



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**NOVAS METODOLOGIAS SINTÉTICAS UTILIZANDO REATOR DE
MICRO-ONDAS FUNDAMENTADAS NOS PRINCÍPIOS DA QUÍMICA
VERDE (AZIDAS ALÍLICAS E REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO)**

Gustavo Claro Monteiro

Florianópolis
06/2010

Gustavo Claro Monteiro

**NOVAS METODOLOGIAS SINTÉTICAS UTILIZANDO REATOR DE
MICRO-ONDAS FUNDAMENTADAS NOS PRINCÍPIOS DA QUÍMICA
VERDE (AZIDAS ALÍLICAS E REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO)**

TCC apresentado ao Departamento de Química
da Universidade Federal de Santa Catarina,
como requisito parcial da disciplina de
Estágio Supervisionado II (QMC 5512)

Orientador: Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá

Florianópolis
06/2010

Gustavo Claro Monteiro

**NOVAS METODOLOGIAS SINTÉTICAS UTILIZANDO REATOR DE
MICRO-ONDAS FUNDAMENTADAS NOS PRINCÍPIOS DA QUÍMICA
VERDE (AZIDAS ALÍLICAS E REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO)**

Profa. Dra. Inês Maria Costa Brighente
Coordenadora de Estágios do Curso de Química-Bacharelado

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá
Orientador

Prof. Dr. Josiel Barbosa Domingos

Prof. Dr. Miguel Soriano Balparda Caro

Florianópolis
06/2010

SUMÁRIO: ÍNDICE ANALÍTICO

1	Introdução e Justificativas	8
2	Revisão Bibliográfica	9
2.1	Reação de Morita-Baylis-Hillman	9
2.2	Síntese dos brometos alílicos derivados de produtos de Morita-Baylis-Hillman	10
2.3	Síntese das azidas alílicas derivadas de produtos de Morita-Baylis-Hillman	11
2.4	Síntese de triazóis e triazolinas a partir de produtos de Morita-Baylis-Hillman	12
3	Objetivos	14
4	Resultados e Discussão	15
4.1	Síntese dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 1	15
4.2	Síntese dos brometos alílicos 2 a partir dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 1	15
4.3	Síntese das azidas alílicas 5 a partir dos brometos alílicos 2	16
4.4	Síntese dos azidoácidos 7 a partir das azidas alílicas 5	17
4.5	Síntese dos ésteres alílico 8 e propargílico 9 a partir dos azidoácidos 7	18
4.6	Síntese das triazolinas 10 e triazóis 11 a partir dos ésteres alílico 8 e propargílico 9	19
5	Parte Experimental	19
5.1	Procedimento experimental para síntese dos α -metileno- β -hidroxi ésteres (1) produtos da reação de Morita-Baylis-Hillman	19
5.1.1	3-Fenil-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (1a)	20
5.1.2	3-(2'-Clorofenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (1b)	20
5.2	Procedimento experimental para a síntese dos brometos alílicos (2) a partir dos α -metileno- β -hidroxi ésteres (1)	20
5.2.1	(<i>Z</i>)-2-(Bromometil)-3-fenil-2-propenoato de metila (2a)	20
5.2.2	(<i>Z</i>)-2-(Bromometil)-3-(2'-clorofenil)-2-propenoato de metila (2b)	20
5.3	Procedimento experimental para síntese das azidas alílicas (5) a partir dos brometos alílicos (2)	21

5.3.1	(<i>E</i>)-2-(Azidometil)-3-fenil-2-propenoato de metila (5a)	21
5.3.2	(<i>E</i>)-2-(Azidometil)-3-(2'-clorofenil)-2-propenoato de metila (5b)	21
5.4	Procedimento experimental para síntese dos azido ácidos (7) a partir das azidas alílicas 5	21
5.4.1	Ácido (<i>E</i>)-2-(azidometil)-3-fenil-2-propenóico (7a)	21
5.4.2	Ácido (<i>E</i>)-2-(azidometil)-3-(2'-clorofenil)-2-propenóico (7b)	22
5.5	Procedimento experimental para síntese dos (<i>E</i>)-2-(azidometil)-3-fenil-2-propenoato de alila (8) e propargila (9)	22
5.5.1	<i>E</i> -2-(Azidometil)-3-fenil-2-propenoato de alila (8)	22
5.5.2	(<i>E</i>)-2-(Azidometil)-3-fenil-2-propenoato de propargila (9)	22
6	Conclusões	23
7	Referencias Bibliográficas	24

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1	Reações dos derivados de Morita-Baylis-Hillman	9
Esquema 2	Preparação dos derivados bromados 2	10
Esquema 3	Preparação de azidas, nitrilas e tiocianatos a partir de brometos alílicos	10
Esquema 4	Preparação de azidas alílicas via intermediários acetilados	11
Esquema 5	Estrutura linear proposta para as azidas	12
Esquema 6	Obtenção de oligômeros ou dos triazóis esperados	13
Esquema 7	Síntese de triazóis a partir de aminas primárias	13
Esquema 8	Síntese de triazóis a partir de azidas alílicas	13
Esquema 9	Representação das etapas deste projeto	14
Esquema 10	Metodologia para preparação dos azidoésteres 8 e 9 partindo dos ácidos carboxílicos 7	17

SIGLAS E ABREVIATURAS

DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
MeCN	Acetonitrila
cat.	Catalisador
CCD	Cromatografia em camada delgada
δ	Deslocamento químico
DMF	Dimetilformamida
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
ddd	Duplo duplo dubleto
Et	Etila
r.f.	Fator de retenção
IV	Infravermelho
Me	Metila
m	Multipleteo
pg.	Página
p.f.	Ponto de fusão
Rend.	Rendimento
RMN-¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN-¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
s	Singleto
Brine	Solução saturada de NaCl
SOLV.	Solvente
THF	Tetrahidrofurano

RESUMO

Este trabalho objetiva a preparação de compostos nitrogenados multifuncionais e de sistemas alílicos contendo o grupo azido, os quais são intermediários sintéticos em reações de cicloadição 1,3-dipolar com alcinos e alcenos formando triazóis e triazolinas, sendo estes produtos de importância biológica e industrial.

A sequência sintética proposta para preparação dos azidoésteres alílico e propargílico envolve 5 etapas. Primeiramente foram preparados 2-metileno-3-hidroxi ésteres em bons rendimentos (90%) através da reação de Morita-Baylis-Hillman, em tempos reacionais variando de 7 a 30 dias. Esta reação tem sido explorada em síntese orgânica por viabilizar condições simples, ser ambientalmente favorável e possuir excelente economia atômica.

Em seguida, a segunda etapa buscou a obtenção dos (*Z*)-3-aryl-2-(bromometil)-2-propenoatos de forma limpa, rápida, econômica e sustentável, via brominação dos 2-metileno-3-hidroxi ésteres obtidos na primeira etapa. Desta forma, foi aplicada uma metodologia que utiliza LiBr em meio fortemente ácido (H_2SO_4), em tempos reacionais entre 1 a 4 h, sendo os produtos obtidos em altos rendimentos (85%). Na terceira etapa, os (*E*)-3-aryl-2-(azidometil)-2-propenoatos de metila foram preparados a partir do tratamento dos intermediários (*Z*)-2-(bromometil)-2-propenoatos com azoteto de sódio (NaN_3) em acetona/ H_2O . Os produtos foram obtidos em bons rendimentos (91%) e em tempos reacionais extremamente curtos (10 min).

Dando seguimento, a obtenção dos azidoésteres alílico e propargílico foi realizada partindo-se dos (*E*)-3-aryl-2-(azidometil)-2-propenoatos de metila, a partir da hidrólise básica (NaOH) sob diversas condições, onde dentre essas destacou-se a que usa THF/ H_2O , obtendo-se os produtos esperados com 95% de rendimento após 24 h (Etapa 4). Os azidoésteres alílico e propargílico, produtos da quinta etapa, foram obtidos também em bons rendimentos (90%), reagindo-se os azidoácidos da etapa anterior com brometo de alila e propargila em meio básico, com tempos reacionais de 24 horas.

A fim de obter os heterociclos triazolínicos e triazólicos inéditos partindo-se dos ésteres alílico e propargílico preparados, foram estudadas algumas condições reacionais fazendo uso de aquecimento em reator de micro-ondas (120-150 °C) na presença de ácidos de Lewis (Cu^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+}), porém, até o momento, nenhum resultado satisfatório foi obtido.

1 Introdução e Justificativa

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 são empregados na preparação e formulação de diversos produtos e bens de consumo, como fármacos, alimentos, artigos de higiene, insumos agrícolas e materiais de uso doméstico ou industrial.¹

Muitas destas estruturas apresentam sistemas cíclicos que contêm ligações entre um carbono e outros elementos. Tais elementos costumam ser nitrogênio, oxigênio ou enxofre, sendo assim denominados de heterocíclicos.

A síntese de substâncias possuindo estruturas cada vez mais complexas e ainda inéditas requer o desenvolvimento de reagentes mais versáteis e métodos mais eficientes.² Compostos multifuncionais possuindo o grupamento azida³ têm sido extensivamente empregados na preparação de substâncias de interesse biológico e farmacêutico, incluindo heterociclos.⁴⁻⁶

Dessa forma, controlar e explorar a reatividade de moléculas multifuncionais representam desafios que necessitam ser abordados.

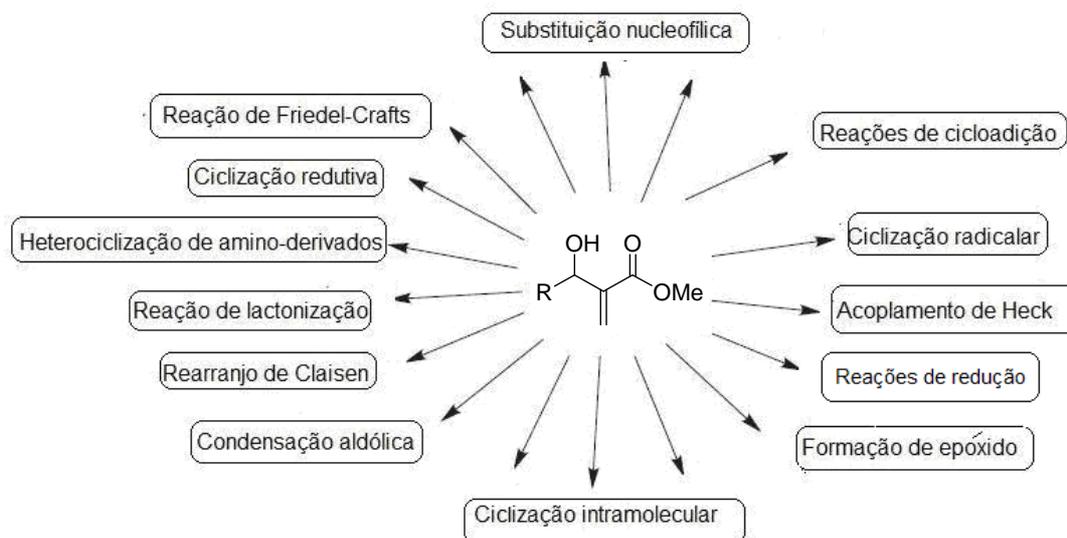
Sendo assim, na seqüência serão apresentadas algumas metodologias para a síntese de brometos alílicos, azidas alílicas, triazóis e triazolinas partindo-se de produtos da reação de Morita-Baylis-Hillman, os quais possuem um esqueleto multifuncionalizado que permite inúmeras transformações químicas tais como reação de Friedel-Crafts, ciclização redutiva, formação de epóxidos e reações de cicloadição intramolecular, entre muitas outras, permitindo o acesso rápido e eficiente a intermediários sintéticos versáteis.⁷

2 Revisão Bibliográfica

2.1 Reação de Morita-Baylis-Hillman

A reação de Morita-Baylis-Hillman tem sido extensivamente utilizada em síntese orgânica para a formação de ligação carbono-carbono.⁸ A reação produz derivados de acrilatos extremamente funcionalizados, a partir de reagente baratos, simples e sob condições brandas. Esta transformação também apresenta grande versatilidade, podendo-se utilizar diversos alcenos ativados tais como acrilatos, acetonitrila, cetonas α,β -insaturadas, etc., e eletrófilos como aldeídos, cetonas e iminas.

Os α -metileno- β -hidroxi ésteres **1** formados servem como precursores na síntese de uma variedade de compostos biologicamente ativos e de ocorrência natural.⁹ Estes compostos possuem um esqueleto multifuncionalizado que permite inúmeras transformações químicas subseqüentes e o acesso rápido e eficiente a intermediários sintéticos versáteis⁷ (Esquema 1).



Esquema 1: Reações dos derivados de Morita-Baylis-Hillman.

2.2 Síntese dos brometos alílicos derivados de produtos de Morita-Baylis-Hillman

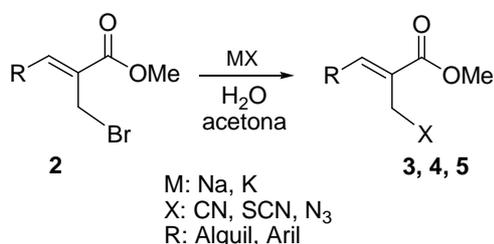
A conversão de α -metileno- β -hidroxi ésteres **1** em haletos é de grande importância para a obtenção de intermediários avançados em síntese orgânica. Apesar de utilizar condições relativamente drásticas, uma das metodologias mais empregadas na preparação de brometos alílicos **2** consiste no tratamento do álcool **1** com HBr/H₂SO₄, fornecendo olefinas trissubstituídas em bons rendimentos e com estereoquímica da dupla ligação definida (Z)^{10,11} (Esquema 2).



Esquema 2: Preparação dos derivados bromados **2**

Como alternativa para preparação desses intermediários de forma menos drástica, foi desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa uma metodologia que faz uso de LiBr/H₂SO₄ em CH₃CN, fornecendo produtos **2** em curtos tempos reacionais e com rendimentos elevados.¹²

Os brometos alílicos **2** possuem grande potencial sintético, pois contêm o bromo que é um bom grupo de saída e por estar ligado a um carbono primário de um sistema alil, viabilizando sua expulsão rápida em reações de substituição com nucleófilos representativos tais como, nitrilas **3**, tiocianatos **4** e azidas **5**,^{13,14} obtendo-se derivados mais funcionalizados (Esquema 3).



Esquema 3: Preparação de azidas, nitrilas e tiocianatos a partir de brometos alílicos

2.3 Síntese das azidas alílicas derivadas de produtos de Morita-Baylis-Hillman

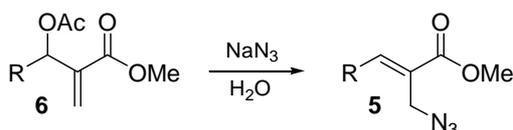
A grande versatilidade sintética encontrada em substâncias contendo o grupamento azida em sua estrutura torna esta classe de compostos de grande interesse em síntese orgânica. Diversas metodologias visando a preparação de azidas têm sido descritas.^{3,13,15-17}

De forma geral, azidas orgânicas podem ser preparadas por cinco métodos diferentes: (A) inserção do grupo N₃ (substituição ou adição); (B) inserção de grupo N₂ (transferência de diazo); (C) inserção de um átomo de nitrogênio sobre um grupo amino (diazotização); (D) clivagem de triazinas e compostos análogos; e (E) rearranjo de azidas. As alquil azidas normalmente são preparadas utilizando-se reações de substituição nucleofílica clássica.

De acordo com Alvarez e colaboradores,¹⁶ pode-se preparar azidas a partir da reação dos brometos alquílicos, alílicos ou benzílicos com NaN₃. Também foi demonstrada a transformação de diferentes brometos em azidas, com emprego de irradiação de micro-ondas como um método rápido de obtenção dos produtos desejados.¹⁷

As azidas alílicas podem servir ainda como intermediários sintéticos avançados, como por exemplo, na síntese de *N*-alil iminas, descrito por nosso grupo de pesquisa.¹⁸ A conversão da respectiva azida alílica em imina ocorre através de uma reação dominó Staudinger/aza-Wittig utilizando PPh₃ em presença de aldeídos, obtendo-se *N*-alil iminas em bons rendimentos.

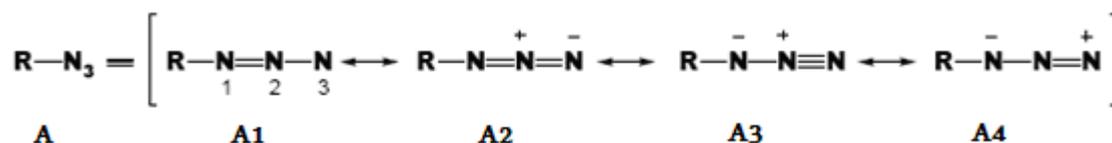
Yadav e colaboradores¹⁹ prepararam diversas azidas alílicas **5** a partir da reação dos acetatos derivados de Morita-Baylis-Hillman **6** com NaN₃ em água (Esquema 4).



Esquema 4: Preparação de azidas alílicas via intermediários acetilados

2.4 Síntese de triazóis e triazolinas a partir de produtos de Morita-Baylis-Hillman

As azidas possuem algumas estruturas mesoméricas, nas quais as cargas positivas e negativas são distribuídas de forma diferenciada, atuando como um dipolo (Esquema 5).



Esquema 5: Estrutura linear proposta para as azidas

A regioseletividade de suas reações com eletrófilos e nucleófilos é explicada com base na estrutura mesomérica **A4** (ataque em N-3 por nucleófilos, enquanto que eletrófilos são atacados por N-1).

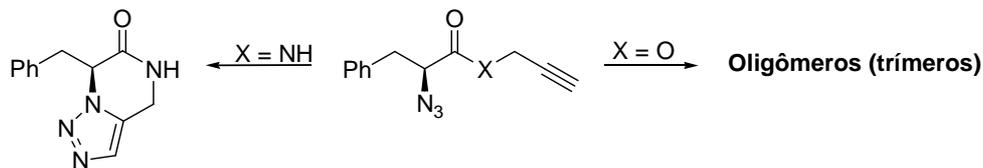
Por isso, quando é colocada na presença de um dipolarófilo, como por exemplo um alcino ou alceno, a reação é favorecida segundo o mecanismo de cicloadição 1,3-dipolar.^{20a} Esta reação é conhecida como cicloadição de Huisgen.^{20b}

Uma variação desta reação, conhecida como *click chemistry*, possui todos os atributos importantes para uma transformação química perfeita: fornece produtos em rendimentos excelentes e facilmente purificados, possui alta generalidade e seletividade, utiliza reagentes e condições simples e gera resíduos e sub-produtos inofensivos.²¹

A cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen entre uma azida e um alcino para formação de 1,2,3-triazóis vem sendo bastante utilizada em síntese orgânica. Muitos compostos que possuem o anel 1,2,3-triazolo apresentam um espectro de propriedades biológicas.²²

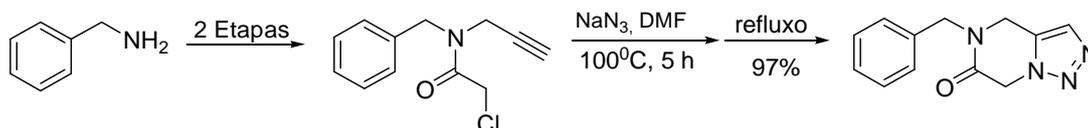
Balducci e colaboradores²³ testaram diversas reações para obtenção de triazóis a partir de azido ésteres propargílicos sob condições de termólise em reator de micro-ondas, porém, quando água era empregada como solvente, perceberam a formação de oligômeros ao invés do produto esperado (Esquema 6). Para contornar essa situação e obter os produtos desejados, o grupamento éster foi substituído por uma amida, o que aparentemente torna o sistema mais favorável para obtenção dos triazóis esperados. A reação procedeu-se em meio de MeCN/H₂O sob irradiação de micro-ondas onde após

60 min o produto foi obtido em bons rendimentos, sendo essa uma boa estratégia para preparação de triazóis e triazolininas.



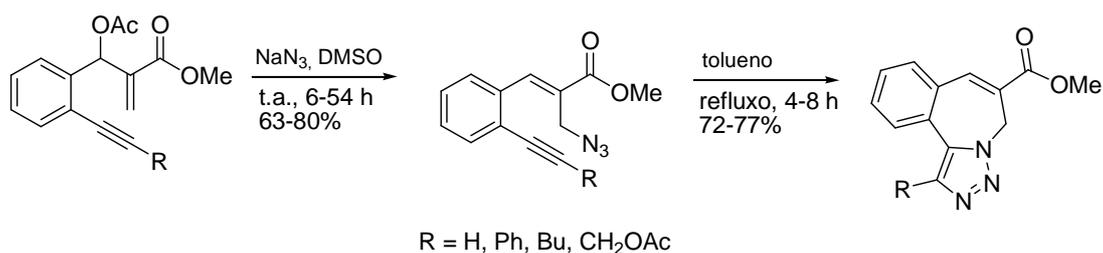
Esquema 6: Obtenção de oligômeros ou dos triazóis esperados

Sudhir e colaboradores²² desenvolveram uma metodologia simples para preparação de triazóis a partir de aminas primárias, onde obtiveram tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5- α]pirazin-6-onas em excelentes rendimentos e enantiosseletividade (Esquema 7).



Esquema 7: Síntese de triazóis a partir de aminas primárias

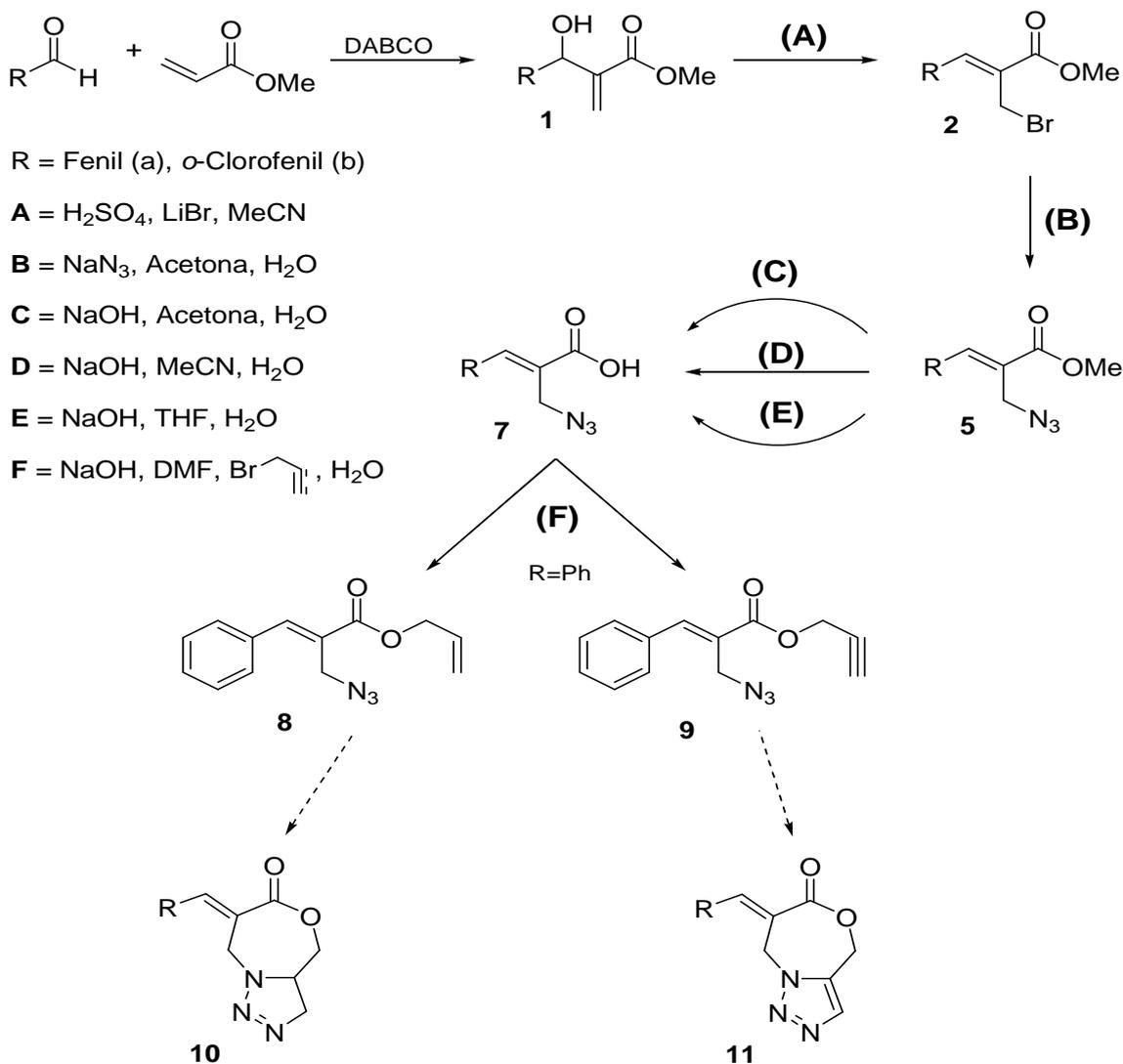
A preparação de triazóis por intermédio de azidas alílicas provenientes de produtos de Morita-Baylis-Hillman ainda é pouco explorada. Lee e colaboradores²⁴ obtiveram compostos heterocíclicos do tipo 1,2,3-triazolo-2-benzazepínicos a partir de uma cicloadição 1,3-dipolar intramolecular (Esquema 8).



Esquema 8: Síntese de triazóis a partir de azidas alílicas

3 Objetivos

- Síntese e caracterização de produtos de Morita-Baylis-Hillman **1** e derivados;
- Aplicação da metodologia sintética desenvolvida no grupo para preparação em multigrama de brometos alílicos **2** e azidas alílicas **5** derivados da reação de Morita-Baylis-Hillman;
- Preparação de ácidos (*E*)-2-(azidometil)-2-propenóicos **7** como intermediários para obtenção de triazóis **11** e triazolinas **10**, a partir da aplicação de métodos de hidrólise de ésteres descritos na literatura;
- Desenvolvimento de metodologias de síntese de ésteres alílicos **8** e propargílicos **9** ainda não descritos na literatura;
- Síntese de 1,2,3-triazóis e triazolinas a partir de reações de cicloadição 1,3-dipolar intramolecular (Esquema 9).



Esquema 9: Representação das etapas deste trabalho.

4 Resultados e Discussão

4.1 Síntese dos α -metileno- β -hidroxi ésteres (1)

O método de preparação de produtos da reação de Morita-Baylis-Hillman tem sido explorado em síntese orgânica por viabilizar condições simples, ambientalmente favoráveis e com uma excelente economia atômica. Por apresentar estas características, esta metodologia foi aplicada de modo a se obter os compostos de partida **1** (Esquema 9), através do procedimento já descrito na literatura.^{8,9}

Esta transformação envolve a reação entre acrilato de metila e um aldeído, resultando em um álcool funcionalizado. É interessante por apresentar economia atômica, ausência de solvente e quando DABCO é empregado como base, é facilmente removido do meio reacional com tratamento aquoso por apresentar alta solubilidade em água. Um inconveniente deste método é a lentidão, pois suas reações levam de 7 à 30 dias para se completar, dependendo da natureza do substituinte presente no aldeído.

Os produtos reacionais **1** obtidos por este método foram submetidos a tratamento com bissulfito de sódio para remoção do aldeído de partida (com formação de sal orgânico de bissulfito solúvel em água). Os produtos **1a**, **1b** foram obtidos com rendimento de até 95%. Os α -metileno- β -hidroxi ésteres **1** foram caracterizados por IV, RMN-¹H e RMN-¹³C e os dados comparados aos da literatura,^{8,9} confirmando a formação dos produtos.

4.2 Síntese dos brometos alílicos (2) a partir dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 1

As reações de halogenação de α -metileno- β -hidroxi ésteres derivados da reação de Morita-Baylis-Hillman normalmente empregam condições drásticas ou fornecem os produtos esperados em baixos rendimentos e tempos reacionais longos. Buscando a obtenção de brometos alílicos de forma limpa, rápida, econômica e sustentável, foi aplicada uma nova estratégia para sua síntese em alta escala.

A metodologia utilizada para obter os brometos alílicos **2** consistiu na reação de **1** pelo método (A)¹², que utiliza H₂SO₄ e LiBr em MeCN como solvente e tempos reacionais de 1 à 4 horas, à temperatura ambiente. Esta conversão pôde ser acompanhada por CCD [eluição com hexano/acetato de etila (9:1)], pois os alcoóis **1**

são mais polares que os brometos **2**, resultando em r.f. maiores para os brometos (Esquema 9). Os produtos **2** foram obtidos em curtos tempos reacionais à temperatura ambiente com 100% de conversão e rendimento de até 90%. Os brometos alílicos **2** obtidos foram caracterizados por IV, RMN-¹H e RMN-¹³C.

Através da análise do espectro de RMN-¹H nota-se o desaparecimento dos sinais em 6,34 e 5,84 ppm para **2a** e em 6,26 e 5,92 ppm para **2b** (correspondente aos hidrogênios metilênicos), e o aparecimento do sinal em 7,84 ppm para **2a** e em 7,90 ppm para **2b** referente ao hidrogênio do grupo olefínico, cujo par de elétrons está conjugado com o anel aromático. Dessa forma, seus dados espectrais foram comparados com os da literatura,^{10,12} confirmando assim a formação dos produtos esperados.

4.3 Síntese das azidas alílicas (**5**) a partir dos brometos alílicos **2**

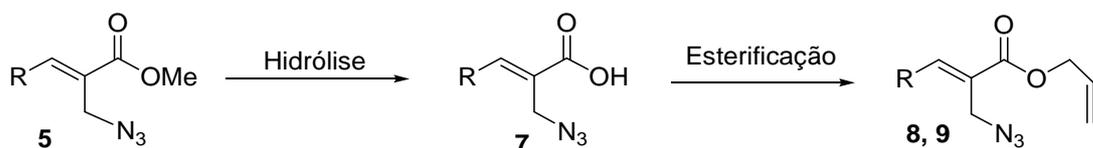
Compostos multifuncionalizados possuindo grupos nitrogenados reativos como azida^{3,15} têm sido extensivamente utilizados como intermediários sintéticos na preparação de heterociclos, produtos naturais e substâncias de interesse biológico e farmacêutico.

Nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma metodologia para a preparação das alil azidas **5** em excelentes rendimentos,¹³ a partir da reação dos derivados **2** pelo método (B) que consiste na reação dos brometos alílicos **2** com NaN₃ em solução de acetona/água (3:1) (Esquema 9). Esta metodologia é muito interessante por envolver o emprego de solventes econômica e ambientalmente favoráveis, além de fornecer os produtos em alto rendimento à temperatura ambiente com 100% de conversão e tempos reacionais curtíssimos (5 à 10 min). O uso de uma fonte inorgânica de azida torna o tratamento das reações simples e rápido, pois o excesso de azoteto de sódio é facilmente removido com tratamento aquoso, enquanto os produtos de interesse permanecem solúveis em solventes orgânicos.

Os produtos **5** foram obtidos com um rendimento de até 95% e caracterizados através da análise dos espectros de IV, RMN-¹H e RMN-¹³C, e analisando o espectro de IV foi possível notar o aparecimento de uma banda em torno de 2100 cm⁻¹ referente ao grupamento azida, indicando a formação do produto esperado.

4.4 Síntese dos azidoácidos (7) a partir das azidas alílicas 5

Para síntese dos ésteres alílico **8** e propargílico **9**, optou-se pelo método indireto de preparação de ésteres a partir de outros ésteres mais simples passando pela obtenção dos ácidos carboxílicos **7** como intermediários (Esquema 10).



Esquema 10: Metodologia para preparação dos azidoésteres **8** e **9** a partir dos ácidos carboxílicos **7**

A metodologia de hidrólise utilizada para obter o azidoácido **7a** consistiu na reação convencional do azidoéster **5a** em meio aquoso básico (NaOH) variando-se os co-solventes orgânicos selecionados para auxiliarem na solubilidade dos substratos e produtos orgânicos, tornando os métodos mais eficientes: método (C) que faz uso de acetona/H₂O; (D) que usa MeCN/H₂O e (E) que utiliza THF/H₂O (Esquema 9).

Nos três métodos a reação é completa em 24 horas à temperatura ambiente com 100% de conversão, apresentando produtos com grau de pureza relativamente alto (verificado por P.F. = 135,0-136,0°C). O presente estudo sobre a hidrólise do azidoéster **5a** demonstrou que a melhor condição, entre as três selecionadas, foi a que fez uso de 1 eq. de **5** para 2 eq. de NaOH como reagente básico em THF/H₂O (3:1) obtendo-se bons rendimentos (até 95%) e alto grau de pureza sem formação de subprodutos indesejados. Assim, os métodos (C) e (D), cujos rendimentos foram em torno de 70-73%, tornam-se menos atrativos que o método (E). Desta forma, o método (E) foi aplicado ao azidoéster **5b** obtendo-se rendimentos acima de 90% (Esquema 9).

Os produtos das reações foram obtidos na forma de carboxilato, sendo a forma ácida restabelecida com adição de solução aquosa ácida (\pm 30 mL HCl 1 M até pH 3) em banho de gelo, tornando o produto insolúvel em meio aquoso, com aparecimento de sólidos amorfos brancos-amarelados na solução. Os sólidos então foram filtrados e lavados com água gelada pelo menos 3 vezes.

Na tentativa de aumentar a pureza do produto **7a** foi realizada recristalização em CHCl₃ sendo o produto solubilizado a quente e em seguida deixado resfriar a

temperatura ambiente para formação de cristais. Os sólidos então foram filtrados e lavados com CHCl_3 gelado pelo menos 2 vezes. O produto **7a** foi obtido com grau de pureza verificado por P.F. e com rendimento de até 90%.

Outros métodos para a obtenção de ácidos carboxílicos a partir de ésteres, que fazem uso de Et_3N e sais de lítio²⁵ ou que utilizam metanol e diclorometano como solventes,²⁶ também foram testados. Entretanto, nenhum resultado tão satisfatório quanto aquele alcançado com o método (E) pôde ser obtido.

Todas as reações de hidrólise foram acompanhadas por CCD, pois os ácidos obtidos **7** são muito mais polares que os azidoésteres **5**, apresentando r.f. menor que os ésteres de partida. Os produtos foram caracterizados por RMN-¹H, RMN-¹³C e IV. Através da análise dos espectros de RMN-¹H, nota-se o desaparecimento do pico referente à metoxila em δ 3,90. Pelo espectro de IV é possível notar o desaparecimento da banda em 1714 cm^{-1} , característica de ésteres conjugados, e o aparecimento da banda em 1671 cm^{-1} , característica de ácido carboxílico, e na faixa de $3424\text{-}2450\text{ cm}^{-1}$ referente ao grupo hidroxila.

4.5 Síntese dos ésteres alílico (**8**) e propargílico (**9**) a partir dos azidoácidos **7**

A metodologia utilizada para obter os ésteres alílico **8** e propargílico **9** consistiu na reação do azidoácido **7a** com brometo de alila ou propargila pelo método (F), que utiliza NaOH em DMF/ H_2O (3:1) e tempos reacionais de 24 horas, à temperatura ambiente (Esquema 9). Esta conversão pôde ser acompanhada por CCD [eluição com hexano/acetato de etila (9:1)]. Os produtos **8** e **9** foram obtidos com 100% de conversão em bons rendimentos (90%), sendo esses caracterizados por IV, RMN-¹H e RMN-¹³C. Analisando os espectros de RMN-¹H do produto **8** é possível notar o aparecimento do sinal em 6,03 ppm referente ao hidrogênio olefínico do grupo alila, e em 5,30-5,43 ppm aos hidrogênios terminais do grupamento alil. Para o produto **9**, nota-se o aparecimento do sinal em 4,89 ppm referente aos hidrogênios sp^3 do grupo propargil e em 2,54 ppm ao hidrogênio terminal ligado ao carbono sp , confirmando assim a formação dos produtos esperados. Outras condições para preparação dos produtos **8** e **9** variando-se o solvente orgânico e a base foram testadas; além disto, metodologias clássicas de esterificação de ácidos carboxílicos utilizando alcoóis foram aplicadas pelo grupo,²⁷ porém os rendimentos obtidos foram muito inferiores, na faixa

de 50%, e o grau de impureza nos produtos foi elevado, tornando esses métodos pouco atrativos.

4.6 Tentativas de síntese das triazolinas (10) e triazóis (11) a partir dos ésteres alílico 8 e propargílico 9

Diversas metodologias foram testadas para obtenção dos triazóis **11** e triazolinas **10** a partir dos ésteres alílico **8** e propargílico **9**. Inicialmente os ésteres **8** e **9** foram submetidos a condições de termólise em reator de micro-ondas com aquecimento de até 150 °C na ausência de solvente, em seguida foram testadas metodologias que utilizam ácidos de Lewis ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $\text{Cu}(\text{acac})_2$, $\text{Zn}(\text{OAc})_2$, $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$) como catalisadores sob irradiação de micro-ondas, variando-se o solvente entre H_2O , DMF e tolueno com temperaturas entre 100-150 °C dependendo do solvente utilizado. Porém, até então nenhum dado satisfatório foi obtido.

5 Parte experimental

Os solventes e reagentes empregados nas sínteses e caracterizações foram adquiridos de fontes comerciais (Aldrich, Merck, Fluka, Mallinckrodt, Nuclear, Carlo Erba, J. T. Baker). A determinação do ponto de fusão das substâncias sólidas foi realizada em aparelho Microquímica MQAPF301. Os espectros de Infravermelho foram obtidos em pastilha de KBr ou filme, em espectrômetro Perkin-Elmer FT-IR 1600 com sistema de registro computadorizado, na região de 4000 a 400 cm^{-1} . Os espectros de RMN- ^1H foram obtidos em equipamento Varian modelo AS-400MHz, usando TMS como padrão interno e clorofórmio- d^1 (CDCl_3) como solvente.

5.1 Procedimento experimental para síntese dos α -metileno- β -hidroxi ésteres (1) produtos da reação de Morita-Baylis-Hillman:^{8,9} Foram misturados 10 mmol do aldeído correspondente, 3 eq. de acrilato de metila e 0,5 eq. de DABCO. A mistura foi deixada sob agitação magnética, ao abrigo de luz, à temperatura ambiente, de 5 a 7 dias. A reação foi finalizada com adição de água ao meio reacional e diluição com diclorometano. A fase orgânica foi separada e lavada com solução de HCl 1 M, água e brine, seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e rotaevaporada. Para purificação dos produtos

obtidos, utilizou-se solução aquosa saturada de bissulfito de sódio²⁸ e foi deixado sob agitação magnética por 1 h em banho de gelo. A mistura foi filtrada e lavada com EtOH, os produtos foram extraídos do filtrado com CH₂Cl₂, lavados com água e brine, secos com Na₂SO₄ anidro, filtrados e rotaevaporados. Os dados espectrais obtidos encontraram-se de acordo com a literatura.²⁹

5.1.1. 3-Fenil-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (1a): Rend. 90%. Óleo amarelo-claro. IV (filme): ν_{\max} 3458 (OH); 3030 (CH_{sp2}); 2952 (CH_{sp3}); 2900 (CH_{sp3}); 1719 (C=O); 1629 (C=C) cm⁻¹. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃/TMS, ppm): δ 3,73 (s, 3H, OCH₃), 5,57 (s, 1H, HC-OH), 5,84 (s, 1H C=CH₂), 6,34 (s, 1H, C=CH₂), 7,29-7,39 (m, 5H, H-Ar).

5.1.2. 3-(2'-Clorofenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (1b): Rend. 95%. Óleo incolor. IV (filme): ν_{\max} 3437 (OH); 3000 (CH_{sp2}); 2952; 2900 (CH_{sp3}); 1715 (C=O); 1631 (C=C) cm⁻¹. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃/TMS, ppm): δ 3,73 (s, 3H, OCH₃), 5,57 (s, 1H, HC-OH), 5,94 (s, 1H C=CH₂), 6,30 (s, 1H, C=CH₂), 7,21-7,53 (m, 4H, H-Ar).

5.2 Procedimento experimental para a síntese dos brometos alílicos (2) a partir dos α -metileno- β -hidroxi ésteres (1):¹² A uma solução dos produtos de Morita-Baylis-Hillman **1** (10 mmol) em 17,0 mL de MeCN à temperatura ambiente, sob agitação magnética, foram adicionados 2,0 eq. de LiBr e 2,5 eq. de H₂SO₄ em banho de gelo. A reação foi mantida sob agitação por 1 h. A mistura final foi diluída com CH₂Cl₂ e lavada com água, depois NaHCO₃ e novamente com água e brine, em seguida a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e rotaevaporada à pressão reduzida. Os dados espectrais obtidos encontram-se de acordo com a literatura.¹⁰

5.2.1. (Z)-2-(Bromometil)-3-fenil-2-propenoato de metila (2a): Rend. 90%. Óleo amarelo claro. IV (filme, cm⁻¹): ν_{\max} 3029 (CH_{sp2}); 2951; 2846 (CH_{sp3}); 1717 (C=O); 1625 (C=C); 764 (CH₂Br) cm⁻¹. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃/TMS, ppm): δ 3,90 (s, 3H, CH₃), 4,41 (s, 2H, CH₂), 7,42-7,50 (m, 3H, H-Ar), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 2H, H-Ar), 7,84 (s, 1H, HC=C).

5.2.2. (Z)-2-(Bromometil)-3-(2'-clorofenil)-2-propenoato de metila (2b): Rend. 90%. Óleo amarelo. IV (filme, cm⁻¹): ν_{\max} 2995 (CH_{sp3}); 2951 (CH_{sp3}); 1720 (C=O); 1630 (C=C); 1437; 1264; 763 (CH₂Br) cm⁻¹. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃/TMS, ppm): δ 3,91 (s, 3H,

OCH₃); 4,27 (s, 2H, CH₂); 7,32-7,42 (m, 3H, H-Ar); 7,70-7,72 (m, 1H, H-Ar); 7,93 (s, 1H, =CH).

5.3 Procedimento experimental para síntese das azidas alílicas (5) a partir dos brometos alílicos (2):¹³ A uma solução dos brometos alílicos **2** (1 mmol) em 4 mL de acetona/água (3:1) a temperatura ambiente, sob agitação magnética, foi adicionado 2 eq. de NaN₃, e a agitação foi mantida por mais 10 min. A mistura final foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com água e brine, seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador sob pressão reduzida fornecendo os produtos **5** em excelentes rendimentos. Os dados espectrais obtidos encontram-se de acordo com a literatura.^{13,30}

5.3.1. (E)-2-(Azidometil)-3-fenil-2-propenoato de metila (5a): Rend. 95%. Óleo amarelo. IV (filme, cm⁻¹): ν_{\max} 3013 (CH_{sp2}); 2951 (CH_{sp3}); 2103 (N₃); 1715 (C=O); 1634 (C=C); 1445; 1268 cm⁻¹. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃/TMS, ppm): δ 3,88 (s, 3H, OCH₃), 4,18 (s, 2H, CH₂), 7,32-7,51 (m, 5H, H-Ar), 7,97 (s, 1H, CH).

5.3.2. (E)-2-(Azidometil)-3-(2'-clorofenil)-2-propenoato de metila (5b): Rend. 95%. Óleo amarelo-claro. IV (filme, cm⁻¹): ν_{\max} 3063 (CH_{sp2}); 2999; 2952 (CH_{sp3}); 2099 (N₃); 1716 (C=O); 1638 (C=C) cm⁻¹. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃/TMS, ppm): δ 3,90 (s, 3H, OCH₃), 4,08 (s, 2H, CH₂), 7,30-7,45 (m, 4H, H-Ar), 8,04 (s, 1H, CH).

5.4 Procedimento experimental para síntese dos azido ácidos (7) a partir das azidas alílicas 5: A uma solução de 1 mmol dos azidoésteres **5** em 12 mL de THF/H₂O (3:1) a temperatura ambiente, sob agitação magnética, foi adicionado 2,0 eq. de NaOH. A mistura foi deixada sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 24 horas. A mistura final foi diluída em diclorometano e lavado com água, em seguida foi adicionada solução aquosa de HCl 1M lentamente em banho de gelo até pH 3. O sólido precipitado foi filtrado e lavado com água gelada 3 vezes. Em seguida foi realizada recristalização, diluindo-se os produtos em clorofórmio a quente e deixando as soluções em repouso a temperatura ambiente até a formação de cristais. Não foram encontrados dados espectrais sobre estas substâncias na literatura.

5.4.1. Ácido (E)-2-(azidometil)-3-fenil-2-propenóico (7a): Rend. 90%. Sólido branco-amarelado, p.f. = 135,0-136,0 °C. IV (KBr, cm⁻¹): ν_{\max} 3416-2525 (OH); 3098 (CH_{sp2});

2109 (N₃); 1670 (C=O); 1619 (C=C) cm⁻¹. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃/TMS, ppm): δ 4,23 (s, 2H, CH₂), 7,44-7,48 (m, 5H, H-Ar), 8,12 (s, 1H C=CH). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃/TMS, ppm): δ 46,6 (CH₂); 125,8 (C); 128,8 (2XCH); 129,8 (2XCH); 130,1 (CH); 133,8 (C); 146,8 (CH); 172,9 (C=O).

5.4.2. Ácido (*E*)-2-(azidometil)-3-(2'-clorofenil)-2-propenóico (7b): Rend. 94%. Sólido amarelado, p.f. = 150,7-151,7°C. IV (KBr, cm⁻¹): v_{max} 3427-2512 (OH); 3051 (CH_{sp2}); 2107 (N₃); 1675 (C=O); 1617 (C=C) cm⁻¹. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃/TMS, ppm): δ 4,13 (s, 2H, CH₂), 7,37-7,46 (m, 4H, H-Ar), 8,20 (s, 1H C=CH). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃/TMS, ppm): δ 47,1 (CH₂); 127,2 (CH); 128,1 (C); 130,1 (CH); 130,7 (CH); 131,2 (CH); 132,7 (C); 134,8 (C); 143,8 (=CH); 171,8 (C=O).

5.5 Procedimento experimental para síntese dos (*E*)-2-(azidometil)-3-fenil-2-propenoato de alila (8) e propargila (9): A uma solução do azidoácido **7** (1 mmol) em 4 mL de DMF/água (3:1) a temperatura ambiente, sob agitação magnética, foram adicionados 2 eq. de NaOH, 1,2 eq. de brometo de alila ou propargila e a agitação foi mantida por 24 horas. A mistura final foi diluída com AcOEt, lavada algumas vezes para retirar o DMF, em seguida foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador sob pressão reduzida, fornecendo os produtos **8** ou **9** sem purificação adicional.

5.5.1. (*E*)-2-(Azidometil)-3-fenil-2-propenoato de alila (8): Rend. 91%. Óleo amarelo. IV (filme, cm⁻¹): v_{max} 3059 (CH_{sp2}); 2102 (N₃); 1709 (C=O); 1632 (C=C) cm⁻¹. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃/TMS, ppm): 4,21 (s, 2H, CH₂), 4,79 (d, J = 5,7 Hz, 2H, CH₂), 5,31 (d, J = 9,8 Hz, 1H, CH), 5,41 (d, J = 17,2 Hz, 1H, CH), 6,03 (ddd, J = 5,7, 9,8, 17,2 Hz, 1H, CH) 7,40-7,45 (m, 5H, H-Ar), 8,00 (s, 1H, CH). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃/TMS, ppm): δ 47,2 (CH₂); 66,3 (CH₂); 119,0 (=CH₂); 127,0 (CH); 129,0 (2XCH); 129,8 (2XCH); 130,0 (CH); 132,2 (C); 134,3 (C); 145,0 (=CH); 167,0 (C=O).

5.5.2. (*E*)-2-(Azidometil)-3-fenil-2-propenoato de propargila (9): Rend. 98%. Óleo amarelo-escuro. IV (filme, cm⁻¹): v_{max} 3290 (CH_{sp}); 2106 (N₃); 1712 (C=O); 1628 (C=C) cm⁻¹. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃/TMS, ppm): 2,54 (t, J = 2,5 Hz, 1H, CH), 4,21 (s, 2H, CH₂), 4,89 (d, J = 2,5 Hz, 2H, CH₂), 7,42-7,46 (m, 5H, H-Ar), 8,02 (s, 1H, CH).

6 Conclusões

A partir dos resultados obtidos, foi possível demonstrar que a metodologia empregada é eficiente para a preparação dos brometos alílicos **2** partindo-se dos derivados da reação de Morita-Baylis-Hillman **1**, em altos rendimentos, condições simples e reduzido impacto ambiental. O tratamento das reações é simples, rápido, barato e ambientalmente favorável, explorando os fundamentos da química verde.

A metodologia para a síntese das azidas alílicas **5** em meio aquoso foi realizada com sucesso, obtendo-as em excelentes rendimentos e grau de pureza elevado.

Os azidoácidos inéditos **7** foram obtidos em bons rendimentos a partir da hidrólise alcalina dos ésteres **5**. Apesar do caráter explosivo de azidas, este comportamento não foi observado sob aquecimento convencional (até 50 °C), nem durante o procedimento para determinação do ponto de fusão (até 140 °C) de estes ácidos.

A esterificação do azidoácido **7a** para obtenção dos azidoésteres alílico **8** e propargílico **9** foi realizada com sucesso obtendo os produtos em bons rendimentos e com alto grau de pureza. Outros procedimentos poderão ser realizados, visando sempre sínteses limpas, econômica e ambientalmente viáveis.

Os ésteres alílico **8** e propargílico **9** foram submetidos a condições térmicas de cicloadição intramolecular 1,3-dipolar, buscando a formação das triazolininas **10** e triazóis **11** de interesse principal deste projeto, porém nenhum resultado satisfatório foi obtido até então.

7 Referências Bibliográficas

1. Mc MURRY, J. *Organic Chemistry*, 4^o ed., vol. 1 e 2, Livros Técnicos e Científicos Ed., NY, 1997.
2. HUDLICKY, T. Design Constraints in Practical Syntheses of Complex Molecules: Current Status, Case Studies With Carbohydrates and Alkaloids, and Future Perspectives; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3-30.
3. BRASE, 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.
4. 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.
5. PEARSON, W. H.; SUGA, H. Total Synthesis of (±)-Quinolizidine 217A; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9910-9918.
6. 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.
7. SINGH, V.; BATRA, S. Advances in the Baylis-Hillman Reaction-Assisted Synthesis of Cyclic Frameworks; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4511-4574.
8. BASAVAIHAH, D.; RAO, A. J.; SATYANARAYANA, T. Recent Advances in the Baylis-Hillman Reaction and Applications; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-891.
9. BASAVAIHAH, D.; RAO, P. D.; HYMA, R. S. The Baylis-Hillman Reaction: A Novel Carbon-Carbon Bond Forming Reaction; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001-8386.
10. BUCHHOLZ, R.; HOFFMANN, H. M. R. α -Methylidene- and α -Alkylidene- β -lactams From Nonproteinogenic Amino Acids; *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1213-1221.
11. 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.
12. FERREIRA, M.; FERNANDES, L.; SÁ, M. M. A Highly Efficient and General Method for the Preparation of (Z)-Allylic Bromides Derived from Morita-Baylis-Hillman Adducts; *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 564-568.
13. 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.
14. SÁ, M. M.; BORTOLUZZI, A. J.; FERNANDES, L.; FERREIRA, M. Synthesis of Allylic Thiocyanates and Novel 1,3-Thiazin-4-ones from 2-(Bromomethyl)alkenoates and S-Nucleophiles in Aqueous Medium; *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 1228-1232.
15. SCRIVEN, E. F. V.; TURNBULL, K. Azides: Their Preparation and Synthetic Uses; *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297-368.
16. 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.
17. VARMA, R. S.; KUMAR, D.; JU, Y. Revisiting Nucleophilic Substitution Reactions: Microwave-Assisted Synthesis of Azides, Thiocyanates, and Sulphones in Aqueous Medium; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6697-6700.
18. SÁ, M. M. Allylic Azides as Potential Building Blocks for the Synthesis of Nitrogenated Compounds; *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 1005-1010.

19. YADAV, J. S.; GUPTA, M. K.; PANDEY, S. K.; REDDY, B. V. S.; SARMA, A. V. S. Nucleophilic Displacement by Azides and Cyanide on Baylis-Hillman Acetates in Water; *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 2761-2763.
20. (a) FLEMING, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; Wiley-Interscience Ed., **1978**. (b) HUISGEN, R. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Ed. Padwa, A.; Wiley: New York, **1984**.
21. HIMO, F.; LOVELL, T.; HILGRAF, R.; ROSTOVTSSEV, V. V.; NOODLEMAN, L.; SHARPLESS, K. B.; FOKIN, V. V. Copper(I)-Catalysed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216.
22. SUDHIR, S. V.; BAIG, R. B. N.; CHANDRASEKARAN, S. Facile Entry to 4,5,6,7-Tetrahydro[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyrazin-6-ones from Amines and Amino Acids; *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2423-2429.
23. BALDUCCI, E.; BELLUCCI, L.; PETRICCI, E.; TADDEI, M.; TAFI, A. Microwave-Assisted Intramolecular Huisgen Cycloaddition of Azido Alkynes Derived from α -Amino Acids; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1314-1321.
24. 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.
25. THEODOROU, V.; SKOBRIDIS, K.; TZAKOS, A.; RAGOUSSIS, V. A. Simple Method for the Alkaline Hydrolysis of Esters; *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 8230-8233.
26. MATTSSON, S.; DAHLSTROM, M.; KARLSSON, S. A. Mild Hydrolysis of Esters Mediated by Lithium Salts; *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 2497-2499.
27. RAMOS, M. D.; FERNANDES, L.; SÁ, M. M. *Resumo - 29ª RASBQ*, **2006**, Poços de Caldas, MG.
28. FURNISS, B. S.; HANNAFORD, A. J.; SMITH, P. W. G.; TATCHELL, A. R. *Vogel – Practical Organic Chemistry*, 5th ed., vol. único, Livros Técnicos e Científicos Ed., **1989**.
29. COELHO, F.; ALMEIDA, W. P.; VERONESE, D.; MATEUS, 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.
30. FOUCAUD, A.; GUEMMOUT, 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.