



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

Instituto de Química

Gabriel Borges de Oliveira Veríssimo

REARRANJO DE HURD-CLAISEN DE  
ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN EM  
CONDIÇÃO DE FLUXO.

Trabalho de Conclusão de Curso

Brasília – DF

2017

Gabriel Borges de Oliveira Veríssimo

REARRANJO DE HURD-CLAISEN DE  
ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN EM  
CONDIÇÃO DE FLUXO.

Trabalho de conclusão de curso em Química Tecnológica apresentado ao Instituto de Química da Universidade de Brasília, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Química Tecnológica.

Orientador (a). Angelo H. L. Machado

Coorientador (a). Carlos E. M. Salvador

Brasília – DF

2017

## Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer meus pais – Levi e Cecília – pelo amor e afeto dedicado durante todos esses anos, nada no mundo substituiu tudo que vocês me proporcionaram.

Quero agradecer pela presença marcante dos meus amigos – Matheus, Ludimila, Mônica, Aline, Raissa, Cassia, Viviane e tantos outros – que ofereceram auxílio nessa jornada tanto os que já estavam na minha vida como os que conheci durante meu curso.

Agradeço também aos familiares, minha avó Enedith pelas suas orações, minha tia Dalide pelo suporte ao longo dos anos, aos meus primos e inúmeros tios e tias que estiveram comigo e também aos que não estão presentes mas guardo comigo de inúmeras lembranças. Também pela memória dos que já se foram, mas jamais serão esquecidos.

E também aos companheiros do laboratório LITMO que estavam diariamente prontos a socorrer numa emergência.

Aos professores Aline Paterno e Gesley Martins por aceitarem fazer parte da minha banca e também serem importantes peças durante a minha formação junto a tantos outros professores que dividiram seu conhecimento.

Obrigado ao meu co-orientador Dr. Carlos Eduardo Salvador (Cadu) assim como o pessoal do LAQMOS por emprestar do seu tempo e espaço para que pudesse suceder nesse desafio.

Sou grato também pelo orientador Prof. Angelo Machado, pela paciência e aprendizado, algo que jamais esquecerei ao avançar em mais um desafio na minha carreira que se inicia.

## Sumário

<b>Lista de Figuras</b> .....	v
<b>Lista de Tabelas</b> .....	v
<b>Lista de Esquemas</b> .....	vi
<b>Lista de Equações</b> .....	vi
<b>Simbologia</b> .....	vii
<b>Resumo</b> .....	viii
<b>1. Introdução</b> .....	14
<b>2. Objetivos</b> .....	16
<b>2.1. Geral</b> .....	16
<b>2.2. Específicos</b> .....	16
<b>3. Revisão da Literatura</b> .....	16
<b>3.1. Mecanismo de Quorum Sensing</b> .....	16
<b>3.2. Reação de Claisen</b> .....	19
<b>3.3. Micro-ondas</b> .....	22
<b>3.4. Reações em fluxo</b> .....	25
<b>4. Metodologia</b> .....	28
<b>4.1. Montagem e preparo do fluxo</b> .....	29
<b>4.2. Balanço de massa e de energia</b> .....	30
<b>5. Resultados e Discussão</b> .....	32
<b>6. Conclusão</b> .....	37
<b>7. Sugestões para Trabalhos Futuros</b> .....	38
<b>8. Procedimentos Experimentais</b> .....	38
<b>9. Referências</b> .....	40

## Lista de Figuras

Figura 1 -Estrutura do oligopeptídeo .....	17
Figura 2 - Estrutura da acil-homoserina lactona.....	17
Figura 3 - Representação do mecanismo de QS numa célula bacteriana. ....	18
Figura 4 - Estrutura do DABCO. ....	20
Figura 5 – Estrutura dos acetais, produtos indesejados na rota sintética. ....	22
Figura 6 - Gradiente de temperatura no aquecimento numa chapa e micro-on das. ....	24
Figura 7 - Reatores contínuos designados segundo o volume de operação. ..	25
Figura 8 - Cálculo do tempo de residência. ....	26
Figura 9 - Esquema geral de um reator de fluxo contínuo. ....	29
Figura 10 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do aduto de MBH. ....	32
Figura 11 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do rearranjo de Claisen em adutos de MBH, por meio de aquecimento convencional, com a utilização do etil vinil éter. ....	33
Figura 12 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do rearranjo de Claisen em adutos de MBH bruto, por meio de aquecimento em fluxo, com a utilização do etil vinil éter. ....	35

## Lista de Tabelas

Tabela 1: Dados dos fluxos utilizando o TGDV. ....	33
--	----

## Lista de Esquemas

Esquema 1 - Reação de Claisen em aduto de MBH .....	15
Esquema 2 - Reação clássica realizada por Claisen .....	19
Esquema 3 - Preparo de adutos de MBH.....	20
Esquema 4 - Reação de Claisen em adutos de MBH .....	20
Esquema 5 - Reação clássica de Claisen em adutos de MBH.....	21
Esquema 6 - Rearranjo de Claisen com representação de orbitais. ....	21
Esquema 7 - Reação proposta para o Florinbundano B. ....	22
Esquema 8 - Síntese de adutos de MBH. ....	32
Esquema 9 - Reação de rearranjo de Claisen em adutos de MBH. ....	34

## Lista de Equações

Equação 1 – Balanço de massa geral do sistema.....	29
Equação 2 – Balanço de massa do fluxo de matérias.....	29
Equação 3 - Representação de um fluxo total nulo. ....	29
Equação 4 – Velocidade da reação. ....	30
Equação 5 - Cálculo da conversão .....	35
Equação 6 – Cálculo da seletividade .....	35
Equação 7 – Cálculo da proporção E/Z.....	35

## Simbologia

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;

$\epsilon''$  – Perda dielétrica

$\epsilon'$  – Constante Dielétrica

TGDV – Trietileno Glicol Divinil Éter

$d\theta/dt$  – Variação de fluxo com o tempo

$\theta$  – Fluxo de matéria

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

EVE – Etil Vinil Éter

## Resumo

Uma ferramenta importante na comunicação entre células de microorganismos (bactérias e bactérias) é um processo conhecido por *quorum sensing* (QS). Ele relaciona a produção, detecção e resposta de um acúmulo extracelular de alguns sinalizadores moleculares conhecidos como autoindutores (AI's). Nosso grupo de pesquisas tem estudado o uso de produtos de rearranjo de Hurd-Claisen de éteres vinílicos de adutos de Morita-Baylis-Hillman como intermediários na síntese de substâncias que interferem em QS microbiano. Esta reação é realizada sob aquecimento convencional, 110°C, por 48 horas. Esta condição de reação é bastante agressiva e tem o potencial de degradar tanto os reagentes quanto os produtos formados. Por apresentar resultados similares ao uso de micro-ondas na redução de tempos reacionais, a reação conduzida sob regime de fluxo contínuo em microrreatores foi escolhida para ser estudada de forma a diminuir o tempo reacional deste rearranjo molecular e minimizar a degradação de seus reagentes e produtos.

**Palavras-chave:** Quorum sensing, Rearranjo de Claisen, Reator de fluxo, adutos de Morita-Baylis-Hillmann

## Abstract

Quorum sensing (QS) is the name given to an important process in the communication between microbial cells. It creates a relation between the production, detection, and response of an extracellular excess in some signalling molecules known as autoinducers (AIs). Our research group is studying the use of Hurd-Claisen rearrangement products of vinyl ethers of Morita-Baylis-Hillman adducts as synthetic intermediates for new molecules able to interfere with microbial QS. This rearrangement is done over 42 h heating, 110°C. These experimental conditions are quite aggressive to the reagents and also to the rearrangement products, potentially leading to their thermal decomposition. In order to reduce the reaction time of the Hurd-Claisen studied by us, we chose the continuous flow reaction conditions in a microreactor. This strategy, as observed for reactions under microwave assisted heating, used to reduce the reaction time of a wide range of chemical reactions and seems to be an interesting alternative to reduce the potential thermal decomposition of the reagents and products of the Hurd-Claisen studied by us.

**Key words:** Quorum sensing, Claisen Rearrangement. Continuous flow, , Morita-Baylis-Hillmann adducts.

# 1. Introdução

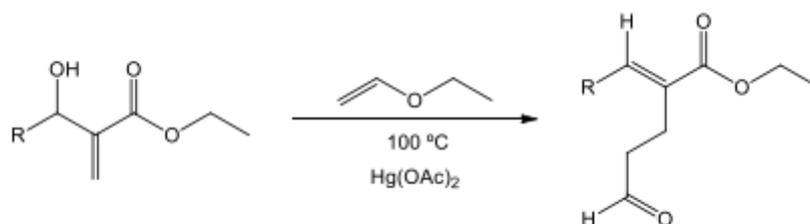
A comunicação entre células encontrada em bactérias é um processo conhecido por quórum sensing (QS) que se relaciona na produção, detecção e resposta de um acúmulo extracelular em alguns sinalizadores moleculares conhecidos como autoindutores (AI's). Usualmente, esses AI's são usados pela bactéria para obter informações sobre a densidade populacional. Entretanto, como essas informações são integradas e interpretadas pelas células ainda é um mistério. Mas sabe-se que esse tipo de comunicação é essencial para que essas células capturem informações do meio em que estão e controlem fatores como densidade populacional, regular sua expressão gênica, esporulação, formação de biofilmes, expressão de fatores de virulência, produção de bacteriocinas e a bioluminescência.

Era comum, por muitos anos, pesquisadores acreditarem que as bactérias existiam como células individuais, que agiam como populações celulares independentes e, quando em condições favoráveis, se multiplicavam. Hoje sabe-se que elas têm o comportamento de microrganismos coloniais que exploram sistemas elaborados sendo capazes de captar informações que se originam de plantas e de outras bactérias, o que no caso indica a interação e comunicação entre células.

É por meio desse sistema de sinalização que faz esse monitoramento bacteriano tão importante para sua sobrevivência. As AI anteriormente citadas são detectadas através de receptores específicos após ser sentido um acúmulo externo de um sinalizador produzido pela própria bactéria através da difusão. A partir da avaliação do tamanho populacional acontece então uma demanda que faz como que os microrganismos ajam como um único organismo unicelular, melhorando assim suas chances de sobrevivência quando sinalizado no meio externo que alcançara um nível crítico desses indutores.

Um dos desafios na área da química é o estudo desse sistema de comunicação por meio de AI's para o controle populacional de bactérias virulentas, sem impor pressão seletiva ao patógeno dessa bactéria. O desafio é encontrar uma forma de sintetizar tais substâncias em laboratório de forma que a rota sintética não seja tão complexa e ineficiente.

Em nosso laboratório, estudamos uma lactona da classe química dos iridóides chamada Floribundano B isolada das folhas e das cascas do tronco de *Hymenodictyon floribundum* B. L. Rob. Essa substância contém alguns elementos estruturais presentes em drogas anti-patogênicas, que se baseiam no potencial inibidor QS apresentado por moléculas. Uma das rotas de síntese para moléculas análogas ao Floribundano B se baseia na reação de rearranjo de Claisen de adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH), que no caso apresenta condições de reações bastante vigorosas que podem levar à decomposição de algumas substâncias da reação indicada na imagem abaixo (Esquema 1).



Esquema 1: Reação de Claisen em adutos de MBH.

Uma pesquisa com o uso de aquecimento assistido por micro-ondas foi iniciada no nosso laboratório de modo a buscar novos modos de realizar essa síntese. Nela os resultados obtidos diminuíram de 48 horas para 2 horas o tempo reacional sem que o desempenho do rearranjo fosse prejudicado, mas ainda apresentava limitações quanto ao aumento de escala necessário para viabilizar de maneira menos dispendiosa a melhora apresentada pela técnica. Em 2009, O. C. Kappe e colaboradores descreveram que a realização de algumas reações em condições de fluxo apresentava resultados similares ao obtidos pelo aquecimento assistido por micro-ondas e, além disso, demonstrando vantagens se comparado ao processo de batelada. Sendo a melhora na eficiência energética, a diminuição do custo operacional, o melhoramento no controle de parâmetros reacionais e a não limitação do quanto de produto que pode ser produzido, algo limitante quando se é utilizado o aquecimento advindo do aquecimento assistido por micro-ondas em ambiente industrial.

Sobre o processo em fluxo, é uma prática utilizada há muito tempo na indústria para se produzir em larga escala. Ele consiste basicamente de uma

sequência de etapas, que podem ocorrer simultaneamente também, realizadas de um processo ou mais em conjunto. A utilização de tais procedimentos em laboratório está aumentando devido ao avanço tecnológico que permite que as plataformas de síntese em fluxo sejam usadas em uma menor escala e as suas vantagens vão de encontro ao interesse da Química Fina.

O principal objeto desse trabalho é sintetizar a reação já esquematizada através de pesquisas anteriormente realizadas em laboratório utilizando um tipo de processo por meio de fluxo contínuo de modo a obter resultados similares ao uso de microondas e de forma a ter um menor gasto de tempo no processo.

## **2. Objetivos**

### **2.1. Geral**

Utilizar condições de fluxo contínuo para a realização do rearranjo de Claisen em éteres vinílicos e adutos de Morita-Baylis-Hillman.

### **2.2. Específicos**

- Realizar a reação de vinilação de adutos de Morita-Baylis-Hillman em condições de fluxo contínuo.
- Realizar reações de rearranjo de Claisen de produtos de vinilação de adutos de Morita-Baylis-Hillman em condições de fluxo contínuo.

## **3. Revisão da Literatura**

### **3.1. Mecanismo de Quorum Sensing**

Os estudos iniciais desse tipo de comunicação entre as bactérias iniciaram-se no final da década de 60 onde foi observado num grupo de bactéria marinha, *Vibrio fischeri*, uma relação entre a luminescência e a densidade populacional apresentada por essa bactéria. Isso se tratava de uma relação simbiótica, onde o animal marinho conseguia comida devido a luz gerada por essa bactéria. (FUQUA, 1994; TRUCHADO et al., 2009)

Após estudos de LERAT & MORAN (2004) e WHITEHEAD et al (2001) foi onde a relação entre a densidade populacional e a presença de luminosidade foram correlacionadas e possibilitou constatar que a presença de luz só se dava

quando havia uma grande concentração de bactérias no ambiente. Atualmente, sabe-se que isso se dá quando é observada a transcrição do *operon luciferase*, recorrente somente em altas densidades populacionais e por consequência tendo o acúmulo de moléculas sinalizadoras no meio. Quando alcançada uma concentração ideal, o autoindutor se liga a proteína receptora, ativando assim por meio de um complexo resultante a transcrição desses genes por meio da ligação ao operon da luciferase numa região chamada de *box lux* (RUMJANEK et al., 2004).

Para se comunicar as bactérias do tipo Gram positivo e negativo utilizam sistemas de comunicação diferenciados quanto a questão de regulação das suas funções fisiológicas. Enquanto as Gram positivas usam oligopeptídeos (figura 1) nessa comunicação as Gram negativas usam as acil-homoserina lactonas (AHLs – um anel de homoserina lactona que se liga a um grupamento acil através de uma ligação de amida) (figura 2). (WINZER et al., 2002; SMITH et al., 2004)

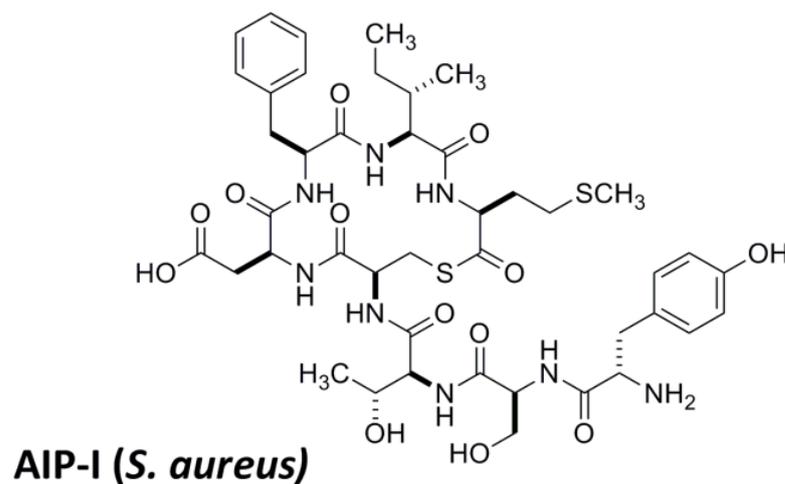


Figura 1: Estrutura do oligopeptídeo.

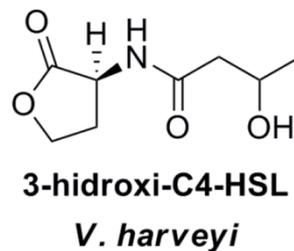


Figura 2: Estrutura da acil-homoserina lactona.

Esse sistema de sinalização dos autoindutores é conduzido através da ligação de moléculas sinalizadoras, conhecidas também por “proteína R”, a macromoléculas receptoras ou sensoras, que estão presentes superficialmente ou no interior da bactéria. Essas moléculas sensoras agem como reguladoras transcricionais, capacitando a regulação da expressão de genes determinados. Cada um desses receptores tem sua molécula sensora específica sendo que somente serão devidamente ativadas quando estimuladas. (SCHAUDER & BASSLER, 2001; RUMJANEK et al., 2004)

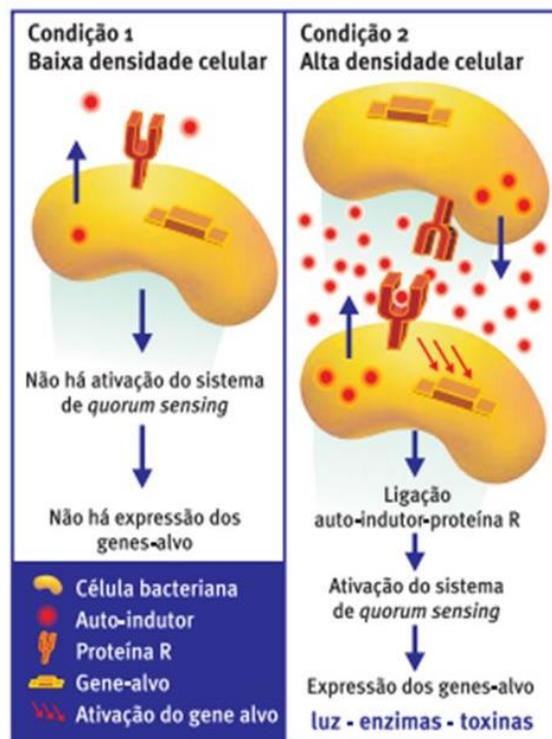


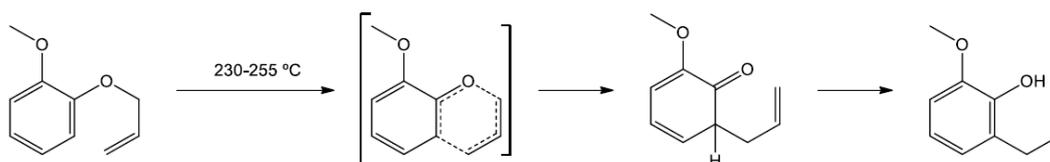
Figura 3: Representação do mecanismo de QS numa célula bacteriana.<sup>40</sup>

Atualmente, há uma grande preocupação quanto a bactérias com uma resistência maior a agentes antimicrobianos, tornando difícil seu tratamento. Mas, com o estudo gerado através da descoberta do mecanismo de Quorum Sensing tornou-se possível controlar, de maneira mais exata, a virulência apresentada por esses micro-organismos. Com esse tipo de ação, a bactéria aumenta sua chance de sobreviver devido a expressão virulenta só se apresentar quando a população bacteriana alcança uma quantidade populacional expressiva. Portanto, esse estudo de QS permite impedir essa virulência bacteriana se tornando mais propenso a inibir sua patogênese. Com isso, é possível imaginar

o planejamento de fármacos visam mimetizar as moléculas autoindutoras de modo a combater essa bactéria, inibindo assim o Quorum Sensing. (CEGELSKI, 2008)

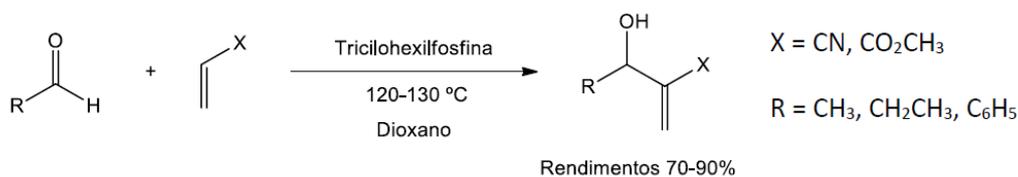
### 3.2. Reação de Claisen

O Rearranjo de Claisen é um processo sigmatrópico é capaz de formar ligação carbono-carbono, processo muito importante para a síntese de compostos orgânicos. Ela foi realizada primeiramente por Ludwig Claisen, em 1912, na conversão de um éter fenilalílico no respectivo alifenol como apresentado abaixo (esquema 2). Mas, seu uso só se tornou mais relevantes anos mais tarde, a partir da década de 60, onde surgiram outras variações da reação de Claisen. O avanço no estudo desta transformação possibilitou a formação de ligações sigma estereosseletivas, primordial para processos que exigem uma maior complexidade (CLAISEN, 1912; MAJUMBAR, 2013).



Esquema 2: reação clássica realizada por Claisen

Dentre diversas variantes reacionais do rearranjo de Claisen destaca-se o rearranjo de éteres vinílicos de álcoois alílicos. Um importante grupo de álcoois alílicos compreende os adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH). Esse tipo de reação foi inicialmente citada por Ken-ichi Morita com auxílio de colaboradores. Baylis e Hillman aperfeiçoaram o processo, uma vez que, originalmente, ele necessitava de triciclohexilfosfina, que é uma substância tóxica, como catalisador. O substituinte usado neste trabalho por Baylis e Hillman foi o 1,4-diazobicyclo[2.2.2]octano, conhecido como DABCO (figura 4). Ele promoveu a reação em ótimos rendimentos e é o catalisador mais usado nesse tipo de reação atualmente (MORITA, 1968; BAYLIS 1972).



Esquema 3: Preparo de adutos de MBH

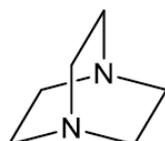
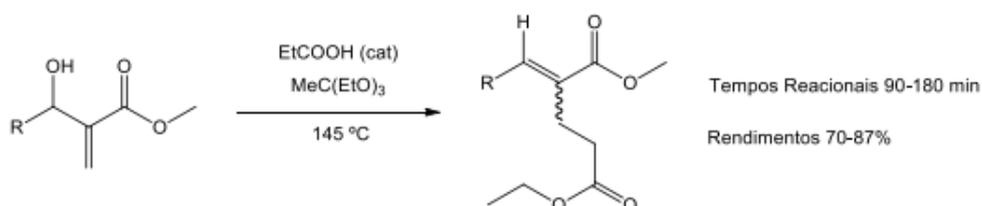


Figura 4: Estrutura do DABCO

Conseqüentemente, com a utilização dos adutos de MBH, vieram avanços significativos nos estudos da área de esteoquímica dos produtos obtidos por meio do rearranjo de Johnson-Claisen. Uma importante evidencia é que esse controle estereoquímico, e também o rendimento reacional, depende da natureza química da porção R apresentada abaixo (Esquema 4) (BASAVIAH,1996).

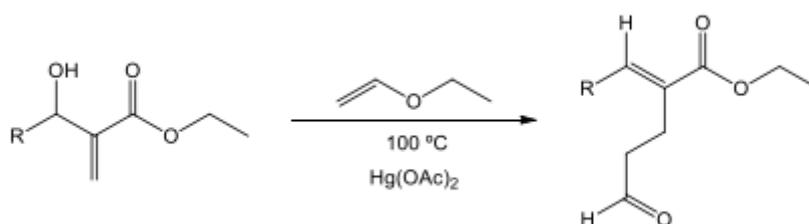


Esquema 4: Reação de Claisen em adutos de MBH.

Houveram também estudos envolvendo o uso de catalisadores heterogêneos no rearranjo de Claisen de modo a tentar melhorar a retirada dos MBH do meio reacional usando hidrogenossulfato em sílica juntamente de iodo molecular (DAS, 2006). A importância desse tipo de reação para esse trabalho de conclusão de curso se dá, pois, o uso desses adutos nos rearranjos do tipo Claisen foi visualizada, por nosso grupo de pesquisas, como etapa chave para a síntese do *Floribundano B* (Esquema 5), produto natural extraído de cascas, folhas e tronco

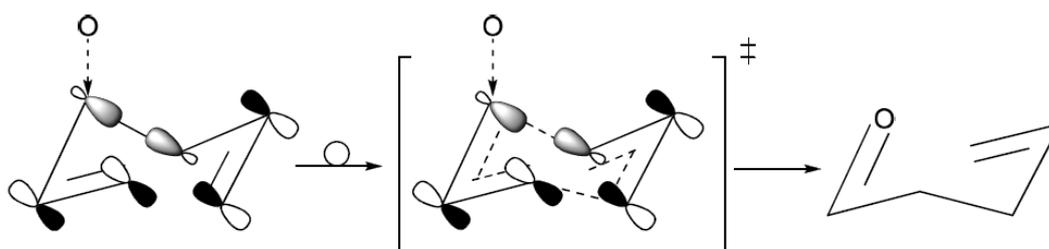
da *Hymenodictyon floribundum*, comumente usada para tratar febre na África Centro-Ocidental (BORGES, 2010).

Portanto a reação envolve esse estudo para utilizar os adutos de MBH com o objetivo de sintetizar o Floribundano B onde conclui-se que através desse método é viável a obtenção no que diz respeito a estereosseletividade comparando com método clássico utilizado.



Esquema 5: Reação clássica de Claisen em adutos de MBH.

O caso acima mostra uma reação clássica de Claisen, onde o produto se trata de uma adição direta a substancia de partida. No caso a reação trata de um rearranjo de ligações observando que os orbitais p se encontram emparelhados formando uma ligação sigma e duas ligações pi de modo que a ligação carbono-oxigênio é desfeita (esquema 6) (RODRIGUES, 2014).



Esquema 6: Rearranjo de Claisen com representação dos orbitais.

Desta forma, o nosso grupo de pesquisas iniciou um estudo do rearranjo de Hurd-Claisen em adutos de MBH provenientes do acrilato de etila e verificou a eficiência da reação. Apesar dos bons resultados, o processo reacional, infelizmente, pode levar à formação de impurezas devido a reações paralelas que podem acontecer tanto pela decomposição do aduto de MBH como do produto

obtido no rearranjo, no caso acetais diastereoisômeros representado abaixo (figura 5). Isso acarreta numa grande dificuldade nesse estudo a ser levado em conta (HOME, 1993).

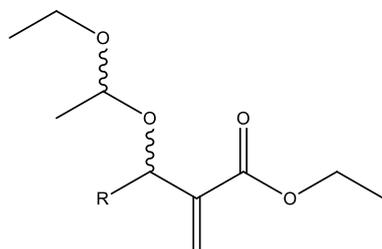
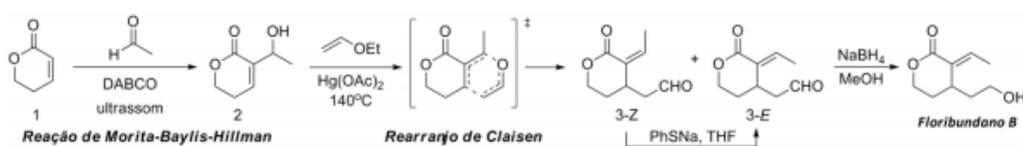


Figura 5: Estrutura dos acetais, produtos indesejados na rota sintética.

O esquema abaixo demonstra um tipo de rota sintética para a obtenção do Floribundano B feita em laboratório e objeto de estudo acompanhado durante esse trabalho.



Esquema 7: Reação proposta para o Floribundano B.

### 3.3. Micro-ondas

Estudos relacionados com o uso de micro-ondas em reações orgânicas datam em meados do fim dos anos 80, onde usaram um equipamento doméstico para reduzir o tempo reacional desses processos (GEYDE, 1986; GILGUERE, 1986). Embora não tivesse tanto controle sobre o processo nesse método, alguns trabalhos foram publicados para alguns anos mais tarde ser possível encontrar reatores de micro-ondas específicos para sínteses orgânicas. (MINGOS, 1991; CADDICK, 1995; BOSE, 1997)

Usa-se o micro-ondas de forma a obter um aquecimento diferente do convencional, não usando a transferência de calor por meio de condução, convecção e irradiação, mas sim por meio de aquecimento dielétrico. Isso faz com que o aquecimento seja mais eficiente e uniforme. Esse fenômeno pode ser explicado por meio de dois mecanismos principais pela obtenção de calor através da energia eletromagnética. (DE SOUZA, 2010; CHAFFE, 1939)

Em um deles as moléculas são ordenadas através da aplicação de um campo eletromagnético, ao oscilar esse campo essas moléculas polarizadas se desordenam e assim ficam numa faixa em torno de aproximadamente  $5 \times 10^9$  em um segundo. Ao fazer essa troca elas então liberando a energia absorvida retornando ao estado orientado na forma de calor.

O segundo mecanismo funciona como uma reação ao campo eletromagnético agindo, onde o calor se dissipa por meio de perdas por fricção. Portanto trata-se de uma particularidade que o sistema em que o calor é induzido reage, de modo que os íons dissolvidos vão agir a esse acréscimo de calor conforme sua polaridade, tamanho, carga, eletronegatividade e a interação desses íons com o solvente. Isso é possível de ser medido em cada sistema através de variáveis como a perda dielétrica ( $\epsilon''$ ), e também fatorar a dissipação usando a razão entre a eficiência da conversão dessa energia ( $\epsilon''$ ) e a constante dielétrica ( $\epsilon'$ ) indicando a polaridade da amostra. Essa razão é numericamente igual a  $\tan \delta$ , no caso o coeficiente de dissipação e demonstra então a capacidade de uma amostra converter a radiação eletromagnética em calor (equação 1). (ZLOTORZYNSKI, 1995)

$$\tan \delta = \epsilon'' / \epsilon'$$

Esse tipo de método de aquecimento apresenta vantagens quando comparado ao meio de aquecimento convencional como representado na figura abaixo. Quando há uma razão maior  $\epsilon'' / \epsilon'$  é observado uma maior taxa de aquecimento para dada substancia sendo menos decomposição térmica e um rendimento mais elevado utilizando um menor tempo reacional também com maior seletividade.

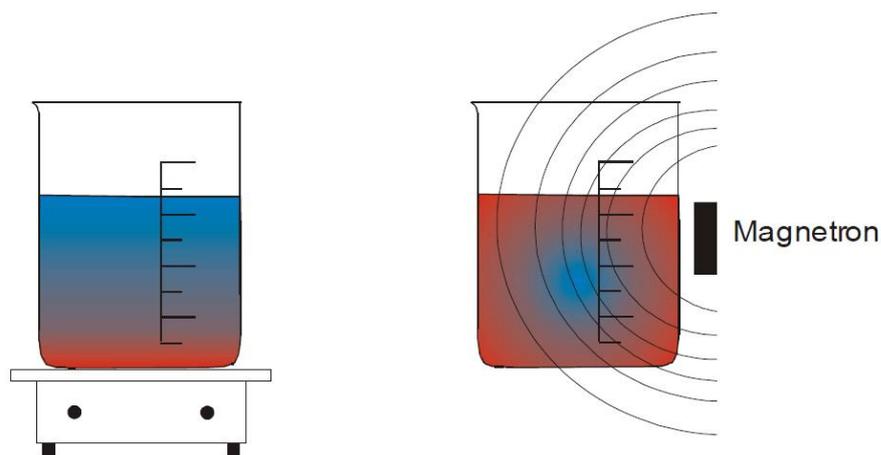


Figura 6: Gradiente de temperatura no aquecimento numa chapa e micro-ondas.<sup>37</sup>

No caso toda forma de aquecimento que não é explicada por efeitos térmicos de transmissão convencional – condução, irradiação e convecção - é conhecido por métodos não-convencionais, sendo o microondas um deles. No caso ele gera superaquecimento de solventes orgânicos, o aquecimento seletivo de alguns desses reagentes e a formação de hot spots são alguns desses efeitos obtidos nesse método de aquecimento. (LUHKEN, 2004)

$$k = Ae^{-\frac{Ea}{RT}}$$

A lei de Arrhenius elucidada isso pois como há um aumento na temperatura significativo devido ao gradiente de aquecimento diferente de um método convencional compreende portanto uma diminuição no tempo reacional. Alguns mecanismos que explicam esse modo de aquecimento não-convencional são a diminuição da energia de ativação do estado de transição devido a presença de campo elétrico favorecerem a formação de espécies carregadas no meio, também pelo aumento do fator A da equação de Arrhenius, o que pode sugerir um aumento de colisões das moléculas devido a oscilação da corrente eletromagnética anteriormente discutida. Mas esse tipo de teorização pode não ser completamente comprovado em algumas reações, não sendo elas beneficiadas ao serem usadas em aquecimento por meio de micro-ondas. (STRAUSS, 1995; LAURENT, 1992)

### 3.4. Reações em fluxo

A síntese de compostos aplicados no desenvolvimento de novos fármacos deve seguir uma ordem sequencial que se divide em etapas de realização da síntese numa escala de investigação laboratorial, testes clínicos, planta piloto e em escala de produção industrial. Muitas vezes, mesmo encontrando na etapa preliminar uma condição ideal, é um desafio obter um modo de realizar isso em escala industrial. O uso de reatores de fluxo se torna importante para desviar desses problemas descritos anteriormente, ou seja, ele permite que as condições experimentais aplicadas em nível de pesquisa sejam usadas em uma escala industrial de forma mais rápida, sem a necessidade de otimizações adicionais, reduzindo assim possíveis riscos e custos que possam estar associados ao aumento dessa escala de produção (THAYER, 2005; GUTMANN, 2010; SOUZA, 2014).

O interessante desse método é a possibilidade de trabalhar em diversos tipos de volumes por conta de seus diferentes tipos de reatores, pode se variar de 15 nL indo até 1 L. Tal controle possibilita um aumento de velocidade na obtenção de novas moléculas, há também uma maior facilidade em aumentar sua escala para se conseguir quantidades suficientes para etapas posteriores, também um aproximação da Química Medicinal da Química de processos, auxílio no acesso a novos métodos reacionais, um monitoramento mais minucioso das condições apresentada no experimento e o isolamento automatizado e também proporcionar a realização de reações químicas de uma maneira mais sustentável, econômica e segura, além de outras vantagens (BAXENDALE, 2013).

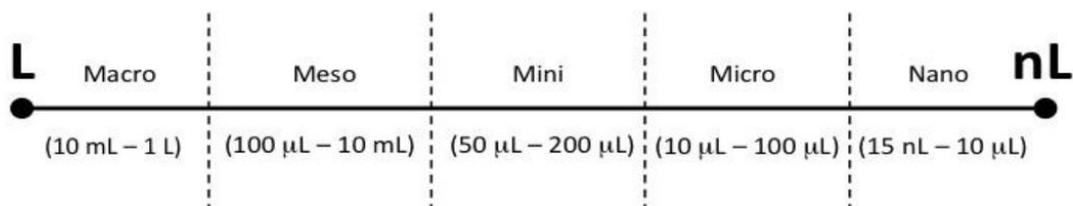


Figura 7: Reatores contínuos designados segundo o volume de operação.<sup>41</sup>

O regime de batelada vem sendo usado para reações químicas há mais de um século utilizando vidraria. As principais distinções sobre o sistema em

fluxo e o de batelada está relacionada a importantes fatores como tempo, estequiometria dos componentes, mistura dos reagentes e temperatura são controlados (WEGNER, 2012).

Determina-se o tempo para que uma reação seja realizada em laboratório após o momento em que a temperatura que é desejada dentro do recipiente que contém o meio reacional é atingida, sendo que o sistema deve se encontrar completamente homogeneizado e todos os reagentes já se encontram ali inseridos. Já num sistema em fluxo esse tempo se dá a partir do tempo que a mistura reacional permanece dentro do reator. Esse tempo é determinado pela razão entre a capacidade de fluxo e a taxa de fluxo da solução reacional (INGHAM, 2015).

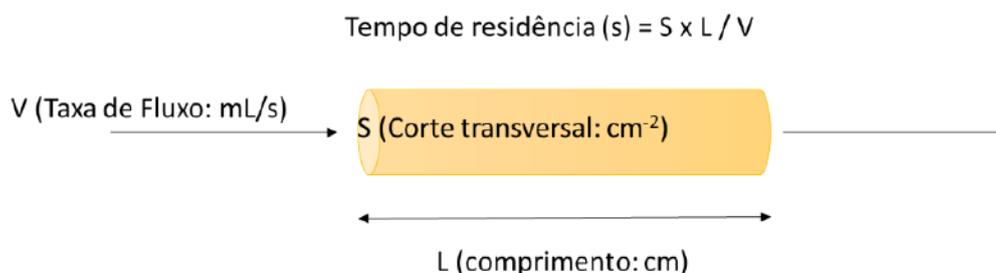


Figura 8: Cálculo do tempo de residência.<sup>42</sup>

A estequiometria da composição de uma reação num regime de fluxo contínuo é determinada pela razão entre a concentração dos reagentes e a taxa de fluxo bombeada para o reator. Já no sistema em batelada a estequiometria da reação é definida pela razão entre a concentração dos reagentes envolvidos e suas quantidades molares. O tempo em uma reação realizada sob regime de fluxo contínuo é determinado de acordo com a distância que os reagentes percorrem no reator. Comparativamente as reações realizadas tradicionalmente em frascos tende a decair exponencialmente com o tempo, já em reações em dispositivos submetidos ao regime de fluxo contínuo tem-se a concentração dos componentes reacionais decaindo ao longo do reator (VALERA, 2010).

Numa reação convencional a reação química inicia ao se misturar dois ou mais componentes e terminados quando a conversão máxima para o produto desejado é atingida. Com isso o tempo reacional é definido como o período entre a primeira mistura racional até sua finalização com substâncias como água ou

soluções salinas. Já no regime e fluxo contínuo o tempo de reação se define entre as distâncias percorridas pelos reagentes do início ao final do reator, assim como a posição de adição dos agentes finalizadores na linha de fluxo (YOSHIDA, 2010).

Com isso, reações que ocorrem em intervalos curtos de tempo tornando-as difíceis de serem devidamente manipuladas e controladas dentro de frascos tem a possibilidade de serem realizadas em dispositivos de fluxo contínuo ajustando conforme a necessidade como as posições de mistura dos reagentes e introdução dentro do reator, assim como a introdução dos agentes finalizadores em linha (YOSHIDA, 2010).

Para que as reações orgânicas obtenham elevados rendimentos e seletividade fatores como o transporte de massa e calor devem ser cuidadosamente manipulados. Esse tipo de processo é comumente regulado através de agitadores ou misturadores que auxiliam na homogeneização das soluções reacionais inseridas de forma turbulenta e caótica. Esse regime permite a rápida mistura e homogeneização devido ao tamanho diminuto dos reatores que o constituem. Por terem um pequeno caminho de difusão até atingirem as paredes que percorrem através do reator as moléculas em seu interior podem ser misturadas em questão de milissegundos, já dentro de frascos isso pode levar horas para difundirem em suas paredes. Esse tempo de difusão é proporcional ao comprimento do caminho de difusão (YOSHIDA, 2008).

Importante ressaltar que o regime de calor que ocorre dentro do reator acontece de acordo com a teoria de transferência de calor, sendo que esse calor é transferido através da superfície do reator. Dito isso temos como fatores essenciais para essa transferência de calor o volume e o comprimento do reator (YOSHIDA, 2011). Um outro fator para a troca de calor é o material que é constituído os canais por onde irão correr os componentes da reação, aço inoxidável e silício tem uma maior eficiência nesse fator (GLASNOV, 2011).

Basicamente um fluxo contínuo opera por meio do bombardeamento de uma solução que contém os componentes necessários para realizar a reação por meio de um sistema hidrodinâmico, podendo ele ser uma bomba de HPLC ou uma seringa simples. Existem também métodos hidroeletrocinéticos em que

se aplica uma tensão nos reagentes e no recipiente ligado a um reator de fluxo simples, podendo ser tubular, microchip ou leito fixo (WILES, 2008).

Esse tipo de reator é determinado através de fatores como tamanho do reator, as propriedades físico-químicas usadas durante sua fabricação e como os reagentes serão introduzidos nesse sistema. Existem reatores constituídos de diversos materiais como vidro, silício, polímeros. Aço e outros metais. A taxa de fluxo tem por definição como o volume que é inserido para dentro do reator por unidade de tempo. Também pode ser medido através da razão entre o momento de inércia e a força da viscosidade (número de Reynolds), podendo ser definido como laminar, turbulento e meso (GEYER,2006; MCMULLEN, 2010).

O método em fluxo possui diversas vantagens em comparação ao método em batelada, entre eles a sua maior segurança ao lidar com substâncias mais perigosas. Mas ele também carrega algumas falhas tornando o processo menos vantajoso, um desses pontos negativos é a integração cinética de reações simultâneas, assim como a compatibilidade do solvente em todas as etapas se assim for necessário, é necessário que sejam adicionadas purificações intermediárias de eliminação na linha, e com a adição de fluxos em paralelo deve se levar em conta a diluição decorrente disso e o controle de todas as operações que acontecem ali (HORNUNG,2007).

#### **4. Metodologia**

Inicialmente houve a preparação de um aduto de MBH por meio do procedimento experimental descrito por Vasconcelos e colaboradores.<sup>33</sup> No caso, o benzaldeído foi colocado a reagir com acrilato de etila (500 mol%) na presença de DABCO (100 mol%) a 0<sup>o</sup> num período de 15 dias. O produto desta reação foi separado por cromatografia em coluna de gel de sílica.

A fim de se obter uma amostra padrão dos produtos de rearranjo que nos ajudasse a acompanhar os ensaios em condição de fluxo contínuo, foi realizado o rearranjo de Hurd-Claisen sob condição de aquecimento convectivo.<sup>16</sup> Esta reação foi realizada em um frasco do tipo schlenk, no qual foram adicionados o aduto de MBH (1 g) etil vinil éter (4 mL) e o acetato de mercúrio (II) (44 mg). Após ser fechado, o frasco foi posto sob aquecimento convencional (110°C) por 48

horas. A mistura de produtos desta reação foi purificada em coluna cromatografica de gel de sílica.

#### 4.1. Montagem e preparo do fluxo

A realização de uma reação em condição de fluxo contínuo exige que dois parâmetros reacionais sejam estudados: tempo de residência do meio reacional dentro do reator e temperatura de operação. Esses parâmetros devem ser otimizados de forma se o produto desejado, levando em conta a sua instabilidade.

O tempo de residência, 1 hora e dez minutos, foi escolhido a partir de cálculos usando um fluxo que possibilitasse a operação sem que o sistema desligasse automaticamente.

O cálculo de tempo da reação deve levar em conta o comprimento de tubos utilizado para fazer a corrida e a velocidade com que o meio reacional flui pela tubulação. A figura 9 mostra como é calculado o tempo de residência a partir dos parâmetros descritos acima.

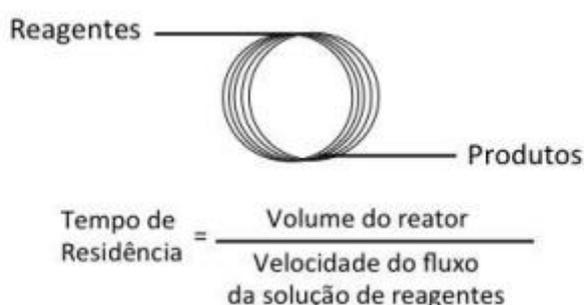


Figura 9: Esquema geral de um reator de fluxo contínuo.<sup>41</sup>

A temperatura de operação utilizada foi a mesma do aquecimento convencional 110 °C. Desse modo foram realizadas corridas com diversos fluxos de modo que houvesse diferentes tempos de residência. Dois agentes de vinilação foram empregados: o etil vinil éter (EVE) e o trietil glicol divinil (TGDV). Isso ocorreu devido ao baixo ponto de fusão do EVE. A pressão usada foi de 75 psi.

O volume interno do tubo foi calculado com base no diâmetro interno do tubo (0,8 milímetros) e levando-se em conta que um objeto de forma cilíndrica

tem como volume calculado através de  $V = h\pi r^2$  onde  $r$  é o raio e  $h$  o comprimento do tubo. Por meio desse cálculo foi possível determinar que um metro de tubo compreende aproximadamente 0,5 ml de volume. Este parâmetro torna mais fácil a quantificação do volume solução ideal para o tipo de corrida realizada nesse fluxo.

O fluxo foi realizado a uma temperatura de 110° C, o comprimento do tubo usado foi 21 metros de comprimento. Utilizando a equação anteriormente citada para o cálculo do volume de um cilindro e sabendo que 1 metro de tubo representa um volume de 0,5 ml aproximadamente é possível deduzir sua capacidade de 10,5 ml.

## 4.2. Balanço de massa e de energia

Para realizar a análise do balanço de massa e energia do processo em fluxo, devem ser assumidas algumas hipóteses: O reator em fluxo pode ter como que o calor de entrada e o de saída podem ser tomados como iguais, os reagentes e produtos formam somente soluções homogêneas e o balanço de massa foi desenvolvido seguindo a reação:

Aduto de MBH + EVE + Sal de Mercúrio II → Produto de Rearranjo + EVE excesso + EVE reagido + Sal de Mercúrio II

Segundo Lavoisier, que diz que em todo sistema físico ou químico em que há transformação de matéria, que ela nunca é criada ou eliminada. Dito isso, temos que as massas que entram e saem de um volume devem ser correspondentes à exata mudança de massa modificada no volume de controle.

$$\sum \theta_{entrada} - \sum \theta_{saída} = M_{acumulada} \quad (1)$$

Fazendo o fluxo de matéria como  $\frac{d\theta}{dt}$  e  $k$  como o número de componentes de cada um dos fluxos e levando em consideração o consumo de reagentes e a geração do produto:

$$\frac{d\theta}{dt} = \sum_{k=0}^n \theta_{entrada} - \sum_{k=0}^n \theta_{saída} + \sum_{k=0}^n \theta_{geração} - \sum_{k=0}^n \theta_{consumo} \quad (2)$$

Algumas observações devem ser feitas sobre a equação acima, como considerar que o sistema em um balanço se encontra num estado estacionário pois seu volume não sofre alteração ao longo do processo de fluxo no intervalo de tempo em que o fluxo acontece. Com isso a equação fica:

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

Reorganizando:

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

No caso, cada um dos componentes é representado por substâncias presentes na reação. O fluxo de entrada é composto pelo aduto, junto do sal de mercúrio e a massa de etil vinil éter que são inseridas no sistema, o de geração representa tanto o produto final quanto a massa de EVE que reagiu e a massa de mercúrio usado. Do outro lado da igualdade, o fluxo de saída representa tanto o produto formado quanto o excesso de EVE e o sal de mercúrio, por último temos o fluxo de consumo representando o que foi usado de massa de aduto e EVE para que acontecesse a reação.

Já nos termos do balanço de energia é possível considerar que o volume da reação que está no sistema é muito inferior em relação ao volume do reator, sendo assim a troca de calor que acontece no sistema não altera a temperatura do reator de fluxo.

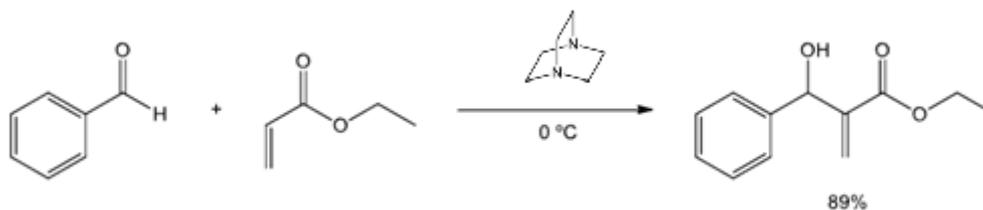
Para a velocidade da reação usa-se a expressão:

$$v = k[A]^\alpha[B]^\beta \quad (4)$$

Para uma reação  $\alpha A + \beta B \rightarrow \gamma C$  quaisquer. No caso determina-se experimentalmente os termos  $k$ ,  $\alpha$  e  $\beta$ . No caso, um acréscimo de temperatura altera a cinética das moléculas envolvidas na reação ( $k$ ), fazendo com que tanto o choque entre elas quanto a velocidade reacional aumentem. Dito isso, e levando em consideração que o fluxo usado, o microrreator pode ser considerado como um trocador de calor isotérmico, ou seja, a temperatura que o reagente entra é a mesma dentro do reator e a mesma ao sair dele. Essas condições permitem definir que o termo  $k$  da equação acima não se altere durante todo o processo, tornando o balanço da energia inalterado durante o procedimento.

## 5. Resultados e Discussão

A reação de Morita-Baylis-Hilman teve rendimento de 89%. Para o processo de purificação usou-se uma coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de 10% de acetato de metila em hexano para o procedimento.



Esquema 8: Síntese de adutos de MBH

A seguir verificou-se em placa de cromatografia delgada e RMN  $^1\text{H}$  a pureza do produto obtido na reação apresentada acima.

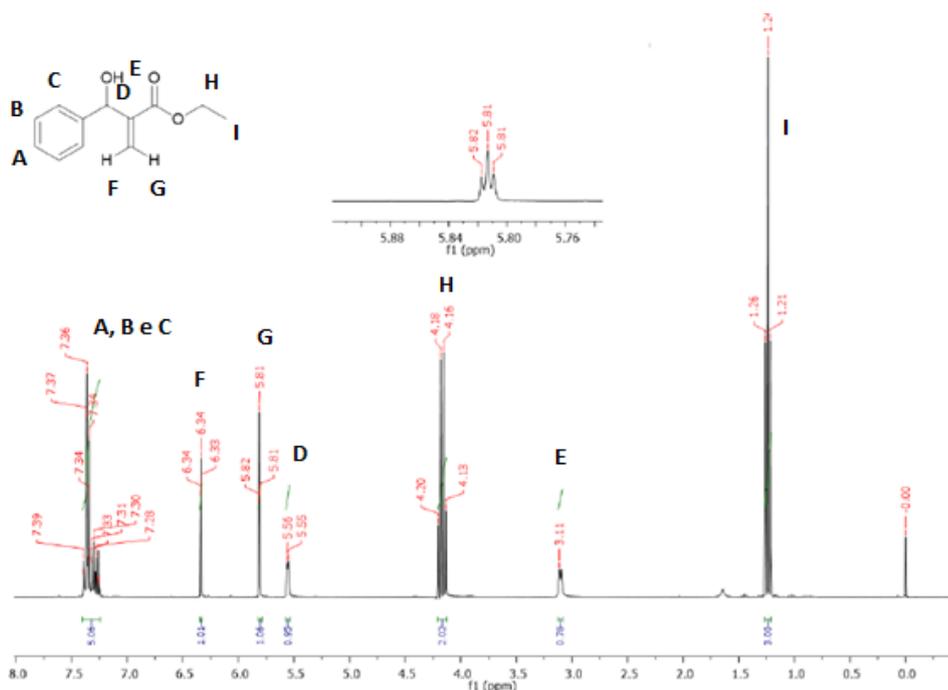


Figura 10: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do aduto de MBH.

O espectro apresentou os picos característico do derivado MBH de Benzaldeído, entre eles um tripleto em 1,24 ppm e um quadrupletto (I) em 4,17 ppm (H) se referindo ao grupo etóxi a qual pertencem a metila e o metileno. O multipletto apresentado entre 7,25 e 7,40 ppm estão representando os hidrogênios

do anel aromático (A,B e C), já os da ligação dupla são representadas pelos tripletos em 6,34 (F) e 5,81 ppm (G), mas a característica mais importante é o simpleto em 5,5 ppm (D) que é referente ao hidrogênio carbinólico.

Ao se confirmar a pureza do aduto, foi realizado o rearranjo de Hurd-Claisen de seu éter vinílico usando o método de aquecimento convencional desenvolvido em nosso laboratório para o preparo de uma amostra padrão que foi utilizada como referência nos estudos do uso das condições de fluxo contínuo para o rearranjo de Hurd-Claisen. Ao fazer uma análise dos picos observados no produto, que serão discutidos na análise apresentada junto ao espectro retirado no fluxo, não foi possível detectar os sinais diagnósticos como a presença de um simpleto na região 7,75 e 6,75 ppm referente aos isômeros *E* e *Z* presentes na reação de rearranjo de Claisen.

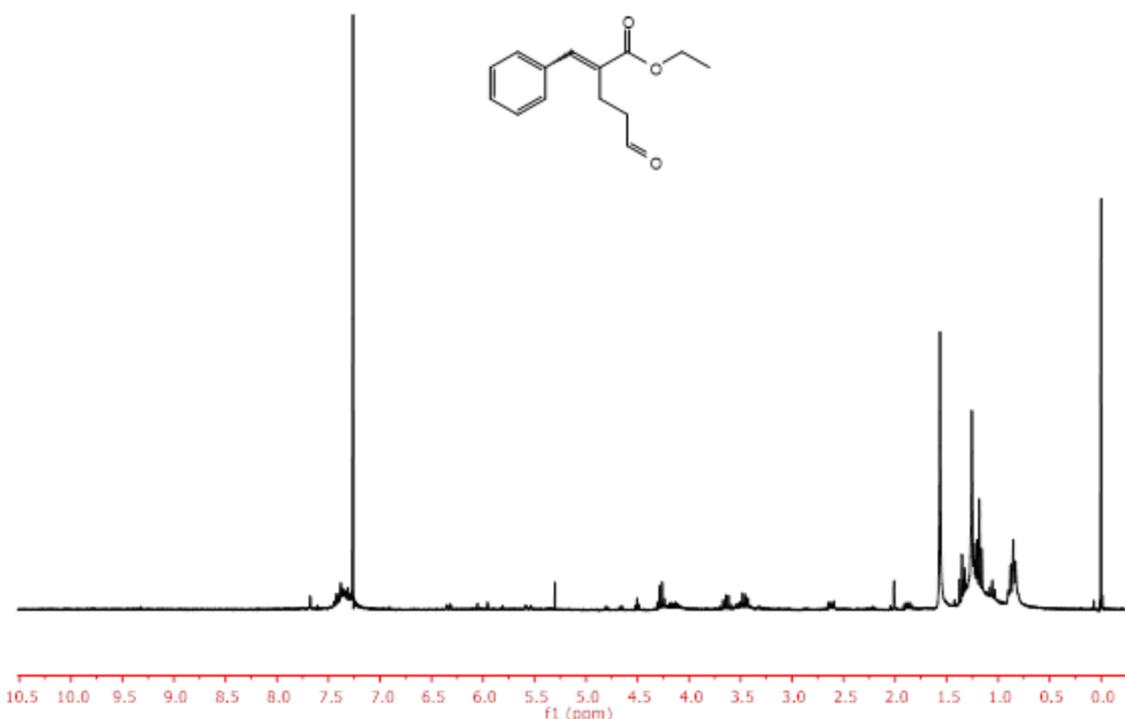


Figura 11: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do rearranjo de Claisen em adutos de MBH, por meio de aquecimento convencional, com a utilização do etil vinil éter.

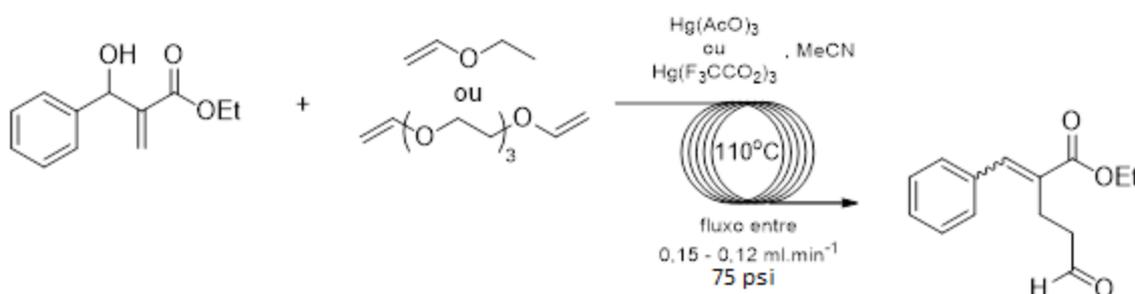
Os ensaios em condição de fluxo contínuo foram realizados com trifluoroacetato de mercúrio, uma vez que, apesar de solúvel em EVE, o acetato de mercúrio não foi solúvel no TGDV. Um volume de 2 mL das soluções do sal de mercúrio nos agentes de vinilação, EVE e TGDV foram preparados seguindo a razão estequiométrica. Também foi utilizada acetonitrila como solvente desta reação, para facilitar o fluxo de massa no reator.

No caso do TGDV foram feitas três corridas em fluxo, todas elas apresentando a mesma proporção estequiométrica do procedimento convencional e a uma temperatura de 110° C de modo que em cada corrida o fluxo era diminuído de forma que os reagentes ficassem por mais tempo percorrendo os tubos, e com isso obterem um maior tempo reacional, em seguida usou-se plaquinhas de camada delgada para observar se os pontos de acetais e do produto desejado eram observados.

Tempo (minutos)	Fluxo (ml/min)
70	0,15
75	0,14
90	0,12

Tabela 1: Dados dos fluxos utilizando o TGDV.

Os resultados dos fluxos com TGDV mostraram que não houve a conversão do reagente no produto final desejado. Tendo em vista isso foi usado em um fluxo de 0,15 ml/min o EVE de modo a testar seus resultados usando das mesmas condições feitas com o TGDV, no qual a massa de reação foi coletada nesse fluxo durante uma hora e dez minutos. Depois o fluxo foi aumentado para que todo reagente fosse carregado pela acetonitrila usada como solvente no processo, totalizando 2,5 horas.



Esquema 9: Reação de rearranjo de Claisen em adutos de MBH.

Após o volume coletado ser reconcentrado, iniciou-se uma extração do mercúrio na fase orgânica usando uma solução aquosa saturada de NaCl para fazer uma lavagem do produto concentrado junto de acetato de etila, em seguida a amostra foi novamente concentrada.

O produto foi analisado por ressonância magnética nuclear (RMN  $^1\text{H}$ ) de modo a observar os resultados após a realização desse procedimento.

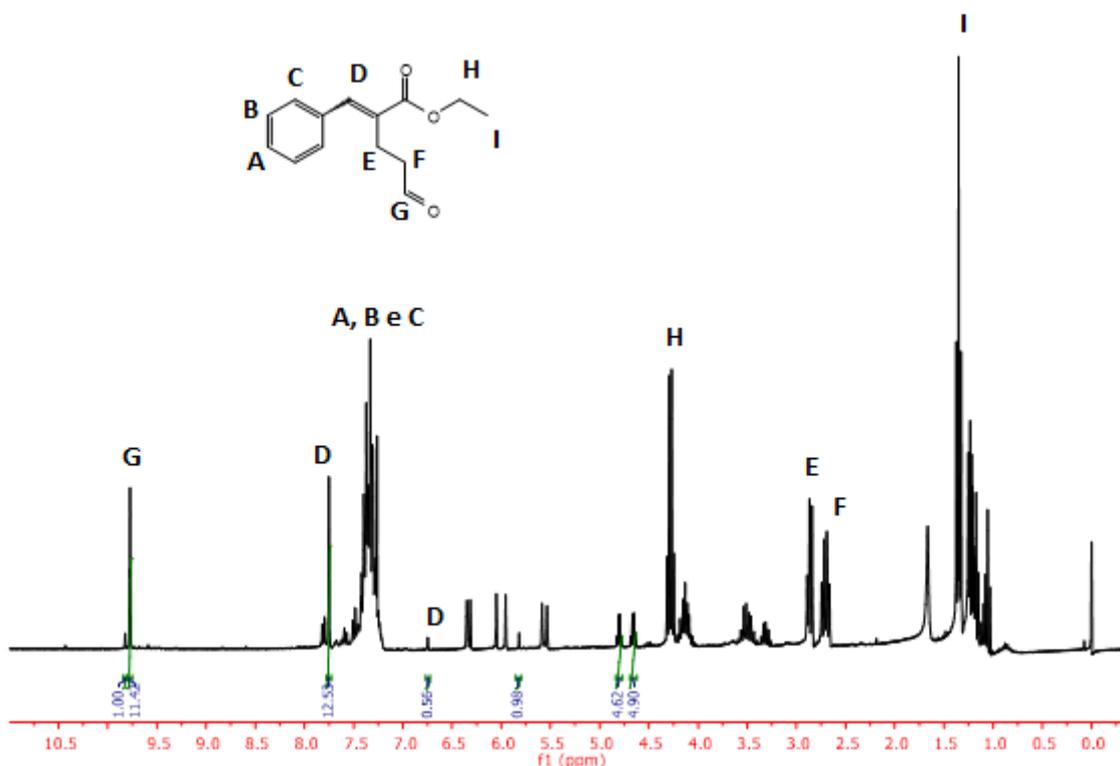


Figura 12: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do rearranjo de Claisen em adutos de MBH bruto, por meio de aquecimento em fluxo, com a utilização do etil vinil éter.

Nota-se, na faixa 9,75 ppm, um simpleto que foi atribuído ao hidrogênio pertencente a função aldeído (G). Nota-se também a presença dos isômeros com geometria *E* e *Z* representados por simpletos que são visualizados em 7,75 e 6,75 ppm (D) respectivamente, atribuídos ao hidrogênio ligado ao carbono da ligação dupla, hidrogênio vinílico. A proporção *E/Z* observada foi 45:1, em sua área normalizada. O grupo etila apresenta hidrogênios característico como um quarteto aproximadamente em 4,25 ppm (H) integrando para dois hidrogênio e o tripleto em 1,35 ppm (I) integrando para três hidrogênios. No intervalo entre 2

e 3 ppm foram observados multipletos atribuídos aos hidrogênios dos metilenos (E e F). O pico em 5,75 ppm indica a presença de aduto que não reagiu, sinal representativo do hidrogênio carbinólico característico para esse composto. Também foi possível detectar a presença de acetais isoméricos indesejados, formados durante a reação, por meio dos sinais característicos que se apresentam como dois quadrupletos na região entre 4,5 e 5 ppm.

De posse dos valores normalizados dos picos representativos principais apresentados nas imagens acima, foi possível calcular a seletividade, conversão e proporção E/Z do produto encontrado.

$$\text{Conversão} = \frac{A_{\text{acetal}} + A_E + A_Z}{A_{\text{acetal}} + A_E + A_Z + A_{\text{aduto}}} \times 100 = 91 \% \text{ (5)}$$

$$\text{Seletividade} = \frac{A_E + A_Z}{A_{\text{acetal}} + A_E + A_Z} \times 100 = 58 \% \text{ (6)}$$

$$\text{Proporção E/Z} = \frac{A_E}{A_Z} = 45/1 \text{ (7)}$$

O rendimento não pode ser calculado pois o produto não foi devidamente purificado em cromatografia em coluna, em virtude do tempo exíguo entre a obtenção desses resultados e a entrega do texto do TCC para a banca.

## 6. Conclusão

O procedimento se mostrou efetivo na obtenção do produto final, apesar do limite de tempo não permitir um estudo mais aprofundado quanto à substituição do etil vinil éter por um outro agente de vinilação com maior ponto de ebulição. Isso, potencialmente, evitaria a formação de bolhas durante o fluxo, algo indesejado no processo.

É possível então concluir que o processo se deu em menos de três horas, não chegando a 10% do tempo utilizado para fazer a reação na condição de aquecimento convencional desenvolvido em nosso laboratório, algo que viabiliza um estudo mais amplo acerca de aprimorar esse processo, já que se mostrou efetivo no rearranjo do aduto.

O processo em fluxo, assim como o em condição de aquecimento convencional, levou à formação do subproduto acetal. Estudos realizados em nosso grupo revelam que esta reação paralela pode ser evitada pelo uso de quantidades subestequimétricas de NaOH no meio reacional, cerca de 1 % (m/v) com relação ao etilviniléter. O meio básico parece evitar a formação de ácido de Bronsted-Lowry, o responsável pela formação dos acetais.

## 7. Sugestões para Trabalhos Futuros

- Inclusão de um solvente que tenha um maior ponto de fusão – como o Trietileno Glicol Divinil Éter – no processo de fluxo.
- Estudar a reação em diferentes temperaturas de fluxo, tanto com o EVE como com o TGDV.
- Usar o fluxo em outros tipos de adutos, evidenciando também um comparativo quanto a sua eficiência

## 8. Procedimentos Experimentais

### Preparo do aduto de Morita-Baylis-Hillman:

Em um balão de fundo redondo, adicionaram-se 40 mmol de benzaldeído (4,1 mL), 40 mmol do 1,4-diazobicyclo[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 15 dias. Em seguida, o sistema foi concentrado, utilizando evaporador rotatório, a fim de retirar o excesso de acrilato de etila. Finalmente, 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  $^1\text{H}$ , proporcionando ao fim um rendimento de 89%.

### Preparo do rearranjo de Claisen em adutos de Morita-Baylis-Hillman pelo método de aquecimento convencional:

Em um tubo de Schlenk, 0,48 mmol (100 mg) do aduto de Morita-Baylis-Hillman foram adicionados ao agente de vinilação (2,42 mmol = 0,64 g de etil vinil éter) e 20,0 mg (0,50 mol%) de com trifluoroacetato de mercúrio. O sistema foi posto sob agitação durante 48 horas em um banho de óleo a uma temperatura de 110 °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. O produto não foi devidamente purificado devido à falta de tempo para o procedimento a análise por meio de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$ , se mostrou inconclusiva.

**Preparo da reação de rearranjo de Claisen em adutos de Morita-Baylis-Hillman, por meio de aquecimento mediado pelo fluxo:**

Em um vial (2ml) específico para utilização em um equipamento de microondas, adicionou-se 1,00 mmol (207 mg) do aduto de Morita-Baylis-Hillman juntamente com 2 ml do agente de vinilação e 102 mg (0,500 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). Os reagentes foram injetados no microreator após uma filtração simples por algodão, de modo que não houvesse sólido na mistura. A massa de reação foi posta a fluir no microreator com o auxílio de um amostrador tipo reodine conectado a uma tubulação onde MeCN estava continuamente fluindo. 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 10 mL). Adicionou-se sulfato de sódio à fase orgânica que, posteriormente, foi concentrada utilizando evaporador rotatório, rendendo 146 mg do produto bruto. A análise por meio de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  foi feita sem a purificação adequada do produto falta de tempo para realizar o procedimento.

## 9. Referências

- [1] FUQUA, C.; PARSEK, M. R.; GREENBERG, E. P. Regulation of gene expression by cell-to-cell communication: Acyl-Homoserine Lactone Quorum Sensing. *Annual Review of Genetics*, Palo Alto, v. 35, p. 439-468, 2001.
- [2] TRUCHADO, P.; LÓPEZ-GÁLVEZ, F.; GIL, M. I.; TOMÁS-BARBERÁN, F. A.; ALLENDE, A. Quorum sensing inhibitory and antimicrobial activities of honeys and the relationship with individual phenolics. *Food Chemistry*, London, v.115, n. 4, p.1337-1344, ago. 2009.
- [3] LERAT, E.; MORAN, N. A. The evolutionary history of quorum sensing systems in bacteria. *Molecular Biology and Evolution*, Chicago, v. 21, n.5, 2004.
- [4] WHITEHEAD, N. A.; BARNARD, A. M. L.; SLATER, H.; SIMPSON, N. J. L.; SALMOND, G. P. C. Quorum-sensing in Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiology Reviews*, Amsterdam, v. 25, n. 4, p.365-404, ago.2001.
- [5] RUMJANEK, N. G.; FONSECA, M. C. C. XAVIER, G. R. Quorum sensing em sistemas agrícolas. *Revista Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento*, Belo Horizonte, Edição nº 33 - jul/dez.2004.
- [6] WINZER, K.; HARDIE, K. R.; WILLIAMS, P. Bacterial cell-to-cell communication: sorry, can't talk now gone to lunch! *Current opinion in Microbiology*, Oxford, v. 5, n. 2, p. 216–222, abr.2002.
- [7] SMITH, J. L.; FRATAMICO, P. M.; NOVAK, J. S. Quorum sensing: A primer for food microbiologists. *Journal of Food Protection*, Des Moines, v. 67, n. 5, p. 1053-1070. 2004.
- [8] SCHAUDER, S.; BASSLER, B. L. The languages of bacteria. *Genes & development*, Cold Spring Harbor, v.15, n. 12, p.1468-1480, jun. 2001.
- [9] CLAISEN, L. *Chem. Ber.* 1912, 45, 3157-3166.
- [10] MAJUMDAR, K.C.; Nandi, R.K. *Tetrahedron* 2013, 69, 6921.
- [11] MORITA, K.; SUZUKI, Z.; HIROSE, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1968, 41, 2815.
- [12] BAYLIS, A. B.; Hillman, M. E. D.; German Patent 2155113, 1972, *Chem. Abstr.* 1972, 77, 34174q.

- [13] BASAVAIAH, D.; PANDIARAJU, S.; Krishnamacharyulu, M. *Synlett* 1996, 747.
- [14] DAS, B.; Majhi, A.; Banerjee, J. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 7619.
- [15] BORGES, C. M. P.; DIAKANAWMA, C.; DE MENDONÇA, D. I. M. D. *J. Braz. Chem. Soc.* 2010, 21, 1121.
- [16] RODRIGUES, T. C. A. F., Rearranjo de Claisen Clássico em Adutos de Morita-BaylisHillman, Dissertação de Mestrado, Instituto de Química, Universidade de Brasília, 2014.
- [17] HOME, D. A.; Fugmann, B.; Yakushijin, K.; Büchi, G. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 62.
- [18] THAYER, A. M. *Chem. Eng. News* 2005, 83, 43.
- [19] GUTMANN, B.; Roduit, J. P.; Roberge, D.; Kappe, C. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2010, 49, 7101.
- [20] SOUZA, R. O. M. A.; Miranda, L. S. *Rev. Virtual Quim.*
- [21] BAXENDALE, I. R. *J. Chem. Technol Biot.* 2013, 88, 519.
- [22] WEGNER, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Adv. Synth. Catal.* 2012, 354, 17.
- [23] INGHAM, R. J.; Battilocchio, C.; Fitzpatrick, D. E.; Sliwinski, E.; Hawkins, J. M.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 144.
- [24] VALERA, F. E.; Quaranta, M.; Moran, A.; Blacker, J.; Armstrong, A.; Cabral, J. T.; Blackmond, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010 49, 2478.
- [25] YOSHIDA, J. *The Chemical Record* 2010, 10, 332.
- [26] YOSHIDA, J. I. *Flash Chemistry: Fast Organic Synthesis in Microsystems*, New York, J. Wiley and Sons, 2008. p 72.
- [27] YOSHIDA, J.; Kim, H.; Nagaki, A. *Chem. Sus. Chem.* 2011, 4, 331.
- [28] GLASNOV, T. N.; Kappe, C. O. *Chem. Eur. J.* 2011, 17, 11956.
- [29] WILES, C.; WATTS, P. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 10, 1655.

- [30] GEYER, K.; Code, J. D. C.; SEEBERGER, P. H. *Chem. Eur. J.* 2006, 12, 8434.
- [31] MCMULLEN, J. P.; JENSEN, K. F. *Ver. Anal. Chem.* 2010, 3, 19.
- [32] HORNUNG, C. H.; MACKLEY, M. R.; BAXANDALE, I. R. *Ley, S. V. Org. Proc. Res. Dev.* 2007, 11, 399.
- [33] JUNIOR, C. G. L.; SILVA, F. P. L.; OLIVEIRA, R. G.; SUBRINHO, F. L.; ANDRADE, N. G.; VASCONCELLOS, M. L. A. A. *J. Braz. Chem. Soc.* 2011, 22, 11, 2220.
- [34] DE SOUZA, R. O. M. A.; MIRANDA, L. S. M.; *Quim. Nova*, 2011, 34, 497-506.
- [35] CHAFFE, Joseph G. United States Patent 2,147,689, 1939.
- [36] ZLOTORZYNSKI, A.; *Crit. Rev. Anal. Chem.* 1995, 25, 43.
- [37] LUHKEN, A.; BADER, H. J.; Energy input from microwaves and ultrasound – examples of new approaches to green chemistry. Disponível na internet. <http://www.scheikundeinbedrijf.nl/content/Modules/Modulenaam/Files/microwaves.pdf>. Acessado em outubro de 2017
- [38] STRAUSS, C. R.; TRAINOR, R. W.; *Aust. J. Chem.* 1995, 48, 1665.
- [39] LAURENT, R.; LAPORTERIE, A.; DUBAC, J.; BERLAN, J.; LEFEUVRE, S.; AUDHU, M.; *J. Org. Chem.* 1992, 57, 7099.
- [40] <http://www.cnpab.embrapa.br/publicacoes/download/doc170.pdf>, acessado dia 22/11/2017.
- [41] <http://rvq-sub.s bq.org.br/index.php/rvq/article/view/428/319>, acessado dia 10/11/2017.
- [42] SALVADOR, C. E. M., Síntese de peptóides lineares e cíclicos via reação multicomponente de Ugi e cicloadição Azido/Alcino catalisada por cobre, realizada sob regime de fluxo contínuo. 2015. 244 f. il.
- [43] GEDYE, R.; SMITH, F.; WESTAWAY, K.; Ali, H.; BALDISERA, L.; LABERGE, L.; ROUSELL, J.; *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 279.

[44] GIGUERE, R. J.; BRAY, T. L.; DUNCAN, S. M.; MAJETICH, G.; Tetrahedron Lett. 1986, 27, 4945.

[45] MINGOS, D. M. P.; BAGHURST, D. R.; Chem. Soc. Rev. 1991, 20, 1.

[46] CADDICK, S.; Tetrahedron 1995, 51, 10403.

[47] BOSE, A. K.; BANIK, B. K.; LAVLISNKAIA, N.; JAYARAMAN, M.; MANHAS, M. S.; CHEMTECH 1997, 27, 18.