



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA

Lucas Pereira da Silva

**INVESTIGAÇÃO DE NOVAS ROTAS SINTÉTICAS VIA REAÇÃO DE
STETTER INTRAMOLECULAR**

MONOGRAFIA DE GRADUAÇÃO

Brasília – DF

1º/2019



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA

Lucas Pereira da Silva

**INVESTIGAÇÃO DE NOVAS ROTAS SINTÉTICAS VIA REAÇÃO DE
STETTER INTRAMOLECULAR**

Trabalho de Conclusão de Curso em Bacharelado em Química apresentado ao Instituto de Química da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Química.

Orientador: Ângelo Henrique de Lira Machado

1º/2019

“Eu sou a sabedoria; sou mais preciosa do que as joias. Tudo o que você deseja não pode se comparar comigo. [...] Pois quem me encontra, encontra a vida, e o SENHOR Deus ficará contente com ele.”

*Bíblia Sagrada Nova Tradução da Língua de Hoje (NTLH) – Provérbios
capítulo 8 versículos 11 e 35*

AGRADECIMENTOS

Durante o período de graduação sempre ouvi dizer que ciência não se faz sozinho. Acredito que não sabia o real significado dessa máxima até a realização desse trabalho. É com essa afirmativa em mente que gostaria de expressar minha sincera gratidão.

Primeiramente agradeço a Deus, pois estou convicto de que sem as mãos de Deus me ajudando não conseguiria fazer um trabalho científico dessa magnitude. Agradeço grandiosamente a minha líder, da igreja, Maria Rita que me deu suporte emocional e motivacional, sem o qual o trabalho se tornaria mais difícil, agradeço também por todo o apoio ao meu crescimento expresso por parte da minha líder, e a minhas irmãs e irmãos na fé, especialmente a Fernanda Gomes por todo o apoio, suporte e paciência.

Agradeço ao meu orientador Ângelo Henrique de Lira Machado que me aceitou em seu grupo de pesquisa e me deu completo suporte no decorrer das realizações experimentais e no processo de antecipação da monografia. Agradeço também às professoras Maria Marcia Murta e Aline Lima de Oliveira Paterno que aceitaram compor minha banca e com sua arguição pude crescer em conhecimento.

Agradeço aos meus colegas do laboratório LITMO, Luan, José, Fernanda, Robson e outros que me deram apoio na realização dos experimentos. Agradeço ao laboratório Central Analítica e seus técnicos Alan, Cleber, Lenine e Luiz que ajudaram nas realizações das análises. Agradeço ao meu grande amigo, graduando em Bacharelado em Química da minha turma 1/2015, Enzo Matheus que me ajudou em termos técnicos e intelectuais para realização desse trabalho e também a todos os meus outros amigos de graduação.

Agradeço a minha família que ajudou em todas as áreas durante toda a minha graduação, aos meus pais Gilson e Maria José, e aos meus irmãos Quézia e Joabe. Agradeço também a minha prima Bianca, pois através dela pude adquirir novos pontos de vista.

Agora faço dessas palavras minhas palavras: “Ciência não se faz sozinho”. Muito Obrigado!

Sumário

Introdução.....	7
Revisão Teórica.....	11
Metodologia.....	21
Resultados e Discursões	24
Conclusão	40
Referências	41

RESUMO

Esse trabalho propõe a síntese de ciclopentanonas via reação de Stetter intramolecular. Dois processos reacionais foram feitos para obtenção dos substratos testados frente à reação de Stetter. O primeiro processo foi a síntese de adutos de Morita-Baylis-Hillman, cujos resultados obtidos foram excelentes. O segundo processo realizado foi o rearranjo sigmatrópico de Hurd-Claisen nos adutos de Morita-Baylis-Hillman, nos quais bons resultados foram encontrados. Por fim, o produto de rearranjo foi submetido aos testes da reação de Stetter. Ao contrário do planejado, reações intermoleculares de dimerização foram favorecidas nas condições reacionais utilizadas, em detrimento da reação intramolecular.

Palavras-chaves: Aduto de Morita-Baylis-Hillman, rearranjo sigmatrópico, Stetter intramolecular.

INTRODUÇÃO

Atualmente, a química sintética enfrenta alguns problemas que, em seus primórdios, não eram considerados relevantes. Problemas tais como a quantidade e a composição dos resíduos gerados após a síntese. Hoje, a química verde estabelece alguns parâmetros para que tais problemas sejam amenizados. Uma forma de se conseguir reduzir o número de resíduos gerados em sínteses é a utilização de rotas sintéticas que visam a formação de adutos como intermediários bem como produtos finais (moléculas alvo). Adutos são produtos de reações que contêm todos os átomos dos reagentes, isto é, eles são formados pela adição de duas moléculas reagentes gerando, dessa forma, uma molécula com características distintas das iniciais. Por conseguinte, os adutos são alvos sintéticos devido à sua economia de átomos e, conseqüentemente, sua produção mínima de resíduos.

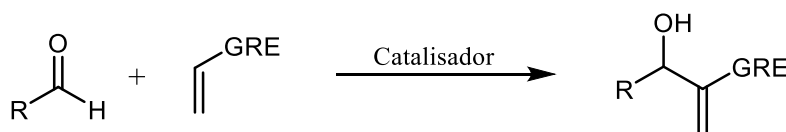
Barry Trost, em 1991, propôs uma ideia de rotas sintéticas em que a economia de átomos fosse explorada ao máximo. Em sua proposta, se afirma que os produtos das reações devem possuir todos os átomos dos reagentes iniciais e, para que tal reação aconteça, necessita a presença de um catalisador, que deve ser utilizado em quantidades catalíticas, isto é, quantidades subestequiométricas. Ou seja, ele formalizou a ideia da síntese de adutos. Algumas reações seguem os parâmetros estabelecidos por Trost, um exemplo que se deve salientar neste trabalho é o da síntese do adutos de Morita-Baylis-Hillman (AMBH) e o rearranjo de Hurd-Claisen.¹

Em sua proposta, Trost também diz que a síntese ideal é aquela que possui seletividade, ou seja, ela deve gerar apenas os produtos desejados do ponto de vista quimiosseletivo (reação preferencial por algum grupo funcional), regioseletivo (quebra e formação de ligações preferencialmente em uma posição da estrutura química) e estereosseletivo (formação de um isômero espacial em detrimento de outro).¹

¹ TROST, B. M. *Science*, **1991**, 254, 1471-1477

A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) já é conhecida na literatura desde 1972, todavia, apenas recentemente, foi se dado um crédito maior ao seu potencial sintético. Ela foi inicialmente estudada por Morita e colaboradores, que utilizavam fosfinas como catalisadores e, alguns anos depois, Baylis e Hillman propuseram a utilização de aminas terciárias como catalisadores, levando a condições reacionais mais brandas.²

Essa reação acontece entre um composto carbonilado, por exemplo um aldeído, que atua como eletrófilo, e uma olefina ligada a um grupo retirador de elétrons (GRE) por ressonância, o nucleófilo, na presença de um catalisador, usualmente uma amina terciária. Uma ligação carbono-carbono é estabelecida entre o carbono sp^2 eletrofílico do aldeído e o carbono sp^2 nucleofílico da olefina (carbono alfa em relação ao GRE) formando o AMBH (Esquema 1). A reação de MBH é muito visada por seguir os parâmetros de Trost para uma via sintética eficiente. Além disso, é uma reação que utiliza condições brandas e os seus produtos (AMBH) são compostos altamente funcionalizados (possuem uma função álcool, uma olefina e um GRE). Dessa forma, os AMBH são intermediários muito versáteis, que podem ser utilizados em síntese total.² A reação é reversível quando aquecida, entretanto, os adutos são muito estáveis a baixa temperatura.



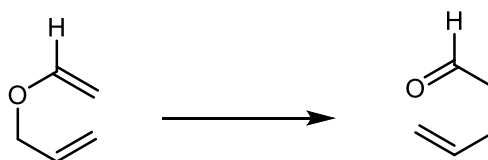
Esquema 1 - Reação de Morita-Baylis-Hillman genérica com a utilização de um aldeído como um dos substratos.²

Os AMBH, por possuírem um álcool alílico em sua estrutura, são compostos passíveis de sofrer rearranjos sigmatrópicos de Claisen, gerando compostos contendo carbonilas γ, δ -insaturadas. Os rearranjos de Claisen são reações que levam à formação de ligação carbono-carbono a partir de um alil vinil éter ou alil aril éter. Tais rearranjos são conhecidos como sigmatrópicos [3,3], e são térmicos, isto é, necessitam de aquecimento para acontecer. Os rearranjos de Claisen também vão de acordo com a ideia de Trost para rotas sintéticas eficientes, dessa forma, são reações que possuem economia de átomos e a seletividade ainda é alvo de estudos.³

² COELHO, F.; ALMEIDA, W. P. *Química Nova*, **2000**, 23, 1, 98-101

³ RODRIGUES, T. C. A. F. Rearranjo de Claisen clássico em adutos de Morita-Baylis-Hillman. 2014. 128 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade de Brasília, Brasília.

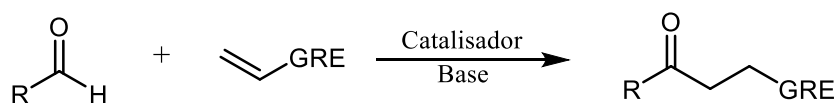
Inicialmente, esse tipo de rearranjo foi estudado por Claisen em 1912, entretanto muitas outras modificações do rearranjo clássico de Claisen foram apresentadas posteriormente à comunidade científica. Neste trabalho será apresentado e utilizado o rearranjo sigmatrópico [3,3] de Hurd-Claisen em que um aldeído γ, δ – insaturado é o produto de rearranjo (Esquema 2).³



Esquema 2 - Rearranjo sigmatrópico de Hurd-Claisen genérico.¹¹

Os produtos de rearranjo de Hurd-Claisen de AMBH apresentam em sua estrutura um aldeído e um éster α, β -insaturado. Estes eletrófilos permitem a utilização dos produtos de rearranjo com intermediário na síntese de moléculas com os mais variados padrões estruturais. Uma reação que pode ser explorada para a utilização dos produtos de rearranjo com intermediário de síntese é a reação de Stetter.

Nos anos de 1970, Stetter e colaboradores⁴, estenderam as reações de acilação nucleofílicas de aldeídos para substratos do tipo aceptores de Michael (compostos carbonílicos α, β -insaturados). Sendo assim, a reação de Stetter consiste em alterar o modo como os aldeídos reagem normalmente, isto é, os aldeídos passaram a atuar como nucleófilos e não eletrófilos. A reação desses aldeídos nucleofílicos com aceptores de Michael levam à formação de compostos 1,4 – bifuncionais (Esquema 3) que são intermediários estratégicos para a síntese de moléculas cíclicas bioativas como, por exemplo, furanos.⁴



Esquema 3 - Reação de Stetter genérica. (Neste trabalho GRE = Carbonilas).⁴

O objetivo geral deste Trabalho de Conclusão de Curso é a investigação da eficiência da reação de Stetter intramolecular usando como substrato produtos do rearranjo de Hurd-Claisen de adutos de MBH.

⁴ MARION, N.; DÍEZ-GONZÁLEZ, S.; NOLAN, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 17, 2988-3000

Como objetivos específicos se tem a avaliação da eficiência das reações em relação às condições reacionais, aos catalisadores, ao tempo de reação, ao rendimento e, por fim, à seletividade, uma vez que esta reação intramolecular pode competir com sua variante intermolecular e com a reação intermolecular tipo benzoína.

CAPÍTULO 1

REVISÃO TEÓRICA

1.1 Os Adutos de Morita-Baylis-Hillman

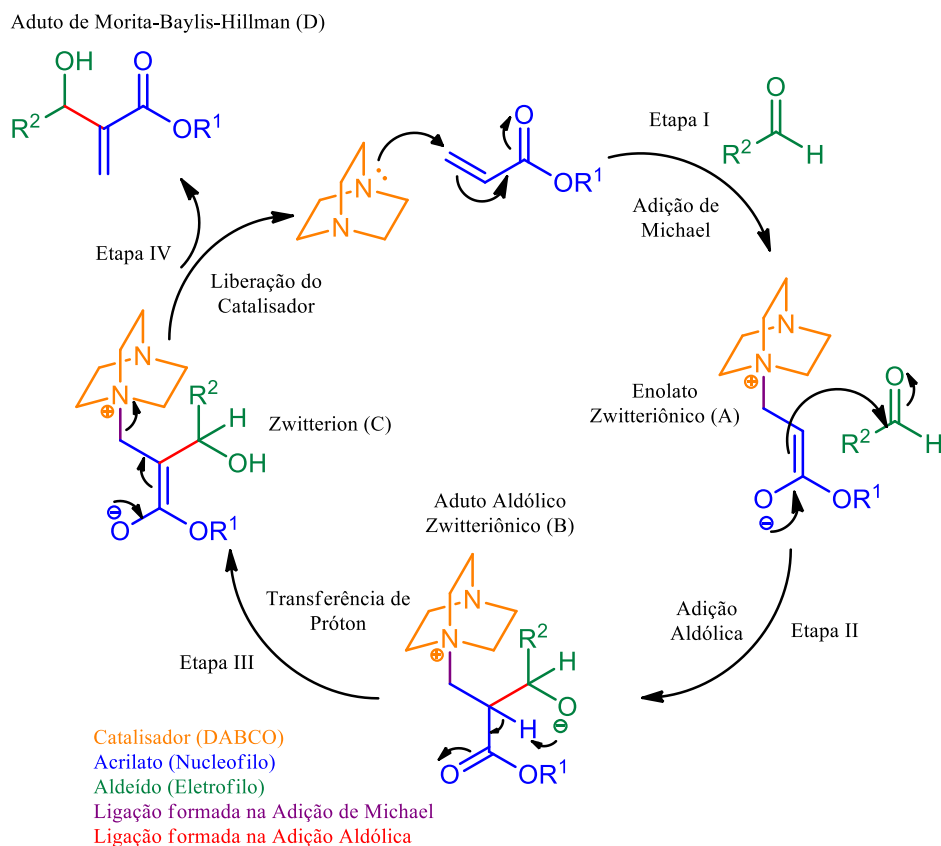
A química orgânica estuda os compostos que possuem carbono e a síntese orgânica visa, principalmente, a formação de ligações entre carbonos. Ao analisar o histórico da química orgânica, são encontradas, na literatura, diversas metodologias com muitos tipos de reação que levam à formação de ligações C-C. No entanto, ainda é um desafio encontrar metodologias que levam, a partir da construção de ligações C-C, a formação de moléculas que possuem muitos grupos funcionais, e o desenvolvimento de tais metodologias é desafiador, mas se tornou um alvo atrativo de muitos químicos orgânicos. A reação de Morita-Baylis-Hillman (RMBH) é um exemplo de reação que leva à formação de ligação C-C e à construção de moléculas altamente funcionalizadas, os adutos de MBH (AMBH).⁵

A RMBH envolve 2 componentes, sendo que um desses é um eletrófilo e o outro um nucleófilo na presença de um catalisador. O AMBH formado possui no mínimo três grupos funcionais distintos e, devido a essa alta funcionalidade, essa reação é utilizada em síntese orgânica como uma ferramenta poderosa⁵. O mecanismo dessa transformação ainda é alvo de estudos, no entanto se pode encontrar na literatura propostas de mecanismo plausíveis.

A seguir, no esquema 4, está representado o mecanismo simplificado e, para a ilustração mecanística, será utilizado um acrilato e um aldeído como substratos e o DABCO como catalisador. No mecanismo da RMBH estão envolvidas 4 etapas: Etapa I – Adição de Michael do catalisador ao acrilato levando à formação de um enolato zwitteriônico (A); Etapa II – Adição do composto (A) ao aldeído eletrofílico levando à formação de um aduto aldol zwitteriônico (B); Etapa III – Transferência do próton α ao éster para o oxigênio carbinólico,

⁵ ASAVAIAH, D.; REDDY, G. C. *ARKIVOC*, 2015, 2016, 2, 172-205

formando o zwitterion (C); Etapa IV – liberação do catalisador (DABCO) levando a formação do AMBH.^{2,5}



Esquema 3 - Mecanismo simplificado para a RMBH⁵

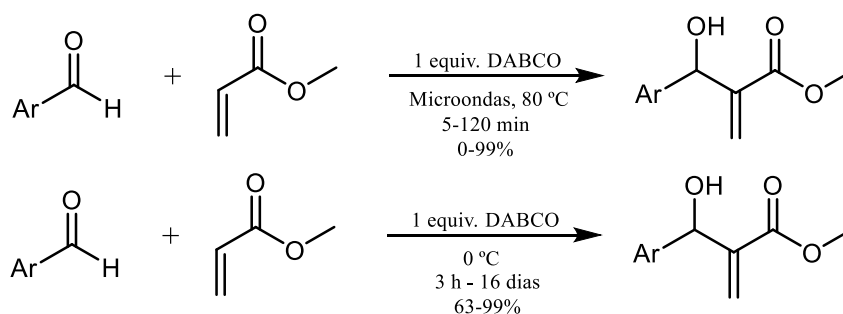
A RMBH é muito versátil, podendo ser empregados vários tipos de substratos e catalisadores. Em relação aos eletrófilos podem ser utilizadas aldiminas, aldeídos (alifáticos e aromáticos), cetonas e cetoésteres, sendo que os aldeídos são mais reativos que os outros citados. Em relação aos nucleófilos, há a possibilidade de utilizar acrilatos e enonas, sendo que os acrilatos são mais empregados que as enonas. Como catalisador, se pode utilizar aminas terciárias, fosfinas e catalisadores metálicos.²

O tempo reacional é alvo de preocupação quando se fala da RMBH, pelo fato de que muitas vezes essas transformações demoram muito tempo. Na literatura, se encontra caso em que a reação levou 65 dias para acontecer. Visando a otimização da RMBH em relação ao

tempo de reação, algumas propostas são encontradas na literatura, como a utilização de ultrassom, altas pressões e líquidos iônicos.⁶

Vasconcellos e colaboradores⁶ realizaram estudos da eficiência reacional da RMBH assistida por micro-ondas. Tal técnica ganhou muito espaço na literatura por promover o aumento da taxa reacional e o aumento do rendimento dos produtos. Nos seus estudos, Vasconcellos conseguiu realizar sínteses que duraram apenas 120 min e com rendimentos excelentes de 99%, entretanto também foram encontradas reações que não tiveram rendimento satisfatórios.⁶

Em 1997 Rafel e Leahy⁶ reportaram um aumento significativo na taxa das reações e uma diminuição no tempo reacional quando a RMBH foi conduzida a baixa temperatura (temperatura próxima a 0 °C).⁷ Nos trabalhos de Vasconcellos, ele fez uma comparação entre as reações assistidas por micro-ondas e as reações conduzidas a 0 °C (Esquema 5). Nessa segunda condição, a faixa de rendimento encontrada foi muito melhor (63 – 99%) e houve menor produção de produtos secundários indesejáveis, entretanto o tempo reacional foi superior (3 h – 16 dias). Outra maneira de aumentar o rendimento da reação é a utilização de solvente polar prótico, pois esse tipo de solvente solvata o complexo ativado diminuindo, assim, a energia do estado de transição e consequentemente aumentando a eficiência da reação.⁶



Esquema 5 – Comparação em as RMBH promovida por irradiação por micro-ondas e conduzidas a 0 °C realizadas por Vasconcellos e colaboradores.⁶

A versatilidade dos AMBH é muito explorada na síntese de moléculas bioativas. Possuindo no mínimo 3 grupos funcionais distintos, os AMBH podem ser utilizados como intermediários interessantes em síntese total. Uma síntese que é de grande interesse dos

⁶ VASCONCELLOS, M. L. A. A. et al. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2011**, 22, 11, 2220-2224

⁷ RAFEL, S.; LEAHY, J. W. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5, 1521-1522

químicos é a de compostos cíclicos. Esses compostos são muito visados devido a sua presença em substâncias biologicamente ativas e drogas. Por conseguinte, os AMBH são passíveis de sofrer vários tipos de reações para uma molécula heterocíclica ser construída, reações tais como: adição de Michael, substituição nucleofílica, acetilação, ciclização intramolecular, entre outras reações.⁸

Ainda com a intenção de se obter compostos cíclicos a partir dos AMBH, pode-se submeter tais adutos a reações de rearranjo. O rearranjo sigmatrópico do tipo [3,3] de Hurd-Claisen é um exemplo de rearranjo que é objeto de estudo em AMBH.

1.2 O rearranjo de Claisen nos Adutos de MBH.

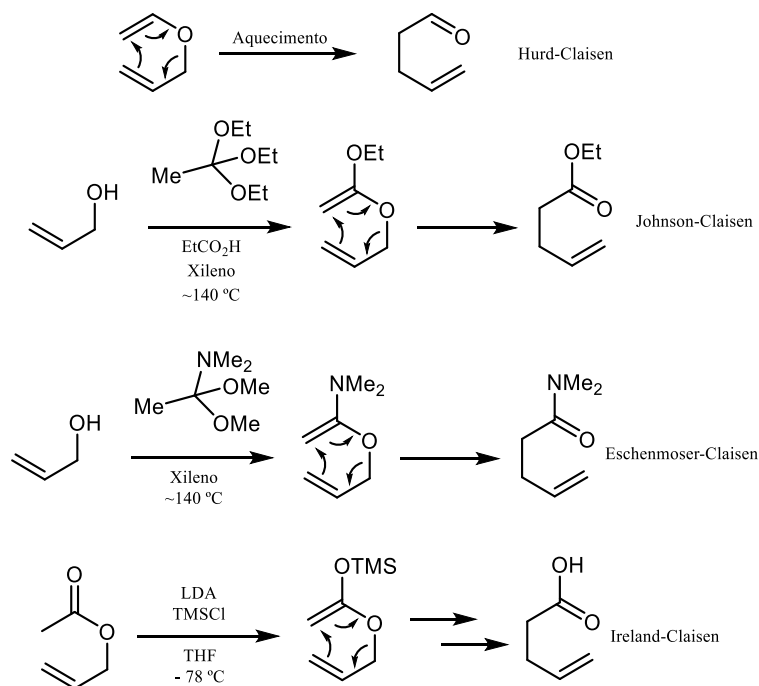
O rearranjo de Claisen foi inicialmente apresentado à literatura por Ludwing Claisen em 1912, e se trata de um rearranjo sigmatrópico termicamente permitido. Claisen submeteu um alil vinil éter a aquecimento e, como resultado, obteve um composto carbonílico γ, δ – insaturado (Esquema 2). O mecanismo dessa transformação foi inicialmente descrito como um processo cíclico e concertado, em que há migração de duas ligações pi (π) e a quebra simultânea de uma ligação sigma (σ) com a formação de uma nova ligação σ carbono-carbono. Entretanto, o mecanismo ainda é alvo de estudos. Devido à versatilidade de tal rearranjo, ele ganhou uma grande importância para os químicos orgânicos.^{9,10}

Um aspecto que despertou o interesse dos químicos para com essa reação diz respeito às condições reacionais. Geralmente são utilizadas condições brandas de acidez ou basicidade, sendo assim, muitos grupos funcionais toleram tais condições, apesar do aquecimento muitas vezes exigido, o que amplia a quantidade de possibilidades de moléculas que podem ser submetidas ao rearranjo de Claisen. Outro ponto é que, a partir do rearranjo clássico de Claisen, algumas variações foram apresentadas à literatura, ampliando-se ainda mais os compostos que podem sofrer o rearranjo. Das variações do rearranjo clássico de Claisen, se destacam os rearranjos de Johnson-Claisen, Eschenmoser-Claisen e Ireland-Claisen, O esquema 6 faz uma comparação entre os tipos rearranjos citados.^{9,10}

⁸ SANTOS, M. S. et al. *Current Organic Synthesis*, **2015**, 12, 6, 830-852

⁹ KOTHA, S.; MESHARAM, M. *ACES*, **2018**, 13, 14, 1758-1766

¹⁰ BURNS, J. M. et al. *Synthesis*, **2018**, 50, 9, 1750-1772



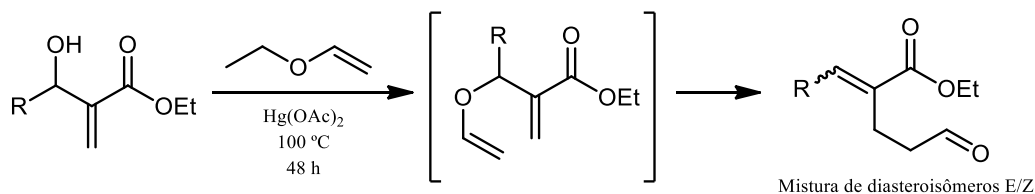
Esquema 6 - Comparação entre algumas variações do rearranjo de Claisen¹⁰

Os AMBH são álcoois alílicos, sendo assim, são compostos que podem ser facilmente transformados em substratos do rearranjo de Claisen (alil vinil éter). O uso de AMBH em rearranjo de Claisen vem sendo cada vez mais explorado pelos químicos sintéticos. Alguns trabalhos já foram descritos na literatura como, por exemplo, o trabalho de Rajagopalan e colaboradores, em 1984, e o trabalho de George Buchi e colaboradores que submeteu os AMBH ao rearranjo de Claisen na construção moléculas biologicamente ativas.¹¹

Dos trabalhos presentes na literatura, pode-se destacar os trabalhos apresentados pelo nosso grupo de pesquisa da Universidade de Brasília (UnB) que já realiza trabalhos sobre os rearranjos de Hurd-Claisen em adutos de Morita-Baylis-Hillman. Nesse grupo de pesquisa, Rodrigues, 2014³ realizou trabalhos com o objetivo de aferir a eficiência do rearranjo de Claisen clássico em AMBH, no qual foi avaliada a seletividade na formação de diastereoisômeros *E* ou *Z*. Rodrigues utilizou acrilato de etila para reagir com diversos aldeídos (aromáticos e alifáticos) na reação de Morita-Baylis-Hillman, tendo uma razoável variedade de AMBH. Ele os submeteu a reações com etil vinil éter, na presença do catalisador acetato

¹¹ SILVA, V. S. Avaliação do efeito estérico no rearranjo de Hurd-Claisen em adutos de Morita-Baylis-Hillman. 2017. 218 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade de Brasília, Brasília.

de mercúrio e aquecimento a 100 °C, para que fosse formado, *in situ*, o substrato, a partir do AMBH, que sofreria o rearranjo de Claisen (Esquema 7).³



Esquema 7 - Condições otimizadas utilizadas por Rodrigues no rearranjo de Hurd-Claisen em adutos de Morita-Baylis-Hillman.³

Neste Trabalho de Conclusão de Curso será utilizada a mesma metodologia que Rodrigues empregou para a realização do rearranjo de Hurd-Claisen em adutos de Morita-Baylis-Hillman.

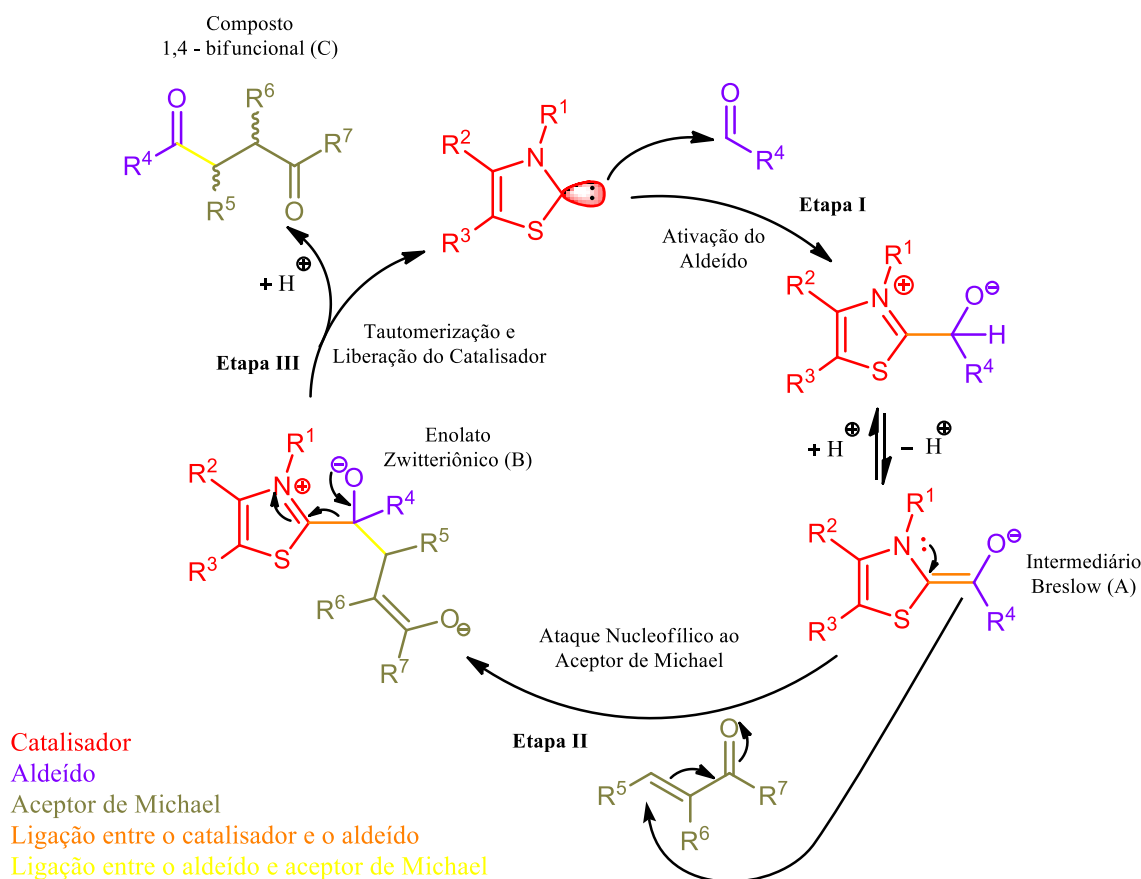
O rearranjo de Hurd-Claisen em AMBH forma um produto altamente funcionalizado e, conseqüentemente, muito versátil, se aplicado como intermediário na síntese de moléculas maiores. Tal produto possui um aldeído, um éster e uma olefina, o que permite submetê-lo a condições reacionais em que ocorra uma ciclização intramolecular. Uma proposta que leva à ciclização intramolecular é a da reação de Stetter.

1.3 A reação de Stetter

A reação de Stetter é conhecida na literatura desde 1970, quando Stetter e colaboradores expandiram a utilização de catalisadores de tiazolio para a acilação nucleofílica de aceptores de Michael.¹²

O mecanismo da reação de Stetter intermolecular passa por um ciclo catalítico, cujas etapas são: Etapa I - um aldeído é ativado pelo carbeno catalisador gerando o intermediário Breslow (A), formado em um equilíbrio com perda do hidrogênio; Etapa II – o intermediário (A) faz um ataque nucleofílico ao aceptor de Michael formando um enolato zwitteriônico (B); Etapa III – tautomerização e eliminação do catalisador levando a formação do produto 1,4 – bifuncional (C), (Esquema 8).^{12,15}

¹² ENDERS, D. et al. *Chemical Reviews*, **2007**, 107, 12, 5606-5655



Esquema 8 - Ciclo catalítico da reação de Stetter.^{12,15}

Nessa reação, há a participação de um aldeído (alifático ou aromático), um composto aceptor de Michael e um catalisador formando produtos 1,4-bifuncionalizados. Dá-se um destaque especial ao tipo de catalisador usado, pelo fato dele ser um catalisador orgânico.

Os organocatalisadores são uma classe importante de catalisadores porque fazem parte de uma escolha alternativa à catálise metálica. Dessa forma, aqueles catalisadores são, em alguns casos, mais econômicos e causam menos danos ao meio ambiente. Outro ponto notável dos organocatalisadores diz respeito à sua possibilidade de catalisar reações assimétricas, sendo assim, tais catalisadores podem ser utilizados como complementares à biocatálise enzimática.^{4,13}

Muitos dos organocatalisadores podem ser classificados como base de Lewis, ácido de Lewis, base de Brønsted-Lowry e ácido de Brønsted-Lowry. Nesta monografia será dado

¹³ SEAYAD, J.; LIST, B. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 5, 719-724

destaque aos organocatalisadores classificados como base de Lewis. Estes iniciam o ciclo catalítico pelo ataque nucleofílico ao substrato. Logo após o complexo formado pelo ataque nucleofílico passa por uma reação em que liberará o produto final e o catalisador que voltará para o ciclo catalítico. A maioria dos organocatalisadores base de Lewis são básicos devido à presença de átomos que possuem pares de elétrons livres ou estão carregado negativamente como, por exemplo, nitrogênio (N⁻), carbono (C⁻), oxigênio (O⁻), fosforo (P⁻) e enxofre (S⁻). Alguns exemplos de catálises por organocatalisadores são por íon imínio, por enamina e por carbenos. Essa última catálise é utilizada nas reações de Stetter (Esquema 8).¹³

Na reação de Stetter são utilizados os organocatalisadores chamados de Carbenos *N*-Heterocíclicos (CNHs). Os CNHs são muito utilizados como ligantes para a formação de espécies organometálicas que são utilizados em catálise. Entretanto, avanços recentes em catálise química comprovou que CNHs podem ser utilizados como organocatalisadores e sua aplicação mais visada pelos químicos sintéticos é sua habilidade de reverter a forma em que os aldeídos reagem normalmente, isto é, os aldeídos que são eletrofílicos, ao serem ativados pelos CNHs, passam a reagir como nucleófilos. As metodologias tradicionais empregadas para reverter a reatividade dos aldeídos utilizam reagentes perigosos, em quantidade estequiométrica e condições reacionais não brandas (base forte). No entanto, a utilização de CNHs como catalisadores emprega condições brandas e há a possibilidade de realizar catálise assimétrica com essas espécies.¹⁴

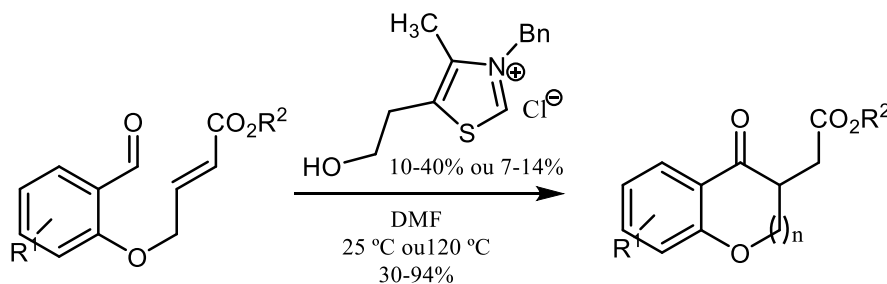
Essa aplicação valiosa dos CNHs ajudou bastante no desenvolvimento de novas metodologias para a reação de Stetter. Aqui será apresentada a aplicação dos CNHs como catalisadores nas reações de Stetter intramolecular, que é o foco desse trabalho.

1.4 Reações de Stetter Intramolecular

Diferentemente das reações de Stetter intermoleculares, as reações intramoleculares apresentaram boas respostas à catálise assimétrica e tiveram um grande progresso nos últimos anos.¹⁴ Na literatura, se encontram poucos exemplos de reações de Stetter intramolecular, por se tratarem de reações que ainda estão sendo alvo de estudos. Em 1995, Ciganek apresentou o primeiro exemplo de reação de Stetter intramolecular em que foi utilizado fenilfenoxiacrilatos

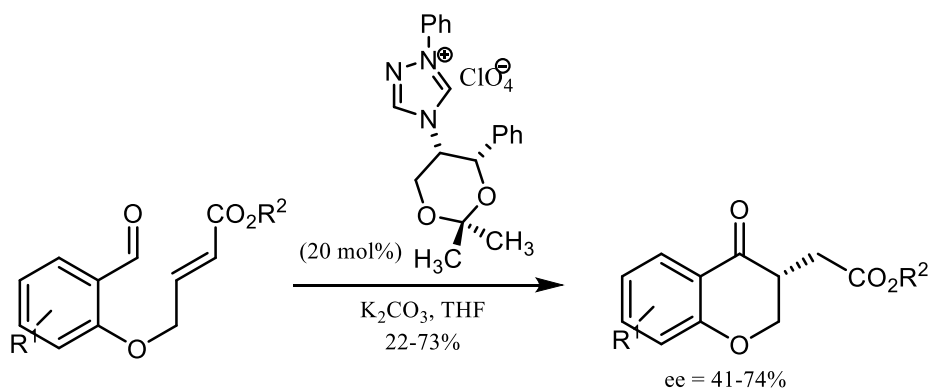
¹⁴ ALANIZ, J. R.; ROVIS, T. *Synlett*, 2009

como substratos (Esquema 9) e, como resultado, comprovou alta atividade de tais substratos.^{12,14}



Esquema 9 - Reação de Stetter Intramolecular apresentada por Ciganek¹²

Em 1996, Enders e colaboradores reportaram a primeira reação de Stetter intramolecular assimétrica levando à obtenção de 4-cromanonas como produto (os enantiômeros *R* foram obtidos com maior excesso enantiomérico). Nessa síntese, foram utilizados sais de triazólio como pré-catalisadores (Esquema 10).^{12,15}

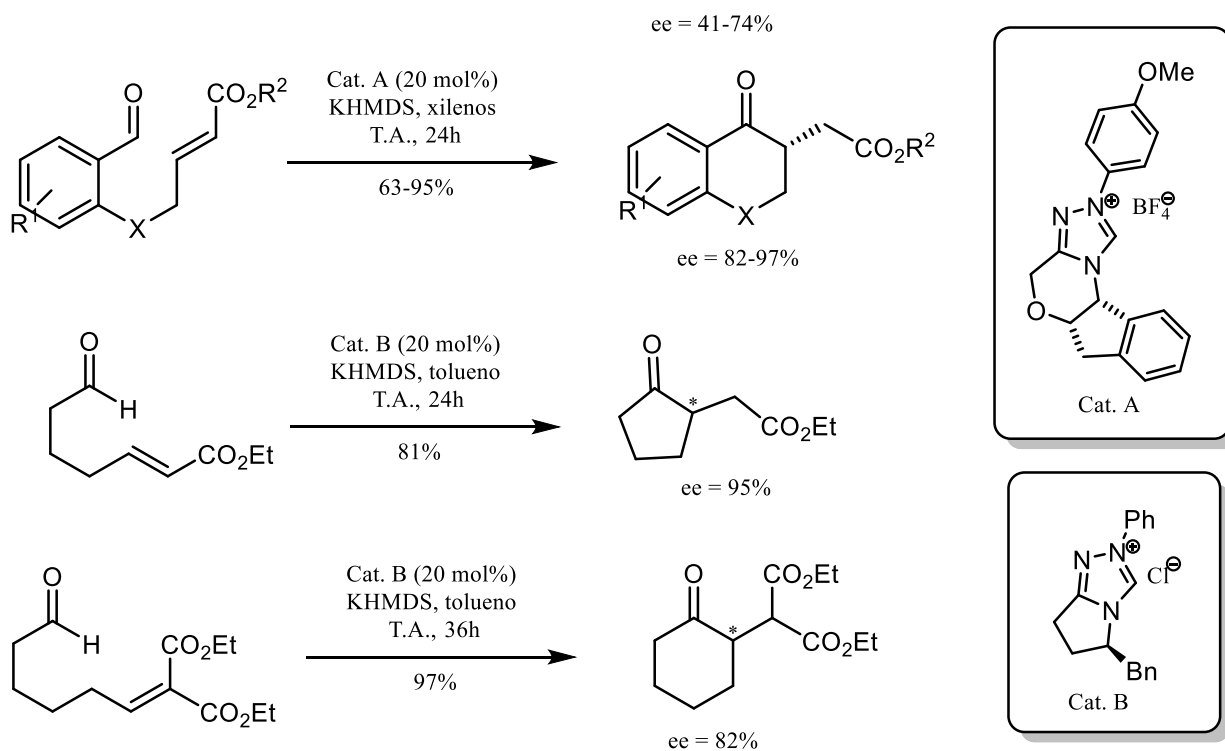


Esquema 10 - Reação de Stetter Intramolecular apresentada por Enders e colaboradores¹⁵

Posteriormente, Rovis e colaboradores alcançaram melhores resultados nas reações de Stetter intramoleculares assimétricas utilizando sais de triazólio conformacionalmente restringidos como catalisadores. Foram utilizados dois tipos de catalisadores, um que se mostrou mais eficiente para substratos aromáticos (Catalisador A) e outro para substratos alifáticos (Catalisador B). Foram obtidos rendimentos que variaram de razoáveis a excelentes (63-95%) e bons resultados de excesso enantiomérico (82-87%) (Esquema 11). Entretanto,

¹⁵ ENDERS, D.; BALENSIEFER, T. *Acc. Chem. Res.*, **2004**, 37, 8, 534-541

apenas os alcenos *E* podem ser utilizados, pois os alcenos *Z* não são bons aceptores de Michael para tais transformações.¹⁵



Esquema 11 - Reações de Stetter Intramoleculares Assimétricas reportadas por Rovis e colaboradores¹⁵

CAPÍTULO 2

METODOLOGIA

A classe de compostos que é alvo desse trabalho é a classe dos ciclos. Para a construção de tais compostos, foram utilizadas basicamente três etapas. As duas primeiras etapas já são bem conhecidas dentro do nosso grupo de pesquisa, são elas: 1ª etapa – preparar quantidades multigramas de dois produtos da reação de Morita-Baylis-Hillman (adutos de MBH); 2ª etapa – submeter os adutos de MBH à reação de rearranjo sigmatrópico de Hurd-Claisen; 3ª etapa – investigação da reação de Stetter intramolecular em produtos do rearranjo de Hurd-Claisen de adutos MBH.

Na primeira etapa, a metodologia utilizada foi baseada na metodologia descrita por Vasconcellos.⁶ Entretanto, algumas alterações foram feitas em relação às quantidades de substratos e catalisador utilizados, que no procedimento descrito por Vasconcellos, utilizam-se quantidades milimolares. Todavia nessa primeira etapa deste projeto, foi preciso preparar quantidades maiores do aduto, sendo assim, as quantidades utilizadas aqui foram cem vezes maiores do que aquelas propostas por Vasconcellos. Foram utilizados dois aldeídos, um aromático (benzaldeído) e outro alifático (acetaldeído), e como nucleófilo foi utilizado o acrilato de etila. Como catalisador que foi utilizado o 1,4-diazobicyclo[2.2.2]octano (DABCO).

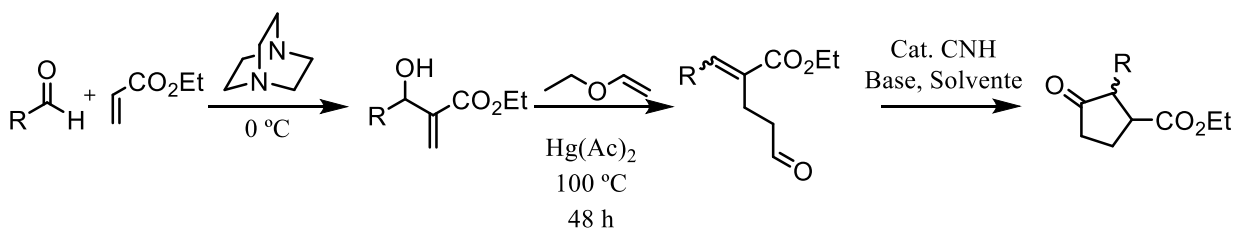
Na segunda etapa foi utilizado o procedimento desenvolvido por Rodrigues em nosso grupo de pesquisas³ com base no procedimento descrito por Srikrishna e colaboradores¹⁶. Nesse procedimento, foi utilizado acetato de mercúrio $\text{Hg}(\text{AcO})_2$ como catalisador e o etil vinil éter como solvente e agente de vinilação, para que o aduto de MBH sofra rearranjo de Hurd-Claisen. Em seu trabalho, Rodrigues destacou que a quantidade ótima de catalisador a ser utilizado é de 2,4 mol%, com temperatura de aproximadamente 100-110 °C e tempo de reação de 48 h.³

A terceira e última etapa se baseou nas investigações acerca da eficiência da reação intramolecular de Stetter. Em nosso grupo de pesquisa, não se tem uma metodologia já desenvolvida, entretanto alguns parâmetros são usualmente variados de forma a serem

otimizados. Por se tratar de uma reação intramolecular, o principal foi a concentração dos substratos. Em testes iniciais realizados em nosso grupo de pesquisas, foi aferido que em concentrações da ordem de $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$, a reação não ocorreu como esperado, uma vez que o produto formado se tratou da adição intermolecular do aldeído ativado pelo carbeno a outra unidade molecular de aldeído, reação de benzoína. Por conseguinte, nesse trabalho as reações foram feitas com um fator de diluição maior. A construção do método levou em conta a busca por condições reacionais adequadas e brandas para que os parâmetros de Trost¹ fossem seguidos. O catalisador que foi utilizado faz parte de outra variável importante, a eficiência no tempo reacional, no rendimento e na seletividade também foram alvos de estudos nesse TCC.

As reações realizadas neste trabalho foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) em placas de alumínio recobertas com sílica. Os produtos obtidos neste trabalho foram purificados por cromatografia gravimétrica em coluna com fase estacionária de gel de sílica e, como fase móvel, uma solução preparada com hexano e acetato de etila (8:2 v/v). A verificação das frações cromatográficas foi feita por placa cromatográfica visualizada em radiação ultravioleta (UV) e revelada com corante químico à base de ácido fosfomolibdico ou vanilina. Para confirmação da pureza dos produtos, foi feita a verificação por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM).

No esquema 12, é mostrado um resumo de todas as reações que foram realizados para fins de estudos desse trabalho.



Esquema 12 - Resumo de todas as reações que foram feitas neste TCC.

No esquema 12, se nota que as condições reacionais e os parâmetros reacionais não foram apresentados. Isso é devido a não se ter uma metodologia bem desenvolvida para o propósito desse trabalho, sendo assim, um dos desafios desse trabalho foi desenvolver uma metodologia para a reação de Stetter em produtos do rearranjo de Hurd-Claisen de AMBH.

A seguir na, tabela 1, é apresentado o cronograma que dividiu as atividades durante todo o período de realização desse Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), envolvendo o TCC1 e o TCC2.

Tabela 1 - Cronograma de atividades do TCC.

	Ago (2018)	Set (2018)	Out (2018)	Nov (2018)	Dez (2018)	Jan (2019)	Fev (2019)	Mar (2019)	Abr (2019)	Mai (2019)
Etapa 1	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Etapa 2	X	X	X	X	X					
Etapa 3					X	X	X	X		
Etapa 4						X	X	X	X	X
Etapa 5									X	X

Etapa 1 – Levantamento bibliográfico;

Etapa 2 – Síntese, purificação e caracterização dos adutos de MBH;

Etapa 3 – Submissão dos adutos ao rearranjo de Hurd-Claisen seguida da purificação e caracterização dos produtos de rearranjo;

Etapa 4 – Investigação da reação de Stetter em produtos do rearranjo de Hurd-Claisen;

Etapa 5 – Finalização do TCC de Bacharelado em Química.

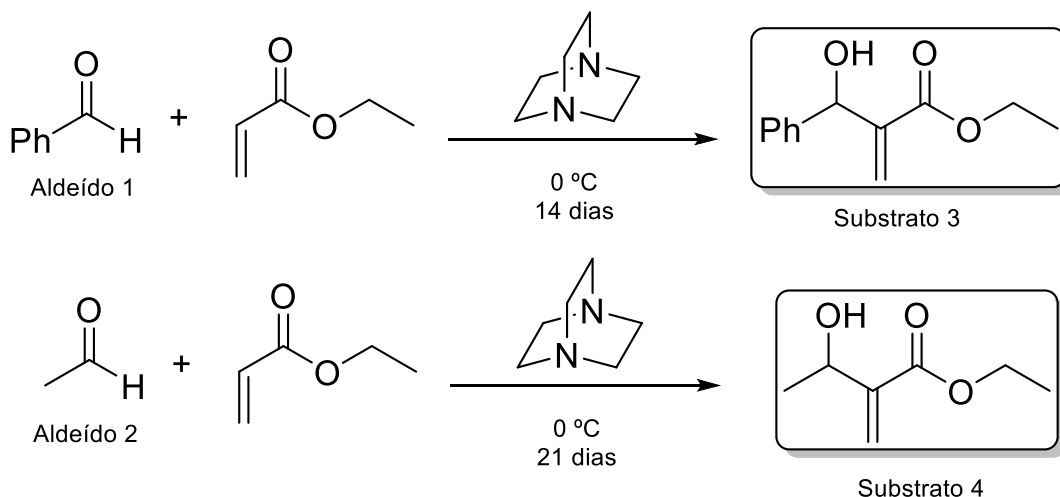
CAPÍTULO 3

RESULTADOS E DISCURSÕES

3.1 Sínteses Materiais de Partida

A primeira síntese realizada foi a síntese do aduto de Morita Baylis Hillman (Aduto MBH) que foi realizada a partir de um procedimento simples descrito no trabalho de VASCONCELLOS et al., 2011⁶, com otimizações já utilizadas em nosso grupo de pesquisa, de forma que não foram feitas nesse trabalho alterações nos métodos experimentais. Para os posteriores testes da reação de Stetter Intermolecular foram utilizados dois tipos de adutos MBH, o primeiro deles foi o aduto proveniente da reação que utilizou o benzaldeído (1) como eletrófilo da reação gerando, então, o substrato (3), esse primeiro aduto foi sintetizado para a reação desse trabalho. O segundo deles foi o aduto proveniente da utilização do acetaldeído (2) como eletrófilo da reação o que formou o substrato (4), esse segundo aduto havia sido sintetizado previamente por alunos do laboratório que cederam uma quantia para realização do presente trabalho.

Para a síntese realizada nessa etapa foi obtido uma quantidade elevada do substrato (3) que foi purificado e analisado. Em termos quantitativos não foi calculado o rendimento da síntese, entretanto pela análise do cromatograma de CG-EM [Cromatograma 1 e Espectro 1 (páginas 30 e 31)] foi verificado alto índice de conversão, ou seja, a maior parte dos reagentes foi convertida em produto nessa síntese. A seguir a síntese do substrato (3) e a estrutura do substrato (4) estão representadas (Esquema 13):



Esquema 13 - Representação da síntese do Aduto MBH para o substrato (3) e para o substrato (4)

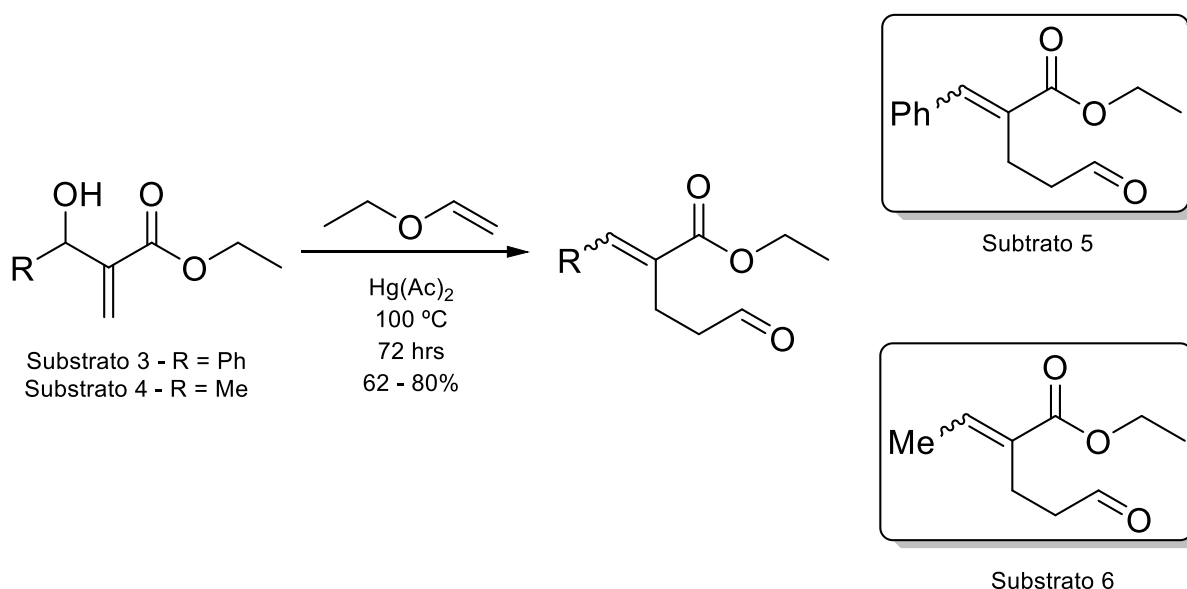
A segunda síntese realizada foi a do produto do rearranjo de Claisen aplicada aos adutos de MBH. Os procedimentos experimentais utilizados para essa reação já estão bem consolidados dentro do nosso grupo de pesquisa, tal procedimento pode ser encontrado na literatura nos trabalhos de SRIKRISHNA et al., 1999¹⁶.

As primeiras reações foram montadas para o substrato (3), no entanto, foram obtidos índices de conversão muitos baixos, em algumas reações o rendimento foi nulo. Por conseguinte, fez-se uma verificação do motivo das reações não funcionarem e foi observado que não havia problemas nem com a estequiometria da reação e nem com os reagentes utilizados, o problema estava na vidraria (Schlenk) utilizada que apresentara vazamento no sistema de refluxo. Tomando as medidas necessárias para evitar o mesmo erro de vazamento novas reações foram montadas agora com o substrato (3) e também com o substrato (4).

Devido a observações anteriores foi preferível elevar o tempo reacional para 72hrs, 24hrs a mais do que foi proposto na literatura. Tal medida foi tomada por que com apenas 48hrs de reação ainda era possível verificar a presença de substrato no meio reacional (a verificação foi feita por meio de placas cromatográficas em sílica). Contudo, mesmo aumentando o tempo reacional, a reação que utilizou o substrato (3) não obteve índice de conversão elevado como é possível verificar na análise do cromatograma CG-EM [Cromatograma 2 e Espectro 2 (páginas 32 e 33)], para essa reação o índice de conversão foi de 66% e a seletividade, para formação do produto de rearranjo desejado, substrato (5) foi de

94%, conseqüentemente, sugere-se o aumento do tempo reacional para os rearranjos de Claisen que utilizam o substrato (3). Valores melhores, do índice de conversão, foram obtidos para as reações com o substrato (4) (índice de conversão de 100%), entretanto em termos de seletividade os resultados não foram tão bons quanto os obtidos para o substrato (3) em que para o produto desejado, substrato (6), a seletividade foi de 76,25%. A presença dos subprodutos era minoritária e, por conseguinte, os testes da reação de Stetter Intramolecular foram realizados sem a purificação do substrato (6) por cromatografia gravimétrica em coluna.

O esquema 14 a seguir resume as reações para obtenção do substrato 5 e 6 a partir dos substratos 3 e 4 respectivamente, e a tabela 2 resume os resultados quantitativos obtidos.



Esquema 14 - Síntese dos substratos 5 e 6

Tabela 2 – Resumo dos resultados quantitativos obtidos para a reação de rearranjo de Hurd-Claisen em Adutos MBH

	Índice de Conversão	Seletividade	Razão E/Z
Substrato 3	66%	94%	83:1
Substrato 4	100%	76%	5:1

3.2 Testes da Reação de Stetter Intramolecular

Os testes para reação de Stetter Intramolecular foram a última parte experimental desse trabalho. Esses testes foram montados baseados nos trabalhos de CIGANEK et al., 1995¹⁷, e em resultados prévios obtido por nosso grupo de pesquisa.

Não foi possível fazer todos os testes propostos, sendo assim, os experimentos ficaram limitados a utilização de apenas uma base (Trietilamina – Et₃N), um só solvente (Isopropanol) e um só catalisador (Catalisador 7). Os substratos utilizados nos experimentos foram os substratos 5 e 6 cujos produtos esperados eram, respectivamente, Produto Esperado 8 e Produto Esperado 9. O tempo reacional dos testes variou de 24 hr a 3 dias. A Figura 1 a seguir resume os materiais usados para os testes e também apresenta os produtos desejados:

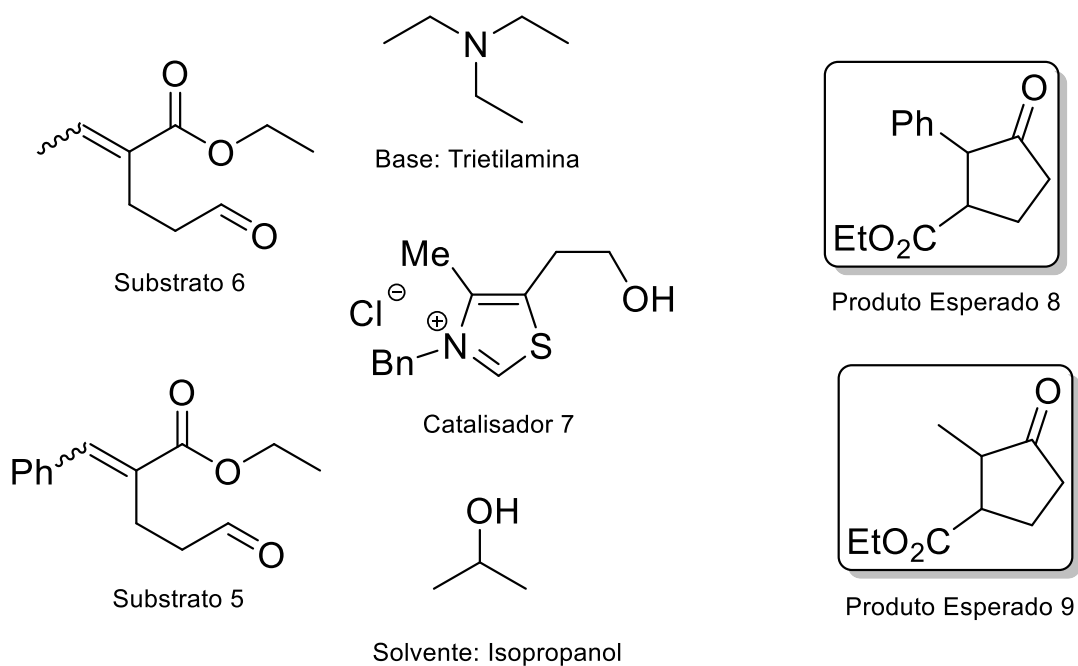


Figura 1 - Ilustração materiais utilizados nos testes e produtos esperados

O grande diferencial dos testes realizados nesse trabalho está na concentração dos substratos (5 e 6) utilizados. Os primeiros testes foram feitos a concentração de 0,1 mol.l⁻¹ dos substratos em solvente (isopropanol). No entanto, as análises preliminares do acompanhamento da reação indicaram que o percurso da reação não seguia o esperado.

Nessas condições reacionais a reação de Stetter Intramolecular estava sendo desfavorecida e as reações de dimerização estavam ganhando espaço como é possível analisar nos cromatogramas obtidos de amostras do meio reacional após o término das reações. O percurso reacional foi acompanhado por CG-EM e a quantidade dos dímeros aumentou ao longo do tempo três dímeros são os formados possivelmente: dímero Benzoina (10), dímero Aldol (11) e dímero Stetter (12), a Figura 2 abaixo representa as estruturas dos três dímeros. O Esquema 14 apresentado adiante traz o percurso da reação:

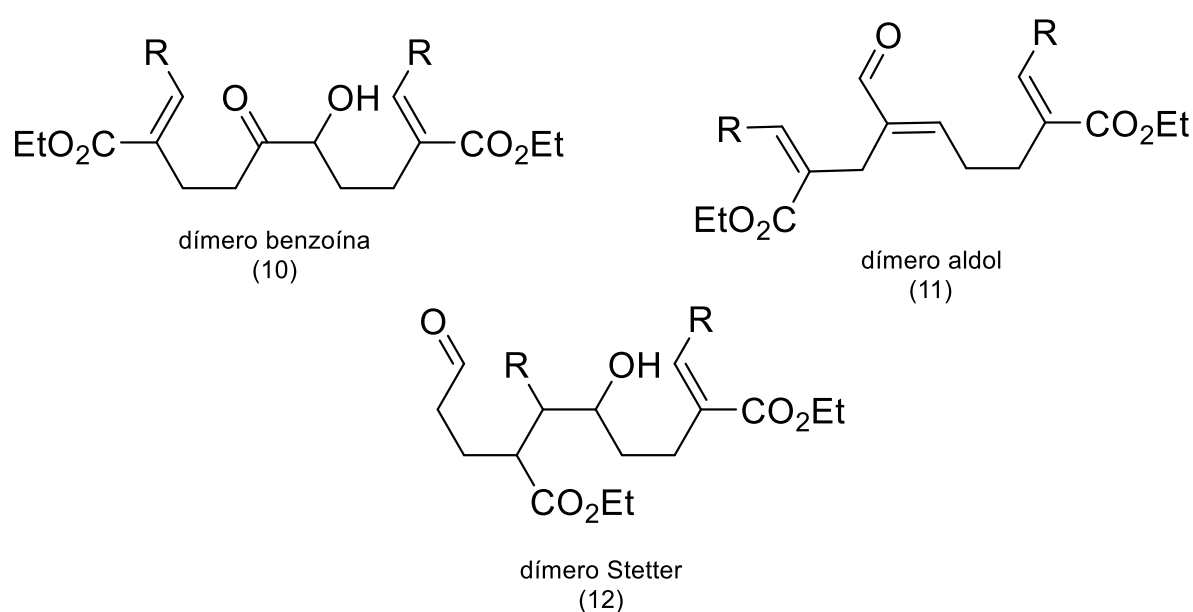
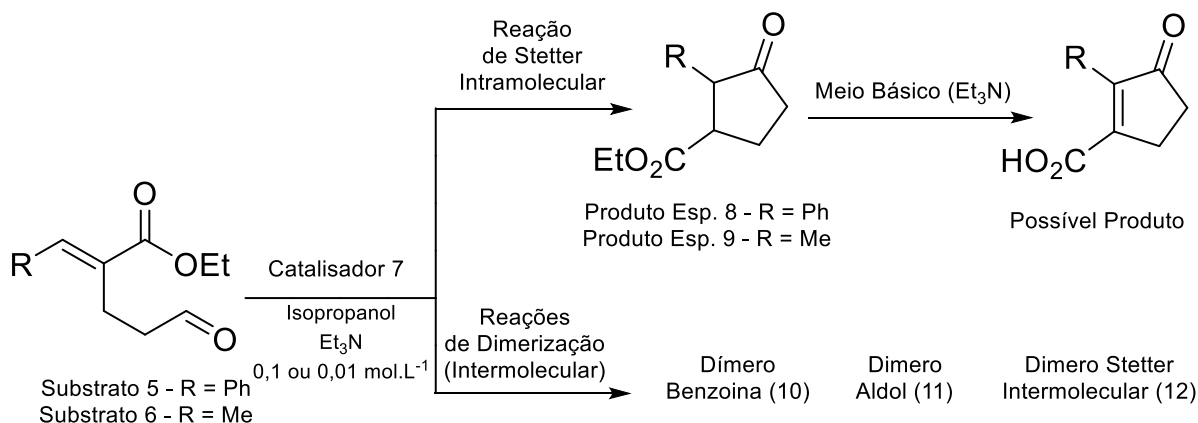


Figura 2 - Estrutura dos possíveis dímeros formados.



Esquema 14 - Percurso da reação.

Por conseguinte, foi necessário realizar novos testes com concentrações menores, na faixa de 0,01 mol.L⁻¹. Para esses testes, utilizou apenas o substrato (6), pois não havia quantidade suficiente do substrato (5) para realizar os experimentos. Nessa etapa além da diminuição da concentração montou-se uma reação em sistema de refluxo a 50 °C e outra a temperatura ambiente. Entretanto, mesmo nessas novas condições reacionais não foram obtidos os resultados desejados. O produto de dimerização (11) continuou a ser formado de forma expressiva. Os cromatogramas e os espectros de massa para esses dois testes estão apresentados em anexos a esse trabalho nos Cromatogramas 5 e 6 (páginas 37 e 38), e nos Espectros 5 e 6 (páginas 37 e 38).

A tabela 3 a seguir resume as condições reacionais utilizadas nos quatro testes realizados. A estrutura dos substratos 5 e 6, do solvente, da base e do pré-catalisador 7 estão na Figura 1 (página 27).

Tabela 3 – Resumo das condições reacionais usadas nos testes

Substrato	Concentração (mol.L ⁻¹)	Temperatura	Solvente	Base	Pré-catalisador
5	0,1	T.A	i-PrOH	Et ₃ N	7
6	0,1	T.A	i-PrOH	Et ₃ N	7
6	0,01	T.A	i-PrOH	Et ₃ N	7
6	0,01	50 °C	i-PrOH	Et ₃ N	7

3.3 Análises dos Espectros

3.3.1 Aduto de Morita Baylis Hillman

Ao analisar o cromatograma do substrato (3) [Cromatograma 1 (página 31)] é perceptível que a reação aconteceu com rendimento altíssimo, pois apenas o sinal do substrato aparece no cromatograma. Para o método utilizado no CG-EM o tempo de retenção para o substrato (3) é de aproximadamente 13,5 minutos, em uma corrida de 40 minutos.

A confirmação de que o sinal que apareceu no cromatograma se tratava de fato do substrato em questão foi feita pela análise comparativa do espectro de massas [Espectro 1 (página 31)], tendo em vista que esta molécula já foi preparada em nosso grupo de pesquisas. O pico base aparece com a razão m/z de 105, esse pico é devido à formação do íon acílio que é produto da fragmentação de um fragmento pouco estável. O pico com razão m/z de 132 se dá pela perda do grupo éster, para que tal perda ocorra há a migração do hidrogênio da hidroxila para o carbono carbonílico do éster seguida da clivagem indutiva liderando, então, o grupo éster. O pico com razão m/z de 160 é devido a perda de etanol, em que há a migração do hidrogênio da hidroxila para o oxigênio alcoólico do éster seguido da ciclização e formação de uma lactona que é detectada pelo massas. O pico com razão m/z de 177 é dado pela perda de radical etila que leva à formação de um ciclo de 5 carregado positivamente. É importante destacar que o íon molecular (m/z : 206) aparece no espectro o que dá mais segurança na confirmação da molécula. A Figura 3 abaixo mostra os íons que levaram a detecção dos principais picos que aparecem no espectro de massas do substrato (3):

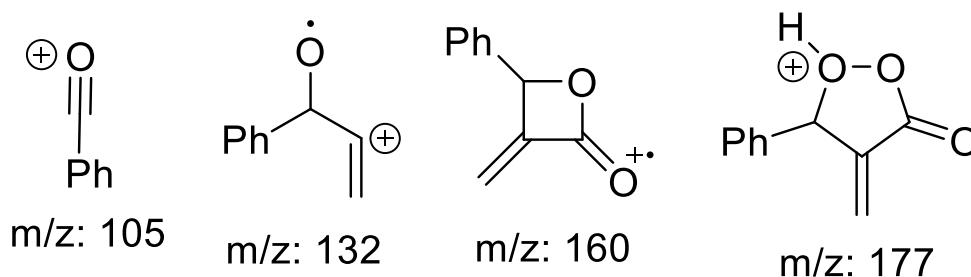
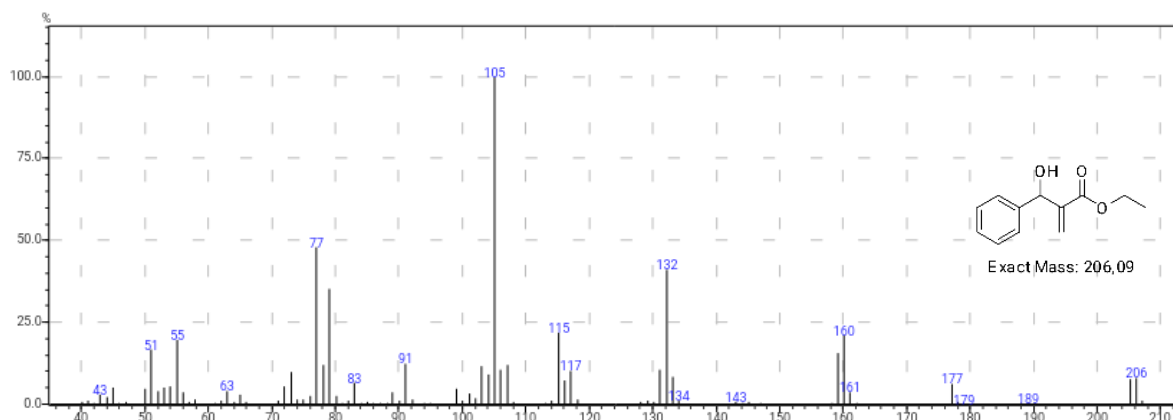
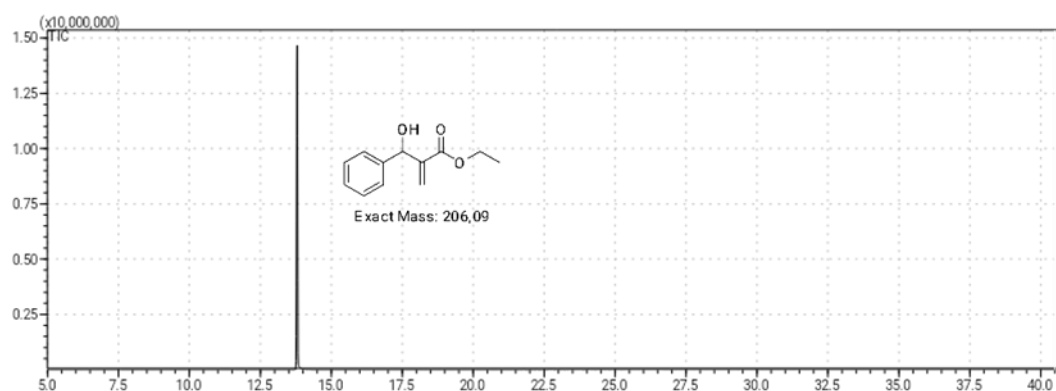


Figura 3 - Principais fragmentos do substrato (3) detectados no Espectrômetro de Massas



Cromatograma 1. Cromatograma do Substrato 3



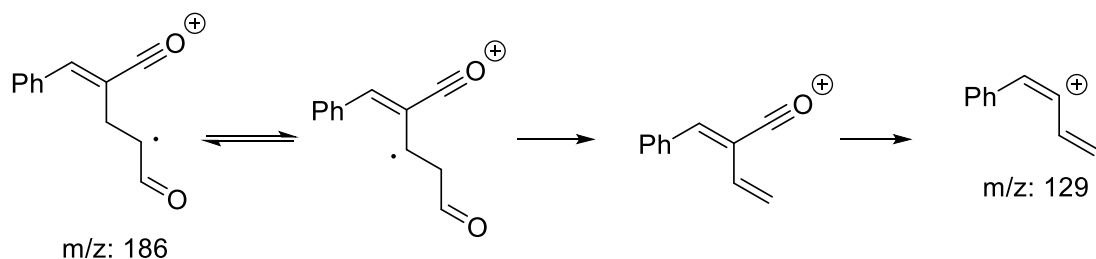
Espectro 1. Espectro de Massas do Substrato 3

3.3.2 Produto do Rearranjo de Hurd-Claisen

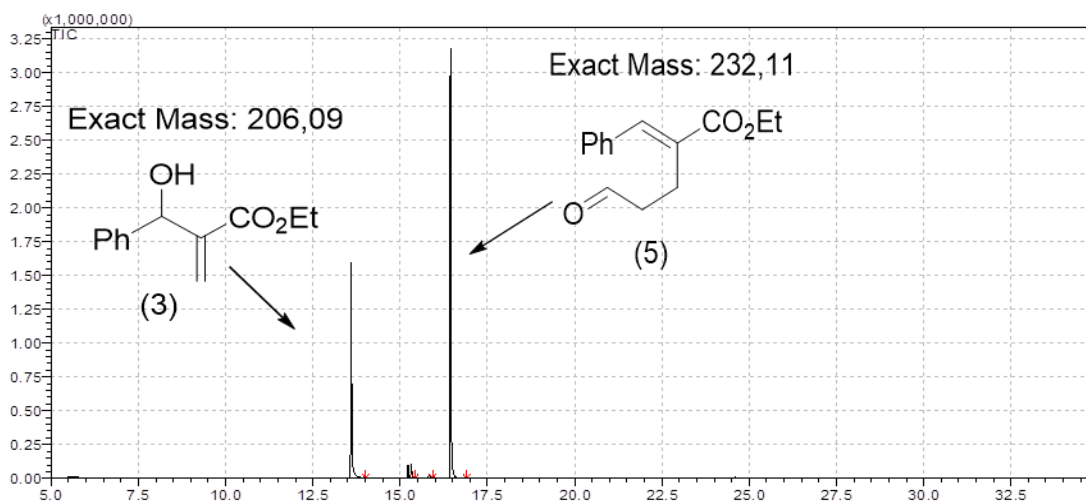
Pela análise do cromatograma gerado pelo substrato (5) [Cromatograma 2 (página 32)] pode-se verificar que há um sinal em aproximadamente 13,5 minutos que é devido a presença do substrato (3), ou seja, a reação de rearranjo não obteve índice de conversão de 100% como já foi comentado anteriormente nesse trabalho. O sinal que aparece em aproximadamente 16,5 minutos é devido à presença do substrato (5), sua caracterização foi feita por espectrometria de massas [Espectro 2 (página 32)].

O pico de razão m/z 186 é obtido pela perda de etanol que se dá pela migração do hidrogênio alfa à carbonila do aldeído para o oxigênio da parte alcoólica do éster que por sua vez cliva indutivamente a ligação estérica do álcool com a carbonila, e o pico base de m/z 129 é dada pela fragmentação do íon de m/z 186 após uma serie de reações de fragmentação, primeiramente um equilíbrio entre a posição do radical é estabelecido, depois há clivagem homolítica levando a liberação de radical formila, e por fim carbonila é liberada formando o

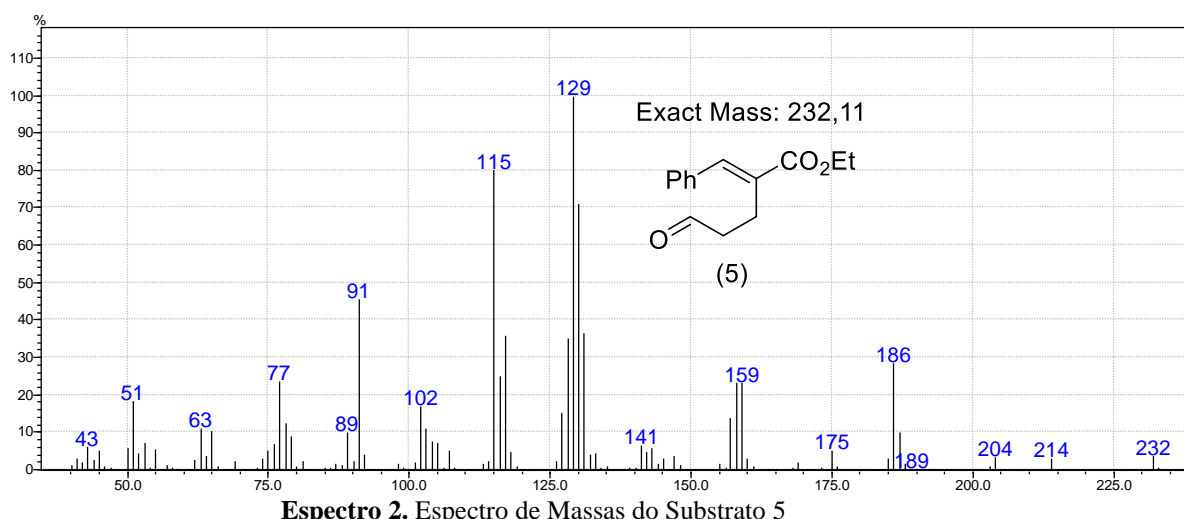
ión que é detectado. O Esquema 15 traz a estrutura dos íons que geram os dois fragmentos acima expostos:



Esquema 15 - Íons que levaram a dois picos característicos do substrato (5)



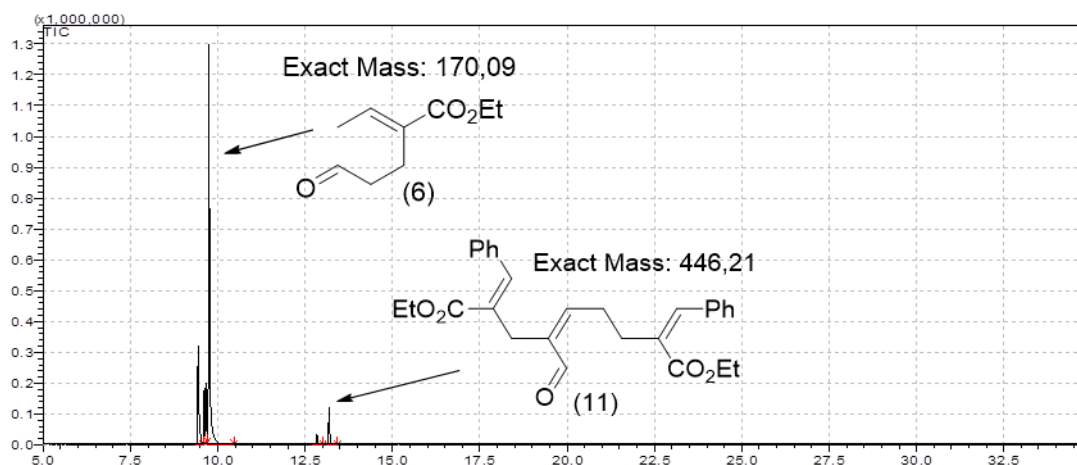
Cromatograma 2. Cromatograma do Substrato 5



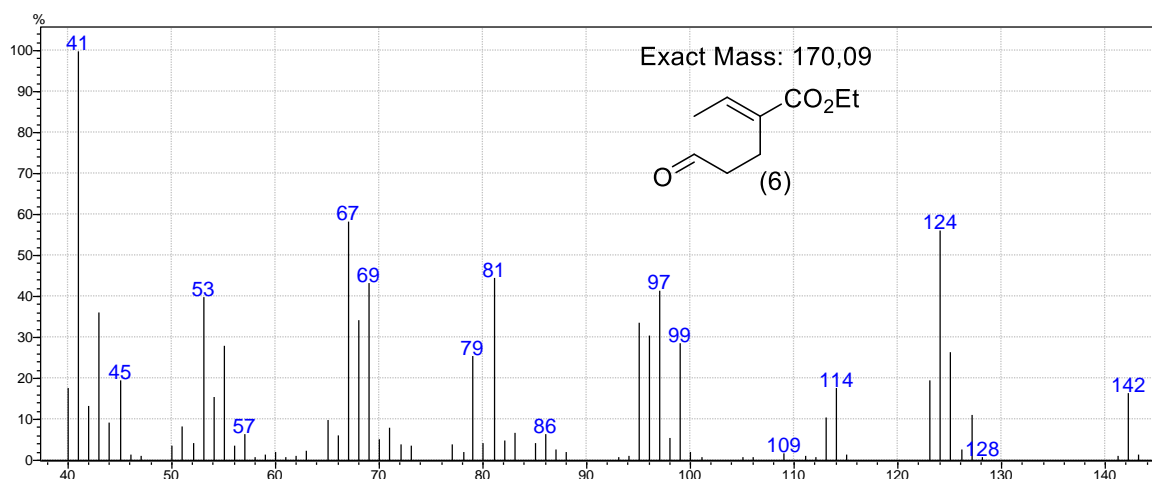
Espectro 2. Espectro de Massas do Substrato 5

A análise do cromatograma (3) (página 33) para o substrato (6) mostra que o substrato é detectado com o tempo de retenção em aproximadamente 9,7 minutos. Também foi possível

detectar que outros subprodutos foram formados (são possivelmente os acetais e o produto de aldol), entretanto não se encontra sinal referente ao substrato (4), o que confirma que o índice de conversão foi de 100% para essa reação. A análise do espectro de massas para essa substância pode ser feita de forma semelhante à que foi feita para o substrato (5), os picos que aparecem são idênticos com uma diferença de 62 de m/z que é a diferença em massa dos substituintes fenila (substrato 5) para o substituinte metila (substrato 6), isso pode ser confirmado pela análise do Espectro (3) (página 33).



Cromatograma 3. Cromatograma do Substrato 6



Espectro 3. Espectro de Massas do Substrato 6

3.3.3 Produtos de Dimerização

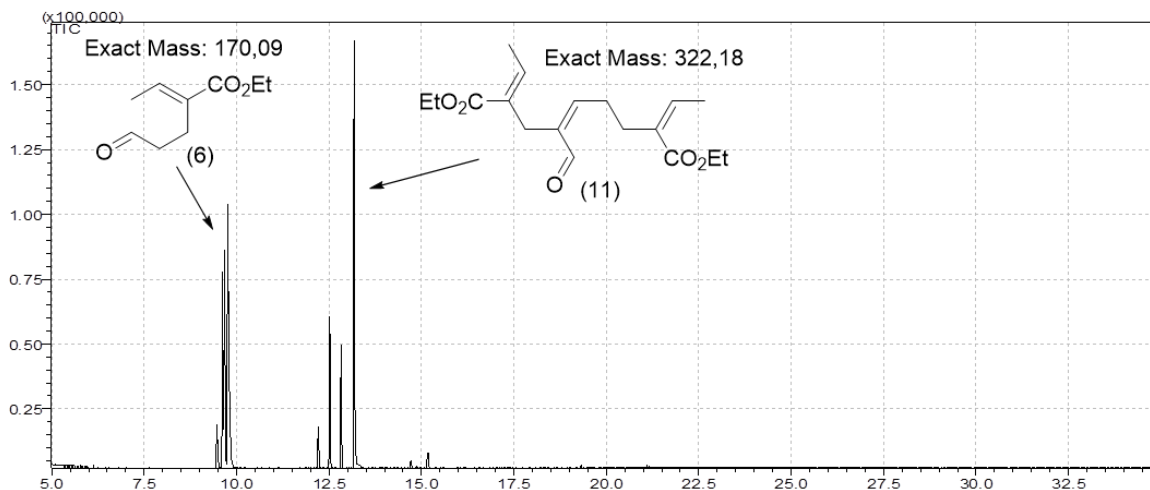
A análise dos produtos de dimerização foi inconclusiva, pois não foi detectado no espectro de massas o íon molecular e as fragmentações apresentadas são muito semelhantes

àquelas sofridas pelos produtos de rearranjo. Ou seja, isso sugere que a segunda molécula do produto de rearranjo é perdida na fragmentação enquanto a outra parte que possui a carga positiva é detectada no espectrômetro e sofre posteriores fragmentação que levam aos meus mesmos fragmentos apresentados pelos substratos 5 e 6.

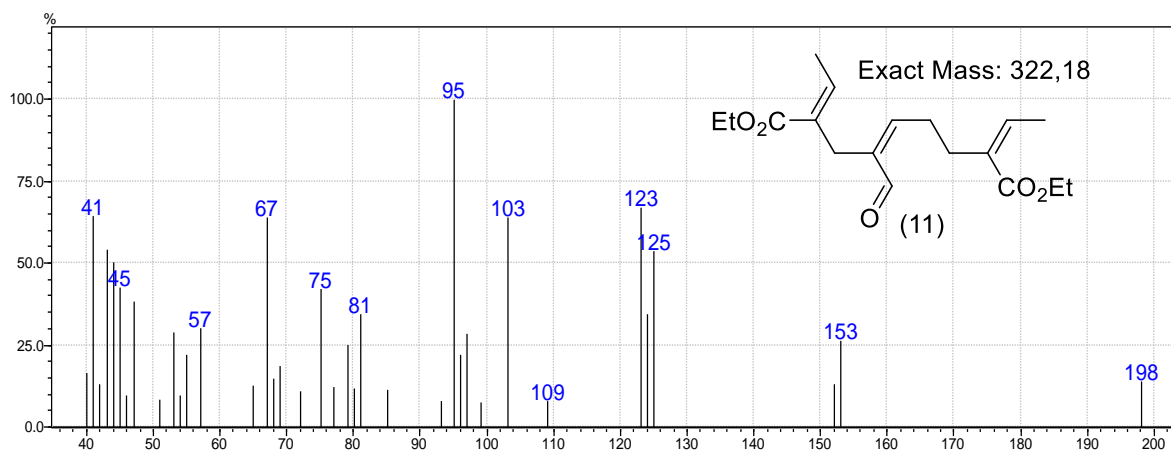
Os produtos desejados (Produtos 8 e 9) possuem a mesma massa dos substratos 5 e 6 respectivamente, o que sugere que os produtos da reação de Stetter intramolecular deveriam ter tempo de retenção muito semelhante ao dos substratos que os geraram (5 e 6). Por conseguinte, o produto desejado 8 deveria aparecer com tempo de retenção próximo a 13,5 minutos e o produto desejado 9 deveria aparecer com tempo de retenção próximo a 9,7 minutos. Contudo a análise CG-EM não revelou, para nenhum dos testes realizados, a detecção de sinais cromatográficos na região esperada.

Os novos sinais que apareceram nos cromatogramas possuem tempo de retenção muito superior aos esperados, conseqüentemente, os produtos formados são mais pesados e interagem mais com a fase estacionária da coluna cromatográfica (fase polar), ou seja, possui mais grupos polares que o produto desejado. Esses produtos formados podem ser os dímeros (10, 11 ou 12).

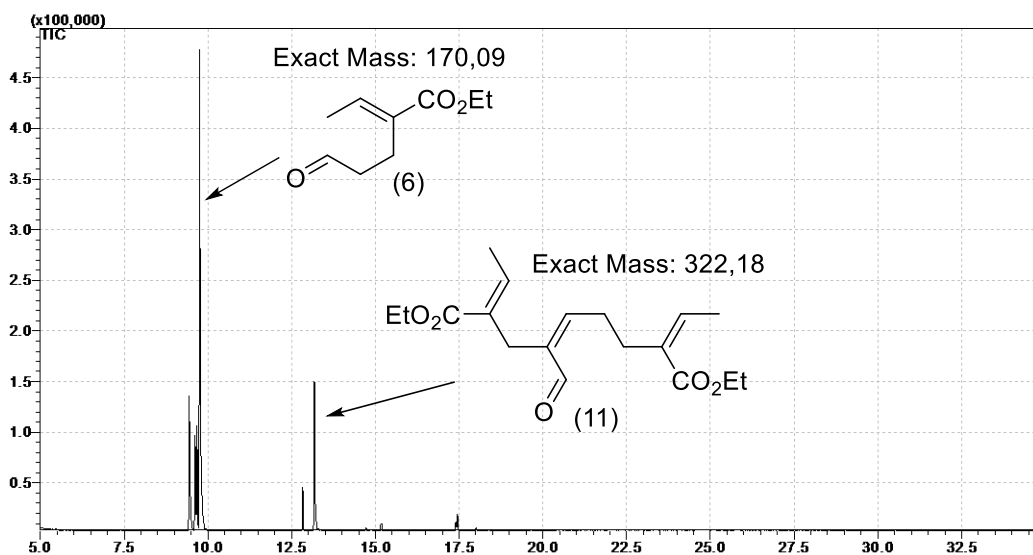
Para os testes da reação de Stetter Intramolecular com o substrato 6 o dímero favorecido foi o 11 (dímero aldol). Esta afirmação se deve ao fato de que, durante o teste da reação de Stetter, houve redução da área do sinal cromatográfico atribuído ao produto de rearranjo 6 e aumento dos sinais com tempo de retenção acima de 12 minutos. Estes sinais já foram detectados em trabalhos anteriores de nosso grupo de pesquisas e foram atribuídos aos dímeros aldol 11. Dessa forma, a condição de Stetter favorece a formação de dímero de 6 pela reação de aldol. Os cromatogramas 4,5 e 6 (páginas 35, 36) foram aferidos para os diferentes testes realizados com o substrato 6 e todos os testes apontaram que o percurso da reação se deu para a dimerização via aldol. Para os testes com o substrato 5 a formação do dímero 10 (dímero Benzoina) foi mais expressiva, o Cromatograma 7 (página 37) confirma essa conclusão.



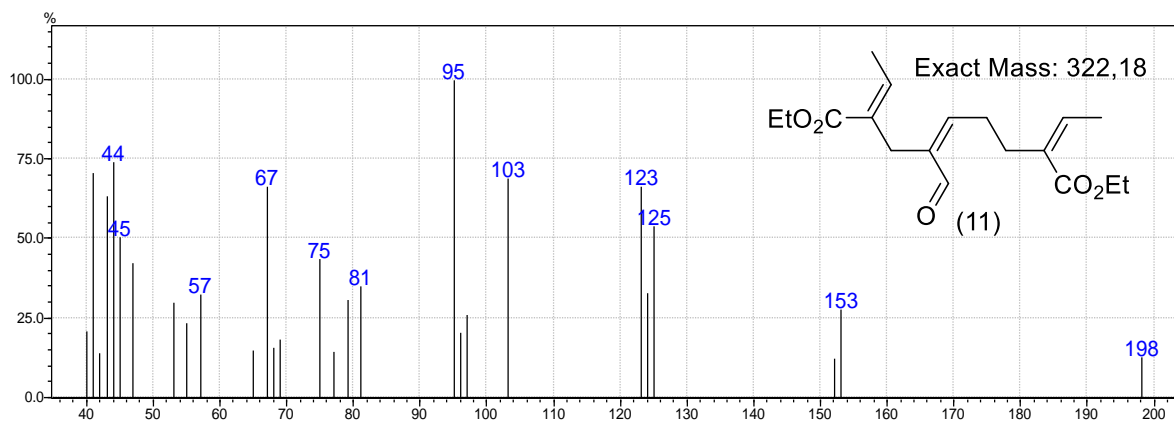
Cromatograma 4. Cromatograma da Reação do Substrato 6 a 0,1M



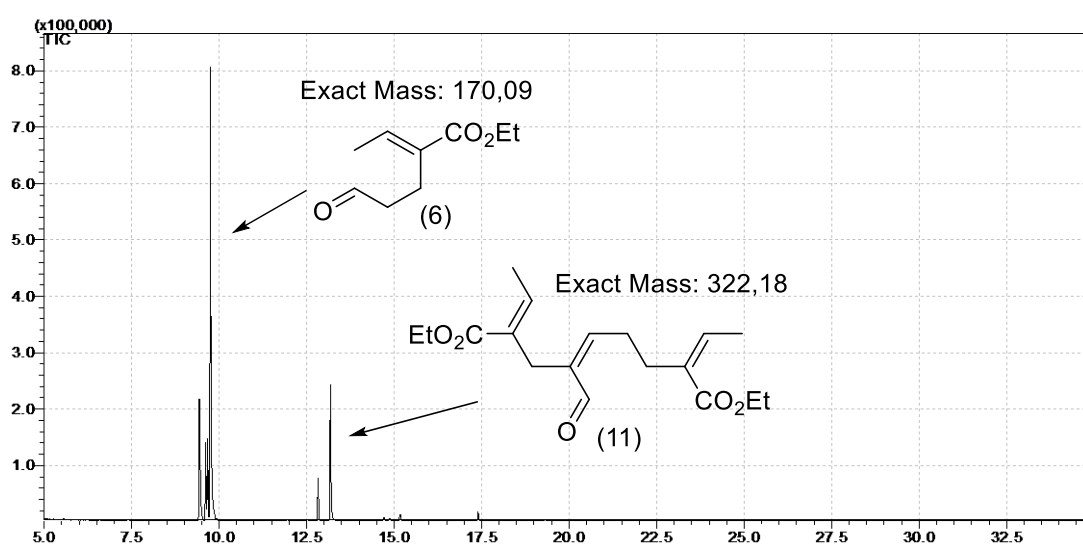
Espectro 4. Espectro de Massas do Produto de Dimerização obtido a partir da Reação do Substrato 6 a 0,1M



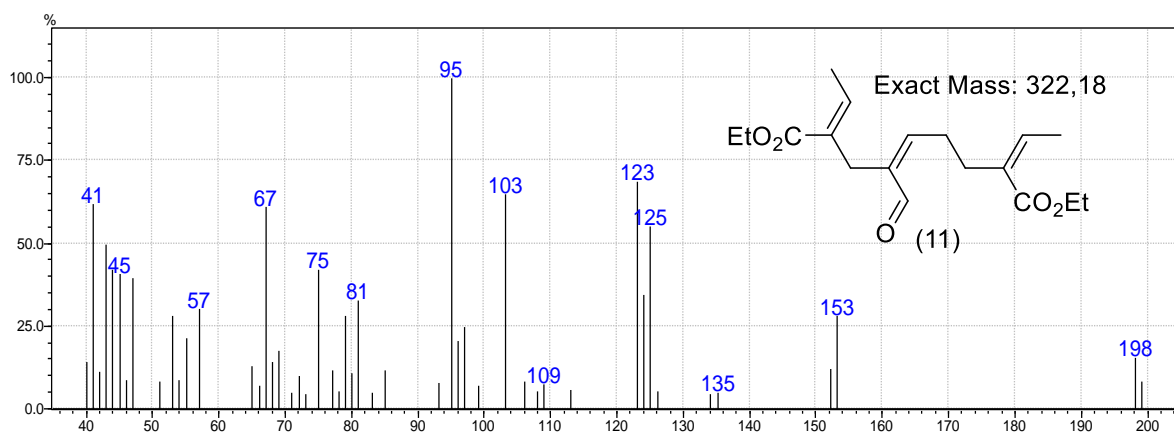
Cromatograma 5. Cromatograma da Reação do Substrato 6 a 0,01M



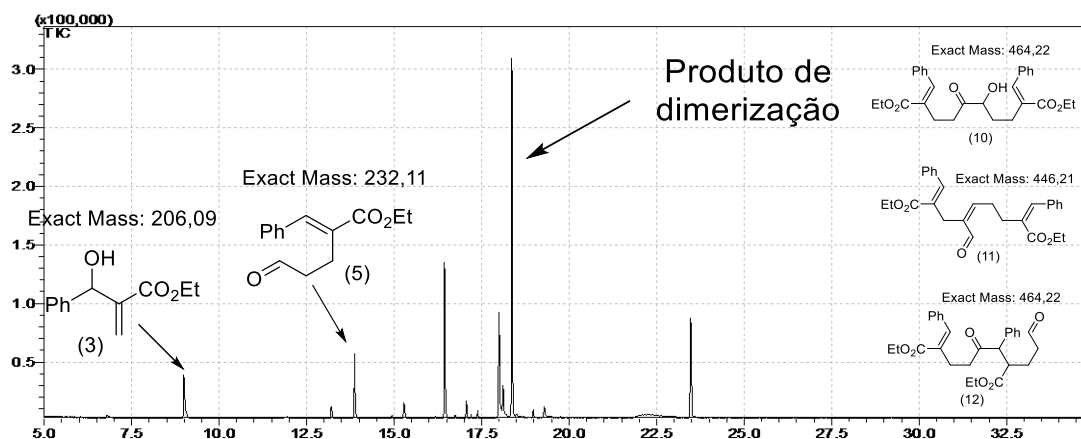
Espectro 5. Espectro de Massas do Produto de Dimerização obtido a partir da Reação do Substrato 6 a 0,01M



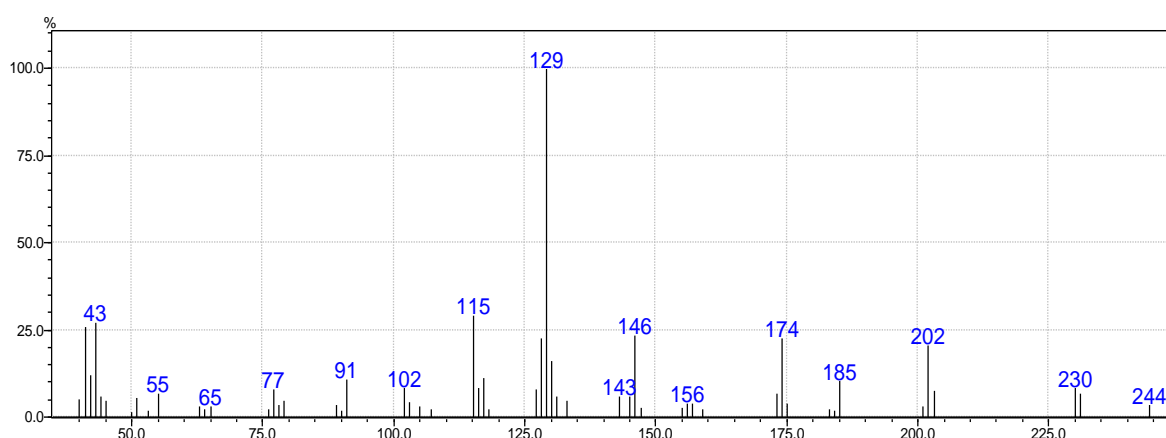
Cromatograma 6. Cromatograma da Reação do Substrato 6 a 0,01M a 50 °C



Espectro 6. Espectro de Massas do Produto de Dimerização obtido a partir da Reação do Substrato 6 a 0,01M a 50 °C



Cromatograma 7. Cromatograma da Reação do Substrato 5 a 0,1M



Espectro 7. Espectro de Massas do Produto de Dimerização obtido a partir da Reação do Substrato 5 a 0,1M

3.4 Racionalização dos Resultados

Em trabalhos anteriores realizados em nosso grupo de pesquisa¹⁸ foram obtidos resultados semelhantes aos encontrados nesse trabalho, portanto, as mudanças em relação a concentração dos substrato em solvente (concentrações menores foram utilizadas) não levaram a resultados diferentes, assim como, fazer a reação a 50 °C com sistema de refluxo acoplado não alterou o resultado.

Uma possível explicação para o fracasso em se obter os produtos desejados está na regra de Baldwin.

As regras de Baldwin dizem respeito às reações de ciclização serem permitidas ou proibidas. A explicação física para tais regras está baseada no arranjo geométrico necessário para que um choque entre o nucleófilo e o eletrófilo seja efetivo, isto é, um choque que leva a

formação de ligação (condição estereoelétrica). Dessa forma, as reações taxadas como proibidas não ocorrem pelo fato de a trajetória correta não ser possível de ser alcançada, sendo assim, para que a reação ocorresse seria necessário uma série de distorções angulares que levariam a trajetória correta, o que é inviável.¹⁸

Na descrição das regras de Baldwin são utilizados 3 prefixos. O primeiro diz respeito a quantidade átomos que estão presentes no novo anel formado, o segundo fala da posição da ligação a ser quebrada com relação ao anel, dessa forma, o prefixo *endo* diz respeito àquela ligação que fica dentro do anel após ser quebrada, e o *exo* a ligação fica fora do anel. Por fim, o terceiro prefixo traz informações sobre a hibridização do átomo onde ocorre a formação da nova ligação (tet – sp^3 , trig – sp^2 , dig – sp). Dessa forma, pelas regras de Baldwin ciclizações 5 – Endo – Trig não são permitidas pelo fato de o nucleófilo não conseguir atingir o arranjo conformacional para a trajetória de Burgi-Dunitz.¹⁸

Considerando as regras de Baldwin é possível explicar o motivo da reação de Stetter Intramolecular não ter acontecido quando o produto do rearranjo de Hurd-Claisen foi submetido às condições reacionais. O produto esperado é o da formação de um anel de 5 átomos cuja ligação quebrada fica dentro do anel (Endo) e o átomo onde ocorre a reação possui hibridização sp^2 (trig), conseqüentemente, trata-se de uma ciclização 5 – Endo – Trig que é proibida pelas regras de Baldwin.

CONCLUSÃO

Nesse trabalho as duas primeiras rotas sintéticas foram realizadas de maneira simples e ótimos resultados foram obtidos, para a reação de MBH foi encontrado seletividade de 100%, e para os produtos de rearranjo foram encontrados seletividade de 76-94%, ou seja, bons valores de seletividade foram encontrados.

Com os testes realizados foi possível concluir que as mudanças nas condições reações aplicadas não foram suficientes para impactar o percurso da reação de modo à ciclização ser favorecida. Os produtos de dimerização foram formados e juntamente com eles alguns outros subprodutos que não foram caracterizados.

Inferese dessa monografia que as reações de Stetter Intramoleculares não são permitidas nos produtos de rearranjo de Hurd-Claisen de adutos MBH, pois tal sistema trata-se de um arranjo 5 – ENDO – TRIG, e para esse sistema o nucleófilo e o eletrófilo não estão alinhados e não conseguem se alinhar para que possam se chocar com o ângulo correto. Por conseguinte, nessas condições reacionais não se observa reação de ciclização.

Entretanto, uma possível solução, que não foi explorada nesse trabalho, é de realizar os testes da reação de Stetter assistidos por radiação ultravioleta, pois o arranjo 5-endo-trig é desfeito para as reações fotoquímicas, outro ponto positivo é que o uso de catalisadores (carbenos) se tornaria desnecessários, levando a rotas sintéticas mais brandas.

REFERÊNCIAS

1. TROST, B. M. *Science*, **1991**, 254, 1471-1477
2. COELHO, F.; ALMEIDA, W. P. *Química Nova*, **2000**, 23, 1, 98-101
3. RODRIGUES, T. C. A. F. Rearranjo de Claisen clássico em adutos de Morita-Baylis-Hillman. 2014. 128 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade de Brasília, Brasília.
4. MARION, N.; DÍEZ-GONZÁLEZ, S.; NOLAN, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 17, 2988-3000 <https://doi.org/10.1002/anie.200603380>
5. ASAVIAH, D.; REDDY, G. C. *ARKIVOC*, **2015**, 2016, 2, 172-205. <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.p009.322>
6. VASCONCELLOS, M. L. A. A. et al. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2011**, 22, 11, 2220-2224.
7. RAFEL, S.; LEAHY, J. W. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5, 1521-1522
8. SANTOS, M. S. et al. *Current Organic Synthesis*, **2015**, 12, 6, 830-852
9. KOTHA, S.; MESHAM, M. *ACES*, **2018**, 13, 14, 1758-1766 <https://doi.org/10.1002/asia.201800613>
10. BURNS, J. M. et al. *Synthesis*, **2018**, 50, 9, 1750-1772

11. SILVA, V. S. Avaliação do efeito estéreo no rearranjo de Hurd-Claisen em adutos de Morita-Baylis-Hillman. 2017. 218 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade de Brasília, Brasília.
12. ENDERS, D. et al. *Chemical Reviews*, **2007**, 107, 12, 5606-5655
13. SEAYAD, J.; LIST, B. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 5, 719-724
14. ALANIZ, J. R.; ROVIS, T. *Synlett*, **2009**.
15. ENDERS, D.; BALENSIEFER, T. *Acc. Chem. Res.*, **2004**, 37, 8, 534-541
16. SRIKRISHNA, A. et al. *J. Chem. Soc ., Perkin Trans. 1*, **1999**, 20,2877-2881
<http://dx.doi.org/10.1039/A906706J>.
17. CIGANEK, E. *SYNTHESIS* , **1995**, 1311-1314
18. GILMORE, K., MOHAMED, R. K., ALABUGIN, I. V., *WIREs Comput Mol Sci*, **2016**, <https://doi.org/10.1002/wcms.1261>