

Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Ciências Físicas e Matemáticas
Curso de Pós Graduação em Química

ESTUDOS DA REATIVIDADE DE BROMETOS ALÍLICOS
DERIVADOS DA REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN
FRENTE A DIFERENTES NUCLEÓFILOS COM APLICAÇÃO EM
SÍNTESE DE HETEROCICLOS

Tese submetida ao Curso de Pós Graduação em Química da Universidade
Federal de Santa Catarina como parte dos requisitos para obtenção do grau de
Doutor em Química.

Luciano Fernandes
Orientador: Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá

Florianópolis, julho de 2007.

Luciano Fernandes

**ESTUDOS DA REATIVIDADE DE BROMETOS ALÍLICOS
DERIVADOS DA REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN
FRENTE A DIFERENTES NUCLEÓFILOS COM APLICAÇÃO EM
SÍNTESE DE HETEROCICLOS**

Florianópolis, julho de 2007.

Agradecimentos

- Ao Prof. Dr. Marcus César Mandolesi Sá, pela orientação e amizade nestes longos anos;
- À minha mãe Lourdes e meu pai Ozébio, minhas irmãs Nádia e Tânia, meus sobrinhos, meus sogros e minha esposa Luciana;
- Aos colegas de laboratório Sandro, Luciano Silva, Tula, Lidiane, Misael, Gustavo Pozza e Luciana;
- Aos funcionários da central de análises, em especial a Eliane, Ângelo e Fábio;
- À Capes e ao CNPq, pela concessão da bolsa de Doutorado;
- À UFSC e ao Programa de Pós Graduação em Química;
- Aos membros da banca;
- À todos os meus amigos.

**Procure ser um homem de valor,
em vez de procurar ser
um homem de sucesso.
O único lugar em que o
sucesso vem antes do trabalho:
o dicionário.**

(Albert Einstein, 1879-1955)

INDICE GERAL

ÍNDICE GERAL	I
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VI
ÍNDICE DE TABELAS.....	VIII
ÍNDICE DE ESQUEMAS	IX
SIGLAS E ABREVIATURAS	XV
COMPOSTOS PREPARADOS NESTA TESE.....	XVI
RESUMO	XVII
ABSTRACT	XVIII
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Reação de Morita-Baylis-Hillman.....	2
1.2 Preparação de derivados acetilados a partir dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 1.....	3
1.3 Utilização dos derivados acetilados 12 em síntese.....	4
1.4 Preparação de derivados bromados a partir dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 1.....	6
1.5 Utilização dos derivados bromados 21 em síntese.....	7
1.6 Reações para a preparação de azidas	9
1.7 Reações para a preparação de tiocianatos e isotiocianatos e seu uso em síntese	11
1.8 Preparação de triazóis	14
1.9 Preparação de uracil derivados via reação com 1,3- e 1,2-dinucleófilos	16
2. JUSTIFICATIVAS.....	21
3. OBJETIVOS.....	22
3.1 Objetivos específicos.....	22
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
4.1 Preparação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 1	24
4.2 Síntese dos brometos 21 a partir de α -metileno- β -hidroxi ésteres 1	27
4.2.1 Estudos de reatividade e propostas de mecanismo para a reação catalisada por Amberlist 15 [®]	38
4.3 Estudos para a preparação das azidas alílicas 46.....	41

4.3.1 Estudos de reatividade dos brometos alílicos 21 <i>versus</i> os acetatos alílicos 12 na preparação das correspondentes azidas alílicas 46.....	51
4.4 Preparação dos tiocianatos alílicos 65.....	54
4.5 Preparação de heterociclos a partir brometos alílicos 21 via reação com 1,3-dinucleófilos.....	62
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	83
5.1 Instrumentação e Reagentes	83
5.2 Procedimento geral para a preparação de α -metileno- β -hidroxi ésteres 1, derivados da reação de Morita-Baylis-Hillman.....	84
5.3 Procedimentos a preparação de brometos alílicos 21 a partir dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 1.....	89
5.4 Procedimento geral para a preparação das Azidas Alílicas 46	95
5.5 Procedimento geral para a preparação dos tiocianatos alílicos 65 a partir dos respectivos brometos 21.....	100
5.6 Procedimento geral para a preparação das tiazinonas 139 a partir dos respectivos brometos 21	104
6. CONCLUSÕES.....	110
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	114
ANEXO 1	122
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o 3-(2'-clorofenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (1e)	124
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o 3-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (1i)	126
ANEXO 2	128
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (Z)-2-(bromometil)-3-(2'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (21c)	130
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (Z)-2-(bromometil)-3-(2',4'-diclorofenil)-2-propenoato de metila (21g)	132
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (Z)-2-(bromometil)-3-(4'-metoxifenil)-2-propenoato de metila (21h).....	134
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (Z)-2-(bromometil)-3-(3',4'-dimetoxifenil)-2-propenoato de metila (21i)	136
ANEXO 3	138

Dados cristalográficos do (Z)-2-(bromometil)-3-(3',4'-dimetoxifenil)-2-propenoato de metila (21i)	140
ANEXO 4	143
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (E)-2-(azidometil)-3-(2'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (46c)	145
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (E)-2-(azidometil)-3-(4'-clorofenil)-2-propenoato de metila (46f)	147
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (E)-2-(azidometil)-3-(2',4'-diclorofenil)-2-propenoato de metila (46g)	149
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (E)-2-(azidometil)-3-(4'-metoxifenil)-2-propenoato de metila (46h).....	151
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (E)-2-(azidometil)-3-(3',4'-dimetoxifenil)-2-propenoato de metila (46i)	153
ANEXO 5	155
Dados cristalográficos do (E)-2-(azidometil)-3-(2'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (46c)	157
Dados cristalográficos do (E)-2-(azidometil)-3-(4'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (46c)	161
Dados cristalográficos do (E)-2-(azidometil)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-propenoato de metila (46j).....	165
ANEXO 6	168
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (Z)-3-fenil-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65a)	170
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (Z)-3-(2'-naftil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65b)	172
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (Z)-3-(2'-nitrofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65c).....	174
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (Z)-3-(4'-nitrofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65d).....	176
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (Z)-3-(2'-clorofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65e)	178
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (Z)-3-(4'-clorofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65f)	180

Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (Z)-3-(2',4'-diclorofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65g)	182
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (Z)-3-(4'-metoxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65h)	184
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (Z)-3-(3',4'-dimetoxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65i)	186
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (Z)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65j)	188
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (2Z, 4E)-5-fenil-2-(tiocianometil)-2,4-pentadienoato de metila (65k).....	190
ANEXO 7	192
Dados cristalográficos do (Z)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65j)	194
ANEXO 8	197
Dados cristalográficos do (5Z)-2-amino-5-benzilideno-5,6-diidro-1,3-tiazin-4-ona (139a)	199
ANEXO 9	204
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (5Z)-2-amino-5-benzilideno-5,6-diidro-1,3-tiazin-4-ona (139a)	206
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(3'-naftalenilmetileno)-1,3-tiazin-4-ona (139b)	209
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-[(2'-nitrofenil)metileno]-1,3-tiazin-4-ona (139c).....	211
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-[(4'-nitrofenil)metileno]-1,3-tiazin-4-ona (139d).....	213
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-[(2'-clorofenil)metileno]-1,3-tiazin-4-ona (139e).....	215
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-[(4'-clorofenil)metileno]-1,3-tiazin-4-ona (139f).....	217
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-[(2',4'-diclorofenil)metileno]-1,3-tiazin-4-ona (139g).....	219
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-[(4'-metoxifenil)metileno]-1,3-tiazin-4-ona (139h).....	221

Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5- [(3',4'-dimetoxifenil)metileno]-1,3-tiazin-4-ona (139i).....	223
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5- (3',4'-metilenodioxibenzilideno)-1,3-tiazin-4-ona (139j).....	225
Espetros de IV, RMN- ¹ H e RMN ¹³ C para o (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5- {[(E)-estiril]metileno}-1,3-tiazin-4-ona (139k).....	227
ANEXO 10 (Artigos publicados no decorrer dos trabalhos desta Tese).....	229

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Espectro de IV (filme) do 3-fenil-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (1a)	25
Figura 2: Espectro de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do 3-fenil-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (1a).....	25
Figura 3: Espectro de IV (filme) do (Z)-2-(bromometil)-3-fenil-2-propenoato de metila (21a).....	29
Figura 4: Espectro de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do (Z)-2-(bromometil)-3-fenil-2-propenoato de metila (21a).....	30
Figura 5: Estrutura molecular (ORTEP) para o (Z)-2-(bromometil)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-propenoato de metila (21j), elipsóides com 40% de probabilidade	36
Figura 6: RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) e IV (filme) parciais do (E)-2-(azidometil)-3-fenil-2-propenoato de metila (46a)	43
Figura 7: Espectros acompanhados por RMN- ¹ H (400 MHz, acetona-d ₆ /D ₂ O) em (a) 30 e (b) 120 segundos para a azida 46a.....	48
Figura 8: Espectro de RMN- ¹ H (400 MHz, acetona-d ₆ /D ₂ O) da mistura isomérica das azidas 46l e 46l', reação efetuada em um tubo de RMN em 120 segundos.....	49
Figura 9: Estrutura molecular (ORTEP) para o (E)-2-(azidometil)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-propenoato de metila (46j), elipsóides com 40% de probabilidade	53
Figura 10: Espectro de IV (filme) do (Z)-3-fenil-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65a).....	56
Figura 11: Espectro de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do (Z)-3-fenil-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65a).....	57
Figura 12: Espectro de RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz) do (Z)-3-fenil-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65a).....	58
Figura 13: Estrutura molecular (ORTEP) para o (Z)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65j), elipsóides com 40% de probabilidade	59
Figura 14: Espectro de IV (KBr) do produto da reação entre o brometo alílico 21a e a tiouréia (108).....	65

Figura 15: Espectro de RMN- ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) do produto da reação entre o brometo alílico 21a e a tiouréia (108).....	66
Figura 16: Espectro de RMN- ¹³ C (DMSO-d ₆ , 100 MHz) do produto da reação entre o brometo alílico 21a e a tiouréia (108).....	67
Figura 17: Propostas estruturais para o produto da reação entre o brometo alílico 21a e a tiouréia (108).....	68
Figura 18: Estruturas modelo utilizadas para comparação de carbonos e hidrogênios.....	68
Figura 19: Estrutura molecular (ORTEP) para o (5Z)-2-amino-5-benzilideno-5,6-diidro-1,3-tiazin-4-ona (139a), elipsóides com 40% de probabilidade	70
Figura 20: Espectro de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do produto de acetilação de 139a	71
Figura 21: Modelos de deslocamentos de hidrogênios para amidas 154, 155 e 156 e iminas aciladas.....	71
Figura 22: Espectro de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do produto de acetilação termodinâmica do 153a.....	73
Figura 23: Espectro de IV (KBr) do produto de acetilação termodinâmica do 153a.....	74
Figura 24: Espectro de RMN- ¹ H (TFA, benzeno-d ₆ , 400 MHz) do (5Z)-2-amino-5-benzilideno-5,6-diidro-1,3-tiazin-4-ona (139a).....	76
Figura 25: Espectro de RMN- ¹³ C (TFA, benzeno-d ₆ , 100 MHz) do (5Z)-2-amino-5-benzilideno-5,6-diidro-1,3-tiazin-4-ona (139a).....	77
Figura 26: Espectro de RMN- ¹ H (D ₂ O, 400 MHz) do intermediário 159a	78
Figura 27: Espectro de RMN- ¹³ C (D ₂ O, 100 MHz) do intermediário 159a	79
Figura 28: Figura representativa das tiazinonas 139.....	80

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Preparação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 1	24
Tabela 2: Preparação dos brometos alílicos 21 a partir dos correspondentes α -metileno- β -hidroxi ésteres 1	28
Tabela 3: Percentual de conversão do 3-hidroxi-2-metileno-3-(3',4'- metilenodioxifenil)-2-propanoato de metila (1j) no correspondente brometo alílico 21j.....	32
Tabela 4: Preparação do (Z)-2-(bromometil)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2- propenoato de metila (21j).....	34
Tabela 5: Síntese dos brometos 21 a partir dos álcoois 1 empregando catálise heterogênea.....	35
Tabela 6: Comparação dos resultados obtidos para a síntese dos brometos 21 a partir dos álcoois 1 empregando HBr/H ₂ SO ₄ versus catálise heterogênea	37
Tabela 7: Relação de solventes e conversões para a azida 46a	42
Tabela 8: Rendimento das azidas alílicas 46	45
Tabela 9: Percentual de conversão dos acetatos alílicos 12a e 12l e dos brometos alílicos 21a e 21l nas correspondentes azidas alílicas 46a e 46l	52
Tabela 10: Preparação dos tiocinatos alílicos 65	55
Tabela 11: Condições reacionais utilizadas na tentativa de formação dos tiotetrazóis 131d e 131j.....	61
Tabela 12: Condições reacionais utilizadas em reações entre o brometo alílico 21a e diferentes dinucleófilos	63
Tabela 13: Preparação das 1,3-tiazin-2-onas 139.....	75
Tabela 14: Deslocamentos em ppm dos principais hidrogênios presentes nas tiazinonas 139 (400 MHz, TFA-d ₁ com padrão externo benzeno-d ₆)..	81
Tabela 15: Deslocamentos em ppm dos principais carbonos presentes nas tiazinonas 139 (100 MHz, TFA-d ₁ com padrão externo benzeno-d ₆).....	81

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1: Mecanismo geral para a formação dos α -metileno- β -hidroxi compostos 1-3.....	2
Esquema 2: Preparação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 1.....	3
Esquema 3: Preparação dos acetatos 12.....	3
Esquema 4: Preparação dos acetatos 12, com posterior isomerização para o derivado 13.....	4
Esquema 5: Preparação dos acetatos 12 e 13 empregando catálise heterogênea.....	4
Esquema 6: Síntese de 15-(<i>E</i>) e 16-(<i>Z</i>)-alquilaminas.....	5
Esquema 7: Síntese de benzilidenosuccinimidas 17.....	5
Esquema 8: Preparação de dialil dissulfetos 19 via acetatos 12.....	5
Esquema 9: Preparação de brometos alílicos 21.....	6
Esquema 10: Utilização de CuBr_2 adsorvido em sílica para a preparação de brometos alílicos 21 e 22.....	6
Esquema 11: Utilização de $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ na preparação de brometos 21, 22 ou 24 e iodetos alílicos 25, 26 e 27.....	7
Esquema 12: Síntese de (<i>E</i>)-3-benzilidenocromanonas 28.....	8
Esquema 13: Preparação de β -amino ésteres 29 e 30 a partir de brometos alílicos 21.....	8
Esquema 14: Preparação de ciclopropanos 31-34 a partir dos brometos alílicos 21, 22, 25 ou 35.....	8
Esquema 15: Preparação de <i>N</i> -tozilaziridinas 36a e 36b a partir de brometos alílicos 21 e 24.....	9
Esquema 16: Conversão de brometos 39 em azidas 38.....	9
Esquema 17: Conversão de álcoois terciários 41 para as respectivas azidas 40.....	10
Esquema 18: Utilização de trifosgeno (42) na preparação da azida alílica 43.....	10
Esquema 19: Preparação de azidas alílicas 46 via intermediários acetilados 12.....	10
Esquema 20: Preparação da azida 46 a partir do acetato 12.....	11
Esquema 21: Preparação de azidas 49 e 50 em meio aquoso.....	11
Esquema 22: Preparação do tiotetrazol 53 a partir do tiocianato 54 em meio aquoso.....	12

Esquema 23: Preparação de tiocianatos 55 a partir dos brometos 39.....	12
Esquema 24: Preparação do 2-diazo-3-oxo-4-tiocianobutanoato de etila (56)	12
Esquema 25: Preparação de azidas 38, tiocianatos 55 e sulfonatos 58, utilizando energia de microondas em meio aquoso	13
Esquema 26: Reação de preparação de tiocianatos 55 e isotiocianatos 62.....	13
Esquema 27: Preparação de tiocianatos 65, 66 e 67, a partir dos derivados acetilados 12, 51 ou 52	13
Esquema 28: Preparação de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos 68.....	14
Esquema 29: Síntese de 1,2,3-triazóis[2]benzazepínicos 71	15
Esquema 30: Síntese dos triazóis 74 via cicloadição intermolecular	15
Esquema 31: Síntese dos triazóis 76, 77 e 78 via cicloadição intermolecular	16
Esquema 32: Preparação da 5-benziluracila 79. Condições reacionais: i) EtOH, Et ₂ O, HCl, refluxo; ii) EtOH, H ₂ , PtO ₂ ; iii) Na, HCO ₂ Et, Et ₂ O, tiouréia, EtOH, refluxo ou LDA, THF, HCO ₂ Et, -60 a -70°C; iv) EtOH, tiouréia, refluxo; v) HOAc glacial, ClCH ₂ CO ₂ H aquoso (20%), refluxo 18h.....	17
Esquema 33: Preparação do 6-(3'-metoxibenzil)pirimidina-2,4-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-diona (85).....	17
Esquema 34: Preparação de 4 <i>H</i> -1,3-tiazinonas 88a e 88b	17
Esquema 35: Preparação de 1,3-tiazinonas 91 e 1,3-oxazinonas 92.....	18
Esquema 36: Preparação da diidro-3-tiazina 96.....	18
Esquema 37: Preparação dos 1,4'-bipirazóis 99 e 4-pirazolilpirimidinas 100-103....	19
Esquema 38: Preparação de derivados de pirimidinonas 113 e 114	20
Esquema 39: Síntese da uracila 1,5-dissubstituída 117 a partir de derivados da reação de Morita-Baylis-Hillman. Condições reacionais: a) R''NH ₂ , EtOH-MeOH, t.a., 8-12 h; b) BrCN, NaHCO ₃ , benzeno, t.a., 15 min; c) BrCN, NaHCO ₃ , benzeno, t.a., 12 h; d) NaH, tolueno, t.a. 45 min; e) NaHCO ₃ , benzeno, t.a., 12 h.....	20
Esquema 40: Esquema geral de preparação dos α-metileno-β-hidroxi ésteres 1.....	24
Esquema 41: Preparação dos brometos alílicos 21.....	27

Esquema 42: Estudos para a preparação do (Z)-2-(bromometil)-3-(3',4'-metilendioxifenil)-2-propenoato de metila (21j) utilizando catalisadores sólidos.....	31
Esquema 43: Esquema geral utilizando Amberlist 15[®] para a preparação dos brometos alílicos 21.....	34
Esquema 44: Esquema geral com a preparação dos brometos alílicos 21 a partir dos dois métodos estudados.....	37
Esquema 45: Mecanismo proposto para a seletividade (Z) nas reações de bromação.....	38
Esquema 46: Proposta mecanística para a bromação dos respectivos α-metileno-β-hidroxi ésteres 1 via mecanismo S_N1'.....	39
Esquema 47: Proposta mecanística para a bromação dos respectivos α-metileno-β-hidroxi ésteres 1 via formação de pseudo carbocátion.....	40
Esquema 48: Preparação das azidas alílicas 49 e 50, a partir dos derivados acetilados 51 e 52 correspondentes	41
Esquema 49: Conversão do brometo alílico 21a em azida 46a.....	42
Esquema 50: Preparação das azidas alílicas 46 a partir dos correspondentes brometos alílicos 21.....	44
Esquema 51: Formação das azidas isoméricas 46l, 46l' e 46m, 46m'.....	46
Esquema 52: Preparação dos triazóis 1,4-dissubstituídos 121 e 122 a partir das azidas alílicas 123 e 124	47
Esquema 53: Preparação dos triazóis 1,4-dissubstituídos 127 e 128 a partir das azidas alílicas 129 e 130.....	47
Esquema 54: Preparação das azidas alílicas 46a.....	48
Esquema 55: Preparação das azidas alílicas 46l e 46l'	49
Esquema 56: Esquema mecanístico para a formação das respectivas azidas 46	50
Esquema 57: Preparação de azidas 46 a partir de acetatos 12 ou de brometos alílicos 21.....	51
Esquema 58: Preparação dos tiocianatos 65, 66 e 67, a partir dos derivados acetilados 12, 51 e 52.....	54
Esquema 59: Esquema geral para a preparação dos tiocianatos alílicos 65.....	54

Esquema 60: Tentativa de preparação do (Z)-3-fenil-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65a) a partir do acetato 12a.....	58
Esquema 61: Esquema geral para as tentativas de preparação dos tiotetrazóis 131d e 131j.....	60
Esquema 62: Tentativa de preparação da 1,3-tiazinona 132j	61
Esquema 63: Possibilidades de ataque nucleofílico sobre os brometos alílicos 21	62
Esquema 64: Esquema geral para preparação de heterociclos a partir dos brometos alílicos 21 com diferentes dinucleófilos.....	63
Esquema 65: Preparação da 1,3-tiazin-4-ona 150.....	69
Esquema 66: Reação de acilação do 139a para a formação do 152a e/ou 153a.....	70
Esquema 67: Formação dos produtos acetilados 152a e 153a.....	72
Esquema 68: Reação geral para a preparação das 1,3-tiazin-2-onas 139.....	75
Esquema 69: Possíveis intermediários 158a e 159a para a formação das tiazinonas 139.....	77
Esquema 70: Proposta mecanística para a formação da tiazinona 139a.....	80

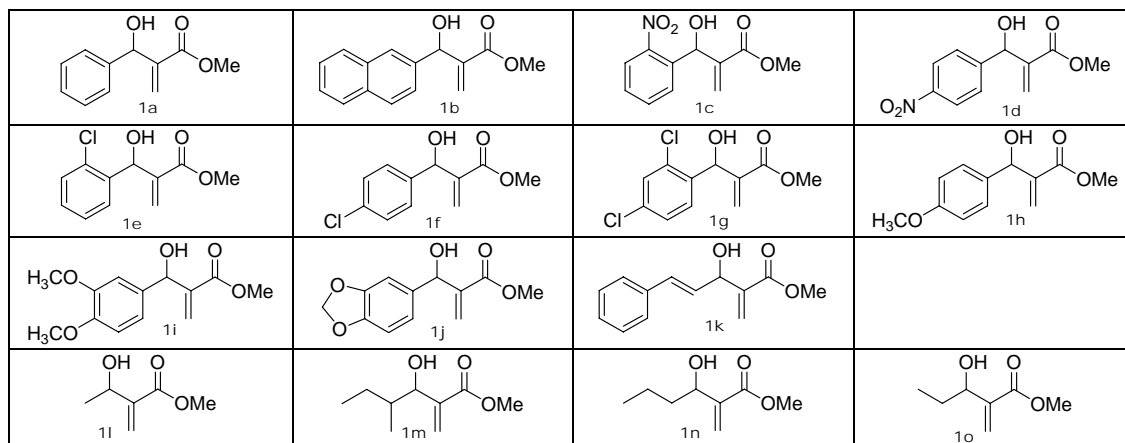
SIGLAS E ABREVIATURAS

AcSH - Ácido tioacético;
CHNS - Análise elementar;
cm⁻¹ - Comprimento de ondas;
d - Dubleto;
DABCO - 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano;
DDQ - 2,3-Dicloro-5,6-dicianobenzoquinona;
DMAP - Dimetilaminopiridina;
DMF - Dimetil formamida;
DMSO - Dimetil sulfóxido;
DMSO-d₆ - Dimetil sulfóxido deuterado;
Et₃N - Trietilamina;
EtOH - Etanol;
Et₂O - Éter etílico;
Hz - Hertz;
h - Horas;
HCO₂Et - Formato de etila;
HOAc - Ácido acético;
IV - Infravermelho;
J - Constante de acoplamento;
13X/KCl - Peneira molecular tratada com uma solução de KCl (1M);
LDA - Diisopropilamideto de lítio;
m - Multipleteo;
MeOH - Metanol;
Me₂S - Dimetilsulfeto;
min - Minutos;
MVK - Metil vinil cetona;
MW - Energia de microondas;
NaOMe - Metóxido de sódio;
NBS - *N*-bromosuccinimida;

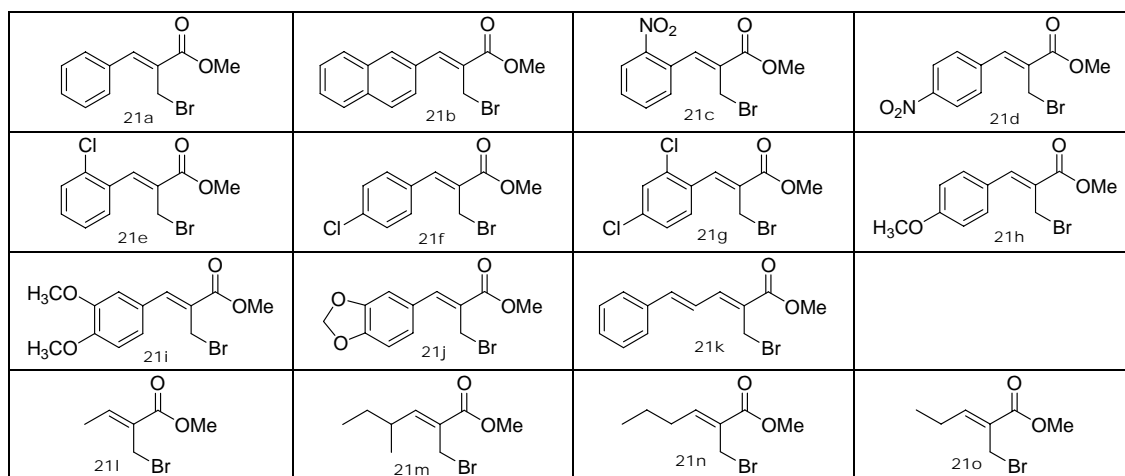
n-Bu₄NCS - Tetra-*n*-butil isotiocianato
PEG - Polietilenoglicol;
PhCl - Clorobenzeno;
*i*PrOH - Isopropanol;
PPh₃ - Trifenilfosfina;
ppm - Parte por milhão;
RMN-¹H - Ressonância Magnética nuclear de hidrogênio;
RMN-¹³C - Ressonância Magnética nuclear de carbono;
s - Singleto;
δ - Deslocamento químico;
t - Tripleto;
t.a. - Temperatura ambiente;
TMSOTf - Trifluorometanossulfonato de trimetilsilil;
THF- Tetrahidrofurano;
TFA-d₁ - Ácido trifluoracético deuterado.

COMPOSTOS PREPARADOS NESTA TESE

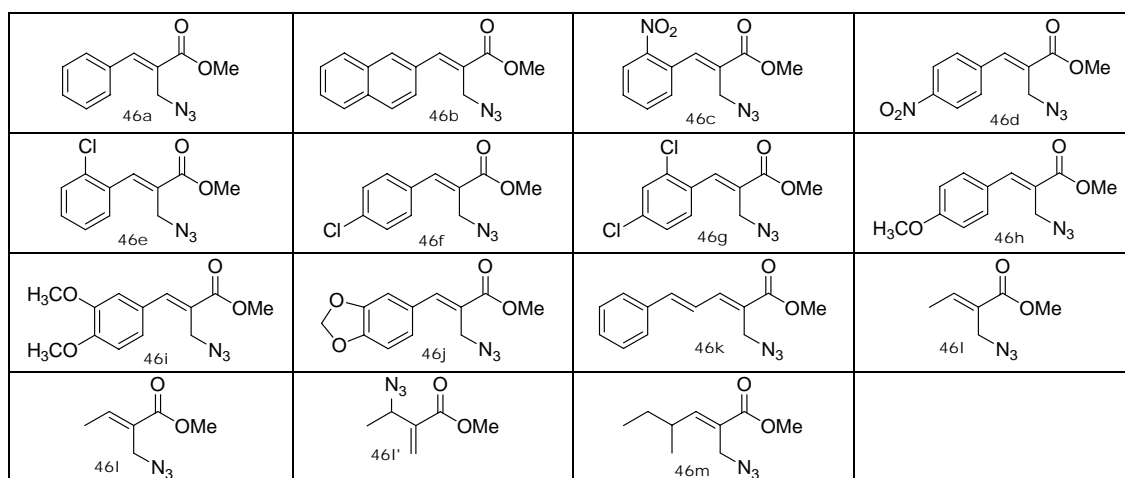
α -Metileno- β -hidróxi ésteres 1



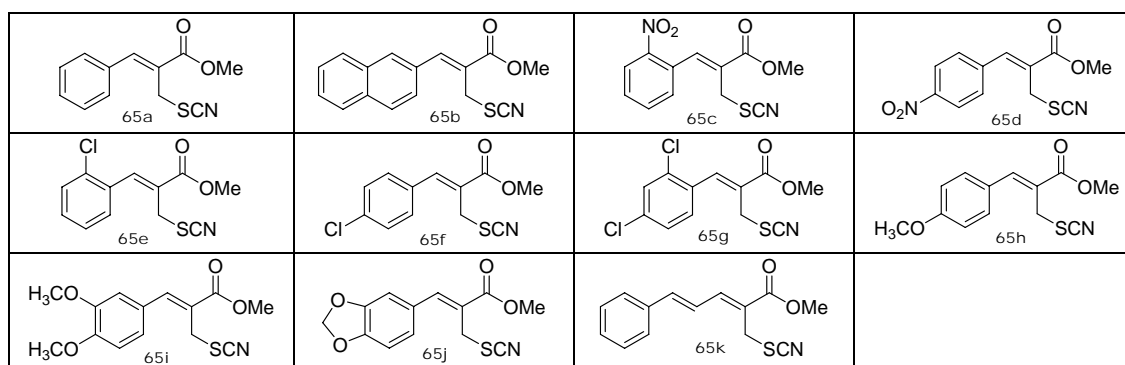
(Z) 2-(Bromometil)-2-alcenoatos 21



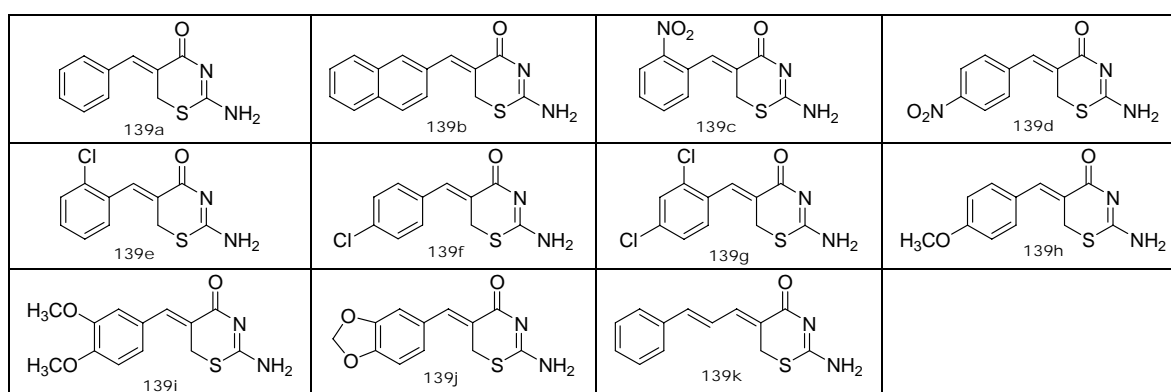
(E) 2-(Azidometil)-2-alcenoatos 46



(Z) 2-(Tiocianometil)-2-alcenoatos 65



(5Z)-2-Amino-5-benzilideno-1,3-tiazin-4-onas 139



RESUMO

A reação de Morita-Baylis-Hillman proporciona a formação de compostos densamente funcionalizados, como os α -metilenos- β -hidroxi ésteres **1**. Estes β -hidroxi ésteres **1** quando tratados com HBr/H₂SO₄ fornecem os (2Z)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **21** em bons rendimentos (60-85%) e com estereoquímica definida (Z). No entanto, esta metodologia de bromação utiliza condições relativamente drásticas, além do uso de solventes com alta toxicidade.

Este trabalho apresenta um estudo sistemático visando uma nova metodologia mais simples, branda e eficaz para a preparação dos brometos alílicos **21**, a partir de reações-modelo entre os α -metilenos- β -hidroxi ésteres **1** com diferentes catalisadores sólidos e solventes. Visando entender um pouco mais sobre a reatividade dos brometos alílicos **21** frente a diferentes nucleófilos, estudou-se a preparação de diversos compostos a partir da reação de **21** com nucleófilos como azida (-N₃), tiocianato (-SCN), uréia, tiouréia, etc.

Desta forma, foi desenvolvida uma metodologia mais simples e branda para a preparação de azidas alílicas **46** derivadas de produtos de Morita-Baylis-Hillman, a partir da reação dos brometos alílicos **21** com NaN₃ em acetona/H₂O, obtendo-se (2E)-2-(azidometil)-2-alcenoatos **46** em altos rendimentos (85-97%). Esta nova metodologia foi estendida para a preparação de tiocianatos **65** a partir dos brometos **21**, com NaSCN em acetona/H₂O, fornecendo os (2Z)-2-(tiocianometil)-2-alcenoatos **65**, ainda inéditos na literatura, em excelentes rendimentos reacionais (80-90%).

Por fim, foram feitas reações a partir dos (2Z)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **21** na presença de tiouréia em acetona/H₂O, fornecendo como produto de ciclização intramolecular as correspondentes (5Z)-2-amino-5-benzilideno-1,3-tiazin-4-onas **139**, em bons rendimentos (60-90%).

ABSTRACT

Morita-Baylis-Hillman reaction leads to highly functionalized compounds such as α -methylene- β -hydroxyesters **1**. Treatment of these products with HBr/H₂SO₄ furnished trisubstituted olefins such as (2*Z*)-2-(bromomethyl)-2-alkenoates **21** in good yields (60-85%) and with defined *Z*-geometry. However, this bromination methodology involves the use of hazardous conditions as well as highly toxic solvents.

In this work we present a novel methodology for preparing the allyl bromides **21**, which involved a systematic study with several model reactions employing different solvents and solid catalysts. The best condition to prepare the (2*Z*)-2-(bromomethyl)-2-alkenoates **21** involved Amberlist 15[®] as the catalyst in the presence of LiBr in CH₃CN. These bromides **21** were subjected to test reactions with several nucleophiles (-N₃, -SCN, urea, thiourea, etc.), in order to understand more about their reactivity.

Therefore, we developed a simple and mild methodology to prepare allyl azides **46** derived from Morita-Baylis-Hillman adducts, by reacting allyl bromides **21** with NaN₃ in acetone/H₂O, furnishing the corresponding (2*E*)-2-(azidomethyl)-2-alkenoates **46** in high yields (85-97%). This new methodology was extended to the preparation of thiocyanates **65** by treating (2*Z*)-2-(bromomethyl)-2-alkenoates **21** with NaSCN in acetone/H₂O, to give the expected (2*Z*)-2-(thiocyanomethyl)-2-alkenoates **65** in good yields (80-90%).

Finally, reactions of (2*Z*)-2-(bromomethyl)-2-alkenoates **21** with thiourea in acetone/H₂O were performed, furnishing (5*Z*)-2-amino-5-benzylidene-1,3-thiazin-4-ones (**139**) as the intramolecular cyclization products in good yields (60-90%).

1. INTRODUÇÃO

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 no mundo contemporâneo. Compostos orgânicos de origem sintética estão presentes na preparação e formulação de alimentos e insumos agrícolas, utensílios e materiais domésticos, produtos farmacêuticos e de higiene.

A formação de ligações carbono-carbono é uma das operações sintéticas mais importantes em química orgânica, sendo uma das reações responsáveis pela construção do esqueleto carbônico de muitos dos compostos sintetizados. Geralmente, os métodos utilizados para a formação de ligações carbono-carbono empregam bases fortes e são intermediados por reagentes organometálicos, tornando o processo pouco acessível, gerando resíduos de metais pesados e possibilitando a formação de produtos indesejáveis à reação.

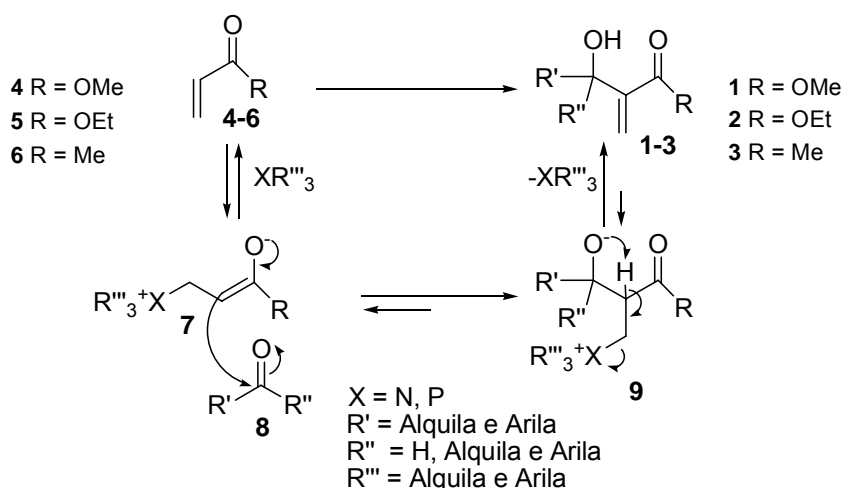
O acesso a substâncias possuindo estruturas complexas e ainda inéditas requer o desenvolvimento de reagentes mais versáteis e métodos sintéticos cada vez mais eficientes. Muitas estruturas contêm sistemas cíclicos com ligações entre um carbono e outro elemento. Normalmente essas ligações ocorrem entre carbono-nitrogênio, carbono-oxigênio e carbono-enxofre, sendo assim denominados de heterociclos.

Vários compostos contendo grupamentos bromo, azido e tiociano em suas estruturas são utilizados como importantes intermediários sintéticos na preparação de heterociclos, produtos naturais e substâncias biologicamente ativas. Serão apresentadas algumas metodologias descritas na literatura que utilizam estes derivados como materiais de partida na preparação de diversos heterociclos de interesse em síntese orgânica e química medicinal.

1.1 Reação de Morita-Baylis-Hillman

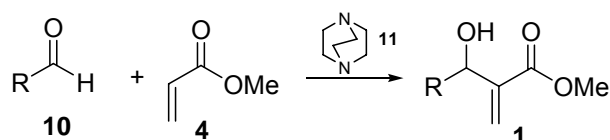
A reação de Morita-Baylis-Hillman é um dos muitos métodos empregados em síntese orgânica para a formação de ligações carbono-carbono, sendo que os produtos são formados a partir da reação entre um composto carbonilado α,β -insaturado e um aldeído, catalisada por um reagente fortemente nucleofílico, como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).¹⁻³ A reação de Morita-Baylis-Hillman produz derivados de acrilatos densamente funcionalizados a partir de reagentes simples, baratos e sob condições brandas, além de apresentar economia atômica onde todos os átomos dos materiais de partida fazem parte do produto final. A reação também apresenta alta versatilidade, podendo-se utilizar outros alcenos ativados (como acrilonitrila, cetonas α,β -insaturadas, etc.) e diversos eletrófilos (cetonas, iminas, etc.).

O mecanismo simplificado proposto para a formação dos α -metileno- β -hidroxi compostos **1-3** (derivados da reação de Morita-Baylis-Hillman) passa pelo ataque nucleofílico da espécie XR'''_3 sobre o carbono β - do alceno ativado **4-6**, com formação de um intermediário dipolar iônico **7**, considerada como a etapa lenta do processo. Este intermediário **7** reage nucleofilicamente sobre o carbono carbonílico do eletrófilo **8**, formando um segundo derivado dipolar iônico **9**, o qual é convertido aos α -metileno- β -hidroxi compostos **1-3** (Esquema 1).¹⁻³



Esquema 1: Mecanismo geral para a formação dos α -metileno- β -hidroxi compostos **1-3**.

A preparação dos derivados de Morita-Baylis-Hillman mais comum encontrada na literatura ocorre a partir da reação de um aldeído (**10**) com acrilato de metila (**4**) catalisada por 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO, **11**), fornecendo os respectivos α -metileno- β -hidroxi ésteres **1** (Esquema 2).¹⁻³

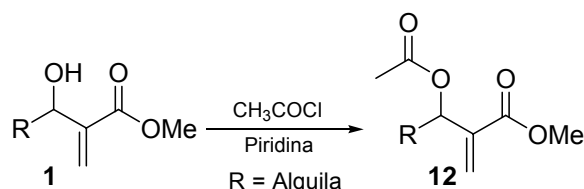


Esquema 2: Preparação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **1**.

1.2 Preparação de derivados acetilados a partir dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **1**

Várias metodologias são descritas na literatura para a acilação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **1** (derivados da reação de Morita-Baylis-Hillman) a partir de reações com diferentes agentes acilantes, como cloreto de acetila em piridina,⁴⁻⁹ cloreto de acetila em trifluorometanossulfonato de trimetilsilila (TMSOTf),¹⁰ cloreto de acetila em trietilamina¹¹ ou cloreto de acetila em 4-dimetilaminopiridina (DMAP),^{12,13} bem como utilizando anidrido acético em piridina,¹⁴ ou na presença de H₂SO₄,¹⁵ ou ainda com a utilização de peneiras moleculares.¹⁶

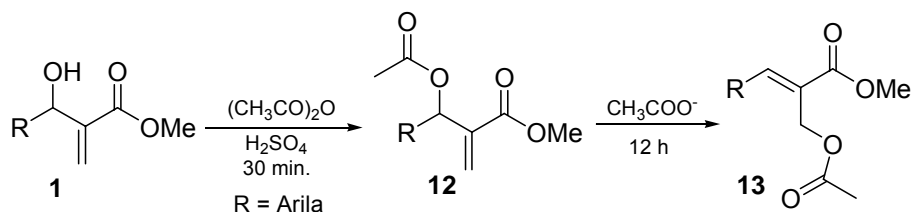
Hoffmann e colaboradores⁶ apresentaram a preparação de acetatos derivados **12** a partir dos correspondentes α -metileno- β -hidroxi ésteres **1**, na presença de cloreto de acetila e piridina (Esquema 3).



Esquema 3: Preparação dos acetatos **12**.

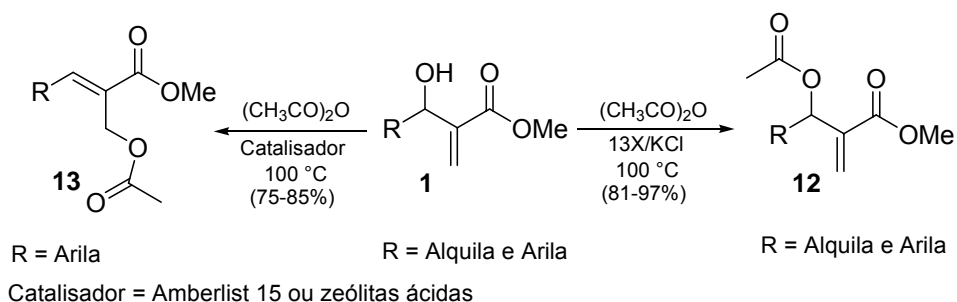
Mason e colaboradores¹⁵ relataram a preparação destes derivados acilados **12**, a partir da reação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **1** na presença de anidrido

acético e H_2SO_4 , após 30 min de reação. No entanto quando a reação se estende por 12 h, obtém-se o produto rearranjado **13** devido à presença de excesso de acetato no meio reacional (Esquema 4).



Esquema 4: Preparação dos acetatos **12**, com posterior isomerização para o derivado **13**.

Recentemente, nosso grupo de pesquisa publicou uma nova metodologia mais simples, economicamente viável e sem a utilização de solventes ou reagentes com alto grau de toxicidade para a preparação regioespecífica de ambos os derivados acetilados **12** e **13**,¹⁶ a partir da reação de acetilação de α -metileno- β -hidroxi ésteres **1**. A metodologia baseia-se na utilização de peneiras moleculares como catalisadores heterogêneos em combinação com de anidrido acético como agente acilante, obtendo os produtos acetilados em bons rendimentos (Esquema 5).

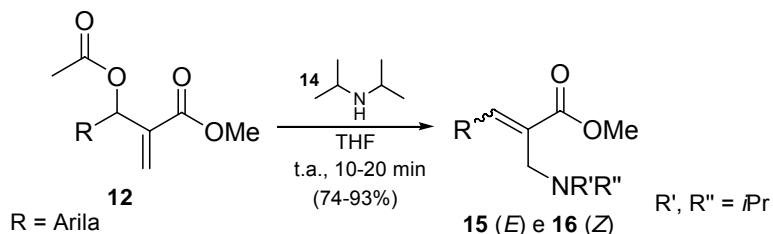


Esquema 5: Preparação dos acetatos **12** e **13** empregando catálise heterogênea.

1.3 Utilização dos derivados acetilados **12** em síntese

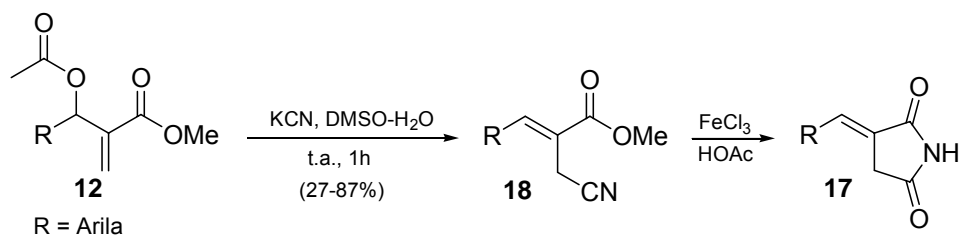
Os compostos acetilados **12** têm sido descritos como intermediários na preparação de uma variedade de produtos de interesse, dentre os quais iminas,¹⁴ aminas^{11,17,18} e nitrilas funcionalizadas,¹⁹ imidazóis *N*-substituídos,²⁰ oxazepinonas,²¹ indóis,²² amino ésteres²³ e dialil dissulfetos.²⁴

Foucaud e colaboradores¹¹ relataram a síntese de aminas alílicas a partir do tratamento dos derivados acilados **12** e **13** com diisopropilamina (**14**) em THF à temperatura ambiente por 10-20 minutos, obtendo ao final da reação uma mistura de aminas isoméricas **15** (*E*) e **16** (*Z*) (Esquema 6).



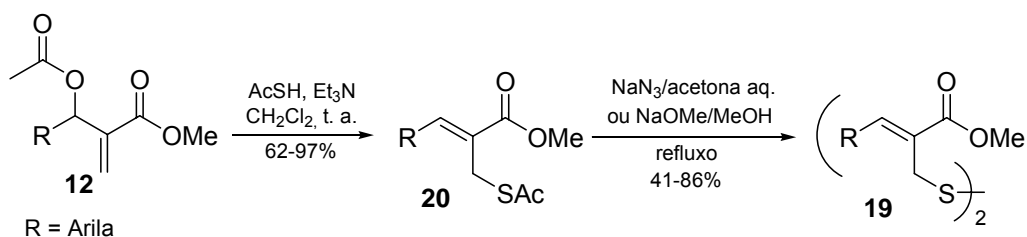
Esquema 6: Síntese de **15**-(*E*) e **16**-(*Z*)-alquilaminas.

Acetatos derivados **12** podem ser utilizados como precursores na síntese de benzilidenosuccinimidas **17**, como descrito por Hong e colaboradores.¹⁹ A reação ocorre entre o composto acilado **12** e cianeto de potássio em DMSO e água, obtendo-se os correspondentes cianometilcinamatos de metila **18**, os quais são intermediários para a preparação das benzilidenosuccinimidas **17** (Esquema 7).



Esquema 7: Síntese de benzilidenosuccinimidas **17**.

Recentemente, Cha e colaboradores²⁴ relataram a preparação de dialil dissulfetos **19**, via tiolacetilação dos derivados acetilados **12** (Esquema 8).

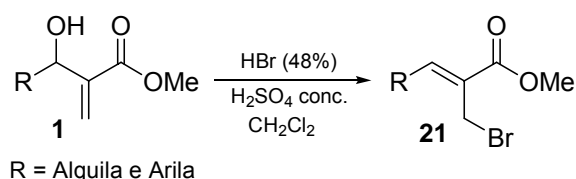


Esquema 8: Preparação de dialil dissulfetos **19** via acetatos **12**.

1.4 Preparação de derivados bromados a partir dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **1**

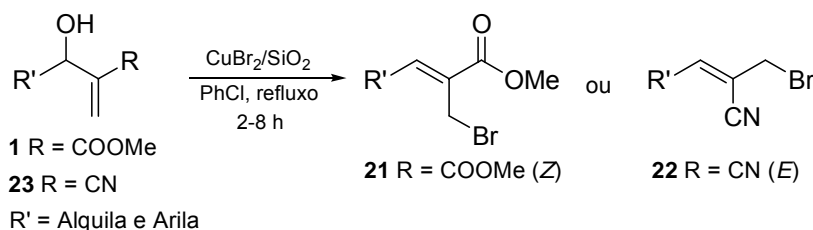
A preparação de derivados bromados a partir dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **1** também tem sido bem descrita na literatura.²⁵⁻³² Estas reações ocorrem na presença de ácidos fortes,^{25,26} ou empregando sais de bromo suportados, como CuBr_2 adsorvido em sílica gel,²⁷ brometos de lítio, potássio ou sódio em $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$,²⁸ ou NaBr em Montmorilonita KSF.²⁹ Outros métodos utilizam PBr_3 em éter etílico,³⁰ *N*-bromosuccinimida (NBS) em dimetilsulfeto (Me_2S),^{6,31} ou MgBr_2 na presença de anidrido acético.³²

Hoffman e colaboradores²⁵ relataram a preparação dos brometos alílicos **21** a partir da reação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **1** com HBr 48% e H_2SO_4 concentrado, fornecendo olefinas trissubstituídas em bons rendimentos e com estereoquímica da dupla ligação definida (*Z*)^{25,26} (Esquema 9).



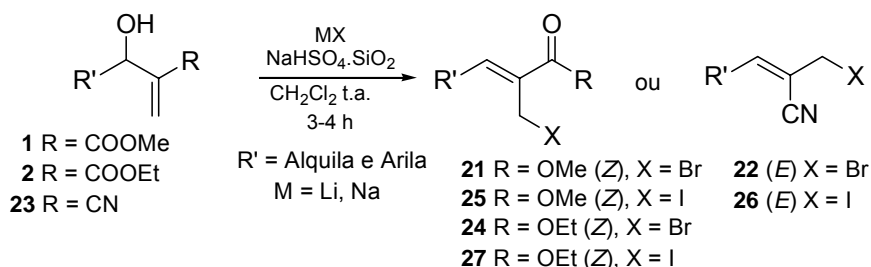
Esquema 9: Preparação de brometos alílicos **21**.

Foucaud e colaboradores²⁷ descreveram a utilização de CuBr_2 adsorvido em sílica gel como uma alternativa na preparação dos brometos **21** ou **22** a partir de α -metileno- β -hidroxi ésteres **1** ou nitrilas **23**, sob refluxo (2 a 8 h) em clorobenzeno (PhCl) (Esquema 10).



Esquema 10: Utilização de CuBr_2 adsorvido em sílica para a preparação de brometos alílicos **21** ou **22**.

Recentemente, Das e colaboradores²⁸ apresentaram a preparação dos brometos **21**, **22** ou **24** e iodetos alílicos **25**, **26** ou **27**, utilizando como reagentes NaHSO₄.SiO₂ e sais de haletos metálicos (Esquema 11).



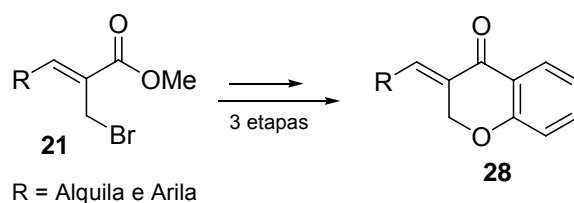
Esquema 11: Utilização de NaHSO₄.SiO₂ na preparação de brometos **21**, **22** ou **24** e iodetos alílicos **25**, **26** ou **27**.

Apesar da diversidade de metodologias para a preparação dos derivados bromados da reação de Morita-Baylis-Hillman, em todos os casos é apresentada a utilização de condições envolvendo solventes com grau de toxicidade elevada (CH₂Cl₂ e Me₂S), reagentes corrosivos (HBr, H₂SO₄ e PBr₃), ou mesmo necessitando da preparação do catalisador (NaHSO₄.SiO₂). A busca por uma metodologia que seja mais geral e que utilize reagentes disponíveis comercialmente é um ponto a ser destacado, devido à importância dos compostos bromados (**21**, **22** ou **24**) em síntese, conforme será apresentado na próxima seção.

1.5 Utilização dos derivados bromados **21** em síntese

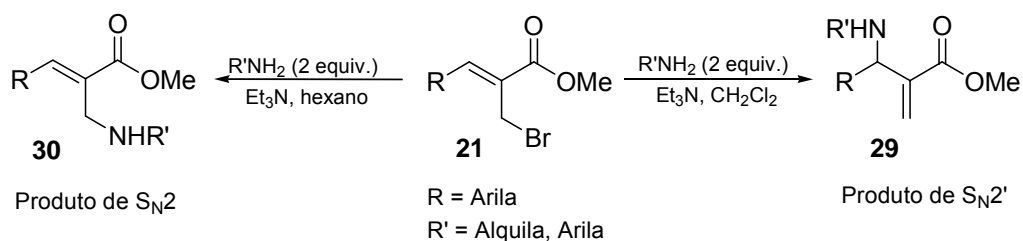
Brometos alílicos **21** têm sido muito utilizados em síntese orgânica como intermediários avançados na preparação de produtos naturais e compostos com atividade biológica,^{4,26,31,33} na síntese de β-lactamas,²⁵ β-amino ésteres,³⁴ derivados de ciclopropanos,³⁵ furanos substituídos,^{36,37} ou mesmo na obtenção de *N*-tosilaziridinas multi-funcionalizadas,³⁸ os quais são intermediários na síntese de 1-arilnaftalenos.

Basavaiah e colaboradores³³ descreveram a utilização de diferentes brometos **21** como material de partida na síntese de (*E*)-3-benzilidenocromanonas **28**, importantes compostos com atividade fungicida (Esquema 12).



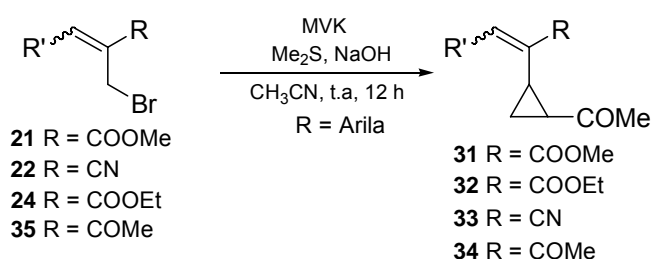
Esquema 12: Síntese de (*E*)-3-benzilidenocromanonas **28**.

Chen e colaboradores³⁴ descreveram a preparação regioseletiva de β -amino ésteres **29** e **30** a partir da reação de brometos alílicos **21** com aminas aromáticas primárias em trietilamina, utilizando respectivamente CH_2Cl_2 ou hexano como solvente reacional (Esquema 13).



Esquema 13: Preparação de β -amino ésteres **29** e **30** a partir de brometos alílicos **21**.

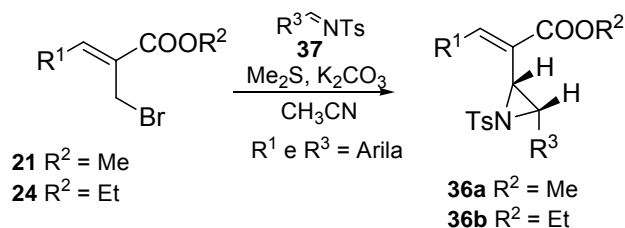
A preparação de ciclopropanos derivados de produtos da reação de Morita-Baylis-Hillman foi recentemente descrita por Lee e colaboradores.³⁵ A reação de formação dos ciclopropanos **31-34** ocorre, a partir da reação dos correspondentes brometos alílicos **21**, **22**, **24** ou **35** na presença de metil vinil cetona (MVK) e Me_2S em meio básico (Esquema 14).



Esquema 14: Preparação de ciclopropanos **31-34** a partir dos brometos alílicos **21**, **22**, **25** ou **35**.

Como extensão deste método, recentemente Lee e colaboradores³⁸ descreveram a preparação de *N*-tosilaziridinas **36a** e **36b**, a partir dos brometos

alílicos **21** e **24** na presença de *N*-tosilimina (**37**) e Me₂S em meio básico (Esquema 15).

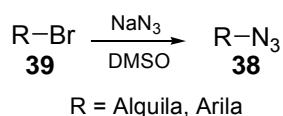


Esquema 15: Preparação de *N*-tosilaziridinas **36a** e **36b** a partir de brometos alílicos **21** e **24**.

1.6 Reações para a preparação de azidas

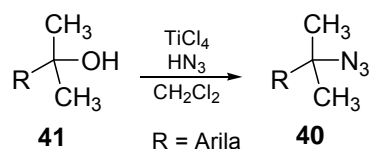
O grupamento azida está presente na estrutura de importantes intermediários sintéticos empregados na preparação de vários derivados nitrogenados,³⁹⁻⁴² incluindo heterociclos,⁴³⁻⁴⁷ produtos naturais e substâncias biologicamente ativas.⁴⁸⁻⁵⁰ Diversas metodologias visando a preparação de azidas têm sido descritas.^{11,51-59}

Azido compostos **38** podem ser preparados a partir da reação dos brometos **39** com NaN₃ em DMSO, como descrito por Alvarez e colaboradores⁵¹ (Esquema 16).



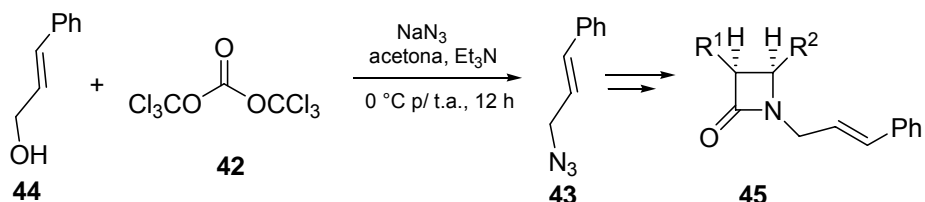
Esquema 16: Conversão de brometos **39** em azidas **38**.

Alguns autores apresentam conversões diretas de álcoois primários, secundários, terciários, alílicos ou benzílicos para as correspondentes azidas, a partir da utilização de ácidos de Lewis na presença de NaN₃ ou HN₃.⁵²⁻⁵⁵ Hassner e colaboradores⁵⁵ prepararam diversas azidas **40** por este método, reagindo-se álcoois terciários **41** com HN₃ na presença TiCl₄ em meio de CH₂Cl₂ (Esquema 17).



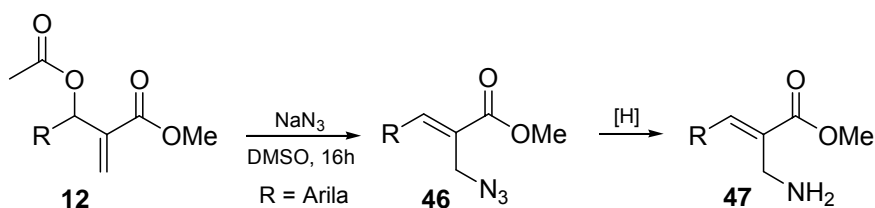
Esquema 17: Conversão de álcoois terciários **41** para as respectivas azidas **40**.

A utilização de trifosgeno (**42**) para a preparação da alil azida **43** a partir do álcool cinâmico (**44**) foi descrita por Deshmukh e colaboradores,⁵⁶ sendo que este composto foi empregado na síntese de *N*1-cinamil-azetidín-2-onas **45** (Esquema 18).



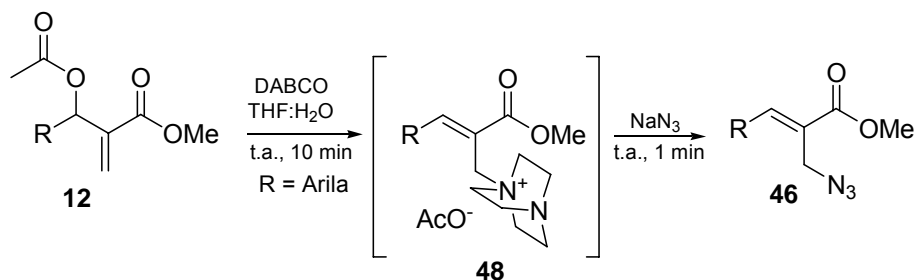
Esquema 18: Utilização de trifosgeno (**42**) na preparação da azida alílica **43**.

É interessante destacar que o primeiro trabalho de preparação de azidas alílicas por intermédio de derivados de Morita-Baylis-Hillman foi descrito por Foucaud e colaboradores,¹¹ a partir da reação de um acetato derivado **12** com NaN_3 em DMSO, em 16 horas de reação, seguido de redução da azida **46** para os amino ésteres **47** correspondentes (Esquema 19).



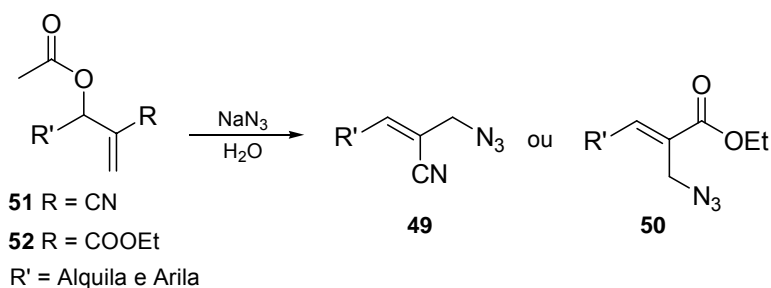
Esquema 19: Preparação de azidas alílicas **46** via intermediários acetilados **12**.

Patra e colaboradores⁵⁷ relataram a preparação de azidas **46** a partir da reação do acetato **12** com NaN_3 , na presença de DABCO em $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$, passando pela formação do intermediário **48** (Esquema 20).



Esquema 20: Preparação da azida **46** a partir do acetato **12**.

Recentemente, Yadav e colaboradores⁵⁸ prepararam as azidas alílicas **49** e **50** a partir da reação dos correspondentes acetatos **51** e **52** com NaN_3 em água. A reação ocorre entre 3 e 6 horas, fornecendo compostos altamente funcionalizados (Esquema 21).



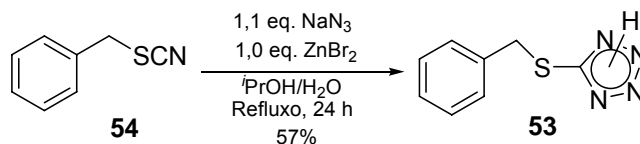
Esquema 21: Preparação de azidas **49** e **50** em meio aquoso.

1.7 Reações para a preparação de tiocianatos e isotiocianatos e seu uso em síntese

Tiocianatos têm sido descritos na literatura, quer pela sua importância como intermediários na preparação de tiazóis⁶⁰ e tiadiazóis,⁶¹ ou como material de partida em uma das etapas de síntese de *seco*-Ciclotialidinas,⁶² inibidores da atividade bacteriana. O grupamento tiocianato ($-\text{SCN}$) é encontrado em compostos isolados de esponjas marinhas do gênero *Oceanapia* sp., no sul da Austrália.⁶³

Um exemplo bastante interessante em síntese é a utilização de tiocianatos como material de partida para a preparação de tiotetrazóis.^{64,65} Sharpless e colaboradores⁶⁴ relataram a preparação do tiotetrazol **53**, a partir de reações do

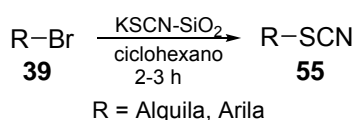
tiocianato benzílico **54** com NaN_3 e ZnBr_2 sob refluxo em isopropanol aquoso (Esquema 22).



Esquema 22: Preparação do tiotetrazol **53** a partir do tiocianato **54** em meio aquoso.

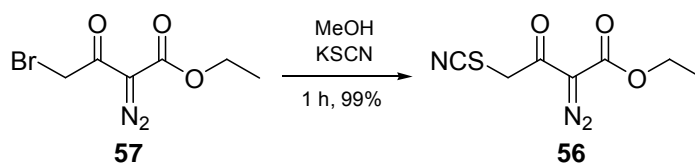
Buscando a síntese de diferentes tiocianatos e isotiocianatos, alguns autores relatam as suas preparações via reações de substituição nucleofílica sobre haletos,^{59,66,67} álcoois e tióis alquílicos⁶⁸ ou acetatos alílicos.⁶⁹

De acordo com Ando e colaboradores,⁶⁶ tiocianatos **55** podem ser preparados a partir de haletos benzílicos ou alquílicos na presença de KSCN suportado em sólidos inorgânicos, como SiO_2 , Al_2O_3 ou CaF_2 (Esquema 23).



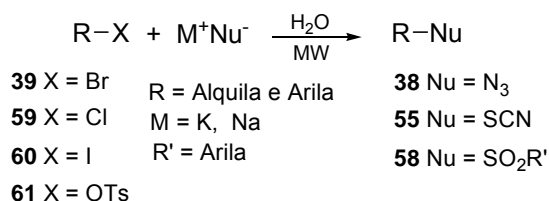
Esquema 23: Preparação de tiocianatos **55** a partir dos brometos **39**.

Padwa e colaboradores⁶⁷ prepararam o 2-diazo-3-oxo-4-tiocianobutanoato de etila (**56**), a partir da reação entre o 4-bromo-2-diazo-3-oxobutanoato de etila (**57**) e KSCN em metanol (Esquema 24).



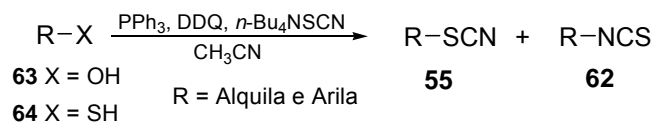
Esquema 24: Preparação do 2-diazo-3-oxo-4-tiocianobutanoato de etila (**56**).

A partir de uma variedade de compostos, como azidas **38**, tiocianatos **55** e sulfonatos **58**, foi relatada por Ju e colaboradores,⁵⁹ a partir de reações de substituição nucleofílica sobre os haletos **39**, **59**, **60** e tosilatos **61**, utilizando energia de microondas em meio aquoso (Esquema 25).



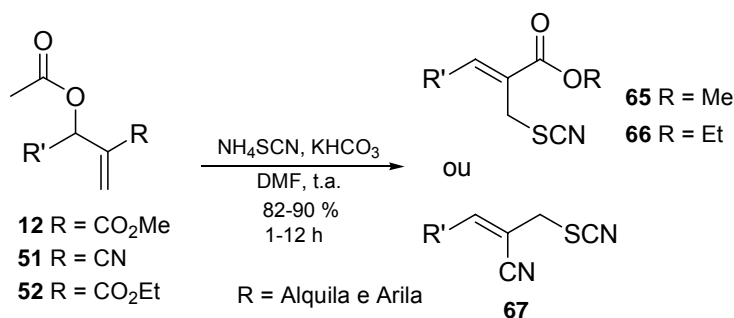
Esquema 25: Preparação de azidas **38**, tiocianatos **55** e sulfonatos **58**, utilizando energia de microondas em meio aquoso.

Recentemente, Irampoor e colaboradores⁶⁸ descreveram a síntese de tiocianatos **55** e isotiocianatos **62**, a partir de álcoois **63** e tióis **64**, em reações na presença de um sal de amônio quaternário (*n*-Bu₄NCS), PPh₃ e 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ) em CH₃CN (Esquema **26**).



Esquema 26: Reação de preparação de tiocianatos **55** e isotiocianatos **62**.

É interessante destacar que a preparação de tiocianatos a partir de produtos da reação de Morita-Baylis-Hillman tem sido pouco explorada. Este fato é notado pela única referência encontrada na literatura, onde Yadav e colaboradores⁶⁹ prepararam os tiocianatos **65**, **66** ou **67** a partir dos respectivos acetatos **12**, **51** ou **52** na presença de tiocianato de amônio em DMF, sob condições básicas em bons rendimentos (82-90%) (Esquema **27**).



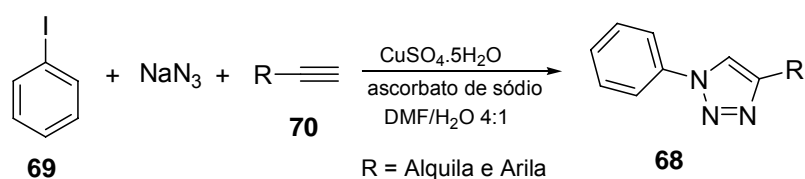
Esquema 27: Preparação de tiocianatos **65**, **66** ou **67** a partir dos derivados acetilados **12**, **51** ou **52**.

1.8 Preparação de triazóis

Os compostos triazólicos, em específico os 1,2,3-triazóis, têm atraído considerável atenção nas últimas décadas. Diversas substâncias desta classe de heterociclos apresentam pronunciada atividade biológica, sendo empregadas no tratamento de leucemia e outros tipos de tumores.⁷⁰

Encontra-se descrito na literatura vários trabalhos para a preparação de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos, a partir da reação de cicloadição 1,3-dipolar intra- ou intermolecular entre azido compostos e alcinos ou alcenos.⁷¹⁻⁷⁴

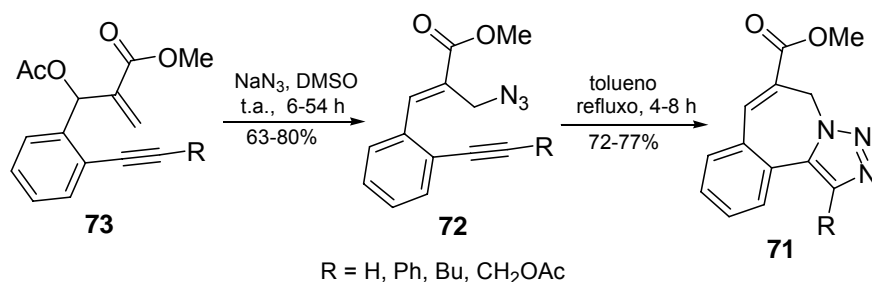
Fokin e colaboradores⁷² descreveram a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos **68** em excelentes rendimentos, a partir de uma reação do tipo *one-pot* entre iodobenzeno (**69**) e NaN_3 , seguido de cicloadição das azidas pré-formadas com alcinos terminais **70** catalisada por sulfato de cobre na presença de ascorbato de sódio em DMF aquoso (Esquema **28**).



Esquema 28: Preparação de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos **68**.

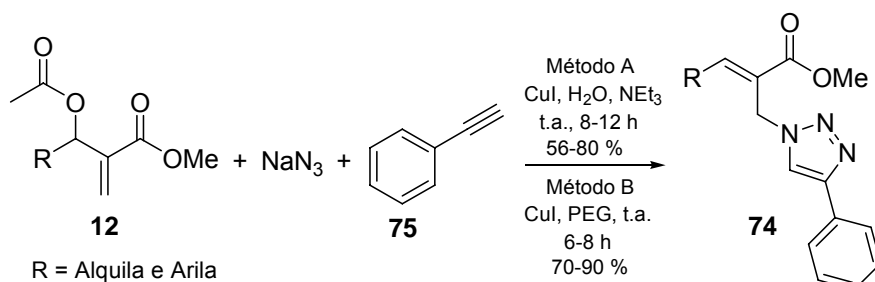
A preparação de triazóis por intermédio de azido compostos provenientes de produtos da reação de Morita-Baylis-Hillman ainda é pouco explorada, visto pelas três únicas publicações descritas até o momento.^{12,75,76}

Lee e colaboradores¹² obtiveram os heterociclos 1,2,3-triazolo-[2]benzazepínicos **71** a partir de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar intramolecular da azida **72** (Esquema **29**).



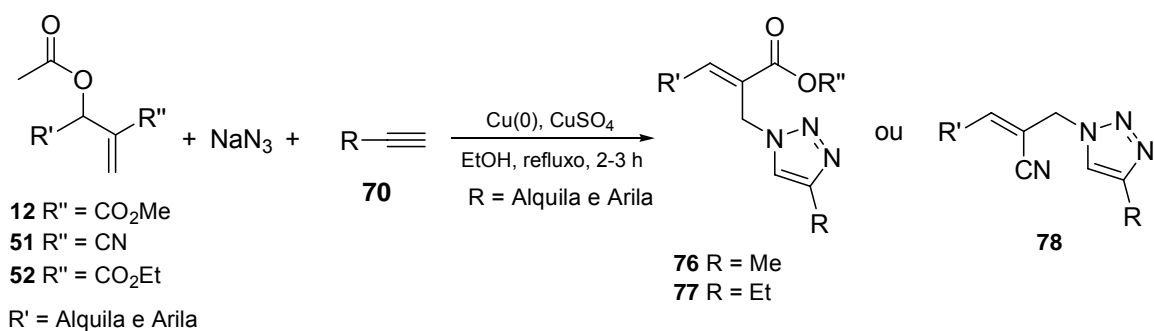
Esquema 29: Síntese de 1,2,3-triazóis[2]benzazepínicos **71**.

Recentemente, Sreedhar e colaboradores⁷⁵ prepararam os correspondentes triazóis **74** utilizando duas condições diferentes, via reação *one-pot*, reagindo o derivado acetilado **12** com NaN₃ e fenilacetileno **75** na presença de iodeto de cobre em água/trietilamina (EtN₃) (Método A) ou polietilenoglicol (PEG) (Método B), obtendo bons rendimentos para os produtos de cicloadição 1,3-dipolar **72** (Esquema 30).



Esquema 30: Síntese dos triazóis **74** via cicloadição intermolecular.

Da mesma forma, Chandrasekhar e colaboradores⁷⁶ descreveram a preparação de triazóis 1,4-dissubstituídos a partir da reação *one-pot* dos acetatos **12**, **51** e **52** com alcinos terminais **70** e NaN₃, catalisada por Cu(0)/CuSO₄ sob refluxo em EtOH, obtendo os produtos de cicloadição intermolecular **76**, **77** ou **78** com 72-92% de rendimento (Esquema 31).

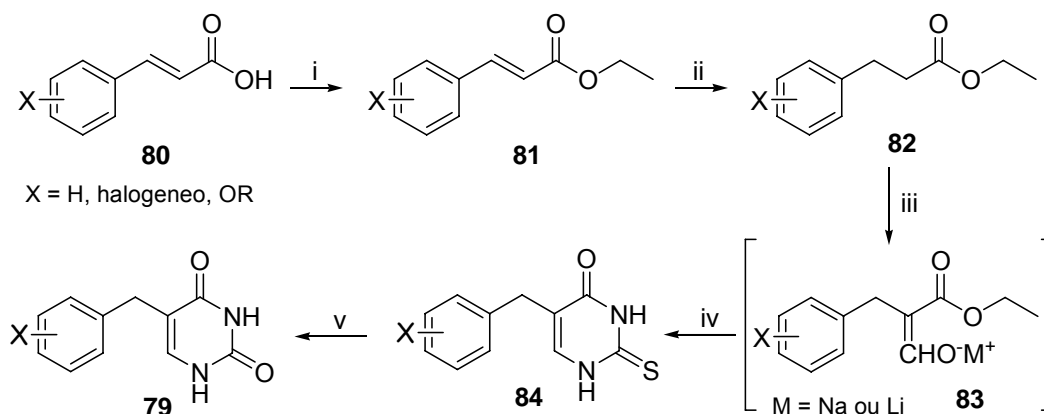


Esquema 31: Síntese dos triazóis **76**, **77** ou **78** via cicloadição intermolecular.

1.9 Preparação de uracilas derivadas via reação com 1,3- e 1,2- dinucleófilos

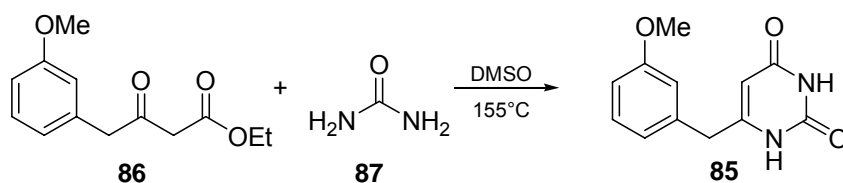
Derivados de uracilas, 1,3-tiazinonas e 1,3-oxazinonas são compostos de interesse em síntese orgânica, por apresentarem atividades como agentes antiirradiação⁷⁷ ou como inibidores da uridina fosforilase.^{78,79} Estes produtos possuem em suas estruturas cíclicas heteroátomos como S, O ou N e podem ser preparados a partir da reação entre 1,3-dieletrófilos e 1,3-dinucleófilos,⁸⁰⁻⁸² ou ainda em reações de nitrilas com 4-mercapto-álcoois.⁸³

Orr e colaboradores⁷⁹ relataram a preparação de 5-benziluracila **79**, em três etapas reacionais a partir ácido cinâmico **80**, passando pelo éster etílico **81** o qual foi reduzido para o 3-arylpropionato de etila (**82**) seguido de formilação e formação *in situ* do enolato do éster alcoxifenilpropenoato **83**. Em seguida, ocorre a condensação com tiouréia sob refluxo em EtOH, formando uma 2-tioxo-4-pirimidinona **84** a qual sofre posterior hidrólise sob refluxo em ácido cloroacético aquoso, levando à formação do 5-benziluracila **79** pretendido (Esquema 32).



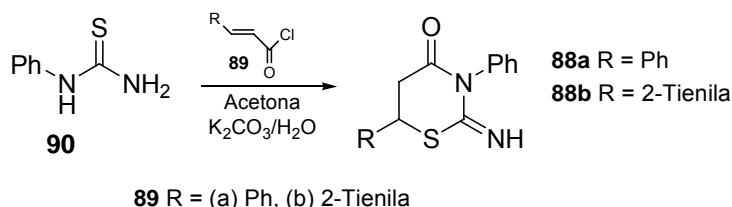
Esquema 32: Preparação da 5-benziluracila **79**. Condições reacionais: i) EtOH, Et₂O, HCl, refluxo; ii) EtOH, H₂, PtO₂; iii) Na, HCO₂Et, Et₂O, EtOH, refluxo ou LDA, THF, HCO₂Et, -60 a -70°C; iv) EtOH, tiouréia, refluxo; v) HOAc glacial, ClCH₂CO₂H aquoso (20%), refluxo, 18h.

Sun e colaboradores⁸⁰ prepararam a 6-(3-metoxibenzil)pirimidina-2,4-(1*H*,3*H*)-diona (**85**), a partir da reação do 4-(3-metoxifenil)acetoacetato de etila (**86**) com uréia (**87**) sob refluxo em DMSO por 18 horas (Esquema 33).



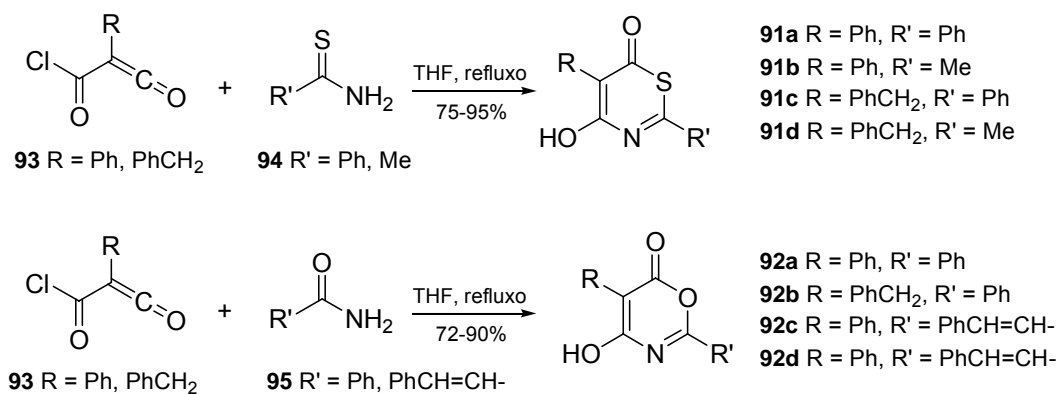
Esquema 33: Preparação do 6-(3-metoxibenzil)pirimidina-2,4-(1*H*,3*H*)-diona (**85**).

Recentemente, Britsun e colaboradores⁸¹ descreveram a preparação de derivados 1,3-tiazinonas **88**, a partir da reação entre o cloreto de 3-*aril*-2-propenoíla **89** e *N*-feniltiouréia (**90**), na presença de acetona e carbonato de potássio (Esquema 34).



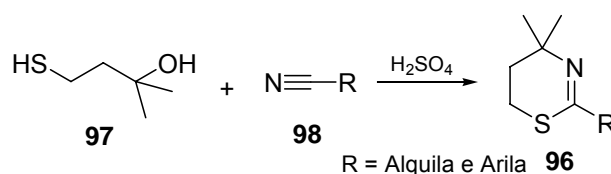
Esquema 34: Preparação de 4*H*-1,3-tiazinonas **88a** e **88b**.

Sheibani e colaboradores⁸² relataram a preparação de 1,3-tiazinonas **91** ou 1,3-oxazinonas **92**, a partir da reação de condensação, em uma única etapa, de clorocarbonilcetenos **93** com tioamidas **94** ou amidas **95** (Esquema 35).



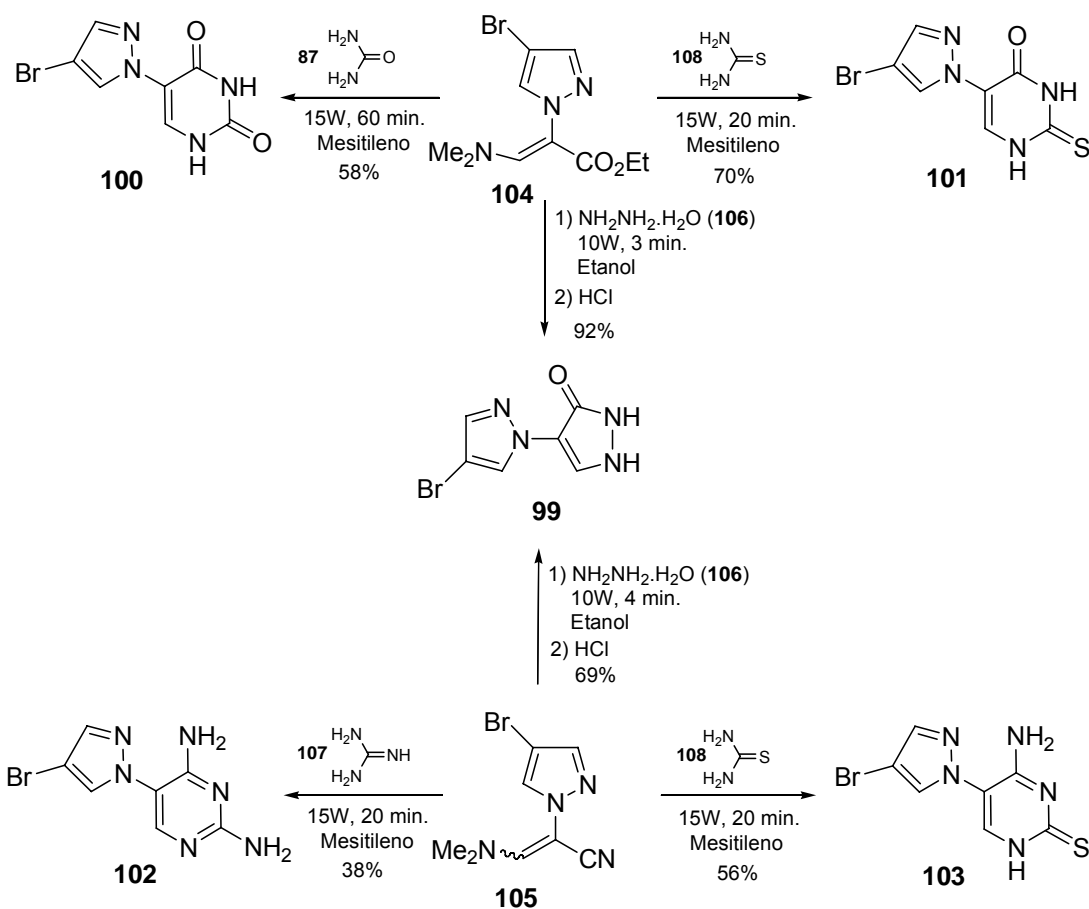
Esquema 35: Preparação de 1,3-tiazinonas **91** ou 1,3-oxazinonas **92**.

Uma alternativa para a síntese de tiazinas foi descrita por Meyers,⁸³ onde a preparação da diidro-3-tiazina **96** ocorre a partir da reação de ciclização intermolecular entre o 2-metil-4-tio-2-butanol (**97**) e diferentes nitrilas **98**, em meio fortemente ácido (Esquema 36).



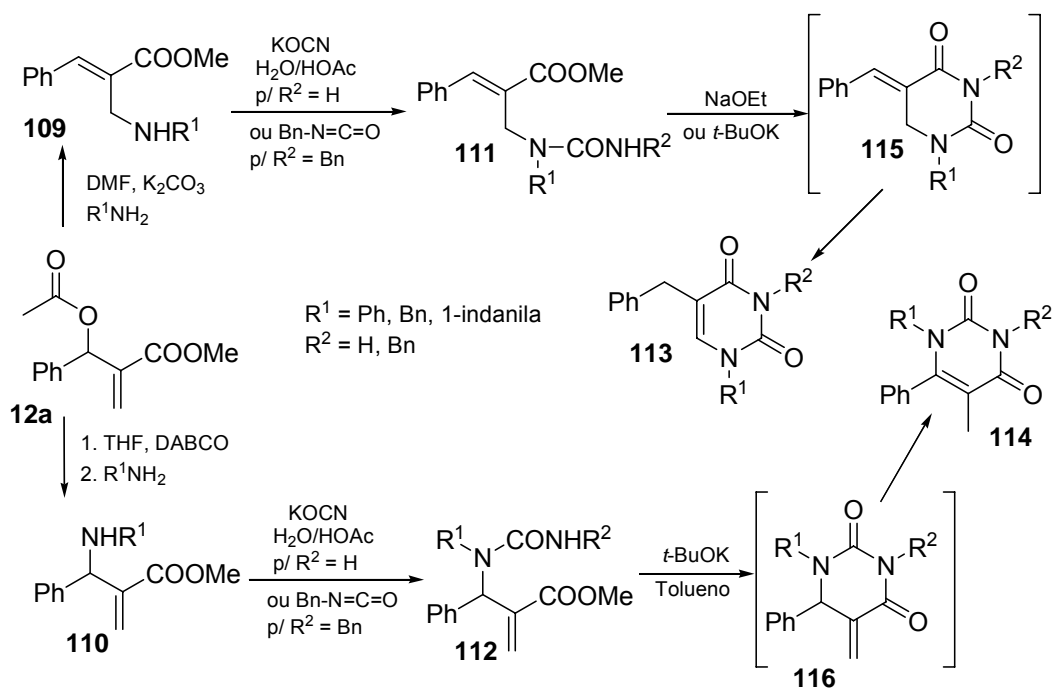
Esquema 36: Preparação da diidro-3-tiazina **96**.

Recentemente, Elguero e colaboradores⁸⁴ descreveram a preparação do 1,4'-bipirazól **99** e 4-pirazolilpirimidinas **100-103** a partir da reação do 2-pirazolil-3-dimetilamino acrilato **104** ou acrilonitrila **105** com reagentes dinucleofílicos como hidrazina (**106**), guanidina (**107**), uréia (**87**) e tiouréia (**108**), utilizando energia de microondas (Esquema 37).



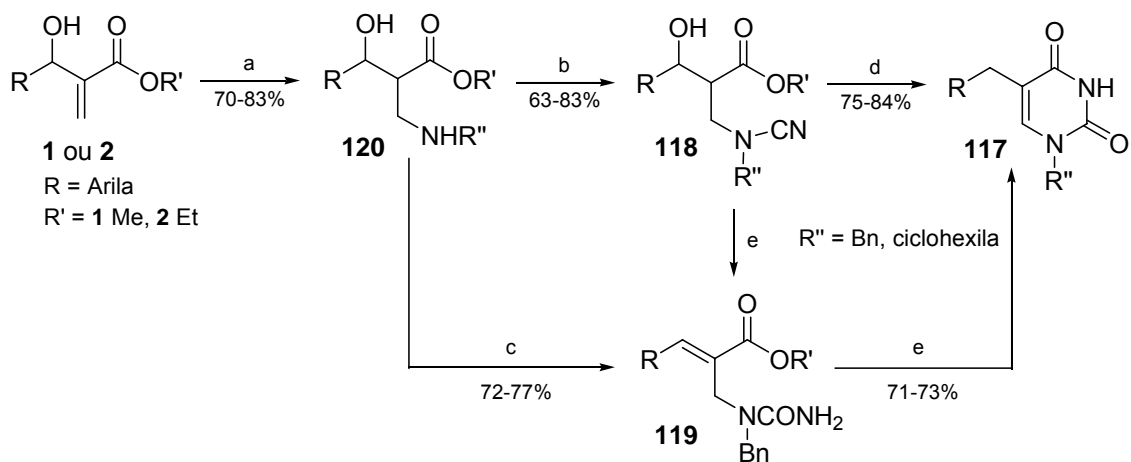
Esquema 37: Preparação do 1,4'-bipirazol 99 e das 4-pirazolilpirimidinas 100-103.

A utilização de derivados da reação de Morita-Baylis-Hillman tem sido pouco explorada para a síntese de compostos desta natureza. Lee e colaboradores⁸⁵ relataram a preparação de derivados substituídos de uracilas a partir da aminação do acetato **12a**, derivado acetilado de Morita-Baylis-Hillman, seguido de transformação dos amino ésteres **109** e **110** para as respectivas uréias substituídas **111** e **112**, a qual em presença de base ciclizam intramolecularmente, para formar as pirimidinonas **113** ou **114** (Esquema 38).



Esquema 38: Preparação de derivados de pirimidinonas **113** ou **114**.

Utilizando estratégia similar, Batra e colaboradores⁸⁶ relataram a síntese da uracila 1,5-dissubstituídas **117**, a partir de cianamidas **118** ou uréias substituídas **119** derivadas de produtos da reação de Morita-Baylis-Hillman, através de reações em cascata na presença de hidreto de sódio (Esquema **39**).

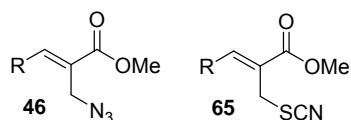
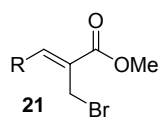


Esquema 39: Síntese da uracila 1,5-dissubstituída **117** a partir de derivados da reação de Morita-Baylis-Hillman. Condições reacionais: a) $\text{R}''\text{NH}_2$, EtOH-MeOH, t.a., 8-12 h; b) BrCN, NaHCO_3 , benzeno, t.a., 15 min; c) BrCN, NaHCO_3 , benzeno, t.a., 12 h; d) NaH, tolueno, t.a. 45 min; e) NaH, benzeno, t.a., 12 h.

2. JUSTIFICATIVAS

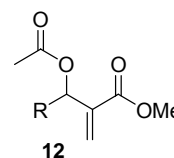
A síntese de intermediários avançados como brometos, azido ou tiocianato compostos, os quais podem ser utilizados na preparação de heterociclos, produtos naturais e substâncias de interesse biológico e farmacêutico, tem sido vastamente estudada nos últimos anos.

Os brometos alílicos **21** derivados da reação de Morita-Baylis-Hillman têm sido preparados utilizando-se HBr/H₂SO₄. A busca por metodologias mais gerais e eficazes para preparação destes brometos alílicos **21**, como a utilização de catálise heterogênea, vem sendo explorada nos últimos anos, facilitando desta forma o isolamento e a purificação dos produtos formados. É interessante destacar que um estudo da reatividade destes brometos **21** frente a diferentes nucleófilos ainda não existe na literatura.



Uma das alternativas para a utilização destes brometos alílicos **21** seria a preparação de azidas alílicas **46** ou tiocianatos **65** a partir de produtos da reação de Morita-Baylis-Hillman.

Analisar a reatividade dos brometos alílicos **21** versus os acetatos alílicos **12** frente a diferentes nucleófilos é de grande interesse, visto que pode-se obter compostos isoméricos utilizando-se diferentes materiais de partida.



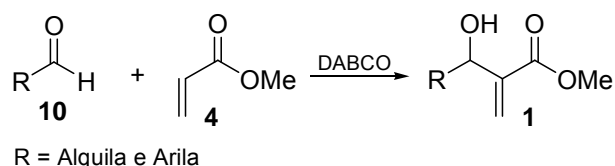
Um outro ponto interessante diz respeito à não existência de trabalhos na literatura que relatem a utilização dos derivados da reação de Morita-Baylis-Hillman em reações com 1,3-dinucleófilos, como tiouréia ou uréia, na preparação de heterociclos de importância biológica. Desta forma, a busca por uma metodologia simples, eficaz e viável para este tipo de reação torna-se extremamente necessário, ampliando ainda mais o interesse sintético pelos derivados da reação de Morita-Baylis-Hillman.

3. OBJETIVOS

- Preparar uma variedade de α -metileno- β -hidroxi ésteres **1** (produtos da reação de Morita-Baylis-Hillman);
- Estudar a preparação dos brometos alílicos **21** a partir dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **1**, e sua utilização em reações de substituição nucleofílica, frente a diferentes nucleófilos (N_3 , SCN, CN) para a preparação de derivados da reação de Morita-Baylis-Hillman com alto grau de funcionalização;
- Analisar a reatividade dos brometos alílicos **21** frente a compostos 1,3-dinucleofílicos, visando a preparação de heterociclos.

3.1 Objetivos específicos

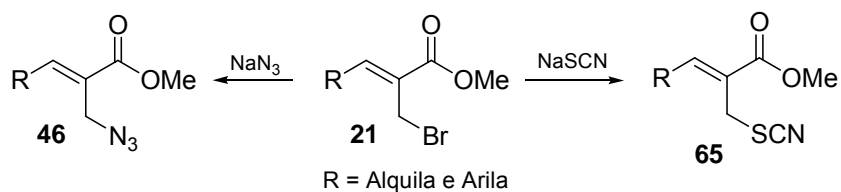
- Preparação de diversos α -metileno- β -hidroxi ésteres **1** (produtos da reação de Morita-Baylis-Hillman) alquílicos e arílicos, os quais serão utilizados como materiais de partida na presente Tese;



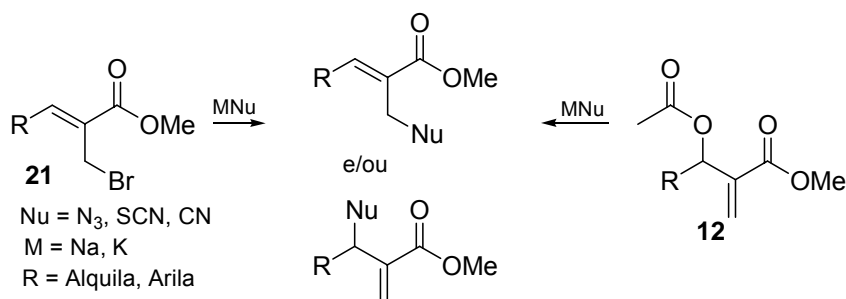
- Desenvolver metodologias de bromação com maior eficácia e generalidade para a preparação de brometos alílicos **21** a partir de α -metileno- β -hidroxi ésteres **1** (produtos da reação de Morita-Baylis-Hillman) via utilização de catálise heterogênea;



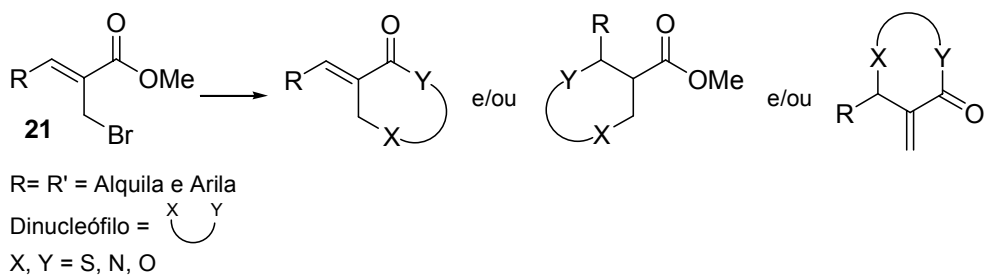
- Desenvolver metodologias mais simples e gerais visando à preparação de azidas alílicas **46** e tiocianatos **65** a partir dos brometos alílicos **21**;



- Estudar a reatividade dos brometos **21** versus acetatos **12** em reações de substituição nucleofílica;



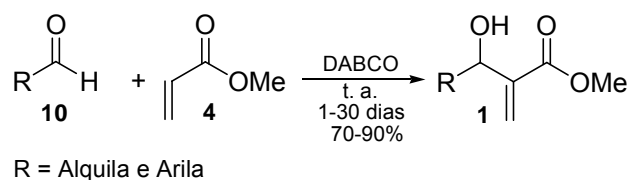
- Efetuar reações utilizando-se 1,3-dinucleófilos reativos como tiouréia ou uréia, a partir dos brometos alílicos **21** (derivados da reação de Morita-Baylis-Hillman), buscando a preparação de heterociclos e derivados de interesse biológico;



4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Preparação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 1

Os α -metileno- β -hidroxi ésteres **1**, produtos da reação de Morita-Baylis-Hillman, foram obtidos em bons rendimentos após a reação dos correspondentes aldeídos **10** com acrilato de metila (**4**) na presença de DABCO, conforme descrito na literatura.¹⁻³ Os compostos foram caracterizados por IV, RMN-¹H, RMN-¹³C e quando possível por análise elementar (CHNS), estando os dados de acordo com os encontrados na literatura (Esquema **40**, Tabela 1).^{6,11,26,87-89}



Esquema 40: Esquema geral de preparação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **1**.

Tabela 1: Preparação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **1**.

Produtos	R	Rend. (%)	Características	Ponto de fusão (°C)	Ref.
1a	C ₆ H ₅	88	Óleo amarelado	-	11
1b	2-C ₁₀ H ₇	85	Sólido branco	98,0-99,0	87
1c	2-NO ₂ C ₆ H ₄	90	Óleo amarelado	-	88
1d	4-NO ₂ C ₆ H ₄	90	Óleo amarelado	-	89
1e	2-ClC ₆ H ₄	85	Óleo incolor	-	inédito
1f	4-ClC ₆ H ₄	90	Óleo incolor	-	89
1g	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	90	Óleo amarelado	-	89
1h	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	75	Sólido branco	60,1-60,9	11
1i	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	7	Óleo amarelado	-	inédito
1j	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	70	Óleo incolor	-	6b
1k	(E)-C ₆ H ₅ CH=CH	85	Sólido amarelado	42,7-43,4	11
1l	CH ₃	80	Óleo incolor	-	31
1m	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH	72	Óleo incolor	-	26
1n	CH ₃ CH ₂ CH ₂	90	Óleo incolor	-	6a
1o	CH ₃ CH ₂	75	Óleo incolor	-	6b

Como exemplo da caracterização dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **1**, são apresentados os espectros de IV e RMN- ^1H do 3-fenil-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (**1a**) já descrito na literatura¹¹ (Figuras 1 e 2).

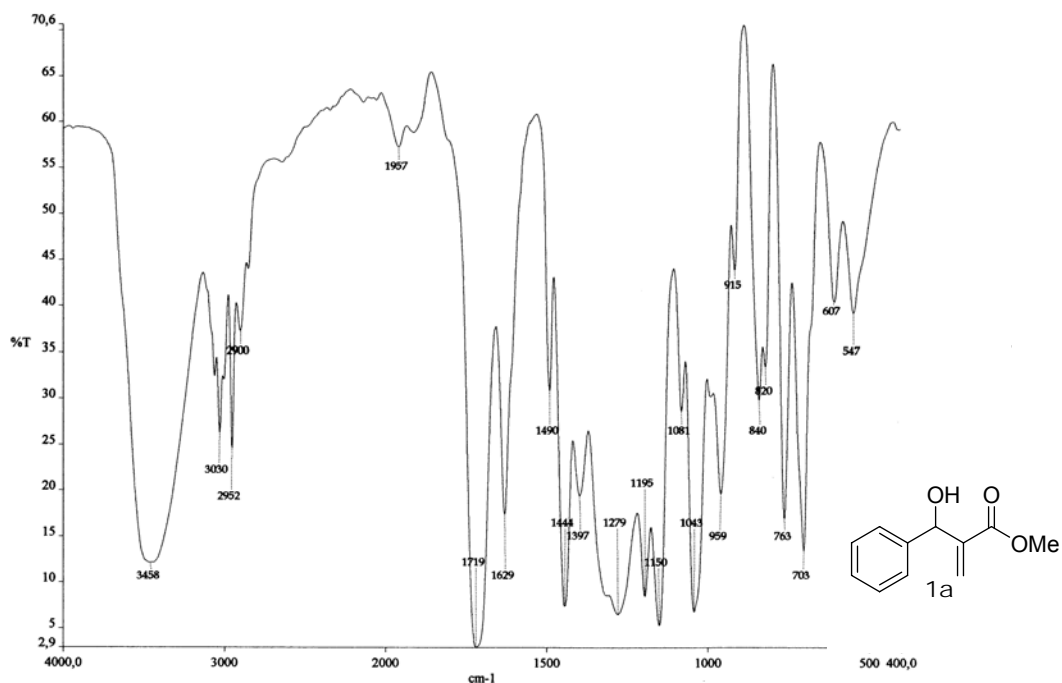


Figura 1: Espectro de IV (filme) do 3-fenil-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (**1a**).

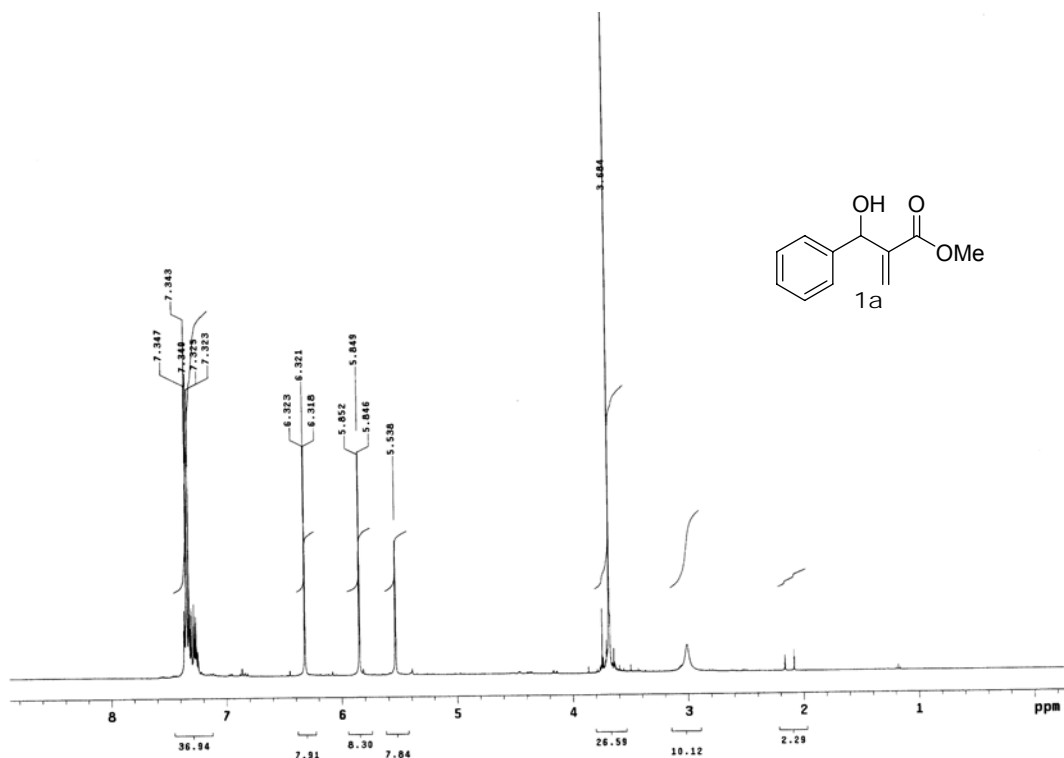


Figura 2: Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do 3-fenil-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (**1a**).

Da mesma forma encontrada para o espectro de infravermelho da Figura 1, os outros α -metileno- β -hidroxi ésteres **1** (**Parte Experimental 5.2**), apresentaram bandas características de estiramento O-H na região de 3496-3300 cm^{-1} . Observou-se também uma banda de estiramento do grupamento C=O de ésteres conjugados na região de 1734-1719 cm^{-1} e uma banda correspondente à ligação olefínica C=C, cujo estiramento ocorre na região de 1645-1612 cm^{-1} .

Nos espectros de RMN- ^1H (**Parte Experimental 5.2**), observa-se um singlete na região de 3,65-3,78 ppm, correspondente aos hidrogênios metoxílicos (H_3CO) de éster. Pode-se observar também sinais na região de 4,19-5,93 ppm, característico de hidrogênios carbinólicos (H-C-O). Ainda, foram observados dois singletos na região de 5,66-6,20 ppm e em 6,03-6,40 ppm, respectivos aos hidrogênios ligados ao carbono olefínico ($=\text{CH}_2$).

Além disto, para os álcoois sólidos (**1b**, **1h** e **1k**) foi feita análise elementar e os resultados experimentais estão de acordo com os teóricos, comprovando a possibilidade de pureza analítica destes compostos. Para todos os compostos não inéditos, os espectros ficaram de acordo com os dados descritos na literatura (**Parte Experimental 5.2**).^{6,11,26,87-89}

É importante salientar que em quase todos os casos obteve-se bons rendimentos reacionais (70-90%). No entanto, quando foram feitas reações com aldeídos substituídos com grupos doadores de elétrons **1h-j**, notou-se que a reação se processa mais lentamente (30-60 dias). Além disto, para a preparação do composto 3-hidroxi-3-(3',4'-dimetoxifenil)-2-metilenopropanoato de metila (**1i**), mesmo após dois meses de reação, não foi possível observar uma boa conversão, obtendo rendimento de 7%, ficando este muito abaixo do esperado.

É interessante destacar que foram preparados e caracterizados dois álcoois ainda não descritos na literatura, o 3-(2'-clorofenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (**1e**) e o 3-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (**1i**) (**Parte Experimental 5.2, Anexo 1**).

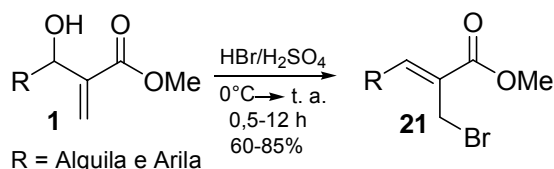
Após obtido os α -metileno- β -hidroxi ésteres **1**, estes foram utilizados como material de partida no presente trabalho, principalmente na busca por metodologias mais simples e baratas para a preparação de brometos alílicos **21**.

4.2 Síntese dos brometos **21** a partir de α -metileno- β -hidroxi ésteres **1**

A literatura apresenta a preparação de derivados bromados dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **1** a partir da reação na presença de HBr/H₂SO₄,^{25,26} sais de bromo adsorvidos em suportes sólidos, como CuBr/SiO₂²⁷ ou brometos de lítio, potássio ou sódio em NaHSO₄.SiO₂²⁸ ou Montmorilonita KSF.²⁹

Apesar das diferentes metodologias disponíveis para a preparação dos brometos alílicos **21**, a mais empregada consiste no tratamento de α -metileno- β -hidroxi ésteres **1** com HBr/H₂SO₄,^{25,26} fornecendo desta forma olefinas trissubstituídas em bons rendimentos e com estereoquímica da dupla ligação definida (*Z*).^{25,26,90} No início dos estudos a metodologia utilizada para a preparação dos respectivos brometos alílicos **21** foi a partir de HBr (48%) em presença de H₂SO₄ concentrado,^{25,26} obtendo-se rendimentos medianos a bons.

Foram preparados alguns brometos alílicos **21**, os quais foram purificados e caracterizados por análise de IV e RMN-¹H, RMN-¹³C, e CHNS quando possível, sendo que a análise dos dados espectrais está de acordo com os dados descritos na literatura (**Parte Experimental 5.3**), (Esquema **41**, Tabela **2**).^{6,25,26,28,31,90-92}



Esquema 41: Preparação dos brometos alílicos **21**.

Tabela 2: Preparação dos brometos alílicos **21** a partir dos correspondentes α -metileno- β -hidroxi ésteres **1**.^a

Produtos	R	Rend. (%)	Características	Ponto de fusão (°C)	Ref.
21a	C ₆ H ₅	85	Óleo amarelado	-	25
21b	2-C ₁₀ H ₇	85	Sólido amarelado	88,0-89,0	26
21c	2-NO ₂ C ₆ H ₄	60	Sólido âmbar	63,0-64,0	inédito
21d	4-NO ₂ C ₆ H ₄	65	Sólido amarelado	125,8-126,4	25
21e	2-ClC ₆ H ₄	80	Sólido branco	70,4-70,8	28
21f	4-ClC ₆ H ₄	84	Óleo amarelado	-	91
21g	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	83	Sólido branco	75,4-75,7	inédito
21j	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	60	Sólido amarelado	70,0-71,0	26, 90
21k	(<i>E</i>)-C ₆ H ₅ CH=CH	64	Sólido amarelado	86,1-86,6	92
21l	CH ₃	70	Óleo amarelado	-	31
21m	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH	75	Óleo amarelado	-	26
21n	CH ₃ CH ₂ CH ₂	75	Óleo amarelado	-	6
21o	CH ₃ CH ₂	75	Óleo amarelado	-	25

a) Condições reacionais: Para cada 1 mmol do correspondente α -metileno- β -hidroxi éster **1** em 5 mL de CH₂Cl₂, foram adicionados 5 equiv. de HBr 48% e 2,5 equiv de H₂SO₄ 96% a 0 °C, conforme **Parte Experimental 5.3**.

Analisando o espectro de IV para o (*Z*)-2-(bromometil)-3-fenil-2-propenoato de metila (**21a**), já descrito na literatura,²⁵ a principal observação é o desaparecimento do sinal largo correspondente ao estiramento O-H em 3458 cm⁻¹ presente no álcool de partida **1a**. Além disso, observa-se a banda de estiramento do grupamento C=O de éster conjugado em 1717 cm⁻¹ e a banda correspondente ao estiramento C=C de olefina, em 1625 cm⁻¹ (**Parte Experimental 5.3**) (Figura 3).

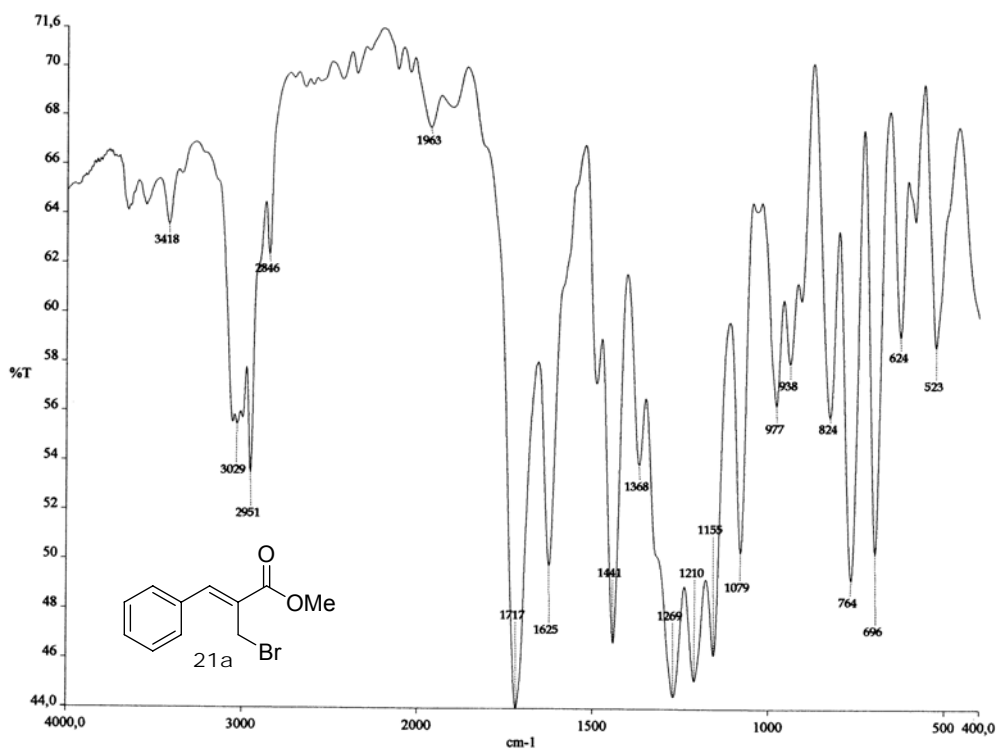


Figura 3: Espectro de IV (filme) do (*Z*)-2-(bromometil)-3-fenil-2-propenoato de metila (**21a**).

O espectro de RMN-¹H do (*Z*)-2-(bromometil)-3-fenil-2-propenoato de metila (**21a**), não apresenta os dois singletos na região de 5,85 ppm e em 6,32 ppm, respectivos aos hidrogênios ligados ao carbono olefínico (=CH₂) presentes no espectro do álcool de partida **1a**, mas apenas um singlete em 4,39 ppm, correspondente aos hidrogênios metilênicos (H₂C-Br). Além disto, é possível notar a presença de um singlete em 7,82 ppm, referente ao hidrogênio vinílico (HC=) (Figura 4).

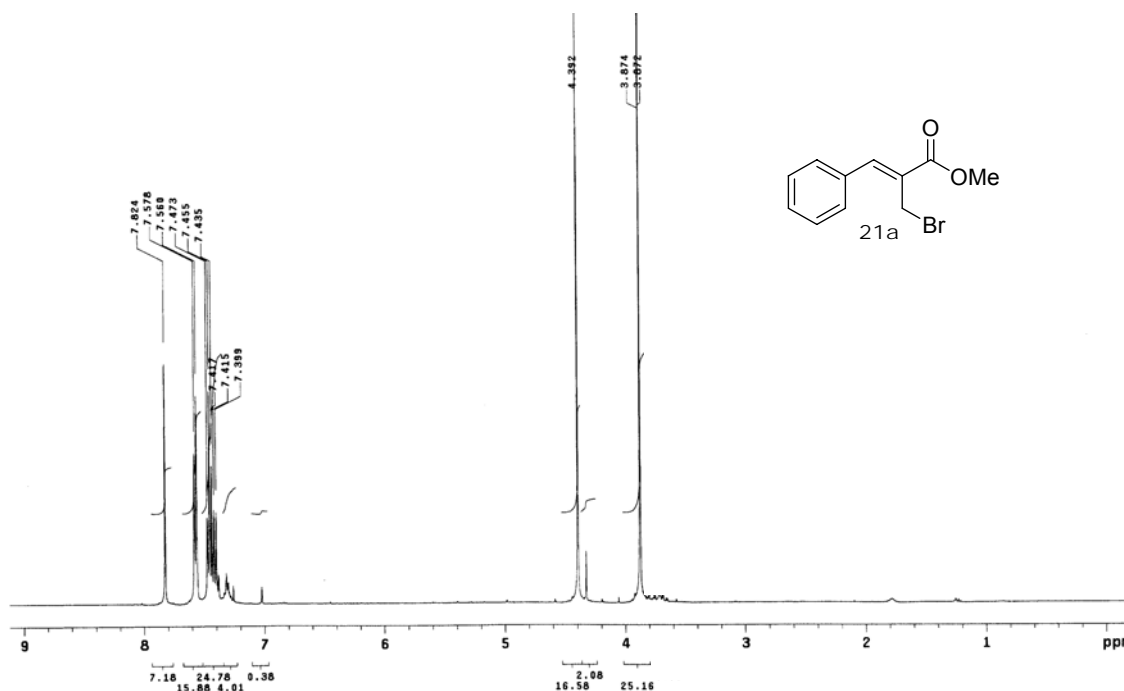


Figura 4: Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) do (*Z*)-2-(bromometil)-3-fenil-2-propenoato de metila (**21a**).

Analisando os espectros de RMN-¹H de todos os produtos **21** formados, observou-se um singleto centrado na região de 4,13-4,48 ppm, correspondendo aos hidrogênios metilênicos ligado ao bromo (H₂C-Br). Além disto, a presença de um singleto na região de 7,51-8,12 ppm para os brometos aromáticos **21a-g**, **j** e **k** e de um quarteto, dubleto ou tripleto na região de 6,75-7,08 ppm para os brometos alifáticos **21l-o**, respectivamente, são atribuídos aos hidrogênios vinílicos dos compostos (**Parte Experimental 5.3**).

Cabe salientar que todos os dados espectrais dos produtos obtidos analisados estão de acordo com os descritos na literatura,^{6,25,26,28,31,90-92} além disso, foram sintetizados e caracterizados dois outros derivados bromados ainda inéditos, (*Z*)-2-(bromometil)-3-(2'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**21c**) e o (*Z*)-2-(bromometil)-3-(2',4'-diclorofenil)-2-propenoato de metila (**21g**) (**Parte Experimental 5.3, Anexo 2**).

A determinação da geometria da dupla ligação dos brometos **21** foi baseada nos resultados obtidos por Basavaiah e colaboradores,⁹³ que estudaram a seletividade na formação da olefina com estereoquímica definida (*Z*). Os estudos foram conduzidos por espectroscopia de RMN-¹H e por espectroscopia de NOESY-2D. Os resultados observados no espectro de RMN-¹H do composto (*4E*)-5-fenil-4-acetilpent-4-enoato, mostraram o sinal do

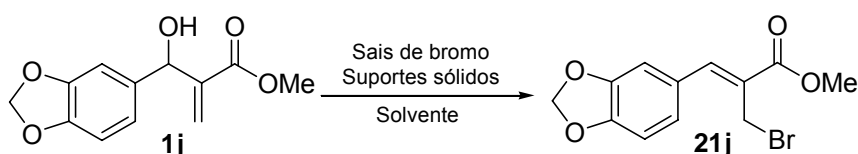
hidrogênio vinílico aparecendo em 7,55 ppm, enquanto que o hidrogênio do isômero (*Z*) apareceu em 6,81 ppm.

A estereoquímica *Z* dos brometos **21** pode ser confirmada com dados descritos na literatura, baseado em resultados de deslocamento químico dos hidrogênios de alcenos trissubstituídos. Os deslocamentos químicos dos hidrogênios β-olefínicos *cis* ao grupo carbonílico aparecem em 6,5-7,1 ppm para compostos alifáticos e em 7,5-8,0 ppm para compostos arílicos.⁹⁴

Os resultados obtidos na formação dos brometos **21**, após analisar os espectros de RMN-¹H, estão de acordo com os dados descritos na literatura,⁹⁴ visto que os deslocamentos obtidos para os hidrogênios olefínicos estão dentro da faixa correspondente a compostos com geometria da dupla ligação *Z* (7,51-8,12 ppm para compostos aromáticos e 6,75-7,08 ppm para compostos alifáticos).

Apesar de se ter utilizado as condições descritas por Hoffmann e colaboradores²⁵ para a preparação dos brometos **21** a partir da reação dos α-metileno-β-hidroxi ésteres **1** com HBr/H₂SO₄/CH₂Cl₂, a utilização de condições reacionais drásticas sobre moléculas altamente funcionalizadas, além de fornecerem rendimentos medianos, pode favorecer a formação de subprodutos oriundos da adição de HBr a duplas ligações.

Buscando-se desenvolver uma metodologia alternativa, mais simples e eficaz para a obtenção dos (2*Z*)-2-(bromometil)alcenoatos **21**, foi elaborado um estudo sistemático empregando catálise heterogênea a partir do uso de alguns suportes sólidos, tais como Peneira Molecular 5Å e Zeólita ZSM-5,⁹⁵ Montmorilonita K10 e KSF,²⁹ Amberlist 15^{®96} e NaHSO₄.SiO₂,²⁸ descritos na literatura para acetilação e bromação de álcoois alílicos ou benzílicos, na presença de sais de bromo e diferentes solventes (Esquema **42**).



Esquema 42: Estudos para a preparação do (*Z*)-2-(bromometil)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-propenoato de metila (**21j**) utilizando suportes sólidos.

Foram então feitas reações testes utilizando-se como material de partida o 3-hidroxi-2-metileno-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-propenoato de metila (**1j**),

devido ao seu derivado bromado **21j** ser um sólido estável e com ponto de fusão descrito na literatura,^{26,90} tornando-o desta forma um produto de fácil purificação e identificação.

Sendo assim, foram utilizados nas reações de controle, 1 mmol de (**1j**) em 4 mL de CH₃CN e em cada uma foi adicionado 2 equivalentes de brometo de lítio ou de sódio, seguido da adição de 1 g dos seguintes suportes sólidos: Amberlist 15[®], Montmorilonita KSF, Montmorilonita K10, NaHSO₄.SiO₂, Peneira Molecular 5Å e Zeólita ZSM-5 previamente tratada com NH₄Cl.

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada, e após 1 h de reação, foi retirada uma alíquota seguido de filtração para remoção dos catalisadores sólidos, lavadas com CH₂Cl₂, o solvente foi evaporado e os produtos reacionais sólidos foram analisados por ponto de fusão e comparados com os valores encontrados na literatura (Lit.^{26,90} Pf = 70,0-71,0 °C) (Tabela 3).

Tabela 3: Percentual de conversão do 3-hidroxi-2-metileno-3-(3',4'-metilendioxifenil)-2-propanoato de metila (**1j**) no correspondente brometo alílico **21j**.

Reação	Suportes ^a	Haleto	Conv. (%) ^b
1	Peneira Molecular 5Å	LiBr	0
	Peneira Molecular 5Å	NaBr	0
2	Montmorilonita K10	LiBr	0
	Montmorilonita K10	NaBr	0
3	Montmorilonita KSF	LiBr	30
	Montmorilonita KSF	NaBr	30
4	Zeólita ZSM-5/NH ₄ Cl	LiBr	30
	Zeólita ZSM-5/NH ₄ Cl	NaBr	30
5	NaHSO ₄ .SiO ₂	LiBr	100
	NaHSO ₄ .SiO ₂	NaBr	100
6	Amberlist 15 [®]	LiBr	100

a) massa do suporte utilizada 1g/mmol de **21j** em 4,0 mL de CH₃CN; b) conversão acompanhada por CCD e comprovada por análise de RMN-¹H.

Os resultados apresentados na Tabela 3 indicaram que nas reações utilizando-se suportes com caráter básico⁹⁵ (reação 1), não é observado a

formação do brometo alílico **21j**. Já para os suportes sólidos fracamente ácidos^{29,95} (reações 2-4), observa-se uma pequena conversão do álcool de partida **1j** no brometo **21j**. Além disto, os espectros de RMN-¹H para os produtos reacionais das reações 1-4 apresentaram total ou parcial presença dos sinais característicos dos hidrogênios olefínicos do álcool de partida **1**.

No entanto, quando foram utilizados suportes sólidos com caráter mais ácido como NaHSO₄.SiO₂²⁸ e Amberlist 15^{®96} (reações 5 e 6), observou-se uma conversão quantitativa para o brometo alílico **21j**. A sua formação foi confirmada pela análise do espectro de RMN-¹H do produto bruto da reação, pelo aparecimento do singlete centrado na região de 4,20 ppm, correspondendo aos hidrogênios do grupo ligado ao bromo (H₂C-Br), bem como pelo seu ponto de fusão encontrado (Pf = 69,5-70,5 °C, Lit.^{26,91} Pf = 70,0-71,0 °C).

É interessante destacar que alguns suportes utilizados (Peneira Molecular 5Á, Montmorilonita K10 e KSF) são disponíveis comercialmente, sendo que foram utilizados sem nenhum tratamento prévio. A Amberlist 15[®], comercialmente disponível, e a Zeólita ZSM-5 necessitaram de um pequeno tratamento para ativação dos mesmos.^{95,96}

Para a Zeólita ZSM-5, foi efetuado um tratamento com NH₄Cl, já para a Amberlist 15[®],⁹⁶ foi necessário fazer ativação da mesma com uma solução de HCl 6 M, lavá-la com água deionizada até total retirada de cloreto e em seguida secá-la em estufa. No caso do NaHSO₄.SiO₂, solubiliza-se o sal de NaHSO₄ em água destilada e adiciona-se SiO₂, o solvente foi evaporado e ativa-se o catalisador em estufa a 120 °C por 48 horas.⁹⁷

Um fator bastante interessante quanto ao uso destes suportes sólidos, diz respeito ao isolamento do produto reacional, onde após completada a reação, basta uma filtração seguida de lavagem do sólido com CH₂Cl₂, evapora-se o solvente e obtem-se o produto reacional com alto grau de pureza, sem a necessidade de longos tratamentos aquosos.

Entusiasmados com os resultados obtidos com o uso de Amberlist 15[®] e NaHSO₄.SiO₂ (reações 5 e 6, Tabela 3), foram feitas reações utilizando-se quantidades menores de cada suporte (0,25-0,5 g) em outro solvente reacional (acetona). Os resultados estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Preparação do (*Z*)-2-(bromometil)-3-(3',4'-metilendioxifenil)-2-propenoato de metila (**21j**).

Reação	Suporte	massa (g)	Haleto	Solvente	Conv. (%) ^a
1	Amberlist 15 [®]	0,5	LiBr	CH ₃ CN	100
2	Amberlist 15 [®]	0,25	LiBr	CH ₃ CN	100
3	Amberlist 15 [®]	0,5	LiBr	Acetona	100
	Amberlist 15 [®]	0,5	NaBr	Acetona	100
4	NaHSO ₄ .SiO ₂	0,5	LiBr	Acetona	100
	NaHSO ₄ .SiO ₂	0,5	NaBr	Acetona	100

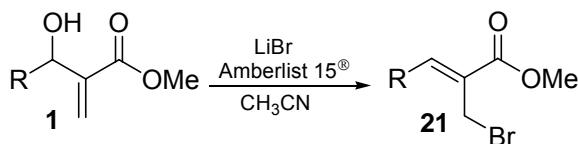
a) Conversão analisada por RMN-¹H através do aparecimento do singlete centrado em 4,42 ppm (H₂C-Br).

Pode-se obter uma conversão completa do álcool de partida **1j** para o brometo pretendido **21j**, com a utilização de NaHSO₄.SiO₂ ou Amberlist 15[®] como suportes na reação (Tabela 4).

No entanto, é interessante destacar que para as reações efetuadas em meio de acetona, na presença de LiBr ou NaBr, foi observado a formação de sub-produtos no espectro de RMN-¹H (<5%), os quais não são observados quando a reação foi efetuada em CH₃CN na presença de LiBr.

Desta forma, as reações que se mostraram mais atrativas para a preparação dos brometos alílicos **21** foram a partir da utilização de Amberlist 15[®] com LiBr em CH₃CN (reações 1 e 2, Tabela 4).

Foram então efetuadas reações com outros α -metileno- β -hidroxi ésteres **1** previamente preparados, utilizando para cada reação 1 mmol de **1**, 2 equivalentes de LiBr e 1 g de Amberlist 15[®] em 4 mL de CH₃CN (Esquema 43, Tabela 5, Parte Experimental 5.3).



Esquema 43: Esquema geral utilizando Amberlist 15[®] para a preparação dos brometos alílicos **21**.

Tabela 5: Síntese dos brometos **21** a partir dos álcoois **1** empregando catálise heterogênea.^a

Reação	Produto	R	t (h)	Rend.(%) ^b		Características	Ref.
				LiBr/Amberlist 15 [®]	15 [®]		
1	21a	C ₆ H ₅	6	64	64	Óleo amarelo	25
2	21b	2-C ₁₀ H ₇	2	85	85	Sólido amarelo	26
3	21d	4-NO ₂ C ₆ H ₄	50	0	0	Sólido amarelo	25
4	21e	2-ClC ₆ H ₄	4	45 ^c	45 ^c	Sólido amarelo	28
5	21h	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	1	90	90	Sólido branco	Inédito
6	21i	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	1	90	90	Sólido branco	Inédito
7	21j	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	1	91	91	Sólido amarelo	26,90
8	21j	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	1	90 ^d	90 ^d	Sólido amarelo	-
9	21j	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	1	77 ^e	77 ^e	Sólido amarelo	-
10	21k	(<i>E</i>)-C ₆ H ₅ CH=CH	0,5	75	75	Sólido amarelo	92
11	21l	CH ₃	6	75	75	Óleo amarelado	31

a) Condições: 1,0 mmol de **1**, 1,0 g de Amberlist 15[®], 2,0 mmol de LiBr, acetonitrila (4 mL), 25 °C, agitação magnética; b) Rendimento após purificação; c) A reação foi submetida a refluxo (60-70 °C) por 4 h; d) 0,5 g de Amberlist 15[®] / mmol de **1** foram utilizados; e) A reação foi realizada com Amberlist 15[®] reciclada.

Observa-se, na Tabela 5, bons rendimentos para os produtos bromados **21a,b,h,i,j,k,l** utilizando Amberlist 15[®] (64-91%), principalmente para os álcoois contendo grupos alquila ou arila doadores de elétrons. Nestes casos os tempos da reação foram curtos, entre 30 min a 6 h à temperatura ambiente (reações 1,2,5-11). É interessante notar que para os álcoois com grupos retiradores de elétrons a metodologia não funcionou bem, obtendo-se baixos rendimentos mesmo após várias horas de reação (reação 3) ou sob refluxo (reação 4).

Um outro fator que se deve levar em consideração com relação à utilização desta metodologia é que foi obtido o composto (*Z*)-2-(bromometil)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-propenoato de metila (**21j**) em bons rendimentos, a partir da utilização de Amberlist 15[®] recuperada (77%, reação 9, Tabela 5), rendimento este superior ao obtido quando da utilização de HBr/H₂SO₄ (60%, Tabela 2).

A reação do (*E*)-5-fenil-3-hidroxi-2-metileno-4-pentenoato de metila (**1k**) (reação 10, Tabela 5), na presença de Amberlist 15[®] e LiBr, levou a formação do (*2E,4E*)-2-(bromometil)-5-fenil-2,4-pentadienoato de metila (**21k**) com uma pequena formação de um subproduto instável não identificado (< 10%). O

derivado bromado **21k** foi purificado por recristalização em EtOH, obtendo-se um sólido amarelo com rendimento de 75%, superior quando comparado com o rendimento obtido pela metodologia tradicional (HBr/H₂SO₄, 64%, Tabela 2, **Parte Experimental 5.3**).

A estereoquímica (*Z*) da dupla ligação (C₇=C₈) dos (*Z*)-2-(bromometil)-2-propenoatos de metila **21** foi recentemente comprovada, a partir da determinação da estrutura cristalina por difração de raio-x.⁹⁰ Na Figura 5 é apresentado o ORTEP para o composto (*Z*)-2-(bromometil)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-propenoato de metila (**21j**). A estrutura em questão possui fórmula molecular C₁₂H₁₁BrO₄, com massa molar de 299,12 g/mol, pertencendo ao sistema cristalino triclinico, grupo espacial P $\bar{1}$, com os parâmetros de cela $a = 6,725(5)$ Å, $b = 8,845(5)$ Å e $c = 9,941(5)$ Å, com ângulos $\alpha = 91,408(5)^\circ$, $\beta = 90,978(5)^\circ$ e $\gamma = 98,486(5)^\circ$ e volume = $584,5(6)$ Å³. A tabela completa dos dados cristalográficos, comprimentos e ângulos de ligações estão apresentados no **Anexo 3**.

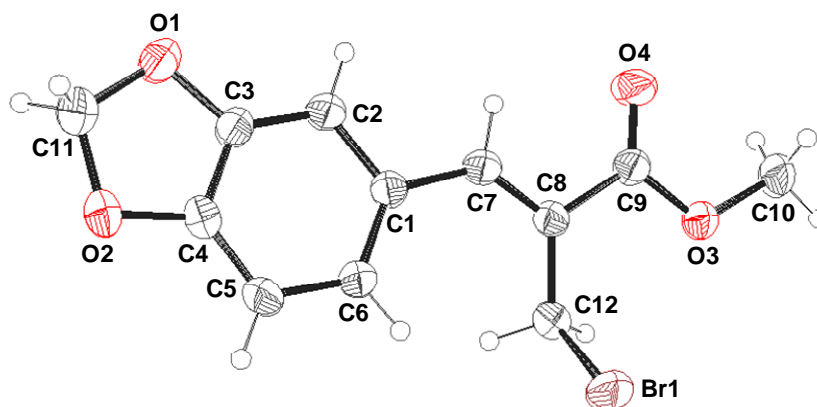
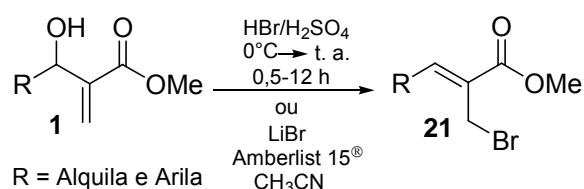


Figura 5: Estrutura molecular (ORTEP) para o (*Z*)-2-(bromometil)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-propenoato de metila (**21j**), elipsóides com 40% de probabilidade.

Em resumo, a metodologia para a preparação de brometos **21** com o uso de Amberlist 15[®] como suporte sólido é bastante eficiente para compostos doadores de elétrons, enquanto que para derivados retiradores de elétrons não foi possível estabelecer uma condição apropriada. Desta forma, os brometos alílicos contendo grupos retiradores de elétrons foram sintetizados a partir da utilização do método descrito por Hoffmann e Buchholz (HBr/H₂SO₄).²⁵

Fazendo uma comparação dos rendimentos na preparação dos brometos **21**, via metodologia tradicional (HBr/H₂SO₄)^{25,26} versus a metodologia desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa (com o uso de Amberlist 15[®] como suporte sólido), é possível notar que para compostos doadores de elétrons os rendimentos reacionais aumentaram com relação aos anteriormente descritos (Esquema 44 e Tabela 6).⁹²



Esquema 44: Esquema geral com a preparação dos brometos alílicos **21** a partir dos dois métodos estudados.

Tabela 6: Comparação dos resultados obtidos para a síntese dos brometos **21** a partir dos álcoois **1** empregando HBr/H₂SO₄ versus uso de Amberlist 15[®].

	R	Rend. (%) ^a HBr/H ₂ SO ₄	t (h)	Rend. (%) ^b LiBr/Amberlist 15 [®]	t (h)
21a	C ₆ H ₅	85	12	64	6
21b	2-C ₁₀ H ₇	85	3	85	2
21c^d	2-NO ₂ C ₆ H ₄	60	12	-	-
21d	4-NO ₂ C ₆ H ₄	65	12	0	50
21e	2-ClC ₆ H ₄	80	1,5	45 ^c	4
21f	4-ClC ₆ H ₄	84	1,5	-	-
21g^d	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	83	2,5	-	-
21h^d	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	-	-	90	1
21i^d	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	-	-	90	1
21j	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	60	1	91	1
21k	(E)-C ₆ H ₅ CH=CH	64	0,5	75	0,5
21l	CH ₃	70	12	75	6
21m	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH	75	12	-	-
21n	CH ₃ CH ₂ CH ₂	75	12	-	-
21o	CH ₃ CH ₂	75	12	-	-

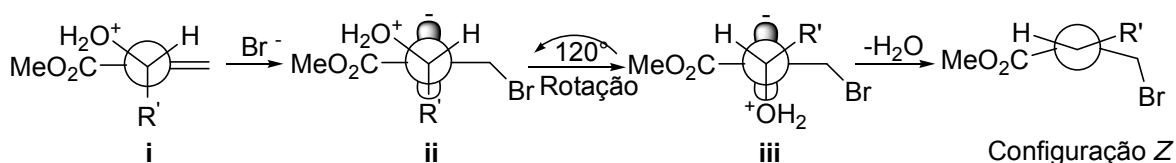
Condições: a) 1 mmol do correspondente α-metileno-β-hidroxi éster **1** em 5 mL de CH₂Cl₂, 5,0 equiv. de HBr (48%) e 2,5 equiv de H₂SO₄ a 0 °C; b) 1,0 mmol de **1**, 1,0 g de Amberlist 15[®], 2,0 mmol de LiBr, acetonitrila (4 mL), 25 °C, agitação magnética; c) Refluxo (60-70 °C) por 4 h; d) Compostos ainda não descritos na literatura: **21c,g,h,i**.

Ao final dos estudos para a bromação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **1**, foram preparados três brometos alílicos **21** ainda inéditos na literatura, o (*Z*)-2-(bromometil)-3-(2'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**21c**), (*Z*)-2-(bromometil)-3-(2',4'-diclorofenil)-2-propenoato de metila (**21g**), (*Z*)-2-(bromometil)-3-(4'-metoxifenil)-2-propenoato de metila (**21h**), e (*Z*)-2-(bromometil)-3-(3',4'-dimetoxifenil)-2-propenoato de metila (**21i**). Todos os dados correspondentes aos brometos **21** preparados neta tese, estão apresentados na **Parte Experimental 5.3, Anexo 2**.

4.2.1 Estudos de reatividade e propostas de mecanismo para a reação suportada em Amberlist 15[®]

Analisando a reatividade dos álcoois **1** utilizados nas reações na presença de Amberlist 15[®] para a formação dos brometos alílicos **21**, pode-se sugerir algumas possibilidades para os mecanismos da reação de bromação.

Basavaiah e colaboradores⁹³ sugeriram um possível estado de transição, similar ao proposto por Hoffmann e colaboradores²⁵ para a síntese estereosseletiva de compostos (2*Z*)-2-(bromometil)2-alcenoatos (Esquema **45**).



Esquema 45: Mecanismo proposto para a seletividade (*Z*) nas reações de bromação.

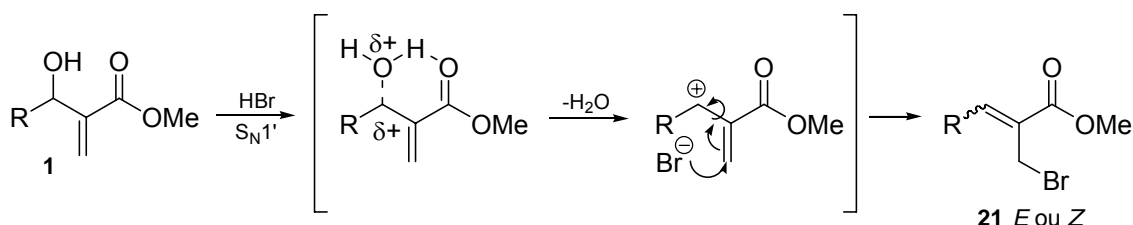
De acordo com Hoffmann e colaboradores,²⁵ a seletividade na formação de brometos alílicos com estereoquímica (*Z*) pode ser explicada de acordo com o Esquema **45**, onde imediatamente após a protonação do álcool (i) ocorre o ataque do íon brometo, via adição de Michael, formando o intermediário dipolar iônico (ii). A formação da olefina com configuração (*E*) não é favorecida, pois requer uma rotação de 60° no sentido horário ao redor da ligação central C-C. Nestes casos, os substituintes R' podem ser repelidos pelo grupo adjacente COOMe, sendo que estudos de modelagem molecular sugerem que o grupo vizinho CH₂Br é estericamente menos impedido. Portanto, a rotação em 120°

no sentido anti-horário é presumidamente a preferida (iii), formando a olefina com configuração *Z* (Esquema 45).²⁵

No entanto, a alta reatividade observada para os substratos com substituintes doadores de elétrons, juntamente com a baixa reatividade dos substratos com substituintes retiradores de elétrons, não podem ser explicadas por este mecanismo, devido a não formação de cargas positivas estabilizadas pelos substituintes doadores de elétrons.

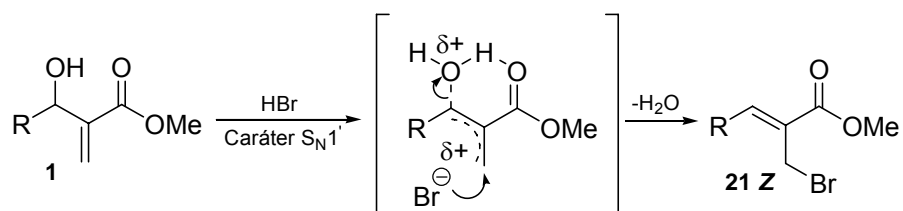
Uma proposta buscando explicar esta reatividade seria por intermédio de um mecanismo que favoreça a formação de carbocátion no carbono carbinólico, através da eliminação de água seguido do ataque nucleofílico pelo brometo ao carbono olefínico terminal (via S_N1').

A deficiência eletrônica causada pela eliminação de água, possibilitando desta forma a formação do carbocátion (via mecanismo S_N1'), o qual poderia ser estabilizado por ressonância pelos substituintes doadores de elétrons, explicaria a alta reatividade dos álcoois **1h,i,j**. Entretanto, a formação de um carbocátion verdadeiro naquela posição contradiz a alta estereosseletividade (*Z*) obtida nos produtos. Esperar-se-ia por este mecanismo uma mistura entre os alcenos (*E*) e (*Z*), pois a formação de carbocátion permite uma rotação mais livre das ligações (Esquema 46).



Esquema 46: Proposta mecanística para a bromação dos respectivos α-metileno-β-hidroxi ésteres **1** via mecanismo S_N1' .

Uma proposta para o mecanismo com caráter S_N1' envolve a formação de um “pseudo carbocátion” na posição carbinólica, formado quase simultaneamente ao ataque nucleofílico pelo brometo. A orientação da dupla ligação se daria devido à uma ligação de hidrogênio intramolecular formada entre a água que sai e o oxigênio carbonílico, quelando assim o sistema, não havendo a possibilidade de rotação nas ligações envolvidas, proporcionando desta forma a formação da dupla ligação com estereoquímica (*Z*) nos produtos (Esquema 47).



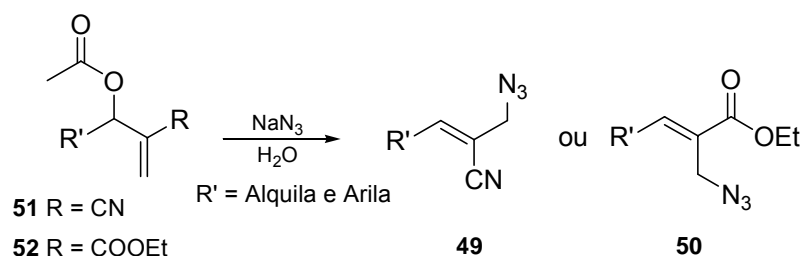
Esquema 47: Proposta mecanística para a bromação dos respectivos α -metileno- β -hidroxi ésteres **1** via formação de pseudo carbocátion.

Um estudo mais aprofundado sobre o mecanismo das reações de bromação dos derivados de Morita-Baylis-Hillman seria de grande interesse, podendo-se desta forma elucidar qual das possibilidades mecanísticas é mais favorável, a proposta descrita por Hoffmann e colaboradores (Esquema **45**),²⁵ ou via a formação de um “pseudo carbocátion” como apresentado no Esquema **47**.

4.3 Estudos para a preparação das azidas alílicas 46

As metodologias descritas na literatura para a preparação de azido compostos derivados da reação de Morita-Baylis-Hillman, normalmente utilizam produtos acetilados (**51** e **52**) como precursores, envolvem o uso de solventes com alto grau de toxicidade (DMSO ou DMF) e longos tempos reacionais.^{11,12,14,57}

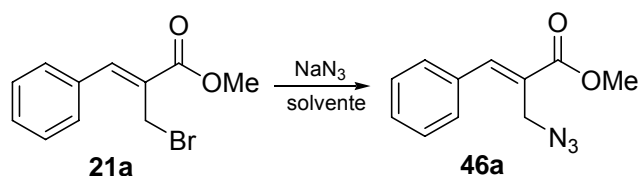
Por outro lado, recentemente Yadav e colaboradores⁵⁸ descreveram um método menos drástico para preparação das azidas alílicas **49** e **50** derivadas de produtos da reação de Morita-Baylis-Hillman, a partir da reação dos acetatos **51** e **52** com NaN_3 em água (Esquema **48**).



Esquema 48: Preparação das azidas alílicas **49** e **50**, a partir dos respectivos derivados acetilados **51** e **52**.

É interessante destacar que até recentemente, a utilização dos brometos **21** como intermediários na preparação das respectivas azidas alílicas **46** ainda não havia sido descrita na literatura. Desta forma, buscando uma metodologia que seja mais geral, branda e simples para a preparação de azidas alílicas **46**, foi elaborado um estudo sistemático efetuando-se reações testes a partir do brometo alílico **21a** na presença de NaN_3 .

As reações foram feitas utilizando-se 1,0 mmol do (*Z*)-2-(bromometil)-3-fenil-2-propenoato de metila (**21a**) e 2 equivalentes de NaN_3 em 4 mL de diferentes solventes. Foram retiradas alíquotas do meio reacional em intervalos de 5 minutos e analisadas por RMN-¹H. Surpreendentemente, quando analisadas as primeiras alíquotas retiradas do meio reacional, em alguns casos, já havia ocorrido conversão completa do brometo **21a** para a azida **46a** (Esquema **49**, Tabela **7**).



Esquema 49: Conversão do brometo alílico **21a** em azida **46a**.

Tabela 7: Relação de solventes e conversões para a azida **46a**.^a

Reação	Solventes	Conversão (%) ^b
1	THF	5
2	CH ₃ CN	18
3	(CH ₃) ₂ C=O	31
4	H ₂ O	0
5	DMSO ^c	100
6	DMF ^c	100
7	EtOH	100
8	(CH ₃) ₂ C=O/H ₂ O (3:1)	100

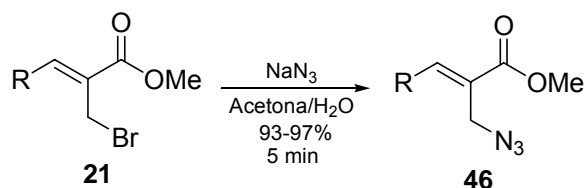
a) Condições reacionais: 1 mmol do brometo **21a**, 4 mL de solvente ou mistura de solventes, 2 equiv. de NaN₃, 5 min., 25 °C; b) Determinado por RMN-¹H; c) Presentes no produto final.

Os dados apresentados na Tabela 7 indicaram que solventes de média polaridade como THF, CH₃CN ou acetona (reações 1-3) acarretaram em baixas conversões, limitando, desta forma, a sua utilização para a preparação do azido derivado **46a**. Outro ponto a ser destacado é que não houve conversão para a azida **46a** quando foi utilizado somente H₂O como solvente (reação 4), isto é devido à reduzida solubilidade do brometo **21a** neste meio.

Apesar de se ter obtido ótimas conversões quando da utilização de DMSO e DMF como solventes reacionais (reações 5 e 6), os mesmos apresentam alta toxicidade, além de estarem sempre presentes nos espectros de RMN-¹H do produto bruto após tratamento aquoso, implicando em massas recuperadas acima do esperado (> 100%) e não refletindo o rendimento real obtido na reação. Além disso, a necessidade em se retirar estes solventes, ou por coluna cromatográfica ou a pressões reduzidas e altas temperaturas, acarretaria em possíveis decomposições das azidas **46** formadas.

Já com a utilização de EtOH ou da mistura acetona/H₂O como solventes reacionais de baixa toxicidade e média polaridade (reações 7 e 8), foi possível obter conversões quantitativas para o produto de substituição, sem a presença de sinais do solvente reacional.

rendimentos (93-97%), em menor tempo reacional (5 minutos) que os descritos na literatura a partir de acetatos (16 horas), bem como a utilização de solventes com baixo impacto ambiental (Esquema 50).



Esquema 50: Preparação das azidas alílicas **46** a partir dos correspondentes brometos alílicos **21**.

Todos os produtos formados apresentaram, no espectro de IV, uma banda característica de estiramento do grupamento $-N_3$ na região de 2099-2111 cm^{-1} , indicando a formação do azido composto **46** esperado. Nos espectros de RMN- ^1H , foram observados os deslocamentos para campo mais alto no sinal referente aos hidrogênios metilênicos (H_2C) adjacentes ao grupamento $-N_3$ (3,98-4,25 ppm) quando comparados ao singlete referente aos hidrogênios metilênicos adjacentes ao grupamento $-\text{Br}$ do composto de partida (4,13-4,48 ppm). Além disso, os deslocamentos observados para os hidrogênios olefínicos dos azido compostos **46**, apresentaram um pequeno deslocamento ($\approx 0,10$ - $0,15$ ppm) para campo baixo, ficando entre 7,61 e 8,20 ppm, quando comparados com os deslocamentos apresentados pelos brometos **21** de partida (7,51 e 8,12 ppm), indicando a manutenção da estereoquímica relativa da dupla ligação, conforme observado anteriormente para os brometos **21**, reforçado pelo deslocamento químico de hidrogênios de alcenos trissubstituídos relatado na literatura.⁹⁴

Os espectros de RMN- ^{13}C para as azidas **46** apresentam sinais correspondentes aos carbonos metilênicos (CH_2) ligados ao grupamento $-N_3$ na região de 45,6-47,4 ppm, carbonos estes bem mais desblindados quando comparados com os deslocamentos dos carbonos metilênicos ligados ao grupamento $-\text{Br}$, na região de 24,3-28,1 ppm, devido ao efeito eletrônico de proteção exercido pelo átomo de bromo (com maior polarizabilidade que o átomo de nitrogênio) sobre o átomo de carbono ligado a ele (**Parte Experimental 5.4**).

Cabe salientar, que a estereoquímica (*E*) da dupla ligação nas azidas **46** formadas não mudou em relação à estereoquímica (*Z*) do brometo de partida

21, apenas ocorreu uma mudança na prioridade dos grupos. Os rendimentos dos azido compostos **46** preparados estão apresentados na Tabela **8**.

Tabela 8: Rendimento das azidas alílicas **46**.^a

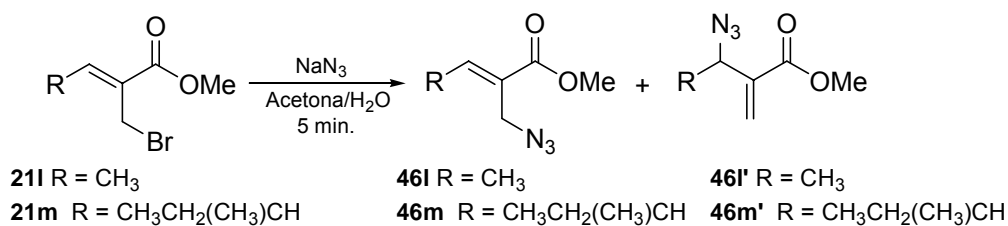
Produtos	R	Rend. (%) ^b	Características	Ponto de fusão (°C)	Ref.
464a	C ₆ H ₅	97	Óleo amarelado	-	11
46b	2-C ₁₀ H ₇	95	Óleo amarelado	-	92
46c	2-NO ₂ C ₆ H ₄	95	Sólido amarelo	90,5-90,9	inédito
46d	4-NO ₂ C ₆ H ₄	97	Sólido amarelo	102,5-103,5	92
46e	2-ClC ₆ H ₄	96	Óleo amarelado	-	92
46f	4-ClC ₆ H ₄	93	Óleo amarelado	-	inédito
46g	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	95	Óleo amarelado	-	inédito
46h	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	94	Óleo amarelado	-	inédito
46i	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	95	Óleo amarelado	-	inédito
46j	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	93	Sólido amarelado	82,9-83,1	14
46k	(<i>E</i>)-C ₆ H ₅ CH=CH	96	Sólido branco	59,2-59,6	92
46l e 46l'	CH ₃	95	Óleo amarelado	-	92
46m e 46m'	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH	93	Óleo amarelado	-	92

a) Condições reacionais: para cada 1 mmol do brometo **21** solubilizado em 4 mL da mistura de solventes acetona/H₂O (3:1), adiciona-se 2 equivalentes de NaN₃ e deixa-se sob agitação constante à temperatura ambiente por 5 minutos; b) Após purificação em coluna cromatográfica.

Todos os compostos foram purificados por coluna cromatográfica, utilizando como fase estacionária sílica gel e como eluente uma mistura de solventes (hexano/acetato de etila 9:1). Em seguida foram analisados por Pf e CHNS (sólidos), IV, RMN-¹H, RMN-¹³C (**Parte Experimental 5.4**). Foram sintetizados cinco azido compostos ainda inéditos na literatura, o (*E*)-2-(azidometil)-3-(2'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**46c**), (*E*)-2-(azidometil)-3-(4'-clorofenil)-2-propenoato de metila (**46f**), (*E*)-2-(azidometil)-3-(2',4'-diclorofenil)-2-propenoato de metila (**46g**), (*E*)-2-(azidometil)-3-(4'-metoxifenil)-2-propenoato de metila (**46h**) e (*E*)-2-(azidometil)-3-(3',4'-dimetoxifenil)-2-propenoato de metila (**46i**) (**Parte Experimental 5.4, Anexo 4**).

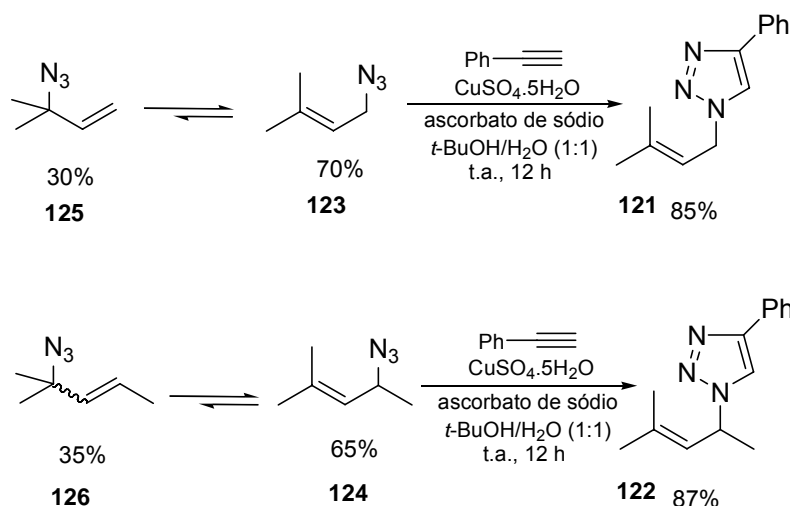
No entanto, nas reações onde foram utilizados os derivados alquílicos (produtos **46l,m**), observou-se pelo espectro de RMN-¹H a formação de até 25% dos produtos isomerizados **46'** (Esquema **51**).

É possível observar a formação dos compostos **46'** nos espectros de RMN-¹H pelo aparecimento de sinais correspondentes aos hidrogênios olefínicos na região de 5,81 e 6,30 ppm, além da existência do hidrogênio metínico localizado em 4,44 ppm. Apesar dos esforços para a separação e purificação dos compostos por coluna cromatográfica, sempre ocorreu decomposição do material (Esquema **51**).



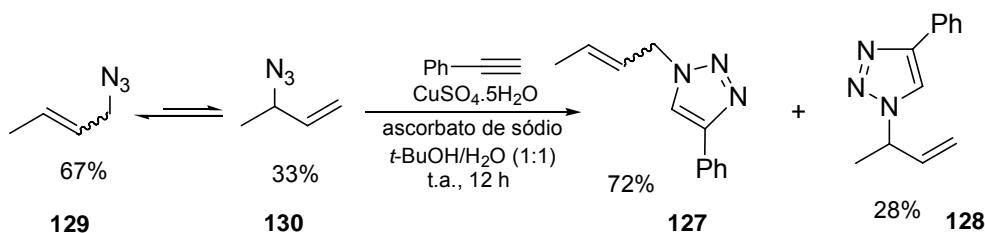
Esquema 51: Formação das azidas isoméricas **46l**, **46l'** e **46m**, **46m'**.

Segundo trabalhos descritos na literatura, as azidas alílicas podem sofrer isomerização a partir de rearranjo [3,3]-sigmatrópico, favorecendo a formação de produtos isoméricos estáveis, mas normalmente de difícil separação (ocorre rápido equilíbrio à temperatura ambiente).^{41,98} Sharpless e colaboradores⁹⁸ descreveram um estudo elaborado envolvendo a isomerização de diferentes azidas alílicas alifáticas. Neste estudo, foram comparadas as seletividades de formação e isomerização de azidas alílicas primárias e secundárias *versus* terciárias, bem como azidas alílicas primárias *versus* secundárias. Nos dois primeiros casos, os triazóis 1,4-dissubstituídos **121** e **122** formados pela reação catalisada por CuSO₄·5H₂O derivaram das azidas alílicas mais estáveis **123** e **124**, respectivamente (Esquema **52**).



Esquema 52: Preparação dos triazóis 1,4-dissubstituídos **121** e **122** a partir das azidas alílicas **123** e **124**.

Por outro lado, quando foram comparadas as azidas primárias *versus* as secundárias em reações efetuadas sob as mesmas condições de catálise por $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, obteve-se uma mistura de produtos de ciclização, os triazóis 1,4-dissubstituídos **127** e **128**, favorecendo a formação do produto derivado da azida alílica primária **129** (Esquema 53).

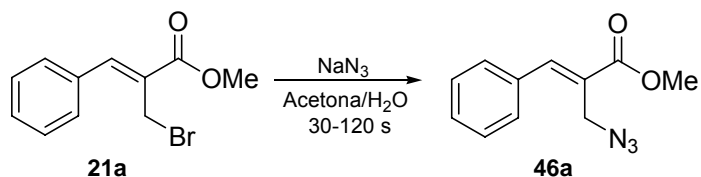


Esquema 53: Preparação dos triazóis 1,4-dissubstituídos **127** e **128** a partir das azidas alílicas **129** e **130**.

Estes resultados podem servir como base para o entendimento na formação dos isômeros obtidos na preparação das azidas alílicas primárias **46l,m**, onde foi observada a presença em menor quantidade das azidas alílicas secundárias **46l',m'**.

Como forma de entender um pouco mais o possível mecanismo envolvido para a formação das azidas alílicas **46** e **46'**, foi efetuado o acompanhamento de algumas reações testes, utilizando para isto o próprio tubo de RMN- ^1H como frasco reacional. Foram utilizados 25 mg de cada brometo alílico **21a** e **21i**, em 1,5 mL de solução acetona- d_6 /água deuterada

(3:1) e 2 equivalentes de NaN₃. Os espectros foram obtidos em intervalos de 30 segundos (Esquema 54, Figura 7).



Esquema 54: Preparação das azidas alílicas **46a**.

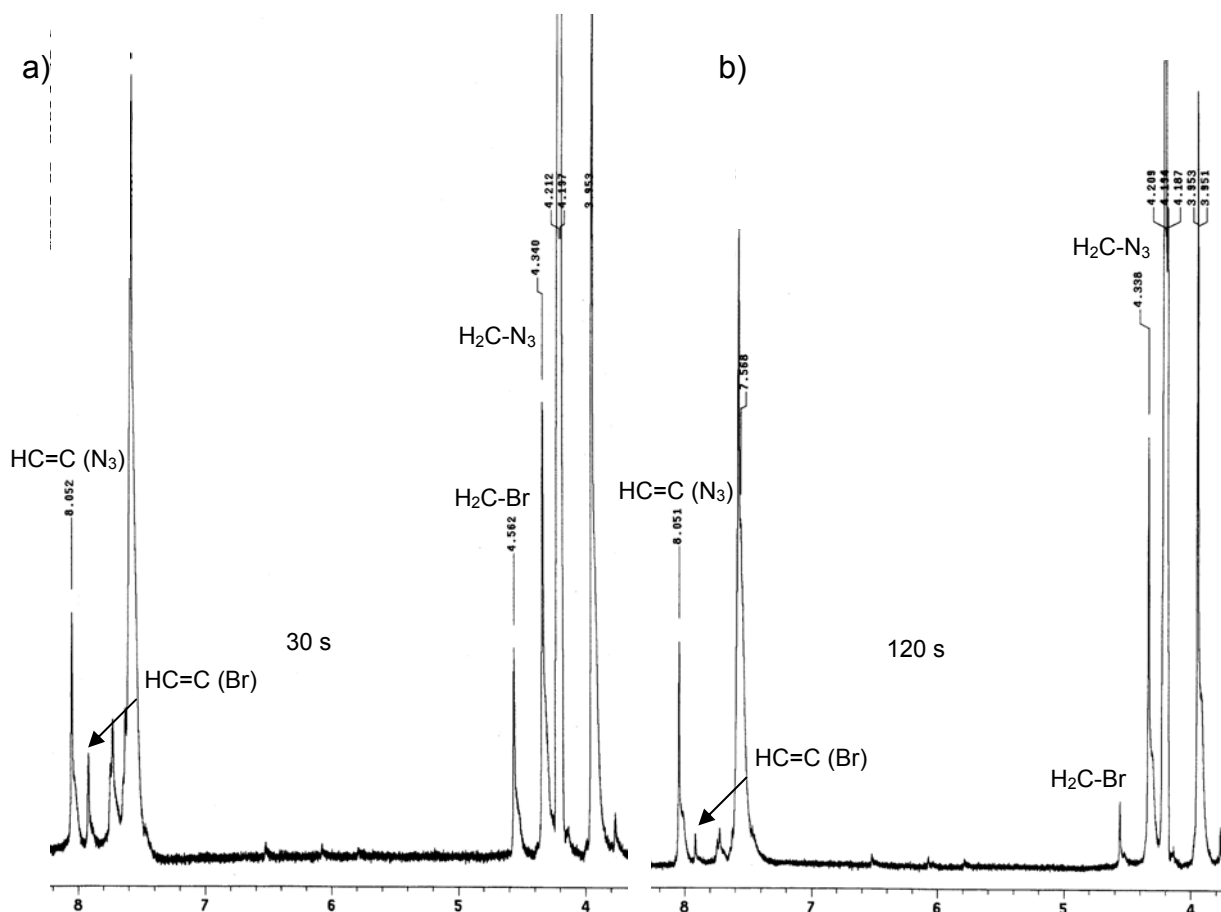
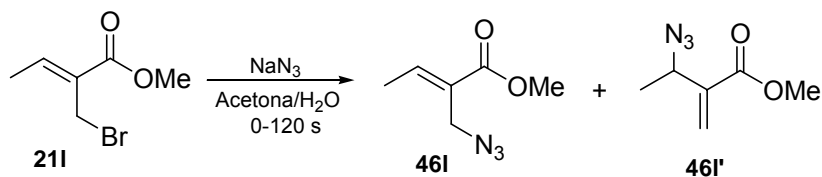


Figura 7: Espectros acompanhados por RMN-¹H (400 MHz, acetona-d₆/D₂O) em (a) 30 e (b) 120 segundos para a azida **46a**.

Em ambos os espectros (Figuras a e b), pode-se observar a formação dos respectivos produtos **46a**, sendo que após 2 minutos de reação (Figura b), já havia ocorrido a quase total conversão do brometo **21a** para a azida **46a** (≈ 90% de conversão), tempo este inferior ao anteriormente observado (5 minutos, 100% de conversão).

Por outro lado, para sistemas onde R é alquílico (CH₃), a possibilidade de que ocorra a formação de ambos os isômeros **46l** e **46l'** em diferentes proporções ficaram evidenciadas pelo experimento efetuado em tubo de RMN-

^1H , onde após 120 segundos de reação observa-se a formação dos isômeros **46I** e **46I'** (Esquema 55, Figuras 8).



Esquema 55: Preparação das azidas alílicas **46I** e **46I'**.

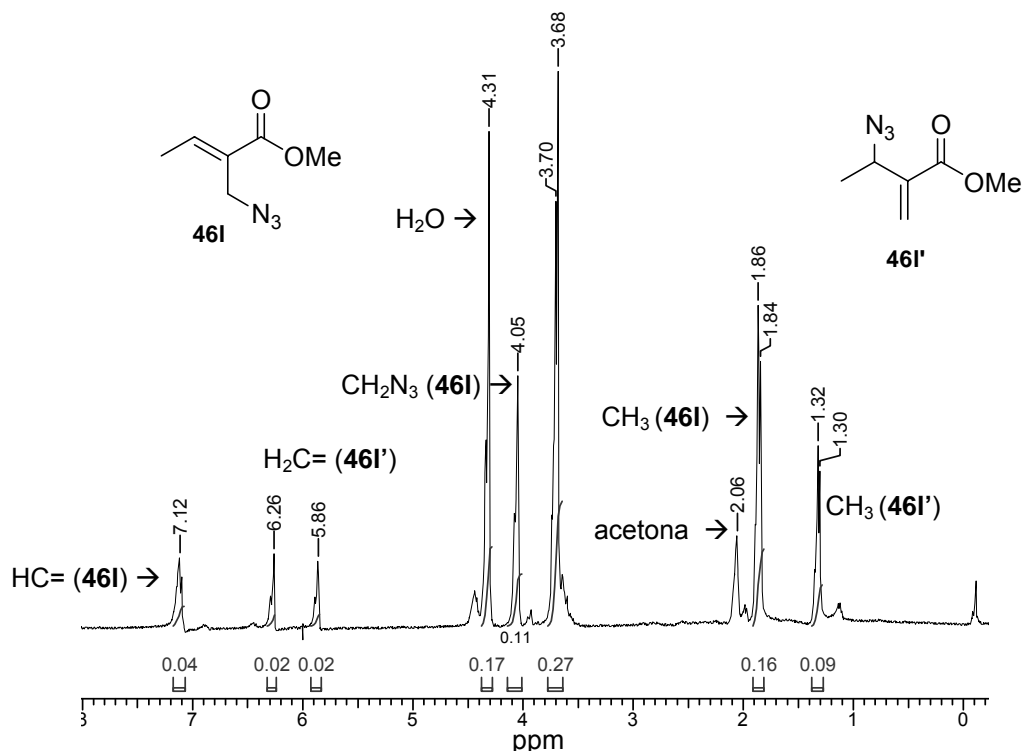


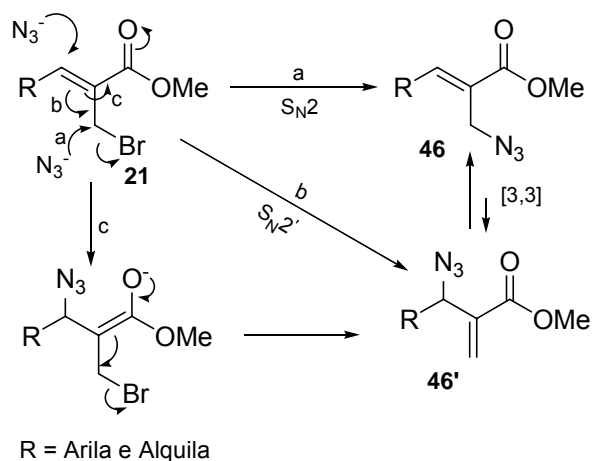
Figura 8: Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, acetona- d_6 /D $_2$ O) da mistura isomérica das azidas **46I** e **46I'**, reação efetuada em um tubo de RMN em 120 segundos.

No espectro apresentado na Figura 8 (120 s), nota-se o aparecimento dos sinais correspondentes à azida **46I** em uma proporção com relação à azida **46I'** superior a até então descrita ($\approx 60:40\%$), respectivamente. Este fato deve ser devido à presença de excesso de NaN_3 no meio reacional. No entanto, quando é efetuado o tratamento reacional com extração aquosa, a relação entre a azida **46I** e **46I'** é aumentada, favorecendo o produto majoritário **46I** (90:10%).

A formação da azida **46I'** é evidenciada devido à presença de dois singletos correspondentes aos hidrogênios olefínicos (CH_2) em 5,86 e 6,26 ppm. Além disso, o aparecimento de um dubleto centrado em 1,32 ppm, com integração relativa a três hidrogênios, indica a presença de uma metila. Estes

sinais são característicos para os α -metileno- β -hidroxi ésteres **1** de estruturas correlatas, indicando desta forma a obtenção da azida **46**'.

O esquema abaixo apresenta um mecanismo plausível para explicar a formação de **46** e **46**'. São apresentados três possíveis caminhos reacionais para a formação do respectivo azido derivado **46**, a partir dos brometos alílicos **21** (Esquema 56).

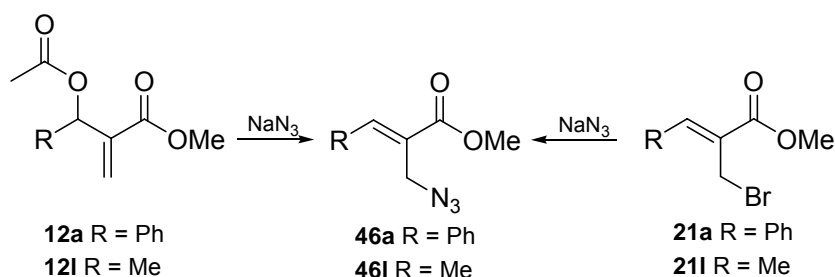


Esquema 56: Esquema mecanístico para a formação das azidas **46**.

O primeiro caminho (**a**) é uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2), levando à formação direta da azida alílica trissubstituída **46**. Já os outros dois caminhos (**b** e **c**) fornecem o mesmo produto intermediário **46**', o qual sofre um rearranjo sigmatrópico do tipo [3,3], levando à formação da correspondente azida alílica **46**.

4.3.1 Estudos de reatividade dos brometos alílicos **21** versus os acetatos alílicos **12** na preparação das correspondentes azidas alílicas **46**

Como forma de comparar a reatividade dos brometos alílicos **21** versus os acetatos alílicos **12** em reações com NaN_3 para a preparação das azidas alílicas **46**, foram realizadas reações de controle utilizando-se como material de partida os brometos **21a** e **21I** e os acetatos **12a** e **12I** (Esquema 57, Tabela 9). Os acetatos **12** foram preparados previamente utilizando-se metodologias conhecidas na literatura para síntese destes derivados, a partir da acetilação de **1** com cloreto de acetila (CH_3COCl) em EtN_3 .^{11,14}



Esquema 57: Preparação de azidas **46** a partir de acetatos **12** ou de brometos alílicos **21**.

As reações de controle foram efetuadas em paralelo, em diferentes tempos reacionais (10 min e 2 h), utilizando-se para cada uma delas 1 equivalente do acetato **12** ou brometo **21**, em DMSO (conforme descrito por Foucaud e colaboradores)¹¹ ou em acetona/ H_2O como solventes reacionais, de forma a comparar os resultados obtidos com os descritos na literatura.

As reações procedidas em DMSO só forneceram conversão completa do acetato **12a** para a azida **46a** após 2 horas de reação. Já para o acetato **12I**, mesmo após 2 horas de reação não foi observada a conversão completa para a correspondente azida **46I**. Também ocorreu baixa conversão do acetato **12I** para a correspondente azida **46I** no sistema acetona/ H_2O , mesmo após 2 horas de reação. Já para os compostos bromados **21a** e **21I**, estes foram convertidos totalmente para as respectivas azidas alílicas **46a** e **46I** em tempos reacionais inferiores (10 minutos) para ambos os sistemas de solventes. Todas as reações testes foram analisadas por RMN^{-1}H , e os resultados estão apresentados na Tabela 9.

Tabela 9: Percentual de conversão dos acetatos alílicos **12a** e **12l** e dos brometos alílicos **21a** e **21l** nas correspondentes azidas alílicas **46a** e **46l**.

Material de Partida	R	Produto	DMSO		Acetona:H ₂ O	
			10 min	2 h	10 min	2 h
12a	Ph	46a	65	100	18	59
21a	Ph	46a	100		100	
12l	Me	46l	47	78	5	58
21l	Me	46l	100		100	

Os resultados obtidos e apresentados na Tabela 9 comprovaram uma maior reatividade dos brometos derivados **21** frente aos acetatos alílicos **12**, a partir da utilização de solventes com menor toxicidade, menor tempo reacional e com ótimas conversões para a azida **46** pretendida.

Foi possível a obtenção de cristais para as seguintes azidas alílicas **46**: (*E*)-2-(azidometil)-3-(2'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**46c**), (*E*)-2-(azidometil)-3-(4'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**46d**) e (*E*)-2-(azidometil)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-propenoato de metila (**46j**), as quais foram resolvidas através da técnica de difração de raio-x. Na Figura 9 é apresentado o ORTEP do composto (*E*)-2-(azidometil)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-propenoato de metila (**46j**). A estrutura em questão possui fórmula molecular C₁₂H₁₁N₃O₄, com massa molar de 261,23 g/mol, pertencendo ao sistema cristalino monoclinico, grupo espacial P 2₁/c, com os parâmetros de cela a = 9,664(5) Å, b = 11,918(5) Å e c = 10,656(5) Å, com ângulo β = 97,142(5)°, e volume = 1217,79 Å³. A determinação estrutural confirmou a geometria da dupla ligação (C₇=C₈) como sendo (*E*). A tabela completa dos dados cristalográficos, comprimentos e ângulos de ligações para os compostos citados (**46c**, **46d** e **46j**) estão apresentados no Anexo 5.

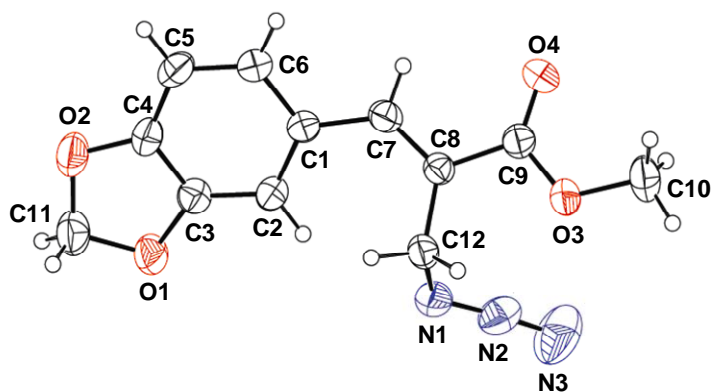


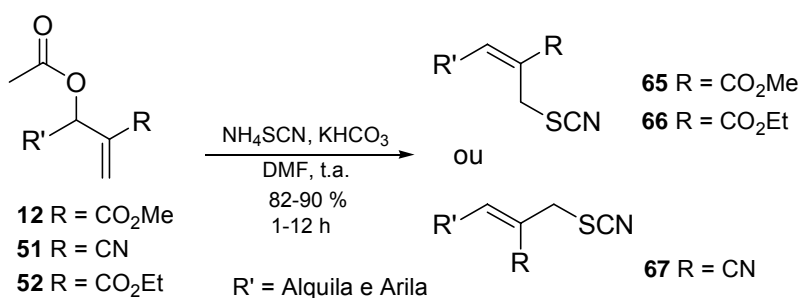
Figura 9: Estrutura molecular (ORTEP) para o (*E*)-2-(azidometil)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-propenoato de metila (**46j**), elipsóides com 40% de probabilidade.

Esta metodologia e outros estudos apresentados para a preparação das azidas **46** a partir dos brometos alílicos **21**, utilizando-se NaN_3 na presença de acetona e água como solventes reacionais foram recentemente publicados.⁹²

A partir dos excelentes resultados obtidos na preparação das azidas alílicas **46**, decidiu-se estender a metodologia utilizando acetona/ H_2O como solvente reacional, para reações dos brometos alílicos **21** frente a outros nucleófilos.

4.4 Preparação dos tiocianatos alílicos 65

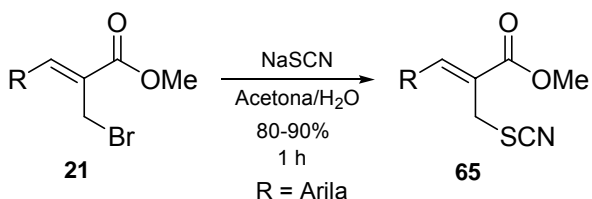
A preparação de tiocianatos a partir de derivados da reação de Morita-Baylis-Hillman tem sido pouco explorada. A única metodologia encontrada foi descrita recentemente por Yadav e colaboradores,⁶⁹ onde a partir dos acetatos alílicos **12**, **51** e **52** na presença de tiocianato de amônio em DMF, sob condições básicas, foram obtidos os respectivos tiocianatos **65**, **66** e **67** (Esquema 58).



Esquema 58: Preparação dos tiocianatos **65**, **66** e **67**, a partir dos derivados acetilados **12**, **51** e **52**.

Motivados pela boa reatividade dos brometos alílicos **21** frente a NaN₃ em meio aquoso e buscando solventes com menor toxicidade, decidiu-se utilizar NaSCN como agente nucleofílico.

As reações dos brometos alílicos **21** com NaSCN em meio de acetona/H₂O (3:1) forneceram os correspondentes tiocianatos alílicos **65** em ótimos rendimentos, após uma hora de reação à temperatura ambiente (Esquema 59, Tabela 10).



Esquema 59: Esquema geral para a preparação dos tiocianatos alílicos **65**.

Tabela 10: Preparação dos tiocianatos alílicos **65**.^a

Produto	R	Rendimento (%) ^b	Características	Ponto de fusão (°C)
65a	C ₆ H ₅	90	Óleo amarelado	-
65b	2-C ₁₀ H ₇	80	Sólido branco	71,5-73,0
65c	2-NO ₂ C ₆ H ₄	85	Óleo incolor	-
65d	4-NO ₂ C ₆ H ₄	90	Sólido branco	101,1-101,7
65e	2-ClC ₆ H ₄	84	Sólido branco	77,6-78,0
65f	4-ClC ₆ H ₄	85	Sólido branco	71,3-71,8
65g	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	85	Sólido branco	96,7-97,5
65h	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	85	Óleo amarelado	-
65i	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	87	Sólido branco	68,0-69,0
65j	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	80	Sólido branco	74,2-74,9
65k	(<i>E</i>)-C ₆ H ₅ CH=CH	80	Sólido branco	119,1-119,3

CONDIÇÕES: a) Para cada 1 mmol do brometo alílico **21** utiliza-se 2 equivalentes de NaSCN em 4 mL de acetona/H₂O (3:1) durante 1 hora. b) Rendimento após purificação em coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 9:1).

Todos os tiocianatos alílicos **65** foram purificados por coluna cromatográfica, utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1), e caracterizados por análise de IV, RMN-¹H, RMN-¹³C e CHNS (para produtos sólidos à temperatura ambiente) (**Parte Experimental 5.5, Anexo 6**).

Os espectros de IV dos produtos **65** apresentaram bandas relativas ao estiramento da ligação -SCN na região de 2152-2140 cm⁻¹. Cabe salientar que, de acordo com a literatura,⁶⁶⁻⁶⁹ o estiramento correspondente a ligações (-SCN) é apresentado na forma de uma banda fina de média intensidade localizado na região de 2162-2120 cm⁻¹,^{66,69} enquanto que para compostos que contenham o grupamento isotiocianato (-NCS), este estiramento apresenta uma banda intensa na região de 2100-2000 cm⁻¹,^{66,68} indicando a obtenção dos compostos **65**.

Como exemplo para os compostos preparados é apresentado o espectro de IV do composto **65a**, onde a banda correspondente ao estiramento da ligação -SCN está localizada em 2152 cm⁻¹. Além disso, as bandas em 1715 e 1628 cm⁻¹, referentes aos estiramentos C=O e C=C, respectivamente, indicam a formação do produto pretendido (*Z*)-3-fenil-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (**65a**) (Figura 10).

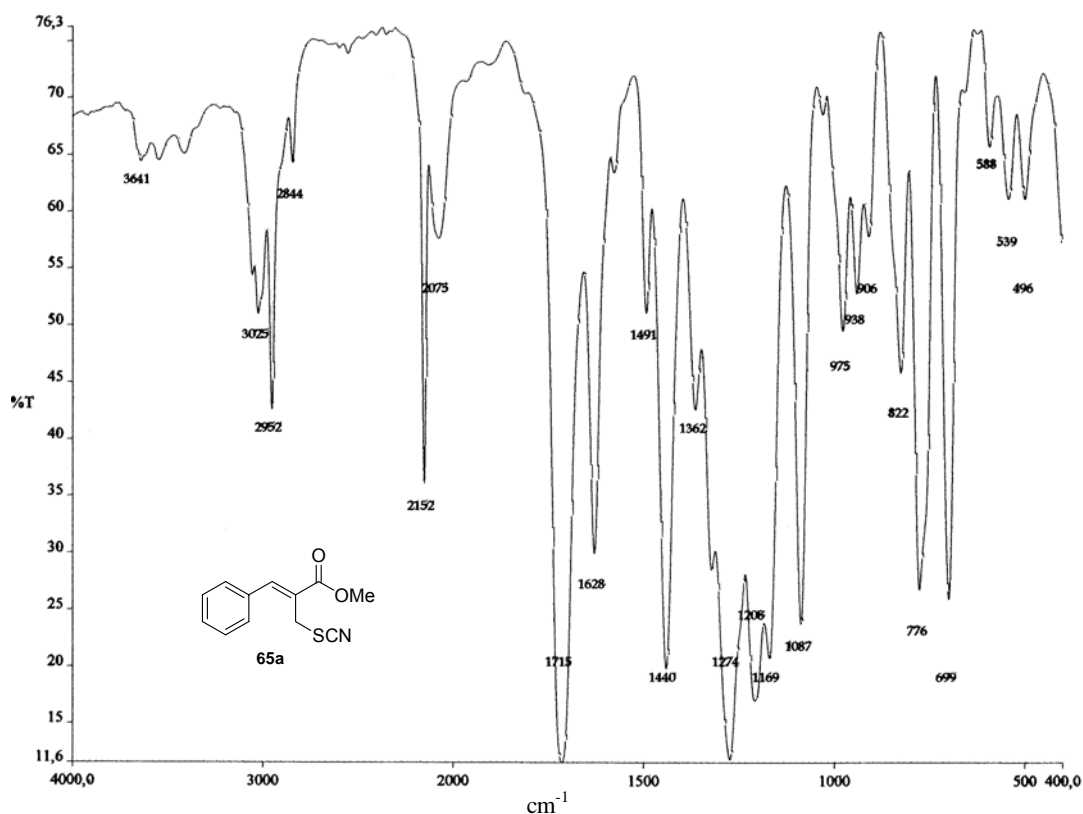


Figura 10: Espectro de IV (filme) do (Z)-3-fenil-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (**65a**).

Outros dados importantes, que demonstram a formação dos tiocianatos **65**, foram obtidos a partir da análise dos espectros de RMN-¹H para os compostos formados.

Os sinais correspondentes aos hidrogênios metilênicos (CH₂) adjacentes ao grupamento -SCN para todos os tiocianatos **65** apareceu como um singlete na região de 3,79-4,23 ppm. Quando comparados aos hidrogênios metilênicos dos brometos alílicos **21**, é possível notar que para todos os tiocianatos **65** ocorreu um deslocamento de cerca de 0,34-0,25 ppm para campo mais alto. Além disto, de acordo com a literatura, estes hidrogênios metilênicos localizam-se na região entre 3,50-4,05 ppm,⁶⁹ fortalecendo os indícios da formação dos tiocianatos **65**. Este deslocamento observado no espectro de RMN-¹H é devido aos hidrogênios metilênicos estarem mais blindados pelo grupamento -SCN, devido a alta polarizabilidade do átomo de enxofre adjacente.

No espectro de RMN-¹H do (Z)-3-fenil-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (**65a**), utilizado como modelo para representar a série de 2-tiocianometil propenoatos **65**, é possível observar um singlete em 3,88 ppm correspondendo

ao sinal dos hidrogênios metoxílicos (OCH_3). Outro sinal importante é o singlete em 4,08 ppm, correspondente aos hidrogênios metilênicos ($\text{H}_2\text{C-SCN}$), bem como o singlete correspondente ao hidrogênio olefínico (HC=), localizado em 7,93 ppm (Figura 11) (**Parte Experimental 5.5**).

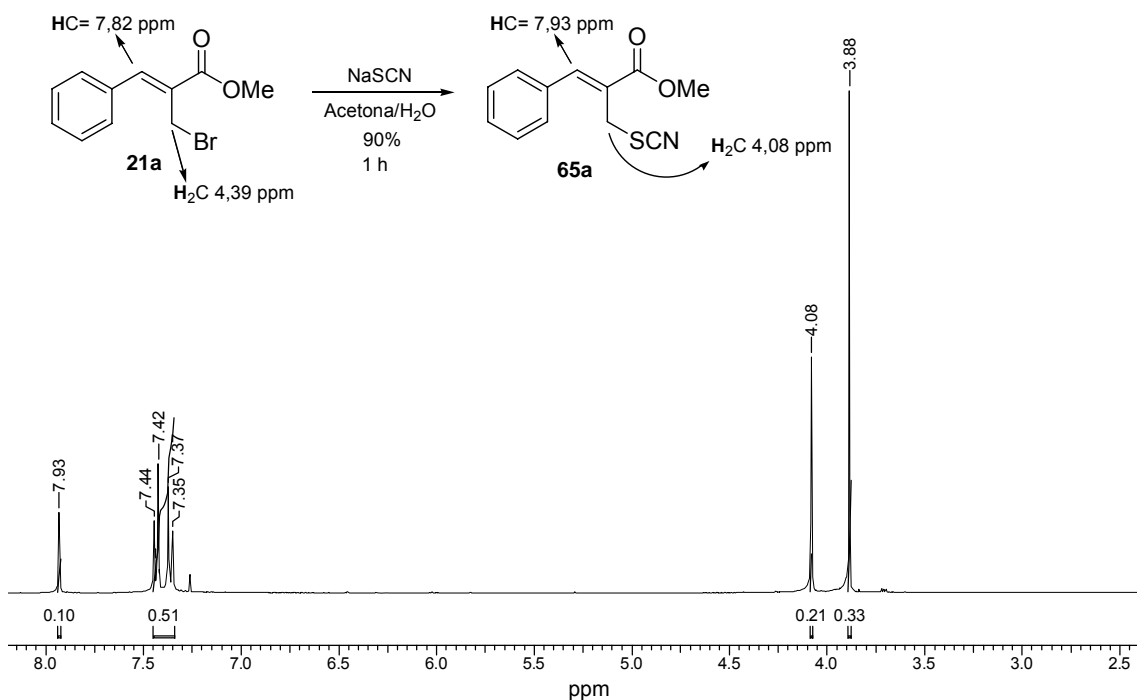


Figura 11: Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do (*Z*)-3-fenil-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (**65a**).

Os espectros de RMN- ^{13}C para os tiocianatos **65** apresentaram sinais correspondentes aos carbonos metilênicos ligados ao grupamento -SCN ($\text{H}_2\text{C-SCN}$) na região de 30,4-32,2 ppm, carbonos estes mais desblindados quando comparados com os deslocamentos dos carbonos metilênicos ($\text{H}_2\text{C-Br}$), na região de 24,3-28,1 ppm, devido a alta polarizabilidade do átomo de enxofre ligado a ele (**Parte Experimental 5.5**). Além disto, os espectros apresentam mais um carbono quaternário na região de 111,3-112,7 ppm, onde segundo a literatura é correspondente ao carbono -SCN .^{67,69}

Novamente utilizando como modelo o tiocianato **65a**, é possível verificar a presença deste carbono quaternário do grupamento -SCN em 111,8 ppm, corroborando com as análises anteriormente efetuadas e confirmando a formação do (*Z*)-3-fenil-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (**65a**) (Figura 12).

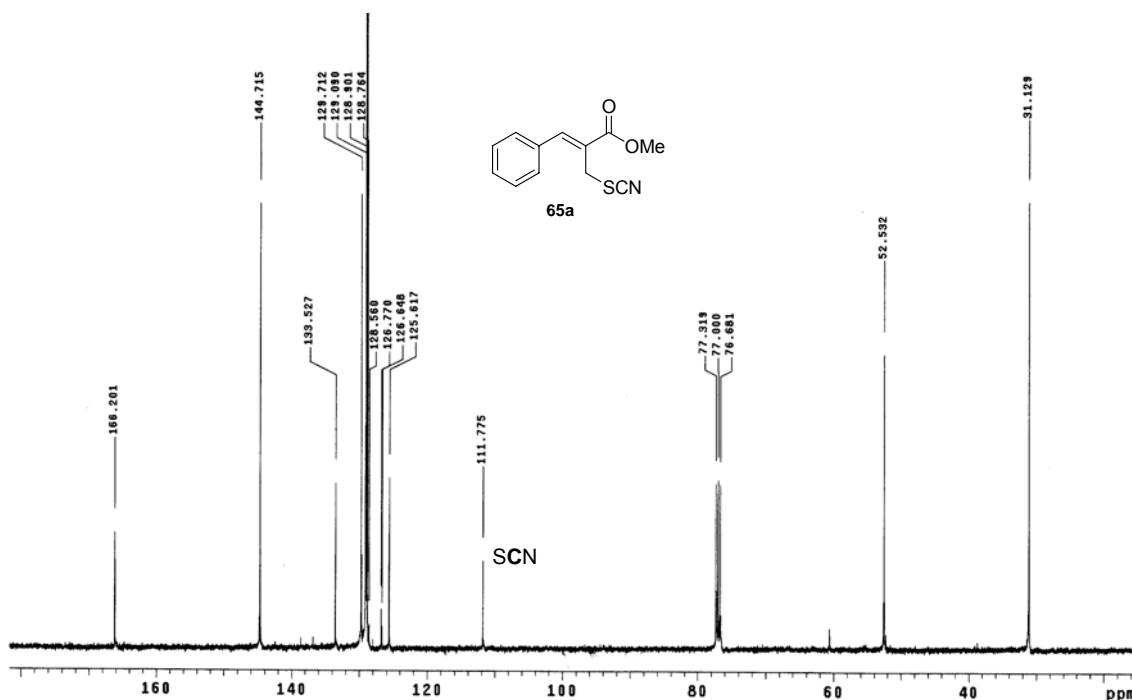
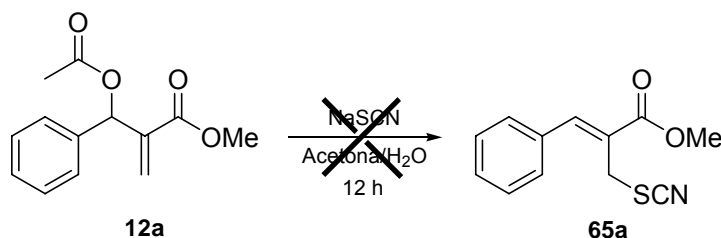


Figura 12: Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do (*Z*)-3-fenil-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (**65a**).

Da mesma forma como procedido na preparação das azidas alílicas **46**, foram efetuadas duas reações testes para comparar a diferença na reatividade dos brometos alílicos **21** *versus* os acetatos alílicos **12**, frente ao nucleófilo SCN na preparação dos tiocianatos **65**. Para estas reações foram utilizados o (*Z*)-2-(bromometil)-3-fenil-2-propenoato de metila (**21a**) e o 3-fenil-2-acetoximetilenopropanoato de metila (**12a**), na presença de NaSCN em acetona/ H_2O (3:1).

Apesar do brometo alílico **21a** gerar o tiocianato **65a** rapidamente (1 hora), para a reação com o acetato **12a**, não foi observada a formação do correspondente (*Z*)-3-fenil-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (**65a**), mesmo após 12 horas de reação (Esquema **60**).



Esquema 60: Tentativa de preparação do (*Z*)-3-fenil-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (**65a**) a partir do acetato **12a**.

É interessante destacar que todos os tiocianatos **65** preparados são compostos ainda não descritos na literatura. Além disso, foi possível a obtenção de cristais do composto (*Z*)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (**65j**), cuja estrutura foi determinada por difração de raio-x. Na Figura **13** é apresentado o ORTEP para o composto (*Z*)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (**65j**). A estrutura em questão possui fórmula molecular C₁₃H₁₁NO₄S, com massa molar de 277,29 g/mol, pertencendo ao sistema cristalino triclinico, grupo espacial P $\bar{1}$, com os parâmetros de cela a = 6,635(2) Å, b = 8,968(1) Å e c = 10,838(2) Å, com ângulos α = 83,52(1)°, β = 88,64(2)° e γ = 80,60(1)° e volume = 632,2(2) Å³. A determinação estrutural confirmou a geometria da dupla ligação (C₈=C₉) como sendo (*Z*). A tabela completa dos dados cristalográficos, comprimentos e ângulos de ligações estão apresentados no **Anexo 7**.

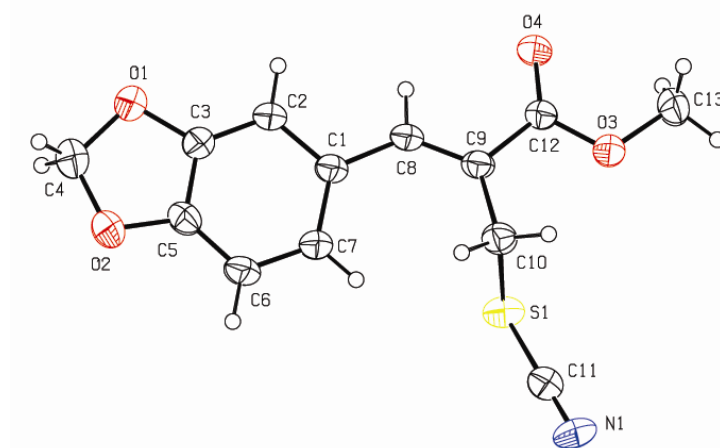


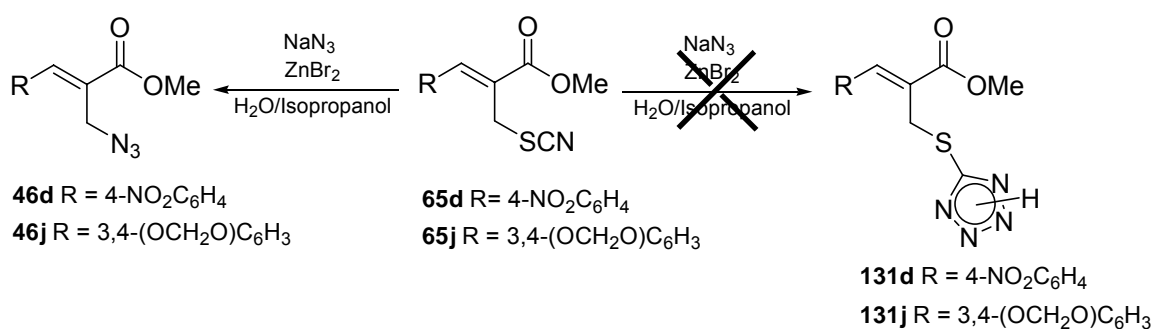
Figura 13: Estrutura molecular (ORTEP) para o (*Z*)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (**65j**), elipsóides com 40% de probabilidade.

Conforme descrito na literatura, tiocianatos têm sido utilizados como intermediários na preparação de tiazóis⁶⁰ e tiadiazóis,⁶¹ ou como reagentes na síntese de inibidores da atividade bacteriana.⁶² É relatado também a sua utilização como material de partida para a preparação de tiotetrazóis, via reação de cicloadição 1,3-dipolar.^{64,65} Desta forma, uma série de reações foram efetuadas, buscando a preparação de tiotetrazóis derivados de produtos da reação de Morita-Baylis-Hillman.

Para estas reações foram utilizados dois tiocianatos derivados, o (Z)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (**65j**) e o (Z)-3-(4'-nitrofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (**65d**), por serem sólidos, de fácil obtenção e purificação e por apresentarem possíveis diferenças em suas reatividades, visto que, enquanto **65j** possui um substituinte doador de elétrons, o composto **65d** possui um grupo retirador.

Buscando a formação do tiotetrazol **131j**, foi efetuada uma reação teste utilizando-se condições já descritas na literatura,⁶⁴ reagindo-se o tiocianatos **65j** com NaN₃ (1,1 eq.), na presença de ZnBr₂ (0,14 mL de uma solução 1M) em 5 mL de H₂O e 0,05 mL de isopropanol. A reação foi refluxada por 4 horas, após este tempo, ficou à temperatura ambiente por 13 horas, sendo acompanhada por cromatografia em camada delgada até o desaparecimento da mancha correspondente ao composto **65j**, indicando assim, uma possível formação do composto pretendido.

Após o tratamento reacional, foram feitas as análises de IV e RMN-¹H do produto obtido. No entanto, observou-se no espectro de IV um sinal intenso na região de 2105 cm⁻¹, típico de estiramento do grupamento -N₃ de azido compostos. Além disto, ocorreu o desaparecimento da banda em 2144 cm⁻¹ correspondente ao estiramento do grupamento -SCN. De fato, a análise de RMN-¹H comprovou a formação da azida **46j**, devido ao aparecimento de um singlete em 4,25 ppm correspondente aos hidrogênios metilênicos (CH₂) adjacentes ao grupamento -N₃, conforme anteriormente verificado na preparação dos azido derivados **46** (Esquema **61**).



Esquema 61: Esquema geral para as tentativas de preparação dos tiotetrazóis **131d** e **131j**.

Outras tentativas para a preparação do tiotetrazol **131j** foram efetuadas, no entanto, mesmo após diferentes condições reacionais, as análises de IV e

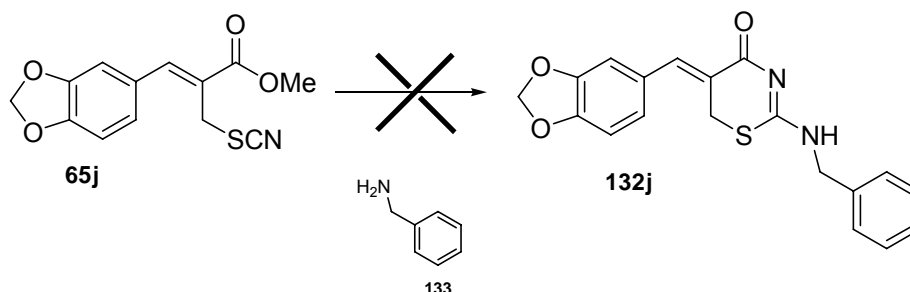
RMN-¹H apresentavam os sinais característicos de produto de substituição nucleofílica, verificados anteriormente com a reação teste (Tabela 11).

Tabela 11: Condições reacionais utilizadas na tentativa de formação dos tiotetrazóis **131d** e **131j**.^a

Produto	Reagentes ^b	Solvente	Volume (mL)	Tempo Reacional (h)
131d	ZnBr ₂	Acetona	3,0	16
131j	ZnBr ₂	H ₂ O/Isopropanol	5,0/0,05	20
131j	ZnBr ₂	EtOH	3,0	6
131j	ZnBr ₂	EtOH	3,0	48
131j	NH ₄ Cl	EtOH/H ₂ O ^c	4,0/1,0	6

CONDIÇÕES: a) Todas as reações foram efetuadas sob refluxo; b) Para cada 1 mmol dos tiocianatos **131d** e **131j**, foram utilizados 1,2 equiv. de NaN₃ e 1,0 equiv. de ZnBr₂ (solução 1M); c) 2,0 equiv. de NaN₃ e 1,5 equiv. de NH₄Cl.

Buscando a formação de heterociclos como a tiazinona (**132j**), foi efetuada uma reação com o tiocianato derivado **65j** na presença de benzilamina (**133**) (1,1 eq.) em MeOH, sob refluxo por 20 horas, no entanto não foi possível isolar o produto reacional, não podendo desta forma ser analisado (Esquema 62).



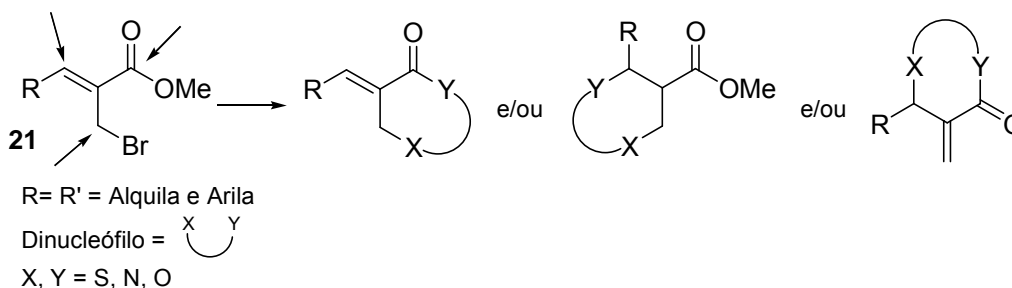
Esquema 62: Tentativa de preparação da 1,3-tiazinona **132j**.

Apesar das diferentes tentativas em se preparar derivados avançados a partir dos tiocianatos **65** não terem levado a resultados positivos, a metodologia utilizada para preparação dos compostos **65** é bem atrativa, pois o uso de acetona/H₂O (3:1) como solvente reacional, na presença de 2 equivalentes de NaSCN, torna o processo simples e de baixa toxicidade, quando comparado com o processo descrito na literatura.⁶⁹

4.5 Preparação de heterociclos a partir brometos alílicos **21** via reação com 1,3-dinucleófilos

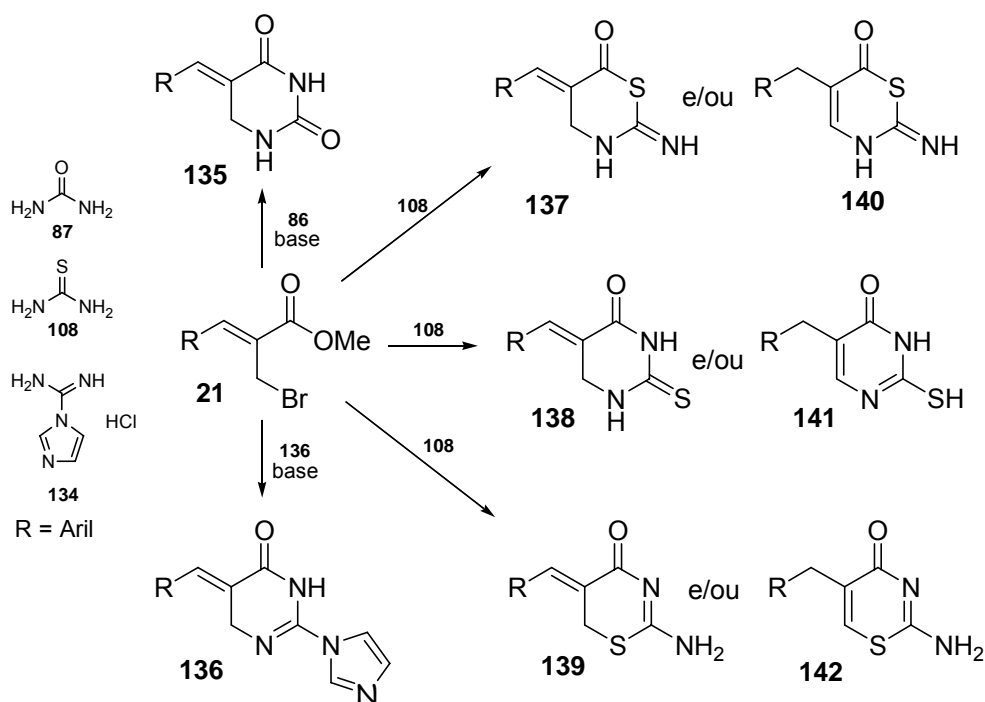
A literatura descreve a preparação de heterociclos contendo em suas estruturas átomos de S, O ou N em reações com 1,3-dieletrófilos ou 1,3-dinucleófilos,⁸⁰⁻⁸² ou ainda em reações entre nitrilas e 4-mercapto álcoois.⁸³ Entretanto, derivados da reação de Morita-Baylis-Hillman têm sido pouco explorados em reações com 1,3-dinucleófilos.^{85,86}

É interessante destacar que os brometos alílicos **21** podem ser considerados como 1,3-dieletrófilos. Surpreendentemente, reações utilizando os brometos **21** na presença de 1,3-dinucleófilos ainda não foi reportado na literatura (Esquema **63**).



Esquema 63: Possibilidades de ataque nucleofílico sobre os brometos alílicos **21**.

Sendo assim, buscando a preparação de heterociclos a partir dos brometos alílicos **21**, empregando metodologias simples, foram testadas três reações com três diferentes 1,3-dinucleófilos, como uréia (**87**), tiouréia (**108**) e cloridrato de praxadina (**134**). Algumas das diversas estruturas possíveis para os produtos das reações entre o brometo **21** e os dinucleófilos utilizados estão apresentadas no Esquema **64**.



Esquema 64: Esquema geral para preparação de heterociclos a partir dos brometos alílicos **21** com diferentes dinucleófilos.

As reações para a formação dos possíveis heterociclos foram efetuadas a partir do (*Z*)-2-(bromometil)-3-fenil-2-propenoato de metila (**21a**) na presença de 2 equivalentes de uréia (**87**) (reações 1 e 2) e cloridrato de praxadina (**134**) em meio básico (reações 3 e 4) e tiouréia (**108**) (reação 5) utilizando acetona/H₂O (3:1) como solvente reacional (Tabela 12).

Tabela 12: Condições reacionais utilizadas em reações entre o brometo alílico **21a** e diferentes dinucleófilos.^a

Reação	Bases	Reagentes ^b	Tempo (h.)
1	NaHCO ₃ (Sat) ^c	Uréia	1 ^d
2	Et ₃ N ^c	Uréia	1 ^d
3	NaHCO ₃ (Sat) ^c	Cloridrato de praxadina	1 ^d
4	Et ₃ N ^c	Cloridrato de praxadina	1 ^d
5	-	Tiouréia	1 ^e

CONDIÇÕES: a) Todas as reações foram efetuadas à temperatura ambiente; b) Para cada 1 mmol dos brometo alílico **21a** foram utilizados 1,2 equiv. de dinucleófilo; c) foi utilizado 0,5 mL de Et₃N ou NaHCO₃; d) As reações permaneceram por mais 7 dias; e) reação efetuada sem a presença de base.

As reações foram acompanhadas por placas cromatográficas, no entanto as reações (1-4), mesmo após 7 dias, não foi observado o consumo do brometo **21a**. Já para a reação 5, após uma hora observou-se o consumo total do brometo alílico **21a** de partida. Esta reação foi então diluída em H₂O e extraída com CH₂Cl₂, seca com Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado.

No entanto, não foi obtido massa final correspondente ao produto reacional. Decidiu-se então re-extrair a fase aquosa restante, adicionando-se uma solução saturada de NaHCO₃, já que um dos possíveis subprodutos da reação é HBr. A solução aquosa tornou-se “leitosa”, com o aparecimento de uma suspensão branca, a qual foi extraída com CH₂Cl₂, seca com Na₂SO₄, o solvente evaporado, obtendo-se um sólido branco como produto.

A análise preliminar do sólido obtido forneceu um ponto de fusão de 170,5-173,0 °C, um pouco abaixo do reagente de partida **108**, tiouréia (174,0-177,0 °C).⁹⁹ O espectro de IV não apresentou uma banda em 1717 cm⁻¹, indicando a perda do fragmento do éster de partida. O aparecimento de uma banda intensa em 3288 cm⁻¹, região característica de estiramento de NH₂, indica a presença deste grupamento no produto formado. Além disso, as bandas em 1641 e 1602 cm⁻¹ podem ser de amidas, iminas ou C=C (Figura **14**).

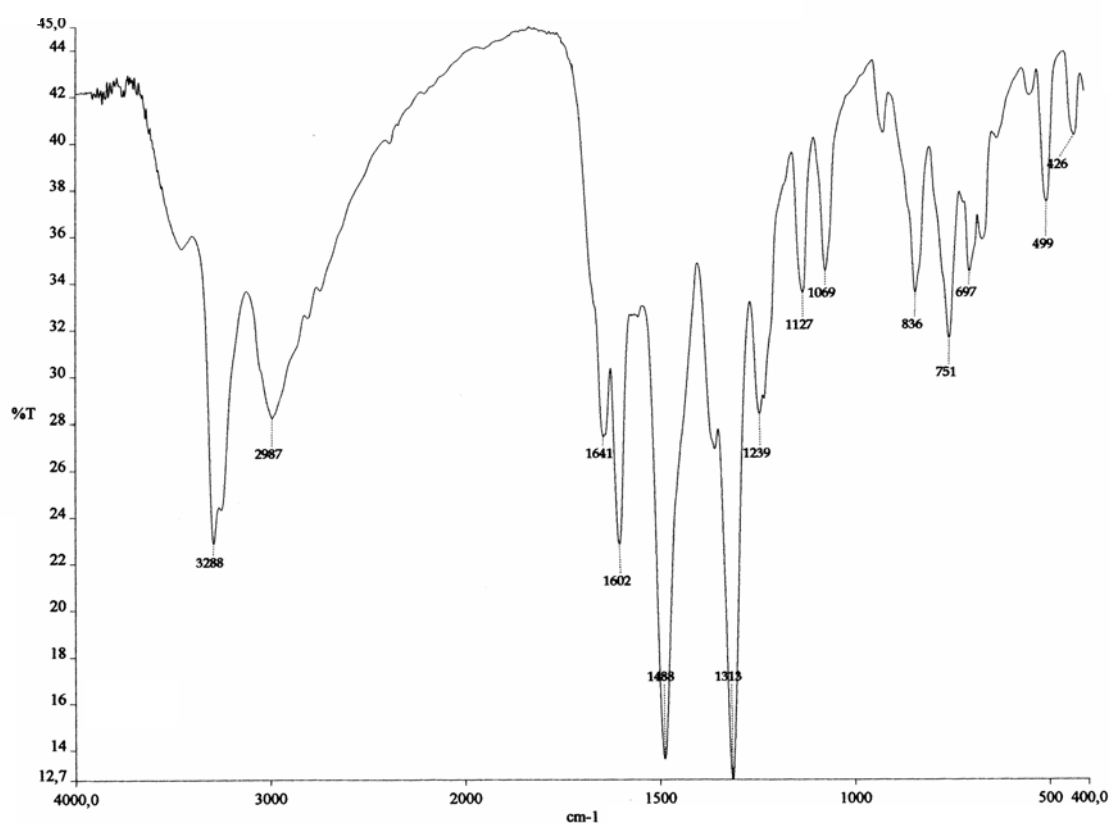


Figura 14: Espectro de IV (KBr) do produto da reação entre o brometo alílico **21a** e a tiouréia (**108**).

Apesar de se ter obtido o produto via extração com CH_2Cl_2 , depois de isolado, o sólido obtido possui baixa solubilidade em grande parte dos solventes comumente utilizados em laboratório, dificultando assim a análise de RMN- ^1H . Após testar diferentes solventes, como H_2O , CH_3CN , CHCl_3 , $(\text{H}_3\text{C})_2\text{CO}$, MeOH e DMSO , pela disponibilidade dos correspondentes deutерados, observou-se que o produto é somente solúvel em DMSO .

A análise do espectro de RMN- ^1H (DMSO-d_6) mostra o desaparecimento do singlete correspondente aos hidrogênios metoxílicos (OCH_3), em 3,87 ppm, presentes no brometo alílico **21a** de partida. Além disso, um singlete com integração relativa a dois hidrogênios em 4,07 ppm indicando a presença de hidrogênios metilênicos (CH_2) na estrutura do produto obtido. O aparecimento de dois sinais em 8,29 e 8,51 ppm sugere que o produto final possui hidrogênios ligados a um heteroátomo, provavelmente NH . Devido a baixa solubilidade do composto em H_2O , não foi possível verificar a troca dos hidrogênios ligados provavelmente ao nitrogênio. Um singlete em 7,52 ppm,

com integração referente a um hidrogênio indica a presença de uma ligação olefínica (HC=) presente no produto (Figura 15).

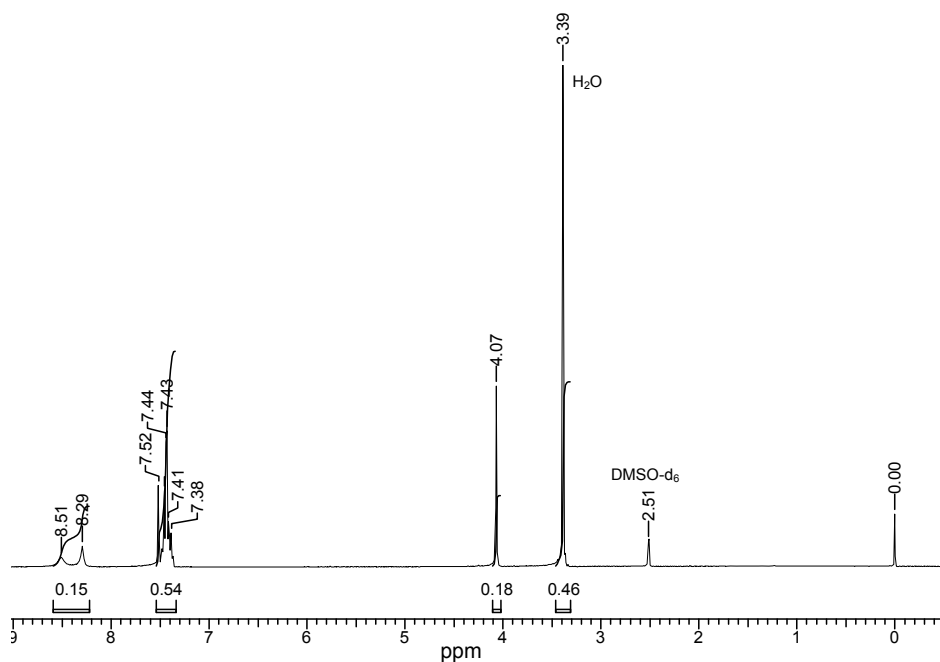


Figura 15: Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) do produto da reação entre o brometo alílico **21a** e a tiouréia (**108**).

O fato de não ser observado nos espectros de IV e de RMN-¹H a presença de sinais característicos de ésteres e metoxilas, respectivamente, indica, em princípio, a formação de um possível produto de ciclização.

O espectro de RMN-¹³C para o produto reacional apresentou um sinal em 31,26 ppm, referente possivelmente a um carbono metilênico, além disso, o desaparecimento do sinal em 52,3 ppm referente a carbonos metoxílicos (OCH₃), comprova a perda deste fragmento no produto final da reação. Uma outra constatação importante no espectro de RMN-¹³C do produto de reação é o aparecimento de dois sinais de carbonos quaternários em 172,6 e 177 ppm, respectivamente (Figura 16).

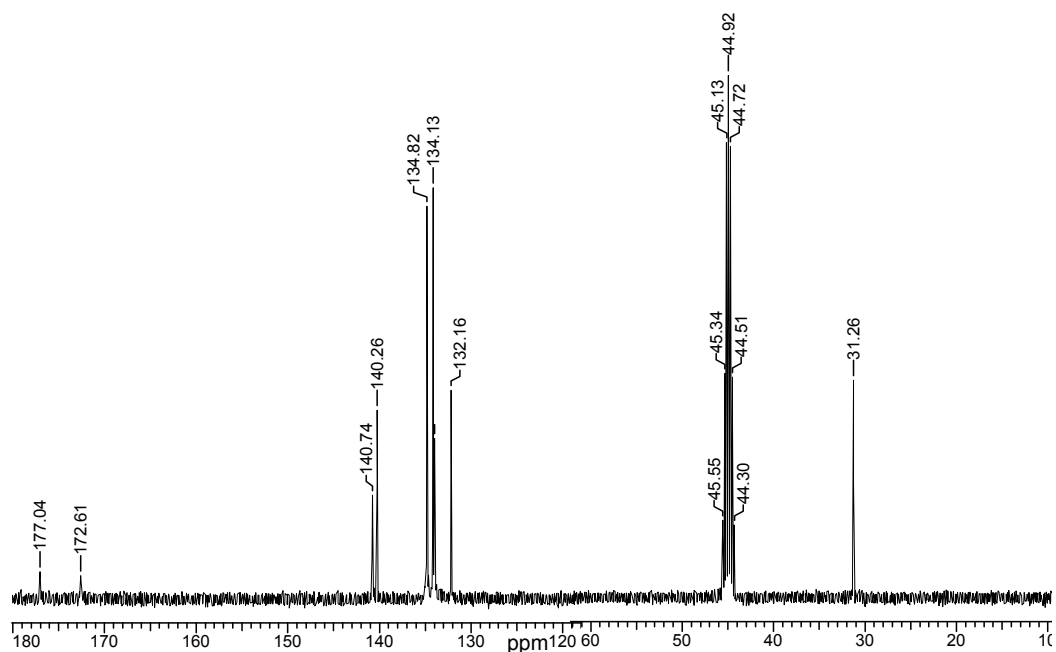


Figura 16: Espectro de RMN- ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) do produto da reação entre o brometo alílico **21a** e a tiouréia (**108**).

No entanto, não se pode afirmar a estrutura correta do composto formado a partir da reação entre o brometo alílico **21a** e a tiouréia (**108**). Com o resultado da análise elementar do produto da reação, e com uma massa molar estimada para o produto sendo de 218 g/mol, pode-se ter uma idéia da fórmula mínima deste produto (%: C, 59,10; H, 4,43; N, 13,42; S, 14,51, com fórmula mínima de $\text{C}_{10,74}\text{H}_{9,59}\text{N}_{2,09}\text{O}_{1,16}\text{S}_{0,98}$, arredondando $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_1\text{S}_1$).

Desta forma, algumas estruturas com seus possíveis tautômeros foram então sugeridas, buscando correlações entre as propostas e os dados obtidos nos espectros de IV, RMN- ^1H e ^{13}C e na análise elementar (Figura 17).

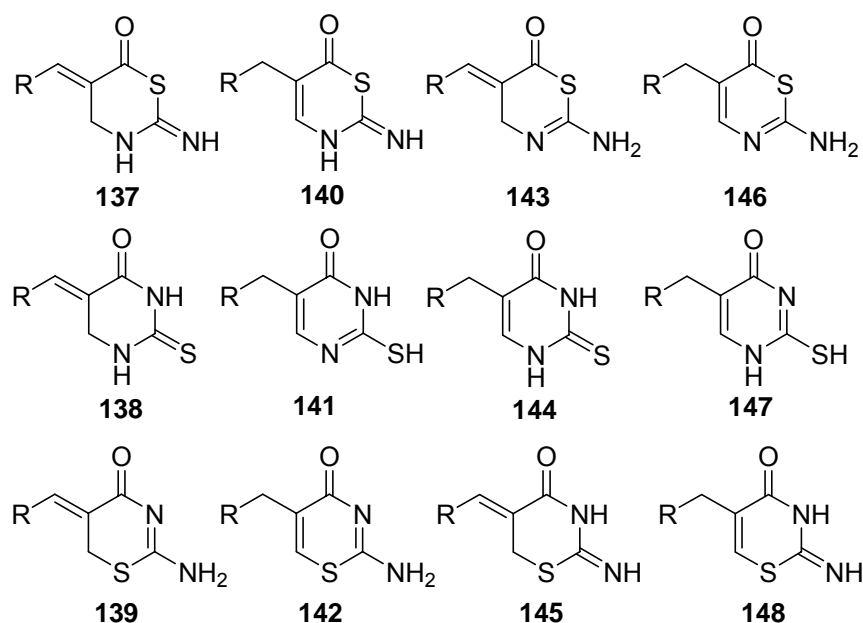


Figura 17: Propostas estruturais para o produto da reação entre o brometo alílico **21a** e a tiouréia (**108**).

A literatura relata que o deslocamento dos carbonos carbonílicos ($C=O$) vicinais a um átomo de **S** (composto **91b**) estão na região em torno de 185 ppm,⁸² bem como o do carbono ($C=O$) e ($C=S$), vicinais ao átomo de nitrogênio (composto **101**), em 156,5 e 174,3 ppm,⁸⁴ respectivamente, diferentemente do encontrado para o composto preparado (177,0 e 172,6 ppm). Outro dado relevante encontrado na literatura são os deslocamentos dos hidrogênios benzílicos (CH_2) e os vicinais ao átomo de nitrogênio, que são encontrados na região de 3,48 ppm⁷⁹ e 2,77-2,81 ppm,⁸⁶ respectivamente, enquanto que para o composto preparado é observado um singlete em 4,07 ppm (Figura **18**).

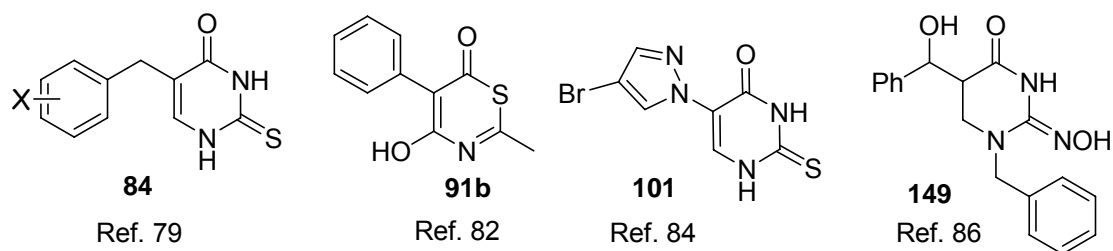
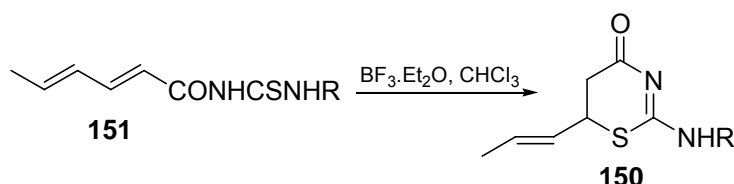


Figura 18: Estruturas modelo utilizadas para comparação de carbonos e hidrogênios.

Os modelos descritos na literatura, apresentam diferenças significativas nos deslocamentos de carbono e hidrogênios presentes em suas estruturas. Desta forma, pôde-se descartar grande parte das estruturas propostas, como as **137** e **138**, **140** e **141**, **143** e **144**, **146** e **147**, bem como as estruturas **142** e

148. Sendo assim, ficaram como possíveis estruturas do composto preparado, os modelos **139** e **145** (Figura 17).

Ruzinsky e colaboradores¹⁰⁰ descrevem a preparação de um composto similar ao **139**. Eles apresentam a preparação da 1,3-tiazinona **150** a partir da ciclização intramolecular da 2,4-hexadienoiltiouréia **151**, na presença de ácido de Lewis (BF_3). Comparando os dados de deslocamentos de hidrogênios e carbonos de **150** com os encontrados para o produto da reação entre o brometo **21a** e tiouréia (**108**), observa-se que os hidrogênios metilênicos (CH_2) vicinais ao átomo de enxofre estão localizados em 4,18 ppm, e os carbonos quaternários ($\text{C}=\text{O}$) e ($\text{C}=\text{N}$) em 169,9 e 151,0 ppm, respectivamente, não concordantes com os deslocamentos encontrados para o produto reacional (hidrogênios metilênicos (CH_2) em 4,07 ppm e carbonos quaternários em 177,0 e 172,6 ppm) (Esquema 65).



Esquema 65: Preparação da 1,3-tiazin-4-ona **150**.

A elucidação estrutural completa do composto formado só foi possível a partir da obtenção de cristais, os quais foram utilizados para a determinação por difração de raio-x. a determinação estrutural confirmou a geometria da dupla ligação exo ($\text{C}_5=\text{C}_1$) como sendo (*Z*).

Na Figura 13 é apresentado o ORTEP da estrutura molecular do produto formado na reação entre o brometo alílico **21a** e tiouréia (**108**), o composto (5*Z*)-2-amino-5-benzilideno-5,6-diidro-1,3-tiazin-4-ona (**139a**). A estrutura em questão possui fórmula molecular $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$, com massa molar de 218,27 g/mol, pertencendo ao sistema cristalino triclinico, grupo espacial $\text{P } \bar{1}$, com os parâmetros de cela $a = 7,273(1) \text{ \AA}$, $b = 10,921(1) \text{ \AA}$ e $c = 13,671(1) \text{ \AA}$, com ângulos $\alpha = 83,511(6)^\circ$, $\beta = 78,094(8)^\circ$ e $\gamma = 86,296(9)^\circ$ e volume = $1054,75(19) \text{ \AA}^3$. A tabela completa dos dados cristalográficos, comprimentos e ângulos de ligações estão apresentados no **Anexo 8**.

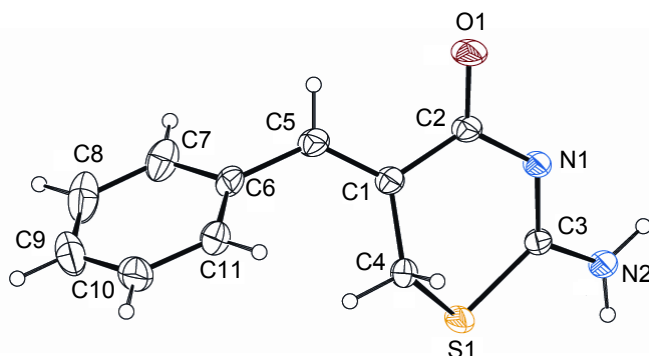
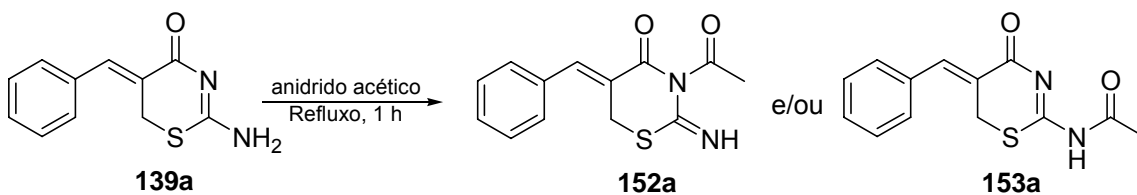


Figura 19: Estrutura molecular (ORTEP) para o (5Z)-2-amino-5-benzilideno-5,6-dihidro-1,3-tiazin-4-ona (**139a**), elipsóides com 40% de probabilidade.

Após determinada a estrutura por difração de raio-x e sabendo-se da baixa solubilidade do produto **139a**, decidiu-se preparar um derivado acilado, possibilitando assim um aumento na solubilidade deste.

Foi testada uma reação da tiazinona **139a** com anidrido acético, buscando desta forma a preparação de compostos acetilados como **152a** e **153a**, os quais poderiam possuir uma maior solubilidade em diferentes solventes, facilitando assim as análises posteriores (Esquema **66**).



Esquema 66: Reação de acilação de **139a** para a formação de **152a** e/ou **153a**.

A reação foi mantida sob refluxo, e após 1 hora verificou-se o consumo de todo o material de partida. O produto reacional foi evaporado e em seguida analisado por RMN-¹H (Figura **20**).

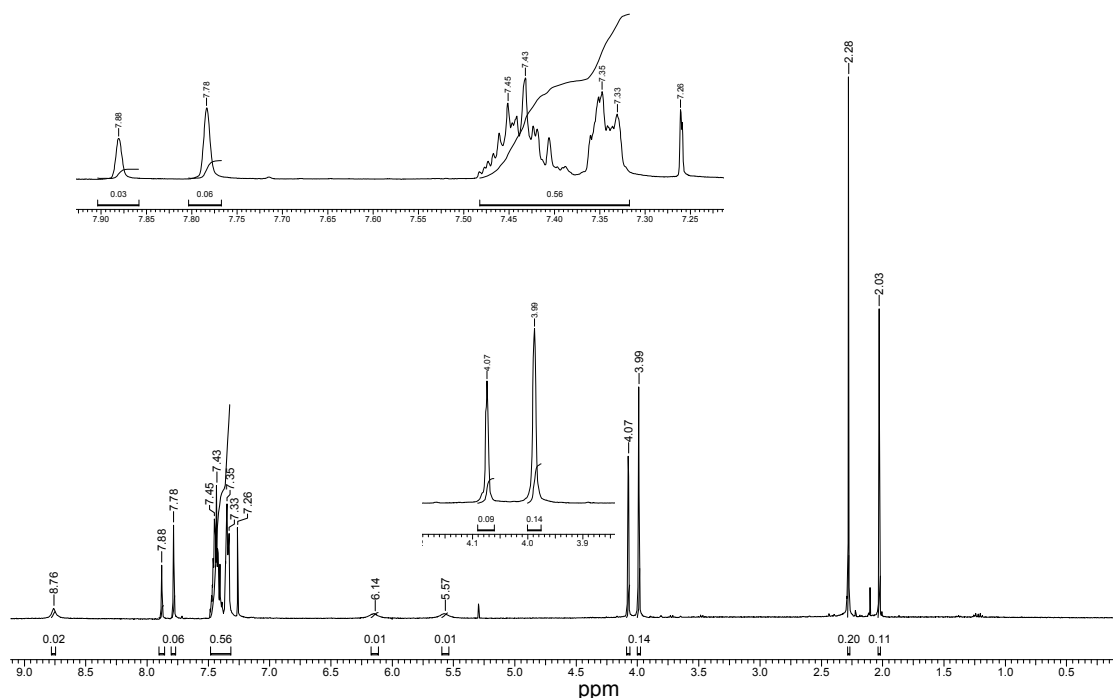


Figura 20: Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) do produto de acetilação de **139a**.

De acordo com a literatura,¹⁰¹ os sinais característicos da metila (CH₃) para derivados acilados no nitrogênio da amida, como no caso do **152a**, localizam-se na região de 2,36 ppm. Já para derivados como **153a**, a metila do composto acilado está localizada na região de 2,0 a 2,1 ppm (Figura 21).

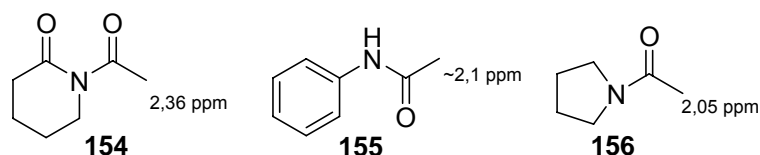


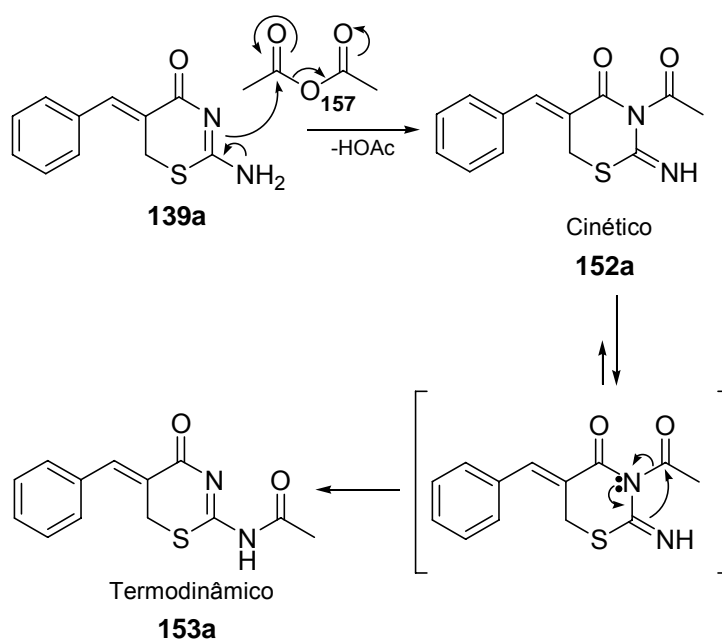
Figura 21: Modelos de deslocamentos de hidrogênios para amidas **154**, **155** e **156** e iminas aciladas.

Pelo espectro de RMN-¹H (Figura 20), é possível constatar a presença de sinais duplicados para o produto de acetilação de **139a**. Pode-se observar dois singletos centrados em 2,28 e 2,03 ppm, correspondentes a grupos acetil, dois singletos centrados em 3,99 e 4,07 ppm, correspondentes a grupamentos metilênicos (CH₂), bem como dois sinais na região de hidrogênios olefínicos (HC=) em 7,78 e 7,88 ppm, respectivamente, em uma proporção de aproximadamente 2:1.

Esta duplicação nos sinais indica a formação de dois isômeros, provavelmente devido à monoacetilação do composto **139a** sobre cada um dos nitrogênios, fornecendo os correspondentes acetatos derivados **152a** e **153a**

(Esquema 66). No entanto, como forma de se detectar uma possível isomerização do grupo acetila, após uma semana, foi efetuada uma nova análise de RMN-¹H do produto de acetilação, e surpreendentemente, foi observado apenas a presença de um composto.

Esta isomerização provavelmente está relacionada ao solvente utilizado para efetuar a análise de RMN-¹H (CDCl₃). Além disso, o produto formado primeiramente, em princípio, deve ser o produto cinético **152a**, visto que o nitrogênio imídico deve ser o mais nucleofílico, reagindo primeiro. Após algum tempo neste solvente (~2 dias), começa a ocorrer a isomerização para o produto termodinâmico **153a**, mais estável (Esquema 67, Figura 22).



Esquema 67: Formação dos produtos acetilados **152a** e **153a**.

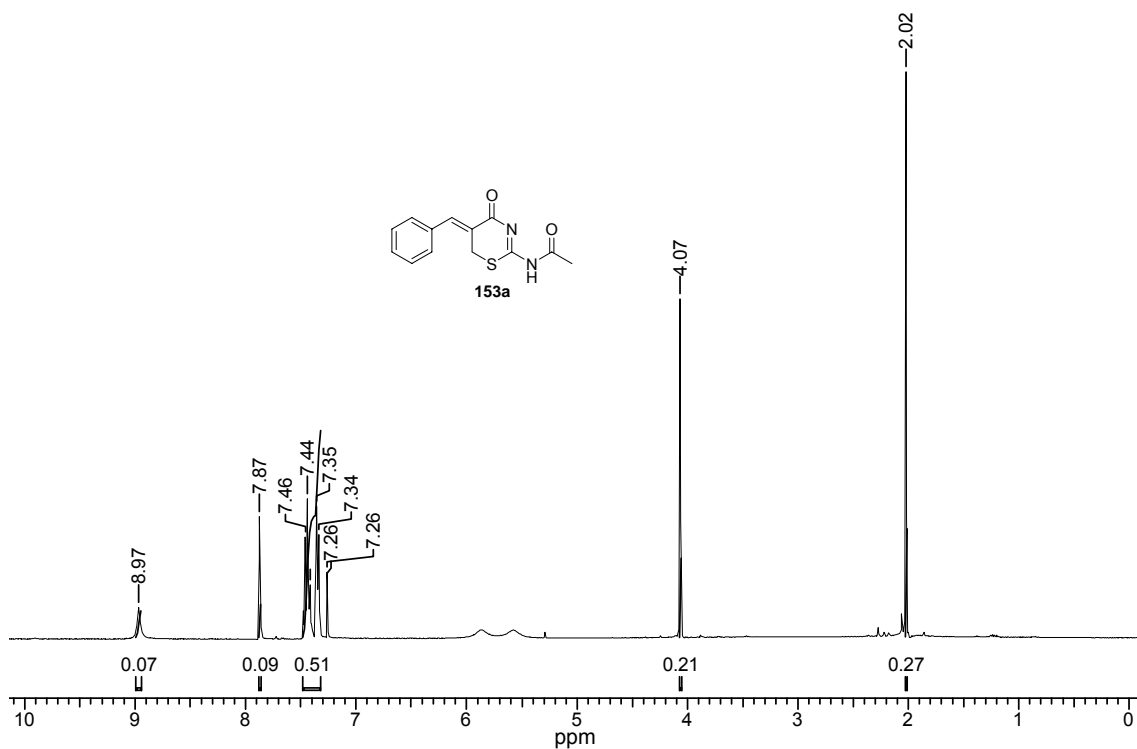


Figura 22: Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do produto termodinâmico de acetilação do **153a**.

Na Figura **22** é apresentado o espectro de RMN- ^1H do produto termodinâmico de acetilação do **153a**, onde o sinal característico da metila do grupamento acetila aparece em 2,02 ppm. Além disso, são observados dois singletos em 4,07 e 7,87 ppm, correspondente aos hidrogênios metilênicos (CH_2) e olefínicos (HC=), respectivamente, e um singlete em 8,97 ppm de NH.

Já no espectro de IV do produto termodinâmico **153a**, é possível observar uma banda de estiramento de carbonila (C=O) de grupamentos acetila de amidas em 1720 cm⁻¹, confirmando a incorporação deste fragmento ao composto **139a**, além da banda de estiramento de NH de amida em 3453 cm⁻¹ (Figura 23).

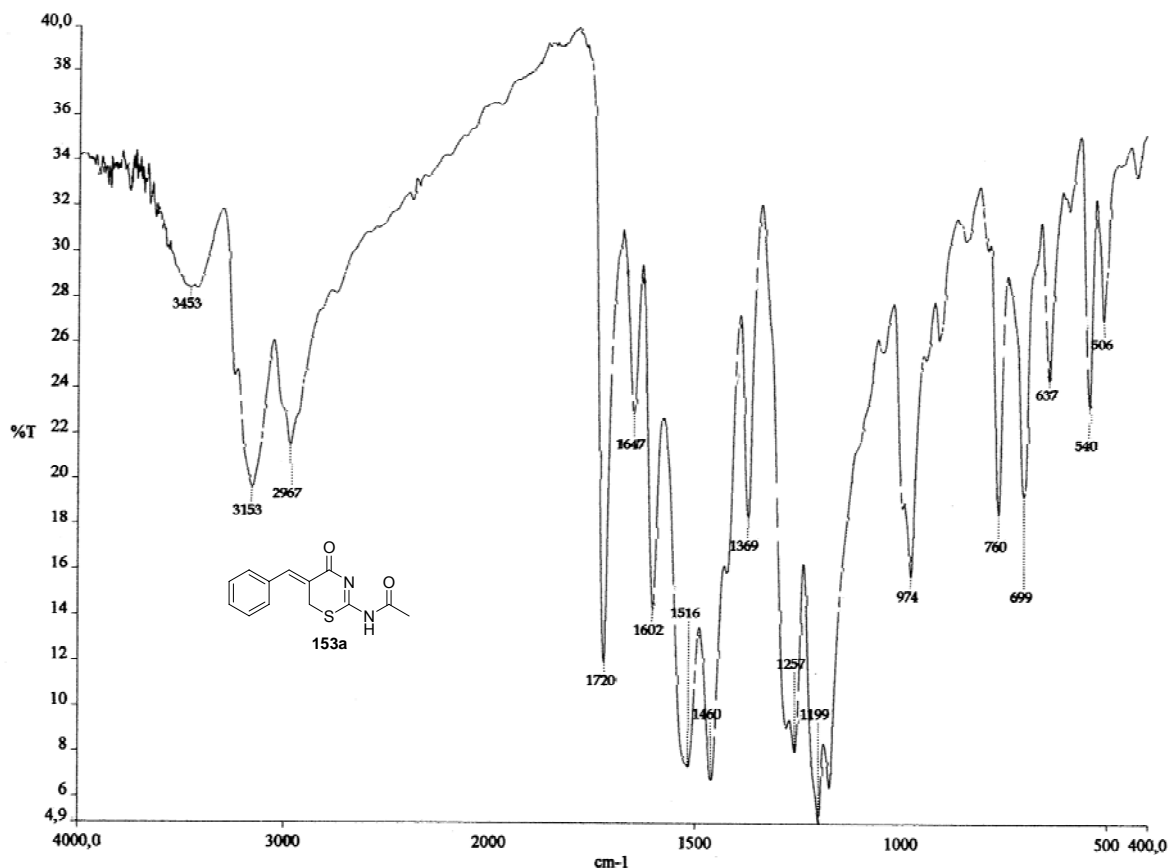
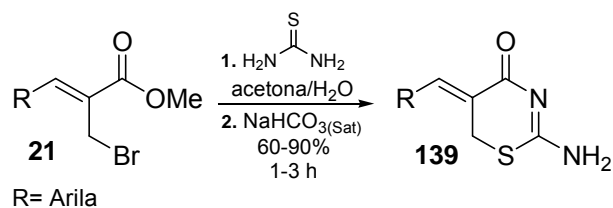


Figura 23: Espectro de IV (KBr) do produto termodinâmico de acetilação do **153a**.

A partir da confirmação da estrutura do composto (5Z)-2-amino-5-benzilideno-5,6-diidro-1,3-tiazin-4-ona (**139a**) por difração de Raios-X, foram efetuadas reações com os brometos alílicos **21** em presença de tiouréia (**108**), buscando a preparação de uma série de 1,3-tiazin-4-onas **139**.

As reações para a preparação das 1,3-tiazin-2-onas **139** utilizam condições simples, de fácil purificação e em bons rendimentos globais (60-90%). No entanto, os compostos preparados não possuem solubilidade em DMSO, dificultando as análises de caracterização (Esquema **68**, Tabela **13**).



Esquema 68: Reação geral para a preparação das 1,3-tiazin-2-onas **139**.

Tabela 13: Preparação das 1,3-tiazin-2-onas **139**.^a

Produto	R	Rendimento (%) ^b	Características	Ponto de fusão (°C)
139a	C ₆ H ₅	90	Sólido branco	170,5-173,0
139b	2-C ₁₀ H ₇	60	Sólido branco	183,5-186,0
139c	2-NO ₂ C ₆ H ₄	90	Sólido amarelo	219,5-220,5
139d	4-NO ₂ C ₆ H ₄	85	Sólido amarelo	232,0-235,0
139e	2-ClC ₆ H ₄	90	Sólido branco	213,0-214,5
139f	4-ClC ₆ H ₄	90	Sólido branco	211,0-213,5
139g	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	75	Sólido branco	204,5-206,5
139h	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	85	Sólido branco	199,5-201,0
139i	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	75	Sólido amarelo	201,5-203,0
139j	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	85	Sólido amarelo	208,0-210,0
139k	(<i>E</i>)-C ₆ H ₅ CH=CH	75	Sólido amarelo	203,5-205,5

CONDIÇÕES: a) Para cada 1 mmol do brometo alílico **21** utiliza-se 2 equivalentes de tiouréia (**108**) em 4 mL de acetona/H₂O (3:1) durante 1 hora. b) Rendimento após purificação por filtração do sólido com H₂O.

Novamente, após vários testes com diferentes solventes, foi encontrado que TFA é um solvente capaz de solubilizá-los, tornando desta forma possível a obtenção de RMN-¹H e RMN-¹³C para a devida caracterização dos heterociclos preparados.

Apesar da dificuldade na obtenção de RMN, a baixa ou nenhuma solubilidade as tiazinonas **139** em diferentes solventes facilita sua purificação, pois, após obtido o produto sólido, este é lavado com diferentes solventes como H₂O, CH₂Cl₂ e MeOH, facilitando a retirada de qualquer impureza pertinente à reação. Todas as tiazonas **139** foram caracterizadas por IV, RMN-¹H e RMN-¹³C (**Parte Experimental 5.6, Anexo 9**).

Analisando o espectro de RMN-¹H para o produto **139a**, é possível observar um sinal correspondendo aos hidrogênios metilênicos (CH₂) em 4,23

ppm. Observa-se também os sinais correspondentes aos hidrogênios aromáticos em 7,18-7,28 ppm e um sinal correspondendo ao hidrogênio olefínico (CH=) em 7,98 ppm. É verificada ainda, a presença de sinais de baixa intensidade referente aos hidrogênios NH, em \approx 8,75 e 9,15 ppm (Figura 24).

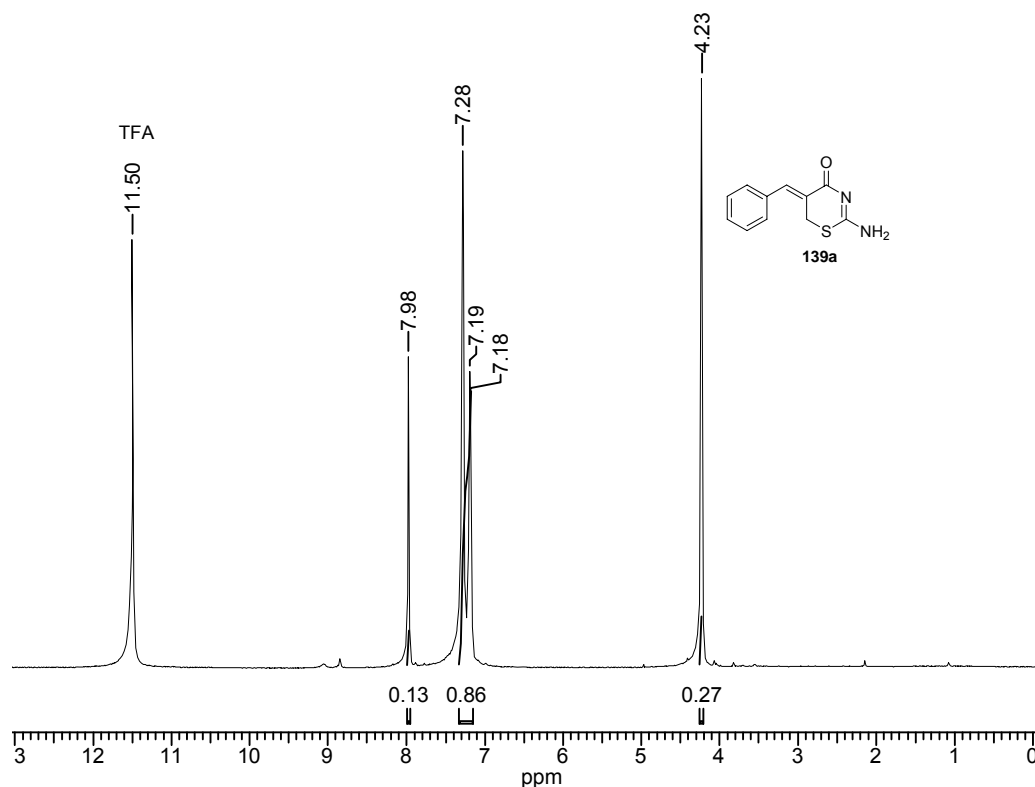


Figura 24: Espectro de RMN-¹H (TFA, Benzeno-d₆, 400 MHz) do (5Z)-2-amino-5-benzilideno-5,6-diidro-1,3-tiazin-4-ona (**139a**).

No espectro de RMN-¹³C observa-se um sinal em 25,9 ppm correspondendo ao carbono metilênico (CH₂). Além disso, observam-se os carbonos quaternários correspondentes ao carbono imínico (N=C) em 166,1 ppm e ao carbono carbonílico (C=O) em 174,3 ppm. Observa-se também o carbono olefínico em 149,3 ppm, além dos carbonos aromáticos correspondentes ao composto **139a** em 128,4-132,5 ppm (Figura 25).

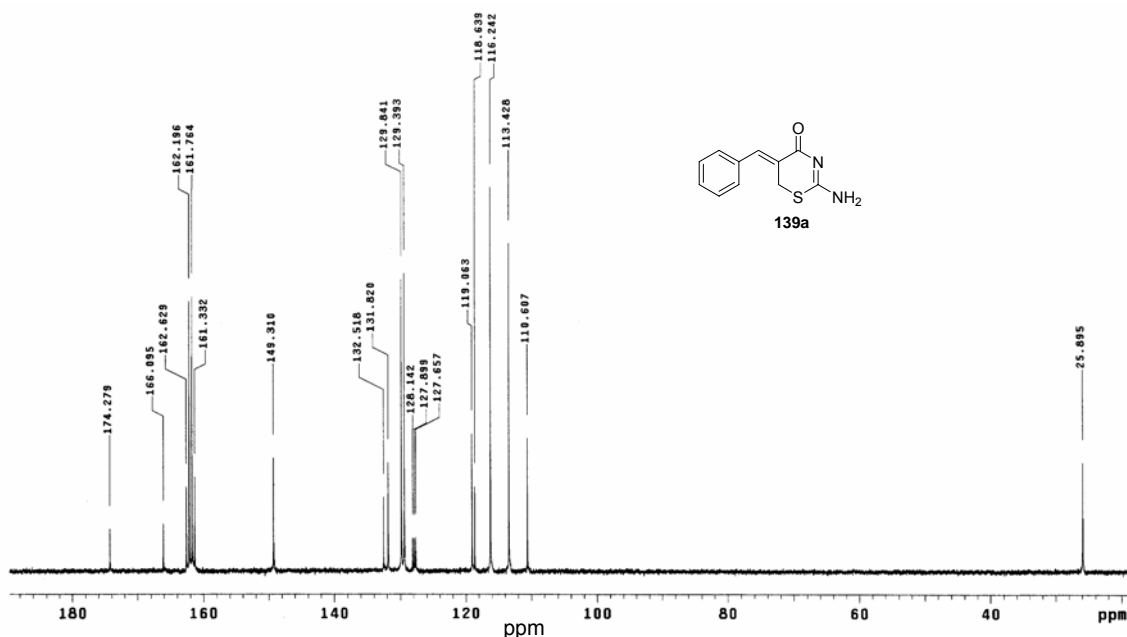
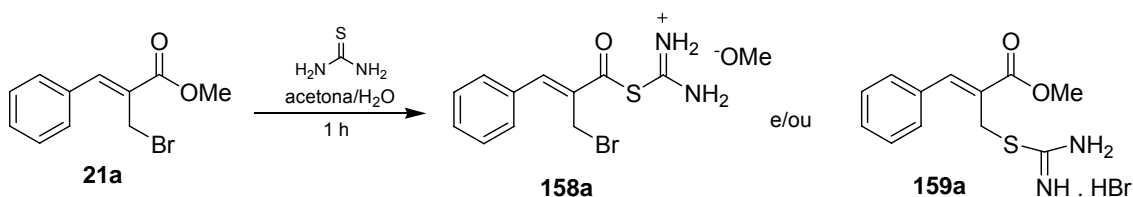


Figura 25: Espectro de RMN-¹³C (TFA, Benzeno-d₆, 100 MHz) do (5Z)-2-amino-5-benzilideno-5,6-diidro-1,3-tiazin-4-ona (**139a**).

Observa-se no espectro de RMN-¹³C obtido em TFA-d₁, utilizando Benzeno-d₆ como padrão externo, para o composto **139a**, uma diferença nos deslocamentos dos carbonos, quando comparados ao espectro obtido em DMSO-d₆. Todos os sinais deslocaram para campo mais baixo, como por exemplo, o sinal correspondendo ao carbono metilênico (CH₂), aparece em 31,2 ppm, o do carbono imínico (N=C) em 172,6 ppm, o carbono carbonílico (C=O) em 177,0 ppm e o carbono olefínico 140,2 ppm (Figura 17), quando comparados com o espectro obtido em TFA-d₁ (Figura 25).

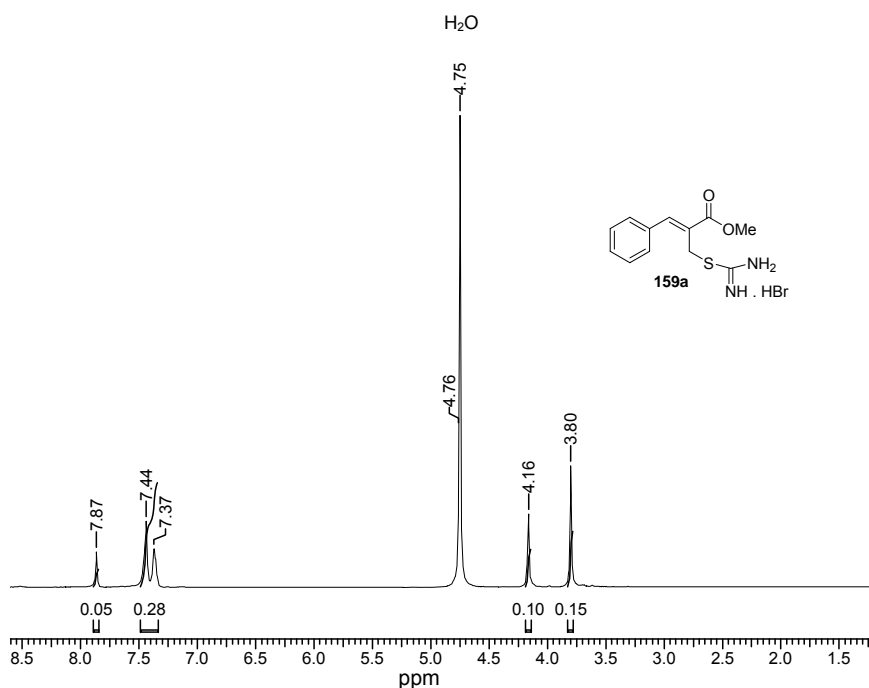
Como forma de estudar um possível mecanismo de ciclização para as tiazinonas **139**, foi realizada uma reação a partir do brometo **21a** sem efetuar o tratamento com NaHCO₃, visando verificar se o ataque nucleofílico do átomo de enxofre ocorre sobre o carbono carbonílico (C=O), formando o intermediário **158a**, ou diretamente sobre o carbono metilênico (CH₂) ligado ao Br fornecendo o intermediário **159a** (Esquema 69).



Esquema 69: Possíveis intermediários **158a** e **159a** para a formação das tiazinonas **139**.

Foi utilizado 1 mmol de **21a** solubilizado em acetona/H₂O (4:1) e 1 equivalente de tiouréia (**108**). Após 1 hora de reação, evaporou-se o solvente e o produto resultante foi analisado por RMN-¹H e ¹³C.

O espectro de RMN-¹H obtido em D₂O para ambas as reações apresentou um singlete em 3,80 ppm, com integração correspondendo a três hidrogênios, indicando a presença de hidrogênios de metoxila (OCH₃) presentes no produto reacional. É observado também um singlete em 4,16 ppm, com integração correspondendo a dois hidrogênios, referente aos hidrogênios metilênicos (CH₂). A presença de um singlete em 7,87 ppm, com integração de um hidrogênio, além dos hidrogênios aromáticos em 7,37-7,44 ppm indicam a formação do intermediário **159a**. Cabe salientar que os hidrogênios ligados aos átomos de N não aparecem no espectro por terem sido trocados com D₂O (Figura 26).



A análise do espectro de RMN-¹³C confirmou a presença do carbono metoxílico (OCH₃) em 53,1 ppm, além do aparecimento de mais um carbono quaternário em 168,9 ppm, não presente no espectro do brometo **21a** de partida,^{25,26,93} correspondendo ao carbono incorporado da tiouréia (**108**) para a formação do sal **159a** (Figura 27).

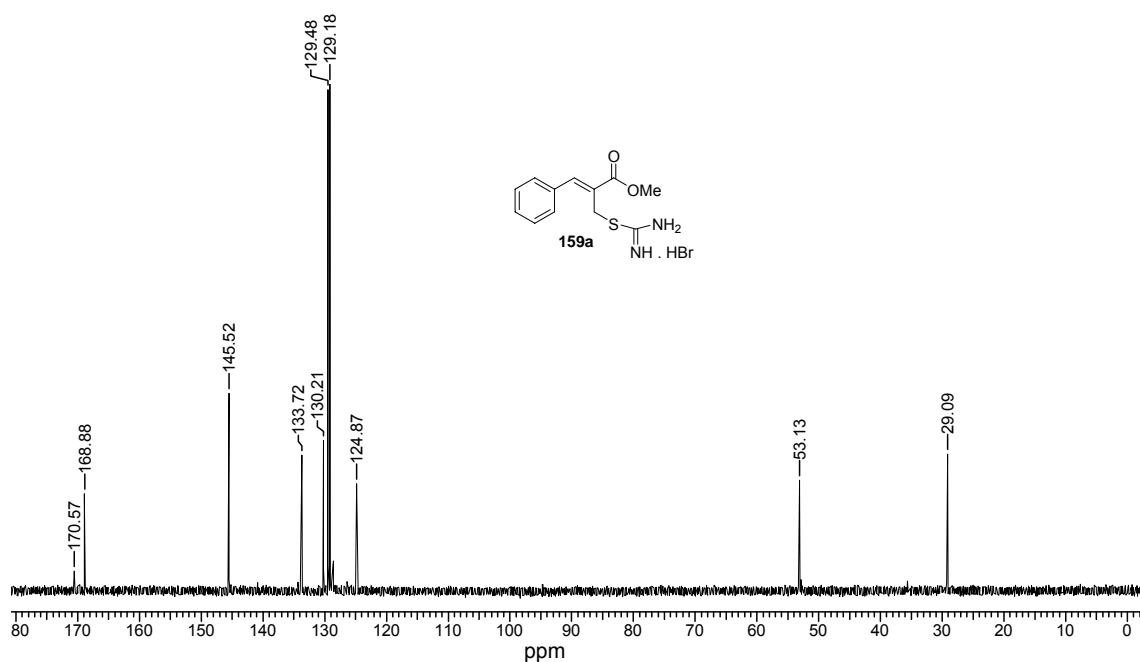


Figura 27: Espectro de RMN-¹³C (D₂O, 100 MHz) do intermediário **159a**.

Após a obtenção e caracterização por RMN-¹H e RMN-¹³C do respectivo sal **159a**, este foi submetido ao tratamento com NaHCO₃, sendo desta forma convertido para a correspondente tiazinona **139a**, confirmando a sua conversão por análise de ponto de fusão (sal intermediário **159a** após tratamento com NaHCO₃: 170,0-172,0 °C, tiazinona **139a**: 170,5-173,0 °C).

Uma proposta para o provável mecanismo de formação das correspondentes tiazinonas **139** é apresentada no Esquema **70**. Este passa pelo ataque nucleofílico (S_N2) do átomo de enxofre presente na tiouréia (**108**) sobre o carbono metilênico do brometo alílico **21a**. Após este ataque, ocorre a formação do sal intermediário **159a** isolável, o qual após adição de base (NaHCO₃), sofre ciclização intramolecular sobre o carbono carbonílico, fornecendo desta forma as tiazinonas **139**.

Tabela 14: Deslocamentos em ppm dos principais hidrogênios presentes nas tiazinonas **139** (400 MHz, TFA-d₁ com padrão externo benzeno-d₆).

Produto	R	H-6	H-7
139a	C ₆ H ₅	4,23	7,98
139b	2-C ₁₀ H ₇	4,74	8,54
139c	2-NO ₂ C ₆ H ₄	4,51	8,76
139d	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4,61	8,41
139e	2-ClC ₆ H ₄	4,61	8,59
139f	4-ClC ₆ H ₄	4,73	8,45
139g	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	4,61	8,53
139h	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4,33	8,50
139i	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	4,21	8,39
139j	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	4,76	8,37
139k	(E)-C ₆ H ₅ CH=CH	4,65	8,45

Tabela 15: Deslocamentos em ppm dos principais carbonos presentes nas tiazinonas **139** (100 MHz, TFA-d₁ com padrão externo benzeno-d₆).

Produto	R	C-6	C-2	C-5	C-7	C-8	C-4
139a	C ₆ H ₅	25,9	166,1	118,6	149,3	132,5	174,3
139b	2-C ₁₀ H ₇	26,0	166,0	118,3	149,2	131,6	174,1
139c	2-NO ₂ C ₆ H ₄	25,8	165,0	121,6	145,1	135,6	174,4
139d	4-NO ₂ C ₆ H ₄	25,5	164,7	123,0	144,4	139,6	174,0
139e	2-ClC ₆ H ₄	26,0	165,5	121,1	145,6	132,5	174,4
139f	4-ClC ₆ H ₄	25,8	165,7	119,3	147,5	131,0	174,1
139g	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	26,0	165,3	121,8	144,1	129,5	174,2
139h	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	26,0	166,3	116,4	148,9	126,5	174,2
139i	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	26,0	168,1	117,0	148,4	126,3	174,0
139j	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	26,0	166,2	116,4	151,1	126,9	174,1
139k	(E)-C ₆ H ₅ CH=CH	25,1	166,1	120,2	150,9	131,5	174,6

Todos os dados espectrais e os respectivos espectros das 1,3-tiazinonas **139** preparadas estão apresentados na **Parte Experimental 5.6, Anexo 9**.

Desta forma, foi desenvolvida uma nova metodologia para a obtenção de uma série de tiazinonas inéditas **139** em bons rendimentos, utilizando condições reacionais simples e em apenas três etapas reacionais a partir dos brometos alílicos **21**.

Apesar de não ter sido possível a obtenção de heterociclos a partir de outros dinucleófilos como a uréia (**87**) ou o cloridrato de praxadina (**134**), devido à baixa nucleofilicidade apresentada pelos grupos presentes nestes reagentes, a possibilidade de estudar outros 1,3-dinucleófilos derivados da tiouréia, pode expandir ainda mais este estudo.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Instrumentação e Reagentes

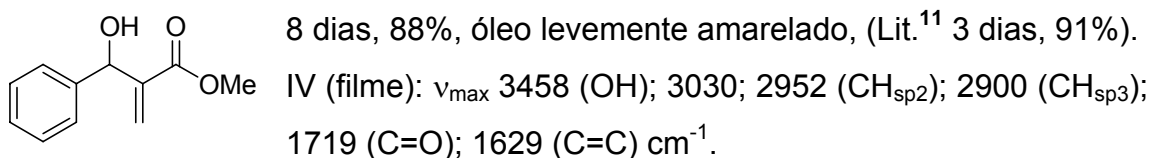
Os espectros de infravermelho foram obtidos em pastilhas de KBr para produtos sólidos e filme para compostos líquidos, em espectrômetro Perkin-Elmer FT-IR 1600, com sistemas de registros computadorizados na região de 4000 a 400 cm^{-1} . Os espectros de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C foram obtidos em um aparelho de RMN Bruker modelo AC-200F (200 e 50 MHz, respectivamente) e Varian AS-400 (400 e 100 MHz respectivamente), utilizando CDCl_3 contendo 1-2% de tetrametilsilano (TMS) como padrão interno, DMSO-d_6 e TFA- d_1 (com capilar contendo C_6D_6 como padrão externo) como solventes. Os deslocamentos químicos são expressos em parte por milhão (δ) em relação ao TMS, sendo as constantes de acoplamento (J) apresentadas em Hertz (Hz). A determinação do ponto de fusão das substâncias sólidas foi determinado em um aparelho Microquímica MQPF301. As análises elementares foram realizadas 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.

Foram utilizadas placas de cromatografia em camada delgada em alumínio ou vidro para acompanhamento reacional. Os compostos foram purificados em colunas cromatográficas, utilizando como fase estacionária sílica gel (Kieselgel 60, 230-400 mesh, Fluka). Todos os solventes empregados nas sínteses, caracterizações e purificações foram adquiridos de fontes comerciais (Aldrich, Merck, Fluka, Mallinckrodt, JTBaker, Carlo Erba, Nuclear, Synth) e utilizados sem prévia purificação.

5.2 Procedimento geral para a preparação de α -metileno- β -hidroxi ésteres 1, derivados da reação de Morita-Baylis-Hillman

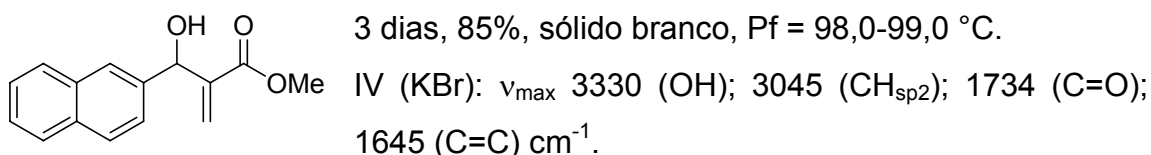
A um balão reacional foram adicionados 3 equiv. de acrilato de metila (**4**), 1 equiv. do aldeído correspondente **10** e 0,5 equivalentes de DABCO (**11**), e a mistura resultante foi deixada à temperatura ambiente sob agitação magnética. Após 2-30 dias, a reação foi diluída com CH_2Cl_2 , a fase orgânica lavada com H_2O , HCl 5% e novamente com H_2O , seca com Na_2SO_4 e concentrada em rota-evaporador. Todos os α -metileno- β -hidroxi ésteres **1** foram purificados em coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 9:1). Os compostos descritos na literatura foram caracterizados e comparados com os dados encontrados. Já os compostos inéditos foram caracterizados por IV, RMN- ^1H , RMN- ^{13}C para óleos e sólidos e ponto de fusão e CHNS quando sólido. Os espectros referente aos compostos inéditos estão apresentados no **Anexo 1**.

5.2.1) 3-Fenil-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (**1a**)



RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,68 (s, 3H, OCH_3); 5,54 (s, 1H, CH); 5,85 (s, 1H, =CH); 6,32 (s, 1H, =CH); 7,32-7,34 (m, 5H, CH_{Ar}).

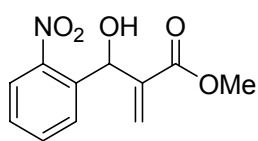
5.2.2) 3-Hidroxi-2-metileno-3-(2'-naftil)propanoato de metila (**1b**)⁸⁷



RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 3,71 (s, 3H, OCH_3); 5,73 (s, 1H, CH); 5,87 (s, 1H, =CH); 6,37 (s, 1H, =CH); 7,47 (m, 3H, CH_{Ar}); 7,84 (m, 4H, CH_{Ar}).

Análise elementar calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (%): C, 74,36; H, 5,82. Obtido: C, 74,03; H, 5,90.

5.2.3) 3-Hidroxi-2-metileno-3-(2'-nitrofenil)propanoato de metila (1c)



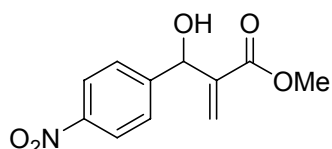
3 dias, 90%, óleo amarelo, (Lit.⁸⁸ 99%).

IV (filme): ν_{\max} 3445 (OH); 3111 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 2954 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1718 (C=O); 1632 (C=C); 1527; 1351 (NO_2); 1148 cm^{-1} .

RMN-¹H (200 MHz, CDCl_3): δ 3,69 (s, 3H, OCH_3); 5,73 (s, 1H, =CH); 6,20 (s, 1H, CH); 6,31 (s, 1H, =CH); 7,44 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,62 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, CH_{Ar}).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl_3): δ 52,4 (OCH_3); 67,3 (CH); 124,7 (=CH₂); 126,6 (CH); 128,8 (CH); 129,1 (C); 133,6 (C); 136,5 (CH); 141,3 (CH); 148,2 (C); 166,6 (C=O).

5.2.4) 3-Hidroxi-2-metileno-3-(4'-nitrofenil)propanoato de metila (1d)

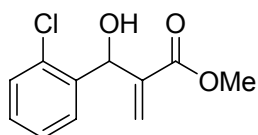


2 dias, 90%, óleo amarelo, (Lit.⁸⁹ 2 h, 86%, sólido amarelo, Pf = 71-73 °C).

IV (filme): ν_{\max} 3451 (OH); 2953 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1716 (C=O); 1631 (C=C); 1605; 1521; 1348 (NO_2) cm^{-1} .

RMN-¹H (200 MHz, CDCl_3): δ 3,39 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, OH); 3,74 (s, 3H, OCH_3); 5,63 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, CH); 5,88 (s, 1H, =CH); 6,40 (s, 1H, =CH); 7,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, CH_{Ar}); 8,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, CH_{Ar}).

5.2.5) 3-(2'-Clorofenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (1e)



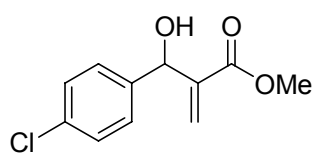
4 dias, 85%, óleo incolor.

IV (filme): ν_{\max} 3437 (OH); 3000 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 2952; 2900 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1715 (C=O); 1631 (C=C); 1439 cm^{-1} .

RMN-¹H (200 MHz, CDCl_3): δ 3,65 (s, 3H, OCH_3); 5,57 (s, 1H, CH); 5,92 (s, 1H, =CH); 6,26 (s, 1H, =CH); 7,14-7,30 (m, 3H, CH_{Ar}); 7,44-7,48 (m, 1H, CH_{Ar}).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl_3): δ 52,7 (CH_3); 69,5 (CH); 127,5 (=CH₂); 127,6 (CH_{Ar}); 128,8 (CH); 129,6 (CH); 130,1 (CH); 133,5 (C); 139,2 (C); 141,6 (C); 167,5 (C=O).

5.2.6) 3-(4'-Clorofenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (1f)

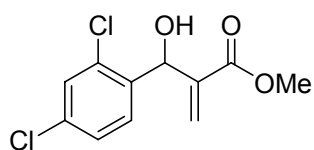


5 dias, 90%, óleo incolor, (Lit.⁸⁹ 8 h, 77%, sólido amarelado, Pf = 43-44 °C).

IV (filme): ν_{\max} 3442 (OH); 3028; 3000 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 2952; 2902; 2850 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1715 (C=O); 1630 (C=C); 1438 cm^{-1} .

RMN-¹H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,75 (sinal largo, 1H, OH); 3,69 (s, 3H, OCH_3); 5,51 (s, 1H, CH); 5,83 (s, 1H, =CH); 6,33 (s, 1H, =CH); 7,30 (s, 4H, CH_{Ar}).

5.2.7) 3-(2',4'-Diclorofenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (1g)



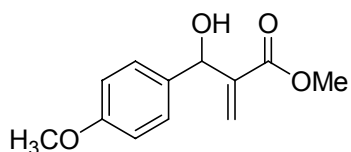
7 dias, 90%, óleo levemente amarelado, (Lit.⁸⁹ 6 h, 85%, óleo levemente amarelado).

IV (filme): ν_{\max} 3432 (OH); 3091; 3003 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 2952 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1718 (C=O); 1633 (C=C); 1587; 1278; 855 cm^{-1} .

RMN-¹H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,75 (s, 3H, OCH_3); 5,57 (s, 1H, CH); 5,86 (s, 1H, =CH); 6,30 (s, 1H, =CH); 7,23 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,33 (s, 1H, CH_{Ar}); 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, CH_{Ar}).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl_3): δ 52,4 (OCH_3); 68,9 (CH); 127,3 (=CH₂); 127,5 (CH); 129,3 (CH); 129,4 (CH); 133,6 (C); 134,3 (C); 137,3 (C); 140,5 (C); 167,0 (C=O).

5.2.8) 3-Hidroxi-2-metileno-3-(4'-metoxifenil)-2-propanoato de metila (1h)



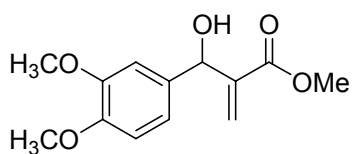
30 dias, 75%, sólido branco, Pf = 60,1-60,9 °C, (Lit.¹¹ 20 dias, 90%, óleo).

IV (KBr): ν_{\max} 3344 (OH); 2998 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 2947; 2831 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1714 (C=O); 1612 (C=C); 1513; 1279 (C-O); 1148; 1025 cm^{-1} .

RMN-¹H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,72 (s, 3H, OCH_3); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 5,53 (s, 1H, CH); 5,84 (s, 1H, =CH); 6,32 (s, 1H, =CH); 6,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, CH_{Ar}); 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, CH_{Ar}).

Análise elementar calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (%): C, 64,85; H, 6,35. Obtido: C, 65,13; H, 6,01.

5.2.9) 3-(3',4'-Dimetoxifenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (1i)



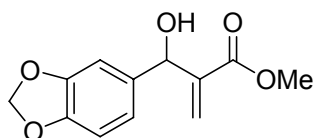
50 dias, 7,0%, óleo levemente amarelado.

IV (filme): ν_{\max} 3496 (OH); 3000 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 2949; 2839 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1719 (C=O); 1631 (C=C); 1512; 1444; 1262 (C-O); 1145; 1032 cm^{-1} .

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,65 (s, 3H, OCH_3); 3,79 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$); 5,45 (s, 1H, CH); 5,81 (s, 1H, =CH); 6,25 (s, 1H, =CH); 6,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 6,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 6,86 (s, 1H, CH_{Ar}).

RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 52,1 (OCH_3); 56,0 ($2\times\text{OCH}_3$); 72,9 (CH); 110,1 (CH); 111,1 (CH); 119,2 (CH); 125,7 (=CH $_2$); 134,2 (C); 142,4 (C); 148,7 (C); 149,1 (C); 167,0 (C=O).

5.2.10) 3-Hidroxi-2-metileno-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-propanoato de metila (1j)

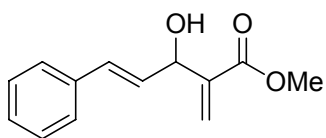


30 dias, 70%, óleo incolor, (Lit.^{6b} sólido branco, Pf = 40-41 °C, 73%).

IV (filme): ν_{\max} 3470 (OH); 3000 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 2953; 2897 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1717 (C=O); 1630 (C=C); 1489; 1441; 1246 (C-O) cm^{-1} .

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,97 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, OH); 3,73 (s, 3H, OCH_3); 5,48 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, CH); 5,86 (s, 1H, =CH); 5,95 (s, 2H, OCH_2O); 6,33 (s, 1H, =CH); 6,75-6,86 (m, 3H, CH_{Ar}).

5.2.11) (E)-5-Fenil-3-hidroxi-2-metileno-4-pentenoato de metila (1k)



3 dias, 85%, sólido amarelo-claro, Pf = 42,7-43,4 °C, (Lit.¹¹ 5 dias, 50%, sólido, Pf = 62 °C).

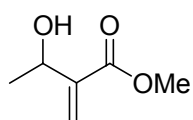
IV (KBr): ν_{\max} 3267 (OH); 1715 (C=O); 1629 (C=C); 1440; 1265 cm^{-1} .

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,21 (sinal largo, 1H, OH); 3,78 (s, 3H, OCH_3); 5,14 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H, CH); 5,93 (s, 1H, =CH); 6,29 (m, 2H, CH); 6,66 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, =CH); 7,32 (m, 5H, CH_{Ar}).

RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 52,3 (OCH_3); 72,2 (CH); 126,1 (=CH $_2$); 126,8 ($2\times\text{CH}$); 128,1 (CH); 128,8 ($2\times\text{CH}$); 129,5 (CH); 131,6 (CH); 136,7 (C); 141,5 (C); 167,0 (C=O).

Análise elementar calc. para C₁₃H₁₄O₃ (%): C, 71,54; H, 6,47. Obtido: C, 71,15; H, 6,10.

5.2.12) 3-Hidroxi-2-metilenobutanoato de metila (1l)

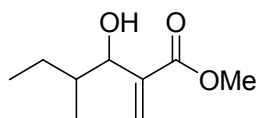


7 dias, 80%, óleo incolor, (Lit.³¹ 7 dias, 88%, óleo).

IV (filme): ν_{\max} 3426 (OH); 2978; 2956 (CH_{sp3}); 1734 (C=O); 1645 (C=C) cm⁻¹.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH₃); 2,79 (s, 1H, OH); 3,78 (s, 3H, OCH₃); 4,62 (q, J = 6,5 Hz, 1H, CH); 5,83 (s, 1H, =CH); 6,21 (s, 1H, =CH).

5.2.13) 3-Hidroxi-4-metil-2-metilenoexanoato de metila (1m)²⁶



20 dias, 72%, óleo incolor.

IV (filme): ν_{\max} 3462 (OH); 2964; 2934; 2878 (CH_{sp3}); 1718 (C=O); 1628 (C=C) cm⁻¹.

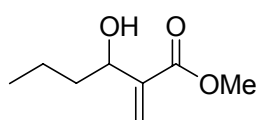
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): Majoritário (*sin*) δ 0,80-0,95 (m, 6H, 2xCH₃); 1,14 (m, 2H, CH₂); 1,71 (m, 1H, CH); 2,30 (d, J = 6,5 Hz, 1H, OH); 3,78 (s, 3H, OCH₃); 4,30 (t, J = 6,5 Hz, 1H, CH); 5,79 (s, 1H, =CH); 6,28 (s, 1H, =CH).

Minoritário (*anti*) δ 0,80-0,95 (m, 6H, 2xCH₃); 1,43 (m, 2H, CH₂); 1,71 (m, 1H, CH); 2,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H, OH); 3,77 (s, 3H, OCH₃); 4,08 (t, J = 8,0 Hz, 1H, CH); 5,74 (s, 1H, =CH); 6,25 (s, 1H, =CH).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): Majoritário (*sin*) δ 12,2 (CH₃); 13,9 (CH₃); 27,1 (CH₂); 39,3 (CH); 52,5 (OCH₃); 75,6 (CH); 126,3 (=CH₂); 142,3 (CH); 167,7 (C=O).

Minoritário (*anti*) δ 11,8 (CH₃); 16,4 (CH₃); 24,9 (CH₂); 39,8 (CH); 52,4 (OCH₃); 75,6 (CH); 126,9 (=CH₂); 141,8 (CH); 167,7 (C=O).

5.2.14) 3-Hidroxi-2-metilenoexanoato de metila (1n)



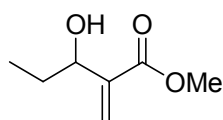
11 dias, 90%, óleo incolor, (Lit.^{6a} 7 dias, 85%, óleo).

IV (filme): ν_{\max} 3440 (OH); 2958; 2874 (CH_{sp3}); 1718 (C=O); 1630 (C=C) cm⁻¹.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 0,94 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃); 1,26-1,68 (m, 4H, 2xCH₂); 2,66 (sinal largo, 1H, OH); 3,78 (s, 3H, OCH₃); 4,41 (t, J = 6,0 Hz, 1H,

CH); 5,80 (s, 1H, =CH); 6,22 (s, 1H, =CH).

5.2.15) 3-Hidroxi-2-metilenopentanoato de metila (1o)



5 dias, 75%, óleo incolor, (Lit.^{6b} 72%).

IV (filme): ν_{\max} 3434 (OH); 2966; 2879 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1715 (C=O); 1630 (C=C) cm^{-1} .

RMN-¹H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,73 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3); 1,33-1,53 (m, 2H, CH_2); 3,56 (s, 3H, OCH_3); 4,19 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H, CH); 5,66 (s, 1H, =CH); 6,03 (s, 1H, =CH).

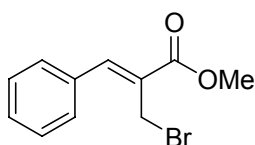
5.3 Procedimentos para a preparação de brometos alílicos 21 a partir dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 1

Método A: A um balão reacional, adicionou-se 1 equiv. do respectivo α -metileno- β -hidroxi éster **1** a 5 mL de CH_2Cl_2 . A esta solução foi adicionado 5 equiv. de HBr 48% e 2,5 equiv. de H_2SO_4 concentrado, sob banho de gelo e agitação magnética constante.^{25,26} Após a adição, a reação foi mantida à temperatura ambiente por 1-12 horas. Após este tempo, a mistura foi diluída em CH_2Cl_2 , a fase orgânica foi lavada com H_2O , seca com Na_2SO_4 e concentrada em rota-evaporador. Os (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos de metila (**21**) obtidos foram purificados por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 9:1), ou recristalizados em EtOH..

Método B: A um balão reacional, adicionou-se 1 equiv. do respectivo α -metileno- β -hidroxi éster **1** em 3 mL de CH_3CN . A esta solução foi adicionado 2 equiv. de LiBr e 1g de Amberlist-15[®] (Merck). O balão reacional foi mantido sob agitação constante a temperatura ambiente durante 0,5-6 horas. Após este tempo, a mistura foi filtrada e o catalisador lavado com CH_2Cl_2 , a fase orgânica foi lavada com H_2O e NaHCO_3 saturado, seca com Na_2SO_4 e concentrada em rota-evaporador. Os produtos descritos na literatura foram caracterizados por IV e RMN-¹H e comparados com os dados encontrados. Já os compostos inéditos foram caracterizados por IV, RMN-¹H, RMN-¹³C para óleos e sólidos e

ponto de fusão e CHNS quando sólido. Os espectros referente aos compostos inéditos estão apresentados no **Anexo 2**.

5.3.1) (Z)-2-(Bromometil)-3-fenil-2-propenoato de metila (21a)



Óleo amarelado.

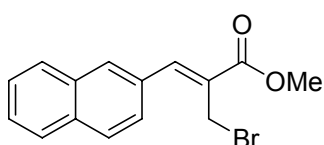
Método A: 12 h, 85%, (Lit.²⁵ 12 h, 91%, óleo incolor).

Método B: 6 h, 64%.

IV (KBr): ν_{\max} 3029 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 2951; 2846 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1717 (C=O); 1625 (C=C); 764 (CH_2Br) cm^{-1} .

RMN-¹H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,87 (s, 3H, OCH_3); 4,39 (s, 2H, CH_2); 7,38-7,47 (m, 3H, CH_{Ar}); 7,56-7,57 (m, 2H, CH_{Ar}); 7,82 (s, 1H, =CH).

5.3.2) (Z)-2-(Bromometil)-3-(2'-naftil)-2-propenoato de metila (21b)²⁶



Sólido amarelo, Pf = 88,0-89,0 °C.

Método A: 3 h, 85%.

Método B: 2 h, 85%.

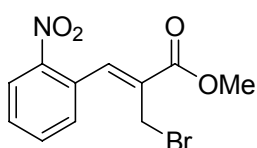
IV (KBr): ν_{\max} 3038 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 2996; 2848 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1718 (C=O); 1616 (C=C); 765 (CH_2Br) cm^{-1} .

RMN-¹H (200 MHz, CDCl_3): δ 3,91 (s, 3H, OCH_3); 4,48 (s, 2H, CH_2); 7,52-7,57 (m, 2H, CH_{Ar}); 7,62-7,67 (m, 2H, CH_{Ar}); 7,84-7,88 (m, 2H, CH_{Ar}); 7,99 (s, 1H, CH_{Ar}); 8,12 (s, 1H, =CH).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl_3): δ 26,9 (CH_2); 52,4 (OCH_3); 126,3 (CH); 126,6 (CH); 127,3 (CH); 127,6 (CH); 128,5 (CH); 128,6 (CH); 129,9 (CH); 131,6 (C); 133,0 (C); 133,4 (C); 140,0 (=CH); 166,6 (C=O).

Análise elementar calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ (%): C, 59,03; H, 4,29. Obtido: C, 59,16; H, 4,38.

5.3.3) (Z)-2-(Bromometil)-3-(2'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (21c)



Sólido amarelo escuro, Pf = 63,0-64,0 °C.

Método A: 12 h, 60%.

IV (KBr): ν_{\max} 2948 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1713 (C=O); 1629 (C=C); 1518 (NO_2); 1338 (NO_2); 1273; 759 (CH_2Br) cm^{-1} .

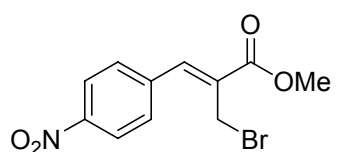
RMN-¹H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,90 (s, 3H, OCH_3); 4,13 (s, 2H, CH_2Br); 7,60 (t, J

= 8,0 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,73-7,77 (m, 2H, CH_{Ar}); 8,06 (s, 1H, =CH); 8,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH_{Ar}).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 25,9 (CH₂); 52,9 (OCH₃); 125,5 (CH); 130,2 (CH); 130,3 (CH); 130,6 (2xC); 134,3 (CH); 139,9 (=CH); 147,5 (C); 165,9 (C=O).

Análise elementar calc. para C₁₁H₁₀BrNO₄ (%): C, 44,02; H, 3,36; N, 4,67. Obtido: C, 44,42; H, 3,43; N, 4,73.

5.3.4) (Z)-2-(Bromometil)-3-(4'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (21d)



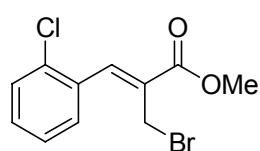
Sólido amarelo, Pf = 125,8-126,4 °C.

Método A: 12 h, 65%, (Lit.²⁵ 12 h, 65%, sólido amarelo Pf = 124 °C).

IV (KBr): ν_{max} 3071 (CH_{sp2}); 1718 (C=O); 1627 (C=C); 1514 (NO₂); 1344 (NO₂); 1272; 763 (CH₂Br) cm⁻¹.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3,92 (s, 3H, OCH₃); 4,31 (s, 2H, CH₂); 7,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7,83 (s, 1H, =CH); 8,33 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, CH_{Ar}).

5.3.5) (Z)-2-(Bromometil)-3-(2'-clorofenil)-2-propenoato de metila (21e)



Sólido Branco, Pf = 70,4-70,8 °C.

Método A: 1:30 h, 80%, (Lit.²⁸ 3 h, 97%, óleo amarelo).

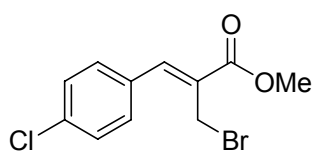
IV (filme): ν_{max} 2995 (CH_{sp2}); 2951 (CH_{sp3}); 1720 (C=O); 1630 (C=C); 1437; 1264; 763 (CH₂Br) cm⁻¹.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,90 (s, 3H, OCH₃); 4,25 (s, 2H, CH₂); 7,32-7,36 (m, 2H, CH_{Ar}); 7,42-7,44 (m, 1H, CH_{Ar}); 7,68-7,70 (m, 1H, CH_{Ar}); 7,90 (s, 1H, =CH).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 26,2 (CH₂); 52,6 (OCH₃); 127,0 (CH); 129,5 (CH); 129,8 (CH); 130,4 (C); 130,6 (CH); 132,8 (C); 134,5 (C); 139,5 (=CH); 166,0 (C=O).

Análise elementar calc. para C₁₁H₁₀BrClO₂ (%): C, 45,63; H, 3,48. Obtido: C, 46,19; H, 3,60.

5.3.6) (Z)-2-(Bromometil)-3-(4'-clorofenil)-2-propenoato de metila (21f)



Óleo amarelo.

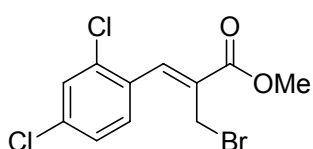
Método A: 1:30 h, 84%, (Lit.⁹¹ 21 h, 61%, sólido branco, Pf = 35,0-35,5 °C).

IV (filme): ν_{\max} 2995 (CH_{sp2}); 2951 (CH_{sp3}); 1719 (C=O); 1626 (C=C); 1438; 1273; 833; 771 (CH₂Br) cm⁻¹.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,83 (s, 3H, OCH₃); 4,30 (s, 2H, CH₂); 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7,70 (s, 1H, =CH).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 26,6 (CH₂); 52,8 (OCH₃); 129,3 (C); 129,4 (2xCH); 131,2 (2xCH); 132,8 (C); 135,9 (C); 141,6 (=CH); 166,5 (C=O).

5.3.7) (Z)-2-(Bromometil)-3-(2',4'-diclorofenil)-2-propenoato de metila (21g)



Sólido branco, Pf = 75,4-75,7 °C.

Método A: 2:30 h, 83%.

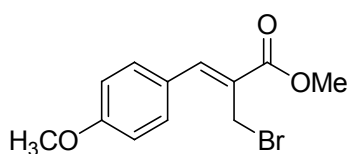
IV (KBr): ν_{\max} 3081 (CH_{sp2}); 1712 (C=O); 1616 (C=C); 1280; 765 (CH₂Br) cm⁻¹.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,89 (s, 3H, OCH₃); 4,22 (s, 2H, CH₂); 7,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,46 (s, 1H, CH); 7,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,83 (s, 1H, =CH).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 26,1 (CH₂); 52,9 (OCH₃); 127,7 (CH); 130,1 (CH); 130,6 (CH); 131,2 (C); 131,6 (C); 135,6 (C); 136,2 (C); 138,5 (=CH); 166,1 (C=O).

Análise elementar calc. para C₁₁H₉BrCl₂O₂ (%): C, 40,78; H, 2,80. Obtido: C, 40,88; H, 2,84.

5.3.8) (Z)-2-(Bromometil)-3-(4'-metoxifenil)-2-propenoato de metila (21h)



Sólido branco, Pf = 59,6-60,1 °C.

Método B: 1 h, 90%.

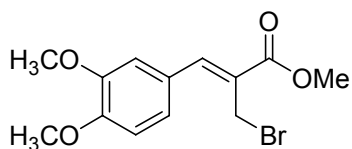
IV (KBr): ν_{\max} 2936; 2836 (CH_{sp3}); 1705 (C=O); 1596; 1507; 1287 (C-O); 1171; 767 (CH₂Br) cm⁻¹.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,86 (s, 3H, OCH₃); 3,87 (s, 3H, OCH₃); 4,44 (s, 2H, CH₂); 6,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7,78 (s, 1H, =CH).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 27,8 (CH₂); 52,6 (OCH₃); 55,6 (OCH₃); 114,6 (2xCH); 126,3 (C); 126,9 (C); 132,2 (2xCH); 143,2 (=CH); 161,0 (C); 167,2 (C=O).

Análise elementar calc. para C₁₂H₁₃BrO₃ (%): C, 50,55; H, 4,60. Obtido: C, 50,80; H, 4,60.

5.3.9) (Z)-2-(Bromometil)-3-(3',4'-dimetoxifenil)-2-propenoato de metila (21i)



Sólido branco, Pf = 79,1-79,4 °C.

Método B: 1 h, 90%.

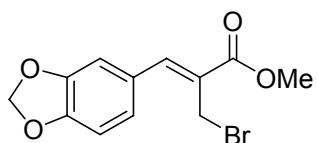
IV (KBr): ν_{\max} 2959 (CH_{sp3}); 1709 (C=O); 1593; 1509; 1260 (C-O); 1160; 770 (CH₂Br) cm⁻¹.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,85 (s, 3H, OCH₃); 3,91 (s, 3H, OCH₃); 3,92 (s, 3H, OCH₃); 4,44 (s, 2H, CH₂); 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,23 (s, 1H, CH_{Ar}); 7,76 (s, 1H, =CH).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 28,1 (CH₂); 52,6 (OCH₃); 56,2 (OCH₃); 56,3 (OCH₃); 111,4 (CH); 112,6 (CH); 124,4 (CH); 126,4 (C); 127,2 (C); 143,6 (=CH); 149,2 (C); 150,6 (C); 167,1 (C=O).

Análise elementar calc. para C₁₃H₁₅BrO₄ (%): C, 49,54; H, 4,80. Obtido: C, 49,78; H, 5,12.

5.3.10) (Z)-2-(Bromometil)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-propenoato de metila (21j)^{26,90}



Sólido amarelo, Pf = 70,0-71,0 °C.

Método A: 1 h, 60%.

Método B: 1 h, 91%.

IV (KBr): ν_{\max} 3052 (CH_{sp2}); 2905 (CH_{sp3}); 1712 (C=O); 1597; 1483; 1344; 1241 (C-O); 1149; 1030; 774 (CH₂Br) cm⁻¹.

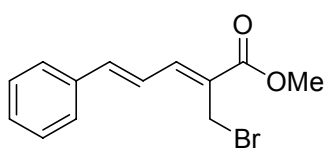
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3,87 (s, 3H, OCH₃); 4,42 (s, 2H, CH₂); 6,04 (s, 2H, CH₂); 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,14 (s, 1H, CH_{Ar}); 7,73 (s, 1H, =CH).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 27,1 (CH₂); 52,3 (OCH₃); 101,6 (CH₂); 108,7 (CH); 109,4 (CH); 125,5 (CH); 126,6 (C); 128,1 (C); 142,7 (=CH); 148,2 (C); 148,9 (C); 166,7 (C=O).

Análise elementar calc. para C₁₂H₁₁BrO₄ (%): C, 48,18; H, 3,70. Obtido: C,

48,42; H, 3,96.

5.3.11) (2Z, 4E)-2-(Bromometil)-5-fenil-2,4-pentadienoato de metila (21k)⁹²



Sólido amarelo, Pf = 86,1-86,6 °C.

Método A: 30 min, 64%.

Método B: 30 min, 75%.

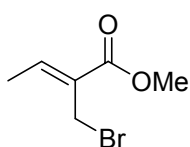
IV (KBr): ν_{\max} 3017 (CH_{sp2}); 2942 (CH_{sp3}); 1711 (C=O); 1604 (C=C); 1236; 742 (CH₂Br) cm⁻¹.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,85 (s, 3H, OCH₃); 4,47 (s, 2H, CH₂); 7,03 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, =CH); 7,13 (dd, *J* = 11,0 e 15,5 Hz, 1H, =CH); 7,36-7,41 (m, 3H, CH_{Ar}); 7,51 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H, =CH); 7,53-7,56 (m, 2H, CH_{Ar}).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 24,7 (CH₂); 52,2 (OCH₃); 122,4 (CH); 126,8 (C); 127,5 (2xCH); 128,9 (2xCH); 129,6 (CH); 135,8 (C); 142,7 (CH); 142,8 (CH); 166,3 (C=O).

Análise Elementar calc. para C₁₃H₁₃BrO₂ (%): C, 55,54; H, 4,66. Obtido C, 55,93; H, 5,01.

5.3.12) (Z)-2-(Bromometil)-2-butenato de metila (21l)



Óleo amarelado.

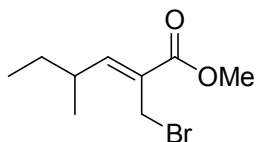
Método A: 12 h, 70%, (Lit.³¹ 16 h, 91%, óleo).

Método B: 6 h, 75%.

IV (filme): ν_{\max} 2952 (CH_{sp3}); 1716 (C=O); 1647 (C=C); 765 (CH₂Br) cm⁻¹.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,93 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₃); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 4,24 (s, 2H, CH₂); 7,08 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H, =CH).

5.3.13) (Z)-2-(Bromometil)-4-metil-2-hexenoato de metila (21m)²⁶



Óleo levemente amarelo.

Método A: 12 h, 75%.

IV (filme): ν_{\max} 3962; 2930; 2874 (CH_{sp3}); 1722 (C=O); 1642

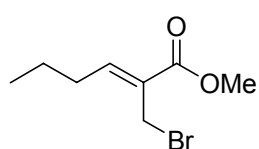
(C=C); 774 (CH₂Br) cm⁻¹.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 0,89 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, CH₃); 1,04 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H, CH₃); 1,43 (m, 2H, CH₂); 2,55 (m, 1H, CH); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 4,23 (s, 2H, CH₂); 6,75 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H, =CH).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 11,8 (CH₃); 19,1 (CH₃); 24,3 (CH₂); 29,1 (CH); 35,3 (CH₂); 52,0 (OCH₃); 127,8 (C); 153,4 (=CH); 166,1 (C=O).

Análise elementar calc. para C₉H₁₅BrO₂ (%): C, 45,98; H, 6,43. Obtido: C, 46,26; H, 6,55.

5.3.14) (Z)-2-(Bromometil)-2-hexenoato de metila (21n)



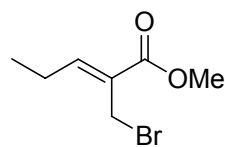
Óleo amarelo.

Método A: 12 h, 75%, (Lit.^{6a} 87%, óleo).

IV (filme): 2958; 2872 (CH_{sp3}); 1720 (C=O); 1642 (C=C); 768 (CH₂Br) cm⁻¹.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 0,98 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH₃); 1,55 (m, 2H, CH₂); 2,28 (q, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 4,23 (s, 2H, CH₂); 6,98 (t, J = 7,5 Hz, 1H, =CH).

5.3.15) (Z)-2-(Bromometil)-2-pentenoato de metila (21o)



Óleo amarelado.

Método A: 12 h, 75%, (Lit.²⁵ 12 h, 78%, óleo).

IV (filme): ν_{max} 2970, 2877 (CH_{sp3}); 1721 (C=O); 1641 (C=C); 773 (H₂C-Br) cm⁻¹.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,12 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH₃); 2,31 (m, 2H, CH₂); 3,79 (s, 3H, OCH₃); 4,22 (s, 2H, CH₂); 6,97 (t, J = 7,5 Hz, 1H, =CH).

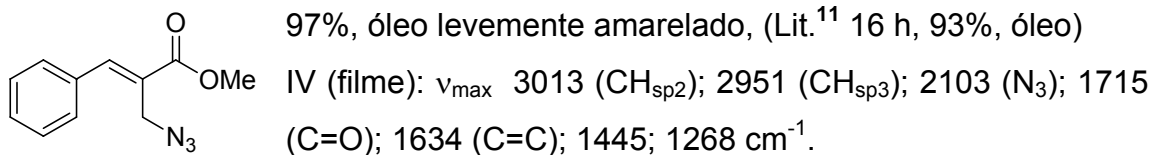
RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 12,8 (CH₃); 22,5 (CH₂); 24,4 (CH₂); 52,4 (OCH₃); 128,9 (C); 150,2 (=CH); 166,5 (C=O).

5.4 Procedimento geral para a preparação das Azidas Alílicas 46⁹²

A um balão reacional, adicionou-se 1 equiv. dos respectivos brometos alílicos (**21**) em 4 mL de acetona/H₂O (3:1). A esta solução foi adicionado 2 equiv. de NaN₃ sob agitação magnética constante. Após a adição, a reação foi mantida à temperatura ambiente por 5-10 minutos. Após este tempo, a mistura foi diluída em CH₂Cl₂ e a fase orgânica foi lavada com H₂O, seca com Na₂SO₄ e concentrada em rota-evaporador. Os produtos foram caracterizados

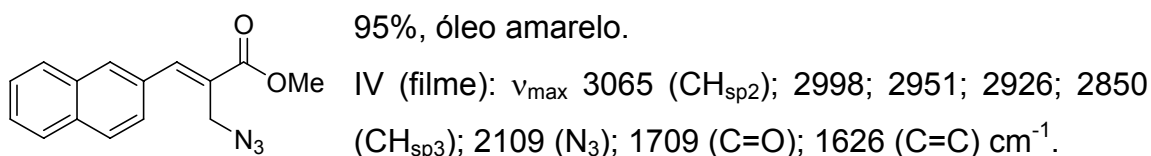
conforme descrito no item 5.2. Os espectros referente aos compostos inéditos estão apresentados no Anexo 4.

5.4.1) (E)-2-(Azidometil)-3-fenil-2-propenoato de metila (46a)



RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3,88 (s, 3H, OCH₃); 4,18 (s, 2H, CH₂); 7,42 (s, 5H, CH_{Ar}); 7,97 (s, 1H, =CH).

5.4.2) (E)-2-(Azidometil)-3-(2'-naftil)-2-propenoato de metila (46b)⁹²

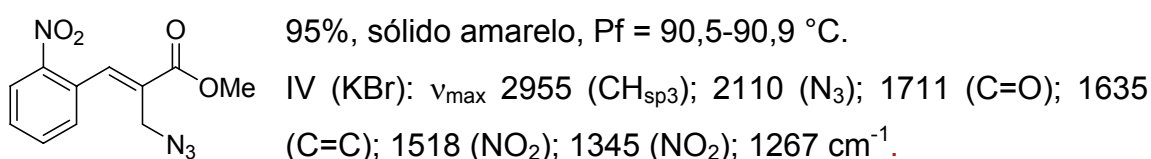


RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3,90 (s, 3H, OCH₃); 4,24 (s, 2H, CH₂); 7,46-7,50 (m, 3H, CH_{Ar}); 7,80-7,91 (m, 4H, CH_{Ar}); 8,09 (s, 1H, =CH).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 47,1 (CH₂); 52,4 (OCH₃); 96,1 (C); 126,3 (CH); 126,6 (CH); 127,3 (CH); 127,6 (CH); 128,4 (CH); 128,6 (CH); 129,8 (CH); 131,5 (C); 133,0 (C); 133,5 (C); 144,5 (=CH); 167,4 (C=O).

Análise elementar calc. para C₁₅H₁₃N₃O₂ (%): C, 67,40; H, 4,90; N, 15,72. Obtido: C, 67,11; H, 4,88; N, 15,80.

5.4.3) (E)-2-(Azidometil)-3-(2'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (46c)



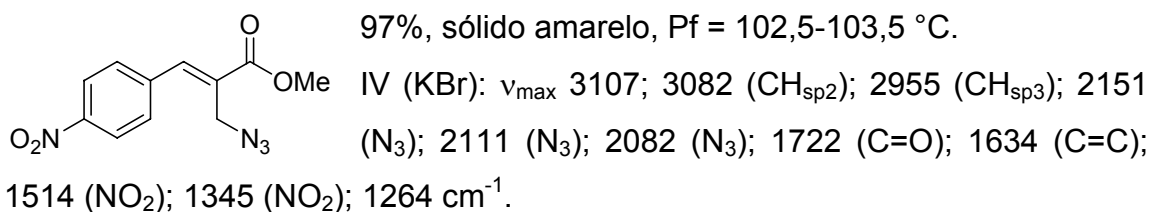
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,89 (s, 3H, OCH₃); 3,97 (s, 2H, CH₂); 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,58 (t, J = 7,6 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,70 (t, J = 7,6 Hz, 1H, CH_{Ar}); 8,17- 8,20 (m, 2H, CH).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 47,4 (CH₂); 52,9 (CH₃); 125,4 (CH); 128,5 (C); 130,3 (CH); 130,5 (C); 131,4 (CH); 134,2 (CH); 141,3 (=CH); 147,7 (C); 166,8 (C=O).

Análise elementar calc. para C₁₁H₁₀N₄O₄ (%): C, 50,38; H, 3,84; N, 21,37.

Obtido: C, 50,58; H, 4,10; N, 21,40.

5.4.4) (E)-2-(Azidometil)-3-(4'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (46d)⁹²



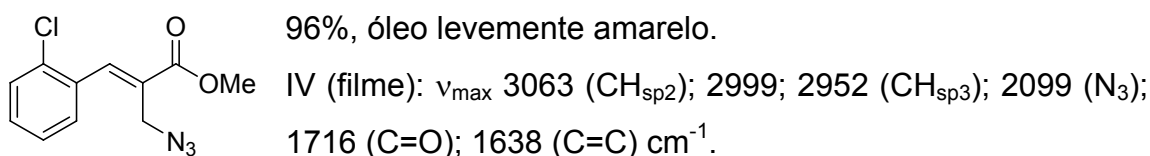
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3,92 (s, 3H, OCH₃); 4,14 (s, 2H, CH₂); 7,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7,91 (s, 1H, =CH); 8,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, CH_{Ar}).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 46,5 (CH₂); 52,6 (CH₃); 123,7 (2xCH); 129,8 (C); 130,1 (2xCH); 140,2 (C); 141,3 (=CH); 147,8 (C); 166,5 (C=O).

Análise elementar calc. para C₁₁H₁₀N₄O₄ (%): C, 50,38; H, 3,84; N, 21,37.

Obtido: C, 50,43; H, 4,04; N, 21,31.

5.4.5) (E)-2-(Azidometil)-3-(2'-clorofenil)-2-propenoato de metila (46e)⁹²



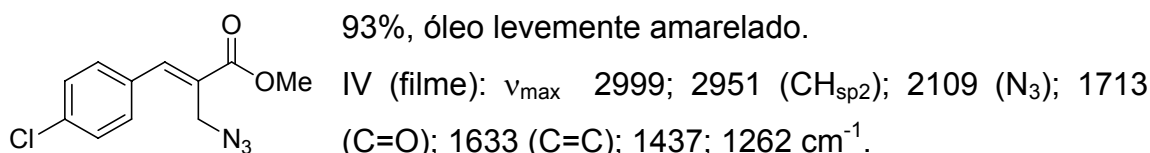
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3,89 (s, 3H, OCH₃); 4,08 (s, 2H, CH₂); 7,36 (m, 4H, CH_{Ar}); 8,04 (s, 1H, =CH).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 47,0 (CH₂); 52,3 (OCH₃); 126,7 (CH); 128,4 (C); 129,5 (CH); 130,2 (CH); 130,5 (CH); 132,5 (C); 134,1 (C); 140,9 (=CH); 166,7 (C=O).

Análise elementar calc. para C₁₁H₁₀ClN₃O₂ (%): C, 52,50; H, 4,01; N, 16,70.

Obtido: C, 52,34; H, 3,81; N, 16,58.

5.4.6) (E)-2-(Azidometil)-3-(4'-clorofenil)-2-propenoato de metila (46f)

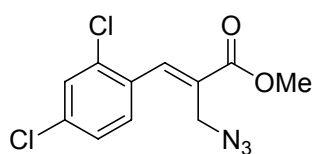


RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,85 (s, 3H, OCH₃); 4,12 (s, 2H, CH₂); 7,35 (s, 4H, CH_{Ar}); 7,86 (s, 1H, =CH).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 46,6 (CH₂); 52,3 (OCH₃); 127,0 (C); 128,9

(2xCH); 130,7 (2xCH); 132,3 (C); 135,6 (C); 142,9 (=CH); 167,1 (C=O).

5.4.7) (E)-2-(Azidometil)-3-(2',4'-diclorofenil)-2-propenoato de metila (46g)



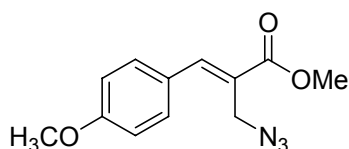
95%, óleo levemente amarelado.

IV (filme): ν_{\max} 3089 (CH_{sp2}); 2952 (CH_{sp3}); 2107 (N₃);
1719 (C=O); 1638 (C=C); 1584; 1468; 1271 cm⁻¹.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,89 (s, 3H, OCH₃); 4,04 (s, 2H, CH₂); 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,43 (s, 1H, CH_{Ar}); 7,94 (s, 1H, =CH).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 47,2 (CH₂); 52,9 (OCH₃); 127,6 (CH); 129,3 (C); 129,9 (CH); 131,4 (C); 131,5 (CH); 135,4 (C); 136,3 (C); 140,1 (=CH); 167,0 (C=O).

5.4.8) (E)-2-(Azidometil)-3-(4'-metoxifenil)-2-propenoato de metila (46h)



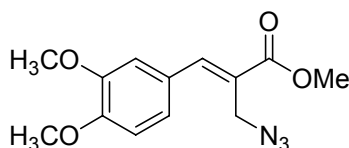
94%, óleo levemente amarelo.

IV (filme): ν_{\max} 3002 (CH_{sp2}); 2951; 2840 (CH_{sp3});
2109 (N₃); 1707 (C=O); 1602 (C=C); 1511; 1258 (C-O) cm⁻¹.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,83 (s, 3H, OCH₃); 3,86 (s, 3H, OCH₃); 4,20 (s, 2H, CH₂); 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7,91 (s, 1H, =CH).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 47,3 (CH₂); 52,5 (OCH₃); 55,6 (OCH₃); 114,5 (2xCH); 124,2 (C); 126,8 (C); 131,9 (2xCH); 144,7 (=CH); 161,1 (C); 168,1 (C=O).

5.4.9) (E)-2-(Azidometil)-3-(3',4'-dimetoxifenil)-2-propenoato de metila (46i)



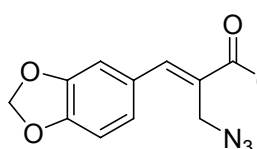
95%, óleo levemente amarelo.

IV (filme): ν_{\max} 3000 (CH_{sp2}); 2950; 2839 (CH_{sp3});
2109 (N₃); 1707 (C=O); 1625 (C=C); 1515; 1255 (C-O) cm⁻¹.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,75 (s, 3H, OCH₃); 3,78 (s, 3H, OCH₃); 3,79 (s, 3H, OCH₃); 4,11 (s, 2H, CH₂); 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H, CH_{Ar}); 6,93 (s, 1H, CH_{Ar}); 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,79 (s, 1H, =CH).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 47,3 (CH₂); 52,4 (OCH₃); 55,9 (2xOCH₃); 111,2 (CH); 112,7 (CH); 123,8 (CH); 124,4 (C); 126,9 (C); 144,8 (=CH); 149,1 (C); 150,6 (C); 167,9 (C=O).

5.4.10) (E)-2-(Azidometil)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-propenoato de metila (46j)



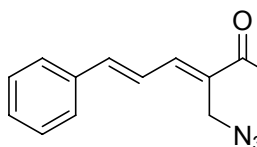
93%, sólido incolor, Pf = 82,9-83,1 °C, (Lit.¹⁴ 82%, sólido levemente amarelo, Pf = 85,0-86,0 °C).

IV (KBr): ν_{\max} 3401 (CH_{sp2}); 2892 (CH_{sp3}); 2105 (N₃); 1708 (C=O); 1624; 1485; 1435; 1237 cm⁻¹.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,87 (s, 3H, OCH₃); 4,25 (s, 2H, CH₂); 6,01 (s, 2H, CH₂); 6,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,00 (m, 2H, CH_{Ar}); 7,85 (s, 1H, =CH).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 47,2 (CH₂); 52,6 (OCH₃); 101,8 (CH₂); 108,9 (CH); 109,7 (CH); 124,8 (C); 125,4 (CH); 128,3 (C); 144,6 (=CH); 148,4 (C); 149,3 (C); 168,0 (C=O).

5.4.11) (2E, 4E)-2-(Azidometil)-5-fenil-2,4-pentadienoato de metila (46k)⁹²



96%, sólido branco, Pf = 59,2-59,6 °C.

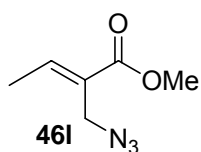
IV (KBr): ν_{\max} 2946 (CH_{sp3}); 2105 (N₃); 1705 (C=O); 1615 (C=C); 1283 cm⁻¹.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,84 (s, 3H, OCH₃); 4,24 (s, 2H, CH₂); 7,00 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H, =CH); 7,07 (dd, *J* = 10,5 e 15,0 Hz, 1H, =CH); 7,33-7,39 (m, 3H, CH_{Ar}); 7,49-7,51 (m, 2H, CH_{Ar}); 7,61 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H, =CH).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 46,2 (CH₂); 52,5 (OCH₃); 122,4 (CH); 124,7 (C); 128,0 (2xCH); 129,1 (2xCH); 130,0 (CH); 136,0 (C); 143,2 (CH); 143,9 (CH); 167,6 (C=O).

Análise elementar calc. para C₁₃H₁₃N₃O₂ (%): C, 64,19; H, 5,39; N, 17,27. Obtido C, 64,53; H, 5,74; N, 16,91.

5.4.12) (E)-2-(Azidometil)-2-butenolato de metila (46l) e 3-azido-2-metilenobutanoato de metila (46l')⁹²

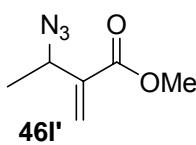


90-95% de pureza, óleo levemente amarelado.

IV (filme): ν_{\max} 2993; 2954; 2853 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 2107 (N_3); 1717 ($\text{C}=\text{O}$); 1652 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} .

Majoritário

RMN-¹H (400 MHz, CDCl_3): Majoritário δ 1,93 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 4,08 (s, 2H, CH_2); 7,19 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H, $=\text{CH}$). Minoritário δ 1,39 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, CH_3); 3,74

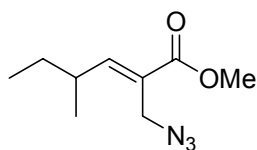


Minoritário

(s, 3H, OCH_3); 4,44 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H, CH); 5,81 (s, 1H, $=\text{CH}$); 6,30 (s, 1H, $=\text{CH}$).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl_3): Majoritário δ 14,9 (CH_3); 45,6 (CH_2); 52,0 (OCH_3); 127,4 (C); 143,9 ($=\text{CH}$); 166,6 ($\text{C}=\text{O}$). Minoritário δ 19,3 (CH_3); 51,7 (OCH_3); 56,6 (CHN_3); 125,5 (C); 139,8 ($=\text{CH}_2$); 165,7 ($\text{C}=\text{O}$).

5.4.13) (E)-2-(Azidometil)-4-metil-2-hexenoato de metila (46m)⁹²



93%, óleo levemente amarelo.

IV (filme): ν_{\max} 2962; 2930; 2875 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 2105 (N_3); 1719 ($\text{C}=\text{O}$); 1646 $\text{C}=\text{C}$ cm^{-1} .

RMN-¹H (200 MHz, CDCl_3): δ 0,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3); 1,06 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, CH_3); 1,35-1,52 (m, 2H, CH_2); 2,41-2,51 (m, 1H, CH); 3,83 (s, 3H, OCH_3); 4,05 (s, 2H, CH_2); 6,85 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H, $=\text{CH}$).

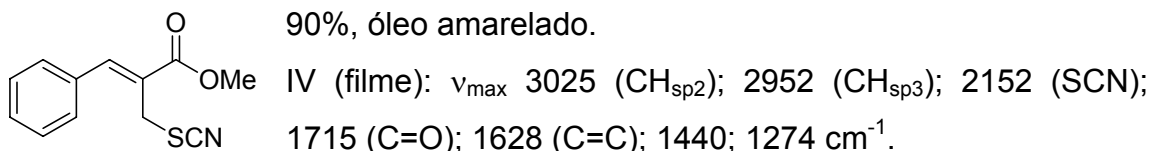
RMN-¹³C (50 MHz, CDCl_3): δ 11,7 (CH_3); 20,0 (CH_3); 29,4 (CH_2); 35,2 (CH); 46,0 (CH_2); 52,0 (OCH_3); 125,3 (C); 154,0 ($=\text{CH}$); 167,5 ($\text{C}=\text{O}$).

5.5 Procedimento geral para a preparação dos tiocianatos alílicos 65 a partir dos respectivos brometos 21

A um balão reacional, adicionou-se 1 equiv. do respectivo brometo alílico 21 em 4 mL de acetona/ H_2O (3:1). A esta solução foi adicionado 2 equiv. de NaSCN sob agitação magnética constante. Após a adição, a reação foi mantida à temperatura ambiente por 1 h. Após este tempo, a mistura foi diluída em CH_2Cl_2 , a fase orgânica foi lavada com H_2O , seca com Na_2SO_4 e concentrada em rota-evaporador. Os produtos reacionais obtidos foram purificados por

coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 9:1) e caracterizados conforme item 5.2. Os espectros referente tiocianatos alílicos 65 preparados, estão apresentados no Anexo 6.

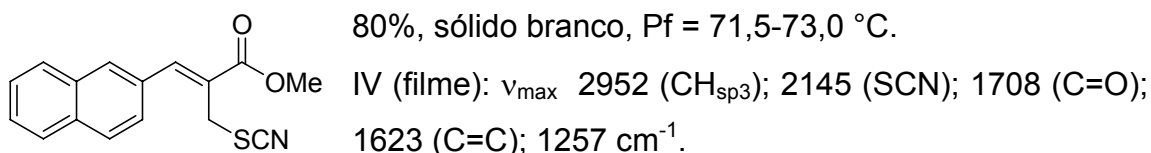
5.5.1) (Z)-3-Fenil-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65a)



RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,87 (s, 3H, OCH_3); 4,11 (s, 2H, CH_2); 7,40-7,46 (m, 5H, CH_{Ar}); 7,98 (s, 1H, =CH).

RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 31,1 (CH_2); 52,5 (OCH_3); 111,7 (CN); 125,6 (C); 128,7 (2xCH); 128,9 (2xCH); 129,7 (CH); 133,5 (C); 144,7 (=CH); 166,2 (C=O).

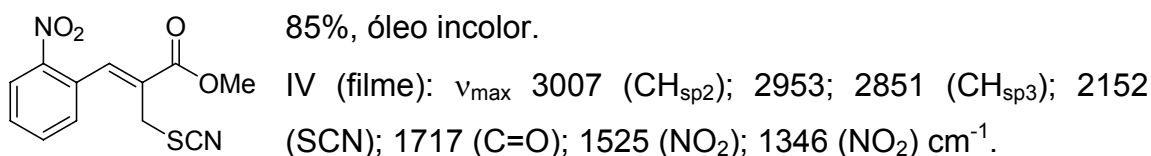
5.5.2) (Z)-3-(2'-Naftil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65b)



RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,92 (s, 3H, OCH_3); 4,22 (s, 2H, CH_2); 7,49-7,56 (m, 3H, CH_{Ar}); 7,85-7,96 (m, 4H, CH_{Ar}); 8,14 (s, 1H, =CH).

RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 31,8 (CH_2); 52,9 (OCH_3); 112,4 (CN); 126,0 (C); 126,2 (CH); 127,2 (CH); 127,8 (CH); 128,0 (CH); 128,9 (CH); 129,1 (CH); 129,7; 131,3 (C); 133,3 (C); 133,8 (C); 145,2 (=CH); 166,7 (C=O).

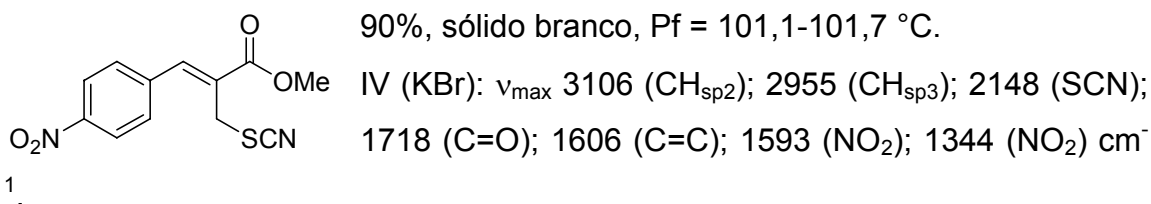
5.5.3) (Z)-3-(2'-Nitrofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65c)



RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,79 (s, 2H, CH_2); 3,85 (s, 3H, OCH_3); 7,42 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,60 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,75 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 8,21 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 8,22 (s, 1H, =CH).

RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 31,3 (CH_2); 53,1 (OCH_3); 112,2 (CN); 125,7 (CH); 127,5 (C); 130,1 (C); 130,7 (CH); 131,0 (CH); 134,6 (CH); 142,1 (=CH); 147,5 (C); 165,8 (C=O).

5.5.4) (Z)-3-(4'-Nitrofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65d)

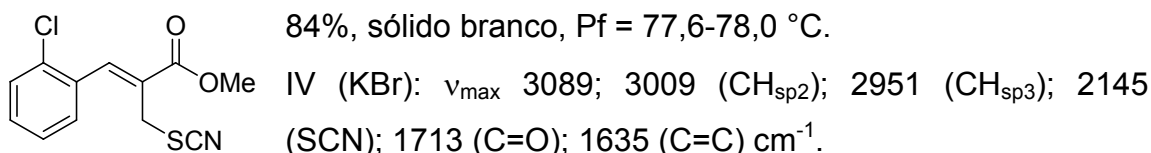


RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,90 (s, 3H, OCH₃); 4,01 (s, 2H, CH₂); 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H, CH_{Ar}); 8,01 (s, 1H, =CH); 8,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H, CH_{Ar}).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 30,4 (CH₂); 52,8 (CH₃); 111,3 (CN); 124,0 (2xCH); 129,0 (C); 129,8 (2xCH); 139,9 (C); 141,6 (=CH); 147,9 (C); 165,3 (C=O).

Análise elementar calc. para C₁₂H₁₀N₂O₄S (%): C, 51,79; H, 3,62; N, 10,06; S, 11,52. Obtido: C, 52,02; H, 3,57; N, 10,08; S, 11,09.

5.5.5) (Z)-3-(2'-Clorofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65e)

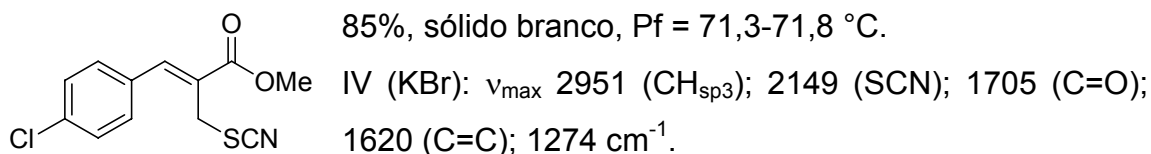


RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,89 (s, 3H, OCH₃); 3,94 (s, 2H, CH₂); 7,36-7,46 (m, 4H, CH_{Ar}); 8,01 (s, 1H, =CH).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 31,4 (CH₂); 53,0 (OCH₃); 112,1 (CN); 127,4 (CH); 128,4 (C); 130,1 (CH); 130,2 (CH); 131,1 (CH); 132,6 (C); 134,3 (C); 141,8 (=CH); 166,0 (C=O).

Análise elementar calc. para C₁₂H₁₀ClNO₂S (%): C, 53,83; H, 3,76; N, 5,23; S, 11,98. Obtido: C, 54,06; H, 3,60; N, 5,36; S, 11,56.

5.5.6) (Z)-3-(4'-Clorofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65f)

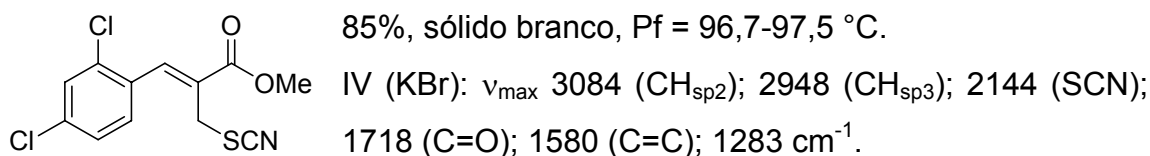


RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,88 (s, 3H, OCH₃); 4,08 (s, 2H, CH₂); 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7,93 (s, 1H, =CH).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 31,2 (CH₂); 53,0 (OCH₃); 111,9 (CN); 126,6 (C); 129,6 (2xCH); 130,7 (2xCH); 132,3 (C); 136,2 (C); 143,6 (=CH); 166,3 (C=O).

Análise elementar calc. para C₁₂H₁₀ClNO₂S (%): C, 53,83; H, 3,76; N, 5,23; S, 11,98. Obtido: C, 54,19; H, 3,65; N, 5,33; S, 11,89.

5.5.7) (Z)-3-(2',4'-Diclorofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65g)

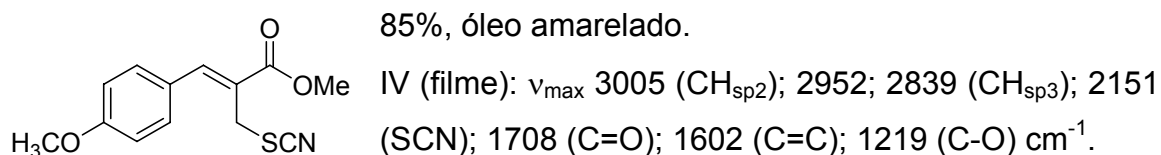


RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,89 (s, 3H, OCH₃); 3,91 (s, 2H, CH₂); 7,36 (s, 2H, 2xCH_{Ar}); 7,48 (s, 1H, CH_{Ar}); 7,93 (s, 1H, =CH).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 31,3 (CH₂); 53,1 (OCH₃); 111,9 (CN); 127,8 (CH); 128,9 (C); 130,2 (CH); 130,8 (CH); 131,1 (C); 135,1 (C); 136,4 (C); 140,5 (=CH); 165,8 (C=O).

Análise elementar calc. para C₁₂H₉Cl₂NO₂S (%): C, 47,70; H, 3,00; N, 4,64; S, 10,61. Obtido: C, 47,87; H, 2,90; N, 4,76; S, 10,69.

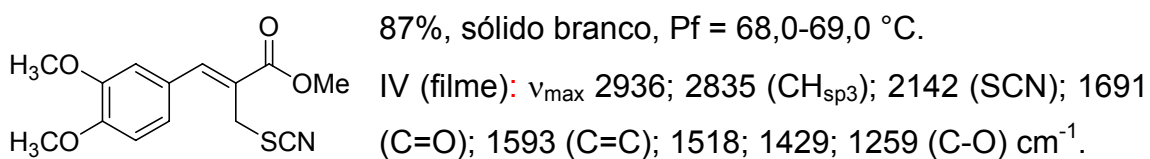
5.5.8) (Z)-3-(4'-Metoxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65h)



RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,85 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 4,21 (s, 2H); 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,92 (s, 1H).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 32,0 (CH₂); 52,8 (OCH₃); 55,7 (OCH₃); 112,3 (CN); 114,8 (2xCH); 123,1 (C); 126,3 (C); 131,8 (2xCH); 145,0 (CH); 161,3 (C); 167,0 (C).

5.5.9) (Z)-3-(3',4'-Dimetoxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65i)

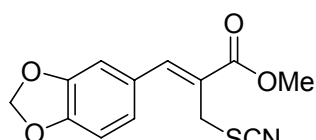


RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,88 (s, 3H, OCH₃); 3,94 (s, 3H, OCH₃); 3,95 (s, 3H, OCH₃); 4,23 (s, 2H, CH₂); 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,02 (s, 1H, CH_{Ar});

7,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,93 (s, 1H, =CH).

RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 32,2 (CH_2); 52,8 (OCH_3); 56,2 (OCH_3); 56,3 (OCH_3); 111,5 (CH); 112,3 (CN); 112,4 (CH); 123,3 (C); 123,6 (CH); 126,5 (C); 145,2 (=CH); 149,4 (C); 150,9 (C); 166,8 ($\text{C}=\text{O}$).

5.5.10) (Z)-3-(3',4'-Metilenodioxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65j)



80%, sólido branco, Pf = 74,2-74,9 °C.

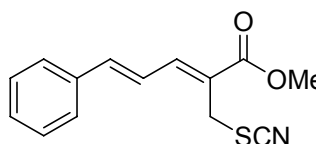
IV (KBr): ν_{max} 2903 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 2144 (SCN); 1712 ($\text{C}=\text{O}$); 1594 ($\text{C}=\text{C}$); 1482; 1344; 1241 ($\text{C}-\text{O}$) cm^{-1} .

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,86 (s, 3H, OCH_3); 4,16 (s, 2H, CH_2); 6,02 (s, 2H, OCH_2O); 6,86-6,97 (m, 3H, CH_{Ar}); 7,86 (s, 1H, =CH).

RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 31,7 (CH_2); 52,9 (OCH_3); 102,0 (CH_2); 109,1 (CH); 109,4 (CH); 112,1 (CN); 123,9 (C); 125,1 (CH); 127,7 (C); 144,9 (=CH); 148,6 (C); 149,5 (C); 166,8 ($\text{C}=\text{O}$).

Análise elementar calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$ (%): C, 56,31; H, 4,00; N, 5,05; S, 11,56. Obtido: C, 56,64; H, 3,96; N, 4,96; S, 11,29.

5.5.11) (2Z, 4E)-5-Fenil-2-(tiocianometil)-2,4-pentadienoato de metila (65k)



80%, sólido branco, Pf = 119,1-119,3 °C.

IV (KBr): ν_{max} 3019 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 2944 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 2140 (SCN); 1706 ($\text{C}=\text{O}$); 1610 ($\text{C}=\text{C}$); 1252 cm^{-1} .

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,84 (s, 3H, OCH_3); 4,12 (s, 2H, CH_2); 7,04 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H, =CH); 7,12 (dd, $J = 11,2$ e 15,2 Hz, 1H, =CH); 7,34-7,40 (m, 3H, $3\times\text{CH}_{\text{Ar}}$); 7,51-7,53 (m, 2H, $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$); 7,63 (d, $J = 11,2$ Hz; 1H, =CH).

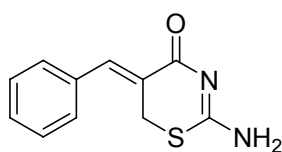
RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 30,7 (CH_2); 52,7 (OCH_3); 112,7 (CN); 122,3 (CH); 123,7 (C); 128,1 ($2\times\text{CH}$); 129,2 ($2\times\text{CH}$); 130,1 (CH); 135,8 (C); 144,1 (CH); 144,2 (CH); 166,6 ($\text{C}=\text{O}$).

Análise elementar calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ (%): C, 64,84; H, 5,05; N, 5,40; S, 12,36. Obtido C, 64,88; H, 4,99; N, 5,41; S, 12,43.

5.6 Procedimento geral para a preparação das tiazinonas **139** a partir dos brometos **21**

A um balão reacional, adicionou-se 1 equiv. do respectivo brometo alílico **21** em acetona/H₂O (3:1). A esta solução foi adicionado 2 equiv. de tiouréia sob agitação constante. Após a adição, a reação foi mantida à temperatura ambiente por 1-3 horas. Em seguida, a mistura foi lavada com 10 mL CH₂Cl₂ e a fase orgânica foi descartada. Adicionou-se então 5 mL de bicarbonato de sódio saturado à fase aquosa, a qual em seguida foi extraída com CH₂Cl₂. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado em rota- evaporador. Os produtos reacionais obtidos foram purificados por simples lavagem com etanol e caracterizados por IV, RMN- ¹H, RMN- ¹³C e CHNS. Os espectros referente às tiazinonas **139** preparadas estão apresentados no Anexo 9.

5.6.1) (5Z)-2-Amino-5-benzilideno-5,6-diidro-1,3-tiazin-4-ona (**139a**)



1 h, 90%, sólido branco, Pf = 170,5-173,0 °C.

IV (KBr): ν_{\max} 3288 (NH); 2987 (CH_{sp3}); 1641 (C=O); 1602 (N=C); 1488 (S-C); 1313 cm⁻¹.

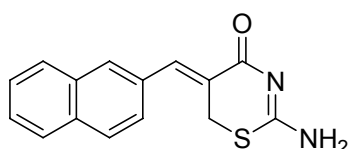
RMN- ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,76 (s, 2H, CH₂); 7,72-7,82 (m, 5H, CH_{Ar}); 8,51 (s, 1H, HC=C).

RMN- ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ 31,2 (CH₂); 132,1 (C); 133,9 (CH); 134,1 (2XCH); 134,8 (2xCH); 140,3 (C); 140,7 (=CH); 172,6 (C); 177,0 (C=O).

RMN- ¹H (400 MHz, TFA-d₁, C₆D₆ padrão externo): δ 4,23 (s, 2H, CH₂); 7,18-7,28 (m, 5H, CH_{Ar}); 7,98 (s, 1H, =CH).

RMN- ¹³C (100 MHz, TFA-d₁, C₆D₆ padrão externo): δ 25,9 (CH₂); 118,6 (C); 129,4 (2XCH); 129,8 (2xCH); 131,8 (CH); 132,5 (C); 149,3 (=CH); 166,1 (C); 174,3 (C=O).

5.6.2) (5Z)-2-Amino-5,6-diidro-5-(3'-naftalenilmetileno)-1,3-tiazin-4-ona (**139b**)



3 h, 60%, sólido branco, Pf = 183,5-186,0 °C.

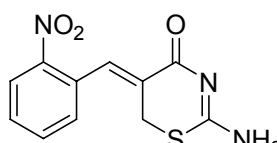
IV (KBr): ν_{\max} 3287 (NH); 2994 (CH_{sp3}); 1637 (C=O);

1600 (N=C); 1490 (S-C); 1304 cm^{-1} .

RMN- ^1H (400 MHz, TFA- d_1 , C_6D_6 padrão externo): δ 4,74 (s, 2H, CH_2); 7,67-8,19 (m, 7H, CH_{Ar}); 8,54 (s, 1H, =CH).

RMN- ^{13}C (100 MHz, TFA- d_1 , C_6D_6 padrão externo): δ 26,0 (CH_2); 118,3 (C); 125,3 (CH); 127,6 (CH); 127,7 (C); 127,9 (CH); 128,7 (CH); 129,4 (CH); 129,9 (CH); 131,6 (CH); 133,2 (C); 134,8 (C); 149,2 (=CH); 166,0 (C); 174,1 ($\text{C}=\text{O}$).

5.6.3 (5Z)-2-Amino-5,6-diidro-5-[(2'-nitrofenil)metileno]-1,3-tiazin-4-ona (139c)



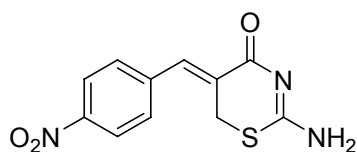
1,5 h, 90%, sólido amarelo, Pf = 219,5-220,5 $^{\circ}\text{C}$.

IV (KBr): ν_{max} 3272 (NH); 2972 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1648 ($\text{C}=\text{O}$); 1614 (N=C); 1523 (NO_2); 1490 (S-C); 1343 (NO_2); 1313 cm^{-1} .

RMN- ^1H (400 MHz, TFA- d_1 , C_6D_6 padrão externo): δ 4,51 (s, 2H, CH_2); 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 8,08 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 8,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 8,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 8,76 (s, 1H, =CH).

RMN- ^{13}C (100 MHz, TFA- d_1 , C_6D_6 padrão externo): δ 25,8 (CH_2); 121,1 (C); 126,1 (CH); 129,0 (C); 130,4 (CH); 132,0 (CH); 135,6 (CH); 145,1 (=CH); 147,1 (C); 165,1 (C); 174,4 ($\text{C}=\text{O}$).

5.6.4 (5Z)-2-Amino-5,6-diidro-5-[(4'-nitrofenil)metileno]-1,3-tiazin-4-ona (139d)



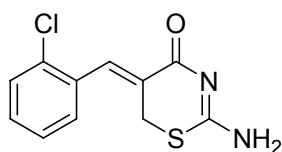
1 h, 85%, Sólido amarelo, Pf = 232,0-235,0 $^{\circ}\text{C}$.

IV (KBr): ν_{max} 3256 (NH); 2944 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1635 ($\text{C}=\text{O}$); 1589 (N=C); 1504 (NO_2); 1308 cm^{-1} .

RMN- ^1H (400 MHz, TFA- d_1 , C_6D_6 padrão externo): δ 4,61 (s, 2H, CH_2); 7,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, CH_{Ar}); 8,41 (s, 1H, =CH); 8,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, CH_{Ar}).

RMN- ^{13}C (100 MHz, TFA- d_1 , C_6D_6 padrão externo): δ 25,5 (CH_2); 123,0 (C); 124,5 (2 \times CH); 130,5 (2 \times CH); 139,6 (C); 144,4 (=CH); 148,6 (C); 164,7 (C); 174,0 ($\text{C}=\text{O}$).

5.6.5) (5Z)-2-Amino-5-[(2'-clorofenil)metileno]-5,6-diidro-1,3-tiazin-4-ona (139e)



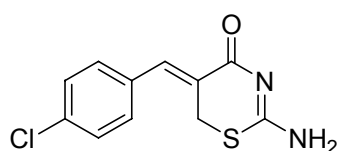
1 h, 90%, sólido branco, Pf = 213,0-214,5 °C.

IV (KBr): ν_{\max} 3286 (NH); 2968 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1645 (C=O); 1611 (N=C); 1475 (S-C); 1318 cm^{-1} .

RMN- ^1H (400 MHz, TFA- d_1 , C_6D_6 padrão externo): δ 4,61 (s, 2H, CH_2); 7,58-7,87 (m, 4H, CH_{Ar}); 8,59 (s, 1H, =CH).

RMN- ^{13}C (100 MHz, TFA- d_1 , C_6D_6 padrão externo): δ 26,9 (CH_2); 121,1 (C); 127,4 (CH); 129,5 (CH); 130,6 (CH); 131,0 (C); 132,5 (CH); 134,9 (C); 145,6 (=CH); 165,5 (C); 174,4 (C=O).

5.6.6) (5Z)-2-Amino-5-[(4'-clorofenil)metileno]-5,6-diidro-1,3-tiazin-4-ona (139f)



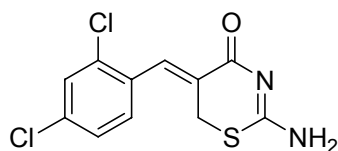
1 h, 90%, sólido branco, Pf = 211,0-213,5 °C.

IV (KBr): ν_{\max} 3326 (NH); 3036 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$); 1637 (C=O); 1600 (N=C); 1482 (S-C); 1310 cm^{-1} .

RMN- ^1H (400 MHz, TFA- d_1 , C_6D_6 padrão externo): δ 4,73 (s, 2H, CH_2); 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, CH_{Ar}); 7,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, CH_{Ar}); 8,45 (s, 1H, =CH).

RMN- ^{13}C (100 MHz, TFA- d_1 , C_6D_6 padrão externo): δ 25,8 (CH_2); 119,3 (C); 129,7 (2xCH); 130,9 (C); 131,1 (2xCH); 138,6 (C); 147,5 (=CH); 165,7 (C); 174,1 (C=O).

5.6.7) (5Z)-2-Amino-5-[(2',4'-diclorofenil)metileno]-5,6-diidro-1,3-tiazin-4-ona (139g)



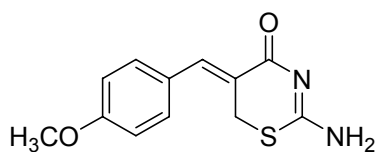
1 h, 75%, sólido branco, Pf = 204,5-206,5 °C.

IV (KBr): ν_{\max} 3294 (NH); 2954 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1636 (C=O); 1603 (N=C); 1481 (S-C); 1306 cm^{-1} .

RMN- ^1H (400 MHz, TFA- d_1 , C_6D_6 padrão externo): δ 4,61 (s, 2H, CH_2); 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,90 (s, 1H, CH_{Ar}); 8,53 (s, 1H, =CH).

RMN- ^{13}C (100 MHz, TFA- d_1 , C_6D_6 padrão externo): δ 25,9 (CH_2); 121,7 (C); 127,9 (CH); 129,5 (C); 130,6 (CH); 130,7 (CH); 135,8 (C); 138,7 (C); 144,1 (=CH); 165,2 (C); 174,2 (C=O).

5.6.8) (5Z)-2-Amino-5,6-diidro-5-[(4'-metoxifenil)metileno]-1,3-tiazin-4-ona (139h)



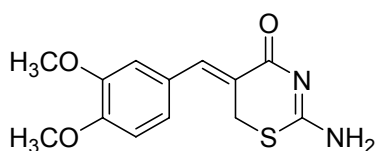
1 h, 85%, sólido branco, Pf = 199,5-201,0 °C.

IV (KBr): ν_{\max} 3257 (NH); 2971 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1636 (C=O); 1588 (N=C); 1503 (S-C); 1308 cm^{-1} .

RMN- ^1H (400 MHz, TFA- d_1 , C_6D_6 padrão externo): δ 4,33 (s, 3H, OCH_3); 4,82 (s, 2H, CH_2); 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, CH_{Ar}); 7,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, CH_{Ar}); 8,50 (s, 1H, =CH).

RMN- ^{13}C (100 MHz, TFA- d_1 , C_6D_6 padrão externo): δ 26,0 (CH_2); 55,4 (OCH_3); 115,2 (2XCH); 116,4 (2XC); 126,5 (C); 132,7 (2XCH); 148,9 (=CH); 166,3 (C); 174,2 (C=O).

5.6.9) (5Z)-2-Amino-5,6-diidro-5-[(3',4'-dimetoxifenil)metileno]-1,3-tiazin-4-ona (139i)



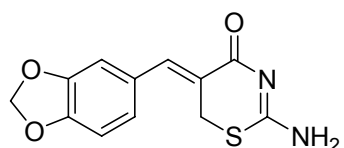
1 h, 75%, sólido amarelo, Pf = 201,5-203,0 °C.

IV (KBr): ν_{\max} 3318 (NH); 2933 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1630 (C=O); 1589 (N=C); 1513 (S-C); 1255; 1139 cm^{-1} .

RMN- ^1H (400 MHz, TFA- d_1 , C_6D_6 padrão externo): δ 4,21 (s, 3H, OCH_3); 4,23 (s, 3H, OCH_3); 4,75 (s, 2H, CH_2); 7,33-7,42 (m, 3H, CH_{Ar}); 8,39 (s, 1H, =CH).

RMN- ^{13}C (100 MHz, TFA- d_1 , C_6D_6 padrão externo): δ 26,0 (CH_2); 55,4 (OCH_3); 55,6 (OCH_3); 111,9 (CH); 114,0 (C); 117,0 (C); 125,1 (CH); 126,3 (CH); 148,5 (C); 148,7 (C); 151,6 (=CH); 166,1 (C); 174,1 (C=O).

5.6.10) (5Z)-2-Amino-5,6-diidro-5-(3',4'-metilenodioxibenzilideno)-1,3-tiazin-4-ona (139j)



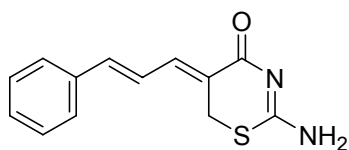
1 h, 85%, sólido amarelo, Pf = 208,0-210,0 °C.

IV (KBr): ν_{\max} 3279 (NH); 2894 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1641 (C=O); 1595 (N=C); 1491 (S-C); 1309 cm^{-1} .

RMN- ^1H (400 MHz, TFA- d_1 , C_6D_6 padrão externo): δ 4,76 (s, 2H, CH_2); 6,32 (s, 2H, OCH_2O); 7,23-7,33 (m, 3H, CH_{Ar}); 8,37 (s, 1H, =CH).

RMN- ^{13}C (100 MHz, TFA- d_1 , C_6D_6 padrão externo): δ 26,0 (CH_2); 102,3 (CH_2); 109,4 (CH); 109,7 (CH); 116,4 (C); 127,0 (C); 127,1 (CH); 148,7 (C); 148,9 (C); 151,1 (=CH); 166,2 (C); 174,1 (C=O).

**5.6.11) (5Z)-2-Amino-5,6-diidro-5-[(E)-estiril]metileno-1,3-tiazin-4-ona
(139k)**



1 h, 75%, sólido amarelo, Pf = 203,5-205,5 °C.

IV (KBr): ν_{\max} 3288 (NH); 2984 ($\text{CH}_{\text{sp}3}$); 1632 (C=O);

1587 (N=C); 1485 (S-C); 1308 cm^{-1} .

RMN- ^1H (400 MHz, TFA- d_1 , C_6D_6 padrão externo): δ 4,65 (s, 2H, CH_2); 7,52 (dd, $J = 11,5$ Hz 15,5 Hz, 1H, =CH); 7,70 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, =CH); 7,73-7,75 (m, 3H, CH_{Ar}); 7,89-7,91 (m, 2H, CH_{Ar}); 8,19 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H, =CH).

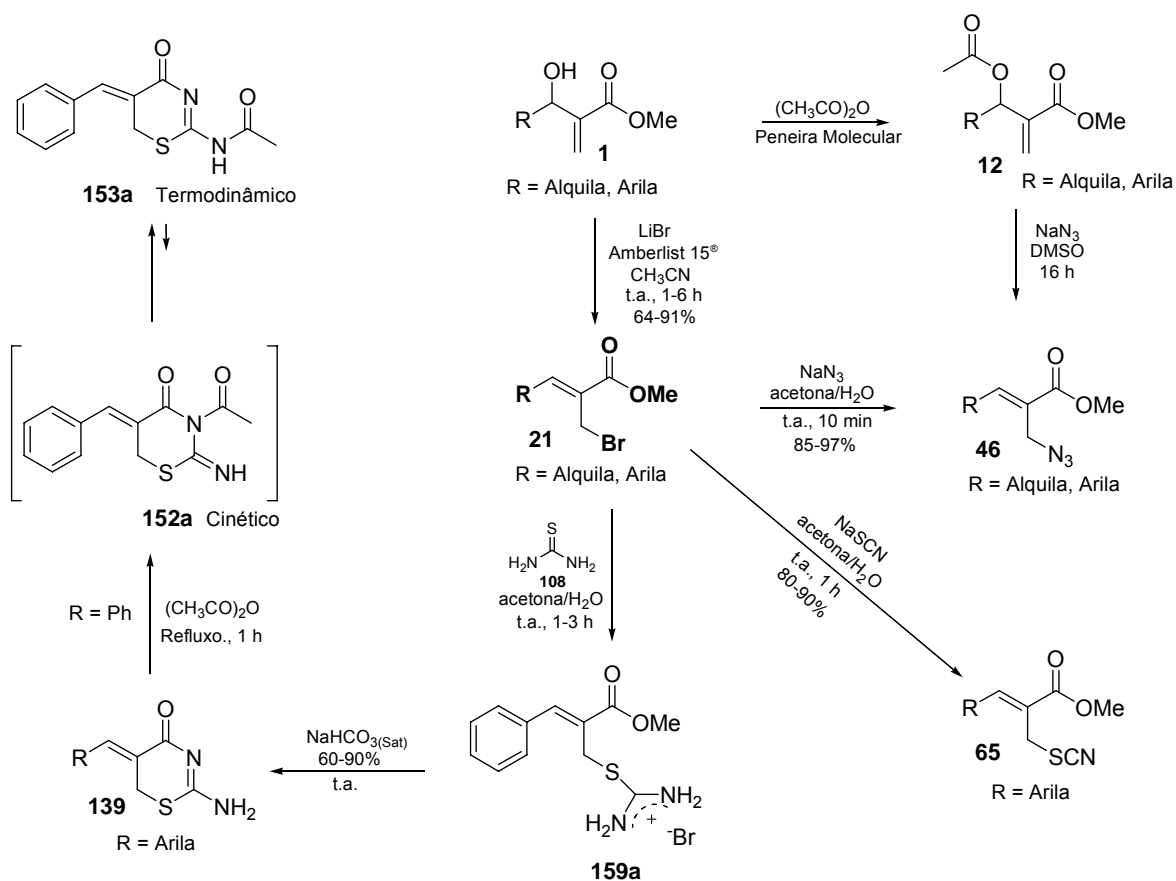
RMN- ^{13}C (100 MHz, TFA- d_1 , C_6D_6 padrão externo): δ 25,1 (CH_2); 114,7 (CH); 120,2 (C); 128,4 (2XCH); 129,2 (2XCH); 131,5 (=CH); 135,0 (C); 148,4 (=CH); 150,9 (=CH); 166,1 (C); 174,6 (C=O).

6. CONCLUSÕES

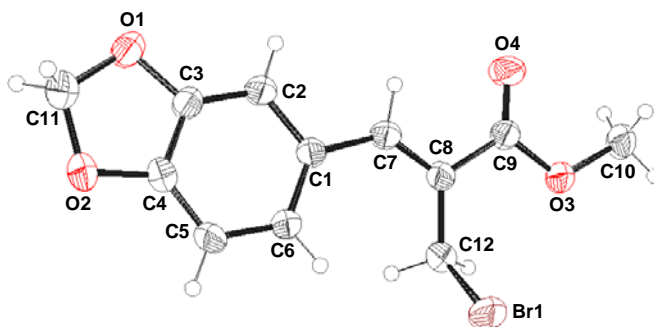
- Foi apresentada uma nova metodologia para a preparação de brometos alílicos **21** em bons rendimentos, a partir dos correspondentes α -metileno- β -hidróxi ésteres **1** (produtos da reação de Morita-Baylis-Hillman), com a utilização de catalisadores sólidos como Amberlist 15[®] e condições mais brandas do que as encontradas na literatura até o momento;⁹²
- Foi desenvolvida uma nova metodologia para a preparação das azidas alílicas **46** em bons rendimentos, a partir dos brometos alílicos **21**, sob condições simples e com uso de solventes com grau de toxicidade inferior aos descritos na literatura;⁹²
- A metodologia desenvolvida para a preparação das azidas alílicas **46** foi estendida, visando a síntese de diversos tiocianatos **65**, em sua totalidade inéditos, utilizando-se condições simples e solventes com baixo grau de toxicidade;
- Os brometos **21** mostraram-se serem ótimos precursores para a formação dos compostos azido **46** e tiociano **65** de interesse, além de serem mais eficientes e mais reativos que os acetatos alílicos **12**;
- Todas as tentativas para a preparação de tiotetrazóis **131d** e **131j** a partir dos tiocianatos **65** não foram bem sucedidas, sendo apenas observado nos espectros de RMN-¹H a formação da azida **46** a partir de substituição nucleofílica do grupamento N₃ sobre o grupo tiocianato (SCN);
- Foi possível preparar heterociclos como as tiazinonas **139**, ainda inéditos, a partir de reações e condições simples em bons rendimentos, utilizando como solvente reacional acetona/H₂O na presença de tiouréia (**108**), além disso, pode-se isolar e caracterizar o intermediário **159a**, um sal de isotiourônio;

- Por fim preparou-se um derivado acilado **152a** a partir da tiazona **139a**, o qual surpreendentemente isomeriza-se para o isômero mais estável **153a**;

Esquema geral dos produtos obtidos ao final dos trabalhos apresentados nesta Tese:

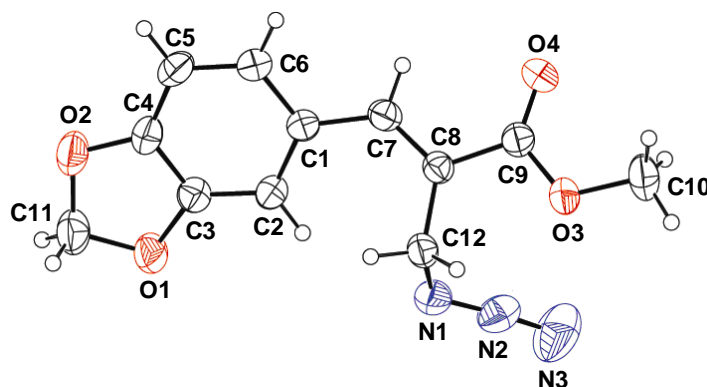


- A geometria (*Z*) para os brometos **21** foi comprovada por difração de raio-x;⁹⁰

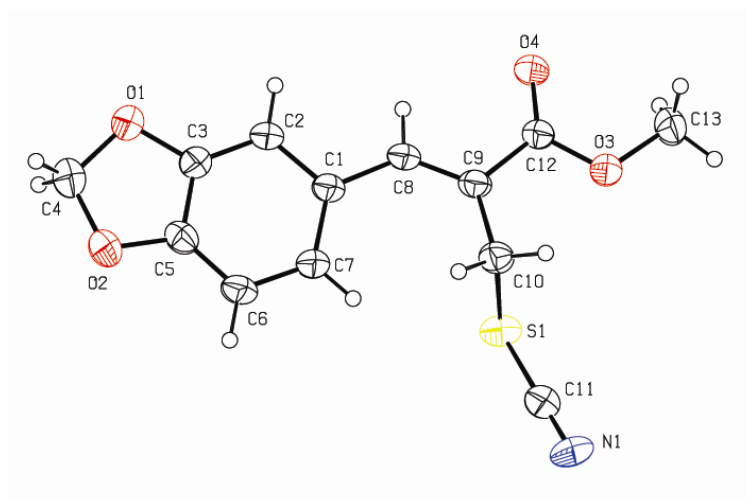


(*Z*)-2-(Bromometil)-3-(3',4'-metilendioxifenil)-2-propenoato de metila (**21j**)

- Foi possível obter monocristais de algumas azidas alílicas (**46c**, **46d** e **46j**) e um tiocianato alílico (**65j**), os quais foram resolvidos por difração de raio-x;

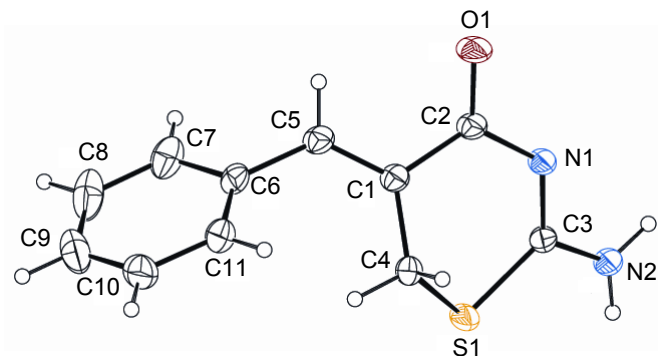


(*E*)-2-(Azidometil)-3-(3',4'-metilendioxifenil)-2-propenoato de metila (**46j**)



(*Z*)-3-(3',4'-Metilendioxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (**65j**)

- A confirmação da estrutura das tiazinonas **139** foi possível após a obtenção de um cristal, o qual foi resolvido por difração de raio-x;



(5Z)-2-Amino-5-benzilideno-5,6-diidro-1,3-tiazin-4-ona (**139a**)

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-) BASAVIAH, D.; RAO, P. D.; HYMA, R. S. The Baylis-Hillman Reaction: A Novel Carbon-Carbon Bond Forming Reaction; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001-8386.
- 2-) BASAVIAH, D.; RAO, A. J.; SATYANARAYANA, T. Recent Advances in the Baylis-Hillman Reaction and Applications; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-891.
- 3-) CIGANEK, E. *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, N. Y., **1997**, vol. 51, pp. 201-350.
- 4-) BASAVIAH, D.; HYMA, R. S. Synthetic Applications of the Baylis-Hillman Reaction: Simple Synthesis of (2E)-2-Butyloxy-2-enal and (2E)-2-Tridecylheptadec-2-enal; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1253-1258.
- 5-) BASAVIAH, D.; KRISHNAMACHARYULU, M.; HYMA, R. S.; SARMA, P. K. S.; KUMARAGURUBARAN, N. A Facile One-Pot Conversion of the Baylis-Hillman Adducts to (E)- α -Methylcinnamic Acid; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1197-1200.
- 6-) a) HOFFMANN, H.; RABE, J. DABCO-Catalyzed Coupling of Aldehydes with Activated Double Bonds. Stereoselective Synthesis of Trisubstituted Olefins and Terpenoid Building Blocks via 2-(Hydroxyalkyl)-2-propenoic Esters; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3849-3859. b) COELHO, F.; ALMEIDA, W. P.; VERONESE, D.; METEUS, C. R.; LOPES, E. C. S.; ROSSI, R. C.; SILVEIRA, G. P. C.; PAVAM, C. H. Ultrasound in Baylis-Hillman Reactions with Aliphatic and Aromatic Aldehydes: Scope and Limitations; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7437-7447.
- 7-) BASAVIAH, D.; SARMA, P. K. S. Applications of Baylis-Hillman Coupling Products: a Remarkable reversal of Stereochemistry from esters to Nitriles: a Simple Synthesis of (2E)-2-Methylalk-2-en-1-ols and (2Z)-2-Methylalk-2-enenitriles; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 955-957.
- 8-) PATRA, A.; ROY, A. K.; JOSHI, B. S.; ROY, R.; BATRA, S.; BHADURI, A. P. The Baylis-Hillman Chemistry in Aqueous Media: Elucidation of Mechanism for Synthesis of Ether Side-product Leads to an Efficient Approach to C-O Bond Formation; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 663-670.
- 9-) SHANMUGAM, P.; SINGH, P. R. Montmorillonite K10 Clay-Microwave Assisted Isomerisation of Acetates of Baylis-Hillman Adducts: A Facile Method of Stereoselective Synthesis of (E)-Trisubstituted Alkenes; *Synlett* **2001**, 1314-1316.
- 10-) BASAVIAH, D.; PADMAJA, K.; SATYANARAYANA, T. The Baylis-Hillman Reaction: One-Pot Stereoselective Synthesis of Methyl (2E)-3-Aryl-2-hydroxymethylprop-2-enoates; *Synthesis* **2000**, *12*, 1662-1664.
- 11-) FOUCAUD, A.; GUERMOUT, F. E. Préparation D'Amines Allyliques à Partir D'Acyloxy-3-méthylène-2 Propionates de Méthyle Substitués en 3 par un Groupement Aromatique ou Hétéroaromatique; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1989**, 403-408.
- 12-) LEE, K.-J.; KO, S. H. Synthesis of 5H-1,2,3-Triazolo[4,3-a][2]benzazepines from the Baylis-Hillman Adducts of 2-Alkynylbenzaldehydes; *J. Heterocyclic Chem.* **2004**, *41*, 613-616.

- 13-) LEE, K.-J.; LEE, C. H.; SONG, S. Y.; CHO, H. I.; YANG, J. W. Synthesis of 4H-Tetrazolo[1,5-a][1]benzazepines from the Baylis-Hillman Adducts of 2-Azidobenzaldehyde; *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, *40*, 1103-1106.
- 14-) SÁ, M. M. Allylic Azides as Potential Building Blocks for the Synthesis of Nitrogenated Compounds; *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 1005-1010.
- 15-) MASON, P. H.; EMSLIE, N. D. Some Mechanistic and Synthetic Aspects of the DABCO Catalysed Rearrangement of Allylic Esters; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12001-12008.
- 16-) 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.
- 17-) KIM, J. N.; LEE, H. J.; LEE, K. Y.; GONG, J. H. Regioselective Allylic Amination of the Baylis-Hillman Adducts: An Easy and Practical Access to the Baylis-Hillman Adducts of *N*-Tosylimines; *Synlett* **2002**, *1*, 173-175.
- 18-) DAS, B.; MAHENDER, G.; CHOWDHURY, N.; BANERJEE, J. Single-Step Stereoselective Synthesis of (*E*)- and (*Z*)-Allylamines from Acetyl Derivatives of Baylis-Hillman Adducts; *Synlett* **2005**, *6*, 1000-1002.
- 19-) HONG, W. P.; LIM, H. N.; PARK, H. W.; LEE, K.-J. Synthesis of Methyl (*E*)-2-Cyanomethylcinnamates Derived from Baylis-Hillman Acetates and Conversion Into Several 4-Hydroxy-2-naphthoic Acid and Benzylidenesuccinimides; *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 655-657.
- 20-) LI, J.; WANG, X.; ZHANG, Y. Remarkable Rate Acceleration of Water-Promoted Nucleophilic Substitution of Baylis-Hillman Acetate: A Facile and Highly Efficient Synthesis of *N*-substituted Imidazole; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5233-5237.
- 21-) NILOV, D.; RÄCKER, R.; REISER, O. Synthesis of 1,4-Oxazepin-7-ones Using Baylis-Hillman Products as Key Intermediates; *Synthesis* **2002**, *15*, 2232-2242.
- 22-) YADAV, J. S.; REDDY, S. B. V.; BASAK, A. K.; NARSAIAH, A. V.; PRABHAKAR, A.; JAGADEESH, B. First Example of the C-alkylation of Indoles with Baylis-Hillman Acetates; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 639-641.
- 23-) RAJESH, S.; BANERJI, B.; IQBAL, J. Palladium(0)-Catalyzed Regioselective Synthesis of α -Dehydro- β -amino Esters from Amines and Allyl Acetates: Synthesis of a α -Dehydro- β -amino Acid Derived Cyclic Peptide as a Constrained β -Turn Mimic; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7852-7857.
- 24-) CHA, M. J.; SONG, Y. S.; LEE, K.-J. Synthesis of Symmetric Diallyl Disulfides from Baylis-Hillman Acetates; *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*, 1900-1902.
- 25-) HOFFMANN, H. M. R.; BUCHHOLZ, R. α -Methylidene- and α -Alkylidene- β -lactams From Nonproteinogenic Amino Acids; *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1213-1221.
- 26-) 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.

- 27-) FOUCAUD, A.; GRUIEC, A. Reactivity of Silica Gel Supported Cooper(II) Bromide. Regioselective Synthesis of Allylic Bromides; *New J. Chem.* **1991**, *15*, 943-947.
- 28-) DAS, B.; BANERJEE, J.; RAVINDRANATH, N. A Simple and Facile Stereoselective Synthesis of (Z)- and (E)-Allyl Halides Catalyzed by Silica Supported Sodium Hydrogen Sulfate: Factors Influencing the Yields and Stereochemistry of Allyl Halides; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8357-8361.
- 29-) YADAV, J. S.; REDDY, B. V. S.; MADAN, C. Montmorillonite Clay-Catalyzed Stereoselective Syntheses of Aryl-Substituted (E)- and (Z)-Allyl Iodides and Bromides; *New J. Chem.* **2001**, *25*, 1114-1117.
- 30-) BALTAÏEF, I.; HBAÏEB, S.; BESBES, R.; AMRI, H.; VILLIÉRAS, M.; VILLIÉRAS, J. A New and Efficient Method for the Isomerization of Secondary Functional Allylic Alcohols into Their Primary Isomers; *Synthesis* **1998**, 1765-1768.
- 31-) ROUSH, W. R.; BROWN, B. B. A Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of the Top Half of Kijanolid; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2151-2161.
- 32-) RAVICHANDRAN, S. Facile Stereoselective Synthesis of (E)- and (Z)-Allyl Bromides from the Baylis-Hillman Adducts Using MgBr₂; *Synthetic Commun.* **2001**, *31*, 2059-2062.
- 33-) BASAVAIAH, D.; BAKTHADOSS, M.; PANDIARAJU, S. A New Protocol for the Synthesis of (E)-3-Benzylidenechroman-4-ones: A Simple Synthesis of the Methyl Ether of Bonducellin; *Chem. Commun.* **1998**, 1639-1640.
- 34-) CHEN, H.-Y.; PATKAR, L. N.; UENG, S.-H.; LIN, C.-C.; LEE, A. S.-Y. Synthesis of β -Amino Esters by Regioselective Amination of Allyl Bromides with Aryl and Alkyl Amines; *Synlett* **2005**, *13*, 2035-2038.
- 35-) LEE, K. Y.; KIM, S. C.; KIM, J. N. Synthesis of Cyclopropane Derivatives Starting from the Baylis-Hillman Adducts Using Sulfur Ylide Chemistry; *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*, 319-321.
- 36-) LEE, K. Y.; SEOB, J.; KIMA, J. N. Serendipitous Synthesis of 2-Amino-2,3-dihydrobenzofuran Derivatives Starting from Baylis-Hillman Adducts; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3913-3917.
- 37-) LEE, K. Y.; GOWRISANKAR, S.; LEE, Y. J.; KIM, J. N. Synthesis of 2-Amino-2,3-dihydrobenzofurans and Fully Substituted Furans from Modified Baylis-Hillman Adducts; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8798-8804.
- 38-) LEE, K. Y.; KIM, S. C.; KIM, J. N. Regioselective Synthesis of 1-Arylnaphthalenes from N-Tosylaziridine Derivatives; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 977-980.
- 39-) HASSNER, A. Azides and Nitrenes; Scriven, E. F. V., ed.; Academic: New York, 1984.
- 40-) SCRIVEN, E. F. V.; TURNBULL, K. Azides: Their Preparation and Synthetic Uses; *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297-368.
- 41-) BRÄSE, S.; GIL, C.; KNEPPER, K.; ZIMMERMANN, V. Organic Azides: An Exploding Diversity of a Unique Class of Compounds; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188-5240.
- 42-) GOLOLOBOV, Y. G.; KASUKHIN, L. F. Recent Advances in the Staudinger Reaction; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353-1406.

- 43-) a) PALACIOS, F.; ALONSO, C.; APARICIO, D.; RUBIALES, G.; DE LOS SANTOS, J. M. The Aza-Wittig Reaction: An Efficient Tool for the Construction of Carbon-Nitrogen Double Bonds; *Tetrahedron* **2007**, 63, 523-575. b) MOLINA, P.; VILAPLANA, M. J. Iminophosphoranes: Useful Building Blocks for the Preparation of Nitrogen-Containing Heterocycles; *Synthesis* **1994**, 1197-1218. c) MOLINA, P.; FRESNEDA, P. M. Application of Iminophosphorane-Based Methodologies for the Synthesis of Natural Products; *Synlett* **2004**, 1-17.
- 44-) BARLUENGA, J.; FERRERO, M.; PALACIOS, F. Reactivity and Selectivity of N-Vinyllic λ^5 -Phosphazenes Towards Electrophiles. Synthesis of 2-Aza-1,3-dienes; *J. Chem. Soc., Perkin 1* **1990**, 2193-2197.
- 45-) MAZAL, C.; JONAS, J.; ZAK, Z. Highly Diastereoselective Thermal Decomposition of 3-(Azidomethylene)dihydrofuran-2-one; *Tetrahedron* **2002**, 58, 2729-2733.
- 46-) GARDINER, M.; GRIGG, R.; KORDES, M.; SRIDHARAN, V.; VICKER, N. One-pot Sequential and Cascade Formation of Triazoles via Palladium Catalysed Azide Capture-1,3-dipolar Cycloaddition; *Tetrahedron* **2001**, 57, 7729-7735.
- 47-) AUBÉ, J.; BADIANG, J. G. One-Step Conversion of Aldehydes to Oxazolines and 5,6-Dihydro-4H-1,3-oxazines Using 1,2- and 1,3-Azido Alcohols; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2484-2487.
- 48-) KATRITZKY, A. R.; MAZURKIEWICZ, R.; STEVENS, C. V.; GORDEEV, M. F. A New and Safe Approach to (N-Vinylimino)phosphoranes; *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2740-2742.
- 49-) PEARSON, W. H.; SUGA, H. Total Synthesis of (\pm)-Quinolizidine 217A; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9910-9918.
- 50-) KITA, Y.; WATANABE, H.; EGI, M.; SAIKI, T.; FUKUOKA, Y.; TOHMA, H. Novel and Efficient Synthesis of Pyrroloiminoquinones Using a Hypervalent Iodine(III) Reagent; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 635-636.
- 51-) ALVAREZ, S. G.; ALVAREZ, M. T. A Practical Procedure for the Synthesis of Alkyl Azides at Ambient Temperature in Dimethyl Sulfoxide in High Purity and Yield; *Synthesis* **1997**, 413-414.
- 52-) HASSNER, A.; STERN, M. Synthesis of Alkyl Azides with a Polymeric Reagent; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 478-479.
- 53-) KANAI, T.; KANAGAWA, Y.; ISHII, Y. Hydrogen Iodide Strategy for One-Pot Preparation of Allylic Azides, Nitriles and Phenyl Sulfones from Allylic Alcohols; *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3274-3277.
- 54-) KUMAR, H. M. S.; REDDY, B. V. S.; ANJANEYULU, S.; YADAV, J. S. An Expedient and Highly Selective Conversion of Alcohols to Azides Using a $\text{NaN}_3/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ System; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7385-7388.
- 55-) HASSNER, A.; FIBIGER, R.; ANDSIK, D. Lewis Acid Catalyzed Conversion of Alkenes and Alcohols to Azides; *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4237-4244.

- 56-) DESHMUKH, A. R. A. S.; JAYANTHI, A.; GUMASTE, V. K. A Simple One-pot Method for the Preparation of Allyl Azides from Allyl Alcohols Using Triphosgene: Synthesis of *N*-Cinnamyl Azetidin-2-ones; *Synlett* **2004**, 979-982.
- 57-) PATRA, A.; ROY, A. K.; BATRA, S.; BHADURI, A. P. Baylis-Hillman Chemistry in Aqueous Media: A Fast and Practical Approach to the Azides of Baylis-Hillman Adducts in Solution and on Solid Phase; *Synlett* **2002**, 1819-1822.
- 58-) YADAV, J. S.; GUPTA, M. K.; PANDEY, S. K.; REDDY, B. V. S.; SARMA, A. V. S. Nucleophilic Displacement by Azide and Cyanide on Baylis-Hillman Acetates in Water; *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2761-2763.
- 59-) JU, Y.; KUMAR, D.; VARMA, R. S. Revisiting Nucleophilic Substitution Reactions: Microwave-Assisted Synthesis of Azides, Thiocyanates, and Sulfones in an Aqueous Medium; *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6697-6700.
- 60-) a) GREGORY, J. T.; MATHES, R. A. Reactions of 3-Thiocyano-2-butanone. I. The Preparation of 2-Substituted-4,5-dimethyl Thiazoles; *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1719-1720. b) MATHES, R. A.; GREGORY, J. T. Reactions of 3-Thiocyano-2-butanone. II. The Preparation of 2-Arylamino- and 2-Alkylamine-4,5-dimethylthiazoles; *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3867-3868.
- 61-) MARTIN, D.; GRAUBAUM, H.; KULPE, S. Cyanoic Acid Esters. 1,2,4-Thiadiazoles from Amino-1,2,3,4-thiazotriazoles and Cyano Compounds; *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1295-1298.
- 62-) RUDOLPH, J.; THEIS, H.; HANKE, R.; ENDERMANN, R.; JOHANNSEN, L.; GESCHKE, F.-U. seco-Cyclothialidines: New Concise Synthesis, Inhibitory Activity Toward Bacterial and Human DNA Topoisomerases, and Antibacterial Properties; *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 619-626.
- 63-) CAPON, R. J.; SKENE, C.; LIU, E. H.-T.; LACEY, E.; GILL, J. H.; HEILAND, K.; FRIEDEL, T. Nematocidal Thiocyanatins from a Southern Australian Marine Sponge *Oceanapia* sp.; *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1277-1282.
- 64-) SHARPLESS, K. B.; DEMKO, Z. P. Preparation of 5-Substituted 1*H*-Tetrazoles from Nitriles in Water; *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7945-7950.
- 65-) BHATTACHARYA, S.; VEMULA, P. K. Effect of Heteroatom Insertion at the Side Chain of 5-alkyl-1*H*-tetrazoles on Their Properties as Catalysts for Ester Hydrolysis at Neutral pH; *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9677-9685.
- 66-) a) ANDO, T.; CLARK, J. H.; CORK, D. G.; FUJITA, M.; KIMURA, T. Inorganic-Solid-Supported Potassium Thiocyanate: Study of Reagent Preparation and a Convenient Synthesis of *tert*-Alkyl Thiocyanates; *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 681-685. b) HOFFMAN, R. V.; SEVERNS, B. S. Nucleophilic Displacement Reactions of 4-(Nosyloxy)-2,3-unsaturated Esters and 2-(Nosyloxy)-3,4-unsaturated Esters; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5567-5573.
- 67-) PADWA, A.; SÁ, M. M.; WEINGARTEN, M. D. Metal Substituted Diazo Esters as Substrates for Cross Coupling Reactions; *Tetrahedron* **1997**, 53, 2371-2386.
- 68-) IRANPOOR, N.; FIROUZABADI, H.; NOWROUZI, N. Preparation of Thiocyanates and Isothiocyanates from Alcohols, Thiols, Trimethylsilyl-, and Tetrahydropyranyl Ethers using

- Triphenylphosphine/2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone (DDQ)/*n*-Bu₄N⁺SCN⁻ System; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5498-5501.
- 69-) YADAV, J. S.; SHIHARI, P.; SINGH, A. P.; JAIN, R. A Facile Nucleophilic Displacement of Baylis-Hillman Acetates with Ammonium Thiocyanate; *Synthesis* **2006**, *16*, 2772-2776.
- 70-) FRANCISCO, M. L. Y.; SELTZMAN, H. H.; GILLIAN, A.; RIDER, S. L.; PERTWEE, R. G.; STEVENSON, L. V.; THOMAS, B. F. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Amide and Hydrazone Analogues of the Cannabinoid CB₁ Receptor Antagonist *N*-(Piperidinyl)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1*H*-pyrazole-3-carboxamide (SR141716); *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2708-2719.
- 71-) SHARPLESS, K. B.; FOKIN, V. V.; NOODLEMAN, L.; HIMO, F.; LOVELL, T.; HILGRAF, R. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216.
- 72-) FOKIN, V. V.; FELDMAN, A. K.; COLASSON, B. One-Pot Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles from In Situ Generated Azides; *Org. Letters* **2004**, *22*, 3897-3899.
- 73-) WU, Y.-M.; DENG, J.; LI, Y.; CHEN, Q.-Y. Regiospecific Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted-1,2,3-Triazole via One-Pot Reaction Promoted by Copper(I) Salt; *Synthesis* **2005**, 1314-1318.
- 74-) SVIRIDOV, S. I.; LUKINA, T. V.; SHORSHNEV, S. V.; ALEXANDROV, G. G.; STEPANOV, A. E. Intramolecular [2+3]-Addition of Azides to a C=C Double Bond as a Novel Approach to Piperazines; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1205-1207.
- 75-) SREEDHAR, B.; REDDY, P. S.; KUMAR, S. N. Cu(I)-catalyzed One-pot Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles via Nucleophilic Displacement and 1,3-Dipolar Cycloaddition; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3055-3058.
- 76-) CHANDRASEKHAR, S.; BASU, D.; RAMBABU, Ch. Tree-Component Coupling of Alkynes, Baylis-Hillman Adducts and Sodium Azide: A New Synthesis of Substituted Triazoles; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3059-3063.
- 77-) CAMPAIGNE, E.; NARGUND, P. K. 3-Alkyl-1,3-thiazane Derivatives and Precursors as Antiradiation Agents; *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 132-135.
- 78-) BAKER, B. R.; KELLEY, J. L. Irreversible Enzyme Inhibitors. CLXXI. Inhibition of FUDR Phosphorylase from Walker 256 Rat Tumor by 5-Substituted Uracils; *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 461-467.
- 79-) ORR, G. F.; MUSSO, D. L.; BOSWELL, G. E.; KELLEY, J. L.; JOYNER, S. S.; DAVIS, S. T.; BACCANARI, D. P. Inhibition of Uridine Phosphorylase: Synthesis and Structure-Activity Relationships of Aryl-Substituted 5-Benzyluracils and 1-[(2-Hydroxyethoxy)methyl]-5-benzyluracils; *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3850-3856.
- 80-) SUN, G.; FECKO, C. J.; NICEWONGER, R. B.; WEBB, W. W.; BEGLEY, T. P. DNA-Protein Cross-Linking: Model Systems for Pyrimidine-Aromatic Amino Acid Cross-Linking; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 681-683.
- 81-) BRITSUN, V. N.; ESIPENKO, A. N.; LOZINSKII, M. O. Cycloacylation of *N*-Phenyl-*N*-R-Thioureas with 3-Aryl-2-propanoyl Chlorides; *Russian J. Org. Chem* **2006**, *42*, 1719-1724.

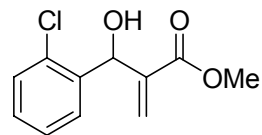
- 82-) SHEIBANI, H.; MOSSLEMIN, M. H.; BEHZADI, S.; ISLAMI, M. R.; FOROUGHI, H.; SAIDI, K. A Simple and an Efficient Approach to the Synthesis of a Specific Tautomer of 1,3-Thiazinones and 1,3-Oxazinones; *Arkivoc* **2005**, xv, 88-96.
- 83-) MEYERS, A. I. An Infrared Examination of the C=N Link in Dihydro-1,3-oxazines and Dihydro-1,3-thiazines; *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 218-220.
- 84-) DE LA HOZ, A.; DÍAZ, A.; ELGUERO, J.; JIMÉNEZ, A.; MORENO, A.; RUIZ, A.; SÁNCHEZ-MIGALLÓN, A. Microwave-assisted Synthesis of Bipyrazolyis and Pyrazolyl-substituted Pyrimidines; *Tetrahedron* **2007**, 63, 748-753.
- 85-) LEE, C. G.; GOWRISANKAR, S.; KIM, J. N. Synthesis of Substituted Uracil Derivatives from the Acetates of the Baylis-Hillman Adducts; *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, 26, 481-484.
- 86-) BATRA, S.; NAG, S.; YADAV, G. P.; MAULIK, P. R. Sodium Hydride Mediated Cascade Reaction Towards the Synthesis of 1,5-Disubstituted Uracil from Cynamides from Baylis-Hillman Adducts; *Synthesis* **2007**, 911-917.
- 87-) NASCIMENTO, M. G.; ZANOTTO, S. P.; MELEGARI, S. P.; FERNANDES, L.; SÁ, M. M. Resolution of α -methylene- β -hydroxy esters catalyzed by free and immobilized *Pseudomonas* sp. Lipase; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3111-3115.
- 88-) NICHOLAS, K. M.; O'DELL, D. K. Unexpected Products from the Fp_2 -Catalyzed Reductive Cyclization of Nitroaromatics Bearing Pendant Unsaturation; *Tetrahedron* **2003**, 59, 747-754.
- 89-) TANG, C.; CAI, J.; ZHOU, Z.; ZHAO, G. Dramatic Rate Acceleration of the Baylis-Hillman Reaction in Homogeneous Medium in the Presence of Water; *Org. Lett.* **2002**, 4, 4723-4725.
- 90-) BORTOLUZZI, A. J.; FERNANDES, L.; SÁ, M. M. Methyl (Z)-2-(bromomethyl)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)prop-2-enoate; *Acta Crystallogr. Sect. E* **2006**, 62, o3391-o3392.
- 91-) CROMWELL, N. H.; EAGEN, M. C. Mobile Keto Allyl Systems. XVII. Reactions of Amines with β -Carbomethoxy Allyl Bromides; *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3863-3866.
- 92-) 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.
- 93-) BASAVIAIAH, D.; HYMA, S. R.; PADMAJA, K.; KRISHNAMACHARYULU, M. The Baylis-Hillman Reaction: An Expedient Synthesis of (Z)-Keto Allyl Bromides and Chlorides; *Tetrahedron* **1999**, 55, 6971-6976.
- 94-) a) DREWES, S. E.; EMSLIE, N. D. Necic Acid Synthons. Part 1. Total Synthesis of Integerrinecic Acid; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 2079-2083. b) BASAVIAIAH, D.; SARMA, P. K. S.; 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. c) CHARETTE, A. B.; CÔTÉ, B.; MONROC, S.; PRESCOTT, S. Synthesis of Monoprotected 2-Alkylidene-1,3-propanediols by an Unusual S_N2' Mitsunobu Reactions; *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6888-6894.

- 95-) SÁ, M. M.; MEIER, L. Pyridine- and Solvent-Free Acetylation of Nucleosides Promoted by Molecular Sieves; *Synlett* **2006**, 3474-3478.
- 96-) TAJBAKSH, M.; HOSSEINZADEH, R.; LASEMI, Z. Selective Iodination of Alcohols With NaI/Amberlyst 15 in Acetonitrile; *Synlett* **2004**, 635-638.
- 97-) BRETON, G. W. Selective Monoacetylation of Unsymmetrical Diols Catalyzed by Silica Gel-Supported Sodium Hydrogen Sulfate; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8952-8954.
- 98-) SHARPLESS, K. B.; FOKIN, V. V.; FELDMAN, A. K.; COLASSON, B. The Allylic Azide Rearrangement: Achieving Selectivity; *J. Am Chem. Soc.* **2005**, 127, 13444-13445.
- 99-) Handbook of Fine Chemicals and Laboratory Equipment, Aldrich, 2000-2001.
- 100-) RUZINSKY, M.; DZURILLA, M.; KUTSCHY, P.; KOVACIK, V. Addition-Cyclization Reactions of Hexa-2,4-dienoyl Isothiocyanate with Amines and Sodium Hydrogen Sulfide; *Chem. Papers* **1999**, 53, 260-264.
- 101-) BIEMANN, K. Table of Spectra Data for Structure Determination of Organic Compounds ¹³C-NMR, ¹H-NMR, IR, MS, UV/VIS; Second Edition, New York: Springer-Verlag, 1989.

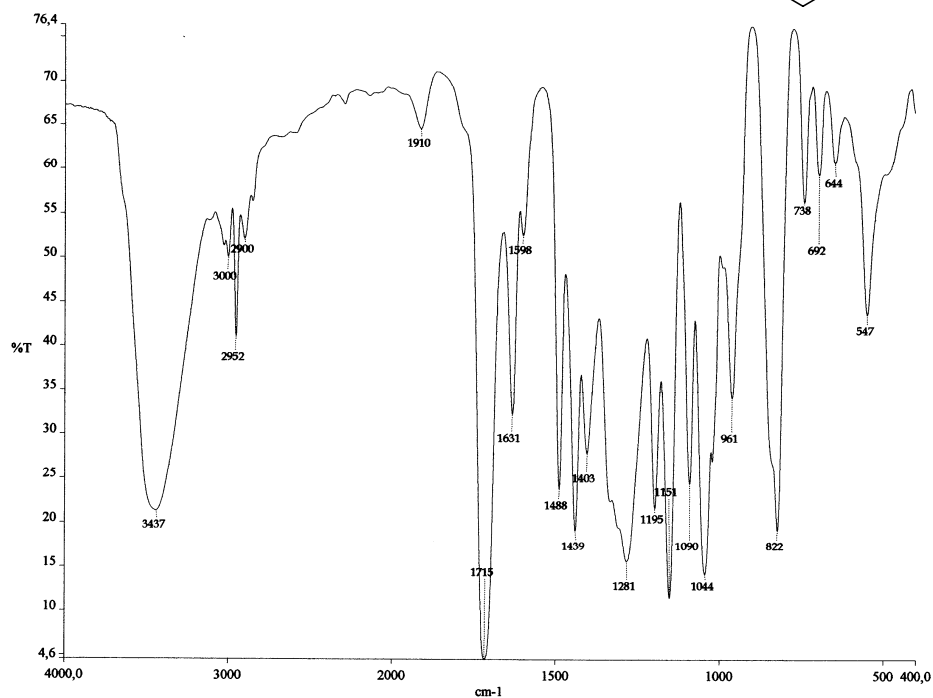
ANEXO 1

Espetros de IV, RMN-¹H e RMN¹³C para os compostos 3-(2'-clorofenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (1e) e 3-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (1i)

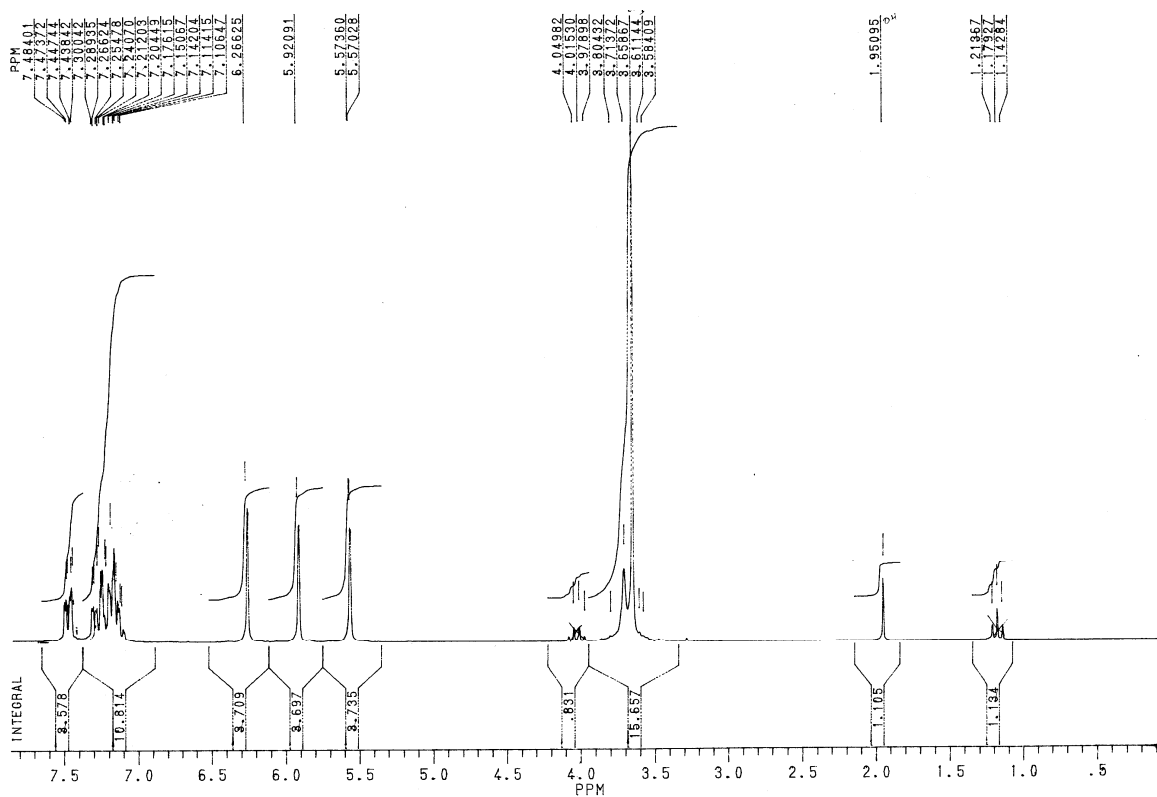
3-(2'-Clorofenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato metila (1e)



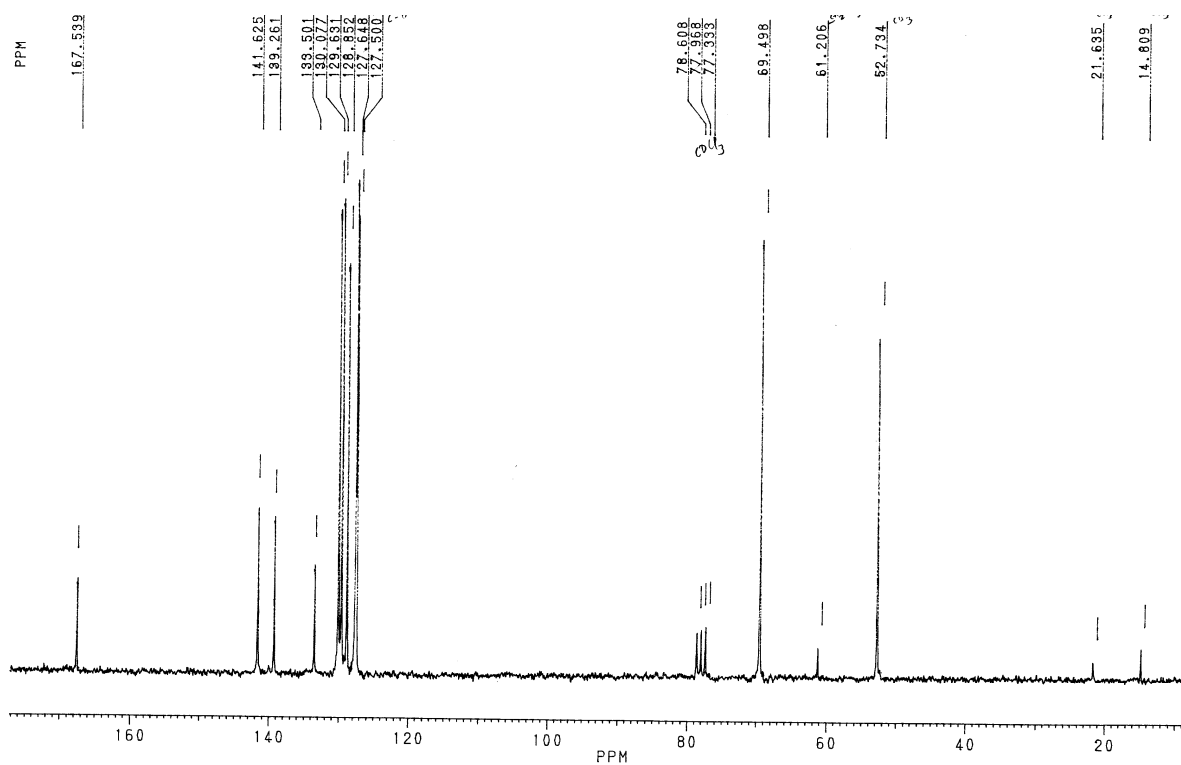
de



Espectro de IV (filme, cm^{-1}) do 3-(2'-clorofenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (1e).

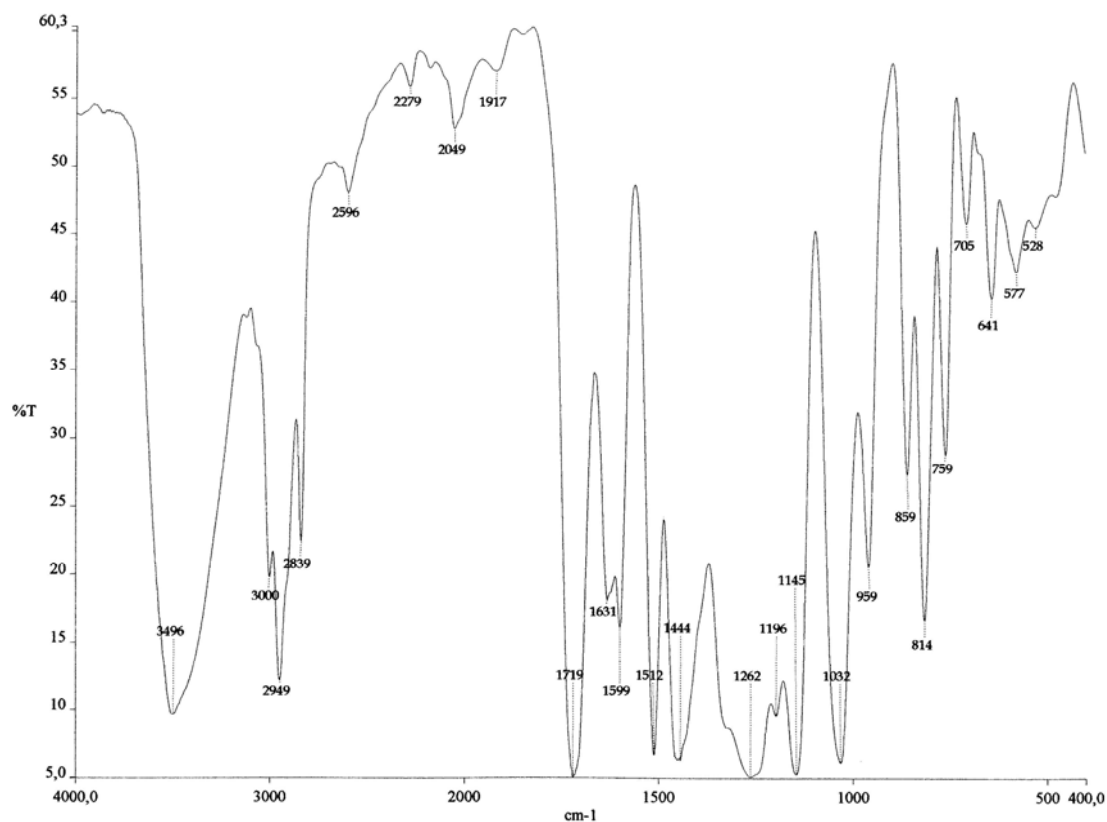
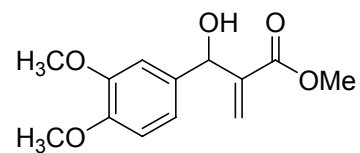


Espectro de RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 3-(2'-clorofenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (1e).

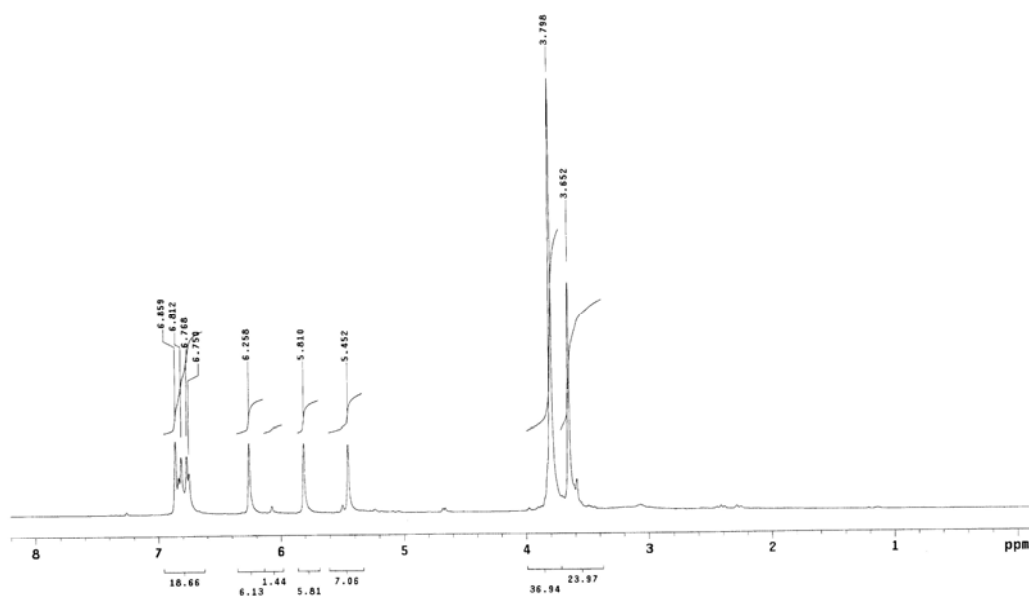


Espectro de RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) do 3-(2'-clorofenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (1e).

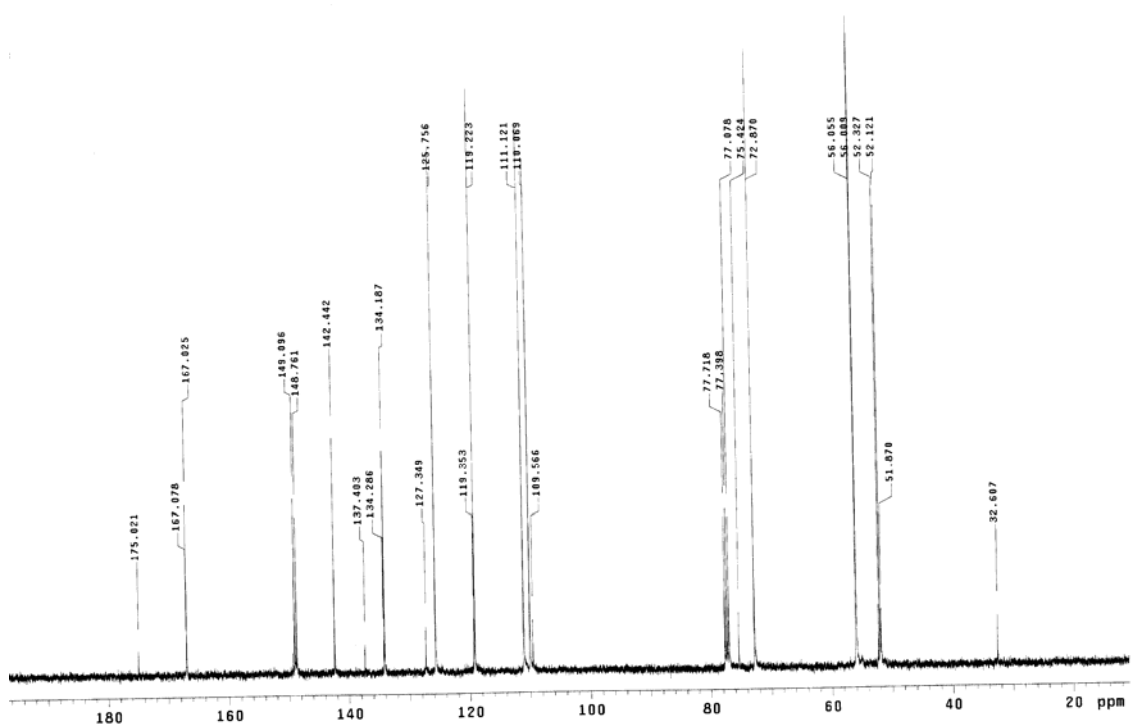
3-(3',4'-Dimetoxifenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (1i)



Espectro de IV (filme, cm^{-1}) do 3-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (1i).



Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (1i).

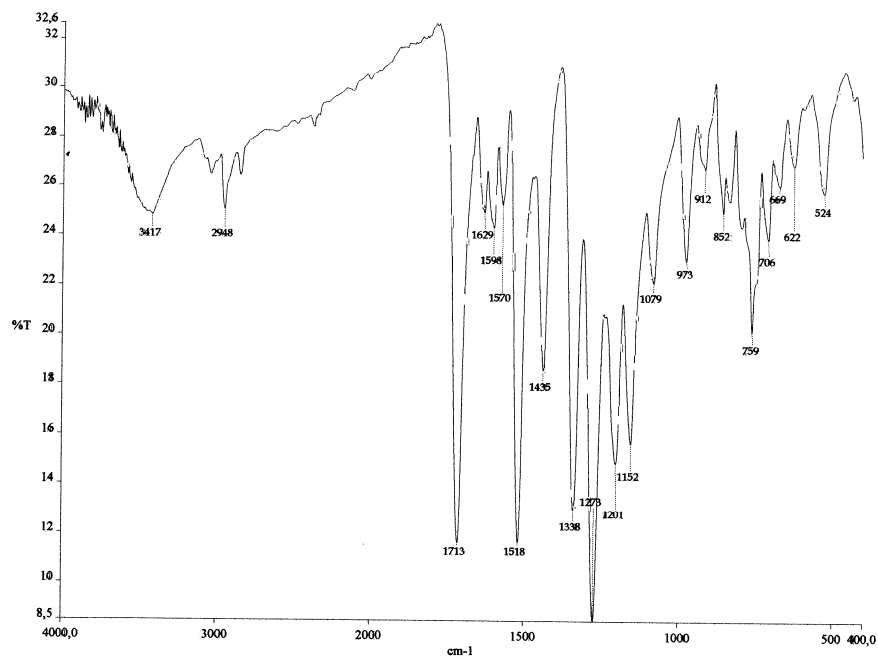
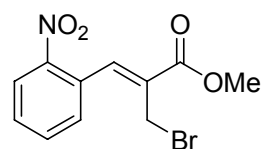


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 3-(3',4'-dimetoxifenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (1i).

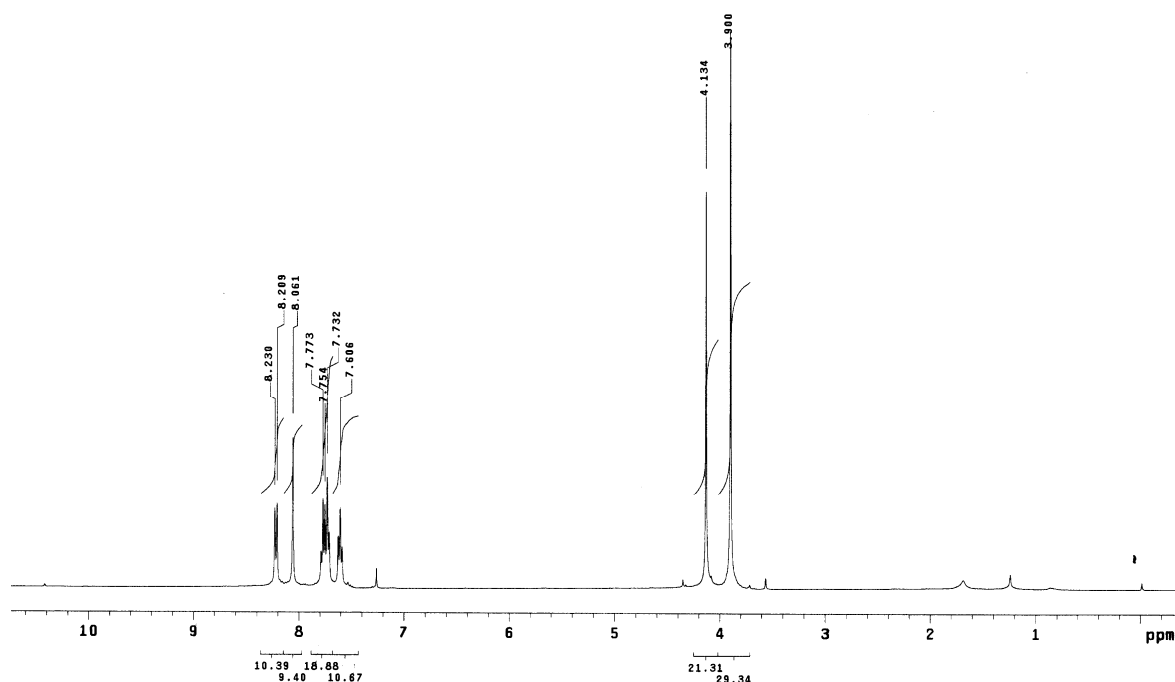
ANEXO 2

Espectros de IV, RMN-¹H e RMN¹³C para os compostos (Z)-2-(bromometil)-3-(2'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (21c), (Z)-2-(bromometil)-3-(2',4'-diclorofenil)-2-propenoato de metila (21g), (Z)-2-(bromometil)-3-(4'-metoxifenil)-2-propenoato de metila (21h) e (Z)-2-(bromometil)-3-(3',4'-dimetoxifenil)-2-propenoato de metila (21i)

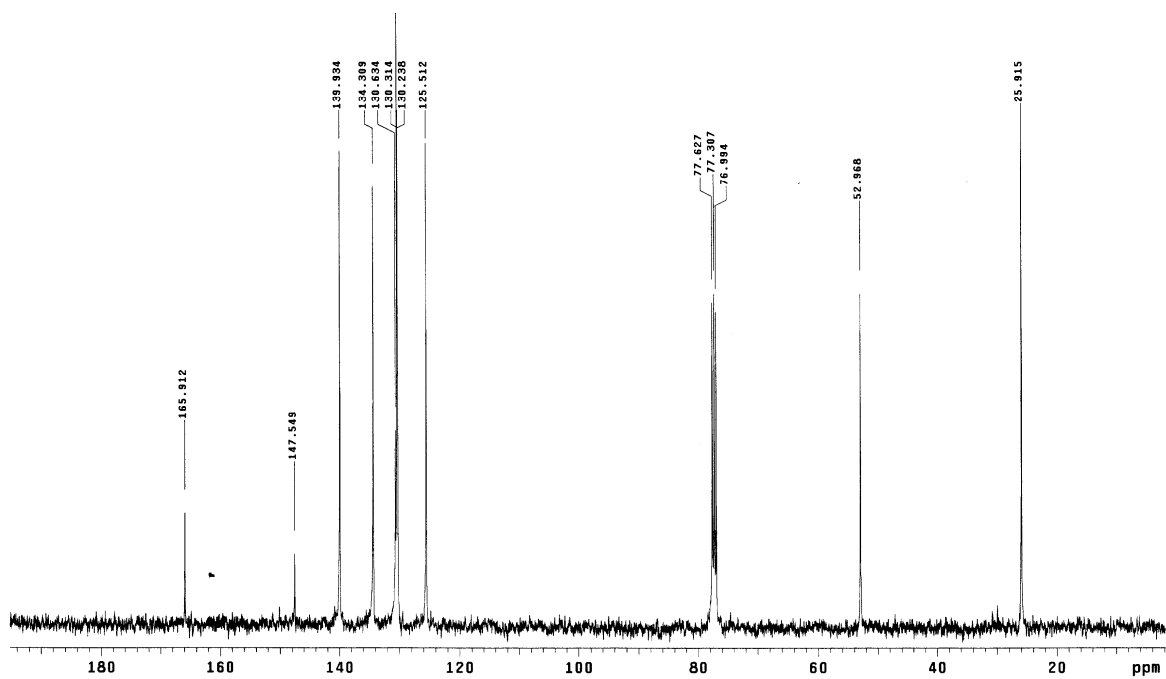
(Z)-2-(Bromometil)-3-(2'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (21c)



Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) do (Z)-2-(bromometil)-3-(2'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (21c).

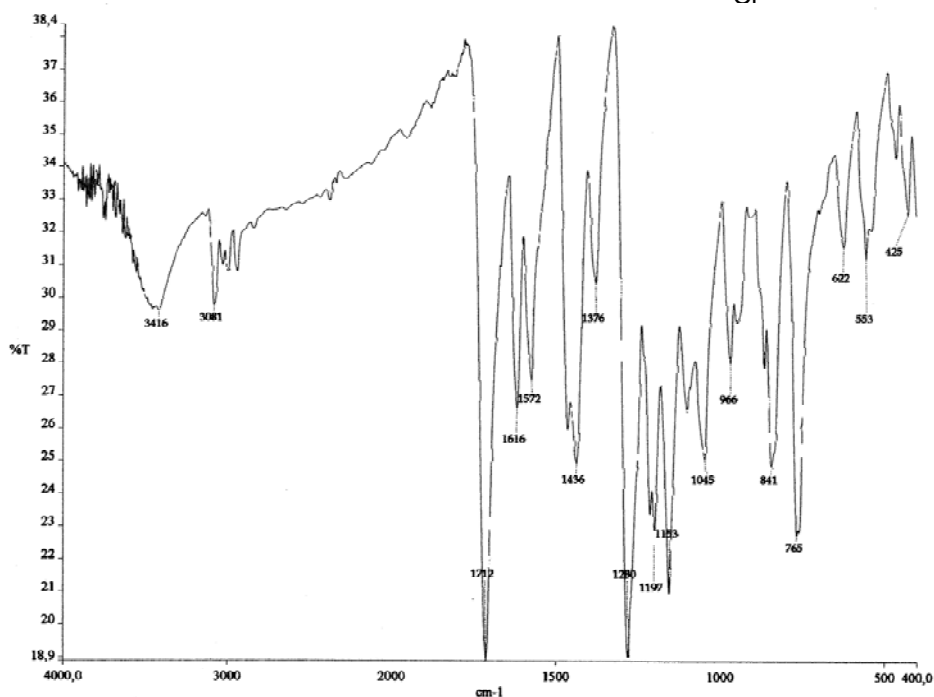
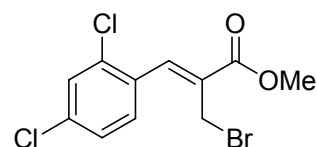


Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-(bromometil)-3-(2'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (21c).

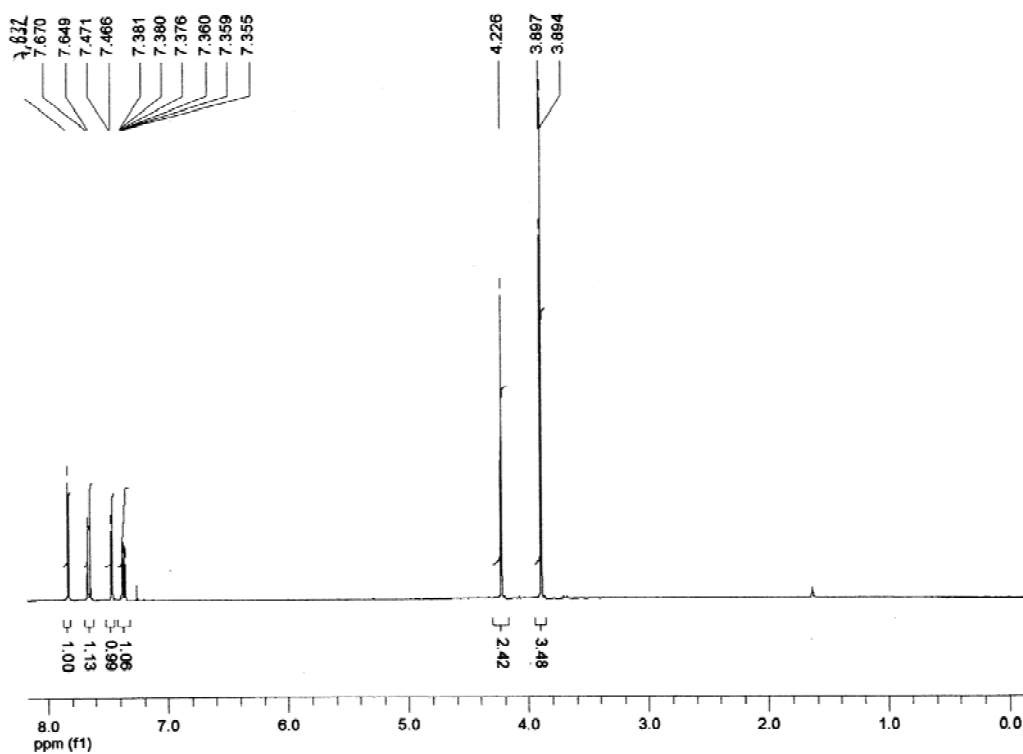


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (Z)-2-(bromometil)-3-(2'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (21c).

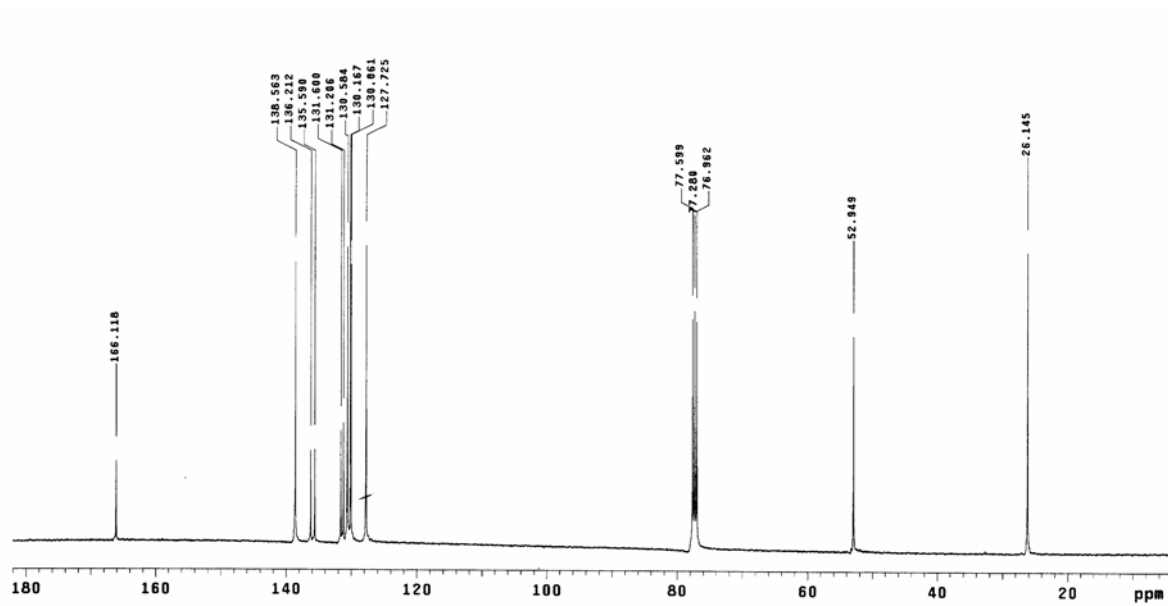
(Z)-2-(Bromometil)-3-(2',4'-diclorofenil)-2-propenoato de metila (21g)



Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) do (Z)-2-(bromometil)-3-(2',4'-diclorofenil)-2-propenoato de metila (21g).

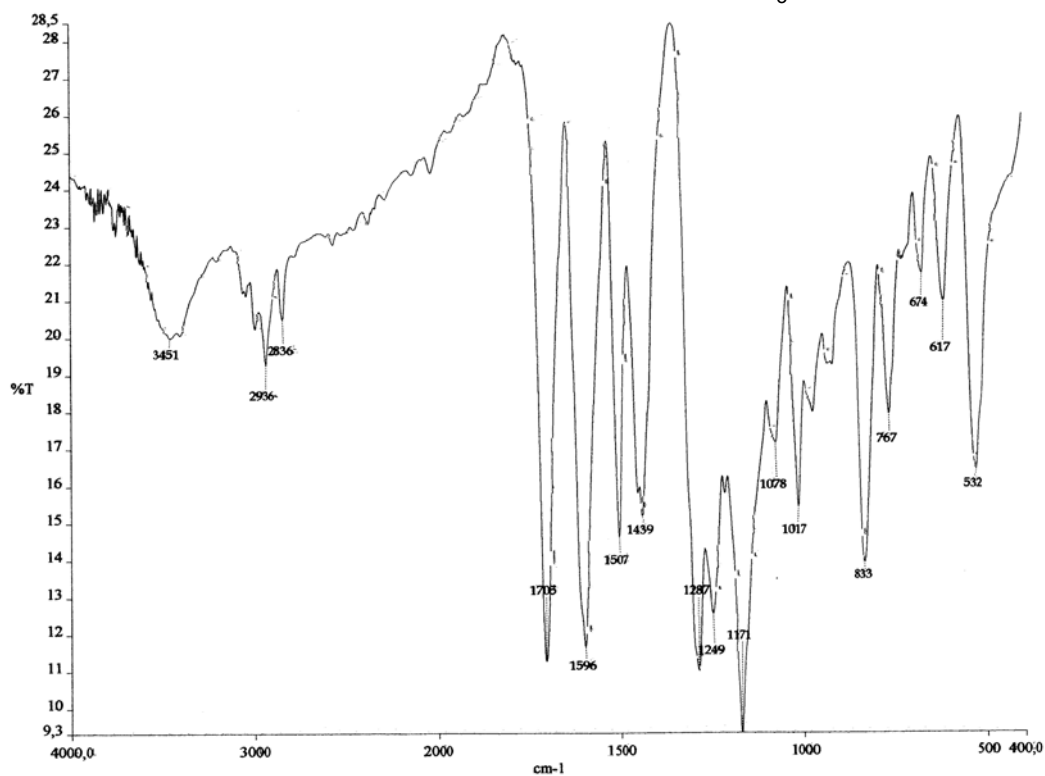
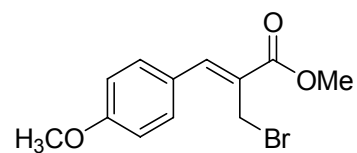


Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) do (Z)-2-(bromometil)-3-(2',4'-diclorofenil)-2-propenoato de metila (21g).

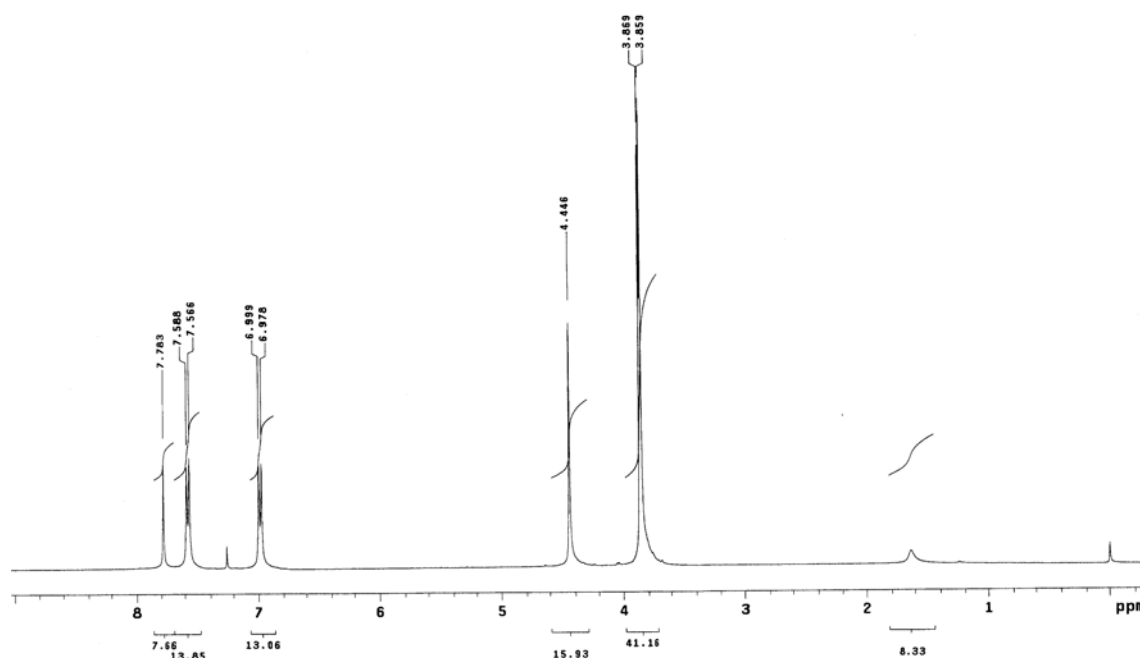


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (Z)-2-(bromometil)-3-(2',4'-diclorofenil)-2-propenoato de metila (21g).

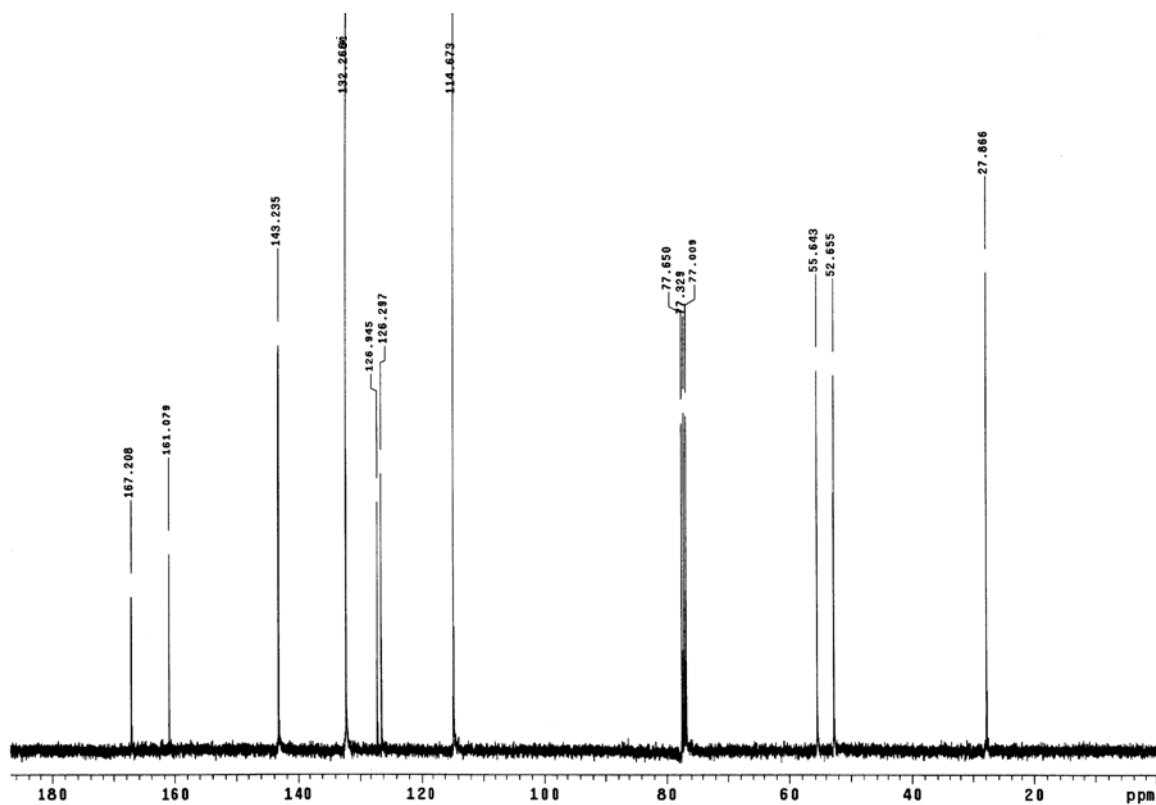
(Z)-2-(Bromometil)-3-(4'-metoxifenil)-2-propenoato de metila (21h)



Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) do (Z)-2-(bromometil)-3-(4'-metoxifenil)-2-propenoato de metila (21h).

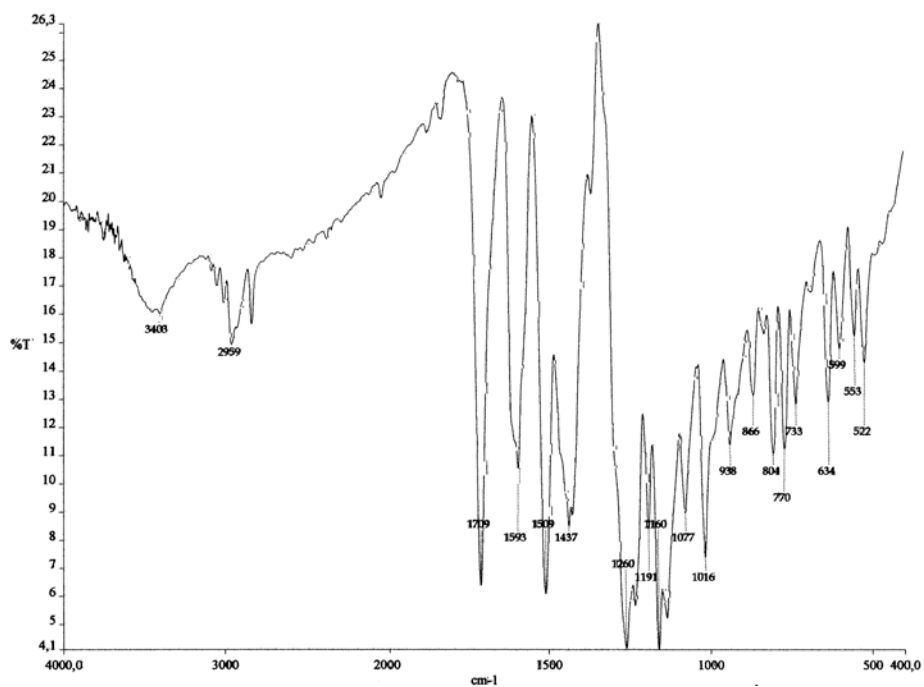
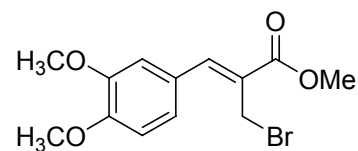


Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-(bromometil)-3-(4'-metoxifenil)-2-propenoato de metila (21h).

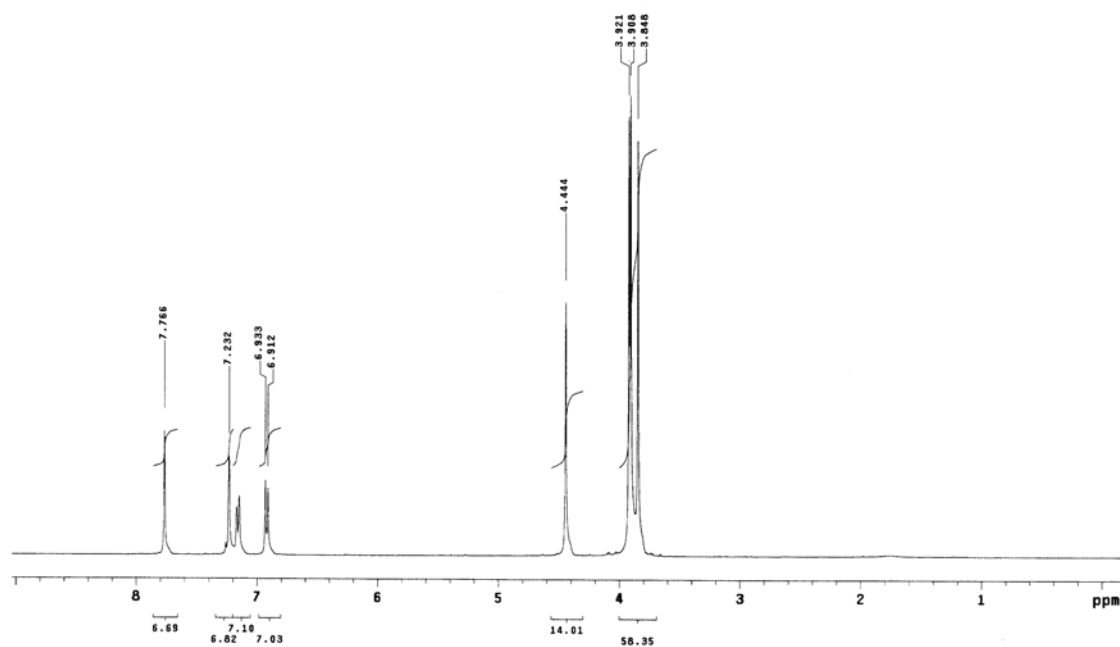


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (Z)-2-(bromometil)-3-(4'-metoxifenil)-2-propenoato de metila (21h).

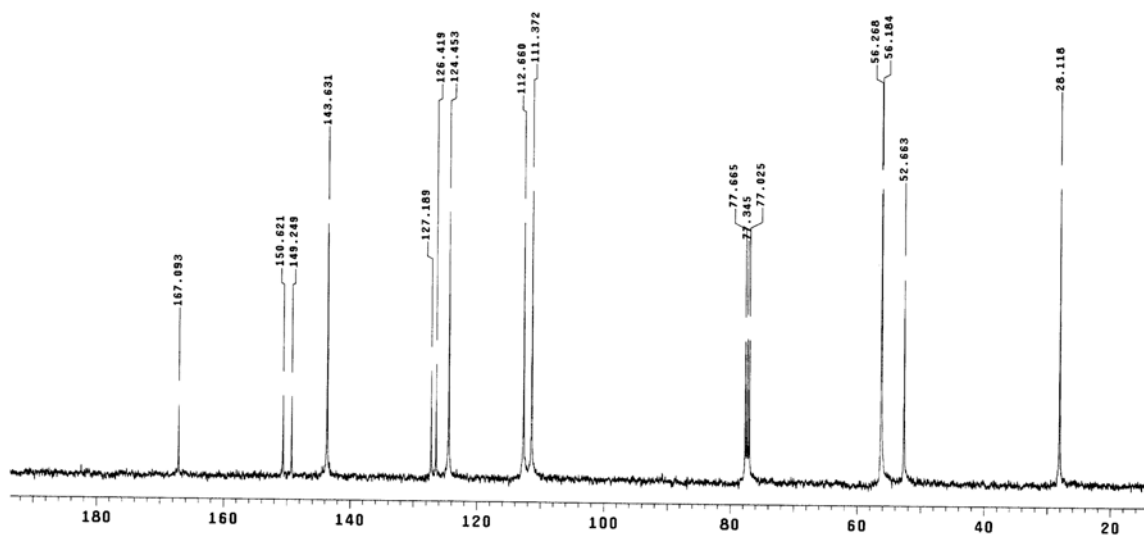
(Z)-2-(Bromometil)-3-(3',4'-dimetoxifenil)-2-propenoato de metila (21i)



Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) do (Z)-2-(bromometil)-3-(3',4'-dimetoxifenil)-2-propenoato de metila (21i).



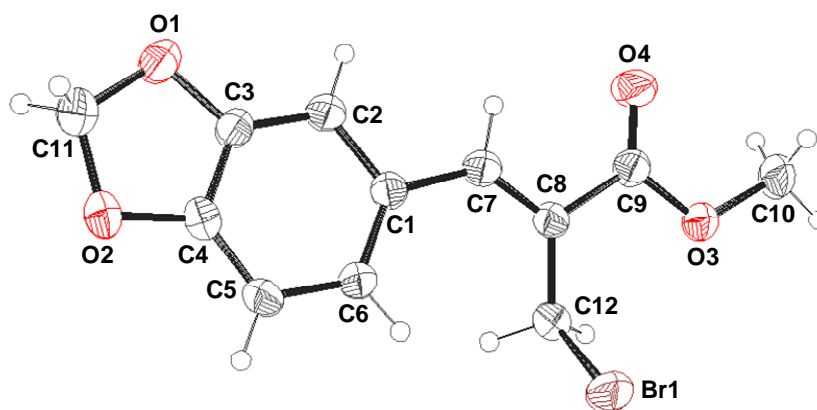
Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-(bromometil)-3-(3',4'-dimetoxifenil)-2-propenoato de metila (21i).



Espectro de RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (*Z*)-2-(bromometil)-3-(3',4'-dimetoxifenil)-2-propenoato de metila (21i).

ANEXO 3

**DADOS CRISTALOGRAFICOS DO (Z)-2-
(BROMOMETIL)-3-(3',4'-METILENODIOXIFENIL)
PROPENOATO DE METILA (21j)**



Estrutura molecular (ORTEP) para o (Z)-2-(bromometil)-3-(3',4'-metilendioxiifenil)-2-propenoato de metila (**21j**), elipsóides com 40% de probabilidade.

Tabela 1. Dados cristalográficos do composto (**Z**)-2-(bromometil)-3-(3',4'-metilendioxiifenil)propenoato de metila (**21j**).

Formula empírica	$C_{12}H_{11}BrO_4$	
Massa molecular (g/mol)	299,12	
Temperatura	293(2) K	
Comprimento de onda (Å)	0,71069 Å	
Sistema Cristalino	Triclinico	
Grupo espacial	$P \bar{1}$	
Dimensões da célula unitária	$a = 6,725(5) \text{ \AA}$	$\alpha = 91,408(5)^\circ$.
	$b = 8,845(5) \text{ \AA}$	$\beta = 90,978(5)^\circ$.
	$c = 9,941(5) \text{ \AA}$	$\gamma = 98,486(5)^\circ$.
Volume	$584,5(6) \text{ \AA}^3$	
Z	2	
Densidade (calculada)	$1,699 \text{ Mg/m}^3$	
Coeficiente de absorção	$3,516 \text{ mm}^{-1}$	
F(000)	300	
Dimensões do cristal	0,50 x 0,47 x 0,43 mm	
Intervalo de coleta (θ)	2,05 para $25,47^\circ$.	
Faixa de hkl medidos	$-8 \leq h \leq 8, -10 \leq k \leq 10, -12 \leq l \leq 1$	
Reflexões coletadas	2567	
Reflexões independentes	2166 [R(int) = 0,0179]	
Correção na absorção	Psi-scan	
Max. e Min. de transmissão	0,2245 e 0,1999	

Método de refinamento	Mínimos – quadrados/Matriz completa em F ²
Dados / restrições / parâmetros	2166 / 0 / 155
GOOF	1,054
Índice R final [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0392, wR2 = 0,1019
Índice R (todos os dados)	R1 = 0,0617, wR2 = 0,1110
Densidade eletrônica residual	0,990 e -0,426 e.Å ⁻³

Tabela 2. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o composto **(Z)-2-(bromometil)-3-(3',4'-metilendioxifenil) propenoato de metila (21j)**. U (eq) é definido como 1/3do traço do tensor U^{ij} ortogonizado.

	x	y	z	U (eq)
C(1)	-981(5)	5965(4)	7446(3)	38(1)
C(2)	-430(6)	4637(4)	6828(4)	45(1)
C(3)	1194(5)	4080(4)	7346(4)	42(1)
C(4)	2283(5)	4754(4)	8435(4)	40(1)
C(5)	1813(6)	6041(4)	9062(4)	45(1)
C(6)	179(6)	6650(4)	8540(4)	42(1)
C(7)	-2710(5)	6525(4)	6832(4)	42(1)
C(8)	-3856(5)	7564(4)	7214(3)	39(1)
C(9)	-5477(5)	7800(4)	6233(4)	41(1)
C(10)	-8000(6)	9269(5)	5684(5)	57(1)
C(11)	3756(7)	2801(6)	7705(5)	65(1)
C(12)	-3733(6)	8424(4)	8525(4)	47(1)
O(1)	1995(5)	2815(3)	6900(3)	65(1)
O(2)	3809(4)	3938(3)	8750(3)	55(1)
O(3)	-6399(4)	8981(3)	6585(3)	51(1)
O(4)	-5938(4)	7031(4)	5248(3)	66(1)
Br(1)	-1975(1)	10415(1)	8451(1)	65(1)

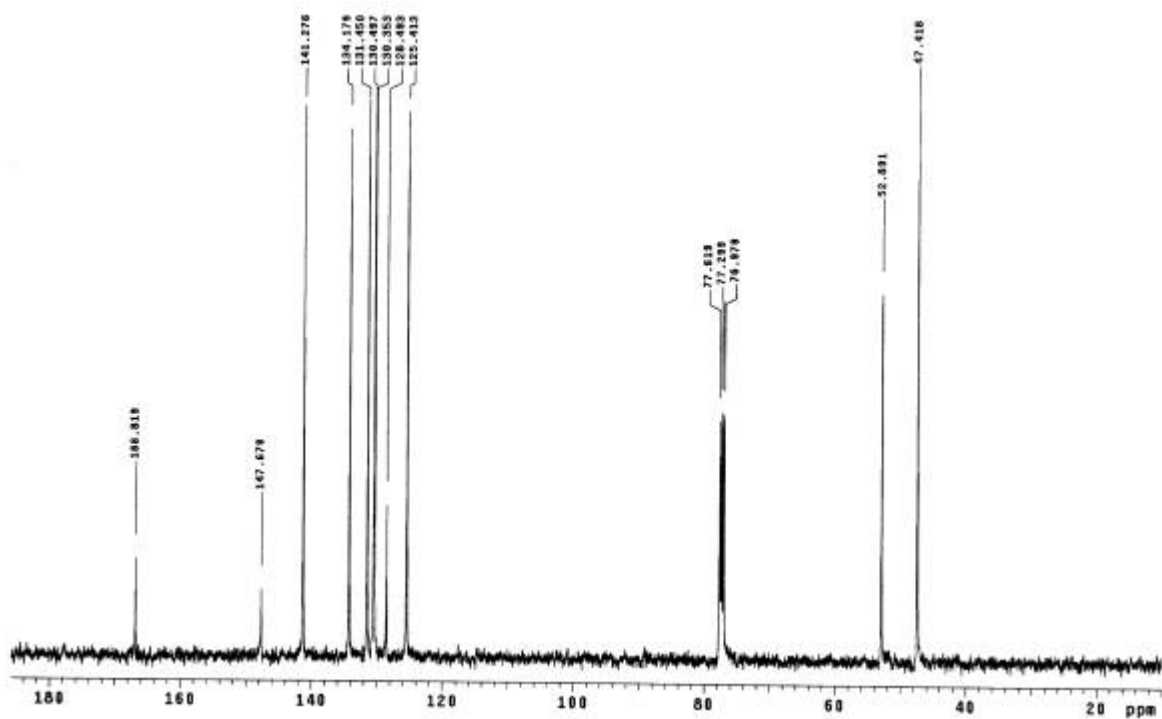
Tabela 3. Comprimento [Å] e ângulos [°] das ligações para o composto **(Z)-2-(bromometil)-3-(3',4'-metilenodioxifenil) propenoato de metila (21j)**.

Comprimento [Å]		Ângulos [°]	
C(1)-C(6)	1,399(5)	C(6)-C(1)-C(2)	118.6(3)
C(1)-C(2)	1,413(5)	C(6)-C(1)-C(7)	125.9(3)
C(1)-C(7)	1,460(5)	C(2)-C(1)-C(7)	115.4(3)
C(2)-C(3)	1,362(5)	C(3)-C(2)-C(1)	117.9(3)
C(3)-C(4)	1,370(5)	C(2)-C(3)-C(4)	122.4(3)
C(3)-O(1)	1,378(4)	C(2)-C(3)-O(1)	127.6(3)
C(4)-C(5)	1,365(5)	C(4)-C(3)-O(1)	110.0(3)
C(4)-O(2)	1,375(4)	C(5)-C(4)-C(3)	121.9(3)
C(5)-C(6)	1,392(5)	C(5)-C(4)-O(2)	128.3(3)
C(7)-C(8)	1,335(5)	C(3)-C(4)-O(2)	109.9(3)
C(8)-C(12)	1,488(5)	C(4)-C(5)-C(6)	117.0(3)
C(8)-C(9)	1,492(5)	C(5)-C(6)-C(1)	122.2(3)
C(9)-O(4)	1,189(4)	C(8)-C(7)-C(1)	133.5(3)
C(9)-O(3)	1,333(4)	C(7)-C(8)-C(12)	126.6(3)
C(10)-O(3)	1,445(5)	C(7)-C(8)-C(9)	115.2(3)
C(11)-O(1)	1,419(5)	C(12)-C(8)-C(9)	118.1(3)
C(11)-O(2)	1,424(5)	O(4)-C(9)-O(3)	122.6(3)
C(12)-Br(1)	1,975(4)	O(4)-C(9)-C(8)	125.0(3)
		O(3)-C(9)-C(8)	112.5(3)
		O(1)-C(11)-O(2)	108.6(3)
		C(8)-C(12)-Br(1)	112.1(3)
		C(3)-O(1)-C(11)	105.3(3)
		C(4)-O(2)-C(11)	105.4(3)
		C(9)-O(3)-C(10)	115.4(3)

Transformações simétricas usadas para geração de átomos equivalentes:

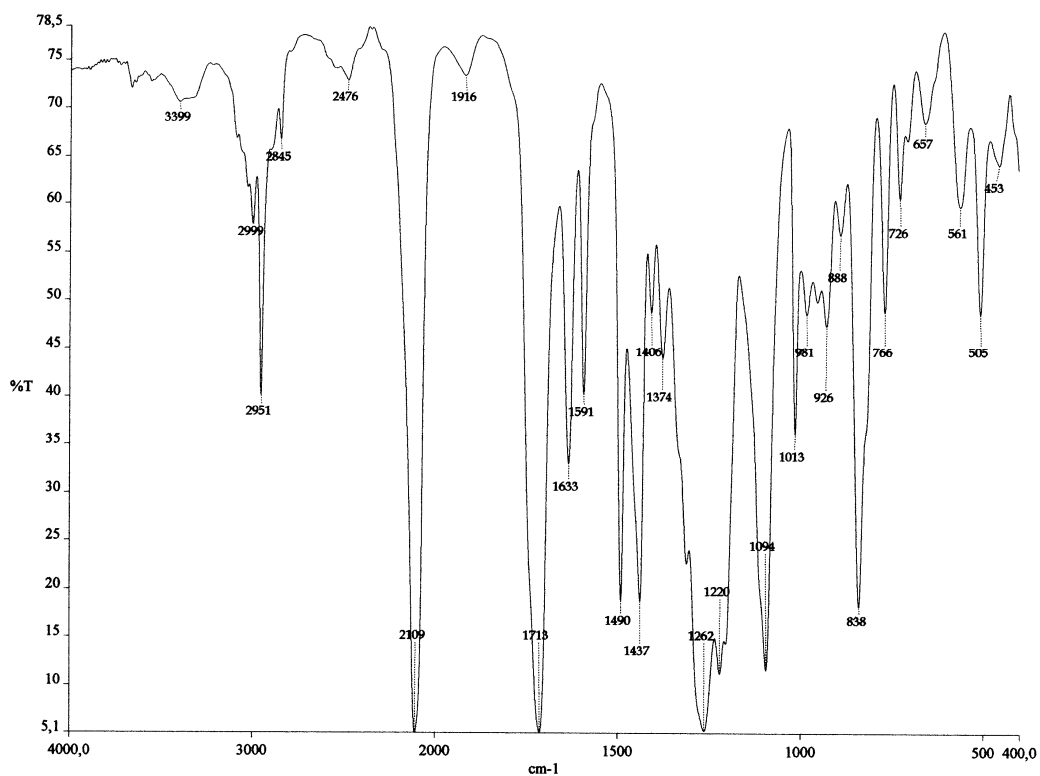
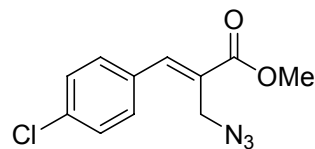
ANEXO 4

Espetros de IV, RMN-¹H e RMN¹³C para os compostos (*E*)-2-(azidometil)-3-(2'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (46c), (*E*)-2-(azidometil)-3-(4'-clorofenil)-2-propenoato de metila (46f), (*E*)-2-(azidometil)-3-(2',4'-diclorofenil)-2-propenoato de metila (46g), (*E*)-2-(azidometil)-3-(4'-metoxifenil)-2-propenoato de metila (46h) e (*E*)-2-(azidometil)-3-(3',4'-dimetoxifenil)-2-propenoato de metila (46i)

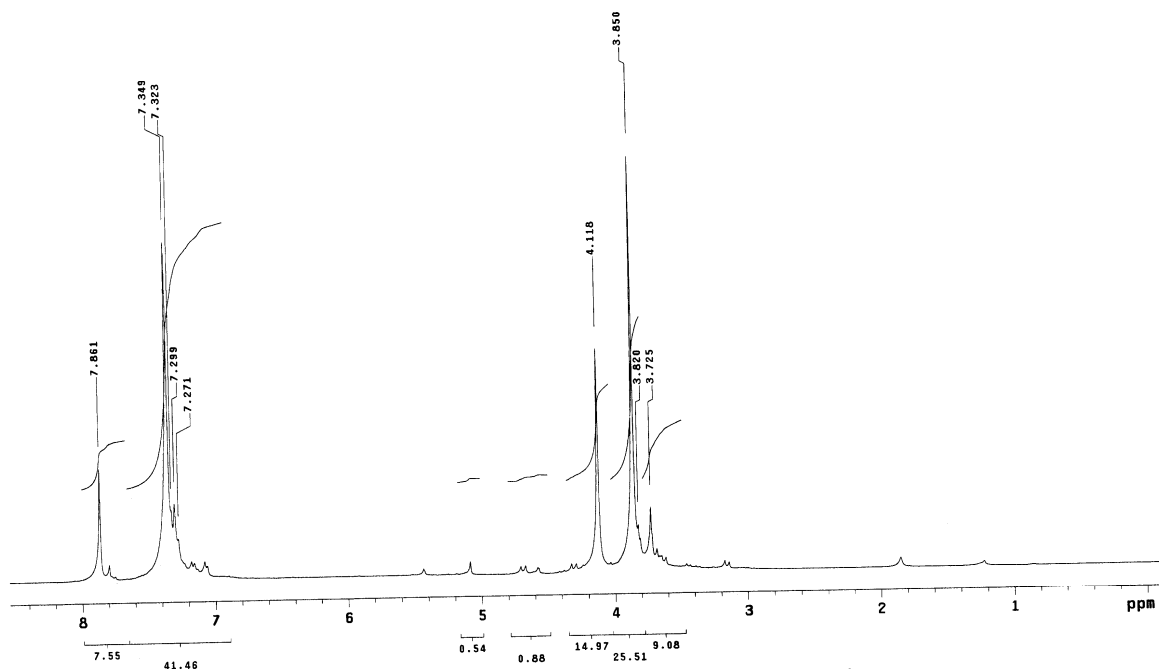


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (*E*)-2-(azidometil)-3-(2'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (46c).

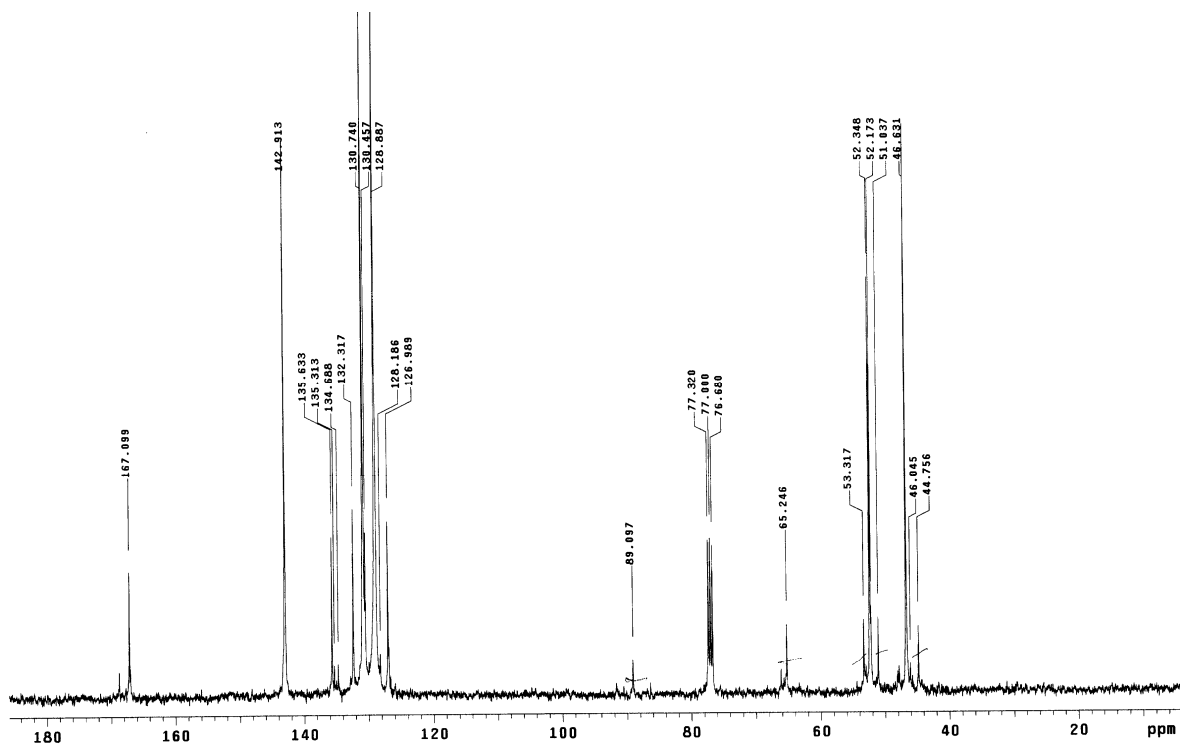
(E)-2-(Azidometil)-3-(4'-clorofenil)-2-propenoato de metila (46f)



Espectro de IV (filme, cm⁻¹) do (E)-2-(azidometil)-3-(4'-clorofenil)-2-propenoato de metila (46f).

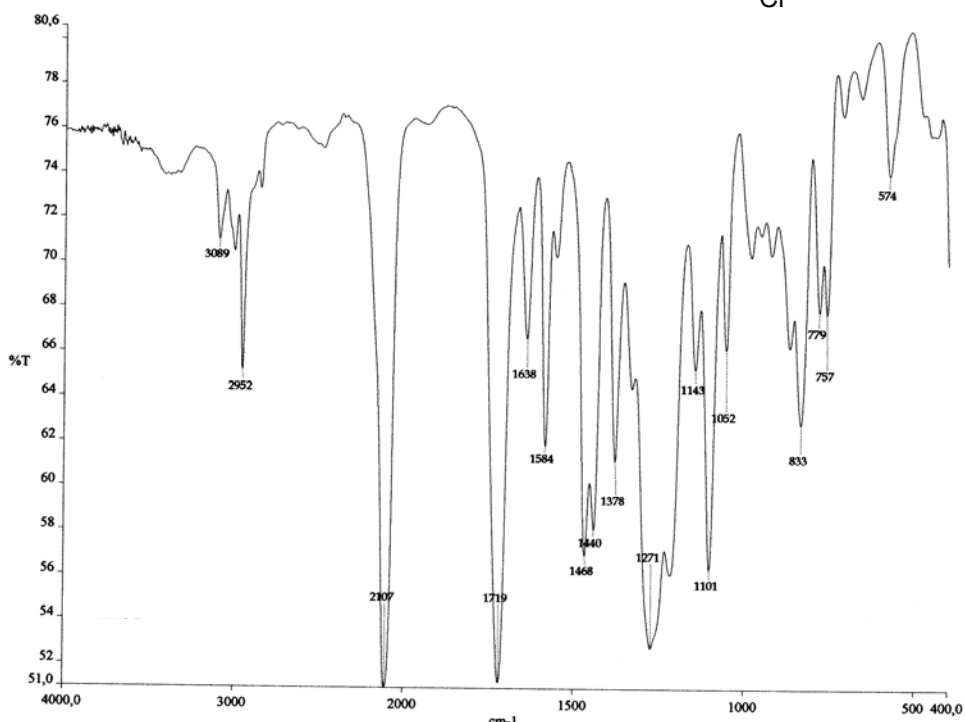
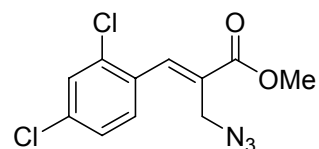


Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) do (E)-2-(azidometil)-3-(4'-clorofenil)-2-propenoato de metila (46f).

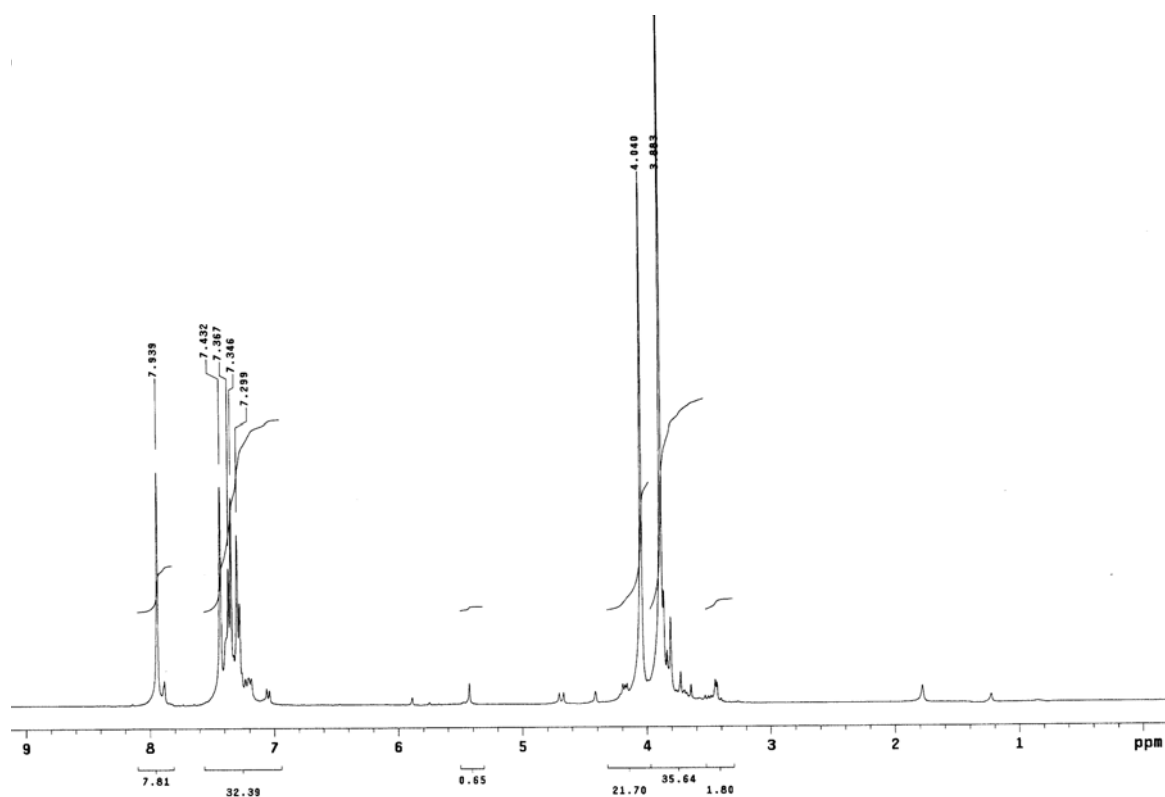


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (*E*)-2-(azidometil)-3-(4'-clorofenil)-2-propenoato de metila (46f).

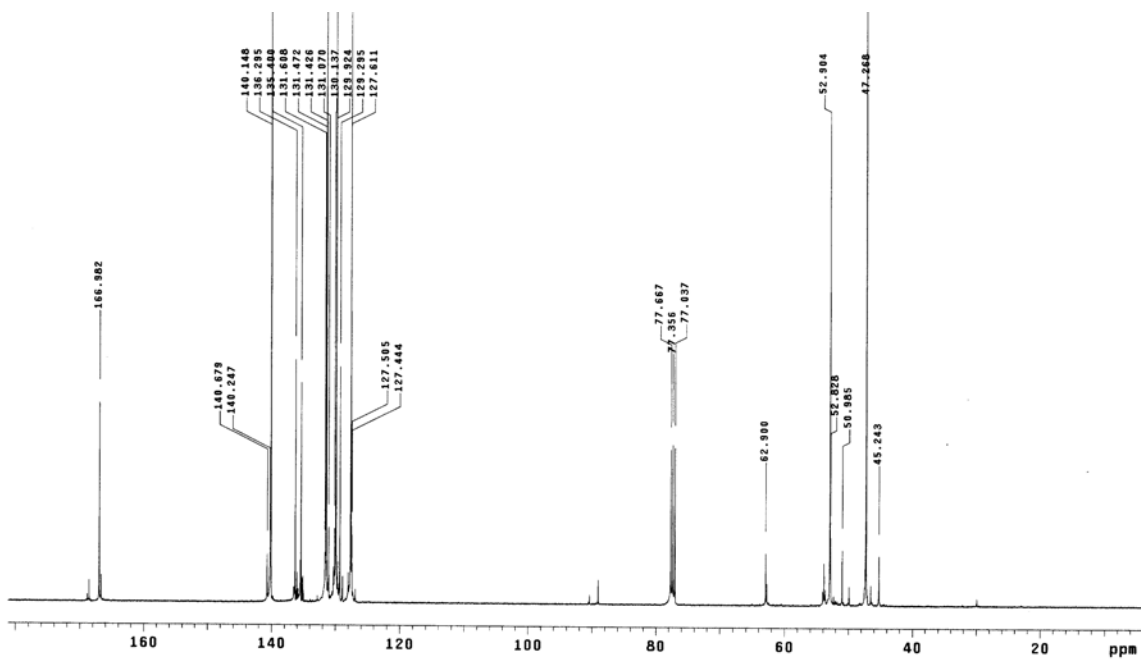
(E)-2-(Azidometil)-3-(2',4'-diclorofenil)-2-propenoato de metila (46g)



Espectro de IV (filme, cm^{-1}) do (E)-2-(azidometil)-3-(2',4'-diclorofenil)-2-propenoato de metila (46g).

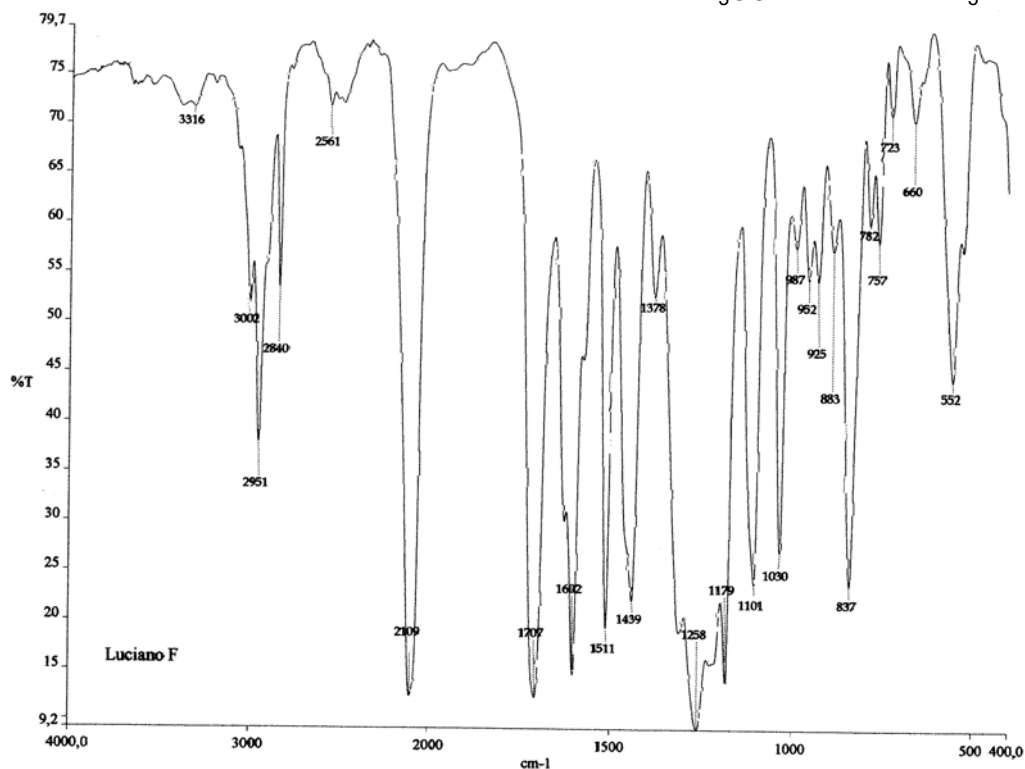
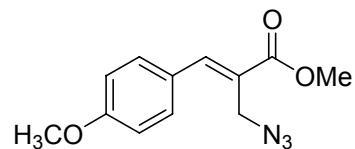


Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (E)-2-(azidometil)-3-(2',4'-diclorofenil)-2-propenoato de metila (46g) .

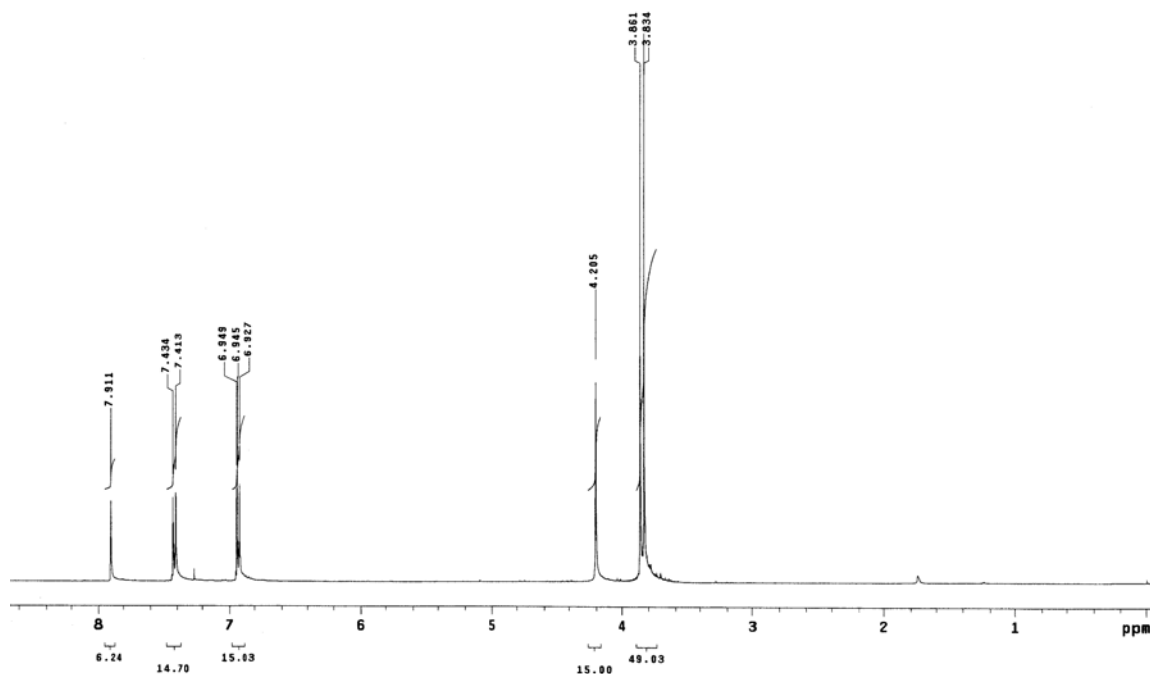


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (*E*)-2-(azidometil)-3-(2',4'-diclorofenil)-2-propenoato de metila (46g).

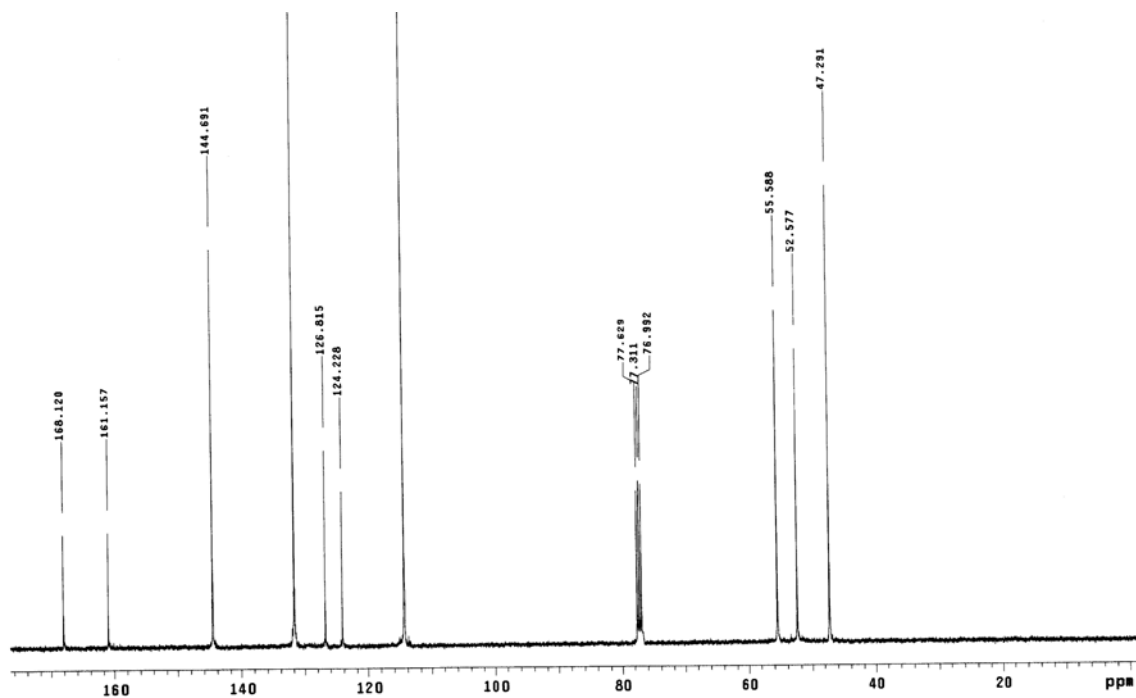
(E)-2-(Azidometil)-3-(4'-metoxifenil)-2-propenoato de metila (46h)



Espectro de IV (filme, cm^{-1}) do (E)-2-(azidometil)-3-(4'-metoxifenil)-2-propenoato de metila (46h).

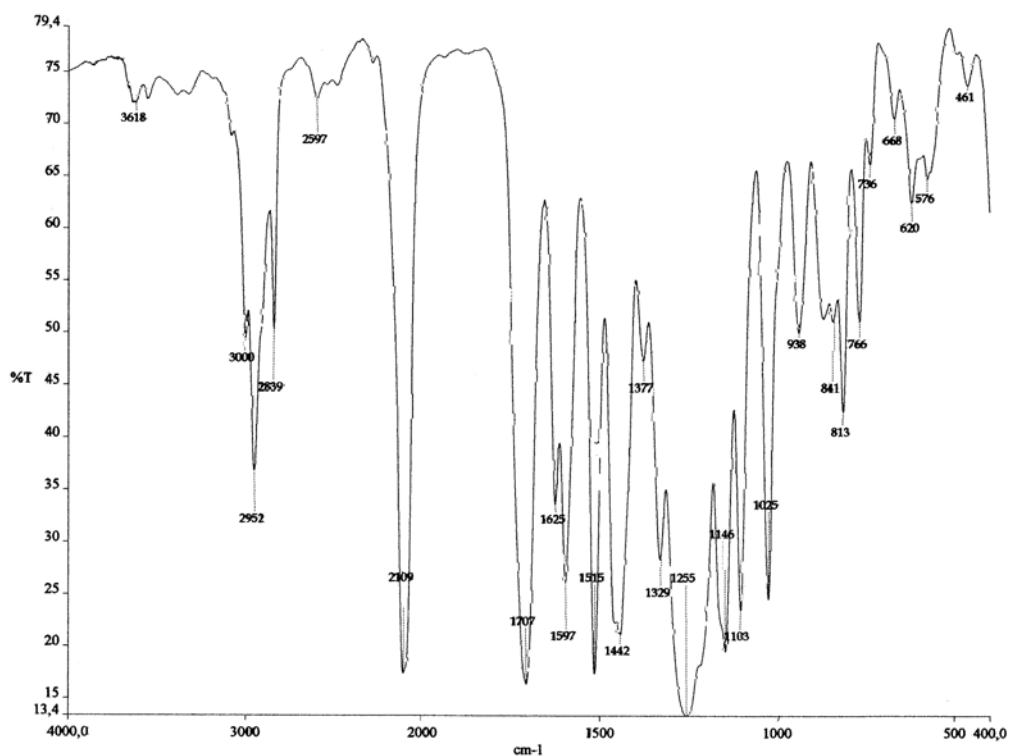
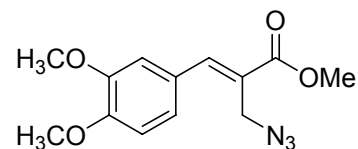


Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (E)-2-(azidometil)-3-(4'-metoxifenil)-2-propenoato de metila (46h).

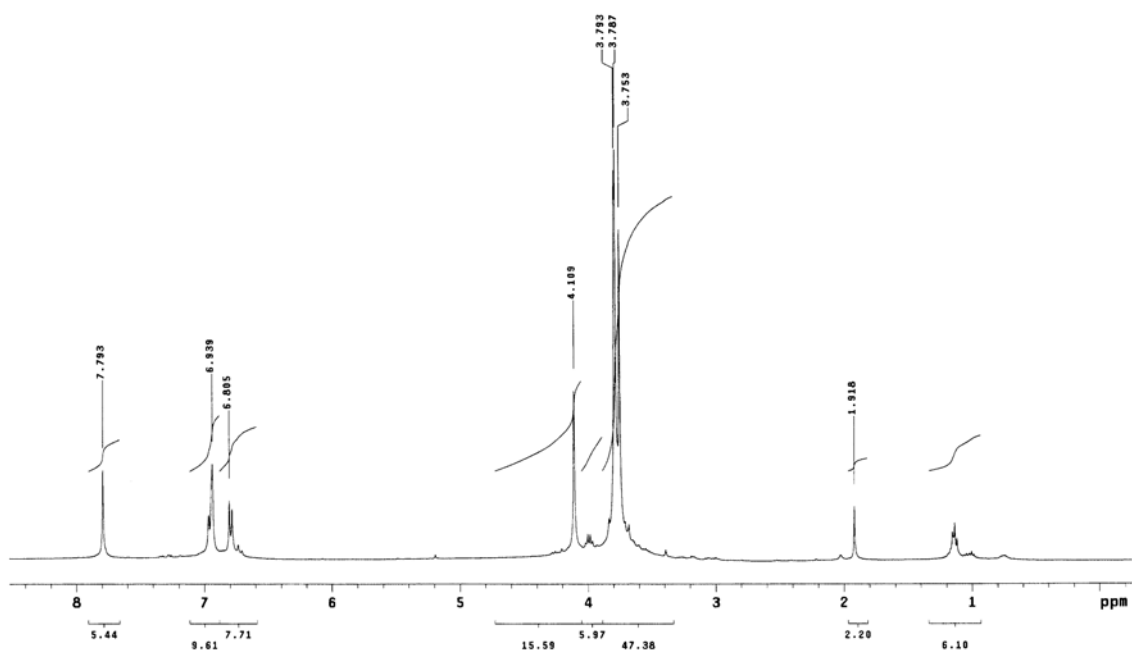


Espectro de RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (*E*)-2-(azidometil)-3-(4'-metoxifenil)-2-propenoato de metila (46h).

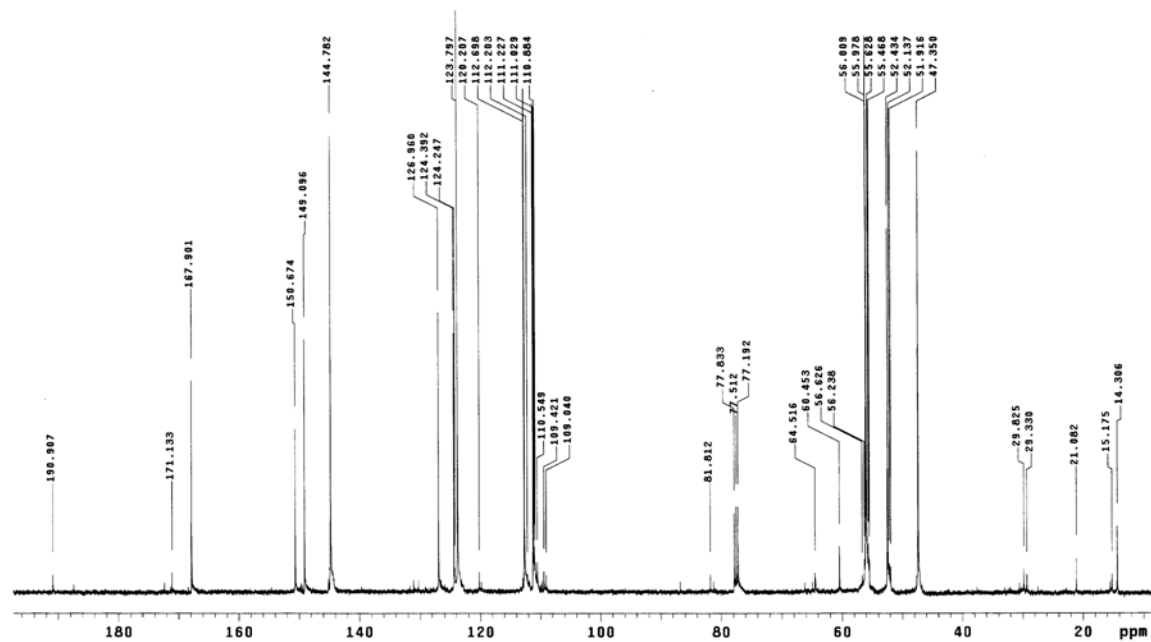
(E)-2-(Azidometil)-3-(3',4'-dimetoxifenil)-2-propenoato de metila (46i)



Espectro de IV (filme, cm^{-1}) do (E)-2-(azidometil)-3-(3',4'-dimetoxifenil)-2-propenoato de metila (46i).



Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (E)-2-(azidometil)-3-(3',4'-dimetoxifenil)-2-propenoato de metila (46i).

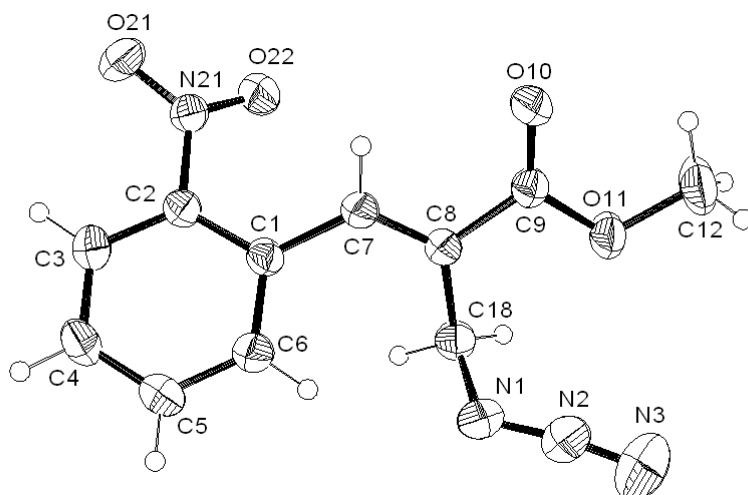


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (*E*)-2-(azidometil)-3-(3',4'-dimetoxifenil)-2-propenoato de metila (46i).

ANEXO 5

**DADOS CRISTALOGRAFICOS DO (*E*)-2-(AZIDOMETIL)-
3-(2'-NITROFENIL)-2-PROPENOATO DE METILA (46c)**

(*E*)-2-(Azidometil)-3-(2'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**46c**).



Estrutura molecular (ORTEP) para o (*E*)-2-(azidometil)-3-(2'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**46c**), elipsóides com 40% de probabilidade.

Tabela 1. Dados cristalográficos do composto (*E*)-2-(azidometil)-3-(2'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**46c**).

Formula empírica	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₄	
Massa molecular (g/mol)	262,23	
Temperatura	293(2) K	
Comprimento de onda (Å)	0,71073 Å	
Sistema Cristalino	Triclinico	
Grupo espacial	P $\bar{1}$	
Dimensões da célula	a = 7,682(4) Å	$\alpha = 72,470(10)^\circ$.
	b = 8,0260(10) Å	$\beta = 70,31(2)^\circ$.
	c = 11,0360(10) Å	$\gamma = 78,500(10)^\circ$.
Volume	607,3(3) Å ³	
Z	2	
Densidade (calculada)	1,434 Mg/m ³	
Coefficiente de absorção	0,112 mm ⁻¹	
F(000)	272	
Dimensões do cristal	0,40 x 0,30 x 0,26 mm ³	
Intervalo de coleta (θ)	2,03 para 25,07°.	
Faixa de hkl medidos	-9 \leq h \leq 8, -9 \leq k \leq 9, -13 \leq l \leq 0	
Reflexões coletadas	2280	
Reflexões independentes	2157 [R(int) = 0,0193]	
Correção de absorção	Psi-scan	

Max. e min. transmissão	0,979 e 0,946
Método de refinamento	Mínimos – quadrados/Matriz completa em F ²
Dados / restrições / parâmetros	2157 / 0 / 172
GOOF	1,046
Índice R final [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0377, wR2 = 0,1044
Índice R (todos os dados)	R1 = 0,0529, wR2 = 0,1130
Densidade eletrônica residual	0,165 e -0,185 e.Å ⁻³

Tabela 2. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o composto **(E)-2-(azidometil)-3-(2'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (46c)**. U (eq) é definido como 1/3do traço do tensor U_{ij} ortogonizado.

	x	y	z	U (eq)
C (1)	1910 (2)	3889 (2)	3546 (1)	38 (1)
C (2)	2567 (2)	4843 (2)	2227 (1)	41 (1)
C (3)	1451 (2)	5558 (2)	1402 (2)	51 (1)
C (4)	-402 (3)	5286 (2)	1895 (2)	56 (1)
C (5)	-1102 (2)	4343 (2)	3186 (2)	50 (1)
C (6)	23 (2)	3669 (2)	4005 (2)	43 (1)
C (7)	3052 (2)	3339 (2)	4467 (1)	39 (1)
C (8)	3033 (2)	1873 (2)	5439 (1)	38 (1)
C (9)	4174 (2)	1747 (2)	6325 (2)	41 (1)
C (12)	4940 (4)	33 (3)	8262 (2)	80 (1)
C (18)	1963 (2)	358 (2)	5704 (2)	47 (1)
N (1)	132 (2)	473 (2)	6719 (2)	64 (1)
N (2)	61 (2)	-379 (2)	7854 (2)	69 (1)
N (3)	-214 (4)	-1121 (4)	8927 (2)	120 (1)
N (21)	4550 (2)	5074 (2)	1643 (1)	46 (1)
O (10)	5195 (2)	2792 (2)	6180 (1)	61 (1)
O (11)	3916 (2)	309 (2)	7325 (1)	59 (1)
O (21)	5002 (2)	6379 (2)	741 (1)	65 (1)
O (22)	5666 (2)	3924 (2)	2058 (1)	59 (1)

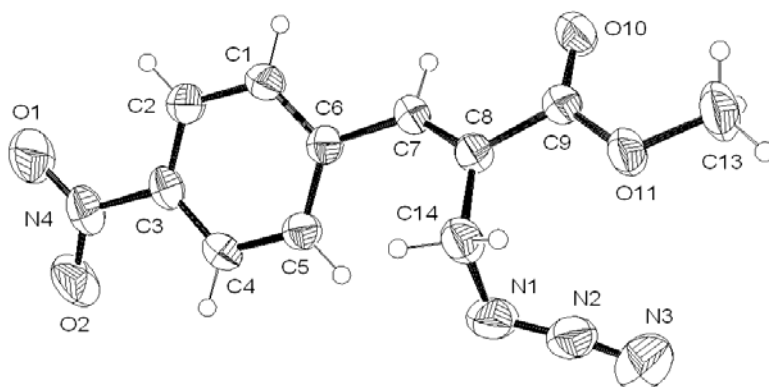
Tabela 3. Comprimento [Å] e ângulos [°] para o composto (**E**)-2-(azidometil)-3-(2'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (46c).

Comprimento [Å]		Ângulos [°]	
C(1)-C(6)	1,394(2)	C(6)-C(1)-C(2)	115,99(13)
C(1)-C(2)	1,396(2)	C(6)-C(1)-C(7)	120,74(14)
C(1)-C(7)	1,474(2)	C(2)-C(1)-C(7)	122,79(13)
C(2)-C(3)	1,382(2)	C(3)-C(2)-C(1)	123,43(15)
C(2)-N(21)	1,466(2)	C(3)-C(2)-N(21)	116,82(14)
C(3)-C(4)	1,378(3)	C(1)-C(2)-N(21)	119,72(13)
C(4)-C(5)	1,374(2)	C(4)-C(3)-C(2)	118,48(16)
C(5)-C(6)	1,379(2)	C(5)-C(4)-C(3)	119,90(15)
C(7)-C(8)	1,331(2)	C(4)-C(5)-C(6)	120,90(16)
C(8)-C(9)	1,489(2)	C(5)-C(6)-C(1)	121,28(15)
C(8)-C(18)	1,504(2)	C(8)-C(7)-C(1)	127,77(13)
C(9)-O(10)	1,200(2)	C(7)-C(8)-C(9)	116,45(13)
C(9)-O(11)	1,3287(17)	C(7)-C(8)-C(18)	125,34(14)
C(12)-O(11)	1,441(2)	C(9)-C(8)-C(18)	118,21(13)
C(18)-N(1)	1,480(2)	O(10)-C(9)-O(11)	123,34(14)
N(1)-N(2)	1,222(2)	O(10)-C(9)-C(8)	125,56(14)
N(2)-N(3)	1,121(2)	O(11)-C(9)-C(8)	111,10(13)
N(21)-O(22)	1,2213(18)	N(1)-C(18)-C(8)	112,36(14)
N(21)-O(21)	1,2214(17)	N(2)-N(1)-C(18)	116,15(16)
		N(3)-N(2)-N(1)	172,2(2)
		O(22)-N(21)-O(21)	123,45(15)
		O(22)-N(21)-C(2)	118,14(13)
		O(21)-N(21)-C(2)	118,37(14)
		C(9)-O(11)-C(12)	116,66(14)

Transformações simétricas usadas para geração de átomos equivalentes:

**DADOS CRISTALOGRAFICOS DO (*E*)-2-(AZIDOMETIL)-
3-(4'-NITROFENIL)-2-PROPENOATO DE METILA (46d)**

(*E*)-2-(Azidometil)-3-(4'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**46d**).



Estrutura molecular (ORTEP) para o (*E*)-2-(azidometil)-3-(4'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**46d**), elipsóides com 40% de probabilidade.

Tabela 1. Dados cristalográficos do composto (*E*)-2-(azidometil)-3-(4'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**46d**).

Formula empírica	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₄	
Massa molecular (g/mol)	262,23	
Temperatura	293(2) K	
Comprimento de onda (Å)	0,71073 Å	
Sistema Cristalino	Triclinico	
Grupo espacial	P $\bar{1}$	
Dimensões da célula	a = 7,9112(18) Å	$\alpha = 87,46(2)^\circ$.
	b = 7,993(2) Å	$\beta = 70,63(2)^\circ$.
	c = 11,492(3) Å	$\gamma = 64,13(2)^\circ$.
Volume	612,6(3) Å ³	
Z	2	
Densidade (calculada)	1,422 Mg/m ³	
Coefficiente de absorção	0,111 mm ⁻¹	
F(000)	272	
Dimensões do cristal	0,50 x 0,23 x 0,03 mm ³	
Intervalo de coleta (θ)	1,89 para 25,17°.	
Faixa de hkl medidos	-9<=h<=8, -9<=k<=9, -13<=l<=0	
Reflexões coletadas	2299	
Reflexões independentes	2184 [R(int) = 0,0352]	
Teta (θ) completo = 25,17°	99,1 %	
Correção na absorção	Não	

Método de refinamento	Mínimos – quadrados/Matriz completa em F ²
Dados / restrições / parâmetros	2184 / 0 / 172
GOOF	1,023
Índice R final [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0435, wR2 = 0,1080
Índice R (todos os dados)	R1 = 0,1024, wR2 = 0,1281
Densidade eletrônica residual	0,180 e -0,183 e.Å ⁻³

Tabela 2. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o composto (**E**)-2-(azidometil)-3-(4'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**46d**). U (eq) é definido como 1/3do traço do tensor U^{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U (eq)
C(1)	2345(4)	-2089(3)	3956(2)	53(1)
C(2)	2212(4)	-3309(3)	3226(2)	56(1)
C(3)	2288(3)	-4962(3)	3656(2)	49(1)
C(4)	2477(4)	-5421(3)	4783(2)	52(1)
C(5)	2578(3)	-4178(3)	5521(2)	49(1)
C(6)	2498(3)	-2475(3)	5118(2)	45(1)
C(7)	2696(3)	-1113(3)	5809(2)	49(1)
C(8)	2142(3)	-701(3)	7034(2)	47(1)
C(9)	2634(4)	728(3)	7430(2)	52(1)
C(13)	2710(6)	2221(5)	9123(3)	102(1)
C(14)	1063(4)	-1543(4)	8013(2)	60(1)
N(1)	2434(5)	-3201(3)	8423(2)	83(1)
N(2)	2939(4)	-2899(3)	9244(2)	75(1)
N(3)	3493(6)	-2800(5)	10012(3)	120(1)
N(4)	2189(4)	-6298(4)	2873(2)	67(1)
O(1)	1651(4)	-5735(4)	1991(2)	104(1)
O(2)	2579(4)	-7870(3)	3155(2)	95(1)
O(10)	3352(3)	1606(3)	6751(2)	73(1)
O(11)	2184(3)	929(3)	8656(2)	71(1)

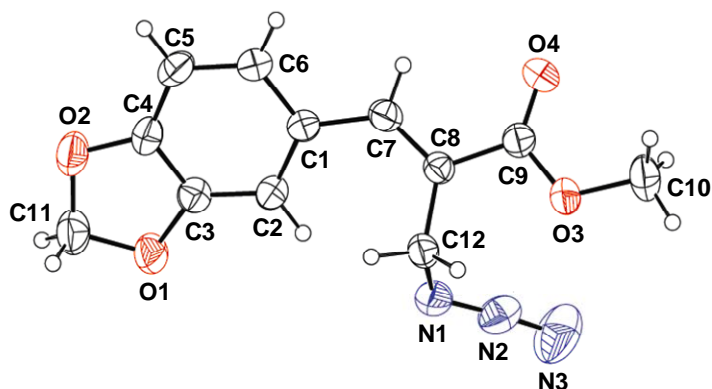
Tabela 3. Comprimento [Å] e ângulos [°] das ligações para o composto **(E)-2-(azidometil)-3-(4'-nitrofenil)-2-propenoato de metila (46d)**.

Comprimento [Å]		Ângulos [°]	
C(1)-C(2)	1,374(3)	C(2)-C(1)-C(6)	121,4(2)
C(1)-C(6)	1,389(3)	C(3)-C(2)-C(1)	118,4(2)
C(2)-C(3)	1,373(3)	C(4)-C(3)-C(2)	122,3(2)
C(3)-C(4)	1,368(3)	C(4)-C(3)-N(4)	118,7(2)
C(3)-N(4)	1,471(3)	C(2)-C(3)-N(4)	118,9(2)
C(4)-C(5)	1,378(3)	C(3)-C(4)-C(5)	119,1(2)
C(5)-C(6)	1,400(3)	C(4)-C(5)-C(6)	120,3(2)
C(6)-C(7)	1,466(3)	C(1)-C(6)-C(5)	118,4(2)
C(7)-C(8)	1,336(3)	C(1)-C(6)-C(7)	117,3(2)
C(8)-C(9)	1,489(3)	C(5)-C(6)-C(7)	124,1(2)
C(8)-C(14)	1,499(3)	C(8)-C(7)-C(6)	130,0(2)
C(9)-O(10)	1,195(3)	C(7)-C(8)-C(9)	116,2(2)
C(9)-O(11)	1,332(3)	C(7)-C(8)-C(14)	125,2(2)
C(13)-O(11)	1,449(3)	C(9)-C(8)-C(14)	118,6(2)
C(14)-N(1)	1,478(4)	O(10)-C(9)-O(11)	122,8(2)
N(1)-N(2)	1,210(3)	O(10)-C(9)-C(8)	125,3(2)
N(2)-N(3)	1,127(4)	O(11)-C(9)-C(8)	111,9(2)
N(4)-O(2)	1,212(3)	N(1)-C(14)-C(8)	112,9(2)
N(4)-O(1)	1,221(3)	N(2)-N(1)-C(14)	116,3(2)
		N(3)-N(2)-N(1)	173,3(3)
		O(2)-N(4)-O(1)	123,5(2)
		O(2)-N(4)-C(3)	118,8(3)
		O(1)-N(4)-C(3)	117,6(3)
		C(9)-O(11)-C(13)	115,8(2)

Transformações simétricas usadas para geração de átomos equivalentes:

**DADOS CRISTALOGRAFICOS DO (*E*)-2-(AZIDOMETIL)-
3-(3',4'-METILENODIOXIFENIL)-2-PROPENOATO DE
METILA (46j)**

(*E*)-2-(Azidometil)-3-(3',4'-metilenodioxifenil) propenoato de metila (**46j**).



Estrutura molecular (ORTEP) para o (*E*)-2-(azidometil)-3-(3',4'-metilenodioxifenil) propenoato de metila (**46j**), elipsóides com 40% de probabilidade.

Tabela 1. Dados cristalográficos do composto (*E*)-2-(azidometil)-3-(3',4'-metilenodioxifenil) propenoato de metila (**46j**).

Formula empírica	$C_{12}H_{11}N_3O_4$	
Massa molecular (g/mol)	261,24	
Temperatura	293(2) K	
Comprimento de onda (Å)	0,71069 Å	
Sistema Cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	$P 2_1/c$	
Dimensões da célula unitária	$a = 9,664(5) \text{ \AA}$	$\alpha = 90,000(5)^\circ$.
	$b = 11,918(5) \text{ \AA}$	$\beta = 97,142(5)^\circ$.
	$c = 10,656(5) \text{ \AA}$	$\gamma = 90,000(5)^\circ$.
Volume	$1217,8(10) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Densidade (calculada)	$1,425 \text{ Mg/m}^3$	
Coefficiente de absorção	$0,110 \text{ mm}^{-1}$	
F(000)	544	
Dimensões do cristal	$0,40 \times 0,23 \times 0,16 \text{ mm}$	
Intervalo de coleta (θ)	$2,12$ para $25,07^\circ$.	
Faixa de hkl medidos	$-11 \leq h \leq 11, -14 \leq k \leq 0, -12 \leq l \leq 0$	
Reflexões coletadas	2220	
Reflexões independentes	2100 [R(int) = 0,0141]	
Correção na absorção	Psi-scan	
Max. e Min. de transmissão	0,2245 e 0,1999	
Método de refinamento	Mínimos – quadrados/Matriz completa em F^2	

Dados / restrições / parâmetros	2100 / 0 / 172
GOOF	1,064
Índice R final [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0445, wR2 = 0,1015
Índice R (todos os dados)	R1 = 0,0945, wR2 = 0,1182
Densidade eletrônica residual	0,162 e -0,200 e.Å ⁻³

Tabela 2. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o composto (**E**)-2-(azidometil)-3-(3',4'-metilenodioxifenil) propenoato de metila (**46j**). U (eq) é definido como 1/3do traço do tensor U^{ij} ortogonizado.

	x	y	z	U (eq)
C (1)	335 (2)	2853 (2)	6334 (2)	43 (1)
C (2)	513 (2)	1783 (2)	6894 (2)	45 (1)
C (3)	1613 (2)	1646 (2)	7816 (2)	47 (1)
C (4)	2523 (2)	2506 (2)	8206 (2)	50 (1)
C (5)	2360 (3)	3560 (2)	7707 (2)	56 (1)
C (6)	1247 (2)	3719 (2)	6774 (2)	50 (1)
C (7)	-786 (2)	3115 (2)	5327 (2)	46 (1)
C (8)	-1402 (2)	2456 (2)	4404 (2)	41 (1)
C (9)	-2544 (2)	2960 (2)	3517 (2)	47 (1)
C (10)	-4112 (3)	2619 (3)	1666 (3)	68 (1)
C (11)	3309 (3)	949 (3)	9206 (3)	68 (1)
C (12)	-993 (2)	1268 (2)	4185 (2)	46 (1)
N (1)	-1843 (2)	447 (2)	4820 (2)	59 (1)
N (2)	-2992 (3)	246 (2)	4262 (2)	67 (1)
N (3)	-4071 (3)	-10 (3)	3835 (3)	116 (1)
O (1)	1979 (2)	691 (2)	8511 (2)	65 (1)
O (2)	3503 (2)	2131 (2)	9158 (2)	69 (1)
O (3)	-2997 (2)	2243 (1)	2594 (2)	56 (1)
O (4)	-3025 (2)	3884 (2)	3601 (2)	72 (1)

Tabela 3. Comprimento [Å] e ângulos [°] das ligações para o composto **(E)-2-(azidometil)-3-(3',4'-metilenodioxifenil) propenoato de metila (46j)**.

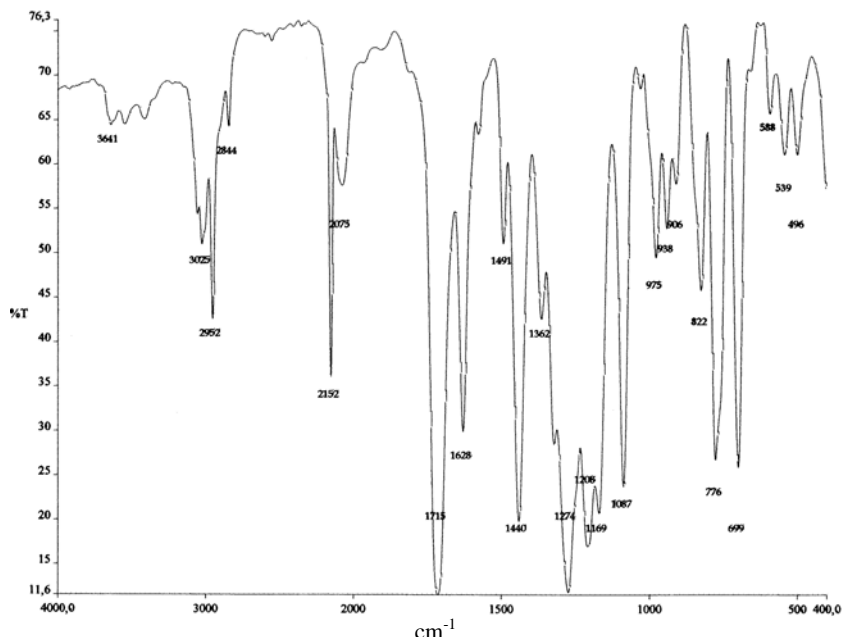
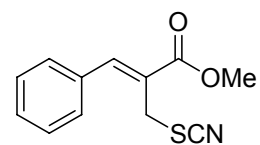
Comprimento [Å]		Ângulos [°]	
C(1)-C(2)	1,409(3)	C(3)-C(2)-C(1)	117,2(2)
C(2)-C(3)	1,364(3)	C(2)-C(3)-C(4)	122,5(2)
C(3)-C(4)	1,380(3)	C(2)-C(3)-O(1)	127,6(2)
C(3)-O(1)	1,381(3)	C(4)-C(3)-O(1)	109,9(2)
C(11)-O(2)	1,423(3)	O(2)-C(11)-O(1)	107,9(2)
C(11)-O(1)	1,435(3)	C(5)-C(4)-O(2)	128,5(2)
C(4)-C(5)	1,366(3)	C(5)-C(4)-C(3)	121,9(2)
C(4)-O(2)	1,374(3)	O(2)-C(4)-C(3)	109,6(2)
C(5)-C(6)	1,384(3)	C(4)-C(5)-C(6)	116,5(2)
C(6)-C(1)	1,399(3)	C(5)-C(6)-C(1)	122,7(2)
C(1)-C(7)	1,461(3)	C(6)-C(1)-C(2)	119,1(2)
C(7)-C(8)	1,339(3)	C(6)-C(1)-C(7)	117,9(2)
C(8)-C(9)	1,487(3)	C(2)-C(1)-C(7)	123,0(2)
C(8)-C(12)	1,497(3)	C(8)-C(7)-C(1)	129,5(2)
C(9)-O(4)	1,203(3)	C(7)-C(8)-C(9)	117,2(2)
C(9)-O(3)	1,335(3)	C(7)-C(8)-C(12)	124,6(2)
C(10)-O(3)	1,440(3)	C(9)-C(8)-C(12)	118,2(2)
C(12)-N(1)	1,492(3)	O(4)-C(9)-O(3)	123,1(2)
N(1)-N(2)	1,216(3)	O(4)-C(9)-C(8)	125,8(2)
N(2)-N(3)	1,127(3)	O(3)-C(9)-C(8)	111,0(2)
		N(1)-C(12)-C(8)	112,24(19)
		N(2)-N(1)-C(12)	115,3(2)
		N(3)-N(2)-N(1)	173,4(3)
		C(3)-O(1)-C(11)	104,69(19)
		C(4)-O(2)-C(11)	105,51(19)
		C(9)-O(3)-C(10)	117,1(2)

Transformações simétricas usadas para geração de átomos equivalentes:

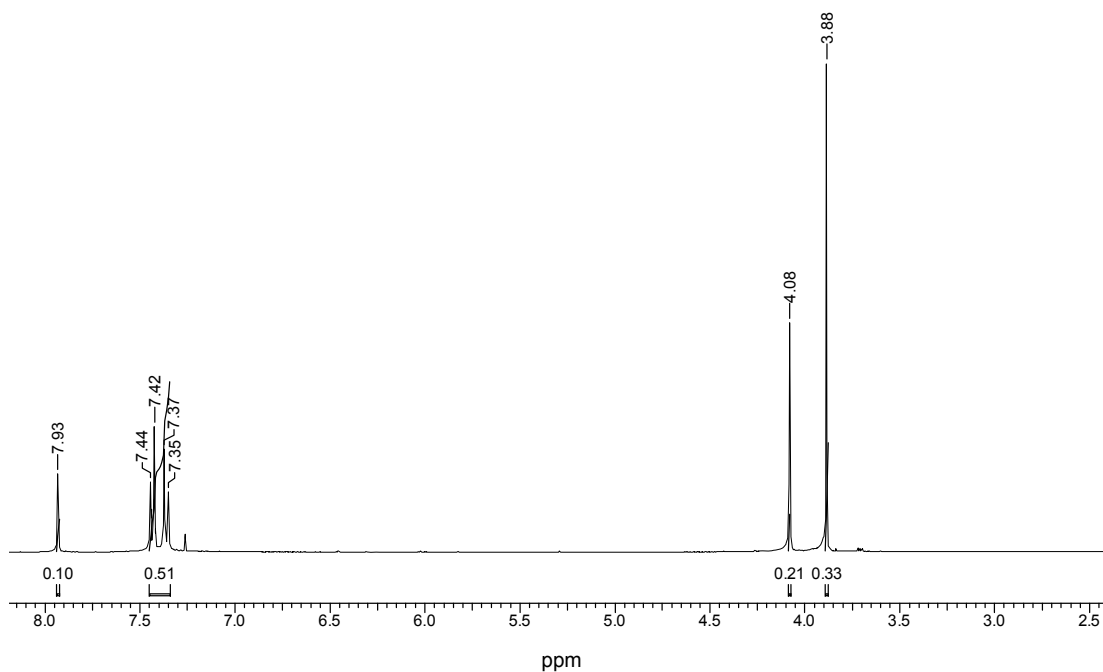
ANEXO 6

Espetros de IV, RMN-¹H e RMN¹³C para os compostos (Z)-3-fenil-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65a), (Z)-3-(2'-naftil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65b), (Z)-3-(2'-nitrofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65c), (Z)-3-(4'-nitrofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65d), (Z)-3-(2'-clorofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65e), (Z)-3-(4'-clorofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65f), (Z)-3-(2',4'-diclorofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65g), (Z)-3-(4'-metoxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65h), (Z)-3-(3',4'-dimetoxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65i), (Z)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65j) e (2Z, 4E)-5-fenil-2-(tiocianometil)-2,4-pentadienoato de metila (65k).

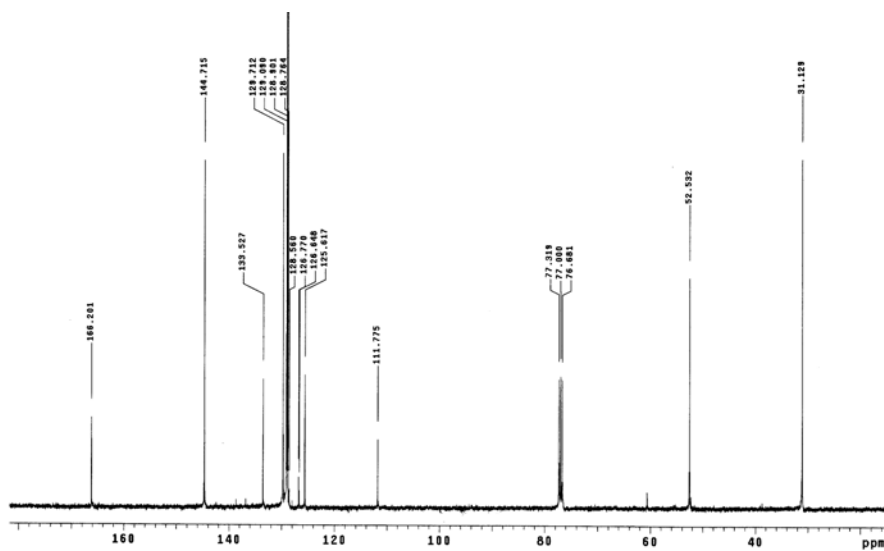
(Z)-3-Fenil-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65a)



Espectro de IV (filme, cm^{-1}) do (Z)-3-fenil-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65a).

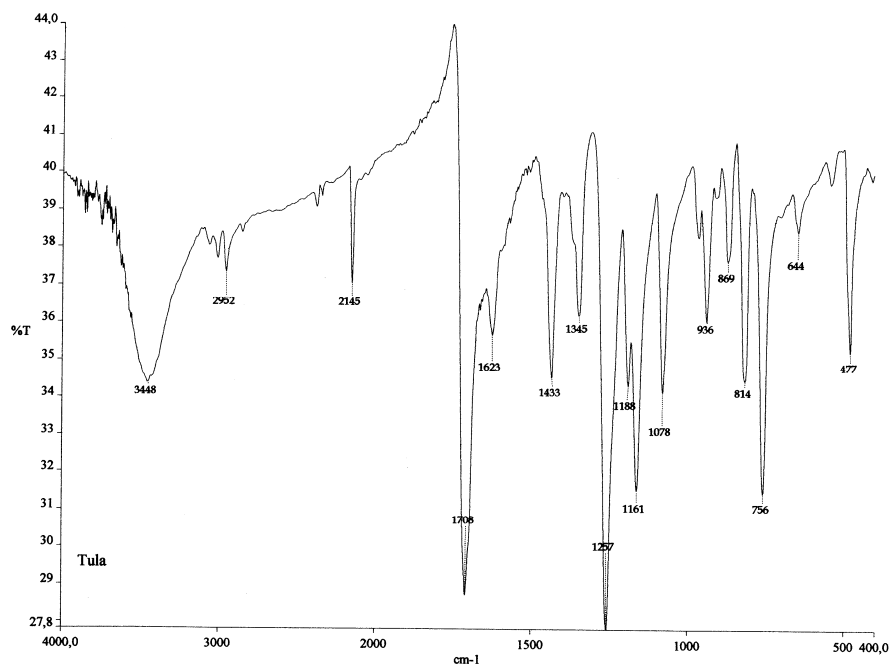
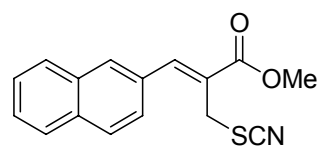


Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-3-fenil-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65a).

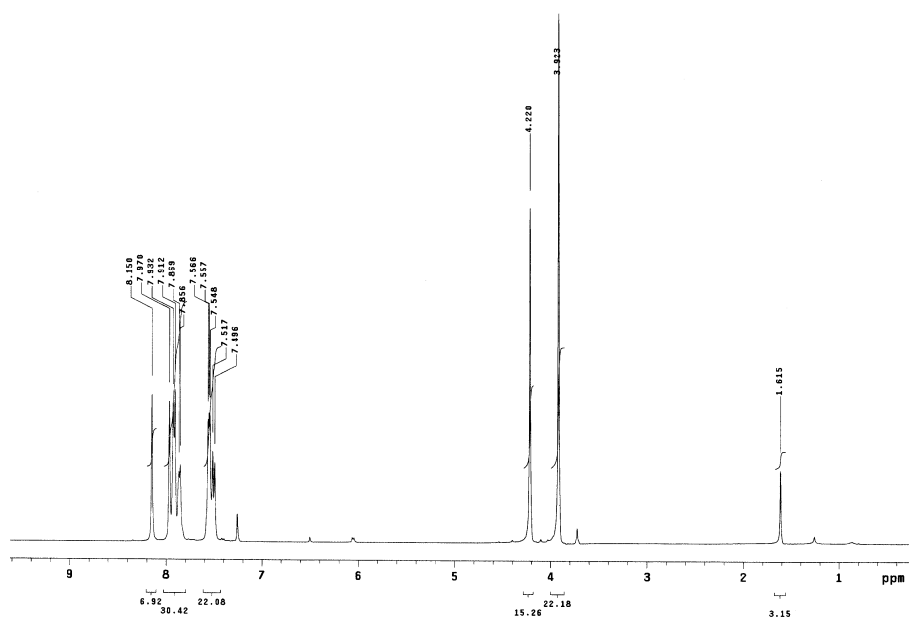


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (*Z*)-3-fenil-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65a).

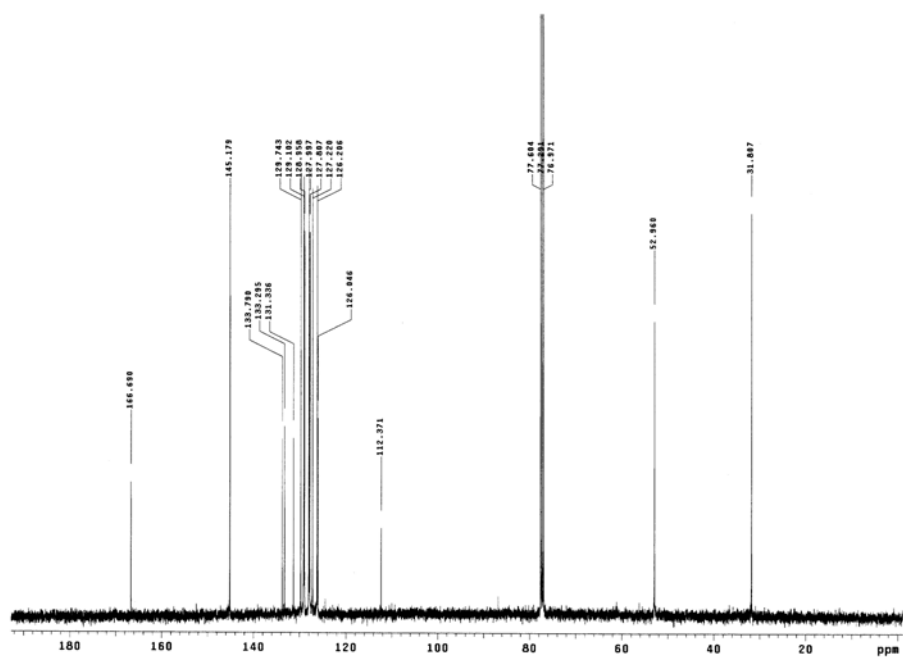
(Z)-3-(2'-Naftil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65b)



Espectro de IV (filme, cm^{-1}) do (Z)-3-(2'-naftil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65b).

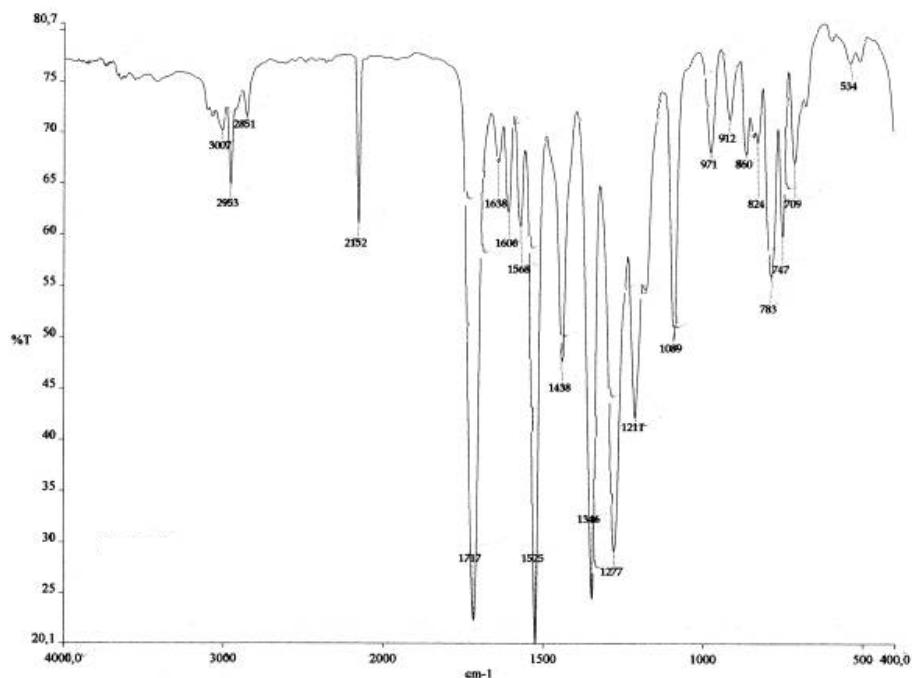
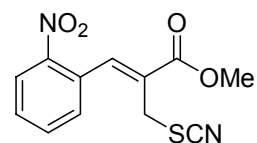


Espectro de RMN¹H (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-3-(2'-naftil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65b).

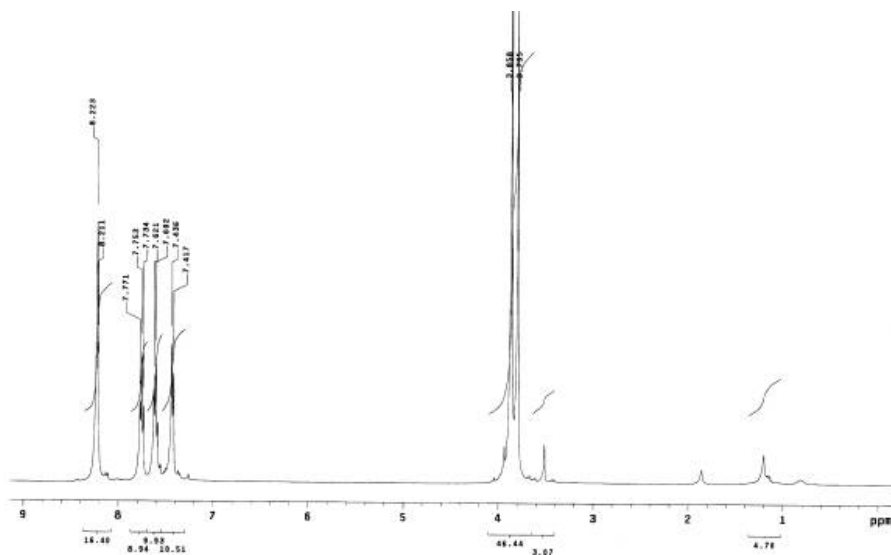


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (Z)-3-(2'-naftil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65b).

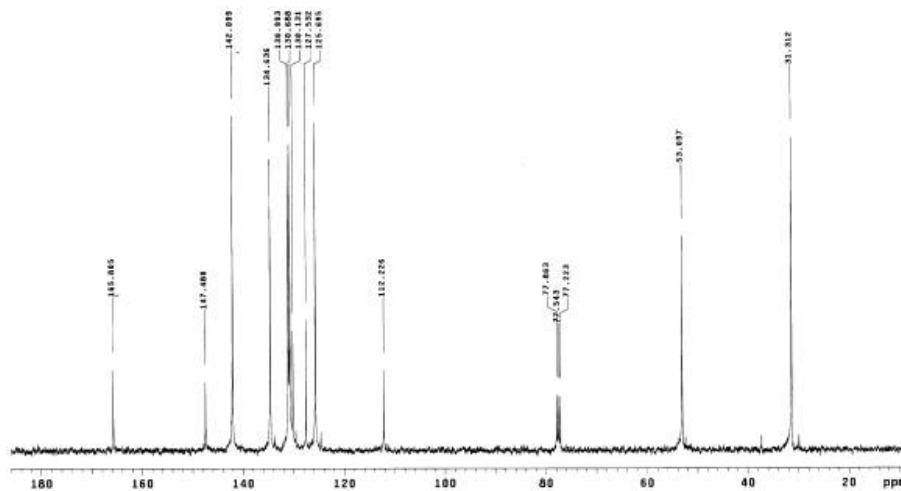
(Z)-3-(2'-Nitrofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65c)



Espectro de IV (filme, cm^{-1}) do (Z)-3-(2'-nitrofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65c).

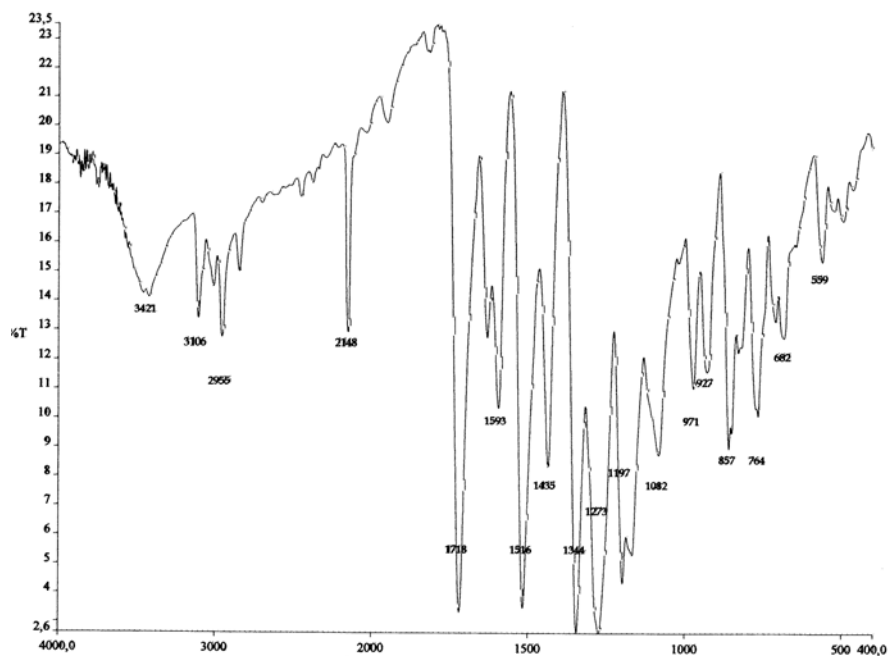
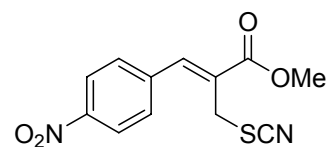


Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-3-(2'-nitrofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65c).

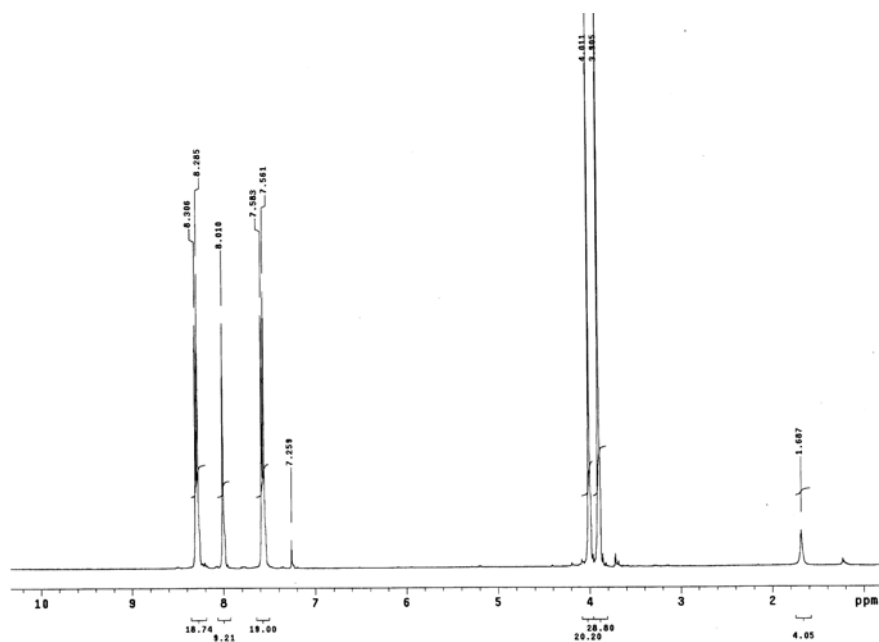


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (Z)-3-(2'-nitrofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65c).

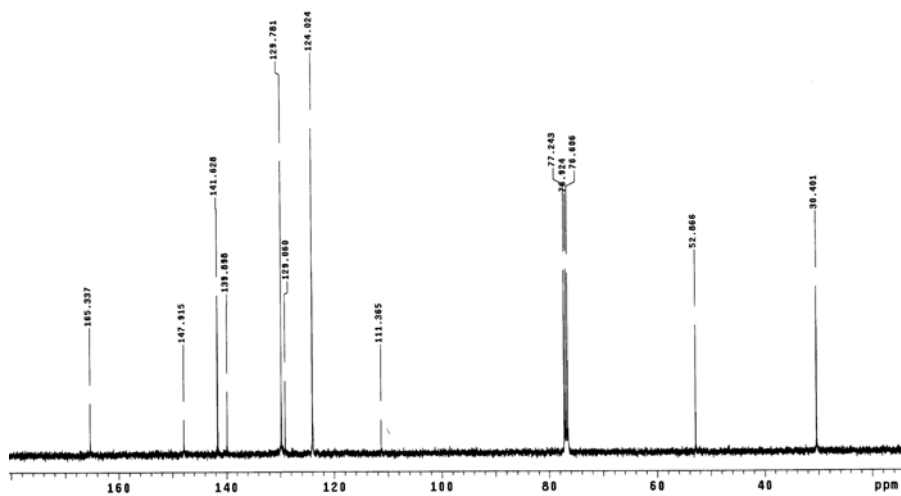
(Z)-3-(4'-Nitrofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65d)



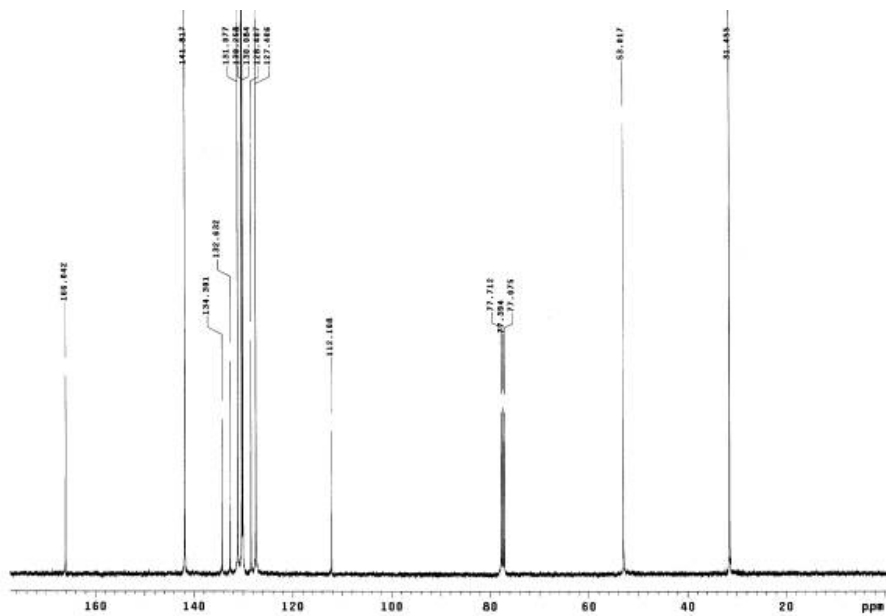
Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) do (Z)-3-(4'-nitrofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65d).



Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) do (Z)-3-(4'-nitrofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65d).

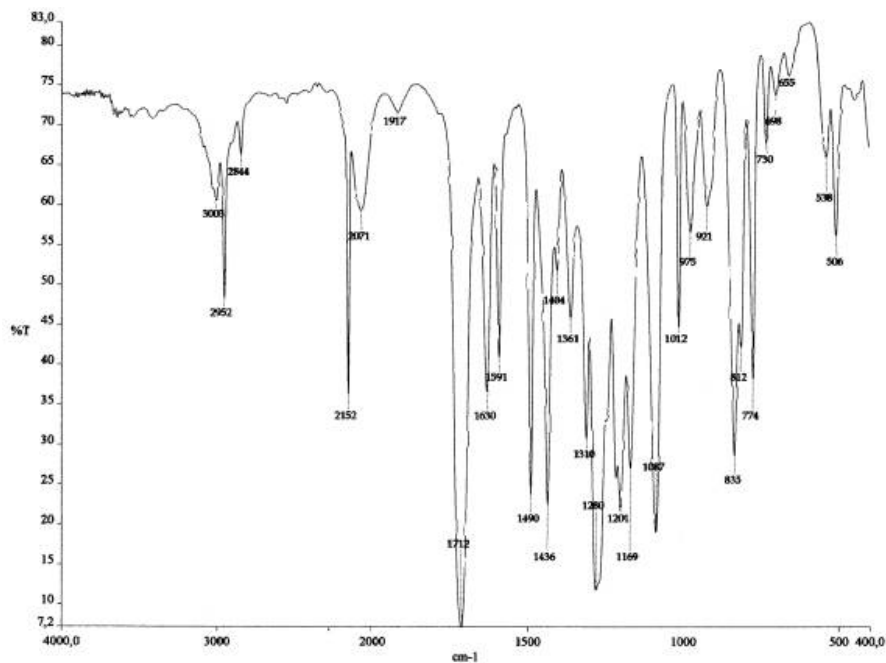
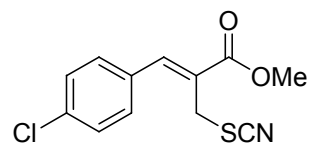


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (Z)-3-(4'-nitrofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65d).

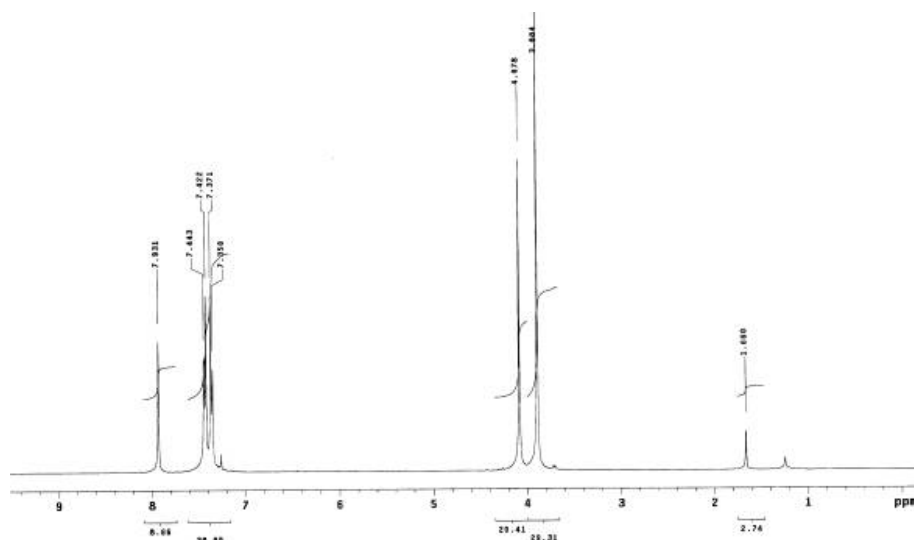


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (Z)-3-(2'-clorofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65e).

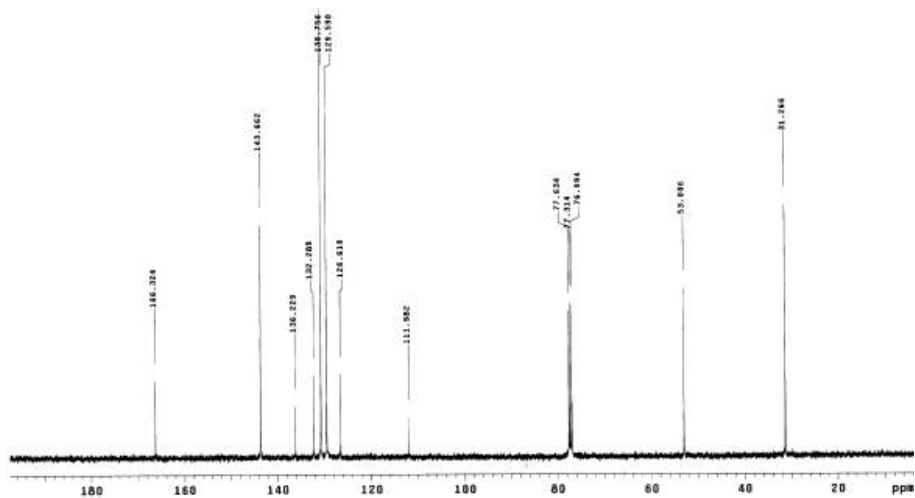
(Z)-3-(4'-Clorofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65f)



Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) do (Z)-3-(4'-clorofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65f).

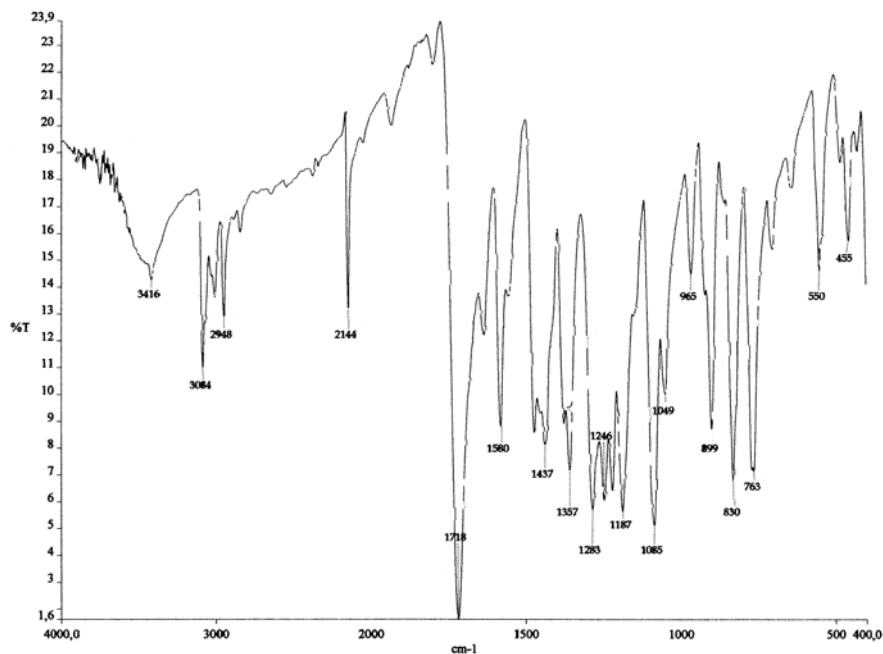
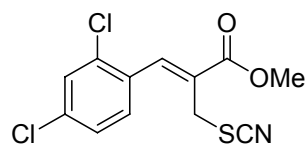


Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-3-(4'-clorofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65f).

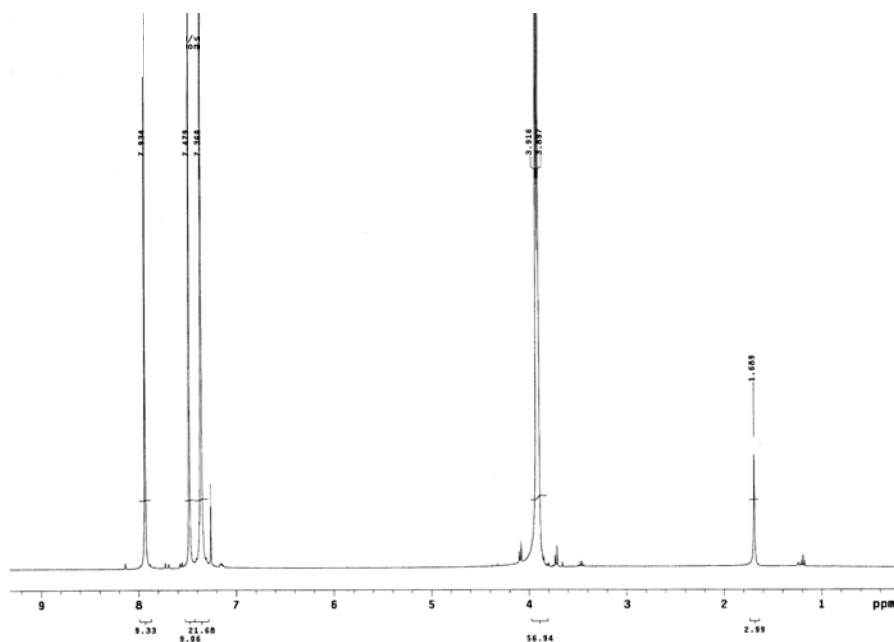


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (Z)-3-(4'-clorofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65f).

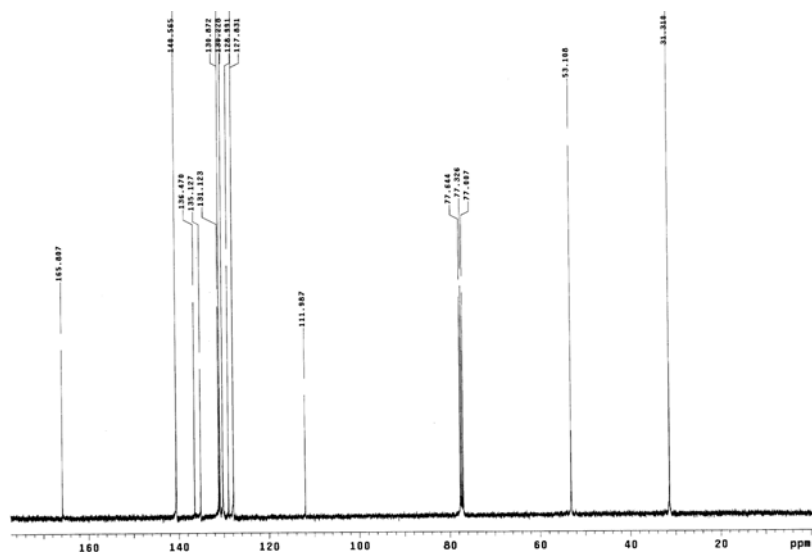
(Z)-3-(2',4'-Diclorofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65g)



Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) do (Z)-3-(2',4'-diclorofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65g).

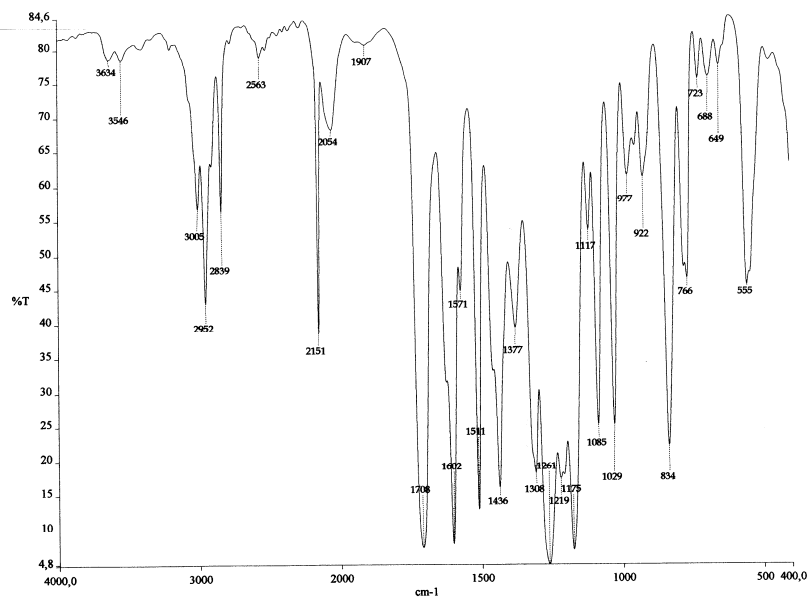
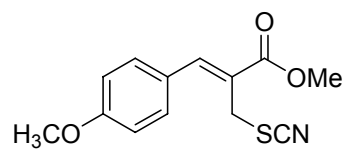


Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-3-(2',4'-diclorofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65g).

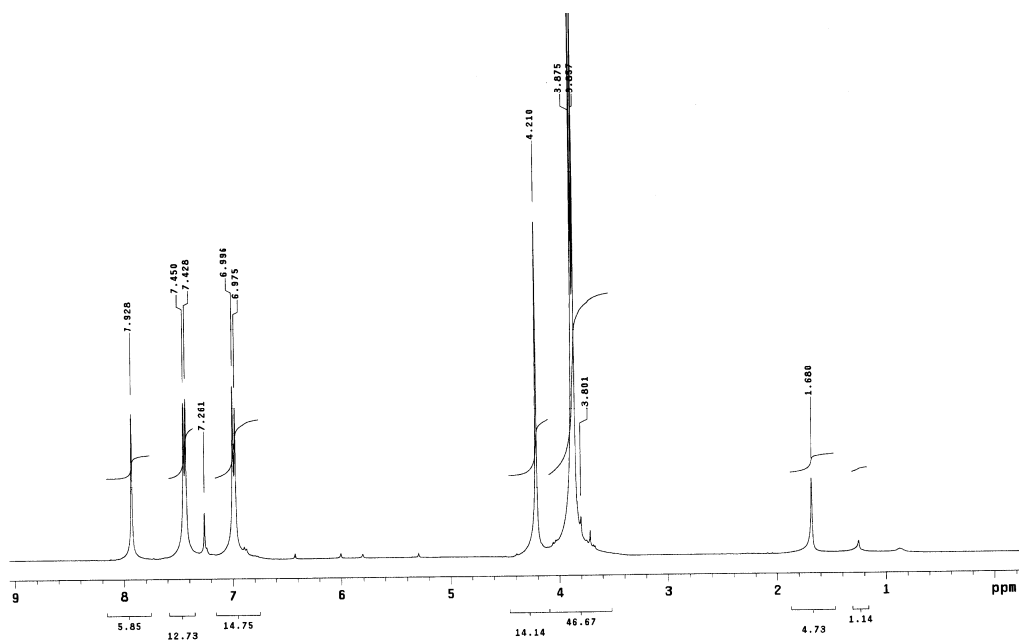


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (Z)-3-(2',4'-diclorofenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65g).

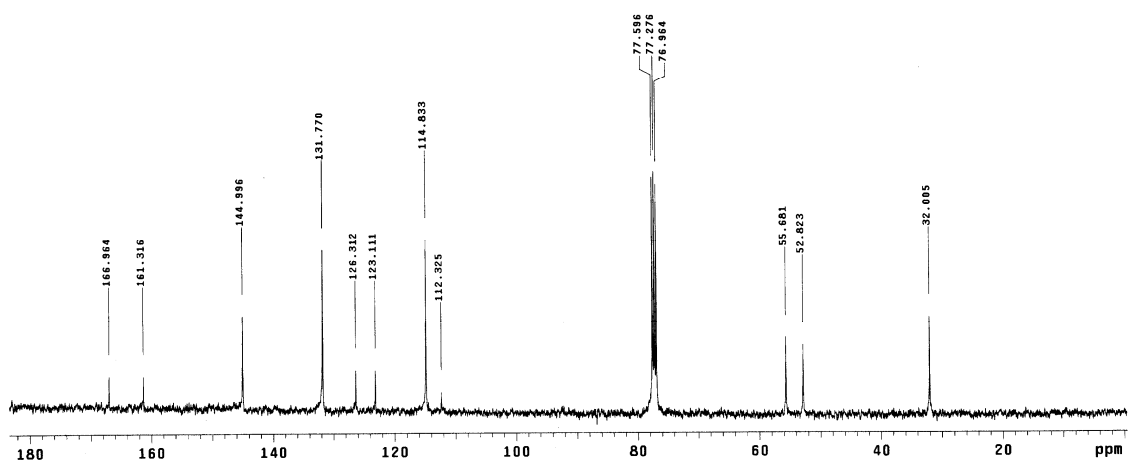
(Z)-3-(4'-Metoxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65h)



Espectro de IV (filme, cm⁻¹) do (Z)-3-(4'-metoxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65h).

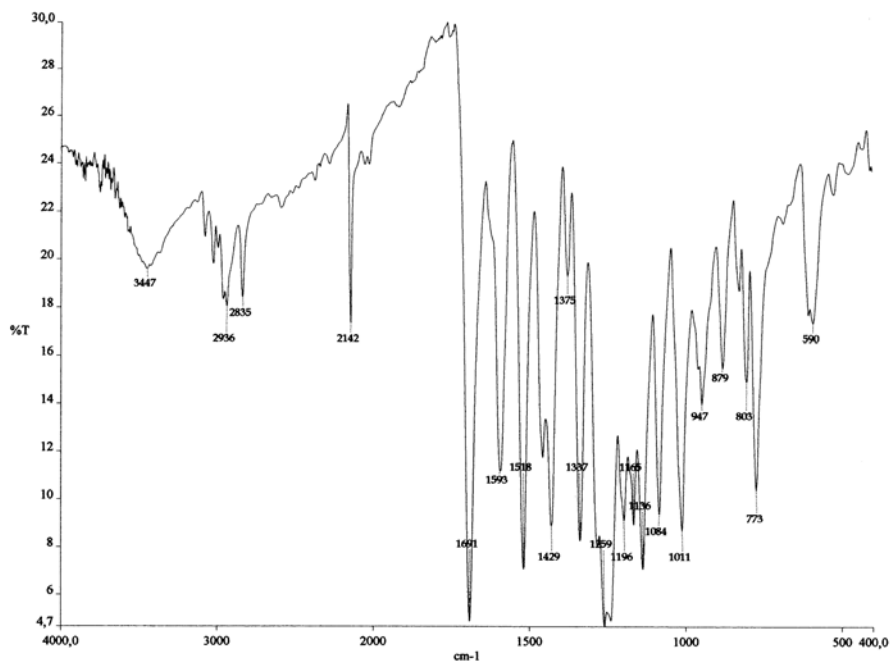
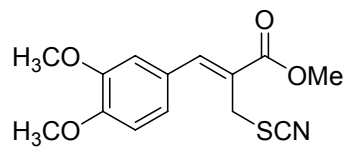


Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) do (Z)-3-(4'-metoxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65h).

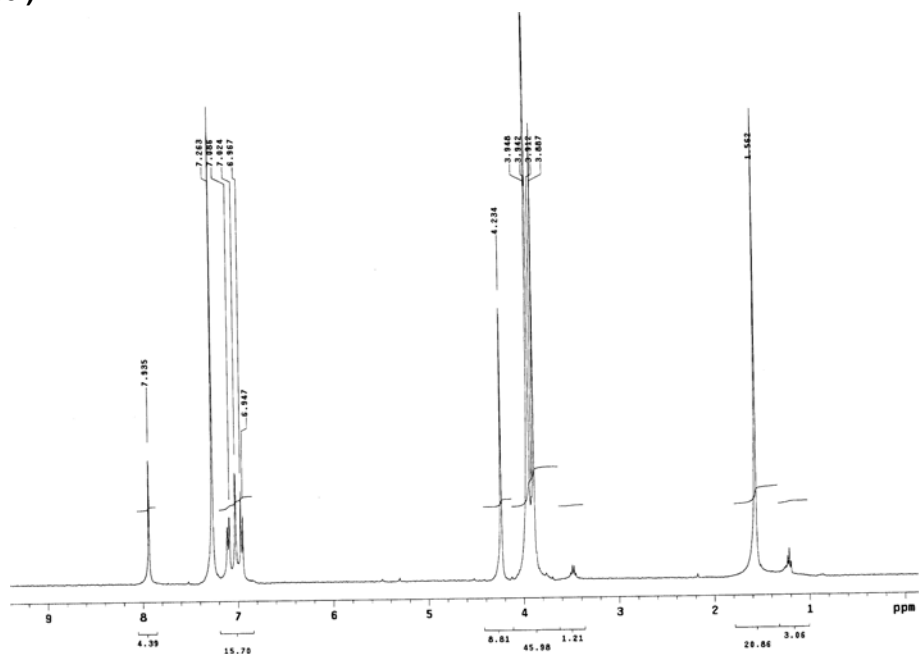


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (Z)-3-(4'-metoxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65h).

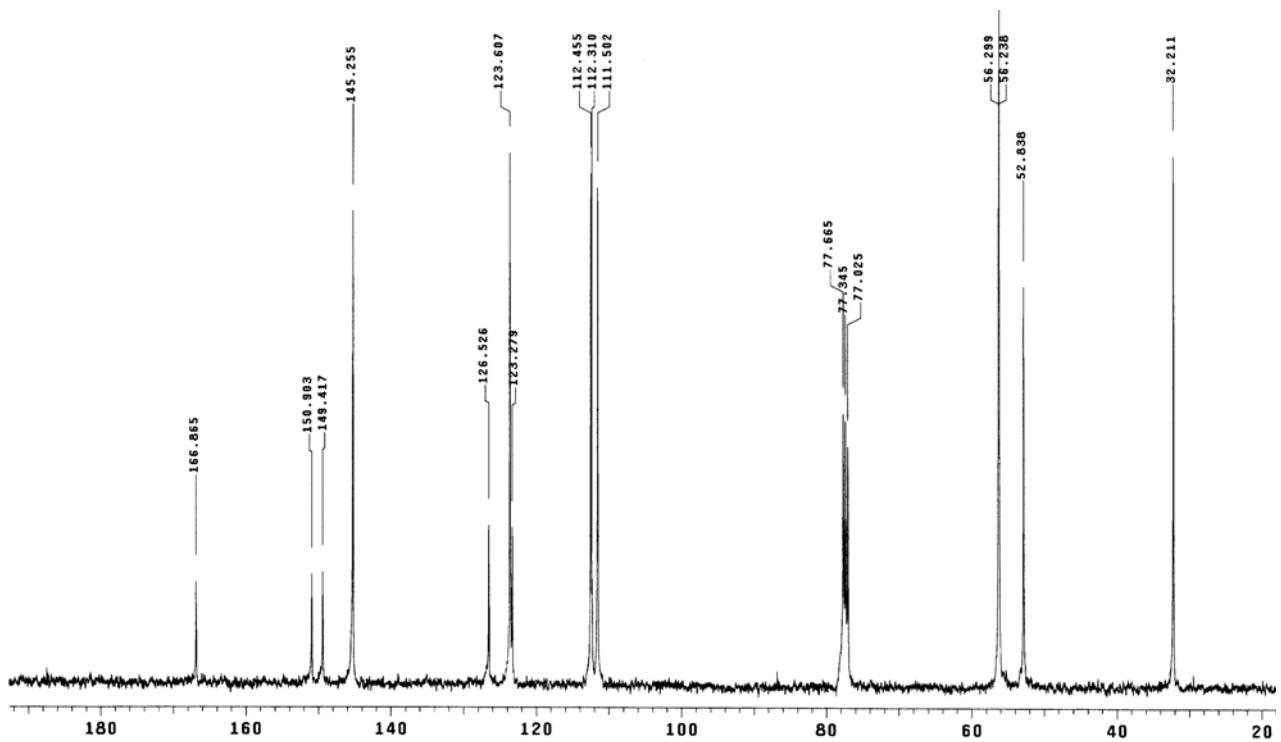
(Z)-3-(3',4'-Dimetoxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65i)



Espectro de IV (filme, cm^{-1}) do (Z)-3-(3',4'-dimetoxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65i).

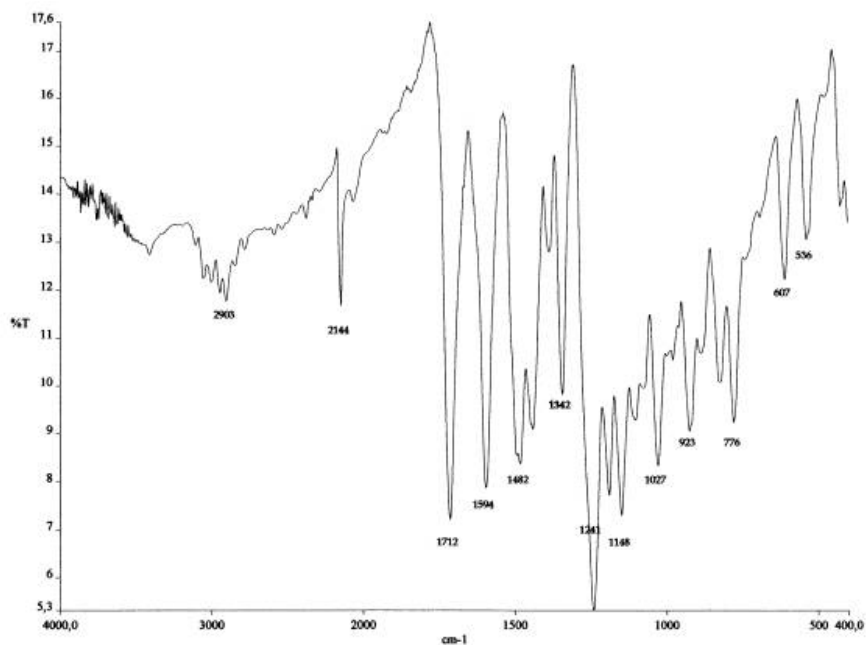
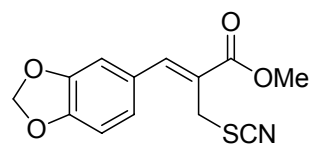


Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-3-(3',4'-dimetoxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65i).

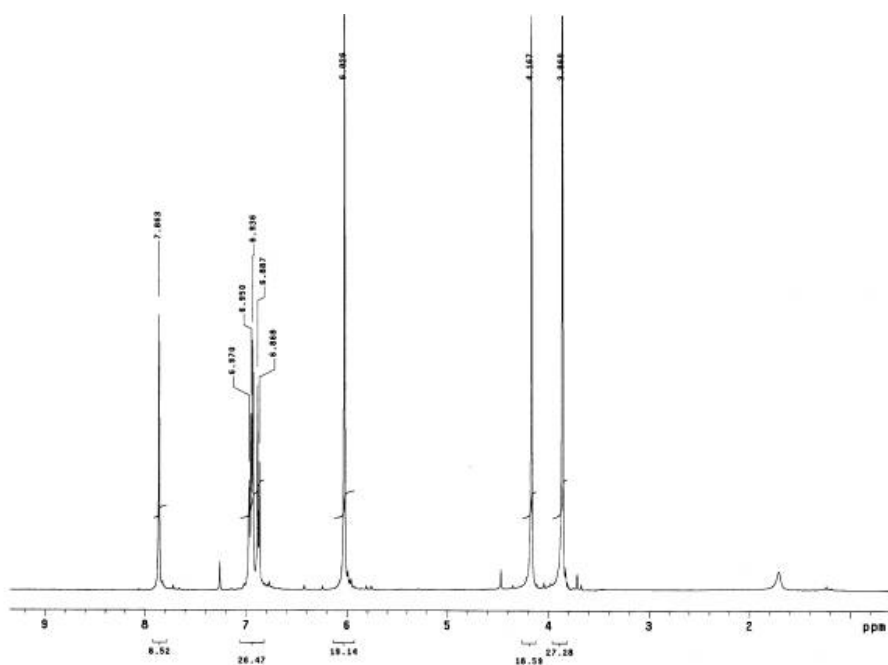


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (Z)-3-(3',4'-dimetoxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65i).

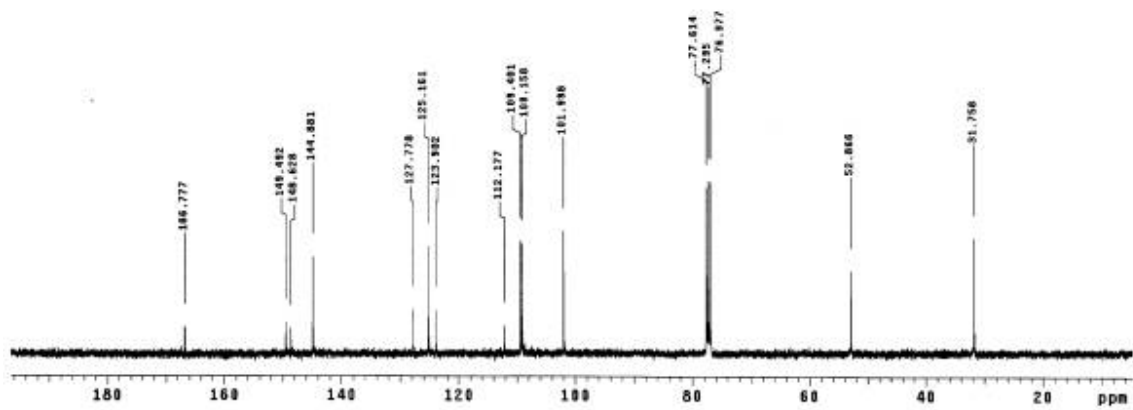
(Z)-3-(3',4'-Metilenodioxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65j)



Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) do (Z)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65j).

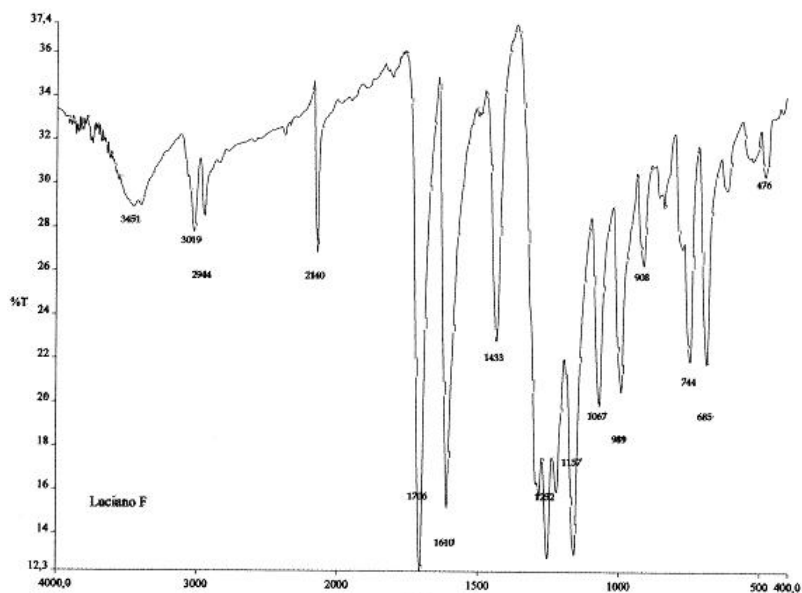
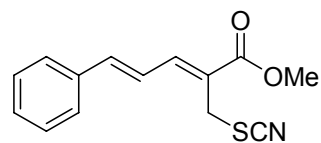


Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65j).

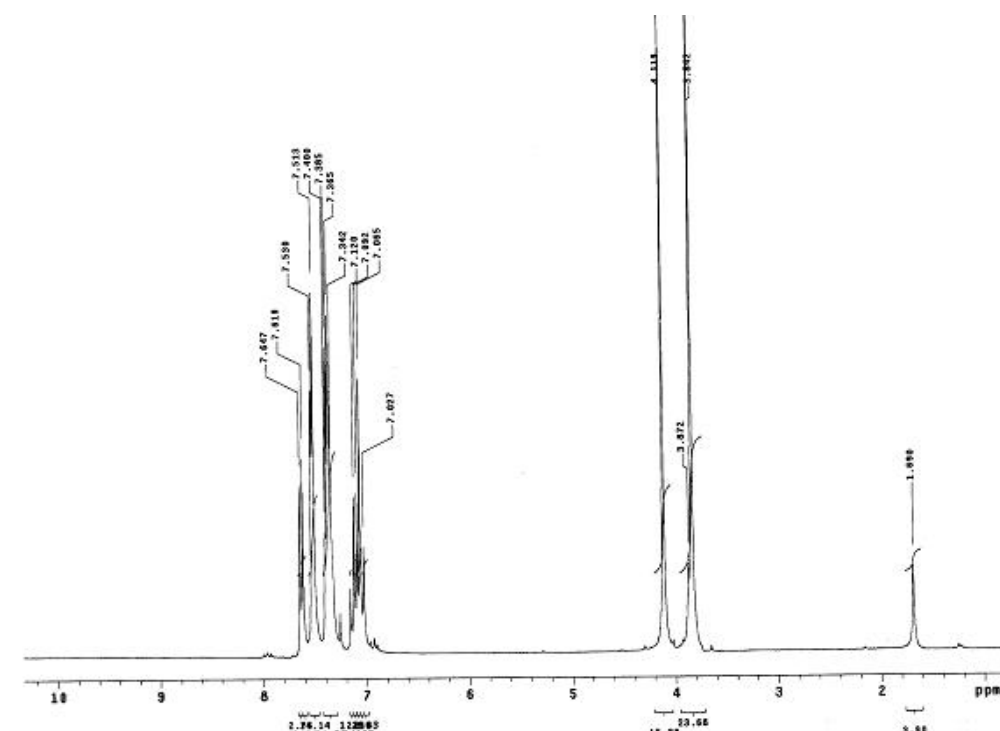


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (Z)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65j).

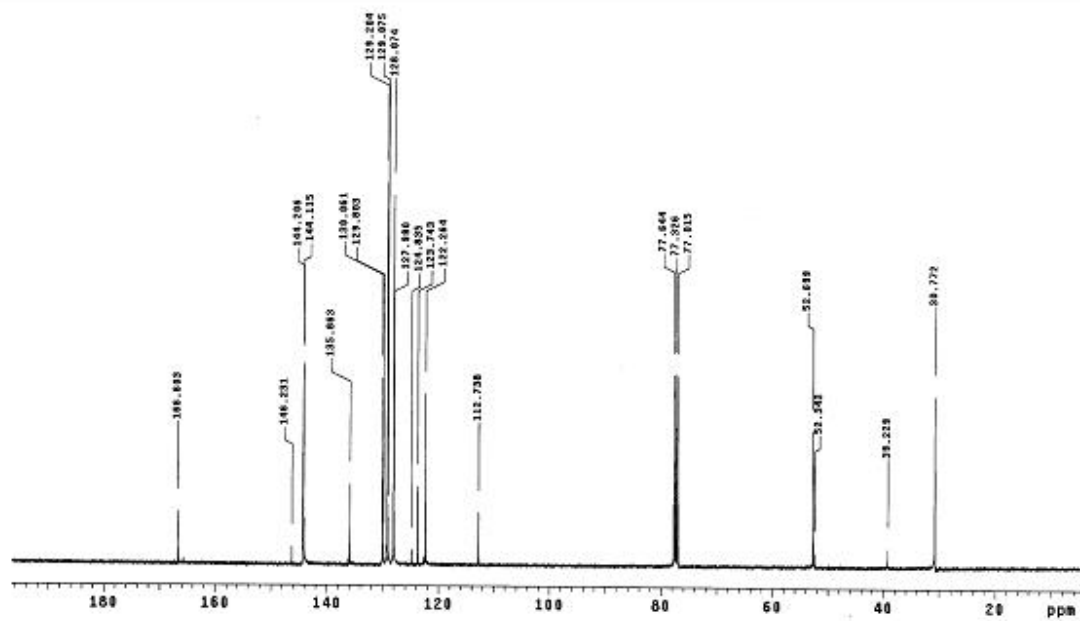
(2Z, 4E)-5-Fenil-2-(tiocianometil)-2,4-pentadienoato de metila (65k)



Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) do (2Z,4E)-5-fenil-2-(tiocianometil)-2,4-pentadienoato de metila (65k).



Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (2Z,4E)-5-fenil-2-(tiocianometil)-2,4-pentadienoato de metila (65k).

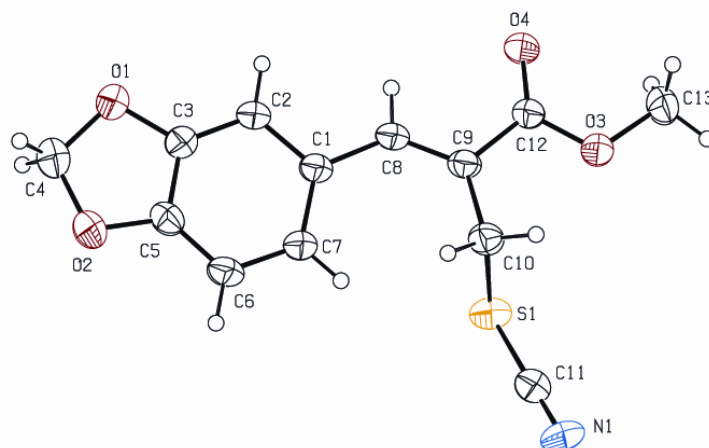


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (2Z,4E)-5-fenil-2-(tiocianometil)-2,4-pentadienoato de metila (65k).

ANEXO 7

**DADOS CRISTALOGRÁFICOS DO (Z)-3-(3',4'-
METILENODIOXIFENIL)-2-(TIOCIANOMETIL)-2-
PROPENOATO DE METILA (65j)**

(Z)-3-(3',4'-Metilenodioxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65j)



Estrutura molecular (ORTEP) para o **(Z)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65j)**, elipsóides com 40% de probabilidade.

Tabela 1. Dados cristalográficos do composto **(Z)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65j)**.

Formula empírica	$C_{13}H_{11}NO_4S$	
Massa molecular (g/mol)	277,29	
Temperatura	293(2) K	
Comprimento de onda (Å)	0,71069 Å	
Sistema Cristalino	Triclinico	
Grupo espacial	$P \bar{1}$	
Dimensões da célula unitária	$a = 6,635(2) \text{ \AA}$	$\alpha = 83,52(1)^\circ$.
	$b = 8,968(1) \text{ \AA}$	$\beta = 88,64(2)^\circ$.
	$c = 10,838(2) \text{ \AA}$	$\gamma = 80,60(1)^\circ$.
Volume	$632,2(2) \text{ \AA}^3$	
Z	2	
Densidade (calculada)	$1,457 \text{ Mg/m}^3$	
Coeficiente de absorção	$0,265 \text{ mm}^{-1}$	
F(000)	288	
Dimensões do cristal	$0,50 \times 0,33 \times 0,10 \text{ mm}$	
Intervalo de coleta (θ)	$1,89$ para $25,07^\circ$.	
Faixa de hkl medidos	$-7 \leq h \leq 7, -10 \leq k \leq 10, -12 \leq l \leq 1$	

Reflexões coletadas	2623
Reflexões independentes	2237 [R(int) = 0,0177]
Correção na absorção	Não
Método de refinamento	Mínimos – quadrados/Matriz completa em F ²
Dados / restrições / parâmetros	2237 / 0 / 173
GOOF	1,069
Índice R final [>2sigma(I)]	R1 = 0,0472, wR2 = 0,1308
Índice R (todos os dados)	R1 = 0,0613, wR2 = 0,1394
Densidade eletrônica residual	0,439 e -0,299 e.Å ⁻³

Tabela 2. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o composto **(Z)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65j)**. U (eq) é definido como 1/3do traço do tensor U^{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	9081(4)	4486(3)	2724(2)	42(1)
C(2)	9622(4)	5756(3)	3226(2)	47(1)
C(3)	11230(4)	6367(3)	2707(2)	47(1)
C(4)	13786(5)	7693(4)	2264(3)	65(1)
C(5)	12328(4)	5792(3)	1713(2)	45(1)
C(6)	11874(4)	4558(3)	1211(2)	49(1)
C(7)	10245(4)	3902(3)	1741(2)	46(1)
C(8)	7354(3)	3865(3)	3322(2)	43(1)
C(9)	6208(3)	2868(3)	2988(2)	41(1)
C(10)	6395(4)	2112(3)	1815(2)	47(1)
C(11)	7847(4)	-510(3)	855(3)	60(1)
C(12)	4587(4)	2496(3)	3890(2)	42(1)
C(13)	2163(4)	878(3)	4422(3)	56(1)
N(1)	7647(5)	-1156(4)	45(3)	95(1)
O(1)	12016(3)	7599(2)	3025(2)	70(1)
O(2)	13838(3)	6632(2)	1367(2)	62(1)
O(3)	3737(3)	1323(2)	3595(2)	50(1)
O(4)	4073(3)	3134(2)	4785(2)	66(1)
S(1)	8216(1)	322(1)	2116(1)	58(1)

Tabela 3. Comprimento [Å] e ângulos [°] das ligações para o composto (**Z**)-3-(3',4'-metilenodioxifenil)-2-(tiocianometil)-2-propenoato de metila (65j).

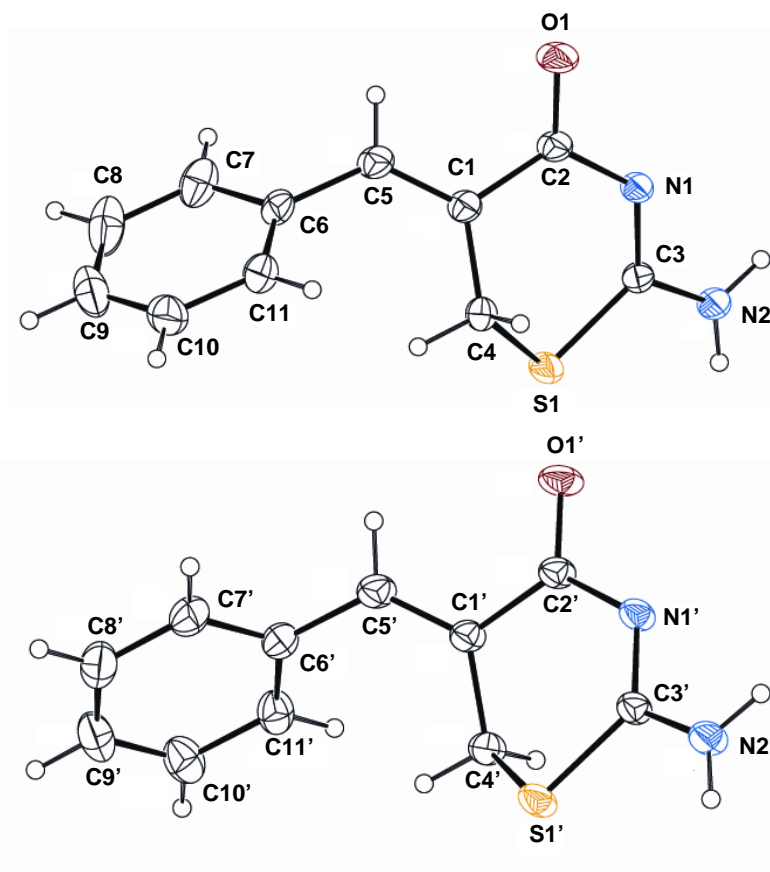
Comprimento [Å]		Ângulos [°]	
C(1)-C(7)	1,400(3)	C(7)-C(1)-C(2)	118,7(2)
C(1)-C(2)	1,416(3)	C(7)-C(1)-C(8)	125,4(2)
C(1)-C(8)	1,460(3)	C(2)-C(1)-C(8)	115,8(2)
C(2)-C(3)	1,359(3)	C(3)-C(2)-C(1)	118,0(2)
C(3)-O(1)	1,376(3)	C(2)-C(3)-O(1)	128,3(2)
C(3)-C(5)	1,386(3)	C(2)-C(3)-C(5)	122,3(2)
C(4)-O(1)	1,428(3)	O(1)-C(3)-C(5)	109,4(2)
C(4)-O(2)	1,431(3)	O(1)-C(4)-O(2)	108,0(2)
C(5)-C(6)	1,366(4)	C(6)-C(5)-O(2)	128,3(2)
C(5)-O(2)	1,370(3)	C(6)-C(5)-C(3)	121,7(2)
C(6)-C(7)	1,395(3)	O(2)-C(5)-C(3)	110,0(2)
C(8)-C(9)	1,348(3)	C(5)-C(6)-C(7)	116,9(2)
C(9)-C(12)	1,490(3)	C(6)-C(7)-C(1)	122,4(2)
C(9)-C(10)	1,500(3)	C(9)-C(8)-C(1)	132,4(2)
C(10)-S(1)	1,847(3)	C(8)-C(9)-C(12)	115,6(2)
C(11)-N(1)	1,127(4)	C(8)-C(9)-C(10)	127,0(2)
C(11)-S(1)	1,670(3)	C(12)-C(9)-C(10)	117,5(2)
C(12)-O(4)	1,195(3)	C(9)-C(10)-S(1)	107,35(17)
C(12)-O(3)	1,344(3)	N(1)-C(11)-S(1)	175,7(3)
C(13)-O(3)	1,436(3)	O(4)-C(12)-O(3)	122,4(2)
		O(4)-C(12)-C(9)	125,6(2)
		O(3)-C(12)-C(9)	112,02(19)
		C(3)-O(1)-C(4)	105,9(2)
		C(5)-O(2)-C(4)	105,8(2)
		C(12)-O(3)-C(13)	115,86(19)
		C(11)-S(1)-C(10)	100,29(14)

Transformações simétricas usadas para geração de átomos equivalentes:

ANEXO 8

DADOS CRISTALOGRAFICOS DO (5Z)-2-AMINO-5-BENZILIDENO-5,6-DIIDRO-1,3-TIAZIN-4-ONA (139a)

(5Z)-2-Amino-5-benzilideno-5,6-diidro-1,3-tiazin-4-ona (139a).



Estrutura molecular (ORTEP) para o **(5Z)-2-amino-5-benzilideno-5,6-diidro-1,3-tiazin-4-ona (139a)**, elipsóides com 40% de probabilidade.

Tabela 1. Dados cristalográficos do composto **(5Z)-2-amino-5-benzilideno-5,6-diidro-1,3-tiazin-4-ona (139a)**.

Fórmula empírica	$C_{11}H_{10}N_2OS$	
Massa molecular (g/mol)	218,27	
Temperatura	293(2) K	
Comprimento de onda (Å)	0.71069 Å	
Sistema cristalino	Triclinico	
Grupo espacial	$P \bar{1}$	
Dimensões da célula unitária	$a = 7,273(1) \text{ \AA}$	$\alpha = 83,511(6)^\circ$.
	$b = 10,921(1) \text{ \AA}$	$\beta = 78,094(8)^\circ$.

	$c = 13,671(1) \text{ \AA}$	$\gamma = 86,296(9)^\circ$.
Volume	$1054,75(19) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Densidade (calculada)	$1,375 \text{ Mg/m}^3$	
Coeficiente de absorção	$0,279 \text{ mm}^{-1}$	
F(000)	456	
Dimensões do cristal	$0,50 \times 0,36 \times 0,10 \text{ mm}$	
Intervalo de coleta (θ)	$1,53$ para $25,06^\circ$.	
Faixa de hkl medidos	$-8 \leq h \leq 8, -13 \leq k \leq 12, -16 \leq l \leq 0$	
Reflexões coletadas	3906	
Reflexões independentes	3736 [R(int) = 0,0187]	
Correção na absorção	Psi-scan	
Max. e min. de transmissão	0,974 e 0,875	
Método de refinamento	Mínimos – quadrados/Matriz completa em F^2	
Dados / restrições / parâmetros	3736 / 0 / 288	
GOOF	1,061	
Índice R final [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0,0333, wR2 = 0,0844$	
Índice R (todos os dados)	$R1 = 0,0519, wR2 = 0,0917$	
Coeficiente de extinção	$0,0084(12)$	
Densidade eletrônica residual	$0,209$ e $-0,200 \text{ e. \AA}^{-3}$	

Tabela 2. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o composto **(5Z)-2-amino-5-benzilideno-5,6-diidro-1,3-tiazin-4-ona (139a)**. U (eq) é definido como 1/3do traço do tensor U_{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
S(1')	4336(1)	1595(1)	5466(1)	46(1)
N(1')	1466(2)	496(1)	6869(1)	39(1)
N(2')	4407(2)	421(2)	7226(1)	47(1)
O(1')	-1538(2)	796(1)	6702(1)	49(1)
C(1')	675(2)	1637(2)	5303(1)	35(1)
C(2')	135(2)	961(2)	6327(1)	35(1)
C(3')	3262(2)	766(2)	6602(1)	36(1)
C(4')	2611(2)	1337(2)	4733(1)	41(1)
C(5')	-532(2)	2480(2)	4970(1)	42(1)
C(6')	-246(2)	3238(2)	3990(1)	41(1)
C(7')	-761(3)	4500(2)	3952(2)	50(1)
C(8')	-434(3)	5241(2)	3048(2)	58(1)
C(9')	369(3)	4745(2)	2174(2)	59(1)
C(10')	834(3)	3502(2)	2191(2)	55(1)
C(11')	525(3)	2747(2)	3091(2)	47(1)
S(1)	325(1)	7801(1)	551(1)	45(1)
N(1)	2971(2)	9088(1)	-856(1)	36(1)
N(2)	-20(2)	9116(2)	-1117(1)	38(1)
O(1)	6049(2)	8845(2)	-860(1)	55(1)
C(1)	4093(2)	7742(2)	523(1)	35(1)
C(2)	4437(2)	8587(2)	-426(1)	36(1)
C(3)	1215(2)	8746(2)	-549(1)	32(1)
C(4)	2230(2)	7911(2)	1208(1)	39(1)
C(5)	5412(2)	6872(2)	686(1)	41(1)
C(6)	5351(2)	5935(2)	1556(2)	41(1)
C(7)	5933(3)	4719(2)	1394(2)	59(1)
C(8)	5843(4)	3814(2)	2192(3)	76(1)
C(9)	5229(3)	4107(2)	3156(2)	73(1)
C(10)	4694(3)	5304(2)	3337(2)	64(1)
C(11)	4749(3)	6216(2)	2538(2)	49(1)

Tabela 3. Comprimento [Å] e ângulos [°] para o composto (5Z)-2-amino-5-benzilideno-5,6-diidro-1,3-tiazin-4-ona (139a).

Comprimento [Å]		Ângulos [°]	
S(1')-C(3')	1,7649(17)	C(3')-S(1')-C(4')	97,55(8)
S(1')-C(4')	1,8129(18)	C(3')-N(1')-C(2')	123,02(15)
N(1')-C(3')	1,324(2)	C(5')-C(1')-C(2')	119,58(16)
N(1')-C(2')	1,375(2)	C(5')-C(1')-C(4')	124,50(16)
N(2')-C(3')	1,320(2)	C(2')-C(1')-C(4')	115,88(14)
O(1')-C(2')	1,235(2)	O(1')-C(2')-N(1')	118,32(16)
C(1')-C(5')	1,339(2)	O(1')-C(2')-C(1')	120,13(15)
C(1')-C(2')	1,495(2)	N(1')-C(2')-C(1')	121,55(14)
C(1')-C(4')	1,497(2)	N(2')-C(3')-N(1')	119,50(16)
C(5')-C(6')	1,477(3)	N(2')-C(3')-S(1')	114,35(13)
C(6')-C(11')	1,392(3)	N(1')-C(3')-S(1')	126,14(13)
C(6')-C(7')	1,402(3)	C(1')-C(4')-S(1')	109,80(13)
C(7')-C(8')	1,385(3))	C(1')-C(5')-C(6')	127,30(17)
C(8')-C(9')	1,372(3)	C(11')-C(6')-C(7')	118,20(18)
C(9')-C(10')	1,376(3)	C(11')-C(6')-C(5')	122,36(18)
C(10')-C(11')	1,387(3)	C(7')-C(6')-C(5')	119,44(18)
S(1)-C(3)	1,7549(17)	C(8')-C(7')-C(6')	120,6(2)
S(1)-C(4)	1,8165(18)	C(9')-C(8')-C(7')	120,3(2)
N(1)-C(3)	1,323(2)	C(8')-C(9')-C(10')	120,0(2)
N(1)-C(2)	1,376(2)	C(9')-C(10')-C(11')	120,4(2)
N(2)-C(3)	1,320(2)	C(10')-C(11')-C(6')	120,5(2)
O(1)-C(2)	1,234(2)	C(3)-S(1)-C(4)	98,26(8)
C(1)-C(5)	1,340(2)	C(3)-N(1)-C(2)	123,51(15)
C(1)-C(2)	1,491(2)	C(5)-C(1)-C(2)	118,97(16)
C(1)-C(4)	1,494(2)	C(5)-C(1)-C(4)	124,87(16)
C(5)-C(6)	1,474(3)	C(2)-C(1)-C(4)	116,11(14)
C(6)-C(11)	1,387(3)	O(1)-C(2)-N(1)	117,85(16)
C(6)-C(7)	1,395(3)	O(1)-C(2)-C(1)	121,05(15)

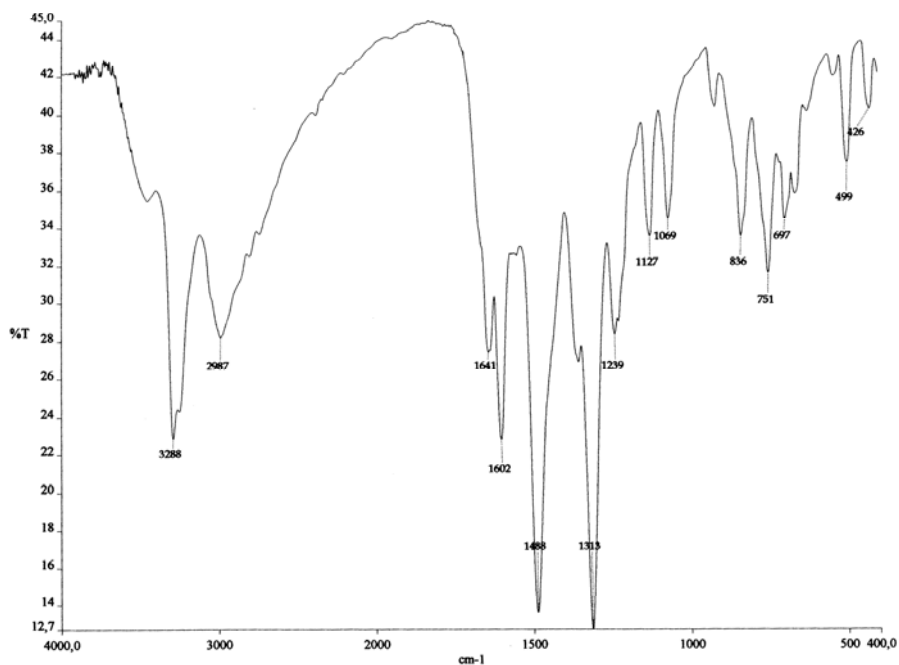
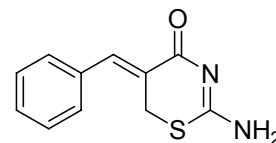
C(7)-C(8)	1,381(3)	N(1)-C(2)-C(1)	121,09(14)
C(8)-C(9)	1,369(4)	N(2)-C(3)-N(1)	118,64(16)
C(9)-C(10)	1,375(4)	N(2)-C(3)-S(1)	114,91(13)
C(10)-C(11)	1,388(3)	N(1)-C(3)-S(1)	126,44(13)
		C(1)-C(4)-S(1)	110,72(12)
		C(1)-C(5)-C(6)	127,96(17)
		C(11)-C(6)-C(7)	118,24(19)
		C(11)-C(6)-C(5)	122,44(18)
		C(7)-C(6)-C(5)	119,31(19)
		C(8)-C(7)-C(6)	120,6(2)
		C(9)-C(8)-C(7)	120,3(2)
		C(8)-C(9)-C(10)	120,2(2)
		C(9)-C(10)-C(11)	119,9(2)
		C(6)-C(11)-C(10)	120,7(2)

Transformações simétricas usadas para geração de átomos equivalentes:

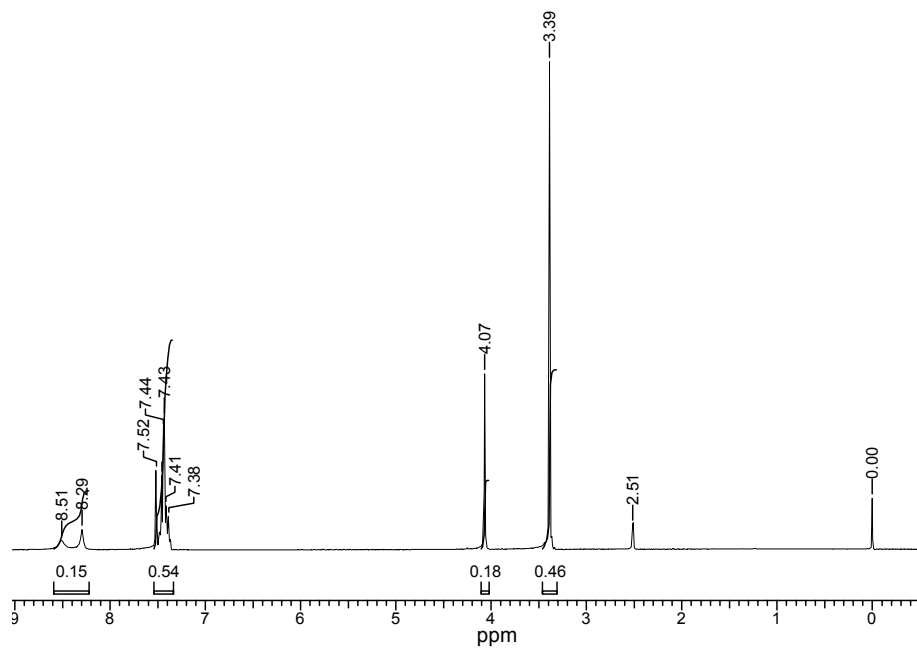
ANEXO 9

Espetros de IV, RMN-¹H e RMN¹³C para os compostos (5Z)-2-amino-5-benzilideno-5,6-diidro-1,3-tiazin-4-ona (139a), (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(3'-naftalenilmetileno)-1,3-tiazin-4-ona (139b), (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(2'-nitrobenzilideno)-1,3-tiazin-4-ona (139c), (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(4'-nitrobenzilideno)-1,3-tiazin-4-ona (139d), (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(2'-clorobenzilideno)-1,3-tiazin-4-ona (139e), (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(4'-clorobenzilideno)-1,3-tiazin-4-ona (139f), (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(2',4'-diclorobenzilideno)-1,3-tiazin-4-ona (139g), (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(4'-metoxibenzilideno)-1,3-tiazin-4-ona (139h), (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(3',4'-dimetoxibenzilideno)-1,3-tiazin-4-ona (139i), (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(3',4'-metilendioxibenzilideno)-1,3-tiazin-4-ona (139j) e (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-[(E)-estiril]metileno}-1,3-tiazin-4-ona (139k).

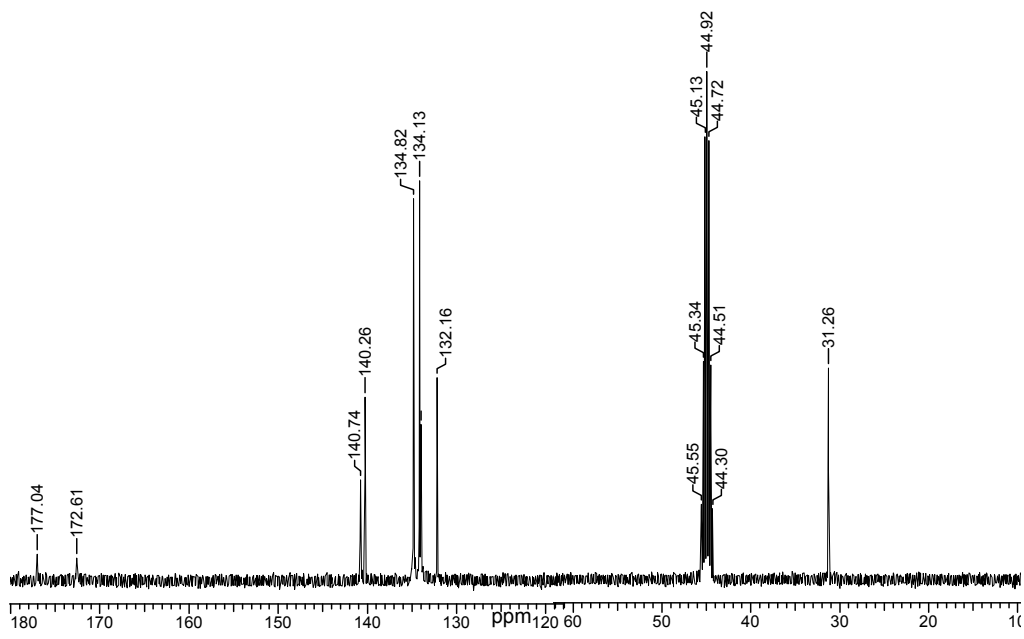
**(5Z)-2-Amino-5-benzilideno-5,6-diidro-1,3-tiazin-4-ona
(139a)**



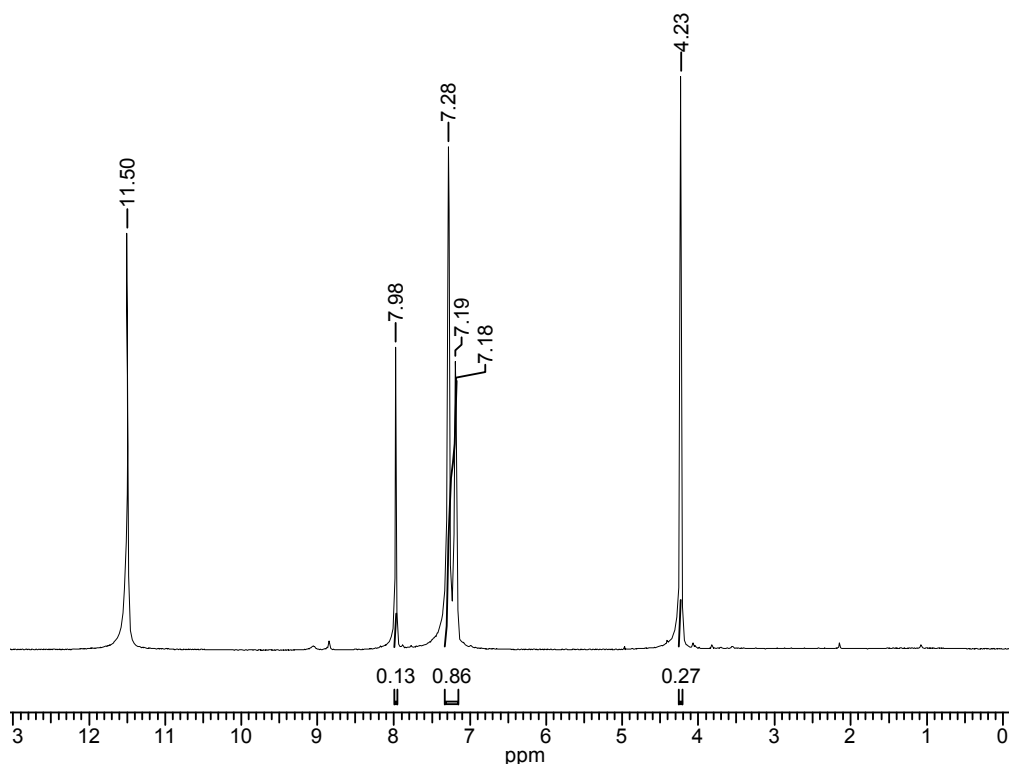
Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) do (5Z)-2-amino-5-benzilideno-5,6-diidro-1,3-tiazin-4-ona (139a).



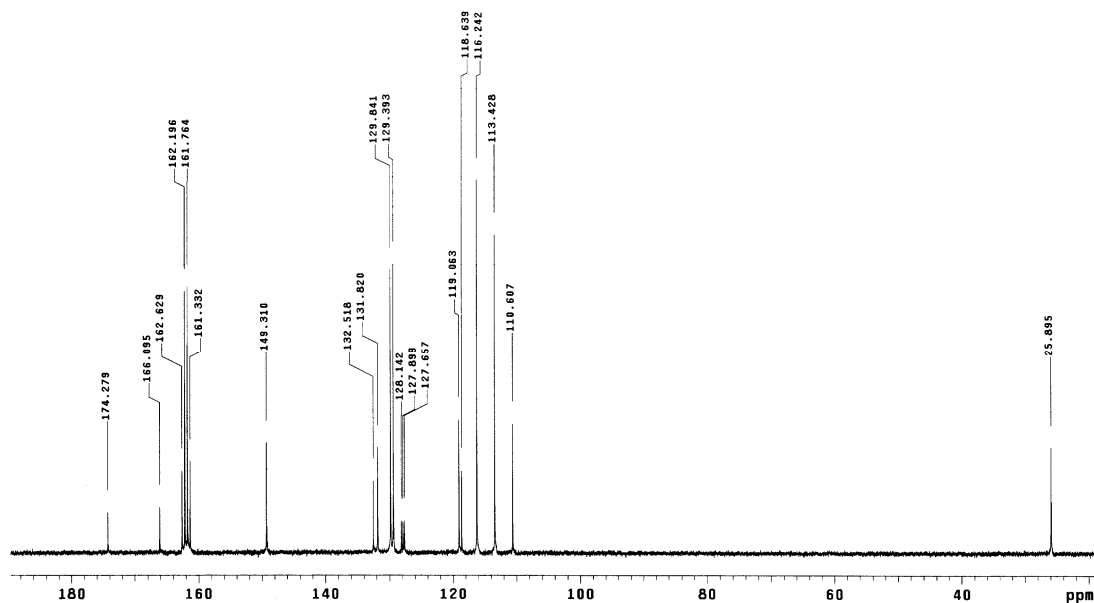
Espectro de RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do (5Z)-2-amino-5-benzilideno-5,6-diidro-1,3-tiazin-4-ona (139a).



Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do (5Z)-2-amino-5-benzilideno-5,6-diidro-1,3-tiazin-4-ona (139a).

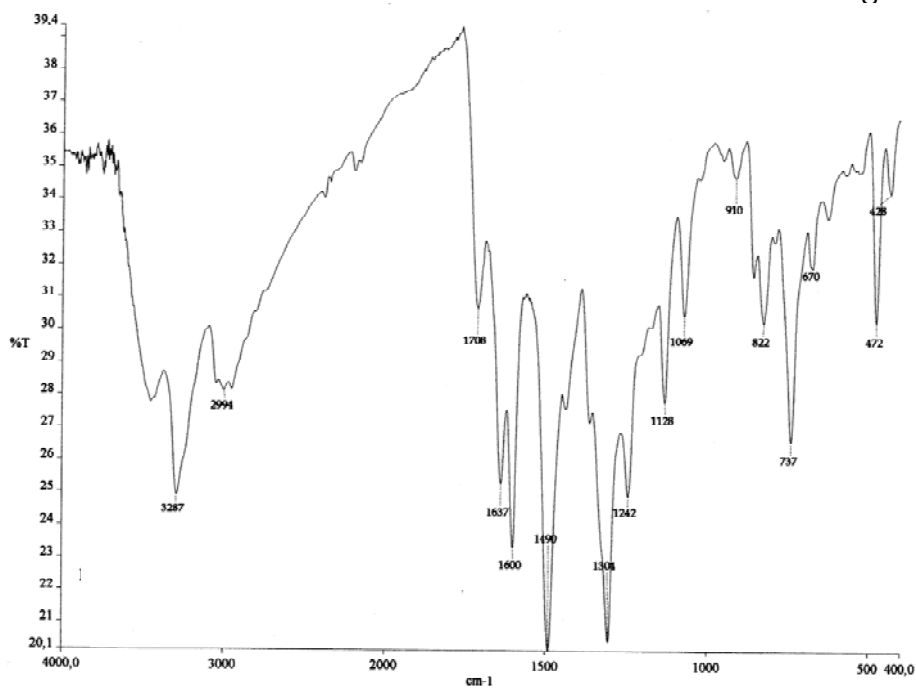
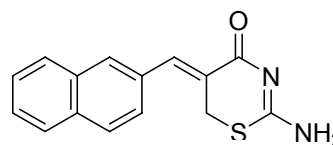


Espectro de RMN-¹H (400 MHz, TFA-d₁, C₆D₆ padrão externo) do (5Z)-2-amino-5-benzilideno-5,6-diidro-1,3-tiazin-4-ona (139a).

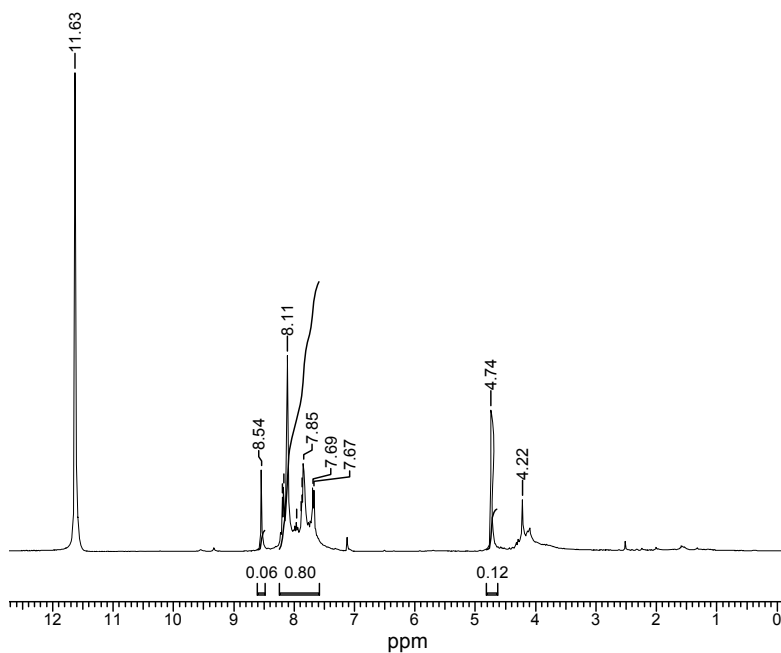


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, TFA-d₁, C₆D₆ padrão externo) do (5Z)-2-amino-5-benzilideno-5,6-diidro-1,3-tiazin-4-ona(139a).

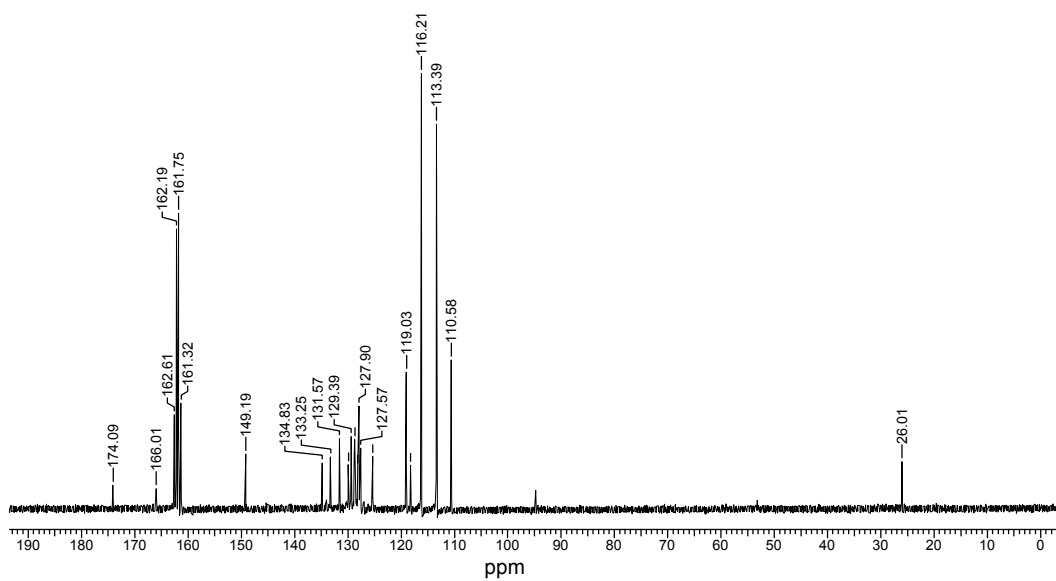
(5Z)-2-Amino-5,6-diidro-5-(3'-naftalenilmetileno)-1,3-tiazin-4-ona (139b)



Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) do (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(3'-naftalenilmetileno)-1,3-tiazin-4-ona (139b).

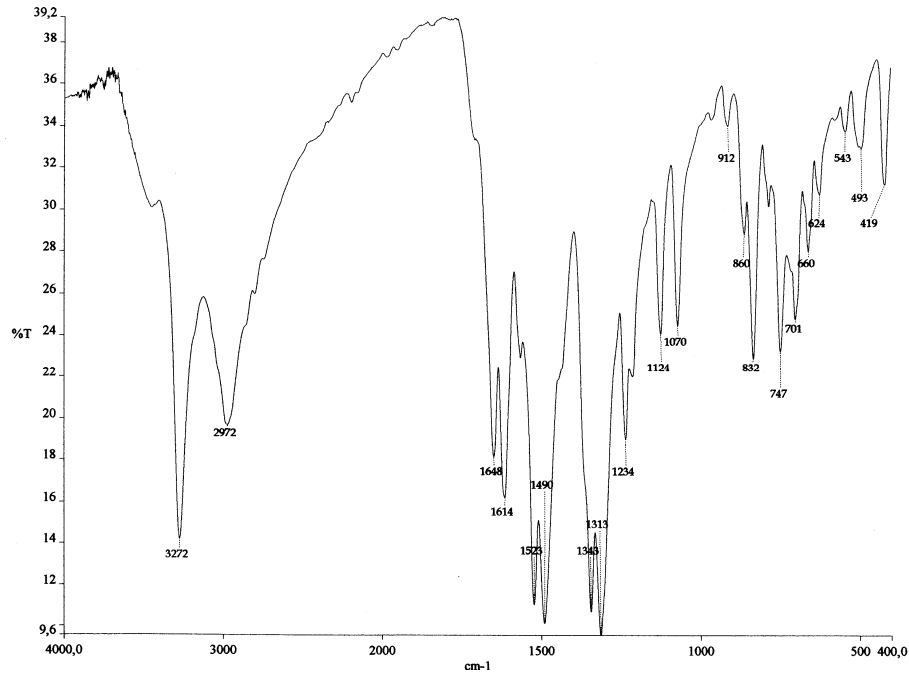
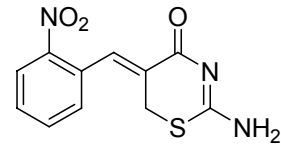


Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, TFA- d_1 , C_6D_6 padrão externo) do (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(3'-naftalenilmetileno)-1,3-tiazin-4-ona (139b).

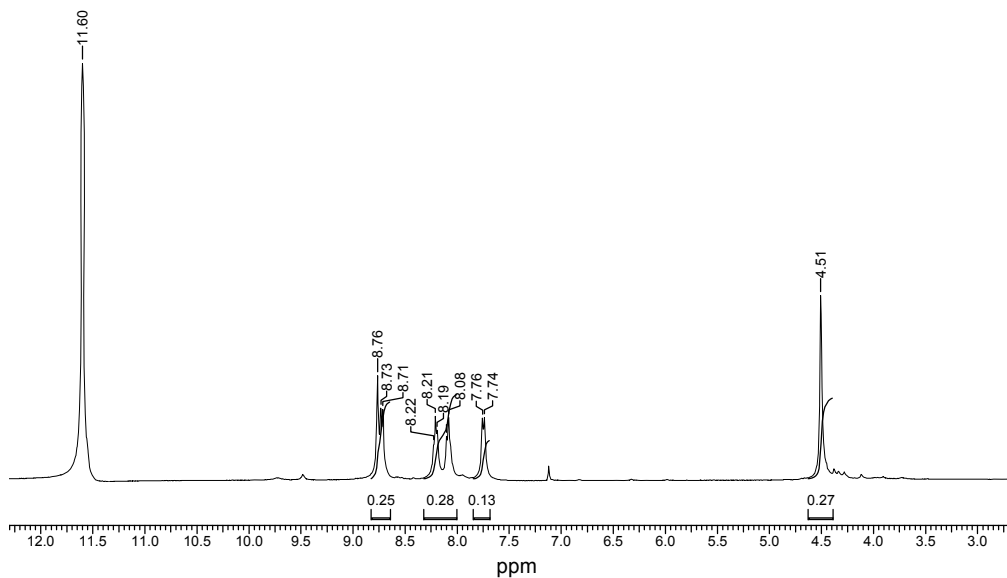


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, TFA-d₁, C₆D₆ padrão externo) do (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(3'-naftalenilmetileno)-1,3-tiazin-4-ona (139b).

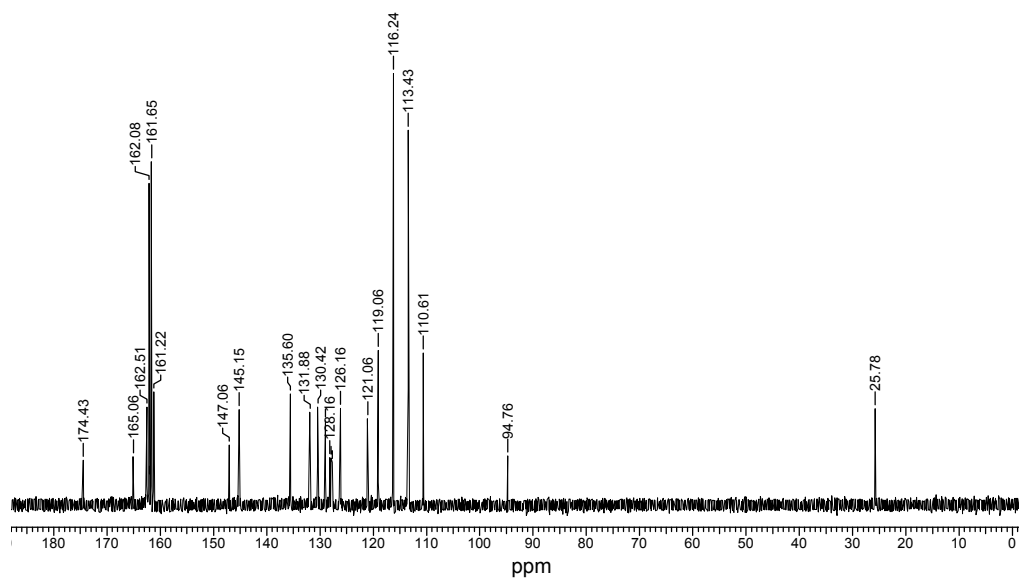
(5Z)-2-Amino-5,6-diidro-5-(2'-nitrofenil)metileno-1,3-tiazin-4-ona (139c)



Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) do (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(2'-nitrofenil)metileno-1,3-tiazin-4-ona (139c).

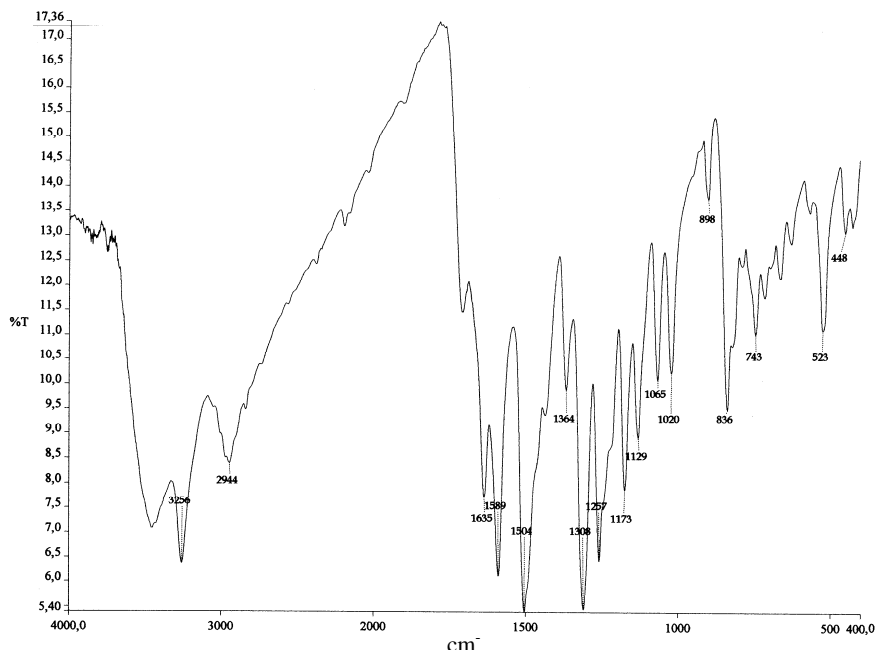
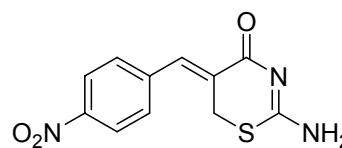


Espectro de RMN-¹H (400 MHz, TFA-d₁, C₆D₆ padrão externo) do (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(2'-nitrofenil)metileno-1,3-tiazin-4-ona (139c).

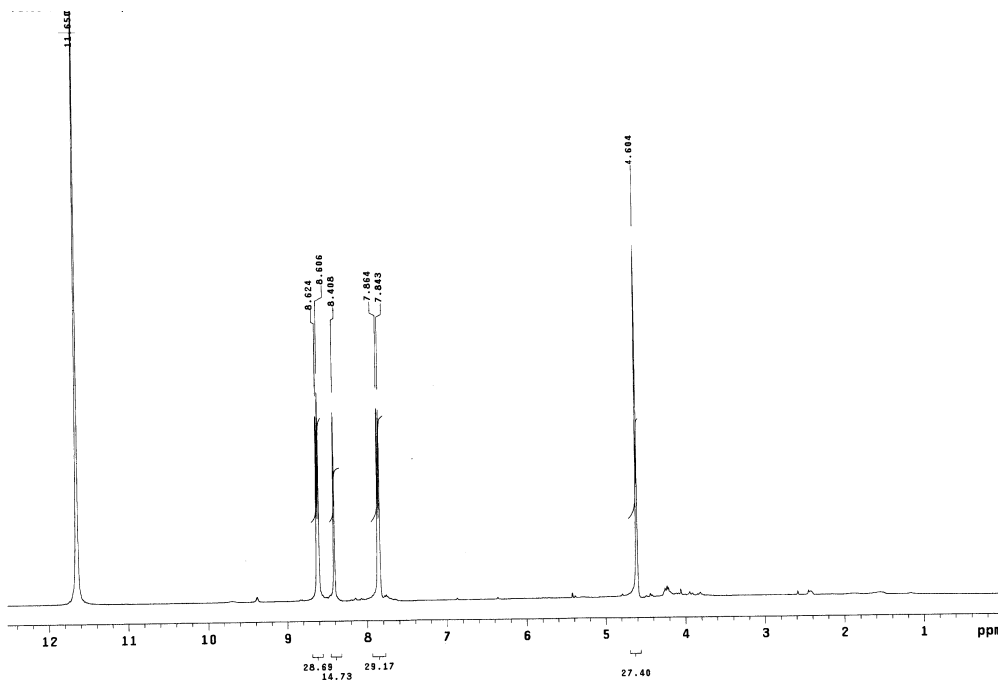


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, TFA-d₁, C₆D₆ padrão externo) do (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(2'-nitrofenil)metileno-1,3-tiazin-4-ona (139c).

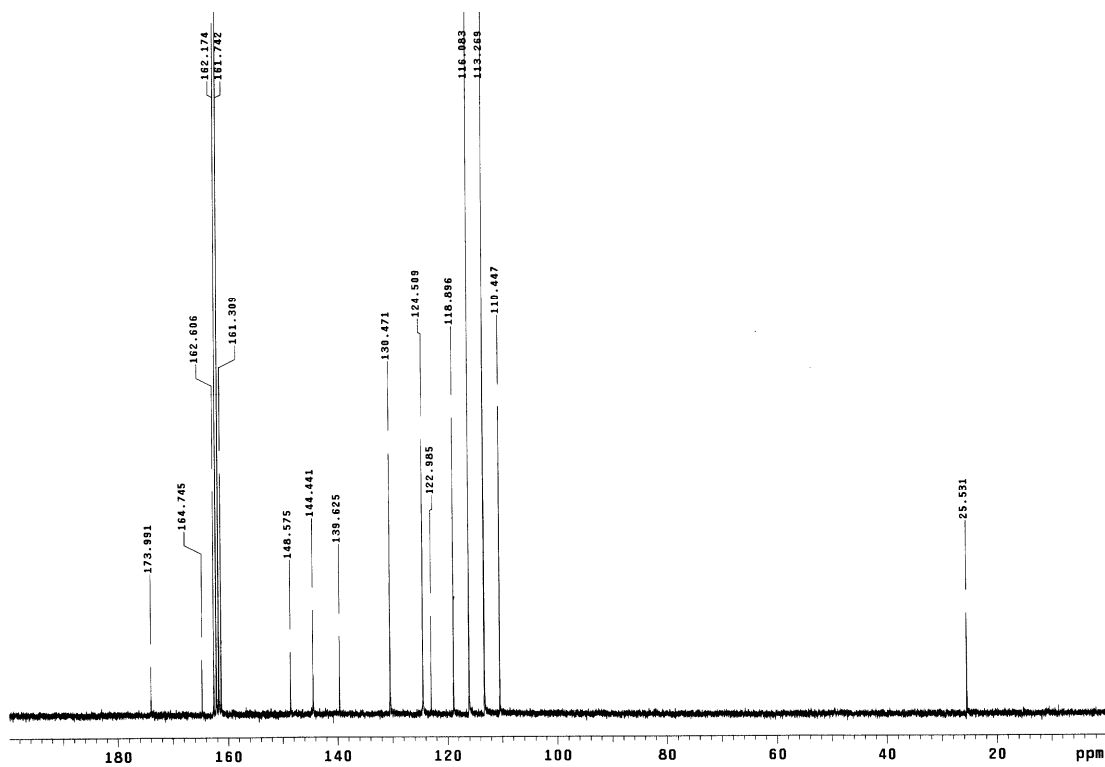
(5Z)-2-Amino-5,6-diidro-5-(4'-nitrofenil)metileno-1,3-tiazin-4-ona (139d)



Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) do (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(4'-nitrofenil)metileno-1,3-tiazin-4-ona (139d).

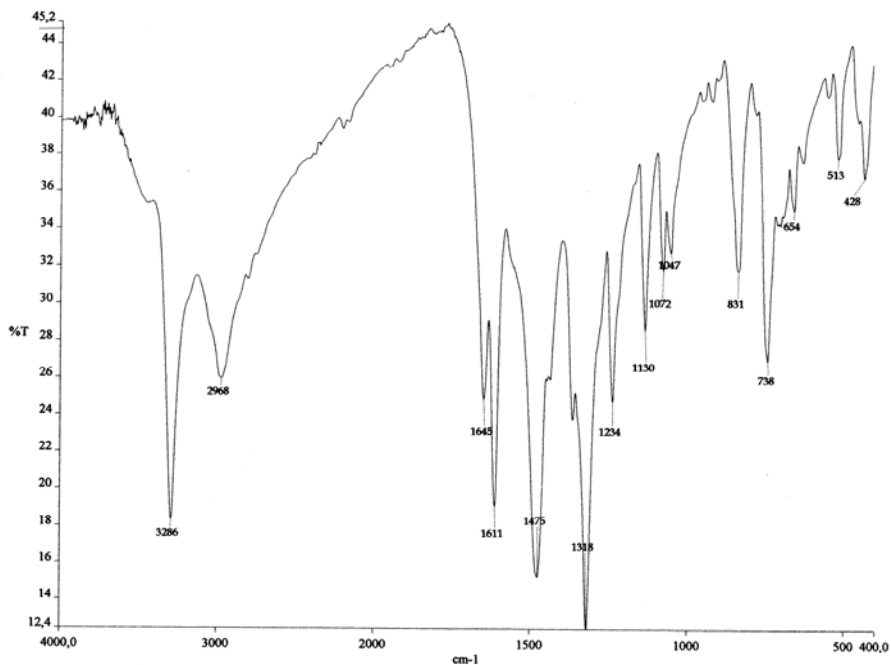
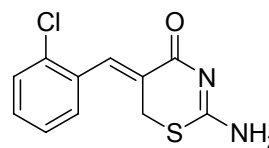


Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, TFA- d_1 , C_6D_6 padrão externo) do (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(4'-nitrofenil)metileno-1,3-tiazin-4-ona (139d).

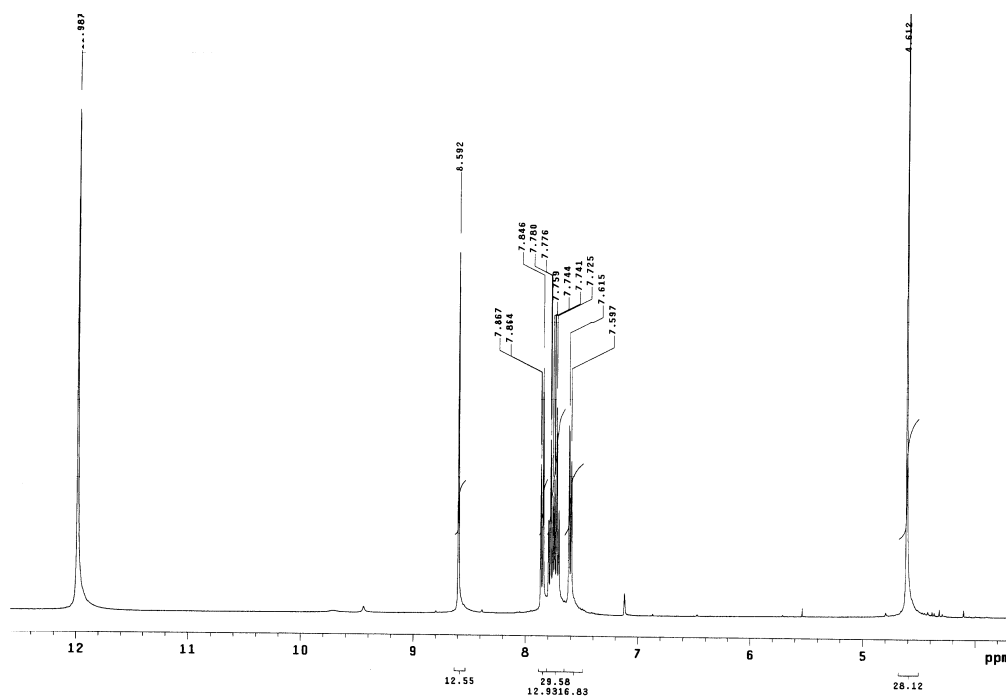


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, TFA-d₁, C₆D₆ padrão externo) do (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(4'-nitrofenil)metileno-1,3-tiazin-4-ona (139d).

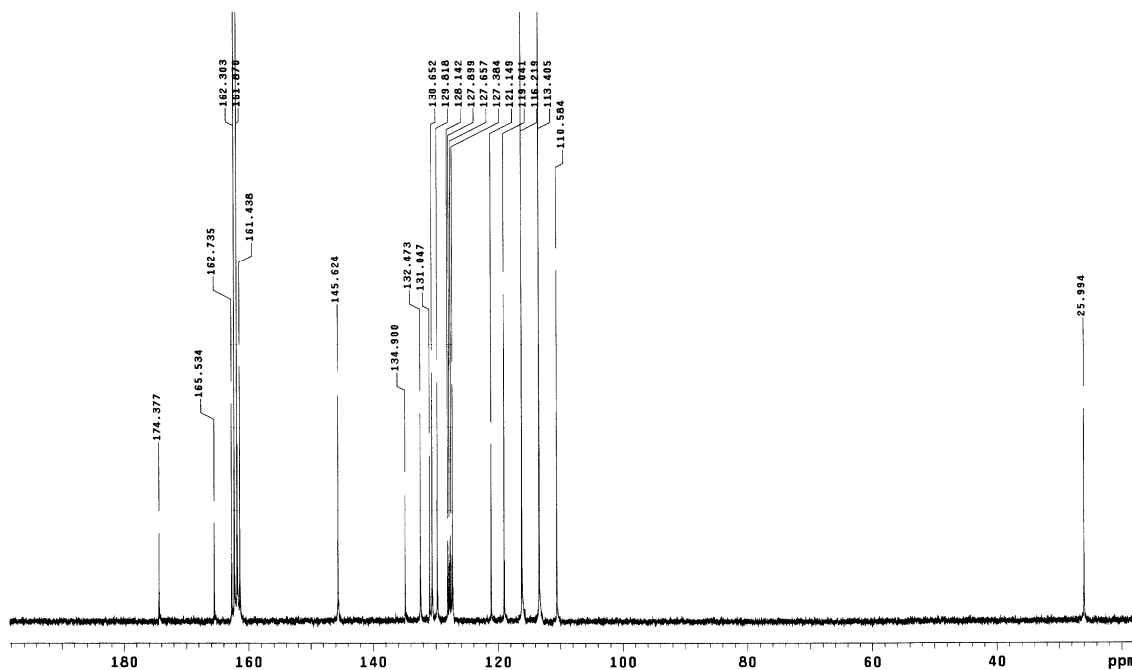
(5Z)-2-Amino-5,6-diidro-5-(2'-clorofenil)metileno-1,3-tiazin-4-ona (139e)



Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) do (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(2'-clorofenil)metileno-1,3-tiazin-4-ona (139).

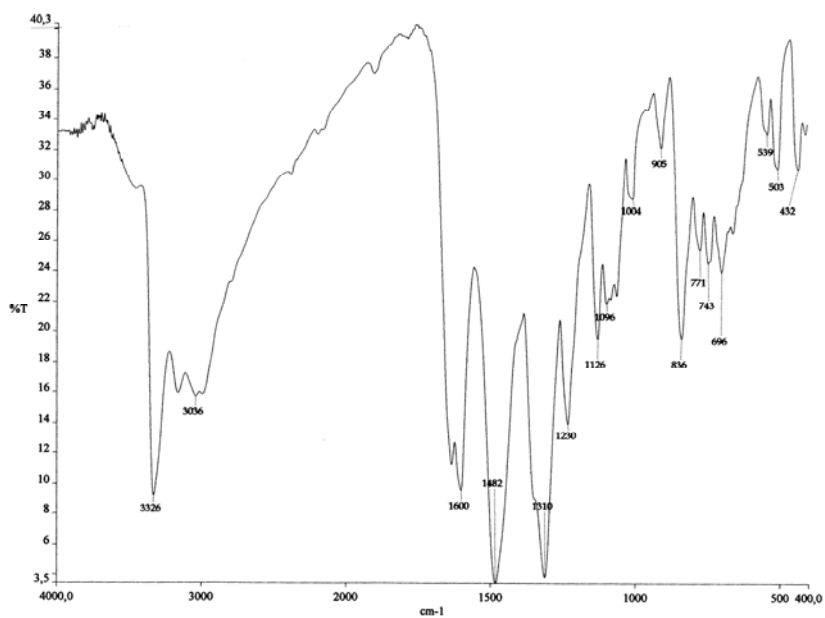
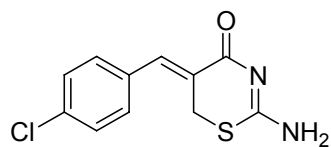


Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, TFA- d_4 , C_6D_6 padrão externo) do (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(2'-clorofenil)metileno-1,3-tiazin-4-ona (139e).

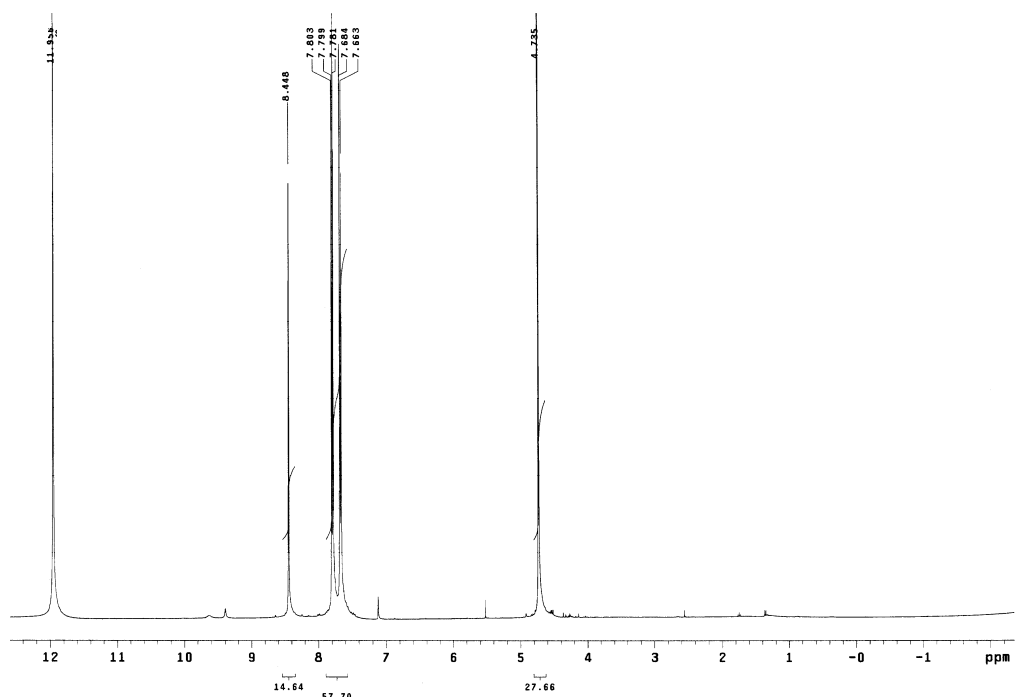


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, TFA-d₁, C₆D₆ padrão externo) do (5Z)-2-amino-5,6-dihidro-5-(2'-clorofenil)metileno-1,3-tiazin-4-ona (139e).

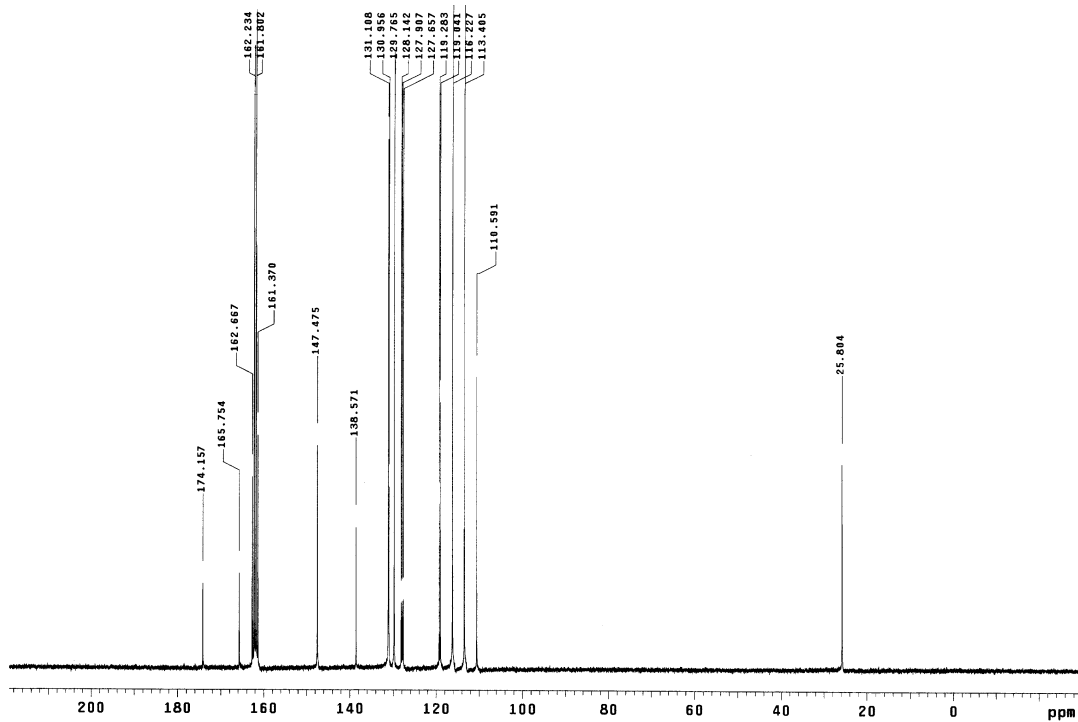
(5Z)-2-Amino-5,6-diidro-5-(4'-clorofenil)metileno-1,3-tiazin-4-ona (139f)



Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) do (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(4'-clorofenil)metileno-1,3-tiazin-4-ona (139f).

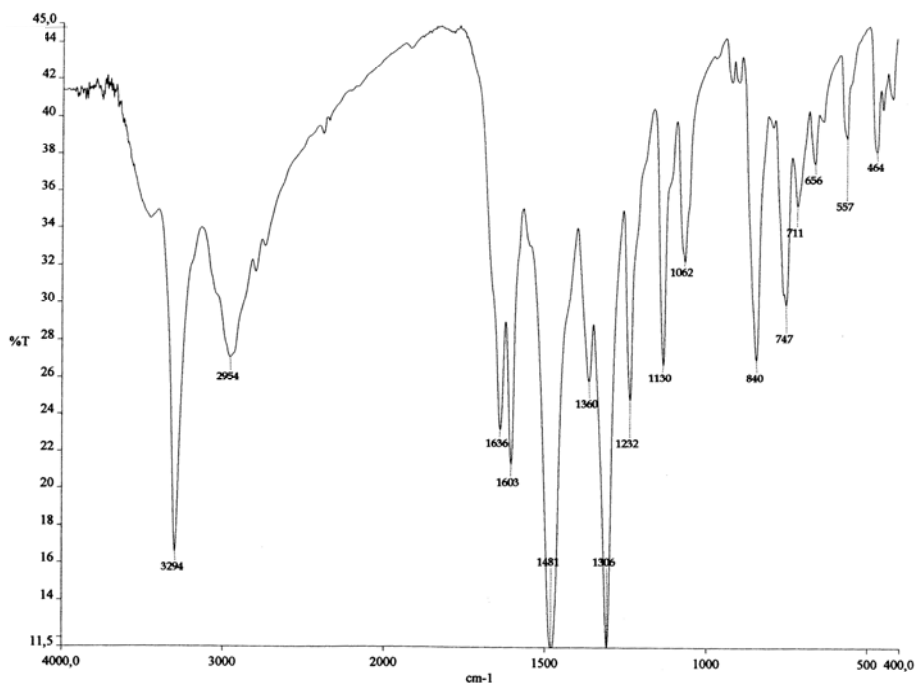
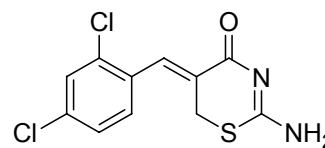


Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, TFA- d_1 , C_6D_6 padrão externo) do (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(4'-clorofenil)metileno-1,3-tiazin-4-ona (139f).

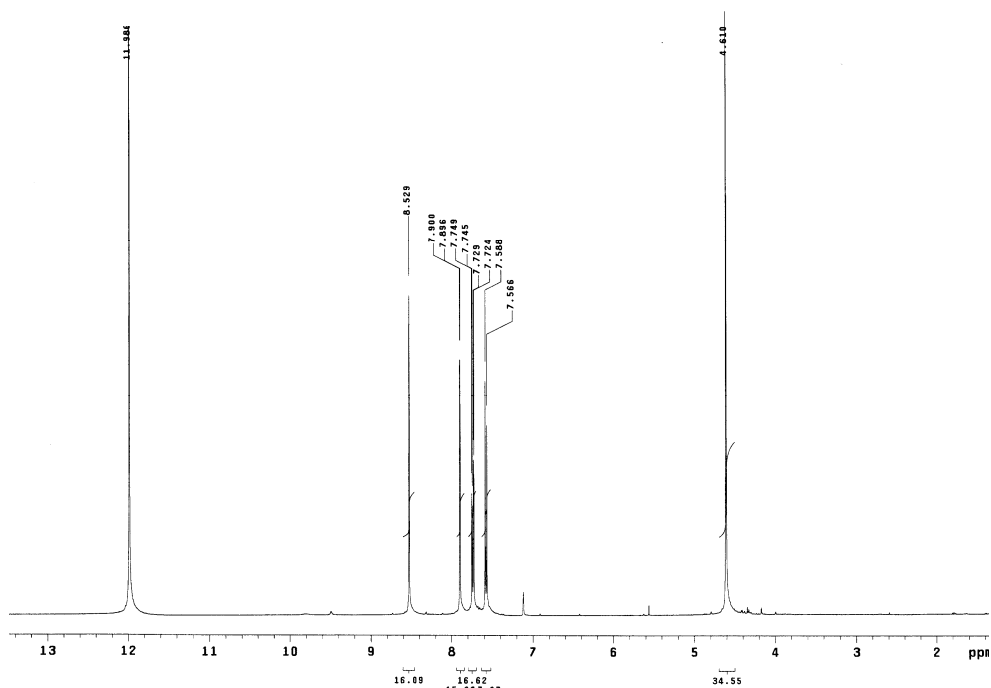


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, TFA-d₁, C₆D₆ padrão externo) do (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(4'-clorofenil)metileno-1,3-tiazin-4-ona (139f).

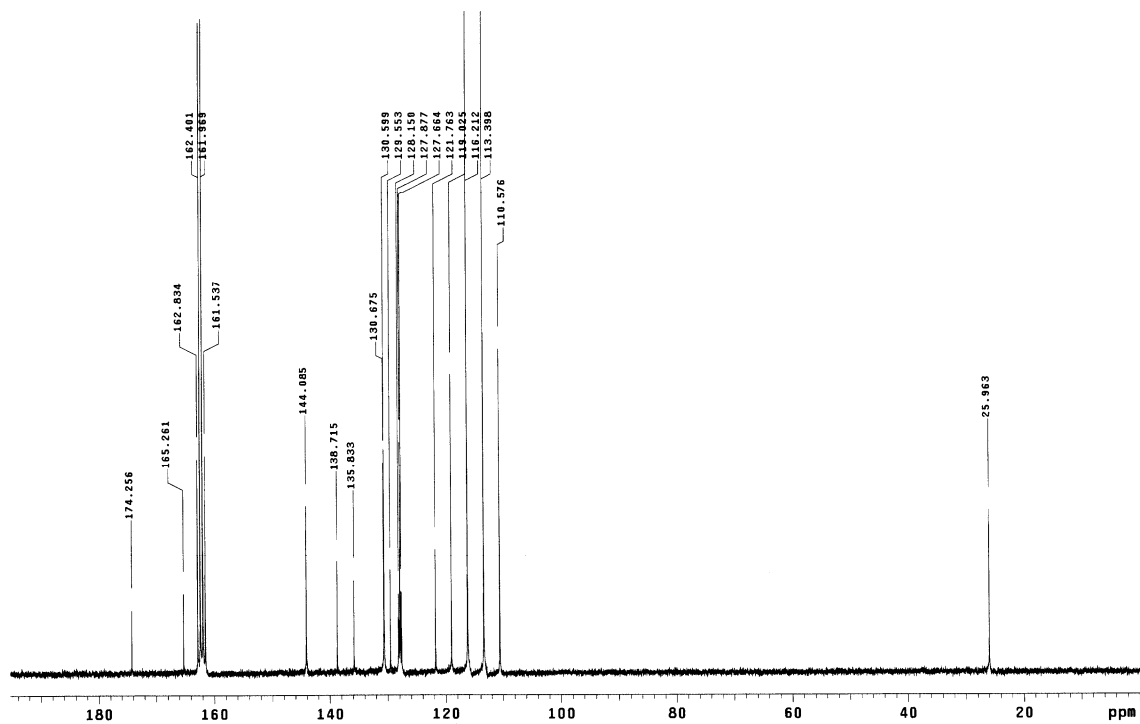
(5Z)-2-Amino-5,6-diidro-5-(2',4'-diclorofenil)metileno)-1,3-tiazin-4-ona (139g)



Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) do (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(2',4'-diclorofenil)metileno)-1,3-tiazin-4-ona (139g).

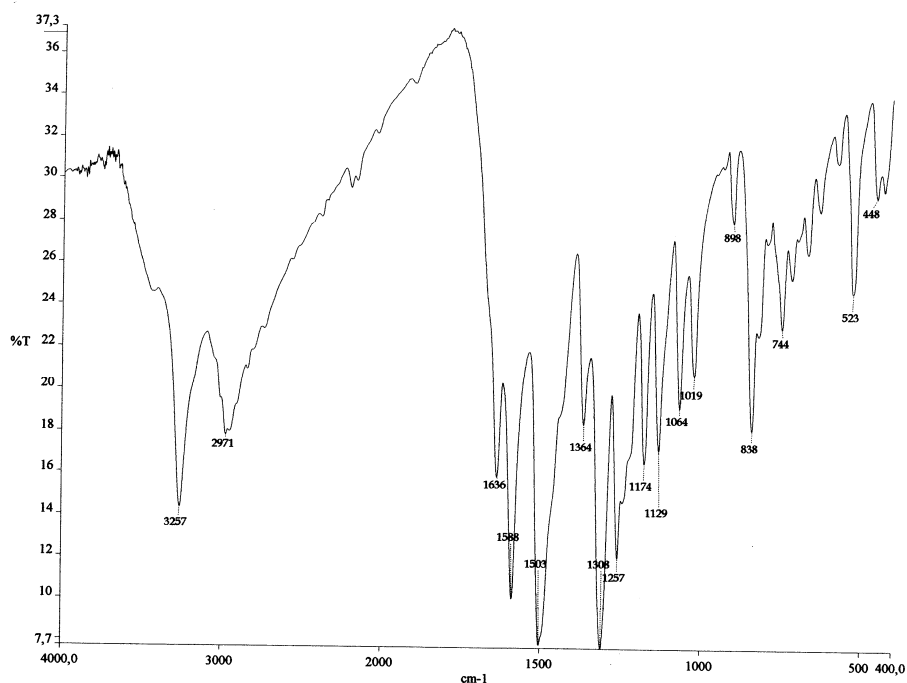
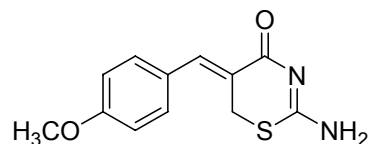


Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, TFA- d_1 , C_6D_6 padrão externo) do (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(2',4'-diclorofenil)metileno)-1,3-tiazin-4-ona (139g).

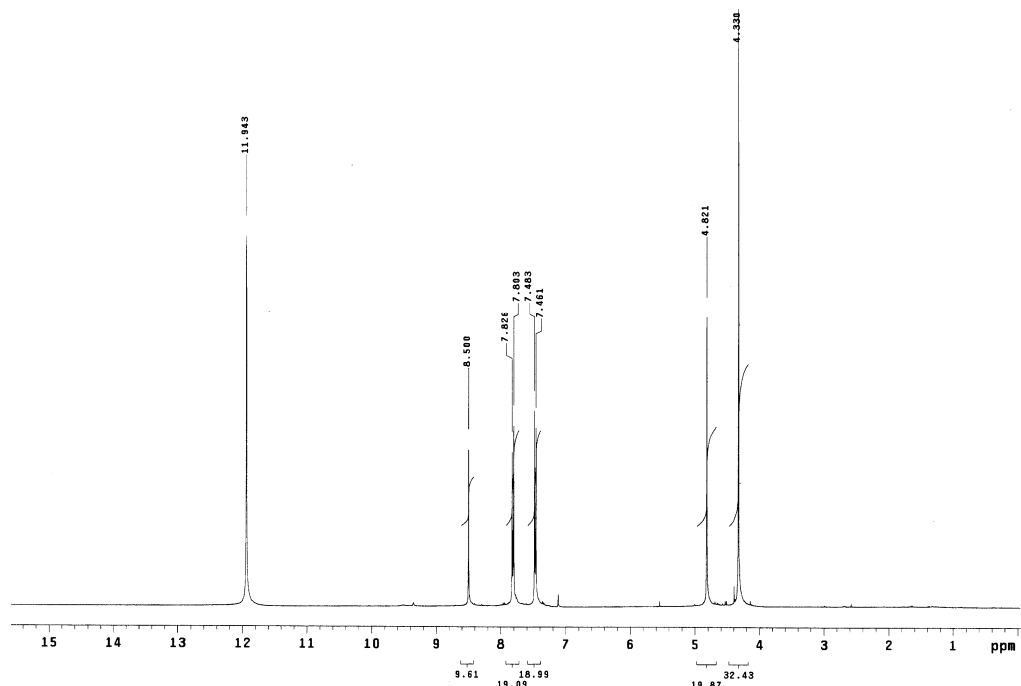


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, TFA-d₁, C₆D₆ padrão externo) do (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(2',4'-diclorofenil)metileno-1,3-tiazin-4-ona (139g).

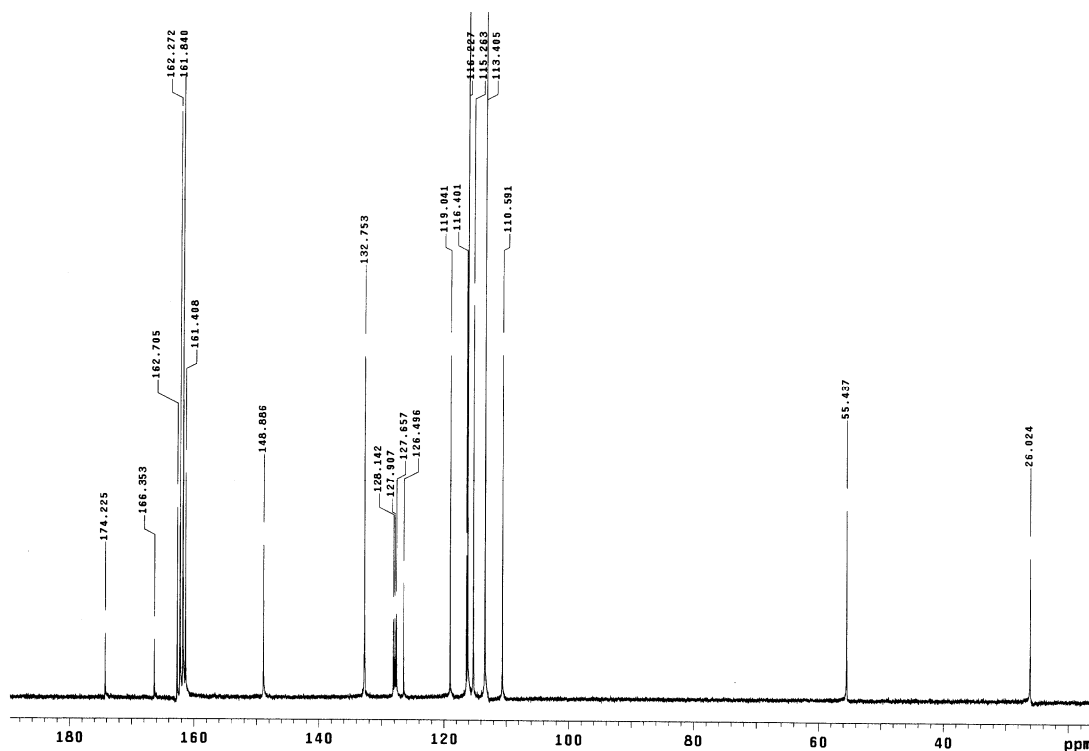
(5Z)-2-Amino-5,6-diidro-5-(4'-metoxifenil)metileno-1,3-tiazin-4-ona (139h)



Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) do (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(4'-metoxifenil)metileno-1,3-tiazin-4-ona (139h).

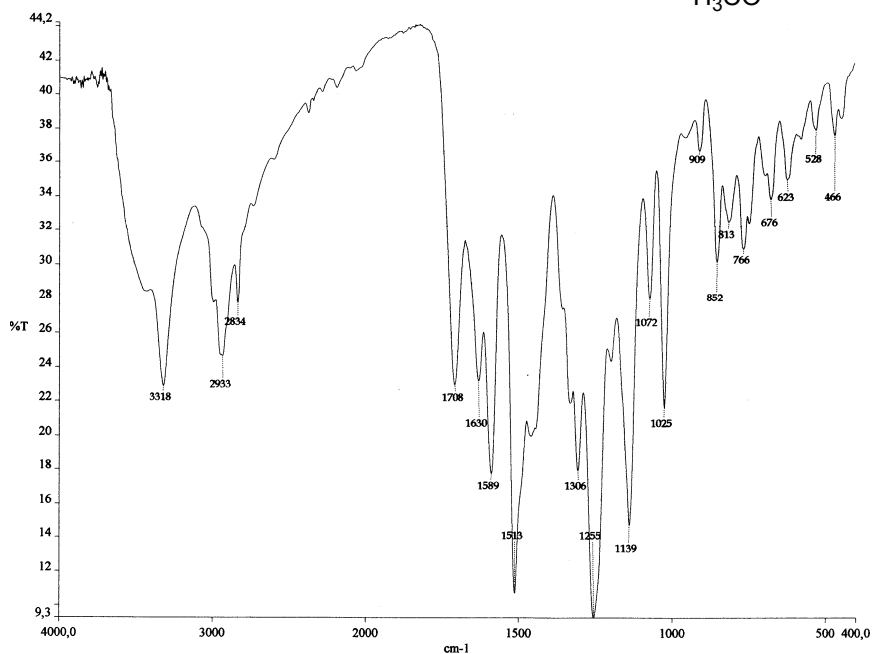
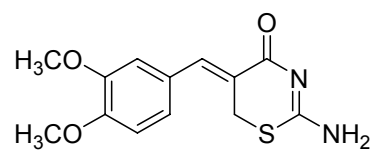


Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, TFA- d_1 , C_6D_6 padrão externo) do (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(4'-metoxifenil)metileno-1,3-tiazin-4-ona (139h).

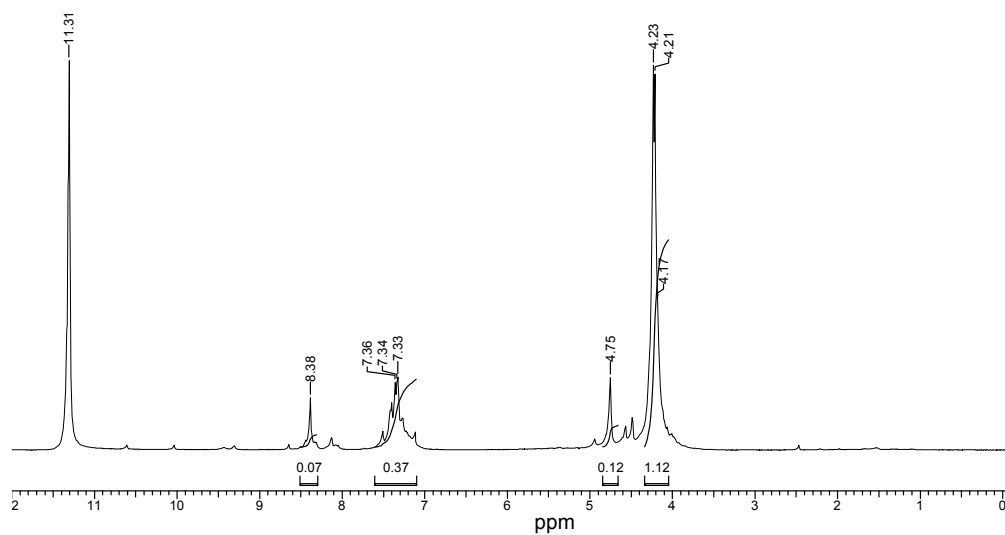


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, TFA-d₁, C₆D₆ padrão externo) do (5Z)-2-amino-5,6-dihidro-5-(4'-metoxifenil)metileno-1,3-tiazin-4-ona (139h).

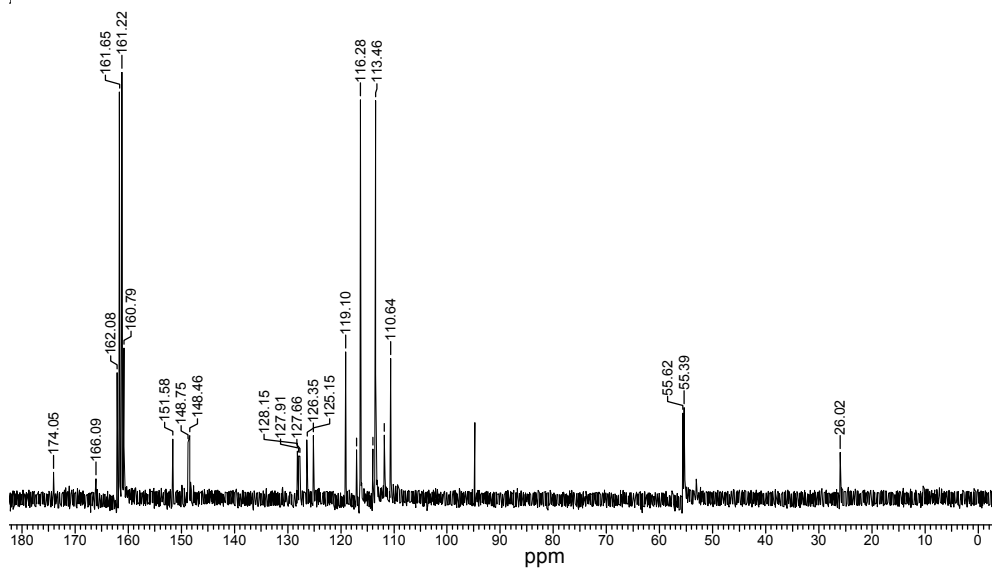
**(5Z)-2-Amino-5,6-diidro-5-(3',4'-
dimetoxifenil)metileno-1,3-tiazin-4-ona (139i)**



**Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) do (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(3',4'-
dimetoxifenil)metileno-1,3-tiazin-4-ona (139i).**

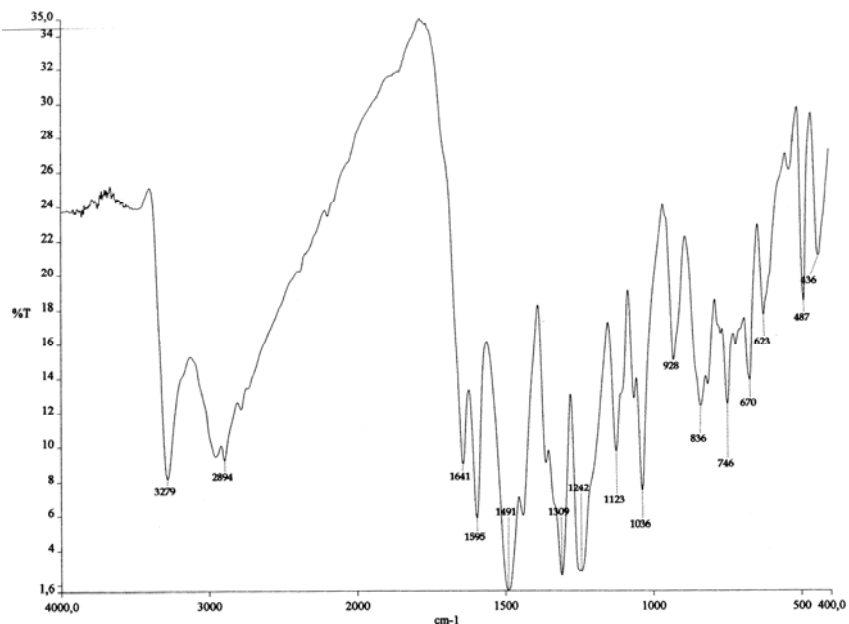
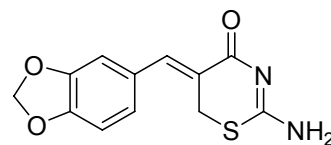


**Espectro de RMN⁻¹H (400 MHz, TFA-d₁, C₆D₆ padrão externo) do (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-
(3',4'-dimetoxifenil)metileno-1,3-tiazin-4-ona (139i).**

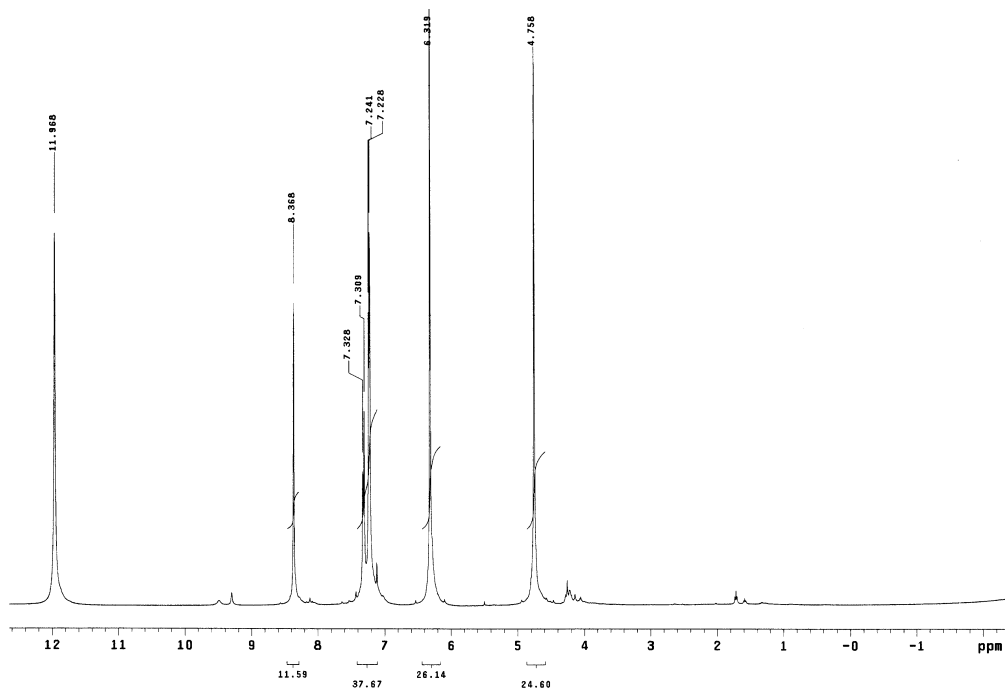


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, TFA-d₁, C₆D₆ padrão externo) do (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(3',4'-dimetoxifenil)metileno-1,3-tiazin-4-ona (139i).

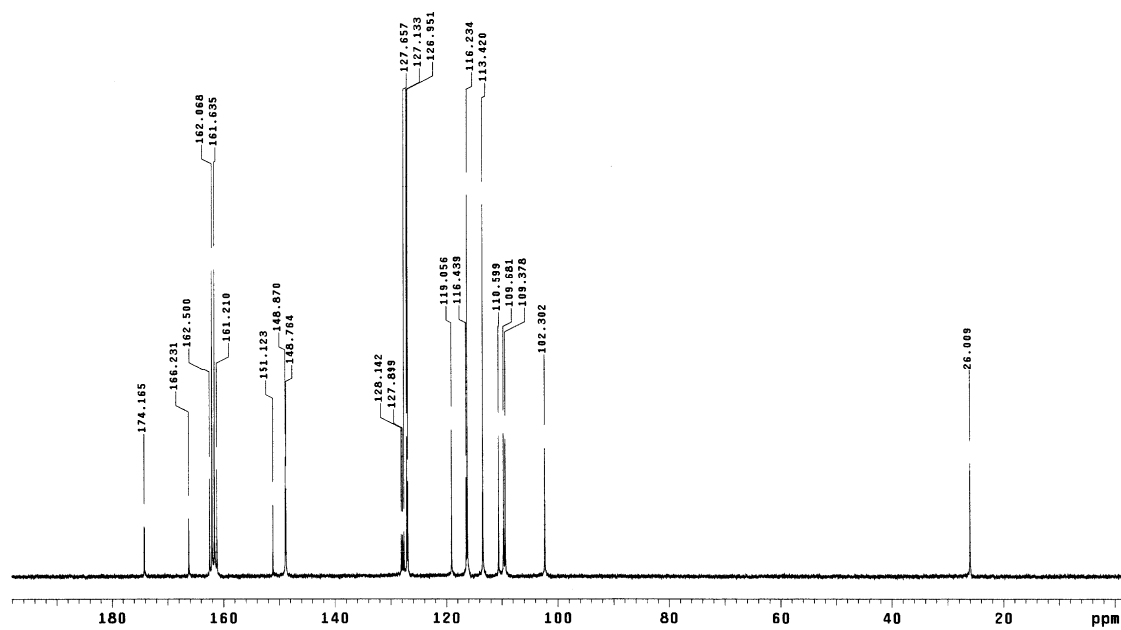
(5Z)-2-Amino-5,6-diidro-5-(3',4'-metilenodioxibenzilideno)-1,3-tiazin-4-ona (139j)



Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) do (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(3',4'-metilenodioxibenzilideno)-1,3-tiazin-4-ona (139j).

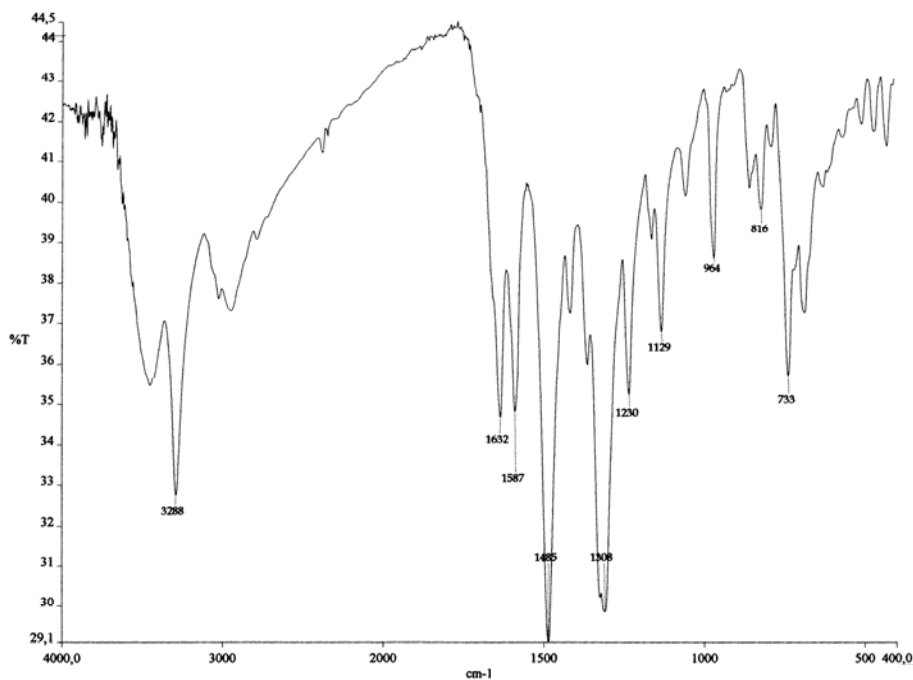
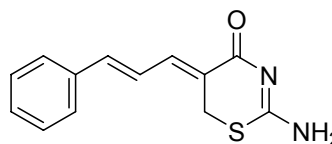


Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, TFA- d_1 , C_6D_6 padrão externo) do (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(3',4'-metilenodioxibenzilideno)-1,3-tiazin-4-ona (139j).

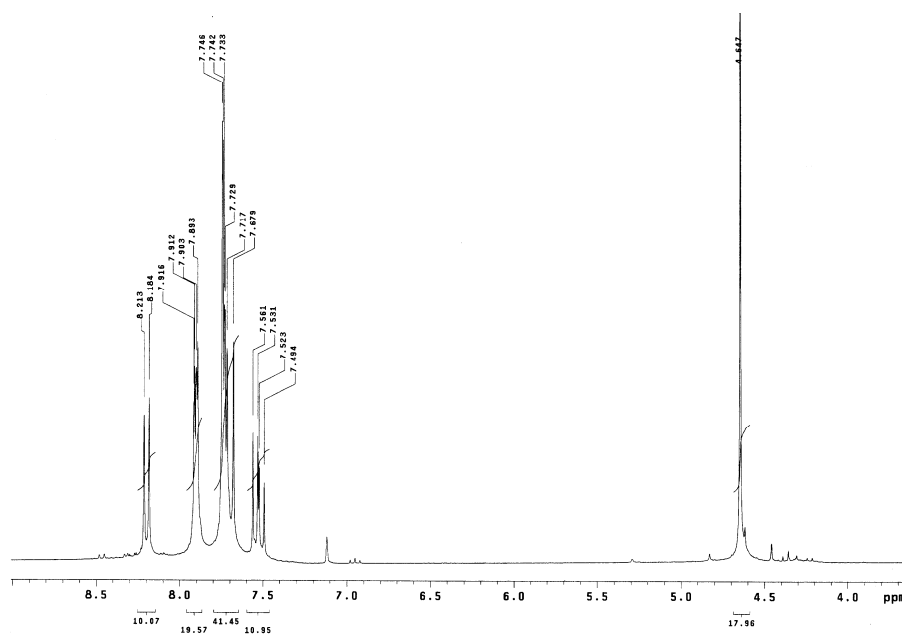


Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, TFA-d₁, C₆D₆ padrão externo) do (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-(3',4'-metilendioxi benzilideno)-1,3-tiazin-4-ona (139j).

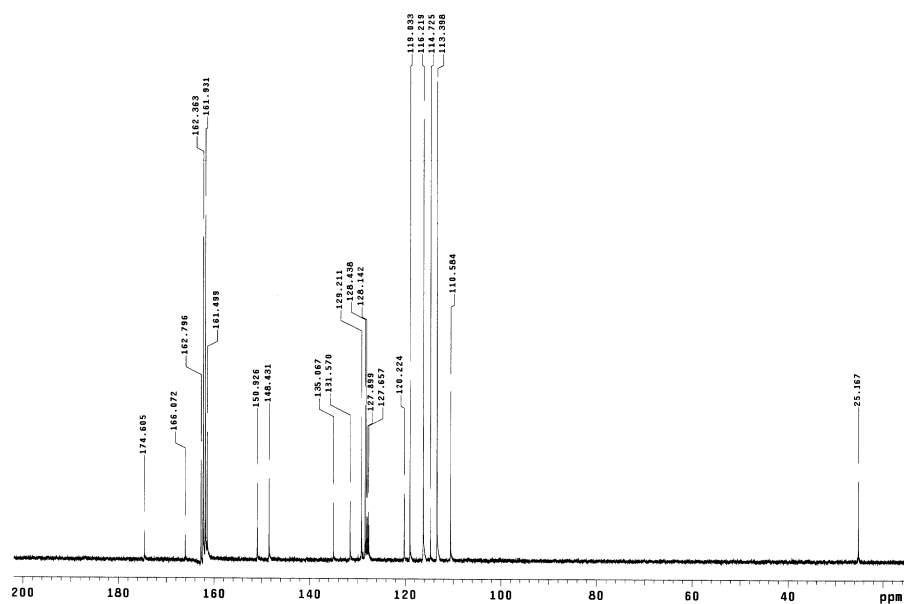
(5Z)-2-Amino-5,6-diidro-5-[[*(E)*-estiril]metileno]-1,3-tiazin-4-ona (139k)



Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) do (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-[[*(E)*-estiril]metileno]-1,3-tiazin-4-ona (139k).



Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, TFA- d_1 , C_6D_6 padrão externo) do (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-[[*(E)*-estiril]metileno]-1,3-tiazin-4-ona (139k).



Espectro de RMN-¹³C (100 MHz, TFA-d₁, C₆D₆ padrão externo) do (5Z)-2-amino-5,6-diidro-5-
 {[*E*-estiril]metileno}-1,3-tiazin-4-ona (139k).

Anexo 10
Artigos publicados no decorrer dos trabalhos desta
Tese.

Acetylation of α -methylene- β -hydroxy esters under heterogeneous catalysis: A regioselective preparation of Morita–Baylis–Hillman acetates

Marcus M. Sá ^{a,*}, Lidiane Meier ^a, Luciano Fernandes ^a, Sibeles B.C. Pergher ^b

^a Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC 88040-900, Brazil

^b Departamento de Química, URI, Campus de Erechim, Erechim, RS 99700-000, Brazil

Received 19 December 2006; received in revised form 16 January 2007; accepted 16 January 2007

Available online 24 January 2007

Abstract

A general, efficient and environmentally benign approach for the regioselective preparation of allylic acetates derived from α -methylene- β -hydroxy esters (Morita–Baylis–Hillman adducts) is described. This simple procedure employs recyclable solid catalysts under solvent-free conditions and avoids the use of harmful reagents such as pyridine or strongly acidic additives. © 2007 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Morita–Baylis–Hillman reaction; Allylic acetates; Molecular sieves; Heterogeneous catalysis; Green chemistry

1. Introduction

There is a great demand for the replacement of chemical processes involving toxic and pollutant reagents by more efficient methodologies that reduce or eliminate the use and generation of hazardous substances [1,2]. Heterogeneous catalysis is one of the most efficient ways to achieve clean transformations that are both environmentally and economically acceptable, allowing operationally simple reactions to be performed without toxic, corrosive or expensive reagents [3,4]. Acylation of alcohols is a major transformation in synthetic organic chemistry, so the development of new, mild and inexpensive methods of acetylation based on heterogeneous catalysts, including heteropolyacids, zeolites and polymeric resins, remains in great demand [5–11]. α -Methylene- β -hydroxy esters **1** (Morita–Baylis–Hillman adducts) and their acetate derivatives **2** are widely employed as building blocks for the synthesis of a great variety of biologically-relevant heterocycles and natural products [12–14] (Fig. 1). The use-

fulness of acetates **2** has been extensively demonstrated in transformations involving nucleophilic displacement with C-, N-, O-, and S-nucleophiles, leading to multisubstituted alkenes as advanced synthetic scaffolds [15–18]. In spite of their importance, the preparation of acetates **2** mainly relies on conventional procedures based on harmful substances such as acetyl chloride in anhydrous pyridine, or alternatively, acetic anhydride in conc. H₂SO₄ [18–21]. An additional drawback includes the propensity of **2** to undergo isomerization to the thermodynamically more stable acetate **3**, either by intramolecular rearrangement or nucleophilic catalysis [21–25] (Fig. 1). Consequently, the use of acetic anhydride in basic medium is frequently avoided due to the release of acetate ion as the by-product, which accelerates the allylic isomerization to **3** [21,22].

Recently, we reported a practical method for the acetylation of purine and pyrimidine nucleosides employing a combination of acetic anhydride and potassium-exchanged molecular sieves (13X/KCl) under solvent-free conditions [26]. As a continuation of our research interest in synthetic transformations involving Morita–Baylis–Hillman adducts and heterogeneous catalysis [27–30], we report here a general and environmentally benign approach for the

* Corresponding author. Tel.: +55 48 37216844; fax: +55 48 37216850.
E-mail address: msa@qmc.ufsc.br (M.M. Sá).

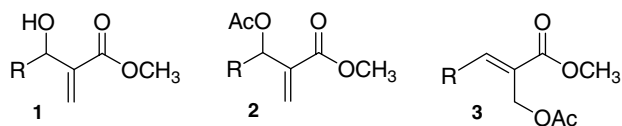


Fig. 1. Morita-Baylis-Hillman adducts **1** and isomeric acetates **2** and **3**.

regioselective preparation of acetates **2** and **3** using recyclable solid catalysts under solvent-free conditions.

2. Results and discussion

A representative group of alcohols **1** was cleanly acetylated with Ac_2O and 13X/KCl in 1–3 h at 100 °C to the corresponding allylic acetates **2** in high yields and complete regioselectivity (Scheme 1 and Table 1). This operationally-simple method employing inexpensive reagents was also successfully applied in the selective acetylation of more reactive substrates **2g,h** bearing electron-donor groups in the aromatic framework (Table 1, entries 13–17). However, a careful control of the reaction time was necessary because the electron-rich acetates **2g,h** would

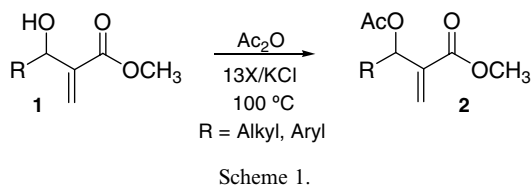


Table 1
13X/KCl-promoted acetylation of Morita–Baylis–Hillman adducts **1** with Ac_2O at 100 °C

Entry	Product	R	Time (h)	Yield (%) ^a
1	2a	C_6H_5	2.5	97
2	2a	$\text{C}_6\text{H}_5^{\text{b}}$	2.5	97
3	2a	$\text{C}_6\text{H}_5^{\text{c}}$	2.5	92
4	2a	$\text{C}_6\text{H}_5^{\text{d}}$	2.5	95
5	2b	2- C_{10}H_7	2	96
6	2c	4- ClC_6H_4	1.5	91
7	2c	4- $\text{ClC}_6\text{H}_4^{\text{b}}$	2	90
8	2c	4- $\text{ClC}_6\text{H}_4^{\text{c}}$	2	94
9	2c	4- $\text{ClC}_6\text{H}_4^{\text{d}}$	2	93
10	2d	2- ClC_6H_4	1.5	84
11	2e	2,4-(Cl) $_2\text{C}_6\text{H}_3$	1.5	95
12	2f	4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	3	91
13	2g	4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	3	91
14	2g	4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	8 ^e	80
15	2h	3,4-(OCH_2O) C_6H_3	1.5	88
16	2h	3,4-(OCH_2O) C_6H_3	18 ^e	85
17	2h	3,4-(OCH_2O) C_6H_3	1.7 ^f	91
18	2i	CH_3	2	81
19	2j	CH_3CH_2	3	81

^a Isolated yields.

^b First catalyst reutilization without any treatment.

^c Second catalyst reutilization without any treatment.

^d Third catalyst reutilization without any treatment.

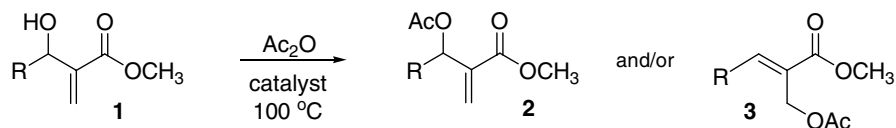
^e Reaction was carried out at 50 °C.

^f NaOAc (2 equivalent) was added to the reaction medium.

have undergone slow isomerization to the corresponding acetates **3g,h** under more prolonged heating. Smooth acetylation to **2g,h** was also accomplished by running the reaction at 50 °C, although the conversions were much slower than they were at 100 °C (compare entry 13 with 14, and entry 15 with 16). Interestingly, the addition of NaOAc as a basic additive increased the reaction efficiency without any traceable formation of acetate **3h** (entry 17). On the other hand, the presence of added HOAc caused a decrease in the reaction rate (possibly by partial deactivation of the basic-like catalyst [31]), leading to **2h** in lower yield and accompanied by minor amounts of rearranged **3h** (up to 5%). Strong evidence for the direct participation of 13X/KCl in the acetylation was provided by a control acetylation performed with **1f** in the absence of the catalyst, which led to a low conversion to **2f** (up to 33% after 3 h). It is also worth mentioning that the catalyst could be reused at least three consecutive times with complete maintenance of its original activity (Table 1, entries 1–4 and 6–9).

Stimulated by the possibility of controlling the regioselective formation of acetates **2** and **3**, and being aware of the basic character associated with potassium-exchanged molecular sieves such as 13X/KCl [31,32], we decided to investigate the behaviour of solid catalysts with enhanced acidic character (Scheme 2). As can be seen from Table 2, product distribution is remarkably dependent on the catalyst used; in general, the more acidic the catalysts are, the faster they promote conversion to rearranged **3**. For instance, zeolite ZSM-5 (entry 1) and acidic ZSM-5/ NH_4Cl (entry 2) promoted clean conversions of alcohol **1a** to acetate **2a**, while the use of zeolite beta/ NH_4Cl for a more extended period (entry 3) as well as Amberlist-15 (entry 6) furnished the rearranged isomer **3a** in good yields. Notably, the aromatic substitution on the substrates also plays an important role in modulating the reaction pathway. Accordingly, derivatives bearing electron-donor groups can be easily converted to the rearranged acetates **3** with beta/ NH_4Cl in only a few minutes (entry 4), but they undergo decomposition in the presence of Amberlist-15, a strongly acidic polystyrene-based resin (entry 7). On the other hand, the presence of an electron-withdrawing group in **1f** dramatically affects the reaction rate (compare entry 3 with 5, and entry 6 with 8), leading to incomplete conversions to the rearranged product **3f** even after prolonged heating under acidic conditions (entry 10).

The remarkable results achieved with the acetylation of Morita–Baylis–Hillman adducts **1** under conventional heating led us to investigate this transformation in a microwave reactor in order to expand the synthetic possibilities with heterogeneous catalysis (Table 3). Unexpectedly, no significant increment in the reaction rate was observed and a full conversion to the acetylated product **2a** could not be reached even after 25 min of irradiation (entry 2), while more extended periods caused partial isomerization to the acetate **3a** (entry 3).



Scheme 2.

Table 2
 Selective acetylation of Morita–Baylis–Hillman adducts **1** promoted by acidic catalysts at 100 °C

Entry	Catalyst	R	Time (h)	Conversion (%) ^a		Product	Yield (%) ^b
				2	3		
1	Zeolite ZSM-5	C ₆ H ₅	0.5	100		2a	68
2	Zeolite ZSM-5/NH ₄ Cl	C ₆ H ₅	1	100		2a	74
3	Zeolite beta/NH ₄ Cl	C ₆ H ₅	4		100	3a	75
4	Zeolite beta/NH ₄ Cl	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	0.2		100	3g	85
5	Zeolite beta/NH ₄ Cl	4-NO ₂ C ₆ H ₄	1	100		2f	90
6	Amberlist-15	C ₆ H ₅	0.5		100	3a	83
7	Amberlist-15	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	1			^c	
8	Amberlist-15	4-NO ₂ C ₆ H ₄	0.5	100		2f	86
9	Amberlist-15	4-NO ₂ C ₆ H ₄	7 ^d	100		2f	64
10	Amberlist-15	4-NO ₂ C ₆ H ₄	6	40	60		

^a Conversion (%) was determined by ¹H NMR integration (400 MHz, CDCl₃) of the crude mixture.

^b Isolated yields.

^c A complex mixture of products was obtained.

^d Reaction was carried out at 25 °C.

Table 3
 Microwave-assisted acetylation of Morita–Baylis–Hillman adducts **1** with Ac₂O-13X/KCl^a

Entry	Substrate	R	Time (min) ^b	Conversion (%) ^c	
				2	3
1	1a	C ₆ H ₅	16	64	
2	1a	C ₆ H ₅	25	85	
3	1a	C ₆ H ₅	45	90	10
4	1f	4-NO ₂ C ₆ H ₄	16	75	
5	1g	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	15	80	

^a A maximum potency of 50 W was programmed in the microwave reactor, leading to a maximum displayed temperature of 120 °C.

^b Total reaction time after pulsed irradiations of 3–5 min (does not include the ramp period of 1 min).

^c Conversion (%) was determined by ¹H NMR integration (400 MHz, CDCl₃) of the crude mixture.

3. Conclusion

Acetates of Morita–Baylis–Hillman adducts were regioselectively prepared in high yields employing a combination of acetic anhydride and an appropriate solid catalyst under solvent-free conditions. The catalyst exhibited a profound influence over the product distribution and, as a general trend, basic catalysis was responsible for the selective formation of **2**, whereas acid-mediated processes were involved in the isomerization to **3**. The product distribution was also substrate-dependent, wherein the presence of electron-donor groups led to a faster conversion to **3**. The described methodology is very simple and environmentally benign, involving non-toxic and easily-available reagents as well as fully recyclable catalysts, which expand the potential applicability in synthesis.

4. Experimental

4.1. General

Melting points were determined using Microquímica-MQPF301 apparatus and are uncorrected. Infrared spectra were obtained with Perkin–Elmer FT-IR 1600 spectrometer using KBr for solids and film for liquid samples (range 4000–400 cm⁻¹). ¹H NMR (400 MHz) and ¹³C NMR (100 MHz, fully decoupled) spectra were recorded with Varian AS-400 spectrometer. Elemental analyses were conducted on Carlo Erba CHN equipment made available by UFSC-Central de Análises, Departamento de Química, Florianópolis, SC, Brazil. Compounds **2a**, **c**, **f–i** and **3a** were fully characterized spectroscopically (IR, NMR, CHN) and exhibited physical and spectral data in accordance with their expected structure and the literature [20–22,30,33,34].

4.2. Preparation of 13X/KCl

A suspension containing 1.0 g of molecular sieve powder 13X (Aldrich) and 10 mL of 1 M KCl was stirred at 25 °C for 15–18 h. The solid was collected by filtration under reduced pressure, washed with H₂O and dried at 150 °C for 3 h, obtaining a clear amorphous catalyst stable for months at ambient temperature.

4.3. General procedure for the preparation of acetate derivatives **2** and **3**

Alcohol **1** (1.0 mmol), catalyst (0.6 g) and Ac₂O (8–10 mmol) were stirred at 90–100 °C for the times indicated

in Tables 2 and 3. After allowing the mixture to cool to rt, the catalyst was filtered off and rinsed with CH_2Cl_2 . The filtrate was then concentrated under reduced pressure and the final residue was filtered through a short pad of celite–silica gel (100–200 mesh) and concentrated to give the corresponding acetate **2** or **3**. For reactions running with Amberlist-15, an aqueous work-up is recommendable due to the presence of strongly acidic sulphonic acid groups tethered to the polystyrene-based resin. Thus, after filtering the catalyst off, the filtrate was washed with sat. NaHCO_3 and H_2O , dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to give the final product.

4.3.1. Methyl 3-acetyloxy-2-methylene-3-(2'-naphthyl)propanoate (**2b**)

Yellow oil; IR (film): ν_{max} 3055, 2952, 1739, 1720, 1634, 1229 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.13 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.95 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.45–7.50 (m, 3H), 7.82–7.87 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.4, 52.3, 73.5, 125.4, 126.3, 126.5, 126.6, 127.4, 127.9, 128.4, 128.6, 133.3, 133.5, 135.3, 139.8, 165.7, 169.7.

4.3.2. Methyl 3-acetyloxy-3-(2'-chlorophenyl)-2-methylenepropanoate (**2d**)

Yellow oil; IR (film): ν_{max} 2954, 1739, 1723, 1636, 1226 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.11 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.64 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.25–7.40 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.1, 52.3, 70.3, 127.1, 128.1, 128.6, 129.8, 130.1, 133.9, 135.5, 138.4, 165.5, 169.4.

4.3.3. Methyl 3-acetyloxy-3-(2',4'-dichlorophenyl)-2-methylenepropanoate (**2e**)

White solid, mp 66.7–67.2 °C; IR (KBr): ν_{max} 2965, 1745, 1711, 1641, 1227 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.11 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.69 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.25–7.30 (m, 2H), 7.40 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.0, 52.4, 69.9, 127.5, 128.2, 129.7, 129.9, 134.3, 134.7, 135.1, 138.0, 165.3, 169.3. Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_4$ (%): C, 51.51; H, 3.99. Found C, 51.23; H, 4.15.

4.3.4. Methyl 3-acetyloxy-2-methylenepentanoate (**2j**)

Yellow oil; IR (film): ν_{max} 2972, 2881, 1743, 1718, 1633, 1236 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.66–1.78 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.54 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.27 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 9.7, 21.3, 27.4, 52.2, 73.1, 125.5, 140.0, 166.0, 170.3.

4.3.5. Methyl (*E*)-2-(acetyloxymethyl)-3-(4'-methoxyphenyl)-2-propenoate (**3g**)

Yellow oil; IR (film): ν_{max} 3001, 2953, 2840, 1735, 1712, 1629, 1235 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.11 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.93 (s, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.3, 52.5, 55.6, 59.8, 114.5 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 124.3, 126.9, 131.8 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$), 145.7, 161.1, 167.9, 171.2.

4.4. General procedure for the microwave-assisted acetylation of alcohols **1**

Microwave reactions were performed in 10 mL sealed tubes in a commercially available monomode reactor (CEM Discover) with IR temperature monitoring and non-invasive pressure transducer. In a typical procedure, Morita–Baylis–Hillman adduct **1** (1.0 mmol), acetic anhydride (8–10 mmol) and the catalyst (0.6 g) were placed in a 10 mL glass tube. The vessel was then sealed with a septum, placed into the microwave cavity and irradiated with stirring under a maximum potency of 50 W for the time given in Table 3. After allowing the mixture to cool to rt, the reaction vessel was opened and the contents were treated as above to give the products.

Acknowledgements

The authors wish to thank the Central de Análises (Departamento de Química, UFSC, Florianópolis) for spectroscopic analysis. LF and LM are grateful to CAPES and CNPq (Brazil) for fellowships. Financial support by MCT/CNPq (Brazilian Research Council), FAPESC (Santa Catarina State Research Council, Brazil), and PRONEX-2003 (CNPq/FAPESC) is also gratefully acknowledged.

References

- [1] J.H. Clark, *Green Chem.* 8 (2006) 17.
- [2] P.T. Anastas, M.M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.* 35 (2002) 686.
- [3] G. Sartori, R. Ballini, F. Bigi, G. Bosica, R. Maggi, P. Righi, *Chem. Rev.* 104 (2004) 199.
- [4] A. Corma, H. Garcia, *Chem. Rev.* 103 (2003) 4307.
- [5] M.M. Heravi, F.K. Behbahani, F.F. Bamoharram, *J. Mol. Cat. A* 253 (2006) 16.
- [6] M.L. Kantam, K. Aziz, P.R. Likhari, *Catal. Commun.* 7 (2006) 484.
- [7] V.K. Yadav, K.G. Babu, *J. Org. Chem.* 69 (2004) 577.
- [8] M. Adinolfi, G. Barone, A. Iadonisi, M. Schiattarella, *Tetrahedron Lett.* 44 (2003) 4661.
- [9] R. Kumareswaran, K. Pachamuthu, Y.D. Vankar, *Synlett* (2000) 1652.
- [10] P.M. Bhaskar, D. Loganathan, *Synlett* (1999) 129.
- [11] G.W. Breton, *J. Org. Chem.* 62 (1997) 8952.
- [12] E. Ciganek, *Organic Reactions*, vol. 51, Wiley, New York, 1997.
- [13] S. Zhu, T.H. Hudson, D.E. Kyle, A.J. Lin, *J. Med. Chem.* 45(2002)3491.
- [14] B. Das, N. Chowdhury, J. Banerjee, A. Majhi, G. Mahender, *Chem. Lett.* 35 (2006) 358.
- [15] D. Basavaiah, A.J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* 103 (2003) 811.
- [16] W.P. Hong, K.-J. Lee, *Synthesis* (2005) 33.
- [17] B. Sreedhar, P.S. Reddy, N.S. Kumar, *Tetrahedron Lett.* 47(2006)3055.
- [18] V. Singh, G.P. Yadav, P.R. Maulik, S. Batra, *Tetrahedron* 62 (2006) 2731.
- [19] D. Basavaiah, M. Krishnamacharyulu, R.S. Hyma, P.K.S. Sarma, N. Kumaragurubaran, *J. Org. Chem.* 64 (1999) 1197.
- [20] R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *J. Org. Chem.* 60 (1995) 4697.
- [21] P.H. Mason, N.D. Emslie, *Tetrahedron* 50 (1994) 12001.

- [22] A. Foucaud, F.E. Guemmout, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1989) 403.
- [23] P.T. Kaye, R.S. Robinson, *Tetrahedron* 54 (1998) 13253.
- [24] S.K. Nayak, L. Thijs, B. Zwanenburg, *Tetrahedron Lett.* 40 (1999) 981.
- [25] B. Das, A. Majhi, J. Banerjee, *Tetrahedron Lett.* 47 (2006) 7619.
- [26] M.M. Sá, L. Meier, *Synlett* (2006) 3474.
- [27] M.M. Sá, M.D. Ramos, L. Fernandes, *Tetrahedron* 62 (2006) 11652.
- [28] L. Fernandes, A.J. Bortoluzzi, M.M. Sá, *Tetrahedron* 60 (2004) 9983.
- [29] M.G. Nascimento, S.P. Zanutto, S.P. Melegari, L. Fernandes, M.M. Sá, *Tetrahedron: Asymmetry* 14 (2003) 3111.
- [30] M.M. Sá, *J. Braz. Chem. Soc.* 14 (2003) 1005.
- [31] M. Wallau, U. Schuchardt, *J. Braz. Chem. Soc.* 6 (1995) 393.
- [32] L. Martins, D. Cardoso, *Quim. Nova* 29 (2006) 358.
- [33] D. Basavaiah, K. Muthukumaran, B. Sreenivasulu, *Synthesis* (2000) 545.
- [34] F. Coelho, W.P. Almeida, C.R. Mateus, L.D. Furtado, J.C.F. Gouveia, *Arkivoc* X (2003) 443.

Fast and efficient preparation of Baylis–Hillman-derived (*E*)-allylic azides and related compounds in aqueous medium

Marcus M. Sá,* Marcia D. Ramos and Luciano Fernandes

Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC 88040-900, Brazil

Received 24 July 2006; revised 14 September 2006; accepted 15 September 2006

Available online 16 October 2006

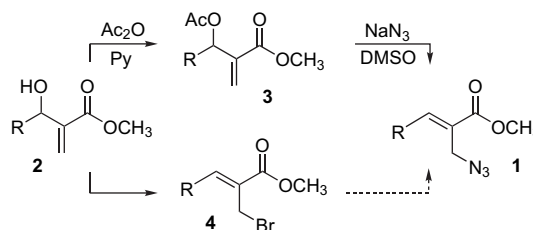
Abstract—A practical access to alkyl- and aryl-substituted (*E*)-2-(azidomethyl)alkenoates and related azido compounds from the corresponding allylic bromides in aqueous acetone is described. An alternative method to obtain the starting bromides based on heterogeneous catalysis under mild conditions was also investigated.

© 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

While the enormous interest in the chemistry of azides and azido-related compounds¹ dates from the 19th century, only recently have the synthesis and reactivity of multifunctional allylic azides become an area of active research.² Allylic azides are versatile building blocks for the synthesis of natural products and nitrogen-containing heterocycles of pharmacological relevance.³ However, the propensity of allylic azides to undergo dynamic [3,3]-sigmatropic rearrangement⁴ at ambient temperature must be taken into account, because the thermodynamic ratio of the two equilibrating regioisomeric azides is normally substrate-dependent.⁵ Therefore, the development of simple and efficient methods to selectively access allylic azides of structural complexity is highly desirable. 3-Aryl-2-(azidomethyl)alkenoates **1** are a class of stable allylic azides,⁶ which are not prone to rearrangement, making them attractive intermediates for synthesis. Multifunctional allylic azides of structure **1** have been prepared by a two-step sequence involving acetylation of α -methylene- β -hydroxy esters **2** (Baylis–Hillman⁷ adducts) followed by reaction of acetate **3** with NaN₃ in a S_N2'-type mechanism (Scheme 1).⁸ However, nucleophilic displacements of this type involve long reaction times and the use of a toxic and high-boiling solvent such as DMSO. These shortcomings could be partially circumvented by the introduction of 1 equiv of 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) in aqueous THF to accelerate the substitution reaction,⁹ although the required presence of an additive creates further environmental and economic concerns. Indeed, water

or aqueous solutions¹⁰ can be viewed as very attractive mediums for these transformations.¹¹



Scheme 1.

In continuation of our studies on synthetic methodologies involving allylic azides and Baylis–Hillman adducts,^{6,12,13} we envisaged that allylic bromides **4**, readily obtained^{13,14} by direct bromination of Baylis–Hillman adducts **2**, would be the useful substrates¹⁵ for an easy introduction of azide, as well as for other nucleophilic groups, onto the allylic framework. In this paper we describe a practical and efficient preparation of alkyl- and aryl-substituted (*E*)-2-(azidomethyl)alkenoates and related azido compounds from the corresponding allylic bromides in aqueous medium. We also investigate an alternative method to obtain the starting bromides based on heterogeneous catalysis under mild conditions.

2. Results and discussion

Allylic bromides such as **4** have been routinely prepared by treatment of Baylis–Hillman adducts **2** with a combination of HBr and H₂SO₄ in CH₂Cl₂ at low temperature.^{13a,14a} In spite of the good yields commonly associated with this transformation, the utilization of large quantities of strong

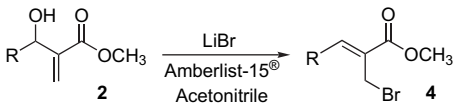
Keywords: Baylis–Hillman reaction; Allylic azides; Allylic bromides; [3,3]-Sigmatropic rearrangement; Aqueous solvents; Heterogeneous catalysis.

* Corresponding author. Tel.: +55 48 33316844; fax: +55 48 33316850; e-mail: msa@qmc.ufsc.br

mineral acids is a major drawback due to the safety procedures required for the manipulation of hazardous reagents and wastes. Also, substrates carrying acid-labile groups such as electron-rich olefins and aromatics are incompatible with the strongly acidic conditions, thus limiting the scope of the method. Heterogeneous catalysis is amongst the most efficient and environmentally friendly processes in chemical synthesis, allowing the performance of operationally-simple reactions without the use of toxic or corrosive reagents.¹⁶ Alternative methods to access allylic bromides **4** employing inexpensive solid catalysts include the use of montmorillonite KSF clay and silica-supported NaHSO₄¹⁷ in combination with a bromide source.^{14b,d} In our hands, however, attempts to react substrates **2a** and **2b** under these conditions led to modest conversions to **4a** and **4b** (up to 40%). Montmorillonite K10, zeolite ZSM-5, and 5 Å molecular sieves were also ineffective catalysts under similar experimental procedure.

A smooth conversion of Baylis–Hillman adducts **2** to the corresponding bromides **4** was achieved with Amberlist-15[®]/LiBr (or NaBr) in acetonitrile at ambient temperature (Table 1). High yields were obtained with alcohols bearing alkyl or electron-rich aryl groups (entries 1–6 and 9). Accordingly, piperonyl-substituted alcohol **2b** reacted almost instantaneously under the stated conditions to give bromide **4b** in excellent yield (entries 2 and 3). Even reused Amberlist-15[®] (which was readily recovered by filtration of the reaction mixture and successive washings with 1 M HCl and H₂O) was suitable for another cycle, in spite of the partially decreased catalytic activity (entry 4). Styryl-derived substrate **2d** is also very reactive toward Amberlist-15[®]/LiBr, but the formation of the expected (*E,E*)-diene **4d** was accompanied by small amounts of an unstable by-product, possibly a geometrical isomer, that could not be isolated. Gratifyingly, a fractional crystallization of the crude reaction mixture in ethanol gave bromide **4d** in higher purity and better yield than those obtained with the HBr–H₂SO₄ method (entry 6). However, the relative reactivity of alcohols **2** was

Table 1. Synthesis of (*E*)-allylic bromides **4** from alcohols **2**^a



Entry	Product	R	Yield (%) with HBr/ H ₂ SO ₄ ^b	Yield (%) ^c with LiBr/ Amberlist-15 [®]	Time (h)
1	4a	C ₆ H ₅	85	64	6
2	4b	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	60	91	1
3	4b	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃		90 ^d	1
4	4b	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃		77 ^e	1
5	4c	2-C ₁₀ H ₇	85	85	2
6	4d	(<i>E</i>)-C ₆ H ₅ CH=CH	64	75	0.5
7	4e	2-ClC ₆ H ₄	80	45 ^f	4
8	4f	4-NO ₂ C ₆ H ₄	65	0	50
9	4g	CH ₃	70	75	6

^a Isolated yields.

^b Data from Ref. 13a.

^c Conditions: 1.0 mmol **2**, 1.0 g Amberlist-15[®], 2.0 mmol LiBr, acetonitrile or acetone (3 mL) at 25 °C.

^d Amberlist-15[®] (0.5 g/mmol **2b**) was used.

^e The reaction was carried out with recycled Amberlist-15[®].

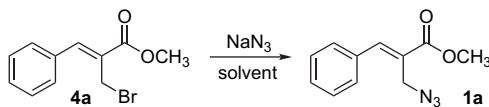
^f The reaction was carried out at reflux temperature for 4 h.

remarkably dependent upon the substitution pattern. Very slow conversions were observed for electron-deficient substrates, even after a prolonged time under reflux (entries 7 and 8). The anticipated^{13,14} *Z*-stereochemistry assigned to 2-(bromomethyl)-2-alkenoates **4** was based on the characteristic NMR shift of the β-olefinic hydrogen *cis* to the carboxyl group and also on the X-ray crystallography of **4b**.¹⁸

Next, the preparation of allylic azides **1** from bromides **4** was investigated. Bromide **4a** was selected as a model substrate for reactions with NaN₃ under different reaction parameters in order to achieve optimal conversions to azide **1a** (Table 2). Reaction rates were strongly influenced by the nature of the solvent (or solvent combination) used, slow conversions being a consequence of the low solubility of sodium azide (entries 1–3) or **4a** (entry 4) in the medium. DMSO (entry 5) and DMF (entry 6), typically employed for azide displacement of bromide,^{2c,19} enabled quantitative conversion to allylic azide **1a** in 10 min. However, both solvents are toxic, expensive, and difficult to separate from the crude product by simple aqueous workup. In contrast, a combination of acetone/water proved to be the best solvent system for the reaction (entries 7–9). Allylic azide **1a** was quantitatively obtained with either 1.5 equiv of NaN₃ in 10 min (entry 8) or 2.0 equiv in 5 min (entry 9). It is also noteworthy that acceptable conversions to **1a** could be performed using a nearly equimolar amount of NaN₃ in 5 min (entry 10).

Encouraged by the excellent results achieved with the NaN₃/acetone/water system, we further extended this procedure to the azidation of representative allylic bromides **4** (Table 3). The corresponding aromatic-substituted (*E*)-allylic azides **1a–f** were cleanly obtained in nearly quantitative yields after purification in a short plug of silica gel. On the other hand, when aliphatic-substituted allylic bromides **4g–i** were subjected to the present protocol, NMR analysis of the crude reaction indicated the formation of the expected allylic azides **1g–i** accompanied by a minor product (5–30%), which was assigned as the rearranged regioisomers **5g–i** (Scheme 2).

Table 2. Conversion of bromide **4a** to azide **1a** under different reaction conditions^a



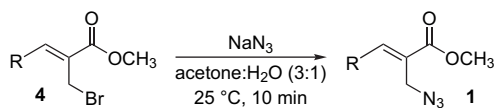
	Solvent system	NaN ₃ (equiv)	Conversion to 1a (%) ^b
1	THF	2.0	5
2	CH ₃ CN	2.0	18
3	Me ₂ CO	2.0	31
4	H ₂ O	2.0	0
5	DMSO ^c	2.0	100
6	DMF ^c	2.0	100
7	Me ₂ CO/H ₂ O 3:1	2.0	100
8	Me ₂ CO/H ₂ O 3:1	1.5	100
9	Me ₂ CO/H ₂ O 3:1 ^d	2.0	100
10	Me ₂ CO/H ₂ O 3:1 ^d	1.2	78

^a Allylic bromide **4a** (1 mmol) and NaN₃ (1.2–2.0 mmol) in 4 mL of a given solvent were stirred at 25 °C for 10 min (unless otherwise stated), followed by quenching the reaction mixture with CH₂Cl₂ and H₂O.

^b Determined by ¹H NMR spectrum (400 MHz, CDCl₃).

^c Solvent residue (10–20%) present in the crude reaction product after aqueous workup.

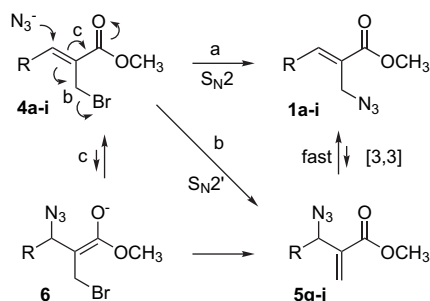
^d Reaction was quenched (CH₂Cl₂/H₂O) after 5 min.

Table 3. Synthesis of (*E*)-allylic azides **1** from bromides **4** in acetone/water (3:1)

Product	R	Yield (%) ^a
1a	C ₆ H ₅	97
1b	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	93
1c	2-C ₁₀ H ₇	95
1d	(<i>E</i>)-C ₆ H ₅ CH=CH	96
1e	2-ClC ₆ H ₄	96
1f	4-NO ₂ C ₆ H ₄ ^b	97
1g	CH ₃ ^c	92
1h	CH ₃ CH ₂ CH ₂ ^c	95
1i	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH ^c	93

^a Isolated yields.^b A higher acetone/water ratio (6:1) was used due to the low solubility of nitro-derivative **4f** in aqueous acetone.^c Obtained as inseparable mixture of regioisomers **1** and **5**.

Unfortunately, all attempts to isolate any compound by chromatography led to extensive decomposition to an intractable mixture of products.

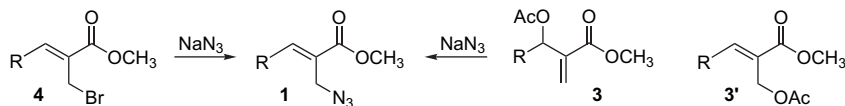
**Scheme 2.**

In order to monitor these transformations by ¹H NMR (400 MHz), reactions of phenyl- (**4a**) and methyl- (**4g**) substituted bromides were also performed in standard NMR tubes, using (CD₃)₂CO/D₂O as the solvent system under the present conditions. For phenyl-substituted allylic bromide **4a**, products arising from rearrangement were not detected

and a quantitative conversion to allylic azide **1a** reached completion after 2 min. In the case of methyl-substituted allylic bromide **4g**, however, conversion to both the allylic azide **1g** and the corresponding rearranged isomer **5g** (ratio **1g**:**5g** ~3:1) was observed in the early stages, with the isomeric ratio being unaltered throughout the entire course of the reaction (conversion higher than 95% was accomplished after 2 min).

These results indicate that alkyl-substituted azides **1g–i** might co-exist with their rearranged isomers **5g–i** in a fast equilibrium shifted to the thermodynamically more stable olefins²⁰ **1g–i**. The absence of rearranged products for the aryl series **1a–f** might have been due to a stronger stabilization of the double bond by an extensive conjugation through the carboxyl and the aromatic ring, precluding isomerization to the less stable **5a–f**. From a mechanistic view, nucleophilic attack of azide anion on an allylic bromide system would lead to the formation²¹ of either S_N2- or S_N2'-type products **1** or **5**, respectively (Scheme 2). While the direct S_N2 attack leading to the more stable **1** (path a) seems to be the exclusive (or at least preferential) pathway for aryl-substituted bromides **4a–f**, the S_N2' mechanism (path b) or even an addition-elimination process via intermediate **6** (path c) could not be excluded at this moment to account for the formation of alkyl-substituted azides **1g–i**. The DABCO salt concept has been successfully applied for the introduction of nucleophiles at the secondary position of Baylis–Hillman adducts by S_N2'-type process.²² In order to tentatively obtain the elusive azide **5a**, we treated bromide **4a** with DABCO followed by the addition of NaN₃, but the only product formed in the reaction was, again, the S_N2-type **1a**. Whether the mechanism is a direct S_N2 (path a) or S_N2' (path b) still remains to be determined, because in both the cases the product distribution (**1**:**5**) must be regarded as a thermodynamic rather than a kinetic control due to the fast equilibration between the regioisomeric allylic azides.

The superior reactivity of allylic bromides **4** over the acetates **3** was demonstrated by control experiments performed in acetone/water and in DMSO under equivalent conditions. The results summarized in Table 4 clearly show that allylic bromides **4** are much more reactive than acetates **3** (and

Table 4. Conversion (%)^a of allylic acetates **3** and bromides **4** to allylic azides **1**

Entry	Compound	R	Solvent system	Conversion (%)	
				10 min	2 h
1	4a	C ₆ H ₅	DMSO	100	
	3a	C ₆ H ₅	DMSO	65	100
2	4a	C ₆ H ₅	Acetone/H ₂ O (3:1)	100	
	3a	C ₆ H ₅	Acetone/H ₂ O (3:1)	18	59
3	4g	CH ₃	DMSO	100	
	3g^b	CH ₃	DMSO	47	78
4	4g	CH ₃	Acetone/H ₂ O (3:1)	100	
	3g^b	CH ₃	Acetone/H ₂ O (3:1)	5	58

^a Conversions to azide **1** were performed by adding NaN₃ (2 mmol) to a stirring solution of acetate **3** or bromide **4** (1 mmol) in 4 mL of acetone/H₂O (3:1) or DMSO, then quenching the reaction with CH₂Cl₂/H₂O after 10 min or 2 h. After aqueous workup the conversion (%) was determined by ¹H NMR integration (400 MHz, CDCl₃) of the crude mixture (~95% purity).^b Pure **3** or a mixture of **3**:**3'** (3:1) was employed, leading to similar results.

3') toward azide anion under any given conditions and this difference in reactivity is remarkably enhanced in acetone/water medium (entries 2 and 4).

Finally, simple azido compounds **7–10** (Fig. 1) were also prepared in high yields and short reaction times (10–30 min) from the corresponding bromides and NaN₃ under aqueous acetone as outlined here.

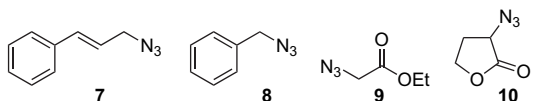


Figure 1.

3. Conclusion

The alternative access to 2-(bromomethyl)-2-alkenoates **4** by Amberlist-15[®]-mediated bromination of Baylis–Hillman adducts **2** is a synthetically useful transformation, particularly for substrates bearing electron-rich groups. The simple protocol for conversion of allylic bromides **4** to the corresponding azides **1** in acetone/H₂O is straightforward and superior to conventional methods, leading to fast reactions, reproducible conditions, easy workup, and excellent yields, avoiding the use of potential contaminants such as high-boiling solvents or organic additives. The mechanistic aspects involved in these nucleophilic displacements and the application of this simple methodology to more complex systems are currently being investigated.

4. Experimental

4.1. General

All chemicals were of reagent grade and were used as received. Melting points were determined using a Microquímica MQPF301 apparatus and are uncorrected. Infrared spectra were acquired with a Perkin–Elmer FTIR 1600 spectrometer using KBr for solids and film for liquid samples (range 4000–400 cm⁻¹). ¹H NMR (400 MHz) and ¹³C NMR (100 MHz, fully decoupled) spectra were recorded with a Varian AS-400 spectrometer. Samples were prepared in CDCl₃ solution containing 1–2% tetramethylsilane (TMS) as internal standard. Chemical shifts are reported in parts per million (δ) relative to TMS. Coupling constants (J) are measured in hertz (Hz). Elemental analyses were conducted in a Carlo Erba CHN equipment by UFSC-Central Analítica, Departamento de Química, Florianópolis, SC, Brazil. Purifications by column chromatography were performed with silica gel (Aldrich, 100–200 mesh particle size). Compounds **1a,b**^{6,8a} and **4a–c,e–i**^{13,14} were fully characterized spectroscopically (IR, ¹H NMR, CHN) and showed physical and spectral data in accordance with their expected structure and by comparison with spectral data in literature.

4.2. Typical procedure for the synthesis of 2-(bromomethyl)-2-alkenoates (**4**)

To a stirred solution of a Baylis–Hillman adduct **2** (1.0 mmol) in 3.0 mL of acetonitrile at 25 °C were added

2.0 mmol of LiBr and 1.0 g of Amberlist-15[®] (Merck) and stirring was continued for the time presented in Table 1. The final mixture was filtered, the catalyst was rinsed with CH₂Cl₂, and the filtrate was washed with H₂O, satd NaHCO₃, and brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by chromatography on a short plug of silica gel (hexane/ethyl acetate 9:1) to give the corresponding methyl 2-(bromomethyl)-2-alkenoates **4** in the yields presented in Table 1 (not optimized). Solid products were purified by recrystallization with ethanol.

4.2.1. Methyl (2E,4E)-2-(bromomethyl)-5-phenyl-2,4-pentadienoate (4d). Yellow solid; mp 86.1–86.6 °C; IR (KBr): ν_{\max} 3017, 2942, 1711, 1604, 1236, 742 cm⁻¹; ¹H NMR: δ 3.85 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 7.03 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=15.5, 11.0$ Hz, 1H), 7.36–7.41 (m, 3H), 7.51 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 7.53–7.56 (m, 2H); ¹³C NMR: δ 24.7, 52.2, 122.4, 126.8, 127.5 (2 \times C_{Ar}), 128.9 (2 \times C_{Ar}), 129.6, 135.8, 142.7, 142.8, 166.3. Anal. Calcd for C₁₃H₁₃BrO₂ (%): C, 55.54; H, 4.66. Found: C, 55.93; H, 5.01.

4.3. Typical procedure for the synthesis of 2-(azidomethyl)-2-alkenoates (**1**)

To a stirred solution of the allylic bromides **4** (1.0 mmol) in 4.0 mL of acetone/H₂O (3:1) at 25 °C was added 2.0 mmol of NaN₃ and stirring was continued for a further 10 min. The final mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with H₂O, and brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by chromatography on a short plug of silica gel (hexane/ethyl acetate 9:1) to give the corresponding methyl 2-(azidomethyl)-2-alkenoates **1** quantitatively.

4.3.1. Methyl (E)-2-(azidomethyl)-3-(2-naphthyl)-2-propenoate (1c). Clear yellow oil; IR (neat): ν_{\max} 3065, 2998, 2951, 2926, 2850, 2109, 1709, 1626 cm⁻¹; ¹H NMR: δ 3.90 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 7.46–7.50 (m, 3H), 7.80–7.91 (m, 4H), 8.09 (s, 1H); ¹³C NMR: δ 47.1, 52.4, 126.3, 126.6, 127.3, 127.6, 127.8, 128.4, 128.6, 129.8, 131.5, 133.0, 133.5, 144.5, 167.4. Anal. Calcd for C₁₅H₁₃N₃O₂ (%): C, 67.40; H, 4.90; N, 15.72. Found: C, 67.11; H, 4.88; N, 15.80.

4.3.2. Methyl (2E,4E)-2-(azidomethyl)-5-phenyl-2,4-pentadienoate (1d). White solid; mp 59.2–59.6 °C; IR (KBr): ν_{\max} 2946, 2105, 1705, 1615, 1283 cm⁻¹; ¹H NMR: δ 3.84 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 7.00 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=15.0, 10.5$ Hz, 1H), 7.33–7.39 (m, 3H), 7.49–7.51 (m, 2H), 7.61 (d, $J=10.5$ Hz, 1H); ¹³C NMR: δ 46.2, 52.5, 122.4, 124.7, 127.8 (2 \times C_{Ar}), 129.1 (2 \times C_{Ar}), 129.8, 135.9, 143.2, 143.8, 167.5. Anal. Calcd for C₁₃H₁₃N₃O₂ (%): C, 64.19; H, 5.39; N, 17.27. Found: C, 64.53; H, 5.74; N, 16.91.

4.3.3. Methyl (E)-2-(azidomethyl)-3-(2-chlorophenyl)-2-propenoate (1e). Clear yellow oil; IR (neat): ν_{\max} 3063, 2999, 2952, 2847, 2099, 1716, 1638 cm⁻¹; ¹H NMR: δ 3.90 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 7.32–7.45 (m, 4H), 8.04 (s, 1H); ¹³C NMR: δ 46.9, 52.3, 126.7, 128.4, 129.5, 130.2, 130.4, 132.5, 134.1, 140.9, 166.7. Anal. Calcd for C₁₁H₁₀ClN₃O₂ (%): C, 52.50; H, 4.01; N, 16.70. Found: C, 52.34; H, 3.81; N, 16.58.

4.3.4. Methyl (E)-2-(azidomethyl)-3-(4-nitrophenyl)-2-propenoate (1f). Yellow solid; mp 102.5–103.5 °C; IR (KBr): ν_{\max} 3107, 3082, 3006, 2955, 2110, 1722, 1633, 1514, 1263 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ 3.92 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.29 (d, $J=8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR: δ 46.5, 52.6, 123.7 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 129.8, 130.1 ($2\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 140.2, 141.3, 147.8, 166.5. Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$ (%): C, 50.38; H, 3.84; N, 21.36. Found: C, 50.43; H, 4.04; N, 21.31.

4.3.5. Methyl (E)-2-(azidomethyl)-2-butenolate (1g) and methyl 3-azido-2-methylenebutanoate (5g). Unstable oil, obtained as a mixture with the corresponding isomer **5g** in 90–95% purity (ratio **1g/5g** ~4:1); IR (neat): ν_{\max} 2993, 2954, 2853, 2107, 1717, 1652 cm^{-1} ; major isomer (**1g**) exhibited the following spectral properties: ^1H NMR: δ 1.93 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 7.19 (q, $J=7.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR: δ 14.9, 45.6, 52.0, 127.4, 143.9, 166.6. Data for minor isomer (**5g**): ^1H NMR: δ 1.36 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.44 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 6.30 (s, 1H); ^{13}C NMR: δ 19.3, 51.7, 56.6, 125.5, 139.8, 165.7.

4.3.6. Methyl (E)-2-(azidomethyl)-4-methyl-2-hexenoate (1i). Unstable oil, obtained as a mixture with the corresponding isomer **5i** in 90–95% purity (ratio **1g/5g** ~9:1); IR (neat): ν_{\max} 2962, 2930, 2875, 2105, 1719, 1646 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ 0.96 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J=3.5$ Hz, 3H); 1.35–1.52 (m, 2H), 2.41–2.51 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 6.85 (d, $J=10.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR: δ 11.7, 20.0, 29.4, 35.2, 45.9, 52.4, 125.3, 154.0, 167.5.

Acknowledgements

The authors wish to thank Mr. Angelo Ruzza, Mr. Fabio Roehrs, and Central de Análises (Departamento de Química, UFSC, Florianópolis) for spectroscopic analysis. L.F. and M.D.R. are grateful to CAPES and CNPq (Brazil) for fellowships. Financial support by MCT/CNPq (Brazilian Research Council) and FAPESC (Santa Catarina State Research Council, Brazil) is also gratefully acknowledged.

References and notes

- (a) Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188–5240; (b) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599; (c) Scriven, E. F. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297–368; (d) Hassner, A. *Azides and Nitrenes*; Scriven, E. F. V., Ed.; Academic: New York, NY, 1984.
- (a) Feldman, A. K.; Colasson, B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13444–13445; (b) Mangelinckx, S.; Boeykens, M.; Vliegen, M.; Van der Eycken, J.; De Kimpe, N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 525–529; (c) Cardillo, G.; Fabbri, S.; Gentilucci, L.; Perciaccante, R.; Piccinelli, F.; Tolomelli, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 533–536; (d) Takasa, H.; Tsuji, Y.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11027–11031; (e) Khanetsky, B.; Dallinger, D.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 884–892; (f) Papeo, G.; Posteri, H.; Vianello, P.; Varasi, M. *Synthesis* **2004**, 2886–2892.
- (a) Trost, B. M.; Pulley, S. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8737–8740; (b) Trost, B. M.; Cook, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7485–7488; (c) Capaccio, C. A. I.; Varela, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4945–4954; (d) Cleophax, J.; Olesker, A.; Rolland, A.; Gero, S. D.; Forchioni, A. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1303–1308; (e) Hu, T.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11368–11378; (f) Askin, D.; Angst, C.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5005–5007.
- Gagneux, A.; Winstein, S.; Young, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5956–5958.
- (a) Fava, C.; Galeazzi, R.; Mobbili, G.; Orena, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2731–2741; (b) Kawabata, H.; Kubo, S.; Hayashi, M. *Carbohydr. Res.* **2001**, *333*, 153–158; (c) Gökso, S.; Ozalp, C.; Seçen, H.; Sütbeyaz, Y.; Saripinar, E. *Synthesis* **2004**, 2849–2854; (d) Gagnon, D.; Lauzon, S.; Godbout, C.; Spino, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4769–4771.
- Sá, M. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 1005–1010.
- (a) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811–891; (b) Ciganek, E. *Organic Reactions*; Wiley: New York, NY, 1997; Vol. 51, pp 201–350.
- (a) Foucaud, A.; Guemmout, F. E. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1989**, 403–408; (b) Nayak, S. K.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 981–984; (c) Ko, S. H.; Lee, K.-J. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 613–616; (d) Sreedhar, B.; Reddy, P. S.; Kumar, N. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3055–3058; (e) Chandrasekhar, S.; Basu, D.; Rambabu, Ch. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3059–3063.
- Patra, A.; Roy, A. K.; Batra, S.; Bhaduri, A. P. *Synlett* **2002**, 1819–1822.
- Lubineau, A.; Augé, J. *Topics in Current Chemistry*; Springer: Berlin, 1999; Vol. 206, pp 2–40.
- Yadav, J. S.; Gupta, M. K.; Pandey, S. K.; Reddy, B. V. S.; Sarma, A. V. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2761–2763.
- (a) Padwa, A.; Sá, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5087–5090; (b) Padwa, A.; Sá, M. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, *10*, 231–236.
- (a) Fernandes, L.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9983–9989; (b) Nascimento, M. G.; Zanutto, S. P.; Melegari, S. P.; Fernandes, L.; Sá, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3111–3115.
- (a) Buchholz, R.; Hoffmann, H. M. R. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1213–1221; (b) Das, B.; Banerjee, J.; Ravindranath, N. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8357–8361; (c) Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3849–3859; (d) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Madan, C. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 1114–1117; (e) Foucaud, A.; Gruiec, A. *New J. Chem.* **1991**, *15*, 943–947; (f) Chen, H.-Y.; Patkar, L. N.; Ueng, S.-H.; Lin, C.-C.; Lee, A. S.-Y. *Synlett* **2005**, 2035–2038.
- Zvak, V.; Kovac, J.; Dandarova, M.; Gracza, T.; Kriz, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1984**, *49*, 1764–1773.
- (a) Clark, J. H. *Green Chem.* **2006**, *8*, 17–21; (b) Sartori, G.; Ballini, R.; Bigi, F.; Bosica, G.; Maggi, R.; Righi, P. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 199–250.
- Breton, G. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8952–8954.
- Bortoluzzi, A. J.; Fernandes, L.; Sá, M. M. *Acta Crystallogr., Sect. E* **2006**, *62*, o3391–o3392.
- Alvarez, S. G.; Alvarez, M. T. *Synthesis* **1997**, 413–414.
- Cunha, S. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 948–951.
- Eagen, M. C.; Cromwell, N. H. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3863–3866.
- (a) Lee, K. Y.; Gowrisankar, S.; Lee, Y. J.; Kim, J. N. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8798–8804; (b) Basavaiah, D.; Kumaragurubaran, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 477–479.

Adailton J. Bortoluzzi,* Luciano
Fernandes and Marcus M. SáDepartamento de Química – UFSC, 88040-900
Florianópolis, SC, Brazil

Correspondence e-mail: adajb@qmc.ufsc.br

Key indicators

Single-crystal X-ray study
 $T = 293$ K
Mean $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.005$ Å
 R factor = 0.039
 wR factor = 0.111
Data-to-parameter ratio = 14.0For details of how these key indicators were
automatically derived from the article, see
<http://journals.iucr.org/e>.Methyl (Z)-2-(bromomethyl)-3-(3,4-methylene-
dioxophenyl)prop-2-enoate

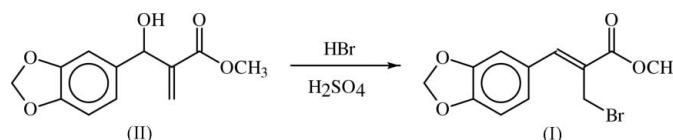
The title compound, $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrO}_4$, is an allylic bromide, which is an interesting precursor in organic synthesis. The skeleton of the molecule is nearly planar, indicating delocalization. The crystal packing is governed by $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ hydrogen bonds, with the molecules stacked along the [100] and [010] directions.

Received 26 May 2006

Accepted 12 July 2006

Comment

Multifunctional allylic bromides such as the title compound, (I), are versatile building blocks for the stereoselective construction of natural products and heterocycles of biological relevance (Drewes & Emslie, 1982; Hoffmann & Rabe, 1985; Cheskis *et al.*, 1990; Roush & Brown, 1993; Basavaiah & Hyma, 1996; Grassi *et al.*, 1997; Mateus *et al.*, 2001; Fernandes *et al.*, 2004). Preparation of allylic bromide (I) can be achieved in good yield and excellent stereoselectivity by treating the corresponding α -methylene- β -hydroxy ester (II) (a Baylis–Hillman adduct) (Basavaiah *et al.*, 2003; Ciganek, 1997; Sá, 2003; Hoffmann & Buchholz, 1991) with a combination of HBr and H_2SO_4 , as previously reported (Fernandes *et al.*, 2004). Careful crystallization from hexane–ethyl acetate (9:1) furnished colourless crystals (m.p. = 343–344 K), allowing structural elucidation by X-ray crystallographic techniques.



The benzo[1,3]dioxole unit is nearly planar, whereas the five-membered [1,3]dioxole ring is slightly envelope shaped, with atom C11 lying 0.129 (6) Å out of the mean plane of all five atoms. The propenoate group C7/C8/C9/O3/O4 is also nearly planar (r.m.s. deviation = 0.043 Å), with a C1–C7–C8–C9 torsion angle of 178.6 (4)°. The dihedral angle between the aromatic ring and the plane of the propenoate group [6.1 (2)°] and the torsion angle C2–C1–C7–C8 [168.3 (4)°] indicate that there is electron delocalization in the skeleton of (I). An intramolecular $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ interaction (Table 1) contributes to the planarity of the molecular skeleton. Bond lengths and angles are as expected.

The packing arrangement of (I) is mainly governed by $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ weak interactions (Table 1), with the molecules stacked along the [100] and [010] directions (Fig. 2).

Experimental

The title compound was synthesized according to the method of Fernandes *et al.* (2004).

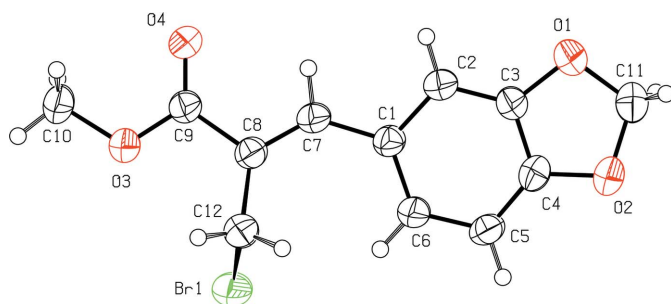


Figure 1
The molecular structure of (I), with the atom-labelling scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 40% probability level.

Crystal data

$C_{12}H_{11}BrO_4$ $V = 584.5 (3) \text{ \AA}^3$
 $M_r = 299.12$ $Z = 2$
 Triclinic, $P\bar{1}$ $D_x = 1.699 \text{ Mg m}^{-3}$
 $a = 6.725 (3) \text{ \AA}$ $\text{Mo K}\alpha$ radiation
 $b = 8.845 (2) \text{ \AA}$ $\mu = 3.52 \text{ mm}^{-1}$
 $c = 9.941 (1) \text{ \AA}$ $T = 293 (2) \text{ K}$
 $\alpha = 91.41 (2)^\circ$ Irregular block, colourless
 $\beta = 90.98 (2)^\circ$ $0.50 \times 0.47 \times 0.43 \text{ mm}$
 $\gamma = 98.49 (2)^\circ$

Data collection

Enraf–Nonius CAD-4 diffractometer 2166 independent reflections
 ω - 2θ scans 1691 reflections with $I > 2\sigma(I)$
 Absorption correction: ψ scan $R_{\text{int}} = 0.018$
 (North *et al.*, 1968) $\theta_{\text{max}} = 25.5^\circ$
 $T_{\text{min}} = 0.200$, $T_{\text{max}} = 0.225$ 3 standard reflections
 2567 measured reflections every 200 reflections
 intensity decay: 1%

Refinement

Refinement on F^2 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0595P)^2 + 0.5446P]$
 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.039$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
 $wR(F^2) = 0.111$ $(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.001$
 $S = 1.05$ $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.99 \text{ e \AA}^{-3}$
 2166 reflections $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.43 \text{ e \AA}^{-3}$
 155 parameters
 H-atom parameters constrained

Table 1
Hydrogen-bond geometry (\AA , $^\circ$).

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
$C7-H7\cdots O4$	0.93	2.33	2.756 (5)	108
$C2-H2\cdots O4^i$	0.93	2.44	3.318 (5)	158
$C11-H11A\cdots O4^{ii}$	0.97	2.50	3.300 (6)	140
$C10-H10B\cdots O1^{iii}$	0.96	2.52	3.334 (5)	143
$C12-H12A\cdots O2^{iv}$	0.97	2.58	3.458 (5)	150

Symmetry codes: (i) $-x + 1, -y + 1, -z + 1$; (ii) $-x + 2, -y + 1, -z + 1$; (iii) $x - 1, y + 1, z$; (iv) $-x + 2, -y + 1, -z + 2$.

H atoms were placed in calculated positions and refined as riding, with $C-H = 0.93-0.96 \text{ \AA}$ and $U_{\text{iso}}(H) = 1.2U_{\text{eq}}(C)$ or $1.5U_{\text{eq}}(\text{methyl } C)$. The highest residual peak is located 1.10 \AA from the Br atom.

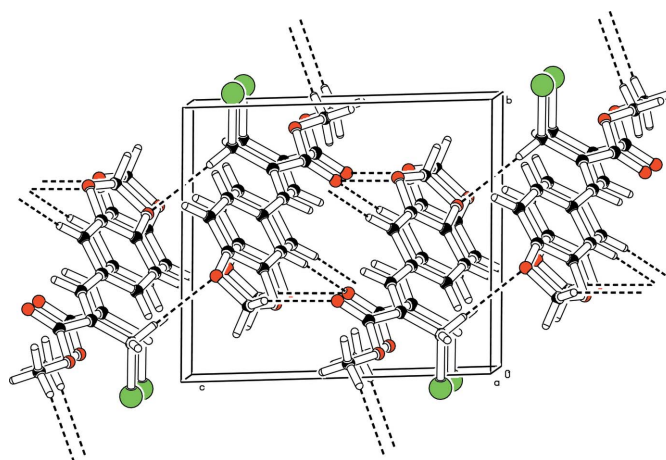


Figure 2
A view along the a axis of the partial packing of the title compound, showing the intermolecular hydrogen bonds (dashed lines).

Data collection: *CAD-4 EXPRESS* (Enraf–Nonius, 1994); cell refinement: *SET4* in *CAD-4 EXPRESS*; data reduction: *HELENA* (Spek, 1996); program(s) used to solve structure: *SIR97* (Altomare *et al.*, 1999); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 1997); molecular graphics: *PLATON* (Spek, 2003); software used to prepare material for publication: *SHELXL97*.

We are indebted to FAPESC, CAPES, CNPq and FINEP for financial support of this work.

References

Altomare, A., Burla, M. C., Camalli, M., Cascarano, G. L., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Moliterni, A. G. G., Polidori, G. & Spagna, R. (1999). *J. Appl. Cryst.* **32**, 115–119.
 Basavaiah, D. & Hyma, R. S. (1996). *Tetrahedron*, **52**, 1253–1258.
 Basavaiah, D., Rao, A. J. & Satyanarayana, T. (2003). *Chem. Rev.* **103**, 811–891.
 Cheskis, B. A., Moiseenkov, A. M., Shpiro, N. A., Stashina, G. A. & Zhulin, V. M. (1990). *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)*, **39**, 716–720.
 Ciganek, E. (1997). *Org. React.* **51**, 201–350.
 Drewes, S. E. & Emslie, N. D. (1982). *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, pp. 2079–2083.
 Enraf–Nonius (1994). *CAD-4 EXPRESS*, Version 5.1/1.2. Enraf–Nonius, Delft, The Netherlands.
 Fernandes, L., Bortoluzzi, A. J. & Sá, M. M. (2004). *Tetrahedron*, **60**, 9983–9989.
 Grassi, D., Lippuner, V., Aebi, M., Brunner, J. & Vasella, A. (1997). *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 10992–10999.
 Hoffmann, H. M. R. & Buchholz, R. (1991). *Helv. Chim. Acta*, **74**, 1213–1221.
 Hoffmann, H. M. R. & Rabe, J. (1985). *J. Org. Chem.* **50**, 3849–3859.
 Mateus, C. R., Feltrin, M. P., Costa, A. M., Coelho, F. & Almeida, W. P. (2001). *Tetrahedron*, **57**, 6901–6908.
 North, A. C. T., Phillips, D. C. & Mathews, F. S. (1968). *Acta Cryst.* **A24**, 351–359.
 Roush, W. R. & Brown, B. B. (1993). *J. Org. Chem.* **58**, 2151–2161.
 Sá, M. M. (2003). *J. Braz. Chem. Soc.* **14**, 1005–1010.
 Sheldrick, G. M. (1997). *SHELXL97*. University of Göttingen, Germany.
 Spek, A. L. (1996). *HELENA*. University of Utrecht, The Netherlands.
 Spek, A. L. (2003). *J. Appl. Cryst.* **36**, 7–13.

Simple access to 2-methylalk-2-enoates and insect pheromones by zinc-promoted reduction of Baylis–Hillman-derived allylic bromides

Luciano Fernandes, Adailton J. Bortoluzzi and Marcus M. Sá*

Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC 88040-900, Brazil

Received 28 May 2004; revised 4 August 2004; accepted 9 August 2004

Available online 11 September 2004

Abstract—(*E*)-2-Methylacrylates are prepared in good yield and high stereoselectivity by zinc-promoted reduction of 2-(bromomethyl)alkenoates derived from Baylis–Hillman adducts. Synthesis of the male ant pheromone (*E*)-2,4-dimethyl-2-hexenoic acid was performed using this simple methodology.

© 2004 Elsevier Ltd. All rights reserved.

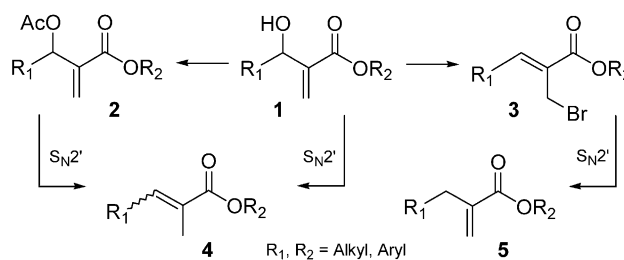
1. Introduction

Many natural products and biologically active compounds contain a trisubstituted alkene as a common structural motif.¹ The physiological properties of these natural substances are often remarkably dependent on the stereochemistry of the double bond.² Consequently, over the past decades, a great number of synthetic methodologies have been developed in order to create stereochemically defined trisubstituted olefins.^{2–5} The required high control of selectivity, however, has been frequently associated with multi-step transformations and rather complex experimental protocols and reagents.

α -Methylene- β -hydroxy esters **1** are easily prepared by the popular Baylis–Hillman reaction⁶ and are well-established as versatile building blocks for the stereoselective construction of natural products, including alkaloids,⁷ macrolides,⁸ terpenoids^{9–11} and pheromones.^{12–15} Multifunctional allylic compounds such as **1** and its derivatives **2** and **3** represent powerful scaffolds for the synthesis of trisubstituted olefins of structural complexity, providing that functionality is correctly modulated (Scheme 1). For instance, chemical reductions of **1** and **2** using metal hydrides^{11,16–18} or a combination of palladium(II) and formic acid¹⁹ proceed by a S_N2' -type mechanism involving double-bond migration to give the corresponding 2-methylalkenoates **4**. However, some disadvantages are associated with these reaction

conditions, including the use of expensive reagents or moderate-to-low yields and double-bond stereoselectivity. Moreover, most methods are not suitable for substrates bearing β -aliphatic groups (R_1 = alkyl) which restrict their use in synthesis. While the reduction of (*Z*)-2-(bromomethyl)alkenoates **3** promoted by metal hydrides¹¹ can be performed under mild conditions,²⁰ such transformation also occurs by a related S_N2' mechanism, yielding α -methylenealkenoates **5** rather than the corresponding 2-methylalkenoates **4** (Scheme 1). Therefore, a stereoselective synthesis of (*E*)-2-methylalkenoates **4** by reduction of (*Z*)-2-(bromomethyl)alkenoates **3** should involve an alternative procedure wherein double-bond migration is avoided.

Allylic bromides can be reduced to the corresponding olefins by a number of methods, including simple and inexpensive reaction conditions employing metallic zinc in acidic medium.²¹ However, reduction of allylic bromides **3** using zero-valent metals and related synthetic and mechanistic implications have not been reported to date. The need to develop a mild and efficient method to access trisubstituted olefins, together with our recent interest in



Scheme 1.

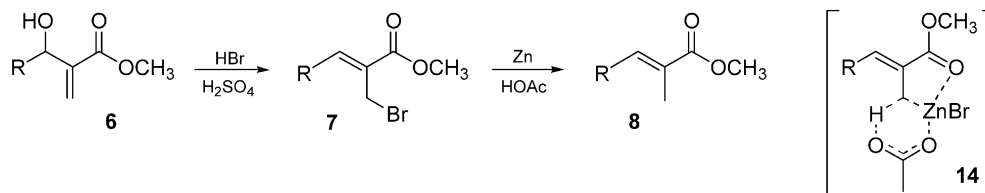
Keywords: Insect pheromones; Baylis–Hillman; Trisubstituted olefins; 2-Methylalkenoates; Reduction.

* Corresponding author. Tel.: +55-48-3319967; fax: +55-48-3319711; e-mail: msa@qmc.ufsc.br

enzymatic resolution of α -methylene- β -hydroxy esters²² and synthesis of aza-heterocycles²³ from the Baylis–Hillman reaction, motivated a search for a simple protocol for metal-promoted reduction of allylic bromides to olefins. This paper presents a versatile method for the preparation of (*E*)-2-methylacrylates **4** in good yield and high stereoselectivity by reduction of 2-(bromomethyl)alkenoates **3** with zinc–acetic acid. The synthesis of (*E*)-2,4-dimethyl-2-hexenoic acid, a caste-specific substance present in the mandibular glands of male ants in the genus *Camponotus*,²⁴ was carried out in order to illustrate the synthetic potential of this methodology.

2. Results and discussion

Baylis–Hillman adducts (**6a–f**) were obtained in good to moderate yield by the reaction of the corresponding aldehydes with methyl acrylate in the presence of a catalytic amount of DABCO according to the procedure described in the literature.^{6,22} Subsequent transformation to (*Z*)-2-(bromomethyl)alk-2-enoates **7** was readily effected²⁵ by treating allylic alcohol **6** with a combination of 48% HBr and concentrated H₂SO₄ in CH₂Cl₂ at 0–5 °C (Scheme 2). The reaction shows good tolerance to functional groups and proceeds with clean allylic rearrangement and high stereoselectivity, producing representative bromomethylacrylates **7a–f** in high yield after a quick purification by filtration on a plug of silica gel. The anticipated²⁵ *Z*-stereochemistry assigned to bromomethylacrylates **7** was based on the characteristic shift of the β -olefinic hydrogen *cis* to the carboxyl group (δ 6.5–7.1 for β -alkyl and δ 7.5–8.0 for β -aryl, Table 1).^{7,26}



Scheme 2.

Reduction of allylic bromides **7a–f** to the corresponding olefins by means of zinc in acidic medium²⁷ under different reaction conditions was then investigated. Accordingly, treatment of allylic bromides **7** with 2–4 equiv of zinc dust in dichloromethane for 30 min at ambient temperature followed by quenching with acetic acid provided 2-methyl-3-substituted acrylates **8** in very good yields (Scheme 2). The characteristic ¹H NMR downfield signals²⁶ for β -olefinic hydrogen at δ 6.5–7.85 and the appearance of a singlet at δ 1.8–2.2 due to the 2-methyl group are diagnostic for the formation of a 2-methyl-3-substituted propenoate with *E*-stereochemistry (Table 1). Piperonyl derivative **8c** (previously described as a thick oil)¹⁶ was obtained as triclinic crystals after careful crystallization in ethyl ether and its structure was determined by X-ray crystallography, unequivocally confirming the expected stereochemistry (Fig. 1). 3-Aryl-2(bromomethyl)acrylates **7a–c**, as well as 3-alkyl derivatives **7e,f**, were cleanly reduced to the corresponding methyl acrylates **8**, and no other product was noted in the NMR spectrum of the crude reaction mixture. On the other hand, reaction of nitrophenyl derivative **7d** with Zn–AcOH was not selective, affording an aminophenyl propenoate due to over-reduction of the nitro group, as suggested by IR and NMR spectra. However, attempts to purify and characterize this unstable material were unsuccessful.

Solvent exerts a remarkable influence on the reduction of allylic bromides **7**, dichloromethane being superior by favouring cleaner reactions, while extensive formation of by-products is observed with ethyl ether, THF, or acetic acid. The amount of zinc used in the reaction is also important for a successful transformation. For instance, control experiments involving reduction of bromide **7e** with

Table 1. Yields^a for compounds **7** and **8** and chemical shifts^b for their β -vinylic hydrogen (δ H _{β} , ppm)

Structure	R	7		8		
		Yield (%)	δ H _{β} (ppm)	Yield with Zn (%)	Yield with Zn/Cu (%)	δ H _{β} (ppm)
A	Phenyl	85	7.79 (s)	80	80	7.69 (s)
B	2-Naphthyl	85	7.99 (s)	85	84	7.85 (m) ^c
C	Piperonyl	60	7.73 (s)	90	88	7.60 (s)
D	4-Nitrophenyl	65	7.83 (s)	(80) ^d	(80) ^d	
E	CH ₃	70	7.08 (q)	85	85	6.85 (q)
F	CH ₂ CH ₂ CH ₂	75	6.98 (t)	84	85	6.77 (t)
G	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH	75	6.75 (d)	88	86	6.53 (d)

^a After purification by chromatography on silica gel.

^b Acquired with a 200 MHz ¹H NMR spectrometer using CDCl₃ as solvent and 1–2% tetramethylsilane as reference.

^c Expected singlet for H _{β} was covered by an aromatic multiplet. For detailed descriptions on coupling constant abbreviations and values please refer to Section 4.

^d Methyl 3-(4-(aminophenyl)-2-methylpropenoate was obtained impure and could not be characterized.

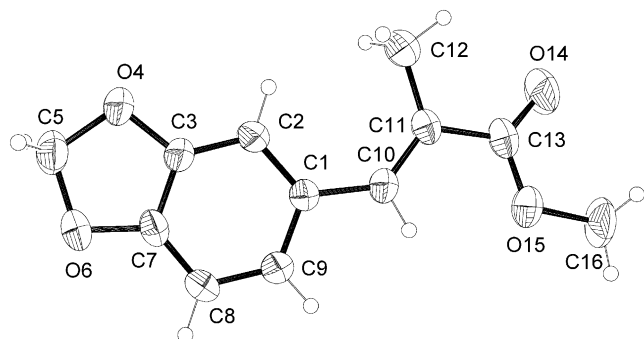
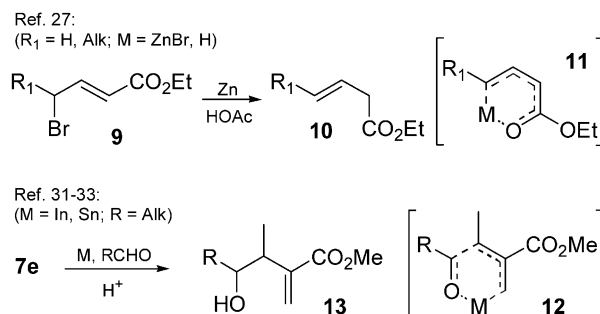


Figure 1. View of the structure of **8c** with labeling scheme and the ellipsoids with 40% of the probability level. Selected bond lengths (Å) and angles (°): C3–O4 1.375(3), C5–O4 1.417(3), C5–O6 1.429(3), C7–O6 1.372(3), C10–C11 1.339(3), C11–C13 1.475(3), C11–C12 1.493(4), C13–O14 1.202(3), C13–O15 1.335(3), C16–O15 1.451(3), O4–C5–O6 108.1(2), C3–O4–C5 106.0(2), C7–O6–C5 105.77(19), C11–C10–C1 132.9(2), C10–C11–C13 118.7(2), C10–C11–C12 126.4(2), C13–C11–C12 114.9(2), O14–C13–O15 121.8(2), O14–C13–C11 124.0(3), O15–C13–C11 114.2(2), C13–O15–C16 117.6(2).

0.8 and 1.5 equiv of zinc dust under standard conditions resulted in low conversions to 2-methylbutenoate **8e** (42 and 75%, respectively). Consequently, typical reactions were carried out with 2–4 equiv of Zn in order to ensure complete conversions and high yields. The inefficiency of Mg or Sn to transform allylic bromides **7** into the corresponding 2-methylpropenoates **8** without promoting extensive side reactions further emphasizes the distinctive properties of zinc as the reducing agent. On the other hand, the Zn–Cu couple^{28,29} presented nearly equivalent results under non-optimized conditions (Table 1). The order in which the reactants are added is also decisive to achieve high yields of **8**. Addition of HOAc to a mixture of **7**/Zn/CH₂Cl₂ was found to be the best condition, while treatment of **7e**/HOAc/CH₂Cl₂ with Zn or addition of **7e** over a Zn/HOAc/CH₂Cl₂ suspension resulted in very low conversions to **8e**. It is important to mention the unique ability of acetic acid to participate as an acidic quencher in this reaction, giving more homogeneous results in comparison to other proton sources tested (H₂O or aqueous NH₄Cl). Representative electrophiles such as aldehydes, acid chlorides, methyl acrylate and acetic anhydride failed to react under these conditions.

The exclusive formation of stereo-defined *E*-alkenes **8** from reduction of *Z*-allylic bromides **7** apparently occurs without involvement of the double bond and is undoubtedly the most striking feature of this transformation, not only because of its synthetic relevance but also from a mechanistic point of view. Related processes such as zinc reduction of representative allylic bromides²⁷ and metal-mediated coupling of 2-(bromomethyl)alkenoates with electrophiles^{30–33} are known to proceed with double-bond shift to form rearranged alkenes (Scheme 3). In these cases, rearrangement might be explained by a direct participation of the allylic moiety in a concerted Transition State (TS). Reduction of 4-bromo-2-alkenoates **9** with Zn–HOAc yielded β,γ-unsaturated esters **10**,²⁷ probably by initial formation of a transient zinc enolate **11** (M=ZnBr) followed by *O*-protonation (M=H) and enol–keto tautomerization to the correspondent ester **10**.

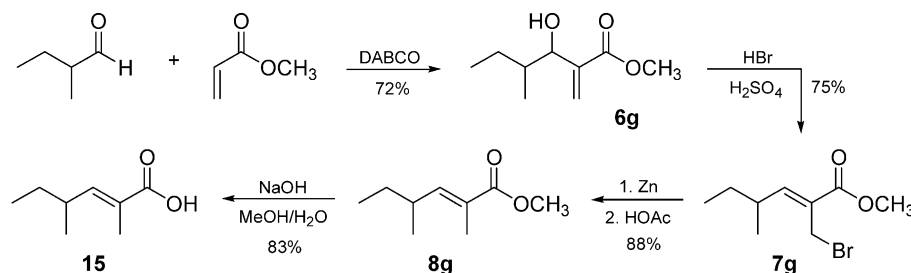


Scheme 3.

The In or Sn mediated allylic addition to aldehydes^{31–33} possibly involves³⁴ a 6-member chelated TS **12** that gives 4-hydroxy-3-methyl-2-methylenealkanoates **13** after acidic quenching. A different scenario is proposed for the present reduction of 2-(bromomethyl)acrylates **7** with Zn–HOAc, in which a 6-membered TS (roughly represented by structure **14** in Scheme 2) is composed of acetic acid, zinc and the terminal carbon of the allylic framework. Therefore, the allyl system behaves as a primary carbanion, maintaining the stabilizing conjugation with the ester carbonyl and retaining the stereochemistry of the double bond. From the limited data available, it is difficult to ascertain whether these simplified models properly explain the details involved in this complex transformation or whether a more detailed mechanistic proposal should be formulated to rationalize the observed stereochemistry.

The simple conditions developed for zinc reduction of allylic bromides **7** and the high (*E*)-selectivity obtained for 2-methylacrylates **8** motivated further studies on the synthetic applicability of this method. (*E*)-2,4-dimethyl-2-hexenoic acid (**15**), an active substance found in the mandibular gland secretions of male ants in the genus *Camponotus*,²⁴ was selected as the synthetic target mainly due to the presence of a stereodefined (*E*)-geometry which is ultimately responsible for the observed biochemical signalling. Furthermore, the syntheses of **15** already reported are limited by the cost and stability of the reagents or involve multi-step processes with low overall yields and selectivity.^{35–41}

Key methyl 3-hydroxy-4-methyl-2-methylenehexenoate (**6g**) was prepared through the Baylis–Hillman reaction of 2-methylbutyraldehyde with methyl acrylate under different conditions (Scheme 4). Reactions performed with catalytic amounts of DABCO (0.3–0.5 equiv) under typical conditions were very slow and furnished **6g** in low yield (45% after 20 days at ambient temperature), as expected for transformations involving an α-branched aldehyde.⁶ Application of simple alternative modifications to accelerate the Baylis–Hillman reaction, including DABCO (at low temperatures,⁴² with dioxane–water as the solvent,⁴³ with Cu(OAc)₂ as co-catalyst⁴⁴ or aqueous trimethylamine (with or without ethanol as co-solvent)^{45,46} as nucleophilic promoters, gave compound **6g** in only 30–50% yield after 15–20 days. However, using a moderate excess of DABCO (2–3 equiv) without any solvent resulted in a satisfactory formation of **6g** as a 1.5:1 inseparable mixture of *syn/anti* diastereoisomers (72% combined yield). The assignment of



Scheme 4.

syn (major) and *anti* (minor) stereochemistry in **6g** was based on the typical ^1H NMR chemical shifts and coupling constants of the methyne hydrogens⁴⁷ (H-3 and H-4, see Section 4).

No particular attempts to separate the diastereomeric mixture were undertaken at this point because the following step involving bromination with $\text{HBr-H}_2\text{SO}_4$ would lead to the loss of the stereogenic centre. Accordingly, hydroxy ester **6g** (*syn/anti* mixture) underwent smooth allylic rearrangement to 2-(bromomethyl)-4-methyl-2-hexenoate (**7g**), with the expected *Z*-stereochemistry, in 75% yield (Table 1). Subsequent reduction of **7g** with Zn (or Zn–Cu) in CH_2Cl_2 by the conditions outlined above for allylic bromides **7a–f** furnished methyl (*E*)-2,4-dimethyl-2-hexenoate (**8g**), which was hydrolysed³⁹ to give the target (*E*)-2,4-dimethyl-2-hexenoic acid (**15**) in high overall yield. Unfortunately, the asymmetric preparation of natural (*S*)-acid **15** from (*S*)-2-methylbutyraldehyde^{41,48} by this route produced, after four steps, the expected acid **15** in low enantiomeric excess (up to 25%). This drawback is possibly associated with the very slow Baylis–Hillman reaction in the first step, wherein the aldehyde is partly racemized due to the prolonged exposure to DABCO.

3. Conclusion

In summary, (*E*)- α,β -unsaturated esters were prepared in three steps from inexpensive reagents, simple conditions, and good overall yields. β -Alkyl and β -aryl acrylates can be easily accessed by zinc promoted reduction of allylic bromides derived from widely available Baylis–Hillman adducts. This transformation occurs without allylic rearrangement to give reduced products with *E*-stereochemistry. Successful application of this methodology was exemplified by the synthesis of pheromone (*E*)-2,4-dimethyl-2-hexenoic acid (**15**) in four steps and $\sim 40\%$ overall yield. Further investigations dealing with the unusual reactivity of multifunctional allylic compounds and the synthesis of important targets such as insect pheromones and terpenoids are in progress.

4. Experimental

4.1. General considerations

All chemicals were of reagent grade and were used as received. Melting points were determined using a Microquímica MQPF301 apparatus and are uncorrected. Infrared

spectra were acquired with a Perkin-Elmer FT-IR 1600 spectrometer using KBr for solids and film for liquid samples (range $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$). ^1H NMR (200 MHz) and ^{13}C NMR (50 MHz, fully decoupled) spectra were recorded with a Bruker AC-200F spectrometer. Samples were prepared in CDCl_3 solution containing 1–2% tetramethylsilane (TMS) as internal standard. Chemical shifts are reported in parts per million (δ) relative to TMS. Coupling constants (*J*) are measured in Hertz (Hz); coupling patterns are designated as s (singlet); d (doublet); t (triplet); q (quartet); m (multiplet); brs (broad singlet). X-ray analysis was carried out with an automatic diffractometer for monocrystals ENRAF NONIUS CAD-4. Elemental analyses were conducted in a CHN Perkin Elmer 2400 by UFSC-Central Analítica, Departamento de Química, Florianópolis, SC, Brazil. Purifications by column chromatography were performed with silica gel (Aldrich, 100–200 mesh particle size). Baylis–Hillman adducts **6a–f**,^{6,22} and allylic bromides **7a**, **7d**,²⁵ **7e**,⁸ **7f**,¹¹ were prepared according to the described methods.

4.2. General procedure for preparation of allylic bromides 7

To a stirred solution of the allylic alcohol **6** (2.5 mmol) in 1.0 mL of CH_2Cl_2 at $0\text{--}5\text{ }^\circ\text{C}$ was carefully added 0.2 mL (13.3 mmol) of 48% HBr followed by 0.1 mL (6.6 mmol) of 96% H_2SO_4 . After the addition is complete, the reaction was allowed to warm to $25\text{ }^\circ\text{C}$ and stirring was continued for further 1–3 h. The final mixture was diluted with CH_2Cl_2 , washed with H_2O , sat. NaHCO_3 and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by chromatography (hexane/ethyl acetate 9:1) to give the corresponding methyl 2-(bromomethyl)-2-alkenoates **7**.

4.2.1. Methyl (*Z*)-2-(bromomethyl)-3-(2-naphthyl)-2-propenoate (7b). 3 h; clear yellow solid, 85% yield; mp = $88\text{--}89\text{ }^\circ\text{C}$; IR (KBr): ν_{max} 3038, 2996, 2848, 1718, 1616 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ 3.91 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.62–7.67 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.12 (s, 1H); ^{13}C NMR: δ 26.9, 52.4, 126.3–130.0 (7 \times CH), 131.6–133.4 (4 \times C), 143.0, 166.6 Anal. Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ (%): C, 59.03; H, 4.29; Found: C, 59.16; H, 4.38.

4.2.2. Methyl (*Z*)-2-(bromomethyl)-3-(3,4-methylene-dioxyphenyl)-2-propenoate (7c). 1 h; yellow solid, 60% yield; mp = $70\text{--}71\text{ }^\circ\text{C}$; IR (KBr): ν_{max} 3052, 2905, 1712, 1597, 1483, 1344, 1241, 1149, 1030 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ 3.87 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 6.04 (s, 2H), 6.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.73 (s, 1H); ^{13}C NMR: δ 27.1,

52.3, 101.6, 108.7, 109.4, 125.5, 126.6, 128.1, 142.7, 148.2, 148.9, 166.7 Anal. Calcd. for $C_{12}H_{11}BrO_4$ (%): C, 48.18; H, 3.70; Found: C, 48.42; H, 3.96.

4.2.3. Methyl 3-hydroxy-4-methyl-2-methylene-2-hexenoate (6g). To a mixture containing 2.50 mL (28 mmol) of methyl acrylate and 0.51 mL (4.7 mmol) of 2-methylbutyraldehyde^{41,48} at 25 °C was added 0.70 g (6.2 mmol) of DABCO. After stirring for 20 days at ambient temperature, the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 , washed with H_2O and 5% HCl, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by chromatography (hexane/ethyl acetate 95:5) to give 0.59 g of ester **6g** (clear oil) as an inseparable mixture of *syn/anti* isomers (1.5:1; 72% combined yield); IR (neat): ν_{max} 3462, 2964, 2934, 2878, 1718, 1628 cm^{-1} ; 1H NMR: δ 0.80–0.95 (m, 6H), 1.14 (m, 1.2H, *syn*), 1.43 (m, 0.8H, *anti*), 1.71 (m, 1H), 2.30 (d, $J=6.5$ Hz, 0.6H, *syn*, D_2O -exchange), 2.60 (d, $J=8.0$ Hz, 0.4H, *anti*, D_2O -exchange), 3.77 (s, 3H), 4.08 (t, $J=8.0$ Hz, 0.4H, *anti*), 4.30 (t, $J=6.5$ Hz, 0.6H, *syn*), 5.74 (s, 0.4H, *anti*), 5.79 (s, 0.6H, *syn*), 6.25 (s, 0.4H, *anti*), 6.28 (s, 0.6H, *syn*); ^{13}C NMR: **6g-syn** δ 12.2, 13.9, 27.1, 39.4, 52.5, 75.6, 126.3, 142.3, 167.7; **6g-anti** δ 11.9, 16.4, 24.9, 39.8, 52.4, 75.5, 127.0, 141.8, 167.7. Anal. Calcd. for $C_9H_{16}O_3$ (%): C, 62.77; H, 9.36; Found: C, 62.53; H, 9.52.

4.2.4. Methyl (Z)-2-(bromomethyl)-4-methyl-2-hexenoate (7g). Obtained as a clear yellow oil in 75% yield by brominating alcohol **6g** with HBr/H_2SO_4 for 12 h according to general procedure; IR (neat): ν_{max} 2962, 2930, 2874, 1722, 1642 cm^{-1} ; 1H NMR: δ 0.89 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.43 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.23 (s, 2H), 6.75 (d, $J=11.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR: δ 11.8, 19.1, 24.3, 29.1, 35.3, 52.0, 127.8, 153.4, 166.1. Anal. Calcd. for $C_9H_{15}BrO_2$ (%): C, 45.98; H, 6.43; Found: C, 46.26; H, 6.55.

4.3. Activation of Zn⁴⁹

Zinc dust was previously treated with 10% aqueous HCl for 5 min, then the dark suspension was filtered, washed with water and acetone, and the collected solid was dried at 50–60 °C for 30 min and stored in desiccator.

4.4. Preparation of Zn–Cu couple using $CuCl_2$ ²⁸

To a stirred suspension of zinc dust (6.5 g) in water (10 mL) was added a 0.15 M solution of $CuCl_2$ in 5% HCl (10 mL). After the evolution of gas ceased, the black solid formed was filtered by suction, washed thoroughly with H_2O and acetone, dried under vacuum at 25 °C and stored in a desiccator.

4.5. General procedure for reduction of allylic bromides **7** with Zn/HOAc

To a stirred solution of the allylic bromide **7a–g** (2.5 mmol) in 1.0 mL of CH_2Cl_2 at 25 °C was added 3–5 equiv of zinc dust⁴⁹ or Zn–Cu couple.^{28,29} After stirring at 25 °C for 30 min the suspension was cooled with an ice-water bath and 1.0 mL of glacial acetic acid was added slowly. The cooling bath was removed, the final mixture was stirred for

further 30 min and then filtered by suction, washing the collected solids thoroughly with H_2O and CH_2Cl_2 . The organic phase was separated, washed with H_2O , sat. $NaHCO_3$ and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by chromatography (hexane/ethyl acetate 9:1) to give the corresponding methyl 2-(bromomethyl)-2-alkenoates **8** (yields are given in Table 1). Esters **8a**,^{17,50} **8e**,^{50,51} **8f**^{11,19} and **8g**^{35,39} (clear oils) were previously described and gave spectral characteristics consistent with those reported.

4.5.1. Methyl (E)-2-methyl-3-(2-naphthyl)-2-propenoate (8b). Clear yellow solid; mp=55–56 °C; IR (KBr): ν_{max} 3038, 2996, 2848, 1699, 1616 cm^{-1} ; 1H NMR: δ 2.21 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.49 (m, 3H), 7.83–7.87 (m, 5H); ^{13}C NMR: δ 14.2, 52.0, 126.4, 126.7, 127.0, 127.6, 127.9, 128.3, 128.5, 129.3, 132.9, 133.0, 133.3, 138.9, 169.1. Anal. Calcd. for $C_{15}H_{14}O_2$ (%): C, 79.62; H, 6.23; Found: C, 79.79; H, 6.61.

4.5.2. Methyl (E)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-methyl-2-propenoate (8c). Clear yellow solid; mp=71–72 °C (lit.¹⁶ thick oil); IR (KBr): ν_{max} 2918, 1691, 1620, 1498, 1446, 1280, 1235 cm^{-1} ; 1H NMR: δ 2.12 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.00 (s, 2H), 6.81–6.93 (m, 3H), 7.60 (s, 1H); ^{13}C NMR: δ 14.0, 51.8, 101.2, 108.2, 109.4, 124.5, 126.5, 129.8, 138.5, 147.6 (2×C), 169.0. Anal. Calcd. for $C_{12}H_{12}O_4$ (%): C, 65.44; H, 5.49; Found: C, 65.19; H, 5.50.

4.6. (S)-(E)-2,4-Dimethyl-2-hexenoic acid (15)

A mixture containing 0.20 g (1.28 mmol) of methyl (E)-2,4-dimethyl-2-hexenoate (**8g**) and 0.20 g (5.0 mmol) of NaOH in 3.0 mL of MeOH was stirred for 12 h at 25 °C. The reaction was then diluted with H_2O and extracted with ethyl ether. The aqueous phase was acidified to pH 1–2 with 10% HCl and extracted twice with ethyl ether. The organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give a colorless oil^{35–41} (0.15 g, 83% yield); IR (neat): ν_{max} 3290–2600, 2964, 2929, 2875, 1685, 1641 cm^{-1} ; 1H NMR: δ 0.86 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 6.71 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 10.1 (brs, 1H). Anal. Calcd. for $C_8H_{14}O_2$ (%): C, 67.57; H, 9.92; Found: C, 67.72; H, 10.08.

4.7. Crystal data for **8c**

$C_{12}H_{12}O_4$, FW 220.22, Monoclinic, space group $C2/c$, $a=14.526(3)$, $b=6.5167(13)$, $c=23.570(5)$ Å, $\beta=104.77(3)^\circ$, $Z=8$, $D_{calc}=1.356$ g/cm³, $\mu=0.102$ mm⁻¹, $F(000)$ 928, 145 refined parameters, $R_1=0.0448$, $wR_2=0.1034$ for 1037 observed reflections [$I>2\sigma(I)$] and $R_1=0.1121$, $wR_2=0.1253$ for 1887 unique reflections. Intensity data collection was performed with graphite monochromatized Mo K α radiation ($\lambda=71073$ Å) on an Enraf-Nonius CAD4 diffractometer, at ambient temperature. Cell parameters were determined from 25 centered reflections in the θ range 3.70–12.03° using a standard procedure.^{52a} All data were corrected for Lorentz, polarization effects.^{52b} The structure was solved with SIR97^{52c} and refined by full-matrix least-square methods on F^2 using SHELXL97 program.^{52d} All

non-H atoms were refined anisotropically and H atoms were placed in the atom list using standard geometric criteria. The thermal ellipsoid plot was performed with ORTEP3 program.^{52c}

4.8. Supplementary material

Crystallographic data (atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters, calculated hydrogen atom parameters, anisotropic thermal parameters and bond lengths and angles) for the structure presented here have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication number CCDC 239498. Copies of the data can be obtained, free of charge, on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ, UK; fax: +44-1223-336033 or e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk.

Acknowledgements

The authors wish to thank Central de Análises (Departamento de Química, UFSC, Florianópolis) for spectroscopic analysis. LF is grateful to CAPES (Brazil) for a predoctoral fellowship. Financial support by FINEP and FUNCITEC/CNPq (Brazil) is also gratefully acknowledged.

Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.tet.2004.08.018](https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.08.018)

References and notes

- D'Auria, M. A.; Minale, L.; Riccio, R. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1839–1895.
- Marfat, A.; McGuirk, P. R.; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3888–3901.
- Corey, E. J.; Cheng, X.-M. *The Logic of Chemical Synthesis*; Wiley: New York, 1995; p 25.
- (a) Nakatsu, S.; Gubaidullin, A. T.; Mamedov, V. A.; Tsuboi, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2337–2349. (b) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Méjica, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2977–2979.
- (a) Denmark, S. E.; Amburgey, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10386–10387. (b) Brown, H. C.; Basavaiah, D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5407–5409.
- Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811–891. Ciganek, E. *Organic Reactions*; Wiley: New York, 1997; Vol. 51, p 201.
- Drewes, S. E.; Emslie, N. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 2079–2083.
- Roush, W. R.; Brown, B. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2151–2161.
- Jenn, T.; Heissler, D. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 97–106.
- Grassi, D.; Lippuner, V.; Aebi, M.; Brunner, J.; Vasella, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10992–10999.
- Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3849–3859.
- Moiseenkov, A. M.; Cheskis, B. A.; Shpiro, N. A.; Stashina, G. A.; Zhulin, V. M. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1990**, *39*, 517–521.
- Cheskis, B. A.; Moiseenkov, A. M.; Shpiro, N. A.; Stashina, G. A.; Zhulin, V. M. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1990**, *39*, 716–720.
- Mateus, C. R.; Feltrin, M. P.; Costa, A. M.; Coelho, F.; Almeida, W. P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6901–6908.
- Basavaiah, D.; Hyma, R. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1253–1258.
- Shadakshari, U.; Nayak, S. K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4599–4602.
- Basavaiah, D.; Krishnamacharyulu, M.; Hyma, R. S.; Sarma, P. K. S.; Kumaragurubaran, N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1197–1200.
- Ravichandran, S. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2055–2057.
- Pachamutu, K.; Vankar, Y. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5439–5442.
- Basavaiah, D.; Kumaragurubaran, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 477–479.
- Hudlický, M. *Reductions in Organic Chemistry*; Wiley: New York, 1984; pp 62–69.
- Nascimento, M. G.; Zanutto, S. P.; Melegari, S. P.; Fernandes, L.; Sá, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3111–3115.
- Sá, M. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 1005–1010.
- Brand, J. M.; Duffield, R. M.; MacConnell, J. G.; Blum, M. S.; Fales, H. M. *Science* **1973**, *179*, 388–389.
- Hoffmann, H. M. R.; Buchholz, R. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1213–1221.
- (a) Basavaiah, D.; Sarma, P. K. S.; Bhavani, A. K. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1091–1092. (b) Charette, A. B.; Côté, B.; Monroc, S.; Prescott, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6888–6894.
- Moppet, C. E.; Sutherland, J. K. *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 3040–3042.
- Stephenson, L. M.; Gemmer, R. V.; Current, S. P. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 212–214.
- LeGoff, E. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2048–2050.
- Ameer, F.; Drewes, S. E.; Hoole, R.; Kaye, P. T.; Pitchford, A. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2713–2717.
- (a) Paquette, L. A.; Bennett, G. D.; Isaac, M. B.; Chhatrwalla, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1836–1845. (b) Paquette, L. A.; Méndez-Andino, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4301–4304.
- Loh, T.-P.; Cao, G.-Q.; Pei, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1457–1460.
- González, A. G.; Silva, M. H.; Padrón, J. I.; León, F.; Reyes, E.; Álvarez-Mon, M.; Pivel, J. P.; Quintana, J.; Estévez, F.; Bermejo, J. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2358–2361.
- Schlosser, M. In *Organometallics in Synthesis*; Schlosser, M., Ed.; Wiley: New York, 1994; Chapter 1, pp 32–38.
- Katzenellenbogen, J. A.; Utawanit, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6153–6158.
- Kocienski, P. J.; Ansell, J. M.; Ostrow, R. W. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3625–3627.
- Mimura, T.; Kimura, Y.; Nakai, T. *Chem. Lett.* **1979**, 1361–1364.
- Miller, J. A.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6217–6219.
- Slougui, N.; Rousseau, G.; Conia, J.-M. *Synthesis* **1982**, 58–60.

40. Coutrot, P.; Ghribi, A. *Synthesis* **1986**, 790–792.
41. Rossi, R.; Carpita, A.; Cossi, P. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8801–8824.
42. Rafel, S.; Leahy, J. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1521–1522.
43. Hu, L.; Liu, B.; Yu, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5413–5418.
44. Fernandes, L. Master's Dissertation, Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina (DQ/UFSC), Florianópolis, Brazil, 2003.
45. (a) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Krishnamacharyulu, M. *Arkivoc* **2001**, *7*, 136–145. (b) Basavaiah, D.; Krishnamacharyulu, M.; Rao, A. J. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2061–2069.
46. Cai, J.; Zhou, Z.; Zhao, G.; Tang, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4723–4725.
47. Heathcock, C. H. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic: Orlando, 1984; Vol. 3, pp 111–118.
48. Hegarty, A. F.; Scott, F. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *33*, 753–762.
49. Vogel A. I. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*; Longman: New York, 5th ed.; 1989; p 467.
50. Naito, T.; Miyata, O.; Shinada, T.; Ninomiya, I. *Synthesis* **1990**, 1123–1125.
51. (a) Smith, A. B.; Wood, J. L.; Gould, A. E.; Omura, S.; Komiyama, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1627–1630. (b) Stothers, J. B.; Brouwer, H. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 601–611.
52. (a) Enraf-Nonius, CAD-4 EXPRESS Version 5.1/1.2; Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands, 1994. (b) Spek, A. L., HELENA -CAD-4 Data Reduction Program; University of Utrecht, The Netherlands, 1996. (c) Altomare, A.; Burla, M. C.; Camalli, M.; Cascarano, G. L.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Moliterni, A. G. G.; Polidori, G.; Spagna, R. *J. Appl. Cryst.* **1999**, *32*, 115. (d) Sheldrick, G. M., SHELXL97, *Program for the Refinement of Crystal Structures*; University of Göttingen, Germany, 1997. (e) Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.* **1997**, *30*, 565.



Pergamon

SCIENCE @ DIRECT®

Tetrahedron: *Asymmetry* 14 (2003) 3111–3115TETRAHEDRON:
ASYMMETRY

Resolution of α -methylene- β -hydroxy esters catalyzed by free and immobilized *Pseudomonas* sp. lipase

M. G. Nascimento,* Sandra P. Zanotto, Sílvia P. Melegari, Luciano Fernandes and Marcus Mandolesi Sá

Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Trindade, Florianópolis, SC, Brazil 88040-900

Received 7 May 2003; accepted 7 August 2003

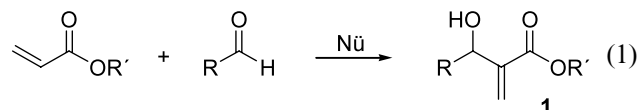
Abstract—Kinetic resolutions of α -methylene- β -hydroxy esters (Baylis–Hillman products) have been performed via enzymatic enantioselective transesterification with *Pseudomonas* sp. lipase (PSL), free or immobilized in poly(ethylene) oxide (PEO), silica gel and montmorillonite K10, under different reaction conditions. The corresponding (*R*)-(+)-acetates from alkyl-substituted racemic alcohols were obtained with e.e. >99% and excellent to moderate conversions using the PSL/PEO system and vinyl acetate as acylating agent, in hexane. A naphthyl-substituted hydroxy ester was inert under these experimental conditions.

© 2003 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

α -Methylene- β -hydroxy esters **1** are versatile building blocks for the synthesis of many important compounds such as natural products (kijanolide,¹ mycestericin E,² terpenicin,³ necic acids,⁴ terpenoids,⁵ insect pheromones),^{6,7} nitrogen-containing heterocycles^{8–10} and other biologically-active molecules.^{11,12} These multifunctional compounds **1** are readily available by a unique synthetic transformation involving a nucleophile-catalyzed reaction of α,β -unsaturated esters with aldehydes, the Baylis–Hillman reaction (Eq. (1)).^{13–15} A convenient access to optically-active α -methylene- β -hydroxy esters **1**, however, represents a challenging issue that has received increasing interest.^{2,16} Asymmetric versions of the Baylis–Hillman reaction using either chiral auxiliaries or chiral catalysts have been developed, but only in a few cases were the chemical yields and enantiomeric excess high.^{17–20} In addition, these methodologies usually employ rather expensive chiral sources and difficult experimental protocols with multi-step transformations that restrict their use. Racemic α -methylene- β -hydroxy esters **1** are easily prepared from inexpensive reagents, and therefore they are good candidates for kinetic resolution. Although chemical resolution carried out by selective hydrogenation or epoxidation of the C=C double bond present in

racemic **1** have been reported, these methods also present restrictions concerning the availability of the resolving reagents, multi-step synthesis, and low yields.^{20–23}



Lipases (glycerol ester hydrolases E.C. 3.1.1.3) are established catalysts for the stereoselective resolution of synthetic or semi-synthetic chiral alcohols.^{24,25} They accept a wide range of substrates, which are usually converted with high enantioselectivity. These enzymes also exhibit high stability in non-aqueous solvents. In most cases, enantiomerically pure alcohols are prepared from racemic or pro-stereogenic precursors and reactions are often performed via transesterification in organic solvents. To increase the reaction rate and to shift the equilibrium towards product synthesis, activated esters such as vinyl acetate are routinely employed.²⁶ Among the available lipases, those from *Pseudomonas* sp. have been used to enhance kinetic resolutions of ferrocene derivatives and starting materials for the synthesis of terpenoids and carotenoids, as well as in the stereoselective preparation of polyesters²⁷ and polycarbonates.²⁸

* Corresponding author. Tel.: +55-48-3319219; fax: +55-48-3319711; e-mail: graca@qmc.ufsc.br

The preparative-scale resolutions of (*RS*)-methyl mandelate and some bicyclic compounds by transesterification with vinyl acetate catalyzed by *Pseudomonas* sp. lipase (PSL) have recently been described.^{29,30} However, enzymatic kinetic resolution of racemic α -methylene- β -hydroxy esters^{31,32} using lipases such as PSL and *Pseudomonas* AK is limited to a few examples.^{33,34} While good to excellent enantiomeric excess (e.e.) was achieved in such resolutions, only modest enantiomeric ratio (*E*) values³⁵ were observed for alcohols **1** containing carbomethoxy groups ($R' = \text{CH}_3$)³³ or large side chains ($R > \text{C}_2\text{H}_5$).³⁴ Additionally, high quantities of enzyme were usually employed in these specific transformations without recycling the biocatalyst, therefore restricting the above methodologies.

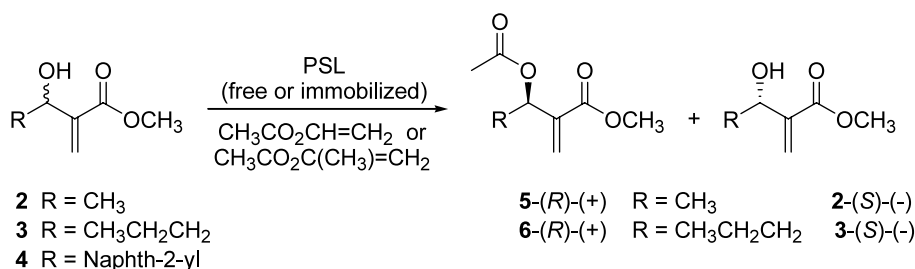
Herein, we report the preparation of racemic α -methylene- β -hydroxy esters and their resolution via enzymatic enantioselective transesterification with PSL, free or immobilized in poly(ethylene) oxide (PEO), silica gel and montmorillonite K10, under different conditions.

2. Results and discussion

Compounds **2** and **3** were prepared according to the literature by reacting methyl acrylate with the appropriate aldehyde in the presence of catalytic DABCO at room temperature for 5–7 days.^{1,5,7} The previously

unreported naphthyl allylic alcohol **4** was similarly obtained and was fully characterized by spectroscopic data. The racemic acetate derivatives **5** and **6** used as standards for GC chiral analysis were prepared by treating the corresponding alcohols **2** and **3** with acetyl chloride and triethylamine in CH_2Cl_2 at 0°C for 2 h.^{4,5,8} All compounds were isolated in good yields after purification by flash chromatography.

Enzymatic transesterification of compounds **2–4** was then investigated (Scheme 1). The reactions were monitored by gas chromatography using a chiral column (vide infra). A preliminary evaluation of various experimental conditions such as substrate structure, acylating agent, support for lipase, solvent and time revealed that transesterification was remarkably dependent on these reaction parameters (Table 1). The kinetic resolution of **2** was better achieved by using PSL immobilized in PEO, vinyl acetate as acylating reagent, and hexane as solvent, obtaining a conversion (%) of 50% and the corresponding acetate with e.e. higher than 99%.³⁶ On the other hand, immobilization of PSL in silica gel or montmorillonite K10 greatly decreased the enzymatic activity and no product was formed. For the resolution of substrates **2** and **3** using the PSL/free system, poorer conversions and e.e. values were achieved, even after a 168 h reaction. Furthermore, substrate **4** was inert under these experimental conditions.



Scheme 1.

Table 1. Preliminary screening for the biocatalytic resolutions of compounds **2**, **3** and **4**

Compound–catalyst	Solvent	Acylating reagent	Time (h)				% c ^b
			24 e.e. ^a (%)	48 e.e. (%)	72 e.e. (%)	168 e.e. (%)	
2 –PSL/free ^c	Hexane	Vinyl acetate	52	77	87	91	39
	CH ₃ CN	Vinyl acetate	1	3	3	20	0.5
	Hexane	Isopropenyl acetate	17	27	40	90	27
2 –PSL/PEO ^d	Hexane	Vinyl acetate	57	90	99	99	50
2 –PSL/silica ^d	Hexane	Vinyl acetate	0	0	0	0	0
2 –PSL/K10 ^d	Hexane	Vinyl acetate	0	0	0	0	0
3 –PSL/free ^c	Hexane	Vinyl acetate	1	5	8	14	12
	Hexane	Isopropenyl acetate	0	0	0	0	0
4 –PSL/free ^c	Hexane	Vinyl acetate	0	0	0	0	0
	Hexane	Isopropenyl acetate	0	0	0	0	0

^a Enantiomeric excess for the acetate, determined by chiral CG.

^b c = conversion determined by ¹H NMR (200 MHz).

^c PSL = 500 mg; substrate **2** or **3** = 7.8 mmol.

^d PSL = 100 mg; support (PEO, silica gel or montmorillonite K10) = 500 mg; substrate **2** = 1.4 mmol.

^e PSL = 500 mg; substrate **4** = 0.8 mmol.

The superior resolution obtained for (*RS*)-methyl 3-hydroxy-2-methylenebutanoate **2** using PSL/PEO is worthy of note. A clean conversion to the corresponding (*R*)-acetate **5** was observed, thus evidencing the high molecular recognition performed by the enzyme.

These preliminary findings prompted a more detailed investigation on the catalytic activity of PSL/PEO compared with free enzyme. Therefore, resolution of substrates **2** and **3** using vinyl acetate as the acylating agent and hexane as the solvent was evaluated with both PSL/PEO and PSL/free systems. As depicted in Table 2, excellent results were obtained for the resolution of the allylic alcohol **2** employing either PSL/free or PSL/PEO systems. In all cases, acylated products **5**-(*R*)-(+)- or **6**-(*R*)-(+)- were obtained with e.e. >99% and *E* >200 regardless of the time or the catalytic system employed. The use of polymer-supported enzyme PSL/PEO (100 mg of catalyst for 1.4 mmol of substrate) is noteworthy, improving the rate, the extent of conversion and the selectivity for both hydroxy esters **2** and **3**, in comparison with PSL/free mediated transformations (500 mg of catalyst for 7.8 mmol of substrate). In addition, when resolution promoted by PSL/PEO was stopped at a maximum conversion of 50% (by a simple filtration to separate the catalyst), enantiomerically pure alcohol **2**-(*S*)-(-) and acetate **5**-(*R*)-(+), ($[\alpha]_D^{25} = +18.0$; CHCl₃, *c* 5.0, 25°C) were produced and easily separated by preparative silica gel chromatography (entry 15 in Table 2). The fact that the resolution is effected under very mild conditions was demonstrated by entry 16 in Table 2. The reaction was carried out for longer periods after reaching the maximum conversion of 50%, but no

racemization was detected as the e.e. for substrate and product were unchanged from 96 to 168 h.

While substrate **2** was completely resolved in 3–4 days using PSL/PEO system, the chain-extended derivative **3** reached only 36% of conversion after 7 days. The corresponding (*R*)-(+)-acetate **6** was isolated in high enantiomeric purity, but the e.e. for the unreactive (*S*)-(-)-alcohol was poor (entry 24 in Table 2). These observations clearly show that the size of the R groups strongly influences the resolution using lipases as biocatalyst.³⁴

Another interesting feature presented by biocatalysis is the possibility of recycling and re-using the enzymes, undoubtedly a desirable property for economical and environmental concerns. Accordingly, when PSL/free and PSL/PEO were re-used twice to resolve hydroxy ester **2**, enantioselectivities comparable with those observed for freshly-used catalytic systems were attained. PSL/PEO was particularly advantageous in this case, since this catalyst can be easily recycled by simple filtration followed by thorough washings with hexane. Moreover, resolution of hydroxy ester **2** employing a re-used PSL/free stored for 30 days at low temperature (~10°C) furnished alcohol **2**-(*S*)-(-) with e.e. = 65%. Conversely, PSL/PEO under similar conditions promoted the resolution of **2**-(*S*)-(-) with e.e. = 99%, therefore attesting the superior stability and efficiency of the polymer-supported enzyme. Possible explanations for the enhancement of catalytic activity with PSL/PEO system could be related to a better diffusion of substrates and products through the poly-

Table 2. Biocatalytic resolutions of compounds **2** and **3** using free and immobilized PSL with vinyl acetate in hexane

Entry	Substrate (mmol)	PSL/support (mg of enzyme)	Time (h)	E.e.s. (%) ^a	E.e.p. (%) ^a	Conversion (%) ^b	<i>E</i>
1	2 (7.8)	PSL/free (500)	24	52	99	34	335
2			48	77	99	44	466
3			96	90	99	48	617
4			168	91	99	48	637
5	2 (1.4)	PSL/PEO (50)	24	23	99	19	249
6			48	38	99	28	289
7			96	65	99	40	391
8			168	81	99	45	500
9	2 (1.4)	PSL/PEO (75)	24	41	99	29	298
10			48	72	99	42	431
11			96	80	99	45	491
12			168	83	99	46	520
13	2 (1.4)	PSL/PEO (100)	24	57	99	37	354
14			48	90	99	48	617
15			96	99	99	50	1057
16			168	99	99	50	1057
17	3 (7.8)	PSL/free (500)	24	1	99	1	200
18			48	5	99	5	209
19			96	10	99	9	219
20			168	14	99	12	228
21	3 (1.4)	PSL/PEO (100)	24	29	99	23	264
22			48	40	99	29	295
23			96	54	99	35	342
24			168	56	99	36	350

^a Enantiomeric excesses for the substrate (e.e.s.) and for the product (e.e.p.) were determined by chiral CG.

^b Determined by ¹H NMR (200 MHz).

meric matrix and to conformational constraints adopted by the immobilized enzyme which might be closer to the transition state.^{29,37}

3. Conclusion

The enzymatic resolution of α -methylene- β -hydroxy esters with PSL/PEO presented here is a simple, mild and economically-important method, since the enantiomeric ratio (*E*) is excellent and enzymes can be recycled for further reutilization without significant loss of their catalytic activity. The influence of side chain groups in substrates **2–4** was also observed, but still requires additional investigations. This methodology should be applied successfully to other racemic Baylis–Hillman adducts and important synthetic targets such as hydroxyl-containing building blocks and insect pheromones.

4. Experimental

4.1. General considerations

All chemicals were of reagent grade and were used as received. Melting points are uncorrected. ¹H NMR (200 MHz) spectra were recorded in CDCl₃ solution, using tetramethylsilane as the internal standard. Infrared spectra were acquired using KBr for solids and film for liquid samples. Column chromatography utilized silica gel (Aldrich, 60–120 mesh particle size). PS lipase (30,000 U/g, Amano 30) was obtained from Amano Enzyme USA Co., Ltd.; PEO (300,000 g/mol) was purchased from SIGMA; montmorillonite K10 was supplied by Fluka. The reaction's progress and enantiomeric excess were determined by gas chromatography using a Shimadzu CG-14B equipped with a chiral column (CP-chirasil-Dex CB), and H₂ as a carrier gas, with a detector, an injection set at 275°C and a column set to temperatures of 80–140°C (2°C/min). The extent of conversion (%) was obtained by ¹H NMR integrals (200 MHz, CDCl₃). The enantiomeric ratio (*E*) values were calculated from the degree of conversion and the e.e. of the product, according to the Sih equation.³⁵

4.2. Preparation of the PSL/PEO film

The enzyme immobilization in PEO was performed by dissolving 500 mg of polymer and 50–100 mg of PSL in 20 mL of H₂O with further solvent evaporation at room temperature forming a film, which was then cut into several regular sections.

4.3. Immobilization of PSL in silica and K10

PSL (100 mg) was suspended in H₂O (10 mL), and the suspension was mixed with silica gel (500 mg) or K10 (500 mg) in 10 mL H₂O at room temperature. After 5 h of stirring, the mixture was filtered and the resulting system (PSL/silica or PSL/K10) was dried in the oven (100°C) and then stored in a desiccator, ready for use.

4.4. Preparation of racemic α -methylene- β -hydroxy esters and acetates

Compounds **2**, **3**, **5** and **6** were prepared according to the literature and purified by flash chromatography (hexane/AcOEt 9:1); their spectroscopic characterizations were in agreement with published data.^{1,4,5,7,8}

4.5. Methyl 3-hydroxy-2-methylenebutanoate **2**¹

IR: 3426, 1734 and 1645 cm⁻¹; ¹H NMR: δ 1.37 (d, 3H, *J*=6.5 Hz), 2.79 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.62 (q, 1H, *J*=6.5 Hz), 5.83 (s, 1H) and 6.21 (s, 1H).

4.6. Methyl 3-hydroxy-2-methylenehexanoate **3**^{5,7}

IR: 3440, 2958, 2874, 1718 and 1630 cm⁻¹; ¹H NMR: δ 0.94 (t, 3H, *J*=7.0 Hz), 1.26–1.68 (m, 4H), 2.66 (broad s, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.41 (t, 1H, *J*=6.0 Hz), 5.80 (s, 1H) and 6.22 (s, 1H).

4.7. Methyl 3-acetoxy-2-methylenebutanoate **5**^{4,8}

IR: 1742 and 1634 cm⁻¹; ¹H NMR: δ 1.40 (d, 3H, *J*=6.5 Hz), 2.07 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.71 (q, 1H, *J*=6.5 Hz), 5.82 (s, 1H) and 6.29 (s, 1H).

4.8. Methyl 3-acetoxy-2-methylenehexanoate **6**^{5,8}

IR: 1726 and 1634 cm⁻¹; ¹H NMR: δ 0.94 (t, 3H, *J*=7.0 Hz), 1.30–1.70 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.62 (t, 1H, *J*=7.5 Hz), 5.72 (s, 1H) and 6.27 (s, 1H).

The previously unreported naphthyl allylic alcohol **4** was prepared as follows:

4.9. Methyl 3-hydroxy-2-methylene-3-(2-naphthyl)propanoate **4**

55 mg of DABCO (0.50 mmol) was added to a solution containing 260 mg of 2-naphthaldehyde (1.66 mmol) in 0.30 mL of methyl acrylate (3.33 mmol) and the mixture was allowed to stir for 72 h at 25°C. The reaction was then diluted in CH₂Cl₂ (10 mL), washed with 5% HCl (5 mL) and H₂O (5 mL), dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The solid residue obtained was filtered in a plug of silica gel (hexane/AcOEt 9:1) and the solvents were removed in vacuo to give 325 mg of compound **5**, (85%); mp 98–99°C; IR: 3330, 3045, 1734 and 1645 cm⁻¹; ¹H NMR: δ 3.71 (s, 3H), 5.73 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.47 (m, 3H) and 7.84 (m, 4H). Anal. calcd for C₁₅H₁₄O₃ (%): C, 74.36; H, 5.82. Found: C, 74.03; H, 5.90.

4.10. General procedure for enzymatic resolution of racemic α -methylene- β -hydroxy esters with polymer-supported PSL

PSL/PEO system (75–100 mg) was added to a solution of racemic **2** or **3** (1.4 mmol) and vinyl acetate (21.6 mmol) in hexane (50 mL). The mixture was gently stirred at 35°C for 168 h, and was then filtered and

washed thoroughly with hexane. The filtrate was evaporated and the resulting residue was purified by column chromatography (ethyl ether/ethyl acetate 9:1) to give the corresponding (*R*)- α -methylene- β -acetoxy esters and (*S*)- α -methylene- β -hydroxy esters as colourless oils.

4.11. General procedure for enzymatic resolution of racemic α -methylene- β -hydroxy esters with free PSL

Free PSL (500 mg) was added to a solution of racemic **2** or **3** (7.8 mmol) and the acylating agent (vinyl or isopropenyl acetate, 21.6 mmol) in hexane (50 mL). After stirring at 35°C for 168 h, the reaction mixture was treated as above to give the corresponding α -methylene- β -acetoxy esters and α -methylene- β -hydroxy esters.

Acknowledgements

The authors are grateful to Central de Análises (Departamento de Química, UFSC) for spectroscopic analysis and to Amano Enzyme USA Co., Ltd., for kindly furnishing PSL. Financial support and scholarships to SPZ, SPM and MGN by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and to LF by CAPES are also acknowledged.

References

1. Roush, W. R.; Brown, B. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2151–2161.
2. Iwabuchi, Y.; Furukawa, M.; Esumi, T.; Hatakeyama, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2001**, 2030–2031.
3. Bailey, M.; Markó, I. E.; Ollis, W. D.; Rasmussen, P. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4509–4512.
4. Ameer, F.; Drewes, S. E.; Hoole, R.; Kaye, P. T.; Pitchford, A. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2713–2717.
5. (a) Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3849–3859; (b) Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *2*, 413–415.
6. (a) Cheskis, B. A.; Moiseenkova, A. M.; Shpiro, N. A.; Stashina, G. A.; Zhulin, V. M. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1990**, *39*, 716–720; (b) Moiseenkova, A. M.; Cheskis, B. A.; Shpiro, N. A.; Stashina, G. A.; Zhulin, V. M. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1990**, *39*, 517–521.
7. Mateus, C. R.; Feltrin, M. P.; Costa, A. M.; Coelho, F.; Almeida, W. P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6901–6908.
8. Kim, J. N.; Chung, Y. M.; Im, Y. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6209–6211.
9. Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4697–4706.
10. Racker, R.; Döring, K.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6932–6939.
11. Basavaiah, D.; Kumaragurubaran, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 477–479.
12. Kundu, M. K.; Sundar, N.; Kumar, S. K.; Bhat, S. V.; Biswas, S.; Valecha, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 731–736.
13. (a) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811–891; (b) Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001–8062.
14. Ciganek, E. *Organic Reactions*; John Wiley & Sons: New York, 1997; Vol. 51, pp. 201–350.
15. Drewes, S. E.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653–4670.
16. Langer, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3049–3052.
17. Brzezinsky, L. J.; Rafel, S.; Leahy, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4317–4318.
18. Yang, K.-S.; Chen, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 729–731.
19. Krishna, P. R.; Kannan, V.; Ilangovan, A.; Sharma, G. V. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 829–837.
20. Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219–10220.
21. Trost, B. M.; Tsui, H.-C.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3534–3535.
22. Kitamura, M.; Kasahara, I.; Manabe, K.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 708–710.
23. Brown, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 190–203.
24. Roberts, S. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, *1*, 1–21.
25. Roberts, S. M. *Biocatalysis for Fine Chemical Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, 1999.
26. Yang, H.; Henke, E.; Bornscheur, U. T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1709–1712.
27. Kobayashi, S.; Uyama, H.; Namekawa, S.; Hayakawa, H. *Macromolecules* **1998**, 5655–5659.
28. Al-Azemi, T. F.; Bisht, K. S. *Macromolecules* **1998**, 6536–6540.
29. Morisso, F. D. P.; Costa, V. E. U. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2641–2647.
30. Queiroz, N.; Nascimento, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5225–5227.
31. Adam, W.; Hoch, U.; Saha-Möller, C. R.; Schreier, P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1737–1739.
32. Basavaiah, D.; Rao, P. D. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 913–917.
33. Burgess, K.; Jennings, L. D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1138–1139.
34. Hayashi, N.; Yanagihara, K.; Tsuboi, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3825–3830.
35. Sih, C. J.; Wu, S.-H. *Top. Stereochem.* **1989**, *19*, 63–125.
36. The absolute configurations tentatively assigned to hydroxy esters **2** and **3** and to acetates **5** and **6**, in Scheme 1, were based on related work³³ in which hydrogenation of the double bond afforded the corresponding α -methylene- β -hydroxy (or β -acetoxy) esters with known stereochemistry.²²
37. Pleiss, J.; Fischer, M.; Schmidt, R. D. *Chem. Phys. Lipids* **1998**, *93*, 67–80.