



UnB

Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

**Utilização de produtos do rearranjo de Hurd-Claisen de
Adutos de Morita-Baylis-Hillman na síntese de 2-alquenil
delta-valerolactonas com atividade inibitória do *quorum*
sensing de *Chromobacterium violaceum*.**

Terezinha Alves Tolentino

Orientador: Prof. Dr. Angelo Henrique de Lira Machado

Brasília, DF

2019



UnB

Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

TESE DE DOUTORADO

**Utilização de produtos do rearranjo de Hurd-Claisen de
Adutos de Morita-Baylis-Hillman na síntese de 2-alquenil
delta-valerolactonas com atividade inibitória do *quorum
sensing* de *Chromobacterium violaceum*.**

Terezinha Alves Tolentino

Tese apresentada à Universidade de Brasília, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Química, para obtenção do título de doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Ângelo Henrique de Lira Machado.

Brasília, DF

2019

Folha de Aprovação

Comunicamos a aprovação da Defesa de Tese do (a) aluno (a) **Terezinha Alves Tolentino**, matrícula nº **14/0107657**, intitulada ***“Utilização de produtos do rearranjo de Hurd-Claisen de Adutos de Morita-Baylis-Hillman na síntese de 2-alquenil delta-valerolactonas com atividade inibitória do quorum sensing de Chromobacterium violaceum”***, apresentada no (a) Auditório Azul do Instituto de Química (IQ) da Universidade de Brasília (UnB) em 18 de abril de 2019.

Prof. Dr. Angelo Henrique de Lira Machado
Presidente de Banca (IQ/UnB)

Prof.^a Dra. Talita de Almeida Fernandes
Membro Titular (IQ/UnB)

Prof.^a Dra. Otilie Eichler Vercillo
Membro Titular (FUP/UnB)

Dr. Carlos Eduardo de Melo Salvador
Membro Titular (IQ/UnB)

Prof. Dr. Mauro Vicentini Correia
Membro Suplente (IQ/UnB)

Em 18 de abril de 2019.

Aos meus amados pais Arestides e
Maria Anézia (a memória),

Aos meus amados irmãos: João,
Mera, Celma, Cláudia, Cintia e
Toninho (a memória),

As minhas queridas e graciosas Duda
vó Judith,

Dedico esta tese e todo amor que
trago em meu coração.

Agradecimentos

À Deus, pelo dom da vida, pela saúde, pelas oportunidades e por todos os livramentos, por ter me dado uma família estruturada e por colocar pessoas especiais em meu caminho.

Ao Professor Dr. Angelo Henrique de Lira Machado, pela excelente orientação, disposição e apoio.

Ao meu amado pai, Arestides, pelo amor, pelo apoio e pelos valores passados.

Aos meus amados irmãos, João, Mera, Celma, Claudia e Cintia pelo carinho, apoio, pelos inúmeros encontros gastronômicos, botânicos e por todos os momentos que passamos juntos. É um presente de Deus ter irmãos como vocês!

À Leodina da Páscoa Ramos Feitosa por ser minha inspiração, por me apoiar, aconselhar e me ajudar em todos os sentidos. É um privilégio ter ao lado uma pessoa tão maravilhosa como você.

Com todo carinho e de coração, eu agradeço à dona Izabel por me receber em sua casa e por cuidar tão bem de mim e a dona Enedina por te ajudar e também cuidar de mim.

À Duda por alegrar meus dias com sua doçura de criança e com suas travessuras.

Ao meu cunhado Eduardo pela formatação de meu computador quando na escrita da tese.

A minha amiga Diana, amiga de todas as horas, pela amizade, cumplicidade, apoio, confiança, e por todo o companheirismo no laboratório e também fora dele. Por compartilhar os lanches comigo, por suportar minhas lamentações e também pela garantia de bom humor.

Ao José pela amizade, pela confiança, pelos conselhos, pela grande ajuda nas disciplinas e pelo companheirismo, principalmente nos sábados. Uma das melhores coisas do doutorado foi ganhar sua amizade!

Aos colegas de laboratório: Saulo, Robson, Charley, Vanessa e Fernanda apoio e pelos momentos de descontração.

Ao e Saulo e João pela paciência e pelo compartilhamento das experiências.

À Fernanda pela realização dos testes biológicos.

A minha amiga Miss e ao seu esposo Gélvio pelos passeios, por me apresentar os lugares mais lindos de Brasília, pela confiança, carinho e amizade.

À professores Dr Maria Marcia Murta por ser uma pessoa tão adorável e pela grande colaboração neste trabalho, sem a qual tudo seria mais difícil.

Aos demais professores do LITMO, Rafael, Guilherme e Lucília pelo apoio.

Aos laboratórios LAQMOS, LAPISCA, LAQUIMET, pela colaboração e empréstimos, fundamental para desenvolvimento dos trabalhos.

Aos técnicos e estagiários da central Analítica do IQ

À Universidade de Brasília e ao Instituto de Química pela infraestrutura e pela oportunidade.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) pela concessão da bolsa.

Resumo

A reação de Morita-Baylis-Hillman, é uma metodologia que ocorre em condições reacionais brandas e que tem atraído interesse dos químicos para a síntese de moléculas polifuncionalizadas. Os produtos desta reação, álcoois alílicos, se mostram precursores interessantes para diversas transformações. Com essa perspectiva, foi realizada a síntese de adutos de Morita-Baylis-Hillman, que forneceu rendimentos entre 53% a 99%. Estes produtos foram transformados em aldeídos γ,δ -insaturados por meio do rearranjo de Hurd-Claisen, alcançando rendimentos que variaram entre 47 a 96%, com formação preferencial do isômero *E* em todos os compostos, com excelentes valores de estereosseletividade para compostos aromáticos (20:1). Estes produtos de rearranjo foram convertidos em 2-alquenil δ -valerolactonas em rendimentos globais, calculados a partir dos produtos de rearranjo, que variaram de 57-80 %. As lactonas foram submetidas a ensaio de inibição da síntese de violaceína realizada por *Chromobacterium violaceum*, processo mediado por *quorum sensing*, e apresentaram até 71% de inibição da síntese de violaceína a uma contração mínima inibitória de 312 μ M. Os compostos foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C , CG-ME, EMAR e IV.

Palavras-chave: rearranjo sigmatrópico, lactonas, *quorum sensing*

Abstract

The Morita-Baylis-Hillman reaction is a methodology usually conducted under mild reaction condition that has attracted interest for chemical synthesis due to the polyfunctionalized molecules obtained as product. The Morita-Baylis-Hillman adducts are allylic alcohols and can be seemed as interesting intermediates for chemical synthesis. In this perspective, synthesis of the Morita-Baylis-Hillman adducts was performed, achieving yields ranging from 53% to 99%. These products were transformed into γ,δ -unsaturated aldehydes by Hurd-Claisen rearrangement with yields ranging from 47 to 96% with preferential formation of the *E* isomer for all the compounds, and excellent stereoselectivities for aromatic compounds (20:1). The lactones were evaluated as inhibitors of violacein synthesis performed by the *Chromobacterium violaceum quorum sensing* and, showed inhibitory concentration similar to that report for inhibitors previously described. The compounds prepared in this work were characterized by ^1H and ^{13}C NMR, GCMS, HRMS and IR.

Keywords: sigmatropic rearrangement, lactones, *quorum sensing*

Sumário

1.	Introdução	1
2.	Objetivos.....	2
3.	Revisão Bibliográfica	3
4.	Resultados e discussão	22
5.	Conclusões.....	60
6.	Materiais e Métodos	61
6.1.	Experimentos realizados.....	63
7.	Bibliografia.....	78
8.	Anexos.....	81

Abreviações

AMBH: Aduto de Morita-Baylis-Hilman

AcOH: ácido acético

CCD: cromatografia em camada delgada

d: duplete

DABCO: 1,4-diazobicyclo[2.2.2]octano

DCM: diclorometano

dd: duplete de duplete

DIBAL-H: hidreto de diisobutil alumínio

dt: duplete de tripleto

Et: etila

EtOH: etanol

EVE: etil vinil éter

EMAR: Espectrometria de massas de alta resolução

Fe(acac)₃: tris(acetilacetato) de ferro(III)

GDE: grupo doador de elétrons

GRE: grupo retirador de elétrons

Hg(OAc)₂: acetato de mercúrio

Hz: Hertz

i-Bu: isobutil

(+)-Ipc₂BCl: Cloreto de diisopinocanfeilborana

i-PrOH: álcool isopropílico

IV: infravermelho

J: constante de acoplamento

LDA: diisopropilamideto de lítio

LiAlH₄: hidreto de lítio e alumínio

m: multipletto

MBH: Morita-Baylis-Hillman

mCPBA: ácido meta-cloroperoxibenzóico

Me: metila

MeOH: metanol

Me₃SiCl: cloreto de trimetilsilano

***n*-BuLi:** *n*-butil lítio

NMO: n-óxido de n-metilmorfolina

OAc: acetato

OTf: triflato

PCy₃: tricicloexilfosfina

Pd(OAc)₂: acetato de paládio(II)

PdOTf: triflato de paládio

PTSA: ácido *para*-toluenosulfônico

Py: piridina

ppm: partes por milhão

q: quadrupletto

QS: *Quorum sensing*

qt: quadrupletto de triplete

RMN de ¹³C: ressonância magnética nuclear de carbono 13

RMN de ¹H: ressonância magnética nuclear de hidrogênio

s: simpleto

t: triplete

t-BuOH: tert-butanol

t-BuOK: terc-butóxido de potássio

TBS: tert-butildimetilsilano

tt: tripleto de tripleto

TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetraidrofurano

TMS: Tetrametilsilano

TMSCl: Cloreto de trimetilsilano

TosMIC: tosil metilisocianato

TsOH: ácido paratoluenossulfônico

δ: deslocamento químico

Índice de esquemas

Esquema 1: Reação de Morita-Baylis-Hillman.....	2
Esquema 2: Reação de Hurd-Claisen em adutos de Morita-Baylis-Hillman.	2
Esquema 3: Reação de redução do aldeído de Hurd-Claisen, seguida de reação de lactonização para síntese de 2-alquenil δ -valerolactonas.	2
Esquema 4: Reação de Morita-Baylis-Hillman.....	3
Esquema 5: Mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman proposto por Hoffmann e Rabe.	6
Esquema 6: Reação de MBH para a formação de sal de cumarina 23.....	6
Esquema 7: Mecanismo proposto por McQuade e colaboradores para a reação de Morita-Baylis-Hillman.....	7
Esquema 8: Mecanismo para a reação de Morita-Baylis-Hillman proposto por Aggarwal e colaboradores.	8
Esquema 9: Exemplo de um rearranjo sigmatrópico [3,3] do tipo Claisen.....	9
Esquema 10: Estado de transição proposto para o rearranjo de Claisen..	9
Esquema 11: Diastereosseletividade no rearranjo de Claisen.....	10
Esquema 12: Vinilação de álcoois alílicos estudada por Bergmann e Corte em 1935 e por Lauer e Kilburn em 1937.....	11
Esquema 13: Síntese de alil vinil éteres por eliminação e rearranjo de Claisen.	12
Esquema 14: Síntese de alil vinil éter a partir de acetal.....	12
Esquema 15: Utilização de acetato de mercúrio para formação de alil vinil éter.	12
Esquema 16: Rearranjo Carrol-Claisen.....	13
Esquema 17: Rearranjo de Eschenmoser-Claisen.....	13
Esquema 18: Rearranjo Johnson-Claisen.....	14
Esquema 19: Rearranjo Ireland-Claisen.....	14
Esquema 20: Síntese da (+)-pilocarpina.....	15
Esquema 21: Rearranjo de Johnson-Claisen em AMBH.	15
Esquema 22: Estados de transição que explicam os resultados obtidos por Basavaiah e colaboradores.....	16

Esquema 23: Síntese da <i>cis</i> -hediona.	16
Esquema 24: Rearranjo de Hurd-Claisen de éteres vinílicos de AMBH.....	17
Esquema 25: Síntese de 2-alquenil δ -valerolactonas isoméricas a partir do produto de Rearranjo de Hurd-Claisen em éteres vinílicos de AMBH.	17
Esquema 26: Síntese de 2-alquenil δ -valerolactonas proposta por Murray e Reid(1984).	19
Esquema 27: Síntese de 2-alquenil δ -valerolactonas descrita por Krawczyk (2006).	19
Esquema 28: Síntese de 2-alquenil δ -valerolactonas envolvendo isomerização de ligação dupla.	20
Esquema 29: Metodologia proposta por Ferreira e colaboradores para a síntese de 2-alquenil δ -valerolactonas a partir de adutos de MBH.....	20
Esquema 30: Síntese de 2-alquenil δ -valerolactonas a partir de AMBH realizada por Cui e seus colaboradores. ⁴⁶	21
Esquema 31: Síntese de AMBH alifáticos.	22
Esquema 32: Síntese de AMBH aromáticos 66f-h.....	24
Esquema 33: Síntese de AMBH por meio de ultrassom 66i	25
Esquema 34: Síntese do AMBH 66j, k.....	25
Esquema 35: Síntese dos aldeídos via rearranjo de Hurd-Claisen.	27
Esquema 36: Reação de formação de acetais a partir do aduto de MBH com EVE.....	28
Esquema 37: Rearranjo de Johnson-Claisen em adutos alifáticos. ⁴³	34
Esquema 38: Rearranjo de Johnson-Claisen em adutos aromáticos. ⁴³	35
Esquema 39: Estereoquímica relativa dos aldeídos sintetizados a partir do rearranjo Hurd-Claisen.	35
Esquema 40: Utilização do modelo de ET's proposto por Basavaiah para explicar resultados observados nos rearranjos de Johnson-Claisen e Hurd-Claisen de éteres vinílicos de AMBH. ⁴⁵	36
Esquema 41: Mecanismo proposto para reação Hurd-Claisen incluindo ET diastereoisomérico.	37
Esquema 42: Contribuição do modelo dos efeitos estereoeletrônicos do modelo de ET de Basavaiah para o rearranjo Hurd-Claisen em éteres vinílicos de AMBH.	38
Esquema 43: Procedimento para a síntese de 2-alquenil δ -valerolactonas.	40
Esquema 44: Tentativa de ciclização 1,4 do álcool de Hurd-Claien.	53

Esquema 45: Tentativa de ciclização 1,4 pela reação de Oxi-Michael com catalisador de páadio para substrato aromático. 55

Índice de Figuras

Figura 1: DABCO.....	3
Figura 2: Moléculas derivadas de Reações de MBH.....	5
Figura 3: Alil vinil éter	11
Figura 4: Produtos naturais que contêm 2-alquenil δ -valerolactonass em sua estrutura.	18
Figura 5: Espectro (RMN ^1H , 600 MHz, CDCl_3) - aduto 66a	23
Figura 6: Espectro (RMN ^{13}C 151 MHz, CDCl_3) - aduto 66a	24
Figura 7: Espectro (RMN de ^1H 600 MHz, CDCl_3) aduto aromático 66f	26
Figura 8: Espectro (RMN de ^{13}C 600 MHz) aduto aromático 66f	26
Figura 9: Espectro (RMN de ^1H 600 MHz, CDCl_3) do aldeído 67a antes da purificação.	31
Figura 10: Espectro de (RMN de ^1H 600 MHz, CDCl_3) do aldeído 67a após purificação.	31
Figura 11: Espectro no Infravermelho do aldeído 67a	32
Figura 12: EM do aldeído 67a	32
Figura 13: Espectro de massas de alta resolução do aldeído 67a	33
Figura 14: Espectro (RMN ^1H 600 MHz, CDCl_3) do aldeído aromático 67f . ..	34
Figura 15: Momentos de dipolos locais para CH_3 , Ph, and pNO_2Ph	39
Figura 16: Espectro (RMN ^1H 600 MHz, CDCl_3) do álcool 68a :	41
Figura 17: Espectro no Infravermelho do álcool 74a	41
Figura 18: EM do álcool 68a	42
Figura 19: Espectro (RMN ^{13}C 151 MHz, CDCl_3) da lactonas E-69a e (RMN ^{13}C 75 MHz, CDCl_3) Z-69a	45
Figura 20: Espectro no Infravermelho para as lactonas E-69a e Z-69a . Espectro no Infravermelho para as lactonas E-69a e Z-69a	46
Figura 21: Cromatograma e EM da lactona E-69a	47
Figura 22: Cromatograma e EM para a lactona Z-69a	47
Figura 23: EM de alta resolução para as lactonas E-69a e Z-69a	48
Figura 24: Espectro RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) e RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) da lactona aromática E-69f	49
Figura 25: Espectro no IV da lactona aromática E-69f	50
Figura 26: EM da lactona aromática E-69f	50

Figura 27: EM de alta resolução da lactona aromática E-69f	51
Figura 28: Cromatograma e EM de 2-alquenil δ -lactona 69e via reação de Oxi-Michael.	54
Figura 29: Cromatograma e EM da 2-alquenil δ -valerolactona E-69f	55
Figura 30: Espectro (RMN ^1H 600 MHz, CDCl_3) da 2-alquenil δ -valerolactona E-69f sintetizada via reação de Oxi-Michael.	56
Figura 31: Estrutura de uma N-acil homoserina lactona.	57
Figura 32: Mecanismo de <i>Quorum sensing</i> em <i>V. Fischeri</i>	57

1. Introdução

A reação de Morita-Baylis-Hillman é uma metodologia conhecida para formação de ligação carbono-carbono entre um composto carbonilado e uma olefina conjugada a um grupo retirador de elétrons por efeito de ressonância, na presença de uma base. A facilidade de sua realização e as condições reacionais brandas, têm feito dessa reação um dos procedimentos de grande interesse para síntese de moléculas polifuncionalizadas.

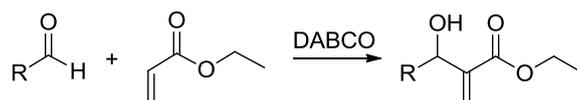
Outra reação de grande interesse e com um imenso número de aplicações descritas na literatura é o Rearranjo de Claisen, um rearranjo sigmatrópico [3,3] que, ao longo do tempo, possibilitou o acesso a uma diversidade de moléculas. Com um grande número de variações, a citar como alguns exemplos Ireland-Claisen, Eschenmoser-Claisen, Johnson-Claisen e muitas outras transformações que derivaram do rearranjo de Claisen, são citados na literatura como metodologias úteis para a síntese de compostos orgânicos de interesse. Para a síntese de tais compostos, é de extrema importância uma metodologia que permita o alcance de produtos com controle estereoquímico. Neste sentido, o rearranjo de Claisen se apresenta como um método estereoespecífico, quimio e enantiosseletivo. Estas características dão ao rearranjo de Claisen e suas variações uma diversidade de aplicações.

Baseado no exposto acima, este trabalho teve como objetivo investigar o rearranjo Hurd-Claisen, uma variação do rearranjo de Claisen, de éteres vinílicos de adutos de Morita-Baylis-Hillman como intermediário na síntese de 2-alquenil δ -valerolactonas que tiveram sua atividade inibitória frente à síntese de violaceína por *Chromobacterium violaceum* avaliada.

2. Objetivos

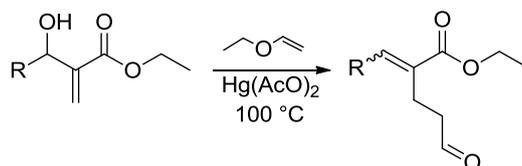
Esse trabalho de doutorado teve como objetivo investigar o potencial sintético dos aldeídos produzidos pelo rearranjo Hurd-Claisen a partir de éteres vinílicos de adutos de Morita-Baylis-Hillman na síntese de 2-alquenil δ -valerolactonas.

Este trabalho apresentou três objetivos específicos. A primeira etapa do trabalho consistiu em produzir os adutos de Morita-Baylis-Hillman.



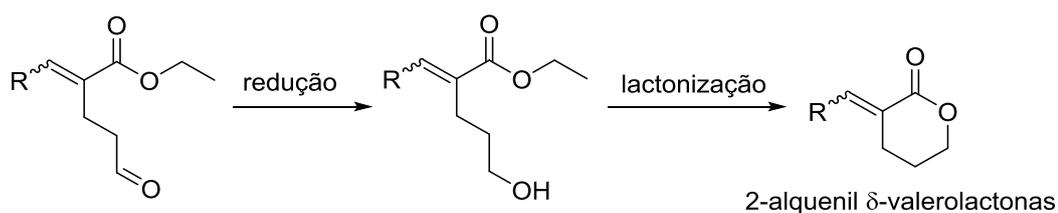
Esquema 1: Reação de Morita-Baylis-Hillman.

A segunda etapa do trabalho consistiu em realizar o rearranjo Hurd-Claisen nos adutos de Morita-Baylis-Hillman.



Esquema 2: Reação de Hurd-Claisen em adutos de Morita-Baylis-Hillman.

A terceira parte do trabalho foi a utilização de álcoois obtidos pela redução dos aldeídos obtidos pelo rearranjo Hurd-Claisen na síntese de 2-alquenil δ -valerolactonas que tiveram sua atividade inibitória do *quorum sensing* de *Chromobacterium violaceum* avaliada.

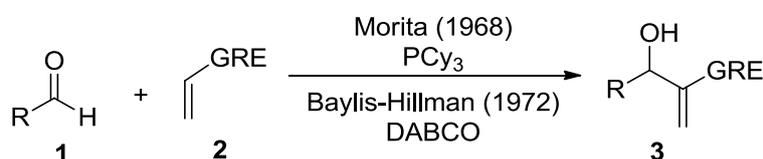


Esquema 3: Reação de redução do aldeído de Hurd-Claisen, seguida de reação de lactonização para síntese de 2-alquenil δ -valerolactonas.

3. Revisão Bibliográfica

3.1. A reação de Morita-Baylis-Hillman

A reação de Morita-Baylis-Hillman, MBH, é uma das reações químicas que promovem formação de ligação de carbono-carbono, com economia de átomos, levando a um produto altamente funcionalizado. Esta reação envolve três componentes: um composto carbonilado, por exemplo um aldeído (**1**), um alceno ativado para adição nucleofílica, (**2**) em que os grupos retiradores podem ser cetonas, nitrilas, ésteres, fosfonatos e amidas e entre outros. Geralmente um nucleófilo, como uma amina ou fosfina, é utilizado como catalisador, (**Esquema 4**).¹



Esquema 4: Reação de Morita-Baylis-Hillman.

Morita, em 1968, publicou um trabalho que mostrava o uso de fosfinas como catalisadores na reação de adição aldólica com aldeídos.² O estudo de Morita foi motivado pela patente publicada por Rauhut e Currier em 1963, na qual faziam transformação com fosfinas, em uma reação de dimerização de alcenos ativados.³

Baylis e Hillman publicaram uma patente em 1972 e os resultados eram semelhantes aos da reação estudada por Morita, desta vez com a utilização de 1,4-diazobicyclo(2,2,2)-octano DABCO, (**4**), como catalisador. Este catalisador, além apresentar menor toxicidade, possibilitou reações com maior rendimento.⁴

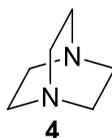


Figura 1: DABCO

¹ (a) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811; (b) Basavaiah, D.; Reddy, R. J.; Lenin, D. V. *Helv. Chim. Acta*, **2010**, *93*, 1180; (c) Singh, V.; Batra, S. A. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 4511.

² Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Japn.* **1968**, *41*, 2815.

³ Rauhut, M.; Currier, H. U. S. Patent 3,074,999, **1963**.

⁴ Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. German Patent 2155113, **1972**, 77, 34174q

A reação de Morita-Baylis-Hillman apresenta economia de átomos, regio, quimio e estereosseletividade, tendo assim, características fundamentais de um método sintético eficiente, atende aos princípios da química verde, que tem como objetivo o desenvolvimento de produtos e substâncias de forma que sejam reduzidos a formação de resíduos e subprodutos, visando menos riscos à saúde humana e impactos ao meio ambiente.⁵ A equação da economia atômica, a seguir, revela quão eficientes foram utilizados os átomos em uma reação. Um rendimento de 100% é alcançado quando todos os átomos dos reagentes estiverem no produto de desejado, de modo que na relação do produto desejado sobre total de reagentes seja igual a 1. Esta equação fornece o menor valor possível de resíduo ou subproduto gerado.⁶

$$\text{Economia atômica} = \frac{\text{massa molecular do produto desejado}}{\text{massa molecular dos reagentes}} \times 100\%$$

Equação 1: Economia atômica.

O tempo reacional se apresenta, muitas vezes, como uma desvantagem, podendo variar de minutos a dias.^{1b,7} O potencial desta reação é muito grande, principalmente no que se refere ao controle estereoquímico, gerando pelo menos um centro estereogênico. Importantes intermediários sintéticos podem ser alcançados, basicamente por apresentar moléculas polifuncionalizadas, contendo três grupos funcionais ligados.

Os AMBH são estruturas fascinantes, pois toleram diversos grupos funcionais e podem ser transformados em acetatos, carbonatos, e brometos de AMBH, além de sofrerem rearranjos e reações de acoplamentos cruzados, dentre outras descritas na literatura. Desta forma, os AMBH se mostram precursores de grande importância para síntese de produtos naturais, farmacêuticos e, de modo geral, fornece uma diversidade de estruturas químicas de interesse para a química medicinal, fato descrito por diversos trabalhos publicados.⁸ A **Figura 2** mostra algumas moléculas como os produtos naturais (+)-fostriecina (**5**), (+)-foslactomicina B (**6**),⁹ umbelactona-1 (**7**),¹⁰ 3-hidroxi-7-aza-2-

⁵ Leonardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F. *Quim. Nova.* **2003**, *26*, 123.

⁶ Constable, D. J. C.; Curzons, A. D.; Cunningham, V. L. *Green Chemistry*, **2002**, *4*, 521.

⁷ Claudio, G. L., Silva, F. P. L., Oliveira, R. G., Subrinho, F. L., Andrade, N. G., Vasconcellos, M. L. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 2220.

⁸ a) Bhowmik, S.; Batra, S. *Current Organic Chemistry*, **2014**, *18*, 3078. b) Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447. c) Basavaiah, D.; Venkateswara, R. K.; Jannapu, R. R. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1581. d) Pellissier, H. *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 2831. e) Reddy, T. N.; Rao, V. J. *Tetrahedron Lett.*, **2018**, *59*, 2859.

⁹ Sarkar, S. M.; Wanzala, E. N.; Shibahara, S.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **2009**, *39*, 5907.

¹⁰ Kamal, A.; Krishnaji, T.; Reddy, P.V. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 7232.

oxindoles (**8**),¹¹ picolinatos (**9**)¹² os fármacos paroxetina (**10**),¹³ bupropion (**11**)¹⁴ e feromônios maniconona e normaniconona (**12**)¹⁵. Estes exemplos de composto que tiveram como reagente de partida adutos de Morita-Baylis-Hillman revelam a grande importância desta reação.

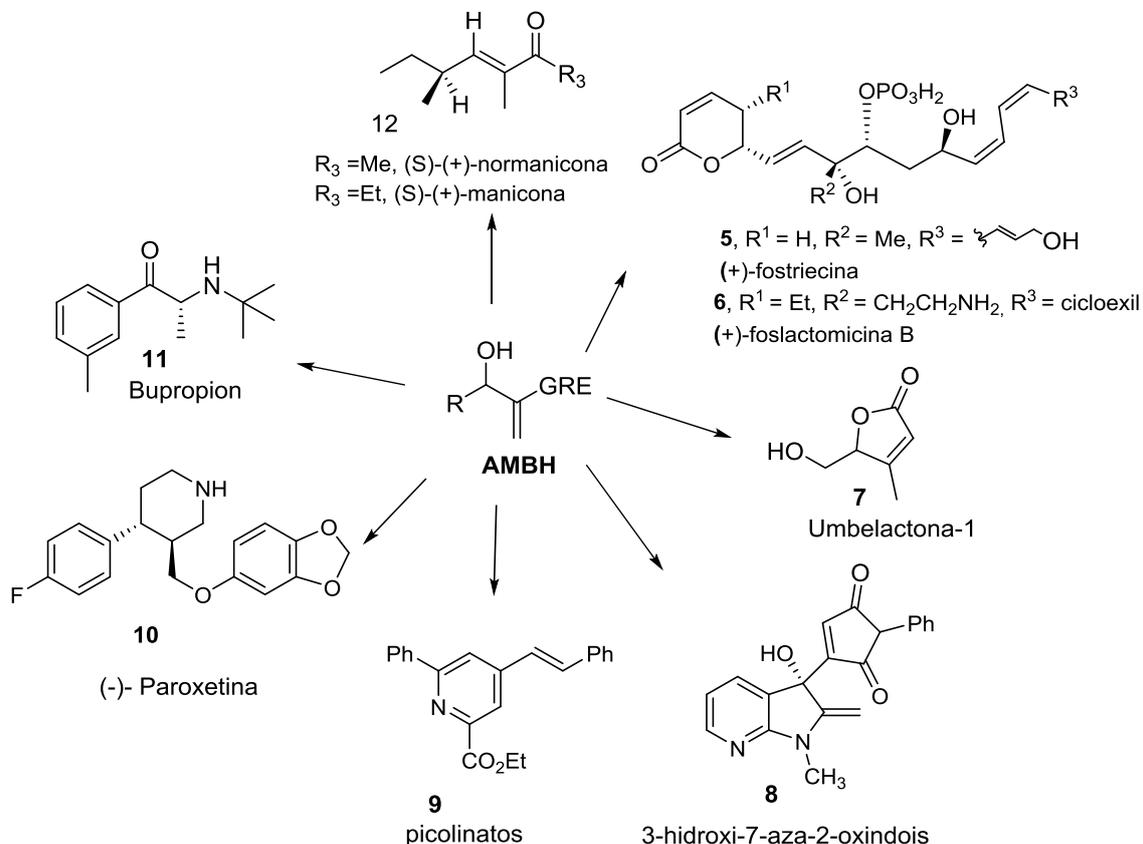


Figura 2: Moléculas derivadas de Reações de MBH.

3.2. O mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman.

Existem várias propostas mecanísticas para a reação de MBH. A primeira proposta, apresentada por Hoffman e Rabe, envolve 4 etapas (**Esquema 5**).¹⁶ Na primeira etapa, ocorre uma adição de Michael do catalisador ao sistema α,β -insaturado **I**, para produzir o zwitterion **II**. O alcóxido **IV** é produzido pela condensação aldólica entre **II** e **III**. O enolato **V**, por sua vez, é produzido através de uma transferência de próton sofrida por **IV**. Em seguida, o catalisador é regenerado e o aduto de MBH é

¹¹ He, Q.; Zhan, G.; Du, W.; Chen, Y. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 309.

¹² Majee, D.; Biswas, S.; Mobin, S. M.; Samanta, S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4378.

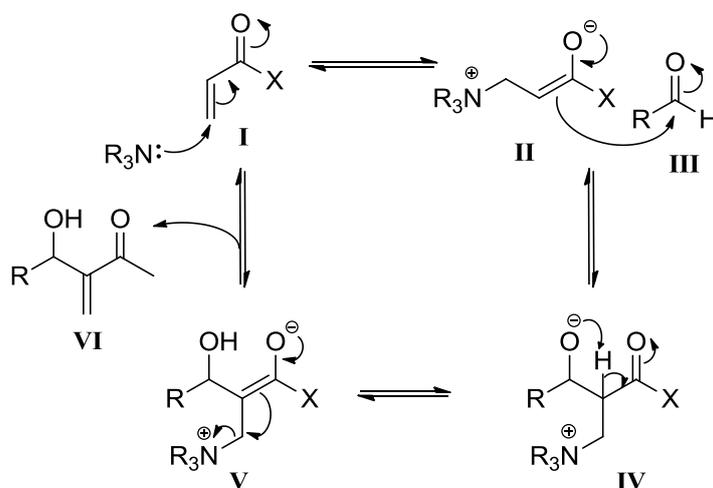
¹³ Wang, X.; Wang, X.; Han, Z.; Wang, Z.; Ding, K. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1.

¹⁴ Amarante, G.W.; Rezende, P.; Cavallaro, M.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 3744.

¹⁵ Das, B.; Nikhil, C.; Majhi, A.; Holla, H. *Synlett*, **2006**, 1879.

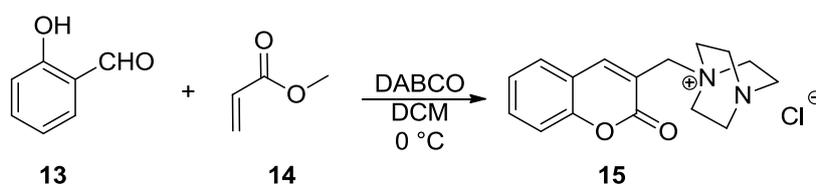
¹⁶ Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 795.

formado. Esta proposta estava de acordo com os estudos de cinética de Hill e Isaacs, que concluíram que a etapa lenta reação é a etapa 2.¹⁷



Esquema 5: Mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman proposto por Hoffmann e Rabe.¹¹

O trabalho de Drewes e colaboradores deu maior sustentação à proposta de Hoffmann e Rabe. Neste trabalho experimental, se estudou a reação de salicilaldeído e acrilato de metila na presença DABCO. Nesta reação, os autores observaram a formação de um precipitado que foi caracterizado por métodos espectroscópicos como um sal de cumarina **15** (**Esquema 6**).¹⁸



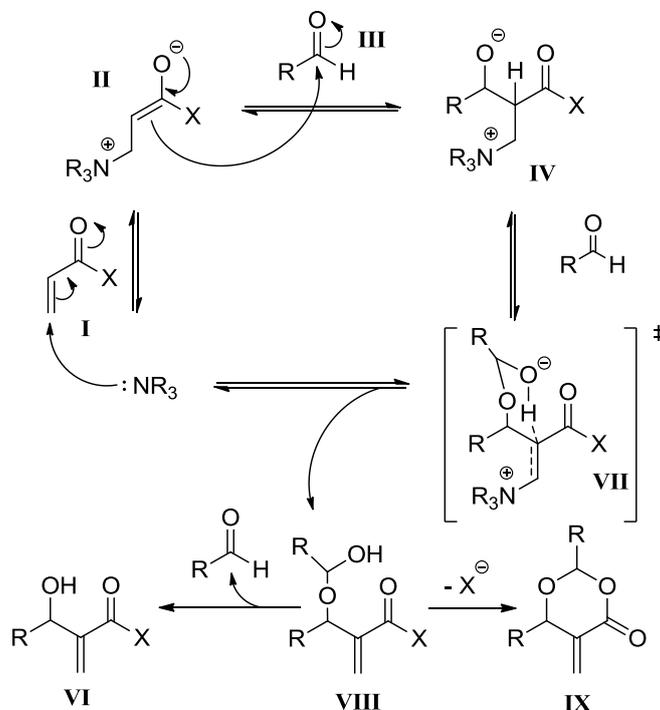
Esquema 6: Reação de MBH para a formação de sal de cumarina 23.

McQuade e seus colaboradores, em uma reavaliação do estudo de Hill e Isaacs, observaram uma não linearidade da variação da taxa desta reação com relação à concentração do aldeído, concluindo que a reação é de segunda ordem com relação ao aldeído. Além disso, foi observado um efeito cinético isotópico primário significativo, o que indica que houve variação significativa na velocidade reacional quando na etapa de

¹⁷ Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, 3, 285.

¹⁸ Drewes, S. E.; Njamela, O. L.; Emslie, N. D.; Ramesar, N.; Field, J. S. *Synth. Commun.*, **1993**, 23, 2807.

transferência de próton, chegando a conclusão que esta é a etapa lenta da reação. Portanto, divergindo dos dados cinéticos reportados por Hill e Isaacs. Assim, um novo mecanismo foi proposto por McQuade para a etapa de eliminação (**Esquema 7**). Os autores estão de acordo até a etapa para formação de **IV**.¹⁹



Esquema 7: Mecanismo proposto por McQuade e colaboradores para a reação de Morita-Baylis-Hillman.¹⁴

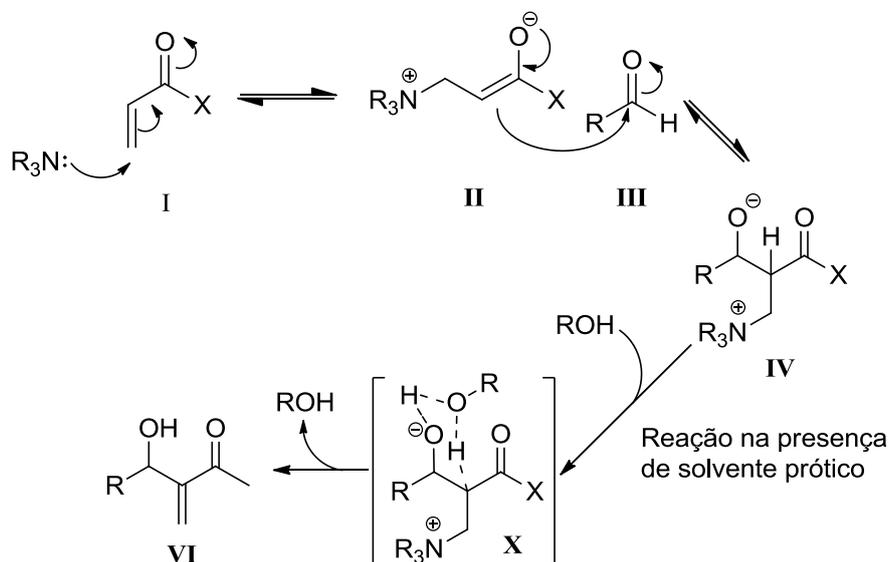
McQuade considera que há uma outra molécula de aldeído que sofre um ataque nucleofílico do alcoóxido **IV** formado na etapa de condensação aldólica (com uma primeira molécula de aldeído), levando à formação de um hemiacetal. Este, por sua vez, sofre uma transferência de próton em um estado de transição de 6 membros (**VII**), mais estável que o de quatro membros na proposta de Hoffman e Rabe. A estrutura perde, então, a amina terciária e uma molécula de aldeído, levando ao produto da reação (**VI**).

Aggarwal e seu grupo de pesquisa também investigou o mecanismo da reação de MBH. Os autores perceberam que, em conversões maiores, havia um processo de inversão de catálise, o que sugere uma perda de efeito isotópico cinético primário. O **esquema 8** ilustra o mecanismo proposto por Aggarwal, no qual uma molécula de álcool catalisa a transferência de próton (**intermediário X**), produzindo o aduto **VI**.²⁰

¹⁹ Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 147.

²⁰ Robiette, R.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. (2007). *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15513.

Esta interpretação mecanística também está em linha com o fato das reações de MBH serem aceleradas na presença de solventes próticos. Os estudos teóricos mostraram que a etapa de transferência de próton ocorre em um mecanismo de energia mais baixa, em um estado de transição de seis membros.



Esquema 8: Mecanismo para a reação de Morita-Baylis-Hillman proposto por Aggarwal e colaboradores.¹⁵

Recentemente, outros pesquisadores têm apresentado novas evidências teóricas e experimentais que ajudam a compreender melhor as particularidades deste mecanismo.²¹ Apesar dessas novas contribuições, nenhum estudo se mostra definitivo e a natureza estrutural do aldeído e as condições experimentais se mostram, mais uma vez, fatores determinantes em como determinar como este ciclo catalítico acontece.

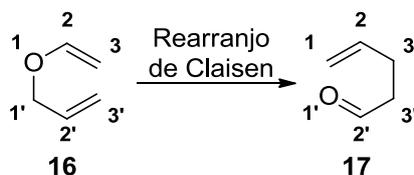
3.3. Rearranjo de Claisen

O rearranjo de alil vinil éteres foi descrito por Claisen em 1912, em um estudo de isomerização térmica de tais compostos, sendo posteriormente a reação conhecida como rearranjo de Claisen. A reação trata-se de um rearranjo sigmatrópico térmico [3,3] em que éteres são transformados em compostos carbonílicos γ,δ -insaturados.²² O termo

²¹ (a) Amarante, G. W.; Benassi, M.; Pascoal, R. N.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4370.; (b) Cantillo, D.; Kappe, C. O *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8615; (c) Rodrigues, T. S.; Silva, V. H. C.; Lalli, P. M.; de Oliveira, H. C. B.; da Silva, W. A.; Coelho, F.; Eberlin, M. N.; Neto, B. D. A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5239.; (d) Singh, A.; Kumar, A. *RSC Adv.* **2014**, *5*, 2994; (e) Yempala, T.; Davalgar, V. D.; Gayatri, G.; Sripadi, P.; Kantevari, S. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 99133; (f) Plata, R. E.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3811; (g) Regiani, T.; Santos, V. G.; Godoi, M. N.; Vaz, B. G.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 6593, (h) Galaverna, R.; Camilo, N. S.; Godoi, M. N.; Coelho, F.; Eberlin, M.; N. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1089–1098.

²² Claisen, L. *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157.

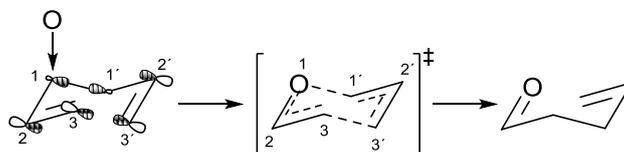
sigmatrópico [3,3] é usado pelo fato de que uma ligação σ é transferida dos átomos sinalizados com 1 e 1' para os átomos sinalizados como 3 e 3' (**Esquema 9**).



Esquema 9: Exemplo de um rearranjo sigmatrópico [3,3] do tipo Claisen.

Esta fascinante reação é interessante para os químicos e continua sendo muito aplicada ao longo dos tempos, pois além de ser possível trabalhar com uma variedade de substratos, apresenta excelente quimio, régio, diastereo e enantiosseletividade, características essenciais para procedimentos considerados eficientes. Muitos artigos de revisão documentam uma diversidade de aplicações sintéticas de extrema importância na síntese de moléculas polifuncionalizadas com atividade biológica e a utilização de catalisadores nesta reação.²³

Em termos de mecanismo, Claisen descreveu a reação como um processo cíclico em que a formação de ligação dupla e quebra de ligações simples ocorrem simultaneamente.²⁴ O estado de transição se caracteriza por um intermediário de seis membros, sendo considerado como um rearranjo sigmatrópico [3,3] concertado, suprafacial, não sincronizado, estando de acordo com as regras de Woodward e Hoffmann²⁵ e com a Teoria de Orbitais de Fronteira. Um estudo detalhado realizado por Iwakura e seus colaboradores em 2010, utilizando espectroscopia vibracional em femtosegundos, apresentam evidências experimentais de que esta reação se dá por um estado de transição aromático.²⁶



Esquema 10: Estado de transição proposto para o rearranjo de Claisen.²²

²³ Ziegler, F. E. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 227; (b) Lutz, R. P. *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 205. (c) Castro, A. M. M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939–3002. (d) Majumdar, K. C.; Alam, S. *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 597–643; (e) Majumdar, K. C.; Nandi, R. K. *Tetrahedron*. **2013**, *69*, 6921; (f) Machado, A. H. L.; Rodrigues, T. C. F.; Silva, W. A. *Curr. Org. Synth.* **2015**, *12*, 795;

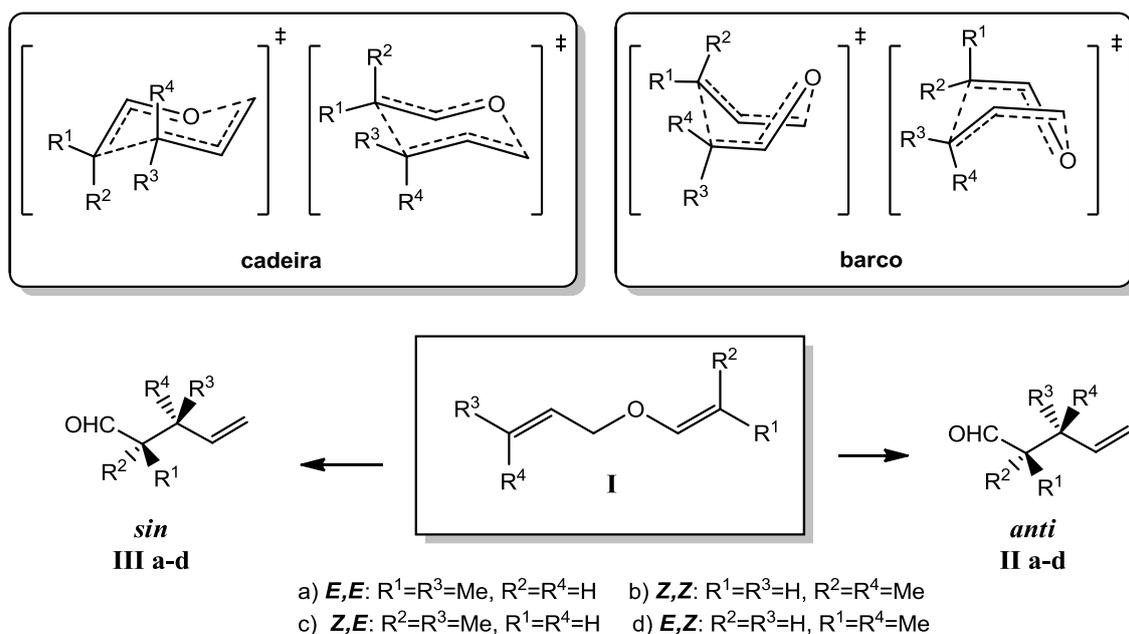
²⁴ Claisen, L.; Tietze, E. *Chem. Ber.* **1925**, *58*, 275.

²⁵ Woodward, R.B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4389.

²⁶ (a) Iwakura, I.; Yabushita, A.; Kobayashi, T. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 374; (b) Iwakura, I.; Kaneko, Y.; Hayashi, S.; Yabushita, A.; Kobayashi, T. *Molecules* **2013**, *18*, 1995.

Uma importante evidência da existência de um estado de transição pericíclico no rearranjo de Claisen é a estereoespecificidade desta transformação. Esta pode ser explicada por estados de transição que adotam conformações tipo cadeira e barco. O estudo teórico de rearranjo de Claisen em crotil propenil éteres revelou que o estado de transição do tipo cadeira ocorre em 95% do processo. Houk e colaboradores, neste estudo, confirmam uma maior estabilidade do estado de transição tipo cadeira, cerca de 6 kcal/mol, em relação à tipo barco.²⁷ O intermediário tipo barco será favorecido, quando fatores estéreo e conformacionais desfavorecem o estado de transição cadeira.²⁸

Com relação aos isômeros, Schmid e colaboradores verificaram que o isômero *E,E* reagem com maior rapidez que o isômero *Z,Z*, e os isômeros *E,Z* reagem em velocidades intermediárias (**Esquema 10**). Os isômeros *E,E* e *Z,Z* levam a um produto com estereoquímica *syn* (**III a-d**), e produto *anti* (**II a-d**) é produzido pelos isômeros *E,Z*.²⁹



Esquema 11: Diastereosseletividade no rearranjo de Claisen.

Carpenter e Burrows estudaram o efeito do grupo ciano no alil vinil éter **24** (**Figura 3**). A presença deste nas posições C-2, C-4 e C-5 causou um aumento da velocidade do rearranjo.³⁰ Já em C-1 e C-6 ocorreu a redução da velocidade de reação.

²⁷ Yoo, H. Y.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12047.

²⁸ Cave, B. R. J.; Lythgoe, B.; Metcalfe, D. A.; Waterhouse, I. *J.C.S. Perkin* . **1975**, 1218.

²⁹ Vittorelli, V. P.; Winkler, T.; Hansen, H. J.; Schmid, H. *Helv Chem Acta*, **1968**, *51*, 1457.

³⁰ Burrows, C. J.; Carpenter, B. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6983.

Estas observações foram racionalizadas pela Teoria de Huckel de Orbital Molecular. Uma investigação teórica sobre o efeito de substituintes alcoóxi em alil vinil éteres realizado por Houk e seus colaboradores, concluíram que a presença de metoxi em C1, C2, C4 e C6 reduz a energia de ativação e aumenta a velocidade do rearranjo e aumenta a energia de ativação em C5, desacelerando o rearranjo.³¹

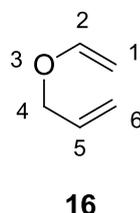
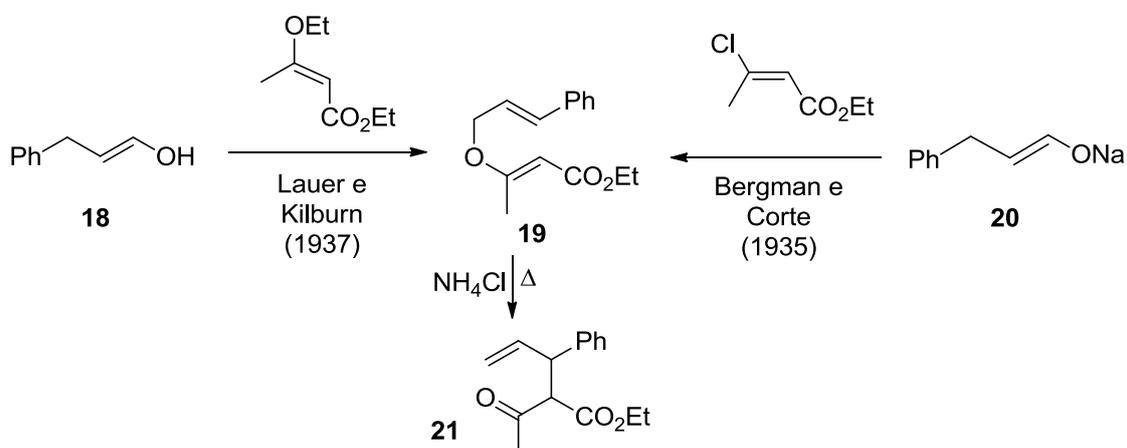


Figura 3: Alil vinil éter

3.4. A síntese de alil vinil éteres e as variantes do rearranjo de Claisen

A introdução do grupo vinila em álcoois alílicos é um desafio em virtude da baixa estabilidade apresentada por éteres vinílicos. Várias metodologias foram abordadas, dentre elas a substituição de grupos nucleófilos presentes no carbono β de aceptores de Michael, estudada de maneira independente por Bergmann e Corte²⁸, em 1935, e por Lauer e Kilburn²⁹, em 1937 (**Esquema 12**).³²

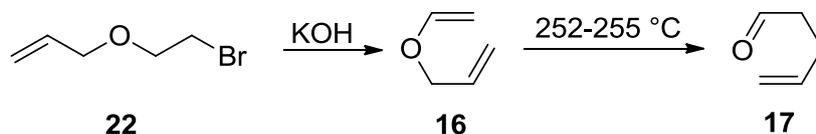


Esquema 12: Vinilação de álcoois alílicos estudada por Bergmann e Corte²⁸ em 1935 e por Lauer e Kilburn²⁹ em 1937.

³¹ Aviyente, V.; Yoo, H. Y.; Houk, K. N. *J Org Chem.* **1997**, 3263, 6121.

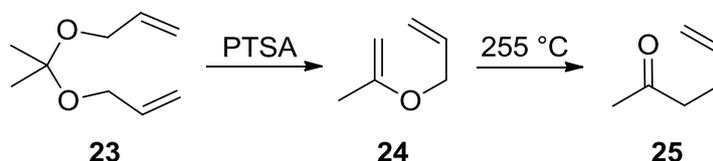
³² Lauer, W. M.; Kilburn, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 2586.

Hurd e Pollack, em 1938, publicaram a síntese de alil vinil éteres por meio de reação de eliminação, em meio básico. O alil vinil éter **12** foi submetido, em seguida, ao rearranjo sigmatrópico [3,3] (**Esquema 13**).³³



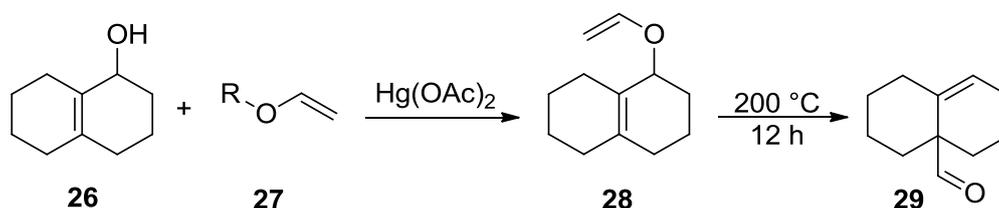
Esquema 13: Síntese de alil vinil éteres por eliminação e rearranjo de Claisen.

Os autores também conseguiram, após um tratamento do composto **23** com meio ácido, obter o alil vinil éter **25** que, por sua vez, sofreu um rearranjo [3,3] (**Esquema 14**). Porém o método para obtenção de alil vinil éter utilizado por Hurd e Polak não foi viável para a grande parte dos compostos estudados.



Esquema 14: Síntese de alil vinil éter a partir de acetal.

Em 1961, Burgstahle e Nordin realizaram rearranjo de Claisen em alil vinil éteres formados através da transferência de grupo vinil para álcoois alílicos catalisada por acetato de mercúrio (**Esquema 15**). Este método ainda hoje é um dos mais utilizados na síntese de alil vinil éteres como material de partida para o rearranjo de Claisen.³⁴



Esquema 15: Utilização de acetato de mercúrio para formação de alil vinil éter.

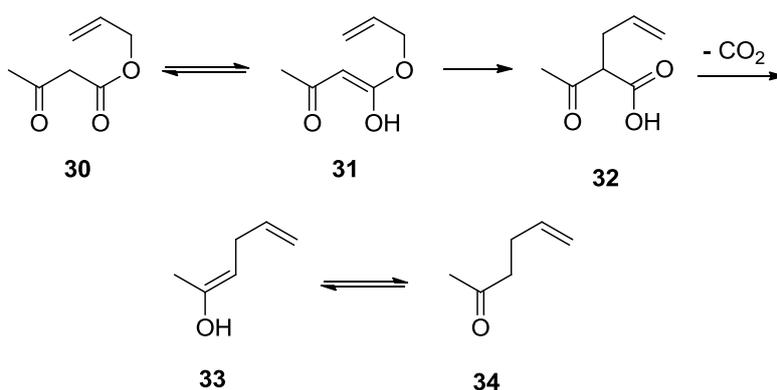
Em virtude das contribuições de Hurd para a síntese de alil vinil éteres e sua aplicação em rearranjos de Claisen, a variante que traz o grupo vinila substituído apenas

³³ Hurd, C. D.; Pollack, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 1905.

³⁴ Burgstahler, A. W.; Nordin, I. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 198.

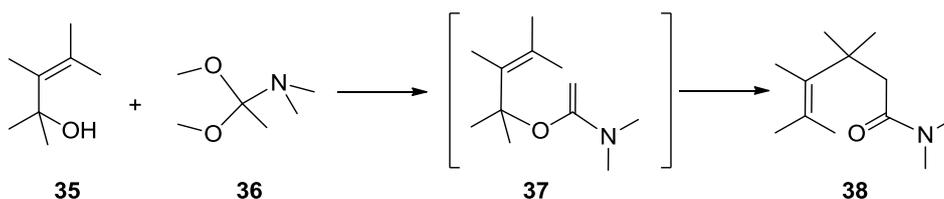
com grupos alquila passou a ser conhecida como rearranjo de Hurd-Claisen. Outras variantes do rearranjo de Claisen passaram a ser conhecida pelo nome de pesquisadores que muito contribuíram para o desenvolvimento deste rearranjo sigmatrópico.

Em 1940, foi publicada a reação de Carrol, conhecida como Carrol-Claisen, caracterizada pelo rearranjo térmico de β -cetoésteres alílicos, seguida por descarboxilação para produzir cetonas γ,δ -insaturadas (**Esquema 16**). Um inconveniente desta reação são as altas temperaturas necessárias para a formação *in situ* do β -cetoéster, derivado da reação de éster com o álcool alílico.³⁵



Esquema 16: Rearranjo Carrol-Claisen³².

Eschenmoser e colaboradores, em 1964, sintetizaram amidas γ,δ -insaturadas a partir da reação entre álcoois alílicos ou benzílicos e o dimetóxiacetal da *N,N*-dimetilacetamida (**Esquema 17**). Esta variação do rearranjo ficou conhecido como Eschenmoser-Claisen.³⁶



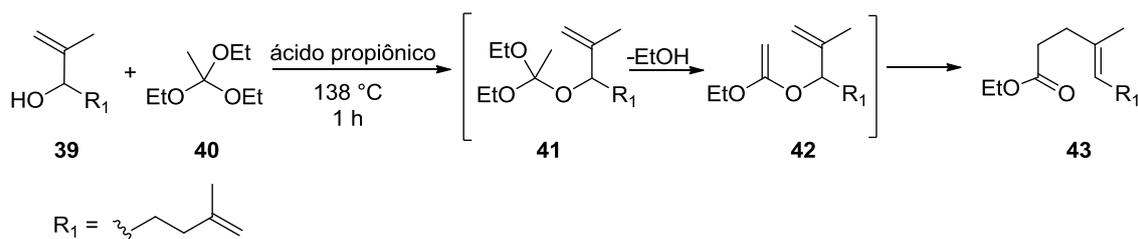
Esquema 17: Rearranjo de Eschenmoser-Claisen.³³

Johnson e seus colaboradores relataram, em 1970, o rearranjo de alil vinil éteres oriundo da reação entre álcoois alílicos e ortoéster (**Esquema 18**). Nesta reação, o

³⁵ Carroll, M. F. *J. Chem. Soc.* **1940**, 704.

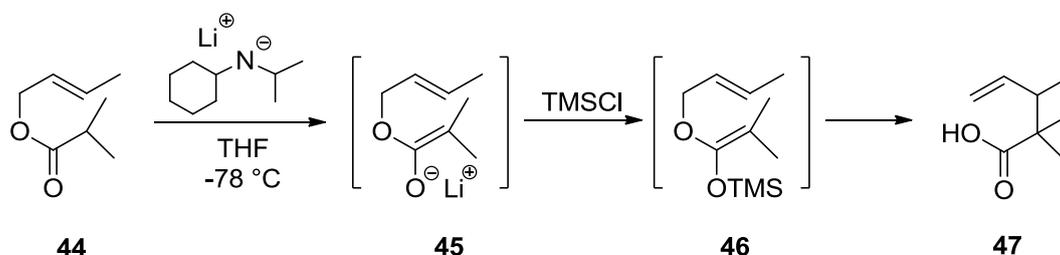
³⁶ Wick, A. E.; Felix, D.; Steen, K.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1964**, 47, 2425.

aquecimento de um ortoéster e de um álcool alílico na presença de ácido propanóico como catalisador produz o éster γ,δ -insaturado.³⁷



Esquema 18: Rearranjo Johnson-Claisen.³⁴

O rearranjo conhecido como Ireland-Claisen foi publicado em 1972, por Ireland e Mueller, em que foi mostrada uma transformação de alil ésteres em ácidos γ,δ -insaturados (**Esquema 19**).³⁸ Esta reação não necessita de altas temperaturas e consiste numa metodologia de grande importância para a síntese de substâncias orgânicas de interesse, apesar de demandar condições criogênicas e anidras para sua realização.



Esquema 19: Rearranjo Ireland-Claisen.

3.5. Rearranjos de Claisen em adutos de MBH

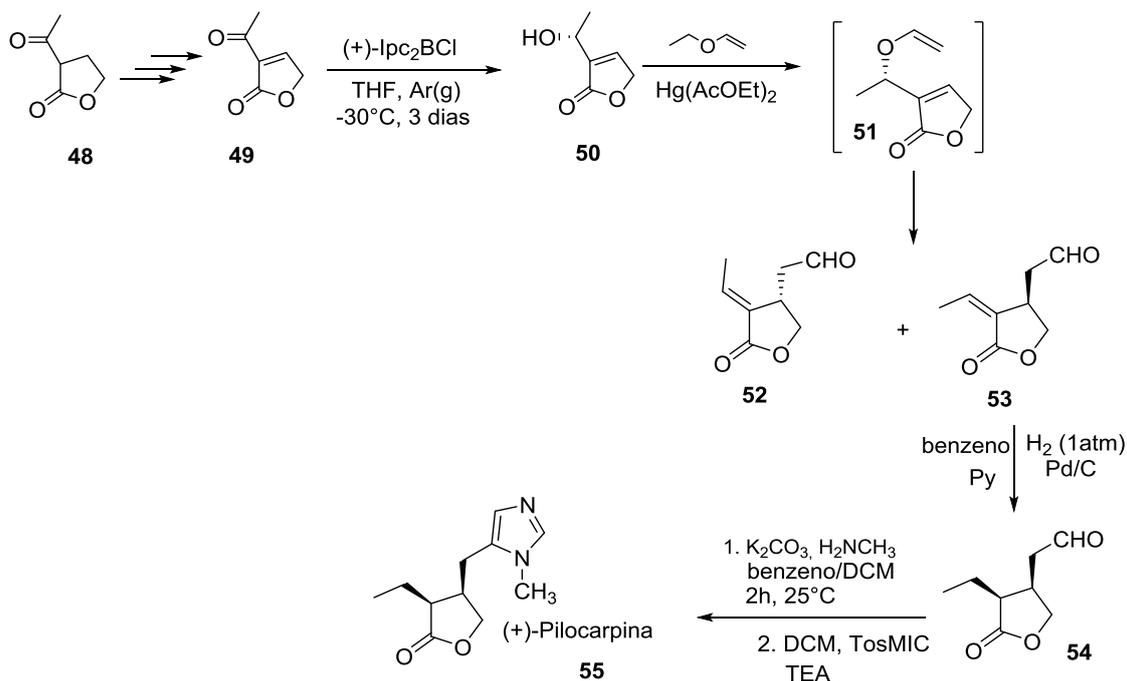
Os álcoois alílicos produzidos pela reação de MBH constituem em excelentes substratos para serem transformados pelo rearranjo de Claisen. Um exemplo de síntese muito interessante de um produto natural com propriedades terapêuticas a partir do rearranjo de Claisen em AMBH foi a síntese da (+)-pilocarpina reportada por Buchi e seus colaboradores, em 1993 (**Esquema 20**).³⁹ A síntese teve como material de partida a 2-acetilbutirolactona 48 que, após três etapas, foi transformada na enona 49, que gerou um álcool alílico 50, após uma redução enantiosseletiva. Este último foi colocado para reagir com etil vinil éter e acetato de mercúrio (II), condição necessária para a reação de transvinilação (51) seguida do rearranjo de Claisen, produzindo uma mistura de aldeídos quirais **E-52** e **Z-53** numa razão 2:1, respectivamente. O isômero **Z-53**,

³⁷ Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T.-T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741.

³⁸ Ireland, R. E.; Mueller, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897.

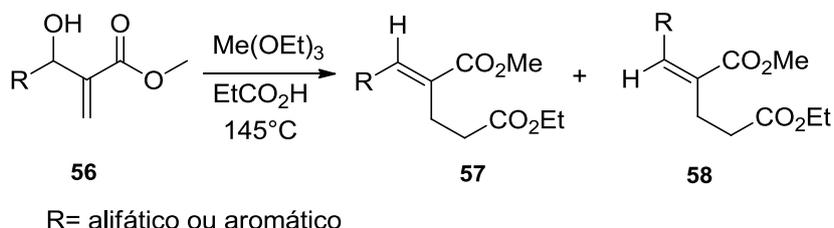
³⁹ Horne, A. D.; Fugmann, B.; Yakushijin, K.; Buchi, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 62.

intermediário de interesse, foi submetido a uma hidrogenação catalisada por paládio sob carbono na presença de piridina e benzeno, para formar o aldeído **54**, que foi convertido na (+)-pilocarpina, **55**.



Esquema 20: Síntese da (+)-pilocarpina.⁴²

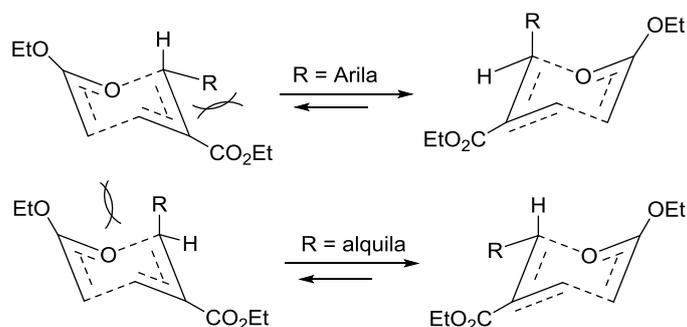
O primeiro trabalho publicado envolvendo rearranjo em adutos de Morita-Baylis-Hillman foi realizado por Das e colaboradores em 1996, no qual os adutos foram submetidos ao rearranjo de Johnson-Claisen (**Esquema 21**).⁴⁰



Esquema 21: Rearranjo de Johnson-Claisen em AMBH.

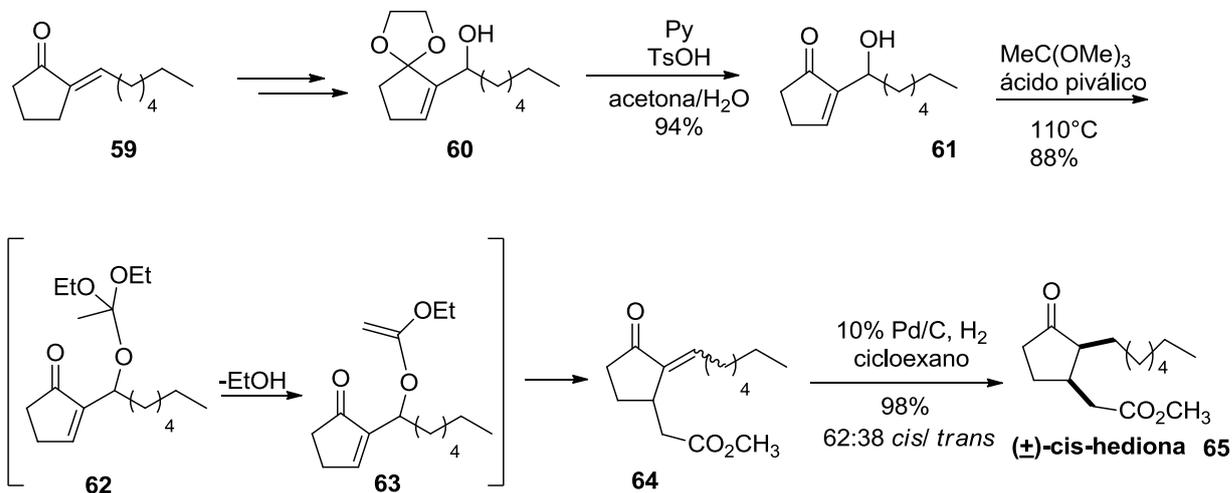
Os rendimentos variaram entre 70 e 87%, com reações que ocorreram entre períodos de 1,5 a 3 horas. Os produtos com substituintes alifáticos apresentam isômero *Z* como composto majoritário, já produtos com substituintes aromáticos tiveram isômero *E*, predominantemente. De acordo com os autores, a nuvem eletrônica dos orbitais π nos substituintes aromáticos sofre repulsão com o grupo éster, estando então mais impedida que os substituintes alifáticos (**Esquema 22**). Este estudo é uma grande contribuição para a compreensão da estereoquímica no rearranjo de Johnson-Claisen.

⁴⁰ Basavaiah, D.; Pandiaraju, S.; Krishnamacharyulu, M. *Synlett*. **1996**, 747.



Esquema 22: Estados de transição que explicam os resultados obtidos por Basavaiah e colaboradores.⁴³

Chapuis e seus colaboradores reportaram, em 2005, o rearranjo de Johnson-Claisen em AMBH para sintetizar a *cis*-hediona e o jasmonato de metila, substâncias de grande valor para a indústria de fragrância. A síntese da *cis*-hediona iniciou-se com a proteção da enona **59**, seguida de uma epoxidação e posterior redução para produzir o álcool alílico **60** (**Esquema 23**). A próxima etapa, realizada com piridina, TsOH e acetona/água fez a desproteção da enona que levou à formação do álcool alílico **61**, uma substância com as características de um AMBH. A reação entre **61** e MeC(OMe)₃ em ácido píválico a 110°C possibilitou o rearranjo de Johnson-Claisen, fornecendo o produto **64** com razão isomérica *Z:E* 7:3, que foi submetido à hidrogenação catalisada por paládio suportado em carbono tendo cicloexano como solvente, produzindo a hediona **65** na razão *cis/trans* de 62:38.⁴¹

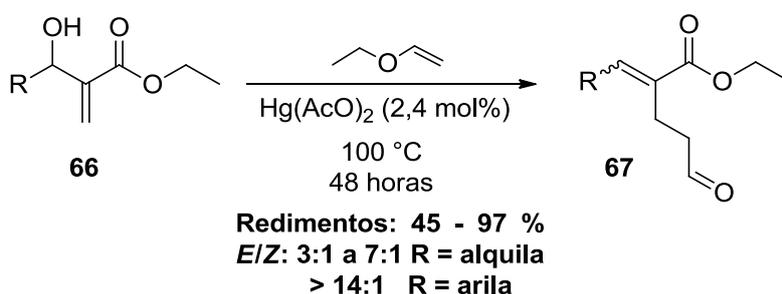


Esquema 23: Síntese da *cis*-hediona.

⁴¹ Chapuis, C.; Buchi, G. H.; Wuest, H. *Helv. Chim. Acta.* **2005**, *88*, 3069.

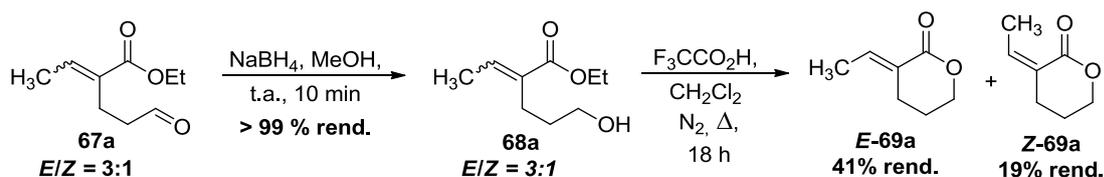
Os autores fizeram a síntese do álcool alílico **61** pela reação assimétrica de Morita-Baylis-Hillman com heptanaldeído e ciclopentenona, fato que reduziria 3 etapas da síntese anterior, contudo a enantiosseletividade obtida foi muito modesta, 22% e.e.

Recentemente, Rodrigues, em sua dissertação de mestrado estudou a reação sequencial de vinilação/rearranjo de Hurd- Claisen em AMBH, obtendo o aldeído **67** em bons rendimentos e significativa seletividade em favor do isômero *E*, independente se o substituinte R era aquila ou arila (**Esquema 24**).⁴² A estereosseletividade da reação se mostrou dependente da natureza do grupo R, onde foi observada uma seletividade *E/Z* de 3:1 a 7:1, em adutos oriundos de aldeídos alifáticos, e razões superiores a 14:1 para adutos oriundos de aldeídos aromáticos.



Esquema 24: Rearranjo de Hurd-Claisen de éteres vinílicos de AMBH.

O aldeído **67** se mostra como um versátil intermediário em síntese química, como foi brevemente explorado por Rodrigues, em sua dissertação. Ele converteu **67a**, R = CH₃, no álcool **68a** correspondente, pela ação de NaBH₄ em metanol, e este último foi transformado nas lactonas alquilidênicas 2-alquenil δ-valerolactonas *E*-**69a** e *Z*-**69a** em bom rendimento global (**Esquema 25**).



Esquema 25: Síntese de 2-alquenil δ-valerolactonas isoméricas a partir do produto de Rearranjo de Hurd-Claisen em éteres vinílicos de AMBH.

⁴² Rodrigues, T. C. A. F. Rearranjo de Claisen clássico em adutos de Morita-Baylis-Hillman. 2014. 128 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade de Brasília, Brasília.

3.6. A síntese 2-alquenil δ -valerolactonas

As 2-alquenil δ -valerolactonas compostos de interesse biológico e sintético que tem ganhado atenção nos últimos anos.⁴³ As atividades biológicas destes compostos podem estar relacionadas com as estruturas características, em que se tem um grupo carboxila conjugado com uma dupla exocíclica. Os primeiros exemplos de moléculas isoladas contendo a porção 2-alquenil δ -valerolactonas, **70** e **71**, são mostradas na **figura 4**. A avaliação destas moléculas, mostrou ação frente células de carcinoma de faringe em humanos.⁴⁴ Devido ao interesse por atividades biológicas de 2-alquenil δ -valerolactonas, encontram-se várias abordagens sintéticas para fornecer estes compostos.⁴⁵

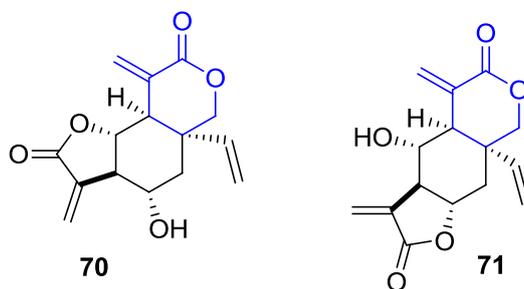


Figura 4: Produtos naturais que contêm 2-alquenil δ -valerolactonas em sua estrutura.

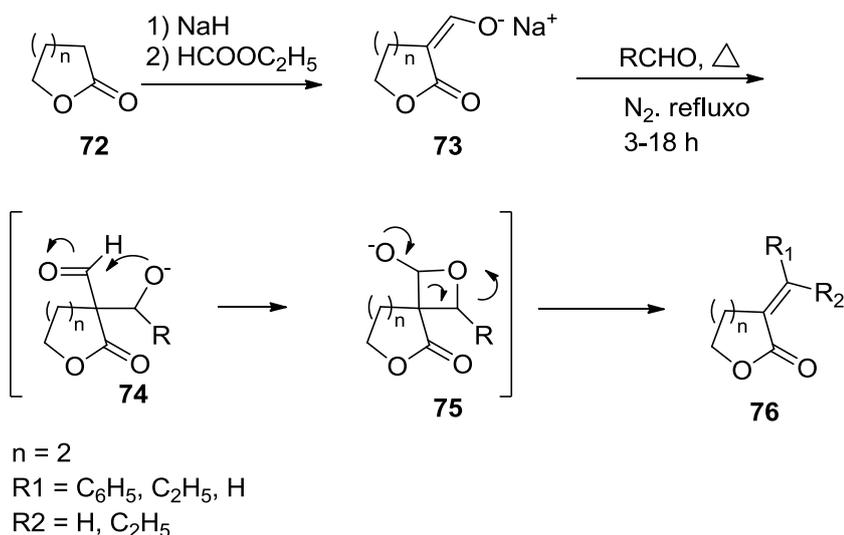
A metodologia reportada por Murray e Red, (1985)⁴⁶ para síntese de 2-alquenil δ -valerolactonas, envolveu reação de condensação (**esquema 26**). A reação inicia com a adição de hidreto de sódio a lactonas e produz o ânion correspondente que reagiu com o formato de etila, para fornecer o sal de formil lactona **73**. Em seguida, com adição de aldeído, o sistema permaneceu em refluxo, em atmosfera de nitrogênio, por um período de 3-18 horas, no qual ocorreu a reação da carbonila do grupo formila com oxigênio, gerando **75**, que sofreu uma eliminação do ânion carboxilato, formando as 2-alquenil δ -valerolactonas **76**, em bom rendimento.

⁴³ a) Albrecht, A.; Albrecht, Ł.; Janecki, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2747-2766. b) Ng, K.; Tran, V. Minehan, T. *Tetrahedron. Lett.* **2016**, 57, 415.

⁴⁴ Kupchan, S. M.; Hemingway, R. J.; Werner, D.; Karim, A.; McPhail, A. T.; Sim, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 3596.

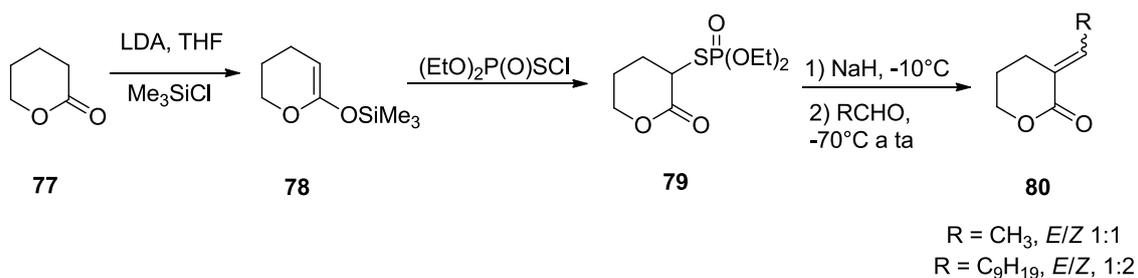
⁴⁵ Ng, k. Tran, V. Minehan, *Tetrahedron. Lett.* **2016**, 57, 415.

⁴⁶ Murray, A. W.; Reid, R. G. *J. Chem. Soc. Commun.* **1984**, 133, 1390.



Esquema 26: Síntese de 2-alkenil δ -valerolactonas proposta por Murray e Reid (1984).

Outra metodologia para sintetizar 2-alkenil δ -valerolactonas, envolvendo condensação, **esquema 27**, foi reportada por Krawczyk (2005)⁴⁷. A síntese partiu da reação das δ -valerolactonas **77**, com cloreto de trimetilsilício e LDA. Em seguida, a adição de clorotiofosfonato de etila, que ocorreu em alto rendimento, produziu o composto **79**. A próxima etapa ocorreu a adição de hidreto de sódio, de forma que os ânions tiosforados reagiram com diversos aldeídos, gerando a 2-alkenil δ -valerolactonas **80**, em bons rendimentos. Nesta última etapa, a reação ocorreu a baixa temperatura (-70°C) durante uma hora e temperatura ambiente também durante uma hora.



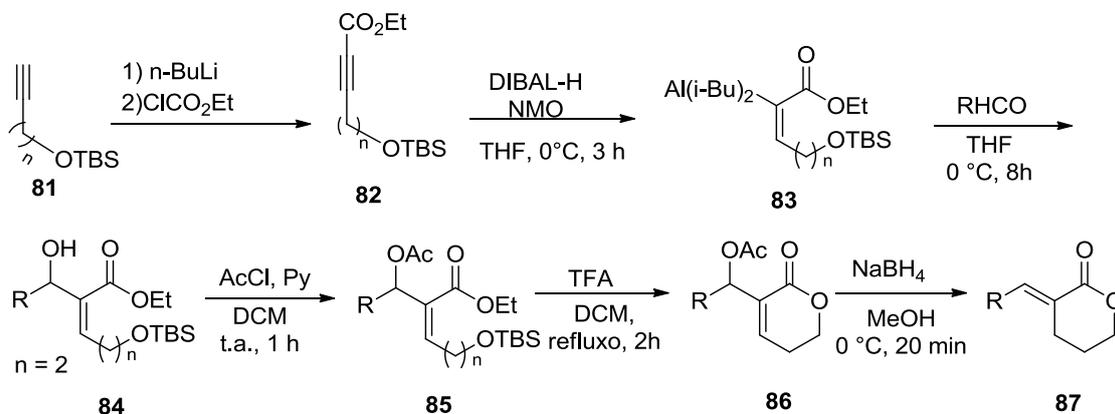
Esquema 27: Síntese de 2-alkenil δ -valerolactonas descrita por Krawczyk (2006).

Uma rota proposta por Ramachandran e seus colaboradores (2011)⁴⁸ mostrou como alternativa a síntese de 2-alkenil δ -valerolactonas, através de isomerização da ligação dupla. Como observado no **esquema 28**, a reação partiu de álcoois acetilênicos e organoalumínio. Após a reação de ciclização do éster **85**, que forma δ -valerolactonas

⁴⁷ Krawczyk, E. *Synthesis* **2006**, 716.

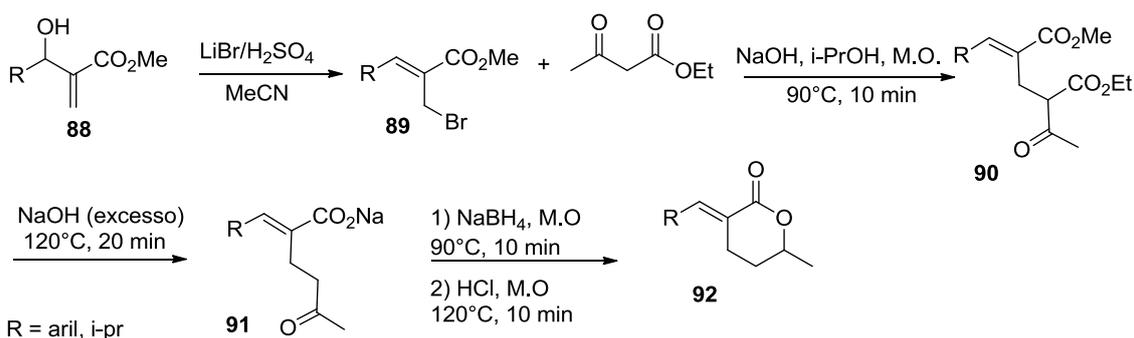
⁴⁸ Ramachandran, P. V.; Pratihar, D.; Garner, G.; Raju, B. C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4985.

com dupla endocíclica **86**, a adição de hidreto e conseguinte eliminação de acetato, fornece a 2-alquênil δ -valerolactonas **87**, em rendimento satisfatório, tratando de um método que fornece uma síntese estereoespecífica para o isômero *E*.



Esquema 28: Síntese de 2-alquênil δ -valerolactonas envolvendo isomerização de ligação dupla.

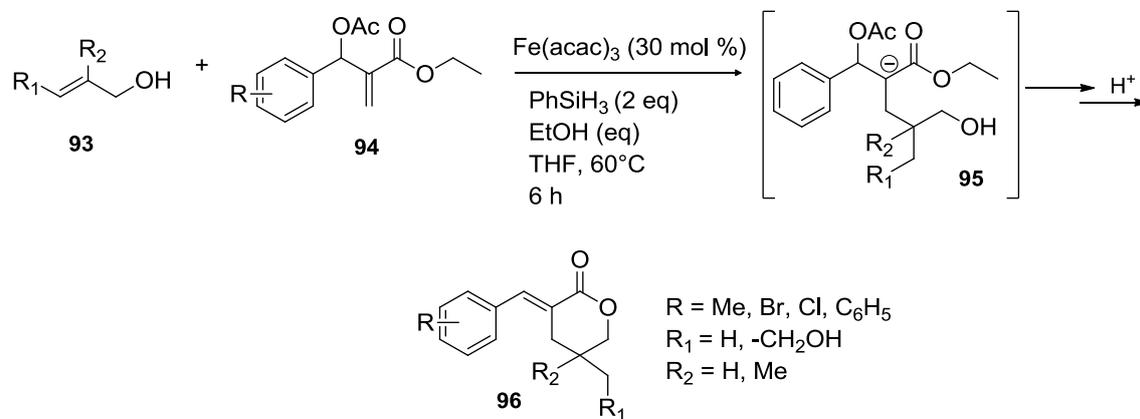
Ferreira e colaboradores (2016)⁴⁹, publicaram um trabalho que relata a síntese rápida e eficiente de 2-alquênil δ -valerolactonas a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman (**Esquema 29**). A reação iniciou produzindo brometos alílicos **89**, a partir de AMBH, que em seguida reagiu com β -cetoéster e base para fornecer **90**. A adição de base hidrolisou o grupo éster produzindo o sal de carboxilato, **91**. A seguir a presença de boroidreto de sódio reduziu a carbonila do grupo cetona e a condição ácida levou a ciclização, produzindo a 2-alquênil δ -valerolactonas **92**, em rendimentos que variam de 35 a 62%. É muito importante ressaltar que a reação ocorre em um mesmo frasco reacional, em micro-ondas.



Esquema 29: Metodologia proposta por Ferreira e colaboradores para a síntese de 2-alquênil δ -valerolactonas a partir de adutos de MBH.⁴⁵

⁴⁹ Ferreira, M.; Bisol, T. B.; Conceição, H. P.; Russo, T. v. C.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M. *Synthesis* **2017**, *49*, 667.

O **esquema 30** mostra a metodologia descrita Cui e seus colaboradores (2018)⁵⁰ para síntese de 2-alquenil δ -valerolactonas, em que acetatos de adutos de Morita-Baylis-Hillman reagiram com uma variedade de alcenos com grupos hidroxila, na presença de acetilacetato de ferro, alcançando produtos com rendimentos entre 42 a 75%.



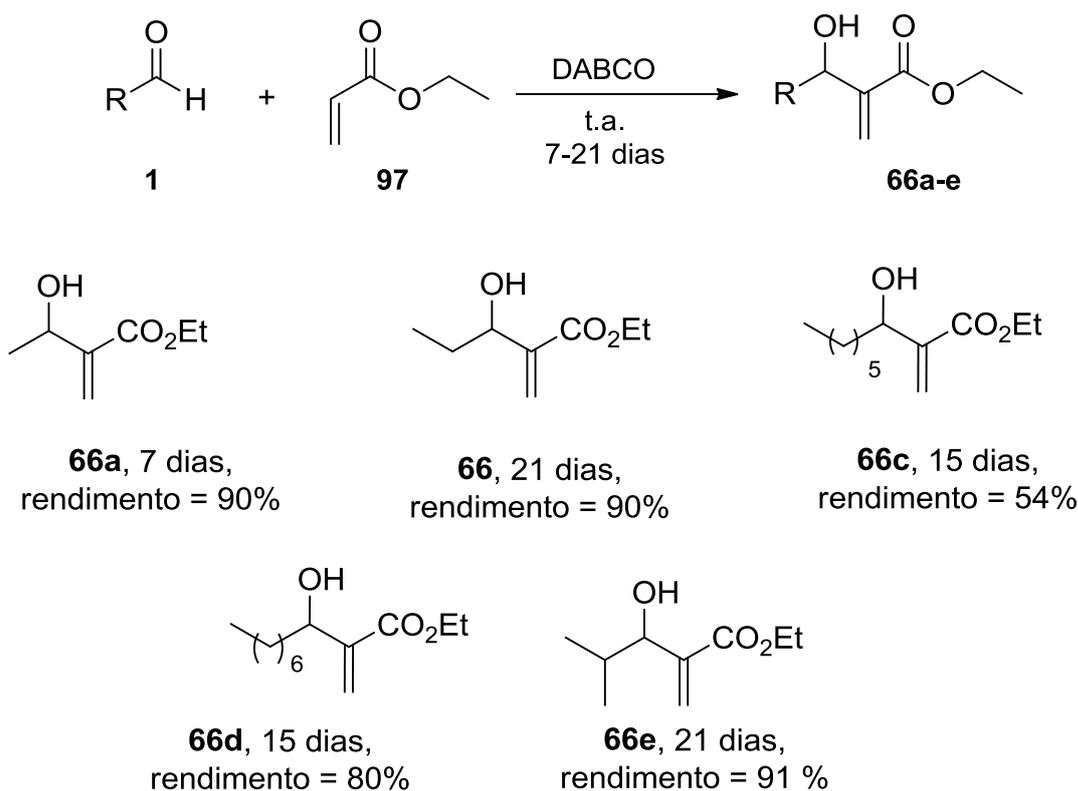
Esquema 30: Síntese de 2-alquenil δ -valerolactonas a partir de AMBH realizada por Cui e seus colaboradores.⁴⁶

⁵⁰ Qi, J.; Zheng, J.; Cui, S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1355.

4. Resultados e discussão

4.1. Preparação dos adutos de Morita-Baylis-Hillman

O trabalho foi iniciado com a preparação dos adutos de Morita-Baylis-Hillman alifáticos (**Esquema 31**). A reação com aldeídos comerciais, acrilato de etila e DABCO durante um período de 7 a 21 dias, à temperatura ambiente, forneceu os adutos alifáticos (**66a-e**).



Esquema 31: Síntese de AMBH alifáticos.

A formação destes adutos foi comprovada por meio da interpretação de espectros de RMN de ^1H , ^{13}C . Os rendimentos obtidos variaram de 54 a 91%.

O espectro de RMN de ^1H de **66a** (**Figura 5**), mostra sete picos, dos quais foi possível identificar os sinais diagnóstico do composto desejado. Dentre eles, dois sinais de hidrogênio vinílico, cada um integrando para um hidrogênio, foram observados em 5,83 e 6,22 ppm. O singlete em 5,83 ppm está relacionado com o hidrogênio *cis* ao grupo éster que, devido à anisotropia magnética da carbonila, torna seu deslocamento químico inferior ao do outro átomo de hidrogênio vinílico.

Outro sinal característico da formação do aduto foi um quadrupletto em 4,62 ppm integrando para um hidrogênio, com constante de acoplamento 6,4 Hz, atribuído ao carbono carbinólico. Um dupletto em 1,39 ppm, integrando para 3 hidrogênios, indica que o grupo metila está acoplado com carbono carbinólico com constante de acoplamento de 6,4 Hz. Em relação a porção etóxi do grupo ester, pode-se observar um quadrupletto centrado em 4,25 ppm, atribuídos ao grupo metileno ligado à metila. Em 2,89 ppm, um simpleto largo, com integração relativa para um hidrogênio, permite fazer atribuição para a hidroxila.

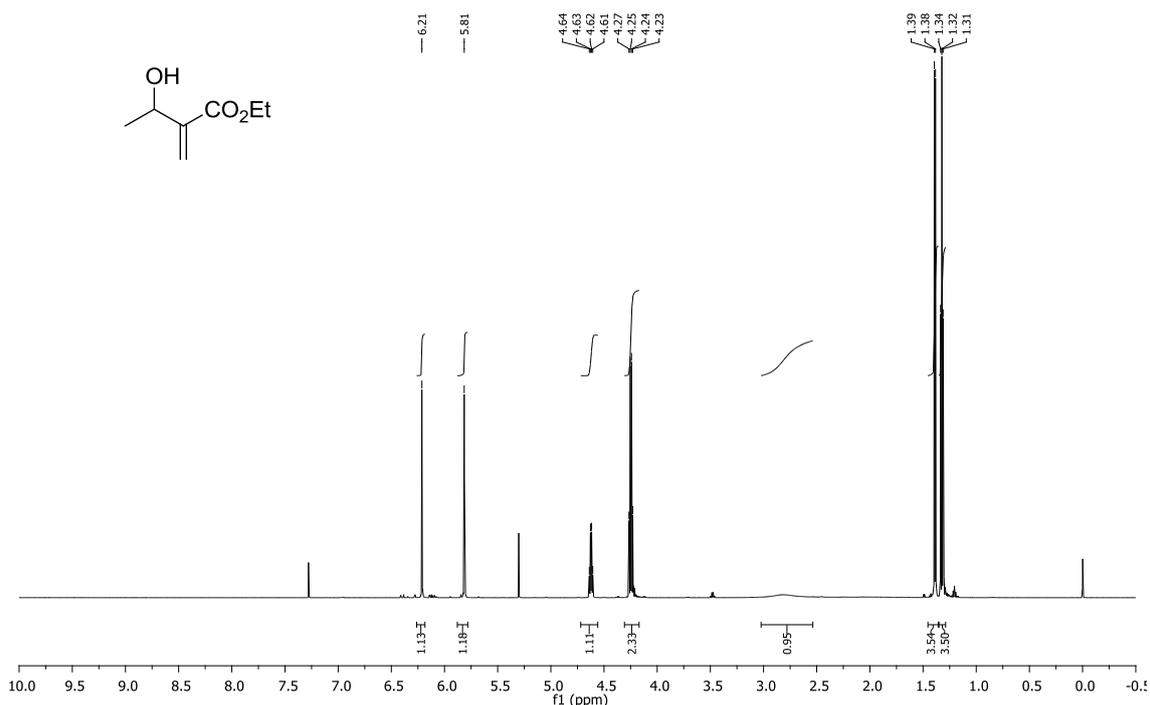


Figura 5: Espectro (RMN ^1H , 600 MHz, CDCl_3) - aduto **66a**.

A **Figura 6** confirma a formação do aduto **66a** pelo espectro de ^{13}C , pois nele não se observa sinal de aldeído próximo de 200 ppm, mas sim um pico característico de carbonila de éster em 166,0 ppm e de carbonos sp^2 em 123,8 e 143,7 ppm. O sinal em 67,1 ppm foi atribuído ao carbono carbinólico, e em 60,8 ppm ao carbono do metileno do grupo etila. O sinal com deslocamento químico em 22,0 ppm foi atribuído à metila do grupo etóxi e, a metila ligada ao carbono carbinólico foi atribuída ao sinal com deslocamento químico em 14,1 ppm, conforme descrito por Rodrigues.⁴²

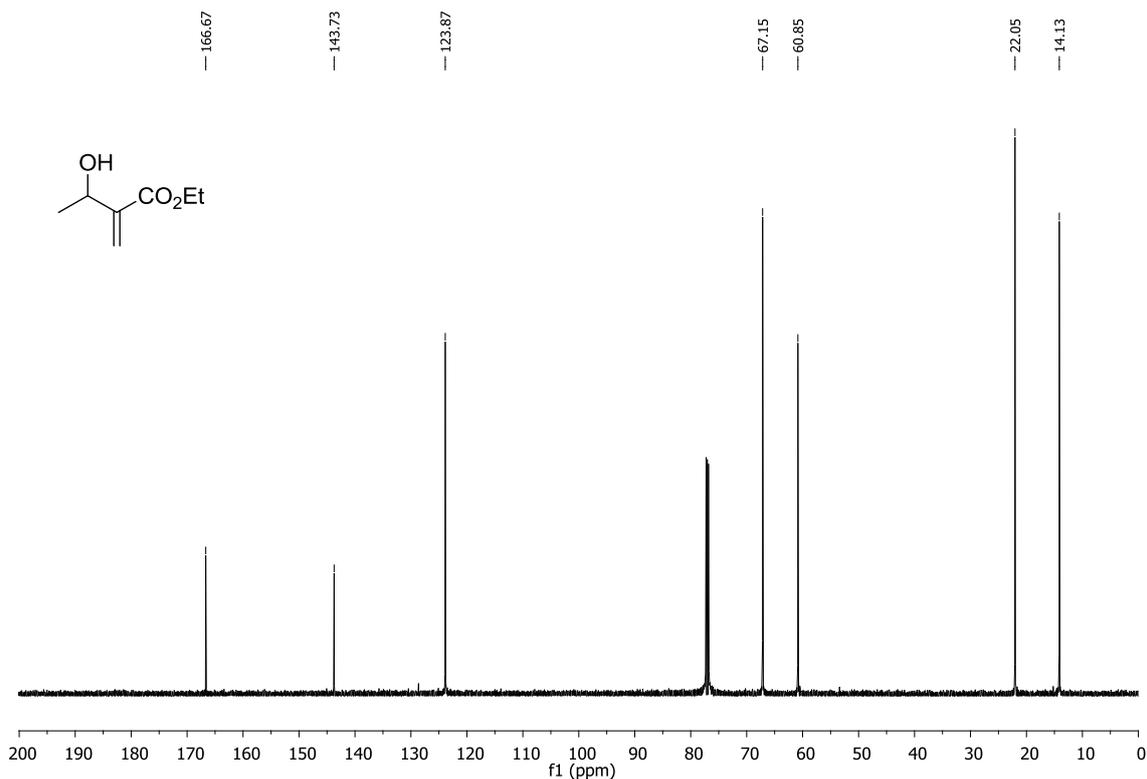
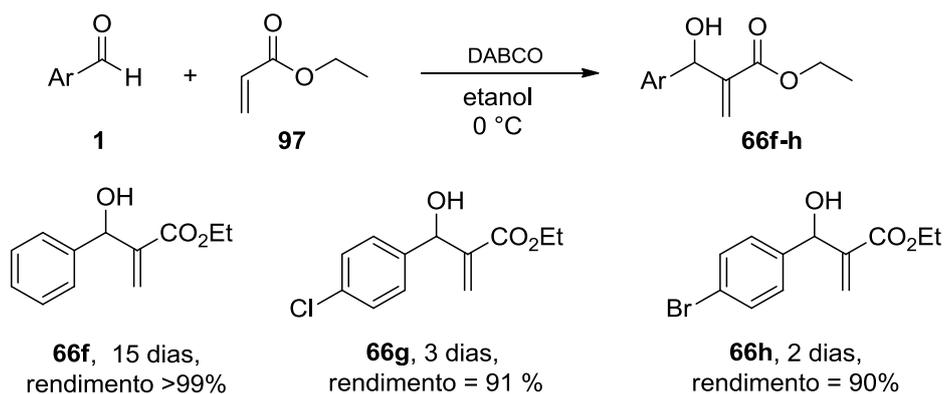


Figura 6: Espectro (RMN ^{13}C 151 MHz, CDCl_3) - aduto **66a**.

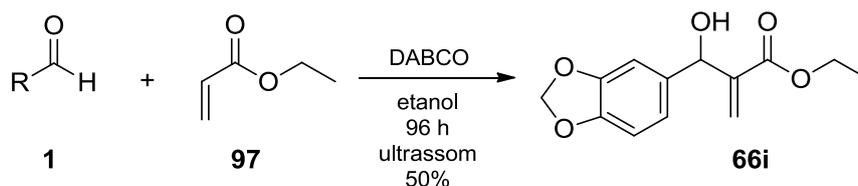
A formação de adutos aromáticos (**66f-h**), mostrada no **esquema 32** foi realizada conforme a metodologia de Vasconcellos e seus colaboradores.⁷ Os aldeídos foram colocados com acrilato de etila, na presença de DABCO, para reagir entre 0 a -4°C , no congelador da geladeira, entre 2 e 15 dias, sem agitação.



Esquema 32: Síntese de AMBH aromáticos 66f-h.

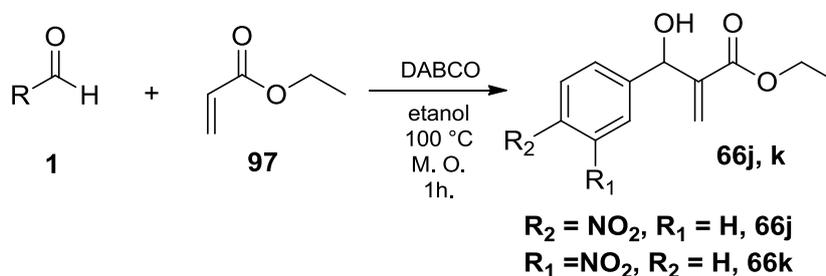
A reação para a formação do aduto a partir do piperonal, a princípio, foi realizada conforme metodologia de Vasconcellos e colaboradores, porém observou-se que a reação ocorria em menor tempo e em maior rendimento quando se fez uso de

banho ultrassônico, conforme metodologia descrita por Coelho e seus colaboradores⁵¹, fornecendo rendimento de 50% para aduto **66i**, conforme **esquema 33**.



Esquema 33: Síntese de AMBH por meio de ultrassom **66i**.

A reação para formação do aduto oriundo do 4-nitrobenzaldeído e do 3-nitrobenzaldeído foi realizada em micro-ondas durante 1 hora, obtendo rendimentos acima de 99% para estes adutos, como mostrado no **esquema 34**.



Esquema 34: Síntese do AMBH 66j, k.

A análise de RMN ¹H e ¹³C do aduto formado pelo Benz aldeído, **66f**, confirma a obtenção do aduto desejado. No espectro de ¹H (**Figura 7**), observa-se em 5,55 ppm um simpleto que integra para um hidrogênio, sendo este sinal atribuído como hidrogênio ligado ao carbono carbinólico. Em 3,05 ppm há um simpleto largo, característico de hidroxila. Estes dois sinais são os que confirmam a formação do aduto. Os demais sinais, entre 7,22 e 7,37 ppm, região característica de aromáticos, integram para 5 hidrogênios. Os hidrogênios vinílicos estão 6,31 e 5,78 ppm, cada um integrando para um hidrogênio. Os sinais referentes aos grupos metileno e metila, respectivamente, são observados em 4,14 ppm, como um quadrupeto, e 1,21 ppm, um tripleto, ambos com $J = 7,1$ Hz.

⁵¹ Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopes, E. C. S.; Rossi, R. C. et al. *Tetrahedron*. **2002**, 58, 7437.

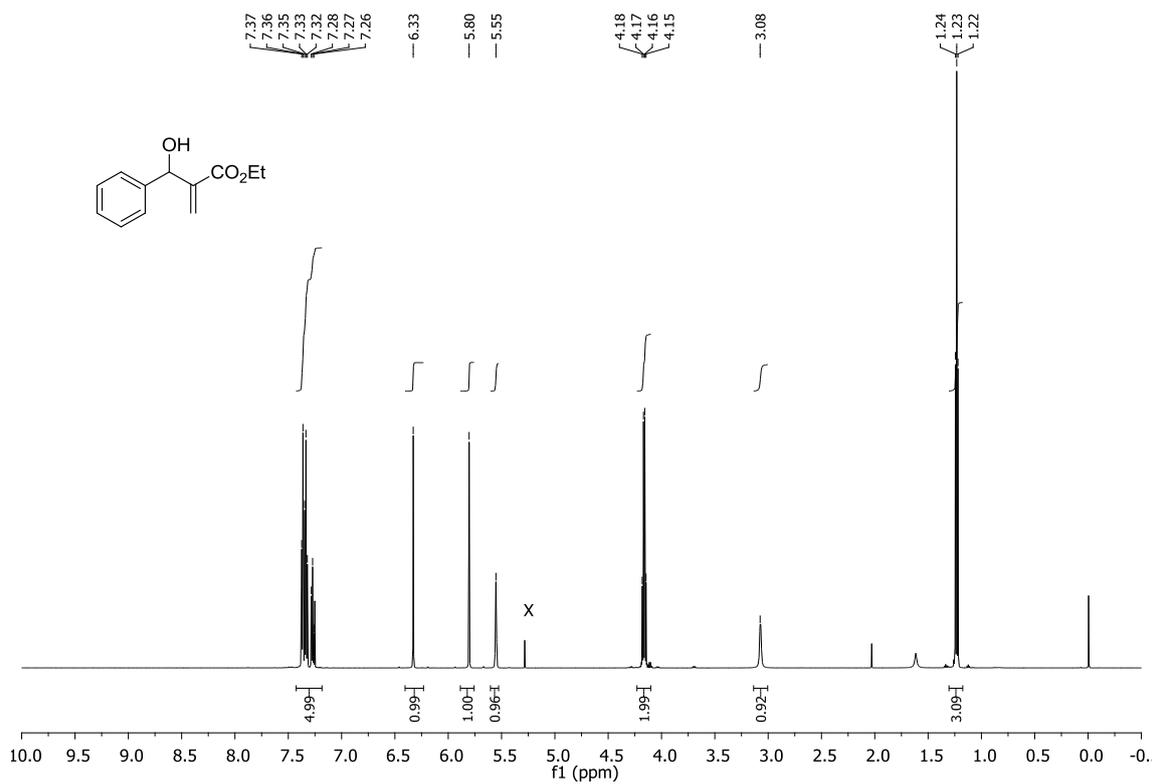


Figura 7: Espectro (RMN de ^1H 600 MHz, CDCl_3) aduto aromático 66f.

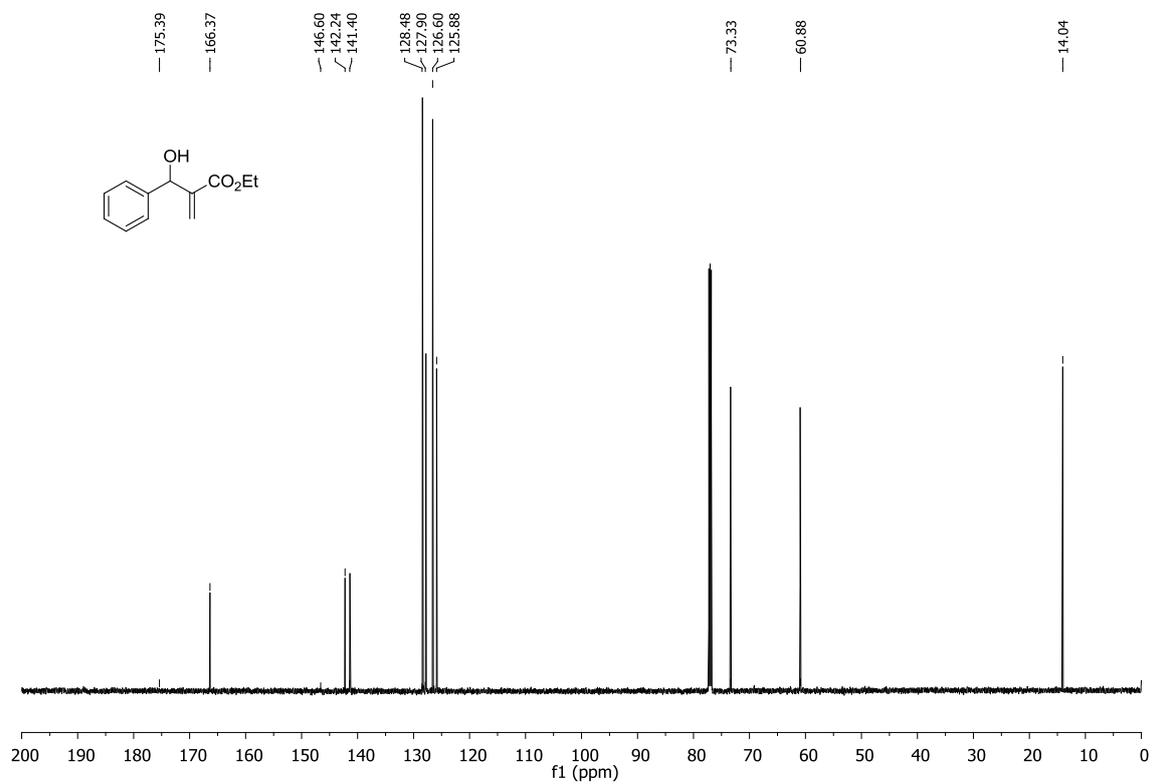
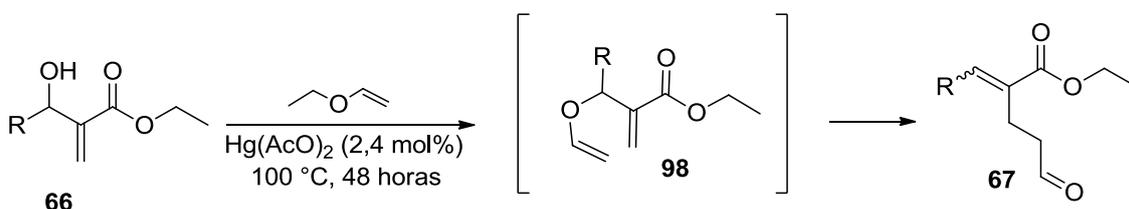


Figura 8: Espectro (RMN de ^{13}C 600 MHz) aduto aromático 66f.

A **Figura 8** mostra o espectro de ^{13}C , no qual se verifica picos correspondentes aos carbonos aromáticos e carbonos de hibridização sp^2 entre 125,9 e 142,1 ppm. Um pico que pode ser atribuído à carbonila do éster tem ressonância em 166,4 ppm e o pico do carbono carbinólico é observado em 73,4 ppm. Os picos do grupo etóxi estão atribuídos aos sinais em 61,0 ppm, grupo metileno, e 14,0 ppm, grupo metila.

4.2. Rearranjo de Hurd-Claisen

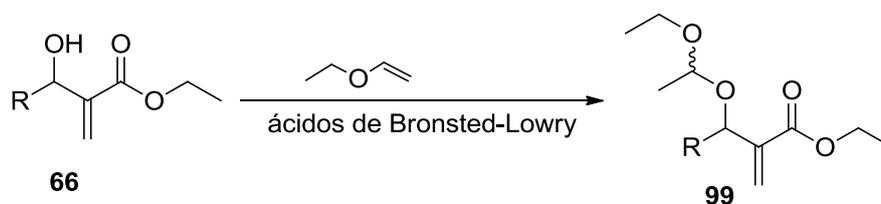
A metodologia utilizada para síntese de aldeídos através do rearranjo Hurd-Claisen foi a mesma descrita por Rodrigues, em sua dissertação de mestrado,⁴² que se baseou nos trabalhos de Srikrishna e colaboradores⁵² e Buchi.³⁹ Rodrigues não relatou qualquer cuidado adicional com o uso do etil vinil éter. Por este motivo, esta reação foi inicialmente testada com este reagente sem destilação prévia. Como resultado, rendimentos muito inferiores aos relatados por Rodrigues foram obtidos. Uma busca na literatura que lança mão do etil vinil éter como agente de vinilação revelou que a destilação prévia deste reagente era recomendada. Com base nesta informação, a reação foi realizada com etil vinil éter recém destilado e rendimentos semelhantes aos relatados por Rodrigues foram obtidos. Cabe ressaltar que o etil vinil éter utilizado neste estudo é de um lote diferente daquele empregado por Rodrigues e, talvez, por esta razão, Rodrigues não necessitou utilizar o etil vinil éter recém destilado. O etil vinil éter destilado foi utilizado, também, após uma semana de sua destilação e apresentou resultados semelhantes aos observados com o reagente recém destilado. As reações foram realizadas utilizando adutos de MBH alifáticos e aromáticos e acetato de mercúrio como catalisador, durante 48 horas a 100 °C, conforme esquema a seguir.



Esquema 35: Síntese dos aldeídos via rearranjo de Hurd-Claisen.

A reação de Hurd-Claisen também pode ter como inconveniente a formação de acetais (**esquema 36**), formada pela reação do AMBH com etil vinil éter, catalisada quando ácidos de Bronsted-Lowry estão presentes no meio reacional. De forma que os rendimentos dos produtos desejados são reduzidos.

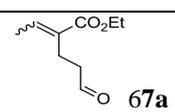
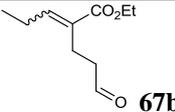
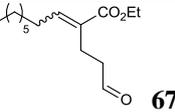
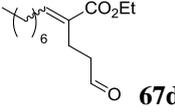
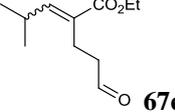
⁵² Srikrishna, A.; Yelamaggad, C. V.; Kumar, P. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2877-2881.



Esquema 36: Reação de formação de acetais a partir do aduto de MBH com EVE.

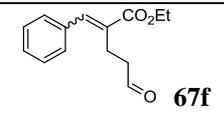
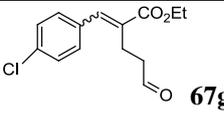
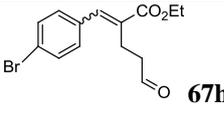
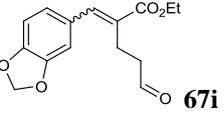
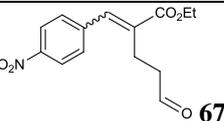
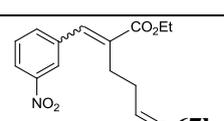
A **Tabela 1** mostra que os aldeídos alifáticos tiveram rendimentos entre 50 e 72%, tendo o isômero *E* formado em maior proporção. As conversões ocorreram entre 83 e 98%.

Tabela 1: Razão, razão *E/Z*, rendimento e conversão do rearranjo Hurd-Claisen em AMBH alifáticos.

AMBH	Aldeído	Rendimento	<i>E/Z</i>	Seletividade	Conversão
66a	 67a	89	3,0 : 1,0	99	96
66b	 67b	62	3,0 : 1,0	67	95
66c	 67c	80	4,0 : 1,0	96	92
66e	 67d	96	3,5 : 1,0	99	98
66e	 67e	64	6,0 : 1,0	99	83

Para os aldeídos aromáticos, os rendimentos variaram entre 60 e 71%, enquanto a maior seletividade observada em favor do isômero *E*, chegando 20:1 (**Tabela 2**). Os valores de conversão também foram elevados, chegando a >99% para o aduto **66i**.

Tabela 2: Razão, razão *E/Z*, rendimento e conversão do rearranjo Hurd-Claisen em AMBH aromáticos.

AMBH	Aldeído	Rendimento	<i>E/Z</i>	Seletividade	Conversão
66f	 67f	80	20,0 : 1,0	79	73
66g	 67g	68	17,7 : 1,0	82	87
66h	 67h	76	14,6 : 1,0	87	73
66i	 67i	75	14,2 : 1,0	91	>99
66j	 67j	70	8 : 1,0	84	86
66k	 67k	ND	6 : 1,0	48	86

Experimentos de RMN de ^1H , ^{13}C , IV, GC/MS, HRMS foram realizados para confirmação da obtenção dos produtos desejados. Os rendimentos foram calculados, após purificação dos produtos por meio de coluna cromatográfica, comparando como rendimento teórico que seria alcançado na prática.

A avaliação da razão *E:Z* e conversão foi realizada por meio do espectro de RMN de ^1H da reação sem prévia purificação. Os cálculos para razão *E:Z* foram realizados considerando o valor da integração do hidrogênio diagnóstico do isômero *E* sobre valor da integração isômero *Z*, conforme equação

$$E/Z = \frac{E}{Z}$$

Equação 2: Razão *E/Z*.

A conversão da reação foi calculada considerando a soma de isômeros *E/Z* e acetais formados dada pela integração do hidrogênio diagnóstico para cada espécie)

sobre todas as espécies presentes na reação, que incluem além da mistura isomérica de aldeídos, acetais e o AMBH que não foi convertido.

$$\text{Conversão} = \frac{E + Z + \text{acetais}}{E + Z + \text{acetais} + \text{AMBH}} \times 100$$

Equação 3: Cálculo da conversão.

A seletividade foi encontrada pela divisão da quantidade de aldeídos formados pela sua soma com os acetais do meio reacional.

$$\text{Seletividade} = \frac{E + Z}{E + Z + \text{acetais}} \times 100$$

Equação 4: Cálculo da seletividade.

A **Figura 9** mostra um espectro de RMN de ^1H da reação sem prévia purificação e da formação do aldeído alifático **67a**. Pode ser observado 1 par de sinais, que representam a mistura dos isômeros **67a-E** e **67a-Z**. Na região característica para aldeídos aparecem dois tripletos que foram atribuídos aos hidrogênios dos aldeídos *E* e *Z*. Outro par de sinais de igual multiplicidade foi observado entre 6,00 ppm e 7,00 ppm. Trata-se dos quadrupletos dos hidrogênios vinílicos acoplados com a metila vinílica. Outra característica importante revelada pelo espectro é a presença de dois dupletos, em 1,84 ppm e em 1,99 ppm atribuídos à metila *Z* e *E* respectivamente, que faz acoplamento com o hidrogênio vinílico. Ainda foram observados os sinais característicos do aduto de partida em 5,79 ppm e 6,25 ppm estão os sinais dos hidrogênios vinílicos do aduto que não reagiu. Estes dados nos permitem realizar os cálculos de seletividade e conversão da reação.

Em estudos anteriores, realizados pelo nosso grupo de pesquisa, a estereoquímica *E* foi atribuída ao isômero majoritário.³⁵ Fato constatado pela diferença de deslocamento nos sinais de mesma multiplicidade que pode ser explicada pela anisotropia magnética da carboxila. Para o isômero *E*, o grupo metila encontra-se *trans* ao grupo éster e o hidrogênio vinílico encontra-se *cis*. Observa-se no espectro que o quarteto relativo ao hidrogênio vinílico encontra-se mais desblindado, em 6,82 ppm, quando comparado ao sinal do mesmo hidrogênio do isômero *Z*, em 5,99 ppm, devido ao efeito da anisotropia magnética. Em relação metila vinílica, o sinal encontra-se mais blindado, em 1,84 ppm em relação à metila do isômero *Z*, que se encontra em um

deslocamento maior, 1,99 ppm, fato também explicado pelo efeito da anisotropia magnética exercida pela proximidade do grupo éster.

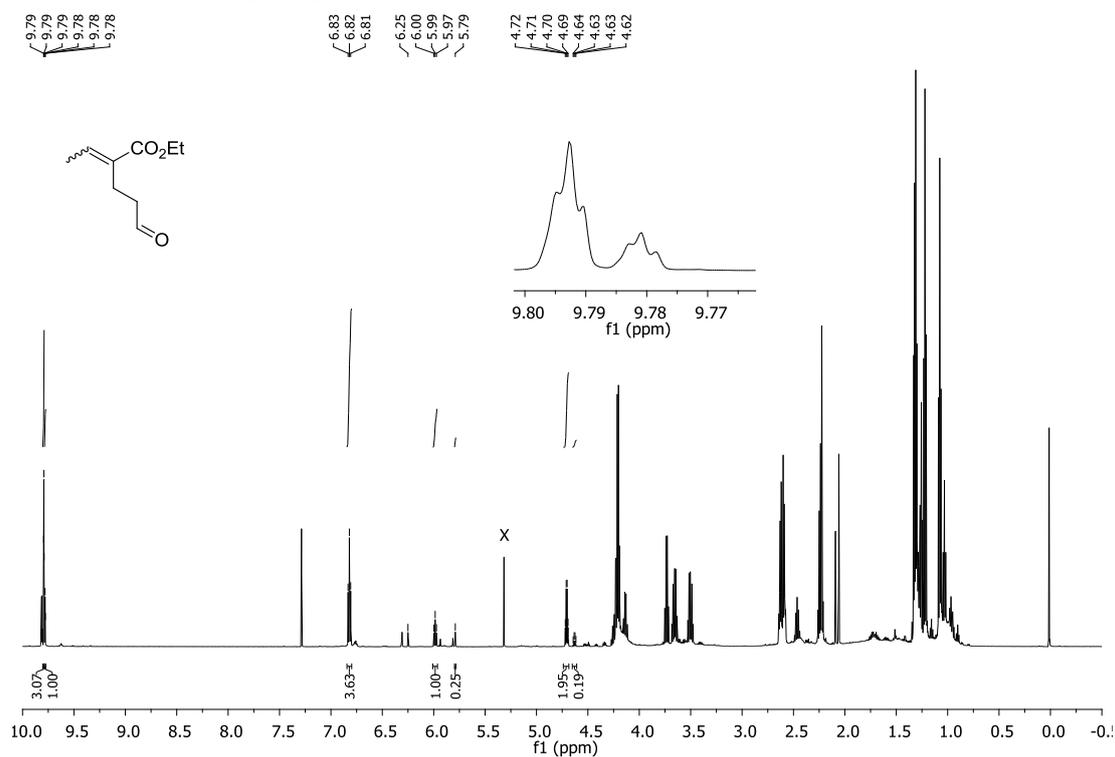


Figura 9: Espectro (RMN de ¹H 600 MHz, CDCl₃) do aldeído **67a** antes da purificação.

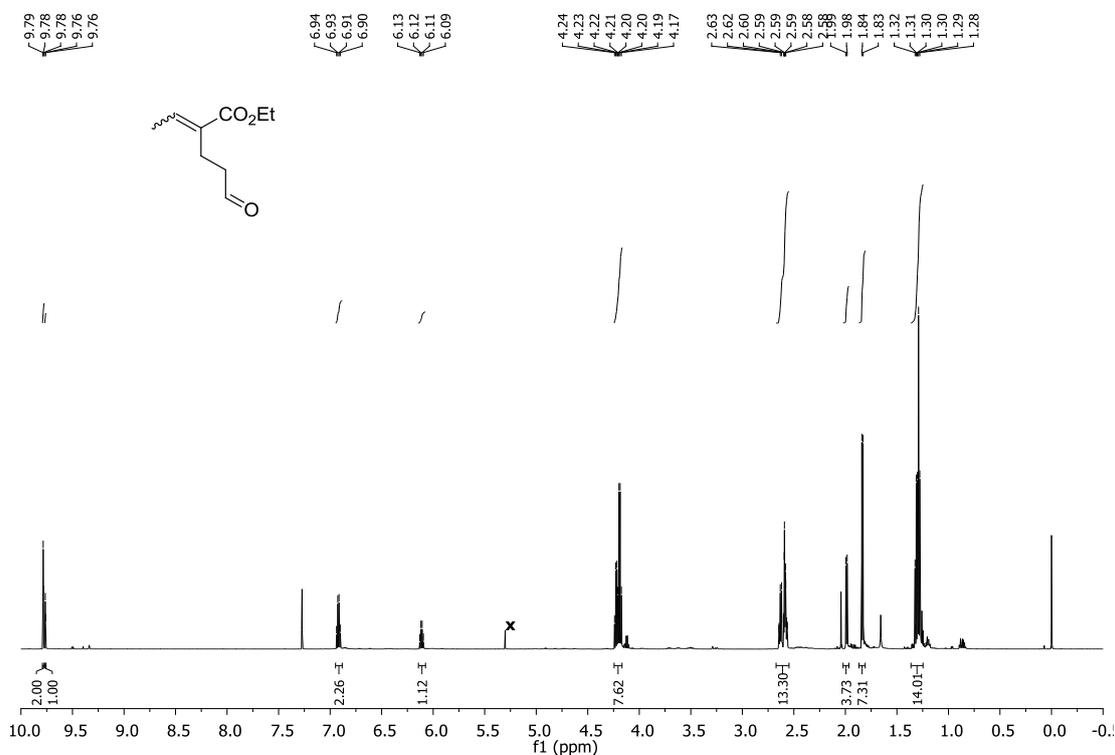


Figura 10: Espectro de (RMN de ¹H 600 MHz, CDCl₃) do aldeído **67a** após purificação.

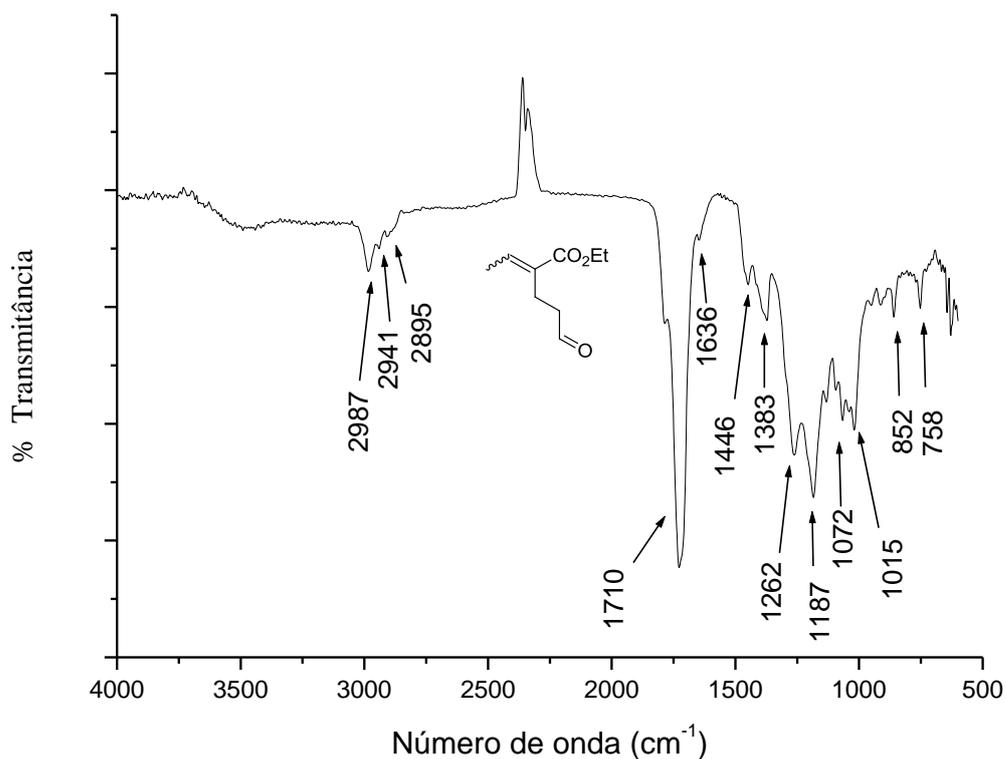


Figura 11:Espectro no Infravermelho do aldeído **67a**.

A caracterização do aldeído através do espectro de infravermelho (**figura 11**), mostra três bandas na região 2987 a 2895 cm⁻¹ sendo as duas primeiras, 2897 e 2941 atribuídas ao estiramento C – H sp³ e a banda em 2895 cm⁻¹ a C- H de aldeídos. Apenas uma banda de absorção intensa e forte aparece em 1710 cm⁻¹ característica de carbonila, o que revela que a absorção da carbonila de aldeído e do éster ocorrem em regiões próximas, estando sobrepostas. Em 1636 cm⁻¹ observa-se uma banda fraca e pequena, característica de alcenos. Estiramento C- O aparece como duas bandas, uma forte e outra e mais intensa em 1262-1187 cm⁻¹.

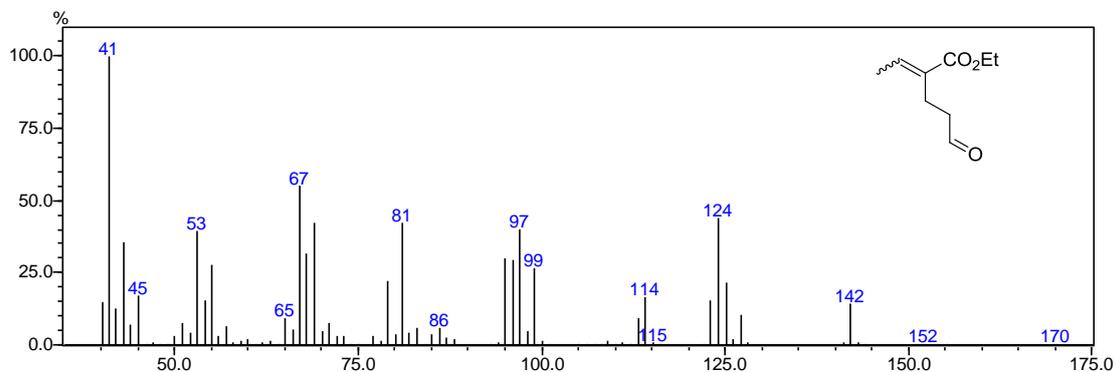


Figura 12: EM do aldeído **67a**.

A caracterização por espectrometria de massas (IE) da molécula de aldeído produzido pela reação de Hurd-Claisen, mostra um pico de $m/z=170$, fraco, característico do íon molecular do aldeído alifático **67a**. O pico $m/z = 124$, é característica do grupo acílio devido à fragmentação alfa que envolve a eliminação do grupo etoxi. O íon acílio em seguida pode perder monóxido de carbono para formar um íon $m/z = 97$.

A observação do espectro de EMAR mostra o íon $m/z = 171$, referente ao $[M + H]^+$ e este elimina uma molécula de etanol para produzir o íon $m/z = 125$, que por sua vez elimina uma molécula de monóxido de carbono para produzir o pico base $m/z=97$, o que confirma estrutura do aldeído.

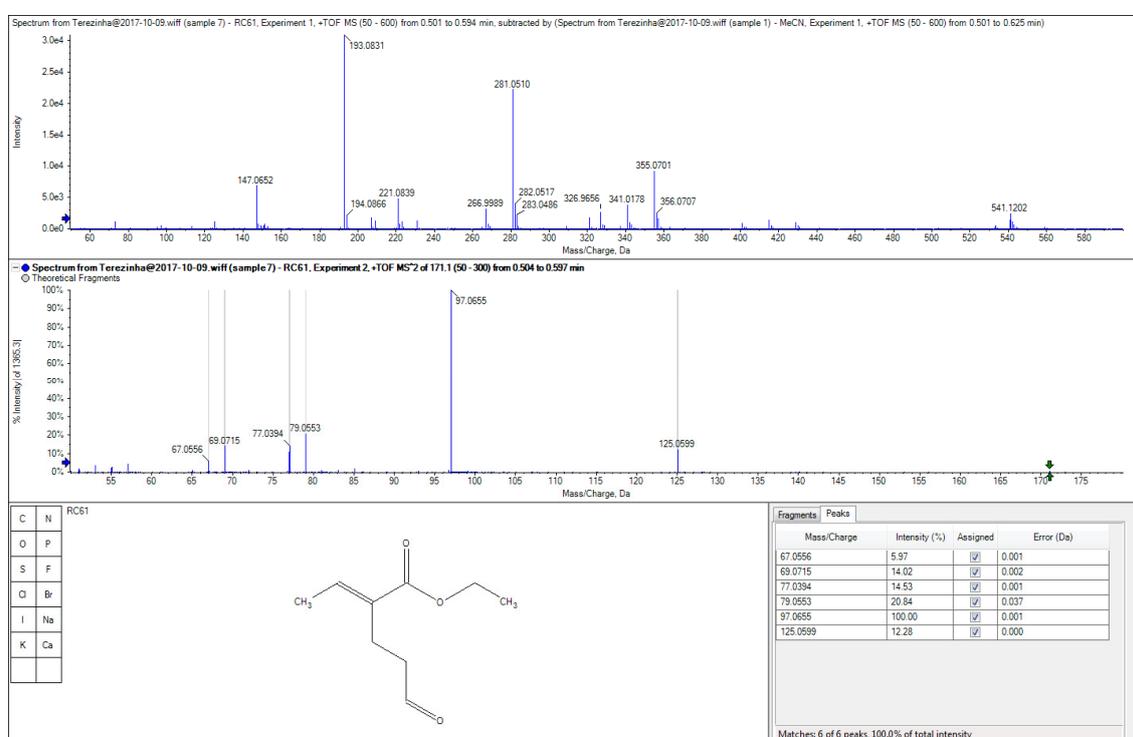


Figura 13: Espectro de massas de alta resolução do aldeído **67a**.

A seguir, a **Figura 14** mostra o espectro de RMN ^1H do bruto de reação para o rearranjo em AMBH aromáticos. Assim como observado para o espectro de aldeídos alifáticos, nota-se também a mistura de isômeros *E* e *Z*. O sinal de H para os aldeídos **E-67f** e **Z-67f**, são observados em 9,81 e 9,76 ppm, respectivamente. O simpleto atribuído ao hidrogênio vínico para o isômero *E*, majoritário, tem ressonância em 7,65 ppm, e em 6,66 ppm observa-se um simpleto atribuído para o isômero *Z*. Para esta atribuição, foi feita a mesma a mesma interpretação usada para os aldeídos alifáticos, utilizando o efeito da anisotropia magnética causada pela carbonila. Assim, o hidrogênio vínico *cis*

à carbonila sofre desblindagem, de maneira que seu deslocamento químico é maior que o do hidrogênio vinílico *trans* à carbonila do grupo éster.

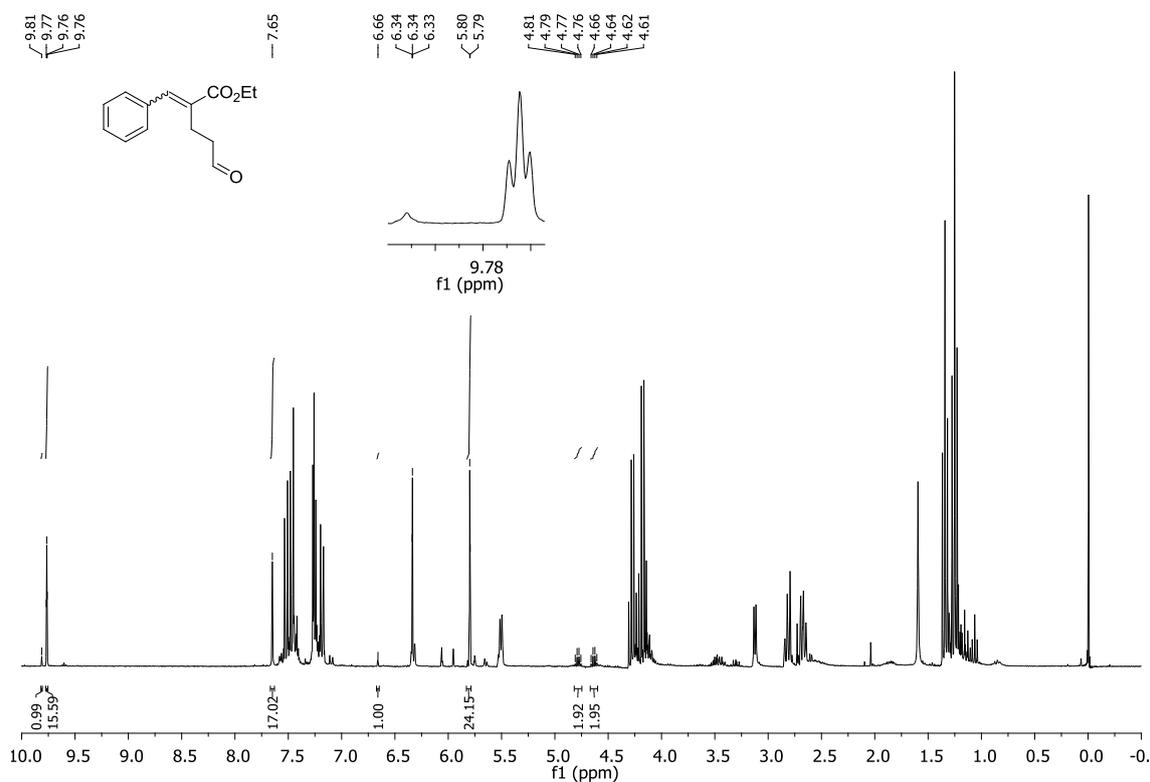
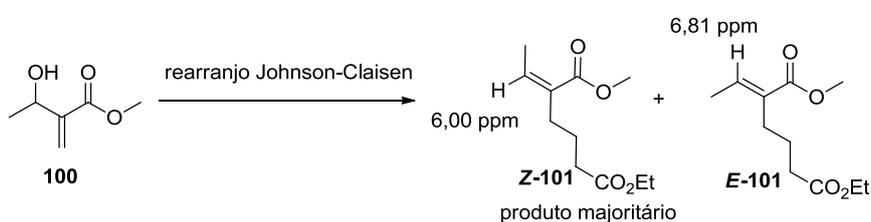


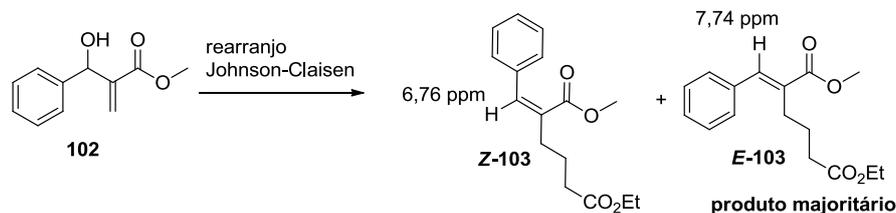
Figura 14: Espectro (RMN ^1H 600 MHz, CDCl_3) do aldeído aromático **67f**.

Os estudos realizados por Basavaiah e seus colaboradores contribuíram para a confirmação da estereoquímica relativa da mistura isomérica.⁴⁰ Os autores verificaram que o hidrogênio vinílico do isômero *E* tem um pico característico com deslocamento químico em 6,81 ppm, enquanto o hidrogênio vinílico do isômero *Z* tem ressonância em 6,00 ppm (**Esquema 37**).



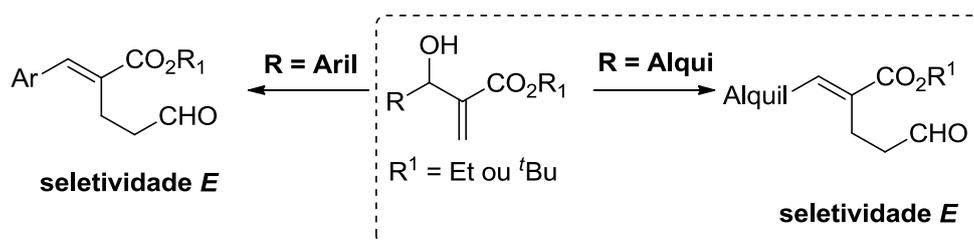
Esquema 37: Rearranjo de Johnson-Claisen em adutos alifáticos.⁴³

Basavaiah e seus colaboradores⁴⁰ também fizeram estudos do rearranjo Johnson-Claisen em aduto aromático, confirmando que o hidrogênio vinílico do isômero *E* aparece em deslocamento químico maior que o do isômero *Z*.



Esquema 38: Rearranjo de Johnson-Claisen em adutos aromáticos.⁴³

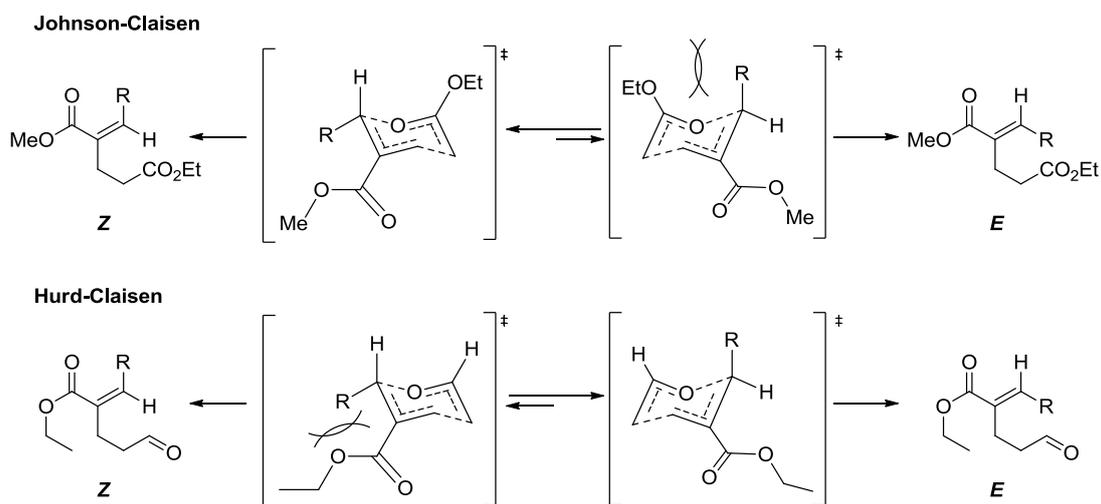
Os resultados de estereoquímica relativa revelam que, para todos os aldeídos sintetizados, o isômero *E* foi formado preferencialmente (**Esquema 39**). Estes resultados contrastam com os reportados para o rearranjo de Johnson-Claisen em aldeídos alifáticos, em que o isômero *Z* é o produto majoritário nos estudos dos grupos de Basavaiah⁴⁵ e Das.⁵³



Esquema 39: Estereoquímica relativa dos aldeídos sintetizados a partir do rearranjo Hurd-Claisen.

Rodrigues⁴² comparou o efeito estéreo causado pela tensão diaxial 1,3 entre o grupo etóxi e o R alifático, presente no rearranjo Johnson-Claisen, conforme proposta de Basavaiah, com a ausência deste efeito no rearranjo de Hurd-Claisen. Isso porque, nesta última reação, um átomo de hidrogênio substitui o grupo etóxi, reduzindo a tensão 1,3 diaxial no estado de transição que leva ao isômero *E*. Com isso, a tensão alílica 1,3 entre o grupo carboetóxi e o grupo R alquila presente no estado de transição diastereoisomérico que leva ao produto *Z* o desestabilizaria, determinando, assim, a seletividade em favor do aldeído *E*.

⁵³ Das, B.; Majhi, A.; Banerjee, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7619.

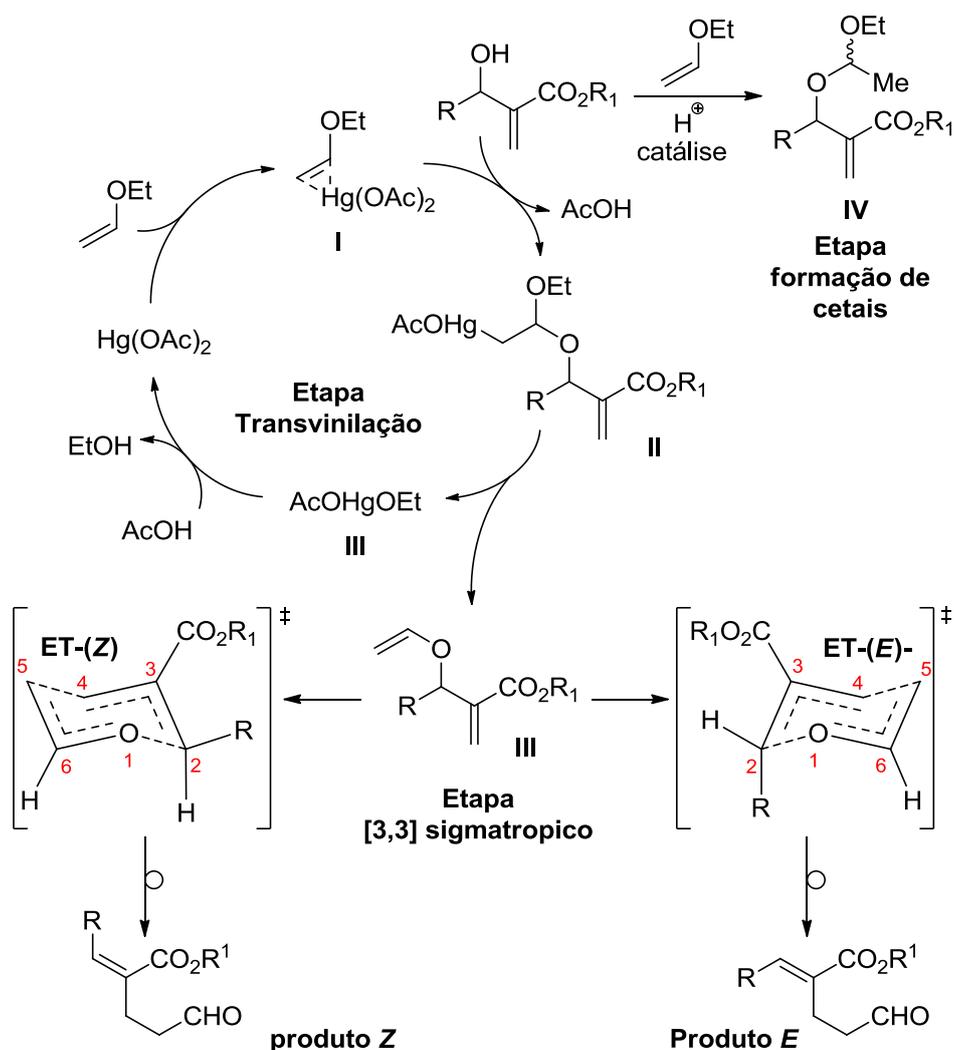


Esquema 40: Utilização do modelo de ET's proposto por Basavaiah para explicar resultados observados nos rearranjos de Johnson-Claisen e Hurd-Claisen de éteres vinílicos de AMBH.⁴⁵

O modelo de ET proposto por Basavaiah, no **esquema 40**, pode explicar qualitativamente os resultados de nosso estudo. Porém, dois resultados chamam atenção em relação a este modelo. O primeiro a ser ressaltado é que quando se observa as razões *E:Z*, nota-se que o grupo arila tem uma razão *E: Z* três vezes maior que o grupo isopropílico e sete vezes maior do que qualquer outro grupo alquila. O segundo resultado a ser destacado é que grupos arila que contém grupos retiradores de elétrons (GRE) têm quase a mesma razão *E: Z* observada para o grupo isopropila, que se trata de um grupo doador de elétrons.

Para explicar esta discordância, um trabalho realizado por nosso grupo de pesquisa⁵⁴ propôs um modelo de estado de transição diastereomérico (**esquema 41**) que considera efeitos estéereos e estereoeletrônicos, que também foi submetido a estudos teóricos pela Teoria Funcional de Densidade (DFT).

⁵⁴ Silva, V. S.; Tolentino, T.A. Santos, F. M. F.; Machado, D. S.; Rodrigues, T. A. F.; Silva, W. A., Oliveira, H. C. B.; Machado, A. H. L. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *17*, 4498.



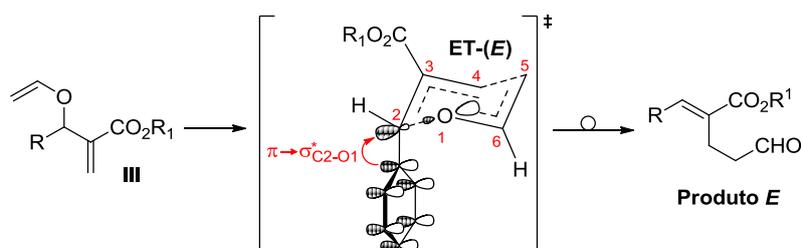
Esquema 41: Mecanismo proposto para reação Hurd-Claisen incluindo ET diastereoisomérico.

A reação se inicia com a complexação entre EVE e acetato de mercúrio, $\text{Hg}(\text{AcO}_2)$, para fornecer o intermediário (I). Este reage com o AMBH e forma um metaloacetal (II), que passará pela transvinilação, etapa em que, através de uma reação de eliminação redutiva, é produzido um éter vinílico de AMBH (IV), condição necessário para a etapa do rearranjo [3,3] sigmatrópico.

Para a formação dos produtos Hurd-Claisen, o éter vinílico do AMBH (IV) sofre o rearranjo [3,3] sigmatrópico através de dois ET diastereoméricos concertados em conformação tipo cadeira. Nesta reação, um inconveniente é formação de cetais (V), produzidos pela reação entre AMBH e EVE catalisada por ácido de Lewis.

Conforme o modelo de ET proposto neste com a contribuição dos estudos de Basavaiah, observa-se que o progresso dos rearranjos sigmatrópicos combinados [3,3]

acontece com uma quebra assíncrona na ligação O1-C2 e a formação da ligação C4-C5. De maneira que pode ser formada uma carga parcial positiva no C2. Assim, um substituinte com grupo doador de elétron (GDE) neste carbono poderia estabilizar o desenvolvimento da carga parcial positiva, contribuindo para o andamento da reação. A maior sobreposição dos orbitais π aromáticos dos grupos arila e o orbital antiligante σ^* C2-O1, ocorreria de forma mais efetiva quando o GDE está na orientação pseudo-axial, o que favorece a reação passando através do ET-(*E*) (**Esquema 42**).



Esquema 42: Contribuição do modelo dos efeitos estereoeletrônicos do modelo de ET de Basavaiah para o rearranjo Hurd-Claisen em éteres vinílicos de AMBH.

Para tentar explicar os fatores que influenciam na preferência pelo produto *E* em nossas moléculas de Hurd-Claisen, foi realizado, em parceria com o grupo de pesquisas chefiado pelo Professor Heibbe C. B. Oliveira (UFG), um estudo de DFT incluindo grupos doadores CH_3 , e retiradores como Ph e 4- NO_2 -Ph. Estes estudos mostraram que os efeitos hiperconjugativos não dominam a diminuição da relação *E:Z* no caso de substituinte arila contendo um GRE, como 4- NO_2 -Ph. Dessa forma, a consideração sobre a hipótese da sobreposição orbital π aromática dos grupos arila e o σ^* de C2-O1 não explica o caminho da reação que passa preferencialmente através do ET (*E*) (**Esquema 42**).

Continuando os estudos com cálculos DFT, notou-se que a reação através de um ET-(*E*) produz uma estrutura mais estável e também exibe uma barreira menor. Ainda de acordo com os estudos, os produtos estão sob controle cinético, pelo fato de as barreiras de ativação serem grandes o suficiente para impedir a reação reversa. A presença de um GRE no anel arila afeta a barreira de formar a mudar consideravelmente os valores da razão *E:Z*.

Uma vez que os efeitos hiperconjugativos não foram suficientes para explicar a preferência da reação de Hurd-Claisen pelo produto *E*, foi realizado a análise SAPT (teoria de perturbação adaptada à simetria), que considera interações não covalentes, incluindo, interações eletrostáticas, indução/polarização, forças de dispersão de London e repulsão. Esta análise foi então utilizada para entender a natureza das interações entre

os substituintes e o grupo éster, uma vez que a seletividade *E* em nosso estudo mostrou estar intimamente relacionada com as forças eletrostáticas, quando o substituinte é modificado.

O estudo revelou (**figura 15**) que as geometrias ET-(*E*) mostram claramente que os dipolos locais estão mais distantes do que os seus correspondentes em ET(*Z*), para o grupo CH₃, o que provavelmente leva a uma interação mais fraca entre os fragmentos R e éster nestes estados de transição. A substituição do grupo metil pelo grupo aril, aumenta as repulsões eletrostáticas. As observações para os momentos dipolares quando se tem substituinte pNO₂-Ph, ao contrário do que é observado para o grupos metila e arila, revelam que na presença do GRE, o ET-(*Z*)-pNO₂Ph exibe uma orientação dipolar mais favorável em relação ao ET-(*E*)-pNO₂Ph, que devem estar contrabalanceando a repulsão eletrostática devido ao contato mais próximo do éster com o grupo 4NO₂Ph.

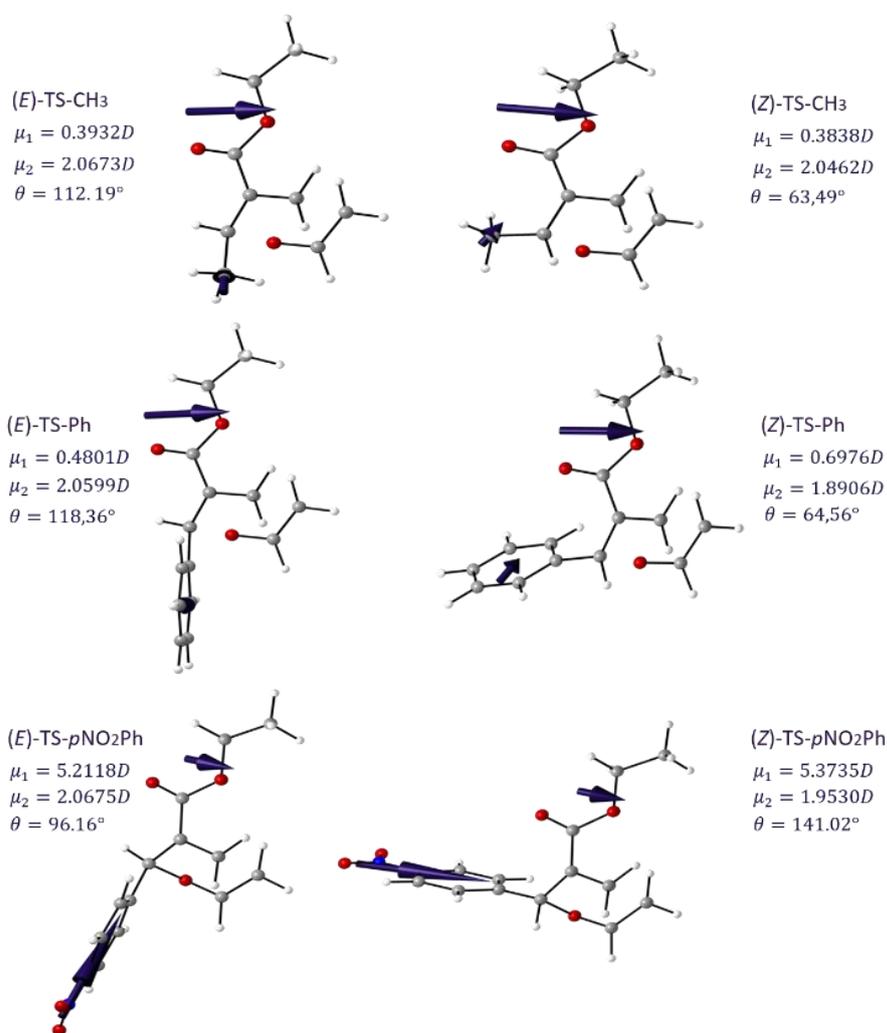


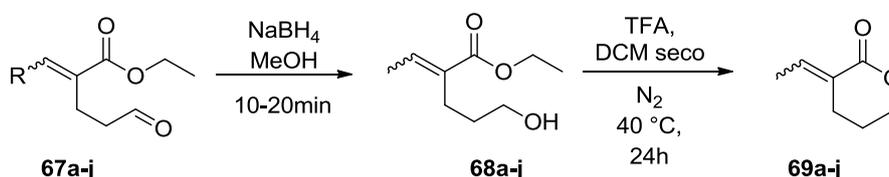
Figura 15: Momentos de dipolos locais para CH₃, Ph, e pNO₂Ph.⁵⁴

Assim, os resultados das análises eletrostáticas fornecem uma justificativa razoável para a seletividade *E:Z* quando se tem um fragmento mais volumoso junto ao grupo arila. Cabe chamar a atenção para o fato de que, até onde nossos grupos têm conhecimento, está é a primeira vez que questões eletrostáticas são apontadas com causa para a estabilização diferenciada de estados de transição diastereoisoméricos do rearranjo de Claisen.

4.3. Síntese de 2-alquenil δ -valerolactonas a partir do produto de rearranjo Hurd-Claisen

Na perspectiva de estudar o potencial sintético dos aldeídos gerados pelo rearranjo de Hurd-Claisen em éteres vinílicos de AMBH, este trabalho buscou avaliar a abrangência da abordagem utilizada por Rodrigues⁵⁵ para formação de lactonas alquilidênicas (**esquema 43**)

Na tentativa de sintetizar as lactonas 2-alquenil δ -valerolactonas, inicialmente foi feita a redução do aldeído com boroidreto de sódio em etanol. O acompanhamento da reação por CCD mostrou que o tempo necessário para a redução variou entre 10 e 20 minutos. O álcool formado foi, em seguida, submetido à condição de lactonização em meio ácido.



Esquema 43: Procedimento para a síntese de 2-alquenil δ -valerolactonas.

Espectro RMN ¹H foi realizado para confirmação da formação do álcool após reação de redução com NaBH₄. O espectro revela como principal diferença a ausência sinal em 9,75 ppm, diagnóstico para grupo aldeído. Um par de tripletos aparece entre 2,42 e 2,31 ppm, foram atribuídos respectivamente aos grupos metileno *E, Z* vizinho à hidroxila.

⁵⁵ (a) Ksander, G. M.; McMurry, J. E.; Johnson, M. *J. Org. Chem* **1977**, *42*, 1180; (b) Elford, T. G.; Hall, D. G. *Synthesis* **2010**, 0893; (c) Appel, R.; Chelli, S.; Tokuyasu, T.; Troshin, K.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6579.

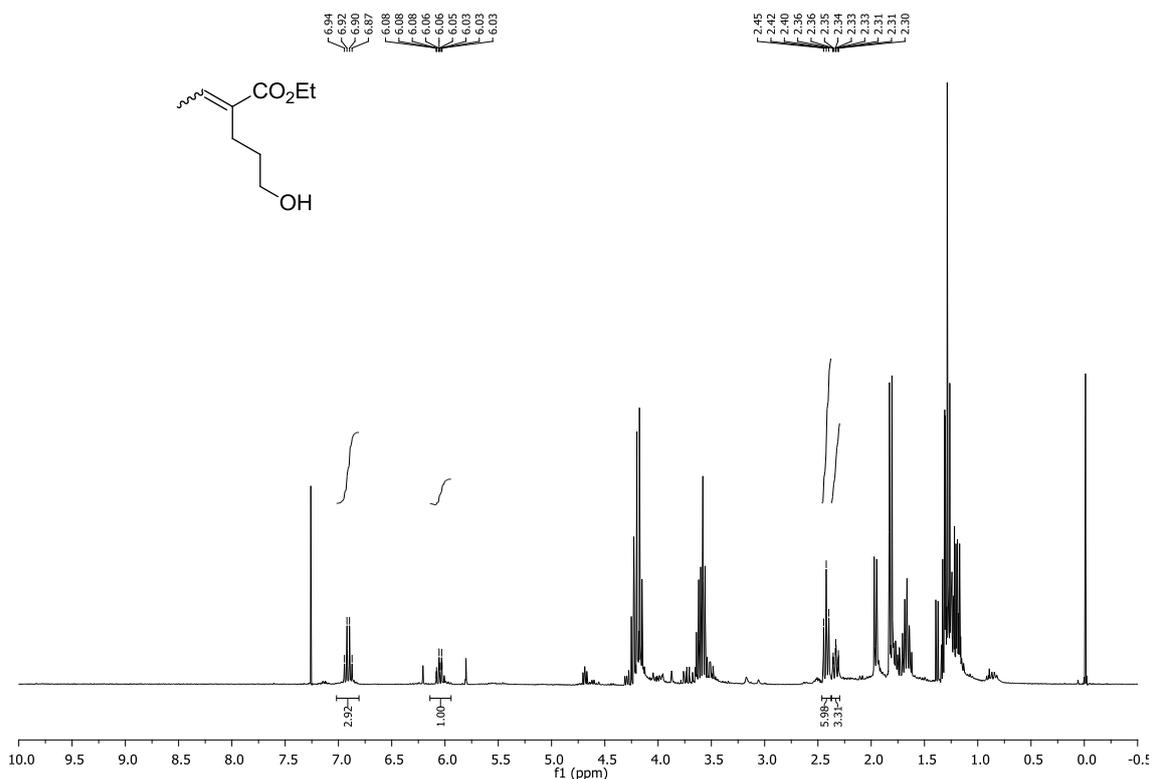


Figura 16: Espectro (RMN ^1H 600 MHz, CDCl_3) do álcool **68a**.

Com relação à análise dos dados espectroscópicos, o espectro de infravermelho (**figura 17**) tem como mudanças importantes a presença da banda de absorção do grupo hidroxila, uma banda larga em 3395 cm^{-1} . Em 2938 e 2872 cm^{-1} apresentam estiramento de C-H. O estiramento para carbonila do éster foi observado em 1698 cm^{-1} e o sinal característico de C=C em 1643 cm^{-1} .

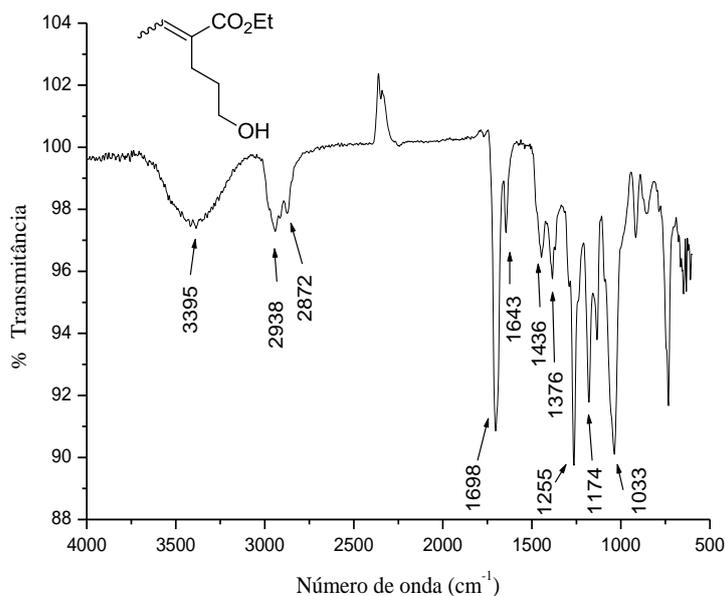


Figura 17: Espectro no Infravermelho do álcool **68a**.

Com relação ao espectro de massas, não foi observado o íon molecular, mas como se trata de uma molécula polifuncionalizada, com uma função álcool, nota-se que o pico com $m/z=154$ atribuído a eliminação de uma molécula de água, típica para a presença de um grupo funcional álcool. O pico base $m/z = 126$ é formado a partir da perda de um grupo etoxi, que confirma a presença do grupo éster.

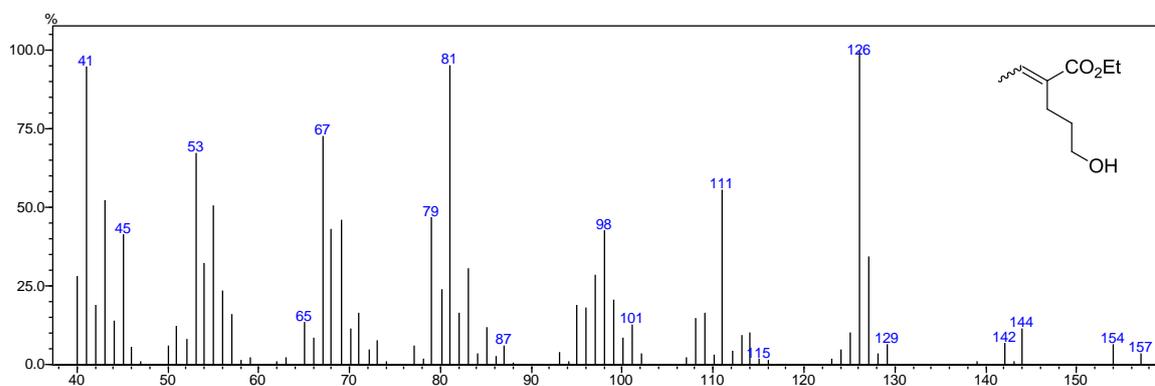


Figura 18: EM do álcool 68a.

Após confirmação da formação do álcool, prosseguiu com a reação de lactonização que foi monitorada por CCD, que indicou possível separação dos isômeros *EZ* via coluna cromatográfica. Porém, no início do trabalho, apesar do sucesso da separação cromatográfica com eluente 20% acetato de etila:80% hexano, com a vantagem de utilizar sílica gel, uma vez que geralmente lactonas são separadas com utilização de fluorisil, observou-se que as moléculas alifáticas sofriam degradação no processo de evaporação do solvente. Tentativas de separação das lactonas por cromatografia em placa preparativa também foram realizadas, porém o mesmo problema ocorria, após rotaevaporar o solvente extrator (metanol), os espectros mostravam degradação dos produtos. Apenas foi possível obter os pares de lactonas *E* e *Z* lactonas alifáticas quando foi utilizado como eluente 10 % de éter de petróleo e diclorometano 90%, sendo posteriormente as frações concentradas em rotaevaporador, em banho de gelo. Foi possível concluir que a separação utilizando eluente 20% acetato de etila:80% hexano funcionou de forma eficiente para as moléculas aromáticas, moléculas com maiores massas molares.

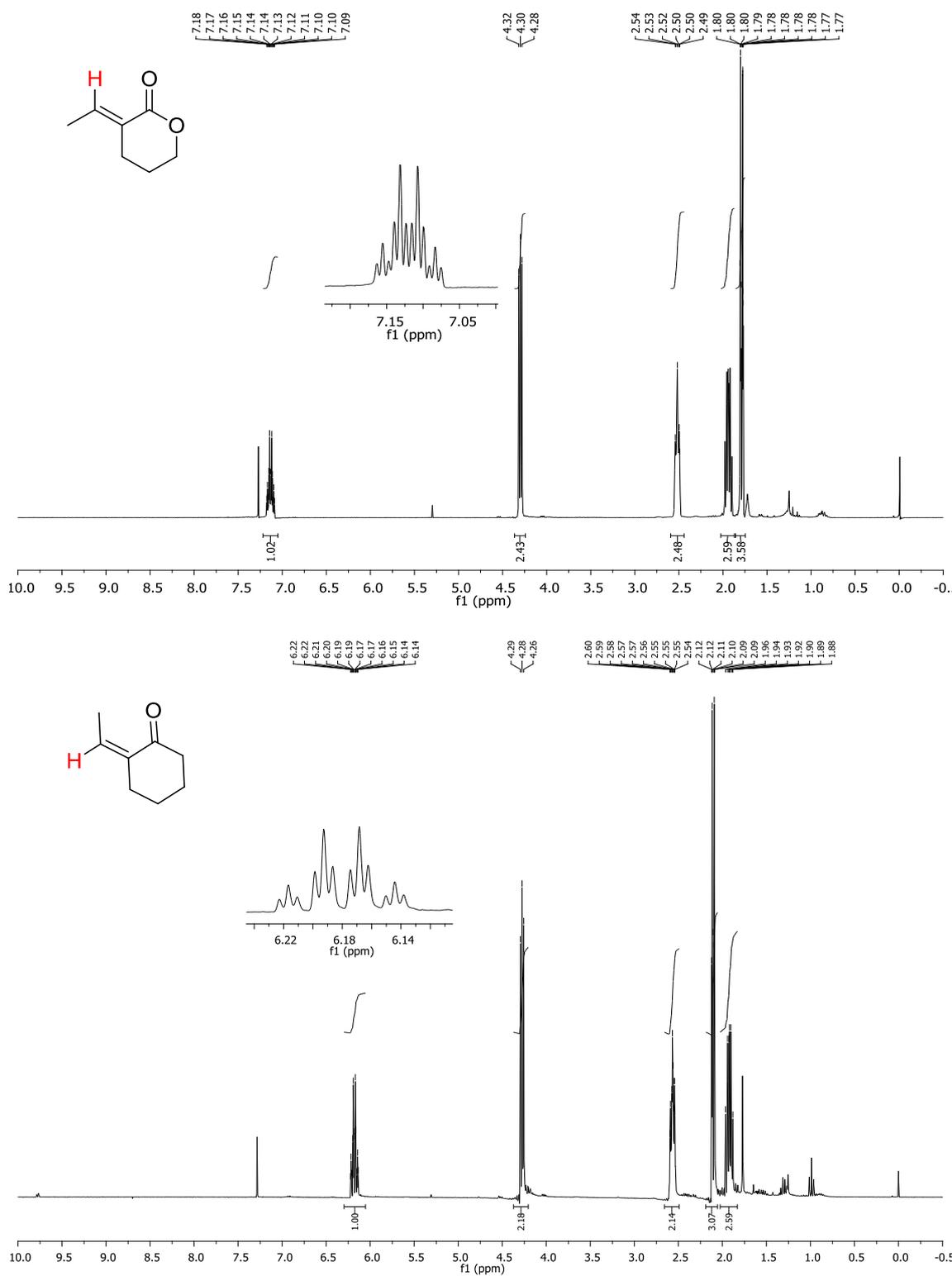


Figura 18: Espectro RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) – das lactonas **E-69a** e **Z-69a**

O espectro de RMN ¹H (**Figura 18**) mostra os sinais diagnóstico da formação da lactona **EZ-69a**. Um sinal mais desblindado, em 7,14 ppm, um quadrupeto de tripleto, com $J = 7,2; 2,4$ Hz, integrando para 1 hidrogênio, foi atribuído ao hidrogênio vinílico do isômero **E** da lactona. Um duplete de tripleto é observado em 1,79 ppm, integrando 3

hidrogênios e $J = 7,2$ e $1,4$ Hz, foi atribuído à metila vinílica. Um multipletto em $4,32 - 4,29$ ppm que integra para 2 hidrogênios que foi atribuído ao grupo metileno ligado ao oxigênio, por estar menos desblindado. Outro sinal integrando para 2 hidrogênios tem ressonância entre $2,54 - 2,49$ ppm, sendo atribuído aos hidrogênios no grupo metileno alílico. Na região $1,99 - 1,89$ ppm, foi observado outro multipletto com integração para 2 hidrogênios, atribuído ao grupo metileno que está entre os dois multiplettos descritos anteriormente.

Em relação ao isômero *Z* da referida lactona, um quadripetto de tripetto em $6,18$ ppm com $J = 7,2$ Hz referente ao acoplamento do hidrogênio vinílico com metila e com o grupo metileno $J = 1,8$ Hz, referente ao acoplamento com grupo metileno mais próximo. Em $4,30 - 4,24$ ppm um multipletto integra para dois hidrogênios, relativos ao grupo metileno próximo ao grupo éster; outro multipletto em $2,60 - 2,55$ ppm integram para dois hidrogênios mais próximos ao grupo vinil; um dupletto de tripetto em $2,10$ ppm com $J = 7,3$ e $1,8$ Hz, integra para três hidrogênios, correspondente à metila que acopla com o hidrogênio vinílico e com o grupo metileno. Em $1,96 - 1,88$ ppm um multipletto que integra para dois hidrogênios caracteriza outro grupo metileno. Assim observa-se que os sinais da lactona *Z* tem desdobramentos e acoplamentos idênticos ao da lactona *E*, porém, é mais blindado que os sinais do isômero *E*, devido à proximidade grupo carbonila.

O espectro de RMN ^{13}C (**Figura 19**) mostra um pico em $166,7$ ppm, característico de carbonila de éster para lactona *E*-89a e um pico em $165,9$ ppm para o isômero *Z*. Os dois picos em $141,3$ ppm e $126,5$ ppm (relativos ao isômero *E*) e $142,6$ ppm e $125,7$ foram atribuídos a carbonos com hibridização sp^2 do isômero *Z*. Um sinal menos blindado refere-se ao carbono ligado ao oxigênio em $68,3$ ppm (*E*-89) e $68,6$ (*Z*-89a). Foram atribuídos aos outros carbonos dos grupos metilênicos, os picos em $23,6$ ppm e $22,5$ ppm para o isômero *E* (*E*-89) e os picos $29,1$ ppm e $23,2$ para o isômero *Z*. O sinal mais blindado refere-se ao carbono da metila alílica para o isômero *E* em $14,0$ ppm e para o isômero *Z* em $16,2$ ppm.

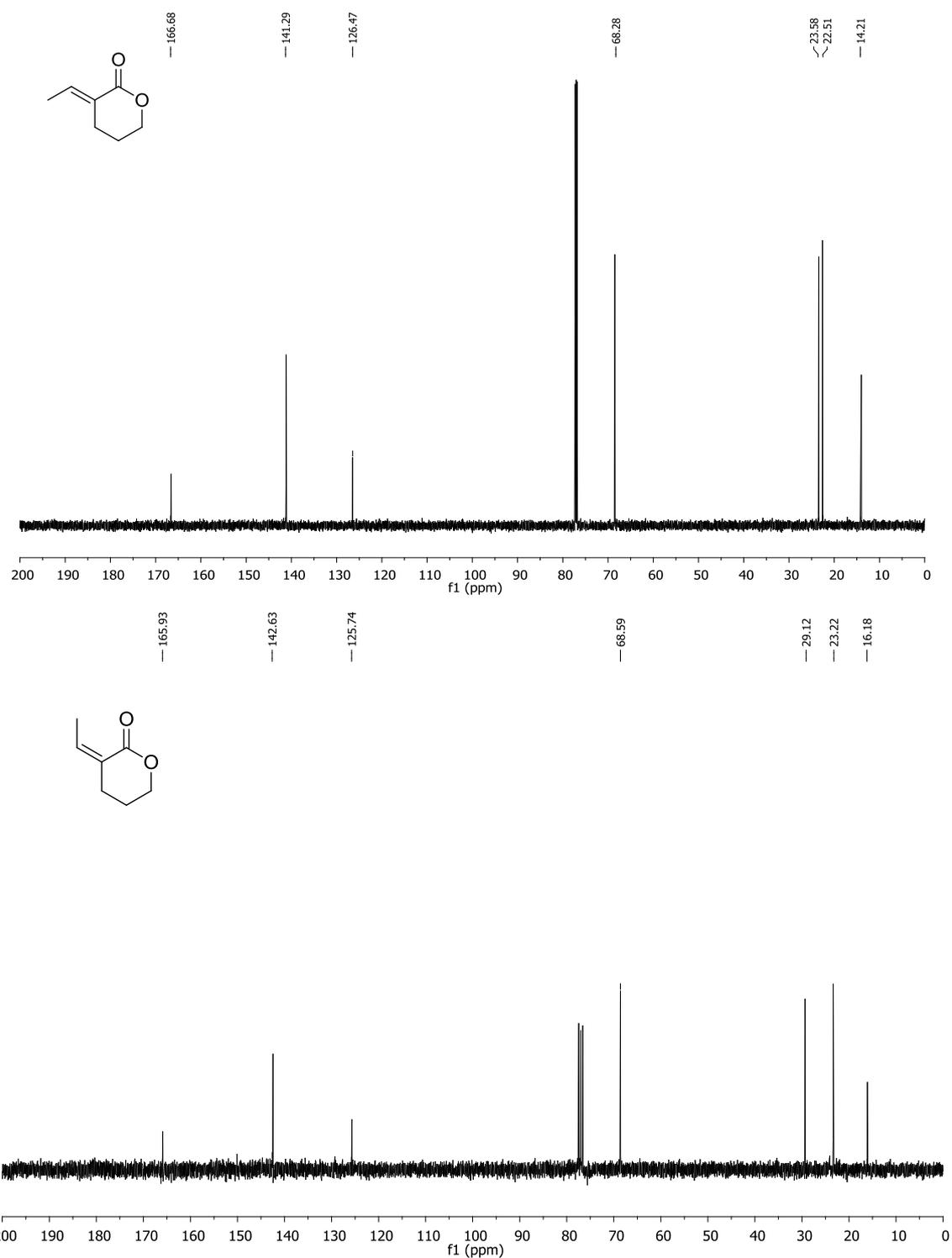


Figura 19: Espectro (RMN ¹³C 151 MHz, CDCl₃) das lactonas *E*-69a e (RMN ¹³C 75 MHz, CDCl₃) *Z*-69a.

Com relação a análises espectroscópicas, nota-se que os espectros de infravermelho (**figura 20**) das lactonas *E*-69a e *Z*-69a tem grande similaridade. Em ambos são observados estiramentos de C – H na região de 2947 e 2938 cm⁻¹. As bandas

para estiramento de carbonila aparecem em 1710 e 1711 cm^{-1} respectivamente. Em 1636 e 1637 cm^{-1} para as lactonas *E* e *Z*, um sinal indicativo do estiramento de $\text{C}=\text{C}$.

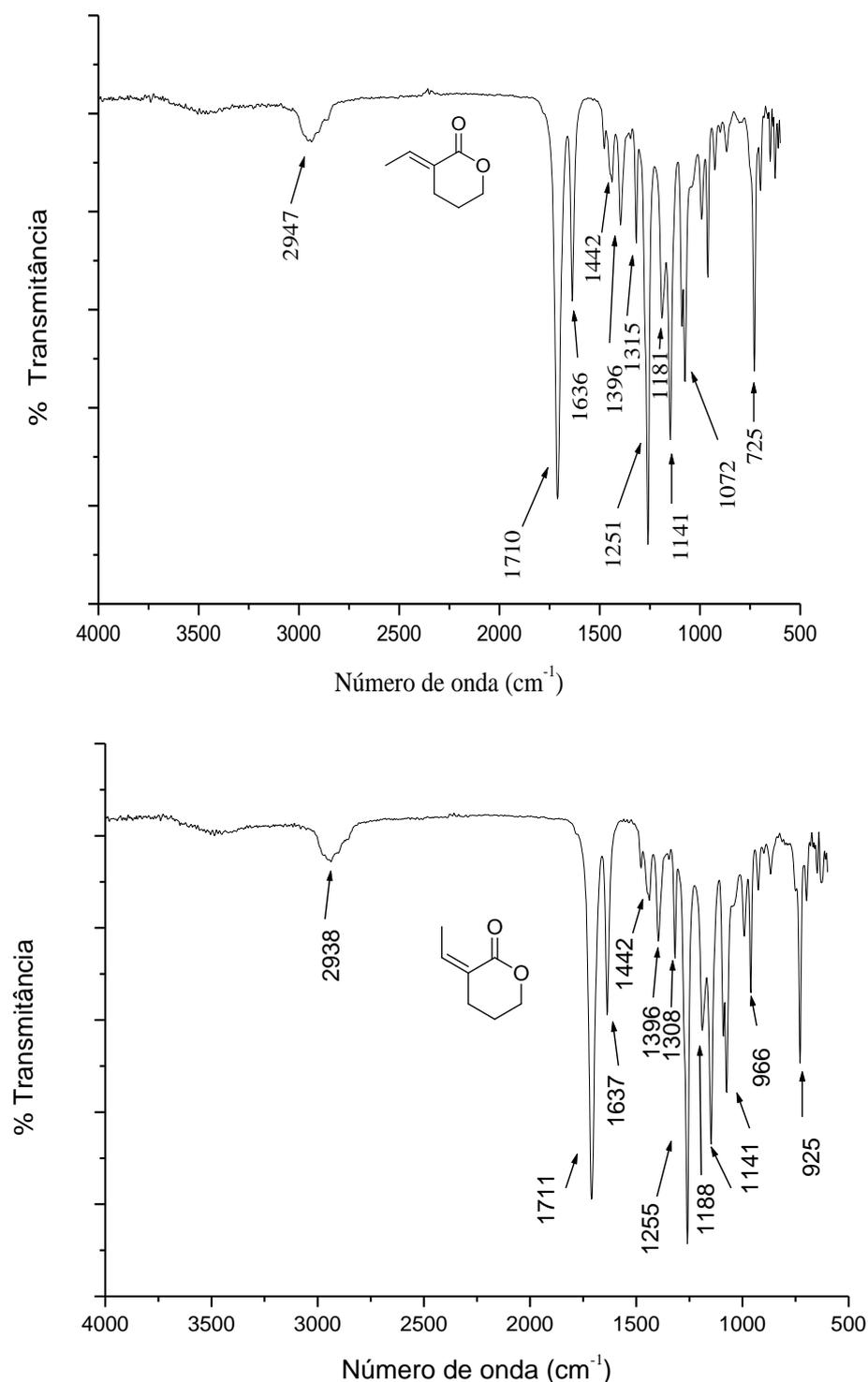


Figura 20: Espectro no Infravermelho para as lactonas *E*-69a e *Z*-69a. Espectro no Infravermelho para as lactonas *E*-69a e *Z*-69a.

A seguir, nas **figuras 21 e 22**, são mostrados os cromatogramas e os respectivos espectros de massas para as lactonas *E* e *Z*. Como pode ser visto, o isômero *E* tem um tempo de retenção maior que o isômero *Z*. O EM apresenta um íon molecular com uma

razão carga massa igual a 126 e a perda do grupo metila produz uma fragmento com $m/z = 111$, outro íon molecular $m/z = 98$ refere-se à perda de uma molécula de monóxido de carbono da molécula de lactona. A fragmentação para a lactona *Z* como pode ser observada apresenta-se idêntica à do isômero *E*.

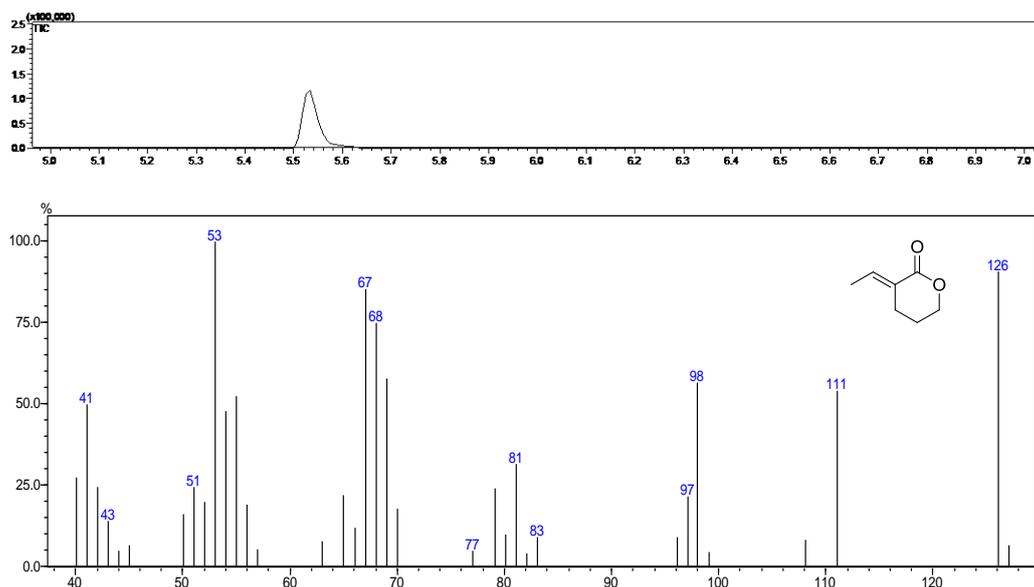


Figura 21: Cromatograma e EM da lactona *E-69a*..

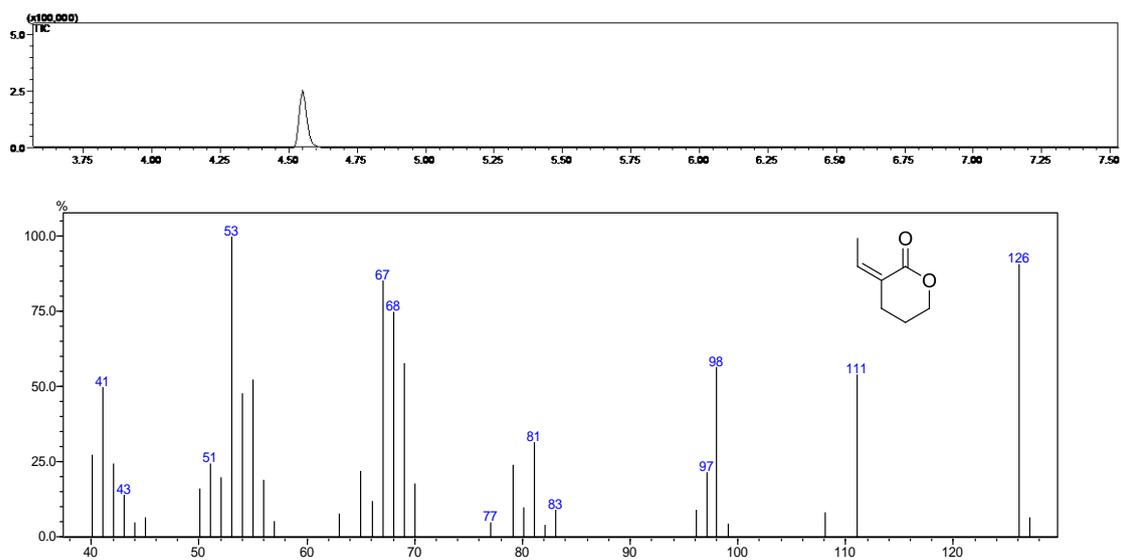


Figura 22: Cromatograma e EM para a lactona *Z-69a*.

A **figura 23** a seguir mostra a análise pelo espectrômetro de massas de alta resolução. Observa-se que o íon $[M+H]^+$ perde uma molécula de água resultando no íon 109. O íon de $m/z = 81$ atribuído à perda de um fragmento de 28 u.m.a. que pode estar relacionado a uma molécula de monóxido de carbono.

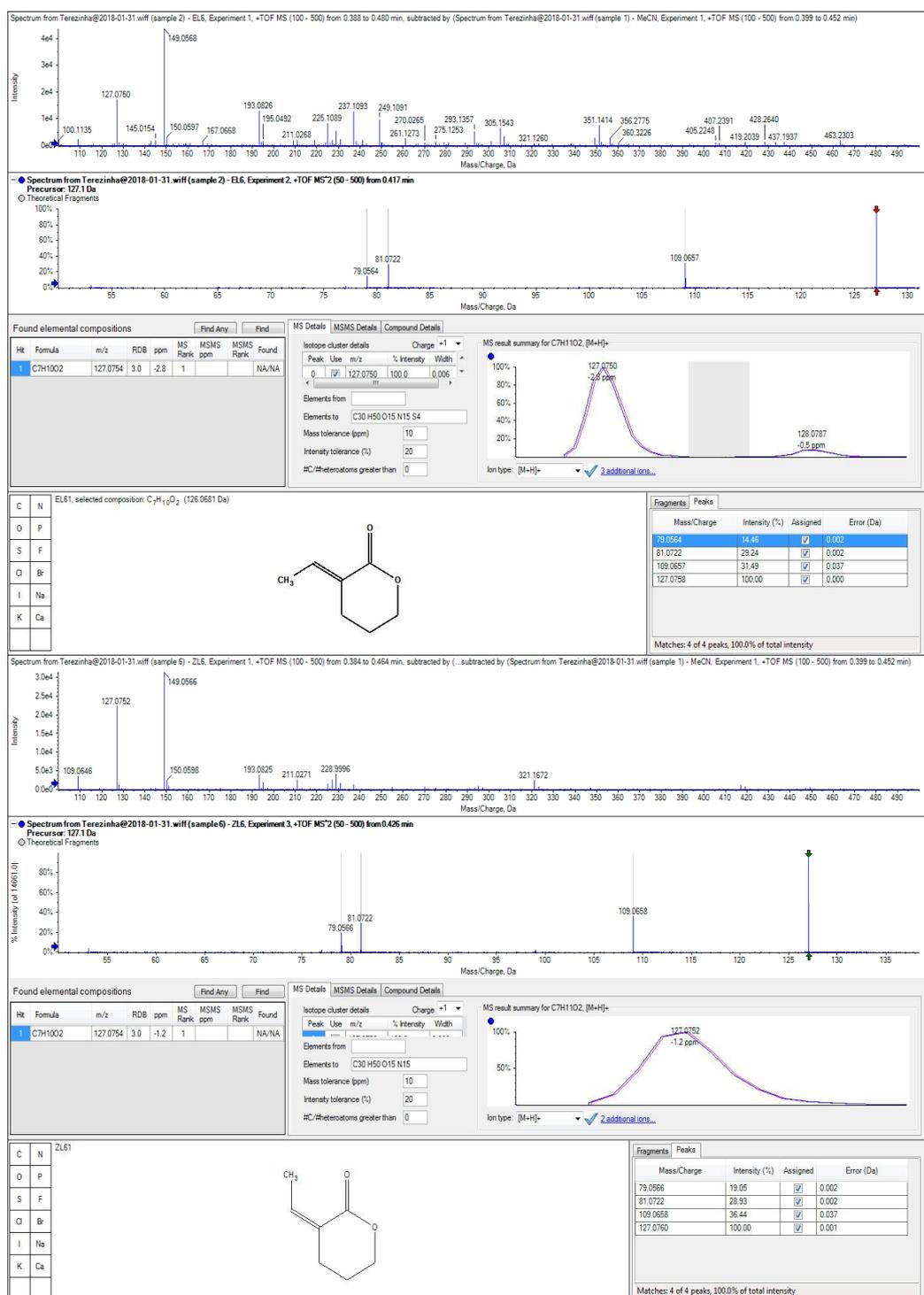


Figura 23: EM de alta resolução para as lactonas **E-69a** e **Z-69a**.

A figura 24 a seguir mostram os espectros de ¹H e ¹³C para a lactona aromática **E-69f**. O tripleto em 7,89 ppm, com $J = 2,3$ Hz integra para 1 hidrogênio, que está relacionado com o hidrogênio vinílico; o multipletto em 7,41 – 7,31 ppm integra para 5 hidrogênios relacionados com os hidrogênios do anel aromático, outro multipletto em 4,37 – 4,35 ppm integrando para 2 hidrogênios corresponde ao grupo metileno mais próximo do grupo éster da lactona. Um tripleto de dupletto com $J = 6,6$ e $J = 2,4$ Hz em

2,85 ppm integra para 2 hidrogênios correspondentes ao grupo metileno mais próximo do grupo vinil e um multipletto em 1,96 - 1,92 ppm integra para 2 hidrogênios. Após a purificação, foi encontrado apenas o isômero *E*, como era esperado, conforme observado a razão *E/Z* dos isômeros desta reação no rearranjo Hurd-Claisen.

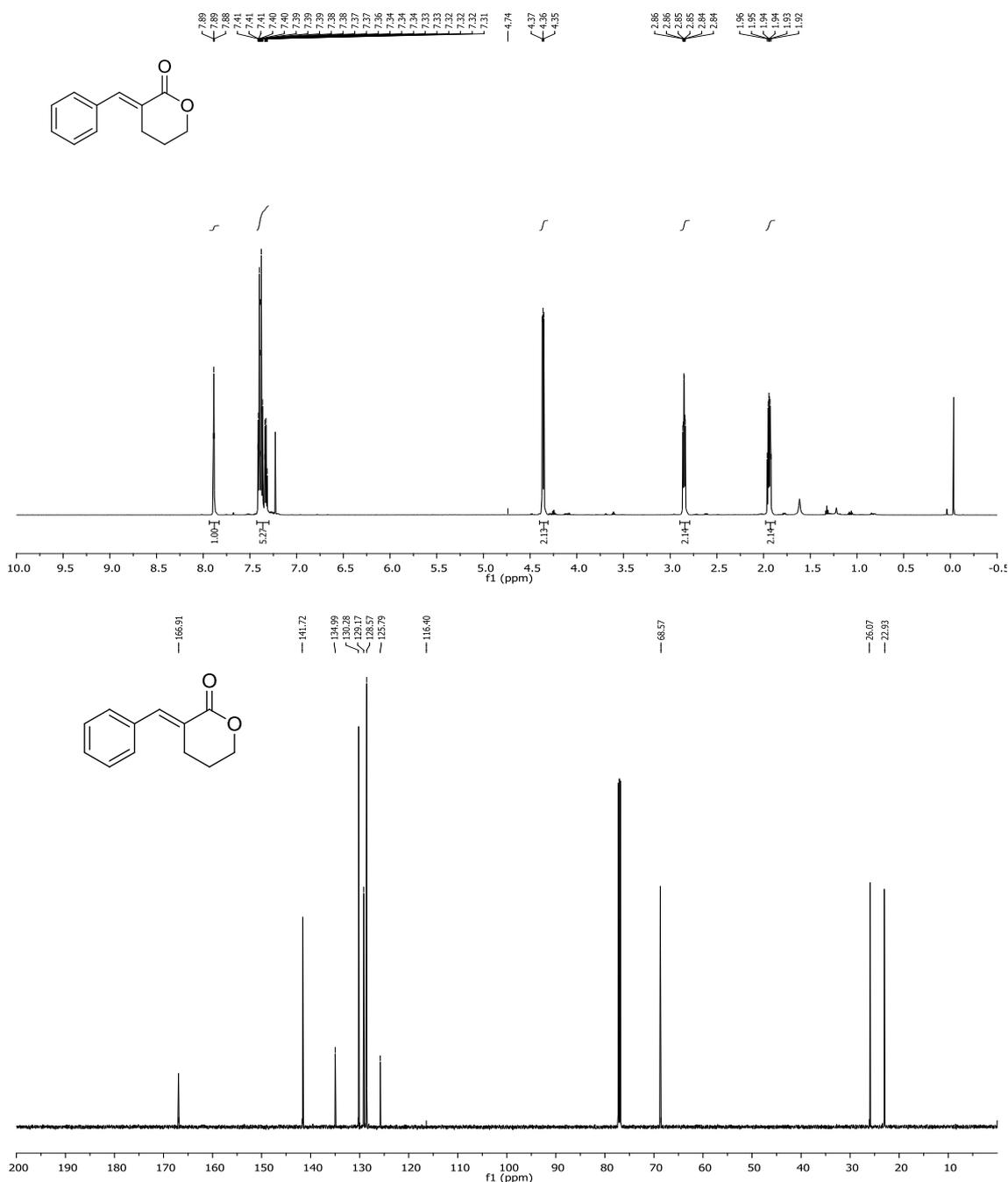


Figura 24: Espectro RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) e RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) da lactona aromática *E*-69f.

O espectro de ¹³C, mostra em 167 ppm um sinal relativo ao carbono da carbonila de éster, os sinais correspondentes à dupla ligação estão em 142 e 130 ppm. Os sinais relativos aos carbonos do anel aromáticos estão nos deslocamentos de 134, 129, 128 e

125 ppm. Os carbonos relativos aos grupos metilenos estão nos descolamentos de 68,6; 26,0 e 22,9 ppm.

O espectro de infravermelho do composto, **figura 25**, apresentou bandas de estiramento C - H em 2977 cm^{-1} , estiramento de carbonila em 1700 cm^{-1} , e estiramento de dupla C = C em 1623 cm^{-1} . Os sinais em 779 e 687 cm^{-1} confirmam o padrão de anel aromático monossustituído.

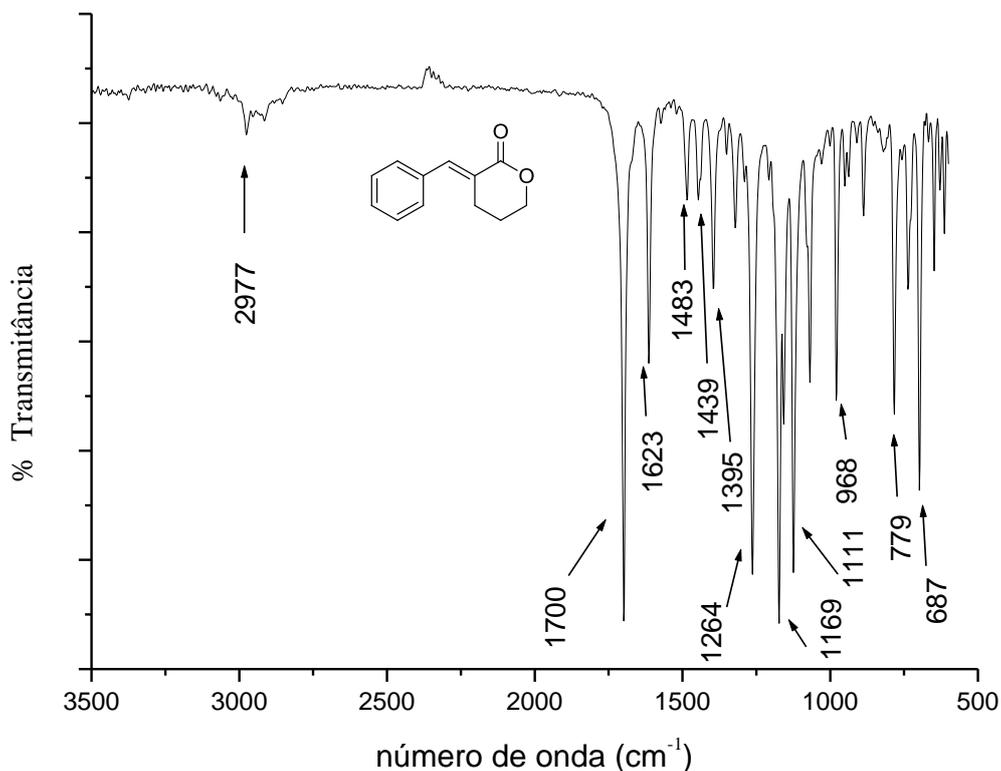


Figura 25: Espectro no IV da lactona aromática **E-69f**.

O espectro da massa da lactona (**figura 26**) aromática **E-69f** apresentou um pico $m/z = 187$, referente a perda de um hidrogênio radical e o pico mais estável, $m/z = 115$, refere-se a perda de um fragmento $m/z = 72$ u.m.a, confirmando a massa do produto.

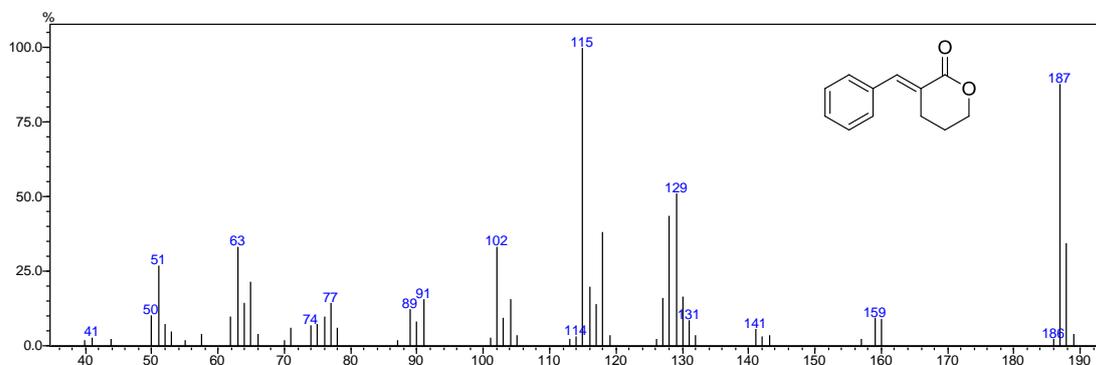


Figura 26: EM da lactona aromática **E-69f**

O espectro de massa de alta resolução, **figura 27**, confirma a massa da molécula. Observa-se a presença do pico $m/z = 189$, atribuído ao $[M+H]^+$. Segundo o mecanismo de fragmentação proposto, o pico $m/z = 171$ é formado pela perda de uma molécula de água, seguida de perda de monóxido de carbono produzindo o íon $m/z 143$.

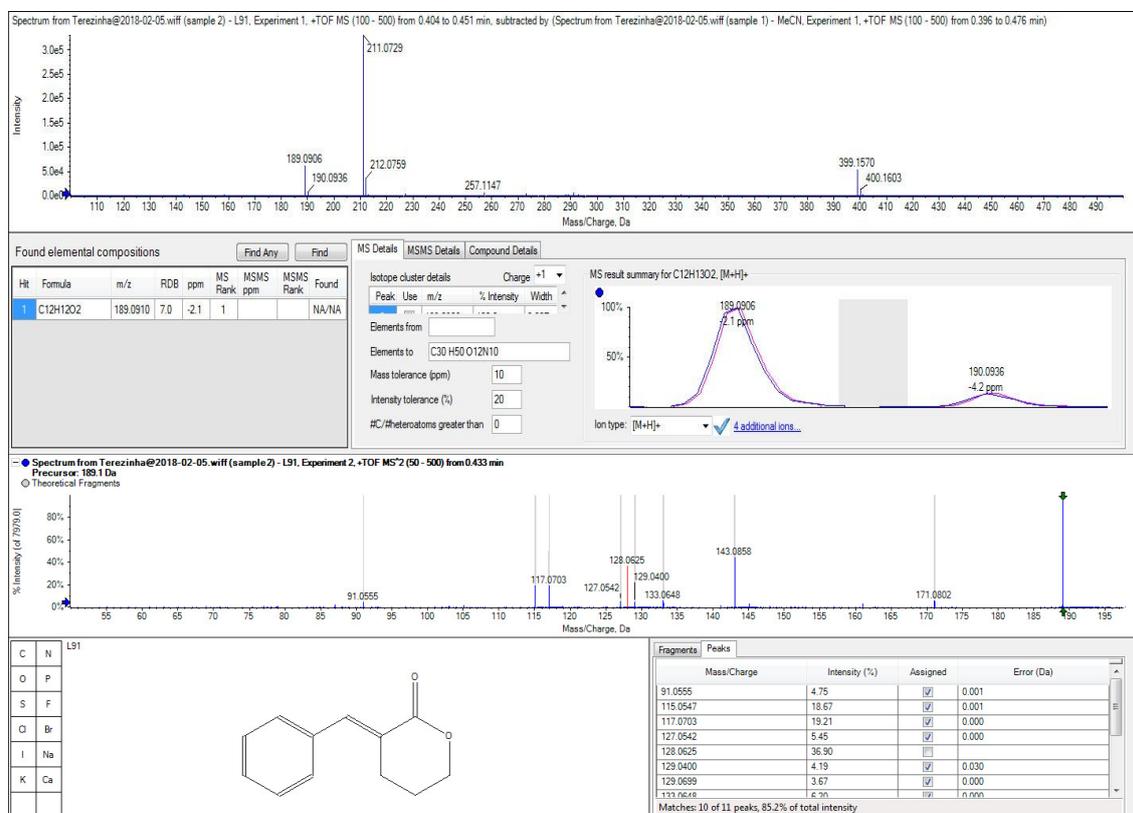
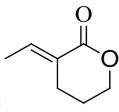
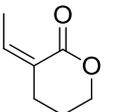
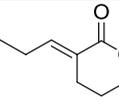
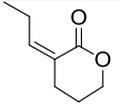
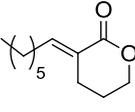
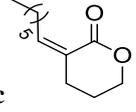
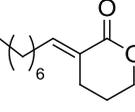
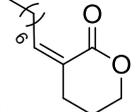
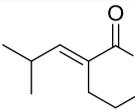
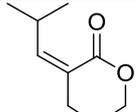
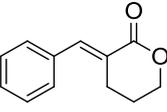
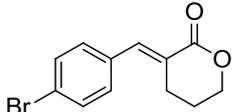
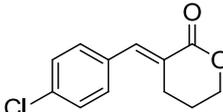
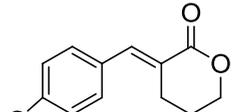
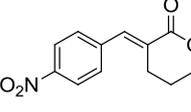
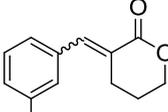


Figura 27: EM de alta resolução da lactona aromática **E-69f**.

A **Tabela 3** mostra as lactonas que foram sintetizadas com demais substratos. Observa-se que, para os substratos alifáticos, foi possível caracterizar o par de isômeros *E/Z*, enquanto que para moléculas com substituintes aromáticos foi possível obter apenas o isômero *E*. Os rendimentos dos isômeros isolados variaram de 9,5 a 54%, estando o isômero *E* como produto majoritário. O rendimento combinado dos isômeros variou de 47 a 80%. Apenas as lactonas com grupo nitrofenil apresentou rendimento combinado dos isômeros abaixo de 40%. Diferente das demais moléculas, a lactona **75j** foi purificada por cristalização.

Tabela 3: 2-alquenil δ -valerolactonas formados pelo álcool proveniente da redução do aldeído de Hurd-Claisen.

2-alquenil δ -valerolactonas	Rendimento	2-alquenil δ -valerolactonas	Rendimento
E-69a 	38	Z-69a 	19
E-69b 	67	Z-69b 	10
E-69c 	49,9	Z-69c 	9,5
E-69d 	54	Z-69d 	26
E-69e 	ND	Z-69e 	ND
E-75f 	47	E-69h 	ND
E-69g 	22	E-69i 	42
E-69j 	19,4	E-69k 	*ND

ND refere-se aos rendimentos não determinados por problemas envolvendo perda durante realização da coluna, embora com perda de material, pelas massas recuperadas, estima-se que a os produtos (*E*) foram formados em altos rendimentos. *ND refere-se aos rendimentos não determinados pelo fato de não ter sucesso no processo de isolamento.

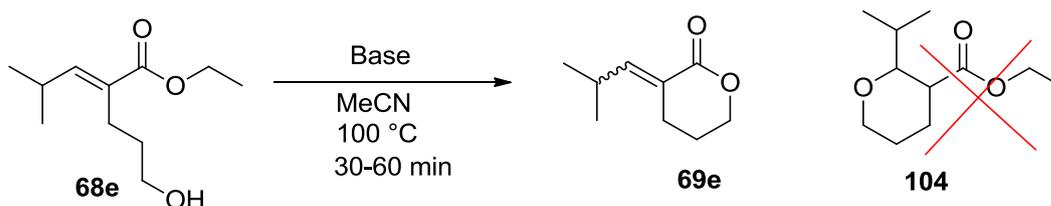
A síntese de 2-alquenil δ -valerolactonas a partir do rearranjo de Hurd-Claisen em adutos de MBH, é muito interessante, pois leva em conta materiais de partida

econômicos, com estruturas variadas e possibilita o alcance de um par de isômeros *E/Z* de 2-alquênil δ -valerolactonas para substituintes alifáticos. Estes isômeros puderam ser separados via coluna cromatográfica em sílica gel. A metodologia proposta se mostrou viável para a síntese de 2-alquênil δ -valerolactonas a partir do rearranjo de Hurd-Claisen em adutos de MBH.

4.4. Tentativa de ciclização 1,4

Na análise da perspectiva de síntese do produto de rearranjo Hurd-Claisen, em síntese orgânica, o álcool proveniente da redução do aldeído também foi submetido a algumas condições reacionais que objetivaram a reação de adição 1,4 intramolecular de oxigênio alcoólico, a reação de oxi-Michael.

Seguindo a metodologia descrita por Zhou e seus colaboradores (2018)⁵⁶ para a reação de Oxi-Michael intramolecular, o álcool (**68e**) dissolvido em CH₃CN, foi submetido a aquecimento, 100°C, em meio básico em um frasco de schlenk. As reações foram acompanhadas por GC/MS. Das bases usadas, Cs₂CO₃, K₂CO₃, CaCO₃, BaCO₃, apenas para Cs₂CO₃ houve conversão de reagentes em produtos.



Base: Cs₂CO₃, K₂CO₃, CaCO₃, BaCO₃,

Esquema 44: Tentativa de ciclização 1,4 do álcool de Hurd-Claisen.

Porém a reação não aconteceu para a formação do produto de adição 1,4, que era esperado, mas sim para a formação de 2-alquênil δ -valerolactona. O CG abaixo mostra o par de lactonas isoméricas provindas do álcool **68e**. O espectro de massa, **figura 28**, mostra um íon molecular $m/z = 154$.

⁵⁶ Cheng, H-G; Wu, C; Chen, H.; Chen, R.; Qian, G.; Geng, Z.; Wei, Q.; Xia, Y.; Zhang, J.; Zhang, Y.; Zhou, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, 3444.

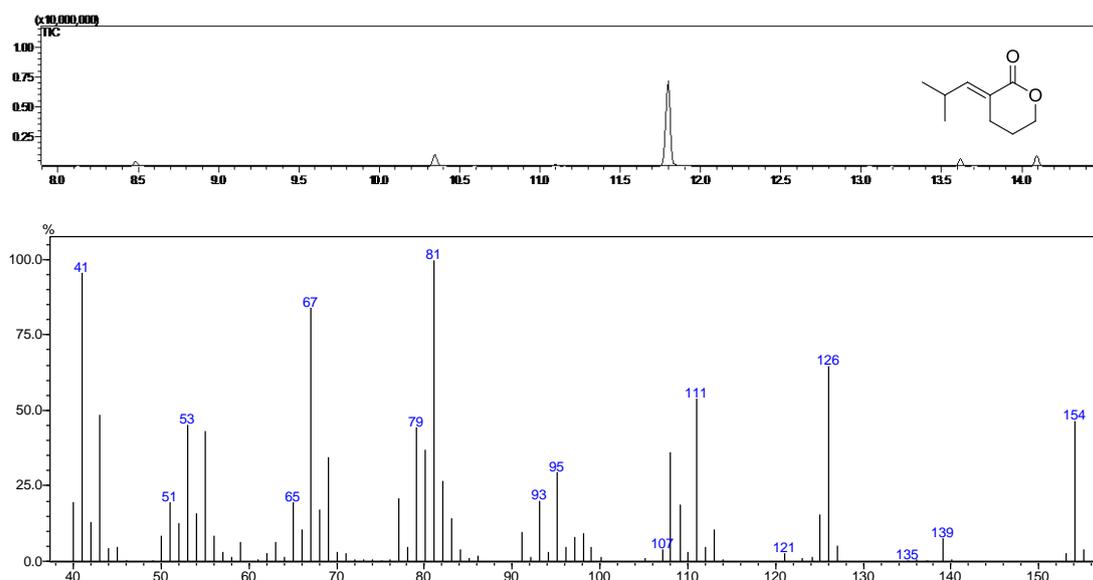


Figura 28: Cromatograma e EM de 2-alquênil δ -lactona **69e** via reação de Oxi-Michael.

O cromatograma acima, **figura 28**, mostra que a reação ocorreu com excelente conversão (> 99%). A análise do cromatograma, mostra um íon com perda, com relação ao íon molecular esperado, de fragmento 46 u.m.a., podendo ser atribuído a perda do grupo etóxi e embora a reação não tenha levado ao produto desejado, a metodologia mostra-se muito interessante para a síntese de lactonas quando se utiliza carbonato de céσιο, uma vez que ocorreu em um tempo reacional muito mais curto que a lactonização promovida por ácido trifluoroacético, sem necessidade de solvente anidro e sem atmosfera inerte.

Outra metodologia testada⁵⁷ para ciclização promovida por adição 1,4, foi realizada em um frasco de schlenck e utilizou catalisador de paládio (10 mol%), o álcool **69f** (0,17 mmol), cloranil (1 equivalente) como a gente oxidante e dioxano (1ml) ou diclorometano como solvente, em atmosfera inerte, durante 3 dias, conforme descrito na tabela a seguir.

Tabela 4: Condições testadas para ciclização 1,4 pela reação de Oxi-Michael.

Entrada	Catalisador	Solvente	Temperatura (°C)
1	PdOTf	1,4-dioxano	80
2	Pd(OAc) ₂	1,4-dioxano	80
3	PdCl ₂	1,4-dioxano	80
4	Pd(OAc) ₂	CH ₂ Cl ₂ seco	40
5	PdCl ₂	CH ₂ Cl ₂ seco	40

⁵⁷ Jiang, B.; Meng, F-F; Qiu-Ju Liang, Q-J.; Xu, Y-H.; Loh, T-P. *Org. Lett.*, **2017** 19, 914

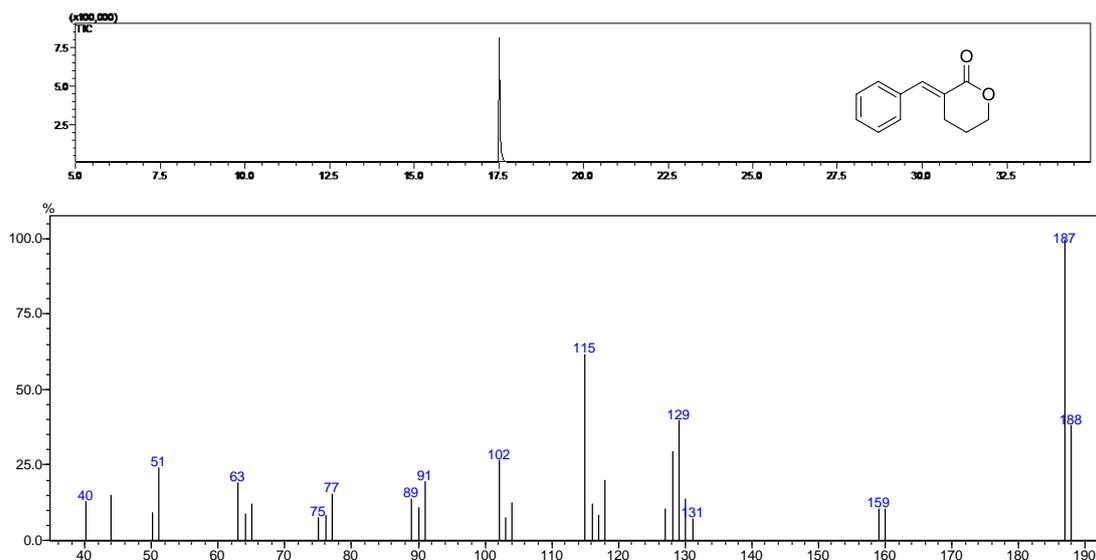
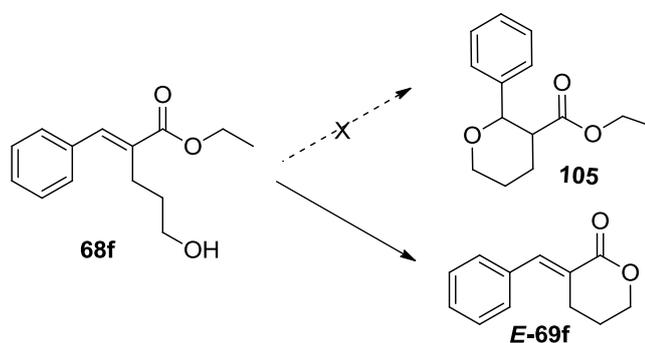


Figura 29: Cromatograma e EM da 2-allyl δ -valerolactona **E-69f**.

De forma muito interessante, todas as tentativas com paládio levaram para 2-allyl δ -valerolactona **E-69f**, em conversão > 99%. A análise da caracterização por RMN de ^1H mostra um espectro idêntico ao **E-69f** previamente descrito, o que confirma a estrutura da molécula.



Esquema 45: Tentativa de ciclização 1,4 pela reação de Oxi-Michael com catalisador de paládio para substrato aromático.

A análise da caracterização por RMN de ^1H mostra um espectro idêntico ao **69f**, sintetizada por ciclização em meio ácido, o que confirma a estrutura da molécula.

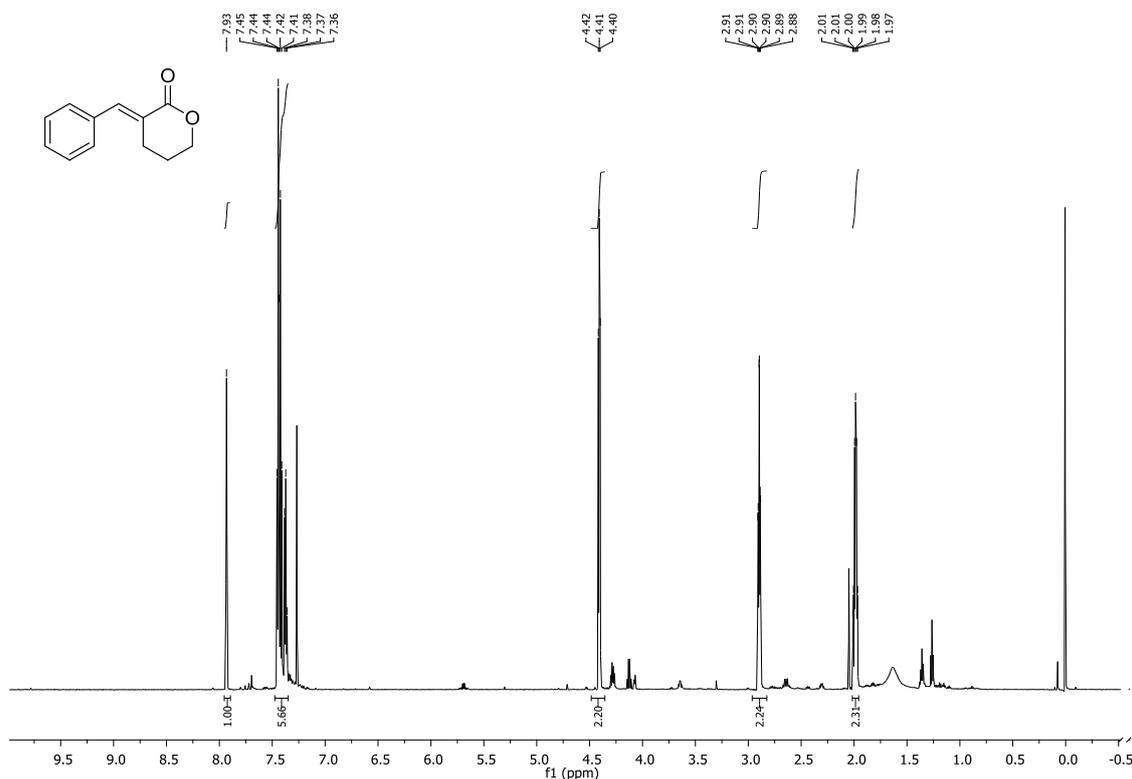


Figura 30: Espectro (RMN ^1H 600 MHz, CDCl_3) da 2-alquênil δ -valerolactona **E-69f** sintetizada via reação de Oxi-Michael.

4.5. Avaliação da atividade inibitória das lactonas 2-alquênil δ -valerolactonas frente síntese de violaceína expressa pelo *quorum sensing* de *Chromobacterium violaceum* CV026.

As 2-alquênil δ -valerolactonas são relatadas na literatura como moléculas de grande interesse biológico. A estrutura química dessas substâncias contém uma ligação dupla exocíclica conjugada com um grupo carbonila, arranjo estrutural ao qual é atribuída a origem das atividades biológicas observadas para estas lactonas.

Elas apresentam estrutura química semelhante às *N*-acil homoserina lactonas (AHLs), moléculas responsáveis por mediar o *quorum sensing* (QS) de bactérias gram-negativas assim como comunicação interespecíes. Especificamente QS, também conhecido como comunicação celular em bactérias, é um fenômeno de expressão de genes sensível à densidade populacional, isto é quando alcançado o limiar mínimo de densidade populacional as moléculas AHLs desencadeiam a expressão de genes que permite ao conjunto de microorganismos ter vantagem adaptativas frente a diferentes fatores que exercem pressão para sua sobrevivência; deste modo as bactérias podem

produzir substâncias antimicrobianas, pigmentos, proteínas tóxicas, adquirir modificações morfológicas para transportar-se, entre outras características.⁵⁸ Como exemplos, a luminescência gerada pela bactéria marinha *Vibrio Harvey*, e a produção de substâncias para a produção de biofilme feito pela *Pseudomona aeruginosa*, são genótipos expressados por AHLs específicas no QS de cada uma delas.

A **figura 32**, ilustra o mecanismo de QS em *Vibrio fischeri* que é mediado pela acil homoserinolactona (**106**), também denominada de molécula sinalizadora ou autoindutora. Duas proteínas estão envolvidas na comunicação de *V. Fischer*. A proteína LuxI sintase, catalisa a reação de síntese da molécula sinalizadora. Quando a bactéria atingir uma alta densidade populacional, a concentração da molécula autoindutora aumenta e então pode difundir-se livremente através da membrana para ser detectadas por bactérias vizinhas. Neste momento a segunda proteína, a LuxR, atua de modo a recebe a molécula sinalizadora, levando a formação de complexo LuxR-autoindutor que regula a transcrição de genes objetivos de QS, assim como a síntese de moléculas sinalizadoras. No caso de *V. Fischeri*, o complexo atua sobre o operon LuxCDABEG para produzir luciferase, responsável pela luminescência da bactéria.⁵⁹

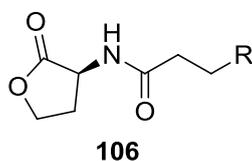


Figura 31: Estrutura de uma N-acil homoserina lactona.

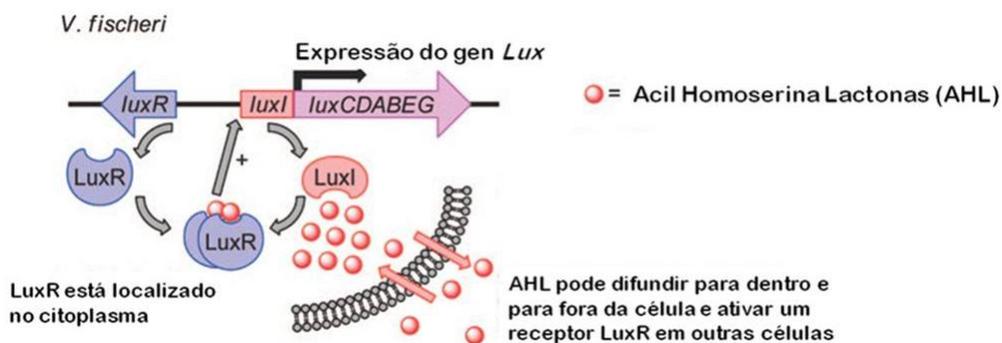


Figura 32: Mecanismo de *Quorum sensing* em *V. Fischeri*.(tradução livre)⁵⁹

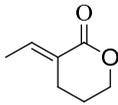
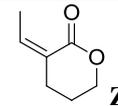
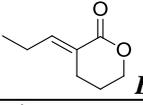
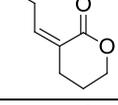
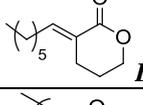
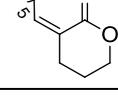
⁵⁸ March, R. G. A.; Eiros, S. *Med. Clínica*. **2013**, *141*, 353. b) Tal-Gan, Y. et al. *J.A.C.S.* **2013**, *135*, 7869. c) Ren, J. L. et. Al. *Bioinorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 4154. d) Camilli, A.; Bassler, B. L. *Science*. **2006**, *311*, 1113.

⁵⁹ Galloway, W. R. J. D.; Hodgkinson, J. T.; Bowden, S. D.; Welch, M.; Spring, D. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 28.

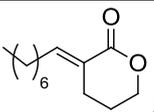
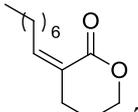
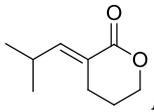
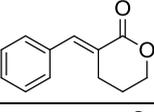
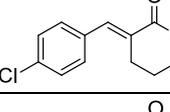
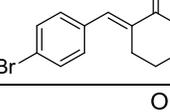
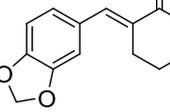
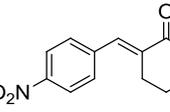
Com o objetivo de testar a atividade inibitória de 2-alquênil δ -valerolactonas no *quorum sensing* bacteriano de *Chromobacterium violaceum*, foram feitos ensaios de inibição da síntese de violaceína, um pigmento produzido sob o QS desta bactéria. Nos testes a cepa de *C. violaceum* CV026 foi usada. Esta cepa tem uma modificação genética que consiste na ausência dos genes responsáveis pelas sínteses das moléculas autoindutoras, mas é capaz de responder para AHLs exógenas com cadeias hidrocarbonadas entre C4 e C8 e ativar a produção de violaceína, de cor roxo. Com a expressão de pigmento, fenótipo facilmente observável e quantificável é possível detectar substâncias que interferem com o QS da cepa.⁶⁰

Na **Tabela 5** observa-se os porcentagem máximos de inibição de QS e as respectivas concentrações para cada molécula. Aqui observamos que a lactona **E-75f** apresentou maior porcentagem de inibição do *quorum sensing*, em uma concentração de 312 μ ; valores moderados de inibição ocorreram para *E-75c*, *E-75d*, *E-75h*, *E-75j*. Para as demais lactonas, atividade inibitória variou de 10 a 35%.

Tabela 5: Maior porcentagem de inibição da síntese de violaceína da cepa de *C. violaceum* (CV026) e concentração em que foi observado este percentual de para cada 2-alquênil δ -valerolactonas testada. Concentrações menores não apresentaram inibição de QS.

2-alquênil δ -valerolactona	% Inibição de <i>quorum sensing</i>	Concentração
 E-69a*	21	4 mM
 Z-69a*	28	1mM
 E-69b**	53	1,25 mM
 Z-69b*	25	1 mM
 E-69c**	53	1,25 mM
 Z-69c*	10	352 μ M

⁶⁰ Widmer, K. W.; Soni, K. A.; Hume, M. E.; Beier, R. C.; Jesudhasan, P.; Pillai, S. D. *J. Food Sci.* **2007**, 72, 363.

 E-69d**	42	1,25 mM
 Z-69d*	30	352 μ M
 E-69e**	35	1,5 mM
 E-69f**	71	312 μM
 E-69g**	33	1,25 mM
 E-69h**	42	1,25 mM
 E-69i**	35	865 μ M
 E-69j**	53	1,25 mM

* Amostras foram testadas nas concentrações: 1,25 mM, 625 μ M, 312 μ M e 156 μ M.

**Amostras foram testadas nas concentrações: 2,5 mM, 1,25 mM, 625 μ M e 312 μ M.

Estudos de *docking* molecular, sobre a interação entre o receptor citoplasmático do tipo LuxR da cepa *C. violaceum* CV026 e as moléculas estão sendo realizados para determinar quais são as partes da estrutura química das 2-alquenil δ -valerolactonas que foram responsáveis por promover a inibição observada.

5. Conclusões

A síntese de adutos de Morita-Baylis-Hillman mostrou-se bastante viável, fornecendo produtos com rendimentos entre 53 e 99%, sendo os melhores resultados encontrados para aldeídos aromáticos.

A utilização dos adutos de Morita-Baylis-Hillman como substratos para formação de aldeídos pelo rearranjo Hurd-Claisen mostrou-se como uma alternativa muito interessante de síntese de compostos multifuncionalizados. Os produtos formados pela reação de rearranjo apresentaram rendimentos que variaram entre 47 a 96%, com altos valores de conversões e formação majoritária para o isômero *E* para compostos aromáticos, entre 14,2:1,0 e 20,0:1,0. O favorecimento do isômero *E* para os adutos alifáticos ocorre de forma contrária à descrita na literatura para compostos submetidos ao rearranjo Johnson-Claisen que forma principalmente o isômero *Z*. Estudos teóricos confirmam valores da seletividade *E*, semelhantes aos observados experimentalmente, que tem como explicação, o favorecimento do momento dipolar em relação às repulsões de natureza eletrostática entre grupo éster e substituintes.

A síntese de 2-alquenil δ -valerolactonas a partir da redução do aldeído produzido via o rearranjo Hurd-Claisen, apresenta-se como uma nova metodologia para a obtenção dessa classe de substâncias, permitindo obtenção dos pares de lactonas isoméricas *E/Z* para substituintes alquil. Para as reações com substratos aromáticos, como esperado, foi obtido apenas o isômero majoritário *E*. Os rendimentos variaram de 9,5 a 54%.

Assim, o rearranjo Hurd-Claisen em adutos de Morita-Baylis-Hillman mostrou-se como uma alternativa viável para a síntese de 2-alquenil δ -valerolactonas, sendo muito interessante o fato de se produzir em uma única reação, um par de isômeros *E/Z* que pode ser separado utilizando coluna de sílica gel. Ensaio realizado com 2-alquenil δ -valerolactona para testar inibição de *quorum sensing* em *Chromobacterium violaceum* mostraram que as 2-alquenil δ -valerolactonas lactonas causaram inibição de QS de até 71%, sendo que este percentual de inibição foi observado em concentração de 312 μ M para a lactona **E-69f**.

6. Materiais e Métodos

Purificação por destilação foi realizada para aldeídos alifáticos e etil vinil éter. Diclorometano foi tratado com hidreto de cálcio e refluxado em atmosfera inerte, sendo coletado previamente antes da utilização. O monitoramento das reações foi feito em cromatografia de camada delgada, CCD, comparando os reagentes de partida com os produtos da reação.

As análises de CCD foram realizadas utilizando placas de alumínio com sílica gel 60 F254 da Merck. Os sistemas de polaridade de solvente foram feitos em hexano/acetato de etila. Os compostos sintetizados foram observados em luz ultravioleta e revelados em solução 5% ácido fosfomolibdico. Sílica gel comum (70-230 mesh) foi utilizada nos procedimentos de separação em coluna cromatográfica de adsorção

As análises químicas necessárias para a caracterização dos compostos foram realizadas na Central Analítica do Instituto de Química da UnB, sendo os espectros de ressonância magnética nuclear ^1H (600 MHz) e de ^{13}C (150 MHz) realizados em equipamento Bruker Ascend 14,1T. Os espectros de ressonância magnética nuclear ^1H (300 MHz) e de ^{13}C (75 MHz) realizados em equipamento Varian. Para os espectros de RMN de ^1H , foi utilizado como referência interna o tetrametilsilano TMS (0,0 ppm) e para os espectros de RMN de ^{13}C , CDCl_3 (77,00 ppm). O programa MestreNova foi usado para análise dos dados. Para a realização dos experimentos de cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massa, GCMS, foi utilizado cromatógrafo Shimadzu 7890 A, com coluna capilar 5%-fenil-95%-metilsiloxano (HP5, 30 mm x 0,32 mm x 0,25 μm) e hélio como gás carreador (1,0 $\mu\text{m}/\text{min}$). A temperatura do forno foi programada de 100 a 200 $^\circ\text{C}$, a uma taxa de aquecimento de 3 $^\circ\text{C}/\text{min}$. Os dados processados através do programa GCMSsolution. Os experimentos de espectrometria de massas de alta resolução foram realizados no equipamento Sciex com injetor automático UHPLCekspertTM EKsingent 100-XL, com fonte de ionização elétron spray (ESI) e analisador de massas Triple TOF 5600+.

Os espectros de infravermelho foram obtidos no espectrofotômetro Varian FT 640-IR por refletância total atenuada (ATR) e cm^{-1} como unidade de frequência. O programa Origin(6.0) foi utilizado para plotar os gráficos.

A reação realizada em ultrassom utilizou o aparelho da Quimis 03350. O equipamento CEM foi usado para reação em micro-ondas.

As moléculas foram desenhadas com a utilização do programa ChemDraw Ultra 8.0.

Os ensaios de inibição de *quorum sensing* das 2-alquenil δ -valerolactonas, foram realizados no Laboratório de Microbiologia da Faculdade de Ceilândia (FCE-UnB) sob a supervisão do professor Alex Pereira Leite.

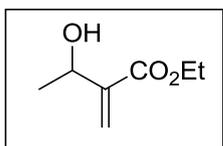
A cepa CV026 de *Chromobacterium violaceum* foi crescida em meio Luria Bertani (LB) (10 g/L de peptona, 10 g/L de NaCl, 5 g/L extrato de levedura) com turbidez padrão de 0,5 McFarland a partir de colônias selecionadas da cultura em agar LB. Várias soluções stock de diversas concentrações de cada lactona foram preparadas usando como solvente uma mistura de acetonitrila:agua (1:4). Em tubos falcons de 15 ml, alíquotas de 1,95 mL do inóculo foram incubados com 50 μ L de solução da lactona. Quatro concentrações foram testadas, sendo para algumas 1,25 mM, 625 μ M, 312 μ M e 156 μ M; e para outras 2,5 mM, 1,25 mM, 625 μ M e 312 μ M. O teste foi incubado por 24 horas a 30°C e agitação de 200 rpm. Posteriormente o crescimento bacteriano foi verificado medindo a densidade ótica à 630 nm em uma alíquota de 200. Então os tubos foram completamente secos em estufa a 60°C por 24 h e 1 mL de DMSO foi adicionado para extração de violaceína. A absorbância gerada pelo extrato de DMSO a 630 nm foi utilizado para determinar a produção de violaceína quando comparada ao controle. Três experimentos independentes foram realizados e as análises estatísticas foram realizados utilizando o software SPSS 13.0. As médias foram comparadas utilizando o teste T-student para amostras independentes, levando em consideração o teste de Levene. Os resultados com $P \leq 0,05$ foram considerados significativos estatisticamente.

Experimentos realizados

6.1.1. Síntese de adutos de Morita-Baylis-Hillman alifáticos

Em um balão de fundo redondo (volume nominal 50 mL) foram adicionados uma barra de agitação magnética, 22,4 mmol do aldeído, 34,0 mmol do acrilato de etila e 3,2 mmol de DABCO. O sistema permaneceu em agitação durante 15 dias, à temperatura ambiente. Posteriormente, o acrilato de etila foi removido em rotaevaporador. A seguir, a reação foi diluída em 30 mL de éter etílico e lavada com solução aquosa de ácido clorídrico 10% (2 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro. As fases foram separadas por filtração simples e a fase líquida teve os voláteis removidos em rotaevaporador. Para a purificação cromatográfica realizada em um sistema 20 % acetato de etila/80% hexano.

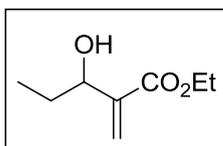
AMBH 66a



RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3) δ 6,21 (s, 1H); 5,81 (s, 1H); 4,62 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H); 4,25 (q, 2H, $J=7,13\text{Hz}$); 1,38 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); 1,32 (t, 3H, $J=7,2$ Hz).

RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 166,67; 143,7; 123,87; 67,15; 60,85; 22,05; 14,13.

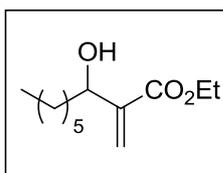
AMBH 66b



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,24 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H); 5,78 (t, $J = 1,1$ Hz, 1H); 4,33 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H); 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,76 – 1,64 (m, 2H); 1,32 (t, $J = 7,10$ Hz, 3H); 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 161,85; 137,56; 120,08; 68,23; 56,02; 24,29; 9,65; 4,89.

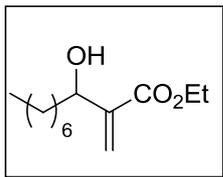
AMBH 66c



RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 6,222 (s, 1H); 5,77 (s, 1H); 4,39 – 4,37 (m, 1H); 4,22 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,67 – 1,63 (m, 3H); 1,33-1,31 (m, 15H); 0,89 – 0,86 (m, 3H).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166,60; 142,29; 124,59; 71,84; 60,76; 36,22; 31,72; 29,04; 25,76; 22,55; 14,71; 14,11; 14,02.

AMBH 66d

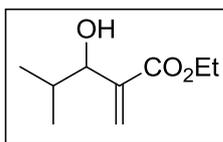


RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 6,21 (s, 1H); 5,77 (s, 1H); 4,39 – 4,37 (m, 1H); 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,66 – 1,62 (m, 2H); 1,36 – 1,23 (m, 12H); 0,87 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 166,6; 142,8; 124,6; 71,9; 60,9; 36,3; 31,8; 29,4; 29,2; 25,8; 22,6; 14,1; 14,1.

EM(70 eV) m/z : 229 (M^+), 129 (100)

AMBH 66e



RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 6,25 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H); 5,74 (m, 1H); 4,23 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); 0,96 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); 0,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 166,7; 141,6; 125,8; 60,8; 32,8; 19,6; 17,7; 14,1.

EM(70 eV) m/z : 173(M^+), 83(100)

6.1.2. Síntese de adutos de Morita-Baylis-Hillman aromáticos

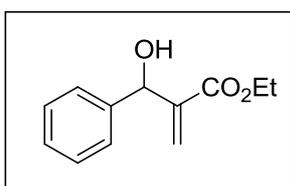
Em um balão de fundo redondo (volume nominal 100 mL) adicionou-se barra magnética, 25,00 mmol do aldeído aromático, 25,0 mmol de DABCO, 270 mmol do acrilato de etila e 20 mL de etanol. O meio reacional ficou sob agitação magnética a 0 °C durante 7 dias para o benzaldeído, 3 dias para o 4-bromobenzaldeído e dois para o 4-clorobenzaldeído. Em seguida, o acrilato de etila foi retirado em rotaevaporador. A Purificação em coluna cromatográfica foi realizada com solução eluente de 20 % acetato de etila:80% hexano (v/v).

A reação em banho ultrassônico foi realizada para formação do aduto do piperonal **66i**. Em um frasco de schlenk, foram adicionados barra magnética, 26,64 mmol de piperonal, 34,63 mmol de acrilato de etila, 17,31 mmol de DABCO e 20 mL etanol. A reação foi finalizada após 96 horas de irradiação de ultrassom e concentrada

em rotaevaporador. Em seguida, o produto foi purificado em coluna cromatográfica com solução eluente de 30% acetato:70 % hexano (v/v).

A reação para os adutos **66j-k** foram realizados a partir de 3 nitro e 4-nitrobenzaldeído em micro-ondas. Em um vial foram adicionados uma barra de agitação magnética, 15,92 mmol de aldeído, 23 mmol de acrilato de etila e 256 mmol de DABCO. O frasco foi fechado com tampa própria e submetido a irradiação de micro-ondas durante 10 minutos a 80 °C. Em seguida, a reação foi concentrada para retirada do acrilato de etila e a coluna cromatográfica com solução eluente de 20% acetato : 80% hexano (v/v) foi realizada para separação dos compostos.

AMBH 66f

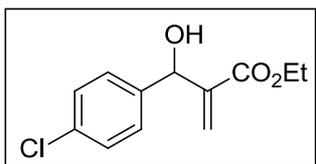


RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,39 – 7,25 (m, 5H); 6,33 (s, 1H); 5,80 (s, 1H); 5,55 (s, 1H); 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,08 (s, 1H); 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (151 MHz; CDCl_3) δ 175,4; 142,2; 141,4; 128,4; 127,9; 126,6; 125,9; 73,8; 60,8; 14,0.

EM(70 eV) m/z : 206(M^+), 105(100)

AMBH 66g

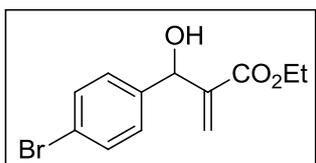


RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (s, 4H); 6,30 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H); 5,80 (t, $J = 1,2$ Hz, 1H); 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz; 2H); 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (151 MHz; CDCl_3) δ 166,2; 141,9; 13,9; 133,6; 128,6; 128,0; 126,1; 72,8; 61,1; 14,1.

EM(70 eV) m/z : 240(M^+), 139(100)

AMBH 66h

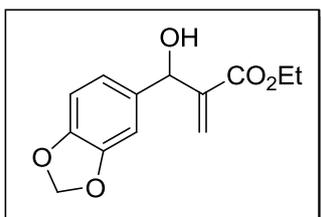


RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,48 – 7,45 (m, 2H); 7,27 – 7,23 (m, 2H); 6,33 (s, 1H); 5,80 (t, $J = 1,1$ Hz, 1H); 5,50 (s, 1H); 4,18 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,14 (s, 1H); 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (600 MHz, CDCl_3) δ 166,2; 141,8; 140,4; 131,5; 128,3; 126,2; 121,7; 72,9; 61,1; 14,1

EM(70 eV) m/z : 284(M^+), 185(100)

AMBH 66i

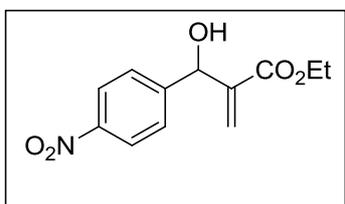


RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 6,85 – 6,70 (m, 2H); 6,31 – 6,24 (m, 1H); 5,94 (s, 2H); 5,83 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H); 5,48 (s, 1H); 4,22 – 4,14 (m, 2H); 2,97 (s, 1H); 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 166,3; 147,8; 147,2; 142,2; 135,4; 125,6; 120,2; 108,1; 107,2; 101,1; 73,1; 61,0; 14,1.

EM(70 eV) m/z : 250(M^+), 149(100)

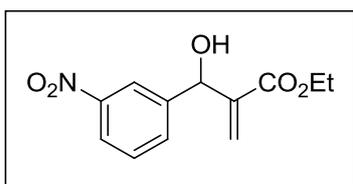
AMBH 66j



RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 8,23 (s, 1H); 8,12 (dd, $J = 8,2; 2,2$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,50 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H); 6,40 (s, 1H), 5,85 (s, 1H); 5,60 (s, 1H); 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H); 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166,35; 148,32; 144,05; 141,44; 132,88; 129,75; 126,84; 122,56; 121,52; 72,94; 61,28; 13,99.

AMBH 66k



RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 8,23 – 8,18 (m, 2H); 7,60 – 7,54 (m, 2H); 6,40 (s, 1H); 5,85 (t, $J = 0,9$ Hz, 1H); 4,22 (q, $J=7,1$ Hz, 2H); 3,39 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H); 1,22 (t, $J=7,1$ Hz; 3H).

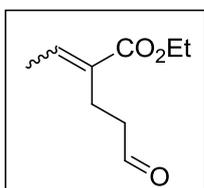
RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 166,0; 148,7; 147,5; 141,2; 127,3; 127,0; 123,6; 72,8; 61,3; 14,0.

EM(70 eV) m/z : 250(M^+), 150(100)

6.1.3. Rearranjo Hurd-Claisen

A reação de rearranjo Hurd-Claisen foi realizado em um frasco de Schlenk. O aduto Morita-Baylis-Hillman (2,5 mmol), etil vinil éter⁶¹ (13 mmol) e acetato de mercúrio (2,4 mol%) foram colocados para reagir por 48 horas em banho de óleo a 100 °C. Em seguida, a reação foi tratada com 7,5 mL de éter etílico e lavada com solução saturada de cloreto de sódio (3 x 5 mL). A fase orgânica foi separada por filtração e em seguida foi seca com sulfato de sódio e foi concentrada em rotaevaporador. Alíquotas da reação antes da purificação cromatográfica, foram analisados por RMN de ^1H para cálculo de conversão e seletividade. A purificação foi realizada em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando solução eluente 10% acetato de etila:90% hexano (v/v).

Aldeído 67a



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ *E* 9,78 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H); *Z* 9,76 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H), *E* 6,92 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), *Z* 6,11 (q, $J = 7,1$ Hz), *E* 4,24 – 4,17 (m, 2H), *Z* 3,72 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), *E/Z* 2,65 – 2,56 (m, 6H), *Z* 1,99 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), *E* 1,84 (d, $J=7,2$ Hz, 3H), *E/Z* 1,33 – 1,27 (m, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ *Z* 201,73; *E* 201,67; *Z* 167,42; *E* 167,23; *E* 138,63; *Z* 138,60, *E* 131,44; *Z* 130,91; *E* 60,51; *Z* 60,24; *Z* 43,46; *E* 43,02; *E/Z* 27,33; *E/Z* 19,22; *E/Z* 15,80; *Z* 14,26; *E* 14,24.

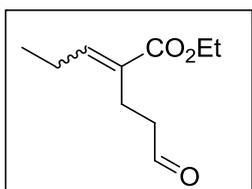
IR (ATR): 2984, 1715, 1448, 1379, 1263, 1182.

MS(70 eV) m/z : (M)⁺ 170, 41(100)

⁶¹ O etil vinil éter pode ser utilizado até uma semana após sua destilação, desde que guardado em geladeira em frasco devidamente vedado.

HRMS (ESI-TOF): $[M+Na]^+$ cálculo para $C_9H_{14}NaO_3$ 193,0835; encontrado 193,0831.

Aldeído 67b



RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9,78 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H); 9,77 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,81 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 5,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 4,24 – 4,17 (m, 4H); 2,65 – 2,55 (m, 8H), 2,26 – 2,19 (m, 4H); 1,33 – 1,27 (m, 4H); 1,04 (m, 6H); 1,02 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H).

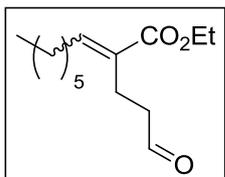
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 201,73; 201,66; 167,35; 145,58; 145,39; 129,77; 129,66; 60,49; 60,45; 43,39; 43,26; 22,94; 21,91; 21,83; 19,39; 14,16; 13,70; 13,19; 13,16.

IR (KBr): 2976; 2729; 1709; 1644; 1461; 1372; 859.

EM(70 eV) m/z : 156(M^+), 41(100)

HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{27}O_3$ 185,1172; encontrado 185,1187

Aldeído 67c



1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ *E* 9,78 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), *Z* 9,77 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), *E* 6,82 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), *Z* 5,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), *E/Z* 4,23 – 4,17 (m, 2H), *E/Z* , 2,64 – 2,55 (m, 4H), *E/Z* 2,22 – 2,17 (m, 2H), *E/Z* 1,48 – 1,21 (m, 11H), *E/Z* 0,90 – 0,86 (m, 3H).

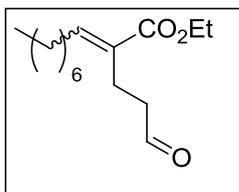
^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ *E* 201,6; 167,3; 144,2; 130,2; 60,5; 43,3; 31,7; 29,3; 29,0; 28,60; 22,6; 14,0; *EZ* 19,5; *EZ* 14,2; *Z* 201,7; 167,3; 144,3; 129,8; 60,2; 43,5; 31,7; 29,3; 28,9; 28,5; 22,5; 14,00.

IR (ATR): 2923, 2854, 2858, 1705, 1653, 1353, 1268, 1187, 1095, 1037.

MS(70 eV) m/z : 240(M^+), 137(100).

HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calculado para $C_{14}H_{24}O_3$ 241,1798; encontrado 241,1800.

Aldeído 67d



RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ E 9,74 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), Z 9,72 (m, 1H), E 6,78 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), Z 5,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), E/Z 4,21 – 4,12 (m, 2H), E/Z ,60 – 2,50 (m, 4H), E/Z 2,39 (m, 2H), E/Z 2,15 (m, 2H), E/Z 1,43 – 1,17 (m, 22H), E/Z 0,84 (m, 6H).

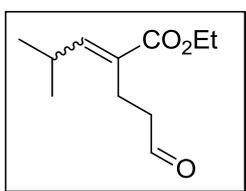
RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ Z 201,7; E 201,7; Z 167,5; E 167,4; Z 144,4; E 144,2; E 130,3; Z 129,8; E 60,5; Z 60,2; Z 43,5; E 43,4; Z 31,8; E 31,7; E/Z 29,6- 27,4; Z 22,6; E 22,6; E 19,6; E 14,3; Z 14,1.

IV (ATR): 2923, 2858, 1707, 1642, 1461, 1370, 1255, 1189.

EM(70 eV) m/z : 254(M^+), 137(100)

HRMS (ESI-TOF): [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3$ 255,1955; encontrado 255,2

Aldeído 67e



RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ E 9,74 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), Z 9,72 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), E 6,57 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), Z 5,69 (dd, $J = 9,8$ Hz, 1H), E/Z 4,19 – 4,12 (m, 2H), E/Z 2,66 – 2,50 (m, aH), E/Z 1,28 – 1,18 (m, 4H), E 0,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 7H), Z 0,94 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H).

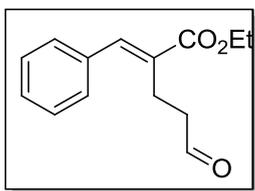
RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ Z 201,6; E 201,6; E 167,5; Z 167,5; E/Z 150,4; E 128,1; Z 127,8; E 60,5; Z 60,3; E 43,7; Z 43,5; Z 28,4; E 27,9; Z 22,6; E 22,2; E 14,2; Z 14,2.

IR (ATR): 2964, 2869, 1708, 1645, 1448, 1313, 1256

EM(70 eV) m/z : 198(M^+), 81(100)

HRMS (ESI-TOF): [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_3$ 199,1329; encontrada 199,1337.

Aldeído 67f



RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 9,74 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,38 – 7,25 (m, 5H), 4,25 (q, $J=7,1$ Hz, 2H); 2,85 – 2,81 (m, 2H); 2,67 – 2,63 (m, 2H); 1,32 (t, $J=7,1$ Hz, 3H).

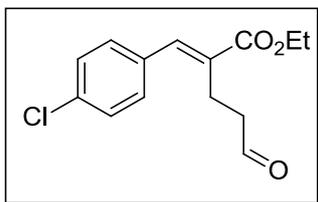
RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 201,3; 167,7; 140,3; 135,3; 131,4; 129,0; 128,7; 128,6; 61,0; 43,2; 20,3; 14,3.

IR (ATR): 2979, 2738, 1701, 1627, 1488, 1365

EM(70 eV) m/z : 232(M^+), 129(100)

HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calculo para $C_{14}H_{17}O_3$ 233,1172; encontrado 233,0790.

Aldeído 67f



RMN de 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ Z 9,79 (s, 1H), E 9,74 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H), E 7,64 (s, 1H), E/Z 7,36 – 7,20 (m, 4H), Z 6,65 (s, 1H), E 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), Z 3,69 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), E/Z 2,81-2,79 (m, 2 H), E/Z 2,71-2,63 (m, 2 H), E 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), Z 1,2 (m, 3H).

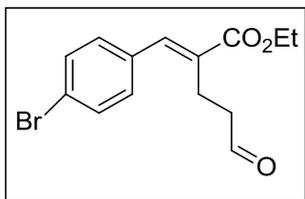
RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) δ E 201,0; 167,5; 166,2; 138,9; 134,6; 133,7; 132,0; 130,3; 128,6; 61,1; 43,0; 20,2; 14,3.

IR (ATR): 2984, 2724, 1702, 1635,1592, 1492, 1256, 1166.

MS (70 eV) m/z : 266(M^+), 129(100)

HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ cálculo para $C_{14}H_{16}ClO_3$ 267,0782; encontrado 267,0786.

Aldeído 67g



RMN de 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9,77 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H); 7,65 (s, 1H), 7,54 – 7,51 (m, 2H); 7,21 – 7,17 (m, 2H); 4,28 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 2,82 (m, 2H); 2,68 (m, 2H), 1,35 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

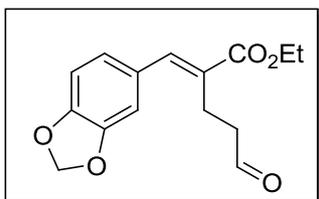
RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) δ 201,0; 167,5; 138,9; 134,1; 132,1; 130,5; 122,9; 61,2; 43,0; 20,2; 14,3.

IR (ATR): 2979, 1702, 1673, 1585, 1481, 1369

EM(70 eV) m/z : 310(M^+), 129(100)

HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ cálculo para $C_{14}H_{15}BrO_3$ ($M+H^+$) 311,0277; encontrado 311,0287.

Aldeído 67i



RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 9,76 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), 60 (s, 1H); 6,82 – 6,78 (m, 4H); 5,96 (s, 2H); 4,23 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 2,84 (m, 2H); 2,67 – 2,63 (m, 2H); 1,30 (t, $J=7,1$ Hz, 3H).

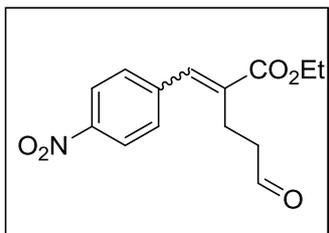
RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 201,3; 167,9; 148,1; 148,0; 139,9; 129,8; 129,2; 124,0; 109,0; 108,6; 101,4; 61,0; 43,1; 20,3; 14,3.

IR (ATR): 2978, 2896, 1702, 1623, 1494, 1446, 1365.

EM(70 eV) m/z : 276(M^+), 203(100)

HRMS (ESI-TOF): $[\text{M}+\text{H}]^+$ cálculo para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_5$ 277,1071; encontrado 277,1071.

Aldeído 67j



RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ *Z* 9,80 (s, 1H), *E* 9,73 (s, 1H), *E* 8,23 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), *Z* 8,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), *E* 7,71 (s, 1H), *E* 7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), *Z* 7,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), *Z* 6,76 (s, 1H), *E* 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 11H), *Z* 4,10 (q, $J = 7,1$ Hz, 3H), *E* 2,81 – 2,76 (m, 2H), *E/Z* 2,76 – 2,71 (m, 4H), *E* 2,68 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H), *E* 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), *Z* 1,08 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ *E* 200,42; *E* 200,35; *Z* 167,90; *E* 166,91; *Z* 147,77; *E* 147,48; *Z* 142,76; *E* 141,93; *E* 137,55; *Z* 136,25; *E* 123,90; *Z* 12,37; *E* 61,46; *Z* 61,22; *E* 42,86; *Z* 42,43; *Z* 29,71; *E* 27,81; 20,31; *E* 14,25; *Z* 13,81.

EM(70 eV) m/z : 251(M^+), 73(100)

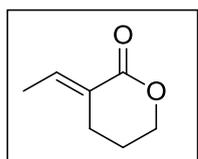
HRMS (ESI-TOF): $[\text{M}+\text{H}]^+$ cálculo para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_5$ 278,1023; encontrado 278,1042.

6.1.4. Reação de lactonização

A uma solução de aldeído (1,0 mmol do aldeído), em 10 mL de etanol absoluto foi adicionado lentamente 2.0 mmol de borohidreto de sódio. A reação foi agitada magneticamente e seu tempo, conforme acompanhamento por CCD, variou entre 10 e

20 minutos. Após verificar consumo do aldeído, foi adicionado HCl 1% gota a gota até pH=2-3. Em seguida, o meio reacional foi neutralizado com adição de solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi extraída com CH₂Cl₂ (3 vezes), seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em rotaevaporador. Sem maiores purificações, em um frasco de Schlenk, o álcool (1 mmol) obtido na etapa anterior foi submetido à condição de lactonização, juntamente com ácido trifluoroacético (1.5 mmol) e diclorometano seco (4 mL) por 24 horas à 40 °C. Passado este período, a reação foi resfriada e, posteriormente, neutralizada com adição de solução saturada de bicarbonato de sódio e extraído com diclorometano 3 vezes. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e concentrada em rotaevaporador em banho de gelo. A purificação do produto foi feita em coluna de sílica gel utilizando como solução eluente 15% de acetato de etila: 85% hexano (v/v) para lactonas aromáticas e com 10 % de éter de petróleo : 90% diclorometano para lactonas alifáticas.

Lactona *E*-69a



RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,14 (qt, *J* = 7,2; 2,4 Hz, 1H); 4,32 – 4,29 (m, 2H); 2,54 – 2,50 (m, 2H); 1,94 (dt, *J* = 11,1; 6,5 Hz, 2H); 1,79 (dt, *J* = 7,2; 1,4 Hz, 4H).

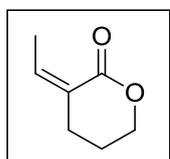
RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 166,6; 141,1; 126,5; 68,5; 23,4; 22,6; 14,0.

IR (ATR): 2938, 1698, 1626, 1442, 1383, 1258, 1157.

EM (70 eV) *m/z*: 126(M⁺), 126(100)

HRMS (ESI-TOF): [M+H]⁺ calculado para C₇H₁₁O₂ 127,0754; encontrado 127,0754.

Lactona *Z*-69a



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,18 (qt, *J* = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 4,46 – 4,16 (m, 2H), 2,57 (tt, *J* = 6,7, 1,9 Hz, 2H), 2,10 (dt, *J* = 7,3, 1,8 Hz, 3H), 1,96-1,88 (m, 2H).

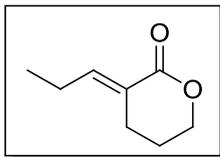
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 165,93; 142,63; 125,74; 68,59; 29,12; 23,22; 16,18.

IR (ATR): 2941, 1708, 1639, 1407, 1259, 1142.

EM (70 eV) *m/z*: 126 (M⁺), 67 (100)

HRMS (ESI-TOF): [M+H]⁺ calculado para C₇H₁₁O₂ 127,0754; encontrado 127,0754.

Lactona E-69b



$^1\text{H RMN}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7,06 – 7,01 (m, 1H), 4,33 – 4,29 (m, 2H), 2,54–2,51 (m, 2H), 2,20 – 2,14 (m, 2H), 1,96 – 1,92 (m, 2H), 1,09 – 1,07 (m, 3H).

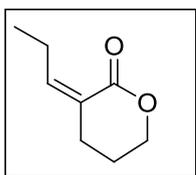
$\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 166,82; 147,82; 124,99; 68,56; 23,73; 22,99; 21,55; 12,65.

IV: 2970, 2866, 1710,1636,1383,1302,1244,1153,1089

$\text{MS (70 eV) } m/z$: 140 (M^+), 67 (100)

$\text{HRMS (ESI-TOF): [M+H]}^+$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2$ 141,0910; encontrado 141,0920.

Lactona Z-69b



$\text{RMN } ^1\text{H}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6,02 (tt, $J = 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 4,29 – 4,23 (m, 2H), 2,60 – 2,50 (m, 4H), 1,97 – 1,86 (m, 2H), 1,03 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

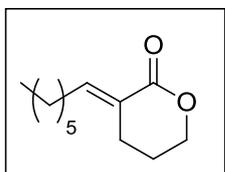
$\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 165,93; 149,68; 124,09; 68,87; 29,58; 23,36; 23,15; 13,85.

IV: 2964, 1705, 1630, 1389, 1239, 1141, 1066.

$\text{MS (70 eV) } m/z$: 140 (M^+), 67 (100)

$\text{HRMS (ESI-TOF): [M+H]}^+$ calculado para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2$ 141,0910; encontrado 141,0919.

Lactona E- 69c



$^1\text{H RMN}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7,06 (tt, $J = 7,5; 2,4$ Hz, 1H), 4,32 – 4,29 (m, 2H), 2,52 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,14 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,95 – 1,91 (m, 2H), 1,49 – 1,43 (m, 2H), 1,36 – 1,23 (m, 6H), 0,89 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

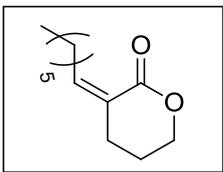
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 166,75; 146;89; 125,19; 68,51; 31,57; 29,03; 28,31; 28,05; 23,56; 22,63; 22,51; 13,94.

IV: 2935, 2935, 1716, 1624, 1394, 1256, 1170.

MS (70 eV) m/z : 196 (M^+), 113 (100)

HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calculado para $C_{12}H_{21}O_2$ 197,1536; encontrado .197,1529.

Lactona Z-69c

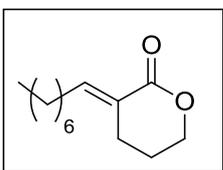


1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.05 (tt, $J = 7,2; 1,7$ Hz, 1H), 4,28 – 4,26 (m, 2H), 2,62 – 2,55 (m, 4H), 1,95 – 1,90 (m, 2H), 1,36 – 1,24 (m, 6H), 0,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

MS (70 eV) m/z : 196 (M^+), 139 (100)

HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calculado para $C_{12}H_{21}O_2$ 197,1536; encontrado 197,1528.

Lactona E-69d



RMN de 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,01 (tt, $J = 7,5; 2,3$ Hz, 1H); 4,28 – 4,24 (m, 2H); 2,47 (m, 2H); 2,10 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,89 (m, 2H); 1,31 – 1,18 (m, 11H); 0,84 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

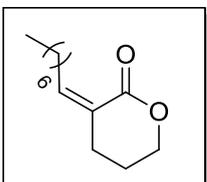
RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) δ 166,7; 146,8; 125,3; 68,5; 31,7; 29,4; 29,1; 28,3; 28,1; 23,6; 22,7; 22,6; 1,1.

IV: 2927, 2863, 1717, 1630, 1455, 1383, 1272, 1168

EM (70 eV) m/z : 210(M^+), 41(100)

HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calculado para $C_{13}H_{23}O_2$ 211,1693; encontrado 211,1690.

Lactona Z-69d



RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6,04 (tt, $J = 7,2; 1,7$ Hz, 1H), 4,28 – 4,25 (m, 2H), 2,64 – 2,53 (m, 4H), 1,96 – 1,88 (m, 2H), 1,46 – 1,38 (m, 2H), 1,35 – 1,21 (m, 9H), 0,88 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

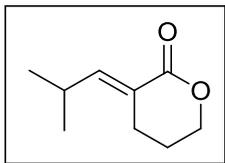
RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) δ 166,25; 148,45; 124,69; 68,79; 31,81; 29,79; 29,42; 29,33; 29,31; 29,14; 23,43; 22,65; 14,11.

IV: 2912, 2861, 1716, 1630, 1457, 1389, 1262, 1164, 1106, 1078.

EM(70 eV) m/z : 210(M^+), 41(100)

HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calculado para $C_{13}H_{23}O_2$ 211,1693; encontrado 211,1690.

Lactona E-69e



RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6,87 (dt, $J = 10,1$; 2,3 Hz, 1H), 4,33 – 4,29 (m, 2H), 2,63 – 2,57 (m, 1H), 2,55 (td, $J = 6,7$, 2,3 Hz, 2H), 1,91-1,95 (m, 2H), 1,04 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

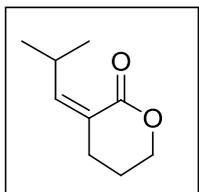
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167,04; 152,70; 123,18; 68,42; 27,33; 23,27; 22,68; 21,42.

IV: 2923, 2861, 1716, 1630, 1394, 1233, 1135

MS (70 eV) m/z : 154 (M^+), 81 (100)

HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calculado para $C_9H_{14}O_2$ 155,1067; encontrado 155,1055.

Lactona Z-69e



1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 5,82 (dt, $J = 9,7$; 1,8 Hz, 1H), 4,29 – 4,23 (m, 1H), 2,54 (td, $J = 6,9$; 1,7 Hz, 1H), 1,01 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

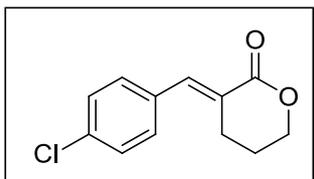
^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165,80; 153,99; 122,80; 68,28; 29,32; 28,16; 23,37; 22,40.

IV: 2958, 2861, 1710, 1624, 1394, 1313, 1256, 1153.

MS (70 eV) m/z : 154 (M^+), 81 (100)

HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calculado para $C_9H_{14}O_2$ 155,1067; encontrado 155,1079.

Lactona Z-69f



RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (s, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 4H), 4,56 – 4,31 (m, 2H), 2,85 (td, $J = 6,7$, 2,2 Hz, 1H), 2,03 – 1,77 (m, 1H).

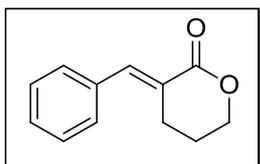
RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 166,62; 140,28; 135,12; 133,34; 131,56; 128,93; 126,27; 68,58; 25,76; 23,14.

IV: 2999, 2864, 2888, 1699, 1619, 1590, 1480, 1394, 1320, 1256, 1164.

EM(70 eV) m/z : 222(M^+), 115(100)

HRMS (ESI-TOF): [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calculado para $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_2$ 223,0523; encontrado 223,0533.

Lactona *E-69f*



RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (t, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 7,46 – 7,34 (m, 6 H), 4,42 – 4,38 (m, 2 H), 2,89 (dt, $J = 6,59, 2,47$ Hz, 2H), 1,95-2,00 (m, 2 H).

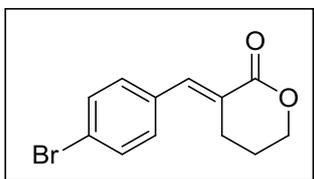
RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 166,9; 141,7; 135,0; 130,3; 129,4; 128,7; 126,0; 68,7; 25,9; 23,0.

IV (ATR): 2984, 1700, 1607, 1487, 1483, 1382, 1256, 1118.

EM (70 eV) m/z : 188(M^+), 115(100).

HRMS (ESI-TOF): [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2$ 189,0910; encontrado 189,0910.

Lactona *E-69g*



RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,84 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,57 – 7,54 (m, 4H), 4,43 – 4,39 (m, 1H), 2,84 (td, $J = 6,6, 2,4$ Hz, 1H), 2,03 – 1,96 (m, 1H).

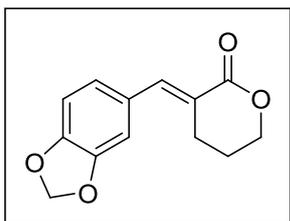
RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 166,68; 140,15; 133,86; 131,84; 131,62; 126,46; 123,35; 68,69; 25,99; 22,93.

IV: 2992, 2964, 2935, 2889, 2854, 1705, 1612, 1585, 1481, 1262, 1175.

EM(70 eV) m/z : 266(M^+), 128(100)

HRMS (ESI-TOF): [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calculo para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ 267,0015; encontrado 267,0016.

Lactona *E-69i*



RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,12 – 6,94 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,47 – 4,34 (m, 2H), 2,87 (td, *J* = 6,7, 2,2 Hz, 2H), 2,09 – 1,94 (m, 2H).

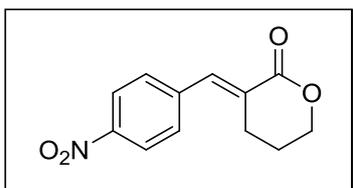
RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 167,16; 148,50; 147,90; 141,39; 129,19; 125,96; 123,77; 109,81; 108,55; 101,53; 68,49; 26,05; 22,98.

IV: 2966, 2906, 1681, 1615, 1579, 1502, 1454, 1400

EM(70 eV) *m/z*: 232(M⁺), 115(100)

HRMS (ESI-TOF): [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₁₂O₄ 233,0808; encontrado 233,1.

Lactona *E*-69j



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,32 – 8,23 (m, 1H), 7,93 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,61 – 7,54 (m, 1H), 4,49 – 4,40 (m, 1H), 2,87 (td, *J* = 6,6, 2,5 Hz, 1H), 2,05 – 1,97 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 165,93; 141,24; 138,83; 130,60; 129,47; 123,74; 68,56; 25,83; 22,98.

IV: 2970, 1699, 1515, 1331, 1164, 1112, 1066.

HRMS (ESI-TOF): [M+H]⁺ calculado para C₁₂H₁₁NO₄ 234,0761; encontrado 234,0779.

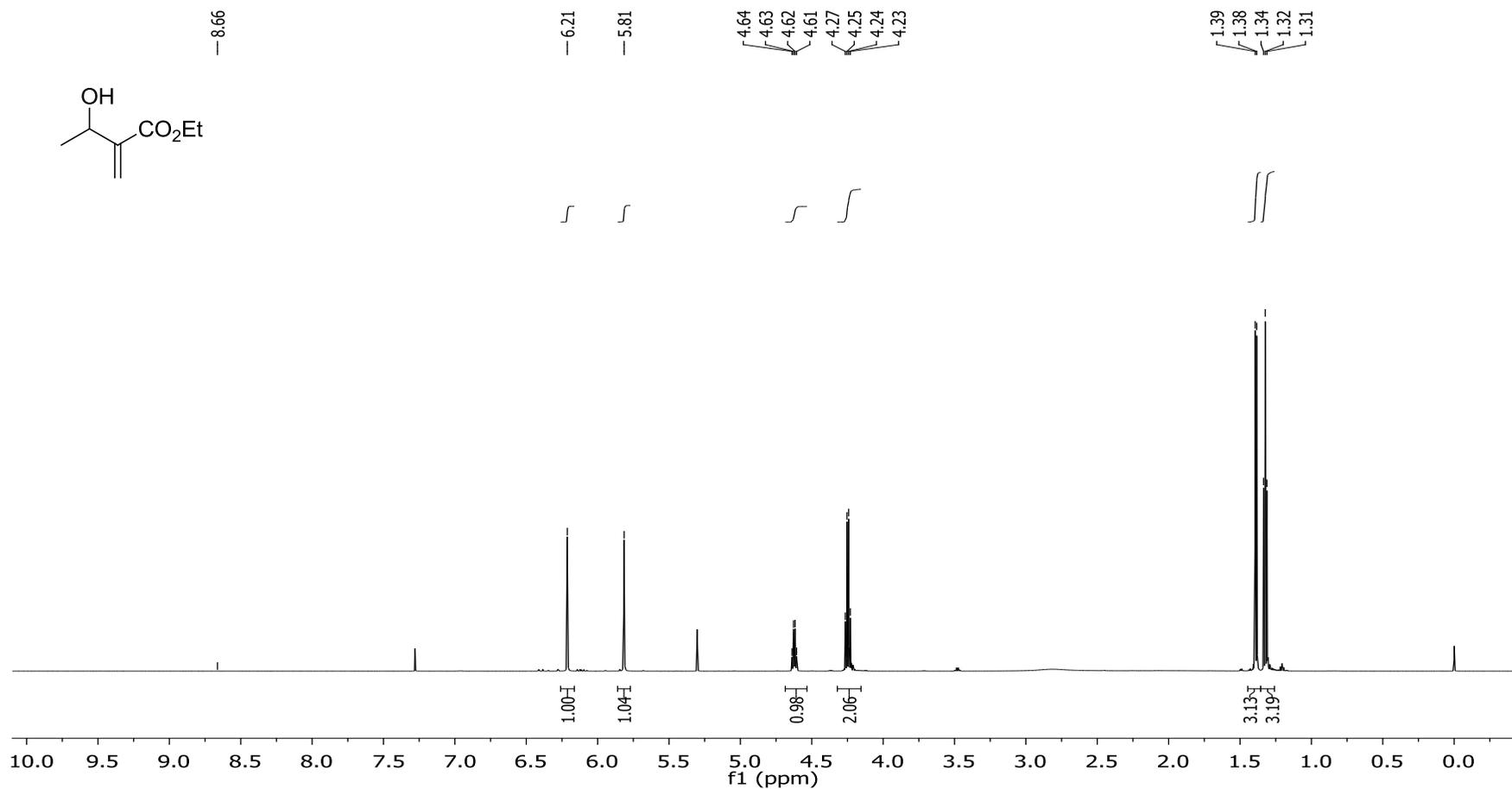
7. Bibliografia

1. (a) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811; (b) Basavaiah, D.; Reddy, R. J.; Lenin, D. V. *Helv. Chim. Acta*, **2010**, *93*, 1180; (c) Singh, V.; Batra, S. A. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 4511;
2. Morita, K., Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Japn.* **1968**, *41*, 2815;
3. Rauhut, M.; Currier, H. U. S. Patent 3,074,999, **1963**.
4. Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. German Patent 2155113, **1972**, *77*, 34174q
5. Leonardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F. *Quim. Nova.* **2003**, *26*, 123.
6. Constable, D. J. C.; Curzons, A. D.; Cunningham, V. L. *Green Chemistry*, **2002**, *4*, 521.
7. Claudio, G. L., Silva, F. P. L., Oliveira, R. G., Subrinho, F. L., Andrade, N. G., Vasconcellos, M. L. A. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 2220.
8. a) Bhowmik, S.; Batra, S. *Current Organic Chemistry*, **2014**, *18*, 3078. b) Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447. c) Basavaiah, D.; Venkateswara, R. K.; Jannapu, R. R. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1581. d) Pellissier, H. *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 2831. e) Reddy, T. N.; Rao, V. J. *Tetrahedron Lett.*, **2018**, *59*, 2859.
9. Sarkar, S. M.; Wanzala, E. N.; Shibahara, S.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **2009**, *39*, 5907.
10. Kamal, A.; Krishnaji, T.; Reddy, P. V. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 7232.
11. He, Q.; Zhan, G.; Du, W.; Chen, Y. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 309.
12. Majee, D.; Biswas, S.; Mobin, S. M.; Samanta, S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4378.
13. Wang, X.; Wang, X., Han, Z.; Wang, Z.; Ding, K. *Ang. Chem. Int. Edt.* **2016**, *55*, 1.
14. Amarante, G. W.; Rezende, P.; Cavallaro, M.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 3744.
15. Das, B.; Nikhil, C.; Majhi, A.; Holla, H. *Synlett*, **2006**, 1879..
16. Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 795.
17. Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 285.
18. . Drewes, S. E.; Njamela, O. L.; Emslie, N. D.; Ramesar, N.; Field, J. S. *Synth. Commun.*, **1993**, *23*, 2807.
19. Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 147.
20. Robiette, R.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. **2007** . *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15513 Claisen, L. *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157.
21. (a) Amarante, G. W.; Benassi, M.; Pascoal, R. N.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4370. (b) Cantillo, D.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8615; (c) Rodrigues, T. S.; Silva, V. H. C.; Lalli, P. M.; de Oliveira, H. C. B.; da Silva, W. A.; Coelho, F.; Eberlin, M. N.; Neto, B. D. A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5239; (d) Singh, A.; Kumar, A. *RSC Adv.* **2014**, *5*, 2994; (e) Yempala, T.; Davalgar, V. D.; Gayatri, G.; Sripadi, P.; Kantevari, S. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 99133; (f) Plata, R. E.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3811; (g) Regiani, T.; Santos, V. G.; Godoi, M. N.; Vaz, B. G.; Eberlin, M.

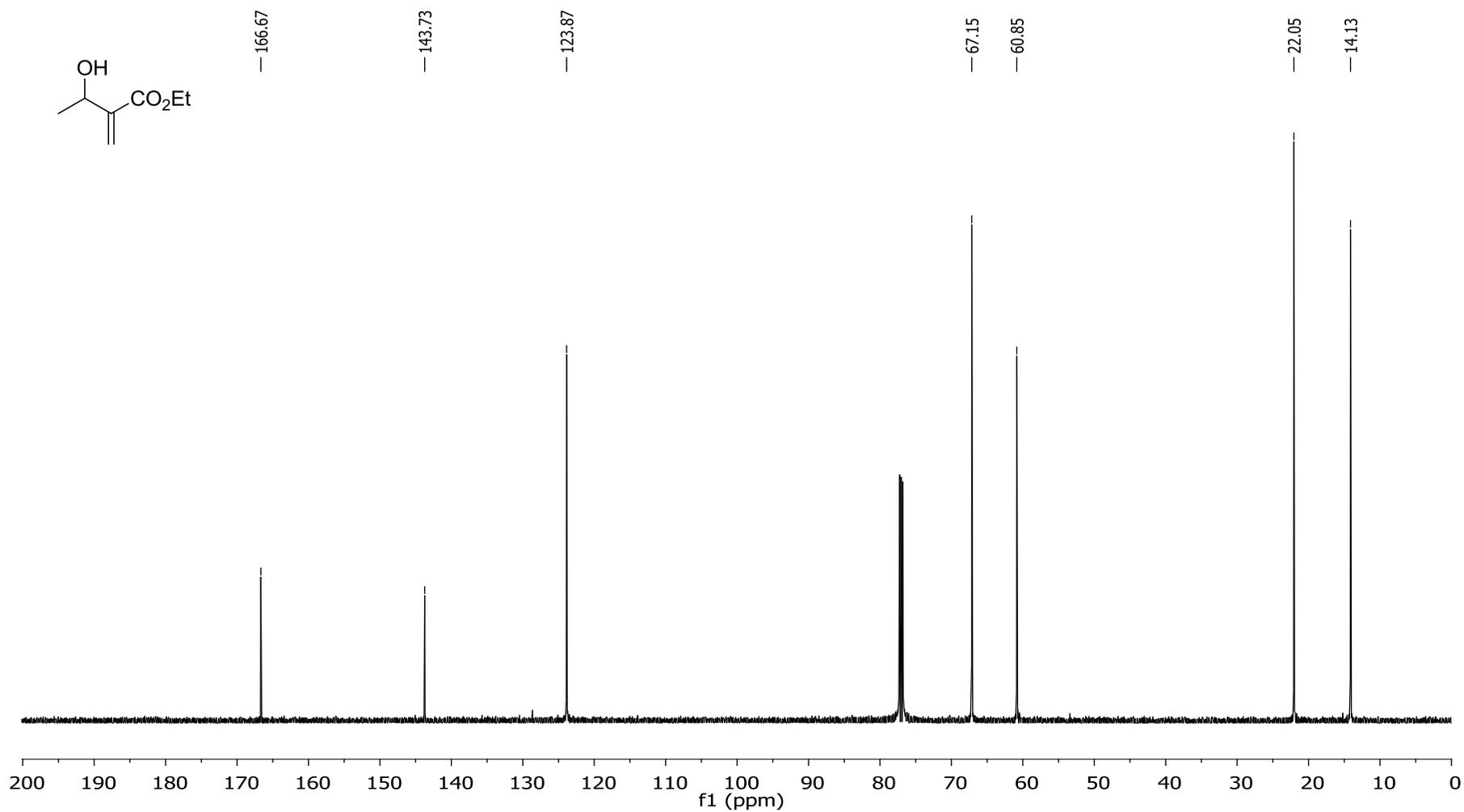
- N.; Coelho, F. *Chem. Comm.* 2011, 47, 6593, (h) Galaverna, R.; Camilo, N. S.; Godoi, M. N.; Coelho, F.; Eberlin, M.; N. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 1089.
22. Claisen, L. *Chem. Ber.* **1912**, 45, 3157.
23. Ziegler, F. E. *Acc. Chem. Res.* **1977**, 10, 227; (b) Lutz, R. P. *Chem. Rev.* **1984**, 84, 205; (c) Castro, A. M. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2939; (d) . Majumdar, K. C. Alam, S. *Tetrahedron.* **2008**, 64, 597; (e) Majumdar, K. C.; Nandi, R. K. *Tetrahedron.* **2013**, 69, 6921; (f) Machado, A. H. L.; Rodrigues, T. C. F.; Silva, W. A. *Curr. Org. Synth.* **2015**, 12, 795.
24. Claisen, L.; Tietze, E. *Chem. Ber.* **1925**, 58, 275.
25. Woodward, R.B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4389.
26. (a) Iwakura, I.; Yabushita, A.; Kobayashi, T. *Chem. Lett.* **2010**, 39, 374; (b) Iwakura, I.; Kaneko, Y.; Hayashi, S.; Yabushita, A.; Kobayashi, T. *Molecules* **2013**, 18, 1995.
27. Yoo, H. Y.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 12047.
28. Cave, B. R. J.; Lythgoe, B.; Metcalfe, D. A.; Waterhouse, I. *J.C.S. Perkin* . **1975**, 1218.
29. Vittorelli, V. P.; Winkler, T.; Hansen, H. J.; Schmid, H. *Helv Chem Acta*, **1968**, 51, 1457.
30. Burrows, C. J.; Carpenter, B. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6983.
31. Aviyente, V.; Yoo, H. Y.; Houk, K. N. *J Org Chem.* **1997**, 3263,6121.
32. Lauer, W. M.; Kilburn, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 2586.
33. Hurd, C. D.; Pollack, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 1905.
34. Burgstahler, A. W.; Nordin, I. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 198.
35. Carroll, M. F. *J. Chem. Soc.* **1940**, 704.
36. Wick, A. E.; Felix, D.; Steen, K.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1964**, 47, 2425
37. Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T.-T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 741.
38. Ireland, R. E.; Mueller, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5897.
39. Horne, A. D.; Fugmann, B.; Yakushijin, K.; Buchi, G. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 62.
40. Basavaiah, D.; Pandiaraju, S.; Krishnamacharyulu, M. *Synlett.* **1996**, 747.
41. Chapuis, C.; Buchi, G. H.; Wuest, H. *Helv. Chim. Acta.* **2005**, 88, 3069.
42. Rodrigues, T. C. A. F. Rearranjo de Claisen clássico em adutos de Morita-Baylis-Hillman. 2014. 128 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade de Brasília, Brasília.
43. Albrecht, A.; Albrecht, L.; Janecki, T. *Eur. J. Org. Chem.* 2011.b) Ng, k.; tran, V., Menehan. *Tet. Lett.* **2016**, 57, 415.
44. Kupchan, S. M.; Hemingway, R. J.; Werner, D.; Karim, A.; McPhail, A. T.; Sim, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 3596.
45. Ng, k. Tran, V. Minehan, *Tet. Let.*, **2016**, 57, 415.
46. Murray, A. W.; Reid, R. G. *J. Chem. Soc. Commun.* **1984**, 1390, 133..
47. Krawczyk, E. *Synthesis*, **2006**, 716.
48. Ramachandran, P. V.; Pratihari, D.; Garner, G.; Raju, B. C. *Tet. Let.* 2011, 52, 498
49. Ferreira, M.; Bisol, T. B.; Conceição, H. P.; Russo, T. v. C.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M. *Synthesis*, 2017, 49, 667.
50. Qi, J.; Zheng, J.; Cui, S. *Org. Lett.* **2018**, 20, 1355.

51. Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopes, E. C. S.; Rossi, R. C. et al. *Tetrahedron*. **2002**, 58, 7437.
52. Srikrishna, A.; Yelamaggad, C. V.; Kumar, P. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**
53. Das, B.; Majhi, A.; Banerjee, J.. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7619.
54. (a) Silva, V. S.; Tolentino, T.A. Santos, F. M. F.; Machado, D. S.; Rodrigues, T. A. F.; Silva, W. A., Oliveira, H. C. B.; Machado, A. H. L. *Org. Biomol. Chem.* **No prelo.**
55. Ksander, G. M.; McMurry, J. E.; Johnson, M. *J. Org. Chem* **1977**, 42, 1180; (b) Elford, T. G.; Hall, D. G. *Synthesis* **2010**, 0893; (c) Appel, R.; Chelli, S.; Tokuyasu, T.; Troshin, K.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 6579.
56. Cheng, H-G; Wu, C; Chen, H.; Chen, R.; Qian, G.; Geng, Z.; Wei, Q.; Xia, Y.; Zhang, J.; Zhang, Y.; Zhou, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, 3444.
57. Jiang, B.; Meng, F-F; Qiu-Ju Liang, Q-J.; Xu, Y-H.; Loh, T-P. *Org. Lett.*, **2017** 19, 914.
58. March, R. G. A.; Eiros, S. *Med. Clínica*. **2013**, 141, 353. b) Tal-Gan, Y. et al. *J.A.C.S.* **2013**, 135, 7869. c) Ren, J. L. et. Al. *Bioinorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 4154. d) Camilli, A.; Bassler, B. L. *Science*. **2006**, 311, 1113
59. Galloway, W. R. J. D.; Hodgkinson, J. T.; Bowden, S. D.; Welch, M.; Spring, D. R. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 28.

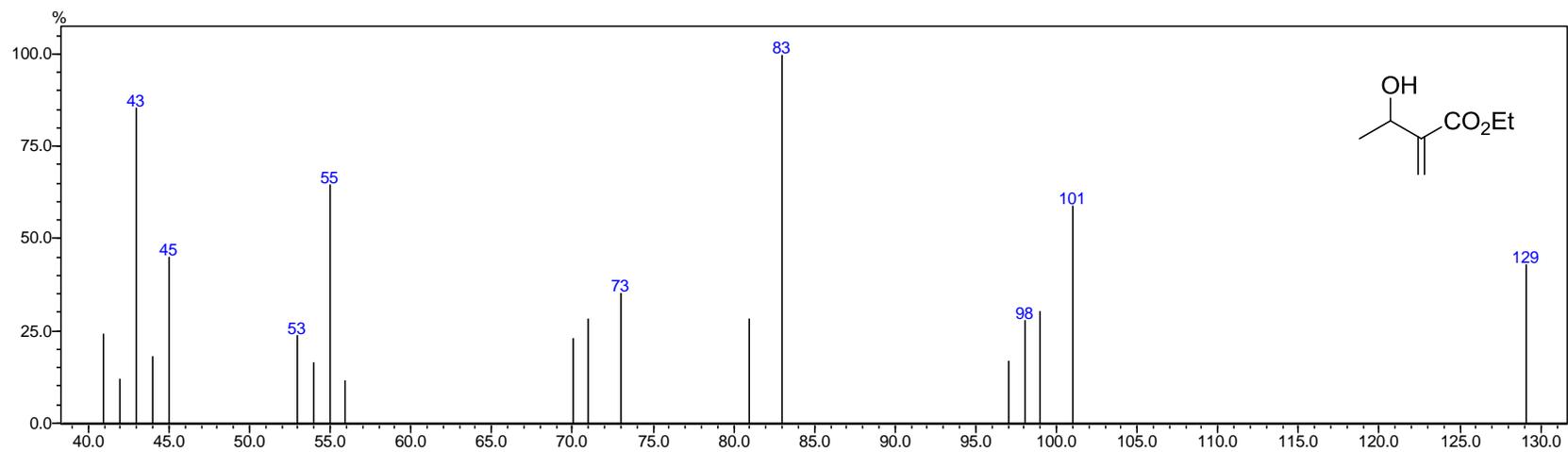
8. Anexos



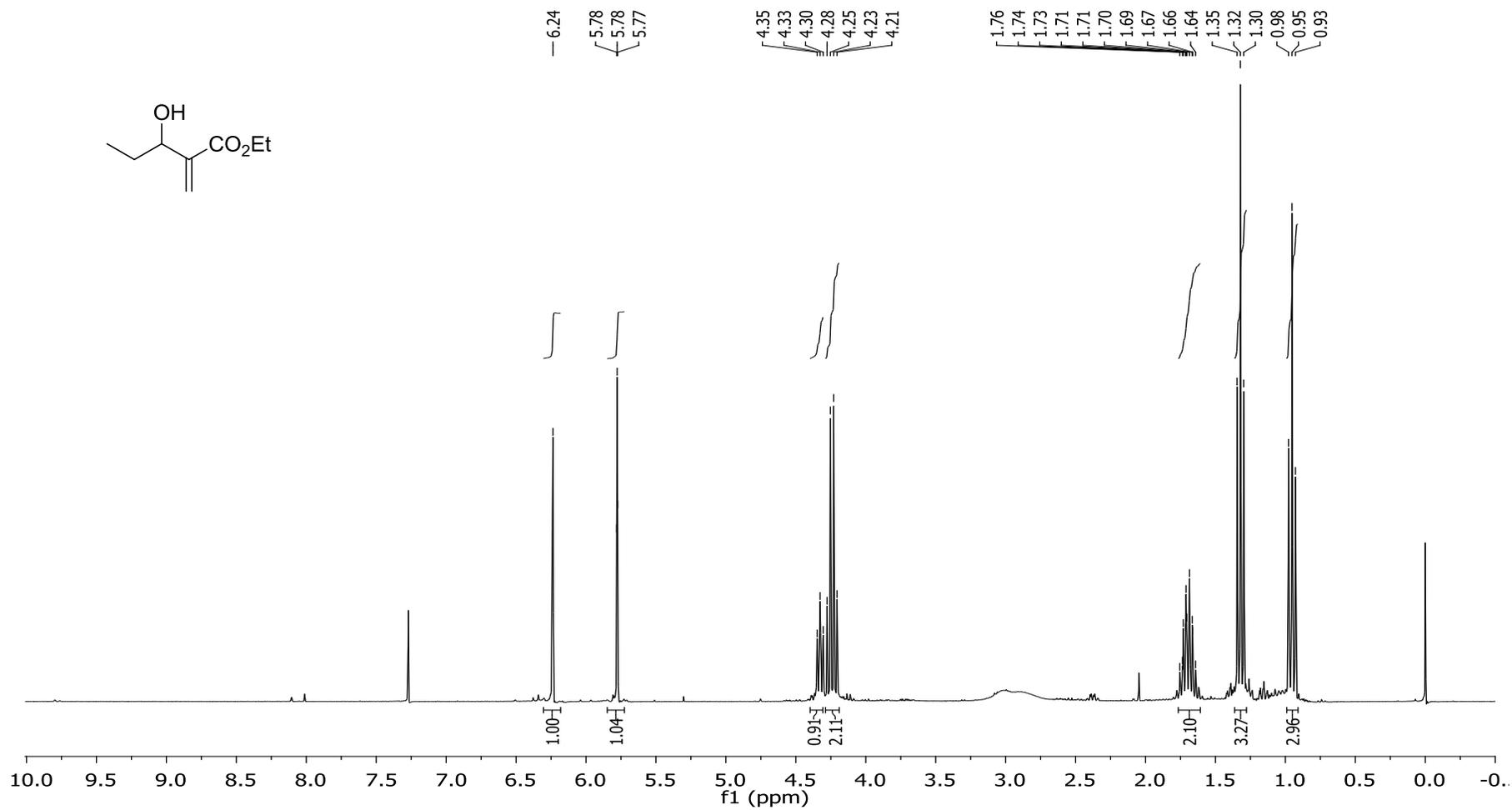
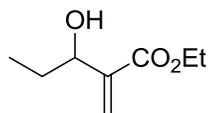
Espectro (RMN ¹H 600 MHz, CDCl₃)-aduto 66a



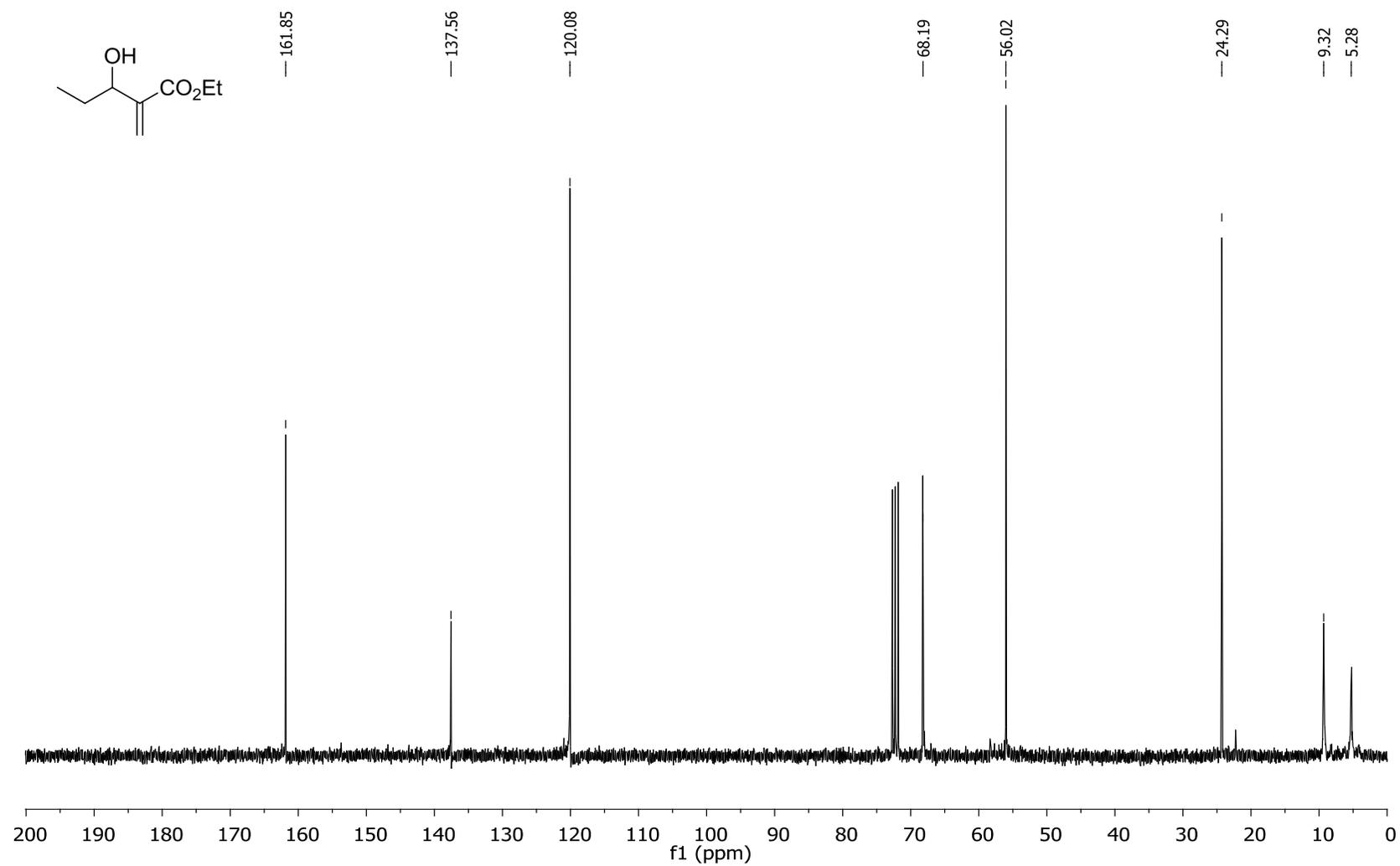
Espectro (RMN ^{13}C 150 MHz, CDCl_3) – aduto 66a



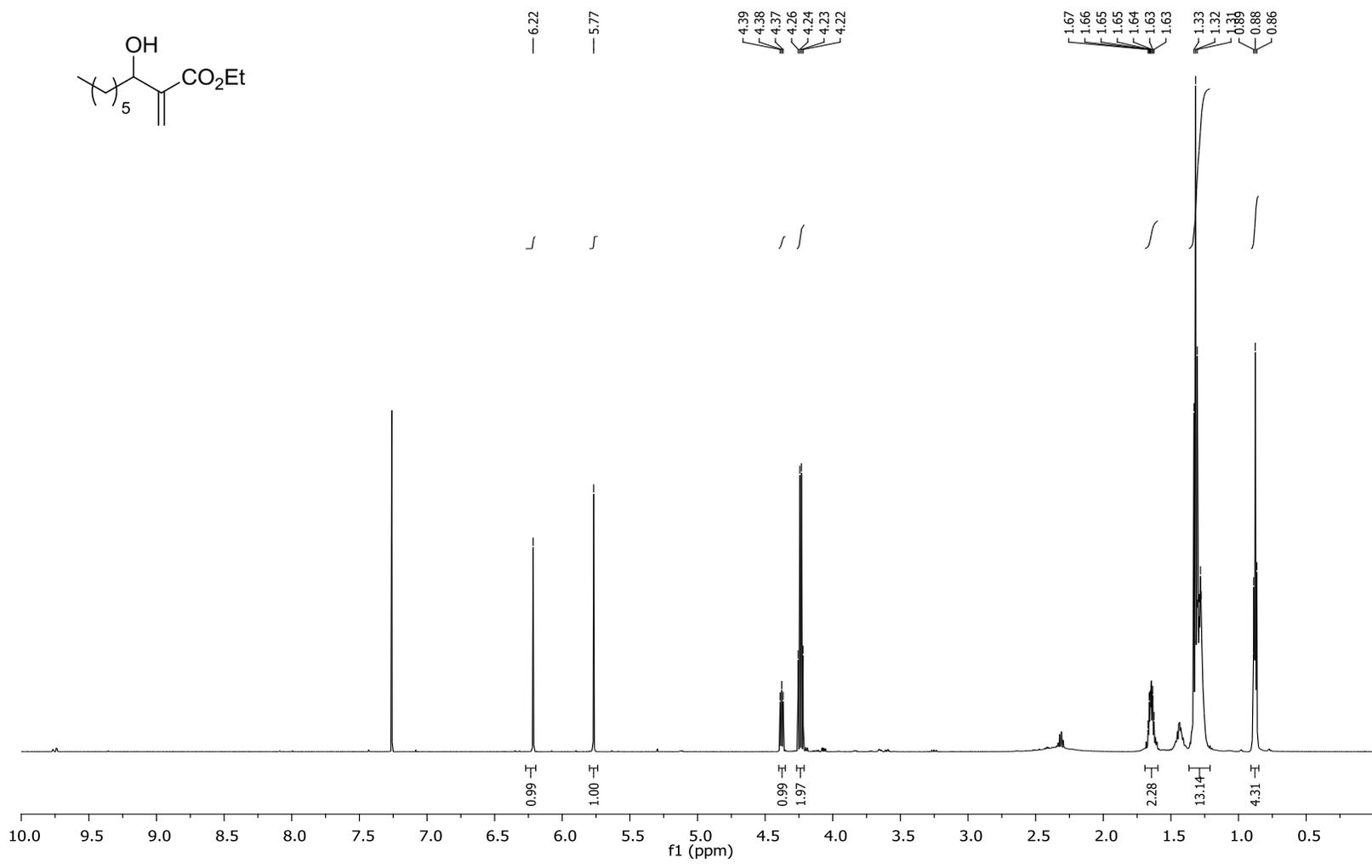
EM aduto 66a



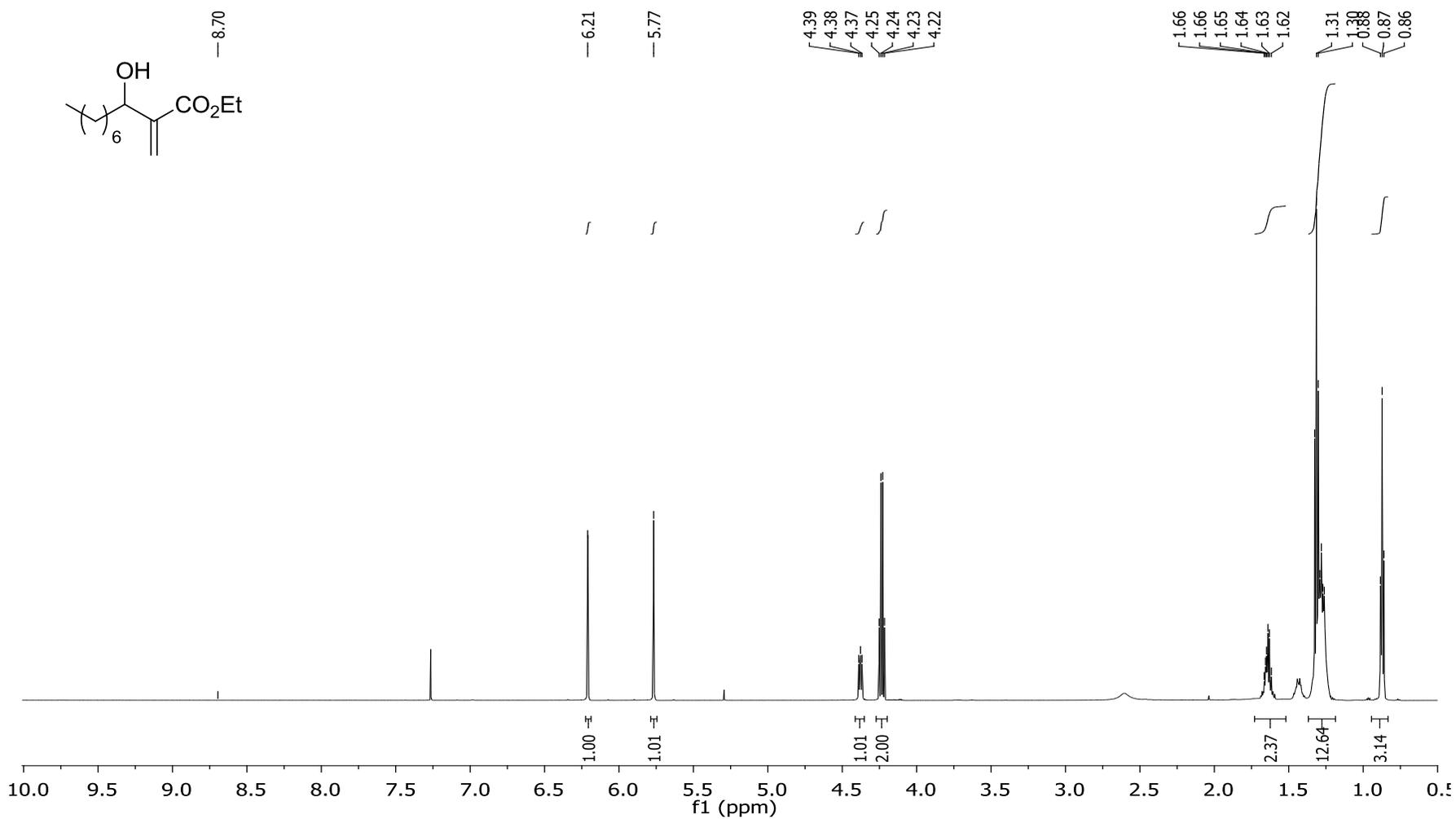
Espectro (RMN ¹H 600 MHz, CDCl₃) aduto 66b



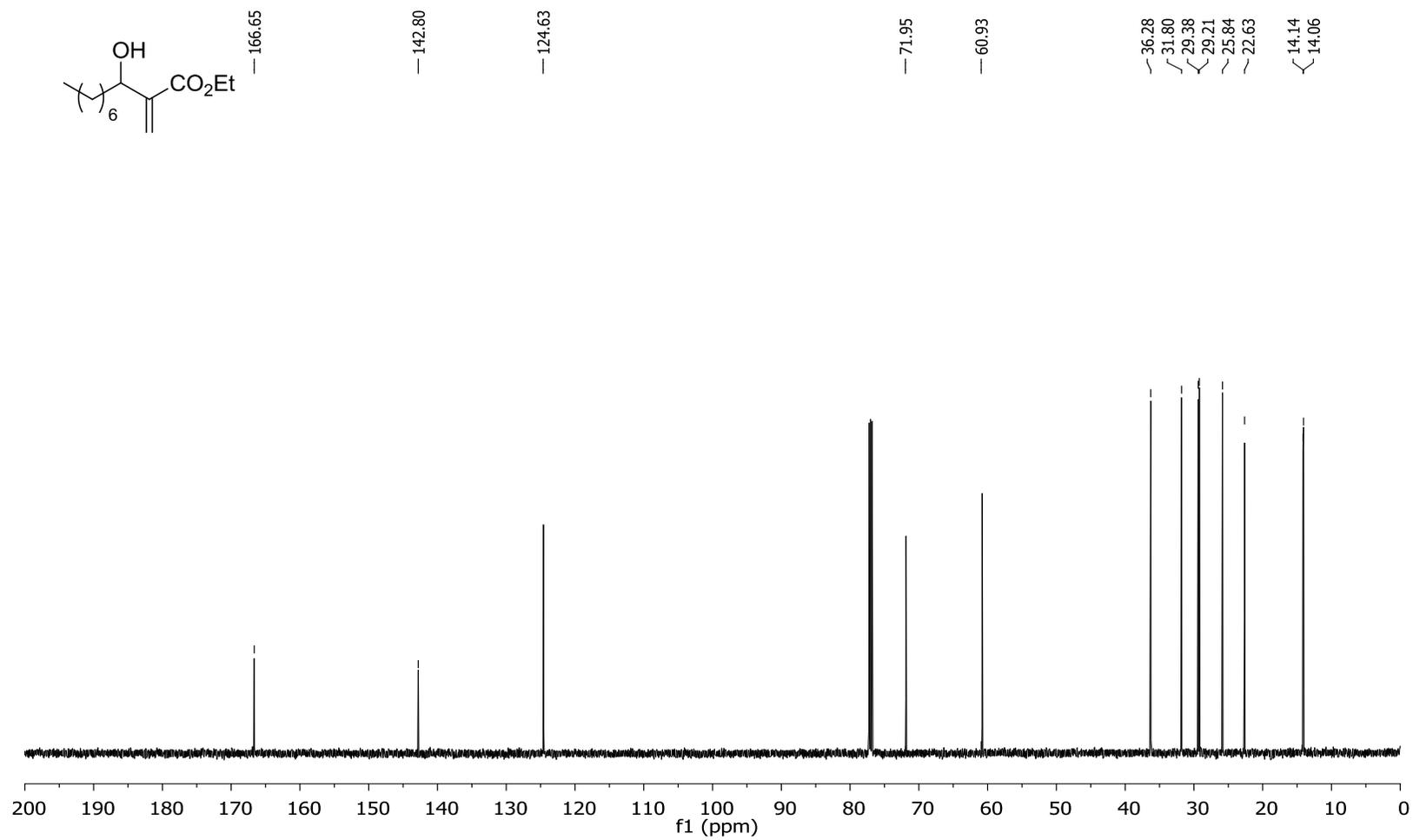
Espectro (RMN ^{13}C 150 MHz, CDCl_3) aduto 66b

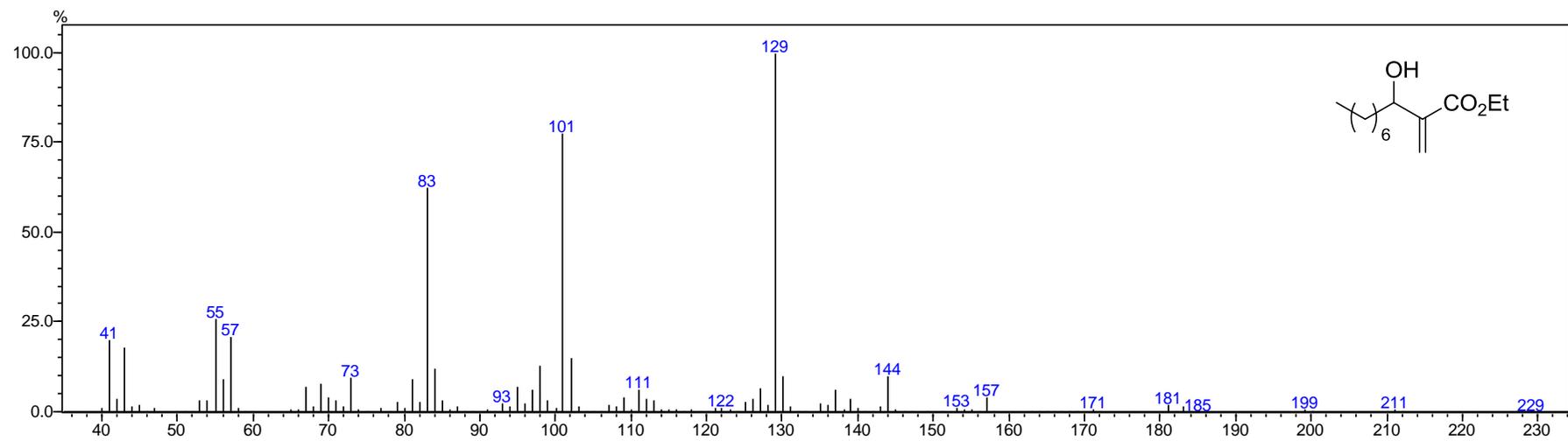


Espectro (RMN ¹³C 150 MHz, CDCl₃) aduto 66c

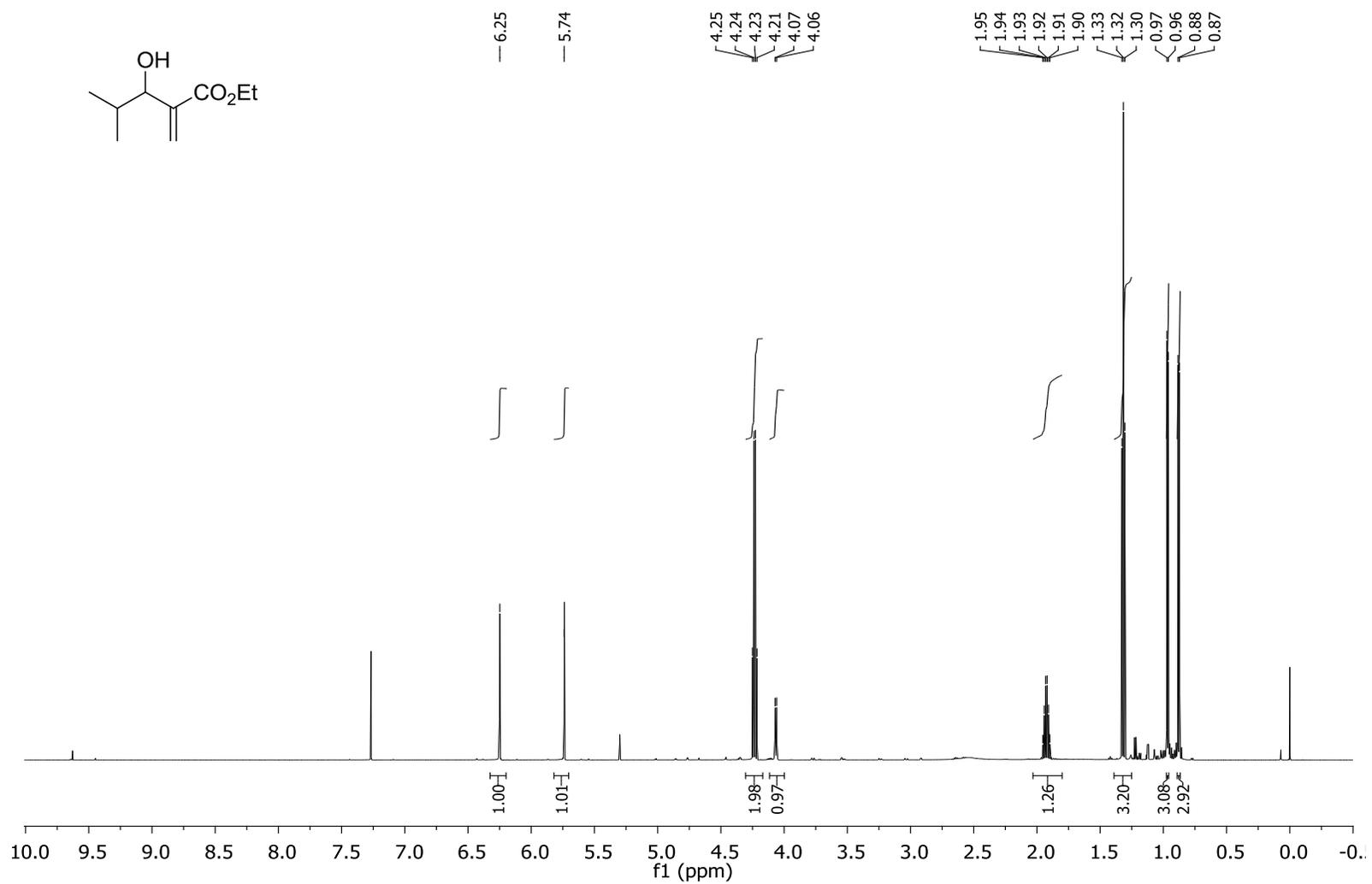


Espectro (RMN ^1H 600 MHz, CDCl_3) aduto 66d

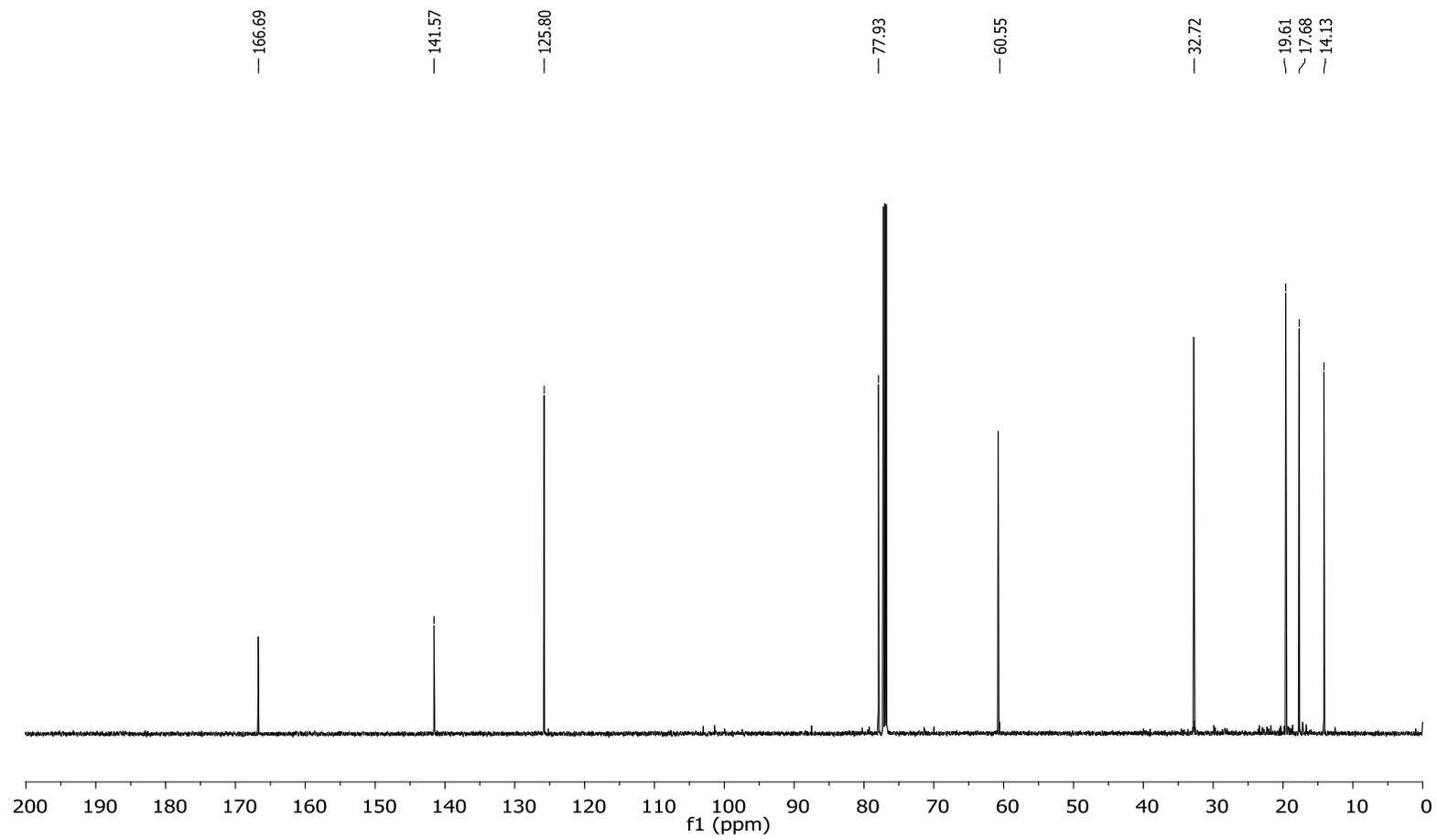




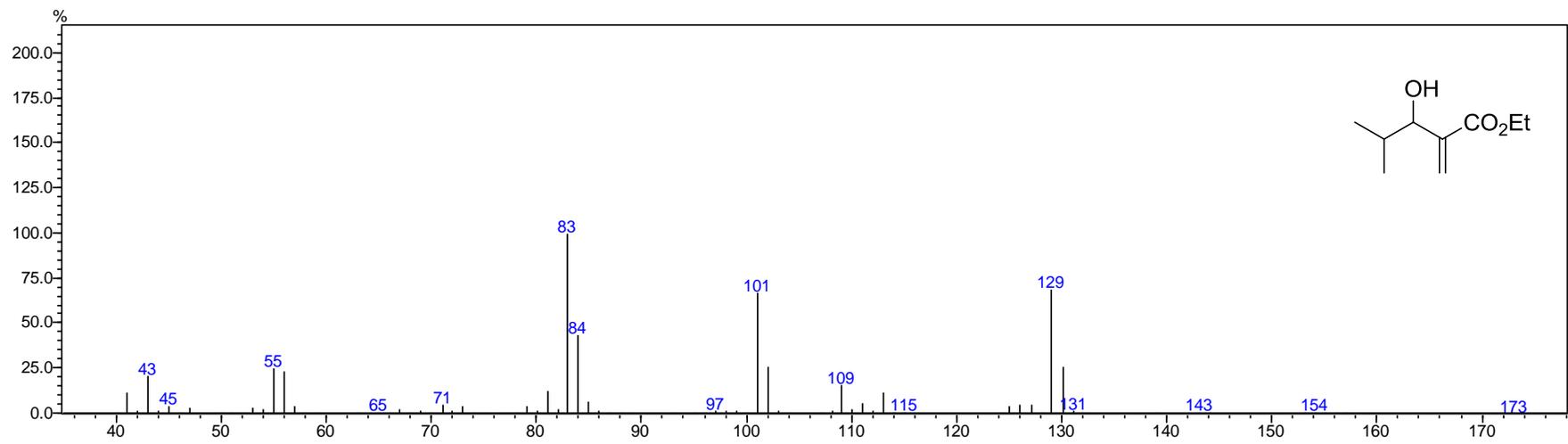
EM aduto 66d



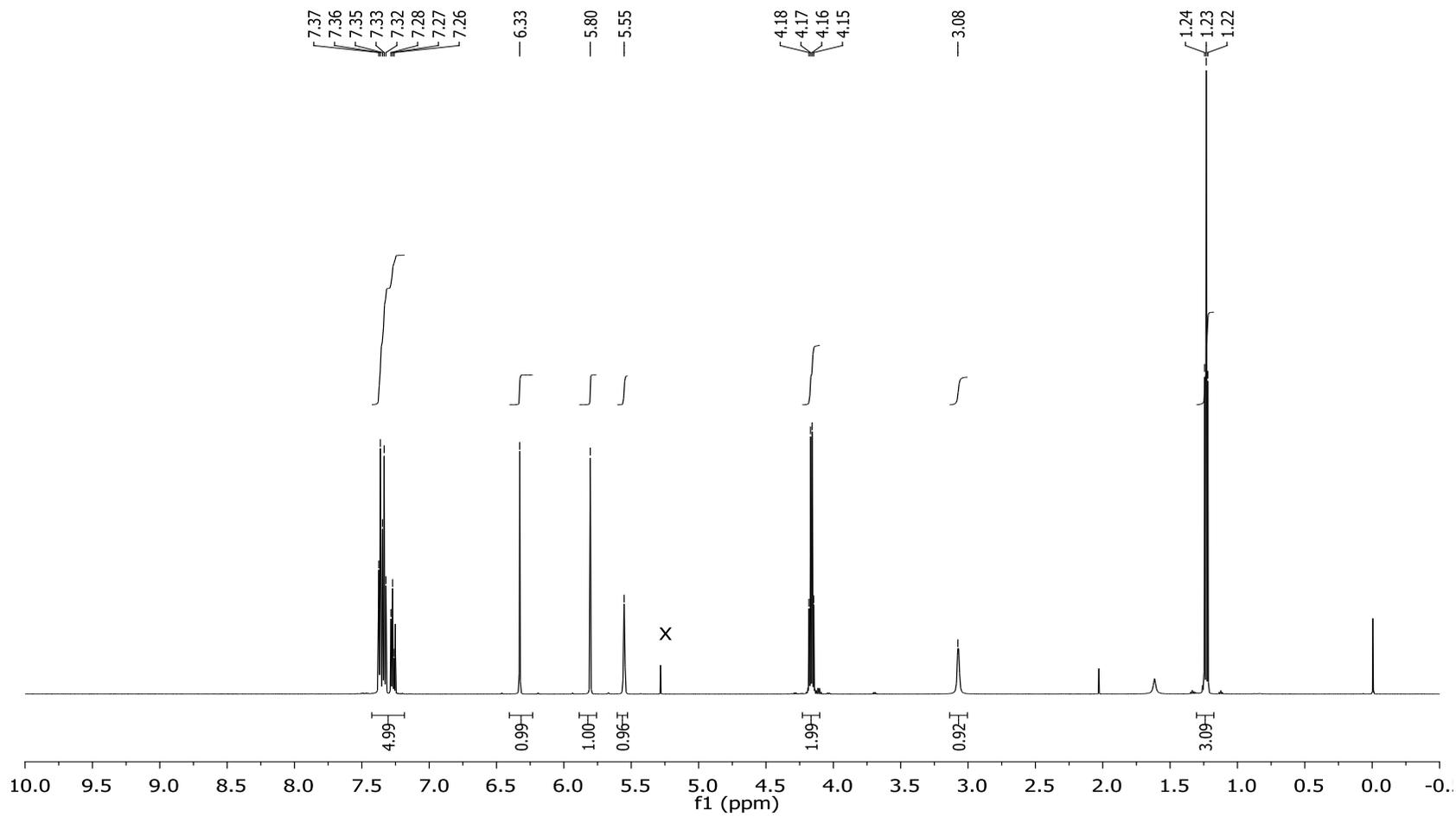
Espectro (RMN ¹H 600 MHz, CDCl₃) aduto 66e



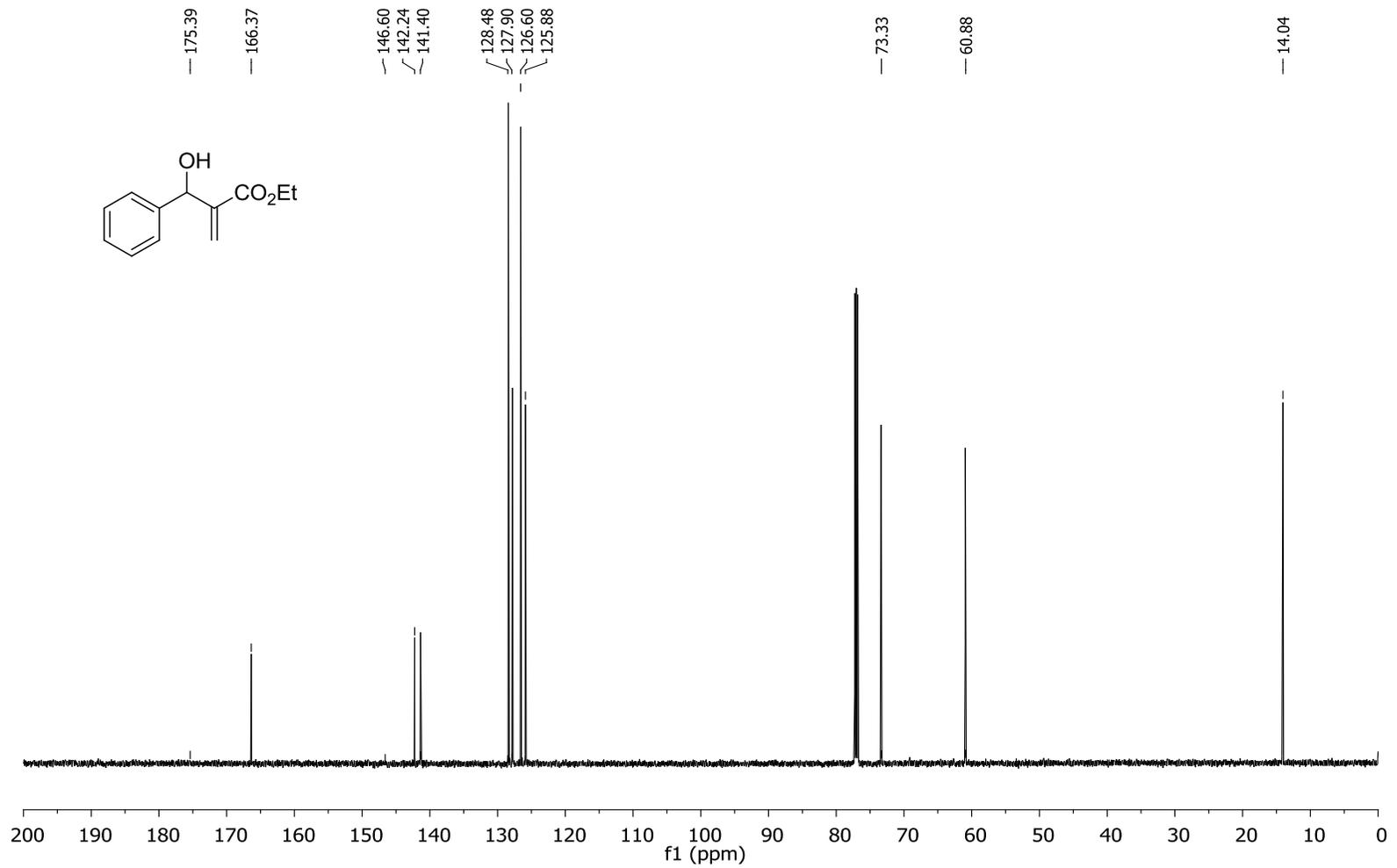
Espectro (RMN ^{13}C 150 MHz, CDCl_3) aduto 66e



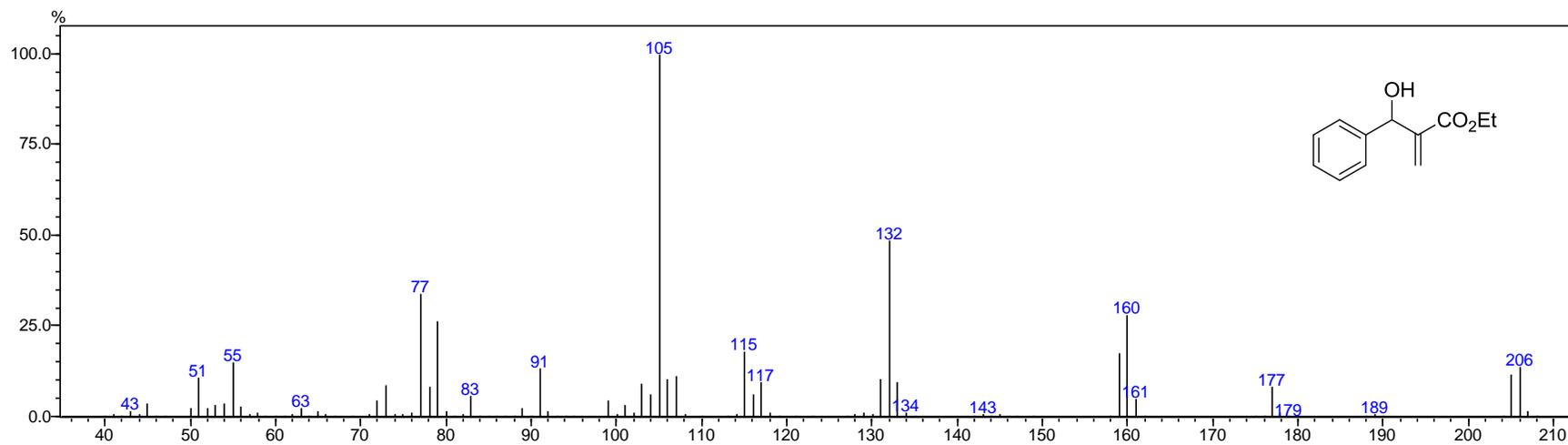
EM aduto 66e



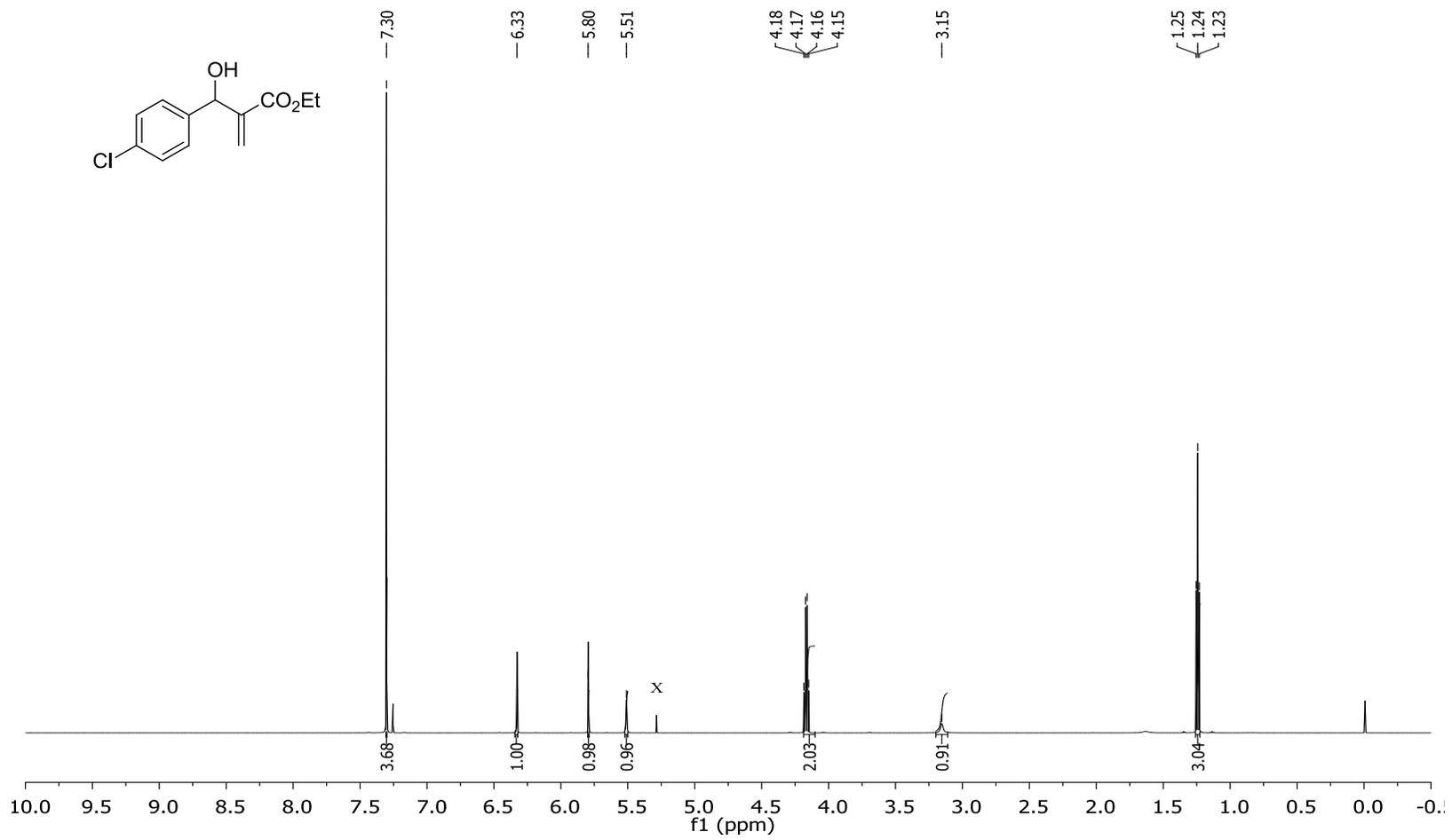
Espectro (RMN ^1H 600 MHz, CDCl_3) aduto 66f



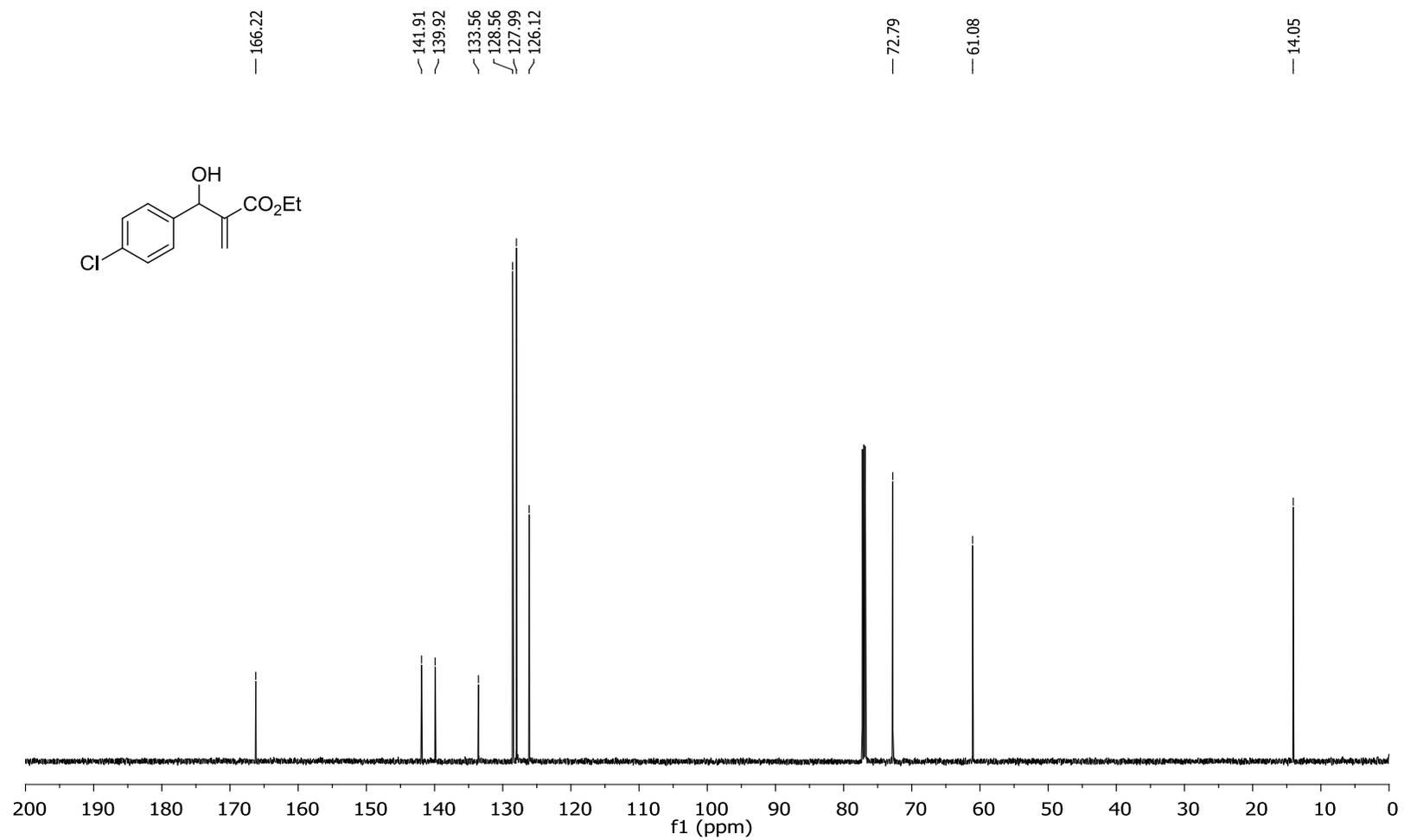
Espectro (RMN ^{13}C 150 MHz, CDCl_3) aduto 66f



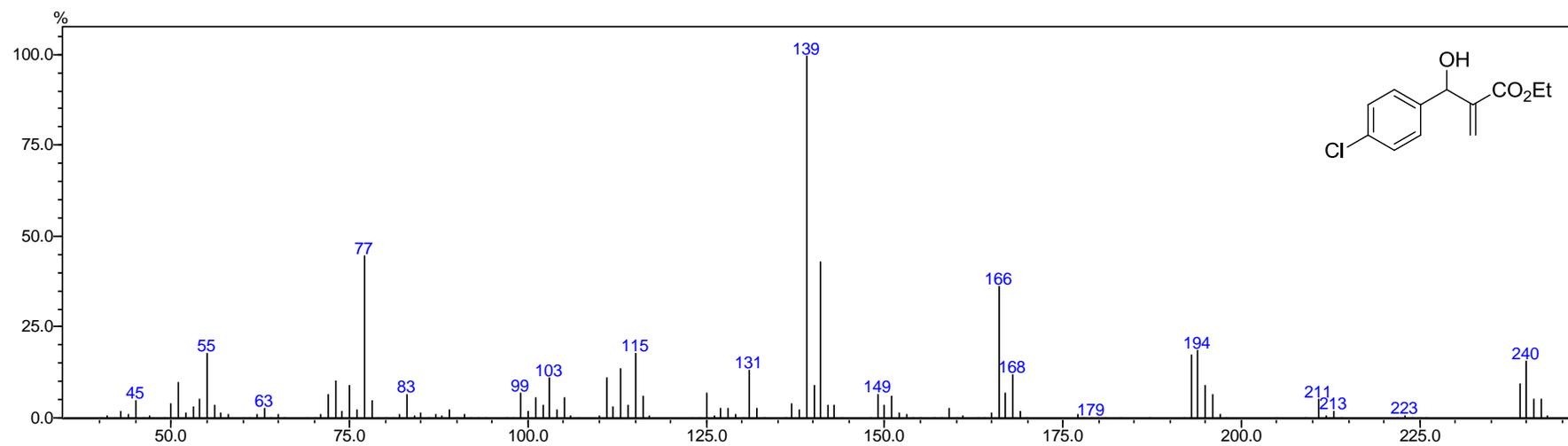
EM aduto 66f



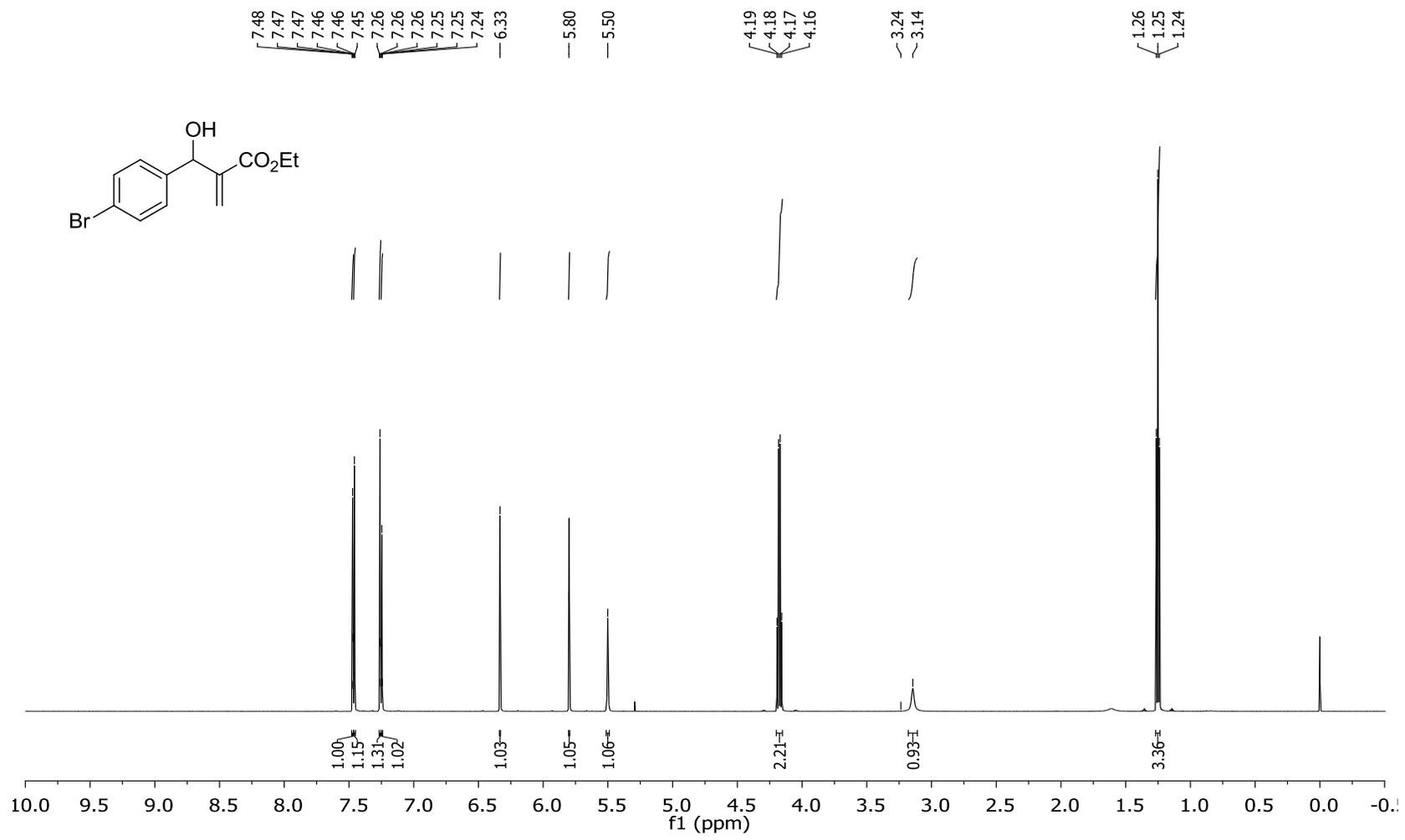
Espectro (RMN ¹H 600 MHz, CDCl₃) aduto 66g



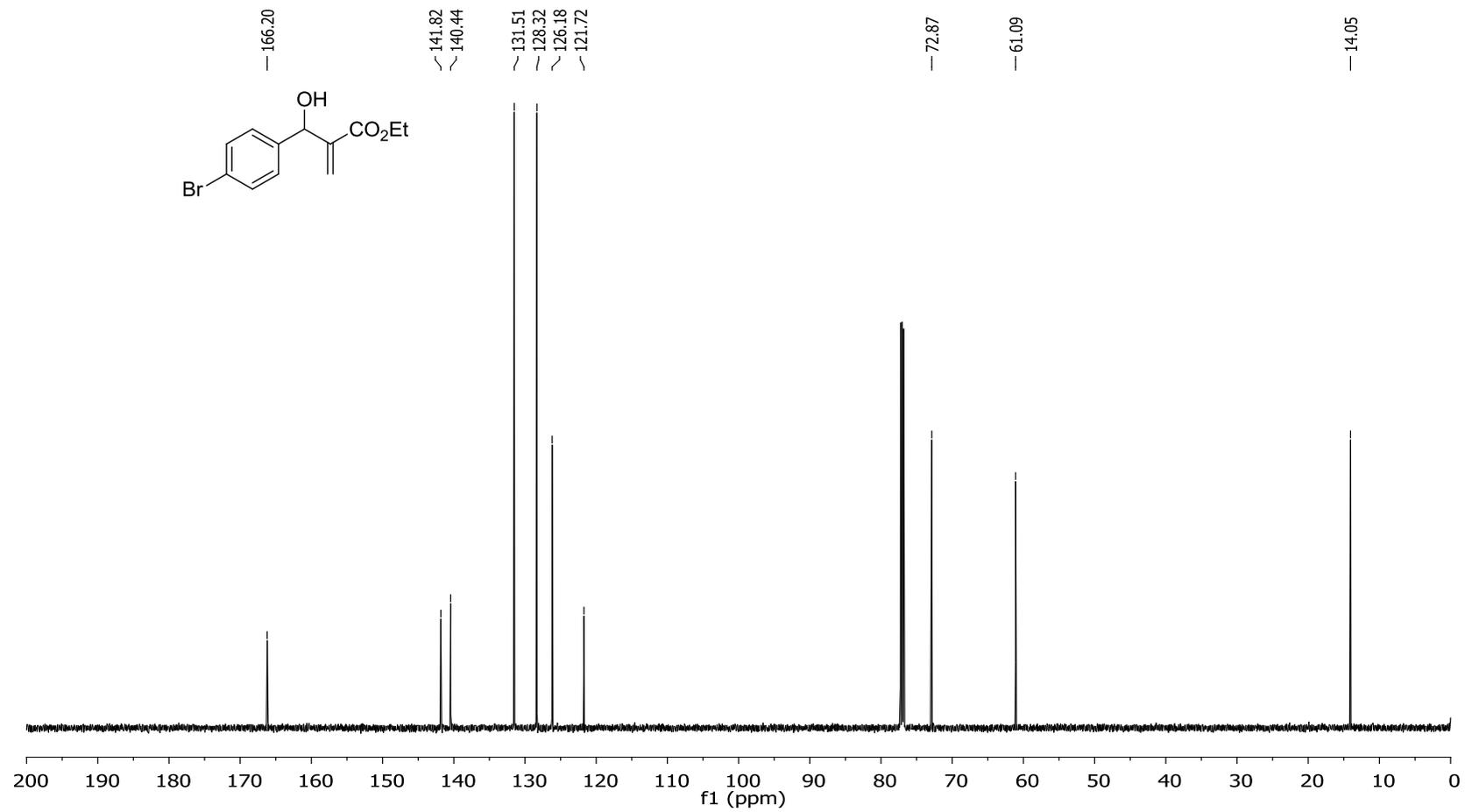
Espectro (RMN ^{13}C 150 MHz, CDCl_3) aduto 66g



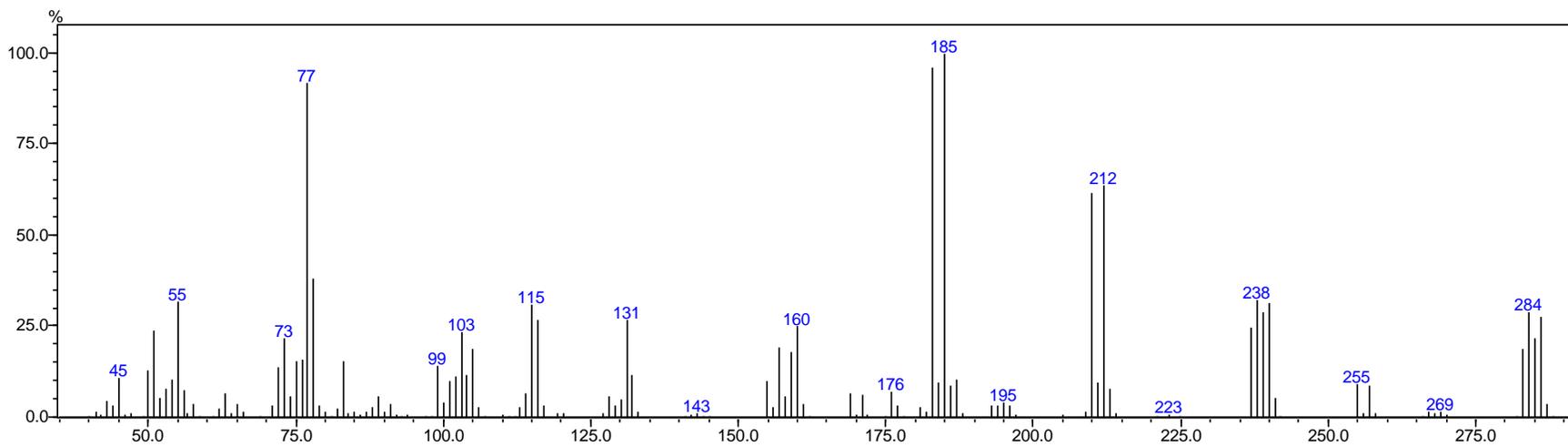
EM 66g



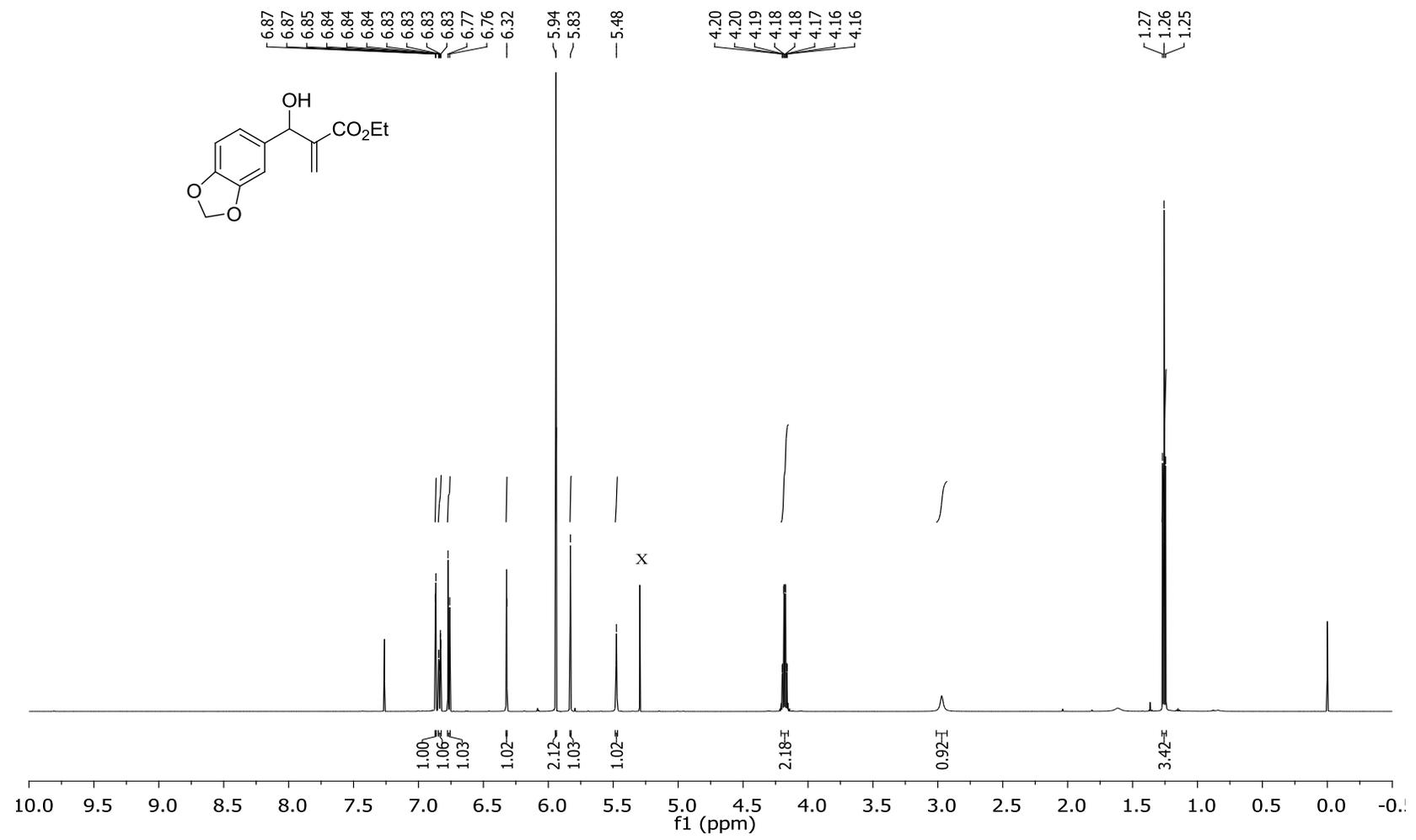
Espectro (RMN ¹H 600 MHz, CDCl₃) aduto 66h



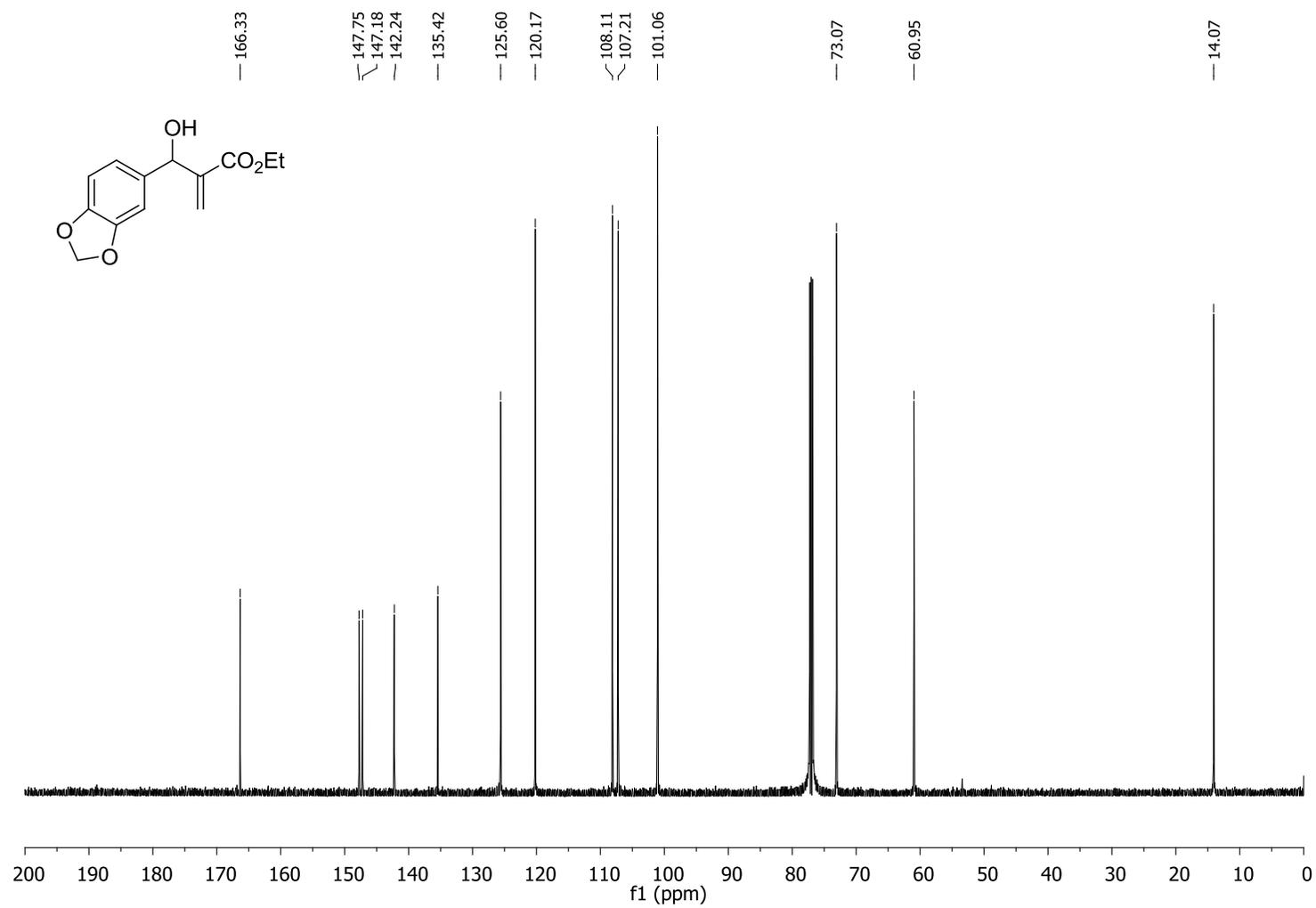
Espectro (RMN ^{13}C 150 MHz, CDCl_3) aduto 66h



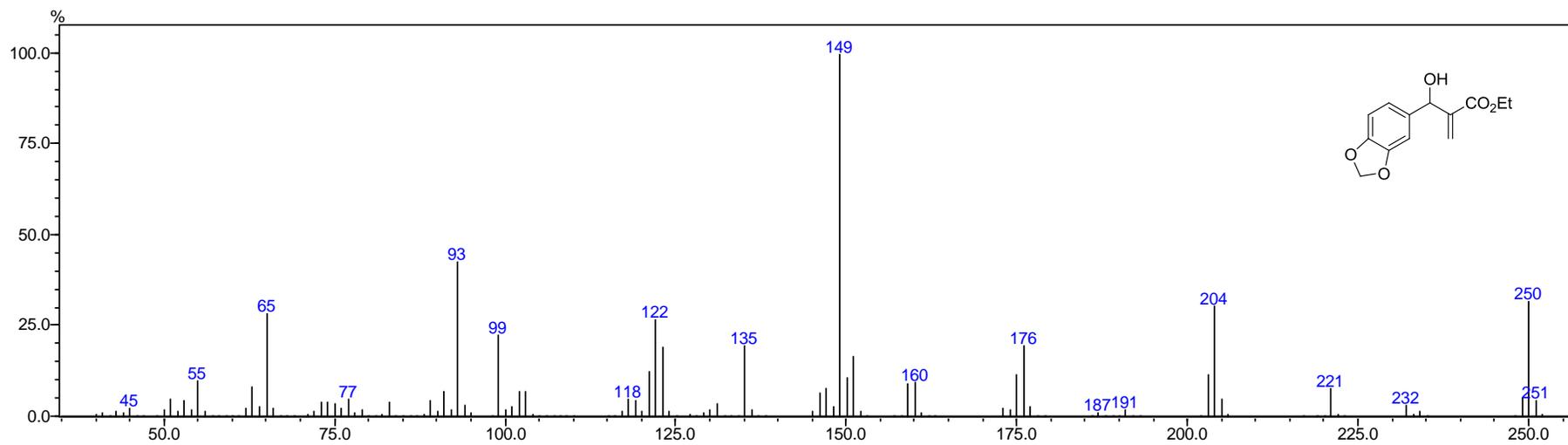
EM aduto 66h



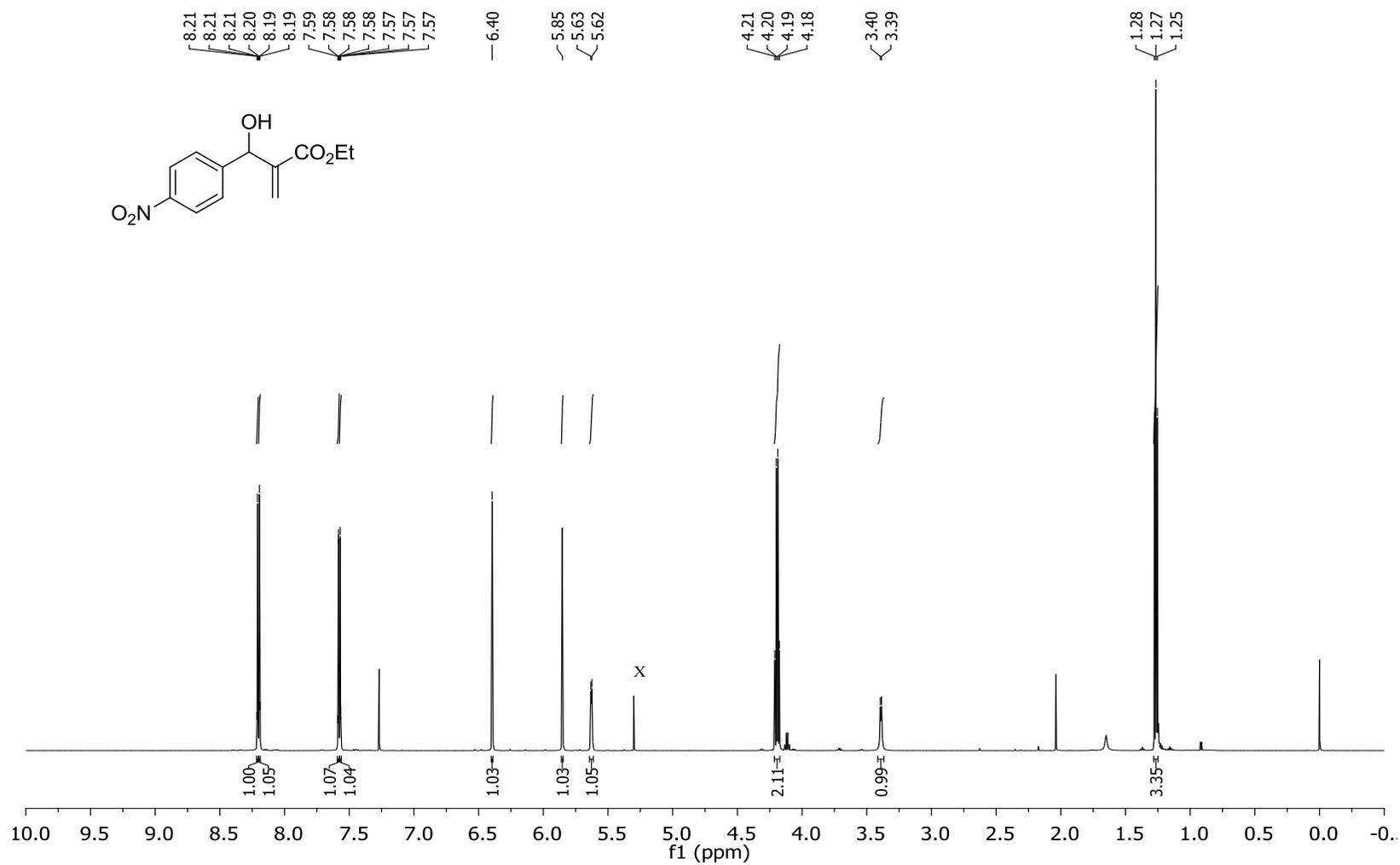
Espectro (RMN ¹H 600 MHz, CDCl₃) aduto 66i



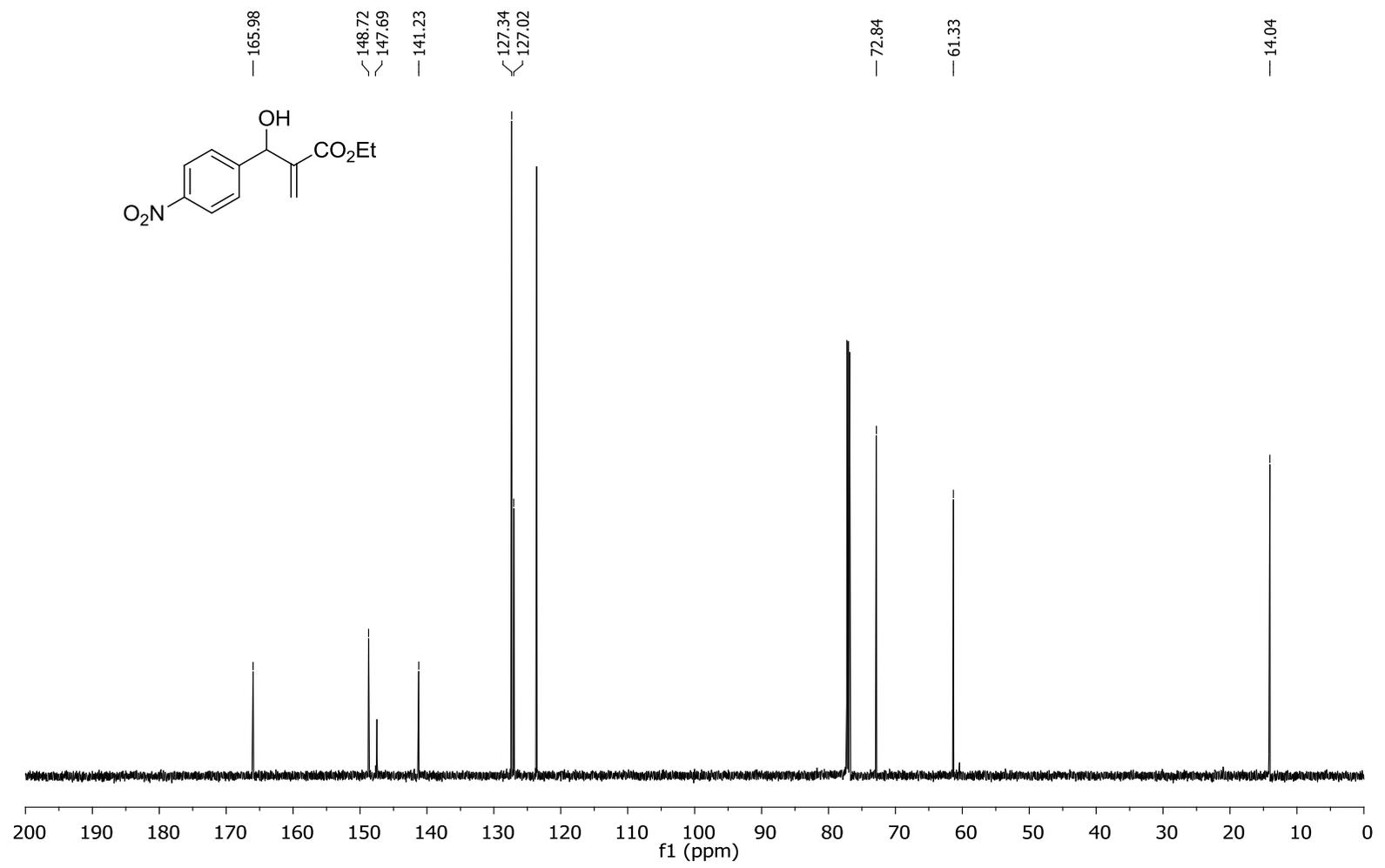
Espectro (RMN ^{13}C 150 MHz, CDCl_3) aduto 66i



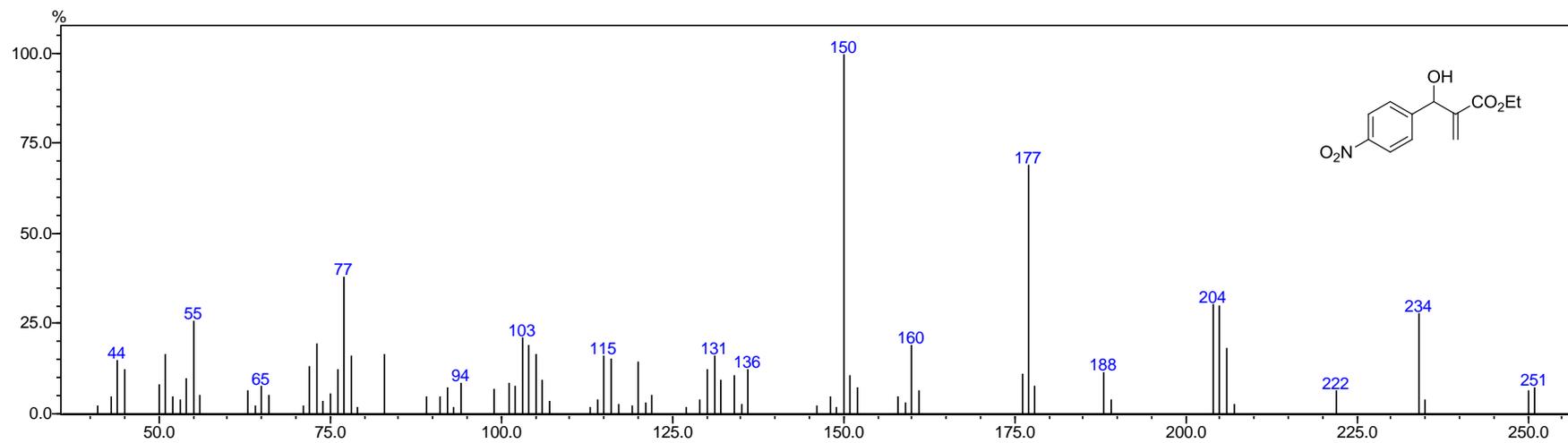
EM aduto 66i



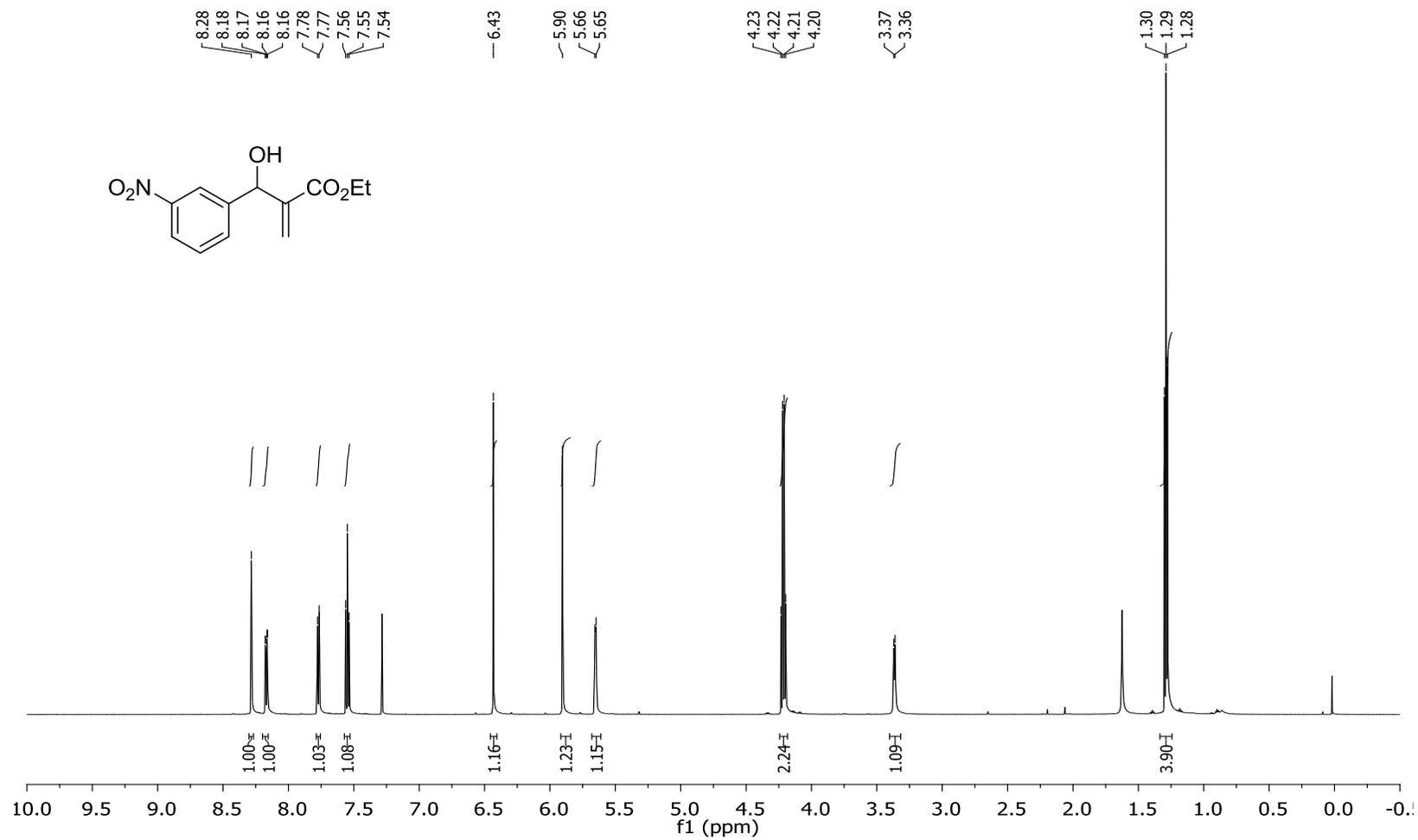
Espectro (RMN ^1H 600 MHz, CDCl_3) aduto 66j



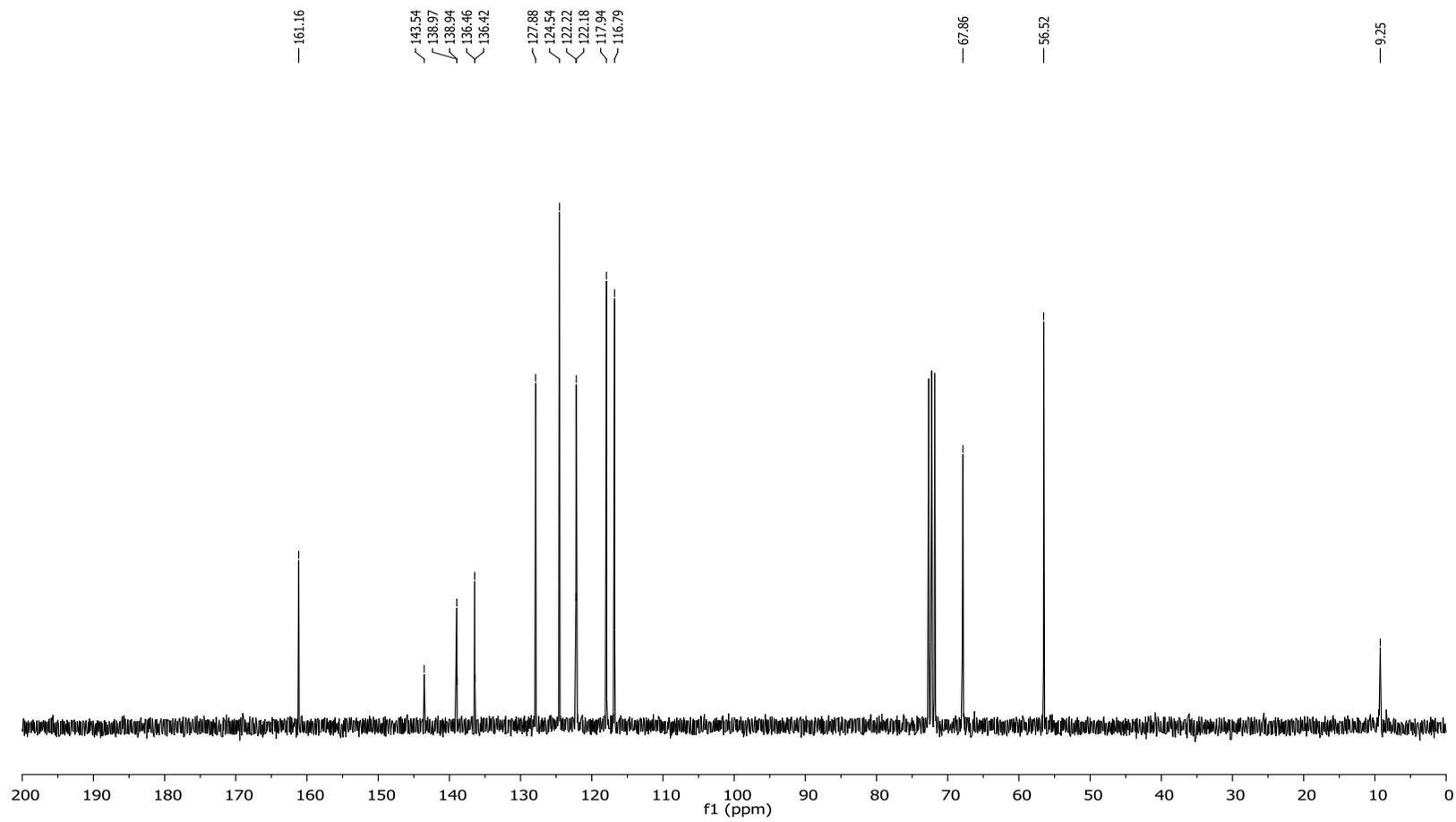
Espectro (RMN ¹³C 150 MHz, CDCl₃) aduto 66j



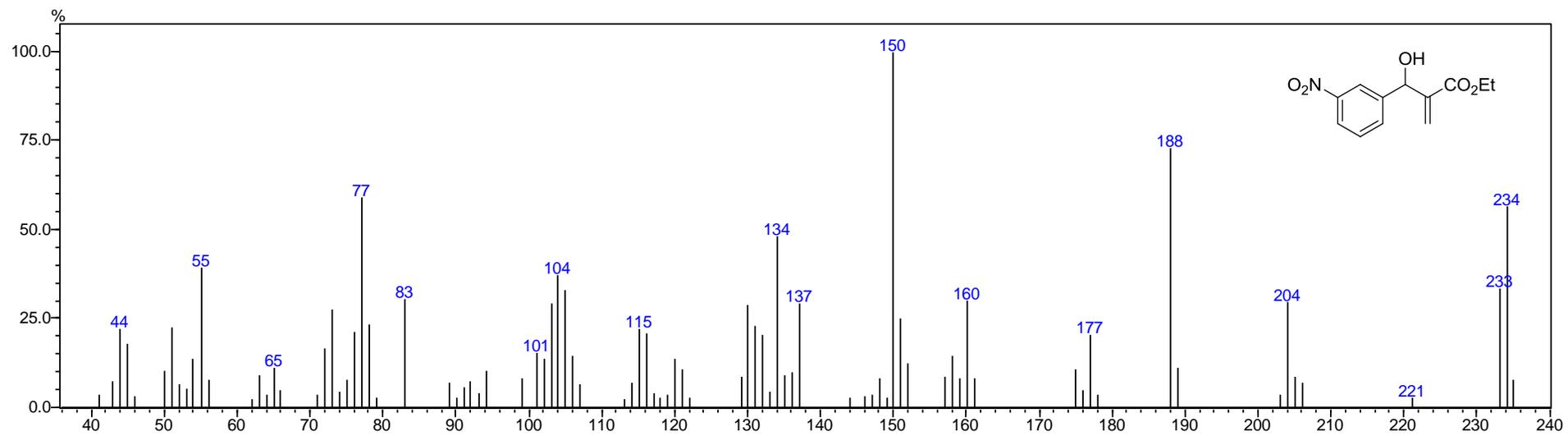
EM aduto 66j



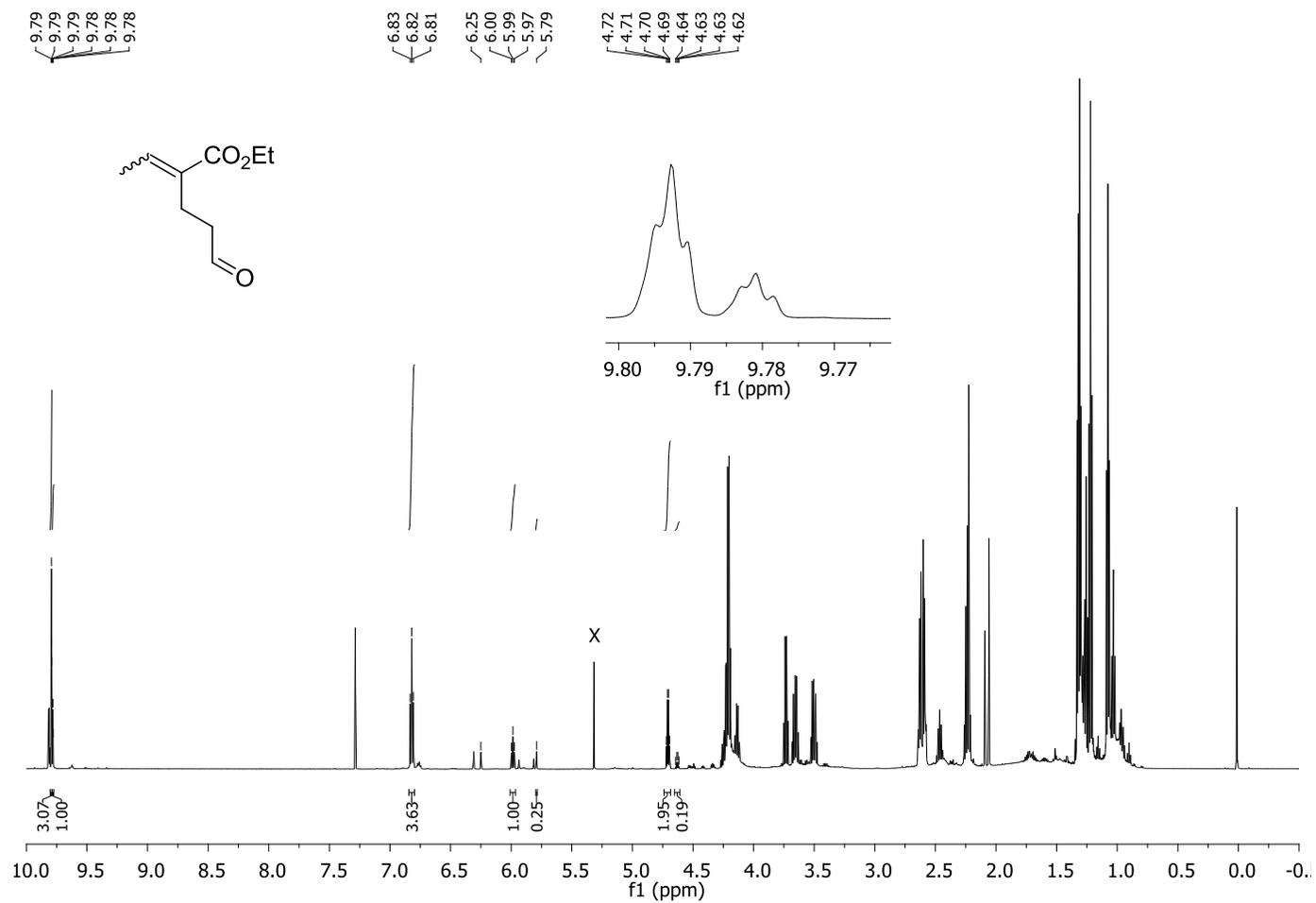
Espectro (RMN ¹H 600 MHz, CDCl₃) aduto 66k



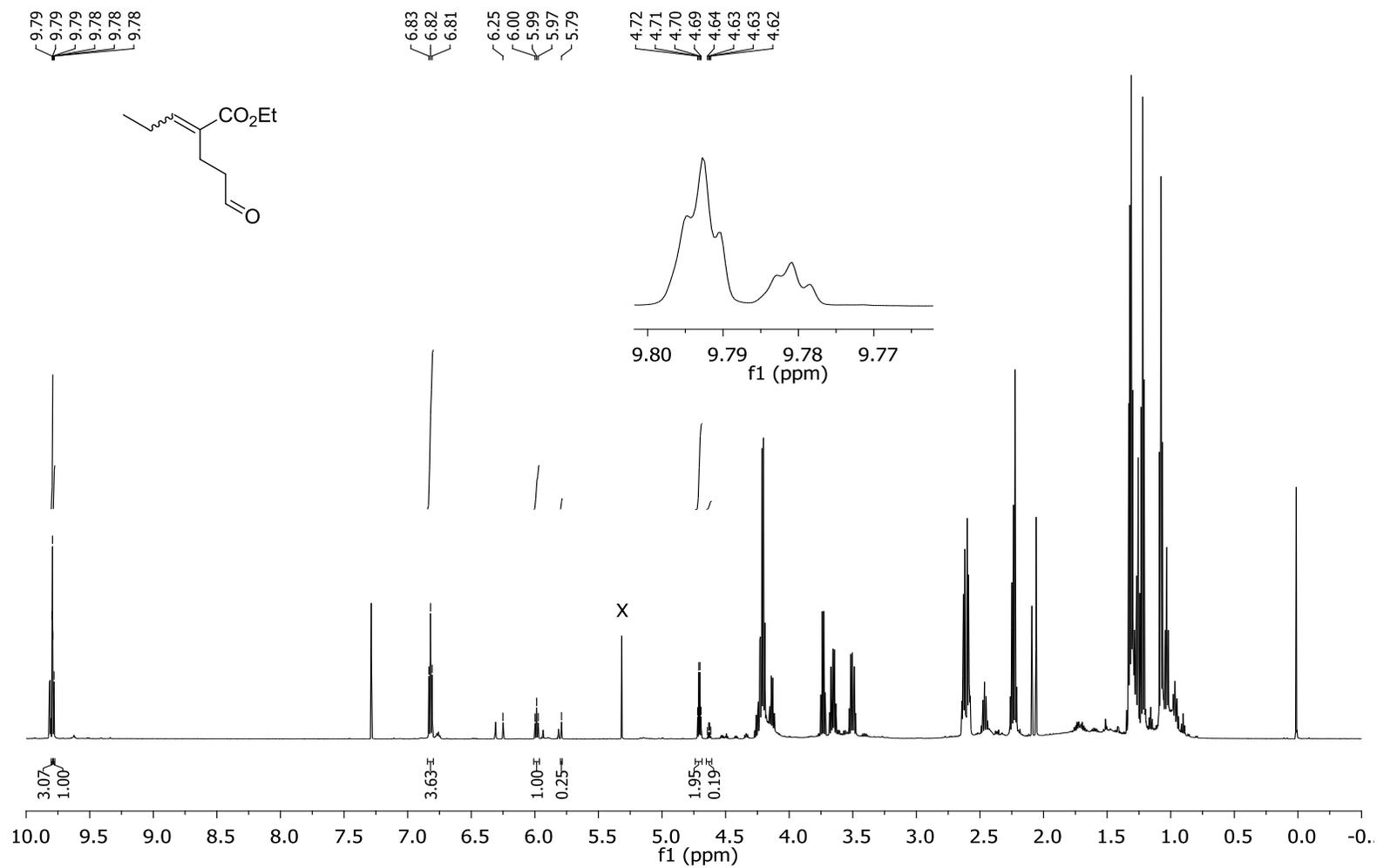
Espectro (RMN ^1H 600 MHz, CDCl_3) aduto 66k



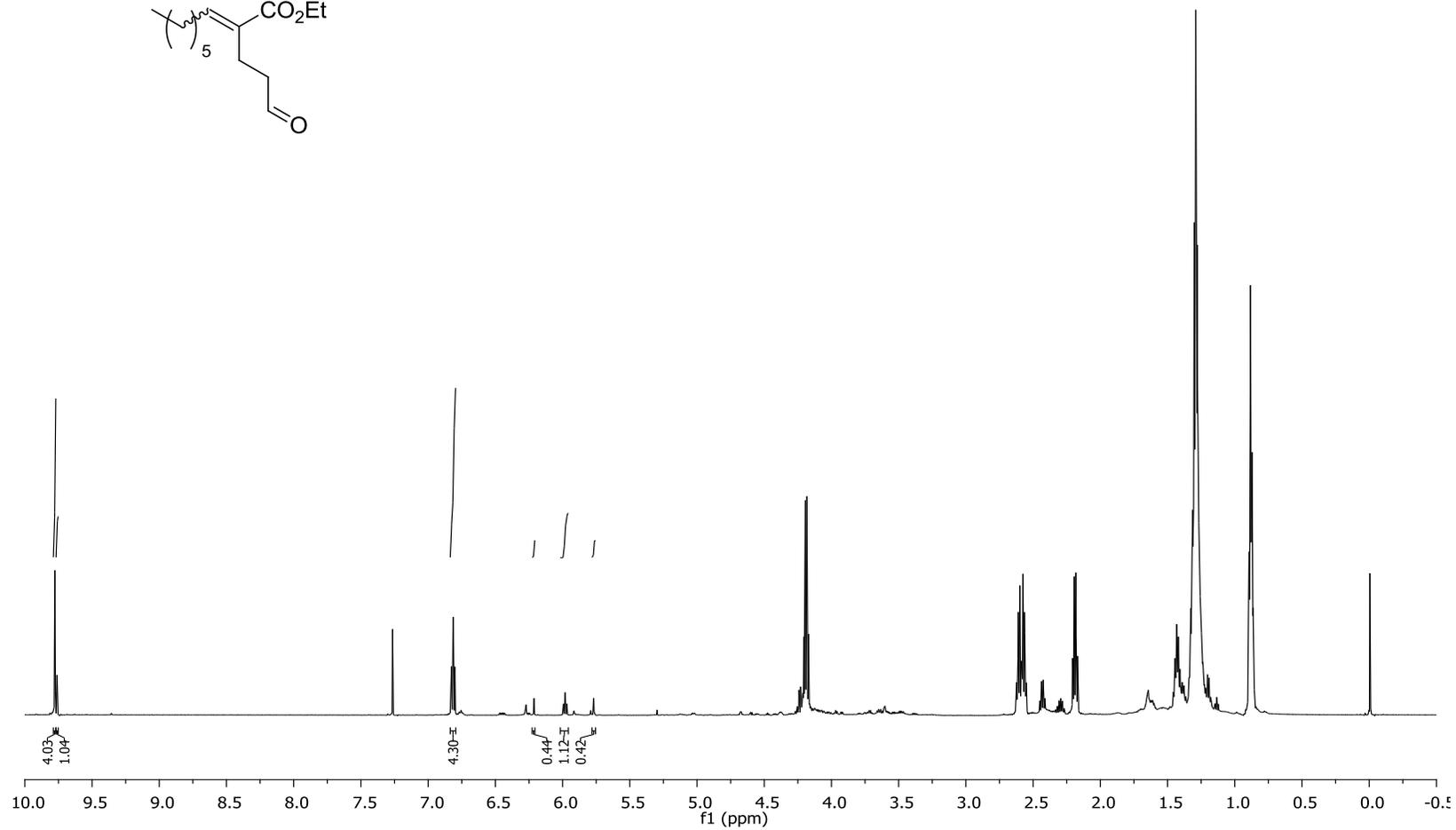
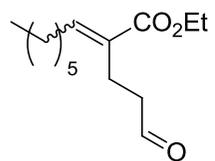
EM aduto 66k



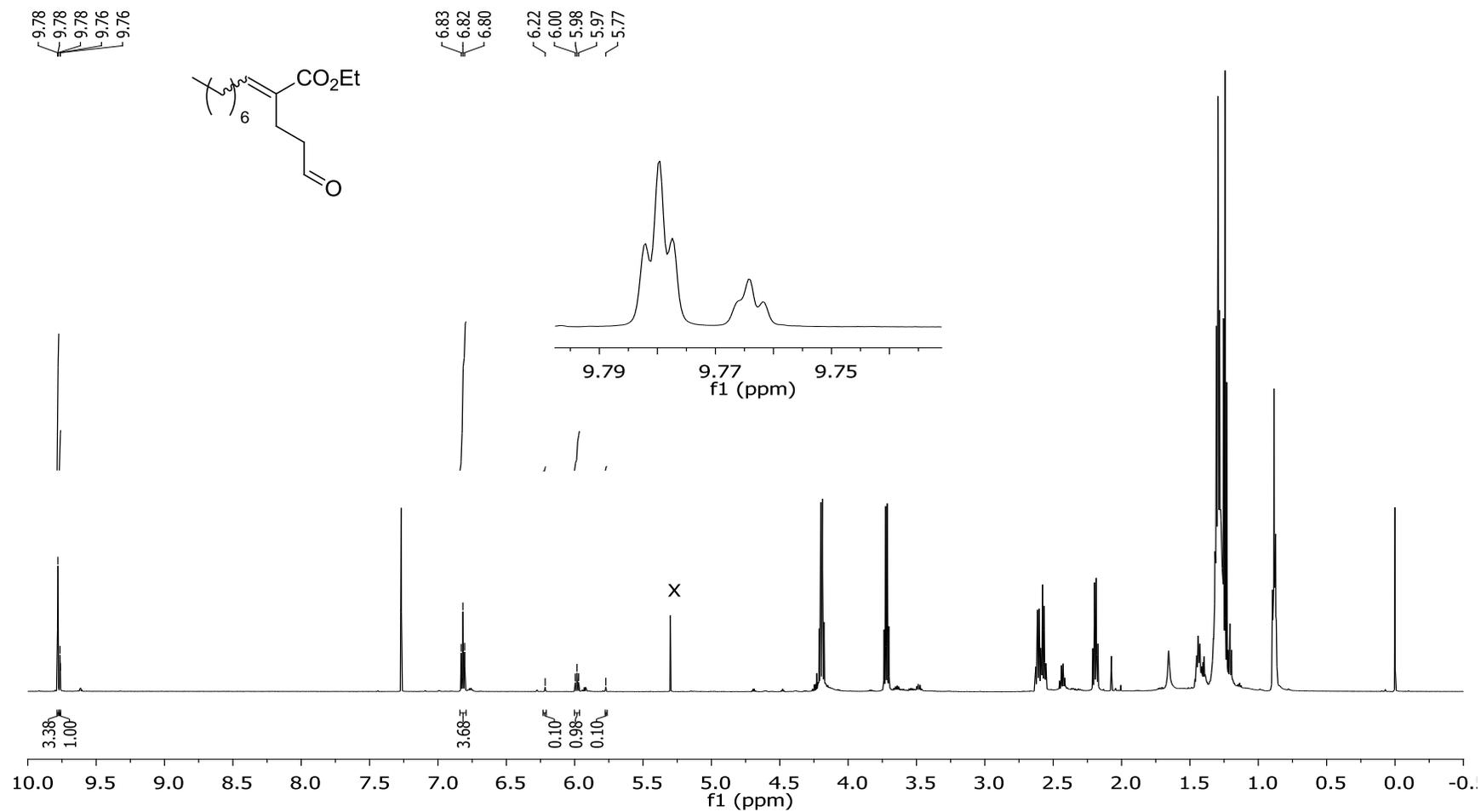
Espectro (RMN ^1H 600 MHz, CDCl_3) aldeído 67a antes da purificação



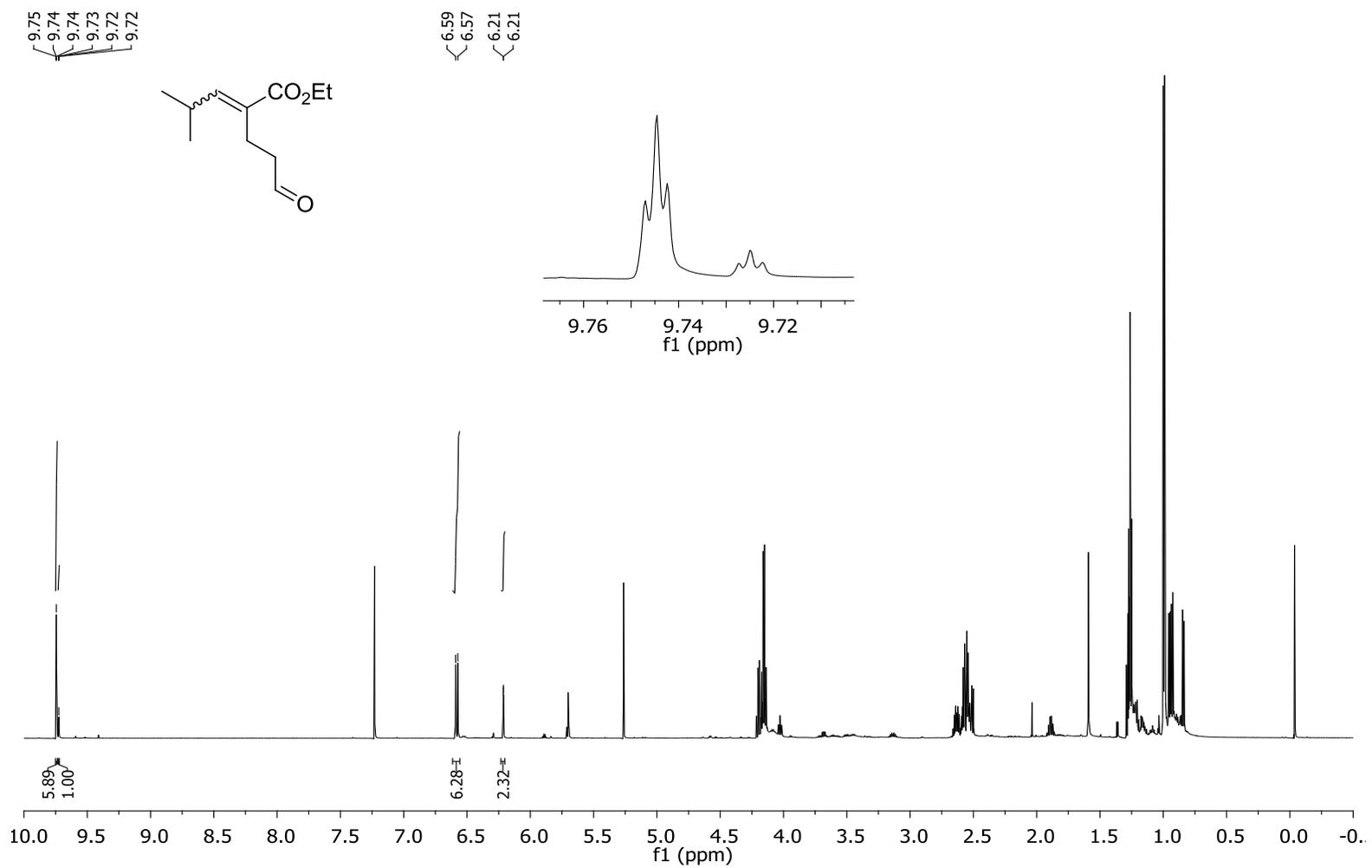
Espectro (RMN ^1H 600 MHz, CDCl_3) aldeído 67b antes da purificação



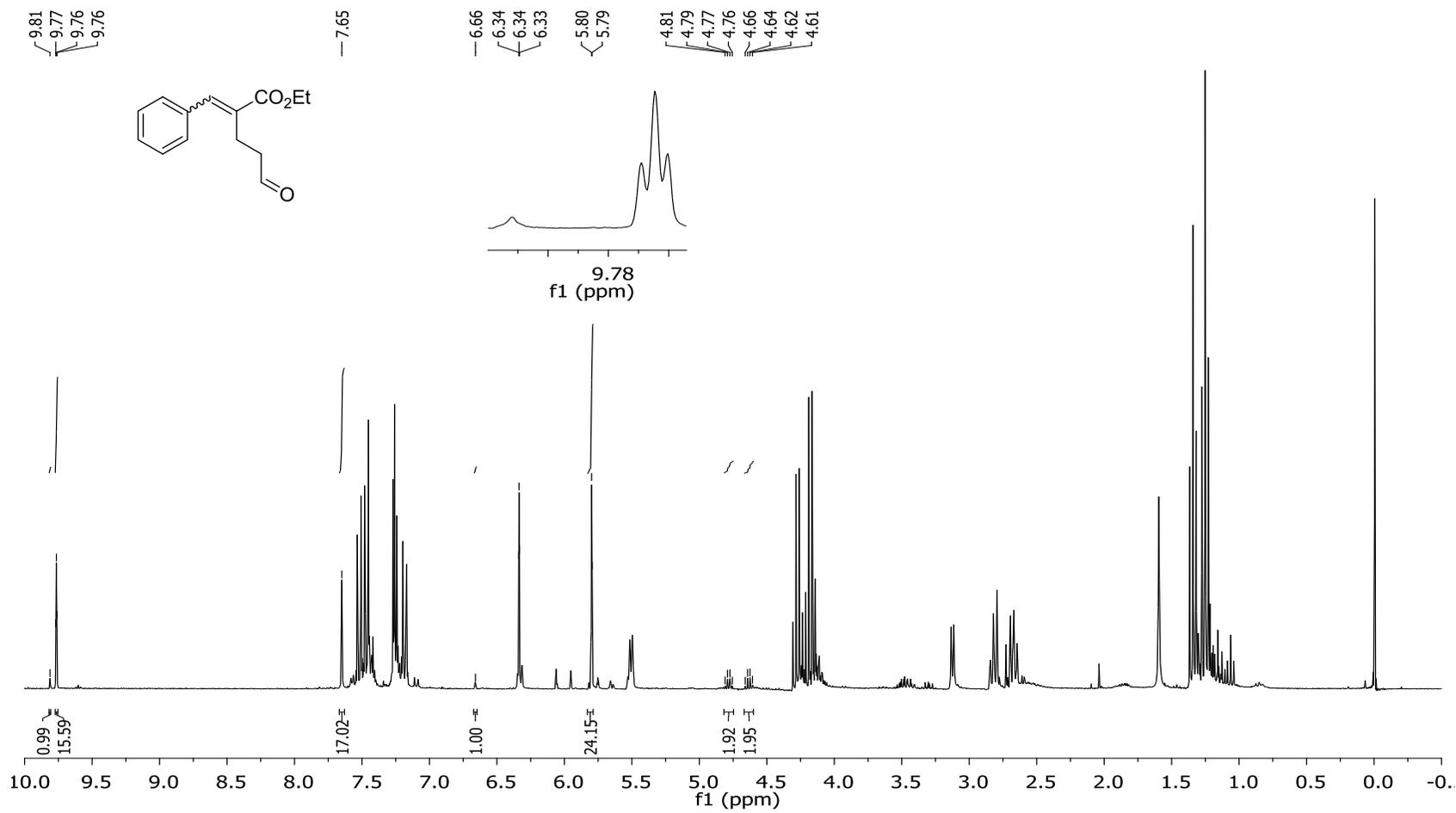
Espectro (RMN ¹H 600 MHz, CDCl₃) aldeído 67c antes da purificação



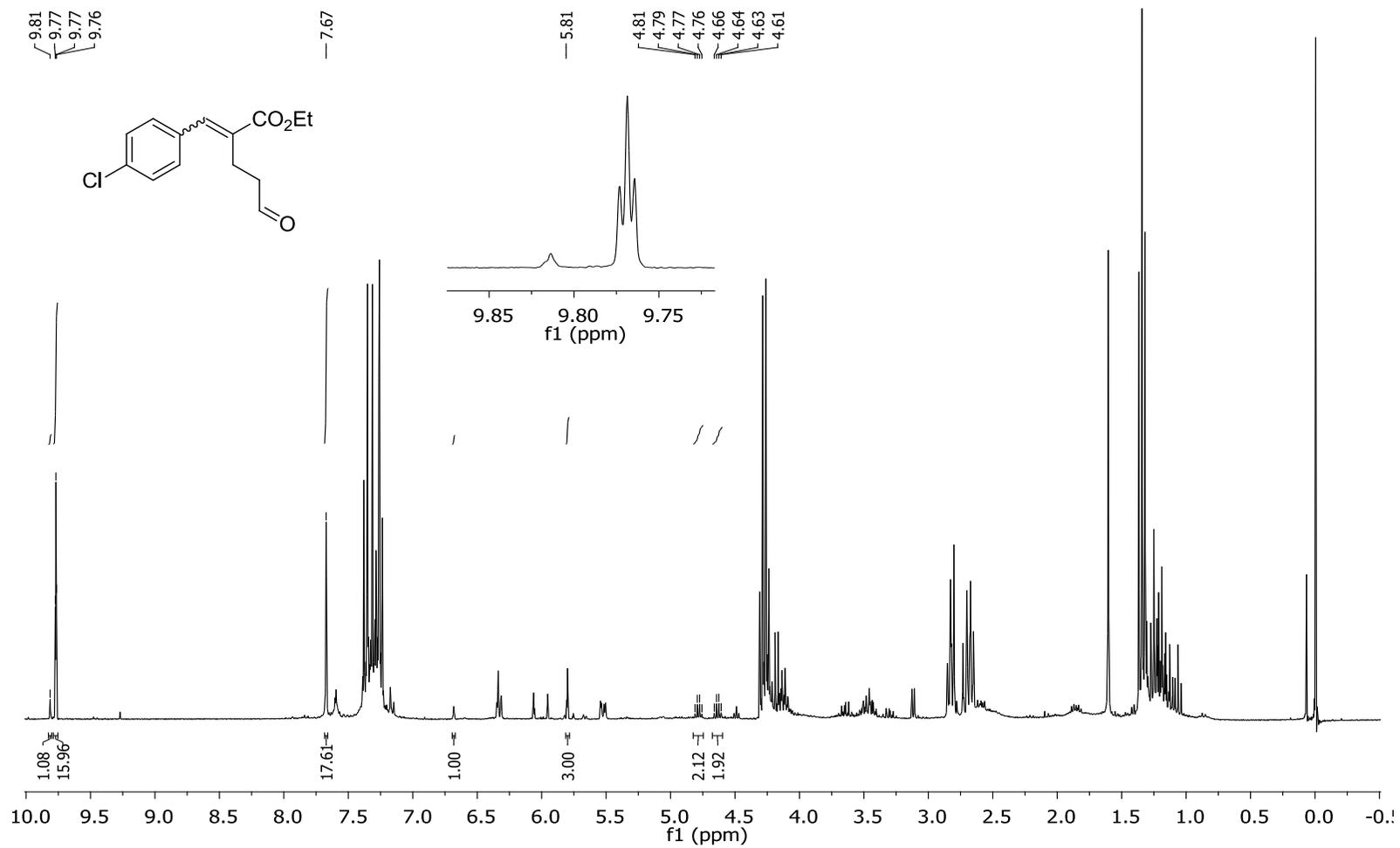
Espectro (RMN ^1H 600 MHz, CDCl_3) aldeído 67d antes da purificação



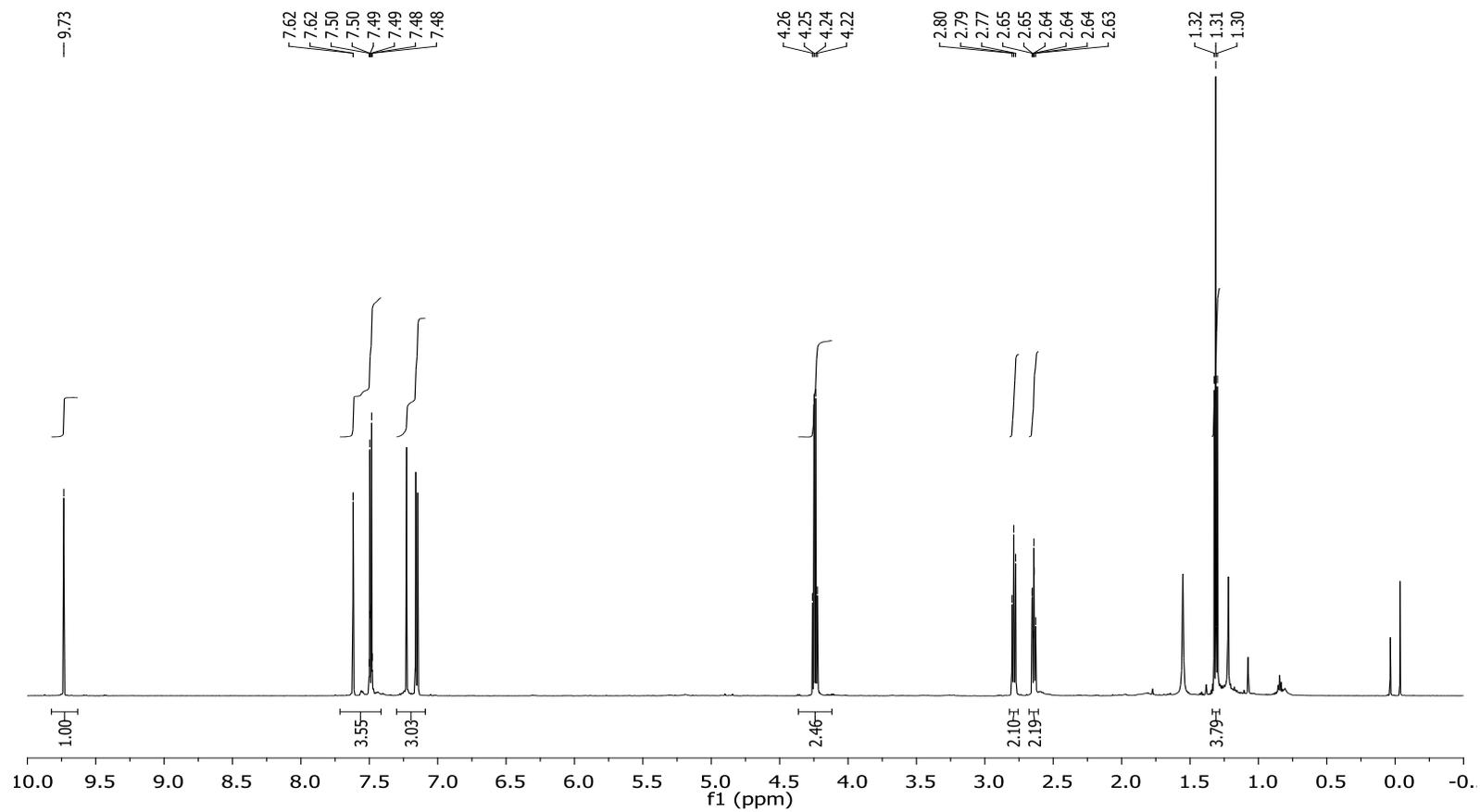
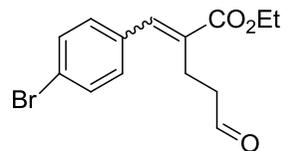
Espectro (RMN ^1H 600 MHz, CDCl_3) aldeído 67e antes da purificação



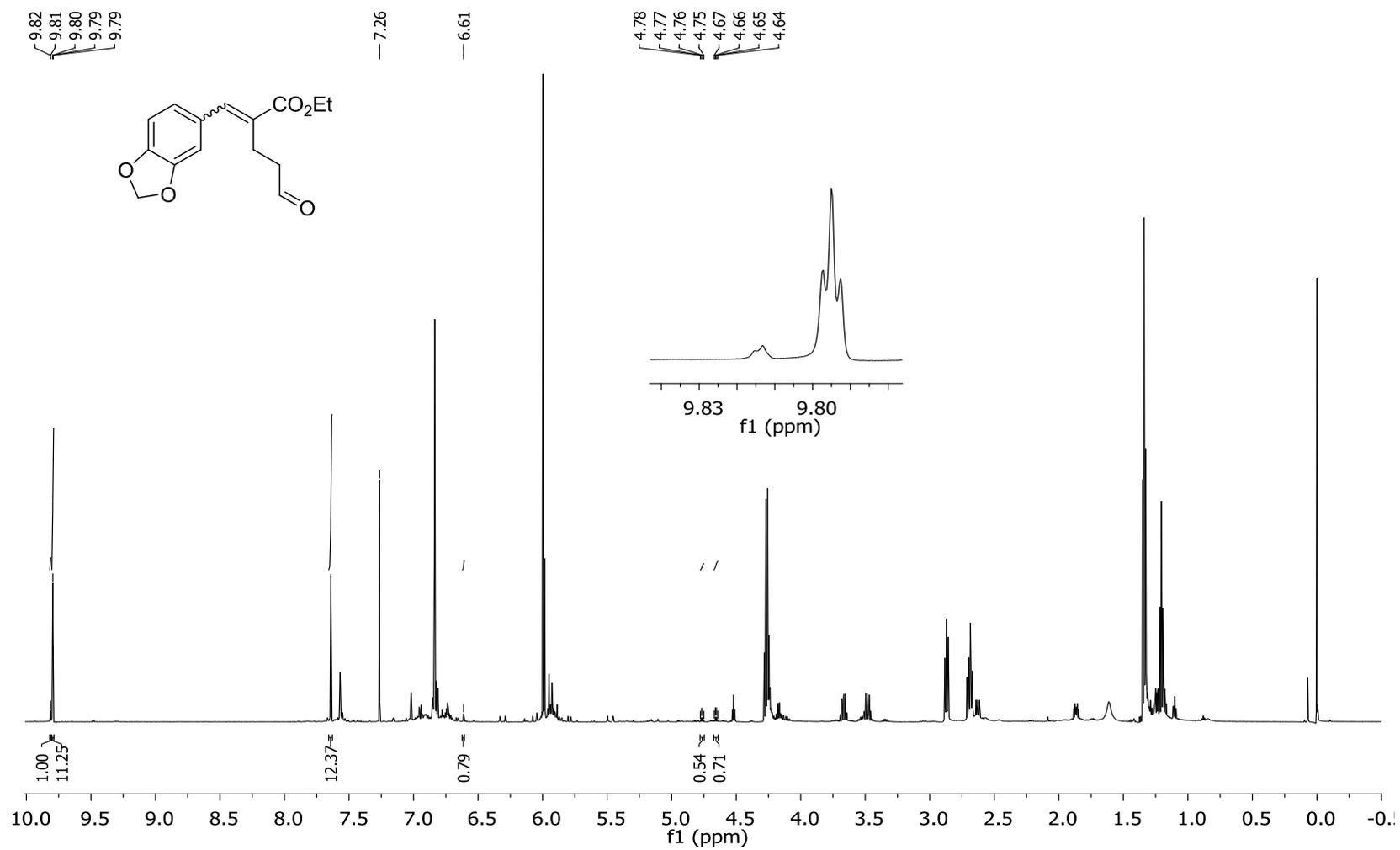
Espectro (RMN ¹H 600 MHz, CDCl₃) aldeído 67f antes da purificação



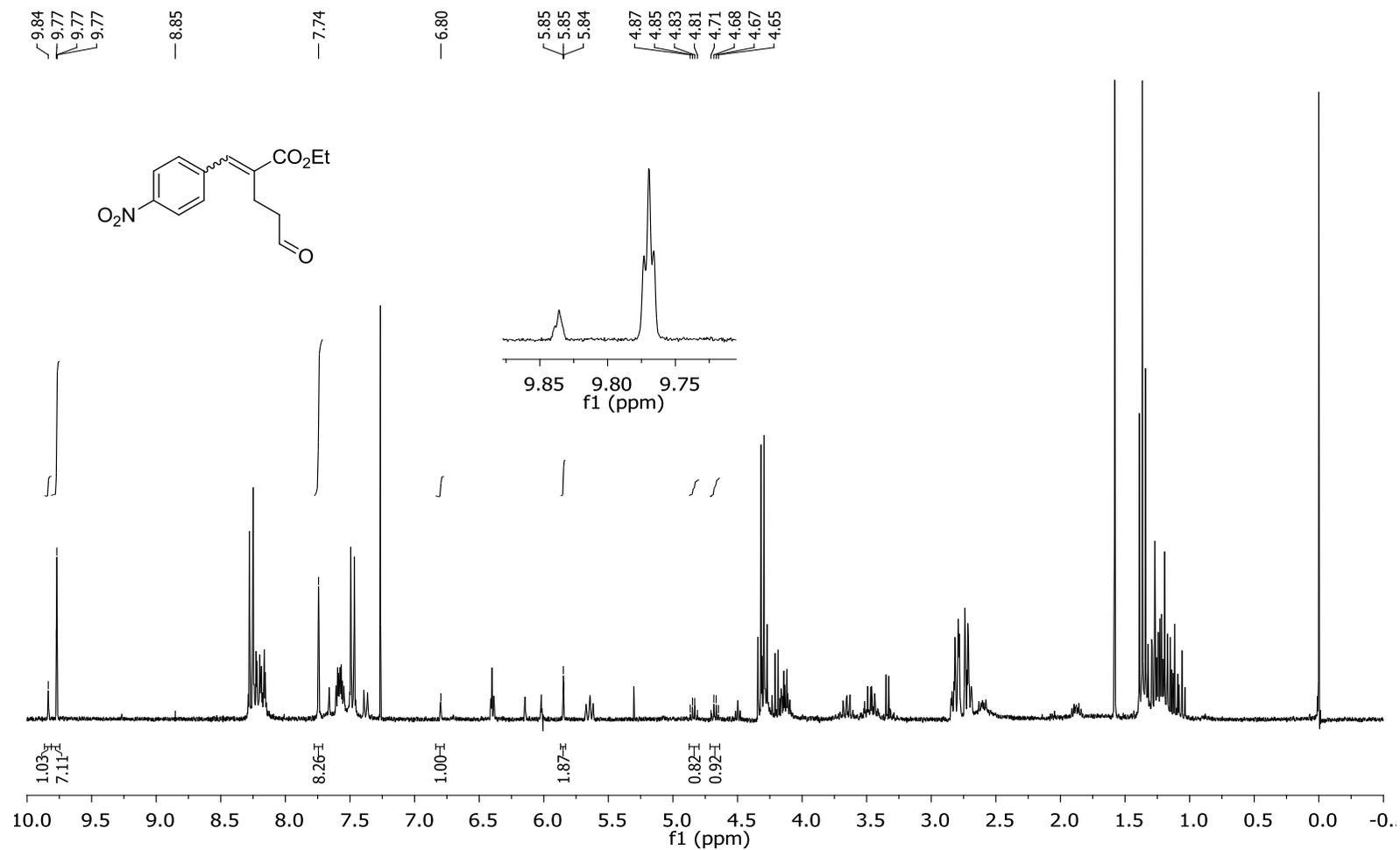
Espectro (RMN ^1H 600 MHz, CDCl_3) aldeído 67g antes da purificação



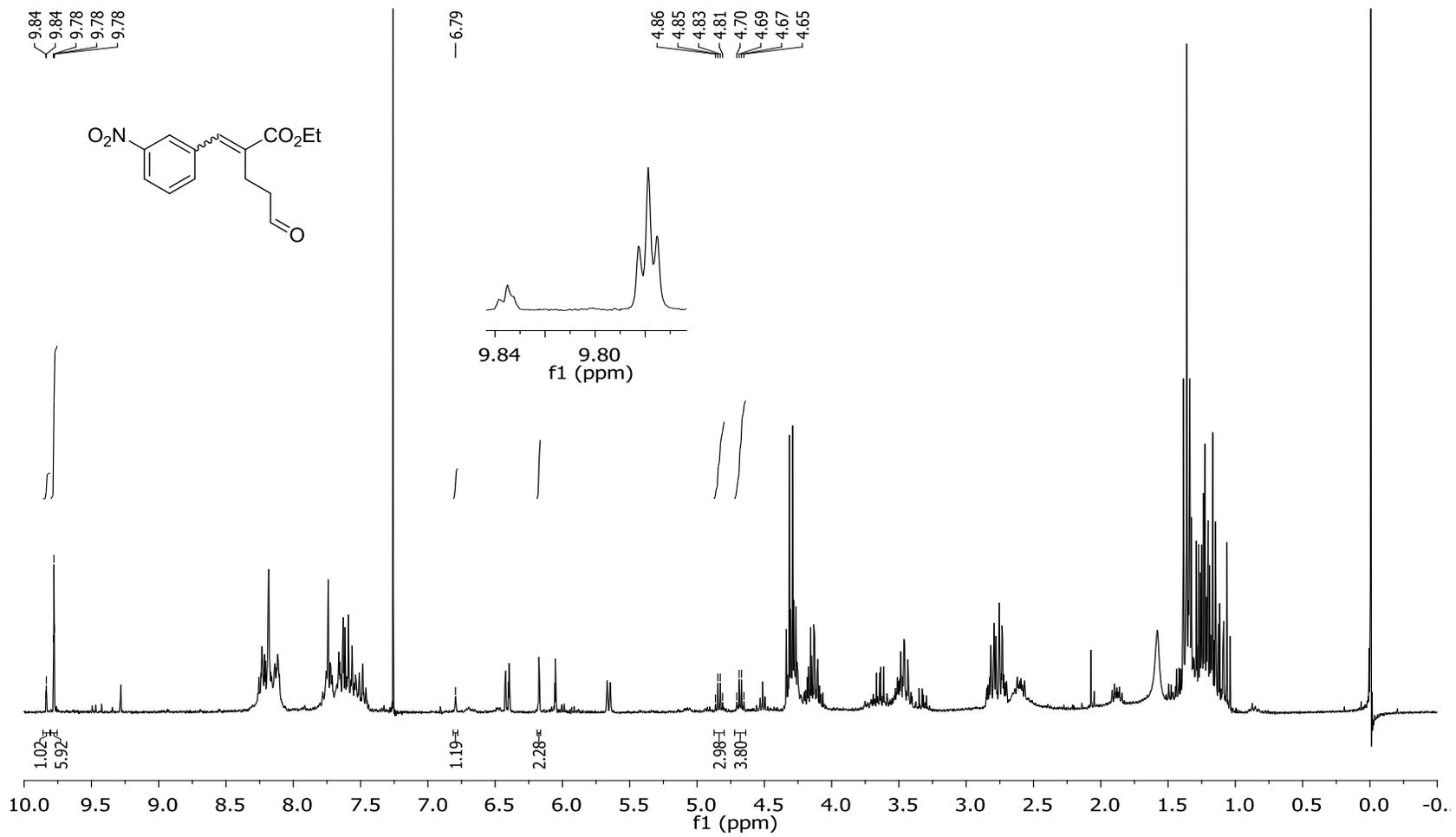
Espectro (RMN ^1H 600 MHz, CDCl_3) aldeído 67h antes da purificação



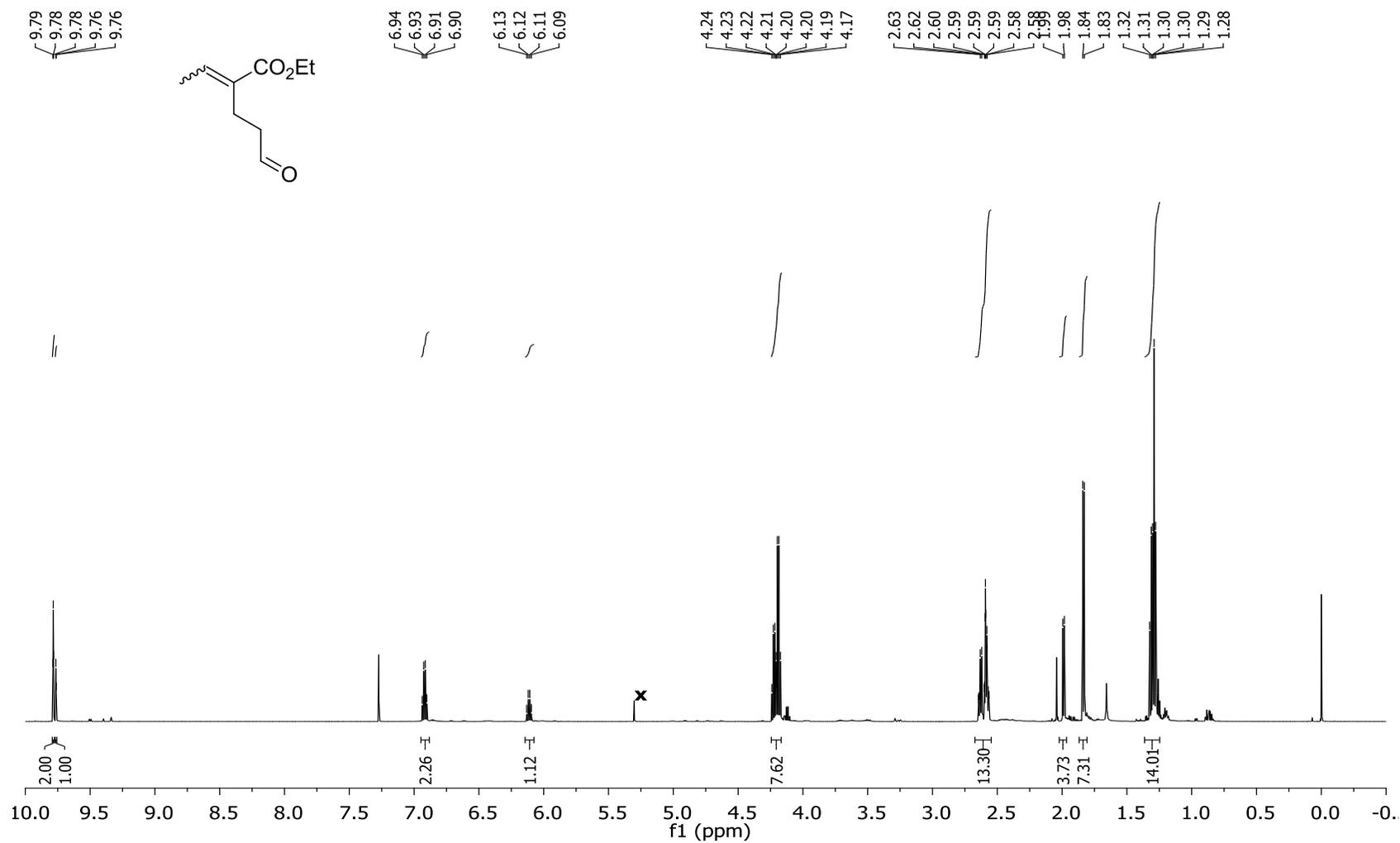
Espectro (RMN ^1H 600 MHz, CDCl_3) aldeído 67i antes da purificação



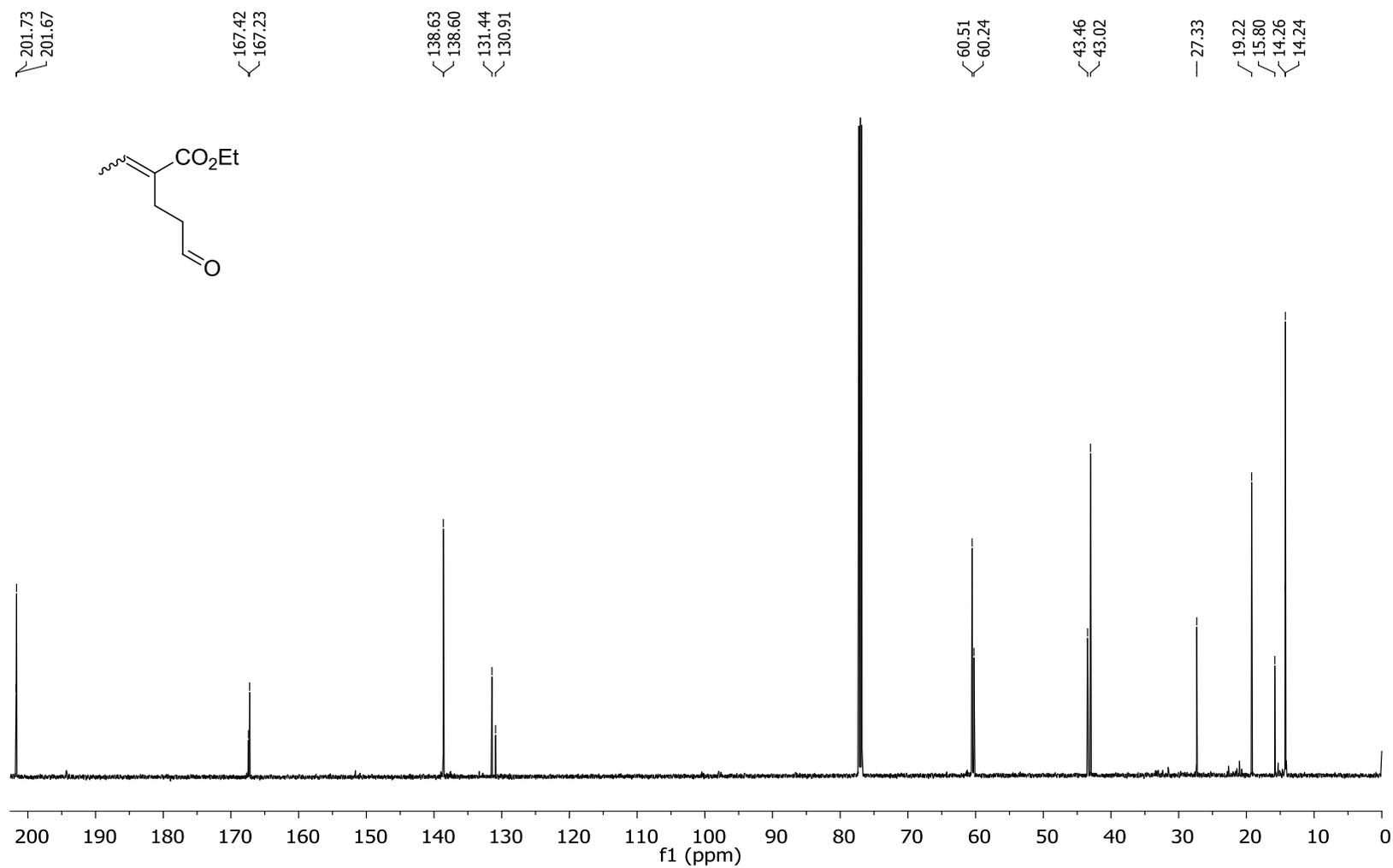
RC2 Espectro (RMN ^1H 600 MHz, CDCl_3) aldeído 67j antes da purificação

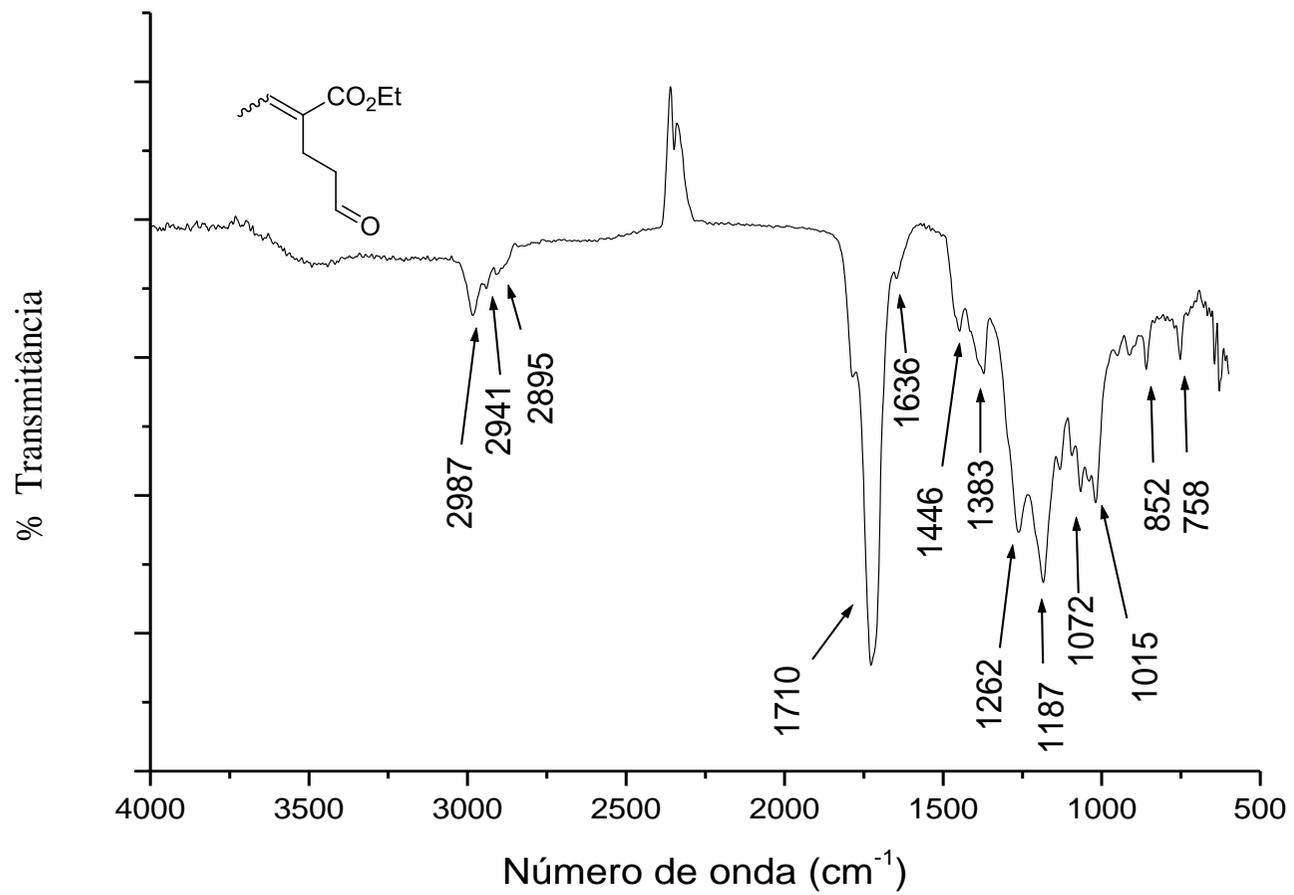


Espectro (RMN ¹H 600 MHz, CDCl₃) aldeído 67k antes da purificação

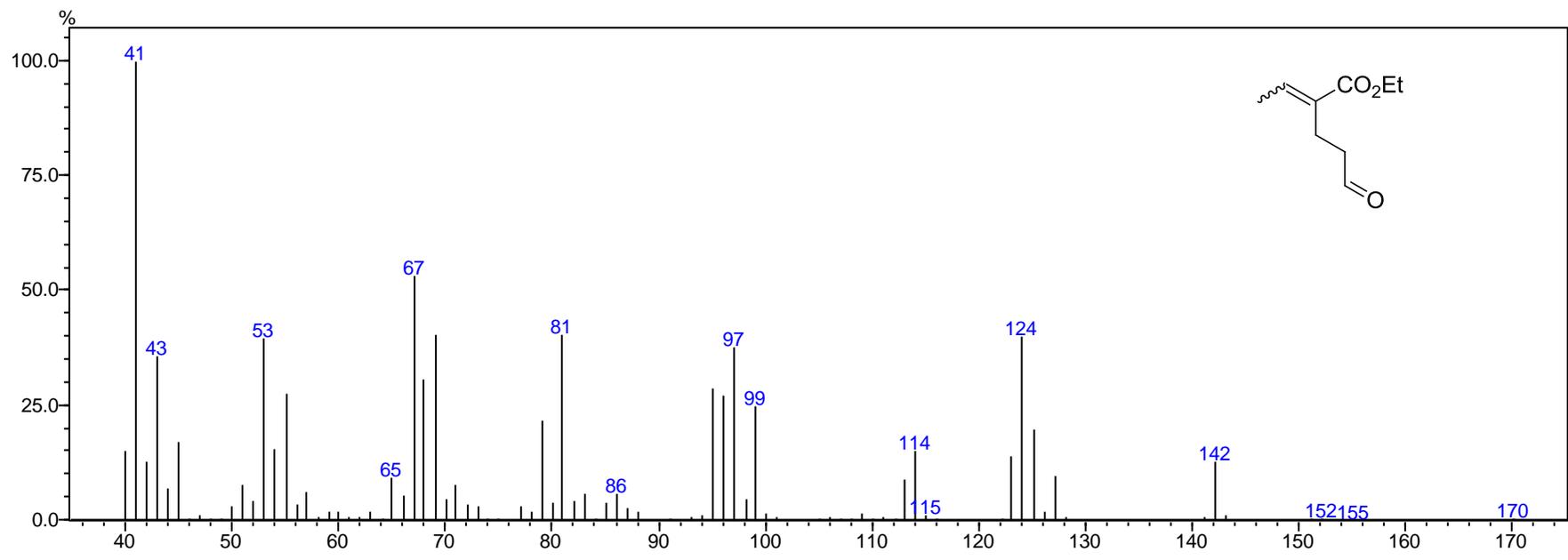


Espectro (RMN ^1H 600 MHz, CDCl_3) aldeído 67a

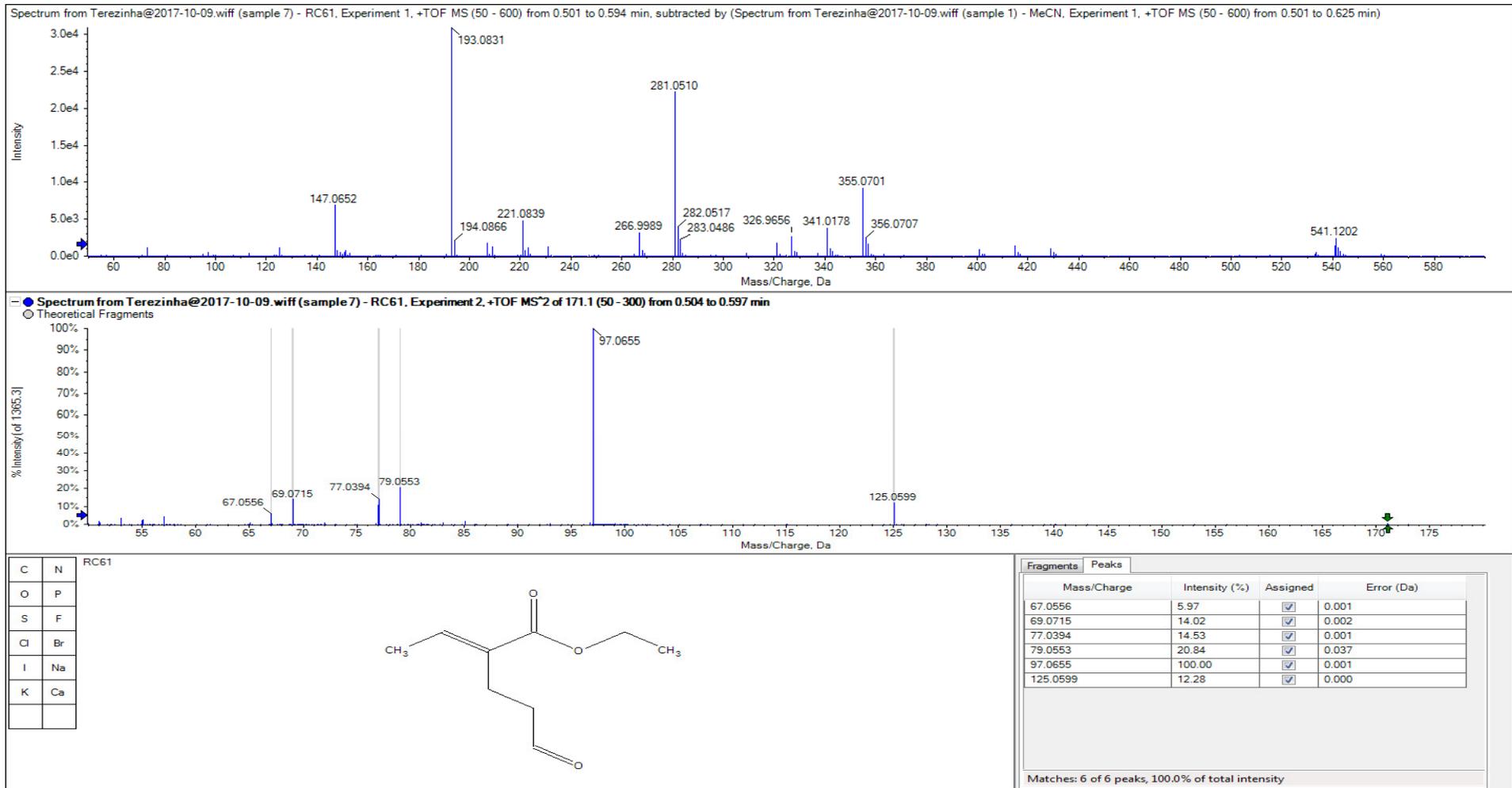




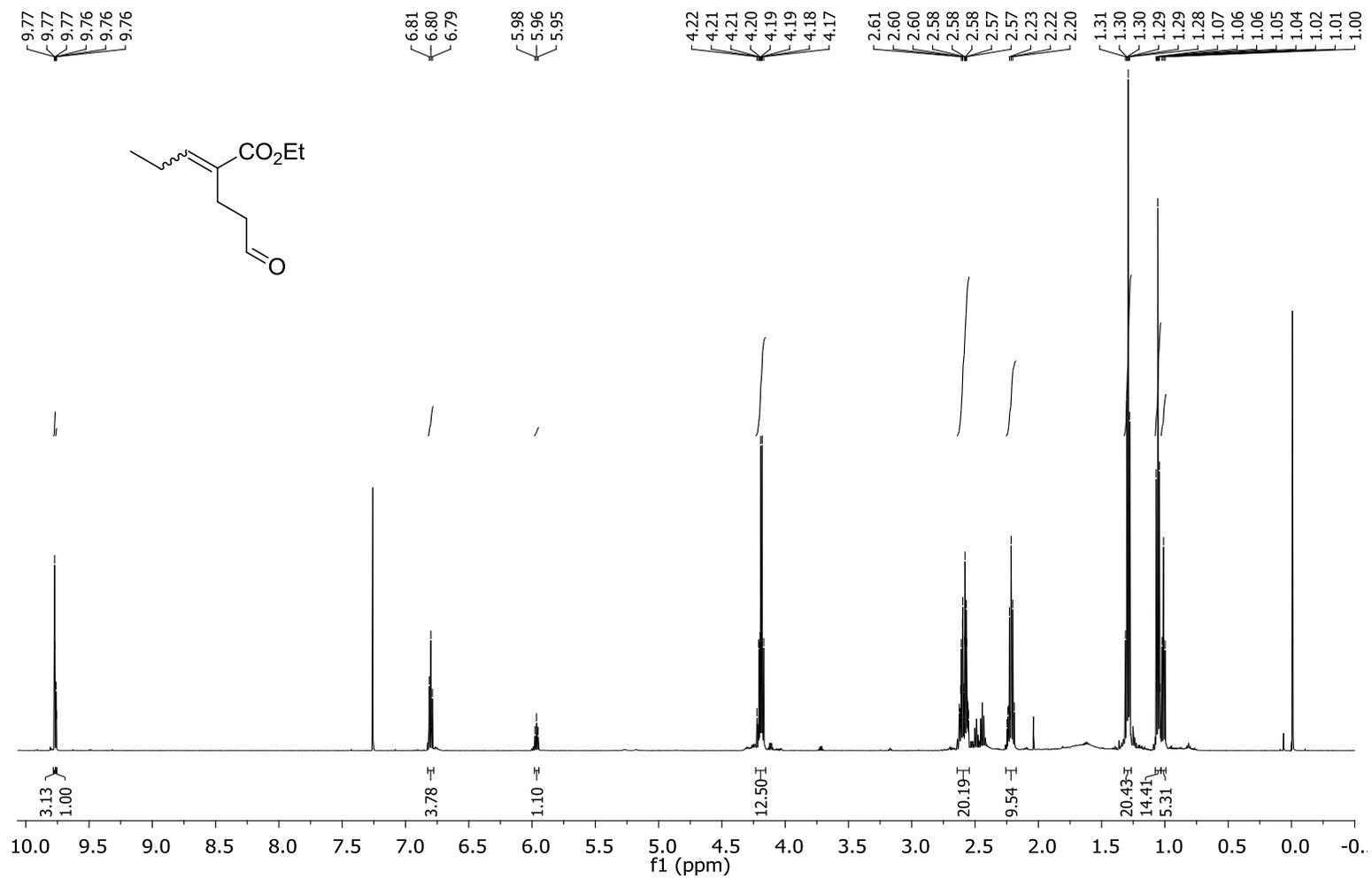
Espectro no Infravermelho aldeído 67a



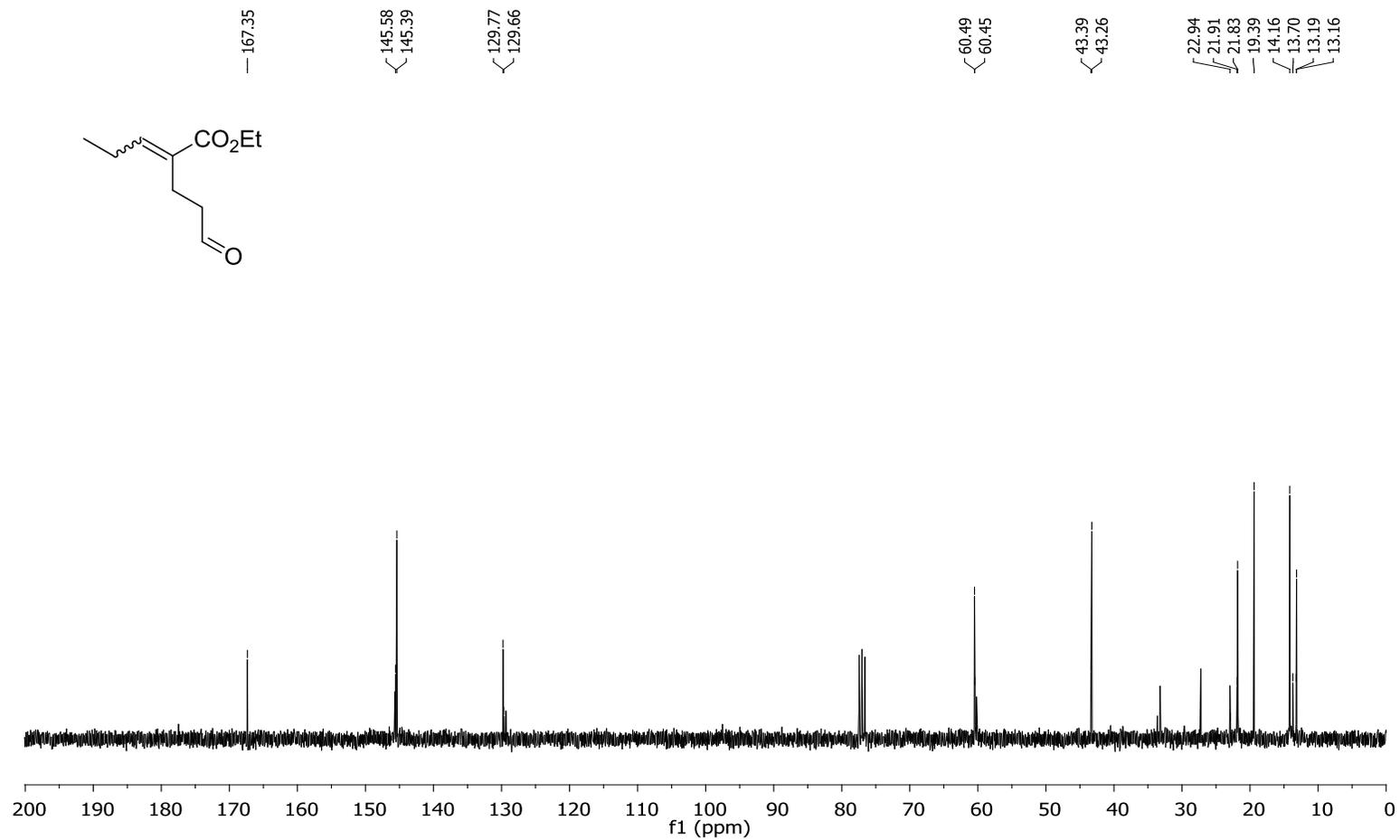
EM aldeído 67a



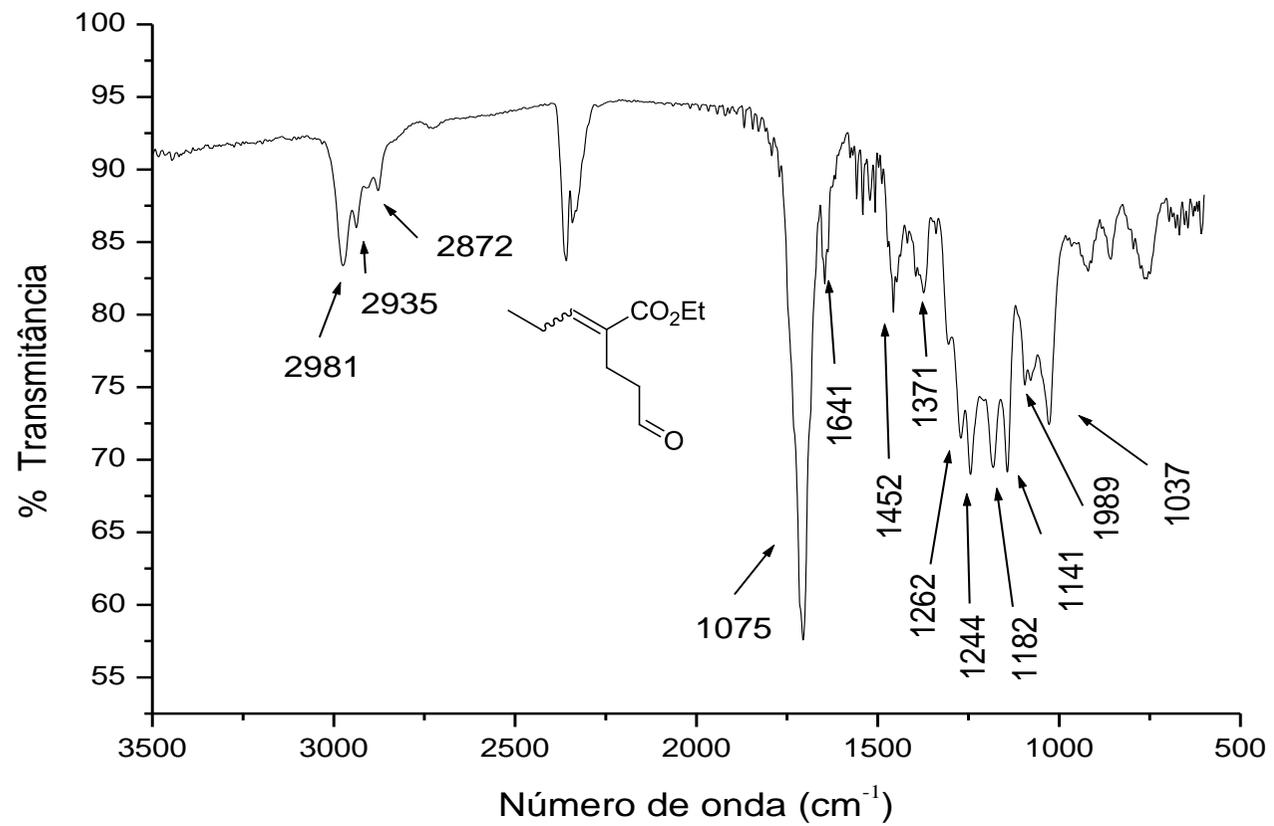
HRMS aldeído 67a



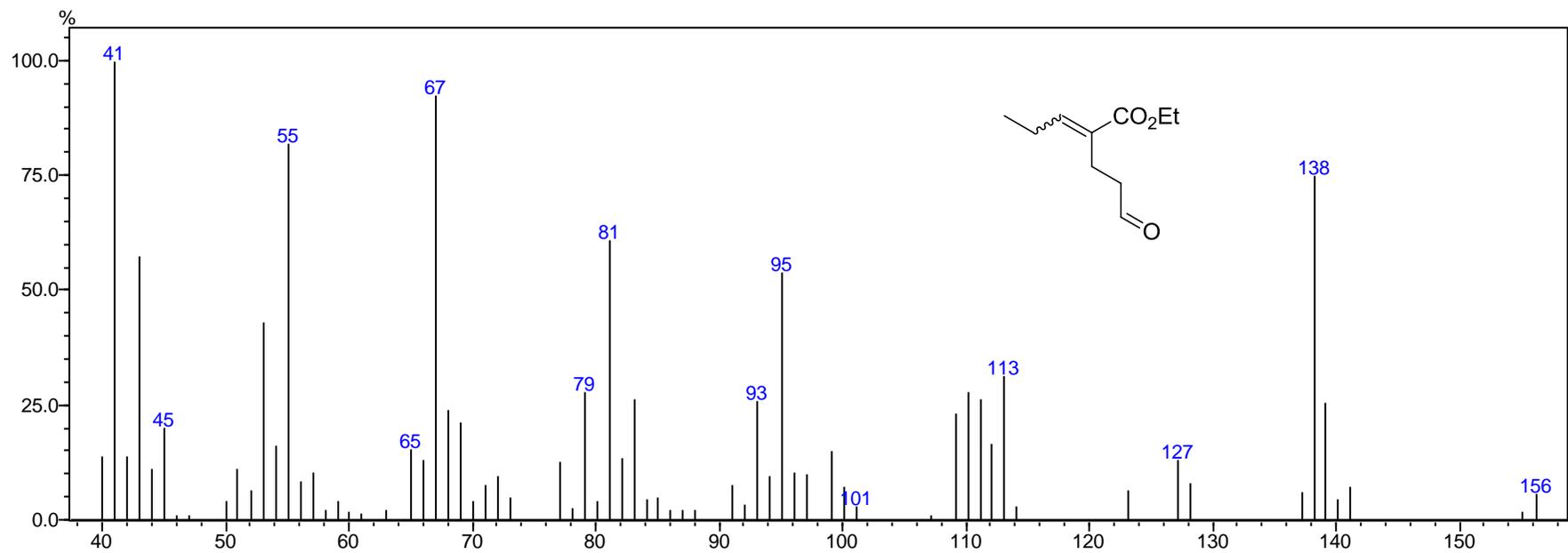
Espectro (RMN ¹H 600 MHz, CDCl₃) aldeído 67b



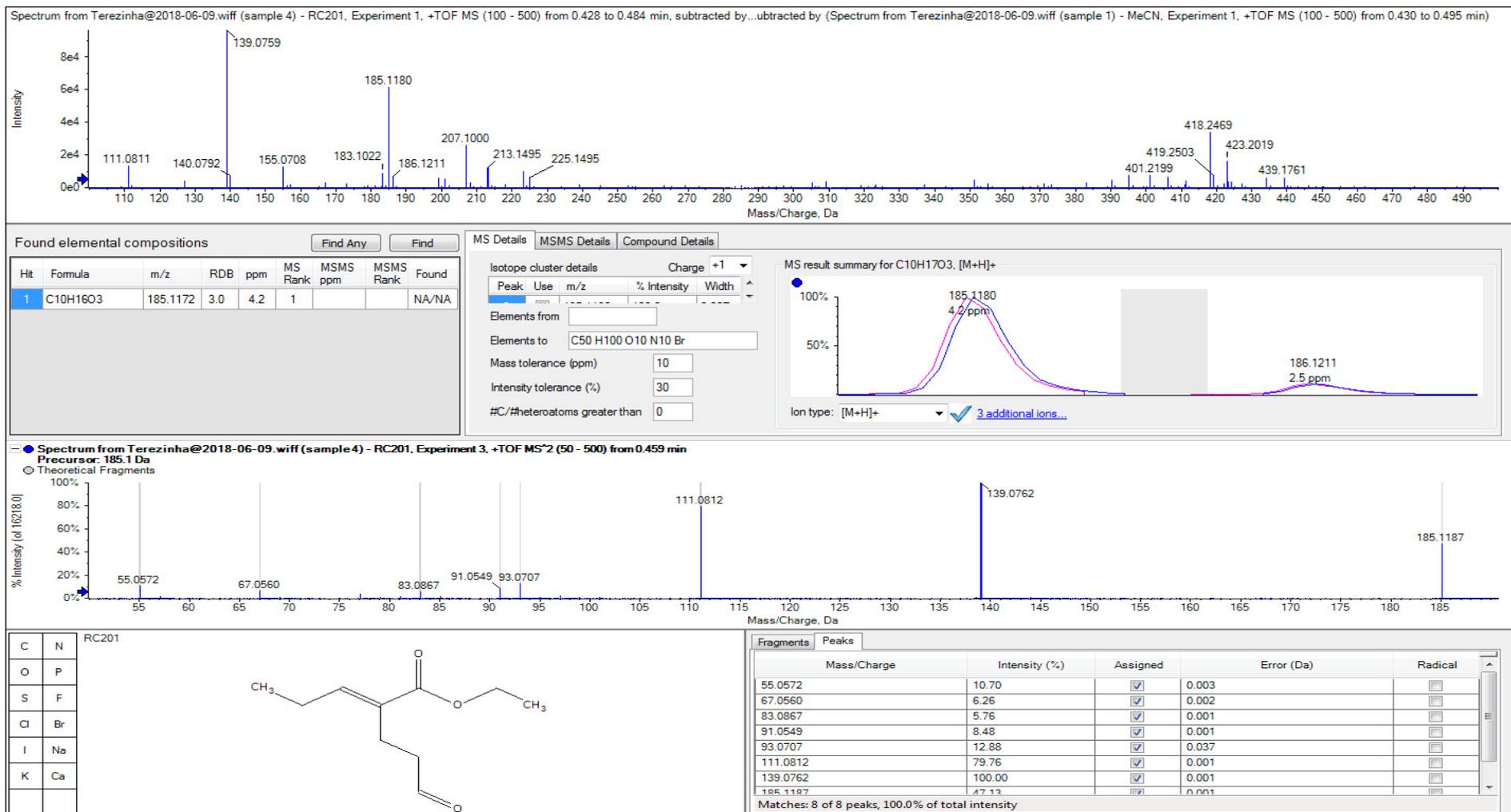
Espectro (RMN ^{13}C 150 MHz, CDCl_3) aldeído 67b



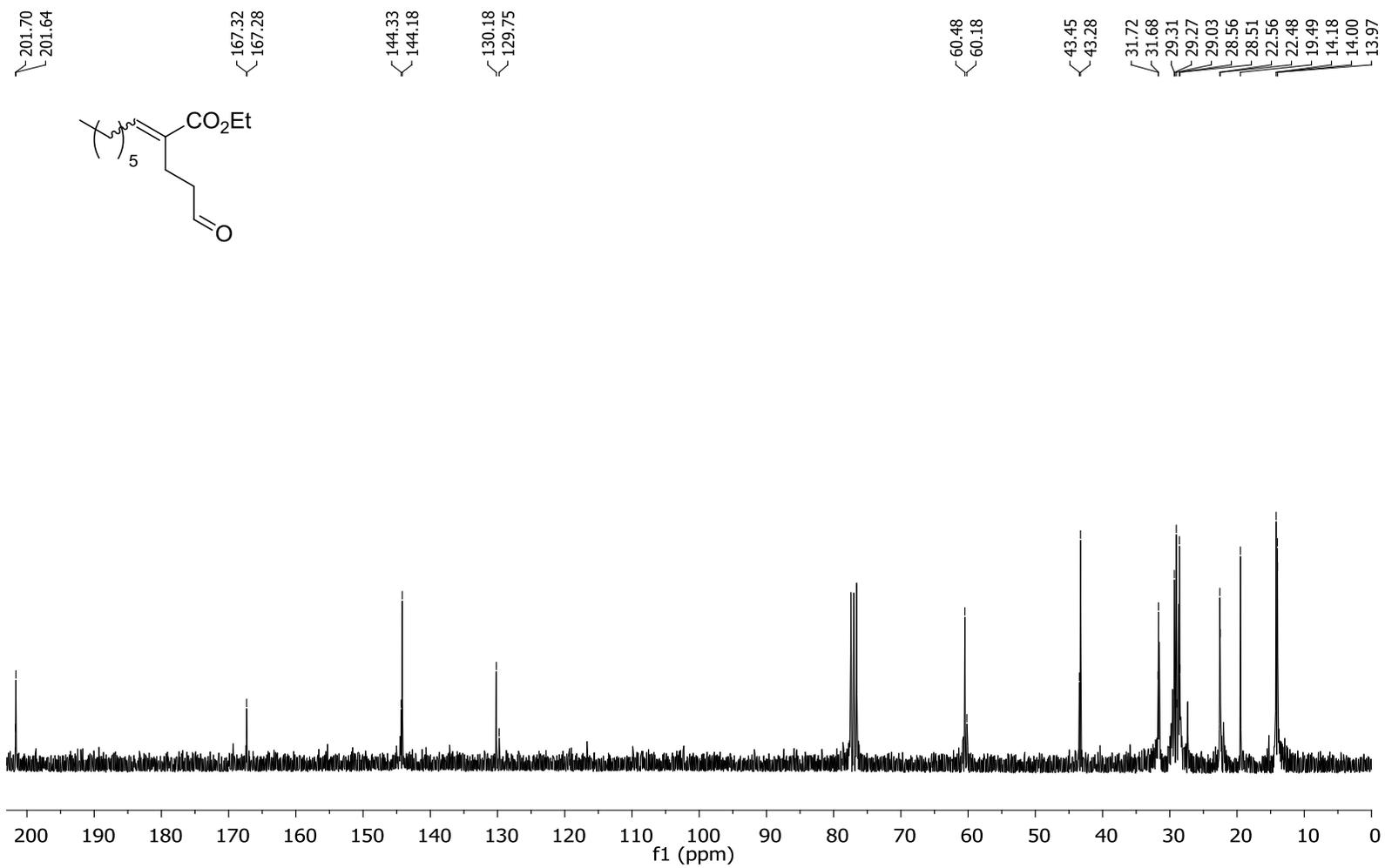
Espectro no Infravermelho aldeído 67b



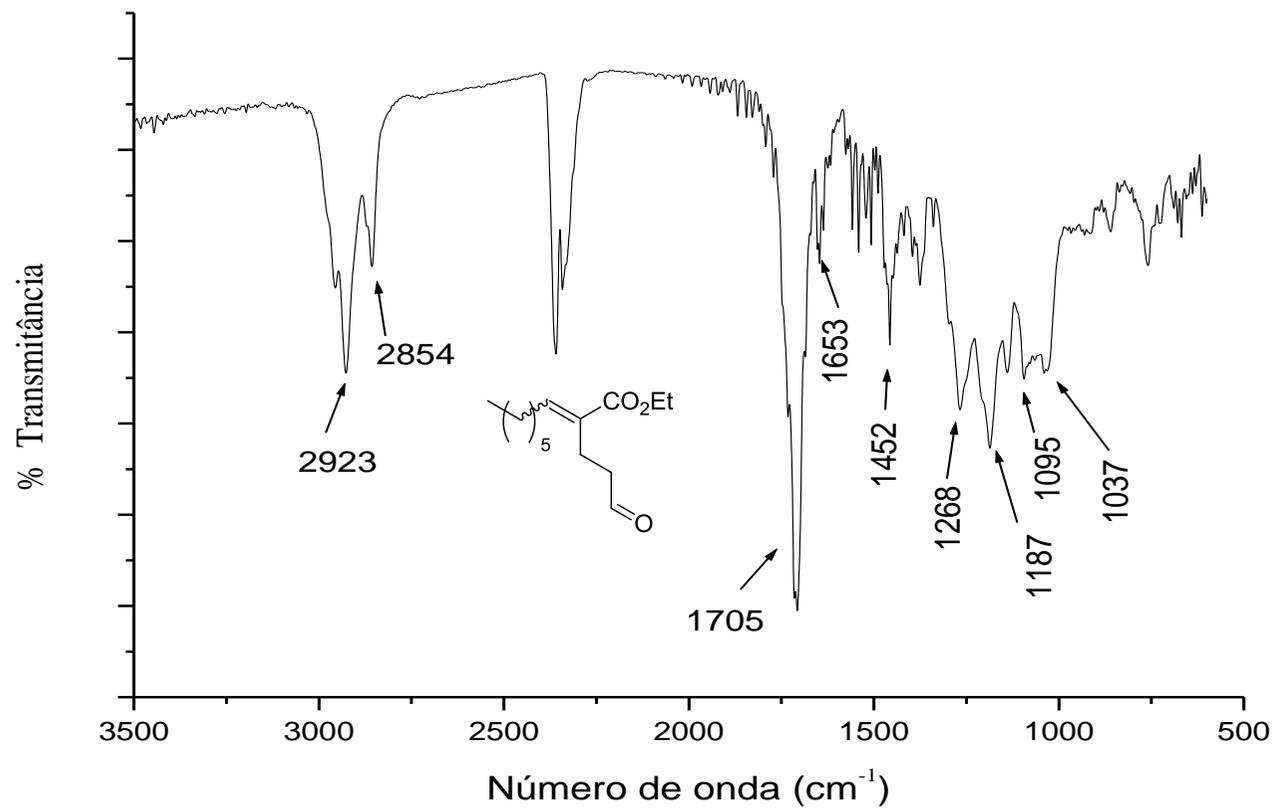
EM aldeído 67b



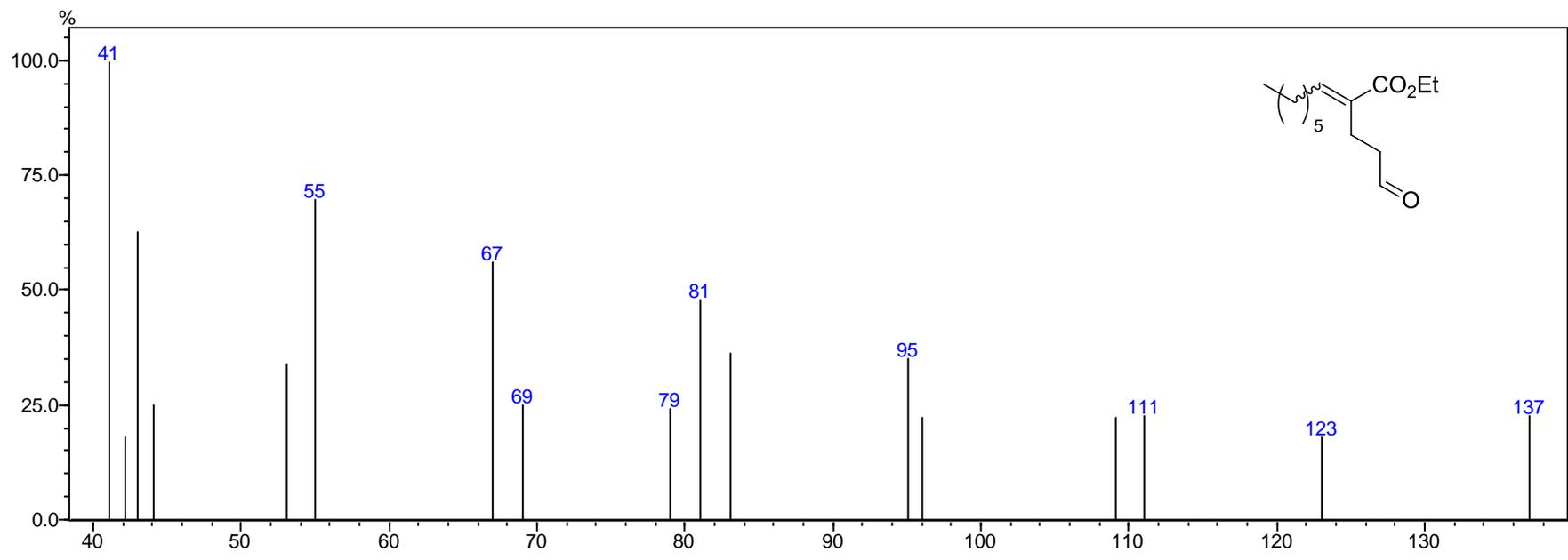
EMAR aldeído 67b



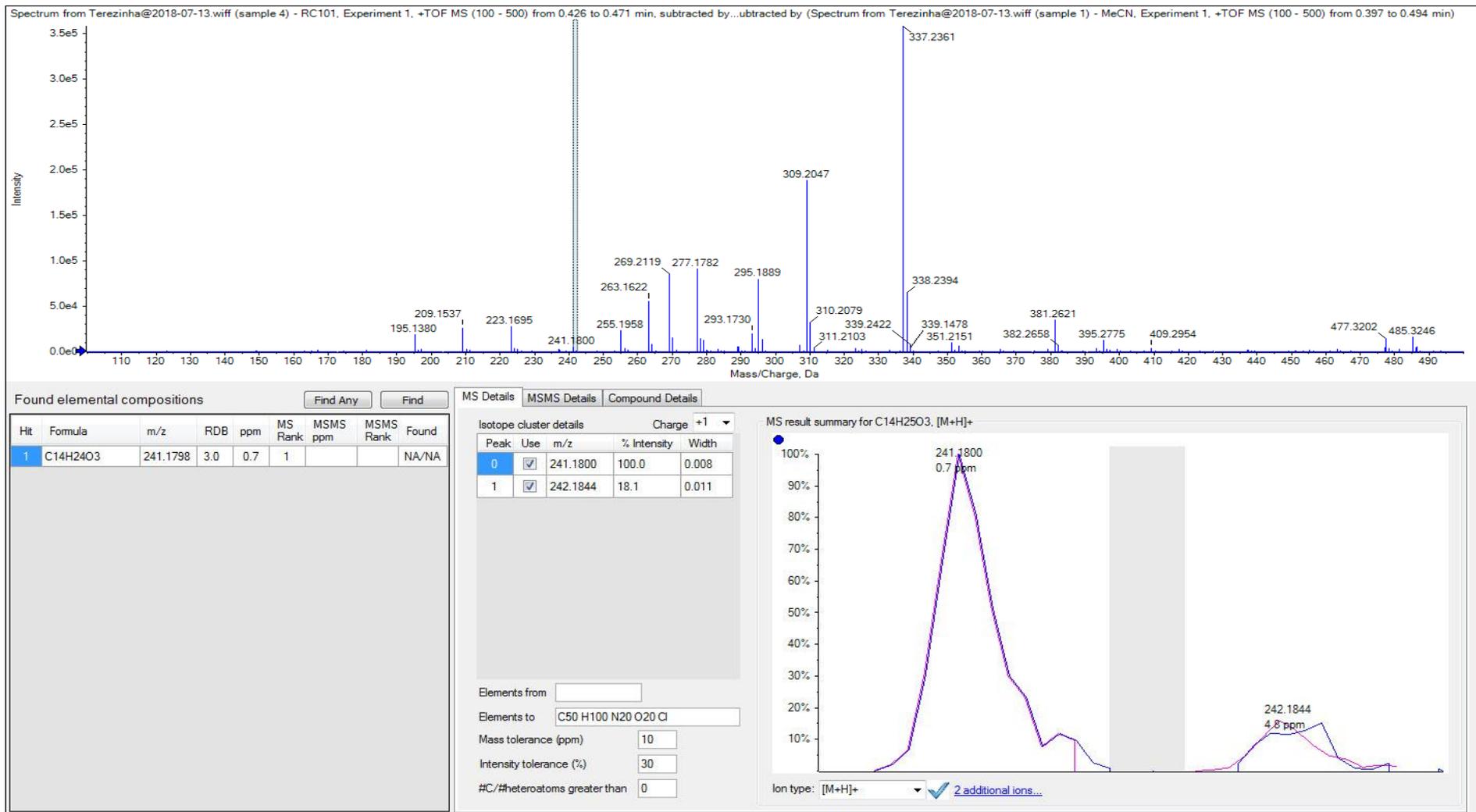
Espectro (RMN ^{13}C 175 MHz, CDCl_3) aldeído 67c



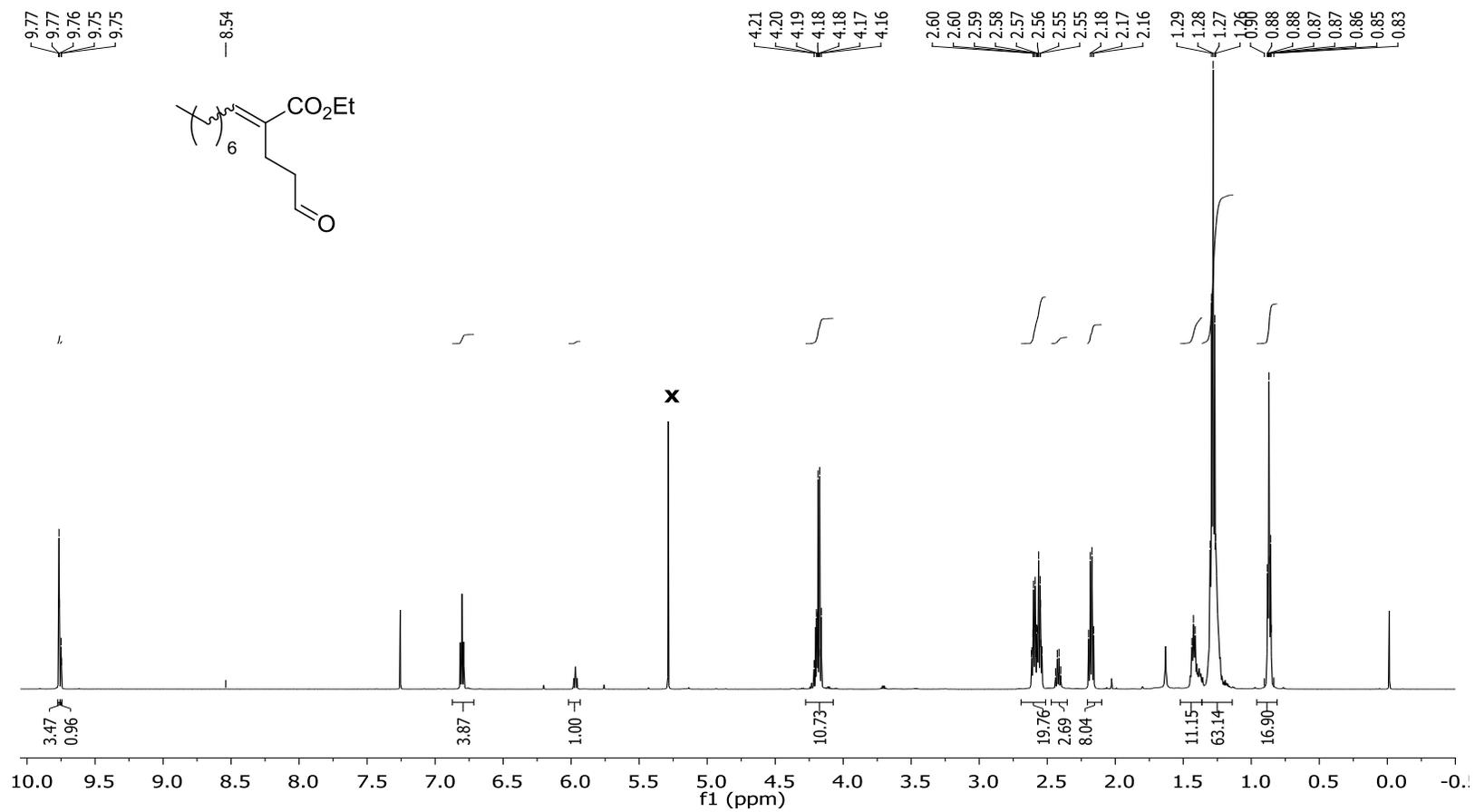
Espectro no Infravermelho aldeído 67c



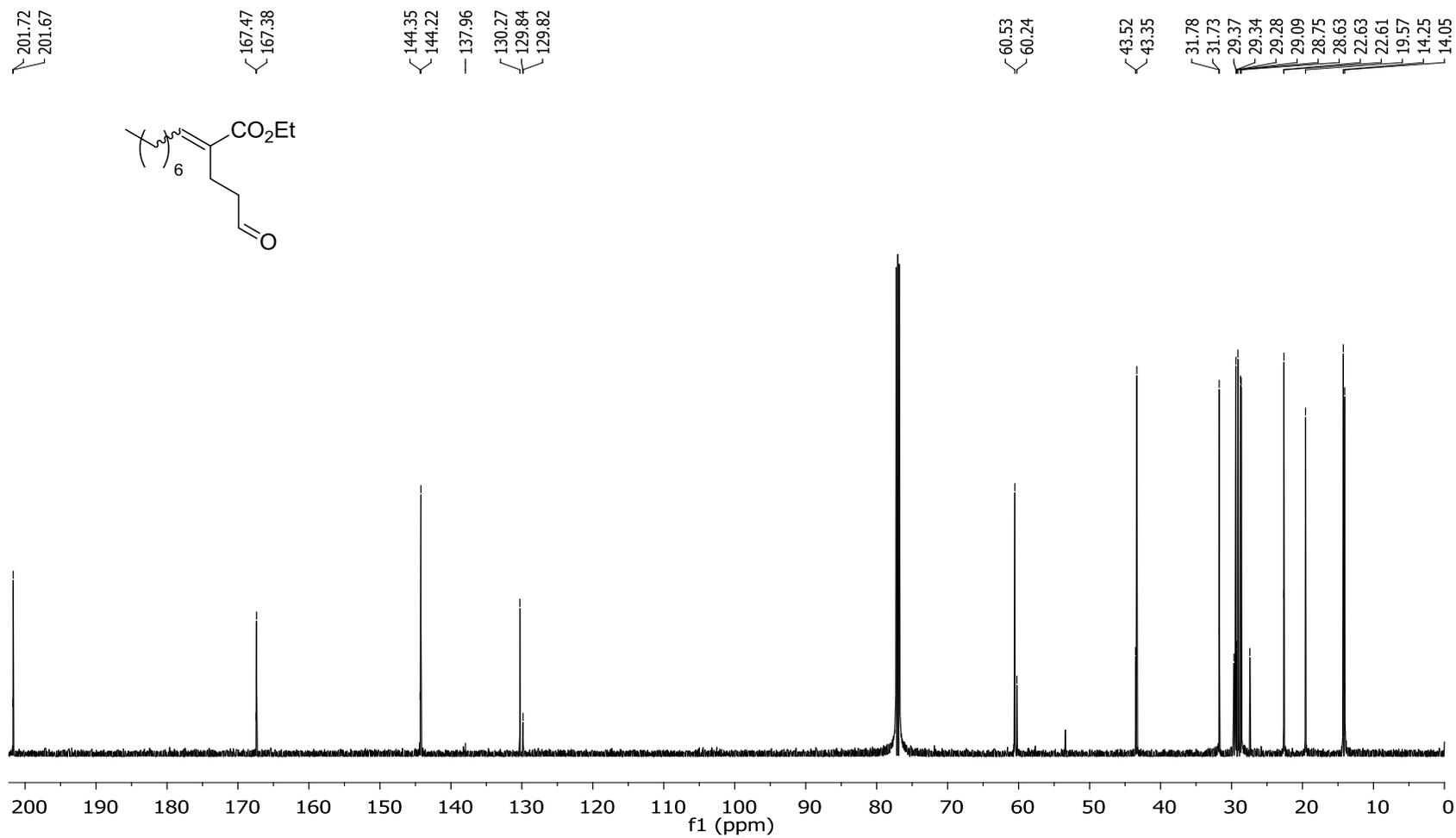
EM do aldeído 67c



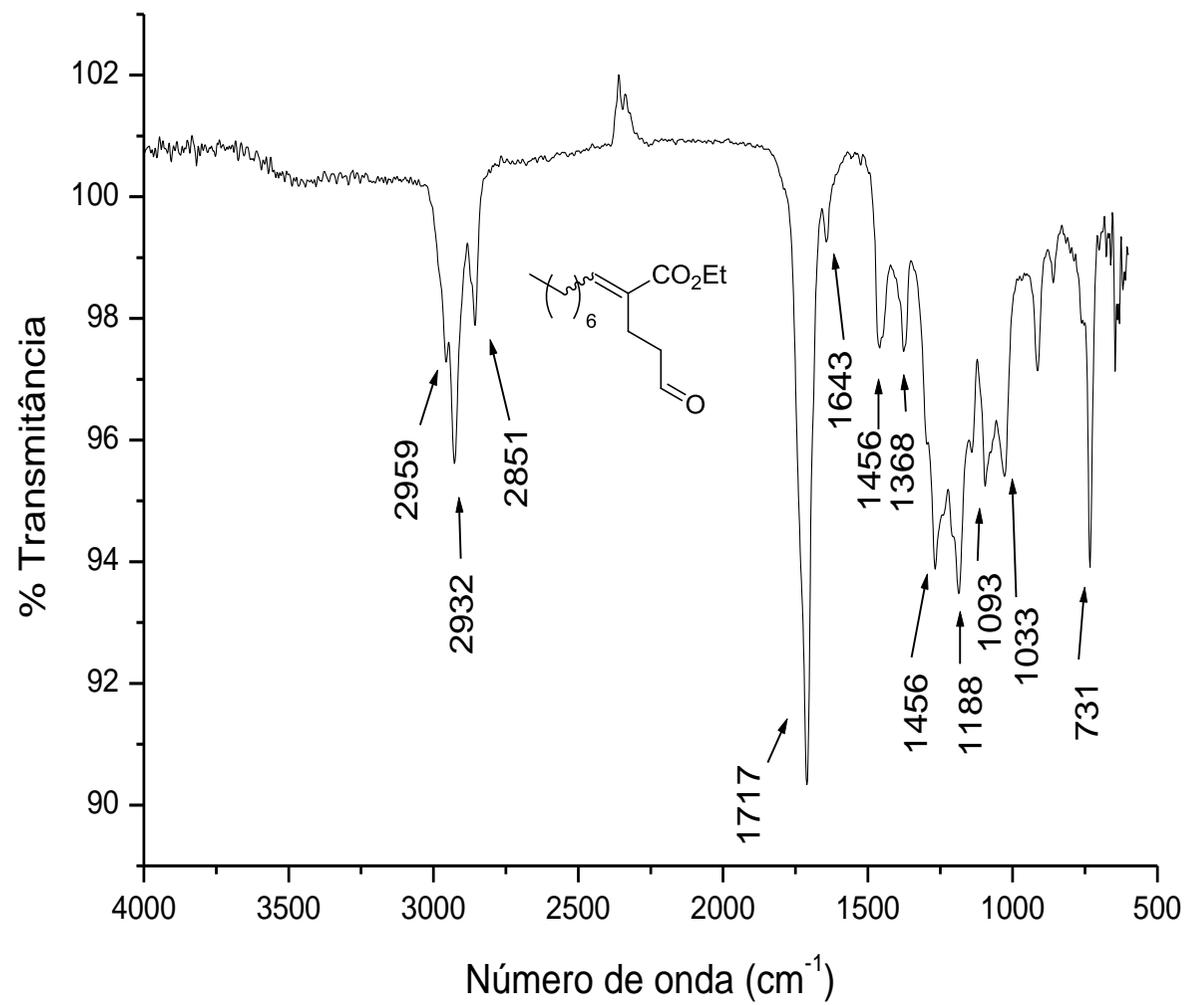
EMAR aldeído 67c



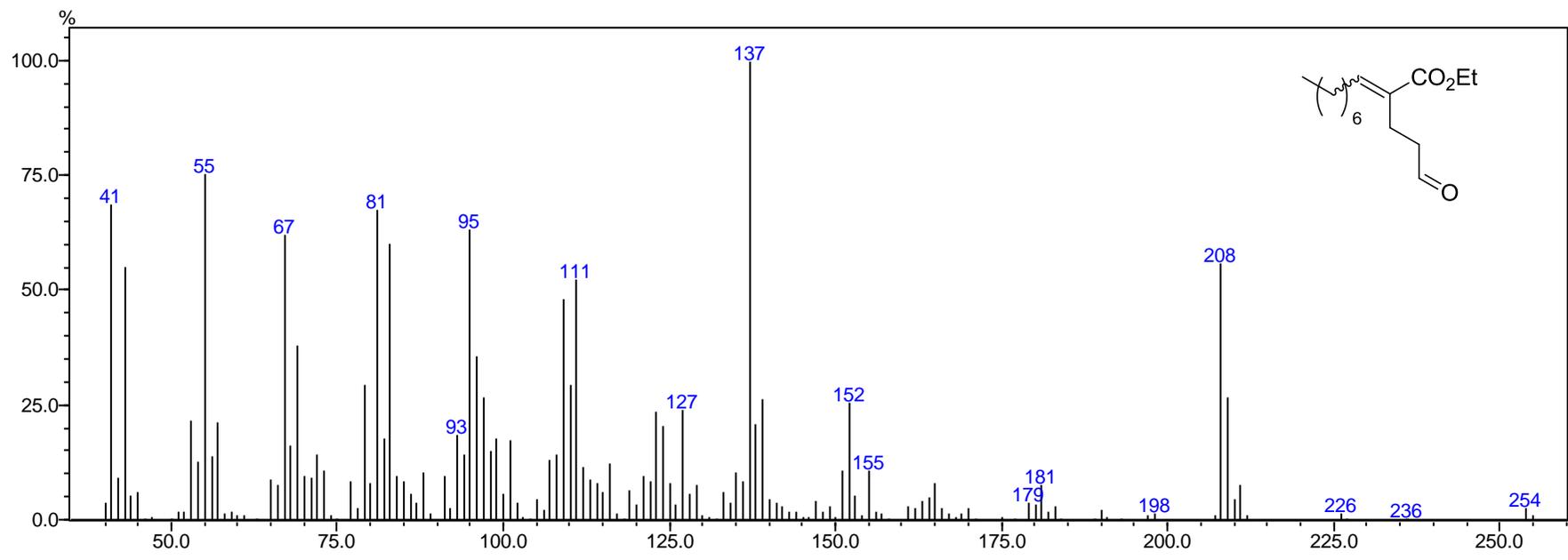
Espectro (RMN ¹H 600 MHz, CDCl₃) aldeído 67d



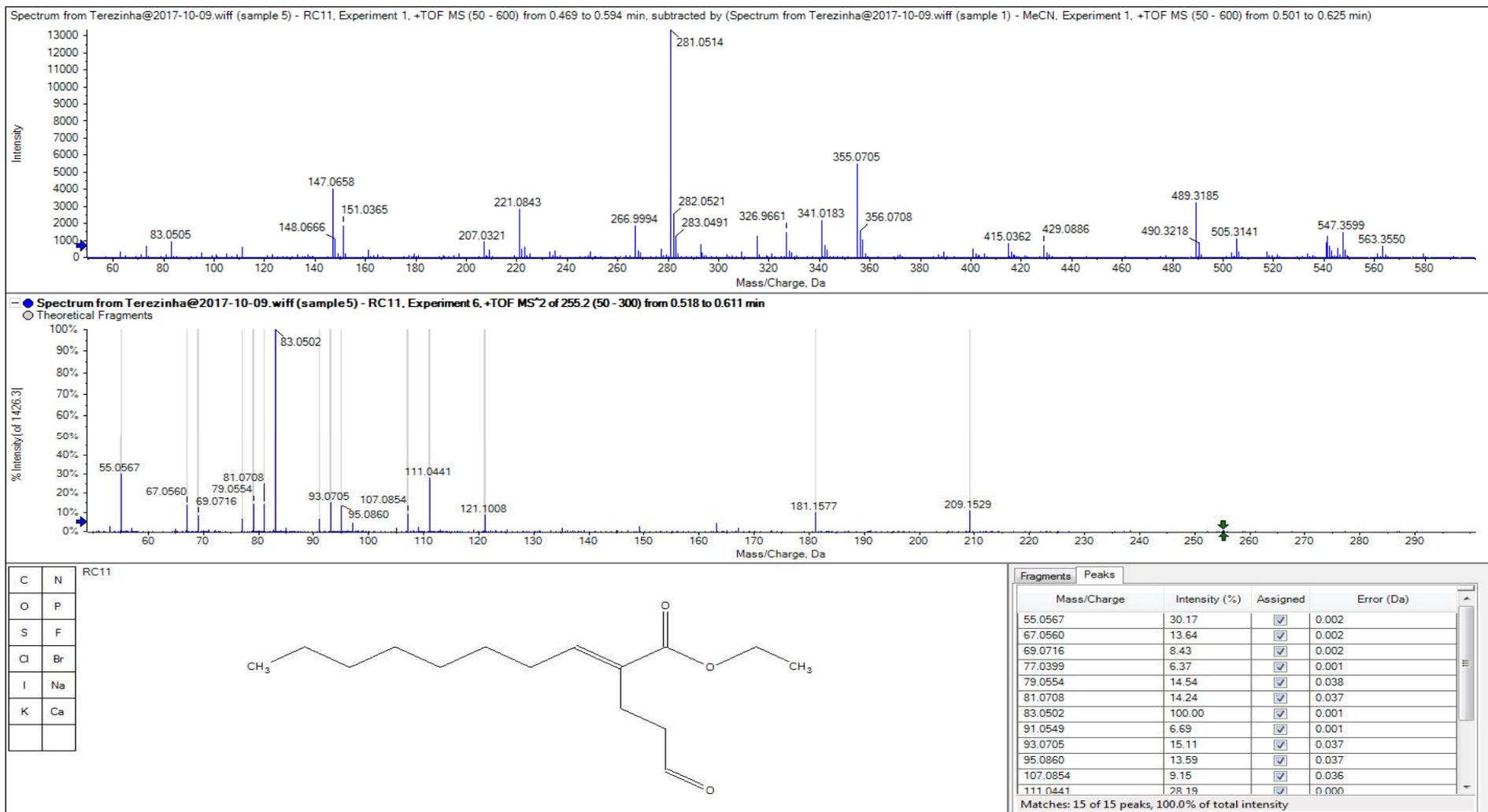
Espectro (RMN ¹³C 150 MHz, CDCl₃) aldeído 67d



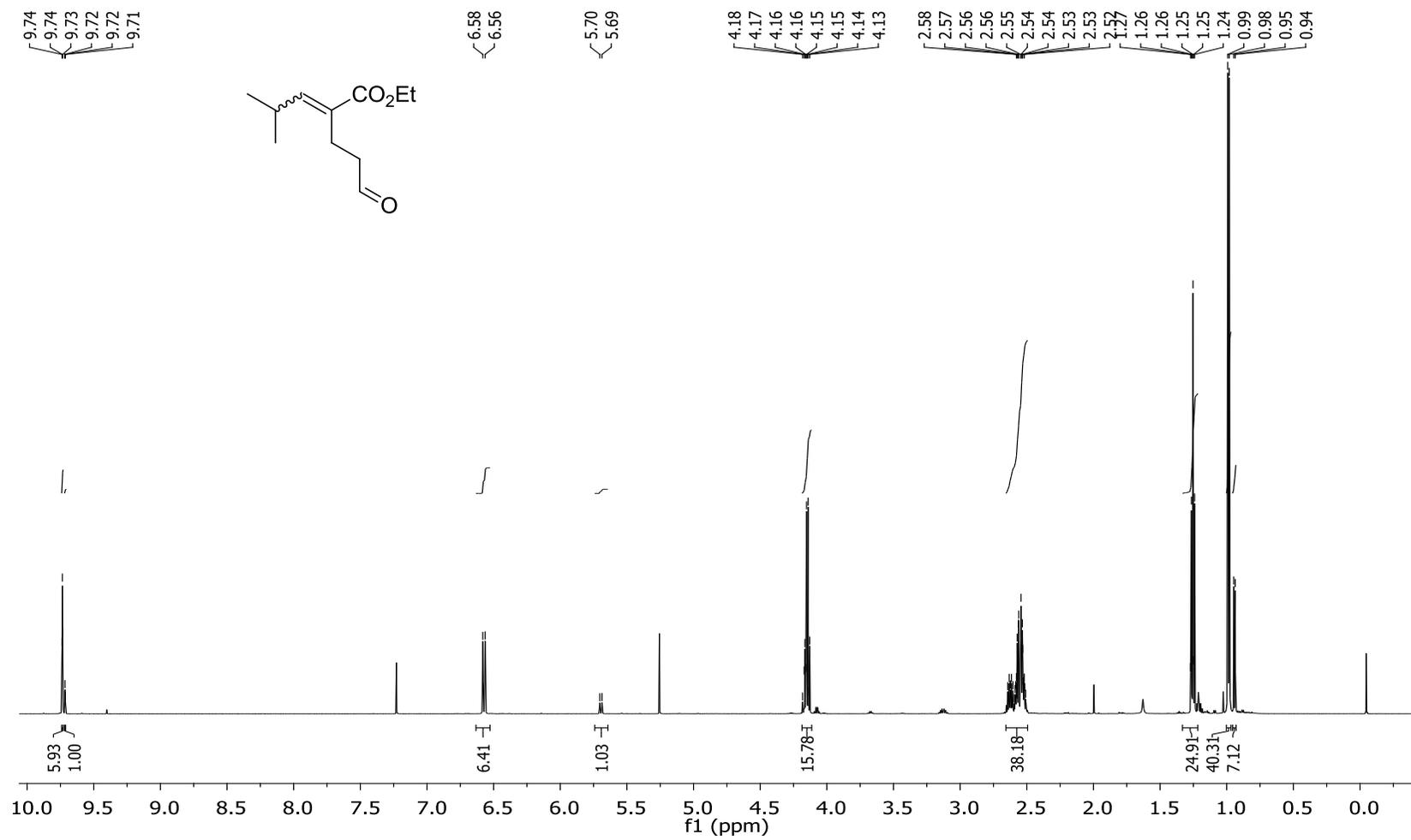
Espectro no Infravermelho do aldeído 67e



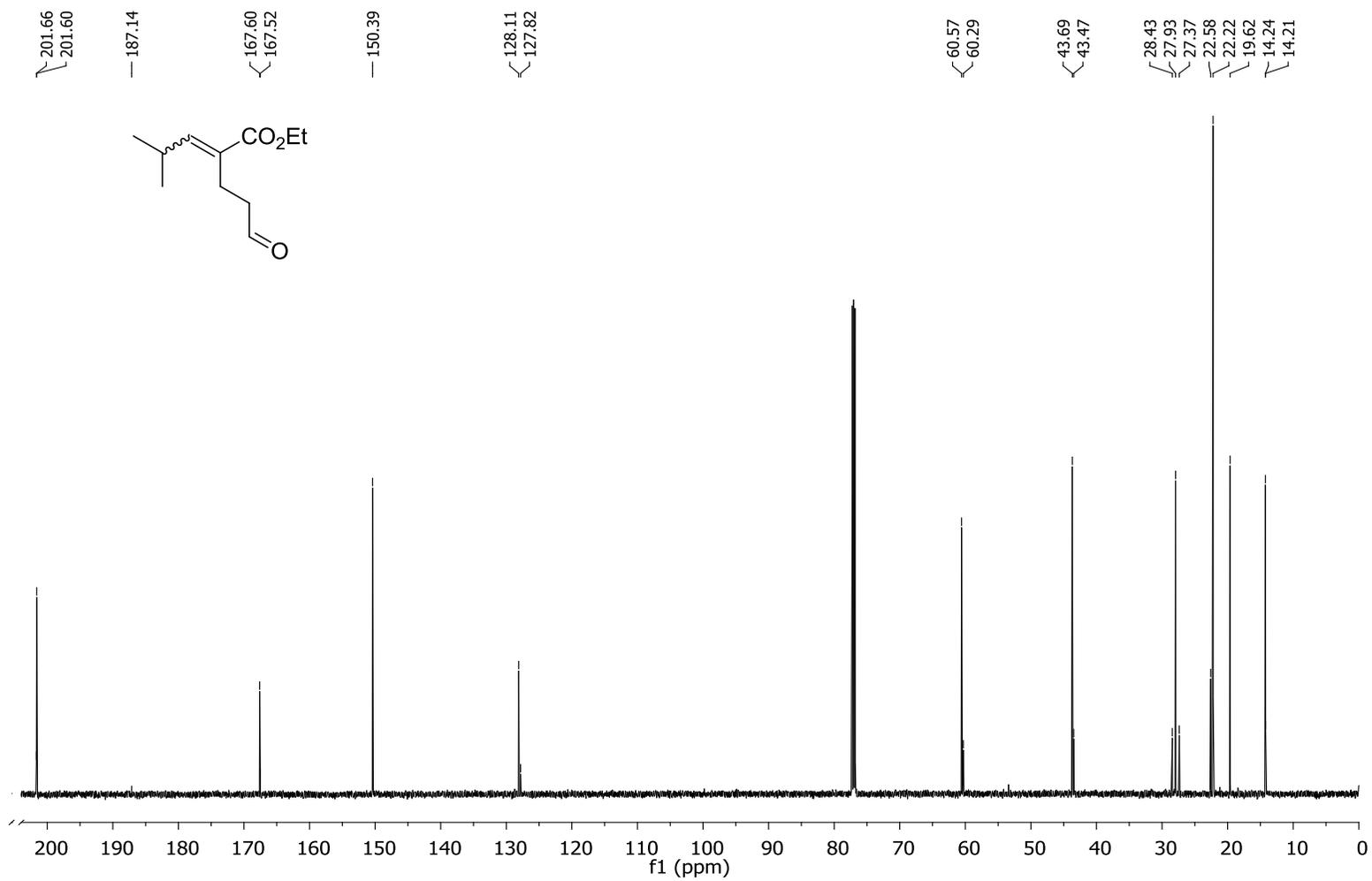
EM aldeído 67d



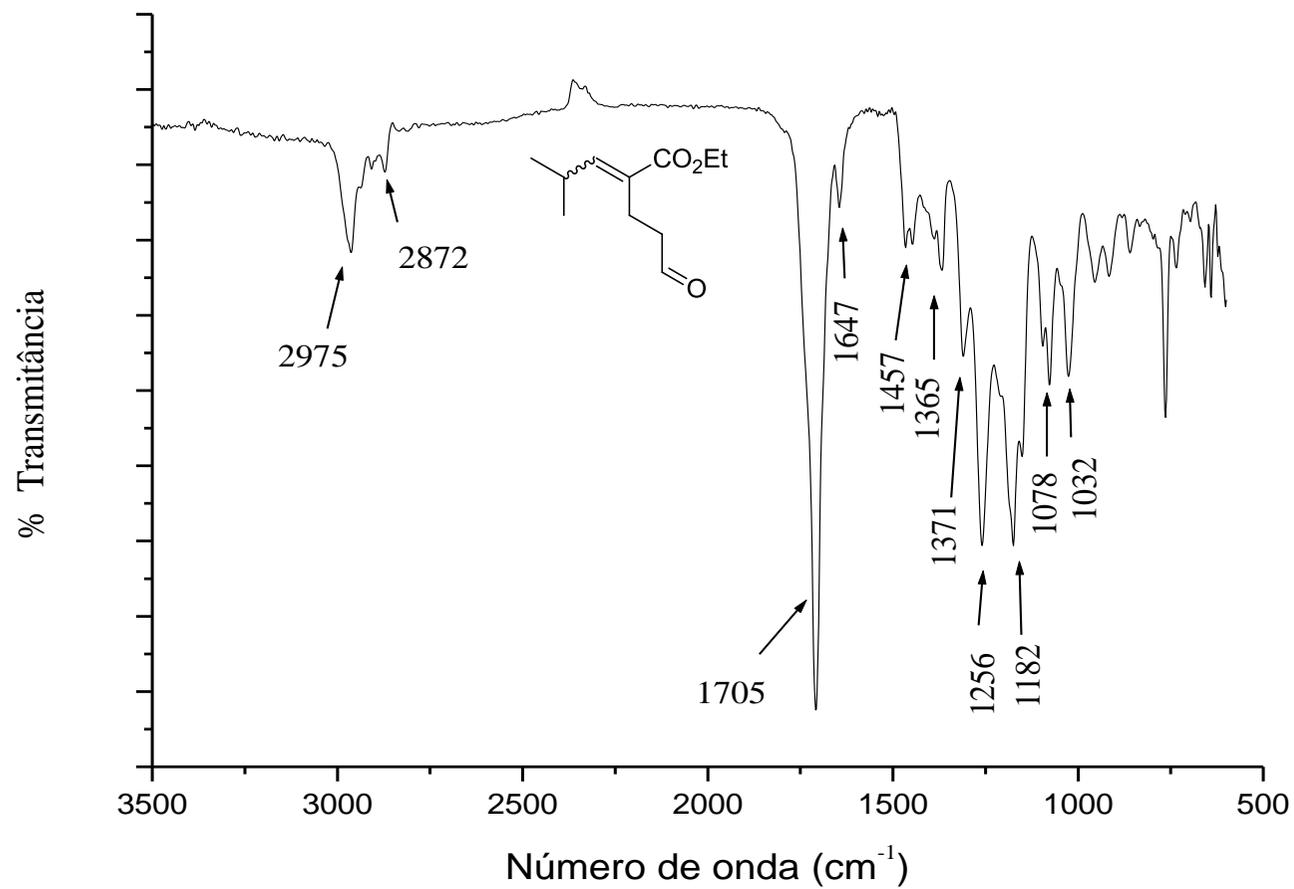
EMAR aldeído 67d



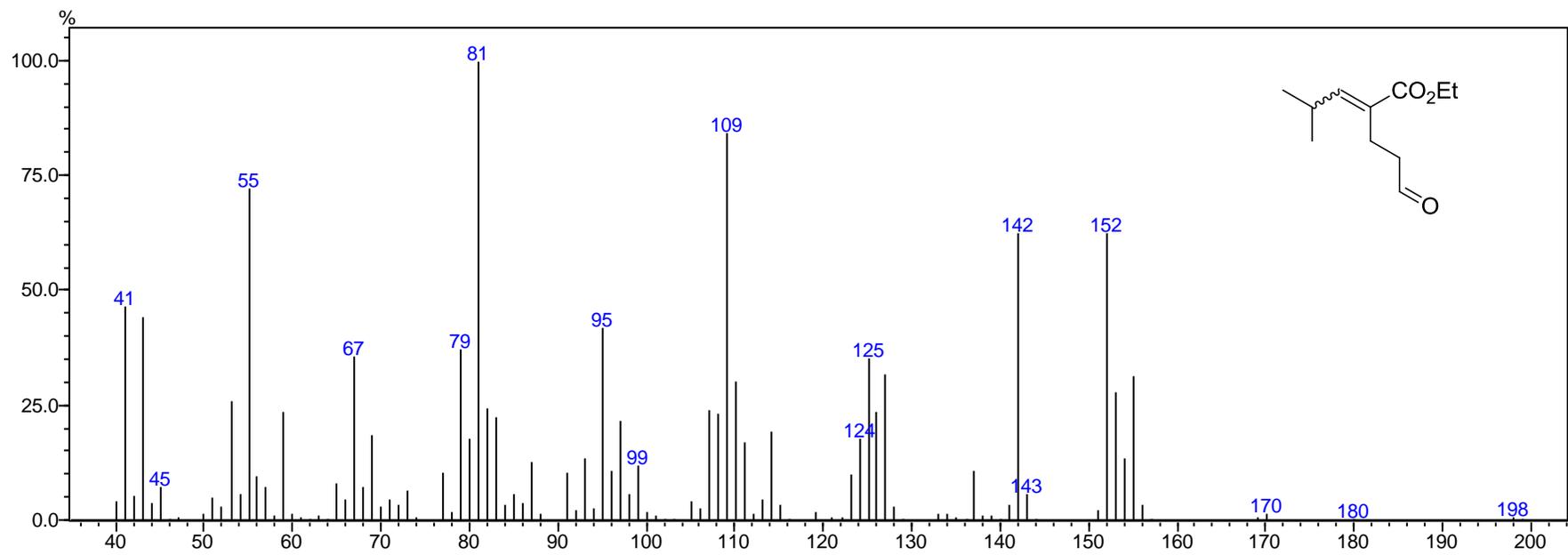
Espetro (RMN ¹H 600 MHz, CDCl₃) aldeído 67e



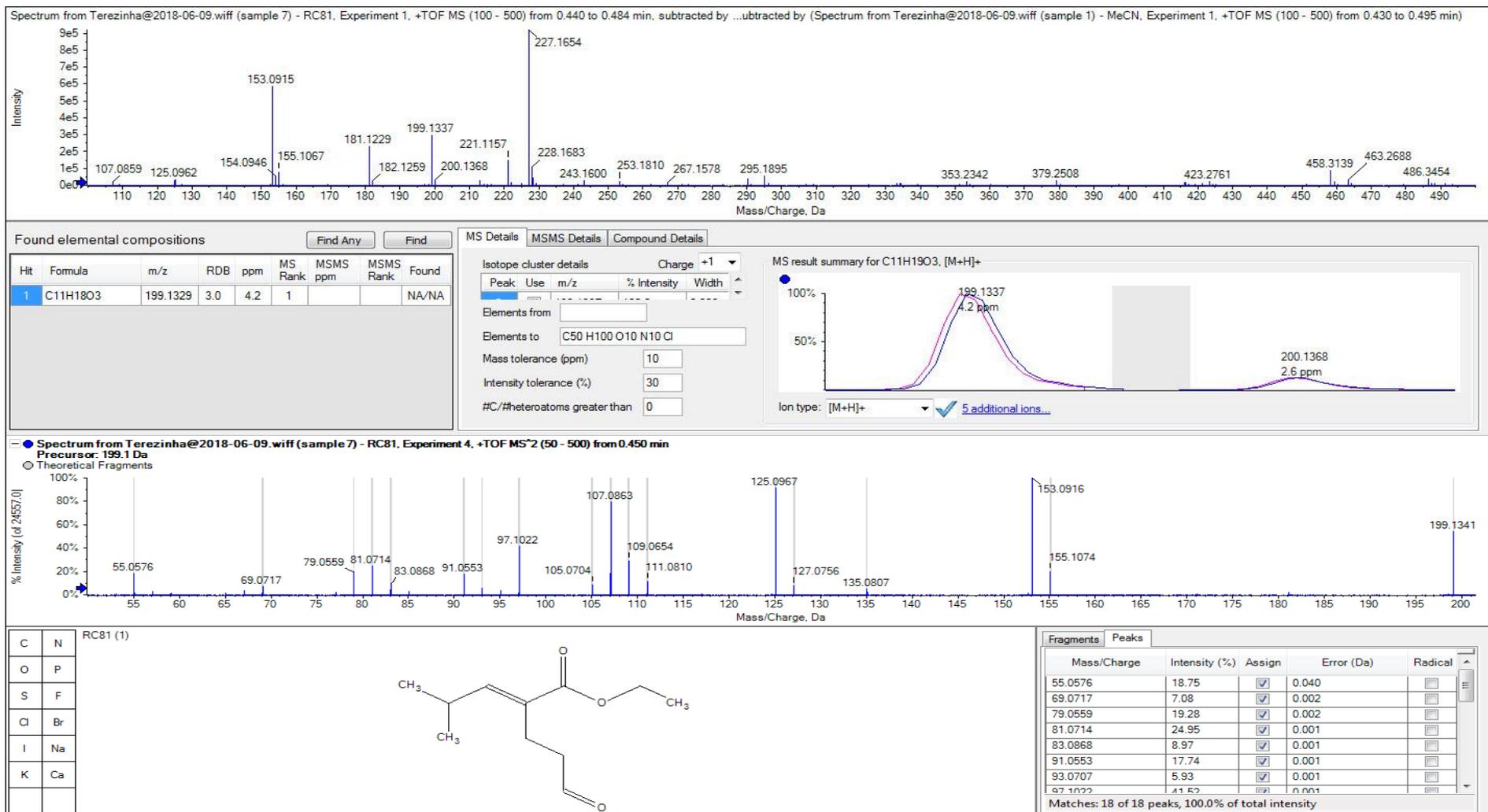
Espectro (RMN ¹³C 150 MHz, CDCl₃) aldeído 67e



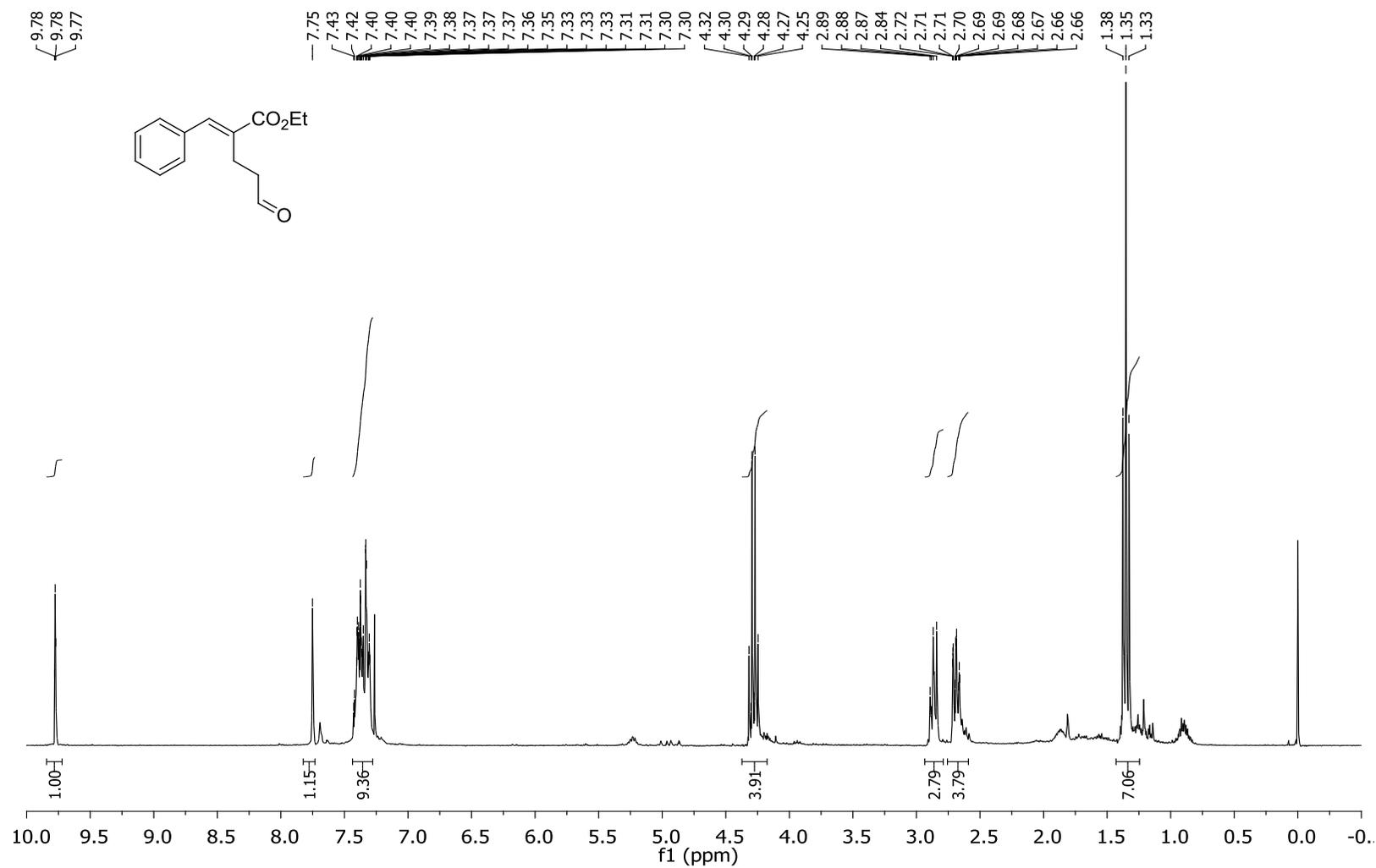
Espectro no Infravermelho do aldeído 67e



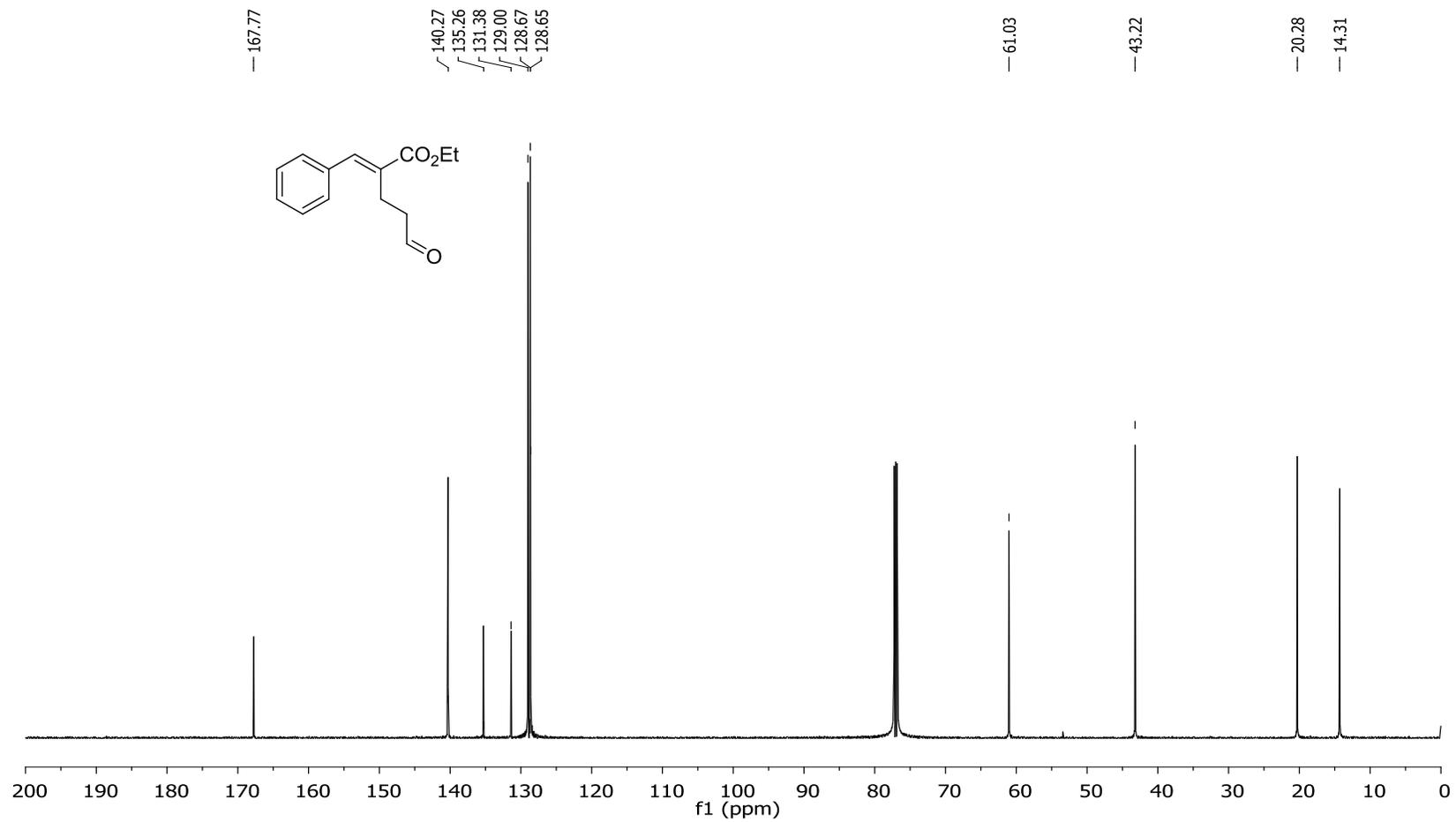
EM do aldeído 67e



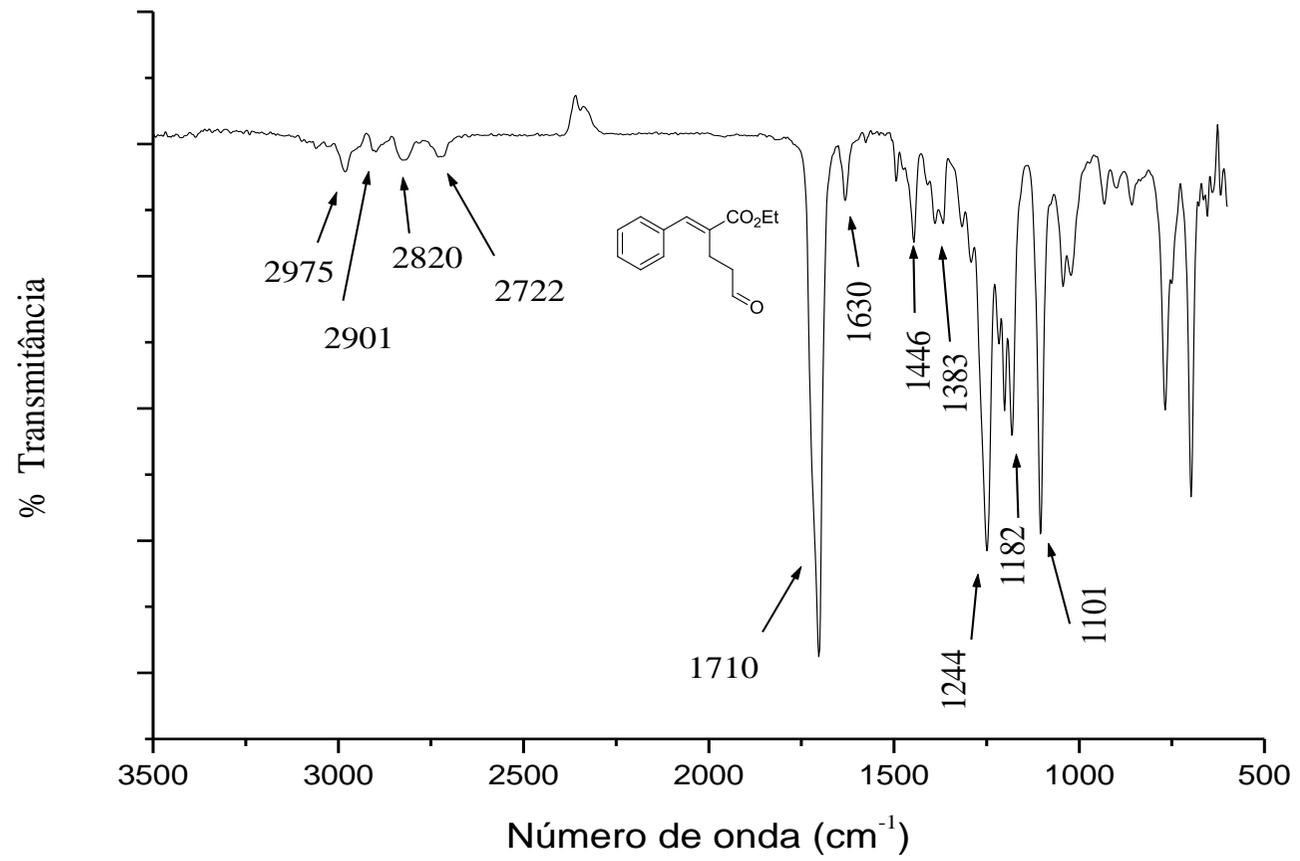
EMAR aldeído 67e



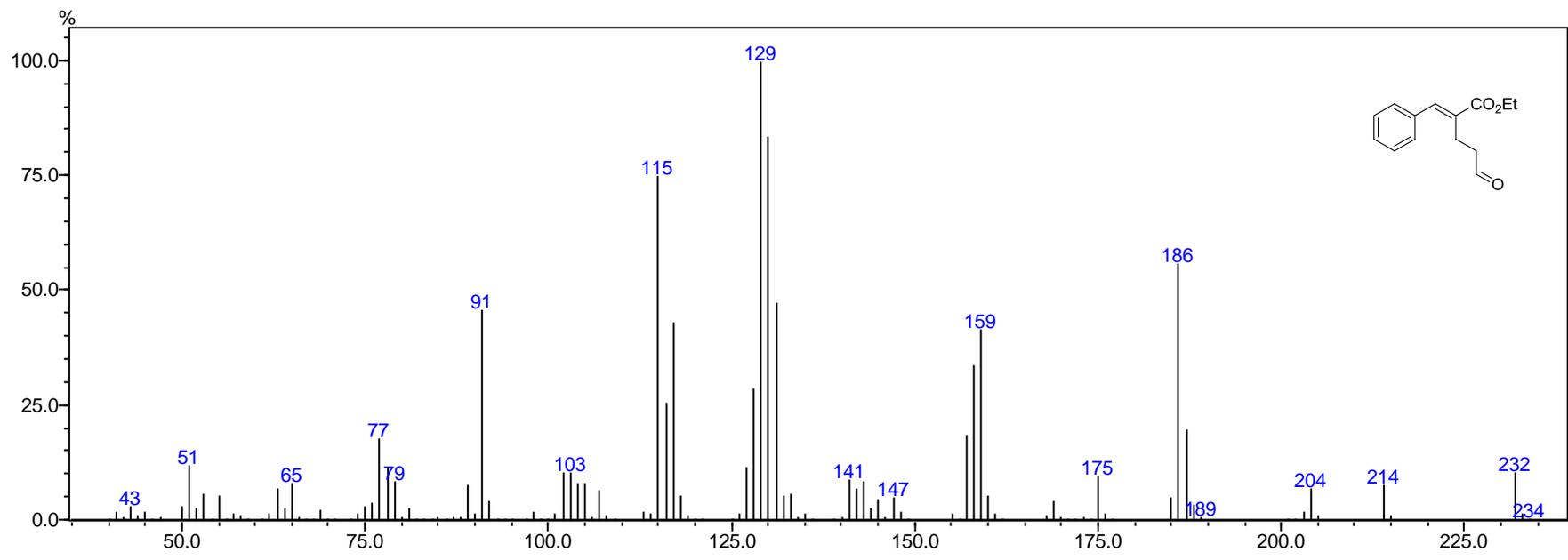
Espetro (RMN ^1H 300 MHz, CDCl_3) aldeído 67f



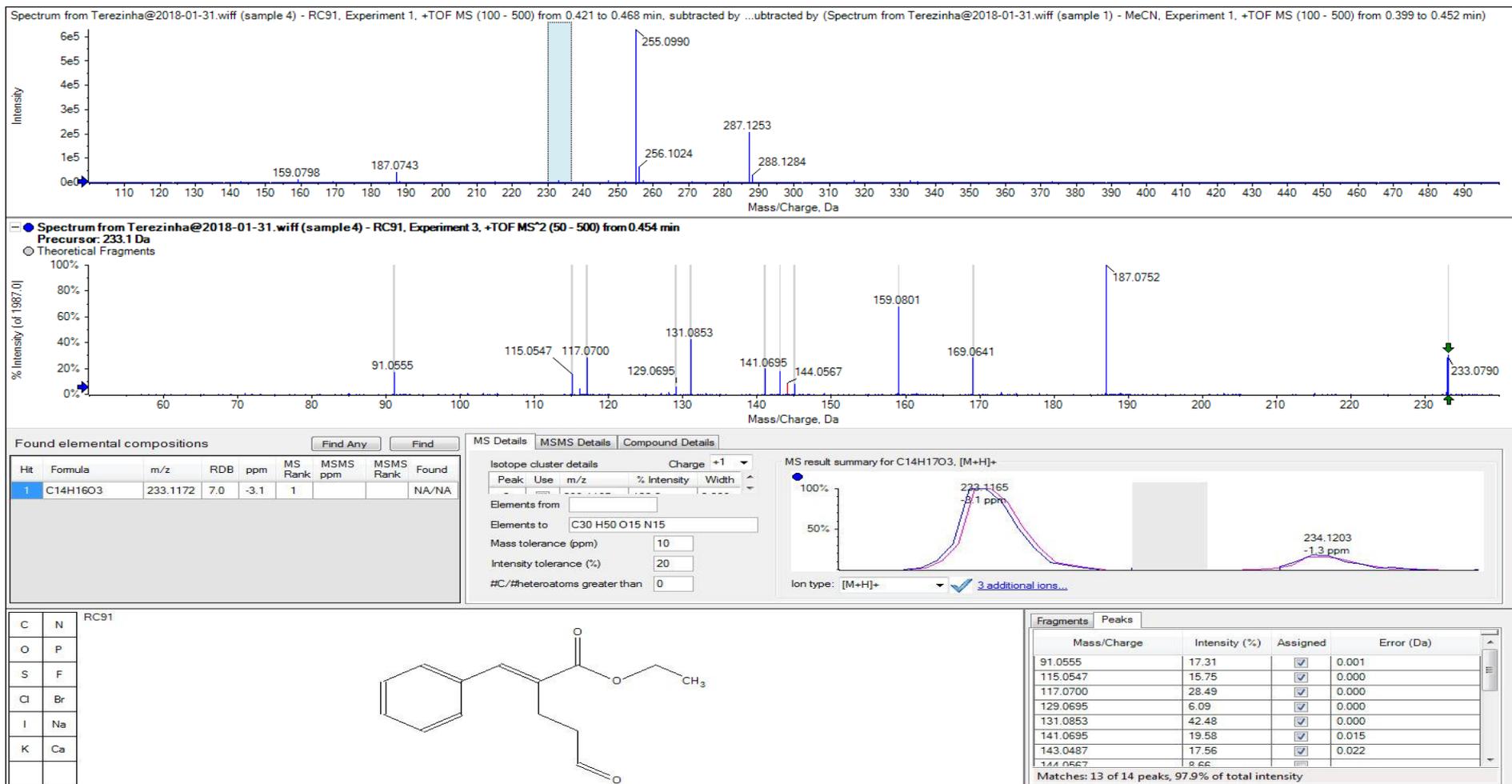
Espectro (RMN ^{13}C 150 MHz, CDCl_3) aldeído 67f



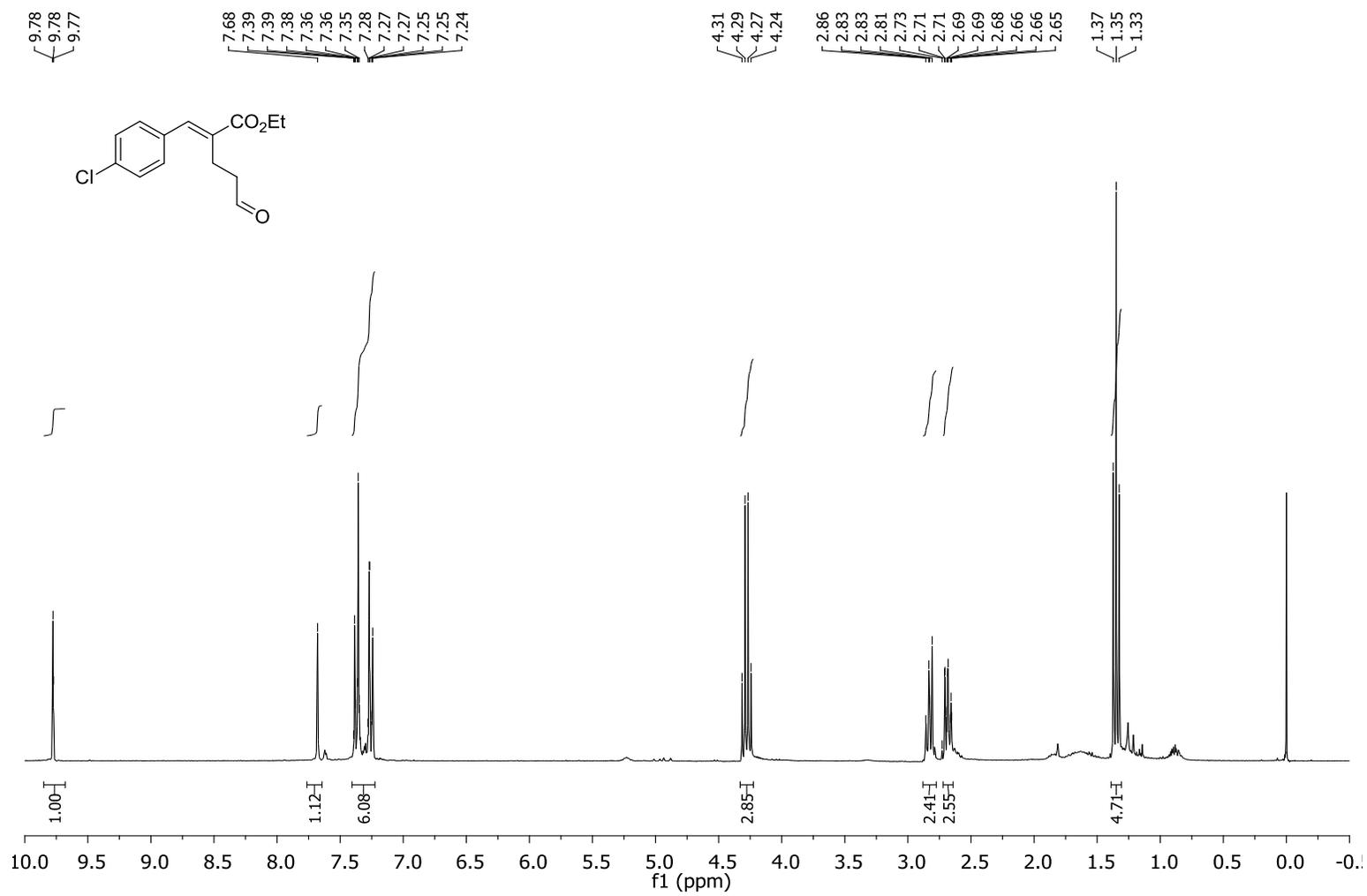
Espectro Infravermelho do aldeído 67f



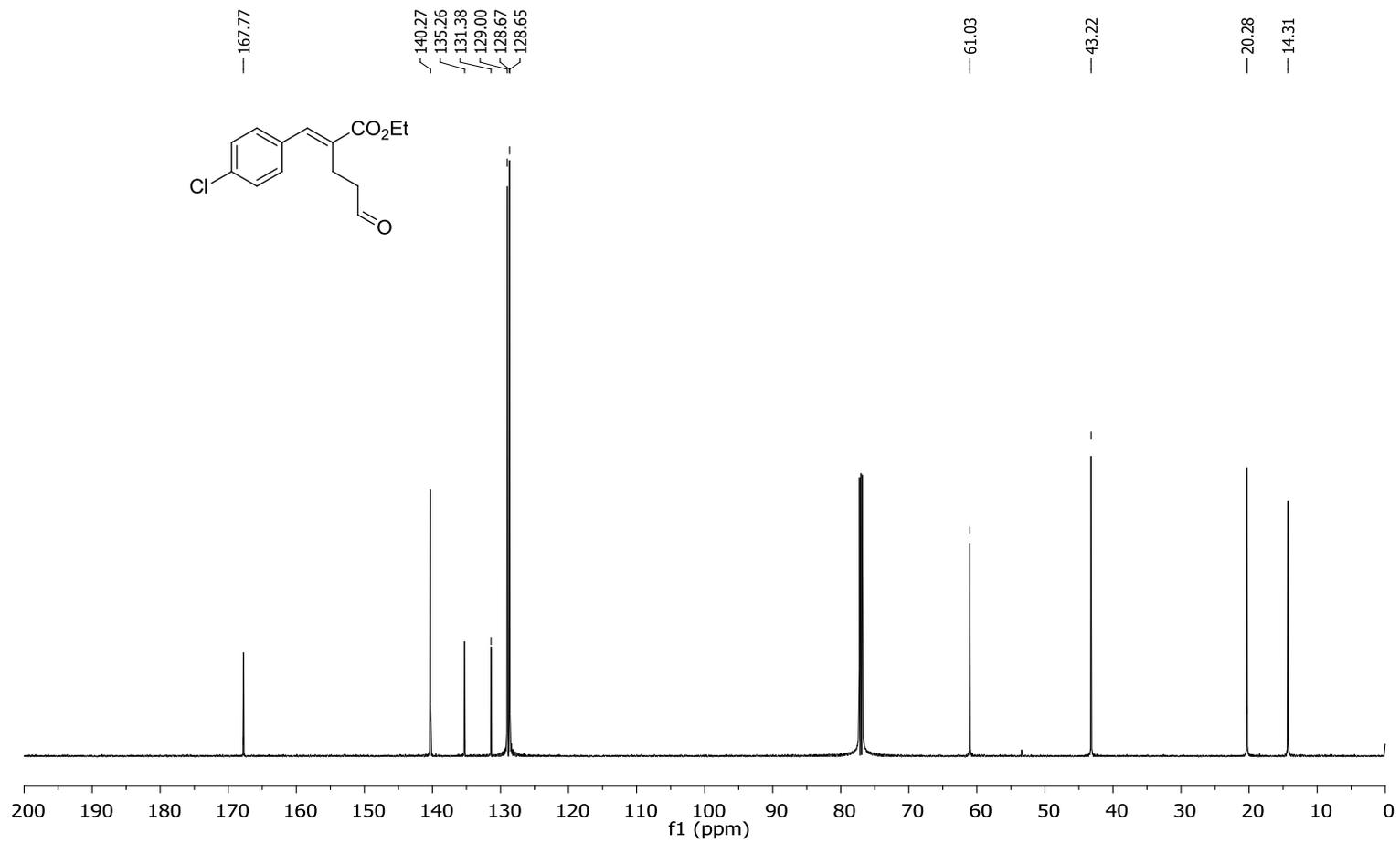
EM aldeído 67f



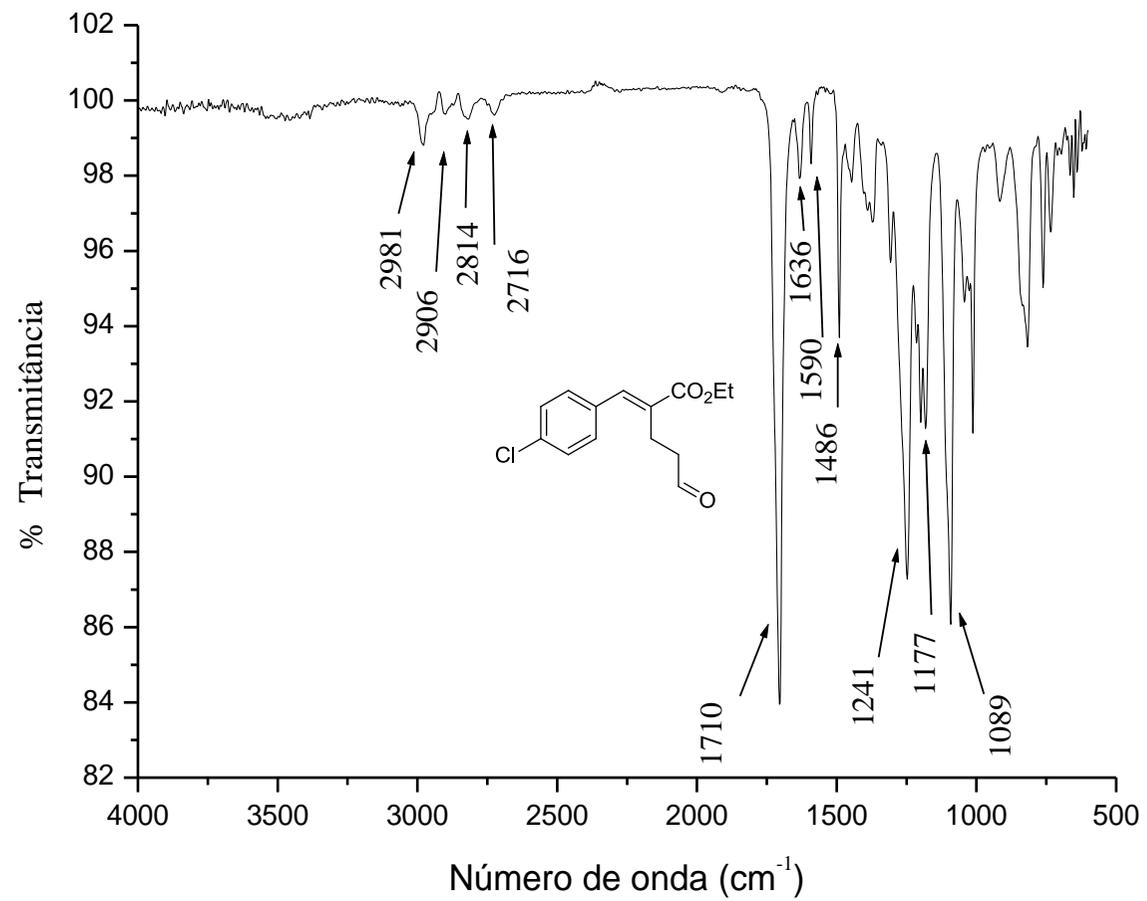
EMAR aldeído 67f



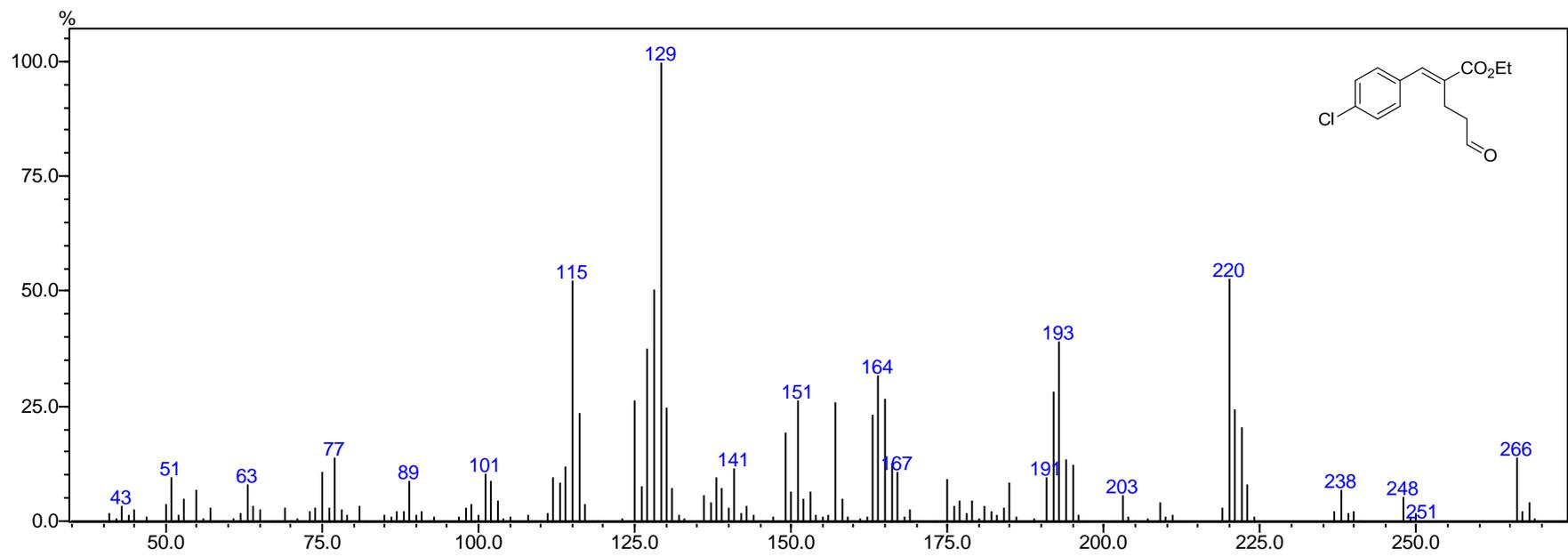
Espectro (RMN ¹H 600 MHz, CDCl₃) aldeído 67g



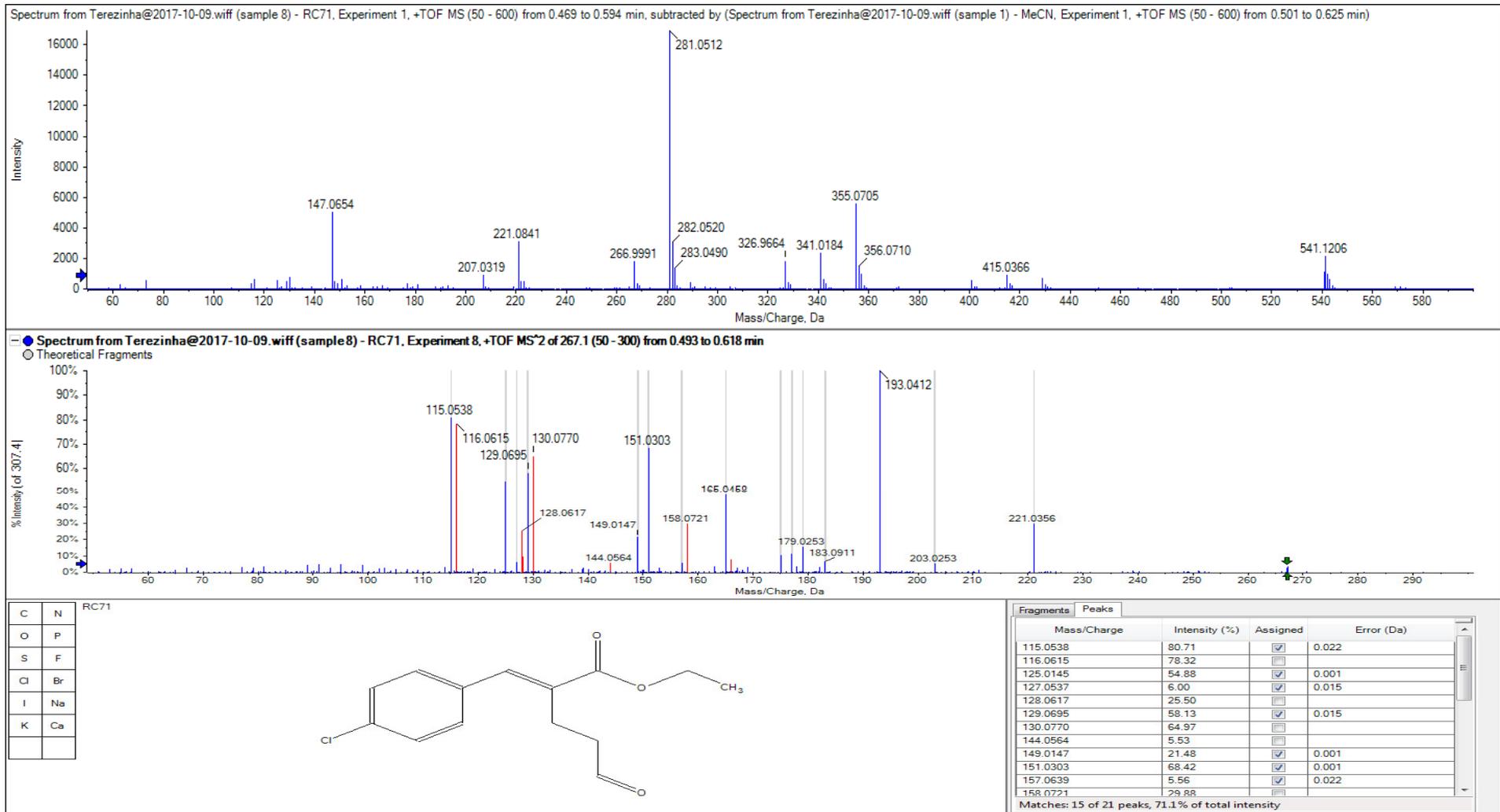
Espectro (RMN ¹³C 150 MHz, CDCl₃) aldeído 67g



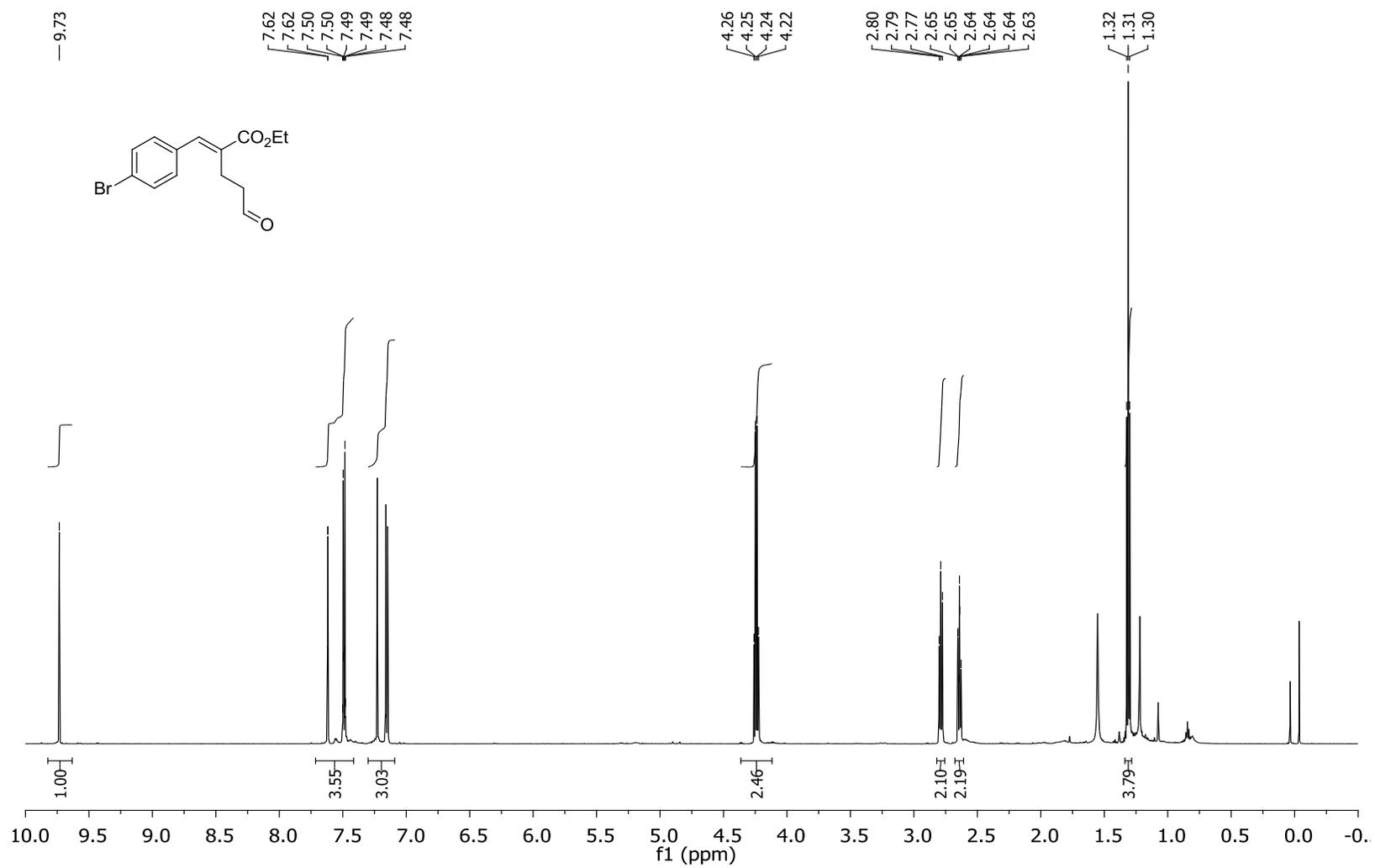
Espectro Infravermelho aldeído 67g



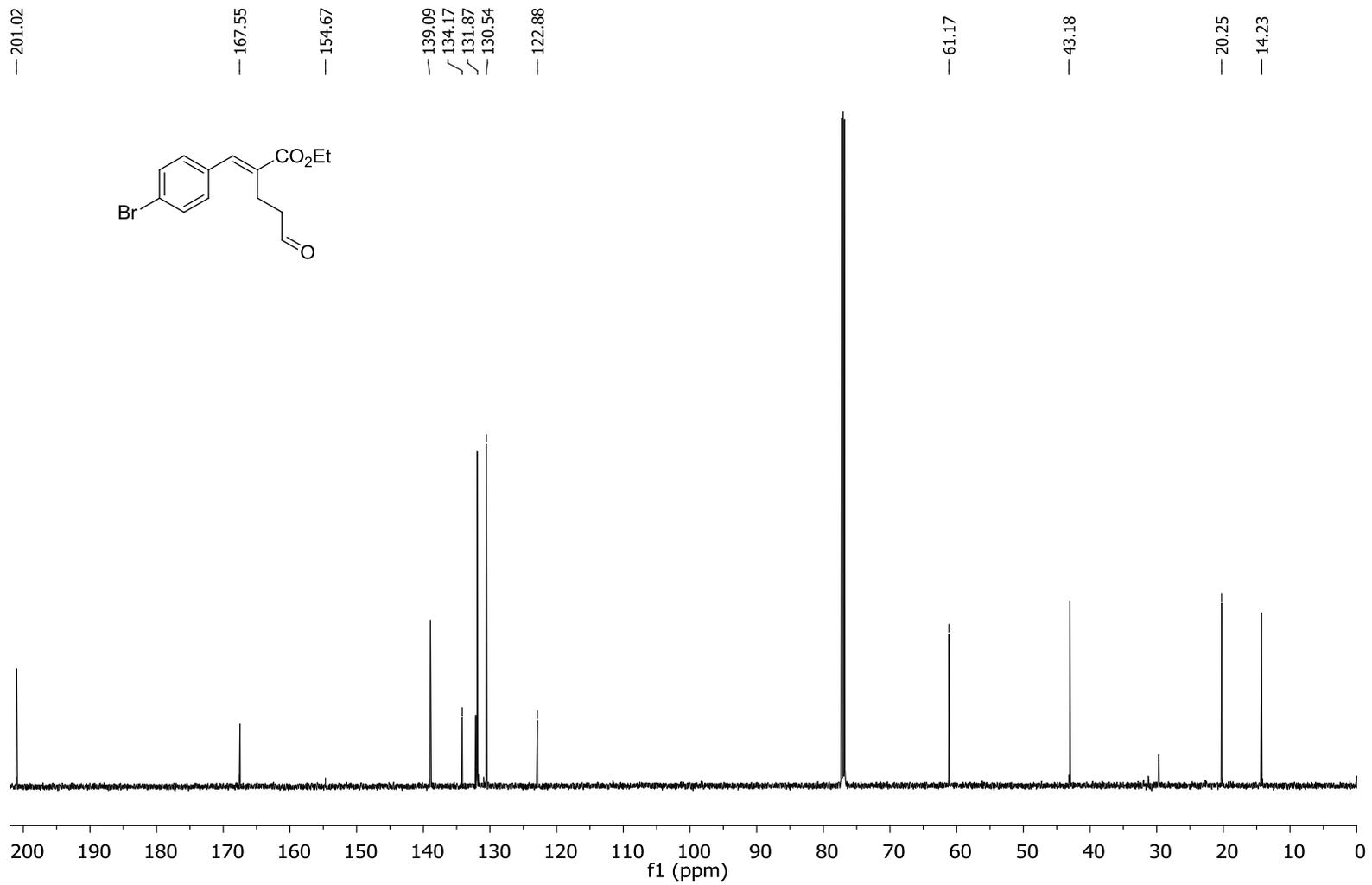
EM aldeído 67g



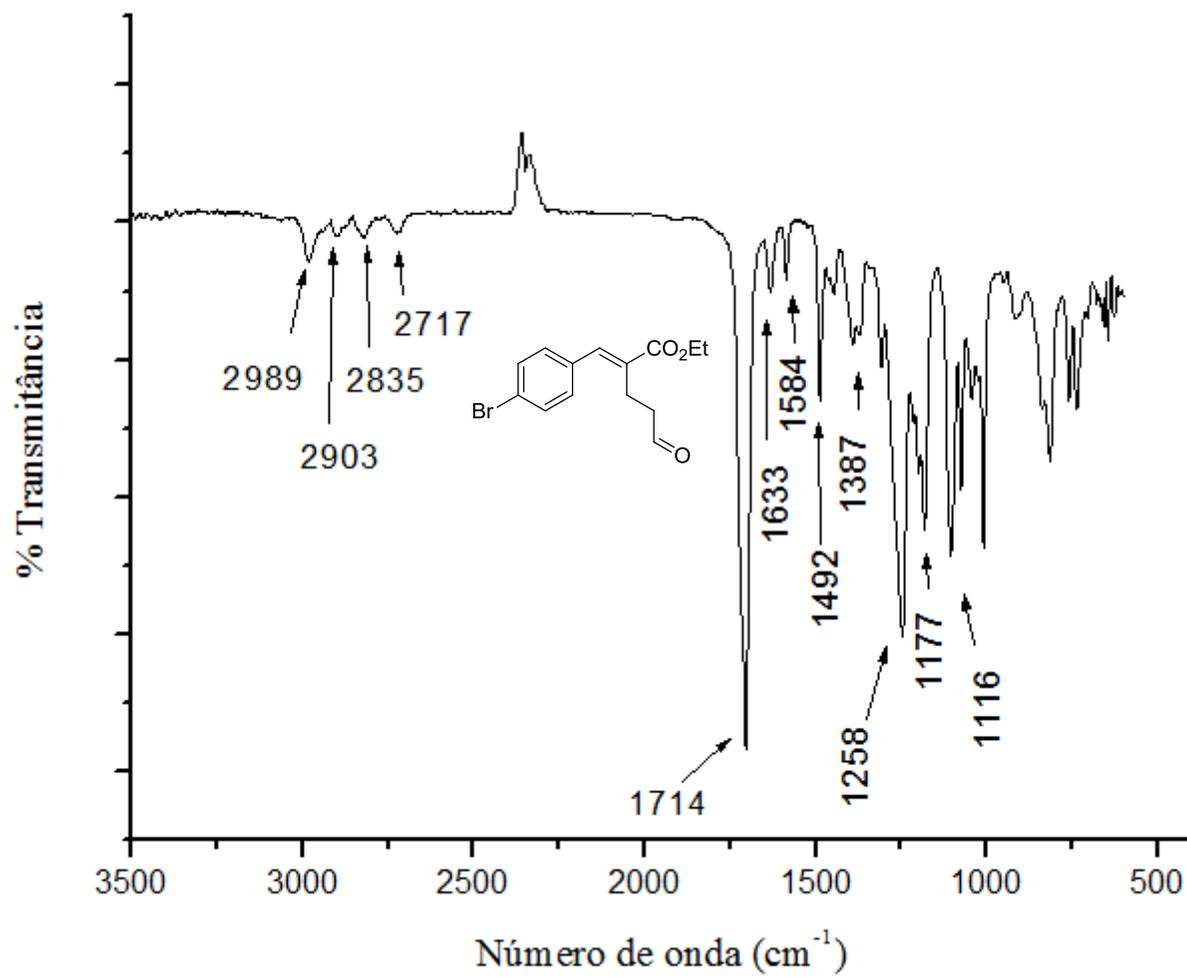
EMAR aldeído *E*-67g



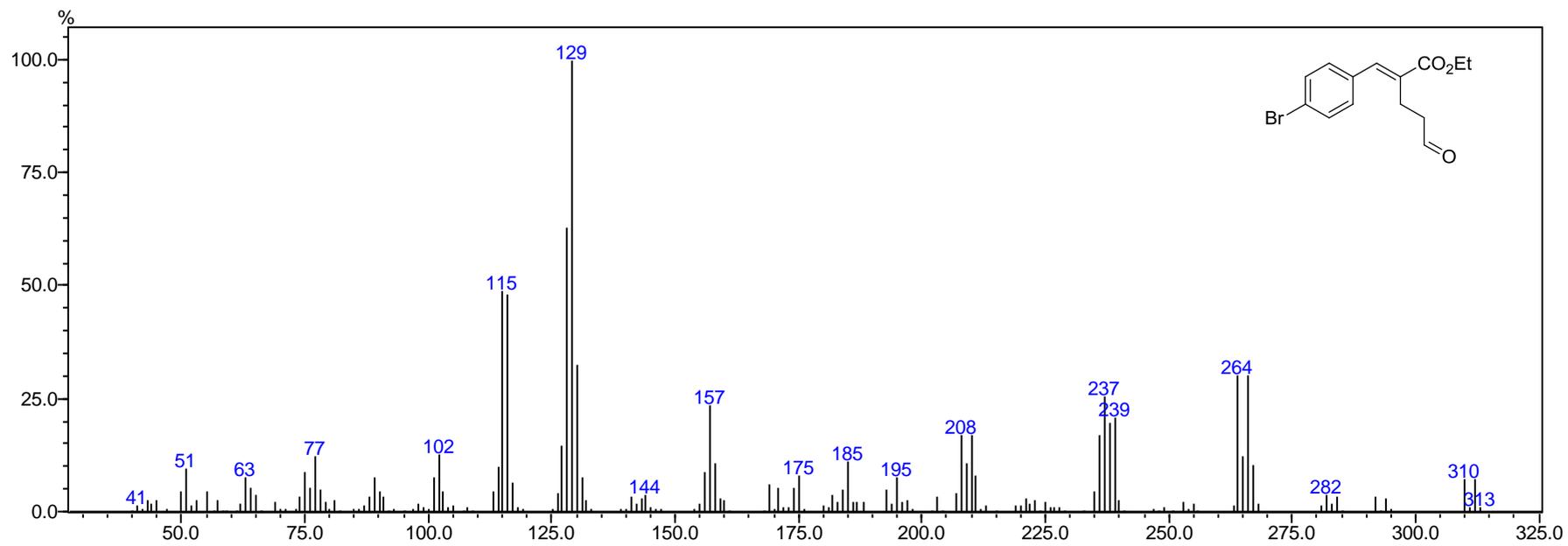
Espectro (RMN ¹H 600 MHz, CDCl₃) aldeído 67h



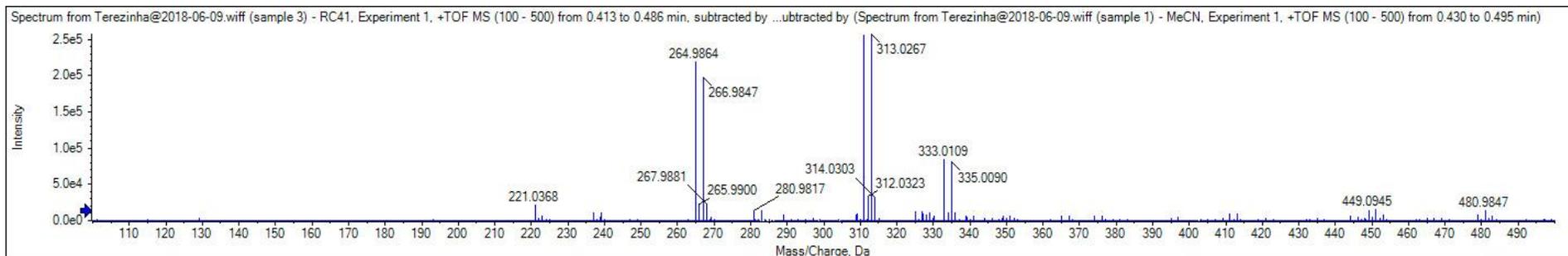
Espectro (RMN ^{13}C 150 MHz, CDCl_3) aldeído 67h



Espectro Infravermelho aldeído 67h



EM aldeído 67h



Found elemental compositions

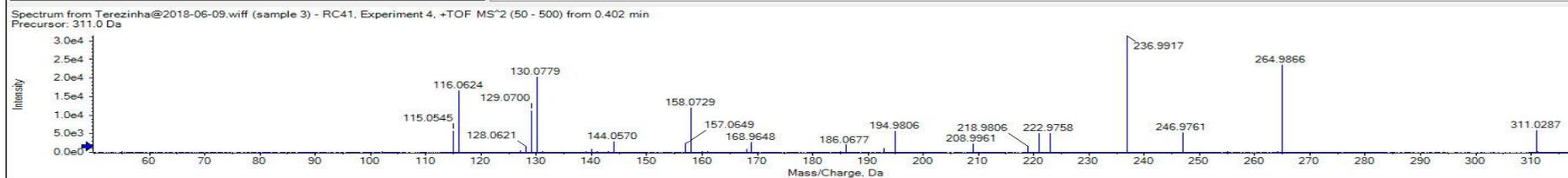
Hit	Formula	m/z	RDB	ppm	MS Rank	MSMS ppm	MSMS Rank	Found
1	C ₁₄ H ₁₅ O ₃ Br	311.0277	7.0	2.5	1			NA/NA

MS Details MSMS Details Compound Details

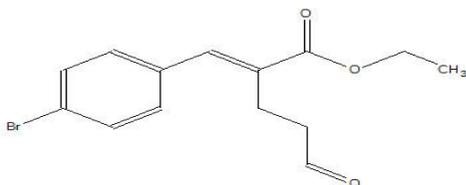
Isotope cluster details Charge +1

Peak	Use	m/z	% Intensity	Width
311.0285		311.0285		
312.0323		312.0323		
313.0267		313.0267		
314.0303		314.0303		

MS result summary for C₁₄H₁₆O₃Br, [M+H]⁺



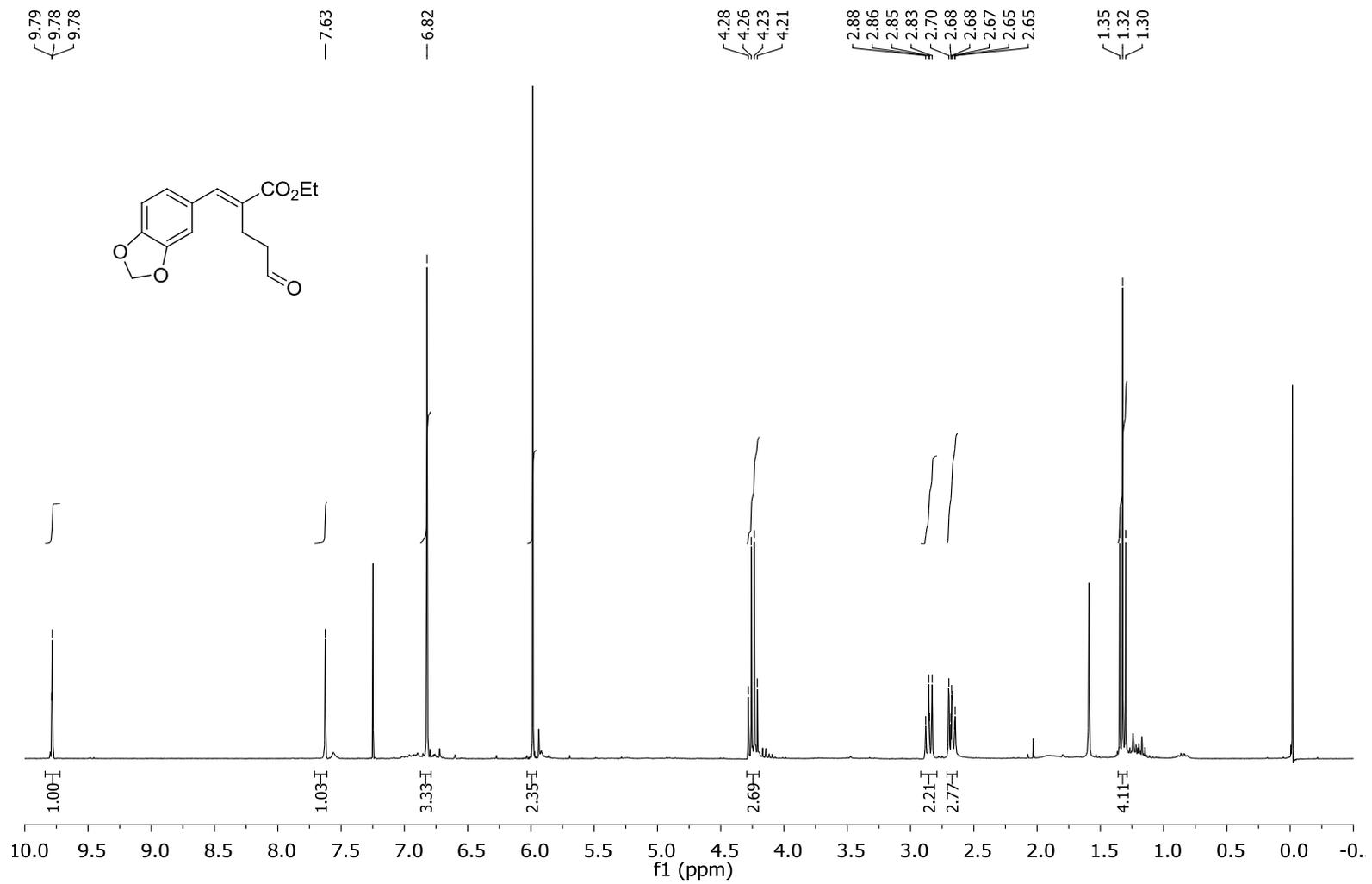
C	N
O	P
S	F
Cl	Br
I	Na
K	Ca



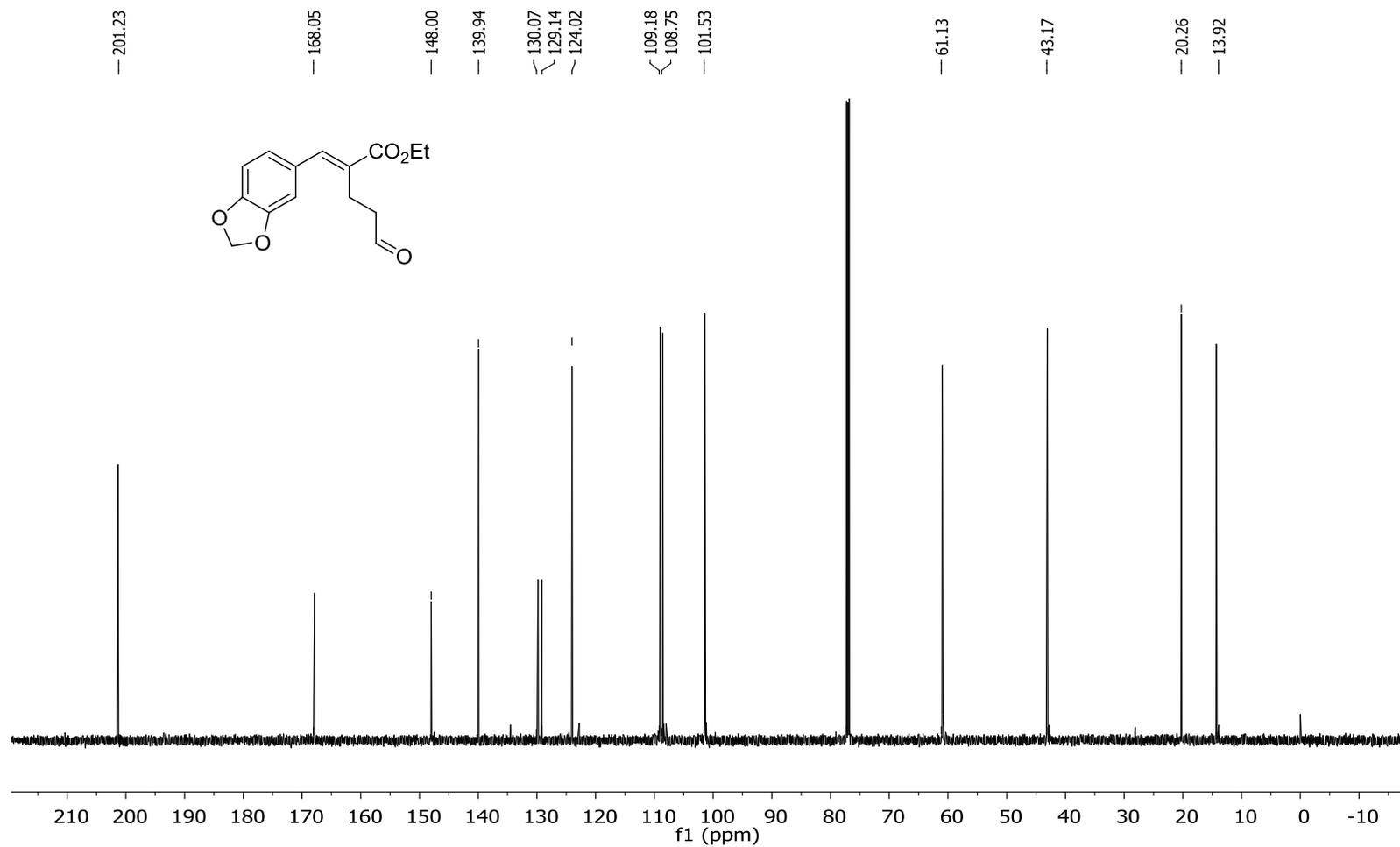
Mass/Charge	Intensity (%)	Assigned	Error (Da)	Radical
115.0545	18.05	<input checked="" type="checkbox"/>	0.021	<input type="checkbox"/>
116.0624	52.96	<input checked="" type="checkbox"/>	0.000	<input checked="" type="checkbox"/>
128.0621	5.44	<input checked="" type="checkbox"/>	0.015	<input checked="" type="checkbox"/>
129.0700	35.54	<input checked="" type="checkbox"/>	0.015	<input checked="" type="checkbox"/>
130.0779	64.71	<input checked="" type="checkbox"/>	0.000	<input checked="" type="checkbox"/>
144.0570	9.12	<input checked="" type="checkbox"/>	0.000	<input checked="" type="checkbox"/>
157.0649	7.70	<input checked="" type="checkbox"/>	0.021	<input type="checkbox"/>
158.0729	38.54	<input checked="" type="checkbox"/>	0.000	<input checked="" type="checkbox"/>

Matches: 19 of 19 peaks, 100.0% of total intensity

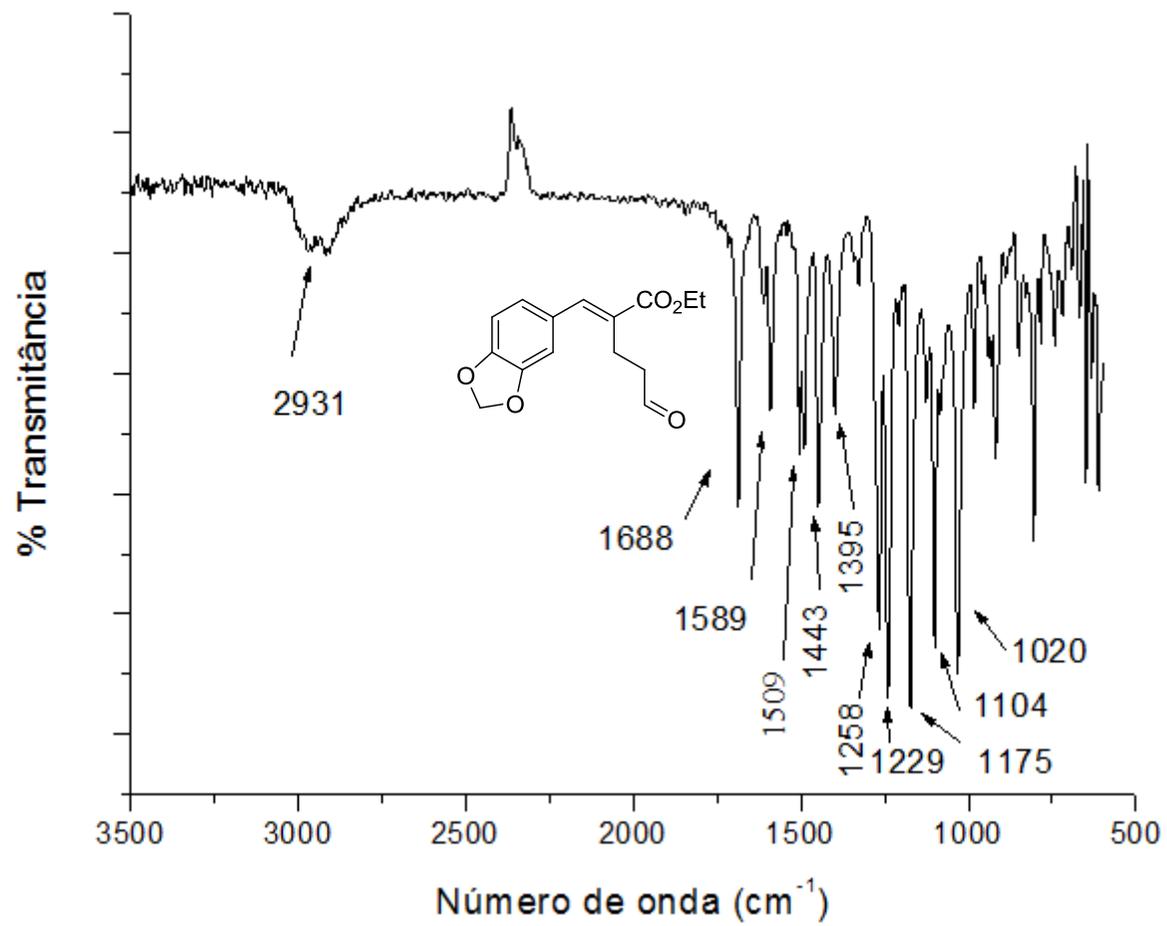
EMAR aldeído E-67h



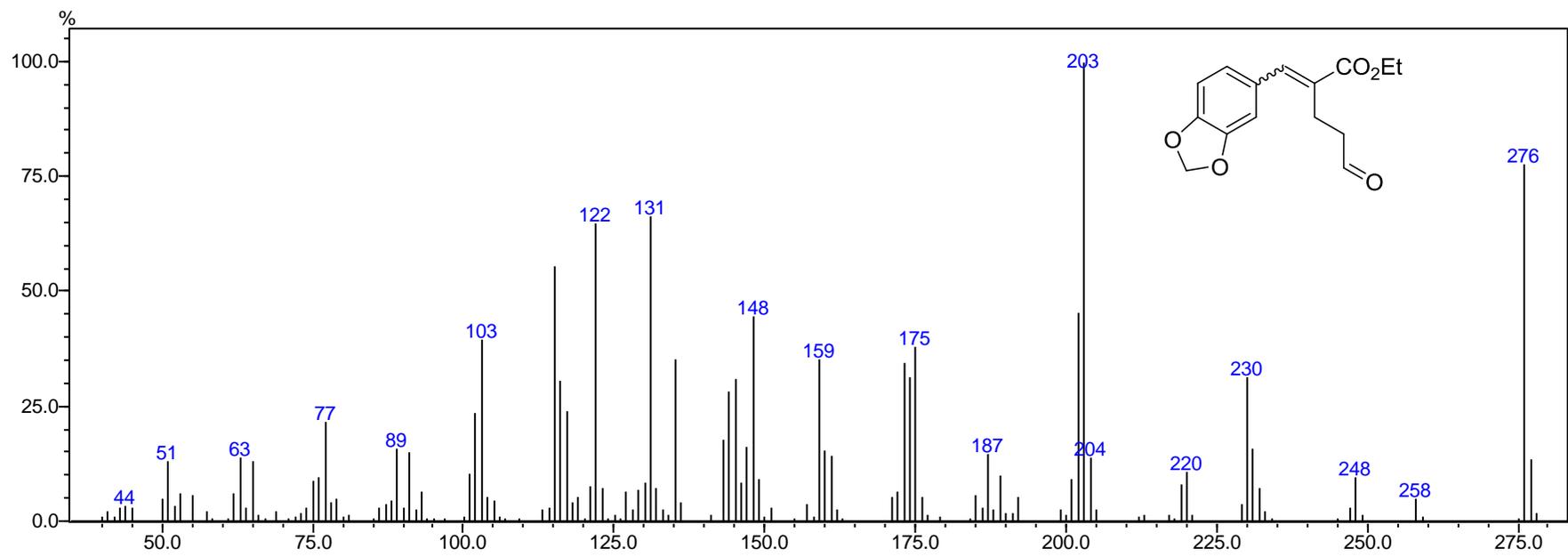
Espectro (RMN ^1H 600 MHz, CDCl_3) aldeído 67i



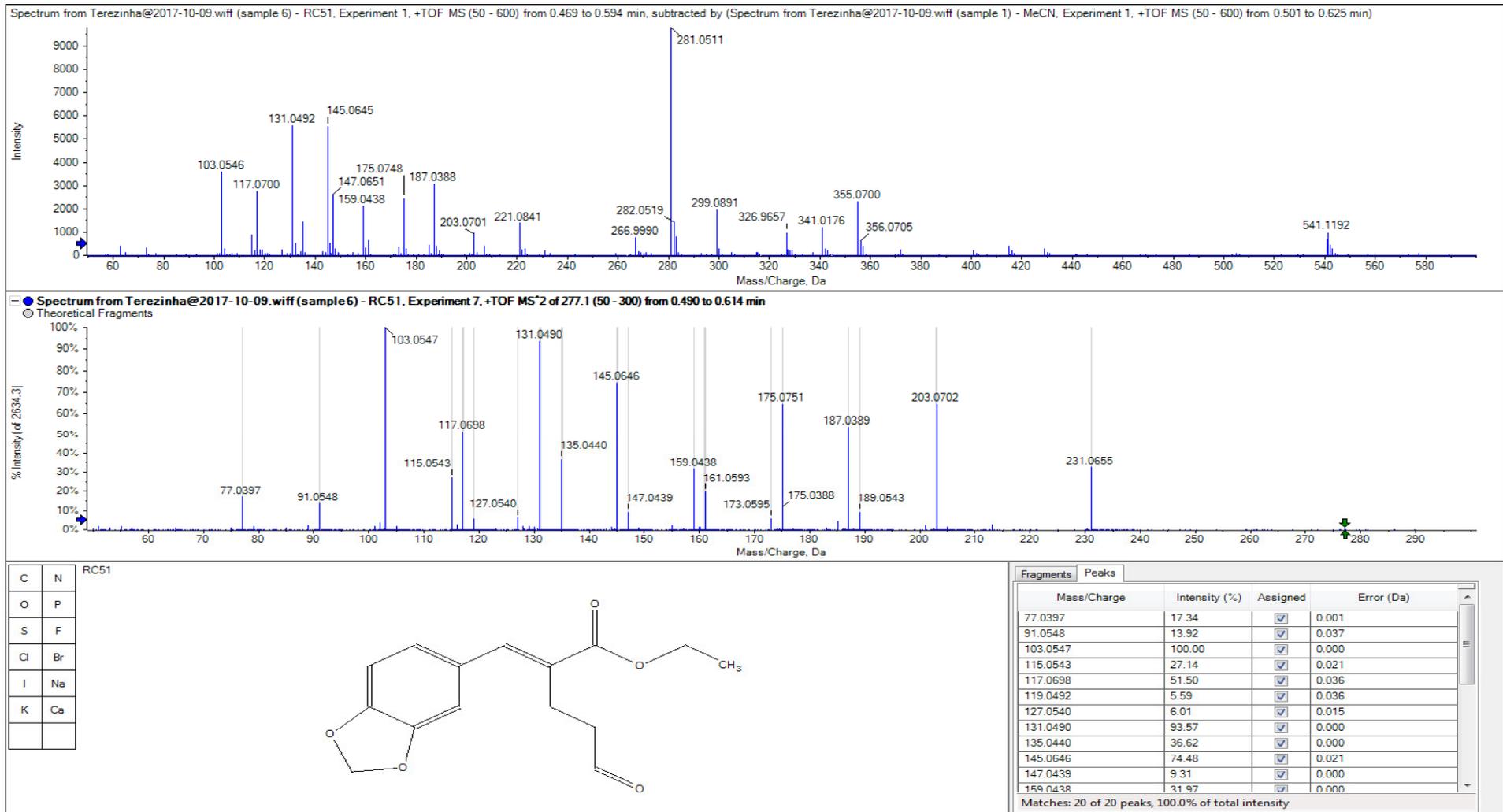
Espectro (RMN ¹³C 150 MHz, CDCl₃) aldeído 67i



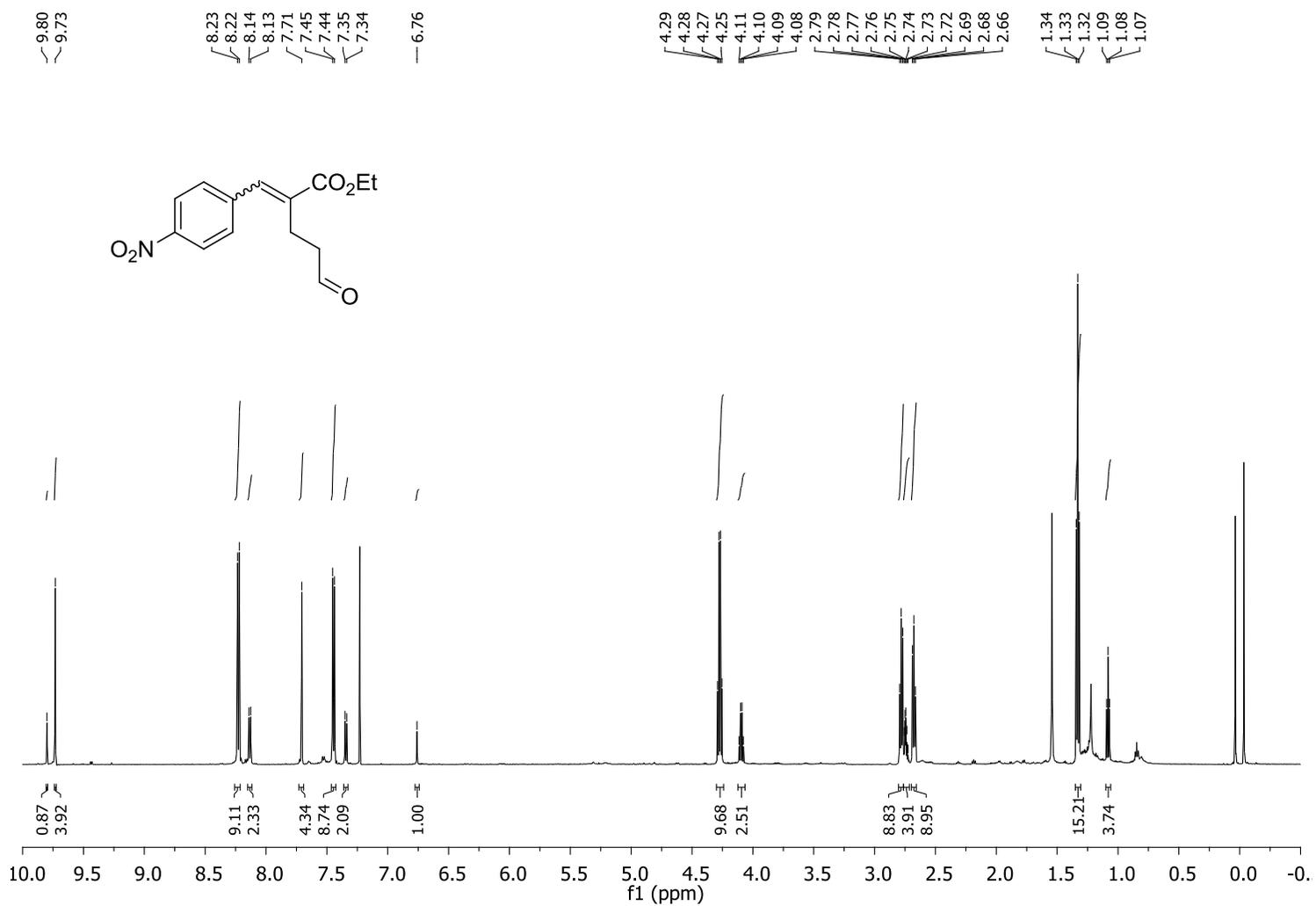
Espectro Infravermelho aldeído 67i



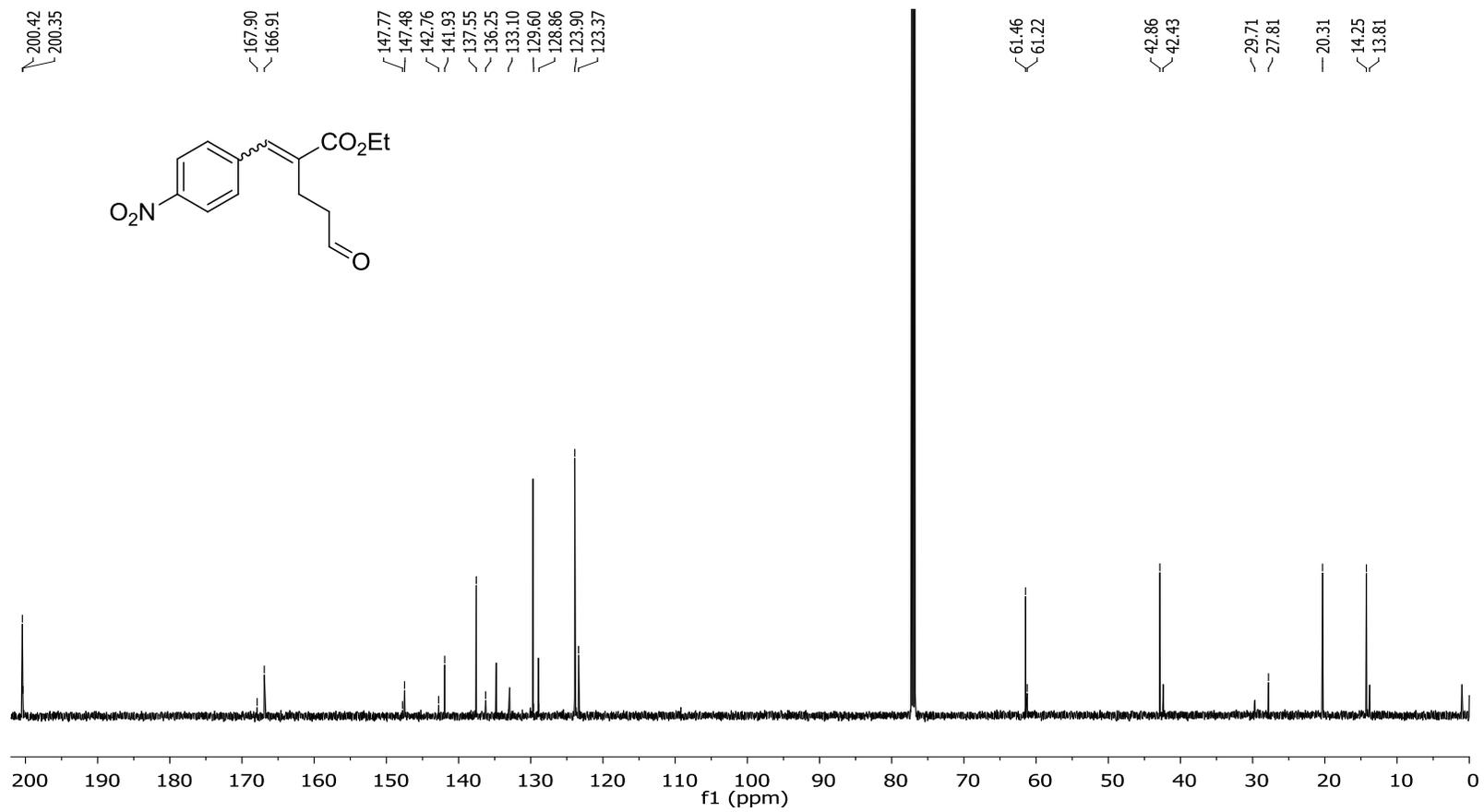
EM aldeído E-67i



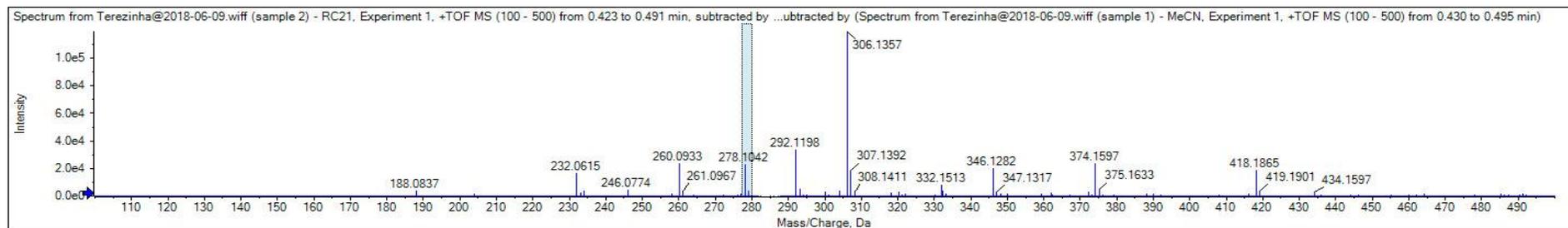
EMAR aldeído *E*-67i



Espectro (RMN ¹H 600 MHz, CDCl₃) aldeído 67j



Espectro (RMN ^{13}C 150 MHz, CDCl_3) aldeído 67j



Found elemental compositions

Hit	Formula	m/z	RDB	ppm	MS Rank	MSMS ppm	MSMS Rank	Found
1	C15H11N5O	278.1036	13.0	2.0	1 (2)			NA/NA
2	C14H15NO5	278.1023	8.0	6.8	1 (2)			NA/NA

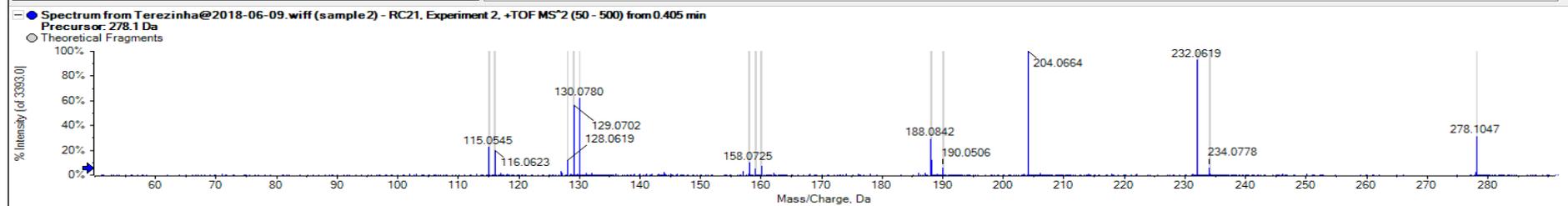
MS Details MSMS Details Compound Details

Isotope cluster details Charge +1

Peak	Use	m/z	% Intensity	Width
278.1042		278.1042	100.0	5.8 ppm
279.1079		279.1079	~10.0	8.4 ppm

MS result summary for C14H16NO5, [M+H]⁺

Ion type: [M+H]⁺ 2 additional ions...



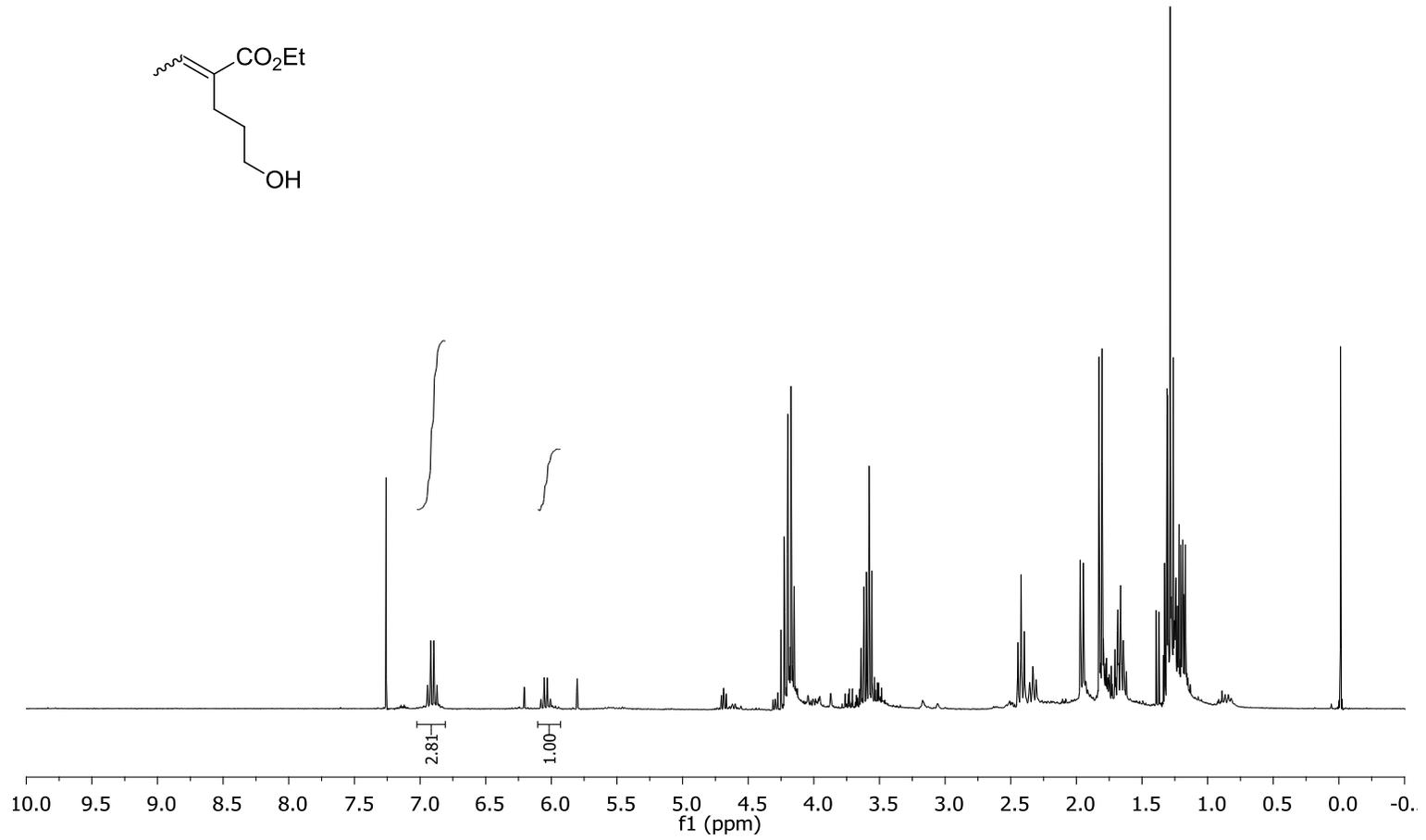
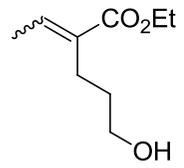
C	N	RC2
O	P	
S	F	
Cl	Br	
I	Na	
K	Ca	

Chemical structure: CCCC=CC(=O)OCC with a 4-nitrophenyl group at the 2-position.

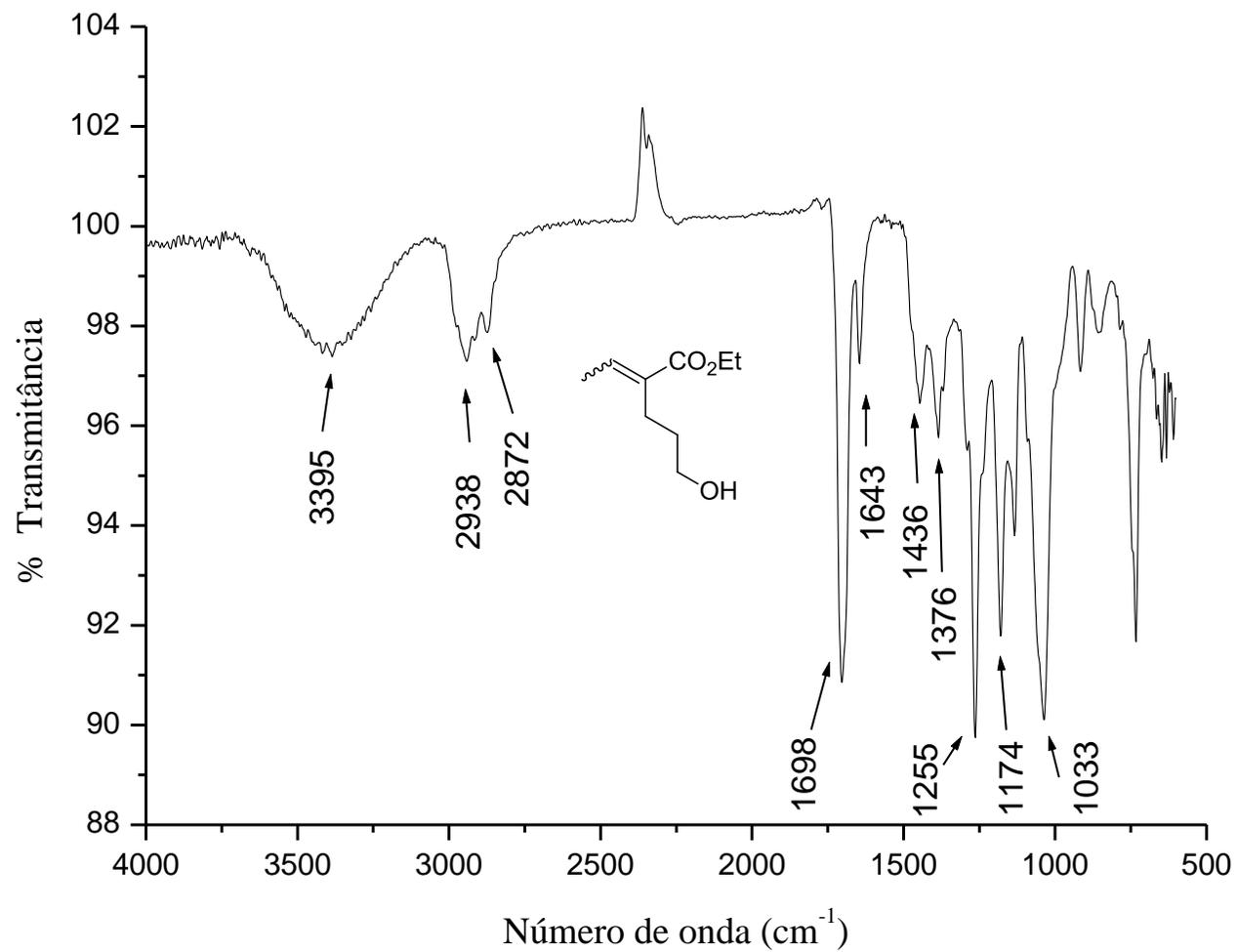
Mass/Charge	Intensity (%)	Assigned	Error (Da)	Radical
115.0545	22.78	<input checked="" type="checkbox"/>	0.021	<input type="checkbox"/>
116.0623	19.66	<input checked="" type="checkbox"/>	0.013	<input type="checkbox"/>
128.0619	11.76	<input checked="" type="checkbox"/>	0.012	<input type="checkbox"/>
129.0702	56.76	<input checked="" type="checkbox"/>	0.016	<input type="checkbox"/>
130.0780	61.86	<input checked="" type="checkbox"/>	0.049	<input type="checkbox"/>
158.0725	10.29	<input checked="" type="checkbox"/>	0.012	<input type="checkbox"/>
159.0677	5.07	<input checked="" type="checkbox"/>	0.013	<input type="checkbox"/>
188.0842	7.60	<input checked="" type="checkbox"/>	0.013	<input type="checkbox"/>

Matches: 14 of 14 peaks, 100.0% of total intensity

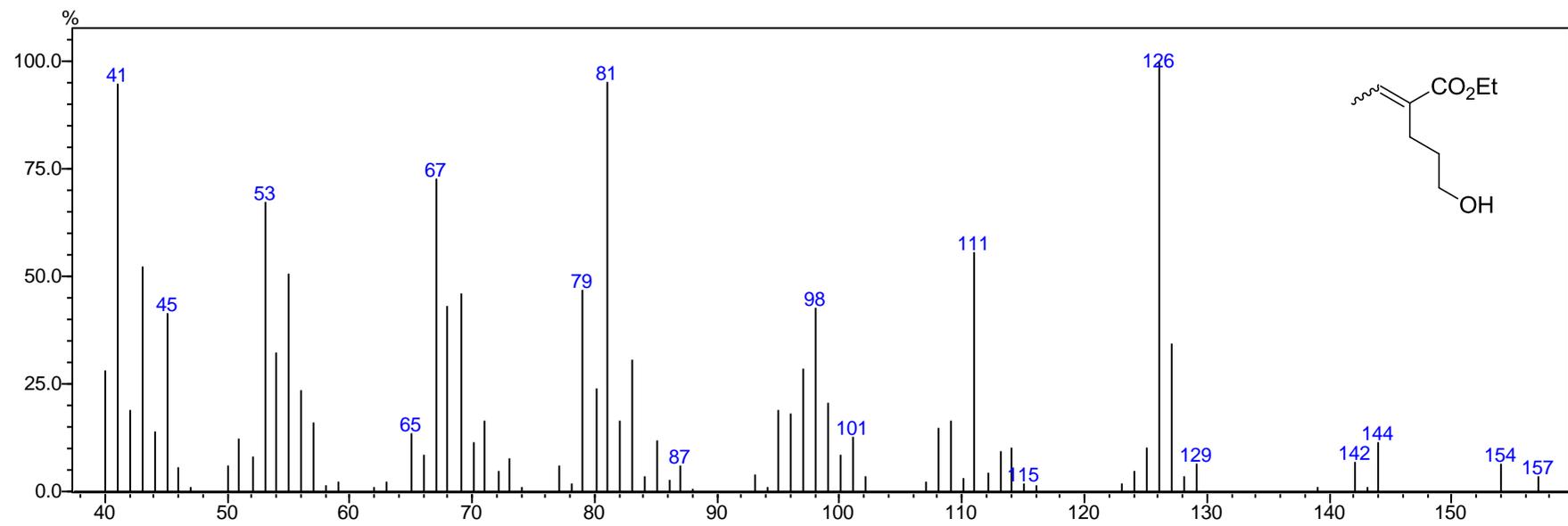
EMAR aldeído 67j



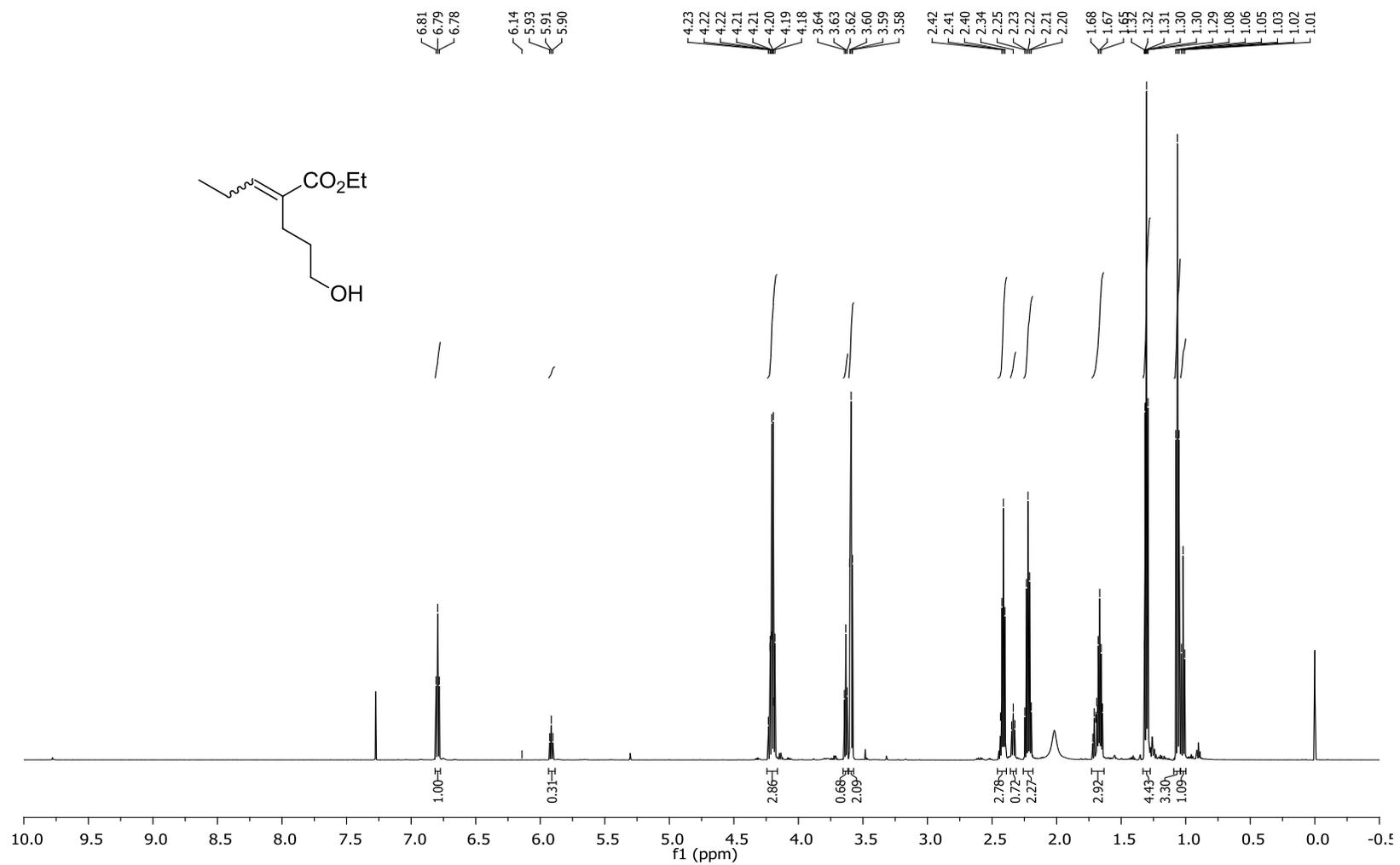
Espectro (RMN ¹H 600 MHz, CDCl₃) álcool 68a



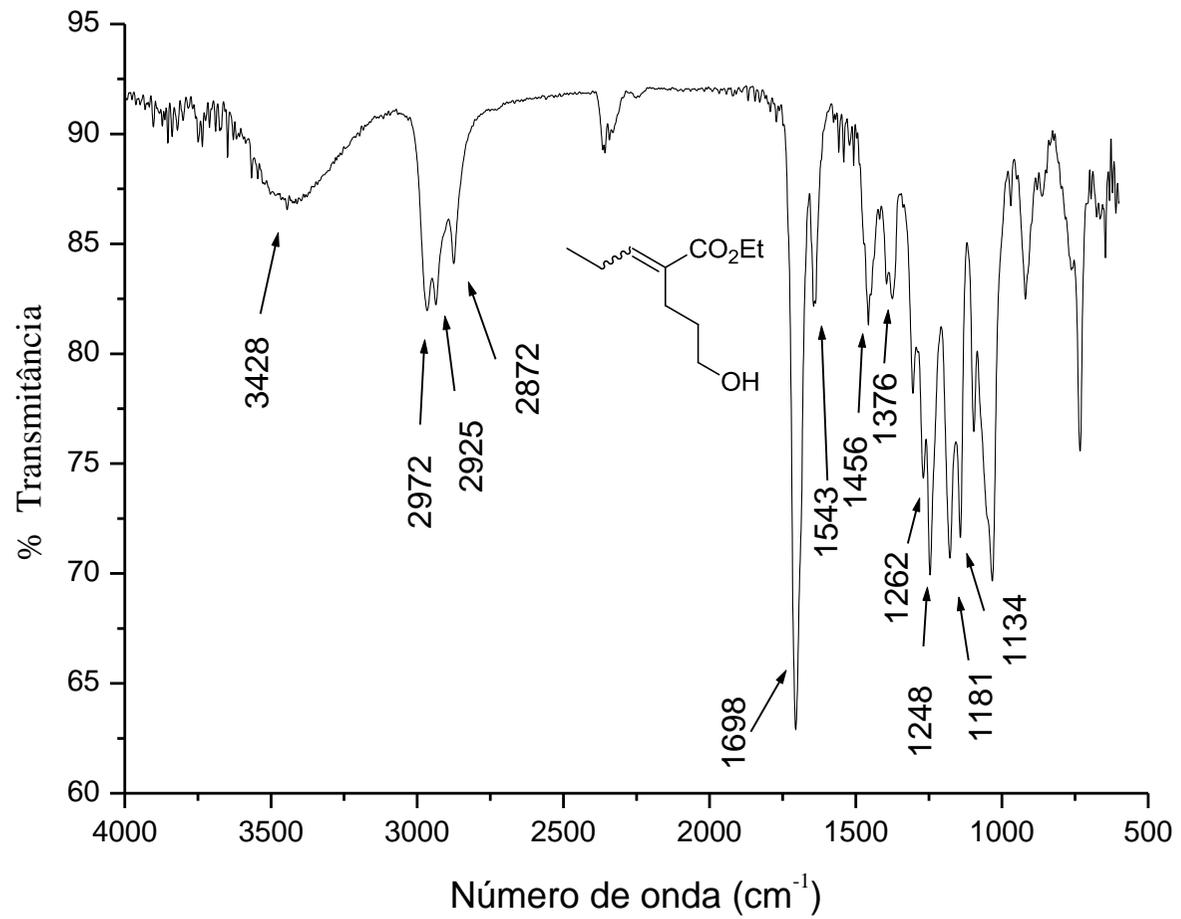
Espectro Infravermelho alcool 68a



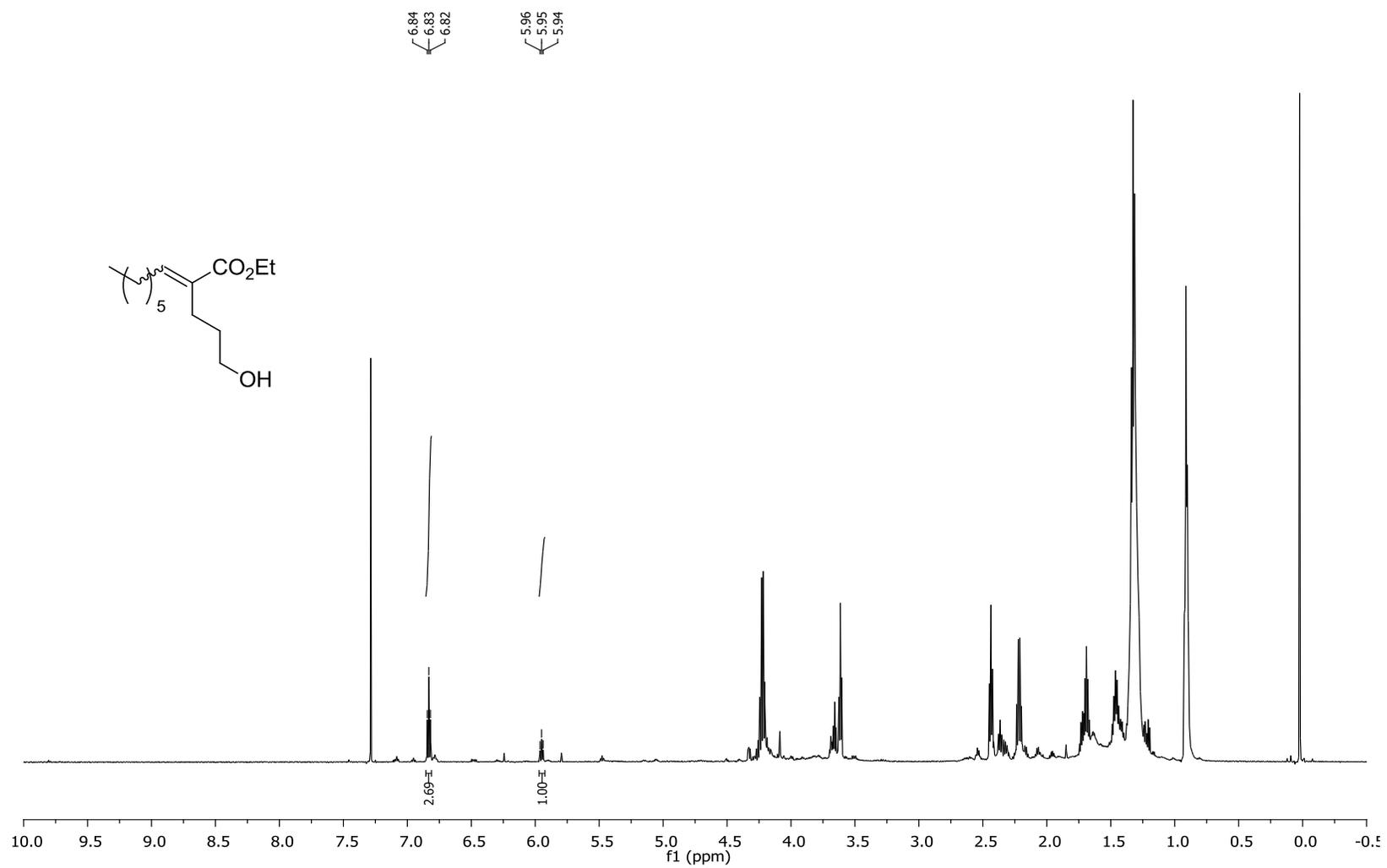
EM alcool 68a



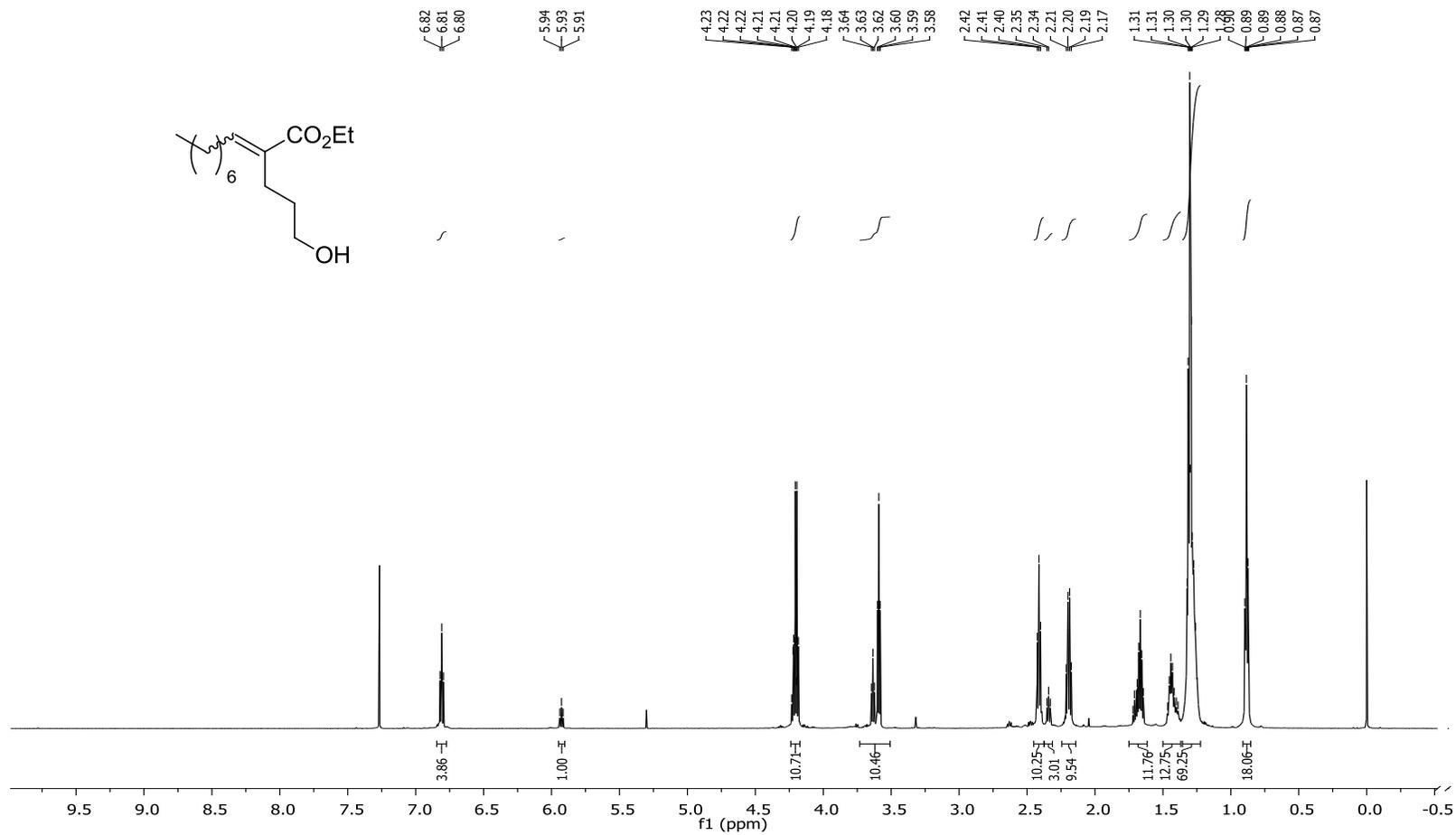
Espectro (RMN ^1H 600 MHz, CDCl_3) álcool 68b



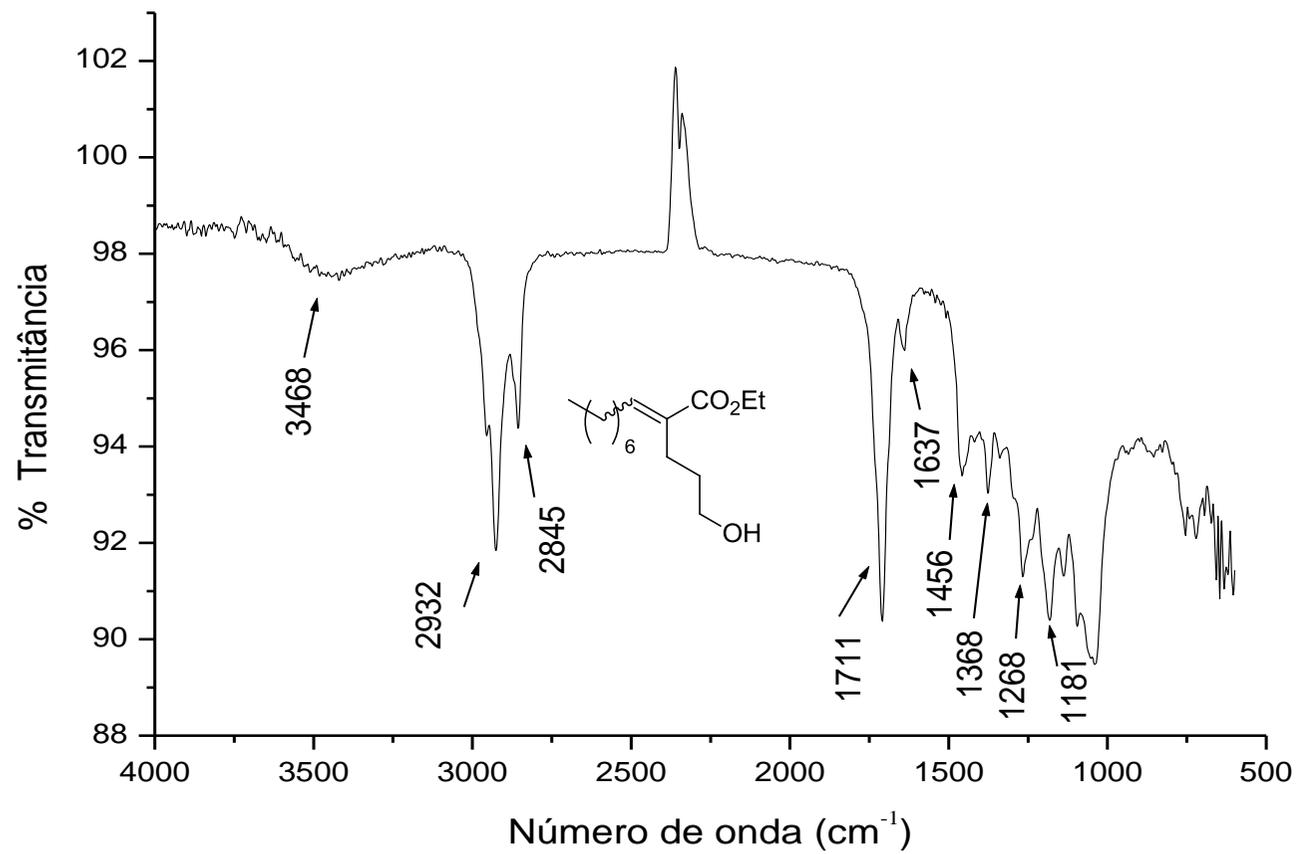
Espectro no Infravermelho álcool 68b



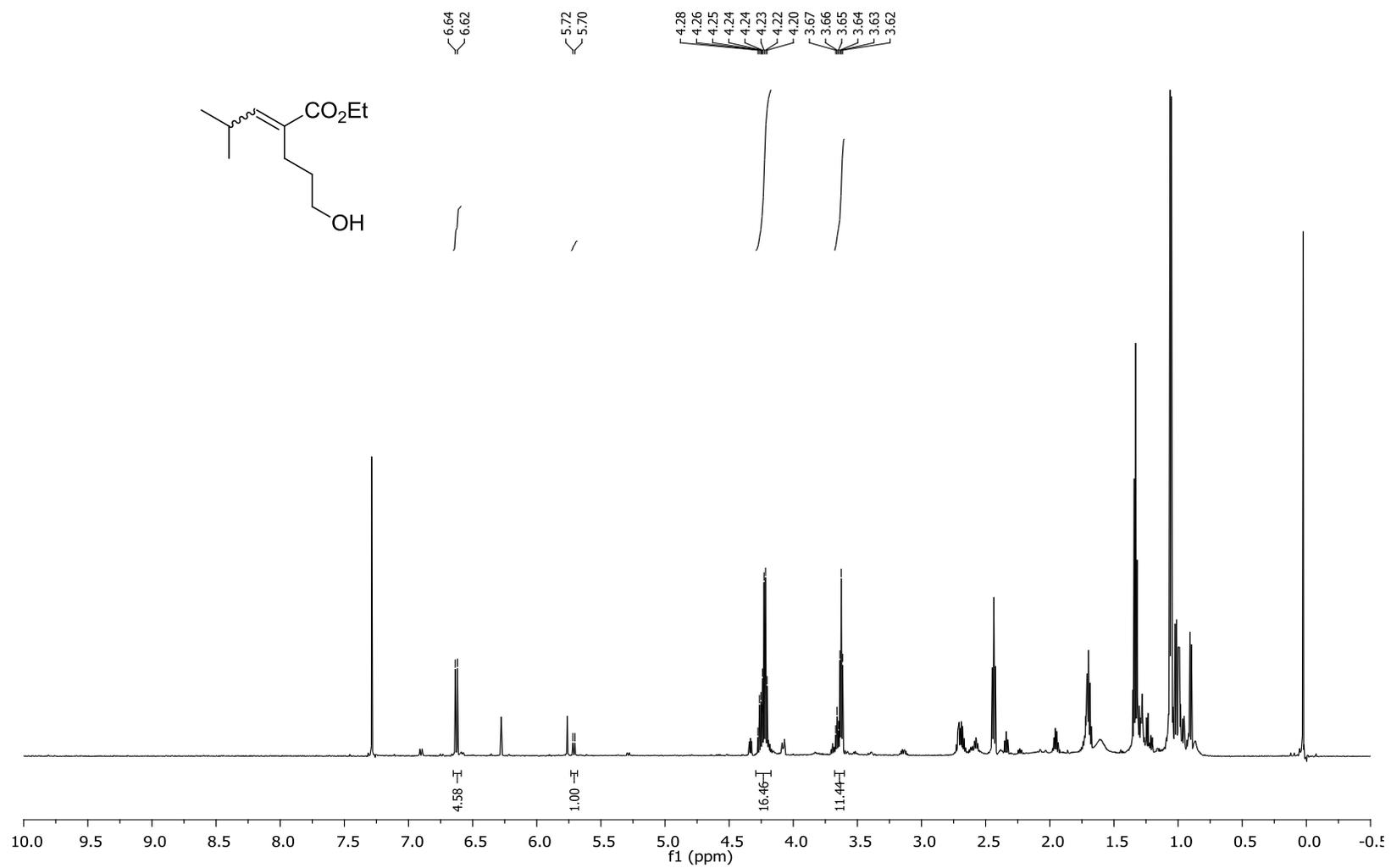
Espectro (RMN ^1H 600 MHz, CDCl_3) álcool 68c



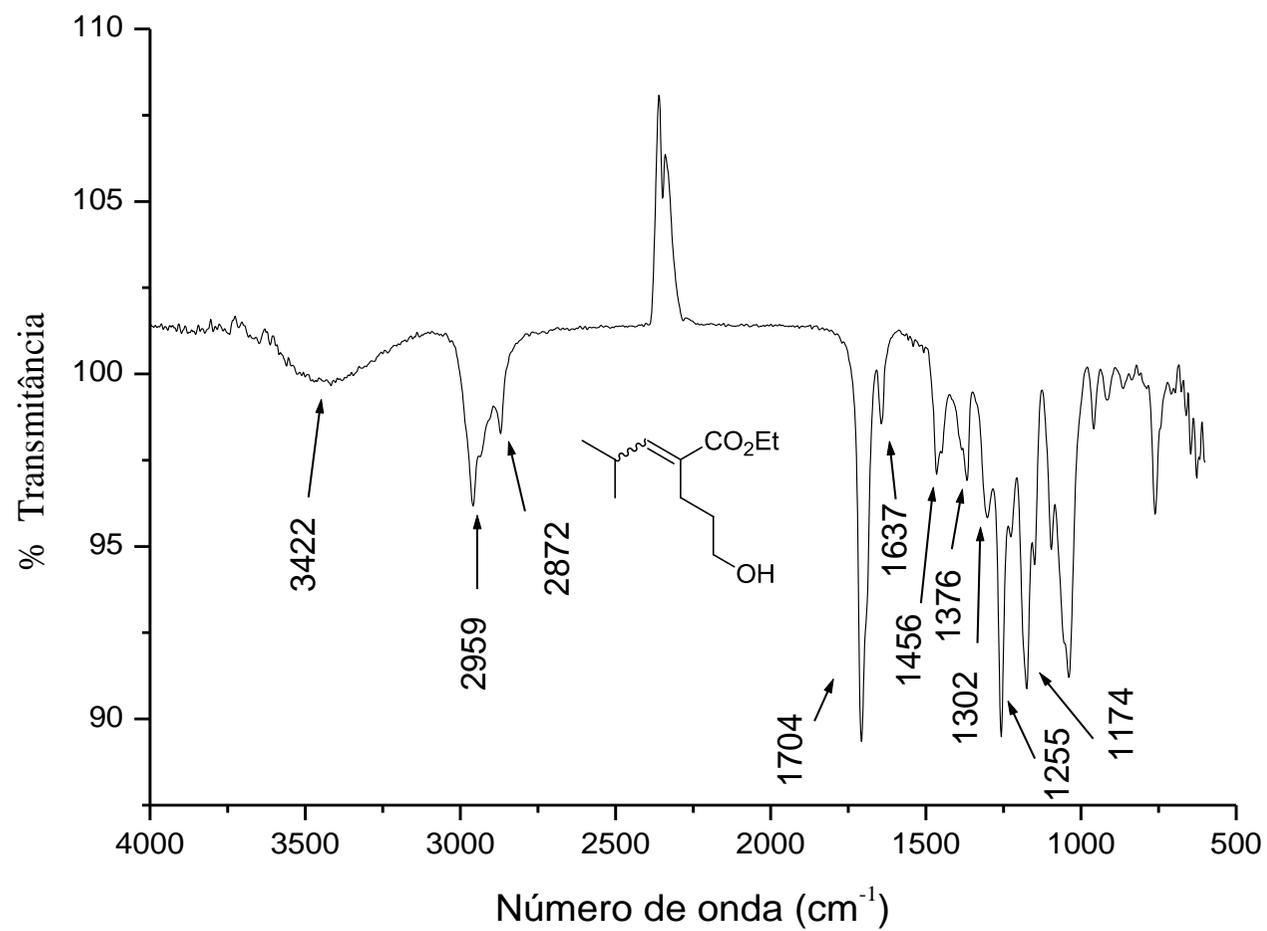
Espectro (RMN ¹H 600 MHz, CDCl₃) álcool 68d



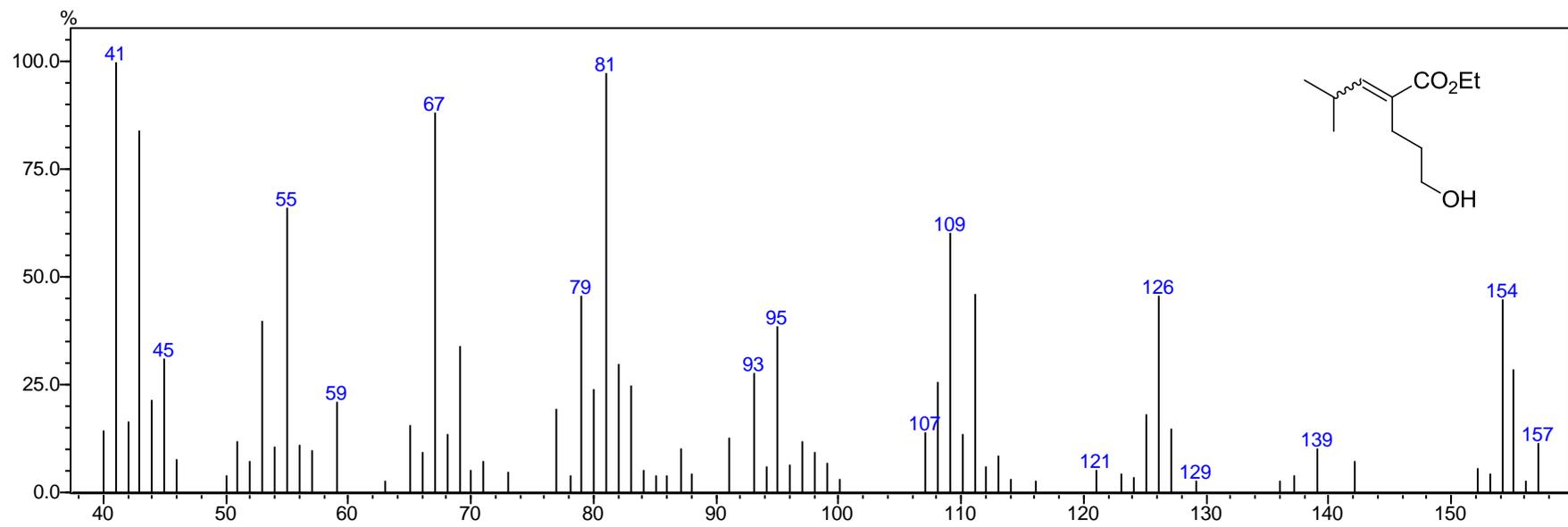
Espectro no Infravermelho álcool 68d



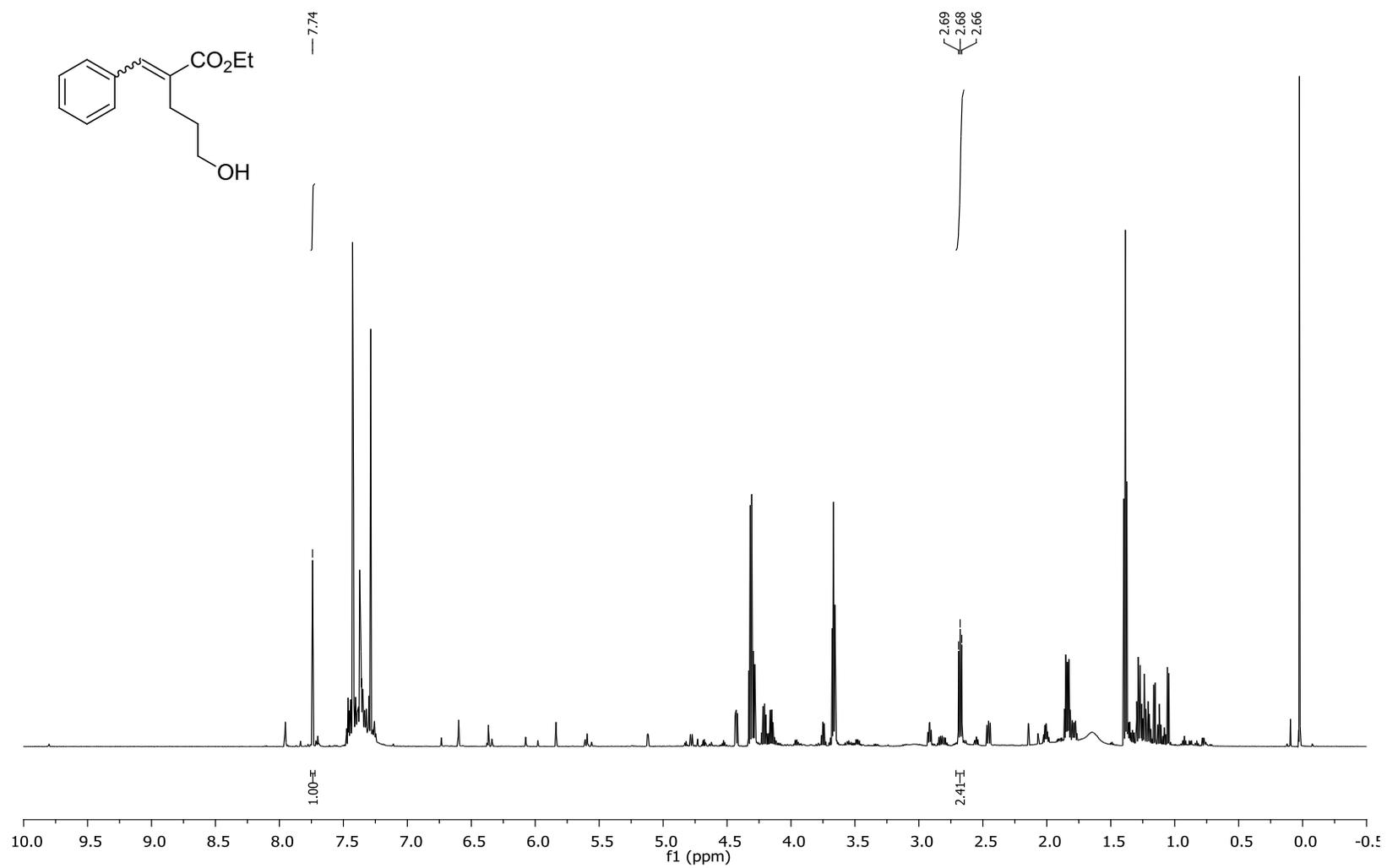
Espectro (RMN ^1H 600 MHz, CDCl_3) álcool 68e



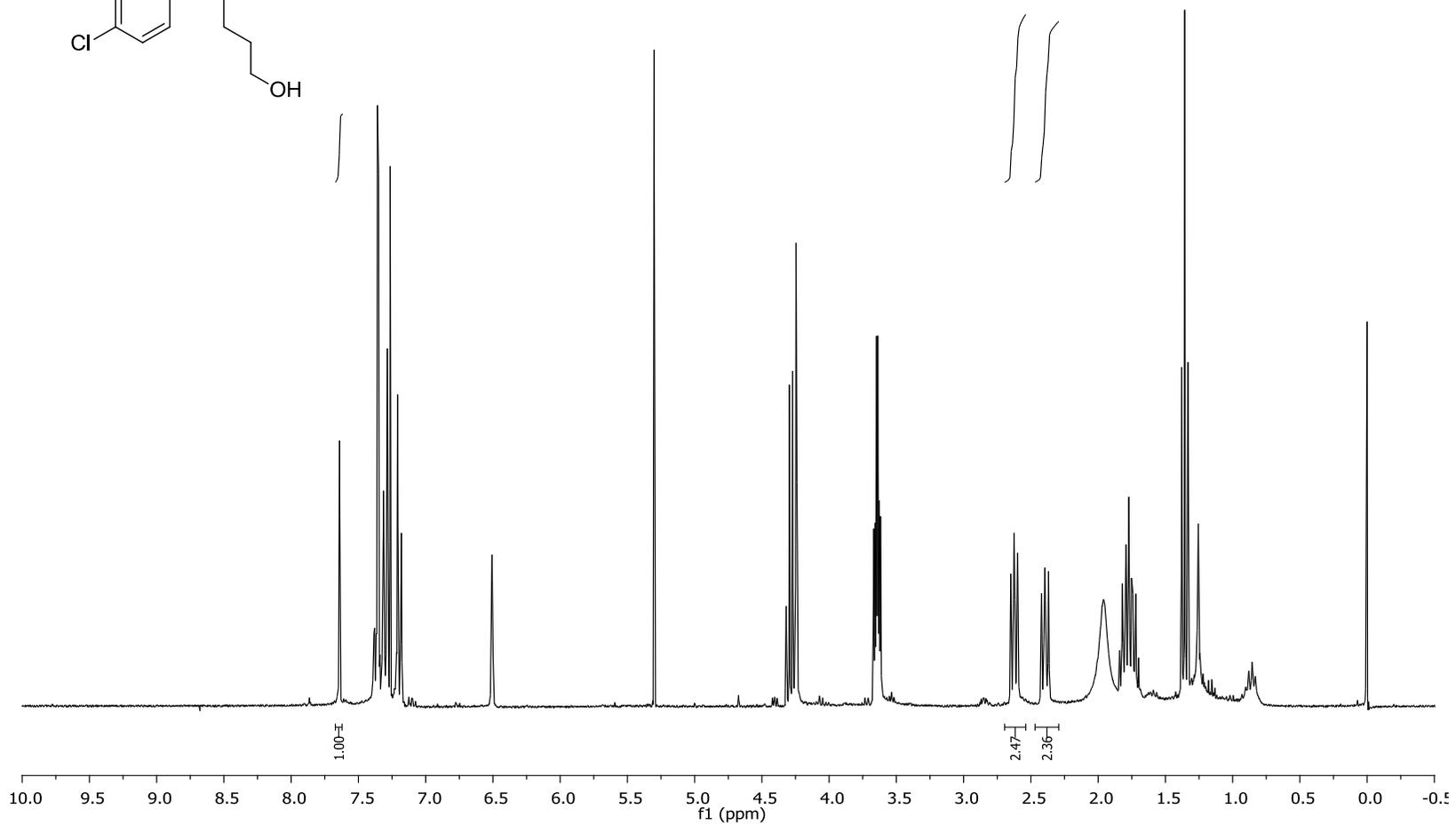
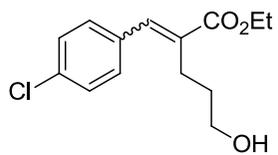
Espectro Infravermelho álcool 68e



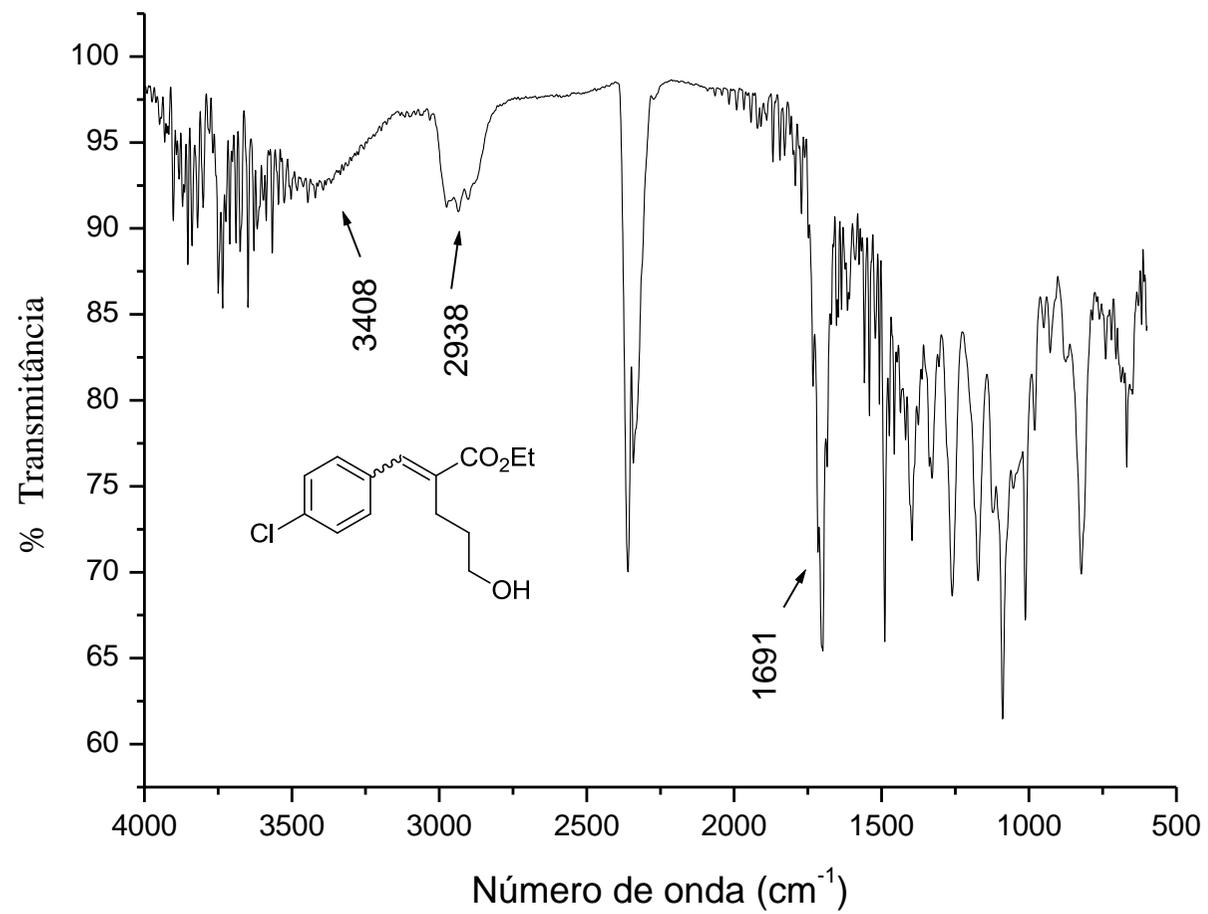
EM álcool álcool 68e



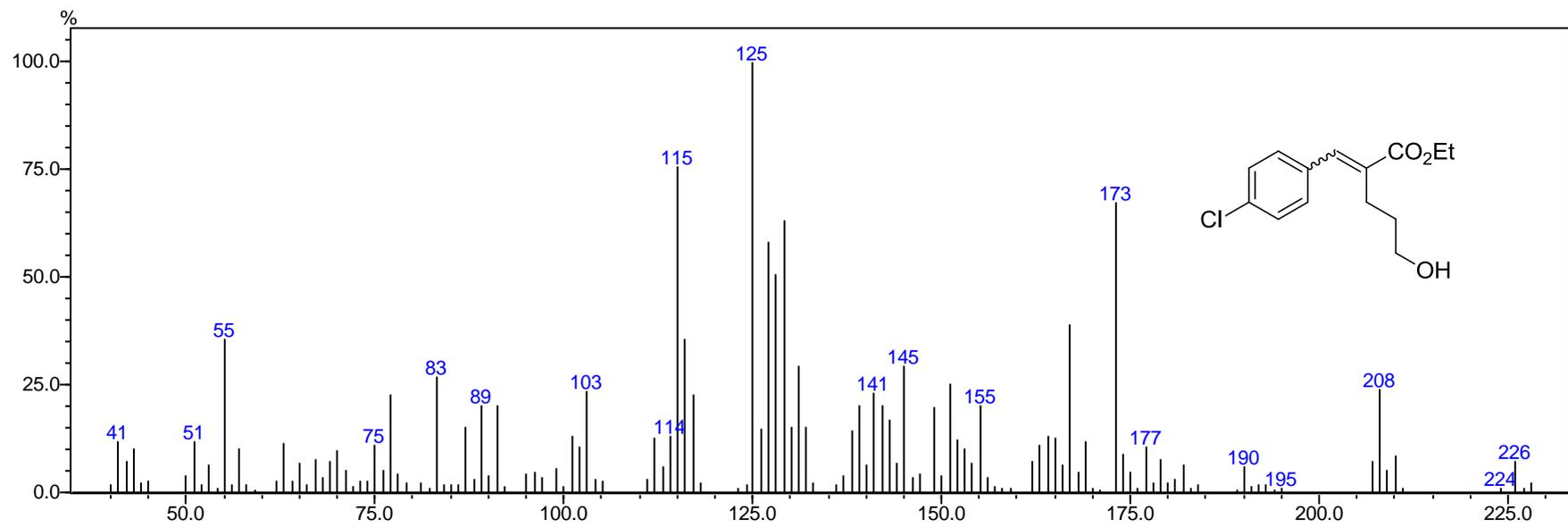
Espectro (RMN ¹H 600 MHz, CDCl₃) álcool 68f



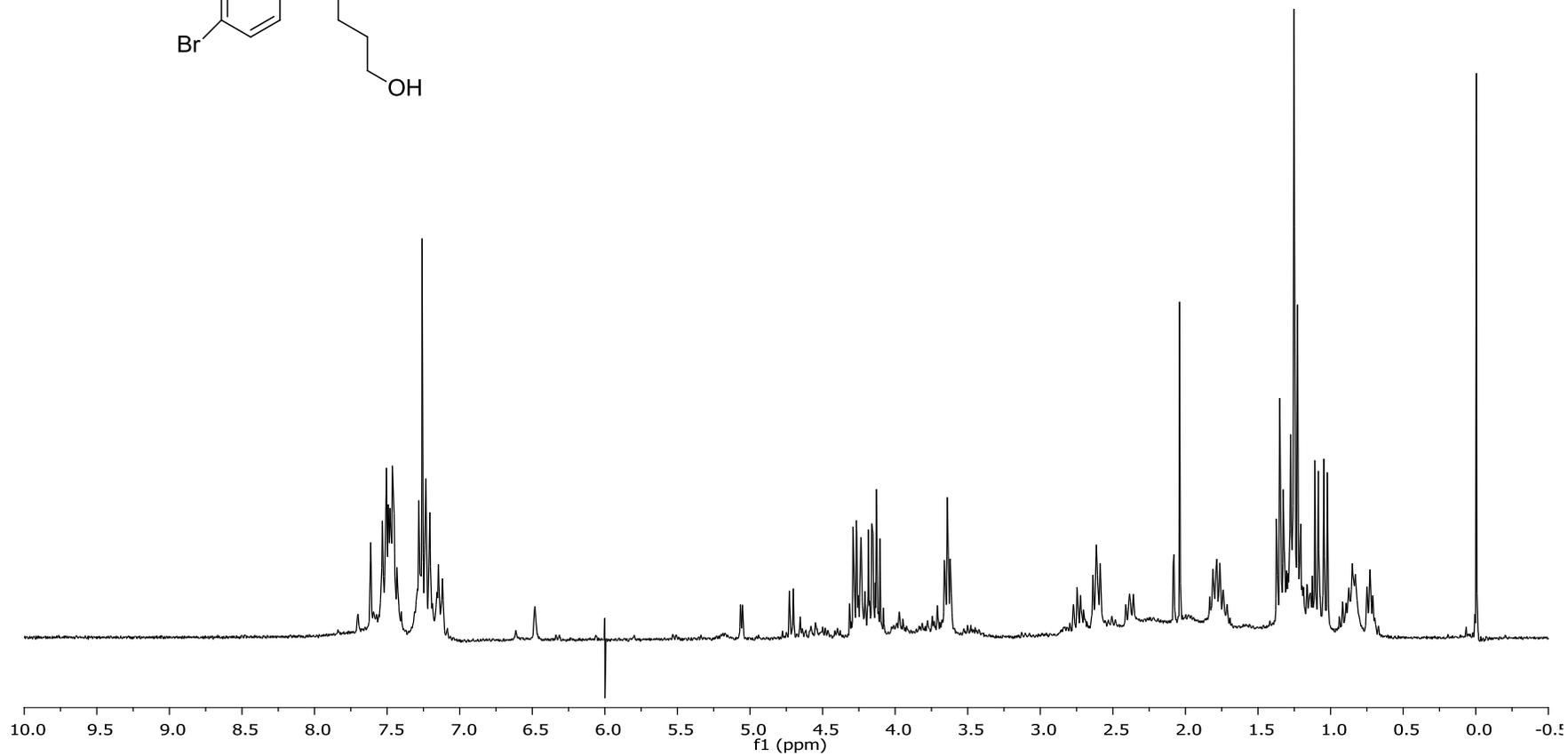
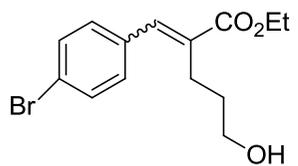
Espectro (RMN ^1H 600 MHz, CDCl_3) álcool 68g



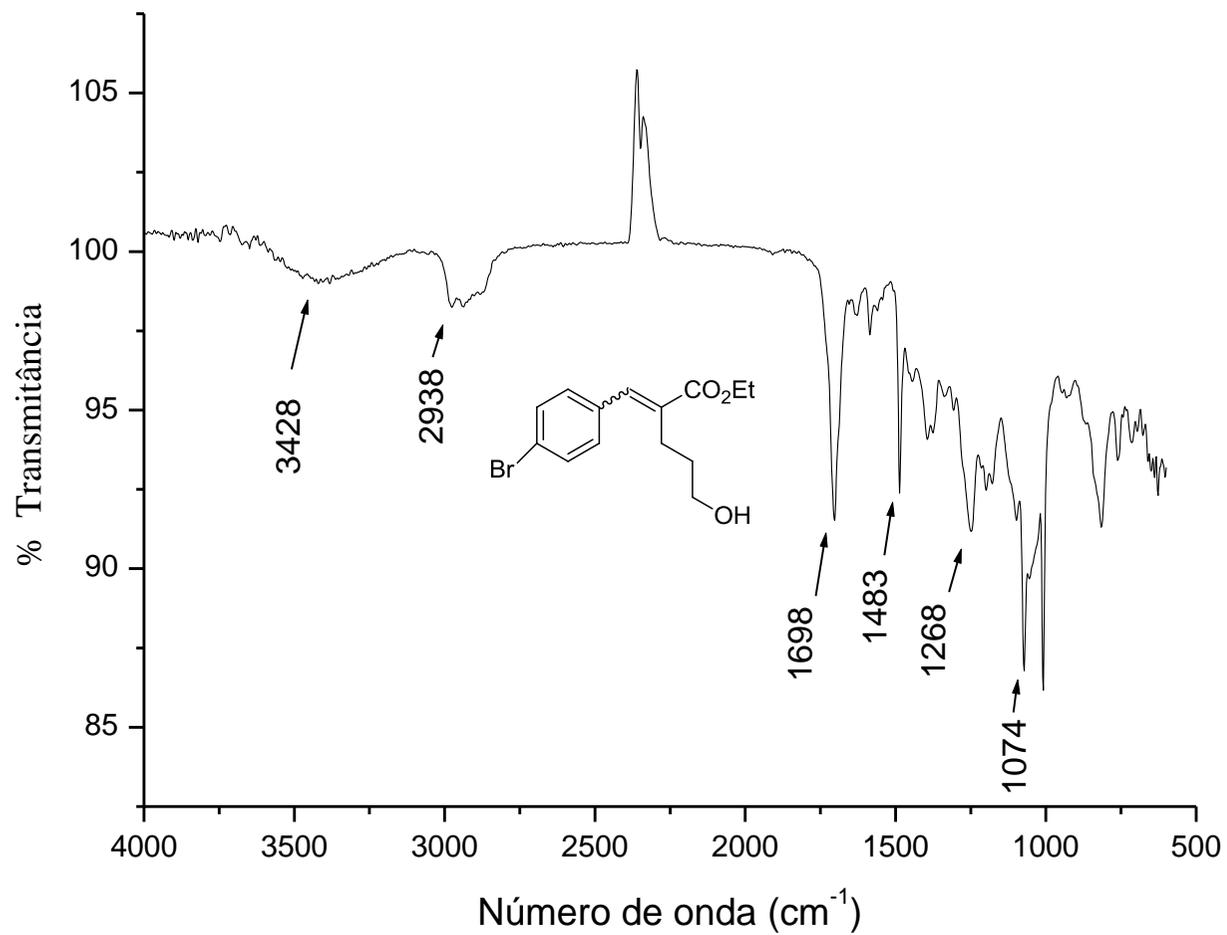
Espectro Infravermelho álcool 68g



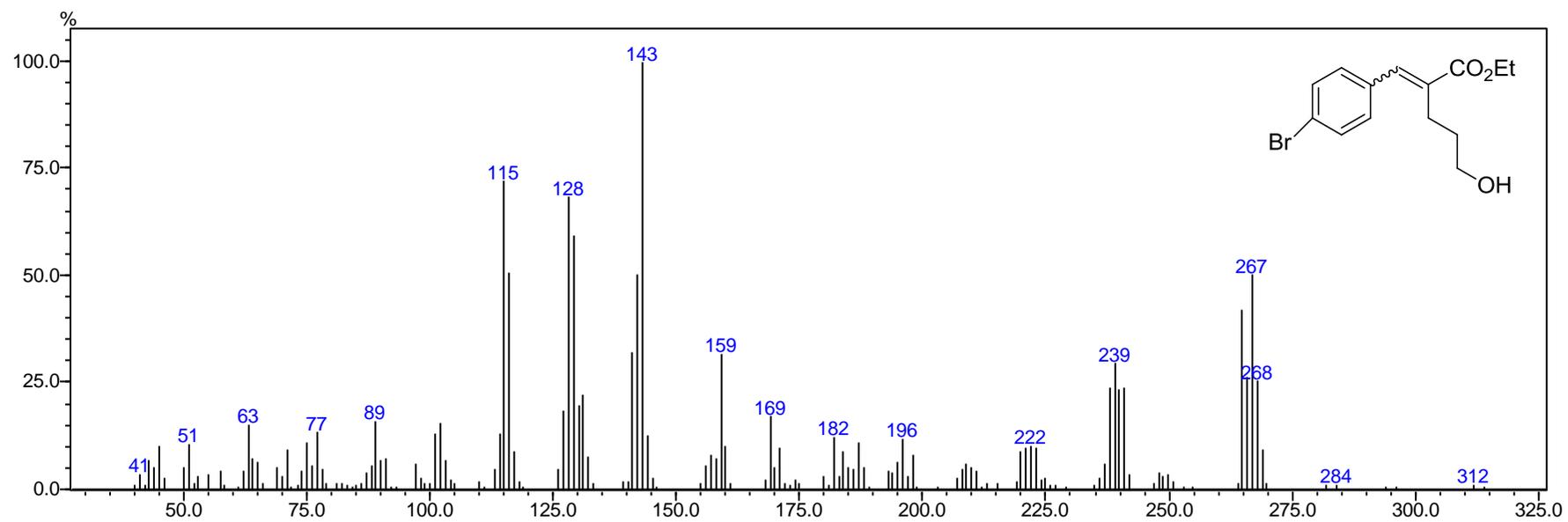
EM álcool 68g



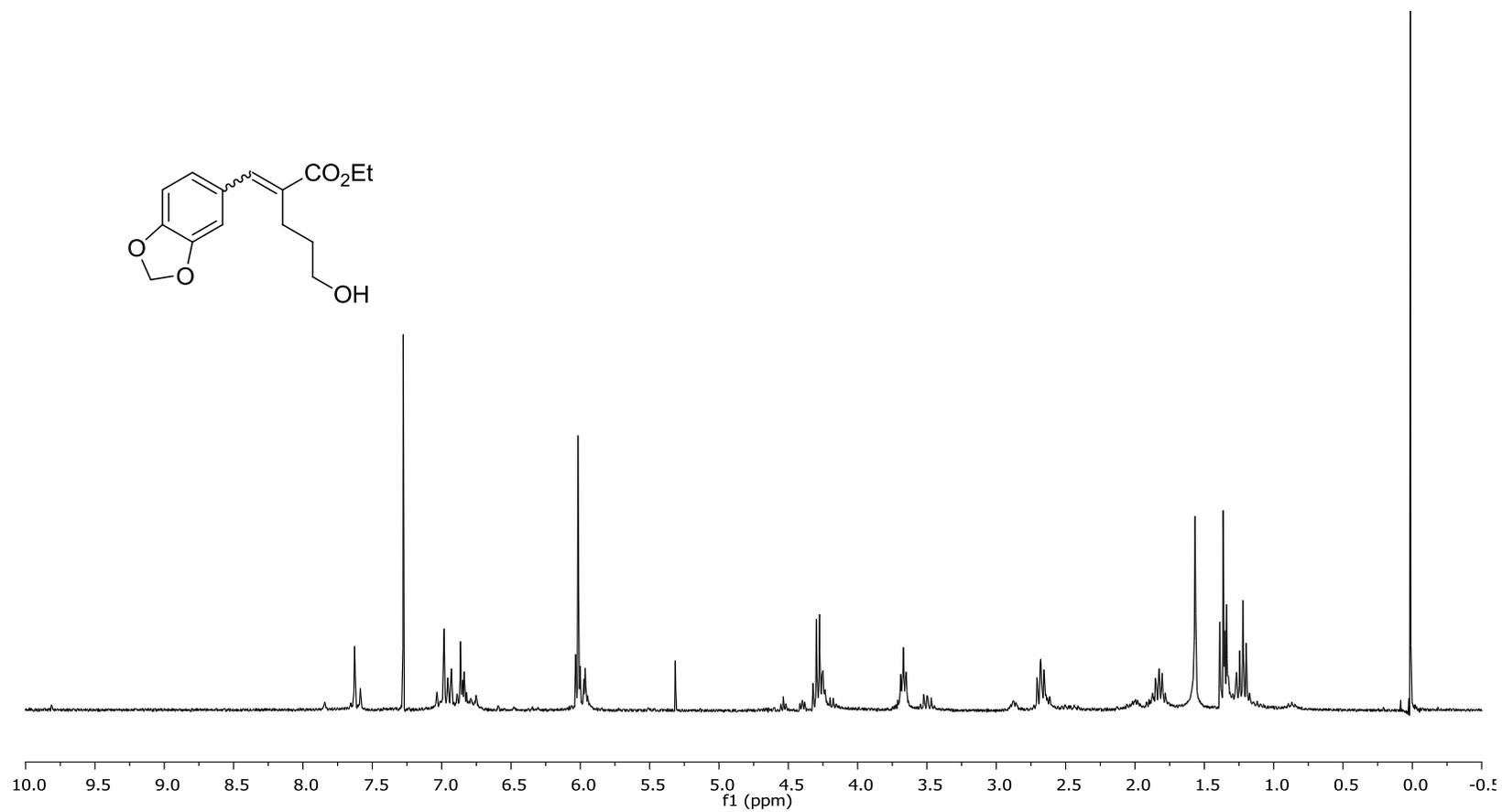
Espectro (RMN ^1H 300 MHz, CDCl_3) álcool 68h



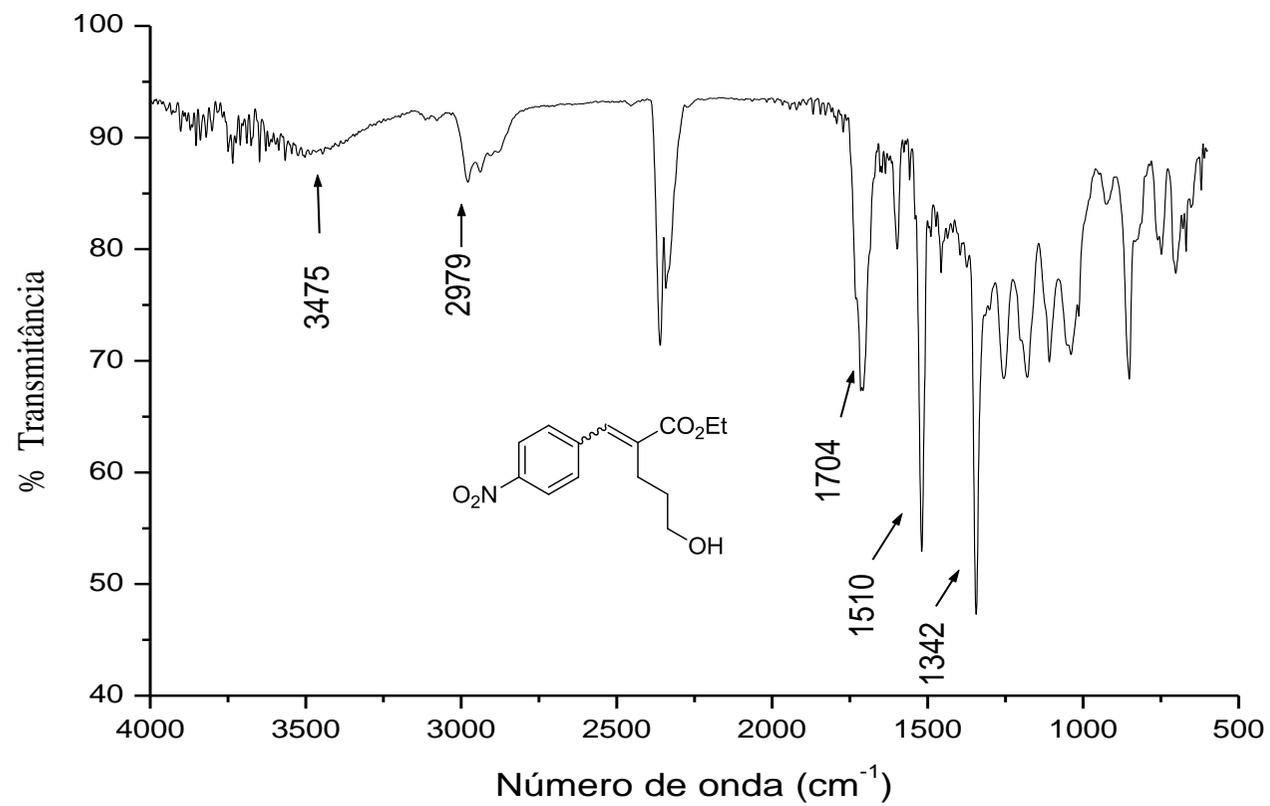
Espectro Infravermelho álcool 68h



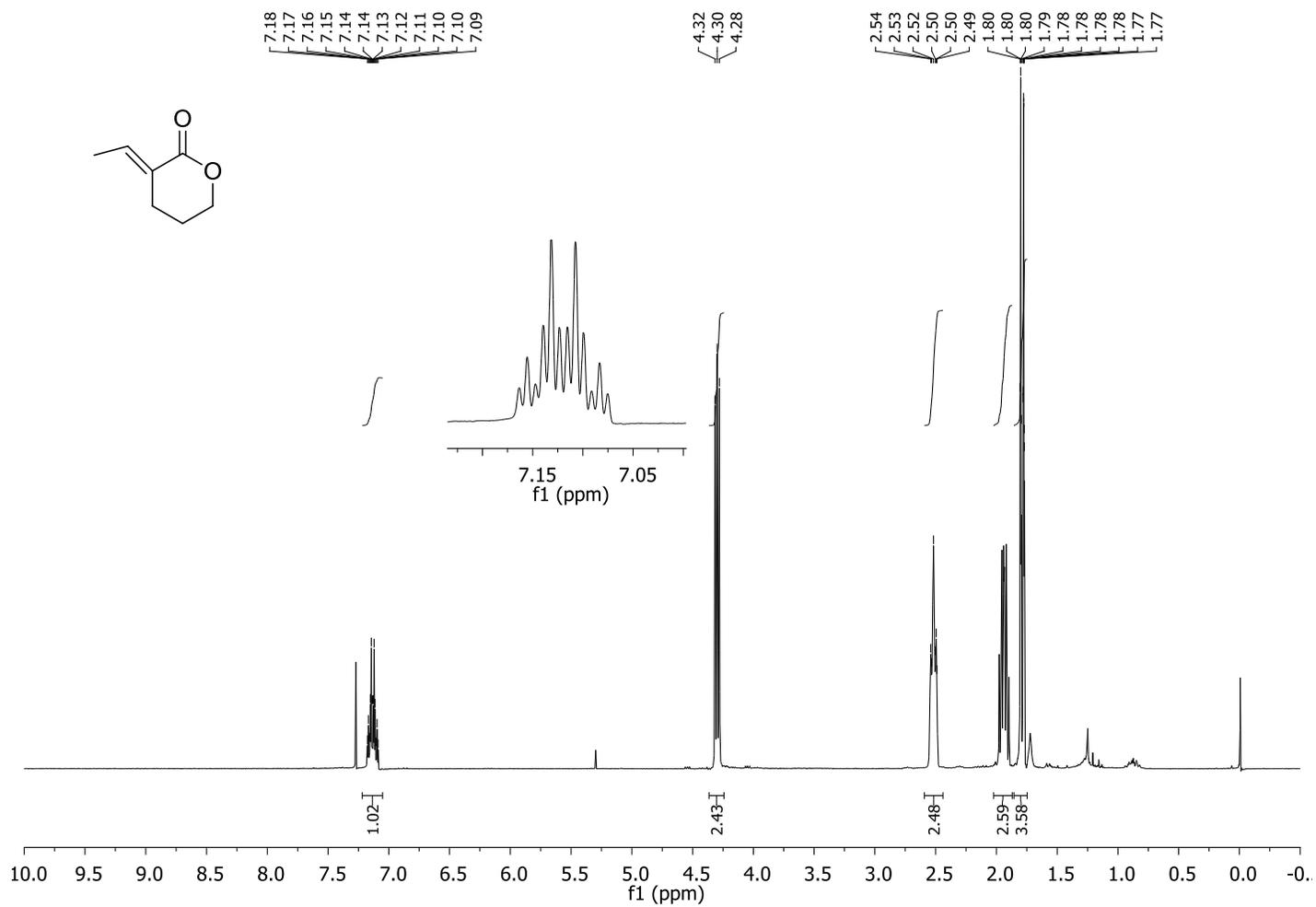
Espectro EM alcool álcool 68g



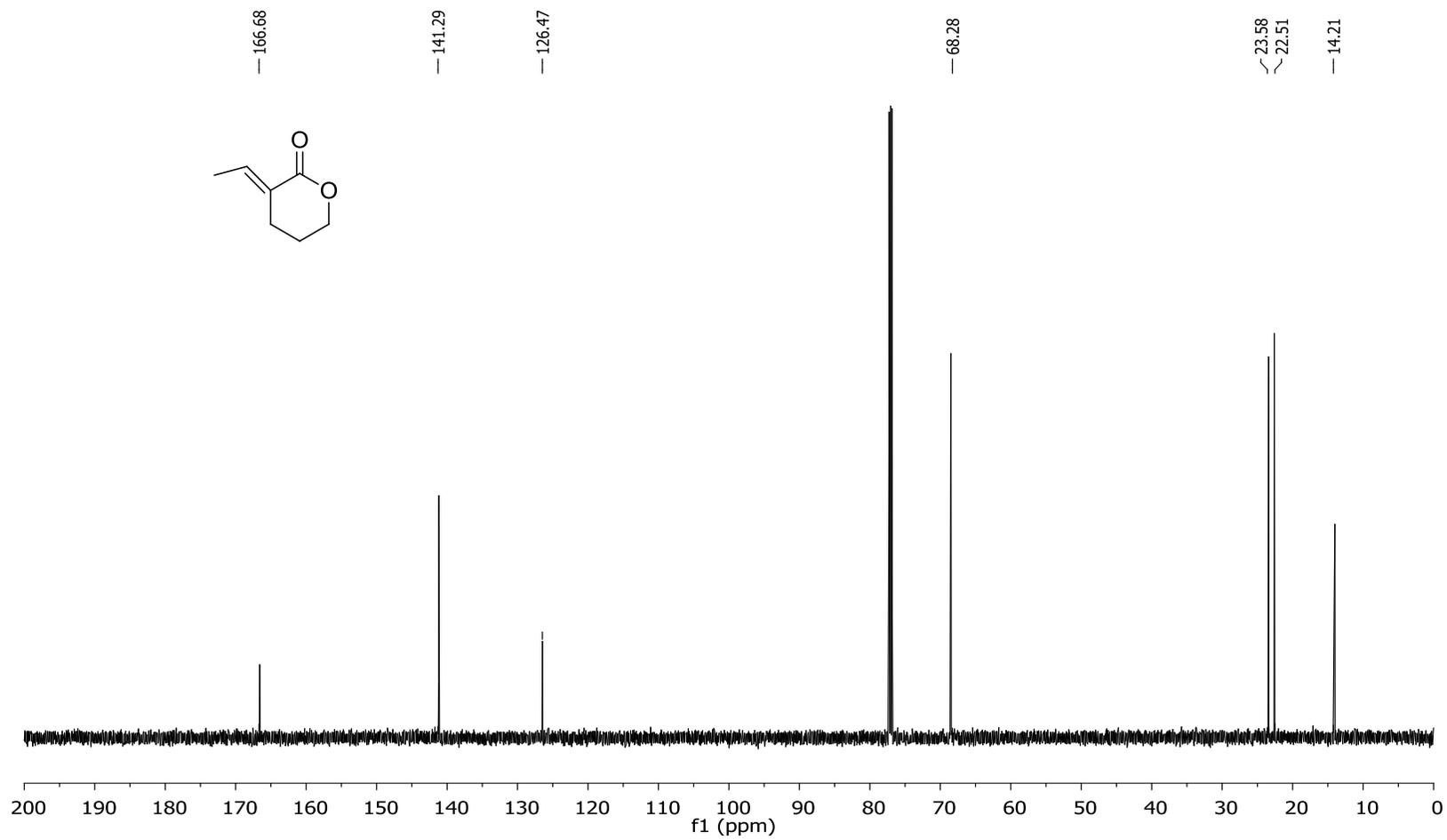
Espectro (RMN ¹H 300 MHz, CDCl₃) álcool 68h



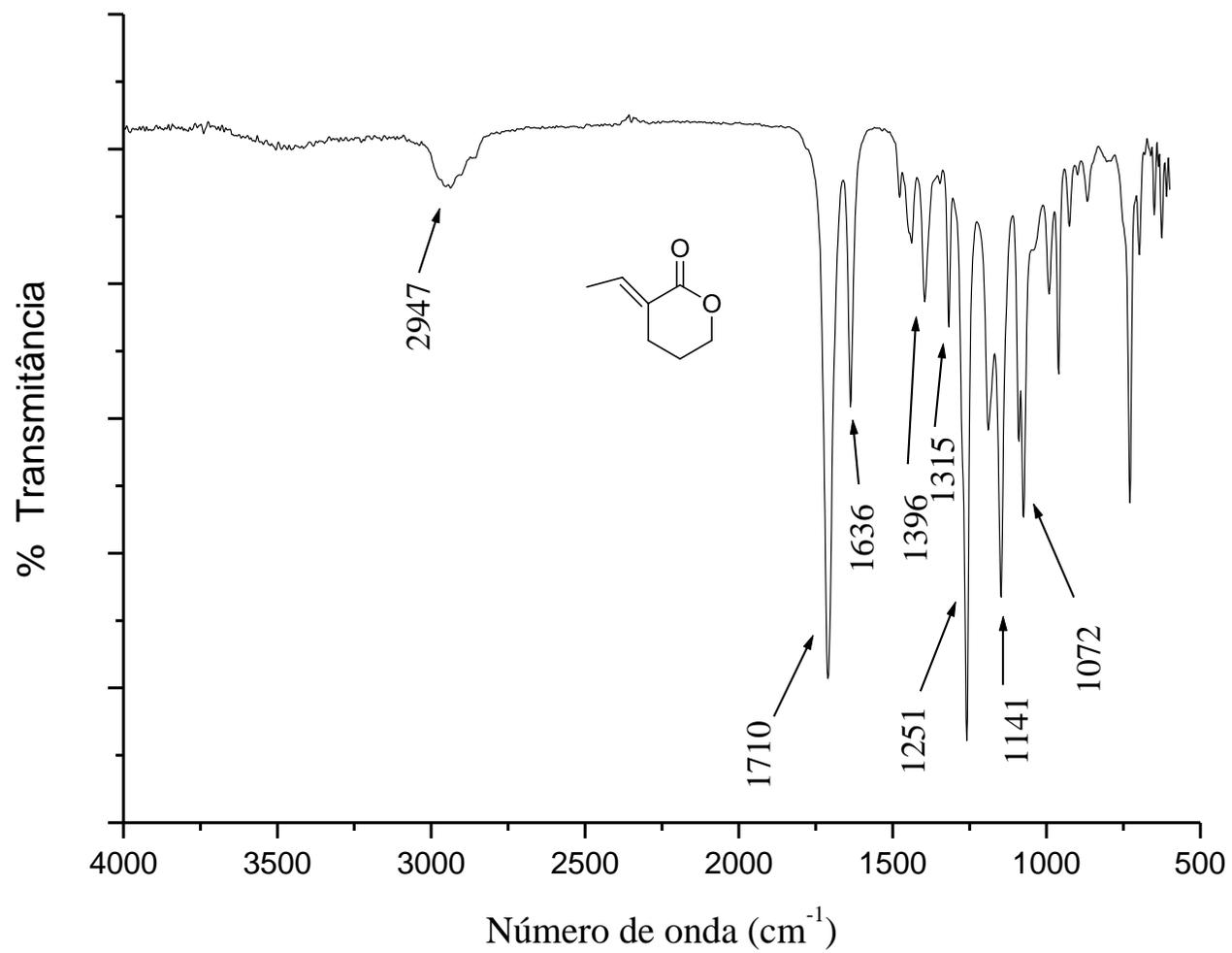
Espectro Infravermelho alcool 68j



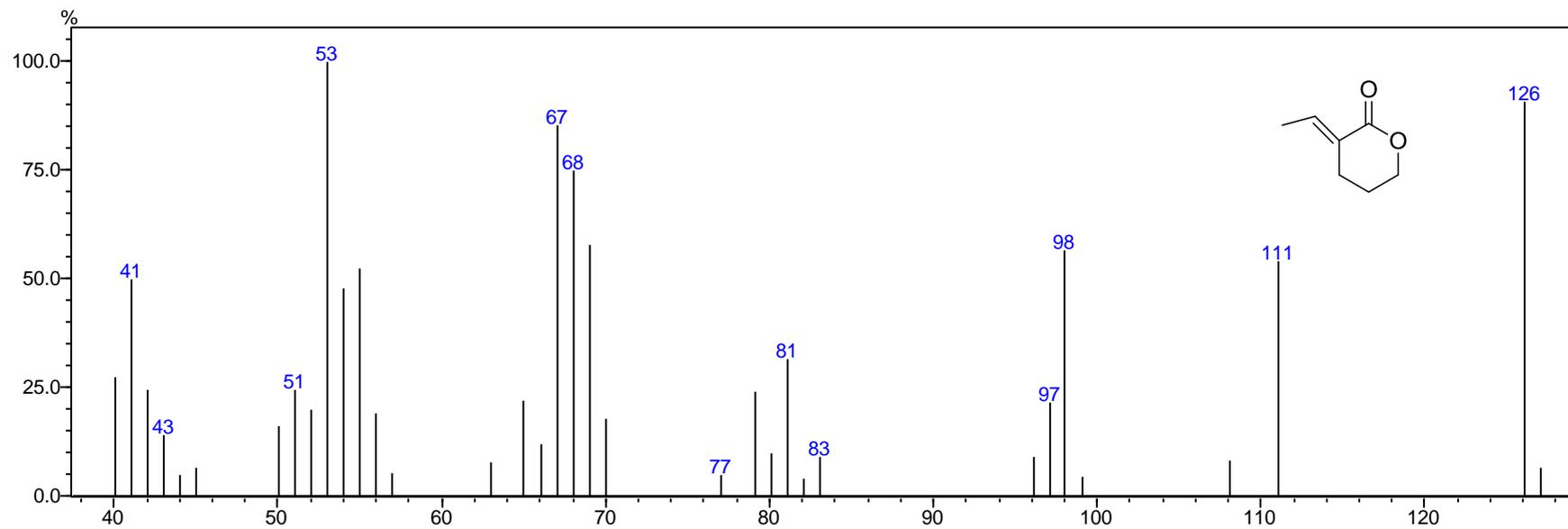
Espectro (RMN ^1H 300 MHz, CDCl_3) lactona *E*-69a



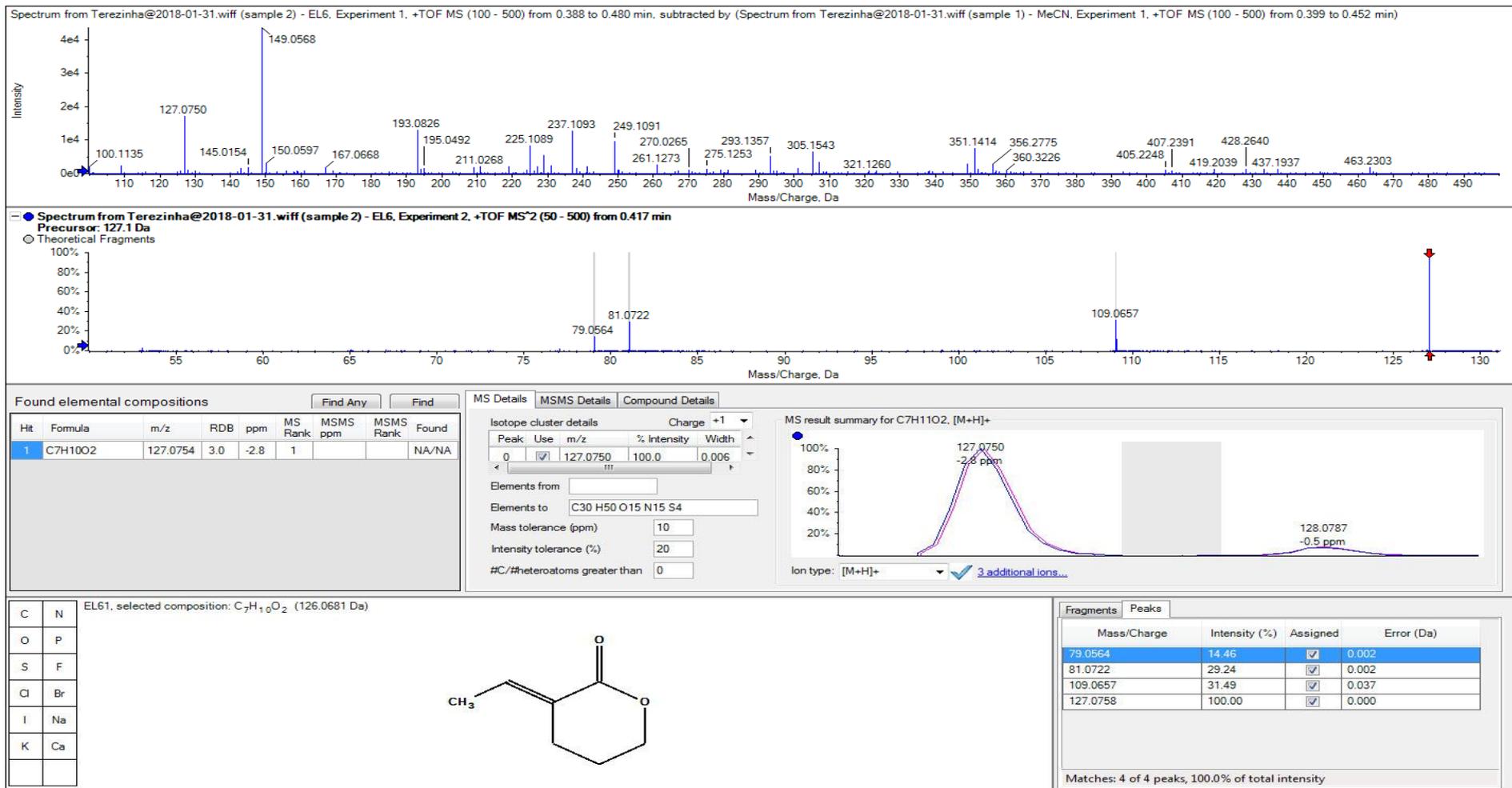
Espectro (RMN ^{13}C 75 MHz, CDCl_3) lactona *E*-69a



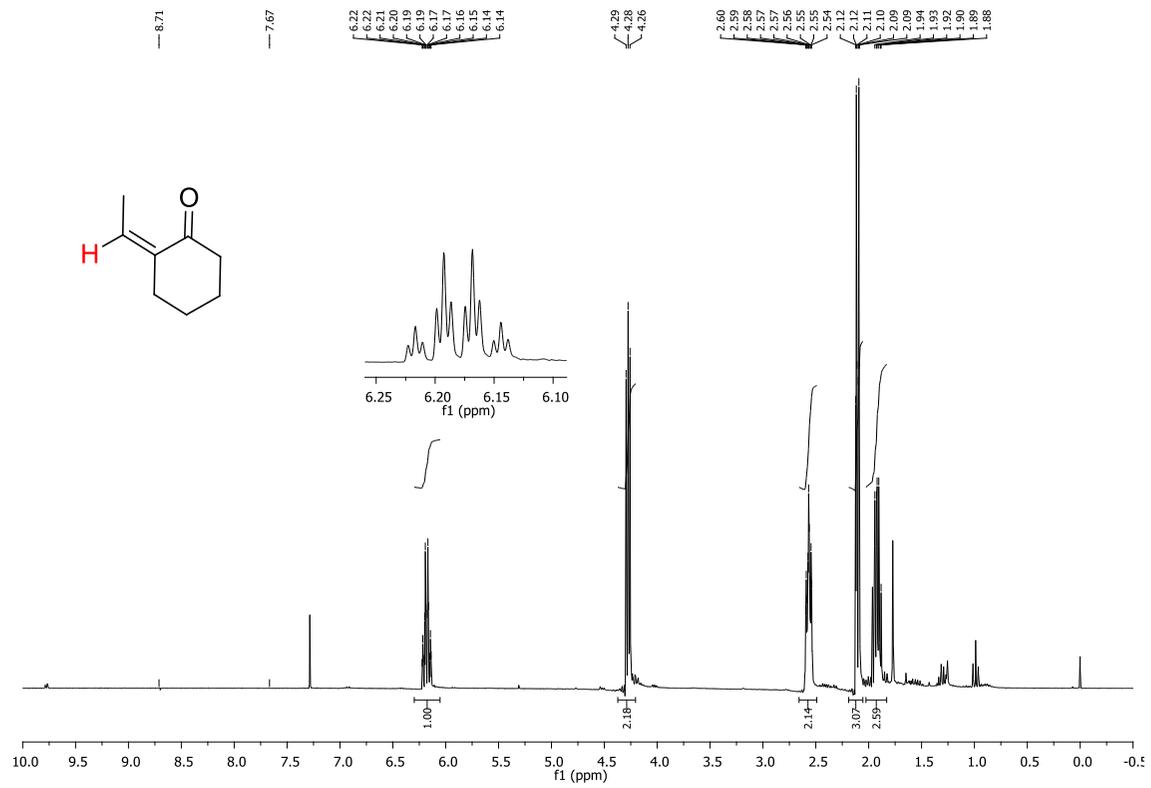
Espectro Infravermelho lactona *E-69a*



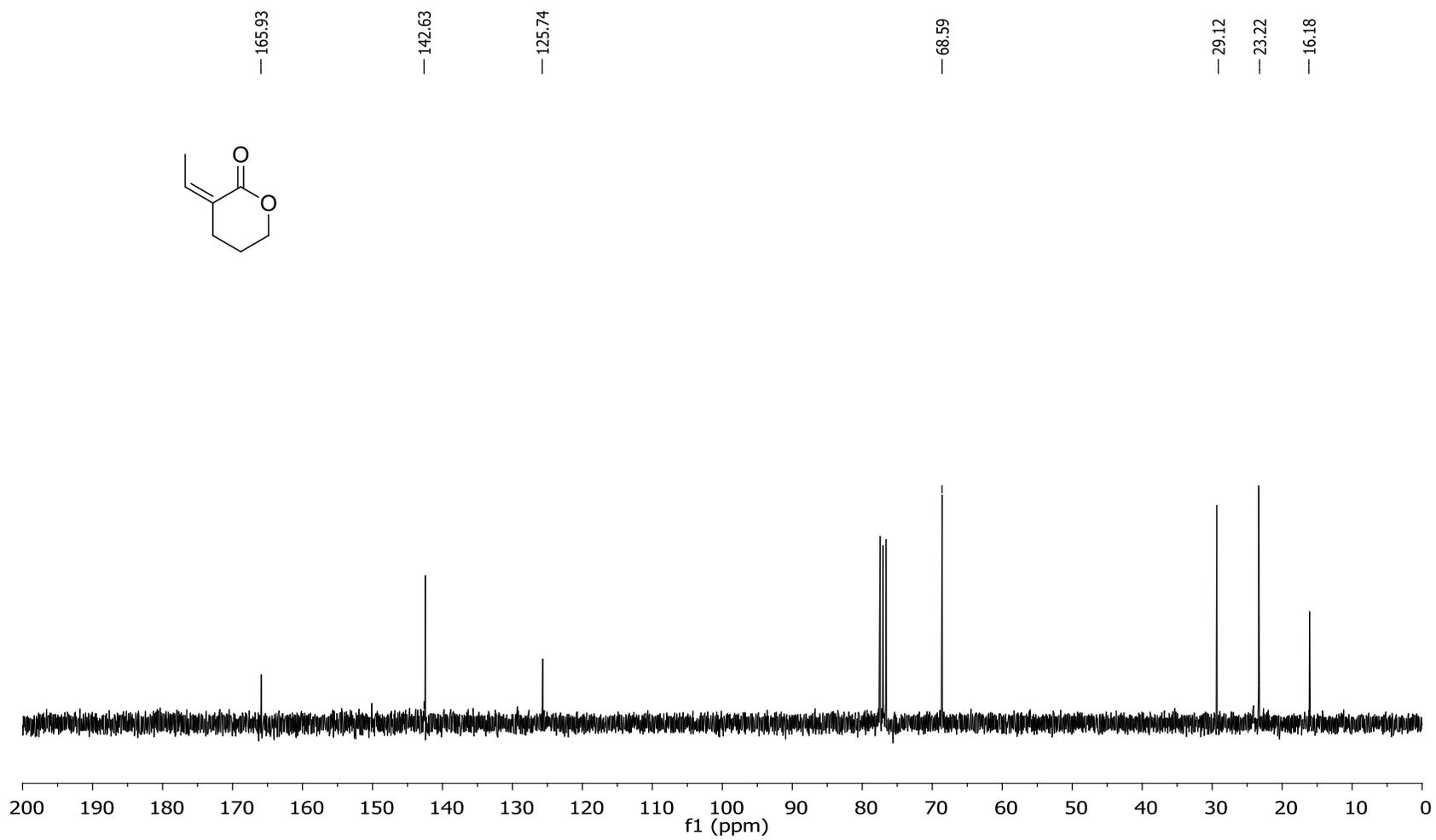
EM lactona lactona *E-69a*



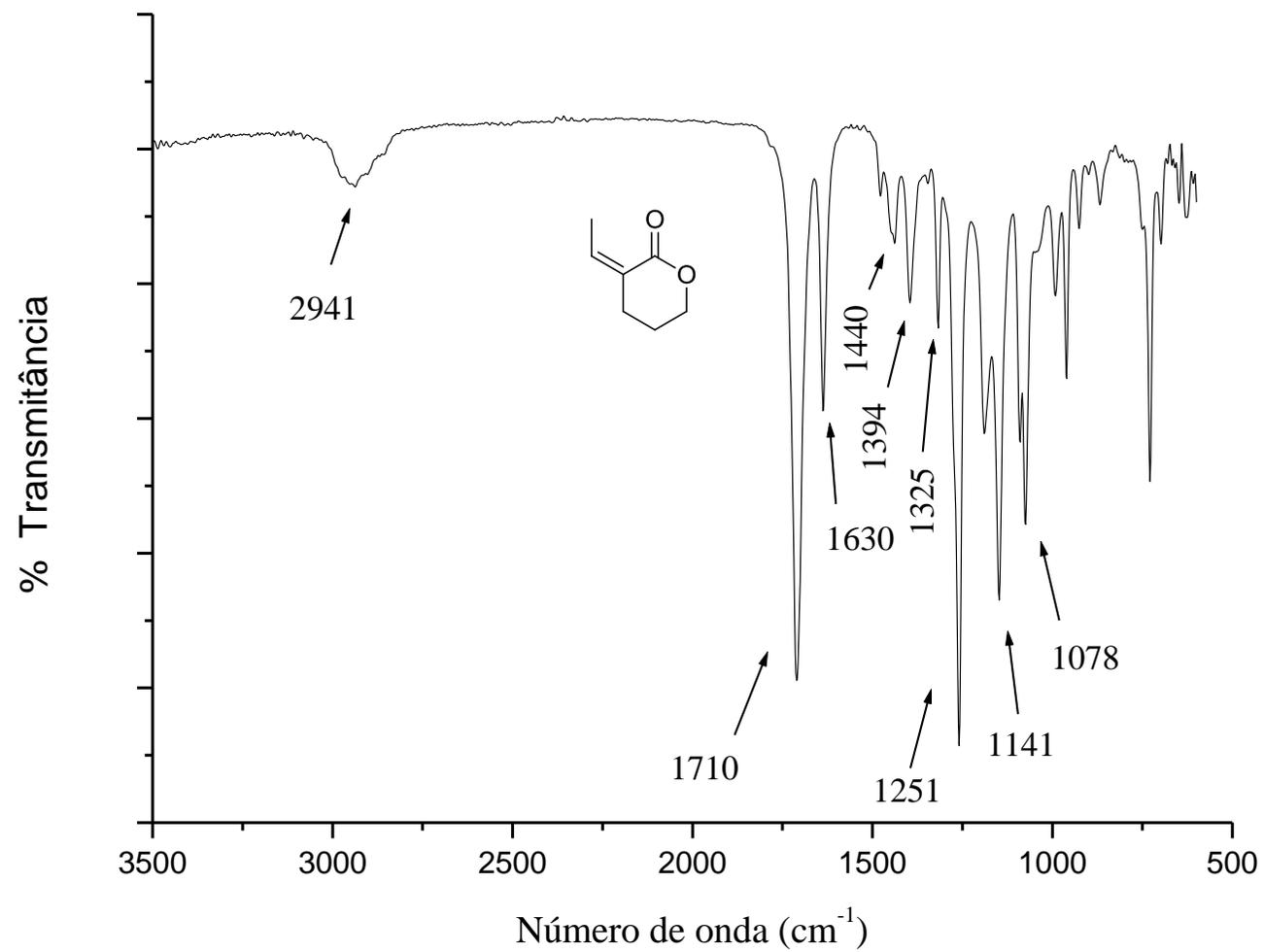
EMAR E-69a



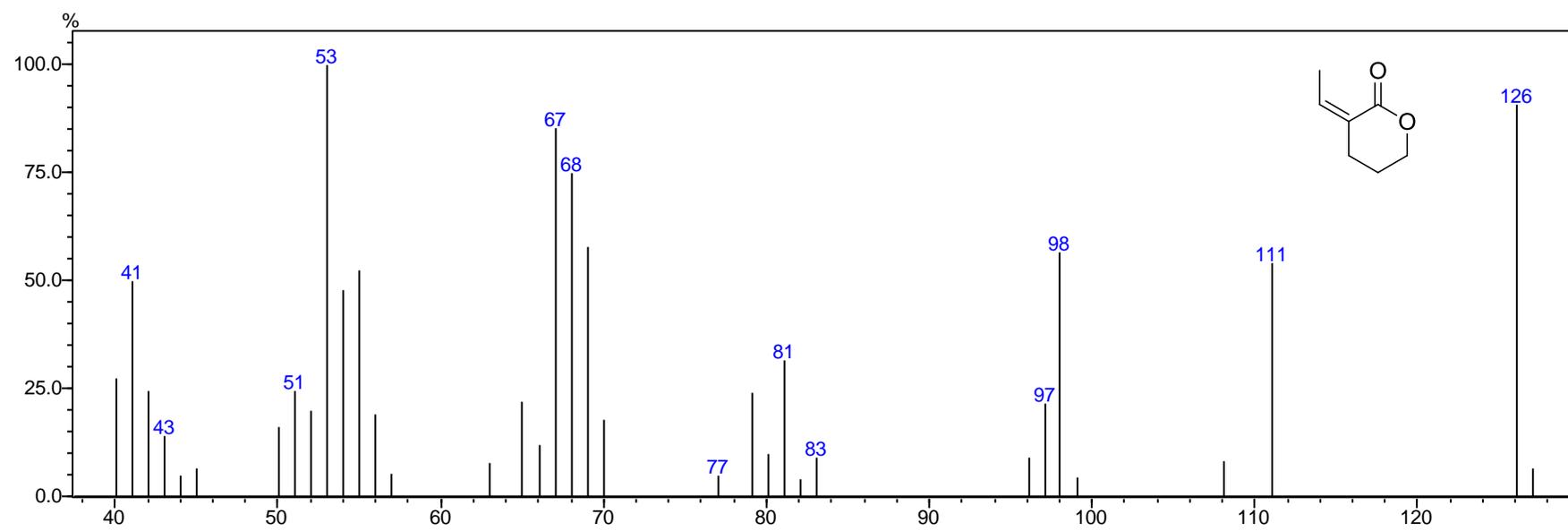
Espectro (RMN ¹H 300 MHz, CDCl₃) lactona Z-69a



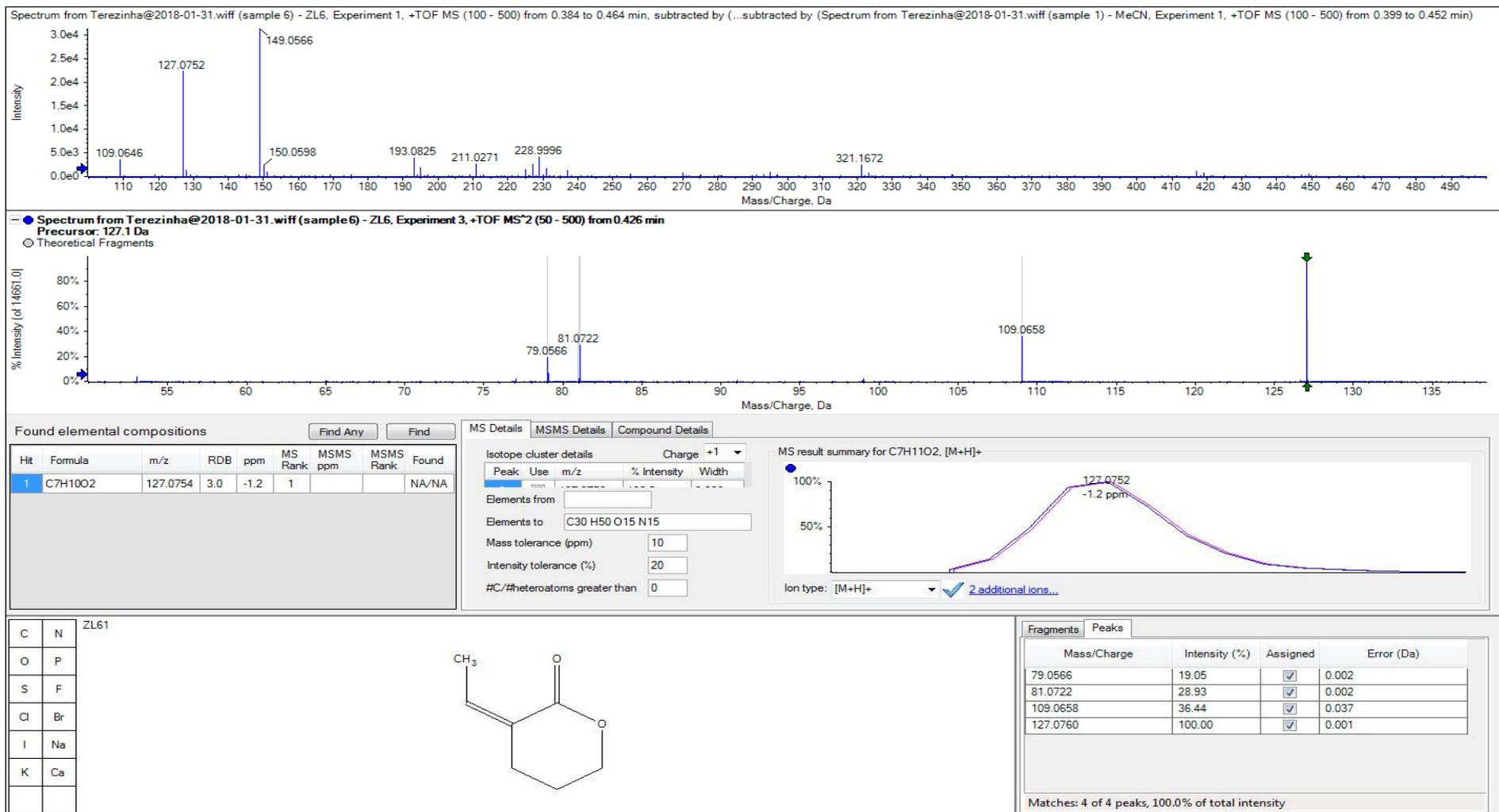
Espectro (RMN ^{13}C 75 MHz, CDCl_3) lactona Z -69a



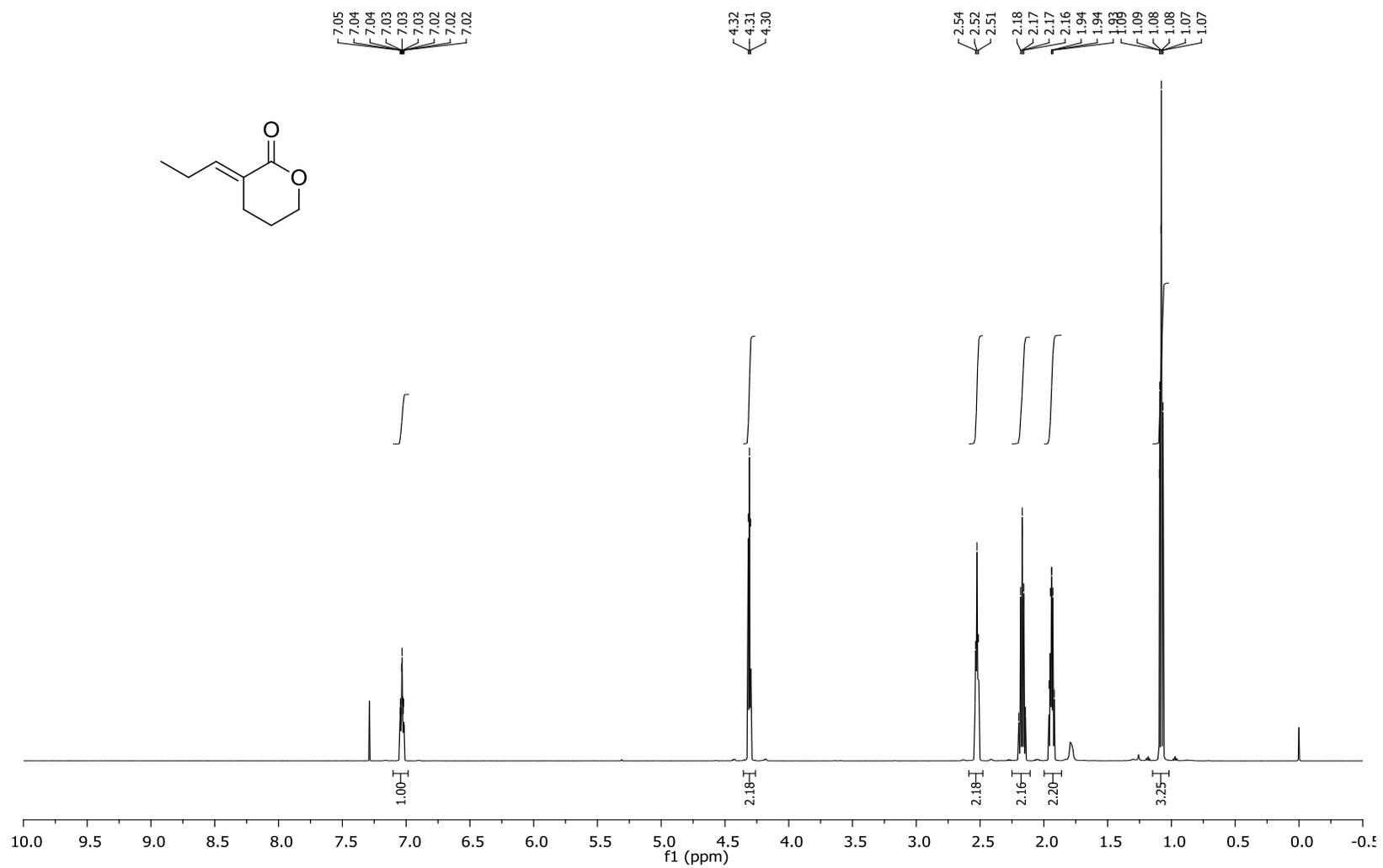
Espectro Infravermelho lactona Z -69a



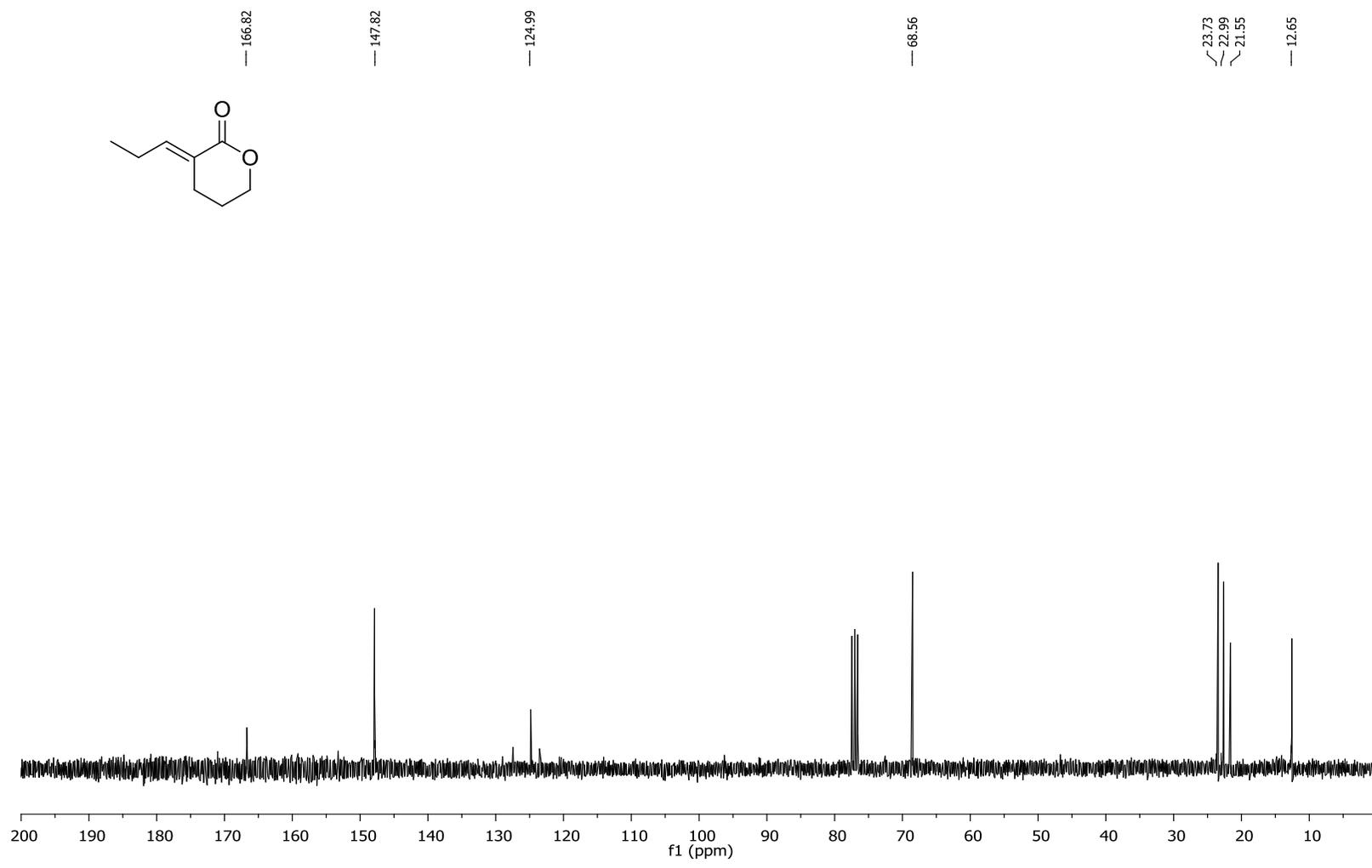
EM lactona Z-69a



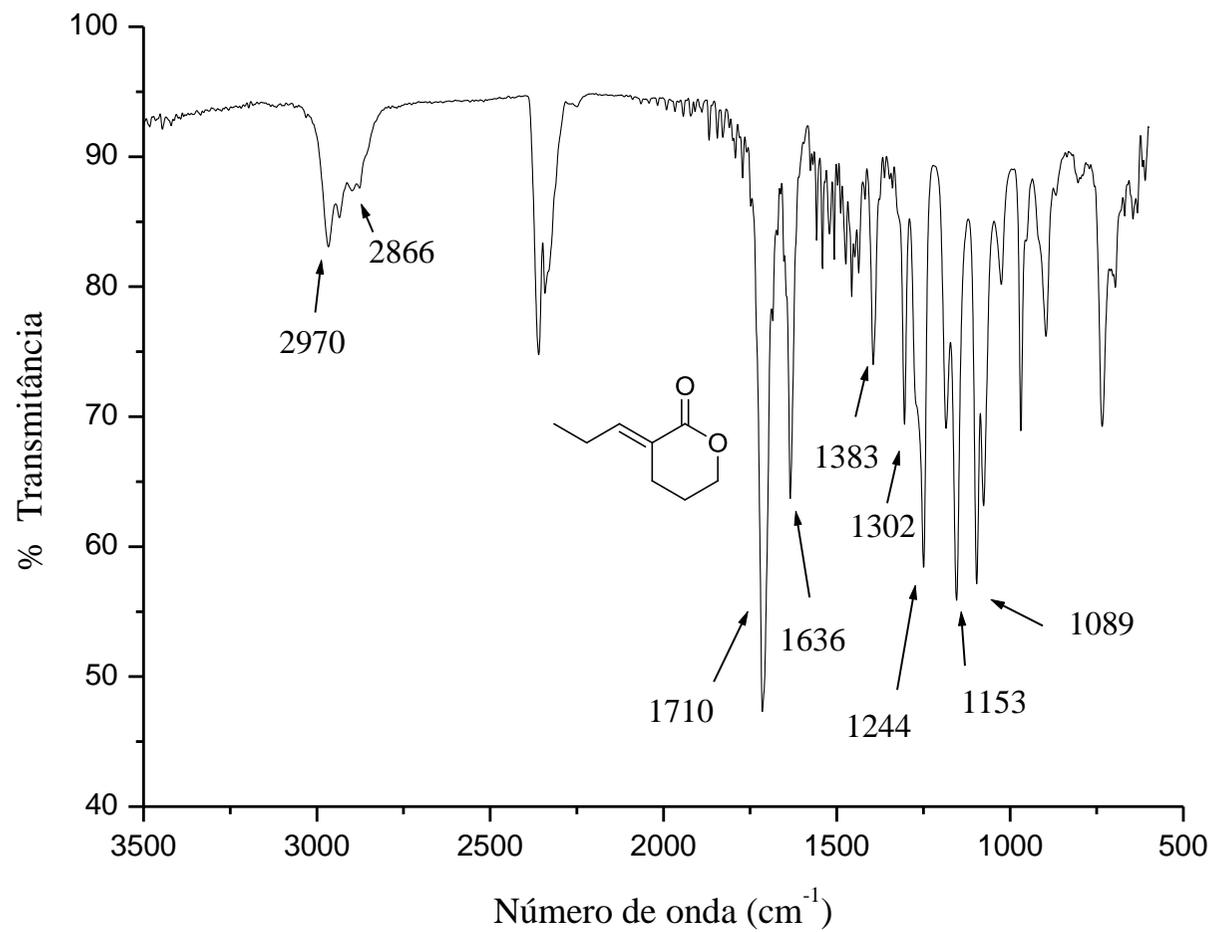
EMAR lactonal Z-69a



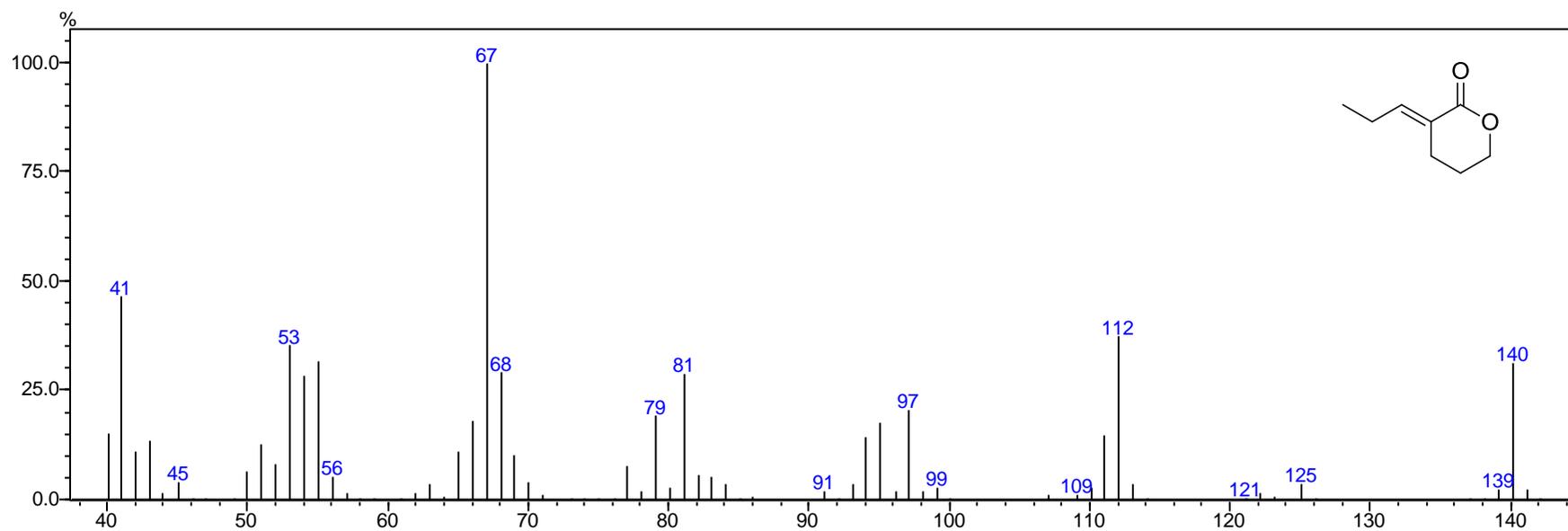
Espectro (RMN ¹H 600 MHz, CDCl₃) lactona *E*-69b



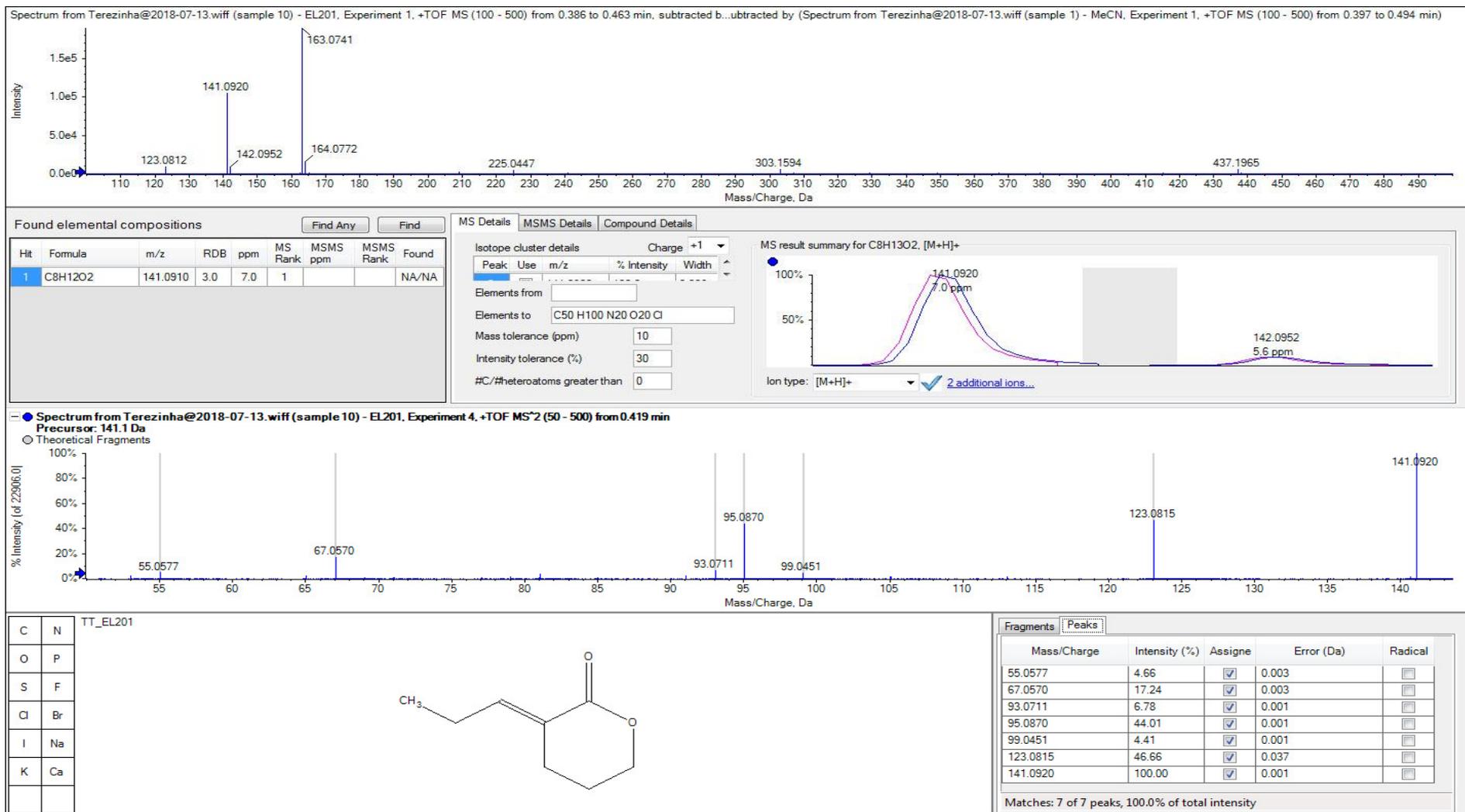
Espectro (RMN ¹³C 75 MHz, CDCl₃) lactona *E-69b*



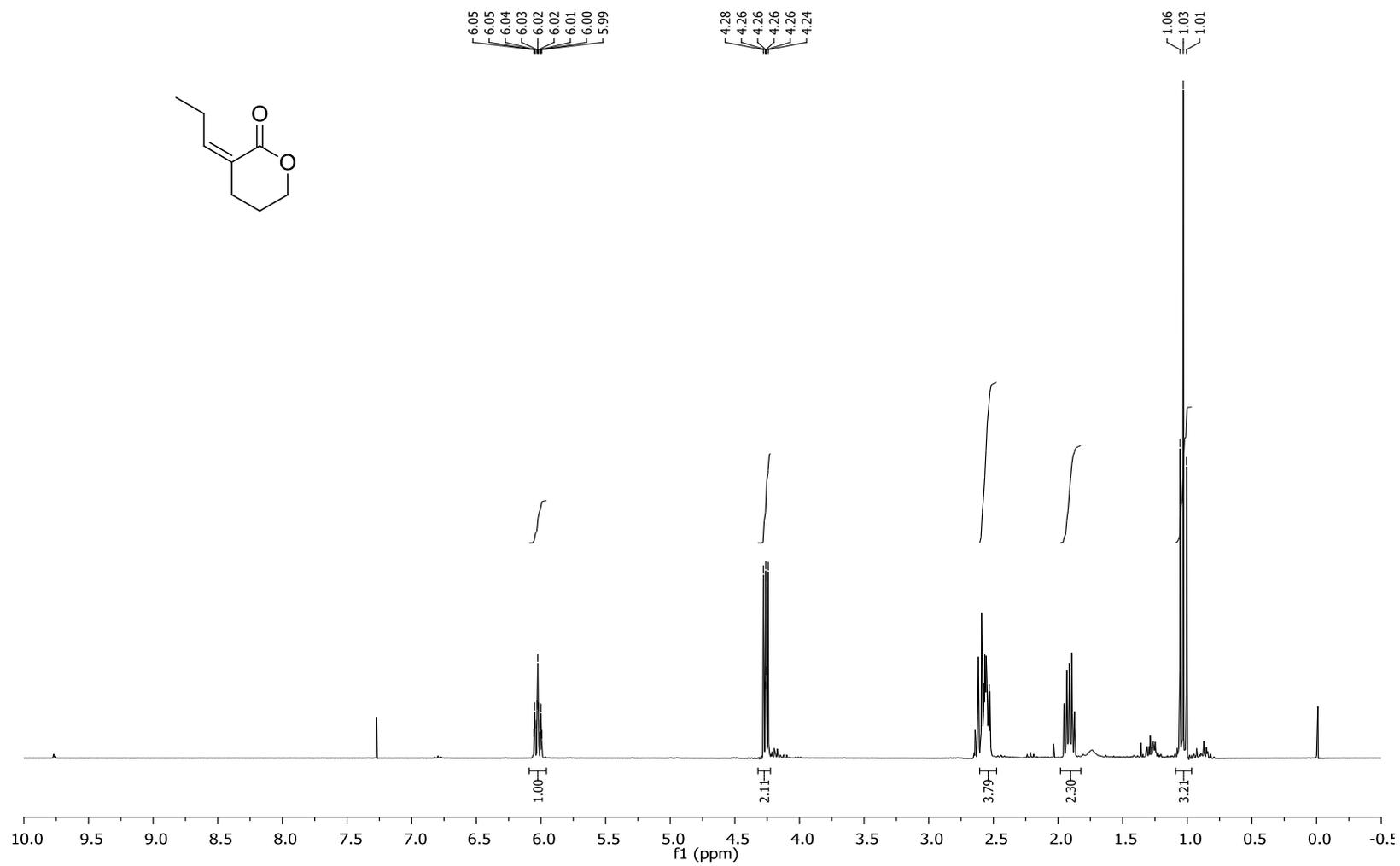
Espectro Infravermelho lactona E-69b



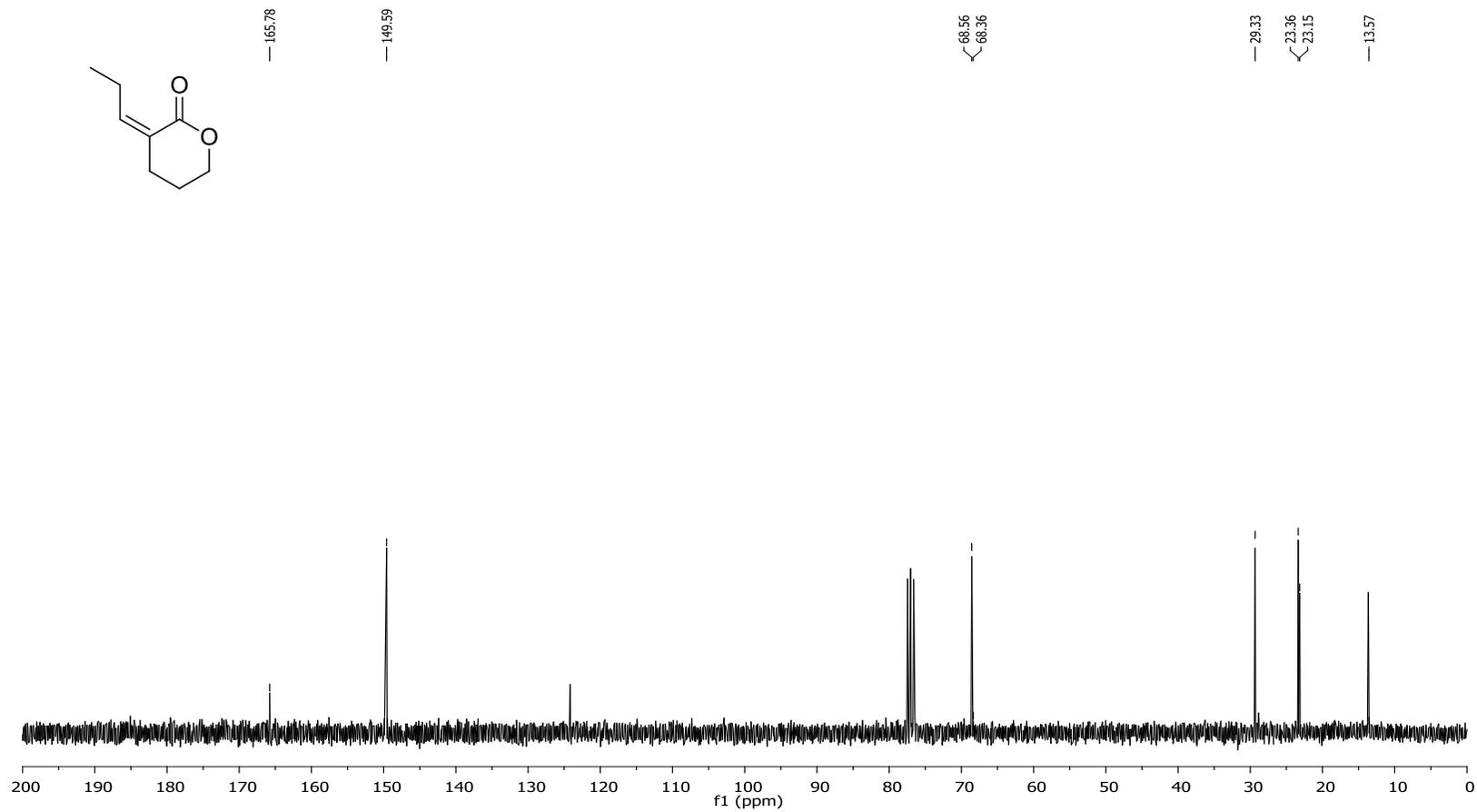
EM lactona *E*-69b



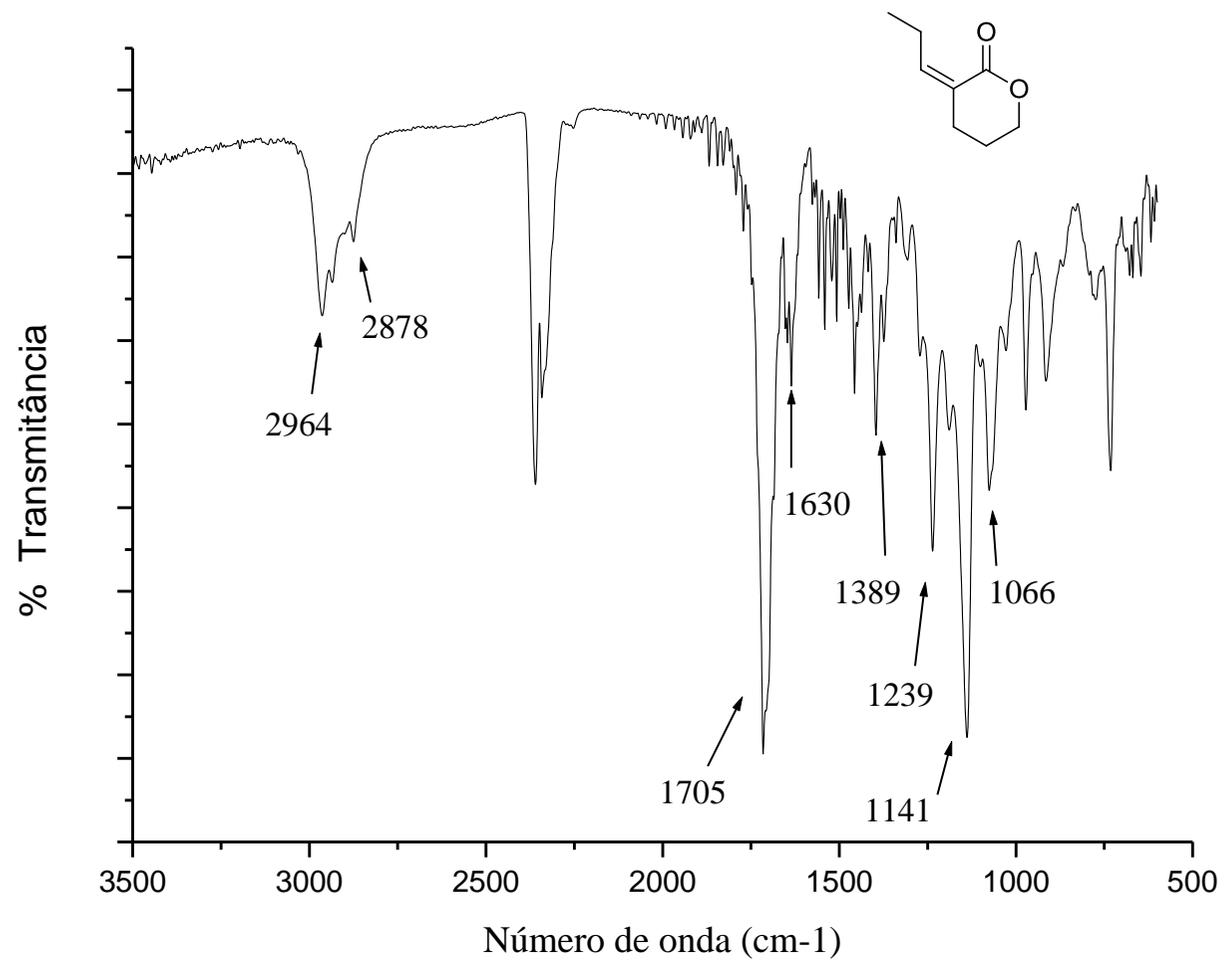
RMAR lactona *E*-69b



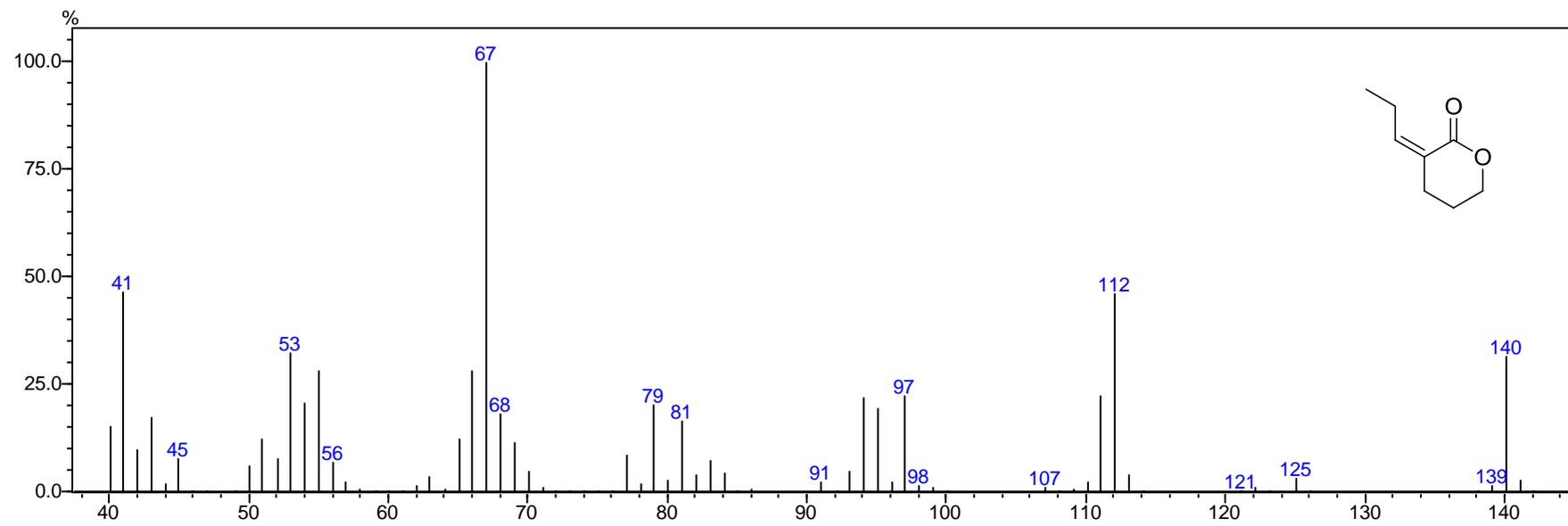
Espectro (RMN ¹H 300 MHz, CDCl₃) lactona Z-69b



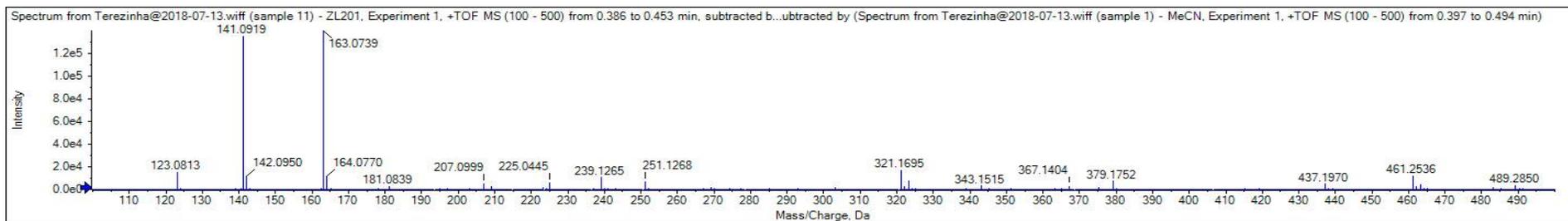
Espectro (RMN ^{13}C 75 MHz, CDCl_3) lactona Z-69b



Espectro Infravermelho latona Z-69b



EM lactona Z-69b



Found elemental compositions

Hit	Formula	m/z	RDB	ppm	MS Rank	MSMS ppm	MSMS Rank	Found
1	C8H12O2	141.0910	3.0	6.3	1			NA/NA

MS Details | MSMS Details | Compound Details

Isotope cluster details Charge +1

Peak	Use	m/z	% Intensity	Width
141.0919				
142.0950				

Elements from

Elements to C50 H100 N20 O20 Cl

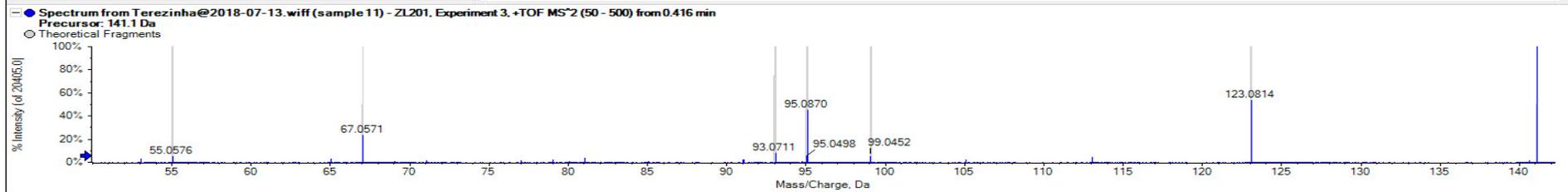
Mass tolerance (ppm) 10

Intensity tolerance (%) 30

#C/#heteroatoms greater than 0

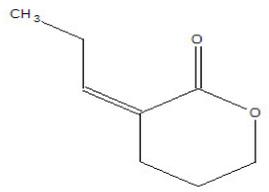
MS result summary for C8H12O2, [M+H]⁺

Ion type: [M+H]⁺ 3 additional ions...



C	N
O	P
S	F
Cl	Br
I	Na
K	Ca

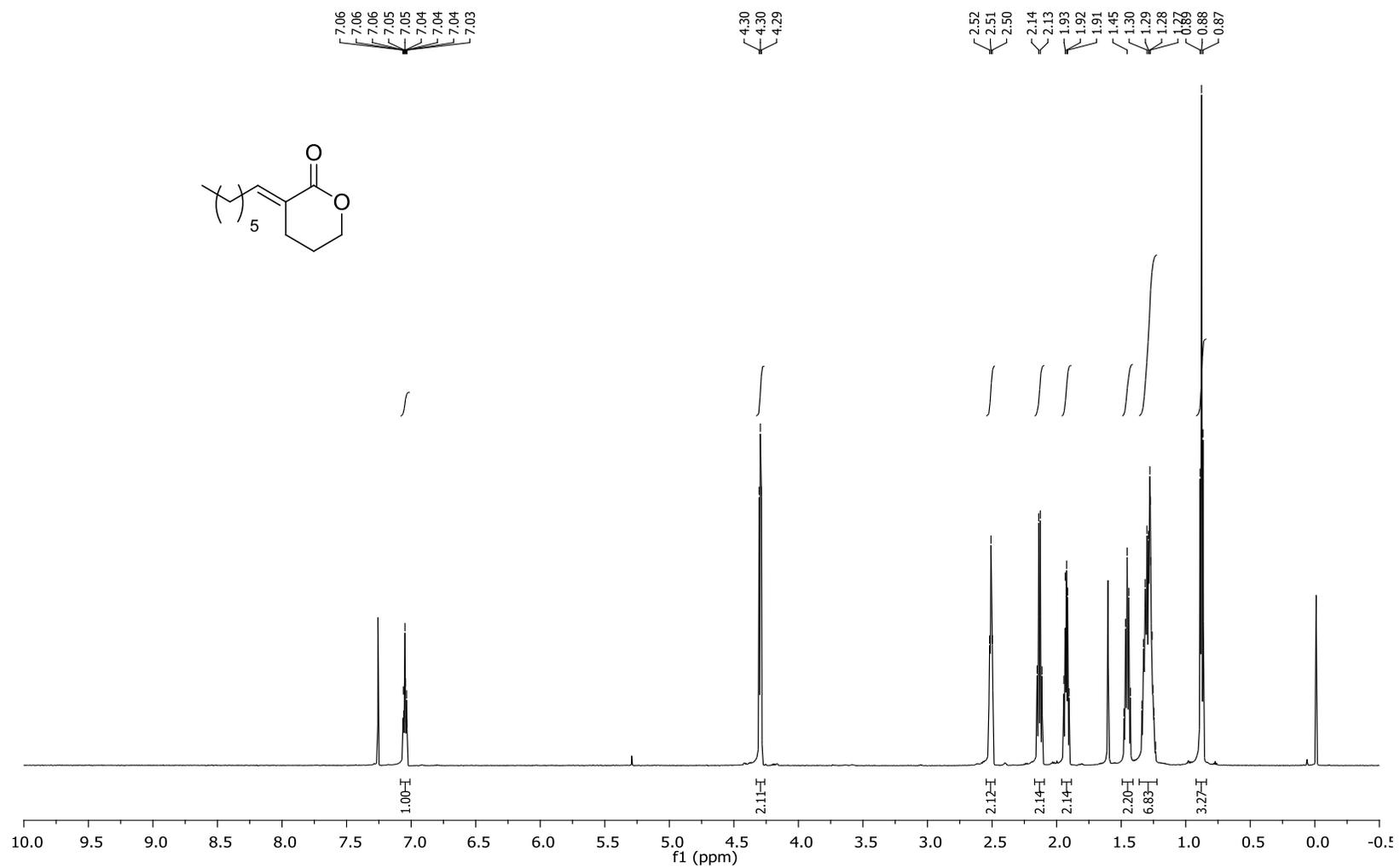
TT_ZL201



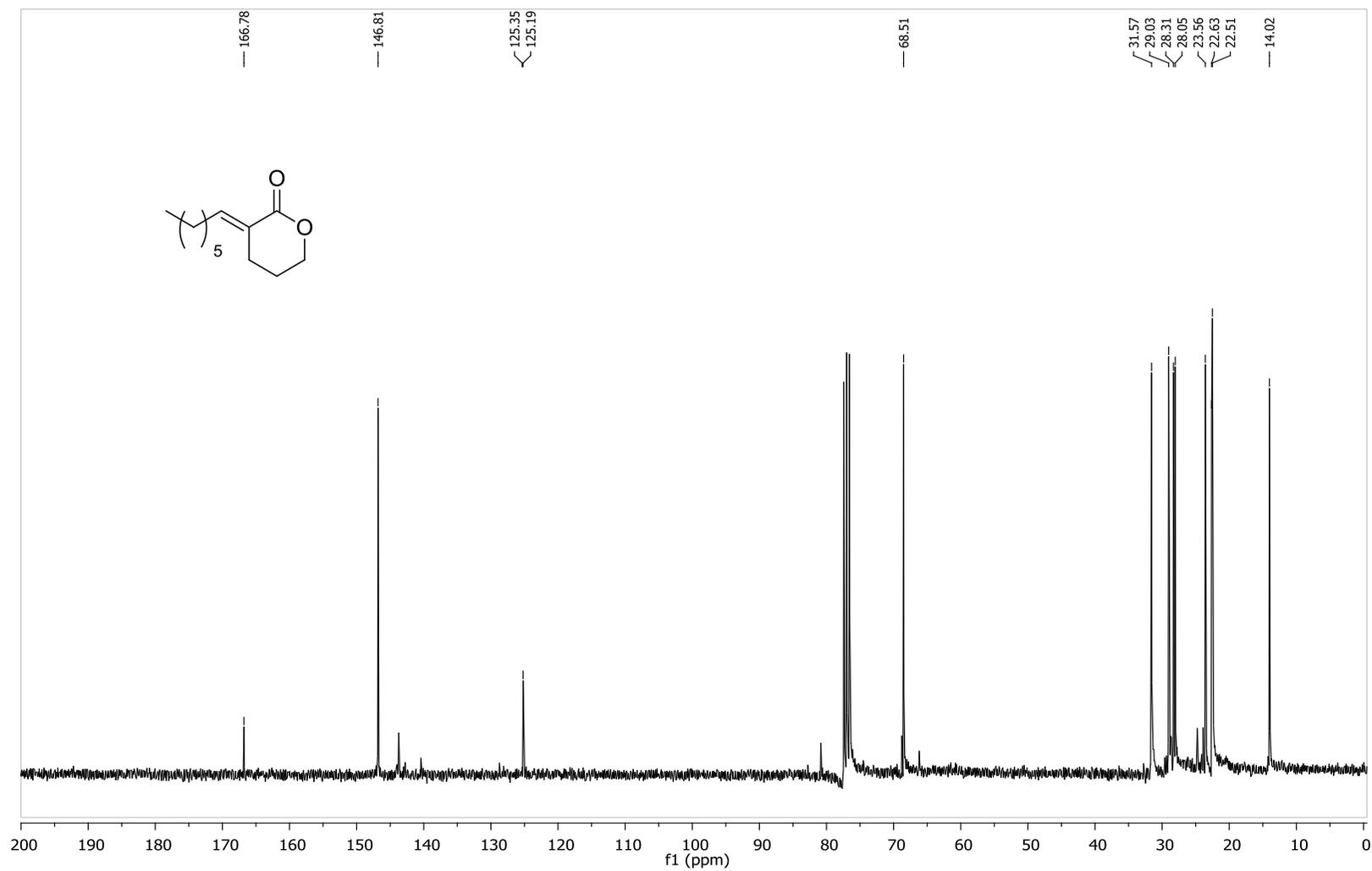
Mass/Charge	Intensity (%)	Assigne	Error (Da)	Radical
55.0576	5.13	<input checked="" type="checkbox"/>	0.003	<input type="checkbox"/>
67.0571	23.27	<input checked="" type="checkbox"/>	0.003	<input type="checkbox"/>
93.0711	7.99	<input checked="" type="checkbox"/>	0.001	<input type="checkbox"/>
95.0498	5.58	<input checked="" type="checkbox"/>	0.001	<input type="checkbox"/>
95.0870	45.43	<input checked="" type="checkbox"/>	0.038	<input type="checkbox"/>
99.0452	5.06	<input checked="" type="checkbox"/>	0.001	<input type="checkbox"/>
123.0814	53.83	<input checked="" type="checkbox"/>	0.037	<input type="checkbox"/>
141.0920	100.00	<input checked="" type="checkbox"/>	0.001	<input type="checkbox"/>

Matches: 8 of 8 peaks, 100.0% of total intensity

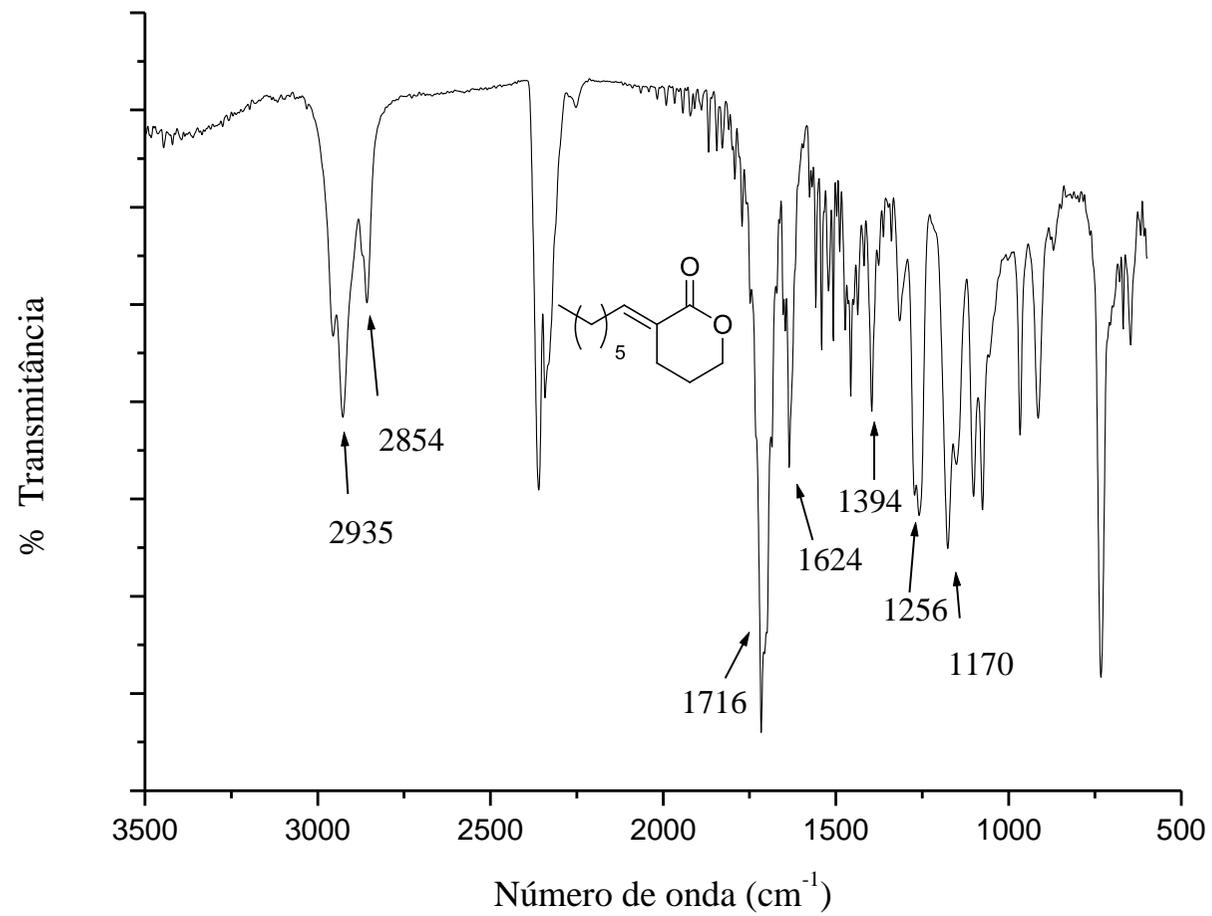
EMAR lactona Z-69b



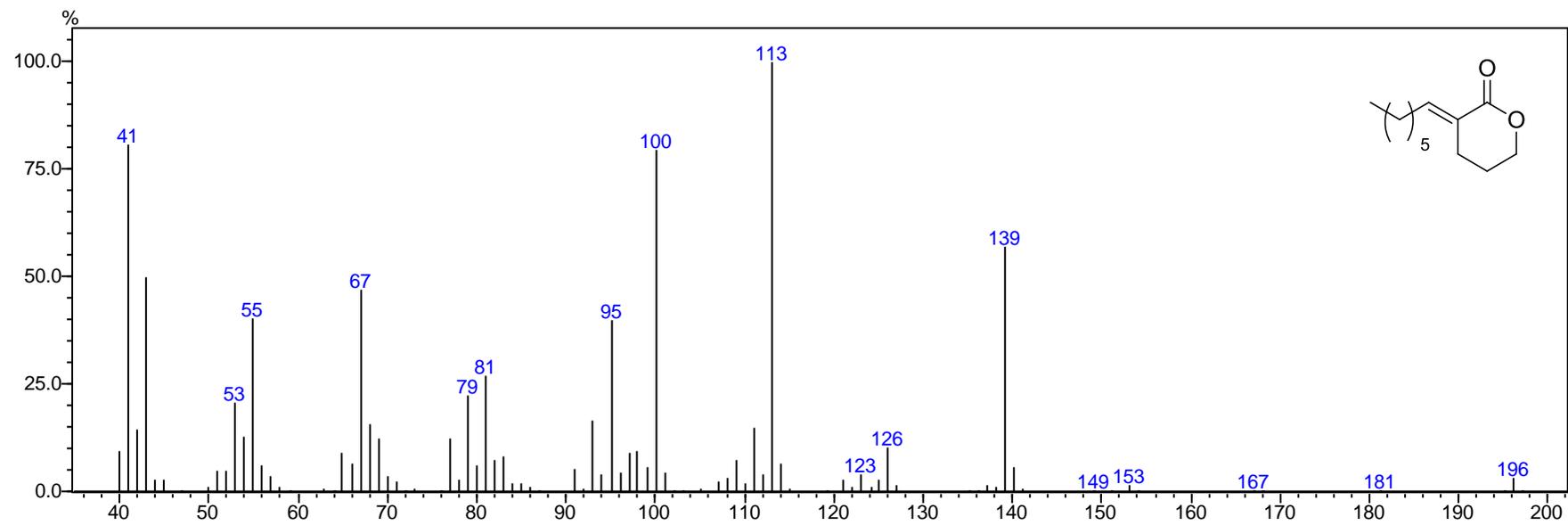
Espectro (RMN ^1H 600 MHz, CDCl_3) lactona *E-69c*



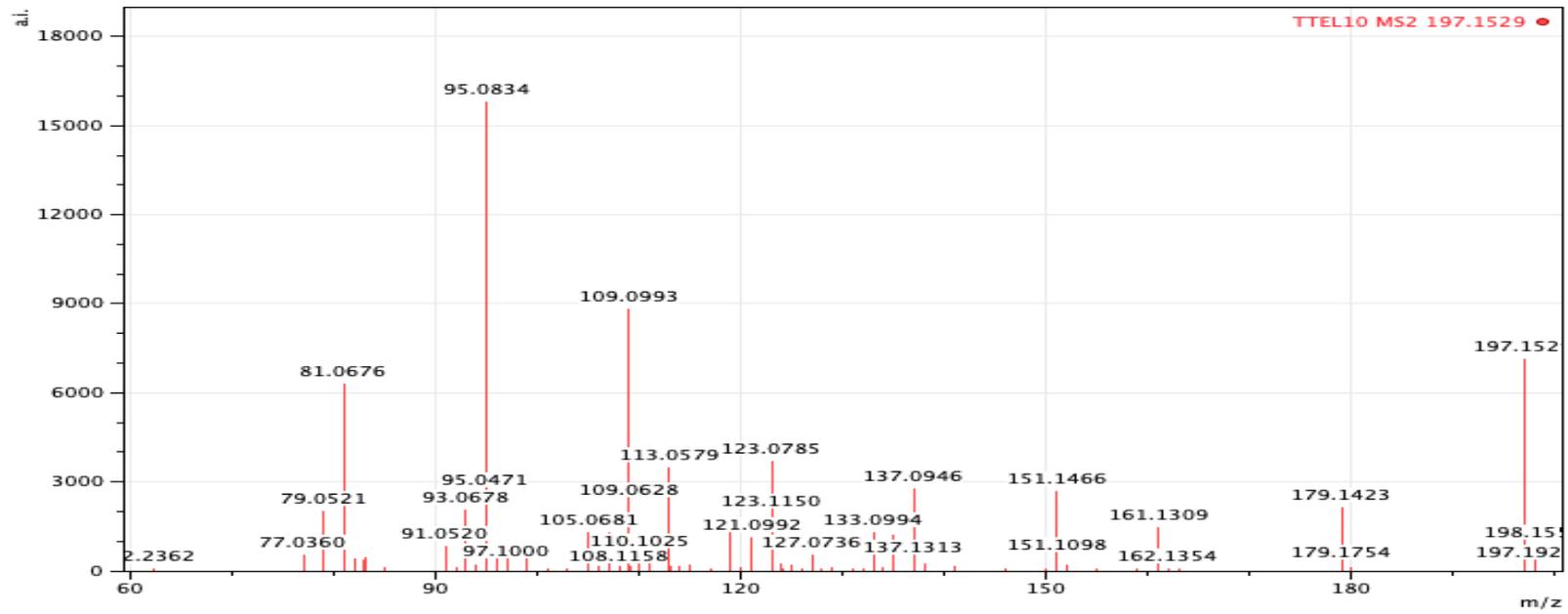
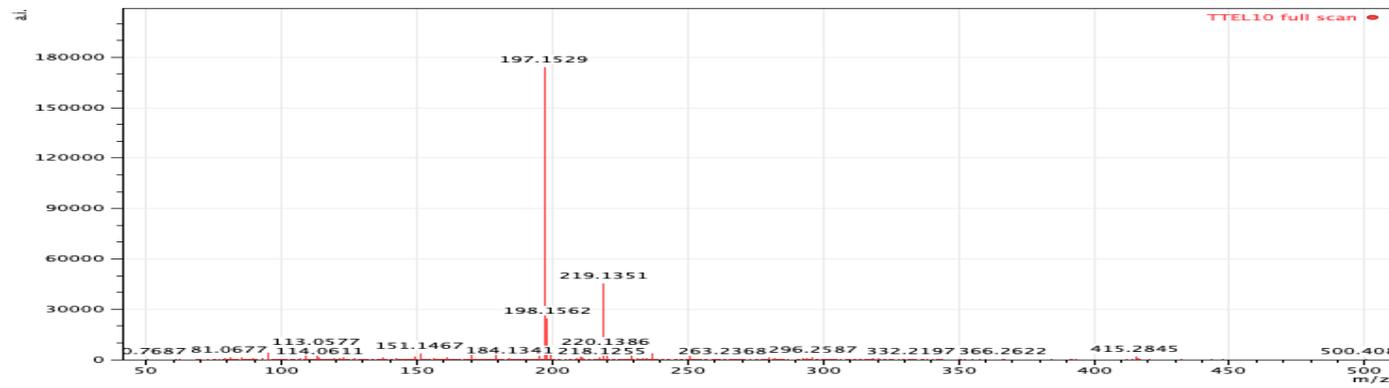
Espectro (RMN ^{13}C 75 MHz, CDCl_3) lactona E-69c



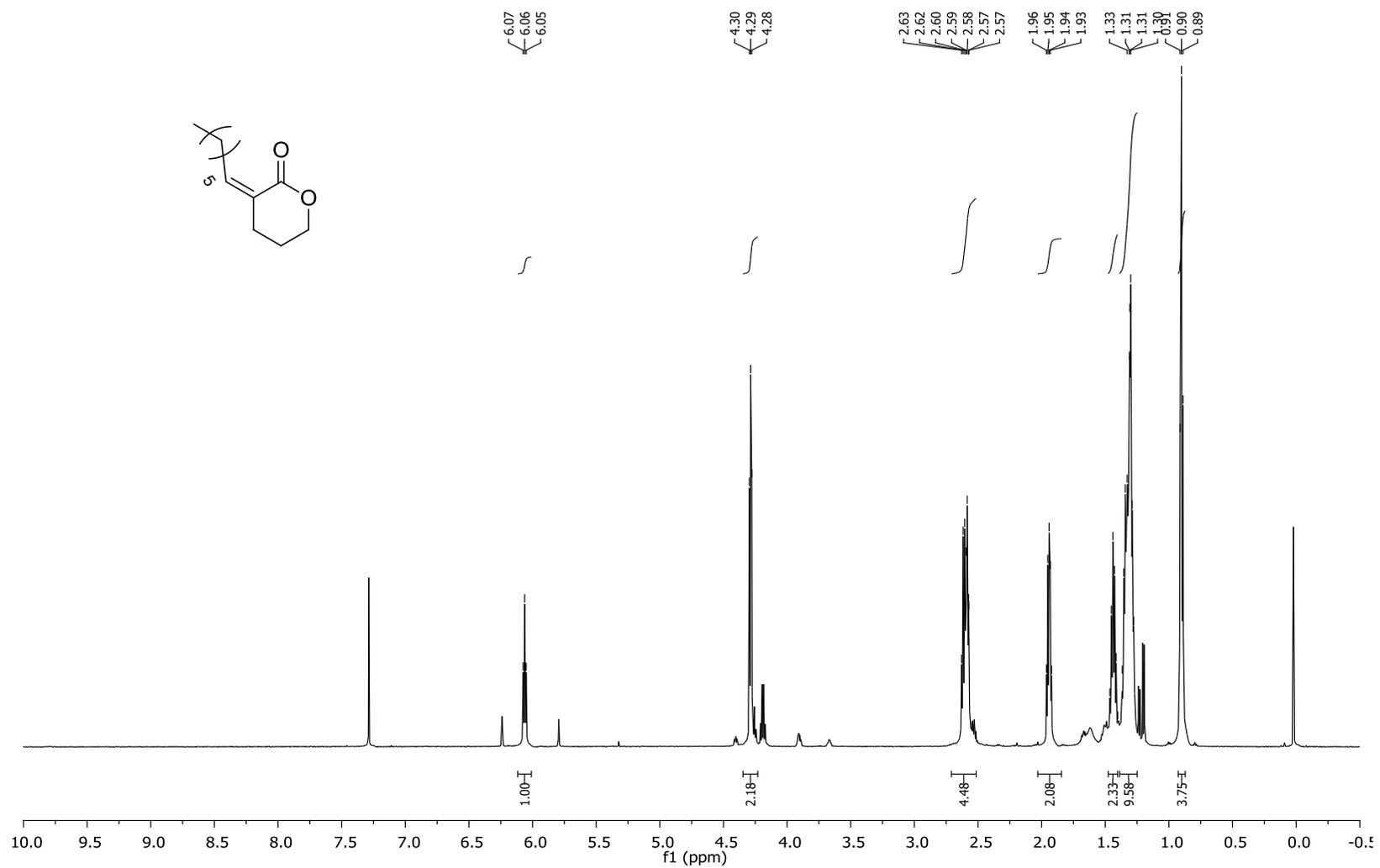
Espectro Infravermelho lactona E-69c



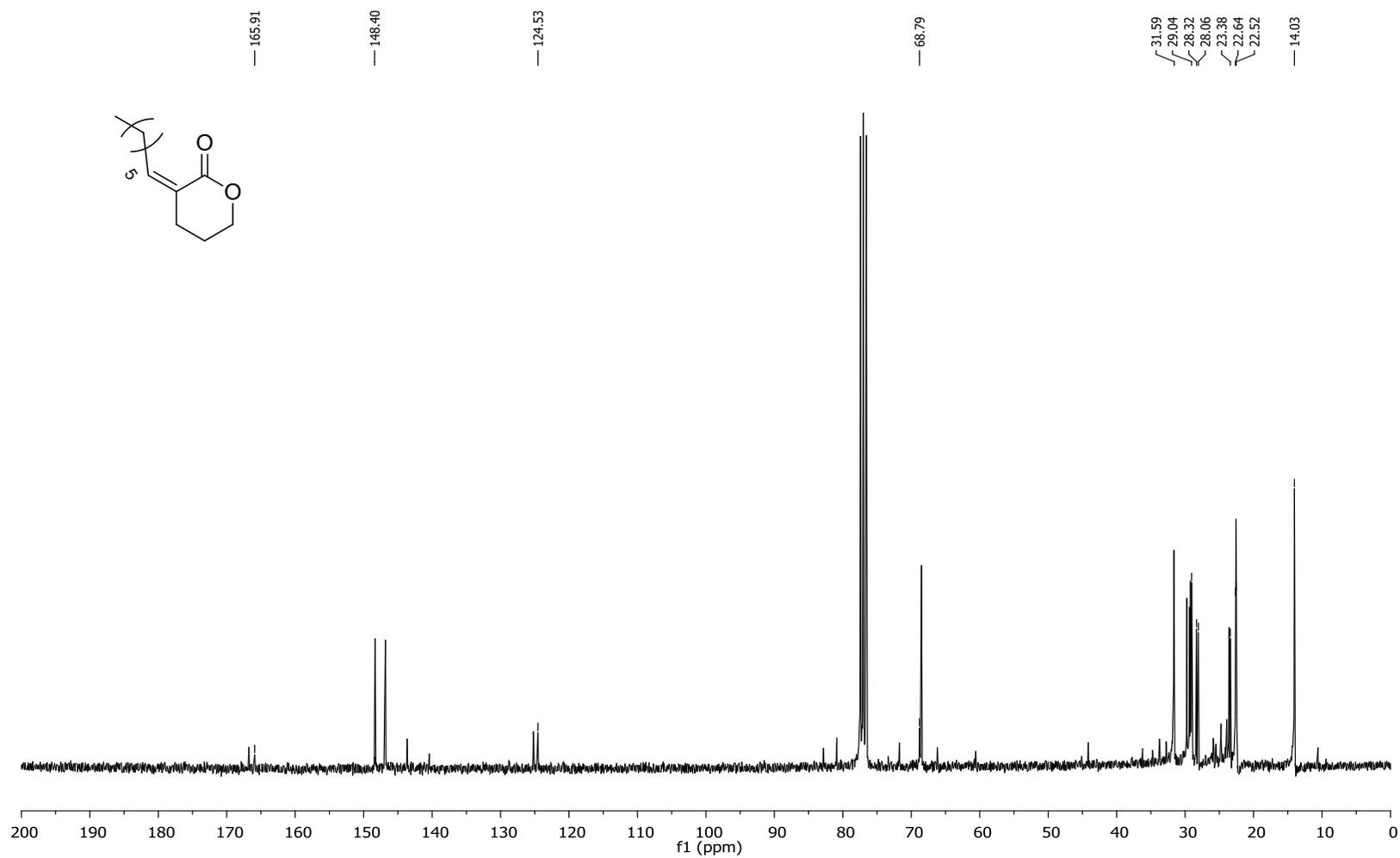
EM lactona E-69c



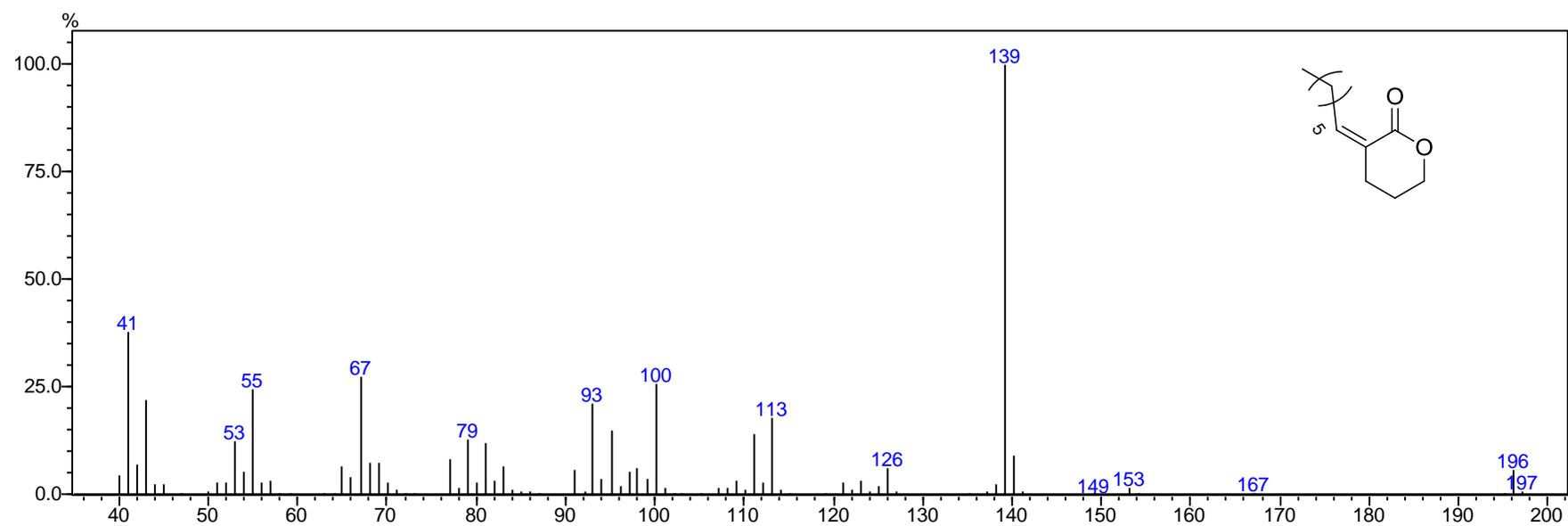
EMAR lactona *E-69c*



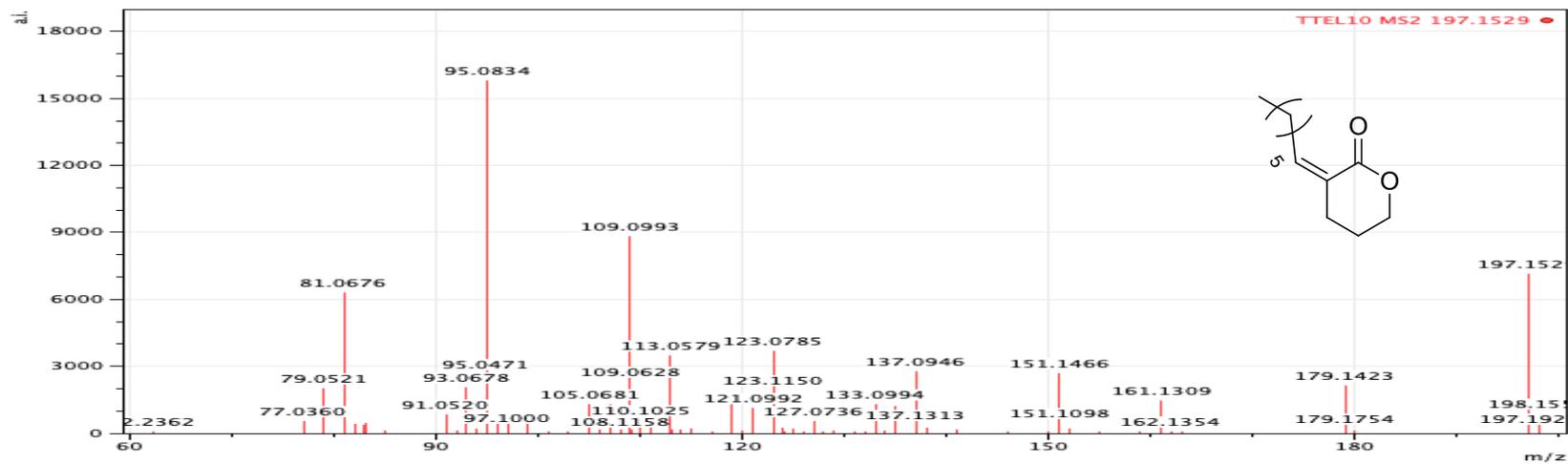
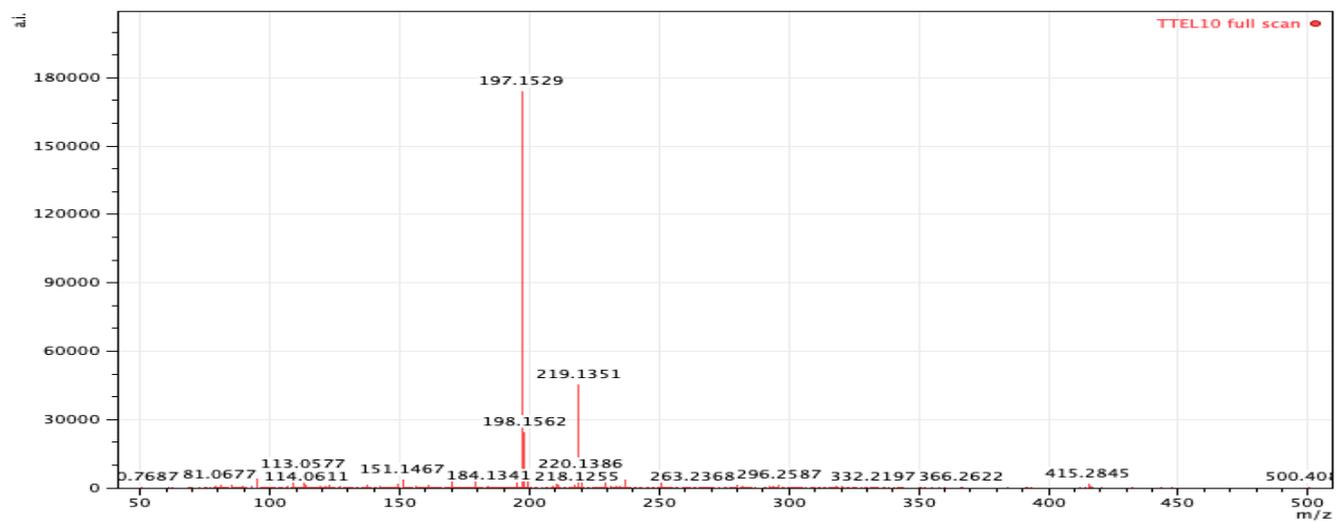
Espectro (RMN ¹H 600 MHz, CDCl₃) lactona Z-69c



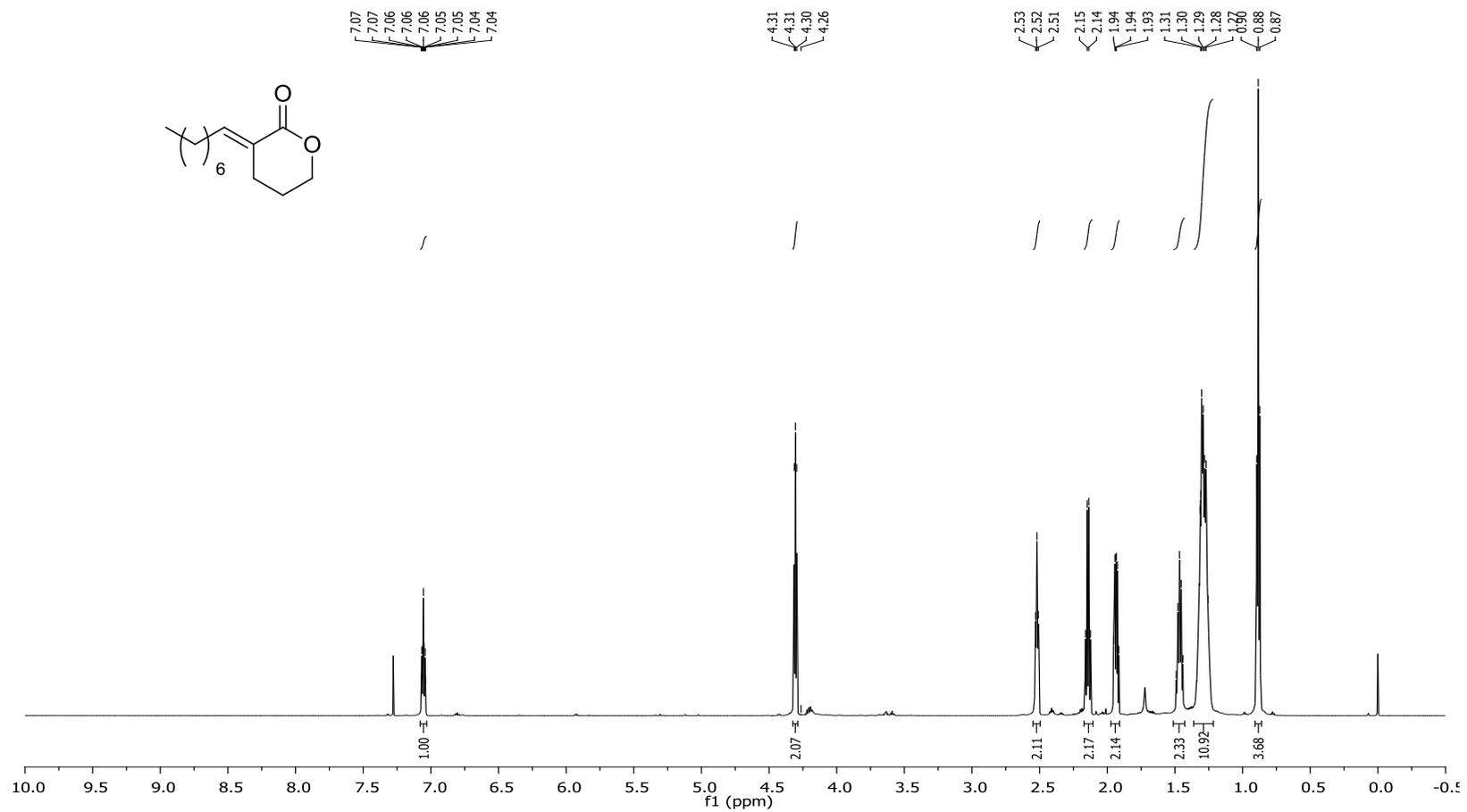
Espectro (RMN ^{13}C 75 MHz, CDCl_3) lactona Z-69c



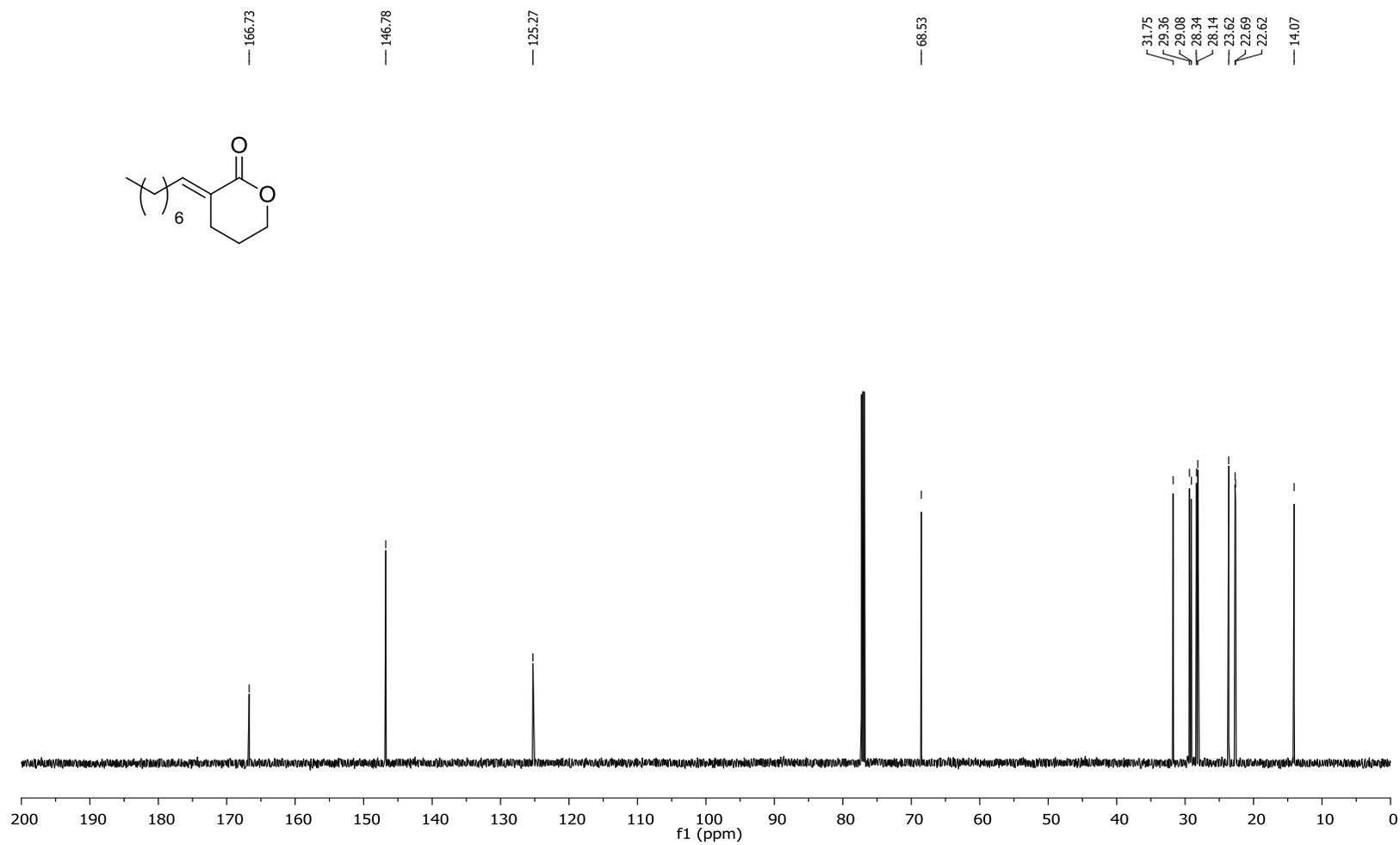
EM lactona Z-69c



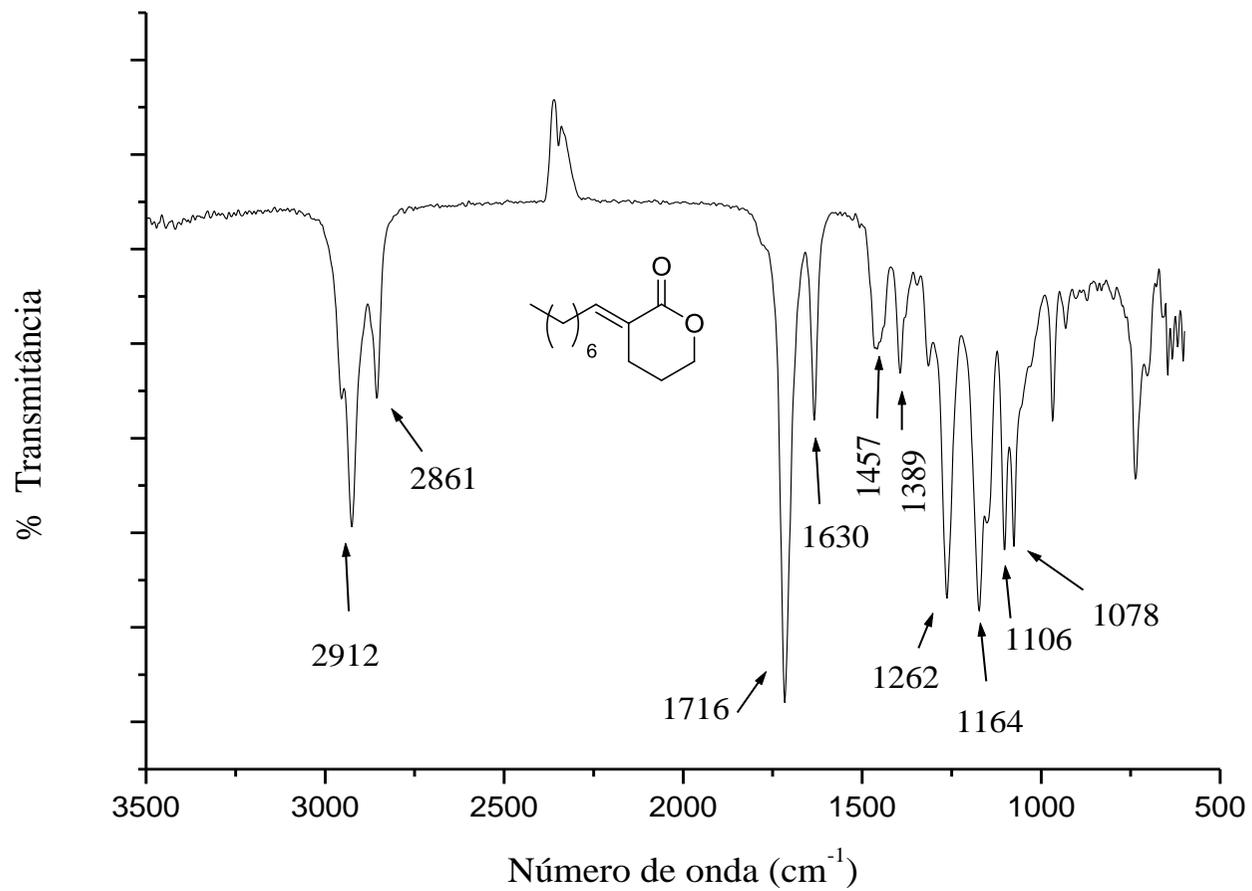
EMAR lactona Z-69c



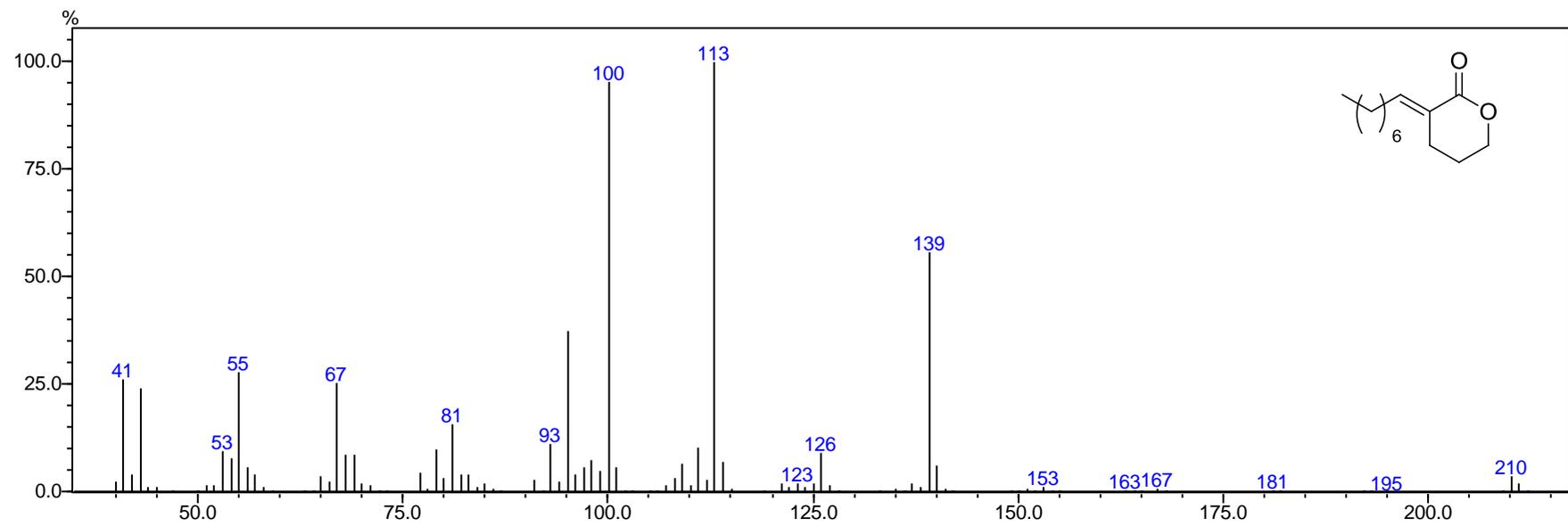
Spectro (RMN ¹H 600 MHz, CDCl₃) lactona E-69d



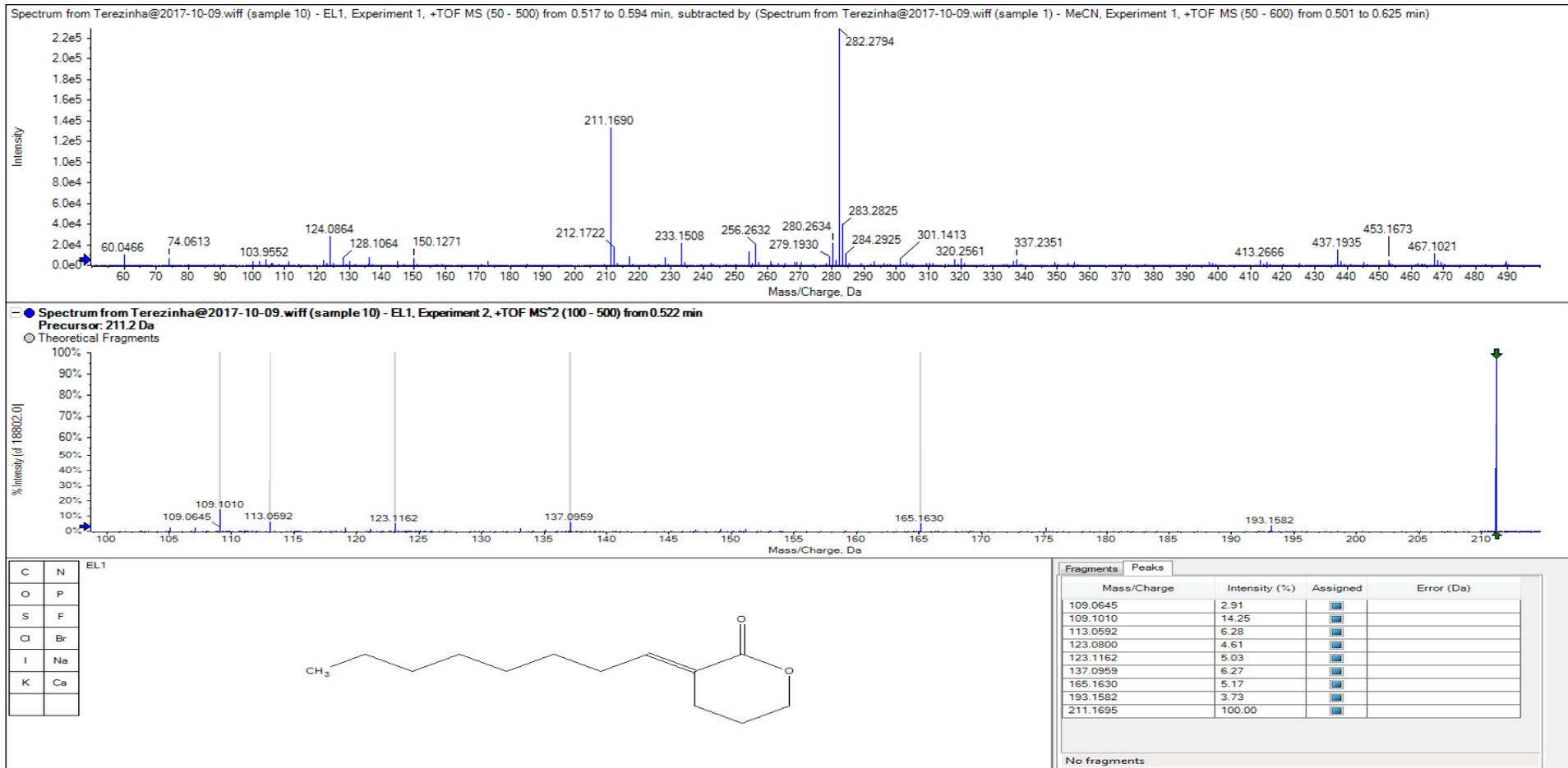
Espectro (RMN ^{13}C 150 MHz, CDCl_3) lactona *E*-69d



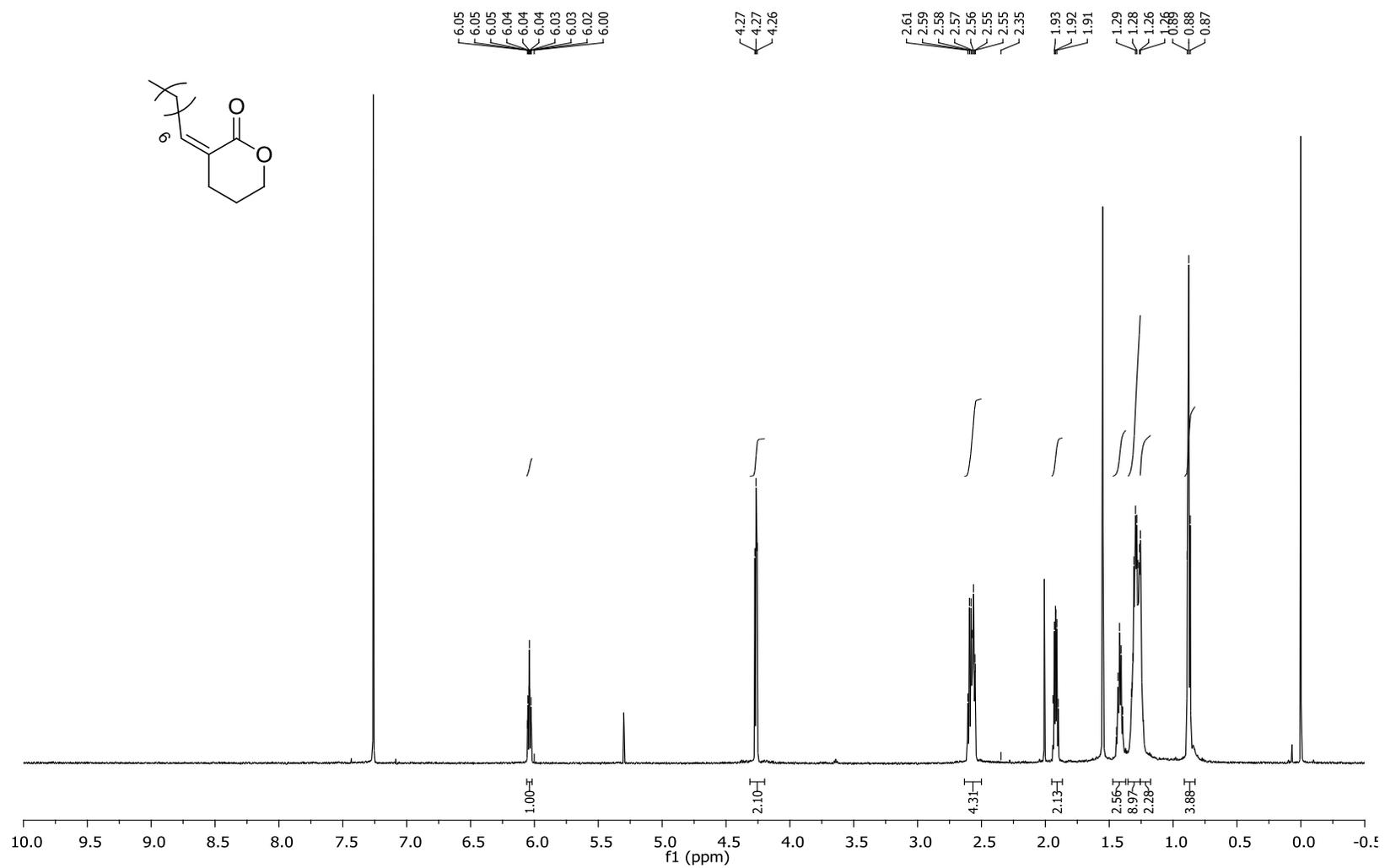
Espectro Infravermelho lactona E-69d



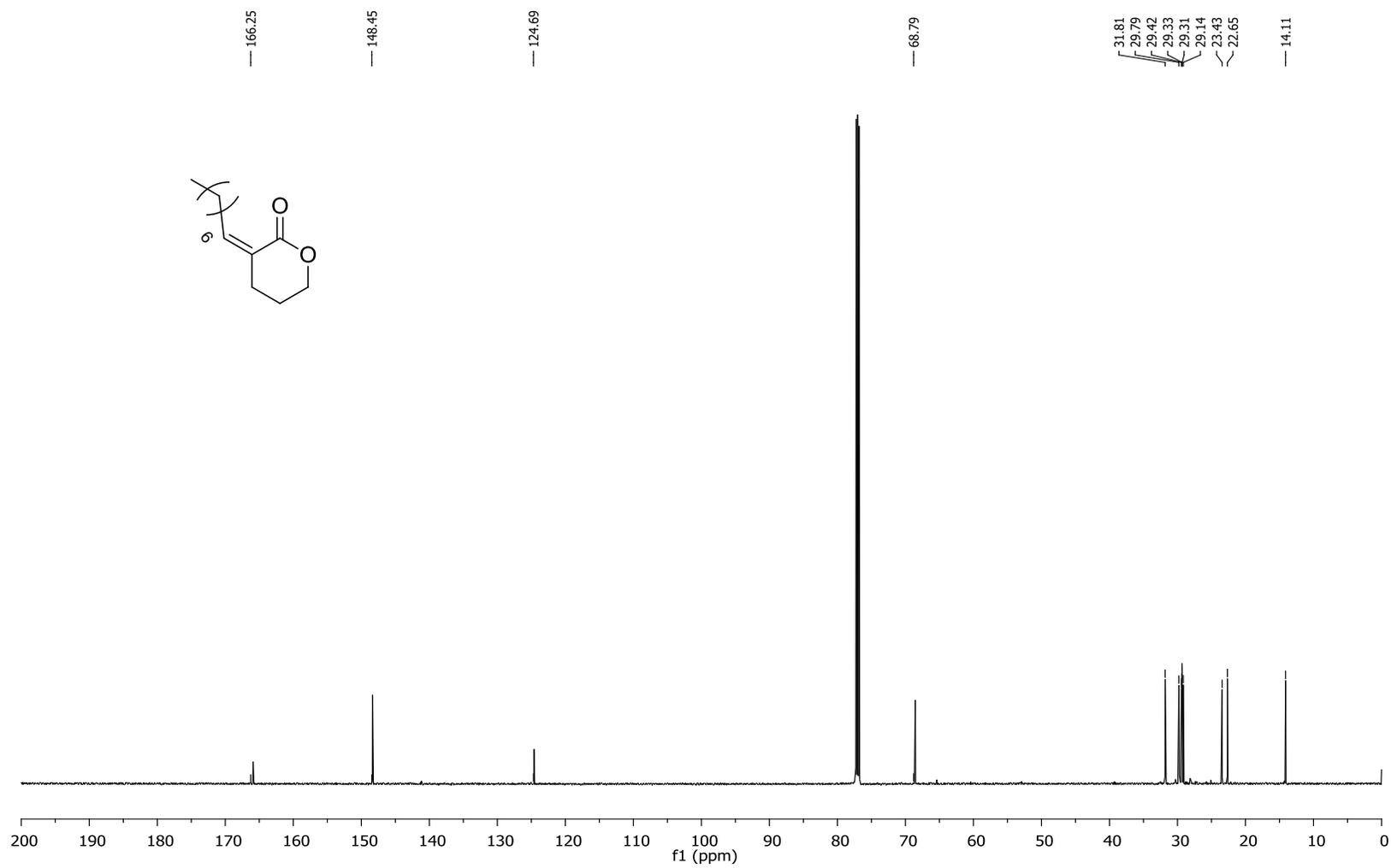
EM lactona E-69d



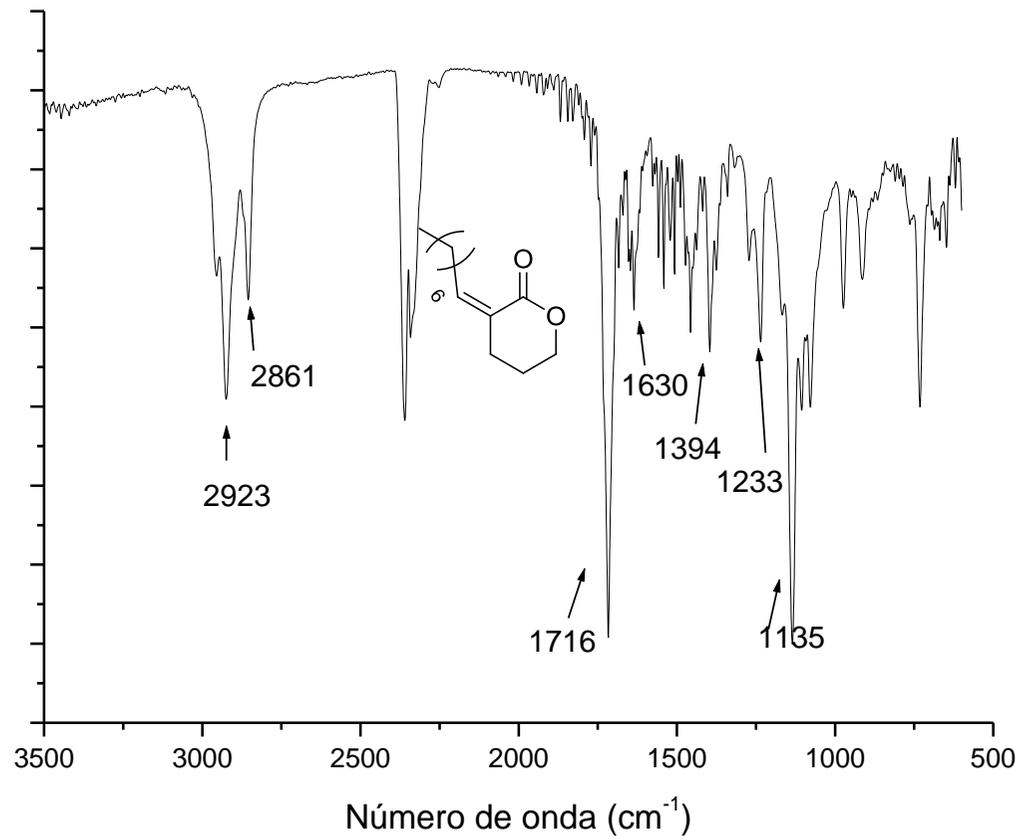
EMAR lactona *E*-69d



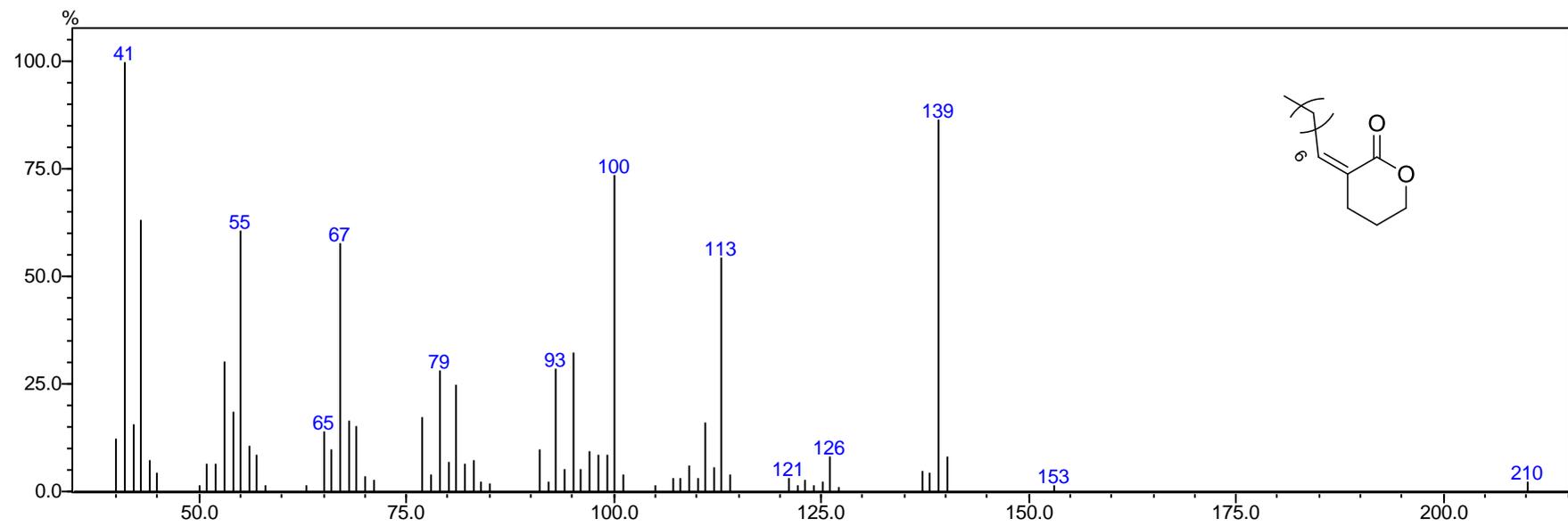
Espectro (RMN ¹H 600 MHz, CDCl₃) lactona Z-69d



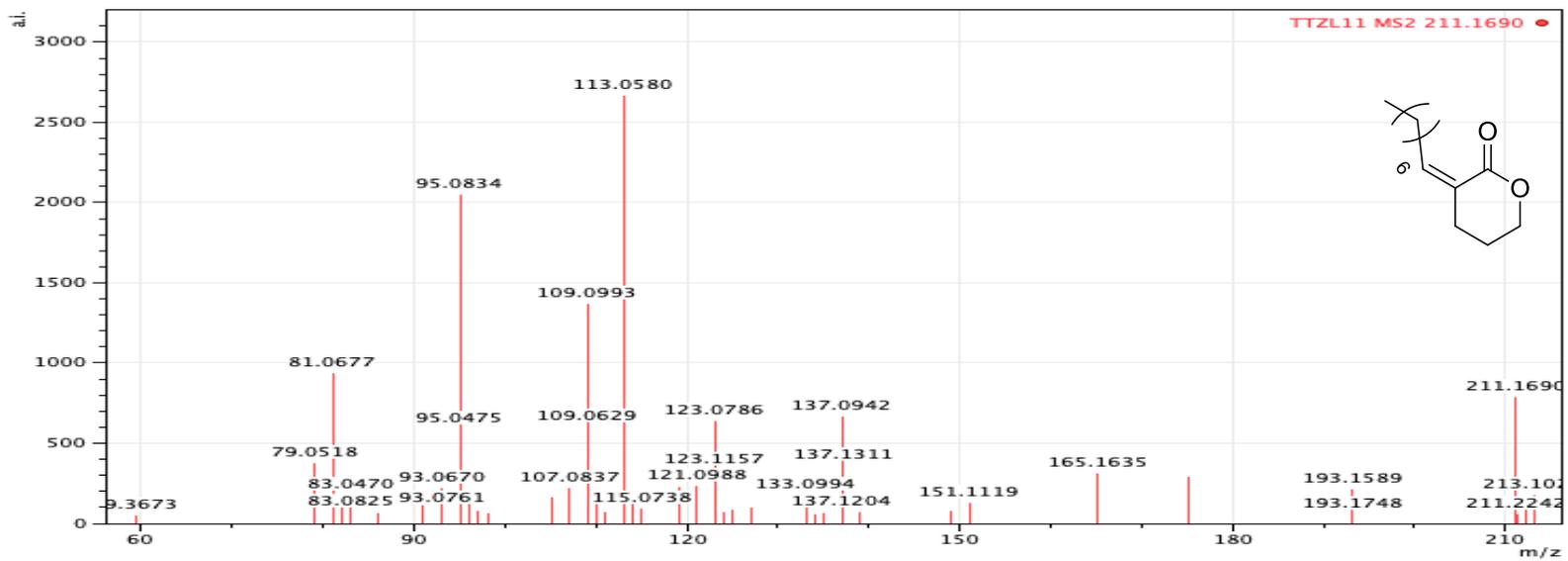
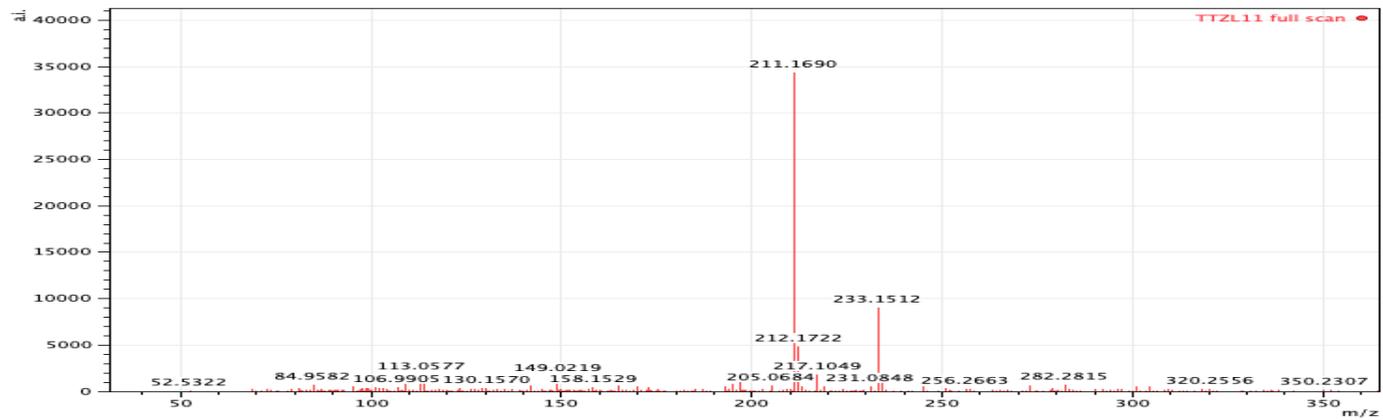
Espectro (RMN ^{13}C 150 MHz, CDCl_3) lactona Z-69d



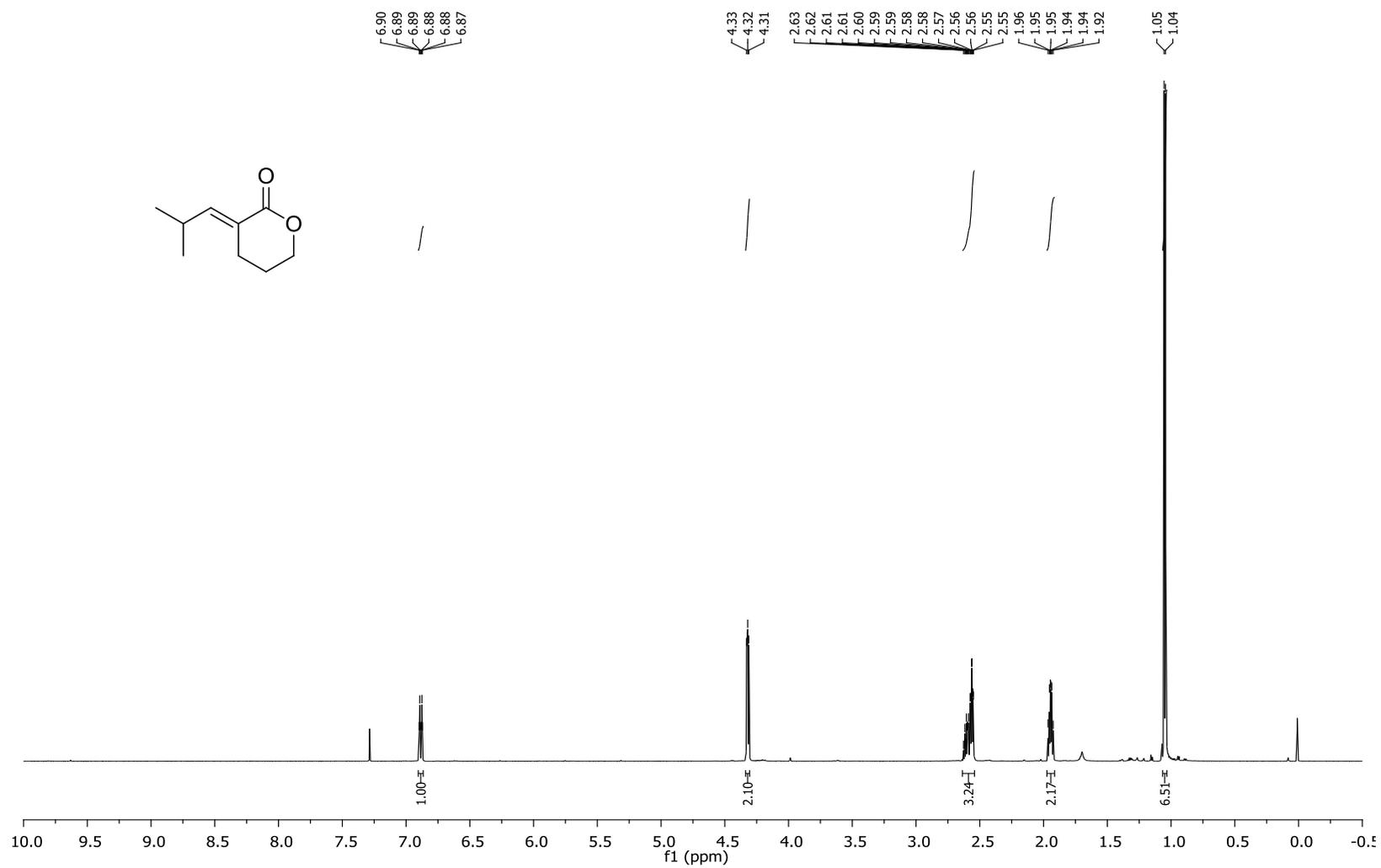
Espectro Infravermelo lactona Z-69d



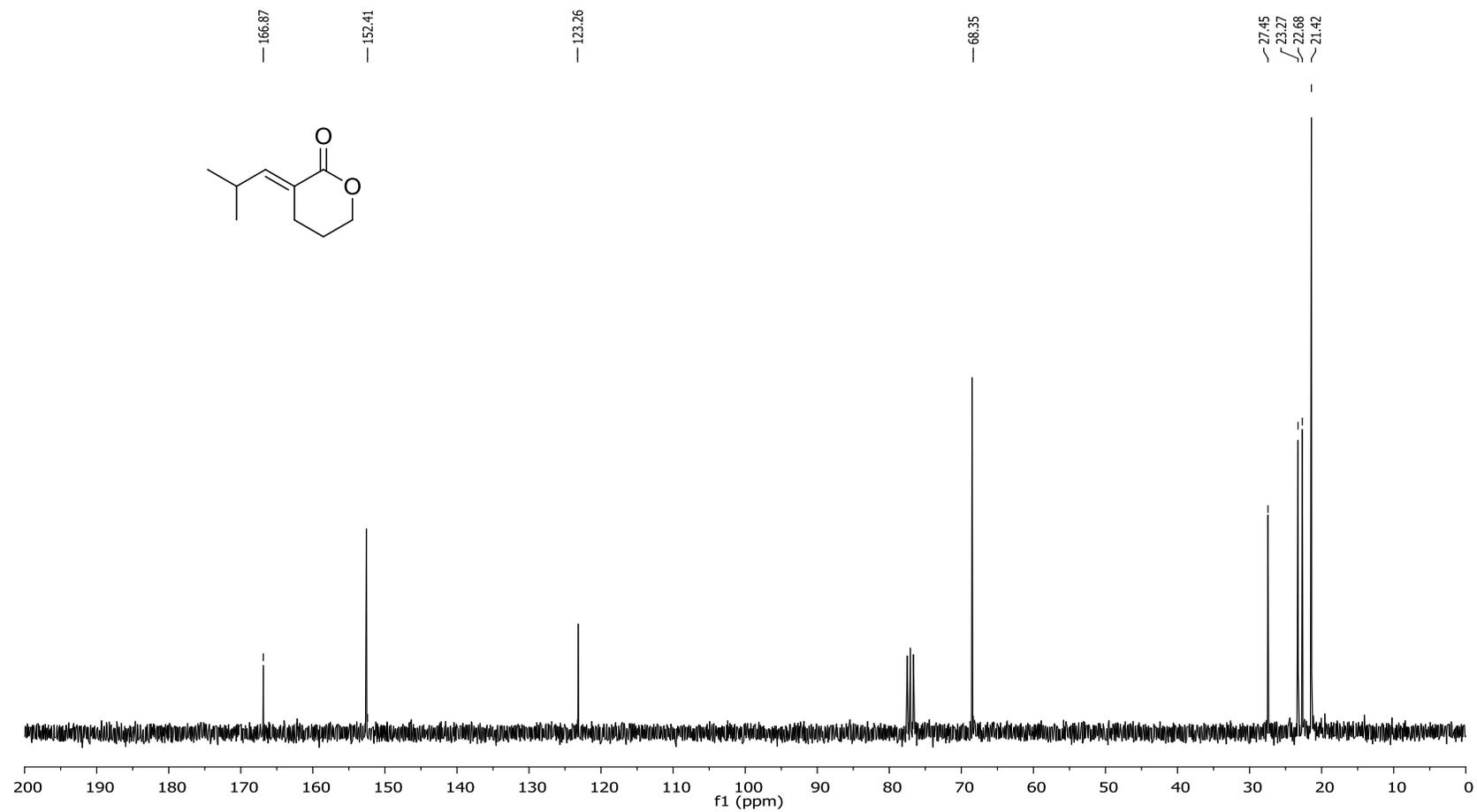
EM lactona Z-69d



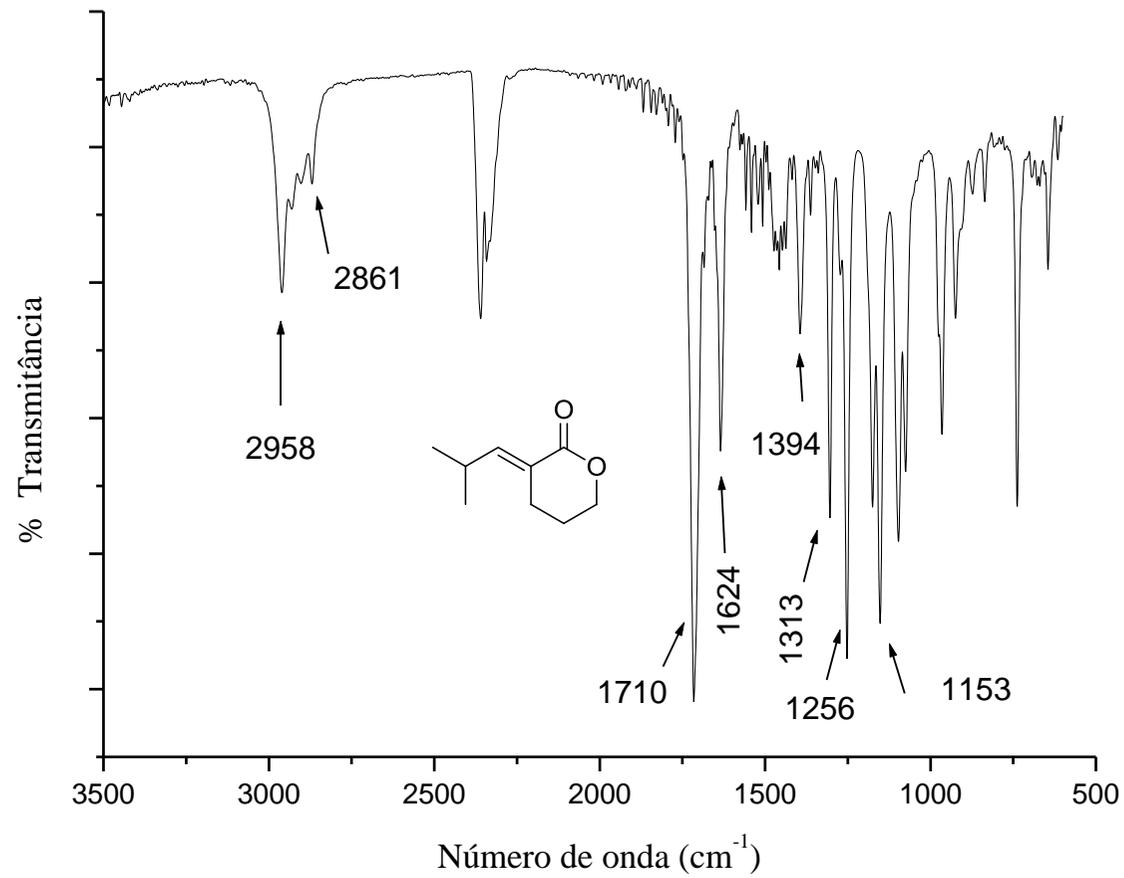
EMAR lactona Z-69d



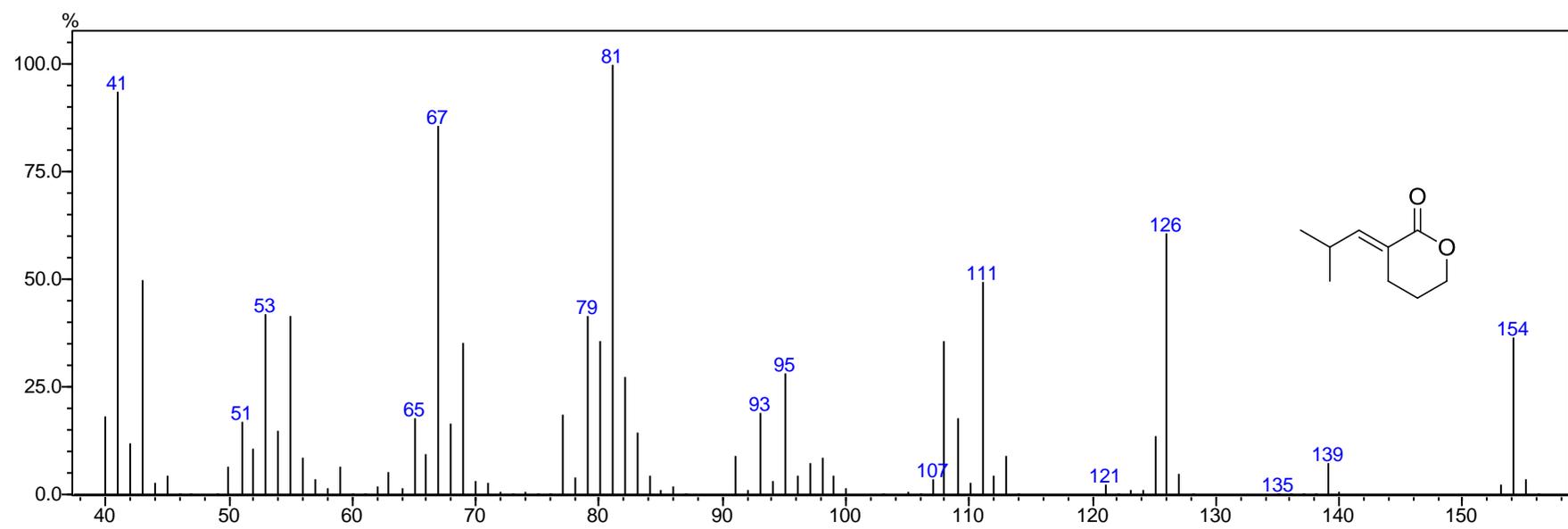
Espectro (RMN ¹H 600 MHz, CDCl₃) lactona E-69e



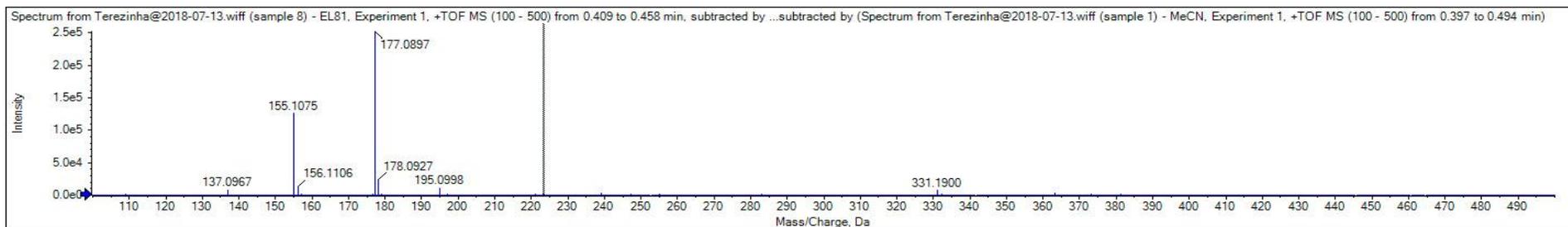
Espectro (RMN ¹³C 75 MHz, CDCl₃) lactona E-69e



Espectro no Infravermelho lactona E-69e



EM lactona E-69e



Found elemental compositions

Hit	Formula	m/z	RDB	ppm	MS Rank	MSMS ppm	MSMS Rank	Found
1	C9H14O2	155.1067	3.0	5.4	1			NA/NA

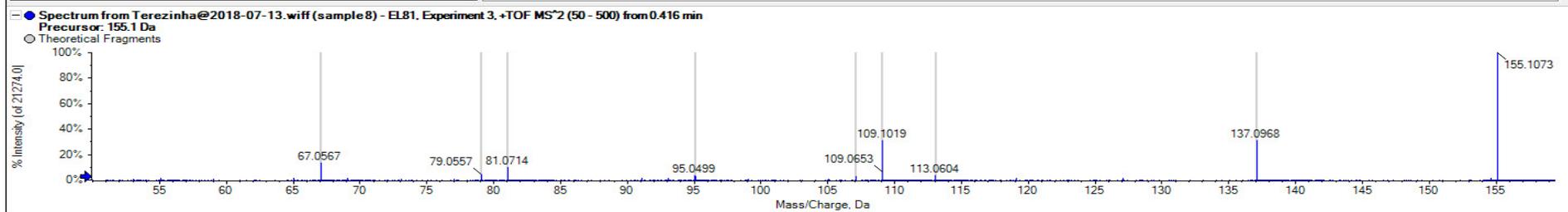
MS Details MSMS Details Compound Details

Isotope cluster details Charge +1

Peak	Use	m/z	% Intensity	Width
155.1075		155.1075	54 ppm	
156.1106		156.1106	3.5 ppm	

MS result summary for C9H15O2, [M+H]⁺

Ion type: [M+H]⁺ 2 additional ions...



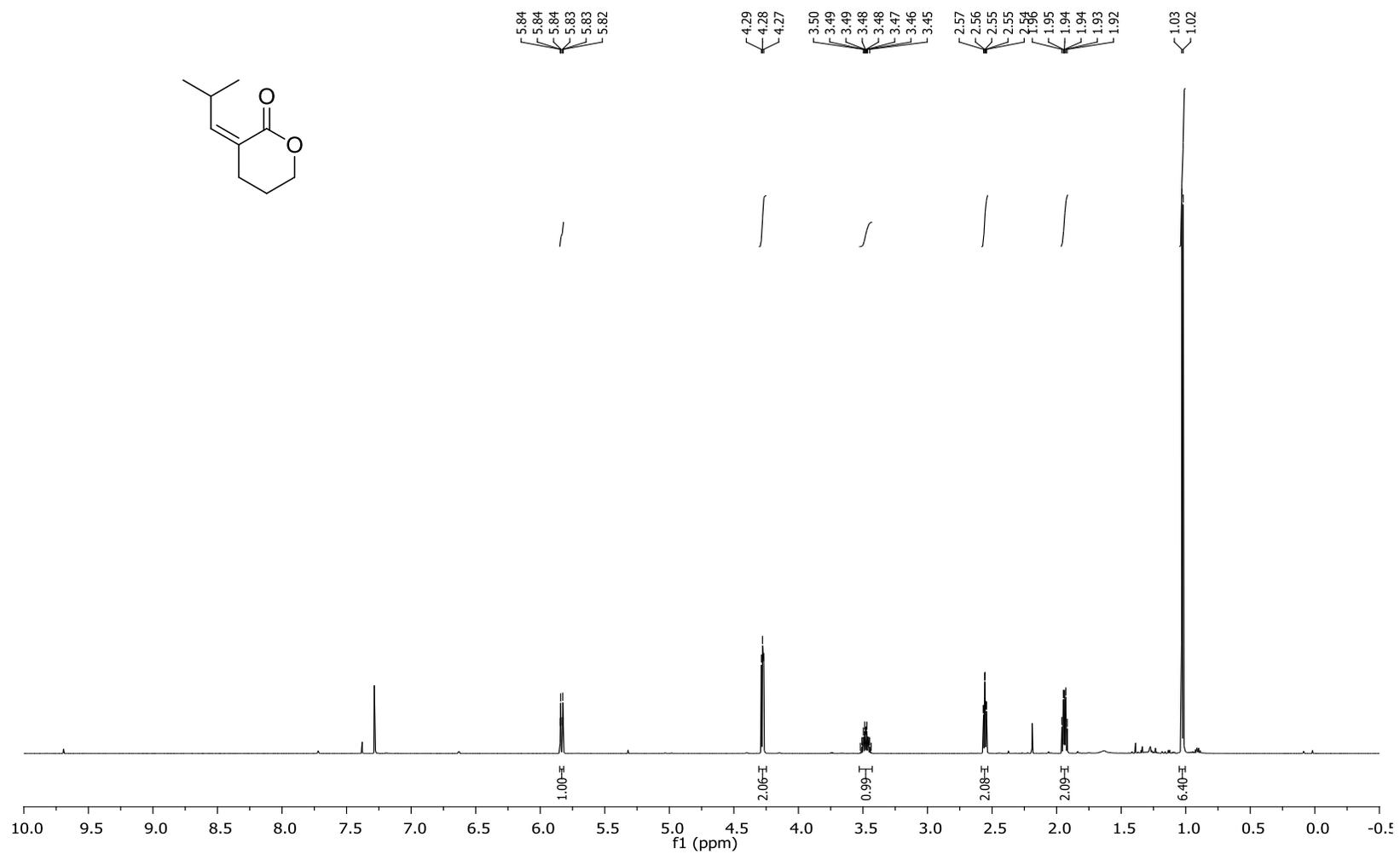
C	N	TT_EL81
O	P	
S	F	
Cl	Br	
I	Na	
K	Ca	

Chemical structure: CC(C)C=C1CCCCO1

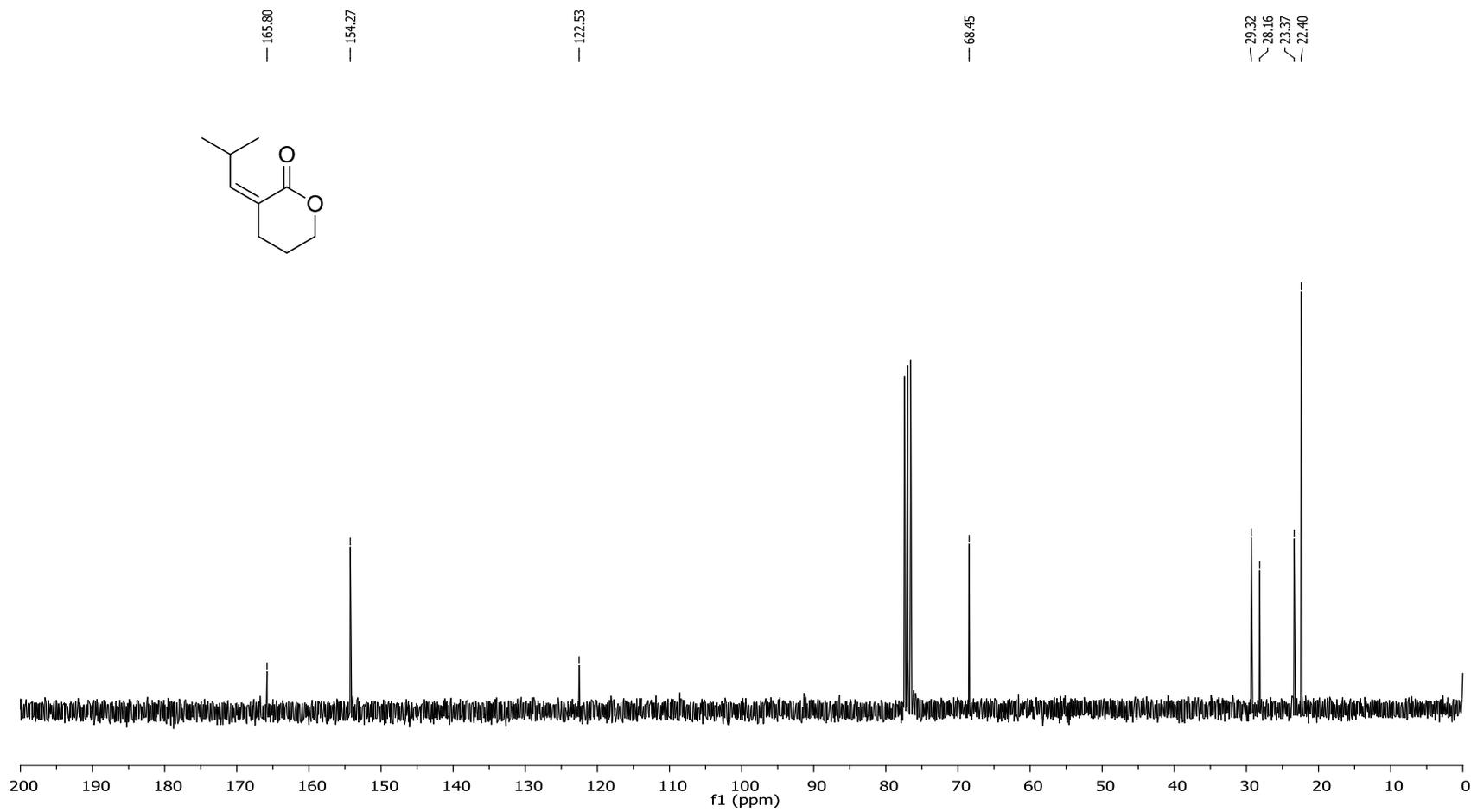
Mass/Charge	Intensity (%)	Assigne	Error (Da)	Radical
67.0567	13.81	<input checked="" type="checkbox"/>	0.002	<input type="checkbox"/>
79.0557	4.55	<input checked="" type="checkbox"/>	0.001	<input type="checkbox"/>
81.0714	9.94	<input checked="" type="checkbox"/>	0.002	<input type="checkbox"/>
95.0499	3.90	<input checked="" type="checkbox"/>	0.001	<input type="checkbox"/>
95.0864	2.86	<input checked="" type="checkbox"/>	0.037	<input type="checkbox"/>
107.0862	2.88	<input checked="" type="checkbox"/>	0.001	<input type="checkbox"/>
109.0653	6.24	<input checked="" type="checkbox"/>	0.037	<input type="checkbox"/>
109.1019	31.25	<input checked="" type="checkbox"/>	0.073	<input type="checkbox"/>

Matches: 11 of 11 peaks, 100.0% of total intensity

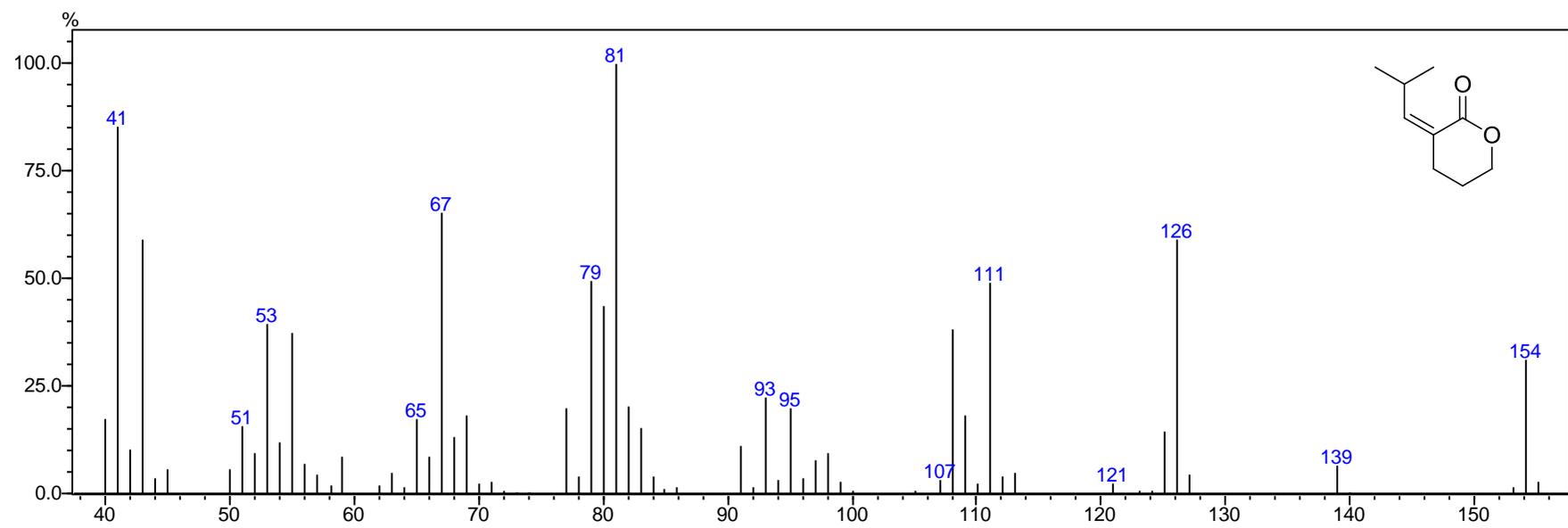
EMAR lactona E-69e



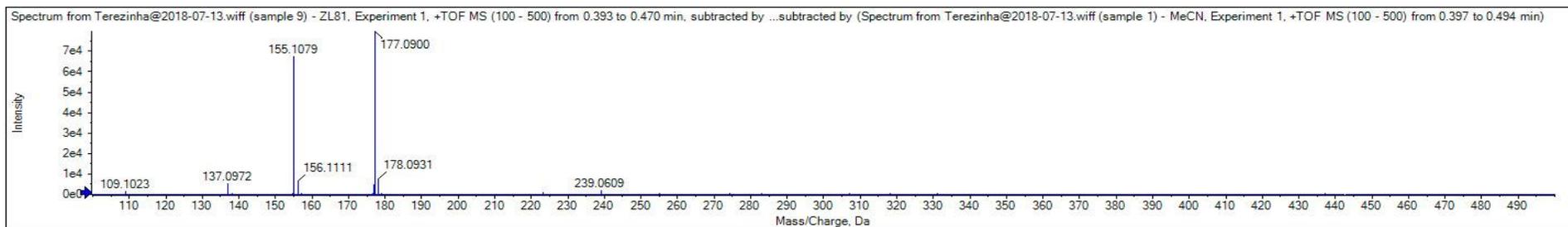
Espectro (RMN ¹H 600 MHz, CDCl₃) lactona Z-69e



Espectro (RMN ^{13}C 75 MHz, CDCl_3) lactona Z-69e



EM lactona Z-69e



Found elemental compositions

Hit	Formula	m/z	RDB	ppm	MS Rank	MSMS ppm	MSMS Rank	Found
1	C9H14O2	155.1067	3.0	8.0	1			NA/NA

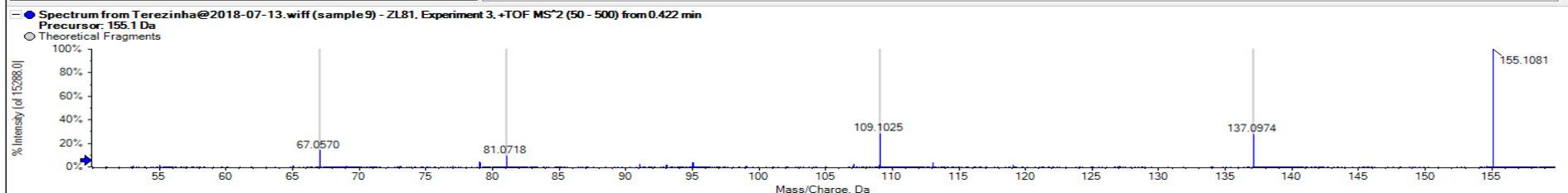
MS Details MSMS Details Compound Details

Isotope cluster details Charge +1

Peak	Use	m/z	% Intensity	Width
155.1079		155.1079	100%	8.0 ppm
156.1111		156.1111		6.7 ppm

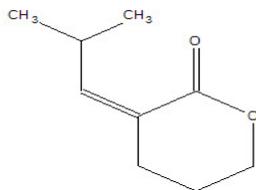
MS result summary for C9H15O2, [M+H]⁺

Ion type: [M+H]⁺ 2 additional ions...



C	N
O	P
S	F
Cl	Br
I	Na
K	Ca

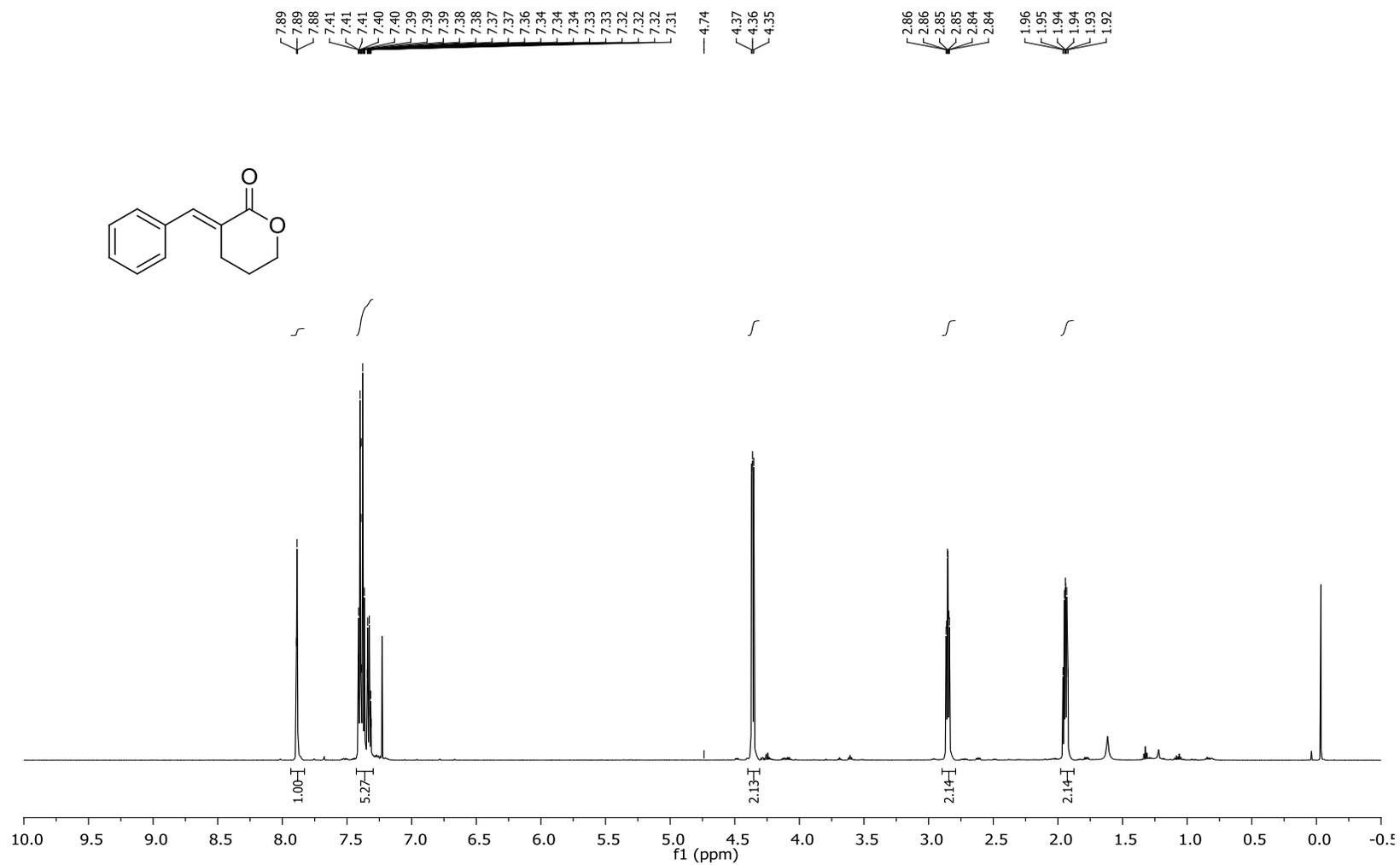
TT_ZL81



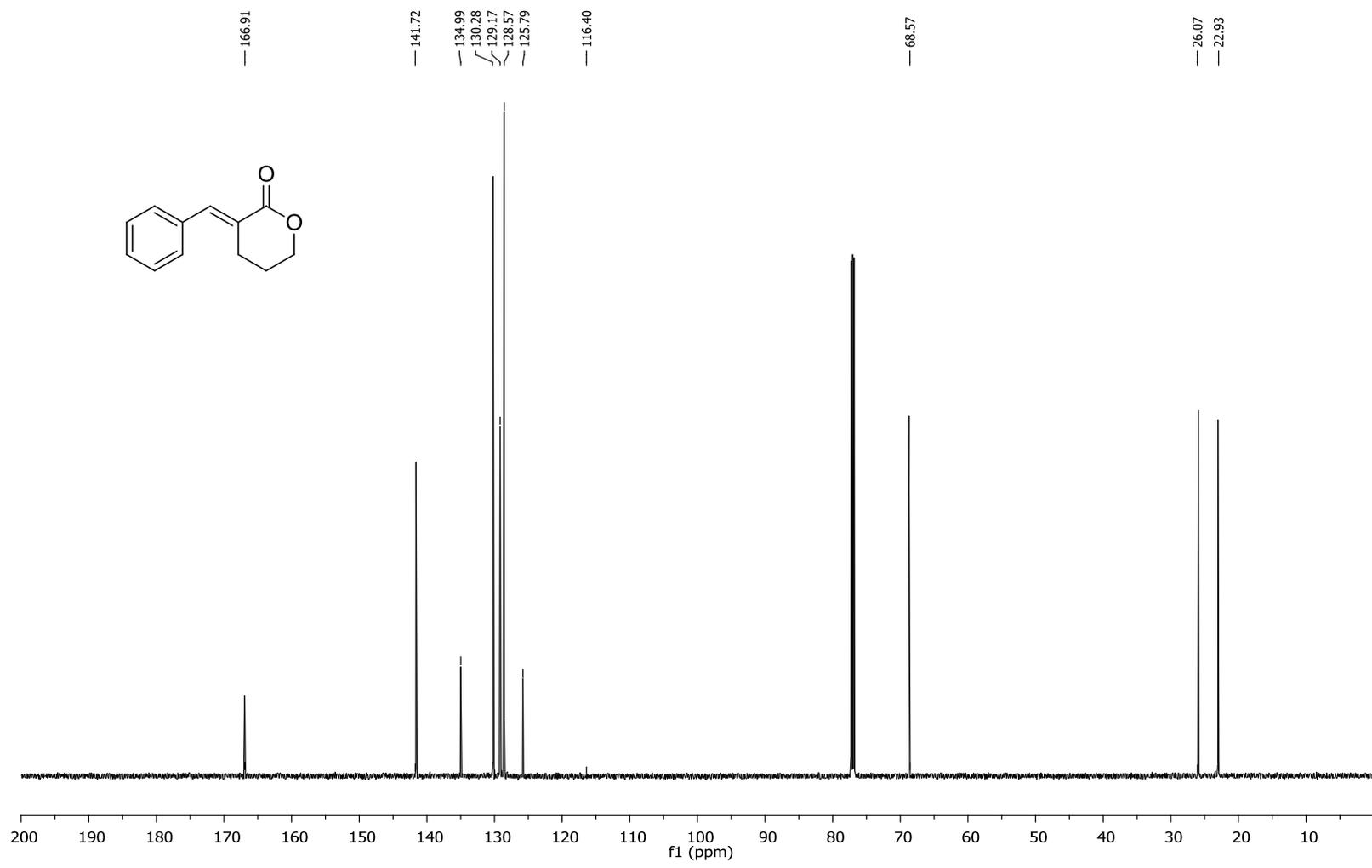
Mass/Charge	Intensity (%)	Assigne	Error (Da)	Radical
67.0570	13.82	<input checked="" type="checkbox"/>	0.003	<input type="checkbox"/>
81.0718	9.18	<input checked="" type="checkbox"/>	0.002	<input type="checkbox"/>
109.1025	28.05	<input checked="" type="checkbox"/>	0.074	<input type="checkbox"/>
137.0974	27.68	<input checked="" type="checkbox"/>	0.038	<input type="checkbox"/>
155.1081	100.00	<input checked="" type="checkbox"/>	0.001	<input type="checkbox"/>

Matches: 5 of 5 peaks, 100.0% of total intensity

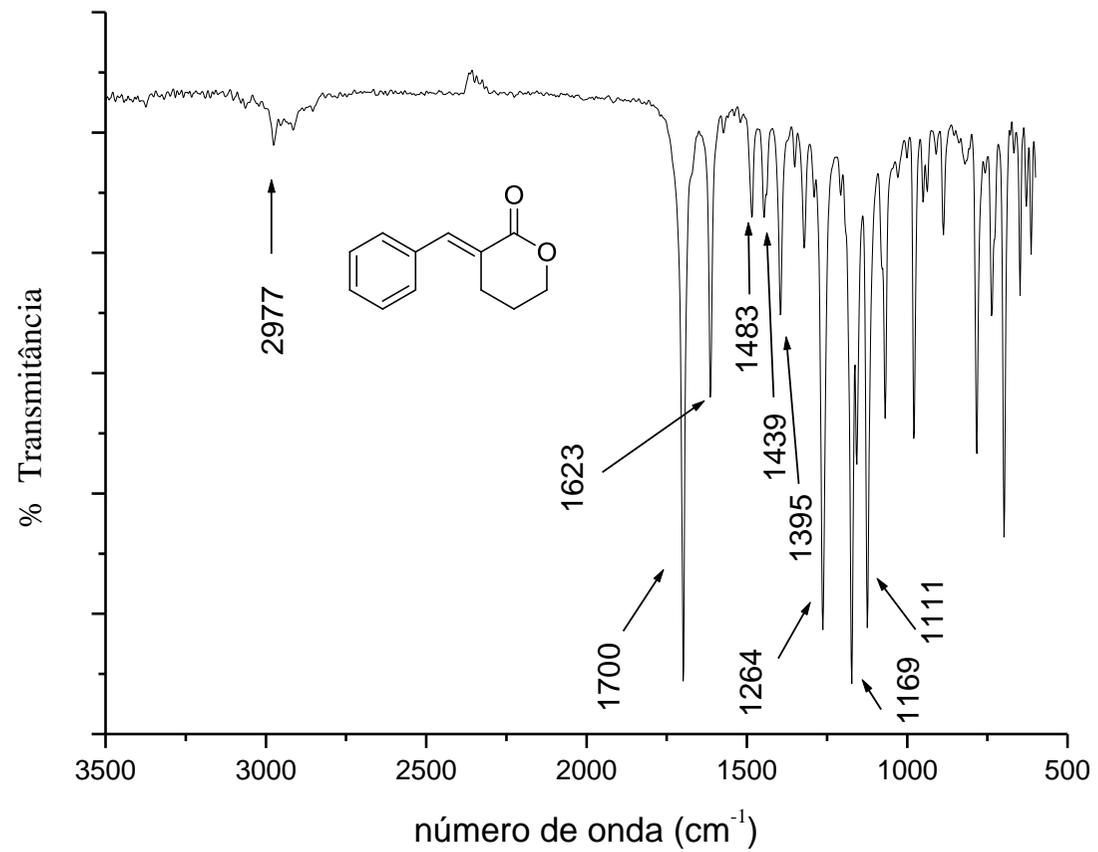
EM lactona Z-69e



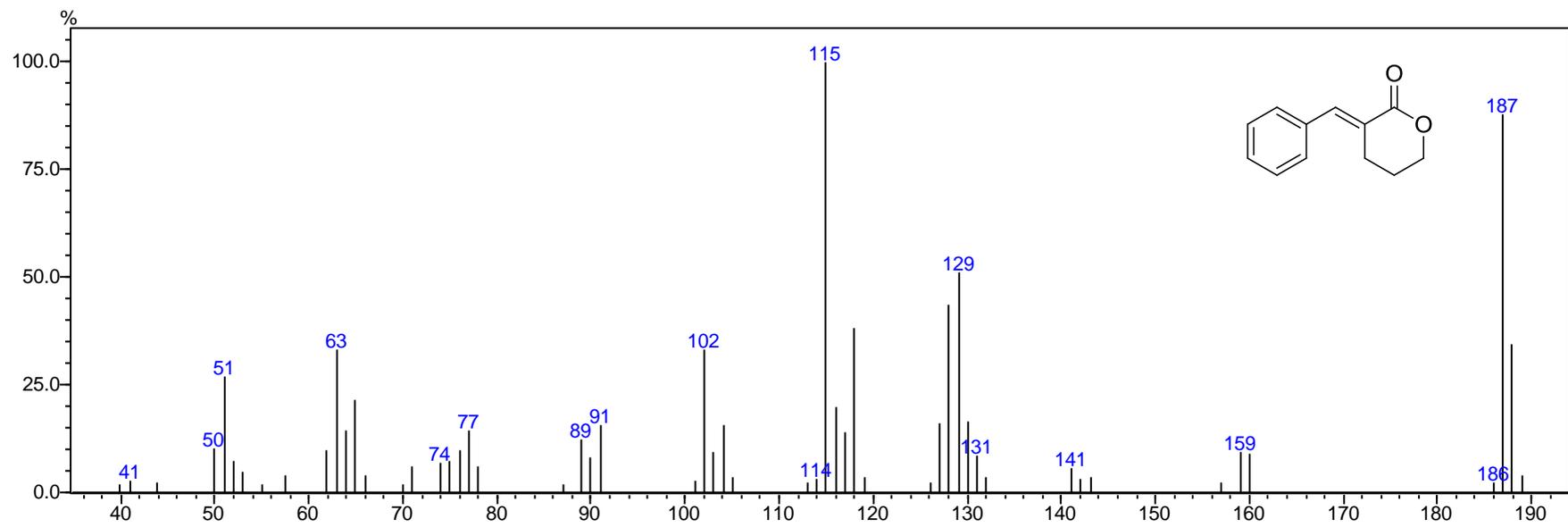
Espectro (RMN ¹H 600 MHz, CDCl₃) lactona *E*-69f



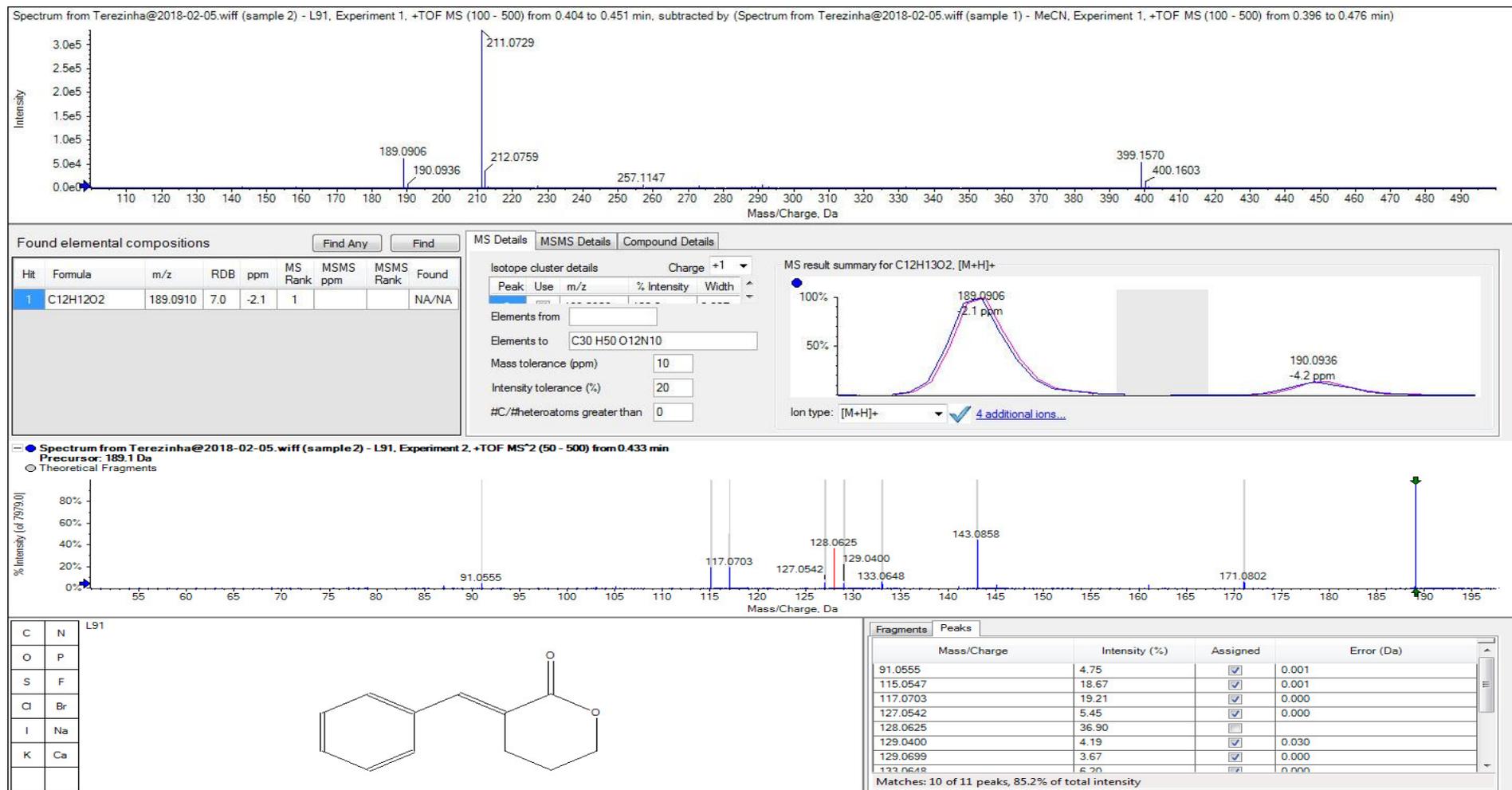
Espectro (RMN ¹³C 150 MHz, CDCl₃) lactona E-69f



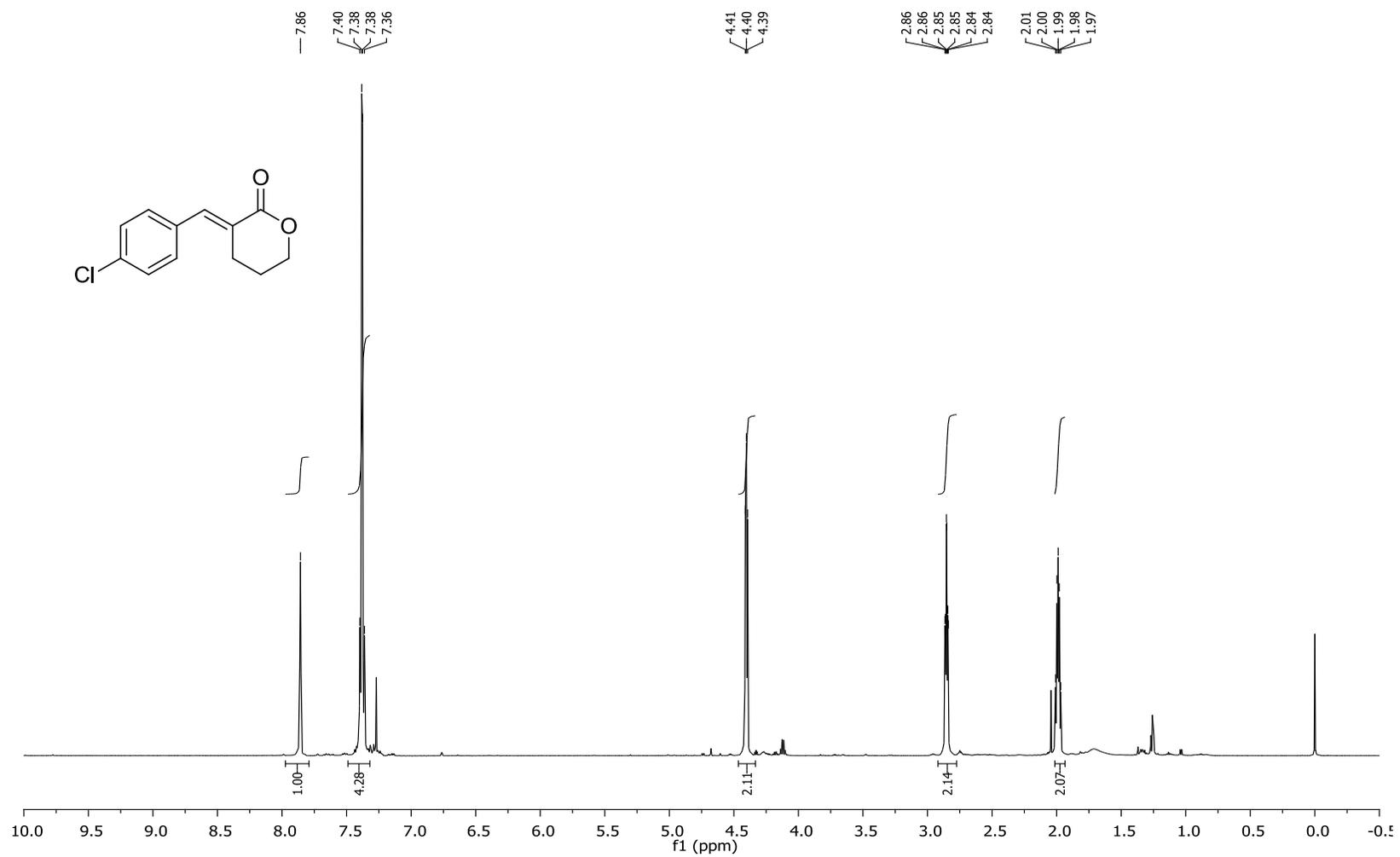
Espectro Infravermelho lactona E-69f



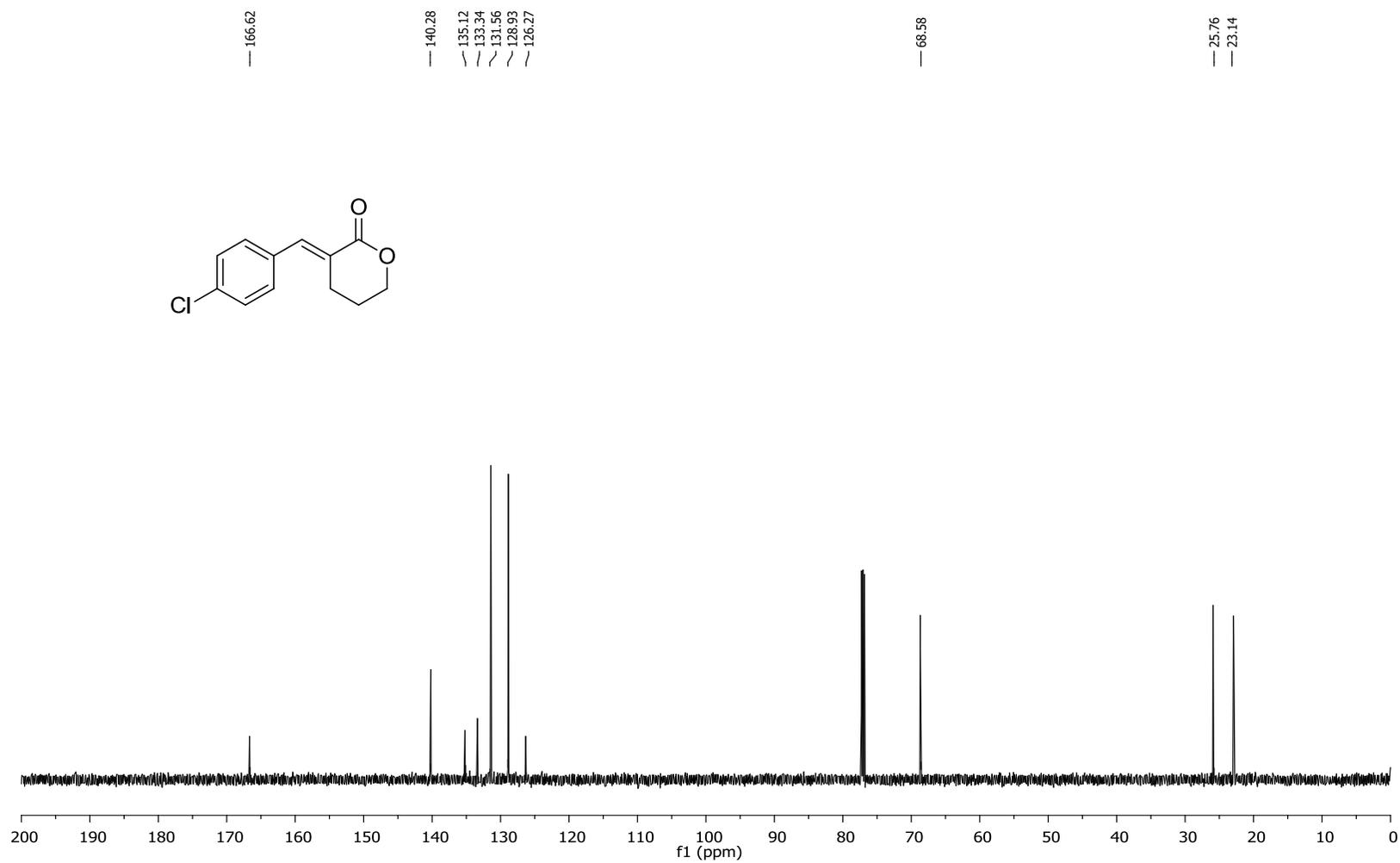
EM lactona *E*-69f



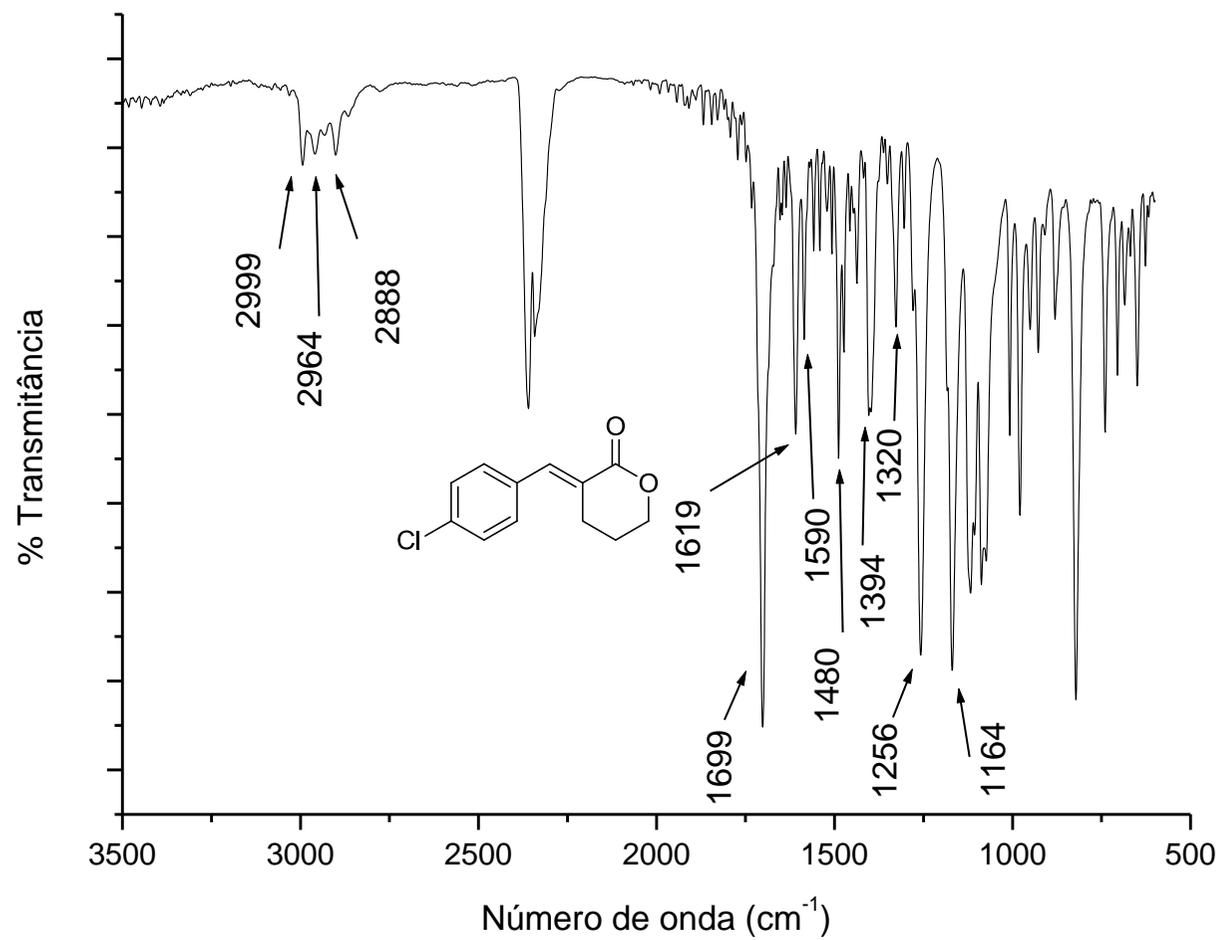
EMAR lactona E-69f



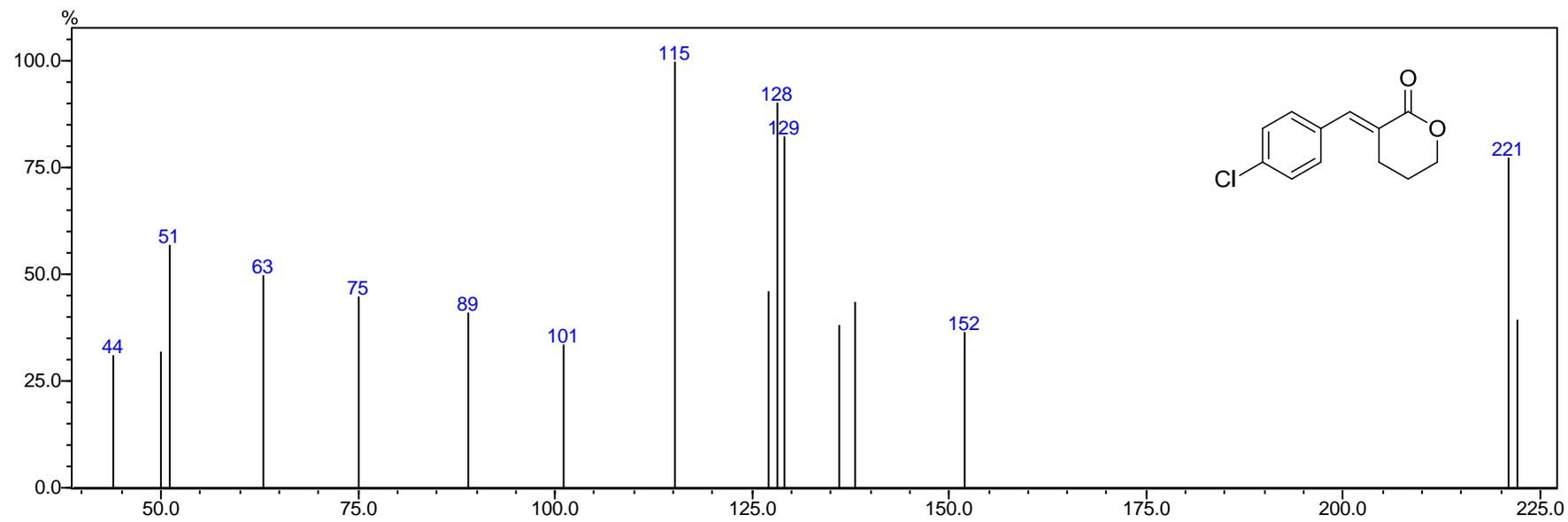
Espectro (RMN ¹H 300 MHz, CDCl₃) lactona E-69g



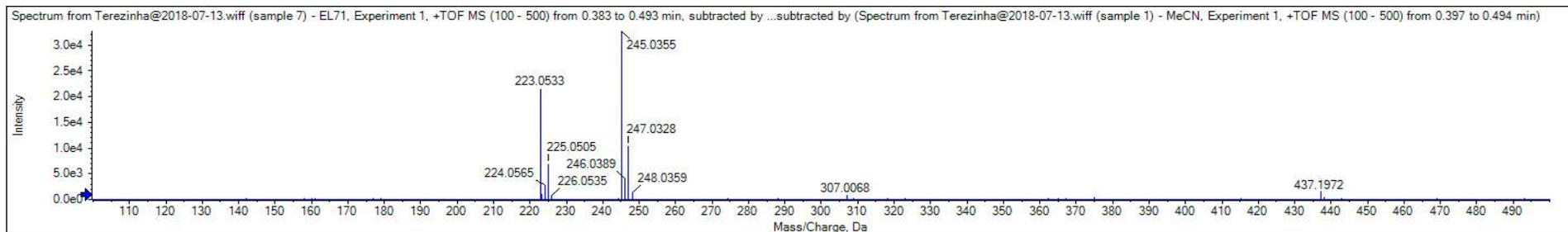
Espectro (RMN ^{13}C 75 MHz, CDCl_3) lactona *E*-69g



Espectro Infravermelho lactona E-69g



EM lactona E-69g



Found elemental compositions

Hit	Formula	m/z	RDB	ppm	MS Rank	MSMS ppm	MSMS Rank	Found
1	C ₁₂ H ₁₁ O ₂ Cl	223.0520	7.0	5.7	1			NA/NA

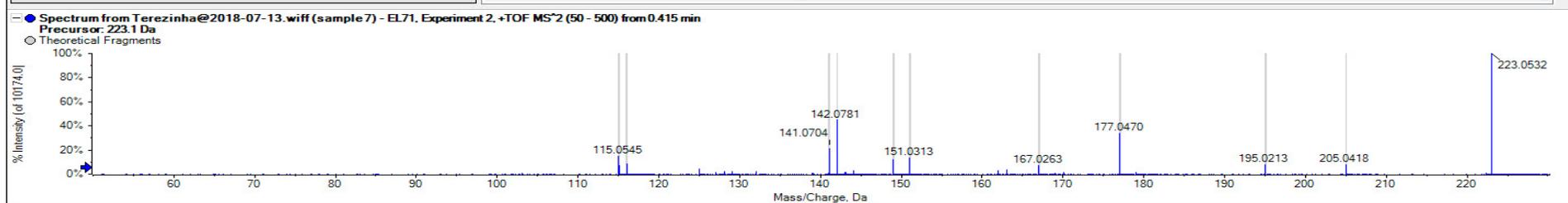
MS Details MSMS Details Compound Details

Isotope cluster details Charge +1

Peak	Use	m/z	% Intensity	Width
223.0533		223.0533	5.7 ppm	
224.0565		224.0565	4.8 ppm	
225.0505		225.0505	4.8 ppm	
226.0535		226.0535	3.9 ppm	

MS result summary for C₁₂H₁₁O₂Cl, [M+H]⁺

Ion type: [M+H]⁺ 2 additional ions...

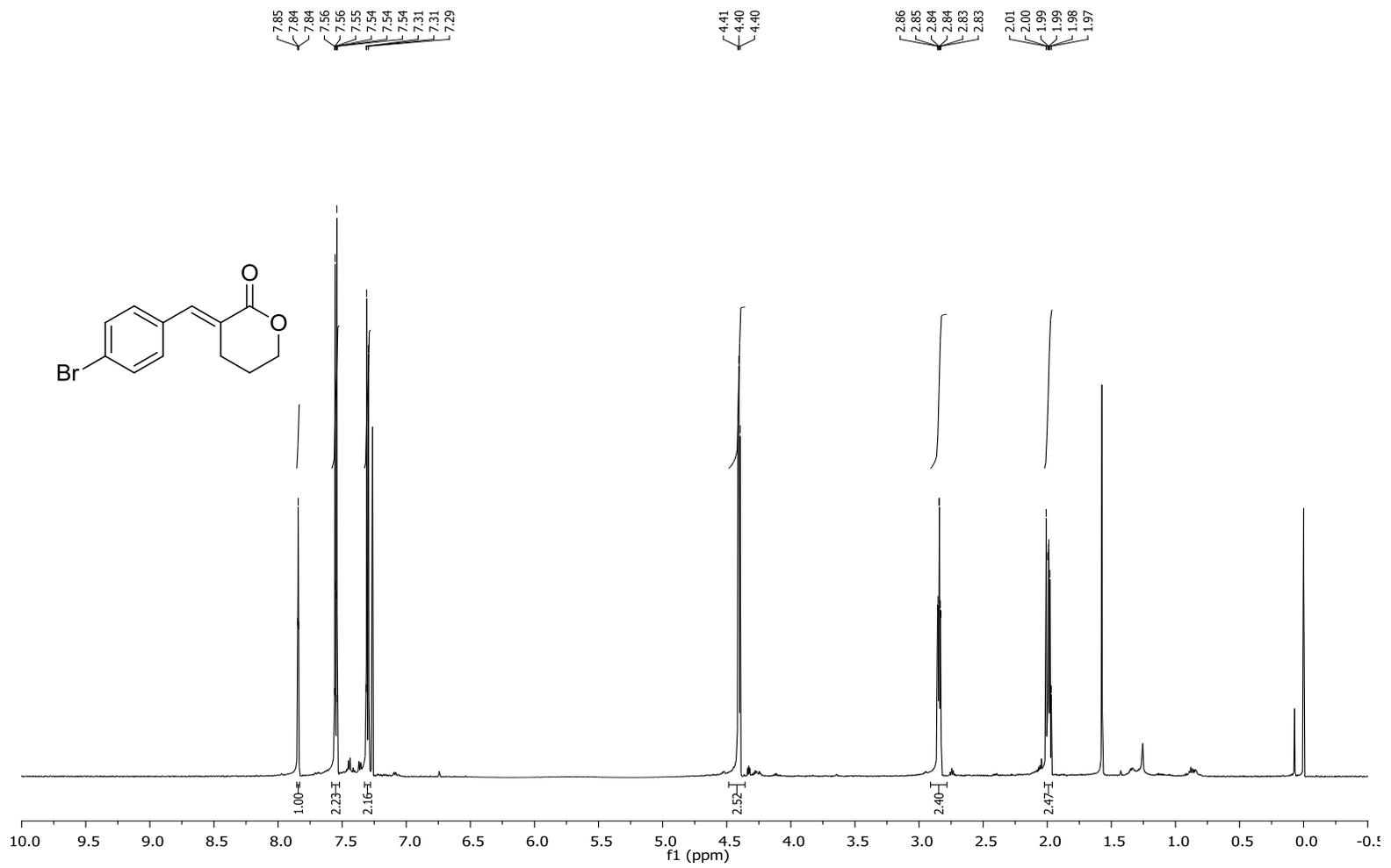


C	N	TT_EL71
O	P	
S	F	
Cl	Br	
I	Na	
K	Ca	

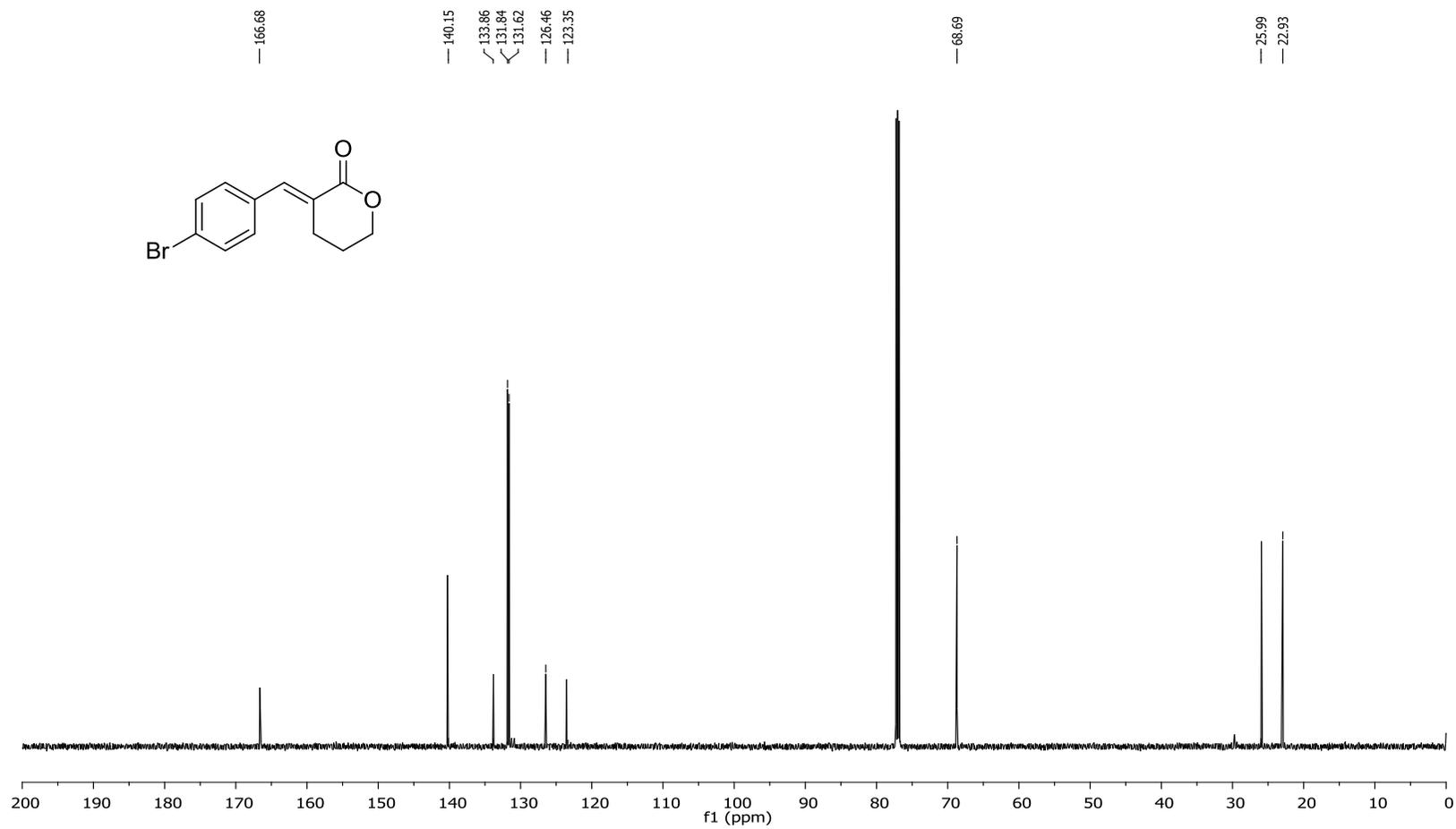
Mass/Charge	Intensity (%)	Assigne	Error (Da)	Radical
115.0545	14.92	<input checked="" type="checkbox"/>	0.000	<input type="checkbox"/>
116.0627	8.82	<input checked="" type="checkbox"/>	0.001	<input checked="" type="checkbox"/>
141.0704	21.77	<input checked="" type="checkbox"/>	0.024	<input type="checkbox"/>
142.0781	44.91	<input checked="" type="checkbox"/>	0.000	<input checked="" type="checkbox"/>
149.0156	11.93	<input checked="" type="checkbox"/>	0.000	<input type="checkbox"/>
151.0313	13.63	<input checked="" type="checkbox"/>	0.000	<input type="checkbox"/>
167.0263	7.08	<input checked="" type="checkbox"/>	0.000	<input type="checkbox"/>
177.0470	33.85	<input checked="" type="checkbox"/>	0.000	<input type="checkbox"/>

Matches: 11 of 11 peaks, 100.0% of total intensity

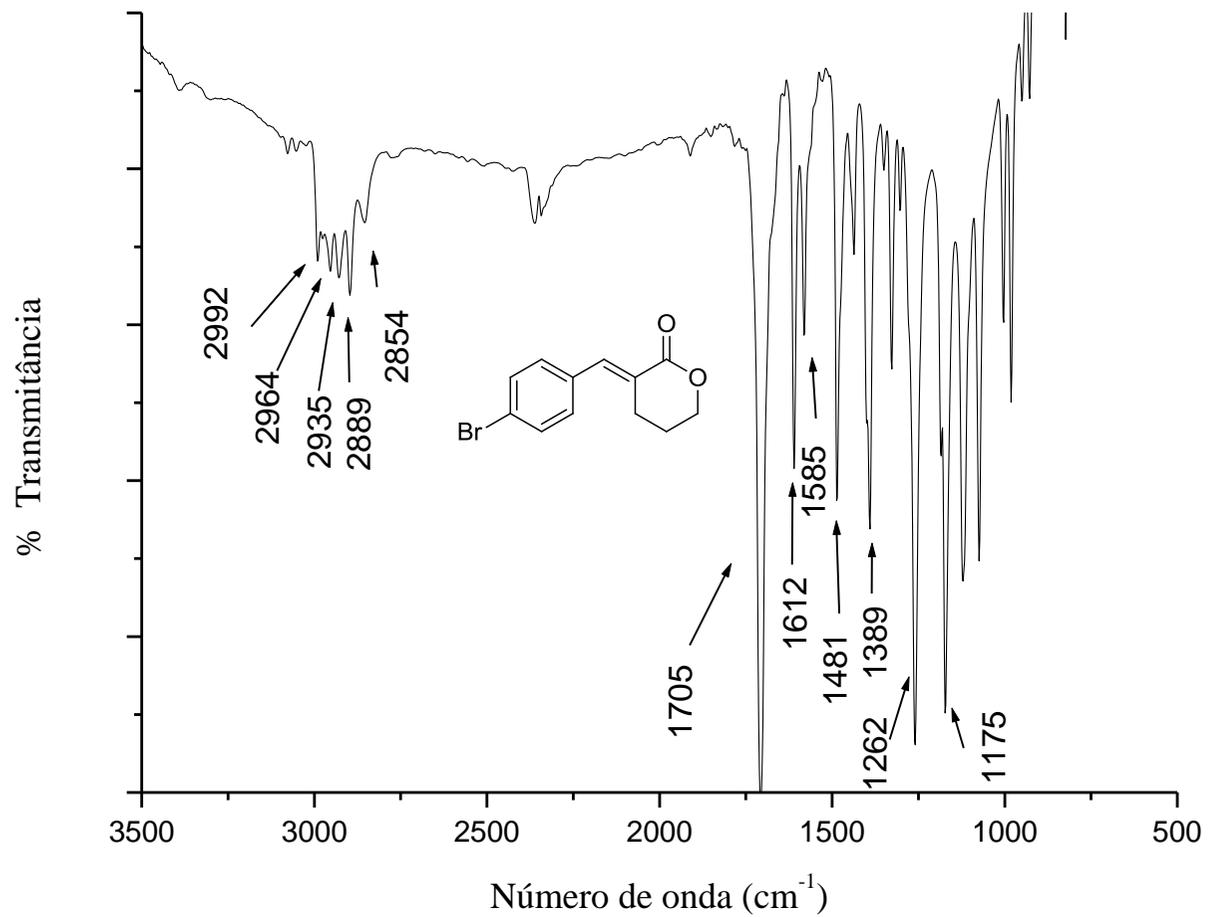
EMAR lactona E-69g



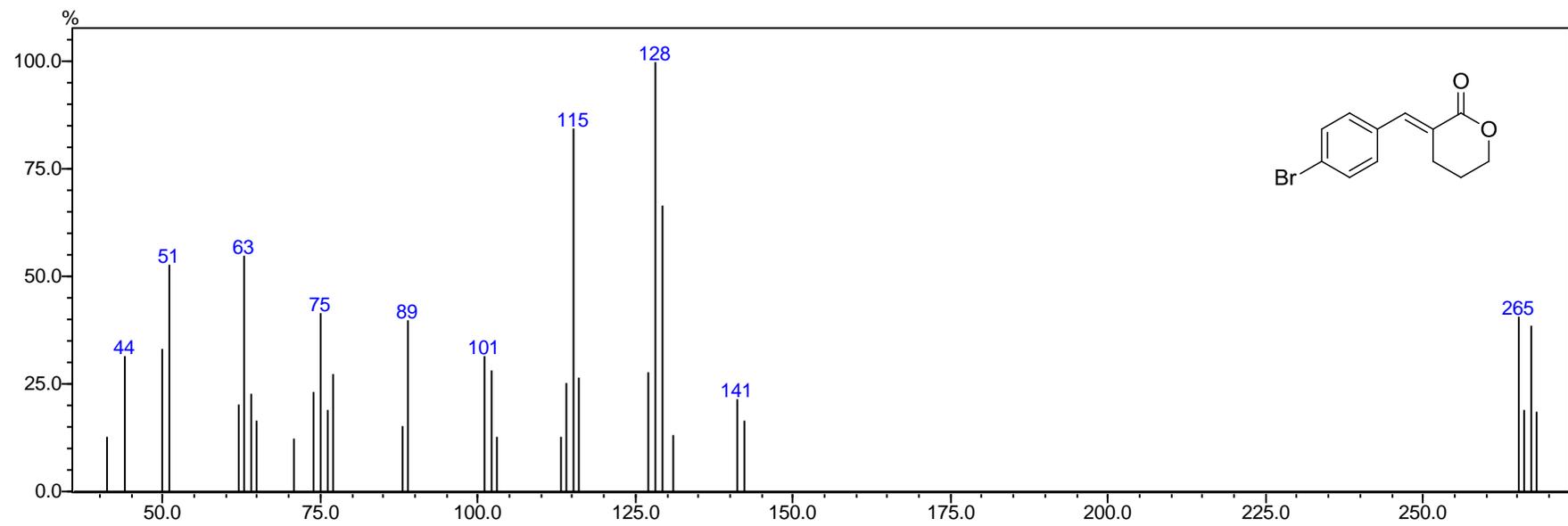
Espectro (RMN ¹H 600 MHz, CDCl₃) lactona E-69h



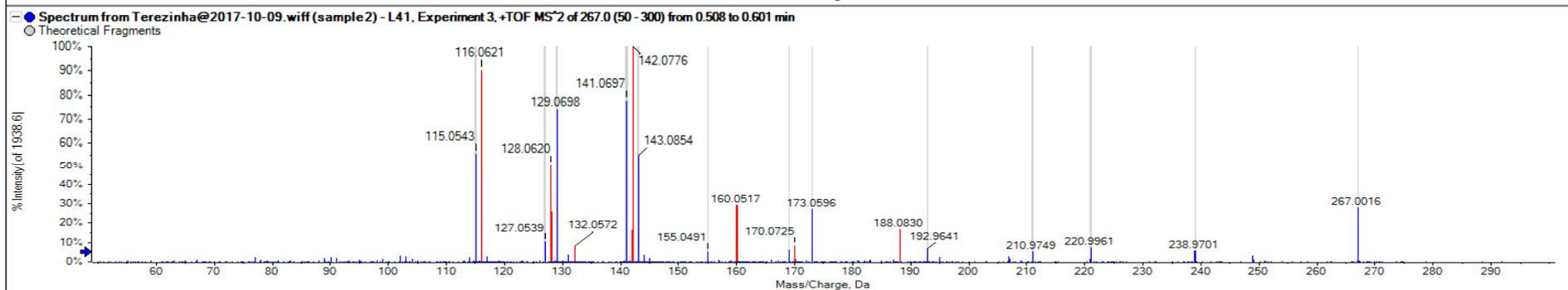
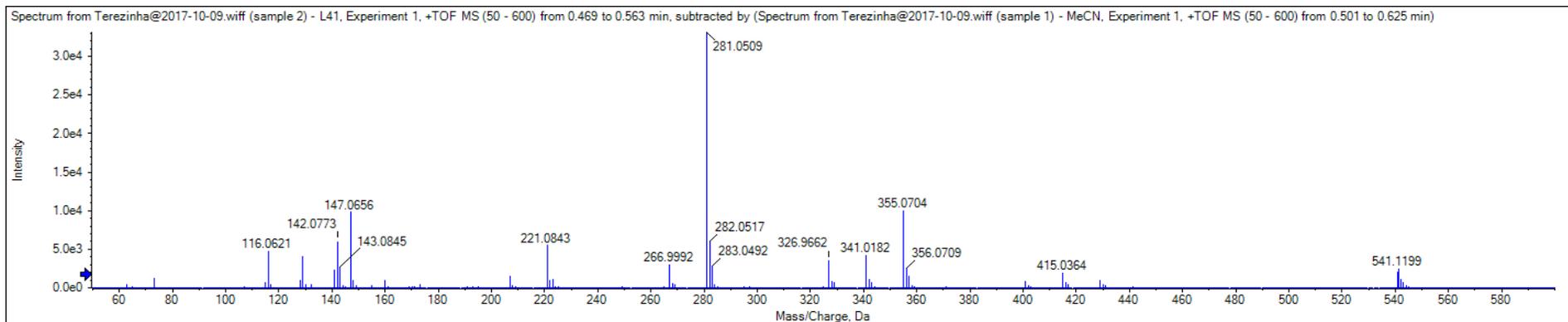
Espectro (RMN ¹³C 150 MHz, CDCl₃) lactona E-69h



Espectro no Infravermelho lactona E-69h

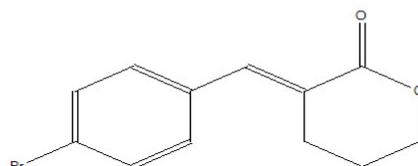


EM lactona E-69h



C	N
O	P
S	F
Cl	Br
I	Na
K	Ca

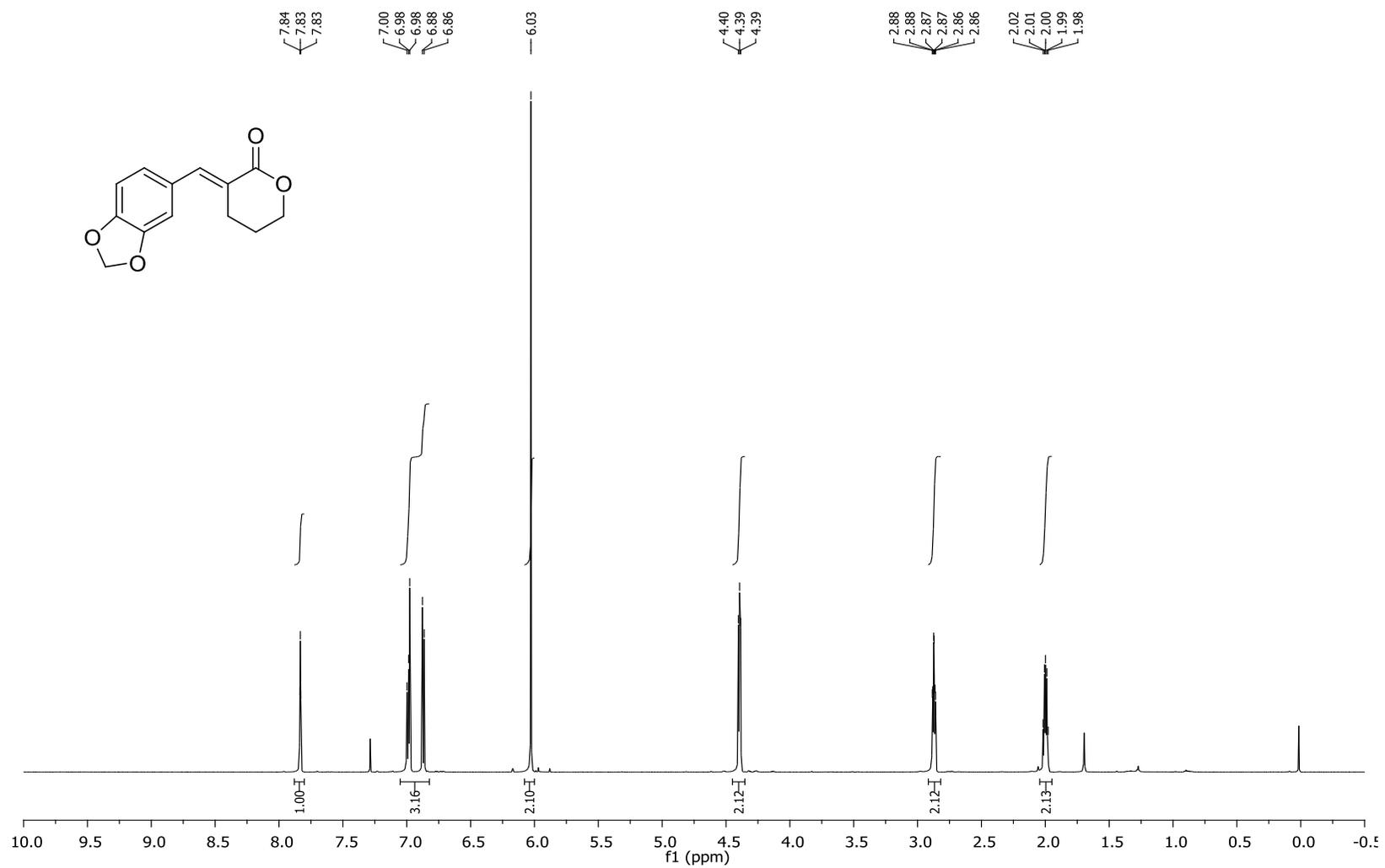
L41



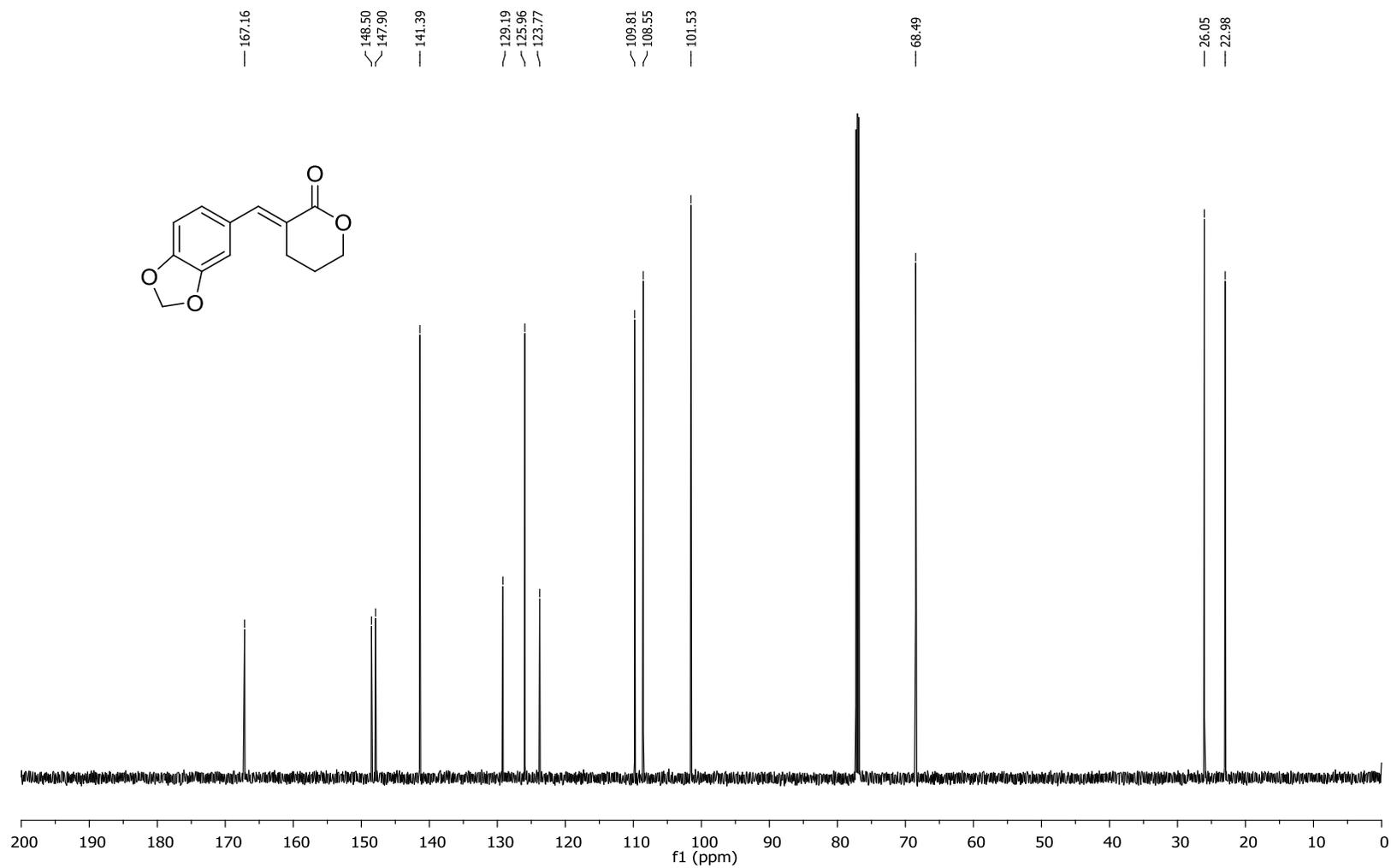
Mass/Charge	Intensity (%)	Assigned	Error (Da)
155.0491	5.11	<input checked="" type="checkbox"/>	0.100
160.0517	29.45	<input checked="" type="checkbox"/>	
168.9643	6.15	<input checked="" type="checkbox"/>	0.000
170.0725	8.26	<input type="checkbox"/>	
173.0596	26.99	<input checked="" type="checkbox"/>	0.000
188.0830	16.85	<input type="checkbox"/>	
192.9641	7.17	<input checked="" type="checkbox"/>	0.001
210.9749	5.29	<input checked="" type="checkbox"/>	0.000
220.9961	7.51	<input checked="" type="checkbox"/>	0.000
238.9701	5.69	<input checked="" type="checkbox"/>	0.000
267.0016	27.98	<input checked="" type="checkbox"/>	0.000

Matches: 13 of 20 peaks, 54.6% of total intensity

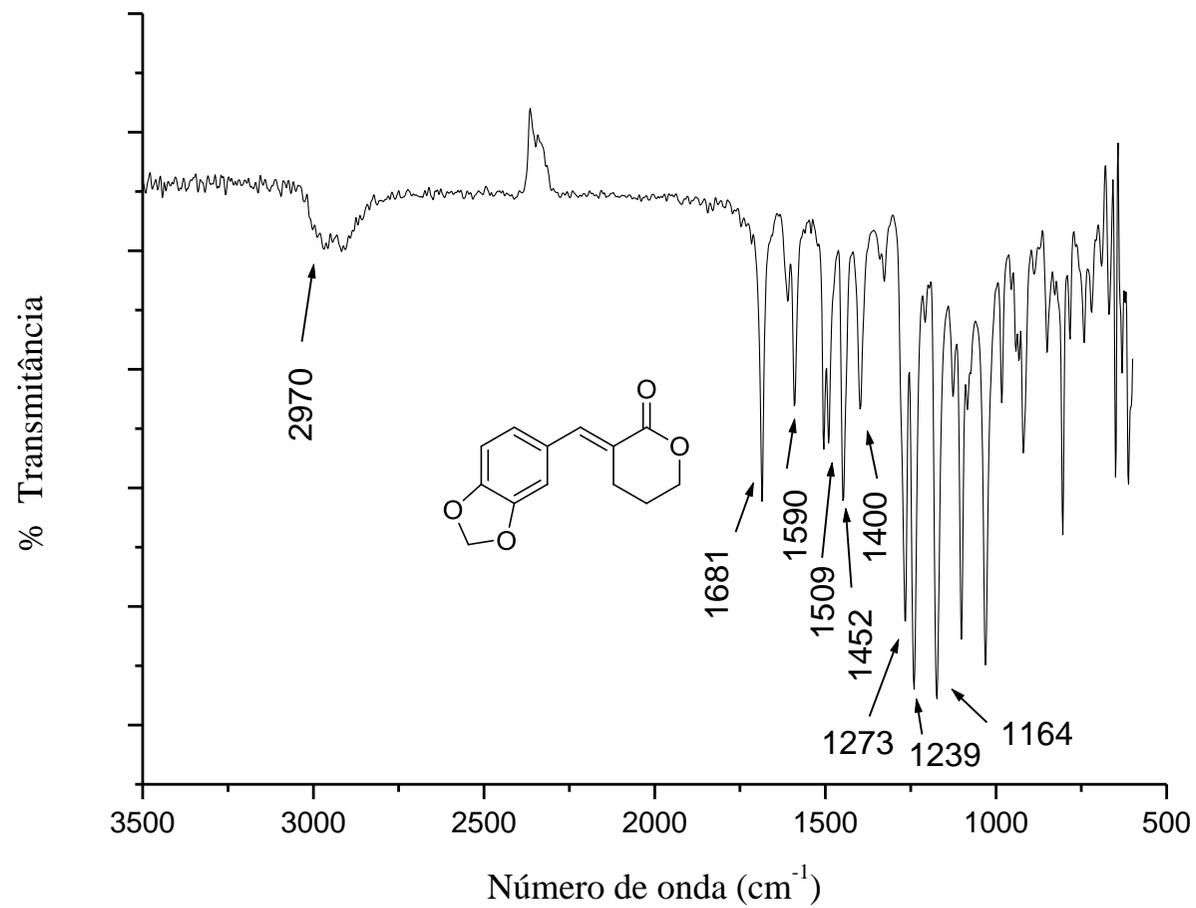
EMAR lactona *E*-69h



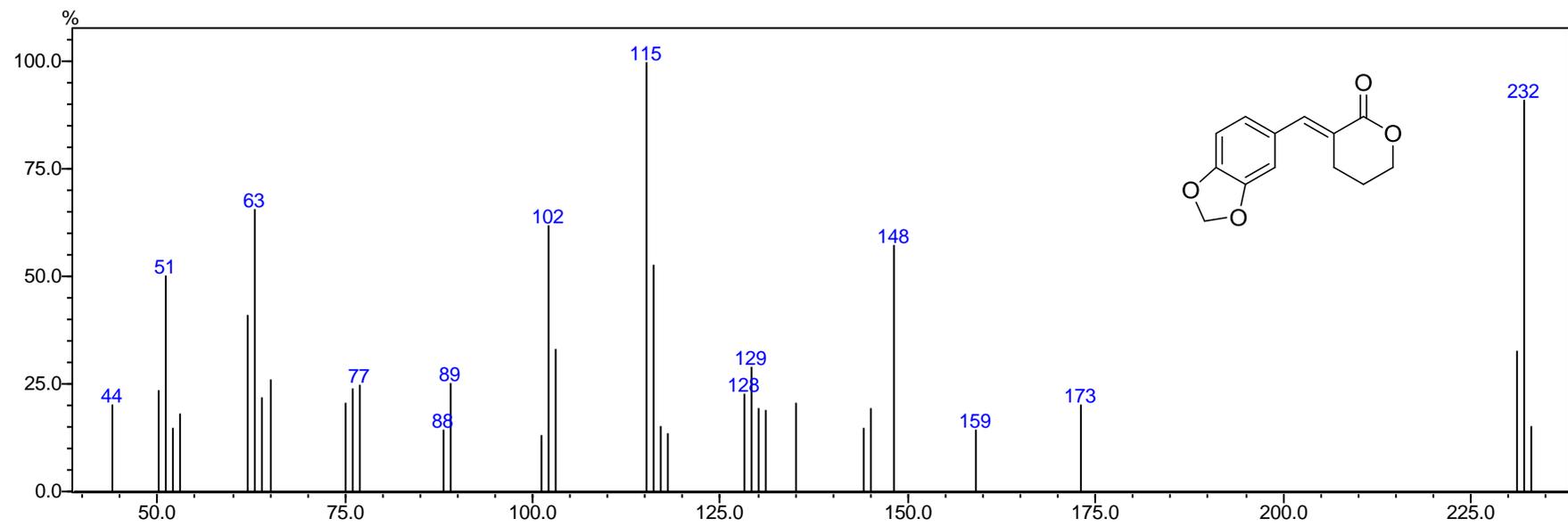
Espectro (RMN ^1H 600 MHz, CDCl_3) lactona E-69i



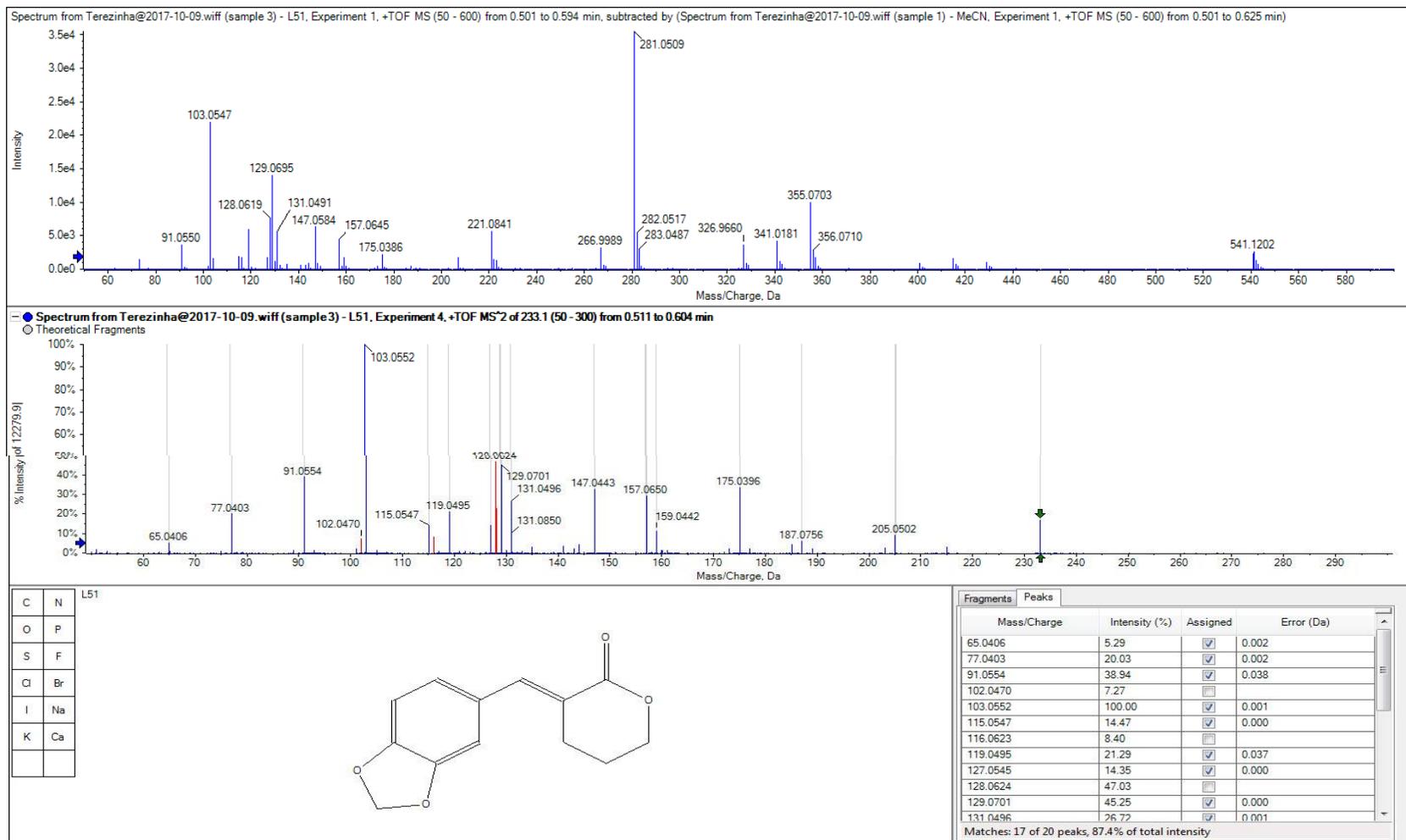
Espectro (RMN ^{13}C 150 MHz, CDCl_3) lactona *E*-69i



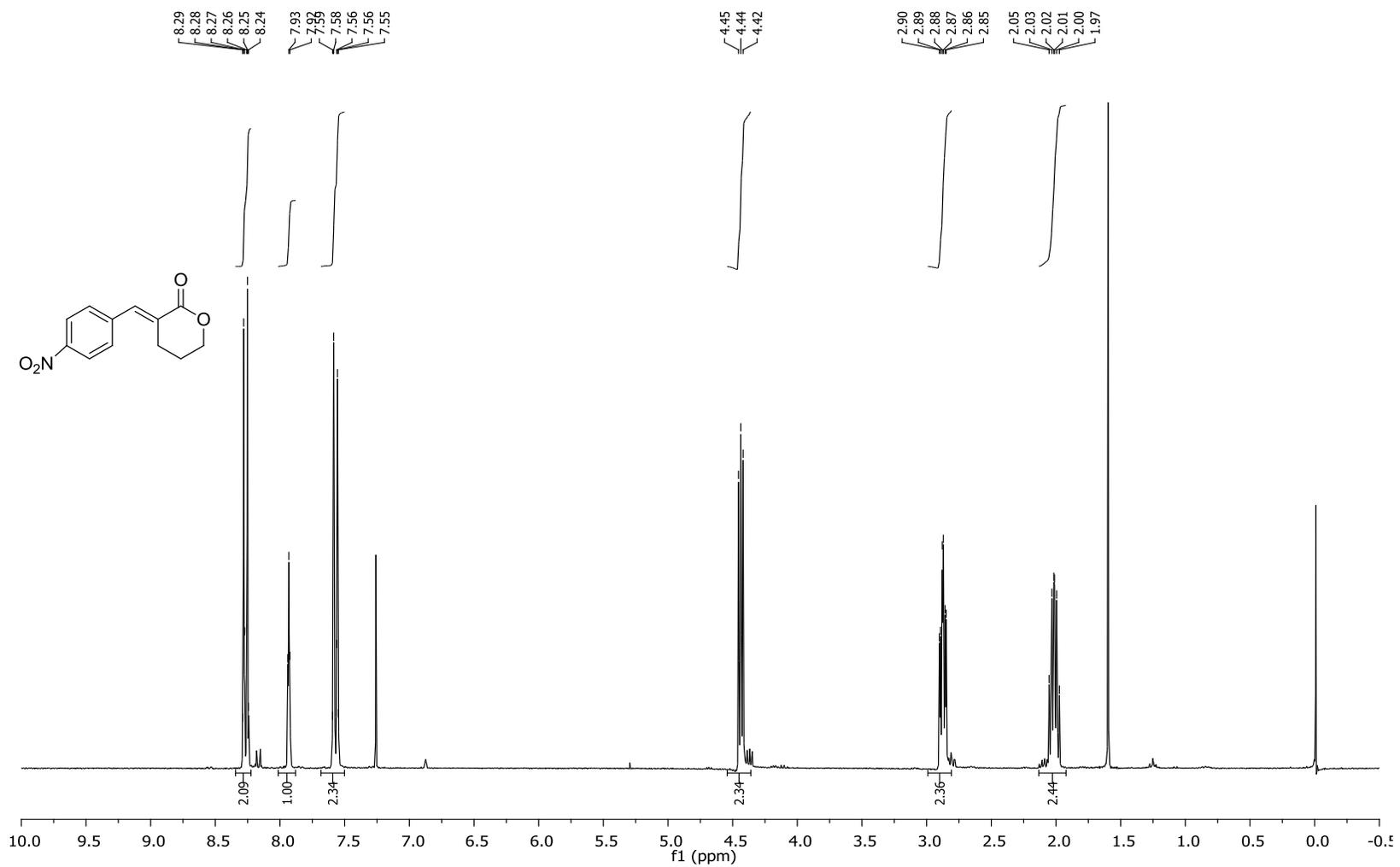
Espectro Infravermelho lactona *E-69i*



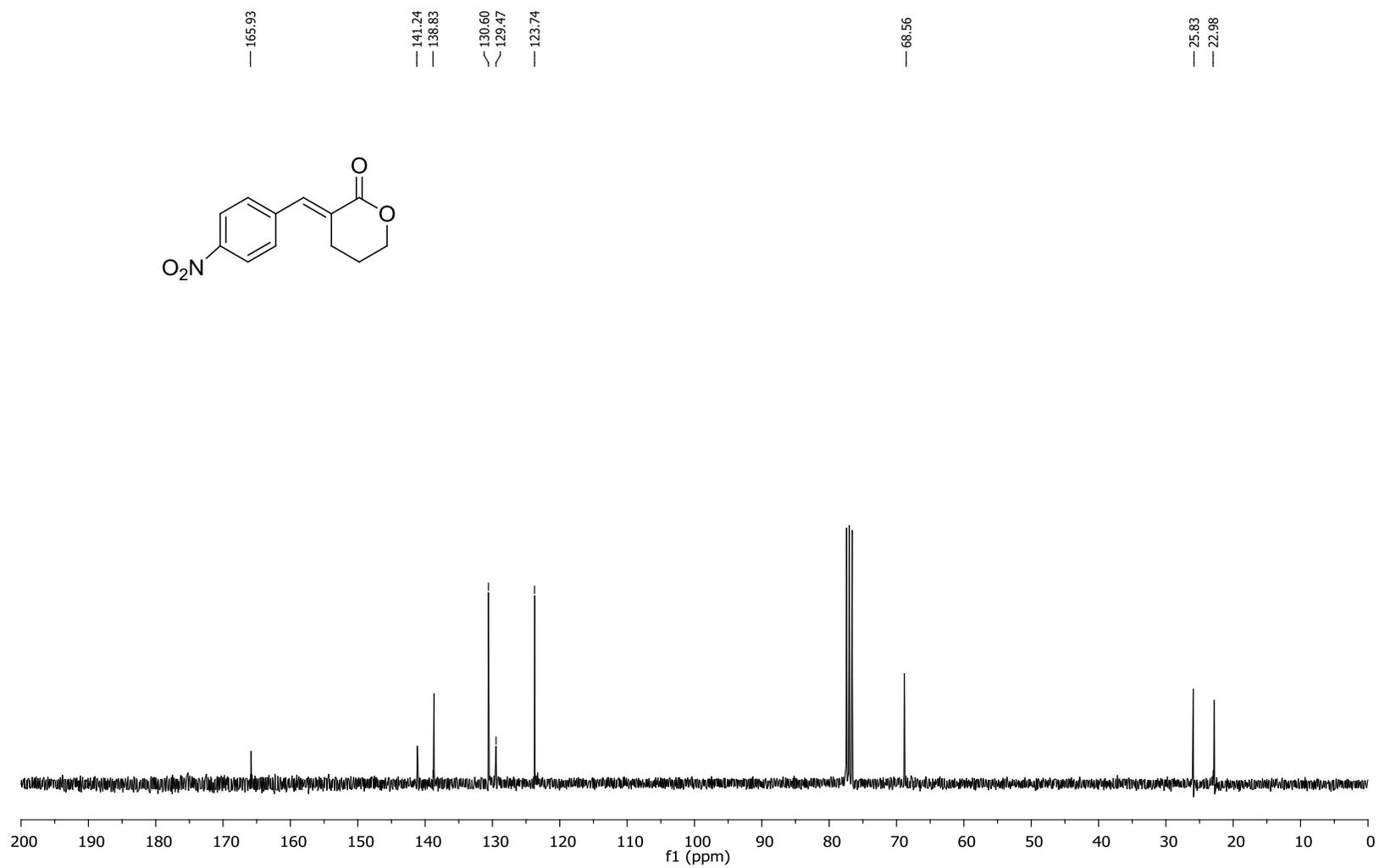
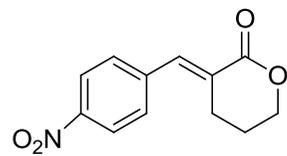
EM lactona *E-69i*



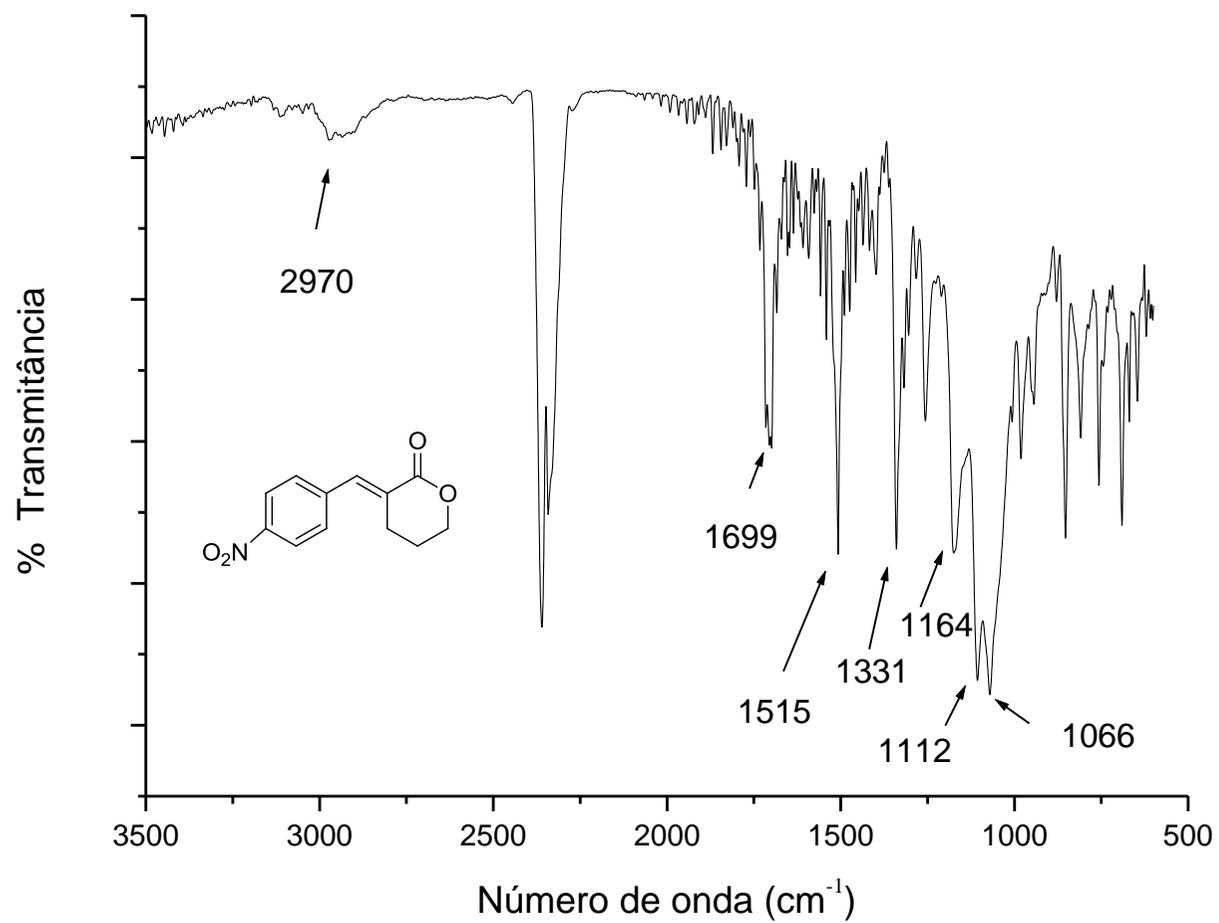
EMAR lactona *E*-69i



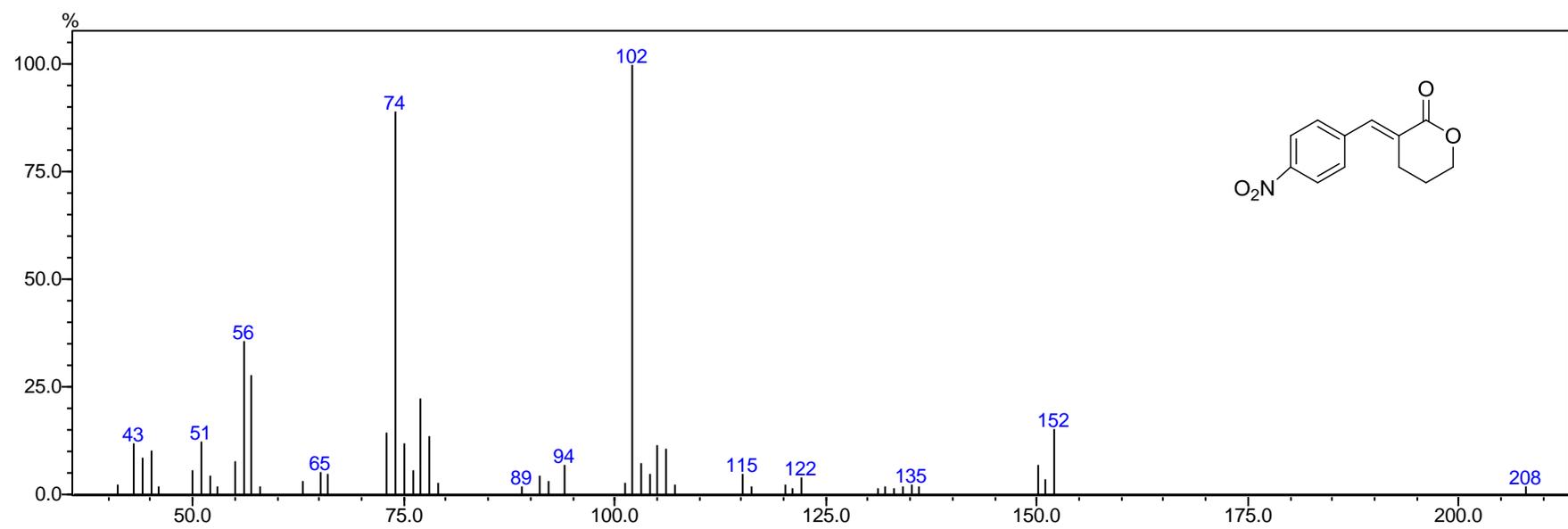
Espectro (RMN ¹H 300 MHz, CDCl₃) lactona *E-69j*



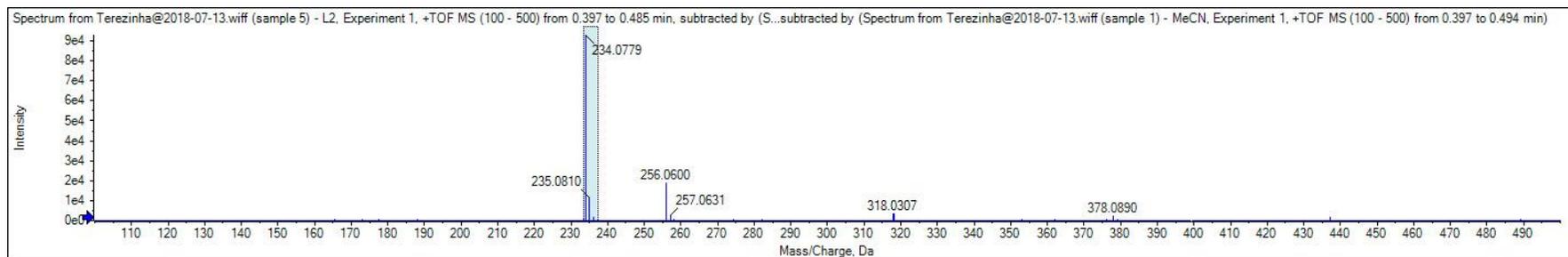
Espectro (RMN ^{13}C 75 MHz, CDCl_3) lactona *E*-69j



Espectro Infravermelho lactona E-69j



EM lactona *E*-69j



Found elemental compositions

Hit	Formula	m/z	RDB	ppm	MS Rank	MSMS ppm	MSMS Rank	Found
1	C13H7N5	234.0774	13.0	2.0	1 (2)			NA/NA
2	C12H11NO4	234.0761	8.0	7.8	1 (2)			NA/NA

MS Details MSMS Details Compound Details

Isotope cluster details Charge +1

Peak	Use	m/z	% Intensity	Width
234.0779				
235.0810				
236.0833				

Elements from []

Elements to C50 H100 N20 O20 Cl

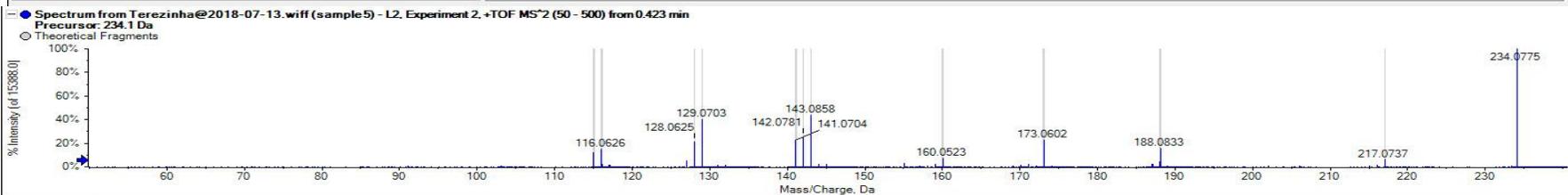
Mass tolerance (ppm) 10

Intensity tolerance (%) 30

#C/#heteratoms greater than 0

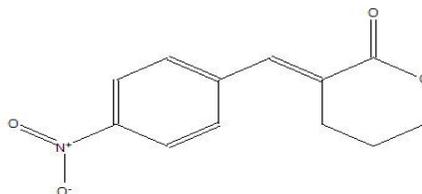
MS result summary for C13H8N5, [M+H]⁺

Ion type: [M+H]⁺ 2 additional ions...



C	N
O	P
S	F
Cl	Br
I	Na
K	Ca

TT_L2



Mass/Charge	Intensity (%)	Assigne	Error (Da)	Radical
115.0548	12.22	<input checked="" type="checkbox"/>	0.001	<input type="checkbox"/>
116.0626	14.87	<input checked="" type="checkbox"/>	0.013	<input type="checkbox"/>
128.0625	21.59	<input checked="" type="checkbox"/>	0.013	<input type="checkbox"/>
129.0703	40.04	<input checked="" type="checkbox"/>	0.000	<input type="checkbox"/>
141.0704	22.57	<input checked="" type="checkbox"/>	0.001	<input type="checkbox"/>
142.0781	25.61	<input checked="" type="checkbox"/>	0.013	<input type="checkbox"/>
143.0858	44.16	<input checked="" type="checkbox"/>	0.000	<input type="checkbox"/>
160.0523	7.11	<input type="checkbox"/>	0.013	<input type="checkbox"/>

Matches: 12 of 12 peaks, 100.0% of total intensity

EMAR lactona E-69j