

Lidiane Meier

**PREPARAÇÃO DE SAIS DE FOSFÔNIO ALÍLICOS
MULTIFUNCIONALIZADOS E SUA APLICAÇÃO NA SÍNTESE
DE (*E*)-2-METILALCENOATOS,
ÁCIDOS (*E*)-2-METILALCENÓICOS E DIENOS
SUBSTITUÍDOS COMO
PRECURSORES DE CARBO- E HETEROCICLOS**

Florianópolis – SC
2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Lidiane Meier

**PREPARAÇÃO DE SAIS DE FOSFÔNIO ALÍLICOS
MULTIFUNCIONALIZADOS E SUA APLICAÇÃO NA SÍNTESE
DE (*E*)-2-METILALCENOATOS,
ÁCIDOS (*E*)-2-METILALCENÓICOS E DIENOS
SUBSTITUÍDOS COMO
PRECURSORES DE CARBO- E HETEROCICLOS**

Tese submetida ao programa de Pós-
Graduação em Química da Universidade
Federal de Santa Catarina como parte dos
requisitos para a obtenção do grau de
Doutora em Química
Área de concentração: Química Orgânica

Orientador: Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá

Florianópolis – SC
2011

Lidiane Meier

**PREPARAÇÃO DE SAIS DE FOSFÔNIO ALÍLICOS
MULTIFUNCIONALIZADOS E SUA APLICAÇÃO NA SÍNTESE
DE (E)-2-METILALCENOATOS,
ÁCIDOS (E)-2-METILALCENÓICOS E DIENOS
SUBSTITUÍDOS COMO
PRECURSORES DE CARBO- E HETEROCICLOS**

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

Florianópolis, 12 de setembro de 2011.

Prof. Dr. Almir Spinelli
Coordenador do Programa

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá
(Orientador)

Prof. Dr. Antonio Carlos Joussef
(DQ-UFSC)

Prof. Dr. Alfredo Ricardo
Marques de Oliveira
(DQ-UFPR)

Prof. Dra. Maria da Graça
Nascimento
(DQ-UFSC)

Prof. Dr. Antonio Carlos
Bender Burtoloso
(IQSC/USP)

Prof. Dr. Miguel Soriano
Balparda Caro
(DQ-UFSC)

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Marcus Mandolesi Sá pela orientação e amizade ao longo destes anos. Ao Professor Joussef pela sua presença profissional e amizade e a todos os Professores que contribuíram para a minha formação. Aos colegas de laboratório, Tula, Luciano (Gaúcho), Marcelo, Misael, Luiz Gustavo, Sandro, Luciano Silva, Ismael, Janh e Adrielle pela amizade e companheirismo.

À Graça e ao Jadir, aos funcionários da Central de Análises e a todos os demais funcionários da Universidade Federal de Santa Catarina por todos os serviços prestados.

Ao CNPq pela concessão da Bolsa de Doutorado. À Universidade Federal de Santa Catarina e ao curso de Pós-Graduação em Química pela estrutura.

À minha família, amigos e todos aqueles que estiveram presentes neste período e que de forma ou de outra contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

Este trabalho apresenta a síntese de sais de fosfônio com alto grau de pureza e em excelentes rendimentos ($\geq 95\%$) a partir do tratamento de brometos alílicos com trifenilfosfina em acetonitrila à temperatura ambiente. A metodologia foi aplicada de maneira eficiente para um número representativo de substratos, incluindo derivados contendo grupos doadores ou retiradores de elétrons. Somente uma pequena variação na condição reacional foi observada, com um leve aumento no tempo reacional para os derivados contendo grupos doadores de elétrons. Subsequentemente, estes sais de fosfônio foram submetidos à reação de redução pelo emprego de NaHCO_3 aquoso sob irradiação por micro-ondas, com formação de (*E*)-2-metil-2-alcenoatos de metila. Do mesmo modo, os sais de fosfônio também foram submetidos à reação de redução e hidrólise básica, pela utilização de uma base mais forte (NaOH ou LiOH) em meio aquoso para fornecer os respectivos ácidos (*E*)-2-metil-2-alcenóicos. Neste último, a formação competitiva do subproduto regioisomérico foi contornada pelo tratamento da mistura isomérica com sais de paládio(II) ou sob condição *one pot* a partir do sal de fosfônio. Ambas as condições foram conduzidas sob irradiação por micro-ondas e levaram à formação do ácido desejado com excelente regiosseletividade ($>99\%$) e em rendimentos de bons a elevados (71-92%). Os sais de fosfônio também foram utilizados na preparação de dienos substituídos pela reação de Wittig com aldeídos aromáticos na presença de NaHCO_3 aquoso à temperatura ambiente. Os dienos foram obtidos com boa seletividade ($>70\%$) para o isômero com geometria *E,E*. Apesar da ausência de uma condição experimental que fornecesse seletivamente um único isômero, foi possível isolar o dieno-(*E,E*) como produto majoritário puro pela trituração e lavagem com *i*-PrOH em rendimentos variados (22-87%). Os aldeídos contendo o grupo nitro na posição *orto* e *para* apresentaram os melhores resultados devido à maior facilidade de purificação. Além disso, o rendimento da reação se mostrou menos dependente dos substituintes presentes no anel do sal de fosfônio. A aplicação destes dienos na síntese de compostos carbo- e heterocíclicos não foi bem sucedida sob as condições reacionais estudadas, pois quando se apresentaram reativas frente às condições testadas, não foi possível isolar e caracterizar os produtos obtidos.

ABSTRACT

In this work, we report the synthesis of phosphonium salts with high purity and excellent yields ($\geq 95\%$) from the treatment of allylic bromides with triphenylphosphine in acetonitrile at room temperature. The method was efficiently applied to a representative number of substrates, including derivatives containing electron-donating and electron-withdrawing groups. Only a small change in the reaction condition was observed, with a slight increase in reaction time for derivatives containing electron-donating groups. Subsequently, these phosphonium salts were submitted to a redox reaction by the use of aqueous NaHCO_3 under microwave irradiation, with formation of methyl (*E*)-2-methyl-2-alcenoates. Similarly, the phosphonium salts underwent reduction reaction followed by basic hydrolysis, by using a stronger base (NaOH or LiOH) in aqueous medium to provide the corresponding (*E*)-2-methyl-2-alcenoic acids. In these cases, the competitive formation of regioisomeric byproducts was circumvented by treating the isomeric mixture with palladium(II) salts or, alternatively, by under one pot conditions from the phosphonium salts. Both conditions were conducted under microwave irradiation and led to the desired acids with excellent regioselectivity ($>99\%$) and good to high yields (71-92%). The phosphonium salts were also used for the preparation of substituted dienes by Wittig reaction with aromatic aldehydes in the presence of aqueous NaHCO_3 at room temperature. The dienes were obtained with good (*E,E*)-diastereoselectivity ($>70\%$). In spite of the absence of an experimental condition that selectively provided a single isomer, it was possible to isolate the (*E,E*)-diene with high purity and in varied yields (22-87%) by grinding and washing with *i*-PrOH. Aromatic aldehydes substituted with nitro group in either *ortho* or *para* position gave the best results due to the facility with which they were purified. Moreover, the reaction yield was less dependent on the ring substituents present in the phosphonium salt. The application of these dienes for the synthesis of carbo- and heterocycles was not successful under the reaction conditions studied, mainly because they were not reactive under the tested conditions, or alternatively, the products formed could not be isolated due the formation of complex mixtures.

Keywords: Phosphonium salts, (*E*)-2-methyl-2-alcenoates, dienes

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Compostos cíclicos que apresentam atividade biológica.....	1
Figura 2:	Exemplos de moléculas bioativas contendo ligações duplas trissubstituídas.....	7
Figura 3:	Espectro de RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)] do brometo alílico 24a	29
Figura 4:	Espectro de RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)] do sal de fosfônio 54a	30
Figura 5:	Espectro de RMN ^{13}C [100 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)] do sal de fosfônio 54a	30
Figura 6:	Estrutura molecular (ORTEP) para o composto 54b	31
Figura 7:	Espectro de RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)] da mistura reacional bruta dos dienos 55ai e Ph_3PO	34
Figura 8:	Espectro de RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)] do dieno 55ai-(E) puro, após lavagem com <i>i</i> -PrOH.....	34
Figura 9:	Espectro de RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)] da mistura isomérica dos ésteres 21a:26a (95:5).....	38
Figura 10:	Espectro de RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)] do composto 26a obtido pela redução do brometo 24a com $\text{NaBH}_4/\text{DABCO}/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$	39
Figura 11:	Espectro de RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)] da mistura isomérica dos ácidos 25a:27a (80:20)....	44
Figura 12:	Dienos 57-(E) que não apresentaram sinais desdobrados no espectro de RMN ^1H	71
Figura 13:	Representação dos dienos 57-(E) submetidos às análises de RMN em 2D.....	72
Figura 14:	Exemplos de dienos 57-(E) que apresentaram sinais desdobrados no espectro de RMN ^1H	73
Figura 15:	Possíveis rotâmeros para os dienos 57-(E)	74
Figura 16:	Rotâmeros mais prováveis para o dieno 57jf-(E)	74

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1:	Preparação do sal de fosfônio a partir de uma fosfina e um haleto orgânico com posterior formação da fosforana pelo tratamento com base	3
Esquema 2:	Preparação de sais de fosfônio via irradiação de micro-ondas doméstico e aquecimento convencional.....	3
Esquema 3:	Preparação do sal de fosfônio em CH ₃ CN à temperatura ambiente.....	4
Esquema 4:	Decomposição do sal de fosfônio 5 em hidrocarboneto 7 e óxido de fosfina ou em ilídeo 10 com formação de alcenos 11	5
Esquema 5:	Reação de cicloadição [3 + 2] do sal de fosfônio 3 com <i>N</i> -fenilmaleimida (12) fornecendo o composto bicíclico 13	6
Esquema 6:	Síntese de 3-espirociclopenteno-2-oxindóis 14 via reação de cicloadição [3 + 2] catalisada por PPh ₃	6
Esquema 7:	Preparação de ésteres (<i>E</i>)-2-metil-2-alcenoato de metila 21 por três rotas sintéticas distintas a partir dos álcoois alílicos 22 , seguida da hidrólise com formação dos ácidos (<i>E</i>)-2-metil-2-alcenóicos 25	8
Esquema 8:	Proposta mecanística para a isomerização da ligação dupla via deslocamento de hidrogênio-1,3.....	10
Esquema 9:	Migração da ligação dupla de alquilbenzenos substituídos catalisada por Pd(OAc) ₂ em HFIP....	10
Esquema 10:	Proposta mecanística para a isomerização da ligação dupla via deslocamento de hidrogênio-1,2.....	11
Esquema 11:	Síntese do derivado de resveratrol 30 , envolvendo uma etapa de isomerização.....	12
Esquema 12:	Síntese de olefinas pelo método convencional, com formação de uma mistura regioisomérica de 33 e 34	13
Esquema 13:	Mecanismo de formação dos isômeros 37-(E) e 37-(Z) com formação de oxafosfetanas 35 (e/ou betaínas) como intermediários da reação de Wittig.....	15

Esquema 14: Representação esquemática para a modificação de Schlosser.....	17
Esquema 15: Olefinação de Wittig a partir de β -cloroacroleínas 42 utilizando um forno de micro-ondas doméstico.....	18
Esquema 16: Reação de Wittig entre ilídeos estabilizados e aldeídos aromáticos via irradiação por micro-ondas utilizando um aparelho doméstico.....	19
Esquema 17: Síntese de estilbenos 46 de forma <i>one-pot</i> a partir de álcoois benzílicos 47 , sob irradiação por micro-ondas utilizando um reator	20
Esquema 18: Reação de Wittig em água utilizando ilídeos estabilizados insolúveis 50	21
Esquema 19: Reação de Wittig em meio aquoso básico utilizando sais de fosfônio solúveis 52	22
Esquema 20: Rotas sintéticas visadas neste trabalho.....	25
Esquema 21: Propostas para a síntese de carbo- e heterociclos a partir dos dienos 57	25
Esquema 22: Preparação dos sais de fosfônio 54 a partir dos brometos 24	26
Esquema 23: Preparação do brometo de benziltrifenilfosfônio (56).....	28
Esquema 24: Preparação dos dienos 57ai a partir da reação de Wittig entre o sal de fosfônio 58a e 4-nitrobenzaldeído em meio aquoso básico.....	33
Esquema 25: Preparação dos dienos 57ai acompanhada de formação do (<i>E</i>)-2-metil-2-propenoato de metila (21a).....	35
Esquema 26: Preparação seletiva dos dienos 57ai e do 2-metilalcenoato 21a	35
Esquema 27: Preparação do (<i>E</i>)-2-metil-2-propenoato de metila (21a) a partir da redução do brometo alílico 24a com Zn/AcOH.....	37
Esquema 28: Reação de redução do sal de fosfônio 54	37
Esquema 29: Preparação de 26a a partir da redução do brometo 24a com NaBH ₄ /DABCO/H ₂ O/THF.....	39
Esquema 30: Reação de redução dos sais de fosfônio 54 com NaHCO ₃ /H ₂ O sob irradiação por micro-ondas.....	41
Esquema 31: Propostas mecanísticas para a formação dos ésteres 21 e 26 (R' = CH ₃) a partir dos sais de fosfônio 54	45

Esquema 32: Reações de redução/hidrólise dos sais de fosfônio 54 com NaOH ou LiOH.....	43
Esquema 33: Reações controle: redução <i>versus</i> hidrólise.....	44
Esquema 34: Sequência reacional proposta para as reações de redução e hidrólise a partir do sal de fosfônio 54	47
Esquema 35: Hidrólise de 2-metilalenoatos empregando NaOH aquoso.....	47
Esquema 36: Transformação direta dos brometos alílicos 24 nos correspondentes 2-metilalenoatos 21 e ácidos 2-metilalenoícos 25	49
Esquema 37: Tentativa de interconversão dos isômeros 25a e 27a com LiOH/H ₂ O.....	50
Esquema 38: Isomerização da ligação dupla catalisada por paládio.....	51
Esquema 39: Formação dos ácidos 2-metilalenoícos 25 a partir de uma mistura isomérica dos ácidos 25:27 catalisada por sais de paládio(II).....	52
Esquema 40: Isomerização parcial do ácido 27a puro para o 25a	53
Esquema 41: Tentativa de conversão dos ésteres 26 para os 21 correspondentes.....	54
Esquema 42: Proposta mecanística para a migração da ligação dupla catalisada por Pd(II).....	55
Esquema 43: Formação dos ácidos alenoícos 25:27 de forma <i>one pot</i> a partir do sal de fosfônio 54 pela presença de Pd(II) e um aditivo.....	56
Esquema 44: Preparação dos ácidos 2-metilalenoícos 25 de forma <i>one pot</i> diretamente a partir dos brometos alílicos 24	59
Esquema 45: Oxidação de 4-bromobenzaldeído para o respectivo ácido promovido por NaOH/Pd(II).....	60
Esquema 46: Tentativa de isomerização da ligação dupla pelo emprego de dois aditivos.....	61
Esquema 47: Formação do 4- (ou 3-) bromobenzoato de paládio(II), gerado <i>in situ</i> a partir do ácido 4- (ou 3-) bromobenzoico em meio básico aquoso.....	61
Esquema 48: Reações competitivas na preparação de 2-metilalenoatos 21 a partir da redução dos sais 54 e isomerização catalisada por Pd(II) na presença de aditivo.....	62
Esquema 49: Preparação dos dienos 57ai a partir da reação de	

	Wittig entre o sal de fosfônio 54a e 4-nitrobenzaldeído em meio básico.....	63
Esquema 50:	Preparação de dienos 57 a partir da reação de Wittig entre diversos sais de fosfônio 54 e aldeídos em meio aquoso básico na presença de DMSO 30%.....	66
Esquema 51:	Mecanismo de formação dos dienos 57 a partir da reação entre o ilídeo 58 e o aldeído.....	68
Esquema 52:	Reação de Wittig entre o sal de fosfônio 54c e 3-nitrobenzaldeído utilizando NaHCO ₃ /D ₂ O/DMSO.....	71
Esquema 53:	Tentativas de interconversão dos isômeros <i>E</i> e <i>Z</i> dos dienos 57ai	76
Esquema 54:	Esquema geral na tentativa de preparação do dieno 60 a partir da reação entre o ilídeo 61 e o aldeído 62 , proveniente do álcool 24	76
Esquema 55:	Tentativas de preparação do aldeído 62a a partir do α -metileno- β -hidróxi éster 22a	77
Esquema 56:	Tentativa de preparação do dieno 60a sob condição <i>one pot</i> a partir do brometo 24a	78
Esquema 57:	Tentativa de preparação do derivado de naftaleno 64 a partir da eletrociclicização do dieno 57ai-(E)	79
Esquema 58:	Tentativa de preparação dos derivados cíclicos 67 e 68 a partir do dieno 57ce-(E) pela reação de Diels-Alder.....	80
Esquema 59:	Proposta de estudos futuros para a síntese do derivado cíclico 70 a partir do dieno 57-(E)	81
Esquema 60:	Hidrogenação catalítica do dieno 57ak-(E) , seguida da tentativa de ciclização visando a obtenção do derivado de benzazepinona 71	82
Esquema 61:	Tentativa de preparação do derivado de triazina 74	84
Esquema 62:	Representação geral para a preparação dos derivados 54 , 21 , 25 e 57 a partir dos brometos alílicos 24	89
Esquema 63:	Preparação dos α -metileno- β -hidroxiésteres (22) e seus derivados (<i>Z</i>)-2-(bromometil)-2-alcenoatos 24	89

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Condições reacionais para a preparação dos sais de fosfônio 54	26
Tabela 2:	Preparação dos sais de fosfônio 54 com PPh ₃ /CH ₃ CN.....	27
Tabela 3:	Deslocamentos químicos (δ) e constantes de acoplamento (J), no espectro de RMN ¹³ C, comparativos entre o sal de fosfônio 54a e brometo de butiltrifenilfosfônio.....	31
Tabela 4:	Condições reacionais para a preparação seletiva dos produtos 57ai e 21a	36
Tabela 5:	Condições reacionais para a preparação dos ésteres 21	40
Tabela 6:	Preparação dos ésteres 21 com NaHCO ₃ /H ₂ O.....	41
Tabela 7:	Condições reacionais para a preparação dos produtos 25	45
Tabela 8:	Reações controle: redução <i>versus</i> hidrólise.....	47
Tabela 9:	Condições reacionais <i>one pot</i> para a preparação dos produtos 21 e 25 a partir dos brometos 24	49
Tabela 10:	Isomerização dos ácidos alcenóicos 27 para os ácidos correspondentes 25 catalisada por sais de paládio(II).....	52
Tabela 11:	Condições de isomerização do ácido 27 para o correspondente 25 de forma <i>one pot</i> a partir do sal de fosfônio 54 pela presença de Pd(II) e um aditivo.....	56
Tabela 12:	Formação dos ácidos 2-metilalcenóicos 25 de forma <i>one pot</i> a partir do sal de fosfônio 54	58
Tabela 13:	Preparação dos ácidos 2-metilalcenóicos 25 sob condição <i>one pot</i> diretamente a partir dos brometos alílicos 24	59
Tabela 14:	Efeito do solvente e da base na reação de Wittig....	63
Tabela 15:	Reação de Wittig em meio aquoso básico.....	66
Tabela 16:	Reação de Wittig em meio aquoso básico na presença de DMSO 30%.....	67

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

- Δ – aquecimento convencional
 δ – deslocamento químico
 ϵ – constante dielétrica
13X/KCl – peneira molecular 13X tratada com solução de KCl 1 M
2D – 2 dimensões
aq – aquoso
Ar – aromático
Ac – acetil
ac. – ácido
AcOH – ácido acético
apt – aparente tripleto
Bu – butil
c.a. – cerca
Calc. – calculado
CCD – cromatografia em camada delgada
CDCl₃ – clorofórmio deuterado
CHNS – análise elementar de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre
COSY H¹⁻¹H - CORrelation Spetroscopy (Espectroscopia de RMN por Correlação ¹H-¹H)
col. – colaboradores
Cond. – condição
conv. – conversão
DABCO – 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DIAD – azodicarboxilato de diisopropil
DMF – dimetilformamida
DMSO – dimetilsulfóxido
DMSO-*d*₆ – dimetilsulfóxido deuterado
d – dubleto
dd – duplo dubleto
dt – duplo tripleto
EDG – grupos doadores de elétrons
Ent. – entrada
Et - Etil
eq. - equivalentes
EWG – grupos retiradores de elétrons
Exper. – experimental
h – horas
HFIP – hexafluorisopropanol

VIII

[Hmim]HSO₄ – hidrogenossulfato de 1-metilimidazólio

HSQC – Heteronuclear Single Quantum Coherence (Espectroscopia de RMN por Correlação ¹H-¹³C)

i-PrOH – isopropanol

IV – infravermelho

J – constante de acoplamento

lit – literatura

LiX – sais de lítio

L_nM – metal-ligante

m – multiplete

m – *meta*-substituído

m_s – multiplicidade do sinal

Max. – máximo(a)

MBH – Morita-Baylis-Hillman

MeOH – metanol

M-H – hidreto metálico

min – minutos

mw – micro-ondas

NFM – *N*-fenilmaleimida

NMP – *N*-metil-2 pirrolidona

o – *orto*-substituído

ORTEP – Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot

OAc – acetato

p – *para*-substituído

P.f. – ponto de fusão

Ph – fenil

PMHS – polimetilhidrosiloxano

PMo – peneira molecular

ppm – parte por milhão

Pr – propil

Prod. – produto

quant. – quantitativo

Rend. – rendimento

ref. – referência

RMN – ressonância nuclear magnética

RMN ¹³C-APT – Attached Proton Test

RMN ¹³C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono

RMN ¹H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN ³¹P – Ressonância Magnética Nuclear de Fósforo

s – singlete

sl – sinal largo

SDS – dodecil sulfato de sódio (surfactante)

solv. – solvente

S_N2 – substituição nucleofílica bimolecular

t – *ter*

t – tripleto

T – tempo

t.a. – temperatura ambiente

TBAB – brometo de tetrabutilamônio

Trce – 2,2,2-tricloroetóxi

THF – tetrahidrofurano

TMS – tetrametilsilano

p-TsOH – ácido *para*-toluenossulfônico

UV – ultravioleta

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Considerações Gerais.....	1
1.2. Sais de fosfônio.....	2
1.2.1. Preparação de sais de fosfônio.....	3
1.2.2. Reação de redução dos sais de fosfônio.....	4
1.2.3. Aplicação dos sais de fosfônio e outros derivados fosforados de adutos de MBH em reações de cicloadição [3 + 2].....	5
1.3. Síntese de ésteres (<i>E</i>)-2-metil-2-alcenoato de metila e os respectivos ácidos a partir de derivados de MBH.....	7
1.3.1. Isomerização de ligações duplas.....	9
1.3.1.1. Migração da ligação dupla.....	9
1.3.1.2. Isomerização <i>cis-trans</i>	12
1.4. Reação de Wittig.....	13
1.4.1. Preparação de alcenos via reação de Wittig.....	13
1.4.2. Estereoquímica e mecanismo de reação.....	14
1.4.3. Métodos de preparação.....	17
2. JUSTIFICATIVAS	23
3. OBJETIVOS	24
3.1. Objetivos gerais.....	24
3.1. Objetivos específicos.....	24
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
4.1. Preparação dos sais de fosfônio 54 a partir dos brometos alílicos 24	26
4.2. Reação de Wittig <i>versus</i> Reação de Redução.....	32
4.2.1. Reação de redução dos sais de fosfônio 54	36
4.2.1.1. Preparação de (<i>E</i>)-2-metil-2-alcenoatos de metila 21	36
4.2.1.2. Preparação dos ácidos 2-metilalcenóicos 25 ...	43
4.2.1.3. Métodos de conversão da ligação dupla terminal para a mais substituída.....	50
4.2.2. Preparação dos dienos 57 a partir da reação de Wittig.....	62
4.2.2.1. Tentativas de preparação de dienos 60 empregando o ilídeo 61 e aldeídos 62 , previamente preparados a partir de adutos de MBH 22	76
4.3 Tentativas de preparação de compostos carbo- e heterocíclicos.....	78

4.3.1 Tentativa de preparação do derivado de naftaleno 64 via reação eletrocíclica.....	78
4.3.2. Tentativas de reação de Diels-Alder.....	79
4.3.3 Tentativas de preparação do derivado de benzazepinona 71	81
4.3.4 Preparação do derivado de triazina 74	83
5. CONCLUSÕES	86
6. SEÇÃO EXPERIMENTAL	88
6.1. Instrumentação e reagentes.....	88
6.2. Procedimentos para as reações.....	89
6.2.1 Preparação dos α -metileno- β -hidroxiésteres (22), adutos de MBH, e seus derivados (<i>Z</i>)-2- (bromometil)-2-alcenoatos 24	89
6.2.2. Procedimento geral para a preparação dos brometos de trifenilfosfônio 54	90
6.2.3. Procedimento geral para a preparação dos 2- metilalcenoatos 21 a partir da redução dos sais de fosfônio 54	98
6.2.4. Procedimento geral para a preparação dos ácidos 2-metilalcenóicos 25 a partir da redução e hidrólise dos sais de fosfônio 54	100
6.2.5. Procedimento geral para a preparação dos dienos 57-(E/Z)	103
6.2.6. Preparação do 2-azidobenzaldeído.....	112
6.2.7. Preparação do (1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-(2-azido)-1-(3,4-metileno- dioxifenil)-2-metoxicarbonil-1,3-butadieno [57cr-(E)]	113
6.2.8. Preparação do 4-(2-aminofenil)-1-(3,4-metileno dioxifenil)-2-metoxicarbonilbutano (72).....	113
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	114
APÊNDICES	126
APÊNDICE A – Deslocamentos químicos (δ) de RMN ^1H e ^{13}C dos brometos alílicos 24	131
APÊNDICE B – Espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C RMN, ^{31}P e IV dos sais de fosfônio 54	131
APÊNDICE C – Principais deslocamentos químicos (δ) de RMN ^1H , ^{13}C e ^{31}P para os sais de fosfônio 54	184
APÊNDICE D – Dados cristalográficos do brometo de trifenil- [(<i>Z</i>)-2-metoxicarbonil-3-(4-metoxi-fenil)-2-	

	propenil]fosfônio (54b).....	186
APÊNDICE E –	Espectros de RMN ^1H de (<i>E</i>)-2- metilalcenoatos 21	195
APÊNDICE F –	Espectros de RMN ^1H de ácidos (<i>E</i>)-2- metilalcenóicos 25	203
APÊNDICE G –	Espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C e IV dos dienos 57-(E)	213
APÊNDICE H –	Principais deslocamentos químicos (δ) de RMN ^1H dos dienos 57-(E)	265

1. INTRODUÇÃO

1.1. Considerações gerais

A Química tem uma grande importância nos dias atuais com os inúmeros produtos fundamentais à humanidade, desde os diversos combustíveis aos mais complexos medicamentos.¹ Assim, a busca crescente por novas substâncias possuindo propriedades químicas, físicas e biológicas de interesse científico e tecnológico vem contribuindo significativamente para o avanço da síntese orgânica.²

Compostos heterocíclicos são comuns na química orgânica e muitos apresentam propriedades biológicas importantes, como antibióticos, analgésicos e sedativos, entre outros, e sua preparação pode ser realizada a partir de diferentes reações químicas.

α -Metileno- β -hidróxi ésteres (produtos da reação de Morita-Baylis-Hillman - MBH) e seus derivados fornecem intermediários e precursores na síntese de uma variedade de produtos naturais e sintéticos biologicamente ativos.³⁻⁶ Exemplos de compostos que podem ser preparados a partir desses derivados são os dienos 1,3-difuncionalizados, fortes candidatos a precursores na síntese total de produtos naturais, uma vez que esta classe de compostos geralmente apresenta um potencial sintético em reações de Diels-Alder. Esta cicloadição é uma ferramenta importante na preparação de compostos carbo- e heterocíclicos substituídos, como o taxol, substância com notável atividade antitumoral, o (+)-ambrucitin, um agente antifúngico, e o colesterol (Figura 1).⁷⁻⁹

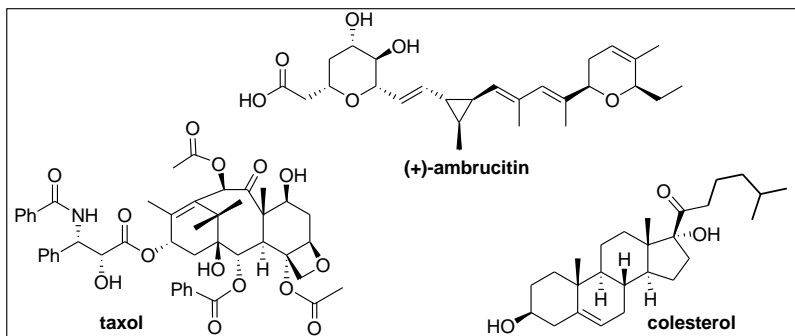


Figura 1: Compostos cíclicos que apresentam atividade biológica.

Neste trabalho foram preparados sais de fosfônio provenientes de derivados de MBH e sua posterior aplicação em estudos de metodologias para a obtenção seletiva de (*E*)-2-metil-2-alcenoatos de metila e seus correspondentes ácidos, via reação de redução/hidrólise. Estes sais também foram empregados na preparação de dienos substituídos a partir da reação de Wittig, como intermediários na síntese de compostos carbo- e heterocíclicos.

Assim, o presente trabalho é dividido em três partes. A primeira abrange a preparação dos sais de fosfônio (Parte A); na segunda será discutida a reação de redução e hidrólise destes sais para a obtenção dos (*E*)-2-metil-2-alcenoatos de metila e os respectivos ácidos (Parte B); e, na terceira será apresentada a reação de Wittig para a preparação dos dienos (Parte C).

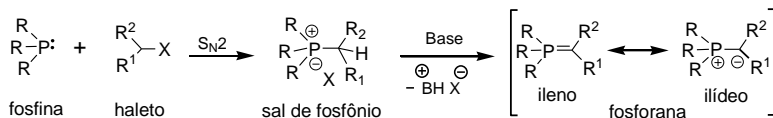
PARTE A

1.2. Sais de fosfônio

Compostos organofosforados estão presentes em muitos processos medicinais e bioquímicos e têm sido amplamente utilizados em síntese orgânica, particularmente na forma de ilídeos.¹⁰

Os sais de fosfônio, obtidos pela reação de substituição nucleofílica bimolecular entre fosfinas e haletos primários ou secundários, podem ser desprotonados por uma base de moderada a forte para gerar uma fosforana, cuja forma canônica dipolar é chamada de ilídeo e a forma neutra, ileno, sendo que a forma ilídeo contribui mais para o híbrido de ressonância da fosforana¹¹⁻¹³ (Esquema 1).

A reatividade da fosforana é determinada pela distribuição da carga negativa na molécula, que depende principalmente da natureza dos substituintes R¹ e R². Assim, o caráter nucleofílico da fosforana diminui e a sua estabilidade aumenta com grupos retiradores de elétrons que estabilizam a carga negativa e, conseqüentemente, reduzem a reatividade do ilídeo.^{13,14}



R = Alquil, Benzil

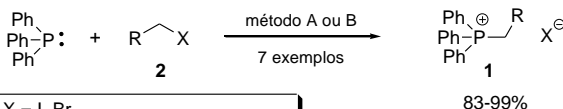
R¹ e R² = H, Alquil, Aril; ilídeos não-estabilizados

R¹ ou R² = CHO, COR, CO₂R, CN, SO₂R, NO₂; ilídeos estabilizados

Esquema 1: Preparação do sal de fosfônio a partir de uma fosfina e um haletos orgânico com posterior formação da fosforana pelo tratamento com base.

1.2.1. Preparação de sais de fosfônio

Um método rápido e eficiente para a preparação de sais de fosfônio **1** a partir da reação entre trifenilfosfina e diferentes haletos orgânicos **2** utilizou um forno de micro-ondas doméstico (convencional) (Esquema 2).¹⁵ A reação se processou em até 4 minutos na ausência de solvente para derivados de iodo e em xileno para derivados de bromo. Comparativamente, a reação realizada sob aquecimento convencional levou até 336 h para se completar e os solventes foram bastante variados (tolueno, clorofórmio, benzeno e xileno) e dependentes do substrato. Os sais foram obtidos em rendimentos de bons a excelentes (83-99%) e com alto grau de pureza após evaporação do solvente reacional, sem sofrer muita influência da natureza do grupos presente no haletos orgânico.



X = I, Br

R = Alquil, Aril, NC, CH₃CH₂OC(O)

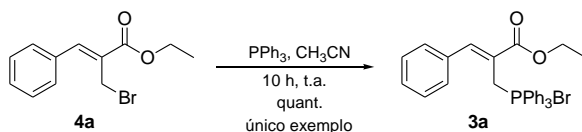
Método A: mw, sem solvente (para X = I) e xileno (para X = Br), 2-4 min

Método B: Δ, diferentes solventes, 0,5-336 h

Esquema 2: Preparação de sais de fosfônio **1** via irradiação por micro-ondas doméstico e aquecimento convencional.

Entretanto, o uso do forno de micro-ondas doméstico está sendo cada vez mais substituído pelo reator de micro-ondas, especial para reações químicas, devido ao seu grau maior de confiabilidade, que permite a programação do tempo e da pressão, bem como da temperatura, parâmetros fundamentais para o controle e reprodutibilidade metodológica, o que é impossível no aparelho convencional.

Resultados excelentes também podem ser obtidos pelo emprego de condições reacionais mais brandas utilizando eletrófilos altamente reativos, como os brometos alílicos, conforme constatado na formação do sal de fosfônio derivado do aduto de MBH **3a**, obtido quantitativamente a partir da reação do respectivo brometo **4a** com trifetilfosfina em acetonitrila sob agitação à temperatura ambiente por 10 h (Esquema 3).¹⁶



Esquema 3: Preparação de sal de fosfônio em CH_3CN à temperatura ambiente.

Apesar da simplicidade e da eficiência aparente desta condição, não é possível afirmar o seu emprego como método, devido a sua aplicação a um único substrato.

1.2.2. Reação de redução dos sais de fosfônio

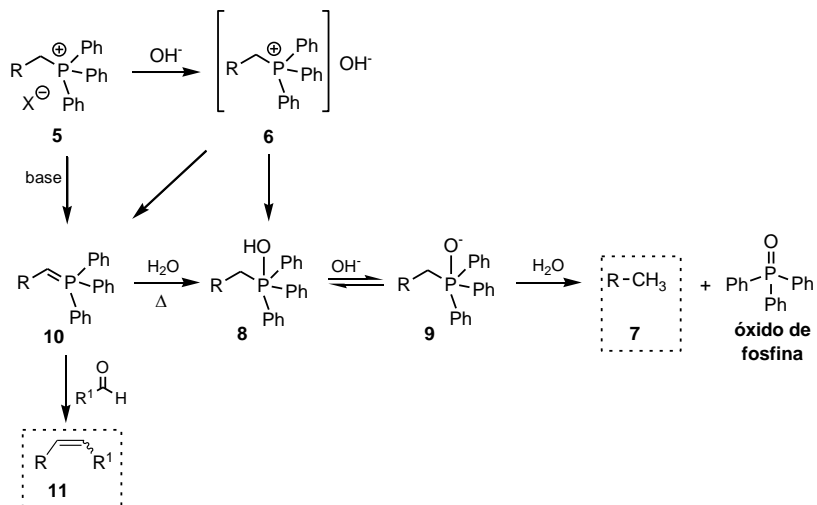
Dentre as diferentes reações de clivagem da ligação carbono-fósforo que os íldeos ou seu ácido conjugado – o sal de fosfônio – podem sofrer, encontra-se a reação de redução que, usualmente, leva a um hidrocarboneto e óxido de fosfina.¹⁷

Alguns trabalhos envolvem o estudo da decomposição de sais de fosfônio em hidrocarboneto e óxido de fosfina na presença de íons HO^- .¹⁸⁻²¹ Segundo os autores, a presença do íon HO^- , proveniente da desprotonação de água no meio reacional, leva à formação dos respectivos produtos de redução, enquanto que a utilização de bases como azoteto de sódio, compostos organolítio e alcoolato de sódio em condições anidras fornecem os respectivos íldeos.

Um estudo mecanístico utilizando diferentes bases na conversão de sais de trifetilfosfônio **5** aos produtos correspondentes constatou que a presença de íons HO^- leva à decomposição do hidróxido de fosfônio **6** em um alcano **7** e óxido de trifetilfosfina (Ph_3PO), passando por intermediários de fósforo pentavalente **8** e **9** (Esquema 4).²⁰

Entretanto, se o efeito retirador de elétrons de R for grande ($\text{R} = \text{COCH}_3, \text{COOR}'$) o íon OH^- abstrairá um dos átomos de hidrogênio da posição α ao átomo de fósforo em **6**, formando um íldeo estável **10**, o qual somente poderá formar **7** com passagem por **8** e **9** se sofrer decomposição sob refluxo em água. Por outro lado, na ausência do íon

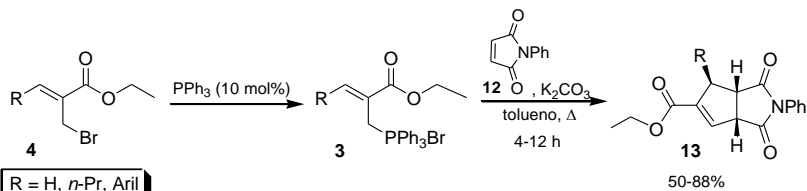
HO^- e presença de base forte (amideto de sódio ou fenillítio) sob condições anídras, o ilídeo **10** pode ser gerado diretamente a partir do sal de trifenilfosfônio **5**, fornecendo alcenos **11** pela reação com aldeídos.



Esquema 4: Decomposição do sal de fosfônio **5** em hidrocarboneto **7** e óxido de fosfina ou em ilídeo **10** com formação de alcenos **11**.

1.2.3. Aplicação dos sais de fosfônio e outros derivados fosforados de adutos de MBH em reações de cicloadição [3 + 2]

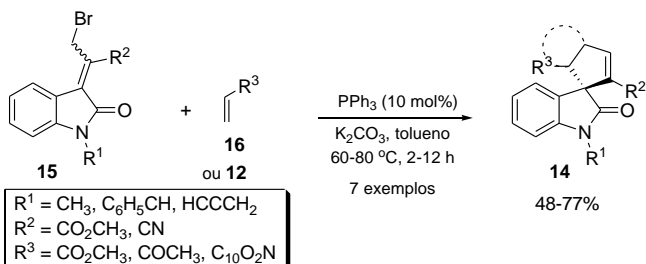
Apesar dos ilídeos serem conhecidos como reagentes de Wittig por muitos anos, trabalhos recentes mostraram a sua aplicação em reações de cicloadição [3 + 2]^{22,23} utilizando olefinas deficientes em elétrons. Lu e colaboradores²² descreveram uma metodologia reagindo o sal de fosfônio **3**, gerado *in situ* pela reação entre o brometo alílico **4**, derivado de adutos de MBH, e PPh_3 (10 mol%), com *N*-fenilmaleimida (**12**) na presença de carbonato de potássio sob refluxo em tolueno, para fornecer os derivados bicíclicos **13** em rendimentos de moderados a bons (Esquema 5). O rendimento melhor foi obtido para o derivado não substituído ($\text{R} = \text{H}$) e o menor para o correspondente derivado *n*-propílico ($\text{R} = n\text{-Pr}$). Porém, os resultados não apresentaram variações significativas entre os grupos aromáticos contendo substituintes doadores ou retiradores de elétrons.



Esquema 5: Reação de cicloadição [3 + 2] do sal de fosfônio **3** com *N*-fenilmaleimida (**12**) fornecendo o composto bicíclico **13**.

O uso de 1,1-diciano-olefinas na presença de difeniletilfosfina como catalisador também se mostrou eficiente nas reações de cicloadição [3 + 2].²³

Recentemente, Selvakumar e col.²⁴ publicaram a síntese de derivados de 3-espirociclopentenos **14** (Esquema 6), presentes em estruturas de produtos naturais,²⁵⁻²⁷ a partir de derivados de adutos de MBH utilizando ilídeos de fósforo via reação de adição [3 + 2] como etapa chave da síntese. A reação de brometos alílicos **15** com uma olefina deficiente em elétrons **16** ou **12** em tolueno sob aquecimento por algumas horas forneceu os respectivos produtos **14** em rendimentos moderados (48-77%) após purificação em coluna cromatográfica. A análise dos resultados apresentados permite atribuir variações maiores nos rendimentos da reação à mudança do substituinte R^2 , sendo os rendimentos melhores obtidos quando $\text{R}^2 = \text{CN}$. Quanto ao efeito provocado pelos demais grupos não foi possível encontrar qualquer correlação direta, devido à deficiência de dados comparativos.



Esquema 6: Síntese de 3-espirociclopenteno-2-oxindóis **14** via reação de cicloadição [3 + 2] catalisada por PPh_3 .

PARTE B

1.3. Síntese de (*E*)-2-metil-2-alcenoatos de metila **21** e os respectivos ácidos **25** a partir de derivados de MBH **22**

A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) envolve a formação de ligação carbono-carbono e é amplamente explorada em síntese orgânica por fornecer moléculas funcionalizadas,^{4,28,29} as quais são utilizadas em várias transformações sintéticas e também na síntese estereosseletiva de produtos naturais.

Além disto, o esqueleto 2-alkilpropenoato, formado na reação de MBH, e o seu ácido correspondente estão presentes em vários feromônios de insetos, como por exemplo, o ácido (2*E*,4*S*)-2,4-dimetil-2-hexenóico (**17**) e o (2*E*)-2-metil-2-pentenoato de (+)-(1*S*)-1-metilbutil (dominicalure-I, **18**)^{30,31} (Figura 2). E ainda, estão presentes em várias moléculas com atividade biológica, como o glicerol-1-[*p*-(miristiloxi)- α -metilcinamoil] (LK-903, **19**), um poderoso agente hipolipidêmico, e o *N*-alil-*N*-[4-{{(4-amidinofenoxi)carbonil}- α -metilcinamoil}glicina metanossulfonato (**20**) e seus análogos, potentes inibidores da protease serina, oralmente ativos^{32,33} (Figura 2).

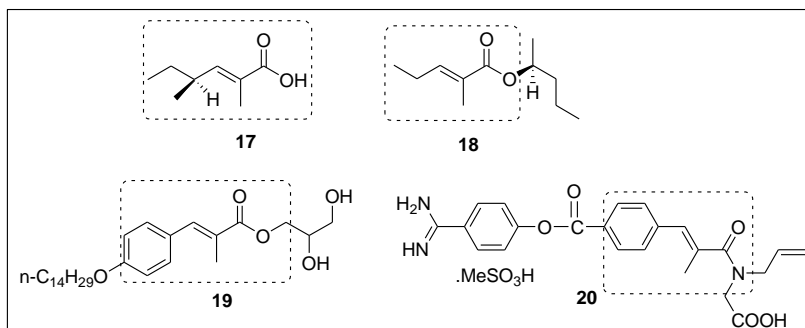


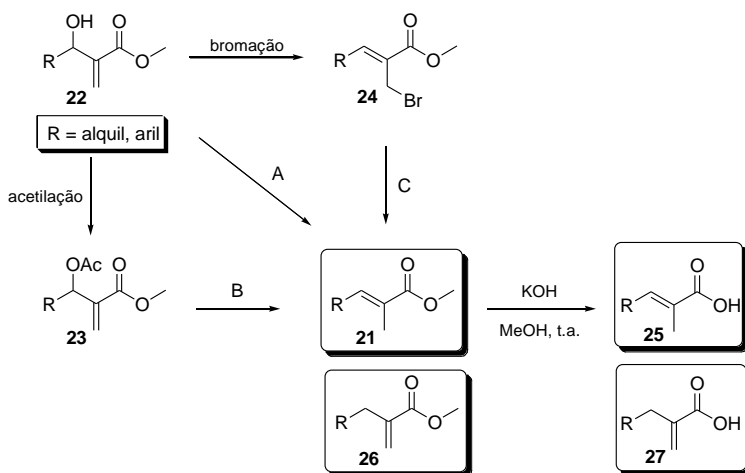
Figura 2: Exemplos de moléculas bioativas contendo ligações duplas trissubstituídas.

Em consequência da versatilidade de aplicação, vários métodos têm sido desenvolvidos para a síntese estereosseletiva de alcenos trissubstituídos **21** usando adutos de MBH **22**.

O Esquema 7 apresenta a formação de (*E*)-2-metil-2-alcenoatos de metila **21** por três rotas sintéticas distintas a partir dos álcoois alílicos **22**. Alguns métodos reportados envolvem a redução dos álcoois alílicos

22 (rota A) utilizando $I_2/NaBH_4$,³⁴ $Al-NiCl_2 \cdot 6H_2O$,³⁵ $NaBH_4/CuCl_2 \cdot 2H_2O$,³⁶ SmI_2 ³⁷ ou $B(C_6F_5)_3/PMHS$.³⁸ Outros trabalhos descrevem a redução de acetatos³⁹ de MBH **23** (rota B) empregando $Sm/AcOH/EtOH$,⁴⁰ $NaBH_4$ ⁴¹ ou $TiCl_3/Li(AlH_4)$.⁴² E um terceiro método (rota C) envolve a redução de brometos alílicos **24**^{43,44} empregando $Zn/AcOH$ ⁴³ ou $NaBH_4/H_2O$.⁴⁵ A partir destes, pode ocorrer a hidrólise para os ácidos (*E*)-2-metil-2-alcenóicos **25** correspondentes pelo tratamento com $KOH/MeOH$.³⁴

É importante ressaltar que as reações de redução podem levar a isomerização da ligação dupla com formação dos compostos **26** e **27**, como um processo que ocorre paralelamente à reação principal. Sendo assim, é de suma importância a busca por uma metodologia que, além de branda e eficiente, também seja seletiva, capaz de fornecer um único isômero como produto na reação de redução.



Esquema 7: Preparação de (*E*)-2-metil-2-alcenoatos de metila **21** por três rotas sintéticas distintas a partir dos álcoois alílicos **22**, seguida da hidrólise com formação dos ácidos (*E*)-2-metil-2-alcenóicos **25**.

Embora muitos dos trabalhos relacionados com a preparação de alcenos trissubstituídos **21** a partir de adutos de MBH **22** e seus derivados **23** e **24** envolvam metodologias eficientes, empregando reagentes e condições reacionais que promovem uma estereosseletividade alta, muitos apresentam limitações relacionadas com a difícil acessibilidade e ao alto custo dos reagentes, além da necessidade de cuidados especiais de manuseio e armazenamento. Além

do mais, não foram encontradas metodologias que reportassem a preparação de alcenos **21** provenientes da reação de redução de sais de fosfônio obtidos de derivados dos adutos de MBH.

1.3.1. Isomerização de ligações duplas

Apesar da isomerização de olefinas na maioria das vezes aparecer de forma indesejada, ela se tornou uma transformação bastante explorada em química orgânica e ocorre em grande extensão em processos industriais (ex. refinarias de petróleo). Este processo envolve a coordenação de uma olefina a um catalisador, o qual tem importante função na reação, pois se a olefina coordenada sofrer isomerização produtos diferentes podem ser formados.⁴⁶

A isomerização de olefinas alifáticas pode ocorrer de duas formas: i) pela migração da ligação dupla e ii) pela isomerização *cis-trans*.⁴⁷ Mecanismos distintos são descritos para os variados sistemas catalíticos ou condições reacionais. Sendo assim, a isomerização de olefinas catalisada por complexos de metais de transição tem sido uma área de considerável estudo e interesse.^{46,48} Metais como ródio⁴⁹ e níquel^{50,51} facilitam a obtenção do equilíbrio termodinâmico sob condições brandas, geralmente à temperatura ambiente. Entretanto, o catalisador de níquel não é muito estável ao ar e assim, requer cuidados especiais durante a sua transferência e manipulação.⁴⁶ Outros exemplos de catalisadores metálicos empregados são derivados de Pd,^{51,52} Pt,⁵³ Ir,^{54,55} e Ru.⁵⁶⁻⁵⁸

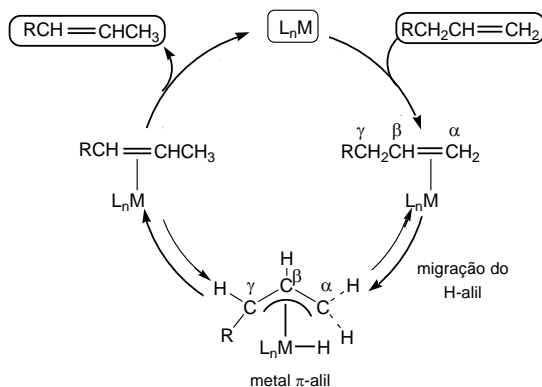
1.3.1.1. Migração da ligação dupla

Têm sido de grande interesse os estudos relacionados à influência de metais de transição na isomerização de olefinas envolvendo a migração de uma ligação dupla de um alceno terminal para sucessivas posições ao longo da cadeia carbônica.^{53,59,60} Geralmente estas isomerizações são realizadas por hidretos metálicos ou por compostos que neles podem ser convertidos (M-H) por uma fonte protônica. Dois mecanismos gerais têm sido propostos dependendo do tipo de catalisador empregado.⁴⁶

Mecanismo π -alil (deslocamento de hidrogênio-1,3)

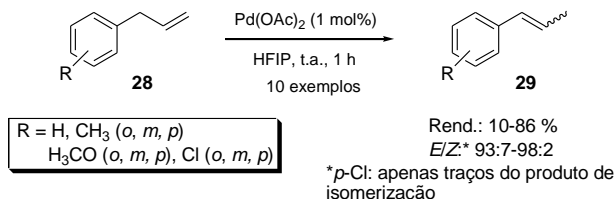
Neste, o processo catalítico é inicializado pela coordenação da olefina terminal ao metal, seguida pela ativação da ligação H-C γ ,

fornecendo o arranjo de três-carbonos em ligação π ao metal. O hidreto tem, portanto, duas posições para as quais ele pode ser transferido (α e γ), sendo que a transferência para a posição α leva à olefina interna, mais estável (Esquema 8).⁴⁶



Esquema 8: Proposta mecanística para a isomerização da ligação dupla via deslocamento de hidrogênio-1,3.

Exemplos de catalisadores que seguem este mecanismo de isomerização são $\text{ClRu}[\text{PPh}_3]_3$, $\text{Pd}(\text{RCN})_2\text{Cl}_2$ e $\text{Pd}(\text{RCN})_3$ (R = alquil, aril).⁴⁶ Um exemplo prático é a migração da ligação dupla de alquilbenzenos substituídos **28** catalisada por sais de paládio que utilizou hexafluoroisopropanol (HFIP) como solvente reacional (Esquema 9). A reação se processou em apenas 1 h à temperatura ambiente, fornecendo o produto **29** com estereosseletividade E/Z alta, porém em rendimentos de baixos a moderados para a maioria dos substratos estudados. Entretanto, este pode ser aumentado pelo aumento no tempo de reação (para 9 e 24 h; dois substratos testados).⁵⁹



Esquema 9: Migração da ligação dupla de alquilbenzenos substituídos catalisada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ em HFIP.

Embora o método tenha fornecido os produtos de isomerização com estereosseletividade *E* alta, os rendimentos foram baixos (< 50%) para a maioria das reações realizadas (6 dos 10 exemplos) e dependentes dos substituintes e de sua posição no anel, sendo particular para cada um deles. Assim, a ordem de reatividade, em termos de posição, para o grupo metil foi: *para*>*meta*>*orto*. Em contraste, a tendência oposta foi observada para os grupos cloro e metóxi, para os quais se observou a ordem: *orto*>*meta*>*para*.

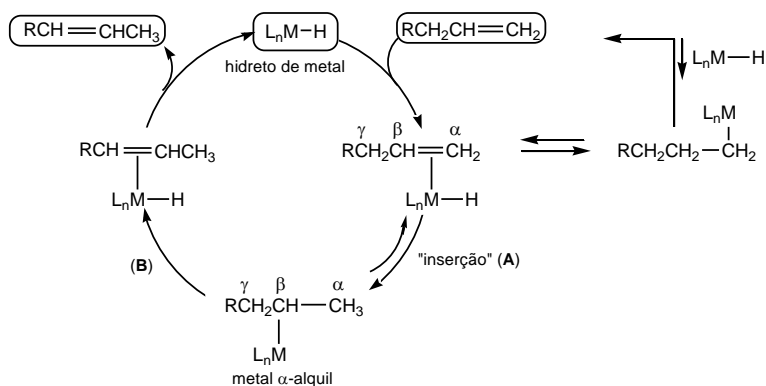
Apesar dos rendimentos terem sido baixos, os autores não comentaram a tentativa de aumentá-los utilizando aquecimento e, em se tratando de um estudo metodológico, esta seria uma condição imprescindível de ser testada.

Mecanismo alquil (deslocamento de hidrogênio-1,2)

A isomerização se processa preferencialmente por este mecanismo quando a espécie catalítica contém um hidreto ligado ao metal.

Dependendo do metal e da natureza do ligante (especialmente seu volume estérico), a migração do hidreto (“inserção”, etapa **A**) na etapa determinante pode ocorrer para o C α ou C β (Esquema 10). No entanto, a isomerização da olefina somente será observada no primeiro caso e com a subsequente “eliminação” do H γ .

Catalisadores empregados neste mecanismo são hidretos de níquel e rutênio, como HRhCl(PPh₃)₃ e [HNi(PPh₃)₃]⁺.⁴⁷

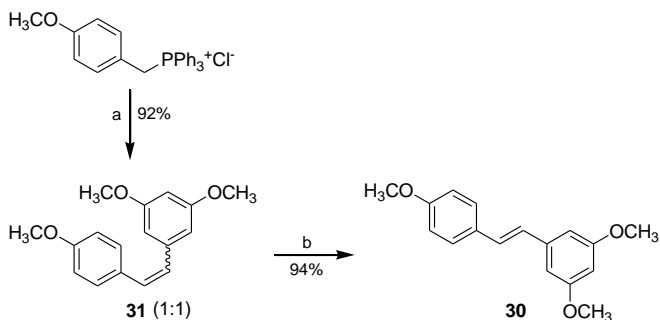


Esquema 10: Proposta mecanística para a isomerização da ligação dupla via deslocamento de hidrogênio-1,2.

1.3.1.2. Isomerização *cis-trans*

A isomerização de uma mistura de alcenos *E* e *Z* para o isômero *E* puro é uma das reações mais importantes na preparação de ligação dupla carbono-carbono, pois em algumas reações como, por exemplo, na reação de Wittig,¹³ uma mistura de isômeros pode ser formada. Métodos utilizando complexos de paládio, como $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$ ⁶⁰ ou uma combinação de $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{Et}_3\text{N}$,⁵² têm se mostrado eficientes para esta transformação.

Yu e col.⁶⁰ relataram a síntese do derivado de resveratrol **30** envolvendo uma etapa de isomerização, na qual o produto da reação de Wittig **31**, obtido em uma mistura isomérica *E/Z* de 1:1, foi tratado com o complexo de paládio $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$ em diclorometano à temperatura ambiente por 12 h (Esquema 11). O alceno desejado **30** foi produzido com 100% de configuração *E* e em rendimento excelente.



(a) *n*-BuLi, THF, -78 a 0 °C, 1 h e em seguida 3,5-(CH₃O)₂PhCHO, THF, -78 °C
 (b) $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$ (10 mol%), CH_2Cl_2 , t.a., 12 h

Esquema 11: Síntese do derivado de resveratrol **30**, envolvendo uma etapa de isomerização.

Sob mesmas condições reacionais, uma série de *E*-arilalcenos foram obtidos em rendimentos variando entre 85 e 95% a partir das misturas isoméricas *E/Z* correspondentes.⁶⁰

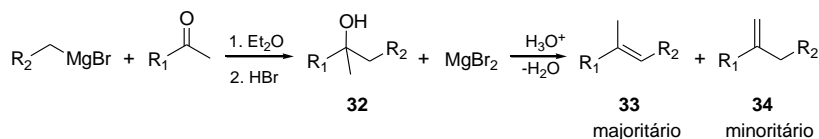
PARTE C

1.4. Reação de Wittig

1.4.1. Preparação de alcenos via reação de Wittig

A reação entre fosforanas e aldeídos ou cetonas foi descoberta e desenvolvida por G. Wittig em 1953, ao constatar que a reação de benzofenona com metileno-trifenilfosforano forneceu 1,1-difeniletileno e óxido de trifenilfosfina, em rendimento quantitativo, tornando-se um método valioso na síntese de olefinas. Essa foi chamada de reação de Wittig e conquistou importância na química orgânica preparativa, rendendo a Wittig o prêmio Nobel, em 1979.^{11,12}

Antes dessa reação, o procedimento para a preparação de olefinas ocorria em duas etapas: adição nucleofílica a aldeídos ou cetonas, seguida de desidratação dos álcoois resultantes **32** (Esquema 12). Entretanto, um inconveniente desta sequência sintética é a questão da regioselectividade na etapa de desidratação, que pode levar à mistura de olefinas regioisoméricas **33** e **34**.¹²



Esquema 12: Síntese de olefinas pelo método convencional, com formação de uma mistura regioisomérica de **33** e **34**.

Em contraste ao método convencional, a reação de Wittig produz olefinas de forma regioselectiva, pois somente o grupo carbonila é substituído, especificamente, pela ligação dupla carbono-carbono. Além disso, o ídido de fósforo não necessita ser isolado, pois pode ser gerado *in situ* para reagir com o composto carbonílico e fornecer a olefina em uma única etapa. E, ainda, a reação de Wittig geralmente ocorre sob condições anidras, sendo o único método disponível para a preparação de olefinas sensíveis como carotenóides, metileno esteróis e outros produtos naturais,¹⁴ pois diversos grupos funcionais, como ésteres, epóxidos, acetais, nitrilas e halogênios, não são afetados sob as condições reacionais normalmente empregadas.⁶¹

Apesar das grandes vantagens atribuídas a esse método, existem algumas desvantagens relacionadas à estereoquímica dos produtos, que

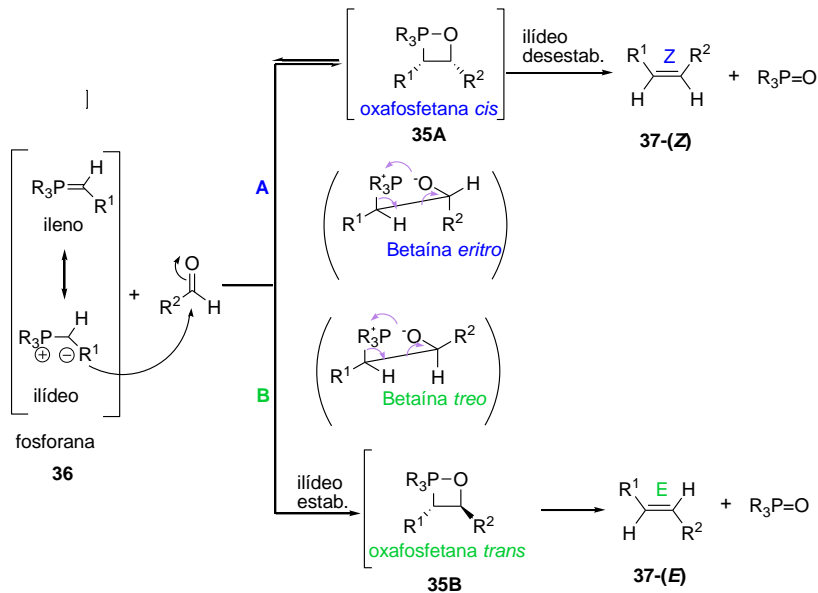
muitas vezes são obtidos como mistura dos isômeros *E* e *Z* de difícil separação. Outra dificuldade diz respeito à sensibilidade ao impedimento estérico, sendo que os rendimentos de olefinas trissubstituídas são, frequentemente, baixos e o método geralmente falha para a síntese de olefinas tetrassubstituídas. Além disso, há uma baixa reatividade dos ilídeos estabilizados e baixa economia atômica da reação, uma vez que gera óxido de fosfina como subproduto.^{13,61,62}

1.4.2. Estereoquímica e mecanismo de reação

Desde a sua descoberta, a reação de Wittig tem sido apresentada como uma poderosa estratégia para processos de formação de ligações duplas carbono-carbono. O mecanismo da reação tem sido alvo de intensas investigações experimentais e teóricas.^{13,63} Inicialmente a betaína era vista como intermediário principal. Mais tarde, Vedejs^{64,65} propôs que somente a formação da oxafosfetana era observada. No entanto, ambos intermediários considerados são instáveis e se decompõem em alceno e óxido de fosfina via eliminação *syn*, por um processo estereoespecífico (oxafosfetana *cis* leva à olefina *Z* e oxafosfetana *trans* gera a olefina *E*) (Esquema 13).^{13,14}

Portanto, a reação de Wittig é bastante eficiente para o controle da geometria *E* e *Z* com determinados ilídeos. De uma forma geral, ilídeos não estabilizados tendem a conduzir a olefinas *Z*, baseado no controle cinético, logo é formado mais rapidamente, enquanto uma olefina *E* pode ser preparada de forma estereosseletiva a partir de ilídeos estabilizados, via controle termodinâmico, relacionado com o equilíbrio e formação do produto mais estável.^{13,62}

O Esquema 13 apresenta uma proposta mecanística de formação dos isômeros *Z* e *E* considerando somente a passagem pelo intermediário oxafosfetana **35**. O carbono do ilídeo de fósforo **36** carregado negativamente pode atuar como nucleófilo e atacar o carbono carbonílico do aldeído, com formação da oxafosfetana *cis* **35A**, que poderá levar a formação de produto com geometria *Z* ou *E*, de acordo com a natureza dos grupos presentes no ilídeo **36**. A oxafosfeta *cis* **35A** conduzirá, prontamente, ao alceno **37-(Z)** (rota A) pela presença de grupos não estabilizantes da carga negativa do ilídeo. Por outro lado, a presença de grupos retiradores de elétrons propiciará o “equilíbrio” para a formação da oxafosfetana mais estável *trans* **35B**, com menos impedimento estérico, conduzindo ao alceno **37-(E)** (rota B).⁶¹



Esquema 13: Mecanismo de formação dos isômeros **37-(E)** e **37-(Z)** com formação de oxafosfetanas **35** (e/ou betaínas) como intermediários da reação de Wittig.

A formação da oxafosfetana mais estável **35B**, observado para ao ilídeos estabilizados, ocorre devido à presença de grupos que atuam como bons grupos de saída, assim a formação inicial da oxafosfetana **35A** menos estável faz com que estes grupos abandonem a molécula da oxafosfetana *cis* **35A** re-estabelecendo o ilídeo **36** e o aldeído de partida via reação de retro-Wittig, que só levará ao produto **37-(E)** com passagem pela oxafosfetana mais estável **35B**.

Entretanto, além da estrutura do ilídeo,^{13,61,65-67} a estereosseletividade da olefinação depende de uma série de outros fatores: i) da estrutura do composto carbonílico (aldeído ou cetona); ii) do meio reacional, incluindo a base e a polaridade do solvente; iii) da temperatura;^{13,61,68} iv) da presença de sais solúveis de lítio.^{61,69,70}

Como muitos parâmetros influenciam na razão *E/Z*, é difícil predeterminar a estereoquímica da reação de Wittig, porém, algumas combinações podem ser consideradas.^{13,61,71,72}

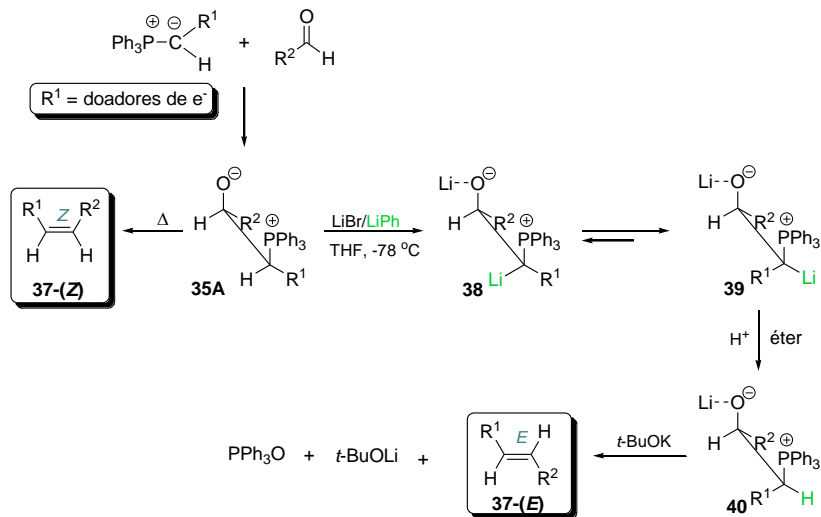
- 1) Ilídeos reativos em solventes apolares como benzeno e éter etílico fornecem, preferencialmente o isômero cineticamente favorecido *Z*,

especialmente na ausência de sais de lítio (LiX) solúveis. No entanto, na presença de LiX a proporção de *E* aumenta na seguinte ordem: X = Cl > Br > I > BPh₄. Isto se deve ao fato de que, em meio apolar, o Li⁺ não é solvatado, estando livre para se coordenar com a betaína **35A** e catalisar sua decomposição irreversível para o aduto betaína-haleta de lítio **38** e formação de *E* (Esquema 14). Já em solventes polares apróticos estes ilídeos levam, preferencialmente, ao isômero *Z* sem sofrer efeito do LiX, uma vez que o solvente polar se coordena ao Li⁺ deixando a betaína livre;^{13,61}

- 2) Já os ilídeos estáveis levam, preferencialmente, ao isômero termodinamicamente mais estável *E* e não são influenciados por LiX ou pela polaridade do solvente;^{13,61}
- 3) Ilídeos semi-estabilizados, em geral, não exibem muita estereosseletividade, mas algumas vezes tendem pela formação do isômero *E*. Porém, em solventes apolares na presença de LiX solúveis há um aumento na tendência da formação de *Z*.^{13,61}

Conforme já mencionado, a reação entre um aldeído e um ilídeo não estabilizado leva ao alceno *Z* sob controle cinético, no entanto, é possível obter alcenos *E* com ilídeos não estabilizados pelo emprego de sais de lítio com bases fortes (ex. LiPh) à baixa temperatura, de acordo com a modificação de Schlosser (Esquema 14), que considera a betaína como intermediário, que podem ser estabilizadas pelo emprego de sais de lítio.⁷²

A betaína *eritro* produz o eritro-β-oxidoilídeo **38**, que se equilibra para a forma *treo* **39** e sofre reprotonação (pelo tratamento com HCl) com formação da betaína *treo* **40**. Sob a ação de *t*-BuOK a betaína **40** reage para gerar a olefina **37-(E)**, termodinamicamente mais estável.



Esquema 14: Representação esquemática para a modificação de Schlosser.

1.4.3. Métodos de preparação

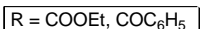
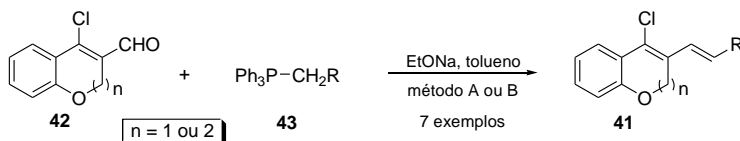
O método clássico para a reação de Wittig emprega hidretos ou bases organometálicas em solventes polares apróticos (DMF e DMSO) e sob condições anídras,^{11,13} o que normalmente acarreta dificuldades experimentais, como a necessidade de tratamento prévio de reagentes e solventes. Desta forma, por se tratar de uma ferramenta importante na química orgânica sintética, várias condições reacionais mais simples têm sido reportadas na literatura para otimizar a reação, como o emprego de radiação de micro-ondas,^{68,73,74} de catálise heterogênea^{75,76} e por transferência de fase^{76,77} e, recentemente, de água.^{62,78-81}

Em solventes apolares, como hexano, a reação é lenta,⁸² no entanto, os produtos desejados podem ser obtidos, nas mesmas condições, em curtos tempos reacionais pela adição de sílica gel. Segundo os autores, este aumento na velocidade reacional pode ser atribuído ao fato de que a sílica auxilia na remoção do óxido de trifenilfosfina formado como subproduto durante a reação, podendo ambos (sílica gel e Ph_3O) serem separados do meio reacional por filtração.⁸²

O uso de radiação de micro-ondas também tem se mostrado uma ferramenta poderosa na reação de Wittig utilizando solventes apolares, como observado na síntese de derivados de benzopiranos ($n = 1$) ou benzo[b]oxepinas ($n = 2$) **41**, com potencial interesse farmacológico, a

partir da reação de β -cloroacroleínas **42** com fosfônios **43** na presença de etóxido de sódio em tolueno (Esquema 15).⁸³

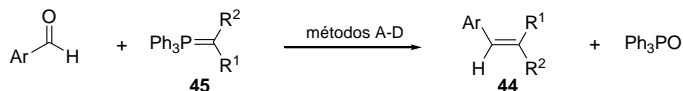
A reação foi realizada sob aquecimento convencional e via irradiação por micro-ondas empregando um forno de micro-ondas doméstico. Resultados similares foram obtidos em ambas as condições com formação dos respectivos produtos em rendimentos de moderados a excelentes, porém curtos tempos reacionais (5 minutos) foram necessários para o uso de micro-ondas, em comparação às várias horas (12 h) requeridas para o aquecimento convencional.



Método	Condição	Tempo	Rend. (%)
A	t.a. ou Δ (80 °C)	6-12 h	67-78
B	mw	5 min	61-75

Esquema 15: Olefinação de Wittig a partir de β -cloroacroleínas **42** utilizando um forno de micro-ondas doméstico.

Apesar do aparelho doméstico não ser a fonte de micro-ondas mais adequada, por razões já descritas anteriormente (subitem 1.1.1), foi o mais utilizado até a década passada. Outro exemplo que emprega esse aparelho é o estudo cinético realizado na preparação dos derivados **44** obtidos da reação entre ilídeos estabilizados **45** e aldeídos aromáticos (Esquema 16).⁶⁸ A reação foi realizada em condições variadas de solvente, temperatura, tempo e fonte de aquecimento. O método D foi o mais eficiente nas condições empregadas (DMSO, mw), por envolver curtos tempos reacionais (5 minutos), conversão maior para o produto desejado e ser aplicável a um grupo maior e mais variado de aldeídos. Além disto, enquanto os métodos A-C foram eficientes somente para um determinado conjunto de aldeídos, o método D levou aos produtos desejados sem preferência pelo caráter doador ou retirador de elétrons do substituinte presente no anel aromático.



Ar = grupos aromáticos contendo substituintes doadores (EDG) e retiradores (EWG) de elétrons
 R¹ = H, CH₃
 R² = CO₂CH₂CH₃, CN, COCH₃

Método	Solvente	Cond.	Tempo (h)	Ar	Produto 44 (%) ^a
A	THF	t.a.	1,0	EDG	0-81
A'	THF	t.a.	0,10	EWG	10-100
B	THF	Δ	1,0	EDG	16-92
C	THF/DMSO 50:1	mw	0,25	EDG	14-93
D	DMSO	mw	0,10	EDG e EWG	51-100

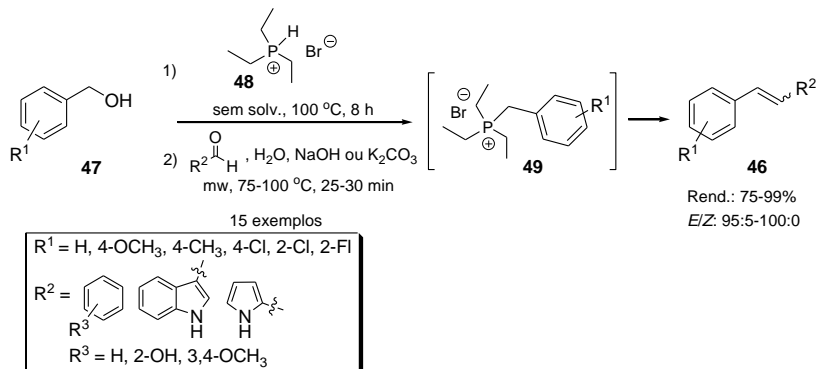
^a Porcentagem do aldeído convertido no produto **44**

Esquema 16: Reação de Wittig entre ilídeos estabilizados e aldeídos aromáticos sob irradiação por micro-ondas utilizando um aparelho doméstico.

DMSO é um solvente bastante viável para reações realizadas sob irradiação por micro-ondas devido a sua constante dielétrica alta ($\epsilon_{20}^{\circ\text{C}} = 45,0$),⁸⁴ no entanto, sua remoção difícil do meio reacional acarreta algumas dificuldades experimentais relacionadas com a purificação e o rendimento dos produtos obtidos. Além disto, o aparelho doméstico utilizado não permite programar a temperatura da reação, podendo se tornar um método pouco reprodutível em escala piloto.

Notavelmente, a reação de Wittig sob condições de micro-ondas é pouco comum, e trabalhos envolvendo metodologias que empregam reatores de micro-ondas, em substituição aos fornos convencionais, são ainda mais limitados. Além disto, a utilização de água como meio reacional em química orgânica é um processo bastante recente, visto a baixa solubilidade dos reagentes neste meio, muitas vezes impedindo o progresso da reação.⁶²

Um exemplo prático, eficiente e recente envolvendo ambas as condições consiste na síntese de *trans* estilbenos **46** de forma *one pot* a partir da reação dos álcoois benzílicos **47** com brometos de trietilfosfônio **48** gerando, *in situ*, os respectivos sais de benziltriethylfosfônio **49**, que reagiram com os correspondentes aldeídos para fornecer os produtos desejados **46** em rendimentos de bons a excelentes, além de estereosseletividade *E* alta (Esquema 17).⁸⁵

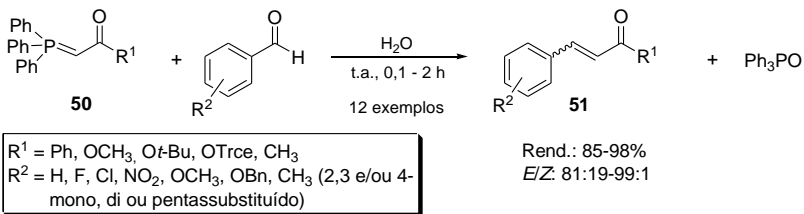


Esquema 17: Síntese de estilbenos **46** de forma *one pot* a partir de álcoois benzílicos **47** sob irradiação por micro-ondas utilizando um reator.

Esta metodologia se mostrou eficiente por diversas razões: i) possibilidade de formação do sal de benziltriétilfosfônio **49** e subsequente reação de Wittig sob condição *one pot*; ii) utilização de água como solvente reacional; iii) obtenção de estilbenos **46** com estereosseletividade *E* alta e em rendimentos bons e iv) reprodutibilidade para uma grande variedade de substratos, incluindo o emprego de cetonas na obtenção de estilbenos di- e trissubstituídos. Entretanto, foi observada uma conversão baixa (15%) sob aquecimento convencional por 0,3 h, nas mesmas condições reacionais.

Recentemente, estudos têm sido realizados relacionados à reação de Wittig em meio aquoso (Esquema 9),^{62,73-75,78-80} nos quais a dificuldade relacionada à baixa solubilidade dos reagentes neste meio foi superada pelo uso de energia de micro-ondas⁷³⁻⁷⁵ ou aditivos,^{78,80} como DMSO 5%, LiCl, ácido benzóico e surfactantes (SDS).

Um método eficiente relacionado à reação de Wittig em meio aquoso envolveu a reação entre um ílideo estabilizado **50** e um aldeído aromático sob agitação em água à temperatura ambiente por 5 minutos a 2 h, que forneceu os respectivos produtos **51** com estereosseletividade alta e em rendimentos de bons a excelentes (Esquema 18).⁶²

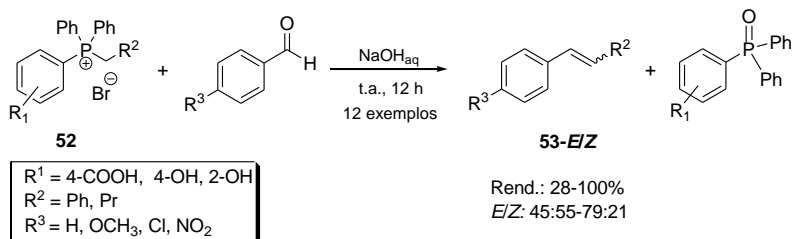


Esquema 18: Reação de Wittig em água utilizando ilídeos estabilizados insolúveis **50**.

A presença de grupos retiradores de elétrons no aldeído aumentou a velocidade da reação em água, especialmente para os líquidos, para os quais a reação se completou em até 5 minutos, contra os 60 minutos requeridos para os respectivos reagentes sólidos. Já a presença de grupos fortemente doadores de elétrons (ex. aminas) dificultou o processo à temperatura ambiente, entretanto, foi bem sucedido com aquecimento em banho de óleo a 90 °C por 2 h (81-98% de rend., *E/Z* 73:27-95:5).

Esta metodologia também fornece resultados satisfatórios pela geração *in situ* do ilídeo a partir de α -bromoésteres e trifetilfosfina em NaHCO_3 aquoso sob agitação à temperatura ambiente por 0,4-3 h. Segundo os autores, a reatividade da reação em água pode ser explicada pela sua habilidade de estabilizar o estado de transição polar da reação. Apesar desta metodologia ter sido eficiente a uma gama de aldeídos, a sua aplicação foi limitada a ilídeos estabilizados, ou seja, menos reativos.^{78,80}

É comum esperar que uma boa solubilidade dos reagentes no meio reacional favoreça o sucesso da reação. Porém, isto não foi observado no estudo envolvendo a reação de Wittig em meio aquoso empregando sais de fosfônio solúveis **52** (Esquema 19),⁸⁶ visto que a seletividade observada para os produtos **53** foi de baixa a moderada e os rendimentos bastante variados (de 28 a 100%). Somente duas reações levaram ao estilbeno **53-(E)** como único produto de reação, obtidos em 28 e 40% de rendimento. Já as outras forneceram os respectivos produtos como mistura dos dois isômeros **53-(E)** e **53-(Z)**, sendo que os rendimentos melhores (91, 98 e 100%) correspondem às seletividades piores (*E/Z*: 45:57, 60:40 e 50:50, respectivamente).



Esquema 19: Reação de Wittig em meio aquoso básico utilizando sais de fosfônio solúveis **52**.

Apesar da disponibilidade de metodologias eficientes e que empregam reagentes acessíveis e condições reacionais simples para a reação de Wittig, os produtos obtidos, normalmente são constituídos de mistura isomérica *E* e *Z*. Por outro lado, esta limitação no número de metodologias mais seletivas para a preparação dos isômeros *E* ou *Z* não tem sido minimizada pelo uso de técnicas mais eficientes para a separação dos dois isômeros.

2. JUSTIFICATIVAS

Compostos organofosforados estão entre os precursores necessários à vida, como os ácidos nucleicos. Esta classe de compostos também possui aplicação como pesticida, como uma alternativa para substituir compostos organoclorados, além de serem muito utilizados na síntese orgânica na forma de ilídeos, como reagentes da reação Wittig e intermediários em reações de cicloadição.

Outra classe importante de precursores de moléculas biologicamente ativas são os derivados de MBH, como é o caso do esqueleto 2-alkilpropenoato, presente em estruturas de feromônios de insetos e outros produtos naturais. No entanto, apesar da vasta exploração de metodologias para a preparação destes derivados a partir da redução de álcoois, brometos e acetatos alílicos derivados de MBH, nada se têm constatado a respeito da sua obtenção a partir dos correspondentes sais de fosfônio, compostos de fácil preparação e que apresentam alta estabilidade térmica e baixa fotossensibilidade. Além disso, estes sais também apresentam alta reatividade frente a diferentes reações químicas, como a aplicação na preparação de dienos substituídos a partir da reação de Wittig que, além dos poucos exemplos de metodologias disponíveis para esta reação, apresentam uma série de dificuldades experimentais relacionadas à estereosseletividade, uma vez que os produtos são formados como mistura dos isômeros *E/Z*.

Diante disto, é necessário o desenvolvimento de metodologias brandas e eficientes que forneçam produtos de forma estereosseletiva e que reduzam ou eliminem o uso de substâncias tóxicas e poluentes. A realização de reações orgânicas em meio aquoso é uma das alternativas para a obtenção de transformações limpas que são ambiental e economicamente aceitáveis, fornecendo reações operacionalmente simples sem reagentes tóxicos e corrosivos. Outras técnicas envolvem o uso de energias alternativas, como a de micro-ondas, que fornece reações rápidas, diminuindo a formação de subprodutos e aumentando os rendimentos.

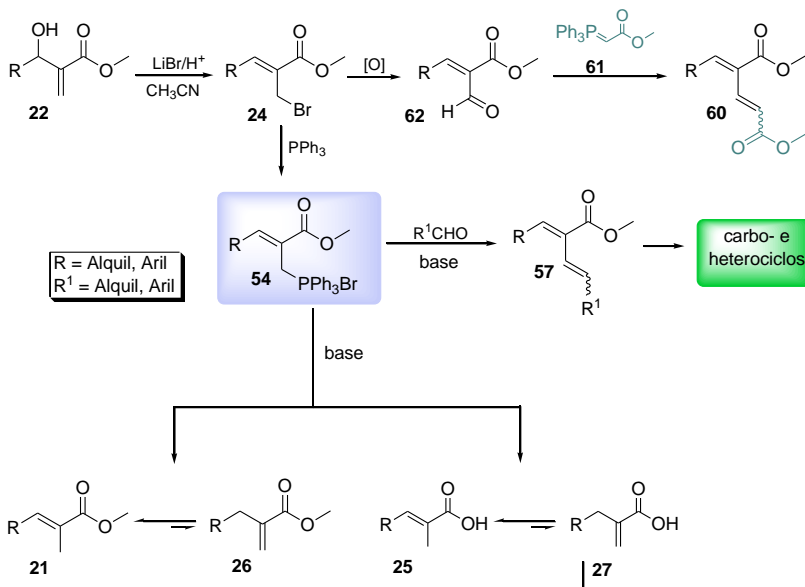
3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos Gerais

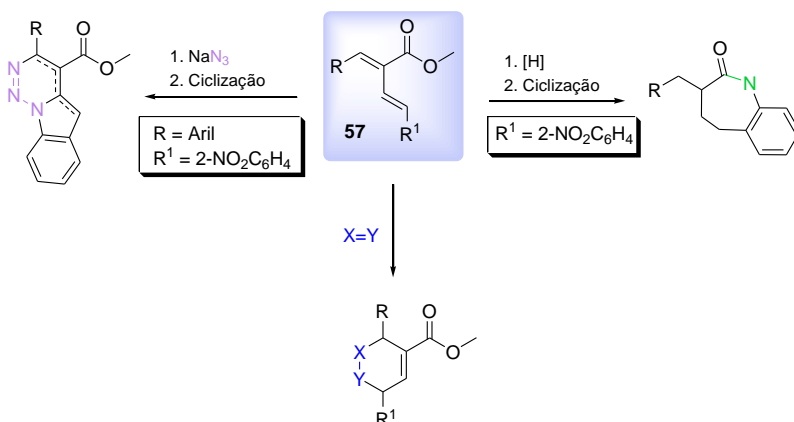
O presente trabalho tem por objetivo preparar sais de fosfônio **54** a partir de brometos alílicos **24**, derivados de adutos de MBH **22**, com posterior aplicação na síntese de 2-metilalcenoatos **21**, seus ácidos correspondentes **25** e dienos substituídos **57**, visando a síntese de carbo- e heterociclos multifuncionalizados.

3.2. Objetivos específicos

- Preparar brometos alílicos **24** a partir de α -metileno- β -hidróxi ésteres **22** (Esquema 20);
- Preparar sais de fosfônio **54** pela quaternização de trifenilfosfina com os brometos alílicos **24**;
- Desenvolver metodologias para a preparação seletiva de 2-metilalcenoatos **21** e dos ácidos correspondentes **25** a partir dos sais de fosfônio **54**;
- Estudar condições para a migração da ligação dupla dos ácidos 2-metilenoalcenóicos **27**, gerados como subprodutos da reação, para os respectivos 2-metilalcenóicos **25** empregando catalisadores de paládio(II); Sintetizar dienos substituídos **57** via reação de Wittig entre os sais de fosfônio **54** e aldeídos em meio básico;
- Preparar aldeídos **62** a partir de reações de oxidação dos adutos de MBH **22** ou dos brometos alílicos **24**, derivados dos adutos **22**, para posterior aplicação na síntese de dienos **60** pela reação com o íldeo comercial **61**;
- Submeter os dienos **57** a diferentes condições reacionais, incluindo reações de eletrociclicização e Diels-Alder, visando a obtenção de compostos carbo- e heterocíclicos (Esquema 21).



Esquema 20: Rotas sintéticas visadas neste trabalho.

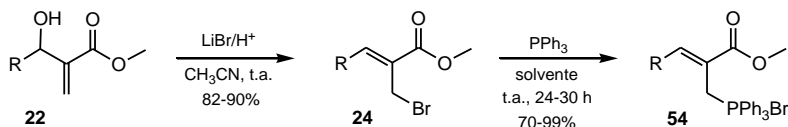


Esquema 21: Propostas para a síntese de carbo- e heterociclos a partir dos dienos **57**.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Preparação dos sais de fosfônio **54** a partir dos brometos alílicos **24**

Para a obtenção dos sais de fosfônio **54**, inicialmente foram preparados os brometos alílicos **24** a partir dos α -metileno- β -hidroxiésteres **22** (adutos de MBH, disponíveis no laboratório) em rendimentos bons (82-90%) de acordo com metodologias descritas pelo nosso grupo de pesquisa^{44,87} utilizando LiBr/H^+ em acetonitrila.⁴⁴ Em seguida, estes brometos **24** foram tratados com PPh_3 em acetonitrila.⁸⁷ A literatura^{16,88} reporta esta reação apenas para o derivado **24a**, e sem apresentar detalhes. Desta forma, a metodologia foi testada para substratos contendo grupos doadores e retiradores de elétrons, fornecendo os correspondentes sais de fosfônio **54** em rendimentos excelentes (Esquema 22, Tabela 1).



Esquema 22: Preparação dos sais de fosfônio **54** a partir dos brometos **24**.

Para a otimização desta reação foram utilizados três brometos alílicos **24** como substratos modelos na presença de quantidades estequiométricas de PPh_3 , empregando como solvente acetonitrila, acetona ou THF (Tabela 1).

Tabela 1: Condições reacionais para a preparação dos sais de fosfônio **54**.^a

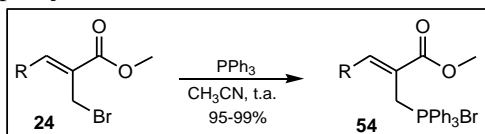
Entrada	R	Solvente	T (h)	Rend. (%)
1	C_6H_5	CH_3CN	28	99
2	$3,4-(\text{OCH}_2\text{O})\text{C}_6\text{H}_3$	CH_3CN	30	98
3	$4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	CH_3CN	25	96
4	C_6H_5	THF	28	80
5	$4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	THF	23	70
6	$4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	acetona	24	72

^aCondições: brometo **24** (1,0 mmol), PPh_3 (1,0 mmol) e CH_3CN (3,0 mL).

Enquanto o emprego de acetonitrila levou à formação dos respectivos sais **54** em rendimentos excelentes (>95%) (Tabela 1, entradas 1-3), sem a necessidade de purificação, o uso de THF (entradas 4 e 5) ou acetona (entrada 6) forneceu os correspondentes sais em rendimentos menores (70-80%), além de requerer uma purificação do produto por recristalização em CH_2Cl_2 /hexano.

Uma vez otimizada, a metodologia empregando PPh_3 em acetonitrila foi estendida para outros substratos (Tabela 2).

Tabela 2: Preparação dos sais de fosfônio **54** com $\text{PPh}_3/\text{CH}_3\text{CN}$.^a



Entrada	R	Produto	T (h) ^b	Rend. (%) ^c
1	C_6H_5	a	28 [0,5]	99
2	4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	b	30	98
3	3,4-(OCH_2O) C_6H_3	c	30 [0,5]	98
4	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	d	30	95
5	4- ClC_6H_4	e	24	98
6	2- ClC_6H_4	f	24	97
7	2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$	g	24	98
8	4- BrC_6H_4	h	24	96
9	4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	i	24 [0,5]	99
10	3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	j	24	95
11	2- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	k	24	96
12	2- C_{10}H_7	l	30	96
13	(<i>E</i>)- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}$	m	30	97
14	CH_3	n	30	^d
15	CH_3CH_2	o	30	^d

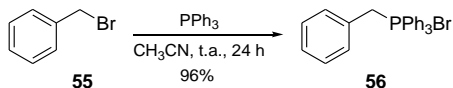
^aCondições: substrato (1,0 mmol), PPh_3 (1,0 mmol) e CH_3CN (3,0 mL).

^bNúmeros entre colchetes são referentes aos tempos das reações realizadas sob aquecimento em banho de óleo a 100 °C ou via irradiação por micro-ondas a 105 °C, 50 W, 50 PSI. ^cRendimento do produto isolado. ^dNão foi possível obter o produto **54** puro.

Com os dados obtidos, observou-se que a presença de substituintes doadores de elétrons no anel aromático (entradas 2-4, 12 e 13) tornaram a reação ligeiramente mais lenta em relação à reação realizada com aromático não substituído (entrada 1), enquanto que os substituintes retiradores (entradas 5-11) levaram a uma diminuição no tempo reacional. Esta observação permite sugerir que o carbono ligado ao átomo de bromo se torna mais eletrofílico frente ao ataque nucleofílico do fósforo (da trifenilfosfina) devido à presença de grupos retiradores de elétrons.

Vale ressaltar que o aquecimento proporcionou uma redução significativa no tempo reacional sem afetar a eficiência do método, visto que a reação se completou em apenas 30 minutos, tanto pelo aquecimento em banho de óleo quanto pela irradiação por micro-ondas, em temperaturas similares (100 e 105 °C, respectivamente) para os três substratos testados (Tabela 2, entradas 1, 3 e 9).

A eficiência e a versatilidade deste método para a preparação de sais de fosfônio **54** foram comprovadas pela reprodutibilidade dos resultados excelentes obtidos para vários substratos. Além dos brometos **24** oriundos dos adutos de MBH **22**, resultado similar foi obtido para a reação do brometo de benzila (**55**) com trifenilfosfina, sob as mesmas condições reacionais, com formação do brometo de benziltrifenilfosfônio (**56**) em 96% de rendimento (Esquema 23).



Esquema 23: Preparação do brometo de benziltrifenilfosfônio (**56**).

Apesar dos sais de fosfônio aromáticos **54a-m** serem obtidos em alto grau de pureza sem a necessidade de uma purificação adicional para a sua aplicabilidade em transformações futuras, foi possível obtê-los ainda mais puros pela recristalização em CH_2Cl_2 /hexano e posterior lavagem com Et_2O , com obtenção de sólidos amorfos, ou em CH_3CN com formação de sólidos cristalinos, sem sofrer perdas significativas na massa final do produto.

Se por um lado os sais de fosfônio aromáticos **54a-m** foram obtidos com alto grau de pureza, os alifáticos **54n** e **54o** (entradas 14 e 15) apresentaram dificuldade na purificação, não sendo possível obtê-los puros mesmo após uma sequência de tentativas de recristalização em CH_2Cl_2 /hexano, CH_3CN e EtOAc .

A formação do sal **54a** foi, inicialmente, verificada por comparação dos espectros de RMN ^1H do brometo de partida **24a** com o do produto **54a** (Figuras 3 e 4, respectivamente). Foi observado o desaparecimento do singlete em 4,41 ppm relativo aos átomos de hidrogênio do CH_2 ligado ao átomo de bromo presente no material de partida **24a** (Figura 3) e o conseqüente aparecimento de um duplete em 5,01 ppm ($^2J_{\text{H-P}} = 15,0$ Hz), correspondente aos mesmos hidrogênios metilênicos, agora acoplando com o átomo de fósforo (Figura 4).

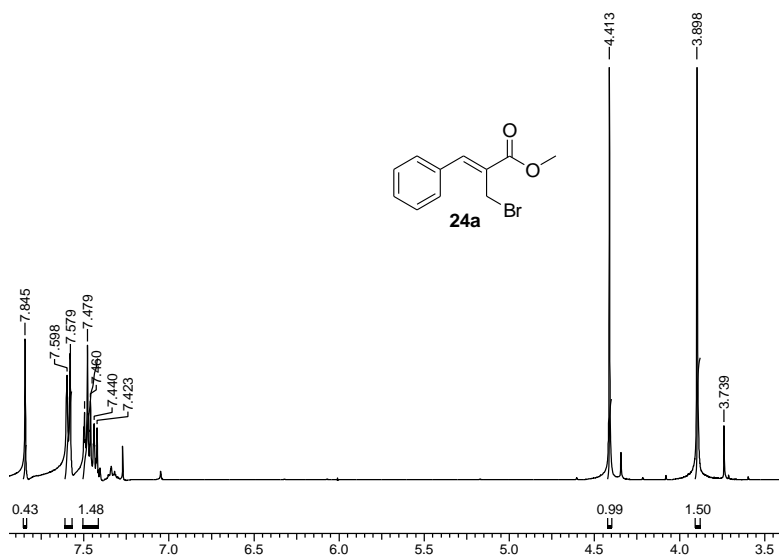


Figura 3: Espectro de RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)] do brometo alílico **24a**.

Além disto, o espectro de RMN ^{13}C do sal **54a** (Figura 5) apresentou dupletos em δ 24,5 (d, $^1J = 50,6$ Hz), 121,1 (d, $^2J = 9,6$ Hz) e 146,4 (d, $^3J = 10,3$ Hz), respectivos aos acoplamentos dos carbonos metilênico (CH_2) e olefínicos (C_α e HC_β) com o átomo de fósforo. Salienta-se que os deslocamentos e constantes de acoplamento do grupo trifenilfosfônio (e metilênico) dos sais **54** são similares aos do brometo de butiltrifenilfosfônio descrito na literatura,⁸⁹ conforme dados apresentados na Tabela 3.

A formação dos demais sais **54b-m** foi verificada de maneira similar, cujos espectros estão apresentados no Apêndice B e os principais deslocamentos químicos tabelados no Apêndice C.

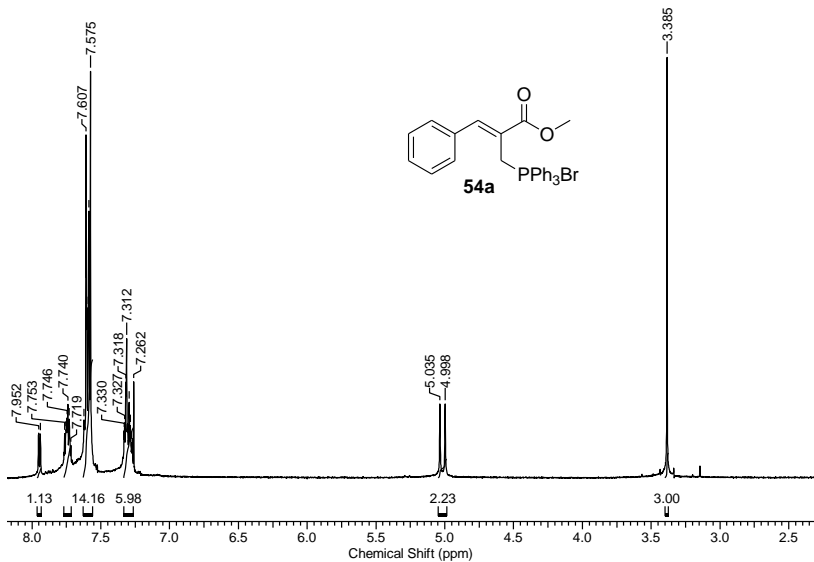


Figure 4: Espectro de RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)] do sal de fosfônio **54a**.

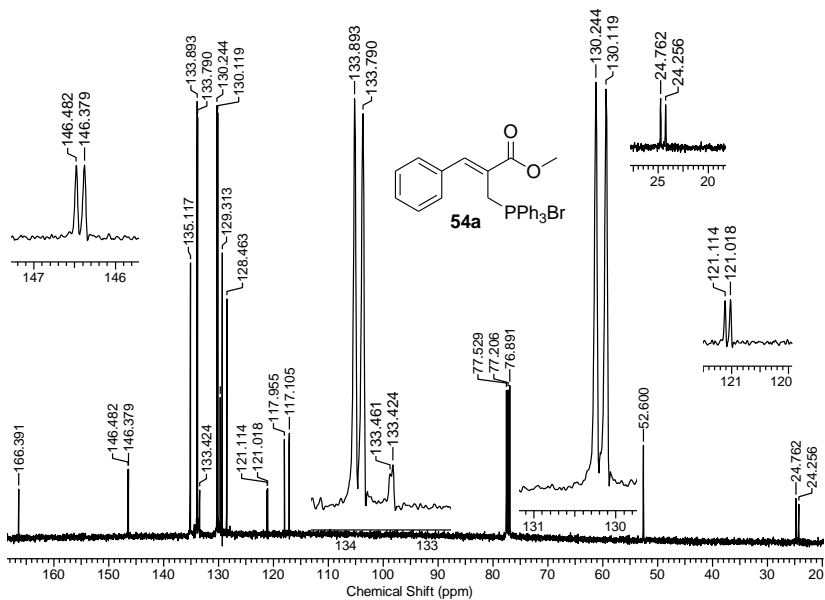
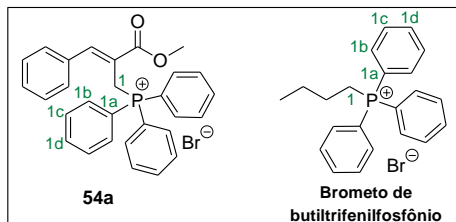


Figure 5: Espectro de RMN ^{13}C [100 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)] do sal de fosfônio **54a**.

Tabela 3: Deslocamentos químicos (δ) e constantes de acoplamento (J), no espectro de RMN ^{13}C , comparativos entre o sal de fosfônio **54a** e brometo de butiltrifenilfosfônio.^a



Composto	δ (ppm) [J (Hz)]				
	C-1	C-1 ^a	C-1b	C-1c	C-1d
Sal de fosfônio 54a	24,5 (50,6)	117,5 [85,0]	133,9 [10,3]	130,2 [12,5]	135,1 [s]
Brometo de butiltrifenilfosfônio	22,7 (50,0)	118,3 [86,0]	133,7 [10,0]	130,6 [12,0]	135,1 [2,0]

^aDados do espectro de RMN ^{13}C do sal sintetizado **54a** (100 MHz, CDCl_3) e do brometo de butiltrifenilfosfônio, descrito na literatura.⁸⁹

Os sais de fosfônio **54** também foram caracterizados por análise elementar (CHN) e a estrutura do sal **54b** foi elucidada por raio-X (Figura 6) (Apêndice D). Destaca-se que todas as amostras foram previamente secas em forno a vácuo a 60-80 °C por algumas horas, sendo que algumas delas foram submetidas à análise em duplicata, apresentando, na maioria dos casos, apenas uma variação pequena nos valores experimentais obtidos em cada análise.

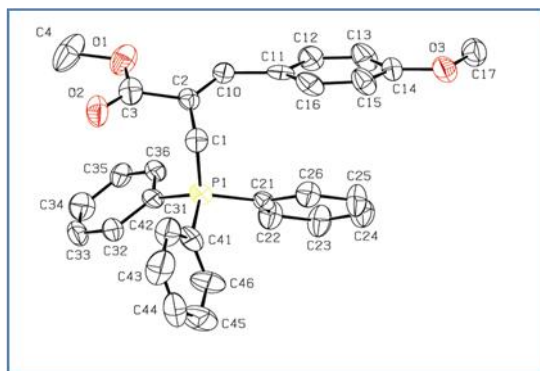


Figura 6: Estrutura molecular (ORTEP) para o composto **54b**.

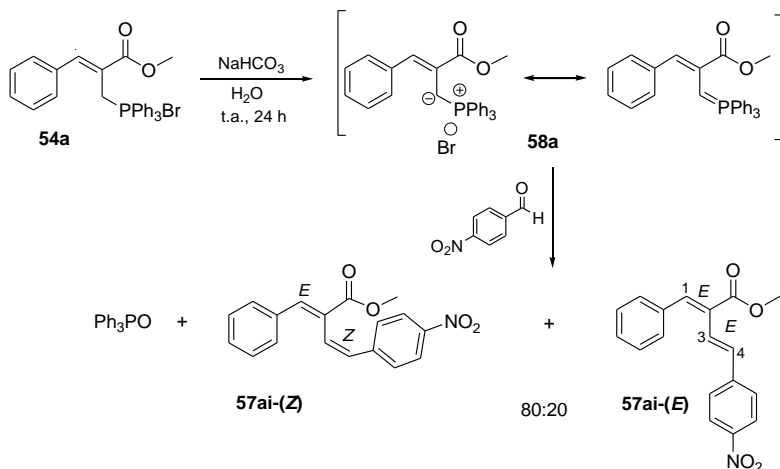
Devido à dificuldade de caracterização encontrada para alguns derivados e sabendo da dependência do deslocamento químico com o solvente utilizado na análise de RMN, em decorrência das interações, como ligação de hidrogênio, efeitos polares e de van der Waals,⁹¹⁻⁹³ os espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C foram obtidos em condições diferentes de solvente (em CDCl₃ 100% e em CDCl₃ + DMSO-*d*₆ como padrão interno) e de concentração da amostra.

Em alguns casos foi possível observar uma mudança significativa nos deslocamentos químicos com a variação do meio, principalmente no espectro de RMN ¹³C com adição de DMSO-*d*₆, o que auxiliou na caracterização do produto **54m**, cujo espectro de RMN ¹³C obtido em CDCl₃ 100% apresenta quatro **CH-Ar** como um único sinal em 128,6 ppm mas que, com a adição de uma gota de DMSO-*d*₆ aparecem como dois sinais bem separados em 128,0 e 128,7 ppm. Em contrapartida, o **C-α** que em CDCl₃ 100% foi observado como um dubleto bem definido em 116,6 ppm (*J* = 11,1 Hz), com a adição de DMSO-*d*₆, o mesmo sinal aparece parcialmente sobreposto com o dupleto em 117,0 ppm referente ao acoplamento **C-1a/P**.

4.2. Reação de Wittig *versus* reação de redução

Com as condições para a preparação dos sais de fosfônio **54** estabelecidas e um número considerável destes derivados caracterizados, buscou-se utilizá-los na preparação de dienos funcionalizados **57** a partir da reação de Wittig, usando a reação modelo do 4-nitrobenzaldeído com o ílideo **58a**, gerado *in situ* a partir do sal de fosfônio **54a** na presença de NaHCO₃ aquoso⁶² sob agitação à temperatura ambiente por 24 h (Esquema 24).

A mistura reacional bruta obtida após o tratamento aquoso com CH₂Cl₂/H₂O foi submetida à análise de RMN ¹H, que indicou a formação dos produtos desejados **57ai** como uma mistura de dois isômeros **57ai-(1E,3E)** e **57ai-(1E,3Z)** (admitida a partir deste momento como **57ai**) na proporção de 80:20, além de Ph₃PO, subproduto já esperado (Figura 7).



Esquema 24: Preparação dos dienos **57ai** a partir da reação de Wittig entre o sal de fosfônio **58a** e 4-nitrobenzaldeído em meio aquoso básico.

A formação dos dois isômeros **57ai-(E)** e **57ai-(Z)** foi determinada, principalmente, pela presença de dois singletos em 3,89 e 3,49 ppm referentes aos hidrogênios metoxílicos (OCH_3). A atribuição respectiva destes sinais aos isômeros *E* e *Z* somente foi possível devido ao isolamento do produto majoritário **57ai-(E)**, obtido pela trituração da mistura reacional e lavagem com *i*-PrOH. Este composto apresenta um singleto em 7,76 ppm, respectivo ao hidrogênio olefínico **H-1** (*cis* à carbonila), um dubleto em 7,18 ppm ($J = 16,0$ Hz) e outro dubleto provavelmente entre 7,39-7,44 ppm ($J = 16,0$ Hz) correspondentes aos dois hidrogênios olefínicos (**H-3** e **H-4**), (Figura 8), característicos de olefinas *E*-substituídas, ao passo que os respectivos sinais para a olefina *Z* aparecem em região mais protegida (6,60 e 6,79 ppm, $J = 12,0$ Hz).

A razão pela qual foi obtida uma mistura de isômeros *E/Z* pode ser devido ao uso de um ílideo com caráter “semi-estabilizado” **58**, uma vez que esta classe de ílideos não tende a ser muito seletiva, ao contrário dos estabilizados e não estabilizados, que levam preferencialmente aos isômeros *E* ou *Z*, respectivamente.¹³

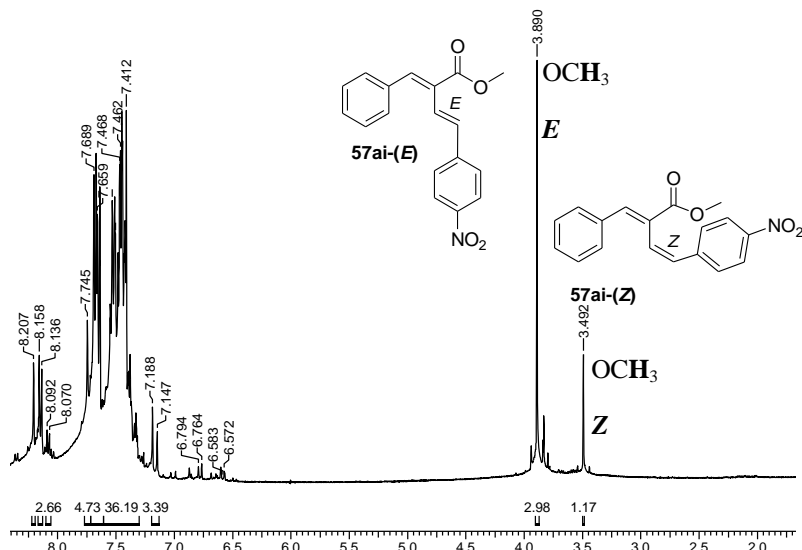


Figura 7: Espectro de RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)] da mistura reacional bruta dos dienos **57ai** (80:20) e Ph_3PO .

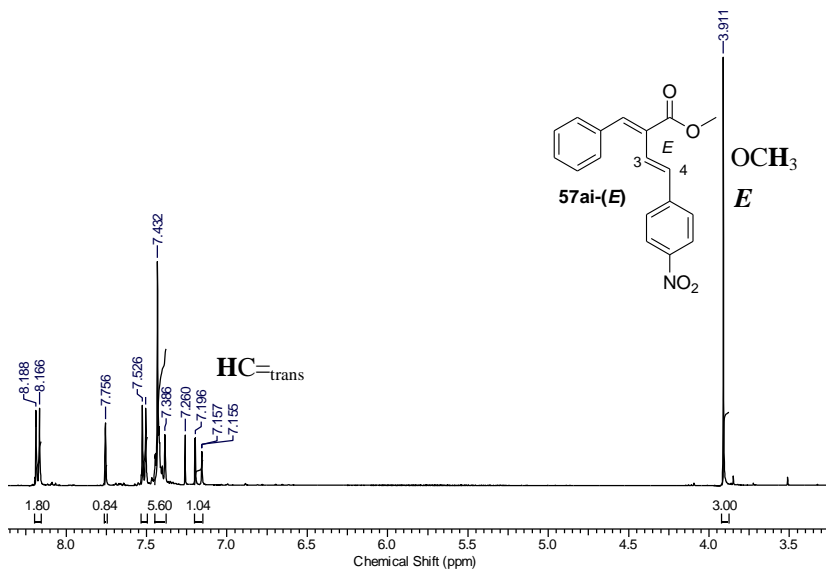
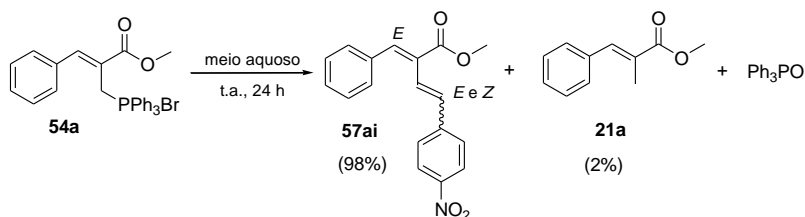


Figura 8: Espectro de RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)] do dieno **57ai-(E)** puro, após lavagem com *i*-PrOH.

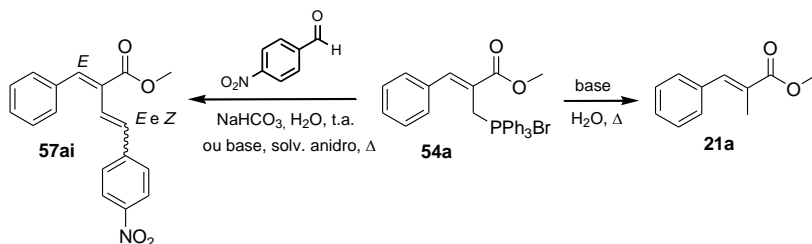
Uma análise minuciosa dos espectros de RMN ^1H do material bruto obtido de diferentes reações empregando condições reacionais similares permitiu verificar que em alguns casos a formação dos dienos **57ai** era acompanhada de um subproduto, indicado pelos singletos em 3,84 e 2,13 ppm, relacionados aos grupos metoxila e metila, respectivos ao (*E*)-2-metil-2-propenoato de metila (**21a**), proveniente da reação de redução do sal **54a**, formado em alguns casos e em aproximadamente 2% (Esquema 25).



Esquema 25: Preparação dos dienos **57ai** acompanhada de formação do (*E*)-2-metil-2-propenoato de metila (**21a**).

Com o objetivo de diminuir o tempo reacional e aumentar a seletividade na formação dos isômeros **57ai-(E)** e **57ai-(Z)**, a reação foi aquecida sob refluxo. Entretanto, nestas condições o composto **21a** foi obtido como único produto de reação.

Assim, de forma a obter as metodologias mais favoráveis para a formação seletiva dos produtos **57ai** e **21a** foram testadas algumas condições reacionais, envolvendo mudança de base, solvente, temperatura e concentração dos reagentes (Esquema 26) e os principais resultados estão compilados na Tabela 4.



Esquema 26: Preparação seletiva dos dienos **57ai** e do 2-metilalcenoato **21a**.

Tabela 4: Condições reacionais para a preparação seletiva dos produtos **57ai** e **21a**.^a

Entrada	Base	Solvente	Condições	T (h)	57ai:21a ^b
1	NaHCO ₃	H ₂ O	t. a.	24	≥98:2
2	NaHCO ₃	H ₂ O	Δ ^c	6	0:100
3	NaHCO ₃	H ₂ O/CH ₃ CN	Δ	6	0:100
4	Et ₃ N	H ₂ O	t. a.	24	0:100
5	Et ₃ N	CH ₃ CN ^d	Δ	6	95:5

^aCondições: sal **54a** (1,0 mmol), 4-NO₂C₆H₄CHO (1,0 eq.), base (5,0 eq.) e solvente (5,0 mL). ^bRazão **57ai:21a** foi determinada por RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃). ^cΔ: reações realizadas sob refluxo em banho de óleo. ^dReação realizada sob condições anidras.

De acordo com os dados obtidos foi possível observar que as reações empregando base mais fraca (NaHCO₃) requereram aquecimento para levar, exclusivamente, ao (*E*)-2-metil-2-propenoato de metila (**21a**) (entradas 2 e 3), enquanto que o uso de Et₃N forneceu resultados comparáveis, mesmo à temperatura ambiente (entrada 4). Já a ausência de água no meio reacional levou à formação preferencial do dieno **57ai** como produto da reação de Wittig, mesmo com o emprego de uma base mais forte e sob aquecimento (entrada 5).

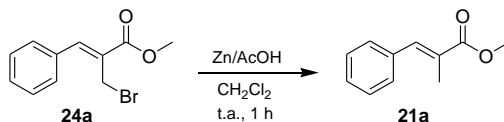
4.2.1. Reação de redução dos sais de fosfônio **54**

Com os resultados experimentais e o apoio da literatura,¹⁸⁻²⁰ percebe-se que o mecanismo de formação dos produtos de redução **21** requer a presença do íon HO⁻ proveniente da desprotonação de água (proposta mecanística na seção 1.1.2). Assim, buscaram-se condições reacionais para a preparação dos derivados **21** a partir de sais de fosfônio **54** empregando um meio aquoso básico.

4.2.1.1. Preparação de (*E*)-2-metil-2-alcenoatos de metila **21**

De modo a obter o composto **21a** sob condições preparativas, o sal de fosfônio **54a** foi tratado com NaHCO₃ aquoso sob aquecimento e na ausência de aldeído. Confirmou-se que o mesmo não somente é desnecessário para a transformação como também a sua ausência simplifica o isolamento de **21a** por coluna cromatográfica, obtido em aproximadamente 70% de rendimento.

Além dos dados de RMN ^1H relativos ao 2-metilalcenoato **21a**, sua estrutura foi definitivamente elucidada através de comparação com os dados do composto obtido de forma independente, a partir da redução do brometo alílico **24a** na presença de Zn/AcOH (Esquema 27), conforme já relatado anteriormente pelo nosso grupo.⁴³

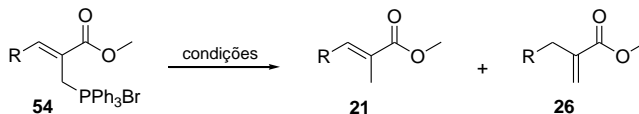


Esquema 27: Preparação do (*E*)-2-metil-2-propenoato de metila (**21a**) a partir da redução do brometo alílico **24a** com Zn/AcOH.

A estereoquímica *E* atribuída aos 2-metil-2-alcenoatos de metila **21** foi baseada na comparação do deslocamento químico do hidrogênio olefínico (δ 7,60-7,79 ppm) no espectro de RMN ^1H obtido com o descrito na literatura (δ do $\text{H}_{\text{olefínico cis}}$ à carbonila: isômero *E* \approx 7,52 ppm; δ do $\text{H}_{\text{olefínico trans}}$ à carbonila: isômero *Z* \approx 6,48 ppm).⁹⁴

Embora o método tenha fornecido o produto **21** como uma desvantagem na síntese de dienos **57**, esse passou a se tornar atraente para a preparação de ésteres **21** por envolver reagentes e condições reacionais simples e brandas. Metodologias disponíveis para a obtenção de **21** geralmente requerem condições mais drásticas,^{37,40,43,95} pelo uso de reagentes pouco acessíveis e/ou redutores, como NaBH_4 e LiAlH_4 , podendo levar à redução de outros grupos funcionais presentes na molécula, além de necessitar de cuidados especiais de manuseio e armazenamento.

Contudo, o estudo mais aprofundado na busca de uma condição reacional otimizada para a redução dos sais de fosfônio **54** mostrou que a formação de 2-metilalcenoatos **21** era acompanhada pelo isômero rearranjado **26**, formado em quantidade maior ou menor de acordo com a condição empregada (Equação 28).



Esquema 28: Reação de redução do sal de fosfônio **54**.

A formação do isômero **26a** foi determinada a partir do espectro de RMN ^1H (Figura 9), pela presença dos singletos em 3,64, 3,73, 5,46 e 6,23 ppm relativos aos hidrogênios metilênicos, metoxílicos e aos dois hidrogênios olefinicos da dupla terminal, respectivamente.

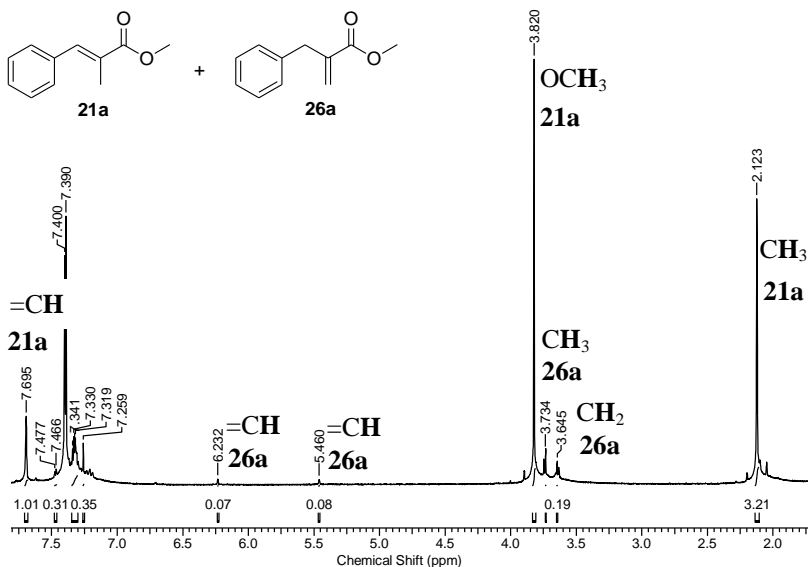
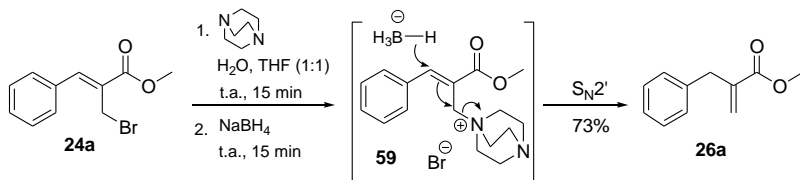


Figura 9: Espectro de RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)] da mistura isomérica dos ésteres **21a:26a** (95:5).

Além disto, a estrutura do éster **26a** foi comprovada por comparação dos dados de RMN ^1H com os do produto obtido de forma alternativa (Figura 10), pela redução do brometo alílico **24a** empregando NaBH_4 na presença de DABCO sob agitação em $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ à temperatura ambiente por 30 minutos (Esquema 29), segundo metodologia descrita na literatura.⁴⁵

Esta reação ocorre a partir de reações consecutivas de substituição nucleofílica do tipo $\text{S}_{\text{N}}2'$. Inicialmente ocorre a formação do sal de DABCO **59**, seguido pelo ataque do íon hidreto, proveniente do NaBH_4 , ao C_β com eliminação do DABCO e formação do éster **26a** como único produto da reação, obtido em 73% de rendimento (Rend.⁴⁵ = 83%).



Esquema 29: Preparação de **26a** a partir da redução do brometo **24a** com $\text{NaBH}_4/\text{DABCO}/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$.

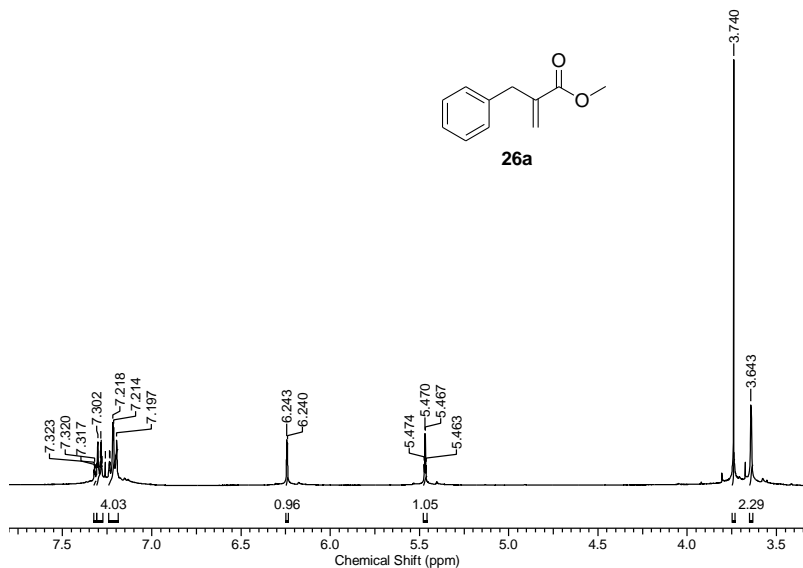


Figura 10: Espectro de RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)] do composto **26a** obtido pela redução do brometo **24a** com $\text{NaBH}_4/\text{DABCO}/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$.

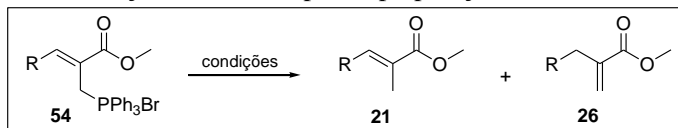
De modo a obter uma metodologia eficiente para a preparação dos 2-metilalcenonoatos **21** a partir da redução dos sais de fosfônio **54a-m**, estes sais **54** foram tratados com diferentes bases e solventes e submetidos a variadas condições reacionais (Tabela 5).

Notavelmente, a reação foi mais rápida sob aquecimento (irradiação por micro-ondas ou em banho de óleo), visto que as únicas reações realizadas à temperatura ambiente (entradas 7, 9 e 19) se mostraram muito lentas, mesmo com o emprego de Et_3N (entrada 9).

A importância da presença da base foi comprovada pela baixa conversão (<10%) observada na reação controle realizada na ausência da mesma (entrada 3). Ainda, o emprego de uma quantidade menor de

base (1,0 eq.) requeriu um tempo reacional maior e ocasionou diminuição na seletividade (entradas 11 e 13).

Tabela 5: Condições reacionais para a preparação dos ésteres **21**.^a



Ent.	R	Base	Solvente	Cond.	T (min)	Rend. (%) ^b [21 : 26] ^c
1		NaHCO ₃	H ₂ O	mw ^d	20	69 [90:10]
2	C ₆ H ₅ (a)	NaHCO ₃	H ₂ O/DMSO (1:1)	mw	45	65 [85:10] ^e
3		---	H ₂ O	mw	45	[<10:0]
4		DABCO	H ₂ O	mw	45	[85:15] ^f
5		Et ₃ N	H ₂ O	mw	45	30 [80:20]
6		NaHCO ₃	H ₂ O	mw	20	76 [100:0]
7	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃ (c)	NaHCO ₃	H ₂ O	t.a.	1800	61 [98:2]
8		NaHCO ₃	H ₂ O	Δ ^g	60	60 [90:10]
9		Et ₃ N	H ₂ O	t.a.	1560	71 [95:5]
10	4-ClC ₆ H ₄ (e)	NaHCO ₃	H ₂ O	mw	30	65 [95:5]
11		NaHCO ₃ ^h	H ₂ O	mw	60	[85:15] ^f
12		NaHCO ₃	H ₂ O	mw	30	61 [80:20]
13	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ (g)	NaHCO ₃ ^h	H ₂ O	mw	60	[70:25] ^{e,f}
14		DABCO	H ₂ O	mw	45	58 [75:25]
15		Et ₃ N	H ₂ O	mw	45	[70:30] ^f
16		NaHCO ₃	H ₂ O	mw	45	ⁱ
17	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (i)	NaHCO ₃	H ₂ O/DMSO (1:1)	mw	45	ⁱ
18		NaHCO ₃	H ₂ O	Δ ^g	60	ⁱ
19		Et ₃ N	H ₂ O	t.a.	1800	ⁱ

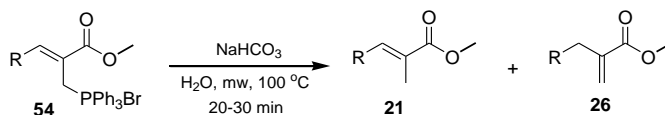
^aCondição: sal de fosfônio **54** (1,0 mmol), base (5,0 eq.) e solvente (5,0 mL).

^bRendimento da mistura **21:26** após purificação por cromatografia em coluna (hexano/EtOAc 90:10). ^cRazão dos produtos **21:26** foi determinada por RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃). ^dmw: reações realizadas sob irradiação por micro-ondas a 100 °C, 50 W e 50 PSI. ^eReação incompleta. ^fMistura reacional não purificada. ^gReação realizada sob refluxo em banho de óleo a 100 °C. ^hEmprego de 1,0 eq. de base. ⁱReação incompleta e mistura de produtos.

Embora tenha sido possível obter o produto **21a** com seletividade alta em diferentes condições reacionais, o uso de NaHCO₃/H₂O sob

radiação de micro-ondas se mostrou a condição melhor, pois forneceu os compostos **21a,c,e,g** (entradas 1, 6, 10 e 12) com seletividade alta e em menor tempo reacional, além de envolver condições reacionais brandas.

Uma vez estabelecida, a metodologia foi aplicada a outros sais de fosfônio **54** (Esquema 30), cujos resultados estão sumarizados na Tabela 6. Foi verificada uma relação aparente entre a seletividade e o efeito eletrônico exercido pelos grupos (R). A presença de grupos fortemente doadores de elétrons no anel aromático (entradas 2 e 3) e a possibilidade de conjugação extensiva (entrada 11), forneceu o éster desejado **21** como único produto da reação. Contudo, para os demais substratos testados foi verificada a presença do isômero rearranjado **26**, sendo observada a diminuição na seletividade com o aumento da força do grupo retirador de elétrons (entradas 7-9).



Esquema 30: Reação de redução dos sais de fosfônio **54** com $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ sob irradiação por micro-ondas.

Tabela 6: Preparação dos ésteres **21** com $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$.^a

Entrada	R	Produto	Rend. (%) ^b	T (min)	21:26 ^c
1	C_6H_5	a	69	20	90:10
2	4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	b	80	20	100:0
3	3,4-(OCH_2O) C_6H_3	c	76	20	100:0
4	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	d	63	20	90:10
5	4- ClC_6H_4	e	72	20	95:5
6	2- ClC_6H_4	f	78	20	90:10
7	2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$	g	71	20	80:20
8	4- BrC_6H_4	h	74	20	85:15
9	4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	j	62	20	35:65
10	2- C_{10}H_7	i	74	30	90:10
11	(<i>E</i>)- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}$	m	76	30	100:0
12	$\text{CH}_3\text{CH}_2^{\text{d}}$	n	^e	20	^f

^aCondições: sal **54** (1,0 mmol), NaHCO_3 (5,0 eq.) e H_2O (5,0 mL), irradiação por micro-ondas a 100 °C, 50 W e 50 PSI. ^bRendimento dos produtos **21:26** após purificação por cromatografia em coluna (hexano/ EtOAc 90:10). ^cRazão **21:26** foi determinada por RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3). ^dSal de partida **54n** impuro. ^eProduto não isolado. ^fMistura complexa de produtos.

Propostas mecanísticas para a formação dos ésteres **21** e **26** a partir dos sais de fosfônio **54**

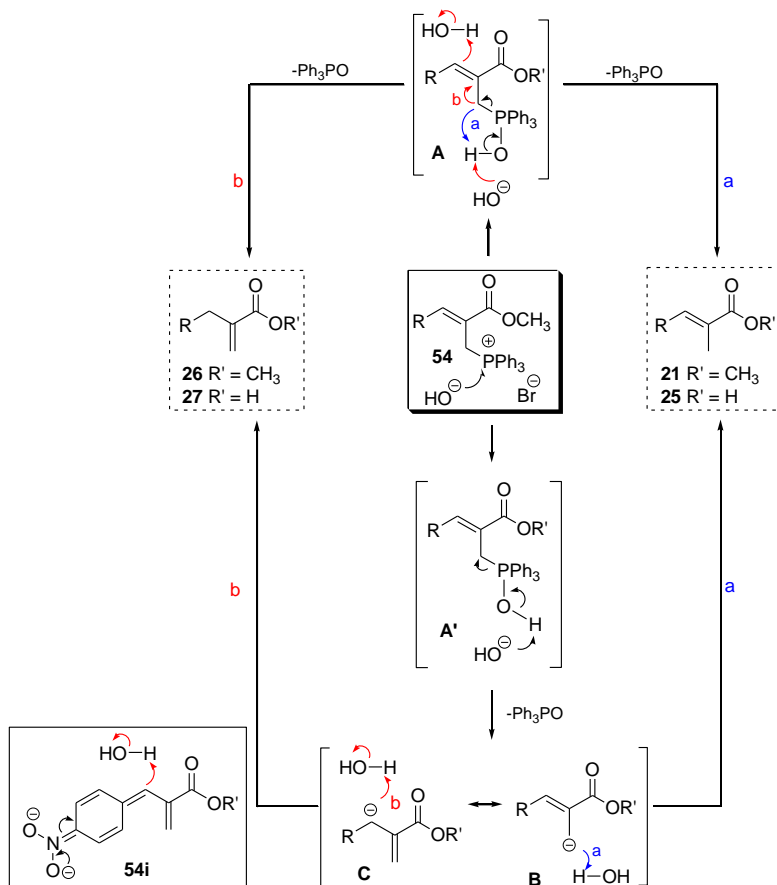
O Esquema 31 apresenta duas propostas mecanísticas para a redução dos sais de fosfônio **54** com formação dos ésteres **21** e **26** ($R' = CH_3$).

Uma delas consiste em um mecanismo do tipo concertado, pelo qual o íon hidróxido, proveniente da desprotonação da água em meio básico, ataca o átomo de fósforo com formação de um intermediário de fósforo pentavalente **A**, que dará origem aos produtos **21:26** em razão isomérica de acordo com o caminho mecanístico a ser tomado bem como com a natureza dos grupos R.

Grupos doadores de elétrons, conforme mencionado acima, apresentam um efeito de ressonância mais efetivo com a carbonila do éster, deixando o par de elétrons do carbono ligado ao átomo de fósforo em **A** mais disponível para abstrair um próton do meio (caminho a), com formação preferencial para os alcenoatos **21**. Por outro lado, grupos retiradores de elétrons tendem a deixar este par de elétrons menos disponível, permitindo a migração da ligação dupla e a remoção de um próton via C_β interno (caminho b), que pode ocorrer de forma intra (uni) ou intermolecular (bimolecular) com formação dos ésteres **26**.

Uma segunda proposta envolve a formação de carbânions **B** e **C** como intermediários, gerados pelo ataque do íon hidróxido ao átomo de fósforo com formação de **A'**, seguida da eliminação do Ph_3PO . A carga negativa gerada pode estar distribuída entre os dois carbonos (C_β terminal ou interno, estruturas **B** e **C**, respectivamente), cuja abstração de um próton do meio pelo carbânion terminal (caminho a) leva aos alcenoatos **21**, enquanto que a carga negativa concentrada sobre o C_β interno (caminho b) forma os ésteres **26**.

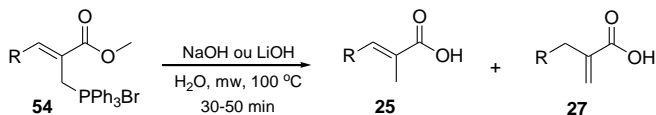
É possível sugerir que, devido ao fato dos grupos doadores de elétrons manterem a conjugação com o grupo éster, estes tendem a formar os ésteres **21** ou **26** de acordo com um mecanismo mais concertado. Já para grupos retiradores de elétrons (Esquema 31, estrutura **54i**) o mecanismo de formação dos ésteres **21** ou **26** deve passar pela formação de um carbânion.



Esquema 31: Propostas mecânicas para a formação dos ésteres **21** e **26** ($R' = CH_3$) a partir dos sais de fosfônio **54**.

4.2.1.2. Preparação dos ácidos 2-metilalcenóicos **25**

É interessante observar que sob o presente protocolo de redução ($NaHCO_3/H_2O/mw$) o grupo éster se mantém intacto. Entretanto, com o aumento na força da base (pelo uso de $NaOH$ ou $LiOH$) ocorre, além da reação de redução, também a hidrólise do éster com formação do ácido 2-metilalcenóico **25** e do isômero rearranjado **27** correspondente (Esquema 32).



Esquema 32: Reações de redução/hidrólise dos sais de fosfônio **54** com NaOH ou LiOH.

A hidrólise do éster foi observada pela ausência do singlete em 3,82 ppm, referente à metoxila no espectro de RMN ^1H (Figura 11). A formação dos dois isômeros foi verificada pela presença de um singlete em 2,15 ppm referente à metila do ácido **25a** e dos singletos em 3,64, 5,58 e 6,39 ppm, relativos aos hidrogênios metilênicos (CH_2) e olefinicos ($\text{H}_{\beta\text{-trans}}$ e $\text{H}_{\beta\text{-cis}}$ ao grupo carboxílico), respectivamente, do ácido **27a**. O deslocamento químico do H_{β} referente aos ácidos **25** aparece ligeiramente mais desprotegido (δ 6,70-7,90 ppm) em relação aos ésteres correspondentes **21**, indicando que a geometria *E* é mantida para estes derivados.

Além disto, os dados de RMN ^1H e os valores de ponto de fusão obtidos para os produtos **25** estão de acordo com os descritos na literatura.^{41,96-98} Os espectros de RMN ^1H dos produtos **25b-d,g,h,l,m** estão apresentados no Apêndice F.

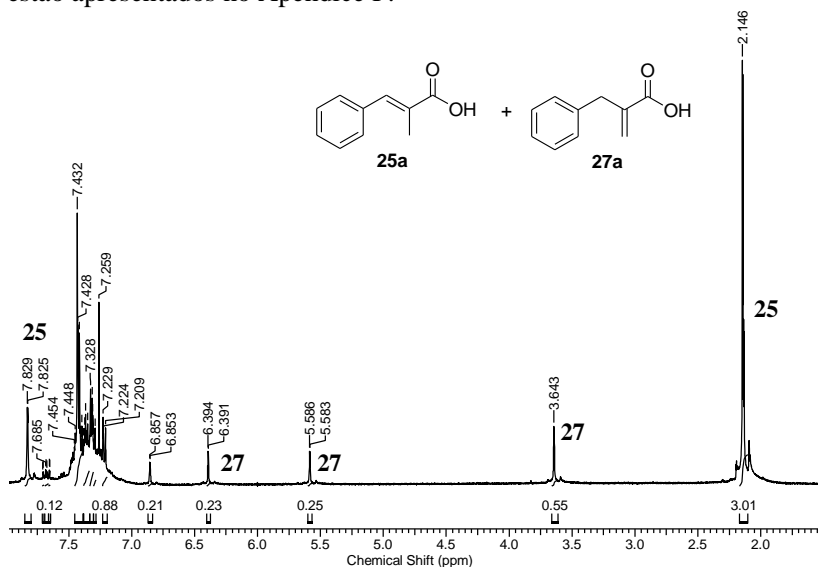


Figura 11: Espectro de RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)] da mistura isomérica dos ácidos **25a:27a** (80:20).

A análise comparativa dos resultados obtidos pelo emprego de NaOH e LiOH (Tabela 7) mostrou um ligeiro aumento na seletividade com o uso de LiOH para alguns dos substratos estudados (entradas 1, 4, 6 e 7). Em contrapartida, a utilização de NaOH forneceu vários dos ácidos **25:27** em rendimento maior (entradas 3-5, 9 e 13). Diante disto, foi possível afirmar que ambas as bases podem ser empregadas eficientemente nesta reação, mas devido ao menor custo relativo do NaOH esta foi a base mais empregada neste estudo.

Tabela 7: Condições reacionais para a preparação dos produtos **25**.^a

Reaction scheme: **54** (with R group and PPh₃Br) reacts with NaOH ou LiOH in H₂O at microwave (mw) 100 °C for 30-50 min to yield **25** and **27**.

Entrada	R	Produto	T (min)	Rend. ^b (%) [25:27] ^c	
				NaOH	LiOH
1	C ₆ H ₅	a	30	71 [80:20]	79 [90:10]
2	C ₆ H ₅	a	40		56 [90:10] ^d
3	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	b	30	82 [95:5]	77 [95:5]
4	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	c	30	81 [80:20]	80 [85:15]
5	4-CH ₃ C ₆ H ₄	d	30	90 [90:10]	88 [90:10]
6	4-ClC ₆ H ₄	e	30	85 [80:20]	91 [90:10]
7	2-ClC ₆ H ₄	f	30	85 [80:20]	88 [85:15]
8	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	g	30	75 [75:25]	
9	4-BrC ₆ H ₄	h	30	92 [85:15]	86 [80:20]
10	4-NO ₂ C ₆ H ₄	j	30	^e	^e
11	2-C ₁₀ H ₇	l	30	76 [90:10]	
12	(<i>E</i>)-C ₆ H ₅ CH=CH	m	30	[>99:1] ^f	
13	(<i>E</i>)-C ₆ H ₅ CH=CH	m	50	84 [>99:1]	79 [>99:1]

^aCondições: sal **54** (1,0 mmol), base (5,0 eq.), H₂O (5,0 mL), irradiação por micro-ondas a 100 °C, 50 W e 50 PSI. ^bRendimento dos produtos **25:27**. ^cRazão **25:27** foi determinada por RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃). ^dReação realizada com 2,0 eq. de base. ^eMistura complexa de produtos. ^fPresença de c.a. 10% do éster **21m**.

Vale ressaltar que quantidades menores de base (2,0 eq.) (entrada 2) também levaram aos ácidos **25** e **27** com seletividade similar ao emprego de 5,0 eq., porém, tempo reacional maior foi requerido (40

minutos) e uma redução significativa no rendimento foi observada para o derivado **54a**.

Na preparação do ácido **25m** foi verificado (por RMN ^1H) que após 30 minutos de reação ainda havia cerca de 10% do éster **21m**, porém não se observou a presença do ácido rearranjado **27** (entrada 12). Contudo, o aumento do tempo para 50 minutos levou ao ácido **25m** como único produto da reação em 84% de rendimento (entrada 13). É importante ressaltar que o aumento do tempo reacional para 50 minutos também não influenciou, de forma significativa, na seletividade da reação para outros substratos testados.

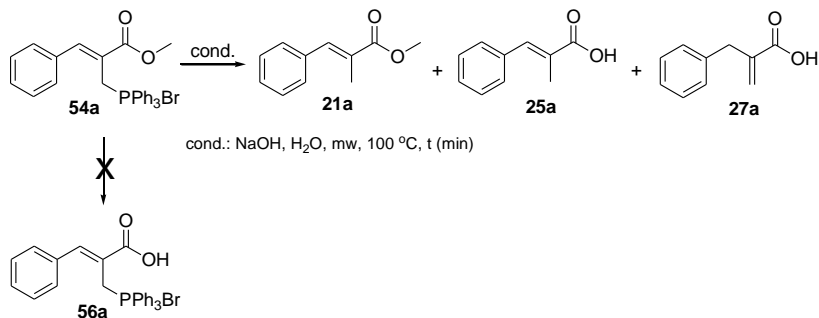
Comparando-se a formação dos ácidos **25:27** com os respectivos ésteres **21:26** (Tabelas 7 e 6, respectivamente), verificou-se, de uma forma geral, uma regioseletividade de formação dos ácidos alcenóicos mais substituídos **25** menor, sendo a variação maior observada para o substrato **54c** (entrada 4), substituinte fortemente doador de elétrons.

A distribuição na formação dos ácidos **25** e **27** a partir dos sais de fosfônio **54** pode ser explicada de acordo com os mecanismos propostos na obtenção dos ésteres **21** e **26**, apresentadas no Esquema 31, onde $\text{R}' = \text{H}$.

Se por um lado ocorreu uma perda pequena da seletividade na formação dos ácidos **25**, por outro, houve um aumento significativo no rendimento de **25:27**. Isto, provavelmente, se deve à facilidade maior com que os ácidos **25:27** podem ser separados do Ph_3PO (subproduto da reação) por tratamento aquoso, pois em meio básico aquoso, os ácidos **25:27** se encontram na forma de sais, tornando a separação possível da fase orgânica contendo Ph_3PO . Já no caso dos alcenoatos **21**, tanto estes quanto Ph_3PO são solúveis apenas no solvente orgânico e, portanto, necessitam de separação por coluna cromatográfica.

A fim de compreender a sequência reacional envolvida no processo de redução e hidrólise dos sais **54**, foram realizadas reações controle em três tempos diferentes (10, 20 e 30 minutos) (Esquema 33, Tabela 8).

Na reação realizada em 10 minutos foi observado que, além dos ácidos desejados **25a:27a** (80%, 73:7), havia 10% do éster reduzido **21a** remanescente, além do sal de fosfônio de partida **54** (10%) intacto (entrada 1). O aumento do tempo reacional para 20 minutos propiciou a formação dos ácidos **25a:27a** em 90% de conversão (77:13), porém ainda foi possível observar uma quantidade considerável (10%) do éster reduzido **21a** (entrada 2). E em 30 minutos (entrada 3), todo sal **54a** foi convertido para os respectivos ácidos **25:27** (80:20).



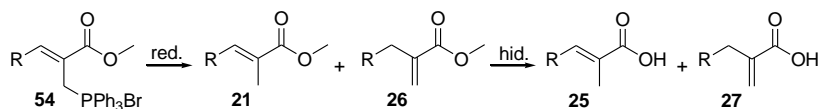
Esquema 33: Reações controle: redução *versus* hidrólise.

Tabela 8: Reações controle: redução *versus* hidrólise.^a

Entrada	T (min)	54a	Produtos ^b		
			21a	25a	27a
1	10	10	10	73	7
2	20	---	10	77	13
3	30	---	---	80	20

^aCondições: sal **54** (1,0 mmol), NaOH (5,0 eq.) e H₂O (5,0 mL), irradiação por micro-ondas a 100 °C, 50 W e 50 PSI. ^bRazão **54:21:25:27** foi determinada por RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃).

Desta forma, sugere-se que a transformação passa inicialmente pela redução do sal de fosfônio **54**, com formação dos ésteres **21** e **26** e subsequente hidrólise para os ácidos **25** e **27** correspondentes (Esquema 34).



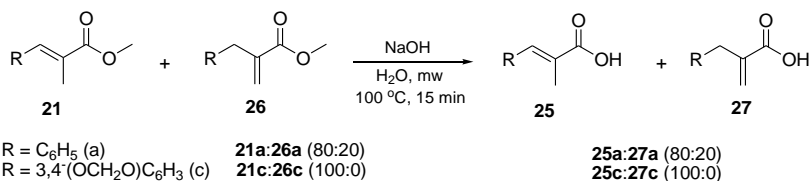
Esquema 34: Sequência reacional proposta para as reações de redução e hidrólise a partir do sal de fosfônio **54**.

Em nenhuma das condições estudadas foi possível observar a formação do sal hidrolisado **56a** (Esquema 33), que provavelmente poderia ser identificado pelo espectro de RMN ¹H pela presença de um duplete relativo ao acoplamento do CH₂ com o átomo de fósforo, além da ausência do sinal referente à metoxila do éster. Esta sequência reacional pode ser compreendida pelo volume grande gerado pelo grupo

trifenilfosfônio, o que provoca um efeito estérico e dificulta a aproximação do nucleófilo (HO^-) à carbonila do éster.

Diante destas observações surge o questionamento: se a hidrólise ocorre após a redução, como justificar a perda na seletividade na formação dos ácidos **25b** e **25c** em relação aos respectivos ésteres **21b** e **21c**?

Esta questão merece um cuidado especial e a realização de novos estudos. Até o presente momento foi possível verificar apenas que na reação de hidrólise realizada pelo tratamento dos alcenoatos **21:26** com $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$, a relação nas razões isoméricas dos ésteres **21:26** é mantida nos ácidos **25:27** correspondentes (Esquema 35).

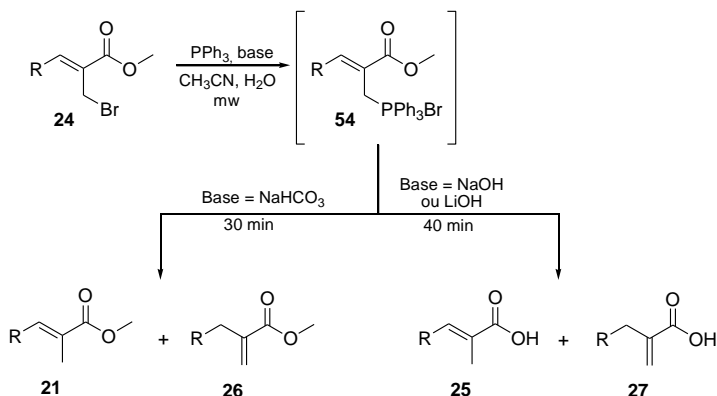


Esquema 35: Hidrólise de 2-metilalcenoatos empregando NaOH aquoso.

Finalmente, foi investigada a transformação direta dos brometos alílicos **24** nos correspondentes 2-metilalcenoatos **21** e ácidos alcenóicos **25**. Para isto, todos os reagentes (brometo **24**, PPh_3 , base, CH_3CN e H_2O) foram colocados de uma só vez no tubo reacional e irradiados por micro-ondas (Esquema 36, Tabela 9).

Todas as etapas envolvidas neste processo: substituição nucleofílica do brometo por PPh_3 com formação do sal de fosfônio **54**, subsequente redução deste com geração do éster **21** e, de acordo com a base empregada, hidrólise para os ácidos **25** e **27**, ocorreram de forma sequencial e rápida, sem a necessidade de isolamento do sal de fosfônio **54**. Além disto, os produtos **21** e **25** foram obtidos com regioseletividade comparável à apresentada nas reações realizadas a partir do sal de fosfônio **54** (ver Tabelas 6, 7 e 9), ou mesmo com seletividade superior (93:7), como no caso dos ácidos **25d:27d** (ver Tabela 7, entrada 5 e Tabela 9, entrada 3).

É importante destacar que na reação realizada sob condições *one pot* apenas os produtos esperados foram obtidos, indicando que não ocorreu nenhuma reação adicional às já observadas nas condições anteriormente testadas (com isolamento do sal **54**), o que a torna viável como metodologia de preparação seletiva de alcenoatos **21** e de ácidos alcenóicos **25** a partir dos brometos alílicos **24**.



Esquema 36: Transformação direta dos brometos alílicos **24** nos correspondentes 2-metilacenoatos **21** e ácidos 2-metilacenoícos **25**.

Tabela 9: Condições reacionais *one pot* para a preparação dos produtos **21** e **25** a partir dos brometos **24**.^a

Entrada	R	Produto	Base [conversão] ^b	
			NaHCO ₃ [21:26]	NaOH [25:27]
1	C ₆ H ₅	a	80:20	90:10
2	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	c	100:0	90:10
3	4-CH ₃ C ₆ H ₄	d		93:7
4	2-ClC ₆ H ₄	f	75:25	75:25
5	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	g	80:20	80:20

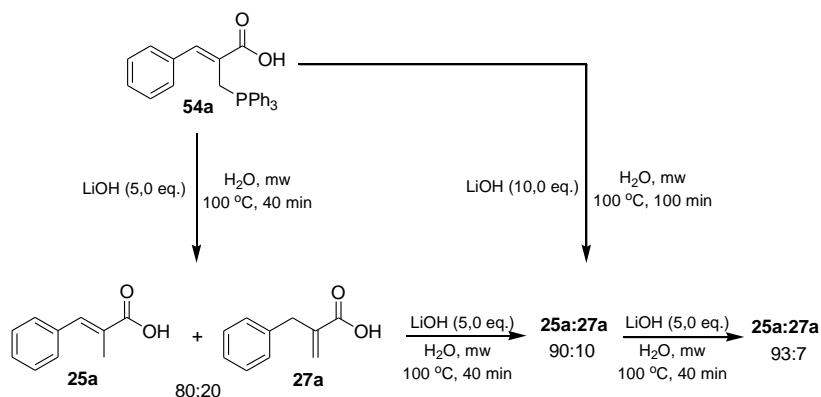
^aCondições: as reações foram realizadas sob irradiação por micro-ondas com NaHCO₃ (5,0 eq.) por 30 min e com NaOH (5,0 eq.) por 40 min a 100 °C, 50 W e 50 PSI. ^bRazão dos produtos **21:26** ou **25:27**, de acordo com a base empregada, estimada por RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃).

A formação indesejável de quantidades detectáveis dos isômeros **26** e **27** e a impossibilidade de separá-los dos isômeros majoritários **21** e **25**, respectivamente, levou à busca por condições alternativas sob as quais a ligação dupla pudesse ser isomerizada para um único produto.

4.2.1.3. Métodos de conversão da ligação dupla terminal para a mais substituída

Com o objetivo de obter um único isômero **25** (ou **27**) foram estudadas condições para a isomerização da ligação dupla.

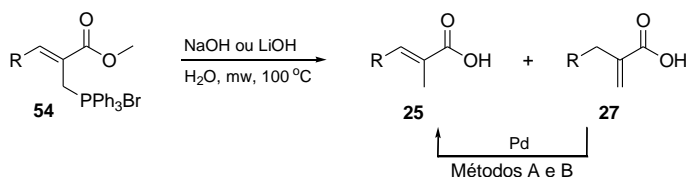
Inicialmente, optou-se por verificar o efeito provocado pelo aumento do tempo reacional e da quantidade de base empregada no processo de isomerização (Esquema 37). Para isto, a mistura dos ácidos **25a:27a** (80:20) foi tratada com 5,0 eq. de LiOH em meio aquoso sob irradiação por micro-ondas durante 40 minutos, de maneira similar às condições utilizadas na formação destes ácidos a partir dos sais **54** (Esquema 32). Esta condição proporcionou um leve aumento na seletividade para o isômero **25a** (de 80:20 para 90:10). Subsequentemente, esta mistura de isômeros (**25a:27a** 90:10) foi igualmente tratada com LiOH aumentando a razão para **25a:27a** 93:7. No entanto, a tentativa de interconversão usando uma quantidade maior de LiOH (10,0 eq.) já no início da reação (a partir do sal **54a**) e irradiado por micro-ondas por 100 minutos foi menos efetiva, visto que a quantidade do isômero **27a** ainda presente foi significativa (c.a. 10%).



Esquema 37: Tentativa de interconversão dos isômeros **25a** e **27a** com LiOH/H₂O.

Apesar da condição empregada não ter se mostrado muito eficiente, o ligeiro aumento na formação do isômero **25a** motivou a busca por condições que fornecessem resultados melhores, o que nos conduziu aos trabalhos descritos na literatura utilizando complexos metálicos (Ni, Rh, Ru, Pt e Pd) na isomerização por migração da ligação dupla.^{49,51-53,57}

Considerando-se as questões econômicas e a disponibilidade de reagentes no laboratório com este potencial, estudou-se a isomerização da ligação dupla pelo emprego de catalisadores de paládio, tanto na forma de sal divalente (PdCl_2 ou $\text{Pd}(\text{OAc})_2$)⁵⁹ quanto suportado sobre carbono (Pd/C). Para isto, foram desenvolvidas metodologias envolvendo a adição de uma fonte de paládio em estágios reacionais diferentes: (A) após tratamento aquoso da mistura reacional e purificação dos produtos; (B) sob condição *one pot*, no início da reação, a partir do sal **54** e (C) de forma *one pot*, após 30 minutos de reação a partir do sal **54** (Esquema 38).



Método A: Tratamento da mistura isomérica **25:27** isolada com Pd, após tratamento aquoso.

Método B: Adição do Pd sob condição *one pot*, no início da reação, a partir do sal de fosfônio **54**.

Esquema 38: Isomerização da ligação dupla catalisada por paládio.

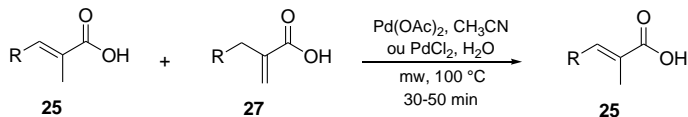
Método A

Inicialmente foi verificada a influência do solvente e do catalisador na migração da ligação dupla utilizando os derivados de piperonil **25c:27c** (80:20) como mistura modelo e PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e Pd/C como fontes de paládio. Como solvente foram escolhidos, inicialmente, os já empregados nas etapas reacionais precedentes: CH_3CN e H_2O . No caso do Pd/C , também foi testado MeOH , solvente muito utilizado em hidrogenações empregando este catalisador.

Os resultados mostraram uma relação direta entre a eficiência da isomerização com a combinação de solvente e sal de paládio(II) empregados. Reações realizadas com $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ em CH_3CN ou com PdCl_2 em H_2O forneceram uma conversão >99% para o ácido majoritário **25c**, após filtração da mistura reacional em camada de celite, lavagem com CH_2Cl_2 e concentração do produto **25** a vácuo.

No entanto, mudando-se a combinação para $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{H}_2\text{O}$ ou $\text{PdCl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$, ou utilizando-se uma mistura dos dois solventes ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 50:50, 70:30 e 30:70), ou ainda, pelo emprego de Pd/C [fonte de $\text{Pd}(0)$] em CH_3CN , H_2O ou MeOH , nenhuma variação na

razão isomérica **25c:27c** foi observada. Com isto, as condições $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{CH}_3\text{CN}$ e $\text{PdCl}_2/\text{H}_2\text{O}$ foram aplicadas a outros ácidos (Esquema 39) e os resultados estão compilados na Tabela 10.



Esquema 39: Formação dos ácidos 2-metilalcenóicos **25** a partir de uma mistura isomérica dos ácidos **25:27** catalisada por sais de paládio(II).

Tabela 10: Isomerização dos ácidos alcenóicos **27** para os ácidos correspondentes **25** catalisada por sais de paládio(II).^a

Entrada	R	Produto	T (min)	25:27 (%) ^b Inicial	25:27 ^c Pd(OAc) ₂	25:27 ^c PdCl ₂
1	C ₆ H ₅	a	50	80:20	98:2	98:2
2	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	b	30	95:5	>99:1	
3	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	c	30	80:20	>99:1	>99:1
4	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	c	1200 ^d	80:20	>99:1	
5	4-CH ₃ C ₆ H ₄	d	30	90:10	99:1	97:3
6	4-ClC ₆ H ₄	e	30	80:20	99:1	
7	4-ClC ₆ H ₄	e	1200 ^d	80:20	99:1	
8	2-ClC ₆ H ₄	f	50	80:20	97:3	90:10
9	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	g	50	80:20	90:10	>99:1
10	4-BrC ₆ H ₄	h	30	85:15	95:5	>99:1
11	2-C ₁₀ H ₇	m	30	90:10		98:2

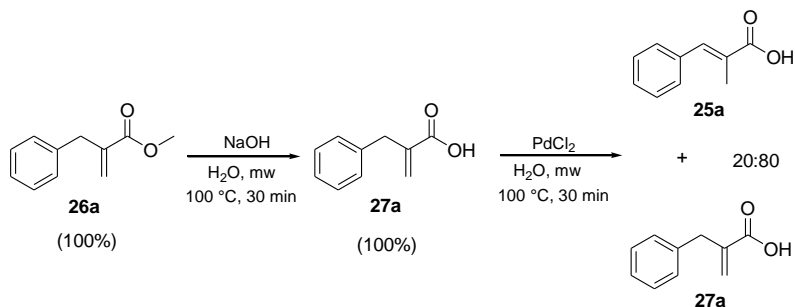
^aCondições: mistura **25:27** (1,0 mmol), sal de Pd(II) (10 mol%) e solvente (5,0 mL). ^bRazão **25:27** foi determinada por RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) antes do tratamento com Pd(II). ^cRazão **25:27** foi determinada por RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) após tratamento com Pd(II). ^dReação realizada à t.a.

Utilizando-se estas condições foi possível obter o ácido **25** com estereosseletividade excelente ($\geq 99\%$) para a maioria dos derivados testados (**25:27 b-e, g,h**) e em rendimento quantitativo a partir da mistura isomérica **25:27** correspondente. Alternativamente, a reação pôde ser realizada à temperatura ambiente sem afetar a seletividade, contudo foram requeridos tempos reacionais maiores (20 h) (entradas 4 e 7).

A fim de comprovar a eficiência do paládio(II) na isomerização da ligação dupla terminal (ácido **27**) para a mais substituída (ácido **25**), submeteu-se o ácido rearranjado **27a** puro às condições de isomerização apresentadas acima (Esquema 40).

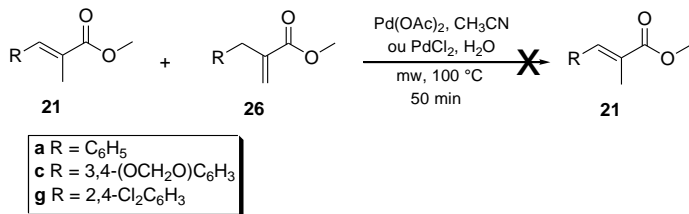
Inicialmente o éster **26a**, obtido pelo tratamento do brometo alílico **24a** com $\text{NaBH}_4/\text{DABCO}/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ (Esquema 29)⁴⁵, foi submetido às condições de hidrólise já estabelecidas neste trabalho, levando ao ácido **27a** como único produto de reação.⁴⁵ Subsequentemente, o ácido **27a** foi tratado com $\text{PdCl}_2/\text{H}_2\text{O}$ sob irradiação por micro-ondas por 30 minutos, com formação do ácido mais substituído **25a** em cerca de 20%.

A conversão de 20% do ácido **27a** puro ao correspondente **25a** pode ser correlacionado ao observado pelo tratamento de uma mistura de **25a:27a** (80:20) (Tabela 10, entrada 1), no qual os 20% do ácido **27a** presentes nesta foram quase que totalmente convertidos para o ácido **25a** sob as mesmas condições reacionais. Este resultado indica a possibilidade de obtenção do ácido **25** a partir do correspondente **27** puro. Porém, algumas alterações são necessárias em relação à quantidade de paládio(II) e/ou tempo reacional.



Esquema 40: Isomerização parcial do ácido **27a** puro para o **25a**.

Devido aos resultados obtidos excelentes na isomerização dos ácidos **27** para os ácidos mais substituídos **25**, este método foi utilizado na tentativa de conversão dos ésteres **26** (a,c,g) para os ácidos **21** (Esquema 41). Contudo, nas condições testadas apenas uma variação pequena na razão **21:26** foi observada.

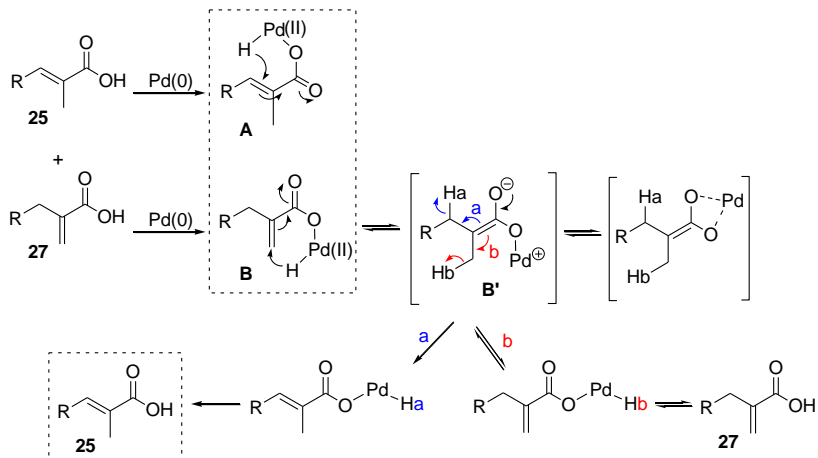


Esquema 41: Tentativa de conversão dos ésteres **26** para os **21** correspondentes.

Proposta mecanística para a isomerização da ligação dupla dos ácidos **27** para os **25** correspondentes

Considerando-se a diferença de comportamento frente às condições de isomerização observada para os ácidos **25:27** e ésteres **21:26**, foi sugerido um mecanismo (Esquema 42) pelo qual fosse possível explicar os resultados excelentes obtidos para os ácidos **25:27** e a ausência de isomerização no caso dos ésteres **21:26**.

Nesta proposta, o processo catalítico é inicializado pela adição oxidativa do paládio(0) ao oxigênio da função ácido carboxílico com formação dos complexos de paládio **A** e **B**, fato que pode não estar ocorrendo com os ésteres. Em seguida o hidreto ataca o carbono olefínico β, provavelmente do ácido **27** (em **B**) por ser mais eletrofílico e menos impedido em relação ao do ácido **25** (em **A**), gerando o enolato **B'**. Ao regenerar a carbonila, um dos hidretos (Ha ou Hb) é transferido para o paládio, sendo que o Ha leva, prontamente, à olefina interna **25**, mais estável, ao passo que o Hb propiciará um “equilíbrio” entre **B** e **B'** que, novamente terá as duas possibilidades de transferência de hidreto, e assim, sucessivamente, até que todas as moléculas de **27** passem para o ácido **25**, termodinamicamente mais estável.



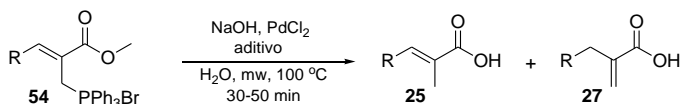
Esquema 42: Proposta mecanística para a migração da ligação dupla catalisada por Pd(II).

Apesar desta metodologia de isomerização da ligação dupla fornecer resultados excelentes na obtenção dos ácidos **25** puros, o acréscimo de uma etapa reacional levou à busca por um método que fosse capaz de proporcionar uma sequência de reações (redução, hidrólise e isomerização) em um único meio reacional sem prejudicar a formação dos produtos desejados com reações paralelas e consequente formação de subprodutos.

Método B

A fim de simplificar o processo de redução, hidrólise e isomerização para uma única etapa reacional, investigou-se a possibilidade de se empregar uma condição *one pot* a partir do sal de fosfônio **54**.

De acordo com os resultados apresentados até o momento, as reações de redução e hidrólise ocorreram em meio aquoso e, dentre os sais de paládio utilizados, PdCl₂ forneceu seletividade melhor neste meio. Diante disto, foram realizadas reações nas quais PdCl₂ foi adicionado à mistura reacional (contendo o sal de fosfônio **54**, NaOH e H₂O) já no início da reação, seguida da irradiação por micro-ondas por 50 minutos (Esquema 43), fornecendo os respectivos ácidos **25:27** com seletividade variada de acordo com o substrato utilizado (Tabela 11, entradas 1-4).



Esquema 43: Formação dos ácidos alcenóicos **25:27** de forma *one pot* a partir do sal de fosfônio **54** pela presença de Pd(II) e um aditivo.

Tabela 11: Condições de isomerização do ácido **27** para o correspondente **25** de forma *one pot* a partir do sal de fosfônio **54** pela presença de Pd(II) e um aditivo.^a

Entrada	R	Aditivo	T (min)	25:27 ^b
1	C ₆ H ₅ (a)	---	50	90:10
2	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃ (c)	---	50	60:40
3	2-ClC ₆ H ₄ (f)	---	50	85:15
4	4-BrC ₆ H ₄ (h)	---	45	99:1
5	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄ CHO	50	>99:1
6	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄ CHO ^c	50	90:10
7	C ₆ H ₅	3-BrC ₆ H ₄ CHO	30	>99:1
8	C ₆ H ₅	2-BrC ₆ H ₄ CHO	50	85:15
9	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄ CHO	50	85:15
10	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄ CO ₂ H	50	>99:1
11	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄ CO ₂ H ^c	50	90:10
12	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄ COCH ₃	50	97:3
13	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄ NO ₂	50	97:3
14	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ Br	50	90:10
15	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CHO	50	85:15
16	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CO ₂ H	50	85:15
17	C ₆ H ₅	1,4-Br ₂ C ₆ H ₄	50	90:10
18	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ Br + C ₆ H ₅ CO ₂ H ^d	50	90:10
19	C ₆ H ₅	LiBr	50	90:10
20	C ₆ H ₅	LiBr ^e	50	90:10
21	C ₆ H ₅	NaI	50	90:10

^aCondição: a mistura do sal de fosfônio **54** (1,0 mmol), NaOH (5,0 eq.), PdCl₂ (10 mol%), H₂O (5,0 mL) e aditivo (0,5 eq.) foi irradiada por micro-ondas a 100 °C, 50 W e 50 PSI. ^bRazão isomérica **25:27** foi determinada por RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃); ^cReação realizada na ausência de Pd(II). ^dEmprego de 0,5 eq. de cada um dos dois aditivos. ^eEmprego de 1,5 eq. de aditivo.

Dos substratos testados, somente o sal **54h** forneceu o respectivo ácido **25h** com regioseletividade excelente (>99%, entrada 4), tornando esta condição inviável como metodologia. Contudo, devido à ausência de outros subprodutos (além de Ph₃PO e do ácido rearranjado **27**, verificado por RMN ¹H) e instigados com o sucesso da reação limitado a um único substrato, novos estudos foram realizados procurando-se manter a condição *one pot*.

Sendo a presença do átomo de bromo no anel aromático a única variável em relação aos demais substratos testados (entradas 1-3), buscou-se estudar o efeito da adição de uma fonte externa de bromo com propriedades estruturais semelhantes (ligação covalente), além de sais de bromo e lítio.

Desta forma, foi adicionado 0,5 eq. de 4-bromobenzaldeído no meio reacional utilizando o sal de fosfônio **54a** e, conforme desejado, foi obtido somente o ácido **25a** (entrada 5).

Diante deste fato, foi realizado um estudo mais aprofundado mantendo o sal de fosfônio **54a** como substrato modelo na presença de diferentes aditivos. Assim, além de 4-bromobenzaldeído, foram testados outros aldeídos aromáticos contendo o átomo de bromo substituído em posições diferentes (em *meta* e/ou *orto*) (entradas 7 e 8) ou *para*-substituído por cloro (entrada 9), bem como mudando o grupo funcional retirador de elétrons (entradas 10, 12 e 13).

Os resultados mostraram um efeito positivo na presença de 4-bromobenzaldeído, 3-bromobenzaldeído e ácido 4-bromobenzóico (entradas 5, 7 e 10, respectivamente) por fornecer o produto **25a** com regio- e estereosseletividade excelentes (>99%). O uso de 4-bromoacetofenona (entrada 12) ou 1-nitro-4-bromobenzeno (entrada 13), apesar de proporcionar um leve aumento na seletividade da reação em relação à correspondente realizada na ausência de aditivo, não apresentou resultados comparáveis às reações realizadas com 4-bromobenzaldeído, 3-bromobenzaldeído ou ácido 4-bromobenzóico.

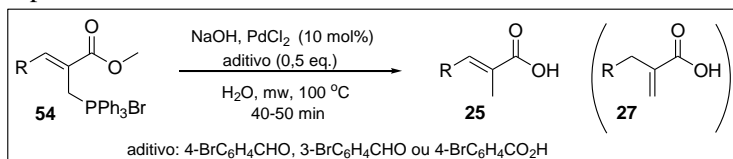
Já o emprego de 2-bromobenzaldeído (entrada 8) ou a substituição do bromo pela utilização de 4-clorobenzaldeído (entrada 9), bem como o uso de sais de bromo e de lítio (entradas 19-21), não apresentaram qualquer efeito sobre a regioseletividade da reação, mesmo utilizando quantidades maiores (entrada 20).

Vale ressaltar ainda que a presença de uma fonte de paládio(II) é fundamental para o sucesso da reação. Este fato foi comprovado pelas reações realizadas na presença de um aditivo, porém na ausência de paládio (entradas 6 e 11), onde os ácidos **25:27** foram obtidos em uma razão de 90:10, portanto, sem efeito evidente sobre a razão isomérica.

Para investigar a versatilidade da condição empregando 4-bromobenzaldeído, 3-bromobenzaldeído ou ácido 4-bromobenzoico como aditivo, esta foi estendida para outros substratos, cujos resultados estão apresentados na Tabela 12 (entradas 1-6) e mostram que os sais de fosfônio **54** testados forneceram os produtos correspondentes **25** com estereosseletividade excelente (>99%).

Verificou-se que uma quantidade menor de aditivo pode ser utilizada (entrada 7) e que, além de fornecer o ácido **25a** como único produto da reação sem sofrer aumento no tempo reacional, apresentou maior facilidade na purificação de **25a**, obtido em 100% de pureza após cromatografia em sílica gel (CH₂Cl₂/EtOAc 80:20).

Tabela 12: Formação dos ácidos 2-metilalcenóicos **25** de forma *one pot* a partir do sal de fosfônio **54**.^a



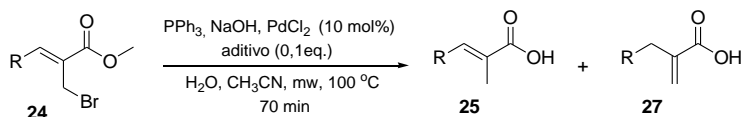
Entrada	R	Produto	Aditivo	25:27 ^b
1	4-CH ₃ C ₆ H ₄	b	4-BrC ₆ H ₄ CHO	>99:1
2	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	c	4-BrC ₆ H ₄ CHO	95:5
3	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	c	4-BrC ₆ H ₄ CO ₂ H	>99:1
4	2-ClC ₆ H ₄	f	4-BrC ₆ H ₄ CHO	>99:1
5	2-ClC ₆ H ₄	f	3-BrC ₆ H ₄ CHO	>99:1
6	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	g	4-BrC ₆ H ₄ CHO	>99:1
7	C ₆ H ₅	a	4-BrC ₆ H ₄ CO ₂ H ^c	>99:1

^aCondição: a mistura do sal de fosfônio **54** (1,0 mmol), NaOH (5,0 eq.), PdCl₂ (10 mol%), H₂O (5,0 mL) e aditivo (0,5 eq.) foi irradiada por micro-ondas a 100 °C, 50 W e 50 PSI. ^bRazão isomérica **25:27** foi determinada por RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃). ^cReação realizada pela emprego de 0,1 eq. de aditivo.

Visto os resultados bons obtidos na preparação dos ácidos **25** a partir dos sais de fosfônio **54** pelo emprego de aditivos, esta condição foi testada sob condição *one pot* a partir do brometo alílico **24**, sem isolar o sal de fosfônio **54**.

A reação foi realizada na presença de 0,1 eq. do aditivo (Esquema 44, Tabela 13), sendo a mistura reacional irradiada por micro-ondas durante 70 minutos e, após tratamento aquoso, forneceu o produto **25**

com seletividade diferenciada de acordo com o aditivo empregado. Enquanto que o emprego de ácido 4-bromobenzóico levou ao produto **25** com estereoseletividade excelente ($\geq 99\%$), o uso de 4-bromobenzaldeído forneceu uma mistura dos ácidos **25:27** para os dois substratos testados.



Esquema 44: Preparação dos ácidos 2-metilacenoíco **25** de forma *one pot* diretamente a partir dos brometos alílicos **24**.

Tabela 13: Preparação dos ácidos 2-metilacenoícos **25** sob condição *one pot* diretamente a partir dos brometos alílicos **24**.

Entrada	R	Produto	Aditivo	25:27 ^a
1	C ₆ H ₅	a	4-BrC ₆ H ₄ CO ₂ H	>99:1
2			4-BrC ₆ H ₄ CHO	93:7
3	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	g	4-BrC ₆ H ₄ CO ₂ H	99:1
4			4-BrC ₆ H ₄ CHO	93:7

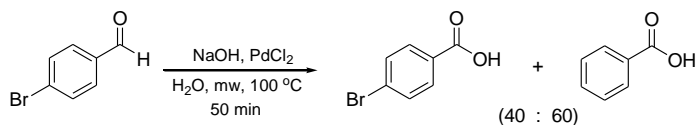
^aRazão isomérica **25:27** determinada por RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃).

Em ambas as condições para a preparação do ácido **25**, empregando tanto ácido 4-bromobenzóico quanto 4-bromobenzaldeído como aditivos, a análise dos espectros de RMN ¹H revelou, além da formação de **25** como único produto, a presença de dois dubletos em 7,61 e 7,97 ppm acoplando entre si ($J = 8,0$ Hz) característicos de ácido 4-bromobenzóico. Com esta constatação se considerou a possibilidade de que quando 4-bromobenzaldeído é utilizado como aditivo, este sofre oxidação para o ácido carboxílico correspondente.

A fim de comprovar esta hipótese, 4-bromobenzaldeído foi tratado com NaOH aquoso na presença de PdCl₂ (Esquema 45), sob as mesmas condições de tempo e temperatura empregadas na preparação do ácido **25**.

Conforme sugerido, a formação de ácido 4-bromobenzóico, proveniente da oxidação de 4-bromobenzaldeído, foi verificada pelo espectro de RMN ¹H, porém além deste, foi observada a presença de ácido benzóico [δ 7,46-7,64 (m, 3H), 8,10-8,15 (m, 2H)], formado como

produto majoritário (60%), provavelmente proveniente da hidrogenólise do brometo pela presença de paládio(II).



Esquema 45: Oxidação de 4-bromobenzaldeído para o respectivo ácido promovido por NaOH/Pd(II).

A transformação de 4-bromobenzaldeído a ácido 4-bromobenzoico pode ser compreendida pela similaridade entre as condições reacionais empregas no Esquema 44 e a reação de Cannizzaro, relativa à oxidação/redução de aldeídos para os correspondentes ácidos carboxílicos e álcoois empregando condições básicas (como NaOH e KOH).¹¹

Para reforçar esta suposição, 4-bromobenzaldeído foi submetido a condições similares às empregadas no Esquema 45, porém na ausência de PdCl₂. Da mesma maneira, foi verificada a formação de ácido 4-bromobenzoico, além de traços de respectivo álcool.

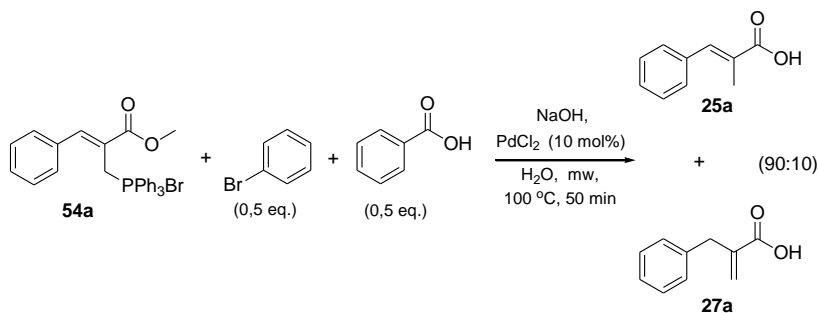
Com estes resultados ficou evidenciada a oxidação de 4-bromobenzaldeído para o respectivo ácido. No entanto, a função do aditivo, bem como a espécie ativa responsável pela isomerização (4-bromobenzoato ou benzoato, já que este último não é observado no espectro de RMN ¹H do produto **25**) ainda eram questionamentos que necessitavam de resposta.

Para responder a estas questões, foi realizada uma reação empregando ácido benzoico como aditivo (Tabela 11, entrada 16), contudo, não foram observados indícios de isomerização, visto que os produtos **25:27** foram recuperados em uma razão de 85:15. Logo, é pouco provável que a espécie ativa envolva o ácido benzoico.

Conforme apresentado, as reações realizadas até o momento evidenciaram a importância da presença tanto do átomo de bromo quanto da função ácido carboxílico no aditivo. No entanto, ainda não era conhecido se estes necessariamente deveriam pertencer à mesma molécula ou se poderiam ser provenientes de moléculas diferentes.

Desta forma, foi realizada uma reação na qual o sal de fosfônio **54a** foi submetido às reações de redução e hidrólise na presença simultânea de dois aditivos, bromobenzeno e ácido benzoico, onde cada um deles contém uma das funções (bromo ou ácido carboxílico) (Esquema 46). Este experimento levou a concluir que ambas as funções devem estar

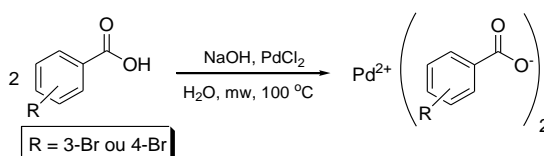
presentes na mesma molécula, visto que o emprego dos dois aditivos levou à mistura dos ácidos **25a:27a** (90:10).



Esquema 46: Tentativa de isomerização da ligação dupla pelo emprego de dois aditivos.

Assim, a análise minuciosa de todos os resultados obtidos indicou a necessidade da presença tanto de uma fonte de paládio(II) quanto do bromo *para*- ou *meta*-substituído em relação à função ácido carboxílico (usando ácido 4-bromobenzoico ou gerado *in situ* pela oxidação de 4-bromobenzaldeído).

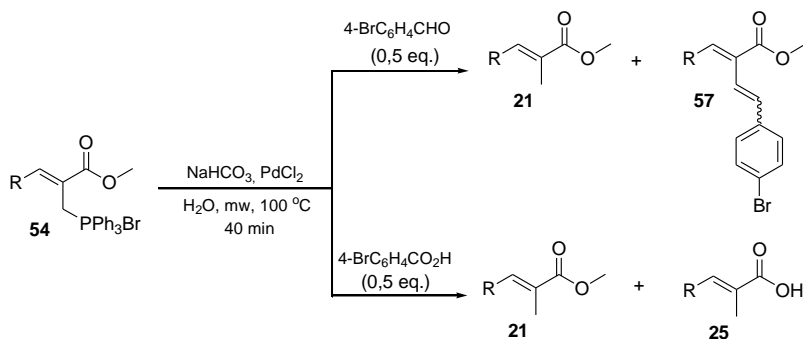
Sendo assim, é possível deduzir a formação (*in situ*) do *p*- (ou *m*-) bromobenzoato de paládio(II) (Esquema 47) como uma possível espécie catalítica responsável pela isomerização da ligação dupla, cujo mecanismo de ação ainda está sob investigação.



Esquema 47: Formação do 4- (ou 3-) bromobenzoato de paládio(II), gerado *in situ* a partir do ácido 4- (ou 3-) bromobenzoico em meio básico aquoso.

O efeito positivo provocado pela presença do átomo de bromo pode estar associado a uma combinação de fatores, como a força do ácido e a solubilidade do complexo de paládio(II) formado. No caso do bromo *orto*-substituído, a ausência de catálise pode ser explicada por um possível impedimento estérico, uma vez que o átomo de bromo está mais próximo do centro ativo ($-\text{COO}^-\text{Pd}^{2+}$).

A tentativa de expansão deste método para a obtenção dos 2-metilalcenoatos **21** (Esquema 48) apresentou dificuldades experimentais relacionadas à formação competitiva de dienos **57**, proveniente da reação de Wittig entre os sais de fosfônio **54** e 4-bromobenzaldeído, usado como aditivo, ou a formação paralela do ácido **25**, provavelmente sendo proveniente de hidrólise ácida pelo emprego de ácido 4-bromobenzóico.



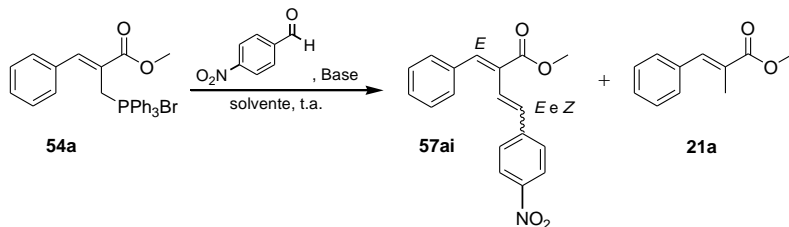
Esquema 48: Reações competitivas na preparação de 2-metilalcenoatos **21** a partir da redução dos sais **54** e isomerização catalisada por Pd(II) na presença de aditivo.

4.2.2. Preparação dos dienos **57** a partir da reação de Wittig

Conhecendo-se as condições reacionais que levam aos dienos **57** e aos alcenoatos **21**, previamente estudadas no subitem 4.2, foram investigados novos métodos para a preparação dos dienos **57** a partir da reação modelo utilizando o sal de fosfônio **54a** e 4-nitrobenzaldeído (Esquema 49).

Inicialmente, estudou-se o efeito de bases em meio aquoso (Tabela 14, entradas 1-3). Neste meio o NaHCO₃ (pH_{meio} = 8,0-9,0) se mostrou a base mais efetiva por converter o sal **54a** no respectivo dieno **57ai** e apresentar competição menor com a reação de redução, com formação de **21a** (<5%) (entrada 1).

Já a utilização de bases mais fortes, como K₂CO₃ (pH_{meio} = 11,0-12,0) (entrada 2) e DABCO (pH_{meio} > 12,0) (entrada 3) levaram à formação do alcenoato **21a** em quantidades expressivas (≥15%), mesmo usadas em um excesso menor (entradas 4 e 5). Em seguida, foi investigado o efeito do solvente usando NaHCO₃ e DABCO (entradas 6-19).



Esquema 49: Preparação dos dienos **57ai** a partir da reação de Wittig entre o sal de fosfônio **54a** e 4-nitrobenzaldeído em meio básico.

Tabela 14: Efeito do solvente e da base na reação de Wittig.^a

Ent.	Base	Solvente	T (h)	57ai	Rend. (%) ^b
1	NaHCO ₃	H ₂ O	24	90:10 ^c	79
2	K ₂ CO ₃	H ₂ O	24	80:20 ^d	52
3	DABCO	H ₂ O	24	80:20 ^d	69
4	DABCO (1,0 eq.)	H ₂ O	30	80:20 ^d	
5	DABCO (2,5 eq.)	H ₂ O	30	80:20 ^d	
6	NaHCO ₃	Orgânicos ^e	24-30	^f	
7	NaHCO ₃	H ₂ O/ THF (1:1)	30	^f	
8	NaHCO ₃	H ₂ O/CH ₃ CN (1:1)	30	55:45 ^c	40
9	NaHCO ₃	H ₂ O/Et ₂ O (1:1)	30	65:35 ^c	
10	NaHCO ₃	H ₂ O/MeOH (1:1)	30	^f	
11	NaHCO ₃	H ₂ O/THF (3:1)	24	90:10 ^c	85
12	NaHCO ₃	H ₂ O/CH ₃ CN (3:1)	36	65:35 ^c	
13	NaHCO ₃	H ₂ O/Et ₂ O (3:1)	24	80:20 ^c	
14	NaHCO ₃	H ₂ O/DMSO (19:1)	24	80:20 ^c	
15	DABCO	H ₂ O/CH ₃ CN (3:1)	25	80:20 ^c	54
16	DABCO	CH ₃ CN ^g	30	90:10 ^c	80
17	DABCO	THF ^g	24	85:15 ^c	84
18	DABCO	THF ^{g,h}	0,4	85:15 ^c	80
19	DABCO	<i>i</i> -PrOH	30	^f	
20	PMo 13X/KCl ⁱ	THF ^{g,j}	6	^f	
21	PMo 13X/KCl ⁱ	DMF ^{g,j}	6	90:10 ^c	43

^aCondições: sal **54a** (1,0 mmol), 4-NO₂C₆H₄CHO (1,0 mmol), base (5,0 eq.) e solvente (5,0 mL). ^bProduto **57ai-(E)** puro após lavagem com *i*-PrOH. ^cPresença do alkenoato **21** (<5%). ^dPresença do alkenoato **21** (≥15%). ^eSolventes orgânicos testados: Et₂O, THF, CH₃CN, MeOH, *i*-PrOH. ^fBaixa conversão (<20%) para o produto. ^gReação realizada sob condições anidras. ^hReação realizada sob irradiação por micro-ondas (100-105 °C). ⁱ600 mg/mmol de substrato. ^jReação realizada sob refluxo em banho de óleo (100 °C).

Sabendo que o uso de NaHCO_3 aquoso à temperatura ambiente leva aos dienos **57ai** com razão isomérica *E/Z* alta (entrada 1), mas que a substituição de água por diversos solventes orgânicos testados ocasionou conversão baixa (<20%) aos respectivos dienos **57ai** (entrada 6), foi investigado o efeito provocado pela combinação de água com um solvente orgânico.

Iniciou-se com o uso de uma mistura de 50% v/v (entradas 7-10). Foram obtidos resultados inferiores aos observados na reação feita somente em água, visto o tempo reacional maior requerido e seletividade menor para o produto desejado **57ai-(E)**. Desta forma, o volume do solvente orgânico foi reduzido para 25% (entradas 11-13), o que aumentou a seletividade em relação às reações anteriores, porém apenas o uso de $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ 3:1 levou ao dieno esperado **57ai-(E)** em rendimento bom (85%) e com seletividade comparável à reação correspondente realizada em 100% de água (entrada 11).

Estudos anteriormente realizados (Tabela 3) revelaram que, sob aquecimento, só é possível obter produtos oriundos da reação de Wittig pelo emprego de condições reacionais anidras. Como NaHCO_3 foi eficiente somente na presença de água, enquanto DABCO apresentou os melhores resultados em solventes orgânicos, novas condições reacionais foram estudadas baseadas nesta combinação de informações.

Desta forma, a reação foi realizada na presença de DABCO em THF anidro sob irradiação por micro-ondas a 100 °C (entrada 18). Nestas condições o dieno **57ai** (*E/Z* 85:15) foi obtido em apenas 25 minutos de irradiação, cujo isômero majoritário **57ai-(E)** foi isolado em 80% de rendimento pela lavagem com *i*-PrOH. Entretanto, uma quantidade considerável (5%) do subproduto **21a** foi observada.

O resultado bom obtido pelo aquecimento na presença de solvente anidro, motivou o emprego de peneira molecular 13X/KCl, um sólido com propriedades básicas utilizado de forma eficiente em trabalhos anteriores do grupo.^{39,100} No entanto, com a utilização deste catalisador em THF foi observada uma conversão baixa para os dienos **57ai** (entrada 20). Já em DMF anidro esse proporcionou a formação dos dienos **57ai** com estereosseletividade alta, porém forneceu o dieno **57ai-(E)** em rendimento baixo (entrada 21), provavelmente em decorrência da adsorção da mistura reacional no sólido, dificultando a sua remoção durante o tratamento por filtração.

Estabelecidas as condições reacionais para a reação de Wittig e instigados por um possível efeito provocado pelos grupos (R e/ou R^1) presentes no sal de fosfônio **54** e/ou no aldeído, foi investigada a influência destes grupos no percurso da reação. Dentre as condições

reacionais apresentadas, optou-se pelo emprego de NaHCO_3 em H_2O sob agitação à temperatura ambiente, por diversas razões, como: i) envolvimento de condições mais brandas; ii) emprego de uma base economicamente mais viável; iii) ausência de secagem prévia do solvente.

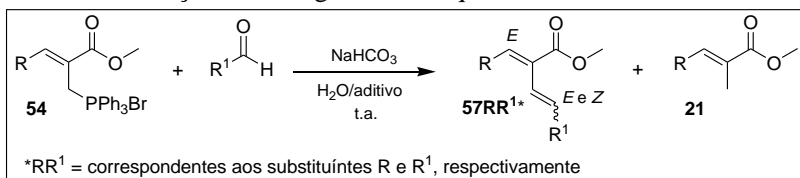
Resultados iniciais envolvendo reações de 4-nitrobenzaldeído com três diferentes sais de fosfônio **54** mostraram que a natureza dos grupos presentes no sal **54** apresentou pouca influência na formação dos respectivos dienos **57**, no entanto, diferenças significativas foram observadas em relação à sua reatividade na reação, visto que tempos reacionais maiores foram necessários para substratos contendo grupos doadores de elétrons (Tabela 15, entradas 1-3).

Por outro lado, o efeito causado pelo substituinte presente no aldeído se mostrou mais acentuado, visto que nas mesmas condições foram obtidas misturas complexas de produtos para diversos aldeídos testados (entradas 4-7). Sendo assim, outras condições reacionais para a preparação de dienos **57** empregando estes aldeídos tiveram que ser estudadas (entradas 8-13).

Inicialmente, buscou-se verificar a influência da presença de LiCl como aditivo (entrada 8) ou um catalisador de transferência de fase, como TBAB (brometo de tetrabutilamônio, entrada 9). Entretanto, nenhuma variação em relação à seletividade ou tempo reacional foi observada.

A ineficiência do emprego tanto de LiCl quanto de TBAB levou a testar o uso de DMSO em quantidades diferentes (5, 30, 40 e 50% do volume em relação à água, entradas 10-13). Ao contrário do anteriormente notado para o 4-nitrobenzaldeído (produto **57ai**, Tabela 14, entrada 14), o 4-clorobenzaldeído apresentou resultados positivos com a adição de 5 e 30% de DMSO (produto **57ae**, Tabela 15, entradas 10 e 11), pois além de aumentar a seletividade, uma quantidade menor do alcenoato **21a** foi formada em relação a reação realizada na ausência de DMSO (entrada 4), além da ausência de subprodutos não identificados.

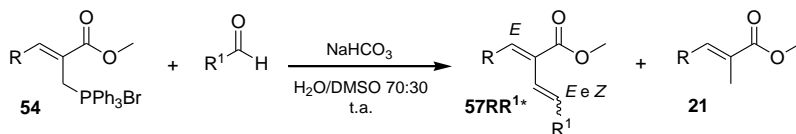
No entanto, volumes superiores a 30% de DMSO prejudicaram a seletividade da reação, visto a formação de uma quantidade maior do subproduto 21a (entradas 12 e 13). Uma explicação possível para esta observação é que o DMSO (solvente polar aprótico) solvata muito bem os cátions (e não ânions, como acontece com a água 100%), propiciando um aumento da força base pelo aumento do pK_a e consequente diminuição na seletividade da reação em meio aquoso.

Tabela 15: Reação de Wittig em meio aquoso básico.^a

Ent.	R	R ¹	Aditivo	Prod.	T (h)	57-(E):57-(Z):21 ^b
1	C ₆ H ₅ (a)	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (i)	---	ai	24	88:10:2
2	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (i)	---	ci	40	80:15:5
3	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (i)	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (i)	---	ii	24	75:20:5
4	C ₆ H ₅ (a)	4-ClC ₆ H ₄ (e)	---	ae	30	70:10:20 ^c
5	C ₆ H ₅ (a)	4-BrC ₆ H ₄ (h)	---	ah	35	65:15:20 ^c
6	C ₆ H ₅ (a)	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	---	ac	72	70:15:15 ^c
7	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (i)	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	---	ic	72	70:15:15 ^c
8	C ₆ H ₅ (a)	4-ClC ₆ H ₄ (e)	LiCl (1,0 eq.)	ae	30	70:10:20 ^c
9	C ₆ H ₅ (a)	4-ClC ₆ H ₄ (e)	TBAB (1,0eq.)	ae	30	65:10:25 ^c
10	C ₆ H ₅ (a)	4-ClC ₆ H ₄ (e)	DMSO 5%	ae	30	80:15:5
11	C ₆ H ₅ (a)	4-ClC ₆ H ₄ (e)	DMSO 30%	ae	30	85:13:2
12	C ₆ H ₅ (a)	4-ClC ₆ H ₄ (e)	DMSO 40%	ae	30	65:10:25
13	C ₆ H ₅ (a)	4-ClC ₆ H ₄ (e)	DMSO 50%	ae	30	65:10:25

^aCondições: sal de fôfônio **54** (1,0 mmol), aldeído (1,0 mmol), NaHCO₃ (5,0 eq.), H₂O (5,0 mL). ^bMistura reacional bruta [**57-(E)**:**57-(Z)**:**21**] foi analisada por RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃). ^cPresença de produtos não identificados.

De maneira similar, outros derivados foram preparados pela adição de DMSO 30% (Esquema 50) e os resultados estão apresentados na Tabela 16.



*RR¹ = correspondentes aos substituintes R e R¹, respectivamente

Esquema 50: Preparação de dienos **57** a partir da reação de Wittig entre diversos sais de fôfônio **54** e aldeídos em meio aquoso básico na presença de DMSO 30%.

Tabela 16: Reação de Wittig em meio aquoso básico na presença de DMSO 30%.^a

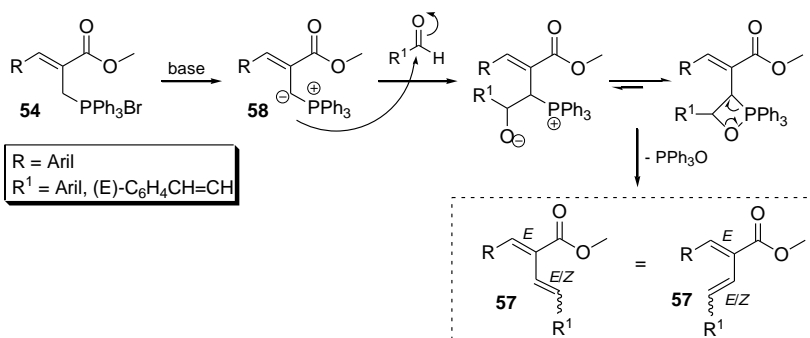
Ent.	R (sal 54)	R ¹ (aldeído)	Prod.	T (h)	57:21 ^b	Rend. (%) [57-(E:Z)] ^c
1	C ₆ H ₅	4-NO ₂ C ₆ H ₄	ai	24	88:10:2	79 [100:0]
2	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	4-NO ₂ C ₆ H ₄	ci	40	80:15:5	75 [100:0]
3	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	ii	24	75:20:5	64 [100:0]
4	3-NO ₂ C ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	ji	30	78:15:7	77 [85:15] ^d
5	2-NO ₂ C ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	ki	30	72:28:0 ^f	38 [100:0]
6	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	3-NO ₂ C ₆ H ₄	cj	40	85:15:0	71 [100:0]
7	C ₆ H ₅	2-NO ₂ C ₆ H ₄	ak	30	95:5:0	77 [95:5] ^d
8	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	2-NO ₂ C ₆ H ₄	ck	45	95:5:0	87 [100:0]
9	2-ClC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	fk	30	97:3:0	81 [100:0]
10	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	bk	40	97:3:0	
11	4-CH ₃ C ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	dk	40	95:5:0	
12	(E)-C ₆ H ₄ CH=CH	2-NO ₂ C ₆ H ₄	mk	40	95:5:0	73 [100:0]
13	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	ik	24	95:5:0	86 [100:0]
14	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	ae	35	85:13:2	
15	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	4-ClC ₆ H ₄	ce	40	80:15:5	22 [100:0] ^e
16	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	ie	35	95:5:0	68 [100:0]
17	3-NO ₂ C ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	je	35	92:8:0	68 [100:0]
18	2-NO ₂ C ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	ke	35	95:5:0 ^f	41 [100:0]
19	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	2-ClC ₆ H ₄	cf	40	85:13:2	
20	2-C ₁₀ H ₇	2-ClC ₆ H ₄	lf	40	83:17:0	
21	C ₆ H ₅	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	ag	33	75:25:0	
22	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄	ah	35	85:13:2	
23	2-NO ₂ C ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	kh	35	68:32:0 ^f	
24	C ₆ H ₅	2-BrC ₆ H ₄	ap	35	85:15:0	
25	2-ClC ₆ H ₄	2-BrC ₆ H ₄	fp	30	85:15:0	
26	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2-BrC ₆ H ₄	ip	35	90:10:0	64 [100:0] ^e
27	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	C ₆ H ₅	ca	30	70:13:17	
28	C ₆ H ₅	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	ac	52	70:15:15	
29	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	bc	52	80:10:10	
30	4-NO ₂ C ₆ H ₄	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	ic	52	85:7:8	34 [100:0]

Tabela 16: Reação de Wittig em meio aquoso básico na presença de DMSO 30%.^a (continuação)

Ent.	R (sal 54)	R ¹ (aldeído)	Prod.	T (h)	57:21 ^b	Rend. (%) [57-(E:Z)] ^c
31	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	cc	52	80:10:10	
32	C ₆ H ₅	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	ab	52	77:7:16	
33	C ₆ H ₅	2-NO ₂ -3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₂	aq	52	95:5:0	45 [95:5] ^d
34	C ₆ H ₅	CH ₃ CH ₂	an	52	f	h
35	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₃ CH ₂	in	52	f	h

^aCondições: sal de fosfônio **54** (1,0 mmol), aldeído (1,0 mmol), NaHCO₃ (5,0 eq.), H₂O (5,0 mL) e DMSO (2,0 mL). ^bMistura reacional bruta [**57-(E)**]:**57-(Z)**:**21**] foi analisada por RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃). ^cRendimento de **57-(E)** após purificação com *i*-PrOH. ^dRendimento da mistura isomérica **57-(E)**:**57-(Z)** após purificação por coluna (hexano/EtOAc 95:5). ^eRendimento de **57-(E)** puro após purificação por coluna hexano/EtOAc 95:5, seguida da lavagem com *i*-PrOH. ^fPresença de sinais não identificados no RMN ¹H. ^gBaixa conversão para o dieno **57**. ^hNão foi possível obter os produtos puros após coluna cromatográfica.

A análise dos resultados obtidos permite afirmar que a natureza eletrônica do substituinte presente no anel do aldeído tem grande influência na velocidade da reação. substituintes retiradores de elétrons a tornam mais rápida, o que é compreensível, pois deixam a carbonila do aldeído mais eletrofílica, logo mais reativa frente ao ataque nucleofílico do ílideo **58**, conforme mecanismo de reação apresentado no Esquema 51.



Esquema 51: Mecanismo de formação dos dienos **57** a partir da reação entre o ílideo **58** e o aldeído.

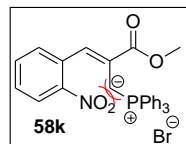
Não foi possível definir uma relação direta entre o efeito causado na seletividade da reação e os grupos presentes nos sais de fosfônio **54** e nos aldeídos. Contudo foi possível fazer uma analogia pela análise de cada conjunto separadamente:

1) O 4-nitrobenzaldeído apresentou uma seletividade moderada para o isômero **57-(E)** (80-90%) e a presença de quantidades pequenas do subproduto **21** (2-7%) independente dos substituintes presentes no anel do sal **54** (entradas 1-4).

2) Já o 2-nitrobenzaldeído, para qualquer um dos sais **54** testados, além de fornecer o isômero **57-(E)** com seletividade alta (95-97%), não levou a formação do subproduto **21** (entradas 7-13).

3) Alguns aldeídos, como 4-clorobenzaldeído, se mostraram mais dependentes dos sais **54** empregados, uma vez que a razão dos produtos obtidos (**57:21**) está diretamente relacionada com o caráter doador ou retirador do grupo (R) presente no sal de fosfônio **54** (entradas 14-18), sendo que o grupo rico em elétrons apresentou seletividade menor (entrada 15).

4) Se por um lado o 2-nitrobenzaldeído apresentou os resultados melhores, por outro, os menos promissores foram obtidos para o sal **54k**, com nitro *orto*-substituído no anel, pois para todos os aldeídos testados foi observada a presença de produtos não identificados (entradas 5, 18 e 23). Este fato poderia ser justificado pelo impedimento estérico alto provocado pelo grupo nitro ao centro reativo (carbono ligado ao átomo de fósforo) do ílideo **58k**. Entretanto, esta explicação não é válida para o ílideo **58f** contendo o substituinte 2-cloro no anel (entrada 25), pois apesar de ter fornecido apenas uma seletividade moderada (*E/Z* 85:15) não levou à formação de outros subprodutos.



Apesar das reações empregando o sal **54k** fornecer misturas de produtos, foi possível obter os dienos **57-(E)** [**ki** e **ke**] puros após trituração e lavagem com *i*-PrOH (entradas 5 e 18).

5) Aldeídos contendo grupos doadores de elétrons apresentaram, além de uma seletividade moderada, competição maior com a reação de redução do sal **54** (formação do 2-metilalcanoato **21**) (entradas 27-32). A formação de quantidades expressivas do subproduto **21** pode ser atribuída à reatividade menor destes aldeídos, uma vez que torna a reação de Wittig mais lenta, e, portanto, mais propícia à ocorrência de reações paralelas.

6) Comparando-se os tempos reacionais de acordo com a natureza dos grupos presentes nos sais de fosfônio **54**, verifica-se que a velocidade da reação é menor na presença de grupos doadores de elétrons (entradas 28-32).

7) É interessante notar que o emprego do aldeído contendo, simultaneamente, um substituinte retirador e outro doador de elétrons (2-nitro-piperonaldeído) apresentou comportamento similar ao do correspondente retirador de elétrons (2-nitrobenzaldeído), ou seja, como se o substituinte doador (piperonil) não estivesse presente na molécula (entrada 33).

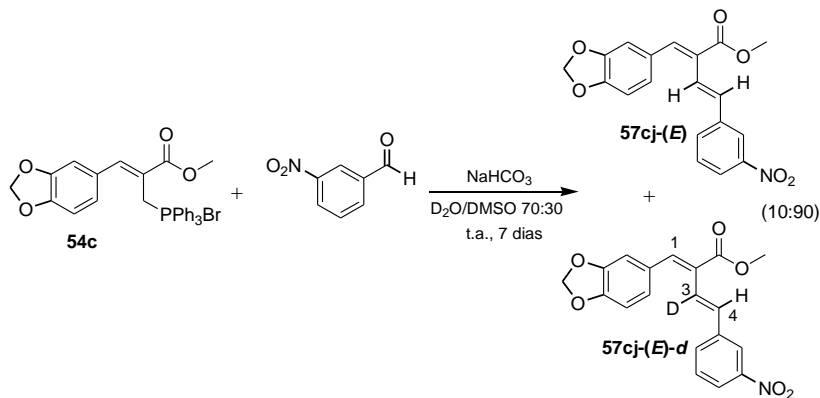
Muitas misturas reacionais não foram purificadas, pois as reações foram realizadas apenas para estudar a influência dos grupos presentes nos reagentes (sal **54** e aldeído) sobre a seletividade (entradas 10, 11, 14, 19-25, 27-29, 31, 32), mas vale destacar que, devido ao aspecto oleoso do material bruto, necessitariam de purificação por coluna cromatográfica.

É importante ressaltar que, de todos os aldeídos testados apenas o alifático não forneceu os dienos desejados **57an** e **57in** (entradas 34 e 35), mesmo após tentativas de purificação por coluna cromatográfica, provavelmente em função da complexidade de produtos formados, o que foi verificado pelos espectros de RMN ^1H .

Todos os dienos **57-(E)** isolados foram caracterizados por espectroscopia de RMN ^1H , RMN ^{13}C e IV, cujos espectros estão apresentados no Apêndice G e as atribuições dos principais deslocamentos químicos estão tabeladas no Apêndice H. A análise comparativa dos valores de deslocamento químico no espectro de RMN ^1H para os derivados **57-(E)** isolados não mostrou uma relação muito clara e direta com a natureza dos grupos presentes nos reagentes.

A fim de atribuir corretamente os dubletos em 6,70-7,70 e 7,20-7,70 ppm ($^3J = 16$ Hz) no espectro de RMN ^1H aos correspondentes hidrogênios olefínicos **H-3** e **H-4**, foi realizada uma reação entre o sal de fosfônio **54c** e 3-nitrobenzaldeído utilizando NaHCO_3 em $\text{D}_2\text{O}/\text{DMSO}$ (Esquema 52). Nesta foi obtida uma mistura dos dienos **57cj-(E):57cj-(E)-d** (10:90) após 7 dias de agitação à temperatura ambiente, seguida de purificação por coluna cromatográfica.

A formação do dieno **57cj-(E)-d** foi verificada pela presença de um singlete em 7,34 ppm, relativo ao **H-4** e a diminuição da intensidade do duplo duplete em 7,11 ppm e do dublete em 7,33 ppm, respectivos aos **H-3** e **H-4**. Com este resultado os dubletos em 7,10 e 7,34 ppm foram atribuídos aos **H-3** e **H-4**, respectivamente, para todos o dieno **57cj-(E)**.



Esquema 52: Reação de Wittig entre o sal de fosfônio **54c** e 3-nitrobenzaldeído utilizando $\text{NaHCO}_3/\text{D}_2\text{O}/\text{DMSO}$.

No entanto, foi observado que o duplete em 6,70-7,70 ppm (**H-3**) apareceu desdobrado, podendo corresponder tanto a um duplo duplete ($J \approx 16,0$ e $1,0$ Hz) quanto a dois dubletos ($J \approx 16,0$ Hz) com deslocamentos químicos semelhantes. Além disso, alguns sinais aromáticos para a maioria dos dienos sintetizados **57-(E)**, exceto para quatro dos dienos **57-(E)** [**ii**, **ic**, **ie**, **ci**] (Figura 12) também apareceram desdobrados. Diante desta observação, foram levantadas duas hipóteses: i) possibilidade de estar ocorrendo um acoplamento a longa distância entre o **H-3** e **H-1** e ii) coexistência de rotâmeros.

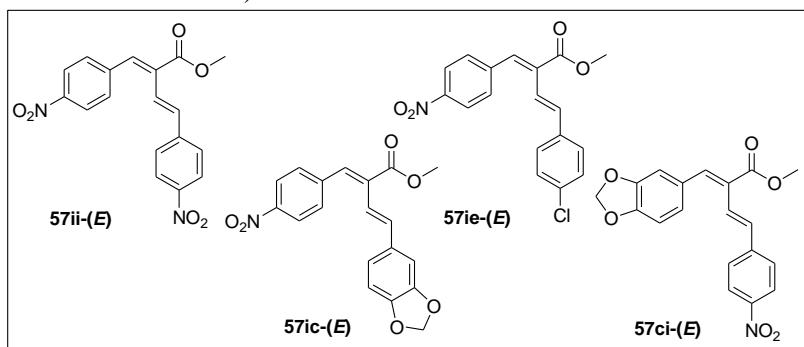


Figura 12: Dienos **57-(E)** que não apresentaram sinais desdobrados no espectro de RMN ^1H .

Inicialmente, foi verificada a possibilidade de um duplo-dublete com um acoplamento a longa distância ($^4J \approx 1,0$ Hz) entre **H-3** e **H-1**,

conforme representado pelo caminho em “W” na conformação *s-cis* (Figura 13). Para isto foram escolhidos dienos que apresentaram este desdobramento e sinais bem separados **57-(E)** (**je**, **ki**, **cj**) (estrutura **57**, Figura 12). Em seguida estes dienos foram submetidos à análise de RMN em 2D de COSY ^1H - ^1H e HSQC ^1H - ^{13}C porém, nenhum acoplamento a longa distância foi observado, apenas o correspondente aos dois hidrogênios ligados aos carbonos olefínicos ($^3J_{\text{H-3/H-4}}$), fato que levaria a um duplete e não a um “duplo duplete”, conforme observado no espectro de RMN ^1H .

Vale ressaltar que pela análise de HSQC ^1H - ^{13}C foi possível atribuir os **H-3** e **H-4** aos carbonos correspondentes **C-3** e **C-4**. No caso do dieno **57ki-(E)** verificou-se o acoplamento de ^1H - ^{13}C : 7,07-124,6 e 7,43-134,5 ppm, respectivos a **H-3/C-3** e **H-4/C-4**.

Em seguida, foram realizados estudos para investigar a possibilidade de coexistência de rotâmeros. Para isso, analisou-se, cuidadosamente, ambos os grupos de dienos, os que apresentaram o desdobramento do sinal e para aqueles, cujo sinal em 6,70-7,70 ppm apareceu apenas como um duplete.

Foi possível verificar uma similaridade nas posições dos substituintes presentes nos anéis aromáticos dos quatro dienos que não apresentaram sinais desdobrados no espectro de RMN ^1H (Figura 13). Neste caso, a ausência de desdobramento dos sinais não significa, obrigatoriamente, ausência de rotâmeros, já que os sinais podem ser coincidentes e, portanto estar sobrepostos.

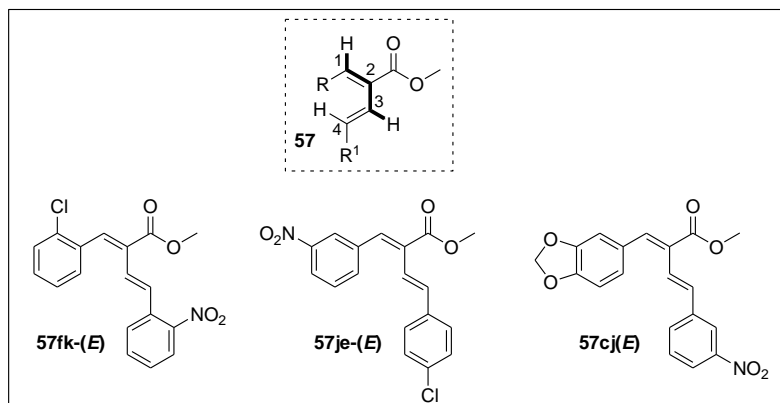


Figura 13: Representação dos dienos **57-(E)** submetidos às análises de RMN em 2D.

Por outro lado, o dieno **57ce-(E)**, estruturalmente semelhante ao **57ci-(E)**, e ainda os dienos **57ai-(E)** e **57ae-(E)**, onde um dos aromáticos não contém substituinte e outro é *para*-substituído (Figura 14) apresentaram desdobramento dos sinais no espectro de RMN ^1H .

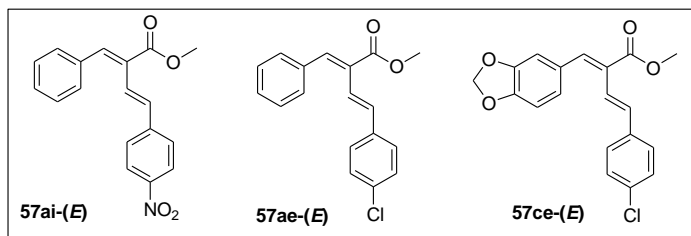


Figura 14: Exemplos de dienos **57-(E)** que apresentaram sinais desdobrados no espectro de RMN ^1H .

Desta forma, foram propostas algumas possibilidades de rotâmeros para os dienos **57-(E)** (Figura 15). Até quatro ligações possuem (potencialmente) rotâmeros (representadas pelas setas verdes a-d, estrutura **A**). As estruturas **A-D** mostram possíveis formas nas quais os dienos **57-(E)** podem aparecer, sendo que dienos contendo grupos aromáticos *orto*- ou *meta*-substituídos possuem 16 possibilidades de rotâmeros.

Trabalhos realizados pelo nosso grupo de pesquisa envolvendo a síntese de compostos provenientes de adutos de MBH e que, portanto, apresentam no seu esqueleto estrutural a fração 2-metilcinamato (destacado em azul na estrutura **A** da Figura 15) indicam a ausência do desdobramento de sinais no espectro de RMN ^1H . Esta observação permite sugerir que as rotações representadas pelas setas c e d podem não estar ocorrendo, desconsiderando, assim, as estruturas **C** e **D**. Diante disto, as possibilidades de rotações das ligações podem estar limitadas às setas a e b (estruturas **A** e **B**, respectivamente).

Diante disto, são possíveis quatro rotâmeros para aromáticos contendo substituintes (R^1) em posição *orto* ou *meta* (estruturas **1A**, **1A'**, **1B**, **1B'** e **2A**, **2A'**, **2B**, **2B'**, respectivamente) e dois para aromáticos não substituídos ou substituídos em posição *para* (estruturas **3A** e **3B**).

Exemplos específicos da possibilidade destes rotâmeros estão representados para o dieno **57jf-(E)** (Figura 16).

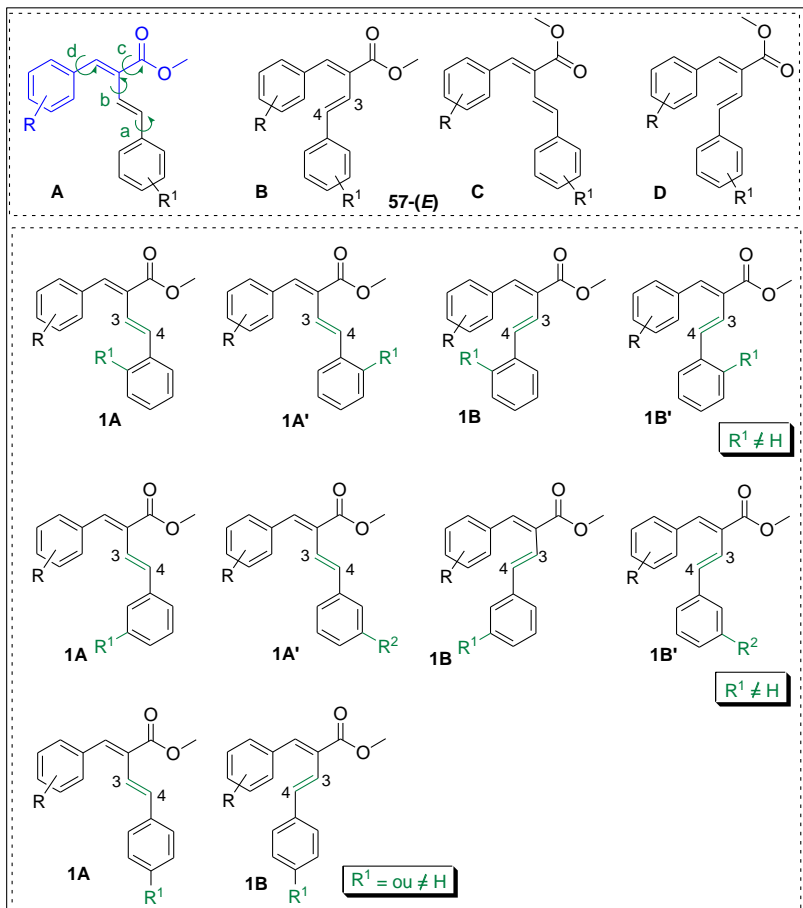


Figura 15: Possíveis rotômeros para os dienos **57-(E)**.

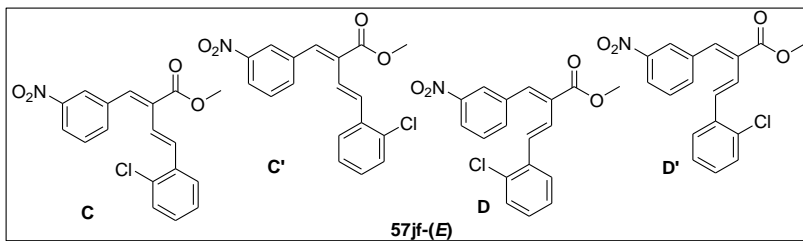


Figura 16: Rotômeros mais prováveis para o dieno **57jf-(E)**.

Diante desta possibilidade, utilizando-se os mesmos dienos [**57fk-(E)** e **57je-(E)**] usados nas análises de RMN em 2D, foram realizadas análises de RMN ^1H com gradiente de temperatura com o objetivo de que, se presentes, os rotâmeros fossem coalescer em solução, levando à sobreposição dos sinais e comprovando a segunda hipótese apresentada.

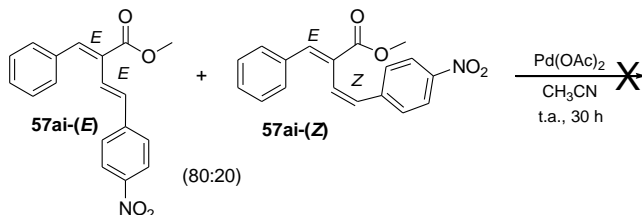
Iniciou-se o estudo em CDCl_3 (mesmo solvente das análises) com temperatura máxima de 50 °C. Como não foi observada uma variação no desdobramento dos sinais, optou-se por mudar o solvente para $\text{DMSO-}d_6$, para o qual foram obtidos espectros nas temperaturas de 22, 45, 75 e 90 °C, porém nenhum indício de mudança foi observado.

Como nenhuma variação relacionada à sobreposição dos sinais e à intensidade relativa destes foi observada, não foi possível concluir este estudo e assumiu-se o sinal desdobrado na região entre 7,20-8,80 ppm como sendo um duplo dubleto ($J \approx 16,0$ e $1,0$ Hz) referente ao **H-3**, apesar do acoplamento a longa distância não ter sido observado no espectro de RMN ^1H obtido em 400 MHz.

Vale ressaltar que o uso de $\text{DMSO-}d_6$ não causou efeito algum sobre o desdobramento dos sinais, porém provocou um deslocamento significativo sobre alguns deles (em comparação ao uso de CDCl_3), deixando-os mais afastados entre si, o que tornou a interpretação e atribuição mais clara. Apesar do uso de $\text{DMSO-}d_6$ ter fornecido o espectro de RMN ^1H com melhor resolução, os espectros de RMN ^1H e ^{13}C para todos os derivados **57** foram obtidos em CDCl_3 por questões econômicas e pela possibilidade de recuperação das amostras.

Os dienos **57-(E)** isolados também foram caracterizados por análise elementar (CHN) e IV. Os IV obtidos em cela de ZnSe [**57ak-(E)** e **57ke-(E)**] não apresentaram banda de OH de água, já os realizados em pastilha de KBr mostraram a presença de água, levando a concluir que esta é proveniente do caráter higroscópico do sal de KBr.

Devido à ausência de uma condição reacional que fornecesse um único dieno **57** na reação de Wittig e em função do sucesso obtido na isomerização da ligação dupla nos ácidos alcenóicos **25:27** empregando sal de paládio(II) e, ainda, com base nos bons resultados apresentados na literatura pelo emprego de $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{CH}_3\text{CN}^{60}$ na isomerização de olefinas *cis/trans*, optou-se por tentar interconverter o dieno **57ai-(Z)** no correspondente *E*, ou vice-versa (Esquema 53). Para isto, a mistura isomérica **57ai** (*E/Z* 80:20) foi tratada com $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 10 mol% em CH_3CN , sob agitação à temperatura ambiente por 30 h, contudo nenhuma variação na razão isomérica inicial foi observada.

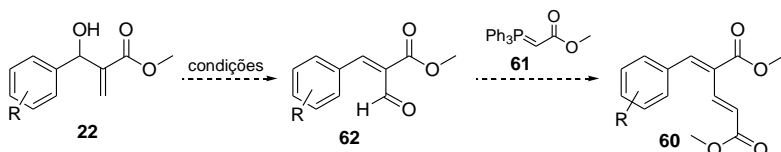


Esquema 53: Tentativas de interconversão dos isômeros *E* e *Z* dos dienos **57ai**.

4.2.2.1. Tentativas de preparação de dienos **60** empregando o ílideo **61** e aldeídos **62**, previamente preparados a partir de adutos de MBH **22**

Até o presente momento foi reportada a preparação de dienos **57** provenientes da reação entre sais de fosfônio **54**, previamente preparados a partir de brometos alílicos **24** e aldeídos comerciais.

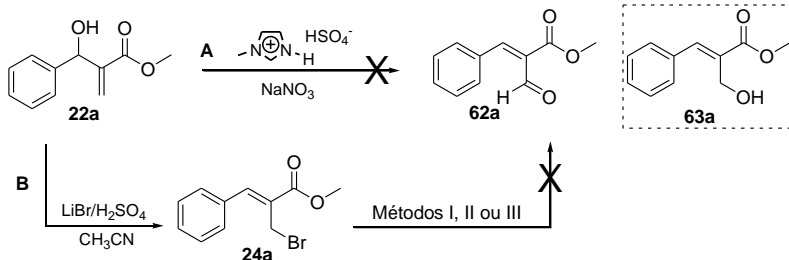
Os resultados bons obtidos na síntese dos dienos **57** e a disponibilidade de reagentes no laboratório motivou o estudo de outra possibilidade de obtenção de dienos **60**, desta vez empregando o ílideo comercial **61** e aldeídos **62**, provenientes de adutos de MBH **22** (Esquema 54).



Esquema 54: Esquema geral na tentativa de preparação do dieno **60** a partir da reação entre o ílideo **61** e o aldeído **62**, proveniente do álcool **22**.

Neste contexto, foram realizadas tentativas de preparação deste aldeído utilizando métodos descritos na literatura, envolvendo reagentes acessíveis e condições reacionais brandas.¹⁰¹⁻¹⁰⁴

A disponibilidade do α -metileno- β -hidróxi éster **22a** e do brometo alílico **24a** levou à busca de metodologias de obtenção do aldeído **62a** a partir destes derivados (Esquema 55), sem a necessidade de envolver etapas reacionais adicionais.



Método I: NaIO_4/DMF , 120 °C, 5 h (ref. 101)

Método II: H_2O_2 30%/EtOH, 120 °C, 6 h (adaptada da ref. 102)

Método III: $\text{DMSO}/\text{PMo13X}/\text{KCl}$, t.a., 20 h + 110 °C, 2 h (adaptada da ref. 104)

Esquema 55: Tentativas de preparação do aldeído **62a** a partir do α -metileno- β -hidróxi éster **22a**.

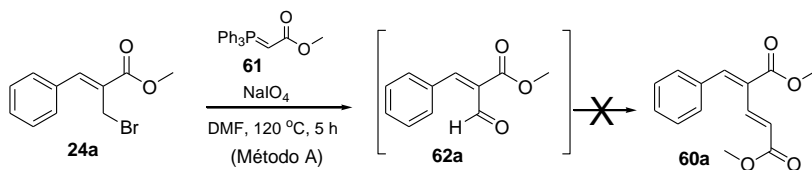
Na primeira rota foi proposta a oxidação do α -metileno- β -hidróxi éster **22a** a partir do tratamento com NaNO_3 em líquido iônico prótico.^{103,105} Líquidos iônicos têm sido bastante explorados devido às suas propriedades ambientalmente corretas, por se tratar de líquidos não tóxicos, não emitirem compostos orgânicos voláteis e serem facilmente reciclados.¹⁰⁶

Neste caso em específico, utilizou-se o hidrogenossulfato de 1-metilimidazólio ($[\text{Hmim}]\text{HSO}_4$), previamente preparado pela agitação de 1-metilimidazol com H_2SO_4 concentrado por 1 h a 60 °C. Contudo, não se obteve sucesso nesta condição, pois o espectro de RMN ^1H mostrou que apenas o material de partida foi recuperado.

Uma segunda tentativa consistiu na oxidação do brometo **24a**, preparado a partir do tratamento de **22a** com LiBr na presença de H_2SO_4 em acetonitrila.^{44,87} Para esta transformação o brometo **24a** foi submetido a três condições de oxidação distintas, empregando NaIO_4/DMF , H_2O_2 30%/EtOH e $\text{DMSO}/\text{PMo 13X}/\text{KCl}$ (Esquema 55, Métodos I¹⁰¹, II¹⁰² e III¹⁰⁴, respectivamente). Estes métodos foram escolhidos e adaptados da literatura, pois apesar de necessitarem de temperaturas elevadas, empregam condições reacionais simples, mostraram-se eficientes a um grupo bastante diferenciado de haletos e forneceram produtos em rendimentos bons e em tempos reacionais relativamente curtos.

Entretanto, nenhuma das três condições testadas levou ao aldeído **62a**. Em contrapartida foi verificada, pelo espectro de RMN ^1H do material bruto, a formação do álcool alílico **63a**, proveniente da substituição nucleofílica do brometo, além da presença de produtos não identificados.

Como não foi possível obter o aldeído **62a** nas condições estudadas, optou-se pela tentativa de obtenção do dieno **60a** de forma *one pot* a partir do brometo **24a**, com formação do aldeído **62a** *in situ* (Esquema 56). Para esta transformação foi utilizado NaIO₄/DMF, pois das condições anteriormente testadas, foi a que apresentou mudanças mais significativas no espectro de RMN ¹H. Contudo, não foi favorável à formação do produto desejado **60a**, uma vez que o espectro de RMN ¹H obtido apresentou uma complexidade de sinais.



Esquema 56: Tentativa de preparação do dieno **60a** sob condição *one pot* a partir do brometo **24a**.

4.3 Tentativas de preparação de compostos carbo- e heterocíclicos

Devido à vasta aplicação de compostos carbo- e heterocíclicos na síntese de produtos naturais e sintéticos, a sua preparação a partir de substratos multifuncionalizados é alvo de muitos trabalhos.

A síntese pode envolver a conversão de um sistema, cíclico ou não, em um anel pelo simples aquecimento ou pelo uso de reagentes adicionais, e o método de escolha depende do modelo dos substituintes requerido no produto.¹⁰⁷

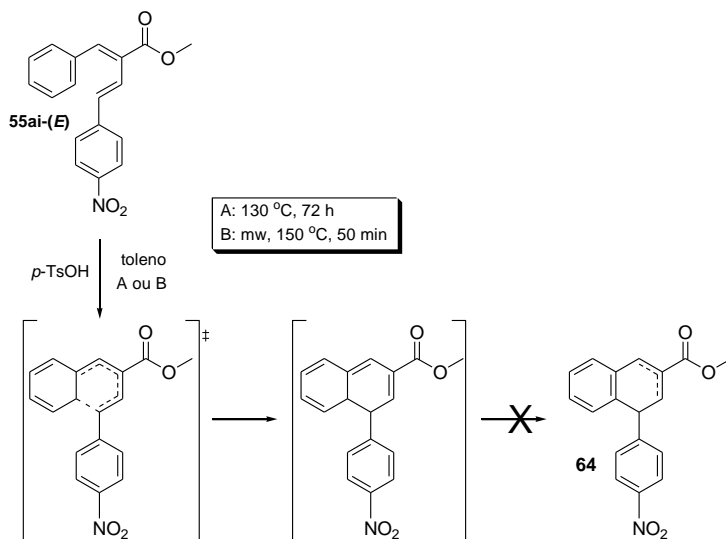
A multifuncionalidade dos dienos **57** sintetizados neste trabalho motivou a testar a sua reatividade frente a diferentes reações, visando a síntese de compostos carbo- e heterocíclicos.

4.3.1 Tentativa de preparação do derivado de naftaleno **64** via reação eletrocíclica

As reações eletrocíclicas podem ser iniciadas pela presença de calor ou luz e envolvem um processo altamente estereoespecífico que depende tanto do número de ligações duplas no polieno de partida como da natureza da reação, se ela é térmica ou fotoquímica.^{11,108}

Na tentativa de se obter o derivado de naftaleno **64**, proveniente da eletrociclicação do dieno **57ai-(E)** (Esquema 57), uma solução de **57ai-(E)** em tolueno foi aquecida sob irradiação por micro-ondas a 150 °C

por 50 minutos. Devido à estabilidade térmica alta apresentada pelo dieno **57ai-(E)**, foi realizado um novo teste pela adição de ácido *p*-toluenossulfônico como aditivo sob refluxo em banho de óleo por 72 h, bem como sob irradiação por micro-ondas durante 50 minutos. Entretanto não foram observados indícios de mudanças no espectro da RMN ^1H da mistura reacional bruta em comparação com o do material de partida.



Esquema 57: Tentativa de preparação do derivado de naftaleno **64** a partir da eletrociclicação do dieno **57ai-(E)**.

4.3.2 Tentativas de reação de Diels-Alder

A reação de Diels-Alder é bastante explorada na síntese estereoespecífica de um número grande de produtos naturais, como por exemplo, na síntese total da reserpina, utilizada no tratamento de hipertensão arterial.^{7,8,109,110}

A reação pode ser executada sob condições reacionais relativamente simples pelo aquecimento dos dois componentes, dieno e dienófilo, em solventes apolares, com formação dos produtos com estereoespecificidade alta.^{7,11,111,112}

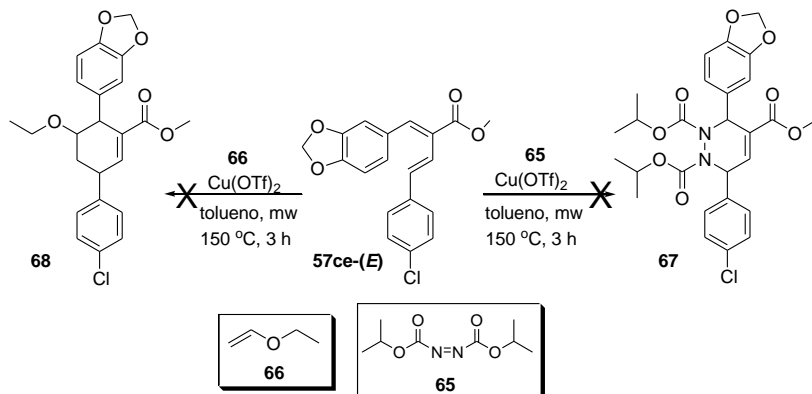
Devido à incerteza sobre o caráter eletrônico dos dienos **57**, estes foram submetidos a condições reacionais variadas pela reação com diferentes dienófilos, incluindo deficiente [azodicarboxilato de

diisopropil (DIAD) (**65**) e rico em elétrons [éter etilvinílico (**66**)]. Todas as condições ocorreram na presença de ácido de Lewis [Cu(OTf)₂]. Apesar de ácidos de Lewis, de uma forma geral, corresponderem a reagentes de custo relativamente elevado e serem sensíveis à umidade, o uso destes tem sido uma metodologia bastante eficiente por reduzir os tempos reacionais e aumentar a seletividade.⁷

Em uma primeira proposta, o dieno **57ce-(E)** foi reagido com DIAD (**65**) na presença de Cu(OTf)₂ em tolueno, sob irradiação por micro-ondas a 120 °C por 1,5 h com o objetivo de sintetizar o derivado **67** (Esquema 58). Contudo, pelo espectro de RMN ¹H do material bruto foi observada apenas a presença dos sinais correspondentes aos reagentes utilizados na reação.

Sendo assim, aumentou-se a temperatura para 150 °C e o tempo para 3 h, sob as mesmas condições reacionais. Neste caso foi possível observar, além de uma quantidade significativa dos reagentes remanescentes, o aparecimento de sinais complexos no espectro de RMN ¹H do material bruto.

Na tentativa de simplificar o espectro de RMN ¹H para uma possível identificação dos prováveis produtos formados, foi testada a purificação por coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando uma mistura de hexano/EtOAc em gradiente de polaridade de 95:5-80:20, porém somente o dieno de partida **57ce-(E)** foi isolado.



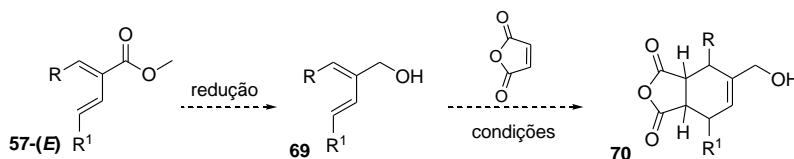
Esquema 58: Tentativa de preparação dos derivados cíclicos **67** e **68** a partir do dieno **57ce-(E)** pela reação de Diels-Alder.

Com estes resultados, foi verificado que o dienófilo deficiente em elétrons não levou ao produto de cicloadição, provavelmente em função

da deficiência de elétrons dos dienos **57**. Sendo assim, optou-se por tentar a reação de Diels Alder inversa pelo emprego de um dienófilo rico em elétrons, como o éter etilvinílico (**66**) com formação do derivado **68**, sob as mesmas condições reacionais empregadas anteriormente (Esquema 58). Contudo, apenas o dieno de partida foi recuperado.

Diante disto, percebe-se a necessidade de se transformar os dienos **57**, deficientes em elétrons, em espécies favoráveis às reações de cicloadição, ou seja, ricas em elétrons.

Como tentativas futuras para a síntese de derivados cíclicos provenientes dos dienos **57** pela reação de Diels-Alder, sugere-se a transformação inicial do dieno **57** em uma espécie mais rica em elétrons, pela redução seletiva do grupo éster ao álcool correspondente **69**, seguida da reação com um dienófilo deficiente em elétrons, como o anidrido malêico com formação do composto **70** (Esquema 59).



Esquema 59: Proposta de estudos futuros para a síntese do derivado cíclico **70** a partir do dieno **57-(E)**.

4.3.3 Tentativas de preparação do derivado de benzazepinona **71**

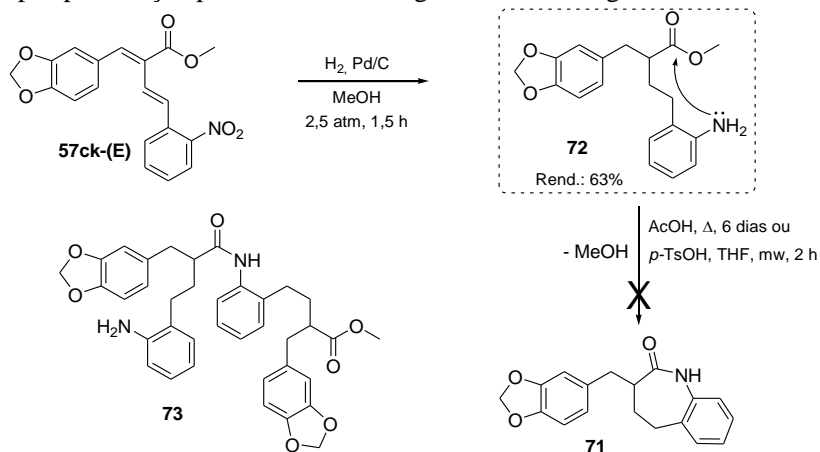
Benzazepinonas correspondem a uma classe importante de compostos com atividades medicinais, como drogas para o tratamento de doenças cardiovasculares¹¹³ e antitumorais.¹¹⁴

Motivados com a possibilidade de se preparar um derivado de benzazepinona a partir dos dienos aromáticos **57** contendo grupo nitro *orto* substituído, foi estudada uma rota sintética para a obtenção do derivado **71**.

Com o objetivo de aumentar o grau de liberdade das ligações e criar um centro nucleofílico, o dieno **57ck-(E)** foi, inicialmente, submetido às condições convencionais de hidrogenação catalítica com Pd/C em MeOH (Esquema 60) para a redução tanto das ligações duplas quanto do grupo nitro.

A reação foi acompanhada por CCD (sílica gel, hexano/EtOAc 80:20) e indicou o consumo total do material de partida após 1,5 h sob agitação no sistema Paar a 40 PSI (2,5 atm) de pressão.

Conforme esperado, pelo RMN ^1H da mistura reacional bruta foi verificada a redução das duas ligações duplas e do grupo nitro com formação de 4-(2-aminofenil)-2-(3,4-metilenodioxibenzil)butanoato de metila (**72**), obtido como óleo de cor salmão em 63% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica em sílica gel.



Esquema 60: Hidrogenação catalítica do dieno **57ak-(E)**, seguida da tentativa de ciclização visando a obtenção do derivado de benzazepinona **71**.

A identificação de **72** foi possível pelo aparecimento de uma série de multipletos na região de 1,65-2,95 ppm no espectro de RMN ^1H , mas principalmente em decorrência do aparecimento de três sinais de CH_2 (em 29,7, 30,8 e 38,7 ppm) e um relativo ao C_αH em 47,6 ppm (e ausência do sinal referente ao C_α em ≈ 129 ppm) no espectro de RMN ^{13}C . O deslocamento para campo mais baixo do C-NH_2 (144,6 ppm) e para campo mais alto do C=O (176,3 ppm) em relação aos carbonos ligados ao grupo nitro e ao carbonílico no dieno de partida (148,3 e 167,8 ppm, respectivamente) também contribuiriam para a identificação do aminofenilbutanoato **72**.

Com o resultado excelente na redução das ligações duplas e do grupo nitro com formação de **69** em uma única etapa reacional a partir do dieno **57ck-(E)** utilizando o hidrogenador *Paar*, buscou-se testar essa condição empregando um sistema de hidrogenação mais acessível (que não necessita do equipamento).

Diante disto, o balão reacional contendo **57ck-(E)**, Pd/C e MeOH , foi acoplado com uma bexiga fornecendo hidrogênio a 1 atm e a mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 4 h. Neste procedimento o aminofenilbutanoato **72** foi observado na

presença de uma série de outros produtos, como por exemplo um provável produto proveniente da hidrogenação parcial das ligações duplas. Apesar da obtenção de uma mistura de produtos, foi possível obter o derivado da hidrogenação total **72** puro em 35% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica.

Com o composto **72** caracterizado, foram estudadas condições para a síntese do derivado de benzazepinona **71** proveniente do ataque nucleofílico intramolecular do grupo amino à carbonila, empregando um agente ativante da carbonila (AcOH ou *p*-TsOH) (Esquema 60).

Inicialmente, o éster **72** foi refluxado em AcOH por aproximadamente 6 dias. No entanto, pelo espectro de RMN ¹H foi verificado que apenas o material de partida havia sido recuperado. Neste caso pode ter ocorrido a protonação do NH₂ pelo AcOH, impedindo o ataque à carbonila.

Diante disto, a condição reacional foi mudada para a irradiação de **72** por micro-ondas em THF na presença de quantidades catalíticas de *p*-TsOH por 2 h. Entretanto, o espectro de RMN ¹H mostrou que, além da presença do material de partida remanescente, haviam sinais de mistura de compostos.

Estruturas possíveis para esta transformação correspondem aos produtos **71** e **73**, provenientes dos ataques nucleofílicos do NH₂ ao carbono carbonílico intra e intermolecular, respectivamente. Porém, devido à complexidade dos sinais no espectro de RMN ¹H e a ineficiência na tentativa de purificação da mistura de produtos por coluna cromatográfica decorrente da massa em escala reduzida, não foi possível confirmar a formação dos produtos **71** e **73**.

Apesar do insucesso na obtenção de um produto isolado e caracterizado nesta transformação sob as condições estudadas, é possível que esta se torne promissora na síntese de compostos carboe/ou heterocíclicos a partir de novas tentativas utilizando o substrato em quantidades maiores, pois pode tornar a purificação por coluna cromatográfica mais efetiva.

4.3.4 Preparação do derivado de triazina **74**

Com a possibilidade de se obter um derivado triazínico proveniente de dienos **57**, foram estudadas rotas sintéticas diferentes e serão discutidas a seguir.

Inicialmente, buscou-se condições para a substituição do grupo nitro pelo azido, para a qual foram propostas duas rotas (Esquema 61) utilizando uma metodologia adaptada da literatura¹¹⁵ empregando NaN₃

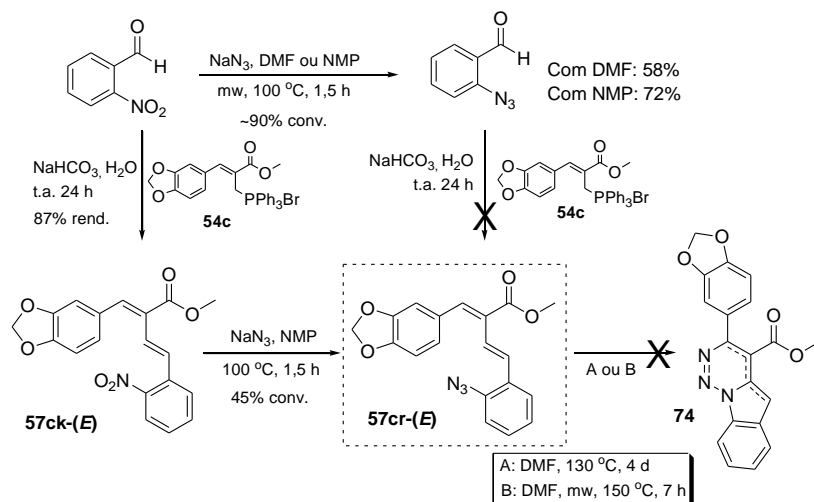
na presença de DMF. Vale ressaltar que a literatura usa HMPA (hexametilfosforamida), mas por questões de disponibilidade de solventes no laboratório, este foi substituído por DMF.

Uma das rotas sintéticas propostas consiste na substituição do grupo nitro por azido no 2-nitrobenzaldeído, fornecendo o 2-azidobenzaldeído em aproximadamente 90% de conversão e em 58% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica (Esquema 61).

Devido às dificuldades conhecidas de remoção de DMF do meio reacional, a reação também foi realizada em NMP (*N*-metil-2-pirrolidona), um solvente pouco conhecido e utilizado pelo grupo até o momento, levando ao 2-azidobenzaldeído em rendimentos ligeiramente maiores (72%) em comparação à reação realizada em DMF.

Apesar do NMP apresentar ponto de ebulição (202 °C) maior que o DMF (153 °C), esse é removido mais facilmente no tratamento aquoso devido à solubilidade baixa em éter etílico, usado como solvente extrator. Sendo assim, foi o solvente utilizado nas próximas etapas de substituição do grupo nitro pelo azido.

Em etapa subsequente, o 2-azidobenzaldeído foi reagido com o sal de fosfônio **54c** pela reação de Wittig nas condições anteriormente estabelecidas, com formação do dieno **57cr** na presença de uma série de subprodutos não identificados, o que dificultou a sua purificação.



Esquema 61: Tentativa de preparação do derivado de 1,2,3-triazina **74**.

Uma segunda rota de substituição de $\text{NO}_2 \rightarrow \text{N}_3$ envolve, inicialmente, a preparação do dieno **57ck-(E)** com posterior tratamento com NaN_3 . Esta condição forneceu o dieno **57cr-(E)** em 45% de conversão. Apesar da conversão baixa observada nas condições testadas, esta rota se mostrou mais limpa, pois somente o dieno **57cr-(E)** foi formado, possibilitando o isolamento do produto desejado **57cr** em até 90% de pureza [com presença de 10% do dieno de partida **57ck-(E)**] após purificação por coluna cromatográfica seguida da recristalização em *i*-PrOH.

A formação de **57cr-(E)** foi comprovada pelo aparecimento dos sinais em 3,90 e 5,99 ppm no espectro de RMN ^1H , referente à metoxila do éster e CH_2 do grupo piperonil, levemente deslocados em relação aos respectivos sinais do dieno de partida **57cd-(E)** (3,89 e 6,02 ppm, respectivamente).

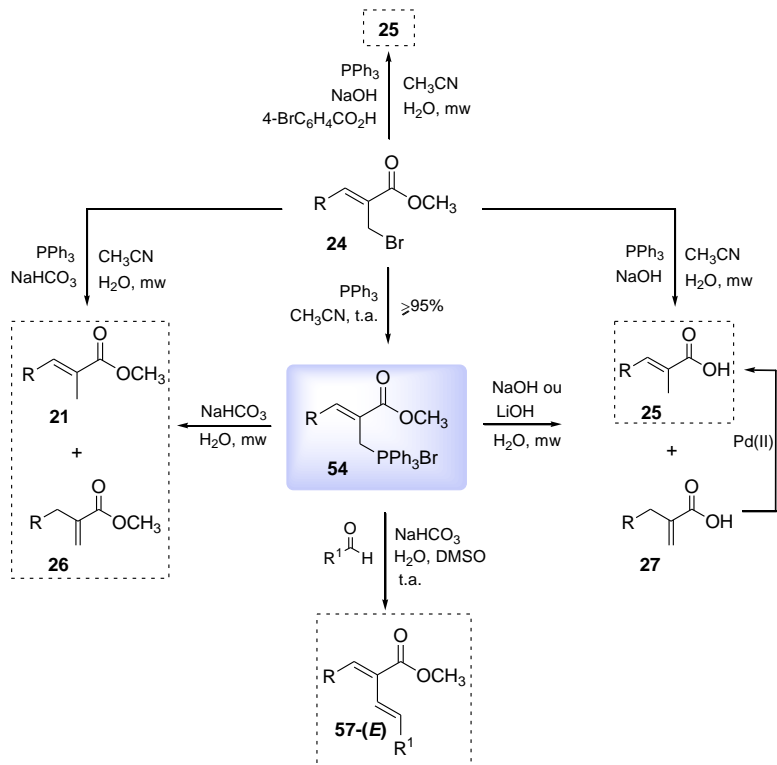
Devido à quantidade pequena de **57cr-(E)** disponível não foi possível testar condições diferentes na tentativa de obtenção do derivado triazínico **74**, que foi tentado pela agitação de **57cr-(E)** em DMF a 130 °C durante 4 dias ou pela irradiação de **57cr-(E)** por micro-ondas em DMF a 150 °C por 7 h. No entanto, nenhuma resposta positiva foi obtida para esta transformação.

5. CONCLUSÕES

✓ Foram preparados sais de fosfônio **54** em grau de pureza alto e em rendimentos excelentes ($\geq 95\%$) a partir de um número representativo de brometos alílicos **24**. Estes sais apresentaram estabilidade alta ao calor e à luz, além da reatividade alta na obtenção de diferentes compostos.

✓ A partir destes sais **54** foram desenvolvidas metodologias simples, rápidas e eficientes para a preparação seletiva de (*E*)-2-metil-2-alcenoatos de metila **21** e os ácidos correspondentes **25**, sob irradiação por micro-ondas em meio aquoso alcalino pela escolha adequada da base, NaHCO₃ ou NaOH (ou LiOH), respectivamente. Apesar da formação competitiva do ácido regioisomérico **27**, foi possível obter o ácido **25** puro pelo emprego de um sal de paládio(II) por dois métodos distintos: i) pelo tratamento da mistura isomérica **25/27** com Pd(OAc)₂/CH₃CN ou PdCl₂/H₂O, ii) sob condição *one pot* a partir dos sais de fosfônio **54** (ou a partir dos brometos alílicos **24**) pelo emprego de PdCl₂ na presença de um aditivo (4-BrC₆H₄CO₂H ou 3-BrC₆H₄CO₂H). A vantagem da metodologia para a preparação dos ácidos (*E*)-2-metil-2-alcenóicos **25** desenvolvida no presente trabalho em relação aos reportados na literatura é o emprego de condições reacionais simples e uma sequência de reações (redução, hidrólise e isomerização) em um único meio reacional, além da obtenção dos produtos desejados com alto grau de pureza sem a necessidade de uma purificação adicional;

✓ Foi desenvolvida uma metodologia simples e branda para a preparação de dienos **57** via reação de Wittig entre os sais de fosfônio previamente sintetizados **54** e aldeídos aromáticos sob agitação à temperatura ambiente em meio aquoso básico. A metodologia foi aplicada na preparação de um número significativo de derivados e a sua eficiência foi bastante influenciada pela natureza do grupo presente no aldeído, sendo mais eficiente para a presença de grupos fortemente retiradores de elétrons, para os quais se observou rendimento e seletividade maiores para o isômero *E,E*. Além da simplicidade de preparação destes derivados, o método é acrescido de uma purificação rápida e eficiente, que consiste na trituração e lavagem da mistura reacional com *i*-PrOH com obtenção do isômero *E,E* puro em rendimentos variados (22-87%). Esta possibilidade de isolamento de um único isômero é considerada uma vantagem em relação às metodologias descritas na literatura, pois não apresentam técnicas de purificação efetivas para a separação dos dois isômeros.



Esquema 62: Representação geral para a preparação dos derivados **54**, **21**, **25** e **57** a partir dos brometos alílicos **24**.

✓ Os resultados observados e apresentados neste trabalho mostram o potencial da água como solvente em reações orgânicas pelos seguintes motivos: consideração ambiental e econômica e eficiência química.

✓ Apesar da multifuncionalidade dos dienos sintetizados, não foi possível obter derivados carbo- e heterocíclicos nas condições estudadas. Assim, a síntese desses derivados ficará como uma proposta para estudos futuros.

6. SEÇÃO EXPERIMENTAL

6.1. Instrumentação e reagentes

- ✓ Os espectros de infravermelho foram obtidos em pastilhas de KBr para os produtos sólidos e em filme sobre uma cela de ZnSe para os oleosos, em espectrômetro ABB Bomem FTLA 2000-100 com sistema de registro computadorizado na região de 4000 a 400 cm^{-1} ;
- ✓ Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em um aparelho de RMN Varian AS-400 (400 e 100 MHz, respectivamente), utilizando como solvente CDCl_3 contendo 0,05-1% de tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos são expressos em parte por milhão (ppm) em relação ao TMS em 0,00 ppm ou ao solvente (CDCl_3 em 7,26 ppm) sendo as constantes de acoplamento (J) apresentadas em Hertz (Hz);
- ✓ Os espectros de RMN ^{31}P foram obtidos em um aparelho de RMN Bruker modelo AC-200F em 81 MHz, utilizando H_3PO_4 85% como padrão externo, sendo o deslocamento químico expresso em parte por milhão (ppm) em relação a este padrão em 0,00 ppm.
- ✓ A determinação do ponto de fusão dos compostos sólidos foi realizada em um aparelho Microquímica MQPF301;
- ✓ As análises elementares foram feitas em um equipamento Carlo Erba CHNS-O EA-1110 (CE Instruments);
- ✓ As análises cristalográficas foram realizadas pelo Prof. Dr. Adailton João Bortoluzzi (Departamento de Química – UFSC), sendo que os dados foram coletados em um difratômetro automático ENRAF-NONIUS CAD-4 para monocristais, equipado com tubo de molibdênio e monocromador de grafite;
- ✓ As reações de hidrogenação catalítica foram realizadas em um hidrogenador Paar;
- ✓ As reações empregando irradiação por micro-ondas foram realizadas em um reator monomodo (CEM Explorer) com sensor de temperatura de infravermelho, utilizando tubos de vidro com capacidade de 10 mL, específicos para o aparelho. Todas as reações foram realizadas sob agitação, e os parâmetros, como temperatura ($^{\circ}\text{C}$), potência (W), pressão (PSI) e tempo (minutos) foram previamente programados no equipamento.
- ✓ Para acompanhamento das reações foram utilizadas placas de cromatografia em camada delgada (Sigma-Aldrich) e uma lâmpada de UV para revelação das manchas. Para purificação por coluna

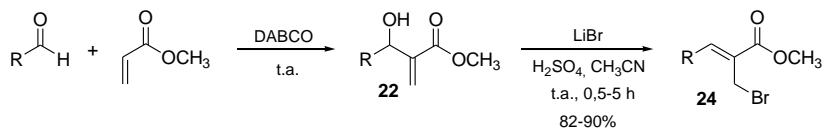
cromatográfica foi utilizada sílica gel (Kieselgel, 0,060-0,200 mm, 60 A, Acros) como fase estacionária. Todos os solventes empregados nas sínteses, purificações e caracterizações foram adquiridos de fontes comerciais (Aldrich, Carlo Erba, JT Baker, Mallinckrodt, Nuclear, Synth e Vetec) e utilizados sem purificação prévia, com exceção de CH₃CN, THF e DMF que foram tratados de acordo com os procedimentos descritos na literatura;⁹⁹

- ✓ Dos reagentes adquiridos de fontes comerciais, somente o piperonaldeído foi previamente purificado por recristalização em EtOH/H₂O 70:30.

6.2. Procedimentos para as reações

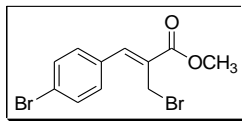
6.2.1 Preparação dos α -metileno- β -hidroxiésteres (**22**), adutos de MBH, e seus derivados (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **24**

Os produtos de Morita-Bylis-Hillman **22** estavam disponíveis pelo nosso grupo de pesquisa e foram obtidos a partir da reação entre os correspondentes aldeídos e acrilato de metila na presença de quantidades catalíticas de DABCO, de acordo com o procedimento padrão descrito na literatura.^{44,87} O subsequente tratamento de **22** com LiBr na presença de H₂SO₄ em acetonitrila, sob agitação à temperatura ambiente por 0,5-5 h, forneceu os correspondentes brometos alílicos **24** em rendimentos excelentes (Esquema 63).⁴⁴



Esquema 63: Preparação dos α -metileno- β -hidroxiésteres (**22**) e seus derivados (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **24**.

Todos os produtos foram previamente purificados, dos quais os compostos sólidos foram macerados e lavados com EtOH/H₂O 70:30 e os oleosos foram purificados por coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano/EtOAc 90:10 \rightarrow 80:20 como eluente. Os dados espectrais (RMN ¹H e RMN ¹³C) para os brometos alílicos estão apresentados no Apêndice A.

(Z)-3-(4-bromofenil)-2-(bromometil)-2-propenoato de metila (24h)

Sólido branco;

Rendimento: 83%;

Ponto de fusão: 58,5-60,0 °C;

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 3431, 3054, 2995, 2948,

1712, 1615, 1582, 1490, 1431, 1283, 1202, 1155, 1072.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,87 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 7,43 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,73 (s, 1H);

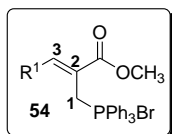
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 26,6 (CH_2), 52,9 (OCH_3), 124,4 (C), 129,5 (C), 131,4 (2 x CH), 132,4 (2 x CH), 133,3 (C), 141,9 (CH), 166,6 (C);

Análise elementar para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_2$ (%):

Calc.: C, 39,56; H, 3,02.

Exper.: C, 39,72; H, 3,41.

6.2.2. Procedimento geral para a preparação dos brometos de trifenilfosfônio 54



Em um balão foram colocados o brometo (1,0 mmol), CH_3CN anidra (3,0 mL) e PPh_3 (1,0 mmol). A reação foi conduzida sob agitação à temperatura ambiente por 24-30 h. O solvente foi então evaporado em rotaevaporador, fornecendo um sólido amorfo com

alto grau de pureza e em rendimento excelente (>95%), sem necessidade de purificação. No entanto, foi possível recristalizá-los em CH_2Cl_2 /hexano e em seguida lavá-los com Et_2O , com obtenção de sólidos amorfos, ou ainda, recristalizá-los em CH_3CN com formação de sólidos cristalinos.

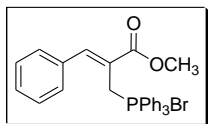
Os produtos foram secos em forno a vácuo a 60-80 °C por algumas horas e caracterizados por IV, RMN ^1H , RMN ^{13}C (Apêndice C) e CHN, cujos dados estão apresentados a seguir.

Notas:

1. A reação se processa com a mesma eficiência sob irradiação por micro-ondas a 100 °C, 50 W de potência e 50 PSI de pressão por 30 minutos, ou sob aquecimento a 100 °C em banho de óleo em tempo equivalente;
2. Os sólidos se mostraram altamente estáveis à luz e à temperatura ambiente, podendo ser utilizados após vários meses de

armazenamento nestas condições. Porém, é possível que apresentem certo caráter higroscópico.

Brometo de trifenil-[(Z)-3-fenil-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (54a)



Sólido branco;

Rendimento: 99%;

Ponto de fusão: 156,5-158,0 °C;

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 3445, 3042, 2992, 2949, 1700, 1625, 1586, 1436, 1268, 1111;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,39 (s, 3H), 5,01 (d, $J = 14,8$ Hz, 2H), 7,27-7,33 (m, 5H), 7,58-7,62 (m, 12H), 7,72-7,77 (m, 3H), 7,94 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H);

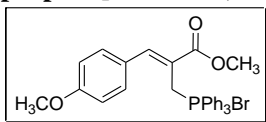
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 24,8 (d, $J = 50,6$ Hz, CH_2), 52,6 (CH_3), 117,5 (d, $J = 85,0$ Hz, 3 x C_p), 121,1 (d, $J = 9,6$ Hz, C), 128,5 (2 x CH), 129,3 (2 x CH), 129,7 (s, CH), 130,2 (d, $J = 12,5$ Hz, 6 x C_pH), 133,4 (d, $J = 3,7$ Hz, C), 133,8 (d, $J = 10,3$ Hz, 6 x C_pH), 135,1 (3 x C_pH), 146,4 (d, $J = 10,3$ Hz, CH), 166,4 **RMN ^{31}P (81 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 85% como padrão externo):** δ 22,5;

Análise elementar para $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{BrO}_2\text{P}$ (%):

Calc.: C, 67,32; H, 5,07.

Exper.: C, 66,93; H, 5,10.

Brometo de trifenil-[(Z)-2-metoxicarbonil-3-(4-metoxifenil)-2-propenil] fosfônio (54b)



Sólido branco;

Rendimento: 98%;

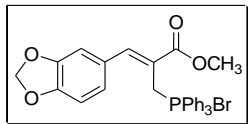
Ponto de fusão: 178,0-180,0 °C;

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 3462, 3396, 3058, 2948, 2908, 1699, 1629, 1601, 1512, 1439, 1261, 1112;

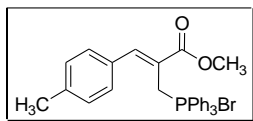
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,38 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 5,12 (d, $J = 14,8$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,57-7,62 (m, 6H), 7,65-7,76 (m, 9H), 7,88 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 24,9 (d, $J = 49,4$ Hz, CH_2), 52,4 (CH_3), 55,6 (CH_3), 114,8 (2 x CH), 118,0 (d, $J = 85,0$ Hz, 3 x C_p), 118,3 (d, $J = 10,3$ Hz, C), 125,6 (d, $J = 2,9$ Hz, C), 130,1 (d, $J = 12,4$ Hz, 6 x C_pH), 130,9 (2 x CH), 134,0 (d, $J = 9,5$ Hz, 6 x C_pH), 135,0 (3 x C_pH), 146,2 (d, $J = 10,2$ Hz, CH), 160,9 (C), 166,9 (C);

RMN ^{31}P (81 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 85% como padrão externo): δ 22,5;

Análise elementar para C₃₀H₂₈BrO₃P (%):**Calc.:** C, 65,82; H, 5,16.**Exper.:** C, 65,70; H, 5,30.**Brometo de trifenil-[(Z)-3-(3,4-metilenodioxifenil)-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (54c)**

Sólido branco;

Rendimento: 98%;**Ponto de fusão:** 192,0-194,0 °C;**IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}):** 3443, 3404, 3057, 2899, 1700, 1610, 1491, 1436, 1234, 1113;**RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 3,38 (s, 3H), 5,07 (d, $J = 14,8$ Hz, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,60-7,71 (m, 12H), 7,75-7,79 (m, 3H), 7,82 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H);**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz):** δ 25,3 (d, $J = 50,3$ Hz, CH₂), 52,8 (CH₃), 101,9 (CH₂), 108,6 (CH), 109,5 (CH), 118,1 (d, $J = 84,6$ Hz, 3 x C_p), 119,5 (d, $J = 10,0$ Hz, C), 124,3 (CH), 127,4 (C), 130,4 (d, $J = 12,2$ Hz, 6 x C_pH), 134,2 (d, $J = 9,2$ Hz, 6 x C_pH), 135,3 (3 x C_pH), 146,3 (d, $J = 9,9$ Hz, CH), 148,5 (C), 149,3 (C), 166,9 (C);**RMN ³¹P (81 MHz CDCl₃, H₃PO₄ 85% como padrão externo):** δ 22,1;**Análise elementar para C₃₀H₂₆BrO₄P (%):****Calc.:** C, 64,18; H, 4,67.**Exper.:** C, 64,37; H, 5,05.**Brometo de trifenil-[(Z)-3-(4-metilfenil)-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (54d)**

Sólido branco;

Rendimento: 95%;**Ponto de fusão:** 180,0-181,0 °C;**IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}):** 3450, 3396, 3056, 3006, 2951, 2897, 1710, 1631, 1586, 1436, 1263,

1110;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,34 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 5,10 (d, $J = 14,8$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 8,0$, 2H), 7,57-7,70 (m, 12H), 7,72-7,77 (m, 3H), 7,92 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H);**RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 21,1 (CH₃), 24,5 (d, $J = 49,3$ Hz, CH₂), 52,3 (CH₃), 117,5 (d, $J = 84,9$ Hz, 3 x C_p), 119,8 (d, $J = 9,1$ Hz, C), 128,4 (2 x CH), 129,7 (2 x CH), 129,9 (d, $J = 11,4$ Hz, 6 x C_pH),

133,7 (6 x C_pH), 134,8 (3 x C_pH), 139,9 (C), 146,2 (d, *J* = 8,3 Hz, CH), 166,3 (C);

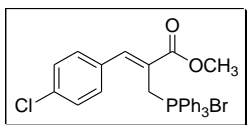
RMN ³¹P (81 MHz, CDCl₃, H₃PO₄ 85% como padrão externo): δ 22,6;

Análise elementar para C₃₀H₂₈BrO₂P (%):

Calc.: C, 67,80; H, 5,31.

Exper.: C, 67,90; H, 5,50.

Brometo de trifenil-[(Z)-3-(4-clorofenil)-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (54e)



Sólido branco;

Rendimento: 98%;

Ponto de fusão: 169,5-171,5 °C;

IV (KBr, ν_{max}, cm⁻¹): 3435, 3408, 3048, 3003, 2948, 1701, 1623, 1588, 1436, 1293, 1110;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,38 (s, 3H), 5,22 (d, *J* = 15,2 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,55-7,60 (m, 6H), 7,64-7,75 (m, 9H), 7,90 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 24,3 (d, *J* = 49,8 Hz, CH₂), 52,6 (CH₃), 117,5 (d, *J* = 85,0 Hz, 3 x C_p), 121,4 (d, *J* = 9,6 Hz, C), 129,4 (2 x CH), 130,0 (d, *J* = 12,5 Hz, 6 x C_pH), 130,1 (2 x CH), 131,8 (C), 133,8 (d, *J* = 9,6 Hz, 6 x C_pH), 134,9 (3 x C_pH), 135,5 (C), 144,9 (d, *J* = 8,8 Hz, CH), 166,1 (C);

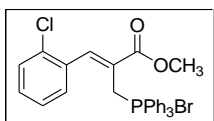
RMN ³¹P (81 MHz CDCl₃, H₃PO₄ 85% como padrão externo): δ 22,2;

Análise elementar para C₂₉H₂₅BrClO₂P (%):

Calc.: C, 63,12; H, 4,57.

Exper.: C, 63,10; H, 4,60.

Brometo de trifenil-[(Z)-3-(2-clorofenil)-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (54f)



Sólido branco;

Rendimento: 97%;

Ponto de fusão: 127,0-128,5 °C;

IV (KBr, ν_{max}, cm⁻¹): 3418, 3375, 3004, 2950, 2889, 1716, 1634, 1587, 1437, 1265, 1111;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,32 (s, 3H), 5,00 (d, *J* = 15,2 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,47-7,60 (m, 13H), 7,67-7,71 (m, 3H), 7,88 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 24,1 (d, $J = 50,0$ Hz, CH_2), 52,9 (CH_3), 117,7 (d, $J = 85,7$ Hz, 3 x C_p), 122,8 (d, $J = 9,6$ Hz, C), 128,9 (CH), 130,0 (CH), 130,4 (d, $J = 12,4$ Hz, 6 x C_pH), 131,0 (CH), 131,3 (CH), 132,6 (C), 133,4 (C), 134,1 (d, $J = 10,2$ Hz, 6 x C_pH), 135,2 (3 x C_pH), 144,2 (d, $J = 9,6$ Hz, CH), 166,0 (C);

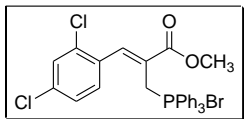
RMN ^{31}P (81 MHz CDCl_3 , H_3PO_4 85% como padrão externo): δ 21,7;

Análise elementar para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{BrClO}_2\text{P}$ (%):

Calc.: C, 63,12; H, 4,57.

Exper.: C, 62,90; H, 4,70.

Brometo de trifenil-[(Z)-3-(2,4-diclorofenil)-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (54g)



Sólido branco;

Rendimento: 98%;

Ponto de fusão: 178,0-180,0 °C;

IV (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 3415, 3059, 3006, 2949, 1715, 1641, 1586, 1438, 1289, 1255, 1109;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,36 (s, 3H), 5,28 (d, $J = 15,6$ Hz, 2H), 7,01 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,52-7,57 (m, 6H), 7,62-7,73 (m, 10H), 7,97 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,25 (d, 8,2 Hz, 1H);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 24,1 (d, $J = 49,5$ Hz, CH_2), 52,9 (CH_3), 117,6 (d, $J = 84,6$ Hz, 3 x C_p), 123,3 (d, $J = 10,0$ Hz, C), 129,3 (CH), 129,4 (CH), 130,3 (d, $J = 13,0$ Hz, 6 X C_pH), 131,0 (C), 132,8 (CH), 133,8 (C), 134,0 (d, $J = 10,0$ Hz, 6 X C_pH), 135,0 (3 x C_pH), 136,1 (C), 142,9 (d, $J = 10,0$ Hz, CH), 165,7 (C);

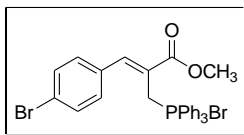
RMN ^{31}P (81 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 85% como padrão externo): δ 21,4;

Análise elementar para $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{BrO}_2\text{P}$ (%):

Calc.: C, 59,41; H, 4,14.

Exper.: C, 59,10, H, 4,43.

Brometo de trifenil-[(Z)-3-(4-bromofenil)-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (54h)



Sólido branco;

Rendimento: 96%;

Ponto de fusão: 118,0-120,0 °C;

IV (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 3489, 3428, 3054, 3006, 2952, 1713, 1634, 1584, 1437, 1264, 1111;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,36 (s, 3H), 5,09 (d, $J = 15,0$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,54-7,64 (m, 12H), 7,70-7,75 (m, 3H), 7,86 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 24,6 (d, $J = 48,8$ Hz, CH_2), 52,9 (CH_3), 118,0 (d, $J = 84,5$ Hz, 3 x C_P), 121,8 (d, $J = 10,0$ Hz, C), 124,2 (C), 130,3 (d, $J = 12,2$ Hz, 6 x $\text{C}_\text{P}\text{H}$), 130,6 (2 x CH), 132,5 (C), 132,7 (2 x CH), 134,2 (d, $J = 10,0$ Hz, 6 x $\text{C}_\text{P}\text{H}$), 135,2 (3 x $\text{C}_\text{P}\text{H}$), 145,4 (d, $J = 10,7$ Hz, CH), 166,5 (C);

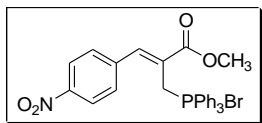
RMN ^{31}P (81 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 85% como padrão externo): δ 22,3;

Análise elementar para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{Br}_2\text{O}_2\text{P}$ (%):

Calc.: C, 58,41; H, 4,23.

Exper.: C, 58,10; H, 4,40.

Brometo de trifenil-[(Z)-2-metoxicarbonil-3-(4-nitrofenil)-2-propenil]fosfônio (54i)



Sólido amarelo;

Rendimento: 99%;

Ponto de fusão: 128,0-130,0 °C;

IV (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 3421, 3042, 3003, 2987, 1707, 1593, 1518, 1437, 1347, 1316, 1110;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,41 (s, 3H), 5,34 (d, $J = 15,4$ Hz, 2H), 7,54-7,59 (m, 6H), 7,66-7,74 (m, 9H), 7,77 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,98 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 24,8 (d, $J = 50,3$ Hz, CH_2), 53,1 (CH_3), 117,7 (d, $J = 84,5$ Hz, 3 x C_P), 124,1 (d, $J = 10,0$ Hz, C), 124,5 (2 x CH), 130,3 (2 x CH), 130,4 (d, $J = 13,0$ Hz, 6 x $\text{C}_\text{P}\text{H}$), 134,2 (d, $J = 10,0$ Hz, 6 x $\text{C}_\text{P}\text{H}$), 135,3 (3 x $\text{C}_\text{P}\text{H}$), 140,0 (C), 143,9 (d, $J = 10,7$ Hz, CH), 148,0 (C), 166,0 (C);

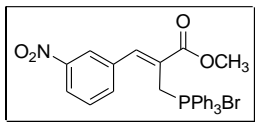
RMN ^{31}P (81 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 85% como padrão externo): δ 22,1;

Análise elementar para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{BrNO}_4\text{P}$ (%):

Calc.: C, 61,93; H, 4,48; N, 2,49.

Exper.: C, 61,70; H, 4,40; N, 2,50.

Brometo de trifenil-[(Z)-2-metoxicarbonil-3-(3-nitrofenil)-2-propenil]fosfônio (54j)



Sólido amarelo;

Rendimento: 95%;

Ponto de fusão: 126,5-127,5 °C;

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 3459, 3387, 3048, 2992, 1712, 1615, 1586, 1526, 1437, 1355, 1314,

1113;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,36 (s, 3H), 5,07 (d, $J = 15,4$ Hz, 2H), 7,50-7,70 (m, 16H), 7,73 (appt, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 8,2$ e 2,0 Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 24,6 (d, $J = 49,0$ Hz, CH_2), 53,1 (CH_3), 117,6 (d, $J = 85,5$ Hz, 3 x C_P), 122,9 (CH), 123,9 (d, $J = 10,0$ Hz, C), 124,0 (CH), 130,4 (d, $J = 13,0$ Hz, 6 x $\text{C}_\text{P}\text{H}$), 131,7 (CH), 134,1 (d, $J = 9,2$ Hz, 6 x $\text{C}_\text{P}\text{H}$), 135,1 (C), 135,3 (3 x $\text{C}_\text{P}\text{H}$), 135,9 (CH), 143,8 (d, $J = 9,0$ Hz, CH), 148,2 (C), 166,0 (C);

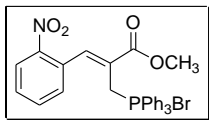
RMN ^{31}P (81 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 85% como padrão externo): δ 21,9;

Análise elementar para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{BrNO}_4\text{P}$ (%):

Calc.: C, 61,93; H, 4,48; N, 2,49.

Exper.: C, 61,80; H, 4,60; N, 2,50.

Brometo de trifenil-[(Z)-2-metoxicarbonil-3-(2-nitrofenil)-2-propenil]fosfônio (54k)



Sólido amarelo;

Rendimento: 96%;

Ponto de fusão: 144,0-146,0 °C;

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 3445, 3053, 3007, 2989, 2950, 1715, 1638, 1586, 1522, 1435, 1345, 1270,

1111;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,36 (s, 3H), 5,30 (d, $J = 15,6$ Hz, 2H), 7,48-7,75 (m, 16H), 7,87 (dd, $J = 8,0$ e 1,0 Hz, 1H), 8,19 (dt, $J = 8,0$ e 1,0 Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno): δ 23,3 (d, $J = 50,6$ Hz, CH_2), 52,8 (CH_3), 116,9 (d, $J = 85,0$ Hz, 3 x C_P), 120,5 (d, $J = 10,2$ Hz, C), 125,6 (CH), 130,1 (C), 130,2 (d, $J = 12,5$ Hz, 6 x $\text{C}_\text{P}\text{H}$), 130,6 (CH), 131,4 (CH), 133,8 (d, $J = 9,5$ Hz, 6 x $\text{C}_\text{P}\text{H}$), 135,3 (3 x $\text{C}_\text{P}\text{H}$), 136,1 (CH), 144,4 (d, $J = 10,3$ Hz, CH), 145,8 (C), 165,5 (C);

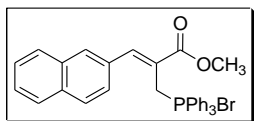
RMN ^{31}P (81 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 85% como padrão externo): δ 20,9;

Análise elementar para C₂₉H₂₅BrNO₄P (%):

Calc.: C, 61,93; H, 4,48; N, 2,49.

Exper.: C, 61,70; H, 4,60; N, 2,50.

Brometo de trifenil-[(Z)-2-metoxicarbonil-3-naftil-2-propenil]fosfônio (54l)



Sólido branco;

Rendimento: 96%;

Ponto de Fusão: 159,5-160,5 °C;

IV (KBr, ν_{\max} , cm⁻¹): 3454, 3394, 3051, 3000, 2948, 1705, 1626, 1586, 1434, 1341, 1270,

1110;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,40 (s, 3H), 5,21 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,43-7,66 (m, 16H), 7,75-7,79 (m, 2H), 7,94-7,96 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,5 Hz, 1H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, DMSO-*d*₆ como padrão interno): δ 24,5 (d, J = 49,5 Hz, CH₂), 52,6 (CH₃), 117,7 (d, J = 85,5 Hz, 3 x C_P), 121,0 (d, J = 10,0 Hz, C), 125,5 (CH), 126,8 (CH), 127,5 (2 x CH), 128,6 (CH), 128,9 (CH), 129,1 (CH), 130,0 (d, J = 13,0 Hz, 6 x C_PH), 130,8 (C), 133,1 (C), 133,3 (C), 133,9 (d, J = 9,2 Hz, 6 x C_PH), 134,9 (3 x C_PH), 146,5 (d, J = 10,0 Hz, CH), 166,5 (C);

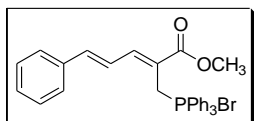
RMN ³¹P (81 MHz, CDCl₃, H₃PO₄ 85% como padrão externo): δ 22,4;

Análise elementar para C₃₃H₂₈BrO₂P (%):

Calc.: C, 69,85; H, 4,97.

Exper.: C, 69,60; H, 5,10.

Brometo de trifenil-[(2Z,4E)-5-fenil-2-metoxicarbonil-2,4-pentadienil]fosfônio (54m)



Sólido branco;

Rendimento: 97%;

Ponto de fusão: > 198,0 °C (dec.);

IV (KBr, ν_{\max} , cm⁻¹): 3447, 3402, 3047, 3005, 2980, 2878, 1711, 1618, 1602, 1591, 1439,

1256, 1110, 970;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, DMSO-*d*₆ como padrão interno): δ 3,34 (s, 3H), 4,81 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 6,75 (dd, J = 15,2 e 2,0 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 11,5 e 15,2 Hz, 1H), 7,24-7,31 (m, 5H), 7,48 (dd, J = 11,5 e 5,5 Hz, 1H), 7,57-7,61 (m, 6H), 7,67-7,72 (m, 9H);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno): δ 24,3 (d, $J = 50,5$ Hz, CH_2), 52,4 (CH_3), 117,0 (d, $J = 11,7$ Hz, C), 117,4 (d, $J = 85,0$ Hz, 3 x C_p), 122,9 (d, $J = 5,1$ Hz, CH), 128,0 (2 x CH), 128,7 (2 x CH), 129,9 (CH), 130,2 (d, $J = 12,5$ Hz, 6 x C_pH), 134,2 (d, $J = 9,5$ Hz, 6 x C_pH), 135,3 (C), 135,4 (3 x C_pH), 144,0 (d, $J = 4,4$ Hz, CH), 145,8 (d, $J = 9,5$ Hz, CH), 166,6 (C);

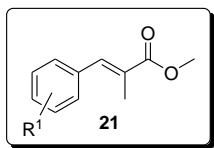
RMN ^{31}P (81 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 85% como padrão externo): δ 21,1;

Análise elementar para $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{BrO}_2\text{P}$ (%):

Calc.: C, 68,52; H, 5,19.

Exper.: C, 68,30; H, 5,30.

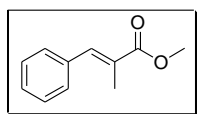
6.2.3. Procedimento geral para a preparação dos 2-metilalcenoatos **21** a partir da redução dos sais de fosfônio **54**



Em um tubo de vidro especial para micro-ondas foram colocados o sal de fosfônio **54** (1,0 mmol), H_2O (5,0 mL) e NaHCO_3 (5,0 mmol). A mistura reacional foi irradiada por micro-ondas em um único pulso de 20 minutos (acrescidos de 1,0 minuto de rampa) com temperatura variando entre 100-106 °C em potência máxima de 50 W. Em seguida a mistura foi neutralizada com HCl 1,0 M e extraída com CH_2Cl_2 (2X). O extrato orgânico foi então lavado com H_2O (2X) e seco com Na_2SO_4 , filtrado e após evaporação do solvente em rotaevaporador obteve-se o produto (juntamente com óxido de trifenilfosfina), que foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando como eluente uma mistura de hexano/ AcOEt 95:5.

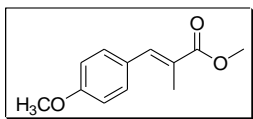
Os produtos foram identificados inicialmente pelo seu aspecto físico, correspondente a um óleo amarelo (com exceção do derivado do piperonil **21c**, obtido como sólido branco) e foram caracterizados por comparação dos dados de RMN ^1H obtidos experimentalmente com os descritos na literatura.^{37,40,42,43} Os dados de alguns dos derivados **21** (a-c, i, m) obtidos estão apresentados a seguir.

(*E*)-2-metil-3-fenil)-2-propenoato de metila (**21a**)^{37,38,40}

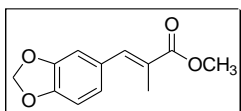


Óleo amarelo;

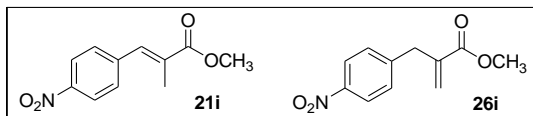
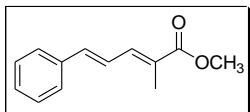
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,12 (s, 3H, CH_3), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 7,39-7,40 (m, 5H, H_{Ar}), 7,69 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$).

(E)-2-metil-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (21b)^{37,40}

Óleo amarelo;

IV (ZnSe, ν_{\max} , cm^{-1}): 2952, 2928, 1709, 1630, 1606, 1435, 1254, 1177, 1120;**RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 2,13 (s, 3H, CH_3), 3,80 (s, 3H, OCH_3), 3,84 (s, 3H, OCH_3),6,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,38 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,64 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$);**RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 14,3 (CH_3), 52,2 (CH_3), 55,5 (CH_3), 114,1 (2 x CH), 126,3 (C), 128,7 (C), 131,6 (2 x CH), 138,9 (CH), 159,9 (C), 169,7 (C).**(E)-2-metil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-2-propenoato de metila (21c)**

Sólido branco;

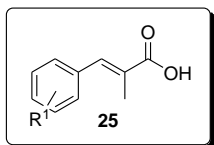
Ponto de fusão: 74,5-75,5 °C (lit.^{40,44} 75-76 °C);**IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}):** 2998, 2951, 1691, 1624, 1601, 1501, 1284, 1449, 1238, 1116;**RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 2,12 (s, 3H, CH_3), 3,80 (s, 3H, OCH_3), 6,00 (s, 2H, CH_2), 6,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6,90-6,94 (m, 2H, H_{Ar}), 7,60 (s, 1H, CH).**(E)-2-metil-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (21i) e 2-metileno-3-(4-nitrofenil)propanoato de metila (26i)**Óleo amarelo obtido como uma mistura dos isômeros **21i:26i** 35:65;**RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) dados para 21i:** δ 2,12 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H, CH_3), 3,73 (s, 3H, OCH_3), 7,52 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,70 (br, 1H, CH), 8,25 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{Ar}); dados para 26i: δ 3,73 (s, 3H, OCH_3), 3,84 (s, 2H, CH_2), 5,59 (s, 1H, CH), 6,32 (s, 1H, CH), 7,37 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 8,15 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{Ar}).**(2E,4E)-2-metil-5-fenil-2,4-pentadienoato de metila (21m)**

Óleo amarelo;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,05 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H, CH_3), 3,79 (s, 3H, OCH_3), 6,86 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, CH), 7,06 (dd, $J = 15,5$ e 11,2

Hz, 1H, CH), 7,29-7,39 (m, 4H, 3H_{Ar} e CH), 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H_{Ar}).

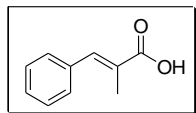
6.2.4. Procedimento geral para a preparação dos ácidos 2-metilalcenóicos **25** a partir da redução e hidrólise dos sais de fosfônio **54**



Em um tubo de vidro especial para micro-ondas foram colocados o sal de trifetilfosfônio **54** (1,0 mmol), H₂O (5,0 mL) e NaOH (ou LiOH) (5,0 mmol). A mistura reacional foi irradiada por micro-ondas em um único pulso de 30 minutos (acrescidos de 1,0 minuto de rampa), seguida da extração com CH₂Cl₂ (2X). A fase orgânica foi reservada e a aquosa acidificada com HCl 6,0 M até pH $\approx 1,0$ e extraído com CH₂Cl₂ (2X). A segunda fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada a vácuo resultando em sólido branco contendo somente os dois isômeros ácidos **25** e **27**, livre de subprodutos e/ou impurezas.

Os produtos foram caracterizados por comparação do ponto de fusão e dos dados de RMN ¹H experimentais com os descritos na literatura.^{34,98,116} Os dados dos derivados **25** obtidos estão apresentados a seguir.

Ácido (*E*)-3-fenil-2-metil-2-propenóico (**25a**)

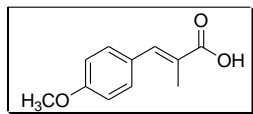


Sólido branco;

Ponto de fusão: 79,0-81,5 °C (lit.⁴¹ = 81,0-83,0 °C; lit.⁹⁷ = 80,0-81,0 °C);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,15 (s, 3H, CH₃), 7,37-7,44 (m, 5H, H_{Ar}), 7,84 (s, 1H, HC=).

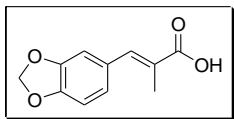
Ácido (*E*)-2-metil-3-(4-metoxifenil)-2-propenóico (**25b**)



Sólido branco;

Ponto de fusão: 156,0-158,0 (lit.⁹⁷ = 154,5-155,5 °C);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,16 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H, CH₃), 3,85 (s, 3H, CH₃), 6,94 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,42 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,77 (s, 1H, HC=).

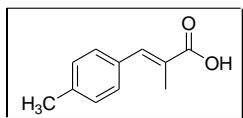
Ácido (*E*)-2-metil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-2-propenóico (25c)

Sólido branco;

Ponto de fusão: 200,0-201,0 °C (lit.³⁷ = 199,0-199,5 °C);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,14 (s, 3H, CH₃), 6,01 (s, 2H, CH₂), 6,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H,

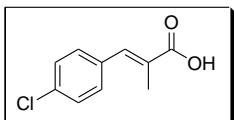
H_{Ar}), 6,65-6,98 (m, 2H H_{Ar}), 7,71 (s, 1H, CH).

Ácido (*E*)-2-metil-3-(4-metilfenil)-2-propenóico (25d)

Sólido branco obtido em 98% de pureza (2% do isômero **27I**);

Ponto de fusão: 161,0-164,0 °C (lit.⁴¹ = 165,0-167,0 °C; lit.⁹⁷ = 168,0-169,0 °C);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) dados para o isômero majoritário **25d**: δ 2,15 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H, CH₃), 2,39 (s, 3H, CH₃), 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,81 (s, 1H, HC=).

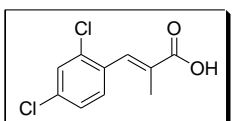
Ácido (*E*)-3-(4-clorofenil)-2-metil-2-propenóico (25e)

Sólido branco;

Ponto de fusão: 167,0-168,5 °C (lit.^{97,98} = 166,0-167,0 °C; lit.⁴¹ = 168,0-169,0 °C);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,12 (s, 3H, CH₃), 7,35-7,35-7,41 (m, 4H, H_{Ar}), 7,76 (s, 1H,

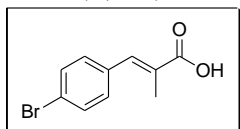
HC=).

Ácido (*E*)-3-(2,4-diclorofenil)-2-metil-2-propenóico (25g)

Sólido branco;

Ponto de fusão: 142,5-143,5 °C (lit.⁹⁸ = 143,0-145,5 °C; lit.⁴¹ = 143,0 °C; lit.⁹⁷ = 146,0-147,0 °C);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,01 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H, CH₃), 7,27-7,30 (m, 2H, H_{Ar}), 7,46-7,48 (m, 1H, H_{Ar}), 7,82 (sl, 1H, HC=).

Ácido (*E*)-3-(4-bromofenil)-2-metil-2-propenóico (25h)

Sólido branco;

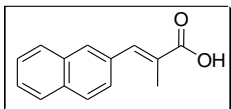
Ponto de Fusão: 170,0-172,0°C (lit.³⁷ = 174,5-175,5 °C);

IV (KBr, ν_{max}, cm⁻¹): 3041, 2956, 1671, 1623,

1584, 1419, 1286.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,12 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H, CH_3), 7,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,73 (s, 1H, CH).

Ácido (*E*)-2-metil-3-naftil-2-propenóico (**25l**)

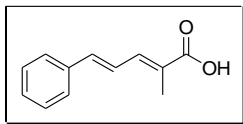


Sólido branco obtido em 98% de pureza (2% do isômero **27l**);

Ponto de fusão: 141,0-144,0 °C (lit.⁹⁷ = 155,5-156,0; lit.⁹⁶ = 144-145 °C);

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) dados para o isômero majoritário **25l**: δ 2,24 (s, 3H, CH_3), 7,50-7,57 (m, 3H, H_{Ar}), 7,84-7,91 (m, 4H, H_{Ar}), 7,98 (s, 1H, HC=).

Ácido (2*E*,4*E*)-2-metil-5-fenil-2,4-pentadienóico (**25m**)



Sólido branco;

Ponto de fusão: 158,0-159,5 °C (lit.⁴² = 159,0-161,5 °C);

IV (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 3025, 2926, 2629-2518, 1669, 1623, 1602, 1284, 1245;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,07 (s, 3H, CH_3), 6,93 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H, CH), 7,09 (dd, 15,2 e 11,2 Hz, 1H, CH), 7,30-7,40 (m, 3H), 3,49-7,53 (m, 3H);

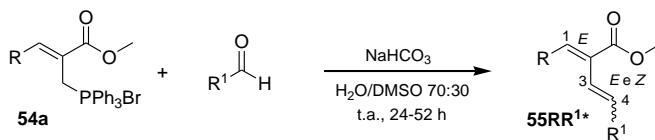
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 12,6 (CH_3), 123,7 (CH), 126,3 (C), 127,2 (2 x CH), 128,8 (2 x CH), 129,0 (CH), 136,4 (C), 140,2 (CH), 140,6 (CH), 173,7 (C);

Análise elementar para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (%):

Calc.: C, 76,57; H, 6,43.

Exper.: C, 76,38; H, 6,61.

6.2.5. Procedimento geral para a preparação dos dienos **57**



a R ou R¹ = C₆H₅

f R ou R¹ = 2-ClC₆H₄

k R ou R¹ = 2-NO₂C₆H₄

b R ou R¹ = 4-CH₃OC₆H₄

g R ou R¹ = 2,4-Cl₂C₆H₃

m R ou R¹ = (*E*)-C₆H₅CH=CH

c R ou R¹ = 3,4-(OCH₂O)C₆H₃

h R ou R¹ = 4-BrC₆H₄

p R ou R¹ = 2-BrC₆H₄

d R ou R¹ = 4-CH₃C₆H₄

i R ou R¹ = 4-NO₂C₆H₄

e R ou R¹ = 4-ClC₆H₄

j R ou R¹ = 3-NO₂C₆H₄

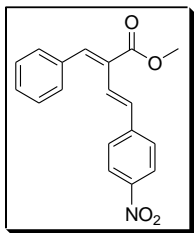
*RR¹ = correspondentes aos substituintes R e R¹, respectivamente

Em um balão foram colocados o sal de fosfônio **54** (1,0 mmol), o aldeído (1,0 mmol), NaHCO₃ (5,0 mmol), H₂O (5,0 mL) e DMSO (2,0 mL). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente pelo tempo adequado para a formação do dieno correspondente (Tabela 16). Em seguida, a reação foi neutralizada com HCl 1,0 M, extraída com CH₂Cl₂ (3 X) e lavada com H₂O (2 X). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo.* Na maioria dos casos, os dienos **57-(E)** obtidos (**ai**, **ii**, **ki**, **ci**, **cj**, **ak**, **ik**, **fk**, **ck**, **mk**, **ie**, **je**, **ce**, **ah**) foram purificados por trituração e lavagem com *i*-PrOH seguida de filtração a vácuo (ou separação por decantação), fornecendo o isômero **1E,3E** puro em rendimentos de moderados a bons. Os demais dienos **57 (ji, ak, ic, ke)** foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando como eluente uma mistura de hexano/EtOAc 95:5, fornecendo os produtos **1E,3E/1E,3Z** como misturas de isômeros. Em dois dos quatro casos descritos (**57ic** e **57ke**), a separação do isômero *E* foi possível a partir do tratamento da mistura sólida (obtida após cromatografia) por trituração e lavagem com *i*-PrOH seguida de filtração, pois nestes casos somente o produto **57-(E)** foi insolúvel.

Os produtos foram secos em forno a vácuo a 60-80 °C por algumas horas e caracterizados por IV, RMN ¹H, RMN ¹³C e Análise Elementar-CHN, cujos dados estão apresentados a seguir.

Nota: O excesso de aldeído remanescente presente nas misturas reacionais brutas dos dienos **57ic e **57ke** foi removido pelo tratamento com solução saturada de NaHSO₃.¹¹⁷

(1E,3E)-1-fenil-2-metoxicarbonil-4-(4-nitrofenil)-1,3-butadieno
[57ai-(E)]



Recristalização: *i*-PrOH. Sólido amarelo;

Rendimento: 79%;

Ponto de Fusão: 105,0-107,0 °C;

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 3057, 2959, 1708, 1592, 1506, 1339, 1246, 1121, 778, 696;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,91 (s, 3H, CH_3), 7,18 (dd, $J = 16,4$ e $0,8$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{C}$), 7,39-7,44 (m, 6H, $\text{HC}=\text{C}$ e 5H_{Ar}), 7,52 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,76

(s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$), 8,18 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{Ar});

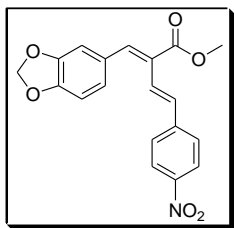
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 52,5 (CH_3), 124,3 (2 x CH), 126,2 (CH), 127,3 (2 x CH), 128,9 (2 x CH), 129,0 (C), 129,6 (CH), 130,4 (2 x CH), 132,6 (CH), 135,3 (C), 142,1 (CH), 144,2 (C), 147,2 (C), 167,6 (C);

Análise elementar para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (%):

Calc.: C, 69,89; H, 4,89; N, 4,53.

Exper.: C, 69,60; H, 4,54; N, 4,41.

(1E,3E)-1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-metoxicarbonil-4-(4-nitrofenil)-1,3-butadieno
[57ci-(E)]



Recristalização: *i*-PrOH. Sólido amarelo;

Rendimento: 75%;

Ponto de fusão: 170,0-172,0 °C;

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 3070, 2901, 1716, 1591, 1502, 1487, 1340, 1233, 1107, 830, 742;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,90 (s, 3H, CH_3), 6,05 (s, 2H, CH_2), 6,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6,94-6,98 (m, 2H, H_{Ar}), 7,16 (d, $J = 16,3$

Hz, 1H, $\text{HC}=\text{C}$), 7,39 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{C}$), 7,55 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,67 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$), 8,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{Ar});

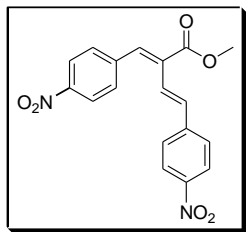
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 52,5 (CH_3), 101,9 (CH_2), 108,8 (CH), 110,2 (CH), 124,3 (2 x CH), 125,8 (CH), 126,4 (CH), 127,2 (2 x CH), 127,5 (C), 129,3 (C), 132,4 (CH), 141,9 (CH), 144,3 (C), 147,1 (C), 148,2 (C), 149,0 (C), 167,6 (C);

Análise elementar para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_6$ (%):

Calc.: C, 64,59; H, 4,28; N, 3,96.

Exper.: C, 63,95; H, 4,50; N, 3,90.

(1E,3E)-2-metoxicarbonil-1,4-bis(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [57ii-(E)]



Recristalização: *i*-PrOH. Sólido amarelo;

Rendimento: 64%;

Ponto de fusão: 198,0-200,0 °C;

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 3107, 2959, 1723, 1591, 1513, 1344, 1248, 1126, 835;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,95 (s, 3H, CH_3), 7,06 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H, HC=), 7,43 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H, HC=), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H,

H_{Ar}), 7,59 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,71 (s, 1H, HC=), 8,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 8,30 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H_{Ar});

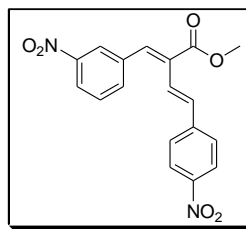
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 52,9 (CH_3), 124,1 (2 x CH), 124,4 (2 x CH), 124,7 (CH), 127,6 (2 x CH), 130,9 (2 x CH), 132,2 (C), 134,7 (CH), 138,4 (CH), 141,7 (C), 143,3 (C), 147,6 (C), 147,9 (C), 166,9 (C);

Análise elementar para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ (%):

Calc.: C, 61,02; H, 3,98; N, 7,91.

Exper.: C, 60,45; H, 4,42; N, 7,77.

(1E,3E)-2-metoxicarbonil-1-(3-nitrofenil)-4-(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [57ji-(E)]



Coluna: hexano/EtOAc 95:5. Sólido amarelo obtido com 85% de pureza (15% do isômero Z);

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 3057, 2954, 1722, 1595, 1526, 1509, 1345, 1250, 1126, 836, 743;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): [dados para o isômero majoritário **57cb-(E)**] δ 3,94 (s, 3H, CH_3), 7,07 (dd, $J = 16,4$ e 1,0 Hz, 1H, HC=), 7,43 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H, HC=), 7,53 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,63 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7,71 (s, 1H, HC=) 7,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8,19 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 8,23-8,33 (m, 2H, H_{Ar});

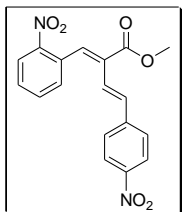
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): [dados para o isômero majoritário **57cb-(E)**] δ 52,8 (CH_3), 123,9 (CH), 124,4 (2 x CH), 124,6 (CH), 124,8 (CH), 127,5 (2 x CH), 130,0 (CH), 131,6 (C), 134,5 (CH), 135,8 (CH), 136,9 (C), 138,2 (CH), 143,4 (C), 147,6 (C), 148,7 (C), 166,9 (C);

Análise elementar para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ (%):

Calc.: C, 61,02; H, 3,98; N, 7,91.

Exper.: C, 61,32; H, 3,75; N, 7,84.

(1*E*,3*E*)-2-metoxicarbonil-1-(2-nitrofenil)-4-(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [54ki-(*E*)]



Recristalização: *i*-PrOH. Sólido laranja;

Rendimento: 38%;

Ponto de fusão: 167,0-168,0 °C;

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 3115, 3077, 2962, 1724, 1595, 1526, 1512, 1346, 1250, 1127, 832, 744;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,93 (s, 3H, CH_3), 6,85 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{C}$), 7,37 (d, $J = 16,4$ Hz,

1H, $\text{HC}=\text{C}$), 7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,44 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7,60 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7,70 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7,98 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$), 8,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 8,24 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, H_{Ar});

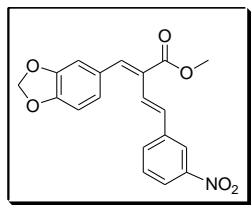
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 52,8 (CH_3), 124,3 (2 x CH), 125,0 (CH), 125,6 (CH), 127,4 (2 x CH), 130,1 (CH), 130,5 (CH), 131,3 (C), 132,4 (C), 133,6 (CH), 133,8 (CH), 138,3 (CH), 143,7 (C), 147,4 (C), 148,0 (C), 166,7 (C);

Análise elementar para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ (%):

Calc.: C, 61,02; H, 3,98; N, 7,91.

Exper.: C, 61,20; H, 4,20; N, 7,70.

(1*E*,3*E*)-1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-metoxicarbonil-4-(3-nitrofenil)-1,3-butadieno [57cj-(*E*)]



Recristalização: *i*-PrOH. Sólido amarelo;

Rendimento: 71%;

Ponto de fusão: 129,0-130,5 °C;

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 3085, 2950, 1709, 1583, 1528, 1490, 1352, 1237, 1120, 1038, 930, 823, 732;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,90 (s, 3H, CH_3), 6,04 (s, 2H, CH_2), 6,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6,94-6,98 (m, 2H, H_{Ar}), 7,11 (dd, $J = 16,2$ e 1,0 Hz, 1H, $\text{HC}=\text{C}$), 7,35 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{C}$), 7,50 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7,64 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$), 7,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8,08-8,27 (m, 2H, H_{Ar});

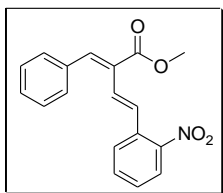
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 52,4 (CH_3), 101,8 (CH_2), 108,8 (CH), 110,1 (CH), 121,3 (CH), 122,5 (CH), 124,9 (CH), 125,7 (CH), 127,5 (C), 129,4 (C), 129,8 (CH), 132,3 (CH), 132,5 (CH), 139,6 (C), 141,3 (CH), 148,2 (C), 148,9 (2 x C), 167,8 (C);

Análise elementar para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_6$ (%):

Calc.: C, 64,59; H, 4,28; N, 3,96.

Exper.: C, 64,11; H, 4,52; N, 4,03.

(1E,3E)-1-fenil-2-metoxicarbonil-4-(2-nitrofenil)-1,3-butadieno [57ak-(E)]



Coluna: hexano/EtOAc 95:5. Sólido amarelo com 97% de pureza (3% do isômero Z);

IV (ZnSe, ν_{\max} , cm^{-1}): 3077, 2950, 1715, 1594, 1516, 1492, 1342, 1247, 1204, 763, 695;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): (dados para o isômero majoritário [57ad-(E)] δ 3,91 (s, 3H, CH_3), 6,98 (dd, $J = 16,2$ e 1,0 Hz, 1H, $\text{HC}=\text{C}$),

7,34-7,45 (m, 6H, H_{Ar}), 7,50-7,60 (m, 2H, H_{Ar}), 7,71 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{C}$), 7,75 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$), 7,95 (dd, $J = 8,0$ e 1,0 Hz, 1H, H_{Ar});

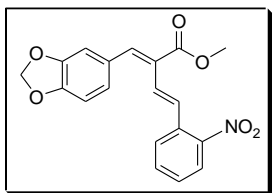
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): (dados para o isômero majoritário [57ad-(E)] δ 52,6 (CH_3), 125,0 (CH), 126,6 (CH), 128,3 (CH), 128,4 (CH), 128,6 (CH), 128,8 (2 x CH), 129,4 (CH), 129,5 (C), 130,3 (CH), 130,4 (2 x CH), 133,3 (CH), 133,5 (C), 135,4 (C), 141,7 (CH), 148,3 (C), 167,7 (C);

Análise elementar para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (%):

Calc.: C, 69,89; H, 4,89; N, 4,53.

Exper.: C, 69,70; H, 5,00; N, 4,50.

(1E,3E)-1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-metoxicarbonil-4-(2-nitrofenil)-1,3-butadieno [57ck-(E)]



Recristalização: *i*-PrOH. Sólido amarelo;

Rendimento: 87%;

Ponto de fusão: 100,5-101,0 °C;

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 3096, 2957, 1702, 1605, 1589, 1517, 1507, 1352, 1240, 1036, 925, 804, 741;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,88 (s, 3H, CH_3), 6,01 (s, 2H, CH_2), 6,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6,92-6,98 (m, 3H, $\text{HC}=\text{C}$ e 2H_{Ar}), 7,39 (ddd, $J = 8,0, 7,5$ e 1,3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7,54-7,68 (m, 4H, $2\text{HC}=\text{C}$ e 2H_{Ar}), 7,94 (dd, $J = 8,0$ e 1,3 Hz, 1H, H_{Ar});

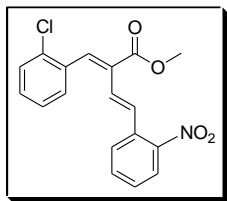
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 52,5 (CH_3), 101,7 (CH_2), 108,8 (CH), 110,2 (CH), 125,0 (CH), 125,8 (CH), 126,7 (CH), 127,9 (C), 128,4 (CH), 129,4 (C), 130,1 (CH), 133,3 (CH), 133,5 (C), 141,4 (CH), 141,5 (CH), 148,1 (C), 148,3 (C), 148,8 (C), 167,8 (C);

Análise elementar para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_6$ (%):

Calc.: C, 64,59; H, 4,28; N, 3,96.

Exper.: C, 64,17; H, 4,53; N, 3,83.

(1E,3E)-1-(2-clorofenil)-2-metoxicarbonil-4-(2-nitrofenil)-1,3-butadieno [57fk-(E)]



Recristalização: *i*-PrOH. Sólido amarelo;

Rendimento: 81%;

Ponto de fusão: 112,5-113,5 °C;

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 3069, 2952, 1717, 1605, 1566, 1515, 1342, 1243, 1118, 776, 748;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,92 (s, 3H, CH_3), 6,80 (dd, $J = 16,2$ e 1,0 Hz, 1H, $\text{HC}=\text{C}$),

7,26-7,41 (m, 4H, H_{Ar}), 7,45-7,53 (m, 3H, H_{Ar}), 7,71 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{C}$), 7,79 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H_{Ar});

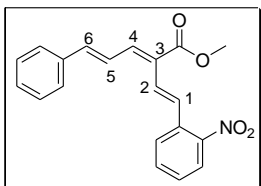
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 52,7 (CH_3), 124,9 (CH), 126,1 (CH), 126,8 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 130,1 (CH), 130,4 (CH), 130,9 (CH), 131,0 (C), 131,7 (CH), 133,3 (CH), 133,9 (C), 134,6 (C), 138,2 (C), 138,3 (CH), 148,3 (C), 167,3 (C);

Análise elementar para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClNO}_4$ (%):

Calc.: C, 62,89; H, 4,10; N, 4,07.

Exper.: C, 62,96; H, 3,87; N, 4,38.

(1E,3E,5E)-6-fenil-3-metoxicarbonil-1-(2-nitrofenil)-1,3,5-hexatrieno [57mk-(E)]



Recristalização: *i*-PrOH. Sólido amarelo;

Rendimento: 73%;

Ponto de fusão: 117,0-118,0 °C;

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 3056, 2951, 1716, 1622, 1604, 1580, 1525, 1340, 1230, 1170, 964, 749, 690;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,86 (s, 3H,

CH_3), 7,02-7,08 (m, 2H, 2 $\text{HC}=\text{C}$), 7,32-7,52 (m, 10H, 3 $\text{HC}=\text{C}$ e 7 H_{Ar}), 7,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8,00 (dd, $J = 8,0$ e 1,4 Hz, 1H, H_{Ar});

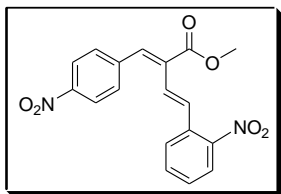
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 52,4 (CH_3), 123,9 (CH), 125,0 (CH), 126,9 (CH), 127,6 (C), 127,8 (2 x CH), 128,5 (CH), 128,8 (CH), 129,1 (2 x CH), 129,5 (CH), 130,2 (CH), 133,5 (CH), 133,6 (C), 136,5 (C), 141,4 (CH), 142,5 (CH), 148,2 (C), 167,6 (C);

Análise elementar para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (%):

Calc.: C, 71,63; H, 5,11; N, 4,18.

Exper.: C, 71,50; H, 5,00; N, 4,20.

(1E,3E)-2-metoxicarbonil-1-(4-nitrofenil)-4-(2-nitrofenil)-1,3-butadieno [57ik-(E)]



Recristalização: *i*-PrOH. Sólido amarelo;

Rendimento: 86%;

Ponto de fusão: 174,5-175,0 °C;

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 3101, 3033, 2956, 1713, 1603, 1588, 1526, 1513, 1343, 1252, 1133, 852, 741;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,94 (s, 3H, CH_3), 6,84 (dd, $J = 16,2$ e 1,2 Hz, 1H, $\text{HC}=\text{C}$), 7,42-7,61 (m, 4H, H_{Ar}), 7,70 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$), 7,71 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{C}$), 7,98 (dd, $J = 8,0$ e 1,2 Hz, 1H, H_{Ar}), 8,27 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{Ar});

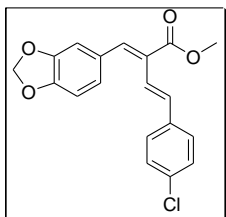
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 52,9 (CH_3), 124,1 (2 x CH), 125,1 (CH), 125,2 (CH), 128,4 (CH), 129,1 (CH), 130,9 (2 x CH), 132,6 (CH), 132,7 (C), 132,9 (C), 133,5 (CH), 138,0 (CH), 141,8 (C), 147,8 (C), 148,3 (C), 167,0 (C);

Análise elementar para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ (%):

Calc.: C, 61,02; H, 3,98; N, 7,91.

Exper.: C, 61,00; H, 4,20; N, 7,90.

(1E,3E)-4-(4-clorofenil)-1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-metoxicarbonil-1,3-butadieno [57ce-(E)]



Recristalização: *i*-PrOH. Sólido amarelo;

Rendimento: 22%;

Ponto de fusão: 80,0-81,5 °C;

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 3107, 2952, 1718, 1604, 1594, 1489, 1447, 1256, 1233, 1121, 1039, 812;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,87 (s, 3H, CH_3), 6,02 (s, 2H, CH_2), 6,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6,95-7,00 (m, 3H, $\text{HC}=\text{C}$ e 2 H_{Ar}), 7,21 (d, $J =$

16,2 Hz, 1H, $\text{HC}=\text{C}$), 7,29 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,35 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,53 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$);

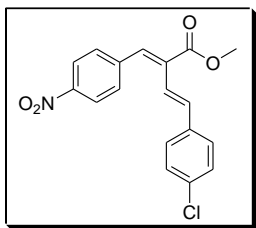
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 52,1 (CH_3), 101,5 (CH_2), 108,5 (CH), 109,9 (CH), 122,3 (CH), 125,3 (CH), 127,8 (2 x CH), 128,0 (C), 128,8 (2 x CH), 129,5 (C), 133,3 (CH), 133,5 (C), 136,0 (C), 139,5 (CH), 147,9 (C), 148,4 (C), 167,9 (C);

Análise elementar para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClO}_4$ (%):

Calc.: C, 66,58; H, 4,41.

Exper.: C, 66,47; H, 4,95.

(1E,3E)-4-(4-clorofenil)-2-metoxicarbonil-1-(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [57ie-(E)]



Recristalização: *i*-PrOH. Sólido amarelo;

Rendimento: 68%;

Ponto de fusão: 128,0-128,5 °C;

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 3107, 2952, 1717, 1589, 1513, 1343, 1245, 1122, 806, 761;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,92 (s, 3H, CH_3), 6,90 (dd, $J = 16,2$ e 1,0 Hz, 1H, $\text{HC}=\text{C}$), 7,27 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{C}$), 7,31 (s, 4H,

H_{Ar}), 7,56 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$), 7,58 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 8,27 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H_{Ar});

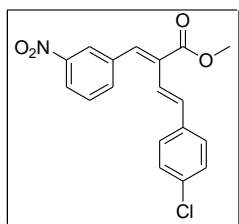
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 52,6 (CH_3), 120,8 (CH), 123,8 (2 x CH), 128,0 (2 x CH), 129,0 (2 x CH), 130,6 (2 x CH), 132,7 (C), 134,3 (C), 135,2 (C), 135,6 (CH), 136,0 (CH), 142,0 (C), 147,4 (C), 167,1 (C);

Análise elementar para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}_4$ (%):

Calc.: C, 62,89; H, 4,10; N, 4,07.

Exper.: C, 62,90; H, 4,30; N, 4,00.

(1E,3E)-4-(4-clorofenil)-2-metoxicarbonil-1-(3-nitrofenil)-1,3-butadieno [57je-(E)]



Recristalização: *i*-PrOH. Sólido amarelo;

Rendimento: 68%;

Ponto de fusão: 109,0-110,0 °C;

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 3080, 3056, 2949, 1714, 1621, 1534, 1490, 1351, 1244, 1123, 819, 763;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,92 (s, 3H, CH_3), 6,91 (dd, $J = 16,2$ e 1,0 Hz, 1H, $\text{HC}=\text{C}$), 7,24-7,35 (m, 5H, $\text{HC}=\text{C}$ e 4H_{Ar}), 7,57 (s, 1H,

$\text{HC}=\text{C}$) 7,60 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7,74 (d, $J = 8,0$ Hz 1H, H_{Ar}), 8,20-8,33 (m, 2H, H_{Ar});

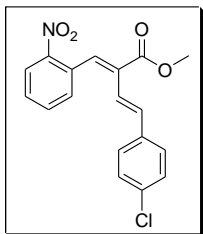
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 52,7 (CH_3), 120,9 (CH), 123,5 (CH), 124,8 (CH), 128,2 (2 x CH), 129,2 (2 x CH), 129,8 (CH), 132,3 (C), 134,4 (C), 135,5 (C), 135,6 (CH), 135,9 (CH), 136,1 (CH), 137,2 (C), 148,6 (C), 167,4 (C);

Análise elementar para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}_4$ (%):

Calc.: C, 62,89; H, 4,10; N, 4,07.

Exper.: C, 62,70; H, 4,20; N, 4,10.

(1E,3E)-4-(4-clorofenil)-2-metoxicarbonil-1-(2-nitrofenil)-1,3-butadieno [57ke-(E)]



Coluna: hexano/EtOAc 95:5 e lavagem com *i*-PrOH. Sólido amarelo;

Rendimento: 41%;

Ponto de fusão: 104,0-105,0 °C;

IV (ZnSe, ν_{\max} , cm^{-1}): 3066, 3003, 2952, 1721, 1585, 1523, 1343, 1243, 1121, 816, 761;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,92 (s, 3H, CH_3), 6,69 (dd, $J = 16,4$ e 1,0 Hz, 1H, HC=), 7,15-7,26

(m, 5H, HC= e 4 H_{Ar}), 7,46 (d, $J = 8,0$ Hz, m, 1H, H_{Ar}), 7,53-7,68 (m, 2H, H_{Ar}), 7,83 (s, 1H, HC=), 8,20 (dd, $J = 8,2$ e 1,2 Hz, 1H, H_{Ar});

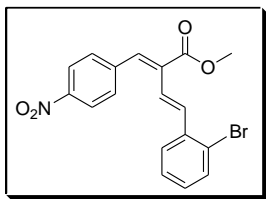
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 52,6 (CH_3), 121,2 (CH), 125,4 (CH), 128,2 (2 x CH), 129,0 (2 x CH), 129,7 (CH), 131,2 (C), 131,7 (C), 132,5 (CH), 133,6 (CH), 134,2 (C), 134,8 (CH), 135,7 (C), 135,9 (CH), 148,1 (C), 167,2 (C);

Análise elementar para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}_4$ (%):

Calc.: C, 62,89; H, 4,10; N, 4,07.

Exper.: C, 62,60; H, 4,40; N, 4,10.

(1E,3E)-4-(2-bromofenil)-2-metoxicarbonil-1-(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [57ip-(E)]



Recristalização: *i*-PrOH. Sólido amarelo;

Rendimento: 64%;

Ponto de fusão: 117,0-118,0 °C;

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 3061, 2956, 1718, 1599, 1593, 1517, 1341, 1247, 1131, 847, 741;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,94 (s, 3H, CH_3), 6,84 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H, HC=), 7,14 (dt, $J = 7,5$ e 1,2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7,29 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7,46 (dd, $J = 7,5$ e 1,2 Hz, 1H, HC=), 7,55-7,66 (m, 5H, 2HC= e 3 H_{Ar}), 8,26 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{Ar});

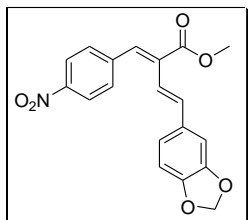
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 52,8 (CH_3), 123,1 (CH), 124,0 (2 x CH), 124,7 (C), 126,9 (CH), 127,9 (CH), 129,9 (CH), 130,9 (2 x CH), 133,0 (C), 133,4 (CH), 136,0 (CH), 136,8 (C), 136,9 (CH), 137,0 (CH), 142,1 (C), 147,6 (C), 167,2 (C);

Análise elementar para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrNO}_4$ (%):

Calc.: C, 55,69; H, 3,63; N, 3,61.

Exper.: C, 55,91; H, 3,58; N, 3,52.

(1E,3E)-4-(3,4-metilenodioxifenil)-2-metoxicarbonil-1-(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [57ic-(E)]



Coluna: hexano/EtOAc 95:5 e lavagem com *i*-PrOH.

Sólido laranja;

Rendimento: 34%;

Ponto de fusão: 107,5-109,5 °C;

IV (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 3106, 3079, 2955, 1717, 1625, 1603, 1513, 1502, 1346, 1258, 1124, 1039, 930, 846, 761;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,91 (s, 3H, CH_3), 5,97 (s, 2H, CH_2), 6,77 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H, HC=), 6,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6,84-6,91 (m, 2H, H_{Ar}), 7,20 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H, HC=), 7,46 (s, 1H, HC=), 7,58 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 8,26 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H_{Ar});

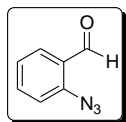
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 52,8 (CH_3), 101,6 (CH_2), 105,8 (CH), 108,8 (CH), 118,8 (CH), 122,7 (CH), 124,0 (2 x CH), 130,8 (2 x CH), 131,4 (C), 133,3 (C), 134,9 (CH), 136,8 (CH), 142,5 (C), 147,4 (C), 148,4 (C), 148,5 (C), 167,6 (C);

Análise elemental para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_6$ (%):

Calc.: C, 64,59, H, 4,28; N, 3,96.

Exper.: C, 64,50; H, 4,50; N, 4,10.

6.2.6. Preparação do 2-azidobenzaldeído

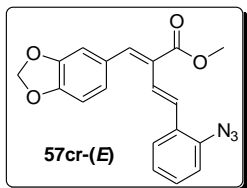


Em um tubo de vidro especial para micro-ondas foram colocados 2-nitrobenzaldeído (1,0 mmol), NMP ou DMF (5,0 mL) e NaN_3 (2,0 mmol). A mistura reacional foi irradiada por 90 minutos (30+30+30 minutos) ou aquecida em banho de óleo a 85 °C por 48 h e, após resfriar, foi solubilizada em Et_2O (ou EtOAc), lavada com H_2O , seca com Na_2SO_4 e concentrada a vácuo para fornecer o produto desejado em 90% de conversão. Após purificação por coluna cromatográfica usando sílica gel como fase estacionária e hexano/EtOAc 90:10 como eluente, 2-azidobenzaldeído foi isolado como um sólido levemente amarelado em 72% de rendimento e caracterizado por RMN ^1H , cujos dados estão de acordo com os descritos na literatura.¹¹⁵

Ponto de fusão: 31,0-33,0 °C (lit.¹¹⁹ = 30,0-34,0 °C);

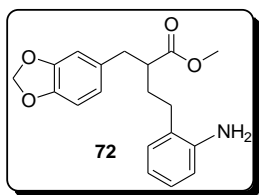
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,21-7,32 (m, 2H, H_{Ar}), 7,64 (dt, $J = 8,2$ e 1,6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7,90 (dd, $J = 7,8$ e 1,6 Hz, 1H, H_{Ar}), 10,37 (s, 1H, H_{CHO}).

6.2.7. Preparação do (1*E*,3*E*)-4-(2-azido)-1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-metoxicarbonil-1,3-butadieno [57cr-(*E*)]



O dieno **57ck-(*E*)** (1,0 mmol) foi solubilizado em NMP (ou DMF) (5,0 mL) e à solução foi adicionado NaN₃ (2,0 mmol). A mistura reacional foi irradiada por micro-ondas por 90 minutos ou agitada a 85 °C por 53 h e, após resfriar, foi solubilizada em Et₂O (ou EtOAc), lavada com H₂O, seca com Na₂SO₄ e concentrada a vácuo para fornecer o produto em 45% de conversão. Recristalização em *i*-PrOH forneceu o produto **57cr-(*E*)** como um sólido amarelo em até 90% de pureza (10% do isômero **57cr-(*Z*)**).

6.2.8. Preparação do 4-(2-aminofenil)-2-(3,4-metilenodioxibenzil) butanoato de metila (**72**)



O dieno **57ck-(*E*)** (1,0 mmol) foi solubilizado em MeOH e sobre esta solução foi adicionado Pd/C 10% (30 mg). A mistura foi submetida à hidrogenação catalítica, no sistema Paar, à temperatura ambiente e 40 PSI (2,5 atm) por 90 minutos. A suspensão foi filtrada em cama de celite e lavada continuamente com MeOH.

O filtrado foi concentrado a vácuo e o óleo residual foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando como eluente uma mistura de hexano/EtOAc 80:20, que forneceu o produto **72** como um óleo de cor salmão em 63% de rendimento. O produto foi caracterizado por IV, RMN ¹H e RMN ¹³C.

IV (ZnSe, ν_{\max} , cm⁻¹): 3466, 3379, 3022, 2950, 2927, 2865, 1728, 1626, 1490, 1247, 1214, 1040;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,65-1,97 (m, 2H), 2,37-2,52 (m, 2H), 2,67-2,72 (m, 2H), 2,89-2,95 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 5,92 (s, 2H), 6,58 (dd, 7,6 e 1,5 Hz, 1H), 6,62-6,72 (m, 4H), 6,96 (dd, 7,6 e 1,5 Hz, 1H), 7,03 (dt, 7,6 e 1,5 Hz, 1H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 29,7 (CH₂), 30,8 (CH₂), 38,7 (CH₂), 47,6 (CH), 52,0 (CH₃), 101,1 (CH₂), 108,4 (CH), 109,4 (CH), 115,8 (CH), 118,7 (CH), 122,09 (CH), 125,7 (C), 127,5 (CH), 129,8 (CH), 132,8 (C), 144,6 (C), 146,3 (C), 147,8 (C), 176,3 (C).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. PRADO, A. G. S. Química Verde, os desafios da Química do novo milênio; *Quím. Nova* **2003**, *26*, 738-744.
2. MCMURRY, J. *Organic Chemistry*; 4ª ed.; Brooks/Cole: USA, 2000; vol.
3. CIGANEK, E. *Organic Reactions*; Wiley: New York, 1997; vol. 51. p. 201.
4. BASAVAIHAH, D.; RAO, A. J.; SATYANARAYANA, T. Recent advances in the Baylis-Hillman reaction and applications; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-892.
5. ZHU, S.; HUDSON, T. H.; KYLE, D. E.; LIN, A. J. Synthesis and in vitro studies of novel pyrimidinyl peptidomimetics as potential antimalarial therapeutic agents; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3491-6.
6. DAS, B.; CHOWDHURY, N.; BANERJEE, J.; MAJHI, A.; MAHENDER, G. A facile Zn-mediated stereoselective synthesis of (E)- and (Z)-trisubstituted alkenes from Baylis-Hillman adducts in water and its application; *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 358-360.
7. NICOLAOU, K. C.; SNYDER, S. A.; MONTAGNON, T.; VASSILIKOGIANNAKIS, G. The Diels-Alder reaction in total synthesis; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668-1698.
8. LIU, P.; JACOBSEN, E. N. Total synthesis of (+)-ambruticin; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10772-10773.
9. GRIMAUD, L.; FÉRÉZOU, J.-P.; PRUNET, J.; LALLEMAND, J.-Y. Diastereoselective intramolecular Diels-Alder reactions towards the synthesis of a taxol C-ring precursor. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9253-9268.
10. LEYSSENS, T.; PEETERS, D. A general description of phosphorus containing functional groups; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2095-2098.
11. CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. *Organic Chemistry*; Oxford University Press: New York, 2001.

12. COSTA, P.; PILLI, R.; PINHEIRO, S.; VASCONCELLOS, M. Substâncias Carboniladas e Derivados; Bookman: Porto Alegre, 2003.
13. MARYANOFF, B. E.; REITZ, A. B. The Wittig olefination reaction and modifications involving phosphoryl-stabilized carbanions. Stereochemistry, mechanism, and selected synthetic aspects; *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863-927.
14. MAERCKER, A. *Organic Reactions*; Wiley: New York, 1965; vol. 14.
15. KIDDLE, J. Microwave irradiation in organophosphorus chemistry. Part 2: Synthesis of phosphonium salts; *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1339-1341.
16. CRIST, R. M.; REDDY, P. V.; BORHAN, B. Synthesis of isomeric 1,4-¹³C₂-labeled 2-ethoxycarbonyl-1,4-diphenylbutadienes; *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 619-621.
17. JOHNSON, A. W. *Ylides and Imines of Phosphorus*; John Wiley & Sons: New York, 1993; cap 5.
18. FENTON, G. W.; INGOLD, C. K. Influence of poles and polar linkings on the course pursued by elimination reactions. Part V. The mechanism of thermal decomposition of quaternary phosphonium hydroxides; *J. Chem. Soc.* **1929**, 2342-2357.
19. ZANGER, M.; VANDERWEWERF, C. A.; MCEWEN, W. E. Kinetic study of the decomposition of quaternary phosphonium hydroxides; *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 3806-3807.
20. BESTMANN, H. J.; HÄBERLEIN, H.; PILS, I. Reaktionen mit phosphinalkylenen: Zum mechanismus des Hofmann-Abbaues quartärer triphenylphosphoniumsalze; *Tetrahedron* **1964**, 20, 2079-2090.
21. LEE, K. Y.; NA, J. E.; LEE, M. J.; KIM, J. N. Synthesis of deuterium labeled compounds by KCN-assisted hydrolysis of phosphonium salts; *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5977-5981.
22. DU, Y.; LU, X.; ZHANG, C. A catalytic carbon-phosphorus ylide reaction: phosphane-catalyzed annulation of allylic compounds with electron-deficient alkenes; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1035-1037.

23. FENG, J.; LU, X.; KONG, A.; HAN, X. A highly regio- and stereo-selective [3+2] annulation of allylic compounds and 2-substituted 1,1-dicyanoalkenes through a catalytic carbon-phosphorus ylide reaction; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6035-6041.
24. SELVAKUMAR, K.; VAITHIYANATHAN, V.; SHANMUGAM, P. An efficient stereoselective synthesis of 3-spirocyclopentene- and 3-spiropyrazole-2-oxindoles via 1,3-dipolar cycloaddition reaction; *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2826-2828.
25. GALLIFORD, C. V.; SCHEIDT, K. A. Pyrrolidinyl-spirooxindole natural products as inspirations for the development of potential therapeutic agents; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748-8758.
26. PADWA, A.; BUR, S. K. The domino way to heterocycles; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5341-5378.
27. PRADHAN, R.; PATRA, M.; BEHERA, A. K.; MISHRA, B. K.; BEHERA, R. K. A synthon approach to spiro compounds; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 779-828.
28. DAS, B.; BANERJEE, J.; CHOWDHURY, N.; MAJHI, A.; MAHENDER, G. Synthetic applications of the Baylis-Hillman reaction: simple and convenient synthesis of five important insect pheromones; *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 876-883.
29. BASAVAIHAH, D.; REDDY, B. S.; BADSARA, S. S. Recent contributions from the Baylis-Hillman reaction to organic chemistry; *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447-5674.
30. GARSON, M. J. The biosynthesis of marine natural products; *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1699-1733.
31. D'AURIA, M. V.; MINALE, L.; RICCIO, R. Polyoxygenated steroids of marine origin; *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1839-1895.
32. WATANABE, T.; HAYASHI, K.; YOSHIMATSU, S.; SAKAI, K.; TAKEYAMA, S.; TAKASHIMA, K. Studies of hypolipidemic agents. 1. Synthesis and hypolipidemic activities of alkoxyacinnamic acid derivatives; *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 50-59.
33. SENOKUCHI, K.; NAKAI, H.; NAKAYAMA, Y.; ODAGAKI, Y.; SAKAKI, K.; KATO, M.; MARUYAMA, T.; MIYAZAKI,

- T.; ITO, H.; KAMIYASU, K. New orally active serine protease inhibitors: structural requirements for their good oral activity; *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4508-4517.
34. DAS, B.; BANERJEE, J.; CHOWDHURY, N.; MAJHI, A. Synthetic applications of Baylis-Hillman chemistry: an efficient and solely stereoselective synthesis of (*E*)- α -methylcinnamic acids and potent hypolipidemic agent LK-903 from unmodified Baylis-Hillman adducts; *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 1725-1727.
35. DAS, B.; CHOWDHURY, N.; BANERJEE, J.; MAJHI, A. A facile one-pot stereoselective synthesis of trisubstituted (*E*)-2-methylalk-2-enoic acids from unactivated Baylis-Hillman adducts and a simple access to some important insect pheromones; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6615-6618.
36. DAS, B.; BANERJEE, J.; MAJHI, A.; MAHENDER, G. An efficient stereoselective synthesis of (*E*)- and (*Z*)-trisubstituted alkenes from unactivated Baylis-Hillman adducts using $\text{NaBH}_4/\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9225-9227.
37. LI, J.; QIAN, W.; ZHANG, Y. SmI_2 -mediated elimination reaction of Baylis-Hillman adducts controlled by temperature: a facile synthesis of trisubstituted alkenes and 1,5-hexadiene derivatives with *E*-stereoselectivity; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5793-5798.
38. CHANDRASEKHAR, S.; CHANDRASHEKAR, G.; VIJEENDER, K.; REDDY, M. S. Synthesis of trisubstituted alkenes by reductive dehydroxylation of Baylis-Hillman adducts using polymethylhydrosiloxane (PMHS) and catalytic $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3475-3478.
39. SÁ, M. M.; MEIER, L.; FERNANDES, L.; PERGHER, S. B. C. Acetylation of α -methylene- β -hydroxy esters under heterogeneous catalysis: A regioselective preparation of Morita-Baylis-Hillman acetates; *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 1625-1629.
40. LIU, Y.; MAO, D.; XU, D.; XU, Z. $\text{Sm}/\text{HOAc}/\text{EtOH}$ system-mediated reduction of Baylis-Hillman acetates; *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 4389-4397.

41. BASAVAI AH, D.; KRISHNAMACHARYULU, M.; HYMA, R. S.; SARMA, P. K. S.; KUMARAGURUBARAN, N. A facile one-pot conversion of acetates of the Baylis-Hillman adducts to [E]- α -methylcinnamic acids; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1197-1200.
42. SHADAKSHARI, U.; NAYAK, S. K. Reductive dehydroxylation of Baylis-Hillman adducts with low-valent titanium reagent: syntheses of stereoselective trisubstituted alkenes; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4599-4602.
43. FERNANDES, L.; BORTOLUZZI, A. J.; SÁ, M. M. Simple access to 2-methylalk-2-enoates and insect pheromones by zinc-promoted reduction of Baylis-Hillman-derived allylic bromides; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9983-9989.
44. FERREIRA, M.; FERNANDES, L.; SÁ, M. M. A highly efficient and general method for the preparation of (Z)-allylic bromides derived from Morita-Baylis-Hillman adducts; *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 564-568.
45. BASAVAI AH, D.; KUMARAGURUBARAN, N. The Baylis-Hillman chemistry in aqueous media: a convenient synthesis of 2-methylenealkanoates and alkanenitriles; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 477-479.
46. CORNILS, B.; HERRMANN, W. A. *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic*; Wiley: Weinheim, 2002; p. 1119-1130.
47. DUNNING, H. N. Review of olefin isomerization; *Ind. Eng. Chem.* **1953**, *45*, 551-564.
48. TWIGG, G. H. The catalytic isomerization of butene-1; *Proc. R. Soc. Lond. A* **1941**, *178*, 106-117.
49. MORRILL, T. C.; D'SOUZA, C. A. Efficient hydride-assisted isomerization of alkenes via rhodium catalysis; *Organometallics* **2003**, *22*, 1626-1629.
50. ACOSTA-RAMÍREZ, A.; MUÑOZ-HERNÁNDEZ, M.; JONES, W. D.; GARCÍA, J. J. Isomerization of 2-methyl-3-butenenitrile with (bis-diphenylphosphinoferrocene) nickel compounds: catalytic and structural studies; *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 3895-3901.

51. LIM, H. J.; SMITH, C. R.; RAJANBABU, T. V. Facile Pd(II)- and Ni(II)-catalyzed isomerization of terminal alkenes into 2-alkenes; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4565-4572.
52. KIM, I. S.; DONG, G. R.; JUNG, Y. H. Palladium(II)-catalyzed isomerization of olefins with tributyltin hydride; *J. Org. Chem.* **2007**, 5424-5426.
53. SCARSO, A.; COLLADON, M.; SGARBOSSA, P.; SANTO, C.; MICHELIN, R. A.; STRUKUL, G. Highly active and selective platinum(II)-catalyzed isomerization of allylbenzenes: efficient access to (*E*)-anethole and other fragrances via unusual agostic intermediates; *Organometallics* **2010**, *29*, 1487-1497.
54. BAXENDALE, I. R.; LEE, A.-L.; LEY, S. V. A concise synthesis of carpanone using solid-supported reagents and scavengers; *J. Chem. Soc., Perkin 1* **2002**, 1850-1857.
55. SHEN, X.; WASMUTH, A. S.; ZHAO, J.; ZHU, C.; NELSON, S. G. Catalytic asymmetric assembly of stereodefined propionate units: an enantioselective total synthesis of (-)-pironetin; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7438-7439.
56. BEACH, N. J.; BLACQUIERE, J. M.; DROUIN, S. D.; FOGG, D. E. Carbonyl-amplified catalyst performance: balancing stability against activity for five-coordinate ruthenium hydride and hydridocarbonyl catalysts; *Organometallics* **2009**, *28*, 441-447.
57. SCHMIDT, B. Catalysis at the interface of ruthenium carbene and ruthenium hydride chemistry: organometallic aspects and applications to organic synthesis; *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1865-1880.
58. URBALA, M.; KUŹNIK, N.; KROMPIEC, S.; RZEPA, J. Highly selective isomerization of allyloxyalcohols to cyclic acetals or 1-propenyloxyalcohols; *Synlett* **2004**, 1203-1206.
59. NISHIWAKI, N.; KAMIMURA, R.; SHONO, K.; KAWAKAMI, T.; NAKAYAMA, K.; NISHINO, K.; NAKAYAMA, T.; TAKAHASHI, K.; NAKAMURA, A.; HOSOKAWA, T. Efficient double bond migration of allylbenzenes catalyzed by Pd(OAc)₂.HFIP system with unique substituent effect; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3590-3592.

60. YU, J.; GAUNT, M. J.; SPENCER, J. B. Convenient preparation of *trans*-arylalkenes via palladium(II)-catalyzed isomerization of *cis*-arylalkenes; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4627-4629.
61. BRITTON, G.; LIAAEN-JENSEN, S.; PFANDER, H. *Carotenoids: Synthesis*; Birkhauser: Berlin, 1996; vol 2. cap 2. p. 79-87.
62. EL-BATTA, A.; JIANG, C.; ZHAO, W.; ANNESS, R.; COOKSY, A. L.; BERGDAHL, M. Wittig reactions in water media employing stabilized ylides with aldehydes. Synthesis of α,β -unsaturated esters from mixing aldehydes, α -bromoesters, and PPh_3 in aqueous NaHCO_3 ; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5244-5259.
63. ROBIETTE, R.; RICHARDSON, J.; AGGARWAL, V. K.; HARVEY, J. N. Reactivity and selectivity in the Wittig reaction: a computational study; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2394-2409.
64. VEDEJS, E.; SNOBLE, K. A. J. Direct observation of oxaphosphetanes from typical Wittig reactions; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5778-5780.
65. VEDEJS, E.; MARTH, C. F.; RUGGERI, R. Substituent effects and the Wittig mechanism: the case of stereospecific oxaphosphetane decomposition; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3940-3948.
66. MARYANOFF, B. E.; REITZ, A. B.; DUHL-EMSWILER, B. A. Stereochemistry of the Wittig reaction. Effect of nucleophilic groups in the phosphonium ylide; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 217-226.
67. ZHANG, X. P.; SCHLOSSER, M. Highly *cis*-selective Wittig reactions employing α -heterosubstituted ylids; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1925-1993.
68. FRATTINI, S.; QUAI, M.; CEREDA, E. Kinetic study of microwave-assisted Wittig reaction of stabilised ylides with aromatic aldehydes; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6827-6829.
69. COREY, E. J.; YAMAMOTO, H. Modification of the Wittig reaction to permit the stereospecific synthesis of certain trisubstituted olefins. Stereospecific synthesis of α -santalol; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 226-228.

70. MYLONA, A.; NIKOKAVOURAS, J.; TAKAKIS, I. M. Stereoselectivity differences in Wittig reactions of semistabilized ylides; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3838-3841.
71. WANG, Q.; DEREDAS, D.; HUYNH, C.; SCHLOSSER, M. Sequestered alkylolithiums: why phenyllithium alone is suitable for betaine-ylide generation; *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 570-574.
72. SCHLOSSER, M.; CHRISTMANN, K. F. Trans-selective olefin syntheses; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 126.
73. WESTMAN, J. An efficient combination of microwave dielectric heating and the use of solid-supported triphenylphosphine for Wittig reactions; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3745-3747.
74. XU, C.; CHEN, G.; FU, C.; HUANG, X. The Wittig reaction of stable ylide with aldehyde under microwave irradiation: synthesis of ethyl cinnamates; *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2229-2233.
75. DHAVALE, D. D.; SINDKHEDKAR, M. D.; MALI, R. S. Activated alumina promoted Wittig reaction; *J. Chem. Res.* **1995**, 414-415.
76. MOUSSAOUI, Y.; SAÏD, K.; SALEM, R. B. Anionic activation of the Wittig reaction using a solid-liquid phase transfer: examination of the medium-, temperature-, base- and phase-transfer catalyst effects; *Arkivoc* **2006**, *12*, 1-22.
77. HWANG, J.-J.; LIN, R.-L.; SHIEH, R.-L.; JWO, J.-J. Study of the Wittig reaction of benzyltriphenylphosphonium salt and benzaldehyde via ylide-mediated phase-transfer catalysis substituent and solvent effects; *J. Mol. Catal. A-Chem.* **1999**, *142*, 125-139.
78. BRESLOW, R. Hydrophobic effects on simple organic reactions in water; *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 159-164.
79. WU, J.; ZHANG, D.; WEI, S. Wittig reactions of stabilized phosphorus ylides with aldehydes in water; *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1213-1222.
80. ANTONIOLETTI, R.; BONADIES, F.; CIAMMAICHELLA, A.; VIGLIANTI, A. Lithium hydroxide as base in the Wittig reaction. A simple method for olefin synthesis; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4644-4648.

81. McNULTY, J.; DAS, P. Aqueous Wittig reactions of semi-stabilized ylides. A straightforward synthesis of 1,3-dienes and 1,3,5-trienes; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5737-5740.
82. PATIL, V. J.; MAVERS, U. Reactions in the presence of silica gel; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1281-1284.
83. BERA, R.; DHANANJAYA, G.; SINGH, S.; KUMAR, R.; MUKKANTI, K.; PAL, M. Microwave-accelerated Wittig olefination of β -chloroacroleins; *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1300-1305.
84. HAYES, B. L. *Microwave Synthesis*; CEM Publishing: USA, 2002.
85. McNULTY, J.; DAS, P.; McLEOD, D. Microwave-assisted, aqueous Wittig reactions: organic-solvent- and protecting-group-free chemoselective synthesis of functionalized alkenes; *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6756-6760.
86. RUSSELL, M. G.; WARREN, S. Synthesis of new water-soluble phosphonium salts and their Wittig reactions in water; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 505-513.
87. SÁ, M. M.; RAMOS, M. D.; FERNANDES, L. Fast and efficient preparation of Baylis-Hillman-derived (*E*)-allylic azides and related compounds in aqueous medium; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11652-11656.
88. LEE, C. G.; LEE, K. Y.; KIM, S. J.; KIM, J. N. Facile synthesis of 3-benzylidene-5-aryl-3H-furan-2-ones starting from the Baylis-Hillman Adducts; *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *38*, 719-720.
89. BADERTSCHER, M.; BUHLMANN, P.; PRETSCH, E. *Structure Determination of Organic Compounds*; 4^a ed.; Springer: Berlin, 2009; pp. 140-144.
90. SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*; LTC: Rio de Janeiro, 2000.
91. ABRAHAM, R. J.; BYRNE, J. J.; GRIFFITHS, L.; PEREZ, M. ¹H chemical shifts in NMR: Part 23, the effect of dimethyl sulphoxide versus chloroform solvent on ¹H chemical shifts; *Magn. Reson. Chem.* **2006**, *44*, 491-509.

92. ABRAHAM, R. J.; BYRNE, J. J.; GRIFFITHS, L.; KONIOTOU, R. ¹H chemical shifts in NMR: Part 22-Prediction of the ¹H chemical shifts of alcohols, diols and inositols in solution, a conformational and solvation investigation; *Magn. Reson. Chem.* **2005**, *43*, 611-624.
93. BUCKINGHAM, A. D.; SCHAEFFER, T.; SCHNEIDER, W. G. Solvent effects in nuclear magnetic resonance; *J. Chem. Phys.* **1960**, 1064-1065.
94. BASAVAIHAH, D.; BHAVANI, A. K. D. Applications of the Baylis-Hillman reaction 2: a simple stereoselective synthesis of (E)- and (Z)-trisubstituted alkenes; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1091-1092.
95. BIAN, H.; LI, J.; LI, C.; WANG, G.; DUAN, Z.; JIA, X. Metallic samarium promoted self-coupling of Baylis-Hillman adducts to functionalized 1,5-hexadienes in the presence of the I₂/CICO₂Et/BiCl₃ system; *Synlett* **2010**, 1412-1414.
96. FUJITA, T.; KUWAHARA, S.; HARADA, N. A new model of light-powered chiral molecular motor with higher speed of rotation, part 1 - Synthesis and absolute stereostructure; *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4533-4543.
97. GENSLER, W. J.; BERMAN, E. Decarboxylative condensation. alfa-alkylcinnamic acids from aromatic aldehydes and alkylmalonic acids; *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4949-4950.
98. MATELL, M. Plant growth substances of the cinnamic acid type; *Acta Chem. Scand.* **1955**, *9*, 707.
99. PERRIN, D. D.; ARMARENGO, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*; 3^a ed.; Pergamon Press: New York, 1998.
100. MARCUS, M. S.; MEIER, L. Pyridine-free and solvent-free acetylation of nucleosides promoted by molecular sieves; *Synlett* **2006**, 3474-3478.
101. DAS, S.; PANIGRAHI, A.; MAIKAP, G. NaIO₄-DMF: a novel reagent for the oxidation of organic halides to carbonyl compounds; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1375-1377.
102. TANG, J.; ZHU, J.; SHEN, Z.; ZHANG, Y. Efficient and convenient oxidation of organic halides to carbonyl compounds by H₂O₂ in ethanol; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1919-1921.

103. YADAV, L. D. S.; AWASTHI, C.; RAI, A. Ionic liquid-promoted one-pot oxidative Michael addition of TMSCN to Baylis-Hillman adducts; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6360-6363.
104. YADAV, L.; PATEL, R.; SRIVASTAVA, V. One-pot oxidative conjugate hydrothiocyanation-hydrosulfonylation of Baylis-Hillman alcohols promoted by a protic ionic liquid; *Synlett* **2008**, 1789-1792.
105. GREAVES, T. L.; DRUMMOND, C. J. Protic ionic liquids: properties and applications; *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 206-237.
106. XU, G.; WU, J.; AI, X.; YANG, L. Microwave-assisted Kornblum oxidation of organic halides; *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 643-646.
107. CORMA, A.; GARCÍA, H. Lewis acids: from conventional homogeneous to green homogeneous and heterogeneous catalysis; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4307-4365.
108. BAKULEV, V. A. 1,6-Electrocyclic reactions; *Russian Chem. Rev.* **1995**, *64*, 99-124.
109. WOODWARD, T. J.; BADER, F. E.; BICKEL, H.; FREY, A. J.; KIERSTEAD, R. W. Simplified route to a key intermediate in the total synthesis of reserpine; *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2657-2657.
110. WOODWARD, R. B.; BADER, F. E.; BICKEL, H.; FREY, A. J.; KIERSTEAD, R. W. The total synthesis of reserpine; *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2023-2025.
111. BROCKSOM, T. J.; NAKAMURA, J.; FERREIRA, M. L.; BROCKSOM, U. The Diels-Alder reaction: an update; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 597-622.
112. MARTIN, J. G.; HILL, R. K. Stereochemistry of the Diels-Alder reaction; *Chem. Rev.* **1961**, 537-562.
113. REIFFEN, M.; EBERLEIN, W.; MÜLLER, P.; PSIORZ, M.; NOLL, K.; HEIDER, J.; LILLIE, C.; KOBINGER, W.; LUGER, P. Specific bradycardic agents. 1. Chemistry, pharmacology, and structure-activity relationships of substituted benzazepinones, a new class of compounds exerting antiischemic properties; *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1496-1504.

114. LE DIGUARHER, T.; ORTUNO, J.-C.; SHANKS, D.; GUILBAUD, N.; PIERRÉ, A.; RAIMBAUD, E.; FAUCHÈRE, J.-L.; HICKMAN, J. A.; TUCKER, G. C.; CASARA, P. J. Synthesis of *N,N'*-disubstituted 3-aminobenzo[c] and [d]azepin-2-ones as potent and specific farnesyl transferase inhibitors; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 767-771.
115. CAPPERUCCI, A.; DEGL'INNOCENTI, A.; FUNICELLO, M.; MAURIELLO, G.; SCAFATO, P.; SPAGNOLO, P. Hexamethyldisilathiane: its use in the conversion of aromatic and heteroaromatic azides to amines; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2254-2256.
116. AN, G.; AHN, H.; CASTRO, K.; RHEE, H. Pd/C and NaBH₄ in basic aqueous alcohol: an efficient system for an environmentally benign oxidation of alcohols; *Synthesis* **2009**, *2010*, 477-485.
117. VOGEL, A. I. *Practical Organic Chemistry*; 5^a ed.; Longman Scientific & Technical: New York, 1989.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Deslocamentos químicos (δ) de RMN ^1H e ^{13}C dos brometos alílicos **24**

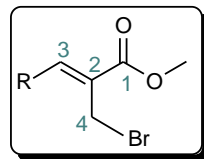


Tabela: Deslocamentos químicos de RMN ^1H dos brometos **24**

R	δ_{C} (ppm), m_s , $^b J$ (Hz) ^a			
	O-CH ₃	H-4	C-3	H-R
	3,87	4,39	7,82	7,38-7,47 (m, 3H, H ₈ -H ₁₀), 7,57 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, H ₇ +H ₁₁)
	3,86 ou 3,87	4,45	7,78	6,99 (d, 8,5 Hz, 2H, H ₈ +H ₉), 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H ₇ +H ₁₁)
	3,87	4,42	7,73	6,04 (s, 2H, H ₁₂), 6,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H ₁₀), 7,11 (dd, $J = 1,8$ e 8,0 Hz, 1H, H ₁₁), 7,14 (d, 1,8 Hz, 1H, H ₇)
	3,92	4,49	7,99	7,54-7,66 (m, 3H, H-Ar), 7,85-7,92 (m, 3H, H-Ar), 8,12 (s, 1H, H ₇)
	3,83	4,30	7,70	7,43 (d, 8,5 Hz, 2H, H ₈ +H ₉), 7,51 (d, 8,5 Hz, 2H, H ₇ +H ₁₁)
	3,90	4,27	7,92	7,33-7,40 (m, 2H, H ₉ +H ₁₀), 7,45 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H, H ₈), 7,71 (d, 7,0 Hz, 1H, H ₁₁)
	3,91	4,24	7,85	7,37 (dd, 2,2 e 8,5 Hz, 1H, H ₁₀), 7,47 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, H ₈), 7,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H ₁₁)

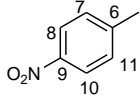
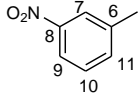
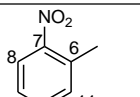
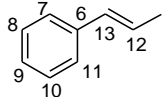
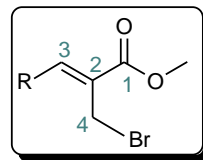
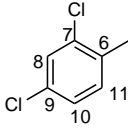
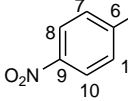
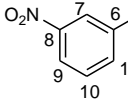
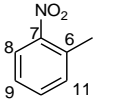
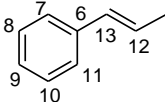
	3,92	4,31	7,84	7,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_7+H_{11}), 8,33 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_8+H_9)
	3,92	4,33	7,84	7,68 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, H_{10}), 7,92 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, H_{11}), 8,27 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, H_9), 8,42 (s, 1H, H_7)
	3,90	4,13	8,06	7,61 (t, 8,0 Hz, 1H, H_9), 7,71-7,79 (m, 2H, $H_{10}+H_{11}$), 8,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H_8)
	3,85	4,47	7,51	7,04 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H_{13}), 7,13 (dd, $J = 11,0$ e 15,5 Hz, 1H, H_{12}), 7,37-7,42 (m, 3H, H_8-H_{10}), 7,54-7,56 (m, 2H, H_7+H_{11})

Tabela: Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C dos brometos **24**



R	δ_{C} (ppm) ^a					
	C-4	OCH ₃	C-2	C-3	C=O	RC-6
	26,6	52,8	132,8	141,8	166,6	136,0
	27,9	52,7	126,5	143,3	167,3	127,1
	27,5	52,8	127,0	143,2	167,2	128,5
	27,4	52,9	129,1	143,5	167,1	132,0
	26,6	52,9	130,8	139,9	166,4	133,2
	26,6	52,9	129,4	141,8	166,7	132,9

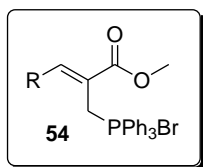
	26,2	53,0	<u>131,3</u>	138,6	166,2	<u>131,7</u>
	25,6	53,2	132,3	140,2	166,1	140,9
	25,5	53,1	131,8	140,1	166,2	136,1
	26,0	53,0	<u>130,7</u>	140,0	166,0	<u>130,3</u>
	25,1	52,6	127,2	<u>143,2</u>	166,7	136,1

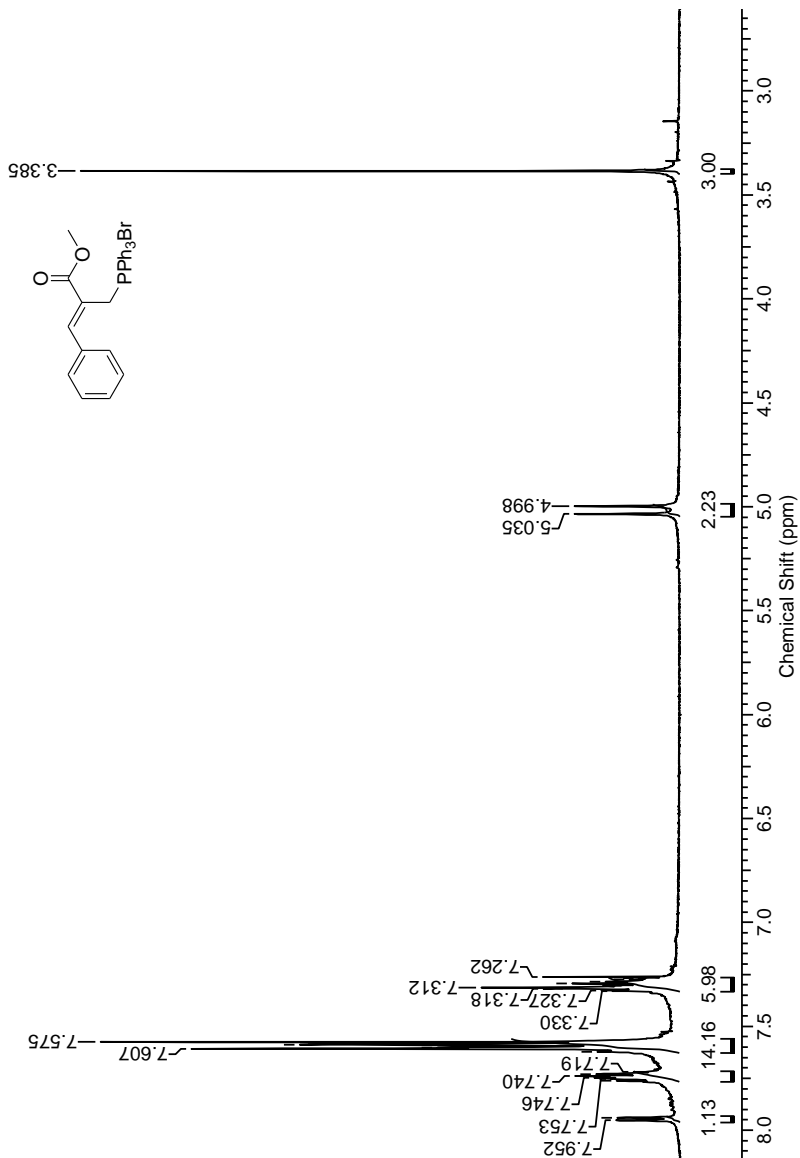
^a Análises obtidas em 100 MHz, CDCl₃

Legenda para as cores:

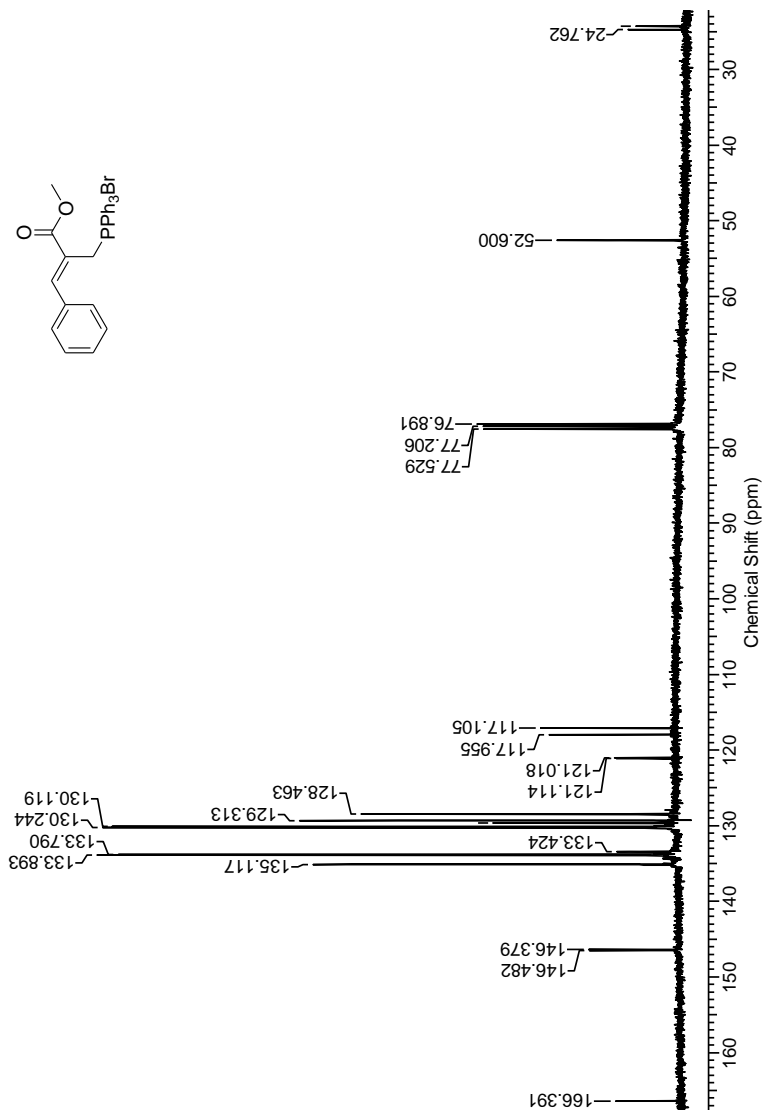
- δ_C em **preto** foram atribuídos aos respectivos carbonos com alto grau de confiabilidade
- δ_C com cores similares (**verde**, **vermelho** e **azul**) podem estar trocados entre si

APÊNDICE B

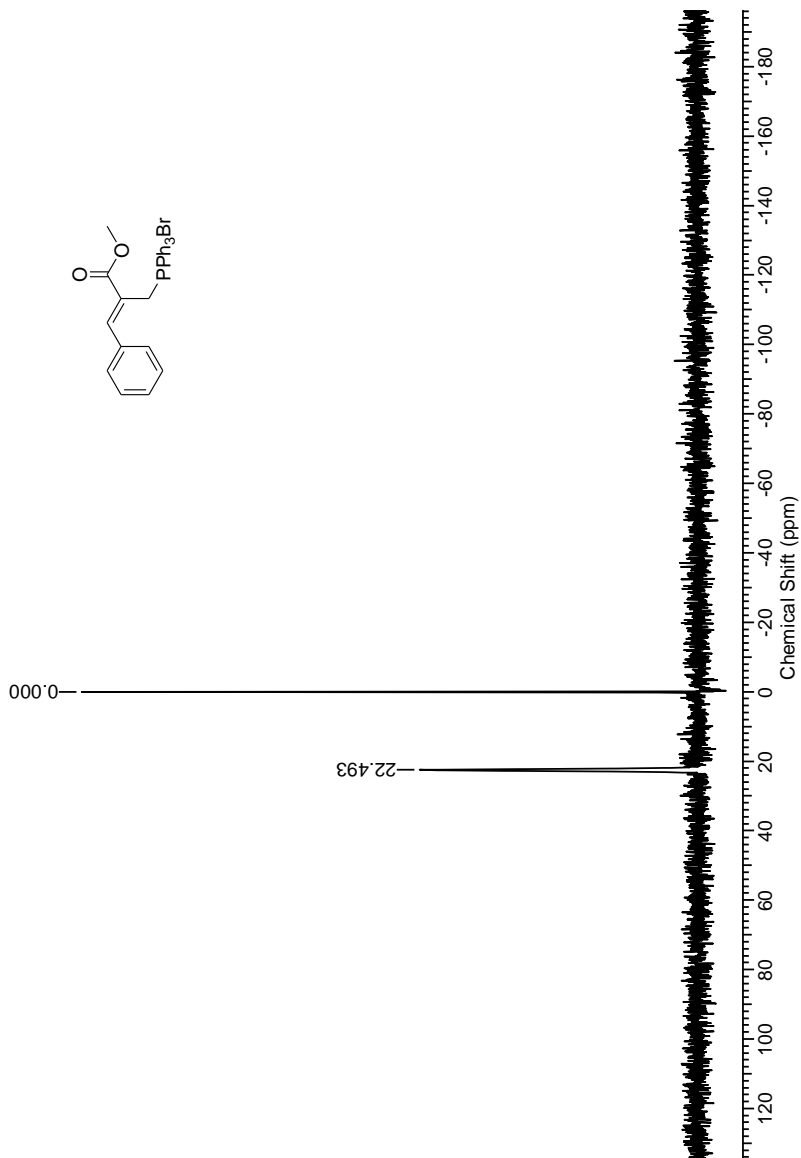
ESPECTROS DE RMN ^1H , RMN ^{13}C RMN, ^{31}P E IV DOS SAIS DE FOSFÔNIO 54



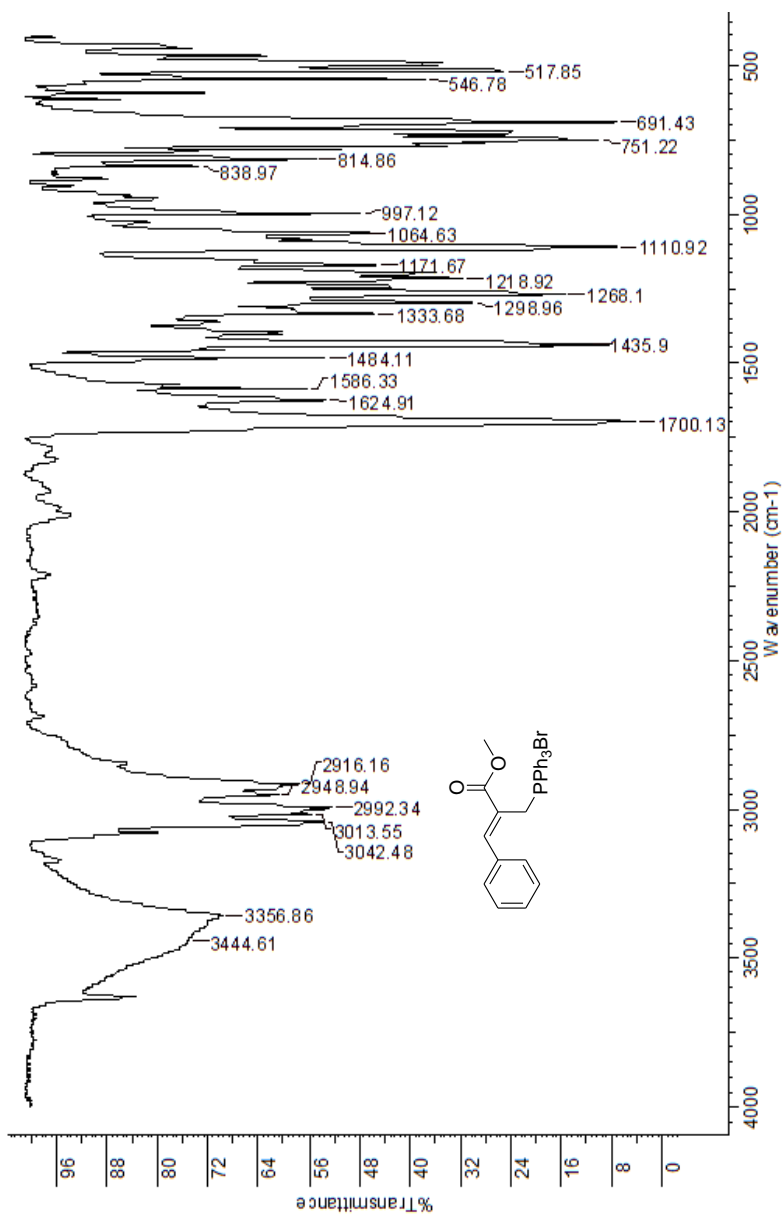
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do brometo de trifenil-[(Z)-3-fenil-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (**54a**)



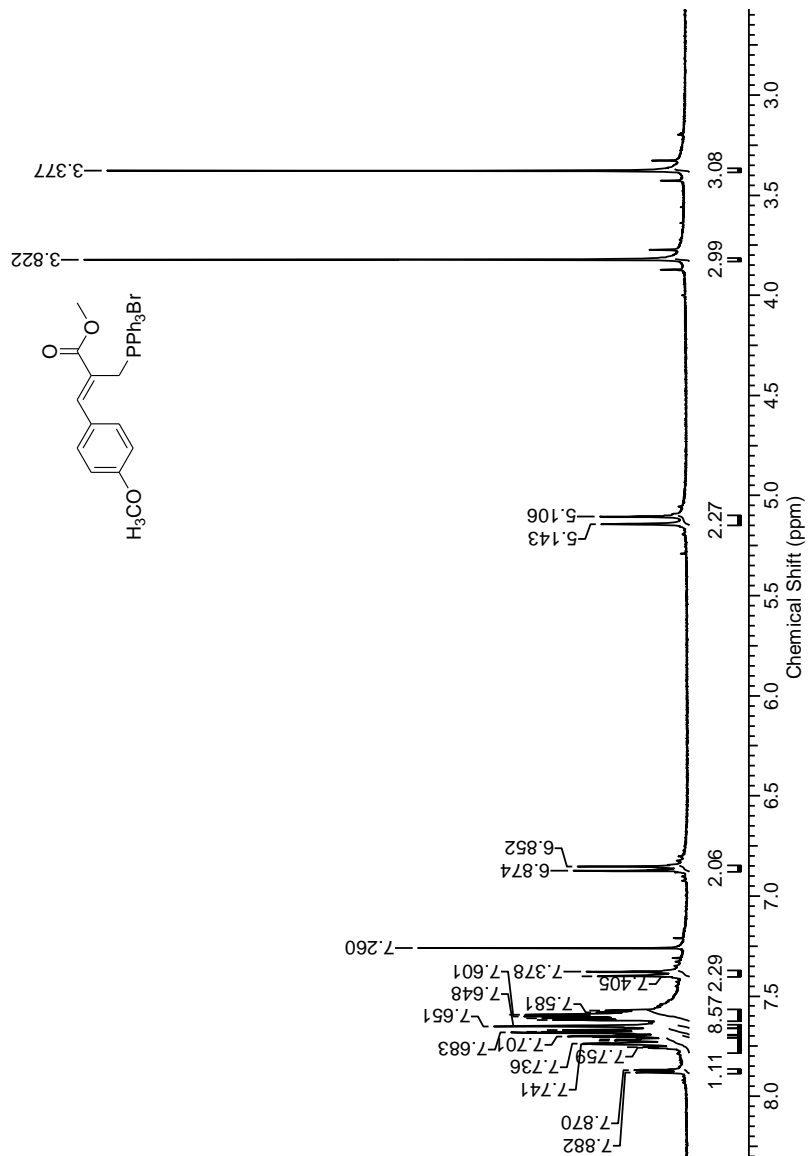
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do brometo de trifenil-[(Z)-3-fenil-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (**54a**)



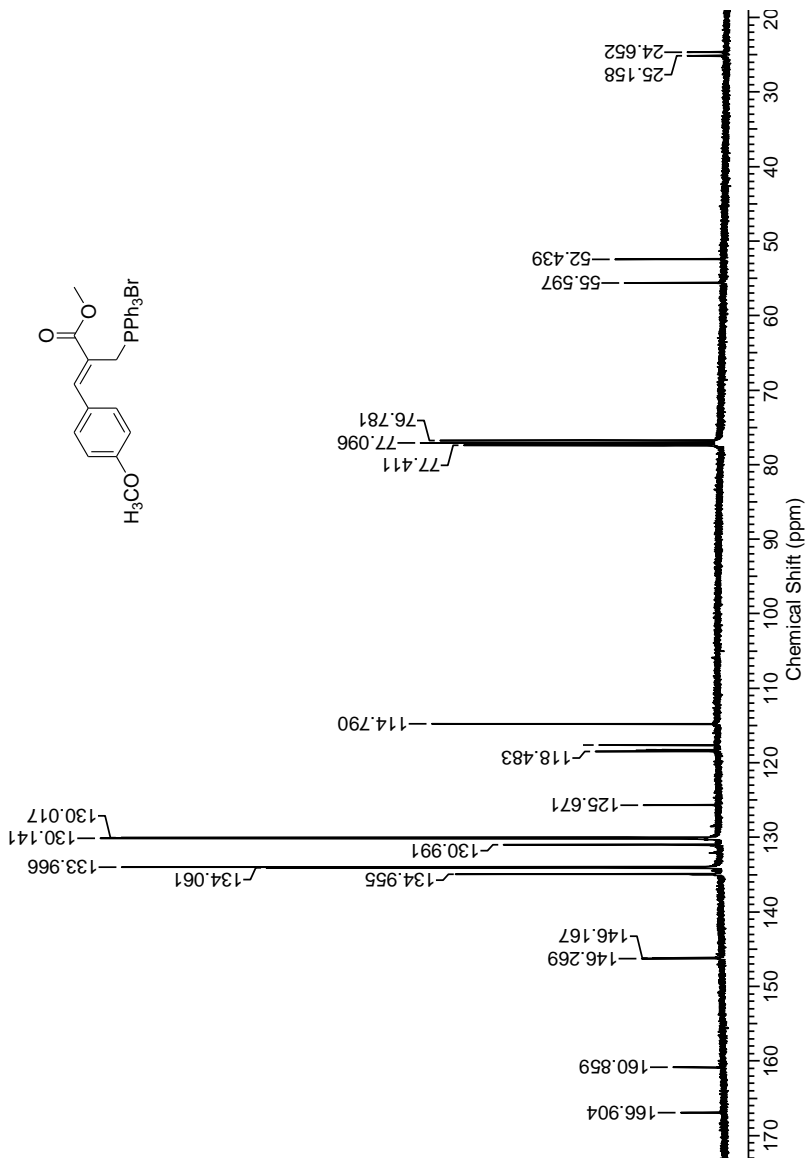
Espectro de RMN ^{31}P (81 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 85% como padrão externo) do brometo de trifenil-[(Z)-3-fenil-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (**54a**)



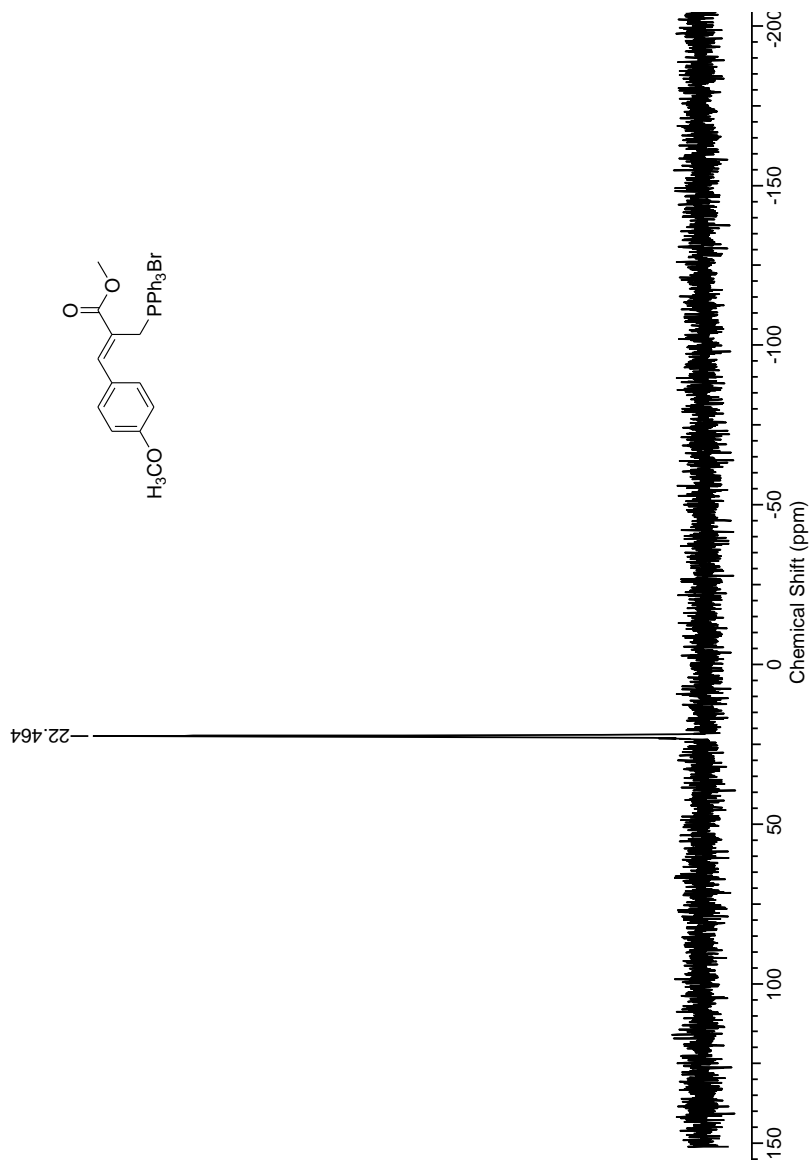
Espectro de IV (KBr) do brometo de trifenil-[(*Z*)-3-fenil-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (**54a**)



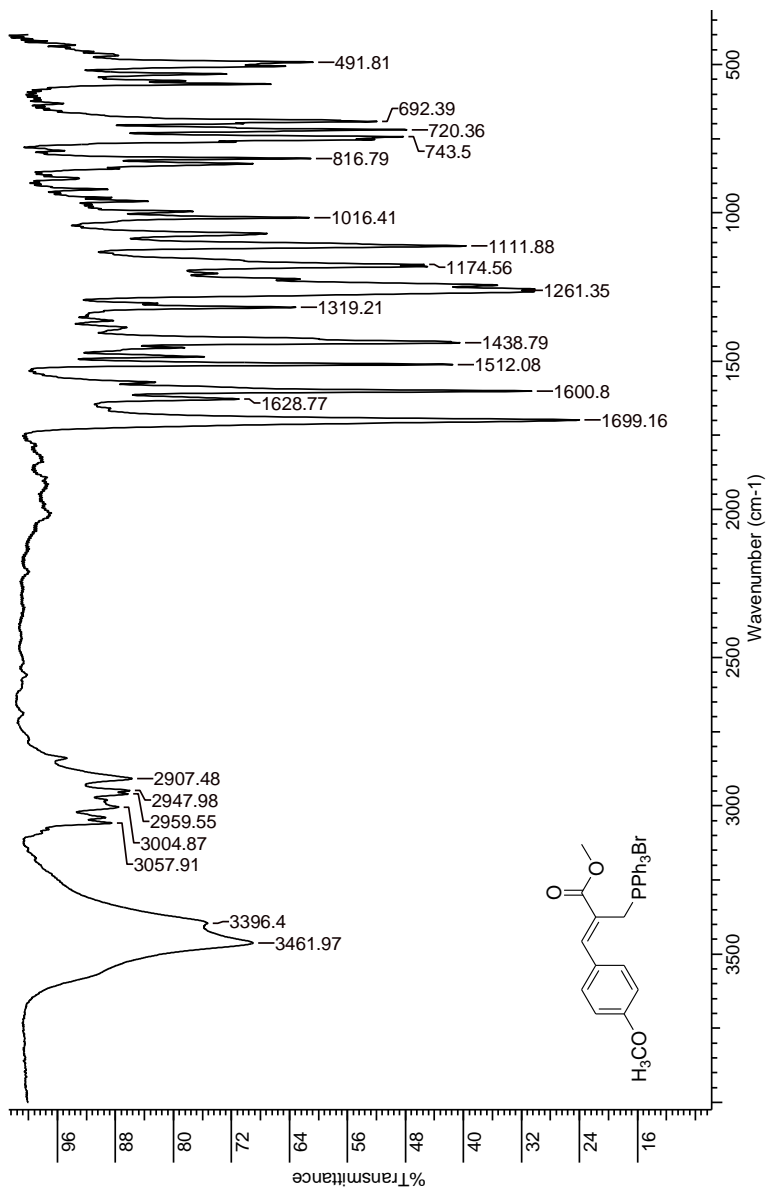
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do brometo de trifetil-[(Z)-2-metoxicarbonil-3-(4-metoxifenil)-2-propenil]fosfônio (**54b**)



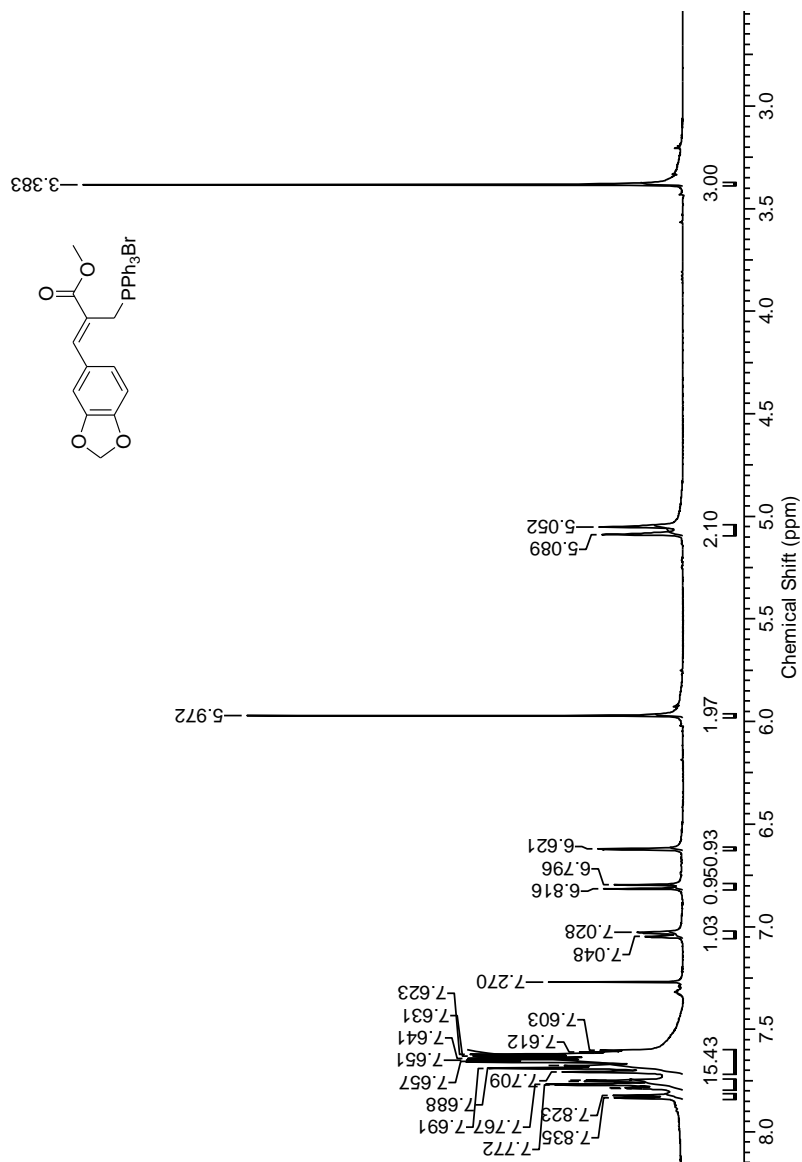
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do brometo de trifenil-[(Z)-2-(2-metoxicarbonil-3-(4-metoxifenil)-2-propenil]fosfônio (**54b**)



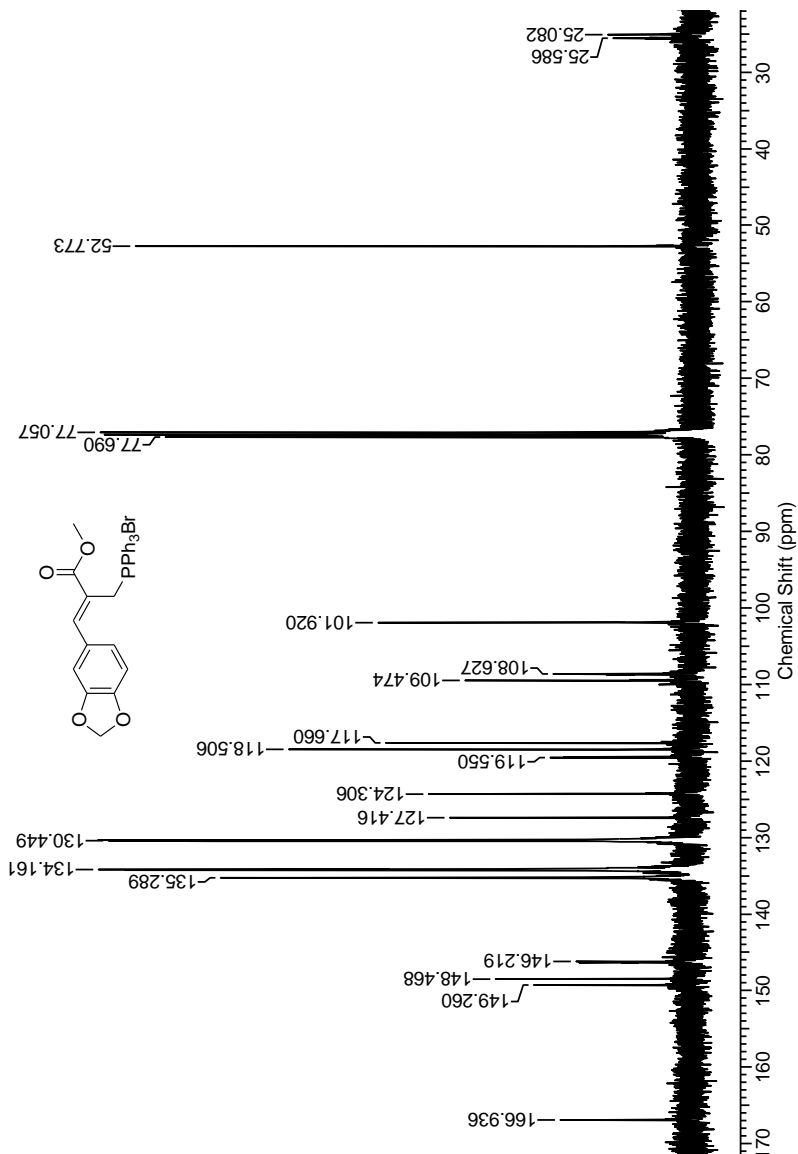
Espectro de RMN ^{31}P (81 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 85% como padrão externo) do brometo de trifenil-[(Z)-2-metoxicarbonil-3-(4-metoxifenil)-2-propenil]fosfônio (**54b**)



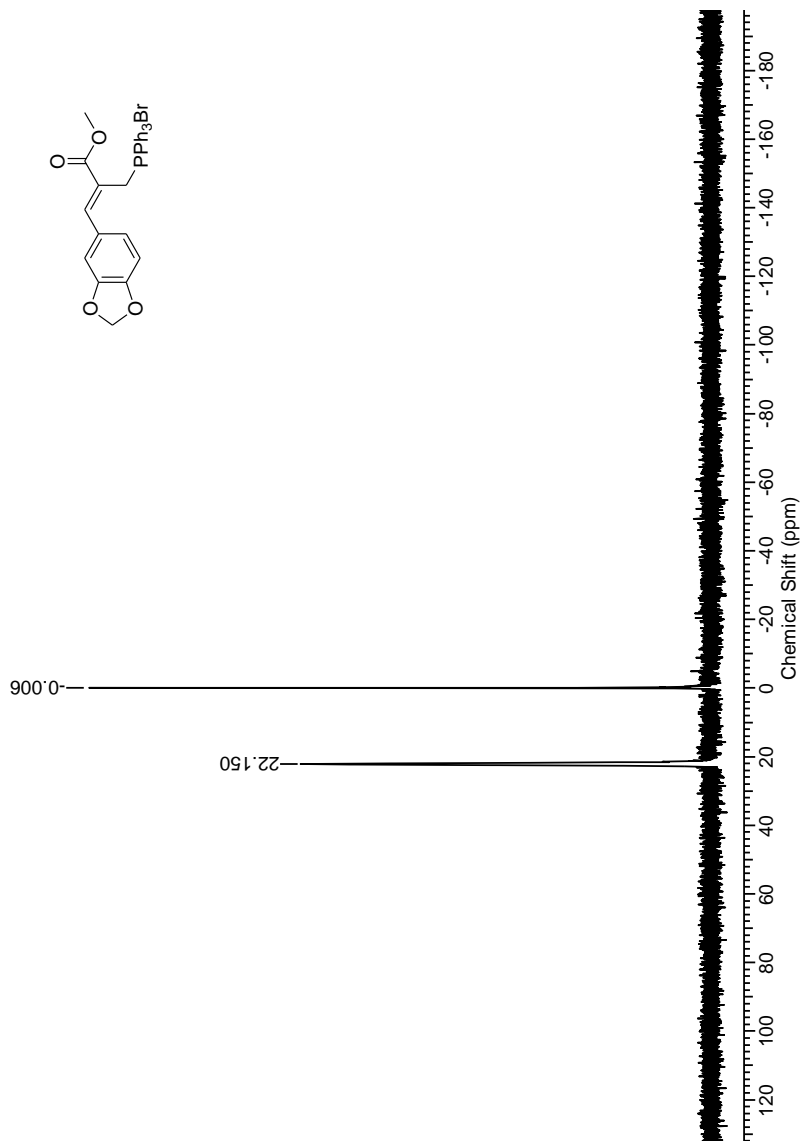
Espectro de IV (KBr) do brometo de trifenil-[(Z)-2-metoxicarbonil-3-(4-metoxifenil)-2-propenil]fosfônio (**54b**)



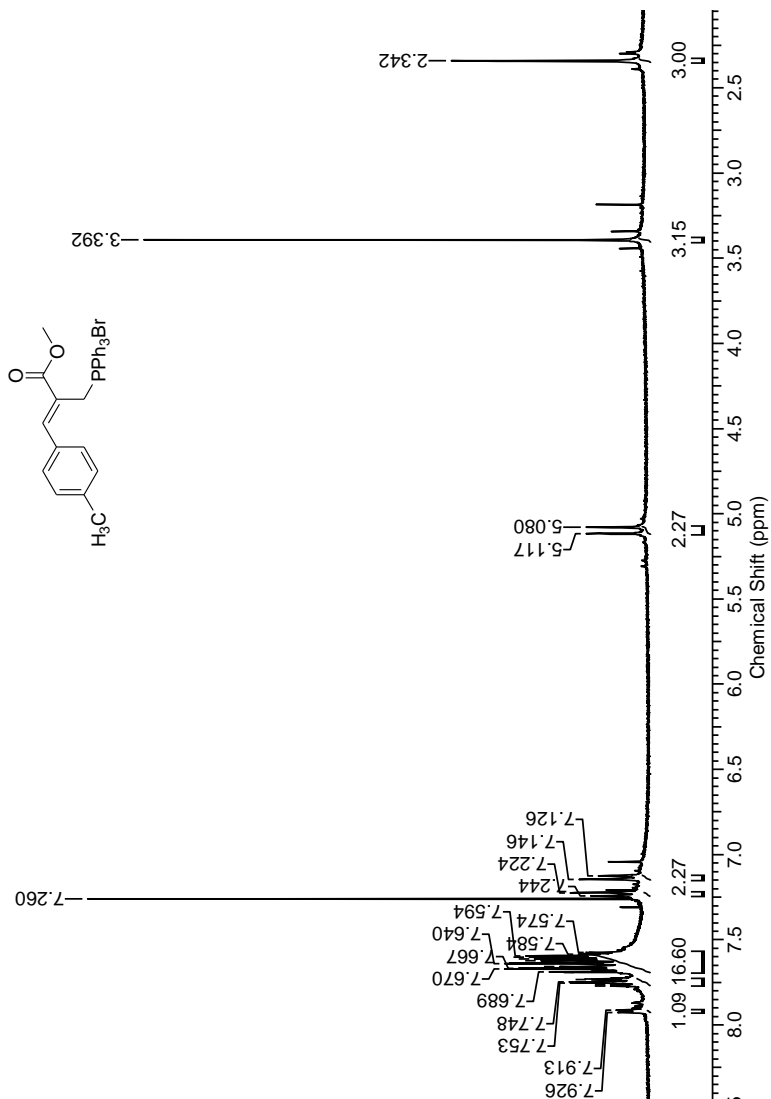
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do brometo de trifenil-[(Z)-3-(3,4-metilenodioxifenil)-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (**54c**)



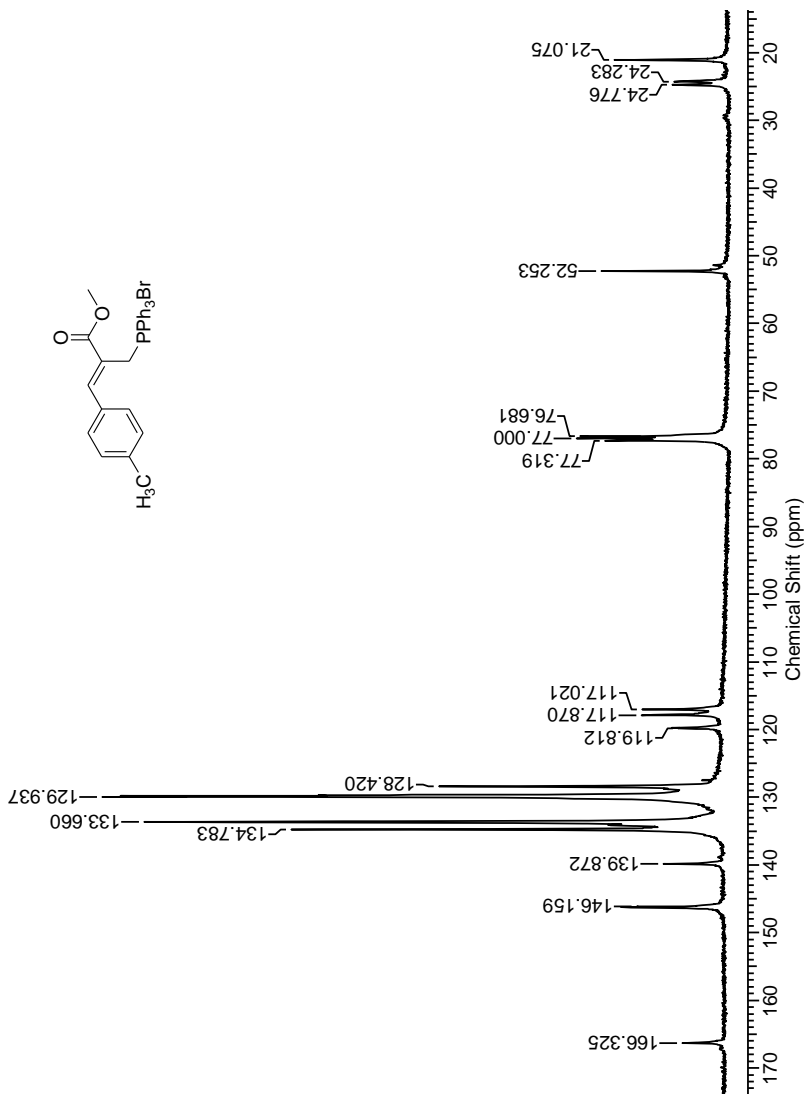
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do brometo de trifenil-[(Z)-3-(3,4-metilenodioxifenil)-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (**54c**)



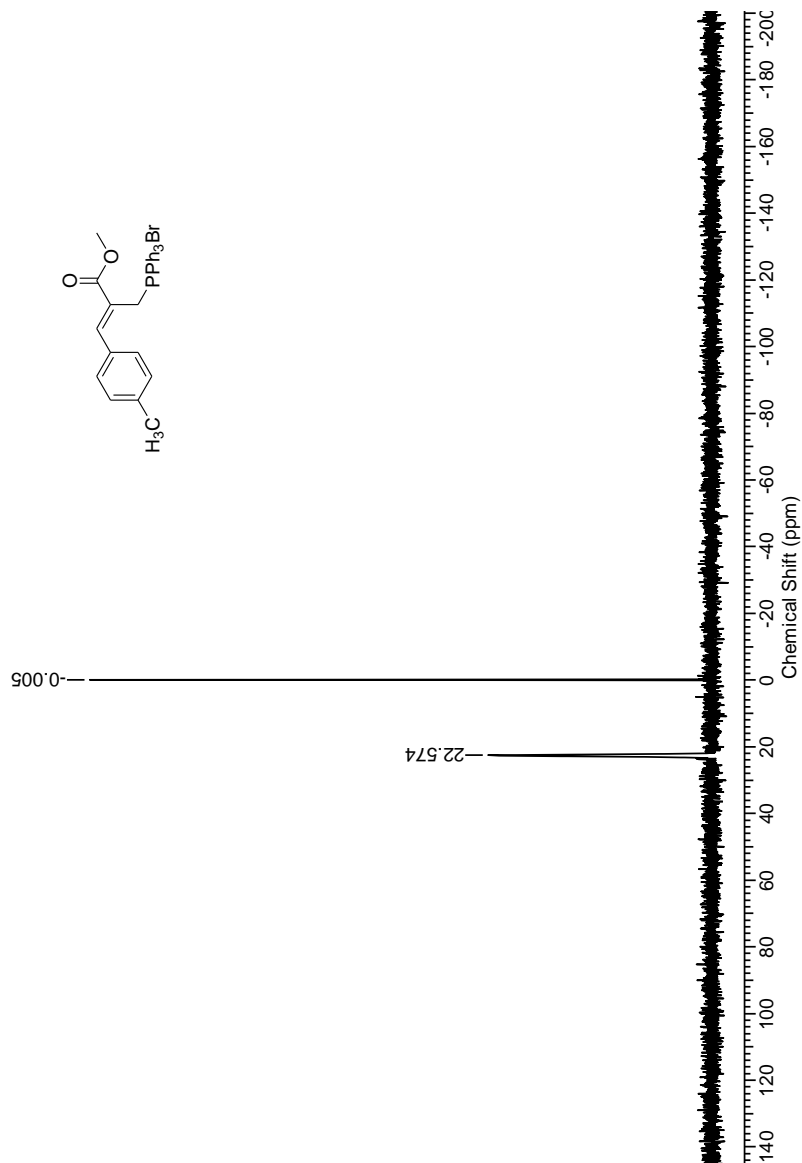
Espectro de RMN ^{31}P (81 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 85% como padrão externo) do brometo de trifetil-[(Z)-3-(3,4-metilenodioxifenil)-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (**54c**)



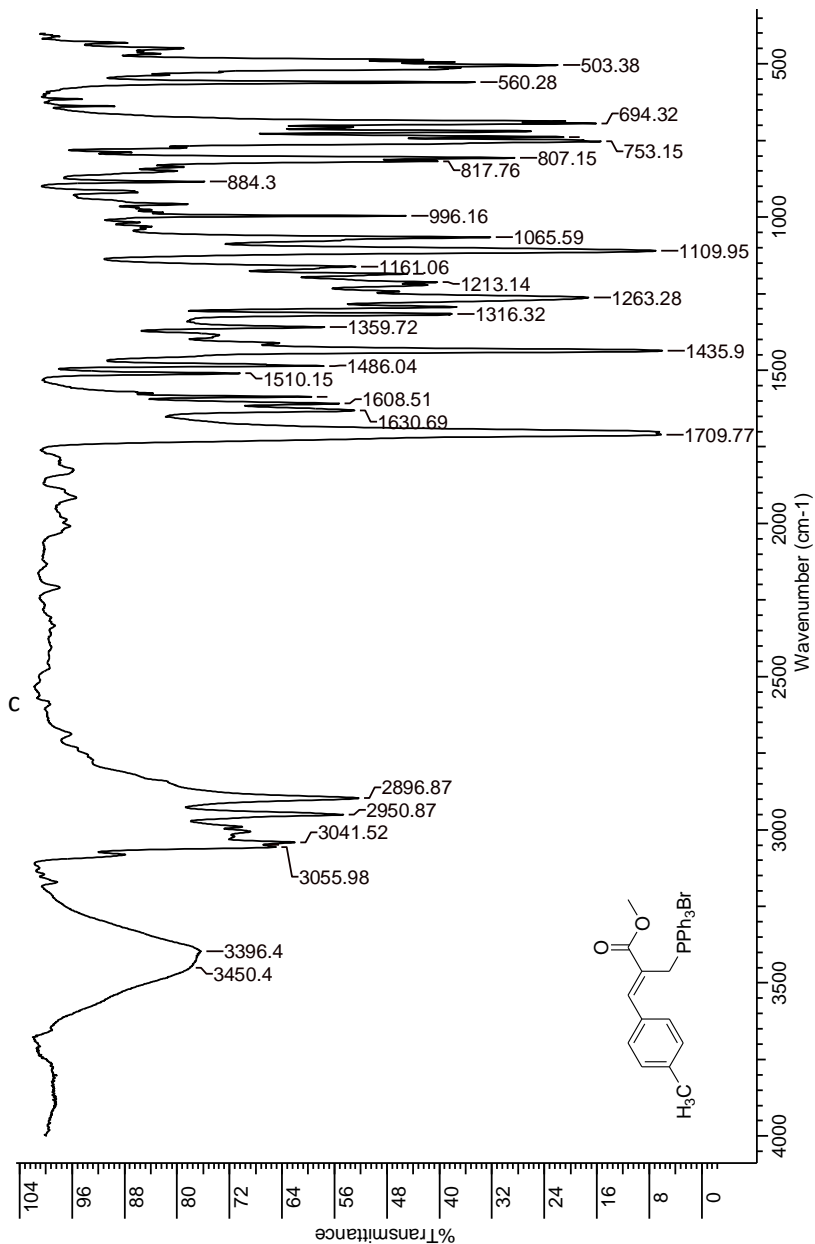
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do brometo de trifetil-[(Z)-3-(4-metilfenil)-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (**54d**)



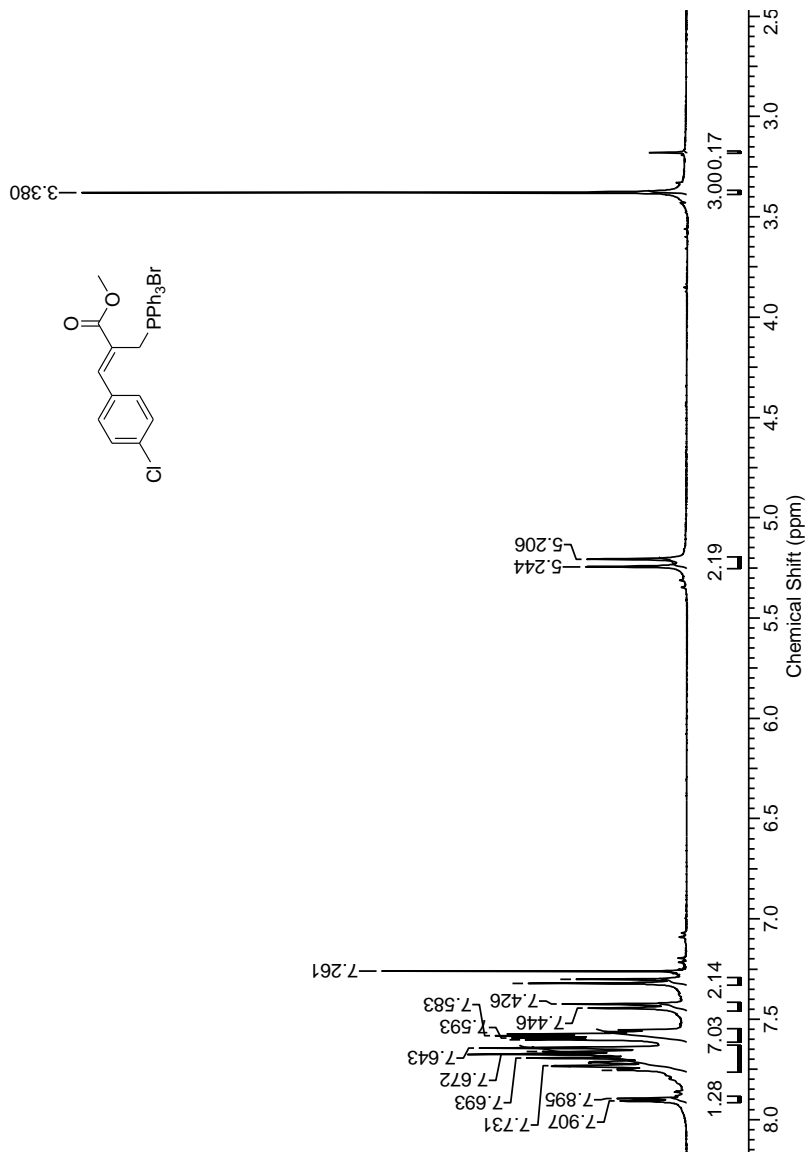
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do brometo de trifeníl-[(Z)-3-(4-metilfenil)-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (**54d**)



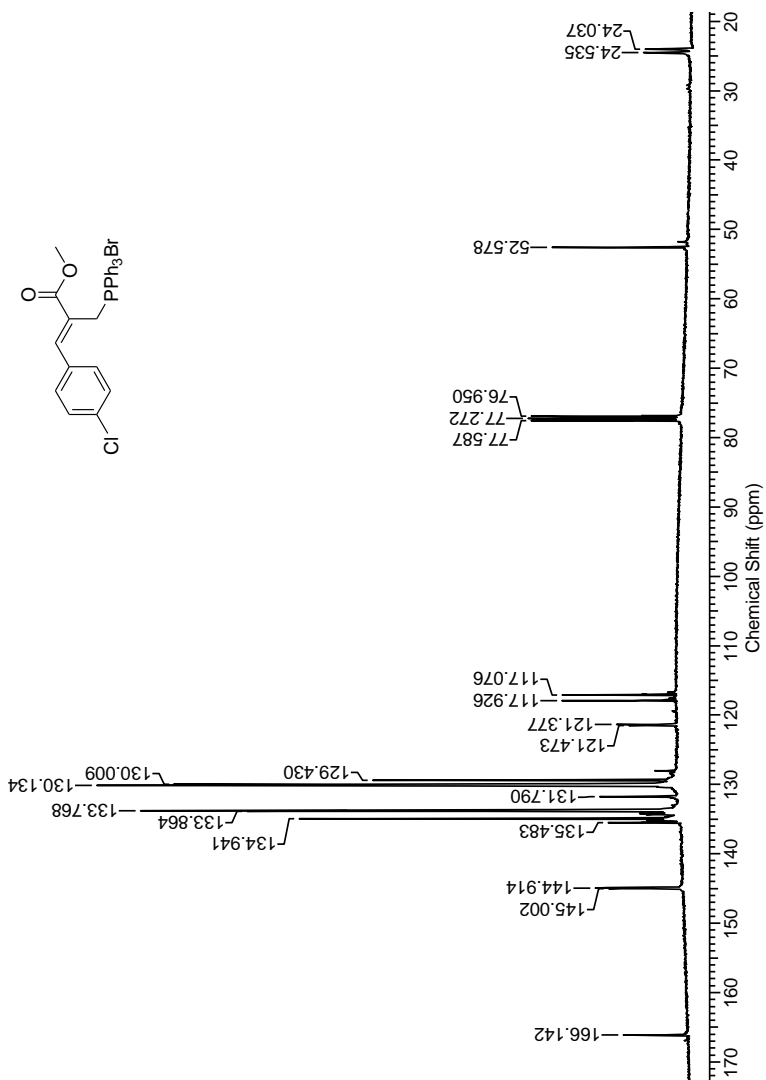
Espectro de RMN ^{31}P (81 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 85% como padrão externo) do brometo de trifetil-[(*Z*)-3-(4-metilfenil)-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (**54d**)



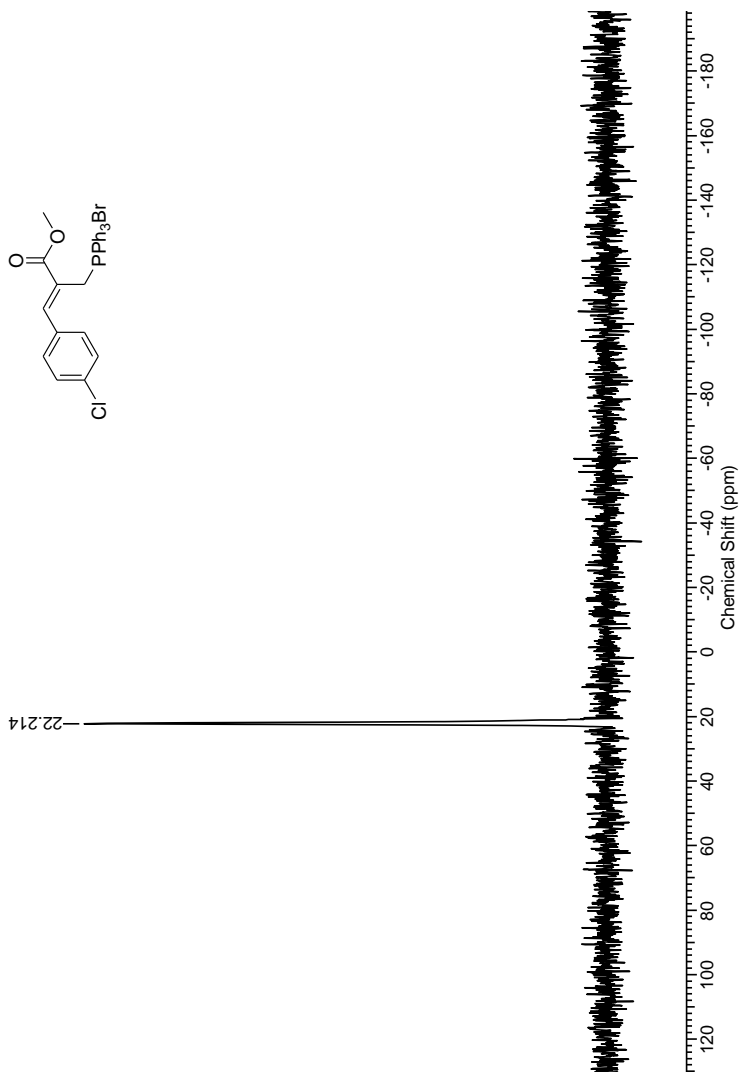
Espectro de IV (KBr) do brometo de trifenil-[(Z)-3-(4-metilfenil)-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (**54d**)



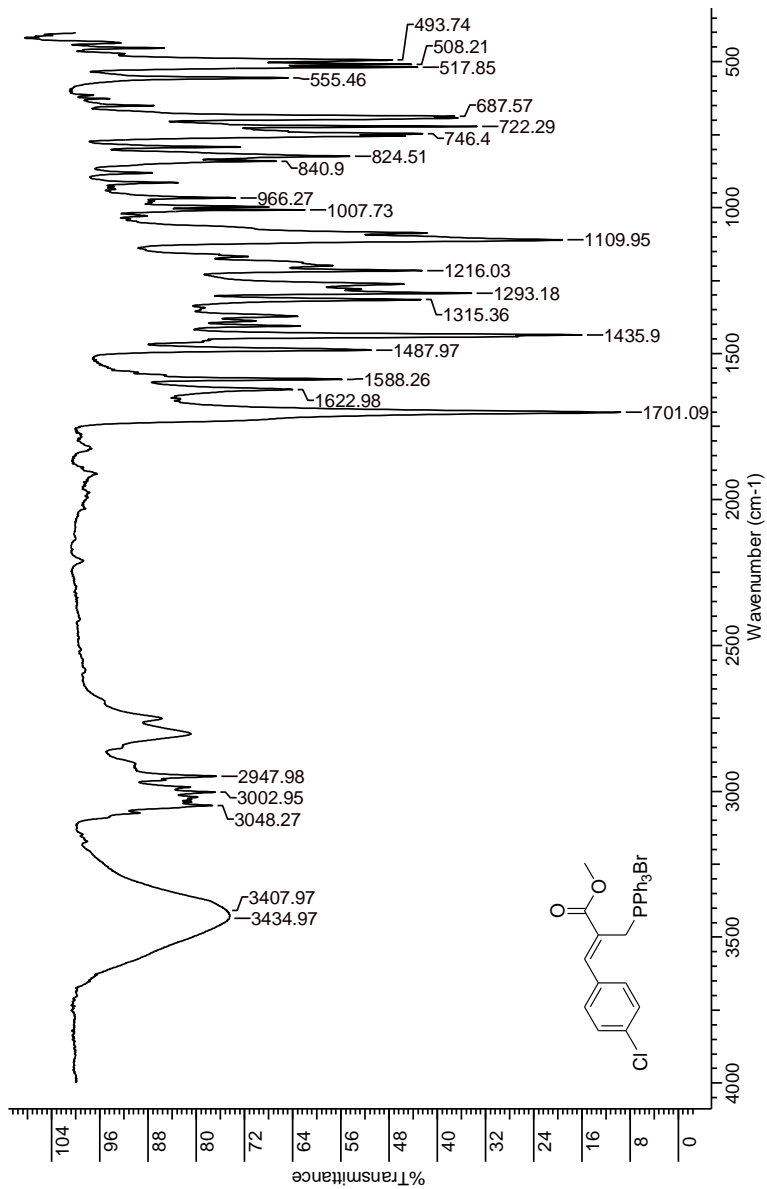
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do brometo de trifetil-[(*Z*)-3-(4-clorofenil)-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (**54e**)



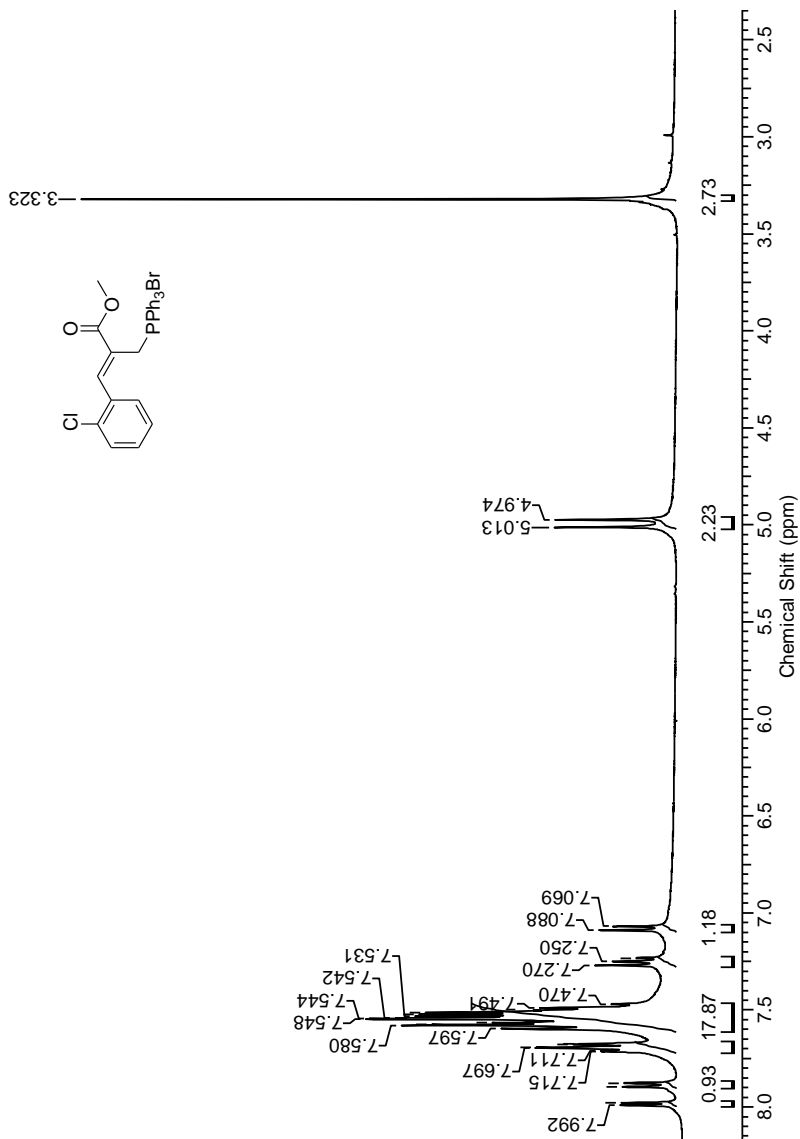
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do brometo de trifenil-[(Z)-3-(4-clorofenil)-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (**54e**)



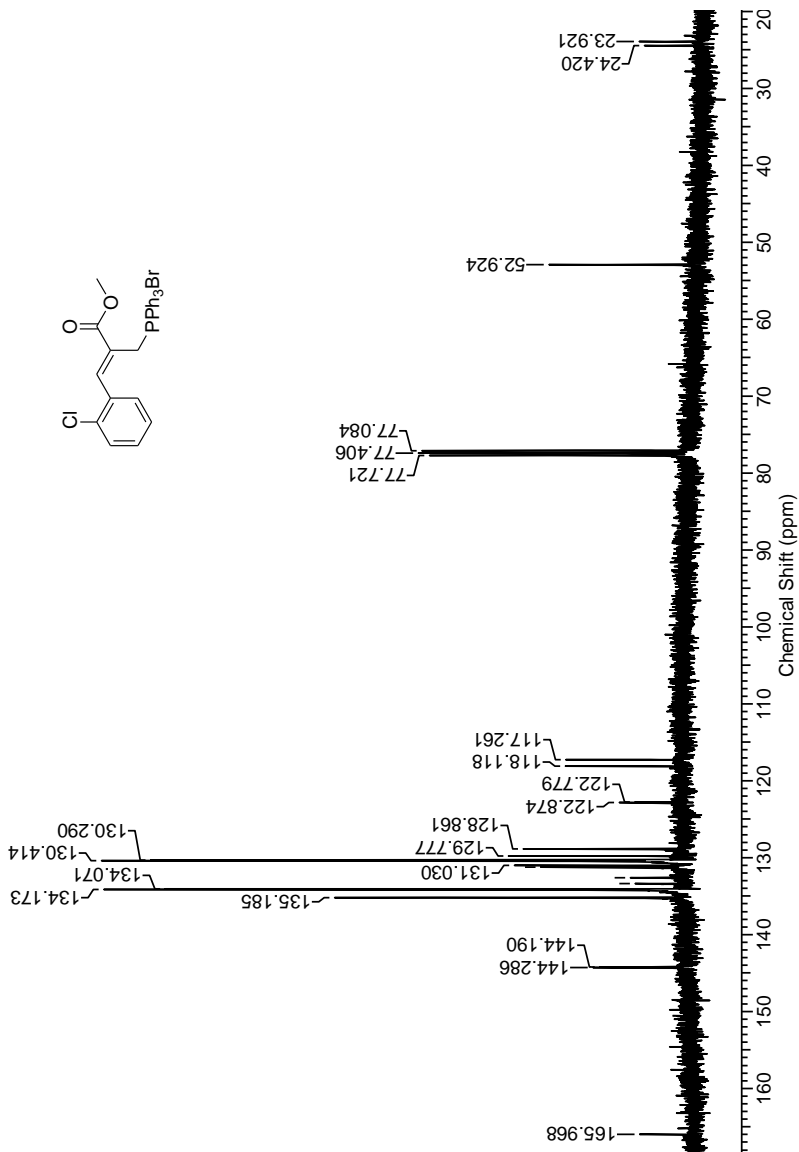
Espectro de RMN ^{31}P (81 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 85% como padrão externo) do brometo de trifenil-[(Z)-3-(4-clorofenil)-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (**54e**)



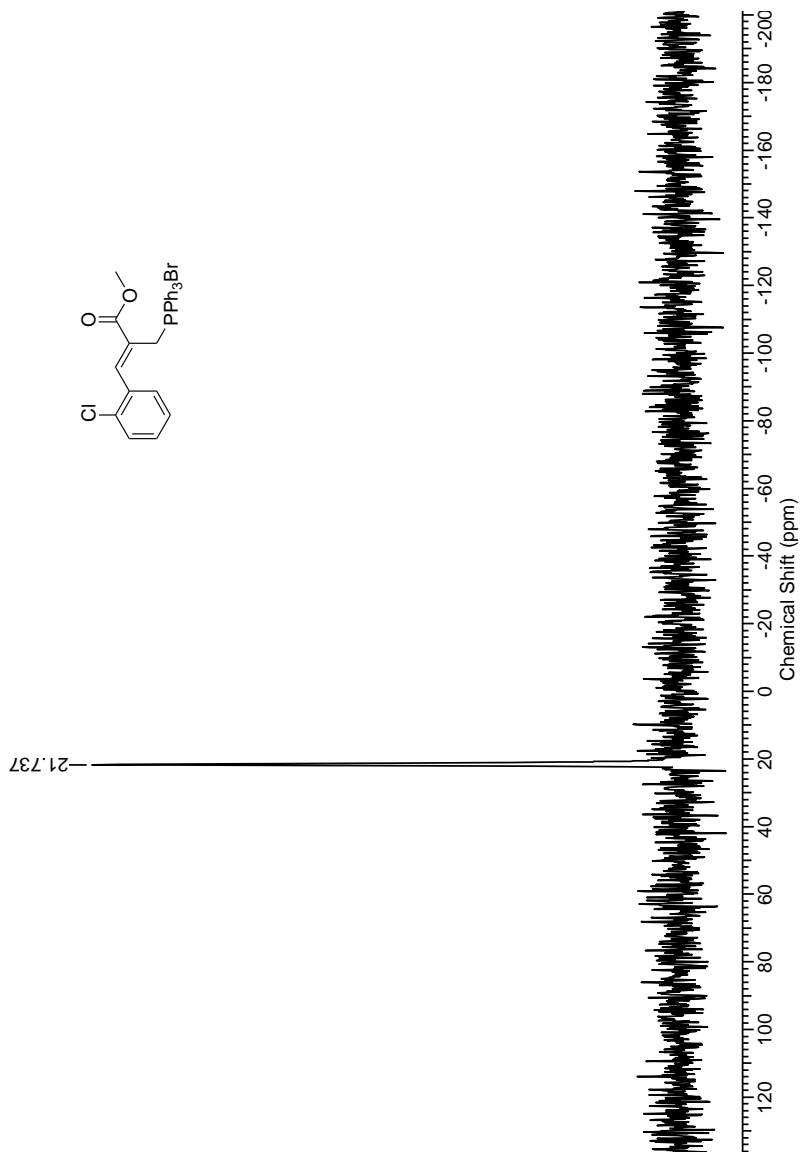
Espectro de IV (KBr) do brometo de trifenil-[(*Z*)-3-(4-clorofenil)-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (**54e**)



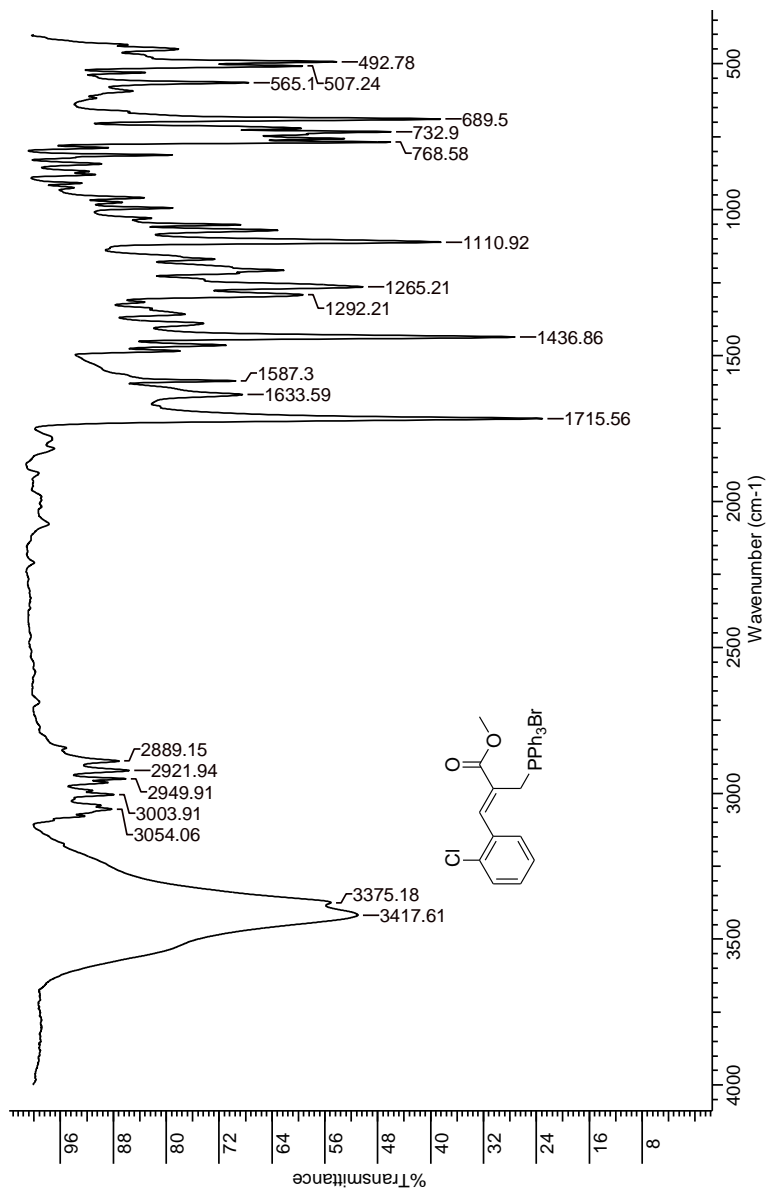
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do brometo de trifenil-[(Z)-3-(2-clorofenil)-2-metoxicarbonil-propenil]fosfônio (**54f**)



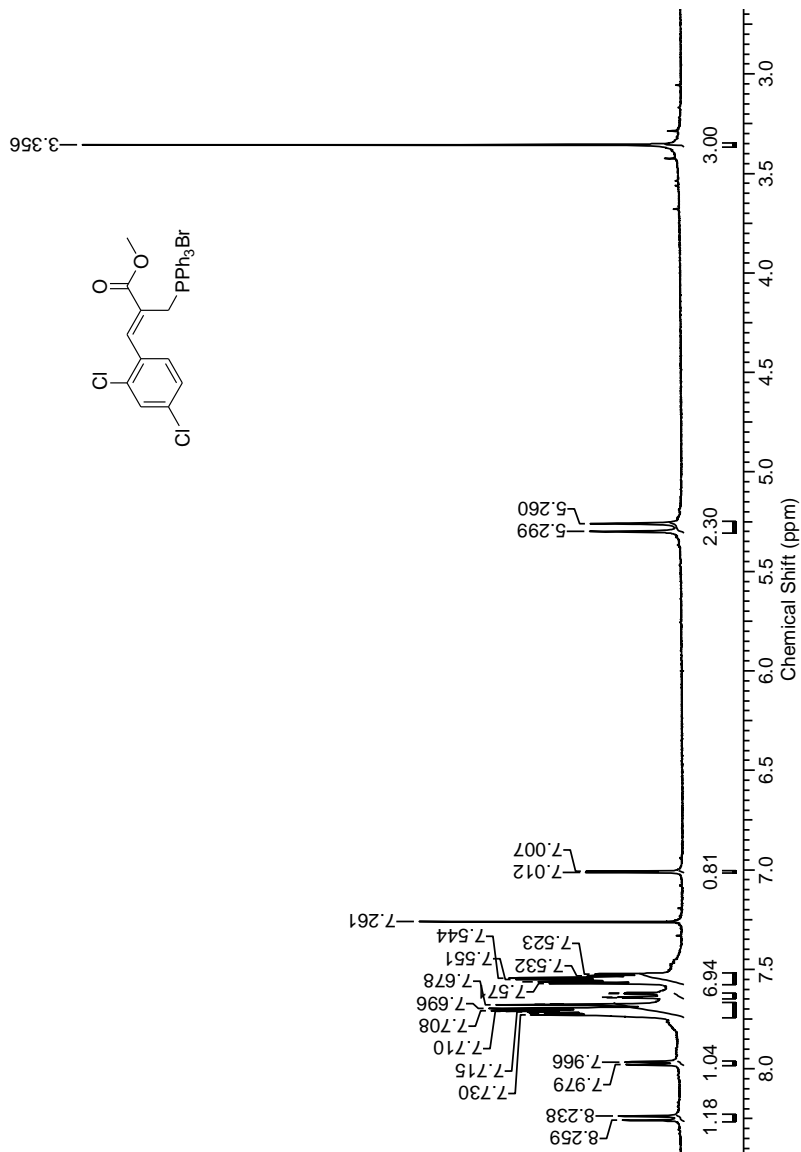
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do brometo de trifenil-[(Z)-3-(2-clorofenil)-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (**54f**)



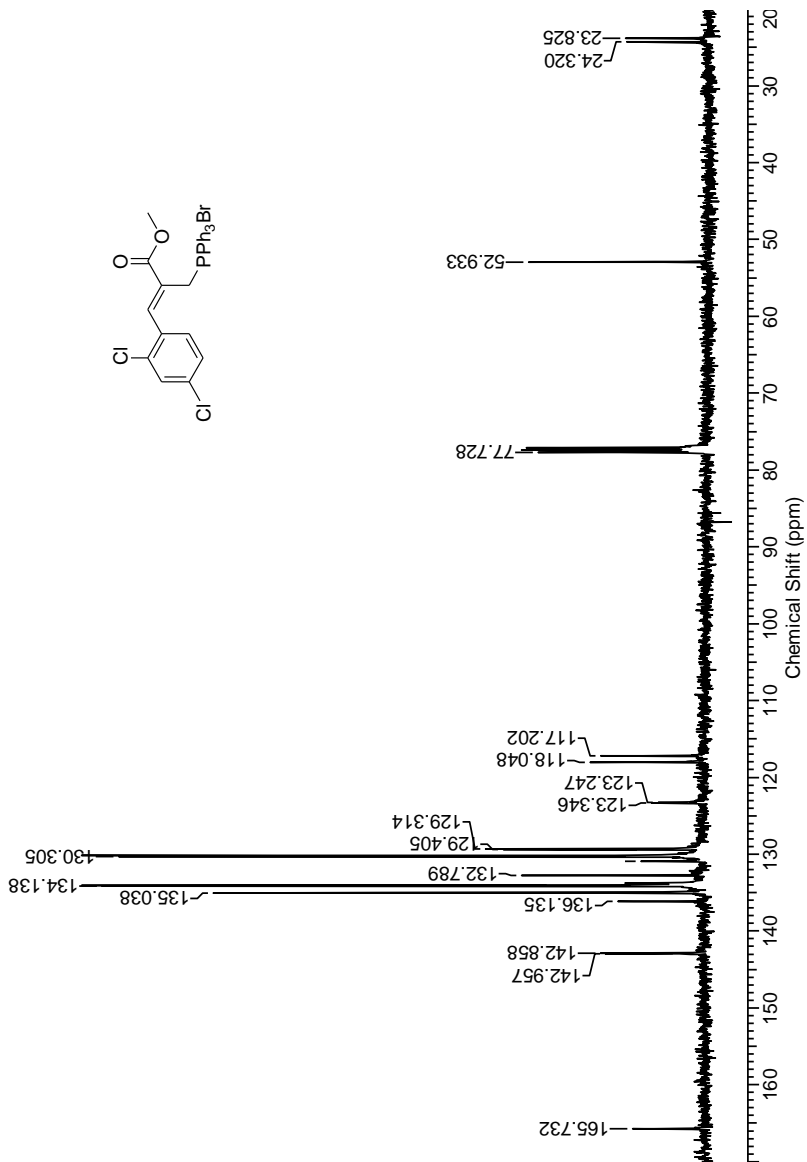
Espectro de RMN ^{31}P (81 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 85% como padrão externo) do brometo de trifenil-[(*Z*)-3-(2-clorofenil)-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (**54f**)



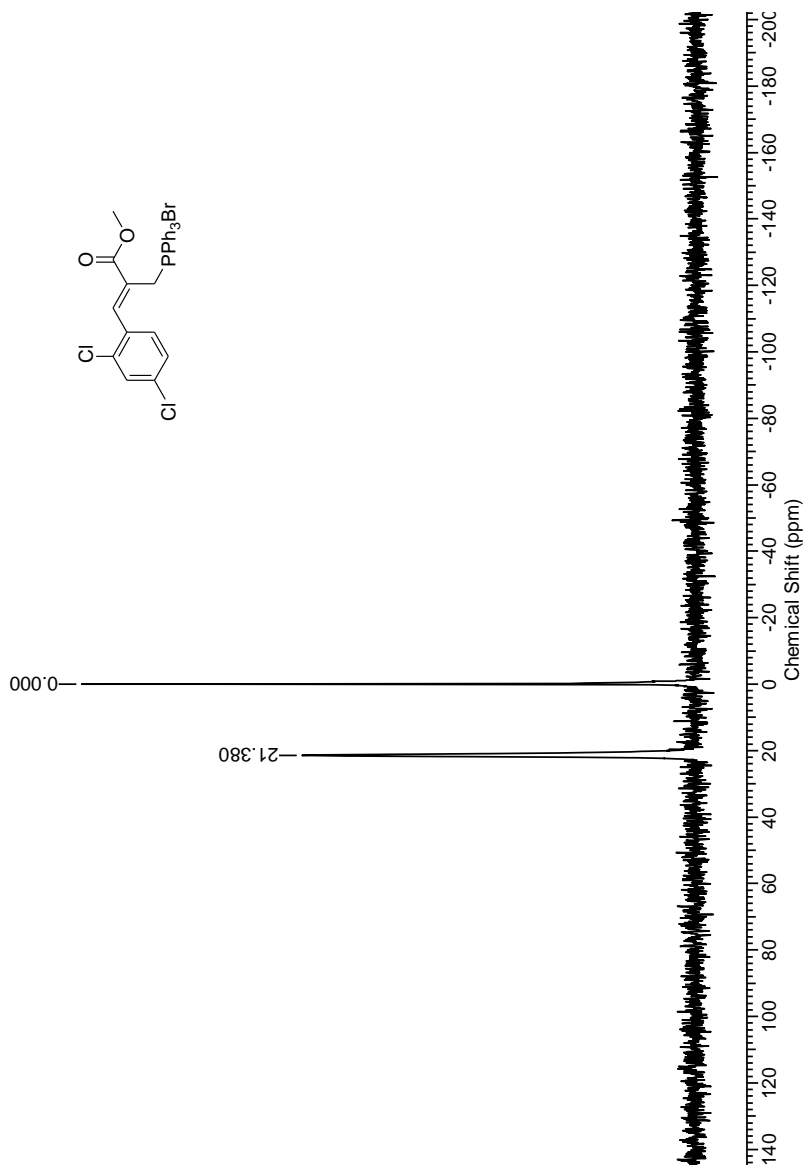
Espectro de IV (KBr) do brometo de trifetil-[(Z)-3-(2-clorofenil)-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (**54f**)



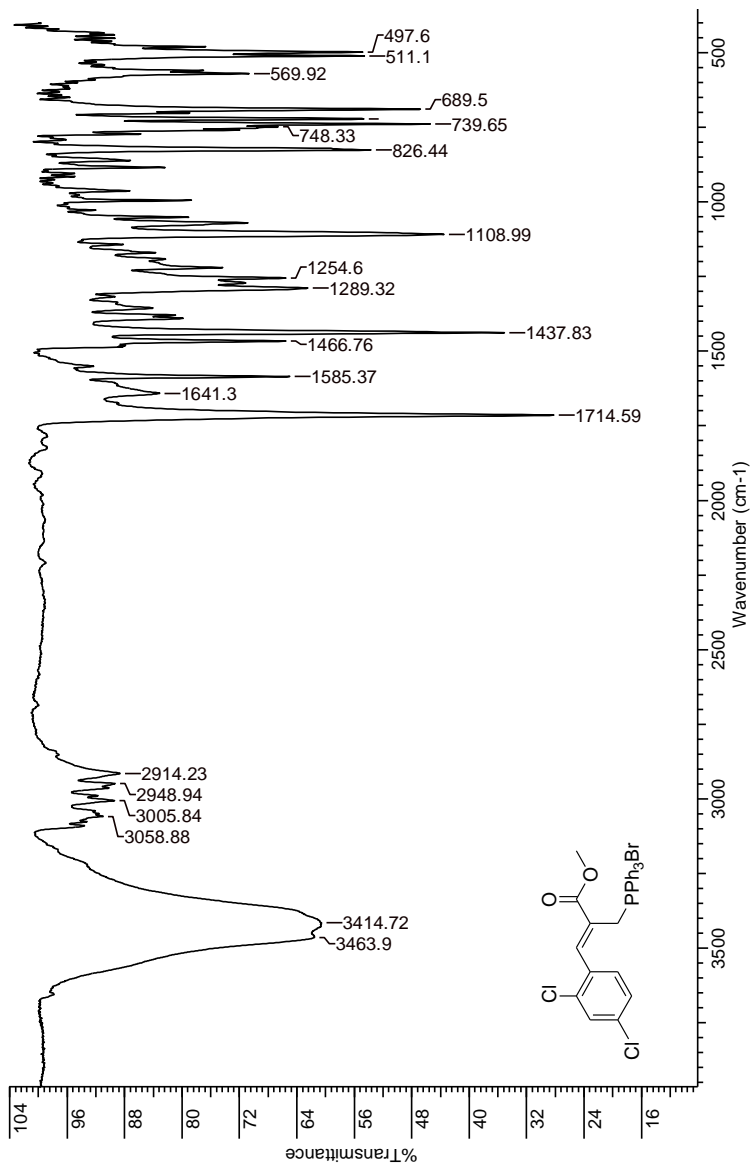
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do brometo de trifênil-[(Z)-3-(2,4-diclorofenil)-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (**54g**)



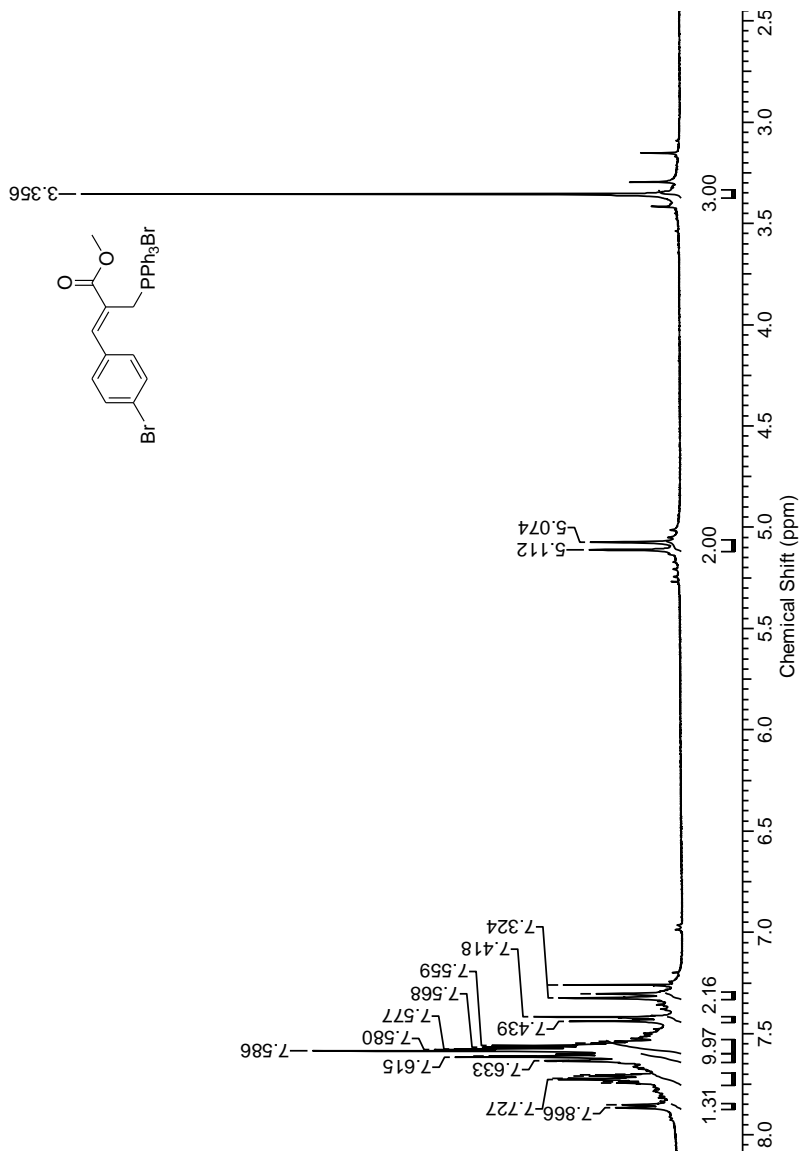
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do brometo de trifenil-[(Z)-3-(2,4-diclorofenil)-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (**54g**)



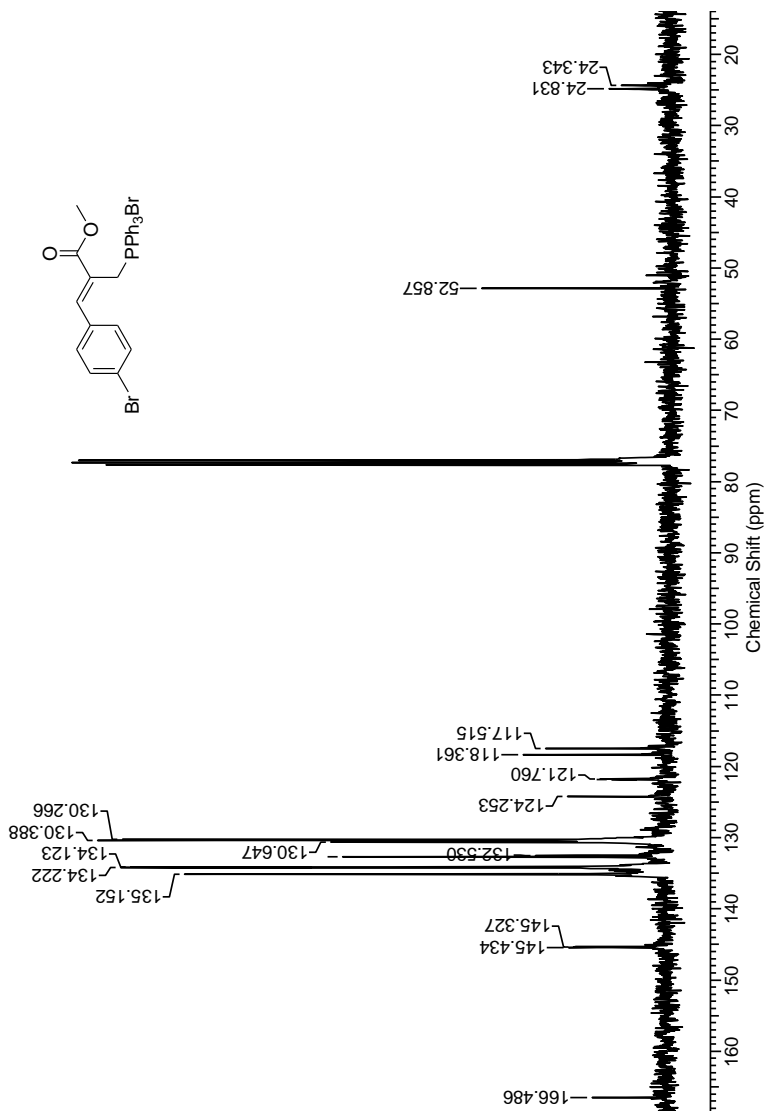
Espectro de RMN ^{31}P (81 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 85% como padrão externo) do brometo de trifenil-[(*Z*)-3-(2,4-diclorofenil)-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (**54g**)



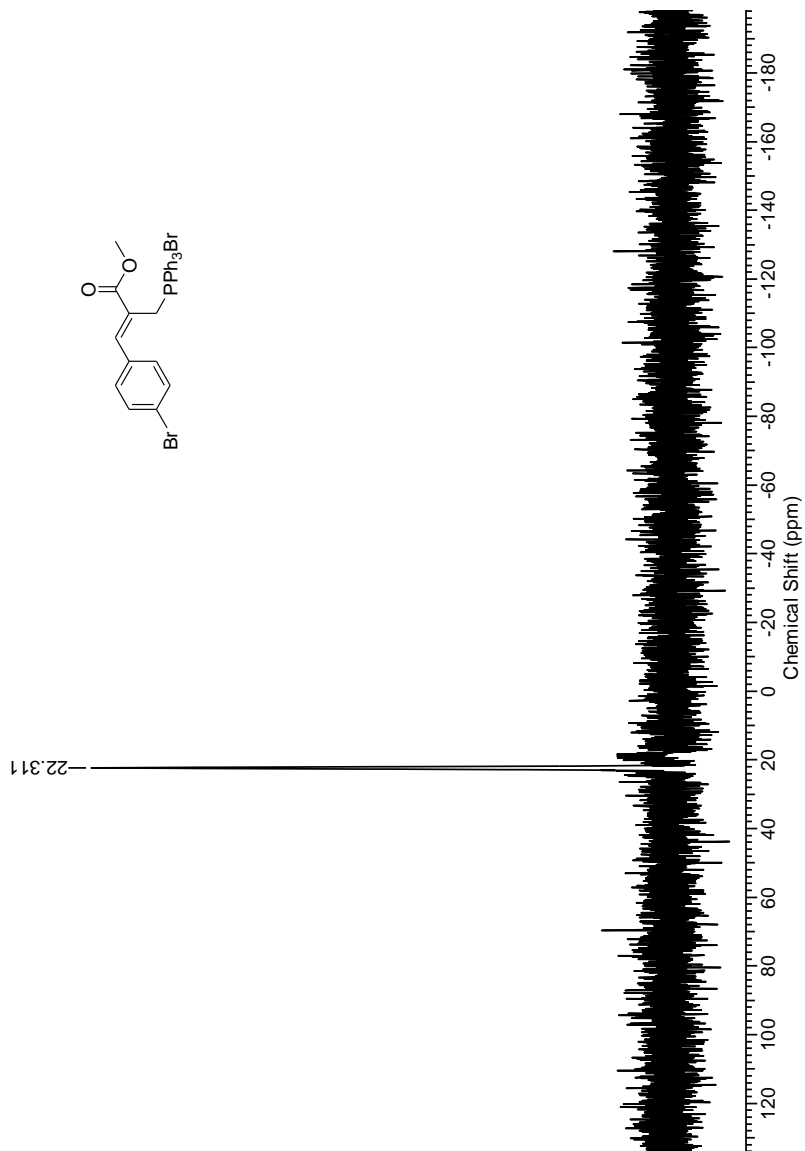
Espectro de IV (KBr) do brometo de trifenil-[(Z)-3-(2,4-diclorofenil)-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (**54g**)



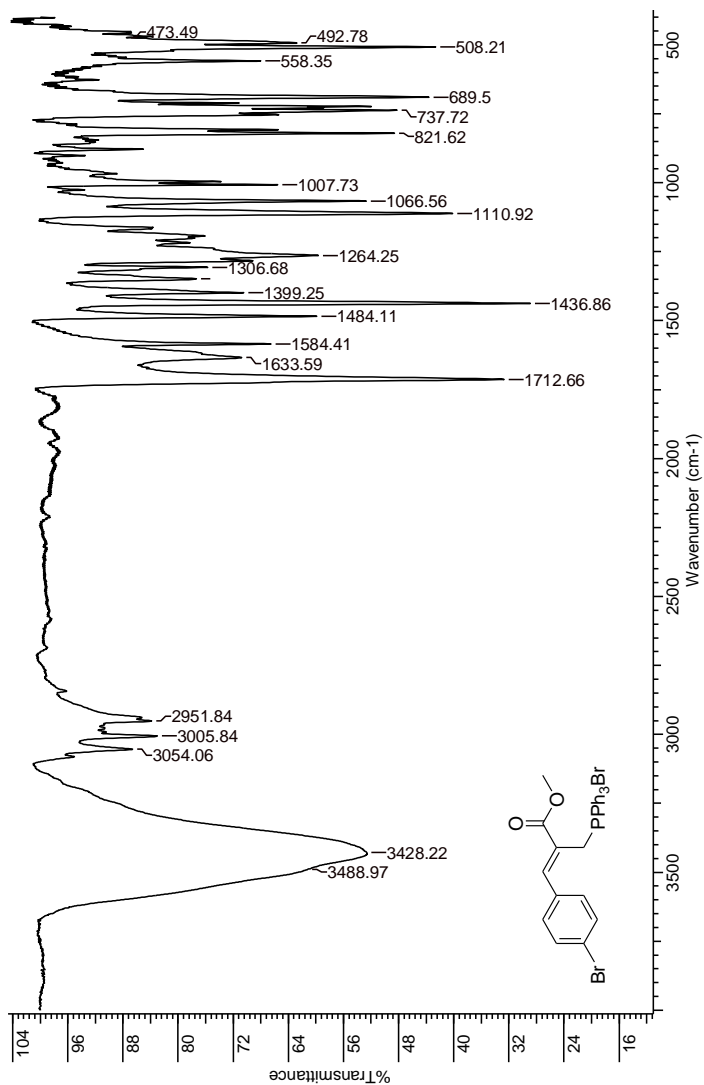
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do brometo de trifenil-[(Z)-3-(4-bromofenil)-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (**54h**)



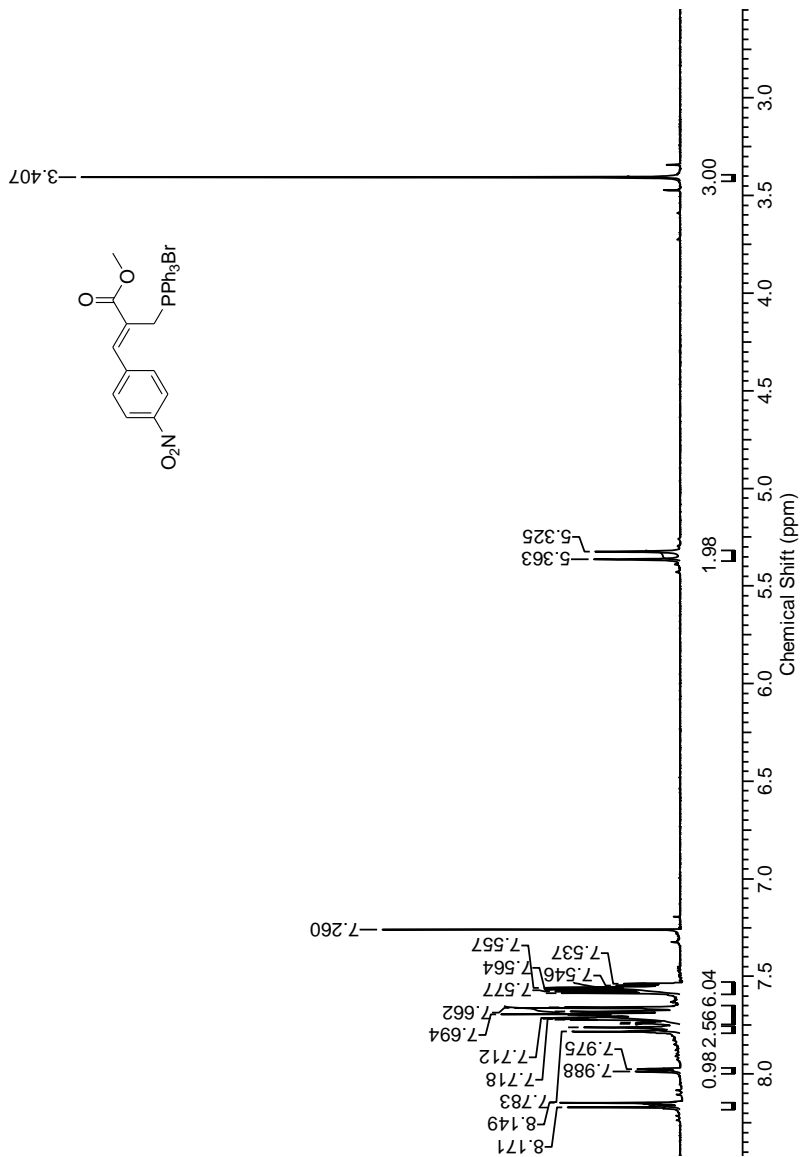
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do brometo de trifenil-[(Z)-3-(4-bromofenil)-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (**54h**)



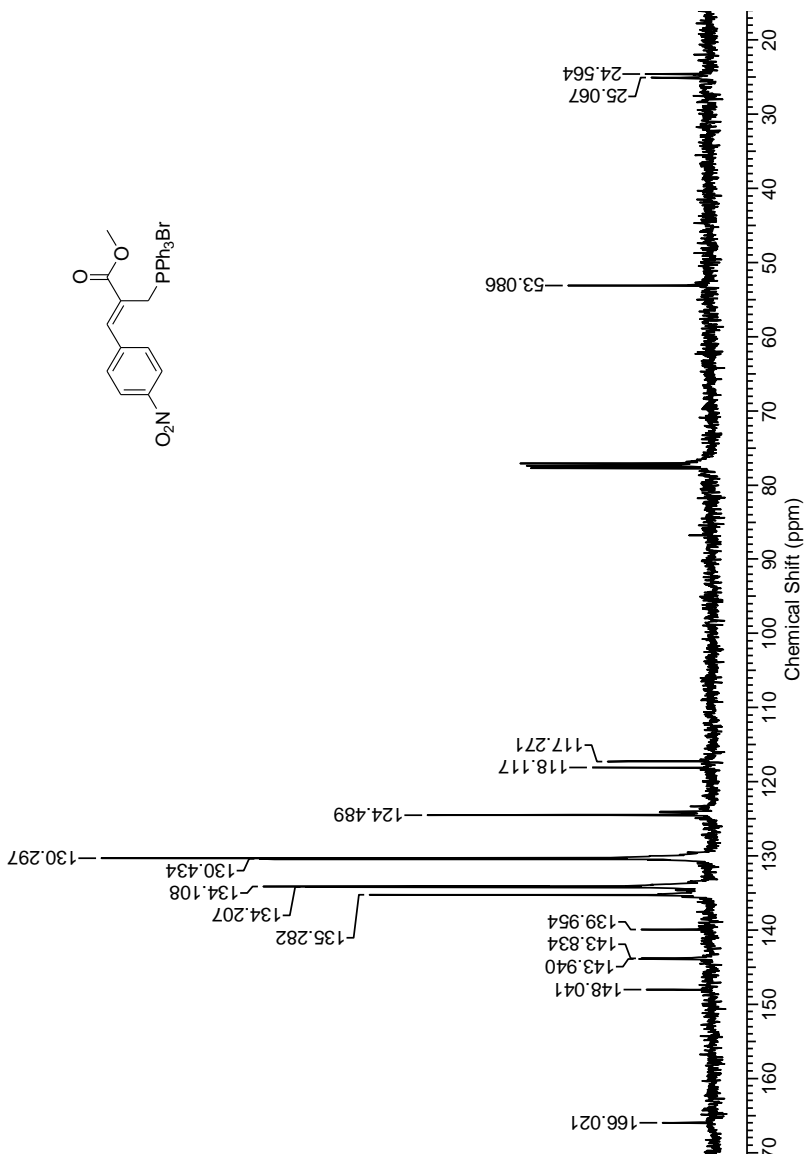
Espectro de RMN ^{31}P (81 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 85% como padrão externo) do brometo de trifenil-[(Z)-3-(4-bromofenil)-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (**54h**)



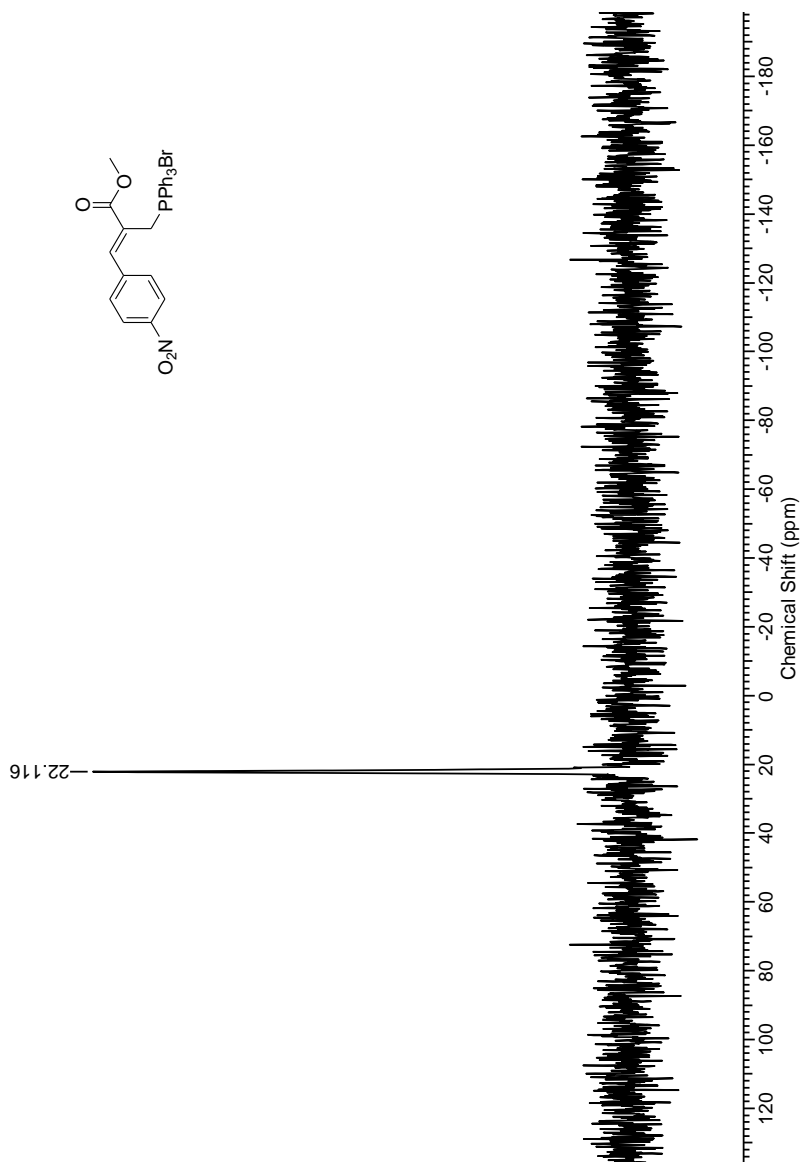
Espectro de IV (KBr) do brometo de trifenil-[(Z)-3-(4-bromofenil)-2-metoxicarbonil-2-propenil]fosfônio (**54h**)



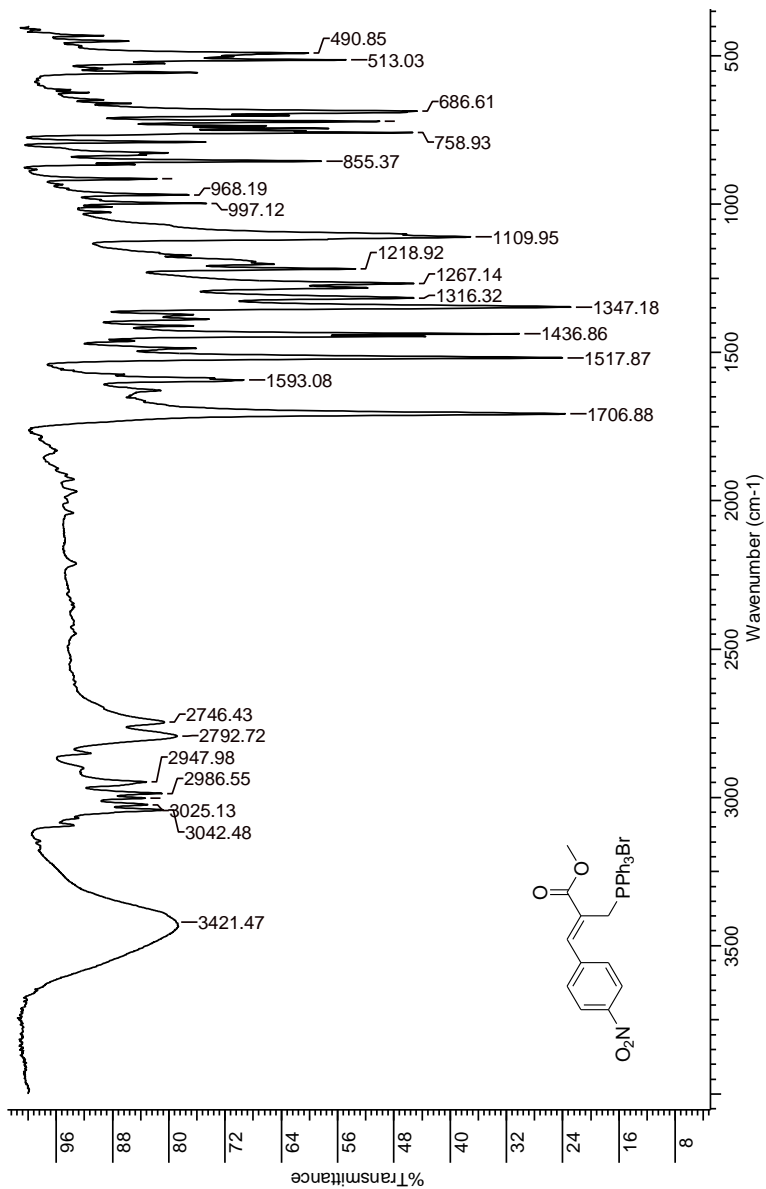
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do brometo de trifetil-[(Z)-2-metoxicarbonil-3-(4-nitrofenil)-2-propenil]fosfônio (**54i**)



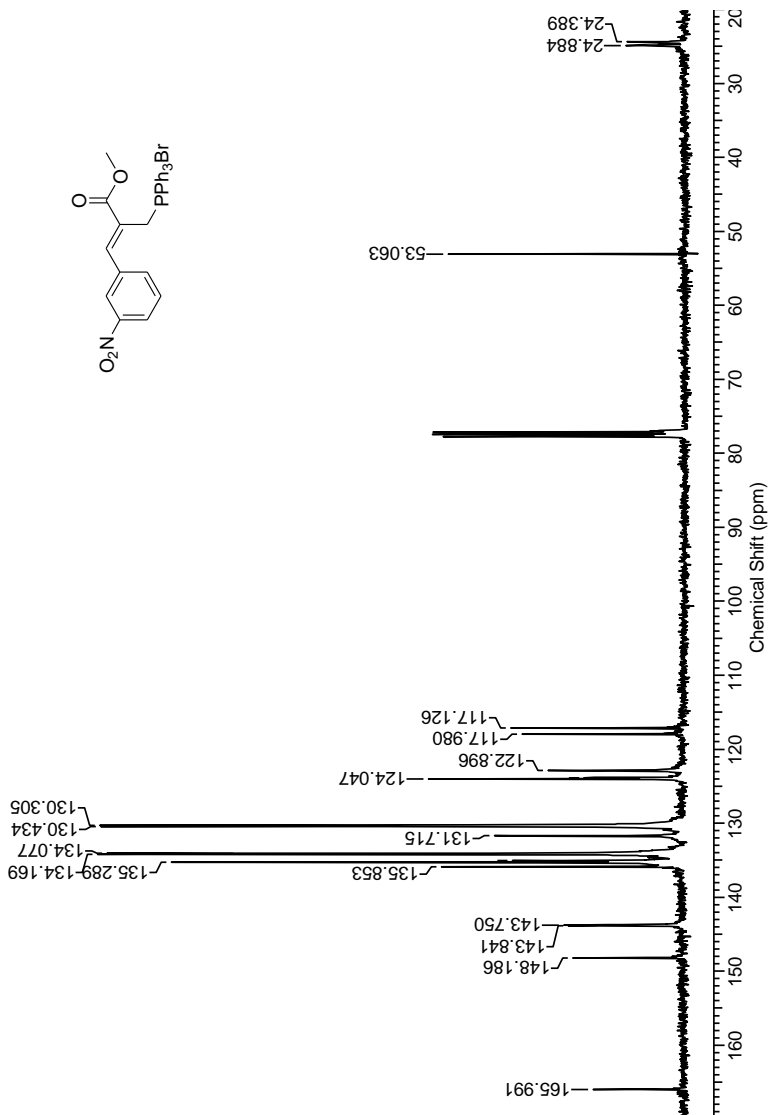
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do brometo de trifenil-[(Z)-2-metoxicarbonil-3-(4-nitrofenil)-2-propenil]fosfônio (**54i**)



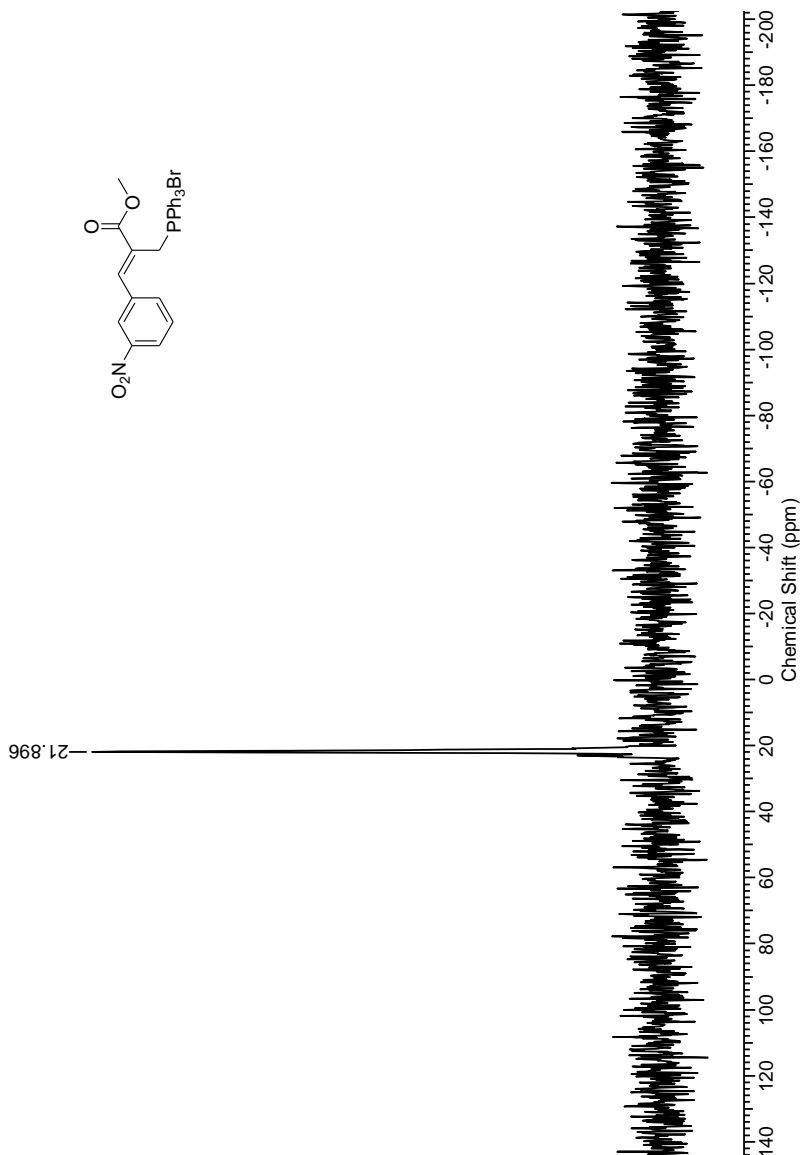
Espectro de RMN ^{31}P (81 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 85% como padrão externo) do brometo de trifenil-[(Z)-2-metoxicarbonil-3-(4-nitrofenil)-2-propenil]fosfônio (**54i**)



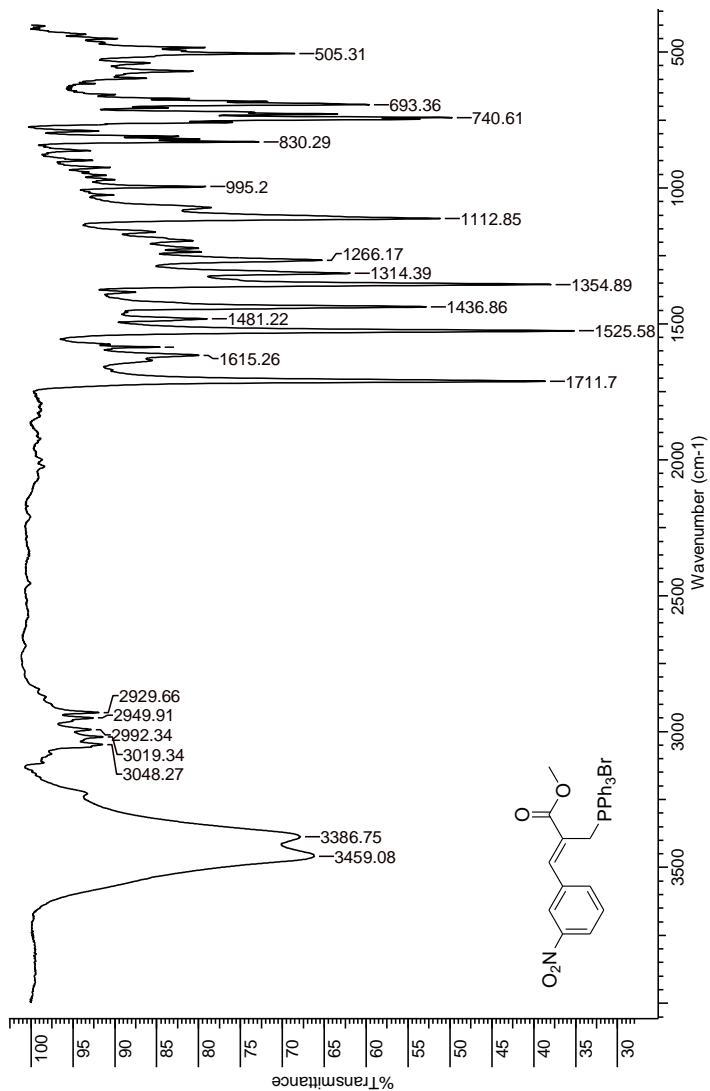
Espectro de IV (KBr) do brometo de trifenil-[(Z)-2-metoxicarbonil-3-(4-nitrofenil)-2-propenil]fosfônio (**54i**)



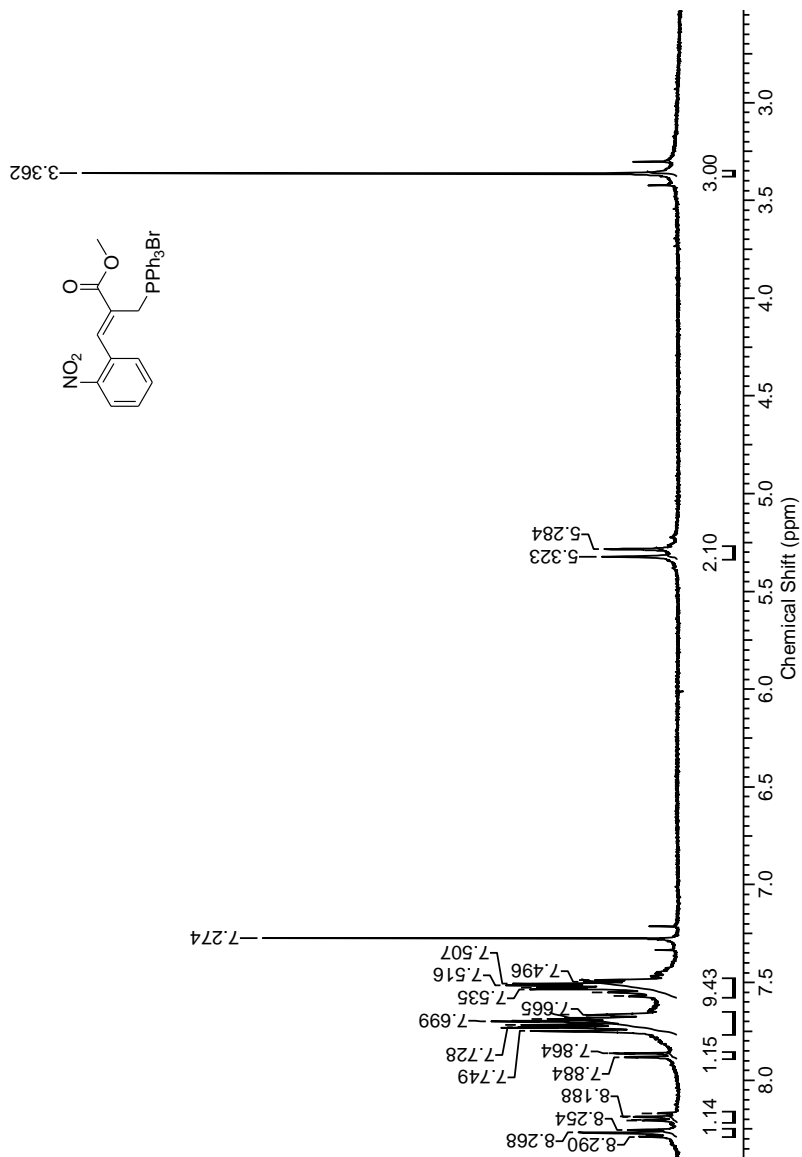
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do brometo de trifenil-[(Z)-2-metoxicarbonil-3-(3-nitrofenil)-2-propenil]fosfônio (**54j**)



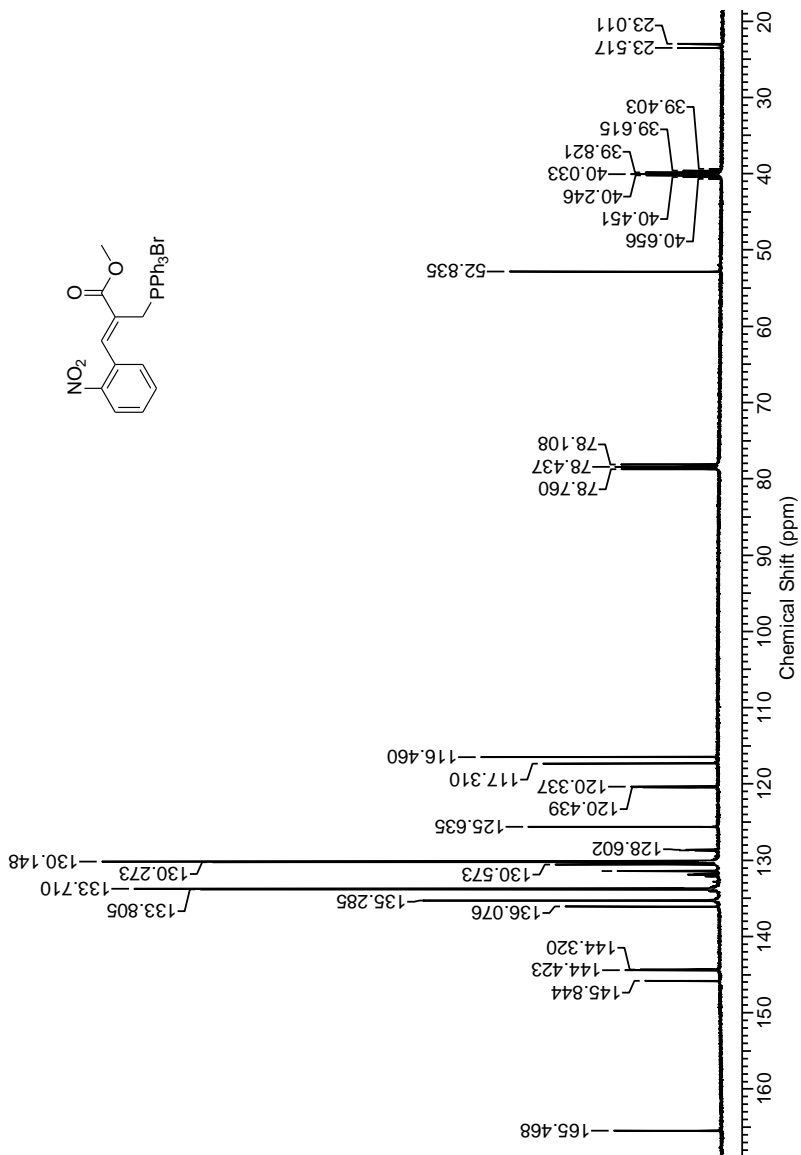
Espectro de RMN ^{31}P (81 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 85% como padrão externo) do brometo de trifenil-[(Z)-2-metoxicarbonil-3-(3-nitrofenil)-2-propenil]fosfônio (**54j**)



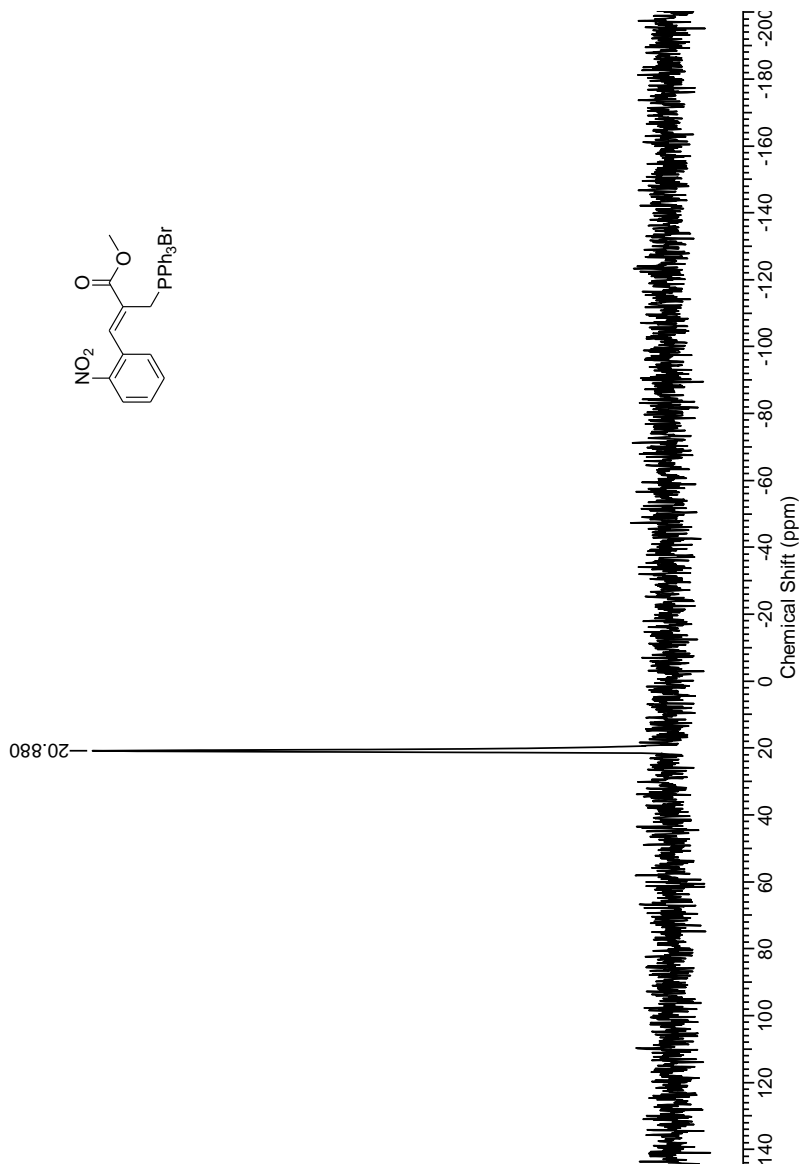
Espectro de IV (KBr) do brometo de trifenil-[(*Z*)-2-metoxicarbonil-3-(3-nitrofenil)-2-propenil]fosfônio (**54j**)



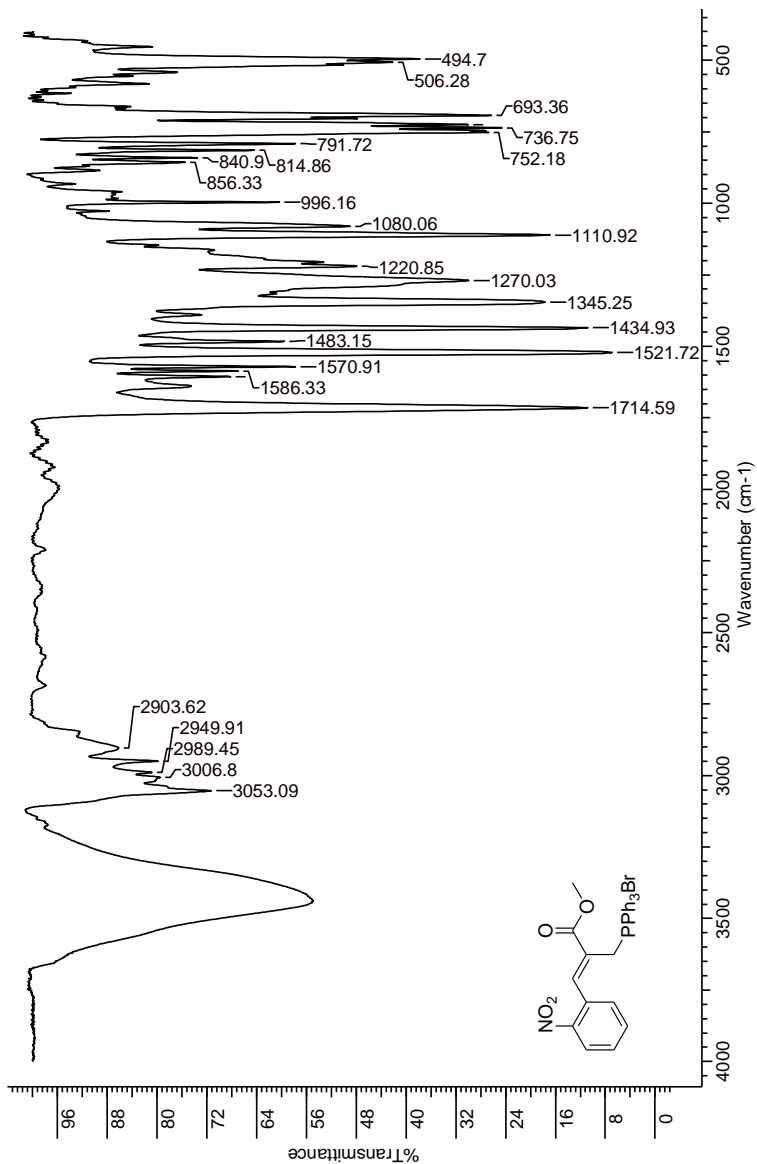
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do brometo de trifetil-[(Z)-2-(2-metoxicarbonil-3-(2-nitrofenil)-2-propenil]fosfônio (**54k**)



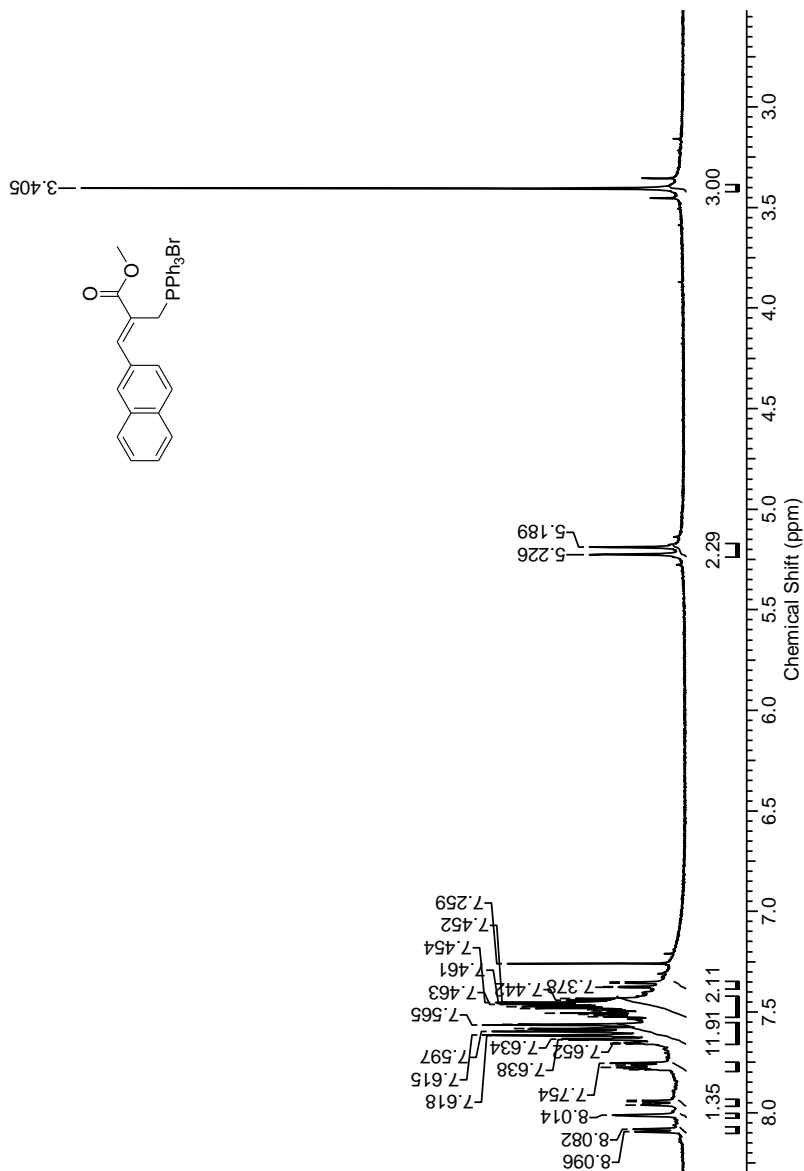
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , DMSO- d_6 como padrão interno) do brometo de trifetil-[(Z)-2-metoxicarbonil-3-(2-nitrofenil)-(2)-propenil]fosfônio (**54k**)



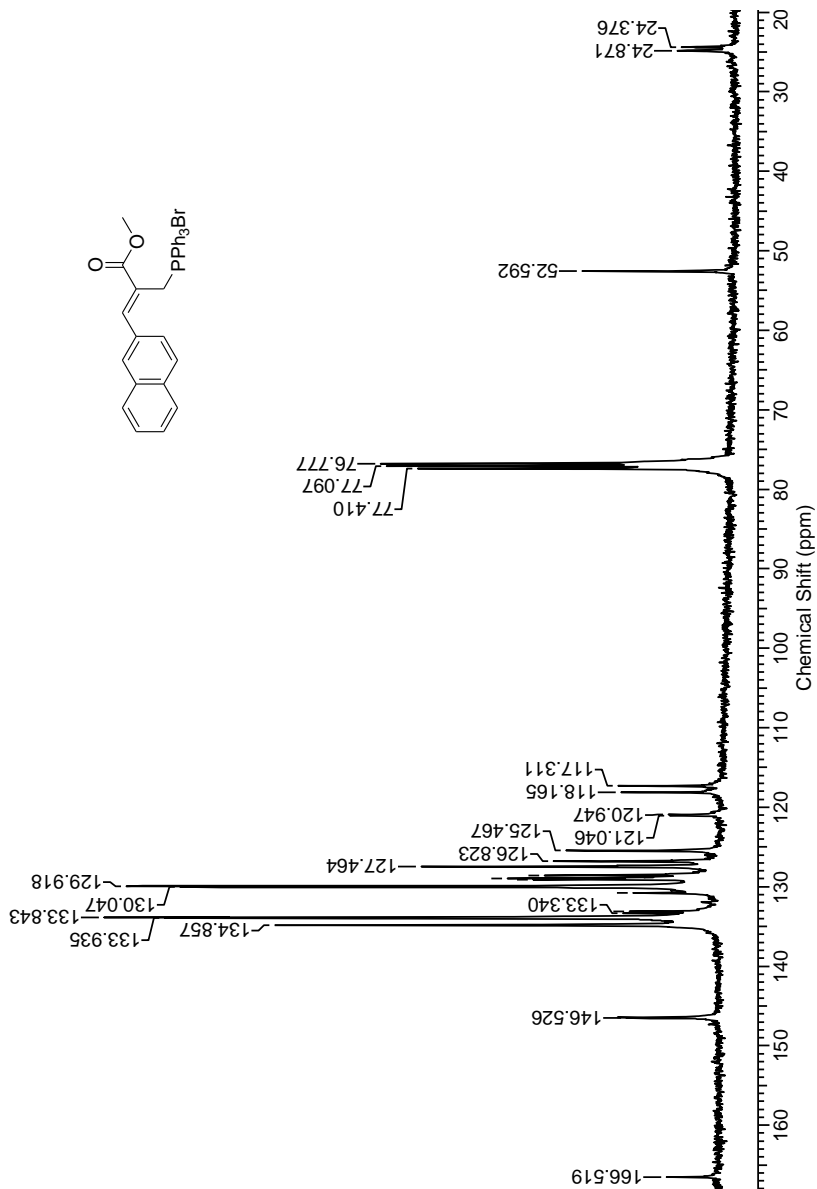
Espectro de RMN ^{31}P (81 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 85% como padrão externo) do brometo de trifetil-[(*Z*)-2-metoxicarbonil-3-(2-nitrofenil)-2-propenil]fosfônio (**54k**)



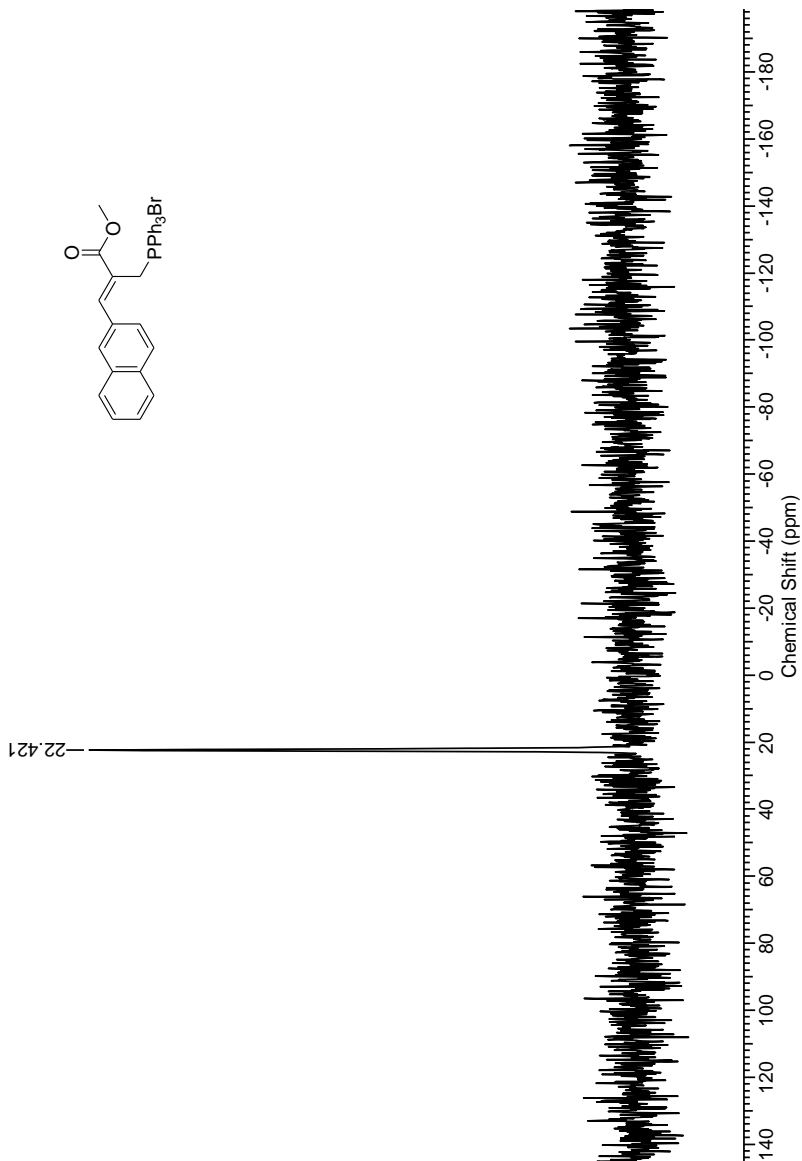
Espectro de IV (KBr) do brometo de trifetil-[(Z)-2-metoxicarbonil-3-(2-nitrofenil)-2-propenil]fosfônio (**54k**)



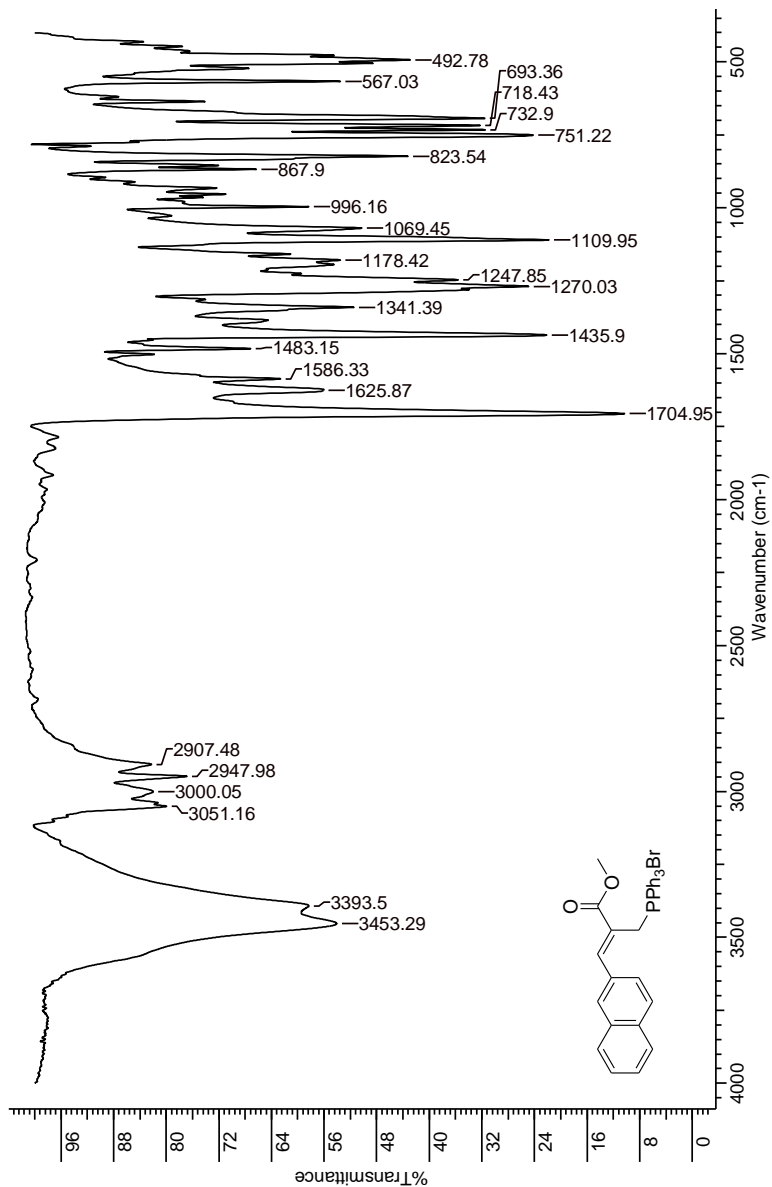
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do [(Z)-2-methoxycarbonyl-3-naphthyl-2-propenyl]triphenylphosphonium bromide (**54I**)



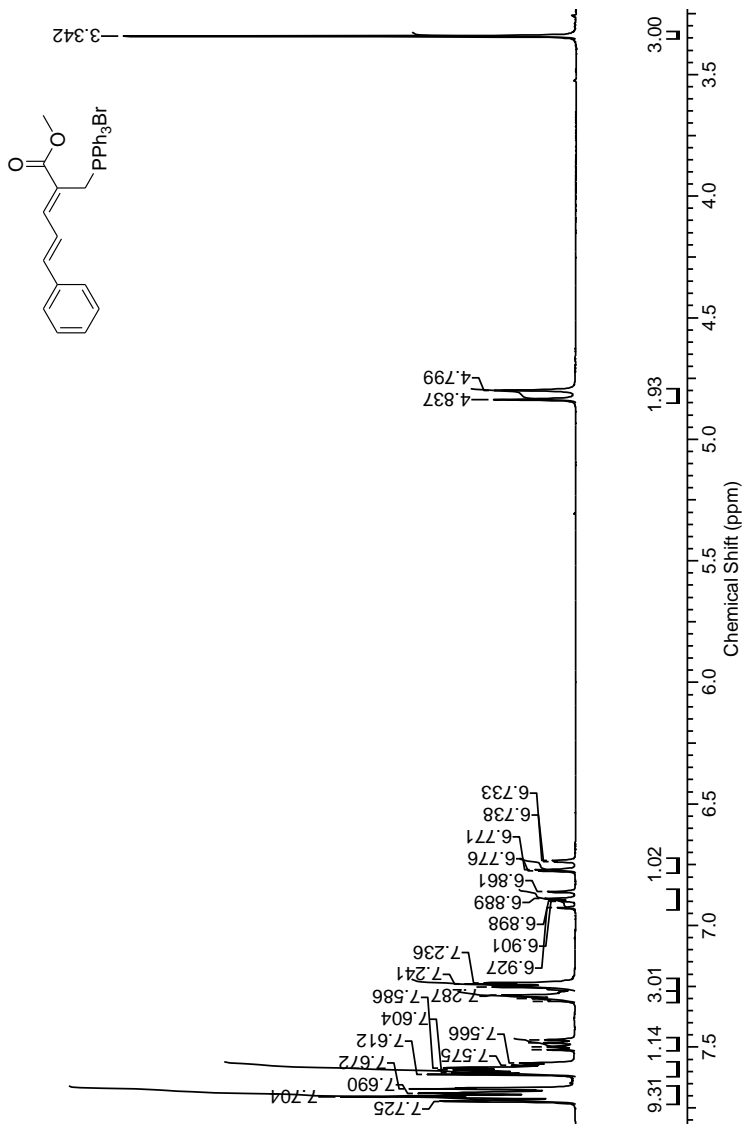
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do [(Z)-2-metoxycarbonyl-3-naphthyl-2-propenyl]triphenylphosphonium bromide (**541**)



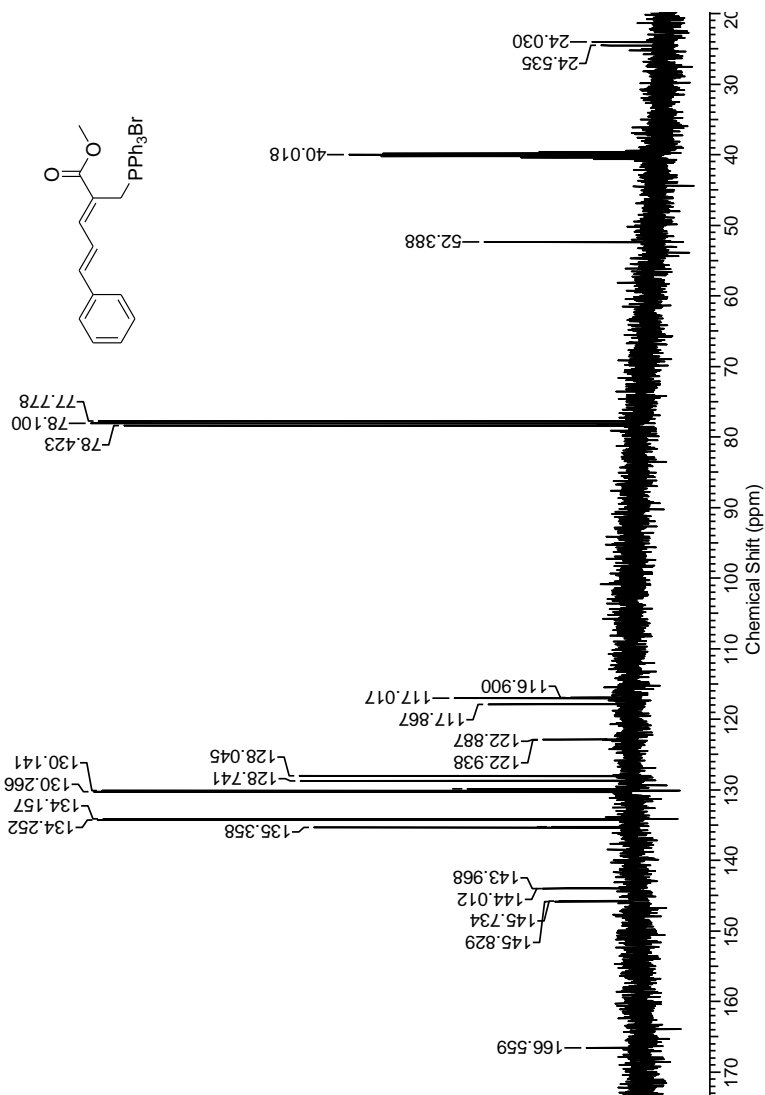
Espectro de RMN ^{31}P (81 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 85% como padrão externo) do [(Z)-2-metoxycarbonyl-3-naphthyl-2-propenyl]triphenylphosphonium bromide (**541**)



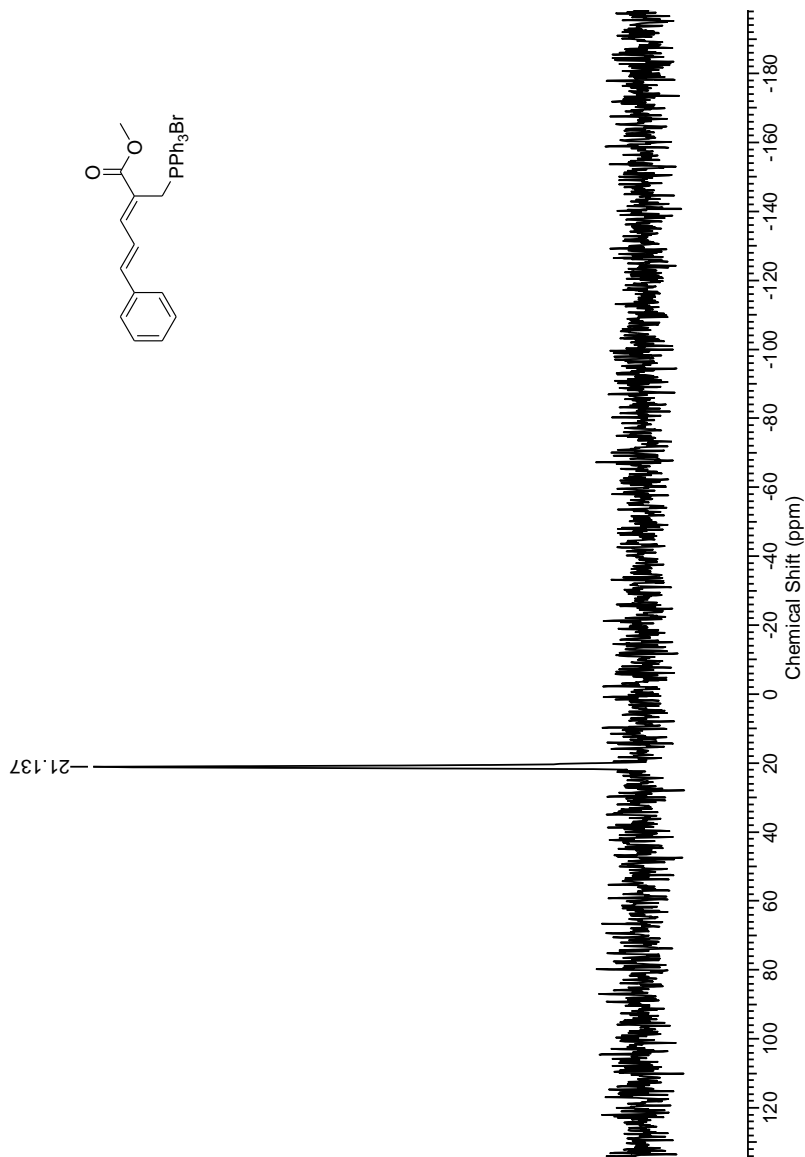
Espectro de IV (KBr) do [(Z)-2-metoxycarbonyl-3-naphthyl-2-propenyl]triphenylphosphonium bromide (**54I**)



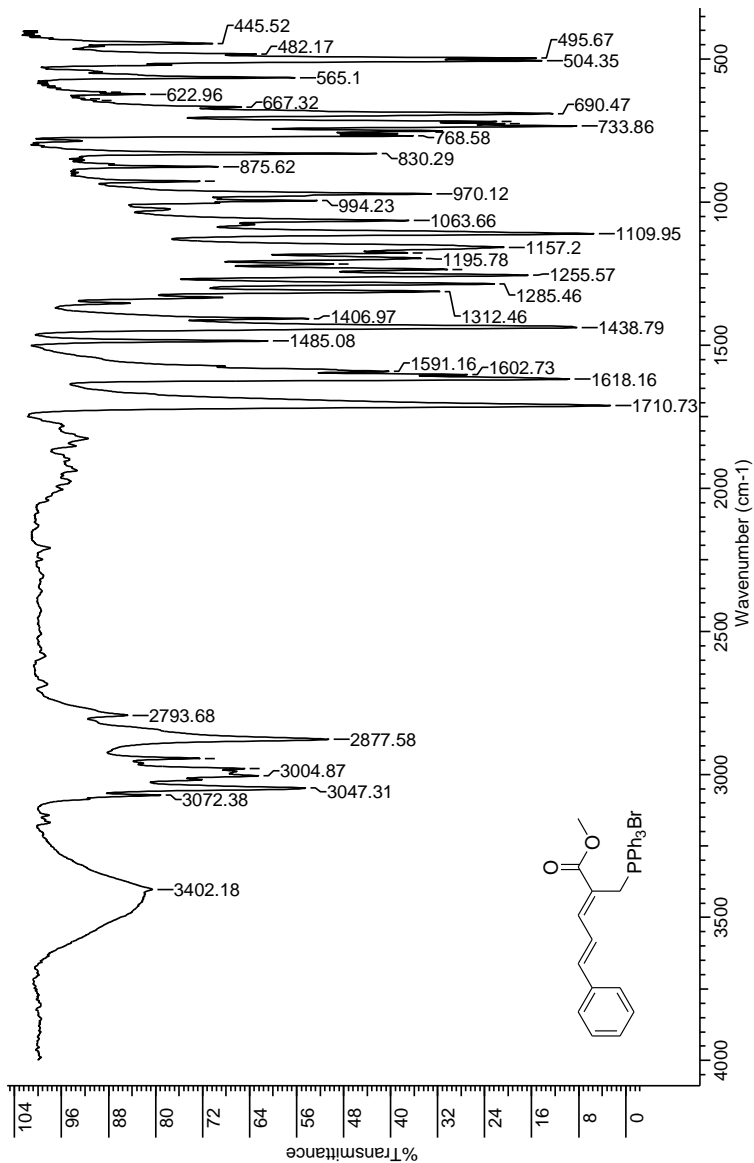
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno) do brometo de trifetil-[(2*Z*,4*E*)-5-fenil-2-metoxicarbonil-2,4-pentadienil]fosfônio (**54m**)



Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 como padrão interno) do brometo de trifenil-[(2*Z*,4*E*)-5-fenil-2-metoxicarbonil-2,4-pentadienil]fosfônio (**54m**)



Espectro de RMN ^{31}P (81 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 85% como padrão externo) do brometo de trifetil-[(2Z,4E)-5-fenil-2-metoxicarbonil-2,4-pentadienil]fosfônio (**54m**)



Espectro de IV (KBr) do brometo de trifenil-[(2*Z*,4*E*)-5-fenil-2-metoxicarbonil-2,4-pentadienil]fosfônio (**54m**)

APÊNDICE C – Principais deslocamentos químicos (δ) de RMN ^1H , ^{13}C e ^{31}P para os sais de fosfônio **54**

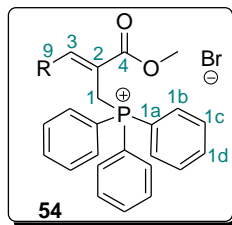


Tabela: Principais deslocamentos químicos de RMN ^1H e RMN ^{31}P para os sais de fosfônio **54**

Prod.	R	δ_{H} (ppm), ^a m_s , ^b J (Hz)			δ_{P} (ppm) ^c
		C-1	C-1	OCH ₃	
54a	C ₆ H ₅	5,01 (d, $J = 14,8$)	7,94 (d, $J = 5,1$)	3,39	22,5
54b	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	5,12 (d, $J = 14,8$)	7,88 (d, $J = 4,9$)	3,38	22,5
54c	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	5,07 (d, $J = 14,8$)	7,82 (d, $J = 5,1$)	3,38	22,1
54d	4-CH ₃ C ₆ H ₄	5,10 (d, $J = 14,8$)	7,92 (d, $J = 4,9$)	3,34	22,6
54e	4-ClC ₆ H ₄	5,22 (d, $J = 15,2$)	7,90 (d, $J = 5,3$)	3,38	22,2
54f	2-ClC ₆ H ₄	5,00 (d, $J = 15,2$)	7,98 (d, $J = 5,5$)	3,32	21,7
54g	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	5,28 (d, $J = 15,6$)	7,97 ($J = 5,6$)	3,36	21,4
54h	4-BrC ₆ H ₄	5,09 (d, $J = 15,0$)	7,86 (d, $J = 5,5$)	3,36	22,3
54i	4-NO ₂ C ₆ H ₄	5,34 (d, $J = 15,4$)	7,98 (d, $J = 5,1$)	3,41	22,1
54j	3-NO ₂ C ₆ H ₄	5,07 (d, $J = 15,4$)	7,92 (d, $J = 5,3$)	3,36	21,9
54k	2-NO ₂ C ₆ H ₄	5,30 (d, $J = 15,6$)	8,26 (d, $J = 5,7$)	3,36	20,9
54l	3,4-C ₁₀ H ₇	5,21 (d, $J = 15,0$)	8,09 (d, $J = 5,5$)	3,40	22,4
54m	C ₆ H ₅ CH=CH	4,81 (d, $J = 15,2$)	7,67-7,72 (m)	3,34 ^d	21,1

^aEspectros de RMN ^1H obtidos em 400 MHz, CDCl₃. ^b m_s : multiplicidade do sinal. ^cEspectros de RMN ^{31}P obtidos em 81 MHz, CDCl₃, H₃PO₄ 85% como padrão externo.

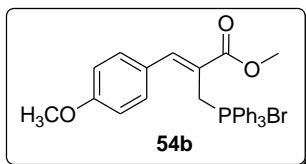
Tabela: Principais deslocamentos químicos dos carbonos para os derivados **54**.

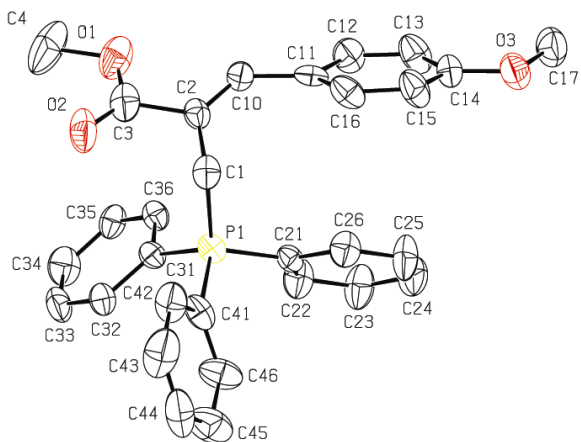
Prod.	δ_c (ppm), m_s , ^b J (Hz)				
	C-3	C-2, C-9	C-1	3 x C-1a	6 x C-1c, 6 x C-1b, 3 x C-1d
54a	146,4 (d, $J = 10,3$)	121,1 (d, $J = 9,6$) 133,4 (d, $J = 3,7$)	24,8 (d, $J = 50,6$)	117,5 (d, $J = 85,0$)	130,2 (d, $J = 12,5$), 133,8 (d, $J = 10,3$), 135,1 (s)
54b	146,2 (d, $J = 10,2$)	118,3 (d, $J = 10,3$) 125,6 (d, $J = 2,9$)	24,9 (d, $J = 49,4$)	118,0 (d, $J = 85,0$)	130,1 (d, $J = 12,4$), 134,0 (d, $J = 9,5$), 135,0 (s)
54c	146,3 (d, $J = 9,9$)	119,5 (d, $J = 10,0$) 127,4 (s)	25,3 (d, $J = 50,3$)	118,1 (d, $J = 84,6$)	130,4 (d, $J = 12,2$), 134,2 (sl), 135,3 (s)
54d	146,2 (d, $J = 8,3$)	119,8 (d, $J = 9,1$) 130,2 (s)	24,5 (d, $J = 49,3$)	117,5 (d, $J = 84,9$)	129,9 (d, $J = 11,4$), 133,7 (d, $J = 10,0$), 134,8 (s)
54e	144,9 (d, $J = 8,8$)	121,4 (d, $J = 9,6$) 132,5 (d, $J = 3,1$)	24,3 (d, $J = 49,8$)	117,5 (d, $J = 85,0$)	130,0 (d, $J = 12,5$), 133,8 (d, $J = 9,6$), 134,9 (s)
54f	144,2 (d, $J = 9,6$)	122,8 (d, $J = 9,6$) 132,6 (s)	24,1 (d, $J = 50,0$)	117,7 (d, $J = 85,7$)	130,4 (d, $J = 12,4$), 134,1 (d, $J = 10,2$), 135,2 (s)
54g	142,9 (d, $J = 10,0$)	123,3 ($J = 10,0$) 133,8 (s)	24,1 (d, $J = 49,5$)	117,6 (d, $J = 84,6$)	130,3 (d, $J = 13,0$), 134,0 (d, $J = 10,0$), 135,0 (s)
54h	145,4 (d, $J = 10,7$)	121,8 ($J = 10,0$) 132,5 (s)	24,6 (d, $J = 48,8$)	118,0 (d, $J = 84,5$)	130,3 (d, $J = 12,2$), 134,2 (d, $J = 10,0$), 135,2 (s)
54i	143,9 (d, $J = 10,7$)	124,1 (d, $J = 10,0$) 140,0 (s)	24,8 (d, $J = 50,3$)	117,7 (d, $J = 84,5$)	130,4 (d, $J = 13,0$), 134,2 (d, $J = 10,0$), 135,3 (s)
54j	143,8 (d, $J = 9,0$)	123,9 (d, $J = 10,0$) 135,1 (s)	24,6 (d, $J = 49,0$)	117,6 (d, $J = 85,5$)	130,4 (d, $J = 13,0$), 134,1 (d, $J = 9,2$), 135,3 (s)
54k^c	144,4 (d, $J = 10,3$)	120,5 (d, $J = 10,2$) 130,1 (s)	23,3 (d, $J = 50,6$)	116,9 (d, $J = 85,0$)	130,2 (d, $J = 12,5$), 133,8 (d, $J = 9,5$), 135,3 (s)
54m	146,5 (d, $J = 10,0$)	121,0 (d, $J = 10,0$) 130,8, 133,1 ou 133,3 (s)	24,5 (d, $J = 49,5$)	117,7 (d, $J = 85,5$)	130,0 (d, $J = 13,0$), 133,9 (d, $J = 9,2$), 134,9 (s)
54l	146,4 (d, $J = 9,1$)	117,0 (d, $J = 11,7$) 135,3 (s)	24,3 (d, $J = 50,5$)	117,4 (d, $J = 85,0$)	130,2 (d, $J = 12,5$) 134,2 (d, $J = 9,5$), 135,3 (s)

^aEspectros de RMN ¹³C obtidos em, 100 MHz, CDCl₃.^b m_s : multiplicidade do sinal.^cEspectro de RMN ¹H obtidos em CDCl₃ + DMSO-*d*₆ como padrão interno.

APÊNDICE D

**DADOS CRISTALOGRÁFICOS DO BROMETO DE
TRIFENIL-[(Z)-2-METOXICARBONIL-3-(4-METOXIFENIL)-
2-PROPENIL]FOSFÔNIO (54b)**





ORTEP para o brometo de trifenil-[(*Z*)-2-metoxicarbonil-3-(4-metoxifenil)-2-propenil]fosfônio (**54b**)

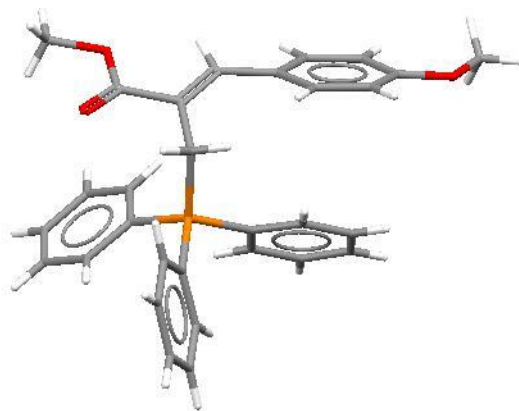


Figura: Estrutura Molecular (ORTEP) para o brometo de trifenil-[(*Z*)-2-metoxicarbonil-3-(4-metoxifenil)-2-propenil]fosfônio (**54b**)

Dados cristalográficos do composto Brometo de trifenil-[(Z)-2-metoxicarbonil-3-(4-metoxifenil)-2-propenil]fosfônio (**54b**).

Fórmula empírica	$C_{30}H_{29}BrO_3 \cdot 50P$
Massa molecular (g/mol)	556,41
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda	0,71069 Å
Sistema Cristalino	Monoclinico
Grupo espacial	P 21/n
Dimensões da célula unitária	a = 9,1204(8) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 26,945(3) Å $\beta = 103,980(6)^\circ$ c = 11,3977(9) Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	2718,0(4) Å ³
Z	4
Densidade (calculada)	1,360 Mg/m ³
Coefficiente de absorção	1,602 mm ⁻¹
F(000)	1148
Tamanho do cristal	0,40 x 0,36 x 0,23 mm ³
Interval de coleta (θ)	1,51 para 25,05°
Faixa de hkl	-10 ≤ h ≤ 10, -32 ≤ k ≤ 0, -13 ≤ l ≤ 0
Reflexões coletadas	5068
Reflexões independentes	4818 [R(int) = 0,0810]
Correção na absorção	Psi-scan
Transmissão máx. e mín.	0,695 e 0,556
Métodos de resfriamento	Mínimos-quadrados/matriz completa em F ²
Dados / restrições / parâmetros	4818 / 0 / 325
GOOF	0,841
Índice R final [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0651, wR2 = 0,1550
Índice R final (todos dados)	R1 = 0,2825, wR2 = 0,1957
Densidade eletrônica residual	0,403 e -0,347 e.Å ⁻³

Coordenadas atômica ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópico equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o composto brometo de trifenil-[(Z)-2-metoxicarbonil-3-(4-metoxifenil)-2-propenil]fosfônio (**54b**). $U(\text{eq})$ é definido como 1/3 do traço do tensor U^{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	8754(7)	4093(3)	6249(6)	62(2)
C(2)	9291(8)	4068(3)	5081(7)	58(2)
C(3)	8726(10)	4516(3)	4288(9)	79(3)
C(4)	8372(12)	4863(4)	2344(9)	157(5)
C(10)	10119(8)	3736(3)	4740(7)	62(2)
C(11)	10819(7)	3282(3)	5324(7)	61(2)
C(12)	10975(9)	2866(4)	4623(7)	80(2)
C(13)	11617(9)	2431(3)	5106(8)	89(3)
C(14)	12177(9)	2378(3)	6332(8)	67(2)
C(15)	12096(9)	2781(4)	7042(7)	87(3)
C(16)	11434(8)	3224(3)	6591(7)	75(2)
C(17)	13049(10)	1563(3)	6167(8)	99(3)
C(21)	7079(7)	3157(3)	6210(6)	51(2)
C(22)	6127(9)	2854(3)	5414(7)	82(3)
C(23)	6234(10)	2341(3)	5485(8)	92(3)
C(24)	7303(10)	2131(3)	6379(8)	88(3)
C(25)	8240(10)	2429(3)	7196(8)	96(3)
C(26)	8129(8)	2932(3)	7114(7)	74(2)
C(31)	5621(7)	3979(3)	4763(6)	51(2)
C(32)	4381(8)	4269(3)	4756(7)	60(2)
C(33)	3360(8)	4371(3)	3684(9)	78(2)
C(34)	3556(11)	4189(3)	2609(8)	86(3)

C(35)	4792(9)	3910(3)	2609(6)	63(2)
C(36)	5812(8)	3809(2)	3660(6)	55(2)
C(41)	6239(9)	4027(3)	7390(6)	69(2)
C(42)	6784(11)	4438(3)	8042(7)	90(3)
C(43)	6187(16)	4591(4)	8970(10)	131(5)
C(44)	5069(16)	4340(5)	9264(9)	119(4)
C(45)	4495(11)	3913(5)	8632(9)	119(4)
C(46)	5100(10)	3752(4)	7688(7)	92(3)
O(1)	8991(7)	4464(2)	3189(6)	101(2)
O(2)	8110(7)	4858(2)	4613(6)	105(2)
O(1W)	9288(18)	5101(6)	9082(14)	175(7)
O(3)	12820(6)	1961(2)	6889(5)	89(2)
Br(1)	796(1)	3965(1)	9422(1)	91(1)
<u>P(1)</u>	<u>6940(2)</u>	<u>3818(1)</u>	<u>6142(2)</u>	<u>54(1)</u>

Comprimento (Å) e ângulos (°) para brometo de trifenil-[(Z)-2-metoxicarbonil-3-(4-metoxifenil)-2-propenil]fosfônio (**54b**).

Comprimento (Å)		Ângulos (°)	
C(1)-C(2)	1,527(10)	C(45)-C(46)	1,393(12)
C(1)-P(1)	1,791(7)		
C(2)-C(10)	1,289(9)	C(2)-C(1)-P(1)	114,1(5)
C(2)-C(3)	1,521(11)	C(10)-C(2)-C(3)	120,6(8)
C(3)-O(2)	1,185(10)	C(10)-C(2)-C(1)	128,9(7)
C(3)-O(1)	1,339(10)	C(3)-C(2)-C(1)	110,4(7)
C(4)-O(1)	1,463(10)	O(2)-C(3)-O(1)	125,4(9)
C(10)-C(11)	1,464(10)	O(2)-C(3)-C(2)	123,4(10)
C(11)-C(12)	1,403(10)	O(1)-C(3)-C(2)	111,2(8)
C(11)-C(16)	1,426(10)	C(2)-C(10)-C(11)	131,8(7)
C(12)-C(13)	1,365(11)	C(12)-C(11)-C(16)	114,9(7)
C(13)-C(14)	1,375(10)	C(12)-C(11)-C(10)	120,1(7)
C(14)-O(3)	1,351(8)	C(16)-C(11)-C(10)	124,9(7)
C(14)-C(15)	1,368(11)	C(13)-C(12)-C(11)	123,3(7)
C(15)-C(16)	1,381(11)	C(12)-C(13)-C(14)	121,2(8)
C(17)-O(3)	1,399(9)	O(3)-C(14)-C(15)	117,4(8)
C(21)-C(22)	1,364(9)	O(3)-C(14)-C(13)	125,3(8)
C(21)-C(26)	1,366(9)	C(15)-C(14)-C(13)	117,3(7)
C(21)-P(1)	1,785(7)	C(14)-C(15)-C(16)	123,2(8)
C(22)-C(23)	1,388(10)	C(15)-C(16)-C(11)	120,1(7)
C(23)-C(24)	1,352(10)	C(22)-C(21)-C(26)	117,0(8)
C(24)-C(25)	1,362(10)	C(22)-C(21)-P(1)	122,7(6)
C(25)-C(26)	1,363(10)	C(26)-C(21)-P(1)	120,3(6)
C(31)-C(32)	1,372(9)	C(21)-C(22)-C(23)	122,2(7)
C(31)-C(36)	1,387(9)	C(24)-C(23)-C(22)	119,2(8)
C(31)-P(1)	1,787(6)	C(23)-C(24)-C(25)	119,3(8)
C(32)-C(33)	1,373(10)	C(24)-C(25)-C(26)	121,0(8)
C(33)-C(34)	1,371(10)	C(25)-C(26)-C(21)	121,4(7)
C(34)-C(35)	1,354(10)	C(32)-C(31)-C(36)	117,8(6)
C(35)-C(36)	1,355(9)	C(32)-C(31)-P(1)	121,5(5)

C(41)-C(42)	1,357(10)	C(36)-C(31)-P(1)	120,7(5)
C(41)-C(46)	1,384(11)	C(31)-C(32)-C(33)	120,0(7)
C(41)-P(1)	1,786(8)	C(34)-C(33)-C(32)	121,1(8)
C(42)-C(43)	1,366(12)	C(35)-C(34)-C(33)	119,1(8)
C(43)-C(44)	1,333(15)	C(34)-C(35)-C(36)	120,3(7)
C(44)-C(45)	1,390(14)	C(35)-C(36)-C(31)	121,7(7)
		C(42)-C(41)-C(46)	120,0(8)
		C(42)-C(41)-P(1)	122,6(7)
		C(46)-C(41)-P(1)	117,4(6)
		C(41)-C(42)-C(43)	120,6(10)
		C(44)-C(43)-C(42)	120,9(12)
		C(43)-C(44)-C(45)	120,3(11)
		C(44)-C(45)-C(46)	119,3(11)
		C(41)-C(46)-C(45)	118,9(9)
		C(3)-O(1)-C(4)	114,3(8)
		C(14)-O(3)-C(17)	118,1(6)
		C(21)-P(1)-C(41)	108,4(4)
		C(21)-P(1)-C(31)	107,9(3)
		C(41)-P(1)-C(31)	109,2(3)
		C(21)-P(1)-C(1)	110,8(3)
		C(41)-P(1)-C(1)	108,5(4)
		C(31)-P(1)-C(1)	112,0(3)

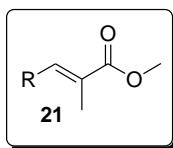
Transformações usadas para gerar átomos equivalentes:

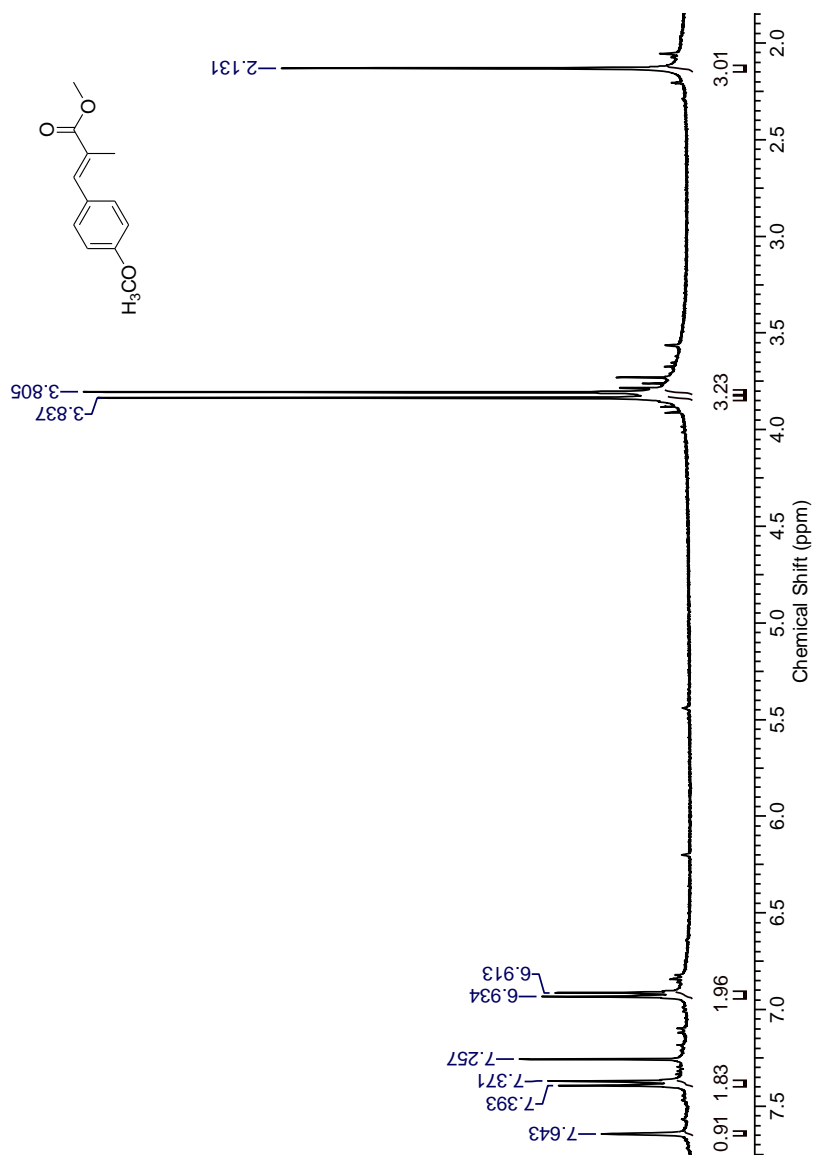
Parâmetros de deslocamento anisotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o composto brometo de trifenil-[(Z)-2-metoxicarbonil-3-(4-metoxifenil)-2-propenil]fosfônio (**54b**). O fator exponencial de deslocamento anisotrópico é dado pela fórmula: $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
(1)	61(5)	51(5)	63(5)	-6(4)	-8(4)	-7(4)
C(2)	46(4)	51(5)	69(5)	-1(4)	-2(4)	0(4)
C(3)	65(6)	52(6)	101(8)	-5(6)	-18(6)	-17(5)
C(4)	157(10)	140(11)	132(9)	74(8)	-45(8)	-52(8)
C(10)	62(5)	55(6)	68(5)	7(4)	15(4)	2(4)
C(11)	44(4)	83(6)	63(5)	-7(5)	29(4)	-5(4)
C(12)	92(6)	98(7)	50(5)	9(5)	15(5)	20(6)
C(13)	92(7)	95(8)	75(6)	-16(5)	9(5)	32(6)
C(14)	70(5)	55(6)	74(6)	6(5)	12(5)	12(4)
C(15)	85(6)	107(8)	61(5)	7(6)	3(5)	41(6)
C(16)	70(5)	98(7)	56(5)	-21(5)	11(4)	19(5)
C(17)	116(7)	72(7)	109(7)	4(6)	30(6)	20(6)
C(21)	43(4)	60(5)	48(4)	0(4)	4(3)	7(4)
C(22)	84(6)	73(7)	70(5)	4(5)	-21(5)	-5(5)
C(23)	112(7)	51(6)	91(7)	-5(5)	-18(6)	-12(5)
C(24)	99(7)	47(6)	109(7)	-4(5)	8(6)	-7(5)
C(25)	104(7)	58(7)	102(7)	18(5)	-24(6)	8(5)
C(26)	69(5)	72(7)	68(5)	0(5)	-10(4)	-7(5)
C(31)	44(4)	54(5)	52(4)	-5(4)	6(3)	2(4)
C(32)	64(5)	53(5)	57(5)	-4(4)	4(4)	6(4)
C(33)	54(5)	59(6)	109(7)	10(5)	-2(5)	13(4)
C(34)	88(7)	90(7)	65(6)	4(5)	-10(5)	1(6)
C(35)	77(6)	48(5)	58(5)	2(4)	2(4)	-8(4)
C(36)	52(4)	47(5)	61(5)	-9(4)	5(4)	2(4)
C(41)	63(5)	77(6)	57(5)	-16(5)	-4(4)	19(5)
C(42)	139(8)	71(7)	63(6)	-10(5)	30(6)	17(6)
C(43)	230(15)	91(9)	80(8)	0(6)	56(9)	24(9)
C(44)	196(13)	107(11)	58(7)	14(7)	41(8)	81(9)

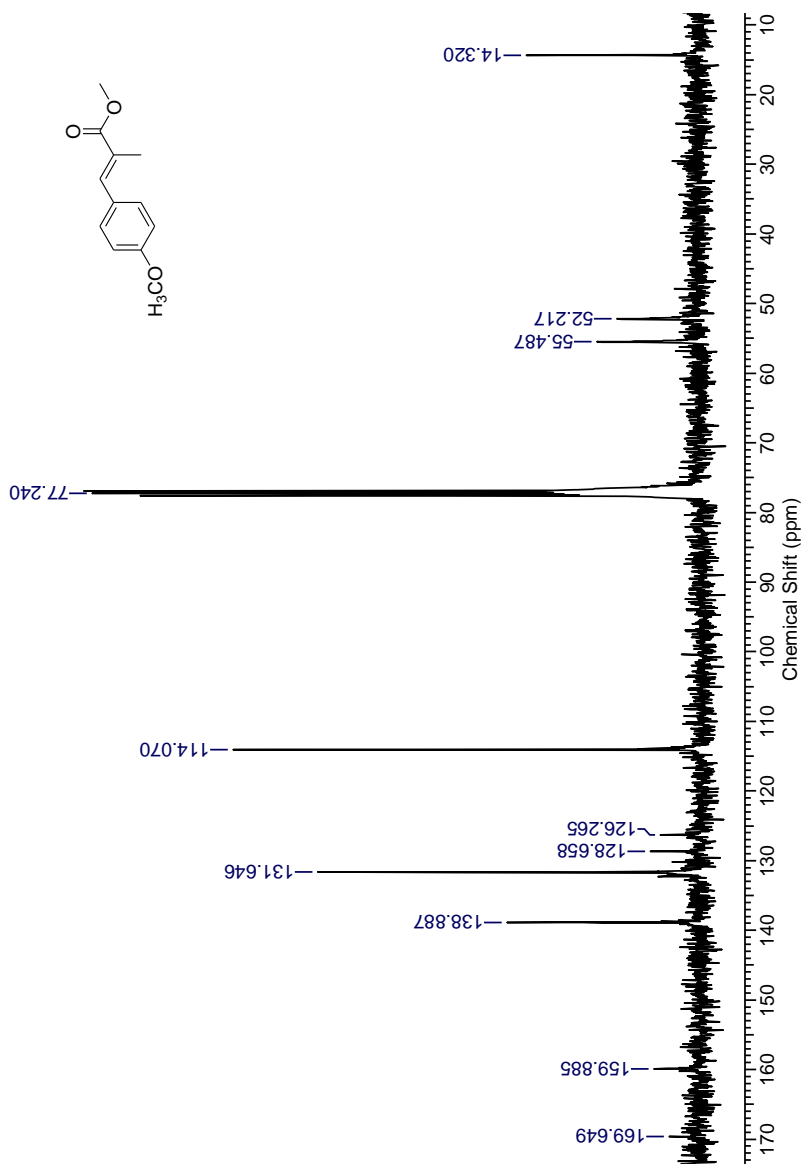
C(45)	102(8)	176(13)	84(7)	-10(8)	36(6)	27(8)
C(46)	72(6)	138(9)	70(6)	-30(6)	24(5)	-3(6)
O(1)	109(5)	97(5)	79(4)	25(4)	-16(4)	-14(4)
O(2)	107(5)	54(4)	137(6)	13(4)	0(4)	10(4)
O(1W)	158(14)	165(15)	161(14)	-28(12)	-44(11)	42(12)
O(3)	92(4)	92(5)	80(4)	10(4)	19(3)	32(3)
Br(1)	95(1)	102(1)	77(1)	30(1)	21(1)	26(1)
P(1)	51(1)	58(1)	47(1)	-11(1)	4(1)	4(1)

APÊNDICE E

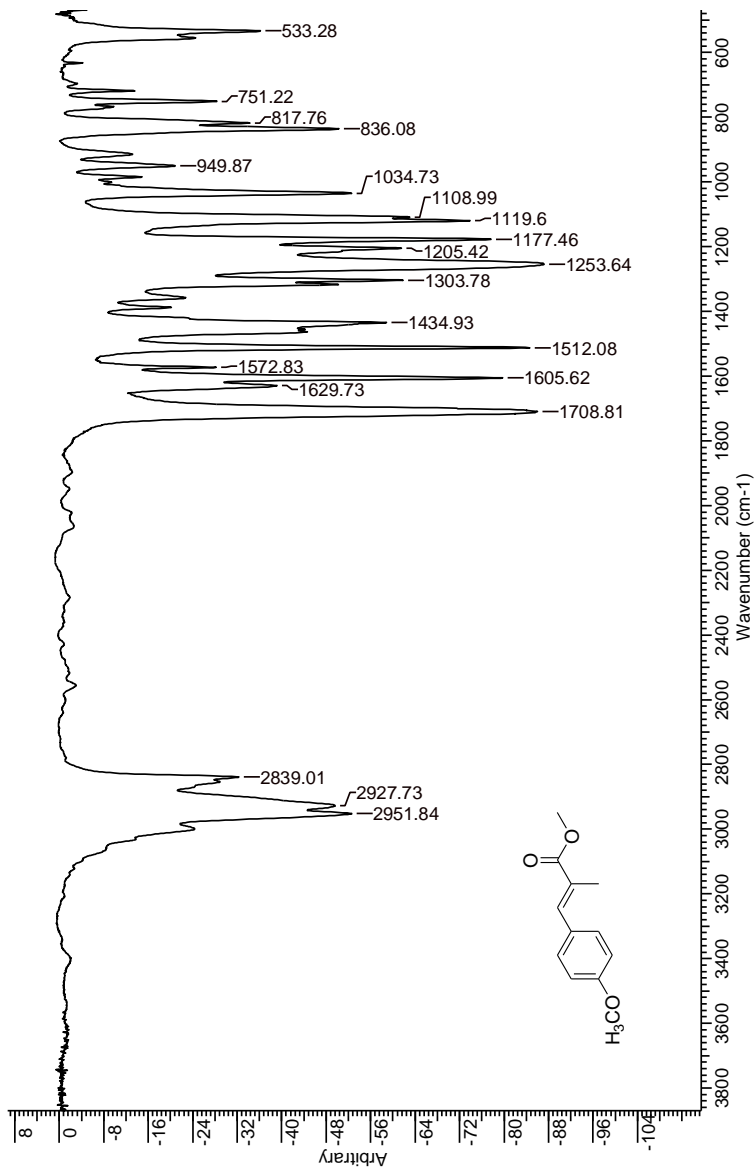
**ESPECTROS DE RMN ^1H
DE (*E*)-2-METILALCENOATOS 21**



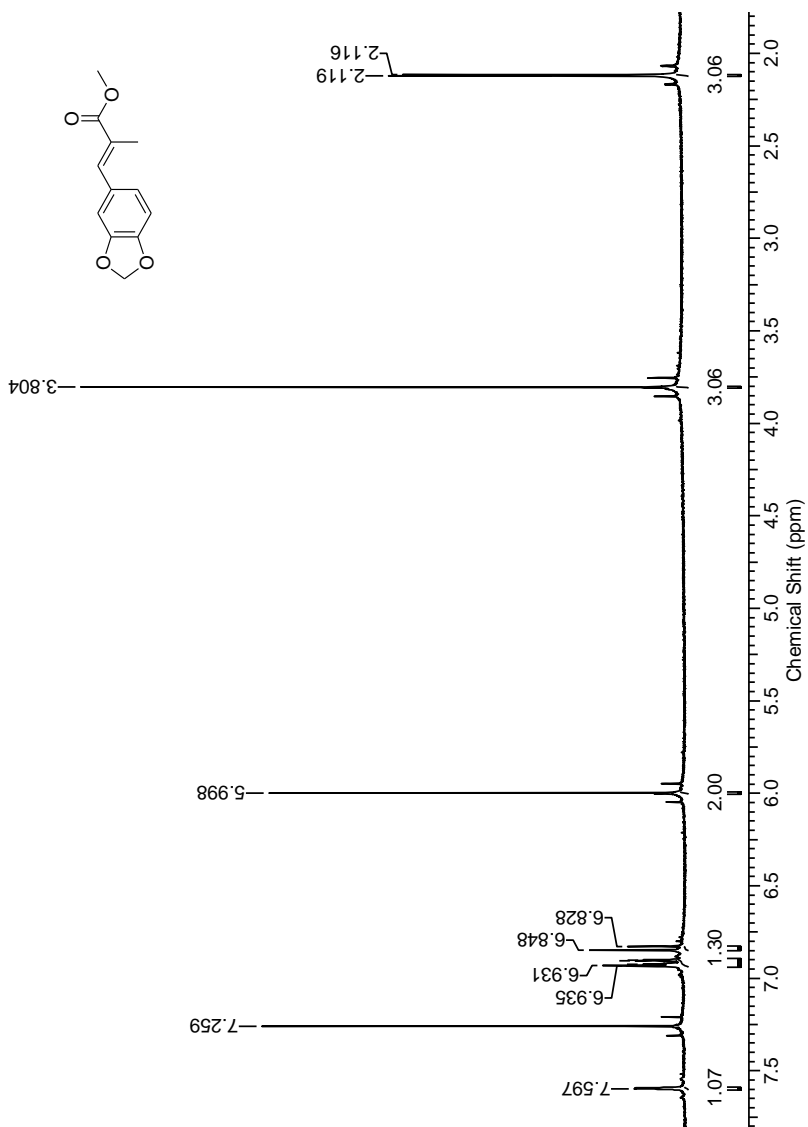
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (*E*)-2-metil-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (**21b**)



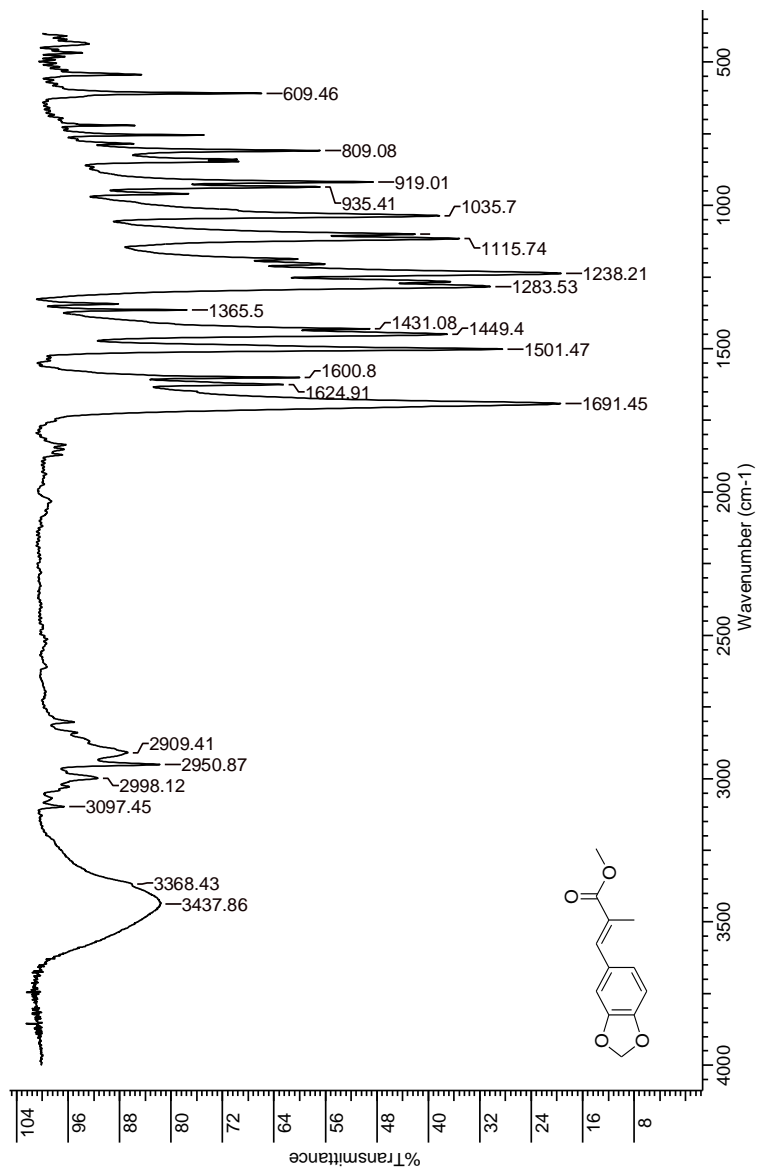
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (*E*)-2-metil-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (**21b**)



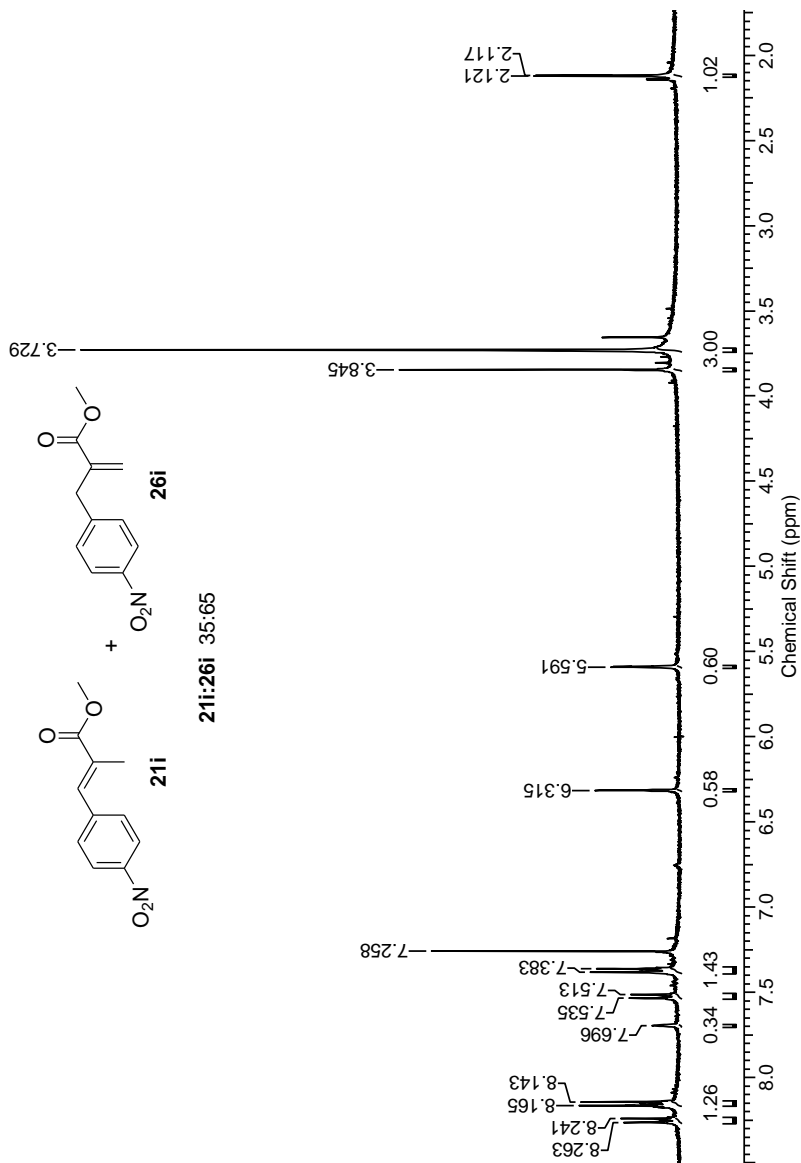
Espectro de IV (ZnSe) do (*E*)-2-metil-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (**21b**)



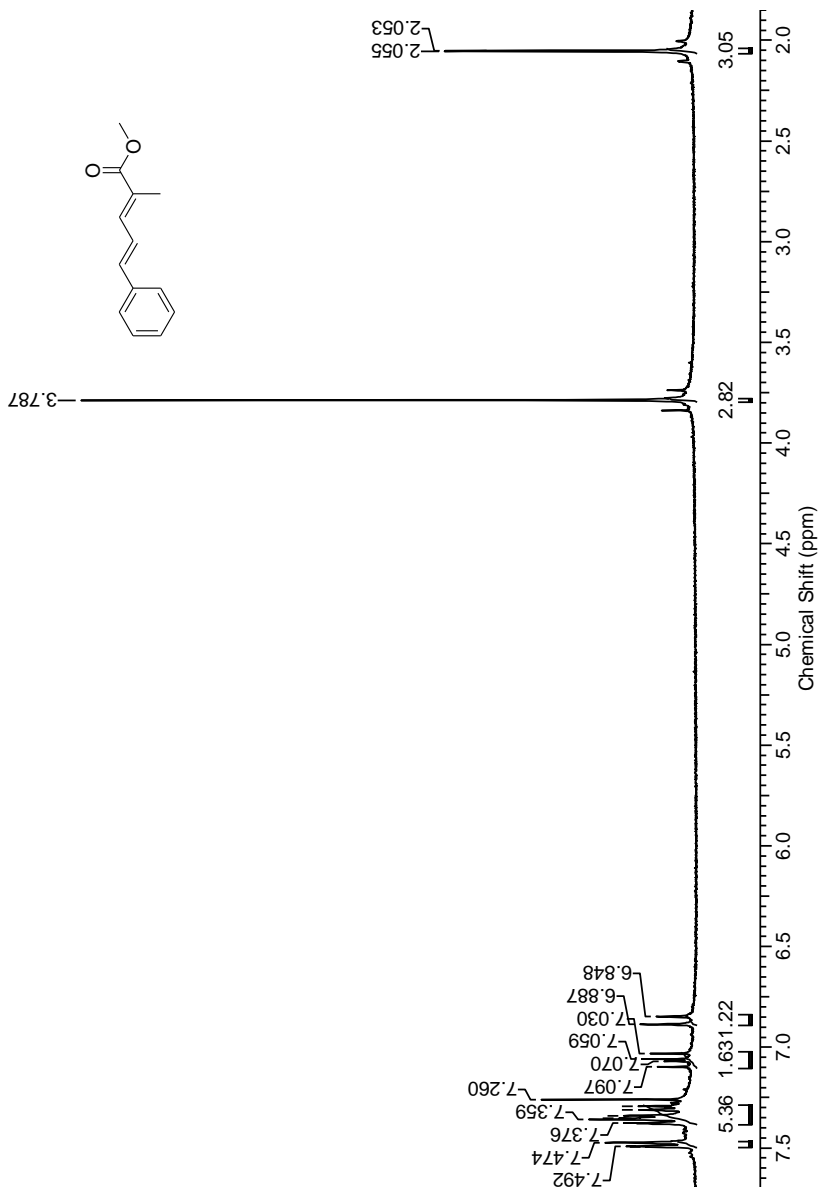
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (*E*)-2-metil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-2-propenoato de metila (**21c**)



Espectro de IV (KBr) do (*E*)-2-metil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-2-propenoato de metila (**21c**)

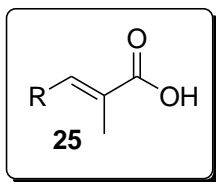


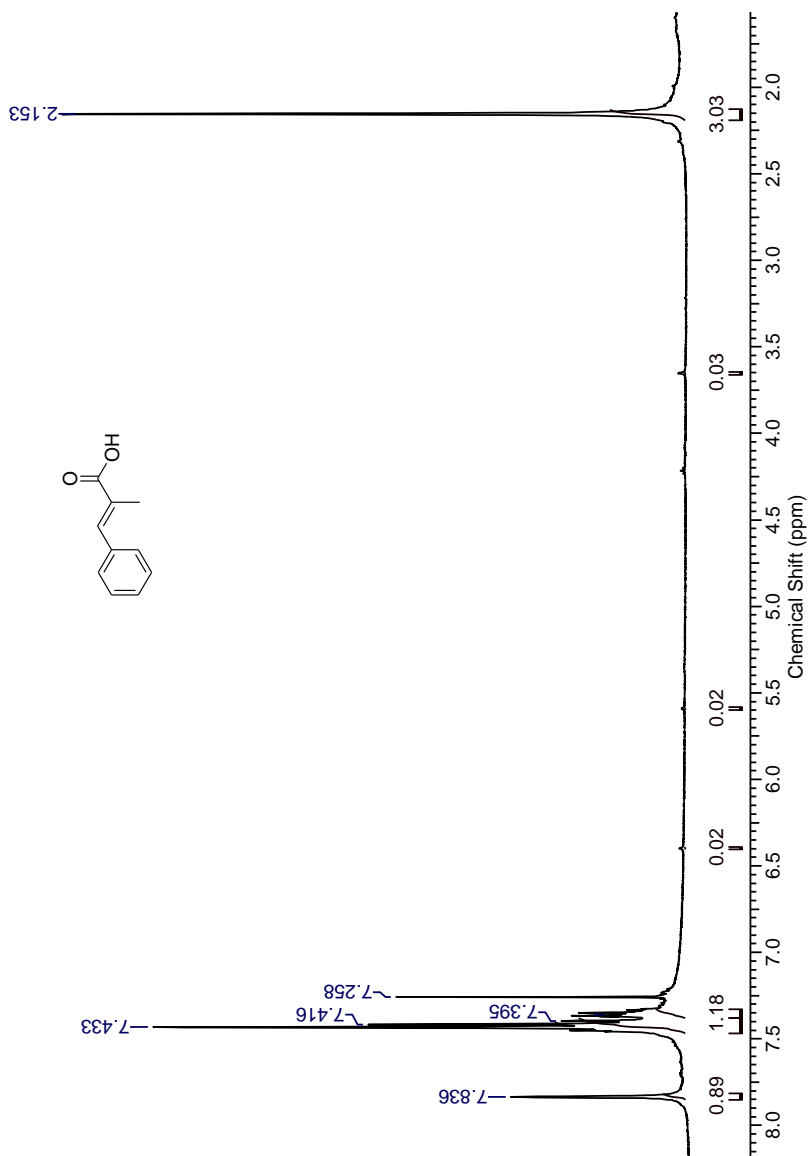
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da mistura do (*E*)-2-metil-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**21i**) e 2-metileno-3-(4-nitrofenil)propanoato de metila (**26i**)



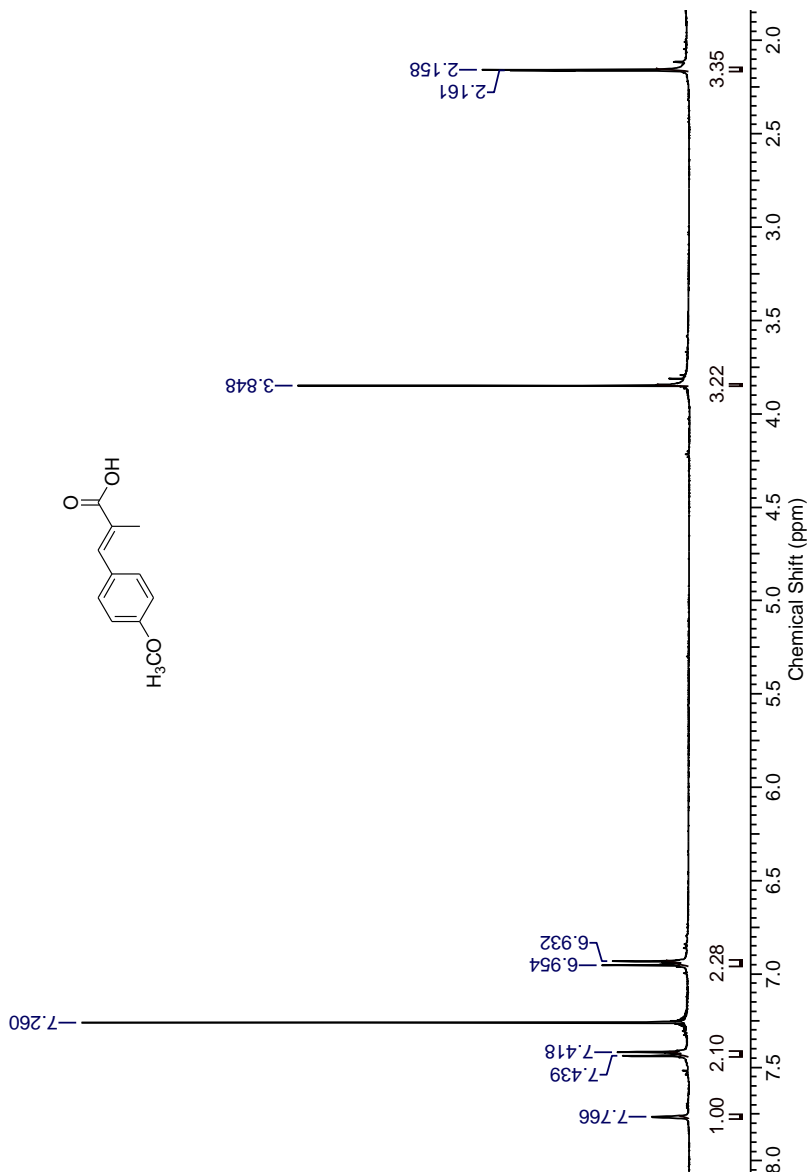
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (2E,4E)-2-metil-5-fenil-2,4-pentadienoato de metila (**21m**)

APÊNDICE F

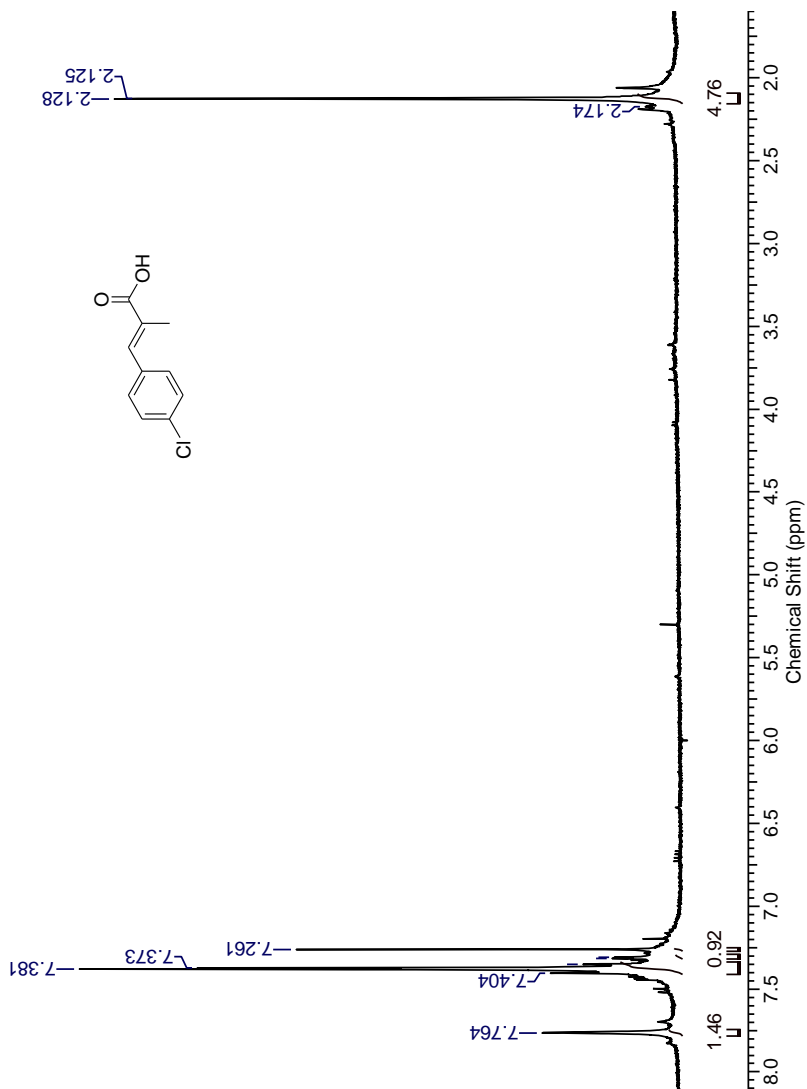
**ESPECTROS DE RMN ^1H
DE ÁCIDOS (*E*)-2-METIL ALCENÓICOS 25**



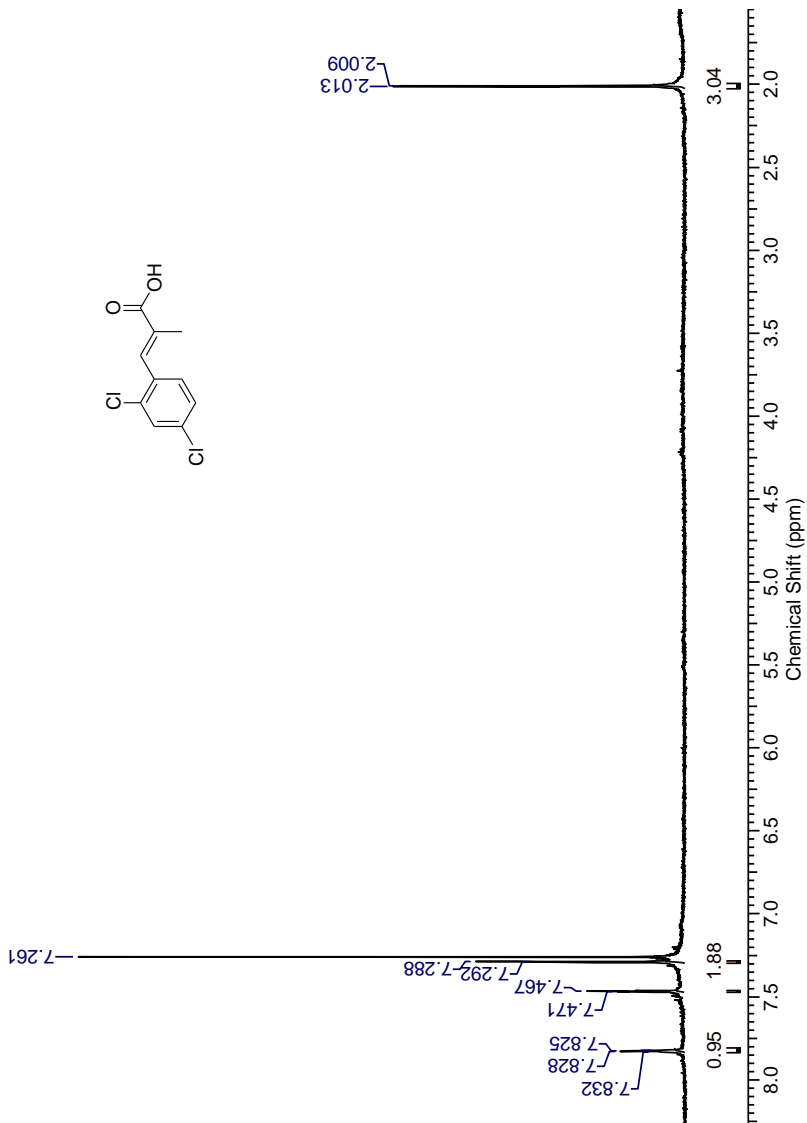
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do ácido (*E*)-3-fenil-2-metil-2-propenóico (**25a**)



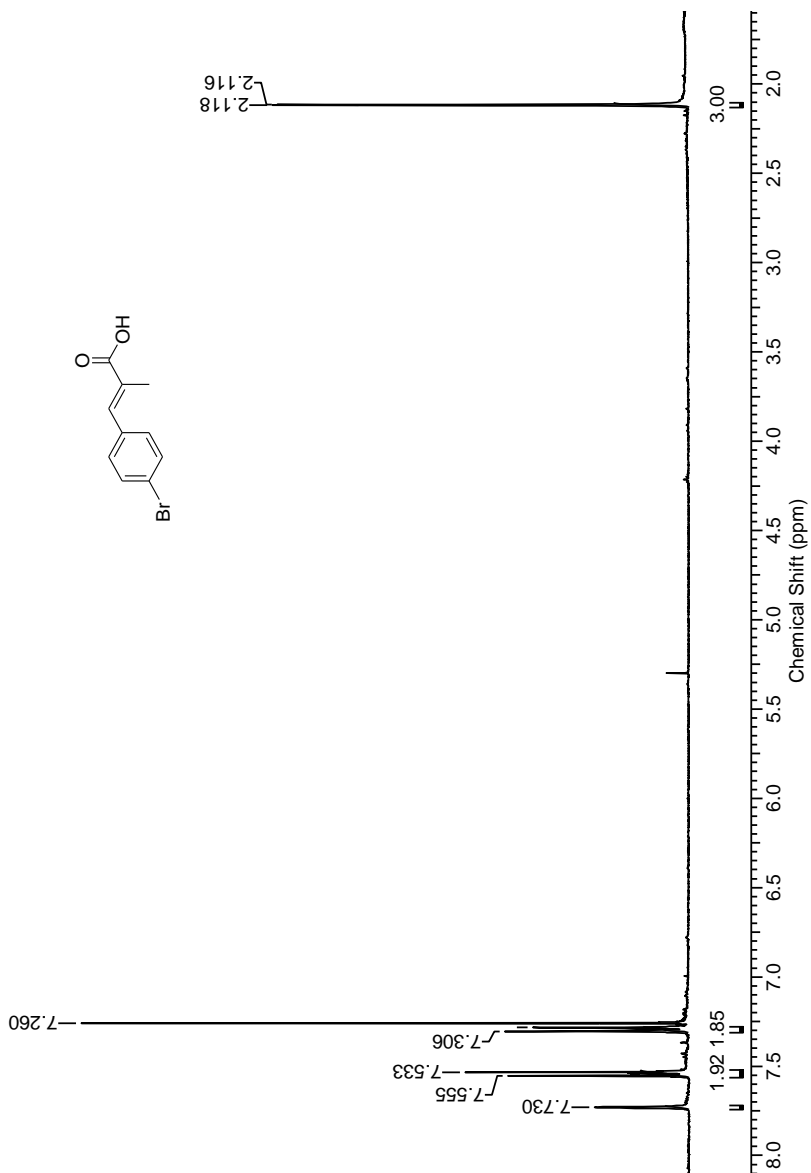
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do ácido (*E*)-2-metil-3-(4-metoxifenil)-2-propenóico (**25b**)



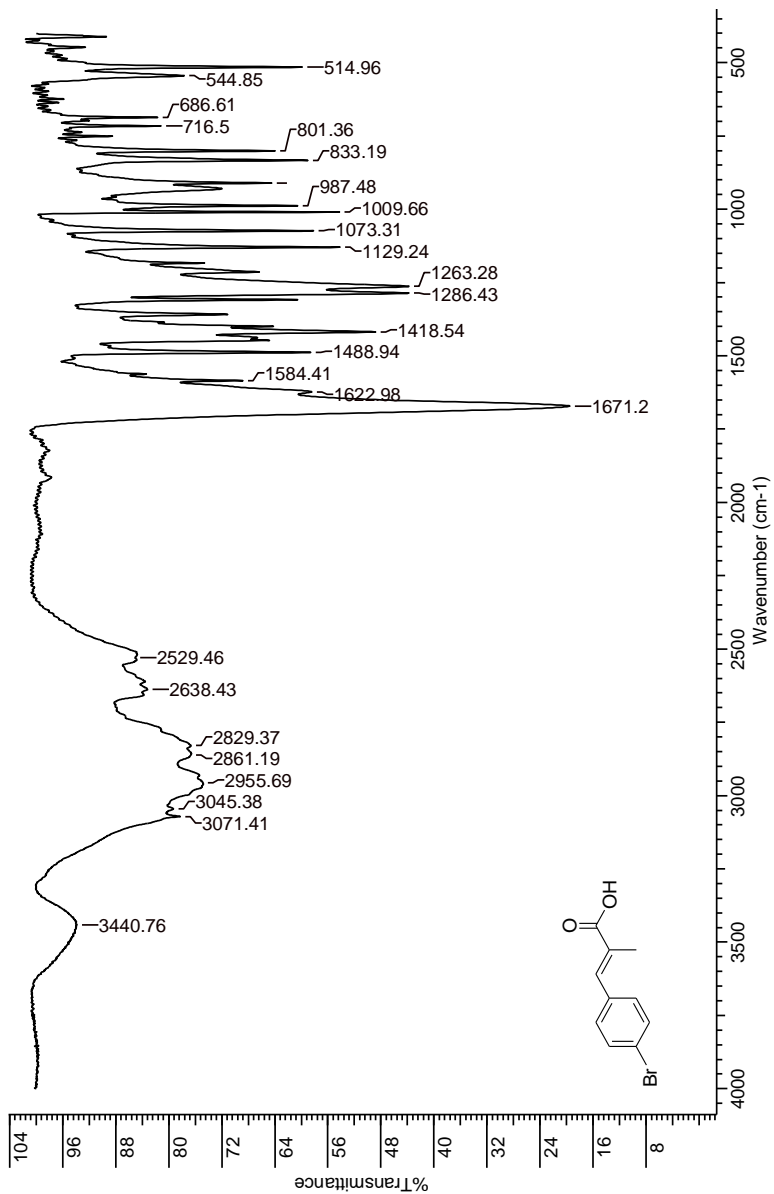
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do ácido (*E*)-3-(4-clorofenil)-2-metil-2-propenóico (**25e**)



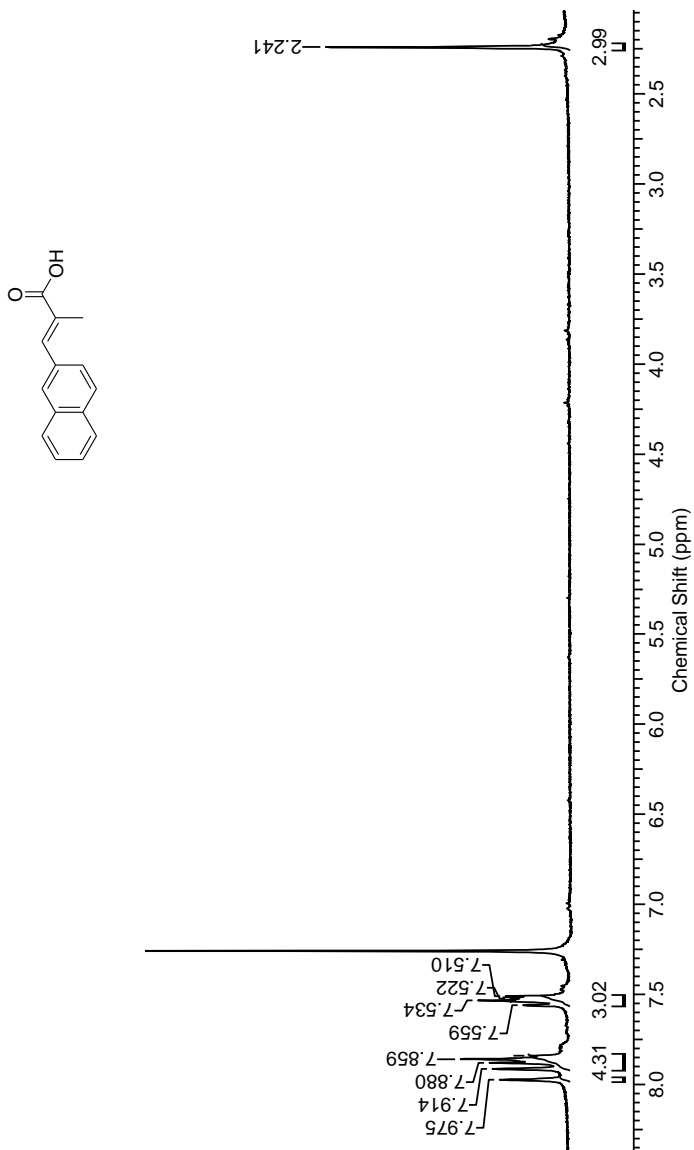
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do ácido (E)-3-(2,4-diclorofenil)-2-metil-2-propenóico (**25g**)



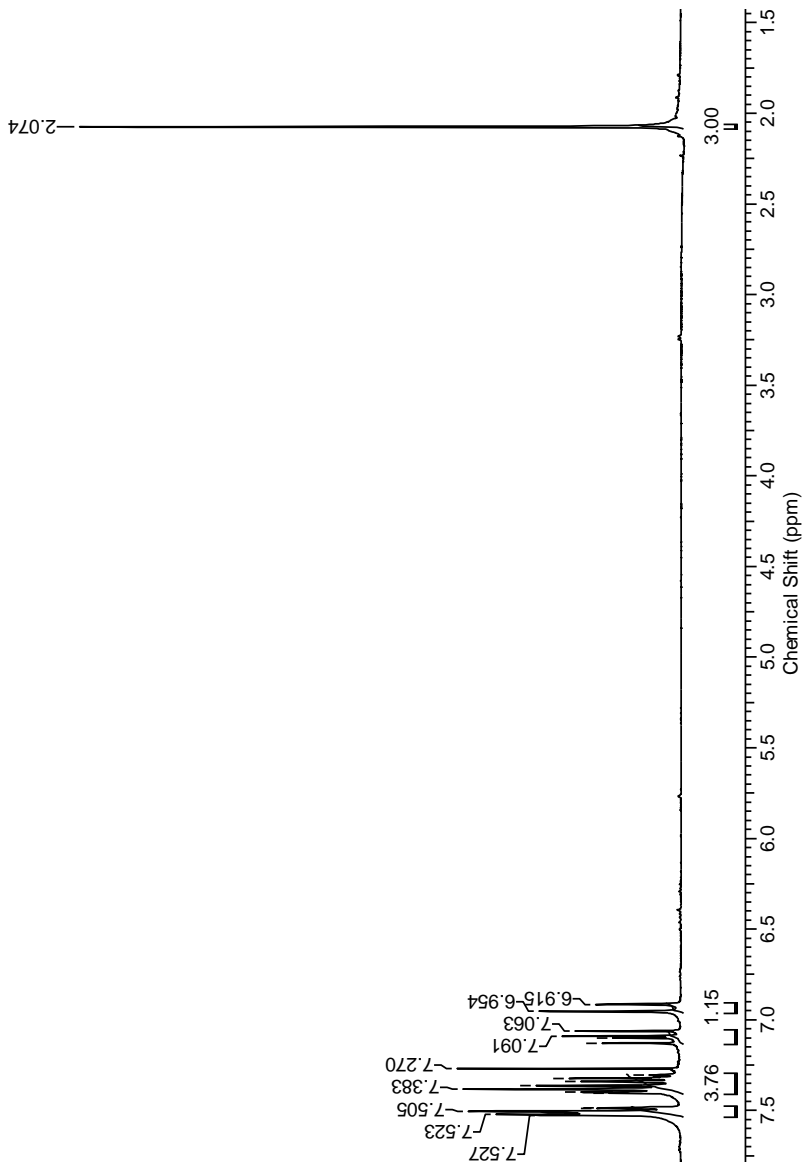
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do ácido (*E*)-3-(4-bromofenil)-2-metil-2-propenóico (**25h**)



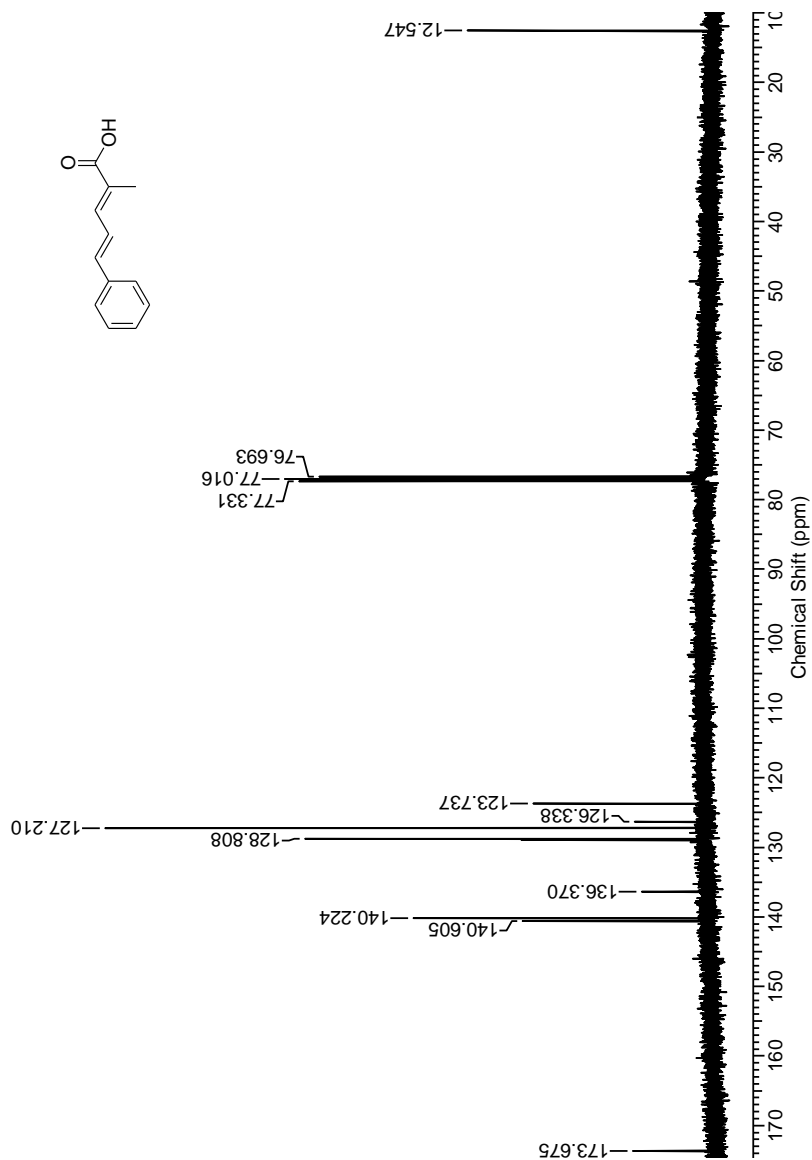
Espectro de IV (KBr) do ácido (*E*)-3-(4-bromofenil)-2-metil-2-propenóico (**25h**)



Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do ácido (*E*)-2-metil-3-naftil-2-propenóico (**251**)

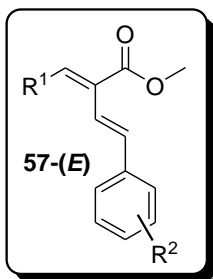


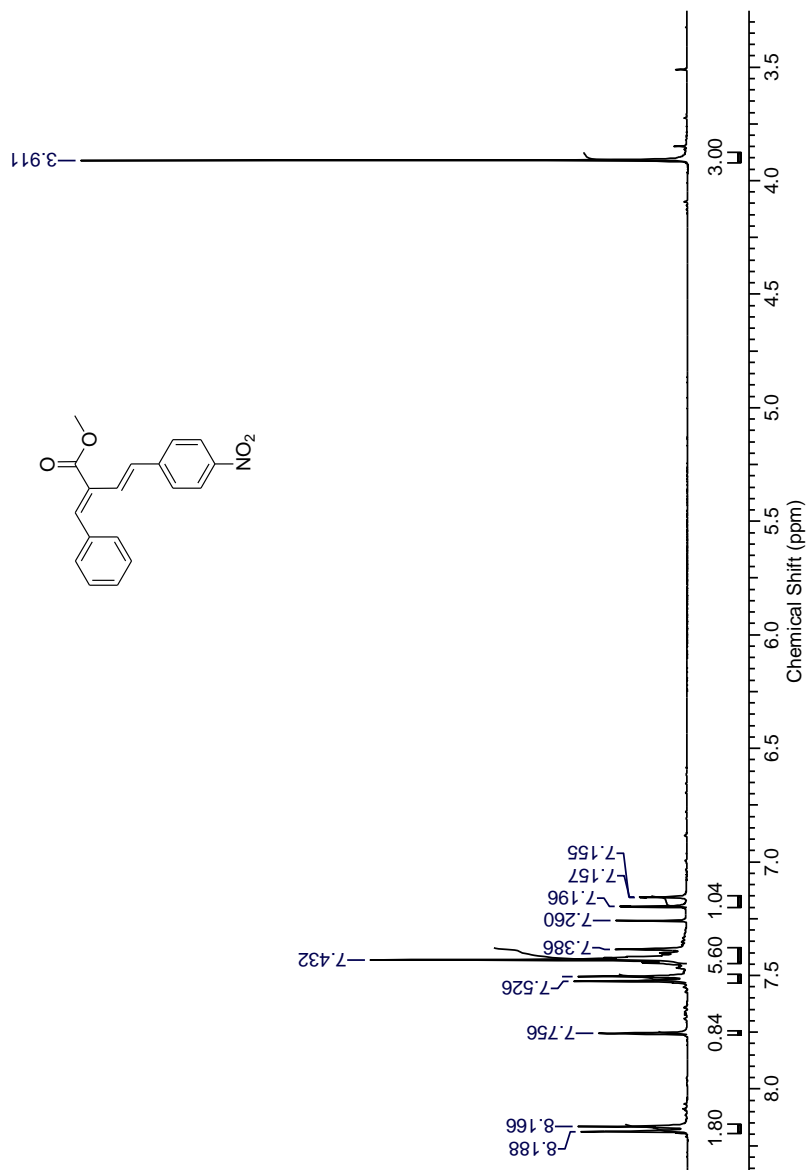
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do ácido (2*E*,4*E*)-2-metil-5-fenil-2,4-pentadienóico (**25m**)



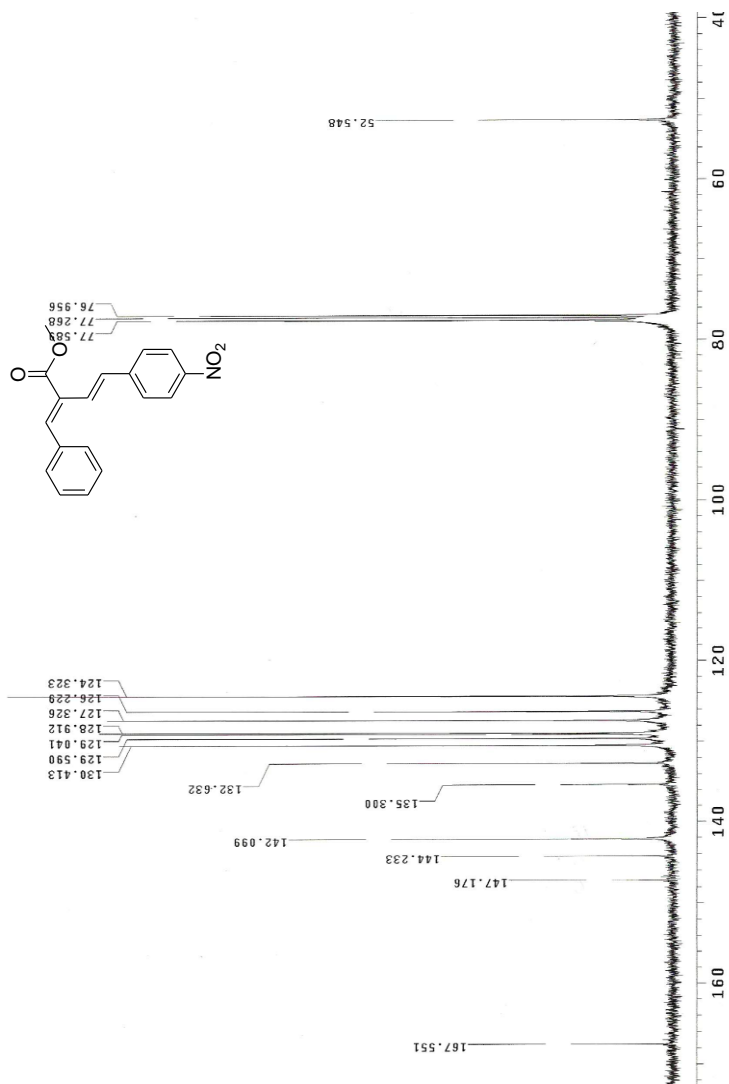
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do ácido (2E,4E)-2-metil-5-fenil-2,4-pentadienóico (**25m**)

APÊNDICE G

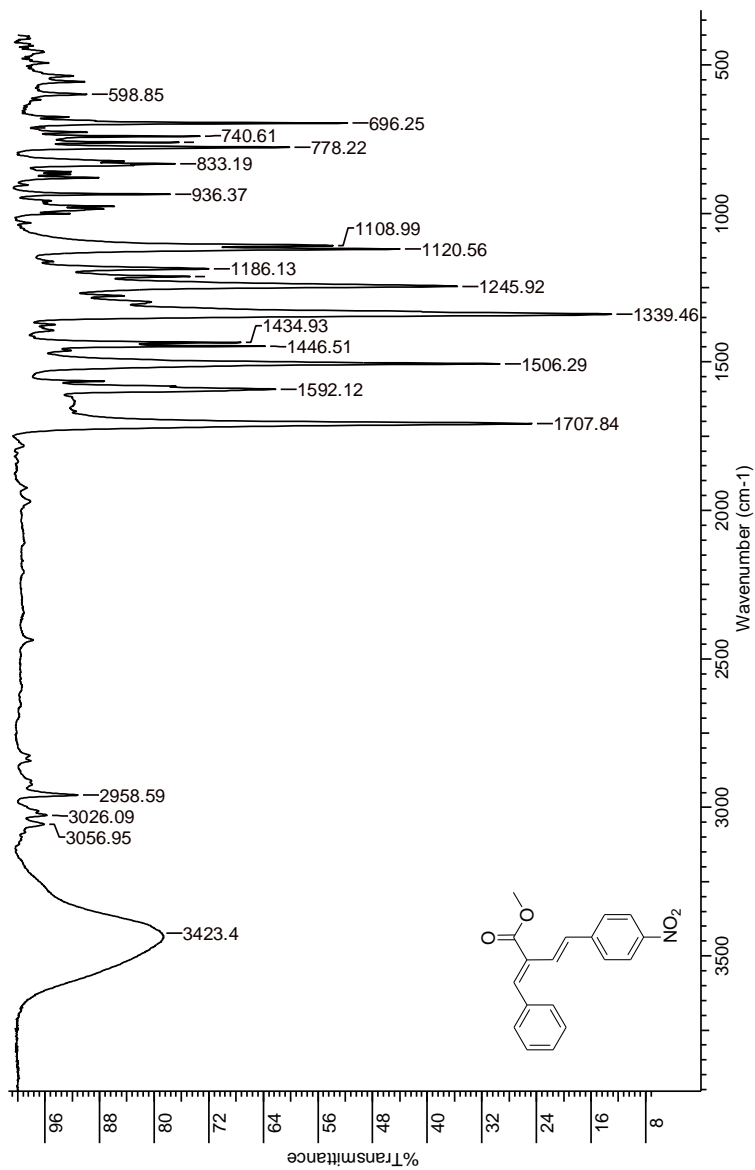
**ESPECTROS DE RMN ^1H , RMN ^{13}C E IV
DOS DIENOS 57-(E)**



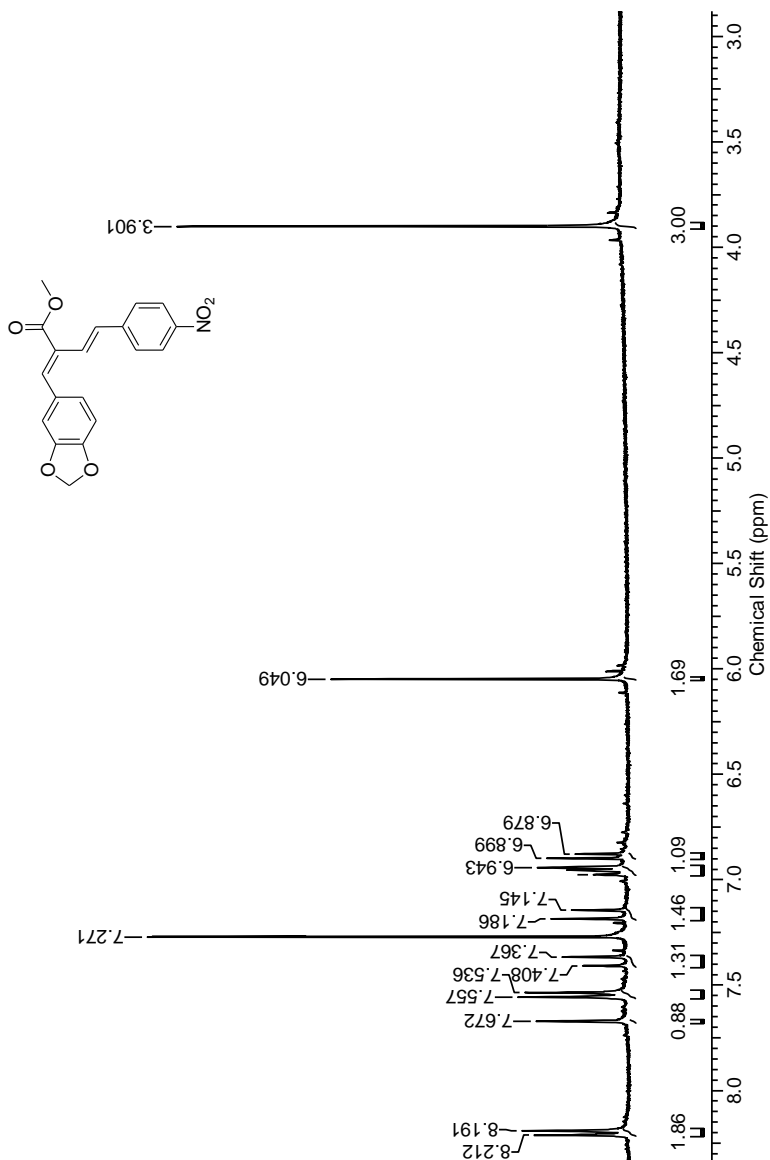
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (1*E*,3*E*)-1-fenil-2-metoxicarbonil-4-(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57ai**-(*E*)]



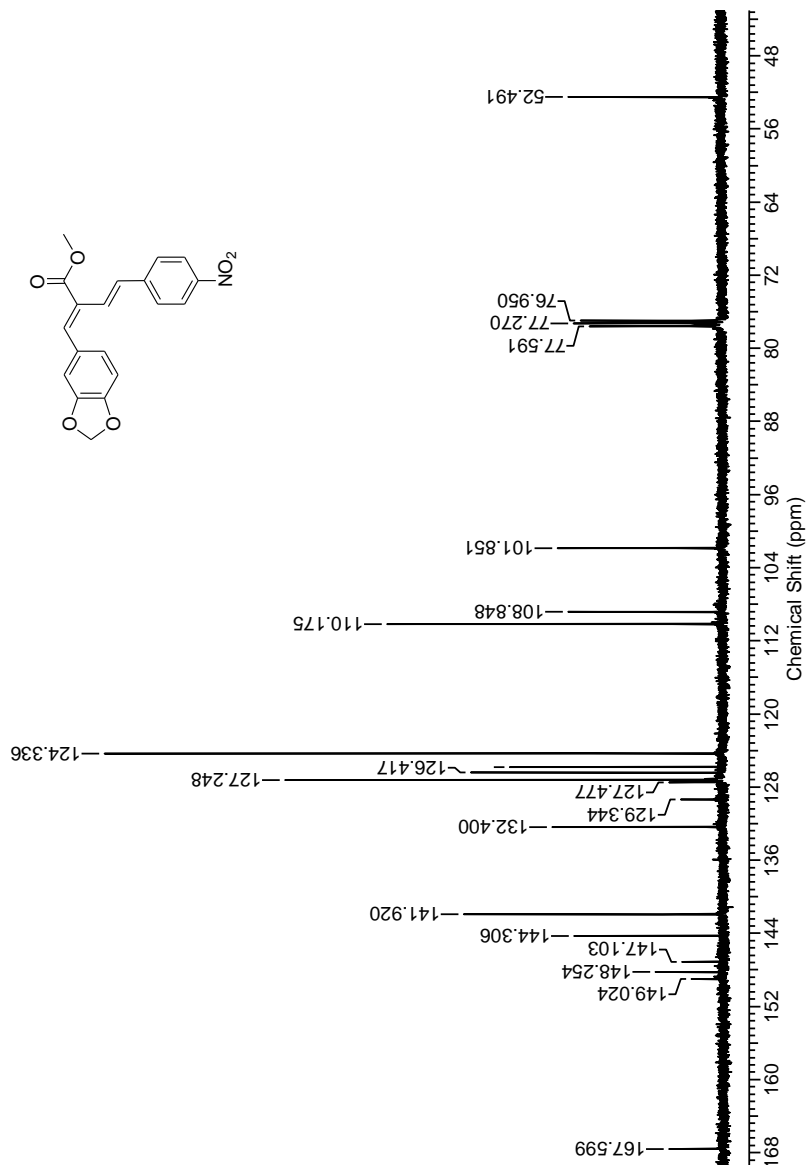
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (1*E*,3*E*)-1-fenil-2-metoxicarbonil-4-(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57ai**-(*E*)]



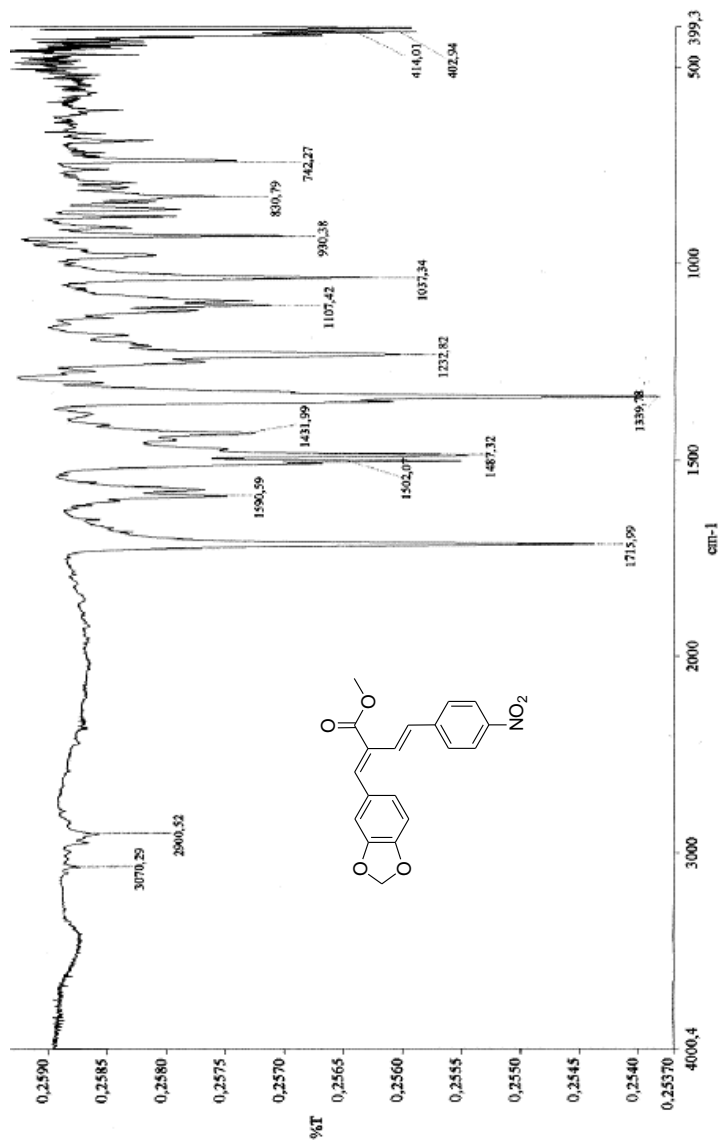
Espectro de IV (KBr) do (1*E*,3*E*)-1-fenil-2-metoxicarbonil-4-(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57ai-(E)**]



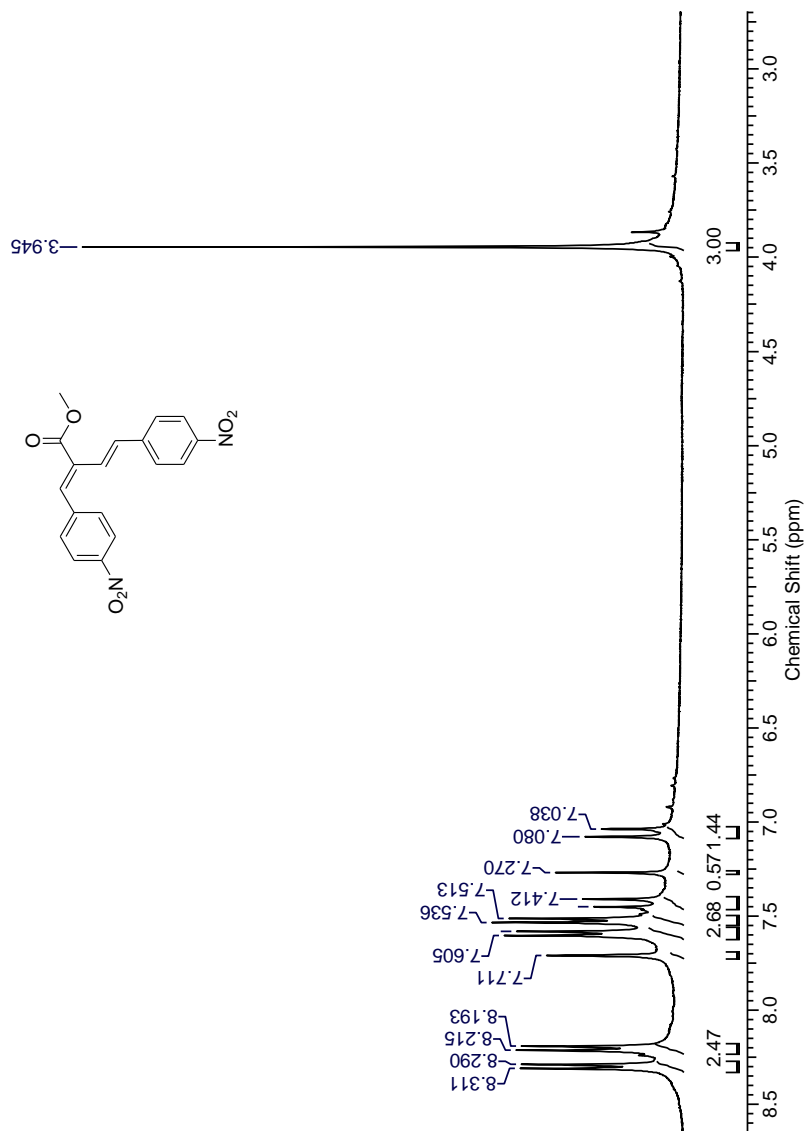
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (1E,3E)-1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-metoxicarbonil-4-(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [57ci-(E)]



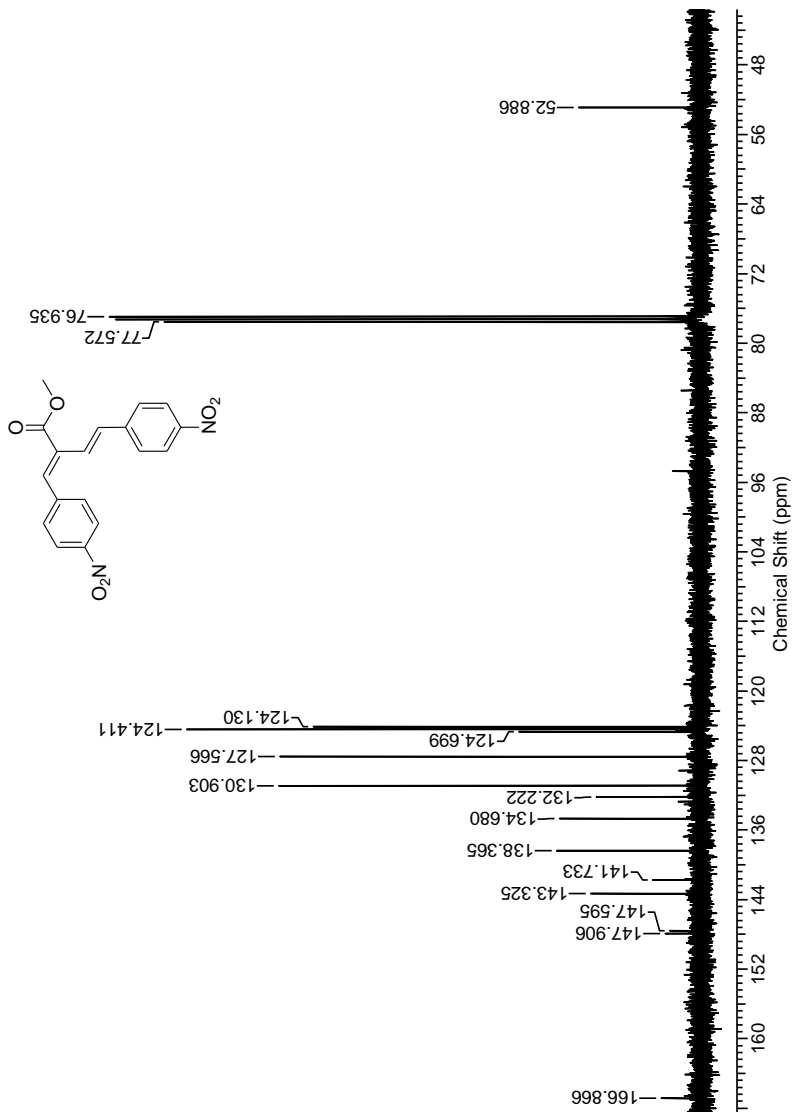
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (1E,3E)-1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-metoxicarbonil-4-(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [57ci-(E)]



Espectro de IV (KBr) do (1*E*,3*E*)-1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-metoxicarbonil-4-(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [57*ci*-*E*]



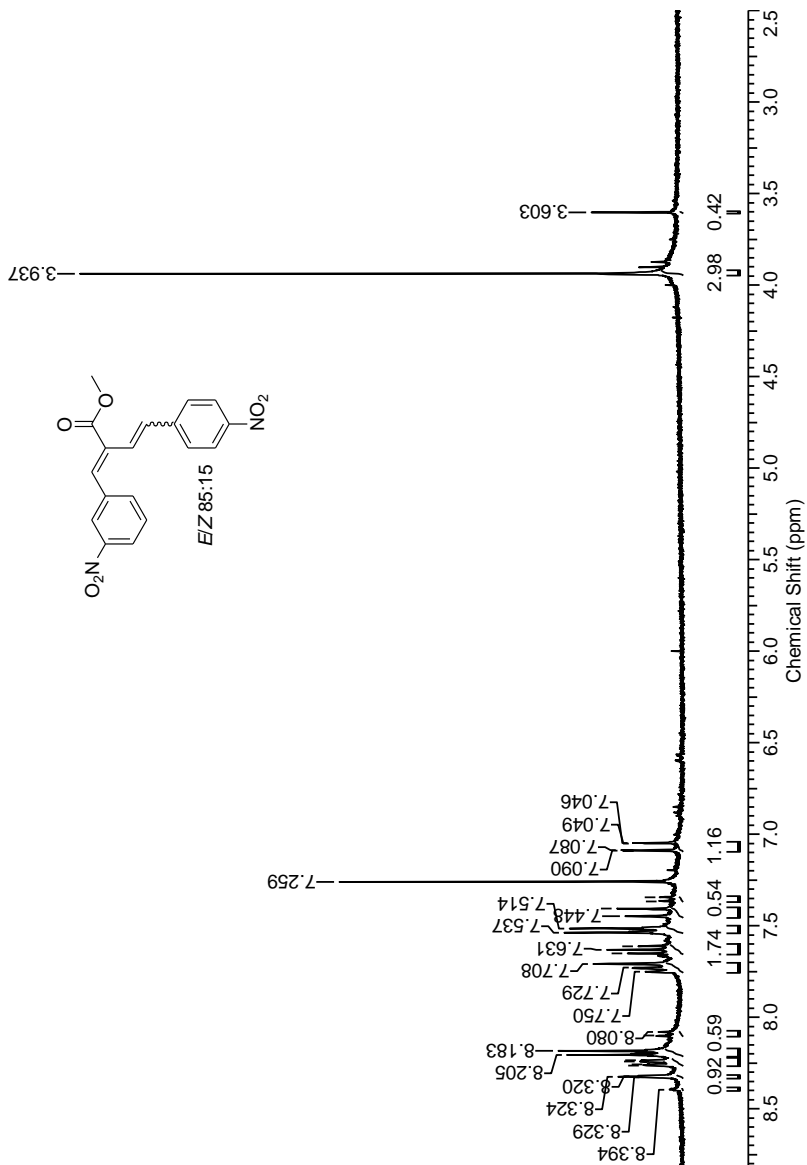
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (1E,3E)-2-metoxicarbonil-1,4-bis(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57ii-(E)**]



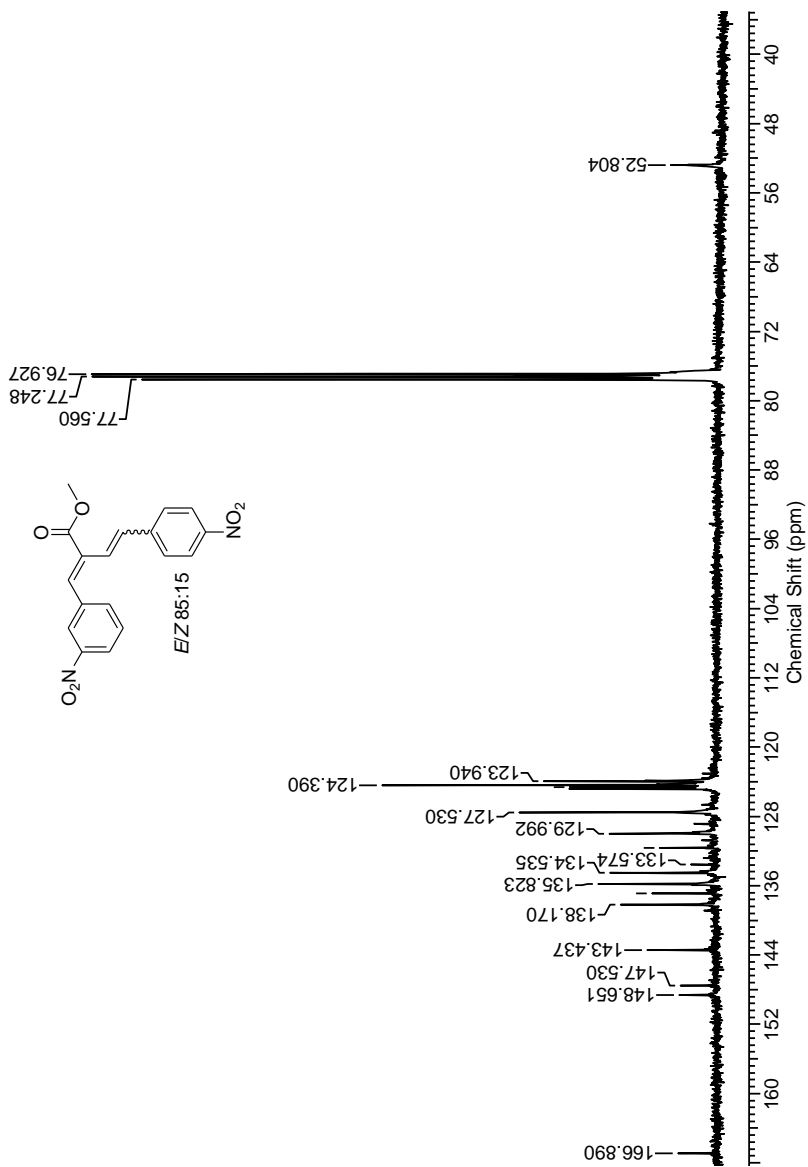
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (1E,3E)-2-metoxicarbonil-1,4-bis(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57ii**-(E)]



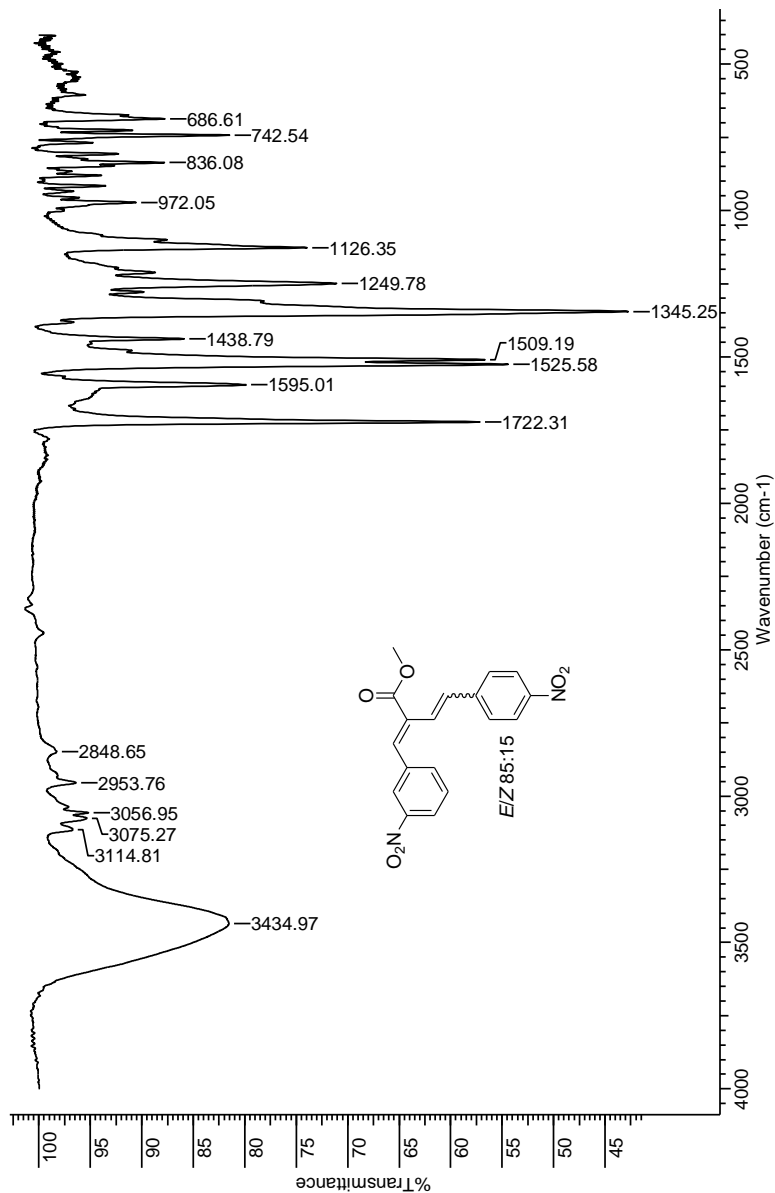
Espectro de IV (KBr) do (1*E*,3*E*)-2-metoxicarbonil-1,4-bis(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57ii-(E)**]



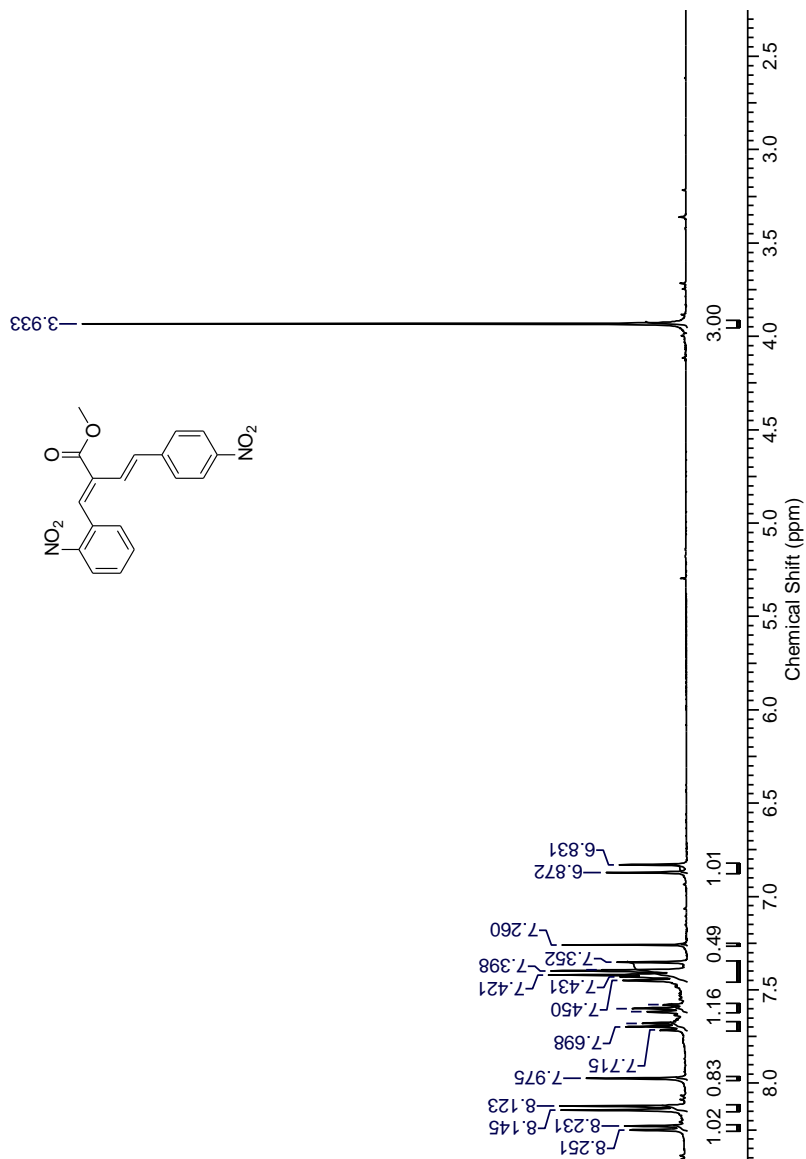
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (1*E*,3*E*)-2-metoxicarbonil-1-(3-nitrofenil)-4-(4-nitrofenil)-1,3-buta- dieno [**57ji-(E)**]



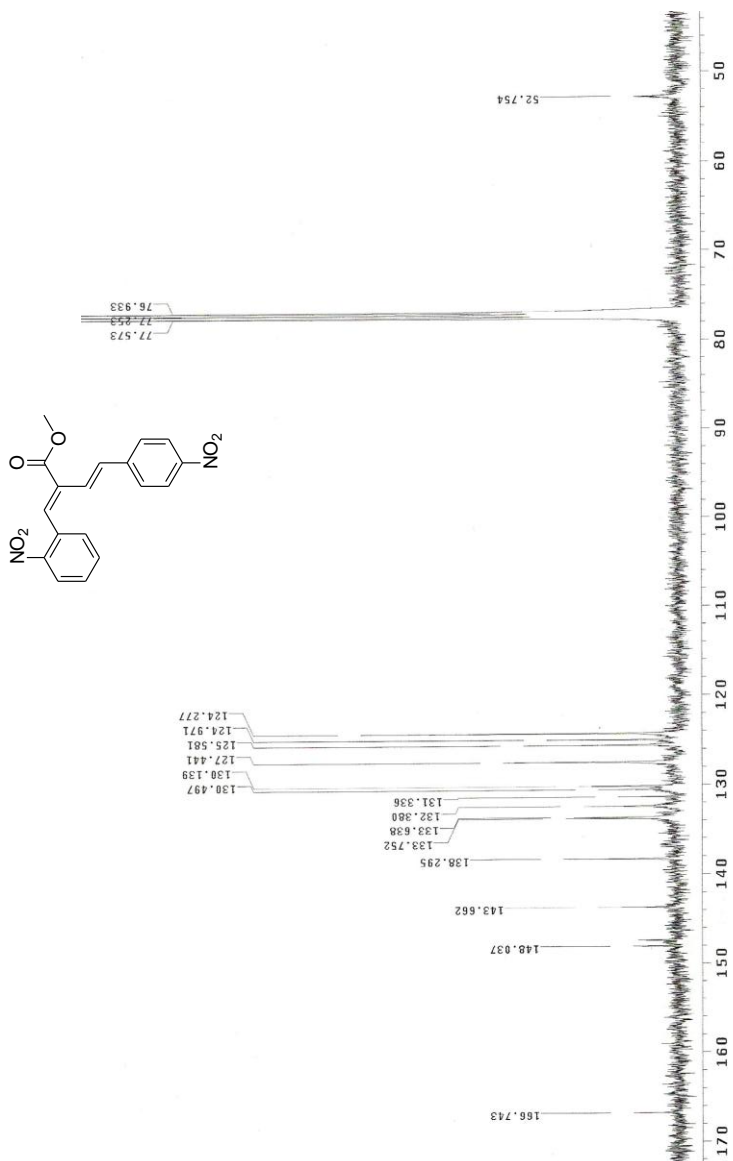
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (1*E*,3*E*)-2-metoxicarbonil-1-(3-nitrofenil)-4-(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57ji**-(*E*)]



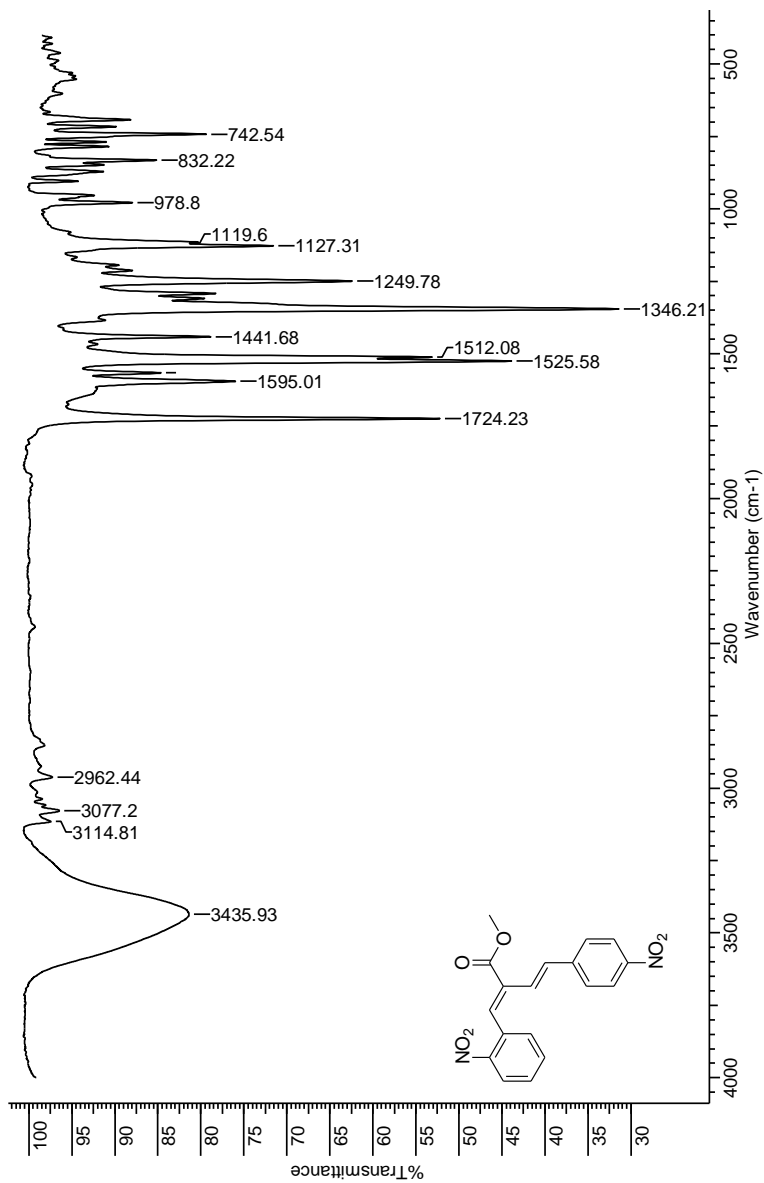
Espectro de IV (KBr) do (1*E*,3*E*)-2-metoxicarbonyl-1-(3-nitrofenil)-4-(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [57ji-(*E*)]



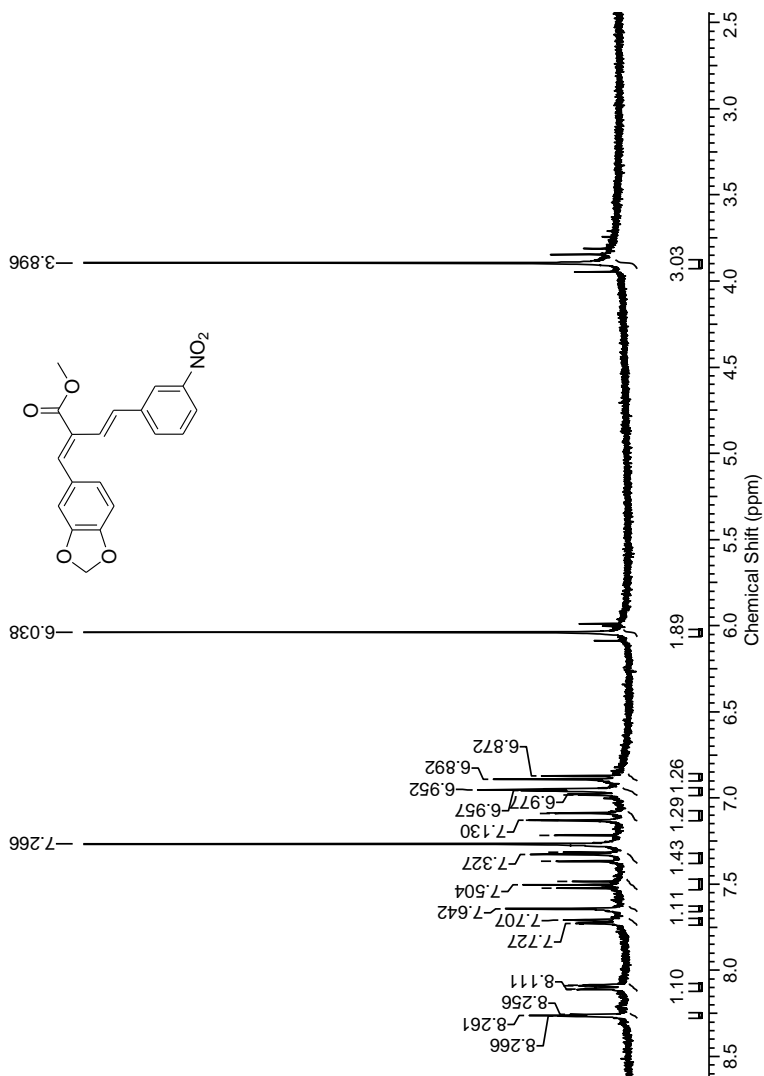
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (1*E*,3*E*)-2-metoxicarbonil-1-(2-nitrofenil)-4-(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57ki**-(*E*)]



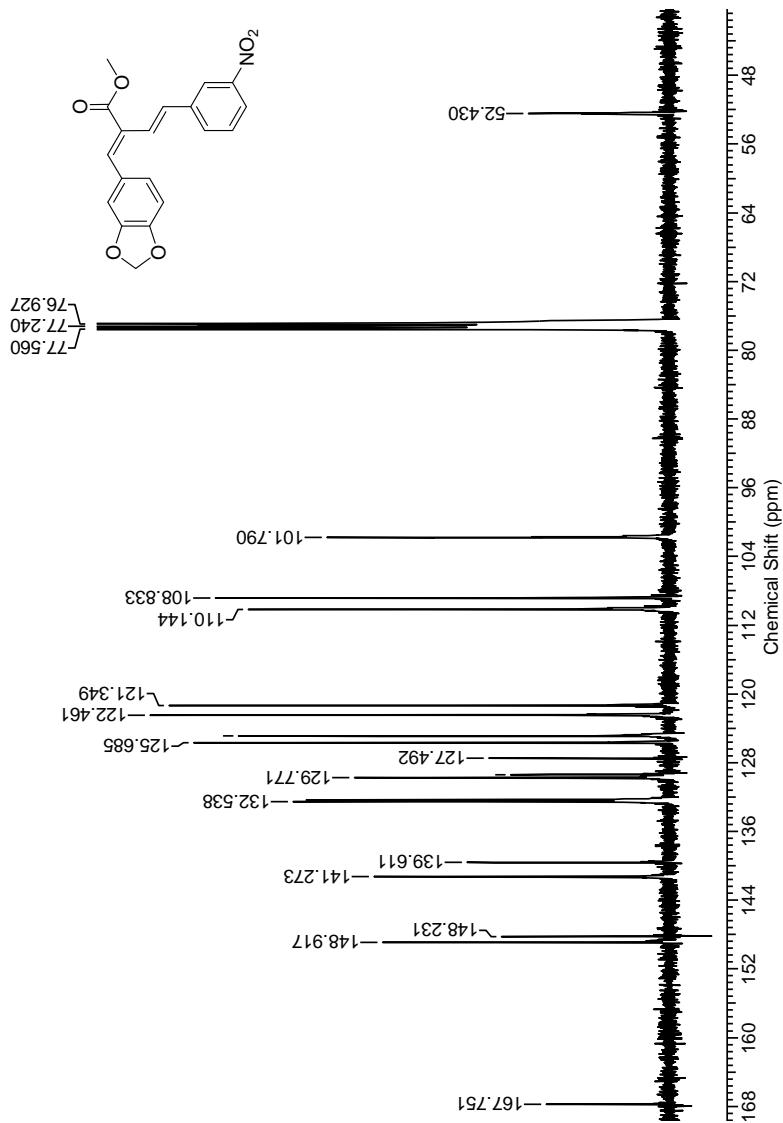
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (1E,3E)-2-metoxicarbonil-1-(2-nitrofenil)-4-(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57ki-(E)**]



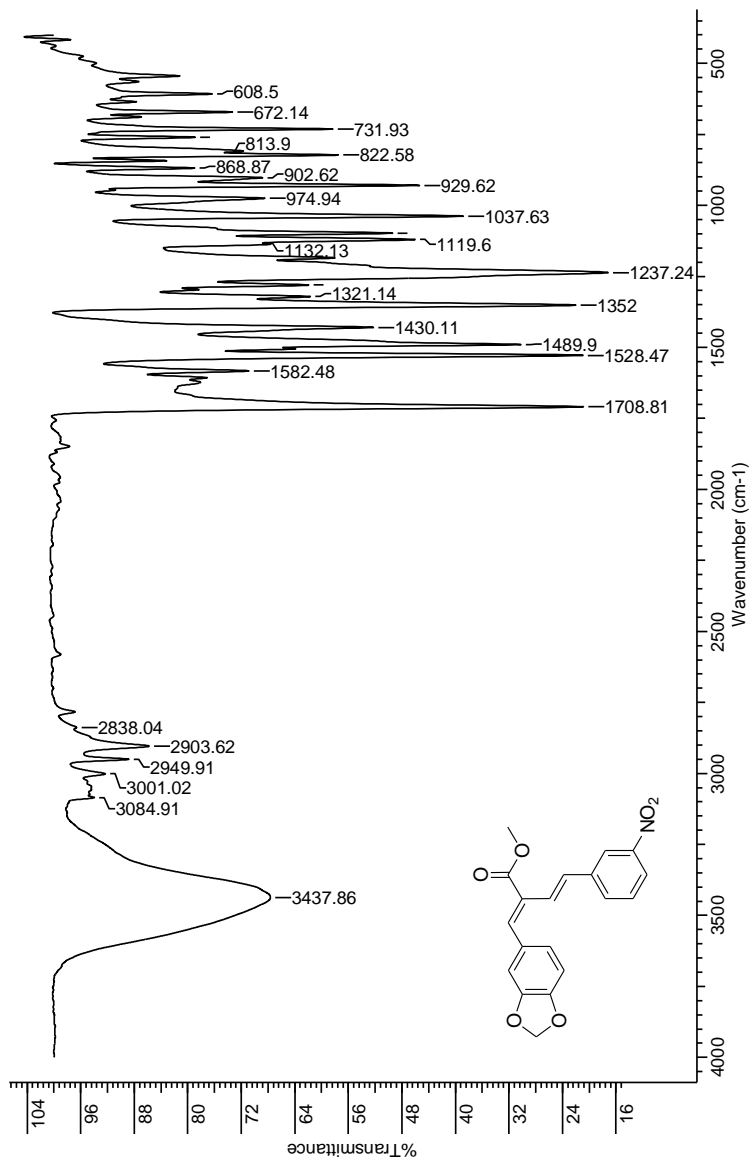
Espectro de IV (KBr) do (1*E*,3*E*)-2-metoxicarbonil-1-(2-nitrofenil)-4-(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57ki-(E)**]



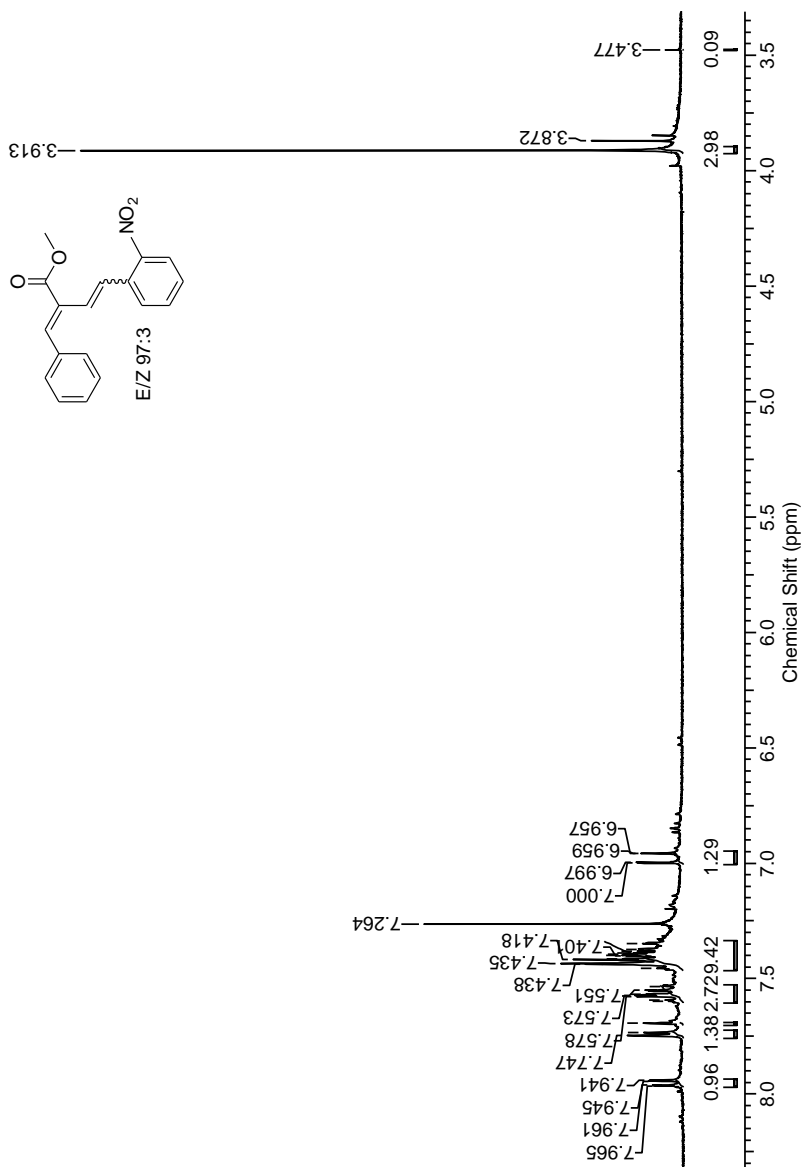
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (1E,3E)-1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-metoxicarbonil-4-(3-nitrofenil)-1,3-butadieno [57cj-(E)]



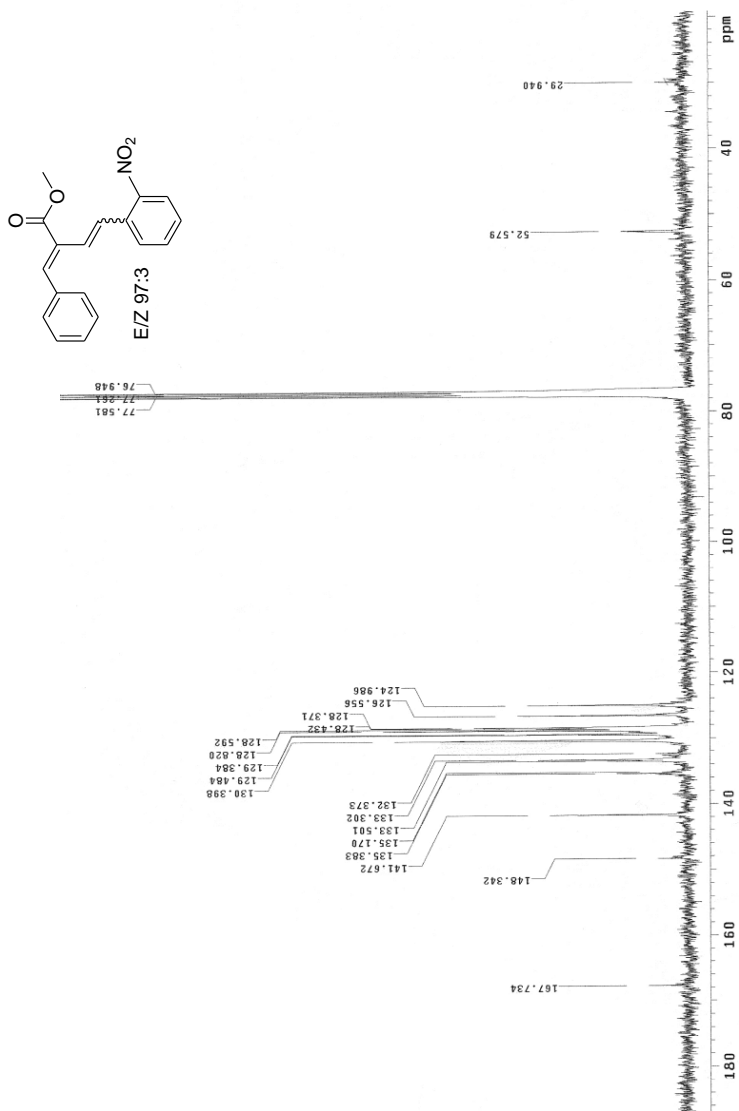
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (1E,3E)-1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-metoxicarbonil-4-(3-nitrofenil)-1,3-butadieno [57cj-(E)]



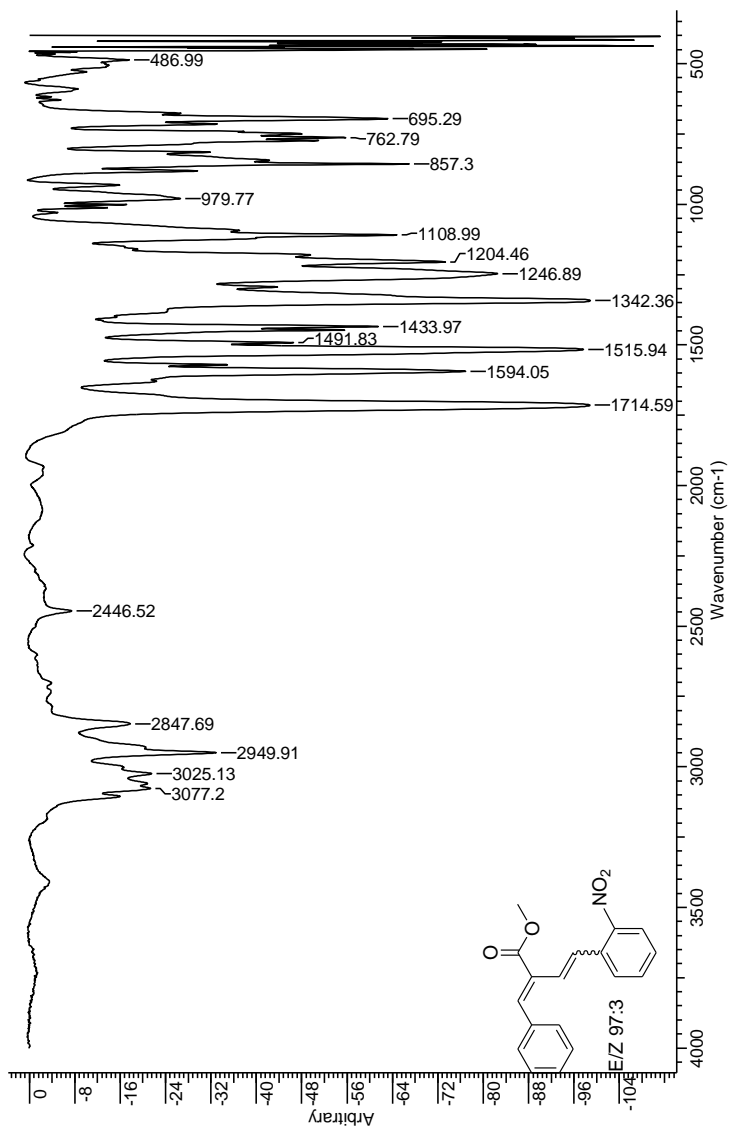
Espectro de IV (KBr) do (1*E*,3*E*)-1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-metoxicarbonil-4-(3-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57cj-(E)**]



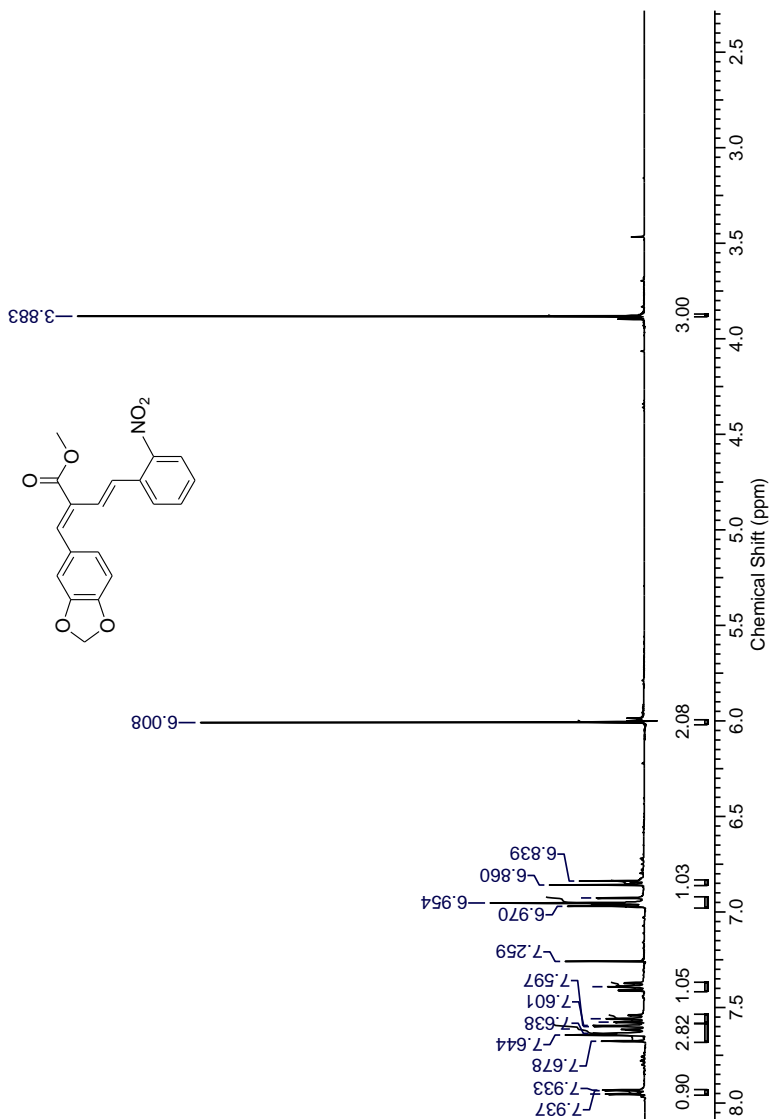
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (1E,3E)-1-fenil-2-metoxicarbonil-4-(2-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57ak-(E)**]



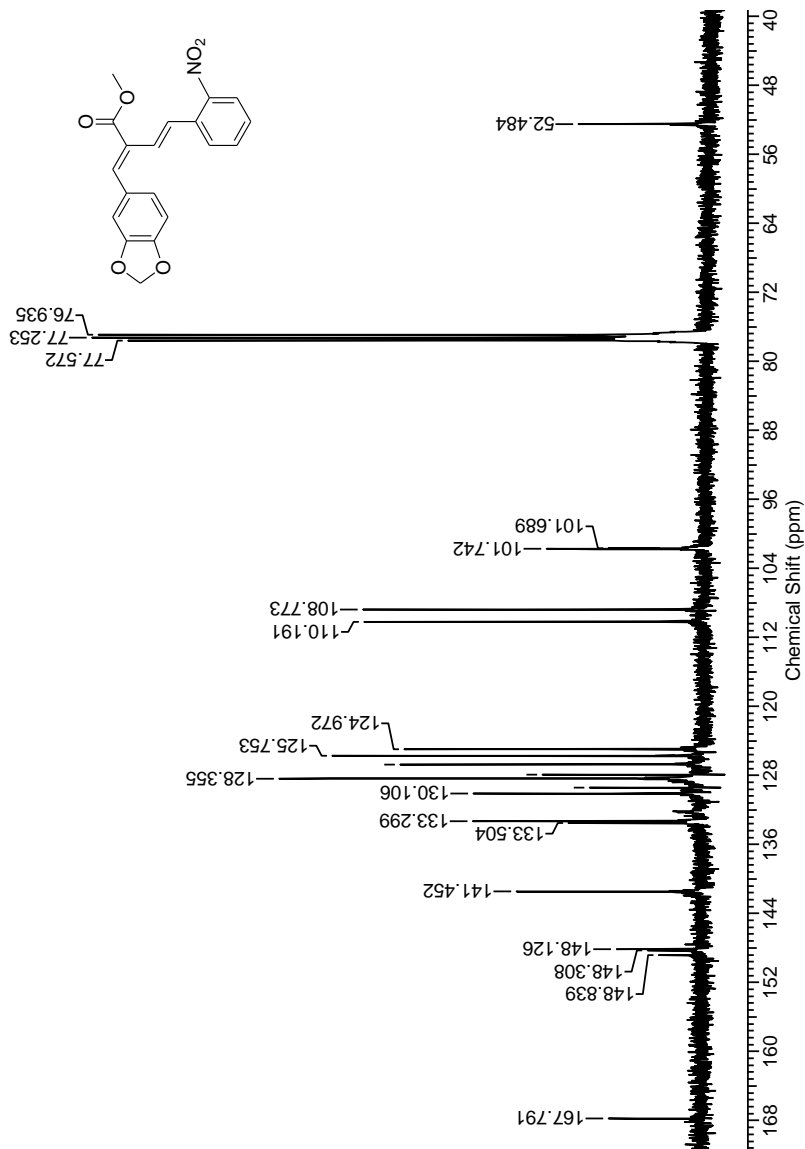
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (1*E*,3*E*)-1-fenil-2-metoxicarbonil-4-(2-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57ak-(E)**]



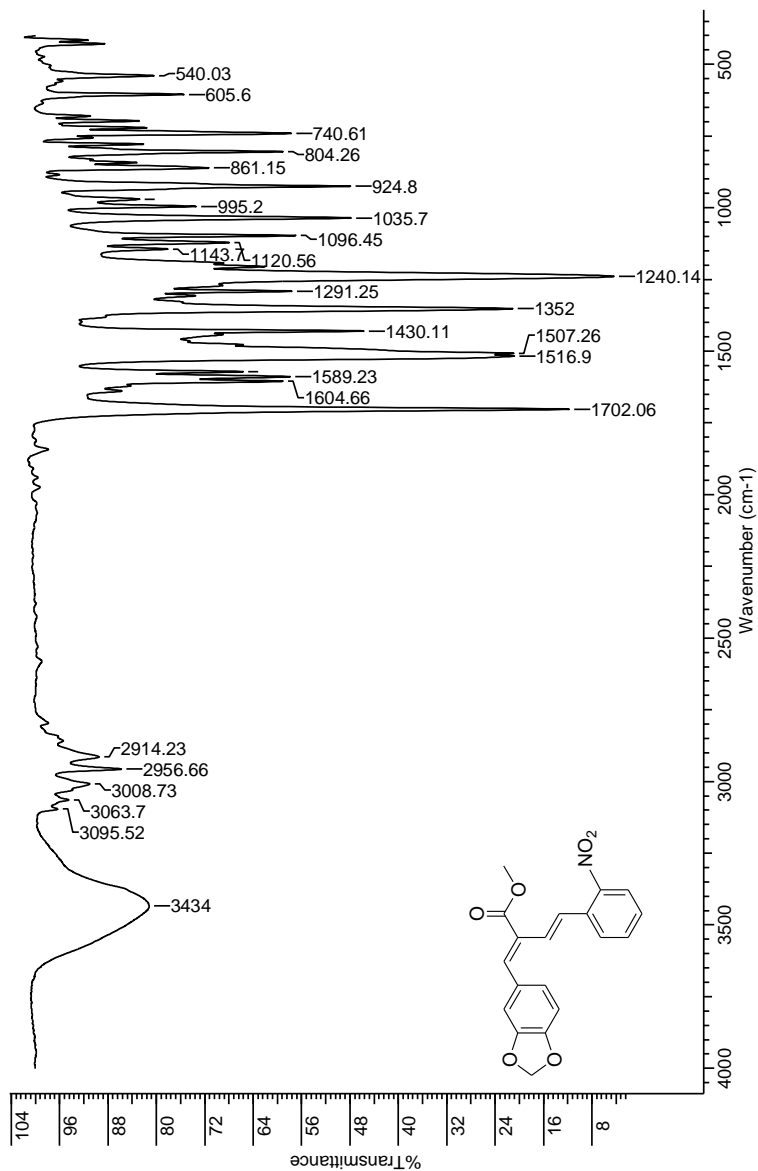
Espectro de IV (ZnSe) do (1*E*,3*E*)-1-fenil-2-metoxicarbonil-4-(2-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57ak-(E)**]



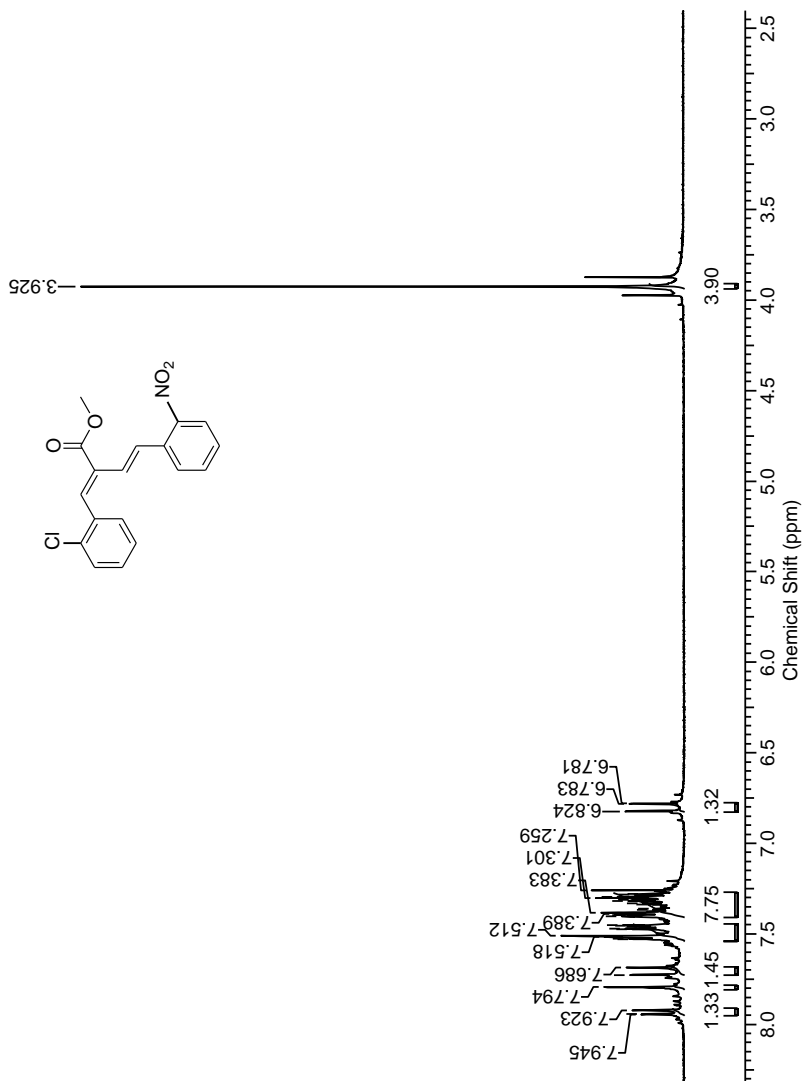
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (1E,3E)-1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-metoxicarbonil-4-(2-nitrofenil)-1,3-butadieno [57ck-(E)]



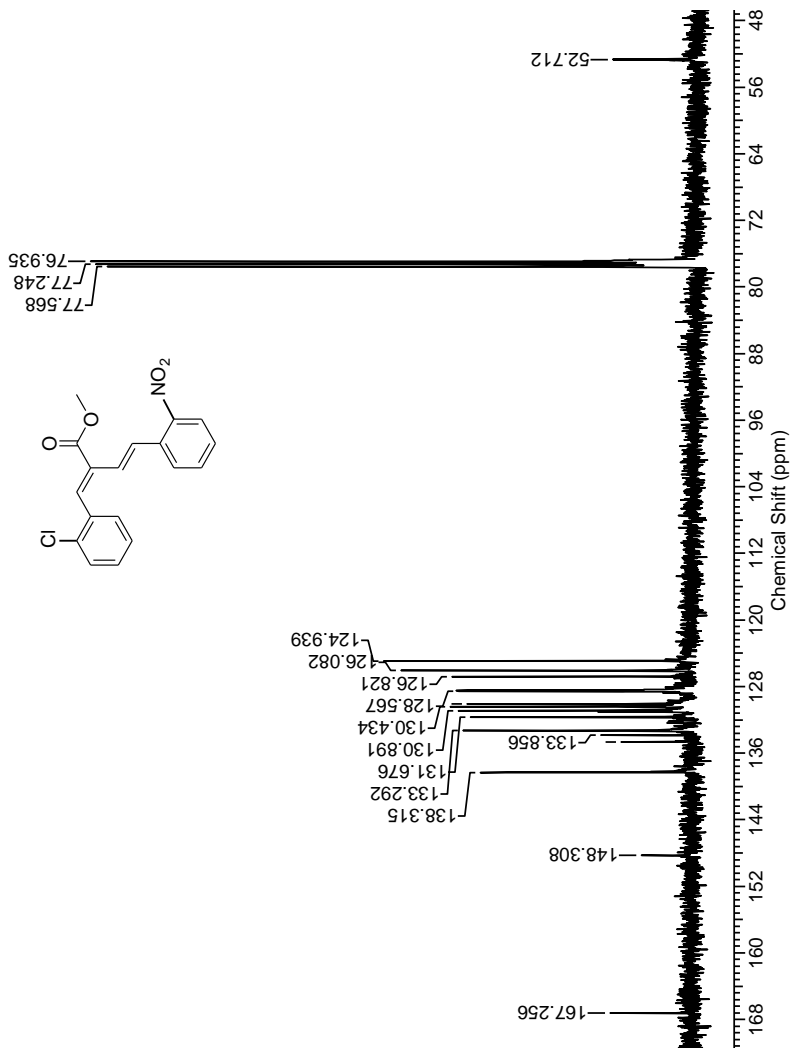
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (1E,3E)-1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-metoxicarbonil-4-(2-nitrofenil)-1,3-butadieno [57ck-(E)]



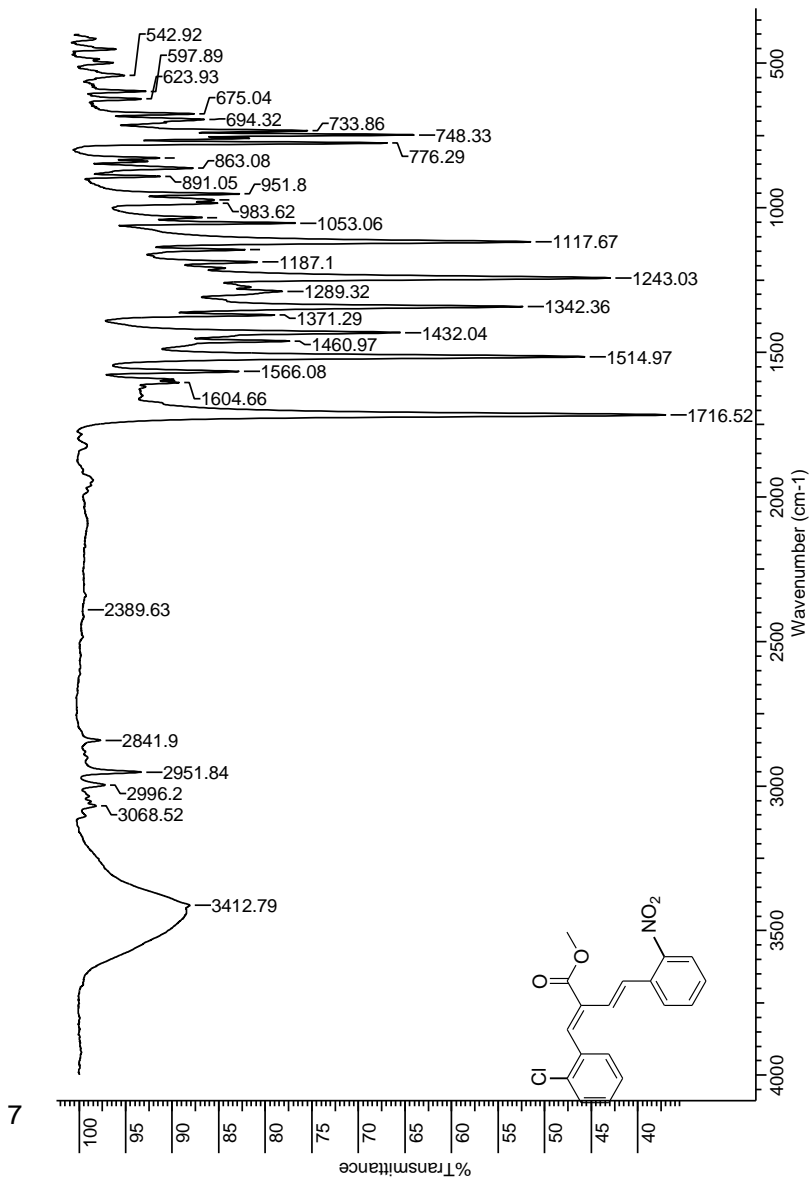
Espectro de IV (KBr) do (1E,3E)-1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-metoxicarbonil-4-(2-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57ck-(E)**]



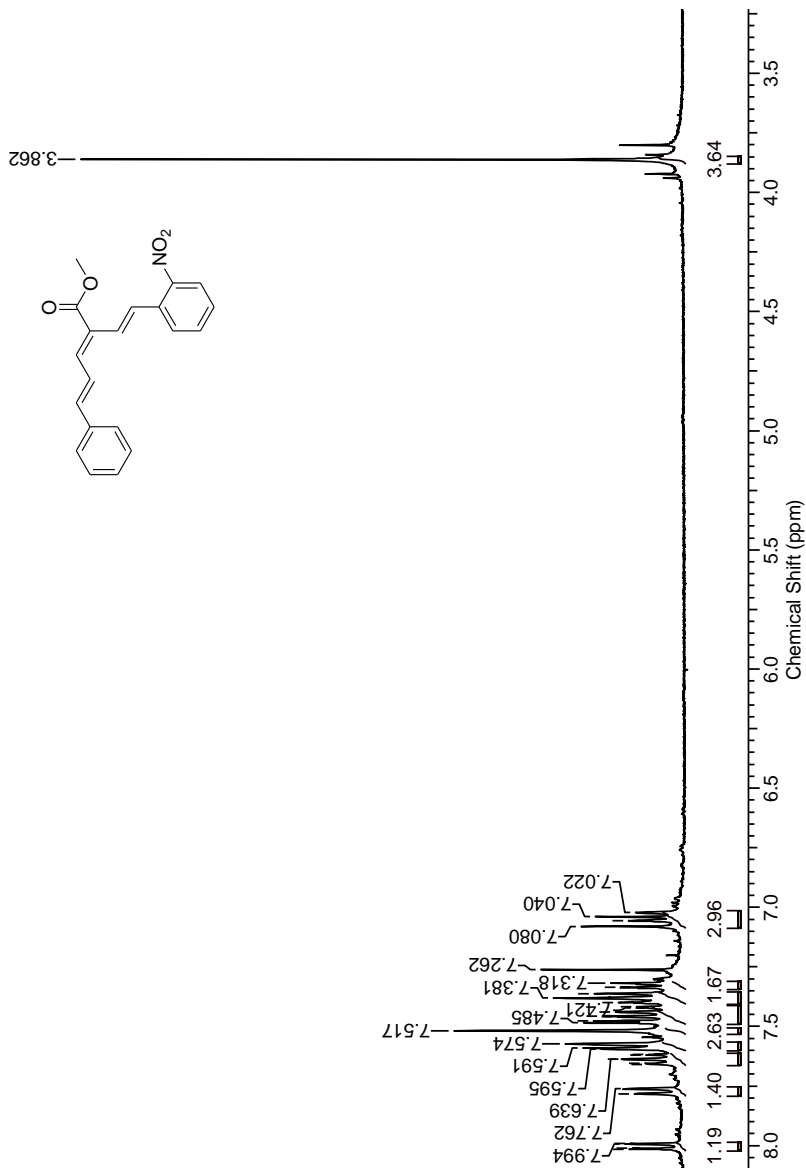
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (1*E*,3*E*)-1-(2-clorofenil)-2-metoxicarbonil-4-(2-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57fk**-(*E*)]



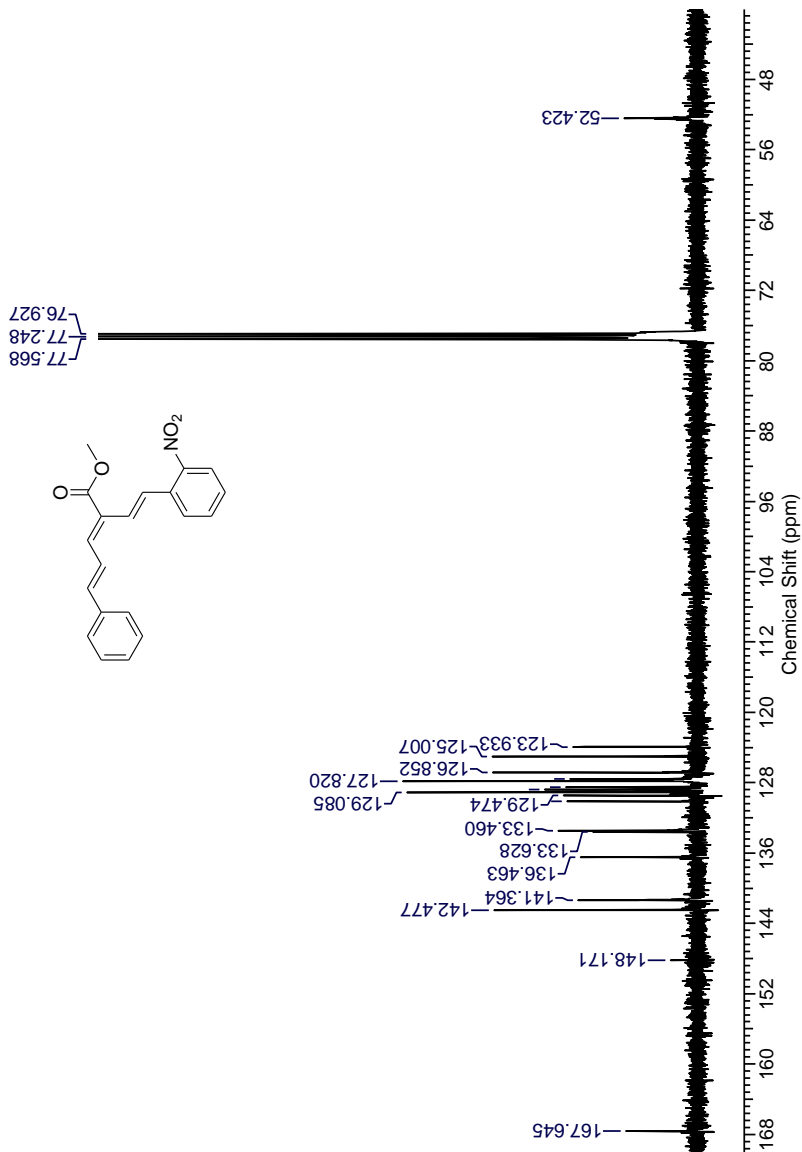
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (1E,3E)-1-(2-clorofenil)-2-metoxicarbonil-4-(2-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57fk**-(E)]



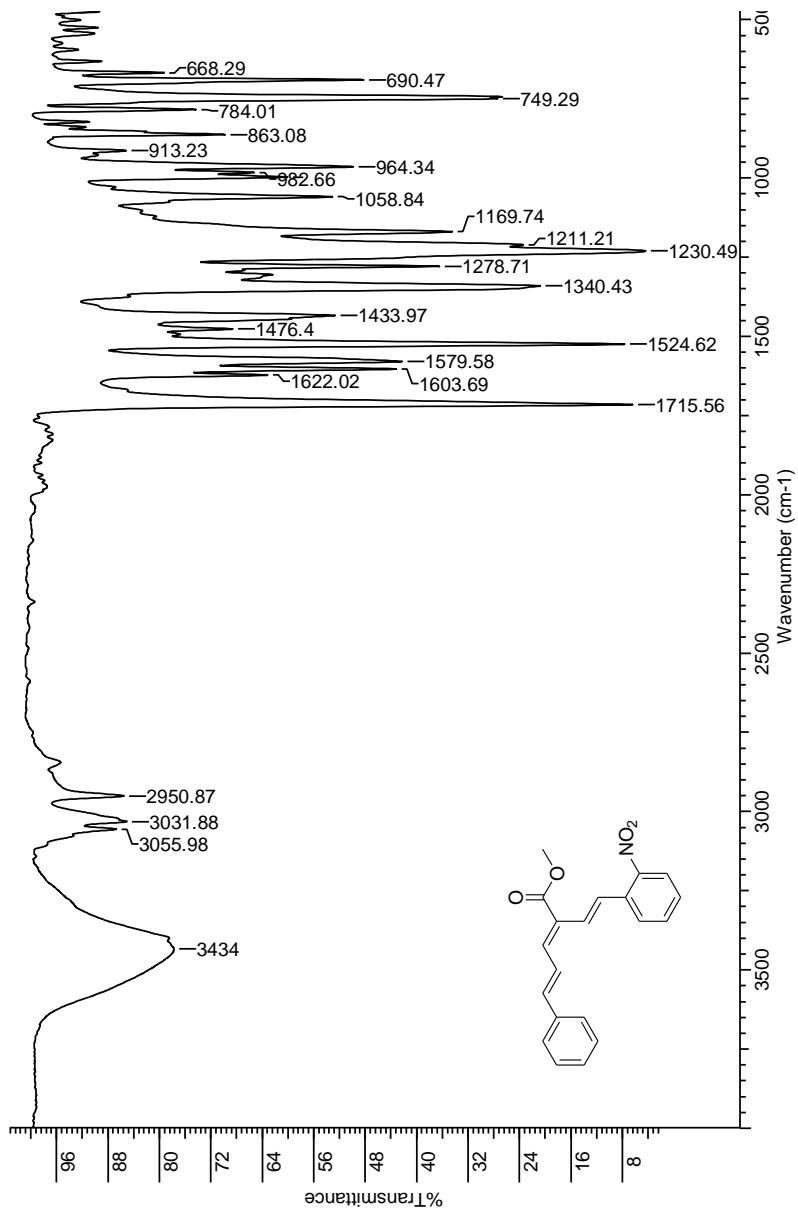
Espectro de IV (KBr) do (1*E*,3*E*)-1-(2-clorofenil)-2-metoxicarbonil-4-(2-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57fk-(E)**]



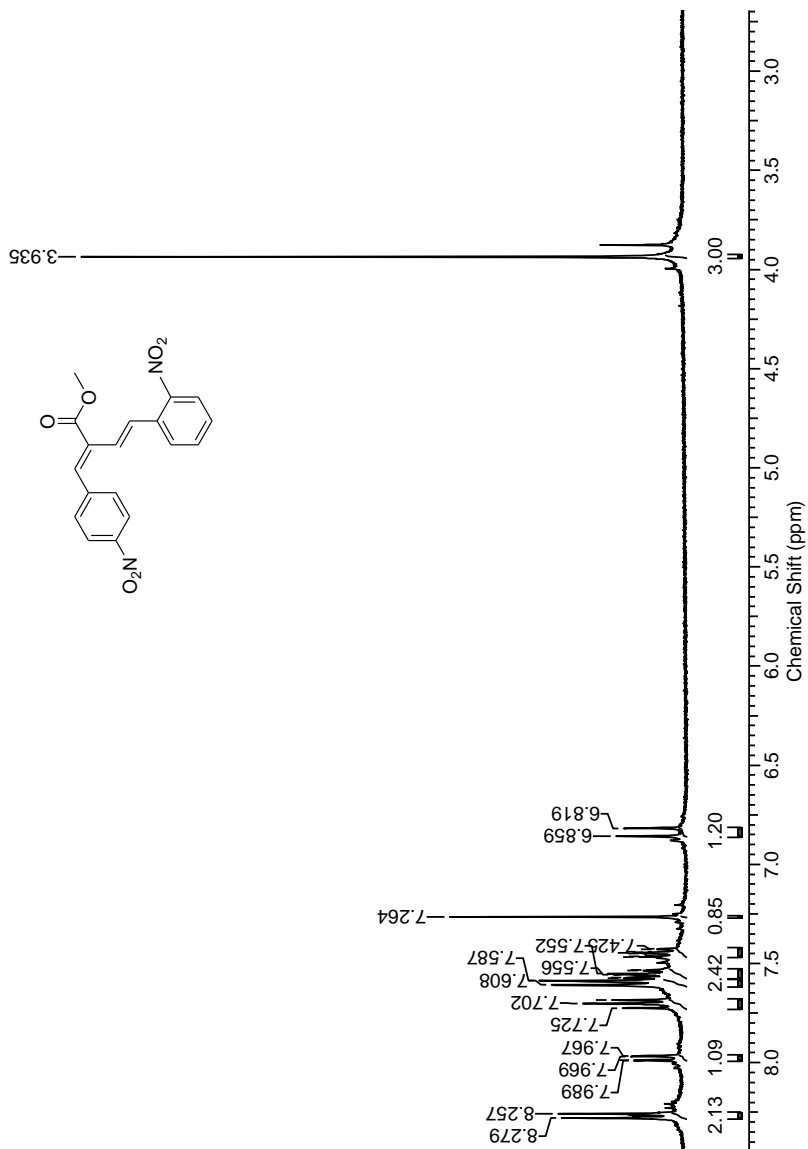
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (1*E*,3*E*,5*E*)-6-fenil-3-metoxicarbonil-1-(2-nitrofenil)-1,3,5-hexatrieno [**57mk**-(*E*)]



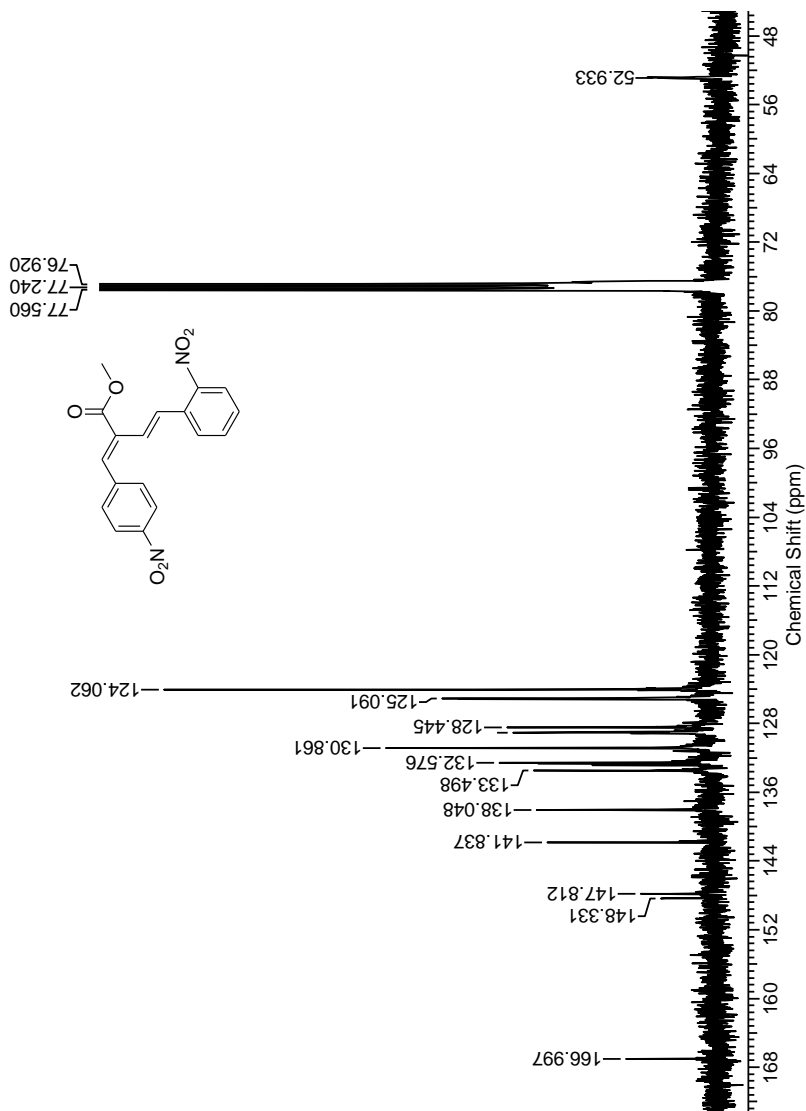
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (1E,3E,5E)-6-fenil-3-metoxicarbonil-1-(2-nitrofenil)-1,3,5-hexatrieno [**57mk**-(E)]



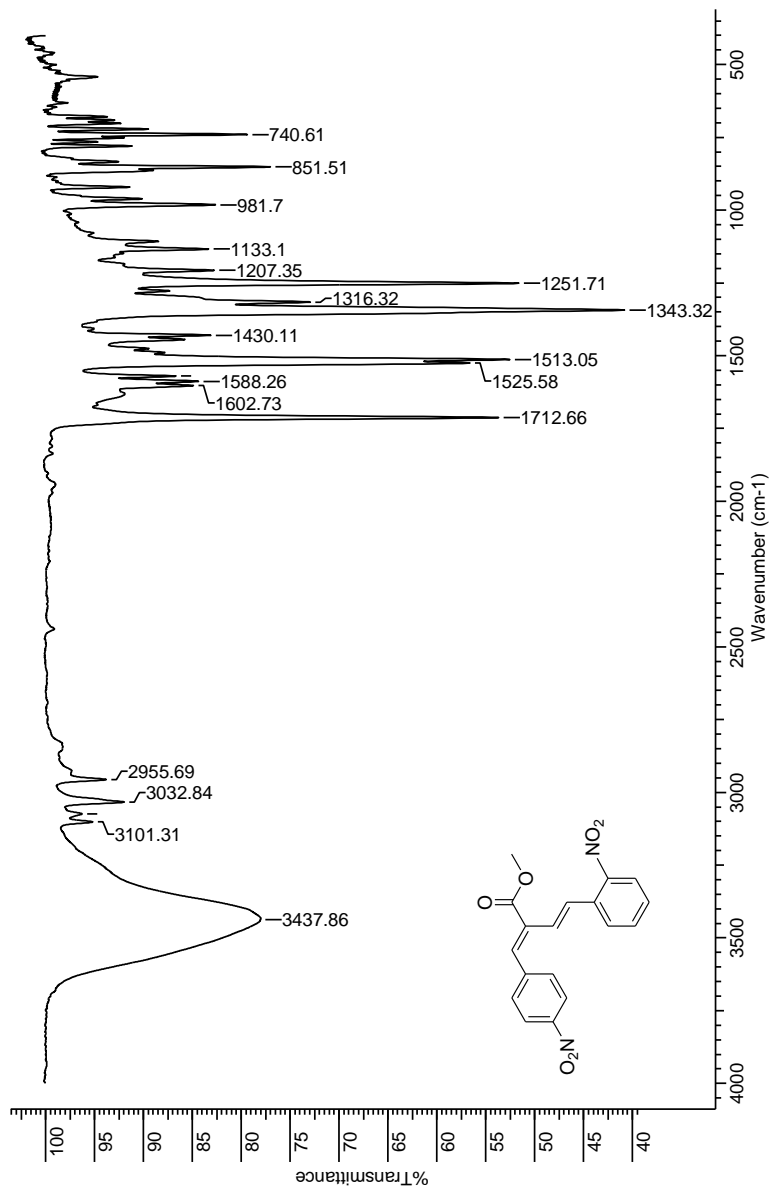
Espectro de IV (KBr) do (1*E*,3*E*,5*E*)-6-fenil-3-metoxicarbonil-1-(2-nitrofenil)-1,3,5-hexatrieno [**57mk-(E)**]



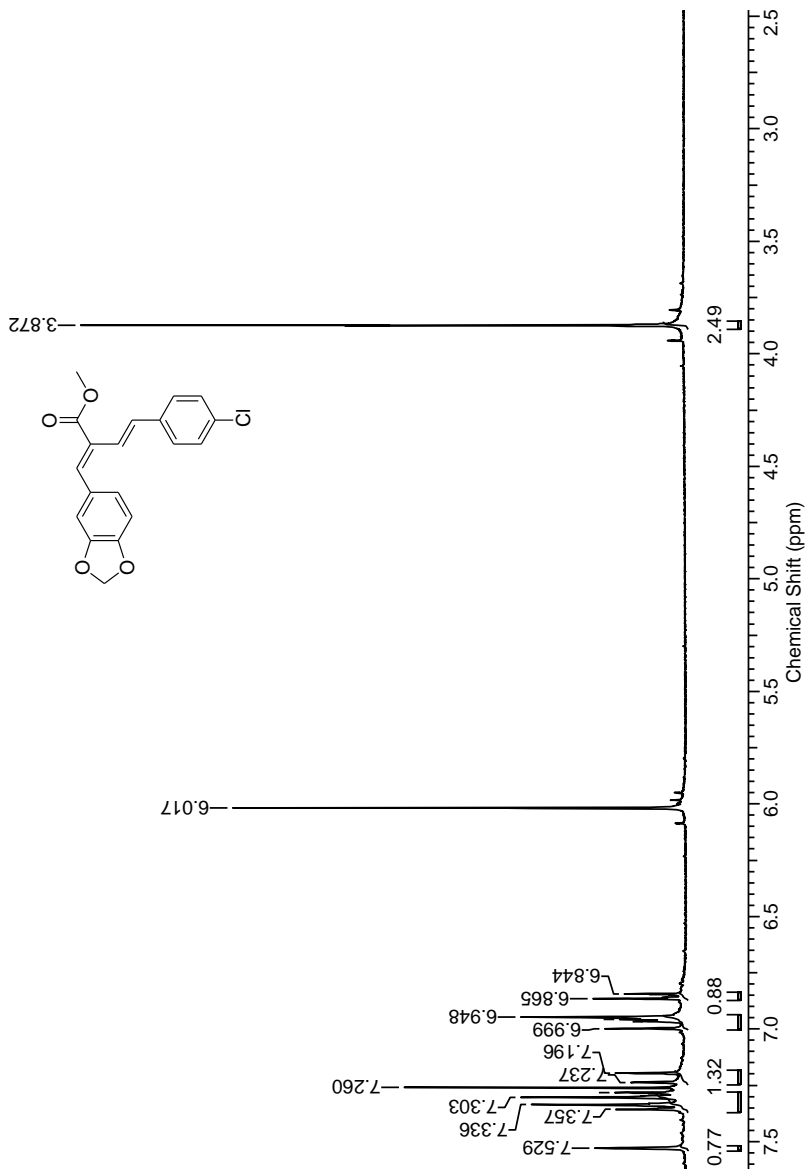
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (1*E*,3*E*)-2-metoxicarbonil-1-(4-nitrofenil)-4-(2-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57ik-(E)**]



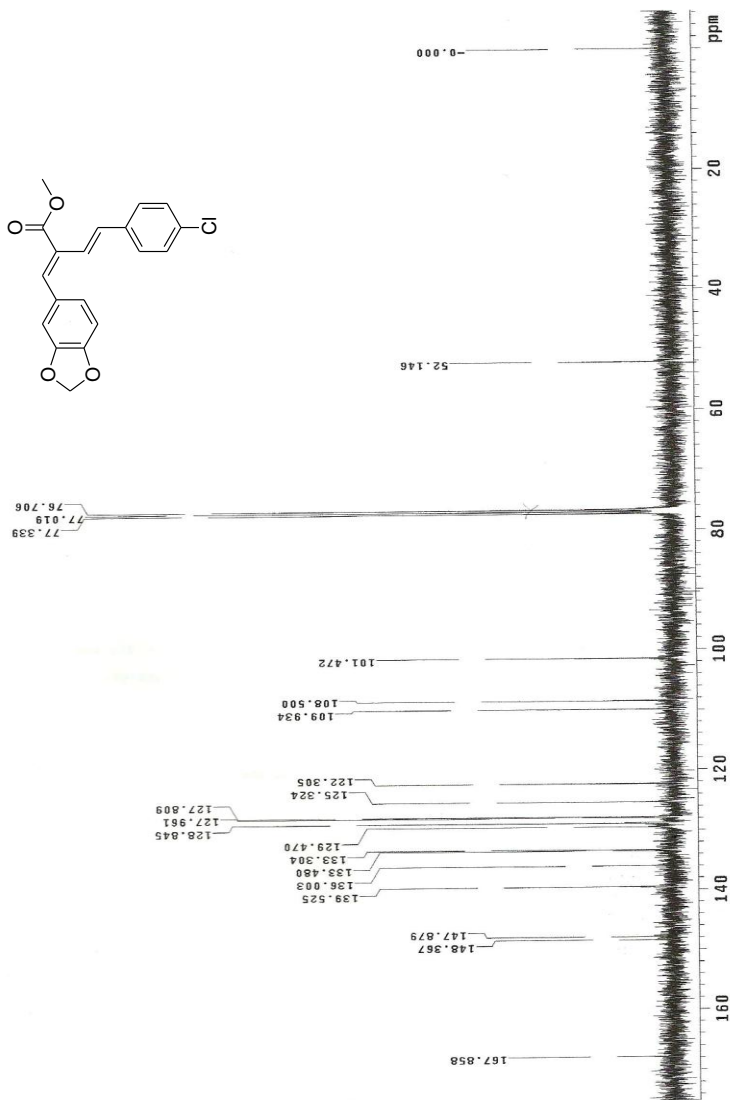
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (1*E*,3*E*)-2-metoxicarbonil-1-(4-nitrofenil)-4-(2-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57ik**-(*E*)]



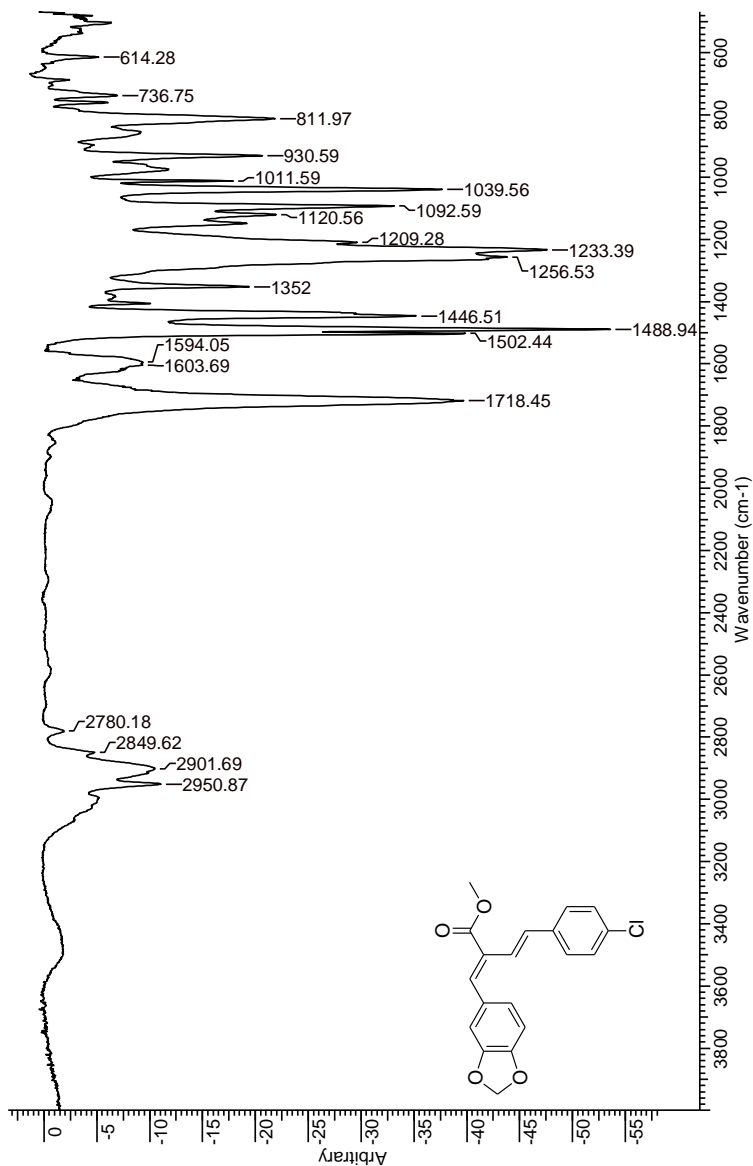
Espectro de IV (KBr) do (1*E*,3*E*)-2-metoxicarbonil-1-(4-nitrofenil)-4-(2-nitrofenil)-1,3-butadieno [57ik-(*E*)]



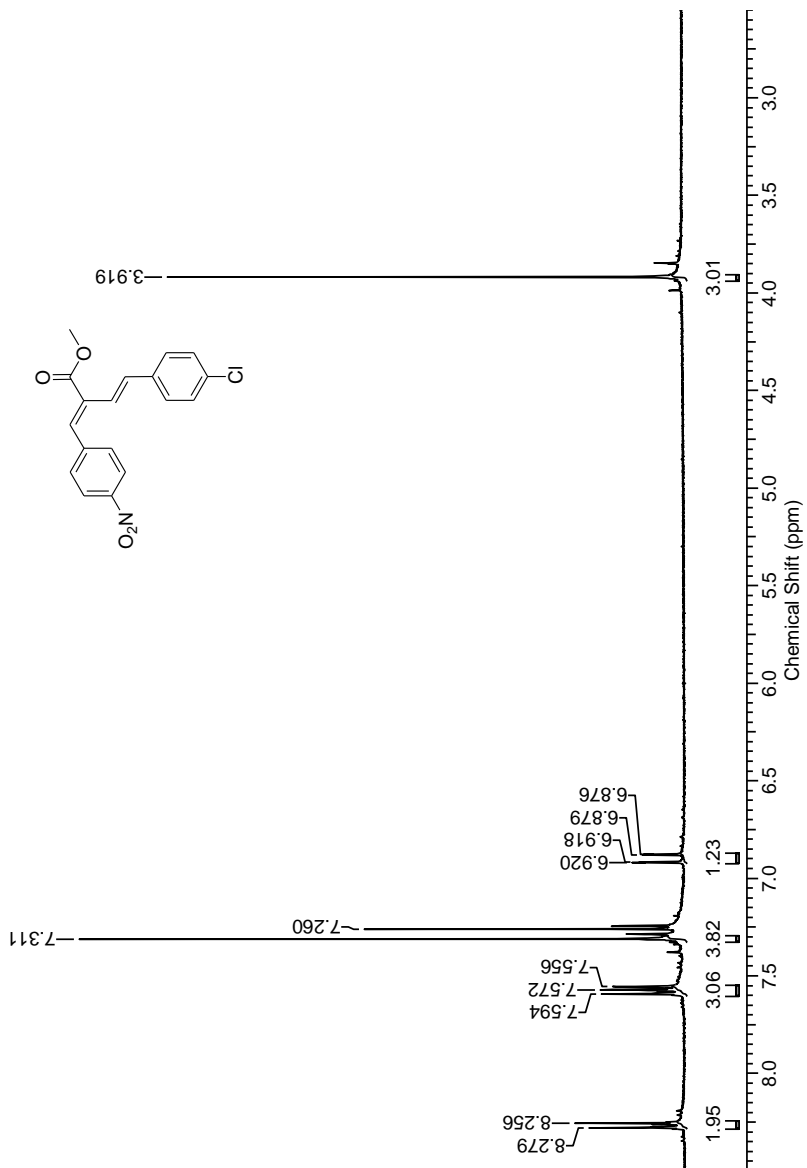
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (1E,3E)-4-(4-clorofenil)-1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-metoxicarbonil-1,3-butadieno [**57ce-(E)**]



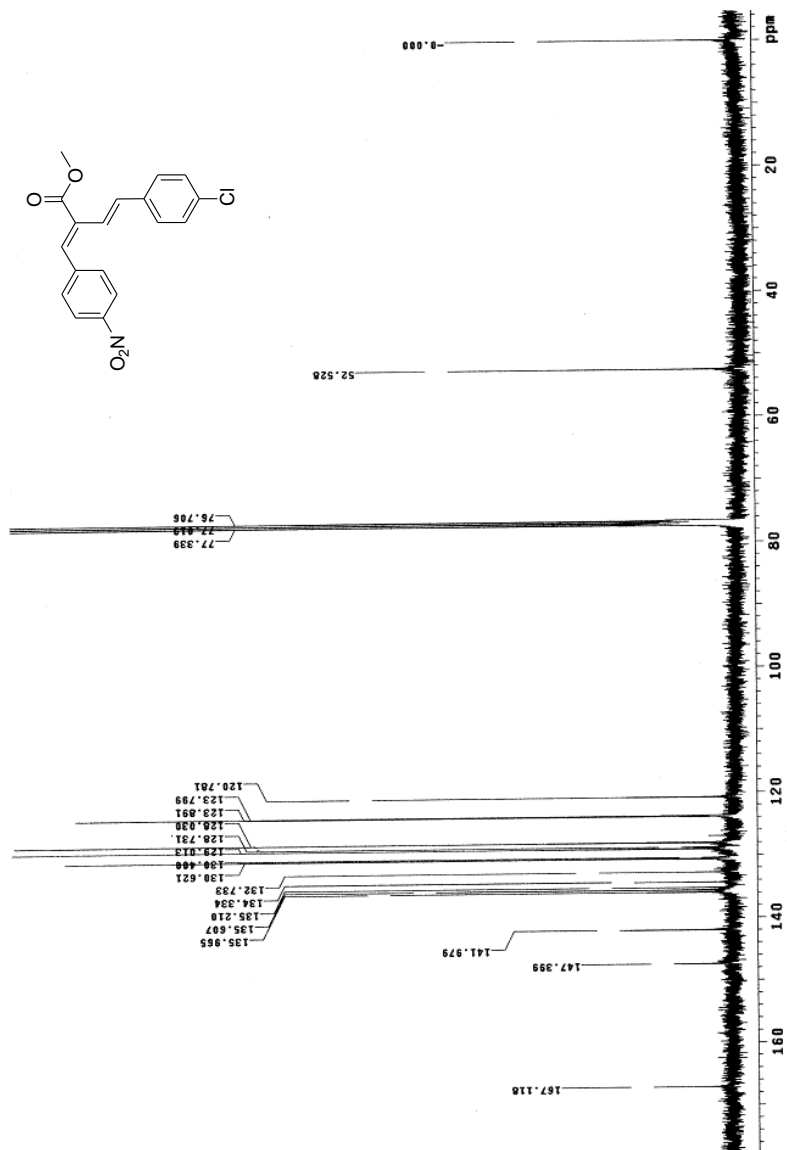
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (1E,3E)-4-(4-clorofenil)-1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-metoxicarbonil-1,3-butadieno [**57ce-(E)**]



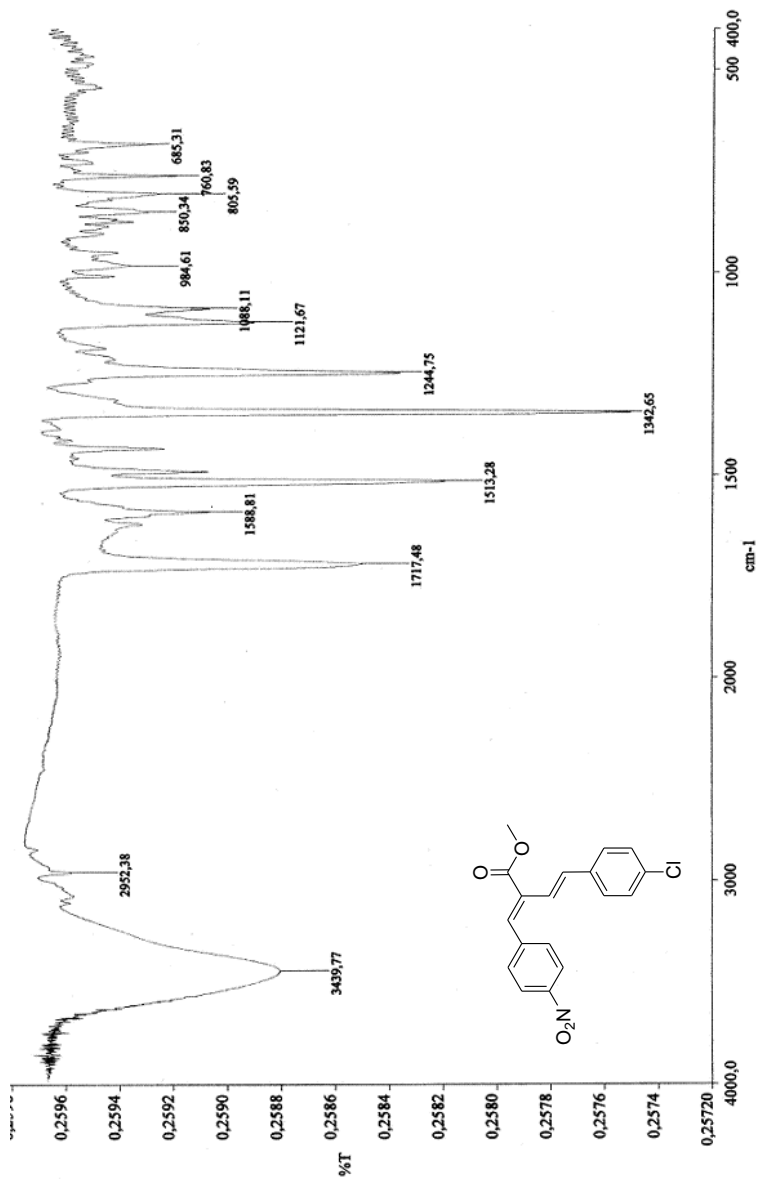
Espectro de IV (ZnSe) do (1*E*,3*E*)-4-(4-clorofenil)-1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-metoxicarbonil-1,3-butadieno [**57ce-(E)**]



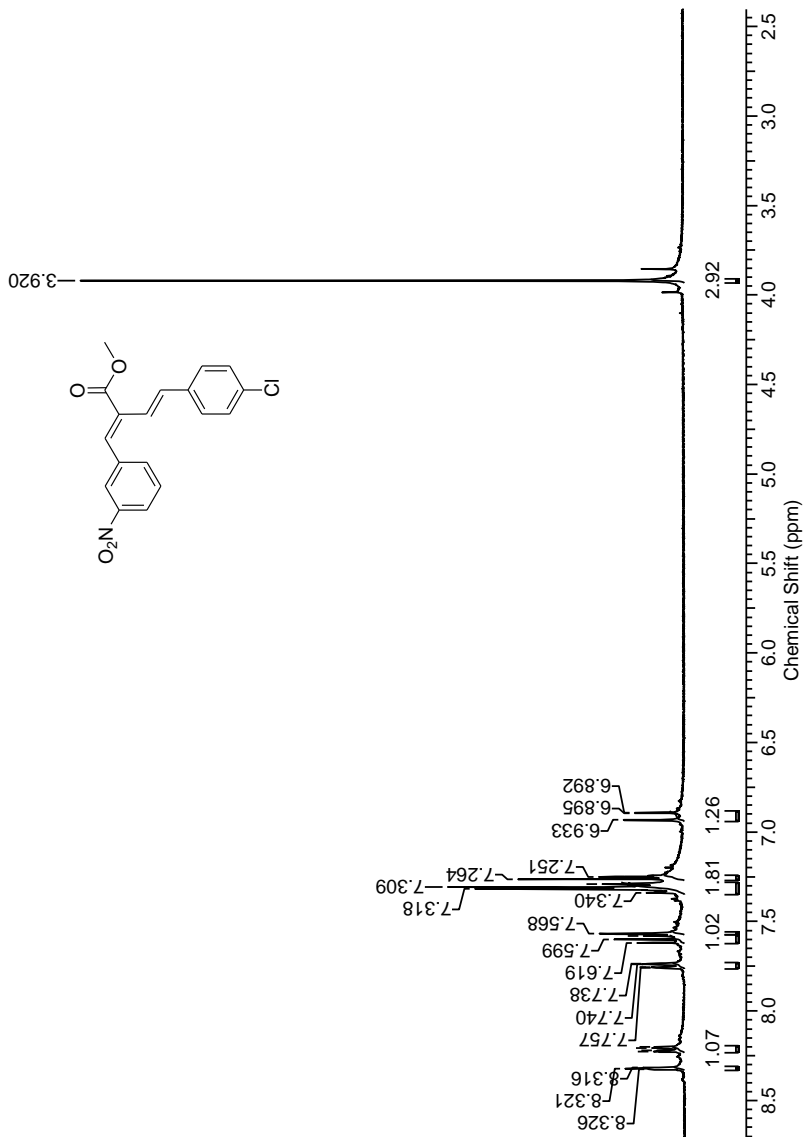
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (1*E*,3*E*)-4-(4-clorofenil)-2-metoxicarbonil-1-(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57ie**-(*E*)]



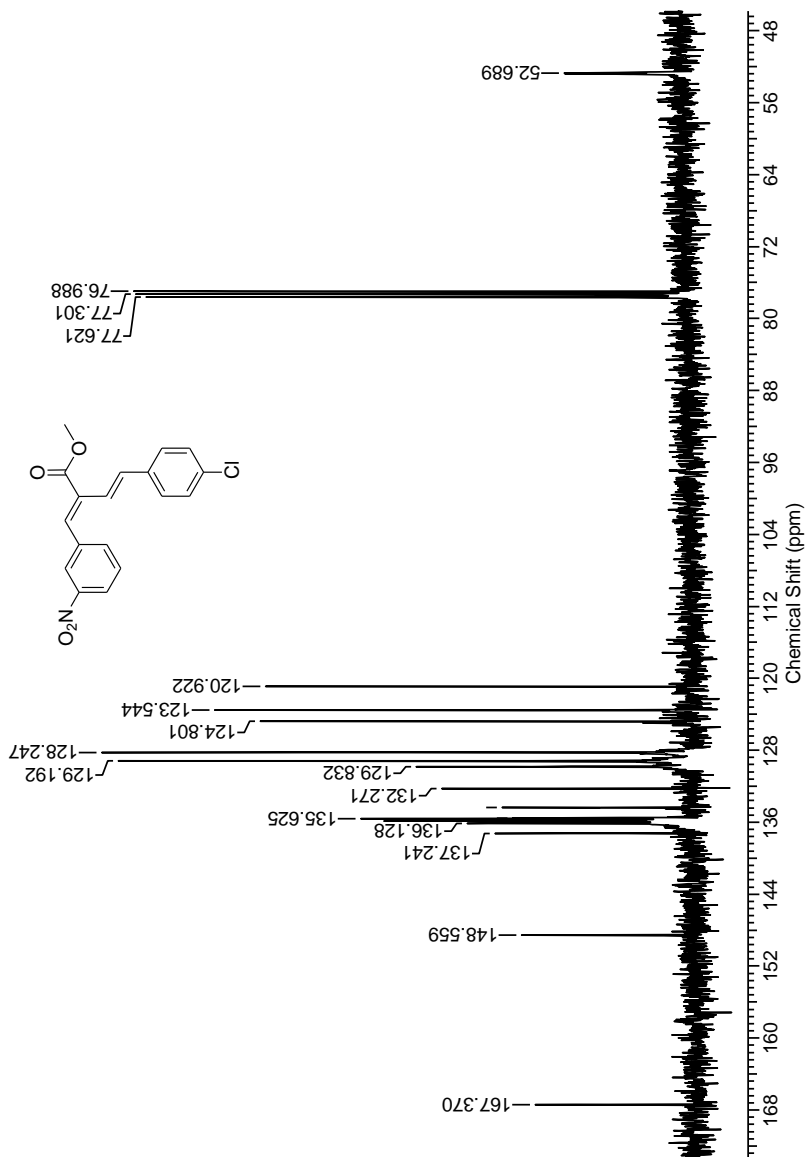
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (1*E*,3*E*)-4-(4-clorofenil)-2-metoxicarbonil-1-(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57ie-(E)**]



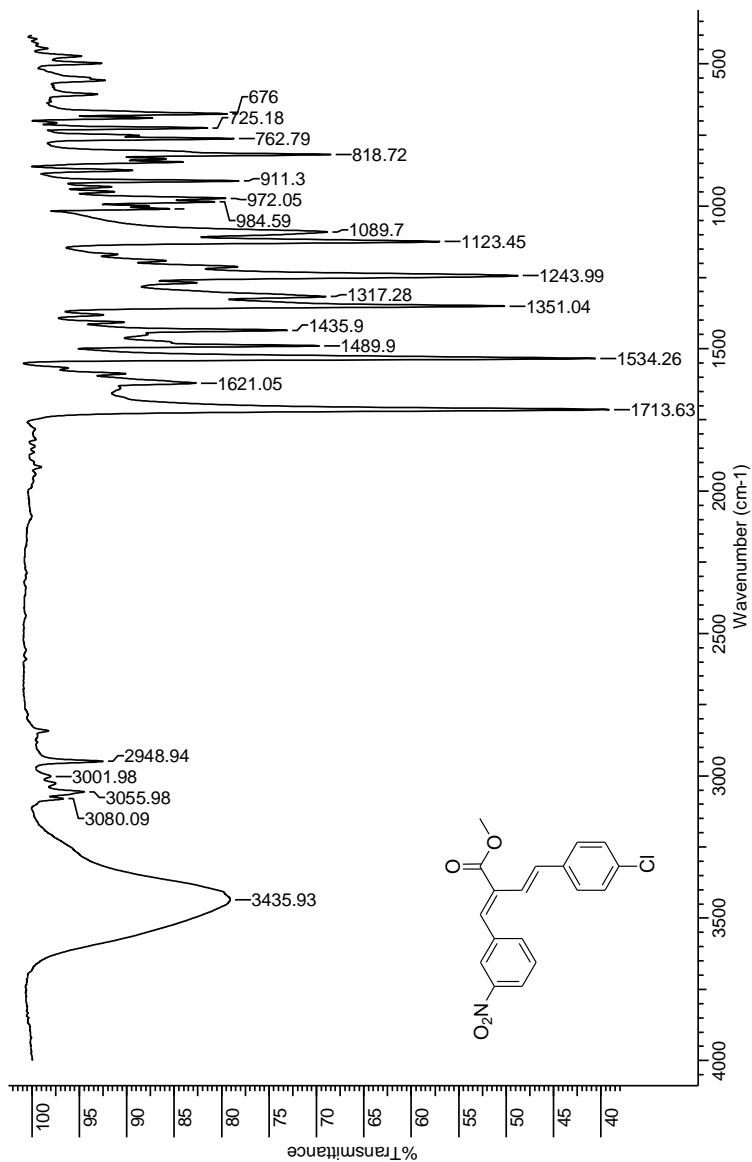
Espectro de IV (KBr) do (1E,3E)-4-(4-clorofenil)-2-metoxicarbonil-1-(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [57ie-(E)]



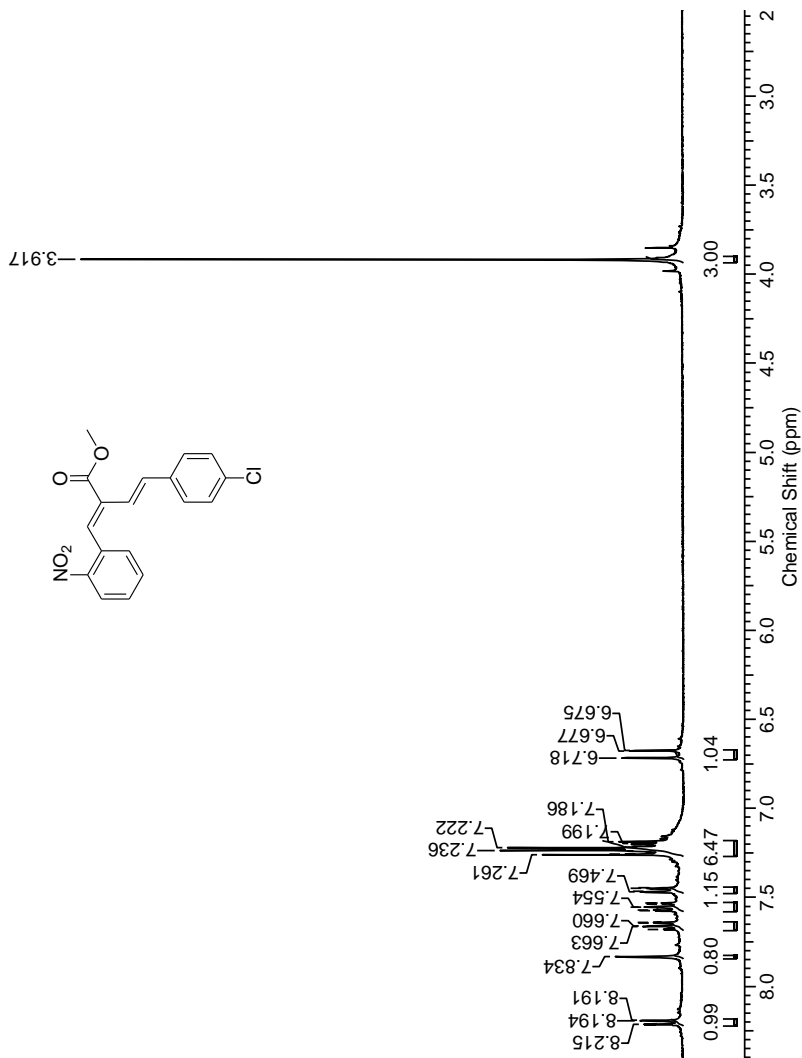
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (1E,3E)-4-(4-clorofenil)-2-metoxicarbonil-1-(3-nitrofenil)-1,3-butadieno [57je-(E)]



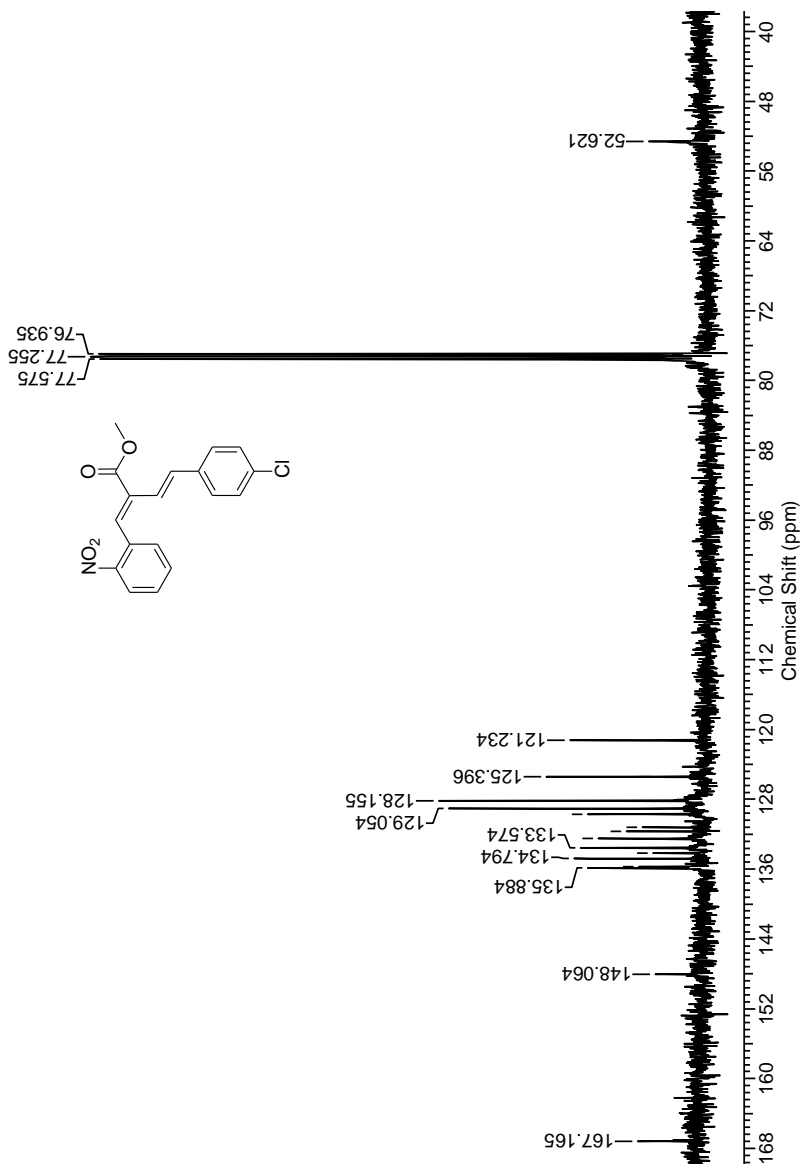
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (1E,3E)-4-(4-clorofenil)-2-metoxicarbonil-1-1-(3-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57je**-(E)]



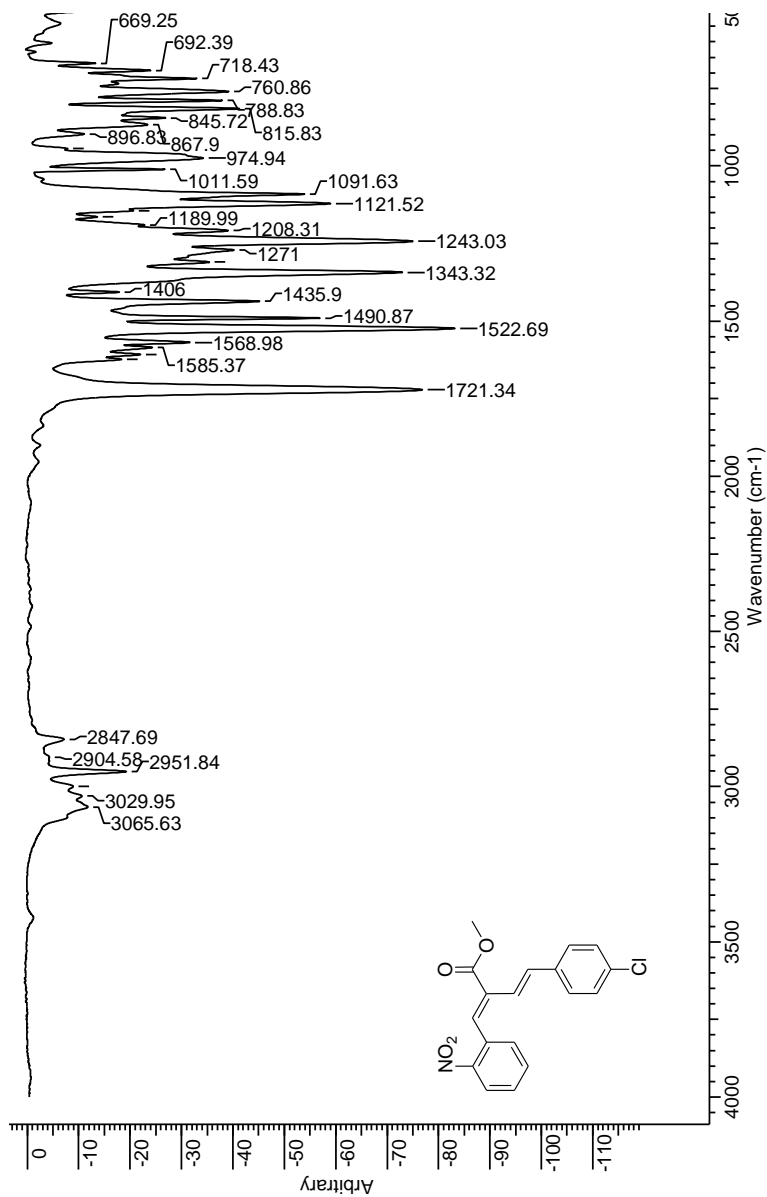
Espectro de IV (KBr) do (1*E*,3*E*)-4-(4-clorofenil)-2-metoxicarbonil-1-(3-nitrofenil)-1,3-butadieno [57j*e*-(*E*)]



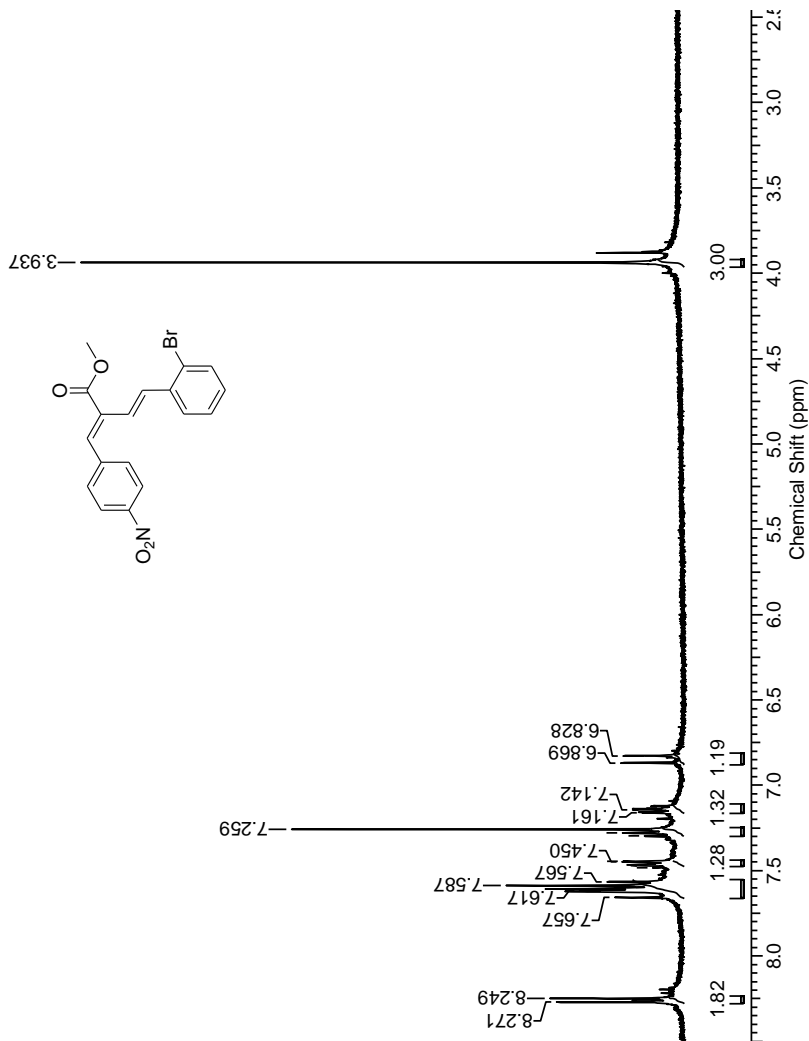
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (1E,3E)-4-(4-clorofenil)-2-metoxicarbonil-1-(2-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57ke-(E)**]



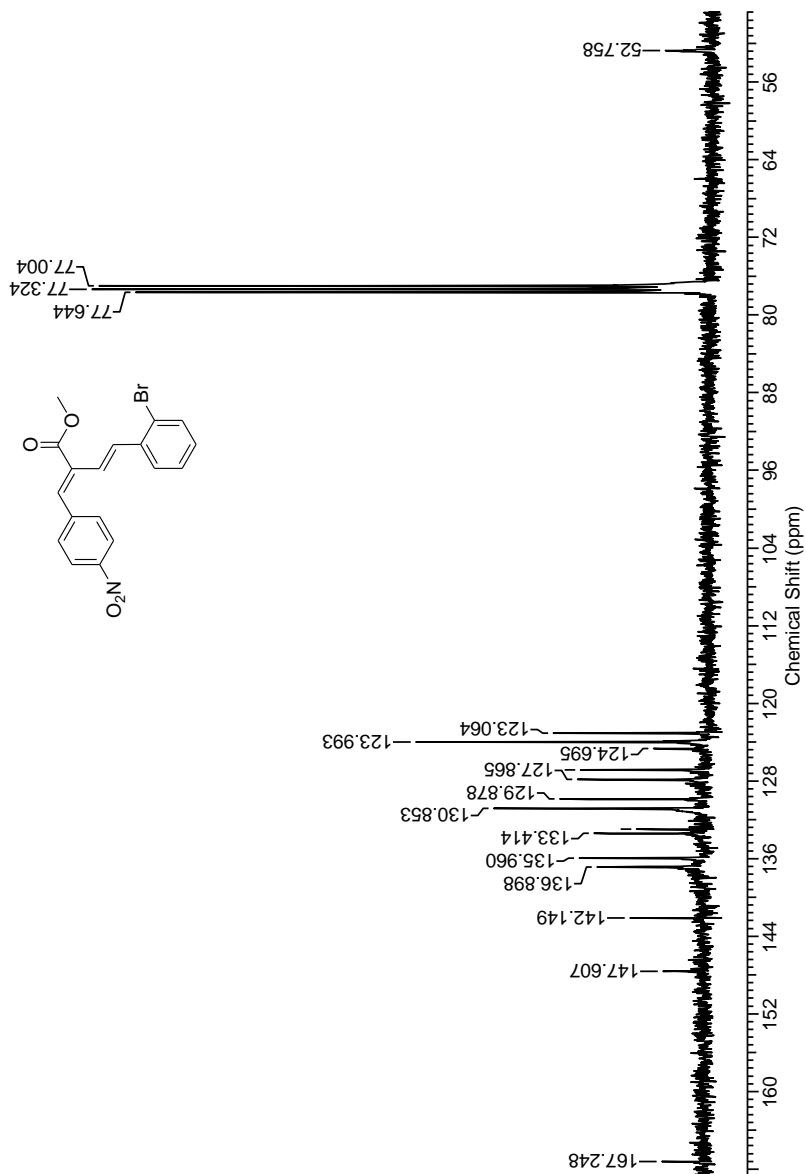
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (1*E*,3*E*)-4-(4-clorofenil)-2-metoxicarbonil-1-(2-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57ke-(E)**]



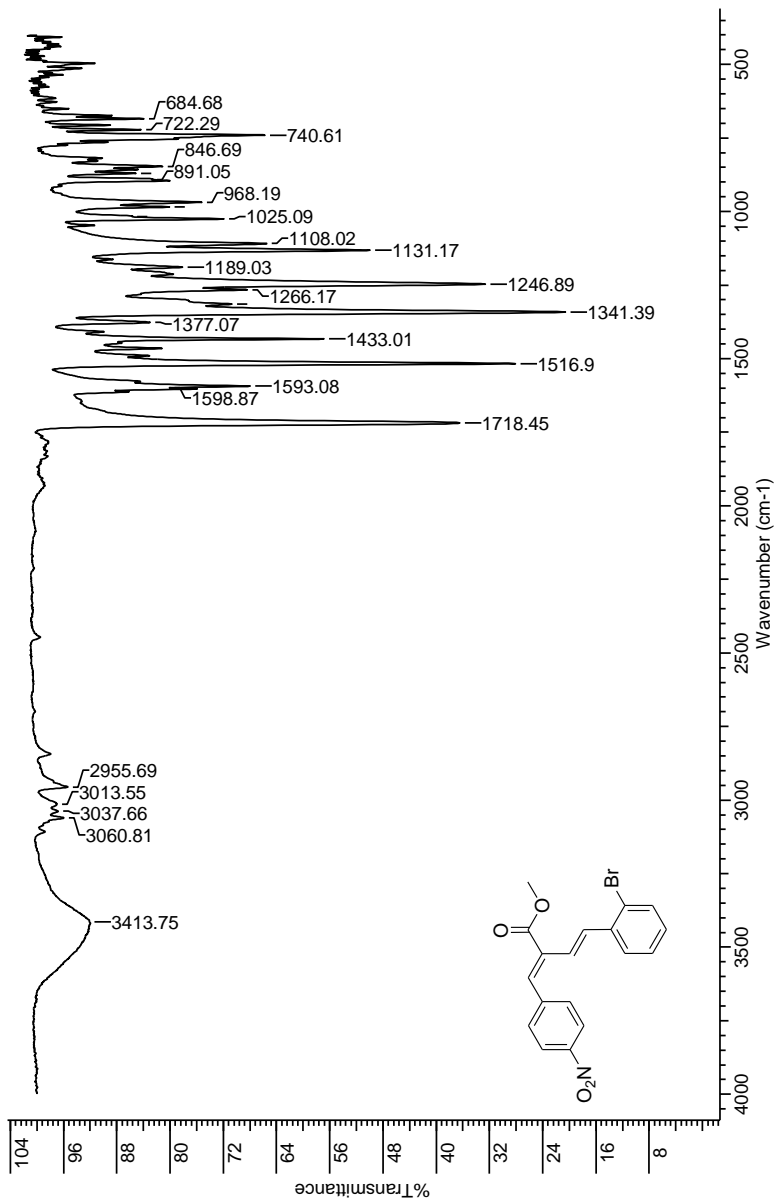
Espectro de IV (ZnSe) do (1*E*,3*E*)-4-(4-clorofenil)-2-metoxicarbonil-1-(2-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57ke-(E)**]



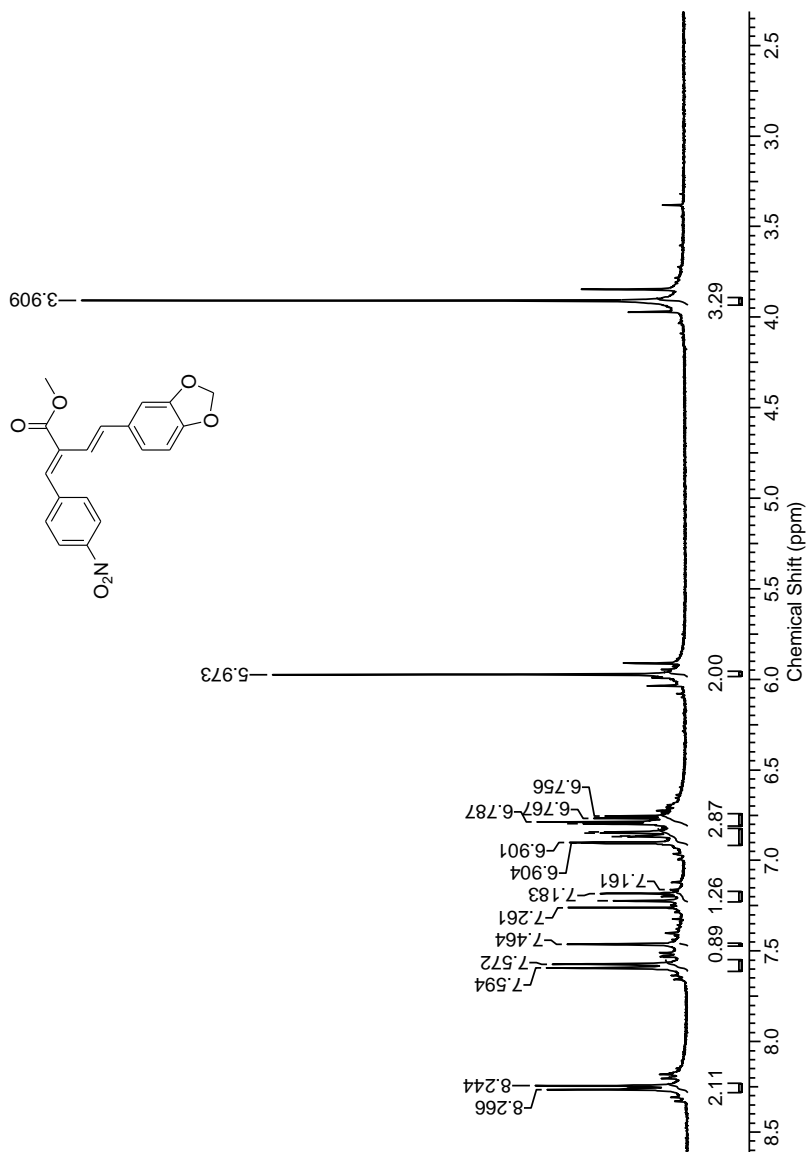
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (1E,3E)-4-(2-bromofenil)-2-metoxicarbonil-1-(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [57ip-(E)]



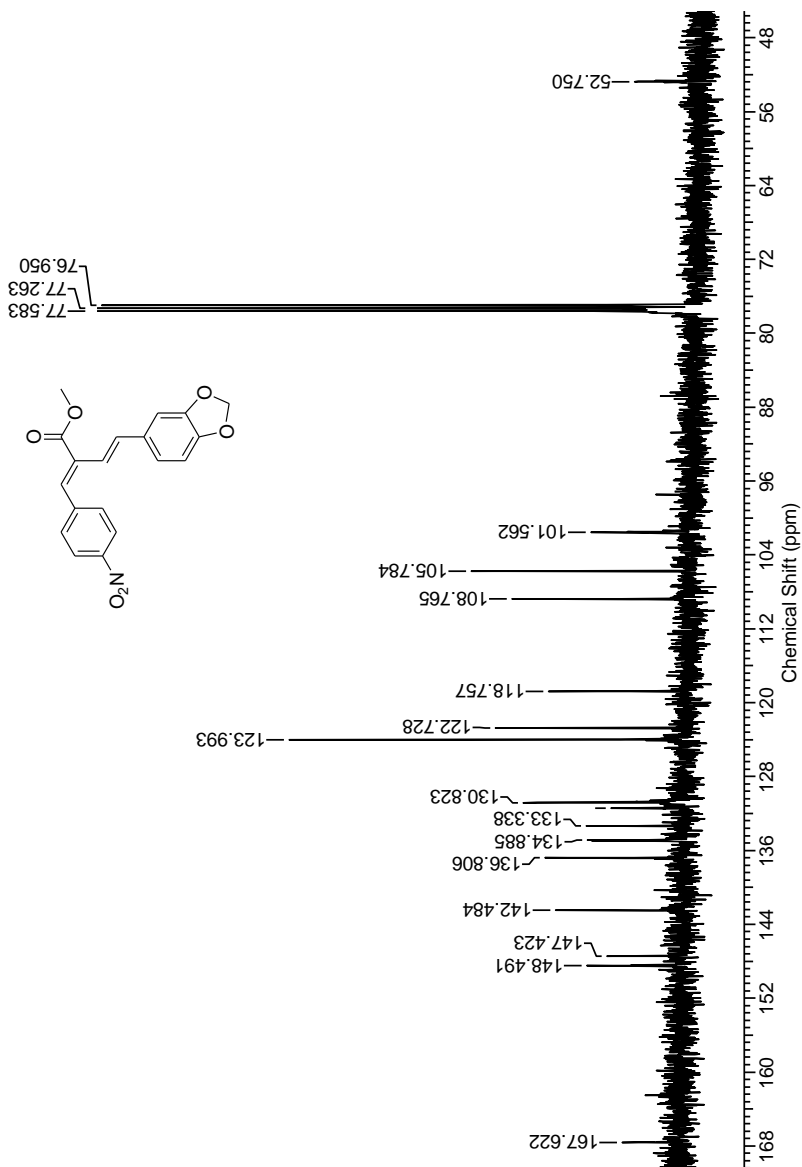
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (1*E*,3*E*)-4-(2-bromofenil)-2-metoxicarbonil-1-(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57ip**-(*E*)]



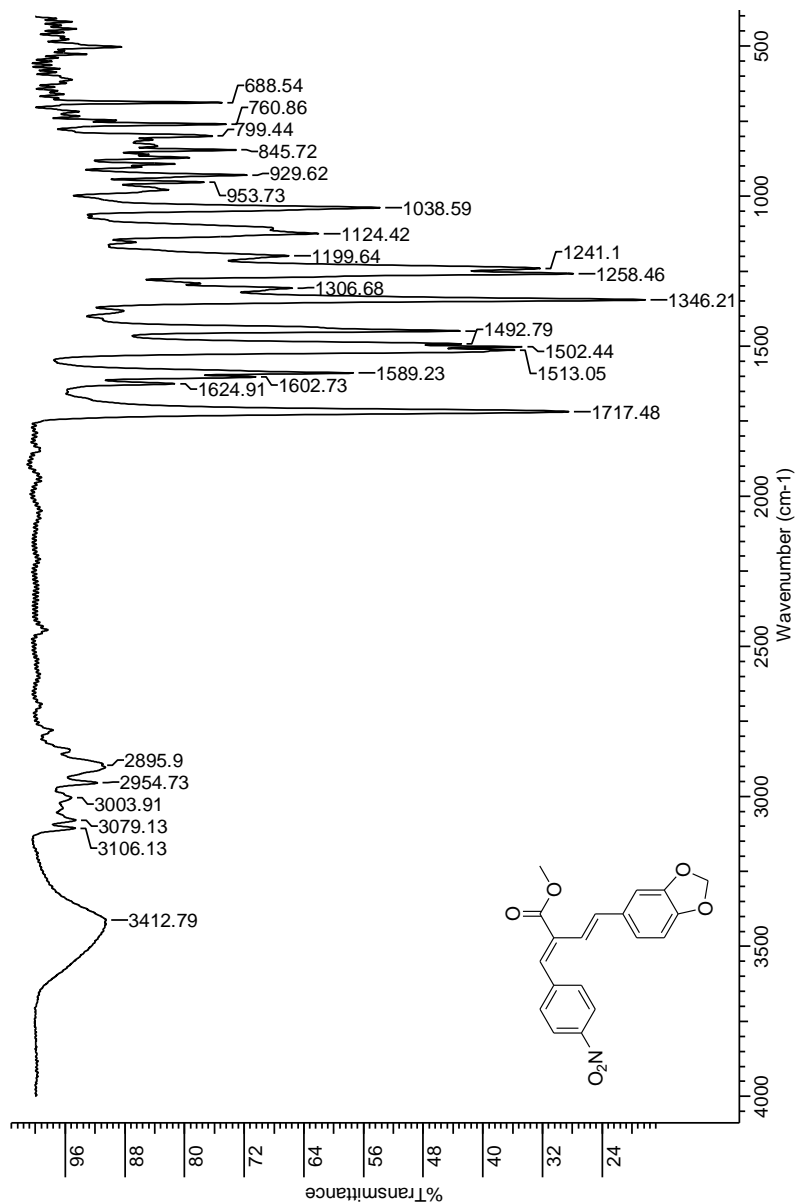
Espectro de IV (KBr) do (1*E*,3*E*)-4-(2-bromofenil)-2-metoxicarbonil-1-(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57ip**-(*E*)]



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (1E,3E)-4-(3,4-metilenodioxifenil)-2-metoxicarbonil-1-(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [57ic-(E)]



Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (1E,3E)-4-(3,4-metilenodioxifenil)-2-metoxicarbonil-1-(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [57ic-(E)]



Espectro de IV (KBr) do (1*E*,3*E*)-4-(3,4-metilenodioxifenil)-2-metoxicarbonil-1-(4-nitrofenil)-1,3-butadieno [**57ic-(E)**]

APÊNDICE H – Principais deslocamentos químicos (δ) de RMN ^1H
dos dienos **57-(E)**

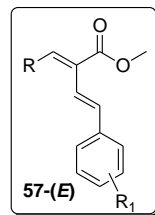


Tabela: Principais deslocamentos químicos de RMN ^1H dos dienos **57-(E)**

Prod.	R	R ¹	δ_{H} (ppm), ^a m, ^b J (Hz)			
			OCH ₃	H-1	H-3	H-4
ai	C ₆ H ₅	4-NO ₂	3,91	7,76	7,18 (dd)	7,39-7,44 (m)
ii	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-NO ₂	3,95	7,71	7,05	7,43 (d)
ji	3-NO ₂ C ₆ H ₄	4-NO ₂	3,94	7,71	7,07 (dd)	7,43 (d)
ki	2-NO ₂ C ₆ H ₄	4-NO ₂	3,94	7,98	6,85 (dd)	7,37 (d)
ci	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	4-NO ₂	3,90	7,67	7,16	7,39 (d)
cj	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	3-NO ₂	3,90	7,64	7,11 (dd)	7,35 (d)
ak	C ₆ H ₅	2-NO ₂	3,91	7,75	6,98 (dd)	7,71 (d)
ik	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2-NO ₂	3,94	7,70	6,84 (dd)	7,71 (d)
fk	2-ClC ₆ H ₄	2-NO ₂	3,92	7,79	6,80 (dd)	7,71 (d)
ck	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	2-NO ₂	3,88	6,92-6,98; 7,55-7,68		
ie	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-Cl	3,92	7,56	6,90 (dd)	7,27 (d)
je	3-NO ₂ C ₆ H ₄	4-Cl	3,92	7,57	6,91 (dd)	7,24-7,35 (m)
ke	2-NO ₂ C ₆ H ₄	4-Cl	3,92	7,83	6,69 (dd)	7,15-7,26 (m)
ce	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	4-Cl	3,87	7,53	6,95-7,00 (m)	7,21 (d)
ip	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2-Br	3,94	7,55-7,66 (m), 6,84 (dd)		
ic	4-NO ₂ C ₆ H ₄	3,4-OCH ₂ O	3,91	7,46	6,77	7,20 (d)

^aAnálises obtidas em 400 MHz, CDCl₃. ^bm_s: multiplicidade do sinal.