



UnB

Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

**Desafios da otimização do rearranjo de *Hurd-Claisen* em nitrilas de Morita-Baylis-Hillman
sob aquecimento convencional**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

CHARLLEY ANCHIETA LOURENÇO SILVA

Orientador: Prof. Dr. Angelo Henrique de Lira Machado

Coorientador: Prof. Dr. Jez Willian Batista Braga

Brasília, DF

2018



UnB

Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

**Desafios da otimização do rearranjo de *Hurd-Claisen* em nitrilas de Morita-Baylis-Hillman
sob aquecimento convencional**

CHARLLEY ANCHIETA LOURENÇO SILVA

Dissertação de Mestrado apresentada à banca examinadora em cumprimento às exigências para a obtenção do título de Mestre em Química – Área de concentração “Química Orgânica” pelo Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade de Brasília – UnB.

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

Brasília, DF

2018

FOLHA DE APROVAÇÃO

Comunicamos a aprovação da Defesa de Dissertação do (a) aluno (a) **Charlley Anchieta Lourenço Silva**, matrícula nº **160163277**, intitulada “***Desafios da otimização do rearranjo de Hurd-Claisen em nitrilas de Morita-Baylis-Hillman sob aquecimento convencional***”, apresentada no (a) Auditório Azul do Instituto de Química (IQ) da Universidade de Brasília (UnB) em 31 de agosto de 2018.

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

Prof.^a Dra. Maria Márcia Murta
Membro Titular (IQ/UnB)

Prof. Dr. Peter Bakuzis
Membro Titular (IQ/UnB)

Prof. Dr. Wender Alves da Silva
Membro Suplente (IQ/UnB)

Em 31 de agosto de 2018.

DEDICATÓRIA

À minha querida esposa Marilucia, aos meus filhos Alliny, Isabelly, Emanuely e Gabriell, que, nos momentos de minhas angústias, amaram-me, nas minhas ausências, compreenderam-me e me apoiaram para que pudesse alcançar esse sonho construído com muito sacrifício. Amo todos vocês!

AGRADECIMENTOS

À Deus, motivo da minha fé e que conduziu o meu retorno ao mundo acadêmico, e à Nossa Senhora, a quem intercedo nos momentos de angústia e de desorientações.

Aos meus amados pais, Pedro Lemos da Silva e Maria Maura Lourenço Silva, pelos cuidados, carinho, conforto e orações dedicados a mim em todos os momentos da minha vida.

Aos meus irmãos Charlan, Chirley, Sheila, minha cunhada Patrícia e aos amigos Ozenaldo e Anizete que, além do carinho, nos momentos de minha ausência em casa, ajudaram-me na manutenção da rotina de meus filhos. Considero muito todos vocês!

Ao professor Dr. Angelo Henrique de Lira Machado, meu contemporâneo de graduação no curso de Química, agora meu orientador, que me aceitou como aluno, mesmo com toda minha limitação de tempo a dedicar ao mestrado, e por ter contribuído com minha formação acadêmica e conduzido-me, com paciência, aos resultados apresentados neste trabalho.

Ao meu coorientador professor Dr. Jez Willian Batista Braga que, com lucidez e objetividade, auxiliou-me nos trabalhos quimiométricos.

Aos professores Dr. Peter Bakuzis, Dra. Maria Marcia Murta e Dr. Wender Alves Silva por terem aceito fazer parte da minha banca e pelas sábias contribuições na versão final desta obra. Meu respeito, admiração e agradecimentos.

Aos professores Dr. Guilherme Dotto Brand, Dr. Rafael Oliveira Rocha e Dra. Maria Lucília dos Santos pela contribuição teórica na minha formação durante o curso de mestrado.

Aos amigos e colegas estudantes do Instituto de Química, em particular, aos do LITMO José, Teresinha, Diana, Fernanda, Robson, Saulo, Miss, João, Leandro, Vinícius, Tiago Barbosa, Tiago Rodrigues, Nayara, Renato, Estêvan, Jessica, Wilson, Babi, Vanessa, Eder, Jorge, Samuel, Gisele, Lennine, Saulo (Sheila), Kadu, Igor, que, mesmo sendo mais velho entre eles, me fizeram sentir como eles, jovem pesquisador. Agradeço em particular aos amigos Leandro, Saulo (LITMO), Teresinha e Fernanda pela disponibilidade em gerar meus espectros de RMN.

Aos técnicos e estagiários da central analítica Arilson, Luiz, Alan, Lennine, Bruno, Julia, Lucas, Matheus, Gabriela, outros, pelos bons préstimos na feitura das minhas análises.

À D^a. Maria, à Sol e demais integrante da faxina, pela limpeza do laboratório.

À Universidade de Brasília (UnB) e ao Instituto de Química.

LISTAS DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

- 2,4-DNP:** 2,4-dinitrofenilidrazida
- Adt-BZD:** Aduto derivado do benzaldeído
- Aza-MBH:** Variante da reação de MBH que troca a hidroxila do álcool alílico por um derivado amínico.
- BH:** Bayles-Hilman
- C:** Concentração % molar de Hg^{2+}
- C²:** Concentração quadrática
- CBD:** Canabino
- CCD:** Cromatografia em camada delgada
- CDCl₃:** Clorofórmio deuterado
- CG/EM:** Cromatógrafo a gás acoplado a espectrômetro de massa
- CID:** Fragmentação induzida por colisão
- Conv %:** Conversão percentual
- COSY:** Correlation spectroscopy
- DABCO:** 1,4 – Diazobicyclo[2.2.2]octano
- DCC:** Dicicloexilcarbodiimida
- DCM:** Diclorometano
- DEPT:** Distortionless enhancement by polarization transfer (distorção por transferência de polarização)
- 4-DMAP:** 4-Dimetilaminopiridina
- DMF:** N,N-Dimetilformamida
- E₁cB:** Eliminação 1 conjugada com base
- EDV:** Etapa determinante da velocidade
- EM:** Espectrometria de massa
- Equiv (eq.):** equivalente molar
- ESI:** Eletrospray ionization (ionização elétron esprei)
- ET:** Estado de transição
- eV:** Elétron volts
- EVE:** Etil vinil éter
- GRE:** Grupo retirador de elétrons
- HMQC:** Heteronuclear Mult Quantum Coherence
- HSQC:** Heteronuclear Single Quantum Coherence
- J:** Acoplamento
- K_{eq}:** Constante de equilíbrio
- KHMDS:** Hexametildissilazida de potássio
- m/z:** razão massa/carga
- MBH:** Morita-Baylis-Hillman
- MS:** Mass spectrometric (espectrometria de massa)
- NMBH:** Nitrila de Morita-Baylis-Hillman
- NOE:** Nuclear Overhauser Effect (efeito nuclear Overhauser)
- p:** Valor de significância probabilística;

Ph: fenil
Ph₃P=CH₂: Metileno-trifenilfosforano
PMA: Ácido fosfomolibdico
ppm: Parte por milhão
PRHC: Produto do rearranjo de *Hurd-Claisen*
PRJC: Produto do rearranjo de *Johnson-Claisen*.
p-TSA: Ácido *p*-toluenossulfônico
R²: Valores de coeficiente de determinação
Rend Teor %: Rendimento teórico percentual
RG%: Rendimento global real
RHC: Rearranjo de *Hurd-Claisen*
RJC: Rearranjo de *Johnson-Claisen*.
RM% – Rendimento médio de mais de uma reação
RMN ¹³C: Ressonância magnética nuclear de ¹³C.
RMN ¹H: Ressonância magnética nuclear protônica
RP%: Rendimento parcial percentual
RT%: Rendimento teórico percentual
***t*-BuLi:** terc-butillítio
Sel %: Seletividade percentual
t: Tempo de reação
t²: Tempo quadrático
Tag (inglês): etiqueta (português)
TEA: Trietilamina
THC: Tetraidrocanabinol
TMSCl: Cloreto de trimetilsilano
TOF – MS/MS: Espectroscopia de massa (MS) em tandem com analisador por tempo de voo (TOF).
δ: Deslocamento químico

RESUMO

Esta dissertação de mestrado trabalhou com dois protocolos de grande valor sintético na formação de ligação carbono-carbono, capazes de gerar importantes intermediários de compostos biológicos ou com propriedades farmacológicas: a reação de Morita-Baylis-Hillman – MBH e o rearranjo de *Hurd-Claisen* – RHC. A primeira delas é considerada um método sintético muito eficiente na geração de moléculas polifuncionalizadas, com alto grau de direcionamento regio, quimio e estereosseletivo. O aduto gerado na reação tem pelo menos um centro estereogênico e, nesta dissertação, foi nomeado de nitrila de MBH ou NMBH. Foram obtidas 8 (oito) NMBH's, entre aromáticas e alifáticas, com rendimentos que variaram de 75 % a 99 %. O outro método sintético, o RHC, conhecido pela elevada capacidade de transferência de estereoquímica, dos reagentes para os produtos, é usado com frequência em síntese estereosseletiva de moléculas multifuncionalizadas, para dar acesso a compostos naturais enantiomericamente ativos. A reação do rearranjo de *Hurd-Claisen* forma *in situ* o intermediário alil vinil éter. As NMBH são álcoois alílicos que podem ser submetidas ao protocolo reacional específico do RHC e gerar o intermediário alil vinil éter, que sofre um rearranjo [3,3] sigmatrópico sob aquecimento e gera um molécula com carbonila γ,δ -insaturada. Esse rearranjo foi submetida a processo de otimização para minimizar a interferência da formação de subprodutos derivados da reação. Executou-se um protocolo de cinética de reação e seus dados foram objeto de estudo de análises gráficas e de otimização quimiométrica por Superfície de Resposta. Com isso, reduziu-se o tempo de reação de 48 horas da metodologia de referência para 3 horas após o estudo quimiométrico. No bruto reacional do RHC, sinais de algumas moléculas foram detectados por análises de RMN ^1H , das quais três moléculas foram isolados e caracterizados: o aldeído majoritário de interesse do RHC, a molécula de acetal – um subproduto gerado a partir da vinilação da NMBH – e o subproduto de condensação aldólica proveniente de duas moléculas do aldeído de interesse; outras duas foram identificadas, mas não caracterizadas – o formaldeído e uma segunda molécula de condensação aldólica entre o formaldeído e o produto do RHC.

Palavras-chave: Morita-Baylis-Hillman, Hurd-Claisen, Quimiometria, Superfície de Resposta.

ABSTRACT

This master's degree thesis worked with two protocols of great synthetic value for the formation of carbon-carbon bonds, able to generate important intermediates for the synthesis of biological compounds or with pharmacological properties: the Morita-Bayles-Hillman reaction (MBH) and the Hurd-Claisen rearrangement (RHC). The first one is considered to be a very efficient synthetic method for the preparation of polyfunctionalized molecules, with a high degree of regio, chemo and stereoselectivity. The adduct generated by this reaction has at least one stereogenic center and, in this master degree thesis, was named MBH's nitrile or NMBH. 8 (eight) NMBH's were obtained by the reaction between aromatic and aliphatic aldehydes and acrylonitrile, with yields ranging from 75% to 99%. The other synthetic method, RHC, known due to its high stereochemistry transferability, from the reagents to the products, is often used in stereoselective synthesis of multifunctionalized molecules to give access to enantiomerically active natural compounds. The reaction of the Hurd-Claisen rearrangement forms *in situ* the intermediate allyl vinyl ether. NMBHs are allylic alcohols that can be subjected to the specific RHC reaction protocol and generate an intermediate allyl vinyl ether, which undergoes a sigmatropic rearrangement under heating and generates a γ,δ -unsaturated carbonyl molecule. This rearrangement was submitted to an optimization process aiming to reduce the interference of the by-products formation during the reaction. A kinetic reaction protocol was used and its data were the object of study of graphical analysis and of the response surface chemometric optimization. Thus, the reaction time, initially 48 hours of the reference methodology, was reduced to 3 hours in the optimized protocol. In the RHC's crude, signals from some molecules were detected by ^1H NMR analysis and three were isolated and characterized: the major aldehyde of interest for RHC, a NMBH acetal, a byproduct generated from the NMBH vinylation, and the byproduct of aldol condensation from two molecules of the desired aldehyde; Another two products were identified but not characterized - formaldehyde and a second molecule produced by the aldol condensation between formaldehyde and RHC product.

Keywords: Morita-Baylis-Hillman, Hurd-Claisen, Chemometric, Response Surface.

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO	1
1.1 – REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN.....	1
1.2 – REARRANJO DE CLAISEN DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN.....	8
2 – OBJETIVO.....	23
3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	23
3.1 - PREPARAÇÃO DAS NITRILAS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN.....	23
3.1.1 – ANÁLISE DE ESPECTROS DE ADUTO AROMÁTICO.....	25
3.1.2 - ESPECTROS DO ADUTO ALIFÁTICO.....	30
3.2 – REARRANJO DE HURD-CLAISEN.....	33
3.2.1 – CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES DE ANÁLISE DO REARRANJO DE <i>HURD-CLAISEN</i> SOBRE AS NITRILAS DE MBH.....	33
3.2.2 – OTIMIZAÇÕES E ANÁLISES GRÁFICAS DO REARRANJO DE <i>HURD-CLAISEN</i> NA NMBH 68b.....	37
3.2.2.1 – ANÁLISES FEITAS POR CG/EM.....	37
3.2.2.2 – ANÁLISES FEITAS POR RMN ¹ H.....	44
3.2.3 – ESTUDOS QUIMIOMÉTRICOS DE DADOS DO REARRANJO DE <i>HURD-CLAISEN</i> NA NMBH 68b.....	49
3.2.4 – APLICAÇÃO DOS PARÂMETROS QUIMIOMÉTRICOS PADRONIZADOS E CÁLCULOS DE CONVERSÃO, SELETIVIDADE, RENDIMENTO TEÓRICO E GLOBAL DO RHC OTIMIZADO E DA REDUÇÃO DE ALDEÍDOS.....	56
3.2.5 – ANÁLISE DE ESPECTROS DO PRODUTO DO REARRANJO DE <i>HURD-CLAISEN</i> 69b.....	62
3.2.6 – ANÁLISE DE ESPECTROS DA REAÇÃO DE ISOMERIZAÇÃO DO PRODUTO DO RHC 69b.....	68
3.2.7 – ANÁLISE DE ESPECTROS DO ÁLCOOL PROVENIENTE DA REDUÇÃO DO PRODUTO AROMÁTICO DO REARRANJO DE HURD-CLAISEN.....	70
3.2.8– ANÁLISE DE ESPECTROS DO PRODUTO DE VINILAÇÃO – ACETAIS.....	75
3.2.9 – ANÁLISE DE ESPECTROS DO PRODUTO DE ADIÇÃO ALDÓLICA A PARTIR DE DUAS MOLÉCULAS DO ALDEÍDO DO PRHC.	81
3.2.10 – ANÁLISE DE ESPECTROS DO PRODUTO DE ADIÇÃO ALDÓLICA DA MOLÉCULA DE ALDEÍDO DO PRHC COM ACETALDEÍDO.....	92
4 – CONCLUSÕES.....	95
5 – PARTE EXPERIMENTAL.....	96
5.1 – MATERIAIS E MÉTODOS.....	96
5.2 - PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA A FORMAÇÃO DAS NITRILAS DE MBH.....	97
5.3 - PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O REARRANJO DE <i>HURD-CLAISEN</i> EM NITRILAS DE MBH.....	102
5.4 - PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA DA HIDRÓLISE DE ACETAL.....	103
5.5 – PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA A REAÇÃO DE REDUÇÃO DE ALDEÍDOS DO RHC.....	105
5.6 – PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA A REAÇÃO DE ISOMERIZAÇÃO DOS ALDEÍDOS DO RHC.....	106
5.7 – PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA A SÍNTESE DE ACETAL A PARTIR DE NMBH.....	106
6 - BIBLIOGRAFIA.....	107

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1:** Comportamento teórico (linhas) e experimental (pontos) da constante de equilíbrio (K_{eq}) e da energia livre (ΔG) quanto à dependência da temperatura da reação de MBH com benzaldeído e acrilato de metila determinado por Cantillo e Kappe.¹².....4
- Figura 2:** Resumo das variações de energia para estados de transição para todas as rotas avaliadas na migração do próton do α -C, determinadas pelo método computacional usado por Cantillo e Kappe. O zwitterion **10** em formação representa o estado de transição da EDV da adição aldólica.¹².....4
- Figura 3:** Intermediário **8** de McQuade com etiqueta de carga imidazólica isolado por ESI(+)-MS/MS com m/z 298, conforme publicado por Neto e colaboradores.¹³.....5
- Figura 4:** Monitoramento por ESI (+) – MS ao longo do tempo da reação clássica de MBH, conforme Coelho e colaboradores.¹⁵.....6
- Figura 5:** Percepção do rearranjo térmico [3,3]-sigmatrópico unimolecular, suprafacial, concertado, não sincronizado, de conformação preferencial cadeira e termicamente permitida.^{28, 32}.....12
- Figura 6:** Modelos de estados de transição - ET idealizados e posições de substituintes que favorecem uma particular geometria de ET do RIC em cicloexenil ésteres, adaptado de Houk e colaboradores.³³.....13
- Figura 7:** Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do aduto **68d**.....26
- Figura 8:** Espectro NOE (600 MHz, CDCl₃) do **68d**.....27
- Figura 9:** Espectro de RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) do aduto **68d**.....27
- Figura 10:** Mapa de contorno do espectro de HSQC (600 MHz, CDCl₃) do aduto **68d**.....28
- Figura 11:** Espectro de IV (em KBr) do aduto **68d**.....30
- Figura 12:** Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do aduto **68g**.....31
- Figura 13:** Espectro NOE (600 MHz, CDCl₃) do aduto **68g**.....31
- Figura 14:** Espectro de RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) do aduto **68g**.....32
- Figura 15:** Visão de bruto de rearranjo de *Hurd-Claisen* sobre o aduto **68b** por CCD.....34
- Figura 16:** Cromatograma antes da reação de hidrólise do bruto do rearranjo de *Hurd-Claisen* em **68b**. Condições de síntese do rearranjo: 10% molar de Hg²⁺, 120°C, 24h, adição de KOH ao EVE destilado, seguida de *work up* para extração de EVE **15** e de Hg²⁺. Dados cromatográficos de CG/EM.....35
- Figura 17:** Cromatograma depois da reação de hidrólise de acetal do rearranjo de *Hurd-Claisen* em **68b**. Condições de síntese do bruto do RHC em **68b**: 10% molar de Hg²⁺, 120°C, 24h, adição de KOH ao EVE destilado, seguida de *work up* de EVE **15** e de Hg²⁺. Dados cromatográficos de CG/EM.....35
- Figura 18:** Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do bruto reacional do rearranjo de *Hurd-Claisen* sobre o aduto **68b**. Condições de síntese do bruto do RHC: 10% molar de Hg²⁺, 120°C, 24h, adição de KOH ao EVE destilado, sem *work up* de EVE **15** e de Hg²⁺.....36
- Figura 19:** Apresentação do aspecto físico reacional do rearranjo de *Hurd-Claisen*, com quatro percentuais molar diferentes do catalisador acetato de mercúrio II, à 100 °C, após 24 horas de reação..37
- Figura 20:** Cromatograma de CG/EM do bruto reacional do rearranjo de *Hurd-Claisen* utilizado para a coleta dos dados estatísticos. Condições: 100 °C, 10 % molar de Hg²⁺ e 24 horas de reação.....39

Figura 21: Região ampliada de coleta de dados da avaliação cinética para integração de áreas de hidrogênios do bruto reacional do rearranjo de <i>Hurd-Claisen</i> (RMN ¹ H, 600 MHz).....	44
Figura 22: Cromatograma do bruto do RHC sobre a NMBH 68b . Reação executada com base nos parâmetros quimiométricos. Dados de CG/EM.....	57
Figura 23: Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do bruto do RHC sobre a NMBH 68b . Reação executada com base nos parâmetros quimiométricos.....	58
Figura 24: Cromatograma da hidrólise de acetal para o RHC sobre a NMBH 68b . Reação executada com base nos parâmetros quimiométricos. Dados de CG/EM.....	58
Figura 25: Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do RHC sobre a NMBH 68b após a hidrólise de acetal. Reação executada com base nos parâmetros quimiométricos.....	59
Figura 26: Cromatograma de CCD do RHC sobre a NMBH 68b antes e depois do processo de redução dos aldeídos. O eluente de arraste usado na CCD foi acetato de etila/hexano (30%). RHC executada com base nos parâmetros quimiométricos. Foto A – revelada por luz UV; Foto B – revelada por PMA....	60
Figura 27: Cromatograma da redução de aldeídos do RHC sobre a NMBH 68b . Dados de CG/EM.....	61
Figura 28: Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do bruto da redução de aldeídos do RHC sobre a NMBH 68b , obtidos a partir dos parâmetros quimiométricos.....	61
Figura 29: Cromatograma de CG/EM da amostra utilizada na caracterização do produto majoritário do rearranjo de <i>Hurd-Claisen</i>	62
Figura 30: Espectro de massa (70 eV m/z) do produto de RHC 69b	63
Figura 31: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do PRHC - 2-benzilideno-5-oxopentanonitrila (69b).....	64
Figura 32: Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do PRHC - 2-benzilideno-5-oxopentanonitrila (69b).....	66
Figura 33: Experimento APT (300 MHz, CDCl ₃) do PRHC 2-benzilideno-5-oxopentanonitrila (69b).....	66
Figura 34: Experimento HSQC (300/75 MHz, CDCl ₃) do PRHC - 2-benzilideno-5-oxopentanonitrila (69b).....	67
Figura 35: Cromatograma (CG/EM) da amostra do PRHC 69b antes da reação de isomerização.....	69
Figura 36: Cromatograma (CG/EM) da reação de isomerização de 69b , com uso de benzeno. Pós extração líquido-líquido.....	69
Figura 37: Cromatograma (CG/EM) da reação de isomerização de 69b , com uso de DCM. Pós extração líquido-líquido.....	69
Figura 38: Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do bruto da reação de isomerização do PRHC 69b , feito com solvente DCM. Material já purificado por extração líquido-líquido.....	70
Figura 39: Cromatograma do álcool produto de redução do rearranjo <i>Hurd-Claisen</i> - (Z)-2-benzilidene-5-hidroxipentanonitrila (71b)	71
Figura 40: Espectro de massa (EM 70 eV m/z) do álcool produto de redução do rearranjo <i>Hurd-Claisen</i> - 2-benzilidene-5-hidroxipentanonitrila (71b)	71

Figura 41: Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do álcool produto de redução do rearranjo <i>Hurd-Claisen</i> - 2-benzilidene-5-hidroxipentanonitrila (71b)	72
Figura 42: Espectro de RMN- ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do álcool produto de redução do rearranjo <i>Hurd-Claisen</i> - 2-benzilidene-5-hidroxipentanonitrila (71b).....	73
Figura 43: Espectro do experimento HSQC (600 MHz, CDCl ₃) do álcool produto de redução do rearranjo <i>Hurd-Claisen</i> - 2-benzilidene-5-hidroxipentanonitrila (71b)	74
Figura 44: Teste de verificação do fator de resposta do CG/EM para acetal e aduto 68b	76
Figura 45: Espectro de massa (EM 70 eV m/z) da molécula de acetal 70b-A	77
Figura 46: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do par de isómeros do acetais 2-((1-etoxietoxi)fenil)metil)arilonitrila (70b-A).....	78
Figura 47: Espectro RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do acetal 2-((1-etoxietoxi)fenil)metil)arilonitrila (70b-A)	79
Figura 48: Espectro de HSQC (75 MHz, CDCl ₃) de acetais- 2-((1-etoxietoxi)fenil)metil)arilonitrila (70b-A).....	80
Figura 49: Espectro de massa do TOF-MS/MS subproduto aldólico - 2,8-bis(4-clorobenzilideno)-4-formil-4-enodinitrila (70d-B).	82
Figura 50: Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do produto aldólico - 2,8-bis(4-clorobenzilideno)-4-formil-4-enodinitrila (70d-B)	83
Figura 51: Espectro de RMN ¹³ C (150 MHz, CDCl ₃) do produto aldólico - 2,8-bis(4-clorobenzilideno)-4-formil-4-enodinitrila (70d-B).....	85
Figura 52: Espectro de DEPT (150 MHz, CDCl ₃) do produto aldólico - 2,8-bis(4-clorobenzilideno)-4-formil-4-enodinitrila (70d-B).....	85
Figura 53: Espectro do experimento HSQC (600/150 MHz, CDCl ₃) do produto aldólico - 2,8-bis(4-clorobenzilideno)-4-formil-4-enodinitrila (70d-B).....	86
Figura 54: Espectro do experimento COSY (600 MHz, CDCl ₃) do produto aldólico - 2,8-bis(4-clorobenzilideno)-4-formil-4-enodinitrila (70d-B).	87
Figura 55: Fragmentos 1 e 2 preliminares gerados a partir do espectro do experimento COSY.....	89
Figura 56: Novos fragmentos gerados a partir da análise do espectro HSQC sobre a vizinhança de H ¹ , H ² , H ¹⁶ e C ¹²	89
Figura 57: Unificação dos fragmentos 3 e 4 pela análise do espectro HMQC sobre a vizinhança dos H ² e H ¹⁵ e dos C ¹ , C ² , C ³ , C ⁴ , C ⁵ , C ⁶ , C ⁷ , C ¹⁵ e C ¹⁶	89
Figura 58: Estrutura química finalizada do aldeído proveniente de condensação aldólica 70d-B	90
Figura 59: Espectro do experimento HSQC (600/150 MHz, CDCl ₃) do produto aldólico - 2,8-bis(4-clorobenzilideno)-4-formil-4-enodinitrila(70d-B).....	91
Figura 60: Espectro de massa (70 eV m/z) de - 2-benzilideno-4-formilhexa-4-enonitrila (70b-C)	92
Figura 61: Espectro de massa do TOF-MS/MS do subproduto aldólico - 2-benzilideno-4-formilhexa-4-enonitrila (70b-C).....	93
Figura 62: Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) dos produtos de condensação aldólica: 2,8-bisbenzilideno-4-formilnona-4-enodinitrila (70b-B) e 2-benzilideno-4-formilhexa-4-enonitrila (70b-C)....	93

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1: Reações executadas por Morita e Colaboradores ¹	1
Esquema 2: Reação descrita por Baylis e Hillman. ²	1
Esquema 3: Ciclo catalítico proposto por Hill e Isaacs para a reação de MBH ^{7,8}	2
Esquema 4: Propostas mecanísticas dos grupos de Aggarwal ¹⁰ e de McQuade ^{9,11} para a estabilização da etapa determinante da velocidade da reação de Morita-Baylis-Hillman.	2
Esquema 5: Mecanismo simplificado de ácido-base para a reação de MBH proposto por Plata e Singleton. ¹⁴	6
Esquema 6: Síntese melhorada de adutos de MBH com uso de micro-ondas ou à temperatura baixa ¹⁷ ..	8
Esquema 7: Síntese do aldeído γ,δ -insaturado, via rearranjo de <i>Hurd-Claisen</i> , a partir de álcool alílico, como intermediários da síntese total de dois sesquiterpenos ¹⁹	9
Esquema 8: Síntese do aldeído γ,δ -insaturado, via rearranjo de <i>Hurd-Claisen</i> , a partir de álcool alílico, como intermediários da síntese total de dois sesquiterpenos ²⁰	9
Esquema 9: Síntese total dos canabinóides Δ^9 -tetrahydrocannabinol (-)- 30 e canabidiol (-)- 32 . Utilizou-se da variante Ireland-Claisen para se fazer o rearranjo. ²²	10
Esquema 10: Síntese total do alcaloide (-)-Fisostigmina, utilizando-se de álcool alílico como intermediário precursor de carbono enanciomérico e de rearranjo de <i>Johnson-Claisen</i> como transferidor de estereoquímica para a construção do anel lactâmico 38 . ²³	11
Esquema 11: Rearranjo térmico [3,3]-sigmatrópico de Claisen publicado em 1912 por Ludwig Claisen. ^{26, 27, 28}	11
Esquema 12: Seletividade cadeira/bote nos rearranjos de Ireland-Claisen de esteres de cicloexenil siliil cetona, coletados da literatura para avaliar a preferência da conformação cadeira ou bote no estado de transição. Adaptado de Houk e colaboradores. ³³	13
Esquema 13: Modelo de estereosseletividade sugerido por Basavaiah devido à competição entre as tensões 1,2- <i>trans</i> pseudoequatorial e 1,3- <i>cis</i> pseudoaxial. ^{36, 37}	17
Esquema 14: Competição das tensões 1,3- <i>cis</i> pseudoaxial (diaxial) e 1,2- <i>trans</i> pseudoequatorial (alílica) no estado de transição para a diastereosseletividade observadas nos rearranjos de Jhonson-Claisen e <i>Hurd-Claisen</i> em carboxilatos de MBH alifáticos. ^{36, 37, 42}	21
Esquema 15: Efeito anomérico atuando na estabilização do ET que conduz ao produto majoritário no Rearranjo de <i>Hurd-Claisen</i> e Johnson-Claisen nos carboxilatos de Morita-Baylis-Hillman. ⁴³	22
Esquema 16: Síntese do éter vinílico de nitrila de MBH por rota alternativa para evitar a formação de subproduto de vinilação (polimerizações). ⁴⁴	22
Esquema 17: Reação de adição entre aldeído e acrilonitrila na presença de DABCO.....	23
Esquema 18: Rearranjo de <i>Hurd-Claisen</i> em nitrilas de MBH e os respectivos isômeros da reação.	23
Esquema 19: Mistura de produtos conhecidos gerados no rearranjo de <i>Hurd-Claisen</i> sobre a NMBH 68b	34

Esquema 20: Rearranjo de <i>Hurd-Claisen</i> sobre a NMBH 68b e redução do aldeído 69b ao seu respectivo álcool 71b . Reação executada com base nos parâmetros quimiométricos. RT – rendimento teórico baseados em dados de RMN- ¹ H, RP – Rendimento teórico parcial, RG – rendimento global real, RM – rendimento médio das três reações equivalente ao RG.....	60
Esquema 21: Tentativa de reação de isomerização do produto RHC 69b . ⁴⁵	68
Esquema 22: Síntese do acetal 70b-A a partir da nitrila de MBH 68b . ⁴⁶	75
Esquema 23: Reação de adição aldólica de duas moléculas do PRHC 69d e formação do subproduto 2,8-bis(4-clorobenzilideno)-4-formil-4-enedinitrila (70d-B).....	82
Esquema 24: Reação de adição aldólica de uma molécula do PRHC 69d com uma molécula de acetaldeído para a formação do subproduto - 2-benzilideno-4-formilhexa-4-enonitrila (70b-C).....	92

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Síntese estereosseletiva de alcenos trissubstituídos via rearranjo [3,3]-sigmatrópico de Johnson-Claisen a partir de carboxilatos e nitrilas de MBH, publicado por Das e colaboradores. ^{34, 35}	15
Tabela 2: Síntese estereosseletiva de alcenos trissubstituídos por meio do rearranjo [3,3]-sigmatrópico de Johnson-Claisen a partir de carboxilatos de MBH, publicados por Basavaiah. ³⁶	16
Tabela 3: Síntese estereosseletiva de alcenos trissubstituídos por meio do rearranjo [3,3]-sigmatrópico de Eschenmoser-Claisen a partir de carboxilatos e nitrila de MBH. ⁴⁰	17
Tabela 4: Sínteses de carboxilatos de MBH (éster etílico) e dos respectivos produtos do rearranjo [3,3]-sigmatrópico de <i>Hurd-Claisen</i> apresentados na dissertação de mestrado de Rodrigues. ⁴²	19
Tabela 5: Sínteses de carboxilatos de MBH (ésteres isobutilícos) e dos respectivos produtos de rearranjo [3,3]-sigmatrópico de <i>Hurd-Claisen</i> , apresentados na dissertação de mestrado de Silva. ⁴³	20
Tabela 6: Rendimentos obtidos na formação das nitrilas de MBH, 77a-h	24
Tabela 7: Resumo das atribuições dos espectros de RMN ¹ H e RMN ¹³ C para o aduto 68d	29
Tabela 8: Resumo das atribuições dos espectros de RMN ¹ H e RMN ¹³ C para o aduto 68h	33
Tabela 9: Otimização dos parâmetros tempo reacional e quantidade de catalisador para a análise da tendência de conversão e seletividade do rearranjo Hurd-Claisen sobre o aduto do benzaldeído (68b), à temperatura de 100 ± 3°C. Dados percentuais de integração de áreas do cromatograma de CG/EM.....	38
Tabela 10: Otimização dos parâmetros tempo reacional, temperatura e adição de bases <i>Bronsted-Lowry</i> para a análise de tendências de conversão e seletividade do rearranjo <i>Hurd-Claisen</i> sobre o aduto do benzaldeído (68b), com 10% molar do catalisador Hg(AcO) ₂ . Dados brutos do CG/EM.	40
Tabela 11: Cinética reacional a partir de percentuais de integração do hidrogênio carbinólico e do hidrogênio derivados nos produtos do rearranjo de <i>Hurd-Claisen</i> . Dados brutos do espectro de RMN- ¹ H (600 MHz).....	45
Tabela 12 – Coeficientes utilizados para a construção do modelo de superfície de respostas para o efeito de conversão %	50
Tabela 13 – Coeficientes utilizados para a construção do modelo de superfície de respostas para efeito de seletividade %	52
Tabela 14 – Coeficientes utilizados para a construção do modelo de superfície de respostas para efeito de rendimento teórico %	54
Tabela 15 : Resumo das atribuições dos espectros de RMN- ¹³ C e RMN- ¹ H para o PRHC 69b e suas respectivas correlações baseadas no experimento de HSQC.	65
Tabela 16: Resumo das atribuições dos espectros de RMN- ¹³ C e RMN- ¹ H para o álcool 71b e suas respectivas correlações baseadas no experimento de HSQC.....	76
Tabela 17: Resumo das atribuições dos espectros de RMN- ¹³ C e RMN- ¹ H para os isômeros de acetal 70b-A e suas respectivas correlações baseadas no experimento de HSQC.....	81
Tabela 18 – Possíveis correlações entre carbonos e hidrogênios vizinhos em ² J, ³ J e ⁴ J extraídas do espectro bidimensional do experimento HSBC.	88
Tabela 19: Resumo das atribuições dos espectros de RMN ¹ H e RMN ¹³ C para o - 2,8-bis(4-clorobenzilideno)-4-formil-4-enedinitrile (70b-B) e suas correlações baseadas nos experimentos de APT, HSQC, COSY e HMQC.....	90

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Tendência percentual de conversão do RHC em NMBH (68b). Parâmetros tempo (horas) versus catalisador (% molar), à 100°C. Dados de CG/EM.....	39
Gráfico 2: Tendência percentual de seletividade do RHC em NMBH (77b). Parâmetros tempo (horas) versus catalisador (% molar), à 100°C. Dados de CG/EM.....	40
Gráfico 3: Avaliação da conversão do RHC em NMBH (68b), em diversas temperaturas, com e sem bases de <i>Bronsted-Lowry</i> , à 10 % molar de Hg(OAc) ₂ . Dados de CG/EM.....	42
Gráfico 4: Avaliação da seletividade do RHC em NMBH (68b), em diversas temperaturas, com e sem bases de <i>Bronsted-Lowry</i> , à 10 % molar de Hg(OAc) ₂ . Dados de CG/EM.....	42
Gráfico 5: Avaliação da formação de acetais do RHC em NMBH (68b), em diversas temperaturas, com e sem bases de <i>Bronsted-Lowry</i> , à 10 % molar de Hg(OAc) ₂ . Dados de CG/EM.....	43
Gráfico 6: Avaliação do rendimento teórico do RHC em NMBH (68b), em diversas temperaturas, com e sem bases de <i>Bronsted-Lowry</i> , à 10 % molar de Hg(OAc) ₂ . Dados de CG/EM.....	43
Gráficos 7 a 12: Cinética reacional RHC em Aduto Bzd (68b) com variação de Hg e temperatura.	46
Gráfico 13: Análise de conversão da cinética reacional do RHC sobre a NMBH 68b. Dados brutos (RMN ¹ H).....	47
Gráfico 14: Análise de seletividade da cinética reacional do RHC sobre a NMBH 68b. Dados brutos (RMN ¹ H).....	48
Gráfico 15: Rendimento teórico da cinética reacional do RHC em NMBH 68b. Dados brutos (RMN ¹ H).....	48
Gráfico 16: Conversão % - Valores Observados vs. Previstos.....	51
Gráfico 17 - Contorno: Conversão % (C x t) (T=126 °C) - Conver. % = $-176,52+18,73^{\circ}C-0,11^{\circ}C^2+7,16^{\circ}t-1,71^{\circ}t^2-0,10^{\circ}125,22^{\circ}C+0,12^{\circ}125,22^{\circ}t-0,16^{\circ}C^*t+148,31$	51
Gráfico 18 - Contorno: Conversão % (T x C) (t=2,7h) - Conver.% = $-176,52+1,18^{\circ}T+18,73^{\circ}C-0,11^{\circ}C^2-0,10^{\circ}T^*C+0,11^{\circ}2,70^{\circ}T-0,16^{\circ}2,70^{\circ}C+6,86$	51
Gráfico 19 - Contorno: Conversão % (T x t) (C=20% molar) - Conver.% = $-176,519+1,184^{\circ}T+7,155^{\circ}C-1,710^{\circ}C^2-0,100^{\circ}20,^{\circ}T+0,100^{\circ}T^*C-0,157^{\circ}20,^{\circ}C+331,354$	51
Gráfico 20 - Superfície de resposta: Conversão % (t x C) (T=126°C) - Conver. % = $-176,52+18,73^{\circ}C-0,11^{\circ}C^2+7,16^{\circ}t-1,71^{\circ}t^2-0,10^{\circ}125,22^{\circ}C+0,11^{\circ}125,22^{\circ}t-0,16^{\circ}C^*t+148,31$	51
Gráfico 21: Seletividade % - Valores Observados vs. Previstos.....	53
Gráfico 22 - Contorno: Seletividade % (C x t) (T=126 °C) - Selet. % = $228,17-11,85^{\circ}C+0,01^{\circ}C^2+0,49^{\circ}t+0,19^{\circ}t^2+0,09^{\circ}125,22^{\circ}C-0,03^{\circ}125,22^{\circ}t-0,15^{\circ}C^*t-136,34$	53
Gráfico 23 - Contorno: Seletividade % (T x C) (t=2,7h) - Selet. % = $228,17-1,09^{\circ}x-11,85^{\circ}y+0,01^{\circ}y^2+0,09^{\circ}x^*y-0,03^{\circ}2,70^{\circ}x-0,15^{\circ}2,70^{\circ}y+2,69$	53
Gráfico 24 - Contorno: Seletividade % (T x t) (C=20% molar) - Selet. % = $228,17-1,09^{\circ}T+0,49^{\circ}t+0,17^{\circ}t^2+0,09^{\circ}20,^{\circ}T-0,03^{\circ}T^*t-0,15^{\circ}20,^{\circ}t-233,18$	53
Gráfico 25 - Superfície de resposta: Seletividade % (t x C) (T=126°C) - Selet. % = $228,17-11,85^{\circ}t+0,01^{\circ}t^2+0,49^{\circ}C+0,19^{\circ}C^2+0,09^{\circ}125,22^{\circ}t-0,03^{\circ}125,22^{\circ}C-0,15^{\circ}t^*C-136,34$	53
Gráfico 26: Rendimento Teórico% - Valores Observados vs. Previstos.....	55

Gráfico 27 - Contorno: Rd. Teor % (C x t) (T=126°C) - Rd. Teor. %=-38,78+6,67*C-0,08*C^2+7,50*t-1,34*t^2-0,02*125,22*C+0,07*125,22*t-0,35*C*t+22,39.....55

Gráfico 28 - Contorno: Rd. Teor % (T x C) (t=2,7h) - Rd. Teor.%=-38,78+0,18*T+6,67*C-0,08*C^2-0,02*T*C+0,07*2,70*T-0,35*2,70*C+10,48.....55

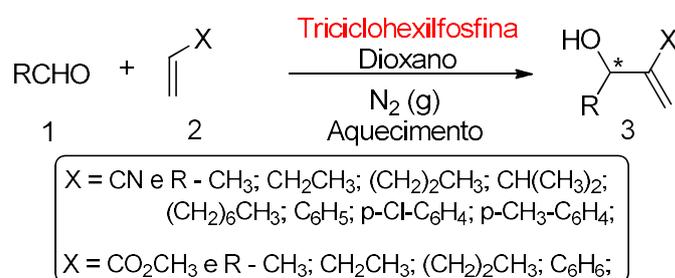
Gráfico - Contorno 29: Rd. Teor % (T x t) (C=20% molar) - Rd. Teor.%=-38,78+0,18*x+7,50*y-1,34*y^2-0,02*20,*x+0,07*x*y-0,35*20,*y+101,76.....55

Gráfico 30 - Superfície de resposta: Rd. Teor % (t x C) (T=132°C) Rd. Teor.%=-38,78+6,67*t-0,08*t^2+7,50*C-1,34*C^2-0,02*132,00*t+0,07*132,00*C-0,35*t*C+23,60.....55

1 - INTRODUÇÃO

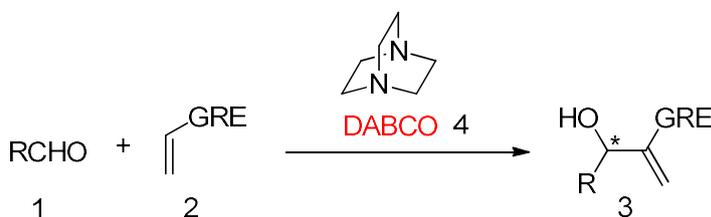
1.1 – REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN

Nas últimas décadas, muitos esforços têm sido envidados, em química orgânica, para o desenvolvimento de rotas sintéticas que empregam reações eficientes e limpas na formação de ligações carbono-carbono. Uma das reações enquadradas nesta categoria teve seu primeiro relato em 1968, por Morita e colaboradores, que reagiram acrilonitrila ou acrilato de metila **2** com alguns aldeídos **1** alifáticos e aromáticos, na presença do catalisador triciclohexilfosfina, em dioxano, sob atmosfera de nitrogênio, e chegaram a 12 (doze) álcoois alílicos **3**, com rendimentos que variaram de 70 a 90%, **Esquema 1**. O autor apresenta um protocolo reacional típico, expansível às demais reações, onde se reagiu 0,6 mol de acetaldeído (CH₃CHO) com 0,4 mol de metil acrilato (CH₂CHCO₂CH₃), na presença de 2,5 mmol de triciclohexilfosfina em dioxano, à 120-130 °C e à atmosfera de nitrogênio. Obteve 85% de rendimento do respectivo aduto e conversão de 23%, com base no consumo de metil acrilato.¹



Esquema 1: Reações executadas por Morita e colaboradores.¹

Quatro anos mais tarde, em 1972, A. B. Baylis e D. E. M. Hillman² patentearam a reação apresentada no **Esquema 1**, mas com a troca do catalisador mais caro e tóxico triciclohexilfosfina por 1,4-diazobisciclo[2.2.2]octano (DABCO **4**), a qual ficou conhecida como reação de Baylis-Hillman (BH) ou Morita-Baylis-Hillman (MBH). Conforme Harvey e Sunoj³, esse nome foi atribuído pela primeira vez em 1988 por Drewes e Roos⁴. A reação pode ser definida como aquela que resulta na formação de uma ligação σ carbono-carbono entre um carbono eletrofílico sp² (geralmente um aldeído **1**) e a posição α da olefina **2** contendo um grupo retirador de elétrons (GRE), ativada por um catalisador, normalmente o DABCO, **Esquema 2**.^{5,6}



Esquema 2: Reação descrita por Baylis e Hillman.²

¹ Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815;

² Baylis, A.B.; Hillman, M.E.D.; German Patent 2155113, 1972, *Chem. Abstr.*, **1972**, *77*, 34174q;

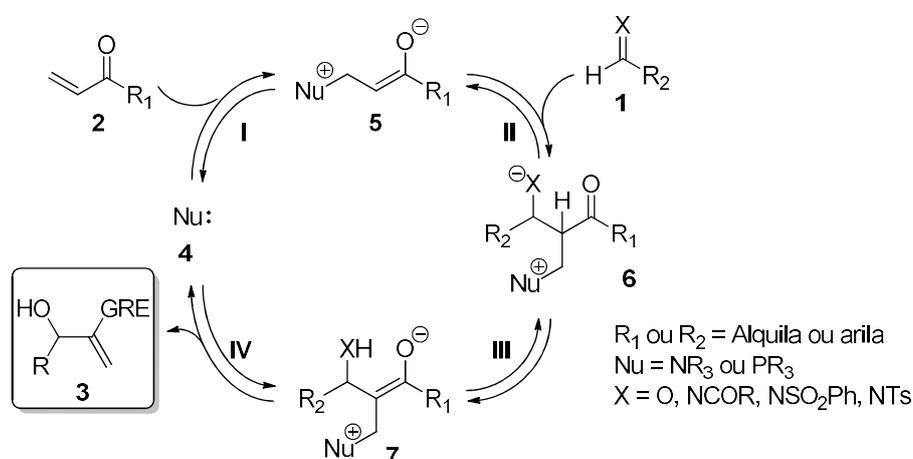
³ Liu, Z.; Patel, C.; Harvey, J.N.; Sunoj, R. B., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2017**, *19*, 30647;

⁴ Drewes, S. E.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 4653;

⁵ Coelho, F.; Almeida, W. P. *Química Nova*, **2000**, *23*, 98;

⁶ Wei, Y.; Shi, M., *Chem.Rev.* **2013**, *113*, 6659;

O mecanismo atualmente aceito para o ciclo padrão da reação de MBH tem sua origem na proposta feita por Hill e Isaacs^{7,8}, que o fundamentou com base em dados de dependência de pressão, velocidade de reação e efeito isotópico cinético. O ciclo, representado no **Esquema 3**, envolve uma série de quatro estados de transição (ET), de caráter reversível, conforme a temperatura, que tem o catalisador ligado ao esqueleto base, que originam três intermediários zwitteriônicos, que são convertidos no aduto **3** final. Este consiste numa adição de Michael entre o catalisador **4** (nucleófilo) e o composto **2** (sistema carbonílico α,β -insaturado), que leva à iniciação do ciclo catalítico (passo I). Esta reação produz o intermediário zwitteriônico **5**, que confere nucleofilicidade do carbono α -C à carbonila. Esse intermediário participa de uma adição aldólica com aldeído **1** (passo II) e conduz à formação do intermediário **6**, também zwitteriônico. Após a perda do proton do α -C, forma-se o enolato zwitteriônico intermediário **7** (passo III). Este intermediário sofre eliminação E_{1cB} , na presença de uma base de Lewis, para produzir o aduto MBH **1** (etapa IV).^{5,6}



Esquema 3: Ciclo catalítico proposto por Hill e Isaacs para a reação de MBH.^{7,8}

Análises mais aprofundadas sobre os intermediários zwitteriônicos, levaram dois grupos de pesquisadores, McQuade e colaboradores⁹ e Aggarwal e colaboradores¹⁰, a apresentarem duas propostas mecanísticas para a estabilização do passo III, que permitisse a formação do aduto **3**. Isso porque a abstração do proton do α -C (passo III) não se mostrou como parte da etapa determinante da velocidade (EDV), como previsto, mas não justificado, por Hill e Isaacs.^{7,8}

Conforme apresentado no ciclo parcial do **Esquema 4**, McQuade e colaboradores propuseram um novo mecanismo, no qual uma segunda molécula de aldeído **1** reage com o aldolato (intermediário **6**, **Esquema 3**), o que levaria à formação do ET **8** (hemiacetal). Este intermediário, então, possibilitaria a retirada do proton do α -C e eliminação concomitante do nucleófilo **4**, para em seguida formar o aduto de MBH **3** (passo III, **Esquema 3**), sem passar pelo intermediário **7**. Esta proposta mecanística foi feita com base em dados de velocidade de reação e de avaliação do efeito de isótopos de H/D. Concluiu que a quebra da ligação do proton ligado ao α -C ocorre na EDV e que a reação de MBH é de segunda ordem para o aldeído **1** e de primeira ordem para o DABCO **4** e acrilato **2**. Mostraram também que o mecanismo

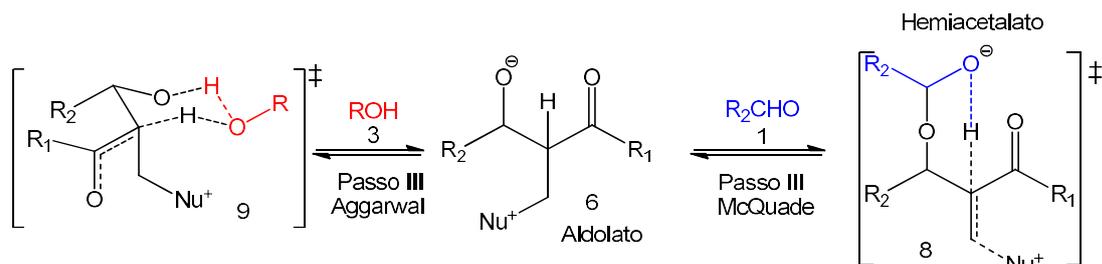
⁷ Hill, J.S.; Isaacs, N.S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5007.

⁸ Hill, J.S.; Isaacs, N.S. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, 3, 285.

⁹ Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2004**, 7, 147.

¹⁰ Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Llyd-Jones, G. C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1706.

é geral para aldeídos arílicos sob condições polares, apolares e próticas.^{9, 11}



Esquema 4: Propostas mecanísticas dos grupos de Aggarwal¹⁰ e de McQuade^{9,11} para a estabilização da etapa determinante da velocidade da reação de Morita-Baylis-Hillman.

Por outro lado, Aggarwal e colaboradores propuseram, com base em estudos isotópicos cinéticos, que a quebra da ligação do próton no α -C (etapa III) é a EDV na fase inicial da reação, pois foi observado que a velocidade da reação é de segunda ordem em relação ao aldeído **1** até 20 % de conversão. No entanto, com o aumento da concentração do produto **3**, a reação se mostra autocatalisada e a EDV passa a ser a etapa II. Eles concluíram que o álcool **1** pode atuar como um doador de prótons e auxiliar a desprotonação do α -C do enolato **6** por meio de um estado de transição de seis membros **9**, e, por conseguinte, ajudar na etapa de eliminação do nucleófilo **4**, por um mecanismo E₁cB (**Esquema 4**).¹⁰

Devido à grande possibilidade sintética e impulsionados pelos avanços nos métodos teóricos de estudos computacionais, das técnicas de análises espectroscópicas e de espectrometria de massa, muitos grupos de pesquisadores se debruçaram a compreender melhor as propriedades termodinâmicas e o mecanismo da reação de MBH, inclusive resolver as divergências entre as proposições de Aggarwal e McQuade ou sugerir outras proposições para o mecanismo. Neste contexto, podem ser citadas as pesquisas de Cantillo e Kappe¹², Neto e colaboradores¹³, Plata e Singleton¹⁴, Harvey e Sunoj³ e Coelho e colaboradores¹⁵.

Cantillo e Kappe¹², por meio de técnicas experimentais e métodos computacionais avançados, investigaram algumas propriedades termodinâmicas e o mecanismo da reação de MBH. Observaram que o comportamento reversível da reação ante a variação da temperatura ocorre mesmo em condições moderadas. Como por exemplo, a síntese do aduto de MBH a partir de benzaldeído (PhCHO) e acrilato de metila, que teve seu ponto de equilíbrio de reversibilidade determinado por cálculos teóricos e de forma experimental, em aproximadamente 330 K (57 °C). Nesta temperatura, deixa de ser exergônica e passar a ser endergônica, **Figura 1**. Eles verificaram o comportamento reversível para aldeídos aromático com substituintes retirador (4-NO₂-PhCHO) e doador (4-MeO-PhCHO) de elétrons. Os resultados teóricos de reversão foram compatíveis com os experimentais, acima de 100 °C para o primeiro e à temperatura moderada para o segundo. Tais dados refletem as observações experimentais de velocidade dessa reação; conversão rápida com grupos retiradores e lenta com grupos doadores.

¹¹ Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3980.

¹² Cantillo, D.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8615.

¹³ Rodrigues, T.S.; Silva, V. H. C.; Lalli, P. M.; Oliveira, H. C. B.; Silva, W. A.; Coelho, F.; Eberlin, M. N.; Neto, B. A. D. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5239.

¹⁴ Plata, R. E.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3811.

¹⁵ Galaverna, R.; Camilo, N.S.; Godoi, M. N.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1089.

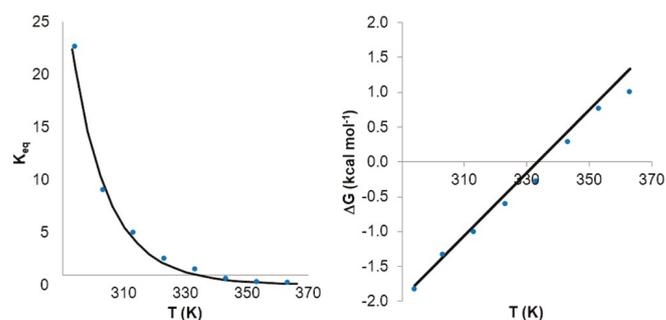


Figura 1: Comportamento teórico (linhas) e experimental (pontos) da constante de equilíbrio (K_{eq}) e da energia livre (ΔG) quanto à dependência da temperatura da reação de MBH com benzaldeído e acrilato de metila determinado por Cantillo e Kappe.¹²

Quanto ao mecanismo, Cantillo e Kappe¹² investigaram, por meio de estudos teóricos computacionais, o complexo mecanismo da reação de MBH e, em particular, as divergências entre as propostas mecanísticas de Aggarwal¹⁰ e McQuade⁹. Segundo os autores, o resultado de sua abordagem teórica se mostrou bastante coerente com as evidências cinéticas experimentais, tais como: ordem de reação, aumento de velocidade reacional por espécies próticas (água, metanol, fenol), autocatálise e ausência de catalisador. Além disso, postularam que o ponto em discordância sobre a EDV – transferência do próton do α -C – entre Aggarwal¹⁰ e McQuade⁹ seria resolvido unificando-se as duas propostas. Dependendo das condições de reação, ambas as rotas sugeridas serão mecanismos concorrentes e, conforme a quantidade de espécies próticas e do progresso da reação (se fase inicial ou tardia), qualquer um dos dois mecanismos poderá ser favorecido. O certo é que a transferência intramolecular e não catalisada, por um processo envolvendo um estado de transição de quadro membros, é desfavorável energeticamente. A **Figura 2** mostra um resumo de variação do perfil de energia para estados de transição, determinadas por método computacional, das rotas de migração do proton do α -C avaliadas por Cantillo e Kappe.¹²

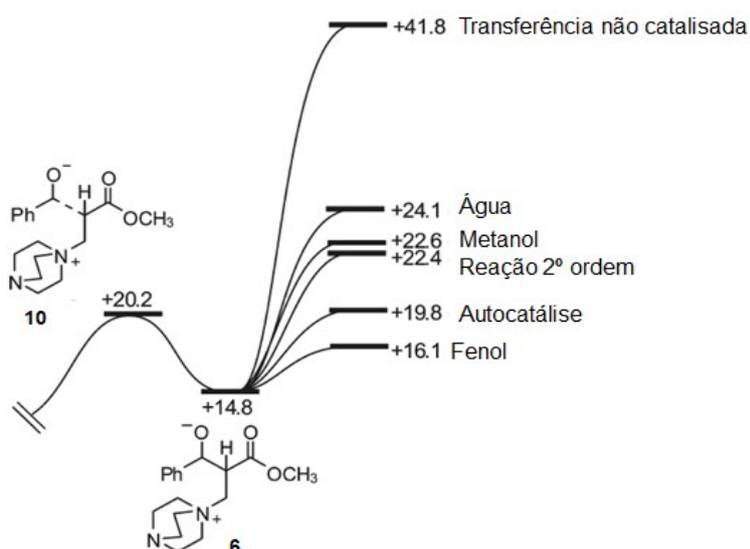


Figura 2: Resumo das variação de energia para estados de transição para todas as rotas avaliadas na migração do proton do α -C, determinadas pelo método computacional usado por Cantillo e Kappe. O zwitterion **10** em formação representa o estado de transição da EDV da adição aldólica.¹²

Neto e colaboradores ¹³ investigaram o mecanismo da reação de MBH com a utilização de espectrometria de massa com ionização eletrospray (ESI - MS e MS/MS), tendo cátions imidazólicos como marcadores (etiquetas) de cargas ligados a derivados de acrilato. Dedicaram-se, particularmente, ao esclarecimento da controversia entre as propostas de Aggarwal¹⁰ e McQuade⁹. Seus estudos reforçaram a tese de que a transferência do próton do α -C é, de fato, a etapa limitante da reação (passo III, **Esquema 3**); e que a transferência intramolecular desse próton foi calculada como um processo altamente energético e, portanto, inviável. Desta forma, a migração do α -C-H pode ocorrer por qualquer outra via mais favorável de baixa energia, como as propostas por Aggarwal ou McQuade (**Esquema 4**) ou por ambas. Sendo que, quando as condições permitirem, muito provavelmente ambos os processos ocorrerão concomitantemente, de acordo com a visão já unificada por Cantillo e Kappe ¹². Apesar de os cálculos teóricos gerados pelo grupo preverem a existência de ambas as propostas, eles conseguiram isolar apenas o intermediário hemiacetal protonado (**8** - etiquetado) de McQuade por ESI-MS (**Figura 3**) ¹³.

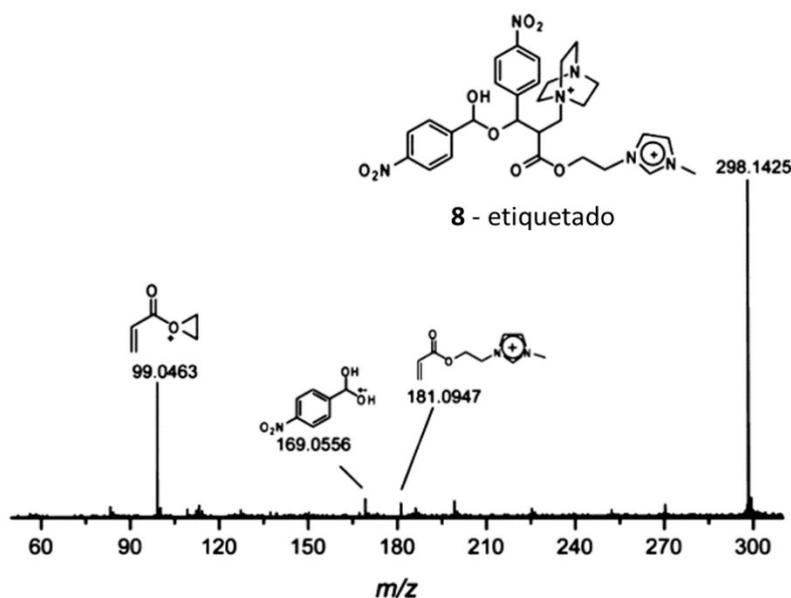
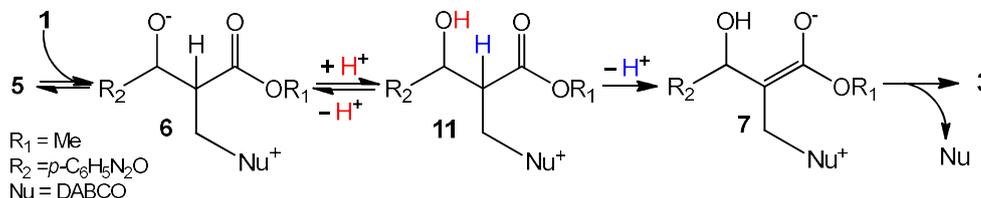


Figura 3: Intermediário **8** de McQuade com etiqueta de carga imidazólica isolado por ESI(+)-MS/MS com m/z 298, conforme publicado por Neto e colaboradores.¹³

Por outro lado, dois pesquisadores, Plata e Singleton ¹⁴, publicaram um trabalho refutando as propostas mecanísticas de Aggarwal ¹⁰ e McQuade ^{9, 11} para o passo III (**Esquema 4**), discutidas até então. Baseados em análise de RMN e cálculos teóricos, por meio de uma combinação de sondas mecanísticas – observação de intermediários, geração independente e partição de intermediários, medidas termodinâmicas e cinéticas das reações principal e colaterais, incorporação isotópica a partir do solvente e efeitos isotópicos cinéticos, com o intuito de definir o mecanismo e um perfil de protótipo de mecanístico experimental de energia livre Gibbs para a reação de MBH em metanol – a dupla propôs um novo mecanismo fundamentado em equilíbrios ácido-base e não por um processo de transferência de prótons, como se tem sugerido. O **Esquema 5** traz um resumo simplificado da proposta dos autores. O aldolato **6**, gerado a partir da reação de adição reversível do acrilato **5** ao aldeído **1**, estaria em equilíbrio com o novo intermediário **11**, sendo o metanol o catalisador ácido-base da reação. Em seguida, uma

metoxila, atuando como base de Brønsted-Lowry, atacaria o próton do α -C do intermediário **11**, levando à formação do enolato **7**, que sofre uma eliminação E_1cB para regenerar o nucleófilo e produzir o aduto **3** de MBH. Salienta-se que Harvey e Sunoj³, por meio de cálculos teóricos e técnica mais robustas, teceram considerações corroborando as idéias contidas na proposta de Plata e Singleton¹⁴.



Esquema 5: Mecanismo simplificado de ácido-base para a reação de MBH proposto por Plata e Singleton.¹⁴

Na mesma linha de Neto¹³ e como intuito de contestar as posições de Plata e Singleton¹⁴, Coelho e colaboradores¹⁵ fizeram uma investigação aprofundada sobre o mecanismo da reação clássica de MBH com reagentes (aldeído e acrilato) neutros e etiquetados com carga de íon metilimidazólico, bem como a sua versão aza-MBH, usando espectrometria de massa com ionização por electrospray (ESI-MS). A ação de co-catalisadores de reagentes marcados com carga (cátion metilimidazol) foi também avaliada. Para ambas as reações etiquetadas (MBH / aza-MBH), a maioria dos reagentes, intermediários e adutos finais foram eficientemente detectados na forma de íons abundantes com cargas duplas e simples; e que suas taxas de conversão se mostraram mais rápidas quando comparadas com a reação neutra, indicando um papel dualístico para o acrilato etiquetado. Este atua como reagente e co-catalisador devido à inerente natureza de coordenação iônica do íon metilimidazólico ligado ao acrilato, que estabiliza os intermediários zwitteriônicos e reagentes, por meio de diferentes tipos de pares iônicos de coordenação. Para reforçar suas convicções mecanísticas, o grupo de Coelho monitorou todos os componentes figurantes em ambas as reações (clássica de MBH e aza-MBH) ao longo do tempo utilizando-se da técnica de ESI(+)-MS. A **Figura 4** mostra o gráfico cinético do monitoramento para a reação clássica de MBH e os sinais de m/z com as estruturas moleculares dos respectivos componentes reacionais etiquetados ou protonado. Semelhante à Neto¹³, no que se refere à transferência do próton do α -C, o grupo também identificou apenas os intermediários hemiacetais de McQuade, tanto da reação clássica de MBH como na versão aza-MBH.¹⁵

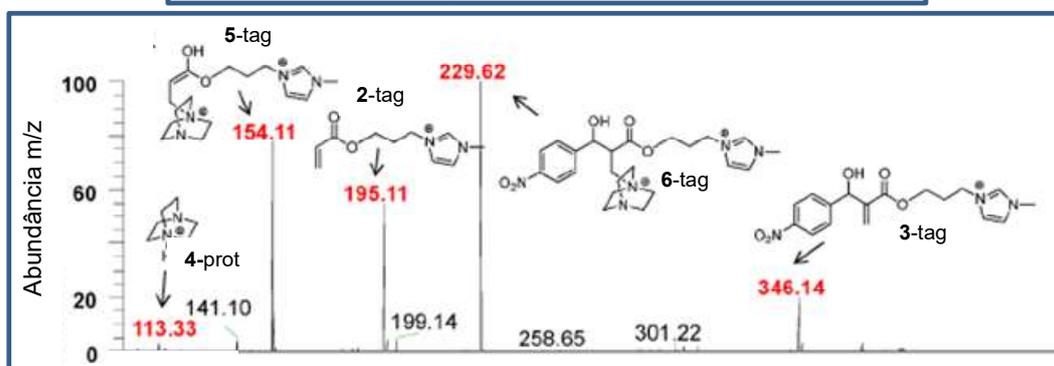
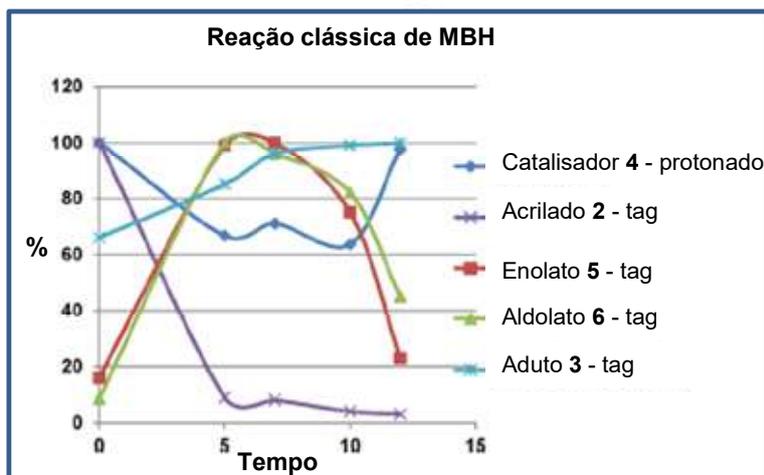


Figura 4: Monitoramento por ESI (+) – MS ao longo do tempo da reação clássica de MBH, conforme Coelho e colaboradores.¹⁵

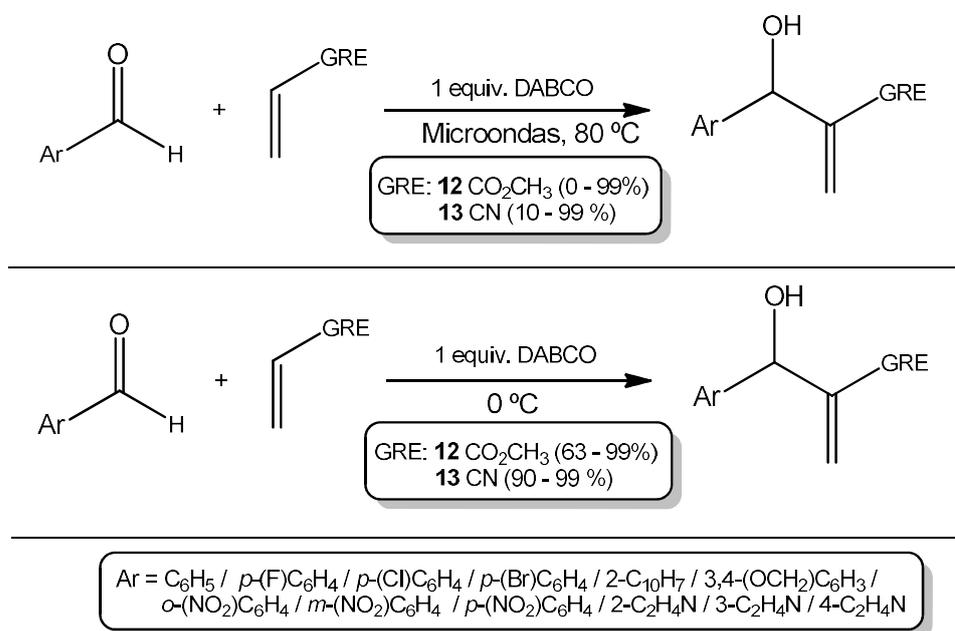
Com se pôde perceber, a reação de MBH, à despeito de já ser conhecida há cinco décadas, vem recebendo considerável atenção por parte dos químicos orgânicos, basicamente por apresentar características fundamentais para um método sintético. Apesar de toda a controvérsia sobre as etapas de seu mecanismo, em termos práticos e experimentais, a reação de MBH tem tido excelentes conversões e seletividade de síntese. Somam-se ainda as qualidades de ser regio, quimio e enantiosseletiva; ter economia de átomos; requerer condições reacionais brandas – em resfriamento, aquecimento convencional ou micro-ondas – formar moléculas polifuncionalizadas que, através de sucessivas interconversões de grupos funcionais, podem permitir o acesso a importantes intermediários sintéticos. O potencial desta reação é muito grande, particularmente no que se refere ao controle estereoquímico. Além do mais, observa-se que na síntese do aduto **1** – álcool alílico – leva à formação de pelo menos um centro estereogênico.^{5, 6}

Apesar de todas as qualidades apresentadas, a reação de MBH possui como desvantagens a baixa reprodutibilidade frente a variações de substratos eletrofílicos, longos tempos reacionais e baixos rendimentos em alguns casos e uso estequiométrico do catalisador.¹⁶ No entanto, estes parâmetros desfavoráveis vêm sendo solucionados por melhoramento de técnicas de sínteses, como por exemplo, o trabalho de Vasconcelos e colaboradores¹⁷, que publicou seus resultados de síntese da reação de MBH

¹⁶ Vasconcellos, M. L. A. A.; Lima-Junior, C. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3954.

¹⁷ 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*, 2220

por Irradiação de Microondas ou à temperatura baixas. Como se pode perceber na **Esquema 6**, os autores reagiram doze aldeídos aromáticos com acrilato de metila ou acrilonitrila e obtiveram os respectivos adutos **12** e **13**. Com o uso de micro-ondas, para os adutos **12**, contendo grupamento nitro ($-\text{NO}_2$) e piridínio ($-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), os rendimentos foram excelentes (99%) e com tempos que variaram de 5 a 10 minutos; porém para as reações com aldeídos sem grupamentos (benzaldeído) ou com grupamentos halogênicos ou com alcooxílico (piperonal), não foram obtidos nenhum rendimento ao longo de 2 horas de reação. Os autores justificaram a ausência de rendimento pela possível degradação do DABCO ou mais, provavelmente, pela inversão do equilíbrio dessas reações devido à elevação da temperatura. Por outro lado, a síntese dos adutos **13** por micro-ondas variaram de bons (63%) a excelentes (99%), com exceções dos adutos dos aldeídos bicíclico (10%) e piperonal (traços); para tempos de reações que variaram entre 1,5 minutos à 120 minutos. Na condição de reações à baixa temperatura (0°C), os autores aplicaram o conhecimento relatado por Cantillo e Kappe ¹² sobre a influência do termo entrópico ($-T \Delta S > 0$) e obtiveram rendimentos excelentes para os adutos **13** de 90% a 99%. No entanto, os tempos de reações foram muito variados, de 15 minutos para o aduto derivado do aldeído *p*- $(\text{NO}_2)\text{C}_6\text{H}_4\text{CHO}$ e de 3 dias para o derivado do piperonal [3,4-(OCH_2O) $\text{C}_6\text{H}_3\text{CHO}$]. Nessa mesma condição, os rendimentos para os adutos **12** variaram de bons a excelentes (63% a 99%), mas os tempos reacionais maiores. Variaram de 2 horas para os adutos derivados dos aldeídos 3- $\text{C}_5\text{H}_4\text{NCHO}$ e 4- $\text{C}_5\text{H}_4\text{NCHO}$ a 16 dias para o derivado do aldeído naftílico 2- $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CHO}$.¹⁷

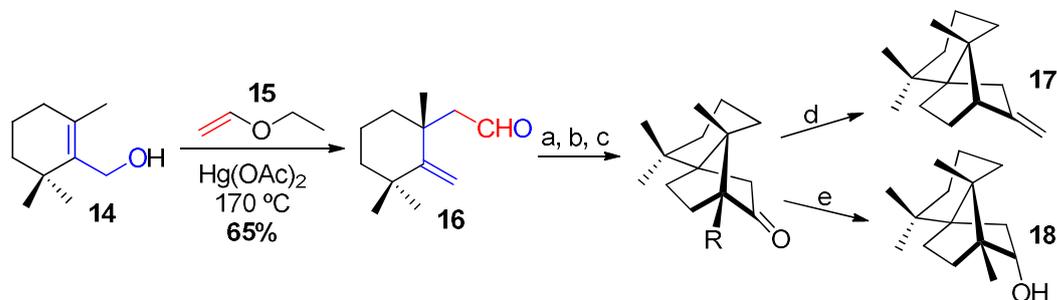


Esquema 6: Síntese otimizada de adutos de MBH com uso de micro-ondas ou à temperatura baixa.¹⁷

1.2 – REARRANJO DE CLAISEN DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN

Álcoois alílicos, quando tratados com reagentes adequados, podem gerar o precursor base do rearranjo de Claisen – o alil vinil eter –, como se pode observar na publicação de Shrikrishna e

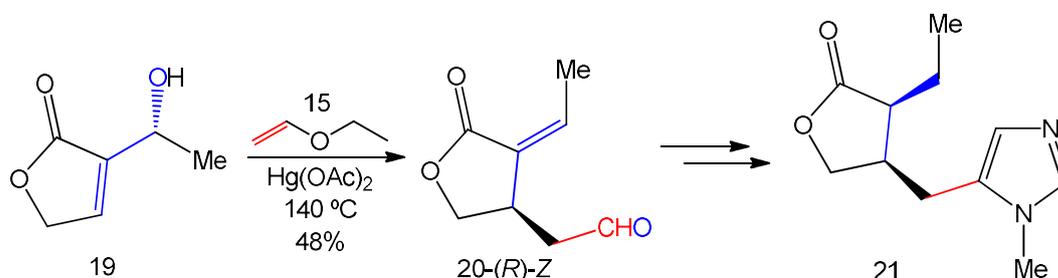
colaboradores, que aproveitaram da presença do carbono estereogênico do álcool **14** e fizeram a primeira síntese dos sesquiterpenos (\pm)-miltayl-8-eno **17** e (\pm)-6-epijunicedranol **18**, por meio do rearranjo de *Hurd-Claisen*¹⁸ (RHC). Em um mesmo frasco reacional, os autores reagiram ciclogeraniol **14** com etil vinil éter **15**, catalisado por acetato de mercúrio II, à 170 °C, e obtiveram o aldeído γ,δ -insaturado **16**, com rendimento de 65% (**Esquema 7**).¹⁹



(a) $\text{CH}_2=\text{C}(\text{R})\text{-MgBr}$, (R = H ou Me); (b) PCC, NaOAc; (c) $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 ; (d) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ (e) Li, Liq NH_3

Esquema 7: Síntese do aldeído γ,δ -insaturado, via rearranjo de *Hurd-Claisen*, a partir de álcool alílico, como intermediários da síntese total de dois sesquiterpenos.¹⁹

Com protocolo semelhante ao do grupo de Srikrishna¹⁹, para obter o aldeído γ,δ -insaturado, Büchi e colaboradores²⁰ fizeram a síntese total da Pilocarpina – agente terapêutico indicado para o tratamento do glaucoma –, partindo-se também de álcool alílico. Os autores trataram o álcool alílico **19** com etil vinil éter **15**, catalisado por acetato de mercúrio II, à 140°C e obtiveram uma mistura diastereomérica de aldeídos γ,δ -insaturados, com rendimento de 48% do isômero de interesse **20-(R)-Z**. De posse do aldeído de interesse **20-(R)-Z**, o grupo precisou de mais três etapas para se alcançar a molécula da pilocarpina **21** (**Esquema 8**).



Esquema 8: Síntese do aldeído γ,δ -insaturado, via rearranjo de *Hurd-Claisen*, a partir de álcool alílico, como intermediários da síntese total da pilocarpina.²⁰

Utilizando-se de álcool alílico como precursor de carbono estereogênico e da transferência estereocontrolada do rearranjo de Ireland-Claisen²¹, James Leahy e colaboradores²² desenvolveram um protocolo de síntese para a formação de dois canabinoides Δ^9 -tetrahydrocannabinol – THC ($-$)-**30** e canabidiol – CBD ($-$)-**32**. O objetivo dos autores seria a síntese de análogos mais potentes para uso terapêutico contra a ameba *Naegleria Fowleri*, causadora de degeneração cerebral, com letalidade de 97% dos infectados. Os autores partiram de uma molécula acessível comercialmente o oliventol **22** e,

¹⁸ Hurd, C. D.; Maxwell, A. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1938**, 60, 1905

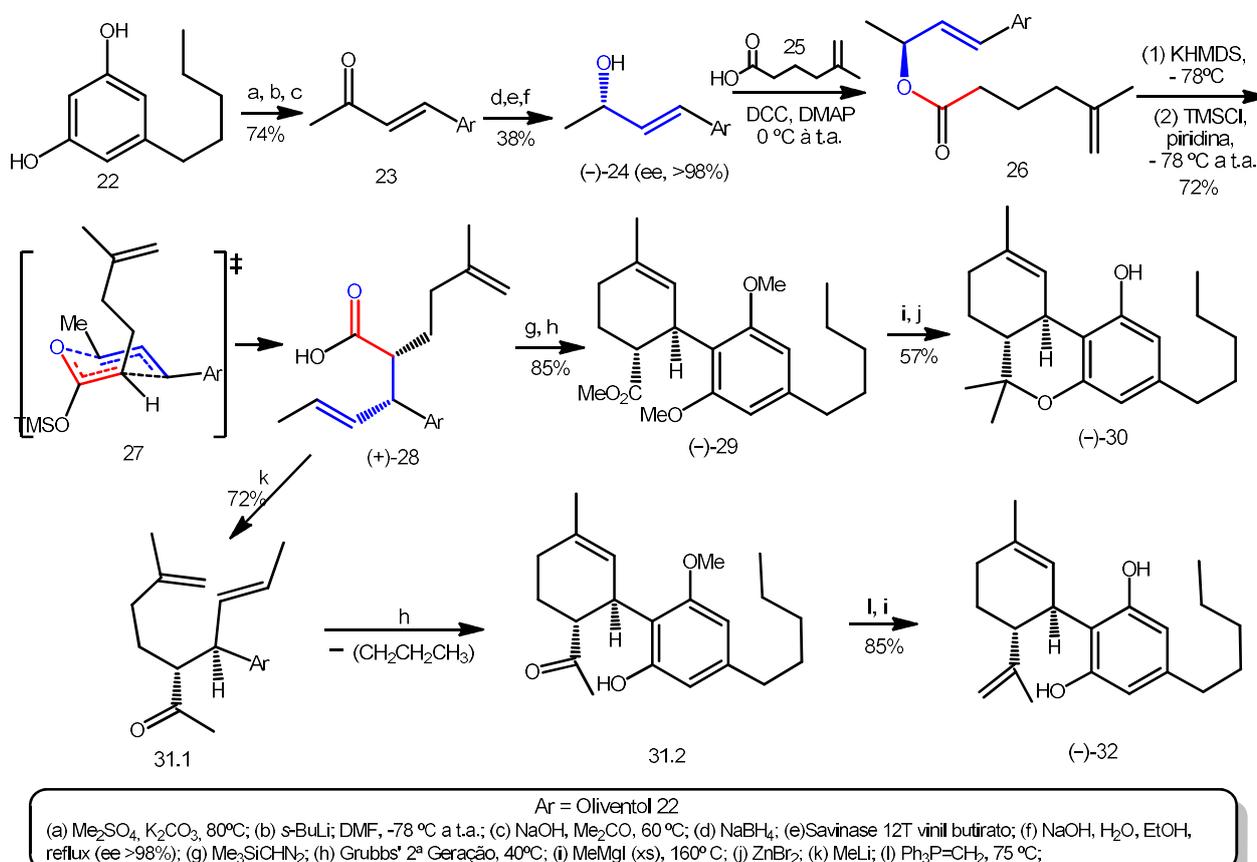
¹⁹ Srikrishna, A.; Yelamagad, C. V.; Kumar, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, **1999**, 2877.

²⁰ Home, D. A.; Furgmann, B.; Yakushijin, K.; Büchi, G. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 62.

²¹ Ireland, R. E.; Mueller, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5897.

²² Shultz, Z. P.; Lawrence, G. A.; Jacobson, J. M.; Cruz, E.; Leahy, J. W. *J. Org. Lett.*, **2018**, 20 (2), 381.

após 6 etapas de reações, geraram o álcool alílico de interesse (-)-**24** (ee, > 98%). De posse do álcool, iniciou-se o tratamento para o rearranjo de Ireland-Claisen. Fez-se a acilação de (-)-**24** com a molécula do ácido **25** de forma suave (de 0 °C a t.a.), na presença de diciclohexilcarbodiimida (DCC) catalisada por 4-dimetilaminopiridina (DMAP), para a obtenção da molécula **26**. O meio foi então tratado com a base hexametildissilazida de potássio (KHMDS), à -78 °C, seguida da adição do grupo de proteção (cloreto de trimetilsilano - TMSCl), em piridina, e elevação à temperatura ambiente (t.a.). Esse protocolo possibilitou a geração do carboxilato γ,δ -insaturado, com dois estereocentros, passando pelo ET do rearranjo de Ireland-Claisen **27**, com rendimento de 72% da molécula (+)-**28**, a partir do álcool alílico (-)-**24**. Em seguida, o carboxilato (+)-**28** foi transformado nos canabinoides (-)-**30** e (-)-**32**, após algumas etapas (Esquema 9).²²



Esquema 9: Síntese total dos canabinóides Δ^9 -tetrahydrocannabinol (-)-**30** e canabidiol (-)-**32**. Utilizou-se da variante Ireland-Claisen para se fazer o rearranjo.²²

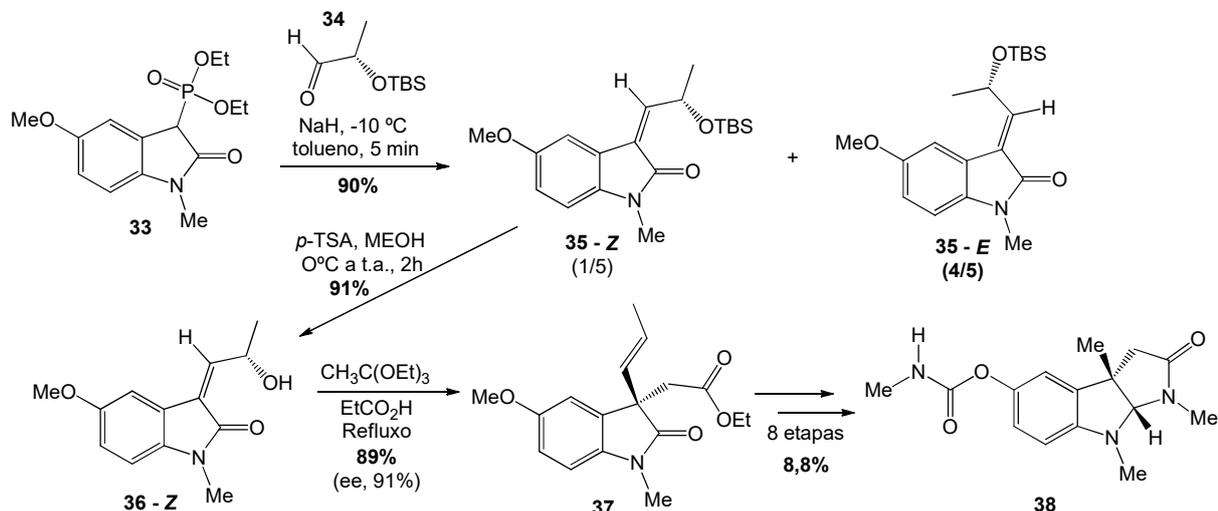
Pandey e colaboradores²³, utilizando-se das propriedades enantioméricas dos álcoois alílicos **36** (*Z* e *E*) e das qualidades de transferência de estereoquímica do rearranjo de Claisen, publicaram um trabalho sobre rotas sintéticas diastereosseletivas (>99%) capazes de construir todos os estereocentros quaternários de carbono enantiomericamente puros na posição C-3 de lactamas cíclicas por meio de rearranjo [3,3]-sigmatrópico de *Johnson-Claisen*^{24, 25}, a partir das correspondentes lactamas γ -hidroxi-

²³ Pandey, G.; Khamrai, J.; Mishra, A. *Org. Lett.*, **2018**, 20, 166.

²⁴ Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T.-T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 741;

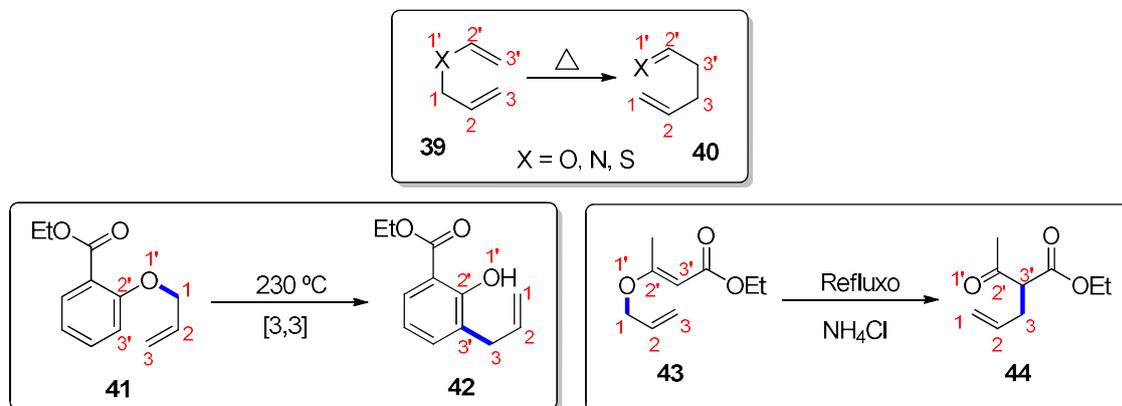
²⁵ Fernandes, R. A.; Chowdhury, A. K.; Kattanguru, P. *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 14, 2833.

α,β -insaturadas **36**. Salienta-se que a molécula **36-Z** foi gerada a partir do diastereoisômero minoritário **35-Z** (razão 1:4). Para demonstrar a eficiência do método, o grupo fez a síntese total do alcaloide (-)-fisostigmina **38** e obteve rendimentos globais superiores a 8,8 %, após oito etapas, contadas a partir do precursor **37** (**Esquema 10**).²³



Esquema 10: Síntese total do alcaloide (-)-Fisostigmina, utilizando-se de álcool alílico como intermediário precursor de carbono enantiomérico e de rearranjo de *Johnson-Claisen* como transferidor de estereoquímica para a construção do anel lactâmico **38**.²³

Rearranjos semelhantes a esses, com obtenção de carbonilas γ,δ -insaturadas **40**, foram publicados pela primeira vez em 1912, por Ludwig Claisen.²⁶ Originalmente suas reações foram descritas como “isomerização térmica” de alil vinil éter **39** – ou derivações análogas contendo nitrogênio ou enxofre – para proporcionar as correspondentes moléculas bifuncionalizadas **40**. A publicação original essencialmente descreveu o processo do éster alilfeniléter **41** ao seu isômero éster alilfenol **42**. Entretanto, somente com a descrição da transformação do éster *O*-alil acetoacético **43** ao seu isômero *C*-alilado **44**, na presença de cloreto de amônio (NH_4Cl), sob refluxo, foi que o rearranjo térmico [3,3]-*sigmatrópico* de alilviniléteres para as correspondentes carbonilas γ,δ -insaturadas passou a ser chamado de rearranjo de Claisen (**Esquema 11**).^{27, 28}



²⁶ Claisen, L. *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157.

²⁷ Castro, A. M. M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939.

²⁸ Rehbein, J.; Hiersemann, M. *Syntesys*, **2013**, *45*, 1121.

Esquema 11: Rearranjo térmico *[3,3]-sigmatrópico* de Claisen publicado em 1912 por Ludwig Claisen.^{26, 27, 28}

O mecanismo atualmente aceito do rearranjo de Claisen pode ser descrito como um rearranjo *[3,3]-sigmatrópico* suprafacial, concertado e termicamente permitido – conforme regras de simetria propostas por Woodward e Hoffmann³² [$\sigma_s^2 + \pi_s^2 + \pi_s^2$] – e não sincronizado. Esse rearranjo, de natureza pericíclica, é um processo unimolecular, com parâmetros de ativação de entrópico negativo, que sugere um estado de transição (ET) conformacionalmente restritivo ($\Delta H^\ddagger = 30.6$ kcal/mol, $\Delta S^\ddagger = -7.7$ cal/K·mol).^{28,29,30} Isso porque as estereosseletividades observadas em várias reações de moléculas substituídas levam à dedução de que o ET para esta transformação é preferencialmente na conformação cadeira em detrimento da bote, cuja diferença de estabilidade é de 6,6 kcal/mol em favor da conformação cadeira.³¹

A **Figura 5** mostra um resumo desse rearranjo pericíclico unimolecular, cujo movimento suprafacial, concertado e assincrônico, indicados pelas setas, se desenvolvem pela interação eletrônica dos orbitais moleculares dos $C^3-C^{3'}$, em fase, levando a formação da ligação σ , passando pela reorganização das duplas $C^2=C^{3'}$ e $C^2=C^3$ dos orbitais p puros para as novas ligações duplas nas posições $C^1=C^{2'}$ e $O^1=C^2$, de hibridização sp^2 , e pelo rompimento da ligação polarizada σ entre o O^1 e o C^1 (sp^3).^{28, 32}

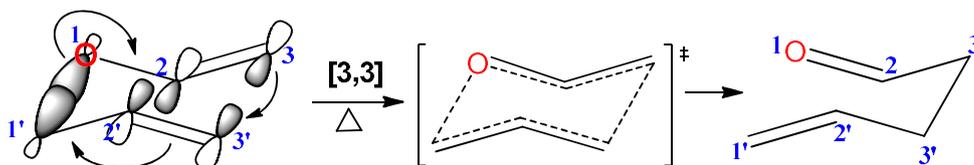


Figura 5: Percepção do rearranjo térmico *[3,3]-sigmatrópico* unimolecular, suprafacial, concertado, não sincronizado, de conformação preferencial cadeira e termicamente permitida.^{28,32}

A despeito da grande evidência em favor do ET na conformação cadeira para o rearranjo de Claisen, há publicações de reações estereosseletivas que são melhores explicadas por rearranjos de ET na conformação em bote. É o caso da publicação de Houk e colaboradores, que avaliou a origem das preferências de bote ou cadeira no rearranjo de Ireland-Claisen (RIC) de ésteres cicloexenil **46**, por meio de estudos teóricos para justificar os resultados encontrados na literatura constantes da **Esquema 9**.³³ O grupo de Houk conclui que os cálculos de mecânica quântica, para o modelo escolhido, forneceram explicações boas sobre as estereosseletividades do RIC presentes no **Esquema 12**. Dos ET's previstos para o rearranjo dos cicloexenil-silil enol éteres **45**, os três modelos da **Figura 6** são os de menor energia, capazes de justificar as respectivas estereosseletividades. Neles estão presentes as conformações cadeira ou bote envolvidos no ET das porções alílica e aliloílica do rearranjo e os arranjos *syn* e *anti* de meia-cadeira (ou cadeira torcida) da porção cicloexenil. As interações estéreas entre os substituintes das porções aliloílica e do anel cicloexenil influenciam as preferências de conformações. De modo geral, o rearranjo do sistema cicloexenil favorece o ET na conformação *anti*-cadeira; mas na ausência de substituintes em R_2 , a conformação *anti*-cadeira e *syn*-bote tendem a ter

²⁹ Gajewski, J. J. *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 219.

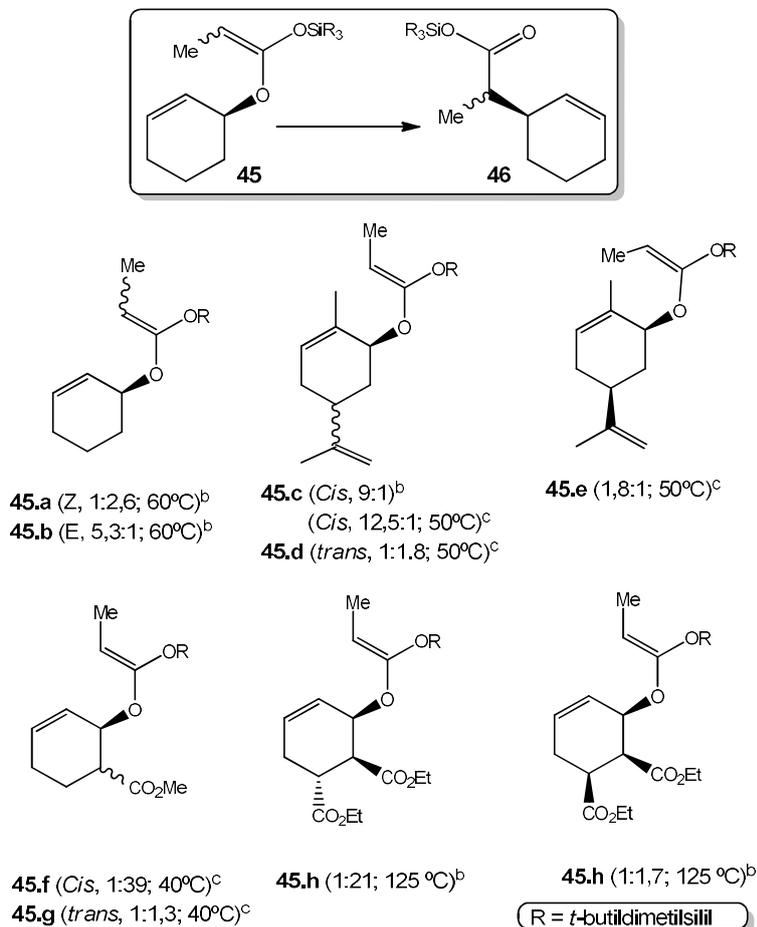
³⁰ Schuler, F. W.; Murphy, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 3155.

³¹ Houk, N. K.; Vance, R. L.; Rondon, N. G.; Borden, W. T.; Komornicki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2314.

³² Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 781.

³³ a) Houk, N. K.; Khaledy, M. M.; Kalani, M. Y. S.; Khuong, K. S. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 572; *Apud:* b) Ireland, R. E.; Wipf, P.; Xiang, J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3572-3582. c) Neier, R. Unpublished results. d) Velker, J.; Roblin, J.P.; Neels, A.; Tesouro, A.; Evans, H.S.; Klauer, F.G.; Gehrke, J.S.; Neier, R. *Synlett* **1999**, 925.

ET's de menor energia. A adição de substituinte em R_2 impõe uma preferência para as conformações cadeira, particularmente para a *anti*-cadeira, quando há substituinte em *cis* C_5 . Por outro lado, com substituintes em *trans* C_5 , as conformações *syn* tornam-se mais favorecida, de modo que desestabiliza o ET cadeira, e leva a reduzir a diferença de seletividade entre os ET's *syn*-cadeira e *syn*-bote.



Esquema 12: Seletividade cadeira/bote nos rearranjos de Ireland-Claisen de esteres de cicloexenil siliil cetona, coletados da literatura para avaliar a preferência da conformação cadeira ou bote no estado de transição. Adaptado de Houk e colaboradores.³³

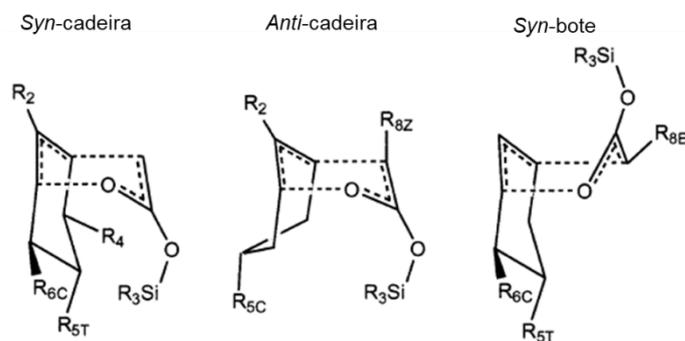


Figura 6: Modelos de estados de transição - ET idealizados e posições de substituintes que favorecem uma particular geometria de ET do RIC em cicloexenil esteres, adaptado de Houk e colaboradores.³³

Adutos de MBH 3-hidroxi-2-metileno-alcanoatos (carboxilatos de MBH **12**) e 3-hidroxi-2-metileno-alcanonitrilas (nitrilas de MBH **13**) são alcoóis alílicos funcionalizados e têm se mostrado importantes plataformas estruturais para serem utilizadas em rearranjos de Claisen, permitindo assim transferência

de estereoquímica e sínteses estereosseletivas de diferentes moléculas multifuncionalizadas, que dão acesso a vários compostos naturais enantiomericamente ativos. Tais protocolos têm sido utilizados na preparação de alcenos trissubstituídos **49** e **50**, com isomeria *E* e *Z*, cujos direcionamentos regioquímicos são focos de estudos de alguns centros de pesquisadas como os grupos de Das, Basavaiah e Kim.^{34, 35, 36, 37, 38 e 39}

Das e colaboradores^{34, 35} publicaram o desenvolvimento de uma metodologia para a conversão estereosseletiva de adutos de MBH em diastereoisômeros (*E* e *Z*) de alcenos trissubstituídos provenientes de rearranjo de *Johnson-Claisen* (RJC). Para tanto, o grupo reagiu álcoois alílicos de MBH **47a-47j** em trietilortoacetato **48**, sob refluxo, catalisados por NaHSO₄-SiO₂³⁴ ou I₂-SiO₂³⁵ e gerou produtos de RJC (PRJC) **49a-49j**, com rendimentos entre 76% a 89% para o primeiro catalisador e 70% a 91% para o segundo. Para ambos os catalisadores, as proporções isoméricas determinadas por RMN ¹H foram as mesmas. Os autores relataram que, quando o álcool **47** continha éster como grupo retirador de elétrons (GRE) e R um grupamento arila, a estereosseletividade se direcionava intensamente para a formação do alceno trissubstituído **49** de configuração *E*; contudo se o R fosse um grupo alquila, ocorria uma inversão de direcionamento estérico e a prevalência do alceno **49** passava a ser a configuração *Z*. Por outro lado, se fosse a molécula **50**, com uma nitrila como GRE, o direcionamento estereosseletivo se tornava absoluto (100%) para a configuração *Z*, para qualquer substituinte R alquila ou arila (**Tabela 1**).

No trabalho de Basavaiah e colaboradores³⁶, encontram-se resultados de direcionamento estereoquímico semelhantes aos apontados por Das. O grupo de Basavaiah reagiu diversos carboxilatos de MBH **51**, oriundos de aldeídos alifáticos (**i a iv**) e aromáticos (**v a viii**), com trietilortoacetato **48**, catalisados por ácido propiônico e obtiveram-se os respectivos PRJC **44-E/Z** (alcenos trissubstituídos), com rendimentos que variaram entre 70% a 85% para os produtos alquílicos **52.i-iv** e 78% a 87% para os aromáticos **52.v-viii**. Para os **52** com substituintes alquílicos (**i a iv**), os alcenos trissubstituídos foram estereosseletivos para o diastereoisômero de configuração *Z* (*Z/E* = 74-80 / 26-20); porém, para os **52** com substituintes arilas (**v a viii**), obteve-se o direcionamento estérico para a configuração *E* (*E/Z* = 73-80 / 27-20) (**Tabela 2**).

O grupo de Basavaiah^{36, 37} propôs uma explicação para os resultados de seus achados. Segundo os autores, os resultados de estereosseletividade são devido à competição de dois efeitos de tensões estéricas (1,2-*trans* versus 1,3-*cis*) na estabilização do ET do anel de seis membros no RJC, conforme os modelos I, II, III e IV de ET's do **Esquema 13**. Quando R é um substituinte alquílico **52.i-iv**, forma-se preferencialmente o diastereoisômero *Z*, devido à tensão 1,3-*cis* com a etoxila em pseudoaxial ser maior que a 1,2-*trans* com o grupo éster em pseudoequatorial (modelos I e II). Por outro lado, se R for um substituinte arila, a tendência é a formação da configuração isomérica *E* (modelos III e IV), pois a tensão 1,2-*trans*, proveniente da interação da nuvem de elétrons π aromática com o grupo metoxicarbonil em pseudoequatorial, se torna mais importante que a 1,3-*cis* entre o anel aromático e a etoxila em pseudoaxial.

³⁴ Das, B.; Majhi, A.; Banerjee, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7619.

³⁵ Das, B.; Majhi, A.; Reddy, K.; Venkateswarlu, K. *J. Mol. Catal. A. Chem.* **2007**, *263*, 273.

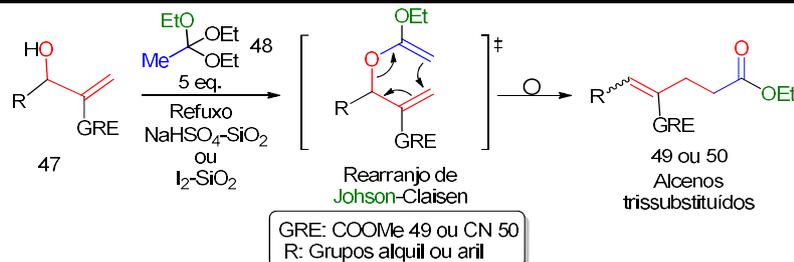
³⁶ Basavaiah, D.; Pandiaraju, S.; Krishnamacharylu, M. *Synlett.* **1996**, 747.

³⁷ Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*

³⁸ Basavaiah, D.; Lenin, D. V.; Devendar, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3538.

³⁹ Basavaiah, D.; Reddy, R. J.; Lenin, D. V. *Helv. Chim. Act.* **2010**, *93*, 1180.

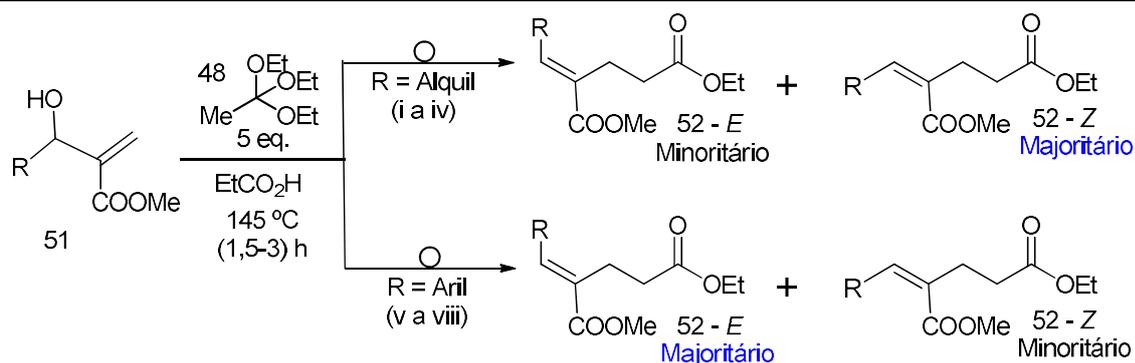
Tabela 1: Síntese estereosseletiva de alcenos trissubstituídos via rearranjo [3,3]-sigmatrópico de *Johnson-Claisen* a partir de carboxilatos e nitrilas de MBH, publicado por Das e colaboradores.^{34, 35}



Entrada	Adutos 47	PRJC (49 ou 50) ^a	Rendim.(%) (NaHSO ₄ -SiO ₂)	Rendim.(%) (I ₂ -SiO ₂)	<i>E:Z</i> ^b
a			89	91	81:19
b			88	88	85:15
c			86	85	79:21
D			83	82	80:20
e			80	73	22:78
f			79	74	25:75
g			84	82	0:100
h			81	80	0:100
i			87	85	0:100
j			76	70	0:100

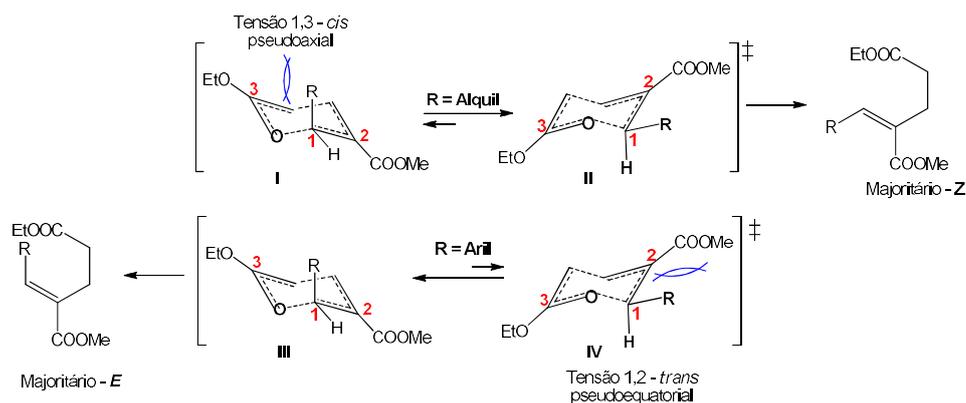
^a Determinação da razão *E:Z* foi feita por análise espectroscópica de RMN – ¹H.

Tabela 2: Síntese estereosseletiva de alcenos trissubstituídos por meio do rearranjo [3,3]-sigmatrópico de *Johnson-Claisen* a partir de carboxilatos de MBH, publicados por Basavaiah.³⁶



Entrada	Carboxilatos de MBH 51	PRJC 52	Rendimento %	E:Z ^a
i			70	26:74
ii			85	20: 80
iii			84	25: 75
iv			83	22: 78
v			78	80: 20
vi			87	75: 25
vii			85	73:27
viii			82	74:26

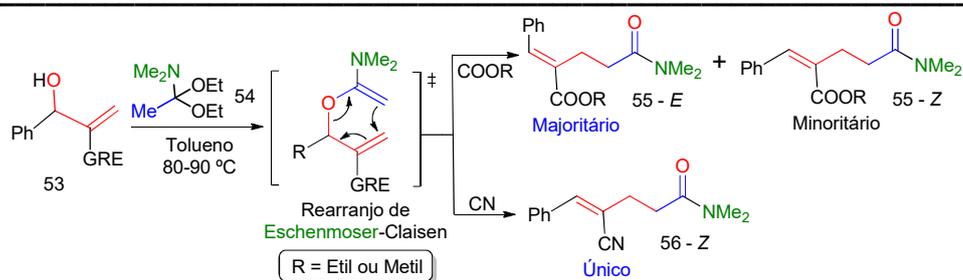
^a Determinação da razão E:Z foi feita por análise espectroscópica de RMN – ¹H.



Esquema 13: Modelo de estereosseletividade sugerido por Basavaiah devido à competição entre as tensões 1,2-*trans* pseudoequatorial e 1,3-*cis* pseudoaxial.^{36, 37}

Com o mesmo intuito, Kim e colaboradores⁴⁰ examinaram o direcionamento estereosseletivo de dois carboxilatos e uma nitrila de MBH, submetidas ao protocolo de rearranjo de *Eschenmoser-Claisen*⁴¹ (REC). Para tanto, eles reagiram adutos de MBH provenientes de benzaldeídos **53** com *N,N*-dimetilacetamida dimetilacetal [DMA-DMA] **54**, aquecidos (80 °C a 90 °C) em tolueno, e obtiveram os respectivos alcenos trissubstituídos **55** e **56**, com rendimentos próximos de 70% (**Tabela 3**). Ambos os alcenos carboxilados **47** tiveram direcionamento estérico em favor do diastereoisômero de configuração *E* (*E:Z* - 9:1), já o alceno com grupamento nitrila teve um comportamento oposto ao anterior, a estereosseletividade foi de 100% em favor da configuração *Z* (*E:Z* - 0:10).⁴⁰

Tabela 3: Síntese estereosseletiva de alcenos trissubstituídos por meio do rearranjo [3,3]-sigmatrópico de *Eschenmoser-Claisen* a partir de carboxilatos e nitrila de MBH.⁴⁰



Entrada	Carboxilatos de MBH 53	PRJC 55 ou 56	Rendimento %	<i>E:Z</i> ^a
A			70	9:1
B			69	9:1
C			71	0:10

^a Determinação da razão *E:Z* foi feita por análise espectroscópica de RMN - ¹H.

⁴⁰ Kim, J. N.; Kim, S. H.; Kim, J. M. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 2093.

⁴¹ Meerwein, H.; Florian, W.; Schön, N.; Stopp, G. *Liebigs Ann. Chem.*, **1961**, 641, 1.

A utilização de carboxilatos de MBH e nitrilas de MBH nas variantes do rearranjo de Claisen, a saber Johnson e Eschenmoser, está presente somente em trabalhos de alguns grupos de pesquisadores, como os de Das^{34, 35}, Basavaiah³⁶⁻³⁹ e Kim⁴⁰. Por outro lado, a utilização de adutos em rearranjos de *Hurd-Claisen* foi observada, até o momento, apenas no trabalho do grupo de Büchi²⁰ e o nosso grupo de pesquisas, nas dissertações de mestrado de Rodrigues⁴², em 2014, e Silva⁴³, em 2017.

Rodrigues⁴² estudou, em sua dissertação de mestrado, o rearranjo de *Hurd-Claisen* em adutos de MBH **59** (ésteres propílicos), num total de nove carboxilatos entre alifáticos e aromáticos. Os carboxilatos de MBH **59** foram sintetizados pela reação entre os respectivos aldeídos **57** (quatro alifáticos e cinco aromáticos) e acrilato de etila **58**, catalisados por DABCO **4**, à temperatura ambiente, para os alifáticos, e à 0 °C, para os aromáticos (**Tabela 4**), com exceção de um aduto aromático **59h** (com grupo NO₂) gerado por aquecimento assistido por micro-ondas (80 °C); obtiveram-se rendimentos que variaram entre 9%-90%, para os alifáticos, e 17%-98%, para os aromáticos. Em seguida, o autor reagiu cada aduto com etil vinil éter **15**, catalisado por acetato de mercúrio II (2,4 % molar) e chegou aos respectivos produtos de RHC **60-E/Z**, com rendimentos entre 75-97% para alifáticos e 45-70% para aromáticos. Quanto à diastereosseletividade, os derivados alifáticos tiveram seletividade moderada (*E/Z* = 3:1 – 7:1); já para os aromáticos, a seletividade foi relativamente alta (*E/Z* = 17:1 – 31:1). Como se pode observar em seus resultados, os alcenos trissubstituídos (PRHC) favoreceram o isômero de configuração *E*, resultado este que é tido como o primeiro exemplo de seletividade em favor deste isômero relatado para ésteres da MBH.

Silva⁴³ trabalhou, em sua dissertação de mestrado, também com o rearranjo de *Hurd-Claisen* em adutos de MBH alifáticos e aromáticos, semelhantes ao de Rodrigues⁴², mas com a ampliação do volume estérico do grupamento carboxilato (ésteres isobutílicos). Sintetizaram-se os carboxilatos de MBH **63** pela reação dos respectivos aldeídos **61a-j** (quatro alifáticos e seis aromáticos) com acrilato de isobutila **62**, catalisados por DABCO **4**, à temperatura brandas ou assistida por ultrassom (30–40 °C), conforme **Tabela 5**. Os rendimentos dos adutos variaram entre 11%-21%, para os alifáticos **61a-d**, e 62%-79%, para os aromáticos **61e-j**. Em seguida, os carboxilatos **61** foram submetidos ao RHC, reagindo-se cada aduto com etil vinil éter **15**, catalisados por acetato de mercúrio II (2,5 % molar), à temperatura de 100°C, e gerando-se os respectivos PRHC **64 – E:Z**, com rendimentos que variaram entre 56–65 %, para os alifáticos **64.a-d**, e 60-79 %, para os aromáticos **64e-j**. O comportamento diastereosseletivo foi semelhante aos publicados por Rodrigues⁴², principalmente para os derivados alifáticos **64a-d**, que tiveram seletividade moderada (*E/Z* = 3,4:1 – 5:1); para os aromáticos, a seletividade foi também alta (*E/Z* = 6:1 – 40:1), mas com razões diastereoméricas menores que as de Rodrigues⁴², quando comparados os substratos equivalentes. Percebe-se que todos os alcenos trissubstituídos **64** formados favoreceram o isômero de configuração *E*. Apesar disso, o grupamento carboxílico com a unidade isobutoxílica não ampliou a razão *E/Z* de diastereosseletividade proporcionalmente ao seu maior volume estérico, comparado com a unidade etoxílica usada por Rodrigues⁴²; em linhas gerais, os resultados de Silva⁴³ geraram razões com grandezas muito próximas

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

⁴³ Silva, S. V. Avaliação do efeito estérico no rearranjo de Hurd-Claisen em adutos de Morita-Baylis-Hillman. **2017**. 202f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade de Brasília, Brasília.

(PRHC alílicos) ou ligeiramente menores (PRHC aromáticos). Isso sugere que somente o efeito estérico não justifica a preferência pela configuração *E* e que há outra causa a ser somada para contribuição da estabilização do ET para a diastereosseletividade do rearranjo de *Hurd-Claisen*.

Tabela 4: Sínteses de carboxilatos de MBH (éster etílico) e dos respectivos produtos do rearranjo [3,3]-sigmatrópico de *Hurd-Claisen* apresentados na dissertação de mestrado de Rodrigues.⁴²

Rearranjo de *Hurd-Claisen*

Entrada	Aldeído 57	Adutos 59	PRJC 60-E/Z	<i>E:Z</i> ^c
a				3:1
b				7:1
c				3:1
d				3,5:1
e				31:1
f				17:1
g				17:1
h				24:1
i				27:1

^a 0°C para adutos de MBH aromáticos e à temperatura ambiente, para alifáticos;

^b O solvente da reação foi uma mistura de DMSO e água;

^c Determinação da razão *E:Z* foi feita por análise espectroscópica de RMN – ¹H;

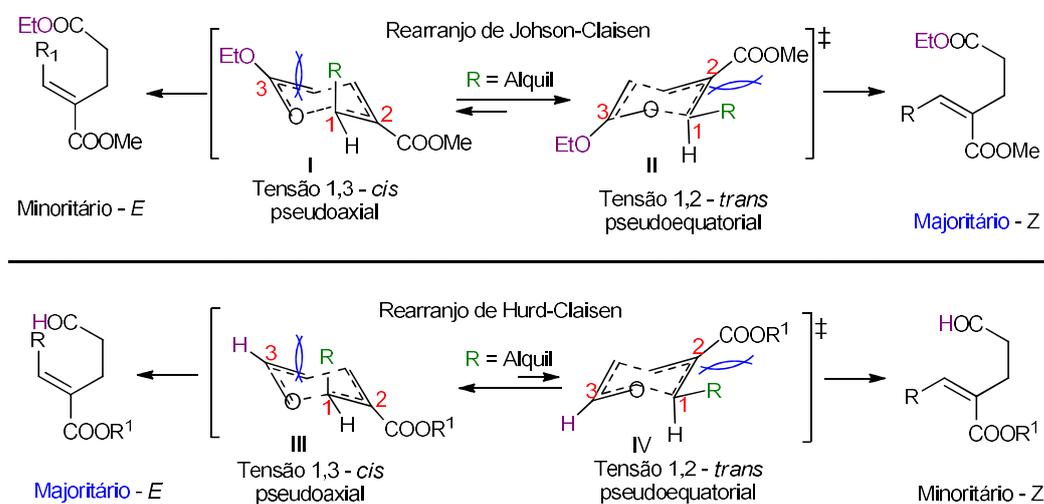
^d Aquecimento assistido por micro-ondas (80 °C).

Tabela 5: Sínteses de carboxilatos de MBH (ésteres isobutílicos) e dos respectivos produtos de rearranjo [3,3]-sigmatrópico de *Hurd-Claisen*, apresentados na dissertação de mestrado de Silva.⁴³

Entrada	Aldeído 61	Adutos 63 (%)	PRJC 64-E/Z	<i>E:Z</i> ^V
a		 20% ^{IV}	 57%	3,4:1
b		 21% ^{IV}	 57%	4,5:1
c		 21% ^{IV}	 56%	3,5:1
d		 11% ^{IV}	 65%	5:1
e		 56% ^{III}	 67%	19:1
f		 95% ^{III}	 66%	16:1
g		 72% ^I 80% ^{II} 88% ^{III}	 70%	12:1
h		 97% ^{II}	 62%	6:1
i		 14% ^{IV}	 75%	17:1
j		 15% ^{IV}	 79%	40:1

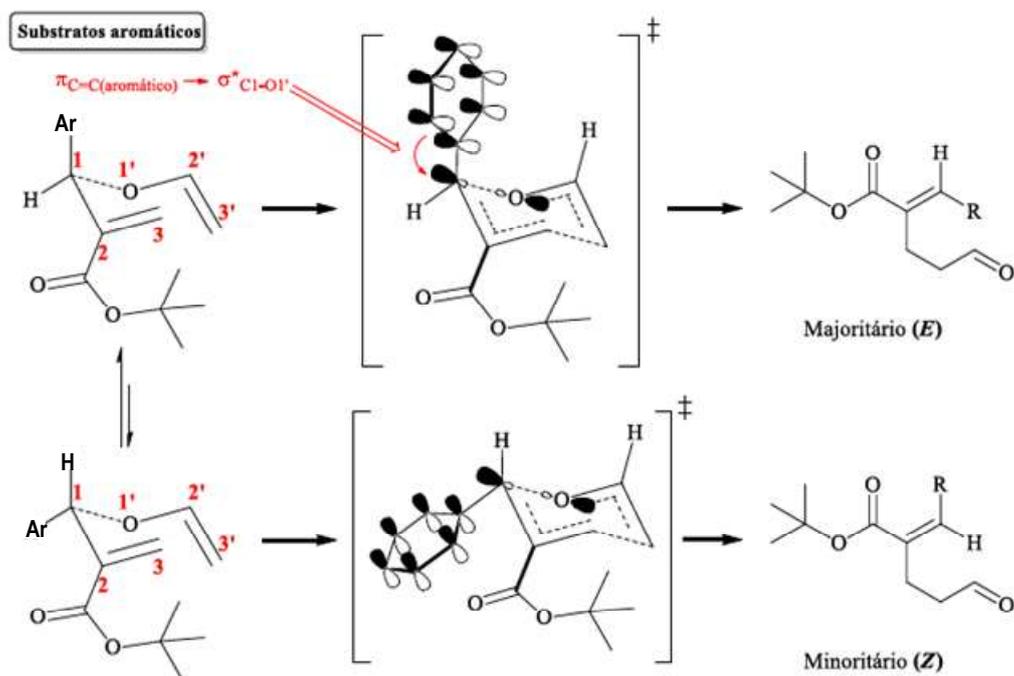
(I) t.a, 1,0 equivalente de DABCO e sem solvente; (II) t.a, 0,5 equivalentes de DABCO e sem solvente; (III) 0° C, 1,0 equivalente de DABCO e 0,5 ml/mmol de metanol; (IV) Ultrassom, 30-40 °C e 0,75ml/mmol de metanol; (V) Determinação da razão *E:Z* foi feita por análise espectroscópica de RMN – ¹H;

Comparando-se os resultados do RHC de Rodrigues⁴² e de Silva⁴³ – com os do RJC de Das³⁴,³⁵ e Basavaiah³⁶, observa-se que a estereosseletividade dos produtos de rearranjos dos carboxilatos de MBH alifáticos foram opostas. Rodrigues⁴², baseado no modelo de Basavaiah^{36, 37}, sugere que o estereodirecionamento se deve à substituição da etoxila no RJC pelo H no RHC, de menor volume estérico, na posição 3 da porção vinílica no ET (**Esquema 14**). Assim, como se pode observar nos ET's comparativos dessa figura, para R alquílico no RJC, a superioridade da tensão 1,3-*cis* diaxial da etoxila em pseudoaxial e o grupamento R em relação à tensão 1,2-*trans* do grupo carboxílico em pseudoequatorial e o grupo R (ET's - I e II) determinam o direcionamento para a configuração *Z*. Já no RHC, essa competição perde importância, pois a presença do H no lugar da etoxila alivia a tensão 1,3 – *cis* devido a redução estérica (ET - III) e transfere para a tensão 1,2-*trans* da porção alílica (ET - IV), o fator estérico determinante para conduzir a formação dos alcenos trissubstituídos alifáticos para o isômero majoritário *E*.



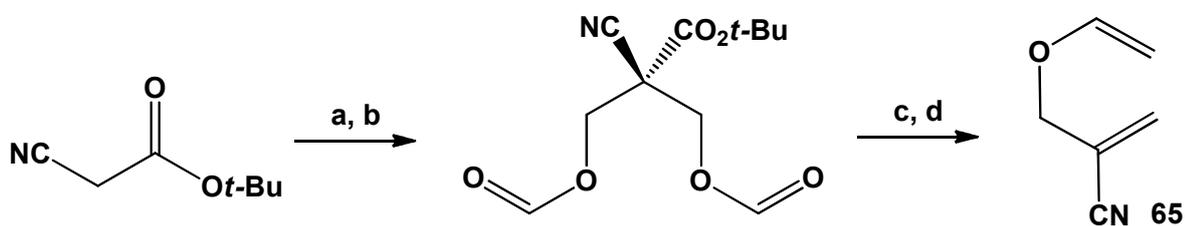
Esquema 14: Competição das tensões 1,3-*cis* pseudoaxial (diaxial) e 1,2-*trans* pseudoequatorial (alílica) no estado de transição para a diastereosseletividade observadas nos rearranjos de Johnson-Claisen e Hurd-Claisen em carboxilatos de MBH alifáticos.^{36, 37, 42}

Por outro lado, os resultados experimentais desses autores para a estereosseletividade dos RJC e RHC em carboxilatos de MBH aromáticos foram semelhantes, prevalecendo o isômero *E*.^{34-36, 42, 43} Silva⁴³ aponta, além da maior influência da tensão 1,2-*trans* (alílica) em relação à tensão 1,3-*cis* (diaxial) (ET - III e IV, **Esquema 14**), a manifestação de efeito anomérico na estabilização do ET na posição 1,3-*cis* (diaxial), o que favorece a formação do isômero *E*. Isso seria possível devido ao melhor alinhamento entre o orbital antiligante sigma da ligação O¹ e C¹ ($\sigma^*_{C^1-O^1}$) e o orbital π do anel aromático ($\pi_{C=C(\text{aromático})}$), em posição 1,3-*cis* pseudoaxial, em detrimento ao alinhamento inadequado dos orbitais $\sigma^*_{C^1-O^1}$ e $\pi_{C=C(\text{aromático})}$ em posição 1,2-*trans* pseudoequatorial. Essa situação leva a estabilização do estado de transição e facilita o direcionamento do rearranjo para a configuração *E* (**Esquema 15**).



Esquema 15: Efeito anomérico atuando na estabilização do ET que conduz ao produto majoritário no Rearranjo de *Hurd-Claisen* e *Johnson-Claisen* nos carboxilatos de Morita-Baylis-Hillman.⁴³

Sobre o uso de nitrilas de MBH no rearranjo de *Hurd-Claisen*, até onde o levantamento bibliográfico feito pode alcançar, há apenas um exemplo, publicado por Burrows e Carpenter, **Esquema 16**.⁴⁴ Neste trabalho, os autores relatam a dificuldade em preparar o éter vinílico da nitrila de MBH **65** pela reação de transvinilização com etil vinil éter catalisada por $\text{Hg}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ e utilizaram um rota de síntese alternativa para obtê-lo. Cabe, ainda, salientar que o éter vinílico de nitrila de MBH **65** preparado equivale a um aduto obtido entre acrilonitrila e formaldeído, o que leva a um produto sem isômeros geométricos. Este substrato foi utilizado no estudo da influência do posicionamento do grupo nitrila em cinética comparativa e evidenciou que a presença do grupo nitrila na posição 5 do alil vinil éter **65** faz com que o rearranjo de *Hurd-Claisen* seja 15,6 vezes mais rápido do que o rearranjo no etil vinil éter sem grupo nitrila.



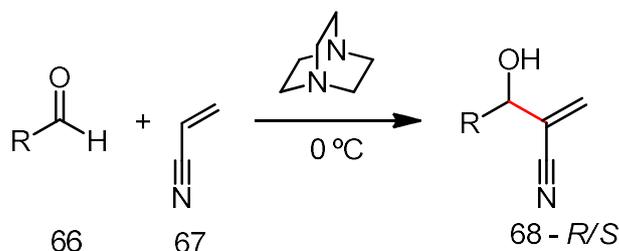
(a) H_2CO , H_2O , K_2CO_3 (b) HCO_2H , DCC (c) $\text{TsOH}/\text{PhH}/\text{aquecimento}$ (d) $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{u-CH}_2)(\text{u-Cl})\text{Al}(\text{CH}_3)_2$

Esquema 16: Síntese do éter vinílico de nitrila de MBH por rota alternativa para evitar a formação de subproduto de vinilação (polimerizações).⁴⁴

⁴⁴ Burrows, C. J.; Carpenter, B. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6983.

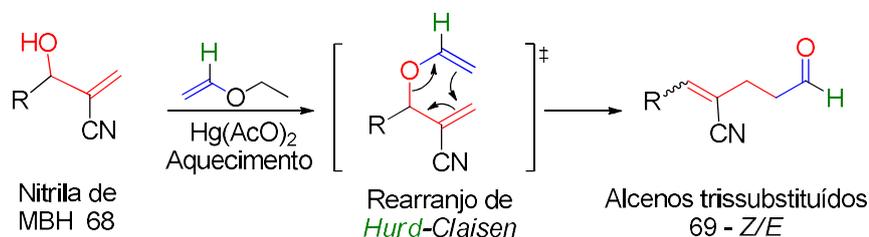
2 - OBJETIVOS

Com base no que foi apresentado na introdução, este trabalho de mestrado teve por objetivo geral estudar a viabilidade do rearranjo [3,3]-sigmatrópico de *Hurd-Claisen* em nitrilas de Morita-Baylis-Hillman sob aquecimento convencional, seguindo o procedimento em uso em nosso grupo de pesquisa, baseado na reação tandem transvinilação/rearranjo de *Hurd-Claisen*. Para tanto, o primeiro objetivo específico foi a preparação de nitrilas de MBH (**Esquema 17**).



Esquema 17: Reação de adição entre aldeído e acrilonitrila na presença de DABCO.

Em seguida, o segundo objetivo específico foi o estudo de otimização do rearranjo de *Hurd-Claisen* sob aquecimento convencional, pela ação de acetato de mercúrio (II) e etil vinil éter. Para tal, foram utilizadas técnicas de quimiometria de otimização por Superfície de Resposta com o intuito de compreender a influência das variáveis temperaturas, tempo reacional e concentração de catalizador na geração das respostas Conversão %, Seletividade % e Rendimento Teórico % para a transformação em estudo (**Esquema 18**).



Esquema 18: Rearranjo de *Hurd-Claisen* em nitrilas de MBH e os respectivos isômeros da reação.

3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 - PREPARAÇÃO DAS NITRILAS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN

A metodologia utilizada para a síntese dos adutos provenientes dos aldeídos aromáticos foi a descrita por Vasconcelos e colaboradores.¹⁷ Os adutos (**68a-f**) foram preparados pela reação entre os respectivos aldeídos **66** e a acrilonitrila **67**, catalisados por DABCO **4**, à 0 °C, de acordo com os tempos indicados na **Tabela 6**. A reação para o aduto **68a** teve o acréscimo de metanol. A estequiometria utilizada foi de 01 (um) equivalente molar de aldeído **66** e de DABCO e 05 (cinco) equivalentes molares de acrilonitrila **67**.

A síntese dos adutos alifáticos de MBH se baseou na metodologia proposta na publicação de Hill

e Isaacs 7. No entanto, para se padronizar procedimentos e possibilitar os efeitos de favorecimento da redução da temperatura sobre a Energia Livre de Gibbs ¹⁷, a temperatura utilizada no processo foi semelhante à síntese dos aromáticos, à 0 °C. Quanto à estequiometria, seguiram-se as mesmas proporções molares da síntese dos adutos aromáticos. Vale ressaltar que os tempos reacionais foram mantidos como no artigo de Hill e Isaacs ⁷ – consta na **Tabela 6** –, mas com 24 horas de reação já se observava quase a totalidade de conversão do produto. Essa percepção foi constatada pela mudança de estado físico do meio reacional de líquida para pastosa e pela análise comparativa de reagente e produto revelada por cromatografia em camada delgada (CCD).

Tabela 6: Rendimentos obtidos na formação das nitrilas de MBH, **68a-h**.

$$\text{R}-\text{CHO} + \text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{N} \xrightarrow[\text{0 } ^\circ\text{C}]{\text{4}}$$

66 **67** **R/S - 68**

	R	Tempo	Adutos (%)
a^a		72 h	80
b		20 h	99
c		4 h	91
d		3,5 h	92
e		25 min	75
f		15 min	85
g		104 h	75
h		104 h	85

^a Acrescentou-se ainda 5,0 ml de metanol e 3,6 mol % de HCl

Os rendimentos variaram de bom a excelente para os adutos sintetizados (**68a-h**). Usou-se tubo Schlenk como recipiente reacional adaptado em um sistema com duas caixas de isopor – uma dentro da outra –, contendo gelo na caixa interna. Isso possibilitou manter a temperatura próximo à 0 °C por 24 horas, em constante agitação. Essa condição elevou consideravelmente o rendimento, comparado ao processo inicialmente utilizado com apenas um isopor.

Todos os adutos de MBH preparados são moléculas conhecidas e foram caracterizados pelas seguintes técnicas espectroscópicas: ressonância magnética nuclear de ^1H (RMN ^1H) e de ^{13}C (RMN ^{13}C), Infravermelho (IV) e espectrometria de massa (EM).^{7, 17} Apesar dos dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C estarem descritos nos artigos científicos de referência, não há a atribuição dos sinais observados aos núcleos presentes nas estruturas químicas. Para realizar suas atribuições, foram realizados também experimentos de NOE e HSQC. Para exemplificar as caracterizações realizadas até então, serão discutidos os resultados obtidos para os adutos **68d** e **68h**, um aromático e um alifático, respectivamente.

3.1.1 – ANÁLISE DE ESPECTROS DE ADUTO AROMÁTICO

O espectro de RMN ^1H do aduto **68d** (**Figura 7**), proveniente do 4-clorobenzaldeído (**66d**), apresenta seis picos característicos. O duplete em 2,65 ppm, integrado para 1 hidrogênio, refere-se ao OH. O duplete em 5,28 ppm, com acoplamento de 3,6 Hz e integral para 1 (um) hidrogênio, é característico da formação do aduto de MBH, pois consiste no hidrogênio do carbono carbinólico. Na região entre 7,3 ppm e 7,4 ppm, observam-se os dois multipletos aromáticos com integração para 2 (dois) hidrogênios cada. O mais desblindado (7,37-7,38 ppm) corresponde aos hidrogênios ligados ao átomo de carbono *orto* com relação ao carbono ligado ao cloro, que sofre um maior efeito indutivo de desproteção do cloro. O outro multiplete (7,32-7,34) corresponde aos hidrogênios aromáticos ligados ao carbono *meta*. Os dois dupletos entre 6,0 ppm e 6,2 ppm, com integração de 1 (um) hidrogênio para cada, que acoplam em 2J com 1,5 Hz, correspondem aos hidrogênios geminais da olefina, que se encontram nessa região devido ao efeito de desproteção anisotrópico da ligação dupla. O mais desblindado (6,10 ppm) refere-se ao hidrogênio *cis* em relação à nitrila, pois sofre o efeito do cone de proteção da ligação tripla da nitrila. Já o segundo duplete (6,04 ppm), percebe-se o efeito de desproteção do cone da nitrila por estar em posição *trans*. Tais deduções foram confirmadas pela análise do espectro NOE do aduto **68d** (**Figura 8**).

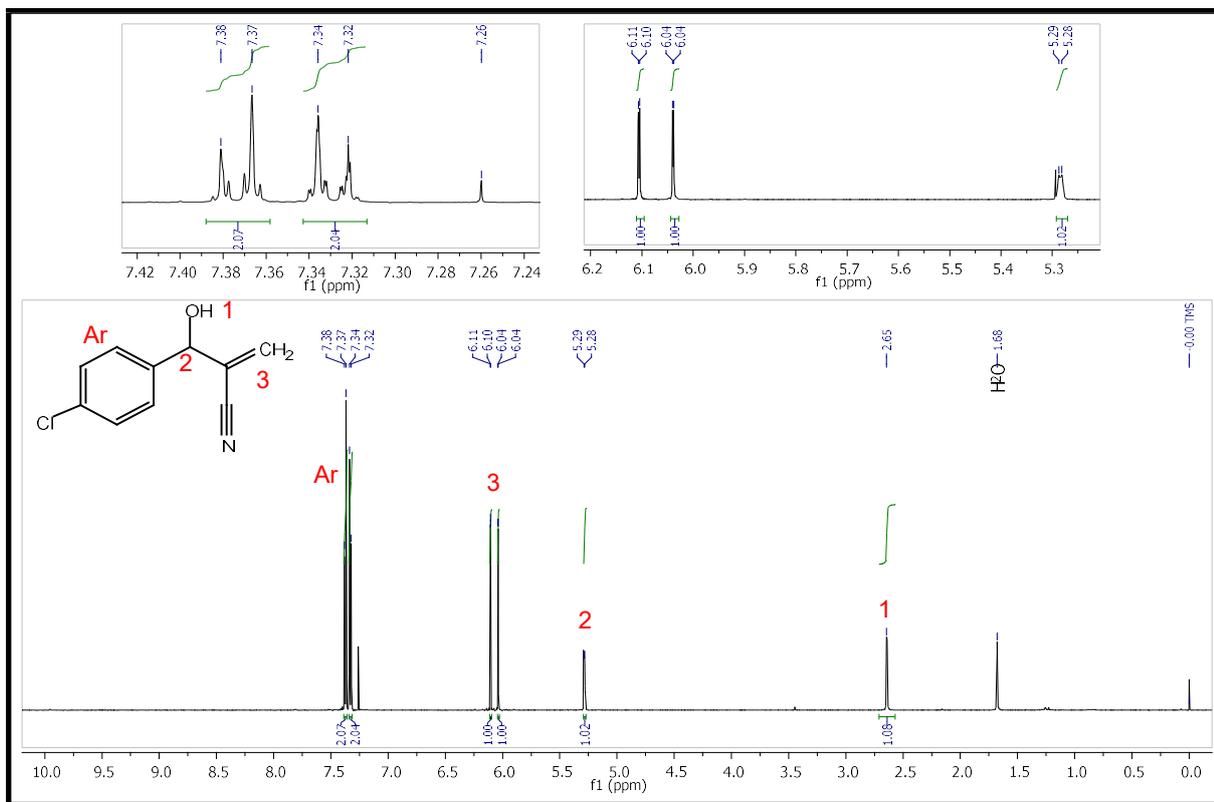


Figura 7: Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do aduto **68d**.

A Figura 8 mostra o espectro NOE (Nuclear Overhauser Effect) para **68d**. Ao se irradiar o hidrogênio carbinólico (5,28 ppm), atribuindo-lhe o referencial de integração de 100% de NOE, observa-se que as interferências de relaxação dipolar ocorreram com os 6 (seis) prótons da molécula. Em virtude da distância espacial em relação ao hidrogênio irradiado, os percentuais de integração de suas áreas foram diferentes. Desta forma, a ordem decrescente de proximidade do hidrogênio referencial pode ser descrita como se segue: o próton da hidroxila (2,65 ppm) com 0,74% de NOE, o multipletto aromático mais blindado (7,32-7,34 ppm) com 0,52% de NOE, o hidrogênio geminal em 6,10 ppm com 0,23 % de NOE, o segundo multipletto aromático (7,37-7,38 ppm) com 0,14% de NOE e, por último, o segundo geminal em 6,04 ppm com 0,06% de NOE. Assim, devido ao maior percentual de integração, deduz-se que o sinal em 6,10 ppm corresponde à ressonância do próton *trans* com relação à nitrila e o 6,04 ppm, ao *cis*, e que o multipletto entre 7,32-7,34 ppm corresponde aos hidrogênios nas posições *meta* do anel aromático (relativo ao cloro), e o outro multipletto (7,37-7,38 ppm), aos hidrogênios *orto* em relação ao cloro.

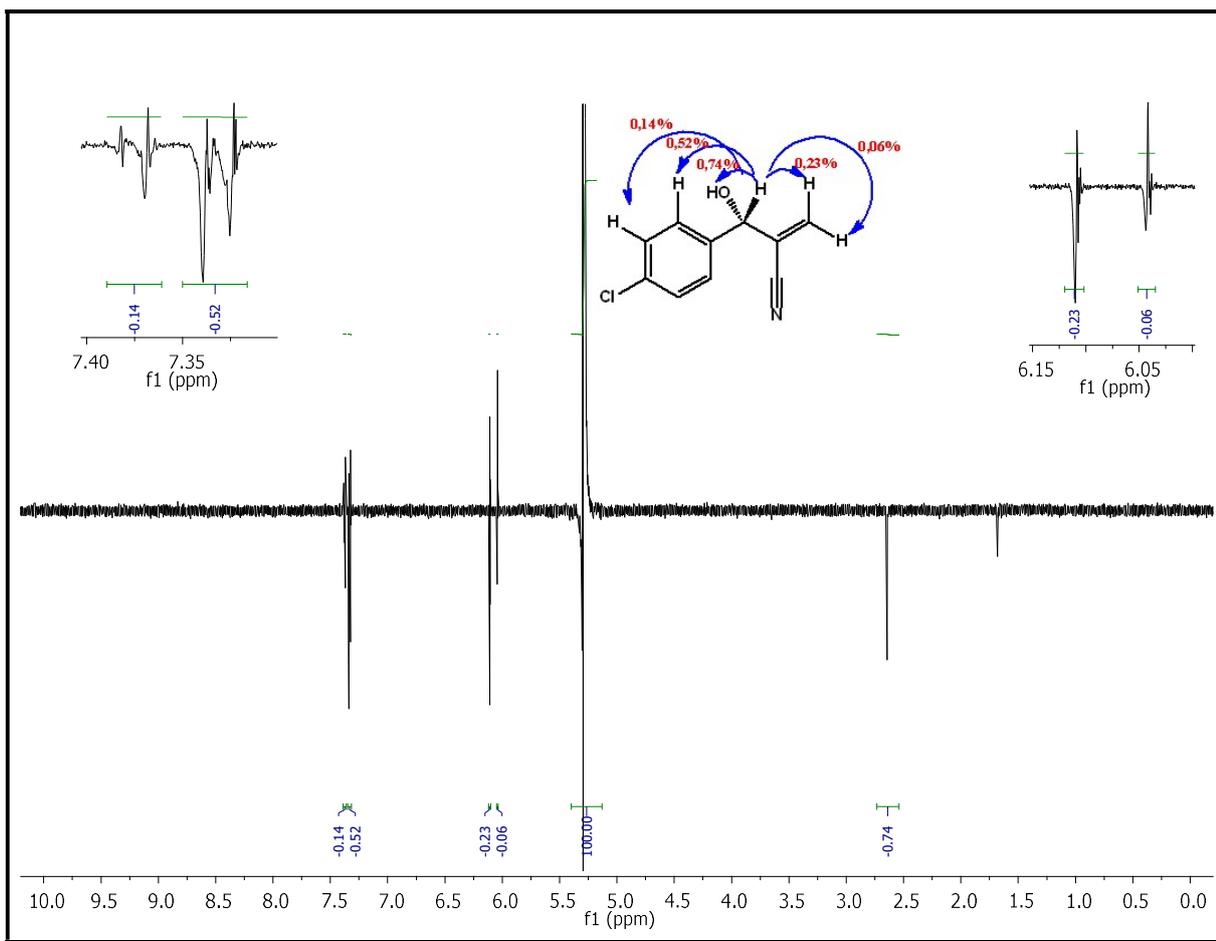


Figura 8: Espectro NOE (600 MHz, CDCl₃) do **68d**

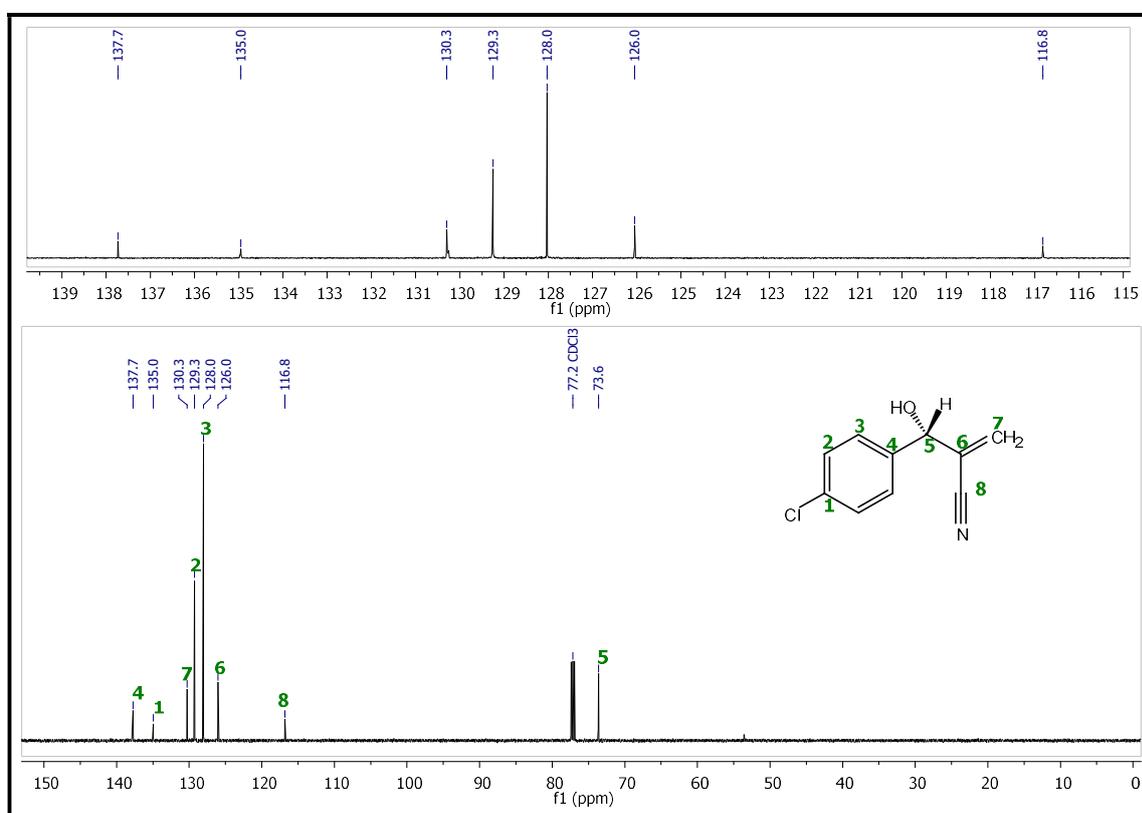


Figura 9: Espectro de RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) do aduto **68d**.

O espectro de RMN ^{13}C (Figura 9) e o mapa de contorno do experimento de HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) (Figura 10), ambos do aduto **68d**, foram analisados de forma combinada e com base nas informações conhecidas do RMN ^1H (Figura 7). Pelo RMN ^{13}C , observa-se que os oito sinais esperados para os 10 (dez) carbonos do aduto **68d** estão presentes. No HSQC, quatro sinais de carbono fazem correlação com sinais de núcleos de hidrogênio. O hidrogênio carbinólico (5,28 ppm) se correlaciona com o carbono 73,6 ppm (C5). Os sinais dos hidrogênios geminais olefínicos (6,04 ppm e 6,10 ppm) correlacionam com o carbono em 130,3 ppm (C7). Pela expansão, percebe-se a correlação dos multipletos aromáticos (7,37-7,38 ppm e 7,32-7,34 ppm) com os dois maiores sinais do espectro de carbono (129,1 ppm e 128,0 ppm). O multiplete mais blindado correlaciona com o carbono com ressonância em 127,9 ppm (C3). Com o mesmo raciocínio, o segundo multiplete se correlaciona ao carbono em 129,3 ppm (C2).

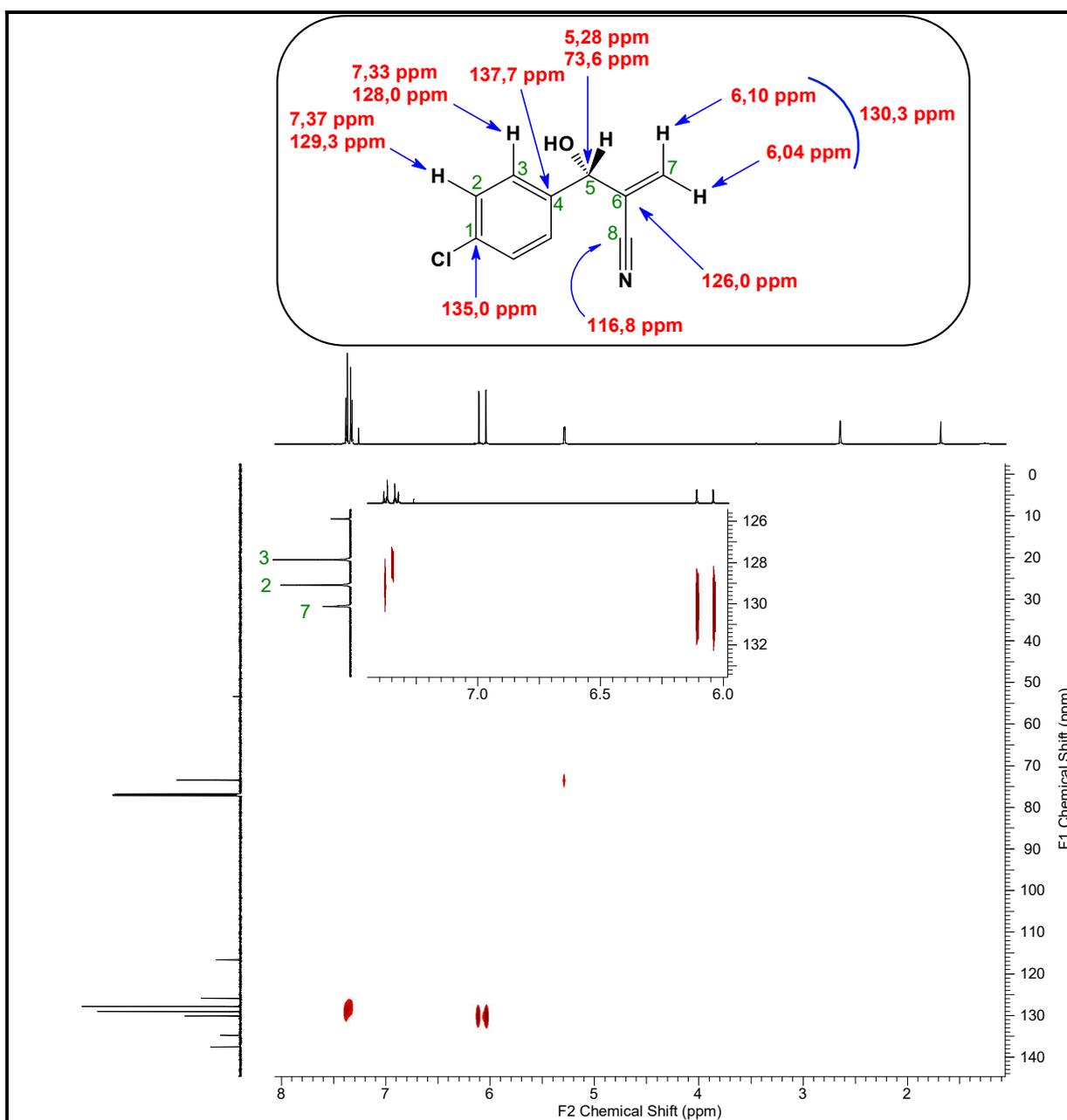
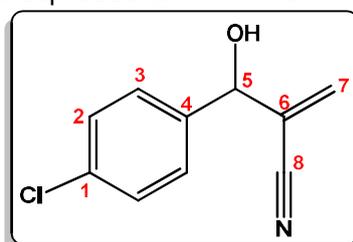


Figura 10: Mapa de contorno do espectro de HSQC (600 MHz, CDCl_3) do aduto **68d**.

Para determinação dos carbonos sem correlação com hidrogênio, levou-se em consideração a interferência das suas respectivas vizinhanças, comparação com o espectro de RMN ^{13}C do aduto **68h** (Figura 14, p. 32) e dos apontamentos do programa ChemDraw Ultra (2010 CambridgeSoft – versão 12.0.2) baseados em cálculos empíricos. Assim, como observado na Figura 14, o sinal em 116,8 ppm foi atribuído a C8, o carbono da nitrila, e o sinal em 126,0 ppm, ao carbono C6 olefínico. O sinal em 137,7 ppm foi atribuído ao carbono C4. Ele se encontra mais desblindado devido a três efeitos indutivos: i) do cloro, em posição *para* no anel aromático, ii) da hidroxila e iii) da acrilonitrila, ambas ligadas no mesmo carbono α . Por último, o sinal em 135,0 ppm foi atribuído ao carbono C1, cujo deslocamento químico se deve ao efeito indutivo de desblindagem do cloro ligado diretamente a ele. Salienta-se que esta análise coincide com os cálculos empíricos previstos pelo programa ChemDraw. A Tabela 7 traz um resumo dos sinais observados nos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do aduto **68d** devidamente ratificados pelos espectros NOE e HSQC.

Tabela 7: Resumo das atribuições dos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o aduto **68d**.



Posições	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^1H δ (ppm) (multiplicidade, nº de H, J)
1	135,0	----
2	129,3	7,37 (m, 2H)
3	128,0	7,33 (m, 2H)
4	137,7	---
5	73,6	5,28 (d, 1H, 3,6Hz)
6	126,0	----
7 ^a	130,2	<i>Trans</i> 6,04 (d, 1H, 1,5Hz) <i>Cis</i> 6,10 (d, 1H, 1,5Hz)
8	116,8	---
OH	----	2,65 (s, 1H)

^a *cis/trans* com relação à nitrila

No espectro de IV (Figura 11) foi possível identificar os estiramentos e deformações dos principais grupos funcionais do composto **68d**. Próximo de 3400 cm^{-1} , percebe-se uma banda forte e larga, típica de estiramento da ligação O–H; em 2240 cm^{-1} , tem-se o estiramento da ligação tripla da nitrila. Em 1620 cm^{-1} , vê-se o estiramento da ligação C=C (sp^2) da olefina conjugada. Logo abaixo, observam-se os três picos (1400 cm^{-1} , 1500 cm^{-1} e 1600 cm^{-1}) característicos dos estiramentos das ligações sp^2 aromáticas. Logo acima de 800 cm^{-1} , observa-se uma banda forte de deformação fora do plano típica de anel aromático *para*-substituído. O harmônico desse sinal é perceptível próximo a 1900 cm^{-1} .

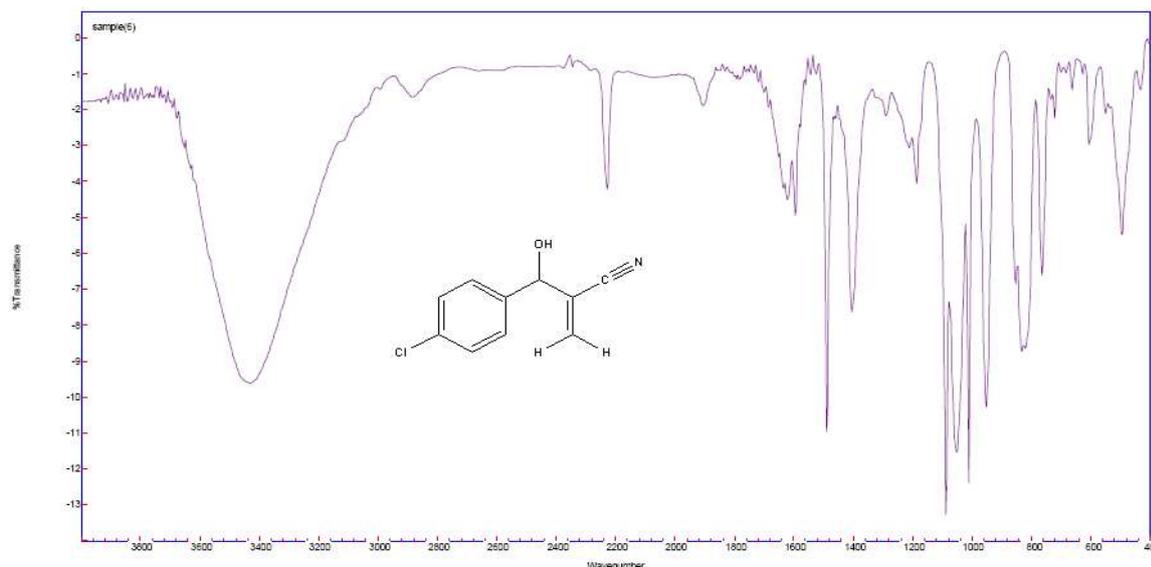


Figura 11: Espectro de IV (em KBr) do aduto **68d**.

3.1.2 - ESPECTROS DO ADUTO ALIFÁTICO

A caracterização dos sinais presentes na molécula do aduto **68h** se baseou na análise de seus respectivos espectros e em comparações de sinais dos espectros do aduto aromático **68d**, descrito anteriormente – quando pertinentes.

A **Figura 12** apresenta o espectro de RMN ^1H do aduto **68h**, que mostra os 06 (seis) picos característicos da molécula. Em 0,97 ppm, aparece um duplete de duplete com integração para 6 prótons. Tratam-se dos grupamentos metila que, devido à presença do centro estereogênico da molécula, geram dois grupos de hidrogênios quimicamente não equivalentes. O multiplete em 2 ppm, com integração para 1 (um) hidrogênio, consiste no próton do metino ligado às metilas. Mais à cima, em 1,84 ppm, tem-se o próton da hidroxila. Próximo de 4 ppm, observa-se o duplete do hidrogênio carbinólico com integração para 1 (um) hidrogênio. Na região de olefinas, percebem-se dois sinais atribuídos aos hidrogênios geminais da ligação dupla. O mais blindado (5,98 ppm), com integração para 1 (um) hidrogênio, é o hidrogênio *trans* com relação à nitrila, por se encontrar em linha com o cone de proteção da nitrila. O outro próton, *cis* com nitrila, sofre o efeito de desproteção do cone da nitrila e cai em campo mais baixo (6,03 ppm). Essa inferência será ratificada pela análise do espectro NOE do aduto **68h** (**Figura 13**).

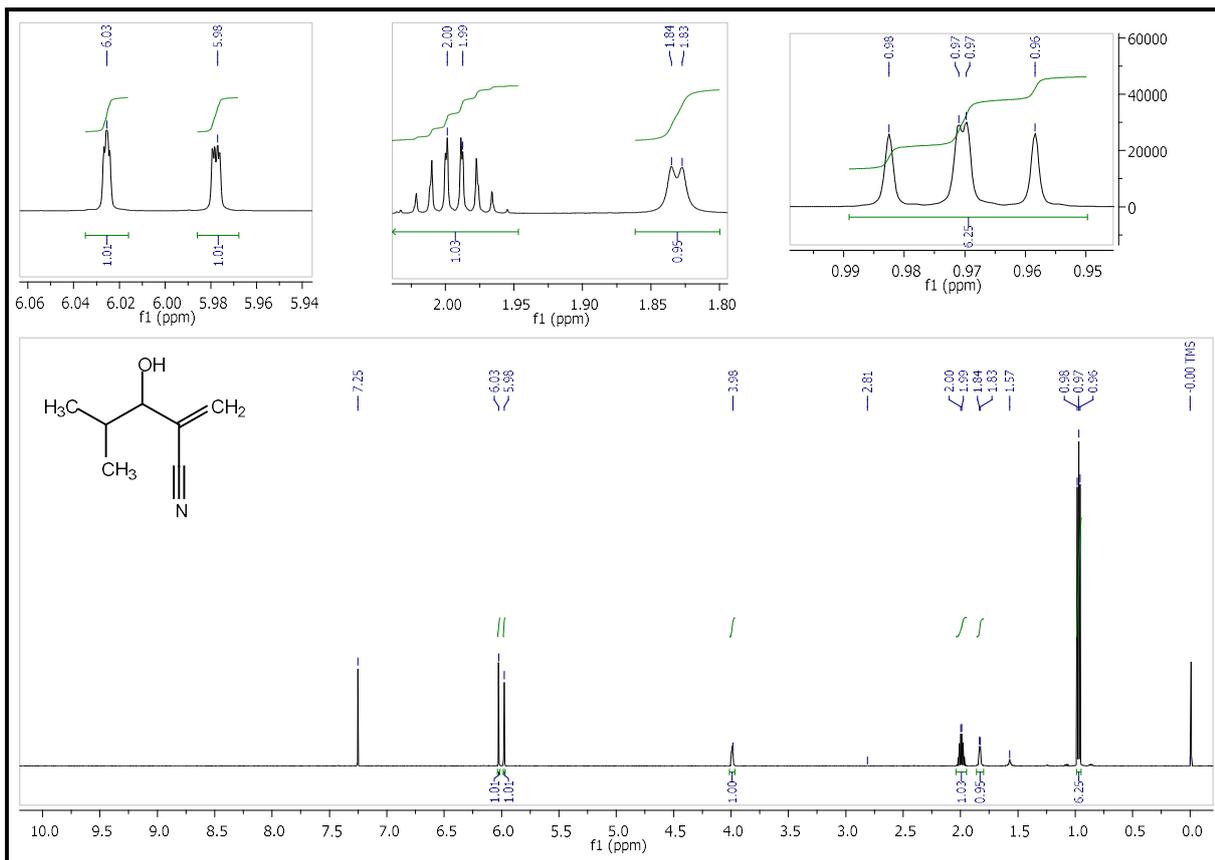


Figura 12: Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do aduto **68h**.

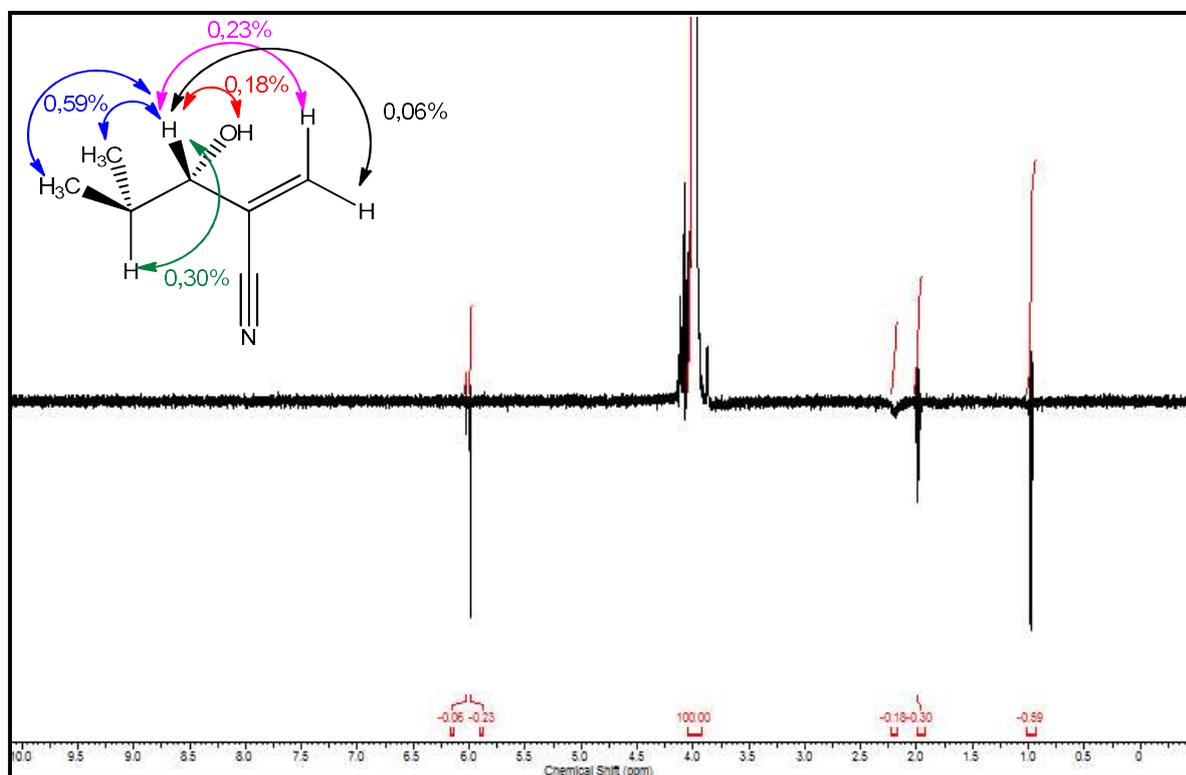


Figura 13: Espectro NOE (600 MHz, CDCl_3) do aduto **68h**.

A **Figura 13** mostra o espectro de NOE do aduto **68h**. O efeito nuclear Overhauser foi testado para o hidrogênio carbinólico (3,98 ppm), referencial de integração 100%. Observou-se que as interferências de relaxação dipolar ocorreram com os prótons das metilas (0,97 ppm: 0,59% de NOE), o hidrogênio do carbono terciário (2,00 ppm : 0,30% de NOE), a hidroxila (1,83 ppm: 0,18% de NOE) e os hidrogênios geminais da olefina (5,98 ppm : 0,23% de NOE e 6,03 ppm : 0,06% de NOE). Pelos percentuais de integração de área apresentados, pode-se apontar que o sinal em 5,98 ppm pertence ao próton *trans* com relação à nitrila e o 6,03 ppm, ao *cis*.

A **Figura 14** apresenta o espectro de RMN ^{13}C do aduto **68h**, com os sete picos esperados para a molécula. Saliencia-se que alguns sinais foram ratificados por dedução comparativa com espectros aromáticos, em particular o da **Figura 9**. Os sinais dos carbonos da ligação dupla são os que se encontram em campo mais baixo. O carbono olefínico mais desblindado (130,9 ppm) é o de número **5**, devido ao efeito atrativo de ressonância da nitrila. Em 126,1 ppm está o segundo carbono da ligação dupla. Em campo mais alto, tem-se o pico do carbono da nitrila em 117,3 ppm. Próximo do sinal do solvente (CDCl_3), visível na expansão, aparece o pico do carbono ligado à hidroxila em 77,5 ppm. Na região de carbonos sp^3 , em campo mais alto, têm-se o sinal do carbono terciário em 32,6 ppm e os dois sinais das metilas diastereotópicas (19,0 ppm e 16,7 ppm). A **Tabela 8** resume os sinais caracterizados nos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C e ratificados pelo espectro de NOE do aduto **68h**.

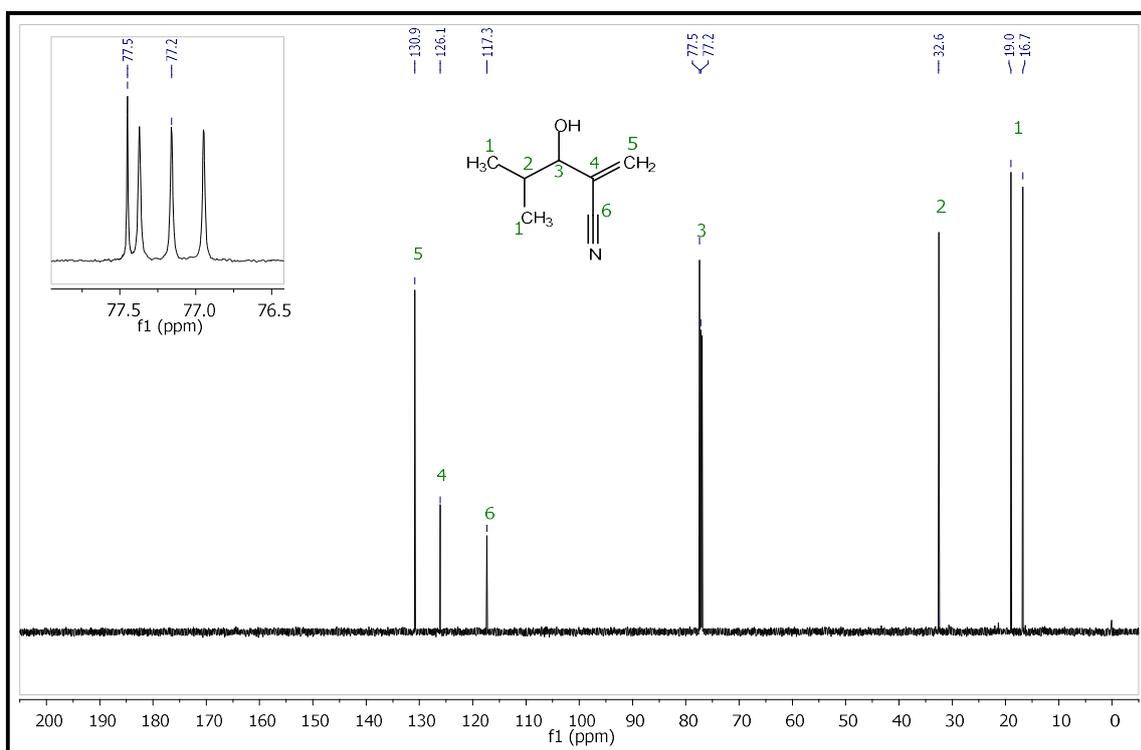
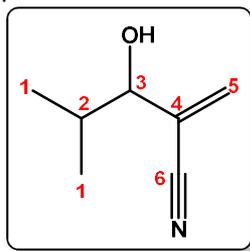


Figura 14: Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do aduto **68h**.

Tabela 8: Resumo das atribuições dos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o aduto **68h**.



Posições	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^1H δ (ppm) (multiplicidade, n $^\circ$ de H, J)
1	16,7 e 19,00	0,97 (d/d, 6H, 7,65 Hz e 6,81 Hz)
2	32,6	2,00 (m, 1H)
3	77,5	3,98 (s, 1H)
4	117,3	---
5 ^a	126,1	<i>Trans</i> 5,98 (s, 1H) <i>Cis</i> 6,03 (s, 1H)
6	130,9	----
OH	----	1,83

^a *Cis/trans* com relação à nitrila. Não se considerou possíveis multiplicidades.

3.2 – REARRANJO DE *HURD-CLAISEN*

3.2.1 – CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES DE ANÁLISE DO REARRANJO DE *HURD-CLAISEN* EM NITRILAS DE MBH

A partir da síntese dos oito adutos de MBH (**68a-h**), iniciaram-se os experimentos para aperfeiçoar o rearranjo de *Hurd-Claisen*. O procedimento experimental do rearranjo térmico [3,3]-sigmatrópico para os adutos aromáticos de MBH foi baseado no trabalho de Rodrigues⁴² e nos artigos de Srikrishna e colaboradores 19 e de Büchi e colaboradores 20.

A partir dessas referências, parâmetros como temperatura de aquecimento, quantidade de catalisador, tempo de reação e adição de base de *Bronsted-Lowry* foram objetos de avaliação deste estudo. A nitrila de MBH **68b** foi escolhida como referência para as avaliações de tais parâmetros, por não ter, dentre os adutos aromáticos, grupos retiradores ou doadores de elétrons. Para evitar a perda de etil vinil éter **15** por evaporação, as reações foram feitas em frasco Schlenk de 10 ml, uma vez que as temperaturas estudadas variaram de 100 °C a 140 °C.

O rearranjo de *Hurd-Claisen* sobre a NMBH **68b**, nos trabalhos iniciais de experimentação, se mostrou bastante complexo do ponto de vista do quantitativo de produtos formados na reação. Uma mostra desta complexidade pode ser vista na **Figura 15**, que traz corridas reacionais em placas cromatográficas (CCD), com exposições das várias bandas de produtos formadas. A figura apresenta fotos de CCD reveladas na luz UV (foto A), com ácido fosfomolibdico – PMA (foto B) e com 2,4-dinitrofenilhidrazida - 2,4-DNP (foto C). As fotos A e B são da mesma placa. A luz UV revela moléculas com insaturações e o PMA é tido como revelador universal. A foto C é uma segunda placa e o revelador aponta para presença de carbonilas (aldeídos ou cetonas), mas que corou também para acetal **70b-A**.

As corridas 1, 2, 5 e 6 são de reações de rearranjos de *Hurd-Claisen* à 120 °C, com variações de tempo (12 h, 24h e 48 h), de concentração de catalizador (2,5 % molar e 10 % molar) e com adição ou não de KOH ao etil vinil éter (EVE) **15** após destilação. As corridas 3, 4 e 7 são de moléculas indicadoras da matéria prima **68b** (NMBH), do acetal **70b-A** e do produto aldólico **70b-B** (homodímero). Esperava-se a presença de apenas duas bandas no RHC (reagente e produto), mas os resultados sintéticos revelaram de cinco a sete bandas. Essa evidência reflete o número de picos na região de aldeídos observados na ampliação (9,4 ppm < δ < 10,2 ppm) do espectro de RMN-¹H na **Figura 18**, p.36. A molécula de interesse **69b** aparece na região circutada em vermelho, sobreposta às moléculas do aduto **68b** e do aldol **70b-B**. Esta situação de mistura de moléculas com fatores de retenção (Rf) muito semelhantes impossibilitava o isolamento de amostras totalmente puras das moléculas **69b** e **70b-B**, com se observa no espectro de RMN ¹H do PRHC oriundo de amostra de fração colunada (**Figuras 25**, p.59).

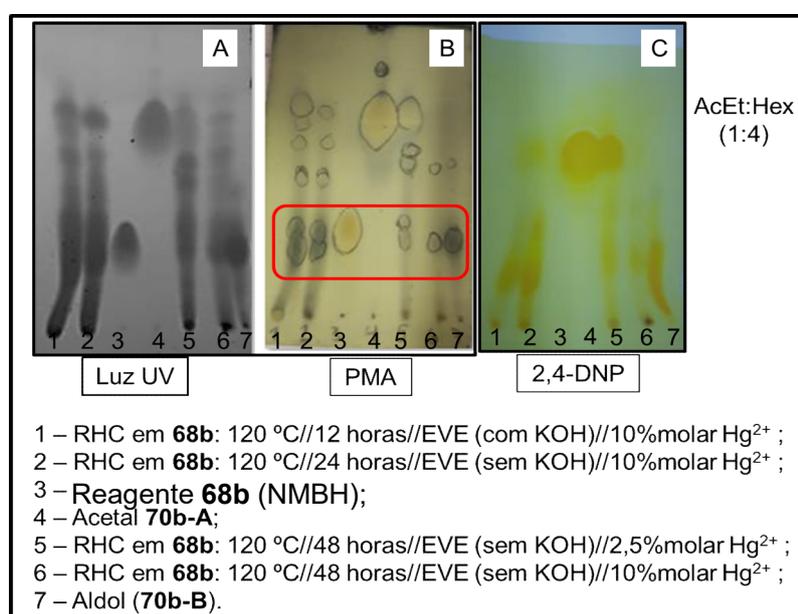
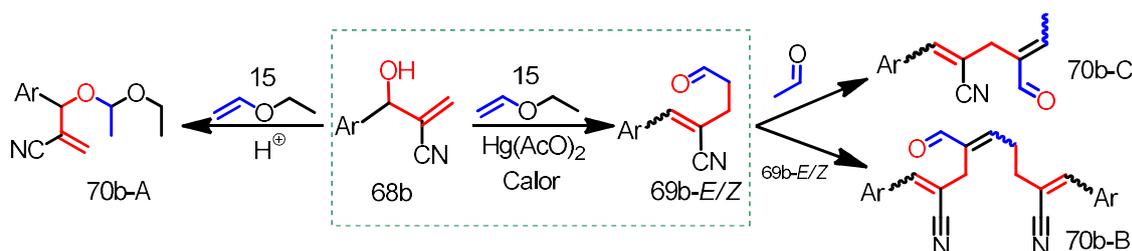


Figura 15: Visão de brutos de rearranjo de *Hurd-Claisen* sobre o aduto **68b** por CCD.

O **Esquema 19** apresenta, além do reagente **68b** (NMBH) e do produto do RHC **69b**, as estruturas dos subprodutos que foram isoladas e caracterizadas, com exceção da **70b-C**, que foi apenas identificado. A molécula **70b-A** trata-se do acetal gerado como produto de vinilação do aduto **68b** com etil vinil éter **15**, cuja caracterização está descrita na seção 3.2.8 (p. 75). As moléculas **70b-B** e **70b-C** foram geradas a partir de condensações aldólicas e estão descritas nas seções 3.2.9 (p.81) e 3.2.10 (p.92), respectivamente.



Esquema 19: Mistura de produtos conhecidos gerados no rearranjo de *Hurd-Claisen* sobre a NMBH **68b**.

Com intuito de reduzir o número de produtos formados e facilitar o isolamento das moléculas presentes no rearranjo *Hurd-Claisen*, num momento em que se conhecia apenas a formação do subproduto **70b-A**, submeteu-se o meio reacional à hidrólise ácida de acetal. O teste de hidrólise se mostrou bastante promissor, como se pode perceber nas **Figuras 16 e 17**. Saliento que as **Figuras 16, 17 e 18** foram geradas a partir de amostras de bruto reacional do RHC em **68b**, submetido às seguintes condições de síntese: 10% molar de acetato de mercúrio II, à 120°C, 24 horas de reação, com adição de 1% (m/m) de KOH ao EVE **15** destilado. O cromatograma da **Figura 16** foi gerado antes da reação de hidrólise do bruto do rearranjo de *Hurd-Claisen*, mas com a execução de *work up* para extração de EVE e de Hg(OAc)₂. O cromatograma da **Figura 17** foi feito após a reação de hidrólise do acetal do bruto reacional. O pico do acetal, com tempo de retenção médio (Tm) igual a 9,1 minutos, foi praticamente extinto, como indicado pela seta. Sua área relativa passou de 46,95 %, na **Figura 16**, para 0,11%, na **Figura 17**, equivalendo um rendimento reacional de 99,8% em área relativa. Em termo de visualização, o cromatograma da **Figura 17** está com uma ampliação de 10 vezes ao da **Figura 16**.

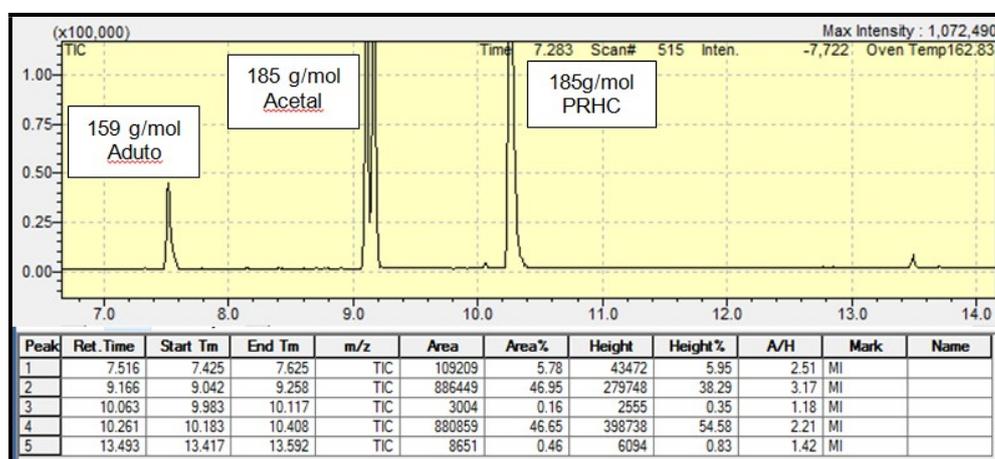


Figura 16: Cromatograma antes da reação de hidrólise do bruto do rearranjo de *Hurd-Claisen* em **68b**. Condições de síntese do rearranjo: 10% molar de Hg²⁺, 120°C, 24h, adição de KOH ao EVE destilado, seguida de *work up* para extração de EVE **15** e de Hg²⁺. Dados cromatográficos de CG/EM.

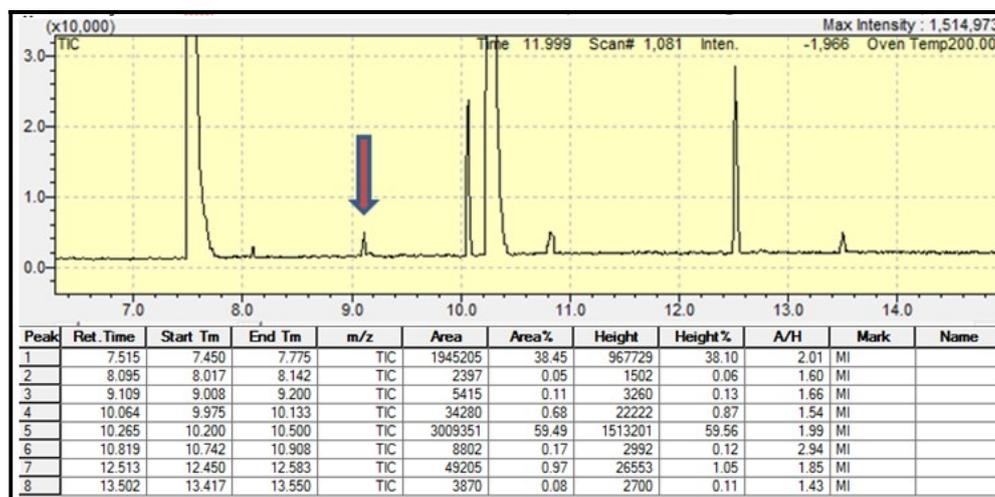


Figura 17: Cromatograma depois da reação de hidrólise de acetal do rearranjo de *Hurd-Claisen* em **68b**. Condições de síntese do bruto do RHC em **68b**: 10% molar de Hg²⁺, 120°C, 24h, adição de KOH ao EVE destilado, seguida de *work up* de EVE **15** e de Hg²⁺. Dados cromatográficos de CG/EM.

Apesar do procedimento de hidrólise ter se mostrado bastante eficiente, em termos práticos de separação da molécula de interesse **69b** por coluna cromatográfica, o processo se revelou pouco eficaz. O produto da hidrólise do acetal leva à formação do aduto correspondente, que tem tempo de retenção semelhante ao do produto de interesse **69b**. Além do mais, como foi identificado o subproduto aldólico **70b-B**, que possui tempo de retenção na CCD próximo ao do aduto **68b** e ao do produto de interesse **69b** – como apresentado no círculo em vermelho da foto B (**Figura 15**) – o isolamento dessas três moléculas se tornou bastante dificultoso. Devido à complexidade de se separar o aldeído **69b** por coluna cromatográfica para quali-quantificação, optou-se por submetê-lo à reação de redução com borohidreto de sódio (NaBH_4), seção 3.2.4 (p. 56).

A **Figura 18** apresenta o espectro RMN ^1H do bruto reacional do rearranjo de *Hurd-Claisen* sobre o aduto **68b**. O bruto reacional estava nas mesmas condições de síntese da reação da **Figura 16**. Para reconhecimento prévio da presença das moléculas do **Esquema 19**, sem considerar maiores detalhamentos de caracterização, foram colocadas duas ampliações para facilitar o apontamento de seus respectivos sinais. Na primeira ampliação, entre 9,3 ppm a 10,3 ppm, encontram-se vários picos característicos de hidrogênios de aldeídos, dois quais três foram identificados e suas moléculas caracterizadas. O sinal em 9,85 ppm pertence à molécula majoritária do aldeído de interesse **69b** (seção 3.2.5, p. 62). Salienta-se que não foi possível identificar e caracterizar o isômero minoritário do aldeído **69b** (seção 3.2.6, p. 68). Em 9,80 ppm, encontra-se um quarteto pertencente ao hidrogênio da carbonila do acetaldeído. Em 9,47 ppm, tem-se o simpleto do produto aldólico **70b-B** (seção 3.2.9, p. 81).

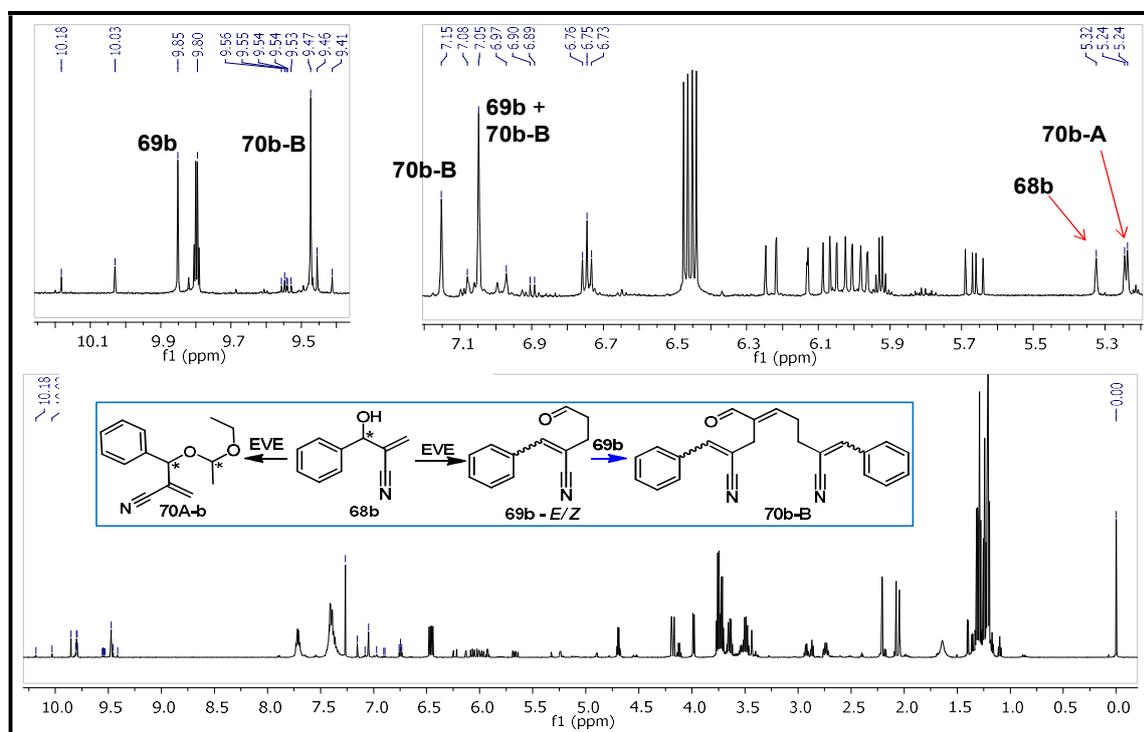


Figura 18: Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do bruto reacional do rearranjo de *Hurd-Claisen* sobre o aduto **68b**. Condições de síntese do bruto do RHC: 10% molar de Hg^{2+} , 120°C , 24h, adição de KOH ao EVE destilado, sem *work up* de EVE **15** e de Hg^{2+} .

Na segunda ampliação da **Figura 18**, região vinílica entre 5.2 ppm e 7.2 ppm, encontram sinais que serão usados para determinar os indicadores de qualidade de síntese: percentuais de conversão,

seletividade e rendimento teórico – que serão definidas na seção de otimização do rearranjo (3.2.2). Salienta-se que tais sinais foram escolhidos por integrarem para um único hidrogênio de suas respectivas moléculas e estarem na mesma janela de ampliação do espectro de RMN ^1H . O simpleto em 7,15 ppm é do hidrogênio vinílico mais desblindado do produto aldólico **70b-B**; logo a cima, em 7,05 ppm, está o hidrogênio vinílico do produto majoritário de interesse **69b**; o hidrogênio carbinólico do reagente **68b** (NMBH) tem ressonância em 5,32 ppm e, por último, em 5,24 ppm tem-se o duplete do acetal **70b-A**.

3.2.2 – OTIMIZAÇÕES E ANÁLISES GRÁFICAS DO REARRANJO DE *HURD-CLAISEN* NA NMBH **68b**

3.2.2.1 – ANÁLISES FEITAS POR CG/EM

Os trabalhos de otimização iniciaram com base nas referências mencionadas na seção anterior. Avaliaram-se concomitantemente o tempo de reação e a quantidade do catalisador acetato de mercúrio II adicionado ao meio reacional, como na **Tabela 9**. Foram usados os seguintes percentuais molares de catalisador, relativos à quantidade molar do aduto: 1%, 2,5%, 10% e ausência de catalisador (0%). Em quatro tubos Schlenk, de volumes semelhantes, correram simultaneamente as quatro reações no mesmo banho de óleo, à temperatura de 100 ± 3 °C, sob agitação magnética. A composição dos meios reacionais foi de valores próximos a 0,25 g (1,57 mmol) do aduto do benzaldeído (**68b**), 0,8 ml de etilvinileter e os respectivos percentuais molares do catalisador de acetato de mercúrio II.

A **Figura 19** mostra o aspecto físico das quatro reações, com os respectivos percentuais molares do catalisador, ao final da síntese. A intensidade das cores sugere uma maior formação de produtos no processo reacional.

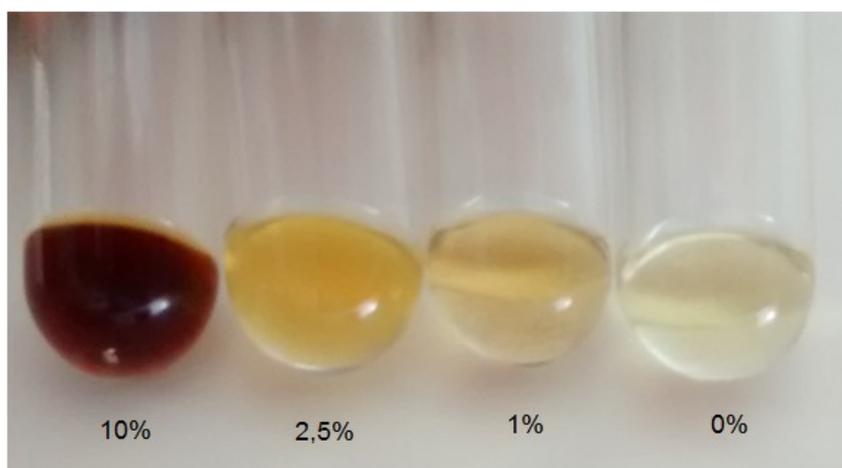


Figura 19: Apresentação do aspecto físico reacional do rearranjo de *Hurd-Claisen*, com quatro percentuais molar diferentes do catalisador acetato de mercúrio II, à 100 °C, após 24 horas de reação.

O parâmetro tempo reacional foi avaliado a partir da coleta programada de alíquotas dos meios reacionais, nos seguintes intervalos, após iniciado o aquecimento: 2h, 4h, 8h, 12h e 24h. Antes de cada coleta, resfriava-se o meio reacional em banho de gelo e retirava-se a amostra com pipetas de vidro. As alíquotas foram submetidas à técnica de CG/EM para se avaliar os perfis de conversão e seletividade dos processos reacionais, conforme **Tabela 9**. Salienta-se que os dados percentuais de área foram obtidos pela integração dos sinais gráficos como mostrados na **Figura 20**. O sinal com tempo de

retenção médio (T_m) de 7,5 é do aduto, o de $T_m = 9,2$ são dos isômeros do acetal e os dois com $T_m = 10,3$ são dos aldeídos majoritário e minoritário do RHC.

Tabela 9: Otimização dos parâmetros tempo reacional e quantidade de catalisador para a análise da tendência de conversão e seletividade do rearranjo *Hurd-Claisen* sobre o aduto do benzaldeído (**68b**), à temperatura de $100 \pm 3^\circ\text{C}$. Dados percentuais de integração de áreas do cromatograma de CG/EM.

0% molar de Hg^{2+}					
Tempo (h)	68b	70b-A	69b	Conversão (%)	Seletividade (%)
0	100,00	0,00	0,00	0	0
2	88,91	11,09	0,00	11	0
4	86,89	13,11	0,00	13	0
8	82,85	17,15	0,00	17	0
12	77,88	22,12	0,00	22	0
24	62,96	37,04	0,00	37	0
1% molar de Hg^{2+}					
Tempo (h)	68b	70b-A	69b	Conversão (%)	Seletividade (%)
0	100,00	0,00	0,00	0	
2	92,28	6,77	0,95	8	12
4	88,19	10,50	1,31	12	11
8	79,04	19,82	1,14	21	5
12	75,03	23,47	1,50	25	6
24	59,59	38,94	1,47	40	4
2,5% molar de Hg^{2+}					
Tempo (h)	68b	70b-A	69b	Conversão (%)	Seletividade (%)
0	100,00	0,00	0,00	0	
2	86,60	7,76	5,64	13	42
4	74,75	13,47	11,78	25	47
8	63,73	23,42	12,85	36	35
12	56,87	28,07	15,06	43	35
24	45,13	41,37	13,50	55	25
10% molar de Hg^{2+}					
Tempo (h)	68b	70b-A	69b	Conversão (%)	Seletividade (%)
0	100,00	0,00	0,00	0	
2	44,20	7,89	47,91	56	86
4	33,65	9,49	56,86	66	86
8	23,24	13,40	63,36	77	83
12	18,66	14,83	66,51	81	82
24	11,79	21,52	66,69	88	76

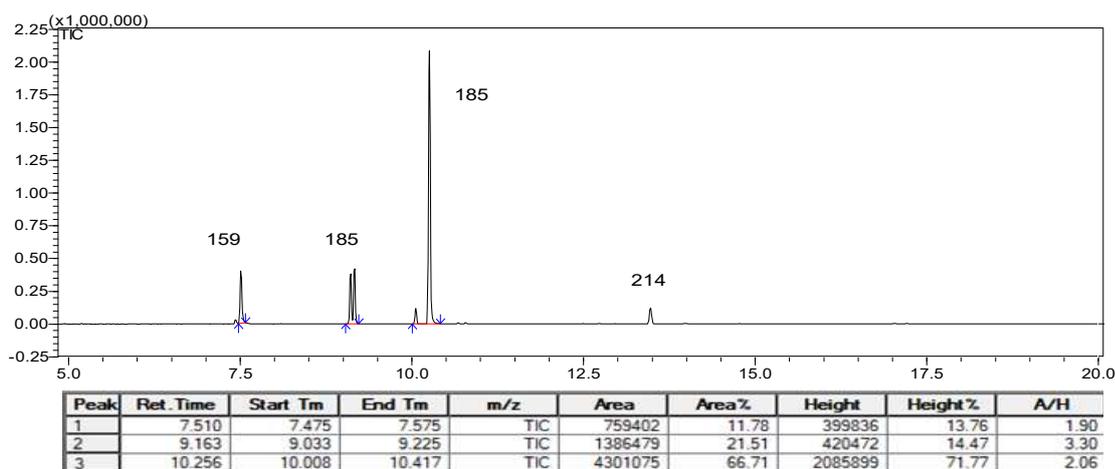


Figura 20: Cromatograma de CG/EM do bruto reacional do rearranjo de *Hurd-Claisen* utilizado para a coleta dos dados estatísticos. Condições: 100 °C, 10 % molar de Hg²⁺ e 24 horas de reação.

Os **Gráficos 1 e 2** foram gerados a partir da **Tabela 9**. Eles evidenciam as tendências percentuais de conversão e seletividade, respectivamente, do rearranjo de *Hurd-Claisen* sobre a nitrila de MBH (**68b**). A conversão se refere ao percentual de aduto convertido em produtos diversos, independente da formação do produto de interesse. A seletividade mostra o percentual do produto de interesse formado – neste caso o produto do RHC **69b** – relativo ao total de moléculas formadas no meio reacional – que, pela análise de CG/EM, só se evidenciaram as moléculas de acetal **70b-A** e PRHC **69b**.

A análise do **Gráfico 1** mostra curvas com formato condizentes com o comportamento de curvas cinéticas de conversão. Elas revelam que a conversão se desenvolveu melhor com o maior percentual de mercúrio (10% molar). Percebe-se também que a reação não consumiu totalmente o reagente limitante, o aduto de MBH **68b**. Mostra também que há conversão na ausência do catalizador.

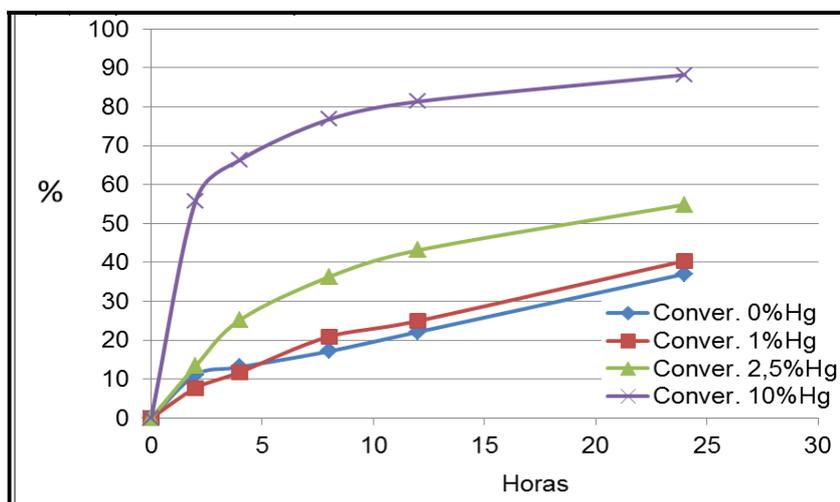


Gráfico 1: Tendência percentual de conversão de produtos no RHC sobre a NMBH **68b**. Parâmetros tempo (horas) versus catalisador (% molar), à 100°C. Dados de CG/EM.

O **Gráfico 2** apresenta curvas decrescentes de seletividade, em relação ao produto **69b**, ao longo do tempo. O comportamento de declínio sugere que o produto perde importância percentual de formação em detrimento à formação de subprodutos gerados no meio reacional. Percebe-se ainda que, como na conversão, o aumento da concentração de catalisador está diretamente relacionado a um maior

percentual de seletividade, sendo que a 0 % molar de Hg^{2+} não se teve indicativo de seletividade. Isso ratifica a dependência do catalizador para a ocorrência do RHC, nas condições adotadas.

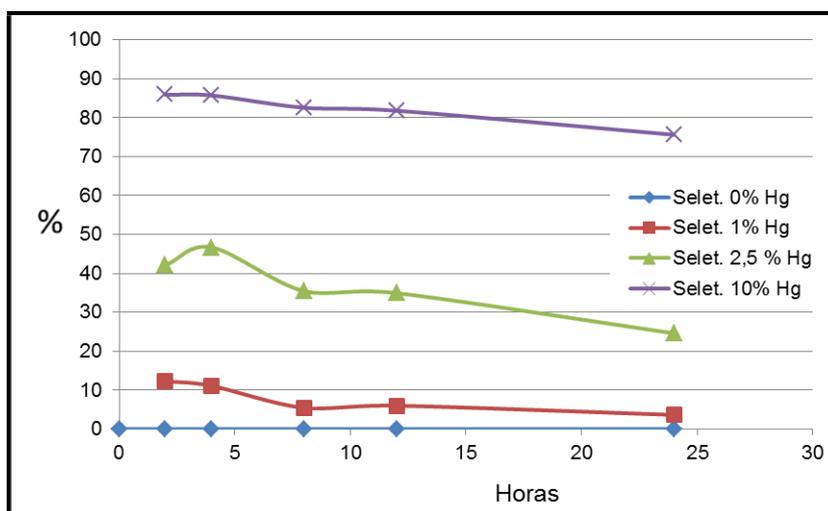
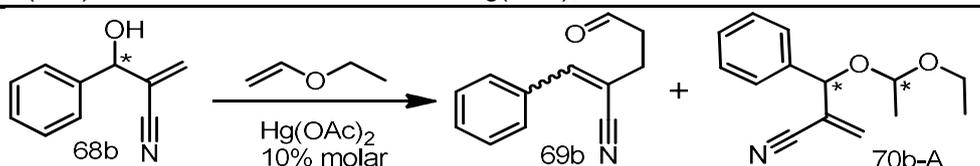


Gráfico 2: Tendência percentual de seletividade de **69b** no RHC sobre a NMBH (**66b**). Parâmetros tempo (horas) versus catalisador (% molar), à 100°C. Dados de CG/EM.

A formação do subproduto acetal **70b-A** é dependente de eventual presença de ácidos de *Bronsted-Lowry* no meio reacional. Para reduzir esse efeito e melhorar o percentual de conversão e principalmente o de seletividade, testou-se a reação com adição de duas bases de *Bronsted-Lowry*: hidróxido de potássio (KOH) e trietilamina (TEA). O KOH foi adicionado apenas ao etil vinil eter (EVE) após este ser destilado, num percentual de 1% (massa/massa). A TEA foi adicionada diretamente ao meio reacional, no percentual de 10 % molar. Em ambos os testes, a reação foi executada com 10 % molar de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ e à 120 ± 3 °C, a melhor condição observada nos experimentos. Avaliou-se ainda o comportamento do rearranjo em três temperaturas diferentes (100 °C, 120 °C e 140 °C), com 10 % molar de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, mas sem adição de base de *Bronsted-Lowry*, ou seja, usou-se EVE destilado. A **Tabela 10** resume tais resultados, obtidos pela análise de dados do bruto reacional extraídos de cromatogramas de CG/GEM.

Tabela 10: Otimização dos parâmetros tempo reacional, temperatura e adição de bases *Bronsted-Lowry* para a análise de tendências de conversão e seletividade do rearranjo *Hurd-Claisen* sobre o aduto do benzaldeído (**68b**), com 10% molar do catalisador $\text{Hg}(\text{AcO})_2$. Dados brutos do CG/EM.



T100 ± 2 °C (Sem adição de base de Bronsted-Lowry)

Tempo(h)	68b	70b-A	69b	Conversão %	Seletividade %	Rendimento Teórico %
0	100,00	0	0	0	-	-
2	44,20	7,89	50	55,8	85,9	47,9
4	33,65	9,49	56,87	66,4	85,7	56,9
8	23,24	13,4	63,68	76,8	82,5	63,4

12	18,66	14,83	66,51	81,3	81,8	66,5
24	11,79	21,52	66,69	88,2	75,6	66,7
T120 ± 3 °C (Sem adição de base de Bronsted-Lowry)						
Tempo(h)	68b	70b-A	69b	Conversão %	Seletividade %	Rendimento Teórico %
0	100,00	0	0	0	-	-
2	42,21	8,43	49,36	57,8	85,4	49,4
4	29,49	10,15	60,36	70,5	85,6	60,4
8	17,16	15,22	67,62	82,8	81,6	67,6
12	12,44	17,49	70,07	87,6	80,0	70,1
24	6,34	27,82	65,84	93,7	70,3	65,8
T140 ± 3 °C (Sem adição de base de Bronsted-Lowry)						
Tempo(h)	68b	70b-A	69b	Conversão %	Seletividade %	Rendimento Teórico %
0	100,00	0	0	0	-	-
2	29,44	19,27	50,65	70,6	72,7	51,3
4	17,42	26,49	56,09	82,6	67,9	56,1
8	9,61	43,34	47,05	90,4	52,1	47,1
12	5,65	55,64	38,71	94,4	41,0	38,7
24	0,90	73,93	25,17	99,1	25,4	25,2
T120 ± 3 °C / KOH						
Tempo(h)	68b	70b-A	69b	Conversão %	Seletividade %	Rendimento Teórico %
0	100,00	0	0	0	-	-
2	45,94	9,25	44,81	54,1	82,9	44,8
4	30,70	15,81	53,49	69,3	77,2	53,5
8	26,15	18,09	55,76	73,9	75,5	55,8
12	22,13	22,48	55,39	77,9	71,1	55,4
24	14,05	31,48	54,47	86,0	63,4	54,5
T120 ± 3 °C / TEA						
Tempo(h)	68b	70b-A	69b	Conversão %	Seletividade %	Rendimento Teórico %
0	100,00	-	-	-	-	-
2	91,00	1,19	6,79	8,1	85,1	6,9
4	85,96	5,96	7,04	13,1	54,2	7,1
8	79,93	16,41	2,70	19,3	14,1	2,7
12	72,86	24,21	1,12	25,8	4,4	1,1
24	51,67	41,80	0,26	44,9	0,6	0,3

No **Gráfico 3**, é possível observar o resultado da conversão do RHC sobre a NMBH (**68b**), baseados nos dados da **Tabela 10**. Observa-se que os formatos das curvas superiores estão coerentes com o comportamento cinético de conversão. A curva de conversão para a reação com TEA apresenta um formato linear, provavelmente devido à formação de produtos diversos do esperado. Isso provavelmente por não terem sido computados no momento da coleta dos dados, que se restringiu somente aos produtos listados na **Tabela 10**.

Quanto à otimização, percebe-se que a temperatura aumenta levemente o percentual de conversão, não sendo aparentemente significativa no melhoramento reacional. A elevação foi de apenas

10% na conversão ao passar de 100°C para 140°C – quadruplicou-se a energia cinética reacional. O comportamento da curva com TEA foi bastante significativa, pois houve redução de aproximadamente 50% de conversão. Já na presença ou ausência de KOH, quando comparado à curva sem adição de base (120°C), não se observou alteração significativa do comportamento.

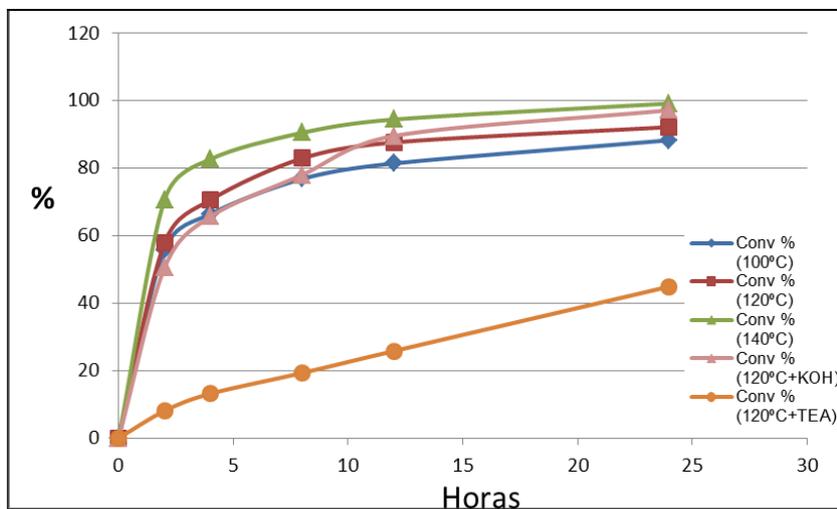


Gráfico 3: Avaliação da conversão do RHC em NMBH (**68b**), em diversas temperaturas, com e sem bases de *Bronsted-Lowry*, à 10 % molar de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$. Dados de CG/EM.

Pela análise do **Gráfico 4**, cujas curvas foram construídas com base nos dados da **Tabela 10**, percebe-se que a elevação da temperatura e a presença das bases no meio reacional interferem significativamente na formação e/ou degradação do produto de RHC. No entanto, as temperaturas de 100 °C e 120 °C, sem bases, tiveram comportamento relativamente lineares ao longo do tempo. Apesar de se observar um leve declive para a curva a 100 °C, em detrimento à elevação na curva de 120 °C.

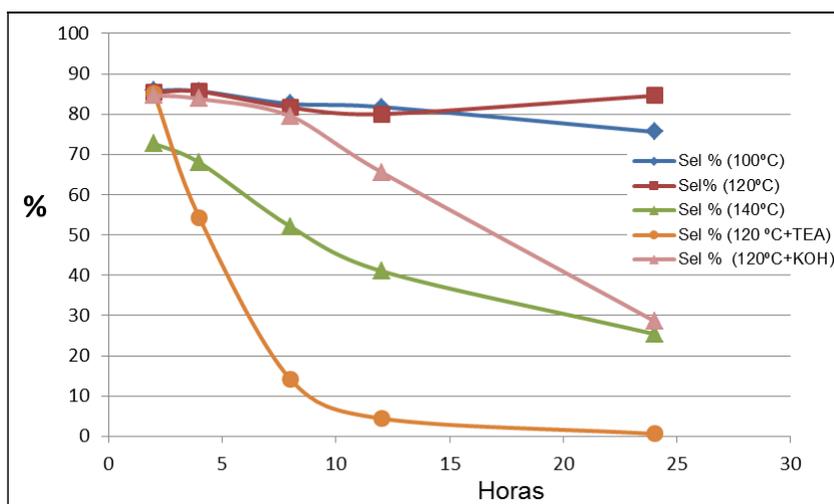


Gráfico 4: Avaliação da seletividade do RHC em NMBH (**68b**), em diversas temperaturas, com e sem bases de *Bronsted-Lowry*, à 10 % molar de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$. Dados de CG/EM.

O **Gráfico 5** apresenta a tendência de formação de acetal **68b-A**. Percebe-se que, ao longo do tempo, as linhas de acetal se mostram bastante sensíveis à presença das bases (TEA e KOH) e à temperatura elevada (140°C). Por outro lado, à temperatura entre 100 °C e 120 °C, o percentual de

formação de acetal **68b-A** ficou em torno de 20 %. No entanto, a curva à 100 °C, com inclinação crescente, mostra tendências à formação desse subproduto em tempos maiores, comparada à curva de 120 °C (sem bases). Raciocínio este complementar ao apresentado no **Gráfico 4** da seletividade.

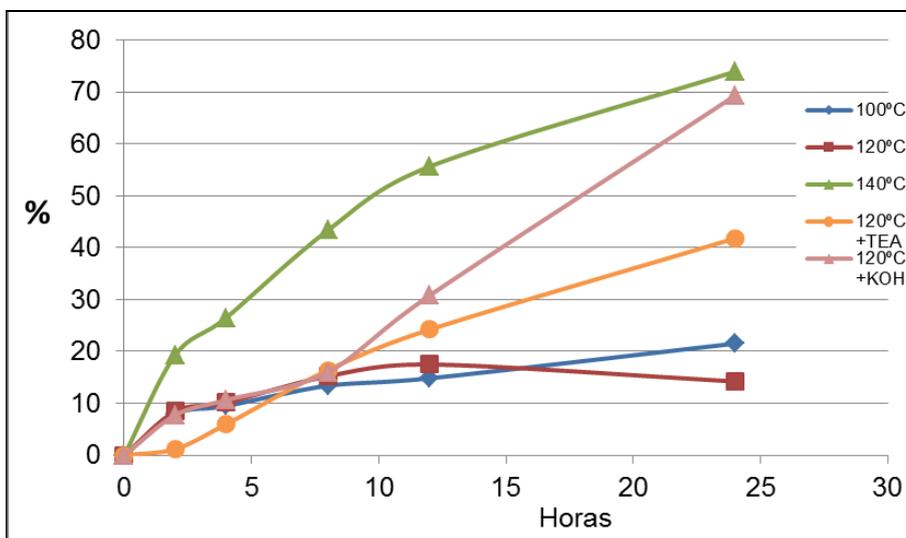


Gráfico 5: Avaliação da formação de acetais do RHC em NMBH (**68b**), em diversas temperaturas, com e sem bases de *Bronsted-Lowry*, à 10 % molar de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$. Dados de CG/EM.

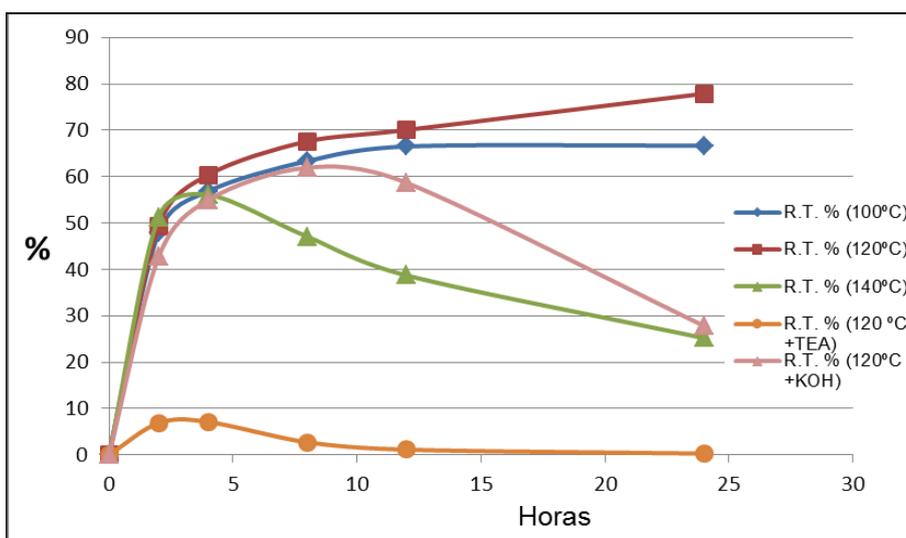


Gráfico 6: Avaliação do rendimento teórico do RHC em NMBH (**68b**), em diversas temperaturas, com e sem bases de *Bronsted-Lowry*, à 10 % molar de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$. Dados de CG/EM.

O **Gráfico 6** mostra o rendimento teórico do RHC sobre a NMBH (**68b**). Esse rendimento é calculado pelo produto entre a conversão e seletividade, que evidencia o percentual máximo de rendimento que uma reação é capaz de produzir. Apesar de ser gerado por um processo matemático, seus valores nominais são semelhantes aos dados do produto de interesse, como se pode perceber na comparação entre as colunas do produto **69b** e Rendimento Teórico % da **Tabela 10**. A análise de seu gráfico traz informação bastante consistente para se identificar o ponto ótimo de síntese de uma reação.

A avaliação do **Gráfico 6** evidencia que a melhor condição para o rearranjo de *Hurd-Claisen* sobre o aduto **68b** é alcançado com a metodologia empregada para a curva de 120 °C. Observa-se ainda que, pelo método empregado na análise (CG/EM), a curva está em auge e sugere um melhor

rendimento com tempos maiores de reação. Evidencia-se também que a presença das bases de *Bronsted-Lowry* e a temperatura elevada reduzem consideravelmente o rendimento da reação.

3.2.2.2 – ANÁLISES FEITAS POR RMN ¹H

Até o momento, os resultados dos experimentos foram baseados nas respostas obtidas pela análise de cromatogramas da técnica de CG/EM. Como o equipamento tem limitação para identificação de moléculas com massa atômica superior a 300 Daltons e como foi isolado um subproduto proveniente de condensação aldólica do produto de interesse, passou-se a se fazer as análises de conversão, seletividade e rendimento teórico a partir da integração de sinais de espectros de RMN ¹H.

A **Tabela 11** foi gerada a partir da integração de áreas relativas do hidrogênio carbinólico do aduto **68b** e dos hidrogênios provenientes das derivações do hidrogênio carbinólico nas respectivas moléculas produzidas após a reação: o aldeído do PRHC **69b**, o acetal **70b-A** derivado do aduto e o subproduto aldólico **70b-B** gerado a partir de dois aldeídos do PRHC **69b**. Para exemplificar quais são os sinais das quatro moléculas usados para a construção da **Tabela 11**, a ampliação da região entre 5,2 ppm e 7,2 ppm do espectro bruto de RMN-¹H do rearranjo de HC sobre **68b** é apresentada na **Figura 21**. Essa região foi escolhida por apresentar os quatro sinais das respectivas moléculas, próximos uns dos outros, e por serem de integração para um único hidrogênio. As cetras coloridas no esquema da **Figura 21** apontam para os hidrogênios escolhidos em cada molécula em análise. De modo que o duplo simpleto em 5,24 ppm pertence ao acetal **70b-A**, o simpleto em 5,32 ppm é do aduto **68b** e o simpleto em 7,15 ppm faz parte do produto aldólico **70b-B**. Já o sinal em 7,05 ppm, pertence ao aldeído do PRHC **69b**, mas também ao produto aldólico. Assim, na coleta dos dados, o resultado da integração de área para **69b** deverá ser subtraído da área correspondente do produto aldólico **70b-B**, a mesma da integração do sinal em 7,15 ppm. Salienta-se que as integrações das áreas dos sinais são relativas e padronizou-se o hidrogênio carbinólico do aduto como referência de unidade de área 1,00, como se pode perceber na **Figura 21**.

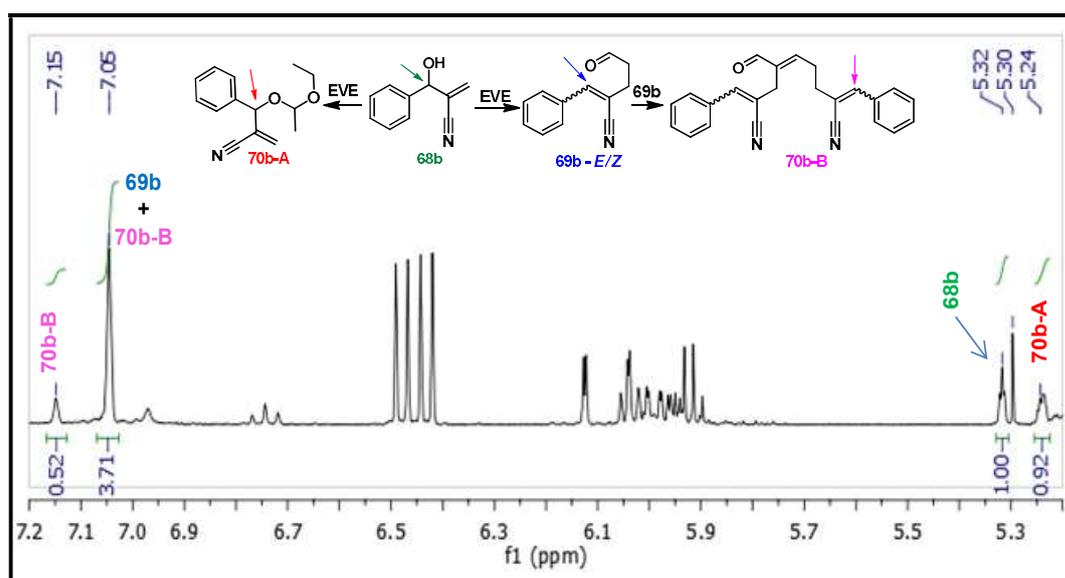
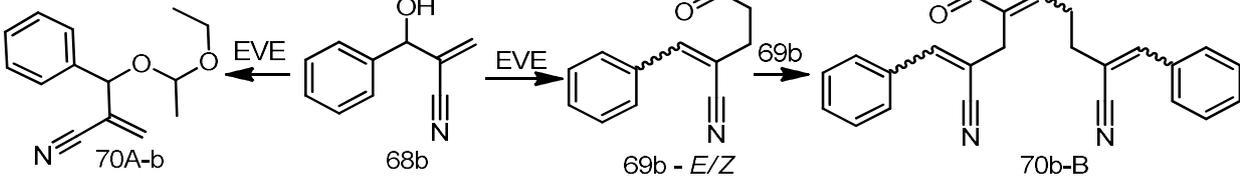
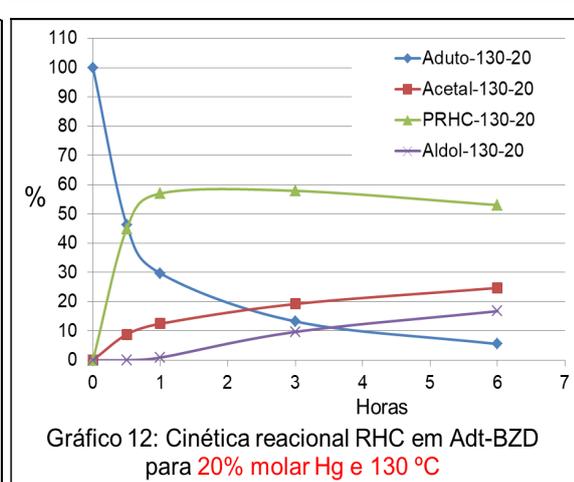
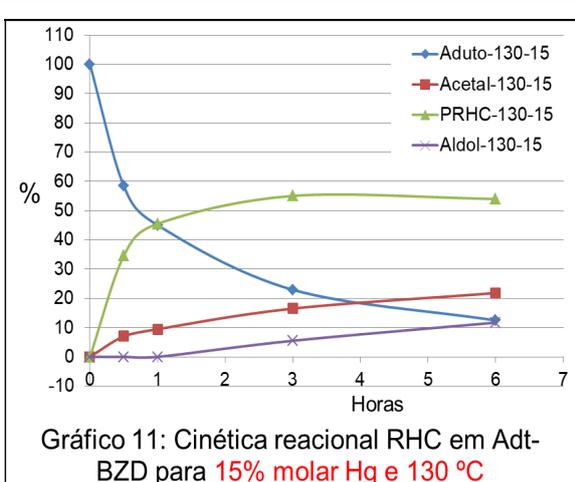
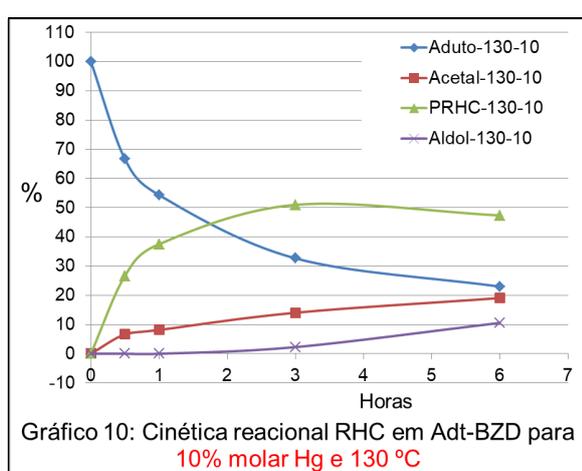
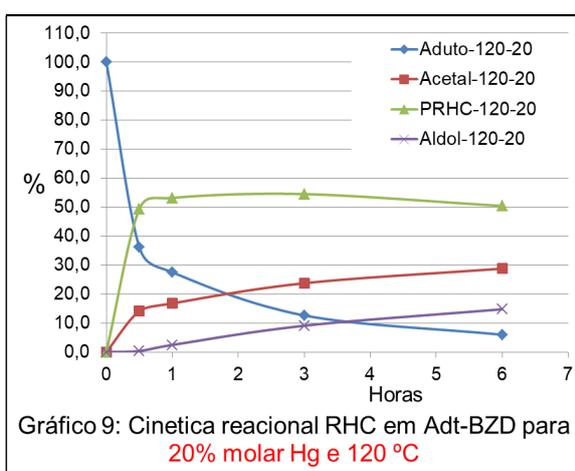
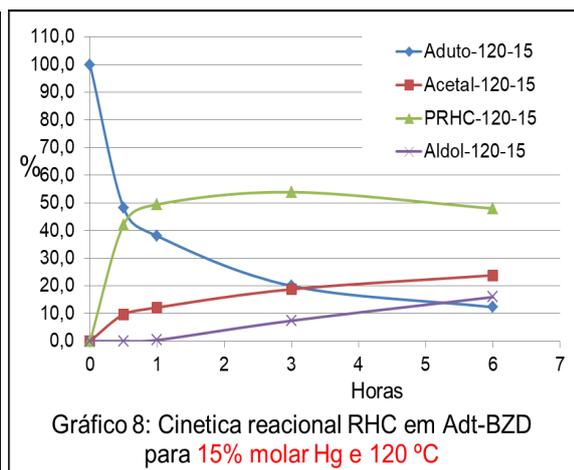
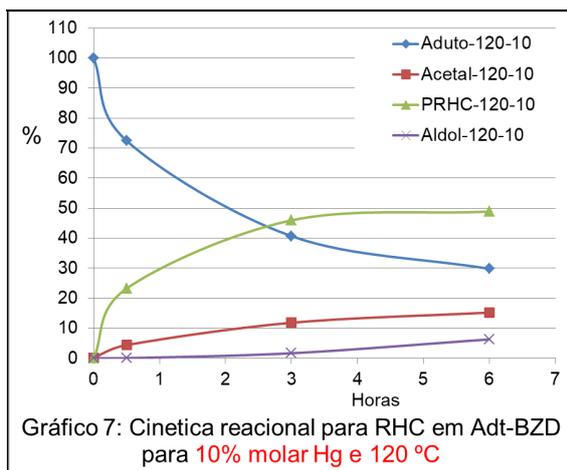


Figura 21: Região ampliada de coleta de dados da avaliação cinética para integração de áreas de hidrogênios do bruto reacional do rearranjo de *Hurd-Claisen* (RMN ¹H, 600 MHz).

Tabela 11: Cinética reacional a partir de percentuais de integração do hidrogênio carbinólico e do hidrogênio derivados nos produtos do rearranjo de *Hurd-Claisen*. Dados brutos do espectro de RMN-¹H (600 MHz).



Horas	68b	70b-A	69b	70b-B	Conversão %	Seletividade %	Rend. Teorico %
10% molar Hg ²⁺ à 120°C							
0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	72,5	4,3	23,2	0,0	27,5	84,2	23,2
3	40,7	11,8	45,9	1,6	59,3	77,4	45,9
6	29,8	15,2	48,8	6,3	70,2	69,5	48,8
15% molar Hg ²⁺ à 120°C							
0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,5	48,3	9,7	42,0	0,0	51,7	81,3	42,0
1	38,0	12,2	49,4	0,4	62,0	79,8	49,4
3	20,0	18,8	53,9	7,4	80,0	67,3	53,9
6	12,3	23,8	48,0	16,0	87,7	54,7	48,0
20% molar Hg ²⁺ à 120°C							
0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,5	36,2	14,1	49,3	0,4	63,8	77,3	49,3
1	27,5	16,8	53,2	2,5	72,5	73,4	53,2
3	12,6	23,8	54,5	9,1	87,4	62,4	54,5
6	6,0	28,8	50,4	14,8	94,0	53,6	50,4
10% molar Hg ²⁺ à 130°C							
0	100	0	0	0	0	0	0
0,5	67	7	27	0	33	80	27
1	54	8	38	0	46	82	38
3	33	14	51	2	67	76	51
6	23	19	47	11	77	61	47
15% molar Hg ²⁺ à 130°C							
0	100	0	0	0	0	0	0
0,5	58	7	35	0	42	83	35
1	45	9	45	0	55	83	45
3	23	17	55	6	77	71	55
6	12	22	54	12	88	62	54
20% molar Hg ²⁺ à 130°C							
0	100	0	0	0	0	0	0
0,5	46	9	45	0	54	84	45
1	30	12	57	1	70	81	57
3	14	20	57	9	86	67	57
6	5	25	53	17	95	56	53



Gráficos 7 a 12: Cinética reacional RHC em Aduto Bzd (**68b**) com variação de Hg e temperatura.

Os Gráficos 7 a 12 foram construídos a partir dos dados constantes na Tabela 11. Os seis primeiros mostram o comportamento cinético das quatro moléculas alvo do rearranjo de *Hurd-Claisen*, ao longo de seis horas de reação, nas temperaturas de 120 °C e 130 °C, com três concentrações diferentes de $Hg(AcO)_2$ (10%, 15% e 20% molar). Salienta-se que o etil vinil éter foi usado destilado e sem a presença de bases adicionadas. Percebe-se que o padrão cinético se mantém nos seis gráficos; que, em média, o aldeído **69b** alcança o máximo percentual de produção entre 1 hora e 4 horas; que esse máximo fica próximo de 60% nas duas primeiras horas, na condição mais drástica (Gráfico 12); e que a

formação do produto aldólico concorre diretamente com declive da curva do aldeído do PRHC **69b**, conforme esquema da **Tabela 11**.

Os **Gráficos 13 a 15** mostram conversão, seletividade e rendimento teórico da cinética reacional do rearranjo de *Hurd-Claisen* sobre a nitrila de MBH **68b**, vistos a partir de dados extraídos de espectros de RMN-¹H. Antes de se fazer as análises desses gráficos em separado, será feita uma pequena comparação entre o comportamento gráfico com os dados de CG/EM e de RMN ¹H. Para tanto, a condição semelhante entre elas, é a da curva vermelha (a 120 °C, 10% molar e EVE sem bases). Ao se comparar as respectivas curvas dos **Gráficos 3, 4 e 6** (p. 42 e 43) com as **13, 14 e 15**, o desempenho da reação do RHC foi superior naquelas em detrimento a estas. A conversão passou dos 60% próximo a 2 horas de reação (**Gráfico 3**); já no **Gráfico 13**, isso só ocorreu com 3 horas. A seletividade, um parâmetro muito importante para essa reação, ficou entre 80% a 85 % ao longo de 24 horas de reação (**Gráfico 4**); no **Gráfico 14**, com 5 horas já estava com apenas 70%. Por último, vê-se que o rendimento teórico foi superior a 60%, por volta de 4 horas (**Gráfico 6**); no **Gráfico 15**, não se ultrapassou os 50% no melhor tempo da curva (6 horas). Todos esses resultados podem ser atribuídos à degradação do produto do RHC **69b**, devido à formação do produto aldólico **70b-B**, que a análise por CG/EM não estava detectando, nos primeiros momentos do processo de otimização.

Os **Gráficos 13, 14 e 15** foram gerados para se observar a melhor condição reacional do RHC em menores tempos de reacionais possíveis. Esse objetivo se deve às observações das curvas anteriores, que mostram a formação do produto do RHC **69b** ocorrendo de forma intensa e rápida, mas vai perdendo intencidade ao longo do tempo devido à formação do acetal **70b-A**, que consome o aduto **68b**, e à formação do produto aldólico **70b-B**, que depleta o produto de interesse **69b**.

O gráfico de conversão, **Gráfico 13**, apresenta curvas com conformação cinética coerente. Observa-se que os máximos de conversão foram alcançados por duas condições: com 120 °C e 130 °C, mas ambas com catalisador a 20 % molar. Comparada aos demais parâmetros, percebe-se que a temperatura tem menos importância, principalmente quando se eleva a concentração do catalisador.

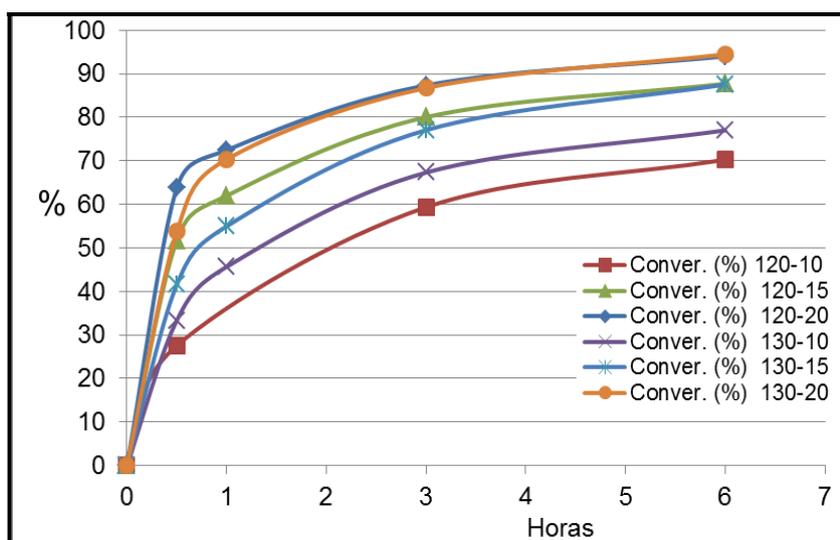


Gráfico 13: Análise de conversão da cinética reacional do RHC sobre a NMBH **68b**. Dados brutos (RMN-¹H).

A análise do **Gráfico 14**, que mostra a seletividade da cinética reacional, evidencia que há um decaimento linear para todas as curvas com o andamento da reação. Percebe-se que, em uma determinada temperatura (120 °C ou 130 °C), o aumento da concentração do catalisador desfavorece a seletividade do produto de RHC. Observa-se ainda que a melhor seletividade foi à 120 °C e com a menor concentração de catalisador (10 % molar); e a pior seletividade, foi na mesma temperatura, mas com a concentração máxima de catalisador (20 % molar). Evidencia-se também que, à 130 °C, a variação de catalisador alterou muito pouco o percentual entre as curvas.

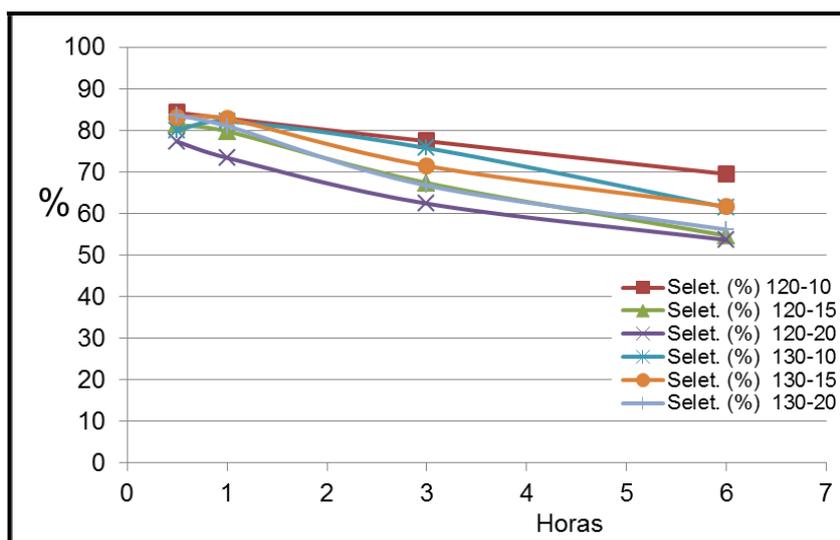


Gráfico 14: Análise de seletividade da cinética reacional do RHC sobre a NMBH **68b**. Dados brutos (RMN-¹H).

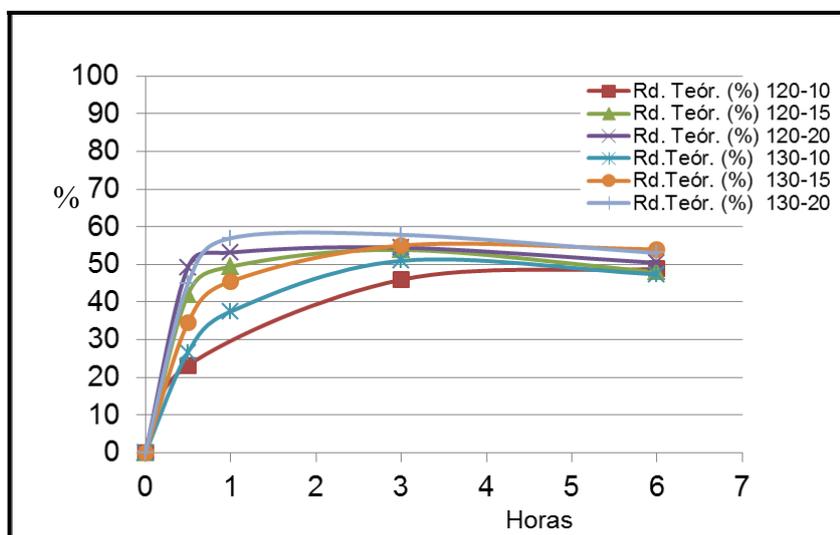


Gráfico 15: Rendimento teórico da cinética reacional do RHC em NMBH **68b**. Dados brutos (RMN ¹H).

O **Gráfico 15** apresenta as curvas de rendimento teórico da cinética reacional do RHC. Sua análise possibilita evidenciar uma melhor região de tempo para interromper o processo reacional, ou seja, um ponto efetivo para se ter o rendimento máximo da reação. Percebe-se que a temperatura tem pouca importância para o rendimento comparado à concentração de catalisador, pois uma elevação

deste parâmetro proporciona aumentos significativos no rendimento. Os melhores resultados se deram com 20% molar de catalisador. Pode-se concluir que, pelos testes realizados até o momento, a condição mais rigorosa (130 °C e 20 % molar) se mostra como o melhor método de síntese, que alcança o ápice de rendimento em torno de 2 horas de reação.

3.2.3 – ESTUDOS QUIMIOMÉTRICOS DE DADOS DO REARRANJO DE *HURD-CLAISEN* NA NMBH 68b

Apesar dos estudos gráficos de curvas apontarem para a condição mais rigorosa como a que fornece o melhor método de síntese, há limitações nas comparações visuais das curvas e estas apenas consideram a avaliação individual de cada fator de forma independente. Por esse motivo, para se ter uma visão mais completa de como os fatores estudados influenciam a reação e se definir as melhores condições para realização da síntese, foi feito um estudo por modelagem de superfície de resposta baseados nos dados constantes da **Tabela 11** (p. 45).

Modelos matemáticos foram ajustados entre os dados experimentais e as respostas conversão %, seletividade % e rendimento teórico do RHC sobre a nitrila de MBH **68b**. Os resultados desses modelos são apresentados por meio de **Gráficos de Contorno** e de **Superfície de Resposta**. Esses modelos foram gerados a partir de equações linear ou quadráticas, dependendo da relevância estatística dos termos da equação, utilizando dados autoescalados, assistido pelo programa *STATISTICA – Six Sigma* (StatSoft Statistica, versão 8.0.360). As equações de cada modelo ajustado estão apresentadas em destaque em cada gráfico. As funções possuem, em sua composição, termos constantes, lineares, quadráticos e de interações. Tendo em vista que o estudo envolve três fatores e uma resposta, a representação completa se daria em um gráfico de quatro dimensões, que impossibilita a visualização. Para contornar esse problema, os gráficos de contorno e superfície de resposta apresentados foram construídos a partir da variação de dois parâmetros e um constante. Como exemplo, o **Gráfico 17 – Contorno**, que apresenta a modelagem da resposta conversão, foi obtido de forma a observar a variação da conversão em função dos parâmetros concentração percentual de catalisador (% molar) versus o tempo de reação (horas), atendo a temperatura constante em seu valor médio (126 °C). Para cada resposta, foi considerado o melhor modelo aquele que melhor ajustava a resposta em questão. A avaliação da qualidade do ajuste desses modelos foi feita a partir dos valores de coeficiente de determinação (R^2), que expressa, de forma numérica, a concordância dos valores experimentais observados com os respectivos valores previstos pelo modelo e pelo erro médio de estimativa da resposta. As **Tabelas 12, 13 e 14** trazem os coeficientes estimados para cada termo da equação ajustada. Nelas constam também seus respectivos valores de erro padrão e valores de significância probabilística – p (se $p < 0,05$ indicam coeficientes significativos para a modelagem no nível de 95% de confiança).

Para a modelagem da resposta conversão, observou-se que o modelo usado foi capaz de explicar cerca de 97,9% da variação dos dados, como se pode perceber pela curva de regressão de valores observados e previstos ($R^2 = 0,979$) (**Gráfico 16**). O erro médio da estimativa dos valores de conversão pelo modelo ajustado foi igual a 3,5 %. A **Tabela 12** apresenta os resultados dos coeficientes de regressão, erros padrões e valores de probabilidade.

Tabela 12 – Coeficientes utilizados para a construção do modelo de superfície de respostas para o efeito de conversão %.

Fatores	Coeficientes	Erro padrão	p (probabilidade)
Média	-176,519	78,588	0,041
T (°C)	1,184	0,607	0,071
C (%)	18,732	4,997	0,002
C ²	-0,108	0,061	0,097
t (h)	7,155	8,607	0,420
t ²	-1,710	0,231	0,000
T # C	-0,100	0,036	0,015
T # t	0,106	0,067	0,134
C # t	-0,157	0,082	0,077

*Valores de $p < 0,05$ indicam coeficientes significativos no nível de 95% de confiança

No **Gráfico 17 – Contorno** [concentração de catalisador – C (% molar) versus tempo de reação - t (horas), à temperatura constante no valor médio (126 °C)], percebem-se curvas concêntricas indicativas de parâmetros significativos para o efeito de conversão %. A região de maior intensidade da cor vermelha – de concentricidade – indica o ponto ótimo de conversão da reação, cuja interseção de parâmetros aponta para o percentual 22 % molar do catalisador e um tempo aproximado de 5 horas, à temperatura de 126 °C.

Ao se avaliar o comportamento da temperatura – T (°C) versus a concentração do catalisador (% molar) (**Gráfico 18 – Contorno**) ou o tempo (horas) (**Gráfico 19 – Contorno**), percebe-se pouca concentricidade das curvas e uma pequena variação da resposta em relação à temperatura. Isso demonstra que, no intervalo estabelecido, o parâmetro temperatura tem baixa influência sobre o percentual do efeito estudado, quando comparado aos demais parâmetros. No primeiro gráfico, ao se estabelecer o tempo médio como constante ($t = 2,6$ horas), as curvas tendem a se direcionar para um valor percentual de catalisador superior a 22 % molar, mas sem uma temperatura de intersecção específica. No **Gráfico 19 – contorno**, onde se estabeleceu como parâmetro constante o máximo de catalisador estudado ($C = 20\%$ molar), a pouca importância da temperatura se torna bastante evidente. O tempo de reação, plotado na ordenada, contra a temperatura, na abcissa, se mostra quase independente. De modo que, para o tempo ótimo de 5 horas, pode ser utilizado em qualquer temperatura entre 118 °C e 132 °C, que se alcançará o máximo de conversão %, destacado pela faixa em vermelha intenso.

O **Gráfico 20 – superfície de resposta** foi construído baseado nos parâmetros de maior importância para a resposta conversão, ou seja, usaram-se como variáveis os parâmetros tempo de reação e concentração de catalisador e como parâmetro constante, a temperatura. Esse gráfico traz uma visão espacial do comportamento da conversão % em relação às variáveis consideradas. A superfície tridimensional desenhada mostra que se obtém um ápice para a conversão próximo a 100%, caso a síntese seja realizada com 22 % molar de catalisador e tempo de reação próximo a 5 horas, à temperatura de 126 °C.

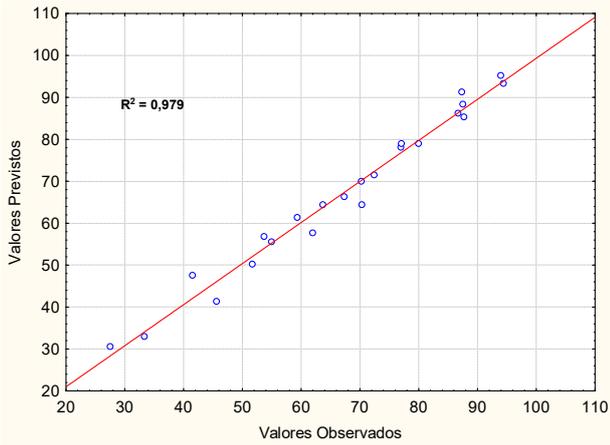


Gráfico 16: Conversão % - Valores Observados vs. Previstos

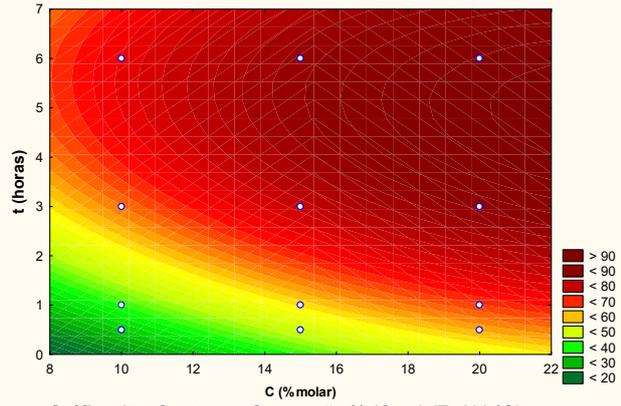


Gráfico 17 - Contorno: Conversão % (C x t) (T=126 °C)
 Conver. % = $-176,52+18,73^{\circ}\text{C}-0,11^{\circ}\text{C}^2+7,16^{\circ}\text{t}-1,71^{\circ}\text{t}^2-0,10^{\circ}125,22^{\circ}\text{C}+0,12^{\circ}125,22^{\circ}\text{t}-0,16^{\circ}\text{C}^{\circ}\text{t}+148,31$

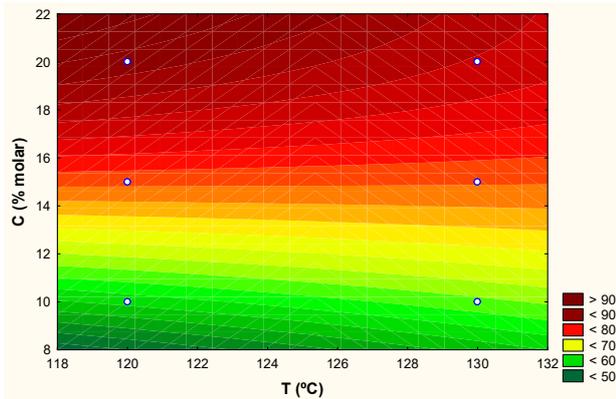


Gráfico 18 - Contorno: Conversão % (T x C) (t=2,7h)
 Conver. % = $-176,52+1,18^{\circ}\text{T}+18,73^{\circ}\text{C}-0,11^{\circ}\text{C}^2-0,10^{\circ}\text{T}^{\circ}\text{C}+0,11^{\circ}2,70^{\circ}\text{T}-0,16^{\circ}2,70^{\circ}\text{C}+6,86$

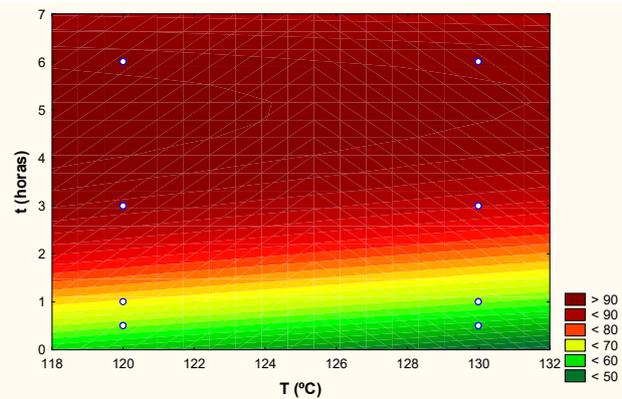


Gráfico 19 - Contorno: Conversão % (T x t) (C=20% molar)
 Conver. % = $-176,519+1,184^{\circ}\text{T}+7,155^{\circ}\text{C}-1,710^{\circ}\text{C}^2-0,100^{\circ}20,^{\circ}\text{T}+0,100^{\circ}\text{T}^{\circ}\text{C}-0,157^{\circ}20,^{\circ}\text{C}+331,354$

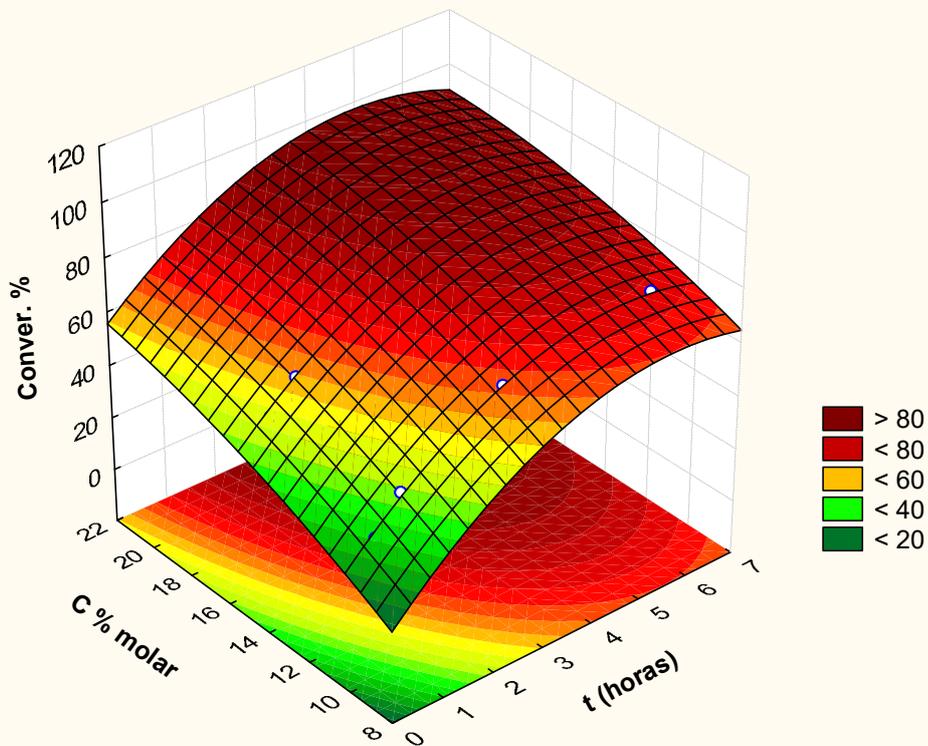


Gráfico 20 - Superfície de resposta: Conversão % (t x C) (T=126°C)
 Conver. % = $-176,52+18,73^{\circ}\text{C}-0,11^{\circ}\text{C}^2+7,16^{\circ}\text{t}-1,71^{\circ}\text{t}^2-0,10^{\circ}125,22^{\circ}\text{C}+0,11^{\circ}125,22^{\circ}\text{t}-0,16^{\circ}\text{C}^{\circ}\text{t}+148,31$

Os **Gráficos 22, 23 e 24 - Contorno** e o **Gráfico 25 - Superfície de resposta** foram construídos para a resposta seletividade. A **Tabela 13** traz os resultados para a equação ajustada, que resultou em um modelo capaz de explicar 96,2 % da variabilidade dos dados (**Gráfico 21**) e erro médio para as estimativas de seletividade de 2,5 %.

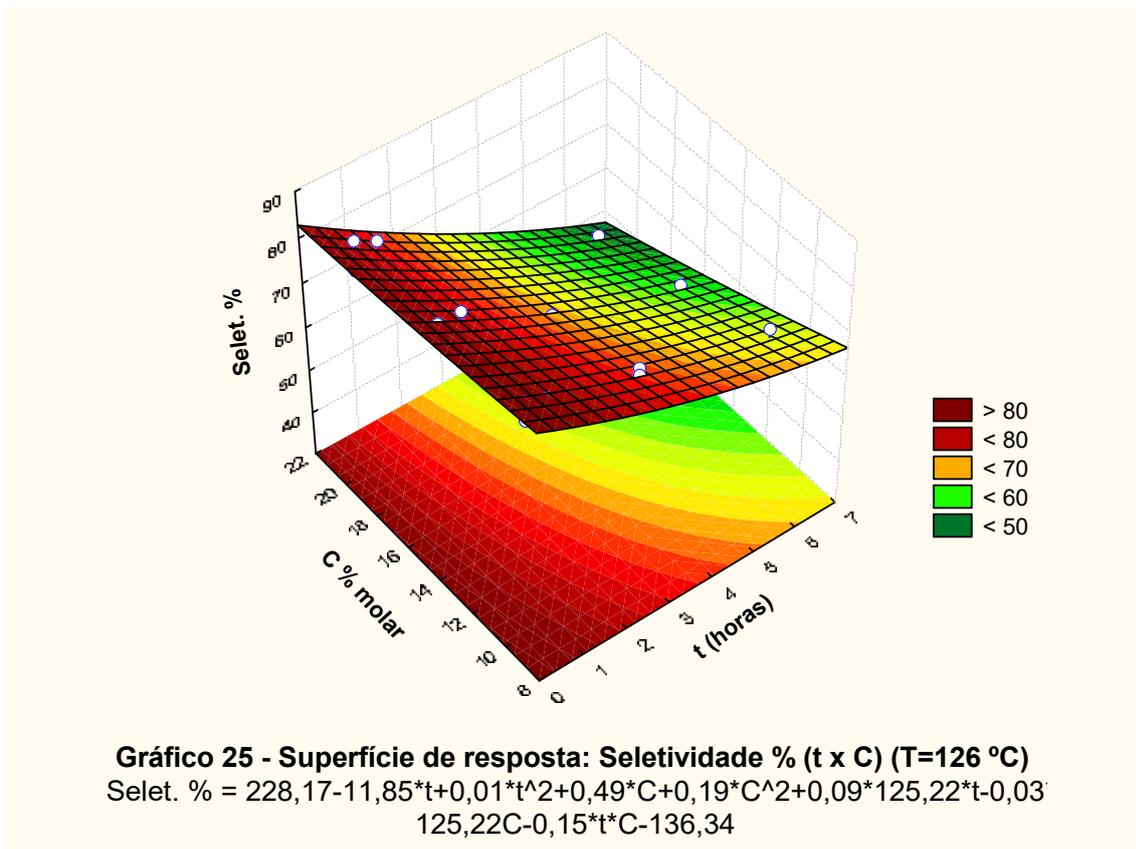
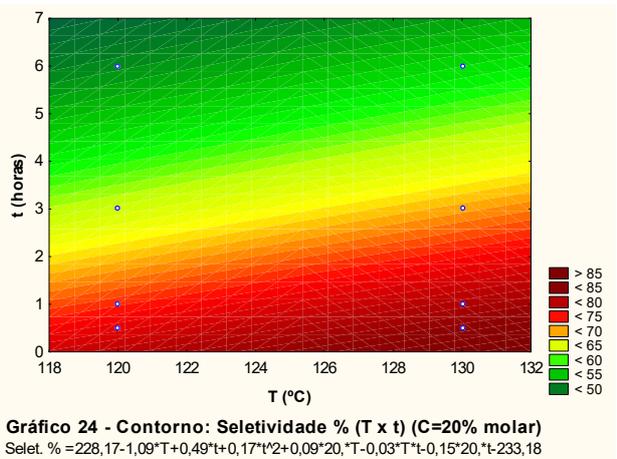
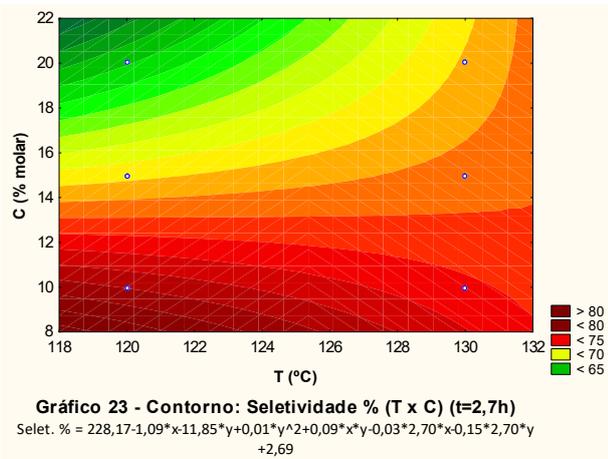
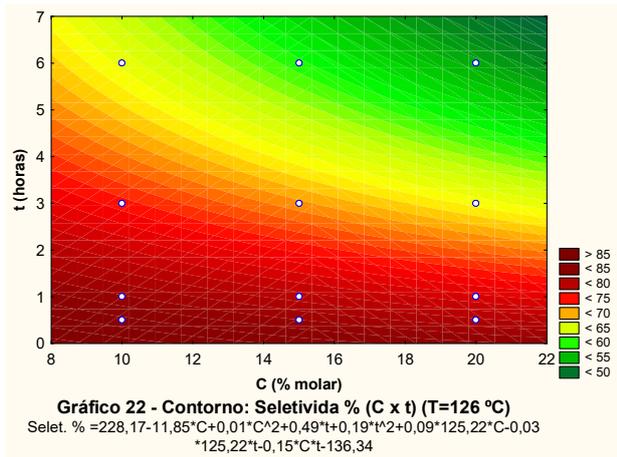
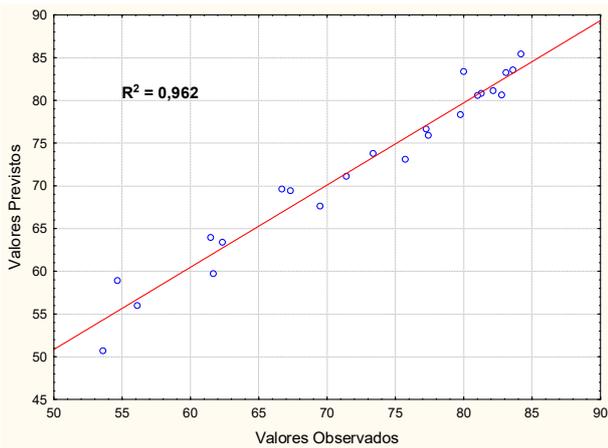
O **Gráfico 22 - Contorno** apresenta o comportamento da seletividade quanto aos parâmetros C (% molar) versus t (horas) à temperatura fixa em 126°C. Pode-se observar um gráfico de contorno com formato de linhas divergentes, mas que apontam para um máximo no valor de seletividade voltado para os menores valores de tempo e de concentração de catalisador. Percebe-se ainda que percentuais semelhantes de seletividade podem ser alcançados em condições diversas dos parâmetros representados no gráfico, condições que seguem as linhas de contorno do gráfico.

No **Gráfico 23 - Contorno** – Seletividade % em função de T (°C) versus C (% molar), à t = 2,7 horas – observam-se curvas repartidas por duas concentricidades em relação ao eixo das ordenadas: i) Uma concentricidade voltada para o máximo de concentração de catalisador, que expressa baixa seletividade da reação (verde escuro) e ii) outra concentricidade voltada para baixos percentuais de catalisador, que aponta para o ótimo de seletividade % (vermelho escuro). Percebe-se ainda que a temperatura se mostra importante para a seletividade, quando se varia a concentração de catalisador; e que ao abaixar a temperatura pode favorecer ambas concentricidades, tanto reduzir quanto aumentar o percentual de seletividade reacional. Esse comportamento pode está ligado à formação dos subprodutos de adição aldólica. Isso porque aumentar a concentração do catalisador acima de 13% molar deve favorecer o consumo do produto alvo em detrimento a formação dos produtos indesejados.

Tabela 13 – Coeficientes utilizados para a construção do modelo de superfície de respostas para efeito de seletividade %.

Fatores	Coeficientes	Erro padrão	p̄ (probabilidade)
Média	228,170	55,777	0,001
T (°C)	-1,089	0,430	0,024
C (%)	-11,848	3,547	0,005
C ²	0,009	0,043	0,830
t (h)	0,486	6,109	0,938
t ²	0,189	0,164	0,268
T # C	0,090	0,026	0,004
T # t	-0,029	0,047	0,551
C # t	-0,149	0,058	0,023

Valores de p < 0,05 indicam coeficientes significativos no nível de 95% de confiança



O **Gráfico 24 - Contorno** – comportamento da seletividade ante a variação de T (°C) e t (horas) à C (20 % molar) constante – mostra uma superfície plana sem concentricidades, com linhas de temperaturas paralelas, mas com inclinação ascendente. Nesta apresentação, não se tem uma única interseção para melhor condição de seletividade de reação. No entanto, o gráfico aponta para uma melhor seletividade em temperaturas a cima de 128°C e tempos abaixo de 1 hora.

O **Gráfico 25- Superfície de resposta** traz uma visão tridimensional da seletividade, quando se varia os parâmetros C (% molar) e t (horas), à T = 126°C. Mantiveram-se as mesmas condições usadas para o respectivo gráfico de conversão, pois a temperatura se mostrou também como sendo o parâmetro de menor influência na seletividade. Diferentemente do observado para a conversão, este gráfico mostra uma superfície de resposta em forma de rampa ascendente, não tendo um platô de máxima seletividade %. De modo que seu platô se encontra em outro plano, apontado pela intensidade crescente do vermelho da rampa. No entanto, é possível se ter um percentual acima de 80% de seletividade se a reação for executada com 8 % molar de catalisador e tempos abaixo de 1 hora, à temperatura de 126 °C.

Os **Gráficos 27, 28 e 29 - contorno** e o **Gráfico 30 - Superfície de resposta** foram construídos para a resposta rendimento teórico. A **Tabela 14** mostra os coeficientes do modelo, que foi capaz de explicar 89,5% da variabilidade dos dados de rendimento teórico (**Gráfico 26**), e erro médio de estimativa de rendimento em 3,7%.

Tabela 14 – Coeficientes utilizados para a construção do modelo de superfície de respostas para efeito de rendimento teórico %.

Fatores	Coeficientes	Erro padrão	p* (probabilidade)
Média	-38,781	83,837	0,651
T (°C)	0,179	0,648	0,787
C (%)	6,667	5,331	0,232
C ²	-0,079	0,065	0,244
t (h)	7,498	9,182	0,428
t ²	-1,339	0,246	0,000
T # C	-0,016	0,039	0,677
T # t	0,068	0,071	0,357
C # t	-0,345	0,088	0,002

Valores de p < 0,05 indicam coeficientes significativos no nível de 95% de confiança

Salienta-se que a conversão e a seletividade são respostas não comprometidas, pois foram determinados a partir de dados brutos independentes de espectros de RMN ¹H, conforme **Tabela 11** (p. 45). Já o rendimento teórico é gerado a partir do multiplicação entre as duas respostas anteriores, por isso trata-se de um efeito dependente, comprometido. Portanto, o resultado do rendimento traduz o objetivo da síntese do rearranjo de *Hurd-Claisen*, o de localizar o ponto ótimo de maior quantidade de produto **69b** possível. Portanto, esse efeito é o principal indicador de efetividade da reação, uma vez que aponta a melhor condição de reação tanto para conversão quanto para seletividade, de modo a elevar ao máximo o rendimento buscado.

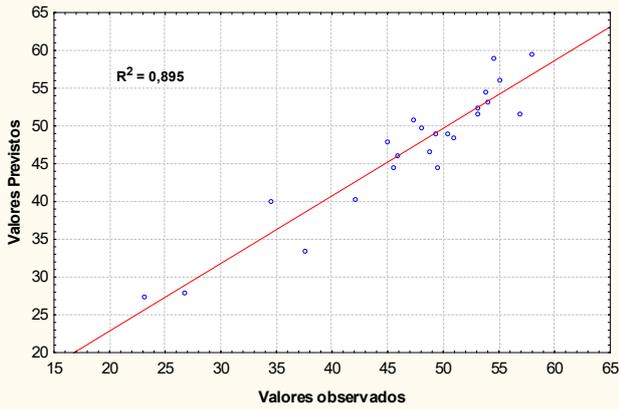


Gráfico 26: Rendimento Teorico% - Valores Observados vs. Previstos

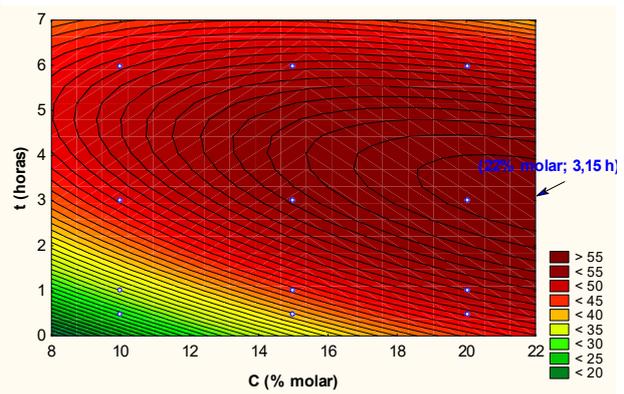


Gráfico 27 - Contorno: Rd. Teor % (C x t) (T=126°C)
 Rd. Teor. % = $-38,78 + 6,67 \cdot C - 0,08 \cdot C^2 + 7,50 \cdot t - 1,34 \cdot t^2 - 0,02 \cdot 125,22 \cdot C + 0,07 \cdot 125,22 \cdot t - 0,35 \cdot C \cdot t + 23,39$

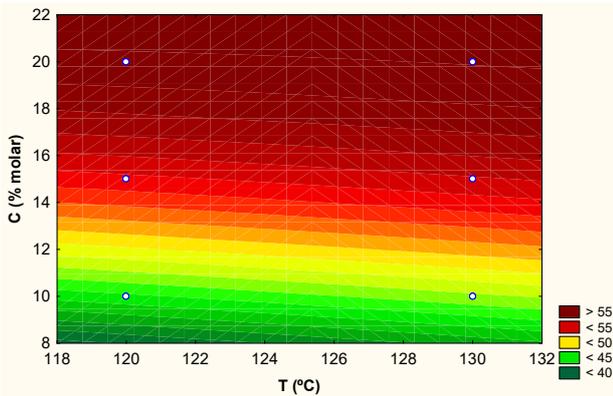


Gráfico 28 - Contorno: Rd. Teor % (T x C) (t=2,7h)
 Rd. Teor. % = $-38,78 + 0,18 \cdot T + 6,67 \cdot C - 0,08 \cdot C^2 - 0,02 \cdot T \cdot C + 0,07 \cdot 2,70 \cdot T - 0,35 \cdot 2,70 \cdot C + 10,48$

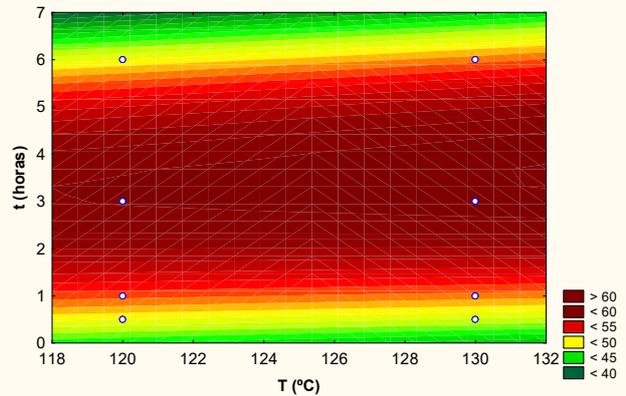


Gráfico - Contorno 29: Rd. Teor % (T x t) (C=20% molar)
 Rd. Teor. % = $-38,78 + 0,18 \cdot x + 7,50 \cdot y - 1,34 \cdot y^2 - 0,02 \cdot x \cdot y + 0,07 \cdot x \cdot y - 0,35 \cdot 20 \cdot y + 101,76$

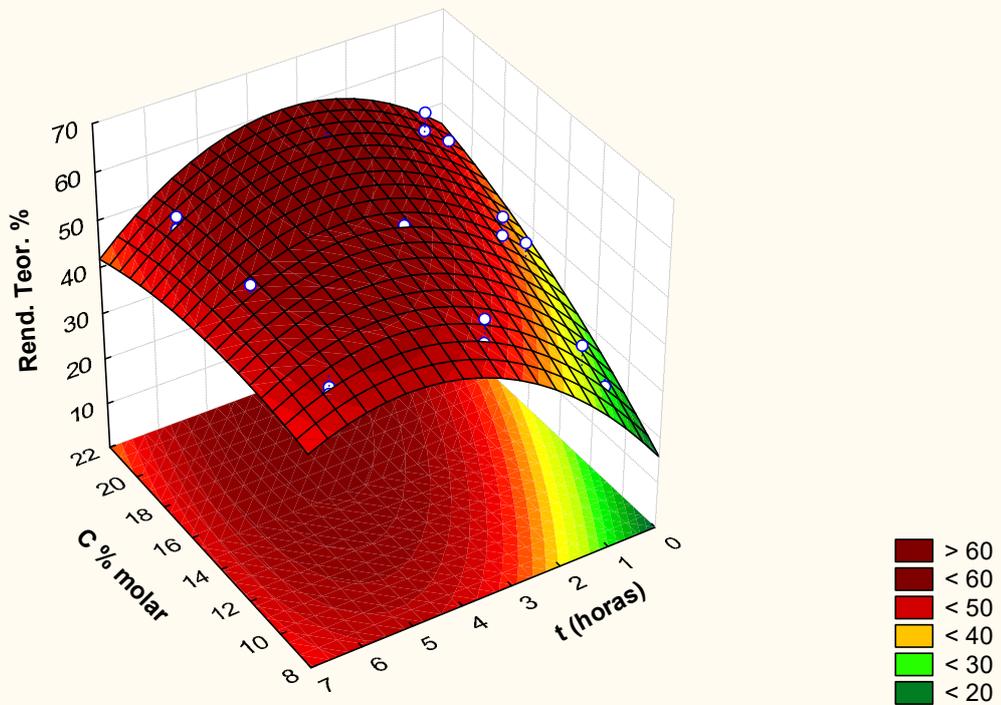


Gráfico 30 - Superfície de resposta: Rd. Teor % (t x C) (T=132°C)
 Rd. Teor. % = $-38,78 + 6,67 \cdot t - 0,08 \cdot t^2 + 7,50 \cdot C - 1,34 \cdot C^2 - 0,02 \cdot 132,00 \cdot t + 0,07 \cdot 132,00 \cdot C - 0,35 \cdot t \cdot C + 23,60$

Por ser uma resposta dependente, podem-se perceber os reflexos da combinação da conversão e seletividade. Nos **Gráficos de contorno 28 e 29**, a temperatura se mostra claramente sua pouca importância para o rendimento, pois se dispõem em linhas paralelas ao eixo das abscissas. Pelo primeiro gráfico, vê-se que o máximo do efeito ocorre com concentração de catalisador acima de 20% molar, para qualquer temperatura entre 118 °C e 132 °C. Já o **Gráfico de contorno 29** aponta para um tempo de reação ótimo próximo de 3 (três) horas, aplicável à mesma faixa de temperatura anterior, mas que possui um início de concavidade de intersecção a temperaturas próximas de 132 °C.

Pela importância dos parâmetros concentração do catalisador e tempo de reação, para o rendimento, vistos em seus gráficos anteriores, o **Gráfico de contorno 27** – que plota C (% molar) versus t (horas) à T = 126 °C – traz uma visualização mais detalhada dessas variáveis. Pelo destaque das concavidades das curvas de nível, o ponto ótimo determinado fica estabelecido como 22 % molar de catalisador para um tempo de reação com 3,15 horas. Ressalte-se que, pelo **Gráfico de contorno 29**, proveniente da conjugação dos dados dos **Gráficos de contorno 17 e 22**, a temperatura ficará estabelecida em 132 °C.

A projeção do **Gráfico 30 - Superfície de resposta**, para a resposta rendimento teórico %, foi plotado para as variáveis mais significativas, de maior interação – C (% molar) e t (horas); mas, ao contrário dos correspondentes anteriores, não se adotou o parâmetro constante de temperatura média. Ele foi gerado usando-se a temperatura ideal já estabelecida de 132 °C. Em conclusão, a otimização das condições de reação por superfície de resposta, a partir da visão tridimensional deste gráfico, que mostra um platô máximo, pode-se projetar um rendimento teórico ligeiramente a cima de 60 % do produto almejado **69b**, se forem mantidos os três parâmetros pré-estabelecidos: C = 22 % molar, t = 3,15 horas e T = 132 °C. Contudo, tendo em vista que a superfície de resposta não tem curvatura acentuada na região do platô, as condições do ótimo reacional podem ser flexibilizadas dentro do intervalo aproximado de 18,6 a 22 % molar para concentração de catalisador e tempos de 2,4 a 3,9 horas e temperatura de 132 °C. Pois, dentro desses intervalos, têm-se resultados aproximadamente equivalentes, para a margem de erros de estimativa de 3,7%. Salienta-se que sínteses com esse perfil são consideradas reações robustas, de grande receptividade pelas indústrias químicas e farmacêuticas, por proporcionarem ampla margem de trabalho em reatores industriais.

3.2.4 – APLICAÇÃO DOS PARÂMETROS QUIMIOMÉTRICOS PADRONIZADOS E CÁLCULOS DE CONVERSÃO, SELETIVIDADE, RENDIMENTO TEÓRICO E GLOBAL DO RHC OTIMIZADO E DA REDUÇÃO DE ALDEÍDOS.

Nesta seção será feita a avaliação da aplicação dos parâmetros resultantes da análise quimiométrica para o RHC sobre a nitrila de MBH **68b**. Após o rearranjo, a reação foi submetida a *work up* para a extração de Hg(OAc)₂ e de etil vinil éter, seguida de reação de hidrólise de acetal. Na sequência, o meio reacional foi submetido à redução de aldeídos a álcool por NaBH₄ e efetuou-se os cálculos de quantificação da síntese **Esquema 20**, p. 60. Salienta-se que não foi executado o processamento de purificação do aldeído **69b**, por coluna cromatográfica, para fins de quantificação, haja vista as dificuldades de separação e instabilidade do aldeído na coluna. As etapas principais das

sínteses foram acompanhadas por análises de CCD, CG/EM e RMN ^1H . A partir destas análises, determinaram-se os percentuais de conversão, seletividade e rendimentos teóricos para o RHC e para a redução, além do cálculo do rendimento global.

A **Figura 22** traz o cromatograma do bruto reacional do RHC sobre a NMBH **68b**, gerado a partir da aplicação dos parâmetros determinados pela análise quimiométrica. Podem-se observar os quatro sinais esperados para a reação. Com $T_m = 7,38$, tem-se o sinal do aduto **68b**, com integração de área de 11,85%. Os isômeros do acetal **70b-A** vêm em seguida ($T_m = 9,03$), com integração conjunta de 22,48%. Os isômeros minoritário ($T_m = 9,93$) e majoritário ($T_m = 10,12$) **69b-Z/E** tiveram percentuais de 1,25 % e 63,88 %, respectivamente. Observam-se ainda dois isômeros ($T_m = 10,65$) com 0,54% de integração, de m/z igual a 142 unidades de massa atômica (uma), não identificados neste trabalho de mestrado.

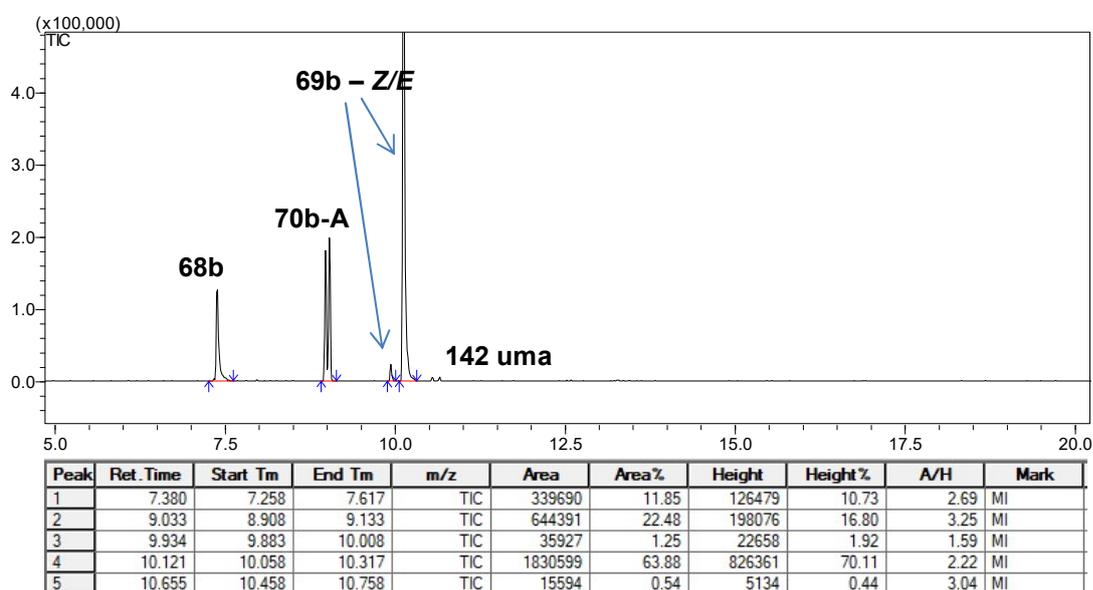


Figura 22: Cromatograma do bruto do RHC sobre a NMBH **68b**. Reação executada com base nos parâmetros quimiométricos. Dados de CG/EM.

O espectro de RMN ^1H da **Figura 23** foi adquirido da mesma amostra utilizada no cromatograma da **Figura 22**. Como se pode perceber na região ampliada entre 9,4 ppm < δ < 10,2 ppm, há a presença de vários sinais de aldeídos, inclusive o sinal do produto majoritário do RHC **69b** (9,85 ppm) e da condensação aldólica **70b-B** (9,47 ppm), ausente no cromatograma (**Figura 22**). Salienta-se que o quarteto em 9,79 ppm e seu duplete em 2,20 ppm, são da molécula de acetaldeído, como mencionado no trabalho de Silva ⁴³, evidenciados nas ampliações da **Figura 23**. Na segunda ampliação (5,2 ppm < δ < 7,2 ppm), observam-se os três sinais característicos das moléculas **68b** (5,32 ppm), **69b** (7,05 ppm) e **70b-A** (5,24 ppm) presentes no cromatograma (**Figura 22**), mais o da molécula **70b-B** (7,15 ppm). Pelas integrações relativas de sinais (IRS) dessa região, **68b** teve IRS = 1,0, a molécula **70b-A** (IRS = 0,92) e **70b-B** (IRS = 0,52). O aldeído de interesse **69b**, com a devida subtração do sinal sobreposto de **70b-B**, teve IRS = 3,19. A partir desses valores, a conversão da reação ficou em torno de 82%, a seletividade foi de 69% e o rendimento teórico deu 57%.

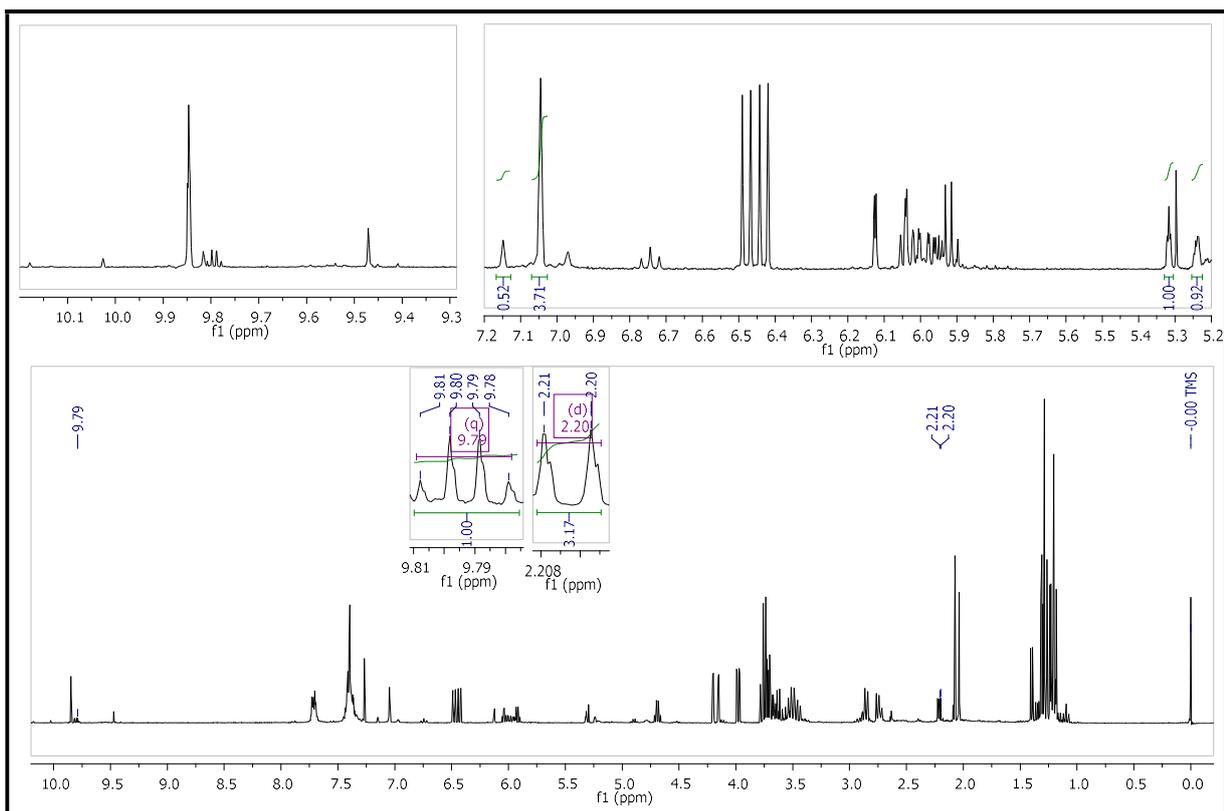


Figura 23: Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do bruto do RHC sobre a NMBH **68b**. Reação executada com base nos parâmetros quimiométricos.

Os resultados nas **Figuras 24** e **25** foram gerados a partir da mesma amostra, após *work up* (EVE e Hg^{2+}) e extração da fase orgânica da reação de hidrólise de acetal. Elas serviram para os cálculos teóricos da reação de redução dos aldeídos presentes no meio reacional. Pelo cromatograma da **Figura 24**, percebe-se que a reação de hidrólise não foi bem sucedida, houve apenas uma redução de integração de $\approx 5\%$ do acetal – equivalente à redução de 30 % em área relativa do acetal –, comparado com a **Figura 22**. De um modo geral, os sinais das **Figuras 24** e **25** são os mesmos dos já analisados para as respectivas **Figuras 22** e **23**, tendo apenas variação das integrações percentuais.

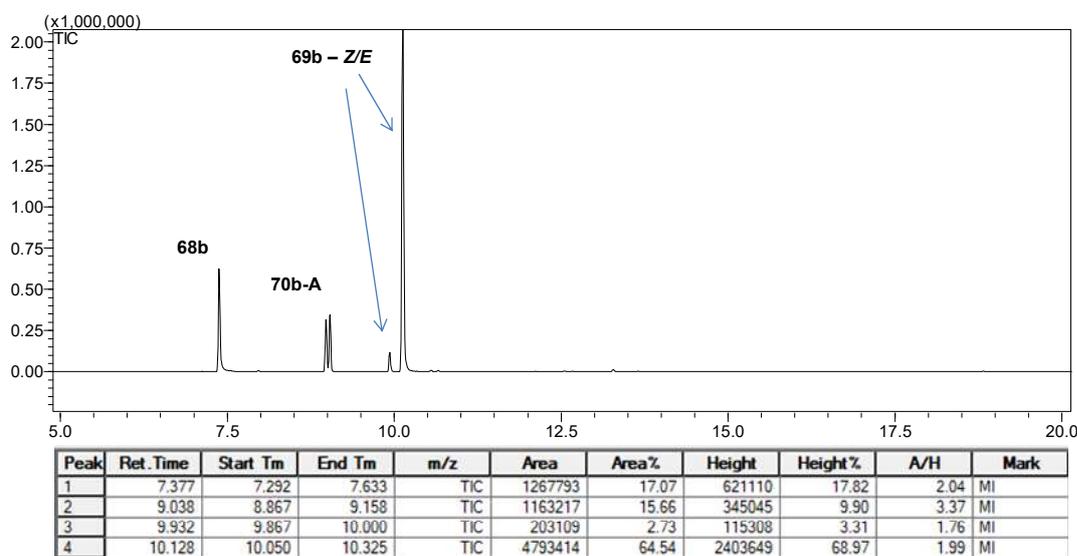


Figura 24: Cromatograma da hidrólise de acetal para o RHC sobre a NMBH **68b**. Reação executada com base nos parâmetros quimiométricos. Dados de CG/EM.

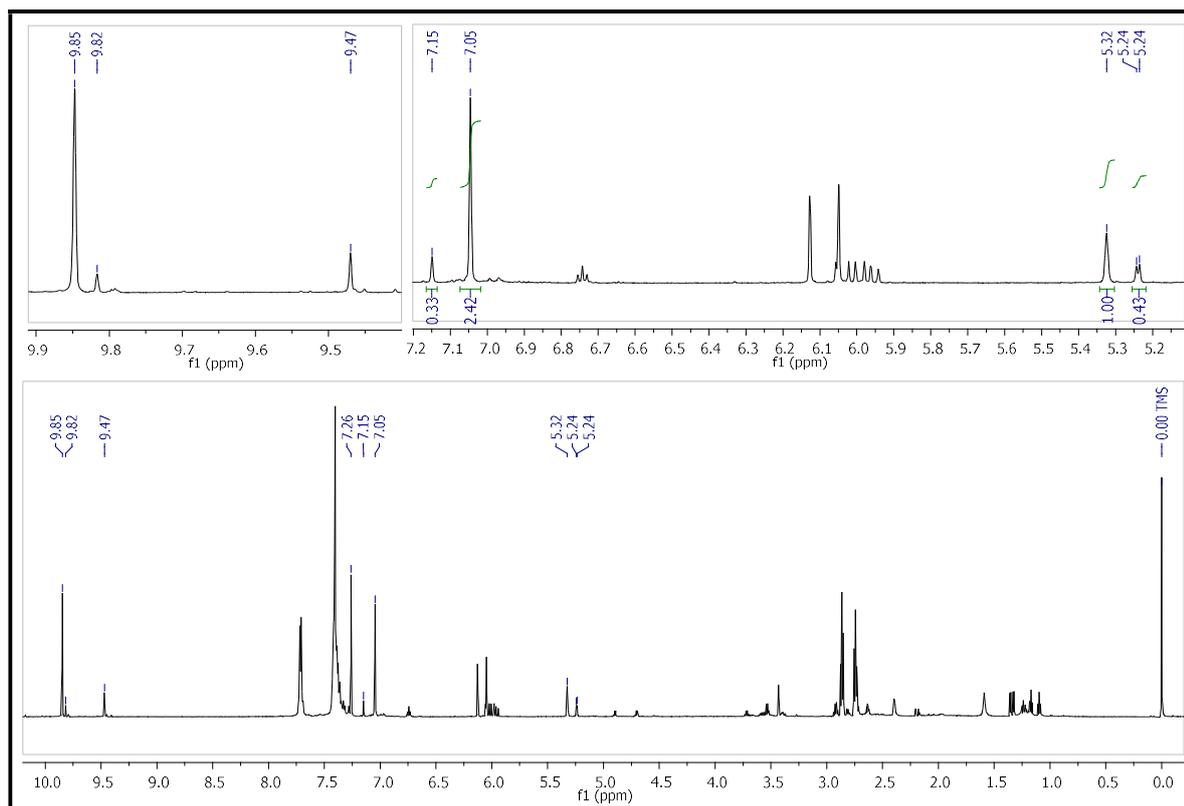
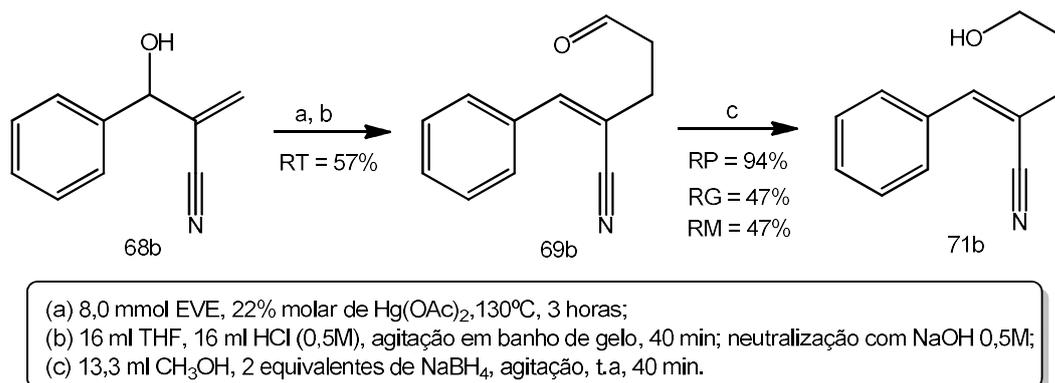


Figura 25: Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do RHC sobre a NMBH **68b** após a hidrólise de acetal. Reação executada com base nos parâmetros quimiométricos.

O **Esquema 20** resume a estequiometria global para o rearranjo de *Hurd-Claisen* seguida da redução de seus respectivos aldeídos. Depois dos trabalhos de otimização quimiométrico, o protocolo de síntese do RHC ficou padronizado como se segue: em frascos Schlenk de 10 ml, foram adicionados 1,6 mmol (0,253 g) de aduto de MBH **68b**, 8,0 mmol de etil vinil éter, 22 % molar de acetato de mercúrio II e atmosfera de Ar. A reação foi previamente submetida à agitação magnética por 15 minutos à temperatura ambiente. Após esse período, colocou-a em banho de óleo, à 130°C, por 03 horas. Depois do *work up* (EVE e Hg^{2+}) e da reação de hidrólise de acetal, a massa final concentrada do meio reacional (0,270 g) foi ressuspendida com 14,6 ml de metanol, de modo a obter uma solução com concentração de 0,1 mol/L – considerando-se se toda a massa fosse o aldeído de interesse **69b**. Adicionou-se 2 equivalente molar de NaBH_4 (0,110 g) e deixou reagir, sob agitação magnética, durante 40 minutos. Ao final, acidificou-se o meio com HCl (0,5M) para $2 < \text{pH} < 3$. Em seguida, neutralizou-se a mistura com NaHCO_3 saturado para $7 < \text{pH} < 8$. Fez-se extração líquido-líquido com CH_2Cl_2 , secou-se a fase orgânica com Na_2SO_4 anidro, concentrou-se à vácuo e obteve-se um massa final de 0,244 g. Essa massa foi submetida a purificação por coluna cromatográfica de sílica e gerou uma massa do álcool reduzido puro **71b** igual a 0,140 g (0,7576 mmol). Com isso, o cálculo de rendimento global para a reação de redução ficou em 47%. Esse percentual equivale à média de 78% para as três reações executadas – reação do RHC, reação de hidrólise e reação de redução. No entanto, se for considerado que a massa usada na redução continha apenas as quatro moléculas identificadas pelas integrações da **Figura 25**, a massa do aldeído de interesse **69b** corresponde a 54% (rendimento teórico) da massa antes da redução, ou seja, uma massa teórica de aldeído **69b** igual a 0,146 g (0,7892mmol). Partindo-se desse valor, o rendimento parcial da reação de redução foi de 94%.



Esquema 20: Rearranjo de *Hurd-Claisen* sobre a NMBH **68b** e redução do aldeído **69b** ao seu respectivo álcool **71b**. Reação executada com base nos parâmetros quimiométricos. RT – rendimento teórico baseados em dados de $\text{RMN-}^1\text{H}$, RP – Rendimento teórico parcial, RG – rendimento global real, RM – rendimento médio das três reações equivalente ao RG.

A **Figura 26** mostra o resultado de três corridas em placa CCD. As fotos são de uma mesma placa CCD, reveladas por luz UV (foto A) e por PMA (foto B). As corridas presente na placa são do (1) meio reacional antes do procedimento de redução, finalizada a hidrólise de acetal; do (2) marcador de acetal e da (3) reação de redução de aldeídos após 30 minutos. Diferentemente dos resultados encontrados nas fotos da **Figura 15** (p. 34), cujas reações de rearranjos apresentaram várias bandas, a corrida (1) (**Figura 26**) gerou apenas duas bandas aparentes. Apesar da aparência, a banda inferior corresponde à mistura do aduto **68b**, do PRHC **69b** e do aldol **70b-B**, como pode ser confirmada pelas **Figuras 24 e 25**. Com a reação de redução, o cromatograma evidencia o consumo do aldeído e a formação do correspondente álcool **71b** (corrida 3, **Figura 26**).

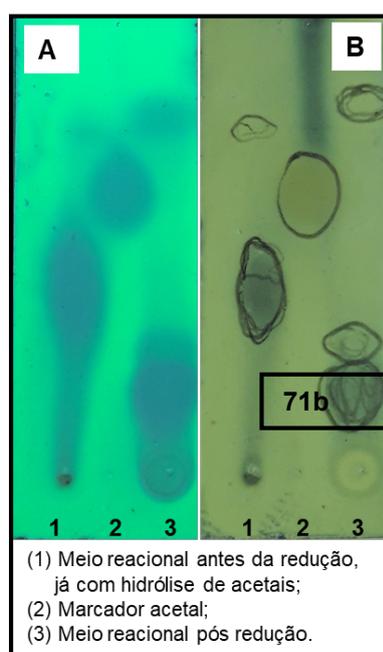


Figura 26: Cromatograma de CCD do RHC sobre a NMBH **68b** antes e depois do processo de redução dos aldeídos. O eluente de arraste usado na CCD foi acetato de etila/hexano (30%). RHC executada com base nos parâmetros quimiométricos. Foto A – revelada por luz UV; Foto B – revelada por PMA.

O cromatograma da **Figura 27**, gerado do bruto da reação de redução dos aldeídos do meio reacional, após a hidrólise de acetal, mostra os álcoois **71b-Z/E**, minoritário (T_m = 10,91) e majoritário (T_m = 11,12), oriundos da redução com integrações de áreas de 0,65% e 58,95%, respectivamente. Os sinais do aduto (T_m = 7,38) e do acetal (T_m = 9,09) estão presentes com 12,58% e 13,66% de integrações, respectivamente. Há também dois sinais, possivelmente fragmentos do acetal (ver **Figura 45**, p. 77), de m/z iguais a 143 unidades de massa atômica cada.

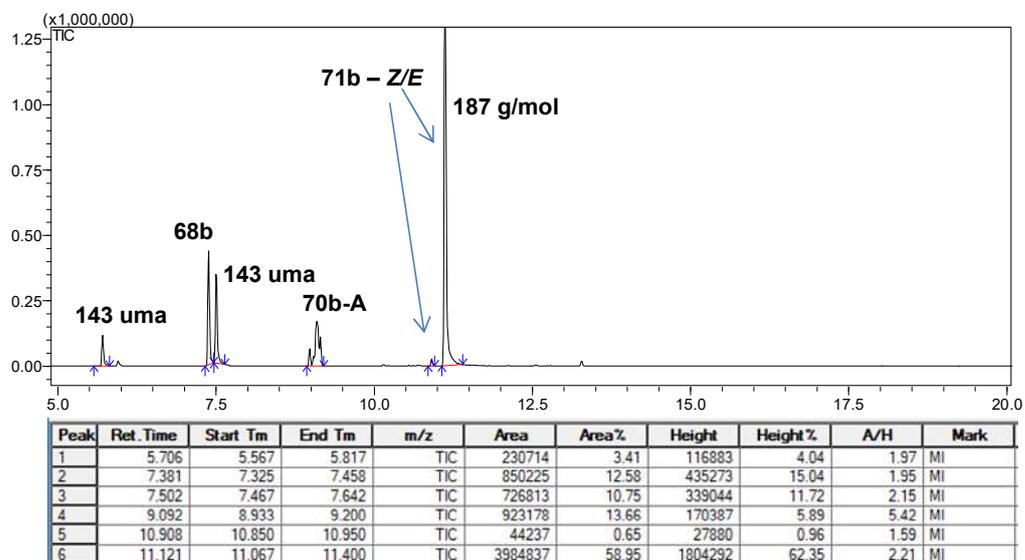


Figura 27: Cromatograma da redução de aldeídos do RHC sobre a NMBH **68b**. Dados de CG/EM.

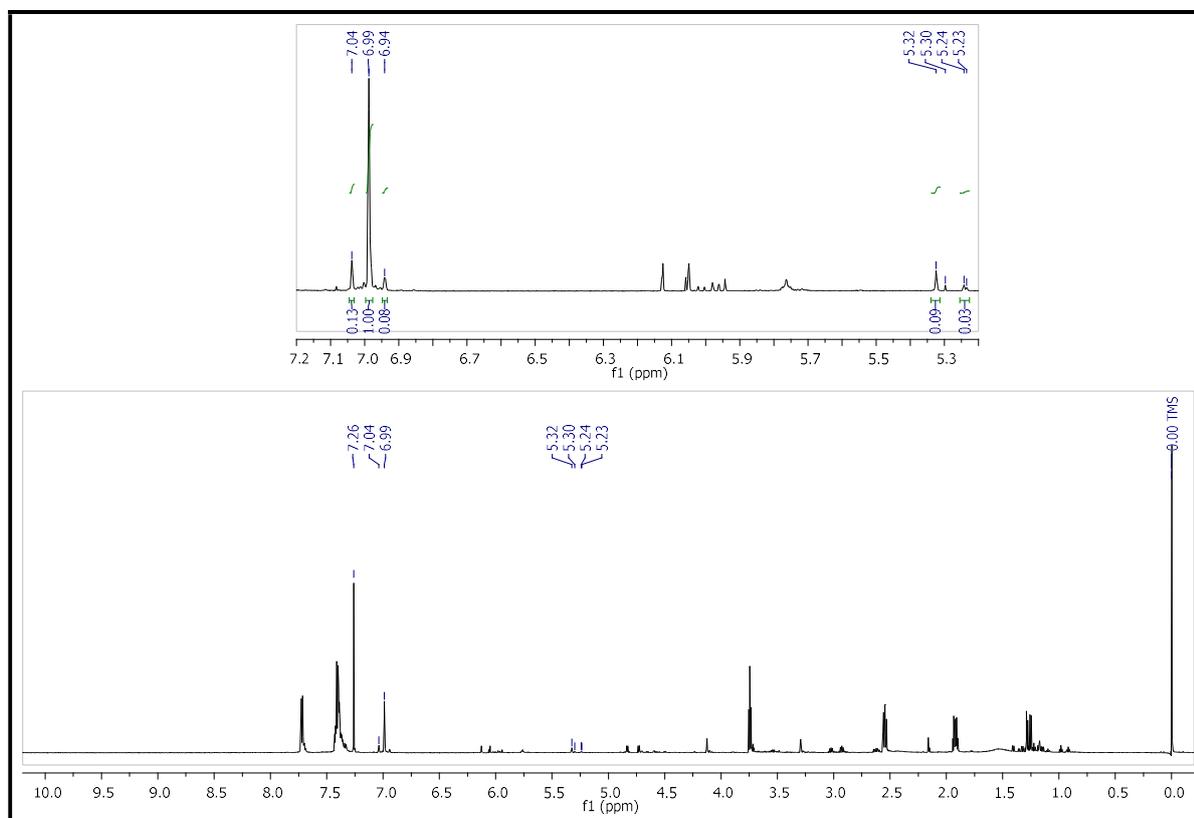


Figura 28: Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do bruto da redução de aldeídos do RHC sobre a NMBH **68b**, obtidos a partir dos parâmetros quimiométricos.

O espectro da **Figura 28**, do bruto da reação de redução de aldeídos do RHC, foi feito da mesma amostra usada no cromatograma da **Figura 27**. Como observado nessas duas análises, todos os aldeídos presentes no meio foram consumidos na reação de redução. A região entre 8,0 ppm < δ < 10,0 ppm não apresenta nenhum sinal de hidrogênio característico de aldeídos. Na região ampliada do espectro, entre 5,2 ppm < δ < 7,2 ppm, a mesma usada para identificar os hidrogênios olefínicos das moléculas aldeídicas **69b** e **70b-B**, percebem-se os sinais dos hidrogênios olefínicos do diastereoisômero majoritário (6,99 ppm) do álcool reduzido **71b**, que podem ser ratificados na seção 3.2.7, de caracterização desse álcool. Os respectivos sinais do aduto **68b** (5,32 ppm) e acetal **70b-A** (5,24 ppm) também foram destacados na ampliação, por ser uma amostra de bruto reacional. O álcoois derivados da redução do aldeído de condensação aldólica **70b-B** e do diastereoisômero minoritário **71b** não foram objeto de identificação e caracterização neste trabalho, mas como estas moléculas possuem simpletos na região ampliada em análise, podem ser um dos sinais em 6,95 ppm e 7,04 ppm.

Por questões didáticas, serão feitas as atribuições dos sinais das moléculas do **Esquema 19** (p. 34), na seguinte sequência: (i) produto do rearranjo de *Hurd-Claisen* da aromática **69b**, reação de isomerização de **69b** (aromático) e produto de redução do aldeído aromático **69b** – o álcool aromático **71b**; (ii) produto de vinilação (**70b-A**); (iii) produto aldólico **70b-B** e (iv) o produto aldólico **70b-C**. Ressalte-se que muitos dos sinais analisados nos primeiros espectros servirão de referência para as atribuições dos sinais dos demais espectros na sequência, quando pertinentes.

3.2.5 – ANÁLISE DE ESPECTROS DO PRODUTO DO REARRANJO DE *HURD-CLAISEN* **69b**

A confirmação da síntese do alqueno trissubstituído almejado **69b** foi realizada pelas análises de espectros de EM, RMN - ^1H , RMN - ^{13}C , APT e HSQC, feitos a partir do extrato do isômero **69b** – *E/Z*, com 91% de pureza (**Figura 29**), gerados após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. Fez-se também espectroscopia de massa TOF - MS/MS para confirmação da massa molecular de **69b**, seu espectro se encontra na **Figura A.II.1** (Anexo – II, p. 140). Nesse cromatograma, consta como impureza apenas o aduto **68b** (159 g/mol), mas há também o produto aldólico **70b-B**, que não é detectado pelo CG/EM. Salienta-se que não foi possível neste trabalho se fazer a distinção entre os diastereoisômeros **69b** – *Z* e **69b** – *E*.

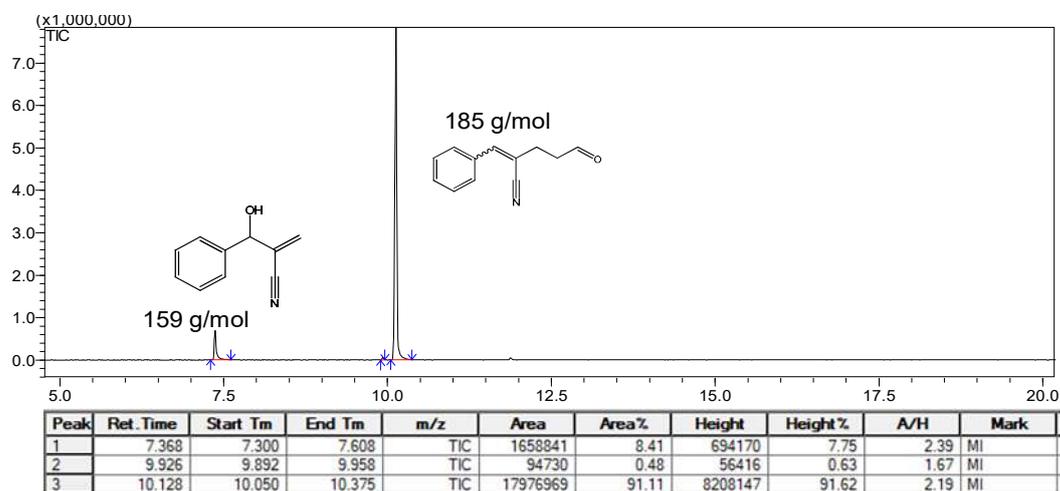


Figura 29: Cromatograma de CG/EM da amostra utilizada na caracterização do produto majoritário do rearranjo de *Hurd-Claisen*.

O espectro de massa (70 eV m/z) da **Figura 30** mostra os fragmentos gerados para o aldeído de interesse do RHC **69b**, com presença do íon molecular de 185 (M). Seu primeiro sinal de destaque é a perda do hidrogênio ácido da carbonila (M-1) m/z 184 (70%). O segundo pico em evidência $[C_6H_5C_2H_2CN]^+$, com m/z de 129, foi gerado por um rearranjo de *McLafferty* seguido de captura de um próton (M-56). O pico base (100%), de m/z igual a 115, vem da perda do próton da carbonila seguida de fragmentação β e eliminação do grupamento nitrila (M-70).

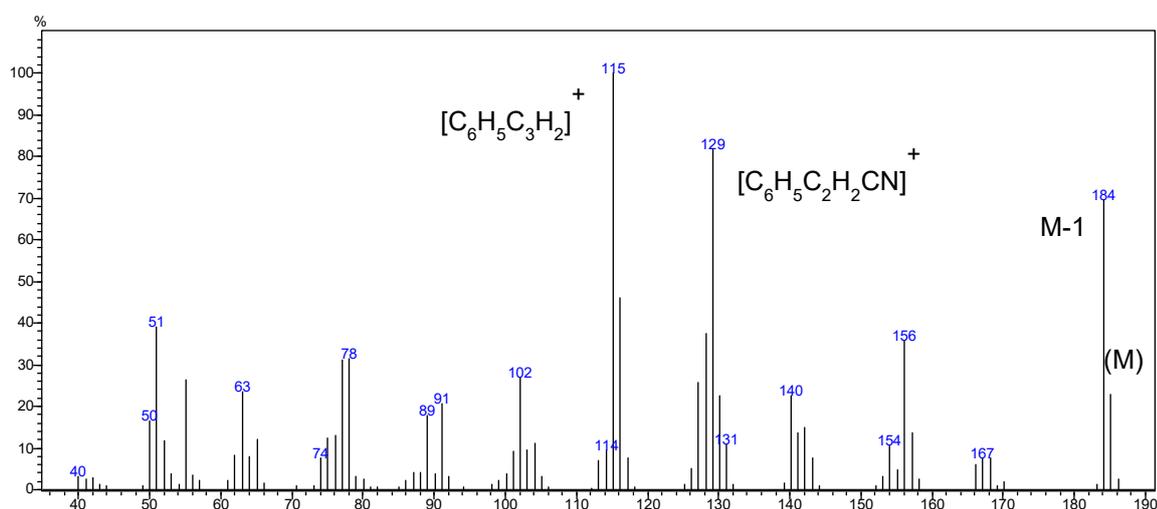


Figura 30: Espectro de massa (70 eV m/z) do produto de RHC **69b**.

A **Figura 31** apresenta o espectro de RMN 1H do produto do RHC **69b**, pós tratamento por coluna cromatográfica, mas com a presença de impurezas conhecidas e caracterizadas neste trabalho: o aduto **68b** e o produto da condensação aldólica **70b-B**. A análise aqui apontada considerará conhecimentos que serão discutidos nos espectros seguintes. Assim percebem-se 06 (seis) sinais característicos, que evidenciam a presença do isômero majoritário. Na região ampliada, de campo alto, entre 2,70 ppm < δ < 2,90 ppm, destacam-se dois tripletos, cujos sinais podem ser atribuídos aos hidrogênios metilênicos da molécula. O primeiro tripleto, em 2,74 ppm, com integral para 2 (dois) prótons, cujo acomplamento observado foi de $^3J = 7,16$ Hz (com H metilênico), foi atribuído ao C2 ligado à um carbono sp^2 . O segundo tripleto, menos blindado, em 2,86 ppm, também com integral para 2 (dois) prótons, possui acomplamento de $^3J = 7,29$ Hz (com H metilênico), foi atribuído ao C3 ligado ao carbono carbonílico. Em campo baixo, 9,85 ppm, tem-se o sinal do próton do aldeído, no C1, com integral para 1 (um) hidrogênio. O simpleto em 7,05 ppm, com integral para 1 (um) hidrogênio, foi atribuído ao H vinílico. Na região de carbonos aromáticos, encontram-se os dois multipletos proveniente de anel aromático conjugado monossustituído. O primeiro multipletto, em 7,40 ppm, referem-se aos três prótons dos carbonos C8 e C9. Como a amostra possui impurezas, esse multipletto ficou com integração superior a 3 (três) hidrogênios. O segundo multipletto aromático, em 7,70 ppm, com integração para dois hidrogênio, pertencem ao par de carbonos C7. Salienta-se que os sinais perceptíveis de impurezas são: água (1,59 ppm), CH_2Cl_2 (5,30 ppm), aduto **68b** (5,33, 6,05 e 6,13 ppm) e produto aldólico (7,15 e 9,47 ppm).

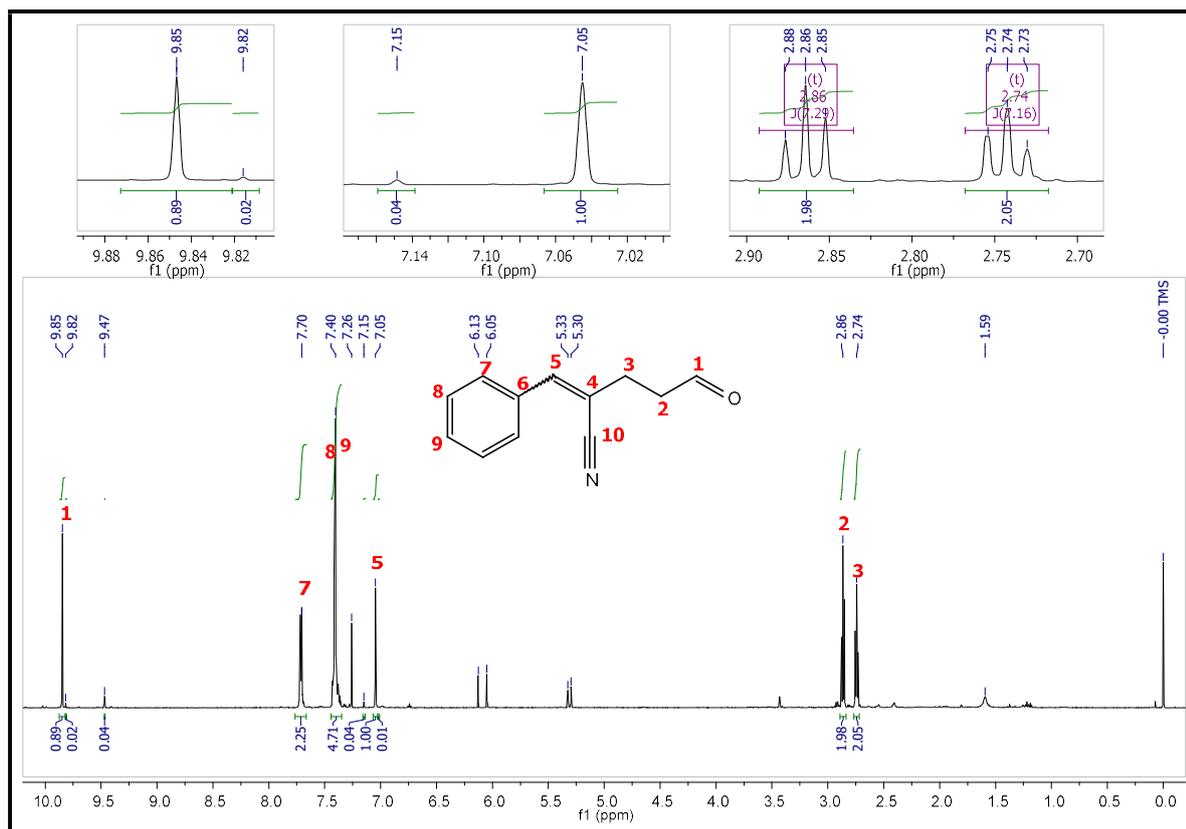


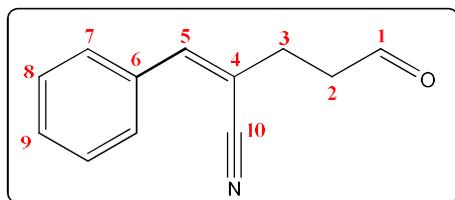
Figura 31: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do PRHC - 2-benzilideno-5-oxopentanitrila (**69b**)

A atribuição dos carbonos do diastereoisômero majoritário **69b** será feita analisando-se concomitantemente os espectros de RMN ^{13}C , APT (que informa o número de hidrogênio ligado a cada carbono; sendo CH_1 e CH_3 voltados para cima e C^0 e CH_2 , para baixo) e o experimento HSQC, que correlaciona carbono e hidrogênio em $^1J(^{13}\text{C} - ^1\text{H})$.

Pelo espectro do RMN ^{13}C (**Figura 32**), percebem-se os 10 (dez) picos esperados para a molécula **69b**, sendo 2 (dois) na região de carbono sp^3 e 8 (oito) acima do CDCl_3 , região de carbono sp^2 e sp . Vê-se também que se trata de moléculas isoméricas, pois por terem carbonos magneticamente diferentes, alguns dos sinais se encontram duplicados, como mostrado na ampliação. Pelo espectro do experimento APT (**Figura 33**), tem-se que os dois carbono na região sp^3 são de CH_2 (28,5 ppm e 41,9 ppm), logo dos dois metilenos da molécula. A atribuição dos carbonos metilênicos pode ser concluída pela análise do experimento HSQC (**Figura 34**), mostrada no quadro ampliado da região 2,68 ppm < δ < 2,95 ppm. Observam-se as correlações do tripleto (2,74 ppm) com o carbono metilênico definido como C3 (28,5 ppm) e do tripleto (2,87 ppm) com o carbono metilênico C2 (41,9 ppm). Ainda na parte invertida do espectro APT, região de sp e sp^2 , percebem-se três carbonos sem hidrogênios (C^0). O do meio, em 118,3 ppm, pertence à nitrila ($\text{C}10$), como visto nas atribuições dos adutos. O C^0 em 109,0 ppm pode ser atribuído ao carbono vinílico identificado com C4. O terceiro C^0 em 133,3 ppm, região de aromáticos, foi identificado como C6. Na parte superior do APT, região de sp e sp^2 , tem-se os 5 (cinco) carbonos CH restantes. O carbono em 144,8 ppm é identificado como o C5 da vinila. Essa atribuição pode ser confirmada pela ampliação (7,0 ppm < δ < 7,35 ppm) do HSQC, que correlaciona o simpleto vinílico em 7,05 ppm com o carbono 144,8 ppm. Na região de aromáticos, os carbonos C7 (128,6 ppm), C8 (128,8 ppm) e C9 (130,2 ppm), presentes na região ampliada (122,0 ppm < δ < 137,0 ppm) do espectro de ^{13}C

(**Figura 32**), constam no espectro de APT com ligação para um hidrogênio. Ao se analisar o experimento HSQC (**Figura 34**), pode-se correlacioná-los aos respectivos hidrogênios aromáticos. O carbono aromático mais desblindado é o identificado como C9, devido ao efeito ressonante da conjugação, que se correlaciona ao multipletto mais blindado em 7,40 ppm, confirmado pela ampliação (7,00 ppm < δ < 7,35 ppm) do HSQC. Ainda nessa ampliação, percebe-se que o C7 se correlaciona com o multipletto em 7,70 ppm. Como há certa dúvida de correlação com o outro multipletto aromático, a ampliação de corte mais elevado (7,38 ppm < δ < 7,45 ppm) do HSQC traz apenas a correlação do C8 com o segundo multipletto 7,70 ppm. Na região de campo baixo, em 199,60 ppm – espectros de ^{13}C (**Figura 32**) e no APT – percebe-se o pico característico de aldeído (C1); visto também, no espectro de RMN ^1H , em 9,85 ppm, sinal típico de hidrogênio aldeídico. No entanto, a correlação 1J (C – H) não aparece no experimento de HSQC (**Figura 34**). Isso se trata de erro no processamento do experimento de HSQC, que reduziu a janela do eixo vertical de ^{13}C (- 8,0 ppm < δ < 160,0 ppm), deixando de fora o sinal em 199,6 ppm (C1) e impedindo a visualização da correlação com o simpleto (9,85 ppm) aldeídico. A **Tabela 15** traz um resumo das atribuições dos espectros de RMN ^{13}C e RMN ^1H para o PRHC **69b**. Mostra também suas respectivas correlações com base no espectro do experimento de HSQC.

Tabela 15 : Resumo das atribuições dos espectros de RMN- ^{13}C e RMN- ^1H para o PRHC **69b** e suas respectivas correlações baseadas no experimento de HSQC.



Posições	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^1H δ (ppm) (multiplicidade; nº de H; J)
1 ^a	199,6	9,85 (s; 1H)
2	41,9	2,86 (t; 2H,)
3	28,4	2,74 (t; 2H, Hz)
4	109,1	---
5	144,8	6,99 (s; 1H)
6	133,3	---
7	128,6	7,70 (m; 2H)
8	128,8	7,40 (m; 3H)
9	130,3	
10	118,3	---

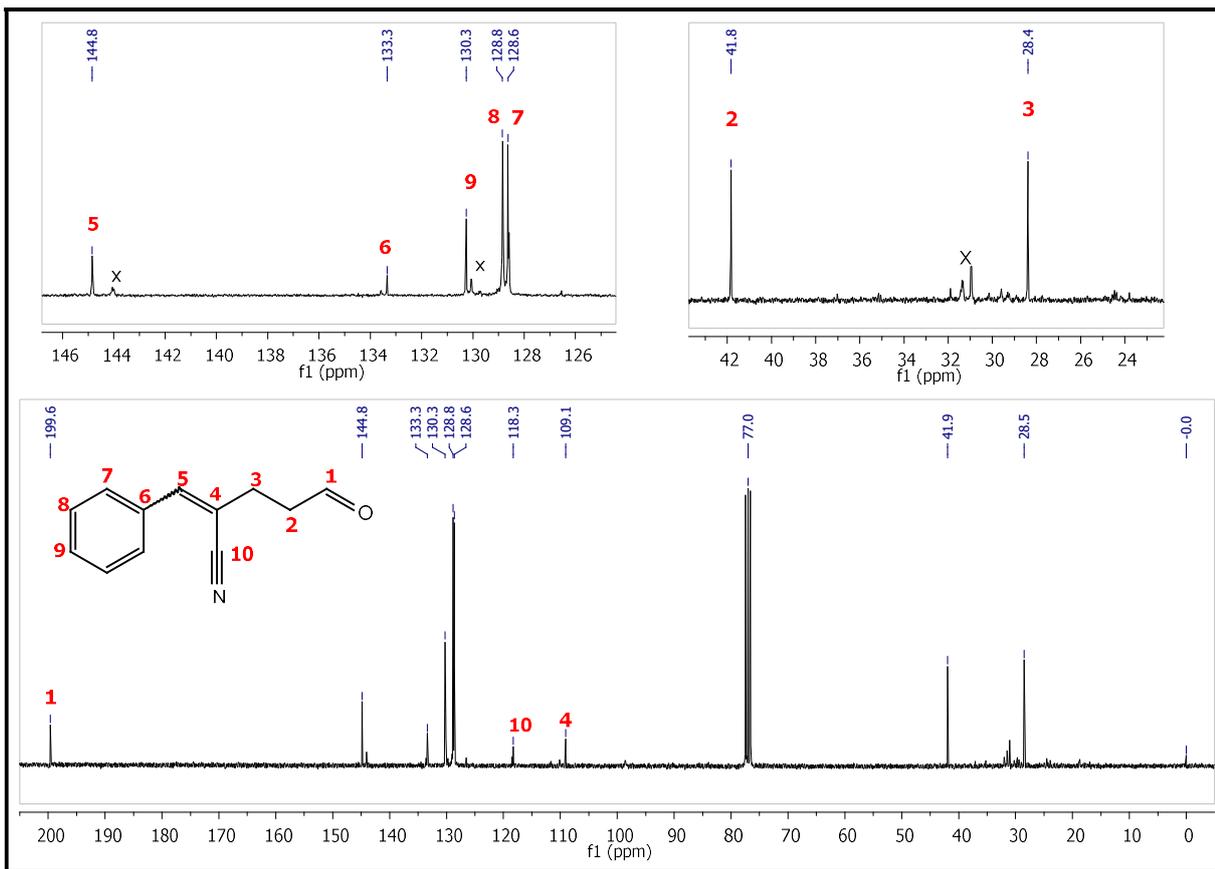


Figura 32: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do PRHC - 2-benzilideno-5-oxopentanitrila (**69b**).

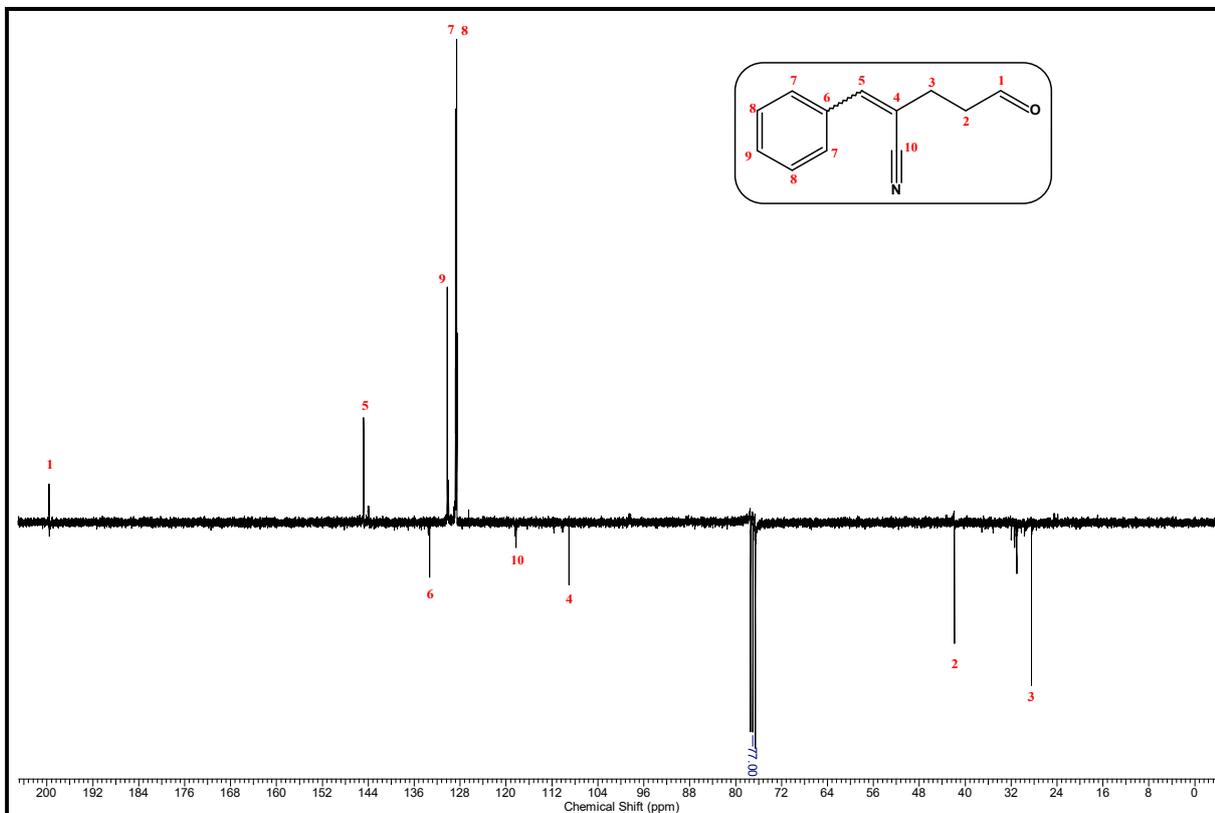


Figura 33: Experimento APT (300 MHz, CDCl_3) do PRHC 2-benzilideno-5-oxopentanitrila (**69b**).

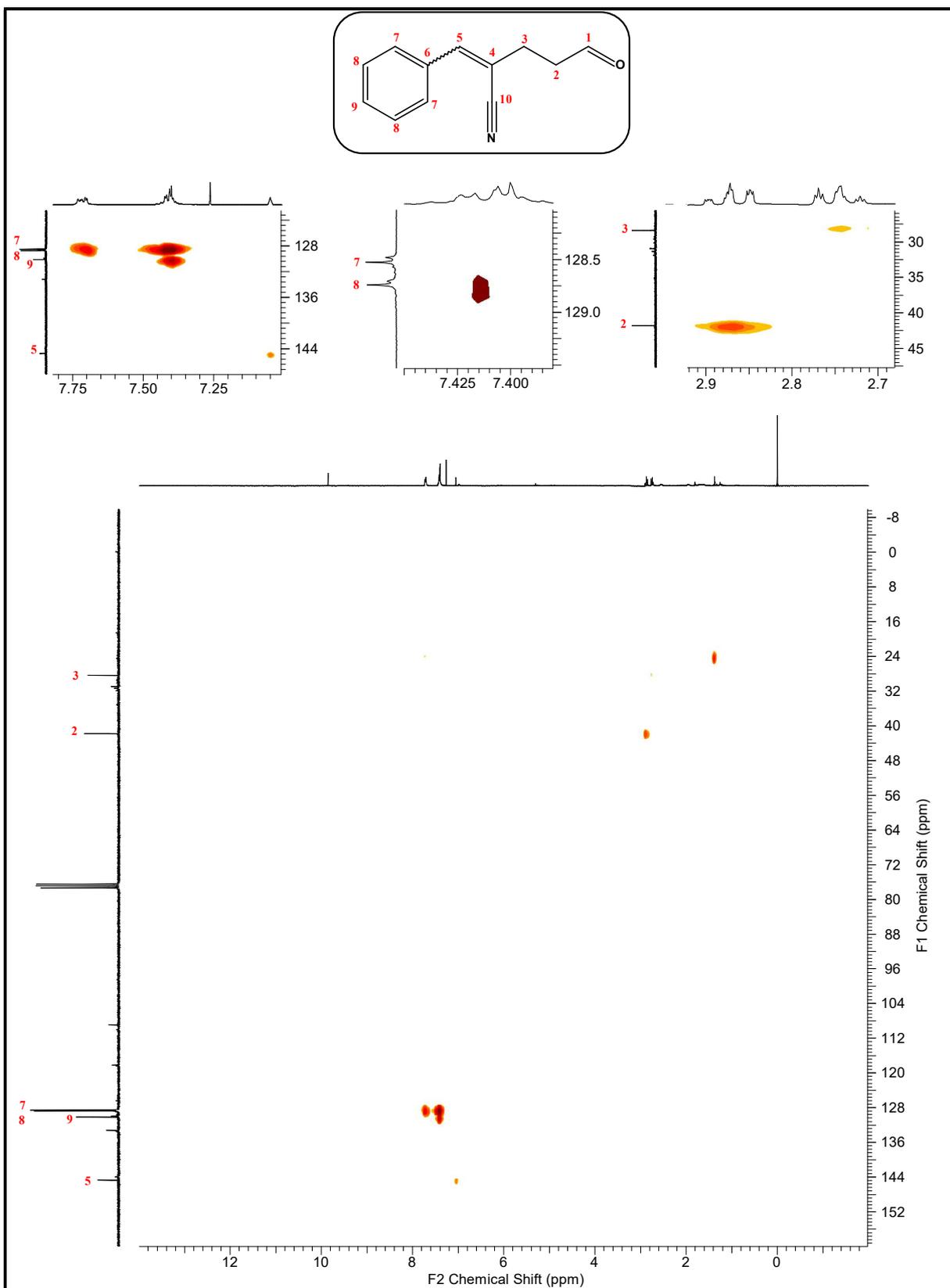
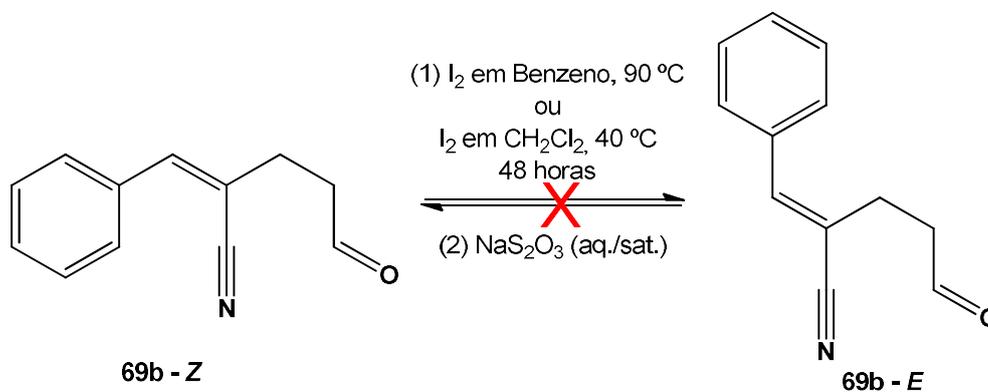


Figura 34: Experimento HSQC (300/75 MHz, CDCl₃) do PRHC - 2-benzilideno-5-oxopentanitrila (69b).

3.2.6 – ANÁLISE DE ESPECTROS DA REAÇÃO DE ISOMERIZAÇÃO DO PRODUTO DO RHC 69b

Objetivando a confirmação da estereoquímica do produto majoritariamente formado no rearranjo de *Hurd-Claisen*, foi testada a isomerização da ligação dupla C=C. O **Esquema 21** traz uma tentativa de reação de isomerização do produto do aldeído **69b**, usando-se como referência o trabalho de Tsuda e colaboradores⁴⁵. A reação foi feita a partir de uma mistura com 91,6 % do alceno trissubstituído **69b** (somou-se os isômeros), conforme cromatograma da **Figura 35**. Foram testados dois solventes para a reação de isomerização: benzeno e CH₂Cl₂. Dissolveu-se 0,2862 mmol da mistura do alceno **69b** em benzeno para se ter uma solução com concentração final de 0,0444 mol/L. Adicionou-se 2 equivalentes molar do agente de isomerização, o iodo molecular (I₂), deixou-se reagir por 48 horas, sob agitação magnética, à 90 °C. O andamento da reação foi acompanhado por placa CCD. Ao termo do tempo, transferiu-se o meio para um funil de separação, adicionou-se 20 ml de acetato de etila e fez-se a separação de fases com 20 ml de solução saturada de Na₂S₂O₃ (triplicata). Secou-se a fase orgânica com NaSO₄ anidro, filtrou-se e concentrou-se à vácuo. Da mesma forma, procedeu-se com uma segunda tentativa reação de isomerização, mas usando-se o CH₂Cl₂ e à 40 °C. Para ambas as reações, não se observou alteração da mistura diastereomérica **69b**, como se pode observar nas **Figuras 35, 36 e 37**. A primeira figura corresponde à amostra analisada antes da reação e as outras duas, são dos meios reacionais com uso de benzeno e DCM, após a purificação por extração líquido-líquido, respectivamente. Pelos tempos de retenções médios dos isômeros minoritários e majoritários nos três cromatogramas, vê-se que não houve alteração das respectivas integrações de áreas.



Esquema 21: Tentativa de reação de isomerização do produto RHC **69b**.⁴⁵

⁴⁵ Tsuda, Y., Ali, A. M. *Chem. Harm. Bull* **1992**, *40*, 2842.

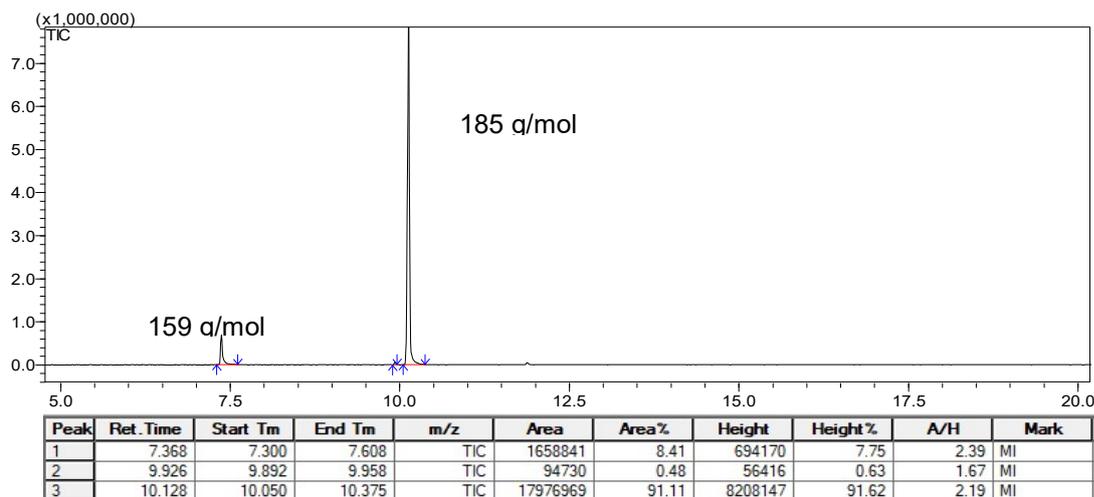


Figura 35: Cromatograma (CG/EM) da amostra do PRHC **69b** antes da reação de isomerização.

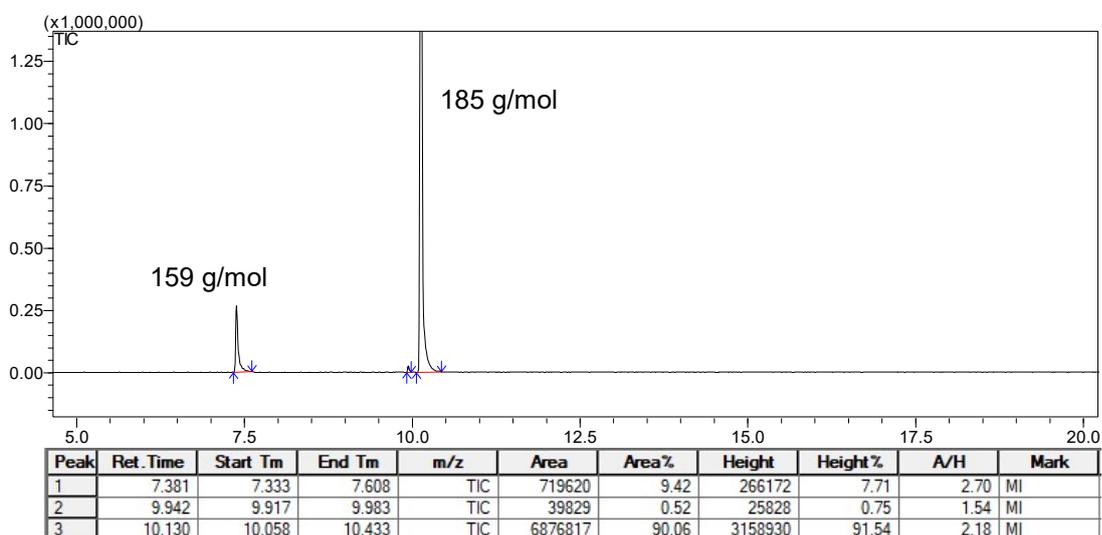


Figura 36: Cromatograma (CG/EM) da reação de isomerização de **69b**, com uso de benzeno. Pós extração líquido-líquido.

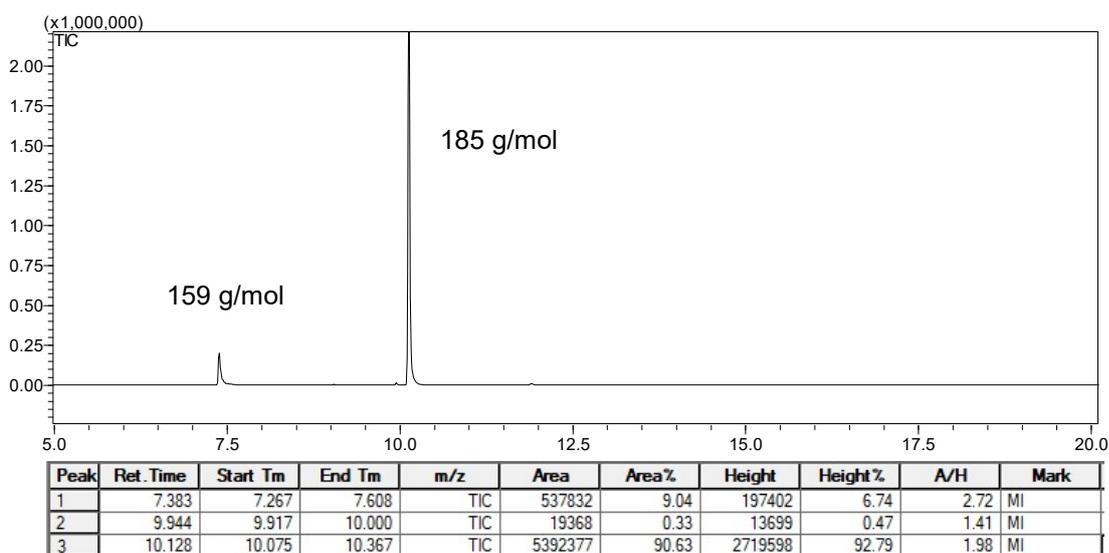


Figura 37: Cromatograma (CG/EM) da reação de isomerização de **69b**, com uso de DCM. Pós extração líquido-líquido.

O espectro de RMN ^1H da **Figura 38** foi adquirido da mesma amostra do cromatograma da **Figura 36**. Pode-se observar que, além das moléculas vistas no cromatograma, há também a presença da molécula de condensação aldólica **70b-B** – sinais dos hidrogênios aldeídico (9,46 ppm) e olefínico (7,14 ppm) –, mesmo tendo a reação ocorrido à 40 °C.

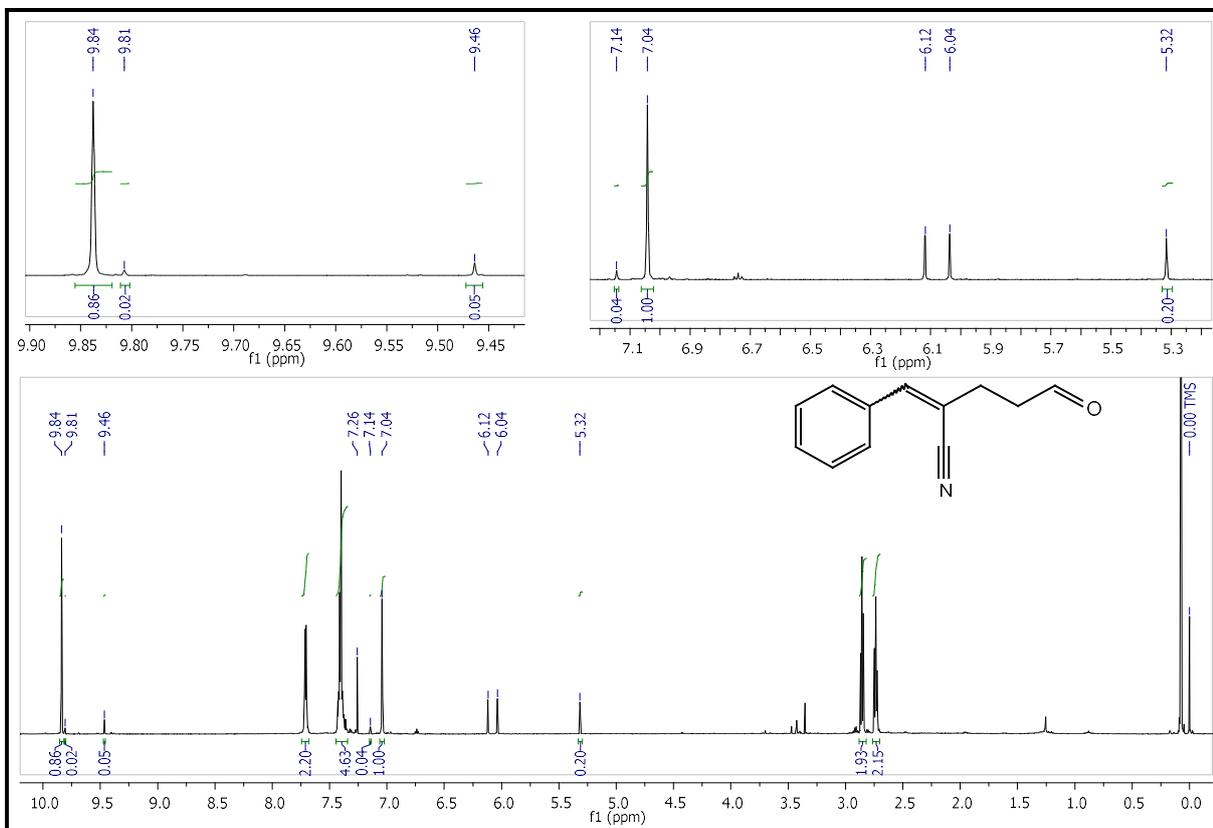


Figura 38: Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do bruto da reação de isomerização do PRHC **69b**, feito com solvente DCM. Material já purificado por extração líquido-líquido.

3.2.7 – ANÁLISE DE ESPECTROS DO ÁLCOOL PROVENIENTE DA REDUÇÃO DO PRODUTO AROMÁTICO DO REARRANJO DE HURD-CLAISEN

A **Figura 39** mostra o cromatograma CG/EM da amostra do álcool **71b**, produto da redução do PRHC, que foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, e se encontra em elevado grau de pureza. O seu espectro de massa (70 eV m/z), **Figura 40**, apresenta quatro picos pronunciados característicos de fragmentação da molécula **71b**. O íon molecular, $m/z = 187$, se mostra pouco pronunciado devido à facilidade de desidratação e perda de próton, o que leva a formação do íon $[\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_5\text{H}_5\text{CN}]^+$ com m/z igual a 168. Em seguida, com diferença de um grupamento metilênico, gera o segundo íon em ordem de estável $[\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_4\text{H}_3\text{CN}]^+$ de m/z 154. Na sequência, há a formação do pico base $[\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_3\text{H}_2]^+$ m/z 115, o mais estável, com perda do grupamento nitrila e de metino. O quarto pico em evidência é o do cátion propargílico $[\text{C}_3\text{H}_4]^+$ com m/z 40.

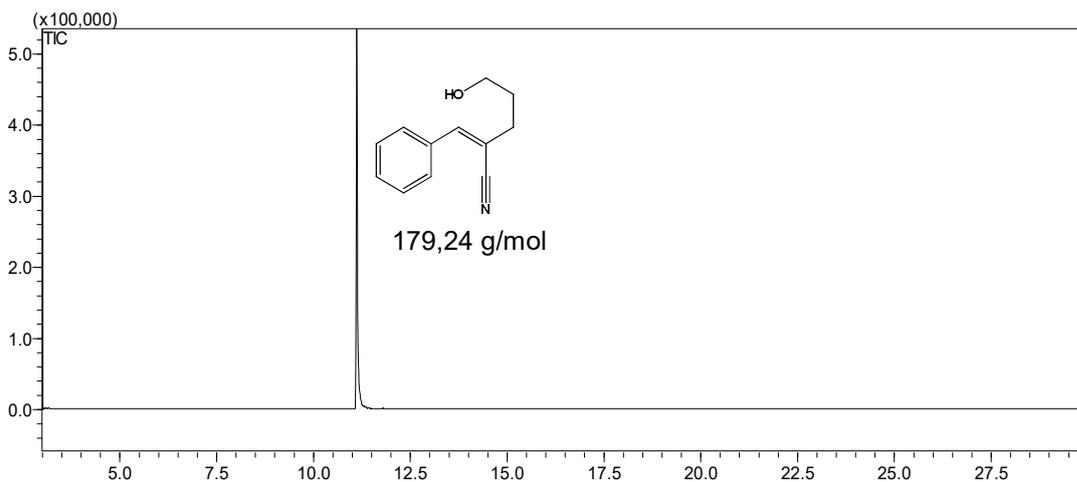


Figura 39: Cromatograma do álcool produto de redução do rearranjo *Hurd-Claisen* - 2-benzilidene-5-hidroxipentanitrila (**71b**)

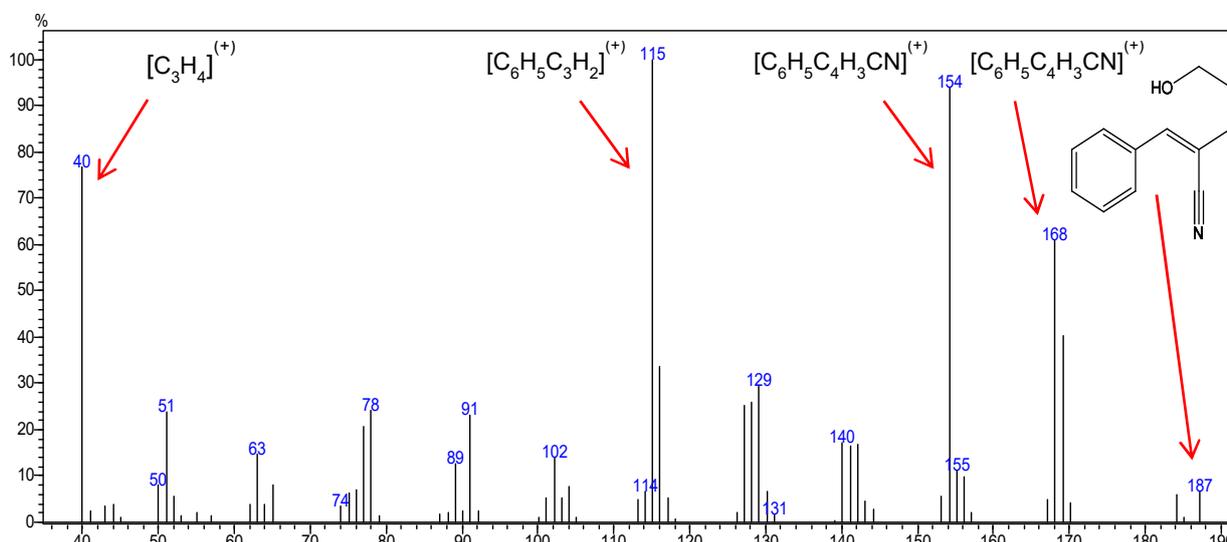


Figura 40: Espectro de massa (EM 70 eV m/z) do álcool produto de redução do rearranjo *Hurd-Claisen* - 2-benzilidene-5-hidroxipentanitrila (**71b**)

O espectro de RMN ^1H da **Figura 41** mostra os sete sinais de hidrogênios esperados para a molécula do álcool **71b**. Na região de campo alto, ampliação entre 1,43 ppm < δ < 1,67 ppm, percebe-se a presença de dois sinais de base alargada. O sinal com integração para um hidrogênio, em 1,40 ppm, foi atribuído à hidroxila; o outro, em 1,63 ppm, é devido à presença de água na amostra. Ainda nessa região de carbonos sp^3 , têm-se os três sinais dos hidrogênios metilênicos, que foram individualizados nas três ampliações centrais da figura. O mais blindado é um multipletto com integração para 2 hidrogênios e tem um deslocamento químico de 1,94 ppm, que é característico de hidrogênio com vizinhança de carbono sp^3 . O tripleto de dupletto em 2,55 ppm, com integração também para 2 prótons e acoplamentos $^3J = 7,6$ Hz (metilênico) e $^4J = 1,2$ Hz (vinila), tem este deslocamento para campo mais baixo por estar ligado a um carbono sp^2 , de maior eletronegatividade. O terceiro sinal, 3,74 ppm, é um tripleto, com integração para 2 hidrogênios e acoplamento $^3J = 6,1$ Hz, é o mais desblindado por ter uma hidroxila ligada a seu carbono. Na região de carbono sp^2 , ampliação 6,97 ppm < δ < 7,05 ppm, encontra-se o simpleto do hidrogênio olefínico em 6,99 ppm, com integração para 1 hidrogênio. Em

campo mais baixo, vê-se os dois multipletos característicos de anel aromático monossustituído conjugado. O primeiro multipeto, em 7,41 ppm, possui integração para 3 hidrogênios e o segundo em 7,71 ppm, com integração para 2 prótons.

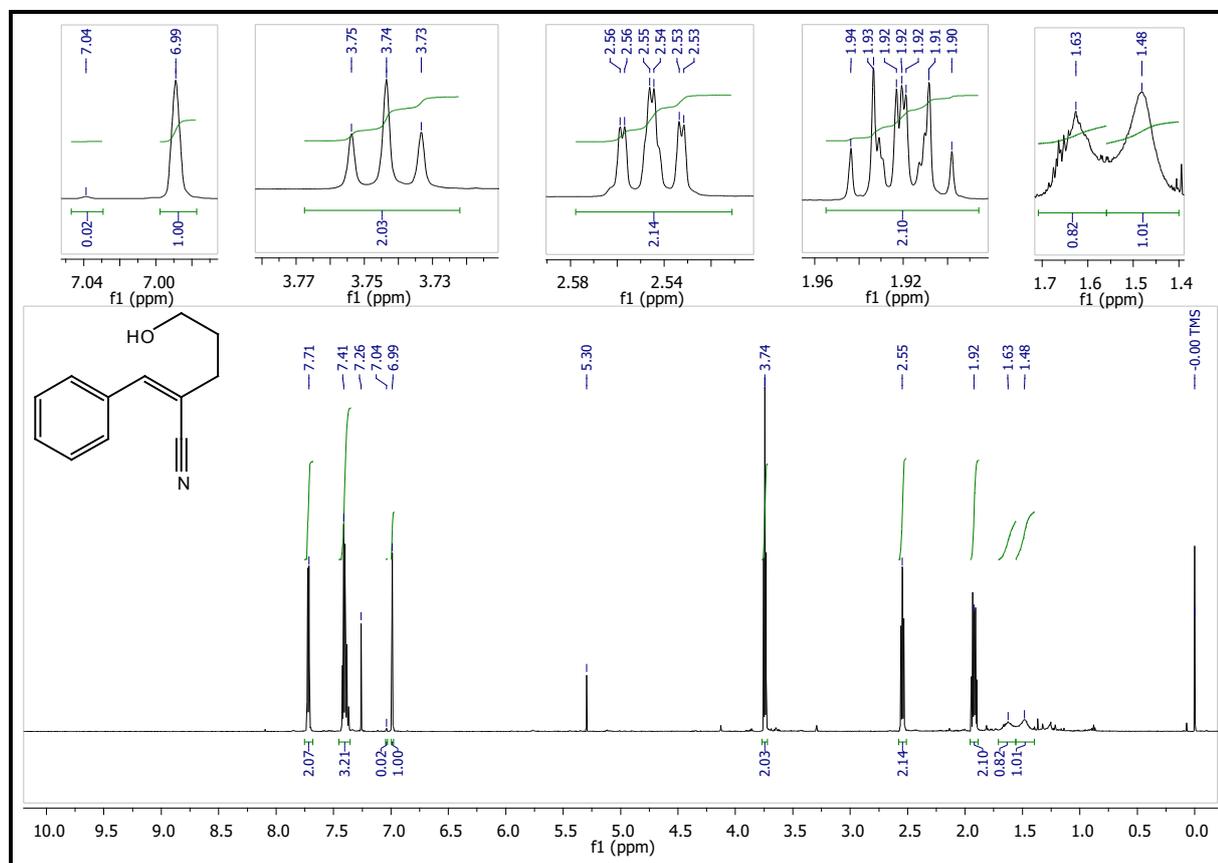


Figura 41: Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do álcool produto de redução do rearranjo *Hurd-Claisen* - 2-benzilidene-5-hidroxi-pentanonitrila (**71b**)

A análise do espectro de RMN ^{13}C (**Figura 42**) será feita juntamente com o espectro de HSQC (**Figura 43**). Essa análise, além de fazer a atribuição dos carbonos da molécula **71b**, visa também definir a correlação entre seus respectivos carbonos e hidrogênios. Por ser o álcool **71b**, uma redução direta do aldeído **69b**, a maioria de seus sinais avaliados será semelhante e servirá para ratificar os sinais da molécula **71b**. Na região de carbonos sp^3 da **Figura 42**, abaixo do sinal do CDCl_3 , comparando-se com o espectro da **Figura 32** com apenas dois picos, há a presença de três sinais que comprovam o processo bem sucedido da reação de redução. O sinal mais baixo dessa região, em 61,4 ppm, é justamente o carbono C1, que sofreu a redução, ligado à hidroxila, e se correlaciona ao tripeto em 3,74 ppm. O carbono C2, por está ligado a apenas carbonos vizinhos sp^3 , é o mais blindado, posicionado em 31,2 ppm, e se correlaciona com o multipeto em 1,92 ppm, ampliação $1,97 \text{ ppm} < \delta < 2,52 \text{ ppm}$ (**Figura 43**). Nessa mesma ampliação, o carbono C3, vizinho a carbono sp^2 , vem logo abaixo em 32,7 ppm e se liga ao tripeto de dupeto. Na região de carbonos sp^2 , a cima do sinal do CDCl_3 , todas as atribuições de carbonos são semelhantes às observadas para os respectivos carbonos da molécula **69b**. Desta forma,

na sequência, o primeiro carbono C4 é visto em 110,8 ppm, que corresponde ao carbono olefínico mais blindado, que não faz correlação com hidrogênio. O seguinte C10, em 118,9 ppm, também é carbono sem correlação com hidrogênio, pertence ao grupamento da nitrila. O carbono C5, que se correlaciona com simpleto em 6,99 ppm, é o carbono mais desblindado devido à influência do grupamento nitrila e por isso aparece em 144,0 ppm. O carbono C6 do anel aromático, o terceiro carbono C^o, é o segundo mais desblindado, com sinal em 133,8 ppm. A análise dos demais aromáticos foi ratificada pela comparação com a análise da molécula **69b** (Figura 32, p. 66). Assim, auxiliado pela ampliação 7,3 ppm < δ < 7,9 ppm (Figura 43), o carbono C7 (128,7 ppm) se correlaciona ao segundo multipletto aromático em 7,71 ppm. Os carbonos C8 (129,0 ppm) e C9 (130,2 ppm) se correlacionam com o primeiro em 7,41 ppm. A Tabela 16 resume a análise das atribuições feitas para os espectros de RMN ¹³C e RMN ¹H para a molécula do álcool **71b**, gerada a partir da redução do produto do RHC **69b**.

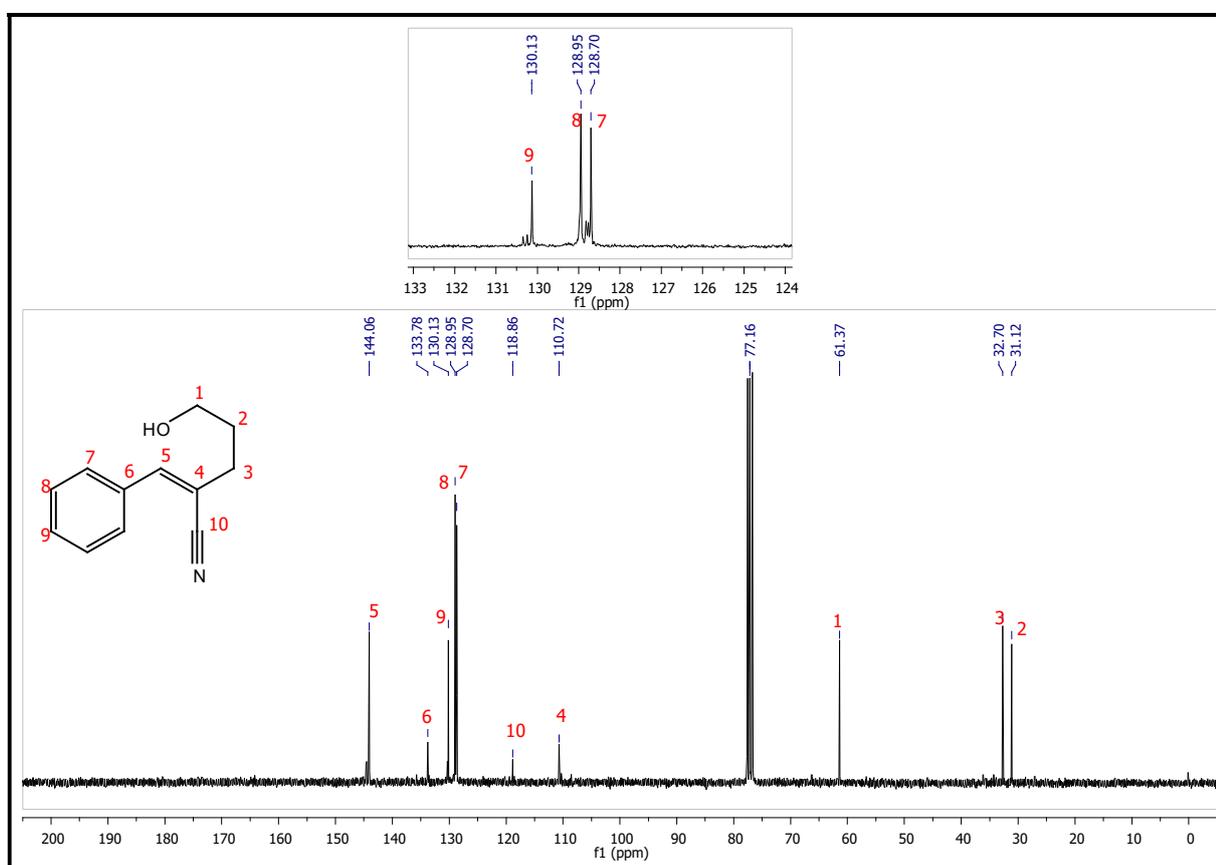


Figura 42: Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) do álcool produto de redução do rearranjo *Hurd-Claisen* - 2-benzilidene-5-hidroxipentanonitrila (**71b**)

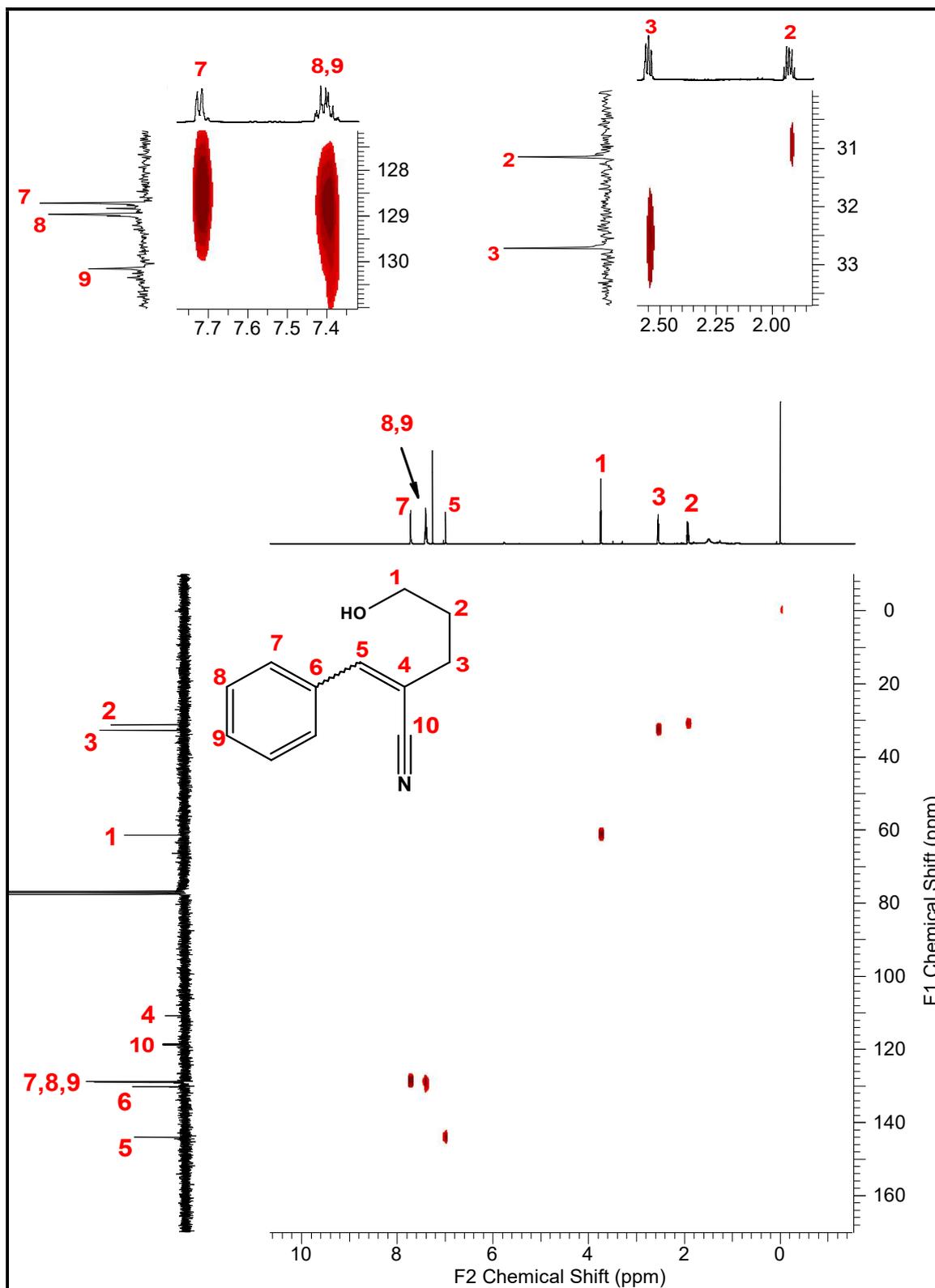
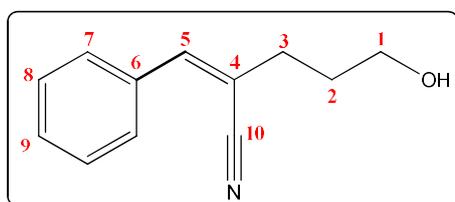


Figura 43: Espectro do experimento HSQC (600 MHz, CDCl₃) do álcool produto de redução do rearranjo *Hurd-Claisen* - 2-benzilidene-5-hidroxipentanonitrila (**71b**)

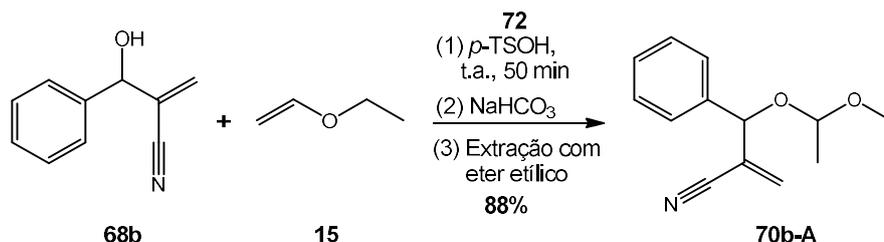
Tabela 16: Resumo das atribuições dos espectros de RMN-¹³C e RMN-¹H para o álcool **71b** e suas respectivas correlações baseadas no experimento de HSQC.



Posições	RMN ¹³ C δ(ppm)	RMN ¹ H δ(ppm) (multiplicidade; nº de H; J)
1 ^a	61,4	3,74 (t; 1H; 6,13 Hz)
2	31,1	1,92 (m; 2H)
3	32,7	2,55 (td; 2H; 1,17Hz e 7,29 Hz)
4	110,8	---
5	144,0	6,99 (s; 1H)
6	133,8	---
7	128,7	7,70 (m; 2H)
8	129,0	7,40 (m; 3H)
9	130,1	
10	118,9	---
OH	---	1,48 (s alargado; 1H)

3.2.8– ANÁLISE DE ESPECTROS DO PRODUTO DE VINILAÇÃO – ACETAIS

O **Esquema 22** mostra a síntese da molécula de acetal gerada a partir do aduto **68b**. Essa reação foi feita para identificar e confirmar os sinais duplicados com m/z de 185 g/mol e tempos de retenção médios de 9,1 minutos obtidos na análise por CG/EM, como observado na **Figura 44**. Teve como objetivo também de avaliar o fator de resposta do CG/EM para a molécula do acetal **70b-A**. A reação foi feita pela dissolução de aproximadamente 1,0 mmol do aduto **68b** com 5 ml de etil vinil éter **15** e adição de um cristal do ácido *p*-toluenossulfônico **72**, à temperatura ambiente. Após 50 minutos, basificou-se o meio com NaHCO₃, extraiu-se a fase orgânica e obteve-se um rendimento final de 88%.⁴⁶



Esquema 22: Síntese do acetal **70b-A** a partir da nitrila de MBH **68b**. Erro! Indicador não definido.

⁴⁶ Meyers, A. I., Comins, D. L., Roland, D. M., Henning, R., Shimizu, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *101*, 7104

A **Figura 44** mostra dois cromatogramas (A e B) e seus respectivos quadros com tempos de retenção médios (Tm) e integração de área (IA) relativos dos sinais. Os resultados apresentam o comportamento do fator de resposta do cromatógrafo CG/EM frente à amostra do acetal **70b-A** puro (cromatograma A) e da mistura aproximadamente equivalentes de aduto **68b** e acetal **70b-A** (cromatograma B) – a amostra do cromatograma A continha 0,264 mmol de **68b** e do cromatograma B, com 0,233 mmol de **68b** e de 0,212 mmol **70b-A**. Se for feita a razão (F1) entre o nº de mol de **68b** e **70b-A**, tem-se uma $F1 = 1,1$, ou seja 10% a mais de **68b**. Pelas IA's dos sinais moleculares do cromatograma B, percebe-se que o fator de resposta para essas moléculas foi assimétrico, houve uma inversão de valor percentual esperado. O aduto **68b** teve uma IA de 42,67 % (Tm = 7,5) e o acetal **70b-A** foi de 54,81% (Tm = 9,1). A razão (F2) entre elas, leva ao valor $F2 = 0,8$, ou seja, 20% a menos de **68b**. Isso traduz que o fator de resposta do cromatógrafo (CG/EM) para essas duas moléculas não são lineares. Se for feito uma nova razão (F) entre F1 e F2, obtém-se $F = 1,37$, o que sugere uma perda relativa de 37 % de **68b** na resposta do cromatógrafo (CG/EM).

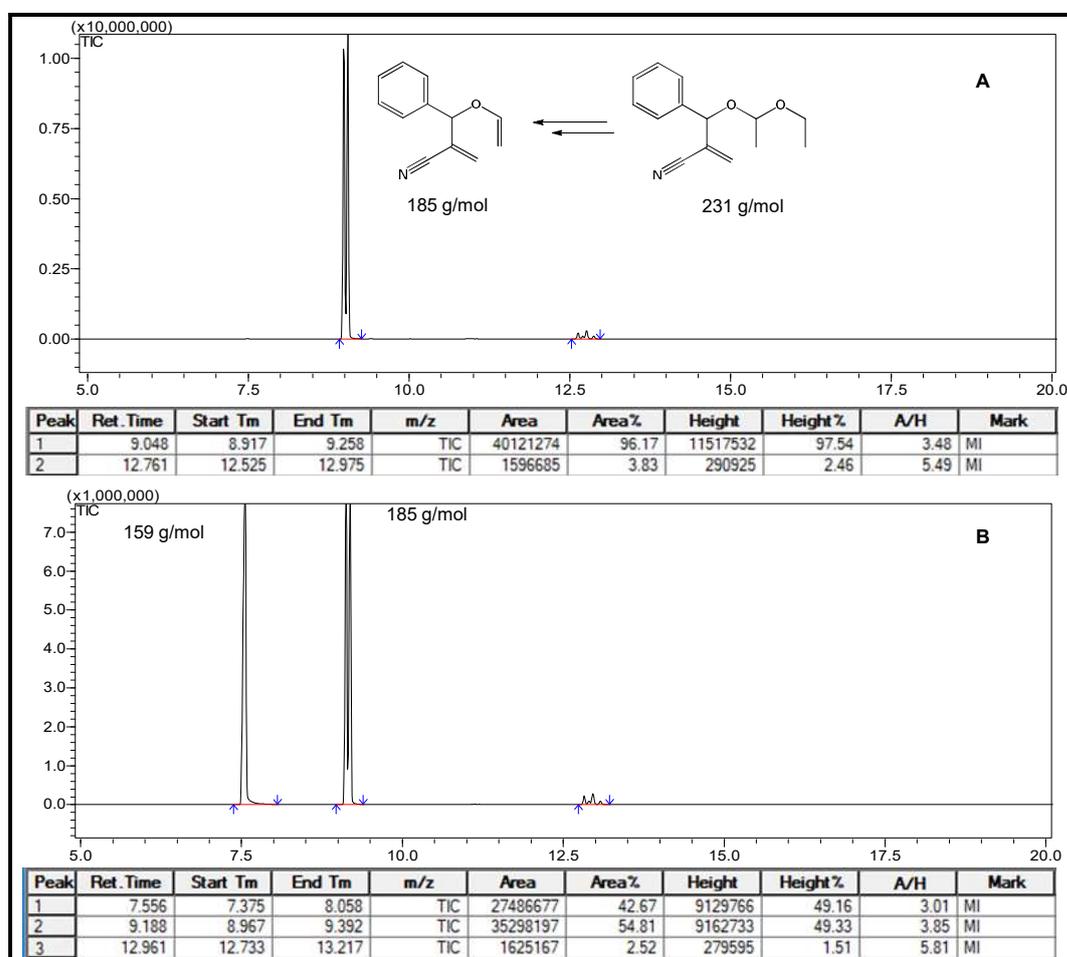


Figura 44: Teste de verificação do fator de resposta do CG/EM para acetal e aduto **68b**.

A **Figura 45** traz o espectro de massa do acetal **70b-A**. Como é característico de compostos com grupamentos com éteres, o íon molecular M^+ ($m/z = 231$) não aparece no espectro. Moléculas com tais grupos tendem a ter fragmentação α em relação ao oxigênio, de baixa energia, conjugada com rearranjo de um hidrogênio β , levando a formação de unidades $(R-CH=OH)^+$. Como se pode observar no

acetal **70b-A**, há três fracionamentos muito lábeis na molécula. A primeira leva à formação do pico base de $m/z = 45$ $[\text{CH}_3\text{CH}=\text{OH}]^+$ e eliminação do correspondente alil vinil éter desenhado na **Figura 45**, de $m/z = 185$, que também aparece no espectro. O pico de $m/z = 73$ corresponde à segunda fragmentação α $[\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCHCH}_3]^+$ (M-158). O pico de $m/z = 142$ refere-se à terceira fragmentação α mais estável da molécula $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}]^+$ (M-89). Já o pico $m/z = 115$ $[\text{C}_9\text{H}_7]^+$ foi oriundo da terceira fragmentação α , seguida da perda do grupamento nitrila (M-116).

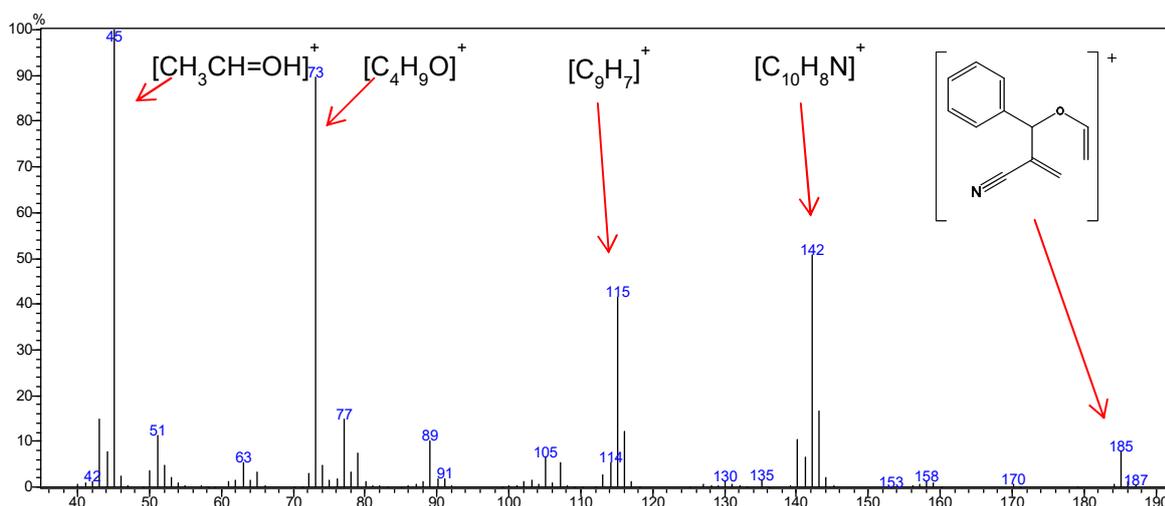


Figura 45: Espectro de massa (EM 70 eV m/z) da molécula de acetal **70b-A**.

A **Figura 46** mostra o espectro de RMN ^1H dos isômeros do acetal (**70b-A**), formado a partir dos aduto do benzaldeído **68b**. O isômero majoritário está 34% em excesso. Esse percentual pode ser observada pela ampliação em vermelho ($4,65 \text{ ppm} < \delta < 5,95 \text{ ppm}$), que mostra dois quartetos com integrais 1 hidrogênio (minoritário) e 1,34 hidrogênio (majoritário). A estrutura molecular da figura foi enumerada segundo o ordenamento dos carbonos (**Figura 47**) e correlacionado como estabelecido pelo espectro HMQC (**Figura 48**), a serem avaliados à frente. Para facilitar a análise atual, os sinais correspondentes serão integrados em conjunto, como se fosse apenas uma isômero.

O espectro de RMN ^1H em comento traz os sete picos característicos do acetal **70b-A**. Na região de campo alto, ampliação $1,0 \text{ ppm} < \delta < 1,4 \text{ ppm}$, têm-se um par de tripletos com acoplamentos $^3J = 7,05 \text{ Hz}$ (com H metilênicos) e integrais para 3 hidrogênios cada. Nessa mesma ampliação, observa-se um par de dupletos, com integrais também para três hidrogênio cada, mas com acoplamento $^3J = 5,4 \text{ Hz}$ em relação ao H metino. Na ampliação seguinte, por volta de $3,5 \text{ ppm}$, observam-se dois conjuntos de multipletos, proveniente da sobreposição de quartetos, que se acompla com $^3J = 7,01 \text{ Hz}$ ao grupamento metil, com integração para 2 (dois) hidrogênios. Na ampliação $4,65 \text{ ppm} < \delta < 5,35 \text{ ppm}$, os quartetos com acoplamento $^3J = 5,39 \text{ Hz}$ (com grupo metílico) e integração para 1 (um) hidrogênio, encerra o conjunto de sinais diferentes dos encontrados no aduto correspondente. Dando continuidade, em $5,24 \text{ ppm}$ e $5,23 \text{ ppm}$, têm-se os hidrogênios carbinólicos, com integrais para 1 (um) hidrogênio cada. Na última ampliação, região de hidrogênios insaturados, aparecem os dois pares de dupletos de dupletos característicos dos grupamentos vinílicos, com integração para 2 (dois) hidrogênios cada par. Na região de aromáticos, o multipletos do anel fenílico apresenta os 5 (cinco) hidrogênios para cada isômero.

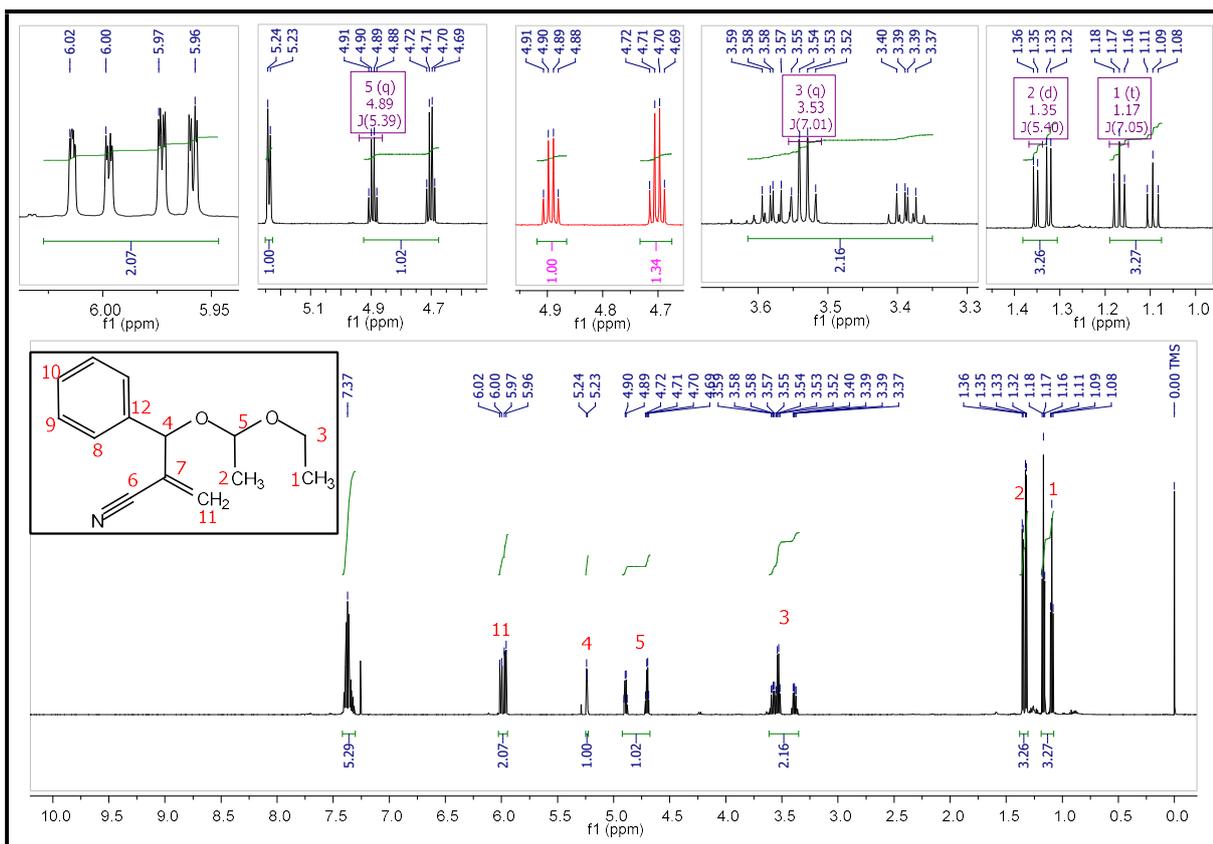


Figura 46: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do par de isômeros do acetais 2-((1-etoxietoxi)fenil)metil)arilonitrila (**70b-A**).

Os espectros de ^{13}C (**Figura 47**) e do experimento HSQC (**Figura 48**) serão analisados em concomitância, os quais possibilitarão se fazer as atribuições dos carbonos e as correlações 1J de C–H. A enumeração da estrutura química da molécula **70b-A** foi feita com base na sequência de carbonos do espectro de ^{13}C , da direita para a esquerda (**Figura 47**). Por este espectro, percebe-se que os 12 (doze) pares de carbonos esperados para as moléculas isoméricas em comento estão presentes, com exceção do carbono C10 (aromático), que está como unitário. Pelo experimento HSQC (**Figura 48**) com base nas ampliações dos espectros ^{13}C (**Figura 47**) e ^1H (**Figura 46**), percebem-se sete conjuntos de sinais que fazem correlações C–H e três pares de carbonos que não se associam a hidrogênios. Os carbonos que não faz correlação foram feitas suas atribuições por comparação aos dos respectivos carbonos dos espectros de adutos. O par de C6 (117,0 ppm e 117,3 ppm) pertence à nitrila; o par de C7 (125,8 ppm e 125,9 ppm), à vinila; e C12 (137,7 ppm e 138,4 ppm) faz parte do anel aromático.

Quanto aos demais, em campo alto, há dois pares de carbonos metílicos C1 (15,2 ppm e 15,4 ppm), que se correlaciona aos pares de tripletos H1 (1,09 ppm e 1,17 ppm) e C2 (20,0 ppm e 20,1 ppm), aos dupletos H2 (1,32 ppm e 1,35 ppm). Mais abaixo, há o par de carbono metilênico C3 (60,1 ppm e 60,2 ppm), que se interliga aos multipletos de tripletos H3 (3,35 ppm < δ < 3,65 ppm). Ainda na região de carbonos sp^3 , há outros dois pares de carbonos mais desblindado, devido à atração do oxigênio. O primeiro par C4 (76,1 ppm e 76,5 ppm), com menor desblindagem, se correlaciona ao par de simpleto do hidrogênios carbinólicos H4 (5,23 ppm e 5,24 ppm); o segundo par C5 (76,1 ppm e 76,5 ppm), mais desblindado devido à atração de dois oxigênio, se associa aos quartetos H5 (4,70 ppm e 4,89 ppm). Na

região de carbono sp^2 , ampliação (125,5 ppm < δ < 131,0 ppm) do HSQC, vê-se que o par C11 (130,1 ppm e 130,5 ppm) se associa aos dois pares de picos de hidrogênios vinílicos H11 (5,96 ppm, 5,97 ppm, 6,00 ppm e 6,02 ppm). Por último, tendo como base os cálculos teóricos gerados pelo programa ChemDraw Ultra (2010 CambridgeSoft – versão 12.0.2), pôde-se fazer a atribuição dos carbonos aromáticos e ratificar todas os demais: o par de C8 (126,9 ppm e 127,5 ppm) estão em posição *orto* no anel; o par de C9 (128,7 ppm e 128,8 ppm), em posição *meta*; e o C10, em posição *para*. A **Tabela 17** traz um resumo das atribuições dos espectros de RMN- ^{13}C e RMN- 1H para os isômeros de acetal **70b-A** e suas respectivas correlações baseadas no experimento de HSQC.

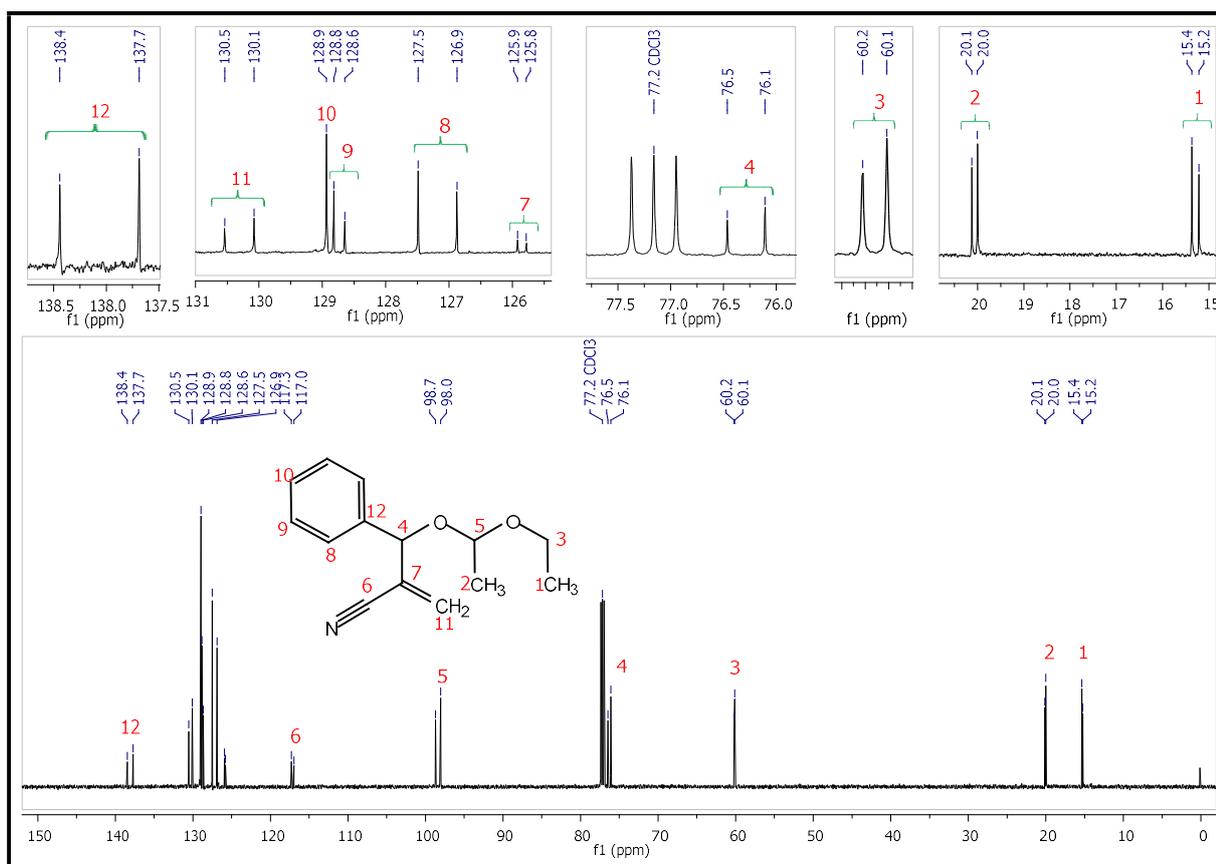


Figura 47: Espectro RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) do acetal 2-((1-etoxietoxi)fenil)metil)arilonitrila (**70b-A**).

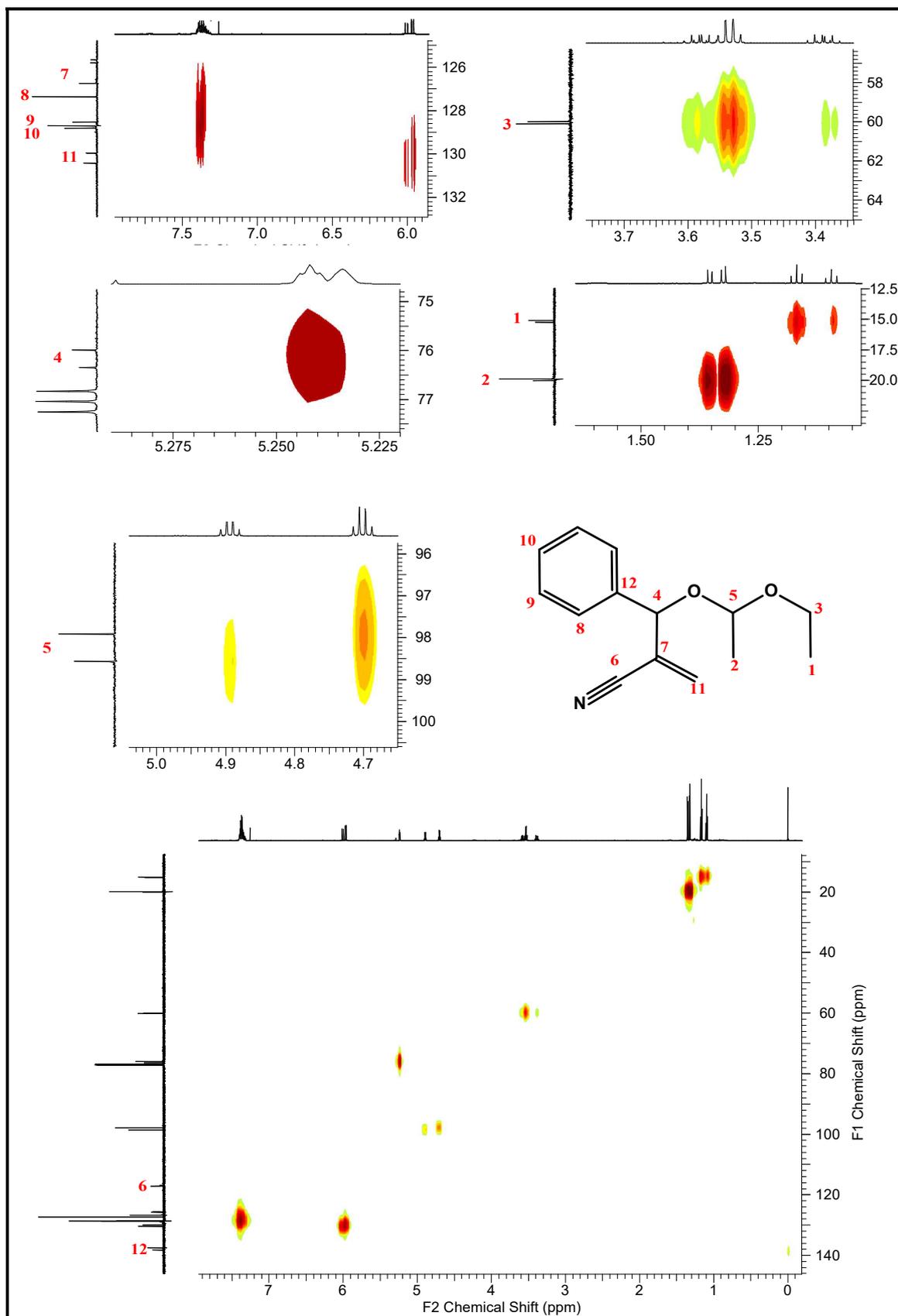
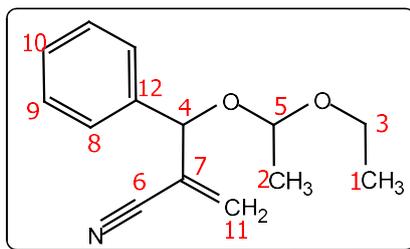


Figura 48: Espectro de HSQC (75 MHz, CDCl₃) de acetals- 2-((1-etoxietoxi)fenil)metil)arilonitrila (70b-A).

Tabela 17: Resumo das atribuições dos espectros de RMN-¹³C e RMN-¹H para os isômeros de acetal **70b-A** e suas respectivas correlações baseadas no experimento de HSQC.



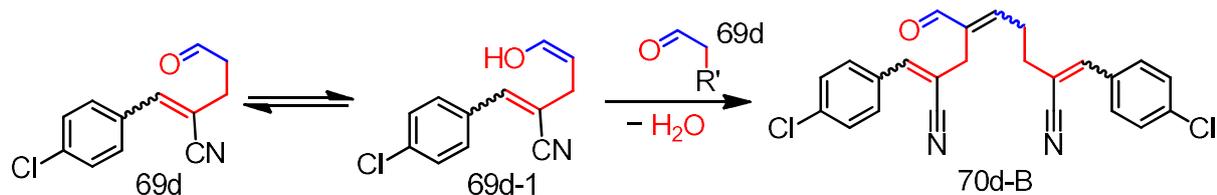
Posições	RMN ¹³ C δ(ppm)	RMN ¹ H δ(ppm) (multiplicidade; nº de H; J)
1	15,2 e 15,4	1,09 e 1,17 (t, 3H, J = 7,05)
2	20,0 e 20,1	1,32 e 1,35 d, 3H, J = 4,40)
3	60,1 e 60,2	3,53 (q, 1H, J = 7,01) ^a
4	76,1 e 76,5	5,23 e 5,24 (s, 1H) ^b
5	98,7 e 98,0	4,70 e 4,89 (q, 1H, J = 5,39)
6	117,0 e 117,3	----
7	125,8 e 125,9	----
8	126,9 e 127,5	7,37 (m, 5H)
9	128,6 e 128,8	
10	128,9	
11	130,1 e 130,5	5,97 e 6,01 (ddd, 2 H, J = 0,52, 1,44, 8,76)
12	137,7 e 138,4	----

^a Sinal não distinguível devido à sobreposição dos quartetos;

^b Simpletos quase sobrepostos.

3.2.9 – ANÁLISE DE ESPECTROS DO PRODUTO DE ADIÇÃO ALDÓLICA A PARTIR DE DUAS MOLÉCULAS DO ALDEÍDO DO PRHC.

As moléculas denominadas **70b-B** e **70d-B**, provenientes de condensações aldólicas homodiméricas, foram isoladas em grande quantidade nos protocolos de rearranjos de *Hurd-Claisen* iniciais, antes de ser estabelecido o protocolo otimizado pela quimiometria. Suas caracterizações foram feitas por meio das análises espectrométricas de EM/EM, RMN ¹H, RMN ¹³C, Dept, HSQC, COSY e HSBC. A caracterização da molécula **70d-B** será descrita nesta seção e servirá de referência para a caracterização da **70b-B**, cujos espectros se encontram no Anexo II (p. 156 a 162). Optou-se por fazer a análise de espectros do homodímero **70d-B**, nesta seção, para evidenciar que a formação de tal subproduto também ocorre com RHC sobre outras nitrilas de MBH, como por exemplo a **68d**. A formação **70d-B** podem ser compreendida a partir da condensação homoaldólica, como no exemplo entre o aldeído **69d** e o enol **69d-1**, conforme **Esquema 23**.



Esquema 23: Reação de adição aldólica de duas moléculas do PRHC **69d** e formação do subproduto 2,8-bis(4-clorobenzilideno)-4-formil-4-enedinitrila (**70d-B**).

A análise desta substância por TOF-MS permitiu a observação de dois íons oriundos do íon molecular: m/z 421,0862, atribuído ao $[M+H]^+$ de **70d-B** e o íon com m/z 438,1135, que corresponde ao pico $[M+NH_3]^+$. A **Figura 49** mostra o espectro de massa do subproduto **70d-B**, determinada pela técnica de espectrometria massa de alta resolução. A **Figura 49** se trata do resultado do experimento de fragmentação induzido por colisão (CID) do íon $[M+H]^+$, no qual é possível identificar os íons m/z 176,0214 ($C_{10}H_7CIN^+$) e 178,0214 ($C_{10}H_9CIN^+$).

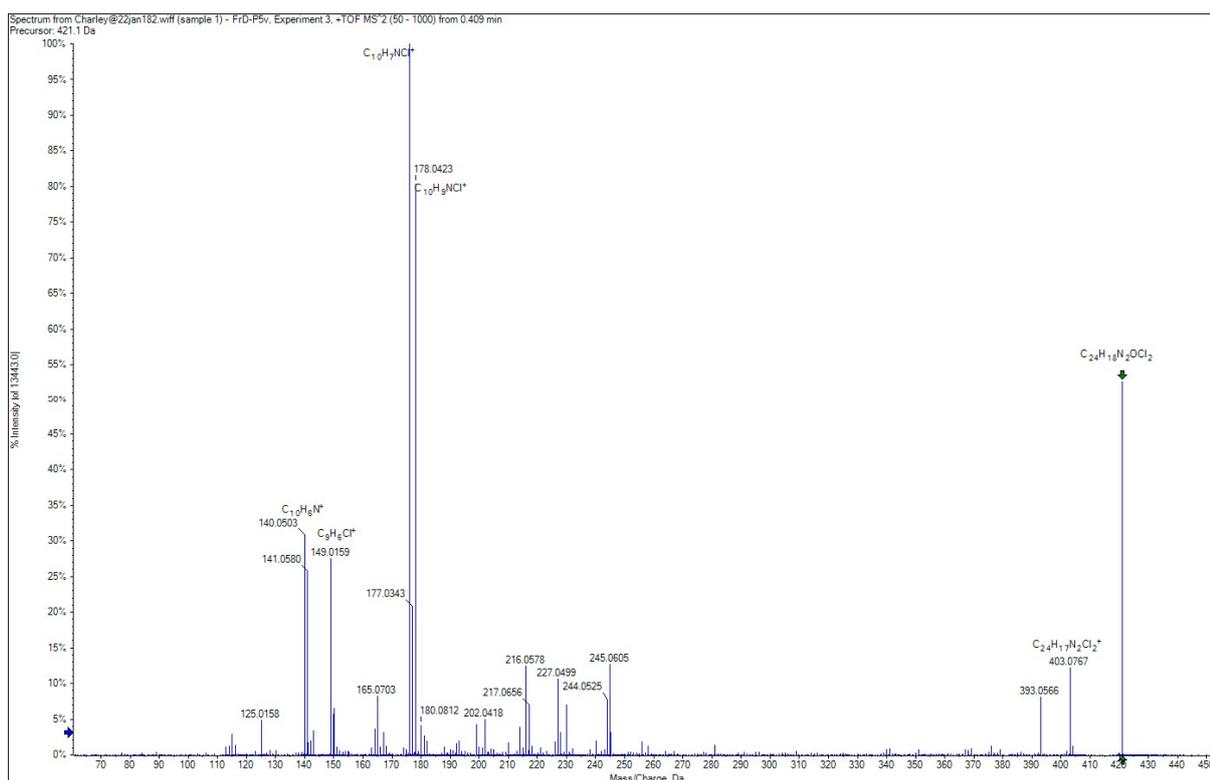


Figura 49: Espectro de massa do TOF-MS/MS subproduto aldólico - 2,8-bis(4-clorobenzilideno)-4-formil-4-enodinitrila (**70d-B**).

O espectro de RMN 1H (**Figura 50**) mostra os 09 (nove) sinais de hidrogênios característicos da molécula em análise. Eles foram numerados segundo os carbonos correspondentes ligados em 1J , conforme análise do espectro de ^{13}C (**Figura 51**) e do experimento HSQC (**Figura 53**) adiante. Em

campo alto, na região de hidrogênios alifáticos, há três sinais metilênicos. O primeiro deles, em 2,72 ppm, é um tripleto com integral para 2 (dois) hidrogênios 3J de 7,5 Hz. Em 2,91 ppm, há um quarteto aparente, derivado de um dupletto de tripleto, com integral para 2 (dois) hidrogênios e constante de acoplamento de 7,5 Hz. Um simpleto, com integral para 2 (dois) hidrogênios, foi observado 3,42 ppm. Na região de olefinas, há três picos, cada um com integral para 1 (um) hidrogênio. O mais blindado, em 6,73 ppm, é um tripleto com 3J de 7,5 Hz. Os sinais em 7,00 ppm e 7,10 ppm são simpletos. Na região de aromáticos (entre 7,30 ppm e 7,70 ppm), há dois conjuntos de picos característicos de hidrogênios de anel aromático *para*-substituídos. Como se trata de uma molécula com dois anéis aromáticos, são dois pares de dupletos para cada anel. As integrações geraram mais do que os oito hidrogênios esperados. Isso se deve, possivelmente, à presença de impurezas na amostra. Apesar disso, pela análise dos demais espectros, foi possível confirmar a presença, apenas, dos oito hidrogênios. Seguindo-se, o último sinal característico, em 9,47 ppm, vê-se a presença do hidrogênio do grupo formila, um simpleto com integração para 1 (um) hidrogênio.

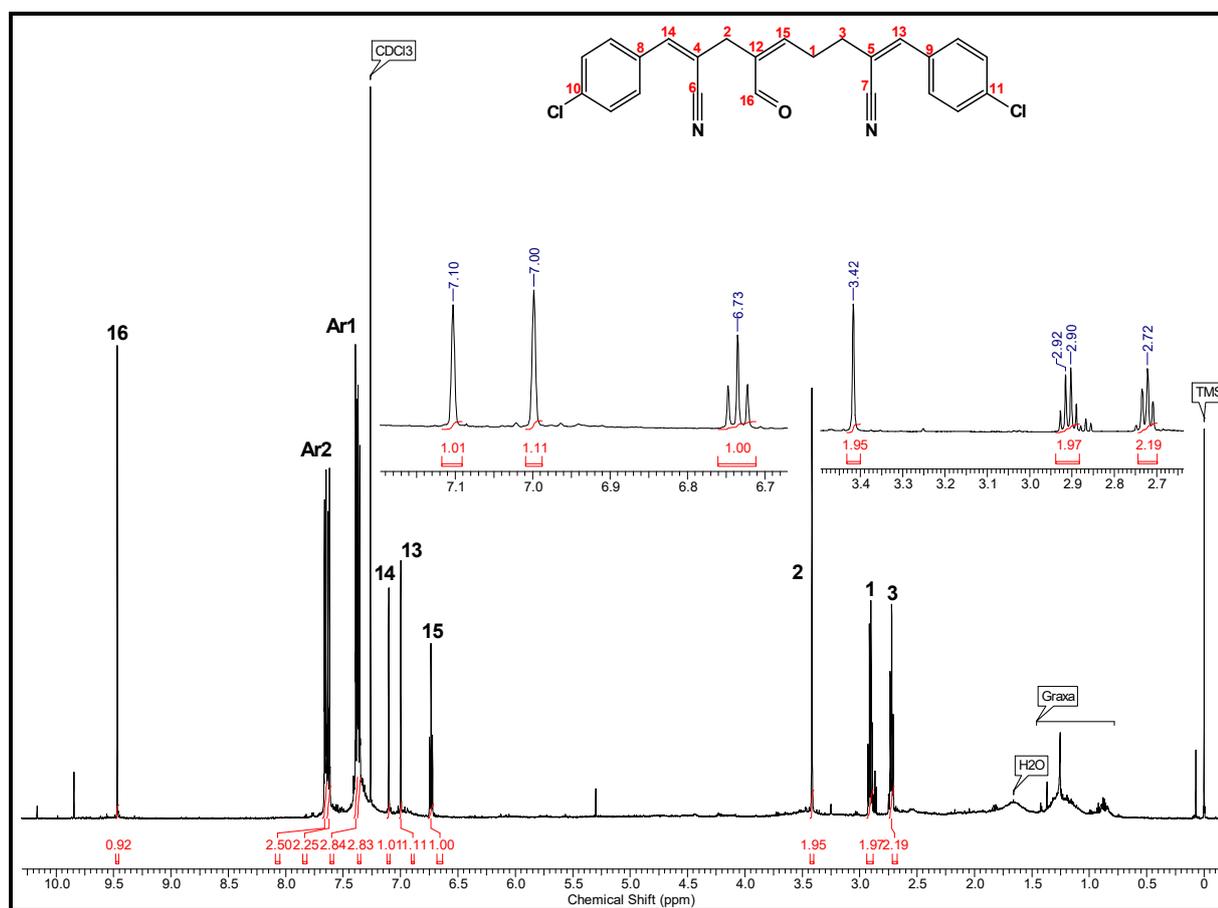


Figura 50: Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto aldólico - 2,8-bis(4-clorobenzilideno)-4-formil-4-enodinitrila (**70d-B**).

A discussão sobre o espectro de RMN ^{13}C (**Figura 51**) será feita em paralelo com o do espectro do experimento DEPT (**Figura 52**). Pela primeira figura, pôde-se observar os 20 picos de carbonos

esperados para o produto aldólico **70d-B**, os quais foram numerados da direita para a esquerda – de 1 a 16 – mais os quatro carbonos dos conjuntos de sinais de carbonos aromáticos – Ar1 e Ar2. Essa enumeração servirá de referência para os demais espectros. Pelo experimento DEPT, percebe-se que os três carbonos em campo alto são metilênicos: C¹ (28,3 ppm), C² (30,3 ppm) e C³ (35,1 ppm). Pode-se observar também que há 09 (nove) carbonos sem hidrogênios: C⁴ (107,5 ppm); C⁵ (109,3 ppm); C⁶ (118,1 ppm); C⁷ (118,4 ppm); C⁸ (131,6 ppm); C⁹ (131,7 ppm); C¹⁰ (136,3 ppm); C¹¹ (136,4 ppm) e C¹² (139,3 ppm). Ainda pelo DEPT, os demais carbonos estão ligados a apenas 1 (um) hidrogênio: C¹³ (143,6 ppm), C¹⁴ (144,5 ppm), C¹⁵ (153,7 ppm) e os pares de C^{Ar1} (129,1 ppm e 129,2 ppm) e C^{Ar2} (129,9 ppm e 130,0 ppm). Salienta-se que, por se tratar de carbonos aromáticos *para*-substituídos, provenientes de dois anéis aromáticos equivalentes, cada pico corresponde a dois carbonos. O carbono do grupo formila C¹⁶ (193,2 ppm), observado no experimento de RMN ¹³C, não foi observado no DEPT por que houve um erro na determinação da janela espectral de aquisição do experimento. Assim a quantidade de carbonos do composto aldólico **70d-B** totaliza 24 unidades.

O espectro do experimento HSQC (**Figura 53**), que correlaciona C – H em ¹J, apresenta as nove correlações de hidrogênios e carbonos esperadas para a molécula **70d-B**. Em campo alto, conforme ampliação B da figura em análise, observam-se as três correlações dos grupamentos metilênicos: o C¹ (28,3 ppm) se correlaciona ao hidrogênio em 2,91 ppm (H¹); o C² (30,3 ppm) se liga ao de 3,42 ppm (H²) e o C³ (35,1 ppm), ao de 2,72 ppm (H³). Na região de olefinas, conforme ampliação A da **Figura 53**, percebem-se outras três correlações: C¹³ (143,6 ppm) correlacionando com o hidrogênio central (H¹³, 7,00 ppm); C¹⁴ (144,5 ppm), com o menos blindado (H¹⁴, 7,10 ppm) e C¹⁵ (153,7 ppm), ao mais blindado, em 6,73 ppm (H¹⁵). Ainda nesta última ampliação, na região de aromáticos, têm-se as correlações dos conjuntos de sinais C^{Ar1} (129,1 ppm e 129,2 ppm) e C^{Ar2} (129,9 ppm e 130,0 ppm). O C^{Ar1} se correlaciona aos hidrogênios aromáticos mais blindados (H^{Ar1}, próximos de 7,30 ppm). Desta observação, conclui-se que a correlação corresponde às posições *orto* em relação ao cloro dos anéis aromáticos. Pois nesta posição, o cloro contribui com seu efeito de ressonância doador de elétrons ao anel – relativamente superior ao efeito indutivo atrator – tornando a posição *orto* mais blindada que a posição *meta*. Já o C^{Ar2} se relaciona aos outros hidrogênios, menos blindados (H^{Ar2}, próximos a 7,70 ppm). Pelo mesmo raciocínio, conclui-se, portanto, que se trata da posição *meta* em relação ao cloro. Por último, em campo baixo, não se percebe a presença do sinal do carbono do grupo formila C¹⁶ (193,2 ppm), que deveria estar correlacionando nessa região com o hidrogênio característico de presença de aldeídos em 9,47 ppm (H¹⁶). No entanto, esta ausência se trata de um erro na determinação da janela espectral de aquisição do experimento, fazendo com que esse sinal seja observado pouco antes do C¹, em campo alto. Ratifica-se essa explicação, uma vez que o C¹⁶ (193,2 ppm) está presente nos espectros de ¹³C (**Figura 51**), Dept (**Figura 52**) e HSBC (**Figura 59**).

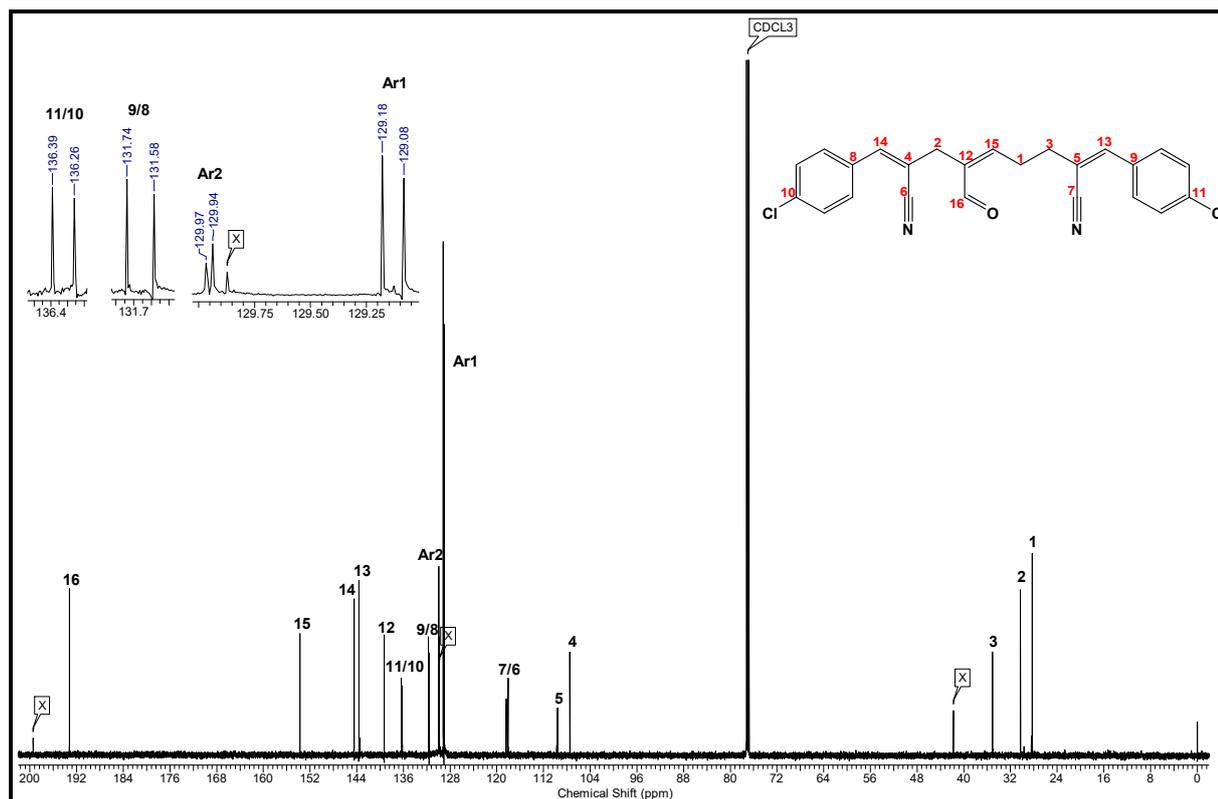


Figura 51: Espectro de RMN 13C (150 MHz, CDCl₃) do produto aldólico - 2,8-bis(4-clorobenzilideno)-4-formil-4-enedinitrile (**70d-B**).

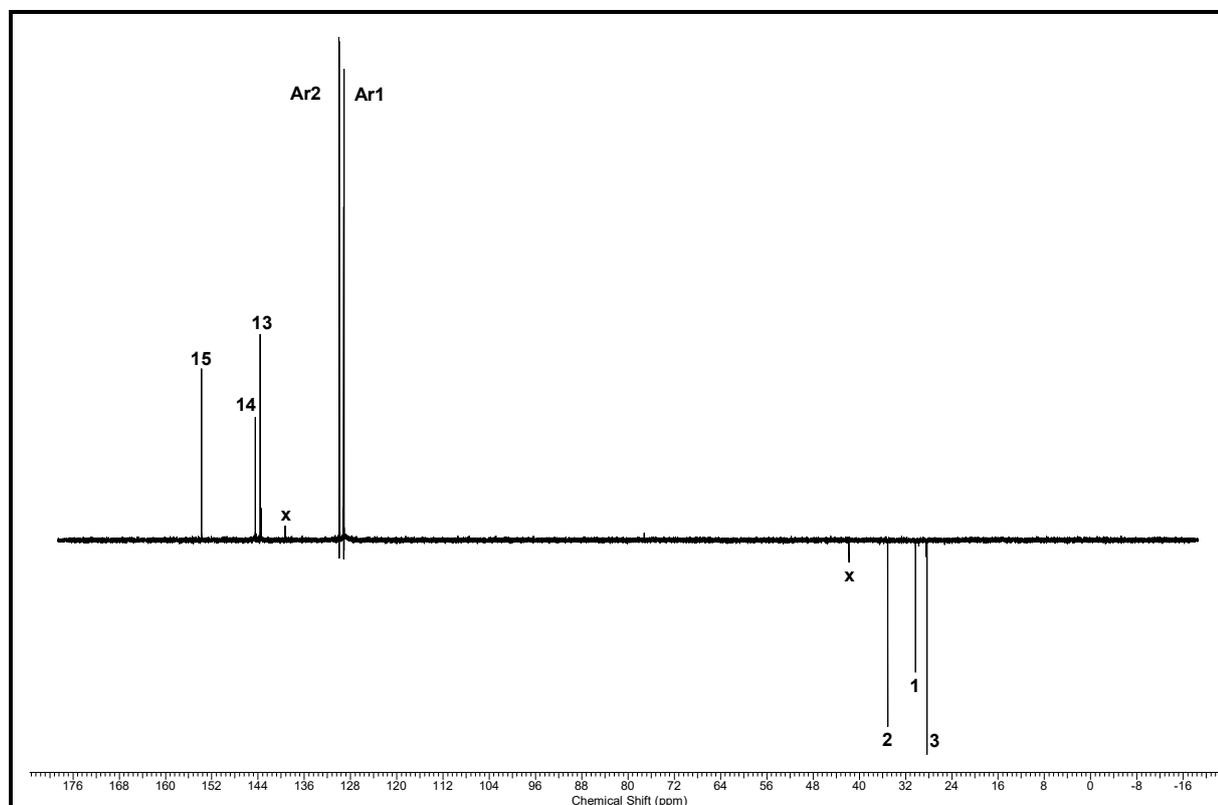


Figura 52: Espectro de DEPT (150 MHz, CDCl₃) do produto aldólico - 2,8-bis(4-clorobenzilideno)-4-formil-4-enedinitrile (**70d-B**).

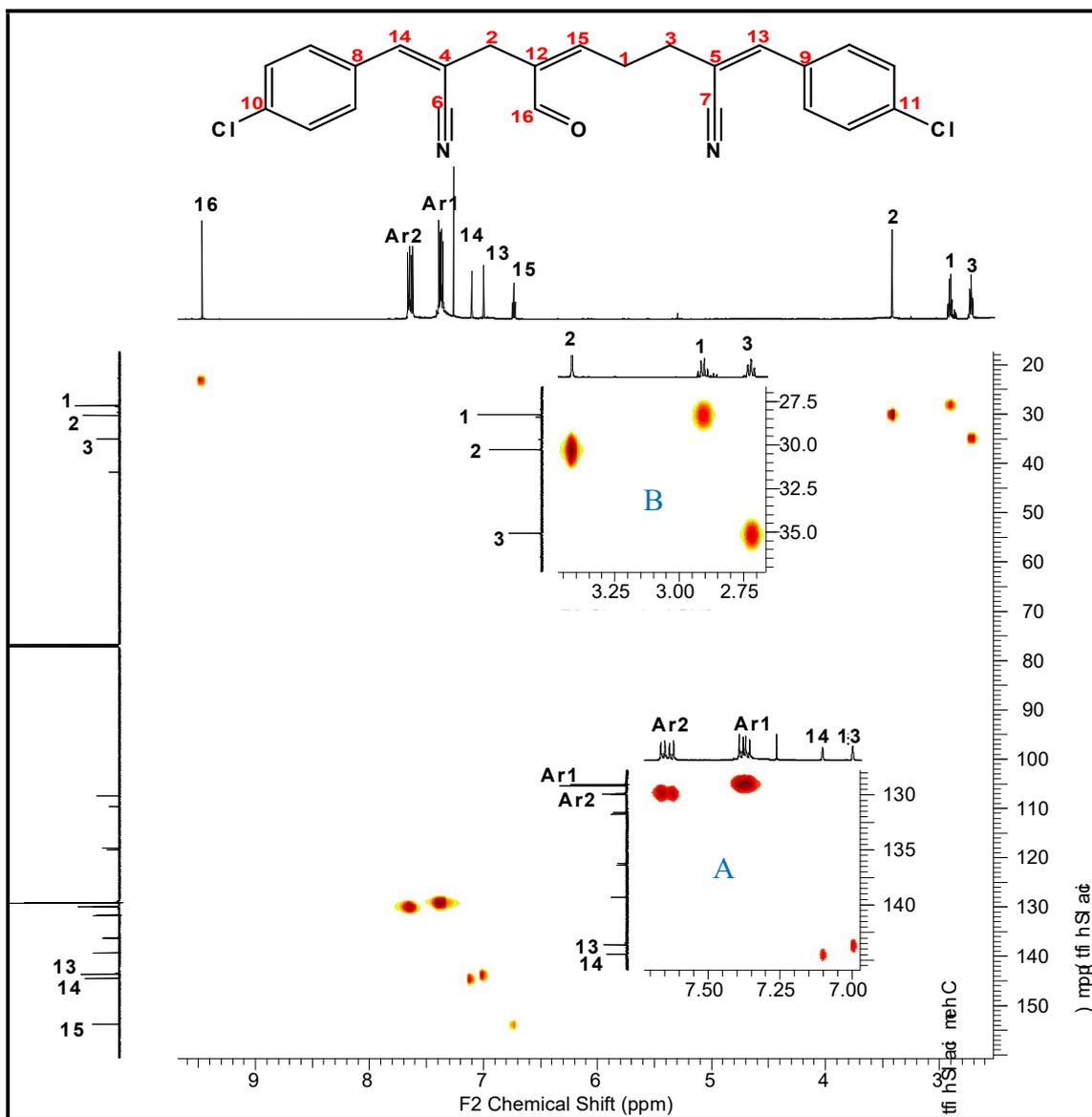


Figura 53: Espectro do experimento HSQC (600/150 MHz, CDCl_3) do produto aldólico - 2,8-bis(4-clorobenzilideno)-4-formil-4-enedinitrile (**70d-B**).

Até o momento, foram feitas apenas a enumeração de carbonos e hidrogênios da molécula (**70d-B**) e determinadas suas respectivas correlações em 1J , sem explicar como se deu a montagem estrutural da molécula. Assim para ordenar tais átomos na estrutura química da molécula, serão analisados, em concomitância, os espectros dos experimentos COSY (**Figura 54**) e HSBC (**Figura 59**). Para tanto, essa análise será feita em duas etapas: levantamento dos dados de ambos pertinentes aos espectros e, em seguida, a explicação da montagem do esqueleto molecular.

O experimento COSY (**Figura 54**) correlaciona hidrogênios vizinhos em 3J e até 4J , sendo a intensidade dos sinais com certa dependência do número de ligação (J) entre os átomos vizinhos. Após tais considerações e pela análise do espectro da **Figura 54**, pode-se inferir as seguintes correlações: sinais fortes ($\text{H}^1 - \text{H}^3$, $\text{H}^1 - \text{H}^{15}$ e $\text{H}^{\text{AR}1} - \text{H}^{\text{AR}2}$) provavelmente em 3J e sinais fracos ($\text{H}^3 - \text{H}^{13}$, $\text{H}^2 - \text{H}^{14}$, $\text{H}^2 - \text{H}^{15}$ e $\text{H}^2 - \text{H}^{16}$) possivelmente em 4J . Tais inferências foram confirmadas pela análise da **Figura 59**.

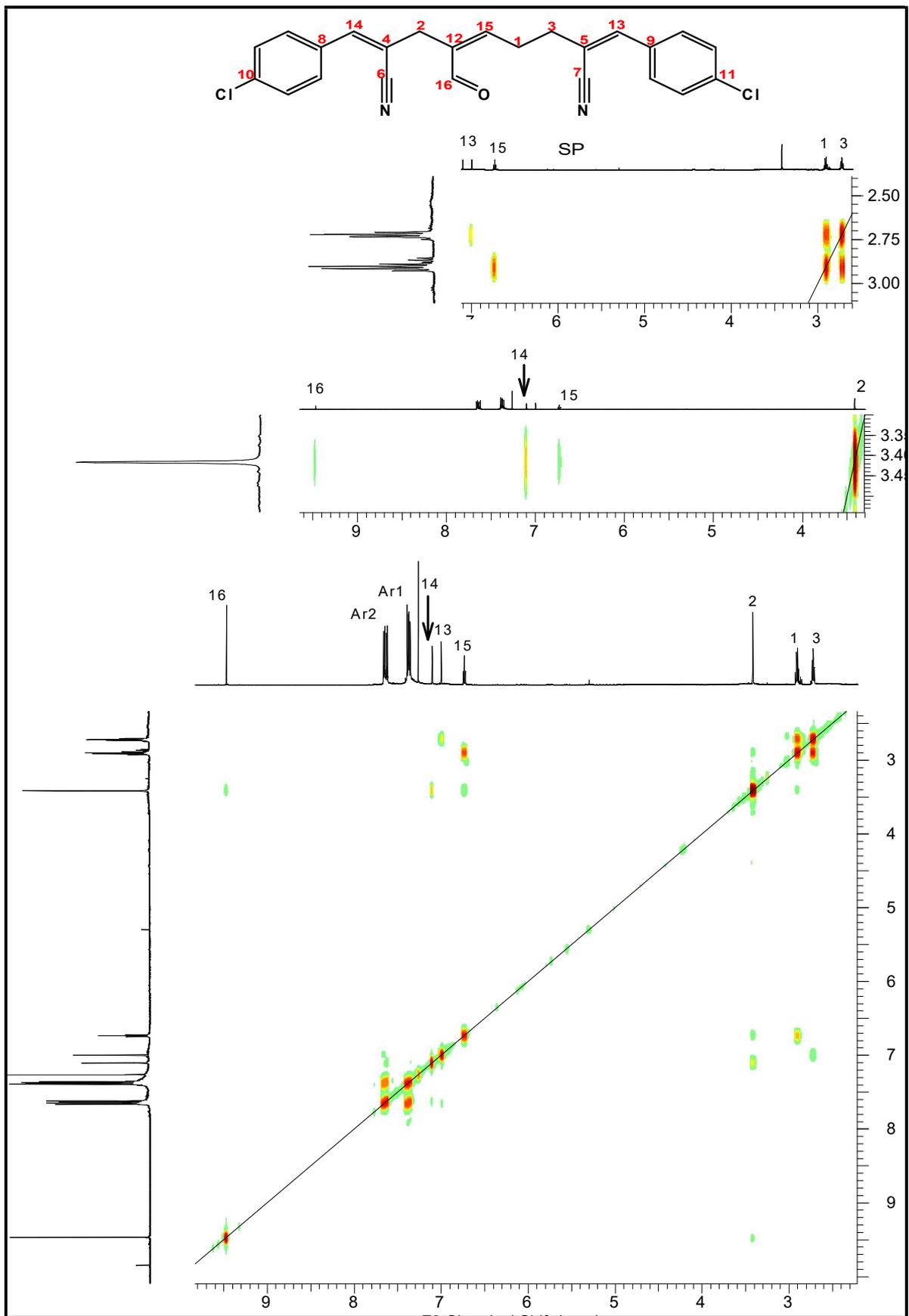


Figura 54: Espectro do experimento COSY (600 MHz, CDCl₃) do produto aldólico - 2,8-bis(4-clorobenzilideno)-4-formil-4-enedinitrile (70d-B).

O espectro bidimensional do experimento HSBC (**Figura 59**) permite correlacionar carbonos e hidrogênios vizinhos em 2J , 3J e 4J . Assim, de sua leitura, é possível correlacionar um átomo de carbono a vários átomos de hidrogênios vizinhos, bem como um átomo de hidrogênio a vários núcleos de carbonos vizinhos. A **Tabela 18** resume as correlações possíveis extraídas da leitura desse espectro.

Tabela 18 – Possíveis correlações entre carbonos e hidrogênios vizinhos em 2J , 3J e 4J extraídas do espectro bidimensional do experimento HSBC.

C-H's		H-C's	
C^1	$-H^3$	H^1	$-C^3 -C^5 -C^{12} -C^{15}$
C^2	$-H^{15} -H^{16} -H^{14}$	H^2	$-C^4 -C^6/C^7 -C^{12} -C^{14} -C^{15} -C^{16}$
C^3	$-H^1 -H^{13} -H^{15}$	H^3	$-C^1 -C^5 -C^7 -C^{13} -C^{15}$
$^0C^4$	$-H^2 -H^{15}$		
$^0C^5$	$-H^1 -H^3$		
$^0C^6 / ^0C^7$	$-H^2$ ou $-H^3$		
C^{Ar1}	$-H^{Ar1}$	H^{Ar1}	$-C^8/C^9 -C^{10}/C^{11}$
C^{Ar2}	$-H^{Ar2} -H^{13} -H^{15}$	H^{Ar2}	$-C^{10}/C^{11} -C^{13}/C^{14}$
$^0C^9 / ^0C^8$	$-H^{Ar1} -H^{13} -H^{14}$		
$^0C^{11} / ^0C^{10}$	$-H^{Ar2}$ e H^{Ar1}		
$^0C^{12}$	$-H^{16} -H^2 -H^1$		
C^{13}	$-H^3 -H^{Ar2}$	H^{13}	$-C^3 -C^{Ar2}$
C^{14}	$-H^2 -H^{Ar2}$	H^{14}	$-C^2 -C^{Ar2}$
C^{15}	$-H^2 -H^1 -H^3$	H^{15}	$-C^1 -C^2 -C^3 -C^{16} -C^4 -C^{12}$
C^{16}	$-H^2 -H^{15}$	H^{16}	$-C^{16} -C^2 -C^{12} -C^{15}$

Para a montagem da estrutura química da molécula **70d-B**, segue resumo de algumas informações baseadas na leitura dos espectros precedentes desta molécula e de conhecimentos prévios de espectros de seus reagentes:

- C^1 , C^2 e C^3 são grupos metilênicos (sp^3) logo seus deslocamentos químicos são esperados em campo alto, acima de 2,0 ppm. Como eles estão com $\delta > 2,0$ ppm, isso é sugestivo de vizinhança com átomos mais eletronegativos ou carbonos mais eletronegativos (sp^2);
- H^1 tem aparência de quarteto e H^3 é um tripleto, ambos com acoplamento 3J de 7,5 Hz. Isto sugere que seus carbonos estão ligados diretamente;
- $^0C^4$ e $^0C^5$ são compatíveis com carbonos de vinilas - espectros de reagente e produto de RHC;
- $^0C^6$ e $^0C^7$ são compatíveis com carbonos de nitrilas - espectros de reagente e produto de RHC;
- C^{Ar1} ocupa a posição *orto* do anel em relação ao cloro - ampliação A do HSQC (Figura 53);
- C^{Ar2} ocupa a posição *meta* do anel em relação ao cloro - ampliação A do HSBC (Figura 53);
- C_{16} é compatível com carbono de grupamento aldeídico - perceptível nas Figuras 51 e 54;
- $^0C^8/^0C^9$ e $^0C^{10}/^0C^{11}$, por serem carbonos sem hidrogênio, localizado em região de aromáticos e estarem correlacionados a hidrogênios aromáticos, sugerem pertencer a anéis aromáticos e que se trata de dois anéis - espectros de reagente e produto de RHC. Essas inferências podem ser corroboradas pela leitura das ampliações C e D do HSBC (**Figura 59**), respectivamente.

Partindo-se destas informações iniciais, pela análise do espectro do experimento COSY (**Figura 54**), pode-se construir previamente os Fragmentos 1 e 2 mostrados na **Figura 55**.

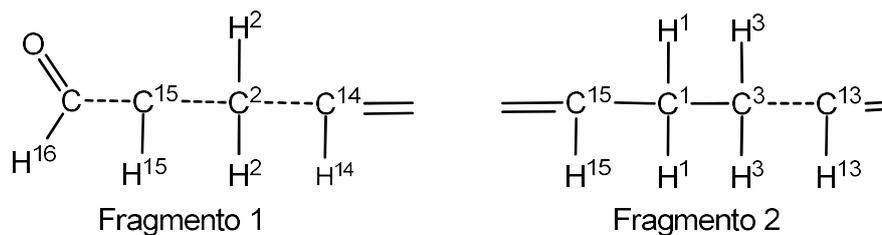


Figura 55: Fragmentos 1 e 2 preliminares gerados a partir do espectro do experimento COSY.

Pela análise das correlações das vizinhanças dos átomos de H^1 , H^3 , H^{16} e C^{12} do espectro HSBC (**Figura 59**) resumido na **Tabela 18**, pôde-se confirmar e adicionar os átomos (C^1 e C^{12}) ao fragmento 1 e os átomos (C^5 , C^7 e C^{12}) ao fragmento 2 e gerar, respectivamente, os fragmentos 3 e 4 da **Figura 56**.

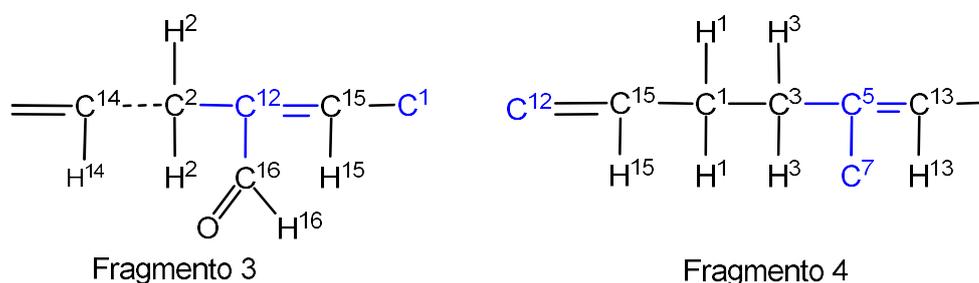


Figura 56: Novos fragmentos gerados a partir da análise do espectro HSQC sobre a vizinhança de H^1 , H^2 , H^{16} e C^{12} .

Pelas vizinhanças dos H^2 e H^{15} e dos C^1 , C^2 , C^3 , C^4 , C^5 , C^6 , C^7 , C^{15} e C^{16} presentes nos Fragmentos 3 e 4 e pelas respectivas correlações apresentadas no espectro HSBC (**Figura 59**), adicionam-se o C^4 e o grupo $C^6=N$ ao Fragmento 3. O grupo $C^7=N$ pode ser definido e adicionando ao Fragmento 4. Após essas adições, juntaram-nos e gerou-se o Fragmento 5, **Figura 57**:

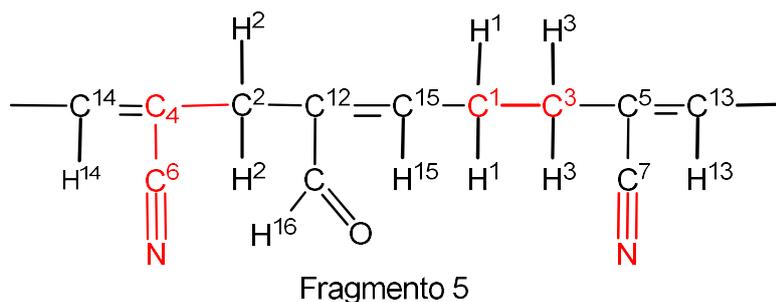


Figura 57: Unificação dos fragmentos 3 e 4 pela análise do espectro HSBC sobre a vizinhança dos H^2 e H^{15} e dos C^1 , C^2 , C^3 , C^4 , C^5 , C^6 , C^7 , C^{15} e C^{16} .

Pela vizinhança dos átomos do Fragmento 5 (**Figura 57**), baseados nas correlações dos demais sinais da **Tabela 18** e de informações listadas anteriormente, finaliza-se a estrutura química da molécula de aldeído proveniente de condensação aldólica **70d-B** (**Figura 58**).

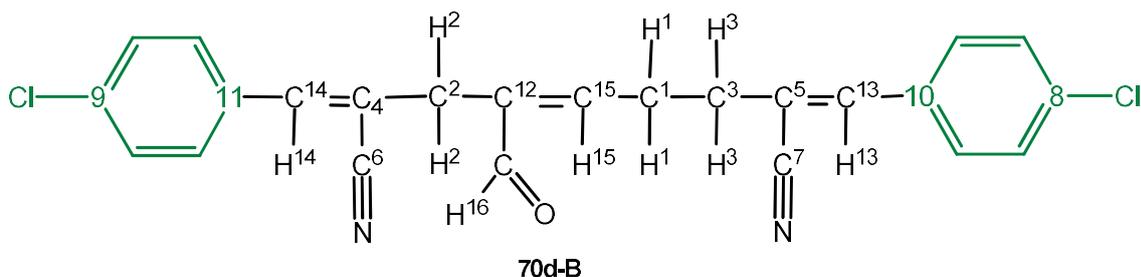
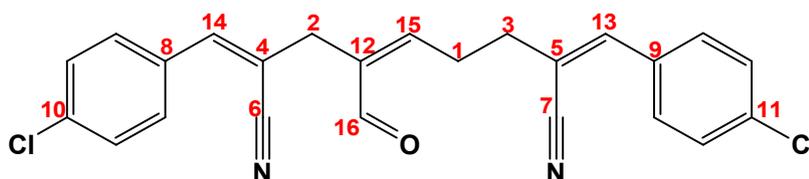


Figura 58: Estrutura química finalizada do aldeído proveniente de condensação aldólica **70d-B**.

A **Tabela 19** traz um resumo das atribuições dos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o aldeído proveniente da condensação aldólica **70d-B**. Consta também todas as suas correlações em 1J , baseadas nos estudos dos experimentos de APT, HSQC, COSY e HSBC. O composto **70d-B** foi nomeado como 2,8-bis(4-clorobenzilideno)-4-formil-4-enedinitrile. Não foram incluídos no nome os indicativos configuracionais *E/Z* para suas três duplas por se desconhecer quais distereoisômeros foram isolados.

Tabela 19: Resumo das atribuições dos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o - 2,8-bis(4-clorobenzilideno)-4-formil-4-enedinitrile (**70b-B**) e suas correlações baseadas nos experimentos de APT, HSQC, COSY e HMQC.



Posições	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^1H δ (ppm) (multiplicidade, n $^\circ$ de H, J)
1	28,3	2,72 (t, 2H, 7,5Hz)
2	30,3	2,91 (d/t, 2H, 7,5Hz)
3	35,1	3,42 (s, 2H)
4	107,5	---
5	109,6	---
6	118,1	---
7	118,4	---
Ar1	129,1 e 129,2	7,38 (m, 4H)
Ar2	129,9 e 130,0	7,64 (m, 4H)
8	131,6	---
9	131,7	---
10	136,3	---
11	136,4	---
12	139,3	---
13	143,6	7,00 (s, 1H)
14	144,5	7,10 (s, 1H)
15	153,7	6,73 (t, 1H, 7,5Hz)
16	193,2	9,47 (s, 1H)

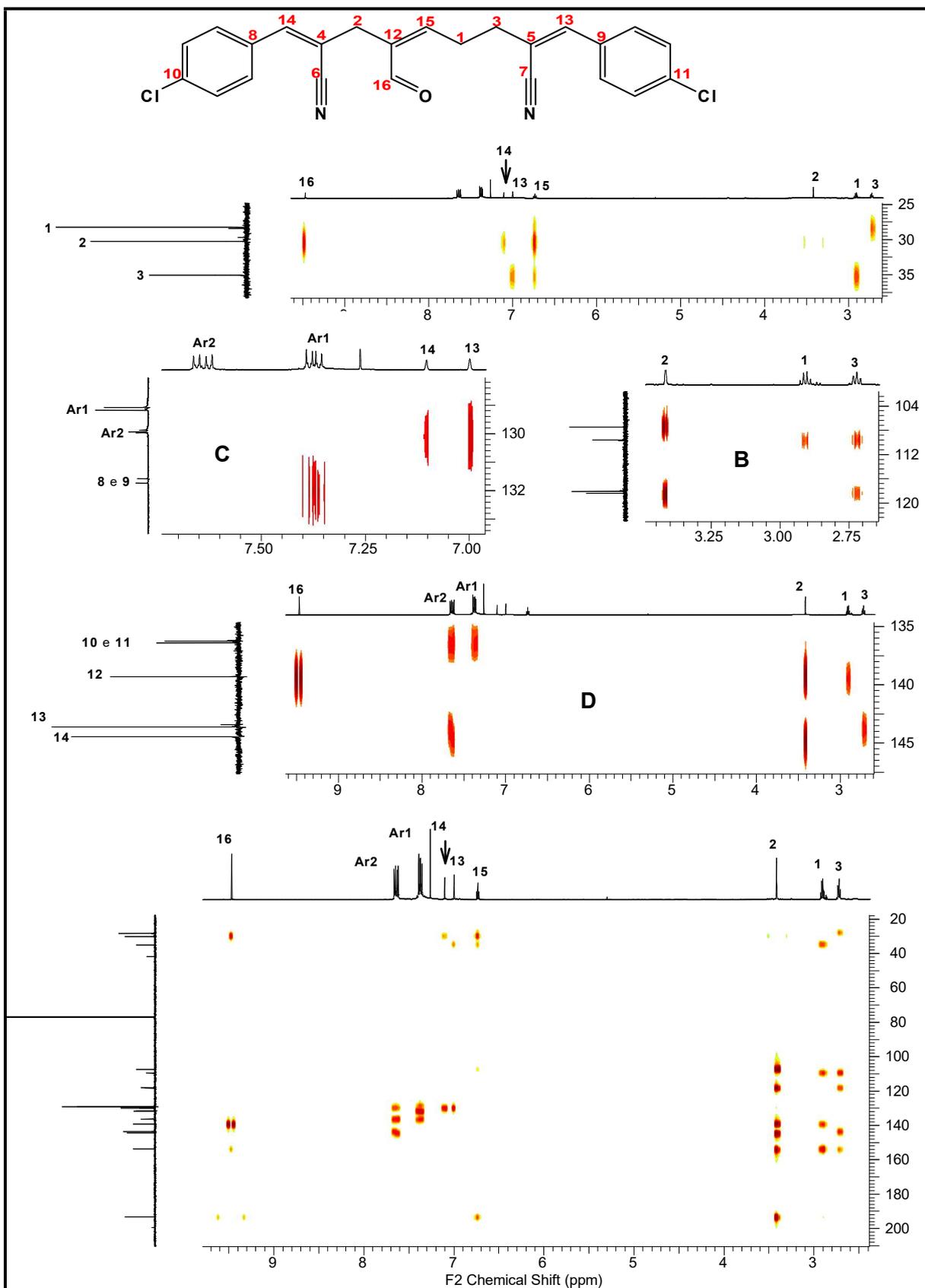
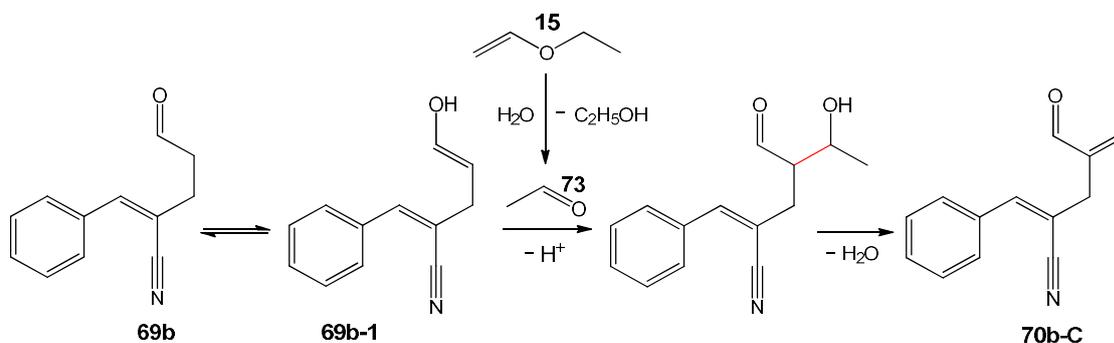


Figura 59: Espectro do experimento HSQC (600/150 MHz, CDCl_3) do produto aldóico - 2,8-bis(4-clorobenzilideno)-4-formil-4-enedinitrile(70d-B).

3.2.9 – ANÁLISE DE ESPECTROS DO PRODUTO DE ADIÇÃO ALDÓLICA DA MOLÉCULA DE ALDEÍDO DO PRHC COM ACETALDEÍDO.

O subproduto **70b-C** do RHC, proveniente da condensação aldólica entre o enol **69b-1** e uma molécula de acetaldeído **73**, conforme **Esquema 24**, não foi isolado para caracterização detalhada neste trabalho de dissertação. No entanto, dados experimentais sugerem a formação do aldeído **70b-C**, como se pôde perceber no cromatograma e no espectro de massa (70 eV m/z) da **Figura 60** e na análise espectroscópica de alta resolução (TOF-EM/EM), que detectou-se a presença do íon com m/z 212,1079, correspondente ao $[M+H]^+$ do íon molecular do aldeído **70b-C**, conforme **Figura 61**. O espectro de RMN 1H da **Figura 62** traz o resultado da análise de uma amostra com os sinais dos produtos aldólicos **70b-B** e **70b-C**, numa proporção aproximada de 50% de cada. Como não foi possível a caracterização completa da molécula **70b-C**, por todas a técnicas espectrométricas necessárias, optou-se por se fazer uma comparativa indireta pela análise de sinais do produto aldólico **70b-C** com a molécula já caracterizada **70b-B**, que possui estrutura química semelhante, por serem provenientes da mesma molécula **69b**.



Esquema 24: Reação de adição aldólica de uma molécula do PRHC **69d** com uma molécula de acetaldeído para a formação do subproduto - 2-benzilideno-4-formilhexa-4-enonitrila (**70b-C**).

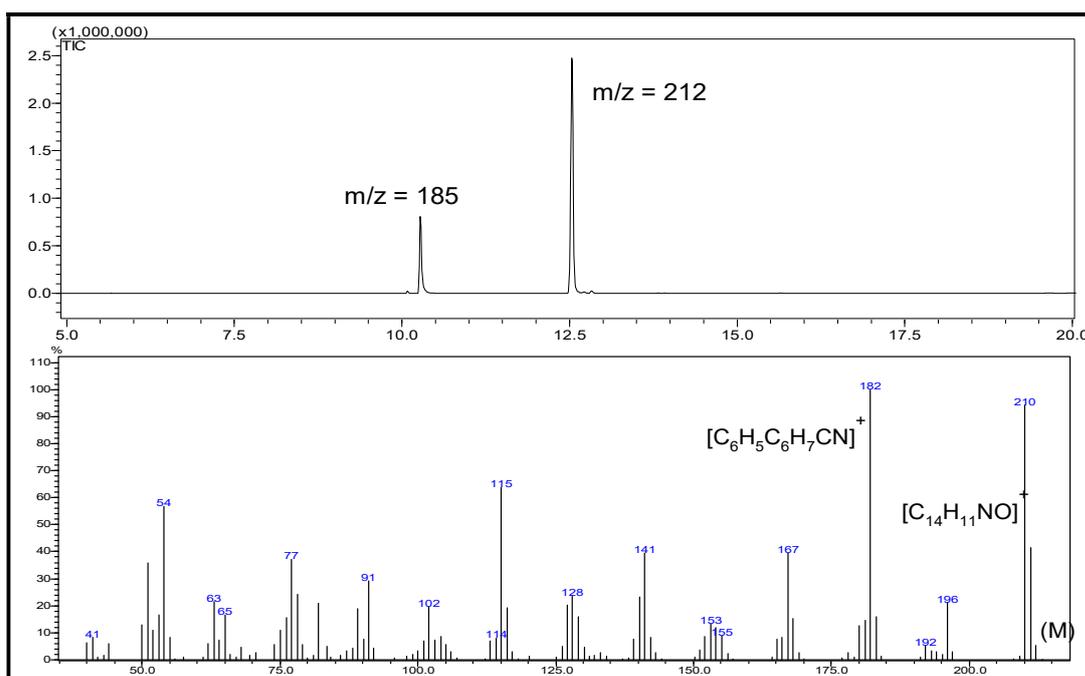


Figura 60: Espectro de massa (70 eV m/z) de - 2-benzilideno-4-formilhexa-4-enonitrila (**70b-C**)

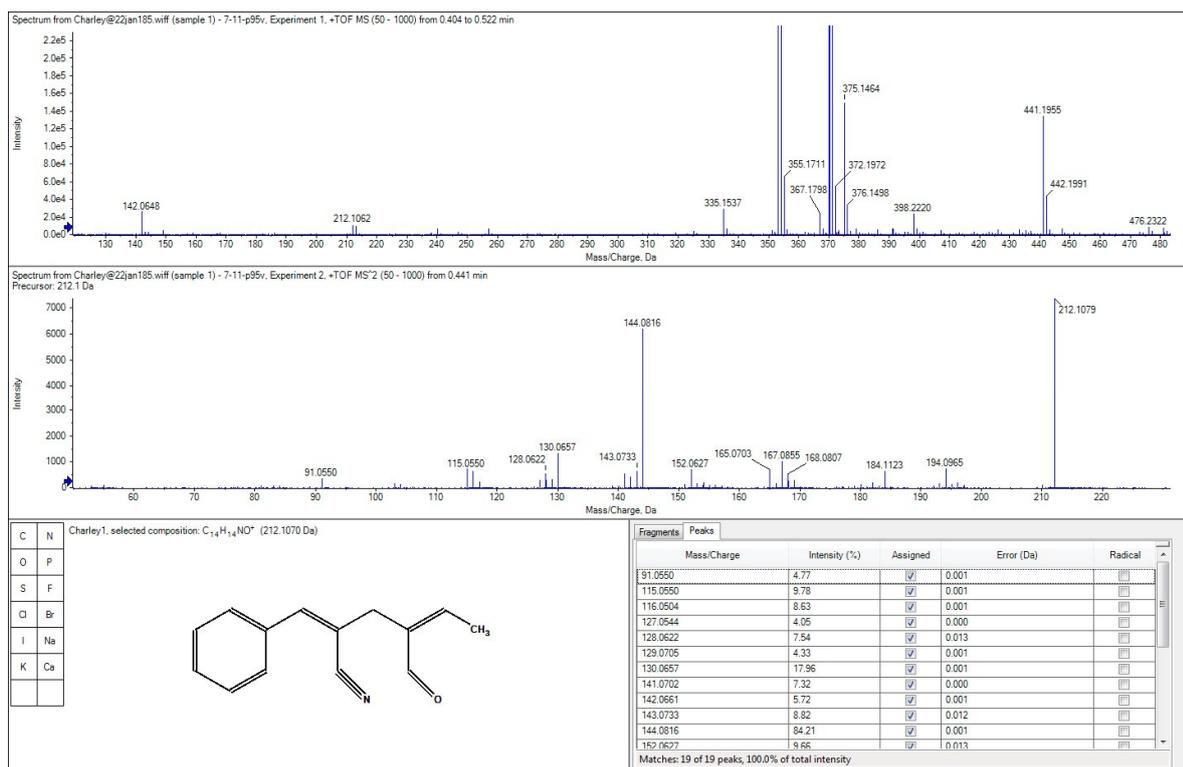


Figura 61: Espectro de massa do TOF-MS/MS do subproduto aldólico - 2-benzilideno-4-formilhexa-4-enonitrila (**70b-C**).

O espectro de RMN ¹H da **Figura 62** traz os sete sinais característicos da molécula **70b-B** e os cinco sinais esperados para a molécula **70b-C**, acrescentando-se para ambas os sinais dos anéis aromáticos, que se sobrepuseram. Por se tratar de duas moléculas provenientes de um substrato em comum, a maioria de seus sinais estão com deslocamento químico, multiplicidade e acoplamento semelhantes. Assim, para melhor trabalhar a caracterização indireta, atribuiu-se a mesma enumeração com cores distintas para os correspondentes sinais (vermelha para **70b-B** e verde para **70b-C**), os quais estão nas ampliações da figura em análise. De modo que, em campo baixo, observam-se os simpletos das carbonilas em 9,47 ppm (**70b-B**) e 9,45 ppm (**70b-C**), ambos com integrais para 1 hidrogênio. Na região de olefina, têm-se os dois simpletos da molécula homoaldólica em 7,15 ppm (número 2) e 7,05 ppm (número 7) e o simpleto de **70b-C** em 7,08 ppm (número 2), todos com integrações para 1 próton. Ainda nessa região, aparece o tripleto olefínico característico de **70b-B** em 6,74 ppm (enumerado com 4) e acoplamento de 7,5 Hz (metilênico), com integração para 1 hidrogênio; porém o correspondente de mesma enumeração de **70b-C** em 6,89 ppm é um quarteto com acoplamento ³J = 7,1 Hz (metílico), também com integrais para 1 próton. Na região de carbonos sp³, observam-se os simpletos em 3,43 ppm (número 3, **70b-B**) e 3,40 ppm (número 3, **70b-C**), com integrais para 2 hidrogênios. Em 2,92 ppm, com enumeração 5, têm-se o aparente quarteto (proveniente de um tripleto de dupletos) da molécula **70b-B**, com acoplamento final de 7,5 Hz (metilênico/vinílico) e integração para 2 prótons. Seu correspondente na molécula **70b-C**, e que finaliza sua caracterização, é um dupletos em 2,17 ppm e ³J = 6,6 Hz (vinílico) e integração para 3 hidrogênios. Por último, presente apenas na molécula **70b-B**, com enumeração 6, têm-se o tripleto em 2,73 ppm, ³J = 7,5 Hz (metilênico) e integração para 2 prótons.

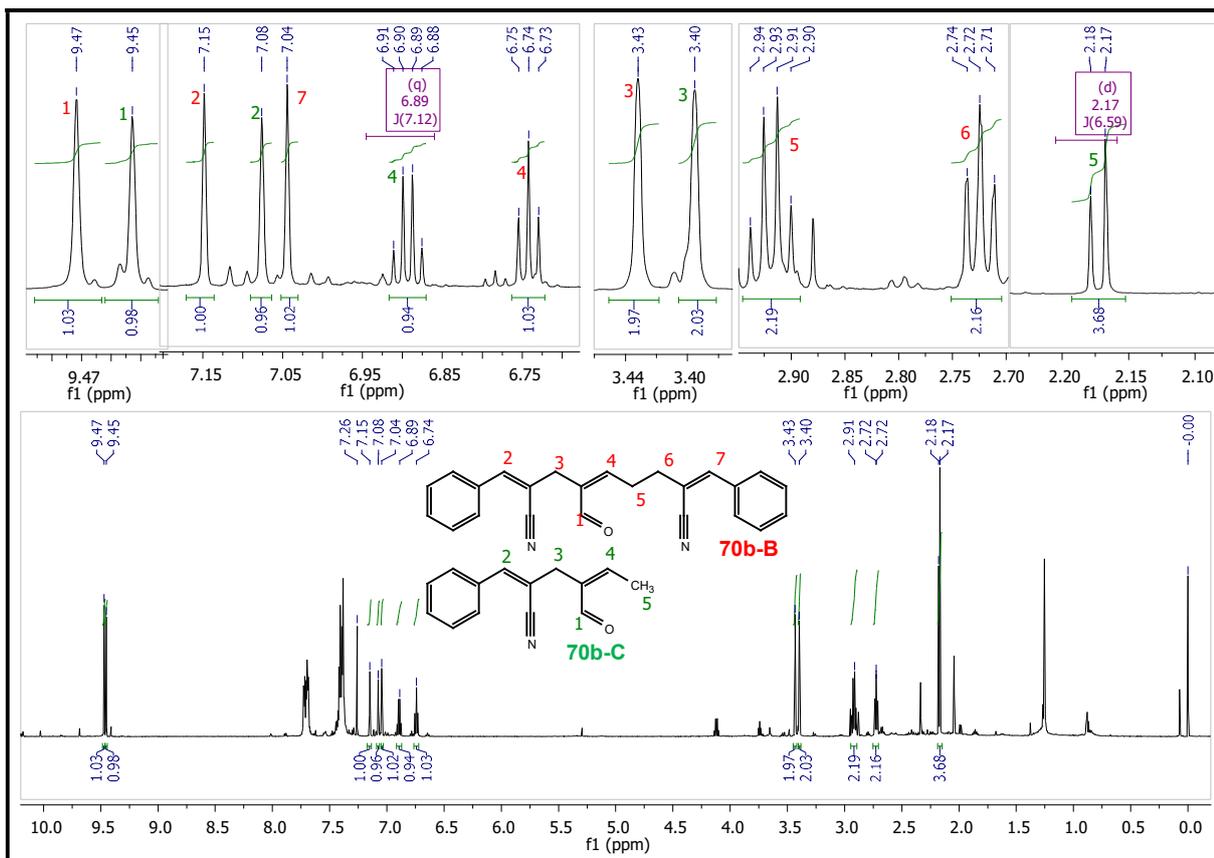


Figura 62: Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) dos produtos de condensação aldólica: 2,8-bisbenzilideno-4-formilnona-4-enodinitrila (**70b-B**) e 2-benzilideno-4-formilhexa-4-enonitrila (**70b-C**).

4 - CONCLUSÕES

O rearranjo [3,3]-sigmatrópico de *Hurd-Claisen* sobre a nitrila de MBH **68b**, sob aquecimento convencional, se mostrou viável, pois foram obtidos valores de 82% de conversão, 69% de seletividade e rendimento teórico de 57% com o protocolo otimizado. Tais resultados foram compatíveis com os previstos pelo estudo quimiométrico, o que comprova o grande valor da técnica e a eficiência do modelo de Superfície de Resposta utilizado.

Das 10 (dez) nitrilas de Morita-Bayles-Hillman propostas no projeto inicial para este trabalho de mestrado, 8 (oito) foram sintetizadas com rendimentos que variaram de bom a ótimo, sendo que o menor para as nitrilas aromáticas foi 75 % para o derivado *m*-NO₂-fenílico **68e** e o maior foi 99 % para o derivado fenílico **68b**. Os adutos alifáticos tiveram percentuais de 75 % para o derivado do propanal **68g** e 85 % para o derivado do isobutiraldeído **68h**. Salienta-se que estes adutos foram submetidos ao procedimento de síntese por apenas uma vez. Os adutos aromáticos tiveram seus rendimentos melhorados após algumas repetições de síntese, principalmente com o uso do duplo isopor na manutenção da temperatura próxima à 0 °C. Exemplo do **68b**, que passou de 80%, nas primeiras tentativas de síntese, para 99 % com o procedimento reacional padronizado.

O estudo de otimização de análises gráficas e quimiométricas do rearranjo de *Hurd-Claisen*

sobre a nitrila de Morita-Bayles-Hillman **68b** reduziu o tempo de reação de 48 horas, do protocolo de referência de Rodrigues⁴², para $3,15 \pm 0,75$ horas. No entanto, o percentual de acetato de mercúrio II foi elevado de 2,4 % molar do referencial para $20,3 \pm 1,7$ % molar do protocolo otimizado. Por outro lado, a temperatura se mostrou independente no intervalo estudado, entre 118°C a 132°C, não interferindo significativamente no ótimo de rendimento teórico, tendo uma leve melhora para a condição mais drástica. Definiu-se, portanto, a temperatura ótima em 130°C.

O procedimento de hidrólise de acetal, empregado para a diminuição do número de moléculas presentes no bruto do RHC, para facilitar o processo de purificação em coluna cromatográfica, obteve, nos testes iniciais, percentuais de eliminação de acetal da ordem de 99 %, baseados em resultados de cromatogramas CG/EM. Porém, no tratamento do meio reacional do RHC para o processo de redução de aldeídos à álcoois, a reação de hidrólise conseguiu eliminar apenas 30 % do acetal do presente mistura reacional inicial.

Por outro lado, o protocolo de reação de redução de aldeídos à álcoois se mostrou bastante eficiente. O rendimento parcial teórico da etapa de redução, baseado no quantitativo teórico do aldeído de interesse **69b**, obtido a partir de espectro de RMN-¹H do material usado na redução, foi de 94%. O rendimento global da reação de redução, calculado a partir da quantidade inicial de aduto **68b** utilizado no RHC, gerou o resultado percentual de 47% de rendimento, que equivale a uma média de 78% das três reações executadas – RHC, reação de hidrólise e reação de redução. Salienta-se que o rendimento global pode ter um percentual melhor caso elimine a reação de hidrólise de acetal, pois a presença de acetal no meio reacional aparentemente não interferiu no bom andamento da reação de redução.

As moléculas dos subprodutos de vinilação **70b-A** (acetal) e de condensação aldólica **70b-B** (homodímero) foram isoladas e caracterizadas. O subproduto de condensação aldólica **70b-C**, gerado entre o **69b** e acetaldeído, não foi caracterizado, mas há evidências de sua existência por comparação com a **70b-B** e por análise parcial por algumas técnicas espectroscópicas.

O estudo da diastereosseletividade do rearranjo de *Hurd-Claisen* não foi possível ser concluído, ante aos desafios enfrentados. Os produtos do RHC sobre as 8 (oito) nitrilas de Morita-Baylis-Hillman não foram sintetizadas como planejado no projeto inicial deste trabalho de mestrado. Salienta-se que todos os RHC sobre as respectivas NMBH foram testados com protocolos não otimizados, mas não foram incluídos neste trabalho de mestrado devido à complexidade dos resultados gerados para cada reação. O resultado obtido pelo protocolo otimizado do RHC gerou rendimento teórico satisfatório para a molécula **69b**, podendo ser testado com as demais moléculas. Salienta-se que a otimização do RHC foi feita com NMBH aromática **69b**, sendo, portanto, extensiva às demais NMBH aromáticas. As NMBH alifáticas poderão ser submetidas ao protocolo padronizado, mas, eventualmente, serão necessários ajustes para um novo protocolo específico.

5 – PARTE EXPERIMENTAL

5.1 – MATERIAIS E MÉTODOS

A acrilonitrila e o benzaldeído foram previamente purificados por destilação, colocados em frascos âmbar e acondicionados em geladeira. Os aldeídos alifáticos foram previamente purificados por destilação e prontamente utilizados. Os demais reagentes e catalisadores, que possuem estado físico sólido à temperatura ambiente, foram utilizados diretamente a partir das respectivas embalagens, sem tratamento prévio, mas com elevado grau de pureza. Caso do DABCO, da fabricante Aldrich Chemical Company, com $\geq 99\%$ de pureza; e do NaBH_4 , fabricante Sigma, com $\geq 99\%$ de pureza. Os solventes hexano, acetato de etila e diclorometano foram previamente destilados. O metanol, usado na síntese do aduto do piperonal, foi usado diretamente do frasco comercial, sem previa destilação.

A análise de cromatografia em camada delgada – CCD foi feita em cromatoplasmas em alumínio com revestimento de sílica gel 60 F 254 (Merck®). O eluente de arraste usado foi a mesma mistura de solventes utilizada na cromatografia por coluna, comentada adiante. As CCD's foram analisadas por luz UV e pela revelação por corantes como solução alcoólica de ácido fosfomolibdídico (5% m/m), solução alcoólica ácida de vanilina, solução alcoólica ácida de 2,4-dinitrofenilhidrazina e solução aquosa básica de permanganato de potássio. A revelação era executada com a umidificação das placas pela solução que foram posteriormente secas com vapor quente e seco, proveniente de pistola de aquecimento.

Os produtos das sínteses foram purificados por coluna cromatográfica, com fase fixa de sílica gel tipo comum (70-230 mesh), fase móvel de acetato de etila/hexano em diferentes proporções e à pressão e temperatura ambiente, como descrita nos respectivos procedimentos experimentais.

Os espectros de infravermelho foram obtidos por meio dos espectrofômetros Varian FT 640-IR e Jasco FT/IR-4100, empregando-se pastilhas de brometo de potássio (KBr) ou por refletância total atenuada (ATR). A análise de cada amostragem foi precedida pela tomada do branco. Usou-se o recurso “base line” do software para se fazer o alinhamento dos sinais do espectro. A grandeza física utilizada nos espectros foi o número de ondas cuja unidade é cm^{-1} .

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio – RMN ^1H e de carbono – RMN ^{13}C foram gerados pelos equipamentos Varian Mercury Plus 7,04 T (300 MHz para ^1H e 75 MHz para ^{13}C) e Bruker Ascend 14,1 T (600 MHz para ^1H e 150 MHz para ^{13}C). A unidade de deslocamento químico (δ) foi expressa em parte por milhão (ppm). A indicação de multiplicidade das absorções seguiu a convenção: simpleto (s), duplete (d), tripleto (t), tripleto de duplete (td), quarteto (q), multiplete (m). O solvente utilizado na diluição das amostras analisadas foi o clorofórmio deuterado (CDCl_3). A referência interna das análises para a plotagem dos espectros de RMN ^1H foi o tetrametilssilano – TMS (0,00 ppm) e dos espectros de RMN ^{13}C , o clorofórmio deuterado (77,16 ppm). Os espectros foram processados nos programas MestReNova versão 6.0.2 e ACD/Labs versão 12.01.

A análise probatória de pureza e os espectros de massa foram obtidos pelo cromatógrafo gasoso acoplado a espectrômetro de massa (CG/EM) de marca Shimadzu modelo GCMS-QP2010 Plus. A coluna capilar usada foi de 5%-fenil-95%-metilsiloxano (HP5, 30 mm x 0,32 mm x 0,25 μm) e o gás de arraste foi o hélio (fluxo: 0,95 $\mu\text{m}/\text{minuto}$ e pressão de 68,8 kPa). Temperatura de injeção de 250°C e

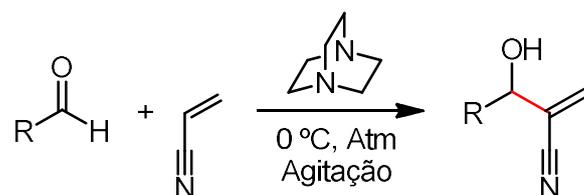
rampa de temperatura do forno programada de 100 a 200 °C, com uma taxa de aquecimento de 3 °C/min, com duração de 31 minutos. A amostra foi preparada dissolvendo-se um miligrama do respectivo produto em 1,5 mL de metanol e 1,0 µL da solução foi injetada. Os dados foram analisados usando o software GCMSsolution.

Os espectros de massa de alta resolução (IES-TOF-EM/EM) foram adquiridos em um Triplo ToF 5600 Sciex por injeção direta, sem passar pela coluna cromatográfica. Uma fonte DuoSpray Ion Source (ESI) foi utilizada e os espectros de EM foram adquiridos no modo positivo, empregando calibração externa, na escala de 100 – 1000 Da. Os parâmetros de aquisição foram: TEM 450, GS1 45, CUR 25, GS2 50, ISVF 5500 e DP 80. Os dados foram analisados usando o software v2.1 PeakView.

Os solventes presentes nas amostras foram evaporados inicialmente em evaporador rotativo (Fisatom) sob temperatura controlada e finalizados à pressão reduzida em bomba de alto-vácuo (Welch® 1376, DuoSeal® VACUUM PUMP).

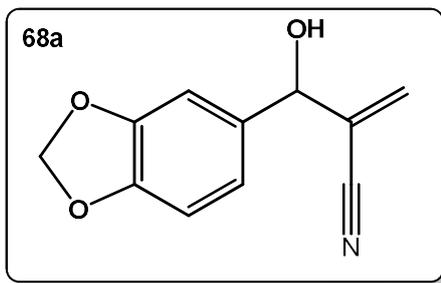
A atribuição dos nomes dos compostos sintetizados foi feito por meio do programa ChemBioDraw Ultra 11.0.

5.2 - PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA A FORMAÇÃO DAS NITRILAS DE MBH



Em tubos de Schlenk de 100 ml, adicionou-se 32 mmol de aldeído aromático, 32 mmol de DABCO e 192 mmol de acrilonitrila, conforme esquema da **Tabela 6** (p. 24). Para o piperonal, acrescentou-se ainda 31,5 ml de metanol. O sistema reacional foi colocado em banho de gelo com duplo isopor, à temperatura aproximadamente de 0 °C, que permaneceu sob agitação magnética pelos períodos apresentados na **Tabela 6**. Ao fim de cada síntese, o meio reacional foi concentrado para retirar o excesso de acrilonitrila – evaporador rotativo e bomba de vácuo. O material concentrado foi ressuspendido com CH₂Cl₂, adicionado sílica gel, reconcentrado para, em seguida, ser submetido à purificação por coluna cromatográfica de sílica gel. As frações de produtos foram concentradas à vácuo e encaminhadas para análises de cromatografia e espectrometria de massa (CG/EM), infravermelho (IV) e RMN ¹H e ¹³C. Foram sintetizados 8 (oito) adutos de MBH **68a-h**, sendo que todos são moléculas conhecidas ^{4,13}. As atribuições dos sinais para as nitrilas aromáticas tiveram por base a atribuição os espectros de **68d**. As alifáticas se basearam nos espectros **68h**.

2-((hidroxi)(3,4-metilenodioxifenil)metil)acrilonitrila



Estado Físico: óleo com pouca viscosidade de coloração amarelada claro;

Rendimento: 80%

Dados espectroscópicos

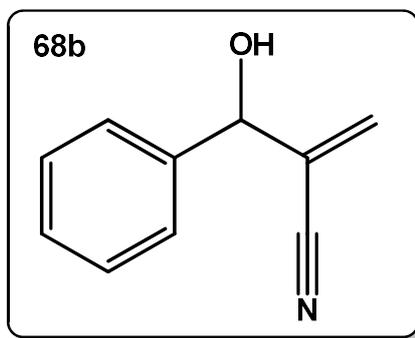
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 6,84(m, 2H), 6,80 (m, 1H), *Trans* 6,11 (d, 1H), *Cis* 6,02 (d, 1H), 5,97 (s, 2H), 5,20 (s, 1H), 2,56 (d, 1H);

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ 148,3; 133,2; 129,7; 126,3; 117,0; 108,6; 107,0; 101,5; 74,0

IV (ATR, $\mu\text{m}\times\text{cm}^{-1}$): 3445; 2993; 2894; 2227; 1609, 869; 804.

EM (70 eV) m/z: 204 (M); 151 (90%), 93 (100%).

2-((fenil)(hidroxi)metil)acrilonitrila



Estado Físico: óleo com viscosidade moderada de coloração amarelada;

Rendimento: 99 %

Dados espectroscópicos:

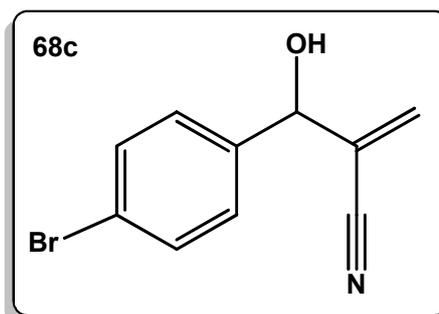
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,40 (m, 5H), *Trans* 6,11 (d, 1H), *Cis* 6,04 (d, 1H), 5,30 (s, 1H), 2,42 (s alargado, 1H);

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ 139,3; 130,0; 129,1; 126,6; 126,3; 117,0; 74,3.

IV (ATR, $\mu\text{m}\times\text{cm}^{-1}$): 3430; 3063; 3032; 2225; 1621; 1494; 1453; 1395; 760; 700;

EM (70 eV) m/z: 159 (M); 107 (100%); 79 (92%).

2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)acrilonitrila



Estado Físico: Sólido de coloração amarelo claro opaco;

Ponto de Fusão: 54 ± 1 °C

Rendimento: 91%

Dados espectroscópicos:

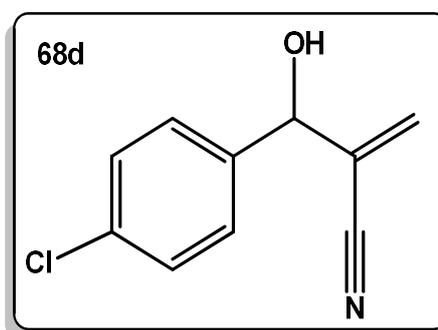
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,54 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), *Trans* 6,12 (d, 1H), *Cis* 6,05 (d, 1H), 5,29 (s, 1H), 2,43 (s, 1H);

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ 138,3; 132,3; 130,2; 128,3; 126,0; 123,2; 116,8; 73,8;

IV (ATR, umáx/cm-1): 3429; 2884; 2229; 1906; 1620; 1591; 1486; 1402; 952;

EM (70 eV) m/z: 238 (M), 185 (50%), 77 (100%) ;

2-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)acrilonitrila



Estado Físico: Sólido cristalino de coloração amarelo claro;

Ponto de Fusão: 56 ± 1 °C

Rendimento: 92 %

Dados espectroscópicos:

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,37 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), *Trans* 6,10 (d, 1H), *Cis* 6,04 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 2,65 (s, 1H);

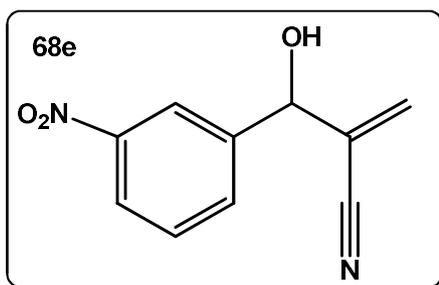
RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ 137,7; 135,0; 130,3; 129,3; 128,0; 126,1; 116,8; 73,6.

IV (cm⁻¹): 3400, 2240, 1620, 1600, 1500, 1400; (atribuição baseada no espectro do **3d**).

IV (ATR, umáx/cm-1): 3437; 2877; 2229; 1906; 1701; 1620; 1596; 1490; 1405; 950;

EM (70 eV) m/z: 193 (M), 141 (100%), 77 (98%).

2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)acrilonitrila



Estado Físico: Sólido de coloração acastanhado;

Ponto de Fusão: 76 ± 1 °C

Rendimento: 75 %

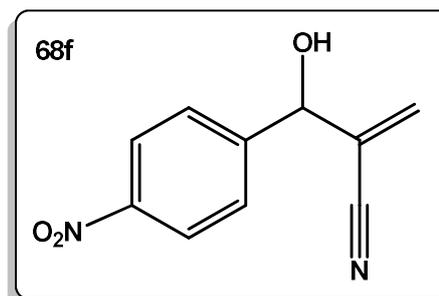
Dados espectroscópicos:

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,28 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), *Trans* 6,22 (d, 1H), *Cis* 6,12 (d, 1H), 5,46 (d, 1H), 2,90 (d, 1H);

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ 148,7; 141,3; 132,7; 131,1; 130,2; 125,6; 124,0; 121,7; 116,4; 73,4

EM (70 eV) m/z: 204 (M), 152 (100%), 77 (42%).

2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)acrilonitrila



Estado Físico: Sólido cristalino de coloração castanho claro;

Ponto de Fusão: 77 ± 1 °C

Rendimento: 85%

Dados espectroscópicos:

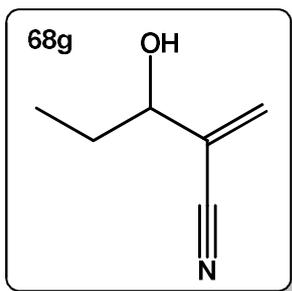
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,26 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), *Trans* 6,19 (d, 1H), *Cis* 6,11 (d, 1H), 5,46 (s, 1H), 2,71 (s, 1H);

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ 148,2; 146,2; 131,0; 127,5; 125,6; 124,2; 116,4; 73,4.

IV (ATR, umáx/cm-1): 3445; 3113; 2857; 2228; 1932; 1606; 1518; 1404; 1345; 859;

EM (70 eV) m/z: 204 (M), 152 (100%), 77 (42%).

3-hidroxi-2-metileno-pentanonitrila



Estado Físico: óleo com viscosidade moderada de coloração amarelo claro;

Rendimento: 75 %

Dados espectroscópicos:

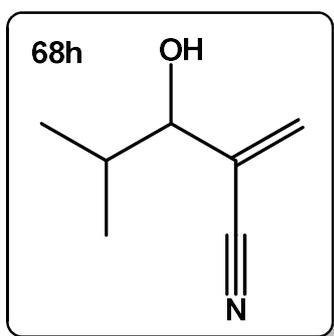
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): 5,99 (m, 2H), 4,16 (ddt, 1H), 1,79 (s alargado, 1H), 1,73 (m, 2H), 0,95 (t, 3H);

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ 130,3; 126,7; 117,2; 73,6; 28,7; 9,4..

IV (ATR, umáx/cm-1): 3429; 2969; 2938; 2881; 2226; 1622;

EM (70 eV) m/z: 111 (M), 82 (45%), 54 (100%).

3-hidroxi-4-metil-2-metileno-pentanonitrila



Estado Físico: Cristal de coloração esbranquiçado;

Ponto de Fusão: 41 ± 1 °C

Rendimento: 85%

Dados espectroscópicos:

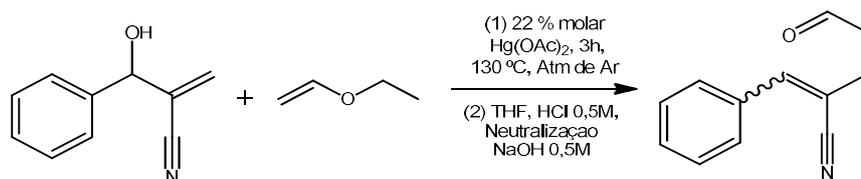
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): *Cis* 6,03 (dd, 1H), *Trans* 5,98 (dd, 1H), 3,98 (s, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,83 (d alargado, 1H), 0,97 (t, 3H);

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ 130,9; 126,1; 117,4; 77,5; 32,6; 19,0; 16,8.

IV (ATR, umáx/cm-1): 3456; 2965; 2934; 2876; 2227; 1905; 1718; 1620;

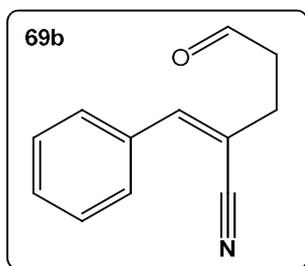
EM (70 eV) m/z: 125 (M - ausente), 55 (100%).

5.3 - PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O REARRANJO DE *HURD-CLAISEN* EM NITRILAS DE MBH



Em frascos de Schlenk de 10 ml, foram adicionadas as quantidades de 1,6 mmol de aduto de MBH e 22 % molar de acetato de mercúrio II, dissolvidos com 5 equivalente molar de etil vinil éter (EVE) e trocou-se a atmosfera por argônio (Ar). A reação foi previamente submetida a agitação magnética por 15 minutos à temperatura ambiente. Após esse período, mergulhou-se o recipiente no banho de óleo, com temperatura previamente estabilizada e constante de 130 ± 1 °C, por 03 horas. Ao final, transferiu-se o bruto reacional para um balão de vidro e secou-se o meio no evaporador rotativo, à t.a. em contato com a água de banho do equipamento, para retirar o EVE. O concentrado resultante foi diluído com 20 ml de acetato de etila e, após sua transferência para funil de separação, foi lavado com 15 ml de solução saturada de NaCl (triplicata). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄). As fases foram separadas por filtração simples com algodão e a fase líquida teve os voláteis removidos em evaporador rotativo seguido de bomba de alto vácuo, para ser submetida à hidrólise de acetal ou ao procedimento de purificação por coluna cromatográfica de sílica gel. Neste caso, as frações selecionadas e concentradas foram encaminhadas para análises de caracterização.

2-bensilideno-5oxopentanonitrila



Estado Físico: óleo com viscosidade moderada de coloração amarelada;

Rendimento teórico (a partir de RMN ¹H): 54 %

Dados espectroscópicos

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 9,85 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 2,86 (t, 2H, ³J=7,29), 2,05 (t, 2H, ³J=7,16);

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ 199,6; 144,8; 133,3; 130,3; 128,8; 128,6; 118,3; 109,1; 41,9, 28,5

APT (150 MHz, CDCl₃): δ (**C⁰**): 133,3; 118,3 e 109,1; (**CH**): 199,6; 144,8; 130,3; 128,8 e 128,6; (**CH₂**): 41,9 e 28,5;

HSQC (600/150 MHz, CDCl₃): δ (**³J: C-H**) 199,6 – 9,85 (s); 144,8 – 7,05 (s); 130,2 e 128,8 – 7,40 (m); 128,6 – 7,70 (m); 41,9 – 2,86 (t); 28,5 – 2,74 (t);

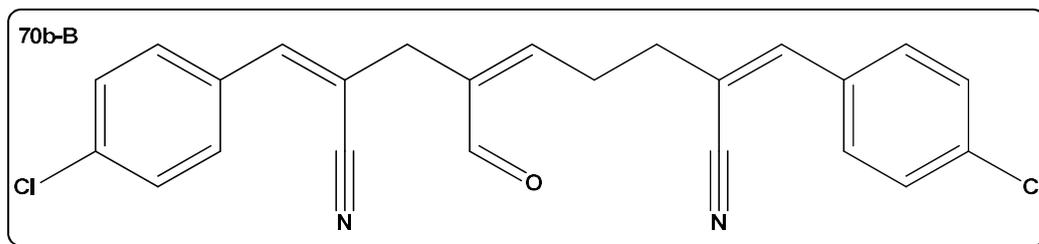
EM (70 eV) m/z: 185 (M); 184 (70%), 129 (80%), 115 (100%).

TOF-EM/EM: [M+H]⁺: Tm (0,448 – 0,497) minutos e m/z = 186,0920 (100% de compatibilidade)

5.4 – PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA HIDRÓLISE DE ACETAL

O material reacional concentrado do RHC foi pesado e ressuspenso com THF de modo a obter uma solução final de concentração 0,1 mol/l em relação ao aldeído de interesse do PRHC – como se toda a massa usada fosse do aldeído. Colocou-se a solução em banho de gelo e adicionou-se HCl 0,5M, volume igual ao de THF. Deixou-se reagir por 40 minutos e neutralizou-se o meio com KOH 0,5 M, acompanhado por fita pH. Secou-se a mistura no evaporador rotatório à temperatura ambiente do banho de água do equipamento. Transferiu-se a solução para funil de separação, extraiu-se a fase orgânica com 20 ml de acetato de etila (triplicata), secou-a com Na₂SO₄ anidro, concentrou-a em balão de 50 ml para submetê-la à redução com NaBH₄ ou ao procedimento de purificação por coluna cromatográfica de sílica gel e suas frações selecionadas e concentradas foram encaminhadas para análises de caracterização.

2,8-bis(4-clorobenzilideno)-4-formilnona-4-enodinitrila



Dados espectroscópicos

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 9,47 (s, 1H); 6,73 (t, 1H, 7,5Hz); 7,10 (s, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,64 (m, 4H); 7,38 (m, 4H); 3,42 (s, 2H); 2,91 (d/t, 2H, 7,5Hz); 2,72 (t, 2H, 7,5Hz);

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ 193,2; 153,7; 144,5; 143,6; 139,3; 136,4; 136,3; 131,7; 131,6; 129,9 e 130,0; 129,1 e 129,2; 118,4; 118,1; 109,6; 107,5; 35,1; 30,3; 28,3;

DEPT (150 MHz, CDCl₃): δ (C⁰): 139,3; 136,4; 136,3; 131,7; 131,6; 118,4; 118,1; 109,6; 107,5; (CH): 193,2; 153,7; 144,5; 143,6; 130,0 e 129,9; 129,2 e 129,1; (CH₂): 35,1; 30,3; 28,3;

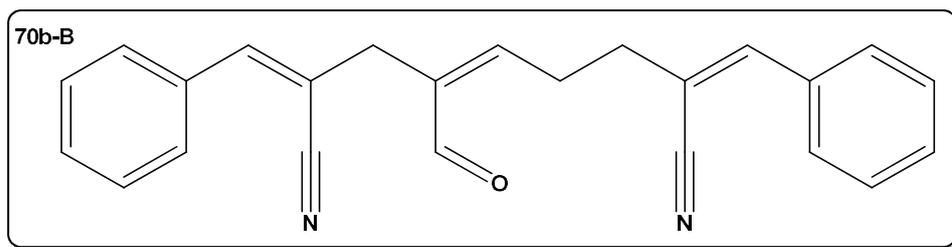
HSQC (600/150 MHz, CDCl₃): δ (¹J: C–H) 193,2 – 9,47(s); 153,7 – 6,73(t); 144,5 – 7,10(s); 143,6 – 7,00(s); 130,0 e 129,9 – 7,64(s); 129,2 e 129,1 – 7,38(m); 35,1 – 3,42(s); 30,3 – 2,91(d/t); 28,3 – 2,72(t);

COSY (600 MHz, CDCl₃): δ (³J: H–H) 3,42 (s)– 2,72 (t); 6,73 (t) – 2,72 (t); (⁴J: H–H) 7,10 (s) – 2,91 (d/t); 6,73 (t) – 2,91 (d/t); 9,47 (s) – 2,91 (d/t); 7,00 (s) – 3,42 (s); 7,38 (m) – 7,64 (m).

HMQC (600/150 MHz, CDCl₃): H–C(ⁿJ) 2,72(t) –28,3(²J), 35,1(³J), 109,6(³J), 139,3(³J); 2,91(d/t) – 107,5(²J), 118,4(³J), 139,3(²J), 144,5(³J), 153,7(³J), 193,2(³J); 3,42(s) –28,3(²J), 109,6(²J), 118,4(³J), 143,6(³J), 153,7(³J); 7,38(m) –(131,6 e 131,7)(³J), (136,3 e 136,4)(²J); 7,64(m) –(136,3 e 136,4)(³J), – 143,6 e 144,5)(³J); 7,00(s) –35,1(³J), (129,9 e 130,0)(³J); 7,10(s) –30,3(²J), (129,9 e 130,0)(²J); 6,73(t) – 28,3(²J), 139,3(²J), 30,3(³J), 35,1(³J), 193,2(³J), 107,5(⁴J);

TOF-EM: [M+H]⁺: m/z 421,0862 (exp); m/z 421,0869 (calc); erro 1,66 ppm.

2,8-bis-dibenzilideno-4-formilnona-4-enodinitrila



Dados espectroscópicos

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 9,47 (s, 1H); 7,72 (m, 4H); 7,41 (m, 6H); 7,15 (s, 1H); 7,05 (s, 1H); 6,74 (t, 1H, 7,5Hz); 3,43 (s, 2H); 2,92 (q, 2H, 7,5Hz); 2,73 (t, 2H, 7,5Hz);

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ 193,4; 154,0; 145,8; 145,1; 139,5; 133,4; 133,3; 130,5; 130,3; 129,0 e 128,9; 128,8 e 128,8; 118,7; 118,4; 109,1; 107,0; 35,1; 30,3; 28,3;

DEPT (150 MHz, CDCl₃): δ (**C⁰**): 139,5; 133,4; 133,3; 118,7; 118,4; 109,1; 107,0; (**CH**): 193,3; 154,0; 145,7; 145,0; 130,4; 130,3; 128,9; 128,8; 128,7 (**CH₂**): 35,0; 30,2; 28,2;

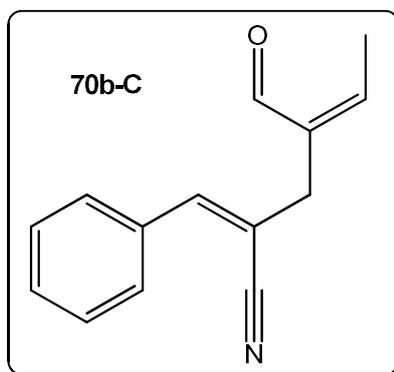
HSQC (600/150 MHz, CDCl₃): δ (¹J: **C-H**) 193,4 – 9,47(s); 154,0 – 7,15(s); 145,8 – 7,05(s); 145,1 – 6,74(t); (130,5, 130,3, 129,0, 128,9, 128,8 e 128,8 – 7,72(m) e/ou 7,41(m)); 35,0 – 3,43(s); 30,2 – 2,92(q); 28,2 – 2,73(t);

COSY (600 MHz, CDCl₃): δ (³J: **H-H**) 9,2 (q)– 2,73 (t); 6,74 (t) – 2,92 (q); 7,72 (m) – 7,41 (m); (⁴J: **H-H**) 7,15 (s) – 3,43 (s); 7,05 (s) – 2,73 (t).

HMQC (600/150 MHz, CDCl₃): **H-C**(ⁿJ) 2,73(t) –28,3(²J), 109,1(²J), 118,7(³J), 145,1(³J); 2,92(q) 35,1(²J), 139,5(²J), 109,1(³J), 154,0(³J); 3,43(s) –107(²J), 118,4(³J), 139,5(³J), 145,8(³J), 154(²J), 193,4(³J); 6,74(t) – 28,3(²J), 30,3(³J), 35,1(³J), 107,0(⁴J), 193,4(¹³J); 7,05(t)* – 35,1(³J), 7,15(s)* – 30,3(³J), 9,47(s) – 30,3(³J), 139,5(³J).(*Não se fez a correlação com carbonos aromáticos).

TOF-EM: [M+H]⁺: m/z = 353,1653 (exp); m/z 353,1648 (calc); erro = 1,41 ppm.

2-benzilideno-4-formilhex-4-enonitrila



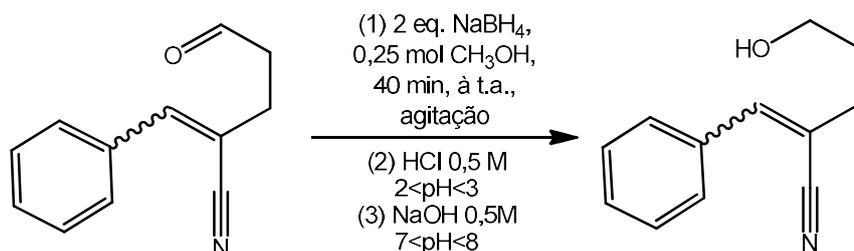
Dados espectroscópicos

EM (70 eV) m/z: 212 (M), 182 (100%), 210 (95%), 115 (65%), 54 (58%);

TOF-EM: [M+H]⁺: 212,1079 (exp); 212,1070 (calc), erro = 4,24 ppm.

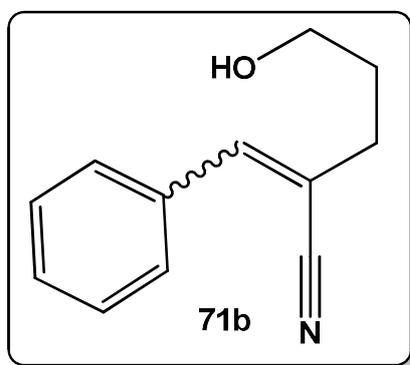
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 9,45 (s, 1H); 7,08 (s, 1H); 6,89 (q, 1H, 7,1Hz); 3,40 (s, 2H); 2,17 (d, 2H, 6,6Hz).

5.5 – PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA A REAÇÃO DE REDUÇÃO DE ALDEÍDOS DO RHC



O material concentrado do processo de hidrólise de acetal foi dissolvido em metanol de forma a se obter uma solução com concentração de 0,1 mol/l e à solução foram adicionados 2 equivalentes molar de borohidreto de sódio, em relação ao aldeído, à temperatura ambiente. A reação foi mantida nesta condição e sob agitação magnética por 40 minutos. Após esse tempo, o pH do meio reacional foi corrigido com solução aquosa de HCl 0,5 M, lentamente, até a $2 < \text{pH} < 3$. Em seguida, o meio foi neutralizado com solução aquosa KOH 0,5 M para $7 < \text{pH} < 8$. A mistura reacional foi transferida para funil de separação e foi extraída com CH₂Cl₂ (duplicata). As fases orgânicas foram reunidas em um segundo funil de separação e lavadas com solução saturada de NaCl. A fase orgânica, após separação de fases, foi seca com Na₂SO₄ anidro, concentrada sob vácuo (evaporador rotativo seguido de bomba de alto-vácuo) e o resíduo resultante foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel.

2-benzilidene-5-hidroxicentanonitrila



Estado Físico: óleo com viscosidade moderada de coloração amarelada;

Rendimento teórico: 94 %

Rendimento global: 47 % a partir da nitrila de MBH

Dados espectroscópicos

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,71 (*m*, 2H), 7,41 (*m*, 3H), 6,99 (*s*, 1H), 3,74 (*t*, 2H, *J* = 6,13), 2,55 (*d/t*, 2H, *J* = 1,17 e 7,59), 1,92 (*m*, 2H, *J* = 7,16), (*s* alargado, 1H);

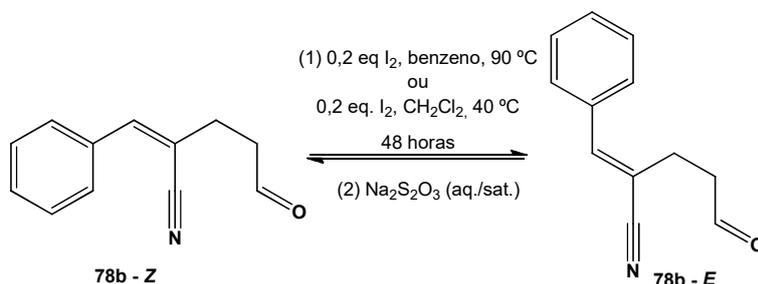
RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ 144,0; 133,8; 130,1; 129,0; 128,7; 118,9; 110,8; 61,4; 32,7; 31,2;

HSQC (600/150 MHz, CDCl₃): δ (³*J*: **C–H**) 144,0 – 7,05 (*s*); 130,8 e 129,0 – 7,41 (*m*); 128,7 – 7,71 (*m*); 61,4 – 3,74 (*t*); 32,7 – 2,55 (*d/t*); 28,5 – 1,92 (*m*);

EM (70 eV) *m/z*: 187 (M); 168 (65%); 154 (95%), 115 (100%), 40 (78%).

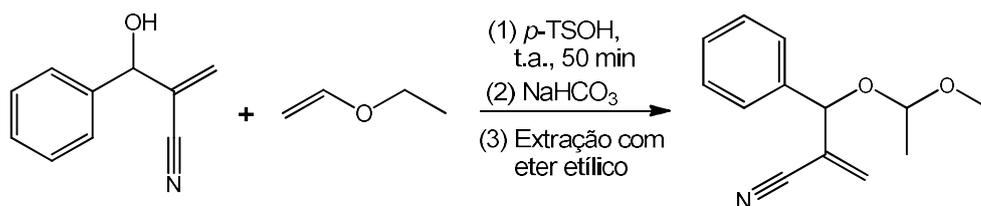
TOF-EM: [M+H]⁺: *m/z* 188,1077 (exp); 188,1070; erro 3,72 ppm

5.6 – PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA A REAÇÃO DE ISOMERIZAÇÃO DO ALDEÍDOS DO RHC



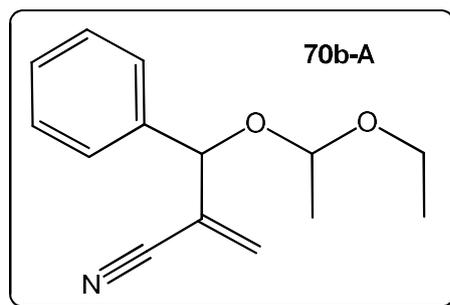
Em um balão de vidro de 25 ml, 0,2862 mmol da mistura isomérica **69b-Z/E** foi diluída com 6,4 ml de benzeno para obter uma concentração final de 0,0444 mol/l de solução. Sob agitação magnética, foram adicionados, à solução, 2 equivalentes molares (0,5725 mmol) de iodo molecular (I₂). Esta condição foi mantida por 48 horas, à temperatura de 90°C, sob agitação magnética. Ao final desse tempo, o excesso de I₂ foi reduzido com solução saturada de tiosulfato de sódio (Na₂S₂O₃). A mistura foi transferida para funil de separação, as fases separadas e a fase orgânica foi extraída com 20 ml de acetato de etila (triplicata). As fases orgânicas foram reunidas, secas com Na₂SO₄ anidro e, após separação das fases, a fase líquida foi concentrada sob vácuo (evaporador rotativo e bomba de alto vácuo). O resíduo de reação foi analisado CG/EM e RMN-¹H para avaliação do processo de isomerização, revelando que não ocorreu a reação desejada.

5.7 – PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA A SÍNTESE DE ACETAL A PARTIR DE NMBH



Em um balão de vidro de 50 ml, 1,0 mmol da NMBH **68b** foi diluído com 5 ml de etil vinil éter. O balão foi imerso em banho de gelo e, ao conteúdo do balão foi adicionado um pequeno cristal do ácido *p*-toluenossulfônico. O meio foi mantido sob agitação magnética constante e o progresso da reação foi acompanhado por CCD (acetato de etila/hexano a 15%). Após 50 minutos, o consumo do reagente foi evidenciado e a reação foi interrompida pela basificação do meio reacional com solução saturada de NaHCO₃. Após separação das fases, a fase aquosa foi extraída com 10 ml de éter etílico (triplicata). As fases orgânicas foram reunidas, secas com Na₂SO₄ anidro e concentradas sob vácuo (evaporador rotativo e bomba de alto vácuo). O rendimento final de acetal foi de 88%.

2-((1etoxietoxi)(fenil)metil)acrilonitrila



Estado Físico: óleo com viscosidade moderada de coloração amarelada;

Dados espectroscópicos:

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,37 (m, 5H); 5,97 e 6,01 (ddd, 2 H, *J* = 0,52, 1,44, 8,76); 5,23 e 5,24 (s, 1H); 4,70 e 4,89 (q, 1H, *J* = 5,39); 3,53 (q, 1H, *J* = 7,01); 1,32 e 1,35 d, 3H, *J* = 4,40); 1,09 e 1,17 (t, 3H, *J* = 7,05);

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ 137,7 e 138,4; 130,1 e 130,5; 128,9; 128,6 e 128,8; 126,9 e 127,5; 125,8 e 125,9; 117,0 e 117,3; 98,7 e 98,0; 76,1 e 76,5; 60,1 e 60,2; 20,0 e 20,1; 15,2 e 15,4;

HSQC (600/150 MHz, CDCl₃): δ ³*J*: (C)–(H) (130,1 e 130,5) – (5,97 e 6,01)(ddd); (128,9; 128,6 e 128,8; 126,9 e 127,5; 125,8 e 125,9) – (7,37)(m); (98,7 e 98,0) – (4,70 e 4,89)(q); (76,1 e 76,5) – (5,23 e 5,24)(s); (60,1 e 60,2) – (3,53)(q); (20,0 e 20,1) – (1,32 e 1,35)(d); (15,2 e 15,4) – (1,09 e 1,17)(t);

EM (70 eV) *m/z*: 231 (M - ausente); 142 (50%), 115 (40%), 73(90%), 40(100%).

5 - BIBLIOGRAFIA

- ¹ Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815;
- ² Baylis, A.B.; Hillman, M.E.D.; German Patent 2155113, 1972, *Chem. Abstr.*, **1972**, *77*, 34174q;
- ³ Liu, Z.; Patel, C.; Harvey, J.N.; Sunoj, R. B., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2017**, *19*, 30647;
- ⁴ Drewes, S. E.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 4653;
- ⁵ Coelho, F.; Almeida, W. P. *Química Nova*. **2000**, *23*, 98;
- ⁶ Wei, Y.; Shi, M., *Chem.Rev.***2013**, *113*, 6659;
- ⁷ Hill, J.S.; Isaacs, N.S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5007.
- ⁸ Hill, J.S.; Isaacs, N.S. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 285.
- ⁹ Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2004**, *7*, 147.
- ¹⁰ Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Llyd-Jones, G. C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1706.
- ¹¹ Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3980.
- ¹² Cantillo, D.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8615.
- ¹³ Rodrigues, T.S.; Silva, V. H. C.; Lalli, P M.; Oliveira, H. C. B.; Silva, W. A.; Coelho, F.; Eberlin, M. N.; Neto, B. A. D. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5239.
- ¹⁴ Plata, R. E.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3811.
- ¹⁵ Galaverna, R.; Camilo, N.S.; Godoi, M. N.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1089.
- ¹⁶ Vasconcellos, M. L. A. A.; Lima-Junior, C. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3954.

- ¹⁷ 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*, 2220
- ¹⁸ Hurd, C. D.; Maxwell, A. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1938**, *60*, 1905
- ¹⁹ Shirikrishna, A.; Yelamaggad, C. V.; Kumar, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, **1999**, 2877.
- ²⁰ Home, D. A.; Furgmann, B.; Yakushijin, K.; Büchi, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 62.
- ²¹ Ireland, R. E.; Mueller, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897.
- ²² Shultz, Z. P.; Lawrence, G. A.; Jacobson, J. M.; Cruz, E.; Leahy, J. W. *J. Org. Lett.*, **2018**, *20* (2), 381.
- ²³ Pandey, G.; Khamrai, J.; Mishra, A. *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 166.
- ²⁴ Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T.-T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 741;
- ²⁵ Fernandes, R. A.; Chowdhury, A. K.; Kattanguru, P. *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, *14*, 2833.
- ²⁶ Claisen, L. *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157.
- ²⁷ Castro, A. M. M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939.
- ²⁸ Rehbein, J.; Hiersemann, M. *Syntesys*, **2013**, *45*, 1121.
- ²⁹ Gajewski, J. J. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 219.
- ³⁰ Schuler, F. W.; Murphy, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3155.
- ³¹ Houk, N. K.; Vance, R. L.; Rondon, N. G.; Borden, W. T.; Komornicki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2314.
- ³² Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 781.
- ³³ a) Houk, K. N.; Khaledy, M. M.; Kalani, M. Y. S.; Khuong, K. S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 572; *Apud*: b) Ireland, R. E.; Wipf, P.; Xiang, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3572-3582. c) Neier, R. Unpublished results. d) Velker, J.; Roblin, J. P.; Neels, A.; Tesouro, A.; Evans, H. S.; Klaerner, F. G.; Gehrke, J. S.; Neier, R. *Synlett* **1999**, 925.
- ³⁴ Das, B.; Majhi, A.; Banerjee, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7619.
- ³⁵ Das, B.; Majhi, A.; Reddy, K. R.; Venkateswarlu, K. *J. Mol. Catal. A. Chem.* **2007**, *263*, 273.
- ³⁶ Basavaiah, D.; Pandiaraju, S.; Krishnamacharylu, M. *Synlett.* **1996**, 747.
- ³⁷ Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*
- ³⁸ Basavaiah, D.; Lenin, D. V.; Devendar, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3538.
- ³⁹ Basavaiah, D.; Reddy, R. J.; Lenin, D. V. *Helv. Chim. Act.* **2010**, *93*, 1180.
- ⁴⁰ Kim, J. N.; Kim, S. H.; Kim, J. M. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 2093.
- ⁴¹ Meerwein, H.; Florian, W.; Schön, N.; Stopp, G. *Liebigs Ann. Chem.*, **1961**, *641*, 1.
- ⁴² Rodrigues, T.C.A.F. Rearranjo de Claisen clássico em adutos de Morita-Baylis-Hillman. **2014**. 128f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade de Brasília, Brasília.
- ⁴³ Silva, S. V. Avaliação do efeito estéreo no rearranjo de Hurd-Claisen em adutos de Morita-Baylis-Hillman. **2017**. 202f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade de Brasília, Brasília.
- ⁴⁴ Burrows, C. J.; Carpenter, B. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6983.
- ⁴⁵ Tsuda, Y.; Ali, A. M. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2842.
- ⁴⁶ Meyers, A. I.; Comins, D. L.; Roland, D. M.; Henning, R.; Shimizu, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *101*, 7104.

ANEXO – 1

ESPECTROS DAS NITRILAS DE MORITA-BAYLES-HILLMAN

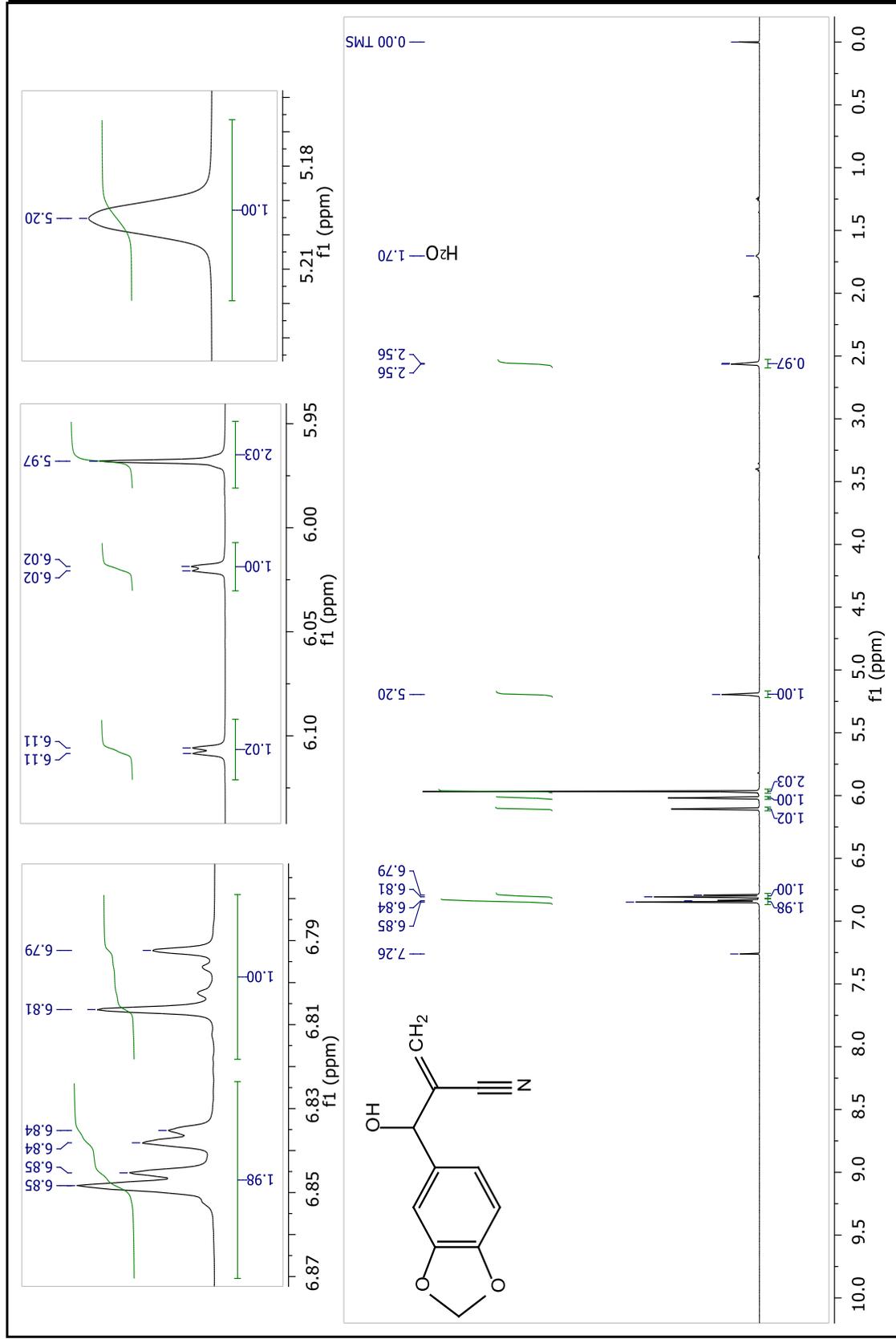


Figura A.I.1 - Espectro RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) – 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl(hidroxi)metil)acrilonitrila (68a)

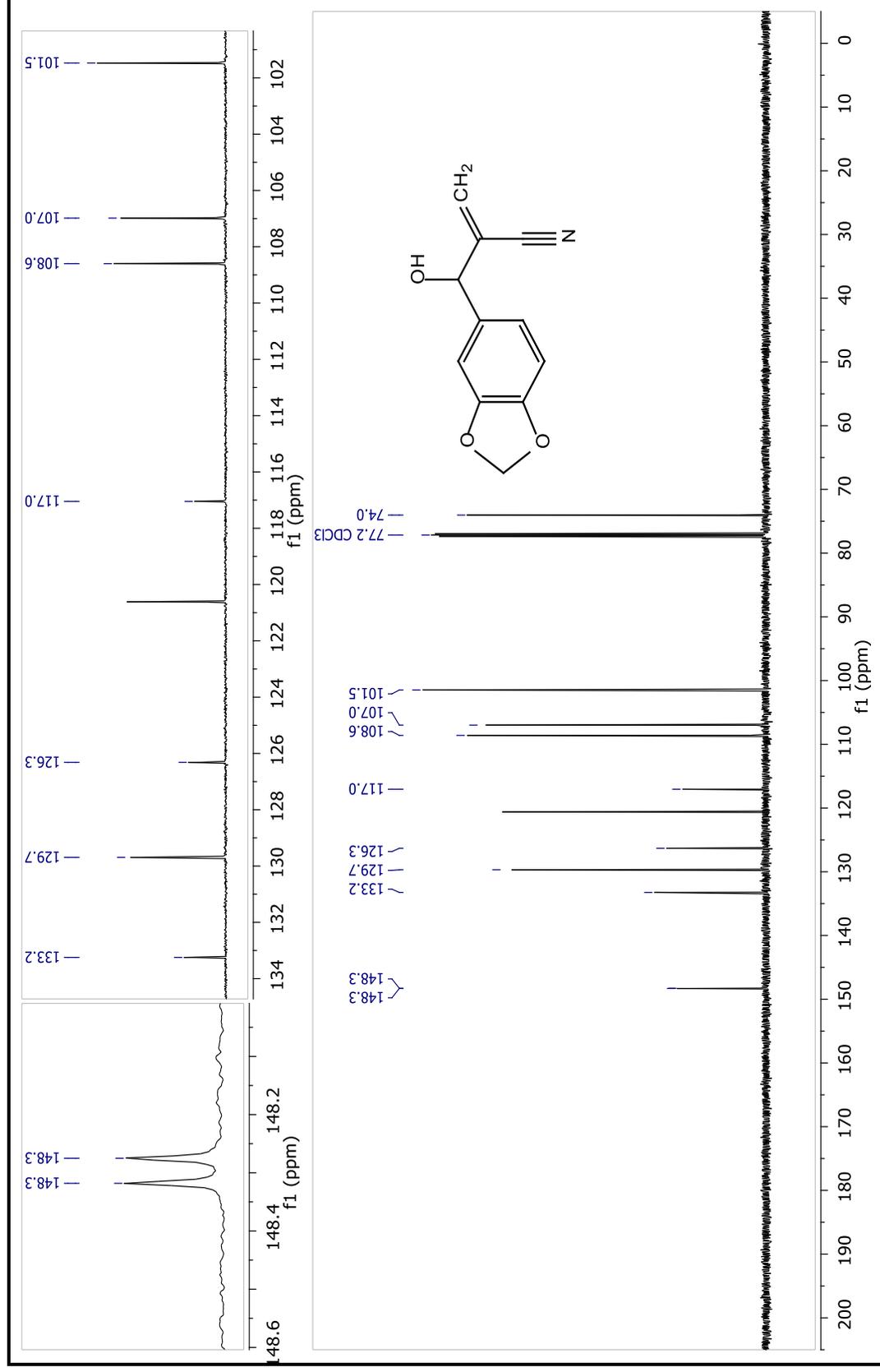


Figura A.I.2 -Espectro RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) - 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il(hidroxi)metil)acrilonitrila (68a)

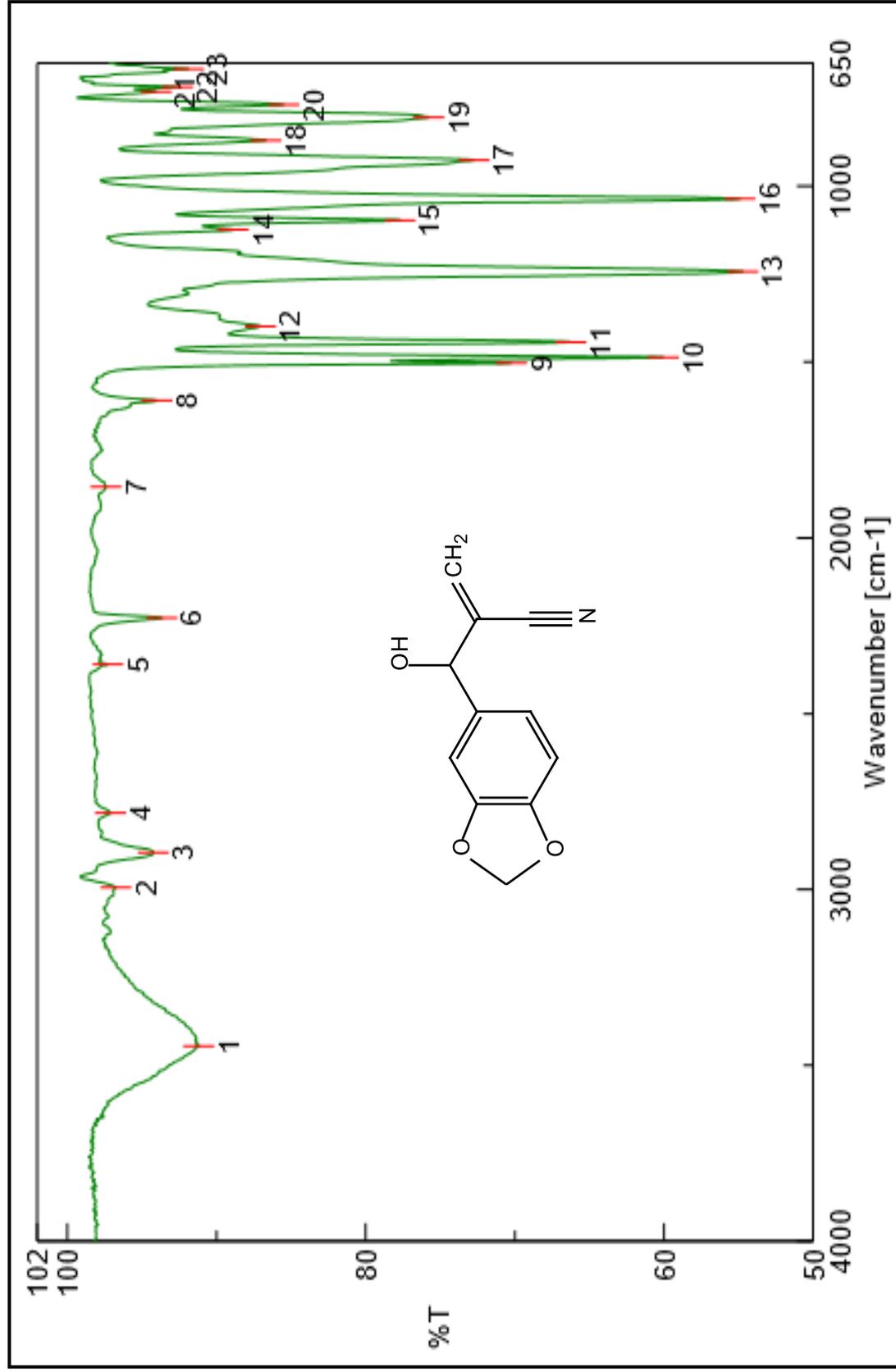


Figura A.1.3 - Espectro Infravermelho (ATR) - 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl(hidroxi)metil)acrilonitrila (68a)

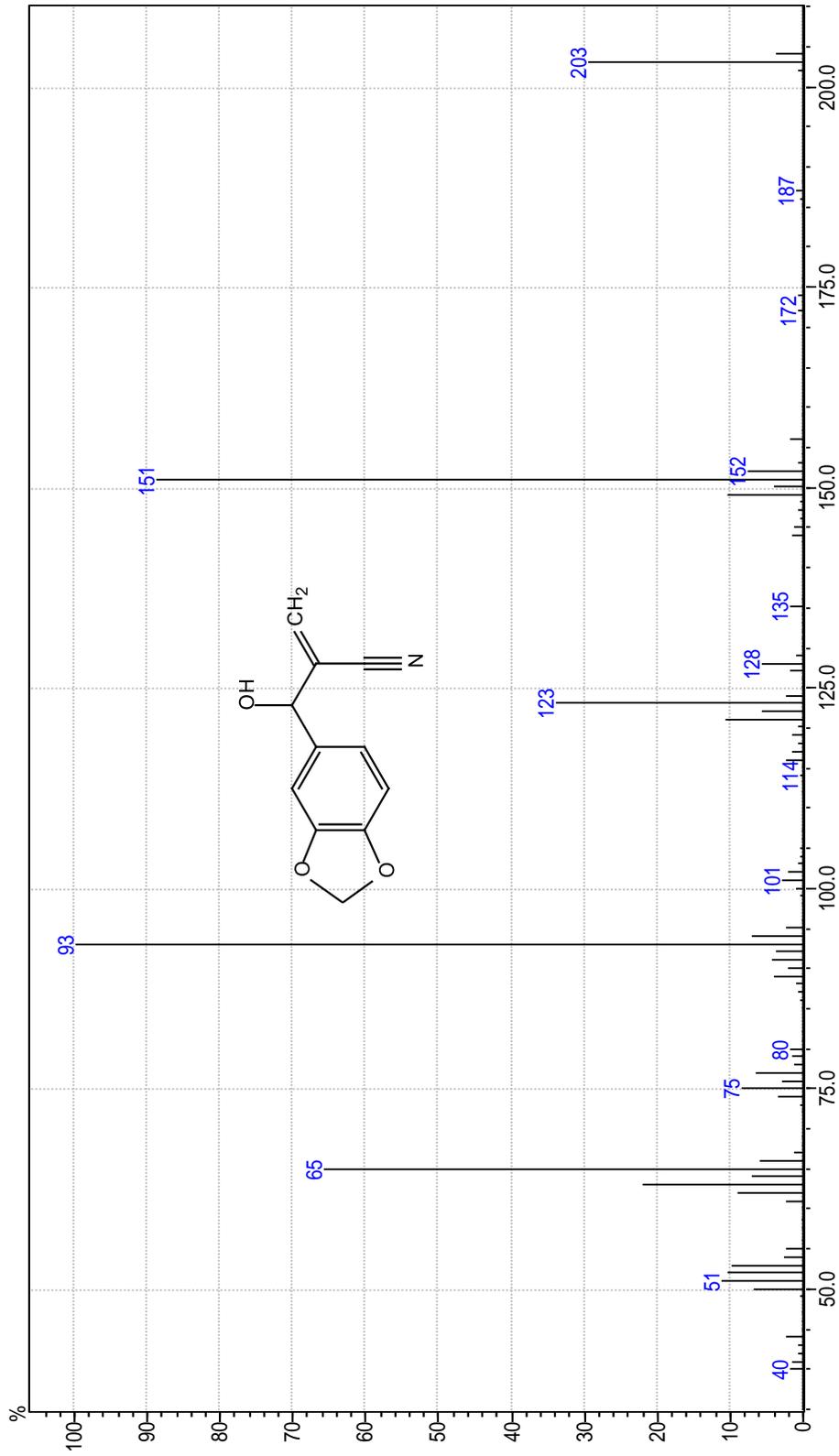


Figura A.1.4 -Espectro (EM 70 eV m/z) - 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl(hidroxi)metil)acrilonitrila (68a)

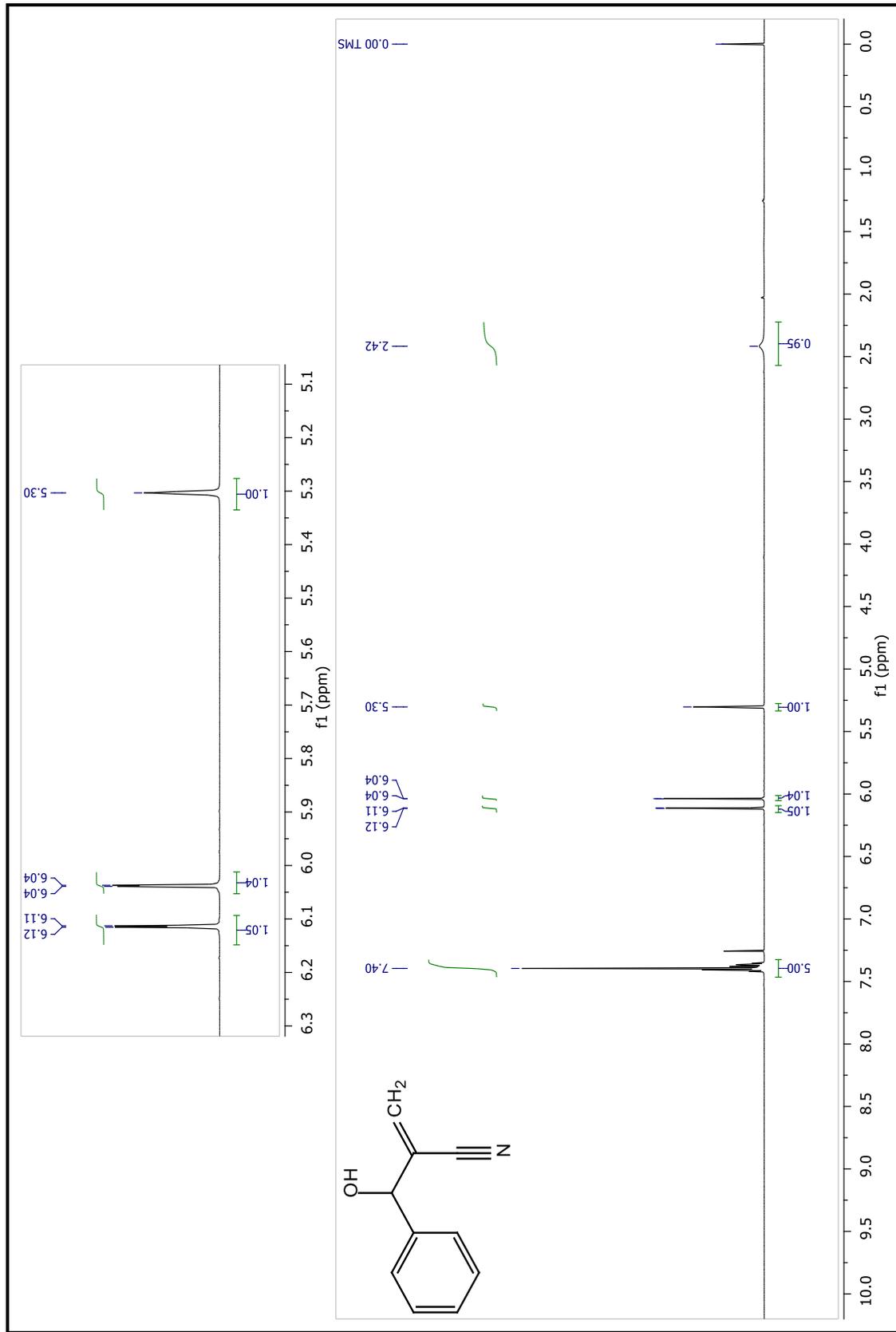


Figura A.I.5 - Espectro RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) – 2-((fenil)(hidroxi)metil)acrilonitrila (68b)

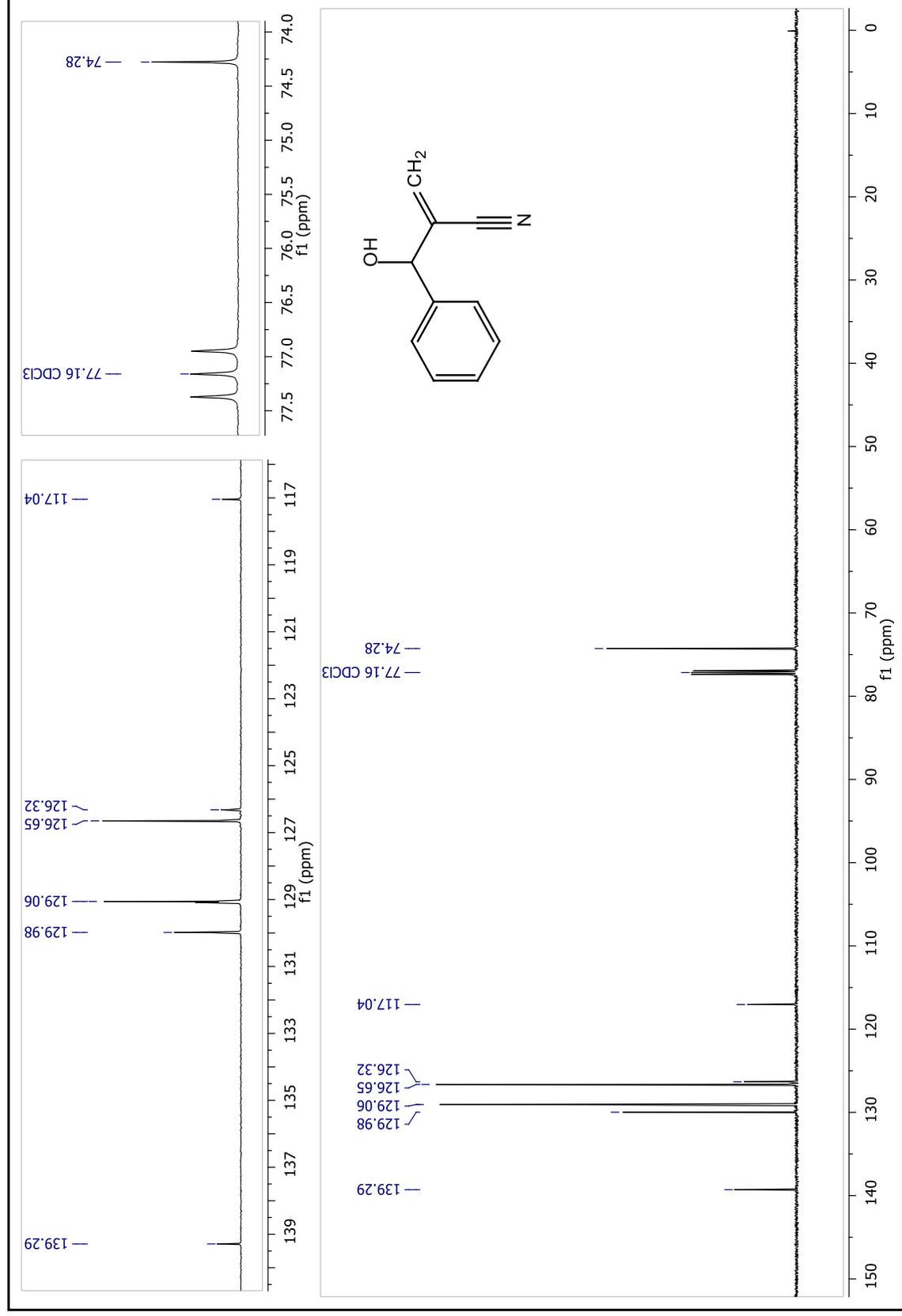


Figura A.I.6 - Espectro RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) – 2-((fenil)(hidroxi)metil)acrilonitrila (68b)

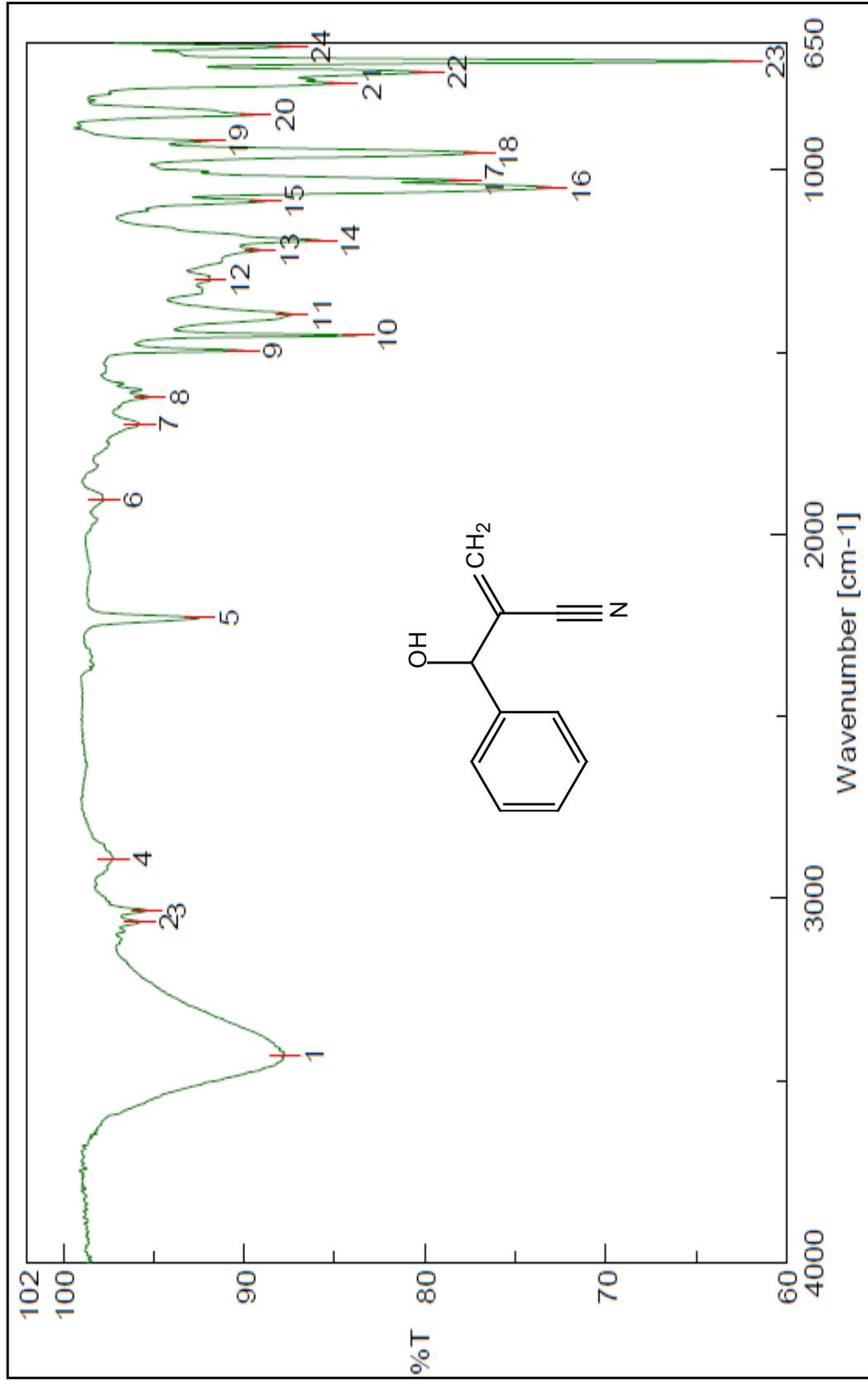


Figura A.I.7 - Espectro Infravermelho (ATR) – 2-((fenil)(hidroxi)metil)acrilonitrila (68b)

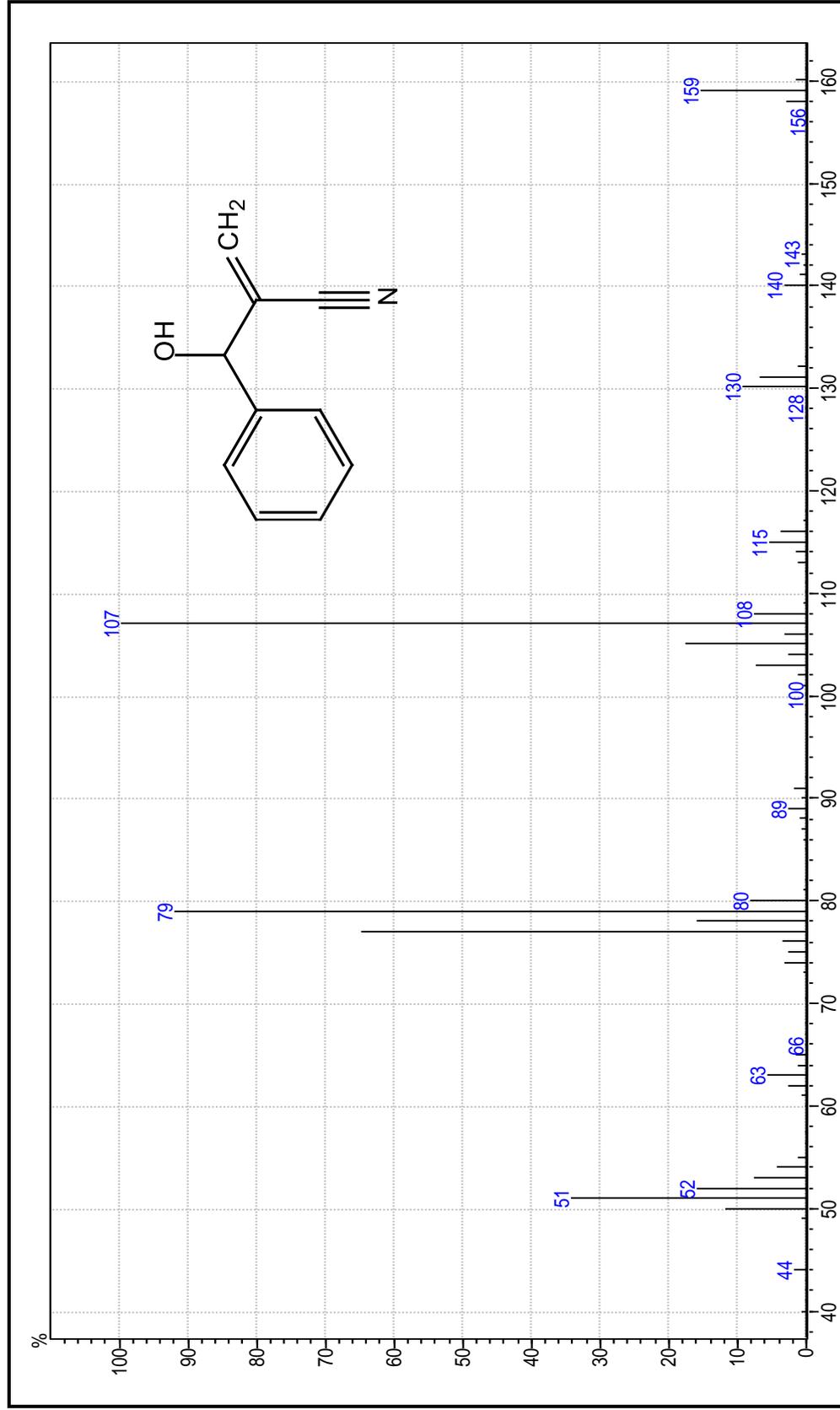


Figura A.I.8 - Espectro de massa (70 eV, m/z) – 2-((fenil)(hidroxi)metil)acrilonitrila (68b)

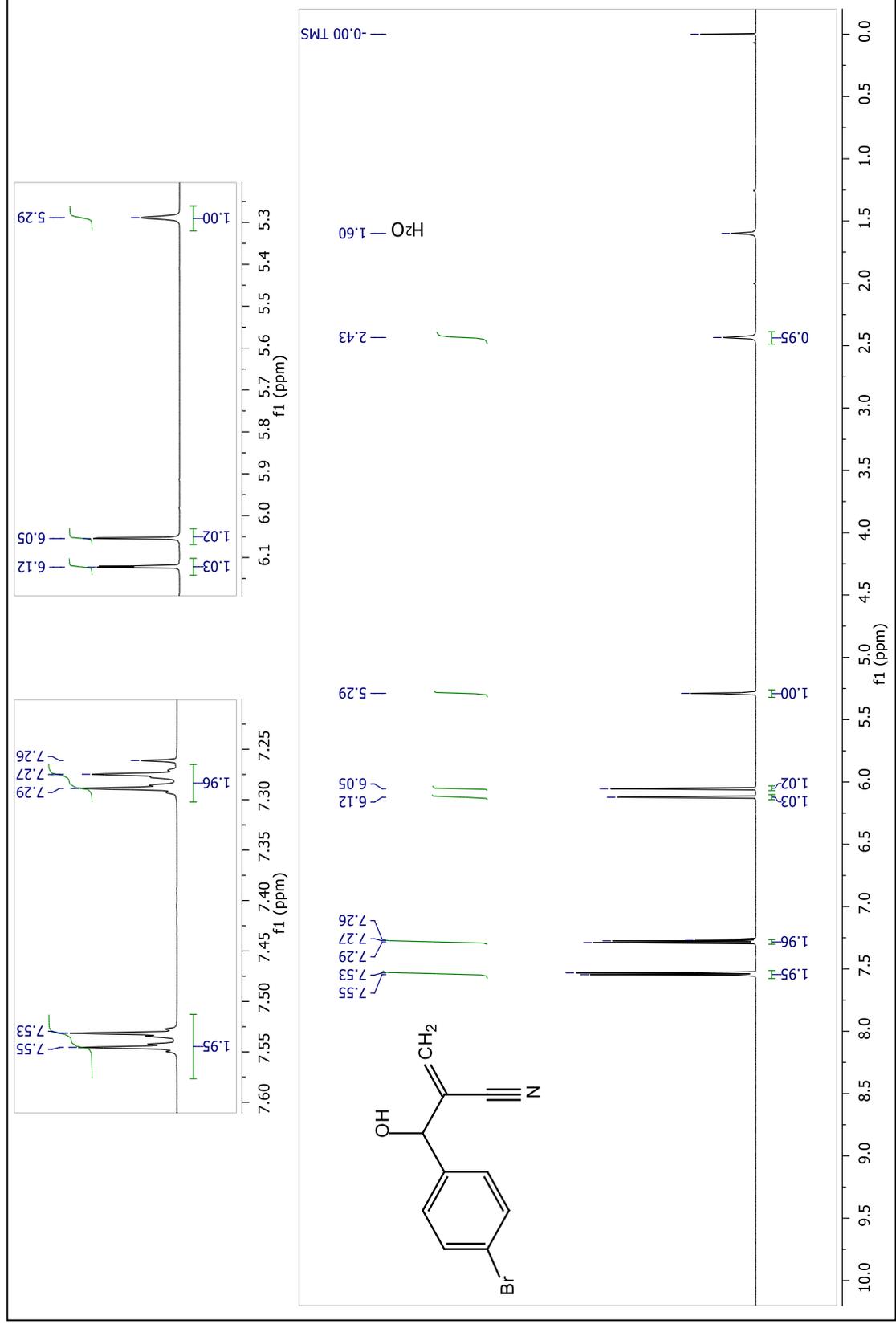


Figura A.I.9 - Espectro RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) – 2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)acrilonitrila (68c)

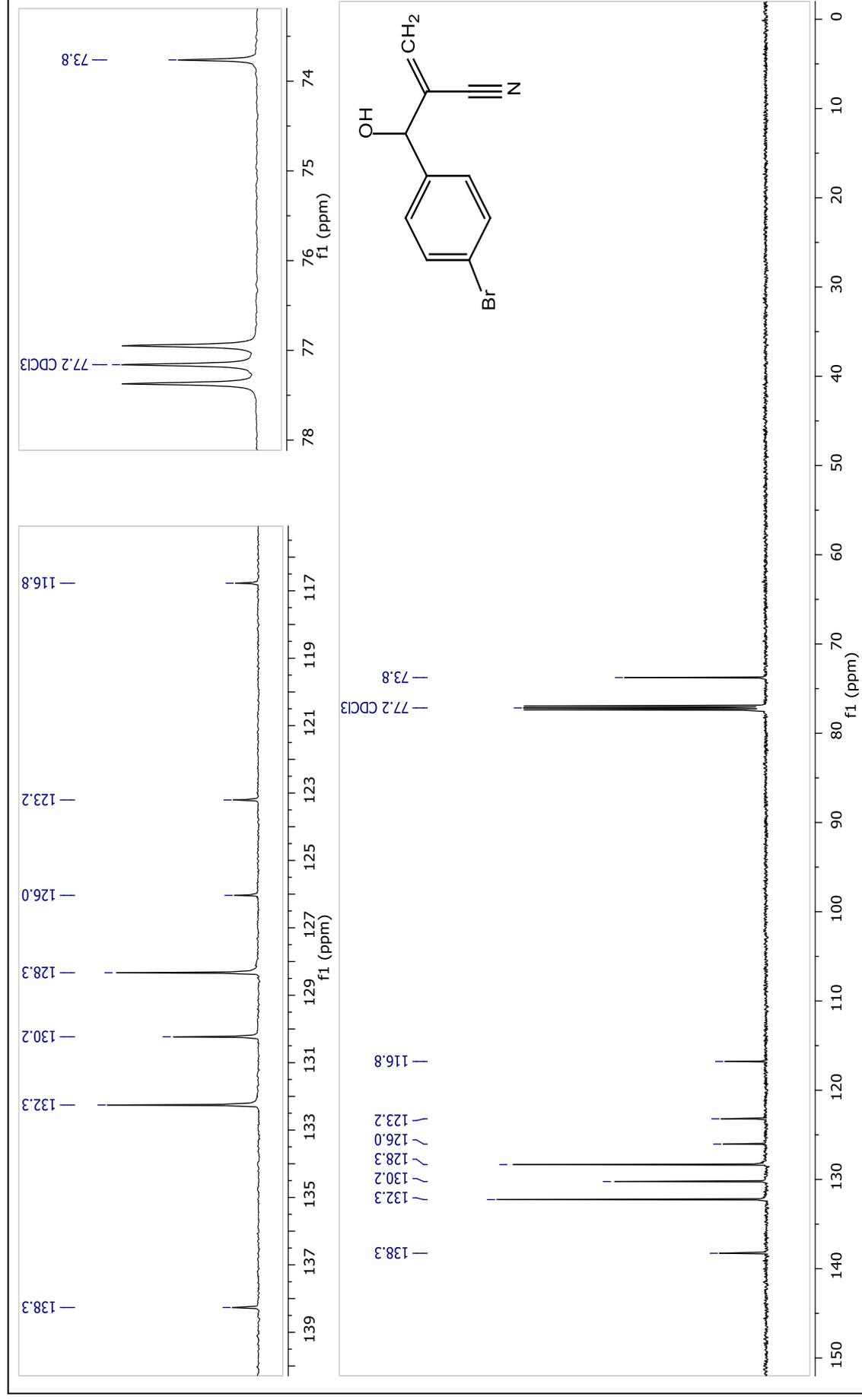


Figura A.I.10 - Espectro RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃)–2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)acrilonitrila (68c)

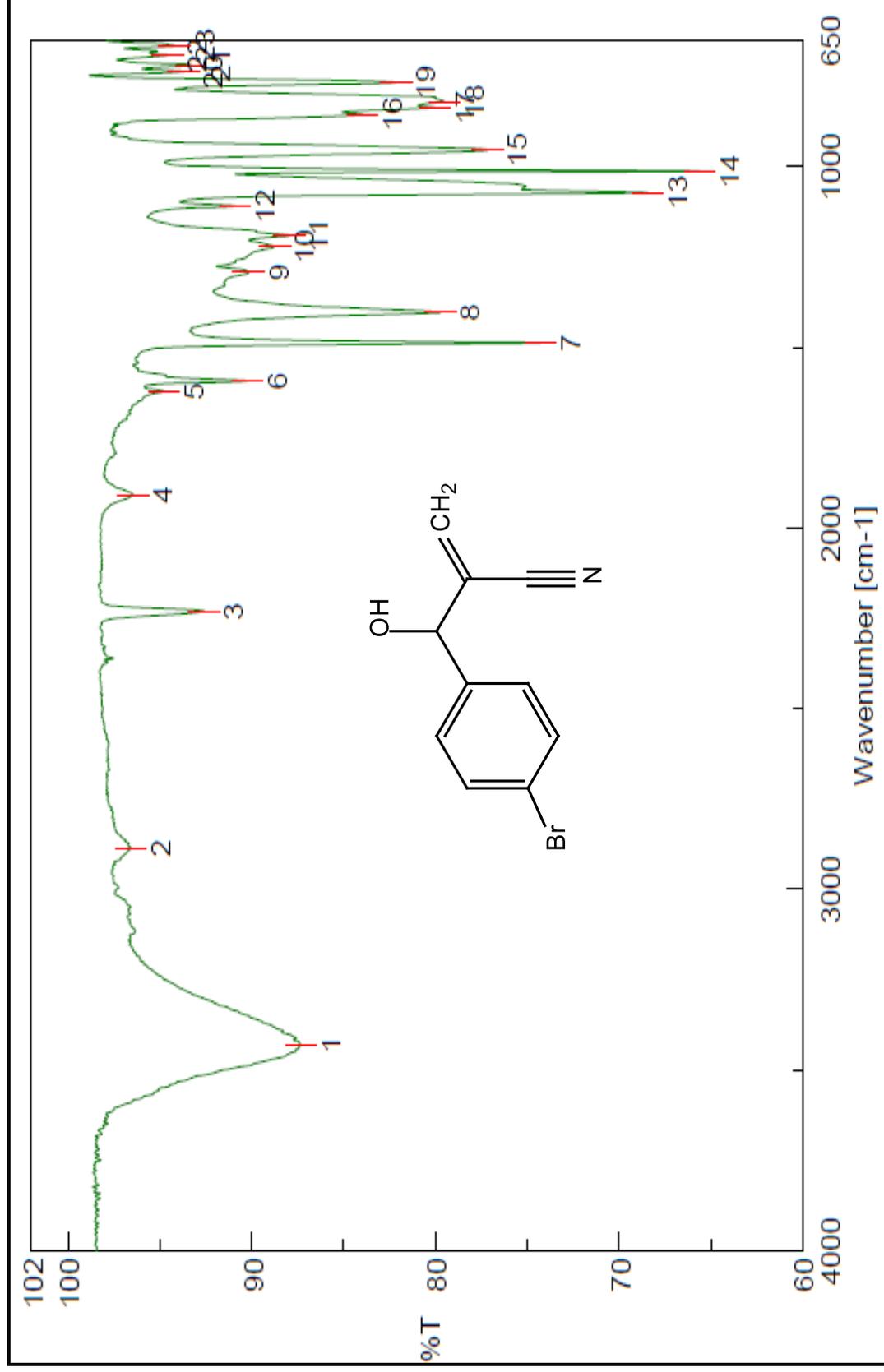


Figura A.I.11 - Espectro Infravermelho (ATR) – 2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)acrilonitrila(68c)

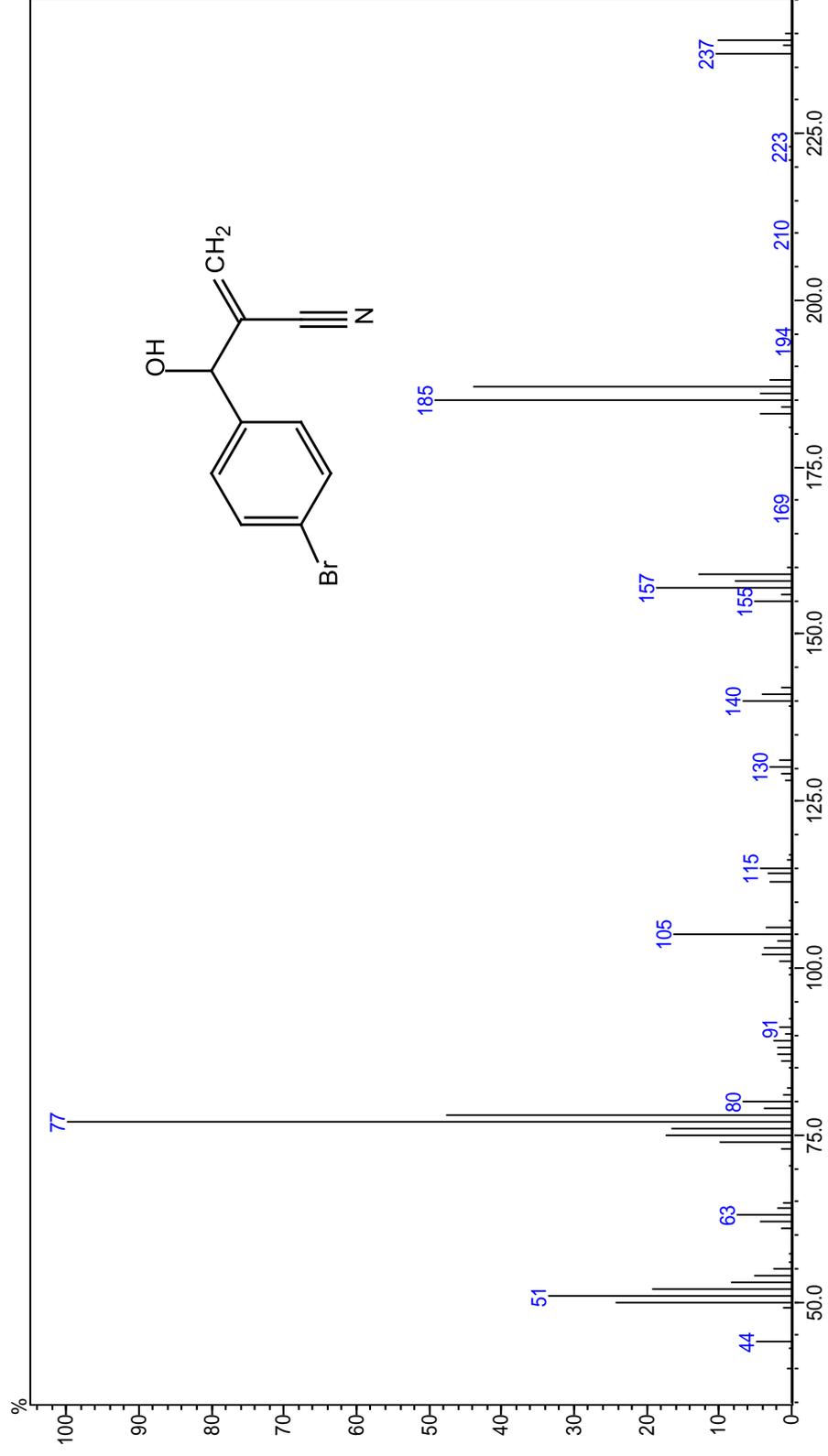


Figura A.I.12 - Espectro de massa (70 eV, m/z) -2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)acrilonitrila (**68c**)

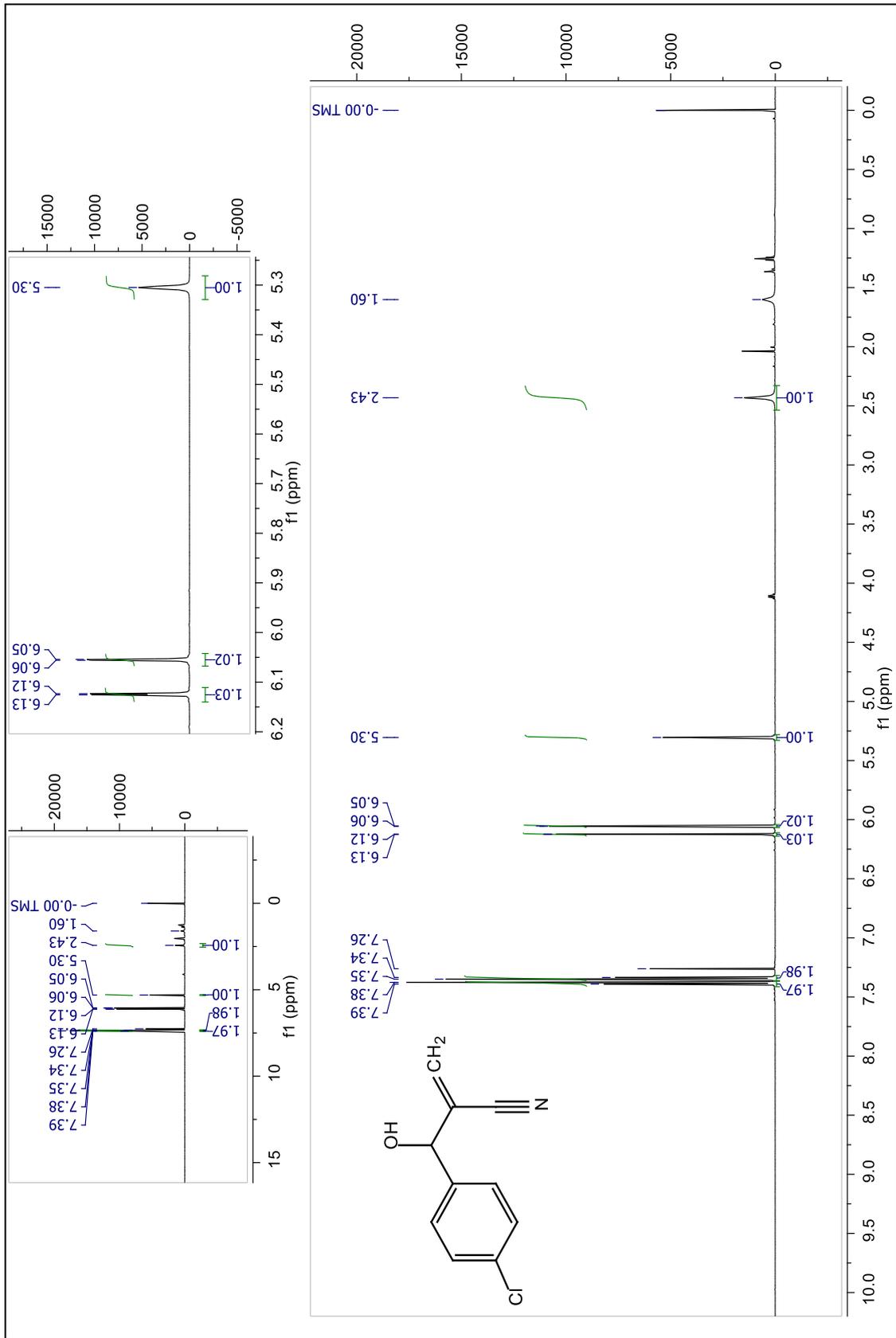


Figura A.I.13 - Espectro RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) – 2-((4-clorofenil)(hidroxil)metil)acrilonitrila (68d)

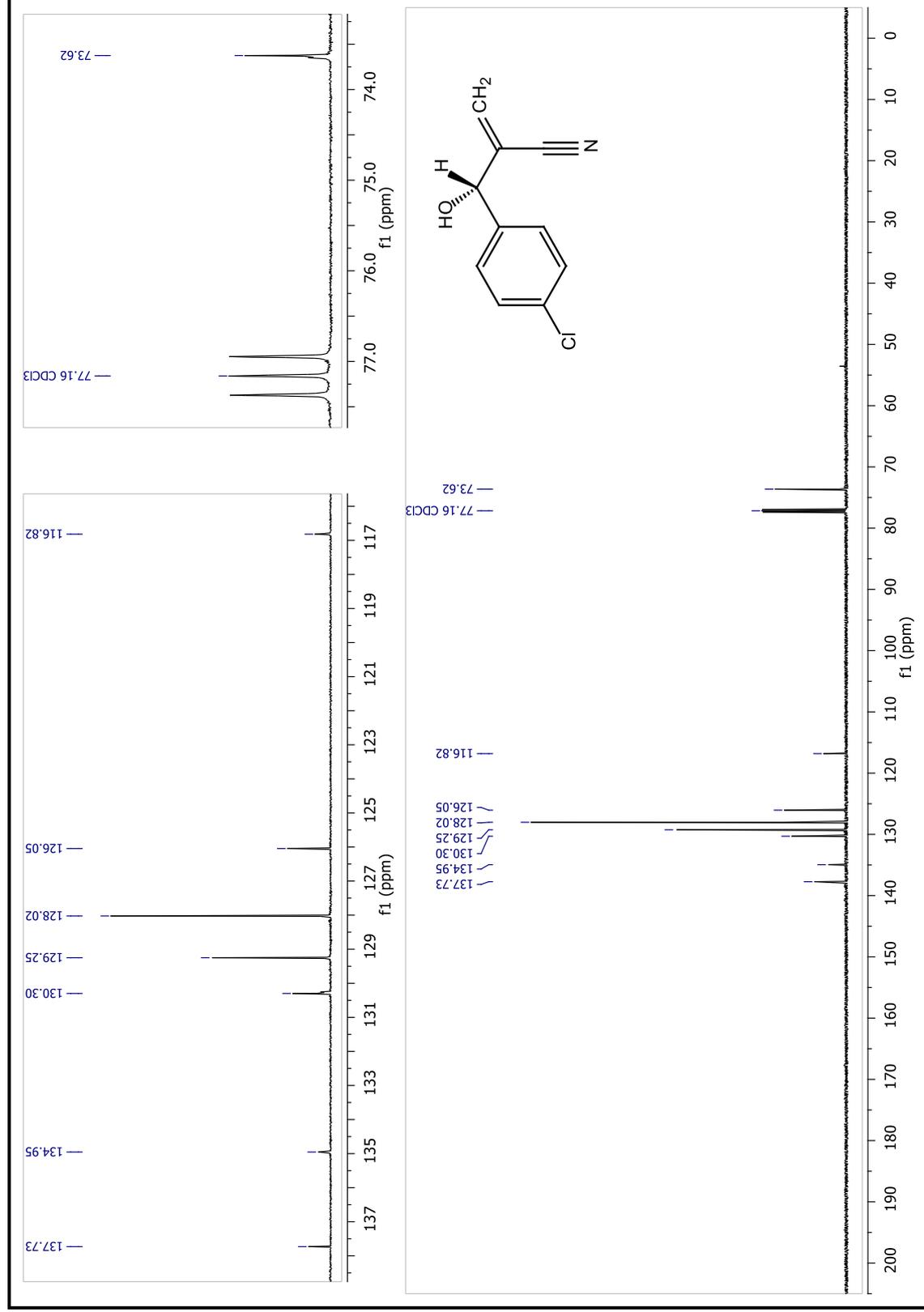


Figura A.I.14 - Espectro RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) – 2-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)acrilonitrila (68d)

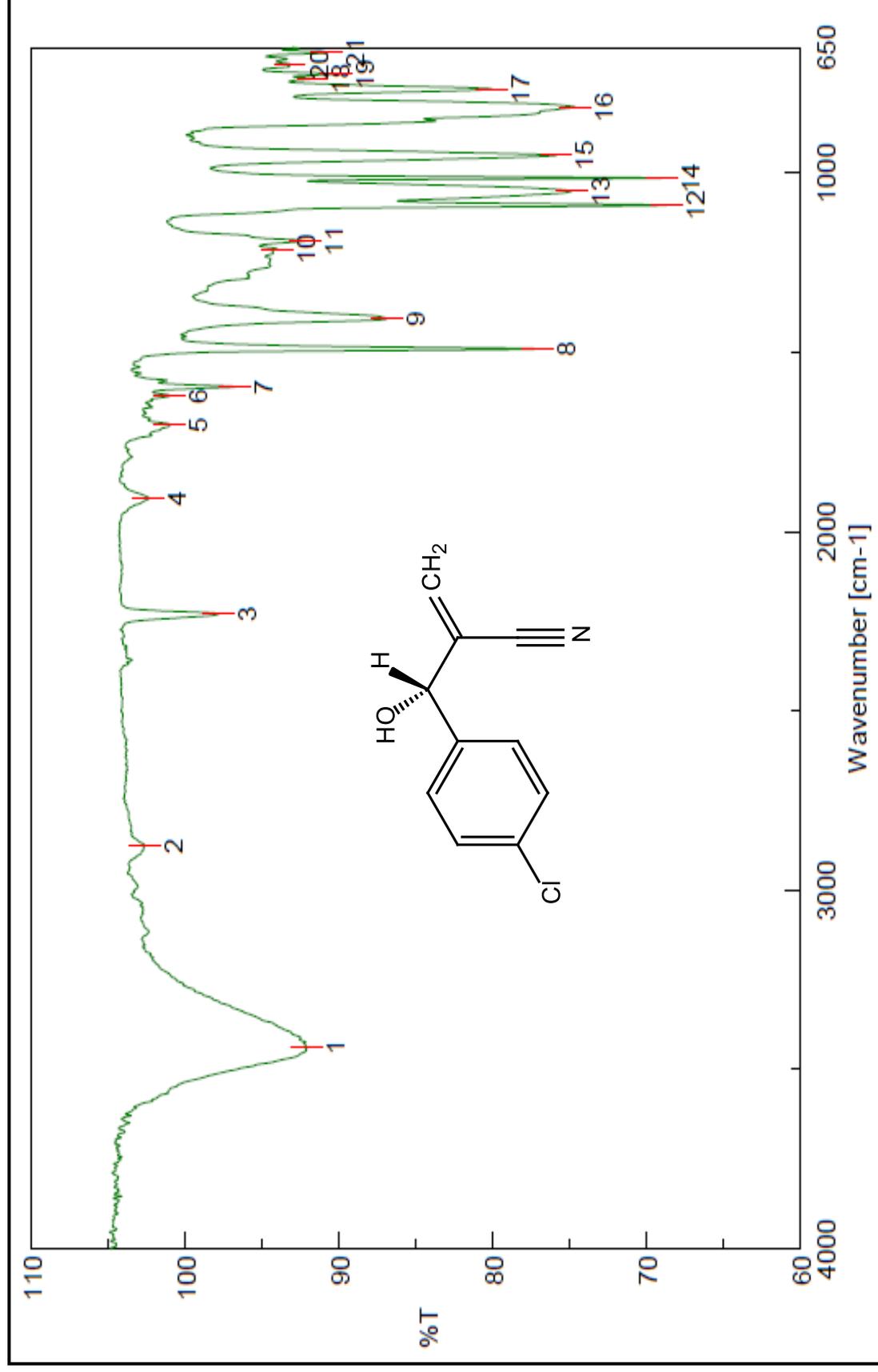


Figura A.I.15 - Espectro Infravermelho (ATR) – 2-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)acrilonitrila (68d)

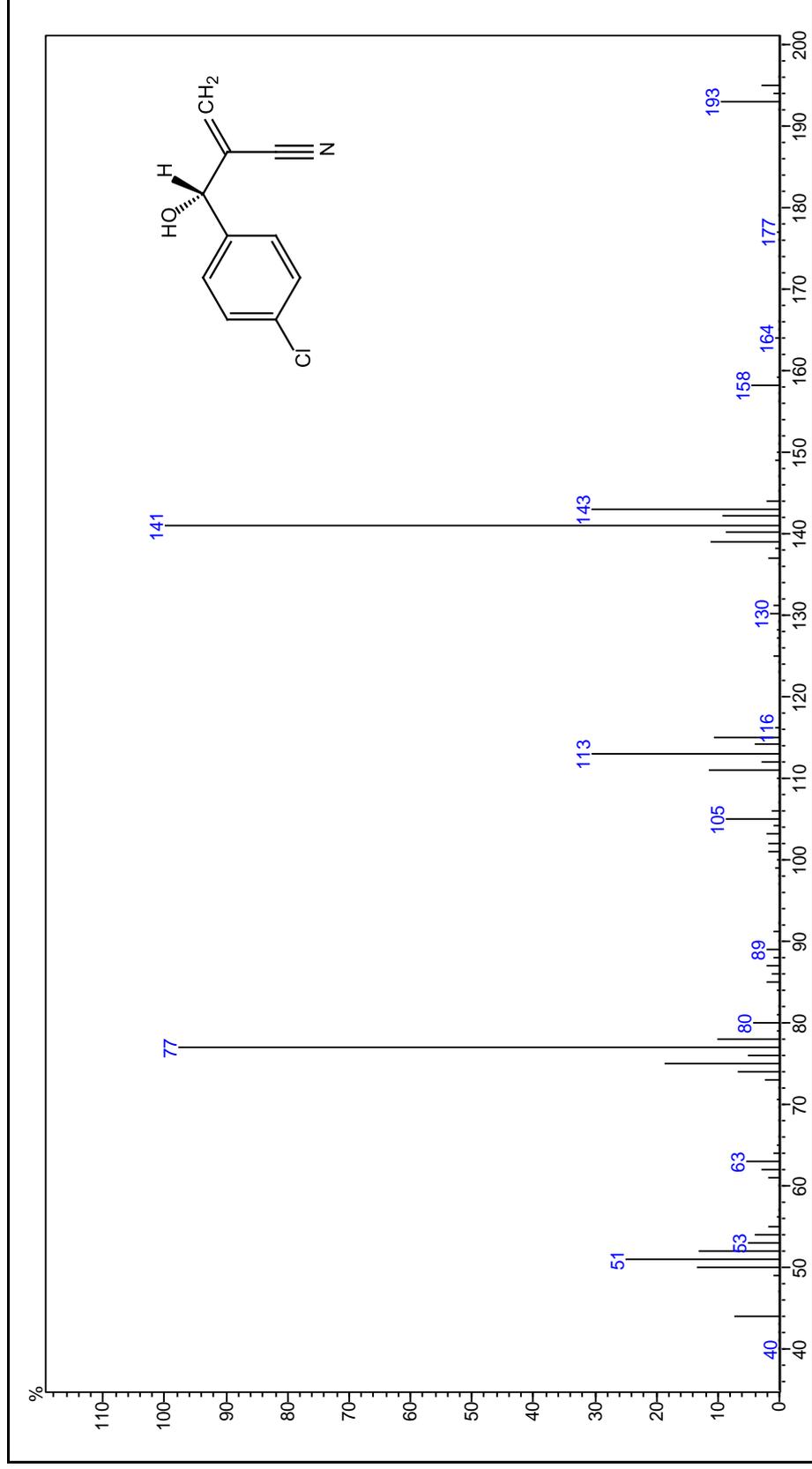


Figura A.I.16 - Espectro de massa (70 eV, m/z) – 2-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)acrilonitrila (**68d**)

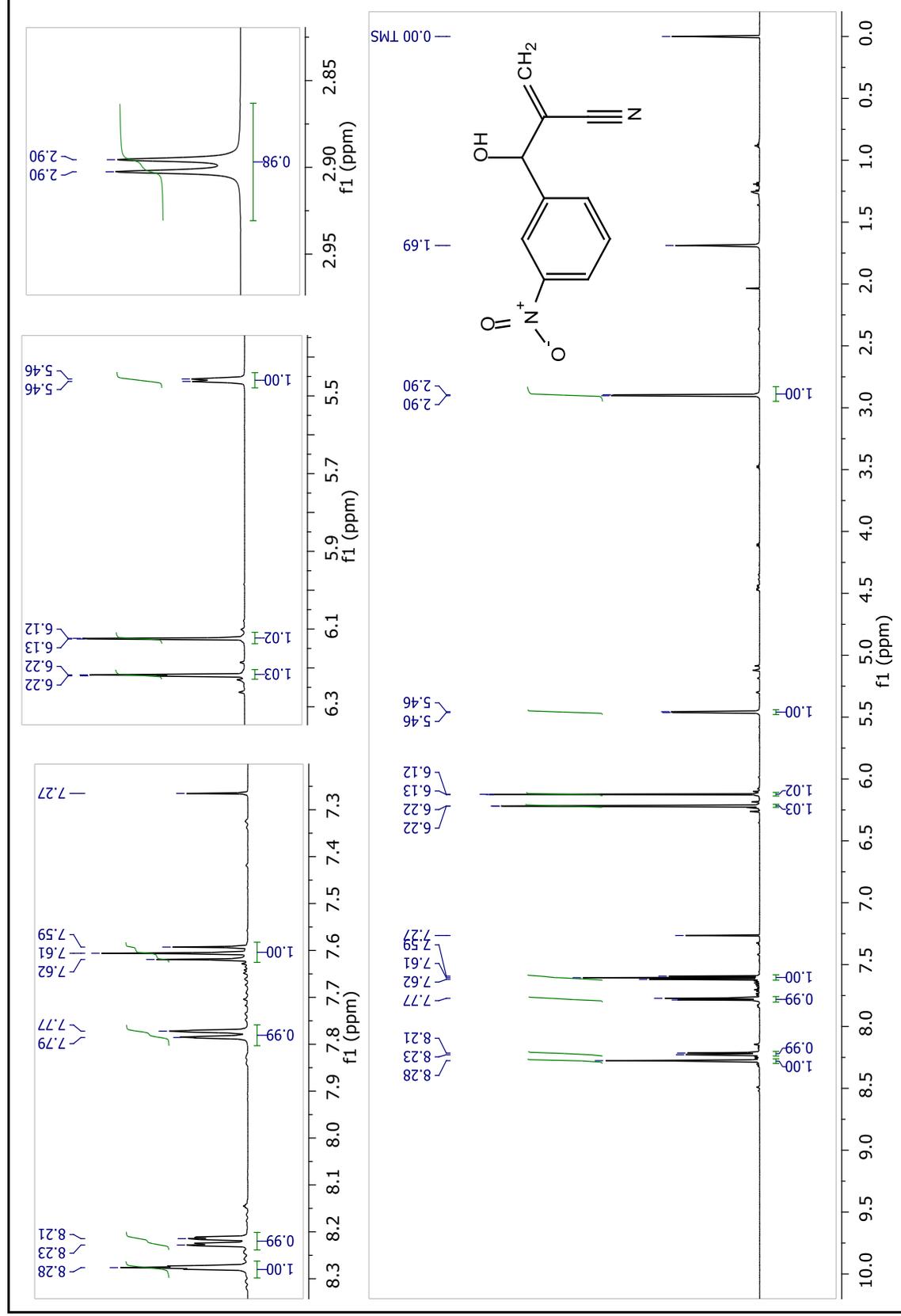


Figura A.I.17 - Espectro RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) – 2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)acrilonitrila (68e)

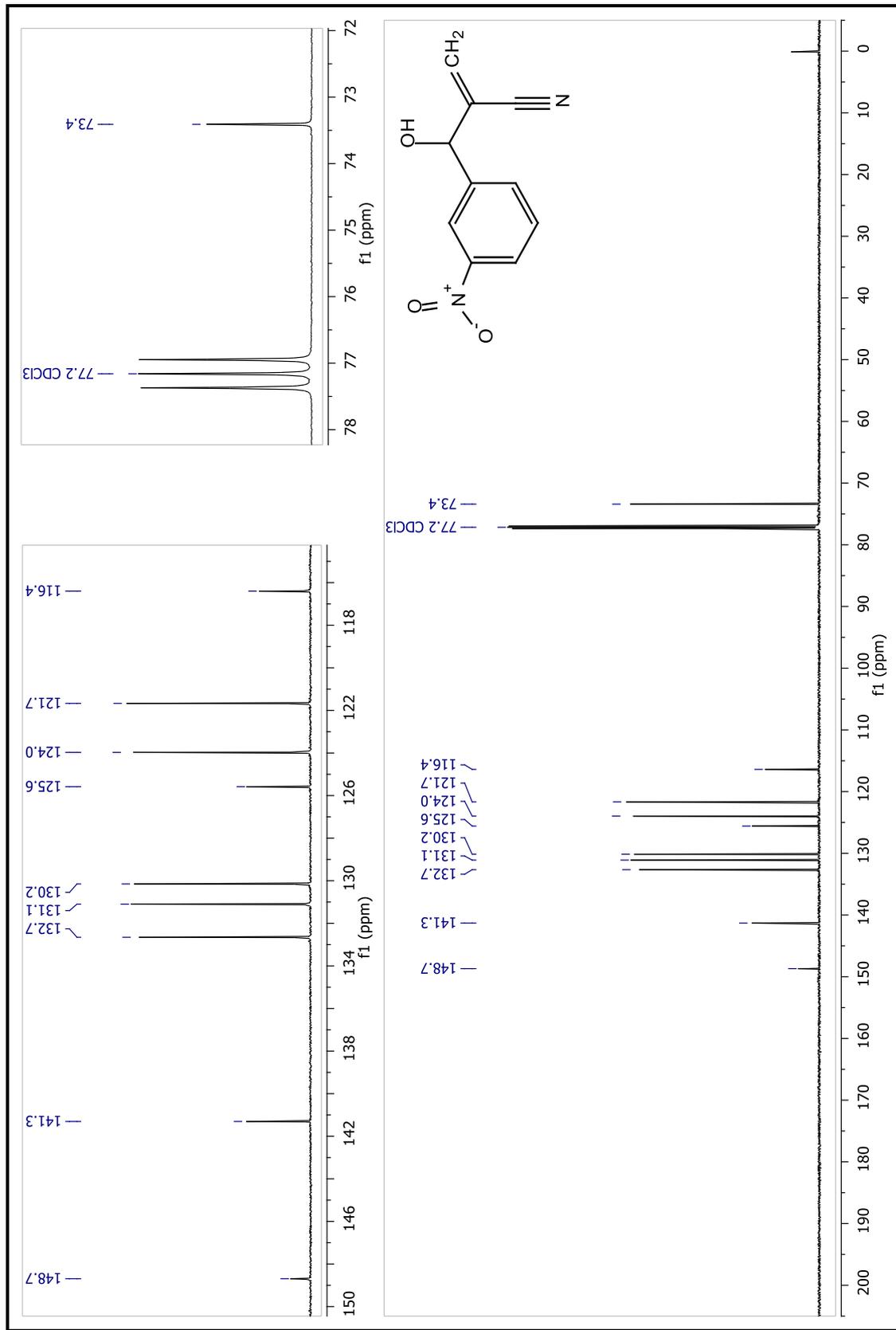


Figura A.I.18 - Espectro RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) – 2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)acrilonitrila (68e)

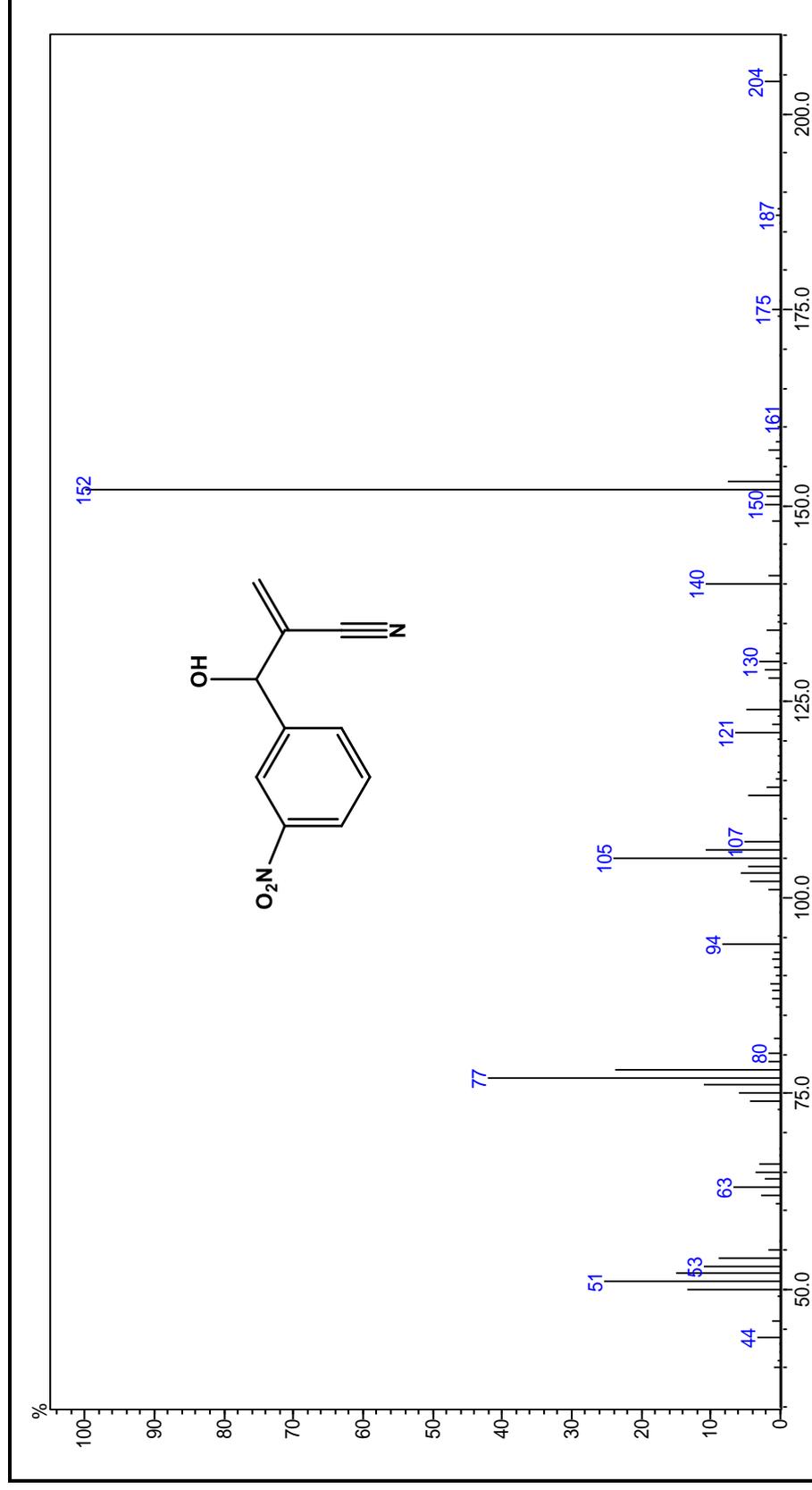


Figura A.I.19 - Espectro de massa (EM 70 eV m/z) – 2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)acrilonitrila (**68e**)

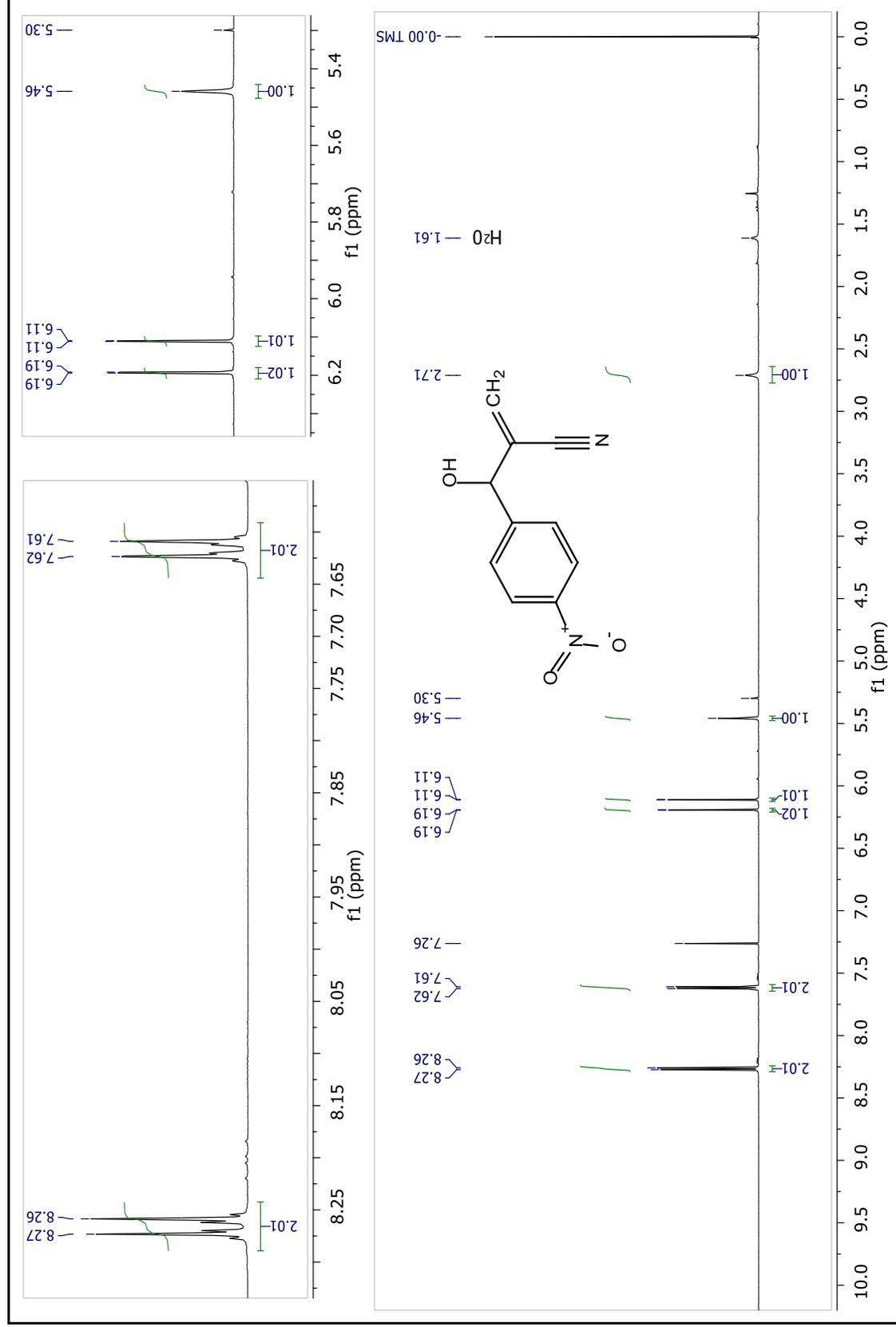


Figura A.I.20 - Espectro RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) – 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)acrilonitrila (68f)

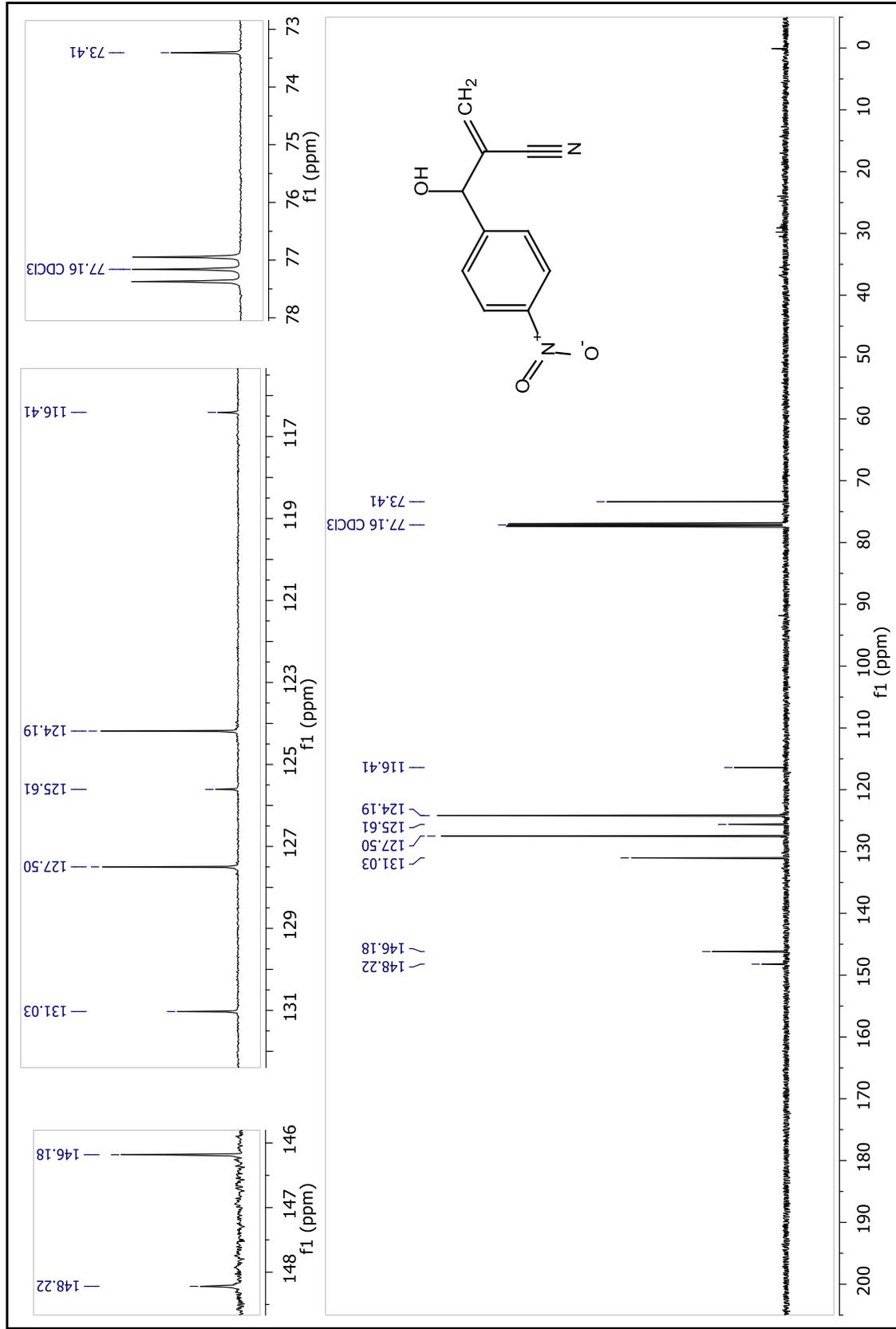


Figura A.I.21 - Espectro RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) – 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)acrilonitrila (68f)

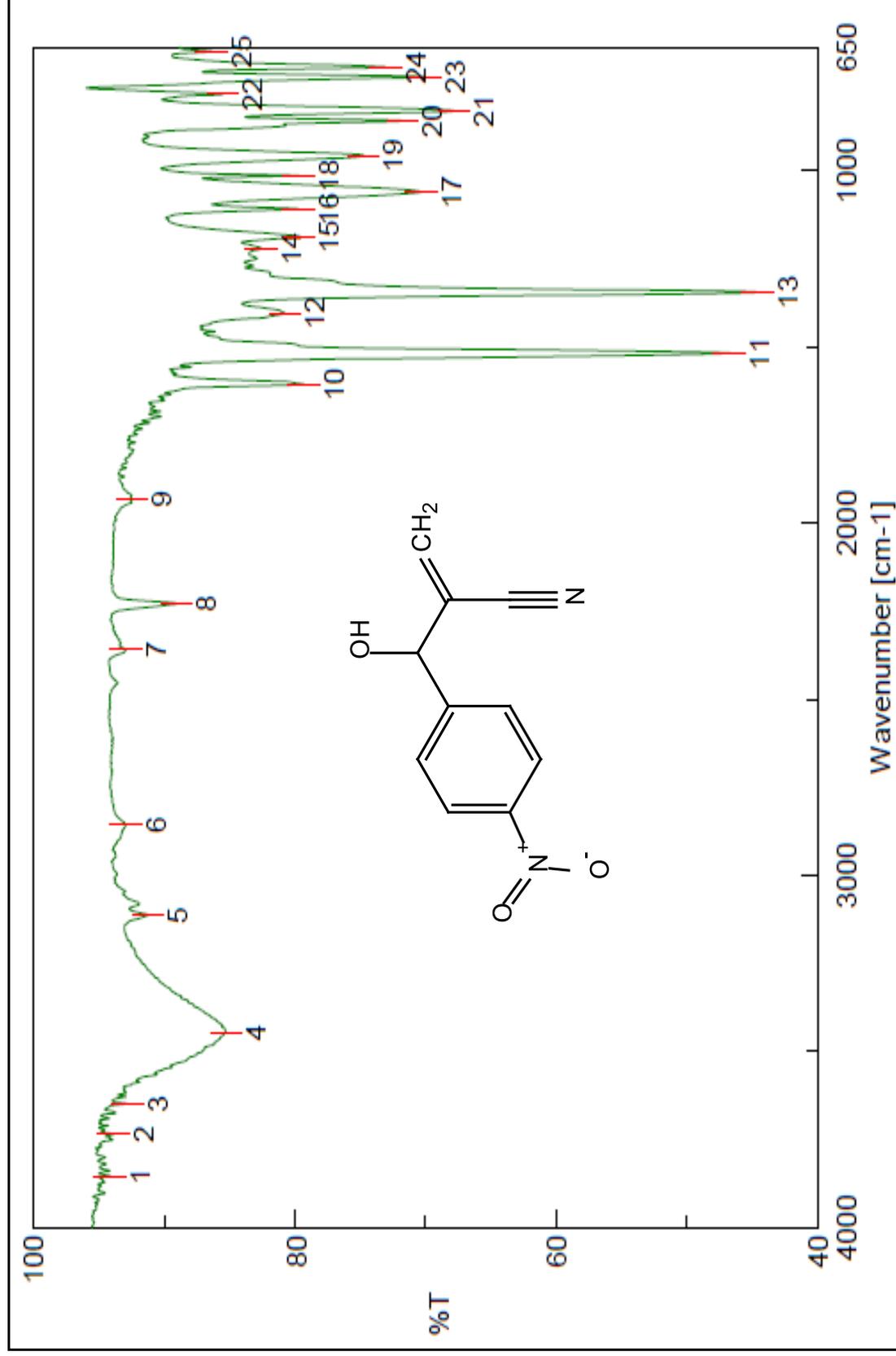


Figura A.I.22 - Espectro Infravermelho (ATR) – 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)acrilonitrila (68f)

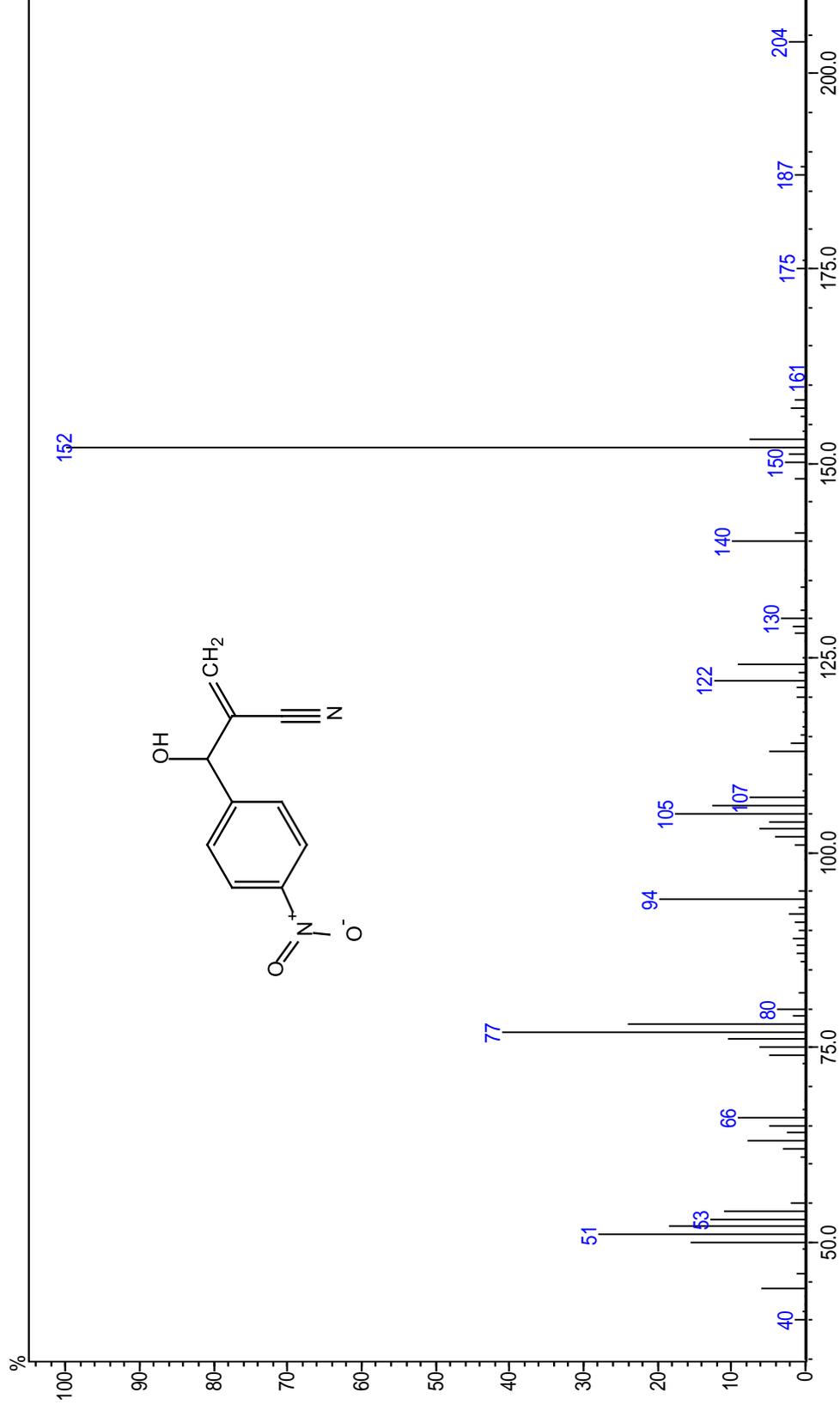


Figura A.I.23 - Espectro de massa (EM 70 eV m/z) – 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)acrilonitrila (68f)

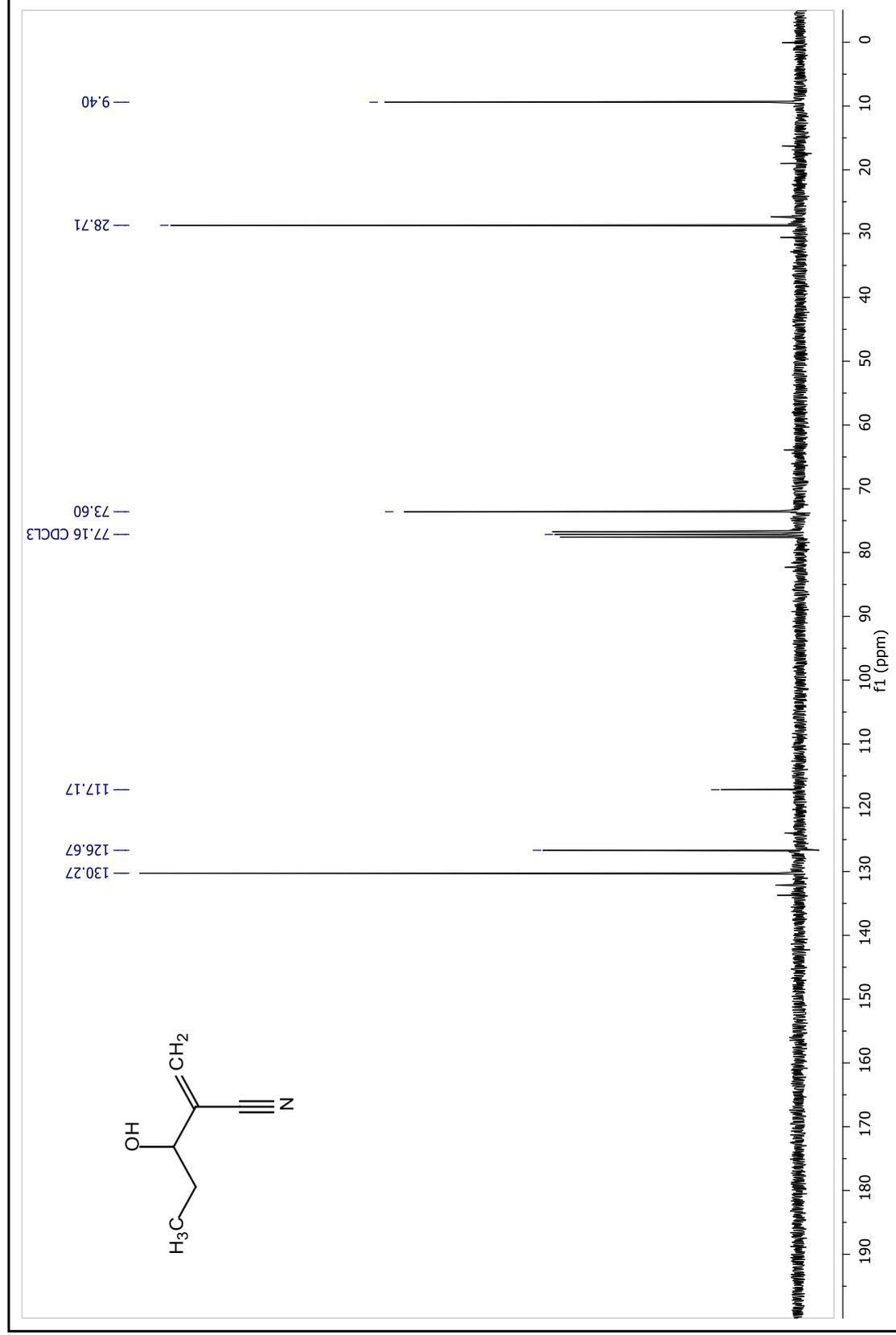


Figura A.I.25 - Espectro RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) – 3-hidroxi-2-metilenopentanitrila (68g)

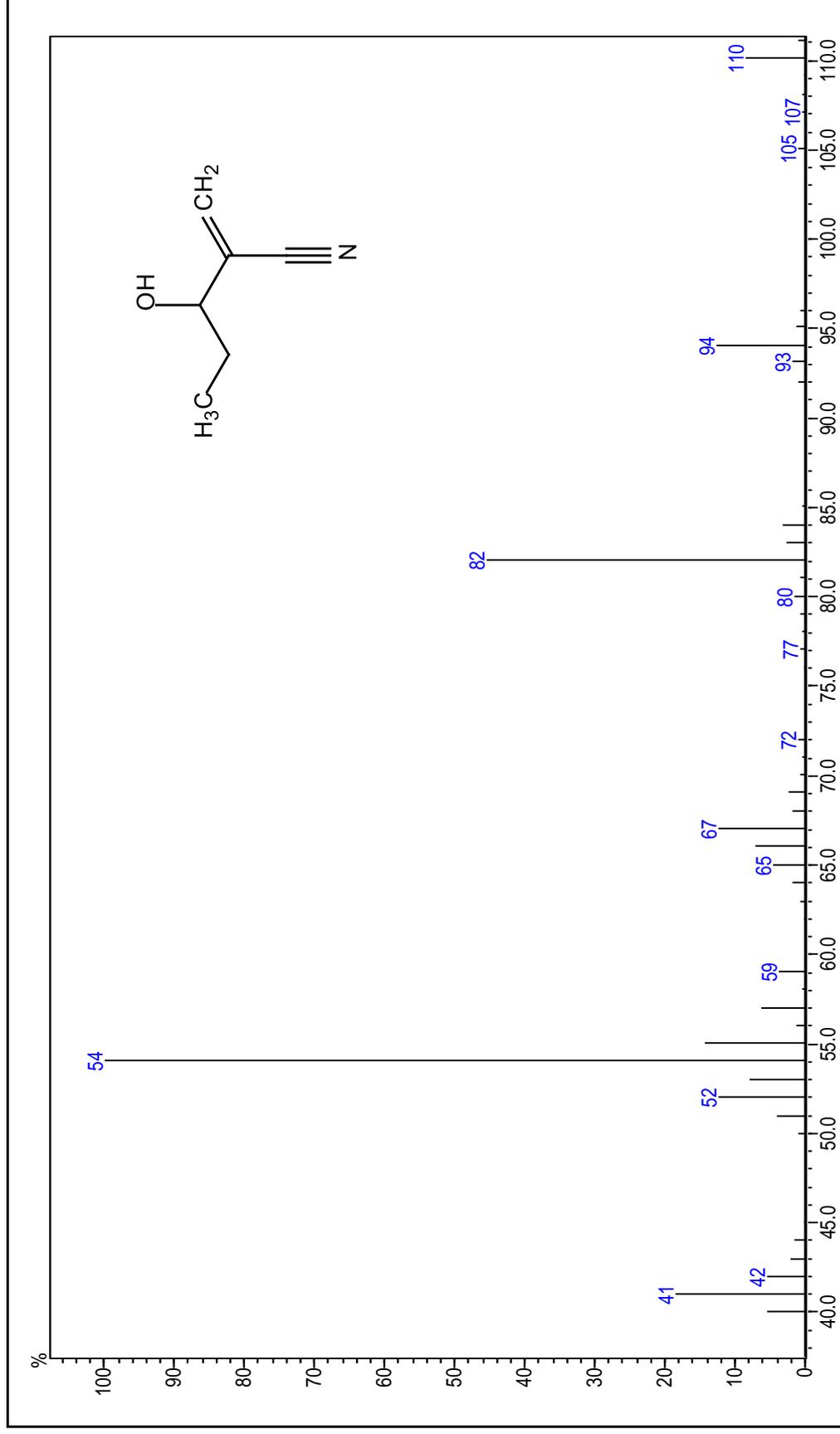


Figura A.I.26 - Espectro de massa (EM 70 eV m/z) – 3-hidroxi-2-metilenopentanitrila (**68g**)

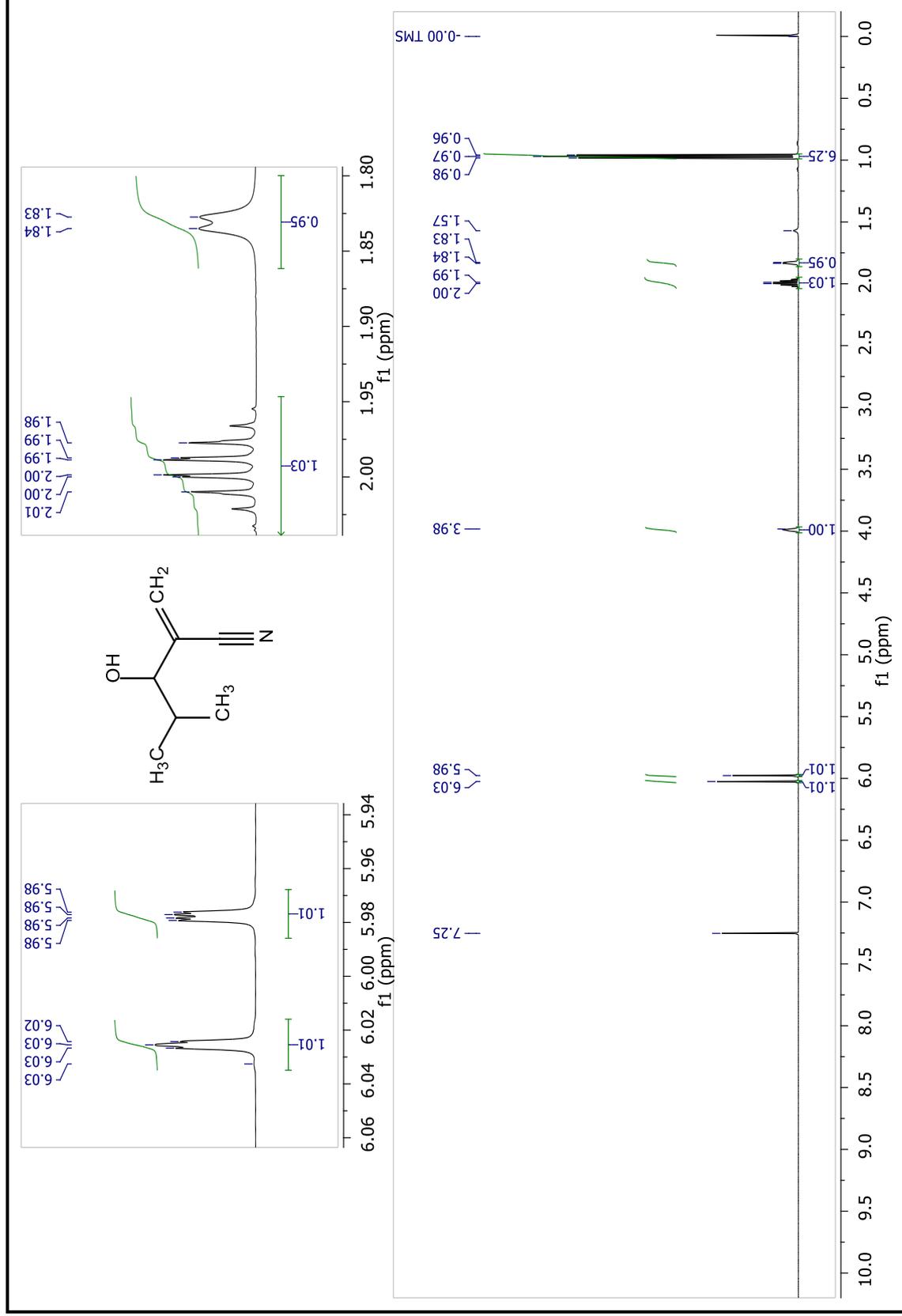


Figura A.I.27 - Espectro RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) – 3-hidroxi-4-metil-2-metileno-pentanitrila (68h)

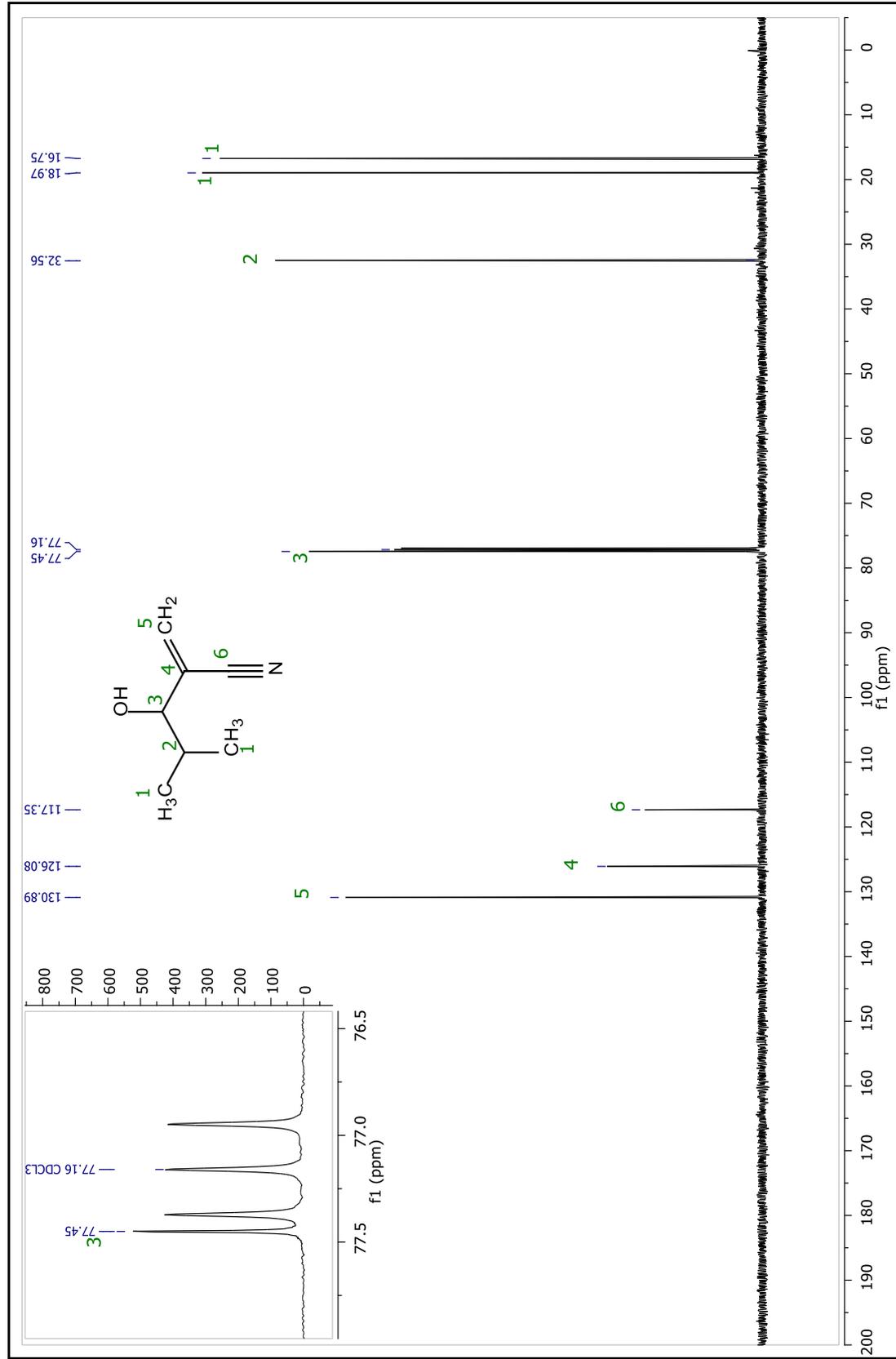


Figura A.I.28 - Espectro RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) – 3-hidroxi-4-metil-2-metilenopentanonitrila (68h)

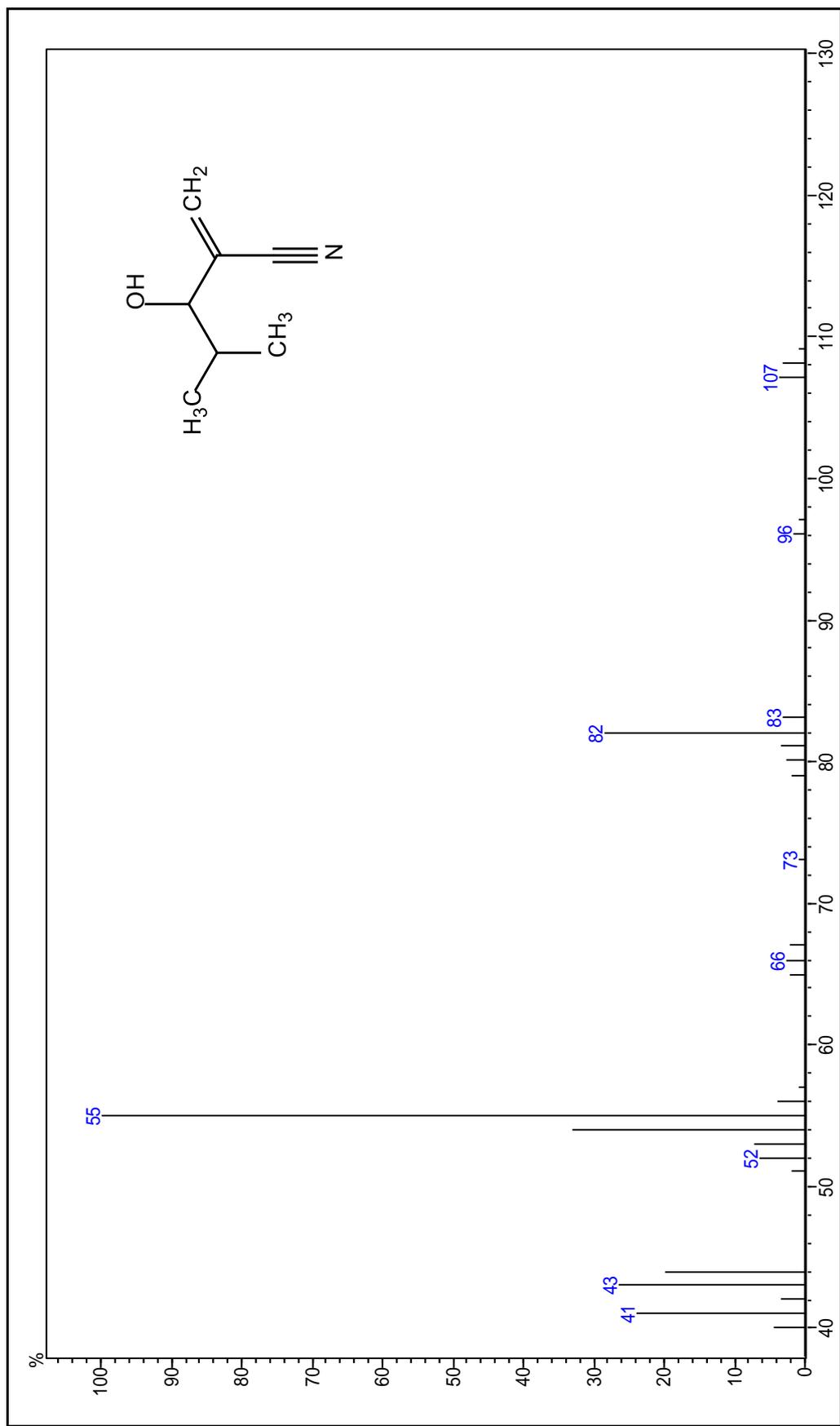


Figura A.I.29 - Espectro de massa (EM 70 eV m/z) – 3-hidroxi-4-metil-2-metilenopentanitrila (**68h**)

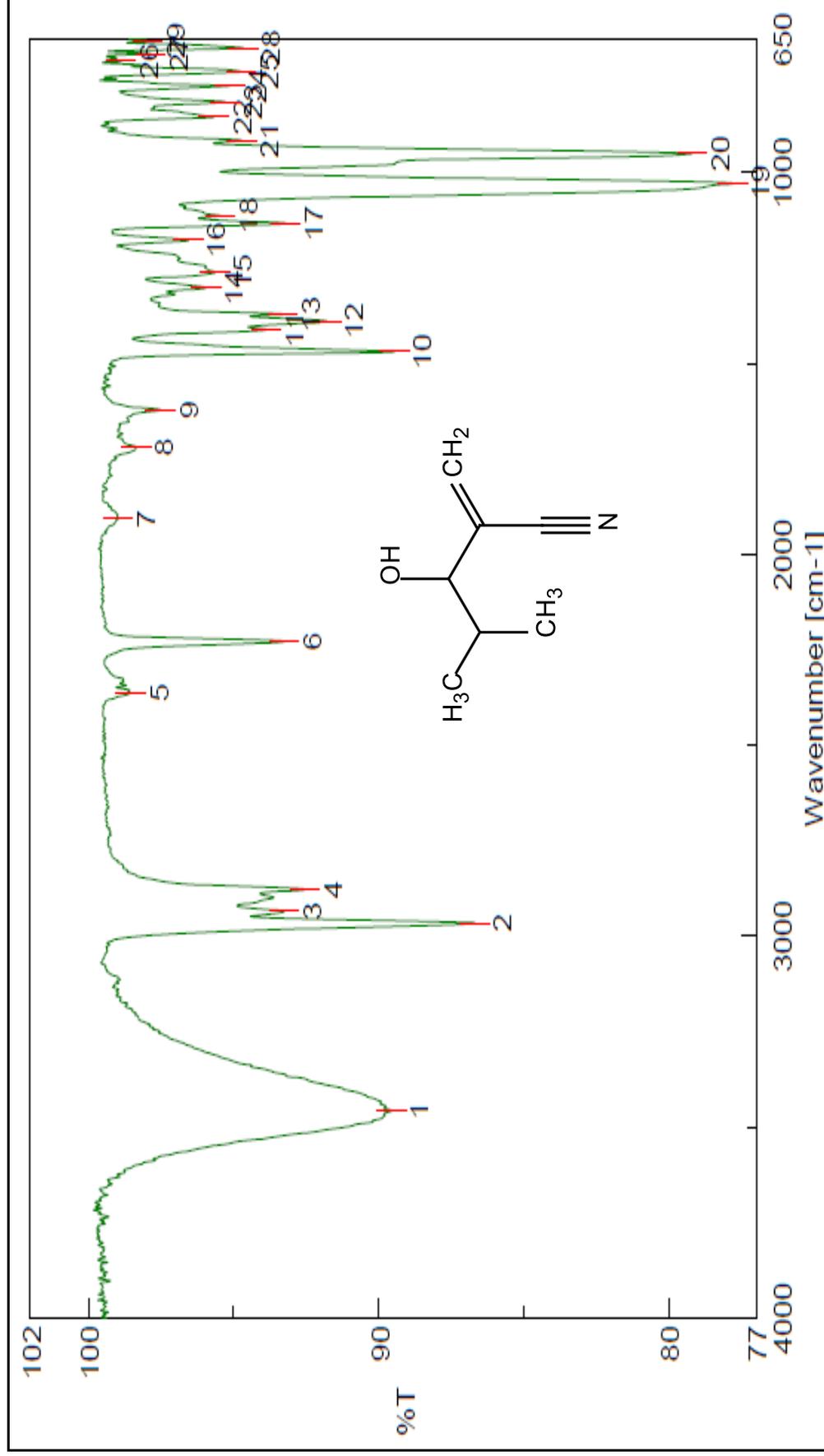


Figura A.I.30 - Espectro Infravermelho (ATR) – 3-hidroxi-4-metil-2-metilenopentanitrila (68h)

ANEXO - 2

ESPECTROS DE PRODUCTOS DO REARRANJO DE HURD-CLAISEN

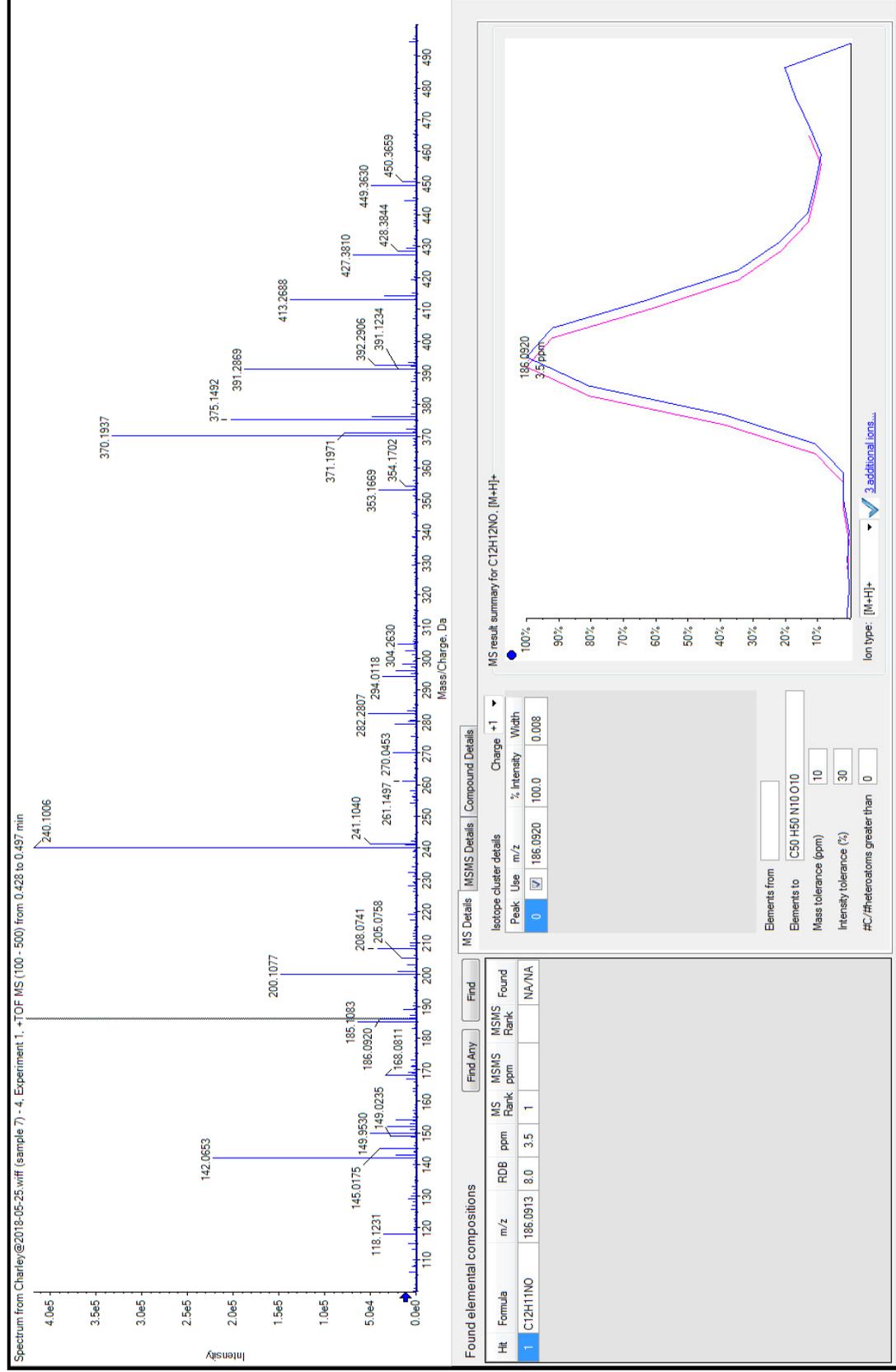


Figura A.II.1 - Espectro de massa (TOF - MS/MS) de - 2-benzilideno-5-oxopentanitrila (69b)

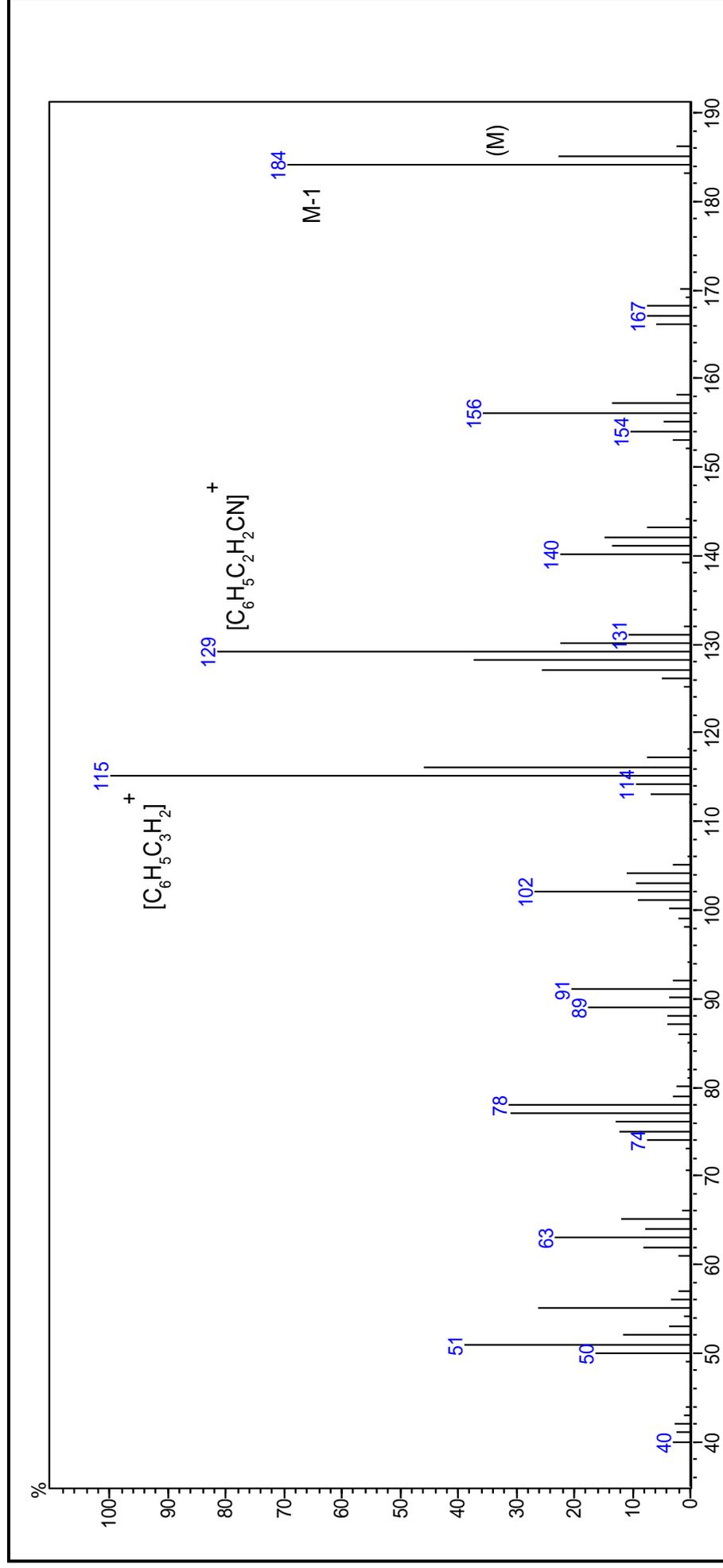


Figura A.II.2 - Espectro de massa (70 eV m/z) – 2-benzilideno-5-oxopentanitrile **69b**.

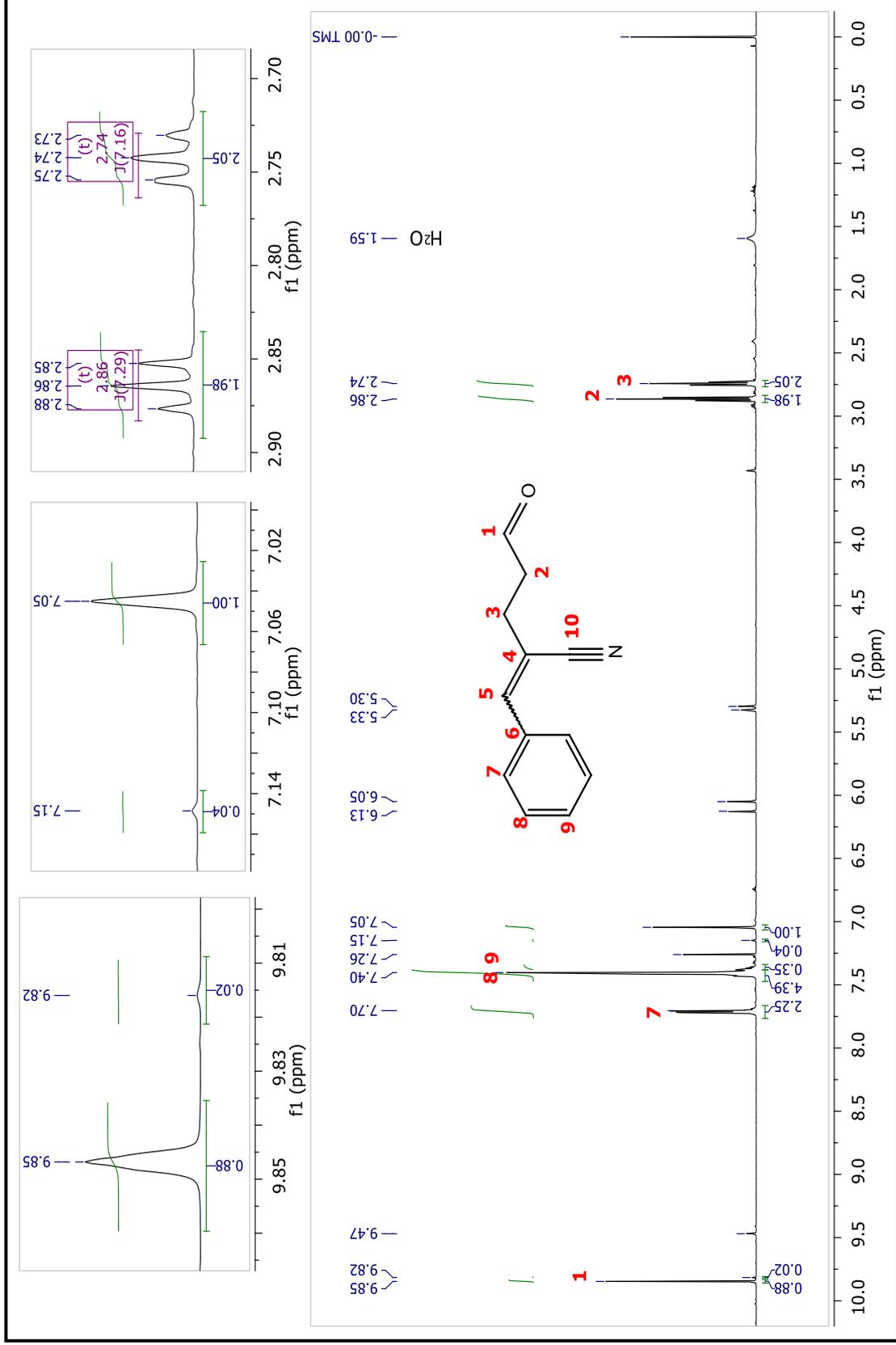


Figura A.II.3 - Espectro RMN ¹³C (600 MHz, CDCl₃) – 2-benzilideno-5-oxopentanitrile (69b)

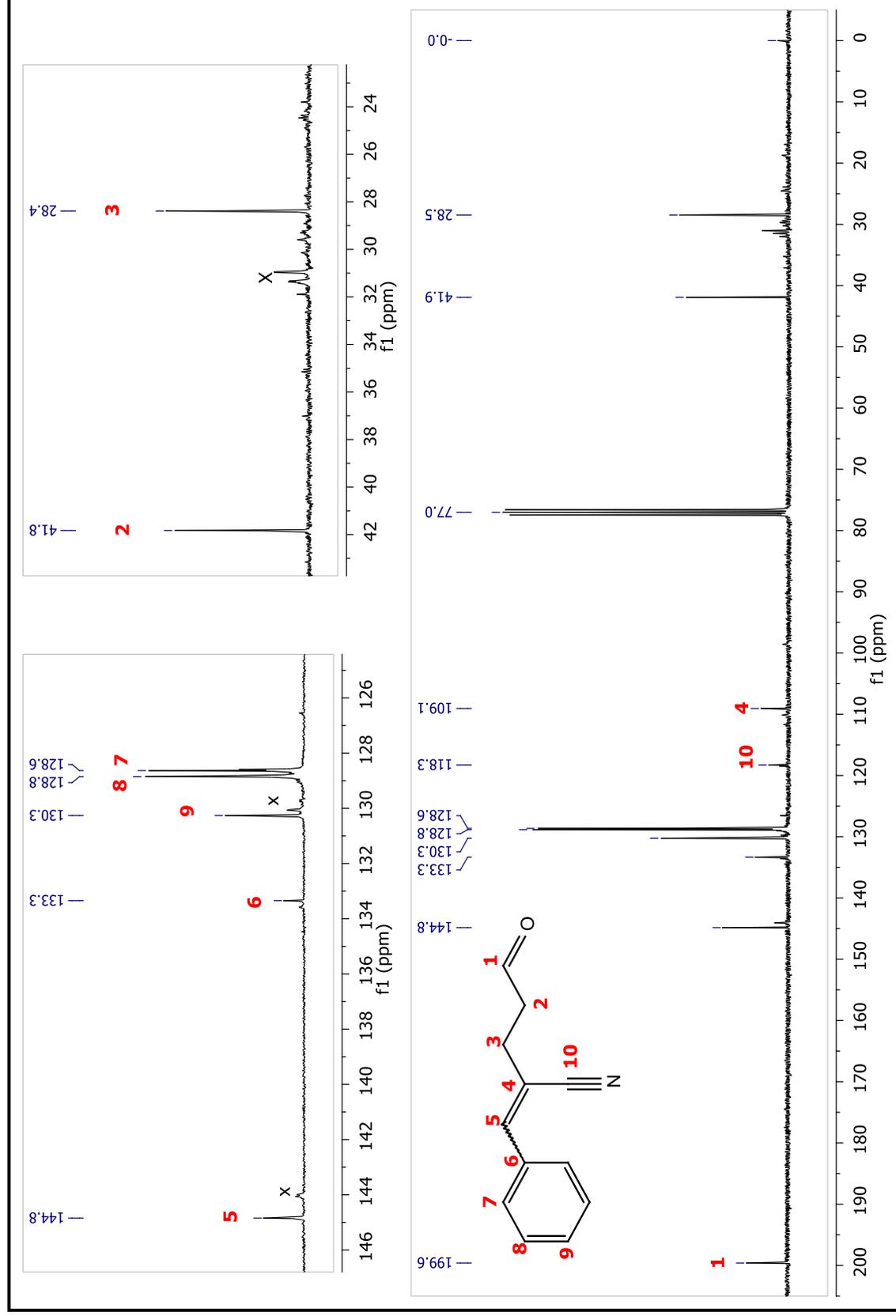


Figura A.II.4 -Espectro RMN – ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) – 2-benzilideno-5-oxopentanitrile (69b)

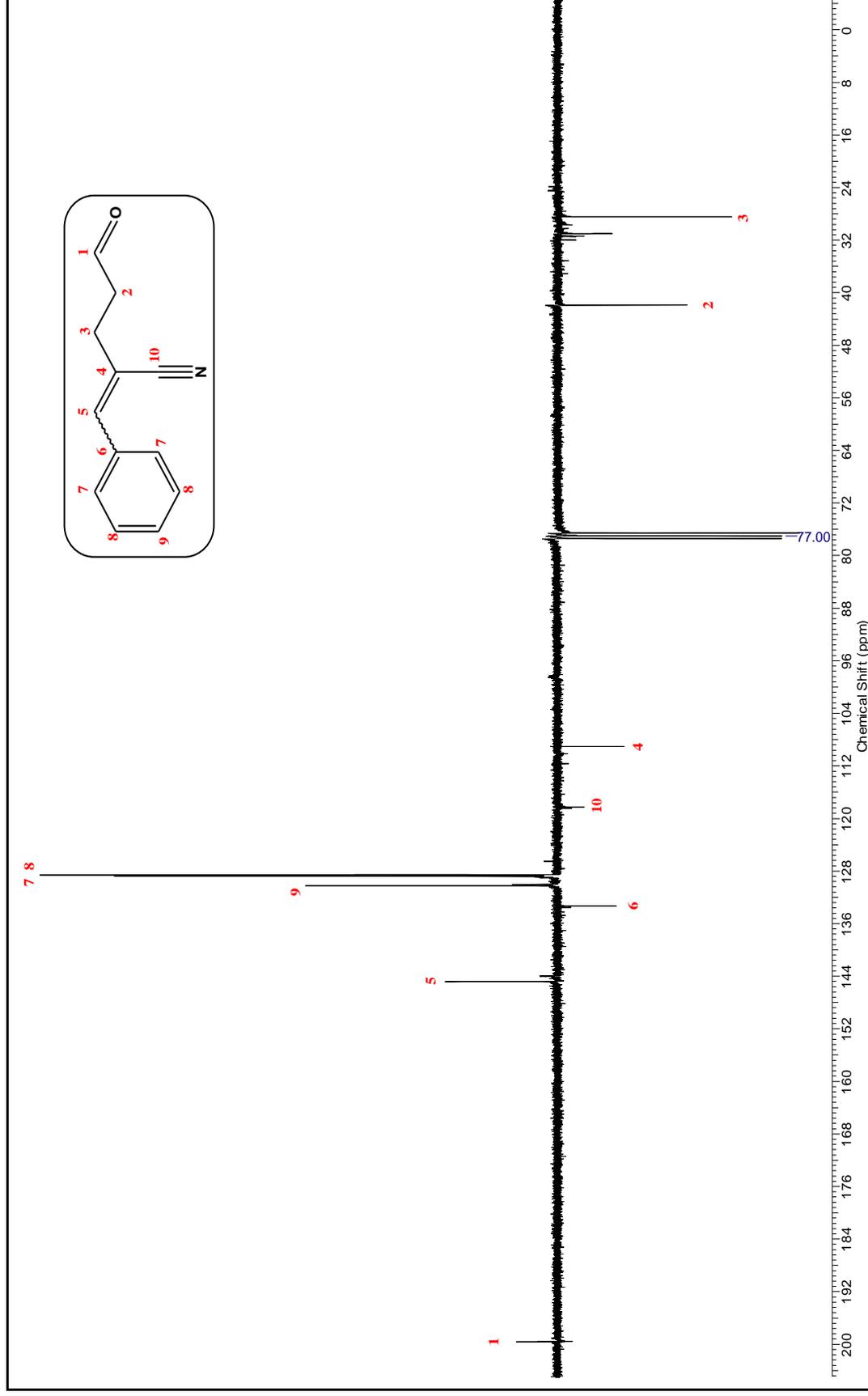


Figura A.II.5 - Espectro do experimento APT (75 MHz, CDCl₃) 2-benzilideno-5-oxopentanonitrila (69b)

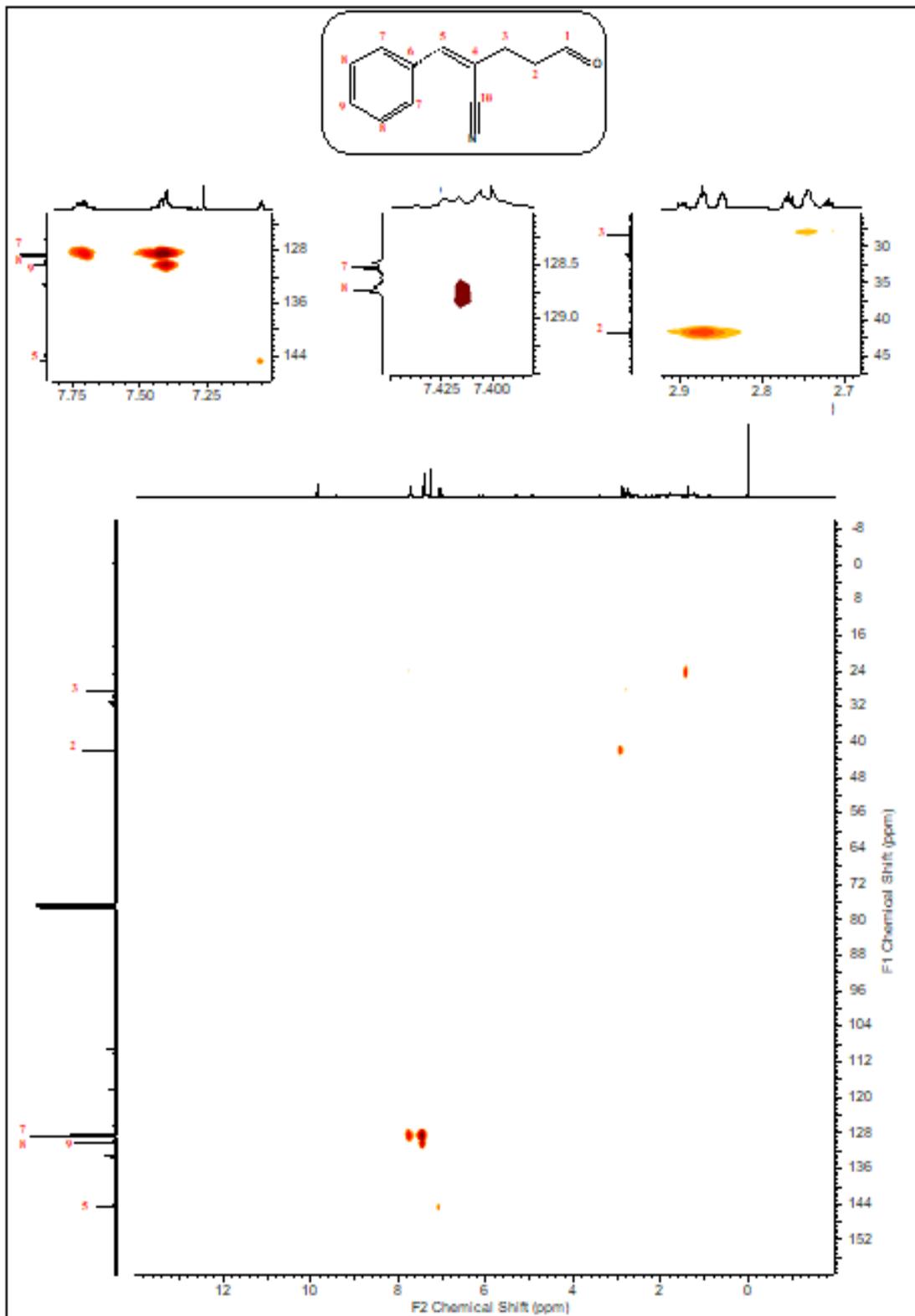


Figura A.II.6: Experimento HMQC (300/75 MHz, CDCl₃) do PRHC - 2-benzilideno-5-oxopentanonitrila (**69b**)

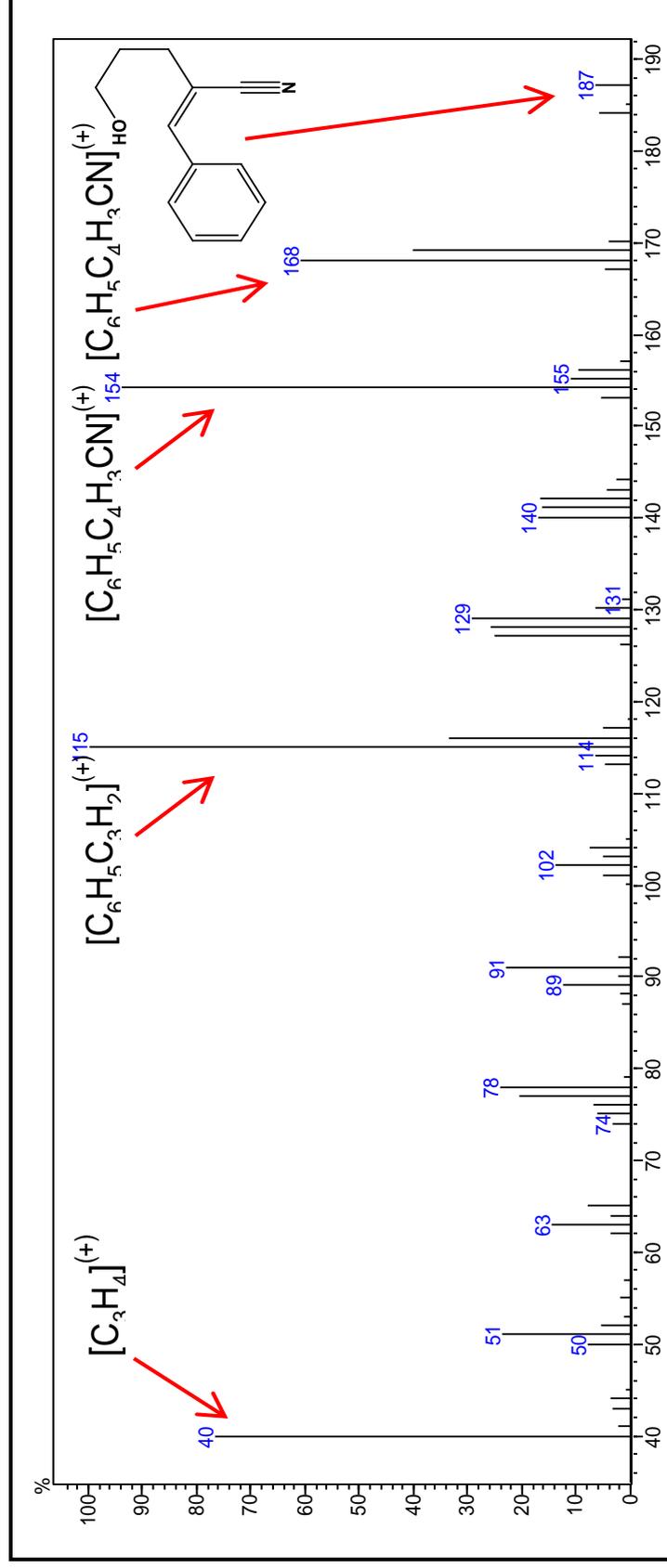


Figura A.II.7 - Espectro de massa (EM 70 eV m/z) - (Z)-2-benzilidene-5-hidroxipentanonitrila (**80b**)

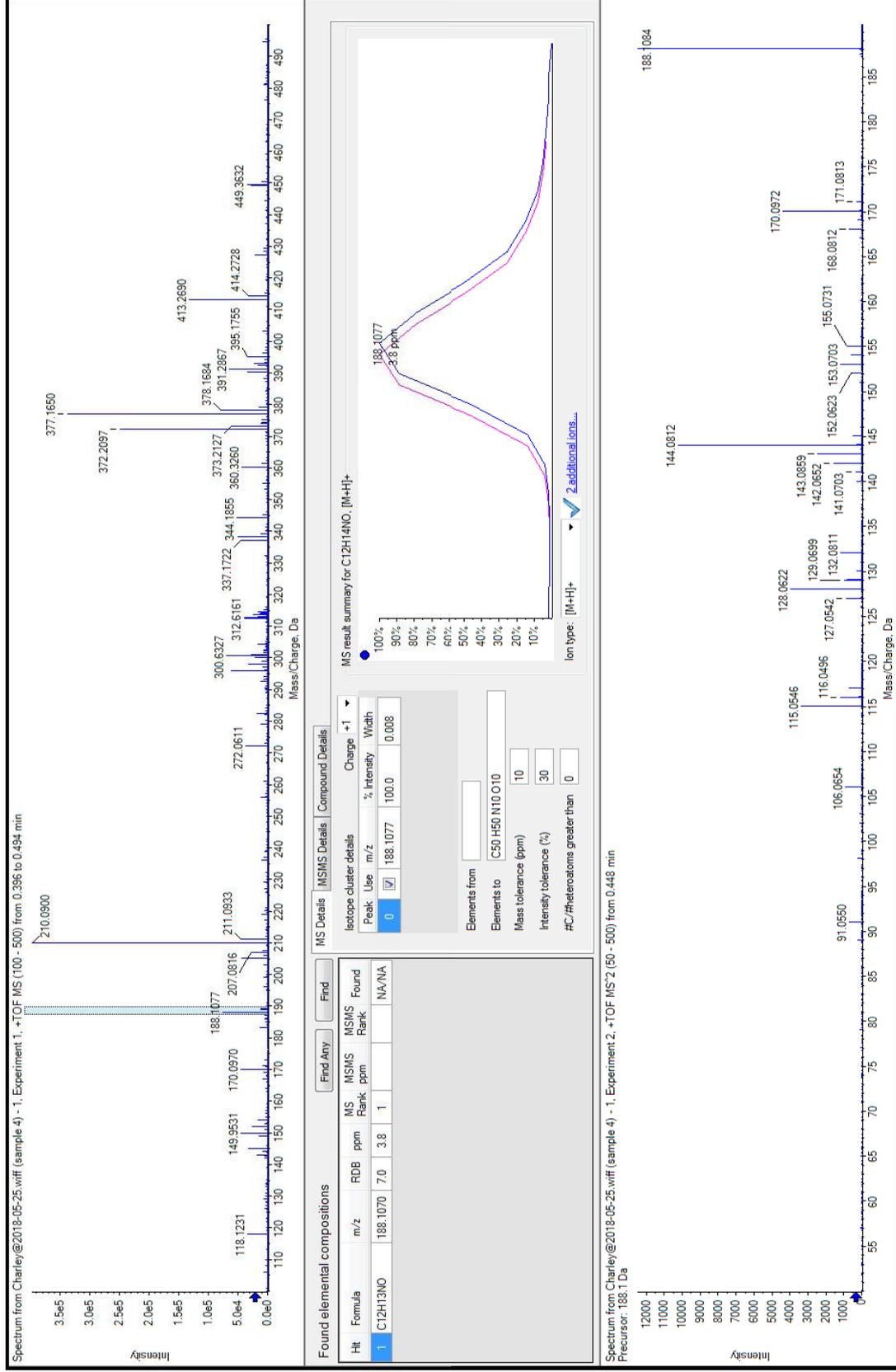


Figura A.II.8 - Espectro de massa (TOF-MS/MS) - 2-benzilidene-5-hidroxipentanitrila (80b)

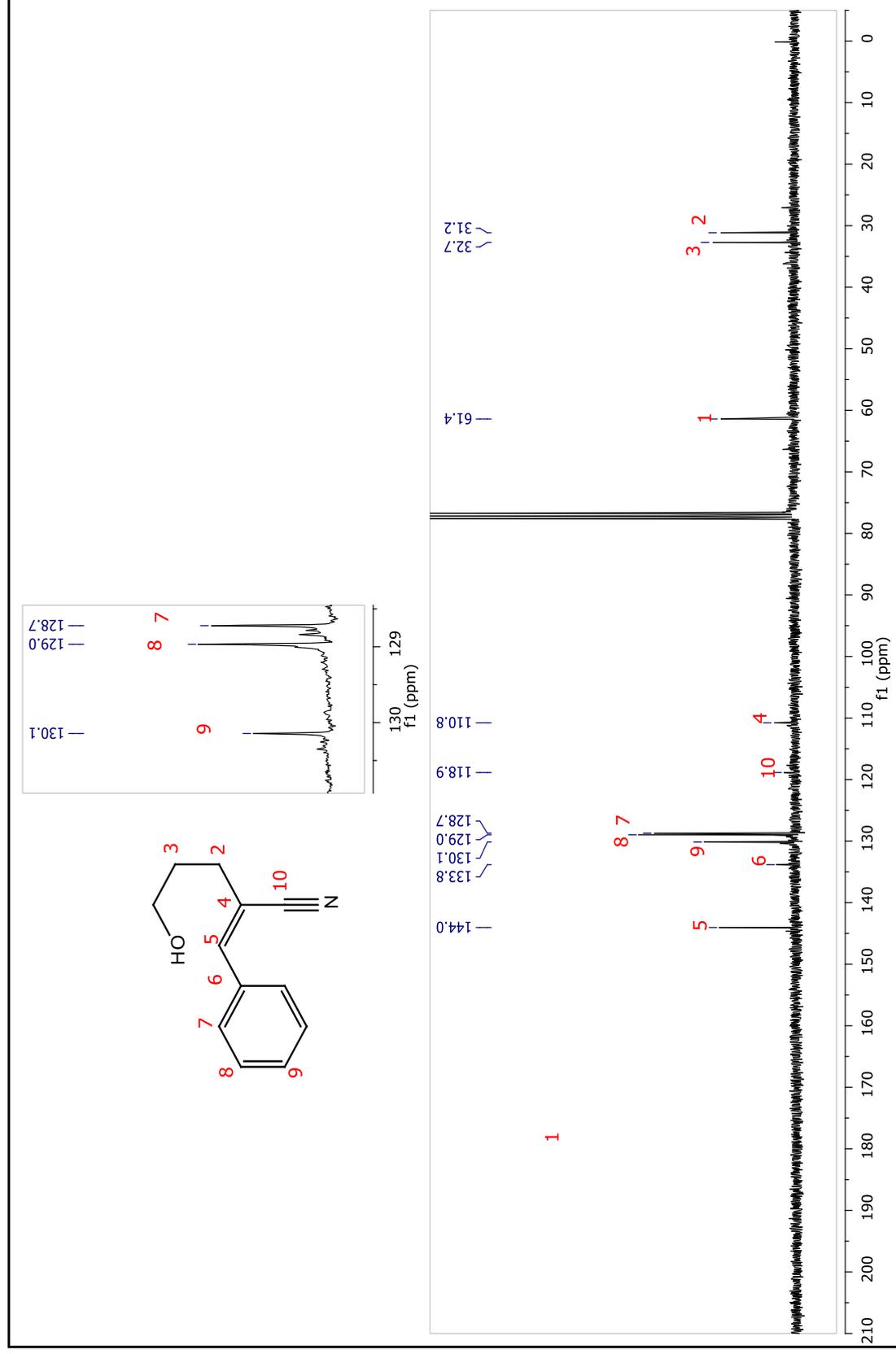


Figura A.II.10 - Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - -2-benzilidene-5-hidroxi-pentanitrila (**80b**)

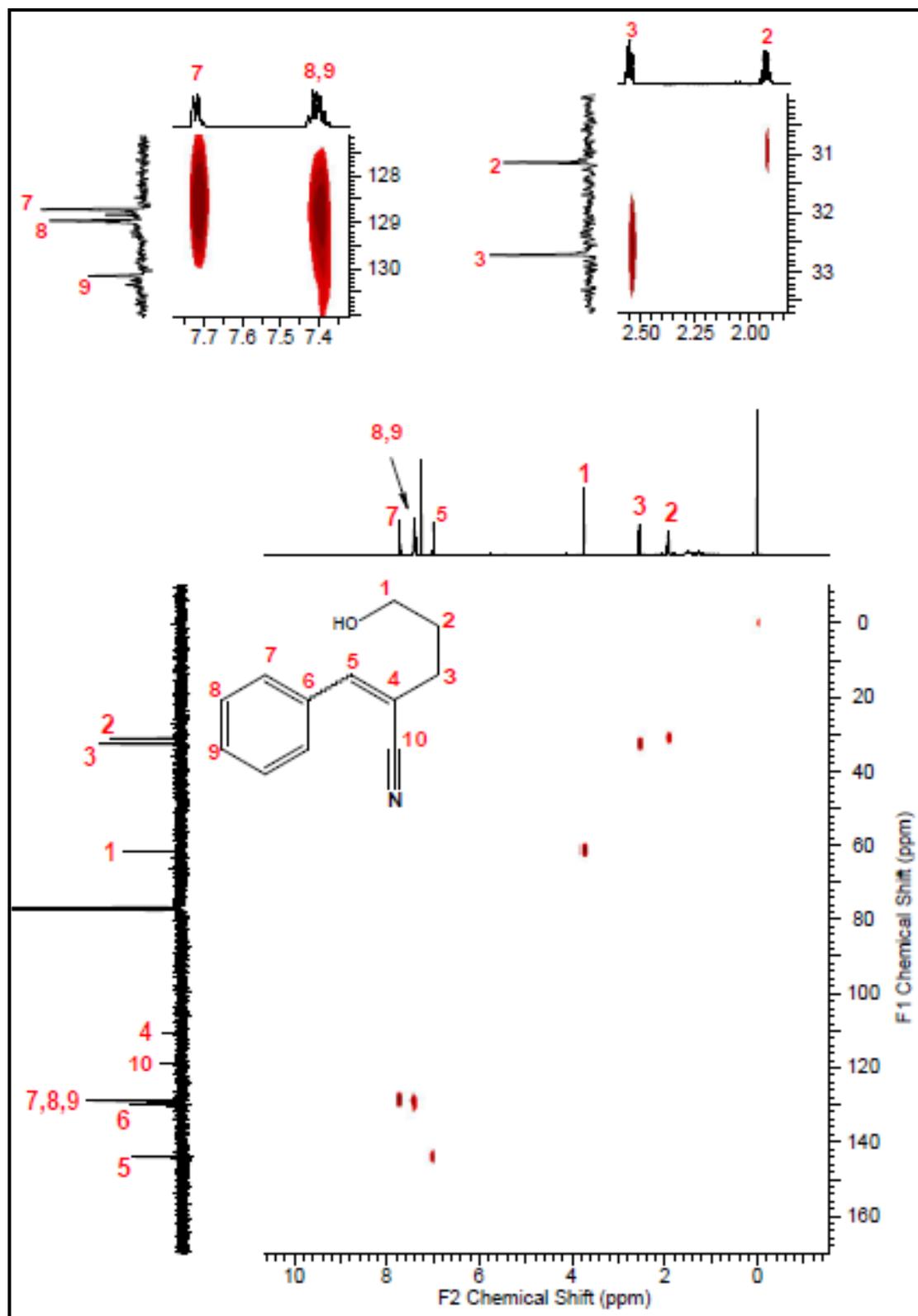


Figura A.II.11 - Espectro de HSQC (75 MHz, CDCl₃) - (Z)-2-benzilidene-5-hidroxi-pentanitrila (**80b**)

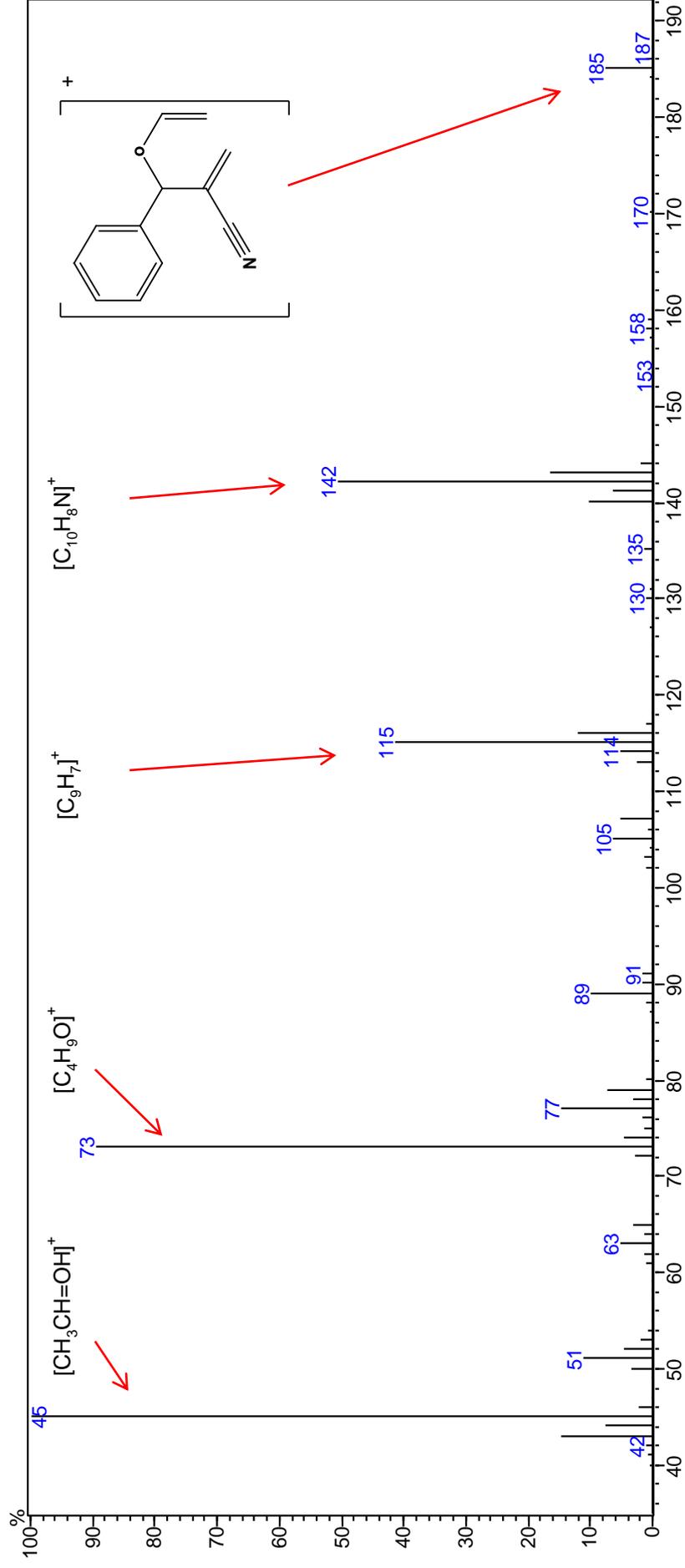


Figura A.II.12 - Espectro de massa (EM 70 eV m/z) da molécula de acetal **70b-A**.

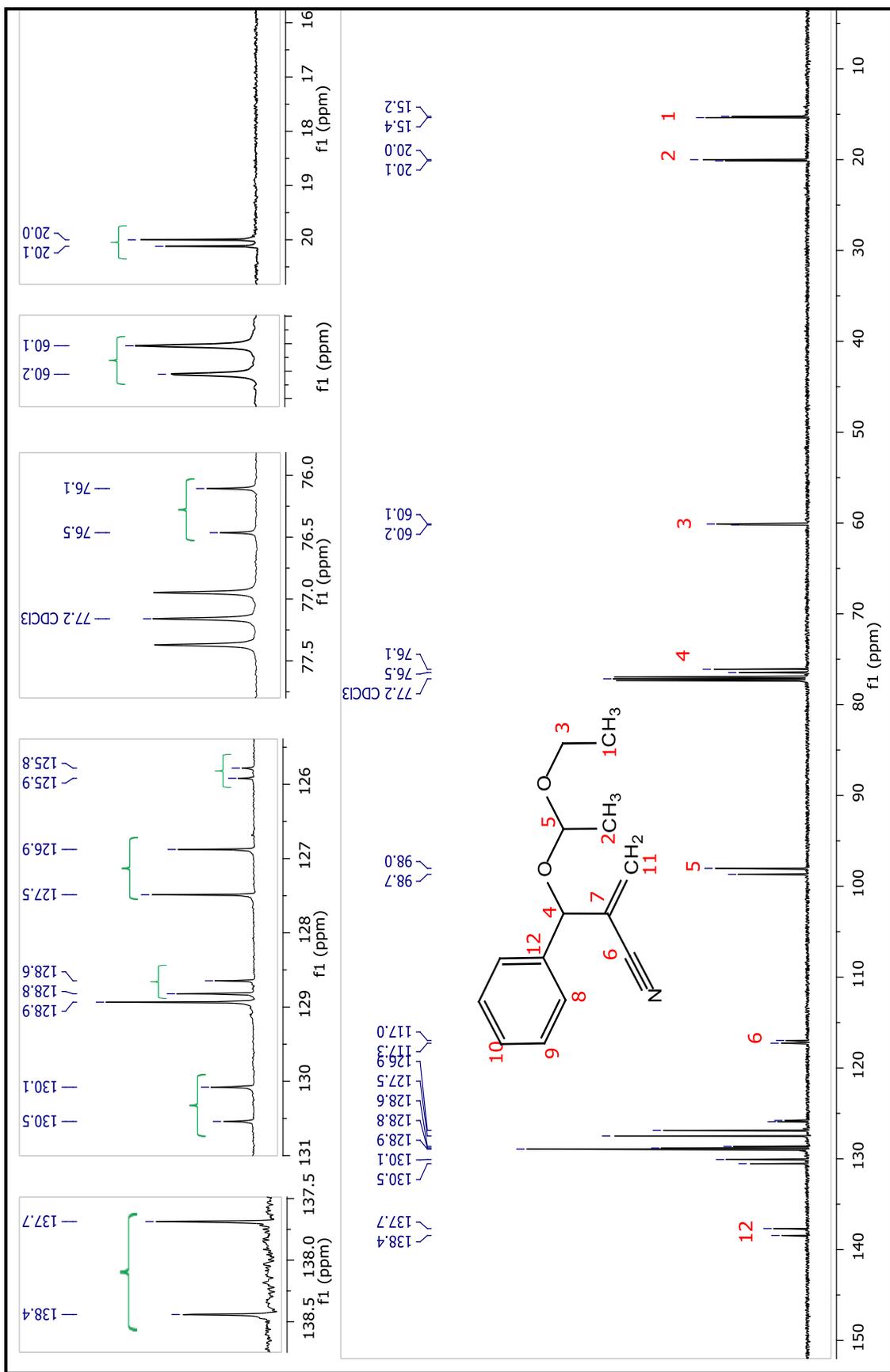


Figura A.II.14 - Espectro de RMN – ¹³C (75 MHz, CDCl₃) - 2-((1-etoxietoxi)fenil)arilnitrila (70b-B).

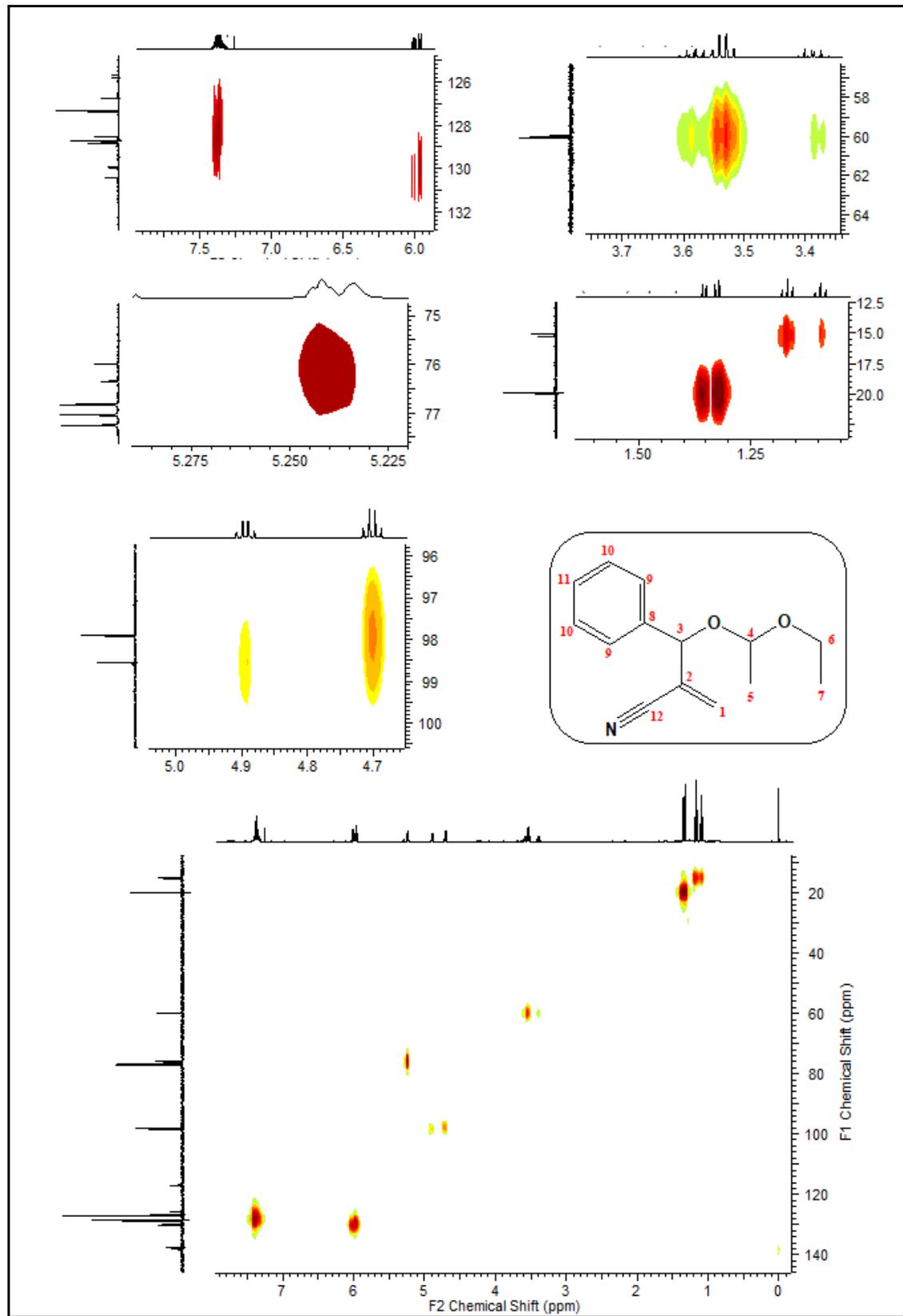


Figura A.II.15 - Espectro de HSQC (75 MHz, CDCl₃) - 2-((1-etoxi)fenil)arilnitrila (79b-A)

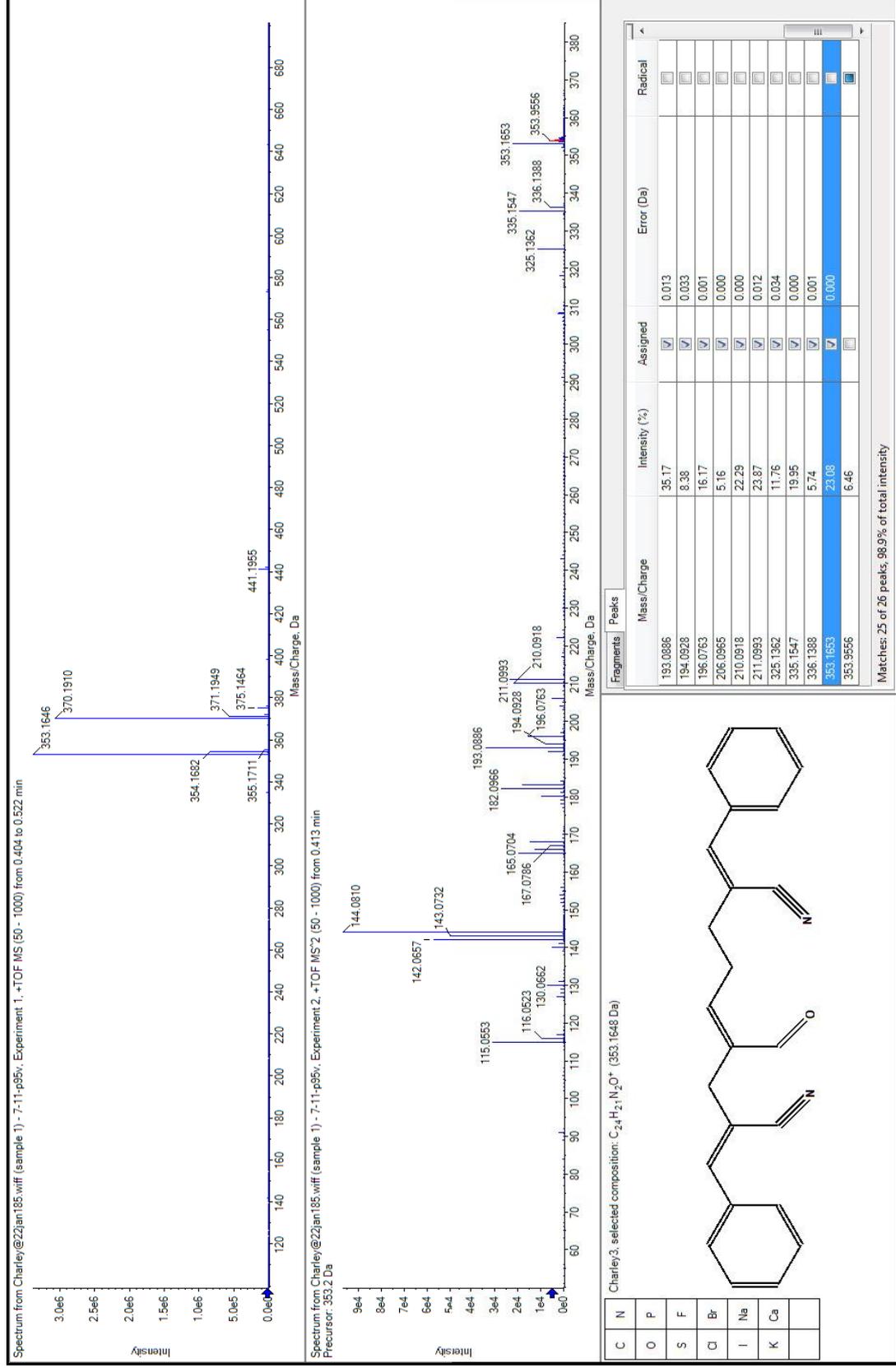


Figura A.II.16 - Espectro de massa do (TOF-MS/MS) - 2,8-bisbenzilideno-4-formilnona-4-enodinitrila (70b-B).

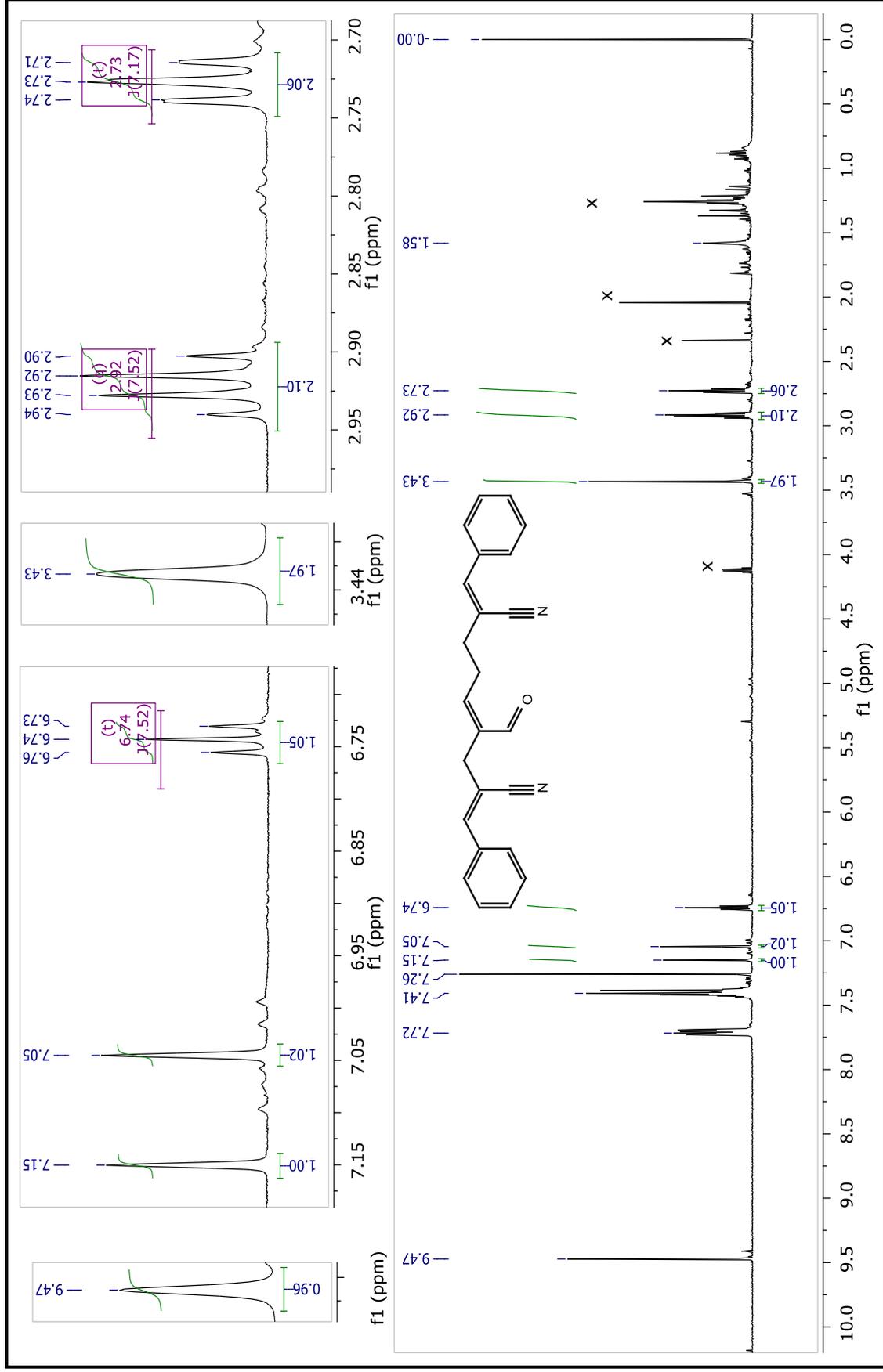


Figura A.II.17 - Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) - 2,8-bisbenzylideno-4-formilnona-4-enodinitrila (70b-B)

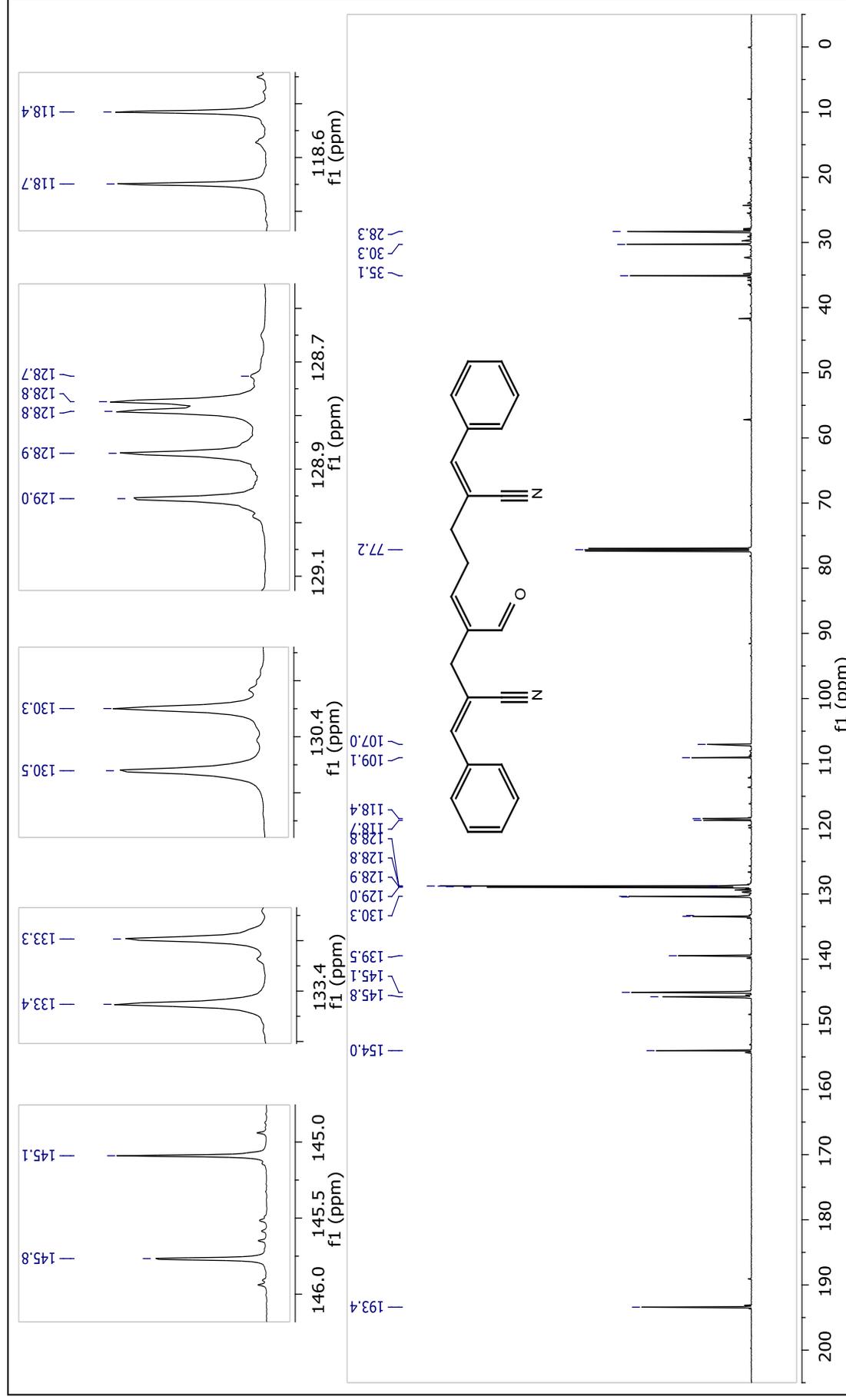


Figura A.II.18 - Espectro de RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) - 2,8-bis(benzilideno)-4-formilnona-4-enodinitrila (70b-B)

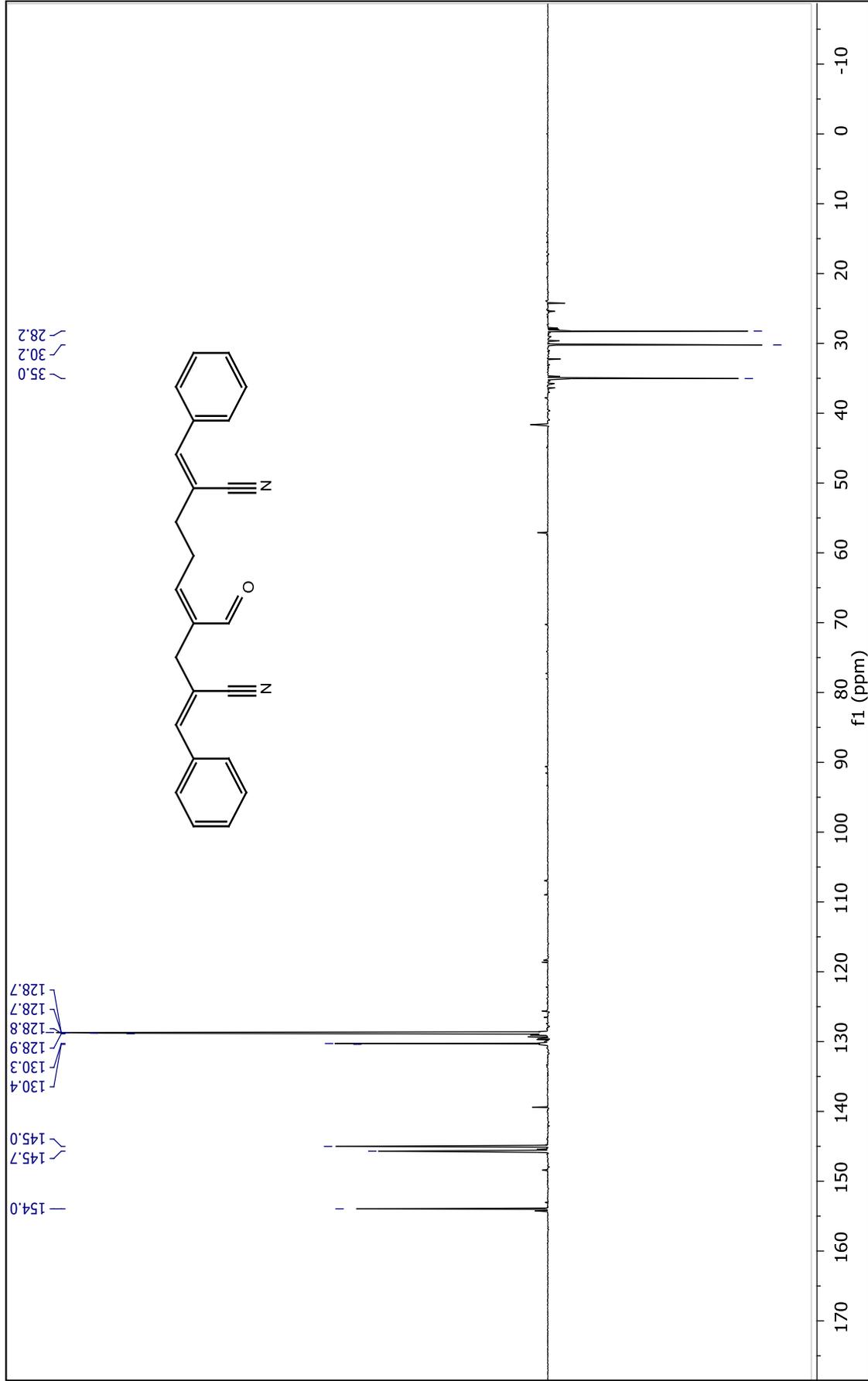


Figura A.II.19 - Espectro de experimento DEPT (150 MHz, CDCl_3) - 2,8-bisbenzylideno-4-formilnona-4-enodinitrila (70b-B)

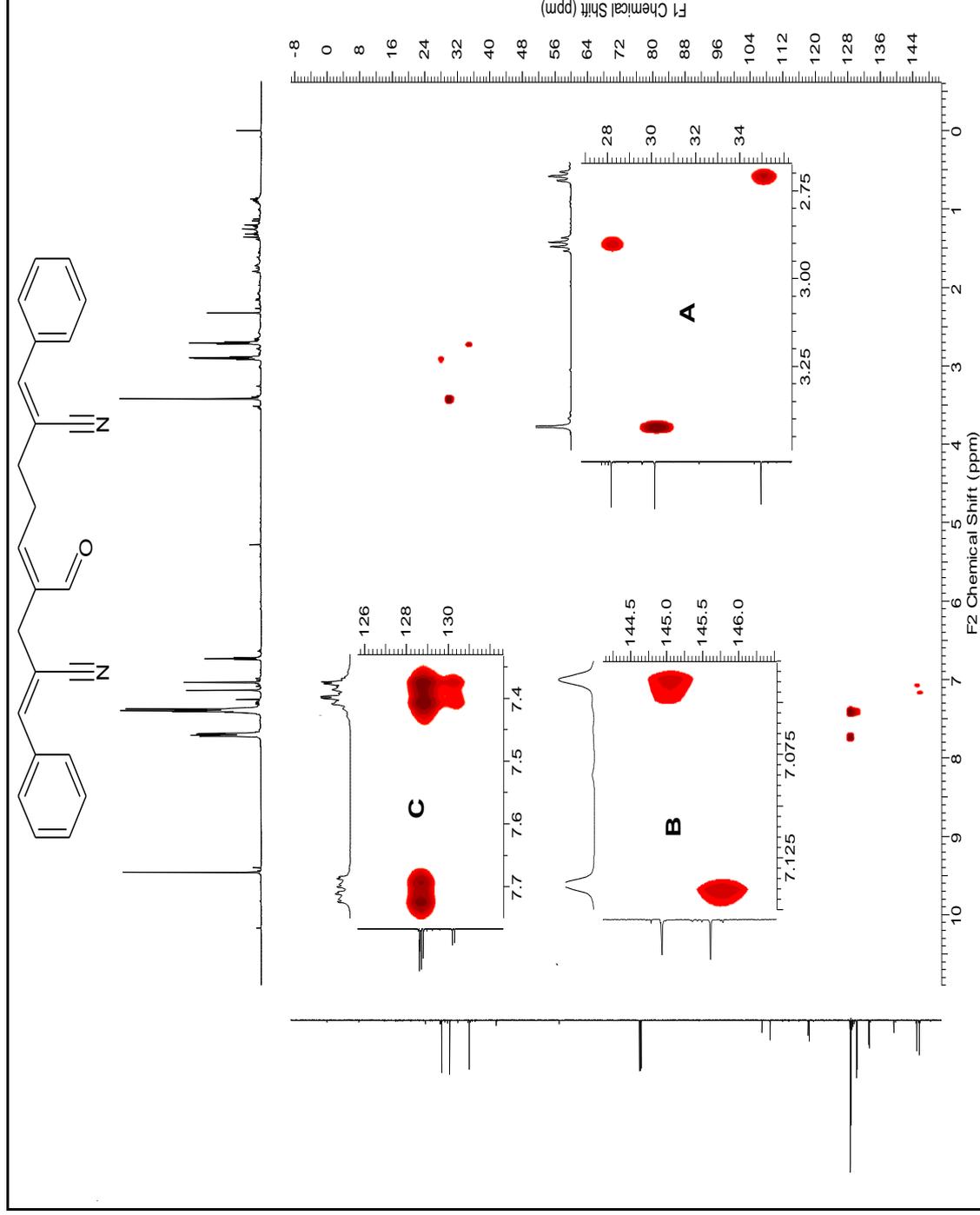


Figura A.II.20 - Espectro de experimento HSQC (600/150 MHz, CDCl₃)- 2,8-bisbenzylideno-4-formilnona-4-enodinitrila (70b-B)

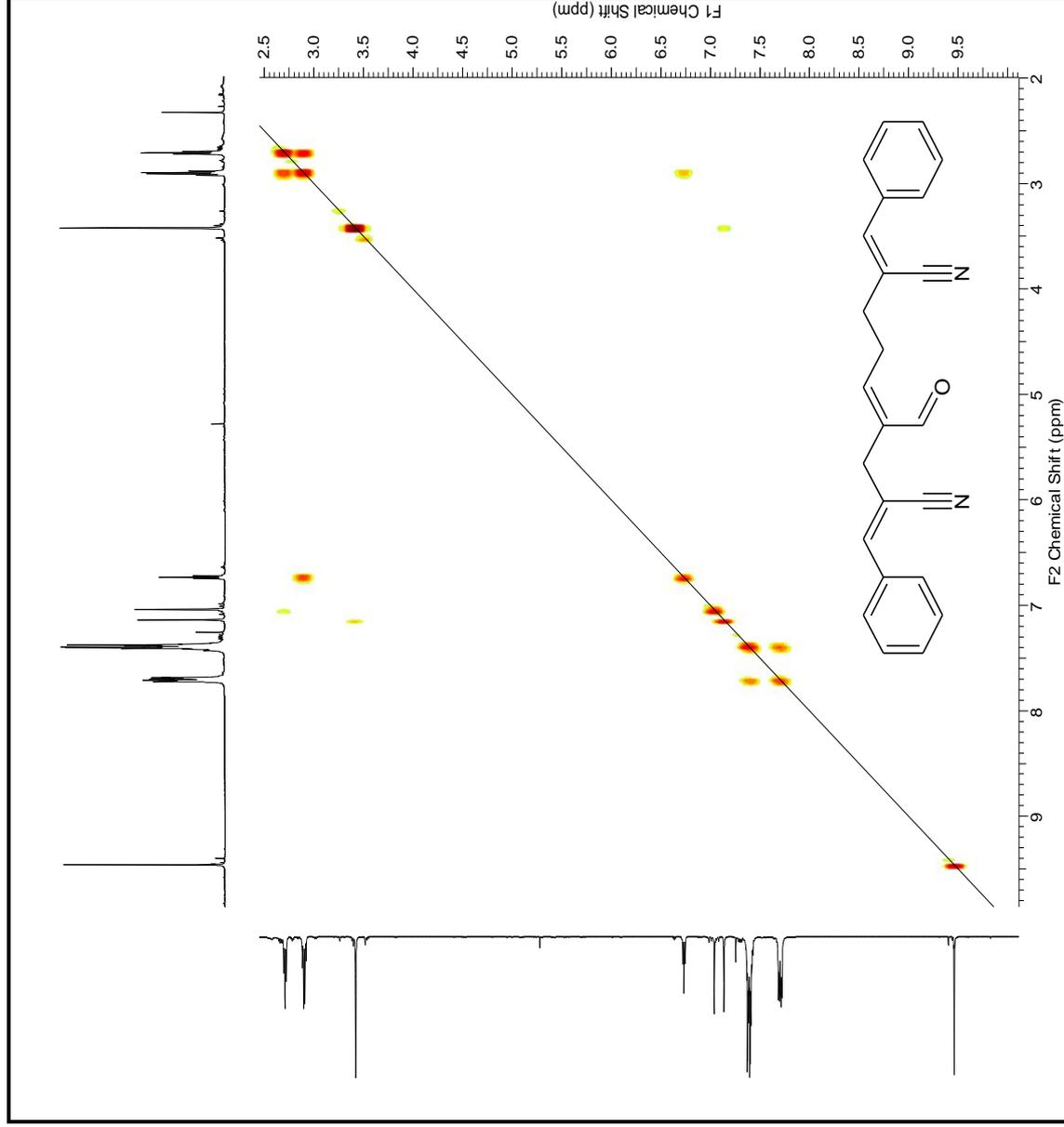


Figura A.II.21 - Espectro de experimento COSY (600 MHz, CDCl₃) - 2,8-bis(benzilideno)-4-formilnona-4-enodinitrila (70b-B)

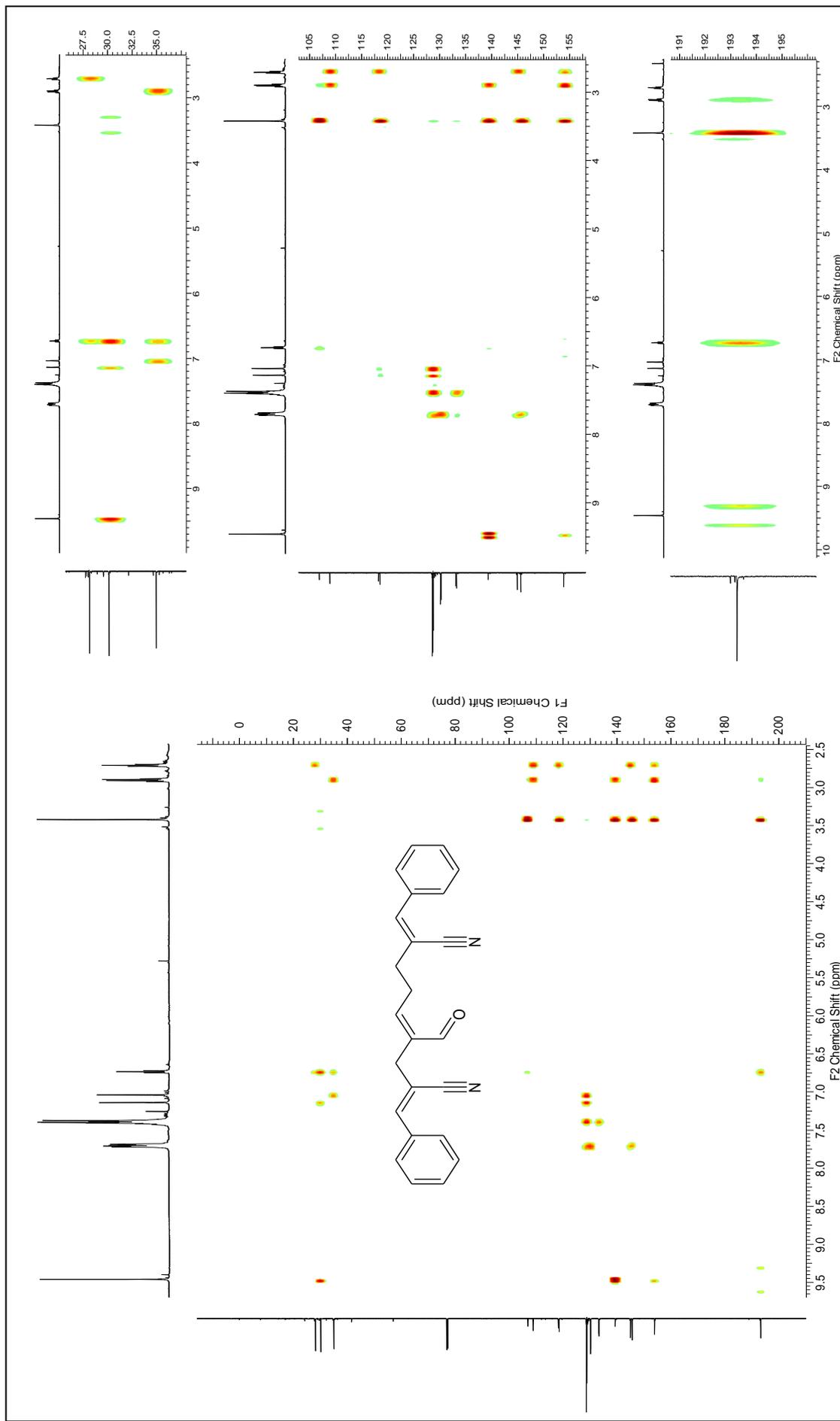


Figura A.II.22 - Espectro de experimento HSQC (600/150 MHz, CDCl₃)- 2,8-bisbenzylideno-4-formilnona-4-enodinitrila (70b-B)

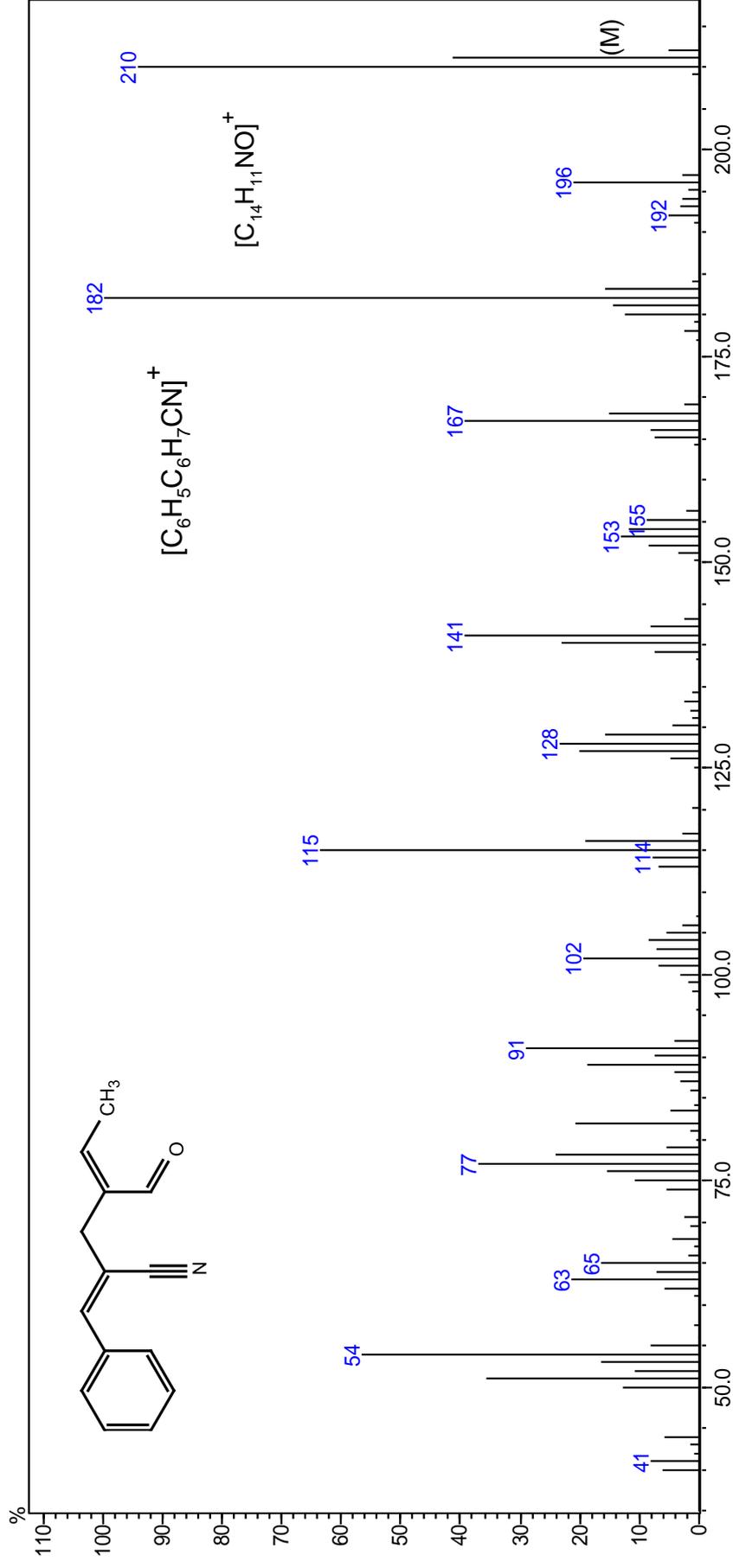


Figura A.II.23 -: Espectro de massa do (70 eV m/z) - 2-benzilideno-4-formilhexa-4-enonitrila (**70b-C**)

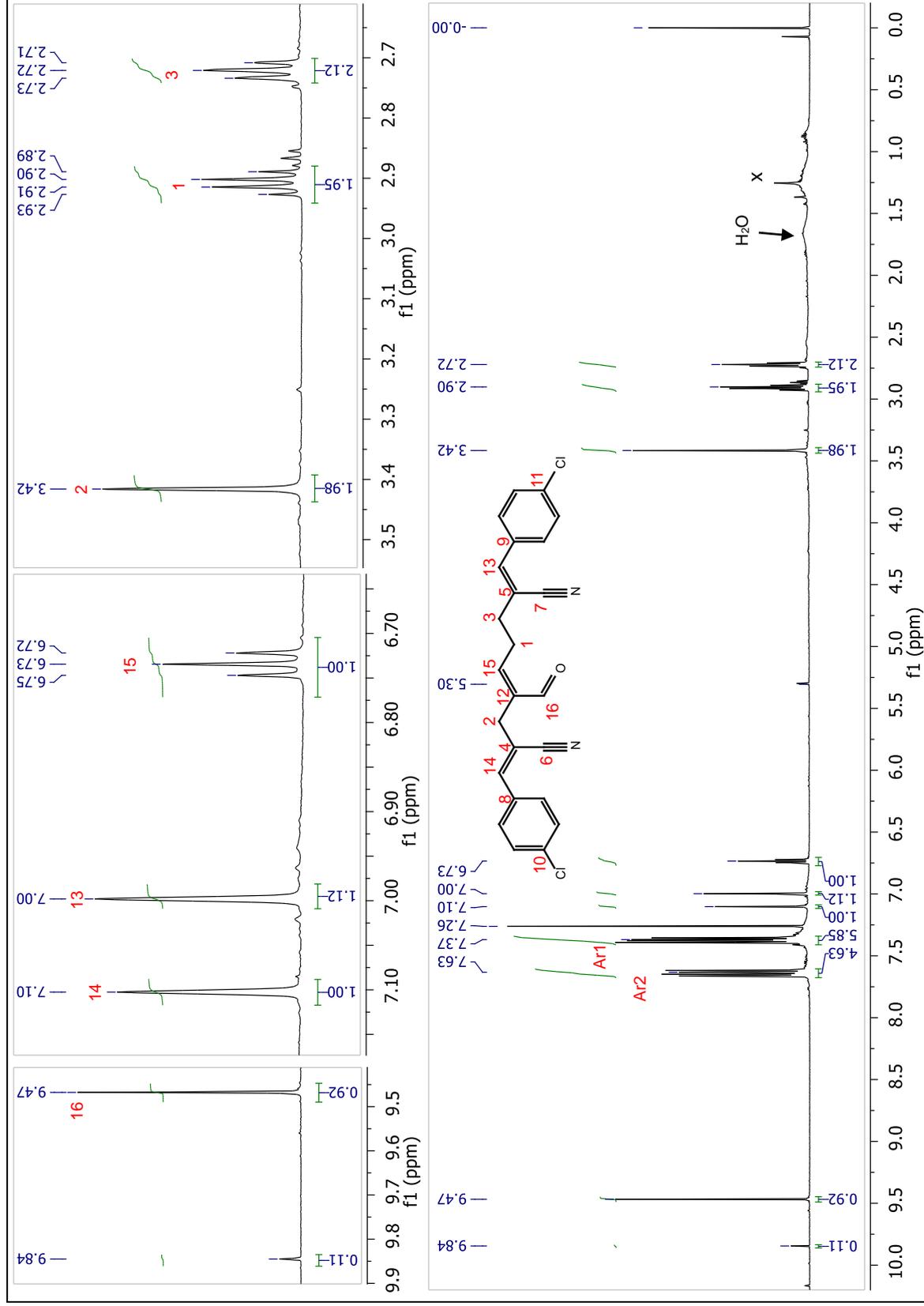


Figura A.II.27 - Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) - 2,8-bis(4-clorobenzilideno)-4-formil-4-enodinitrila (70d-B)

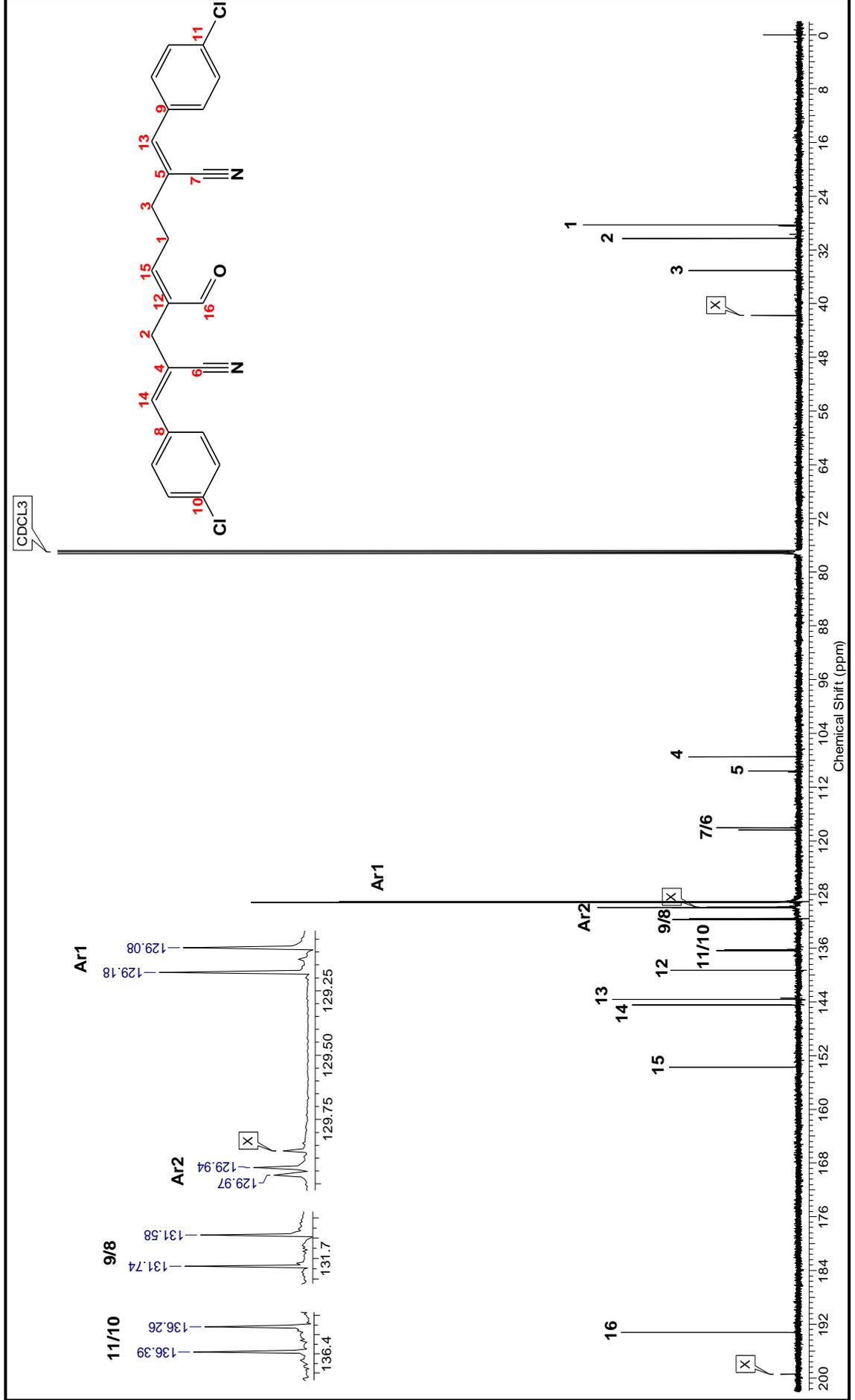


Figura A.II.28 - Espectro de RMN 13C (150 MHz, CDCl₃) - 2,8-bis(4-clorobenzilideno)-4-formil-4-enedinitrile (70d-B).

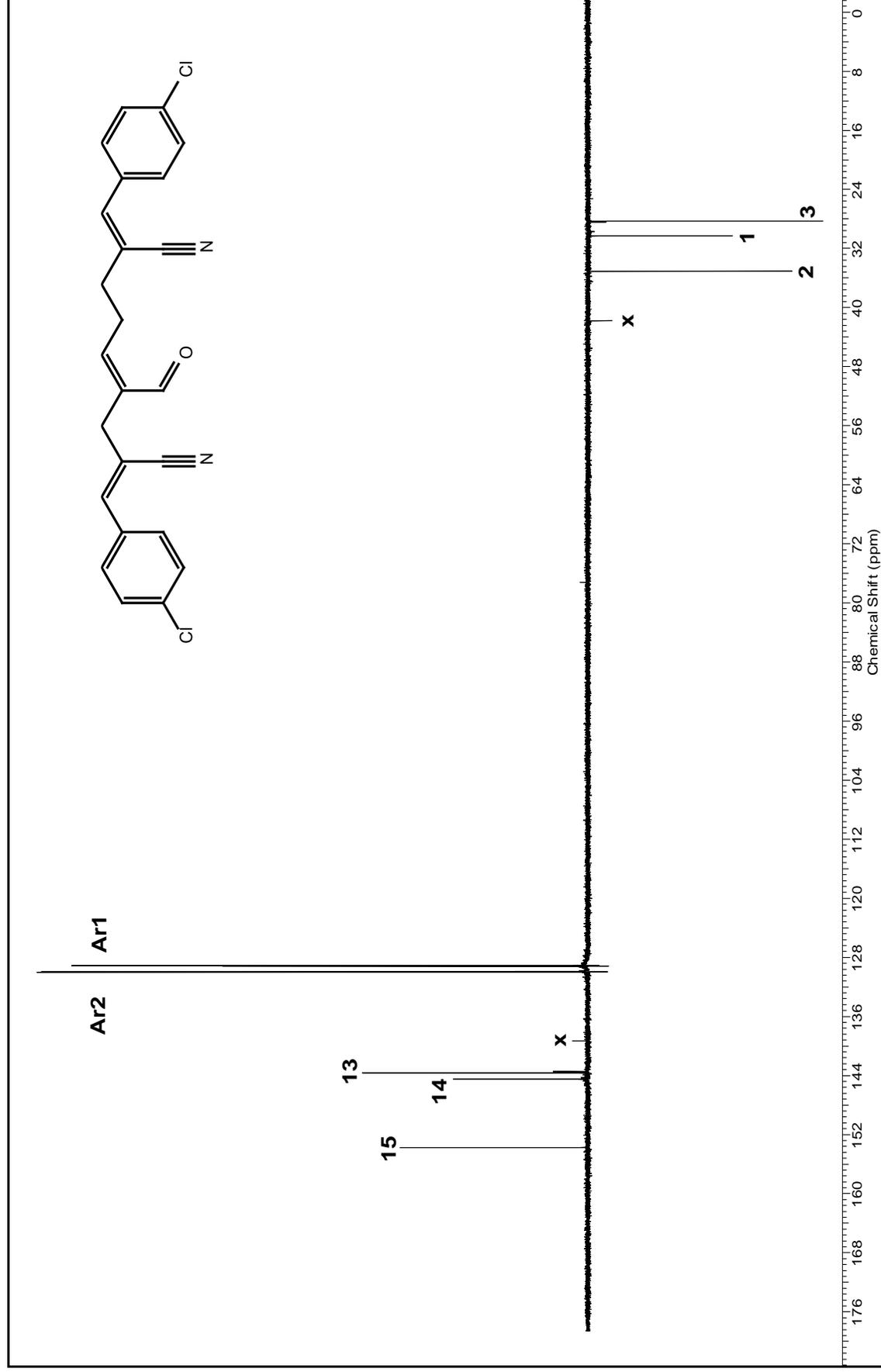


Figura A.II.29 - Espectro de DEPT (150 MHz, CDCl_3) - 2,8-bis(4-clorobenzilideno)-4-formil-4-enedinitrile (70d-B).

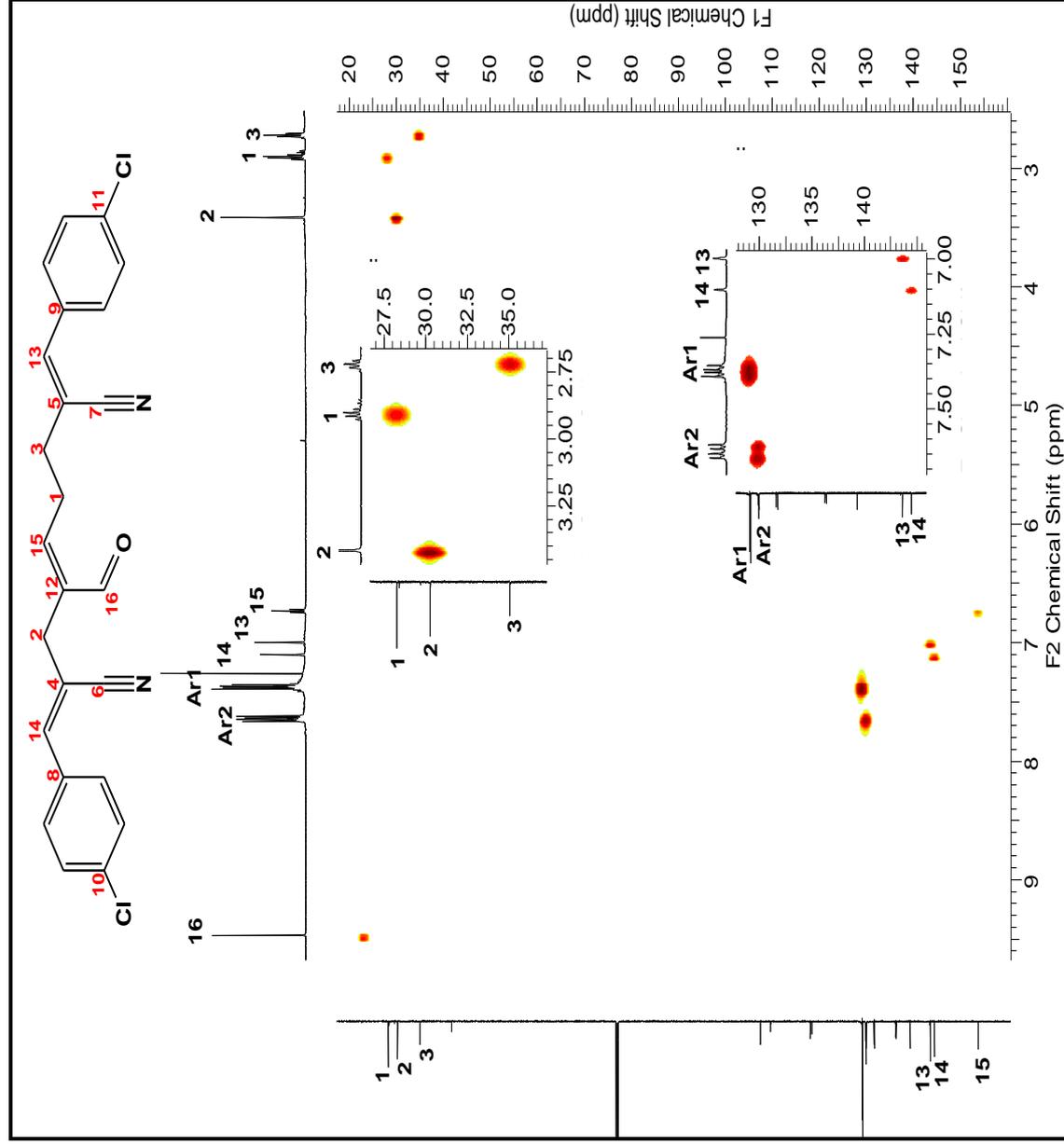


Figura A.II.30 - Espectro do experimento HSQC (600/150 MHz, CDCl₃) - 2,8-bis(4-clorobenzilideno)-4-formil-4-enedinitrile (70d-B).

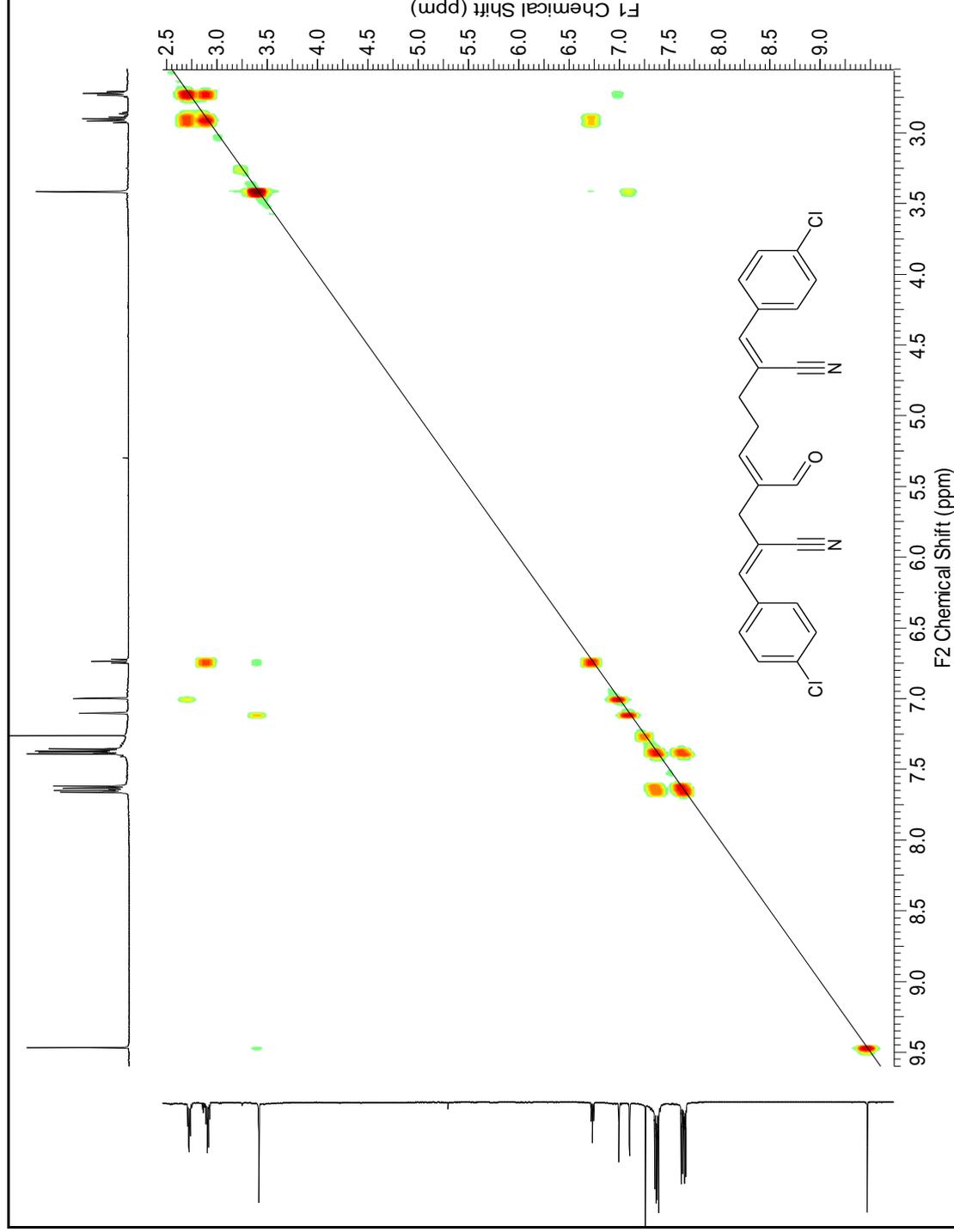


Figura A.II.31 - Espectro do experimento **COSY** (600 MHz, CDCl_3) - 2,8-bis(4-clorobenzilideno)-4-formil-4-enedinitrile (**70d-B**).

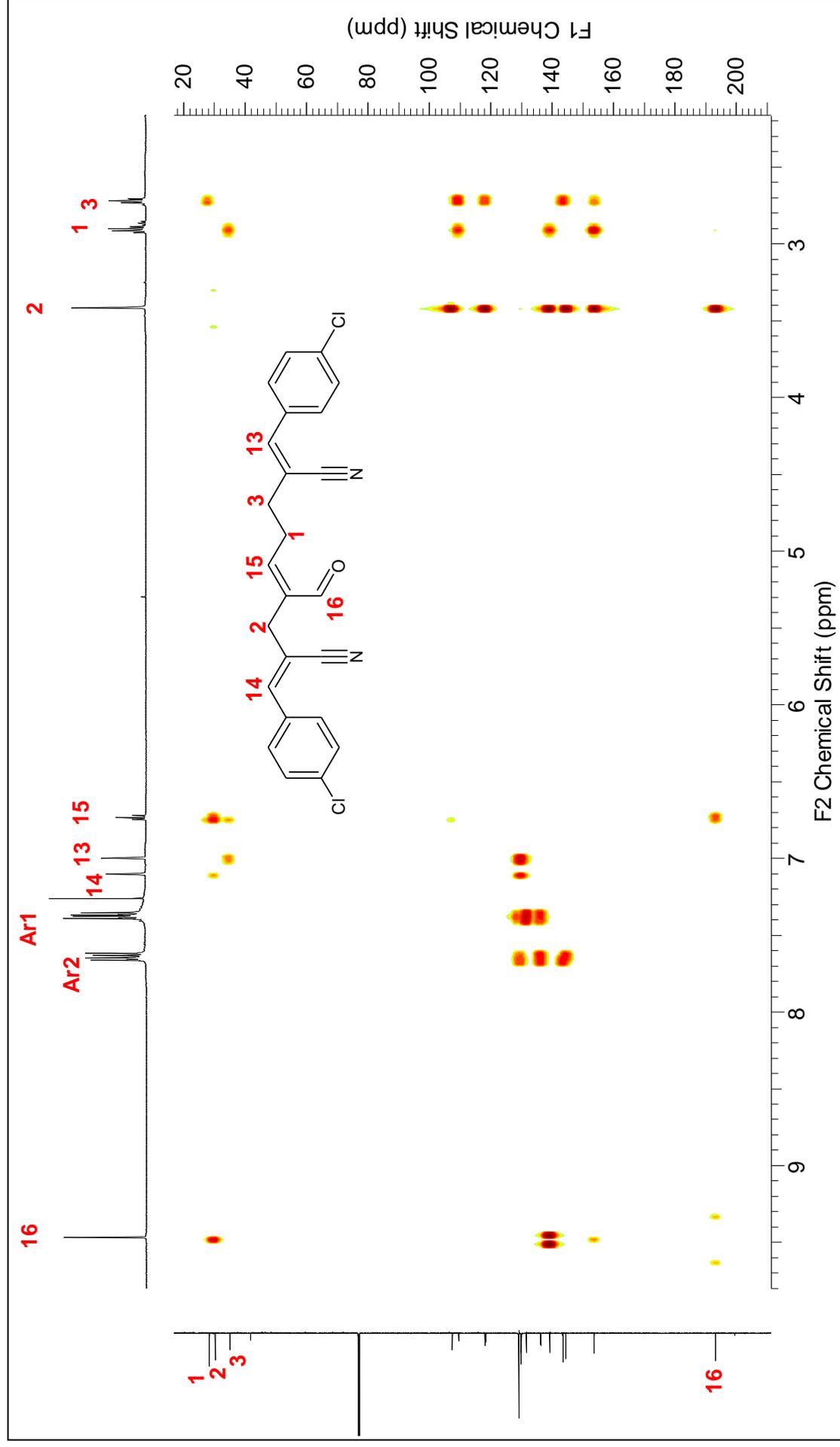


Figura A.II.32 - Espectro do experimento HSBC (600/150 MHz, CDCl_3) - 2,8-bis(4-clorobenziideno)-4-formil-4-enedinitrile (70d-B)