i>	+	--	++
<i>C. subbarbatus</i>	--	++	--
<i>C. noveboracensis</i>	--	++	--
<i>C. pennsylvanicus</i>	--	++	--

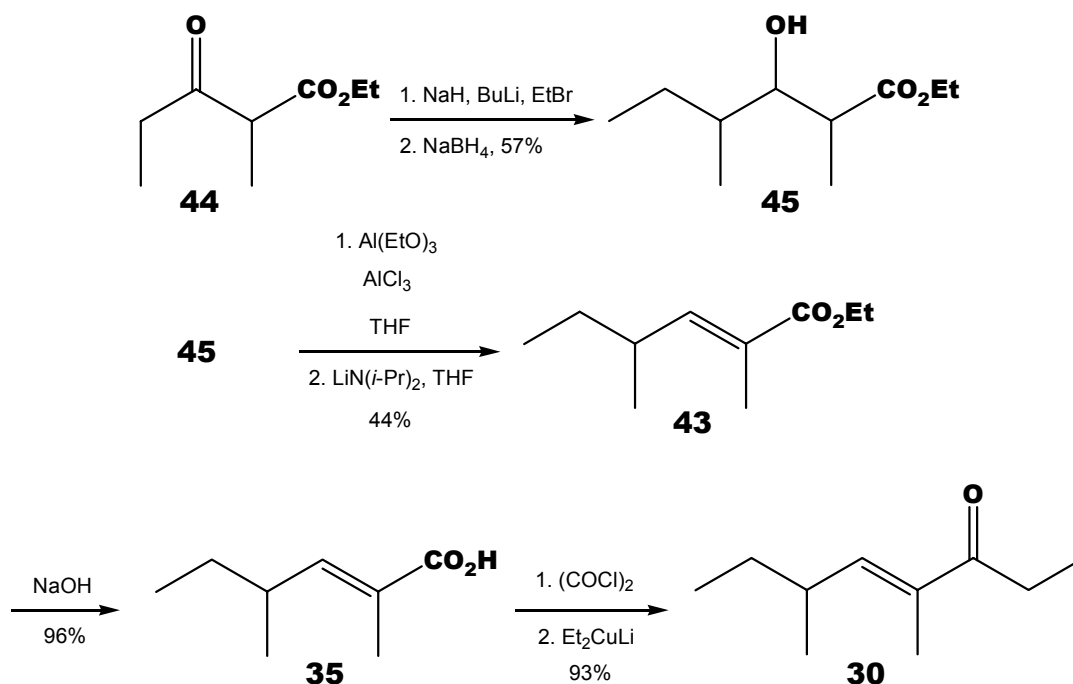
(++: componente majoritário; +: componente secundário; --: não detectado)¹⁸

Rossi *et. al.*¹⁹ propuseram uma rota sintética a partir do (S)-(-)-2-metilbutan-1-ol (**38**), passando por um intermediário alquil estano (**41**). Em seguida é feita a halogenação, obtendo o composto **42**. Posterior metilação fornece o éster (S)-(E)-2,4-dimetil-2-hexenoato de metila (**43**), e através de hidrólise básica, prepara-se o ácido (S)-(E)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**) (Esquema 5).



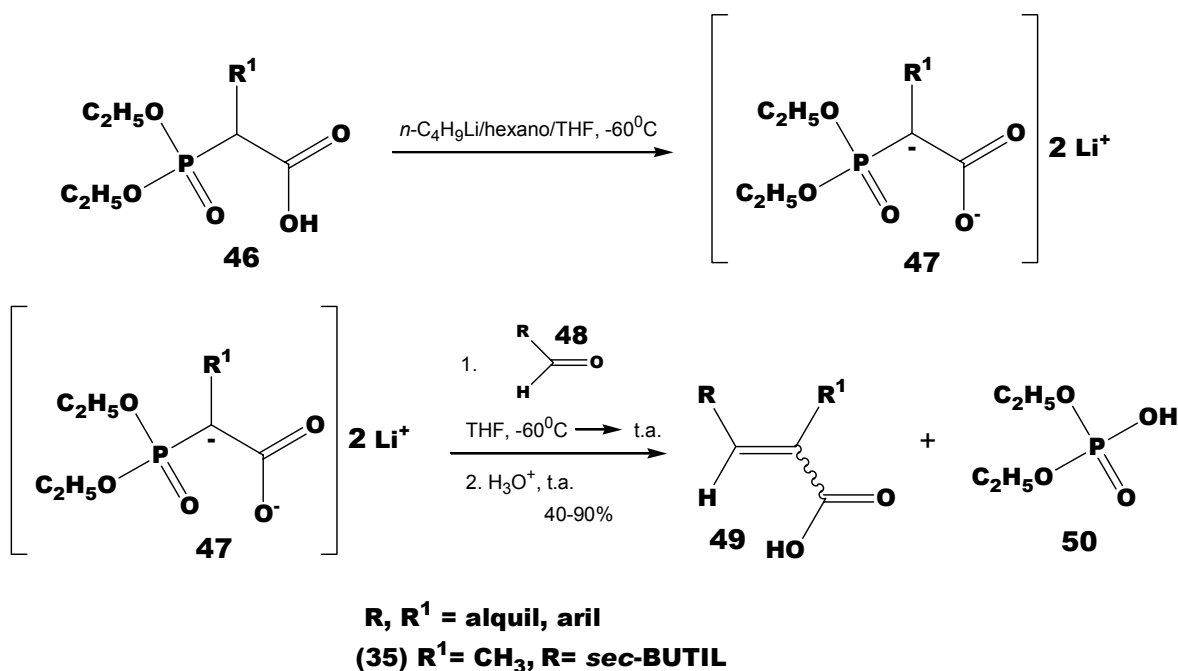
Esquema 5: Síntese do ácido (S)-(E)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**).

Katzenellenbogen *et. al.*,²² desenvolveram um método de desidratação de β -hidroxi ésteres via β -alanoxi enolatos, e suas aplicações para a síntese de compostos olefínicos trissubstituídos, em especial, a síntese de dois componentes de secreção de glândulas mandibulares de formigas. Um dos componentes é o ácido (*S*)-(*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**), utilizado como precursor da Maniconina (**30**) (Esquema 6).



Esquema 6: Síntese do ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**) e da Maniconina (**30**).

Coutrot *et. al.*,²³ demonstraram uma síntese geral de ácidos carboxílicos α,β -insaturados, utilizando a reação de Horner-Wittig, reagindo ácido dietoxifosforilacético com um composto carbonílico. Inicialmente faz-se uma reação de litiação do ácido dietoxifosforilacético (**46**), para em seguida reagir este diânion **47** com o composto carbonílico adequado. Um dos compostos possíveis de se sintetizar desta forma é o ácido (*S*)-(*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**) (Esquema 7).



Esquema 7: Metodologia geral para a síntese de ácidos carboxílicos α,β -insaturados (49).

1.5- Reações de Baylis-Hillman

A formação de ligações carbono-carbono é uma das operações sintéticas mais importantes em química orgânica, sendo uma das reações responsáveis pela construção do esqueleto carbônico de muitos dos compostos sintetizados.

Geralmente, os métodos utilizados para a formação de ligações carbono-carbono, são realizados através do uso de bases fortes e intermediados por reagentes organometálicos, tornando o processo pouco acessível, gerando resíduos de metais pesados e possibilitando a formação de produtos indesejáveis à reação.

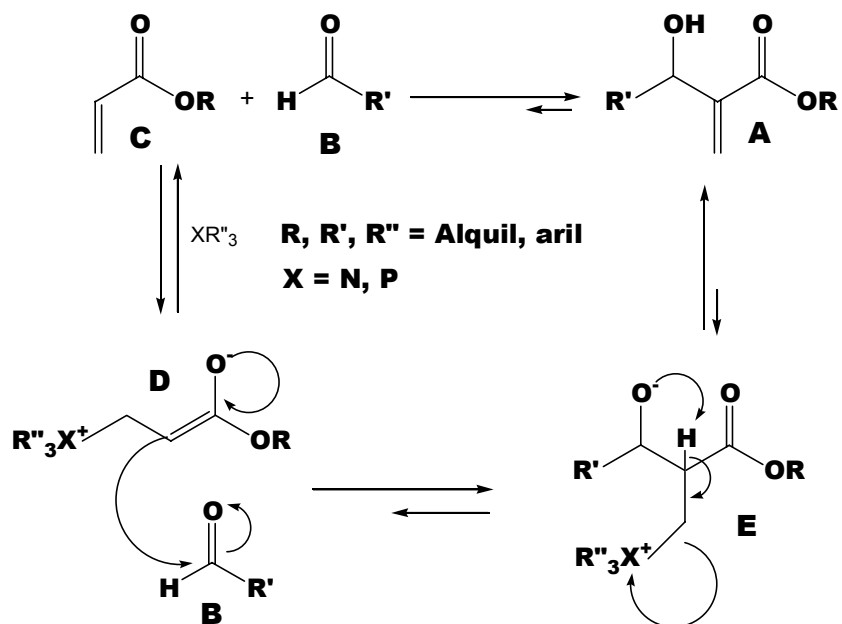
A reação de Baylis-Hillman é um dos muitos métodos empregados em síntese orgânica para a formação de ligações carbono-carbono, sendo que os produtos são formados a partir da reação entre um composto carbonilado α,β -insaturado e um aldeído, catalisada por uma amina terciária fortemente nucleofílica, como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).²⁴⁻²⁶ A reação de Baylis-

Hillman produz derivados de acrilatos densamente funcionalizados, a partir de reagentes simples, baratos e sob condições brandas. A reação também apresenta alta versatilidade, podendo-se utilizar outros alcenos ativados (como acrilonitrila, cetonas α,β -insaturadas, etc.) e outros eletrófilos (cetonas, iminas, etc.).

Todos estes fatores elevaram a reação de Baylis-Hillman a uma categoria de destaque na síntese orgânica, evidenciado pelo grande número de *reviews*²⁴⁻²⁷ e publicações²⁸⁻⁶⁷ nos últimos anos, descrevendo aspectos importantes desta reação, e também pela utilização dos hidroxiacrilatos (**A**) (Esquema 8) como intermediários na síntese de produtos naturais²⁸⁻³³ e outras substâncias de importância biológica.³⁴⁻³⁹

Entretanto, um problema comum associado às reações de Baylis-Hillman diz respeito aos tempos de reação reportados, que podem variar de várias horas até dias ou mesmo semanas. Dentre os eletrófilos pouco reativos, estão vários substratos importantes, como cetonas, aldeídos alifáticos ramificados e aldeídos aromáticos ricos em elétrons, que causam com isso tempos de reação prolongados, possibilitando a formação de produtos secundários e causando baixos rendimentos.

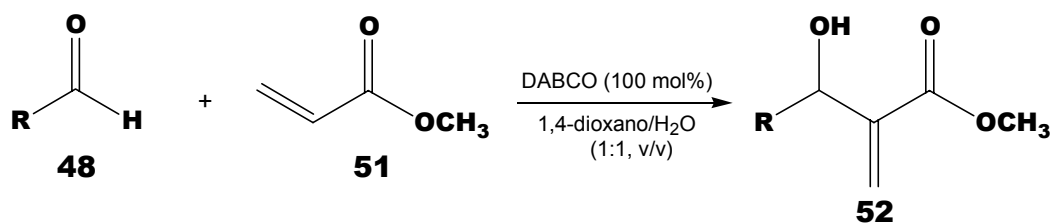
O mecanismo proposto para a reação de Baylis-Hillman²⁶ passa pelo ataque nucleofílico da espécie XR''_3 sobre o carbono β - do acrilato (**C**), e formação de um intermediário dipolar iônico (**D**), que é considerado como sendo a etapa lenta do processo (Esquema 8). Este fato leva a postular que qualquer espécie que possa ativar o carbono carbonílico do eletrófilo, causando uma maior aproximação entre a espécie (**D**) e o eletrófilo e estabilizando o intermediário (**E**), deva conduzir a uma aceleração da reação.



Esquema 8: Mecanismo proposto para a reação de Baylis-Hillman.

Devido à importância sintética da reação de Baylis-Hillman, numerosos esforços buscando condições que acelerem a reação têm sido relatados. Estes estudos passam necessariamente pelo melhor entendimento dos mecanismos de reação envolvidos e incluem várias mudanças nas condições reacionais, como:

⇒ Efeito do solvente:⁴⁰⁻⁴² de acordo Hu *et. al.*,⁴⁰ através da utilização de quantidades estequiométricas de DABCO, juntamente com solventes em meio aquoso, pode-se diminuir os problemas normalmente associados às reações de Baylis-Hillman, como baixos rendimentos e longos tempos reacionais (Esquema 9, Tabela 2). Esta simples modificação nas condições clássicas da reação pode promover com sucesso uma variedade de aldeídos alifáticos ou aromáticos aos correspondentes produtos de Baylis-Hillman.



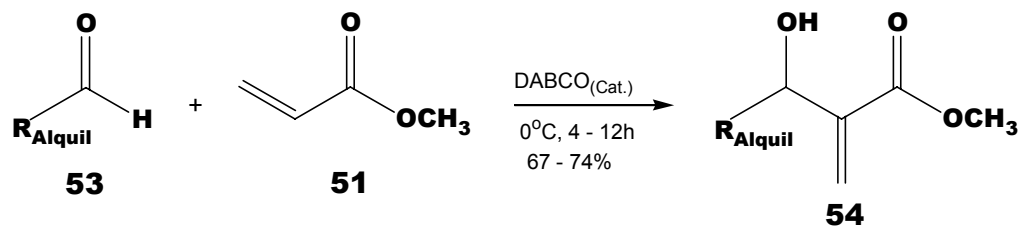
Esquema 9: Reações de Baylis-Hillman utilizando diferentes solventes.

Tabela 2: Condições experimentais testadas para as reações de Baylis-Hillman utilizando diferentes solventes.^a

Reação	R	Tempo (h)	Rendimentos ^b (%)
1	H	9	90
2	CH ₃	10	86
3	CH ₃ CH ₂	14	83
4	<i>t</i> -Boc-NHCH ₂ CH ₂	4	99
5	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	3	83
6	2-piridinil	1	100
7	3-piridinil	8	100
8	2-tiazolil	0,5	100
9	2-furanil	20	85

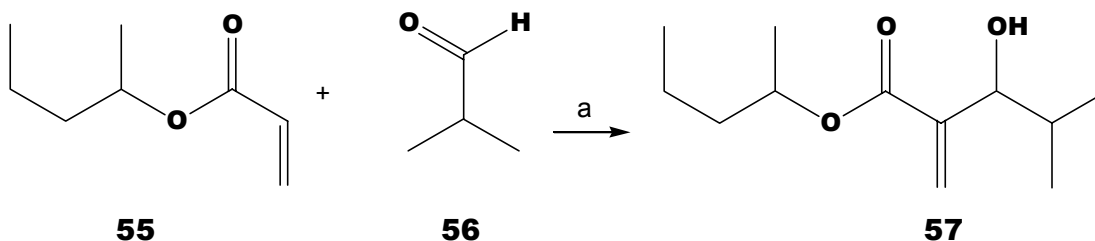
a) Condições gerais: 1 mmol do respectivo aldeído (48), 3 mmol de acrilato de metila (51), 100 mol% de DABCO em 10 mL de 1,4-dioxano/H₂O (1:1, v/v) à temperatura ambiente.
 b) Rendimentos isolados.

⇒ Variação na temperatura:^{42,43} Rafael *et. al.*⁴³ estudaram a mudança na temperatura da reação. Conforme descrito, as reações entre acrilato de metila (51) e uma série de aldeídos na presença de quantidades catalíticas de DABCO, realizadas a 0°C, podem ser aceleradas. Esse aumento na velocidade reacional foi demonstrado a partir da reação entre acrilato de metila (51) e um aldeído (53), entre 4 a 12 horas a 0°C, com rendimentos entre 67-74%. Sob condições normais à temperatura ambiente, estas reações demorariam 1 semana ou mais para ser completada (Esquema 10).



Esquema 10: Síntese de compostos de Baylis-Hillman em diferentes temperaturas (54).

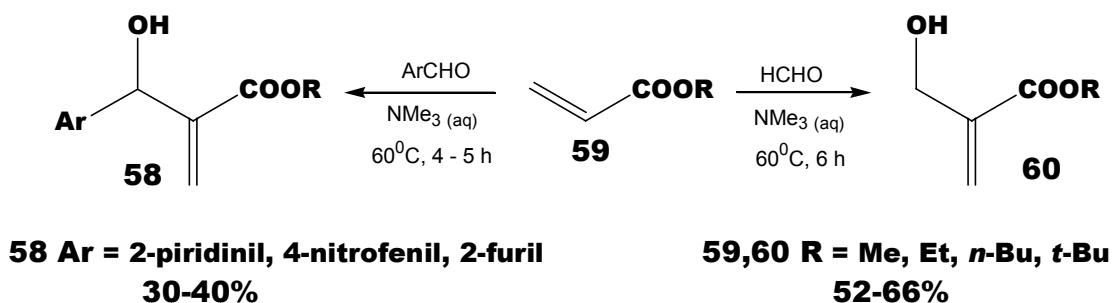
⇒ Pressão:^{28,44,45} a reação de Baylis-Hillman também vem sendo estudada através de condições que utilizam altas pressões, possibilitando desta forma bons rendimentos em tempos menores de reação, conforme a descrição de Moiseenkov *et. al.*,²⁸ na síntese do *sitofilato* (57), um feromônio de agregação do besouro da madeira (Esquema 11).



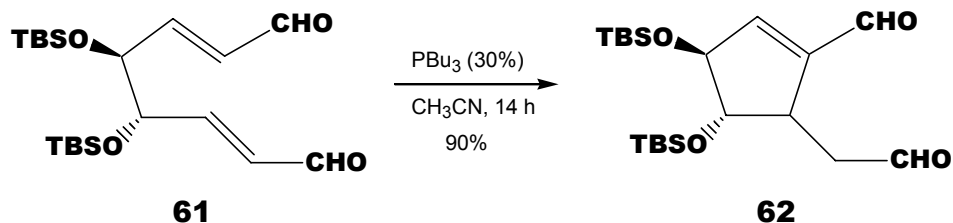
Esquema 11: Síntese do *sitofilato* (57).

⇒ Mudança do nucleófilo utilizado:^{31b,43,46-48} a utilização de outros nucleófilos para catalisar a reação também vem sendo pesquisada. Basavaiah *et. al.*,⁴⁷ fizeram um estudo utilizando como agente nucleofílico, uma solução aquosa de trimetilamina (30% w/v), sob aquecimento (60°C), para a reação entre uma série de ésteres acrílicos e aldeídos, obtendo-se os correspondentes produtos de Baylis-Hillman **58** e **60** (Esquema 12).

Recentemente, Roush *et. al.*^{31b} publicaram a síntese estereosseletiva de cicloexenos e ciclopentenos funcionalizados, a partir de reações intramoleculares com uso de trialquilfosfinas⁴³ como catalisadores nucleofílicos, obtendo bons resultados de conversão e seletividade (Esquema 13).



Esquema 12: Utilização de trimetilamina em reações de Baylis-Hillman.



Esquema 13: Utilização de tributilfosfina catalisando reações intramoleculares.

Aggarwal *et. al.*⁴⁸ desenvolveram um estudo comparando a utilização de uma base pouco nucleofílica, como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), em relação a outras bases nucleofílicas, como o DABCO, podendo-se notar com o uso de DBU, um incremento na velocidade da reação entre o benzaldeído e o acrilato de *ter*-butila, obtendo o produto esperado em 72 horas, com 74 % de rendimento. Na presença de DABCO, obtém-se 65% de rendimento após 28 dias de reação (Tabela 3).

Tabela 3: Reações entre alcenos ativados e benzaldeído.^a

Reação	Alcenos	Tempo (h)	Rendimento%
1	acrilato de metila	6	89
2	acrilato de etila	24	80
3	acrilato de <i>terc</i> -butila	72	74
4	acrilonitrila	3	92
5	ciclohex-2-en-1-ona	0,5	60

a) Condições reacionais com uma escala de 2 mmol: razão de 1:1:1 entre benzaldeído/alceno ativado/DBU.

⇒ Outros co-catalisadores e aditivos.^{49,50} a utilização de co-catalisadores, como no caso de sais de lantanídeos⁴⁹ e de LiClO₄,⁵⁰ promovem considerável aceleração na reação. Aggarwal *et. al.*⁴⁹ demonstraram que reações de Baylis-Hillman efetuadas na presença 100 mol% de DABCO, 50 mol% de trietanolamina e 5 mol% de sais de lantânio (Sc(OTf)₃, Yb(OTf)₃, Gd(OTf)₃, Eu(OTf)₃, Sm(OTf)₃, La(OTf)₃), podem ser de 20 a 40 vezes mais velozes (Tabela 4).

Tabela 4: Sais de lantânio como co-catalisadores das reações de Baylis-Hillman.^a

Aldeído	Tempo	Rendimento ^b (%)
<i>p</i> -nitrobenzaldeído	3 horas	90
anisaldeído	2 dias	65
ciclohexanocarboxaldeído	5 dias	37 ^c

a) Condições reacionais utilizando-se escala de 1 mmol e razão de 1:1:1 entre o aldeído/acrilato de metila/DABCO, 5 mol% de La(OTf)₃ e 50 mol% de trietanolamina. b) Rendimento isolado puro. c) aproximadamente 25% do acrilato de metila dimerizado foi detectado por RMN¹H.

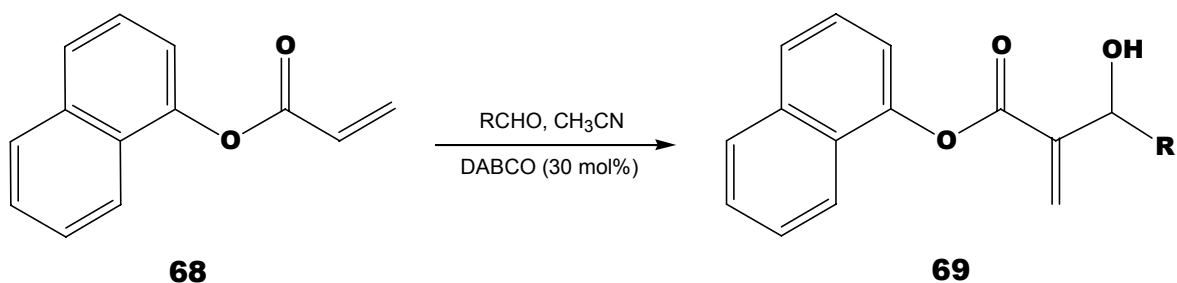
Kobayashi *et. al.*⁵⁰ mostraram a possibilidade de se utilizar como co-catalisador LiClO₄. Os estudos indicaram que utilizando no meio reacional 5 mol% de DABCO e 70 mol% de LiClO₄, pode-se aumentar a velocidade da reação em até 800 vezes, quando comparado com a mesma reação utilizando somente 5 mol% de DABCO (na ausência de LiClO₄). Além de aldeídos aromáticos, quando se utiliza uma pequena quantidade de LiClO₄ (5-10 mol%) obtêm-se bons resultados também para reações com aldeídos alifáticos. (Esquema 14).

Tabela 5: Reações realizadas utilizando DABCO com e sem ultra-som.^a

Reação	R ^a	t (h) sem ultra-som ^b	Rend. (%) sem ultra- som ^c	t (h) com ultra-som ^b	Rend. (%) com ultra- som ^c
1	H	144	25	96	74
2	4-OCH ₃	240	25	96	90
3	3,4-OCH ₂ O	480	30	96	73
4	4-Cl	192	74	48	87
5	4-OH	480	12	96	54

Condições: a) reações utilizando 18-20 mmol do aldeído, 1,3 equivalentes do acrilato e 0,65 equivalentes de DABCO em metanol (2 cm³/mmol) b: reações utilizando ou não ultra-som. c) rendimentos isolados.

⇒ Mudança no acrilato utilizado:^{41,48,51-53} Chen *et. al.*,⁴¹ estudaram reações entre benzaldeído e uma variedade de acrilatos, na presença de 50 mol% de DABCO em CH₃CN. Os melhores resultados obtidos foram através da reação entre o benzaldeído e o composto α -naftil acrilato (**68**). A partir destes resultados, utilizando então como aceptor de Michael o α -naftil acrilato (**68**), e reagindo este com uma variedade de diferentes aldeídos, obtiveram-se os produtos de Baylis-Hillman em bons rendimentos e tempos de reação extremamente rápidos (Esquema 16, Tabela 6).



Esquema 16: Reação do α -naftil acrilato (**68**) com vários aldeídos na presença de DABCO.

Tabela 6: Reações entre o α -naftil acrilato (68) e diversos aldeídos.^a

Reações	R	Tempo (min)	Rendimento ^b (%)
1	CH ₃	20	70
2	CH ₃ CH ₂	20	77
3	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	20	62
4	PhCH ₂ CH ₂	20	65
5	(CH ₃) ₂ CH	20	51
6	<i>trans</i> -C ₆ H ₄ CH=CH	20	60
7	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₅	10	82
8	<i>p</i> -FC ₆ H ₅	20	65
9	<i>p</i> -MeC ₆ H ₅	20	71
10	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₅	20 h	35
11	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₅	96 h	71
12	3-Piridil	20	72

a) Todas as reações foram conduzidas utilizando relação de 1:1 entre o α -naftil acrilato (68) e os diversos aldeídos em CH₃CN à temperatura ambiente na presença de DABCO (30 mol%). A quantidade de DABCO utilizada foi diminuída a fim de minimizar a formação de acetatos cíclicos. b) Rendimentos isolados.

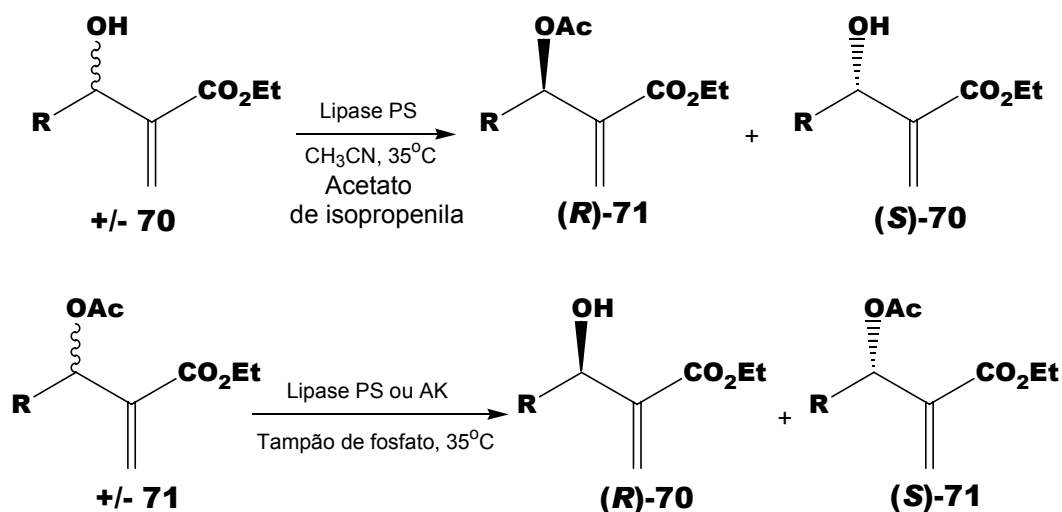
1.6- Resoluções de β -hidroxi ésteres

Compostos α -metileno- β -hidroxi ésteres possuem grande versatilidade para a síntese de uma variedade de compostos de ocorrência natural²⁸⁻³³ e de importância biológica.³⁴⁻³⁹ Versões assimétricas para as reações de Baylis-Hillman, utilizando auxiliares ou catalisadores quirais, têm sido desenvolvidas,²⁷ porém, em poucos casos os rendimentos químicos e a pureza óptica são altos.⁵⁴⁻⁵⁷

Uma alternativa para a obtenção de α -metileno- β -hidroxi ésteres quirais, seria a utilização da reação de Baylis-Hillman na síntese de compostos racêmicos e em seguida, resolver o centro estereogênico presente na molécula via resolução química ou enzimática. Alguns trabalhos têm sido desenvolvidos, com o interesse em se resolver enzimaticamente os produtos de Baylis-Hillman, expandindo ainda

mais a versatilidade destes compostos polifuncionalizados como intermediários sintéticos.⁵⁸⁻⁶⁰

Em um trabalho desenvolvido por Hayashi *et. al.*,⁵⁸ observou-se a resolução de compostos α -metileno- β -hidroxi ésteres através do uso de lipase PS em acetonitrila, demonstrando a possibilidade de transesterificação dos compostos racêmicos, como 3-hidroxi-2-metilenopentanoato de etila (**70**), com alto excesso enantiomérico do álcool (*S*) (>99%) e rendimento de 42%. Neste trabalho, pôde ser realizada também a hidrólise de acetatos racêmicos **71**, comparando a capacidade de resolução da lipase PS com a da lipase AK, obtendo álcoois (*R*) com alto excesso enantiomérico (>99%) e rendimento de 17% (Esquema 17).



Esquema 17: Resoluções feitas com diferentes lipases.

Burgess *et. al.*,⁵⁹ desenvolveram resoluções biocatalíticas através da utilização da lipase AK, resolvendo uma grande quantidade de diferentes compostos α -metileno- β -hidroxi ésteres (**72**), com diferentes tempos de reação (Esquema 18, Tabela 7).

2- JUSTIFICATIVAS

A preparação de compostos α -metileno- β -hidroxi ésteres apresenta uma grande importância em síntese orgânica, como na elaboração de compostos de ocorrência natural²⁸⁻³³ e biologicamente ativos.³⁴⁻³⁹ Na síntese destes produtos, uma das etapas principais do processo, é a formação de ligações carbono-carbono. Metodologias descritas utilizam-se normalmente de reagentes não tão acessíveis e de condições um tanto quanto drásticas para a formação destes compostos, como reagentes organometálicos e bases fortes.^{19,22,23}

Uma alternativa bastante atraente para a preparação de compostos α -metileno- β -hidroxi ésteres, é através da reação de Baylis-Hillman,²⁶ onde através da utilização de reagentes simples, baratos e sob condições brandas, pode-se obter compostos densamente funcionalizados. Outro motivo de grande relevância com relação às reações de Baylis-Hillman está no fato de ter sido pouco explorada para a síntese de feromônios.²⁸⁻³⁰

Particularmente, as rotas de síntese do ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**) (feromônio responsável pelo vôo de acasalamento de formigas do gênero *Camponotus*) descritas na literatura, apresentam o inconveniente de várias etapas reacionais, reagentes pouco acessíveis, e normalmente baixos rendimentos globais, juntamente com a baixa seletividade.¹⁹⁻²³

Sabe-se que as reações de Baylis-Hillman podem levar desde horas ou dias, até mesmo semanas, para se completarem.²⁶ Sendo assim tornou-se necessário a busca de uma forma simples e economicamente viável para acelerar a reação. Esta dissertação apresenta um estudo sistemático feito através da utilização de alguns ácidos de Lewis, com o intuito de acelerar a reação de Baylis-Hillman, e utilizar esta metodologia na síntese do ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**).

3- OBJETIVOS

3.1- Objetivos gerais

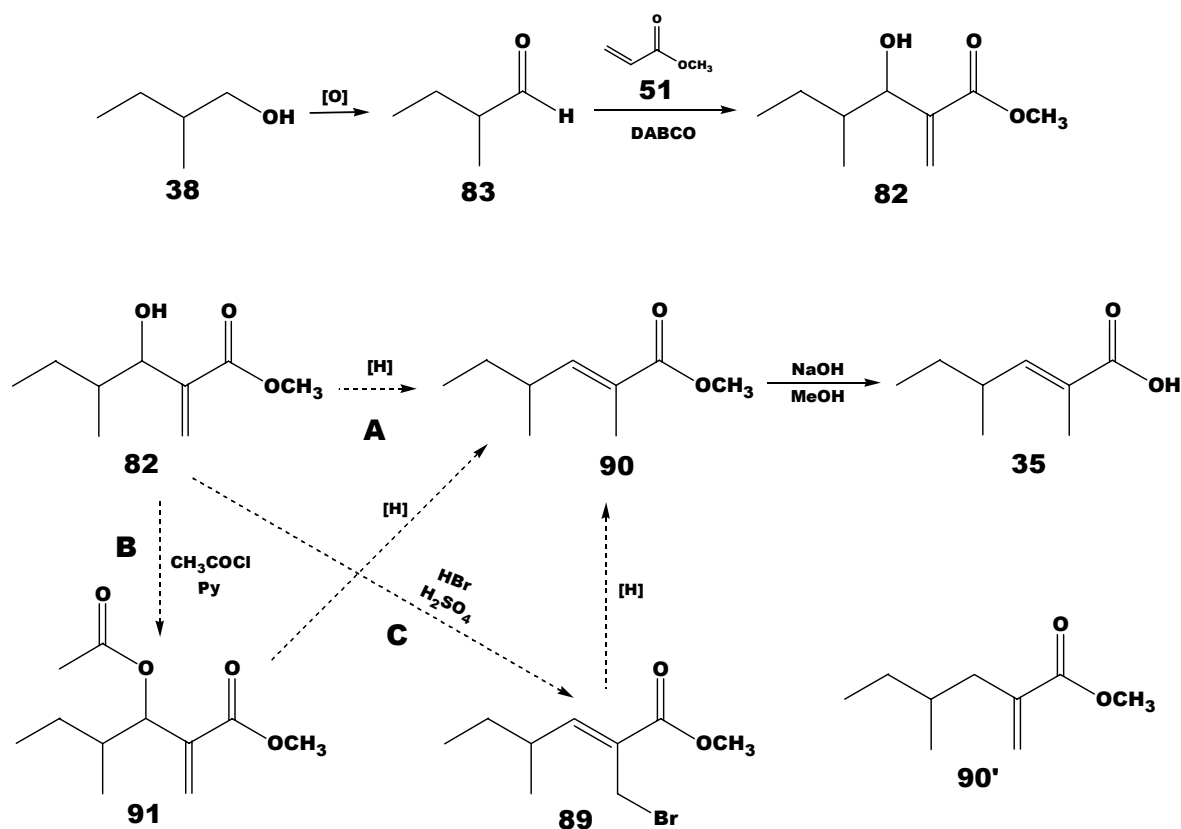
- Desenvolver novas metodologias visando a aceleração das reações de Baylis-Hillman, através do emprego de ácidos de Lewis;
- Propor uma nova estratégia de síntese de feromônios de formigas, tais como o ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**) e a Manicona (**30**), através das reações de Baylis-Hillman.

3.2- Objetivos Específicos

- Sintetizar dos derivados de Baylis-Hillman, através da utilização de ácidos de Lewis;
- Sintetizar dos brometos alílicos, com a estereoquímica da dupla ligação definida;
- Utilizar metodologias para redução dos brometos alílicos, através de condições simples e brandas;
- Sintetizar o ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**) (feromônio responsável pelo vôo de acasalamento das formigas do gênero *Camponotus*);
- Utilizar alguns dos α -metileno- β -hidroxi ésteres racêmicos sintetizados, como substratos em resoluções enzimáticas.

4- RESULTADOS E DISCUSSÃO

A proposta de rota sintética para o ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**), depende basicamente da reação de Baylis-Hillman para obtenção do composto de partida, 3-hidroxi-4-metil-2-metilenoexanoato de metila (**82**). Depois de sintetizado este β -hidroxi éster **82**, poderia ser utilizada qualquer uma das três possibilidades de rota (Esquema 19), objetivando a síntese do éster α,β -insaturado (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenoato de metila (**90**).



Esquema 19: Proposta de síntese do ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**).

Uma possibilidade baseia-se no fato de se obter o composto **90** em apenas uma etapa, via eliminação direta do grupo hidroxílico (**A**).⁶¹ Outra rota proposta, seria proceder a reações de acetilação do grupamento hidroxílico (**B**),^{33,37} obtendo-se ao final o composto acetilado **91**. Este poderia ser submetido a reações utilizando-se agentes redutores, possibilitando assim a formação do éster

(*E*)-2,4-dimetil-2-hexenoato de metila (**90**). Finalmente, pode-se obter haletos olefínicos a partir do composto **82**, através de reações de substituição nucleofílica (**C**),^{33,39,62-66} ocorrendo isomerização da dupla ligação, eliminação de água e formação do produto olefínico trissubstituído **89**.

O haleto orgânico **89**, assim como o composto acetilado **91** e o β -hidroxi éster **82**, poderiam sofrer reduções através de hidrogenação catalítica, via hidretos ou por reações radicalares.⁶⁸ Os processos de hidrogenação catalítica e hidrogenação radicalar, poderiam não só eliminar os grupamentos a serem reduzidos (-OH, Br ou -OCOCH₃), como também reduzir a dupla ligação olefínica presente na molécula, ou até mesmo eliminar os grupamentos presentes como a hidroxila e o acetato, mantendo a posição da dupla ligação como sendo terminal (Produto **90'**). Esses fatores levariam a formação de um composto não esperado, além disso, o custo relativamente alto e o acesso limitado a alguns destes reagentes, trariam dificuldades à rota proposta.

Em específico para o caso (**B**), o maior problema reside no fato de se ter a necessidade da utilização de equipamentos como microondas,⁶¹ tornando o processo pouco acessível e perigoso para ser utilizado em larga escala em muitos laboratórios.

No caso da proposta (**C**), a reação de hidrogenação catalítica de um composto olefínico trissubstituído, pode vir a eliminar o haleto e a dupla ligação, dando a formação de um produto saturado. Metodologias utilizando-se de metais na presença de ácidos têm sido utilizadas para reduzir haletos olefínicos, possibilitando reduzir estes compostos de forma simples e sob condições brandas.

4.1- Síntese dos compostos α -metileno- β -hidroxi ésteres

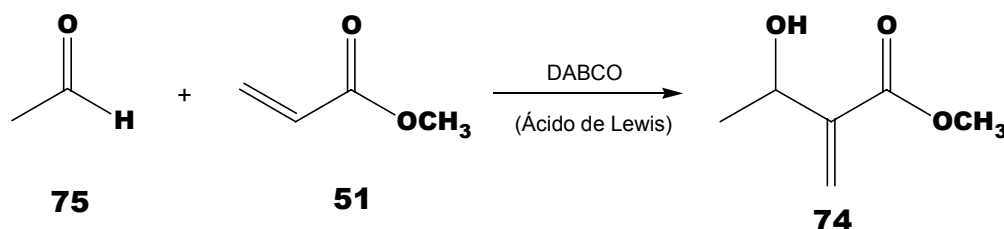
Através da literatura,²⁴⁻²⁶ obteve-se a informação de que a reação típica de Baylis-Hillman, utilizando aldeídos substituídos na posição α -, deve levar em torno de semanas para reagir, como no caso da reação entre 2-metilpropionaldeído e acrilato de metila (**51**), na presença de DABCO, que leva 13 semanas para obter 68% de rendimento na reação.²⁴ Tornou-se então necessário que se procedessem a testes na tentativa de se obter uma alternativa viável para acelerar as reações de Baylis-Hillman, com objetivo de se obter ao final dos testes, condições mais adequadas para a síntese do ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**). Assim, apesar do 2-metilbutiraldeído (**83**) fazer parte de um fragmento importante da molécula alvo, tornou-se necessário estabelecer condições reacionais, através destas reações testes, visto que o aldeído **83** não estava disponível no momento, sendo necessário a sua preparação. Além disso, o composto de partida **83** é pouco solúvel em água e possui baixa volatilidade, dificultando assim a sua retirada do meio reacional. Através de trabalhos desenvolvidos por Aggarwal *et. al.*⁴⁹ e Kobayashi *et. al.*⁵⁰, onde utilizam alguns ácidos de Lewis como sais de lantânio, titânio e lítio, como co-catalisadores reacionais, obtendo-se bons rendimentos em tempos menores de reação (Tabela 4, Esquema 14), procedeu-se então a reações testes utilizando-se um aldeído de cadeia pequena, como acetaldeído (**75**), por ser volátil e estar disponível no laboratório, reagindo este com acrilato de metila (**51**) na presença de DABCO, juntamente com alguns ácidos de Lewis presentes no laboratório como possíveis co-catalisadores.

4.1.1- Síntese do composto 3-hidroxi-2-metilenobutanoato de metila (**74**)

Assim, como forma de reação teste, escolheu-se fazer reações entre o acetaldeído (**75**) e o acrilato de metila (**51**), na presença de DABCO e utilizando-se alguns ácidos de Lewis como co-catalisadores. Utilizou-se então alguns metais na forma de ácido de Lewis disponíveis no laboratório (AlCl_3 , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ e ZnBr_2), menos tóxicos, de fácil manipulação e com valores comerciais inferiores aos

utilizados nos trabalhos anteriores,^{49,50} na tentativa de diminuir este tempo de reação e tornando desta forma, a rota de síntese proposta mais atrativa para fins da preparação de feromônios.

A síntese do composto 3-hidroxi-2-metilenobutanoato de metila (**74**), é descrita na literatura e leva 7 dias para ser completada à temperatura ambiente, com rendimento de 88%.²⁶ Sendo assim, este composto seria um bom substrato para acompanhamento das reações a serem feitas, sendo que as reações poderiam ser acompanhadas apenas por espectros de infravermelho. Outro motivo é devido a utilização de um aldeído de cadeia pequena, extremamente volátil e relativamente barato, podendo ser retirado do meio reacional por tratamento aquoso, ou por evaporação. No caso da utilização do acrilato de metila (**51**), o fato se deve a este reagente compor um dos principais fragmentos da molécula alvo. Esta reação serviria então como um bom modelo para estabelecer as condições reacionais, tais como, concentração dos reagentes, utilização ou não de solventes, tempos reacionais e eficiência catalítica dos ácidos de Lewis (Esquema 20).



Esquema 20: Síntese do composto 3-Hidroxi-2-metilenobutanoato de metila (**74**).

Foram feitas então três reações simultâneas, adicionando-se a cada uma delas um respectivo ácido de Lewis. Devido a escala reacional, tornou-se necessário a utilização de CH₂Cl₂ como solvente, para homogeneização do meio reacional. Após 4 dias de reação, efetuou-se o tratamento através de filtração para retirada do ácido de Lewis, diluição com CH₂Cl₂ e posterior lavagem com H₂O (Parte Experimental **5.2- B**).

Com os respectivos espectros de infravermelho das reações, pode-se notar que a reação realizada com AlCl₃ mostrou-se problemática desde o início, sendo

que já no momento da adição do sal, foi observado um aquecimento no balão reacional, juntamente com uma mudança rápida de coloração, provavelmente devido a alta reatividade deste ácido de Lewis, ou a uma reação paralela de neutralização ocorrida entre a base nucleofílica (DABCO) e o ácido de Lewis. Além de ter sido a reação em que foi obtido a menor massa (Tabela 8), a análise do espectro de infravermelho desta reação apresentou bandas largas e mal resolvidas, indicando que a formação do composto esperado **74** deveria estar sendo acompanhada de sub-produtos.

Os outros dois espectros de infravermelho (**Anexo 8.1**) correspondentes às reações em que foram utilizados ZnBr_2 e $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ apresentaram, para ambos os casos, houve o aparecimento de uma banda de estiramento em 1734 cm^{-1} (característica de ligações $\text{C}=\text{O}$ de ésteres conjugados), uma banda larga na região de 3426 cm^{-1} (resultado da deformação axial de $\text{O}-\text{H}$) e uma banda em 1645 cm^{-1} (correspondente a estiramento de $\text{C}=\text{C}$ de olefinas conjugadas), dando alguns indícios de se tratar do composto esperado **74**. Os resultados obtidos nas três reações estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Reações testes entre 1 equivalente de acrilato de metila (51) e 3 equivalentes de acetaldeído (75), na presença de DABCO (0,8 eq), co-catalisadas por AlCl_3 , ZnBr_2 e $\text{Cu}(\text{OAc})_2$.

Reação	Ácidos de Lewis (0,5 eq)	Tempo (d)	Massa Recuperada (%)*
1	AlCl_3	4	19
2	ZnBr_2	4	39
3	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	4	68

* Massa obtida após o tratamento aquoso da reação.

Foi feito então um espectro de RMN^{-1}H (**Anexo 8.1**) para confirmação dos resultados, utilizando-se para isto, o produto obtido na reação com $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. Analisando o espectro de ressonância magnética nuclear, encontra-se um dubleto centrado em 1,37 ppm com uma constante de acoplamento de 6,5 Hz, na região de hidrogênios de grupos metila e um quarteto centrado em 4,62 ppm, com uma constante de acoplamento de 6,5 Hz, na região de hidrogênios carbinólicos ($\text{H}-\text{C}-$

O). Observa-se também, a presença de dois singletos em 2,79 ppm e 3,78 ppm, correspondendo respectivamente ao hidrogênio do grupo hidroxílico (O-H), e aos hidrogênios do grupo metoxílico (CH₃O). Ainda aparecem mais dois singletos em 5,83 ppm e em 6,21 ppm, atribuídos aos hidrogênios ligados ao carbono olefínico (H₂C=C). Como resultado desta análise, obteve-se uma integração de [1: 1: 1: 3: 1: 3], concordando com os dados da literatura^{26,46,67} e definindo a estrutura do composto como sendo o esperado, ou seja, a do 3-hidroxi-2-metilenobutanoato de metila **74** (Esquema 20).

Com base na massa recuperada na reação com Cu(OAc)₂, facilidade de manipulação do respectivo sal e pela sua capacidade de se manter inerte frente a umidade, decidiu-se fazer novas reações utilizando-se este ácido de Lewis como possível co-catalisador para a reação de Baylis-Hillman.

Foram feitas então duas reações, uma utilizando Cu(OAc)₂ e outra como sendo reação de controle sem o ácido de Lewis, desta vez na ausência do solvente (CH₂Cl₂), pela reação ter sido feita em pequena escala, podendo ter ocorrido uma diluição excessiva nas primeiras. Após 48 horas de reação, ambas foram tratadas, diluindo-se com CH₂Cl₂, em seguida fazendo uma filtração na reação que continha o ácido de Lewis, extraída com CH₂Cl₂ e concentrada conforme os respectivos procedimentos (Parte Experimental **5.1- A e B**), obtendo-se ao final do tratamento, 96% da massa na reação onde se utilizou Cu(OAc)₂, e 58% na reação de controle, sendo que pelo espectro de infravermelho das reações, observou-se se tratar do composto esperado **74** (Tabela 9).

O resultado alcançado com a utilização do ácido de Lewis surpreendeu, sendo que se obteve valores maiores que os descritos na literatura (88%, em 7 dias),²⁶ em um tempo muito inferior. Sendo assim, tornou-se necessário para comprovação da reprodutibilidade dos resultados, repetir as reações conforme feitas anteriormente. Os resultados foram correspondidos, obtendo-se novamente ao final do tratamento, 96% de massa na reação do composto **74**, purificado por filtração em sílica gel e caracterizado por RMN-¹H.

Com base nestes excelentes resultados obtidos, tornou-se necessário que se procedesse a reação em tempos menores, para observar qual seria o real

tempo necessário para que a reação se completasse. Realizou-se então reações em paralelo, com tempos reacionais diferenciados (20 horas e 30 horas), e sendo feitas utilizando-se reações controle sem o ácido de Lewis, e na presença do ácido de Lewis. Após de decorrido os respectivos tempos reacionais, procedeu-se ao tratamento das reações (Parte Experimental **5.1- A e B**), obtendo-se ao final do tratamento as respectivas massas (Tabela 9).

Tabela 9: Reações utilizando-se 1 equivalente de acrilato de metila (51) e 3 equivalentes de acetaldeído (75), na presença de DABCO (0,6 eq).

Reações	Ácido de Lewis (0,2 eq.)	Tempo (h)	Massa Recuperada (%)*
4	-	48	58
5	Cu(OAc) ₂	48	96
6	-	30	30
7	Cu(OAc) ₂	30	55
8	-	20	21
9	Cu(OAc) ₂	20	41

* Massa recuperada após tratamento aquoso da reação.

Pode-se notar, que tanto nas reações efetuadas em 48 horas, como nas em tempos inferiores, as que continham Cu(OAc)₂ obtiveram rendimentos de aproximadamente duas vezes em relação as que não continham o ácido de Lewis.

Com os resultados obtidos nas reações onde foram utilizados Cu(OAc)₂, decidiu-se investigar a possibilidade de se utilizar outros sais de metais, como possíveis co-catalisadores deste tipo de reações. Foram testadas reações utilizando-se sais de Cu, Zn, Bi, Ni e Fe, sendo que para estes últimos foram utilizados complexos organometálicos como Ni[(C₂H₆N₂)₃]S₂O₃ e K₃[Fe(C₂O₄)₃].3H₂O. Os espectros de infravermelho das reações apresentaram características de formação do produto esperado **74**, com bandas de deformação axial de O-H na região de 3420 cm⁻¹ e de estiramento nas regiões de 1645 cm⁻¹ e 1734 cm⁻¹, correspondente a olefinas e carbonilas de ésteres conjugados. Entretanto, com exceção das reações onde foram utilizados CuSO₄ e K₃[Fe(C₂O₄)₃].3H₂O, as massas recuperadas nas reações não foram tão

significativas (Tabela 10), indicando que estes sais provavelmente influenciaram negativamente na reação, inibindo-a e não atuando como co-catalisadores.

Tabela 10: Reações testes utilizando-se 1 equivalente de acrilato de metila (51) e 3 equivalentes de acetaldeído (75), na presença de DABCO (0,6 eq), co-catalisadas por outros ácidos de Lewis.

Reação	Ácido de Lewis (0,2 eq)	Tempo (h)	Massa Recuperada (%)*
10	CuO	30	39
11	CuSO ₄	30	46
12	CuCl ₂ .2 H ₂ O	30	25
13	Bi(NO ₃) ₃ .5 H ₂ O	30	30
14	Fe ₂ (SO ₄) ₃ .X H ₂ O	30	14
15	ZnSO ₄ .7 H ₂ O	30	20
16	Ni[(C ₂ H ₆ N ₂) ₃]S ₂ O ₄	30	32
17	K ₃ [Fe(C ₂ O ₄) ₃].3 H ₂ O	30	46

* Massa recuperada após tratamento aquoso da reação.

Nas últimas décadas, os tensoativos tem sido freqüentemente utilizados para modificar o meio reacional permitindo solubilizar espécies de baixa solubilidade ou promover um novo meio que possa modificar a velocidade reacional, a posição de equilíbrio das reações químicas e em alguns casos a estereoquímica destas, dependendo da natureza da reação, do tipo de reagente (eletrofílico, nucleofílico, etc.) e do tipo e forma (catiônica, aniônica, etc.) da micela.⁶⁹ Sendo assim foram utilizados alguns agentes surfactantes, como o aniônico dodecil sulfato de sódio (SDS) e o catiônico brometo de dodeciltrimetil amônio (DTAB), na tentativa de aumentar a velocidade da reação, tendo em vista a formação de micelas que poderiam aproximar os reagentes, tornando assim a reação mais rápida. Os resultados obtidos demonstram que, com a utilização de surfactantes, a reação ocorreu de maneira mais lenta e com menor recuperação de massa, devido aos problemas enfrentados durante o tratamento aquoso com a formação de emulsões, tornando-se assim pouco efetivo (Tabela 11).

Tabela 11: Reações testes entre 1 equivalente de acrilato de metila (51) e 1,7 equivalente de acetaldeído (75), na presença de 0,1 equivalente de DABCO, utilizando surfactantes como co-catalisadores, na presença ou não de ácido de Lewis, por 48 horas.

Reação	Surfactantes (0,1 eq)	H ₂ O (mL)	Ácido de Lewis (0,1 eq)	Massa Recuperada (%)*
18	SDS	-	-	2
19	SDS	0,5	-	2
20	DTAB	-	-	7
21	DTAB	0,5	-	2
22	DTAB	-	Cu(OAc) ₂	2
23	DTAB	0,5	Cu(OAc) ₂	4

* Massa recuperada após tratamento aquoso da reação.

Depois de testados outros ácidos de Lewis e alguns surfactantes como possíveis co-catalisadores para a reação de Baylis-Hillman, obtendo-se para estes, resultados reacionais pouco significativos, e com o objetivo de se preparar grandes quantidades do composto **74**, retomou-se as reações utilizando-se Cu(OAc)₂, com o qual haviam sido obtidos bons resultados. Procedendo-se as reações em uma escala dez vezes maior que a utilizada nas reações testes, após o tempo reacional anteriormente estabelecido (48 horas), observou-se a não reprodutibilidade dos resultados, obtendo-se não mais que 50% de massa recuperada nas reações efetuadas com Cu(OAc)₂, possivelmente devido a degradação dos reagentes.

Após várias tentativas frustrantes de se reproduzir os resultados anteriormente obtidos na utilização do Cu(OAc)₂, tornou-se necessário que se procedessem mudanças reacionais, tais como mudança na temperatura reacional e utilização de solventes.⁴³ Foram realizadas reações de acordo com a literatura entre o acrilato de metila (**51**) e o acetaldeído (**75**), na presença de DABCO e dioxano, a zero grau por 8 horas, obtendo-se ao final da reação 2% de massa recuperada. Esta mesma reação, na literatura é obtida com 74% de rendimento, sob as mesmas condições.⁴³

Outras condições reacionais utilizando solventes⁶⁷ foram realizadas, através de reações entre acrilato de metila (**51**) e acetaldeído (**75**), na presença de DABCO e MeOH, à temperatura ambiente por 48 horas. Obteve-se ao final da reação 34% de massa recuperada, que pela análise do espectro de infravermelho indicava a formação de sub-produtos indesejáveis à reação.

Procurou-se também mudar o agente nucleofílico, realizando reações na presença de PPh₃^{28,43} ou na presença de *p*-metoxifenol,²⁶ obtendo-se após 48 horas de reação, 10% e 57%, respectivamente, de massa recuperada após tratamento aquoso da reação, sendo que o espectro de infravermelho da reação com o *p*-metoxifenol, indicou tratar-se de prováveis sub-produtos.

Foi feita também uma reação utilizando-se outro agente nucleofílico, no caso trimetilamina,⁴⁷ mantendo-se a temperatura da reação em 60°C, obtendo-se após 24 horas de reação um produto oleoso com 37% de massa recuperada (Tabela 12), e observando-se pelo espectro de infravermelho se tratar do composto esperado **74**.

Tabela 12: Reações utilizando-se 1 equivalente de acrilato de metila (51) e 3 equivalentes de acetaldeído (75).

Reação	Ácido de Lewis (eq)	Agente Nucleofílico (eq)	Tempo (h)	Massa Recuperada (%)*
24 ^a	Cu(OAc) ₂ (0,1)	DABCO (0,3)	168	42
25 ^b	-	DABCO (0,3)	168	52
26 ^b	Cu(OAc) ₂ (0,1)	DABCO (0,3)	48	47
27 ^b	-	Trimetilamina (2,1)	24	37

* Massa recuperada após tratamento aquoso da reação. ^a Reações realizadas utilizando-se somente acrilato de metila (**51**) destilado. ^b Reações realizadas utilizando-se o acrilato de metila (**51**) e o acetaldeído (**75**) previamente destilados.

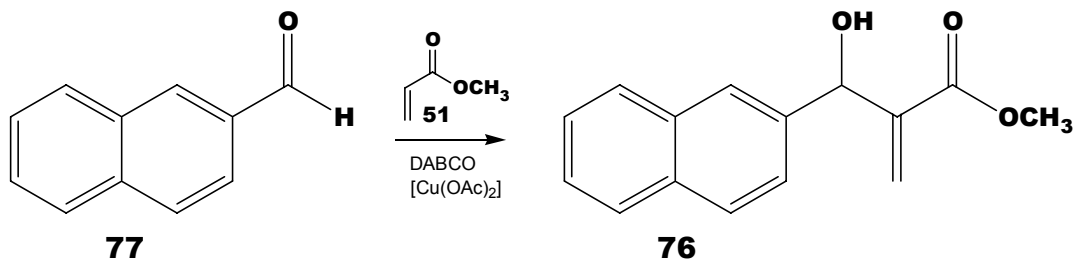
Uma possibilidade para que não se tenha tido avanço, e nem reprodutibilidade nos resultados obtidos, com a utilização dos ácidos de Lewis e outras condições reacionais reportadas na literatura, estaria no fato de que estivesse ocorrendo degradação dos reagentes de partida. Na tentativa de se aumentar a eficiência das reações, foram utilizados reagentes oriundos de outras fontes e realizadas novas destilações reacionais, mas os rendimentos em todos os

casos continuaram sendo bem inferiores aos obtidos nas primeiras reações. Finalmente tentou-se repetir as primeiras reações nas mesmas condições as quais haviam proporcionado bons rendimentos, mas novamente não foi possível reproduzir tais rendimentos reacionais.

Devido aos resultados inconclusivos obtidos nas reações entre acrilato de metila (**51**) e o acetaldeído (**75**), foram estudadas reações utilizando-se outros aldeídos. O *n*-butiraldeído foi escolhido como modelo para reações de aldeídos alifáticos, e o 2-naftaldeído e *m*-nitrobenzaldeído, como modelos para reações com aldeídos aromáticos, objetivando-se estabelecer condições apropriadas para a síntese dos respectivos β -hidroxi compostos, com atenção especial ao derivado do 2-metilbutiraldeído, um dos fragmentos presentes no ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**).

4.1.2- Síntese do composto 3-hidroxi-2-metileno-3-(2-naftil)propanoato de metila (76)

Decidiu-se utilizar então um aldeído sólido para que se pudesse fazer alguma comparação na eficiência ou não da utilização de um ácido de Lewis, no caso $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. Optou-se pela escolha de um aldeído aromático como o 2-naftaldeído (**77**), devido ele ser sólido, relativamente barato, comercialmente disponível e pouco reativo, podendo-se assim precisar a eficiência da utilização de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ como co-catalisador da reação. Cabe salientar que a reação de Baylis-Hillman entre o 2-naftaldeído (**77**) e acrilato de metila (**51**) ainda não está descrita na literatura (Esquema 21).



Esquema 21: Síntese do composto 3-hidroxi-2-metileno-3-(2-naftil)propanoato de metila (76).

Foram realizadas duas reações entre 2-naftaldeído (77) e acrilato de metila (51), sendo que em uma das reações utilizou-se DABCO e Cu(OAc)_2 e outra, como controle, apenas DABCO. Após 96 horas de reação, ambas as reações foram tratadas, diluindo-se os meios reacionais com CH_2Cl_2 , filtrando-se a reação na qual continha o ácido de Lewis, separando as fases das reações, lavando com H_2O , secando e concentrando o material recuperado (Parte Experimental 5.2- A e B). Verificou-se por cromatografia de camada delgada (CCD), em ambas as reações, que a mancha característica do 2-naftaldeído (77) não estava presente, indicando que todo o material de partida 77 havia sido consumido no meio reacional.

O espectro de infravermelho obtido (Anexo 8.2) apresentou bandas características da deformação axial de O-H na região de 3330 cm^{-1} . Observou-se também uma banda de estiramento do grupamento C=O de ésteres conjugados em 1734 cm^{-1} e uma banda correspondente a ligação C=C de olefina, cujo estiramento ocorreu em 1645 cm^{-1} . Foram ainda observadas as bandas características da deformação axial de C-H de metila em 2958 cm^{-1} e de C-H aromático, ocorrido em 3045 cm^{-1} .

No espectro de RMN- ^1H (Anexo 8.2), encontrou-se um singlete em 3,71 ppm, correspondente aos hidrogênios do grupamento CH_3O , e um singlete em 5,73 ppm, característico de hidrogênio carbinólico (H-C-O). Ainda foram notados mais dois singletos, na região de 5,87 ppm e em 6,37 ppm, respectivos aos dois hidrogênios ligados ao carbono olefínico. Em campo mais baixo observou-se dois

multipletos, centrados respectivamente em 7,47 ppm e 7,84 ppm, característicos de hidrogênios de grupamentos aromáticos.

Finalmente, obteve-se uma integração de [4: 3: 1: 1: 3], sendo desta forma caracterizada a estrutura esperada como sendo o 3-hidroxi-2-metileno-3-(2-naftil)propanoato de metila (**76**). O produto foi purificado por intermédio de cromatografia em sílica gel, e a eluição do material foi realizada utilizando-se uma mistura de solventes (hexano:acetato de etila, 90/10), obtendo ao final, um sólido branco cristalino com 85% de rendimento. O ponto de fusão para o composto foi de 98,0°C - 99,0°C, e pela análise elementar obteve-se valores com diferença de 0,4%, em relação aos calculados. Os resultados obtidos para estas reações estão demonstrados na Tabela 13.

Tabela 13: Reações entre 3 equivalentes de acrilato de metila (51) e 1 equivalente de 2-naftaldeído (77) na presença de 0,3 equivalentes de DABCO.

Reação	Cu(OAc) ₂ (eq)	Tempo (h)	Massa Recuperada (%)*
28	-	72	81
29	0,1	72	90
30	-	24	77
31	0,1	24	78

* Massa obtida após o tratamento aquoso da reação.

Os resultados apresentados na Tabela 13, indicam a possibilidade de se utilizar Cu(OAc)₂ como possível co-catalisador na reação, visto que, mesmo em reações feitas em menor tempo, recuperou-se uma grande quantidade de material.

Comparando as reações 30 e 31, através do infravermelho, notou-se a presença de uma banda característica de estiramento do grupamento C=O de aldeídos em 1692 cm⁻¹, e a banda referente ao estiramento de C=O de ésteres conjugados em 1716 cm⁻¹, em ambos os espectros. Analisando a intensidade relativamente em cada um dos espectros, observa-se que para a reação 30 que

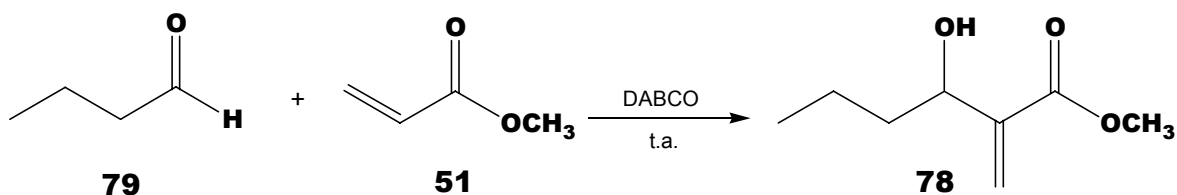
não continha o $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, esta relação ficou em torno de 1:1, e para o espectro da reação 31, obteve-se uma intensidade relativa de aproximadamente de 1,5:1, indicando novamente, a possibilidade da reação estar sendo acelerada na presença do ácido de Lewis. Já para as reações 28 e 29, foram observados apenas bandas correspondentes ao produto reacional, comprovado pelo espectro de RMN- ^1H .

Apesar de ter sido utilizado um aldeído relativamente inerte, os resultados apresentados na Tabela 14, sugerem a possibilidade de se obter bons rendimentos, em tempos relativamente pequenos, através da utilização de ácidos de Lewis como co-catalisadores.

4.1.3- Síntese do composto 3-hidroxi-2-metilenoexanoato de metila (78)

Verificando a possibilidade de síntese de derivados com um número maior de átomos de carbono na estrutura, decidiu-se então realizar a reação entre acrilato de metila (**51**) e *n*-butiraldeído (**79**), na presença de DABCO, conforme literatura.³³

Aldeídos alifáticos normalmente são reagentes que necessitam de um tratamento prévio para serem utilizados, devido a sua reatividade, podendo estar degradados, ou até mesmo polimerizados. No caso do *n*-butiraldeído (**79**), este tratamento se dá através da utilização de bicarbonato de sódio anidro, para eliminação de ácidos presentes no meio, e em seguida, procede-se a uma destilação fracionada à pressão ambiente (Parte Experimental **5.2.2-**). O aldeído destilado foi imediatamente utilizado na reação com acrilato de metila (**51**) na presença de DABCO, ficando sob agitação constante pelo período de 13 dias, obtendo como produto, um óleo castanho claro (Esquema 22).



Esquema 22: Síntese do composto 3-hidroxi-2-metilenoexanoato de metila (78).

A purificação do composto foi realizada através do processo de destilação à pressão reduzida (20 mmHg), obtendo-se ao final da destilação um óleo incolor em 51% de rendimento.⁷⁰

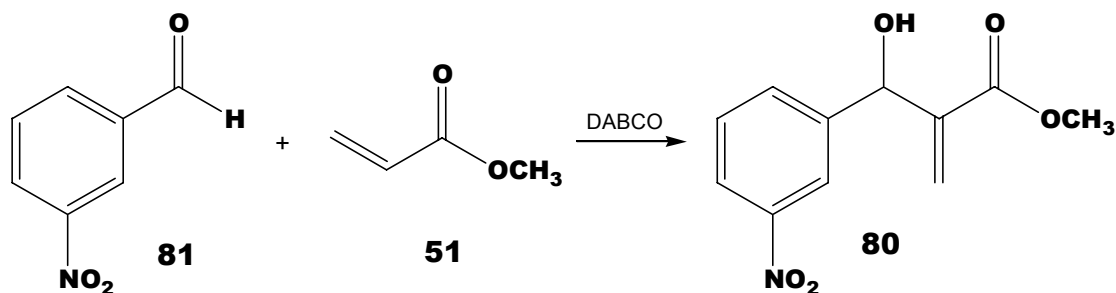
O espectro de infravermelho respectivo ao produto destilado (**Anexo 8.3**), apresentou bandas de deformação axial de grupamentos O-H na região de 3440 cm^{-1} e bandas localizadas na região entre 2958-2874 cm^{-1} , respectivo ao estiramento de grupamentos C-H oriundos de carbonos sp_3 . Observou-se também uma banda característica do estiramento do grupamento C=O de ésteres conjugados em 1718 cm^{-1} e outra em 1630 cm^{-1} , correspondendo ao estiramento da ligação C=C de olefinas.

Para se definir a estrutura esperada, obteve-se um espectro de RMN-¹H (**Anexo 8.3**). Nota-se a existência de um tripleto centrado em 0,94 ppm, característico de hidrogênios pertencentes a grupos metila (CH_3), com uma constante de acoplamento de 7,0 Hz. A região que se estende entre 1,26 ppm até 1,68 ppm é correspondente a porção alifática do composto. É possível notar a presença de um sinal largo centrado em 2,66 ppm, correspondendo ao hidrogênio do grupo hidroxílico (O-H). Encontra-se também, um singleto em 3,78 ppm, pertencente aos hidrogênios do grupamento CH_3O . Observa-se também, um tripleto centrado em 4,41 ppm, com constante de acoplamento de 6,0 Hz, correspondendo ao hidrogênio ligado ao carbono carbinólico (H-C-O). Em campo mais baixo, observam-se dois singletos (5,80 ppm e 6,22 ppm), respectivos aos hidrogênios ligados ao carbono olefínico.

Desta forma, obtém-se uma integração de [1: 1: 1: 3: 1: 4: 3], estando estes dados de acordo com os descritos na literatura,^{33,46} como sendo o composto 3-hidroxi-2-metilenoexanoato de metila (78).

4.1.4- Síntese do composto 3-hidroxi-2-metileno-3-(3-nitrofenil)propanoato de metila (80)

A síntese de derivados aromáticos, utilizando-se aldeídos com substituintes retiradores de elétrons, como no caso do 3-nitrobenzaldeído (**81**). Esta reação, de acordo com a literatura,³⁵ ocorre rapidamente à temperatura ambiente (Esquema 23). Pode-se ter através desta reação, um parâmetro do tempo de reação e das condições dos reagentes utilizados, visto que poder-se-ia comparar os dados obtidos com os já descritos na literatura. A reação foi realizada sob as condições reportadas (12 horas, à temperatura ambiente),³⁵ obtendo-se um óleo amarelado, o qual foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando-se uma mistura de solventes éter de petróleo:acetato de etila (70/30), obtendo ao final da purificação um óleo levemente amarelado com rendimento de 91% (Parte Experimental, **5.2- A**).³⁵



Esquema 23: Síntese do composto 3-hidroxi-2-metileno-3-(3-nitrofenil)-propanoato de metila (**80**).

Os dados observados pelo espectro de infravermelho obtido apresentam bandas oriundas da deformação axial de O-H na região de 3479 cm^{-1} . A existência de uma banda localizada na região de 2954 cm^{-1} evidencia a deformação axial de grupamentos C-H correspondente de carbonos alifáticos. Observa-se também uma banda característica de estiramento do grupamento C=O de ésteres conjugados em 1716 cm^{-1} . Uma outra banda observada é a da ligação C=C de olefinas, cujo estiramento ocorreu em 1631 cm^{-1} . As duas bandas encontradas na região de 1529 cm^{-1} e 1350 cm^{-1} , apresentam a deformação axial assimétrica e

deformação axial simétrica, respectivamente, do grupamento NO_2 ligado ao anel. Finalmente, as bandas características da deformação axial C-H aromático aparecem na região de 3085 cm^{-1} .

Analisando o espectro de RMN- ^1H , encontra-se um dubleto centrado em 3,38 ppm, correspondente ao hidrogênio do grupamento hidroxílico (O-H), com uma constante de acoplamento de 6,0 Hz, acoplando com o dubleto centrado em 5,64 ppm, correspondente ao hidrogênio ligado ao carbono carbinólico, com constante de acoplamento de 6,0 Hz. Encontra-se também, um singlete em 3,74 ppm respectivo aos hidrogênios do grupamento (CH_3O). São observados dois singletos em 5,91 ppm e 6,41 ppm, respectivos aos hidrogênios olefínicos ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$). Já em campo mais baixo, encontra-se um conjunto de quatro sinais correspondentes aos hidrogênios pertencentes a estruturas aromáticas. O sinal que aparece como tripleto, centrado em 7,53 ppm, refere-se ao hidrogênio da posição 5 do anel aromático, com uma constante de acoplamento de 8,0 Hz. Outros dois sinais, cada um aparecendo como um dubleto, centrados em 7,75 ppm e 8,15 ppm, referem-se aos hidrogênios das posições 6 e 4 do anel aromático, respectivamente, ambos com constantes de acoplamento de 8,0 Hz. Finalmente, observa-se um singlete em 8,25 ppm, correspondente ao hidrogênio da posição 2 do anel aromático, obtendo assim a integração para o composto como sendo [1: 1: 1: 1: 1: 1: 1: 3: 1].

Os dados foram comparados com os da literatura,³⁵ e demonstraram total conformidade, definindo assim o composto como sendo o 3-hidroxi-2-metileno-3-(3-nitrofenil)-propanoato de metila (**80**).

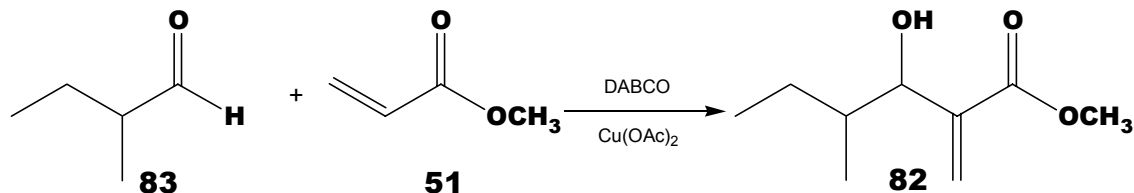
4.1.5- Síntese do composto 3-hidroxi-4-metil-2-metilenoexanoato de metila (82)

Assim, com os resultados obtidos nas reações anteriores, decidiu-se então realizar a primeira etapa da rota sintética para obtenção do ácido 2,4-dimetil-2-hexanóico (**35**), reagindo acrilato de metila (**51**) com 2-metilbutiraldeído (**83**) na presença de DABCO (Esquema 24). Apesar do aldeído **83** ser um reagente

comercial, a falta deste em nosso laboratório tornou necessária sua preparação, através da oxidação do respectivo álcool **38**.

Foram testadas metodologias de oxidações de álcoois, tais como reações utilizando-se clorocromato de amônio adsorvido em sílica gel (ACC)⁷¹ e clorocromato de piridíneo (PCC).⁷² Em ambos os processos de oxidação, encontraram-se dificuldades no isolamento do respectivo aldeído, além da técnica fornecer grandes quantidades de rejeitos de crômio. Desta forma, decidiu-se proceder à oxidação do álcool **38** para o respectivo aldeído **83**, utilizando-se para isto um sistema de destilação por arraste a vapor, através da adição de uma solução sulfocrômica ao balão de destilação, contendo o respectivo álcool **38**.⁷³ Após o término da adição da solução sulfocrômica, todo o aldeído formado é destilado por arraste a vapor (minimizando perdas com possíveis sobreoxidações), coletado e redistilado, obtendo ao final do processo 52% de rendimento (Parte Experimental **5.2.3-**).

Após ter-se preparado o respectivo 2-metilbutiraldeído (**83**), foram realizadas duas reações entre o acrilato de metila (**51**) e o 2-metilbutiraldeído (**83**), utilizando-se para uma das reações DABCO e Cu(OAc)₂, e em outra reação somente DABCO (Esquema 25). Após 15 dias de reação, foi efetuado o tratamento das reações, diluindo-as com CH₂Cl₂, lavando-as com H₂O, secando e concentrando o óleo final (Parte Experimental **5.2- A e B**).



Esquema 24: Síntese do composto 3-hidroxi-4-metil-2-metilenoexanoato de metila (**82**).

Para ambos os produtos reacionais foram feitos os espectros de infravermelho e de RMN-¹H (**Anexo 8.4**). No espectro de infravermelho do produto bruto obtido, observa-se uma banda de estiramento em 1718 cm⁻¹, representativa do grupo C=O de ésteres conjugados. Outras duas bandas nas regiões de

1628 cm^{-1} e 3462 cm^{-1} , são referentes, respectivamente aos grupamentos C=C e O-H presentes no produto **82**.

É interessante notar que a grande maioria dos sinais presente no RMN- ^1H está duplicada, em uma proporção de aproximadamente 2:1 entre o composto majoritário e o minoritário, indicando a formação de um par de diastereoisômeros (*SR*, *SS* e *RR*, *RS*) originado pela formação de dois centros quirais na estrutura **82**, devido a reação ter sido efetuada utilizando-se o 2-metilbutiraldeído (**83**) na forma racêmica. No entanto, a ocorrência de outros sinais alheios ao do composto **82** evidenciam a formação de sub-produtos.

No espectro de RMN- ^1H (**Anexo 8.4**), são observados os sinais característicos do produto de reação esperado, 3-hidroxi-4-metilexanoato de metila **82**. Nota-se em campo mais baixo, dois conjuntos de singletos, em 5,7 ppm e 6,3 ppm, possivelmente correspondendo aos hidrogênios olefínicos. Ainda são observados dois sinais largos centrados em 4,10 ppm e 4,28 ppm, possivelmente sendo respectivo aos hidrogênios carbinólicos.

Após tentativas de purificação do composto, através de destilações à pressão reduzida (≈ 20 mmHg), não se obteve o material com um grau de pureza melhor, inclusive possibilitando a degradação do composto frente a altas temperaturas. Dessa forma, tornou-se necessário a preparação de mais produto. O composto obtido sob as mesmas condições anteriores, ou seja, na presença de DABCO, foi purificado, através de cromatografia em coluna, utilizando-se para eluição uma mistura de éter de petróleo:acetato de etila (95/5), obtendo-se um óleo incolor (45%). Os dados de espectroscopia de infravermelho permaneceram idênticos aos do composto da reação anterior.

Os sinais do espectro de RMN- ^1H referentes ao composto majoritário aparecem inicialmente na forma de um multipletos centrado em 0,89 ppm, referentes ao hidrogênios pertencentes as duas metilas da porção alifática. Foram observados dois multipletos centrados respectivamente em 1,14 ppm e 1,71 ppm, oriundos de hidrogênios ligados aos carbonos do fragmento $\text{CH}_2\text{-CH}$. Em campo mais baixo, notou-se a presença de um dubleto centrado em 2,30 ppm, respectivo ao hidrogênio do grupamento hidroxílico (O-H), apresentando uma constante de

acoplamento de 6,5 Hz acoplado com o hidrogênio do grupamento carbinólico (H-C-O), que aparecem como um tripleto centrado em 4,30 ppm, com constante de acoplamento de 6,5 Hz. Em 3,78 ppm, encontrou-se um singlete correspondente aos hidrogênios pertencentes ao grupamento metoxílico (OCH₃). Finalmente, o aparecimento de dois singletos em 5,79 ppm e 6,28 ppm, representa os hidrogênios olefínicos (H₂C=C).

Os sinais referentes ao composto minoritário aparecem um pouco deslocados em relação aos sinais do majoritário. Foi observado um multipletto centrado em 0,89 ppm, referente aos hidrogênios pertencentes aos carbonos metílicos (CH₃), e dois multipletos centrados em 1,43 ppm e 1,71 ppm, referentes aos hidrogênios do fragmento CH₂-CH. Em campo mais baixo, notou-se a presença de um dubleto centrado em 2,60 ppm, respectivo ao hidrogênio do grupamento hidroxílico (O-H), apresentando uma constante de acoplamento de 8,0 Hz acoplado com o hidrogênio carbinólico (H-C-O), que apresenta um tripleto centrado em 4,08 ppm, com constante de acoplamento de 8,0 Hz. Em 3,77 ppm, encontrou-se um singlete correspondente aos hidrogênios pertencentes ao grupamento metoxílico (OCH₃). Finalmente, os aparecimentos de dois singletos em 5,74 ppm e 6,25 ppm, representam os hidrogênios olefínicos (H₂C=C).

Desta forma, obteve-se uma integração de [1: 1: 1: 3 : 1: 1: 2: 6], tanto para o composto majoritário como para o minoritário, podendo caracterizar o produto como sendo um par de diastereoisômeros do composto 3-hidroxi-4-metil-2-metilenoexanoato de metila (**82**).

O espectro de RMN-¹³C (**Anexo 8.4**), também apresentou sinais duplicados, evidenciando mais uma vez a existência de um par de diastereoisômeros do composto 3-hidroxi-4-metil-2-metilenoexanoato de metila (**82**), apresentando intensidades diferenciadas entre o composto majoritário e o minoritário, conforme listado na Tabela 14.

Tabela 14: Sinais apresentados no espectro de RMN-¹³C do composto 3-hidroxi-4-metil-2-metilenoexanoato de metila (82).

H ₃ C-CH ₂	H ₃ C-CH	H ₃ C-CH ₂	H ₃ C-CH	OCH ₃	HC-OH	C=CH ₂	C=CH ₂	C=O
^a 11,87	16,43	24,92	39,83	52,47	75,62	126,98	141,82	167,70
^b 12,23	13,89	27,13	39,36	52,47	75,62	126,33	142,29	167,70

a) Par do diastereoisômero minoritário. b) Par do diastereoisômero majoritário.

É importante salientar que não houve a necessidade de separar e nem caracterizar cada um dos diastereoisômeros, devido ao fato de que o centro quiral presente no composto **82** seria perdido nas modificações subseqüentes, conforme descrito no Esquema 19, objetivando a síntese do ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**).

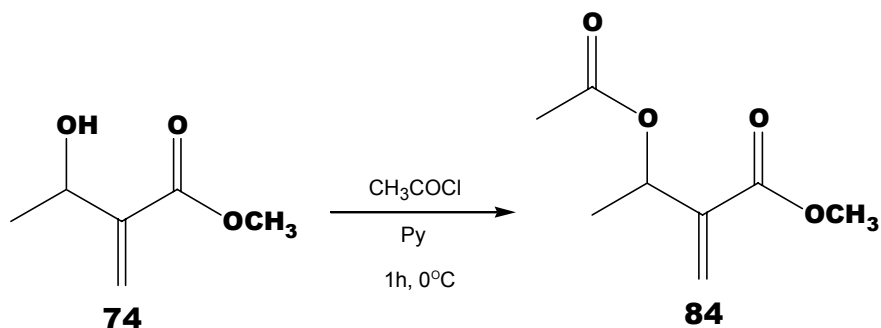
4.2- Reações de Acetilação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **74 e 78**

Objetivando ainda, proceder a modificações simples nos derivados das reações de Baylis-Hillman, obtendo compostos intermediários para uma das propostas de síntese do ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**) (Esquema 19), procedeu-se a reações de acetilação dos derivados α -metileno- β -hidroxi ésteres **74 e 78**, através da utilização de cloreto de acetila na presença de trietilamina.

4.2.1- Preparação do composto 3-Acetoxi-2-metilenobutanoato de metila (**84**)

Através de dados obtidos na literatura, procedeu-se a síntese de compostos acetilados. Partindo-se de uma solução do álcool 3-hidroxi-2-metilenobutanoato de metila (**74**) em CH₂Cl₂, foram feitas acetilações através da utilização de cloreto de acetila, na presença de piridina (Esquema 25).^{33,37} Após 1 hora de reação, esta foi diluída com CH₂Cl₂, feita a extração, seca com Na₂SO₄ e evaporada. Através de acompanhamento por CCD, pode-se observar que o produto da reação apresentava-se com um R_f diferente do material de partida. Assim, através da utilização de uma mistura de hexano:acetato de etila (90/10), foi

feita uma coluna cromatográfica em sílica gel. Ao final, após rota evaporar o solvente, obteve-se como produto um óleo incolor com 25% de rendimento. (Parte Experimental 5.3.1-).⁷⁴



Esquema 25: Síntese do composto 3-Acetoxy-2-metilenobutanoato de metila (84).

Os dados observados pelo espectro de infravermelho (**Anexo 8.5**), apresentaram uma banda correspondendo ao estiramento do grupamento C=O de ésteres conjugados em 1742 cm^{-1} , e uma banda correspondente a ligação C=C de olefinas, cujo estiramento ocorreu em 1634 cm^{-1} . Foram também observadas as bandas características da deformação axial de C-H pertencentes a carbonos sp_3 , na região de $2990\text{-}2956\text{ cm}^{-1}$.

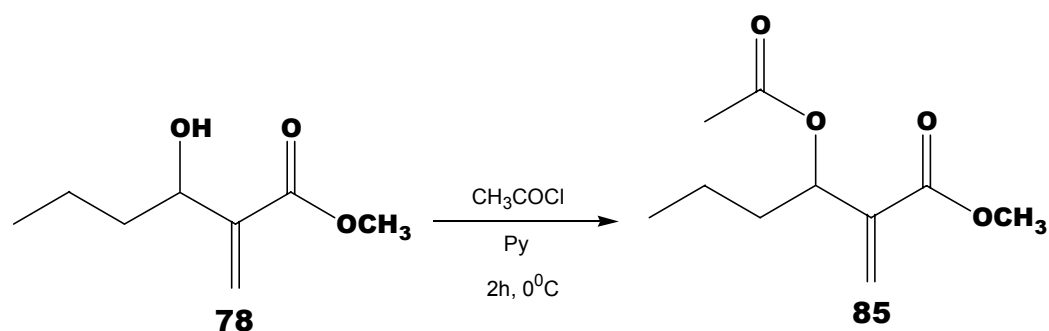
O espectro de RMN-¹H (**Anexo 8.5**) apresentou um duplete centrado na região de 1,40 ppm, pertencente a hidrogênios de grupamentos CH₃, com constante de acoplamento de 6,5 Hz, acoplando com o hidrogênio carbinólico, onde o sinal correspondente aparece na forma de um quarteto, centrado em 5,71 ppm, com constante de acoplamento de 6,5 Hz. O sinal referente ao hidrogênio carbinólico aparece em campo mais baixo devido a desblindagem proporcionada pelo grupamento acetil, como consequência da substituição nucleofílica ocorrida na reação. Em 2,07 ppm, encontrou-se um singlete referente aos hidrogênios do grupo metila do acetil (H₃C-C=O). Foi encontrado também um singlete em 3,78 ppm, respectivo aos hidrogênios do grupamento metoxílico (H₃CO). Finalmente, encontram-se também, dois singletos em 5,82 ppm e 6,29 ppm, respectivos aos hidrogênios olefínicos (H₂C=C). Desta forma, foi possível pela integração [1: 1: 1:

3: 3: 3], caracterizar a estrutura como sendo do composto 3-acetoxi-2-metilenobutanoato de metila (**84**).

Os dados obtidos com os espectros de infravermelho e de RMN-¹H estão de acordo com os dados fornecidos pela literatura.⁷⁴ Os rendimentos observados (25%) ficaram bem abaixo dos descritos (85%). Este baixo rendimento reacional pode ter sido causado pelo fato de não ter sido feito um tratamento prévio do agente acilante.

4.2.2- Preparação do composto 3-Acetoxi-2-metilenoexanoato de metila (**85**)

Com o intuito de se preparar compostos para possíveis testes de redução do grupamento acetil, visando fornecer um modelo reacional para a formação de compostos olefínicos trissubstituídos, para serem utilizados na etapa **A** da proposta de síntese do ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**), procedeu-se a acetilação do composto 3-hidroxi-2-metilenoexanoato de metila (**78**), utilizando-se cloreto de acetila na presença de piridina (Esquema 26).^{33,37} Após 2 horas de reação, esta foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com H₂O e evaporada. Obteve-se um óleo amarelado, purificado por coluna cromatográfica com uma mistura de hexano:acetato de etila (90/10), obtendo-se ao final da purificação um óleo incolor com 20% de rendimento. (Parte Experimental, **5.3.2**-).



Esquema 26: Síntese do composto 3-Acetoxi-2-metilenoexanoato de metila (**85**).

Através do espectro de infravermelho, observa-se a banda de estiramento do grupamento C=O de ésteres conjugados em 1750 cm⁻¹ e uma banda

correspondente da ligação C=C de olefinas, cujo estiramento ocorreu em 1638 cm^{-1} . Foi também observada, a banda características da deformação axial de C-H pertencente a carbonos sp_3 , em 2960 cm^{-1} .

A análise feita no espectro de RMN- ^1H permitiu observar um tripleto centrado em 0,94 ppm, pertencente aos hidrogênios do grupamento (CH_3), com constante de acoplamento de 7,0 Hz. Na região entre 1,30-1,70 ppm, observou-se um multiplete referente aos quatro hidrogênios metilênicos ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$). Em 2,08 ppm e em 3,70 ppm, encontra-se um singlete, correspondendo respectivamente aos hidrogênios do grupo metila do acetil ($\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{O}$) e aos do grupamento metoxílico (H_3CO). Observando-se no espectro em campo mais baixo, um tripleto centrado em 5,60 ppm, correspondendo ao hidrogênio carbinólico ($\text{H}-\text{C}-\text{O}$), com constante de acoplamento de 7,0 Hz. Cabe salientar que este deslocamento para campo mais baixo do hidrogênio carbinólico, deve-se ao grupamento acetil, que proporciona uma desblindagem maior neste hidrogênio. Finalmente, encontram-se também, dois sinais largos centrados em 5,62 ppm e 6,27 ppm, respectivos aos hidrogênios olefínicos ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$). Desta forma, é possível pela integração [1: 1: 1: 3: 3: 4: 3], caracterizar a estrutura como sendo do composto 3-acetoxi-2-metilenoexanoato de metila (**85**).

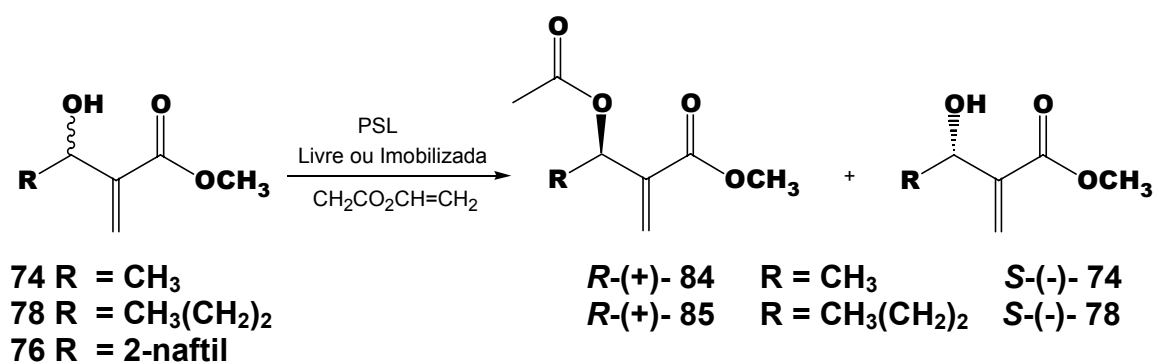
Estes resultados foram comparados com os da literatura,³³ e os dados espectrais correspondem ao composto **85**. Entretanto, o rendimento para esta reação (20%) ficou abaixo do esperado (90%). Novamente, a provável causa do baixo rendimento obtido, deve-se à degradação do reagente acilante.

Com os baixos rendimentos obtidos nas acetilações dos compostos **74** e **78**, e sendo esta uma das possíveis metodologias para a síntese do ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**) proposta nesta dissertação (Esquema 19), tornou-se necessário que se procedesse à outra alternativa que proporcionasse melhores resultados.

4.2.3- Resolução dos Compostos α -Metileno- β -Hidroxi ésteres 74, 76, 78

Aproveitando a imensa possibilidade de modificações possíveis de serem realizadas em compostos α -metileno- β -hidroxi ésteres, derivados da reação de Baylis-Hillman, e na importância de compostos com o centro quiral definido para a síntese de produtos naturais²⁸⁻³³ e moléculas que possuam atividade biológica,³⁴⁻³⁹ em conjunto com o grupo da Prof^a: Maria da Graça Nascimento foram feitas reações de resolução de alguns dos álcoois racêmicos sintetizados.

A resolução cinética dos produtos de Baylis-Hillman pode ser conseguida via transesterificação enzimática enantiosseletiva, utilizando-se para isto lipase *Pseudomonas sp* (PSL), livre ou imobilizada em oxido de polietileno (PEO), sílica gel e motmorilonita K10, sob diferentes condições (Esquema 27).



Esquema 27: Resoluções enzimáticas de alguns α -metileno- β -hidroxi ésteres.

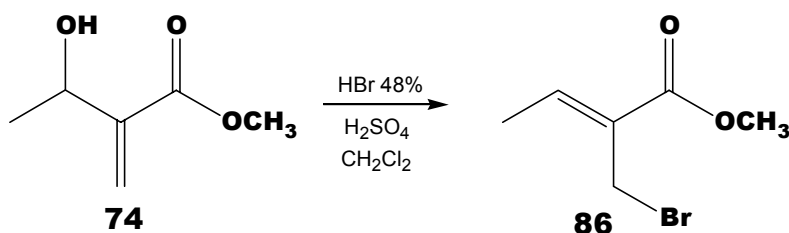
Os correspondentes (*R*)-(+)-acetatos **84** e **85** derivados de α -metileno- β -hidroxi ésteres, foram obtidos com um excesso enantiomérico >99%, com conversões variando de moderadas a excelentes, através do uso de PSL livre e imobilizada, utilizando-se como agente acilante o acetato de vinila em meio de hexano. A utilização de PS/PEO imobilizada produz o **84-(R)** e o álcool **74-(S)** em altos rendimentos de conversão e excessos enantioméricos. Já para o caso do derivado *n*-propil **78**, os excessos enantioméricos são moderados e as conversões são baixas. O derivado **76** permaneceu inerte nas condições reacionais.

As reações foram monitoradas por cromatografia gasosa, utilizando como padrão, os compostos racêmicos **84** e **85** preparados anteriormente.

4.3- Bromação dos compostos α -metileno- β -hidroxi ésteres

4.3.1- Preparação do composto (Z)-2-(bromometil)-2-butenolato de metila (**86**)

Na busca de metodologias simples, capazes de serem utilizadas na rota de síntese do ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**), analisou-se um trabalho desenvolvido por Hoffmann *et. al.*,³⁹ onde soluções de compostos α -metileno- β -hidroxi ésteres alifáticos e aromáticos em CH_2Cl_2 , foram tratadas com HBr (48%) e ácido sulfúrico concentrado por 12 horas, obtendo-se bons rendimentos para os respectivos brometos alílicos (70-91%).³⁹ Sendo assim, esta metodologia foi testada para o hidroxi éster **74** (Esquema 28).



Esquema 28: Síntese do composto (Z)-2-(bromometil)-2-butenolato de metila (**86**).

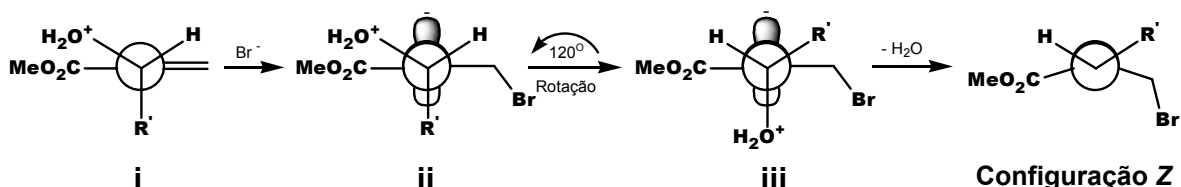
O óleo de coloração escura obtido na reação foi inicialmente avaliado por CCD, notando-se tratar de um composto diferente do material de partida. No espectro de infravermelho obtido do produto da reação, foi observado uma banda de estiramento do grupamento C=O de ésteres conjugados em 1716 cm^{-1} . Uma outra banda corresponde ao estiramento de ligações ligação C=C de olefina, em 1647 cm^{-1} . Foram observadas ainda, as bandas características da deformação axial de carbonos alifáticos (CH_3 , CH_2), na região de 2952 cm^{-1} .

O espectro de RMN-¹H da reação apresentou um dubleto centrado em 1,93 ppm, referente aos hidrogênios da metila (CH_3), com constante de acoplamento de 7,0 Hz, acoplando com o hidrogênio olefínico (C-H), cujo sinal aparece na forma

de um quarteto centrado em 7,08 ppm, com constante de acoplamento de 7,0 Hz. Nota-se também, um singleto em 3,80 ppm, correspondendo aos hidrogênios metoxílicos (H₃CO). O aparecimento de outro singleto em 4,24 ppm é respectivo aos hidrogênios do grupo ligado ao bromo (H₂C-Br), entre o carbono α - ao halogênio e a uma olefina. Obteve-se ainda uma integração de [1: 2: 3 :3], definindo a estrutura do composto como sendo (Z)-2-(bromometil)-2-butenoato de metila (**86**). Cabe salientar que o produto não foi purificado, pois estava sendo utilizado como reação teste e os dados obtidos estavam de acordo com os descritos na literatura.^{31a}

A determinação da geometria da dupla ligação do composto **86** foi baseada nos resultados obtidos por Basavaiah *et. al.*,⁶⁴ que estudaram a seletividade na formação da olefina com estereoquímica definida (Z). Os estudos foram feitos através de espectroscopia de RMN-¹H e por espectroscopia de NOESY-2D. Os resultados observados no espectro de RMN-¹H do composto (4E)-5-fenil-4-acetilpent-4-enoato, mostraram o sinal do hidrogênio vinílico aparecendo em 7,55 ppm, enquanto que o hidrogênio do isômero (Z), aparecia em 6,81 ppm. Nos espectros de RMN-¹H de alcenos trissubstituídos, o hidrogênio vinílico *cis* ao grupo carbonílico aparece a campo mais baixo com relação aos hidrogênios vinílicos *trans* ao mesmo grupo.

Basavaiah *et. al.*,⁶⁴ sugeriram com isto um possível estado de transição, similar ao proposto por Hoffmann *et. al.*³⁹ para a síntese estereosseletiva de compostos (2Z)-2-(bromometil)alc-2-enoatos (Esquema 29).



Esquema 29: Mecanismo proposto para a seletividade (Z) nas reações de bromação.

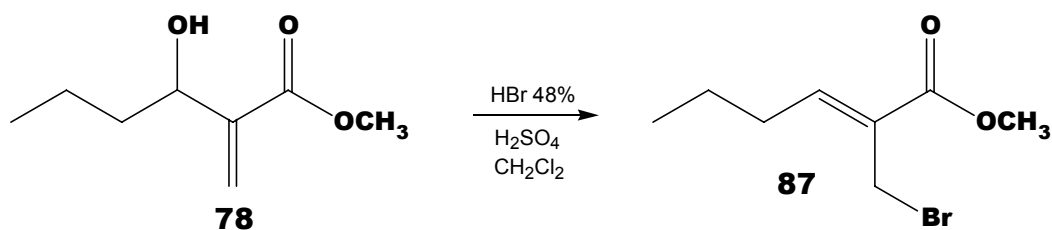
De acordo com Hoffmann *et. al.*,³⁹ a seletividade na formação de brometos alílicos com estereoquímica (Z), pode ser explicada de acordo com o Esquema 29, onde imediatamente após a protonação do álcool (i) ocorre o ataque do íon

brometo, via adição de Michael, formando o intermediário dipolar iônico (ii). A formação da olefina com configuração (*E*) não é favorecida, pois requer uma rotação de 60° no sentido horário ao redor da ligação central C-C. Nestes casos, os substituintes R' podem ser repelidos pelo grupo adjacente COOMe, sendo que estudos de modelagem molecular sugerem que o grupo vizinho CH₂Br é estericamente menos exigido. Portanto, a rotação em 120° no sentido anti-horário é presumidamente a preferida (iii), formando a olefina com configuração (*Z*) (Esquema 29).

Com o sucesso dessa metodologia de bromação utilizando HBr, outros hidroxi ésteres foram testados, tais como o composto **76**, **78** e o **82**, este último sendo o precursor do ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**).

4.3.2- Preparação do composto (*Z*)-2-(bromometil)-2-hexenoato de metila (**87**)

Novamente como forma de estabelecer condições para a bromação de compostos alifáticos de cadeia mais longa, como exemplo para uma futura preparação do intermediário proposto para a rota de síntese do ácido **35** (Esquema 20), sintetizou-se o composto (**87**) de acordo com procedimento da literatura (Esquema 30), partindo-se do 3-hidroxi-2-metilenoexanoato de metila (**76**), através da utilização de HBr 48% e ácido sulfúrico concentrado (Parte Experimental **5.4-**).^{33,39}



Esquema 30: Síntese do composto (*Z*)-2-(bromometil)-2-hexenoato do metila (**87**).

O produto da reação inicialmente foi avaliado por CCD, notando-se tratar de um composto diferente do material de partida. A purificação por coluna

cromatográfica em sílica gel forneceu o composto puro na forma de um óleo incolor, com 75% de rendimento.

No espectro de infravermelho obtido (**Anexo 8.6**), foi observado uma banda referente ao estiramento do grupamento C=O de ésteres conjugados em 1720 cm^{-1} . Uma outra banda presente é a da ligação C=C de olefina, cujo estiramento ocorreu em 1642 cm^{-1} . Bandas de deformação axial de carbonos alifáticos (CH₃ e CH₂) são notadas na região de $2960\text{-}2872\text{ cm}^{-1}$.

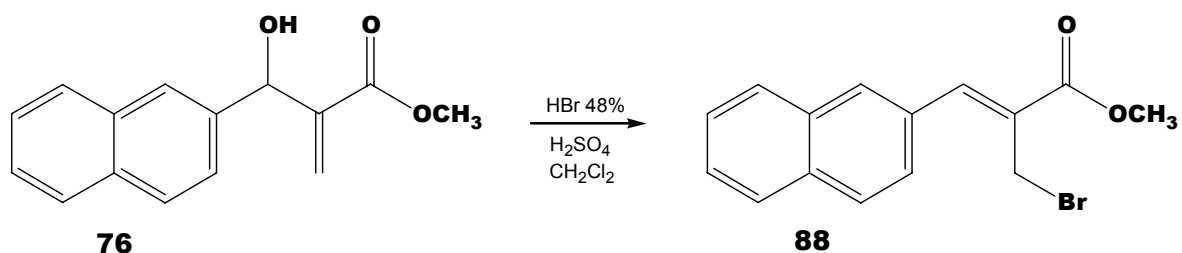
Pelo espectro de RMN-¹H (**Anexo 8.6**), encontra-se um tripleto centrado na região de 0,98 ppm, oriundo de hidrogênios do grupamento CH₃ acoplado com o CH₂ da posição 5, que aparece como um multiplete em 1,55 ppm, com constante de acoplamento de 7,3 Hz. Também é observado um quarteto centrado em 2,28 ppm, referente aos hidrogênios da posição 4, com constante de acoplamento de 7,5 Hz, acoplando com o hidrogênio olefínico que aparece na forma de um tripleto centrado em 6,98 ppm, que de acordo com Hoffmann *et. al.*,³⁹ correspondendo ao isômero (Z) do composto **87**, com constante de acoplamento de 7,5 Hz. Em 3,80 ppm, é observado um singlete característico dos hidrogênios do grupamento metoxílico (H₃CO). Em campo mais baixo, observa-se outro singlete em 4,23 ppm, referente a hidrogênios de carbonos α- entre o bromo e a olefina.

Através dos dados espectrais, foi possível obter uma integração de [1: 2: 3: 2: 2: 3], estando de acordo com os valores descritos na literatura,^{33,39} caracterizando a estrutura como sendo do composto (Z)-2-(bromometil)-2-hexenoato de metila (**87**).

4.3.3- Preparação do composto (Z)-2-(bromometil)-3-(2-naftil)-2-propenoato de metila (88)

Com os resultados obtidos nas bromações dos compostos **75** e **78**, tornou-se necessário testar a metodologia com um composto aromático **76**, por este ser sólido e derivado de um aldeído relativamente pouco reativo. Sendo assim foram realizadas bromações no composto aromático 3-hidroxi-2-metileno-3-(2-naftil)-propanoato de metila (**88**), através da utilização de HBr 48% e ácido sulfúrico

concentrado, ficando sob agitação por 12 horas (Parte Experimental 5.4-, Esquema 31).



Esquema 31: Síntese do composto (Z)-2-(bromometil)-3-(2-naftil)-2-propenoato de metila (88).

O produto da reação obtido foi inicialmente avaliado por CCD, indicando se tratar de um composto diferente do material de partida. Este foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, obtendo-se o composto puro, na forma de um sólido levemente amarelado, com 70% de rendimento. O ponto de fusão determinado para este composto foi de 88,0-89,0°C.

Analisando o espectro de infravermelho (**Anexo 8.7**), foi observado uma banda característica do estiramento do grupamento C=O de ésteres conjugados em 1718 cm⁻¹. Uma outra banda é a da ligação C=C de olefina, cujo estiramento ocorreu em 1616 cm⁻¹. As bandas correspondentes da deformação axial de C-H de metila aparecem na região de 2996-2948 cm⁻¹ e da deformação axial de C-H aromático em 3038 cm⁻¹.

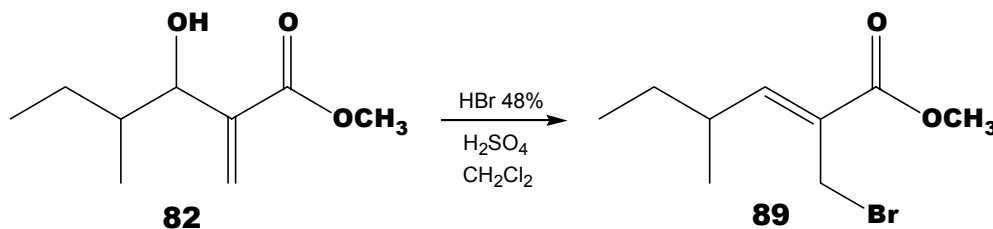
Através do espectro de RMN-¹H (**Anexo 8.7**), encontra-se um singleto em 3,91 ppm, referente aos hidrogênios do grupamento metoxílico (H₃CO). Em campo mais baixo observa-se outro singleto em 4,48 ppm, correspondente ao grupo metileno (CH₂) entre o átomo de bromo e o carbono insaturado da posição α-. A região onde se encontram 6 hidrogênios aromáticos possuem quatro multipletos, centrados em 7,55, 7,62, 7,66 e 7,88 ppm. Aparecem também dois singletos, um em 7,99 ppm, correspondendo ao hidrogênio olefínico com geometria (Z),³⁹ que por estar próximo a grupamentos aromáticos, encontra-se mais deslocado para

campo baixo, e outro em 8,12 ppm, respectivo ao hidrogênio localizado na posição 1 do anel aromático.

Finalmente, obteve-se uma integração de [1: 1: 6: 2: 3], sendo desta forma caracterizada a estrutura esperada, como sendo o composto (Z)-2-(bromometil)-3-(2-naftil)-2-propenoato de metila (**88**). Cabe salientar que se trata de um composto ainda não descrito na literatura, por isso, uma purificação mais eficiente torna-se necessária para se obter a análise elementar requerida.

4.3.4- Preparação do composto (Z)-2-(bromometil)-4-metil-2-hexenoato de metila (**89**)

Os resultados obtidos nas reações anteriores entre os hidroxí ésteres e HBr possibilitou um entendimento melhor da metodologia aplicada na síntese dos brometos alílicos, tornando desta forma possível a preparação de um importante intermediário para a síntese do ácido (E)-2,4-dimetil-2-hexenoato (**35**). Assim, foi realizada a reação de bromação do composto 3-hidroxi-4-metil-2-metilenoexanoato de metila (**82**), utilizando-se HBr 48% e ácido sulfúrico concentrado, permanecendo sob agitação constante por 12 horas (Parte Experimental 5.4-, Esquema 32).



Esquema 32: Síntese do composto (Z)-2-(bromometil)-4-metil-2-hexenoato de metila (**89**).

Em uma análise prévia do produto, foi possível notar por CCD, a existência de um outro composto diferente do álcool de partida, o qual foi purificado por intermédio de coluna cromatográfica em sílica gel, obtendo ao final da purificação, um óleo levemente amarelado em 70% de rendimento.

No espectro de infravermelho obtido (**Anexo 8.8**), foi observado uma banda correspondente ao estiramento do grupamento C=O de ésteres conjugados em 1722 cm^{-1} . Uma outra banda observada é o estiramento da ligação C=C de olefina, ocorrendo em 1642 cm^{-1} . Foram observadas também as bandas características da deformação axial de C-H alifáticos na região de $2962\text{-}2874\text{ cm}^{-1}$.

Para definir a estrutura esperada, analisou-se o espectro de RMN- ^1H (**Anexo 8.8**), encontrando um tripleto centrado em 0,89 ppm, respectivo a metila ligada a um carbono secundário, com constante de acoplamento de 7,5 Hz. Outro sinal observado aparece na forma de dubleto, centrado em 1,07 ppm, característico da metila ligada a um carbono terciário, com uma constante de acoplamento de 6,5 Hz. Aparecem também dois multipletos centrados em 1,43 ppm e 2,55 ppm, correspondendo aos hidrogênios do grupamento CH_2 e CH , respectivamente. Na região de 3,80 ppm, tem-se um singlete correspondendo aos hidrogênios do grupamento metoxílico (H_3CO). Encontra-se também um singlete em 4,23 ppm, oriundo do grupamento metilênico entre o átomo de bromo e o carbono sp_2 α -. Finalmente, observa-se um dubleto centrado em 6,75 ppm, de acordo com a literatura³⁹, característico do hidrogênio olefínico presente em um composto com geometria (Z), e uma constante de acoplamento de 11,0 Hz.

Obteve-se ainda uma integração de [1: 2: 3: 1: 2: 3: 3], podendo assim definir o composto como sendo o (Z)-2-(bromometil)-4-metil-2-hexenoato de metila (**89**). É importante ressaltar que este produto ainda não está descrito na literatura. Outro fator a ser notado, é a formação de apenas um composto, observado pela não duplicação dos sinais no espectro de RMN- ^1H , sendo que o material de partida é a mistura de diastereoisômeros do 3-hidroxi-4-metil-2-metilenoexanoato de metila (**82**), produto de Baylis-Hillman. Isto ocorre, devido ao ataque nucleofílico do íon brometo à dupla ligação olefínica, possibilitando de maneira concertada a isomerização da dupla ligação, seguida de eliminação de água. A seletividade observada nesta metodologia favorece a preparação de intermediários com geometria da dupla ligação (Z).

Reações com o intuito de testar outras metodologias de bromação foram realizadas, tais como bromações utilizando PBr_3 ⁶² ou através do uso de

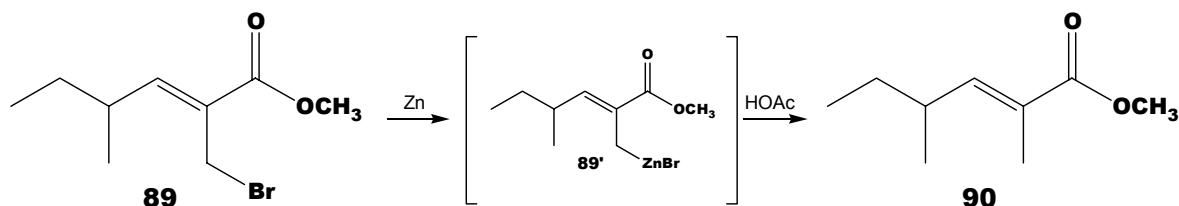
montmorilonita na presença de sais de halogênios,⁶³ não fornecendo resultados comparáveis com os até então conseguidos.

4.4- Reações de redução do brometo alílico **89**

4.4.1- Preparação do composto (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenoato de metila (**90**)

O brometo alílico **89** preparado na reação anterior foi utilizado como material de partida na síntese do éster metílico **90**.

Através da busca de metodologias simples e economicamente viáveis, foram encontradas referências que demonstravam reduções de bromo ésteres, através da adição de zinco metálico em pó, sobre uma solução do composto bromado em CH₂Cl₂, com posterior adição de ácido acético glacial (Esquema 33).⁷⁵



Esquema 33: Síntese do composto (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenoato de metila (**90**).

Sendo assim, foi realizado uma reação teste, utilizando-se 1 equivalente do composto (*Z*)-2-(bromometil)-4-metil-2-hexenoato de metila (**89**) em CH₂Cl₂ anidro, reagindo esta solução com 7 equivalentes de zinco em pó. Em seguida, foi adicionado ácido acético glacial (Parte Experimental **5.5.4-**). Após o término da reação, uma alíquota foi retirada para análise por espectroscopia de infravermelho, sendo que observou-se o desaparecimento das bandas características de compostos bromados, que aparecem na região entre 690-515 cm⁻¹, estando desta forma diferente em relação ao espectro do composto de partida **89**.⁷⁶

Como a massa recuperada nesta primeira reação havia sido muito baixa, tornou-se necessário que se fizesse um prévio tratamento com o zinco. É sabido que o zinco comercial possui um grau de pureza de até 90%, requerendo tratamento com ácido para remover a camada de óxido formada que reduz sua atividade (Parte Experimental **5.5.1-**).⁷⁷

Em seguida, foram feitas duas reações, em uma delas foi adicionado primeiramente ácido acético sobre o brometo alílico, para na seqüência adicionar zinco em pó, na outra reação foi efetuado primeiro a adição do zinco em pó sobre o brometo alílico, para em seguida adicionar o ácido acético. Nestas reações foram obtidos 35% e 58% de massa recuperada, respectivamente, sendo que pela análise do espectro de infravermelho, da reação onde foi adicionado primeiro o zinco em pó, e depois o ácido, neste, não foi observada a presença de sinais de possíveis sub-produtos reacionais. Já no espectro de infravermelho da reação invertendo a ordem de adição dos reagentes, foram notados sinais indicativos da presença de sub-produtos.

Após obtido estes resultados iniciais, fez-se a reação com uma solução de 1 equivalente do brometo alílico em CH_2Cl_2 , na presença de aproximadamente 7 equivalentes de zinco, deixando esta suspensão sob agitação por 30 minutos, e em seguida adicionando-se ácido acético glacial. Após o tempo necessário para que a reação ocorresse (1 hora), a suspensão foi filtrada e diluída com H_2O , extraído com CH_2Cl_2 , obtendo-se ao final do tratamento um óleo levemente amarelado (Parte Experimental **5.5.1-**). Outros resultados, com alteração na fonte eletrofílica e no solvente utilizado, não apresentaram tal eficiência, como pode-se ser observado na Tabela 15, onde os resultados obtidos para as reações 4 e 5 apresentam uma dependência reacional com o solvente utilizado, possibilitando notar que as reações em meio de THF procedem-se de forma ineficiente.

Tabela 15: Reações efetuadas com mudanças do eletrófilo.

Reações	Zn (eq)	Eletrófilo	Solvente	Massa Recuperada (%)*
1	7	HOAc	CH ₂ Cl ₂	77
2 ^a	7	NH ₄ Cl	CH ₂ Cl ₂	70
3	3,8	HOAc	CH ₂ Cl ₂	77
4 ^a	7	HOAc	THF	41
5 ^a	3,8	NH ₄ Cl	THF	56

* Massa obtida após o tratamento da reação com H₂O. a) o infravermelho do produto da reação demonstrava se tratar do material de partida, ou algum subproduto reacional.

Como as reações utilizando-se somente zinco metálico apresentaram bons resultados (Tabela 15), e como forma de se obter outras metodologias de proceder a redução de haletos alílicos, foram realizadas outras reações utilizando-se condições reacionais diferentes. Empregou-se cobre metálico, CuSO₄, Cu(OAc)₂, Magnésio, iodo na forma molecular e na forma de sais de NaI e KI, com alguns resultados estão apresentados na Tabela 16.

Tabela 16: Reações efetuadas com mudanças do metal.

Reações	Metal (eq)	Eletrófilo	Solvente	Massa Recuperada (%)*
6	Zn (3,8) + Cu (3,8)	HOAc	CH ₂ Cl ₂	70
7 ^a	Zn (3,8) + Cu (3,8)	HOAc	THF	85
8 ^a	Zn (3,8) + Cu (3,8)	NH ₄ Cl	THF	59
9	Zn (3,8) + NaI (1,0)	HOAc	CH ₂ Cl ₂	70
10 ^a	Mg (19)	HOAc	CH ₂ Cl ₂	30

* Massa recuperada após tratamento aquoso; a) infravermelho demonstrou-se não ser o produto esperado.

Os resultados obtidos com iodo molecular e com KI produziram massa inferior a 10% do esperado, além de apresentarem espectros de infravermelho não referentes ao produto da reação. Notou-se também pelo espectro de infravermelho das reações equimolares na presença de zinco e cobre metálico em

THF, que para ambos os casos, havia ocorrido a formação de sub-produto, não correspondendo ao composto esperado. Outro resultado negativo foi a utilização de Mg como possível redutor de compostos halogenados, onde foi obtido 30% de massa recuperada com características totalmente diferenciadas das esperadas para o produto **90**. Já as reações utilizando-se misturas de zinco e sais de cobre (CuSO_4 e $\text{Cu}(\text{OAc})_2$), na presença de CH_2Cl_2 e HOAc como eletrófilo, apresentaram massa recuperada de 70%. Estes resultados indicaram a possibilidade de serem utilizadas ligas de Zn-Cu, nas reações, tornando-se necessário a procura por metodologias que descrevessem a utilização destas ligas em reduções de haletos.

Em um estudo efetuado por LeGoff,⁷⁸ a formação deste tipo de liga metálica passa, necessariamente, pelo tratamento de uma solução aquecida de acetato de cobre monohidratado em ácido acético glacial, adicionando então cerca de 0,5 moles de zinco metálico (Parte Experimental **5.5.2-**). Stephenson *et. al.*,⁷⁹ prepararam ligas de Zn-Cu com o objetivo de reduzir haletos orgânicos, através da suspensão de Zn em pó sobre uma solução aquosa de cloreto cúprico (0,15 M), seguido da adição de HCl 5% (Parte Experimental **5.5.3-**).

As reações efetuadas com as ligas metálicas recém preparadas demonstraram-se extremamente eficazes, mas ainda dependentes do solvente utilizado, sendo que os melhores resultados obtidos em todas as reações, foram utilizando-se CH_2Cl_2 como solvente reacional. Isto ficou demonstrado pelos resultados apresentados na Tabela 17.

Tabela 17: Reações efetuadas com as ligas metálicas (Zn-Cu).

Reações	Zn-Cu (mg)	Solvente	Massa Recuperada (%) [*]
11 ^a	100	CH ₂ Cl ₂	81
12 ^a	100	Éter	55
13 ^b	90	CH ₂ Cl ₂	82
14 ^b	110	Éter	30

^{*} Massa recuperada após tratamento aquoso; a) Reações através da preparação da liga metálica, utilizando-se do procedimento com acetato de cobre (II).⁷⁸ b) Reações através da preparação da liga metálica, utilizando-se do procedimento com cloreto cúprico.⁷⁹

Como as reações foram conduzidas em escala de miligramas e em caráter experimental, todos os produtos de reação analisados por infravermelho que aparentemente fossem satisfatórios com a estrutura esperada foram unidos, procedendo-se então ao processo de purificação através de coluna cromatográfica em sílica gel, obtendo-se um óleo incolor.

No espectro de infravermelho (**Anexo 8.9**) obtido para o produto purificado, foi observado uma banda correspondente ao estiramento do grupamento C=O de ésteres conjugados em 1716 cm⁻¹. Uma outra banda é a da ligação C=C de olefina, cujo estiramento ocorreu em 1648 cm⁻¹. Foram observadas as bandas características da deformação axial de C-H alifáticos na região de 2962-2874 cm⁻¹.

Com o objetivo de confirmar a estrutura esperada, obtiveram-se espectros de RMN-¹H e de RMN-¹³C. No espectro de RMN-¹H (**Anexo 8.9**), encontrou-se um tripleto centrado na região de 0,85 ppm, característico de hidrogênios pertencentes ao grupo metila vizinho a um carbono secundário, com constante de acoplamento de 7,5 Hz. Observou-se também um dubleto centrado em 0,99 ppm, correspondente ao grupo metila ligado a um carbono terciário, com constante de acoplamento de 6,5 Hz. Nota-se também a existência de um multipletto centrado em 1,35 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos (CH₂). Em campo mais alto, observou-se um singleto em 1,83 ppm, oriundo dos hidrogênios da metila ligada ao carbono olefínico na posição α-. Foi observado ainda, outro multipletto centrado em 2,40 ppm, referente ao hidrogênio metínico e um singleto em 3,73 ppm,

correspondente ao grupamento metoxílico (H₃CO). Finalmente, encontra-se um dubleto centrado em 6,53 ppm, que corresponde ao hidrogênio olefínico, com constante de acoplamento de 10,0 Hz. Este sinal referente ao hidrogênio olefínico corresponde ao sinal característico de compostos que possuam geometria (*E*) da dupla ligação, a qual foi formada seletivamente, através da reação de bromação do composto **82**, formando o composto (*Z*) **89** por questão de prioridade, e que esta presente na molécula alvo, o ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**).

Os dados obtidos com o espectro de RMN-¹H foram comparados com os dados referentes ao composto similar (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenoato de etila,¹⁹ estando de acordo com os sinais característicos. Assim pode-se obter a integração do respectivo espectro como [1: 3: 1: 3: 2: 3: 3], possibilitando a elucidação da estrutura do produto, como sendo o composto (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenoato de metila (**90**).

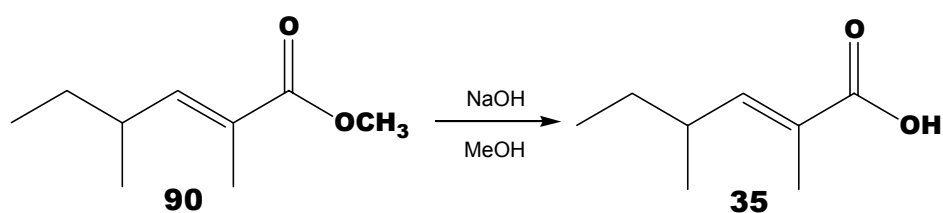
Outro indício forte de que se trate do composto esperado, é obtido pelo espectro de RMN-¹³C (**Anexo 8.9**), o qual apresenta sinais de carbonos olefínicos conjugados em 126,22 e 148,29 ppm. Outro sinal importante apresentado pelo espectro se encontra em 19,76 ppm, correspondendo ser um carbono metilênico ligado a um carbono olefínico (Tabela 18).

Tabela 18: Sinais apresentados no espectro de RMN-¹³C para o (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenoato de metila (90**).**

H ₃ C-CH ₂	H ₃ C-CH	CH ₃ -C=C	CH ₃ -CH ₂	CH ₃ -CH	OCH ₃	HC=C	HC=C
11,95	12,64	19,76	29,63	34,88	51,71	126,22	148,29

4.5- Hidrólise do éster (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenoato de metila (90)

Como última etapa da síntese do ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (35), procedeu-se a hidrólise do éster (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenoato de metila (90) (Esquema 34), através da utilização de NaOH em MeOH, permanecendo sob aquecimento brando por 5 horas. Após, a reação foi diluída com H₂O e extraída com éter etílico, as fases separadas e a fase aquosa acidificada e novamente extraída com éter etílico, obtendo-se ao final um óleo viscoso com 50% de rendimento (Parte Experimental 5.6-).^{19,22}



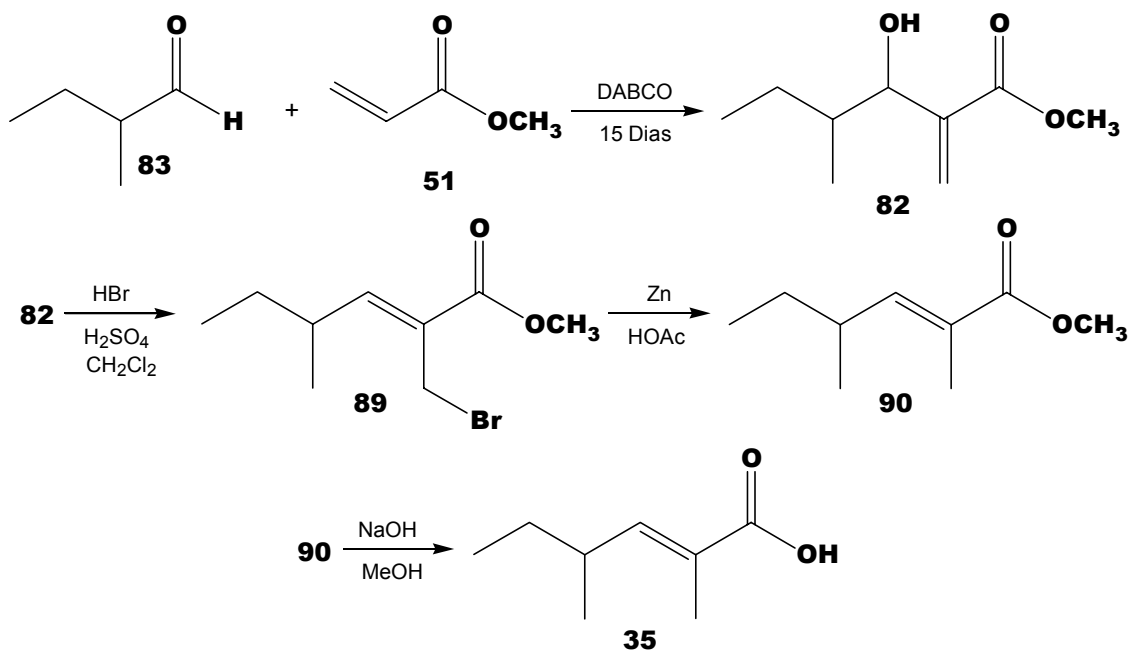
Esquema 34: Hidrólise do composto (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenoato de metila 90, para o ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (35).

O espectro de infravermelho (**Anexo 8.10**) do produto apresentou bandas características de deformação axial de C-H alifáticos na região de 2964-2875 cm⁻¹ e uma banda larga na região de 3290-2600 cm⁻¹, correspondendo ao estiramento do grupamento O-H de ácidos. A presença de uma banda intensa em 1685 cm⁻¹ representando o estiramento do grupamento C=O, e finalmente a banda correspondente ao estiramento da ligação C=C olefínica aparece na região de 1641 cm⁻¹.

É interessante notar que a banda correspondente ao estiramento do grupamento C=O aparece em uma região de menor comprimento de onda, diferente ao que se encontrava antes de ocorrer a reação.⁷⁶

No espectro de RMN-¹H (**Anexo 8.10**) pôde-se encontrar os sinais correspondentes ao produto esperado, tais como um tripleto centrado em 0,86 ppm, respectivo aos hidrogênios metílicos, com constante de acoplamento de 7,5 Hz. Observou-se também um dubleto centrado em 1,01 ppm, referente a metila ligada ao carbono terciário, com constante de acoplamento de 6,5 Hz, e um

multiplete centrado em 1,33 ppm, correspondendo aos hidrogênios metilênicos. Verificou-se a existência de um singlete em 1,80 ppm, referente a metila ligada ao carbono olefínico α -. Encontrou-se ainda um multiplete centrado em 2,44 ppm, correspondendo ao hidrogênio do grupamento CH. Na região de 6,71 ppm, observou-se um dubleto com constante de acoplamento de 10 Hz, respectivo ao hidrogênio olefínico. Finalmente, na região de 10,1 ppm, foi observado um sinal largo correspondendo ao hidrogênio da porção ácida do composto. A integração obtida foi de [1: 1: 1: 3: 2: 3: 3]. Todos estes dados estão de acordo com os da literatura,^{19,22} significando que o composto em questão é o ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**), feromônio responsável pelo vôo de acasalamento de formigas do gênero *Camponotus*, objetivo principal da presente dissertação.



Esquema 35: Rota sintética do ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**).

A metodologia apresenta a síntese do ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**), feromônio responsável pelo vôo de acasalamento de formigas do gênero *Camponotus*, em 4 etapas, com rendimento global de 8,5% (Esquema 35), através de reagentes baratos, simples e condições brandas de reação. Apresenta também

a síntese seletiva de intermediários que possuem geometria adequada da dupla ligação. As metodologias descritas na literatura apresentam normalmente baixa seletividade na formação de compostos intermediários com geometria da dupla ligação (*E*) e (*Z*) em diferentes proporções. Para a síntese do ácido **35**, normalmente utiliza-se de muitas etapas reacionais, com rendimentos globais entre 18 e 23%.

Apesar de se ter obtido um rendimento global baixo (8,5%), com trabalhos de otimização da rota, como a etapa de redução, e principalmente, otimizar a reação de Baylis-Hillman, aumento na escala reacional e utilização de reagentes em graus de pureza adequados, pode-se obter melhores rendimentos, tornando desta forma esta rota de síntese mais atraente.

5- PARTE EXPERIMENTAL

5.1- Instrumentação e Reagentes

Os espectros de infravermelho foram obtidos em pastilhas de KBr para produtos sólidos e filme para compostos líquidos, em espectrofotômetro Perkin-Elmer FT-IR 1600, com sistemas de registros computadorizados na região de 4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1} . Os espectros de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C foram obtidos em aparelhos de RMN Bruker modelo AC-200F, em 200 e 50 MHz, respectivamente, utilizando TMS como padrão interno e CDCl_3 como solvente. A determinação do ponto de fusão das substâncias sólidas foi realizada em um aparelho Microquímica MQPF301.

Foram utilizadas placas de cromatografia em camada delgada, utilizou-se sílica gel (Kieselgel 60, 230-400 mesh, Fluka) para a purificação dos compostos através de colunas cromatográficas. Todos os solventes empregados nas sínteses, caracterizações e purificações foram adquiridos de fontes comerciais (Aldrich, Merck, Fluka, Mallinckrodt, Nuclear, Synth) e utilizados sem prévia purificação. Nas reações onde se utilizou CH_2Cl_2 anidro, este foi refluxado sobre CaH_2 e destilado imediatamente antes do uso.⁷⁰

5.2- Procedimento para as Reações de Baylis-Hillman

5.2- A) Reações de Baylis-Hillman na ausência de ácidos de Lewis:

A um balão de 10 mL foram adicionados acrilato de metila (**51**), o aldeído correspondente e DABCO, esta solução foi deixada à temperatura ambiente sob agitação magnética. Após 2-20 dias, a reação foi diluída com CH_2Cl_2 , a fase orgânica lavada com H_2O , HCl 5% e novamente com H_2O , foi então seca com Na_2SO_4 e concentrada em rota-evaporador até que a massa se mantivesse constante.

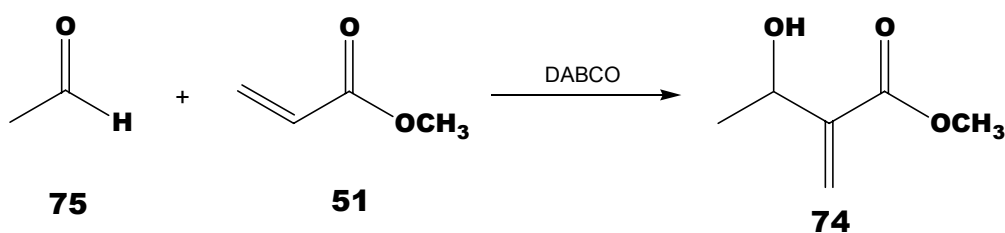
5.2- B) Reações de Baylis-Hillman na presença de ácidos de Lewis:

A um balão de 10 mL foram adicionados respectivamente acrilato de metila (**51**), o aldeído correspondente, DABCO e o ácido de Lewis correspondente, deixando-se a suspensão final sob agitação magnética à temperatura ambiente. Após 2-10 dias a reação foi filtrada a vácuo (para retirada do excesso do ácido de Lewis), lavando com H₂O e CH₂Cl₂. As fases foram separadas e a fase orgânica lavada sucessivamente com H₂O, HCl 5% e novamente com H₂O, secando com Na₂SO₄, e sendo concentrada até que a massa se mantivesse constante.

5.2.1- Preparação do composto 3-Hidroxi-2-metilenobutanoato de metila (**74**)

5.2.1.1- Na ausência de ácidos de Lewis:

A um balão reacional de 10 mL, foram adicionados 0,3 mL (3,3 mmol) de acrilato de metila (**51**), 0,5 mL (9,0 mmol) de acetaldeído (**75**) e 220 mg (2,0 mmol) de DABCO. Após 7 dias de reação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída e em seguida tratada de acordo com o procedimento **5.2- A**, obtendo-se como produto um óleo castanho claro, o qual foi purificado por destilação à pressão reduzida (20 mmHg), obtendo-se 58% de rendimento.²⁶



IV: 3426 (O–H); 2978, 2956 (C–sp₃–H); 1734 (C=O); 1645 (C=C).

RMN-¹H: δ 1,37 (d, 3H, J = 6,5 Hz); 2,79 (s, 1H); 3,78 (s, 3H); 4,62 (q, 1H, J = 6,5 Hz); 5,83 (s, 1H); 6,21 (s, 1H).

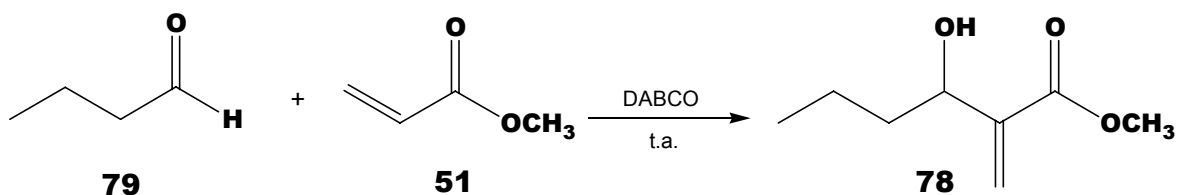
5.2.1.2- Na presença de ácidos de Lewis:

A um balão reacional de 10 ml, foram adicionados 0,3 ml (3,3 mmol) de acrilato de metila (51), 0,5 ml (9,0 mmol) de acetaldeído (75), 220 mg (2,0 mmol) de DABCO e 130 mg (0,66 mmol) de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. Após 7 dias de reação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída e em seguida tratada de acordo com o procedimento **5.2- B**, obtendo-se como produto um óleo castanho claro, o qual foi filtrado em um funil contendo sílica gel, obtendo-se 96% de rendimento.^{26,67} os dados físico obtidos, foram idênticos aos do item **5.2.1.1-**.

5.2.2- Preparação do composto 3-Hidroxi-2-metilenoexanoato de metila (78)

O *n*-butiraldeído (79) foi previamente purificado através de tratamento com bicarbonato de sódio anidro, sob agitação, para eliminar ácidos presentes no meio, em seguida a mistura foi filtrada. O filtrado foi colocado em um balão contendo Na_2SO_4 (agente secante) e então foi realizada uma destilação fracionada à pressão ambiente, utilizando-se uma coluna de vigreux. Todo material que destilou abaixo de $76,5^\circ\text{C}$ foi considerado como sendo *n*-butiraldeído (79).⁷⁷

A um balão reacional de 25 mL, foram adicionados 10 mL (112 mmol) de acrilato de metila (51), 6,5 mL (75 mmol) do *n*-butiraldeído (79) recém destilado e 1,5 g (13 mmol) de DABCO. Após 13 dias de reação à temperatura ambiente e sob agitação constante, foi obtido (após tratamento conforme procedimento experimental **5.2- A**) um óleo amarelo claro, o qual foi purificado por destilação a pressão reduzida (20 mmHg) e temperatura de destilação de 133°C , obtendo-se ao final 5,7 g de um óleo incolor (51 %).³³



IV : 3440 (O–H); 2958, 2874 (C-sp₃-H); 1718 (C=O); 1630 (C=C).

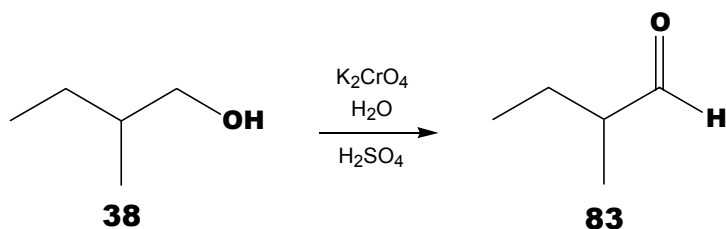
RMN-¹H: δ 0,94 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 1,26–1,68 (m, 4H); 2,66 (sinal largo, 1H); 3,78 (s, 3H); 4,41 (t, 1H, J = 6,0 Hz); 5,80 (s, 1H); 6,22 (s, 1H).

5.2.3- Preparação do composto 3-Hidroxi-4-metil-2-metilenoexanoato de metila (82)

5.2.3.1- Preparação do 2-metilbutiradeído (83)

Em um balão de três bocas de 250 mL, acoplado a uma coluna de Claisen para destilação e a um funil de adição contendo uma solução de 14,26 g (73,4 mmol) de K₂CrO₄, 76,0 mL de H₂O e 10,6 mL (109,2 mmol) de H₂SO₄, foram adicionados 14,0 mL (129 mmol) de 2-metil-1-butanol (**38**). O balão foi imerso em um banho de óleo a 110-120°C, em seguida a solução sulfocrômica foi adicionada sobre o álcool durante vinte minutos.

O aldeído formado foi sendo destilado por arraste de vapor (temperatura de destilação em aproximadamente 85°C), o destilado foi transferido para um funil de separação, as fases foram separadas, o aldeído foi seco com Na₂SO₄, filtrado e o material restante foi destilado novamente (90-92°C/760 mmHg) para purificação do produto de oxidação. O 2-metilbutiraldeído (**82**) foi obtido como um óleo incolor (52% de rendimento),⁷³ e imediatamente utilizado na etapa subsequente.

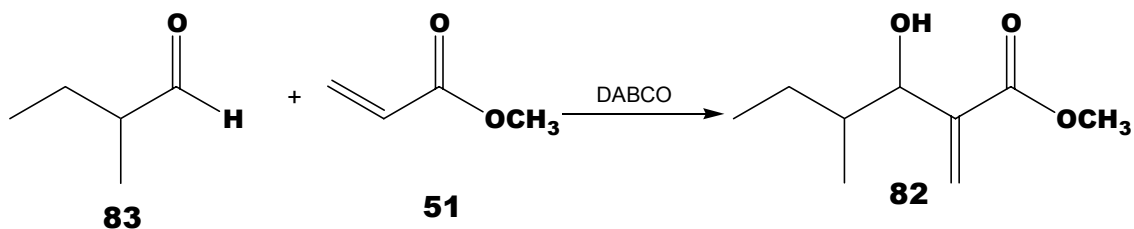


IV: 2955, 2930 (C-sp₃-H); 1725 (C=O).

5.2.3.2- Reação do 2-metilbutiraldeído (83) com acrilato de metila (51)

A um balão reacional de 10 mL, foram adicionados 0,3 mL (3,3 mmol) de acrilato de metila (**51**), 0,8 mL (6,5 mmol) de 2-metilbutiraldeído (**83**) previamente preparado e 220 mg (2,0 mmol) de DABCO. Após 20 dias de reação, sob agitação constante à temperatura ambiente, foi obtido, através do tratamento da solução conforme procedimento experimental **5.2- A**, um óleo castanho claro.

A purificação foi feita por coluna cromatográfica, utilizando-se uma mistura de hexano:acetato de etila (95/5), fornecendo 300 mg de um óleo incolor (45%), correspondente a mistura de dois diastereoisômeros do composto **82**, em uma relação de aproximadamente 2:1, obtida a partir da integração do espectro de RMN-¹H.



IV: 3462 (O-H); 2964, 2934, 2878 (C-sp₃-H); 1718 (C=O); 1628 (C=C).

RMN-¹H: Majoritário δ 0,89 (m, 6H); 1,14 (m, 2H); 1,71 (m, 1H); 2,30 (d, 1H, J = 6,5 Hz); 3,78 (s, 3H); 4,30 (t, 1H, J = 6,5 Hz); 5,79 (s, 1H); 6,28 (s, 1H).

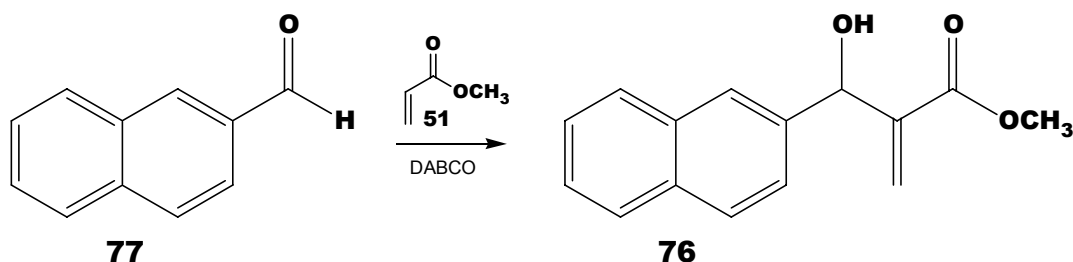
Minoritário δ 0,89 (m, 6H); 1,43 (m, 2H); 1,71 (m, 1H); 2,60 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 3,77 (s, 3H); 4,08 (t, 1H, J = 8,0 Hz); 5,74 (s, 1H); 6,25 (s, 1H).

RMN-¹³C: Majoritário δ 12,23 H₃C-CH₂; 13,89 H₃C-CH; 27,13 CH₃-CH₂; 39,36 CH₃-CH; 52,47 OCH₃; 75,62 HC-OH; 126,33 C=CH₂; 142,29 C=CH₂; 167,70 C=O.

Minoritário δ 11,87 H₃C-CH₂; 16,43 H₃C-CH; 24,92 CH₃-CH₂; 39,83 CH₃-CH; 52,47 OCH₃; 75,62 HC-OH; 126,98 C=CH₂; 141,82 C=CH₂; 167,70 C=O.

5.2.4- Preparação do composto 3-Hidroxi-2-metileno-3-(2-naftil)-propanoato de metila (76)

A um balão reacional de 10 mL, foram adicionados 0,3 mL (3,3 mmol) de acrilato de metila (**51**), 260 mg (1,65 mmol) de 2-naftaldeído (**77**) e 220 mg (2,0 mmol) de DABCO. Após 72 horas de reação à temperatura ambiente, sob agitação constante, a solução é tratada de acordo com o experimental **5.2- A**. O sólido branco residual obtido foi purificado através de cromatografia em sílica gel (hexano:acetato de etila 90/10), obtendo-se 364 mg de um sólido branco cristalino (85%).



Pf = 98,0 – 99,0 °C

IV: 3330 (O-H); 3045 (C-H, Ar); 1734 (C=O); 1645 (C=C).

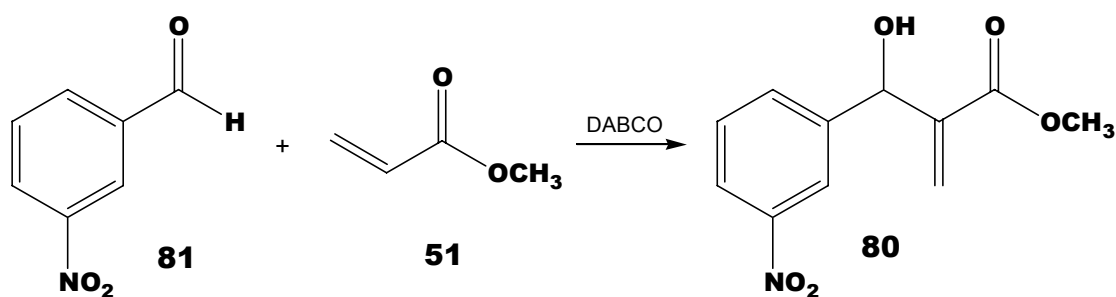
RMN-¹H: δ 3,71 (s, 3H); 5,73 (s, 1H); 5,87 (s, 1H); 6,37 (s, 1H); 7,47 (m, 3H); 7,84 (m, 4H).

Análise elementar: Calc. para C₁₅H₁₄O₃: C, 74,36; H, 5,82 %;

Obtido: C, 74,03; H, 5,90%.

5.2.5- Preparação do composto 3-Hidroxi-2-metileno-3-(3-nitrofenil)-propanoato de metila (80)

A um balão reacional de 10 mL, foram adicionados 0,7 mL (8,0 mmol) de acrilato de metila (**51**), 1,0 g (6,6 mmol) de 3-nitrobenzaldeído (**81**) e 0,22 g (2,0 mmol) de DABCO. Após 12 horas de reação à temperatura ambiente, sob agitação constante, a solução foi tratada de acordo com o procedimento experimental **5.2- A**, obtendo um óleo residual de coloração amarelada. Purificação por coluna cromatográfica (sílica gel, éter de petróleo:acetato de etila 70/30), forneceu 1,44 g de um óleo levemente amarelado (91%).³⁵



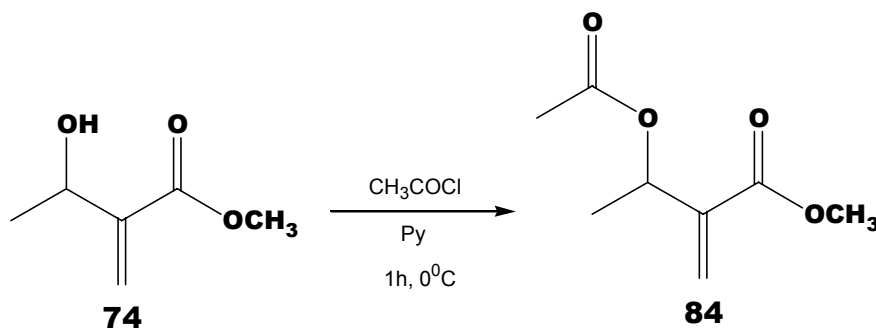
IV: 3479 (O–H); 3085 (C– sp_2 –H, Ar); 2954 (C– sp_3 –H); 1716 (C=O); 1631 (C=C); 1529 e 1350 (NO_2).

RMN- ^1H : δ 3,38 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 3,74 (s, 3H); 5,64 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 5,91 (s, 1H); 6,41 (s, 1H); 7,53 (t, 1H, J = 8,0 Hz); 7,75 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 8,15 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 8,25 (s, 1H).

5.3- Reações de Acetilação dos Compostos 3-Hidroxi-2-metilenobutanoato de Metila (74) e 3-Hidroxi-2-metilenoexanoato de Metila (78)

5.3.1- Preparação do composto 3-Acetoxi-2-metilenobutanoato de metila (84)

A um balão reacional de 10 mL, foram adicionados 159 mg (1,2 mmol) de 3-hidroxi-2-metilenobutanoato de metila (74), 3 mL de CH₂Cl₂ e 0,1 mL (1,3 mmol) de piridina. Em seguida, sob banho de gelo, foi adicionado 0,13 mL (1,3 mmol) de cloreto de acetila recém destilado. Após 1 hora de reação, a mistura reacional foi diluída com CH₂Cl₂, a fase orgânica lavada com H₂O, NaHCO₃ 5% e novamente com H₂O, foi então seca com Na₂SO₄ e concentrada em rota- evaporador até que a massa se mantivesse constante. O óleo residual amarelado obtido foi purificado por coluna cromatográfica, utilizando-se sílica gel e uma mistura de hexano:acetato de etila (90/10), obtendo-se ao final o produto esperado como um óleo incolor (25%).⁷⁴

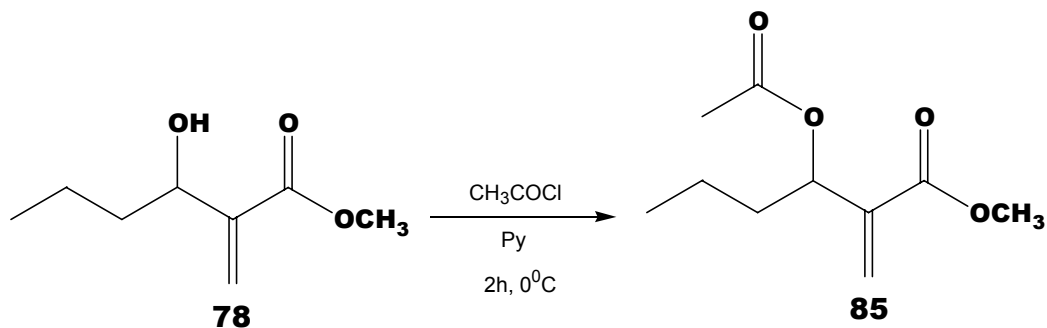


IV: 2990, 2956 (C-sp₃-H); 1742 (C=O); 1634 (C=C).

RMN-¹H: δ 1,40 (d, 3H, J = 6,5 Hz); 2,07 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 5,71 (q, 1H, J = 6,5 Hz); 5,82 (s, 1H); 6,29 (s, 1H).

5.3.2- Preparação do composto 3-Acetoxi-2-metilenoexanoato de metila (85)

A um balão reacional de 10 mL, foram adicionados 380 mg (2,4 mmol) de 3-hidroxi-2-metilenoexanoato de metila (**78**), 6,0 mL de CH_2Cl_2 e 0,4 mL (2,9 mmol) de piridina. Em seguida, sob banho e gelo, foi adicionado 0,2 mL (2,6 mmol) de cloreto de acetila recém destilado. Após 2 horas de reação, a mistura reacional foi diluída com CH_2Cl_2 , a fase orgânica lavada com H_2O , NaHCO_3 5% e novamente com H_2O , foi então seca com Na_2SO_4 e concentrada em rota-evaporador até que a massa se mantivesse constante. O óleo residual amarelado obtido foi purificado por coluna cromatográfica, utilizando-se sílica gel e uma mistura de hexano e acetato de etila (90/10), obtendo-se ao final o composto esperado como um óleo incolor (20%).^{33,37}



IV: 2960 (C-sp₃-H); 1750 (C=O), 1638 (C=C).

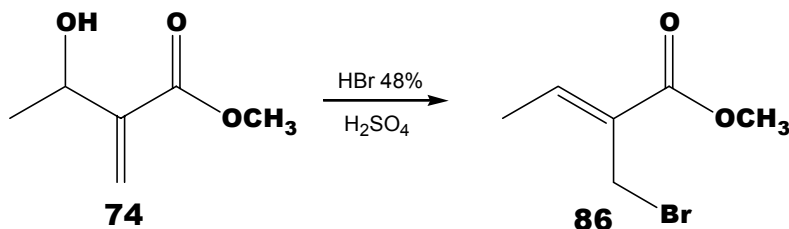
RMN-¹H: δ 0,94 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 1,30–1,70 (m, 4H); 2,08 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 5,60 (t, 1H, J = 7,0 Hz); 5,62 (s, 1H); 6,27 (s, 1H).

5.4- Procedimento Geral para as Reações de Bromação dos Produtos de Baylis-Hillman^{31a,33,39}

A um balão reacional de 5 mL, adicionou-se 2,5 mmol do respectivo hidroxíéster (produto de Baylis-Hillman), 1 mL de CH₂Cl₂, 0,2 mL (13,3 mmol) de HBr 48% gota-a-gota e 0,1 mL (6,6 mmol) de H₂SO₄ concentrado, sob banho de gelo e agitação magnética. Após a adição, a reação foi mantida à temperatura ambiente por 12 horas sob agitação constante. Após este tempo, a mistura foi diluída em CH₂Cl₂, a fase orgânica foi lavada com H₂O, seca com Na₂SO₄ e concentrada em rota evaporador. Os produtos reacionais obtidos foram purificados por coluna cromatográfica, utilizando-se sílica gel e uma mistura de hexano:acetato de etila (90/10).

5.4.1- (Z)-2-(Bromometil)-2-butenato de metila (86)

O composto **86** foi obtido na forma de um óleo amarelado com 70% de rendimento.^{31a}

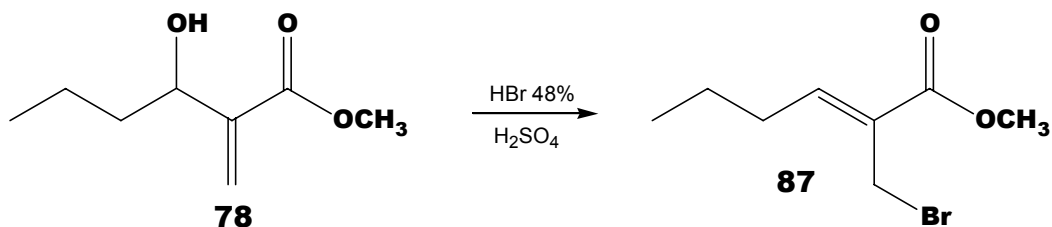


IV : 2952 (C-sp₃-H); 1716 (C=O); 1647 (C=C).

RMN-¹H: δ 1,93 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 3,80 (s, 3H); 4,24 (s, 2H); 7,08 (q, 1H, J = 7,0 Hz).

5.4.2- (Z)-2-(Bromometil)-2-hexenoato de metila (87)

Obeve-se o produto **87**, como um óleo incolor com 75% de rendimento.^{33,39}

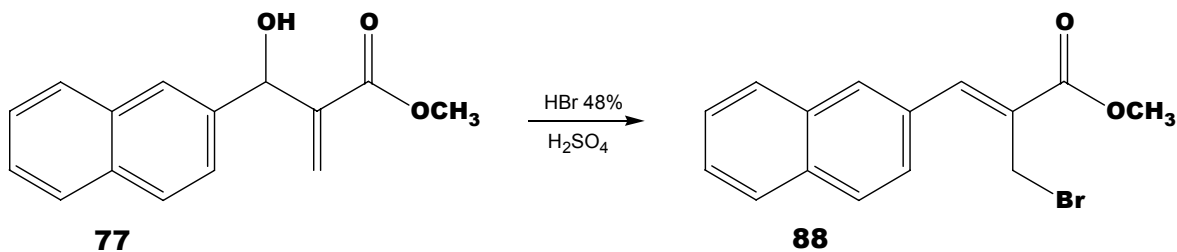


IV: 2960, 2872 (C-sp₃-H); 1720 (C=O); 1642 (C=C).

RMN-¹H: δ 0,98 (t, 3H, J = 7,3 Hz); 1,55 (m, 2H); 2,28 (q, 2H, J = 7,5 Hz); 3,80 (s, 3H); 4,23 (s, 2H); 6,98 (t, 1H, J = 7,5 Hz).

5.4.3- (Z)-2-(Bromometil)-3-(2-naftil)-2-propenoato de metila (88)

Obeve-se um sólido levemente amarelado, com 70% de rendimento, correspondendo ao composto **88**.



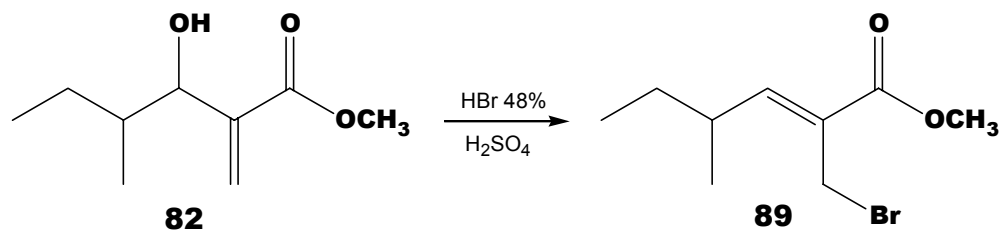
Pf = 88,0-89,0°C

IV: 3038 (C-H, Ar); 2996, 2848 (C-sp₃-H); 1718 (C=O); 1616 (C=C).

RMN-¹H: δ 3,91 (s, 3H); 4,48 (s, 2H); 7,55 (m, 2H); 7,62-7,66 (m, 2H); 7,88 (m, 2H); 7,99 (s, 1H); 8,12 (s, 1H).

5.4.4- (Z)-2-(Bromometil)-4-metil-2-hexenoato de metila (89)

Foi obtido o composto **89**, como um óleo levemente amarelado com 70% de rendimento.



IV: 2962, 2930, 2874 (C-sp₃-H); 1722 (C=O); 1642 (C=C).

RMN-¹H: δ 0,89 (t, 3H, J = 7,5 Hz); 1,04 (d, 3H, J = 6,5 Hz); 1,43 (m, 2H); 2,55 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,23 (s, 2H); 6,75 (d, 1H, 11,0 Hz).

5.5- Redução dos Brometos com Zinco ou Ligas de Zinco-Cobre

5.5.1- Ativação do zinco metálico

Zinco comercial normalmente possui um grau de pureza aproximado de 90%. Desta forma, para que se tenha uma maior eficiência nas reações de redução utilizando-se zinco metálico, torna-se necessário que se faça um tratamento prévio do metal, utilizando para isto, uma solução de HCl 10% para remover a camada de óxido formada. Deixa-se sob agitação por 2 minutos, em seguida a suspensão é filtrada e lavada com H₂O, depois lavada com acetona, seca em estufa por alguns minutos e está pronta para uso.⁷⁷

5.5.2- Preparação da liga zinco-cobre utilizando acetato de cobre

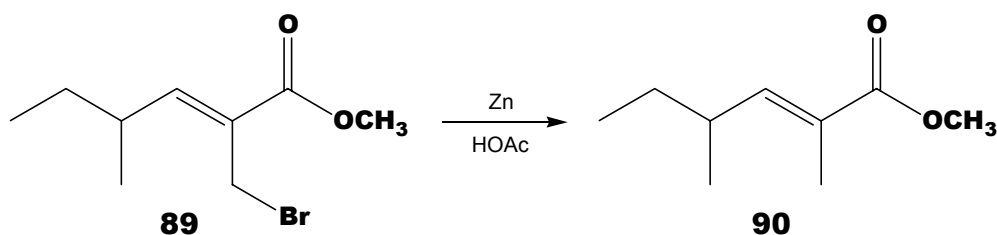
A uma solução de 0,5 g de acetato de cobre monoidratado em 50 mL de ácido acético glacial (aquecida até próximo do refluxo), foram adicionados 30-35 g de zinco granular. A mistura foi agitada por 3 minutos, o ácido acético foi decantado e a liga zinco-cobre foi lavada com uma porção de ácido acético glacial e com três porções de éter.⁷⁸

5.5.3- Preparação da liga zinco-cobre utilizando cloreto cúprico

Zinco em pó (6,5 g) é suspenso em água (10 mL) destilada. Em seguida foi adicionado uma solução de cloreto cúprico (0,15 M) em 10 mL ácido clorídrico (5%), sob forte agitação. Após termino de evolução de gases, o sólido preto foi filtrado e lavado com água destilada para retirar excesso de cloretos presentes. Finalmente a liga zinco-cobre foi lavada com acetona e seca sob vácuo à temperatura ambiente.⁷⁹

5.5.4- Preparação do composto (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenoato de metila (90), utilizando zinco metálico

A um balão reacional de 10 mL contendo 75 mg (0,31 mmol) de uma solução de (*Z*)-2-bromometil-4-metil-2-hexenoato de metila (**89**) em 1,0 mL de CH₂Cl₂ anidro, foram adicionados 147 mg (2,24 mmol) de zinco metálico em pó previamente ativado (Parte Experimental 5.5.1-), deixando-se a reação sob agitação por 30 minutos à temperatura ambiente. Após, sob banho de gelo, foi adicionado 1,0 mL de ácido acético glacial, mantendo sob agitação por mais 30 minutos. Em seguida, a suspensão final foi filtrada e lavada com H₂O e CH₂Cl₂, a fase orgânica foi separada, lavada com H₂O, seca com Na₂SO₄ e concentrada. O óleo residual foi purificado por coluna cromatográfica, utilizando-se sílica gel e uma mistura de éter de petróleo:acetato de etila (90/10), obtendo-se ao final 25 mg de um óleo incolor (55%).⁷⁵



IV: 2962, 2928, 2874 (C-sp₃-H); 1716 (C=O); 1648 (C=C).

RMN-¹H: δ 0,85 (t, 3H, J = 7,5 Hz); 0,99 (d, 3H, J = 6,5 Hz); 1,35 (m, 2H); 1,83 (s, 3H); 2,40 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 6,53 (d, 1H, J = 10 Hz).

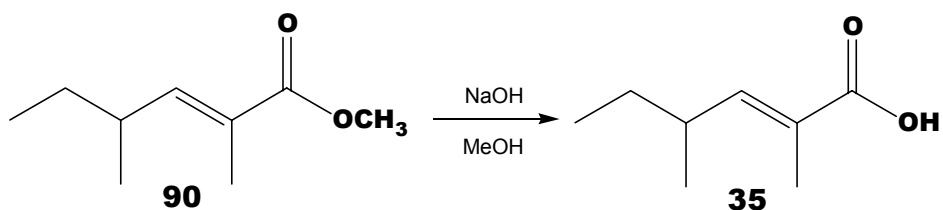
RMN-¹³C: δ 11,95 H₃C-CH₂; 12,64 H₃C-CH; 19,76 CH₃-C=C; 29,63 CH₃-CH₂; 34,88 CH₃-CH; 51,71 OCH₃; 126,22 HC=C; 148,29 HC=C.

5.5.5- Preparação do composto (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenoato de metila (90), utilizando liga de zinco-cobre

A um balão reacional de 5 mL contendo uma solução de (*Z*)-2-bromometil-4-metil-2-hexenoato de metila (**89**) em 1,0 mL de CH₂Cl₂ anidro, foram adicionados 100 mg da liga zinco-cobre (Parte Experimental **5.5.2-** e **5.5.3-**), deixando-se a reação sob agitação por 60 minutos à temperatura ambiente. Após, sob banho de gelo, foi adicionado 1,0 mL de ácido acético glacial, mantendo sob agitação por mais 30 minutos. Em seguida, a suspensão final foi filtrada e lavada com H₂O e CH₂Cl₂, a fase orgânica separada, lavada com H₂O, seca com Na₂SO₄ e concentrada. O óleo residual obtido foi purificado por coluna cromatográfica, utilizando-se sílica gel e uma mistura de éter de petróleo:acetato de etila (90/10), obtendo-se ao final 30 mg de um óleo incolor (70%).^{78,79} Os dados físicos foram idênticos aos obtidos no item **5.5.4-**.

5.6- Preparação do ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (35).

A um balão reacional de 5 mL, preparou-se uma mistura com 79 mg (0,51 mmol) de (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenoato de metila (**90**), 220 mg (5,5 mmol) de NaOH e 2,5 mL de MeOH. A mistura permaneceu em refluxo por 5 horas, em seguida, foi resfriada a 0°C e concentrada a vácuo. O resíduo foi diluído com água e extraído com éter etílico. A fase aquosa foi acidificada com ácido clorídrico 10%, e extraída com éter etílico. A fase orgânica foi lavada com brine, seca com Na₂SO₄ e concentrada em rotaevaporador, obtendo-se ao final um líquido viscoso (50%).^{19,22}



IV: 3.290-2600 (O-H); 2964, 2929, 2875 (C-sp₃-H); 1685 (C=O); 1641 (C=C).

RMN-¹H: δ 0,86 (t, 3H, J = 7,5 Hz); 1,01 (d, 3H, J = 6,5 Hz); 1,33 (m, 2H); 1,80 (s, 3H); 2,44 (m, 1H); 6,71 (d, 1H, J = 10,0 Hz); 10,1 (sinal largo, 1 H).

6- CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

- Este trabalho ressaltou a importância das reações de Baylis-Hillman em síntese orgânica, apresentando grande versatilidade na produção de moléculas polifuncionalizadas, possibilitando transformações químicas simples e de grande interesse sintético para a preparação de compostos biologicamente ativos ou de ocorrência natural.
- Foram feitos estudos utilizando-se ácidos de Lewis como possíveis co-catalisadores para a reação de Baylis-Hillman, especificamente com $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. Neste caso, as reações merecem ser estudadas mais profundamente, objetivando esclarecer os resultados obtidos nas reações iniciais, onde em um primeiro momento obtiveram-se ótimos rendimentos (96%), mas que durante a continuação dos trabalhos, não foram novamente reprodutivos.
- Foi apresentado também uma nova rota para a síntese racêmica do ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**), feromônio responsável pelo vôo de acasalamento de formigas do gênero *Camponotus*, utilizando reações de Baylis-Hillman como etapa chave em 4 etapas e com rendimento global de 8,5%, através de reagentes simples, relativamente baratos e sob condições extremamente brandas.
- As metodologias aplicadas para a formação dos derivados (*Z*)-2-(bromometil)-4-metil-2-hexanoato de metila (**89**) e (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenoato de metila (**90**), que são intermediários sintéticos para a obtenção do ácido (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**35**), demonstram as inúmeras possibilidades de modificações que podem ser feitas nos compostos advindos da reação de Baylis-Hillman.
- A otimização da rota apresentada para o feromônio **35** é um fator que deve ser mais estudado, possibilitando a síntese de outros feromônios (Manicono **30** e o ácido (*S*)-(*E*)-2,4-dimetil-2-hexenóico **35**), bem como obter melhores rendimentos globais para a síntese racêmica apresentada neste trabalho.

- A resolução enzimática de α -metileno- β -hidroxi ésteres **74** e **78** apresentada nesta dissertação forneceram produtos quirais com alto excesso enantiomérico, além de ser um método simples, brando e de grande importância econômica, visto que a enzima pode ser reutilizada, mantendo a mesma eficiência catalítica.

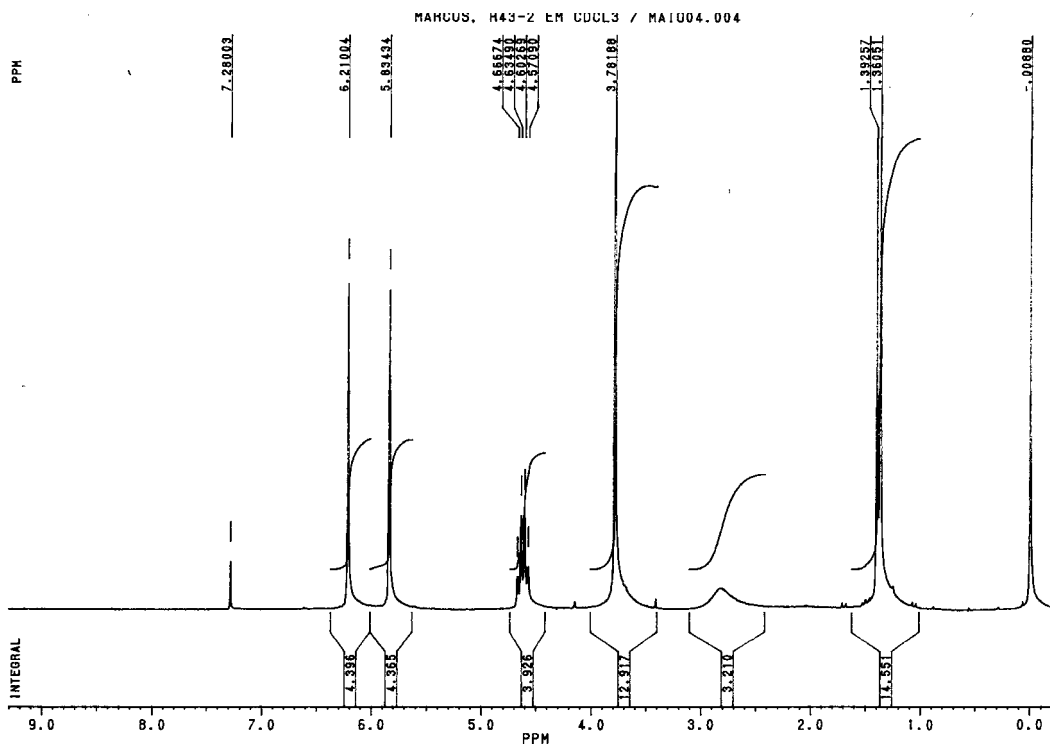
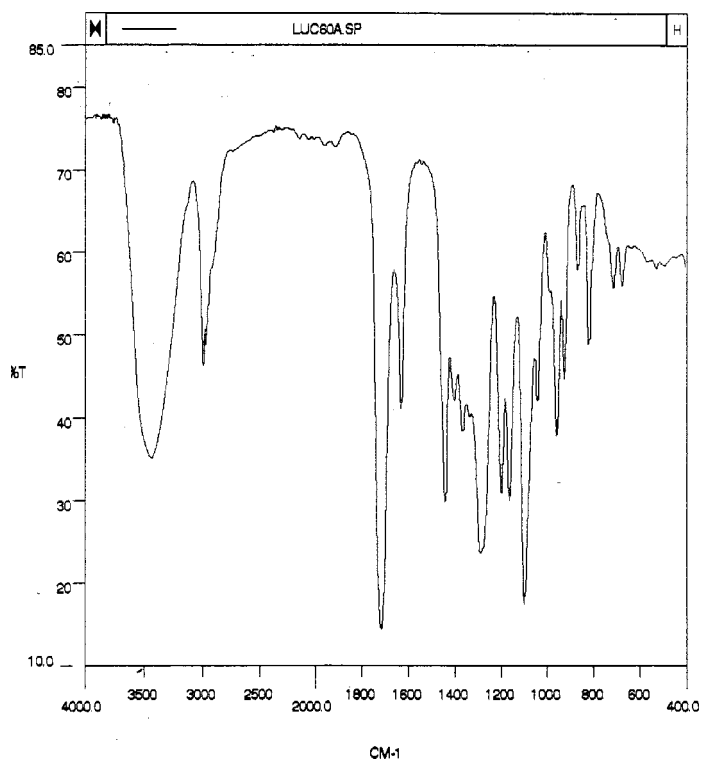
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-) Mori, K. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3233-3298.
- 2-) Vilela, E. F.; Della Lucia, T. M. C. *Feromônios de Insetos*, 2ª edição, Editora Holos, Ribeirão Preto, **2001**, 1-206.
- 3-) Zarbin, P. H. G.; Ferreira, J. T. B.; Leal, W. S. *Química Nova* **1999**, *22*, 263-268.
- 4-) Ferreira, J. T. B.; Corrêa, A. G.; Vieira, P. C. *Produtos Naturais no Controle de Insetos*, São Carlos, EdUFSCar, **2001**, 15-19 e 167-174.
- 5-) Vilela, E. F.; Filho, M. M.; Jham, G. N.; Attygalle, A.; Svatos, A.; Meinwald, J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2000**, *6*, 621-628.
- 6-) Sant'Ana, A. E. G.; Navarro, D. M. A. F.; Murta, M. M.; Duarte, A. G.; Lima, I. S.; Nascimento, R. R. *Química Nova* **2002**, *1*, 32-36.
- 7-) Zarbin, P. H. G.; Cruz, W. O.; Ferreira, J. T. B. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *5*, 511-513.
- 8-) Zarbin, P. H. G.; Reckziegel, A.; Plass, E.; Oliveira, A. R. M.; Simonelli, F.; Marques, F. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2000**, *6*, 572-577.
- 9-) Corrêa, A. G.; Moreira, A. J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2000**, *6*, 614-620.
- 10-) Bestmann, H. J.; Attygalle, A. B.; Glasbrenner, J.; Riemer, R.; Vostrowsky, O.; Constantino, M. G.; Melikian, G.; Morgan, E. D. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 55-60.
- 11-) Kimpe, N.; Aelterman, W. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12815-12820.
- 12-) Martischonok, V.; Melikyan, G. G.; Mineif, A.; Vostrowsky, O.; Bestmann, H. J. *Synthesis* **1991**, 560-564.
- 13-) Hong, P.; Mise, T.; Yamazaki, H. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *334*, 129-140.
- 14-) Alexakis, A.; Commercon, A.; Coulestantinos, C.; Normant, J. F. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 715-731.
- 15-) Blanco, L.; Slougui, N.; Rousseau, G.; Conia, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 645-648.
- 16-) Banno, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1976**, 279-282.
- 17-) Yoneda, R.; Harusawa, S.; Kurihara, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1988**, 3163-3168.
- 18-) Brand, J. M.; Duffield, R. M.; MacConnell, J. G.; Blum, M. S.; Fales, H. M. *Science* **1973**, *179*, 388-389.
- 19-) Rossi, R.; Carpita, A.; Cossi, P. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8801-8824.
- 20-) Kocienski, P. J.; Ansell, J. M.; Ostrow, R. W. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3625-3627.
- 21-) Nakai, T.; Mimura, T.; Kurokawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2895-2898.
- 22-) Katzenellenbogen, J. A.; Utawanit, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6153-6158.
- 23-) Coutrot, P.; Ghribi, A. *Synthesis* **1986**, 790-792.
- 24-) Drewes, S. E.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653-4670.
- 25-) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-891.
- 26-) Ciganek, E. *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, N. Y., **1997**, vol. 51, pp. 201-350.
- 27-) Langer, P. *Angew. Chem.* **2000**, *39*, 3049-3052.

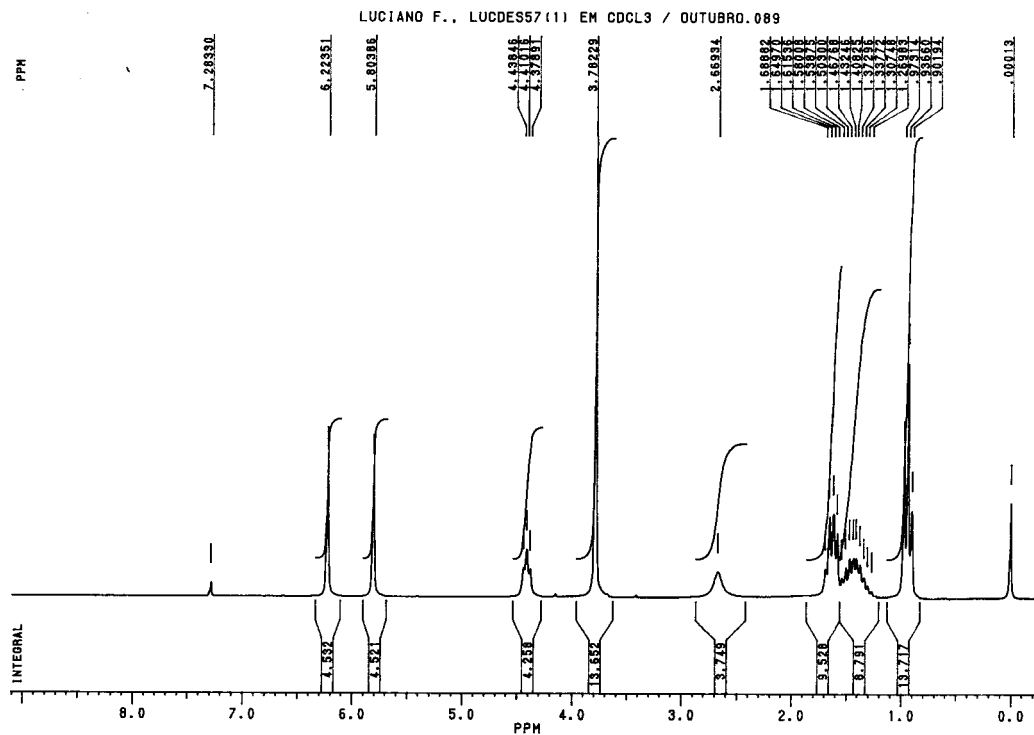
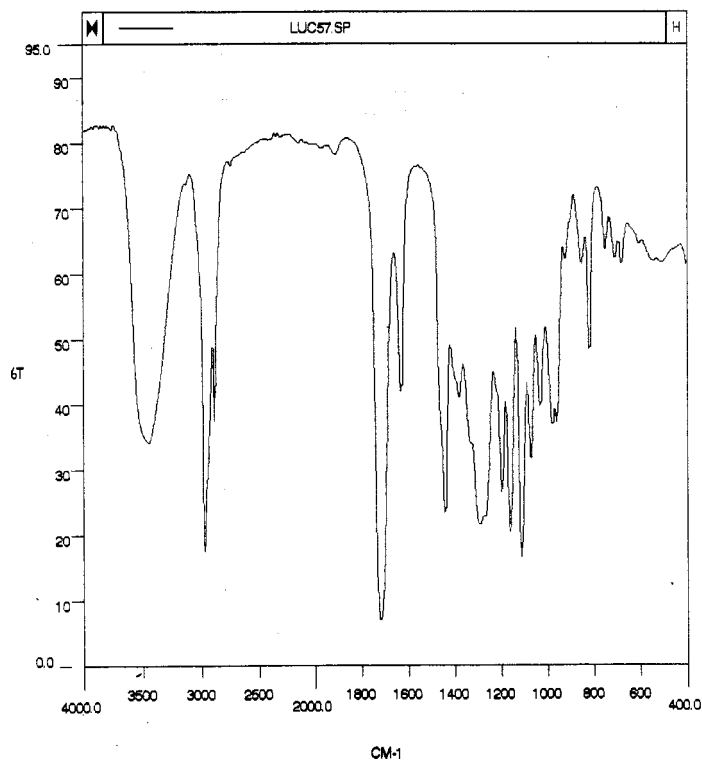
- 28-) Moiseenkov, A. M.; Cheskis, B. A.; Shpiro, N. A.; Stashina, G. A.; Zhulin, V. M. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1990**, *39*, 517-521.
- 29-) Cheskis, B. A.; Moiseenkov, A. M.; Shpiro, N. A.; Stashina, G. A.; Zhulin, V. M. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1990**, *39*, 716-720.
- 30-) Coelho, F.; Mateus, C. R.; Feltrin, M. P.; Costa, A. M.; Almeida, W. P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6901-6908.
- 31-) a) Roush, W. R.; Brown, B. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2151-2161. b) Roush, W. R.; Mergott, D. J.; Frank, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2404-2405.
- 32-) Iwabuchi, Y.; Furukawa, M.; Esumi, T.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **2001**, 2030-2031.
- 33-) Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3849-3859.
- 34-) Shaw, A. K.; Pathak, R.; Pant, C. S.; Bhaduri, A. P.; Gaikwad, A. N.; Sinha, S.; Srivastava, A.; Srivastava, K. K.; Chaturvedi, V.; Srivastava, R.; Srivastava, B. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3187-3196.
- 35-) Coelho, F.; Rossi, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2797-2800.
- 36-) Basavaiah, D.; Kumaragurubaran, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 477-479.
- 37-) Basavaiah, D.; Krishnamacharyulu, M.; Hyma, R. S.; Sarma, P. K. S.; Kumaragurubaran, N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1197-1200.
- 38-) Kundu, M. K.; Sundar, N.; Kumar, S. K.; Bhat, S. V.; Biswas, S.; Valecha, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 731-736.
- 39-) Hoffmann, H. M. R.; Buchholz, R. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1213-1221.
- 40-) Hu, L.; Liu, B.; Yu, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5413-5418.
- 41-) Chen, K.; Lee, W-D; Yang, K-S. *Chem. Commun.* **2001**, 1612-1613.
- 42-) Coelho, F.; Almeida, W. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8609-8612.
- 43-) Rafel, S.; Leahy, J. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1521-1522.
- 44-) Scheeren, H. W.; Schuurman, R. J. W.; Linden, A. v.d.; Grimbergen, R. P. F.; Nolte, R. J. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8307-8314.
- 45-) Hayashi, Y.; Okado, K.; Ashimine, I.; Shoji, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8683-8686.
- 46-) Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopes, E. C. S.; Rossi, R. C.; Silveira, G. P. C.; Pavam, C. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7437-7447.
- 47-) Basavaiah, D.; Krishnamacharyulu, M.; Rao, A. J. *Synthetic Commun.* **2000**, *30*, 2061-2069.
- 48-) Aggarwal, V. K.; Mereu, A. *Chem. Commun.* **1999**, 2311-2312.
- 49-) Aggarwal, V. K.; Mereu, A.; Tarver, G. J.; McCague, R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7183-7189.
- 50-) Kobayashi, S.; Kawamura, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1539-1542.
- 51-) Ramachandran, P. V.; Reddy, M. V. R.; Rudd, M. T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5382-5385.
- 52-) Hu, L.; Yu, C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 219-223.
- 53-) Aggarwal, V. K.; Dean, D. K.; Mereu, A.; Williams, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 510-514.
- 54-) Yang, K. -S.; Chen, K. *Org. Letters* **2000**, *2*, 729-731.
- 55-) Brzezinsky, L. J.; Rafel, S.; Leahy, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4317-4318.
- 56-) Krishna, P. R.; Kannan, V.; liangovan, A.; Sharma, G. V. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 829-837.

- 57-) Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219-10220.
- 58-) Hayashi, N.; Yanagihara, K.; Tsuboi, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3825-3830.
- 59-) Burgess, K.; Jennings, L. D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1138-1159.
- 60-) Basavaiah, D.; Rao, P. D. *Synthetic Commun.* **1994**, *24*, 917-923.
- 61-) Ravichandran, S. *Synthetic Commun.* **2001**, *31*, 2055-2057.
- 62-) Beltaïef, I.; Hbaïeb, S.; Besbes, R.; Amri, H.; Villiéras, M.; Villiéras, J. *Synthesis* **1998**, 1765-1768.
- 63-) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Madan, C. *New. J. Chem.* **2001**, *25*, 1114-1117.
- 64-) Basavaiah, D.; Hyma, S. R.; Padmaja, K.; Krishnamacharyulu, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6971-6976.
- 65-) Foucaud, A.; Gruiec, A. *New. J. Chem.* **1991**, *15*, 943-947.
- 66-) Ravichandran, S. *Synthetic Commun.* **2001**, *31*, 2059-2062.
- 67-) Smith, A. B. *Org. Synth.* **1997**, *75*, 106-115.
- 68-) Hudlický, M. *Reductions in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **1984**, 1-309.
- 69-) Maniasso, N. *Química Nova* **2001**, *1*, 87-93.
- 70-) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3^a ed., Pergamon Press, New York, **1988**.
- 71-) Zhang, G. -S.; Shi, Q. -Z.; Chen, M. -F.; Cai, K. *Synthetic Commun.* **1997**, *27*, 3691-3696.
- 72-) a) Zarkin, P. H. G.; Yonashiro, M.; Perissini Jr. W. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *6*, 583-585. b) Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *31*, 2647-2650.
- 73-) Hegarty, A. F.; Scott, F. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *33*, 753-762.
- 74-) Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4697-4706.
- 75-) Moppet, C. E.; Sutherland, J. K. *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, *24*, 3040-3042.
- 76-) Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 5^a ed., Editora LTC – Livros Técnicos e Científicos, Rio de Janeiro, **1994**, 1-387.
- 77-) Vogel, A. I. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Longman Scientific & Technical, England, 5^a ed, **1989**, 467.
- 78-) LeGoff, E. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2048-2050.
- 79-) Stephenson, L. M.; Gemmer, R. V.; Current, S. P. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 212-214.

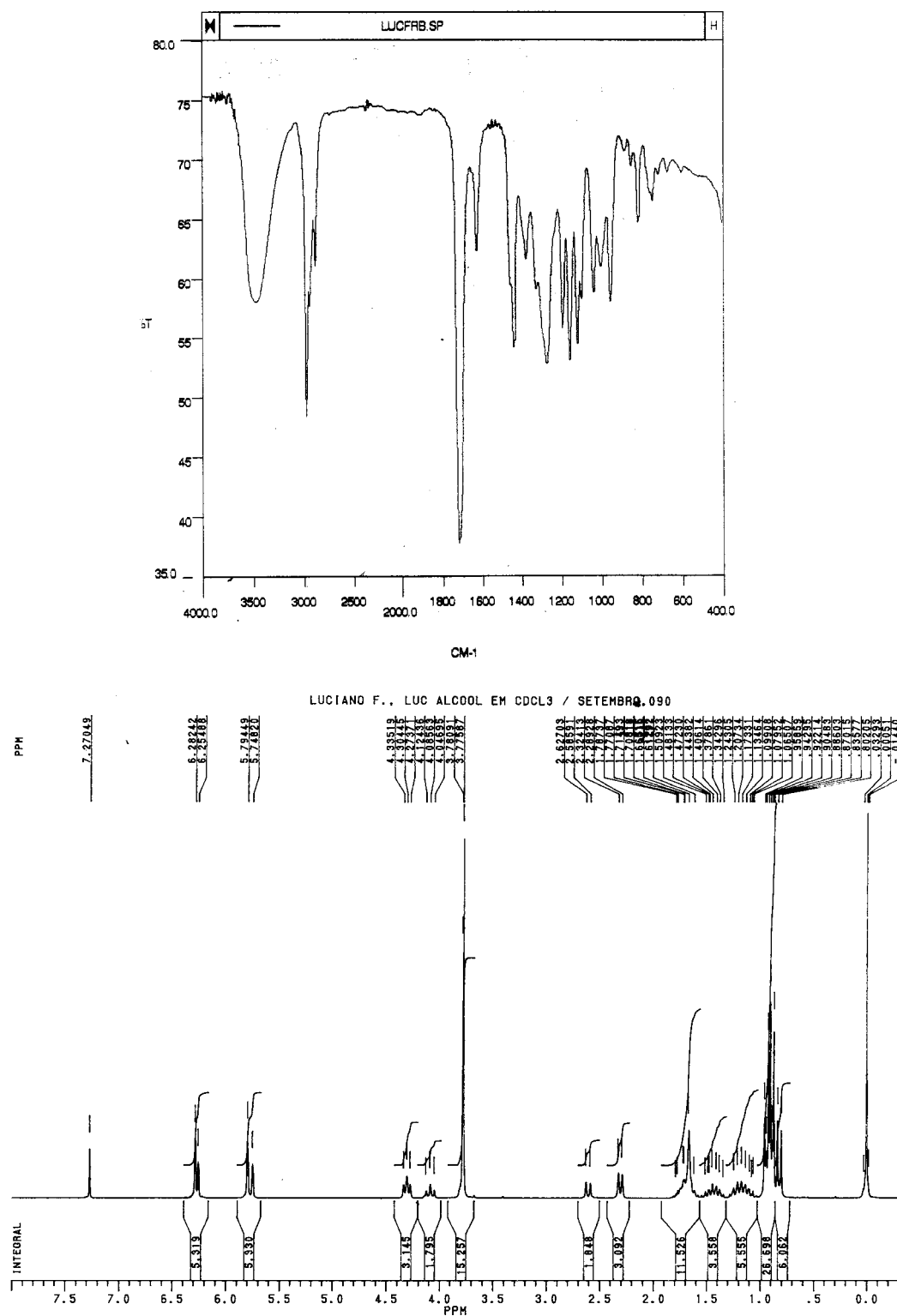
8.1- Espectro de infravermelho e ressonância magnética de ^1H do composto 3-hidroxi-2-metilenobutanoato de metila (74).



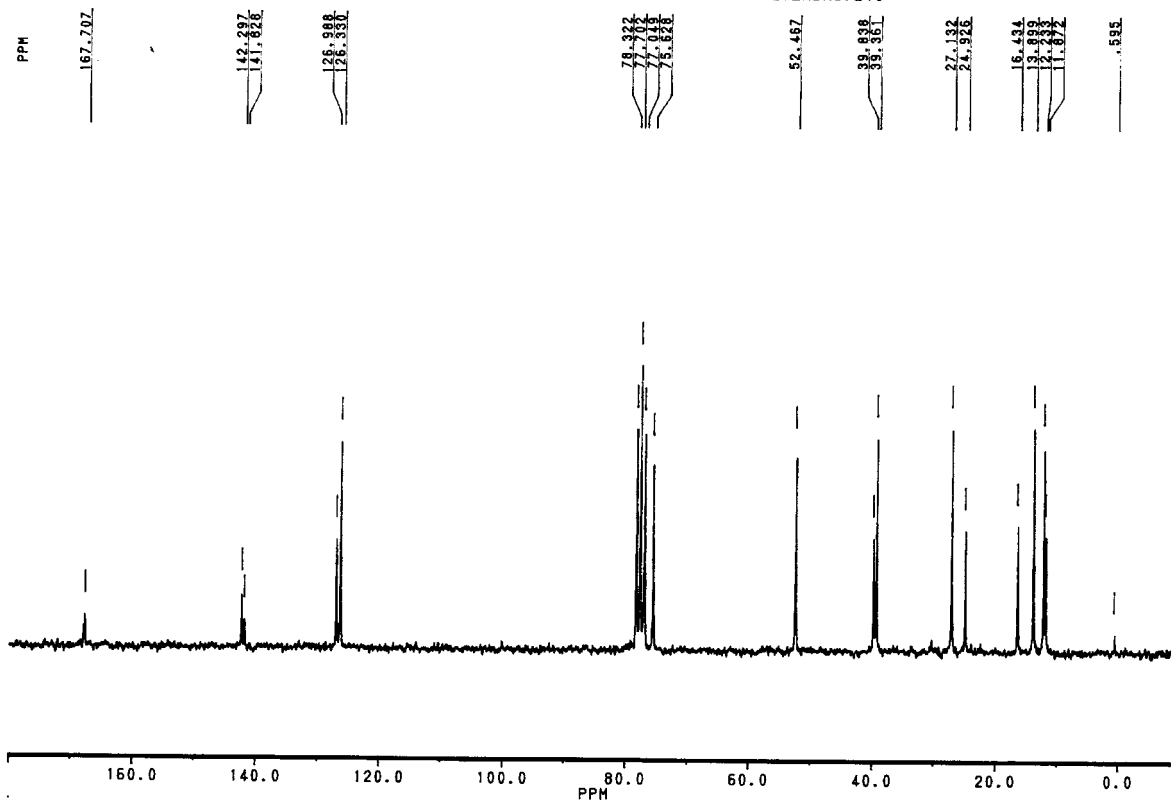
8.3- Espectro de infravermelho e ressonância magnética de ^1H do composto 3-hidroxi-2-metilenoexanoato de metila (78).



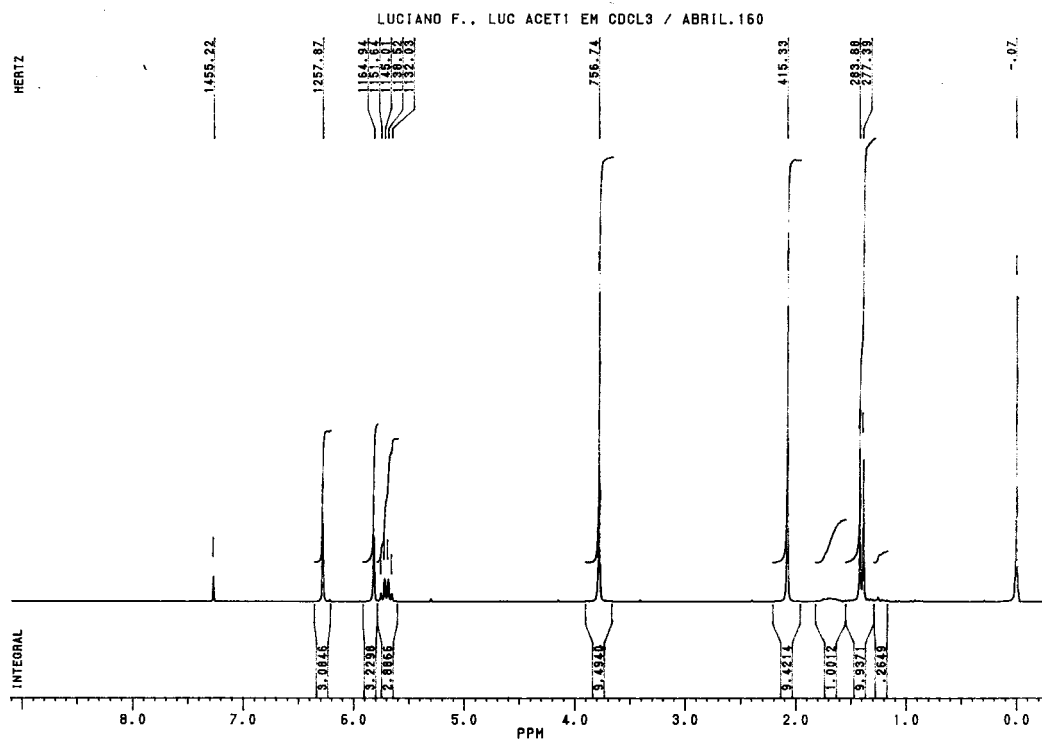
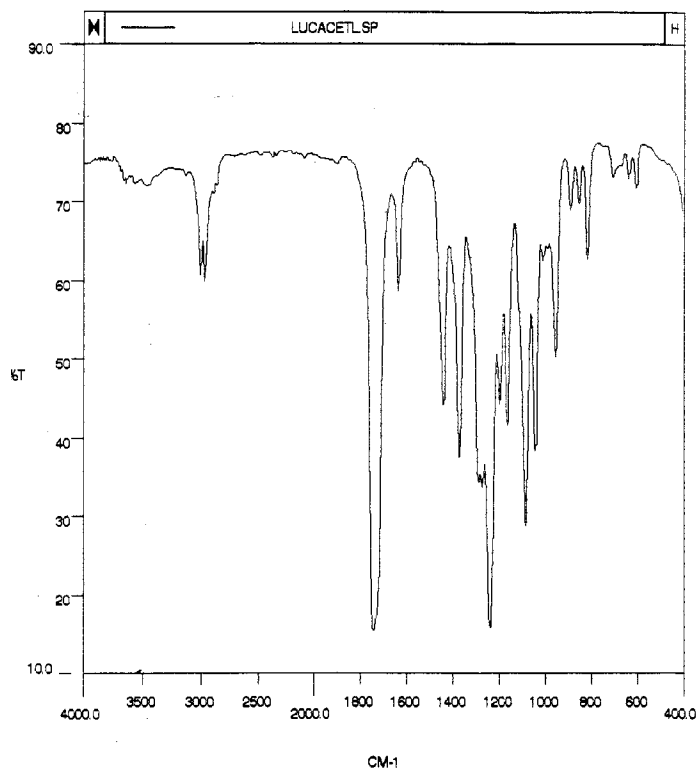
8.4- Espectro de infravermelho e ressonância magnética de ^1H e ^{13}C do composto 3-hidroxi-4-metil-2-metilenoexanoato de metila (82).



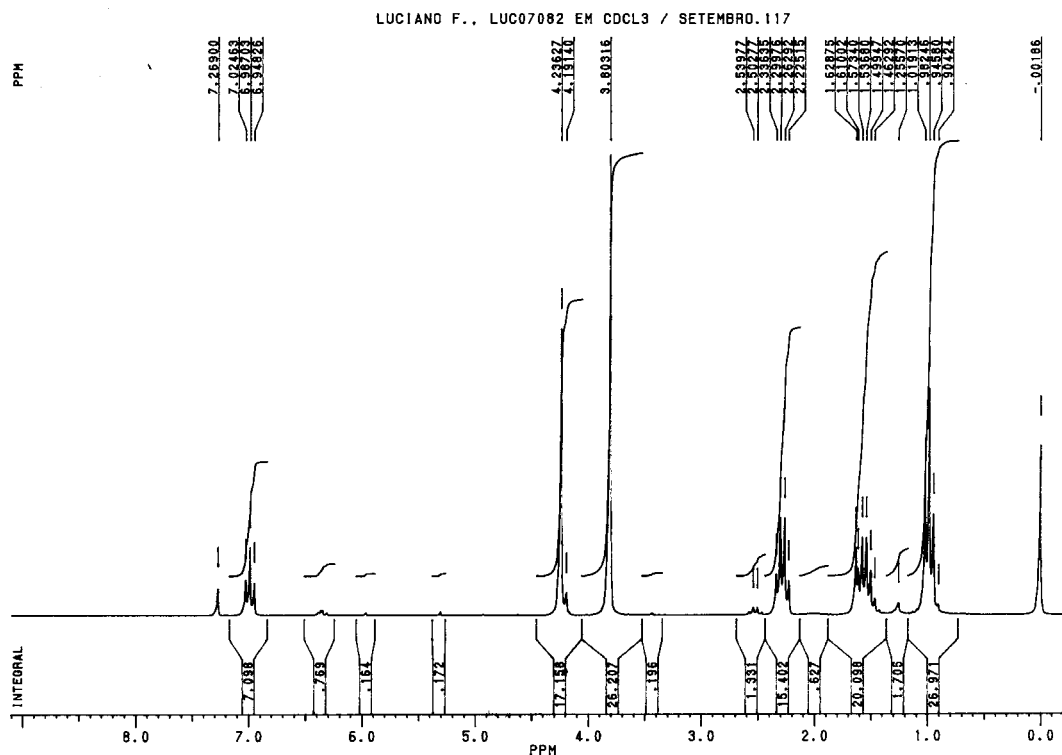
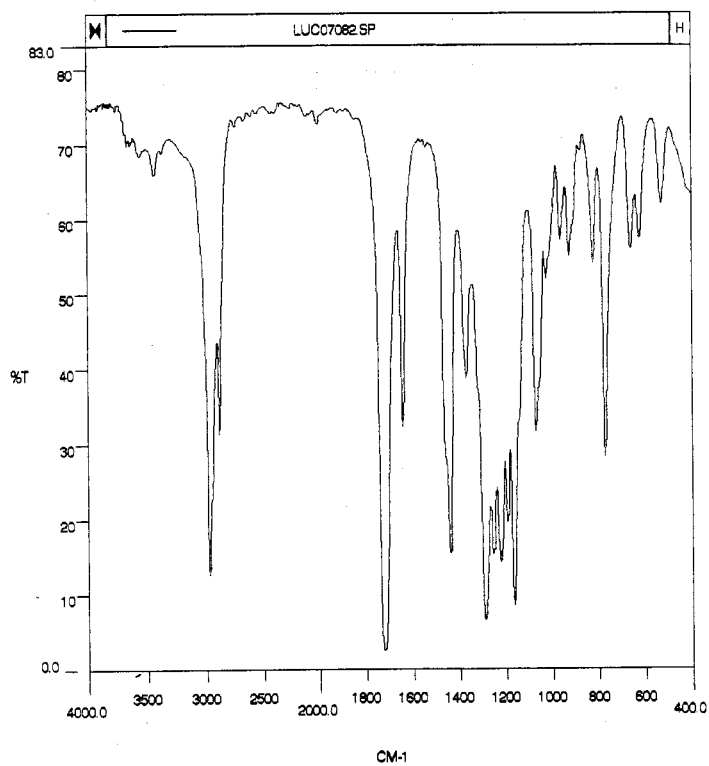
LUCIANO F., LUC ALCOOL EM CDCL3 / SETEMBRO.240



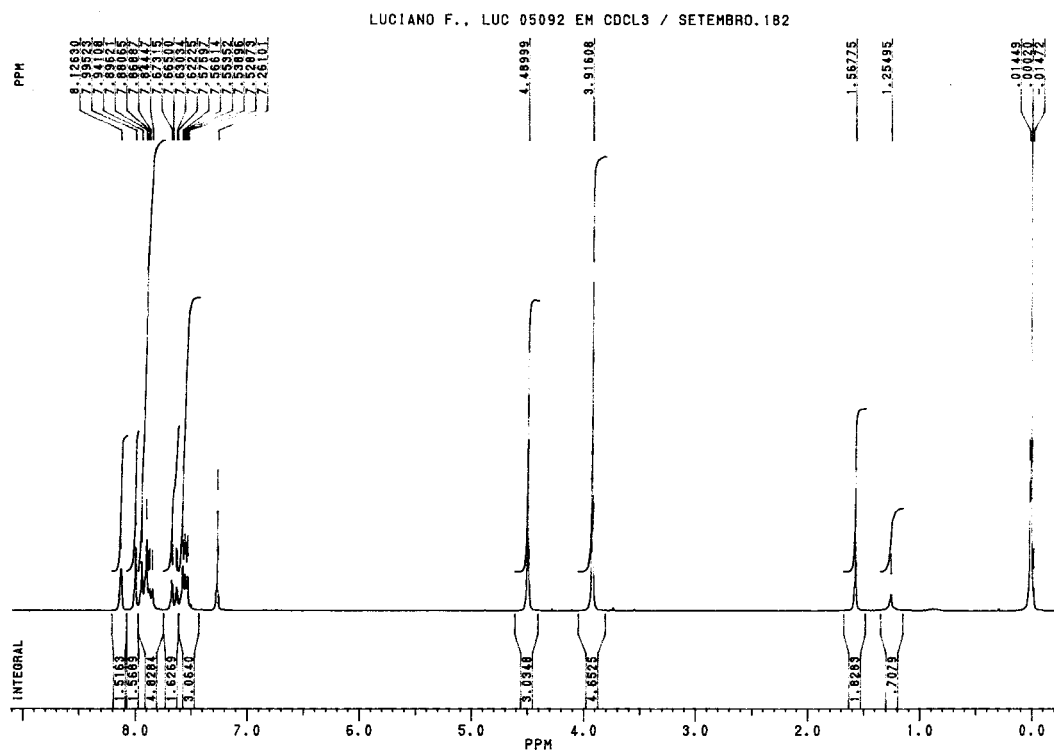
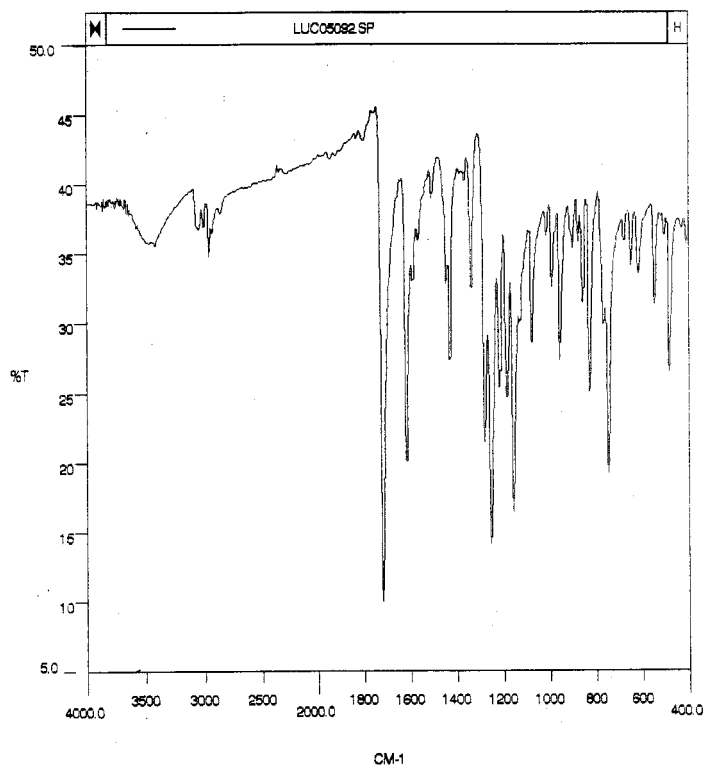
8.5- Espectro de infravermelho e ressonância magnética de ^1H do composto 3-acetoxi-2-metilenobutanoato de metila (84).



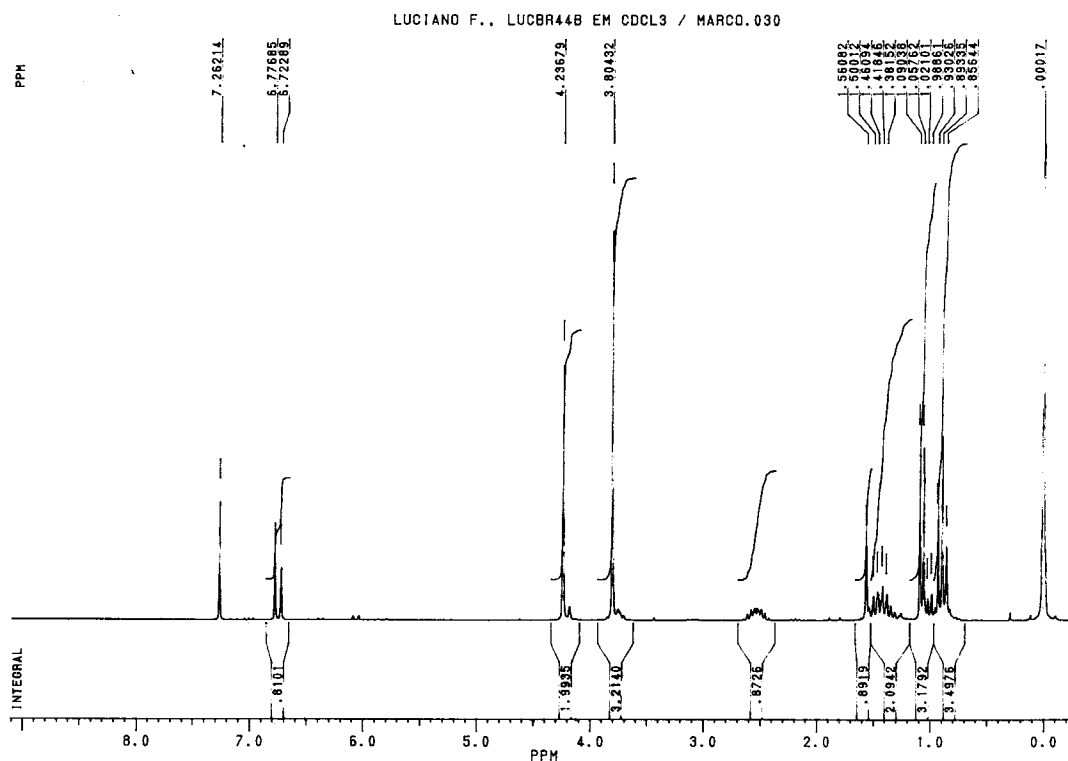
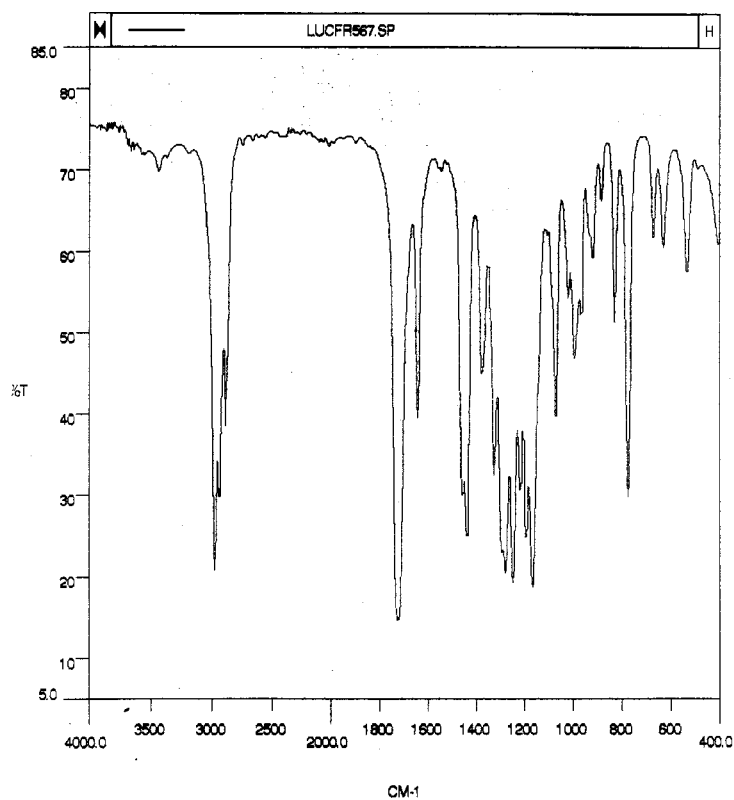
8.6- Espectro de infravermelho e ressonância magnética de ^1H do composto (Z)-2-(bromometil)-2-hexenoato de metila (87).



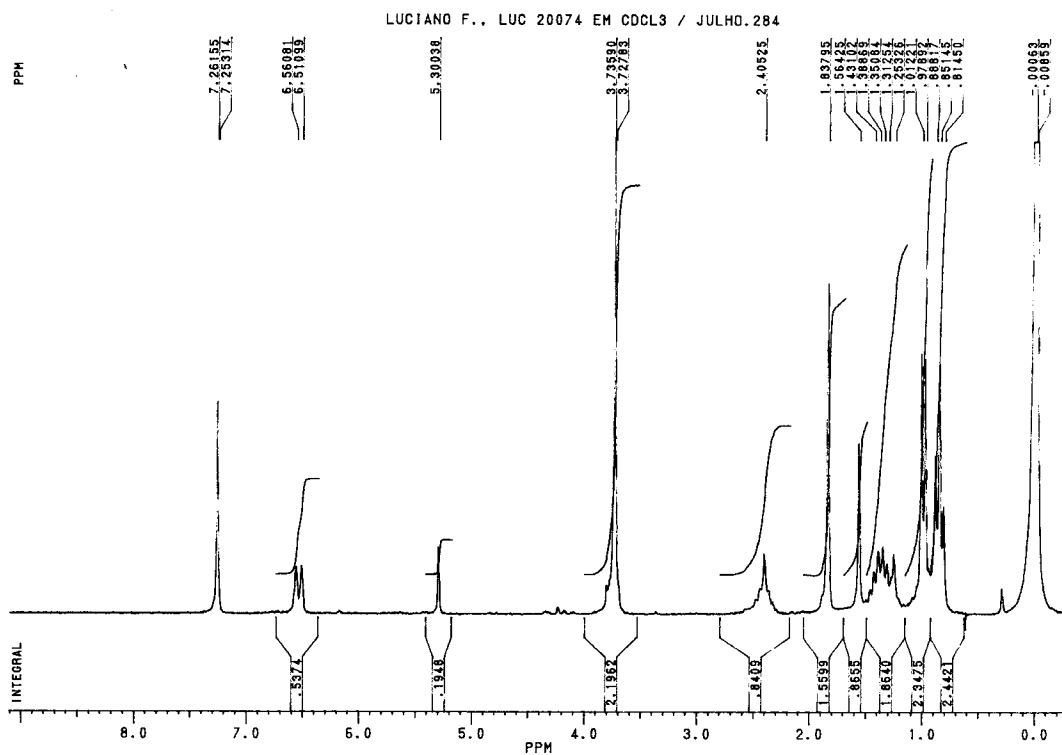
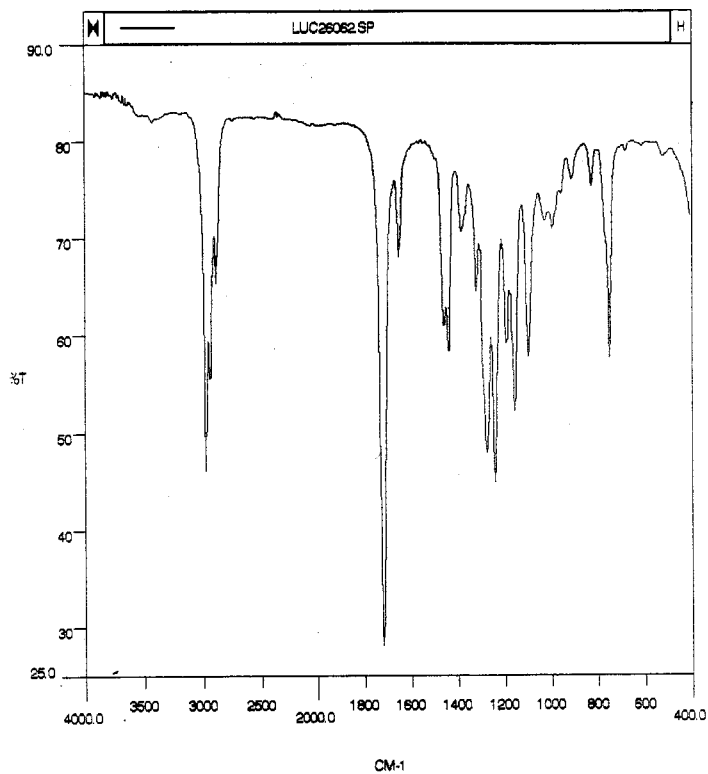
8.7- Espectro de infravermelho e ressonância magnética de ^1H do composto (Z)-2-(bromometil)-3-(2-naftil)-2-propenoato de metila (88).



8.8- Espectro de infravermelho e ressonância magnética de ^1H do composto (Z)-2-(bromometil)-4-metil-2-hexenoato de metila (89).



8.9- Espectro de infravermelho e ressonância magnética de ^1H e ^{13}C do composto (*E*)-2,4-dimetil-2-hexenoato de metila (90).



LUCIANO F., LUC CABECA EM CDCL3 / JULHO.355

