



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Instituto de Química
Bacharelado em Química Tecnológica

Estudos visando a utilização de condições de fluxo contínuo no rearranjo de Claisen de adutos de Morita-Baylis-Hillman.

Helio Escaleira Gomes

Trabalho de Conclusão de Curso

Orientador: Prof. Dr. Ângelo Henrique de Lira Machado

Brasília, 09 de Dezembro de 2015



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Instituto de Química
Bacharelado em Química Tecnológica

Estudos visando a utilização de condições de fluxo contínuo no rearranjo de Claisen de adutos de Morita-Baylis-Hillman.

Helio Escaleira Gomes

Orientador: Prof. Dr. Ângelo Henrique de Lira Machado

Monografia apresentada ao Instituto de Química – IQ, da Universidade de Brasília – UnB, como requisito parcial ao curso de graduação em Química Tecnológica, para obtenção do título de Bacharel em Química Tecnológica.

Brasília, 09 de dezembro de 2015

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Instituto de Química
Bacharelado em Química Tecnológica

Monografia apresentada ao Instituto de Química – IQ, da Universidade de Brasília – UnB, como requisito parcial ao curso de graduação em Química Tecnológica, para obtenção do título de Bacharel em Química Tecnológica.

Estudos visando a utilização de condições de fluxo contínuo no rearranjo de Claisen de adutos de Morita-Baylis-Hillman.

Helio Escaleira Gomes

Aprovado por:

Professor orientador: Ângelo Henrique de Lira Machado

Professor: Carlos Kleber Zago de Andrade

Professor: José Joaquín Linares León

Brasília, 09 de Dezembro de 2015.

DEDICATÓRIA

Dedico esta, bem como todas as minhas demais conquistas, aos meus parentes e namorada, pois através deles obtive apoio e incentivo nesta difícil caminhada. Dedico também a todos os meus amigos que de alguma forma estiveram e estão próximos a mim, fazendo esta vida valer cada vez mais a pena.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, por todo amor, apoio incondicional e incentivo principalmente nas horas mais difíceis.

A minha família, que mesmo com grande parte estando distante sempre estão ao meu lado tanto nos momentos felizes, como nos momentos tristes.

A minha namorada, Carolane de Macêdo Almeida, por todo o carinho, amor e companheirismo que poderia pedir a Deus.

Ao meu orientador de trabalho de conclusão de curso e grande amigo, Professor Ângelo Henrique de Lira Machado pela excelente orientação, não apenas durante o TCC, mas durante os 4 anos de laboratório que tenho com sua orientação, pelo apoio e amizade durante todos estes anos.

Aos Professores do Instituto de Química, principalmente aos professores do Laboratório de Isolamento e Transformação de Moléculas Orgânicas, pelos ensinamentos e amizades.

Aos meus amigos do condomínio SQB, que mesmo eu tendo me afastado um pouco por caminhos da vida ainda sim sempre me apoiam e fazem minha vida cada vez melhor.

Aos meus amigos de curso e de laboratório, por me ajudarem nessa difícil caminhada que é o curso de Química Tecnológica.

RESUMO

Reações em condição de fluxo contínuo vêm ganhando grande destaque na área de síntese orgânica, demonstrando resultados similares aos obtidos por aquecimento mediado por micro-ondas, porém, com a vantagem de ser um processo de fácil ampliação de escala. Este fato nos incentivou a submeter as reações de rearranjo de Claisen em adutos de Morita-Baylis-Hillman, estudadas em nosso laboratório, às condições de fluxo contínuo, tendo em vista que as vigorosas condições reacionais ocasionadas pelo aquecimento convencional podem levar à degradação tanto do aduto como do produto de rearranjo.

Palavras-Chave: fluxo contínuo; rearranjo de Claisen; Morita-Baylis-Hillman

ABSTRACT

Reactions under continuous flow have gained great prominence in the area of organic synthesis, demonstrating similar results mediated by microwave assisted heating, but with the advantage of being an easy process to scale-up. This fact encouraged us to submit Claisen rearrangement reactions on Morita-Baylis-Hillman adducts, studied in our laboratory, to continuous flow conditions, specially due to the degradation of the Morita-Baylis-Hillman adduct and the rearrangement product promoted by the vigorous reaction conditions reached under conventional heating.

Keywords: continuous flow; Claisen rearrangement; Morita-Baylis-Hillman.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura do DABCO.....	2
Figura 2: Processo de <i>Quorum Sensing</i> (QS) na bactéria bioluminescente <i>Vibrio fischeri</i>	6
Figura 3: Acil-Homoserina Lactonas (AHL's) que atuam com AI's em QS bacteriano	7
Figura 4: 2-heptil-3-hidroxi-4-quinolona (PQS) e A-Factor, AI's característicos dos sistemas QS de <i>P. aeruginosa</i> e <i>S. griseus</i>	8
Figura 5: Alinhamento de moléculas polares de acordo com o Campo Elétrico	11
Figura 6: Representação do espectro eletromagnético	12
Figura 7: Representação de um reator de fluxo contínuo	15
Figura 8: Forno de cromatográfico utilizado como área de troca térmica do reator	20
Figura 9: Disposição do tubo reacional dentro do forno cromatográfico	20
Figura 10: Bomba Eldex	21
Figura 11: Bomba Restek.	21
Figura 12: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do aduto de MBH derivado de benzaldeído	29
Figura 13: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto de rearranjo de Claisen em adutos de MBH, por meio de aquecimento convencional, com a utilização do etil vinil éter.....	31

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

Tabela 1: Fluxos Reais versus fluxos teóricos das bombas Eldex e Restek, para reator com volume de 0,47 ml	22
Tabela 2: Tabela de comparação do consumo do reagente de partida versus o tempo de reação.....	32
Gráfico 1: Micrometro versus Tempo de residência para a bomba Eldex, para um reator com volume de 0,47 ml	23
Gráfico 2: Fluxo teórico versus Tempo de residência para a bomba Restek, para um reator com volume de 0,47 ml	23

LISTA DE ESQUEMAS E EQUAÇÕES

Esquema 1: Primeira reação de rearranjo realizada por Ludwig Claisen	1
Esquema 2: Reação de preparação de adutos de MBH	2
Esquema 3: Reação pioneira de rearranjo de Claisen em adutos de MBH	3
Esquema 4: Reação de rearranjo de Claisen realizado por Biswanath e colaboradores	3
Esquema 5: Proposta de rota sintética do Floribundano B	4
Esquema 6: Reação de rearranjo de Claisen clássico em adutos de MBH.....	4
Esquema 7: Síntese do aduto de Morita-Baylis-Hillman a partir do benzaldeído	17
Esquema 8: Reação de rearranjo de Claisen em adutos de Morita-Baylis-Hillman	18
Esquema 9: Esquema da Síntese de adutos de Morita-Baylis-Hillman	28
Esquema 10: Reação de rearranjo de Claisen em adutos de MBH	30
Esquema 11: Reação de rearranjo de Claisen em adutos de MBH, como descrito por <i>Rodrigues</i>	33
Equação 1: Cálculo do tempo de residência para a bomba Eldex	24
Equação 2: Cálculo do tempo de residência pra a bomba Restek	24
Equação 3: Equação de balanço de massa	25
Equação 4: Equação de balanço de massa simplificado	26
Equação 5: Equação da velocidade de reação.....	27

LISTA DE SIGLAS

QS – Quorum sensing

AI – Auto indutoras

AHL – N-acil-homoserina lactonas

PQS – 2-heptil-3-hidroxi-4-quinolona

MBH – Morita-Baylis-Hillman

DABCO – 1,4-diazobicyclo[2.2.2]octano

DMAP – 4-Dimethylaminopyridine

IMO – Irradiação por Micro-ondas

ϵ'' – Perda dielétrica

ϵ' – Constante Dielétrica

TGDV – Trietileno Glicol Divinil Éter

$\frac{d\theta}{dt}$ – Variação de fluxo com o tempo

θ – Fluxo de matéria

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

SUMÁRIO

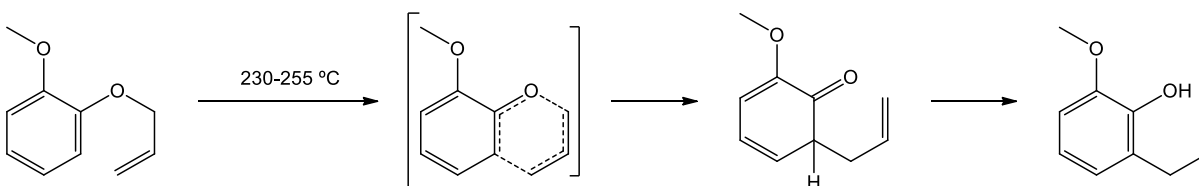
Resumo	I
Abstract	II
Lista de Ilustrações	III
Lista de Tabelas	IV
Lista de Equações	V
Lista de Siglas	VI
Sumário	VII
1. Introdução Teórica	1
1.1. Rearranjo de Claisen	1
1.2. Quorum Sensing Bacteriano	5
1.3. Reator de Micro-ondas	9
1.3.1. Utilização de Micro-ondas em Reações Orgânicas	9
1.3.2. Funcionamento de um Reator de Micro-ondas	11
1.4. Reator de Fluxo Contínuo	14
1.4.1. Utilização de Fluxo Contínuo em Sínteses Químicas.....	14
1.4.2. Funcionamento de um Reator de Fluxo Contínuo.....	15
2. Objetivos	17
3. Microrreator de Fluxo Contínuo	19
4. Balanço de Massa e de Energia	25
5. Resultados e Discussões	28
6. Conclusão	35
7. Descrição Experimental	36

8. Bibliografia	38
9. Anexos	41

1. Introdução Teórica

1.1. Rearranjo de Claisen

O rearranjo de Claisen têm despertado um grande interesse em diversos pesquisadores por sua capacidade de formar ligações carbono-carbono, sendo esta uma excelente ferramenta na área de Síntese Orgânica. Os primeiros resultados demonstrando este tipo de rearranjo foram evidenciados por *Ludwig Claisen* em 1912, onde foi realizada a conversão de éter fenilalílico em um composto *orto*-alilfenólico (**Esquema 1**). Porém, apesar da grande importância desta descoberta, somente a partir do ano de 1960 começaram a surgir trabalhos apresentando diversas variações do rearranjo de Claisen.^{1,2}

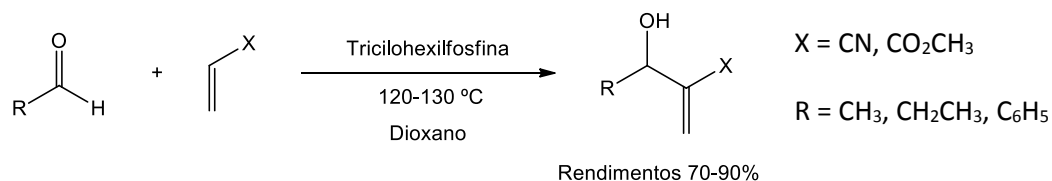


Esquema 1: Primeira reação de rearranjo realizada por *Ludwig Claisen*.

Algumas das variações do rearranjo de Claisen proporcionam a formação de uma ligação σ Carbono-Carbono estereosseletiva, fator de extremamente importância na síntese de compostos funcionalizados e produtos naturais complexos.²

Em meio aos diversos compostos alílicos sujeitos ao rearranjo de Claisen existe uma classe de álcoois alílicos denominados de adutos de Morita-Baylis-Hillman (MHB) que, por se tratarem de álcoois alílicos funcionalizados, vêm sendo utilizados em rearranjos de Claisen.^{3,4}

A reação de Morita-Baylis-Hillman foi desenvolvida por *Ken-ichi Morita e colaboradores*, em 1968, ao realizar uma reação de adição com diferentes aldeídos (**Esquema 2**).³



Esquema 2: Reação de preparação de adutos de MBH.

Porém, apesar de inovadora, por permitir a formação de uma ligação entre carbonos em meio a um produto funcionalizado, e também possibilitar a variação do aldeído utilizado dependendo do composto desejado, a reação fazia o uso de triciclohexilfosfina que é um composto com certa toxicidade. Este fato levou *Baylis e Hillman* a optarem pela substituição deste por 1,4-diazobicyclo[2.2.2]octano (DABCO, **Figura 1**) que também veio a apresentar ótimos rendimentos e hoje é o catalisador mais utilizado nesta transformação.⁴

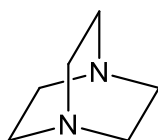
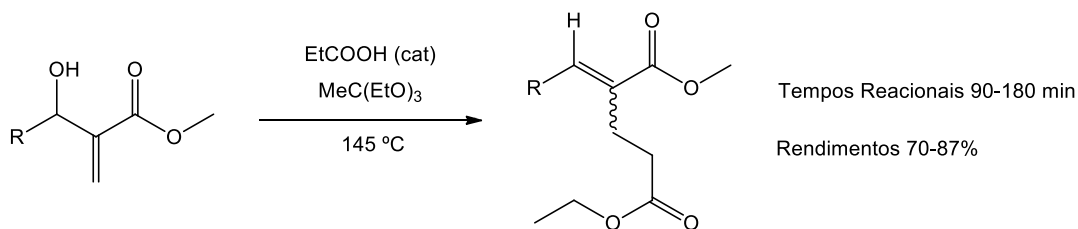


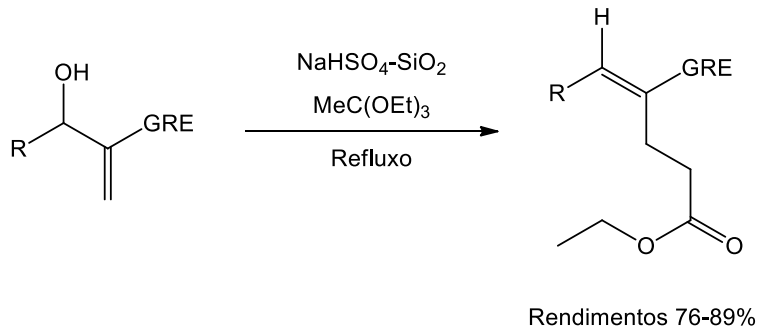
Figura 1: Estrutura do DABCO.

No ano de 1996 foi descrito, por *D. Basavaiah e colaboradores*, a realização inédita de um rearranjo do tipo Claisen em adutos de MBH (**Esquema 3**) e apresentaram um estudo sobre o controle da estereoquímica do produto obtido através do rearranjo de Johnson-Claisen.⁵ Foram evidenciados um alto rendimento e um controle de estereoquímica dependente da natureza química do grupamento R utilizado.



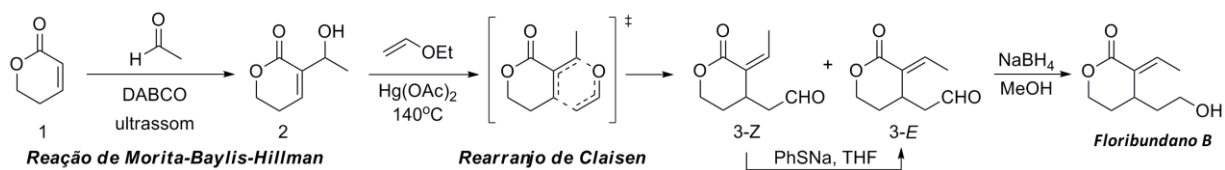
Esquema 3: Reação pioneira de rearranjo de Claisen em adutos de MBH.

Em 2006, *Biswanath Das e colaboradores* realizaram um estudo acerca da utilização de catalisadores heterogêneos no rearranjo do tipo Johnson-Claisen em adutos de MBH, juntamente a um estudo sobre a estereosseletividade.⁶ Neste, foram utilizados hidrogenossulfato de sódio suportado em sílica ($\text{NaHSO}_4 - \text{SiO}_2$) e iodo molecular adsorvido em sílica ($\text{I}_2 - \text{SiO}_2$) como catalisadores devido à vantagem de ambos formarem duas fases em meio reacional, simplificando, assim, o procedimento de retirada dos mesmos.



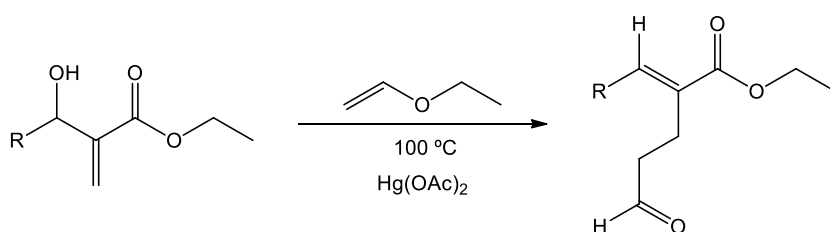
Esquema 4: Reação de rearranjo de Claisen realizada por *Biswanath e colaboradores*.

Recentemente, nosso grupo de pesquisas propôs a utilização do rearranjo de Claisen clássico em adutos de MBH como etapa chave para a síntese do Floribundano B (**Esquema 5**),⁹ composto de origem natural extraído das cascas, das folhas e dos troncos da *Hymenodictyon floribundum* B. L. Rob, planta cuja infusão é utilizada na medicina popular de Angola no tratamento de febre⁷.



Esquema 5: Proposta de rota sintética do Floribundano B.

Com base nesses estudos, foi desenvolvido, em nosso laboratório de pesquisa, um estudo sistemático sobre o rearranjo de Claisen clássico em adutos de Morita-Baylis-Hillman, a fim de futuramente realizar a síntese do Floribundano B (**Esquema 6**). Este estudo demonstrou que este rearranjo é um método viável e complementar no que tange a estereosseletividade do produto quando comparada aos produtos obtidos por rearranjo do tipo Johnson-Claisen.⁸



Esquema 6: Reação de rearranjo de Claisen clássico em adutos de MBH.

Um inconveniente observado nestes estudo está relacionado à vigorosa condição reacional para o rearranjo. Esta pode levar à decomposição tanto do aduto de Morita-Baylis-Hillman, como dos próprios produtos de rearranjo, facilitando, assim, a formação de impurezas por meio de reações paralelas.^{9,10}

Por conta de Floribundano B apresentar elementos estruturais que atuam no sítio ativo das bactérias de forma similar aos evidenciados em drogas anti-patogênicas, ao nosso entender, este se trata de um potencial inibidor do *Quorum sensing*.¹¹

1.2. Quorum Sensing Bacteriano

As bactérias comportam-se como microorganismos que atuam de forma coordenada, isto é, são capazes de realizar, em conjunto, uma determinada função. Anteriormente, as bactérias eram entendidas como células individuais, que agiam de forma independente. Esse processo de comunicação intraespécie é conhecido como *Quorum sensing* (QS), onde ocorre uma “troca de sinais” objetivando o controle de uma alteração da expressão genética. A densidade celular é determinante para esse sistema de comunicação, onde ocorre a produção e difusão de pequenas moléculas sinalizadoras em quantidades proporcionais ao aumento populacional. Quando a concentração dessas moléculas, também conhecidas como autoindutores (AI), é suficientemente elevada, inicia-se uma sinalização celular na qual o gene alvo ou genes são ativados ou reprimidos.^{11,12}

O *Quorum sensing* foi estudado inicialmente a partir da observação do comportamento da bactéria marinha *Vibrio fischeri*, uma espécie gram negativa que sintetiza como moléculas de sinalização as *N*-acil-homoserina lactonas. Nesse sistema, duas proteínas eram responsáveis por controlar a síntese de um autoindutor identificado como 3-oxo-C6-HS, também denominado de AI-1, responsável por ativar o operon *lux* (*luxICDABE*): LuxI e de

seu respectivo receptor citoplasmático, o LuxR. Durante os processos de sinalização, o AI-1 atravessa livremente os envelopes celulares e liga-se ao ativador transcricional LuxR promovendo, assim, a ativação do operon *lux*.¹²

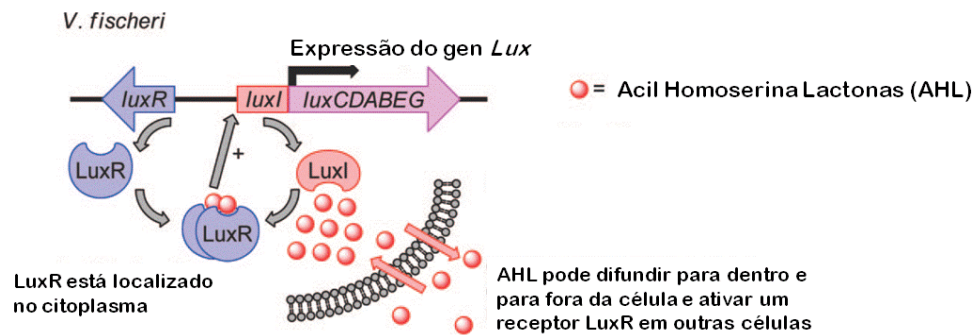


Figura 2: Processo de *Quorum Sensing* (QS) na bactéria bioluminescente *Vibrio fischeri*.¹²

O mecanismo *Quorum sensing* utilizado pelas bactérias apresenta-se como uma importante metodologia capaz de coordenar certos comportamentos. Constituindo-se em um grande aliado frente a diferentes situações, tais como a formação de biofilme, a escolha do melhor momento para expressão de fatores de virulência, a adaptação à disponibilidade de nutrientes, a defesa contra micro-organismos e a resistência aos antibióticos.^{12,13}

As classes mais comuns de moléculas de sinalização são: oligopéptidos em bactérias Gram-positivas, *N*-acil-homoserina lactonas (AHL) em bactérias Gram-negativas, e uma família de auto-indutores conhecidos como autoindutor do tipo 2 (IA-2) em ambas as bactérias Gram-negativas e Gram-positivas.¹³ Atualmente, é conhecido um grande número de bactérias Gram-negativas que possuem sistemas LuxI/R e comunicam-se por meio de acil-homoserina lactonas (AHL's).^{12,14}

Devido à extrema especificidade existente entre proteínas LuxR e seus respectivos sinais, estes sistemas são usados, em sua maioria, para uma comunicação intraespecífica. Os estudos deste sistema de QS em diferentes espécies de bactérias têm revelado uma grande variedade estrutural de AHL, devido a diferentes isoformas das enzimas LuxI incorporarem cadeias acil de tamanho e estado de saturação específico, sendo assim possível que isoformas da LuxR características de cada espécie bacteriana consigam diferenciar as várias AHL's.¹⁵

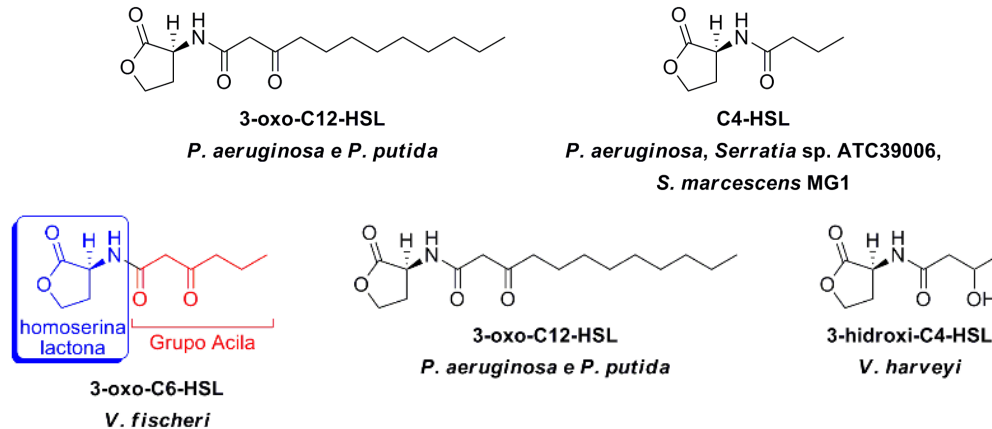
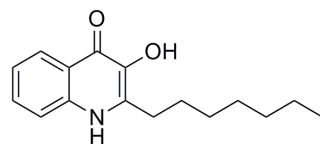
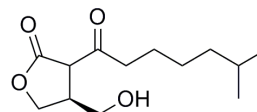


Figura 3: Acil-Homoserina Lactonas (AHL's) que atuam com AI's em QS bacteriano.

Quinolonas e butirolactonas são moléculas autoindutoras características de algumas espécies de bactérias. A bactéria *P. aeruginosa* lança mão da 2-heptil-3-hidroxi-4-quinolona (PQS) como um ponto de regulação na comunicação entre os seus dois sistemas de QS: Las e Rhl. A butirolactona produzida pela bactéria *S. griseus* atua como autoindutor no seu QS controlando a diferenciação morfológica e a produção de metabólitos secundários.^{16,17}



PQS (*P. aeruginosa*)



A-Factor (*S. griseus*)

Figura 4: 2-heptil-3-hidroxi-4-quinolona (PQS) e A-Factor, Al's característicos dos sistemas QS de *P. aeruginosa* e *S. griseus*.

Atualmente, há uma crescente ocorrência de cepas bacterianas multirresistentes. Essa resistência é descrita como uma condição na qual um micro-organismo é capaz de sobreviver à exposição de um agente antimicrobiano, podendo se multiplicar em presença de doses terapêuticas ou concentrações mais altas de antimicrobianos. Tal fato gera problemas em diversos tratamentos. Sendo assim, diversas pesquisas nesse sentido vêm sendo realizadas a fim de se descobrir novas alternativas terapêuticas.

Sabe-se que diversos patógenos humanos de relevante importância médica se utilizam do mecanismo *Quorum sensing* para regular a expressão de fatores de virulência. Esta estratégia é utilizada com a finalidade de aumentar as chances de sobrevivência da bactéria uma vez que a expressão da virulência só é realizada quando a população bacteriana alcança elevado contingente, facilitando, assim, a subjugação do sistema imune. Desta forma, impedir a virulência bacteriana é uma alternativa que oferece a oportunidade de inibir a patogênese bacteriana. Estes novos estudos representam um novo paradigma na prevenção e tratamento das doenças infecciosas.¹⁸ Vale ressaltar a importância de novos estudos para a compreensão deste sistema de comunicação. Substâncias cuja ação se enquadre neste novo conceito terapêutico, ou seja, fármacos baseados em moléculas sinais

que têm por objetivo atenuar a patogenicidade ao invés do crescimento bacteriano são denominadas drogas anti-patogênicas. Assim, uma variedade de moléculas análogas a autoindutores, sintéticas ou naturais, que objetivam regular e inibir fatores fisiológicos dos micro-organismos, têm sido estudadas, levando assim à descoberta de alguns inibidores de *quorum sensing* (QSI). Nesta perspectiva, encontrar uma condição experimental que permita o rearranjo de Claisen clássico em adutos de MBH, em menores tempos reacionais, pode viabilizar, além da síntese do Floribundano B, a preparação de moléculas análogas para avaliação em QS.^{7, 8,11}

1.3. Reator de Micro-ondas

1.3.1. Utilização de Micro-ondas em Reações Orgânicas

A realização de reações orgânicas em meio a aquecimento por micro-ondas foi descrita pela primeira vez em dois trabalhos no ano de 1986 por *Gedye* e *Guigere*, sendo nestes trabalhos descritas reações de esterificação e ciclo-adição realizadas em um equipamento de micro-ondas doméstico, evidenciando uma notável redução do tempo reacional.^{19,20} Embora houvesse riscos envolvidos em realizar reações sem o controle de pressão ou controle exato de temperatura, após estes dois relatos iniciais, diversos trabalhos foram publicados utilizando um micro-ondas doméstico em sínteses orgânicas.^{21,22,25,43} Reatores de micro-ondas específicos para promover reações químicas começaram a ser desenvolvidos em

meados da década de 1990, permitindo assim maior controle sobre parâmetros reacionais e mais segurança durante os experimentos.

Hoje em dia, existem diversas configurações de equipamentos de micro-ondas sendo possível submeter reações a condições extremas em meio à irradiação, como em condições criogênicas, pressões de até 200 bar e temperaturas de mais de 200 °C.^{24,45}

Estudos mais recentes mostram uma certa controvérsia a respeito dos “benefícios” do “efeito de micro-ondas”,^{26,27} como pode ser visto no artigo publicado por *Leadbeater e colaboradores* no qual foi realizado um acompanhamento em tempo real dos efeitos da irradiação de micro-ondas sobre moléculas polares, e através da utilização da técnica espectroscópica de Raman, *in situ*, demonstraram que nas condições experimentais estudadas não foi possível evidenciar a presença de nenhum tipo de “efeito micro-ondas”.²⁶

No entanto, é inegável que os fatos experimentais demonstram claramente que existem vantagens consideráveis em usar o aquecimento mediado por micro-ondas, como por exemplo, o trabalho de *Vasconcellos e colaboradores* que utilizaram um micro-ondas doméstico (Panasonic, 700 W) na reação de Morita-Baylis-Hillman catalisada por DMAP. De acordo com os autores, foi possível observar uma notável diminuição nos tempos reacionais quando comparadas às reações mediadas por aquecimento convencional.²⁸

1.3.2. Funcionamento de um Reator de Micro-ondas

Um reator de micro-ondas é um equipamento que, diferentemente de processos que fornecem energia por meio de aquecimento convencional, ou seja, transferências de calor através de condução, convecção e irradiação, fornece energia a um sistema por meio de aquecimento dielétrico. Tornando assim o aquecimento mais eficiente e uniforme.²⁹ Existem dois principais mecanismos que explicam a transformação de energia eletromagnética em calor.³⁰

Um dos mecanismos se baseia no alinhamento das moléculas polarizadas com um campo eletromagnético aplicado. Com a oscilação deste campo ($4,9 \times 10^9$ vezes por segundo), as moléculas se alinham e voltam para o estado desordenado, dissipando durante esta transição de volta para o estado desordenado a energia absorvida na orientação em forma de calor (**Figura 5**).

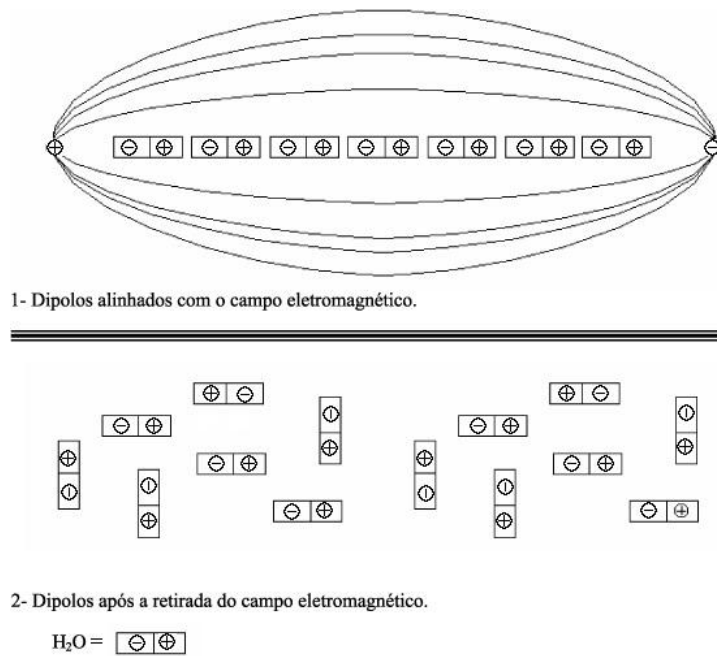


Figura 5: Alinhamento de moléculas polares de acordo com o Campo Elétrico.

O outro mecanismo é baseado no fluxo de íons dissolvidos conforme a ação do campo eletromagnético, sendo o calor dissipado por meio de perdas por fricção. O aquecimento do sistema, portanto, depende da polaridade das moléculas, assim como dos íons dissolvidos no mesmo, podendo o tamanho, a carga, a eletronegatividade e a interação dos íons com o solvente influenciar de forma efetiva esse aquecimento. É possível mensurar a conversão de energia eletromagnética em calor para cada sistema através da *perda dielétrica* (ϵ''), e o fator de dissipação para cada amostra através da razão entre a eficiência de conversão energética e a constante dielétrica (ϵ') que indica a polaridade da amostra.³¹

A região de micro-ondas situa-se entre a região de infravermelho e ondas de rádio no espectro eletromagnético (**Figura 6**), sendo esta uma radiação eletromagnética não ionizante, que possui uma frequência que varia de 300 a 300.000 MHz e um comprimento de onda com uma variação de 1 mm a 1 m.

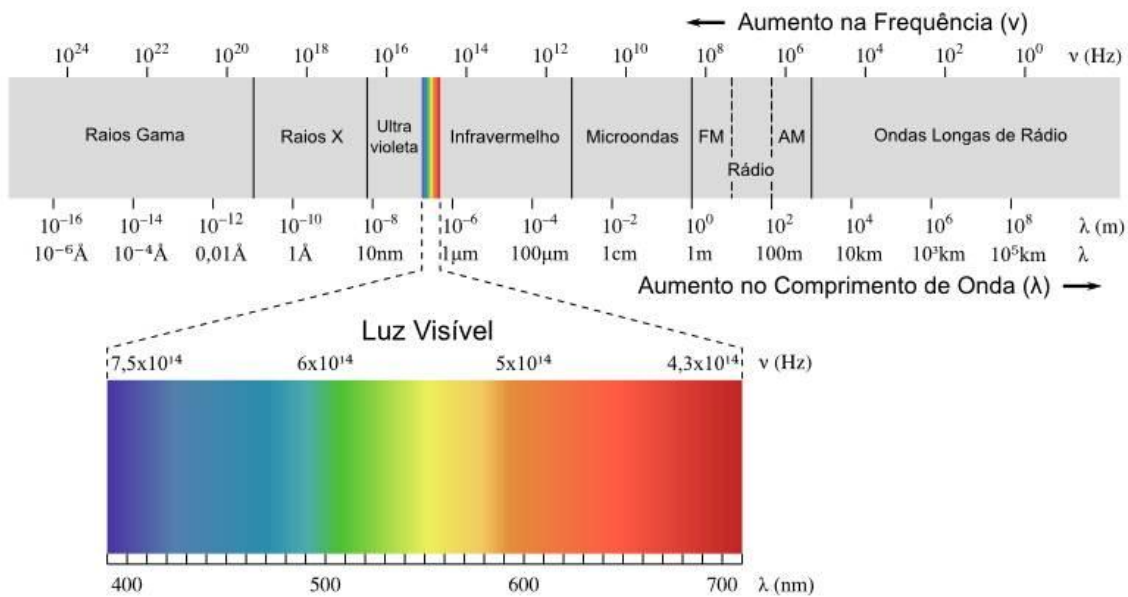


Figura 6: Representação do espectro eletromagnético.

O aquecimento mediado por micro-ondas possui inúmeras vantagens quando comparado ao aquecimento convencional.^{32,33,34} Dentre estas podem ser citadas maiores taxas de aquecimento quando utilizadas substâncias com razão ϵ''/ϵ' grande, a transferência de energia ocorre de forma direta para amostra, geração de menor decomposição térmica e a possibilidade de maiores rendimentos com menores tempo reacionais e maior seletividade.

Alguns estudos têm demonstrado que reações efetivadas em reatores de micro-ondas apresentam um menor tempo reacional com a obtenção de rendimentos equivalentes ou até mesmo superiores quando comparados ao aquecimento convencional, efeito este que pode ser relacionado a duas propostas: efeito térmico e o “efeito micro-ondas” que tem sido apontado como um efeito não térmico.^{32,35,36} O efeito térmico pode ser compreendido através das altas temperaturas reacionais, obtidas quando o meio é irradiado por micro-ondas gerando assim o superaquecimento de solventes orgânicos, o aquecimento seletivo de reagentes e a formação de *hot spots*. A partir da lei de Arrhenius [$k=A \exp(-E_a/RT)$] pode-se compreender a diminuição do tempo reacional devido a temperaturas mais elevadas.³⁷

É denominado “efeito micro-ondas” todo efeito que não está compreendido no efeito térmico, sendo estes explicados de acordo com duas teorias: através da diminuição da energia de ativação do estado de transição, devido aos mecanismos com formação de espécies carregadas serem favorecidas por conta da interação com o campo elétrico; e do aumento do fator *A* da equação de *Arrhenius*, que sugere um aumento da probabilidade de choques entre moléculas por conta da oscilação da corrente eletromagnética.^{33,38} Este é um

assunto de certa controvérsia, tendo em vista que determinadas reações não mostram benefício algum ao serem realizadas em aquecimento mediado por micro-ondas.^{36,39,40}

1.4. Reator de Fluxo Contínuo

1.4.1. Utilização de Fluxo Contínuo em Sínteses Químicas

Estudos voltados para a utilização da técnica de fluxo contínuo tiveram seu início há poucos anos. No entanto, têm ganhado grande ênfase por conta da aproximação entre pesquisas acadêmicas e indústrias químicas facilitada por este método, que além de demonstrar resultados com maiores rendimentos e maior seletividade, ainda é um método que se enquadra em alguns dos princípios da química ambientalmente sustentável, como prevenção acerca dos resíduos, economia de átomos, otimização energética, redução da formação de subprodutos.⁴¹

A utilização de fluxo contínuo vem sendo aplicada para a síntese de diversos compostos, podendo ser empregada na síntese de um dos intermediários ou até mesmo na síntese total de um produto. Uma das classes que vem ganhando destaque com a síntese mediada por fluxo contínuo, são os compostos com princípios farmacológicos, como descrito no trabalho realizado por *McQuade e colaboradores* onde é realizada a síntese completa do anti-inflamatório *Ibuprofeno*.⁴²

Diversos trabalhos vêm sendo publicados demonstrando as vantagens da utilização de fluxo contínuo quando comparada a outras técnicas e as condições extremas possíveis de serem alcançadas com o uso desta tecnologia,⁴²⁻⁴⁶ assim como publicado por *Zelentsov e*

colaboradores que obtiveram sucesso ao realizar a reação de rearranjo de Claisen em meio a temperaturas de até 200 °C e pressões de até 200 bar.⁴⁵

1.4.2. Funcionamento de um reator de fluxo contínuo

Neste método, o solvente e os reagentes são bombeados, com uma vazão definida, através de um tubo que percorrerá o reator, onde ocorrerá a troca térmica do meio reacional com o fluido de troca térmica, sendo o comprimento e espessura do tubo conhecidos. Existe ainda a possibilidade de acoplar duas bombas em fluxos diferentes com a finalidade de facilitar a configuração de proporção estequiométrica dos reagentes em um meio reacional. O tempo de residência (tempo reacional) pode ser definido a partir da regulação da vazão, tendo em vista que os parâmetros do tubo são conhecidos.

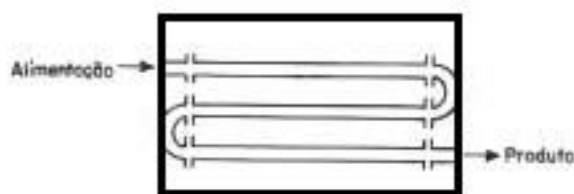


Figura 7: Representação de um reator de fluxo contínuo

Apesar do reator de fluxo contínuo possuir um aquecimento através de troca de calor similar ao aquecimento convencional, muitos estudos demonstram diversas vantagens sobre a utilização do mesmo, tais como: maior eficiência no controle de parâmetros de reação,

maior eficiência energética, aumento de rendimentos, diminuição do tempo de reação, economia em relação ao uso de reagentes e maior seletividade em alguns casos.^{43,44,45}

Estas vantagens evidenciadas com a aplicação do fluxo contínuo são devidas as próprias características do microrreator de fluxo contínuo, como a possibilidade de acoplar etapas a um sistema contínuo com a finalidade de realizar uma reação multietapas.⁴⁷ Porém, as características mais importantes desses reatores são a facilidade na ampliação de escala da produção e o fato de sua área superficial de troca de calor ser muito superior à área superficial de métodos convencionais, proporcionando um elevado transporte de calor e massa. Esse aumento da área de troca térmica juntamente com o menor gradiente de temperatura devido ao pequeno diâmetro da tubulação permite a obtenção de resultados muito similares aos obtidos com o aquecimento mediado por micro-ondas como demonstrado por *Kappe e colaboradores*.⁴⁶

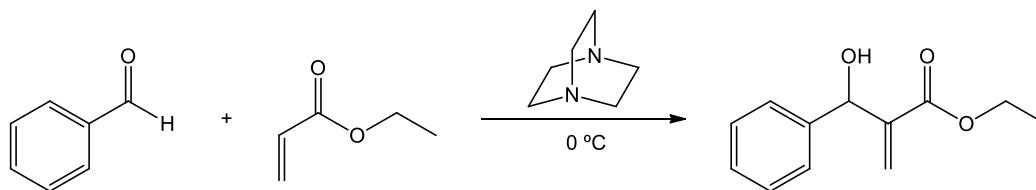
Outra vantagem devido à maior área de superfície de contato é a possibilidade de realizar reações muito exotérmicas ou reações que possuam intermediários muito perigosos, pois o gerenciamento do calor gerado se torna mais facilitado, apresentando assim um menor risco, como pôde ser evidenciado no trabalho de *Calabrese e Pissavini*, onde foi demonstrado que reações de nitração quando realizadas em condições de fluxo contínuo necessitam de uma quantidade muito inferior de solvente e possuem um aproveitamento energético muito superior.⁴⁸ Contudo, diferentes reações apontam ser necessário uma menor diluição da reação quando utilizado um processo de fluxo contínuo, podendo vir a fazer o uso de uma menor quantidade de solventes, gerando assim uma economia dos mesmos e proporcionando maiores velocidades de reação.

2. Objetivos

Tendo em vista que a reação de rearranjo de Claisen em adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH) estudada em nosso grupo de pesquisas é uma reação que possui condições vigorosas e um período reacional grande, fatores estes que podem levar à decomposição tanto do aduto de MBH como dos próprios produtos de rearranjo, facilitando assim, a formação de impurezas por meio de reações paralelas, foi proposta a utilização de um microrreator de fluxo contínuo para a realização da reação deste rearranjo de Claisen, tendo em vista a crescente demanda por processos contínuos que podem ser desenvolvidos em grande escala, principalmente na área industrial farmacêutica.^{49,9}

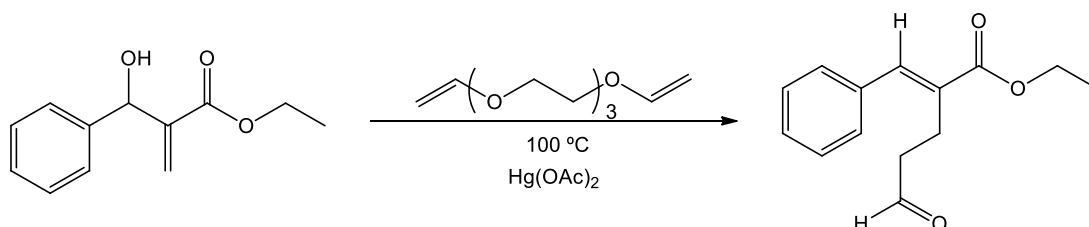
A partir deste objetivo preestabelecido, e tendo o conhecimento de que reações em condições de fluxo contínuo mimetizam os resultados obtidos por meio de reatores de micro-ondas, foram estabelecidas as seguintes etapas metodológicas:⁴⁶

- Realizar estudo referente ao funcionamento do microrreator de fluxo contínuo utilizado durante o projeto.
- Sintetizar o aduto de Morita-Baylis-Hillman a partir do benzaldeído (**Esquema 7**) em grande quantidade para que este possa ser utilizado durante todo o projeto;



Esquema 7: Síntese do aduto de Morita-Baylis-Hillman a partir do benzaldeído.

- Efetivar a reação de rearranjo de Claisen no aduto sintetizado anteriormente (**Esquema 8**) por meio de aquecimento convencional, sendo este processo importante para a obtenção de dados base;



Esquema 8: Reação de rearranjo de Claisen em adutos de Morita-Baylis-Hillman.

- Realizar a reação de rearranjo de Claisen por meio de aquecimento mediado por micro-ondas e propor as melhores condições reacionais para este método;

- Realizar a reação de rearranjo de Claisen por meio de microrreator de fluxo contínuo, utilizando as melhores condições propostas para a síntese em micro-ondas;

- Determinar as melhores condições reacionais para o rearranjo de Claisen em outros adutos de Morita-Baylis-Hillman em meio a aquecimento em reator de fluxo contínuo.

3. Microrreator de Fluxo Contínuo

O microrreator de fluxo contínuo utilizado durante este projeto foi montado pelo aluno de iniciação científica Francisco A. do Nascimento Júnior juntamente com o auxílio do professor Angelo H. L. Machado do Grupo de Tecnologia em Síntese Orgânica do Laboratório de Isolamento e Transformação de Moléculas Orgânicas, da Universidade de Brasília durante o projeto de Jovens Talentos para a Ciência.

Para a montagem do reator, foi utilizado um forno cromatográfico modelo GOW-MAC series 350, um tubo de aço com 0,04" (0,1016 cm) de diâmetro e 270 cm de comprimento e podendo ser utilizadas duas bombas, uma modelo Eldex modelo B-100-S-2 e outra modelo Restek Dual Head Pump High-Performance Constant Pressure Digital HPLC Pump (denominadas bomba X e Y respectivamente), dependendo do tempo de residência necessário.

Para que o forno cromatográfico pudesse ser utilizado como um reator de fluxo contínuo foram removidas as colunas cromatográficas empacotadas nele contidas e inserido tubo de aço reacional, sendo a única regulagem necessária para o uso do forno como reator a da temperatura da coluna (**Figura 8**). Esta pode ser ajustada analogicamente por meio de um acionador que controla a potência de aquecimento e, juntamente com o termômetro interno, indica com precisão a temperatura interna do forno.



Figura 8: Forno cromatográfico utilizado como área de troca térmica do reator.

O tubo de aço (270 cm de comprimento e 0,05 cm de diâmetro interno) utilizado como leito de reação foi acomodado no interior do forno cromatográfico. De seu comprimento, 240 cm foram dispostos no interior da câmara de aquecimento de forma circular para efetivo acontecimento da reação. Os demais 30 cm foram dispostos para a conexão com a bomba e para uma extremidade de coleta do meio reacional final.



Figura 9: Disposição do tubo reacional dentro do forno cromatográfico.

O laboratório dispõe de duas bombas para a montagem do reator. Uma delas é a bomba Eldex que possui uma regulagem analógica através de um micrômetro que pode variar de 0,002" (0,00508 cm) a 0,400" (1,016 cm), promovendo fluxos de 0,20 mL/min a 8 mL/min. A outra é a bomba Restek que possui uma interface digital que permite o controle do fluxo na faixa entre 0,01 mL/min e 12 mL/min com pressões até 9990 psi.



Figura 10: Bomba Eldex.



Figura 11: Bomba Restek.

A verificação dos fluxos das bombas foi realizada a partir da coleta de uma massa de água destilada (substância de densidade conhecida) em um tempo de coleta pré-determinado. (**Tabela 1**).

Tabela 1: Fluxos reais versus fluxos teóricos das bombas Eldex e Restek, para reator com volume de 0,47 ml.

Medidas para bomba Eldex			Medidas para a bomba Restek		
Micrômetro (pol.)	Fluxo real (mL/min)	Tempo residência (min)	Fluxo teórico (mL/min)	Fluxo real (mL/min)	Tempo residência (min)
0,002	0,0123	158,17	0,05	0,045386007	42,87
0,003	0,04535	42,90	0,10	0,091942446	21,16
0,004	0,0532	36,57	0,15	0,13766955	14,13
0,005	0,11125	17,49	0,20	0,163599633	11,89
0,006	0,15285	12,73	0,25	0,231314138	8,41
0,007	0,1749	11,12	0,30	0,323781605	6,01
0,008	0,2127	9,15	0,35	0,363154936	5,36
0,009	0,249	7,81			
0,010	0,27395	7,10			
0,011	0,3424	5,68			
0,012	0,42755	4,55			
0,013	0,4549	4,28			
0,014	0,4991	3,89			
0,015	0,57475	3,39			

Após obtidos os fluxos reais, foram plotados os gráficos e realizados os ajustes de curvas com a finalidade de determinar uma equação para fácil configuração do fluxo e do tempo de residência desejado.

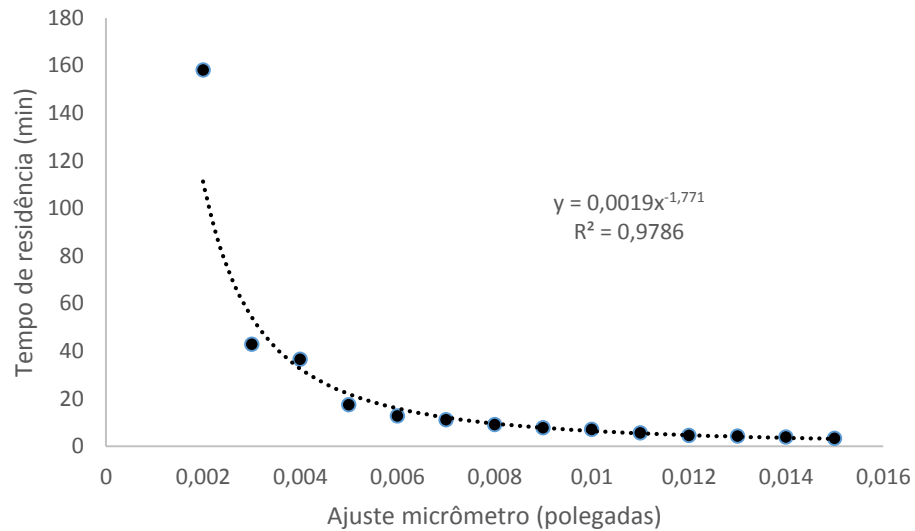


Gráfico 1: Micrometro versus Tempo de residência para a bomba Eldex, para reator com volume de 0,47 ml.

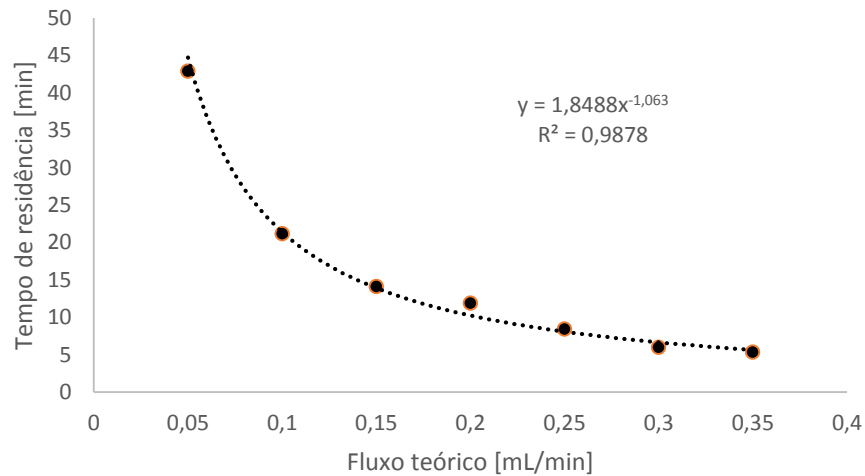


Gráfico 2: Fluxo teórico versus Tempo de residência para a bomba Restek, para reator com volume de 0,47 ml.

É possível determinar o tempo de residência para cada uma das bombas a partir de equação obtida através da regressão linear:

$$\text{Para a bomba Eldex: } \mathbf{Tempo\ de\ resid\ancia} = 0,0019x^{-1,771} \quad (1)$$

$$\text{Para a bomba Restek: } \mathbf{Tempo\ de\ resid\ancia} = 1,8488x^{-1,063} \quad (2)$$

4. Balanço de Massa e de Energia

Para a realização do balanço de massa e energia do microrreator montado foram assumidas algumas hipóteses:

- O microrreator de fluxo contínuo foi assumido como um trocador de calor isotérmico;
- Os reagentes e os produtos reacionais formam uma solução homogênea;
- O balanço de massa foi desenvolvido visando a seguinte reação:

Aduto de MBH + TGDV + Acetato de Mercúrio II → Produto de Rearranjo + TGDV_{excesso} + TGDV_{reagido} + Acetato de Mercúrio II

Balanço de Massa:

De acordo com a lei de conservação de massa de Lavoisier que diz: “em qualquer sistema, físico ou químico, nunca se cria nem se elimina matéria, apenas é possível transformá-la de uma forma em outra”, é possível assegurar que a diferença entre as massas que entram e saem de um volume de controle deve corresponder exatamente à variação de massa no interior do volume de controle.

Acúmulo = Entrada – Saída + Geração – Consumo

$$\frac{d\theta}{dt} = \sum_{k=0}^n \theta_{entrada} - \sum_{k=0}^n \theta_{saída} + \sum_{k=0}^n \theta_{geração} - \sum_{k=0}^n \theta_{consumo} \quad (3)$$

Sendo θ o fluxo de matéria e k o número de componentes em cada um dos fluxos.

Este balanço de massa pode ser enquadrado como um balanço em Estado Estacionário, ou seja, o conteúdo do sistema não apresenta variação ao longo do tempo em

um volume de controle, não apresentando assim o termo de acúmulo. A **Equação 3** é uma contabilidade dos fluxos de massa, que indica que a variação de massa dentro de um volume de controle durante o intervalo de tempo Δt , sendo igual à quantidade de massa que entra mais o que é gerado menos a quantidade de massa que sai menos a quantidade que é consumida dentro do volume de controle, podendo ser descrita como:

$$\frac{d\theta}{dt} = 0 = \sum_{k=0}^n \theta \textit{ entrada} - \sum_{k=0}^n \theta \textit{ saída} + \sum_{k=0}^n \theta \textit{ geração} - \sum_{k=0}^n \theta \textit{ consumo}$$

$$\sum_{k=0}^n \theta \textit{ entrada} + \sum_{k=0}^n \theta \textit{ geração} = \sum_{k=0}^n \theta \textit{ saída} + \sum_{k=0}^n \theta \textit{ consumo} \quad (4)$$

Sendo os termos de somatório representados da seguinte maneira:

$\sum_{k=0}^n \theta \textit{ entrada}$ = massa de Aduto de MBH + massa de TGDV + massa de Acetato de Mercúrio

$\sum_{k=0}^n \theta \textit{ saída}$ = massa do Produto de Rearranjo + massa de TGDV_{excesso} + massa de TGDV reagido + massa de Acetato de Mercúrio II

$\sum_{k=0}^n \theta \textit{ geração}$ = massa do Produto de Rearranjo + massa de TGDV_{reagido}

$\sum_{k=0}^n \theta \textit{ consumo}$ = massa de Aduto de MBH + massa de TGDV*

*massa de TGDV que irá reagir quantitativamente com o aduto de MBH

Balanço de Energia:

Devido à quantidade de volume de reação que entra no sistema ser muito inferior ao volume do reator, pode-se considerar que a troca de calor no sistema não altera a temperatura interna do reator de fluxo contínuo.

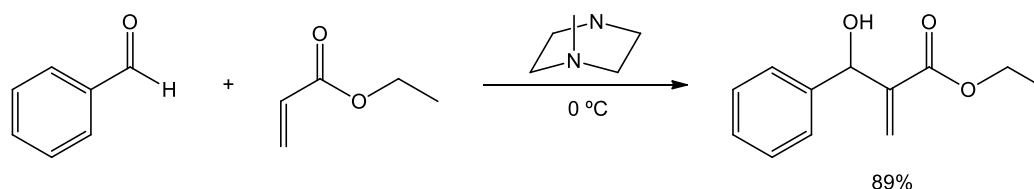
$$\text{Velocidade de reação} = k [A]^\alpha [B]^\beta \quad (5)$$

Sendo α , β e k determinados experimentalmente.

A diferença de temperatura altera a cinética das partículas dos reagentes (k), aumentando a quantidade de choques efetivos, assim aumentando a velocidade das reações. Portanto ao considerar o microrreator de fluxo contínuo como um trocador de calor isotérmico, ou seja, a temperatura de entrada é igual a temperatura interna que é igual a temperatura de saída, pode-se propor que o termo k da equação de velocidade de reação não se altera ao longo do reator, fazendo com que o balanço energético não influencie no processo do reator.

5. Resultados e Discussões

Inicialmente foi realizada a síntese do aduto de Morita-Baylis-Hillman (MBH) derivado do benzaldeído, assim como descrito por *Vasconcellos e colaboradores*,⁵⁰ sendo esta realizada em grande quantidade para que o aduto pudesse ser utilizado durante todo o projeto, tendo em consideração a facilidade de seu armazenamento pelo fato dos adutos de Morita-Baylis-Hillman possuírem uma grande estabilidade quando armazenado em baixas temperaturas.



Esquema 9: Esquema da Síntese de adutos de Morita-Baylis-Hillman.

O **Esquema 9** representa a reação de síntese de adutos de MBH, realizada a uma temperatura de 0 °C por um período de 120 horas. A purificação deste aduto foi realizada por meio de cromatografia em coluna de sílica gel.

Na **Figura 12** está apresentado o espectro de RMN de ¹H do aduto de MBH sintetizado, juntamente com as atribuições de cada um dos picos visualizados.

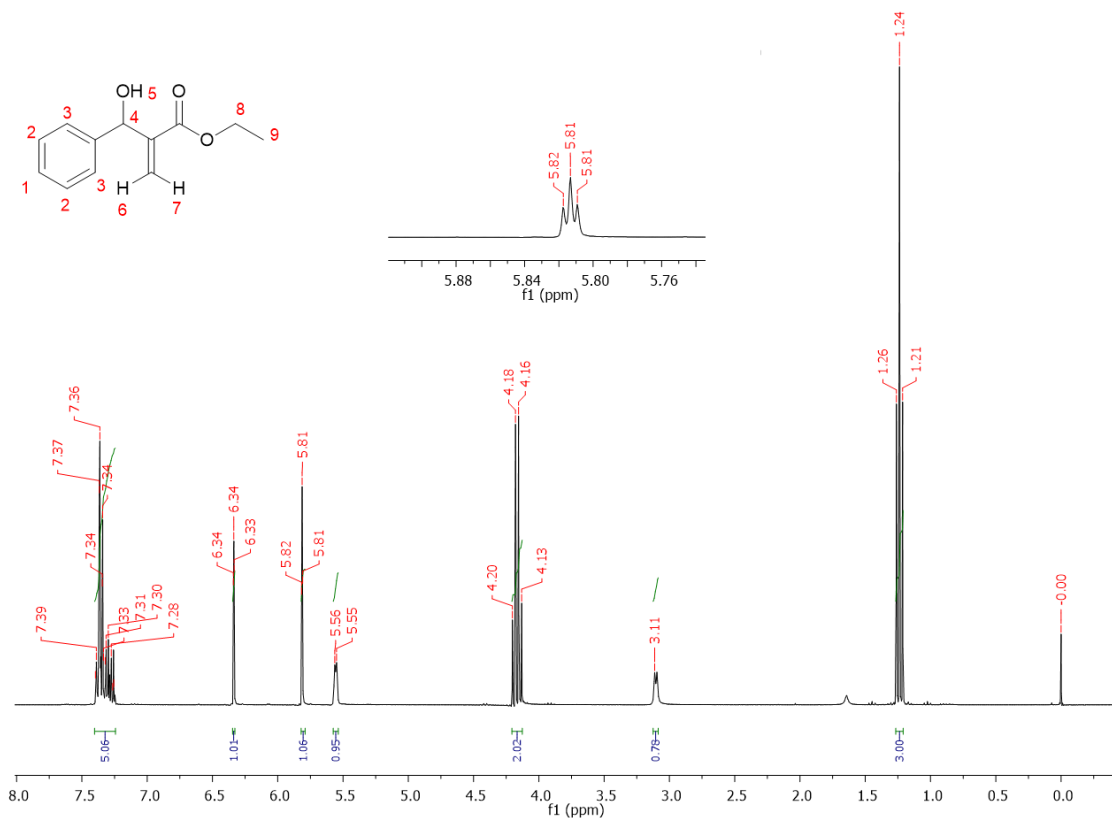
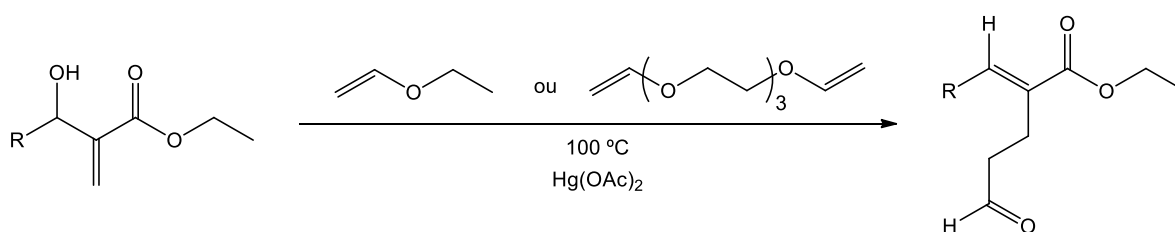


Figura 12: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do aduto de MBH derivado de benzaldeído.

Podem ser visto neste espectro sete picos (**Figura 12**), dentre eles um tripleto em 1,24 ppm, referente aos hidrogênios 9, um quadrupeto em 4,17 ppm, referente aos hidrogênios 8, um multipeto entre 7,25 a 7,40 ppm, referente aos hidrogênios aromáticos, dois tripletos aparentes em 6,34 e 5,81 ppm, referentes aos hidrogênios 6 e 7 da ligação dupla, um simpleto 3,11 ppm, referente ao hidrogênio 5 da hidroxila, e por fim, um simpleto largo em 5,55 ppm, referente ao hidrogênio carbinólico 4, sendo este o pico mais característico destes compostos.

Após a obtenção do aduto de MBH derivado do benzaldeído, foi dado início às reações de rearranjo de Claisen (**Esquema 10**), onde foi realizada a reação por meio de aquecimento convencional visando possuir um possível padrão de comparação para as

futuras reações. A reação de rearranjo foi realizada primeiramente conforme descrito por *Rodrigues* a uma temperatura de 115 °C, com o catalisador de mercúrio (II), $\text{Hg}(\text{OAc})_2$.⁸ Em seguida, esta reação foi realizada, seguindo as mesmas relações estequiométricas, porém com a utilização do trietileno glicol divinil éter (TGDV) ao invés de se utilizar etil vinil éter, mudança esta efetivada devido às restrições impostas pelo reator de fluxo contínuo, que possui restrições para realização de reações sob altas pressões.



Esquema 10: Reação de rearranjo de Claisen em adutos de MBH.

O andamento da síntese foi monitorado por meio de cromatografia em camada delgada, tornando assim possível o acompanhamento do consumo do reagente de partida. Esta demonstrou o total consumo do aduto de MBH após um período de 50 horas com a utilização do etil vinil éter e após 62 horas com a utilização do TGDV, sendo assim determinado o fim da reação.

Para confirmação da obtenção do produto, foi realizada a análise por ressonância magnética nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) do bruto da reação, como demonstrado na **Figura 13**, e realizada a atribuição dos sinais observados nos espectros de RMN ^1H .

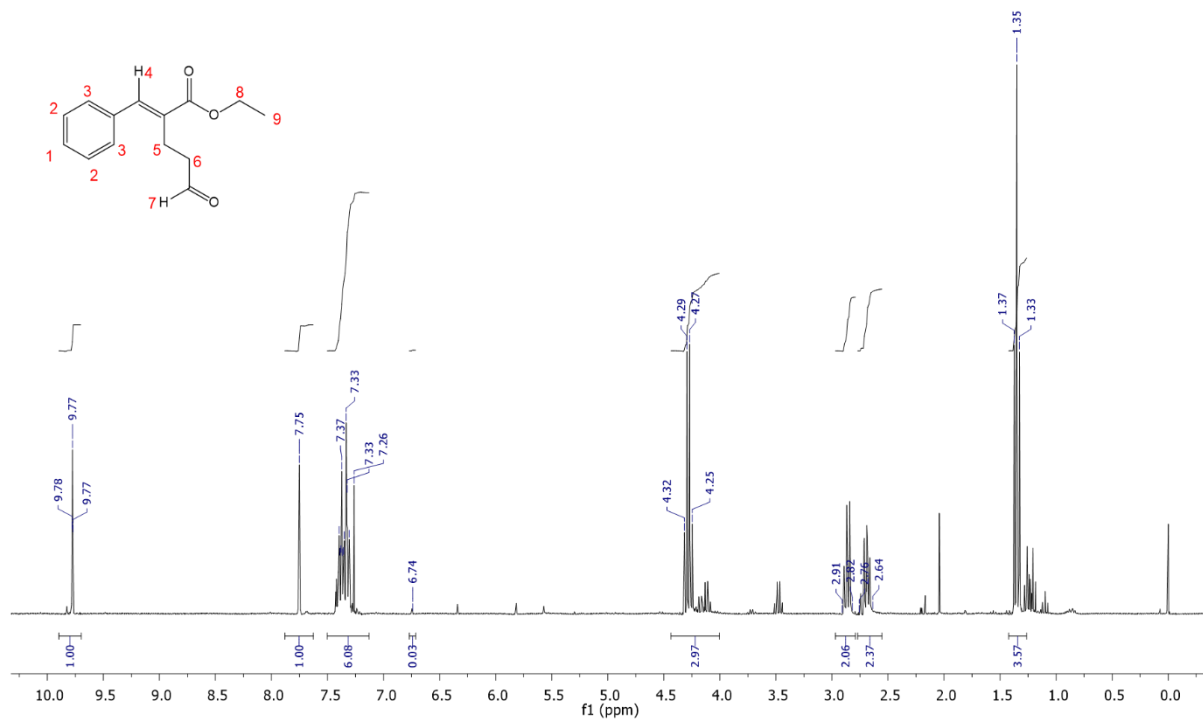


Figura 13: Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto de rearranjo de Claisen em adutos de MBH, por meio de aquecimento convencional, com a utilização do etil vinil éter.

O simpleto em 9,7 – 9,8 ppm foi atribuído ao hidrogênio 7 da função aldeído. O simpleto em 7,75 ppm foi atribuído ao hidrogênio 4 do produto com geometria *E*. O mesmo hidrogênio para o isômero *Z* foi atribuído ao simpleto em 6,75 ppm. Estes apresentaram uma razão *E/Z*, em área normalizada, de 97:3. Os hidrogênios do anel aromático, marcados na estrutura como 1, 2 e 3, se apresentaram como um multipletto entre 7,20-7,50 ppm. Os hidrogênios do grupo etila se apresentaram como o quarteto em 4,28 ppm, referente ao hidrogênio 8, e o triplete em 1,35 ppm, referente ao hidrogênio 9. Os metilenos 5 e 6 se apresentaram, respectivamente, como multiplettos em 2,62-2,76 ppm e 2,81-2,93 ppm.

Para a purificação do produto de rearranjo de Claisen foi necessária a realização de uma extração com solução aquosa saturada de NaCl, sendo em seguida purificado por

cromatografia em coluna de sílica gel e posteriormente conduzido para um evaporador rotatório sob baixa pressão, para que o eluente utilizado na coluna cromatográfica fosse removido, gerando, ao fim, um rendimento de 70% quando utilizado o etil vinil éter e um rendimento de 59% quando utilizado o TGDV.

Após a obtenção dos resultados da reação de rearranjo de Claisen por meio de aquecimento convencional, foi então dado início aos testes com a utilização de aquecimento por meio de micro-ondas, uma vez que a realização da reação em condições de fluxo contínuo mimetiza o aquecimento mediado por micro-ondas como demonstrado por *O. C. Kappe e colaboradores*.⁴⁶ Tendo em vista algumas restrições do equipamento de fluxo contínuo utilizou-se o TGDV para a determinação do período com a maior conversão do aduto, conversão esta analisada através de cromatografia em camada delgada, onde foi acompanhado o consumo do aduto após diversos períodos mediados por aquecimento em micro-ondas, como explicitado na **Tabela 2**.

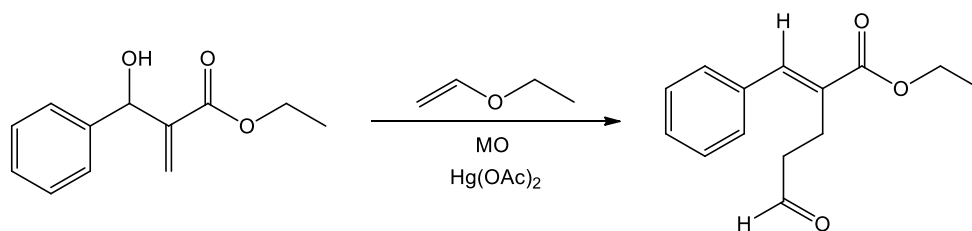
Tabela 2: Comparação do consumo do reagente de partida versus o tempo de reação.

Tempo de Reação (min)	Temperatura (°C)	Descrição
15	115	Ainda é observado uma grande quantidade do aduto de MBH.
30	115	Ainda é observado uma grande quantidade do aduto de MBH.
60	115	Ainda é observado uma grande quantidade do aduto de MBH.
90	115	Existe uma certa quantidade de aduto de MBH.
120	115	É notado apenas uma pequena quantidade de aduto de MBH.
150	115	Não é observado a mancha referente ao aduto de MBH na cromatografia em camada delgada.

Com a etapa de determinação do melhor tempo reacional concluída, foi dado início as reações de rearranjo de Claisen no micro-ondas, a uma temperatura de 115 °C por um período de 150 minutos, seguido pelo processo de purificação do produto, de acordo com o realizado para a reação por meio de aquecimento convencional.

Ao término desse processo de purificação, foi obtido de 20 a 30% da massa esperada para o produto de rearranjo, porém após a análise do RMN de ^1H verificou-se que a massa obtida anteriormente era referente ao aduto de MBH, indicando que a reação de rearranjo de Claisen não ocorreu.

Com a finalidade de obter a conversão do aduto, foi realizada a reação de rearranjo de Claisen conforme descrito por *Rodrigues* (**Esquema 11**), porém sendo o aquecimento realizado por meio de micro-ondas.⁸



Esquema 11: Reação de rearranjo de Claisen em adutos de MBH, como descrito por *Rodrigues*.⁸

Logo após a realização da reação de rearranjo de Claisen nestas condições, esta foi dirigida para o processo de purificação, de acordo com a metodologia utilizada para a reação por meio de aquecimento convencional. Esta condição de reação também não conduziu ao produto esperado.

A reação foi então reensaiada diversas vezes tendo como variantes o tempo, a quantidade de catalisador e o agente de vinilação, porém não foram obtidos os resultados esperados com estes testes. Estes resultados negativos impossibilitaram a realização dos testes em microrreator de fluxo contínuo.

6. Conclusão

Quando se fala de reações irradiadas por micro-ondas, existe uma grande divergência de opiniões, com diversos estudos apresentando reações que não demonstram nenhum benefício provindo deste meio de aquecimento e muitos estudos e publicações que demonstram vantagens de se realizar diversas reações.

Os resultados obtidos durante este estudo, apesar de não atingissem o objetivo esperado, ainda não devem ser descartados ou encarados como conclusivos, sendo necessário um estudo mais aprofundado sobre a cinética da formação do aduto de MBH vinilado, intermediário da reação de rearranjo de Claisen em adutos de MBH, para que esta possa ser melhor compreendida e gerar melhores resultados.

Dentre os diversos estudos apresentados, pode-se destacar o estudo realizado por *Hessel e colaboradores*, que apresentam as próprias reações que envolvem rearranjo de Claisen, em aquecimento assistido por irradiação de micro-ondas e conseqüentemente em condições de fluxo contínuo. Todavia, as condições experimentais utilizadas por eles não são possíveis de se realizar com os equipamentos disponíveis, o que irá exigir de nosso grupo de pesquisas empenho em adequar nosso sistema ao empregado no estudo de *Hessel e colaboradores*.⁴⁵

7. Procedimento Experimental

- Preparação do aduto de Morita-Baylis-Hillman:

Em um balão de 100 mL de fundo redondo, adicionaram-se 40 mmol de benzaldeído (4,1 mL), 40 mmol do 1,4-diazobiciclo[2.2.2]octano (5,0 g), 400 mmol do acrilato de etila (40,0 mL) e 40,0 mL de etanol. O sistema permaneceu a uma temperatura de 0 °C durante 120 horas. Em seguida, o sistema foi concentrado, utilizando evaporador rotatório, a fim de retirar o excesso de acrilato de etila. Por fim, o óleo resultante foi purificado por cromatográfica em coluna de sílica gel (hexano/acetato de etila 9:1) e analisado por ressonância magnética nuclear de ^1H , proporcionando ao fim um rendimento de 89%.

- Rearranjo de Claisen em adutos de Morita-Baylis-Hillman por meio de aquecimento convencional:

Em um tubo de Schlenk, 6,00 mmol (1,237 g) do aduto de Morita-Baylis-Hillman foram adicionados ao agente de vinilação (9,00 mmol = 3,03 g de trietileno glicol divinil éter ou 30 mmol = 2,2 g de etil vinil éter) e 10,0 mg (0,50 mol%) de acetato de mercúrio II. O sistema foi posto sob agitação durante 62 horas em um banho de óleo a uma temperatura de 115 °C. Após o término da reação, diluiu-se o sistema em 20 mL de acetato de etila e extraiu-se a solução resultante com solução aquosa saturada de NaCl (3 x 15 mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica e, posteriormente, esta foi concentrada utilizando evaporador rotatório, obtendo-se um óleo incolor. Sendo por fim purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (10% acetato de etila/hexano) e analisado por meio de

ressonância magnética nuclear de ^1H , gerando um rendimento de 59% quando utilizado o TGDV e de 70% quando utilizado o etil vinil éter.

- Preparação da reação de rearranjo de Claisen em adutos de Morita-Baylis-Hillman, por meio de aquecimento mediado por micro-ondas:

Em um tubo de ensaio específico para utilização em um equipamento de micro-ondas, adicionou-se 1,50 mmol (0,309 g) do aduto de Morita-Baylis-Hillman juntamente com o agente de vinilação e 2,4 mg (0,50 mol%) de acetato de mercúrio II, sendo utilizado como agente de vinilação 3,75 mmol de trietileno glicol divinil éter (0,758 g) ou 7,5 mmol de etil vinil éter (0,54 g). O sistema ficou sob agitação a uma temperatura de 115 °C por períodos de 15 a 150 minutos, sendo todos estes fatores controlados pelo equipamento de micro-ondas. Após o término da reação, diluiu-se o sistema em 10 mL de acetato de etila e extraiu-se a solução resultante com solução aquosa saturada de NaCl (3 x 5 mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica que, posteriormente, foi concentrada utilizando evaporador rotatório. Sendo, por fim, purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (10% acetato de etila/hexano) e analisado por meio de ressonância magnética nuclear de ^1H .

8. Bibliografia

- (1) Claisen, L. *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157-3166.
- (2) Majumdar, K.C.; Nandi, R.K. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6921.
- (3) Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815.
- (4) Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D.; German Patent 2155113, **1972**, *Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 34174q.
- (5) Basavaiah, D.; Pandiaraju, S.; Krishnamacharyulu, M. *Synlett* **1996**, 747.
- (6) Das, B.; Majhi, A.; Banerjee, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7619.
- (7) Borges, C. M. P.; Diakanawma, C.; de Mendonça, D. I. M. D. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 1121.
- (8) Rodrigues, T. C. A. F., *Rearranjo de Claisen Clássico em Adutos de Morita-Baylis-Hillman*, Dissertação de Mestrado, Instituto de Química, Universidade de Brasília, **2014**.
- (9) Srikrishna, A.; Yelamaggad, C. V.; Kumar, P. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2877.
- (10) Home, D. A.; Fugmann, B.; Yakushijin, K.; Büchi, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 62.
- (11) Rasmussen, T.B.; Givskov, M. *Int. J. Med. Microbiol.* **2006**, *296*, 149.
- (12) Waters, C. M.; Bassler, B. L. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **2005**, *21*, 319.
- (13) Camilli, A.; Bassler, B. L. *Science* **2006**, *311*, 1113.
- (14) Henke, J. M.; Bassler, B. L. *Trends Cell Biol.* **2004**, *14*, 648.
- (15) Galloway, W. R. J. D.; Hodgkinson, J. T.; Bowden, S. D.; Welch, M.; Spring, D. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 28.
- (16) Pesci, E. C.; Milbank, J. B.; Pearson, J. P.; McKnight, S.; Kende, A. S.; Greenberg, E. P.; Iglewski, B. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 11229.
- (17) Chater, K. F.; Horinouchi, S. *Mol. Microbiol.* **2003**, *48*, 9.
- (18) Cegelski, L.; Marshall, G. R.; Eldridge, G. R.; Hultgren, S. J. *Nature Rev. Microbiol.* **2008**, *6*, 17.
- (19) Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279.
- (20) Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945.
- (21) Mingos, D. M. P.; Baghurst, D. R.; *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 1.
- (22) Caddick, S.; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10403.
- (23) Bose, A. K.; Banik, B. K.; Lavlisnkaia, N.; Jayaraman, M.; Manhas, M. S.; *CHEMTECH* **1997**, *27*, 18.
- (24) a) Loupy, A.; Petit, A.; Hamelin, J.; Texier-Boullet, F.; Jacquault, P.; Math, D.; *Synthesis* **1998**, 1213; b) Varma, R. S.; *Green Chem.* **1999**, 43; Kidawi, M.; *Pure*

- Appl. Chem.* **2001**, *73*, 147; c) Varma, R. S.; *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 193; d) Varma, R. S.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1235
- (25) Machado, A. H. L.; Pandoli, O.; Miranda, L. S. M.; de Souza, R. O. M. A. *Rev. Virtual Quim.*, **2014**, *6* (4), 1076.
- (26) Schmink, J. R.; Leadbeater, N. E.; *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3842.
- (27) De Souza, R. O. M. A.; de Souza, A. L. F.; Fernandez, T. L.; Silva, A. C.; Pereira, V. L. P.; Estevez, P. M.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Antunes, O. A. C.; *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 379; De Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. M.; *Mini-Rev. Org. Chem.* **2010**, *7*, 212.
- (28) Sá, M. M.; Méier, M.; Fernandes, L.; Pergher, S. B. C.; *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 1625.
- (29) De Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. M.; *Quim. Nova* **2011**, *34*, 497.
- (30) Chaffee, Joseph G. *United States Patent* 2,147,689, **1939**.
- (31) Zlotorzynski, A.; *Crit. Rev. Anal. Chem.* **1995**, *25*, 43.
- (32) D. Skoog, D. M. West, F. J. Holler, S. R. Crouch, *Fundamentos de Química Analítica*, Thomsom, S. Paulo, **2006**.
- (33) Langa, F.; De La Cruz, P.; De La Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Díez-Barra, E.; *Comtemp. Org. Synth.* **1997**, *4*, 373.
- (34) Gabriel, C.; Gabriel, S.; Grant, E. H.; Halstead, B. S. J.; Mingos, D. M. P.; *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 213.
- (35) Sanseverino A. M., *Quim. Nova* **2002**, *25*, 660.
- (36) Strauss, C. R.; Trainor, R. W.; *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 1665.
- (37) a) De La Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A.; *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164; b) Kuhnert, N.; *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, *41*, 1863; c) Saillard, R.; Poux, M.; Berlan, J.; Audhuypeaudecerf, M.; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4033; d) Herrero, M. A.; Kremsner, J. M.; Kappe, C. O.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 36.
- (38) a) Loupy, A.; Maurel, F.; Sabati-Gogov, A.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1683; De La Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A.; *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 903; b) Hayes, B. L.; *Aldrichim. Acta* **2004**, *37*, 66; c) Razzaq, T.; Kremsner, J. M.; Kappe, C. O.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6321; d) Bougrin, K.; Bannani, A. K.; Tetouani, S. F.; Soufiaoui, M.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8373.
- (39) Laurent, R.; Laporterie, A.; Dubac, J.; Berlan, J.; Lefeuvre, S.; Audhuy, M.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7099.
- (40) Stadler, A.; Kappe, C. O.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2000**, 1363.
- (41) de Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. M. *Rev. Virtual Quim.*, **2014**, *6*, 34.
- (42) Bogdan, A. R.; Poe, S. L.; Kubis, D. C.; Broadwater, S. J.; McQuade, D. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8547.
- (43) Hopkin, M. D.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Chem. Comm.* **2010**, 2450.
- (44) Baxendale, I. R.; Deeley, J.; Griffiths-Jones, C. M.; Ley, S. V.; Saaby, S.; Tranmer, G. K. *Chem. Commun.* **2006**, 2566.

- (45) Hessel V.; Shahbazali E.; Noël T.; Zelentsov S., *ChemBioEng. Ver.* **2014**, *1*, 244.
- (46) Razzaq, T.; Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1321.
- (47) Venturoni, F.; Nikbin, N.; Ley, S. V.; Baxendale, I. R. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1798
- (48) Pissavini, S.; Calabrese, G. S. *AIChE J.* **2011**, *57*, 828.
- (49) Junior, C. G. L.; Silva, F. P. L.; de Oliveira, R. G.; Subrinho, F. L.; de Andrade, N. G.; Vasconcellos, M. L. A. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 2220.
- (50) a) Srikrishna, A.; Yelamaggad, C. V.; Kumar, P. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2877; b) Home, D. A.; Fugmann, B.; Yakushijin, K; Büchi, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 62

9. Anexos

Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do aduto de MBH derivado de benzaldeido.

