



Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

Aplicação inédita do rearranjo de Hurd-Claisen em adutos de Morita-Baylis-Hillman contendo heteroaromáticos

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

LUCAS CARVALHO DOS SANTOS

Orientador: Prof. Dr. Ângelo Henrique de Lira Machado

Brasília, DF

2025



Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

Aplicação inédita do rearranjo de Hurd-Claisen em adutos de Morita-Baylis-Hillman contendo heteroaromáticos

LUCAS CARVALHO DOS SANTOS

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

2025

“Tudo no mundo começou com um sim.
Uma molécula disse sim a outra molécula e nasceu a vida.”

Clarice Lispector

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Ângelo Henrique de Lira Machado por ter me aceitado como orientando e por me guiar durante essa jornada de (auto) conhecimento. A sua dedicação, inteligência e calma no meio da turbulência dessa etapa da minha vida viabilizou a conclusão desse projeto. Se um dia eu chegar a ser um átomo do homem e profissional que você é, serei um dos grandes homens desse mundo. Sou muito grato a tudo.

Às minhas irmãs científicas e fiéis escudeiras Adriana Clara e Amanda Moreira. Todo o peso do mestrado se tornou leve com a participação de vocês. Obrigado por participarem da minha vida fora e dentro do laboratório, proporcionando conselhos, argumentos científicos, risadas e experiências únicas no meio desse processo. Na minha pequena linha da vida, vocês serão estrelas que brilharão eternamente.

À Ana Beatriz, Ana Gabriela Coelho, Andrea Ferraz, Marcondes, Nicolas Ricardo, Renildo e Samia por me trazerem de volta a realidade após qualquer momento de desvanecimento. Sou grato pela amizade, companheirismo e toda a ajuda que vocês me proporcionaram durante esse processo.

A todos os membros do LITMO que me acompanharam nessa jornada. Adolfo, Fernanda, João Bueno, João Ventura, Júlia, Ketllen e Thalita vocês elevaram, cada um ao seu modo e individualidade, essa experiência ao máximo.

A todo corpo de técnicos do Instituto de Química, em especial ao Alan Mol, Joyce e Luís Eduardo que me ajudaram com as análises de Espectrometria de Massa, Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear. O auxílio de vocês me beneficiou de maneira imensurável.

Às maiores mulheres do mundo Larissa e Rosa Dália. Dentro dessa imensidão de pessoas no mundo, Deus me deu a dádiva de compartilhar um laço sanguíneo com vocês. A melhor mãe e a melhor irmã do mundo. No fundo, os seres humanos são apenas reflexos do meio a qual foram criados e eu tenho orgulho e ser apenas um grande vitral de vocês. Tantas experiências, boas e ruins, nos trouxeram até aqui hoje e sempre vou fazer de tudo para orgulhar vocês. Agradeço por acreditarem em mim e por lidarem com todas as situações que eu gerei da melhor maneira possível. Quantas vezes eu já liguei chorando e vocês me acalmaram mesmo a 615 km de distância? A preciosidade de vocês em minha vida é imensurável e não foram criadas palavras capazes de transpor todos os sentimentos que sinto. Eu amo vocês.

Por fim, agradeço à Universidade de Brasília pois sou fruto da cultura e tradição gerada por tantos outros que vieram antes de mim. Agora, eu continuo essa história.

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AcOH: ácido acético

AMBH: Aduto de Morita-Baylis-Hillman

ATR: refletância total atenuada

CCD: cromatografia em camada delgada

d: duplete

DABCO: 1,4-diazobiciclo[2.2.2]octano

dd: duplo duplete

ddd: duplo duplo duplete

dt: duplete de tripleto

EI: ionização por elétrons

EM: espectrometria de massas

eV: elétron volts

EVE: etil vinil éter

GC/MS: cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas

GRE: grupo retirador de elétrons

Hz: Hertz

IV: infravermelho

J: constante de acoplamento o

m/z: razão massa-carga

m: multiplete

MBH: Morita-Baylis-Hillman

NOESY: Espectroscopia de Efeito Nuclear Overhauser

ppm: partes por milhão

q: quarteto

qt: quadrupletto de tripleto

RMN de ^{13}C : ressonância magnética nuclear de carbono 13

RMN de ^1H : ressonância magnética nuclear de hidrogênio

s: singletto

t: tripleto

t.a.: temperatura ambiente

tt: tripleto de tripleto

σ : ligação sigma

δ : deslocamento químico

RESUMO

Adutos de Morita-Baylis-Hillman são substâncias químicas obtidas pela reação de adição entre compostos carbonílicos e olefinas conjugadas com grupos retiradores de elétrons. O produto dessa reação contém um grupo álcool alílico que, ao ser convertido em alilviniléteres, pode sofrer rearranjo sigmatrópico do tipo [3,3], denominado rearranjo de Claisen. O interesse que os produtos de rearranjo de Claisen tem despertado na comunidade química levou ao desenvolvimento de diversos estudos, que resultaram em versões dessa reação com variações nas condições reacionais, nos catalisadores utilizados ou nos substratos envolvidos. Neste trabalho, a variação de Hurd-Claisen foi explorada, de forma inédita, a partir da utilização de substratos advindos de compostos heteroaromáticos, a fim de estudar a influência do heteroátomo nessa reação, utilizando técnicas de caracterização como Ressonância Magnética Nuclear, Espectroscopia de Infravermelho e Espectrometria de Massas.

Palavras chave: Morita-Baylis-Hillman; Rearranjo de Claisen; Olefinas Trissubstituídas

ABSTRACT

Morita-Baylis-Hillman adducts are chemical substances obtained through the addition reaction between carbonyl compounds and olefins conjugated with electron-withdrawing groups. The product of this reaction contains an allylic alcohol group which, when converted into allyl vinyl ethers, can undergo a [3,3]-sigmatropic rearrangement, known as the Claisen rearrangement, generating new molecules with potential biological activities. The interest that Claisen rearrangement products have aroused in the chemical community has led to the development of several studies, which resulted in versions of this reaction with variations in the reaction conditions, the catalysts used or the substrates involved. In this work, the Hurd-Claisen reaction was explored, in an unprecedented way, using substrates derived from heteroaromatic compounds to study the influence of the heteroatom in this reaction, utilizing characterization techniques such as Nuclear Magnetic Resonance, Infrared Spectroscopy, and Mass Spectrometry.

Keywords: Morita-Baylis-Hillman; Claisen Rearrangement; Trisubstituted Olefins.

SUMÁRIO

1-INTRODUÇÃO	1
2-OBJETIVOS	3
3-REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	4
3.1-ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN.....	4
3.2-REARRANJO DE CLAISEN EM ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN	7
4-RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
4.1-SÍNTESE DOS ADUTOS DE MBH HETEROAROMÁTICOS.....	13
4.3-REARRANJO DE HURD-CLAISEN EM AMBH	19
5-Considerações finais e perspectivas	30
6-PARTE EXPERIMENTAL.....	32
6.1-MATERIAIS E MÉTODOS.....	32
6.2-FORMAÇÃO DOS ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN Heteroaromáticos	34
6.4-REARRANJO DE HURD-CLAISEN EM ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN	39
7-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44
ANEXOS.....	46

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Catalisadores históricos de MBH.....	4
Figura 2. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) – AMBH- 3b	17
Figura 3. Espectro de Infravermelho do composto 3b	18
Figura 4. Representação do composto 3e e seus possíveis produtos de RHC	20
Figura 5. Sobreposição dos espectros de RMN ^1H do bruto da reação de rearranjo de Hurd-Claisen em diferentes tempos reacionais.....	21
Figura 6. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) – RHC	25
Figura 7. Correlação intramolecular entre os hidrogênios E e Z.....	26
Figura 8. Fração do espectro de NOESY 2D, entre 2,70 e 3,02 ppm, do produto de RHC. . .	26
Figura 9. Fração do espectro de NOESY 2D, do produto de RHC com ênfase nas correlações observadas para o sinal em 7,87 ppm, atribuído ao hidrogênio vinílico (8).....	27

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Equação geral para descrever a reação de Morita-Baylis-Hillman	1
Esquema 2. Rearranjo de Claisen em AMBH.....	1
Esquema 3. Rearranjo de Hurd-Claisen e seus possíveis isômeros geométricos.	3
Esquema 4. Equação geral para a reação de Morita-Baylis-Hillman	5
Esquema 5. Exemplo de um aduto de MBH atuando como sínton na síntese do ácido integerrinécico.	5
Esquema 6. Mecanismo de reação proposta por Hill e Issacs.	6
Esquema 7. Estado de transição do rearranjo de Claisen	8
Esquema 8. Rearranjo feito por Itoh.....	9
Esquema 9. Histórico das reações de rearranjo de Claisen em AMBH..	11
Esquema 10. Representação geral do rearranjo de Hurd-Claisen em AMBH	17

ÍNDICE DE TABELAS

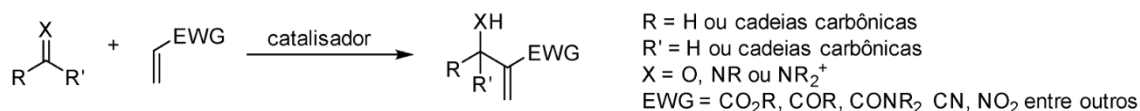
Tabela 1. Rendimentos obtidos para adutos de MBH heteroaromáticos.....	13
Tabela 2. Dados Espectroscópicos de RMN de ^1H para o AMBH-3b.	16
Tabela 3. Rendimentos obtidos para RHC em MBH heteroaromáticos.	19
Tabela 4. Resultados obtidos para otimização do rearranjo de Hurd-Claisen do aduto 3e variando o tempo.	23
Tabela 5. Dados Espectroscópicos de RMN de ^1H para o produto de RHC.	24
Tabela 6. Resultados obtidos para o rearranjo de Hurd-Claisen em AMBH aromáticos 3-ag.	28

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Conversão do aduto 3e nos isômeros E:Z ao variar o tempo.	23
--	----

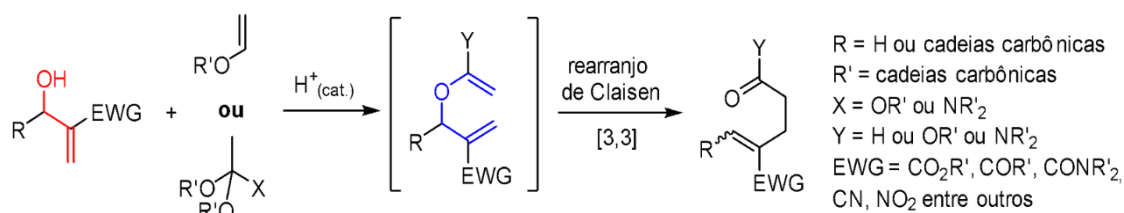
1-INTRODUÇÃO

Adutos de Morita-Baylis-Hillman (AMBH) são substâncias químicas obtidas pela reação de adição entre compostos carbonílicos (aldeídos, cetonas, iminas e imínios) e aceptores de Michael (olefinas conjugadas com grupos retiradores de elétrons - EWG).¹



Esquema 1: Equação geral para descrever a reação de Morita-Baylis-Hillman.

Quando a reação é feita entre um aldeído ou cetona e um aceptor de Michael, os AMBH contêm um álcool alílico (esquema 2, em vermelho) e, por este motivo, são substratos que podem ser convertidos em alilviniléteres (esquema 2, em azul) e, sequencialmente, sofrer um rearranjo sigmatrópico do tipo [3,3], denominado rearranjo de Claisen.²



Esquema 2: Rearranjo de Claisen em AMBH.

O produto desta reação de rearranjo é uma olefina trissubstituída e, dependendo da estrutura química dos substituintes R, Y e EWG, pode ser favorecida a formação do produto com geometria *E* ou *Z*.³ No rearranjo de Claisen em AMBH, essa estereosseletividade tem sido discutida em relação à preferência do grupo R, que pode ser alifático ou aromático, em se acomodar na posição pseudo-equatorial ou pseudo-axial durante o estado de transição cíclico concertado e assíncrono, com seis membros, proposto para essa transformação.

¹Shi, M.; Wang, F.; Zhao, M.-X.; Wei, Y.; Spivey, J. J. *Royal Society of Chemistry*, **2011**.

²Hiesermann, M.; Nubbemeyer, U. *Weinheim: Wiley*, **2007**.

³Silva, V. S.; Silva, T. A.; Rodrigues, T. C. A. F.; Santos, F. F. M.; Machado, D. F. S.; Silva, W. A.; Oliveira, H. C. B.; Machado, A. H. L. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2019**, 4498-4511.

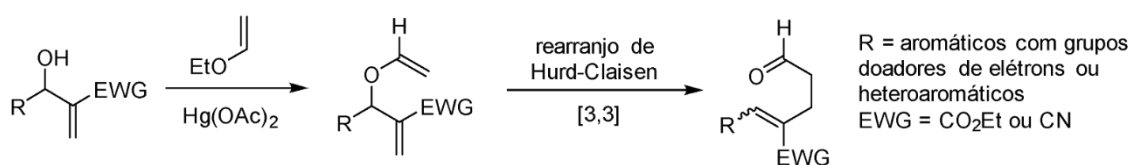
Apesar de já ter sido testada uma grande variedade de padrões estruturais para estes grupos, ainda há algumas lacunas para se explorar, como a presença de heteroaromáticos nos grupos R, que é o foco desse trabalho.

2-OBJETIVOS

A presente dissertação de mestrado tem como objetivo principal investigar o uso de Adutos de Morita-Baylis-Hillman com grupo R contendo grupos heteroaromáticos em reações de rearranjo de Claisen.

O primeiro objetivo específico deste trabalho é sintetizar e caracterizar, espectroscopicamente, Adutos de Morita-Baylis-Hillman com grupo R contendo grupos heteroaromáticos;

O segundo objetivo específico é submeter os adutos sintetizados às condições de reação do rearranjo de Hurd-Claisen.



Esquema 3. Rearranjo de Hurd-Claisen e seus possíveis isômeros geométricos.

Comparar resultados de estereosseletividade com os já descritos na literatura e propor modelo de estados de transição diastereoisoméricos para explicar os resultados obtidos.

3-REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1-ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN

A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) foi inicialmente descrita por Ken-ichi Morita, que utilizou a triciclohexilfosfina, uma fosfina terciária e substância tóxica, como base de Lewis para catalisar a reação. Posteriormente, Anthony Baylis e Melville Hillman relataram uma variação dessa reação, empregando uma amina terciária, o 1,4-diazobisciclo[2.2.2]octano (DABCO), como base de Lewis e catalisador. A reação de MBH, idealmente, resulta na formação de produtos polifuncionalizados com elevada economia atômica, pois todos os átomos dos reagentes são incorporados nos produtos. Por essa razão, essa reação é considerada de alta eficiência atômica, atingindo um aproveitamento de 100% das espécies químicas envolvidas.⁴

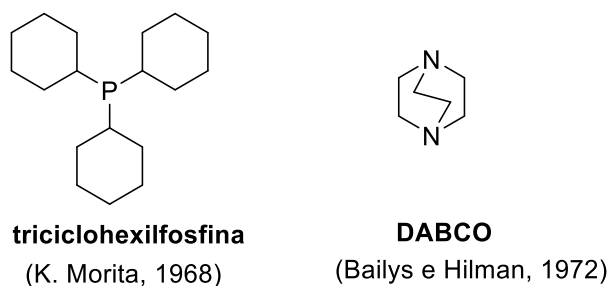
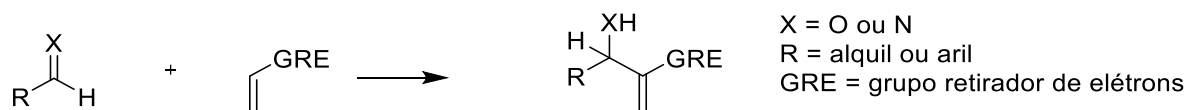


FIGURA 1. Catalisadores históricos de MBH.

O produto de uma reação de MBH é chamado de aduto de Morita-Baylis-Hillman (AMBH), sendo que aduto é uma denominação comum para o produto de uma reação de adição. O nucleófilo na reação de MBH é geralmente um composto α,β -insaturado, como um éster, cetona, ou nitrila α,β -insaturado. Este reagente atua como o aceptor de Michael, na reação. Os componentes eletrofílicos comumente utilizados são compostos carbonílicos, preferencialmente aldeídos ou cetonas. Este grupo carbonílico sofrerá ataque pelo intermediário nucleofílico gerado na primeira etapa da reação. E o catalisador, DABCO, é uma base de Lewis que tem como função ativar o nucleófilo e acelerar a reação.⁵

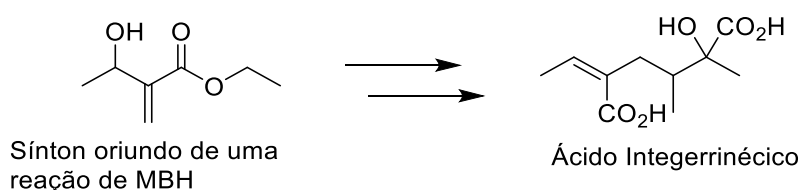
⁴Basavaiah, D.; Dharma Rao, P.; Suguna Hyma, R. *Tetrahedron*, **1996**, 8001-8062.

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



Esquema 4. Equação geral para a reação de Morita-Baylis-Hillman.

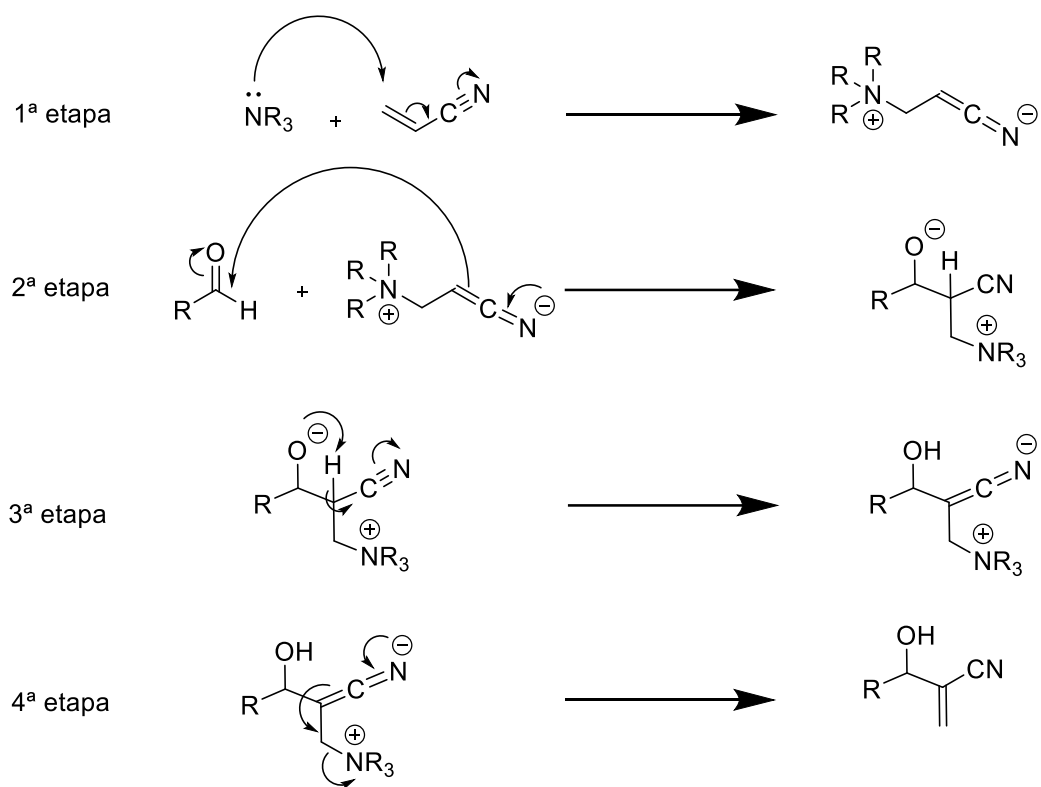
A reação de MBH é reconhecida como uma importante metodologia para a formação de ligações carbono-carbono, e atualmente existem diversas propostas que abordam o mecanismo de formação dos adutos, refletindo sua relevância e versatilidade na química orgânica. Uma das primeiras aplicações em síntese orgânica da reação de Morita-Baylis-Hillman com significativa evidência na literatura científica foi proposta por Drewes e Emslie em 1982. Neste trabalho, os autores relatam a síntese racêmica do ácido integerrinécico, um monoterpreno presente em diversos alcaloides na natureza, a partir do acrilato de etila. O processo é descrito em cinco etapas, destacando um sinton chave: o etil (2Z)-2-bromometilbut-2-enoato. Este sinton pode ser submetido a reações de substituição alílica ou substituição com rearranjo, oferecendo uma abordagem abrangente para a síntese de uma variedade de ácidos nécicos.⁶



Esquema 5 – Exemplo de um aduto de MBH atuando como sinton na síntese do ácido integerrinécico.

⁶Drewes, S. E.; Emslie, N. D., *Journal of the Chemical Society*, **1982** 1, 9: 2079.

Em 1990, Hill e Issacs⁷ realizaram estudo cinético para compreender o mecanismo da reação de MBH, e sugeriram que a etapa determinante da reação (2ª etapa) seria a adição do enolato zwitteriônico à carbonila.



Esquema 6. Mecanismo de reação de MBH proposto por Hill e Issacs.

Nesta proposta, observa-se que, na 1ª etapa, ocorreria uma adição de Michael do catalisador, a amina terciária, para ativar o alceno, resultando na formação de um intermediário zwitteriônico (intermediário com cargas positivas e negativas localizadas em átomos que não estão ligados entre si). Na 2ª etapa, a adição nucleofílica deste enolato ao aldeído levaria à geração de um segundo intermediário zwitteriônico. A 3ª etapa envolveria uma transferência intramolecular de prótons, enquanto a 4ª etapa consistiria na eliminação da amina terciária, culminando na formação do AMBH. Esse mecanismo ilustra as etapas críticas na reação, evidenciando a importância da adição nucleofílica e das transformações subsequentes na síntese de compostos complexos, conforme discutido neste trabalho.

⁷Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, 3, 285.

Apesar de toda a discussão a respeito do mecanismo das reações de MBH, não existe um consenso no meio científico. Aggarwal e McQuade^{8,9} propõem mecanismos em que a carbonila é ativada a partir de um proton advindo de um ácido, arriscando mais na proposta de McQuade que insiste na formação de um intermediário de hemiacetal.

Além disso, nos últimos anos tem-se observado estudos a cerca do potencial biológico de AMBH. Devi e colaboradores¹⁰ discutem sobre efeitos anticancerígenos, antileishmaniais, antibacterianos, antifúngicos, antiherbicidas e atividade contra a doença de Chagas dos diferentes tipos de adutos provenientes desta reação. Mesmo após 50 anos de pesquisa e estudos a respeito, sua expansão continua.

3.2-REARRANJO DE CLAISEN EM ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN

O rearranjo de Claisen é uma reação amplamente aplicada em síntese orgânica, pois possibilita a criação de novas ligações carbono-carbono (C-C) de maneira quimio e estereosseletiva em uma diversidade de compostos. Por ser uma reação pericíclica, seu princípio parte da reorganização concertada dos elétrons e envolve a migração de uma ligação sigma que estava originalmente entre um oxigênio e um carbono, para os carbonos terminais de um éter alilvinílico ou alilarílico. Inicialmente relatada por Ludwig Claisen¹¹ em 1887, esta reação foi amplamente estudada nos anos seguintes a esta publicação, o que resultou algumas reações semelhantes, que são conhecidas como as variações do rearranjo de Claisen. Dentre elas, encontram-se os rearranjos de Diosfenol-Claisen, Oxi-Claisen, Ireland-Claisen, Tio-Claisen, Johnson-Claisen, Hurd-Claisen, sendo essa última, o foco deste trabalho.

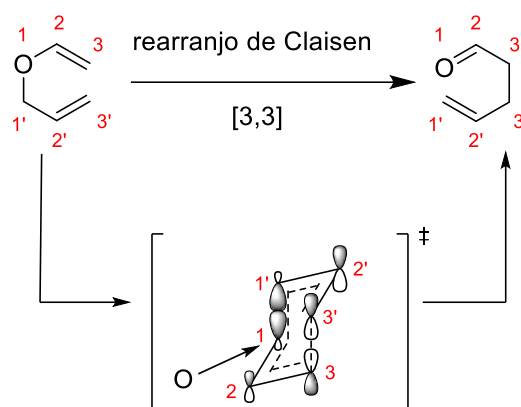
⁸Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1706.

⁹Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3980.

¹⁰Galaverna, R.; Camilo, N. S.; Godoi, M. N.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1089.

¹¹Claisen, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, *45*, 3157.

Este rearranjo sigmatrópico [3,3] ocorre por meio de um estado de transição cíclico, concertado e não sincronizado, envolvendo diretamente seis átomos. Segundo a Teoria de Orbitais Moleculares de Fronteira, trata-se de um processo termicamente permitido. Durante o rearranjo, há a quebra da ligação sigma (σ) entre os átomos carbono e oxigênio, com a formação simultânea de uma nova ligação σ entre os carbonos terminais. Além disso, ocorre a migração de duas ligações π previamente localizadas entre carbono-carbono e carbono-oxigênio para a nova posição. Essa reorganização estrutural também resulta na formação de um grupo carbonila γ,δ -insaturado.



Esquema 7. Estado de transição do rearranjo de Claisen.

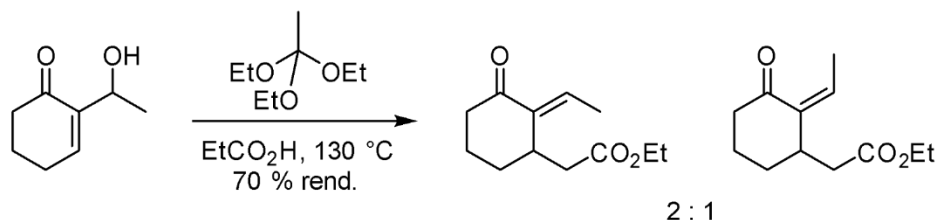
A presença de substituintes na posição 1' permite a obtenção de produtos com isomeria geométrica na nova ligação dupla entre C1' e C2'. Dito isso, um dos grandes determinantes para a geometria do produto de rearranjo são a natureza estérea e a natureza eletrônica desse substituinte, que de forma diferenciada, estabilizam seletivamente o estado de transição que conduz a um dos isômeros geométricos em detrimento do outro estado de transição.³

Esses comportamentos sugerem que a natureza do substituinte exerce influência significativa na seletividade da reação, sendo determinante para a obtenção de produtos com configuração específica.¹⁸ A interação entre os efeitos estéricos e eletrônicos nesses sistemas exemplifica a complexidade na modulação da estereoquímica, frequentemente explorada em síntese orgânica para a obtenção de compostos com alta seletividade configuracional.¹⁰

Um exemplo da utilização dos AMBH em um rearranjo de Claisen é sua conversão, *in situ*, em um alilviniléter, possibilitando um rearranjo sigmatrópico [3,3] do tipo Claisen. O primeiro

³Silva, V. S.; Silva, T. A.; Rodrigues, T. C. A. F.; Santos, F. F. M.; Machado, D. F. S.; Silva, W. A.; Oliveira, H. C. B.; Machado, A. H. L. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2019**, 4498-4511.

exemplo deste rearranjo foi relatado por Itoh¹² e colaboradores (1981) e forneceu a cicloexanona em 70 % de rendimento e razão 2:1 em favor do isômero *E* (esquema 8)



Esquema 8. Rearranjo feito por Itoh.

Posteriormente, Basavaiah^{13,14}, Chapuis¹⁵, Das¹⁶, Drewes¹⁷ e Kim¹⁸ utilizaram as variações de Hurd, Johnson e Eschenmoser para demonstrar o potencial deste rearranjo em AMBH na síntese orgânica.

De uma forma geral, elevadas seletividades em favor do isômero *E* são observadas em adutos oriundos de aldeídos aromáticos e acrilatos de metila no rearranjo de Johnson-Claisen (esquema 7). O mesmo rearranjo para ABMH vindos de aldeídos aromáticos e acrilonitrila favorece o isômero *E*, mostrando a complementaridade destas transformações. Esta mesma seletividade foi observada para estes adutos quando realizado o rearranjo de Eschenmoser-Claisen. Cabe salientar que, na sua maioria, a porção aromática dos AMBH são o grupo fenila não substituído, ou monosubstituído com grupos retiradores de elétrons, como nitro ou cloreto na posição *para*. O único exemplo na reação de Johnson-Claisen em AMBH contendo arila substituída com grupos doadores de elétrons foi feito com a fenila monosubstituída com grupo doador de elétrons metila.

¹²Itoh, A.; Ozawa, S.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **1981**, 274-278.

¹³Basavaiah, D.; Lenin, D. V.; Devendar, B. *Tetrahedron Letters*, **2009**, 3538-3542.

¹⁴Basavaiah, D.; Pandiaraju, S.; Krishnamacharyulu, M. *Synlett*1996, 747-748.

¹⁵Chapuis, C.; Büchi, G. H.; Wüest, H. *Helvetica Chimica Acta*, **2005**, 3069-3088

¹⁶Das, B.; Majhi, A.; Banerjee, J. *Tetrahedron Letters*, **2006**, Vol. 47, 7619-7623.

¹⁷Drewes, S. E.; Emslie, N. D.; Karodia, N.; Loizou, G. *Synthetic Communications*, **1990**, 1437-1443.

¹⁸Kim, J. M.; Kim, S. H.; Kim, J. N. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, **2007**, 2093-2095.

Novos estudos de Lee e colaboradores¹⁹ cobrem avanços recentes em rearranjos sigmatrópicos [3,3], incluindo o rearranjo de Claisen. As melhorias catalíticas desses processos desde 2016 e como novas metodologias superaram as limitações de reações térmicas tradicionais buscando a expansão dos substratos que estavam restritos a éteres alílicos simples, esses rearranjos agora envolvem substratos mais complexos, incluindo compostos com nitrogênio e enxofre.

Além disso, O uso de catalisadores metálico, como metais de transição, e sistemas organocatalíticos permitiu obter produtos com alta pureza enantiomérica. E novas rotas catalíticas, destacando métodos que empregam catálise com ácidos e bases de Brønsted, além de catálise de Lewis, ampliando a reatividade e a seletividade das reações.

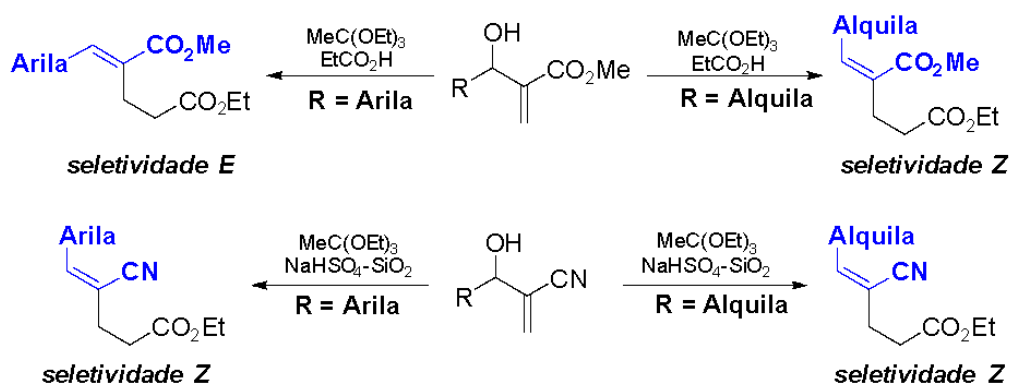
Atualmente existe um esforço para substituir metais pesados por alternativas organocatalíticas mais econômicas e ambientalmente sustentáveis. Um leque de possibilidades a ser explorado e otimizado, trazendo novas possibilidades sintéticas abertas por esse tipo de reação.

Maryasin e colaboradores²⁰ exploram novas rotas mecanísticas em rearranjos do tipo Claisen, indo além dos processos térmicos convencionais com foco em uma fragmentação iônica incomum que resulta em uma arilação meta-seletiva, um comportamento raro para esse tipo de rearranjo. Com isso, ocorre uma arilação meta-seletiva a partir de um desvio seletivo para o acoplamento em posições meta, um comportamento raro comparado às posições orto e para mais comuns. E as análises mecanísticas foram realizadas usando cálculos de química quântica (DFT e MP2) e espectrometria de massas por ionização por electrospray (ESI-MS), ajudando a elucidar novas rotas sintéticas que aproveitam a diversidade mecanística dos rearranjos Claisen.

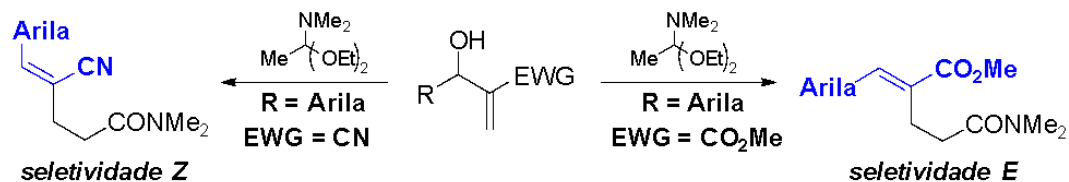
²⁰B. Maryasin, D. Kaldre, R. Galaverna, I. Klose, S. Ruider, M. Drescher, H. Kaehlig, L. Gonzalez, M. N. Eberlin, I. D. Jurberg and N. Maulide. *Chem. Sci.*, 2018, 4124-4131

Nesse contexto, para o rearranjo de Hurd-Claisen, Silva e colaboradores³ relataram o uso de AMBH oriundos de acrilatos de etila ou terc-butila e aldeídos aromáticos substituídos com grupos doadores de elétrons e o favorecimento da seletividade *E*. Até onde nosso levantamento bibliográfico pode alcançar, também não há relatos de AMBH oriundos de aldeídos heteroaromáticos sendo utilizados em reações de rearranjo de Hurd-Claisen, Johnson-Claisen ou Eschenmoser-Claisen.

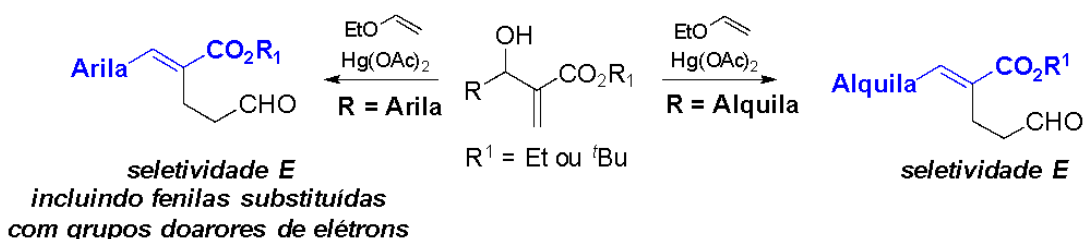
● **Rearranjo de Johnson-Claisen**



● **Rearranjo de Eschenmoser-Claisen**



● **Rearranjo de Hurd-Claisen**



Esquema 9. Histórico das reações de rearranjo de Claisen em AMBH

Em 2019, Silva e colaboradores³ relataram resultados inéditos no rearranjo de Hurd-Claisen, utilizando um sistema catalítico otimizado à base de mercúrio (II). A partir da combinação de abordagens experimentais e teóricas para elucidar os mecanismos fundamentais da reação, marcando o primeiro relato de predominância clara da configuração *E* em produtos

derivados de AMBH com cadeias alquílicas. Esse comportamento se diferencia das variantes conhecidas, como os rearranjos de Johnson-Claisen e Eschenmoser-Claisen.

A pesquisa utilizou cálculos de Teoria do Funcional da Densidade (DFT) e F-SAPT para demonstrar que interações eletrostáticas são determinantes na estabilidade dos estados de transição e na seletividade *E/Z*, superando a contribuição dos efeitos hiperconjugativos. Além disso, os produtos obtidos apresentaram rendimentos elevados, superiores a 60%, destacando o potencial dessa abordagem para aplicações na síntese de compostos funcionalizados

4-RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1-SÍNTESE DOS ADUTOS DE MBH HETEROAROMÁTICOS

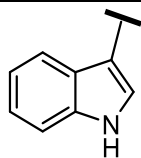
Os Adutos de Morita-Baylis-Hillman heteroarômicos **3a-i** foram sintetizados conforme metodologia descrita por Camilo e colaboradores²¹, sendo que o respectivos aldeídos foram postos para reagir com acrilato de etila por um período de 1 a 72 horas (Tabela 1)

Tabela 1. Rendimentos obtidos para adutos de MBH heteroarômicos.

	R	Tempo (horas)	Rendimento (%)
3a		3	84
3b		1	82
3c		1	84
3d		3	60
3e		3	62
3f		3	53
3g		6	43
3h		72	61

²¹Camilo, N.S.; Santos, H.; Zeoly, L.A.; Fernandes, F.S.; Rodrigues, M.T.; Silva, T.S.; Lima, S.R.; Serafim, J.C.; de Oliveira, A.S.B.; Carpanez, A.G.; et al.. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202101448.

3i



72

0

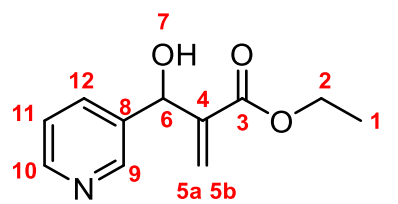
A primeira síntese de AMBH heteroaromáticos foi realizada com 3-piridinacarboxaldeído (AMBH-**3b**). Utilizando 1,0 equivalente de DABCO, 1,0 equivalente de ácido acético, temperatura ambiente e sem adição de solvente, obtendo 82% de rendimento em um tempo de reação de 1 hora.

A síntese dos adutos **3d** e **3e**, conforme descrita pela metodologia de Camilo e colaboradores, apresentou uma eficiência inferior e um tempo de reação mais prolongado em comparação aos demais análogos. Essa diferença de comportamento pode ser atribuída à substituição do heteroátomo na porção aromática dos compostos, que impacta significativamente a reatividade da nuvem eletrônica. Tal modificação altera o perfil eletrônico do sistema, o que possivelmente justifica o maior tempo de espera observado para esse grupo de compostos de AMBH. Os produtos 3a-3g obtiveram resultados satisfatórios, variando seu rendimento de 46 a 84%. Todavia, o produto **3i** não foi obtido a partir da metodologia descrita.

Vale salientar que, conforme os resultados de Silva e colaboradores de rearranjo de Hurd-Claisen em produtos de AMBH contendo o grupo R aromáticos, os resultados do nosso trabalho apresentam uma redução considerável no tempo da reação. Para efeito de comparação, os aromáticos testados por Silva resultaram em reações com duração de até 21 dias, enquanto nossos resultados com heteroaromáticos apresentaram a duração na escala de uma unidade de hora, com a reação mais longa sendo de 72h, na mesma faixa de rendimento. Isso indica que a presença do heteroátomo em sistemas aromáticos proporciona um maior efeito eletrônico no sistema, ativando assim o grupo aldeído diretamente ligado ao heteroaromático, o que torna esse grupo mais disponível para ataques nucleofílicos comparados a aromáticos tradicionais.

Para exemplificar como foi feita a caracterização espectroscópica dos adutos sintetizados, serão discutidos os dados obtidos para o aduto **3b**. (Tabela 2).

Tabela 2. Dados Espectroscópicos de RMN de ^1H para o AMBH-**3b**.



Nº	$\delta(\text{ppm})$	RMN de ^1H	
		Multiplicidade, J (Hz)	Integração
1	1,25	triplete, $J = 7,1 \text{ Hz}$	3
2	4,18	Quarteto, $J = 7,1 \text{ Hz}$	2
3	-	-	-
4	-	-	-

5a	5,90	Simpleto	1
5b	6,39	Simpleto	1
		$J = 0,9 \text{ Hz}$	
6	5,60	Simpleto	1
7	-	-	-
8	-	-	-
9	8,57	Duplo	1
		triplete,	
		$J = 1,7 \text{ e } 0,9 \text{ Hz}$	
10	8,49	Duplo duplete, $J = 4,8 \text{ e } 1,7 \text{ Hz}$	1
11	7,28	Duplo duplo duplete, $J = 7,9, 4,8 \text{ e } 0,9 \text{ Hz}$	1
12	7,75	multipleto	1

O espectro de RMN de ^1H apresenta nove sinais (Figura 2). O primeiro deles, que corresponde ao grupo metila (1), é um tripleto com deslocamento químico de 1,25 ppm, integrando para 3 hidrogênios. Em 4,18 ppm, observa-se um multipleto atribuído aos hidrogênios do metileno (2), integrando para 2 hidrogênios. Em seguida, observa-se em 5,60 ppm um simpleto referente ao hidrogênio carbinólico (6). Os hidrogênios vinílicos 5a e 5b são observados em 5,90 ppm e 6,39 ppm respectivamente e com integração para 1 hidrogênio, sinais característicos de formação do aduto. O limite de detecção técnica não nos permitiu observar o acomplamento geminal entre estes hidrogênios. Na região de aromáticos, os quatro hidrogênios apresentam deslocamentos químicos diferentes, o que é esperado devido a assimetria da molécula, sendo estes 7,28 ppm (11), 7,75 ppm (12), 8,49 ppm (10) e 8,37 ppm (9).

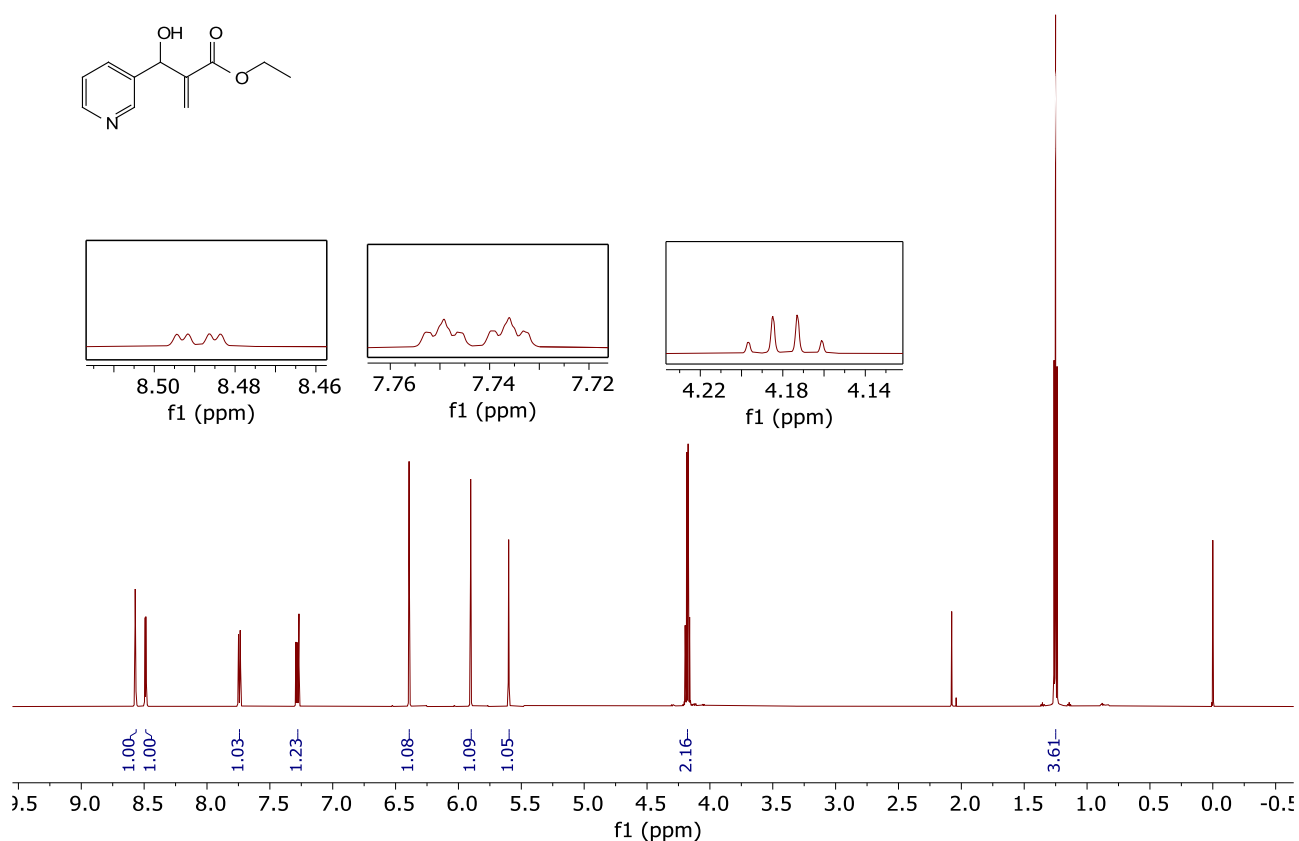


Figura 2. Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) – AMBH-3b.

O sinal correspondente ao hidrogênio do grupo hidroxila (7) não foi observado no espectro de RMN, o que é compatível com o comportamento esperado para hidrogênios lábeis que não são facilmente detectados na técnica. No entanto, a presença do grupo hidroxila foi confirmada por espectroscopia de infravermelho, por meio da observação de uma banda larga em 3405 cm⁻¹, tipicamente atribuída ao estiramento da ligação O-H.

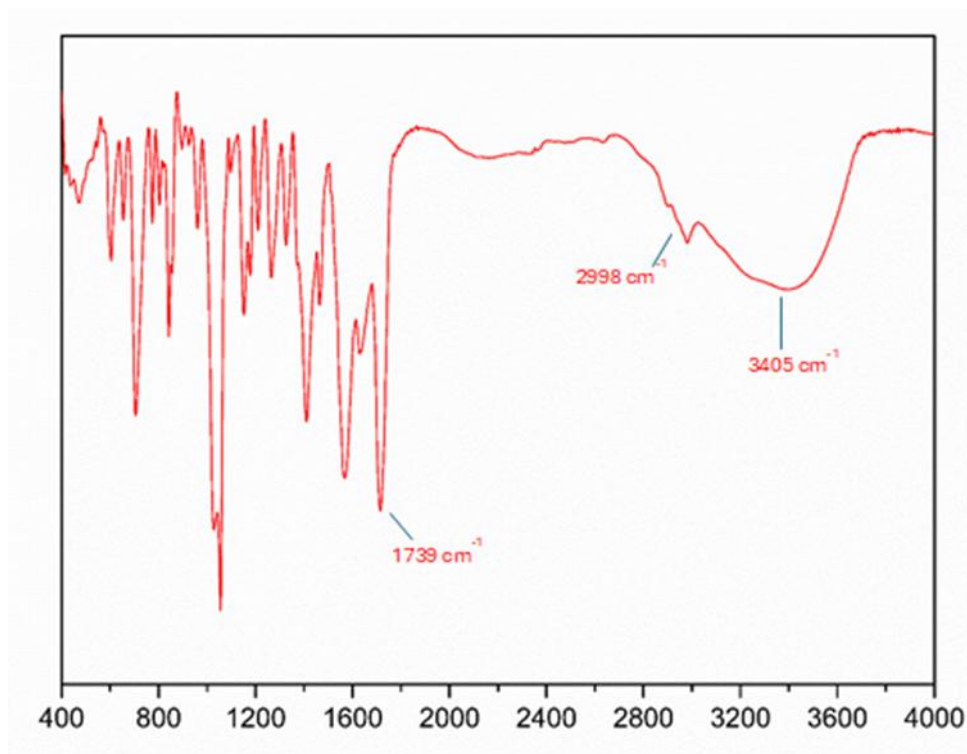


Figura 3. Espectro de Infravermelho do composto **3b**.

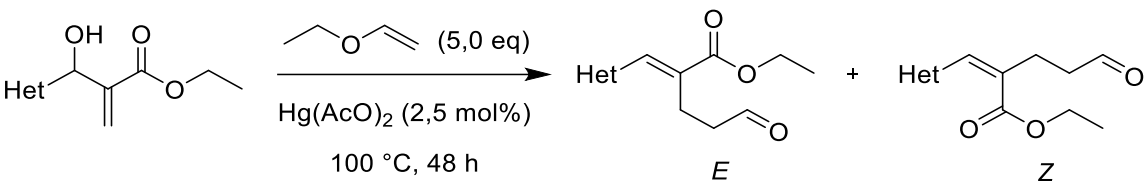
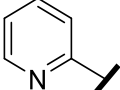
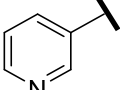
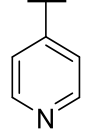
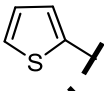
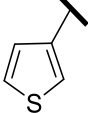
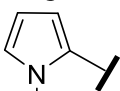
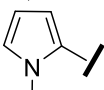
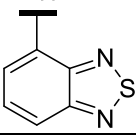
Além da banda atribuída ao estiramento da ligação O-H, foi observada uma banda em 2998 cm^{-1} , que foi atribuída ao estiramento das ligações C-H de carbonos hibridizados sp^2 , que indicam a presença dos nossos hidrogênios vinílicos. Por fim, a banda em 1739 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento da ligação C=O do grupo éster conjugado.

Em conjunto, as bandas observadas fornecem uma visão clara da presença e do comportamento dos grupos funcionais na amostra analisada. A combinação das técnicas de RMN e IV ajudaram a elucidar a estrutura do aduto para seguir as fases seguintes do projeto.

4.3-REARRANJO DE HURD-CLAISEN EM AMBH

O rearranjo de Hurd-Claisen dos AMBH heteroarômicos foram realizados de acordo com a metodologia descrita e otimizada por Silva e colaboradores. Esses adutos foram submetidos às condições do rearranjo de Claisen, utilizando 5.0 equivalentes molares de etil vinil éter e 2,5 mol% acetato de mercúrio, a uma temperatura de 100 °C por um período de 48 horas. A tabela 3 mostra os resultados de rendimentos dos compostos sintetizados **4a-h**.

Tabela 3. Rendimentos obtidos para o RHC em AMBH heteroarômicos.

		
	Het	Rendimento
4a		63
4b		70
4c		69
4d		61
4e		59
4f		59
4g		68
4h		55

A formação dos produtos foi monitorada por RMN de ^1H , com a coleta de alíquotas do bruto da reação em intervalos regulares para análise, permitindo o acompanhamento do progresso da

reação e a identificação dos produtos formados. Entre os AMBH preparados, o primeiro a ser posto sob as condições de RHC foi o 2-(hidroxi(tiofen-3-il)metil) acrilato de etila (composto **3e**)

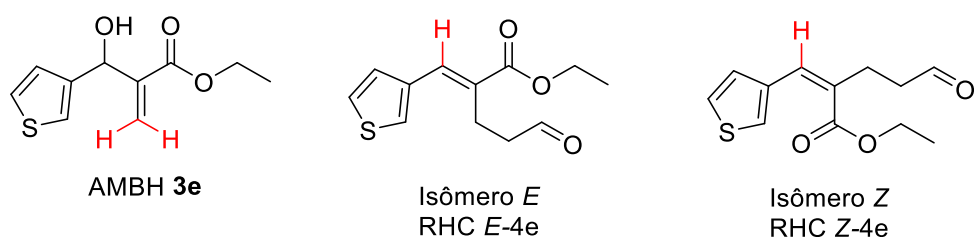


Figura 4. Representação do composto **3e** e seus possíveis produtos de RHC.

Na análise de RMN de ^1H do AMBH **3e**, os hidrogênios vinílicos apresentaram deslocamentos químicos em 5,84 ppm e 6,34 ppm. O monitoramento da reação foi realizado pela observação da diminuição da intensidade desses simpletos, até seu desaparecimento. Além disso, Silva e colaboradores relataram que os deslocamentos químicos do hidrogênio vinílico nos isômeros *E* e *Z* do produto de rearranjo apresentaram valores distintos, de 7,91 ppm e 6,14 ppm, respectivamente. Assim, a geometria do produto pós-rearranjo pode ser inferida a partir do deslocamento químico do sinal atribuído ao hidrogênio vinílico. Esse resultado, naturalmente, deve ser confirmado com experimentos complementares de NOESY para garantir a determinação estrutural exata.

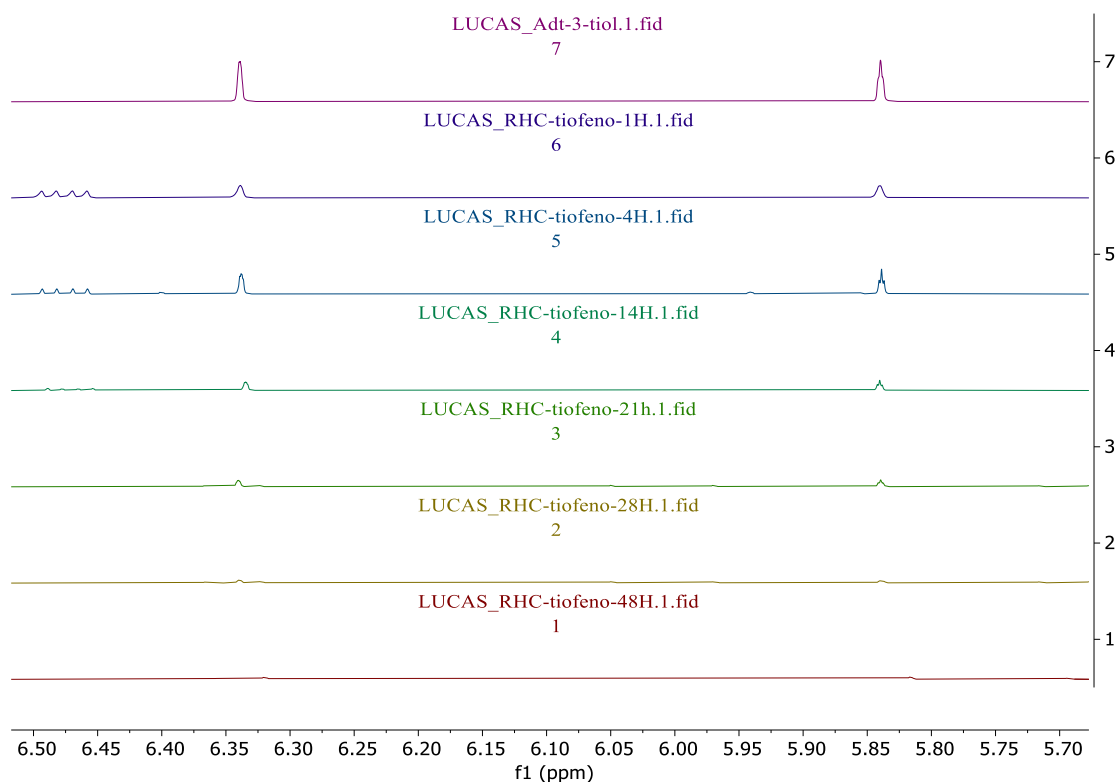


Figura 5. Sobreposição dos espectros de RMN ^1H do bruto da reação de rearranjo de Hurd-Claisen do aduto **3e** em diferentes tempos reacionais.

Para o cálculo de conversão (Equação 1), utilizamos como referência à quantidade de aduto de MBH que foi convertido nos produtos isoméricos desejados ou nos subprodutos relatados na literatura, que são os acetais. A seletividade (Equação 2) se refere à quimiosseletividade da reação, no que diz respeito à formação dos produtos *E* e *Z* formados com relação à quantidade formada da mistura diastereoisomérica dos acetais. A razão *E:Z* (Equação 3) se refere à diastereosseletividade do rearranjo.

O produto entre a conversão e a seletividade (Equação 4) corresponde ao rendimento máximo que a reação deveria fornecer na ausência de perdas durante a finalização e purificação dos produtos. Todos os sinais diagnósticos utilizados nestes cálculos referem-se a um único átomo de hidrogênio na estrutura química das substâncias. Dessa forma, não se faz necessário aplicar qualquer fator de correção nas equações empregadas para esses cálculos.

$$\text{Convers\~ao} = \frac{E+Z+\text{Acetais}}{E+Z+\text{Aduto}+\text{Acetais}} \times 100 \quad \text{Equa\~ao 1}$$

$$\text{Seletividade} = \frac{E+Z}{E+Z+\text{Acetais}} \times 100 \quad \text{Equa\~ao 2}$$

$$\text{Raz\~ao}_{E:Z} = \frac{E}{Z} \quad \text{Equa\~ao 3}$$

Em que:

E = \u00e1rea do sinal em 7,87 ppm (hidrog\u00eanio vin\u00edlico, is\u00f4mero E do produto de rearranjo)

Z = \u00e1rea do sinal em 6,36 ppm (hidrog\u00eanio vin\u00edlico, is\u00f4mero Z do produto de rearranjo)

Acetais (mistura diastereoisom\u00e9rica) = soma das \u00e1reas dos sinais em 4,69 ppm e 4,78 ppm (hidrog\u00eanio do carbono anom\u00e9rico)

Aduto = \u00e1rea do sinal em 5,84 ppm ou 6,34 ppm (hidrog\u00eanios vin\u00edlicos)

O par\u00e2metro adotado para avaliar o desempenho desta rea\u00e7\u00e3o foi o tempo reacional. Mantendo-se a temperatura constante a 100 \u00b0C e a quantidade de catalisador em 2,5 mol%, a rea\u00e7\u00e3o foi conduzida ao longo de 48 horas, com coletas realizadas em 1, 4, 14, 21, 28 e 48 horas (Tabela 3). Dentre esses tempos, a marca de 28 horas mostrou-se a mais eficiente, apresentando uma convers\u00e3o de 89 %, seletividade de 72% e uma raz\u00e3o $E:Z$ de 10:1. Com base nesses resultados, sugere-se que a rea\u00e7\u00e3o seja interrompida antes de atingir as 48 horas.

Apesar das altas taxas de convers\u00e3o observadas a partir da d\u00e9cima quarta hora, nota-se uma diminui\u00e7\u00e3o na seletividade do produto de rearranjo conforme o tempo avança, indicando a forma\u00e7\u00e3o dos acetais. No entanto, a raz\u00e3o entre os is\u00f4meros E e Z aumenta proporcionalmente com o tempo de rea\u00e7\u00e3o, sugerindo um processo de isomeriza\u00e7\u00e3o em favor do is\u00f4mero E .

Tabela 4. Resultados obtidos para otimização do rearranjo de Hurd-Claisen do aduto **3e** variando o tempo.

Tempo (horas)	Conversão (%)	Seletividade (%)	Razão <i>E:Z</i>
1	0	0	0
4	42	81	4:1
14	67	80	7:1
21	81	77	9:1
28	90	71	10:1
48	86	70	16:1

Apesar de estudos anteriores mostrarem que, na temperatura adotada de 100 °C, a formação de polímeros do EVE seria menos provável, a presença de multipletos, na região $3,00 < \delta < 4,00$ que sobrepõe os quartetos derivados de acetais. Tanto o acetal quanto o polímero de EVE, teriam sinais no espectro de RMN de ^1H com deslocamento químico nesta região, o que explicaria a complexidade dos sinais ali observados. O gráfico 1 mostra a variação da conversão do rearranjo em relação ao tempo.

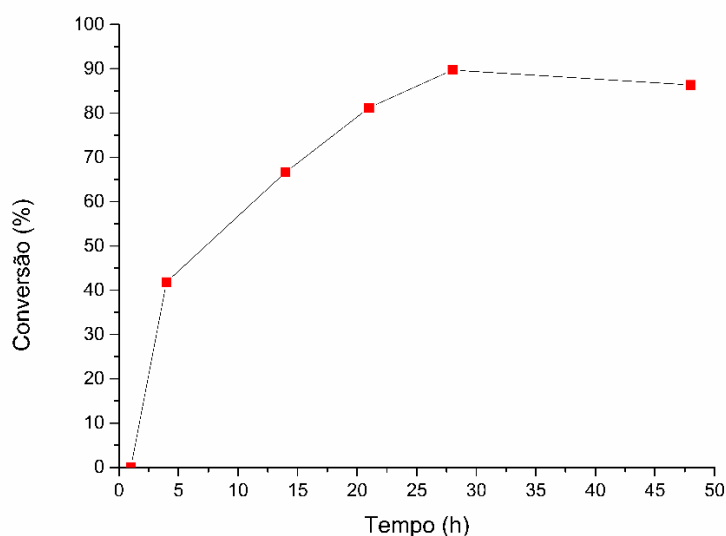
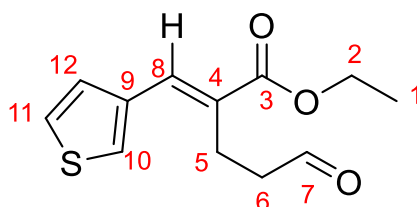


Gráfico 1. Conversão do aduto **3e** nos isômeros *E:Z* ao variar o tempo.

A seguir, os dados de RMN de ^1H , do produto purificado, serão apresentados para fomentar a discussão

Tabela 5. Dados Espectroscópicos de RMN de ^1H para o produto de RHC.



Número	$\delta(\text{ppm})$	Multiplicidade, $J(\text{Hz})$	Integração
1	1,34	triplete, $J = 7,1$ Hz	3
2	4,27	quarteto, $J = 7,1$ Hz	2
3	-	-	-
4	-	-	-
5	2,70	multipeto	2
6	3,02	multipeto	2
7	9,87	triplete, $J = 1,5$ Hz	1
8	7,87	singlete	1
9	-	-	-
10	7,27	duplete, $J = 3,7$ Hz	1
11	7,48	duplete, $J = 5,1$ Hz	1
12	7,11	duplo duplete $J = 5,1$ e $3,7$ Hz	1

O espectro de RMN de ^1H apresenta nove sinais (Figura 6). O primeiro deles, que corresponde ao grupo *metila*, é um triplete com deslocamento químico de 1,34 ppm, integrando para 3 hidrogênios. Em 4,27 ppm, observa-se um quarteto com $J = 7,1$ Hz, atribuído aos hidrogênios do metileno do grupo etila, integrando para 2 hidrogênios. Em seguida, observa-se em 9,87 ppm um triplete referente ao hidrogênio formila (7), sinal característico da formação do produto de rearranjo de Claisen. O hidrogênio vinílico (8) foi observado em 7,87 ppm, um singlete com integração para 1 hidrogênio, sinal característico de formação do rearranjo. Além disso, o deslocamento químico nessa região indica a formação majoritária do isômero *E*, visto que, o sinal atribuído ao mesmo hidrogênio no isômero *Z* tem o deslocamento químico mais próximo a que 7 ppm. Na região de aromáticos, os três hidrogênios apresentam deslocamentos químicos diferentes, como é esperado devido à assimetria da molécula, sendo estes 7,11 ppm (12), 7,27 ppm (10) e 7,48 ppm (11).

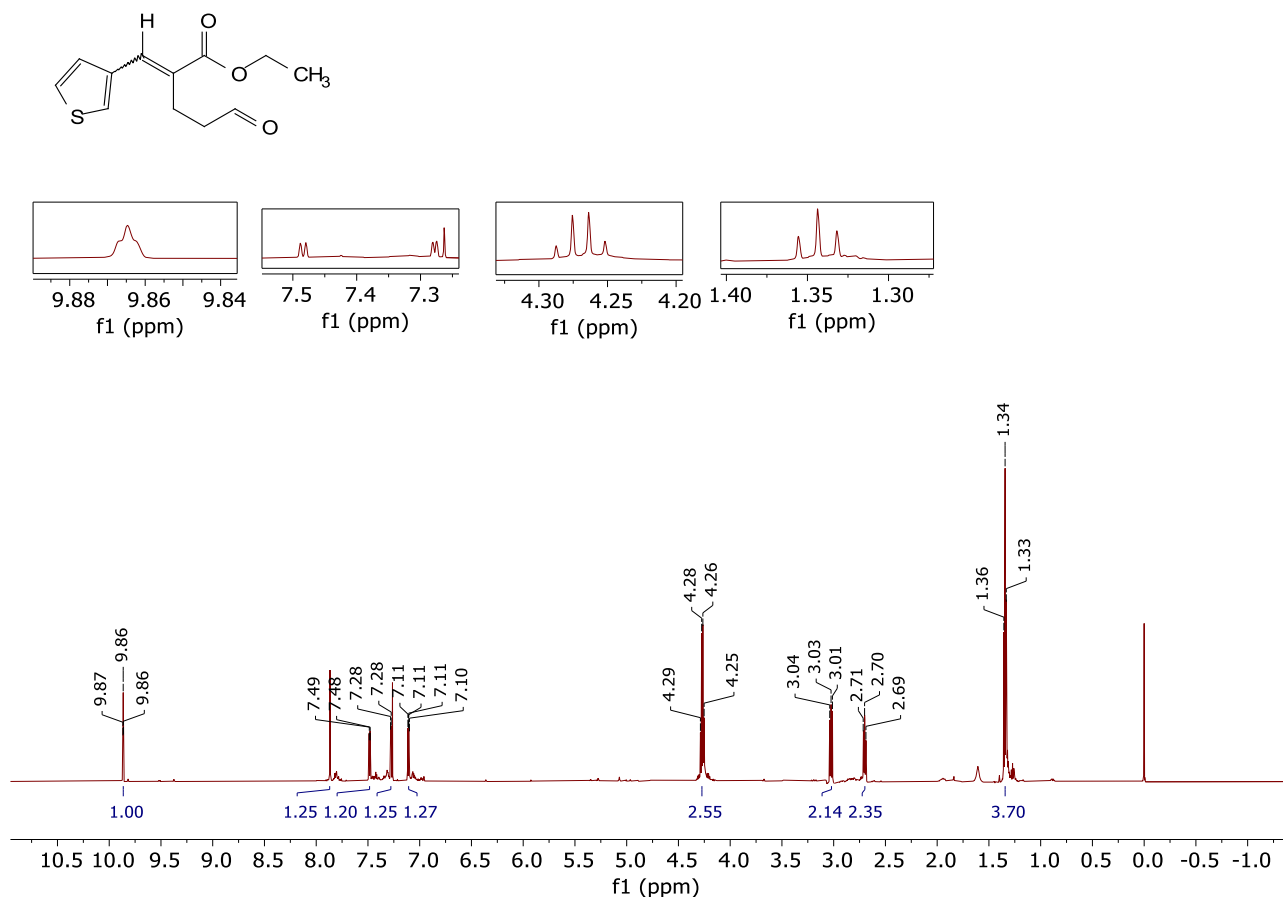


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) – do produto de RHC

A partir disso, a isomeria pode ser verificada a partir do experimento de Espectroscopia de Efeito Nuclear Overhauser (NOESY). Este experimento é uma técnica de RMN, que pode ser mono ou bidimensional, e que permite determinar proximidades espaciais entre núcleos de hidrogênio em uma molécula, com base no Efeito Nuclear Overhauser (NOE). Essa técnica detecta interações entre prótons que estão próximos no espaço (geralmente a uma distância de até 5 Å), mesmo que não estejam diretamente conectados por ligações covalentes. O espectro gerado exibe picos diagonais, correspondentes aos prótons individuais, e picos cruzados, que indicam interações espaciais entre prótons vizinhos.

O NOESY é amplamente utilizado para investigar conformações moleculares e configurações relativas em compostos, como no caso de moléculas que apresentam determinadas isomerias. As interações NOE observadas entre prótons fornecem informações sobre a proximidade e a orientação espacial dos átomos, permitindo uma análise detalhada da estrutura e dinâmica molecular.

A posição espacial dos prótons determina a detecção no experimento. Logo, o hidrogênio da ligação dupla, com deslocamento químico 7,87 ppm, do isômero *E* só apresenta correlação no NOESY com hidrogênios aromáticos enquanto o isômero *Z* se correlaciona com o hidrogênio do

metileno, com deslocamento químico 2,70 ppm, como apresentado na figura 7.

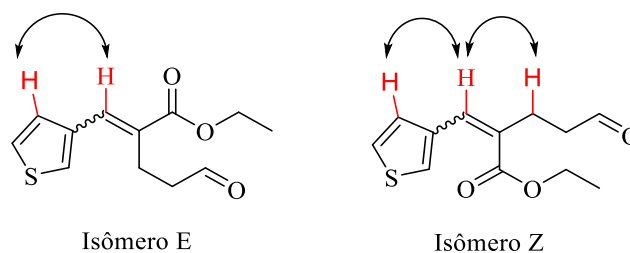


Figura 7. Correlação intramolecular entre os hidrogênios *E* e *Z*.

Com isso, foi observada uma correlação entre os hidrogênios em 2,70 ppm com os hidrogênios metilênicos ligados a C6 em 3,02 ppm e também com os hidrogênios da metila (1) em 1,34 ppm, fazendo com que o NOESY detecte o hidrogênio do carbono vizinho, bem como o hidrogênio do grupo metila que esta próximo espacialmente.

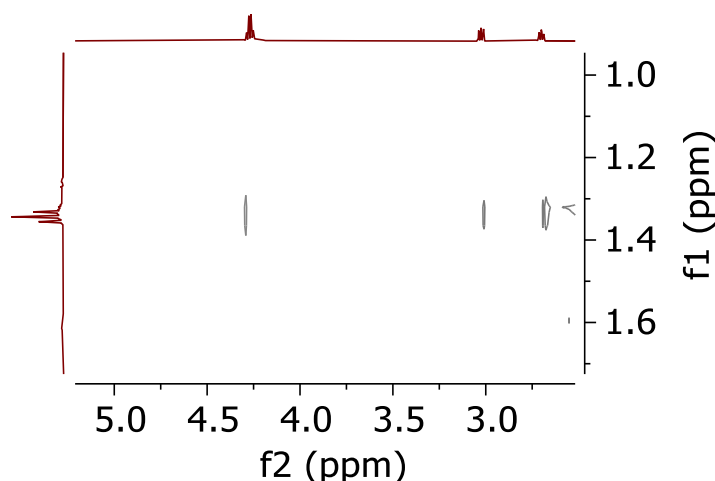


Figura 8. Fração do espectro de NOESY 2D, entre 2,70 e 3,02 ppm, do produto de RHC.

Todavia, o acoplamento do hidrogênio com deslocamento químico em 7,87 ppm não foi observado com os hidrogênios metilênicos, 2,70 ppm e 3,02 ppm, mas foi notado uma interação com um hidrogênio aromático, em 7,11 ppm. Logo, pode-se inferir a formação majoritária do produto de isomeria *E* em relação ao *Z*.

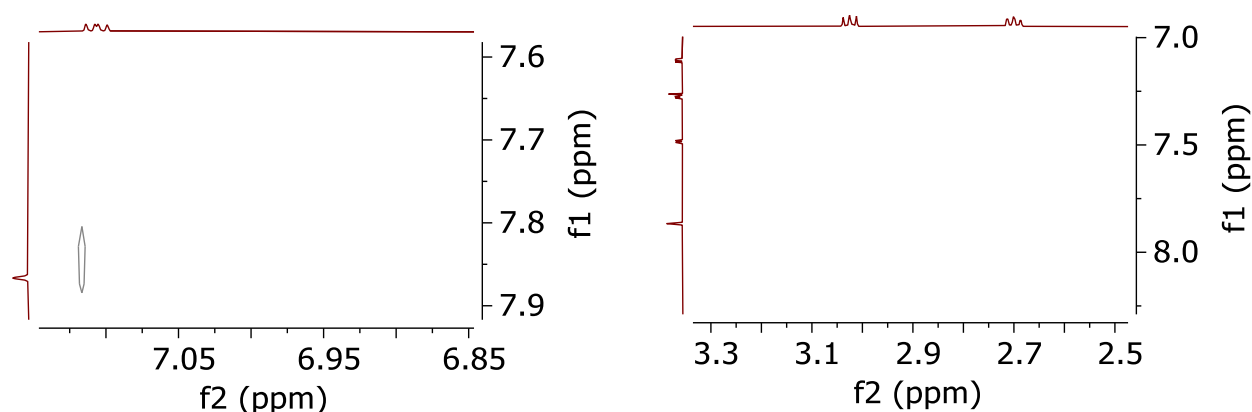


Figura 9. Fração do espectro de NOESY 2D, do produto de RHC com ênfase nas correlações observadas para o sinal em 7,87 ppm, atribuído ao hidrogênio vinílico (8).

Corroborando com os trabalhos do grupo de pesquisa, anteriormente foi detectado por Rodrigues⁸ que, hidrogênios vinílicos de olefinas trissubstituídas com substituintes aromáticos, na técnica de RMN de ^1H , apresentavam deslocamento químico 7,65 ppm para o isômero *E* e 6,67 ppm para o isômero *Z*. Posteriormente, Silva e colaboradores³ relataram um efeito similar quando o deslocamento químico do hidrogênio do isômero *E* era de 7,76 ppm e do *Z* de 6,74 ppm. Em nosso trabalho, evidenciamos o deslocamento químico em 7,87 ppm, valor que se aproxima aos estudos anteriores.

Sob as mesmas condições reacionais e de análise utilizada no composto **4e**, foi realizado o estudo do rearranjo de Hurd-Claisen aplicado aos derivados de AMBH heteroaromáticos (**3a–h**). Os resultados obtidos encontram-se resumidos na Tabela 6, na qual estão apresentadas as conversões, as seletividades e as razões entre os isômeros geométricos (*E:Z*).

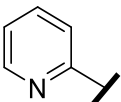
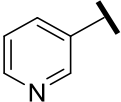
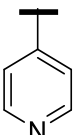
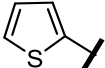
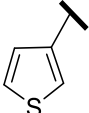
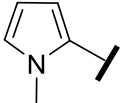
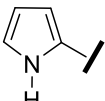
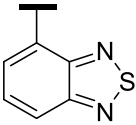
De modo geral, observaram-se conversões superiores a 65% e seletividades acima de 59%, valores considerados satisfatórios usando como parâmetro os substratos aromáticos dispostos na literatura. A razão entre os isômeros (*E:Z*) variou em função tanto da natureza do heteroátomo presente no anel quanto do padrão de substituição aromática. Essa dependência evidencia a sensibilidade do processo aos efeitos eletrônicos e estéricos impostos pelos diferentes substituintes.

Apesar dessas variações, a diastereosseletividade mostrou-se consistente em todos os substratos de AMBH postos sob condição de rearranjo de Hurd-Claisen (**4a–g**). Formou-se de maneira preferencial o isômero *E*, indicando que o mecanismo reacional favorece a estabilização desta geometria em detrimento da formação do isômero *Z*. Este comportamento sugere que fatores de ordem eletrônica e conformacional exercem papel determinante no direcionamento

⁸Rodrigues, T. C. A. F. Rearranjo de Claisen clássico em adutos de Morita-Baylis-Hillman. 2014. 128 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade de Brasília, Brasília.

estereosseletivo do rearranjo.

Tabela 6. Resultados obtidos para o rearranjo de Hurd-Claisen em AMBH aromáticos 3a-g.

	Heteroaromático	Conversão	Seletividade	<i>E:Z</i>
4a		89	61	10:1
4b		91	59	8:1
4c		93	66	12:1
4d		80	71	15:1
4e		86	60	16:1
4f		89	61	10:1
4g		70	51	8:1
4h		65	69	3:1

O heteroaromático que apresentou a maior taxa de conversão foi a piridina (**4a–c**). Tal comportamento pode ser atribuído à presença do nitrogênio, o hetero átomo mais eletronegativo nos substratos testados, em que influência eletrônica ao anel aromático exerce papel determinante na ativação do sistema reativo. Esse efeito intensifica a polarização do anel aromático, a feito de comparação o benzeno é extremamente apolar, favorecendo assim a reorganização das ligações durante o rearranjo de Hurd-Claisen e, conseqüentemente, aumentando as taxas de conversão observadas. Além disso, a formação de subprodutos também foi significativa, o que se pode inferir a maior reatividade do composto, refletindo em uma redução da seletividade, com valores variando

entre 59 e 66%. Esse comportamento sugere a maior formação dos subprodutos acetais, tornando a formação dos isômeros geométricos mais competitivas

No caso do pirrol, os resultados mostraram comportamento semelhante ao observado para a piridina, o que é um fenômeno inesperado. Isso porque, diferentemente da piridina, o par de elétrons do nitrogênio no pirrol encontra-se deslocalizado no sistema π aromático, portanto, esperava-se que a deficiência relativa de densidade eletrônica no anel conduzisse a taxas de conversão inferiores e talvez uma seletividade superior. Entretanto, os dados sugerem que fatores estéreos e conformacionais podem compensar a menor densidade eletrônica, o que nos dar resultou proporcionais entre os dois grupos.

Nos casos do tiofeno e do tiodiazol, observou-se uma formação significativamente menor de subprodutos em comparação aos derivados de piridina e pirrol. Esse comportamento está em concordância com a teoria de que esses anéis apresentam menor densidade eletrônica, o que reduz a ativação do sistema reativo durante o rearranjo de Hurd-Claisen. Consequentemente, mesmo quando as conversões alcançaram valores relativamente baixos, de 65% para o produto de rearranjo **4h**, a seletividade permaneceu elevada, atingindo 69%, a maior entre todos os produtos de AMBH postos sob condição de rearranjo avaliados.

Todavia, foi observada a proporção *E:Z* de 3:1 para o produto **4h**, sendo este o único dado que foge da tendência dos grupos de heteroaromáticos estudados. Este comportamento sugere que, neste caso, efeitos estéreos podem desempenhar uma contribuição maior na formação dos produtos a partir do modelo de estado de transição cadeira proposto Basavaiah⁴. A presença de um sistema bicíclico, ainda inédito para os rearranjos de Hurd-Claisen, confere maior impedimento espacial, promovendo competição entre diferentes caminhos de formação dos isômeros geométricos. Como resultado, a geometria do estado de transição é influenciada de forma significativa por restrições conformacionais, alterando a distribuição final entre os isômeros *E* e *Z*.

Logo, a interpretação desses resultados é diretamente relacionada à natureza do estado de transição do rearranjo de Claisen, que envolve uma reorganização concertada das ligações em um ciclo de seis átomos [3+3]. No sistema estudado, a presença do heteroátomo parece estabilizar o estado de transição, reduzindo a barreira energética da reação. A geometria do estado de transição é influenciada pelos substituintes heteroaromático, determinando tanto a reatividade quanto a estereoquímica final dos produtos. Em todos os casos estudados, a preferência pela formação do isômero *E* nos produtos de rearranjo sugere que o estado de transição adota uma geometria que tende a minimizar repulsões estéricas e alinha eletronicamente os grupos substituintes de maneira favorável, o que maximiza as tensões alílicas e diminui a tensão axial, reforçando a seletividade observada.

5-Considerações finais e perspectivas

Os adutos de Morita-Baylis-Hillman mostraram-se promissores, com rendimentos satisfatórios e uma metodologia eficiente para a maioria dos compostos, exceto o aduto **3h**, cuja obtenção exigirá ajustes metodológicos específicos. Além disso, comparado com dados da literatura e dados do grupo de pesquisa, pode-se comprovar que a presença de um heteroátomo em anel aromático provocou uma melhora significativa no tempo de reação, sugerindo uma ativação da carbonila e contribuindo para a formação mais rápida dos produtos.

Futuros estudos devem explorar as adaptações necessárias para a síntese do aduto que não formado e investigar a aplicabilidade desta metodologia em uma gama mais ampla de substratos, o que pode ampliar o uso desta abordagem em síntese orgânica e contribuir para os estudos posteriores da área no meio científico.

O rearranjo sigmatrópico [3,3] do tipo Hurd-Claisen destacou-se como uma estratégia viável para a síntese de derivados de AMBH heteroaromáticos, com alta seletividade confirmada por análises detalhadas de RMN de ^1H e NOESY. A seletividade para o isômero *E*, bem como a conversão e a razão *E:Z* foram determinadas com precisão. Com um rendimento de 55% e 70%, compatível com dados da literatura para compostos aromáticos, a metodologia aplicada mostrou-se eficiente. A otimização do tempo reacional também foi relevante, indicando que o intervalo entre 28 e 48 horas não afeta significativamente a conversão.

Apesar da variedade de substratos avaliados neste estudo, é possível inferir que a inclusão de novos heteroaromáticos poderia conferir conclusões mais robustas com os resultados obtidos. A introdução de anéis aromáticos com heteroátomos diferentes dos testados, como oxigênio e selênio, permitiria investigar e nos dar outra visão dos efeitos eletrônicos desses grupos, visto que a visão do efeito estereo corrobora com os dados da literatura, contribuindo para uma interpretação mais precisa dos fenômenos observados nos rearranjos de Hurd-Claisen. A inclusão de novos sistemas bicíclicos também ajudaria a explicar a proporção anômala para o composto estudado.

Além disso, a síntese de rearranjos alternativos, como o Johnson-Claisen, a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman, nos apresenta uma estratégia promissora para aprofundar a compreensão da contribuição eletrônica e estereo dos heteroaromáticos. Esses experimentos poderiam fornecer informações adicionais sobre a natureza do estado de transição e sobre os fatores que determinam a estereoquímica e a seletividade dos produtos.

Por fim, a aplicação de química computacional, como os métodos de DFT, já utilizados pelo grupo em trabalhos anteriores, tem o potencial de complementar os dados experimentais,

permitindo a quantificação da energia do estado de transição, a avaliação de interações estéreas e eletrônicas, e a predição da estereoquímica preferencial dos produtos, ditando a tendência para compararmos com os dados experimentais. A combinação de abordagens experimentais e computacionais possibilitaria preencher lacunas ainda existentes e fornecer uma base sólida para uma melhor compreensão mecanística aprofundada dos rearranjos envolvendo heteroaromáticos.

6-PARTE EXPERIMENTAL

6.1-MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os aldeídos heteroaromáticos utilizados como precursores na reação de formação dos adutos de Morita-Baylis-Hillman foram adquiridos da Sigma-Aldrich, assim como o éter vinílico de etila (EVE) e o acrilato de etila. Todos os reagentes foram armazenados em freezer a temperaturas inferiores a 0°C, conforme as recomendações para garantir a integridade e estabilidade dos compostos durante os experimentos.

O monitoramento das reações e as análises preliminares de impurezas foram realizadas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando cromatoplaques de alumínio revestidas com sílica gel 60 F254 (Fluka®) de dimensões 2 cm x 5 cm, irradiadas com luz ultravioleta a 254 nm (UV-C GERMICIDA, BOITTON Instrumentos) seguida de aquecimento. A purificação dos adutos de Morita-Baylis-Hillman (AMBH) e dos produtos do rearranjo de Claisen foi realizada por cromatografia em coluna, empregando sílica gel (70-230 mesh) como fase estacionária e uma mistura de acetato de etila como eluente, com exceção dos compostos 3b e 3c, para os quais foi utilizado apenas acetato de etila como fase móvel.

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , TOCSY, HMBC, HSQC e NOESY foram adquiridos em um equipamento Bruker Ascend de 14,1 T (600 MHz para ^1H e 150 MHz para ^{13}C). Os deslocamentos químicos (δ) foram reportados em partes por milhão (ppm). Como referência nos espectros de ^1H (0 ppm), foi utilizado trimetilsilano (TMS) para os espectros de ^1H (0,00 ppm) e clorofórmio deuterado (CDCl_3) para os espectros de ^{13}C (77,0 ppm). O processamento dos espectros foi realizado no software MestReNova, versão 14.2.0.

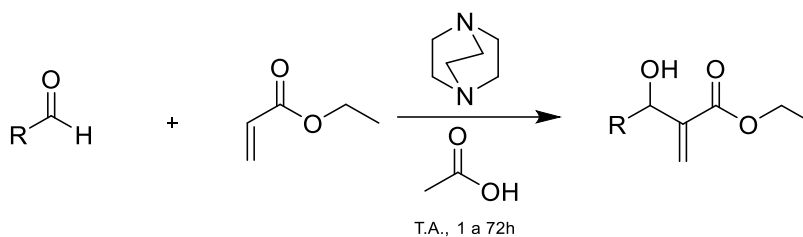
As multiplicidades das emissões nos espectros de RMN de ^1H são descritas de acordo com a seguinte convenção: simpleto (s), duplete (d), duplo duplete (dd), duplo duplo duplete (ddd), duplete de tripleto (dt), tripleto (t), tripleto de tripleto (tt), quadruplete (q), quadruplete de tripleto (qt), octeto (oct) e múltiplo (m).

Os espectros de infravermelho foram obtidos no espectrofotômetro Varian FT 640-IR por reflectância total atenuada (ATR) e cm^{-1} como unidade de frequência.

Os solventes foram evaporados em evaporador rotatório (Fisatom) sob temperatura controlada e conseqüentemente a pressão reduzida em bomba a vácuo (Welch[®] 1376, DuoSeal[®] VACUUM PUMP).

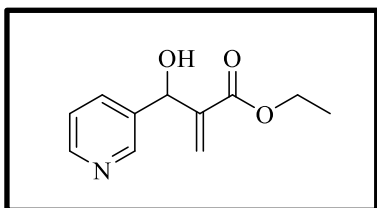
A atribuição do nome das moléculas foi realizada pelo programa ChemDraw Professional 16.0.0.82.

6.2-FORMAÇÃO DOS ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN HeteroAROMÁTICOS



Em um balão de 125 mL, foram adicionados 9,3 mmol do aldeído correspondente, 9,30 mmol de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (1,06 g), 18,6 mmol de acrilato de etila (1,86 mL) e 0,56 mL de ácido acético. A reação foi monitorada por meio de CCD durante um período de 1 a 72 horas para determinar seu término. Em seguida, a mistura reacional foi concentrada utilizando um evaporador rotatório para remover o acrilato de etila e o ácido acético remanescentes. A análise preliminar por CCD revelou a presença de aldeído residual ou produtos laterais; portanto, o produto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando acetato de etila como eluente.

2-(hidroxi(piridin-3-il)metil) acrilato de etila (3b)



Característica: sólido amarelado

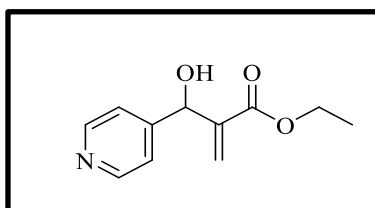
Rendimento: 82%

Dados Espectroscópicos

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): 8.57 (dt, $J = 2.3, 0.7$ Hz, 1H), 8.49 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.74 (dddd, $J = 7.9, 2.3, 1.7, 0.6$ Hz, 1H), 7.28 (ddd, $J = 7.9, 4.8, 0.9$ Hz, 1H), 6.39 (t, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.90 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.21 – 4.14 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H).

IV (ATR, $\text{vmáx}/\text{cm}^{-1}$): 3405; 2998; 1739.

2-(hidroxi(piridin-4-il)metil) acrilato de etila (3c)



Característica: Óleo viscoso amarelado

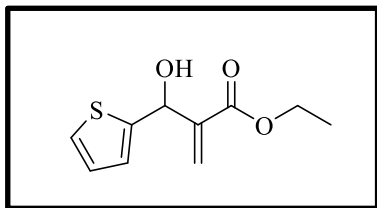
Rendimento: 84%

Dados Espectroscópicos

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): 8.51 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): 165.95, 150.98, 149.77, 149.58, 141.29, 126.86, 121.50, 121.35, 72.09, 61.21, 14.03.

2-(hidroxi(tiofen-2-il)metil) acrilato de etila (3d)



Característica: óleo incolor

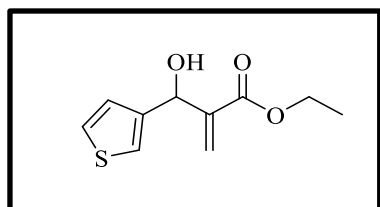
Rendimento: 60%

Dados Espectroscópicos

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): 7.28 (dd, $J = 3.7, 1.5$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.78 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.42 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): 166.14; 145.86; 141.45; 126.84; 126.07; 125.23; 124.66; 70.01; 61.11; 53.45; 14.06.

2-(hidroxi(tiofen-3-il)metil) acrilato de etila (3e)



Característica: óleo incolor

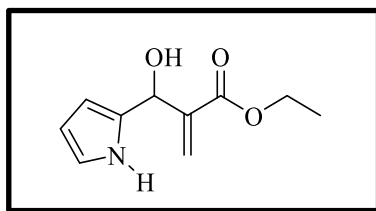
Rendimento: 62%

Dados Espectroscópicos

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): 7.31 (dd, $J = 5.0, 3.0$ Hz, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.06 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H); 6.34 (s, 1H); 5.84 (s, 1H); 5.64 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H); 4.23 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H); 3.26 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H); 1.29 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): 166.40; 143.04; 141.89; 126.24; 126.00; 125.77; 121.82; 70.11; 61.03; 14.08.

2-(hidroxi(1H-pirrol-2-il)metil) acrilato de etila (3f)



Característica: líquido avermelhado

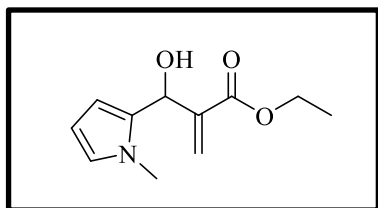
Rendimento: 46%

Dados Espectroscópicos

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): 8.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H); 6.59 (ddd, $J = 7.0, 3.6, 1.8$ Hz, 1H); 6.19 (dd, $J = 2.2, 1.1$ Hz, 1H); 5.96 (dd, $J = 6.9, 1.8$ Hz, 1H); 5.94 (dd, $J = 2.3, 1.0$ Hz, 1H); 5.59 – 5.56 (m, 1H); 4.79 (dd, $J = 6.8, 3.7$ Hz, 1H); 4.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H); 4.10 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H); 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

EM (70 eV) m/z: 195, 122.

2-(hidroxi(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil) acrilato de etila (3g)



Característica: líquido avermelhado

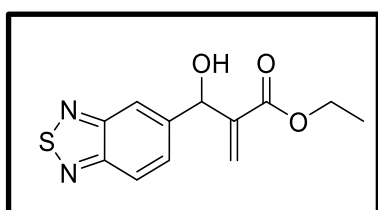
Rendimento: 53%

Dados Espectroscópicos

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): 6.71 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H); 6.16 (dd, $J = 2.3, 1.0$ Hz, 1H); 6.10 (dd, $J = 6.8, 1.8$ Hz, 1H); 6.05 (dd, $J = 6.8, 4.9$ Hz, 1H); 5.91 (dd, $J = 2.2, 1.1$ Hz, 1H); 5.63 (dd, $J = 5.4, 0.7$ Hz, 1H); 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H); 3.94 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H); 3.54 (s, 3H); 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

EM (70 eV) m/z: 209, 118.

2-(hidroxi(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil) acrilato de etila (3h)



Característica: líquido avermelhado

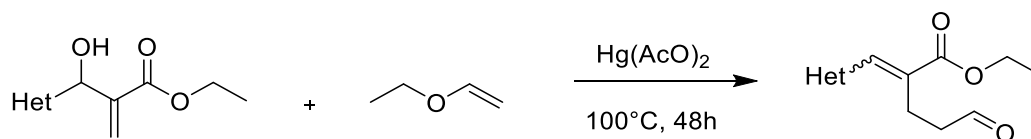
Rendimento: 53%

Dados Espectroscópicos

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): 6.71 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H); 6.16 (dd, $J = 2.3, 1.0$ Hz, 1H); 6.10 (dd, $J = 6.8, 1.8$ Hz, 1H); 6.05 (dd, $J = 6.8, 4.9$ Hz, 1H); 5.91 (dd, $J = 2.2, 1.1$ Hz, 1H); 5.63 (dd, $J = 5.4, 0.7$ Hz, 1H); 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H); 3.94 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H); 3.54 (s, 3H); 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

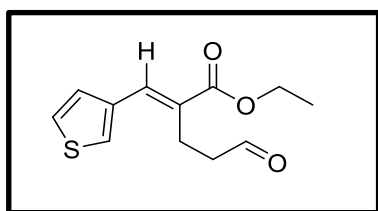
EM (70 eV) m/z: 209, 118.

6.3-REARRANJO DE HURD-CLAISEN EM ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN



Em um tubo de ensaio de 10 mm x 100 mm de Pyrex com tampa (schlenk), foram adicionados 0,42 mmol do respectivo AMBH, 2,09 mmol de éter vinílico de etila (0,2 mL) e 100 mmol de acetato de mercúrio ($\text{Hg}(\text{OAc})_2$, correspondente a 3,3 mg). A mistura foi submetida a um banho de areia a 100°C , sob agitação magnética. Durante o período de 48 horas da reação, alíquotas do material bruto foram retiradas para análise por ^1H RMN. Assim, foram realizadas duas reações: uma para amostragem e outra final. O produto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando uma mistura de acetato de etila (10:90) como eluente.

5-oxo-2-(metilenotiofen-3-il) pentanoato de etila (4a) (*E*)



Característica: Óleo incolor

Rendimento: 59%

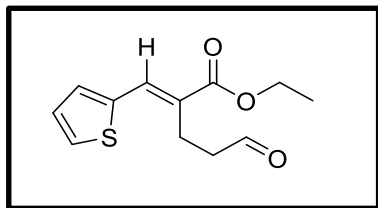
Dados Espectroscópicos

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): 9.87 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 5.1, 3.7$ Hz, 1H), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): (*E*) 201.40, 167.79, 137.91, 132.67, 132.46, 129.46, 127.54, 61.07, 42.35, 21.02, 14.34.

EM (70 eV) m/z : 79.0579, 121.0121, 149.0066, 167.0170, 195.0484, 239.0410.

5-oxo-2-(metilenotiofen-2-il) pentanoato de etila (4b) (*E*)



Característica: Óleo incolor

Rendimento: 61%

Dados Espectroscópicos

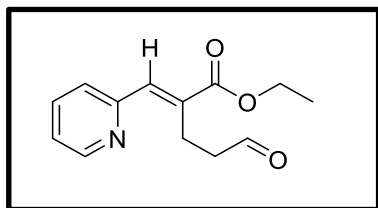
7RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): 9.84 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 5.1, 3.7$ Hz, 1H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 32.93 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): (*E*) 201.46, 167.98, 136.45, 133.69, 129.35, 128.23, 126.41, 61.01, 42.82, 90.93, 20.66, 14.32.

IV (ATR, $\text{vmáx}/\text{cm}^{-1}$): 1027, 1143, 1259, 1629, 1702, 2981.

EM (70 eV) m/z : 121.0108, 195.0473, 239.0401.

5-oxo-2-(piridina-1-metileno) pentanoato de etila (4c) (*E*)



Característica: Óleo amarelado

Rendimento: 63%

Dados Espectroscópicos

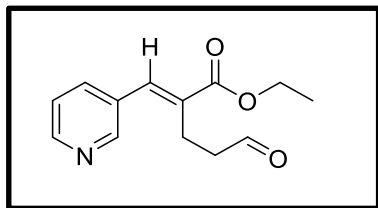
RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): 9.85 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 6.3$, 1H), 7.21 (d, $J = 6.3$, 1H), 4.29 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 2$ Hz, 3H), 2.72 (dt, $J = 2$ e 3.7 Hz, 3H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): (*E*) 200.70, 167.12, 149.90, 149.42, 136.33, 135.97, 133.80, 131.24, 123.50, 61.33, 43.03, 20.34, 14.27.

IV (ATR, $\text{vmáx}/\text{cm}^{-1}$): 1186, 1480, 1655, 1729, 2981.

EM (70 eV) m/z : 71.0547, 97.0138, 121.0128, 165.0382, 193.0338, 207.0499, 234.0762.

5-oxo-2-(piridina-3-metileno) pentanoato de etila (4d)(*E*)



Característica: Óleo amarelado

Rendimento: 70%

Dados Espectroscópicos

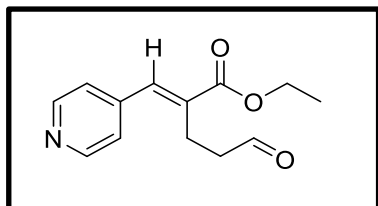
RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): 9.80 (t, $J=3.7$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J=6.3$, 1H), 4.19 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J=2$ Hz, 3H), 2.73 (dt, $J=2$ e 3.7 Hz, 3H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): (*E*) 200.70, 167.12, 149.90, 149.42, 136.33, 135.97, 133.80, 131.24, 123.50, 61.33, 43.03, 20.34, 14.27.

IV (ATR, $\text{vmáx}/\text{cm}^{-1}$): 785, 1101, 1695, 2723, 2824, 2980, 3102.

EM (70 eV) m/z : 80.0534, 164.0714, 180.0662, 206.0826, 234, 1134.

5-oxo-2-(piridina-4-metileno) pentanoato de etila (4e) (*E*)



Característica: Óleo amarelado

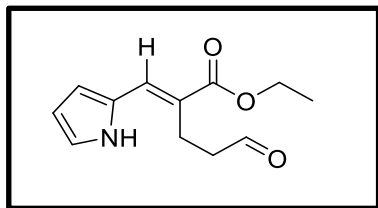
Rendimento: 69%

Dados Espectroscópicos

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): 9.87 (t, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.48 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=5.1$, 3.7 Hz, 1H), 4.27 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.34 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): (*E*) 201.40, 167.79, 137.91, 132.67, 132.46, 129.46, 127.54, 61.07, 42.35, 21.02, 14.34.

5-oxo-2-(1H-pirrol) pentanoato de etila (4f) (*E*)



Característica: líquido amarelado

Rendimento: 68%

Dados Espectroscópicos

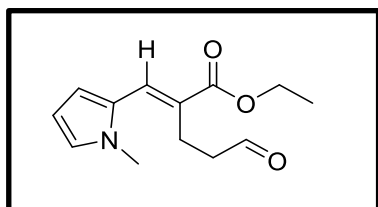
RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): 10.05 (1H), 9.54 (t, $J = 1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 1H); 7.06 (ddd, $J = 7.0, 3.6, 1.8\text{ Hz}$, 1H); (dd, $J = 2.2, 1.1\text{ Hz}$, 1H); 5.96 (dd, $J = 6.9, 1.8\text{ Hz}$, 1H); 5.94 (dd, $J = 2.3, 1.0\text{ Hz}$, 1H); 5.59 (m, 1H); 4.12 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 2(s, 3H) 3.15 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 1.34 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3H).

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): (*E*) 201.40, 167.79, 137.91, 132.67, 132.46, 129.46, 127.54, 61.07, 42.35, 21.02, 14.34.

IV (ATR, $\text{vmáx}/\text{cm}^{-1}$): 1034, 1353, 1640, 1728, 2981, 3114.

EM (70 eV) m/z : 80.0542, 84.9635, 122.0625, 176.0720, 176.0720, 204.0669, 222.0677.

5-oxo-2-(1-metil-1H-pirrol) pentanoato de etila (4g) (*E*)



Característica: líquido avermelhado

Rendimento: 59%

Dados Espectroscópicos

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): 9,62 (t, $J = 1.3\text{ Hz}$, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 4.8\text{ Hz}$, 1H); 6.16 (dd, $J = 2.3, 1.0\text{ Hz}$, 1H); 6.10 (dd, $J = 6.8, 1.8\text{ Hz}$, 1H); 4.27 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 3,96 (s, 3H) 3.15 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 1.34 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3H).

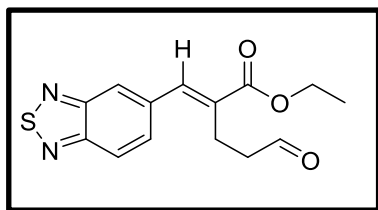
RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): (*E*) 179.30, 132.34, 131.07, 126.52, 125.32, 111.34, 109.62, 60.76, 44.80, 35.76, 14.13.

IV (ATR, $\text{vmáx}/\text{cm}^{-1}$): 1051, 1366, 1386, 1649, 2719, 2766, 2803, 3110.

EM (70 eV) m/z : 82.0678, 110.0617, 141.0994, 222.0953, 224.1229.

5-oxo-2-(benzo[1,3,5]tiadiazol-5-metileno) pentanoato de etila (4h)

(E)



Característica: Óleo amarelado

Rendimento: 55%

Dados Espectroscópicos

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): 9.87 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 5.1, 3.7$ Hz, 1H), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

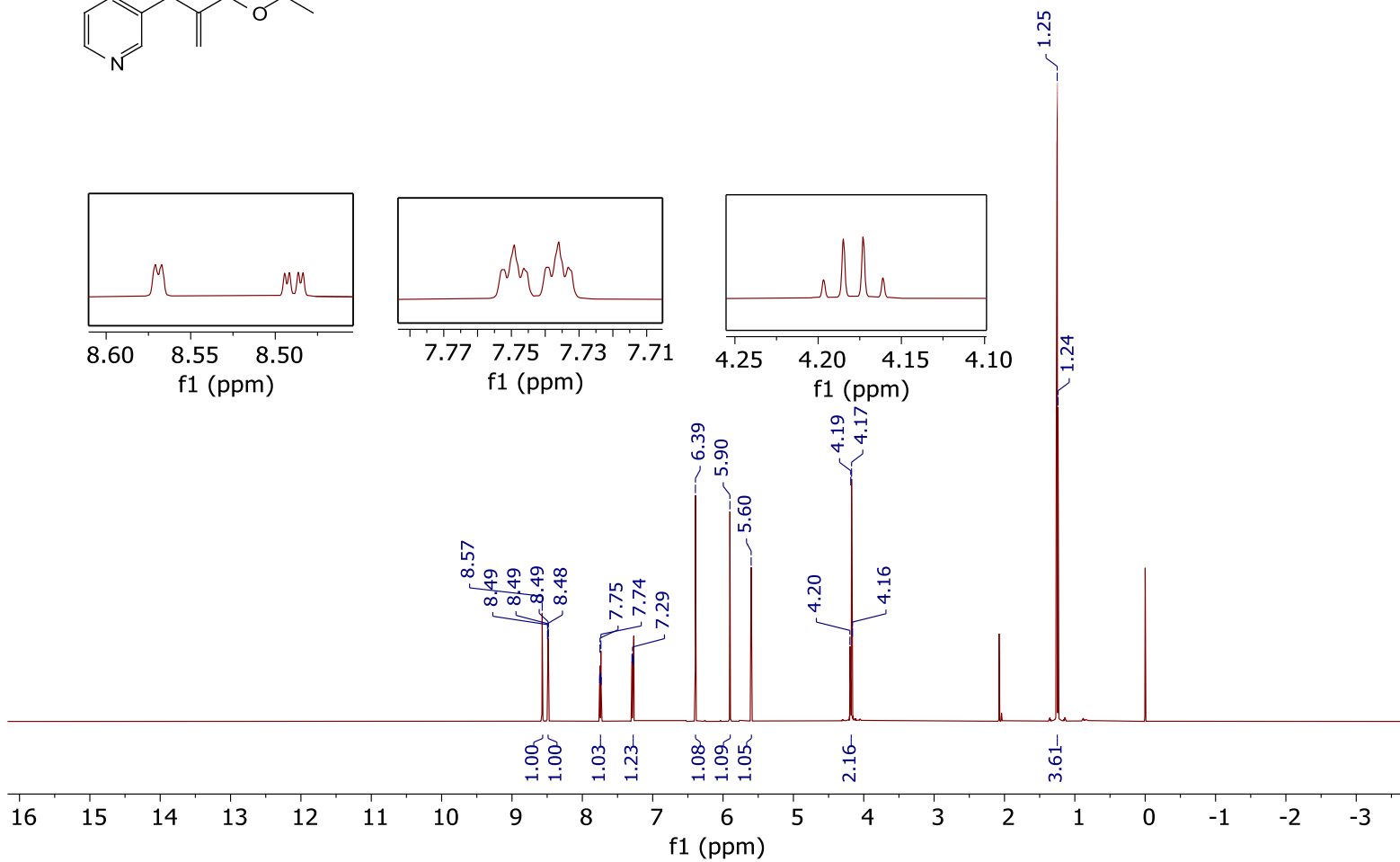
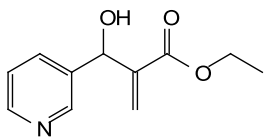
RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): (*E*) 201.40, 167.79, 137.91, 132.67, 132.46, 129.46, 127.54, 61.07, 42.35, 21.02, 14.34.

7 - Referências Bibliográficas

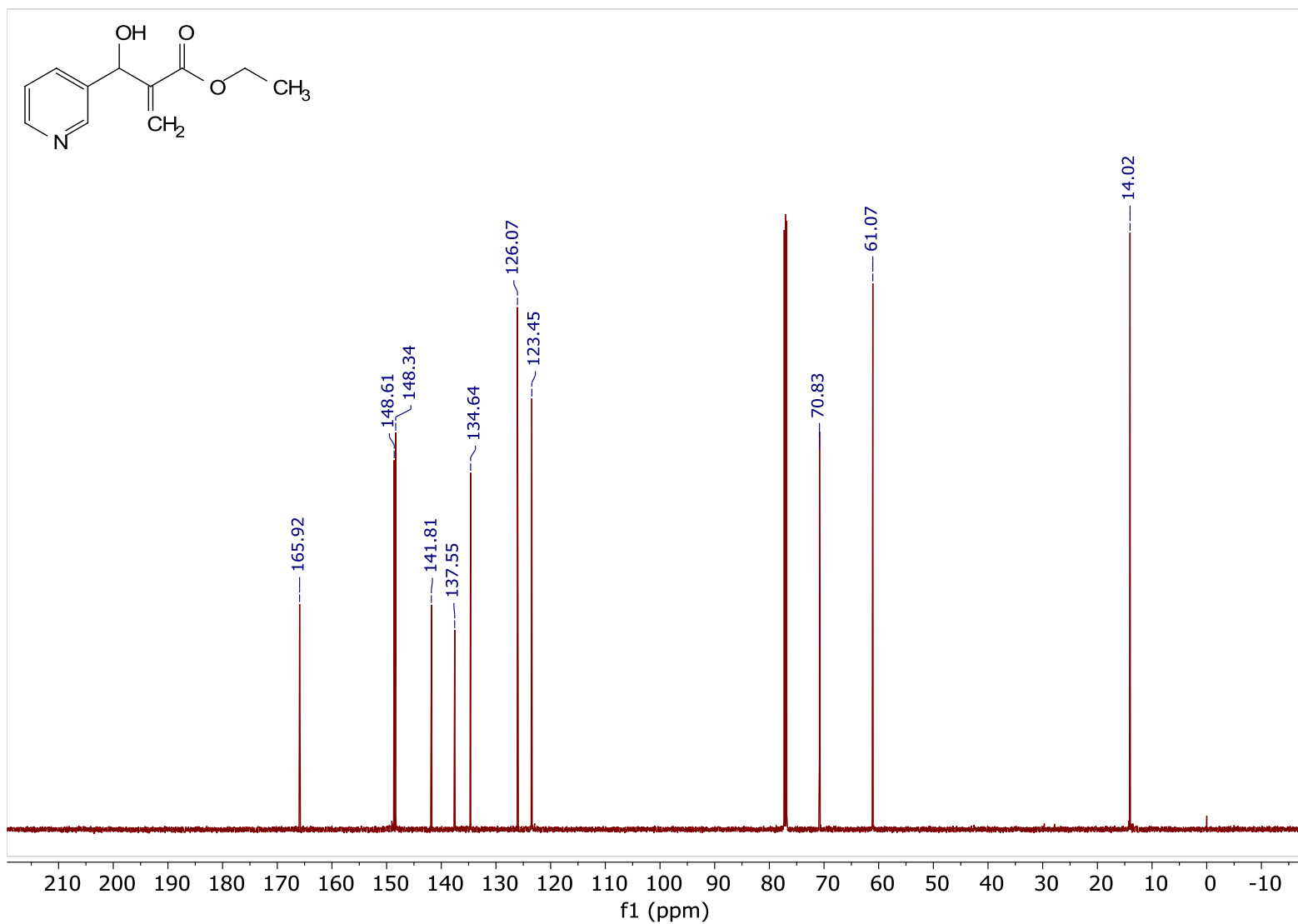
- 1 Shi, M.; Wang, F.; Zhao, M.-X.; Wei, Y.; Spivey, J. J. *Royal Society of Chemistry*, **2011**.
- 2 Hiesermann, M.; Nubbemeyer, U. *Weinheim: Wiley*, **2007**.
- 3 Silva, V. S.; Silva, T. A.; Rodrigues, T. C. A. F.; Santos, F. F. M.; Machado, D. F. S.; Silva, W. A.; Oliveira, H. C. B.; Machado, A. H. L. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2019**, 4498-4511.
- 4 Basavaiah, D.; Dharma Rao, P.; Suguna Hyma, R. *Tetrahedron*, **1996**, 8001-8062.
- 5 Coelho, F.; Almeida, W. P. *Química Nova*, **2000**, 23, 98.
- 6 Drewes, S. E.; Emslie, N. D., *Journal of the Chemical Society*, **1982** 1, 9: 2079.
- 7 Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, 3, 285.
- 8 Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1706.
- 9 Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 3980.
- 10 Galaverna, R.; Camilo, N. S.; Godoi, M. N.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 1089.
- 11 Claisen, L. Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1912**, 45, 3157.
- 12 Itoh, A.; Ozawa, S.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **1981**, 274-278.
- 13 Basavaiah, D.; Lenin, D. V.; Devendar, B. *Tetrahedron Letters*, **2009**, 3538-3542.
- 14 Basavaiah, D.; Pandiaraju, S.; Krishnamacharyulu, M. *Synlett* **1996**, 747-748.
- 15 Chapuis, C.; Büchi, G. H.; Wüest, H. *Helvetica Chimica Acta*, **2005**, 3069-3088.
- 16 Das, B.; Majhi, A.; Banerjee, J. *Tetrahedron Letters*, **2006**, Vol. 47, 7619-7623.
- 17 Drewes, S. E.; Emslie, N. D.; Karodia, N.; Loizou, G. *Synthetic Communications*, **1990**, 1437-1443.
- 18 Kim, J. M.; Kim, S. H.; Kim, J. N. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, **2007**, 2093-2095.
- 20 B. Maryasin, D. Kaldre, R. Galaverna, I. Klose, S. Ruider, M. Drescher, H. Kaehlig, L. Gonzalez, M. N. Eberlin, I. D. Jurberg and N. Maulide. *Chem. Sci.*, **2018**, 4124-4131.
- 21 Camilo, N.S.; Santos, H.; Zeoly, L.A.; Fernandes, F.S.; Rodrigues, M.T.; Silva, T.S.; Lima, S.R.; Serafim, J.C.; de Oliveira, A.S.B.; Carpanez, A.G.; et al.. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202101448.

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

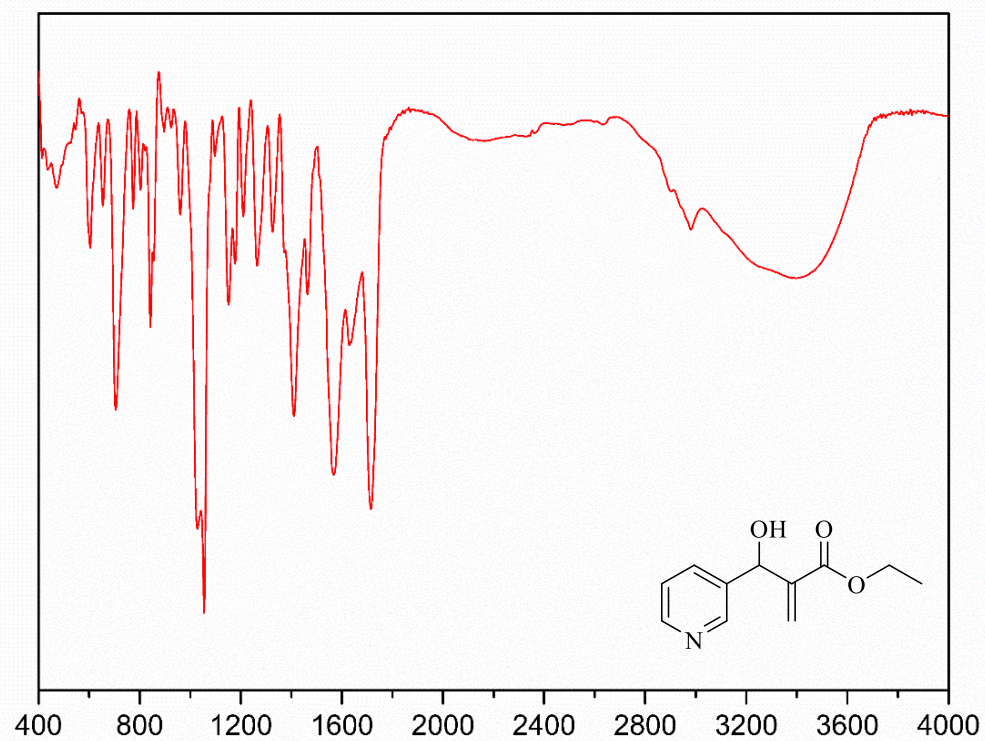
ANEXOS



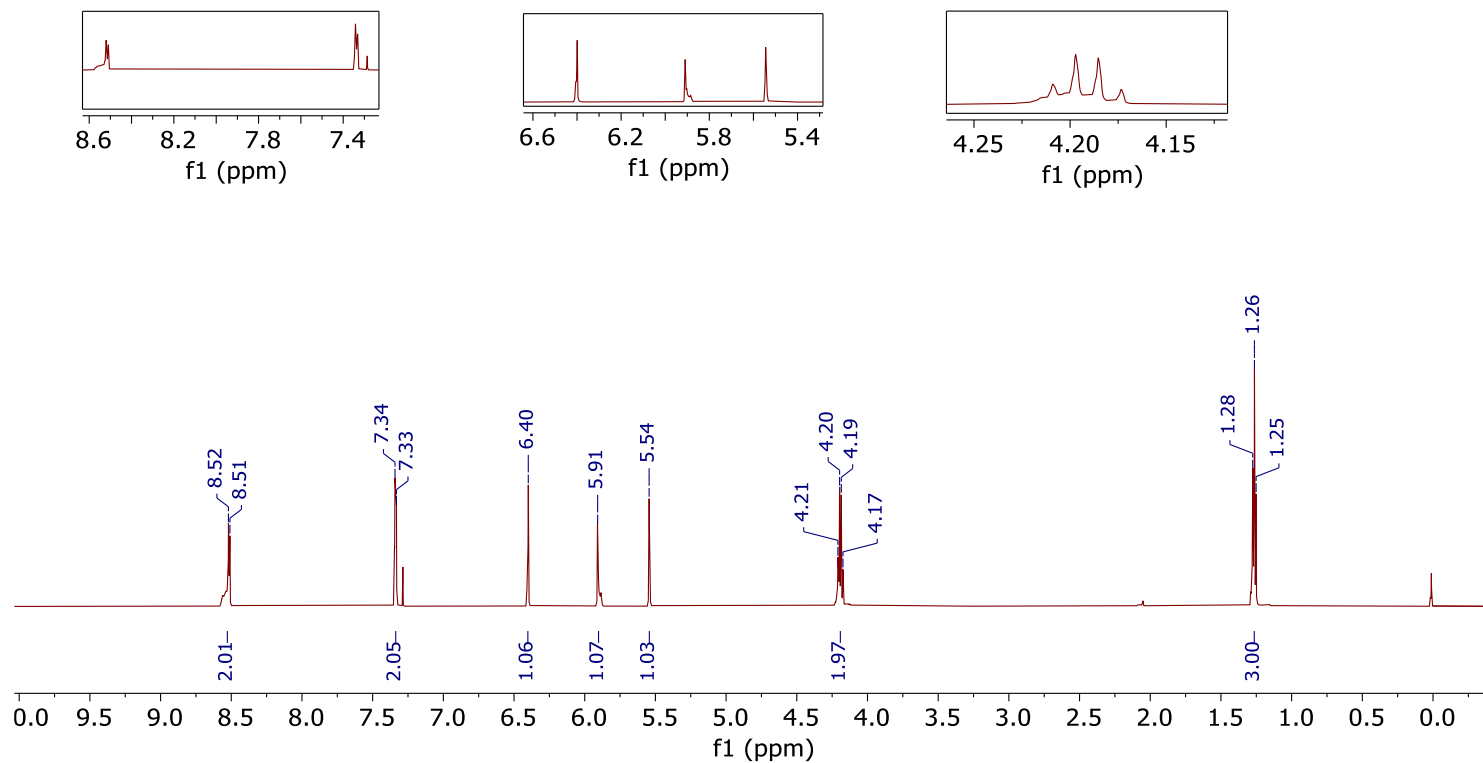
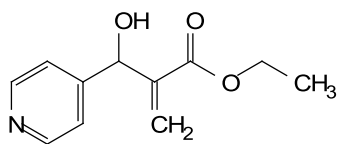
Espectro de RMN de ^1H (600MHz, CDCl_3) – AMBH-3b



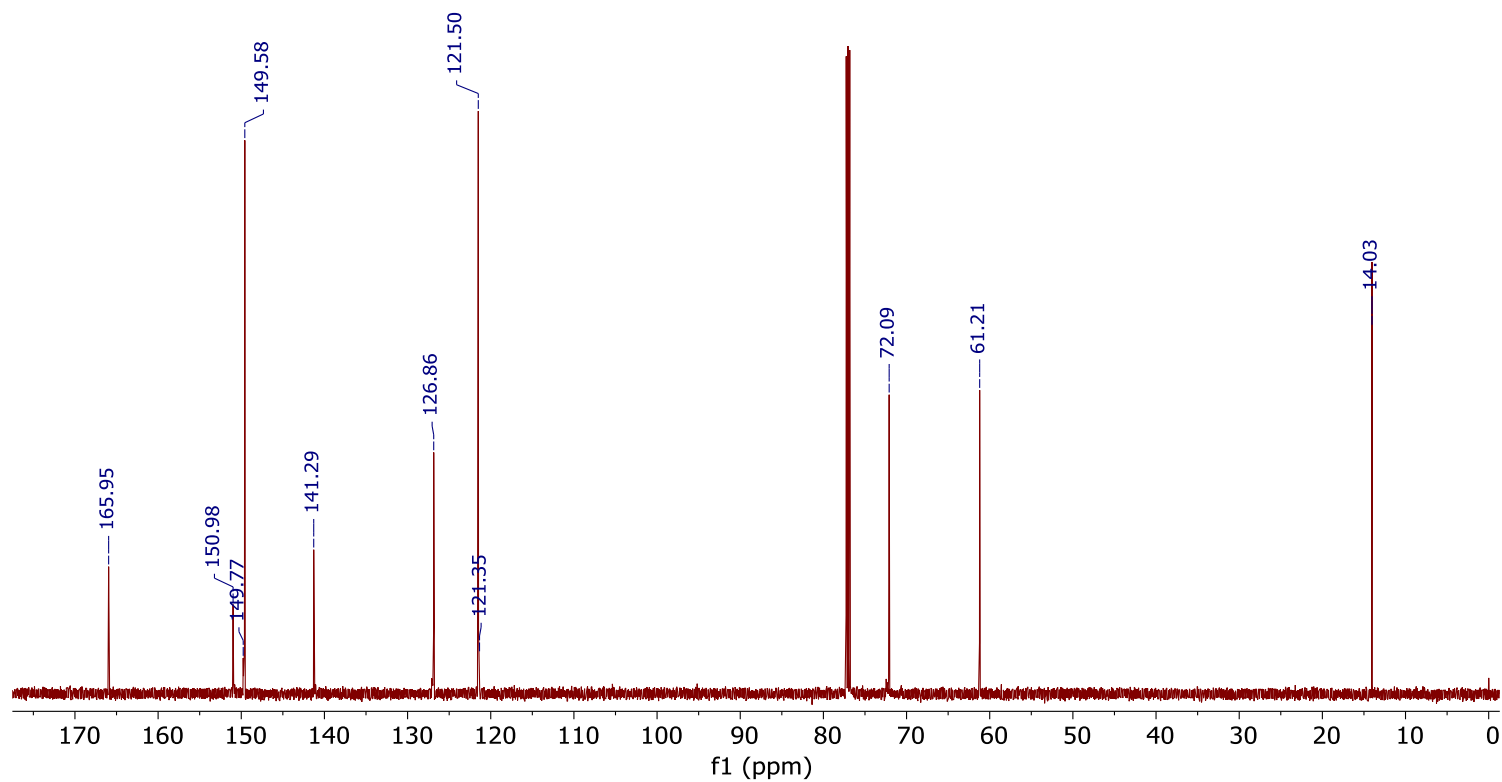
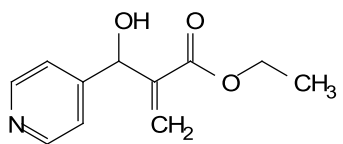
Espectro de RMN de ^{13}C (150MHz, CDCl_3) – AMBH-3b



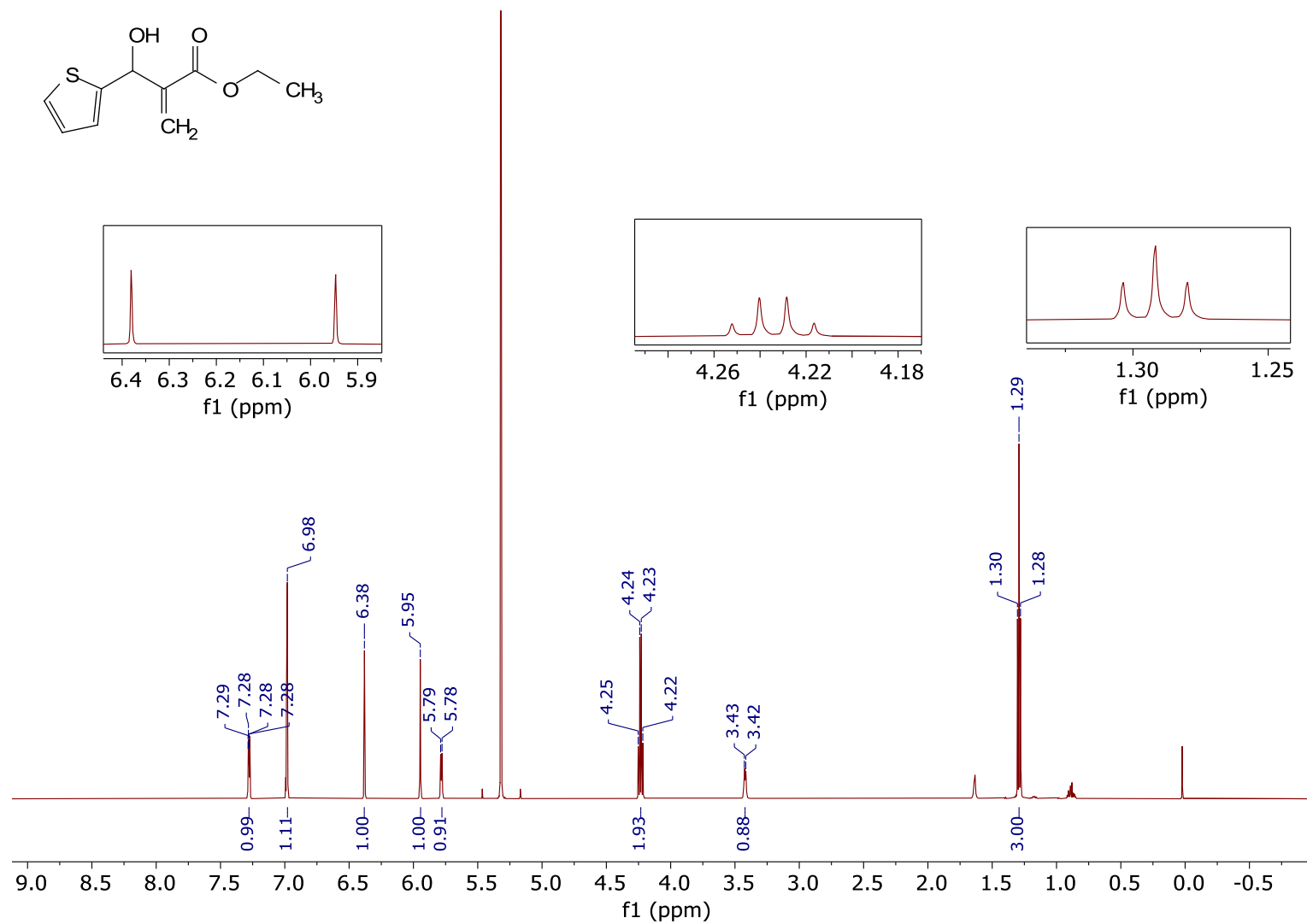
Espectro de infravermelho (ATR) – AMBH-3b



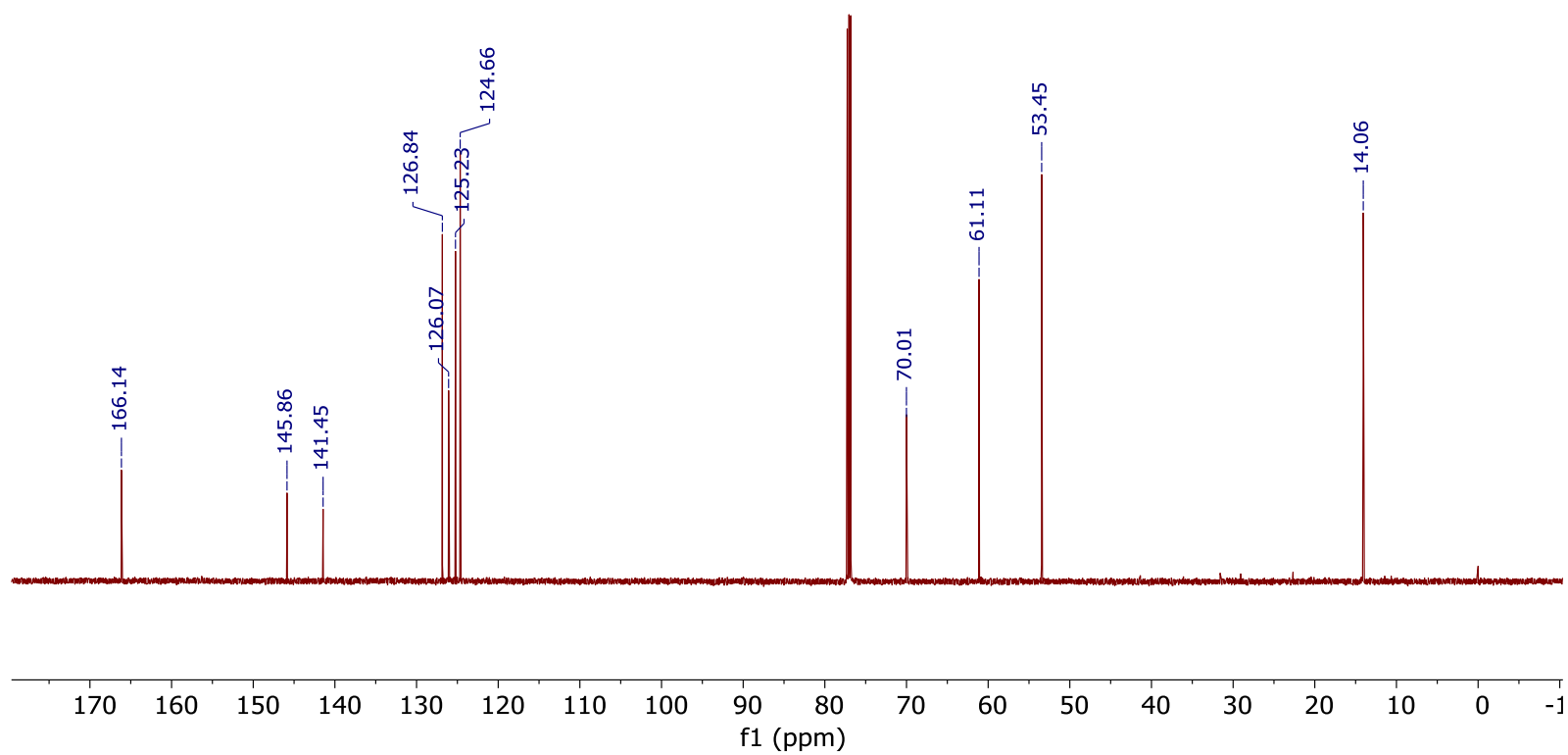
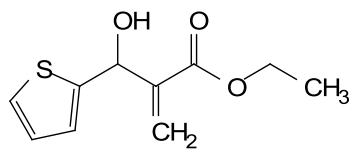
Espectro de RMN de ¹H (600MHz, CDCl₃) – AMBH-3c



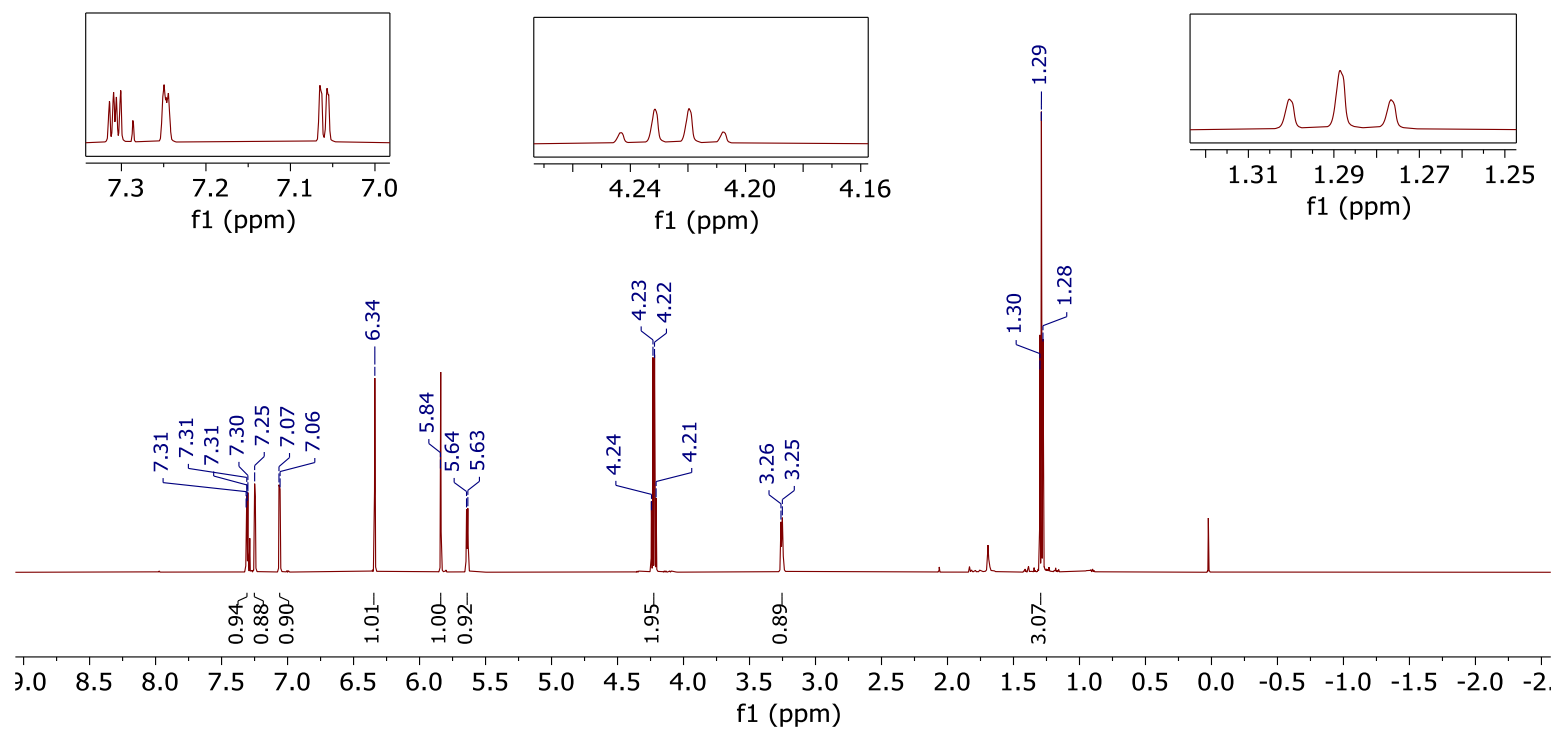
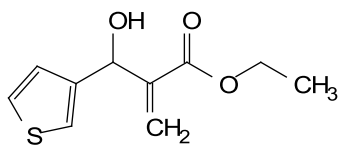
Espectro de RMN de ¹³C (150MHz, CDCl₃) – AMBH-3c



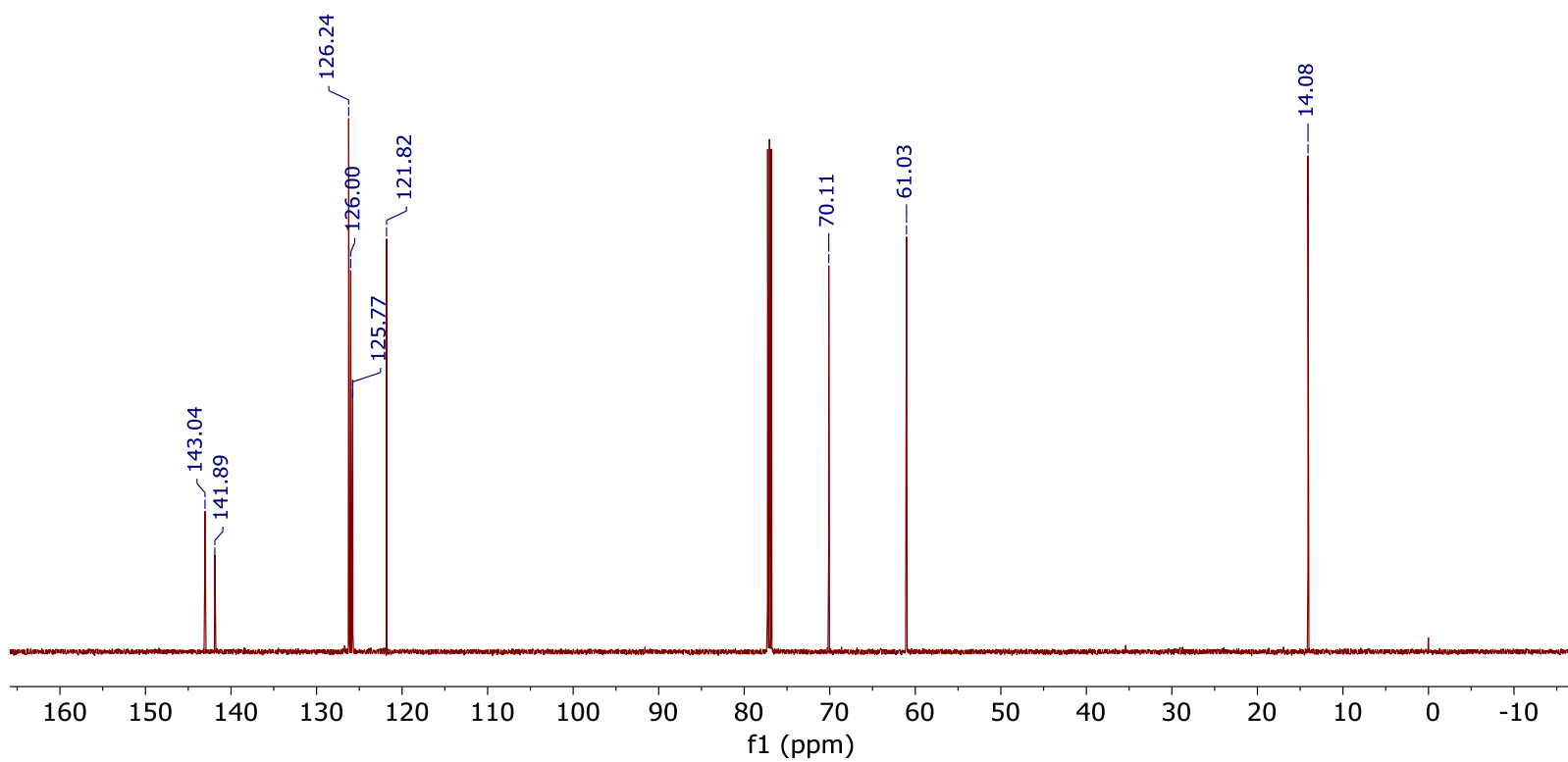
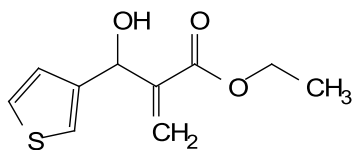
Espectro de RMN de ^1H (600MHz, CDCl_3) – AMBH-3d



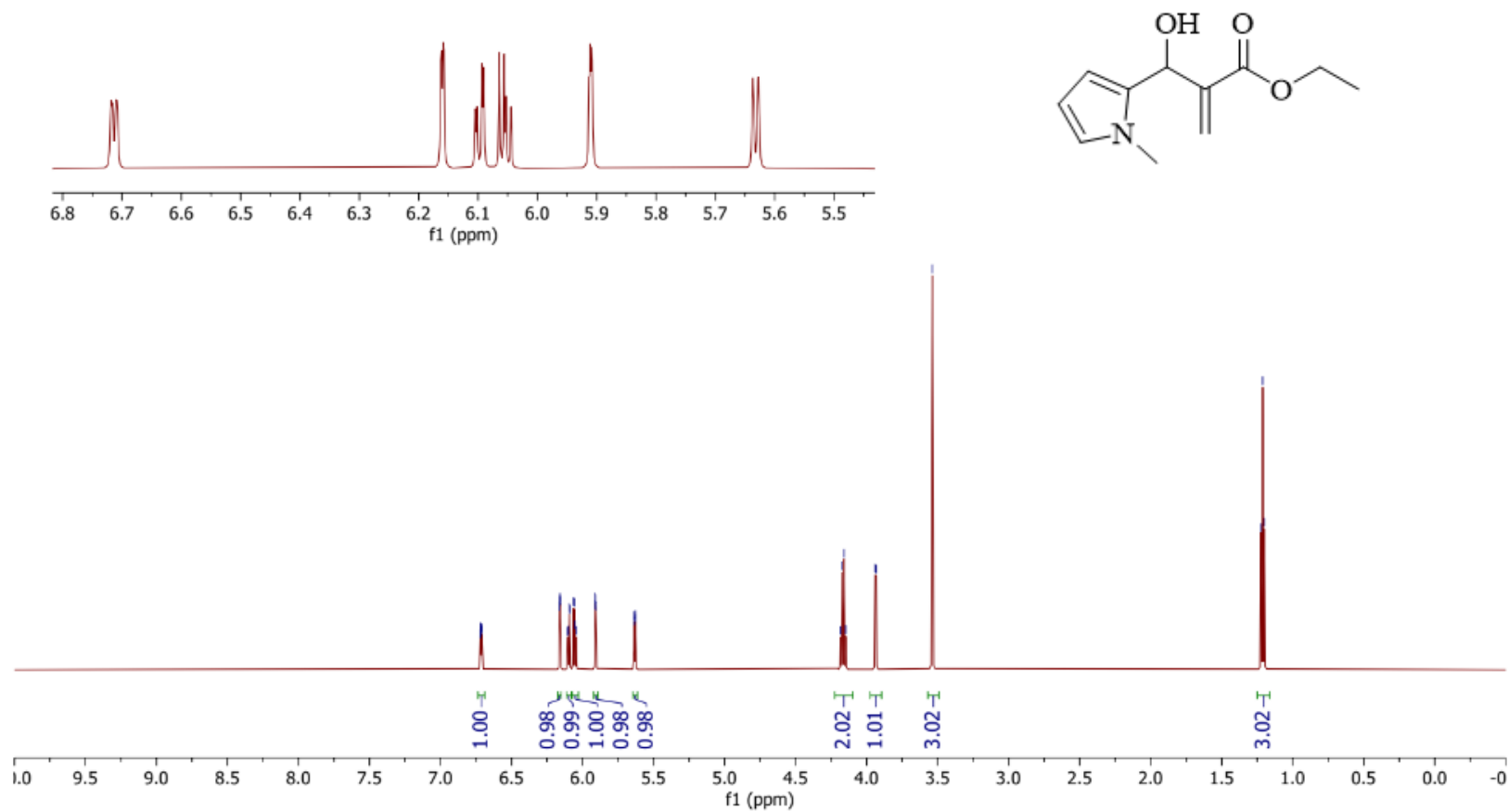
Espectro de RMN de ¹³C (150MHz, CDCl₃) – AMBH-3d



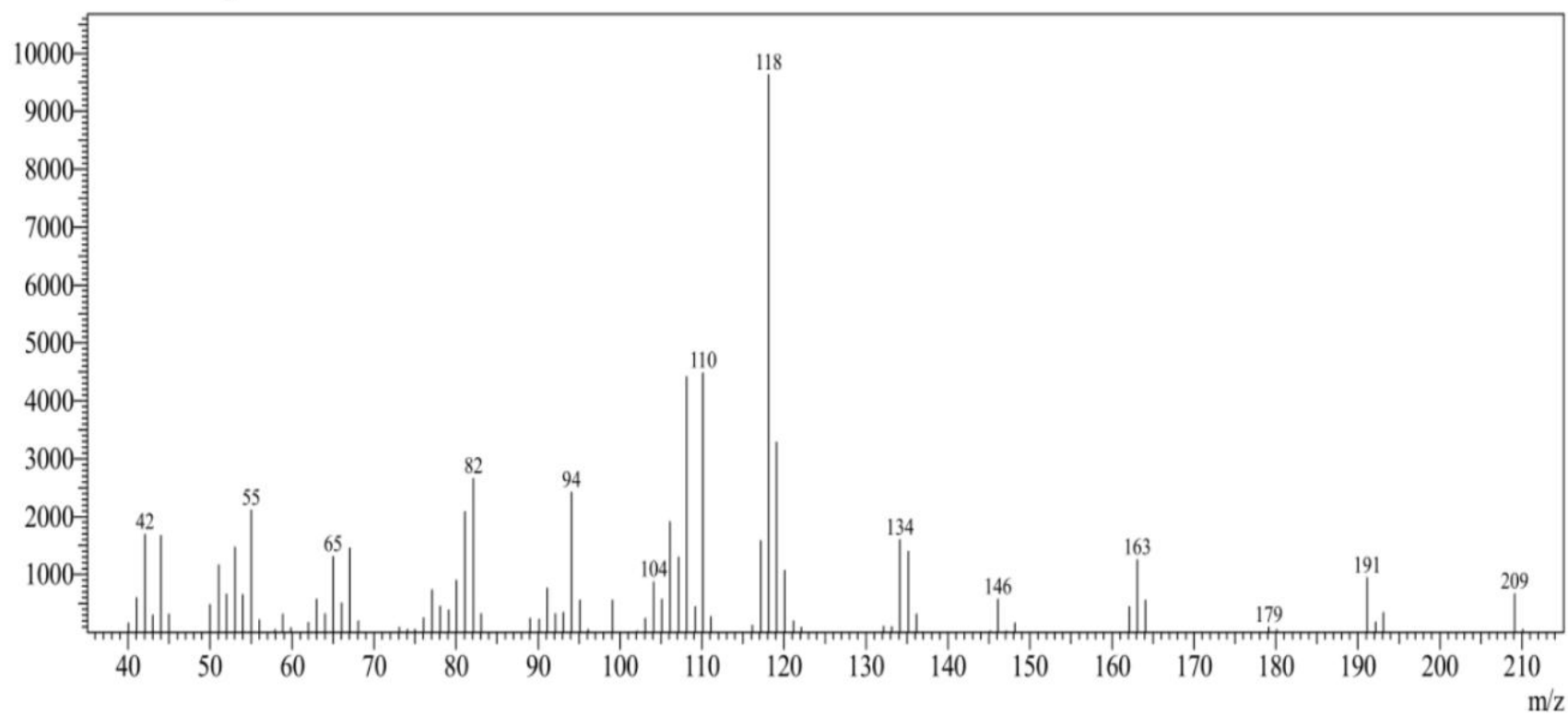
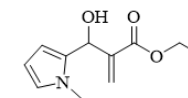
Espectro de RMN de ^1H (600MHz, CDCl_3) – AMBH-3e



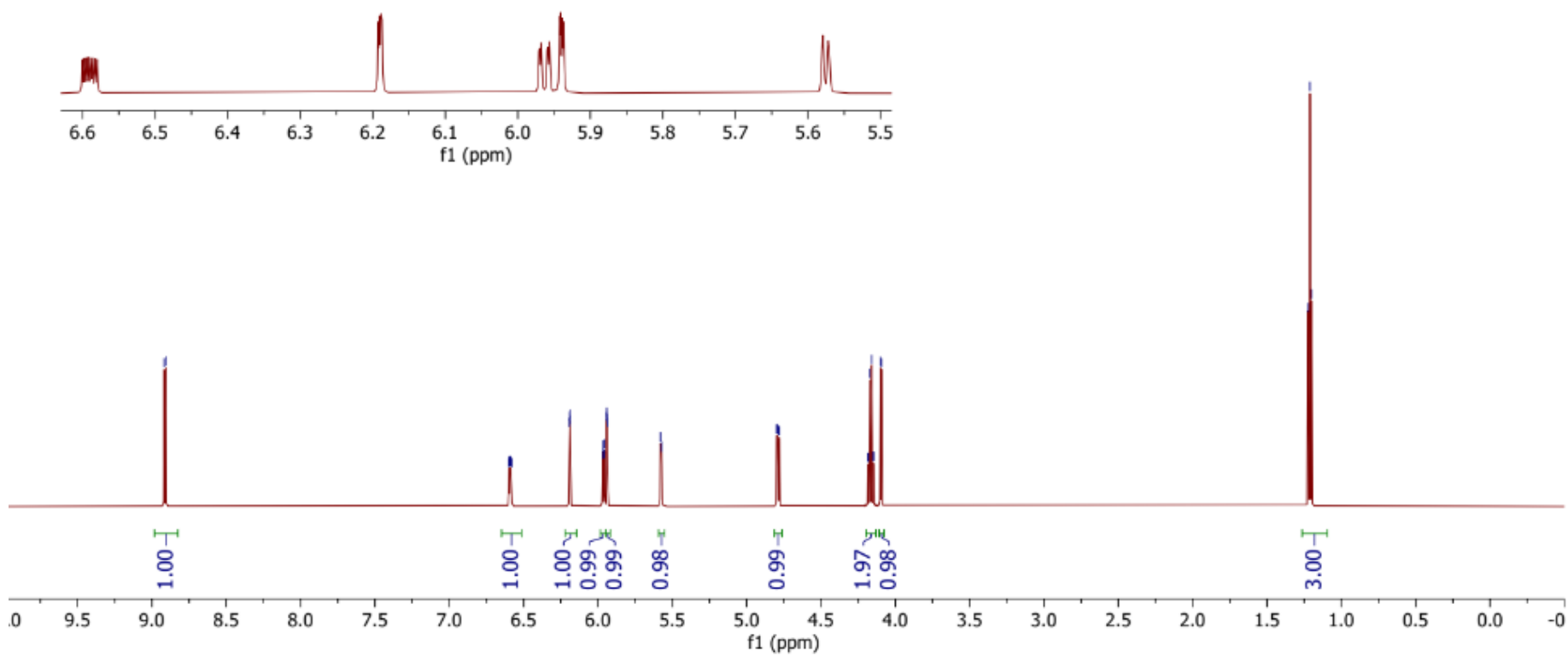
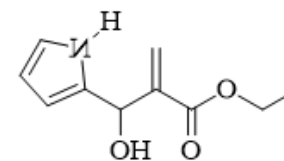
Espectro de RMN de ¹³C (150MHz, CDCl₃) – AMBH-3e



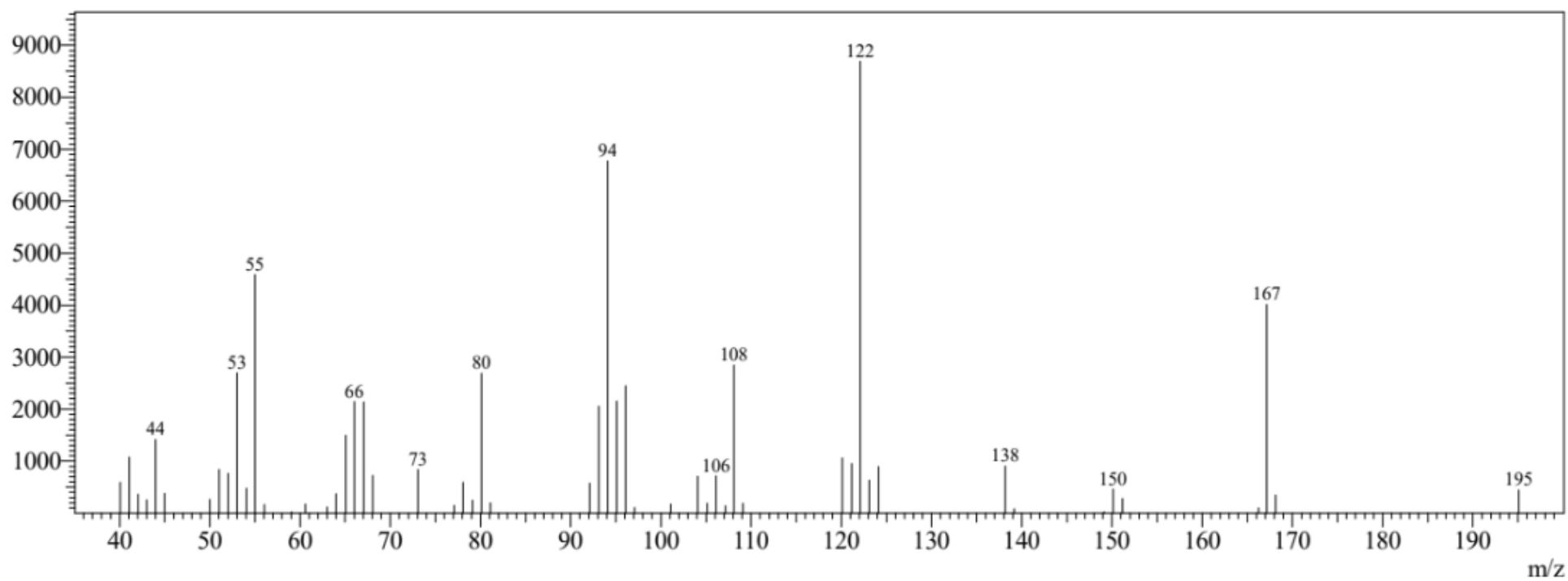
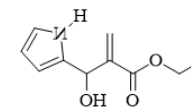
Espectro de RMN de ^1H (600MHz, CDCl_3) – AMBH-3f



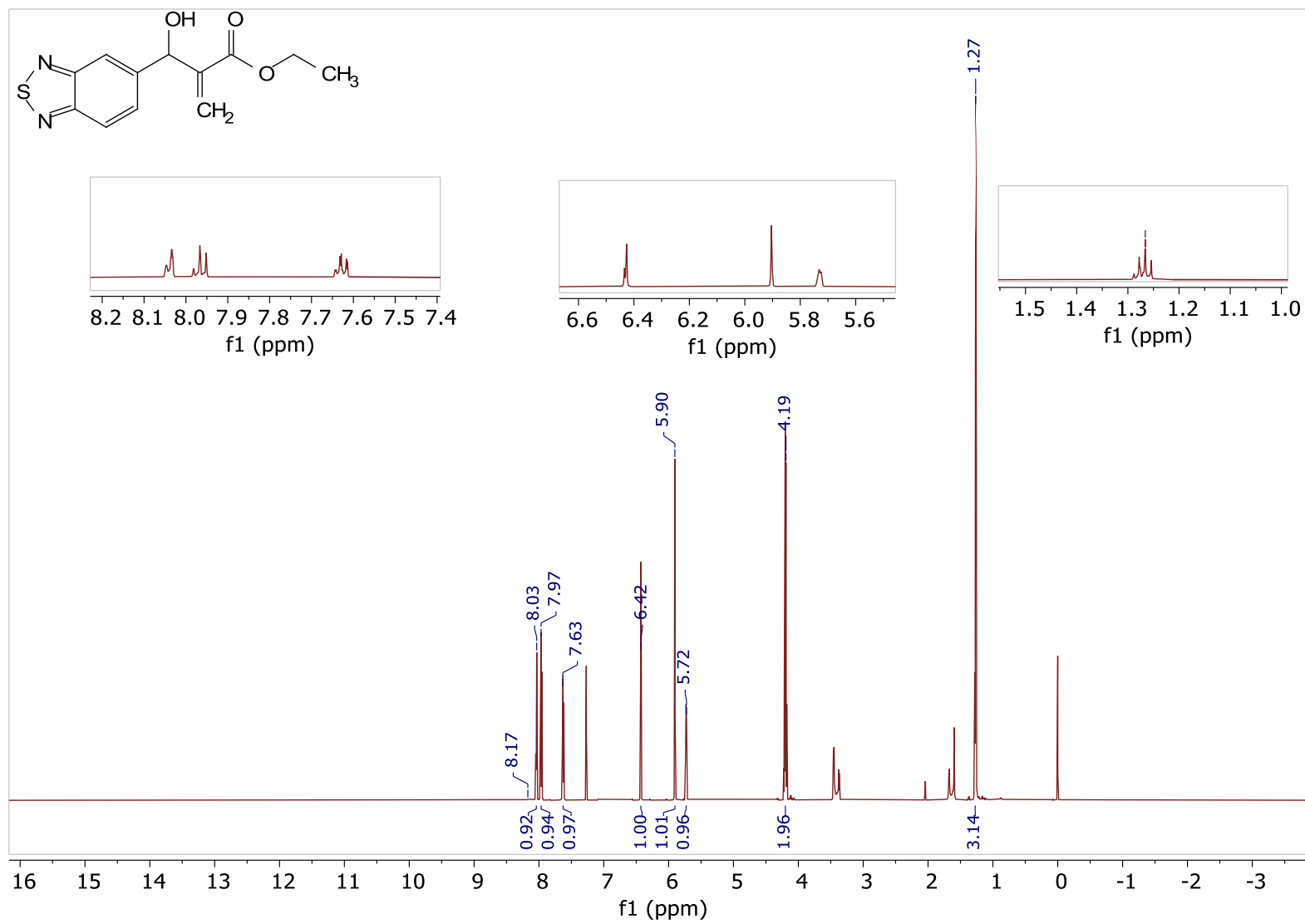
Espectro de Massas (EM 70 eV m/z) – AMBH-3f



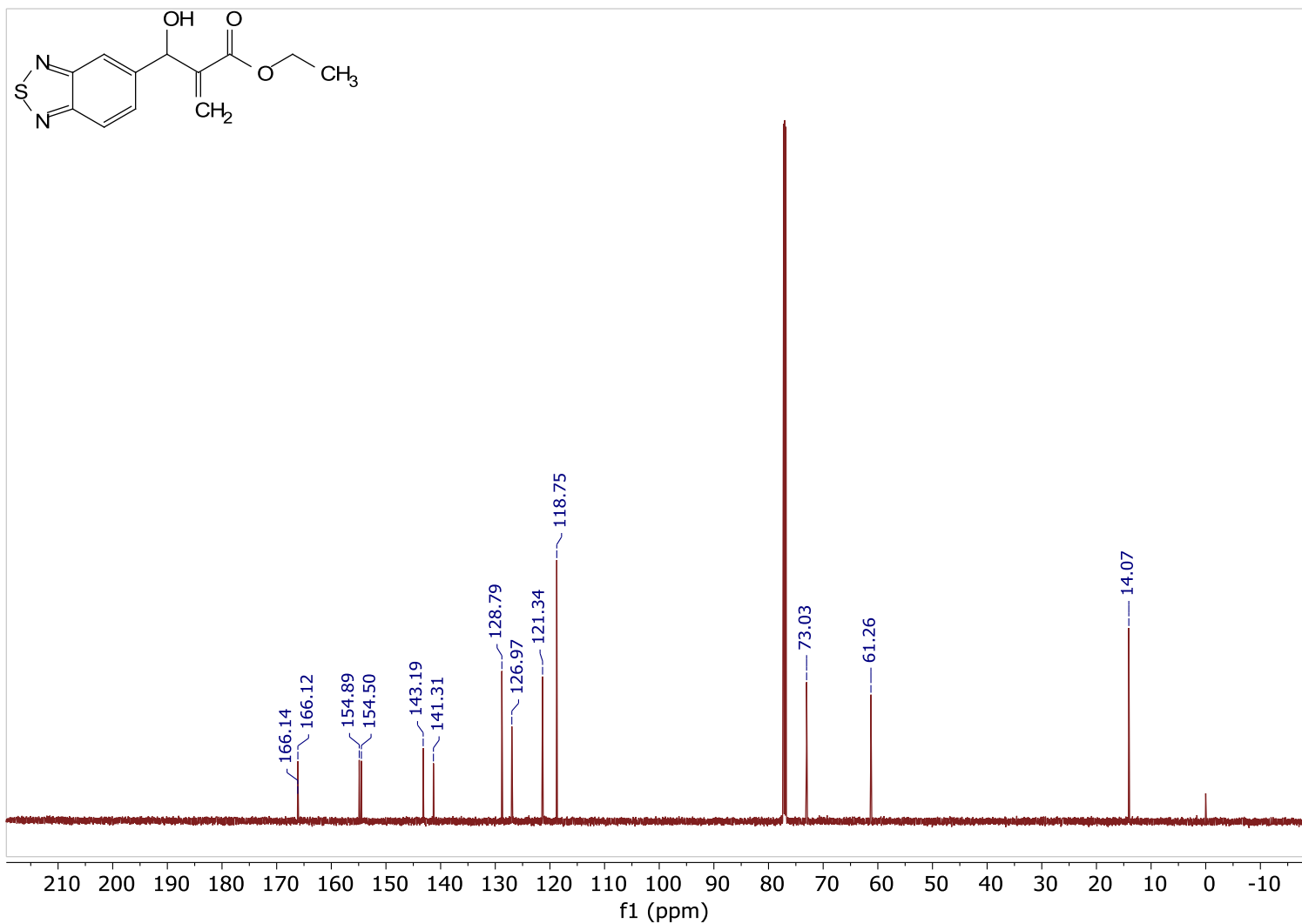
Espectro de RMN de ^1H (600MHz, CDCl_3) – AMBH-3g



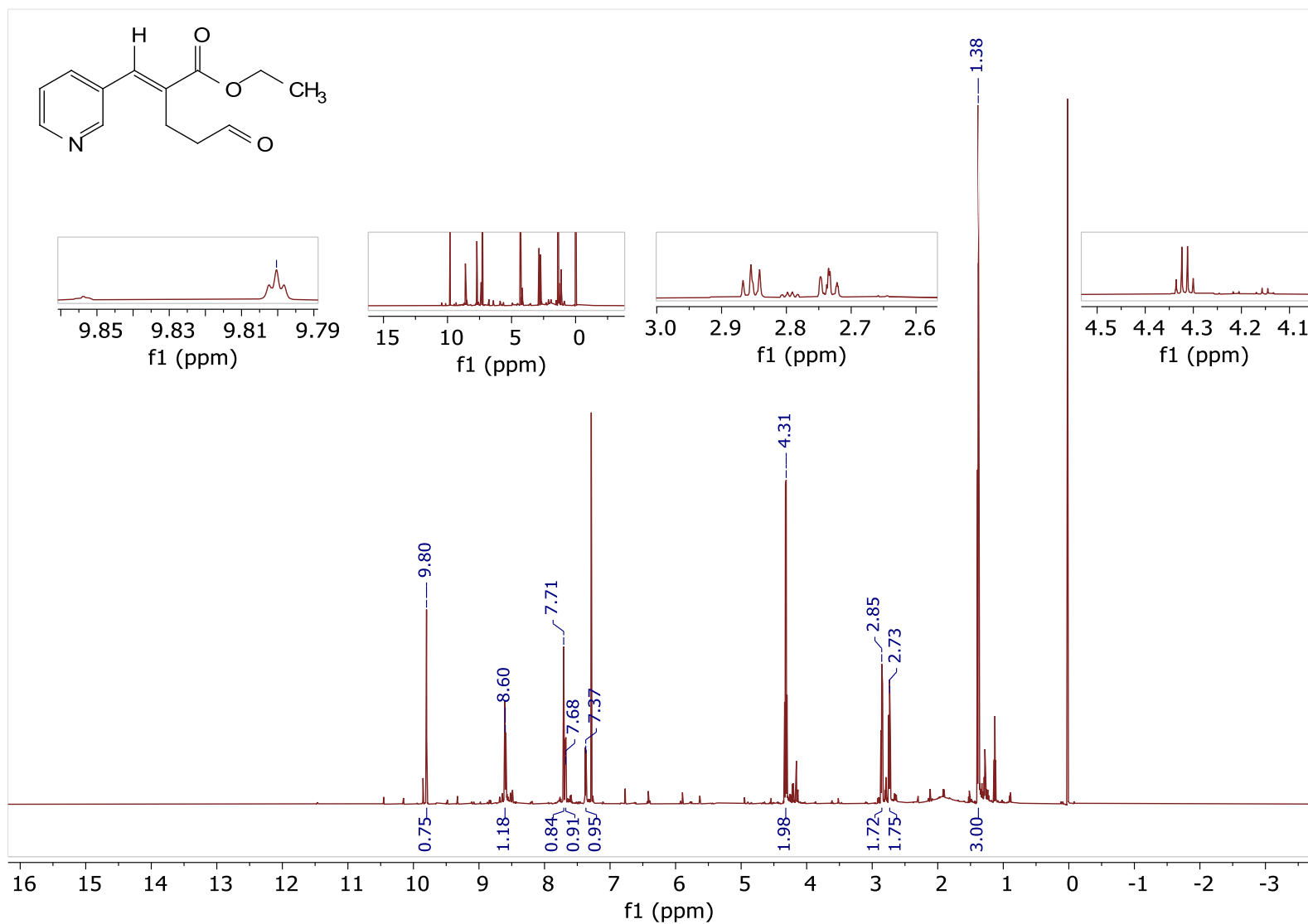
Espectro de Massas (EM 70 eV m/z) – AMBH-3g



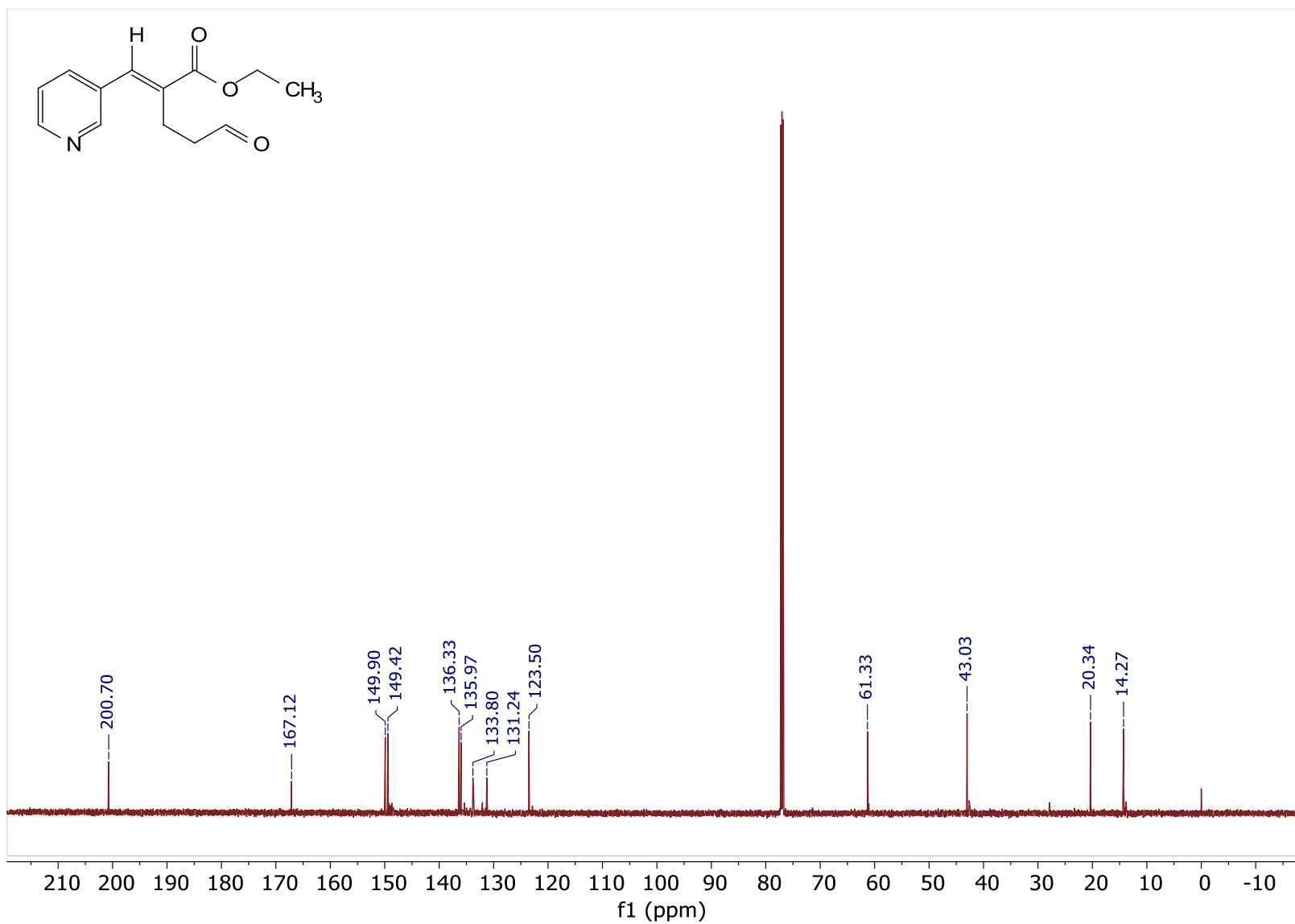
Espectro de RMN de ^1H (600MHz, CDCl_3) – AMBH-3h



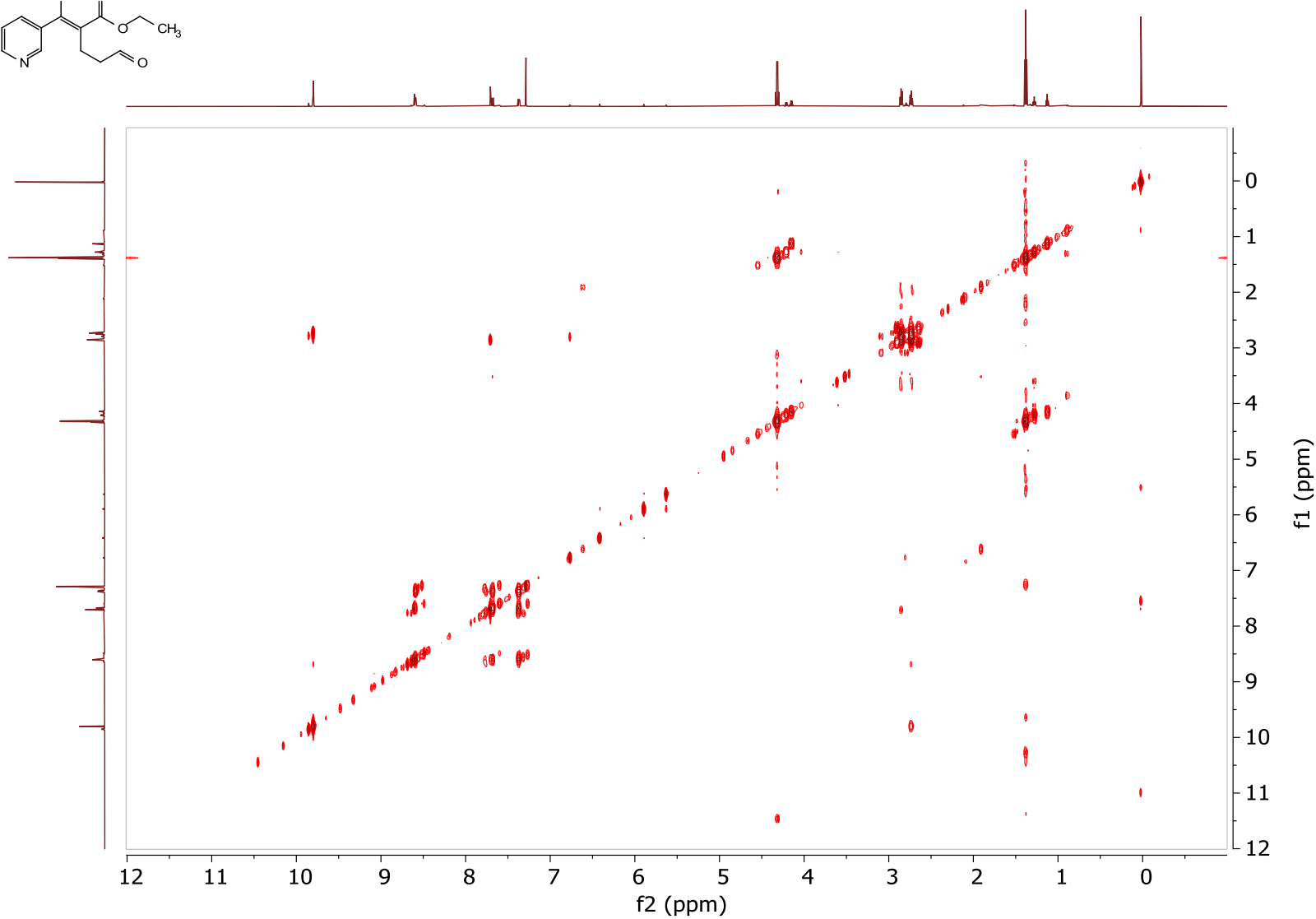
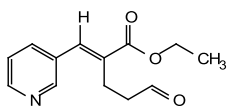
Espectro de RMN de ^{13}C (150MHz, CDCl_3) – AMBH-3h



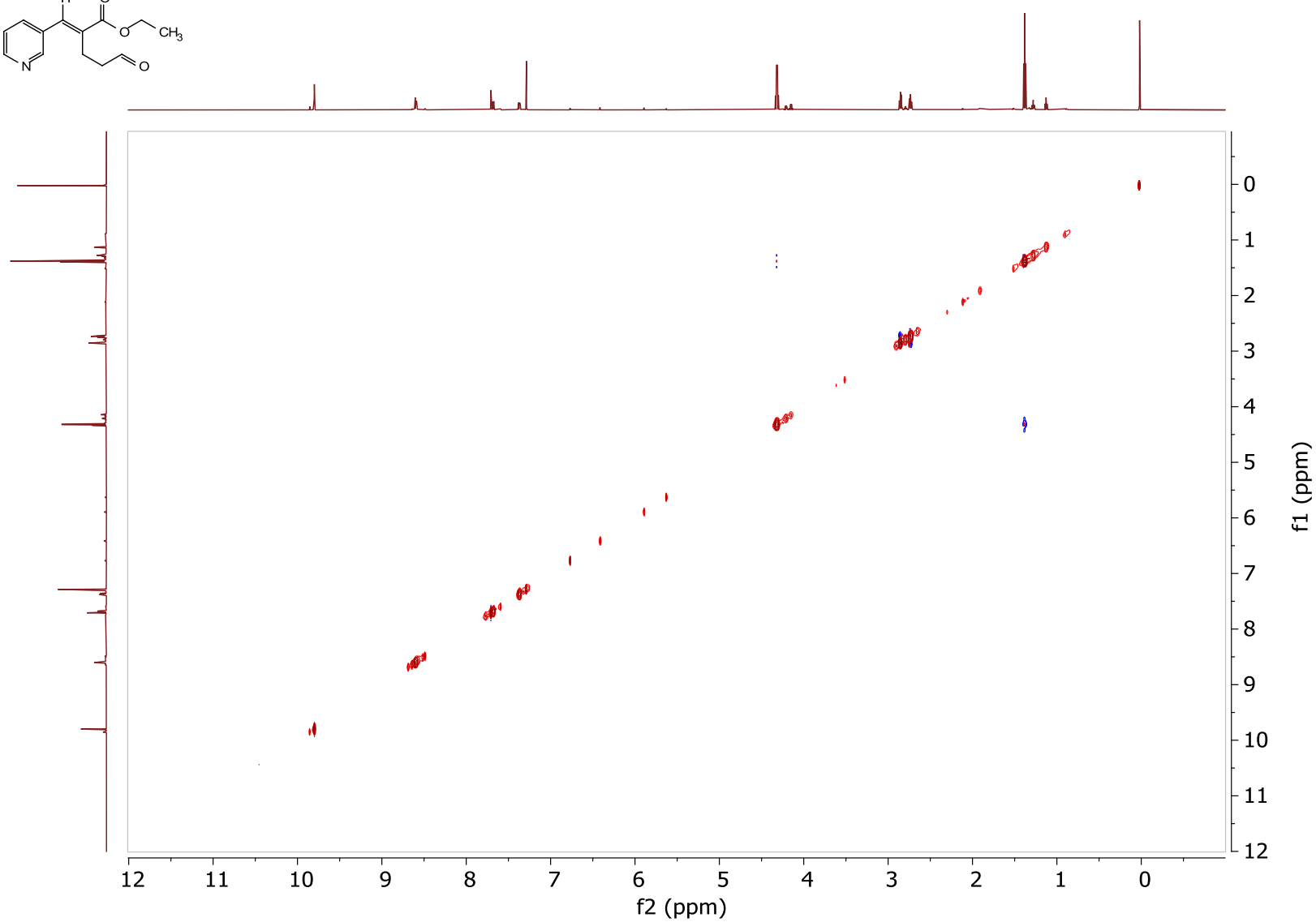
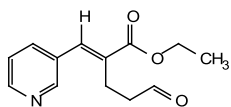
Espectro de RMN de ^1H (600MHz, CDCl_3) – RHC-4d



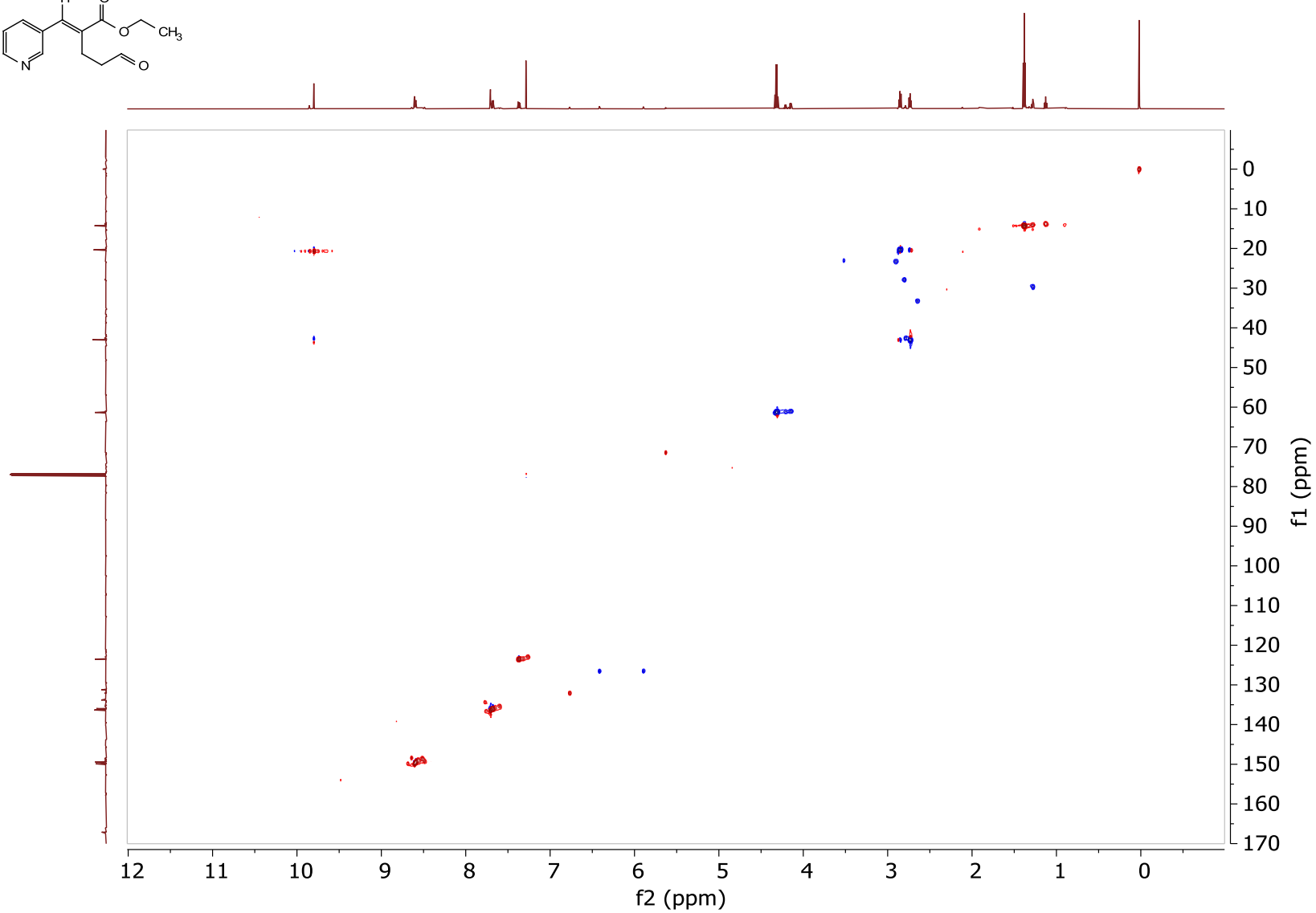
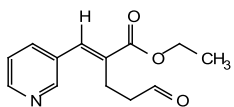
Espectro de RMN de ¹³C (150MHz, CDCl₃) – RHC-4d



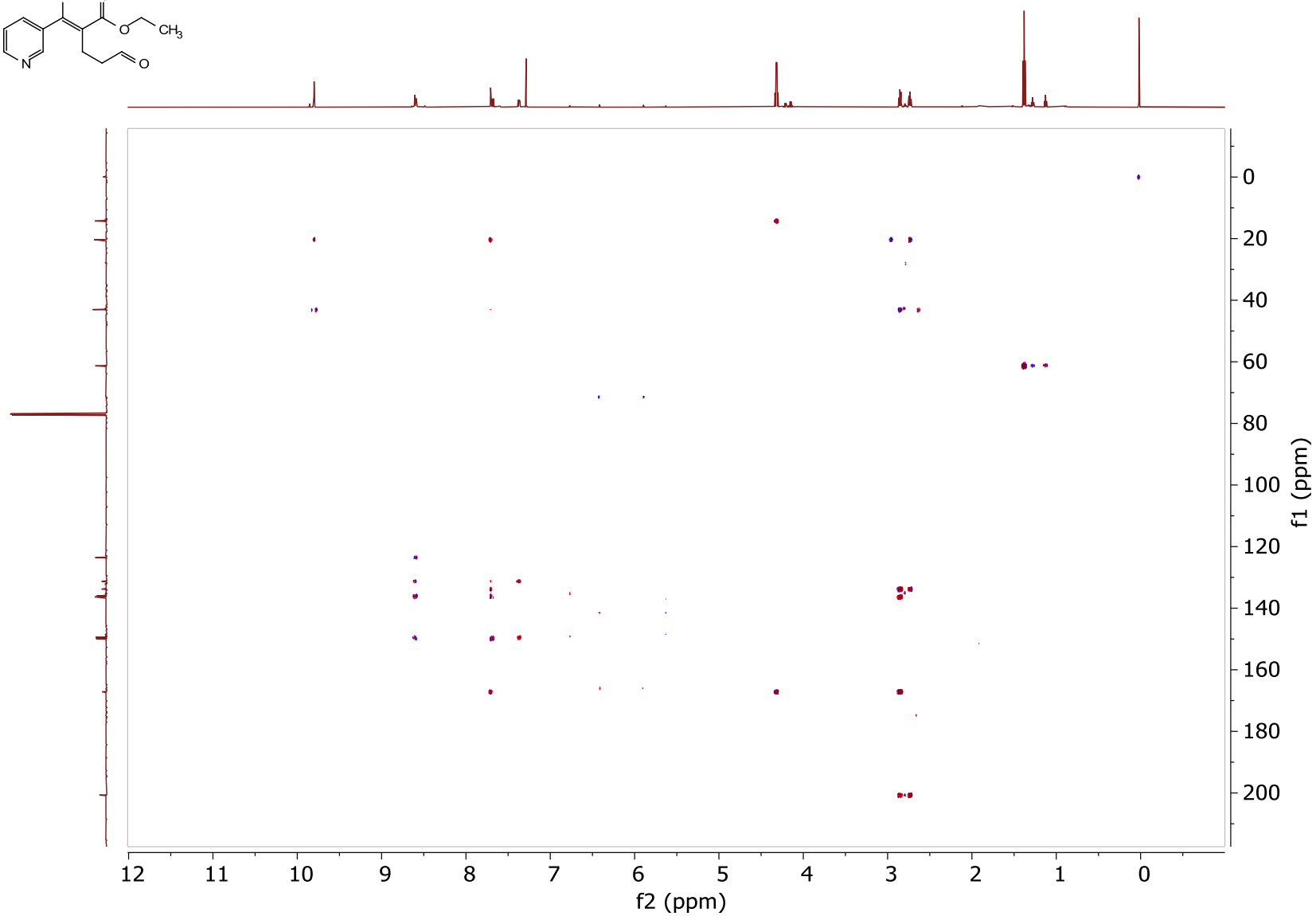
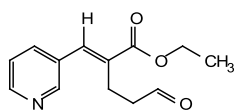
Espectro de RMN 2D (TOCSY) – RHC-4d



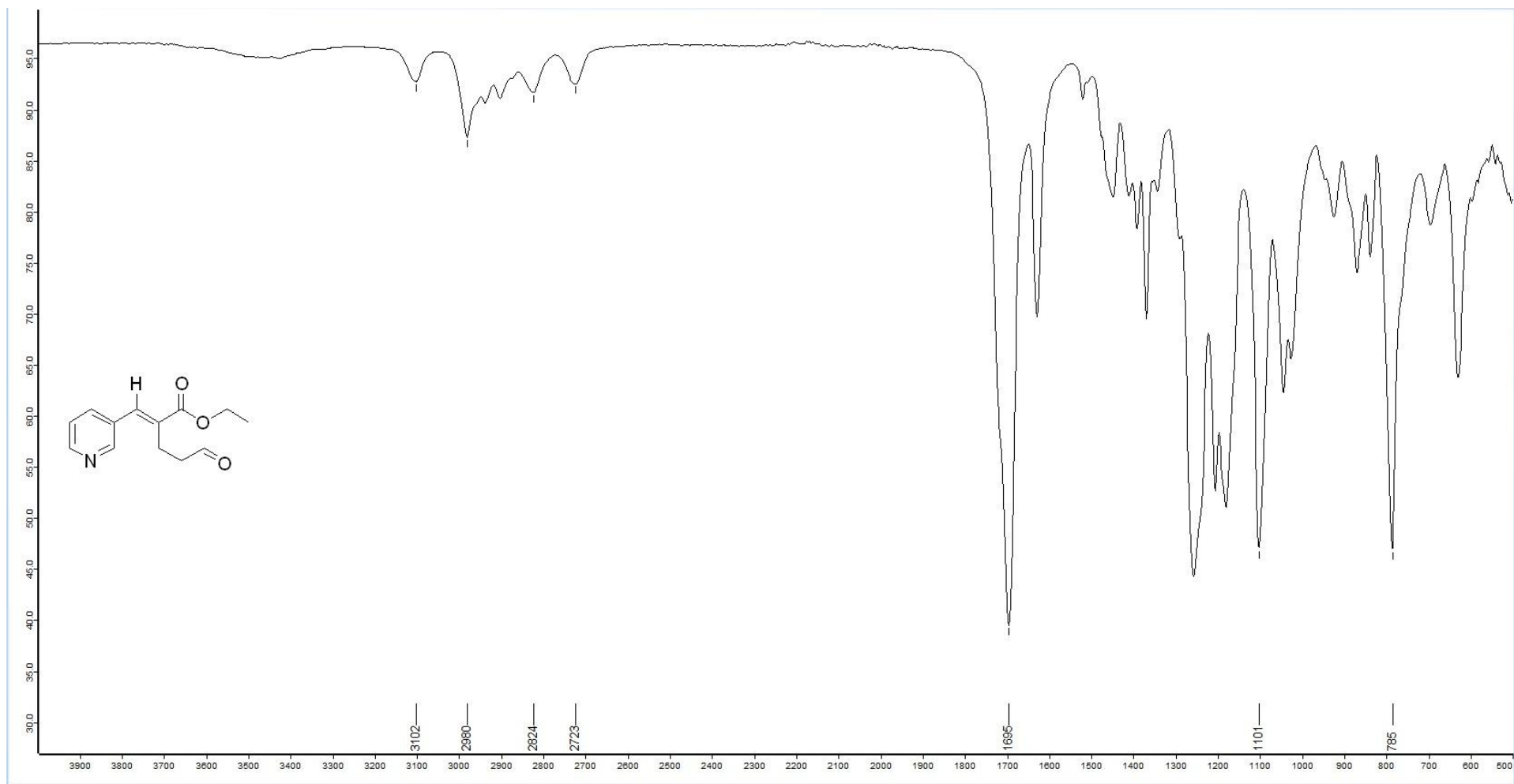
Espectro de RMN 2D (NOESY) – RHC-4d



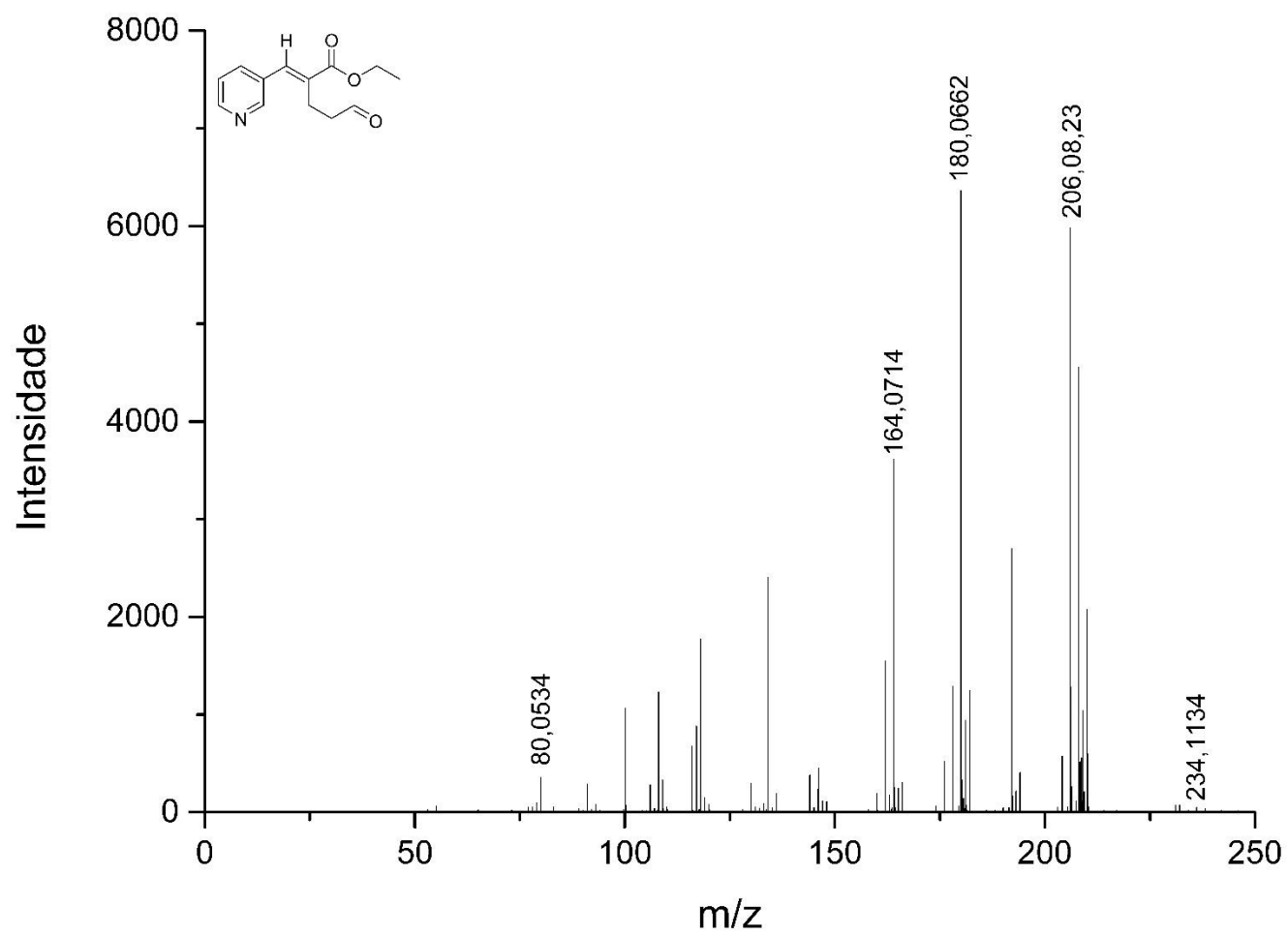
Espectro de RMN 2D (HSQC) – RHC-4a



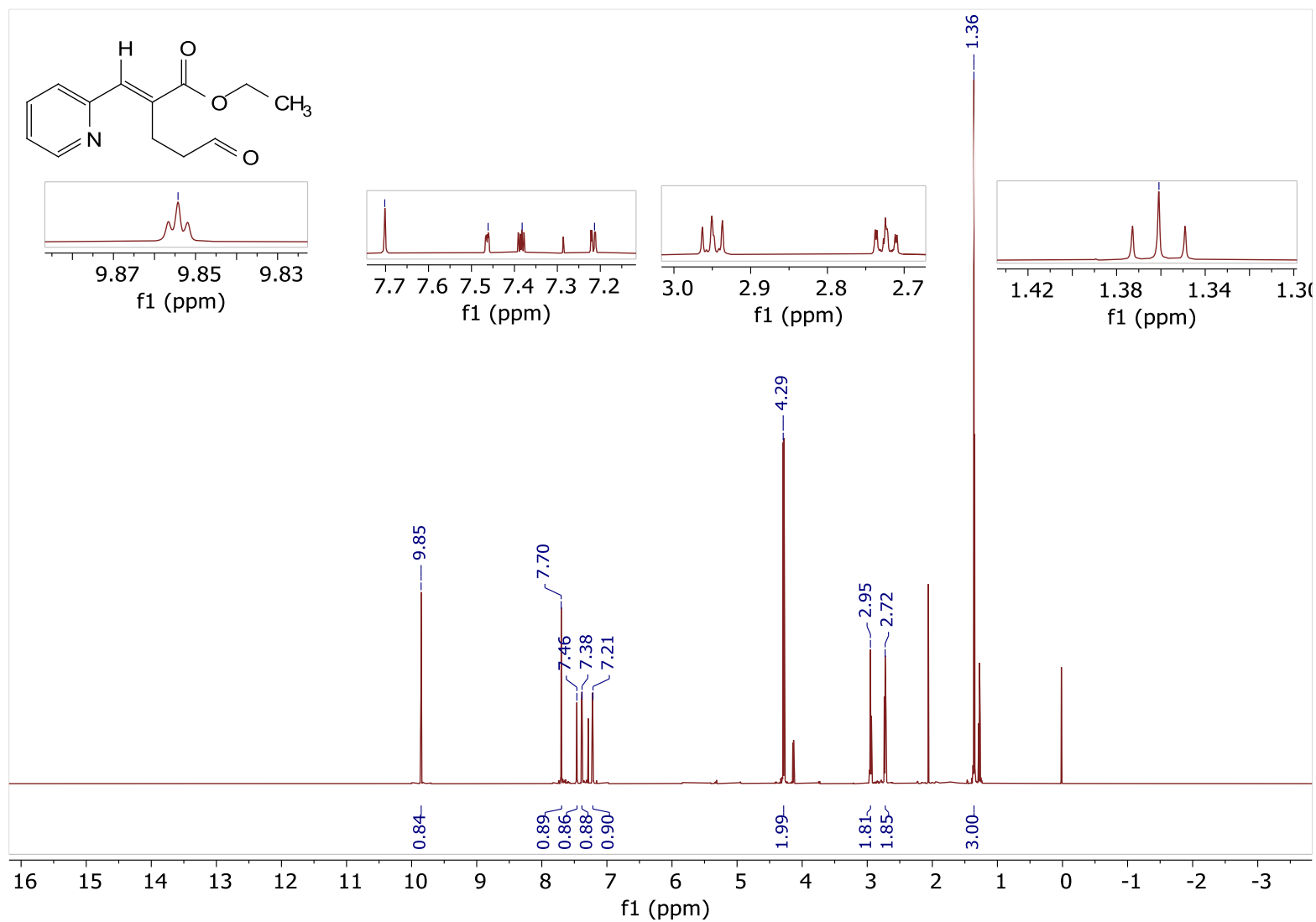
Espectro de RMN 2D (HMBC) – RHC-4d



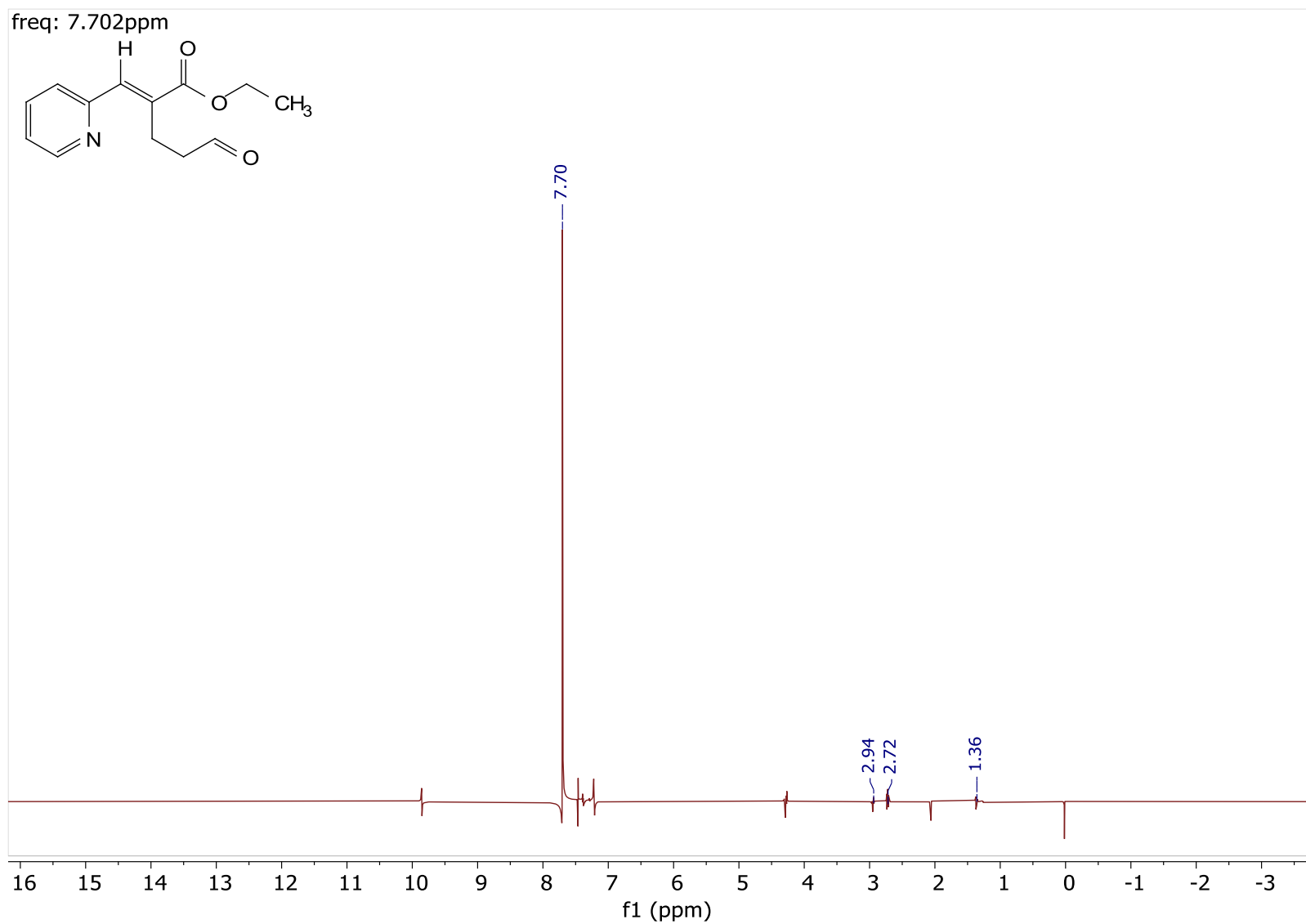
Espectro de infravermelho (ATR) – RHC-4d



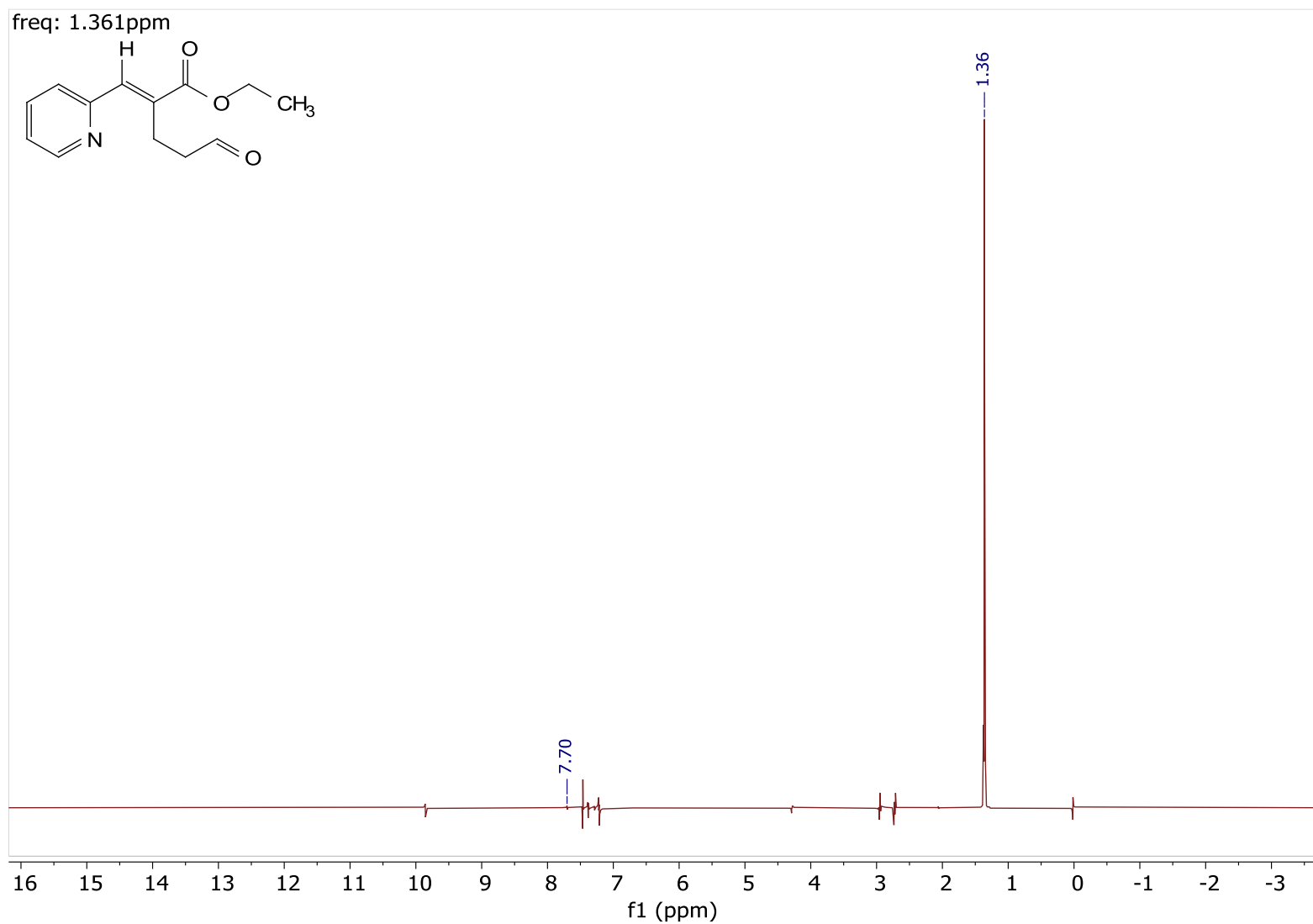
Espectro de Massas (EM 70 eV m/z) – RHC-4d



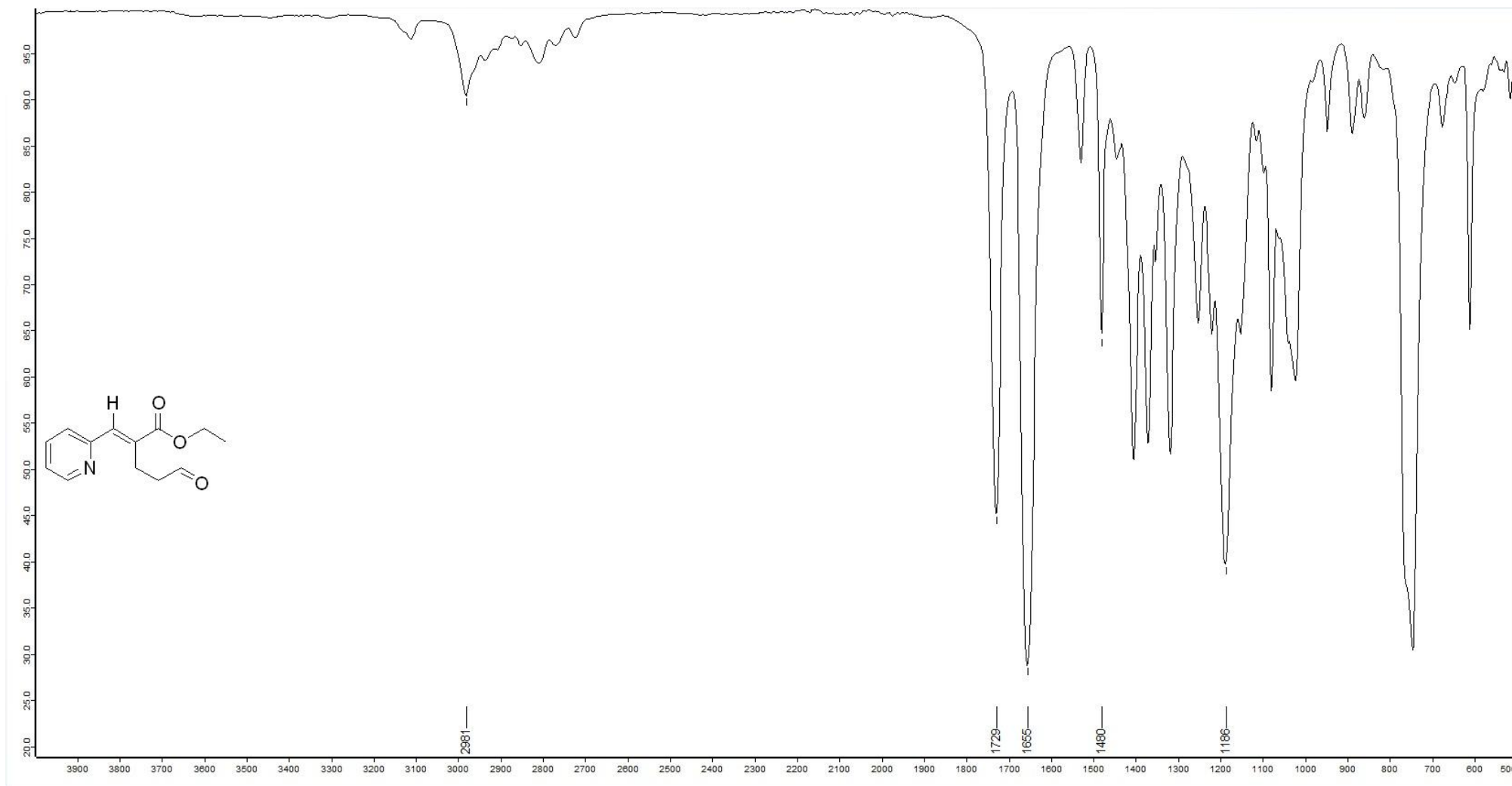
Espectro de RMN de ^1H (600MHz, CDCl_3) – RHC-4b



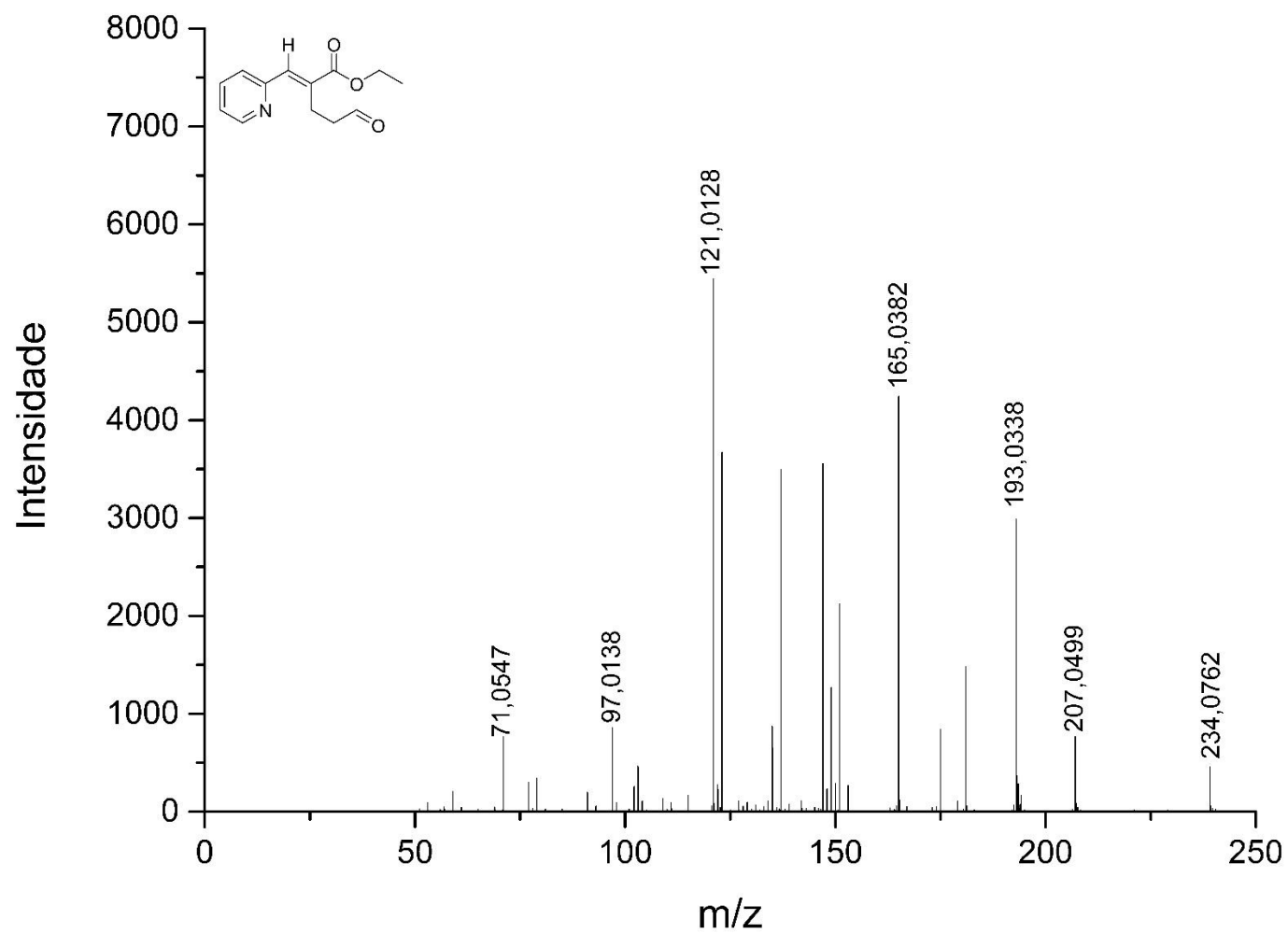
Espectro de RMN NOESY 1D – RHC-4a (freq: 7,702ppm)



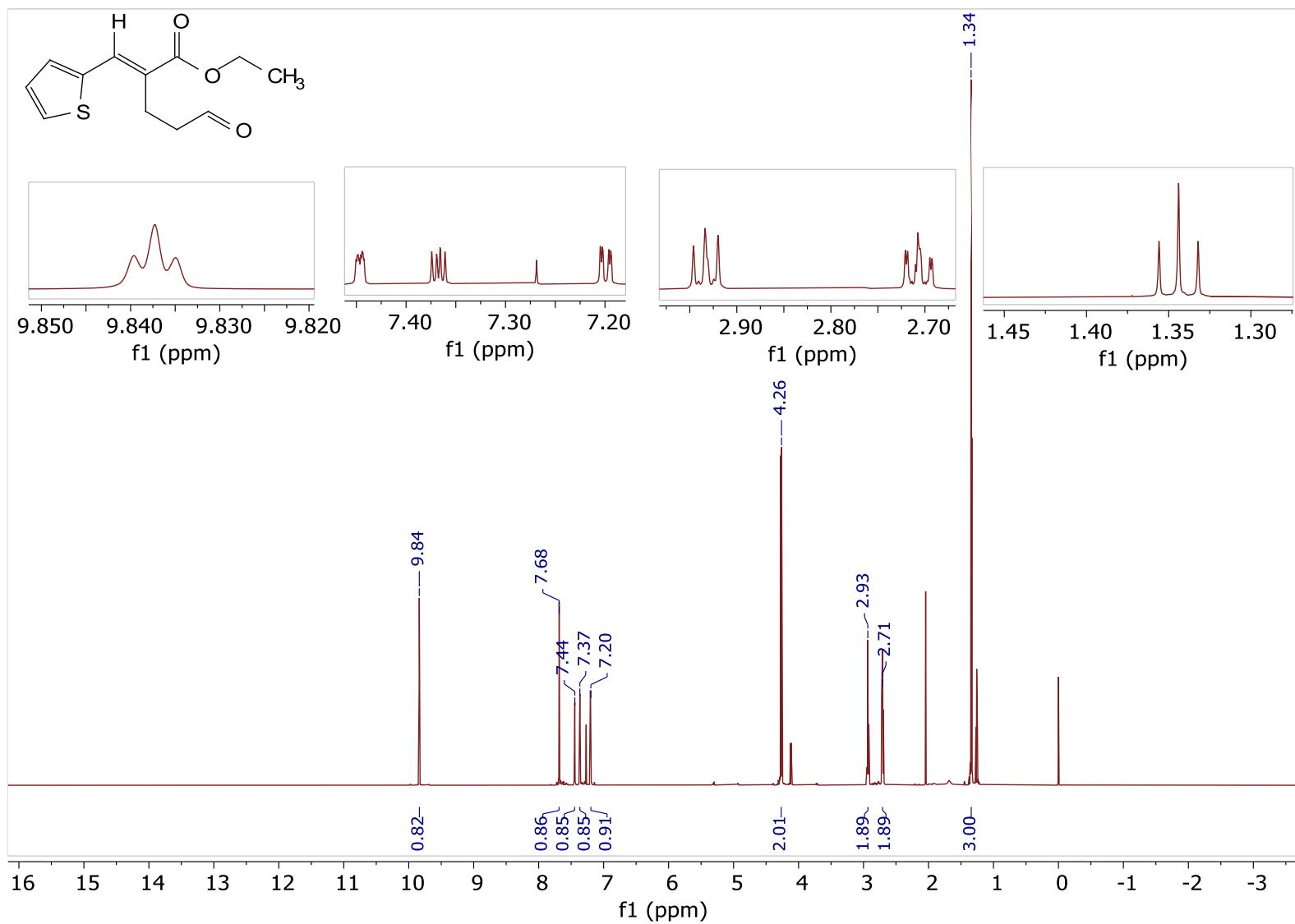
Espectro de RMN NOESY 1D – RHC-4a (freq: 1,361ppm)



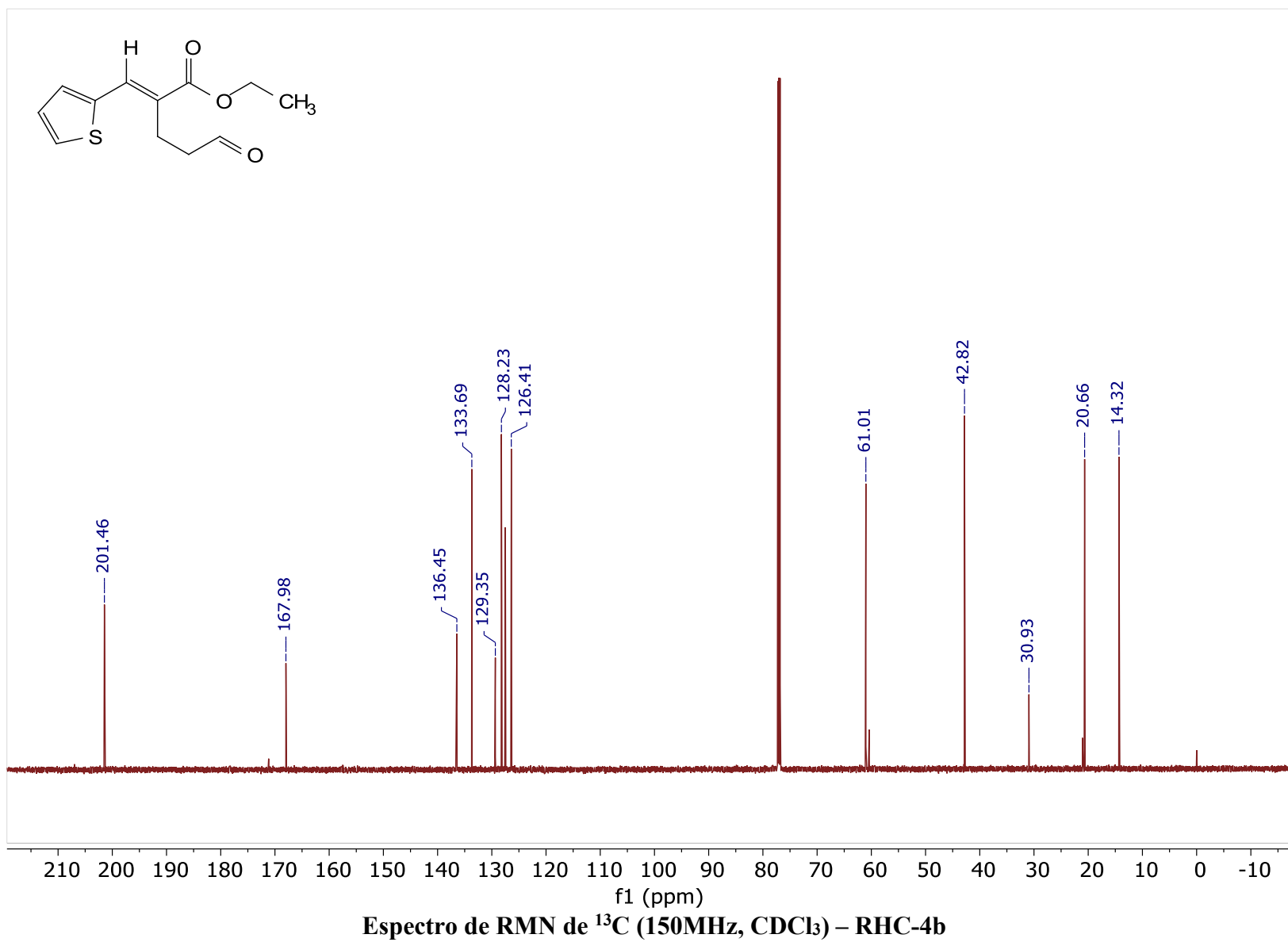
Espectro de infravermelho (ATR) – RHC-4c

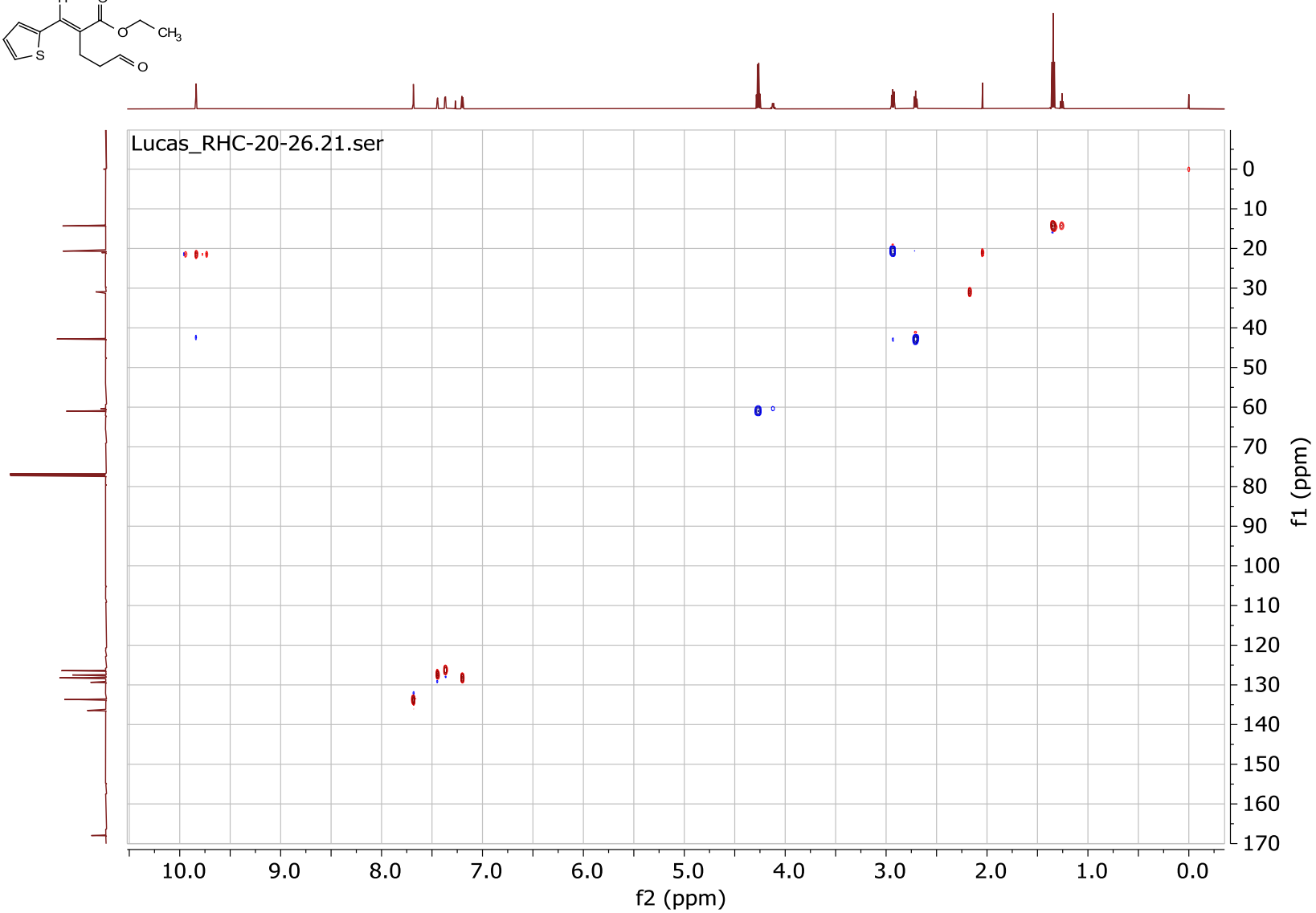
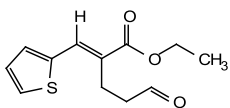


Espectro de Massas (EM 70 eV m/z) – RHC-4c

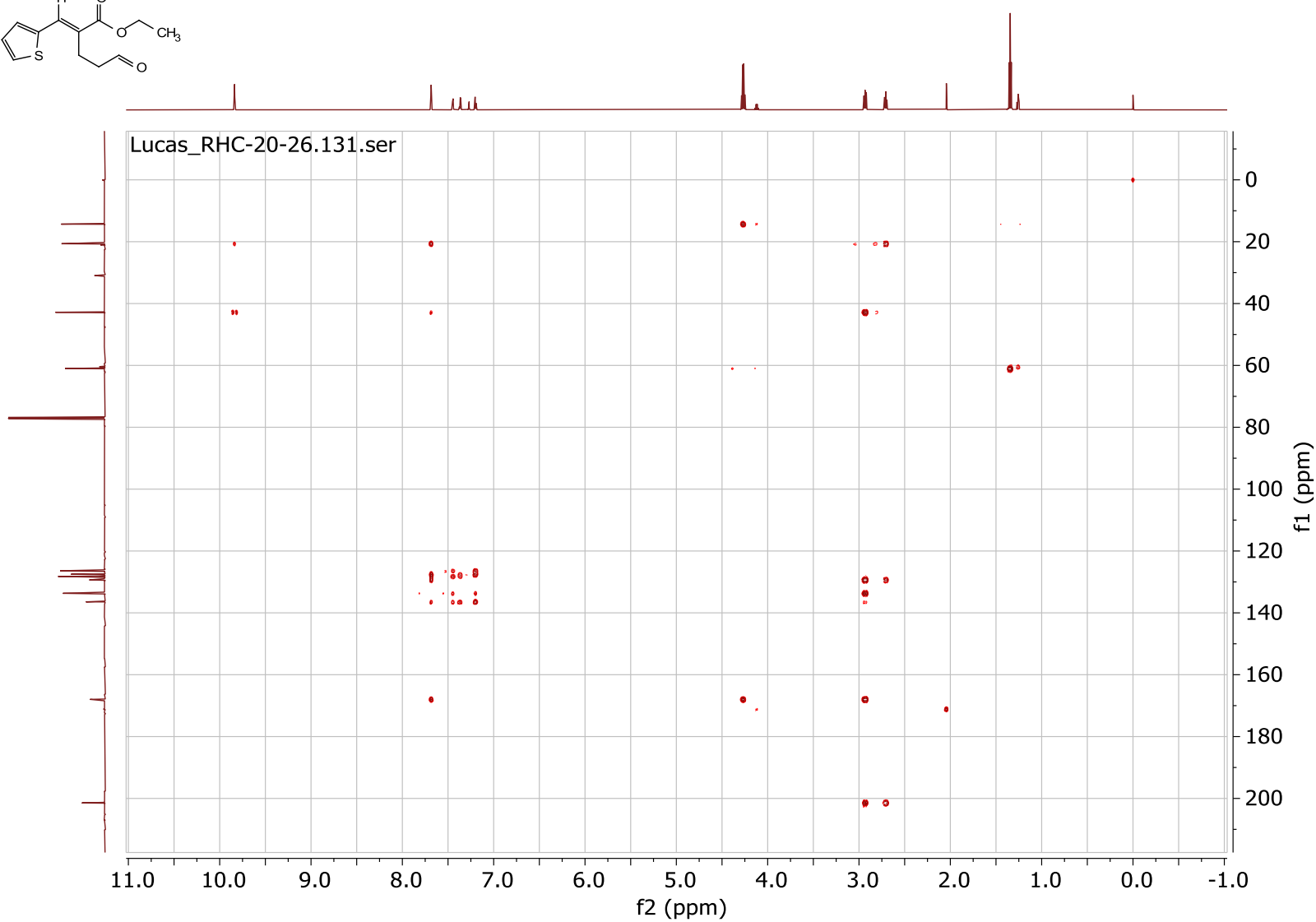
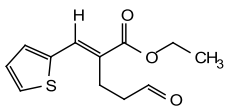


Espectro de RMN de ^1H (600MHz, CDCl_3) – RHC-4b

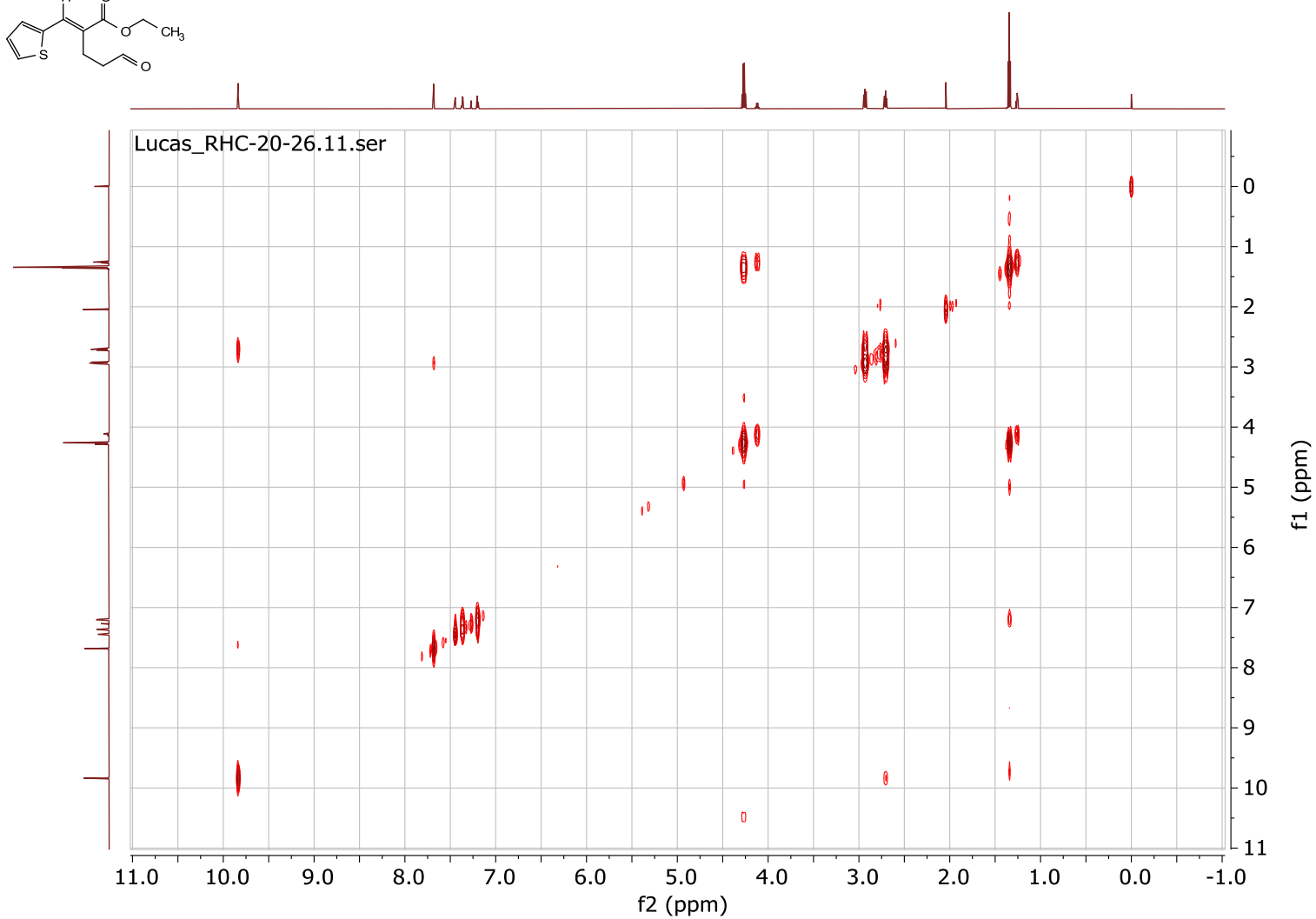
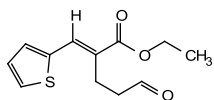




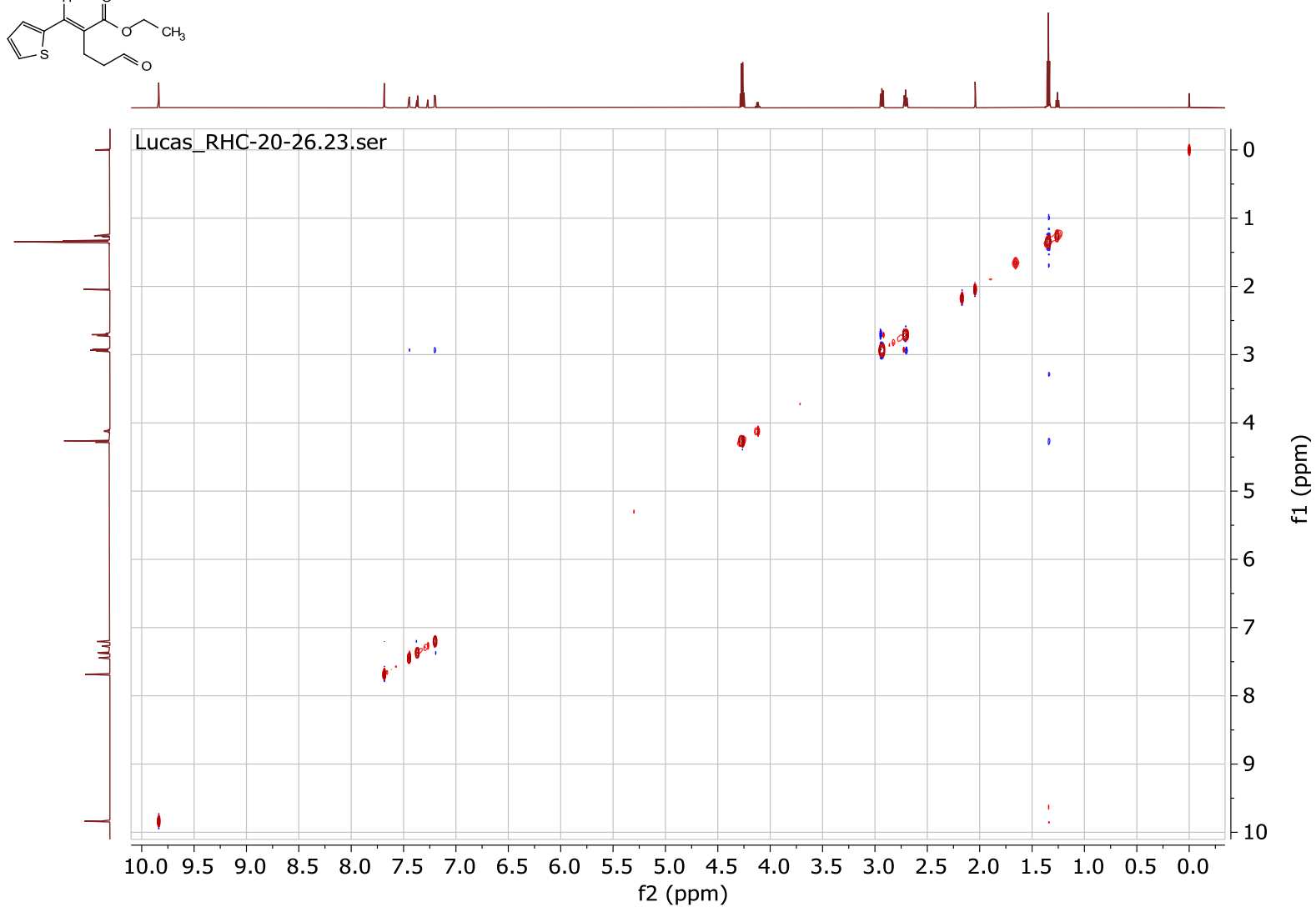
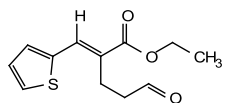
Espectro de RMN 2D (NOESY) – RHC-4b



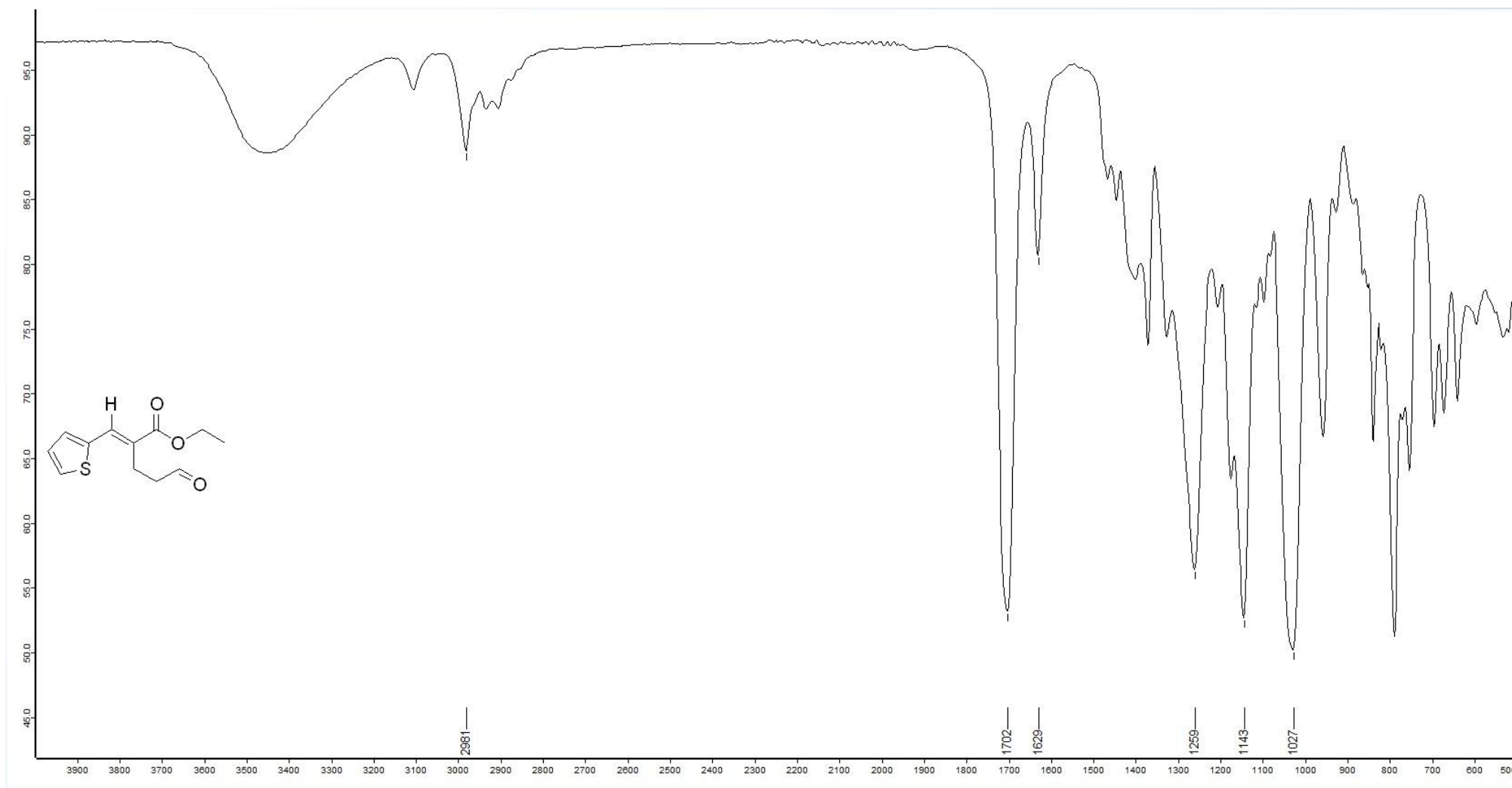
Espectro de RMN 2D (HMBC) – RHC-4b



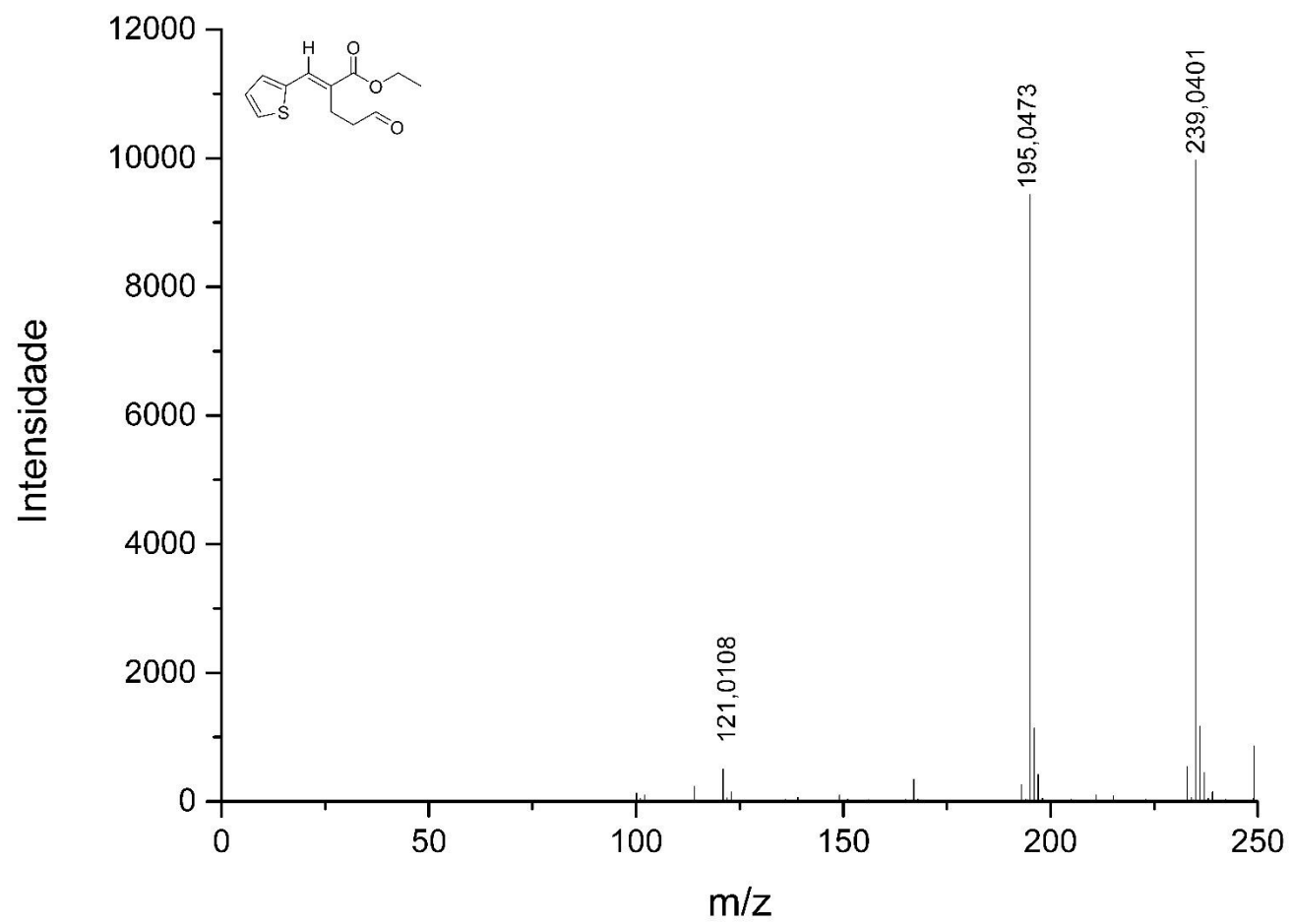
Espectro de RMN 2D (TOCSY) – RHC-4b



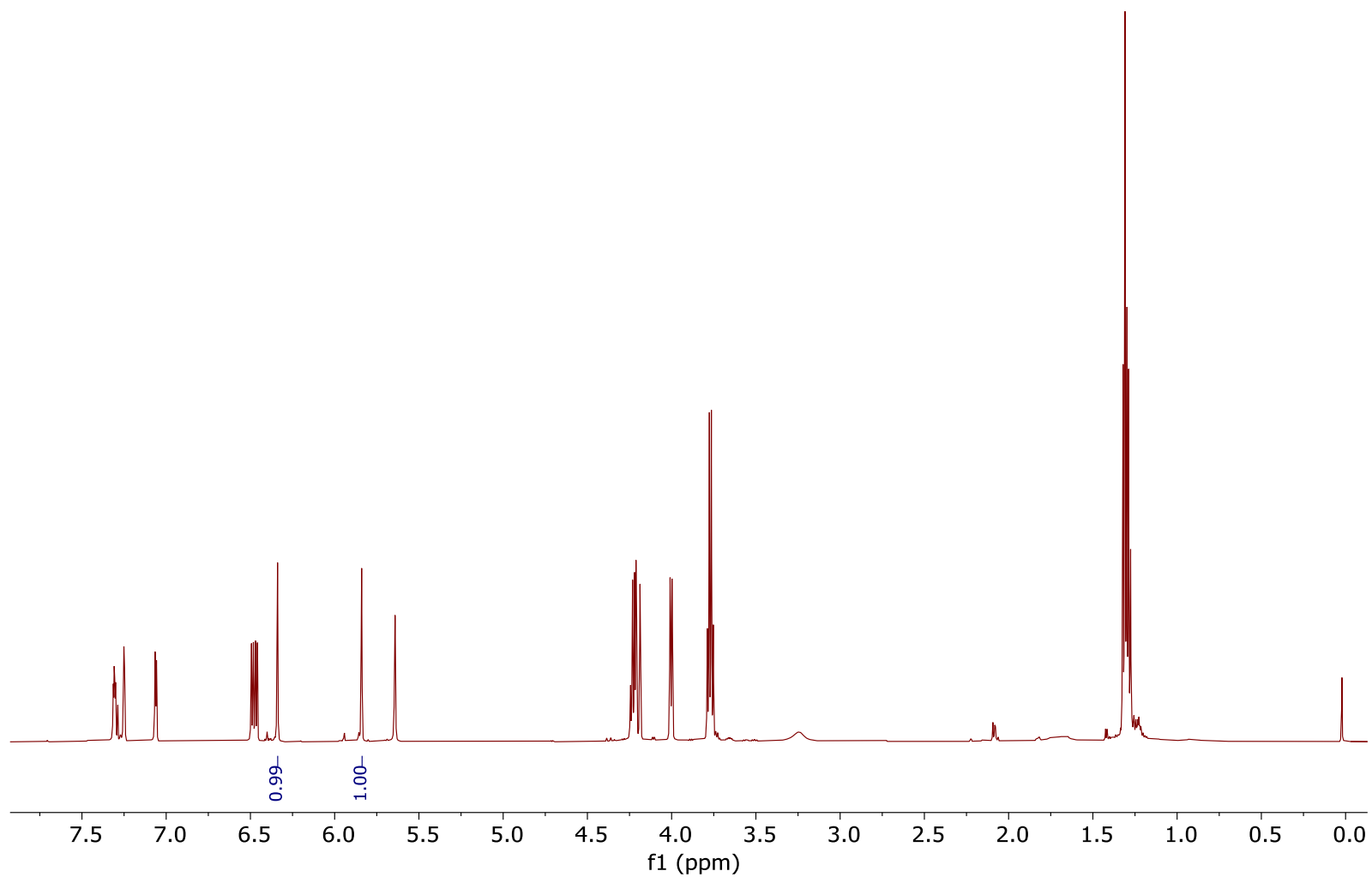
Espectro de RMN 2D (HSQC) – RHC-4b



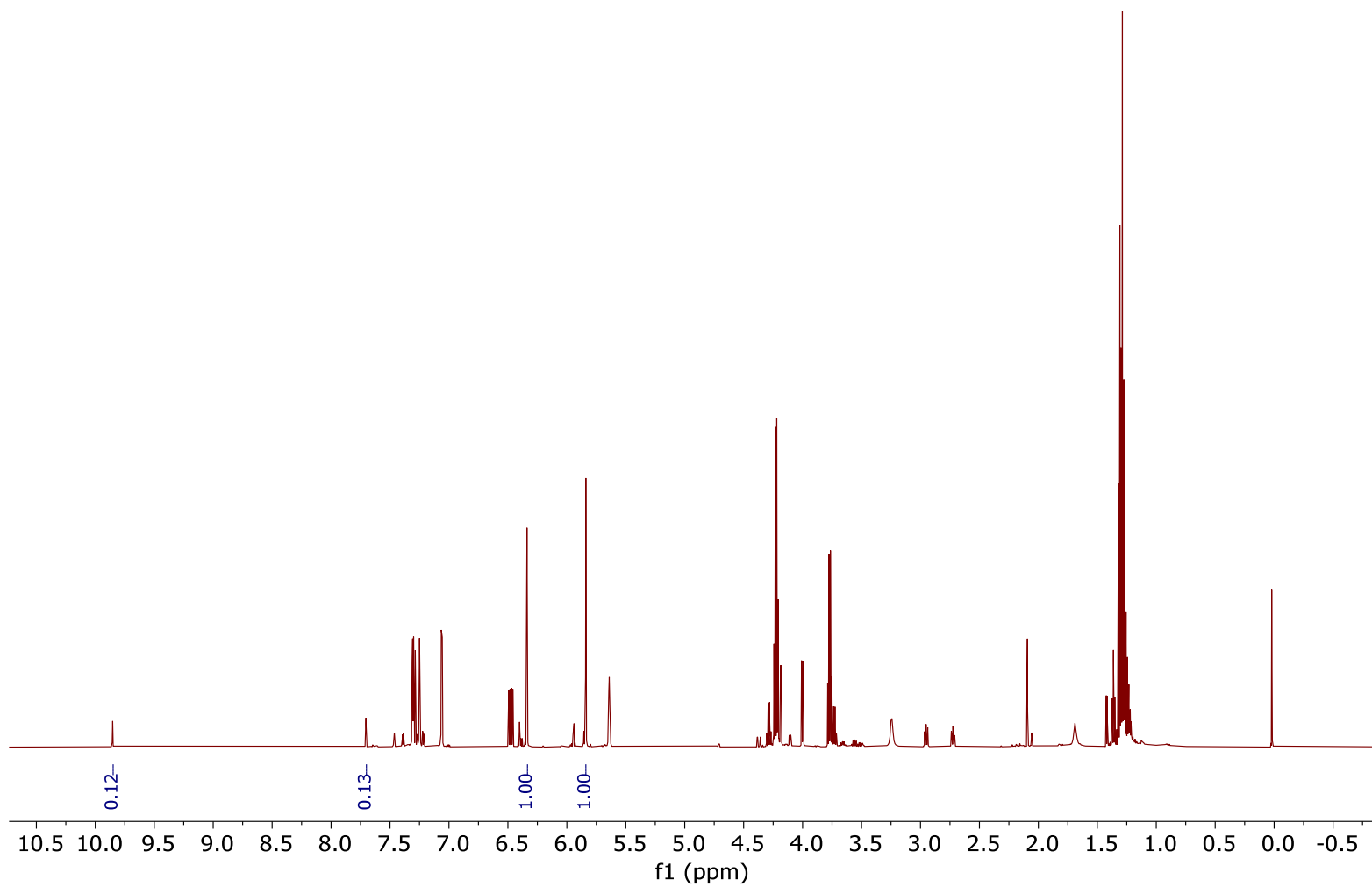
Espectro de infravermelho (ATR) – RHC-4b



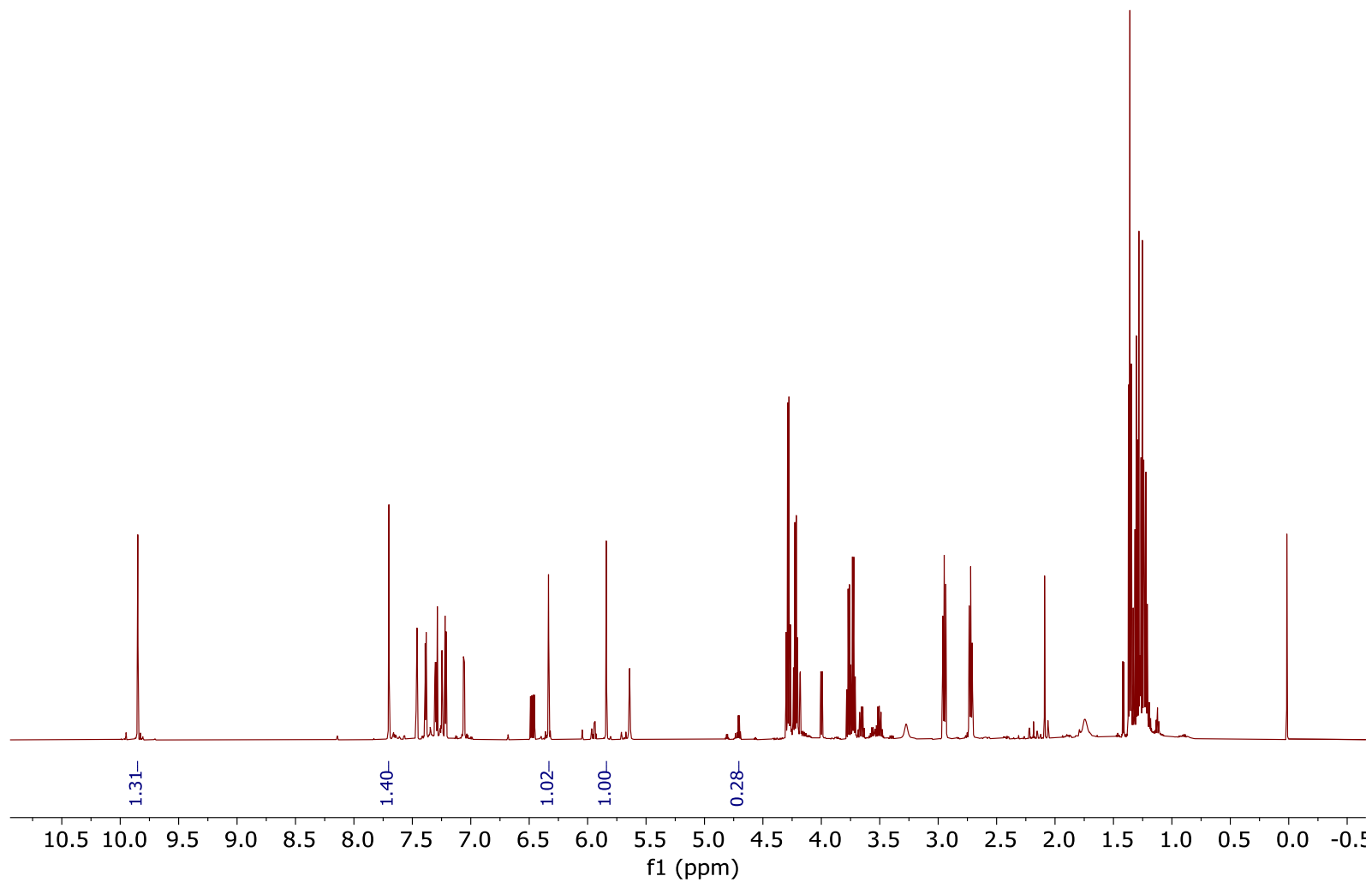
Espectro de Massas (EM 70 eV m/z) – RHC-4b



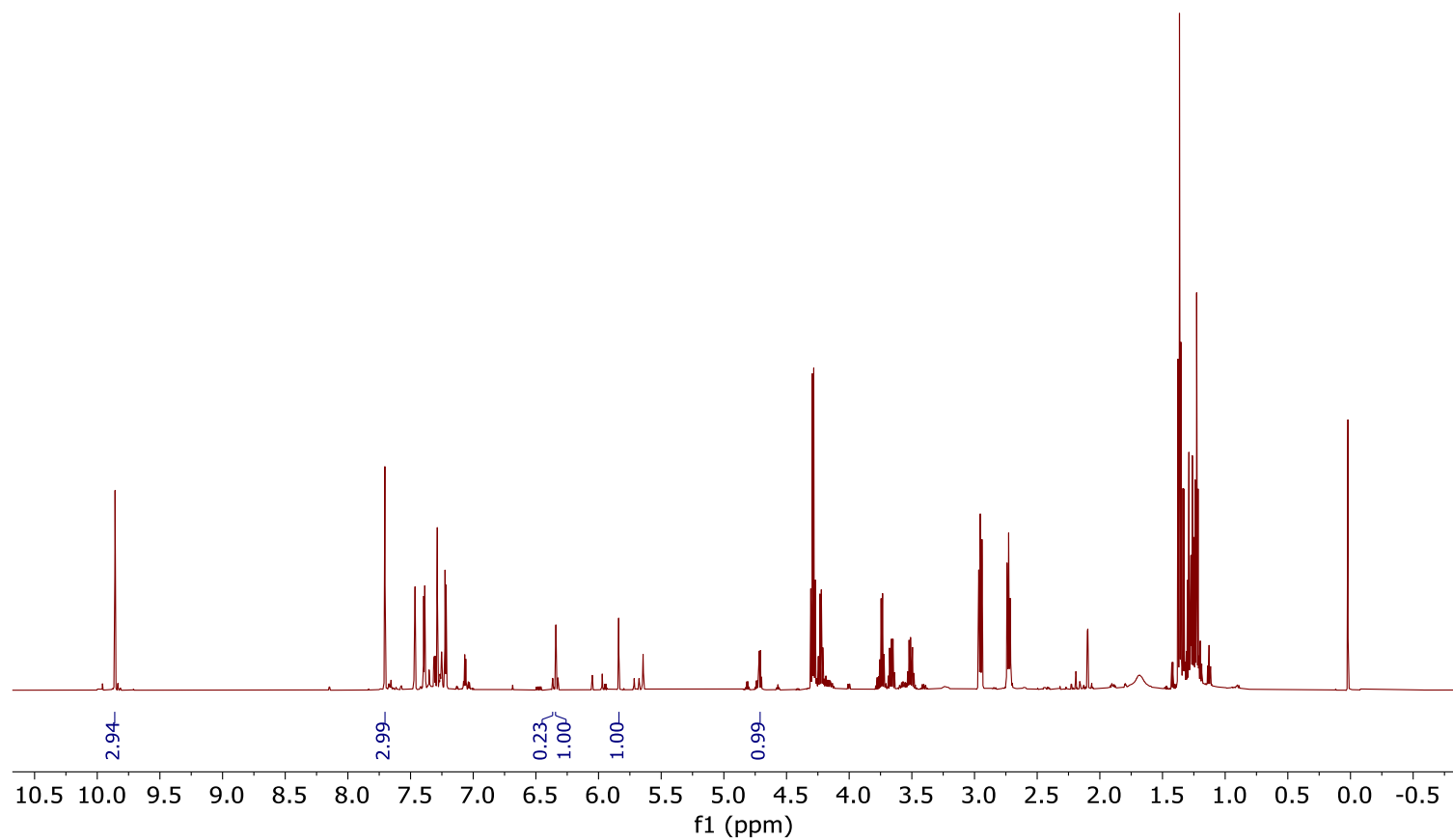
Espectro de RMN de ^1H do bruto da reação de RHC (1 hora)



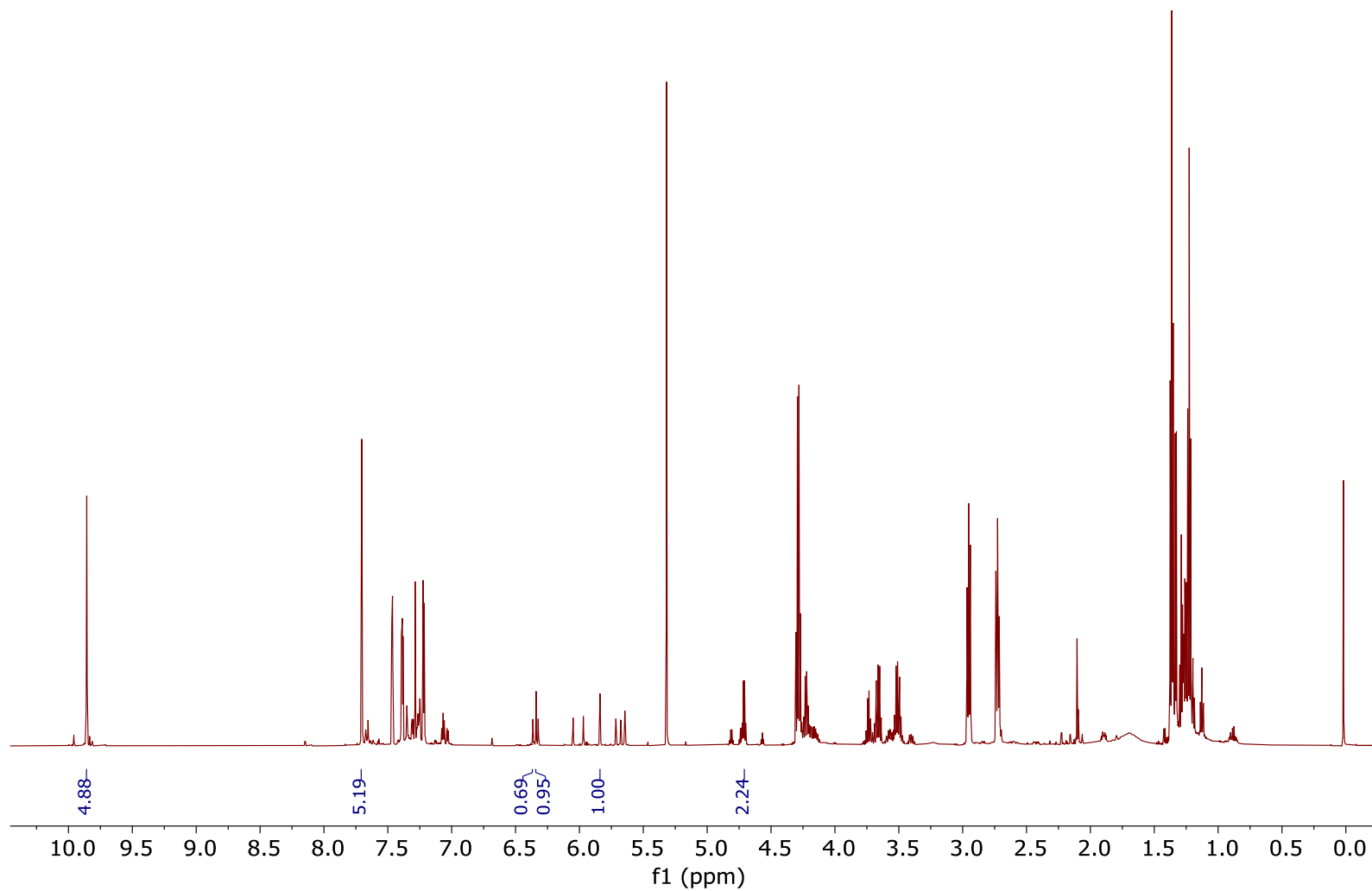
Espectro de RMN de ^1H do bruto da reação de RHC (4 horas)



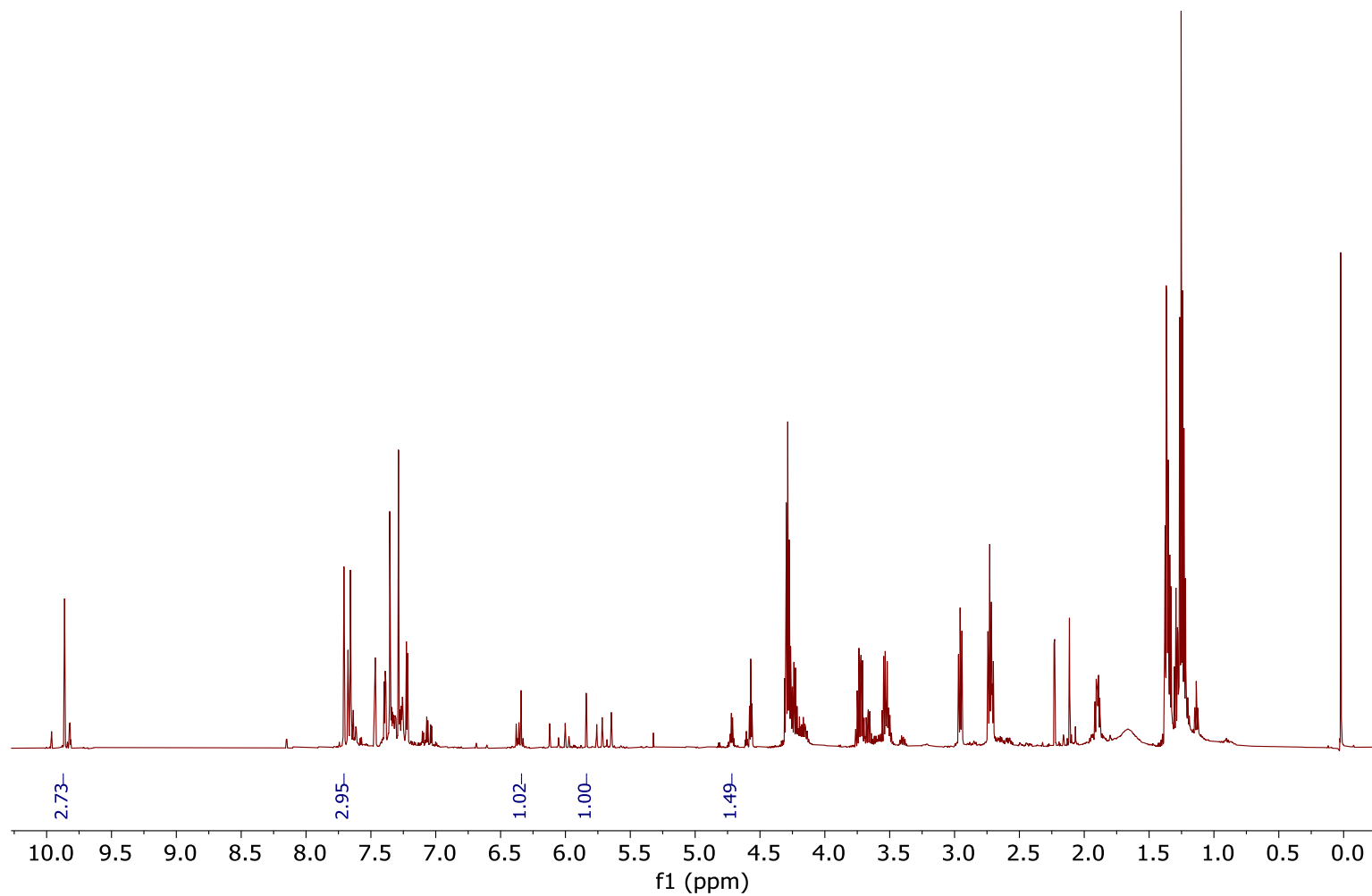
Espectro de RMN de ^1H do bruto da reação de RHC (14 horas)



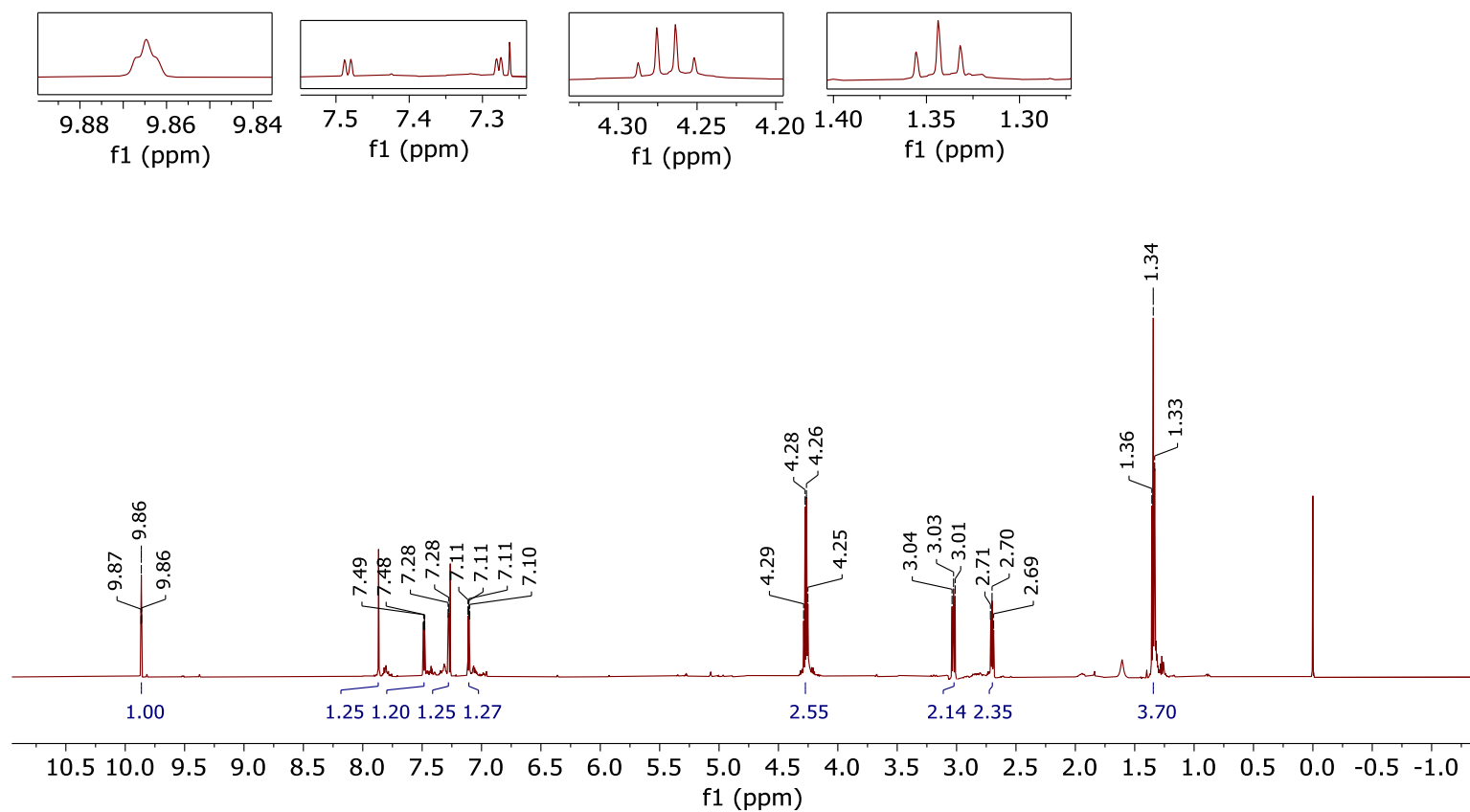
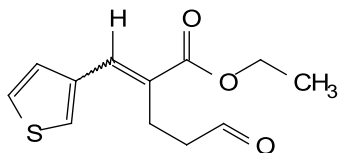
Espectro de RMN de ^1H do bruto da reação de RHC (21 horas)



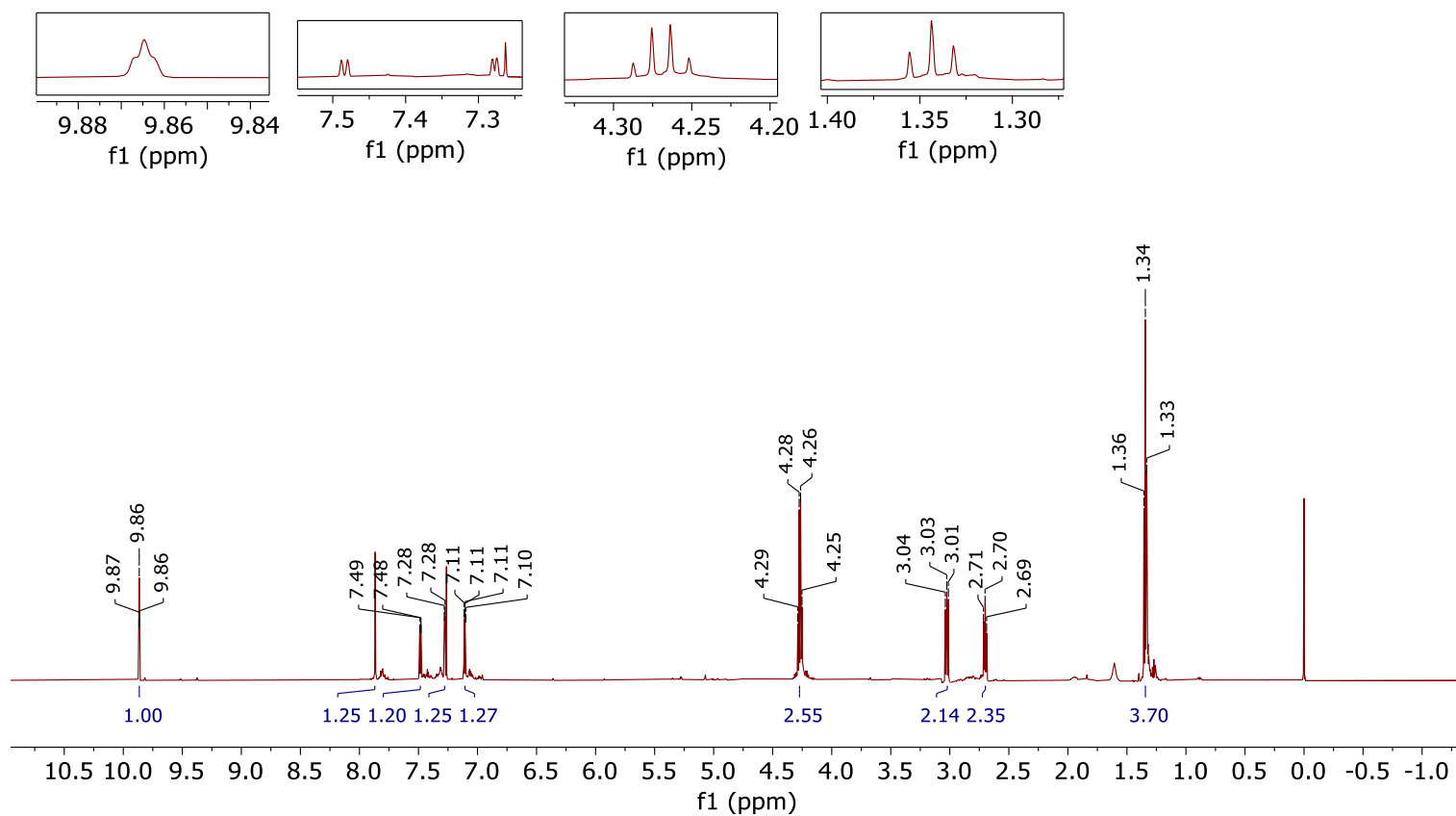
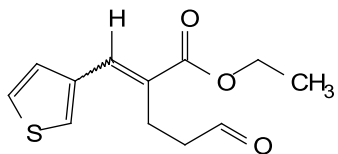
Espectro de RMN de ^1H do bruto da reação de RHC (28 horas)



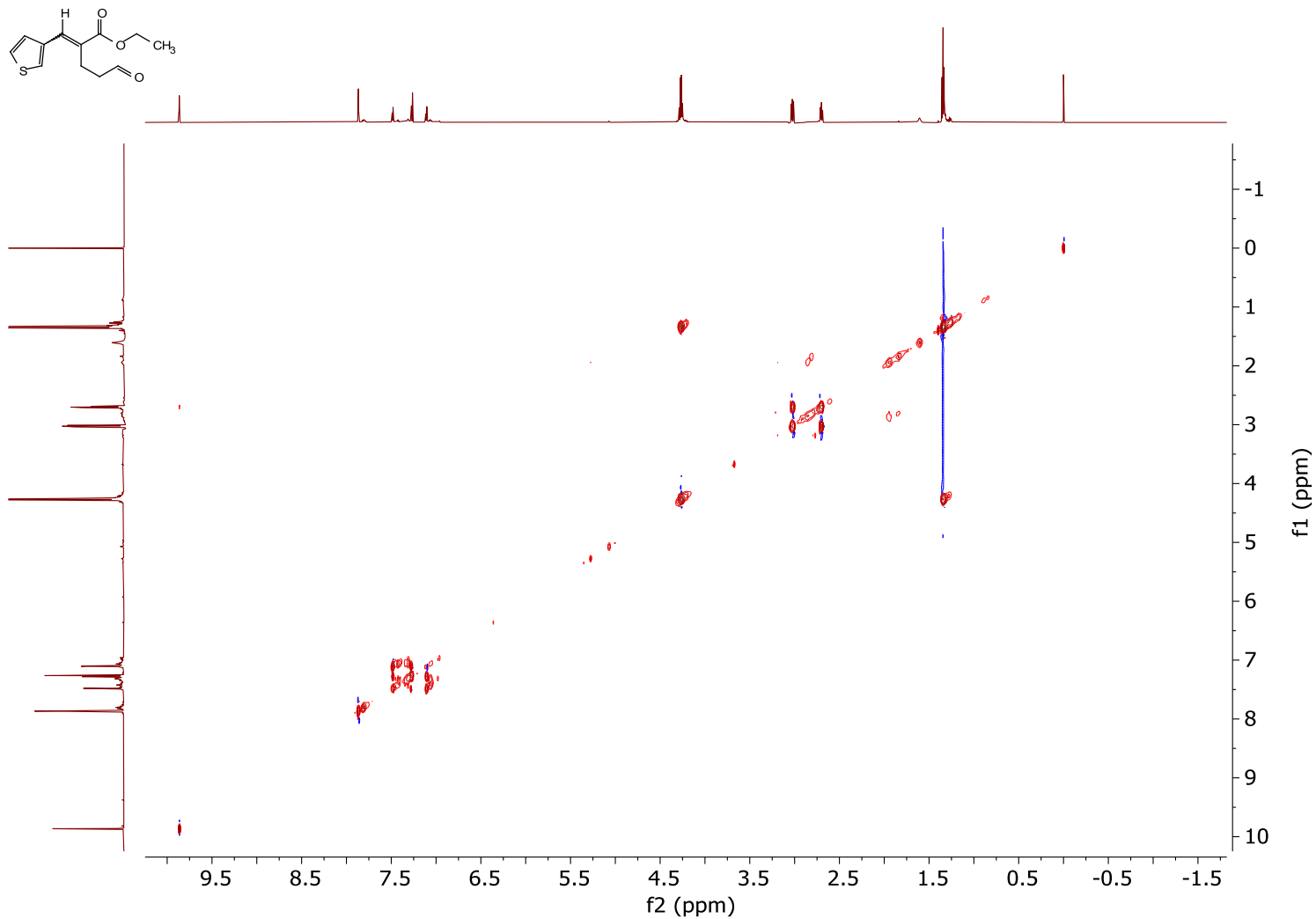
Espectro de RMN de ^1H do bruto da reação de RHC (48 horas)



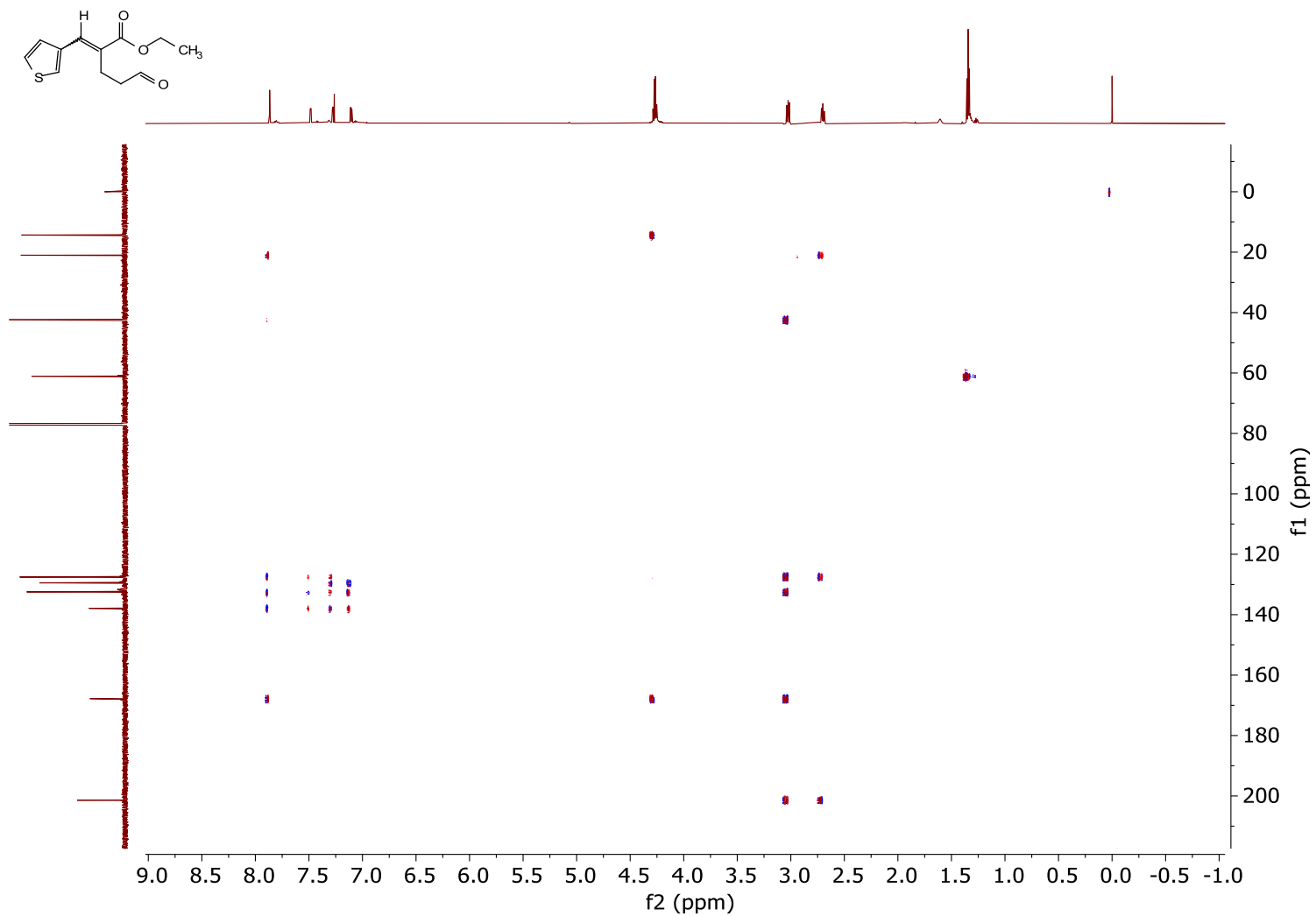
Espectro de RMN de ¹H (600MHz, CDCl₃) – RHC-4a



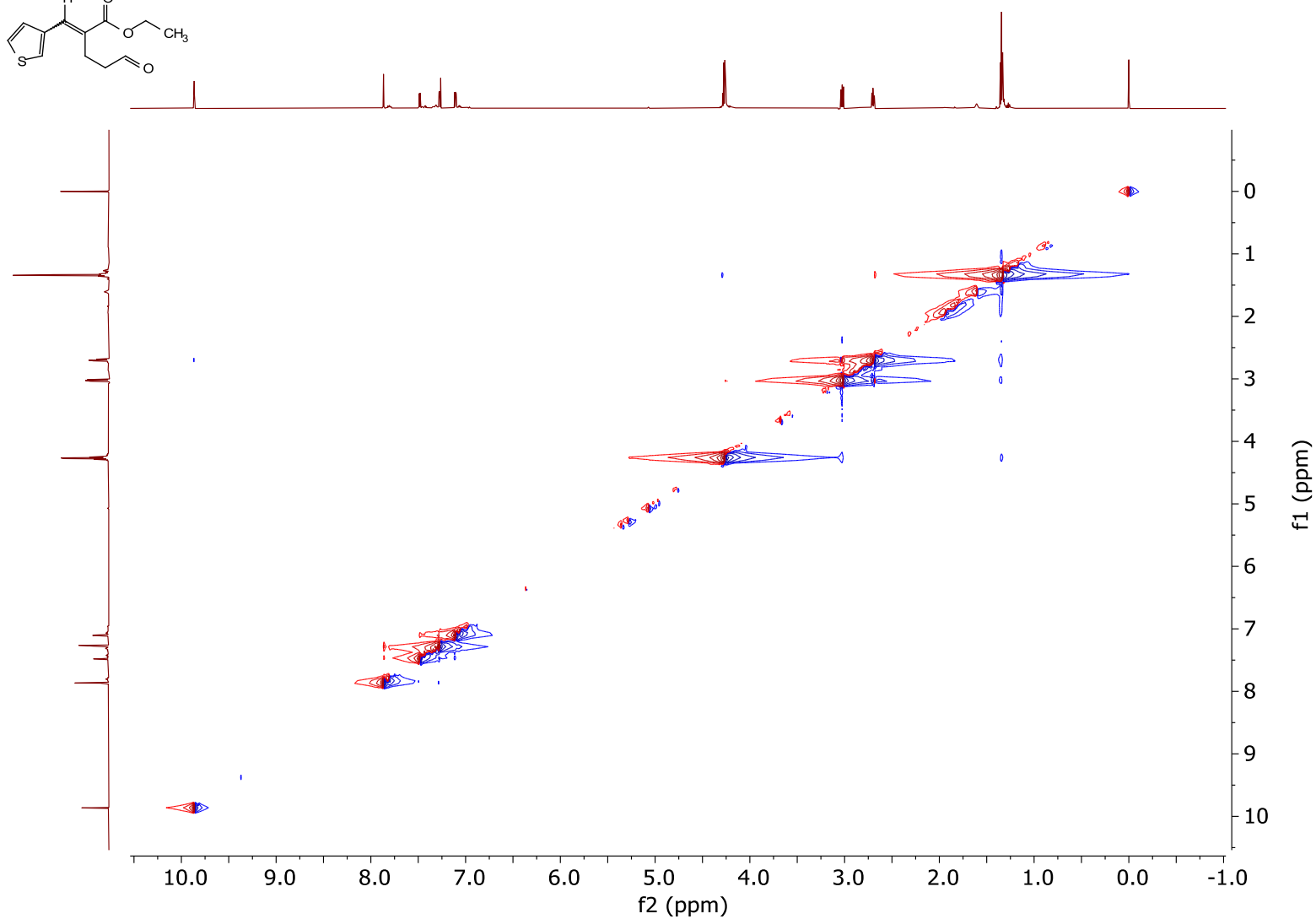
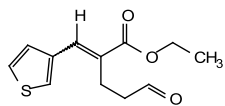
Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) – RHC-4a



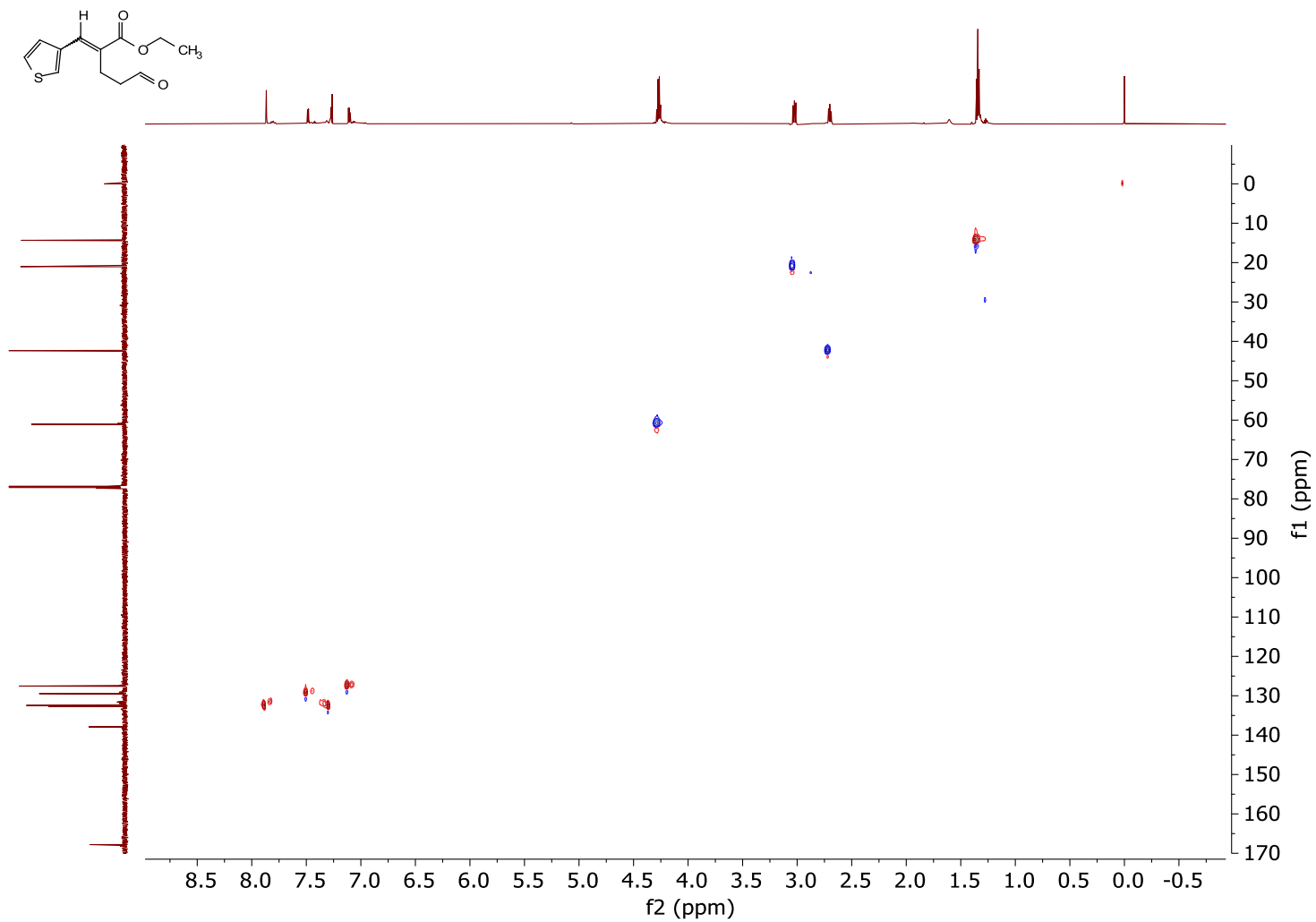
Espectro de RMN 2D (TOCSY) – RHC-4a



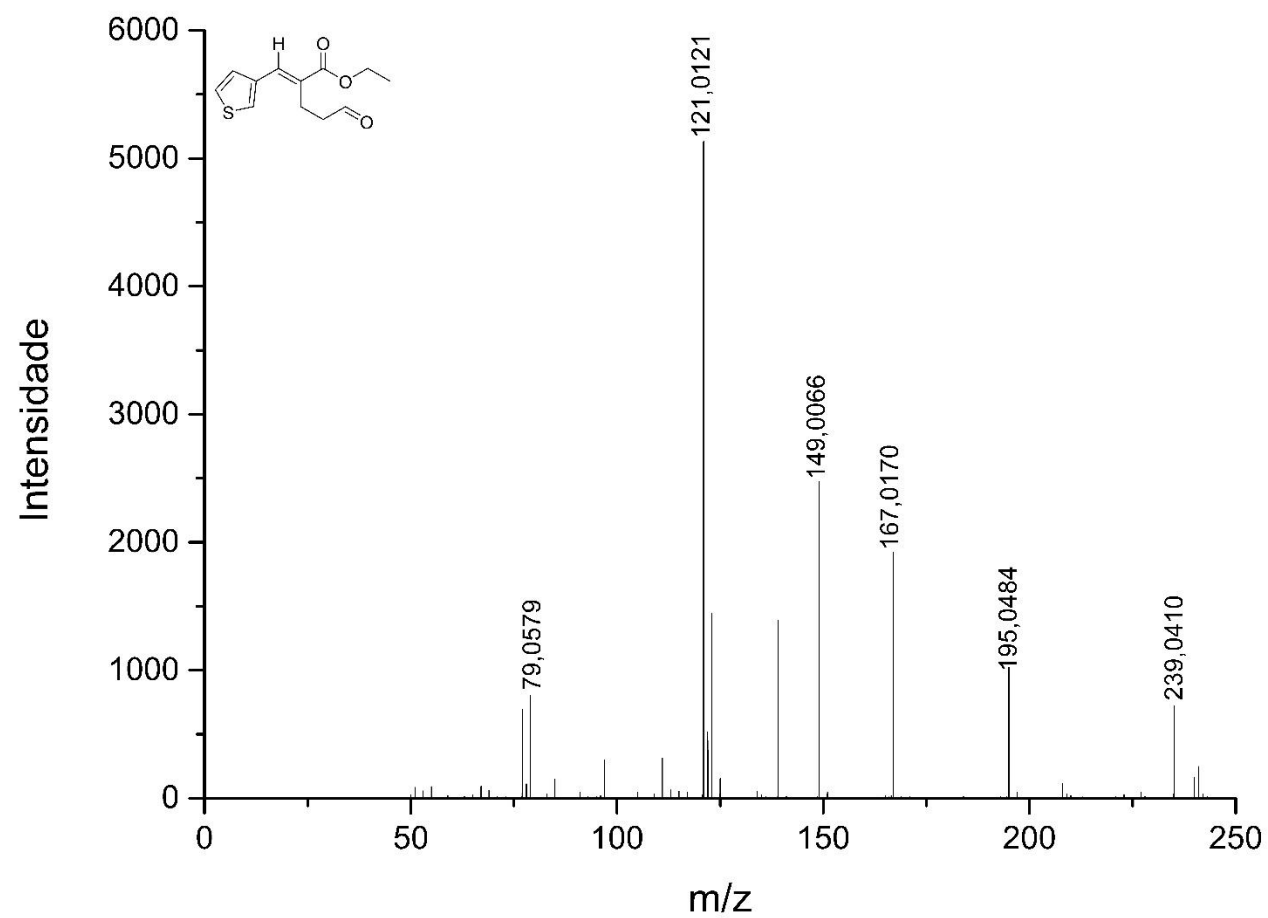
Espectro de RMN 2D (HMBC) – RHC-4a



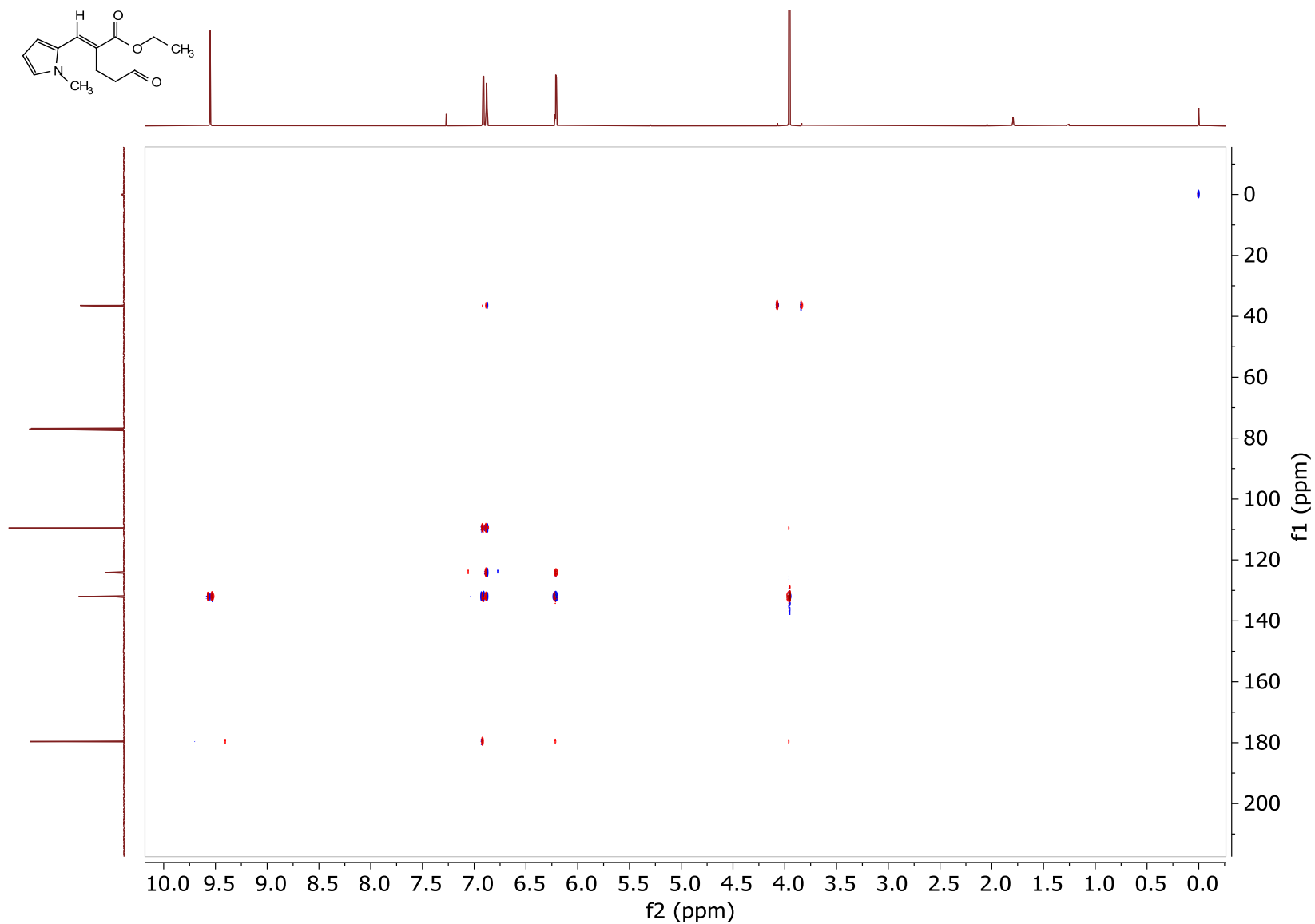
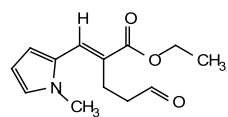
Espectro de RMN 2D (NOESY) – RHC-4a



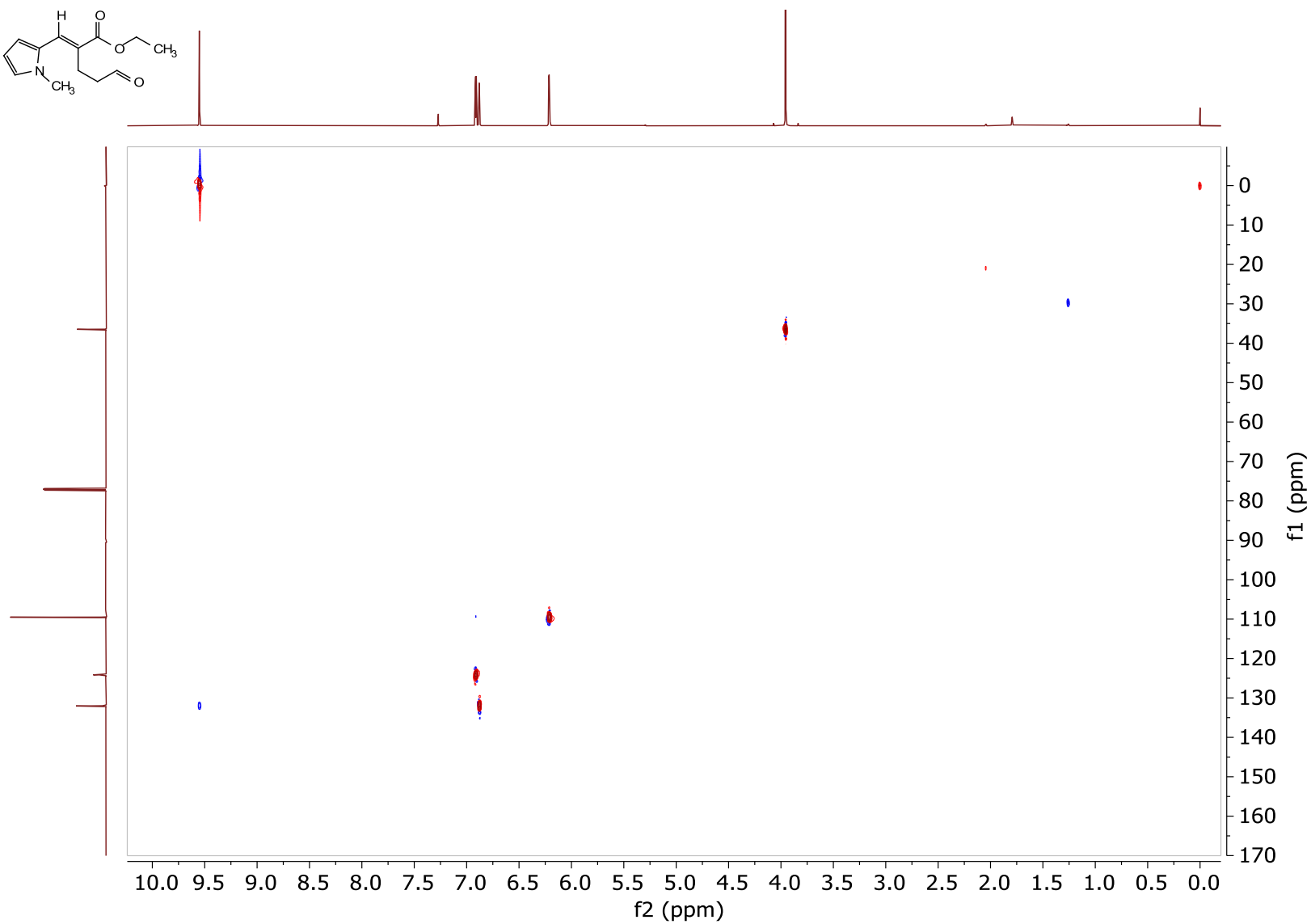
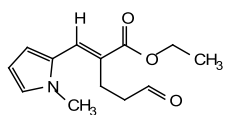
Espectro de RMN 2D (HSQC) – RHC-4a



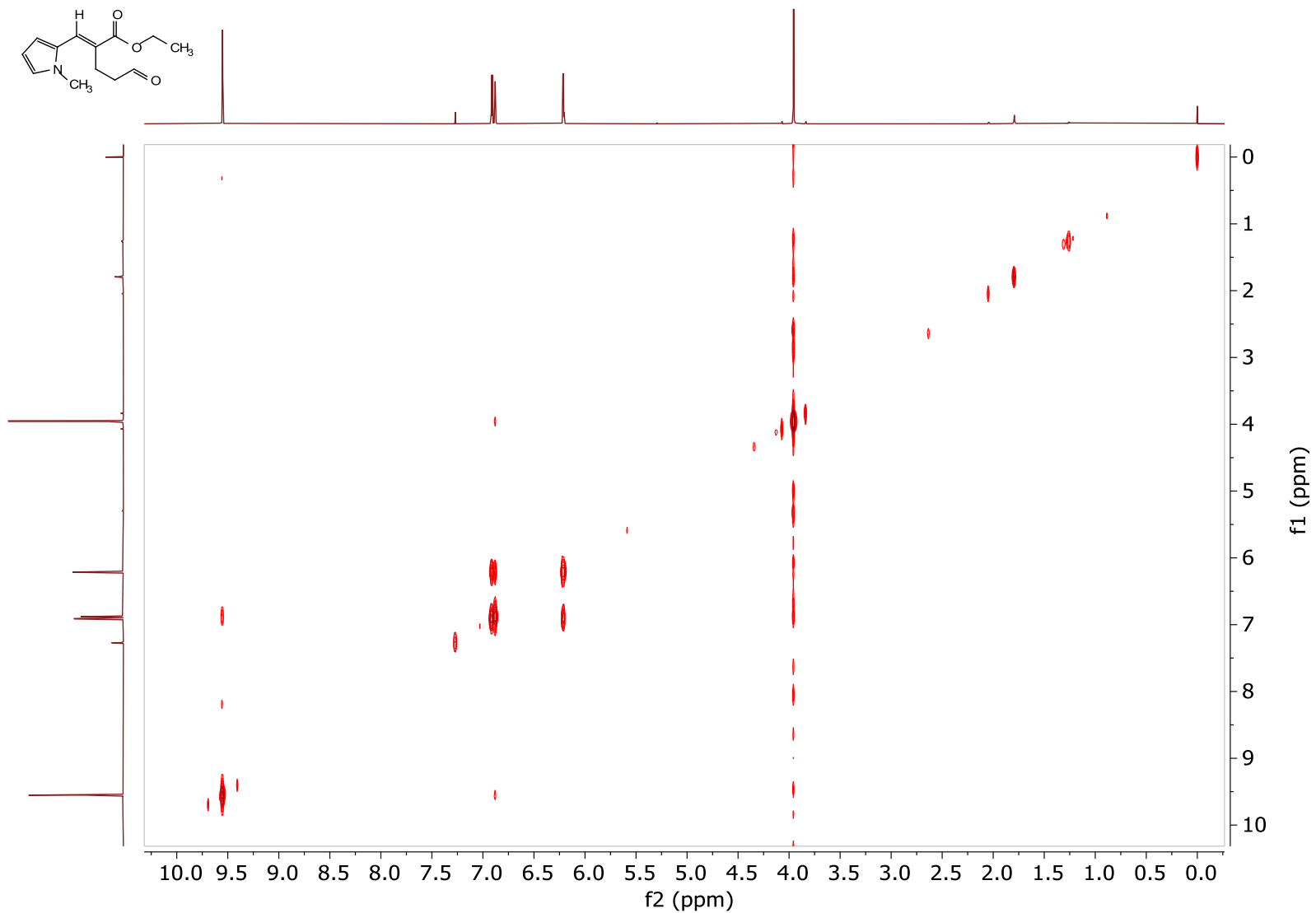
Espectro de Massas (EM 70 eV m/z) – RHC-4a



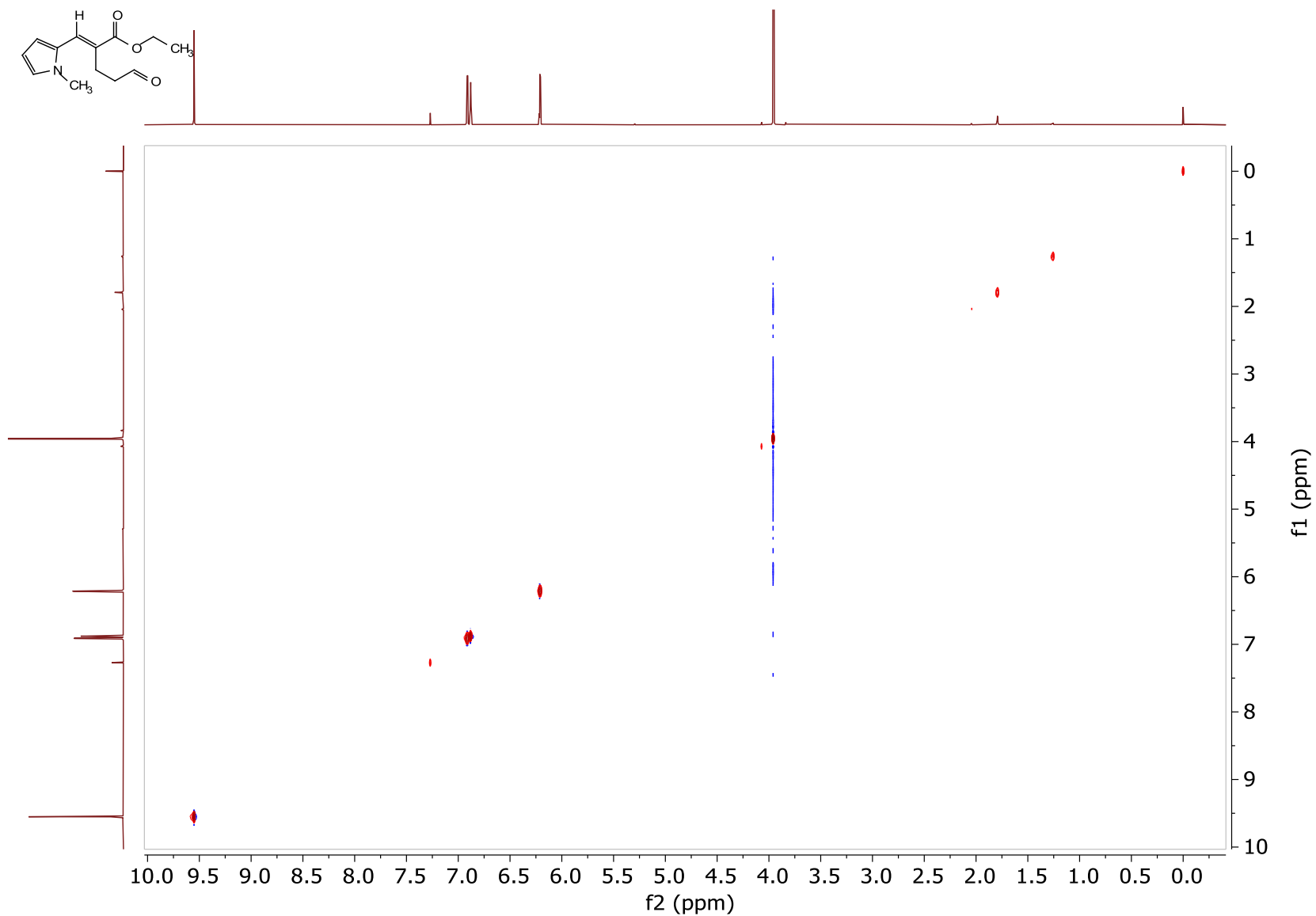
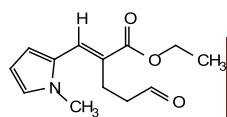
Espectro de RMN 2D (HMBC) – RHC-4g



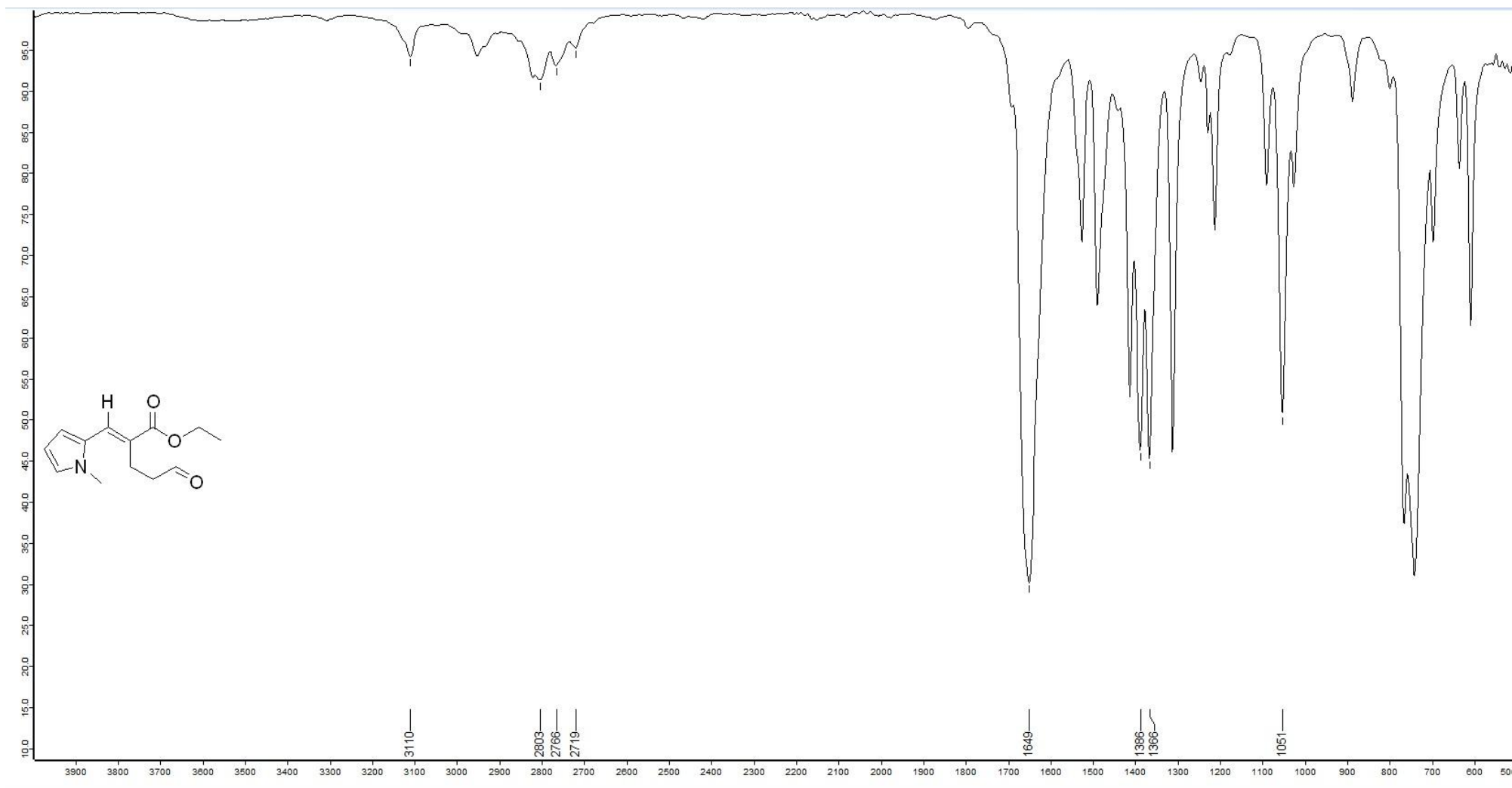
Espectro de RMN 2D (HSQC) – RHC-4g



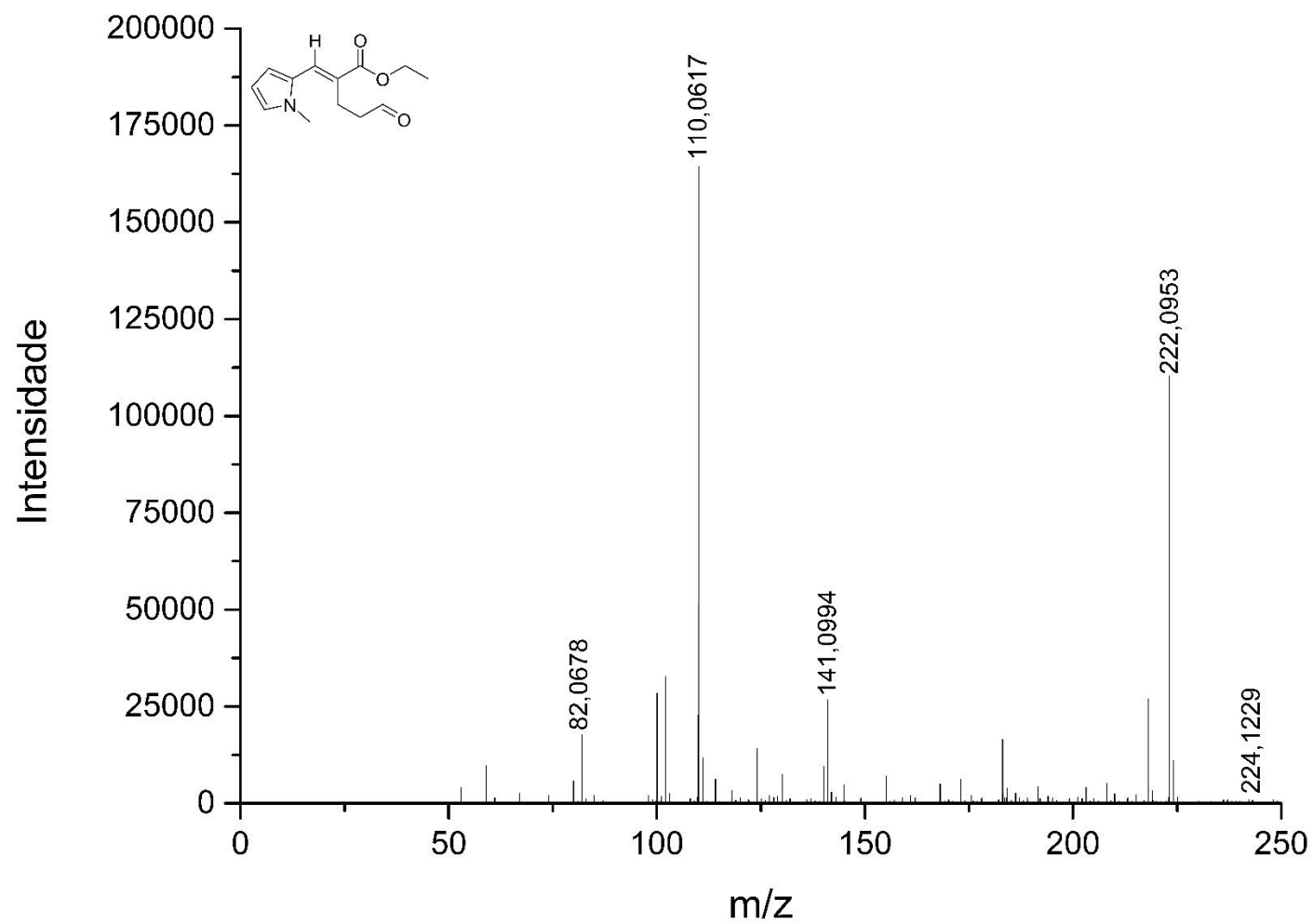
Espectro de RMN 2D (TOCSY) – RHC-4g



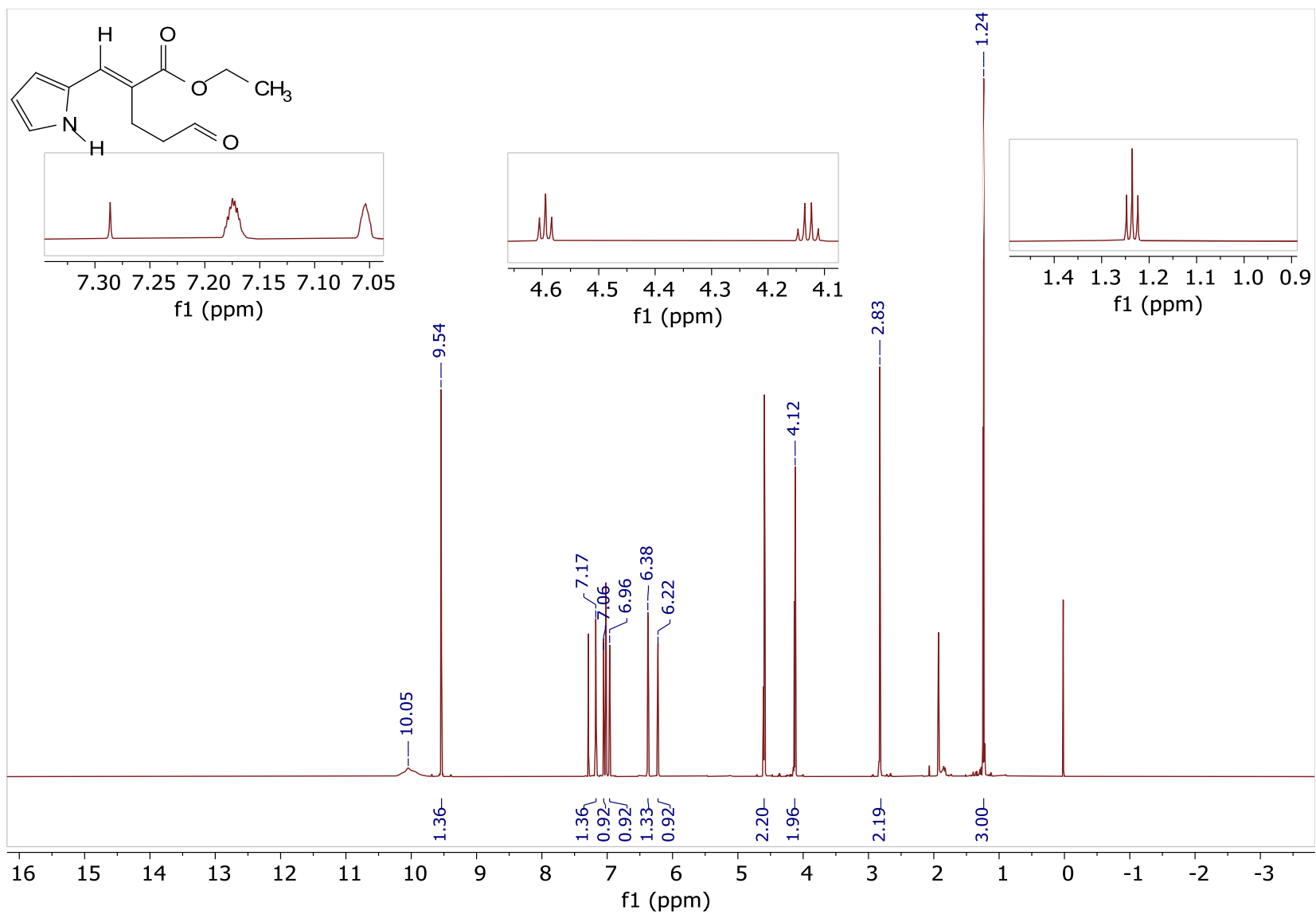
Espectro de RMN 2D (NOESY) – RHC-4g



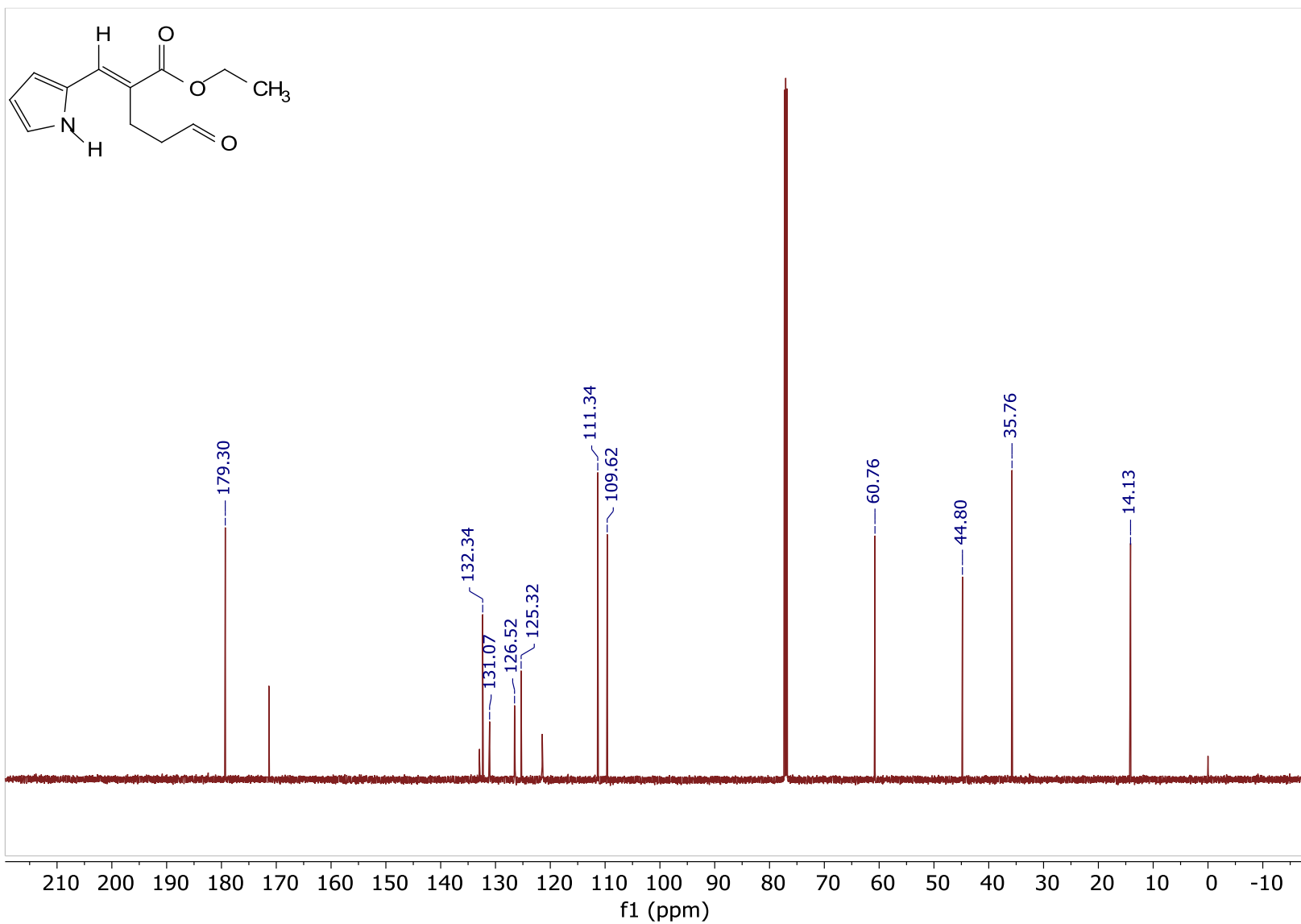
Espectro de infravermelho (ATR) – RHC-3b



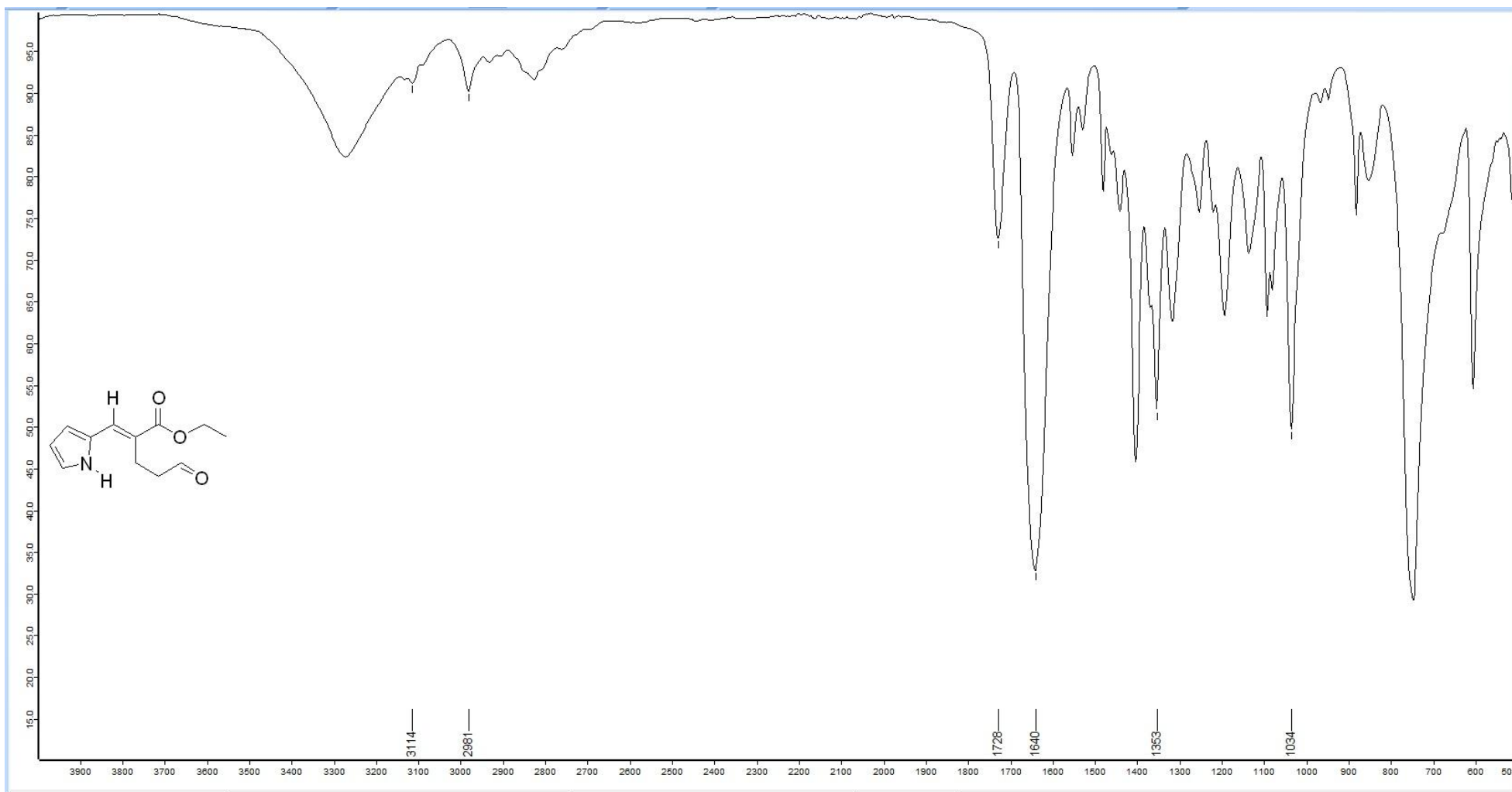
Espectro de Massas (EM 70 eV m/z) – RHC-3f



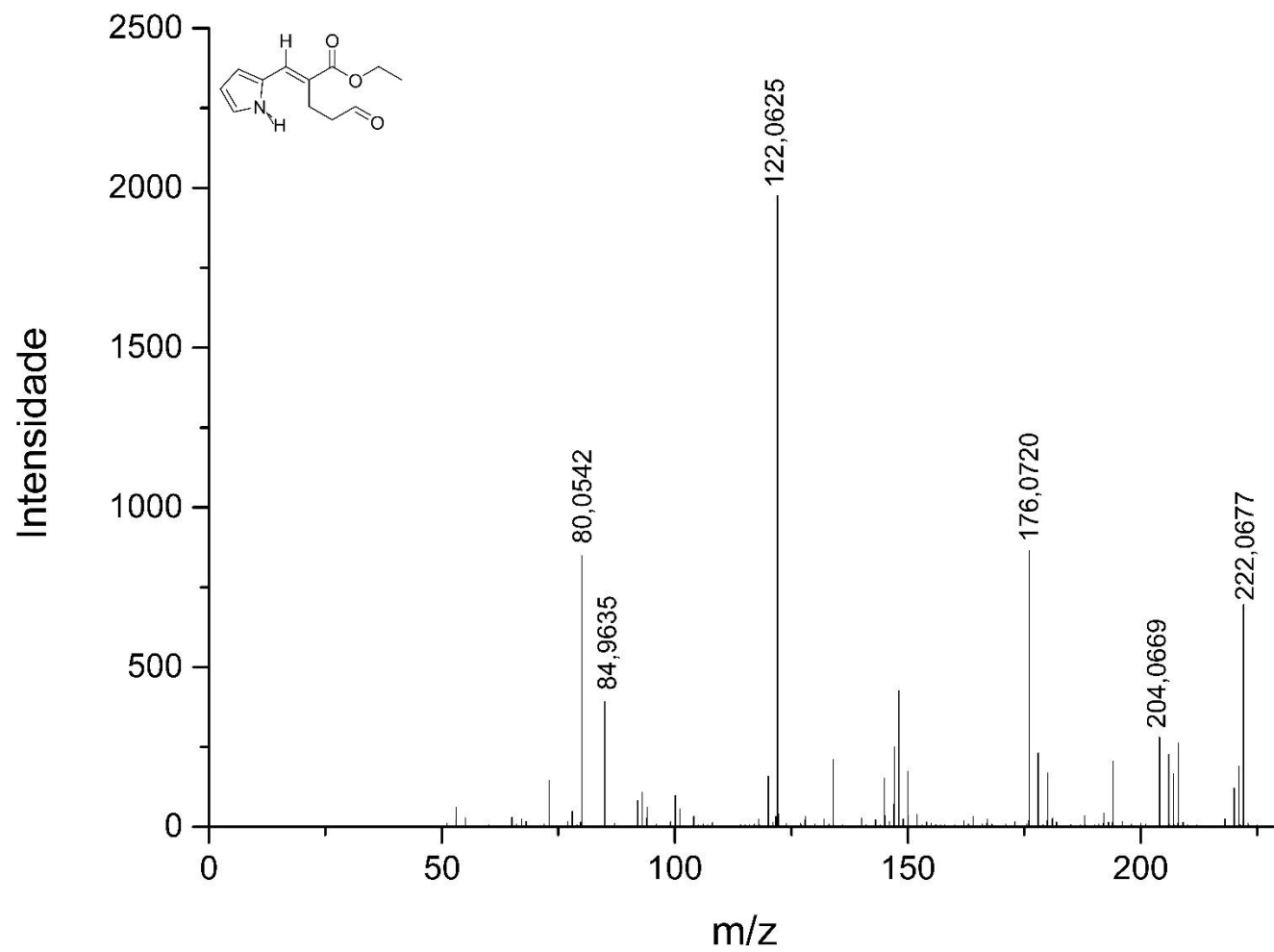
Espectro de RMN de ¹H (600MHz, CDCl₃) – RHC-4f



Espectro de RMN de ^{13}C (150MHz, CDCl_3) – RHC-4f



Espectro de infravermelho (ATR) – RHC-4f



Espectro de Massas (EM 70 eV m/z) – RHC-4f

DECLARAÇÃO DE ORIGINALIDADE DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO OU TESE DE DOUTORADO

Declaro que a presente dissertação/tese é original, elaborada especialmente para este fim, não tendo sido apresentada para obtenção de qualquer título e que identifico e cito devidamente todas as autoras e todos os autores que contribuíram para o trabalho, bem como as contribuições oriundas de outras publicações de minha autoria.

Declaro estar ciente de que a cópia ou o plágio podem gerar responsabilidade civil, criminal e disciplinar, consistindo em grave violação à ética acadêmica.

Brasília, 03 de novembro de 2025.



Documento assinado digitalmente

LUCAS CARVALHO DOS SANTOS

Data: 02/11/2025 20:37:47-0300

Verifique em <https://validar.itu.gov.br>

Assinatura do/a discente: _____

Programa: Programa de Pós Graduação em Química (PPGQ)

Nome completo: Lucas Carvalho dos Santos

Título do Trabalho: Aplicação inédita do rearranjo de Hurd-Claisen em adutos de Morita-Baylis-Hillman contendo heteroaromáticos

Nível: (X) Mestrado () Doutorado

Orientador: Ângelo Henrique de Lira Machado