

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação de Mestrado

**REAÇÃO DE BAYLIS-HILLMAN ACELERADA POR  
LÍQUIDO IÔNICO DE SELENÔNIO**

**Josiane de Oliveira Feijó**

Pelotas, 5 de março de 2010.

**Josiane de Oliveira Feijó**

**REAÇÃO DE BAYLIS-HILLMAN ACELERADA POR LÍQUIDO  
IÔNICO DE SELENÔNIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química (área de concentração: Química).

Orientador

*Prof. Dr. Eder João Lenardão*

**Dados de catalogação na fonte:**  
( Marlene Cravo Castillo – CRB-10/744 )

F297r Feijó, Josiane de Oliveira

Reação de Baylis-Hillman acelerada por líquido iônico de selenônio / Josiane de Oliveira Feijó ; orientador Eder João Lenardão. - Pelotas, 2010.- 76f. ; il..- Dissertação ( Mestrado ) – Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química e Geociências. Universidade Federal de Pelotas. Pelotas, 2010.

1. Baylis-hillman 2. Química verde 3. Líquido iônico I Lenardão, Eder João(orientador) II .Título.

CDD 546.724

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado intitulada **REAÇÃO DE BAYLIS-HILLMAN ACELERADA POR LÍQUIDO IÔNICO DE SELENÔNIO**, de autoria de Josiane de Oliveira Feijó.

**Banca Examinadora:**

.....  
Prof. Dr. Eder João Lenardão – Orientador – UFPel

.....  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Sabrina Madruga Nobre– FURG

.....  
Dr.<sup>a</sup> Gabriela Fehn Fiss– UFPel

***Aos meus pais, Jesus e Cleusa, que me deram amor, força, amizade, compreensão e paciência. Sempre o meu eterno agradecimento pelos esforços realizados para que eu pudesse estudar e realizar um dos meus sonhos.***

***Ao meu namorado Rafael, fonte de amor, inspiração e incentivo. Agradeço por fazer parte de minha vida e estar sempre comigo.***

## **AGRADECIMENTOS**

Ao professor Eder Lenardão, pela orientação, paciência, ensinamentos e pela oportunidade concedida.

Aos professores Gelson Perin e Raquel Jacob, pelo apoio recebido.

A Samuel e Marco, pela ajuda nas análises de RMN, infravermelho e massas, de suma importância para a realização deste trabalho.

Aos meus irmãos Gabriel, Michele e Eliane, pelo amor e incentivos durante toda a vida.

A Rafael, Loren, Débora, Francine, Renata, Cátia, Maraísa e Camilo, pela grande amizade, companheirismo, ajuda, e incentivo recebidos durante o curso.

A Dielson e Júnior, pela amizade, parceria, colaboração e alegria.

Aos meus colegas de laboratório Vanda, Camila, Samuel, Angelita, Rodrigo e Mariele, pela amizade e ajuda.

Aos meus colegas de Análises Clínicas Camila, Tatiana, Jordana, Laura e Natália, pela paciência e amizade.

Às agências financiadoras FAPERGS, CNPq e FINEP, pelos auxílios concedidos, e à CAPES pela bolsa de mestrado.

A todos aqueles que, de alguma forma, colaboraram para que eu realizasse o mestrado.

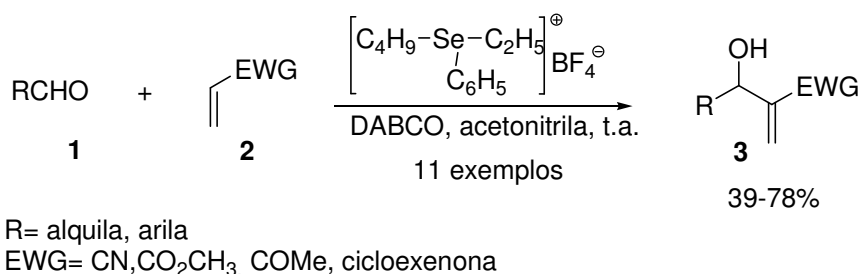
# Título: REAÇÃO DE BAYLIS-HILLMAN ACELERADA POR LÍQUIDO IÔNICO DE SELENÔNIO

Autora: Josiane de Oliveira Feijó

Orientador: Prof. Dr. Eder João Lenardão

Palavras –Chave: Baylis-Hillman, líquido iônico, química verde

Neste trabalho foi desenvolvido um método alternativo para aceleração da reação de Baylis-Hillman. A metodologia consiste na utilização do líquido iônico de selênio tetrafluorborato de fenilbutiletil selenônio, [pbeSe] BF<sub>4</sub>, como cocatalisador. O método é geral e foi empregado com sucesso na preparação de diversos β-hidróxi-α-metileno ésteres, nitrilas e cetonas. Os melhores resultados foram obtidos quando aldeídos aromáticos e acrilonitrila foram utilizados como substratos, à temperatura ambiente durante duas horas.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS.

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA.

Dissertação de Mestrado em Química.

Pelotas, 5 de março de 2010.

# ABSTRACT

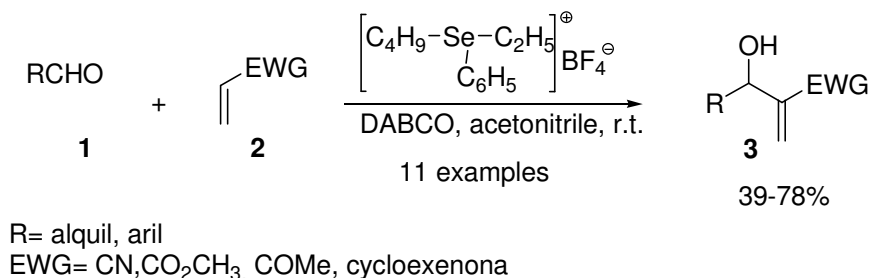
Title: **BAYLIS-HILLMAN REACTION ACCELERATED BY SELENONIUM IONIC LIQUID**

Author: Josiane Oliveira Feijó

Academic Advisor: Prof. Dr. Eder João Lenardão

Keywords: Baylis-Hillman, ionic liquid, green chemistry

In this work was developed an alternative method for accelerating of the Baylis-Hillman reaction. The methodology consists in the use of the selenium ionic liquid of phenylbutyethyl selenonium tetrafluoroborate, [pbeSe]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, as co-catalyst. The method is general and is was successfully employed in the preparation of various β-hydroxy-α-methylene esters, nitriles and ketones. The best results were obtained when aromatic aldehydes and acrylonitrile were as used starting materials with a reaction time of two hours at room temperature.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS.

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA.

Msc. Dissertation in Chemistry.

Pelotas, march 2010.

# ÍNDICE

|                                                                              |             |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>RESUMO .....</b>                                                          | <b>VII</b>  |
| <b>ABSTRACT .....</b>                                                        | <b>VIII</b> |
| <b>LISTA DE TABELAS .....</b>                                                | <b>XI</b>   |
| <b>LISTA DE FIGURAS .....</b>                                                | <b>XII</b>  |
| <b>LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS .....</b>                        | <b>XIII</b> |
| <b>1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS .....</b>                                       | <b>1</b>    |
| <b>2. REAÇÃO DE BAYLIS-HILLMAN .....</b>                                     | <b>3</b>    |
| <b>3. MÉTODOS PARA ACELERAR A REAÇÃO DE BAYLIS-HILLMAN .....</b>             | <b>5</b>    |
| 3.1. Utilização de cocatalisadores .....                                     | 5           |
| 3.2. Utilização de diferentes aminas terciárias .....                        | 11          |
| 3.3. Variações no solvente visando acelerar a reação de Baylis-Hillman ..... | 14          |
| 3.3.1. Utilização de líquidos iônicos .....                                  | 18          |
| 3.4. Outros métodos para acelerar a reação de Baylis-Hillman .....           | 21          |
| <b>4. APLICAÇÃO DO ADUTO DE BAYLIS-HILLMAN .....</b>                         | <b>25</b>   |
| <b>5. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS .....</b>                      | <b>30</b>   |
| 5.1. Otimização das condições reacionais .....                               | 30          |
| 5.2. Mecanismo proposto .....                                                | 35          |
| 5.3. Apresentação dos dados espectrais .....                                 | 36          |
| 5.3.1. Ressonância magnética nuclear de hidrogênio ( $^1\text{H}$ ) .....    | 36          |
| 5.3.2. Ressonância magnética nuclear de carbono ( $^{13}\text{C}$ ) .....    | 39          |
| 5.3.3. Análise dos espectros de massas e infravermelho .....                 | 40          |
| 5.3.3.1. Espectros de absorção no infravermelho .....                        | 41          |
| 5.3.3.2. Espectros de massas .....                                           | 43          |
| <b>6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS .....</b>                                    | <b>44</b>   |
| <b>7. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>                                          | <b>45</b>   |
| 7.1. Cromatografia em camada delgada (CCD) e em coluna (CC) .....            | 45          |
| 7.2. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear .....                   | 45          |
| 7.3. Espectrometria de massas .....                                          | 45          |
| 7.4. Espectroscopia de absorção no infravermelho .....                       | 46          |

|                                                                                                                          |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 7.5. Rotaevaporadores .....                                                                                              | 46        |
| 7.6. Bomba de autovácuo .....                                                                                            | 46        |
| 7.7. Solventes e reagentes .....                                                                                         | 46        |
| 7.8. Procedimentos experimentais .....                                                                                   | 47        |
| 7.8.1. Preparação do disseleneto de difenila <sup>52</sup> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Se) <sub>2</sub> .....         | 47        |
| 7.8.2. Procedimento geral para a preparação do líquido iônico de selenônio <sup>53</sup><br>[pbeSe]BF <sub>4</sub> ..... | 47        |
| 7.8.3. Procedimento geral para a reação de Baylis-Hillman .....                                                          | 48        |
| 7.8.4. Dados espectrais de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C, I.V. e EM dos compostos sintetizados<br>.....           | 49        |
| <b>8. ESPECTROS SELECIONADOS .....</b>                                                                                   | <b>53</b> |
| <b>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>                                                                               | <b>62</b> |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1:</b> Velocidade relativa, utilizando benzaldeído e 100 mol% de DABCO .....                 | 7  |
| <b>Tabela 2:</b> Comparação dos resultados do aduto de Baylis-Hillman em diferentes temperaturas ..... | 24 |
| <b>Tabela 3:</b> Estudo da otimização da reação entre <b>1a</b> e <b>2a</b> .....                      | 31 |
| <b>Tabela 4:</b> Estudo da otimização da reação entre <b>1a</b> , <b>b</b> e <b>2b</b> .....           | 33 |
| <b>Tabela 5:</b> Síntese do aduto de Baylis-Hillman .....                                              | 35 |

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1:</b> Complexo amina-ácido de Lewis .....                                                       | 6  |
| <b>Figura 2:</b> Catalisadores organocalcogênio .....                                                      | 8  |
| <b>Figura 3:</b> Catalisadores organocalcogênios enantioméricamente puros .....                            | 9  |
| <b>Figura 4:</b> Aminas terciárias .....                                                                   | 11 |
| <b>Figura 5:</b> Líquidos iônicos imidazólio .....                                                         | 19 |
| <b>Figura 6:</b> Líquido iônico de di-naftaleno .....                                                      | 20 |
| <b>Figura 7:</b> Líquido iônico de piridínio .....                                                         | 21 |
| <b>Figura 8:</b> Catalisador assimétrico .....                                                             | 26 |
| <b>Figura 9:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200 MHz) em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>3e</b> .....     | 37 |
| <b>Figura 10:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200 MHz) em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>3j</b> .....    | 37 |
| <b>Figura 11:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200 MHz) em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>3c</b> .....    | 38 |
| <b>Figura 12:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz) em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>3e</b> ..... | 39 |
| <b>Figura 13:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz) em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>3j</b> ..... | 40 |
| <b>Figura 14:</b> Espectro de Infravermelho do composto <b>3e</b> .....                                    | 41 |
| <b>Figura 15:</b> Espectro de Infravermelho do composto <b>3j</b> .....                                    | 41 |
| <b>Figura 16:</b> Espectro de Infravermelho do composto <b>3c</b> .....                                    | 42 |
| <b>Figura 17:</b> Espectro de Massas do composto <b>3e</b> .....                                           | 43 |
| <b>Figura 18:</b> Espectro de Massas do composto <b>3j</b> .....                                           | 43 |
| <b>Figura 19:</b> Espectro de Massas do composto <b>3c</b> .....                                           | 43 |

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

|           |                                                                        |
|-----------|------------------------------------------------------------------------|
| )))       | Ultrassom                                                              |
| AIBN      | Azobisisobutil-acrilonitrila                                           |
| Ar        | Arila                                                                  |
| binol     | 1,1'-bi-2-naftol                                                       |
| CSA       | Ácido-10-canforsulfônico                                               |
| d         | Duplete                                                                |
| dd        | Duplete de duplete                                                     |
| δ         | Deslocamento químico                                                   |
| Bn        | Benzila                                                                |
| DIBAL-H   | Hidreto de diisobutilaluminio                                          |
| DMF       | Dimetilformamida                                                       |
| <i>de</i> | Excesso diastereomérico                                                |
| EM        | Espectroscopia de massa                                                |
| <i>ee</i> | Excesso enantiomérico                                                  |
| EWG       | Grupo retirador de elétrons                                            |
| I.V.      | Infravermelho                                                          |
| <i>J</i>  | Constante de acoplamento                                               |
| MO        | Micro-ondas                                                            |
| P.F.      | Ponto de fusão                                                         |
| PCC       | Clorocromato de piridínio                                              |
| PEG       | Polietilenoglicol                                                      |
| ppm       | Partes por milhão                                                      |
| RMN       | Ressonância magnética nuclear                                          |
| s         | Singleto                                                               |
| t         | Tripleto                                                               |
| t.a.      | Temperatura ambiente                                                   |
| TADDOL    | <i>trans</i> -α-α'-(dimetil-1-3-dioxolano-4-5-dil)-bis(difenilmetanol) |
| TBDMSOTf  | <i>t</i> -butildimetilsilano trifluormetanosulfonato                   |
| THF       | Tetraidrofurano                                                        |

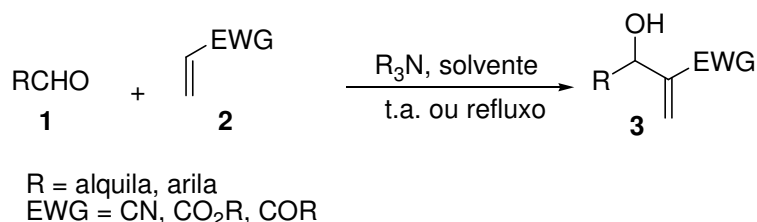
---

## ***INTRODUÇÃO E OBJETIVOS***

---

# 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A reação de Baylis-Hillman tem atraído cada vez mais a atenção e o interesse dos pesquisadores orgânicos sintéticos. Ela pode ser definida como uma reação simples e barata que consiste, basicamente, no acoplamento na posição  $\alpha$  de um alceno ativado com carbonos eletrofílicos  $sp^2$  (geralmente, aldeídos) catalisado por uma base (geralmente, aminas). O resultado é a formação régio, químio e estereosseletiva de uma nova ligação C-C. Além de levar a produtos altamente funcionalizados, a reação de Baylis-Hillman possui eficiência atômica de 100%, ou seja, todos os átomos dos reagentes são incorporados ao produto final (Esquema 1).<sup>1-2</sup>

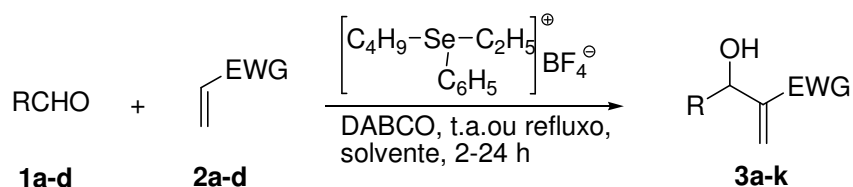


**Esquema 1**

Na maioria das reações, para a formação do seu aduto, não há necessidade de utilização de solvente, temperatura e pressão elevadas, contudo ocorre baixo consumo de energia. Estas características credenciam a reação de Baylis-Hillman como sendo uma reação que segue os princípios da química verde.<sup>3</sup> Além disso, quando o aduto é formado, este gera pelo menos um centro estereogênico, importante para a sua versão assimétrica.<sup>1,2,3</sup> A reação permite obter produtos altamente funcionalizados e de grande utilidade, esses podendo ter ou ser empregado na preparação de substâncias com atividade biológica.<sup>1,2,3</sup> Entretanto, entre as principais limitações para a obtenção do seu aduto está o elevado tempo reacional, que pode variar de algumas horas a vários dias, dependendo do substrato.<sup>1,2,3</sup>

Visando minimizar os impactos ambientais ocasionados nos processos químicos da produção de novas substâncias, a aplicação de metodologias baseadas nos conceitos da química verde têm ganhado destaque nos últimos anos.<sup>4</sup>

Tendo em vista os aspectos descritos acima objetivo deste trabalho é de desenvolver uma metodologia alternativa para acelerar a reação de Baylis-Hillman, utilizando como cocatalisador o líquido iônico de selenônio, e também proporcionar uma nova utilização para esse líquido iônico, contribuindo assim para química de selênio (Esquema 2).



R = Ph, Furila, hexila, heptila

EWG = CN, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, COMe, cicloexenona

Solvente= CH<sub>3</sub>CN, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>OH<sub>3</sub>, [bmim][BF<sub>4</sub>]

**Esquema 2**

---

## ***REAÇÃO DE BAYLIS-HILLMAN***

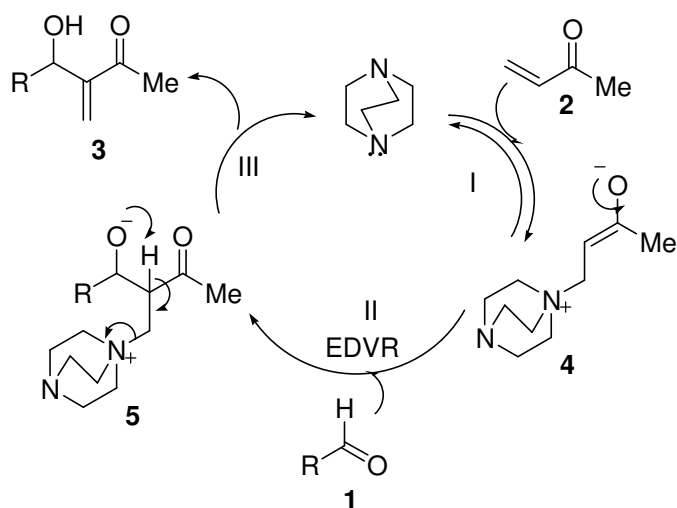
---

## 2. REAÇÃO DE BAYLIS-HILLMAN

Neste capítulo será apresentada uma breve revisão teórica sobre a reação de Baylis-Hillman, abordando sua importância e suas limitações. Serão ainda discutidos aspectos sobre os principais métodos de síntese do seu aduto. Devido às diversas metodologias que levam à formação do aduto de Baylis-Hillman, serão levadas em consideração aquelas visando à aceleração da reação e cujas aplicações são importantes para formar produtos biológicos de interesse para a indústria química e farmacêutica.

A reação de Baylis-Hillman foi descrita pela primeira vez em 1968 por Morita, o qual usou como catalisador a tricicloexilfosfina ( $\text{PCy}_3$ ). A formação do produto ocorreu após vários dias e proporcionou rendimento baixo 25%. Devido a esse fato a reação não despertou muito interesse à época.<sup>5</sup> Em 1972, Antony Baylis e Melville Hillman patentearam a reação utilizando 1,4-diazobiciclo [2.2.2] octano (DABCO) como catalisador no lugar de  $\text{PCy}_3$  e obtiveram o aduto em menor tempo reacional (aproximadamente uma semana), com 75% de rendimento. A reação passa, então, a ser chamada de Baylis-Hillman; entretanto, como sua origem foi através de Morita, em alguns trabalhos podem ser encontrados também como nome de reação Morita-Baylis-Hillman.<sup>1a</sup>

O primeiro mecanismo da reação de Baylis-Hillman foi proposto por Hoffman e Rabe<sup>6</sup> em 1983, apesar de Morita já ter apresentado em 1968 um mecanismo envolvendo fosfinas. Logo foi sugerido outro mecanismo, baseado na pressão, velocidade e efeitos cinéticos Hill e Isaacs<sup>7</sup> perceberam que o mecanismo acontece em três passos, através de uma adição e na sequência uma eliminação de Michael. Num primeiro passo, ocorre a adição conjugada da amina terciária ao alceno ativado **2** (I), formando um zwitterion **4** (enolato de amônio), o qual faz um ataque nucleofílico ao aldeído **1**, ou seja, uma condensação aldólica esta é a etapa determinante da velocidade da reação (EDVR), gerando outro zwitterion **5** (II). Posteriormente, ocorre migração de próton, para, então, desencadear a liberação do catalisador e a consequente formação do produto de Baylis-Hillman **3** (III), sendo esse mecanismo o mais aceito segundo Drewes<sup>8</sup> e Fort<sup>9</sup> (Esquema 3).



**Esquema 3**

Em relação à limitação do tempo reacional, vários trabalhos estão sendo divulgados no sentido de acelerá-lo, como, por exemplo, o uso de diferentes aminas terciárias,<sup>10</sup> diferentes solventes,<sup>11</sup> de altas pressões,<sup>12</sup> irradiação ultrassônica<sup>13,14</sup> e de microondas<sup>15</sup> e o emprego de diferentes catalisadores (fosfinas e organocalcogênio).<sup>16</sup>

---

***MÉTODOS PARA ACELERAR A  
REAÇÃO DE BAYLIS-HILLMAN***

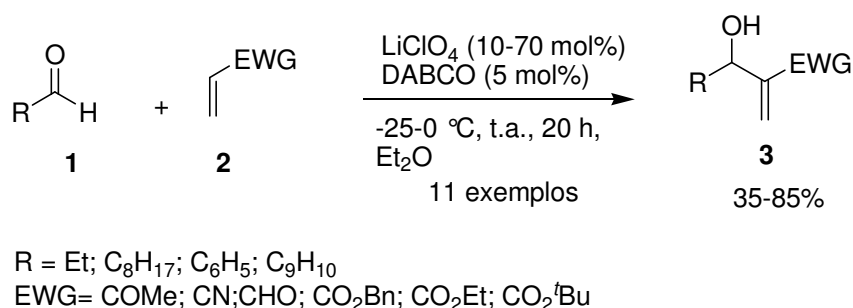
---

### 3. MÉTODOS PARA ACELERAR A REAÇÃO DE BAYLIS-HILLMAN

#### 3.1. Utilização de cocatalisadores

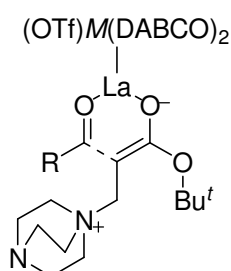
A reação de um sistema vinílico ativado com um aldeído, catalisada por uma amina terciária possui baixa velocidade reacional, podendo ser muito lenta conforme o substrato utilizado. Na reação de Baylis-Hillman são utilizadas quantidades estequiométricas, ou seja, 1 equivalente do aldeído, 1 equivalente do alceno ativado, para 1 equivalente do catalisador. A reação de acrilato de *terc*-butila com benzaldeído catalisado com 10 mol% de DABCO demorou 28 dias para se completar.<sup>9</sup> Uma tentativa de melhorar o método e acelerar a reação é o uso de ácido de Lewis como cocatalisador, o qual deveria ativar o aldeído voltado para o ataque nucleofílico.<sup>16,17</sup> Embora o padrão de ácido de Lewis ( $\text{TiCl}_4 \cdot \text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) resulte em desaceleração da reação, o que é presumível devido à formação de um complexo amina-ácido de Lewis, esse efetivo sequestro da amina impede sua ação como um catalisador e torna o ácido de Lewis inativo. Para enfraquecer o complexo e conservar sua ação, é necessária a utilização de um ácido de Lewis mais duro.<sup>16</sup>

Kobayash e col.<sup>17</sup> relataram notável aceleração da reação de Baylis-Hillman utilizando-se do perclorato de lítio ( $\text{LiClO}_4$ ) como cocatalisador; a ideia era de estabilizar o intermediário **4** (Esquema 3) com sais de metais. Os autores observaram que a quantidade de  $\text{LiClO}_4$  influencia, drasticamente, o rendimento da reação. O melhor rendimento foi obtido quando 70 mol% de  $\text{LiClO}_4$  foi utilizado na presença de 5 mol% de DABCO. Por outro lado, o rendimento diminuiu severamente quando foi utilizado mais de 70 mol% de  $\text{LiClO}_4$ . Os autores também observaram que os aldeídos alifáticos requerem 10 mol%  $\text{LiClO}_4$ ; e o benzaldeído e o cinamaldeído, 70 mol% para obtenção de melhores resultados (Esquema 4).



#### Esquema 4

Aggarwal e col.<sup>16</sup> desenvolveram pela primeira vez a síntese do aduto de Baylis-Hillman utilizando como cocatalisadores triflatos de lantanídeos e outros metais grupo III, os quais enfraquecem o complexo amina-ácido de Lewis, que, em combinação com DABCO (100 mol%) levaram a bons resultados no sentido de acelerar a reação. Também foi observado que a reação não ocorreu com até 10 mol% de DABCO, possivelmente porque todo o DABCO foi associado ao ácido de Lewis (Figura 1). Acima dessa concentração, o DABCO fez seu papel como catalisador nucleofílico e a série de lantanídeos agiu supostamente como ácido de Lewis. Os melhores resultados foram obtidos utilizando 100 mol% de DABCO e 5 mol% de triflatos de Samário (Sm) e Lantânio (La), os quais aumentaram a velocidade em 4,7 vezes quando comparada à ausência do uso de ácido de Lewis.



**Figura 1:** Complexo amina-ácido de Lewis

Os autores observaram ainda que a presença de um poderoso doador de oxigênio ligado a um metal moderava a ação inibidora do ácido de Lewis, reduzindo a natureza oxofílica do metal. Dessa maneira, foi testada uma série de ligantes di-hidroxilados e bons resultados foram obtidos, o que gerou melhorias na aceleração com o (+)-binol (Tabela 1). Assim, os autores estudaram a taxa de aceleração de acordo com a percentagem de DABCO na presença de 5 e 10 mol% de (+)-binol. As

**Tabela 1.** Velocidade relativa, utilizando benzaldeído e 100 mol% de DABCO

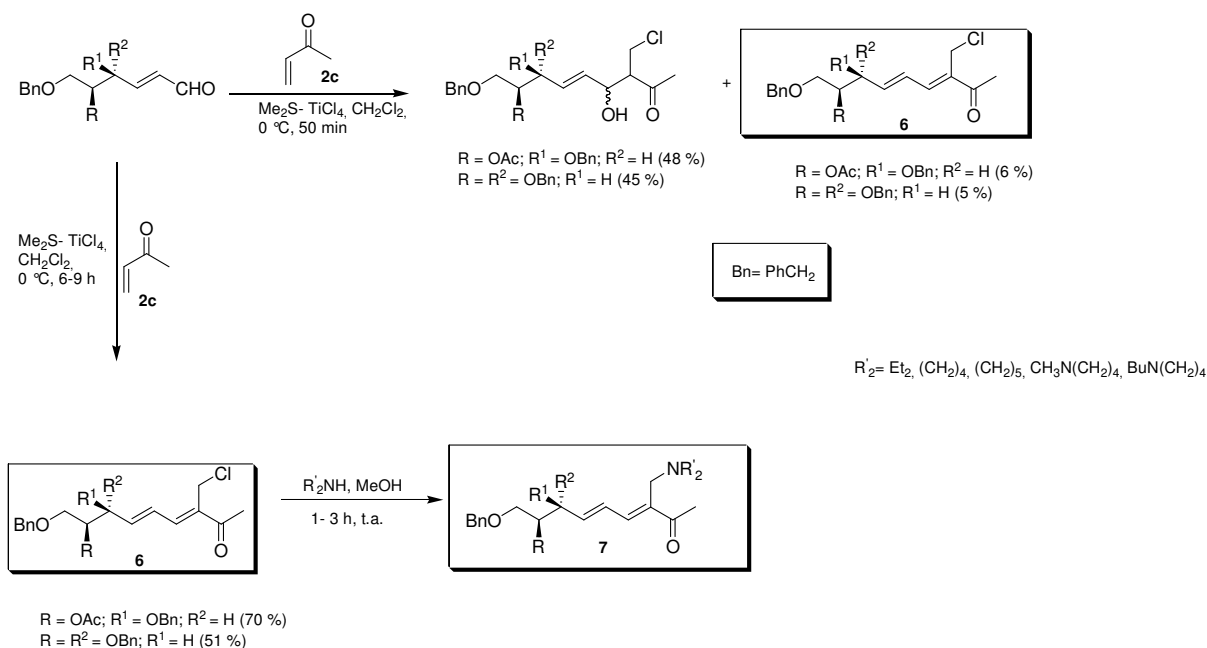
| Substrato                   | La(OTf) <sub>3</sub> <sup>a</sup> | La(OTf) <sub>3</sub> /(+)-binol <sup>b</sup> |
|-----------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------|
| Acrilato de metila          | 3,3                               | 25,3                                         |
| Etil acrilato               | 4,7                               | 25,6                                         |
| <i>tert</i> -Butil acrilato | 4,7                               | 18,1                                         |
| Acrilonitrila               | 2,2                               | 6,2                                          |

Em outro estudo, Aggarwal e col.<sup>18</sup> observaram que o uso de dióis quirais, como, por exemplo, (+)-binol e (+)-TADDOL, não geram produtos quirais. Na tentativa de maximizar a aceleração, foram utilizados dois diferentes solventes, na presença de trifaltos de lantânio, em que pode ser observado que o melhor solvente foi o trietanolamina a qual, aumentou a velocidade reacional em 31,9 comparada ao uso de DABCO somente. Como mencionado há pouco o metal associa-se aos oxigênios do solvente poliol, em vez do DABCO, por ser um doador de oxigênio, podendo o metal associar-se a ele em vez do DABCO levando à melhores resultados, com menores tempos reacionais (Esquema 5).



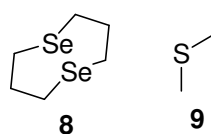
7

Shawe col.<sup>19,20</sup> descreveram uma metodologia utilizando aldeídos derivados de açúcar como eletrófilos e dimetil enxofre como cocatalisador. Levando a aduto de Baylis-Hillman quirais. Posteriormente, eles transformaram cloretos alílicos **6** resultantes em alilaminas **7** através do tratamento com aminas. Os cloretos de alílicos **6** e as alilaminas **7** foram avaliados e constataram que eles possuem atividade antimicrobiana (Esquema 6).

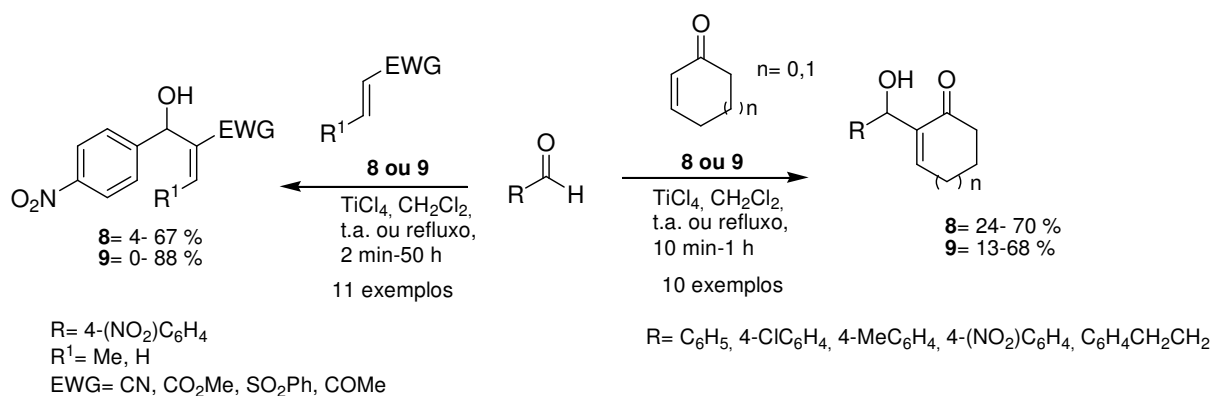


**Esquema 6**

Kataoka e col.<sup>21,22</sup> desenvolveram uma reação de calcogeno Baylis-Hillman, entre metilvinilcetona e diversos aldeídos, catalisada por organocalcogênios, como, sulfetos ou selenetos, na presença de ácido de Lewis. Selenito **8** e dimetilenxofre **9** (Figura 2) (0,1 equiv.) provaram ser os melhores catalisadores para a reação. Os autores também examinaram a aplicação de uma variedade de ácidos de Lewis, constataram que o tetracloreto de titânio ( $\text{TiCl}_4$ ) (1 equiv.) oferece melhores resultados entre os ácidos de Lewis (Esquema 7).

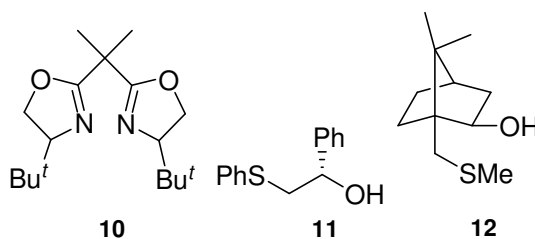


**Figura 2:** Catalisadores organocalcogênio

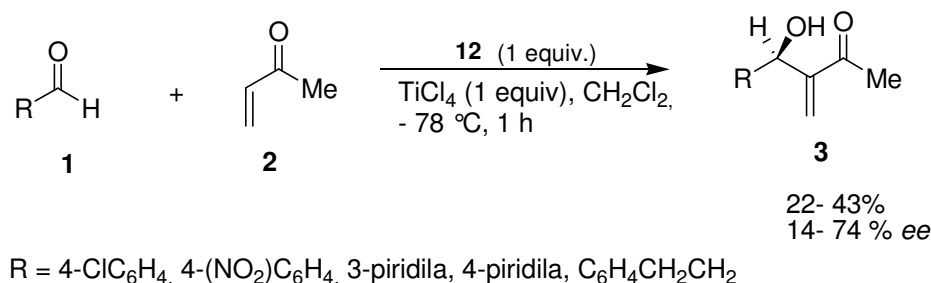


### Esquema 7

Os autores também investigaram a versão assimétrica do calcogênio-Baylis-Hillman, realizando reações na presença de hidróxi-calcogênio enantioméricamente puros (Figura 3).<sup>22,23</sup> Alguns adutos foram obtidos em rendimentos extremamente altos com os catalisadores **10** e **11** (93-99%); no entanto, em baixa enantiosseletividade. A melhor enantiosseletividade foi obtida por meio da reação entre hidroxicinamaldeído com metilvinilcetona, na presença do catalisador 10-metiltioisoborneol **12** (74% ee) (Esquema 8).

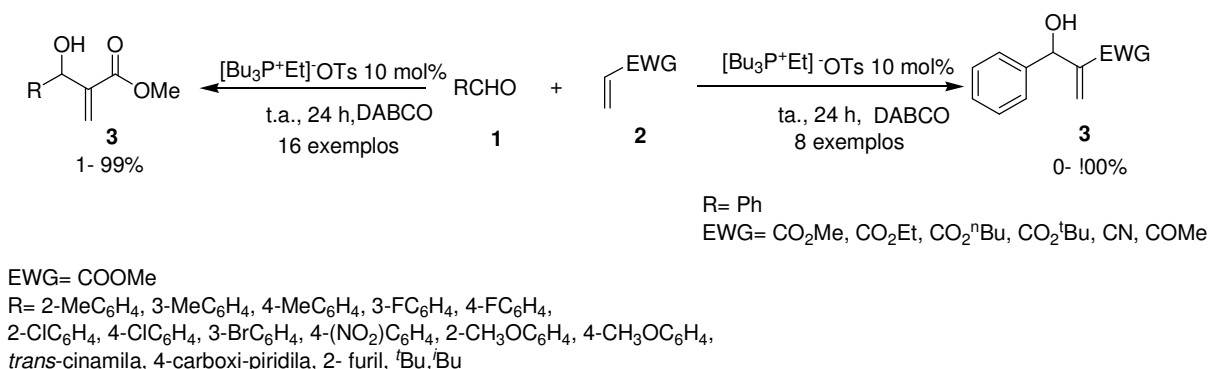


**Figura 3:** Catalisadores organocalcogênios enantioméricamente puros



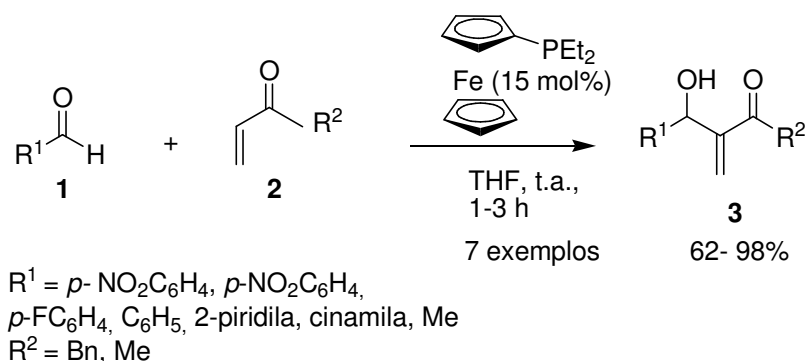
### Esquema 8

Karodia e col.<sup>24</sup> utilizaram sal de fosfônio (10 mol%) como cocatalisador, obtendo bons resultados em reações ocorridas à temperatura ambiente por 24 horas. Os autores observaram que, quando utilizaram acrilato de metila juntamente com vários aldeídos, que os melhores rendimentos foram com grupos retiradores de elétrons, como *p*-clorobenzaldeído (99%). Posteriormente, testaram vários outros acrilatos com benzaldeído, sendo o melhor alceno ativado o da acrilonitrila, com 100% de rendimento (Esquema 9).



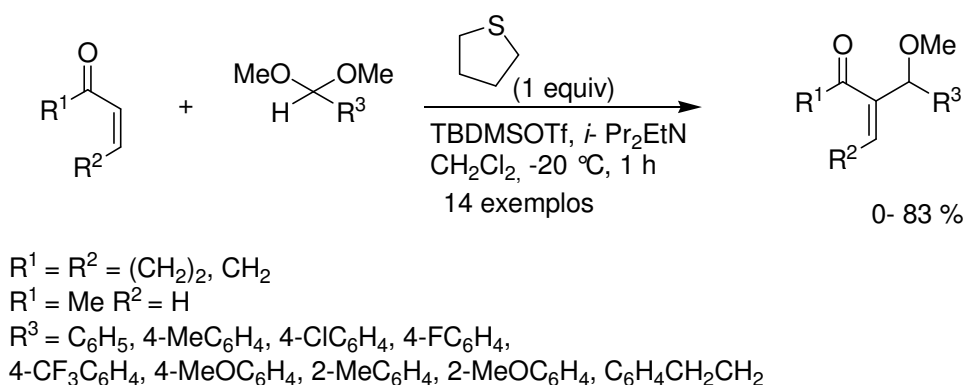
**Esquema 9**

Carretero e col.<sup>25</sup> utilizaram algumas ferrocenilfosfinas como catalisadores para a reação de Baylis- Hilmman. Os autores observaram que a dietilfosfina foi o melhor catalisador, logo, os autores fizeram testes com diversos aldeídos. Os produtos foram obtidos em um tempo reacional baixo (Esquema 10).



**Esquema 10**

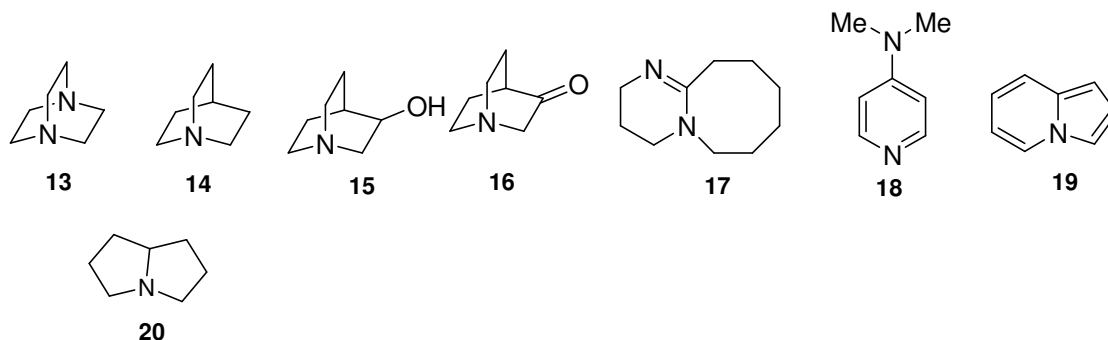
Metzner e col.<sup>26</sup> desenvolveram um método mais prático e mais rápido para a formação do aduto-calcogênio-Baylis-Hillman, utilizando TBDMSOTf (1,4 equiv.) e tiolane (1,1 equiv.). O catalisador usado foi uma amina terciária isopropil-etilamina (*i*-Pr<sub>2</sub>EtN) (1,5 equiv.). E em 30 minutos, já havia formação de produto com 81 % de rendimento. A reação ocorreu com 2-cicloexen-1-ona (0,5 mmol), PhCH(OMe)<sub>2</sub> (1,1 equiv.) e 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a uma temperatura de -20 °C. Em seguida, foram testados vários outros substratos, observando-se que, quando os grupamentos R<sup>3</sup> eram doadores de elétrons, os rendimentos foram baixos (Esquema 11).



**Esquema 11**

### 3.2. Utilização de diferentes aminas terciárias

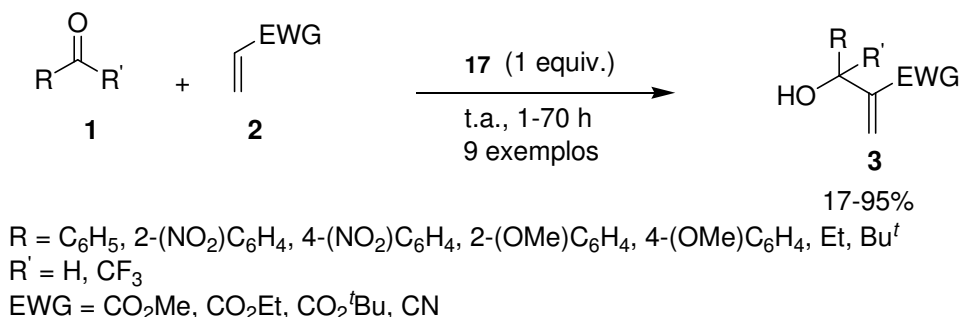
Durante os últimos quinze anos tem se visto um espantoso interesse na reação na reação de Baylis-Hillman tentativa de desenvolver uma metodologia mais rápida. Geralmente, a amina terciária mais usada como base é o DABCO **13**,<sup>1</sup> mas já foi relatado o uso de outras aminas, como, por exemplo, 3-quinuclidina **14**,<sup>8</sup> 3-hidróiquinuclidina (3-HDQ) **15**,<sup>8</sup> 3-quinuclidona **16**,<sup>8</sup> DBU **17**,<sup>27</sup> 4-DMAP **18**,<sup>10</sup> indolizina **19**<sup>8</sup> e pirrolizidina **20**<sup>28</sup> (Figura 4).



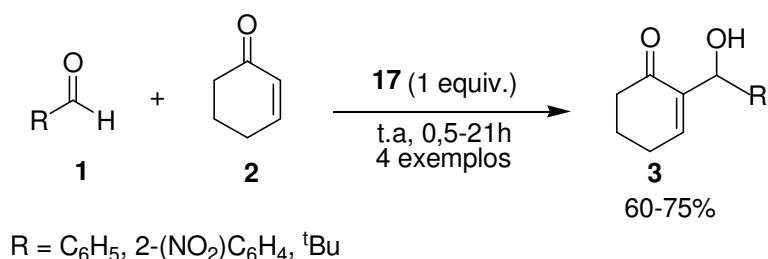
**Figura 4:** Aminas terciárias

Aggarawl e col.<sup>27</sup> testaram 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU) como catalisador com o objetivo de acelerar a reação e observaram que ele é melhor catalisador comparado com o DABCO.

Os autores descreveram que a natureza do catalisador pode levar taxas mais elevadas da etapa determinante da reação, a qual é a reação entre o aldeído e o enolato de amônio **4** (Esquema 3). Para obter uma reação mais rápida e com maiores rendimentos, foram testadas várias aminas terciárias, as quais podem mudar o equilíbrio no sentido de estabilizar o enolato de amônio **4** (Esquema 3). Foram selecionadas aminas que tinham potencial de estabilizar carga positiva gerada no nitrogênio. O DBU foi o catalisador que levou aos melhores rendimentos e maior aceleração da reação levando também em consideração que a química foi mais limpa (Esquema 12 e 13).



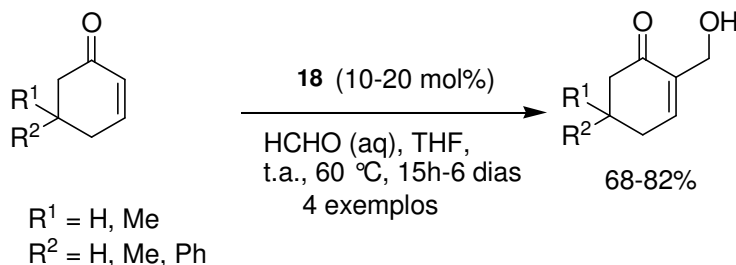
### Esquema 12



### Esquema 13

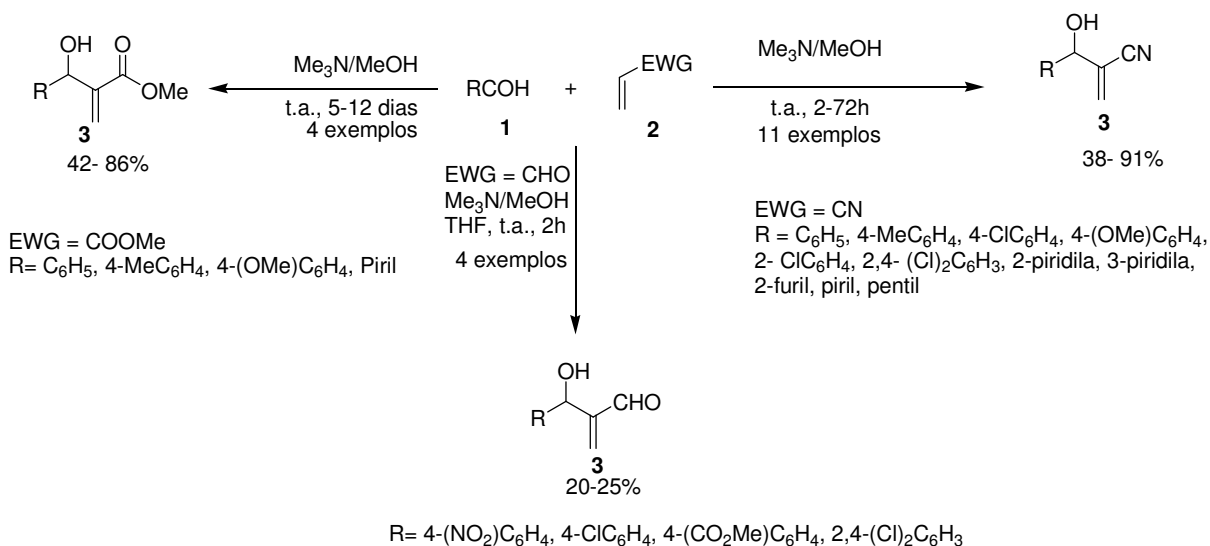
Rezgui e col<sup>10</sup>. foram os primeiros a utilizar 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP) como catalisador na formação de 2-(hidroximetil)-2-cicloexenona. Esta é um potencial intermediário para a síntese de produtos com propriedades biológicas. A reação ocorreu com solução aquosa de formaldeído (2 equiv.), em THF, obtendo

rendimentos de 68-82%. Foi o primeiro processo envolvendo enonas cíclicas catalisadas por um derivado de piridina. Os autores observaram também que a reação não ocorre em presença de DABCO e que os  $\beta$ -substituídos derivados da cicloexanona não sofrem reação de Baylis-Hillman sob essas condições (Esquema 14).



**Esquema 14**

Basavaiah e col.<sup>29</sup> descreveram o uso de trimetil amina como catalisador, em meio ao metanol. Não foi utilizado DABCO na reação, a qual ocorreu à temperatura ambiente, normalmente, com menor tempo reacional e melhores rendimentos quando comparada ao uso de DABCO. Foi observado que a reação demora dias para se completar com o uso de acrilato de metila e horas com acrilonitrila, obtendo rendimentos semelhantes. Quando o alceno ativado foi a acroleína (EWG=CHO), a reação procedeu-se com THF, mas os rendimentos não foram satisfatórios (Esquema 15).



**Esquema 15**

### 3.3. Variações no solvente visando acelerar a reação de Baylis-Hillman

A reação de Baylis-Hillman, por ter eficiência atômica de 100%, está enquadrada em um dos critérios da química verde e, para minimizar o uso de solventes orgânicos voláteis, alguns pesquisadores utilizam água ou solventes que não agredem o meio ambiente, para tornar a química ainda mais limpa e segura.<sup>4</sup>

A atividade química é frequentemente relacionada, direta ou indiretamente, a maioria dos chamados “desastres ambientais”. Uma das alternativas em minimizar o impacto ambiental causado por atividades industriais, que geram algum tipo de resíduo, é o tratamento adequado. Este novo direcionamento na questão da redução de impacto químico ao ambiente vem sendo chamado de química verde.<sup>4</sup>

Essa pode ser definida como o desenvolvimento e implementação de produtos químicos em processos para reduzir ou eliminar o uso ou geração de substâncias nocivas à saúde humana e ao meio ambiente. Existem doze princípios da química verde. São eles: prevenção, economia de átomos, síntese de produtos menos perigosos, desenvolvimento de produtos seguros, solventes e auxiliares mais seguros, busca pela eficiência em energia, uso de fontes renováveis de matéria-prima, evitar a formação de derivados, catálise, desenvolver métodos para a degradação, análise em tempo real para a prevenção da poluição, química intrinsecamente segura para a prevenção de acidentes.<sup>4</sup>

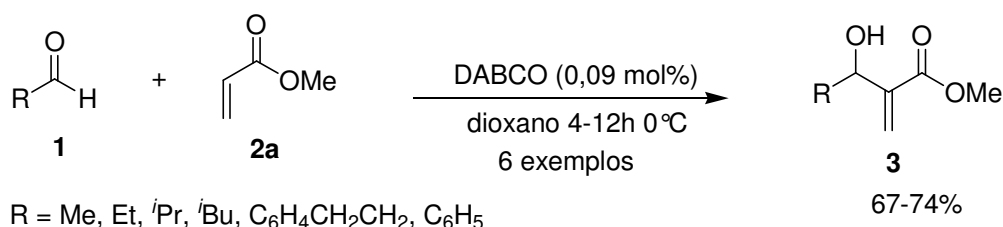
Estes podem ser divididos em três grandes grupos:

- Uso de fontes renováveis ou recicladas de matéria-prima;
- Aumento da eficiência de energia (ou utilização de menos energia para produzir a mesma ou maior quantidade do produto);
- Evitar o uso de substâncias persistentes, bioacumulativas e tóxicas.

Solventes próticos, como metanol e etilenoglicol, aceleram a reação de Baylis-Hillman através da estabilização do enolato **4**, por ligações de hidrogênio ou pela ativação do aldeído através de ligações de hidrogênio, como uma adição inicial da amina terciária ao alceno ativado. Se o solvente solvata, o enolato de amônio, este deve proporcionar uma maior aceleração e aumentar a concentração de intermediários.<sup>11</sup> Solvente altamente polar como a água deve favorecer a solvatação,

e assim aumentar a velocidade da reação. Também há a possibilidade de aceleração da reação através do efeito hidrofóbico.<sup>30</sup>

Leahy e Rafel.<sup>30</sup> desenvolveram um método usando o solvente dioxano à 0°C. Primeiramente, observaram qual catalisador se comportaria melhor em temperatura ambiente. Foi verificado que o DABCO reage melhor do que as fosfinas testadas, pois a reatividade dessas pode variar com a mudança de temperatura. Os autores se surpreenderam com a reação, uma vez que esta se procedeu rapidamente, mesmo à baixa temperatura. Então, foram testados alguns aldeídos diferentes com acrilato de metila, obtendo-se rendimentos satisfatórios, em menor tempo reacional (Esquema 16).



**Esquema 16**

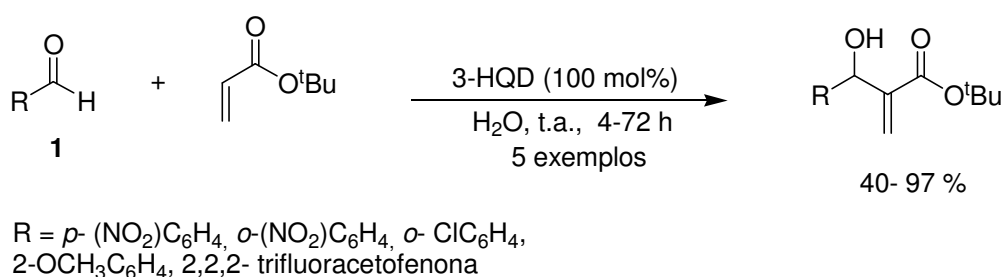
Hu e col.<sup>31</sup> notaram que o solvente dioxano, em meio aquoso, acelera a reação de Baylis-Hillman. A reação entre acrilato de metila e aldeídos reativos, em presença de uma quantidade estequiométrica de DABCO, levou a adutos de Baylis-Hillman em baixo tempo reacional (Esquema 17).



**Esquema 17**

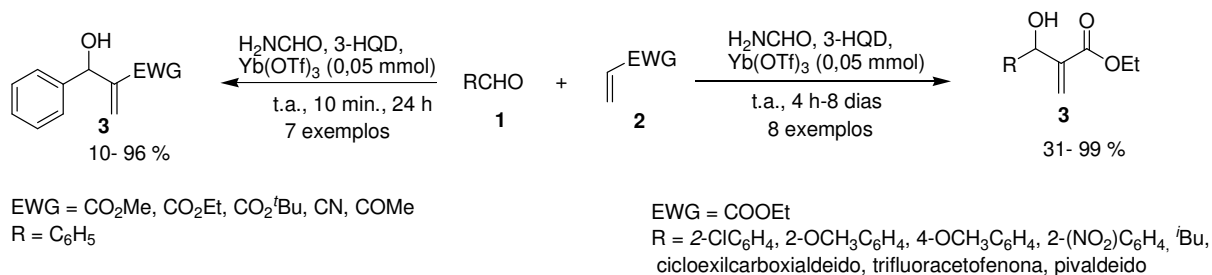
Aggarwal e col.<sup>11</sup> descreveram um método usando formamida e água para acelerar a reação. Inicialmente, testaram qual seria o melhor catalisador em meio

aquoso, e observaram que a 3-HDQ foi o melhor dentre eles, a qual foi testada com dois agentes, para verificar se a origem da aceleração foi a da água, devido aos efeitos hidrofóbicos. Foram testados *salting-in* cloreto de guanidínio (gnCl) e *salting-out* cloreto de lítio (LiCl). Se forem efeitos hidrofóbicos, os agentes *salting-in* deveriam desacelerar a reação, enquanto os agentes *salting-out* deveriam acelerar uma reação. Os resultados obtidos mostraram que tanto gnCl como LiCl, aumentaram a velocidade de reação. Isto significa que o efeito hidrofóbico não é a causa principal da aceleração. Foi demonstrado que o uso de acrilatos com água foi menos bem sucedido devido à rápida hidrólise, em particular com os ésteres etila e metila. O problema da hidrólise de ésteres é a transesterificação, logo, eles utilizaram acrilato de terc-butila, o qual é menos hidrolisável (Esquema 18).



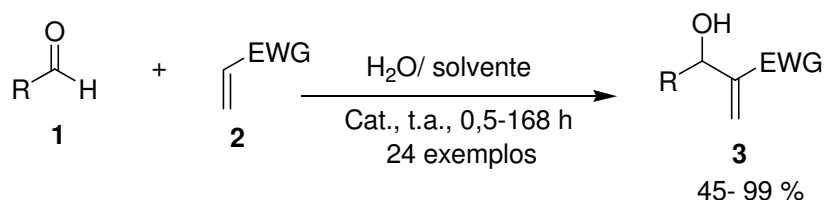
**Esquema 18**

Os autores testaram vários solventes e foi verificado que 5 equivalente de formamida oferece grande aceleração. Uma de suas vantagens é a possibilidade de não hidrolisar o éster. Descreveram que a origem da aceleração observada com formamida *N*-metilformamida e água aconteceram devido às ligações de hidrogênio, com menor contribuição dos efeitos hidrofóbicos da água. O pequeno aumento na taxa observada, quando sais (gnCl ou LiCl) são adicionados à água, poderia ser decorrente da solvatação do cátion, o qual irá aumentar um hidrogênio e, conseqüentemente, tornar mais fácil de fazer ligação com a água. Foi observada, também, aceleração, quando utilizaram co-catalisadores, como os triflatos, com a formamida (Esquema 19).



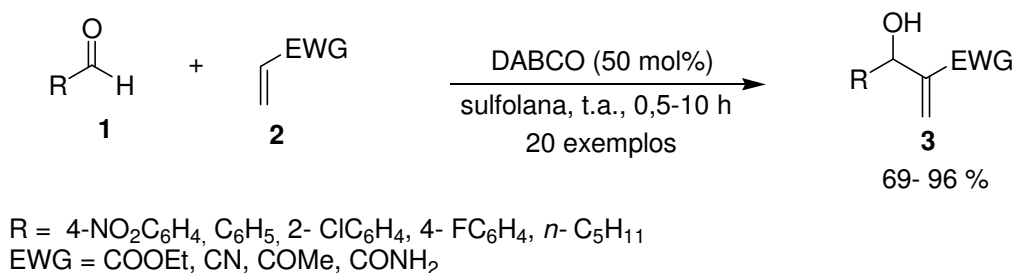
**Esquema 19**

Tang e col.<sup>32</sup> descreveram um método, em meio aquoso, e verificaram qual solvente e qual catalisador se comportariam melhor nesse meio. Todos os sistemas H<sub>2</sub>O/ solvente levaram a bons rendimentos, mas o que obteve melhores resultados foi o solvente THF, catalisador trimetilamina, com acrilato de metila (99% de rendimento) num tempo reacional de 2,5 h (Esquema 20).



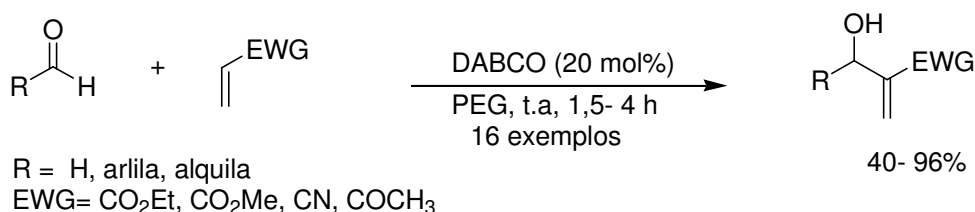
**Esquema 20**

Krishna e col.<sup>33</sup> testaram um novo solvente para acelerar a reação. Sulfolana-A, um solvente polar, aumentou a interação de equilíbrio com o enolato de amônio, formado durante a reação (Esquema 21).



**Esquema 21**

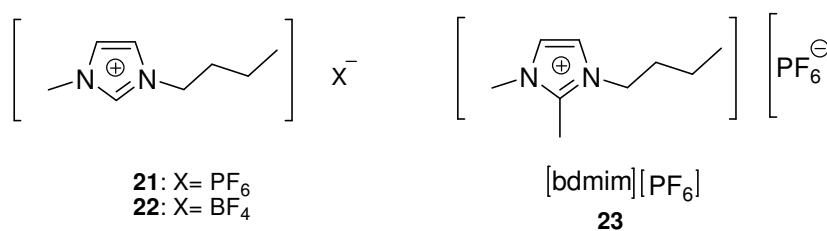
Chandrasekhar e col.<sup>34</sup> utilizaram PEG-400 como solvente para acelerar a reação, proporcionando uma química limpa, pois é um solvente reciclável. Além disso, é um solvente prótico que tem a finalidade de estabilizar o íon enolato de amônio e acelerar a reação (Esquema 22).



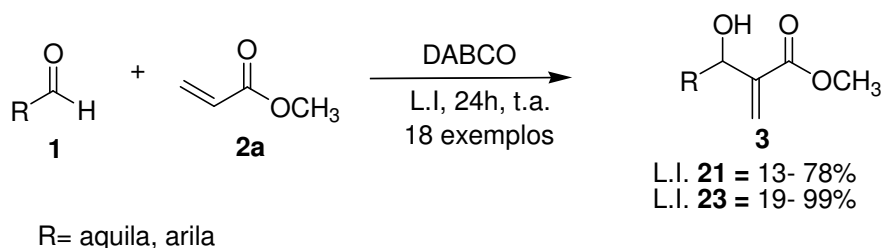
**Esquema 22**

### 3.3.1. Utilização líquidos iônicos

Chu e col.<sup>35</sup> descreveram a utilização de dois líquidos iônicos, a escolha por líquidos iônicos foi devido eles serem altamente polares, serem líquidos a temperatura ambiente, por possuírem pressão de vapor desprezível, possuem estabilidade química e térmica, não são inflamáveis e quando utilizados como solvente podem ser reciclados. Os autores utilizaram o hexafluorofosforato de butilmetil imidazólio ([bmim]PF<sub>6</sub>) **21** e hexafluorofosforato de butildmetil imidazólio ([bdmim]PF<sub>6</sub>) **23** (Figura 5), como solvente na reação de Baylis-Hillman foram obtidos bons rendimentos e utilizando que o líquido iônico **23** que foi quimicamente inerte, enquanto **21** interagiu com DABCO que, neste caso atua como base, retirando um próton do líquido iônico **21**, fazendo com que esse líquido iônico atue como nucleófilo, fazendo um ataque nucleofílico ao aldeído em vez do enolato de amônio, fazendo uma diminuição da velocidade reacional, proporcionando menores rendimentos comparado ao uso do líquido iônico **23**. O método foi empregado para, aldeídos, alifáticos, aromáticos e compostos α-β-insaturados para reação com acrilato de metila, na presença de DABCO, em tempo reacional de 24 horas (Esquema 23).

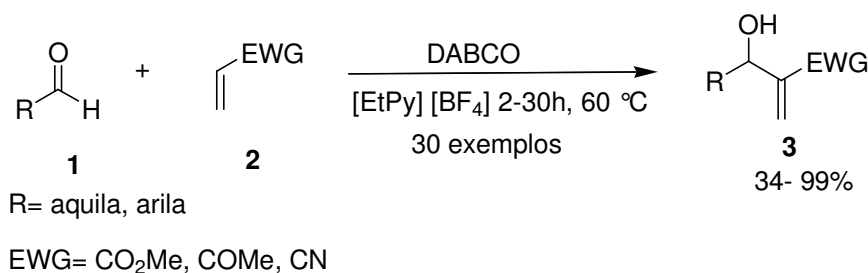


**Figura 5:** Líquidos iônicos imidazólio



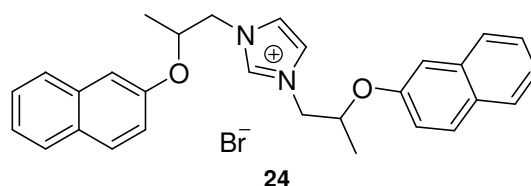
**Esquema 23**

Mais tarde, Gong e col.<sup>36</sup> testaram um líquido iônico de origem não imidazólico, tetrafluorborato de *N*-piridínio ([EtPy][BF<sub>4</sub>]). O rendimento e tempo reacional da reação de Baylis-Hillman foram comparados com dois líquidos iônicos de imidazólio. Verificou-se que o líquido iônico não imidazólico foi mais inerte e seu rendimento e velocidade reacional, mais altos, quando comparados a [bmim]PF<sub>6</sub>; todavia, foram semelhantes ao [bdmim]PF<sub>6</sub>. A reação ocorreu a 60° C e obtiveram-se rendimentos entre moderados e bons (Esquema 24).



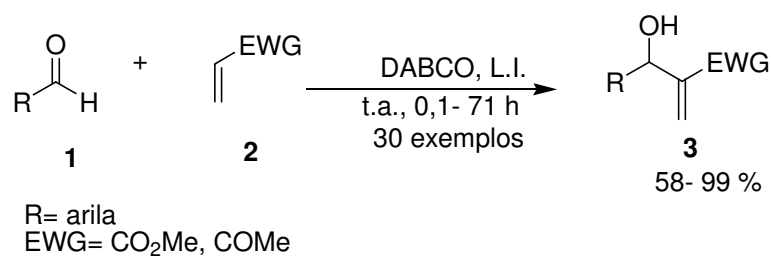
**Esquema 24**

Tsai e col.<sup>37</sup> descreveram um método que utiliza um líquido iônico di-naftaleno imidazólico **23**, sem o uso de solvente, para obtenção o aduto de Baylis-Hillman em menor tempo reacional. Foram testados vários aldeídos com metilacriato e metil-vinilcetona, e foram obtidos ótimos rendimentos, num baixo tempo reacional (Esquema 25).



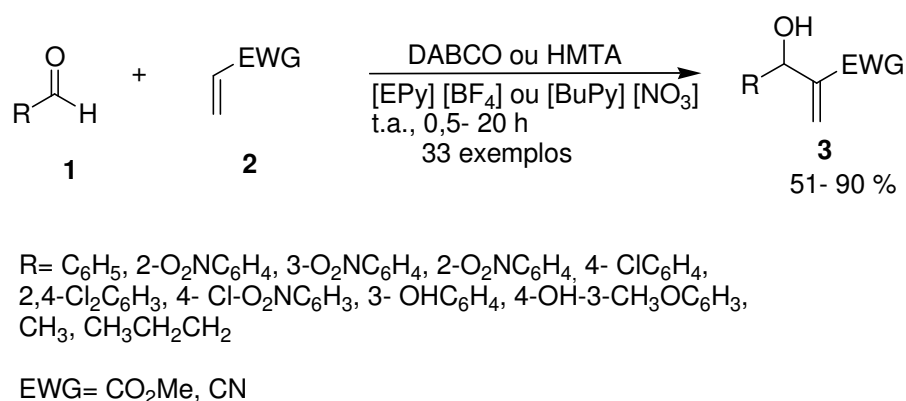
L.I.= brometo de (1,3-bis[2- naftaleno-2-oxi]propil] imidazólio

**Figura 6:** Líquido iônico de di-naftaleno



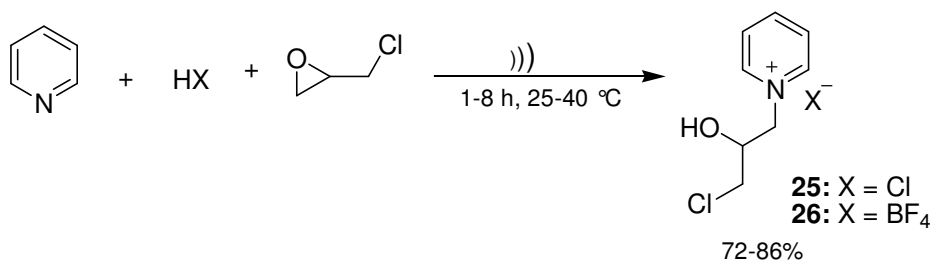
**Esquema 25**

Zhao e col.<sup>38</sup> descreveram o uso de um líquido iônico de piridínio como solvente para acelerar a reação de Baylis-Hillman. Os resultados obtidos foram melhores do que utilizando os solventes convencionais, como acetonitrila e THF. Os líquidos iônicos, nitrato de *N*-butilpiridínio ([BuPy][NO<sub>3</sub>]) e [EPy][BF<sub>4</sub>] foram os melhores nas condições reacionais empregadas. Dessa forma, ambos foram testados com diversos aldeídos e com o substrato acrilonitrila. Somente o [EPy][BF<sub>4</sub>] foi testado com acrilato de metila, por possuir melhores rendimentos num menor período de tempo. Foi testada também, no lugar de DABCO, outra amina terciária, HMTA (Hexametilenotetraamina), obtendo-se bons rendimentos (Esquema 26).

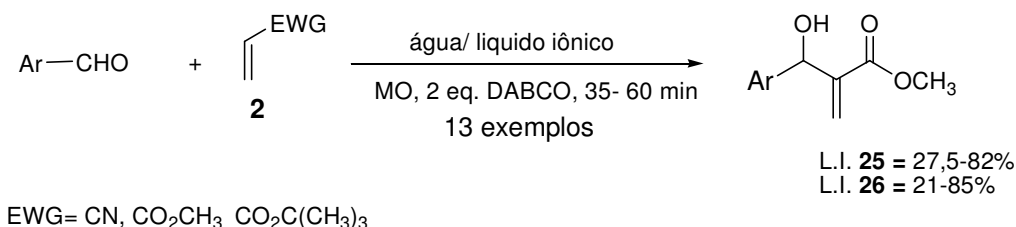


**Esquema 26**

Recentemente, Zhao e col.<sup>39</sup> desenvolveram uma síntese simples de um novo líquido iônico de piridínio, aplicando-o nome cloreto e tetrafluorborato de 1-(3-cloro-2-hidroxi-propil)-piridínio (Figura 7) para acelerar a reação de Baylis-Hillman. Os líquidos iônicos de cloreto e tetrafluorborato de 1-(3-cloro-2-hidroxi-propil)-piridínio foram sintetizados a partir de irradiação com ultrassom. Os autores obtiveram bons resultados em baixo tempo reacional (Esquema 27).



**Figura 7:** Líquido iônico de piridínio

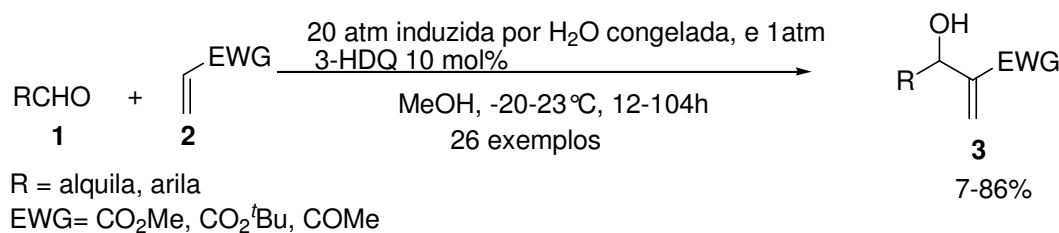


**Esquema 27**

### 3.4. Outros métodos para acelerar a reação de Baylis-Hillman

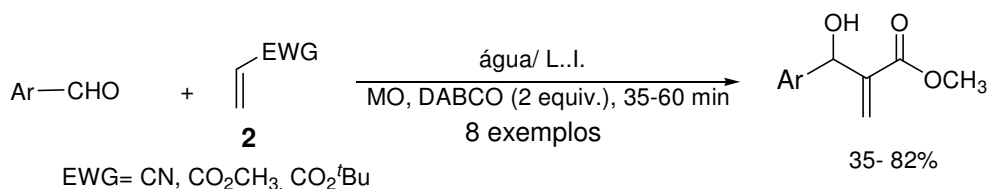
O uso de pressões altas é útil para acelerar diversas reações orgânicas, mas estas requerem aparelhos muito sofisticados.

Hayashi e col.<sup>12</sup> observaram grande aceleração da reação de Baylis-Hillman utilizando altas pressões e baixas temperaturas. Inicialmente, os autores verificaram qual catalisador se comportaria melhor, sendo o de sua escolha o 3-HDQ e o solvente, o metanol. Portanto, testaram a reação de diversos aldeídos com acrilato de metila e observaram grande aceleração da reação com ótimos rendimentos (Esquema 28).



**Esquema 28**

Antunes e col.<sup>40</sup> descreveram a síntese do aduto Morita-Baylis-Hillman utilizando dois líquidos iônicos [bmim]PF<sub>6</sub> **21** e tetrafluorborato de butilmetilimidazólio ([bmim]BF<sub>4</sub>) **22**, em meio aquoso. A reação acelerou drasticamente sob radiação com micro-ondas. O produto foi obtido num tempo de no máximo 60 minutos, com rendimentos satisfatórios (Esquema 29).



**Esquema 29**

A irradiação com ultrassom é amplamente aplicada em reações orgânicas devido ao seu efeito sonoquímico. A incidência de ondas ultrassônicas sobre os sistemas químicos pode resultar na aceleração de alguns processos químicos, além de, geralmente, serem mais fáceis de trabalhar que os métodos convencionais de agitação.

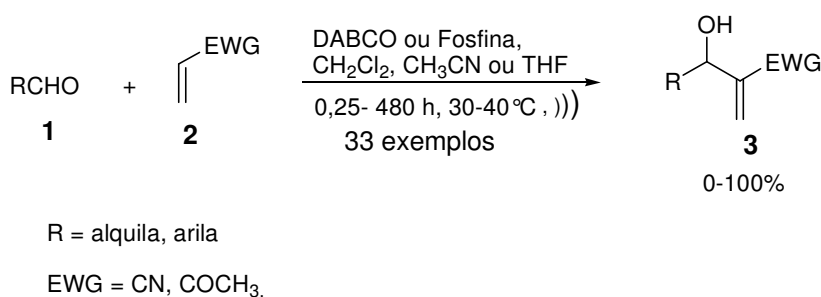
Estudos relataram que o uso de ultrassom acelera drasticamente a reação de Baylis-Hillman, principalmente quando aldeídos aromáticos são usados como eletrófilos.

Roos e col.<sup>13</sup> descreveram o primeiro caso da reação de Baylis-Hillman utilizando ultrassom, eles observaram a relação do ultrassom com a temperatura, não modificaram os substratos e nem a concentração do catalisador.

Coelho e col.<sup>41</sup> também descreveram o uso de ultrassom. Nesse estudo, deram maior ênfase nos aldeídos aromáticos e utilizaram diferentes aldeídos

alifáticos e  $\alpha$ - $\beta$ -insaturados. O objetivo foi o de avaliar diferentes catalisadores sob influência do ultrassom e dos substituintes incorporados aos aldeídos.

Para os aldeídos aromáticos, tiveram preferência por aqueles substituídos com grupos doadores de elétrons, na medida em que esse é mais resistente a formar o produto de Baylis-Hillman (Esquema 30). Como esperado, a presença de grupos retiradores de elétrons ligados ao anel aromático acelerou a reação e grupos doadores de elétrons provocaram uma taxa de diminuição da velocidade. Em quase todos os casos houve aceleração da reação; entretanto, não houve formação do produto quando o aldeído foi o 4-metilsulfonilbenzaldeído.



**Esquema 30**

Recentemente, Coelho e col.<sup>42</sup> utilizaram o líquido iônico imidazólio, o [bmim]PF<sub>6</sub>, comparando seu comportamento em três temperaturas diferentes, com e sem utilização de ultrassom, para a formação do produto de Baylis-Hillman. O líquido iônico foi testado a 0 °C com e sem o uso de ultrassom. Os autores observaram que em 30 minutos de reação os rendimentos foram semelhantes. Quando a reação foi submetida a 50 °C, o líquido iônico proporcionou maiores rendimentos sem o uso de ultrassom. O líquido iônico não se comportou bem ao uso de ultrassom à temperatura ambiente, proporcionando um rendimento baixo, de 25%, comparado à ausência de seu uso, de 82%. Os autores testaram vários aldeídos com acrilato de metila, nessas melhores condições, ou seja, sem uso de ultrassom, com variação de tempo de 1-168 horas (Tabela 2).

**Tabela 2:** Comparação dos resultados do aduto de Baylis-Hillman em diferentes temperaturas

| Linha | Aldeído                       | L.I. 0 °C |       | L.I. 50 °C |       | t.a.    |       |
|-------|-------------------------------|-----------|-------|------------|-------|---------|-------|
|       |                               | Temp(h)   | Rend% | Temp(h)    | Rend% | Temp(h) | Rend% |
| 1     | 4-NO <sub>2</sub> benzaldeído | 4         | >99   | 4          | >99   | 72      | 45    |
| 2     | 4-metilbenzaldeído            | 96        | 80    | 96         | 20    | 720     | 20    |
| 3     | 3-piridilcarboxialdeído       | 1         | 95    | 1          | 90    | 4       | 90    |
| 4     | 2-cloroquinolilcarbaideído    | 4         | 87    | 4          | 87    | 8       | 89    |
| 5     | Benzaldeído                   | 24        | 71    | 24         | 36    | 144     | 25    |
| 6     | 2-bromobenzaldeído            | 96        | 60    | 96         | 95    | 102     | 12    |
| 7     | Heptanal                      | 96        | 34    | 96         | 15    | 168     | 15    |
| 8     | propanal                      | 96        | 70    | 96         | 82    | 120     | 71    |

---

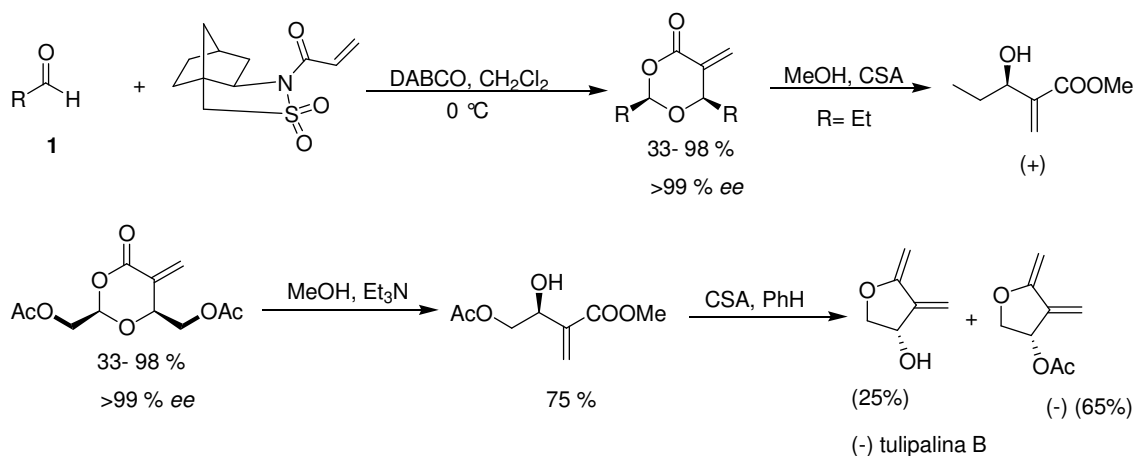
***APLICAÇÃO DO ADUTO DE BAYLIS-  
HILLMAN***

---

## 4. APLICAÇÃO DO ADUTO DE BAYLIS-HILLMAN

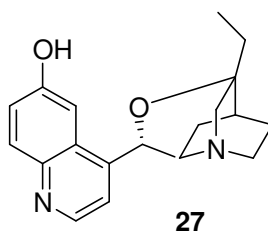
O aduto de Baylis-Hillman contém, no mínimo, três grupos funcionais, o  $\alpha$ -metileno, a hidroxila, e o grupo retirador de elétrons. Esses grupos são úteis em várias transformações estereosseletivas e vários esforços já foram feitos nesse sentido, levando ao desenvolvimento de metodologias simples, as quais envolvem técnicas altamente estereosseletivas.<sup>44</sup> De fato, algumas dessas metodologias foram empregadas com sucesso na síntese de várias moléculas biologicamente ativas de origem natural ou sintética.<sup>1</sup>

Leahy e col.<sup>43</sup> relataram a versão assimétrica com o uso do nucleófilo quiral, acrilamida derivado do sultam de Oppolzer com vários aldeídos. Após a remoção do auxiliar nos adutos, estes apresentaram excessos enantioméricos maiores que 99%; entretanto, a reação de sultam com benzaldeído não funcionou, constituindo-se, até o momento, uma limitação metodológica. Por outro lado, tem sido empregada para sintetizar importantes produtos naturais, como (-)-tulipalina B (Esquema 31).

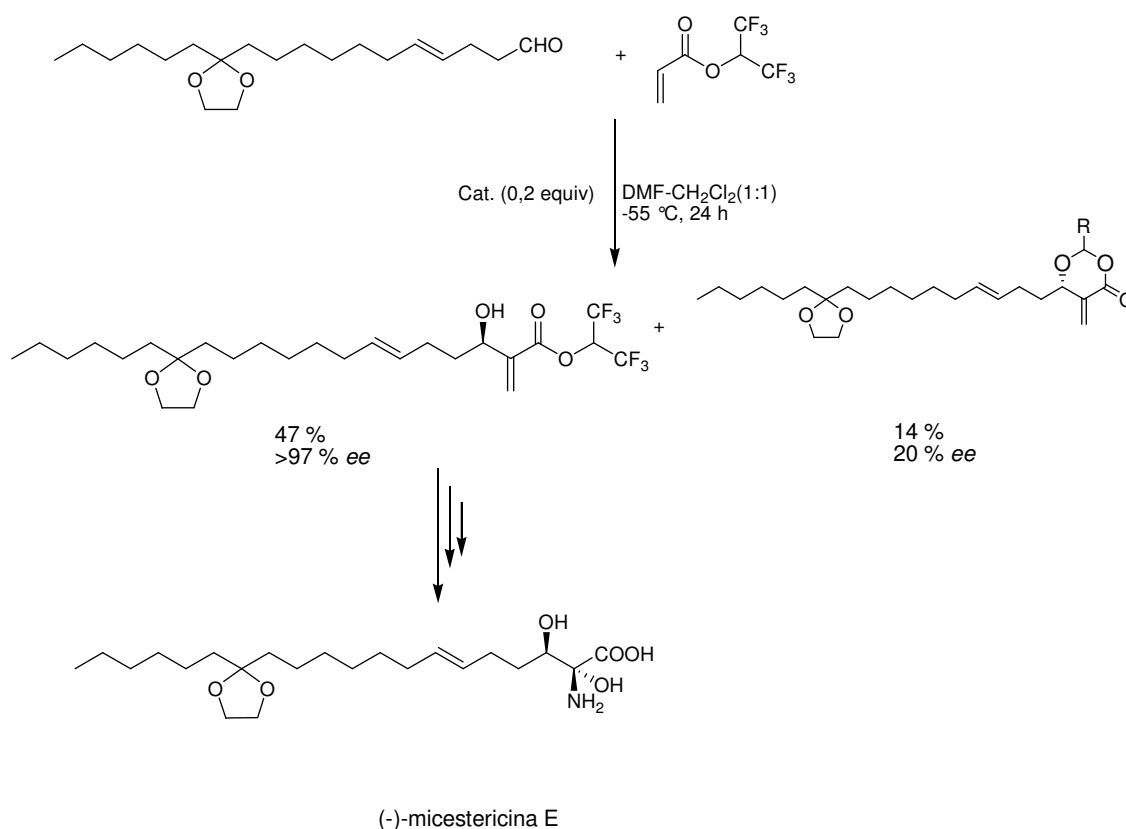


Esquema 31

Hatekeyama e col.<sup>44</sup> descreveram elegante síntese de um potente imunossupressor, na qual a reação chave foi a reação de Baylis-Hillman (-) micesteticina E. A reação é catalisada pela base nitrogenada quiral (Figura 8) derivada da quinuclidina, ela é um catalisador assimétrico **27** (Esquema 32).

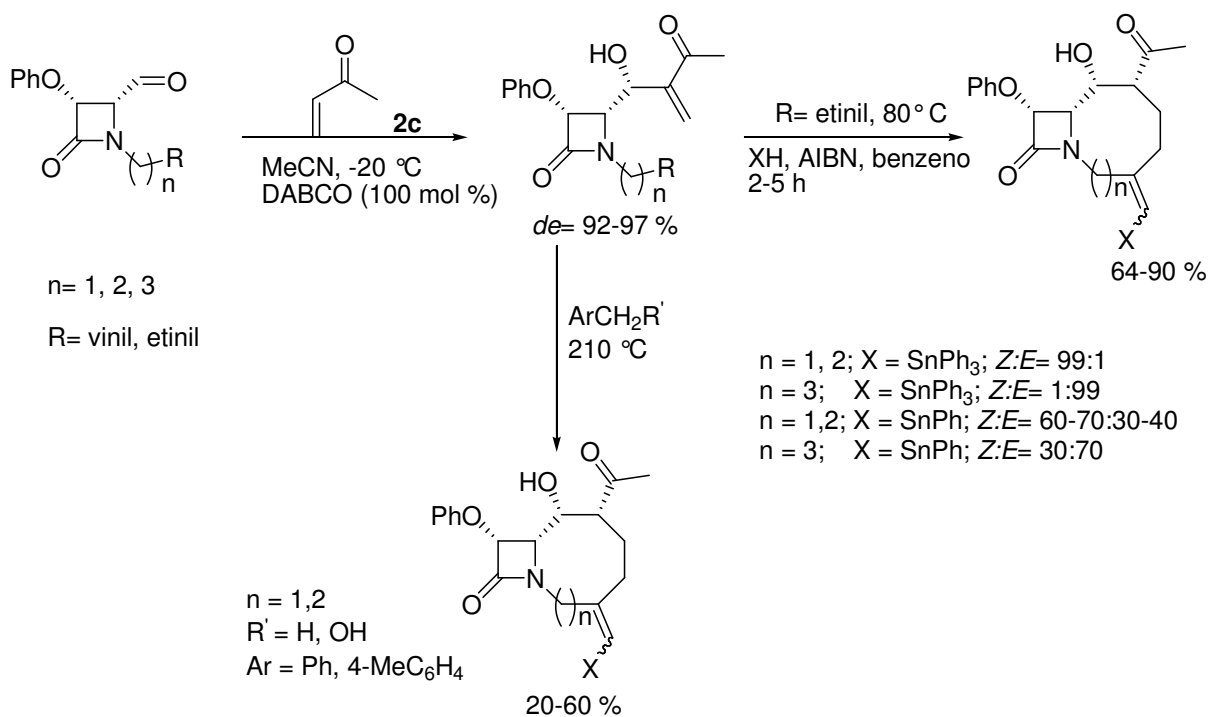


**Figura 8:** Catalisador assimétrico



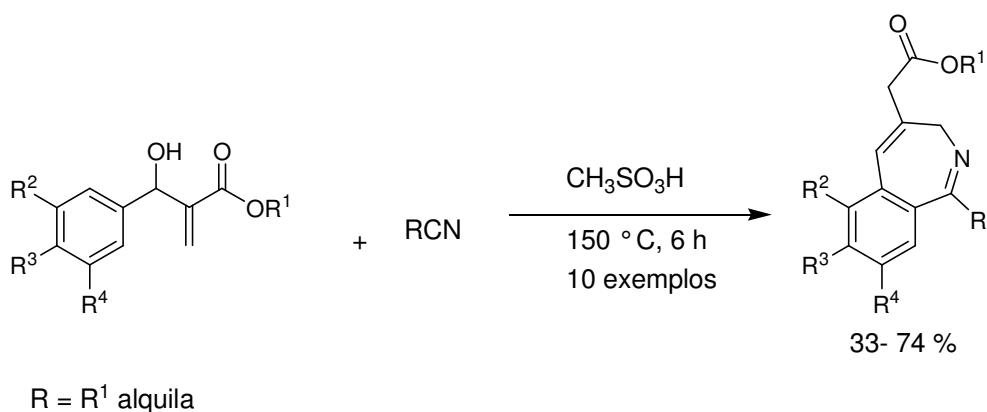
**Esquema 32**

Alcaide e col.<sup>45</sup> utilizaram um composto opticamente puro, 1-alceno-4-oxoazetidina-2-carbaldeído, como eletrófilo, em reações com metilvinilcetona, resultando em uma alta estereosseletividade. Os adutos foram, posteriormente, transformados em anéis β-lactâmicos, os quais são estruturas que compõem alguns antibióticos (Esquema 33).



**Esquema 33**

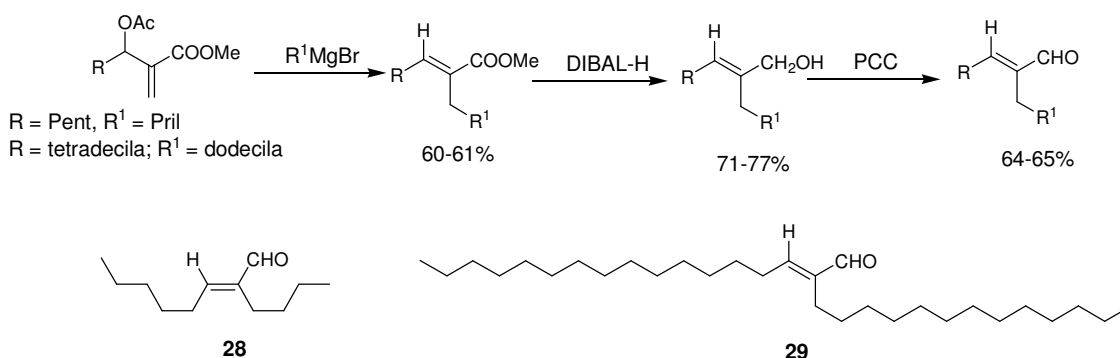
Basavavaiah e Satyanarayana<sup>46</sup> descreveram a síntese de 2-benzodiazepinas a partir do aduto de Baylis-Hillman, via reação de Ritter e Houben-Hoesch. Os compostos benzodiazepínicos estão presentes em diversos medicamentos, como um potente analgésico e hipotensor, utilizado também para o tratamento de Alzheimer (Esquema 34).



**Esquema 34**

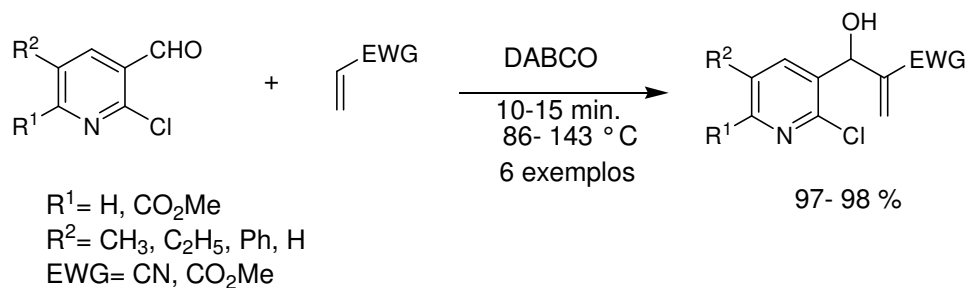
Basavaiah e col.<sup>47</sup> utilizaram, com sucesso, a metodologia do aduto Baylis-Hillman para a síntese de produtos naturais, como por exemplo, um componente do feromônio de uma formiga **28** (2E) 2-butiloct-2-enal, essa é encontrada na África

cujo nome *Oecophylla longinoda*, e um metabólito anormal da alga vermelha **29** *Laurencia species* (2*E*)-2-tridecylheptadec-2-enal (Esquema 35).



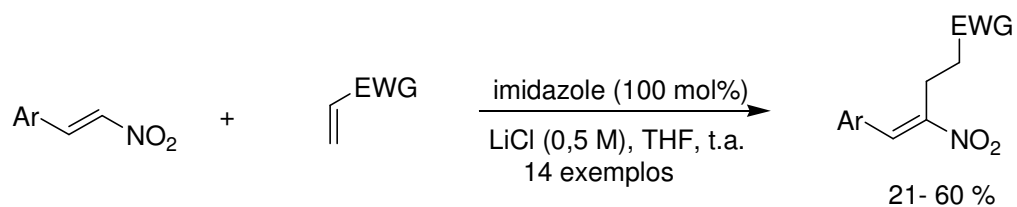
**Esquema 35**

Rao e col.<sup>48</sup> sintetizaram diversos adutos de Baylis-Hillman com atividade antimalárica contra o *Plasmodium falciparum* e *P. vivax*. Os adutos de Baylis-Hillman foram sintetizados a partir de diferentes derivados, do 2-cloronicotinaldeído, reagindo com acrilonitrila ou acrilato de metila para obter seus respectivos produtos (Esquema 36).



**Esquema 36**

Panda e col.<sup>49</sup> relataram a síntese de um produto com atividade anti-neoplásica, a partir do aduto de Baylis-Hillman originado de reação nitroetileno com alcenos ativados, como o acrilato de metila e metilvinil cetona. Todos os adutos sintetizados inibiram a proliferação da célula do câncer cervical em humanos (HeLa) sendo que o derivado de 4-metoxifenil/estireno foi o mais ativo *p*-anisaldeído (Esquema 37).



Ar = 2- Furyl, 2- tienil, 3-Furil, 3-tienil,  
 4- ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4- OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 3,4- (OCH<sub>2</sub>O)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>,  
 3,4- (OMe)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**Esquema 37**

---

***APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO  
DOS RESULTADOS***

---

## 5. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos relativos à preparação de  $\beta$ -hidroxi- $\alpha$ -metileno ésteres, nitrilas e cetonas utilizando líquido iônico de selenônio como cocatalisador para acelerar as reações.

Será apresentado, a seguir, o procedimento visando à otimização das condições reacionais, a discussão dos resultados e a apresentação dos dados espectrais dos compostos obtidos neste trabalho. Por fim, será discutida uma proposta mecanística para a reação de Baylis-Hillman, utilizando o líquido iônico de selenônio como cocatalisador.

### 5.1. Otimização das condições reacionais

As primeiras reações foram realizadas com o objetivo de determinar as melhores condições reacionais para síntese do aduto de Baylis-Hillman. Testamos acetonitrila, glicerina e diclorometano como solventes. O líquido iônico tetraflouroborato de butilmetil imidazólio ([bmim]BF<sub>4</sub>), foi testado como solvente e como cocatalisador. Os testes foram feitos inicialmente com benzaldeído e acrilato de metila (Tabela 3).

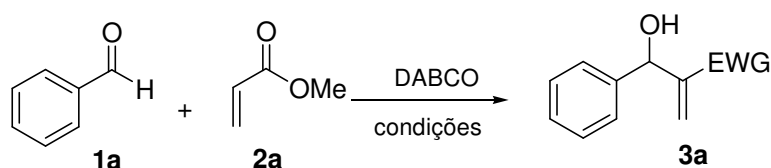
Sendo utilizado, para tal estudo, benzaldeído **1a** (2,5 mmol), acrilato de metila **2a** (2,5 mmol), DABCO (100 mol%), acetonitrila, dicloro metano e glicerina (100 mol %), [bmim]BF<sub>4</sub> (5-100 mol%), [pbeSe]BF<sub>4</sub> (5 mol%). As reações foram submetidas a um tempo reacional de 2-24 horas, à temperatura ambiente e a 60 °C (Esquema 38).

Inicialmente, foi realizado um estudo sobre as proporções dos reagentes e catalisadores, assim como a ordem de adição dos reagentes. Concluímos que, para obtermos melhores resultados, na obtenção de **3a**, o DABCO e [pbeSe]BF<sub>4</sub> devem ser adicionados a uma mistura do alceno ativado e do aldeído em acetonitrila.

A ideia inicial era o desenvolvimento de uma metodologia mais limpa para a reação de Baylis-Hillman que empregasse o novo sal de selenônio, tetrafluoro borato de fenil butiletil selenônio [pbeSe]BF<sub>4</sub> como cocatalisador.

Dessa forma inicialmente utilizamos o [bmim]BF<sub>4</sub> (5 mol%), juntamente com o [pbeSe]BF<sub>4</sub> (5 mol%), como cocatalisadores, sem o uso de solvente, após 2 horas

de agitação à temperatura ambiente. O produto foi obtido com 44% de rendimento (Tabela 3, linha 3), enquanto que, quando utilizamos somente um dos líquidos iônicos, os rendimentos foram semelhantes (Tabela 3, linhas 4 e 5). Já quando o [bmim]BF<sub>4</sub> (100 mol%) foi utilizado como solvente e somente o [pbeSe]BF<sub>4</sub> como cocatalisador, a reação teve um produto com rendimento de 52% (Tabela 3, linha 8). Quando o tempo reacional foi aumentado para 6 e 24 horas, os rendimentos aumentaram, mas não satisfatoriamente (Tabela 3, linhas 11 e 15). Utilizando o solvente acetonitrila (100 mol%), os rendimentos, nos tempos 2 e 6 horas, foram semelhantes, com o valor aproximado de 63% (Tabela 3, linhas 13 e 16). Já quando a reação foi submetida a um tempo maior, 24 horas, o rendimento aumentou para 77% (Tabela 3, linha 12) na presença do líquido iônico de selenônio. Na ausência do líquido iônico de selenônio o aduto **3a**, foi obtido em apenas 59% de rendimento após 24 horas (Tabela 3, linha 20). Testamos também diclorometano e glicerina como solventes, mas os resultados não foram igualmente satisfatórios.



**Esquema 38**

**Tabela 3.** Estudo da otimização da reação entre **1a** e **2a**<sup>a</sup>

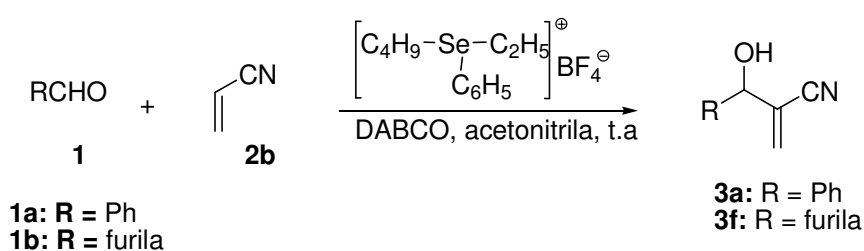
| Linha | [pbeSe]BF <sub>4</sub><br>(mol%) | [bmim]BF <sub>4</sub><br>(mol%) | Glicerina<br>(mol%) | MeCN<br>(mol%) | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>(mol%) | Temperatura | Tempo<br>(h) | Redimento <sup>b</sup><br>(%) |
|-------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------|----------------|-------------------------------------------|-------------|--------------|-------------------------------|
| 1     | 5                                | 5                               | -                   | 100            | -                                         | t.a         | 2            | 30                            |
| 2     | 5                                | -                               | -                   | -              | -                                         | t.a         | 24           | 21                            |
| 3     | 5                                | 5                               | -                   | -              | -                                         | t.a         | 2            | 44                            |
| 4     | 5                                | -                               | -                   | -              | -                                         | t.a         | 2            | 44                            |
| 5     | -                                | 5                               | -                   | -              | -                                         | t.a         | 2            | 40                            |
| 6     | -                                | 5                               | -                   | 100            | -                                         | t.a         | 2            | 42                            |
| 7     | -                                | -                               | -                   | 100            | -                                         | t.a         | 2            | 23                            |
| 8     | 5                                | 100                             | -                   | -              | -                                         | t.a         | 2            | 52                            |
| 9     | 5                                | -                               | 100                 | -              | -                                         | t.a         | 2            | 34                            |
| 10    | -                                | -                               | 100                 | -              | -                                         | t.a         | 2            | 23                            |
| 11    | 5                                | 100                             | -                   | -              | -                                         | t.a         | 6            | 65                            |
| 12    | 5                                | -                               | -                   | 100            | -                                         | t.a         | 24           | 77                            |
| 13    | 5                                | -                               | -                   | 100            | -                                         | t.a         | 2            | 62                            |
| 14    | -                                | -                               | 100                 | -              | -                                         | t.a         | 24           | 15                            |

|    |   |     |   |     |     |       |    |    |
|----|---|-----|---|-----|-----|-------|----|----|
| 15 | 5 | 100 | - | -   | -   | t.a   | 24 | 63 |
| 16 | 5 | -   | - | 100 | -   | t.a   | 6  | 63 |
| 17 | 5 | 5   | - | 100 | -   | t.a   | 24 | 47 |
| 18 | - | 100 | - | -   | -   | t.a   | 24 | 55 |
| 19 | 5 | 5   | - | -   | -   | t.a   | 24 | 55 |
| 20 | - | -   | - | 100 | -   | t.a   | 24 | 59 |
| 21 | 5 | 5   | - | 100 | -   | t.a   | 6  | 69 |
| 22 | 5 | -   | - | -   | 100 | t.a   | 24 | 22 |
| 23 | 5 | -   | - | -   | 100 | t.a   | 2  | 17 |
| 24 | 5 | -   | - | -   | 100 | t.a   | 6  | 20 |
| 25 | 5 | -   | - | 100 | -   | 60 °C | 24 | 30 |

<sup>a</sup> Condições reacionais: benzaldeído **1a** (2,5 mmol), acrilato de metila **2a** (2,5 mmol), DABCO (100 mol%), acetonitrila, dicloro metano e glicerina (100 mol %), [bmim]BF<sub>4</sub> (5-100 mol%), [pbeSe]BF<sub>4</sub> (5 mol%).

<sup>b</sup> Rendimento de produtos isolados.

Sabendo então que, o líquido iônico de selenônio acelera a reação de Baylis-Hillman, foi verificado qual era a melhor condição reacional para o alceno ativado acrilonitrila, utilizando dois aldeídos, benzaldeído **1a** e furaldeído **1b** (Esquema 39, Tabela 4). Podemos observar que, a reação funciona melhor com o furaldeído que após 2 horas à temperatura ambiente, forneceu o aduto **3f** com rendimento de 78% (Tabela 4, linha 4). Já a reação com o benzaldeído, para fornecer um rendimento semelhante, teve de ser submetido a aquecimento de 60 °C ou um tempo reacional maior **3a** (Tabela 4, linhas 1 e 2).



**Esquema 39**

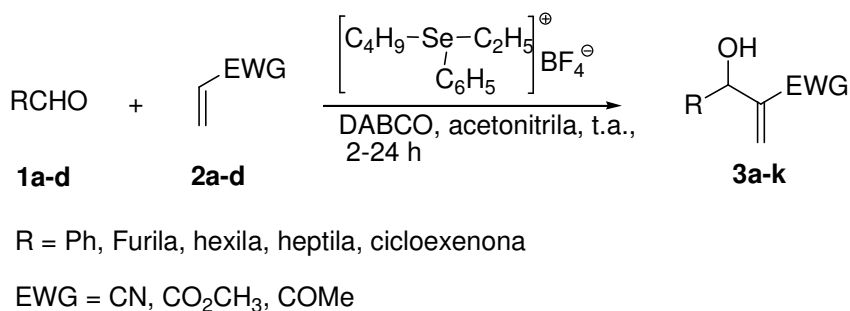
**Tabela 4:** Estudo da otimização da reação entre **1a**, **b** e **2b**

| Linha | Aldeído               | Tempo h        | Rendimento <sup>c</sup> % |
|-------|-----------------------|----------------|---------------------------|
| 1     | PhCHO, <b>1a</b>      | 2 <sup>a</sup> | 77                        |
| 2     | PhCHO, <b>1a</b>      | 6 <sup>b</sup> | 77                        |
| 3     | PhCHO, <b>1a</b>      | 24             | 66                        |
| 4     | Furaldeído, <b>1b</b> | 2 <sup>b</sup> | 78                        |
| 5     | Furaldeído, <b>1b</b> | 6              | 59                        |
| 6     | Furaldeído, <b>1b</b> | 24             | 75                        |

<sup>a</sup>aquecimento de 60 °C, <sup>b</sup> temperatura ambiente

<sup>c</sup> Rendimento dos produtos isolados

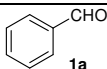
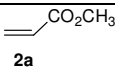
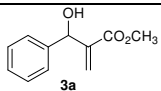
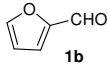
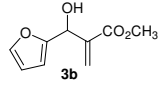
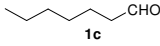
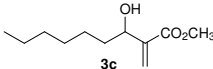
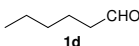
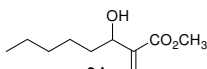
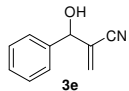
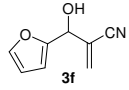
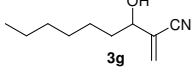
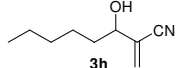
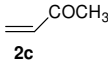
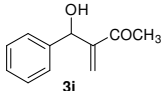
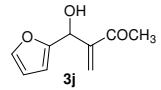
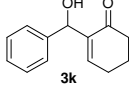
Após a determinação das melhores condições reacionais, o procedimento foi estendido para outros aldeídos como, hexanal, heptanal e outros alcenos ativados como, metilvinil cetona e a cicloexenona (Esquema 40, Tabela 5). Como pode ser observado, o método é geral e pode ser empregado para aldeídos aromáticos e alifáticos, bem como para diferentes alcenos deficientes de elétrons. O procedimento experimental é bastante simples e consiste na mistura do líquido iônico de selenônio ao meio reacional, à temperatura ambiente e sob agitação vigorosa. A reação foi acompanhada por CCD e extraída com acetato de etila; em seguida, o solvente, evaporado no rotaevaporador e por fim, o óleo resultante foi colocado na bomba de vácuo para a remoção total do solvente. Os produtos foram purificados em coluna cromatográfica e identificados através da análise de RMN <sup>13</sup>C, RMN <sup>1</sup>H, massas e espectroscopia de absorção no infravermelho.

**Esquema 40**

Pode ser observado que as reações entre aldeídos alifáticos **1c** e **1d** e acrilato de metila **2a** (Tabela 5, linhas 3 e 4) proporcionaram menores rendimentos do que quando utilizamos o alceno ativado, acrilonitrila **2b** (Tabela 5, linhas 7 e 8). Quando utilizamos acrilonitrila, como alceno ativado, o benzaldeído teve que ser submetido a um tempo reacional de 6 horas (Tabela 5, linha 5), para a obtenção de um rendimento semelhante ao furaldeído, com tempo reacional de 2 horas (Tabela 5, linha 6). Quando utilizamos outros dois alcenos ativados como, a metilvinil cetona **2c** e a cicloexenona **2d** respectivamente, os rendimentos foram insatisfatórios, sendo então uma limitação da reação (Tabela 5, linhas 9,10,11).

Em suma, o líquido iônico proporcionou a aceleração da reação, resultando nos adutos de Baylis-Hillman rendimentos de moderados a bons. O método se mostrou bastante útil para as reações, empregando acrilonitrila e acrilato de metila como alcenos ativado.

**Tabela 5.** Síntese do aduto de Baylis-Hillman<sup>a</sup>

| Linha | Aldeído (1)                                                                             | Alceno (2)                                                                                | Produto (3)                                                                                | Tempo (h) | Rend <sup>b</sup> (%) |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------|
| 1     | <br>1a | <br>2a   | <br>3a   | 24        | 77                    |
| 2     | <br>1b | 2a                                                                                        | <br>3b   | 24        | 62                    |
| 3     | <br>1c | 2a                                                                                        | <br>3c   | 24        | 45                    |
| 4     | <br>1d | 2a                                                                                        | <br>3d   | 24        | 39                    |
| 5     | 1a                                                                                      | <br>2b   | <br>3e   | 6         | 77                    |
| 6     | 1b                                                                                      | 2b                                                                                        | <br>3f   | 2         | 78                    |
| 7     | 1c                                                                                      | 2b                                                                                        | <br>3g   | 7         | 62                    |
| 8     | 1d                                                                                      | 2b                                                                                        | <br>3h | 6         | 75                    |
| 9     | 1a                                                                                      | <br>2c | <br>3i | 24        | 45                    |
| 10    | 1b                                                                                      | 2c                                                                                        | <br>3j | 24        | 48                    |
| 11    | 1a                                                                                      | <br>2d | <br>3k | 24        | 39                    |

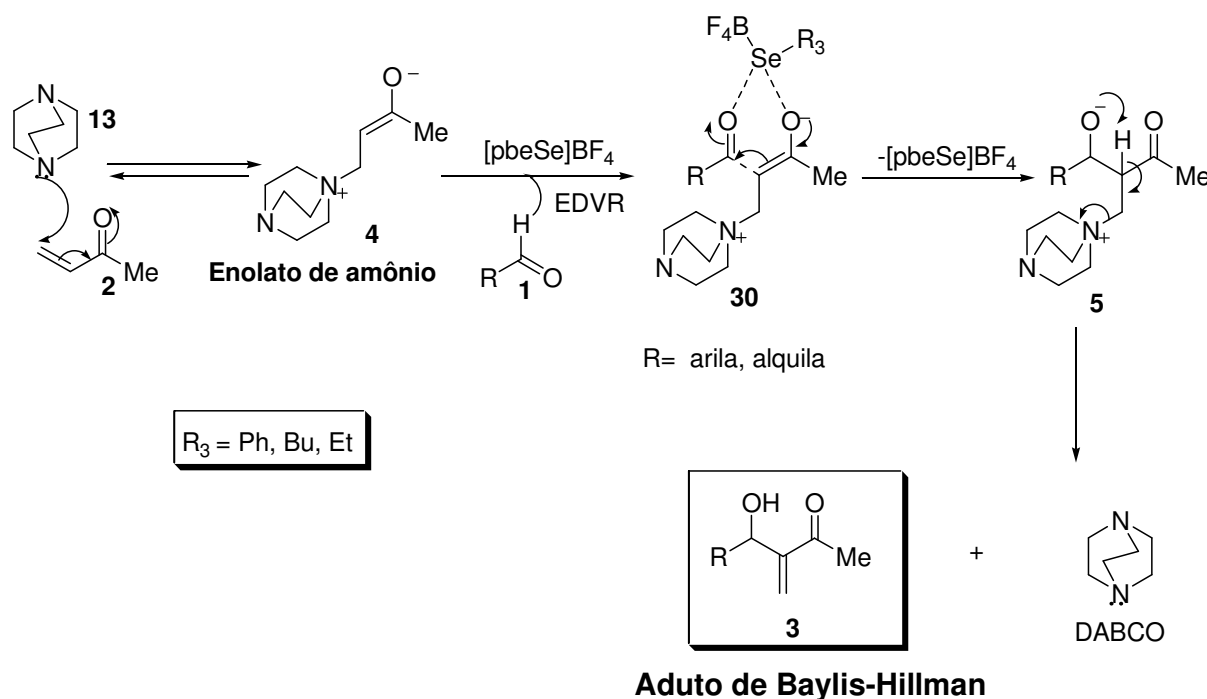
<sup>a</sup>Condições reacionais: DABCO 100 mol%, aldeído 100 mol% (2,5 mmol), alceno 100 mol% (2,5 mmol), acetonitrila 100 mol% (2,5 mmol), [pbeSe][BF<sub>4</sub>] 5 mol% (0,125 mmol), temperatura ambiente.

<sup>b</sup>Rendimento de produtos isolados.

## 5.2. Mecanismo proposto

Analizando os dados da Tabela 5, propõe-se que o líquido iônico de selenônio estabiliza o zwitterion enolato de amônio o qual é formado pela adição conjugada da amina terciária ao alceno ativado (Esquema 41). O líquido iônico atua

como um ácido de Lewis formando o complexo amina-ácido de Lewis, o qual já foi descrito por Aggarwal<sup>16</sup> e Kobayash<sup>17</sup>. Com essa estabilização o ataque nucleofílico ao aldeído fica mais favorável, sendo essa a etapa determinante da velocidade da reação (EDVR), aumentando assim a velocidade da reação. Posteriormente, ocorre migração do próton, para, então, desencadear a liberação do catalisador e a consequente formação do produto de Baylis-Hillman.



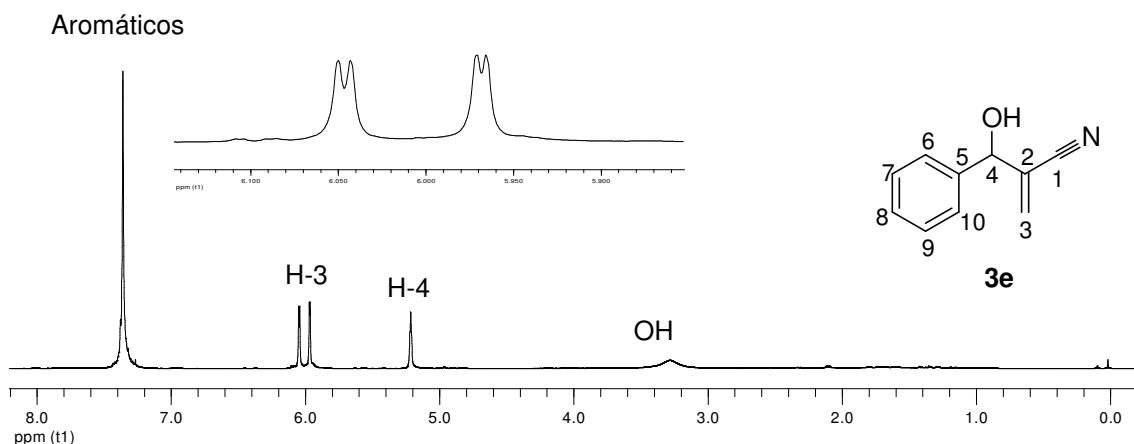
Esquema 41

### 5.3. Apresentação dos dados espectrais

#### 5.3.1. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (<sup>1</sup>H)

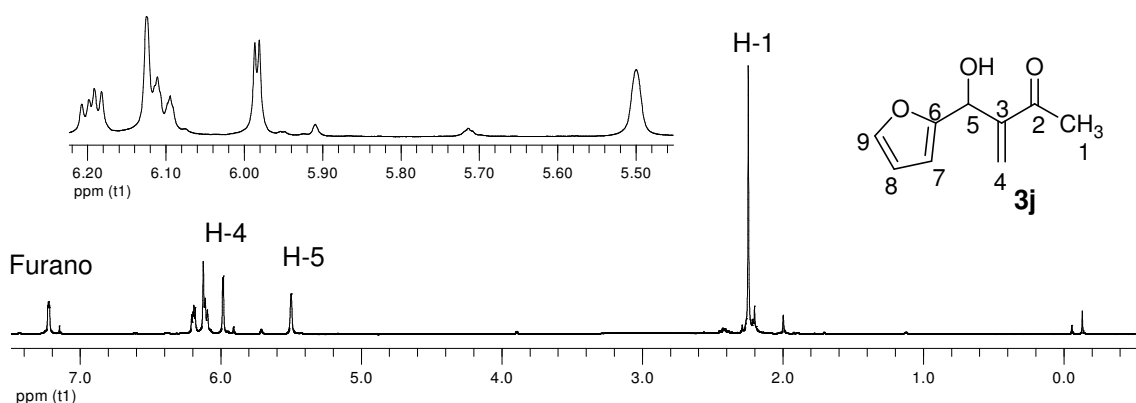
Os espectros de RMN <sup>1</sup>H dos adutos de Baylis-Hillman sintetizados, apresentam como principais características sinais nas regiões entre 7,6 e 7,2 ppm, relativos aos átomos de hidrogênio aromáticos e entre 7,0 e 5,5 ppm referentes aos hidrogênios vinílicos. Outro indício da formação do produto de Baylis-Hillman é um sinal nas regiões entre 6,5 e 3,5 ppm referente ao hidrogênio ligado ao carbono carbinólico.

Elegemos os compostos **3e**, **3c** e **3j** para uma breve discussão de seus espectros de RMN.



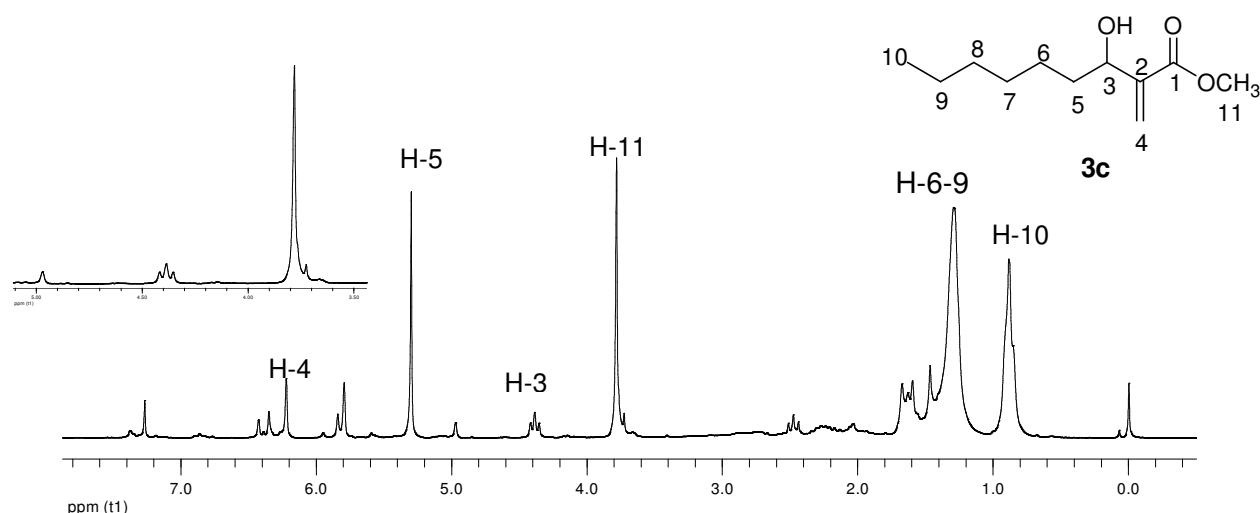
**Figura 9:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **3e**

Como pode ser observado (Figura 9), no espectro de RMN  $^1\text{H}$  relativo a 2-(fenilidrox) metilacrilonitrila **3e**, o espectro apresentou como principais sinais, um singlete longo em 3,27 ppm com integral relativa a 1 H, referente ao H do grupo hidroxila; um singlete em 5,19 ppm com integral relativa a 1 H, referente ao hidrogênio do carbono carbinólico H-4, dois dupletos em 5,94 e 6,03 ppm com  $J = 1,0$  Hz e  $J = 1,4$  Hz, respectivamente, referentes aos dois hidrogênios vinílicos H-3. Por fim, um multipletto na região de 7,24- 7,35 ppm referente aos 5 hidrogênios do anel aromático.



**Figura 10:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **3j**

No espectro acima referente ao (3-[(3-furanil) (hidroxi)] metil-3-buten-2-ona) **3j** (Figura 10), pode-se observar um singlete em 2,12 ppm correspondente ao H do grupo hidroxila, um singlete largo em 2,37 ppm com integral relativa a 3H, referente aos hidrogênios do grupamento metila H-1 presente na molécula, um singlete em 5,63 ppm com integral relativa a 1H, referente ao hidrogênio do carbono carbinólico H-5, um duplete em 6,11 ppm com  $J = 1,2$  Hz e um multipeto em 6,26 ppm, referentes aos hidrogênios vinílios H-4 e os hidrogênios ligados ao anel furano apresentam três multipletos em 6,23, 6,33 e 7,33 ppm.

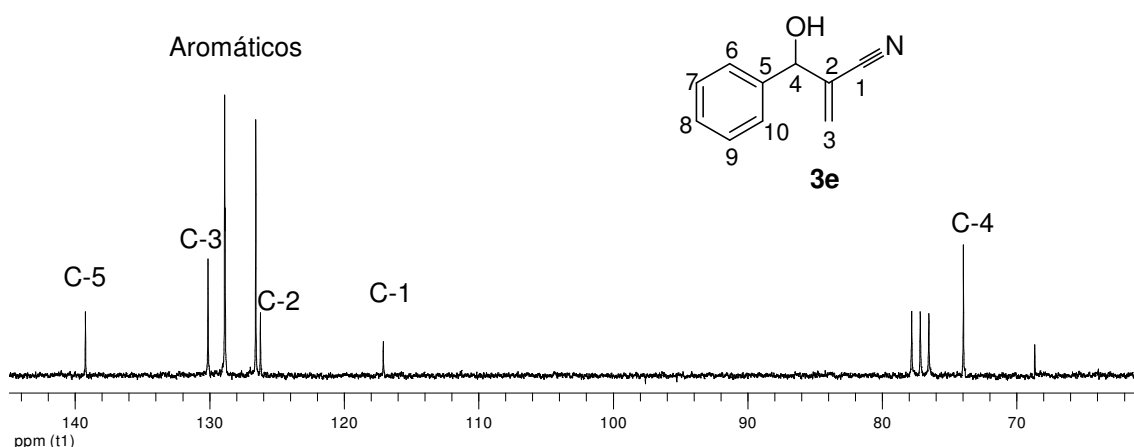


**Figura 11:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **3c**

Na figura 11 é apresentado o espectro de RMN  $^1\text{H}$ , referente ao (3-hidroxi-2-metilenonanoato de metila) **3c**. Pode-se observar um singlete largo em 0,88 ppm com integral relativa a 3H, referente ao grupo metila H-10, dois multipletos em 1,46-1,67 ppm com integral relativa a 10H, referentes aos hidrogênios  $\text{CH}_2$  saturados H-6-9, um singlete em 3,78 ppm com integral relativa a 3H, referente aos hidrogênios da metoxila H-11 ligado ao oxigênio, um tripeto em 4,3 ppm relativo a 2H, referente ao carbono carbinólico H-3, um multipeto em 5,3 ppm com integral relativa a 3H, referente aos hidrogênios ligado ao carbono carbinólico H-5, e dois multipletos em 5,84 e 6,43 ppm, referentes aos dois hidrogênios vinílicos H-4.

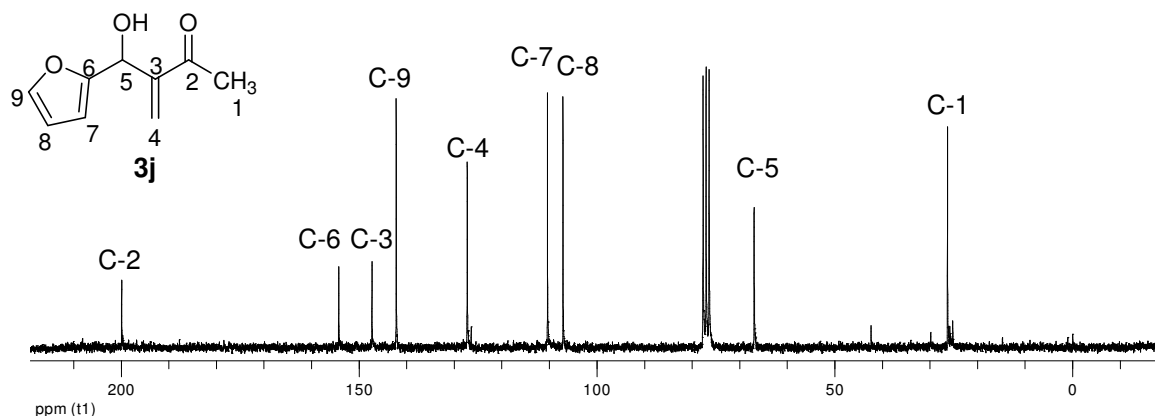
### 5.3.2. Ressonância magnética nuclear de carbono ( $^{13}\text{C}$ )

Os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  ratificam as estruturas dos adutos sintetizados, através da confirmação do número de carbonos presentes nas moléculas. Esses espectros apresentam como principais características, sinais na região entre 141-154 ppm, referentes ao carbono do anel aromático ligado ao carbono carbinólico, região entre 68-73 ppm referentes ao carbono carbinólico e na região entre 131-124 ppm, referente aos carbonos vinílicos.



**Figura 12:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **3e**

Na figura 12 é apresentado o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  referente ao composto **3e**. Pode-se observar que os principais sinais, na região de 139 ppm referente ao carbono, C-5, 129,9 ppm referente ao carbono vinílico C-3, nas regiões 128-126,3 ppm referentes aos carbonos, C-6, 7, 8, 9 e 10, em 123 ppm referente ao carbono, C-2, em 116,9 ppm é referente ao carbono da nitrila C-1, e por fim um sinal em 73,7 ppm, referente ao carbono carbinólico C-4.



**Figura 13:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **3j**

Na Figura 13 é apresentado o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  referente ao composto **3j**, pode-se observar o sinal em 199,8 ppm referente ao carbono carbonílico C-2, em 154 ppm referente ao carbono C-6 ligado ao carbono carbinólico, em 147 ppm referente ao carbono C-3 ao carbono vinílico, em 142 ppm referente ao carbono C-9 ligado ao oxigênio do anel furano, em 127 ppm referente ao carbono vinílico C-4, em 110 e 107 ppm é referente aos dois carbonos adjacentes ao oxigênio do anel furano C-7 e C-8. Em 68,8 ppm, referente ao carbono carbinólico C-5, e finalmente em 26,2 ppm é referente ao carbono metílico C-1.

### 5.3.3. Análise dos espectros de massas e infravermelho

Os dados obtidos nas análises de absorção de infravermelho (I.V.) e espectrometria de massas (EM) foram importantes na confirmação estrutural dos compostos preparados.

Os espectros de absorção de infravermelho apresentam como principais características, uma banda larga referente a hidroxila alcoólica na região de absorção, ocorrendo uma deformação axial entre  $3800\text{--}2700\text{ cm}^{-1}$ , também pode ser observada uma banda na região de absorção entre  $1900\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$  referente ao carbono vinílico. Os compostos selecionados para a discussão foram os mesmos da discussão de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , **3e**, **3j** e **3c**, respectivamente

### 5.3.3.1. Espectros de Absorção no Infravermelho

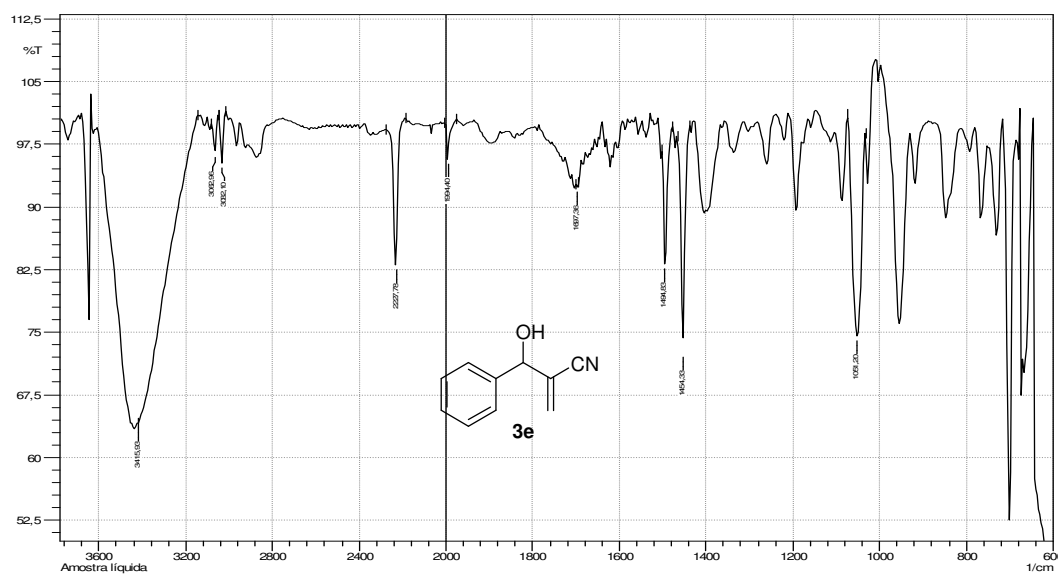


Figura 14: Espectro de Infravermelho do composto **3e**

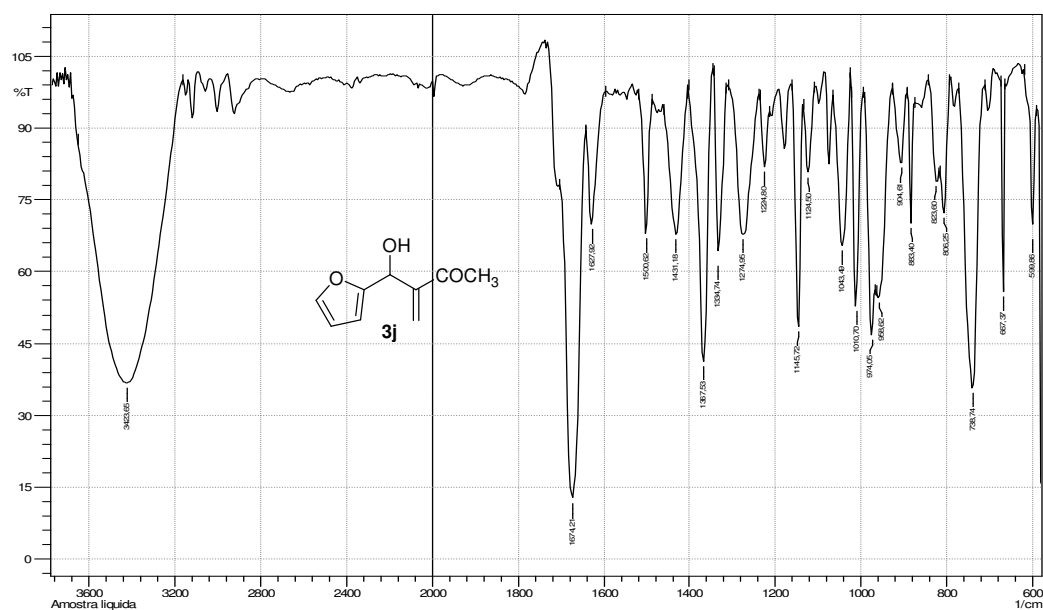
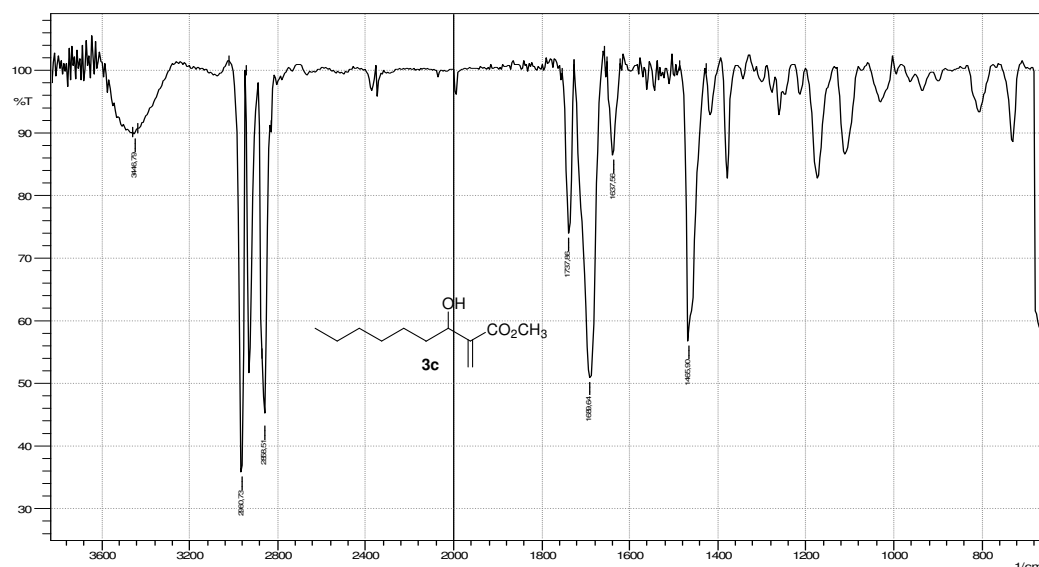


Figura 15: Espectro de Infravermelho do composto **3j**



**Figura 16:** Espectro de Infravermelho do composto **3c**

Como podemos observar (Figuras 14, 15 e 16) nos três espectros aparecem a banda larga de deformação axial O-H, a qual caracteriza-se pela absorção de intensidade forte nas regiões 3435, 3423 e 3446  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente, é observado uma deformação axial de C=C de carbonos vinílicos com absorção de intensidade fraca nas regiões 1693, 1627 e 1637  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente. Na figura 14 podemos observar uma deformação axial de C-H de aromáticos na região de 3062  $\text{cm}^{-1}$ , C≡N caracteriza pela absorção de intensidade fraca a média na região de deformação axial em 2227  $\text{cm}^{-1}$ . Enquanto que na figura 15 podemos observar uma banda intensa característica de C=O na região de absorção 1674  $\text{cm}^{-1}$ . Já na figura 16 também podemos observar a região de absorção 1689  $\text{cm}^{-1}$  a qual é característica de C=O, também é observado na região de absorção 2858  $\text{cm}^{-1}$  característico de  $\text{CH}_2$ , na região de absorção 1737  $\text{cm}^{-1}$  que caracteriza O- $\text{CH}_3$ .

### 5.3.3.2. Espectros de Massas

Nos espectros de massas podem ser observados os íons moleculares e os picos base dos compostos **3e**, **3j** e **3c** (Figuras 10, 11 e 12), os quais podemos assim caracterizar a formação do produto de Baylis-Hillman.

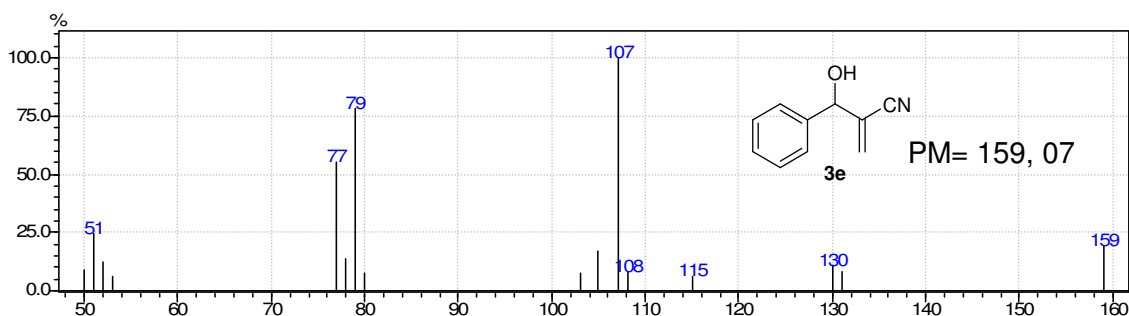


Figura 17: Espectro de Massas do composto **3e**

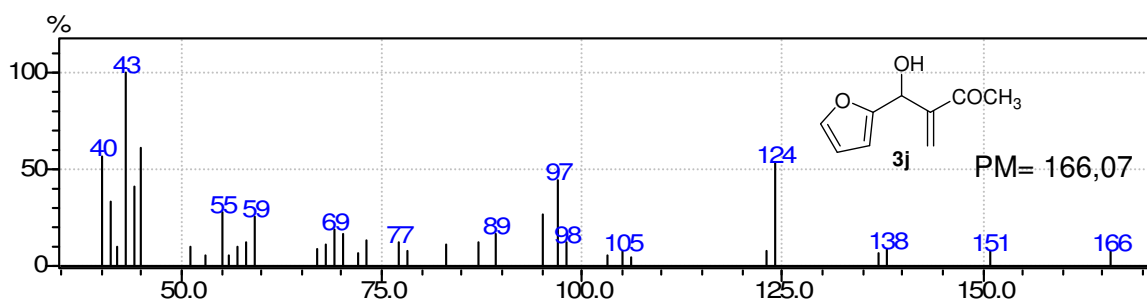


Figura 18: Espectro de Massas do composto **3j**

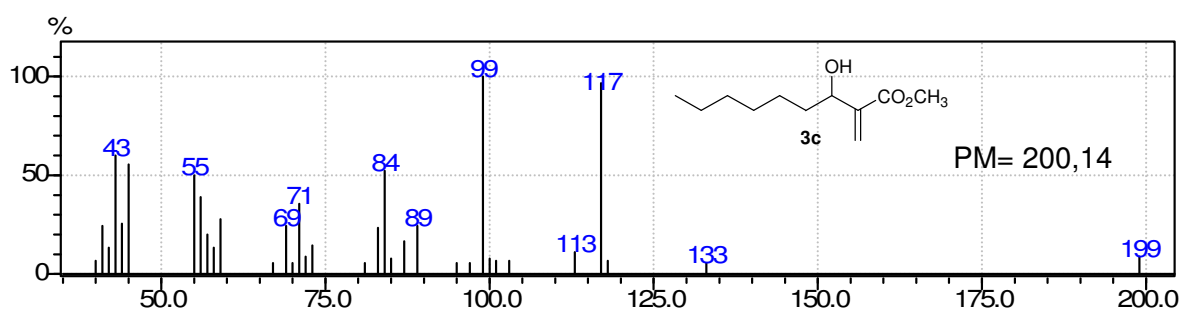


Figura 19: Espectro de Massas do composto **3c**

---

## ***CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS***

---

## 6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Considerando-se os objetivos propostos para este trabalho, e analisando os resultados obtidos, podemos concluir que os mesmos foram atingidos.

A metodologia sintética desenvolvida permitiu aceleração na reação de Baylis-Hillman, a qual foi submetida utilizando líquido iônico de selenônio como cocatalisador. Os produtos foram obtidos a temperatura ambiente e com bons rendimentos. Esse trabalho torna-se bastante interessante, por contemplar alguns princípios da “Química Verde” como, eficiência atômica de 100%, baixo tempo reacional fazendo assim uma economia de energia, pois as reações foram feitas a temperatura e pressão ambiente. Além disso, uma nova aplicação dos sais de selenônio até então desconhecida, contribuindo também para a química de selênio.

É necessário desenvolver novos líquidos de selenônio com grupamentos quirais para verificar se este o método pode induzir a versão assimétrica.

Durante o período de realização do mestrado o seguinte trabalho foi publicado, o qual está em anexo, no final do texto.

Eder J. Lenardão, Josiane de Oliveira Feijó, Samuel Thurow, Gelson Perin, Raquel G. Jacob, Claudio C. Silveira. “Selenonium ionic liquid as efficient catalyst for the Baylis–Hillman reaction”. *Tetrahedron letters*. **2009**. 50, 5215

---

## ***MATERIAIS E MÉTODOS***

---

## **7. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **7.1. Cromatografia em Camada Delgada (CCD) e em Coluna (CC)**

As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV<sub>254</sub> (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

A purificação dos compostos foi feita através de cromatografia em coluna, utilizando-se silicagel 40-a 63  $\mu\text{m}$  (230- 400 mesh) – Merck e, como eluente, empregou-se hexano e soluções hexano/acetato de etila em diferentes proporções.

### **7.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz, (Departamento de Química - UFSM). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $\text{CDCl}_3$  para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ ), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, sl = singleto largo, d = duplete, dd = duplo duplete, td = triplo duplete, dl = duplete largo, t = tripleto, q = quarteto, m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

### **7.3. Espectrometria de massas**

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos a partir de um aparelho de espectroscopia de massa por impacto eletrônico de marca Shimadzu - modelo QP 2010 (Central Analítica - Instituto de Química e Geociências - Universidade Federal de Pelotas (UFPel) - Pelotas - RS).

## **7.4. Espectroscopia de absorção no infravermelho**

Os espectros de Infravermelho foram obtidos a partir de um aparelho de espectrofotometria em Infravermelho de marca Shimadzu – modelo IR Prestige-21 com Transformada de Fourier (Central Analítica - Instituto de Química e Geociências - Universidade Federal de Pelotas (UFPel) - Pelotas - RS).

## **7.5. Rotaevaporadores**

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rotaevaporador Quimisul, modelo Q-344B2 de 1000 W.
- Linha de Vácuo conectada ao rotaevaporador – Bomba D'água Ferrari, modelo IDB – 40, de 370 W, com rotação do motor de 3450 rpm e com a presença de trompa D'água.

## **7.6. Bomba de autovácuo**

Imediatamente após a remoção dos solventes através do rotaevaporador, os compostos foram submetidos novamente à pressão reduzida, produzido desta vez por uma Bomba de Autovácuo – Edwards, modelo E-2 M-8, para remoção completa do solvente.

## **7.7. Solventes e reagentes**

Os solventes Hexano e Acetato de Etila (AcOEt) foram purificados por destilação fracionada. Os aldeídos foram purificados por destilação fracionada, o DABCO foi seco antes de ser utilizado, conforme técnicas usuais. O líquido iônico de selenônio foi preparado no laboratório. Os reagentes restantes, como alcenos ativados e solventes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

## 7.8. Procedimentos experimentais

### 7.8.1. Preparação do disseleneto de difenila<sup>50</sup> (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Se)<sub>2</sub>

Em um balão de 3 bocas de 2 litros, conectou-se um condensador de refluxo eficiente, um agitador magnético e um funil de adição, adicionou-se magnésio metálico (27 g; 1,1 mol), cristais de iodo e éter etílico (100 mL). Em seguida, adicionou aproximadamente 17 % de uma solução de bromobenzeno (157,0 g) em éter etílico (400 mL). Após alguns minutos de agitação (ou seja, após ter desaparecido a coloração de iodo, indicando ter iniciado a reação), foi adicionado gota a gota, o restante da solução de bromobenzeno e munido sob agitação até praticamente todo o magnésio ser consumido. Em seguida, substituiu-se rapidamente o funil de adição de líquidos por um de adição de sólidos, através do qual passou-se a adicionar selênio elementar (79 g; 1,0 atg) em pequenas porções por um período de 30 minutos. A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura de refluxo por 1 hora. Após o consumo de todo o selênio, o balão foi resfriado num banho de gelo e adicionou-se, cuidadosamente, uma solução saturada de cloreto de amônio até a completa neutralização do meio reacional. Deixou-se o sistema aberto durante a noite para que ocorresse a oxidação para disseleneto de difenila. Extraíu-se várias vezes com éter etílico (5 x 100 mL), secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto, um sólido amarelo, foi obtido puro após a recristalização em etanol.

Rendimento: 124,8 g (80 %)

P.F.; 61- 63 °C (Lit. = 63 °C)

### 7.8.2. Procedimento geral para a preparação do líquido iônico de selenônio<sup>51</sup> [pbeSe]BF<sub>4</sub>

Em um balão de duas bocas, foi adicionado 4,68 g (15 mmol) disseleneto de difenila, juntamente com 80 mL de etanol sob N<sub>2</sub> com agitação constante durante 30 minutos para poder dissolver o PhSe<sub>2</sub>. Após adicionou-se 1,368 g (36 mmol) de hidreto de boro e sódio e logo após a solução logo ficar incolor, pode ser adicionado

4,795 g (36 mmol) de bromo butano. Toda a reação foi feita em banho de gelo 0 °C por 45 minutos proporcionando o produto seleneto de butilfenila (BuSePh). Ao fim da reação recebeu-se o produto em cloreto de amônio e extraiu-se três vezes com acetato de etila. Secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e após o solvente foi removido a pressão reduzida.

Em um balão de duas bocas, adicionou-se 1,358 g (12,5 mmol) bromoetano ao BuSePh 1,07 g (5 mmol). Em seguida adicionou-se 1,07g (5,5 mmol) de tetrafluorborato de prata ( $\text{AgBF}_4$ ), sob  $\text{N}_2$ , à temperatura ambiente e foi mantida a agitação magnética durante 30 minutos. Após a mistura foi diluída em diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) e filtrada sob celite. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e lavou-se o produto três vezes com éter etílico e esse foi removido com auxílio de uma pipeta, o produto formado foi o líquido iônico o tetrafluor borato de fenil butiletil selenônio  $[\text{pbeSe}]\text{BF}_4$ .

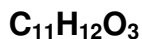
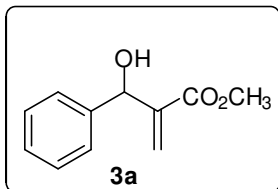
Rendimento: 0,92 g (55%)

### 7.8.3. Procedimento geral para a reação de Baylis-Hillman

As reações foram feitas em um único balão, para uma mistura de benzaldeído (1a; 0,265 g; 2,5 mmol), acrilato de metila (2a; 0,215 g; 2,5 mmol) e acetonitrila (2,5 mmol; 100 mol%) foram adicionados DABCO (0,28g; 2,5 mmol) e  $[\text{pbeSe}]\text{BF}_4$  (0,041g; 0,125 mmol; 5 mol%), a solução foi agitada constantemente à temperatura ambiente por 24 horas, a reação foi acompanhada por CCD. O produto bruto tem viscosidade de um óleo de coloração amarela, o qual foi purificado por CC sobre gel de sílica ( $\text{SiO}_2$ ) com o eluente acetato de etila/ hexano (2:8), gerando um produto **3a** (0,37 g) com 77 % de rendimento, cujo a aparência do produto líquido é de um óleo incolor. Os produtos foram identificados por espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , de absorção de infravermelho e massas, os quais podem ser observados nos dados espectrais (7.2.3).

#### 7.8.4. Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ , I.V. e EM dos compostos sintetizados

##### 2-(fenilhidroximetil) acrilato de metila



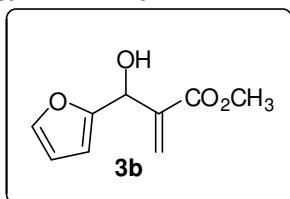
PM= 192,07

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz /  $\text{CDCl}_3$  / TMS)  $\delta$  (ppm): 7,36-7,22 (m, 5H); 6,31 (m, 1H); 5,84 (m, 1H); 5,52 (s, 1H); 3,76 (s, 3H).

E.M. (m / z) (intensidade relativa %): 192 ( $\text{M}^+$ , 29,65); 160 (38,21); 132 (55,25); 105 (100); 77 (46,38); 43 (10,09).

I.V.  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3435 (OH); 3030 (Ar); 2953 ( $\text{CH}_3$ ); 1720 (C=O); 1629 (C=C).

##### 2-[(3-furanil) hidroximetil] acrilato de metila



PM= 182,05

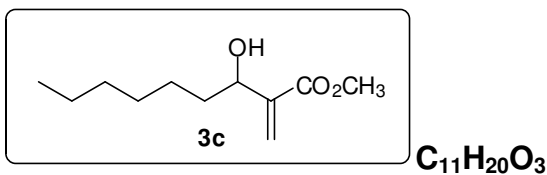
RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz /  $\text{CDCl}_3$  / TMS)  $\delta$  (ppm): 6,27 (m, 1H); 5,86 (m, 1H); 6,22 (m, 1H); 6,15 (m, 1H); 5,50 (m, 1H); 5,19 (s, 1H); 3,66 (s, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz /  $\text{CDCl}_3$  / TMS)  $\delta$  (ppm): 166,34; 154,29; 142,17; 139,74; 126,36; 110,36; 107,01; 68,98; 51,79.

E.M. (m / z) (intensidade relativa %): 189 ( $\text{M}^+$ , 7,85); 188 (100); 165 (46,84); 149 (75,66); 113 (66,56); 43 (48,37).

I.V.  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3436 (OH); 3118 (Fur); 29,63 ( $\text{CH}_3$ ); 1720 (C=O); 1623 (C=C)

### 3- Hidroxi- 2- metilenonanoato de metila



PM= 200, 14

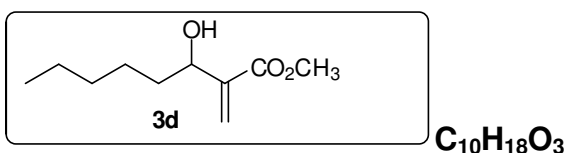
**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz /  $\text{CDCl}_3$  / TMS)  $\delta$  (ppm):** 6,43 (m, 1H); 5,84 (m, 1H); 5,3 (m, 3H); 4,3 (t, 2H); 3,78 (s, 3H); 1,64- 1,46 (2m, 10H); 0,88 (s, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz /  $\text{CDCl}_3$  / TMS)  $\delta$  (ppm):** 167,03; 142,36; 124,97; 68,74; 52,17; 36,17; 31,73; 20,76; 25,56; 22,56; 14,04.

**E.M. (m / z) (intensidade relativa %):** 199 ( $\text{M}^+$ , 8,96); 117 (95,58); 99 (100); 84 (51,84); 55 (49,02); 43 (56,15).

**I.V.  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3446 (OH); 2858 ( $\text{CH}_2$ ), 1737 (O- $\text{CH}_3$ ); 1689 (C=O); 1637 (C=C).

### 3- Hidroxi- 2- metilenoctanoato de metila



PM= 118,13

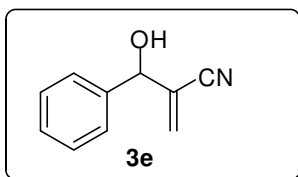
**RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz /  $\text{CDCl}_3$  / TMS)  $\delta$  (ppm):** 6,16 (d, 1H,  $J = 0,8\text{Hz}$ ); 5,73 (m, 1H); 5,23 (s, 1H); 3,71 (s, 3H); 1,61-1,53 (m, 2H); 1,28-1,18 (m, 4H); 0,83-0,80 (m, 5H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz /  $\text{CDCl}_3$  / TMS)  $\delta$  (ppm):** 167,04; 132,29; 128,90; 68,91; 52,33; 34,51; 32,19; 25,09; 22,84; 14,08.

**E.M. (m / z) (intensidade relativa %):** 199 ( $\text{M}^+$ , 7,71); 117 (97,58); 99 (100); 84 (53,37); 55 (48,95); 43 (52,29).

**I.V.  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3468 (OH); 2956 ( $\text{CH}_3$ ); 2858 ( $\text{CH}_2$ ); 1710 (C=O); 1627 (C=C).

## 2- (fenilidroximetil) acrilonitrila



**C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO**

**PM=** 159,07

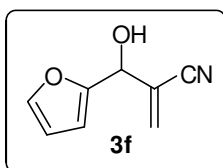
**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz / CDCl<sub>3</sub> / TMS) δ (ppm):** 7,35- 7,24 (m, 5H); 6,03 (d, 1H, *J*= 1,4 Hz); 5,94 (d, 1H, *J*= 1,0 Hz); 5,19 (s, 1H); 3,27 (s, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz / CDCl<sub>3</sub> / TMS) δ (ppm):** 139,06; 129,94; 128,70; 127,81; 127,72; 126,32; 123,54; 116,98; 73,7.

**E.M. (m / z) (intensidade relativa %):** 159 (M<sup>+</sup>, 19,21); 130 (10,66); 115 (6,19); 107 (100); 79 (78,57); 77 (54,89).

**I.V. ν (cm<sup>-1</sup>):** 3435 (OH); 3062 (Ar); 2227 (C≡N); 1693(C=C).

## 2-[(3-furanil) hidroximetil] acrilonitrila



**C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>**

**PM=** 149,05

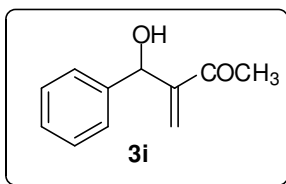
**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz / CDCl<sub>3</sub> / TMS) δ (ppm):** 7,36 (m, 1H); 6,39 (m, 1H); 5,97 (m, 1H); 5,59 (s, 1H); 3,74 (br, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz / CDCl<sub>3</sub> / TMS) δ (ppm):** 154,09; 142,23; 139,44; 126,61; 116,73; 110,29; 107,07; 63,93

**E.M. (m / z) (intensidade relativa %):** 149 (M<sup>+</sup>, 24,93); 132 (10,97); 104 (31,11); 97 (100); 77 (35,35); 40 (37,26).

**I.V. ν (cm<sup>-1</sup>):** 3431 (OH); 3122 (Fur); 2214 (C≡N); 1631 (C=C)

### 3- (fenilidroximetil)- 3- buten-2- ona



**C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>**

**PM=** 176, 08

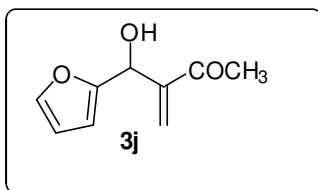
**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz / CDCl<sub>3</sub> / TMS) δ (ppm):** 7,26-7,16 (m, 5H); 6,09 (m, 1H); 5,91 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz); 5,51 (br, 1H); 5,19 (s, 1H); 2,32 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz / CDCl<sub>3</sub> / TMS) δ (ppm):** 200,07; 150,32; 141,69; 132,83; 128,63; 128,27; 127,62; 127,42; 126,52; 72,78; 27,80

**E.M. (m / z) (intensidade relativa %):** 176 (M<sup>+</sup>, 19,95); 175 (100); 115 (18,48); 105 (18,42); 77 (33,76); 43 (46,20).

**I.V. ν (cm<sup>-1</sup>):** 3427 (OH); 3040 (Ar); 2924 (CH<sub>3</sub>); 1672 (C=O); 1627 (C=C).

### 3- [(3- furanil) hidroximetil]- 3- buten-2- ona



**C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>**

**PM=** 166,06

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz / CDCl<sub>3</sub> / TMS) δ (ppm):** 7,33 (m, 1H); 6,33 (m, 1H); 6,23 (m, 1H); 6,26 (m, 1H); 6,11 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz); 5,63 (s, 1H); 2,37 (s, 3H); 2,12 (s, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz / CDCl<sub>3</sub> / TMS) δ (ppm):** 199,82; 154,21; 142,22; 127,19; 110,34; 107,07; 68,84

**E.M. (m / z) (intensidade relativa %):** 166 (M<sup>+</sup>, 9,46); 138 (9,80); 124 (60,42); 97 (50,91); 43 (100); 40 (37,79)

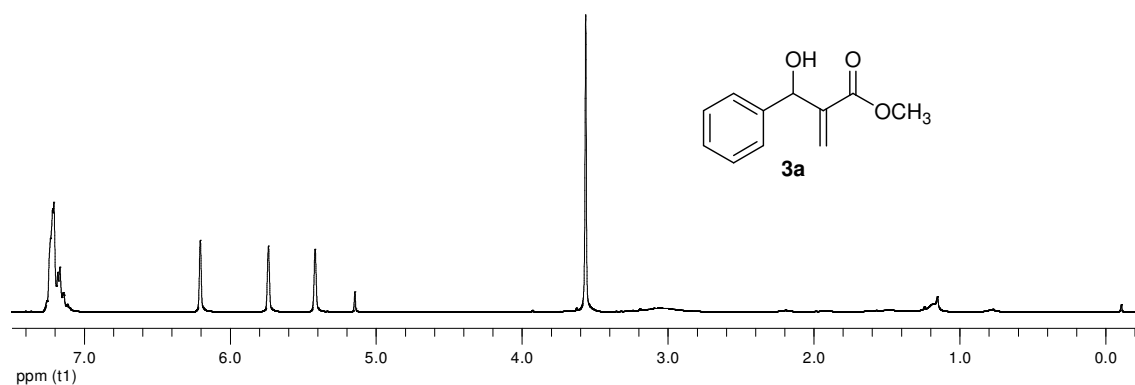
**I.V. ν (cm<sup>-1</sup>):** 3423 (OH); 3127 (Fur); 1674 (C=O); 1627 (C=C).

---

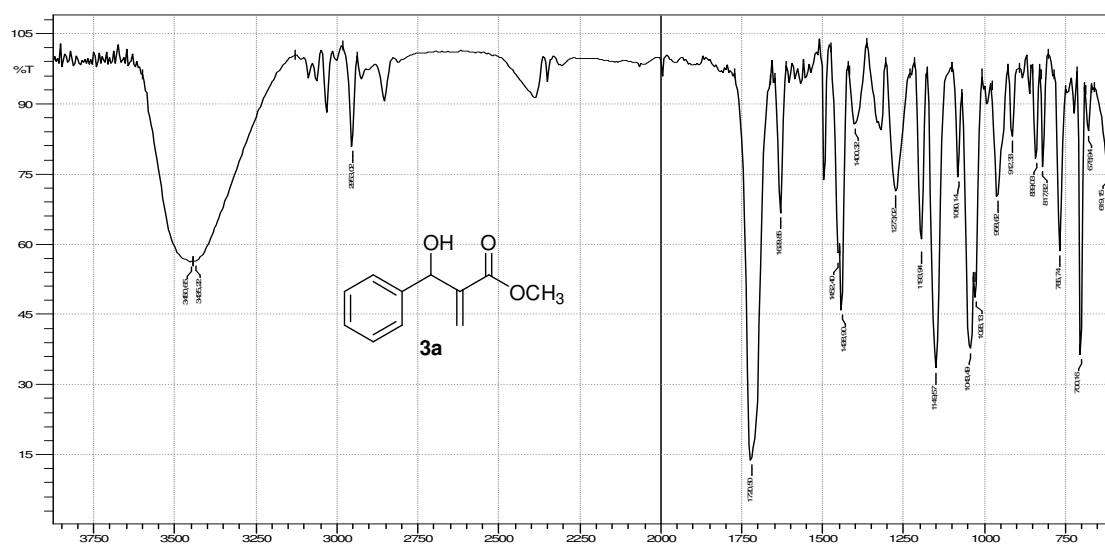
## ***ESPECTROS SELECCIONADOS***

---

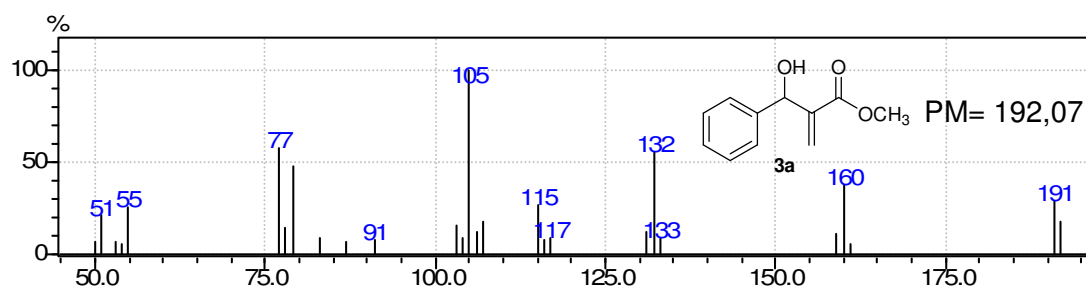
## 8. ESPECTROS SELECIONADOS



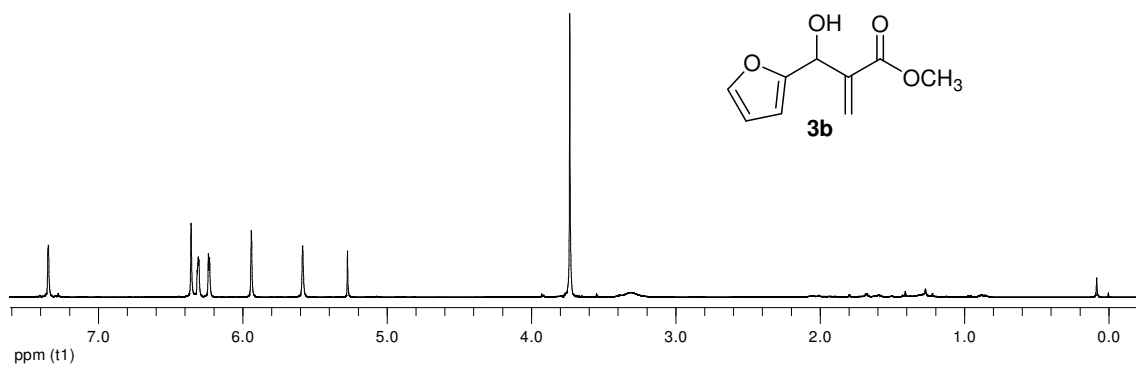
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



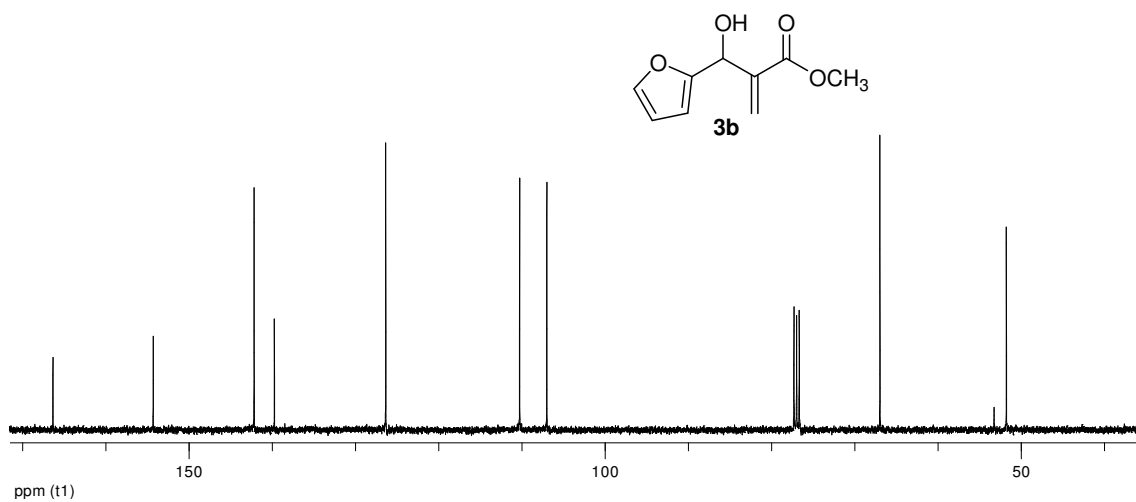
Espectro de Infravermelho do composto **3a**



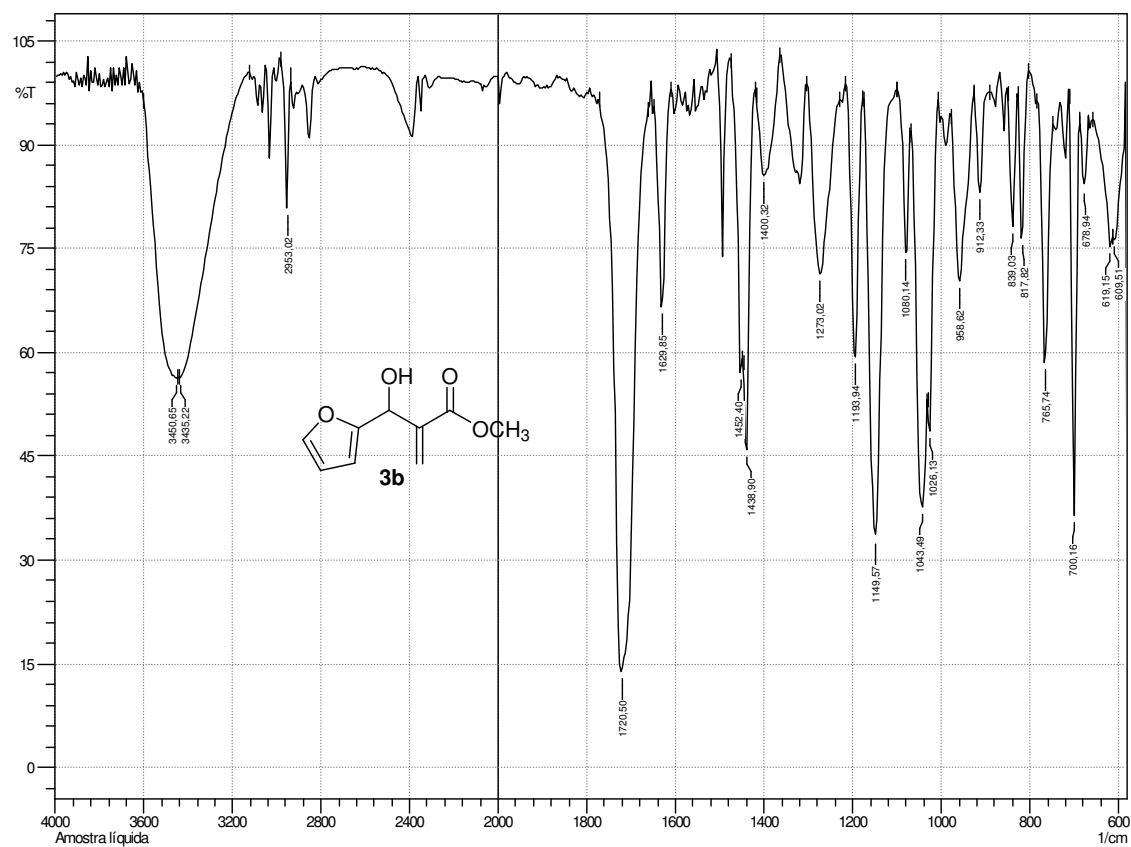
Espectro de Massa do composto **3a**



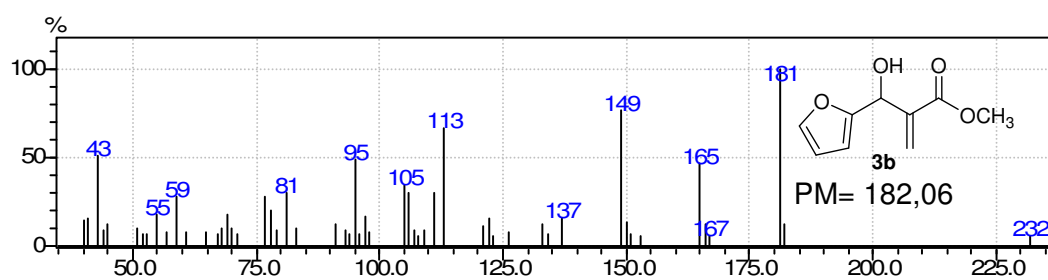
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3b** em CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz



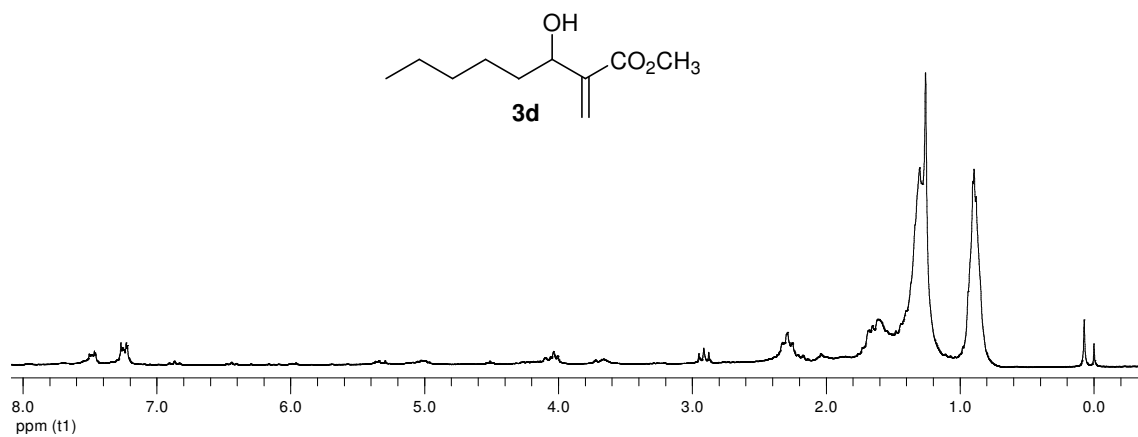
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3b** Em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



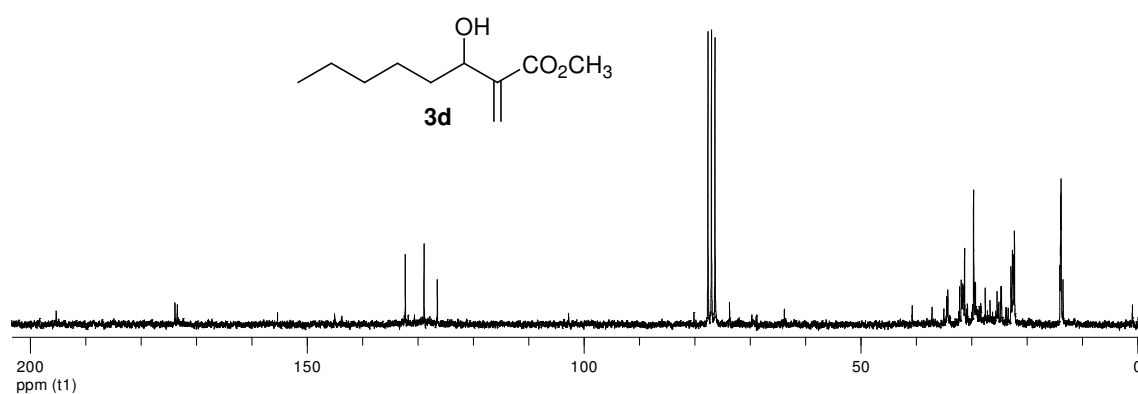
Espectro de Infravermelho do composto **3b**



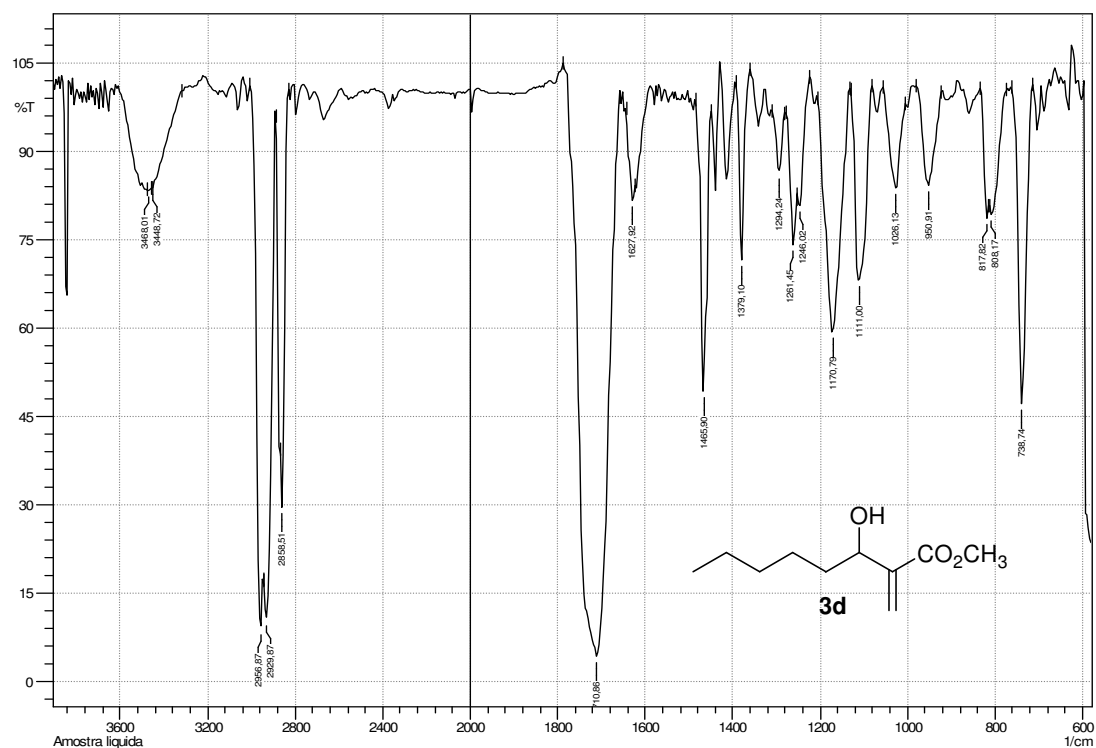
Espectro de Massa do composto **3b**



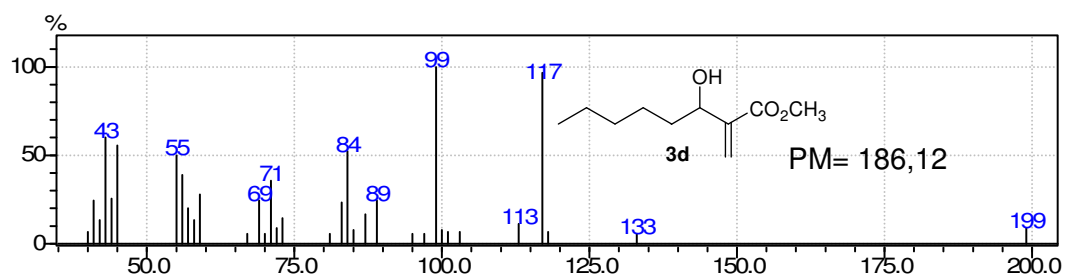
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3d** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



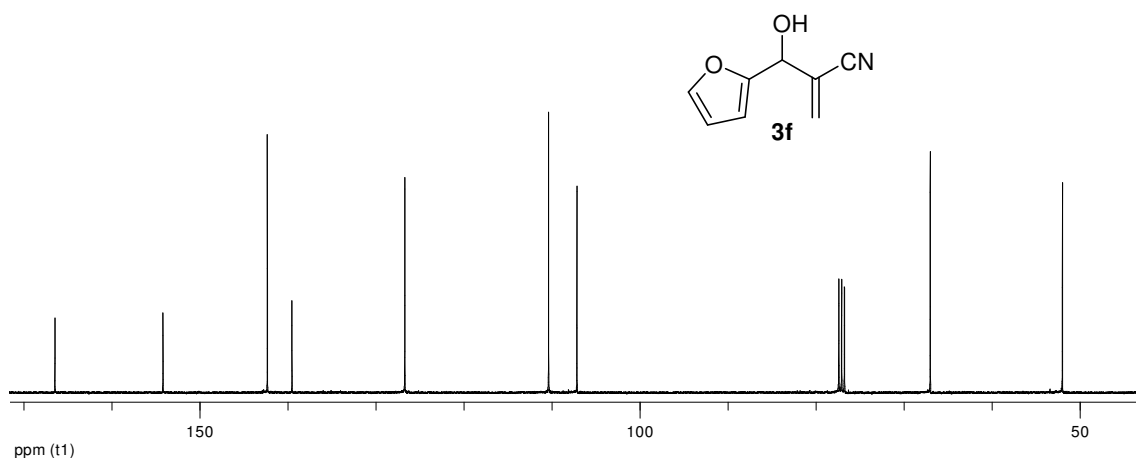
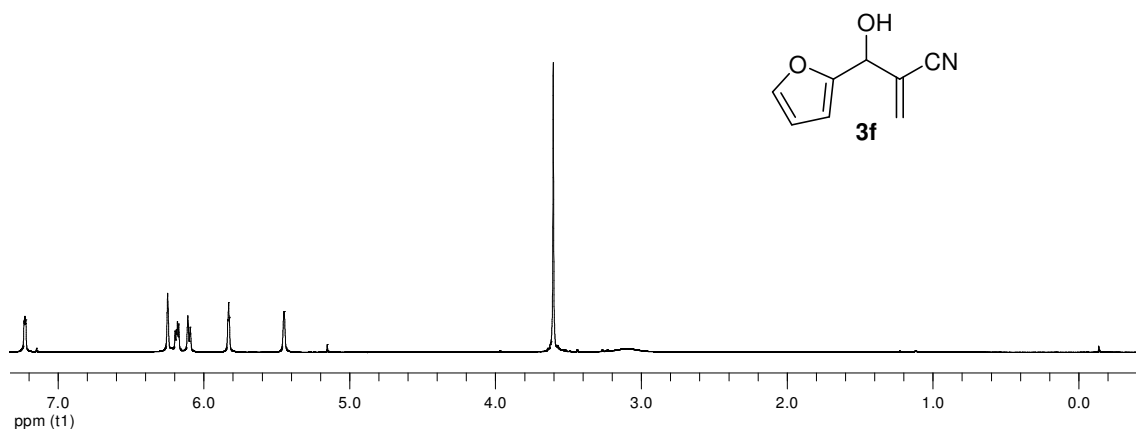
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

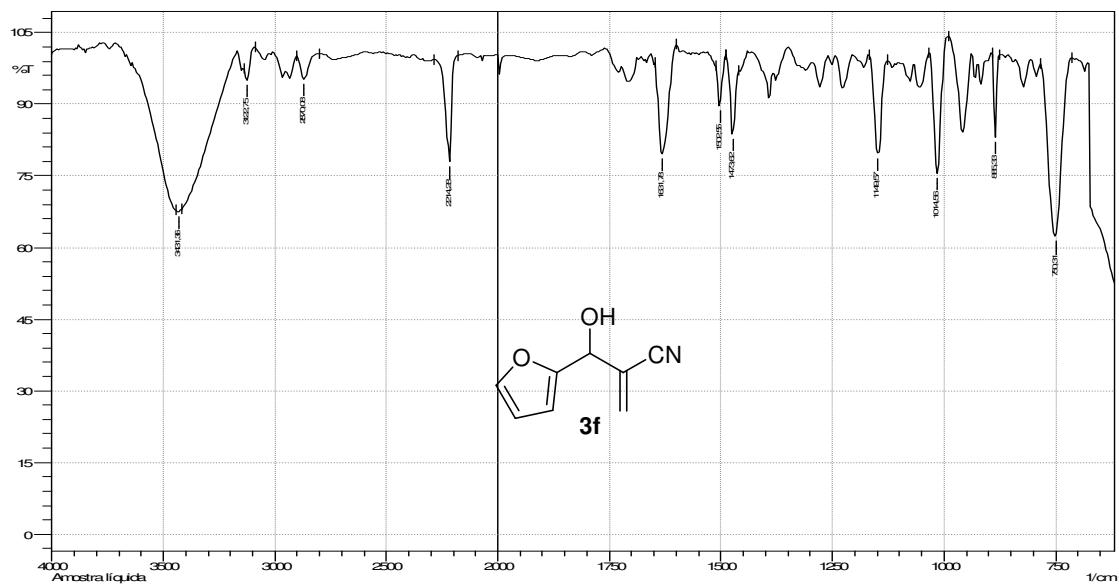


Espectro de Infravermelho do composto **3d**

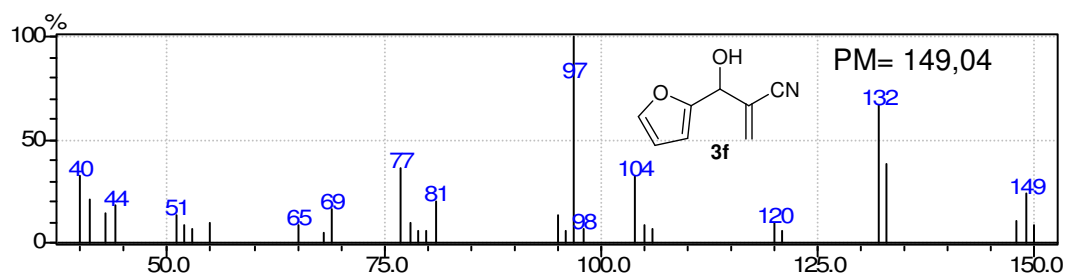


Espectro de Massa do composto **3d**

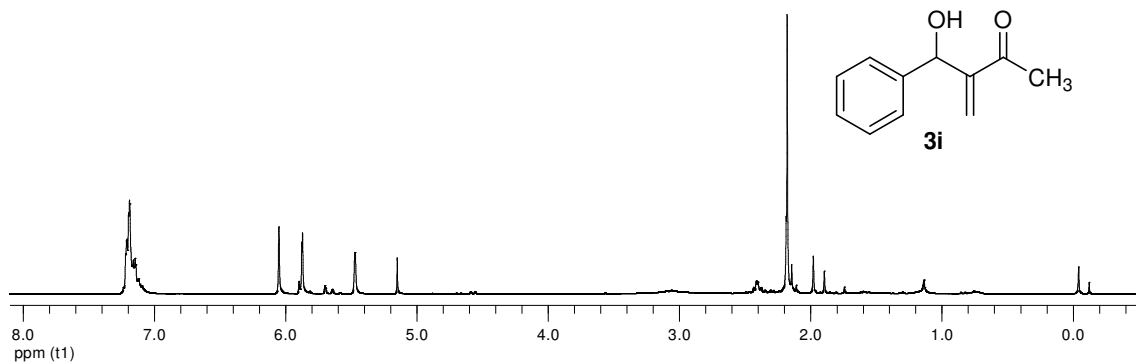




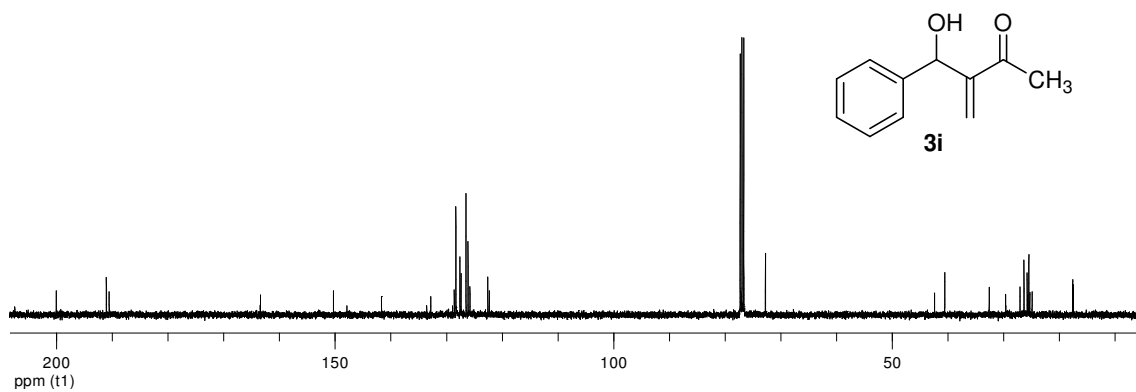
Espectro de Infravermelho do composto **3f**



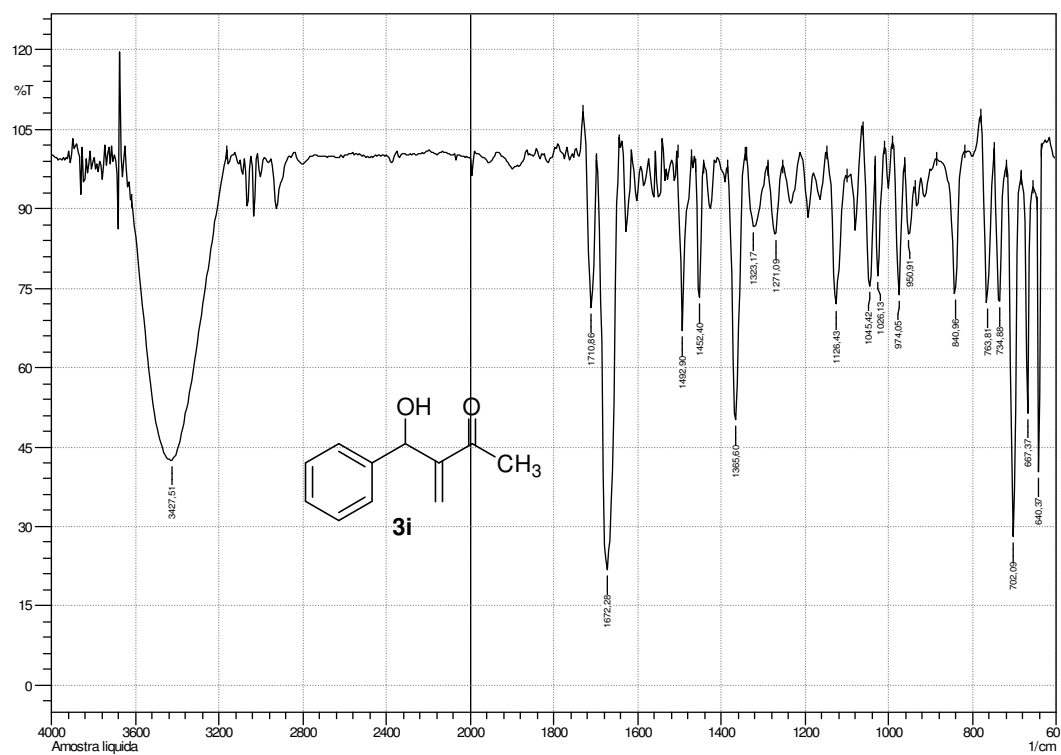
Espectro de Massa do composto **3f**



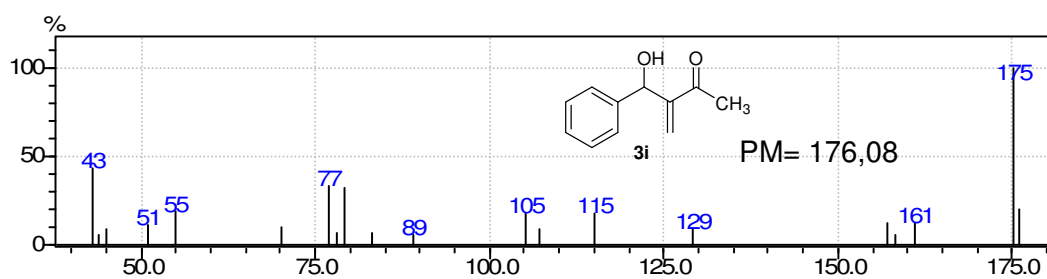
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3i** Em CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz



Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3i** Em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



Espectro de Infravermelho do composto **3i**



Espectro de Massa do composto **3i**

---

## ***REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

---

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. German Patent 2155113, 1972; *Chem. Abstr.* **1972**, 77, 34174q. (b) Langer, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3049. (c) Basavaiah, D.; Jaganmohan, R.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 811.
2. Trost, B. M. *Science* **1991**, 254, 1471.
3. Almeida, W. P.; Coelho, F. *Química nova*. **2000**, 23 (1).
4. Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, 26, 123.
5. Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 2815.
6. Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, 22, 795.
7. Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5007.
8. Drewes, S. E.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron* **1988**, 44, 4653.
9. Fort, Y.; Berthe, M. C.; Caubere, P. *Tetrahedron* **1992**, 48, 6371.
10. Rezgui, F.; El Gaied, M. M.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5965
11. Aggarwal, V. K.; Dean, D. K.; Mereu, A.; Williams. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 510.
12. Hayashi, Y.; Okado, K.; Ashimine, I.; Shoji, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8683.
13. Roos, G. H. P.; Rampersadh, P. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 1261-1266.
14. Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8609.
15. Kundu, M. K.; Mukherjee, S. B.; Balu, N.; Padmakumar, R.; Bhat, S. V. *Synlett* **1994**, 444.
16. Aggarwal, V. K.; Tarver, G. J.; McCague, R. *Chem. Commun.* **1996**, 2713.
17. Kawamura, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1539.
18. Aggarwal, V. K.; Mereu, A.; Tarver, G. J.; McCague, R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7183.
19. Pathak, R.; Shaw, A. K.; Bhaduri, A. P. *Tetrahedron* **2002**, 58, 3535.
20. Pathak, R.; Pant, C. S.; Shaw, A. K.; Bhaduri, A. P.; Gaikwad, A. N.; Sinha, S.; Srivastava, A.; Srivastava, K. K.; Chaturvedi, V.; Srivastava, R.; Srivastava, B. *S. Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 3187.

21. Kataoka, T.; Iwama, T.; Tsujiyama, S.-i.; Iwamura, T.; Watanabe, S.-i. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11813. (204).
22. Kataoka, T.; Iwama, T.; Tsujiyama, S.-i.; Kanematsu, K.; Iwamura, T.; Watanabe, S.-i. *Chem. Lett.* **1999**, 257.
23. Iwama, T.; Tsujiyama, S.-i.; Kinoshita, H.; Kanematsu, K.; Tsurukami, Y.; Iwamura, T.; Watanabe, S.-i.; Kataoka, T. *Chem Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 956.
24. Karodia, N.; Johnson, C. L.; Donkor, R. E.; Nawaz, W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7359.
25. Carretero, J. C.; Pereira, S. I.; Adrio, J.; Silva, A. M. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10175.
26. Metzner, P.; Brière, J.; Rao, J. S.; Basavaiah, D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3553.
27. Aggarwal, V. K.; Mereu, A. *Chem. Commun.* **1999**, 2311.
28. Barret, A. G. M.; Cook, A. S.; Kamimura, A. *Chem. Commun.* **1998**, 2533.
29. Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Krishnamacharyulu, M.; *Arquivoc.* **2002**. VII, 136.
30. Leahy, J. W.; Rafel, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1521.
31. Yu, C.; Hu, L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 219.
32. Tang, C.; Zhao, G.; Zhou, Z.; Cai, J.; *Org. Lett.*, **2002** *4*, 26.
33. Krishna, P. R.; Manjuvani, A.; Kannan, V.; Sharma, G. V. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1183.
34. Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Saritha, B.; Sultana, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5865.
35. J.-C. Hsu, Y.-H. Yen, Y.-H. Chu, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4673.
36. Gong, H.; Cai, C.; Yang, N.; Yang, L.; Zhang, J.; Qing-hua fan, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2006**, *249*, 236.
37. Tsai, T. Y. R.; Liu, C.; Lin, C.; Lin, Yu. *Tetrahedron.* **2006**, *62*, 872.
38. Zhao, S.; Zhang, H.; Feng, L.; Chen, Z.; *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2006**, *258*, 251.
39. Zhao, S.; Zaho, E.; Zhao, M.; Shen, P.; Sun, J. *Ultrasonics Sonochemistry.* **2008**, *15*, 955.
40. Souza, R. O. M. A.; Souza, A. L. F.; Fernández, T. L.; Silva, A. C.; Pereira, V. L. P.; Esteves, P. M.; Vasconcellos, M. L. A. A. Antunes, O. A. C. *Letters in Organic Chemistry.* **2008**, *5*, 379.

41. Coelho, F. C.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopes, E. C. S.; Rossi, R. C.; Silveira, G. P.C.; Pavam, C. H. *Tetrahedron*. **2002**, 58, 7437
42. Coelho, F.; Porto, R. S.; Amarante, G. W.; Carvalho, M.; Poppi, R. J. *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 1184.
43. Brzezinski, L. J.; Rafel, S.; Leahy, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4317.
44. Iwabuchi, Y.; Furukawa, M.; Esumi, T.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **2001**, 2030.
45. Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1612;
46. Basavaiah, D.; Satyanarayana, T. *Chem. Commun.* **2004**, 32-33.
47. Basavaiah, D.; Suguna Hyma, R. *Tetrahedron* **1996**, 52, 1253.
48. Rao, V. J.; Narender, P.; Gangadasu, S. B.; Biswas, S. *Bioorg, Med, Chem. Lett.* **2005**, 15, 5378.
49. Panda, D.; Dadwal, M.; Mohan, R.; Mobin, S.; Namboothri, I. N. N. *Chem. Commun.* **2006**, 338- 340.
50. Sharpless, K.B.; Young, M. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 947.
51. (a) Pârvulescu, V. I.; Hardacre, C. *Chem Rev.* **2007**, 107, 2615; (b) Dupont, J.; Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3667; (c) Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. J. *Braz. Chem. Soc.* **2000**, 11, 337; (d) Consorti, C. S.; Souza, R. F.; Dupont, J.; Suarez, P. A. Z. *Quím. Nova* **2001**, 24, 830; (e) Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*; Wiley-VCH: New York, **2002**; (f) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2071; (g) Wassercheid, P.; Keim, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3772; (h) Davis, J. H., Jr.; Fox, P. A. *Chem. Commun.* **2003**, 1209.



## Selenonium ionic liquid as efficient catalyst for the Baylis–Hillman reaction

Eder J. Lenardão<sup>a,\*</sup>, Josiane de Oliveira Feijó<sup>a</sup>, Samuel Thurow<sup>a</sup>, Gelson Perin<sup>a</sup>, Raquel G. Jacob<sup>a</sup>, Claudio C. Silveira<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Química e Geociências, LASOL, Universidade Federal de Pelotas, UFPel, PO Box 354, 96010-900 Pelotas, RS, Brazil

<sup>b</sup>Departamento de Química, Lab 2228, Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, Santa Maria, RS, Brazil

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 5 May 2009

Revised 24 June 2009

Accepted 29 June 2009

Available online 4 July 2009

#### Keywords:

Baylis–Hillman

Selenonium salts

Ionic liquid

### ABSTRACT

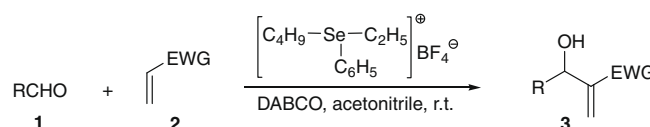
The new acidic ionic liquid phenyl butyl ethyl selenonium tetrafluoroborate, [pbeSe]BF<sub>4</sub>, was successful used as a co-catalyst in the Baylis–Hillman reaction of aldehydes and electron-deficient alkenes. The Baylis–Hillman adducts were obtained in moderated to good yields and in relatively short reaction times under mild conditions.

© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

The Baylis–Hillman (BH) and related reactions allows the synthesis of highly functionalized and useful intermediates in a single step, starting from cheap and easily available materials.<sup>1</sup> Despite the high aggregated value to the BH-adducts, the reaction suffers from low reaction rates and limited substrate range.<sup>1,2</sup> A number of methods to overcome these limitations have been described, including the use of new catalysts,<sup>3</sup> novel solvent media,<sup>2,4</sup> non-classical energy sources<sup>5</sup> and high pressure.<sup>6</sup> In the last years the use of ionic liquids to accelerate BH reaction was described,<sup>4</sup> including piridinium<sup>4a,b</sup> and imidazolium ionic liquids<sup>4c–l</sup> derivatives. In view of its high atom efficiency and the high functionality of the BH-adducts, the development of new, general catalysts for the BH reaction continues to attract the attention of synthetic organic chemists.

Our major research goal has been the development of new methods for the preparation and synthetic applications of organochalcogenium compounds,<sup>7</sup> including new selenium and tellurium-containing ionic liquids.<sup>7a,b</sup> Because the effective dual Lewis acid–base activation of the BH reaction, we decide to study the effect of the new acidic selenonium salts in the rate of the Baylis–Hillman reaction. Thus, we wish to report here the use of phenyl butyl ethyl selenonium tetrafluoroborate, [pbeSe]BF<sub>4</sub>, firstly described by us,<sup>7a</sup> as a co-catalyst in the BH reaction of aldehydes and electron-poor alkenes (Scheme 1, Table 1).<sup>8</sup>

For to evaluate the effect of [pbeSe]BF<sub>4</sub> in the BH reaction, we started our studies using benzaldehyde **1a** and methyl acrylate



Scheme 1.

Table 1

Optimization of the BH reaction catalyzed by [pbeSe]BF<sub>4</sub> to give **3a**, according to Scheme 1<sup>a</sup>

| Entry | Solvent (mol %)                                    | [pbeSe]BF <sub>4</sub> (mol %) | Temp  | Time <sup>b</sup> (h) | Yield (%) |
|-------|----------------------------------------------------|--------------------------------|-------|-----------------------|-----------|
| 1     | [bmim]BF <sub>4</sub> (100)                        | 5                              | rt    | 2                     | 52        |
| 2     | [bmim]BF <sub>4</sub> (100)                        | 5                              | rt    | 6                     | 65        |
| 3     | [bmim]BF <sub>4</sub> (100)                        | 5                              | rt    | 24                    | 63        |
| 4     | [bmim]BF <sub>4</sub> (100)                        | —                              | rt    | 24                    | 55        |
| 5     | [bmim]BF <sub>4</sub> (5)                          | 5                              | rt    | 24                    | 64        |
| 6     | CH <sub>3</sub> CN (100)                           | —                              | rt    | 24                    | 59        |
| 7     | [bmim]BF <sub>4</sub> (5)/CH <sub>3</sub> CN (100) | 5                              | rt    | 24                    | 47        |
| 8     | —                                                  | 5                              | rt    | 24                    | 21        |
| 9     | CH <sub>3</sub> CN (100)                           | 5                              | rt    | 2                     | 62        |
| 10    | CH <sub>3</sub> CN (100)                           | 5                              | rt    | 6                     | 63        |
| 11    | CH <sub>3</sub> CN (100)                           | 5                              | rt    | 24                    | 77        |
| 12    | CH <sub>3</sub> CN (100)                           | 5                              | 60 °C | 24                    | 30        |
| 13    | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (100)              | 5                              | rt    | 24                    | 22        |

<sup>a</sup> Reaction conditions: benzaldehyde (**1a**, 2.5 mmol); methyl acrylate (**2a**, 2.5 mmol); DABCO (1.0 equiv); solvent (100 mol %); [pbeSe]BF<sub>4</sub> (5 mol %).

<sup>b</sup> The reaction was followed by TLC and GC until complete consume of starting aldehyde.

\* Corresponding author. Tel./fax: + 55 53 3275 7354.

E-mail address: [lenardao@ufpel.edu.br](mailto:lenardao@ufpel.edu.br) (E.J. Lenardão).

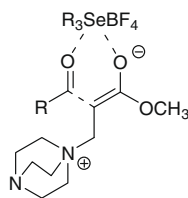


Figure 1. Stabilizing effect of selenonium salt.

**2a** under the classical conditions (DABCO, CH<sub>3</sub>CN) and the results are shown in Table 1. We made a study regarding the solvent media and the best results were observed when **1a** and **2a** were simply mixed with DABCO (1 equiv) and [pbeSe]BF<sub>4</sub> (5 mol %) in the presence of acetonitrile (100 mol %) and were stirred at room temperature (entry 11). In this case, the BH-adduct **3a** was obtained in 77% yield after 24 h. In the absence of selenonium ionic liquid, **3a** was obtained only in 59% yield after 24 h, while using

Table 2  
Selenonium ionic liquid promoted Baylis–Hillman reaction of aldehydes and alkenes

| Entry | Aldehyde ( <b>1</b> ) | Alkene ( <b>2</b> ) | Product ( <b>3</b> ) | Time <sup>a</sup> (h) | Yield <sup>b</sup> (%) |
|-------|-----------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| 1     |                       |                     |                      | 24                    | 77                     |
| 2     |                       | <b>2a</b>           |                      | 24                    | 62                     |
| 3     |                       | <b>2a</b>           |                      | 24                    | 45                     |
| 4     |                       | <b>2a</b>           |                      | 24                    | 39                     |
| 5     | <b>1a</b>             |                     |                      | 6                     | 77                     |
| 6     | <b>1b</b>             | <b>2b</b>           |                      | 2                     | 78                     |
| 7     | <b>1c</b>             | <b>2b</b>           |                      | 7                     | 62                     |
| 8     | <b>1d</b>             | <b>2b</b>           |                      | 6                     | 75                     |
| 9     | <b>1a</b>             |                     |                      | 24                    | 45                     |
| 10    | <b>1b</b>             | <b>2c</b>           |                      | 24                    | 48                     |
| 11    | <b>1a</b>             |                     |                      | 24                    | 39                     |

<sup>a</sup> The reaction progress was followed by TLC and GC until complete consume of starting alkenes or aldehydes.

<sup>b</sup> Yields of pure products isolated by column chromatography (ethyl acetate/hexanes) and identified by mass spectrometry, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR.<sup>2–5</sup>

the selenonium ionic liquid a similar yield was obtained just after 2 h (entries 6 and 9, respectively). With the aim to increase the yield of the reaction and to eliminate the use of volatile solvent, we decide to evaluate the use of [bmim]BF<sub>4</sub> instead acetonitrile as solvent. Unfortunately, no increasing in yields or reaction acceleration were observed, even when a smaller amount of [bmim]BF<sub>4</sub> (5 mol %) was used to minimize the competition for the DABCO (Table 1, entries 1–5). Thus, for example, the adduct **3a** was obtained in 63% after 24 h using 0.5 mL (100 mol %) of [bmim]BF<sub>4</sub> as solvent in the presence of DABCO and [pbe]SeBF<sub>4</sub> (entry 3). This result is similar to the observed when [bmim]BF<sub>4</sub> was used alone,<sup>4a</sup> showing that this high polar medium inhibits the selenonium salt action (entry 4). A mixture of [bmim]BF<sub>4</sub> and acetonitrile as solvent was also tested, but **3a** was obtained in modest yields, even after several hours of stirring (entry 7). Because some BH reactions were carried out with good results under solvent-free conditions,<sup>1</sup> we also tested the solvent-free reaction of **1a** and **2a** using our new ionic liquid, [pbeSe]BF<sub>4</sub>, but **3a** was obtained only in 21% yield after 24 h (entry 8). The use of other solvents, such as dichloromethane, was not satisfactory (entry 13).

The chalcogeno-Baylis–Hillman is a variant of the BH reaction using organyl chalcogenides as base and a Lewis acid as catalyst.<sup>9</sup> Thus, we decide to test [pbeSe]BF<sub>4</sub> (5 mol %) as acid catalyst in the presence of 1 equiv of diphenyl selenide or diphenyl diselenide as soft Lewis bases for the reaction of **1a** with **2a**. The reaction mixture was stirred at room temperature for several hours and no adduct **3a** was formed, even heating at 60 °C or using a larger amount of the selenonium salt.

The rate enhancement caused by acidic [pbeSe]BF<sub>4</sub> can be credited to the stabilization of the zwitterionic intermediate formed by the DABCO attack to the electron-poor alkene, similarly to described by Aggarwal<sup>3d</sup> and Kobayashi<sup>3c</sup> for metal salts (Fig. 1).

The scope of our methodology was successfully expanded to others aromatic and aliphatic aldehydes and alkenes, with the best yields obtained when aromatic aldehydes were used (Table 2). The present selenonium-promoted BH-reaction was also applicable to acrylonitrile **2b** (Table 2, entries 5–8), affording the respective adducts **3e–h** in good yields and shorter reaction times, comparing with those obtained with methyl acrylate **2a** (entries 1–4). These results are similar to those described in the literature using DABCO.<sup>1,10</sup> When methyl vinyl ketone **2c** and cyclohexenone **2d** were used, it was also possible to obtain the respective BH-adducts. However, the yields of **3i–k** were only reasonable (Table 2, entries 9–11).

In conclusion, [pbeSe]BF<sub>4</sub> was found to be a new acid catalyst for the BH-reaction of several electron-deficient alkenes with

aromatic and aliphatic aldehydes in good yields. The reaction time was reduced when the selenonium salt was used.

## Acknowledgements

This project is funded by CNPq, FAPERGS and CAPES.

## References and notes

- (a) Basavaiah, D.; Jagannathan, R.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811; (b) Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001; (c) Declerck, V.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1.
- (a) Krishna, P. R.; Manjivani, A.; Kannan, V.; Sharma, G. V. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1183; (b) Yu, C.; Liu, B.; Hu, L. J. *Org. Chem.* **2001**, *66*, 5413.
- (a) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Krishnamacharyulu, M. *Arkivoc* **2002**, *7*, 136; (b) Emme, I.; Fulford, S. Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 692; (c) Kawamura, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1539; (d) Aggarwal, V. K.; Mereu, A.; Tarver, G. J.; McCague, R. J. *Org. Chem.* **1998**, *63*, 7183; (e) Aggarwal, V. K.; Dean, D. K.; Mereu, A.; Williams, R. J. *Org. Chem.* **2002**, *67*, 510.
- (a) Rosa, J. N.; Afonso, C. A. M.; Santos, A. G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4189; (b) Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Saritha, B.; Sultana, S. S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5865; (c) Garre, S.; Parker, E.; Ni, B.; Headley, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3041; (d) Kim, E. J.; Ko, S. Y. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 894; (e) Gong, H.; Cai, C.-Q.; Yang, N.-F.; Yang, L.-W.; Zhang, J.; Fan, Q.-H. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *249*, 236; (f) Zhao, S.-H.; Zhang, H.-R.; Feng, L.-H.; Chen, Z.-B. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *258*, 251; (g) Mi, X.; Luo, S.; Xu, H.; Zhang, L.; Cheng, J.-P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2537; (h) Mi, X.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2338; (i) Kumar, A.; Pawar, S. S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *211*, 43; (j) Hsu, J.-C.; Yen, Y.-H.; Chu, Y.-H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4673; (k) Porto, R. S.; Amarante, G. W.; Cavallaro, M.; Poppi, R. J.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1184; (l) Aggarwal, V. K.; Emme, I.; Mereu, A. *Chem. Commun.* **2002**, 1612.
- (a) Zhao, S.; Zhao, E.; Shen, P.; Zhao, M.; Sun, J. *Ultrason. Sonochem.* **2008**, *15*, 955; (b) Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopes, E. C. S.; Rossi, R. C.; Silveira, G. P. C.; Pavan, C. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7437; (c) Souza, R. O. M. A.; Souza, A. L. F.; Fernández, T. L.; Silva, A. C.; Pereira, V. L. P.; Esteves, P. M.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Antunes, O. A. C. *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 379.
- Oishi, T.; Oguri, H.; Hirama, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1241.
- (a) Lenardão, E. J.; Mendes, S. R.; Ferreira, P. C.; Perin, G.; Silveira, C. C.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7439; (b) Lenardão, E. J.; Borges, E. L.; Mendes, S. R.; Perin, G.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *49*, 1919; (c) Silveira, C. C.; Cella, R.; Braga, A. L.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7712; (d) Silveira, C. C.; Perin, G.; Braga, A. L. *J. Chem. Res. (S)* **1994**, 492.
- General procedure for the Baylis–Hillman reaction: To a mixture of benzaldehyde (**1a**, 0.265 g; 2.5 mmol) and methyl acrylate (**2a**, 0.215 g; 2.5 mmol) in acetonitrile (128  $\mu$ L; 2.5 mmol; 100 mol %) were added DABCO (0.28 g; 2.5 mmol) and [pbeSe]BF<sub>4</sub><sup>7a</sup> (0.041 g, 0.125 mmol; 5 mol %) and the solution was stirred at room temperature for 24 h (followed by TLC). The crude product was purified by column chromatography over silica gel (SiO<sub>2</sub>) eluting with ethyl acetate/hexanes (2:8), yielding the product **3a** (0.37 g, 77%) as a colourless oil. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 3.10 (br s, 1H); 3.68 (s, 3H); 5.53 (s, 1H); 5.84 (s, 1H); 6.31 (s, 1H); 7.28–7.36 (m, 5H).<sup>5b</sup>
- (a) Rao, J. S.; Brière, J.-F.; Metzner, P.; Basavaiah, D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3553; (b) Kataoka, T.; Iwama, T.; Tsujiyama, S.-I.; Iwamura, T.; Watanabe, S.-I. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11813.
- (a) Basavaiah, D.; Gowriswari, V. V. L. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 587; (b) Amri, H.; Villieras, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4307.