

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Arthur Girardi Carpanez**

**Estudo mecanístico da reação de Morita-Baylis-Hillman e aplicações em síntese  
orgânica**

**Fevereiro**

**2019**

**Arthur Girardi Carpane**

**Estudo mecanístico da reação de Morita-Baylis-Hillman e aplicações em síntese orgânica**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, área de concentração: Química Orgânica, Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante

**Juiz de Fora**

**2019**

Carpaneze, Arthur Girardi .

Estudo mecanístico da reação de Morita-Baylis-Hillman e aplicações em síntese orgânica. / Arthur Girardi Carpaneze. -- 2019. 170 f.

Orientador: Giovanni Wilson Amarante

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2019.

1. Morita-Baylis-Hillman. 2. Fotocatálise. 3. Cinética. I. Amarante, Giovanni Wilson, orient. II. Título.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus pais, Silvana e Luiz Carlos, que sempre me apoiaram e encorajaram a perseguir meus sonhos. Às minhas irmãs, Thársia e Thaís, pela convivência e aprendizado durante esses anos.

A Isadora, minha companheira, que durante esses quatro anos sempre esteve ao meu lado me escutando, dialogando, incentivando e apoiando.

Às amigas e amigos do GPMS que participaram de forma direta ou indireta do desenvolvimento deste projeto.

Agradeço às professoras e aos professores do Programa de Pós-graduação em Química em especial ao professor, Giovanni, pela confiança em me aceitar como aluno de doutorado e dividir suas experiências profissionais. Por fim gostaria de agradecer aos órgãos de fomento à pesquisa CNPq, CAPES, FAPEMIG, Rede Mineira de Química e a Universidade Federal de Juiz de Fora.

*“pero se dejó llevar por su convicción de que los seres humanos no nacen para siempre el día en que sus madres los alumbran, sino que la vida los obliga otra vez y muchas veces a parirse a sí mismos.”*

*Gabriel García Márquez, El amor en los tiempos del cólera.*

## RESUMO

As reações de formação de ligação C–C estão entre os métodos chave para o desenvolvimento da química, já que essa forma o “*backbone*” de praticamente todas as moléculas orgânicas. Dentre os métodos empregados, podemos destacar a reação de Morita – Baylis – Hillman que representa uma transformação organocatalisada em que moléculas polifuncionalizadas são acessadas. À vista disso, esse trabalho descreve o estudo mecanístico de dois protocolos desenvolvidos para superar limitações dessa reação como o baixo rendimento frente a aldeídos ricos em elétrons. O primeiro protocolo estudado foi a reação de MBH/DABCO-AcOH. O aumento da reatividade desses eletrófilos unido a cinética de segunda ordem com relação ao aldeído e a base de Lewis mono-protonada nos leva a propor que a etapa determinante da velocidade da reação passa a ser a etapa de eliminação e não a etapa de adição aldólica, visto que, o efeito eletrônico do aldeído, nessa metodologia, parece ser pouco expressivo. O segundo protocolo estudado foi a reação de MBH /DABCO-MeOH. A interceptação e caracterização de intermediários catiônicos consistentes com o processo “*one-pot*” de transesterificação/MBH revela que mesmo nos primeiros estágios da reação, etapa de adição 1,4 ao sistema acrílico, complexos equilíbrios estão envolvidos. A proposta para o mecanismo da transesterificação ocorre, segundo os experimentos controle, em um meio básico. O íon metóxido presente adiciona-se a carbonila do sistema acrílico ativado seguido do deslocamento do íon etóxido. Esse protocolo também serviu como plataforma para o estudo cinético da decomposição do aduto de MBH assistida por DABCO e expôs que tal processo é de primeira ordem em relação ao aduto. A elaboração de uma metodologia fotocatalítica para trifluorometilação de duplas ligações desativadas empregando o substrato da reação de MBH também foi desenvolvida. A melhor condição para a reação de hidrot trifluorometilação, até o momento, consiste no emprego de 3mol% do foto-catalisador de [Ru(bpy)<sub>3</sub>](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, 1,1 equivalentes do reagente de Umemoto em 1,0mL de diclorometano sob agitação magnética constante por 24h frente a um painel de LED azul de 30W. Considerando os modos de ativação comumente observados em fotocatalise propusemos três ciclos catalíticos para o mecanismo da reação estudada, que podem ocorrer via transferência de energia ou transferência de elétrons.

**Palavras-chave:** Morita-Baylis-Hillman. Foto-catálise. Cinética.

## ABSTRACT

The C-C bond formation reactions are among the key methods for the development of chemistry, since they form the backbone of virtually all organic molecules. Among the methods employed, we can highlight the Morita - Baylis - Hillman reaction that represents an organocatalyzed transformation in which polyfunctionalized molecules are accessed. Thereafter, this work describes the mechanistic study of two protocols developed to overcome limitations of this reaction as low yields against aldehydes rich in electrons. The first protocol studied was the MBH / DABCO-AcOH reaction. The increase in the reactivity of these electrophiles coupled to second-order kinetics with respect to the aldehyde and the mono-protonated Lewis base leads us to propose that the rate determining step of the reaction becomes the elimination step and not the aldol addition, since the electronic effect of the aldehyde in this methodology seems to be not very expressive. The second protocol studied was the MBH / DABCO-MeOH reaction. The interception and characterization of cationic intermediates consistent with the one-pot process of transesterification / MBH reveals that even in the early stages of the reaction, the 1,4 addition step to the acrylic system, complex equilibria are involved. The proposal for the transesterification mechanism occurs, according to the control experiments, in a basic medium. The methoxide ion present is added to the carbonyl of the activated acrylic system followed by the displacement of the ethoxide ion. This protocol also served as a platform for the kinetic study of the decomposition of the MBH adduct assisted by DABCO and showed that such a process is of first order regard to the adduct. The elaboration of a photocatalytic methodology for trifluoromethylation of deactivated double bonds using the MBH adduct as substrate was also developed. The best condition for the hydrotrifluoromethylation reaction, until now, is the use of 3 mol% of the photocatalyst of  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ , 1.1 equivalent of the Umemoto reagent in 1.0 ml of dichloromethane under constant magnetic stirring for 24 hours against a blue LED panel of 30W. Considering the modes of activation commonly observed in photocatalysis, we proposed three catalytic cycles for the mechanism of the studied reaction, which may occur through energy transfer or electron transfer.

**Keywords:** Morita-Baylis-Hillman. Photocatalysis. Kinetics.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Espectro Raman para os sistemas tolualdeído-ácido trifluoroacético, tolualdeído-ácido acético e tolualdeído. Todos os espectros foram obtidos em uma resolução de $4\text{ cm}^{-1}$ , 1024 scans e uma potência de 150 W com um laser de 1064 nm. 30	
<b>Figura 2</b> – Diagrama de distribuição das espécies para uma solução aquosa de DABCO a $1,00\text{ mol L}^{-1}$ , gerado pelo software CurTIPot com base nos valores de pKa. .... 31	31
<b>Figura 3</b> - Avaliação das espécies neutra, mono e di-protonada do heterocíclico 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano..... 32	32
<b>Figura 4</b> – Avaliação dos sistemas $\text{DABCOH}^+$ , DABCO-Ácido acético e a reação de MBH com ácido acético. .... 33	33
<b>Figura 5</b> – Dependência logarítmica da [aldeído] em função do tempo de reação, de 0 a 100 h. Reação de MBH entre p-metilbenzaldeído com acrilato de etila sem a adição de ácido acético. .... 35	35
<b>Figura 6</b> - Dependência logarítmica da [aldeído] em função do tempo de reação, de 0 a 100 h. Reação de MBH entre p-metilbenzaldeído com acrilato de etila e ácido acético. .... 35	35
<b>Figura 7</b> - Dependência da razão da [aldeído] em função do tempo de reação, de 0 a 100 h. Reação de MBH entre p-metilbenzaldeído com acrilato de etila e ácido acético. .... 36	36
<b>Figura 8</b> – Dependência logarítmica dupla da constante da reação em função da concentração inicial de aldeído..... 37	37
<b>Figura 9</b> – Espectro de massas dos subprodutos formados na reação de MBH quando ácido acético é adicionado ao meio reacional. .... 38	38
<b>Figura 10</b> - Efeito isotópico para a reação clássica de MBH. .... 39	39
<b>Figura 11</b> - Efeito isotópico para a reação de MBH frente ao sistema DABCO-ácido acético..... 40	40
<b>Figura 12</b> - Relação estrutura – propriedade dos adutos de MBH. O ângulo de torção $\Phi$ , destacado em verde, correlaciona os hidrogênios metilênicos diastereotópicos com os substituintes do anel aromático..... 45	45
<b>Figura 13</b> - Mapa de densidade eletrônica dos hidrogênios metilênicos diastereotópicos para os adutos de MBH o-nitro ( <b>1b</b> ), m-nitro ( <b>1c</b> ) e p-nitro ( <b>1d</b> ). O contorno vermelho indica a desblindagem do núcleo, enquanto que o azul indica a blindagem. .... 46	46
<b>Figura 14</b> - Variação do deslocamento químico dos hidrogênios metilênicos diastereotópicos em: 1 – $\text{CDCl}_3$ (4,71), 2 – $\text{CD}_3\text{OD}$ (32,6), 3 – $\text{C}_6\text{D}_6$ (2,27), 4 – $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	



(46,8) e 5 – C <sub>2</sub> D <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (6,25). Os valores da constante dielétrica do meio estão destacados entre parênteses.....	47
<b>Figura 15</b> - Influência da temperatura (1- 25°C, 2 – 17°C e 3 – 50°C), em diferentes solventes, no deslocamento químico dos hidrogênios metilênicos do sistema de spins ABX <sub>3</sub> . I – C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> (2,27), II – CD <sub>3</sub> OD (32,6), III – (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO (46,8) e IV –C <sub>2</sub> D <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (6,25). .....	48
<b>Figura 16</b> – Abordagem aproximada para resolução do sistema de spins.....	49
<b>Figura 17</b> - Abordagem exata para a resolução do sistema de spins.....	50
<b>Figura 18</b> - Análise do bruto de reação via RMN de <sup>1</sup> H para os álcoois de cadeia curta. ....	54
<b>Figura 19</b> - Avaliação do escopo dos álcoois via GC-MS. ....	55
<b>Figura 20</b> - Avaliação da reação “one-pot” de transesterificação frente a aditivos não reativos. ....	55
<b>Figura 21</b> - Intermediários catiônicos observados no ciclo catalítico da reação convencional de MBH.....	57
<b>Figura 22</b> - Intermediários catiônicos observados no ciclo catalítico da reação de MBH envolvendo a transesterificação.....	58
<b>Figura 23</b> - Avaliação da estabilidade dos adutos de MBH frente a base de Lewis empregada na reação. ....	59
<b>Figura 24</b> - Avaliação da influência do tipo de base de Lewis empregada na reação de transesterificação. ....	60
<b>Figura 25</b> - Avaliação do escopo de álcoois através da reação reversa de MBH.....	62
<b>Figura 26</b> - Intermediários catiônicos interceptados no experimento de marcação isotópica.....	63
<b>Figura 27</b> - ESI-(+)-MS(/MS) do sal de DABCO, m/z 379, detectado após oito dias de reação.....	65
<b>Figura 28</b> - ESI-(+)-MS(/MS) do sal de DABCO, m/z 365, detectado após oito dias de reação.....	66
<b>Figura 29</b> - ESI-(+)-MS(/MS) do sal de DABCO, m/z 368, detectado após oito dias de reação.....	68
<b>Figura 30</b> - Análise cinética da reação retro-MBH por DABCO. ....	68
<b>Figura 31</b> - Análise cinética da reação retro-MBH assistida por DABCO.....	69
<b>Figura 32</b> – Giacomo Ciamician e Paolo Silber, 1915-1920.....	72

<b>Figura 33</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da tentativa de trifluorometilação do aduto de MBH via catálise foto-redox. ....	84
<b>Figura 34</b> - Densidade eletrônica total obtida pela densidade total SCF dos substratos empregados na reação foto-redox.....	84
<b>Figura 35</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ , 500 MHz em $\text{CDCl}_3$ , do aduto de MBH oxidado. ....	86
<b>Figura 36</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ , 125 MHz em $\text{CDCl}_3$ , do aduto de MBH oxidado. ....	86
<b>Figura 37</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do produto isolado da reação de trifluorometilação. ....	88
<b>Figura 38</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do produto isolado da reação de trifluorometilação. ....	89
<b>Figura 39</b> - Espectro de RMN de $^{19}\text{F}$ do produto isolado da reação de trifluorometilação. ....	89
<b>Figura 40</b> - Espectro de massas de alta resolução do produto isolado da reação de hidrot trifluorometilação.....	90
<b>Figura 41</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do bruto reacional para as condições reacionais: (1)- Reação sem ativação do catalisador pela fonte de luz visível, entrada 3 da tabela 8. (2)- Reação sem a fonte de $\cdot\text{CF}_3$ na presença do foto-catalisador, entrada 4 da tabela 8. (3)- Aduto de MBH oxidado na presença de um solvente prótico nucleofílico, entrada 5 da tabela 8.....	93
<b>Figura 42</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do produto formando quando o substrato empregado, aduto de MBH oxidado, reage com solvente nucleofílicos próticos. ....	94
<b>Figura 43</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do produto formando quando o substrato empregado, aduto de MBH oxidado, reage com o solvente nucleofílico prótico. ....	95
<b>Figura 44</b> – Monitoração da reação controle, sem ácido acético, via RMN de $^1\text{H}$ para avaliação da cinética de reação.....	124
<b>Figura 45</b> - Monitoração da reação com 0,25mmol de tolualdeído via RMN de $^1\text{H}$ para avaliação da cinética de reação.....	125
<b>Figura 46</b> - Monitoração da reação com 0,50mmol de tolualdeído via RMN de $^1\text{H}$ para avaliação da cinética de reação.....	126
<b>Figura 47</b> - Monitoração da reação com 0,75mmol de tolualdeído via RMN de $^1\text{H}$ para avaliação da cinética de reação.....	127

<b>Figura 48</b> - Monitoração da reação com 1,00mmol de tolualdeído via RMN de $^1\text{H}$ para avaliação da cinética de reação.....	128
<b>Figura 49</b> - Monitoração da reação com 2,00mmol de tolualdeído via RMN de $^1\text{H}$ para avaliação da cinética de reação.....	129
<b>Figura 50</b> - Monitoração da reação clássica de MBH para o experimento de efeito isotópico. ....	130
<b>Figura 51</b> - Monitoração da reação clássica de MBH, com o acrilato mono-deuterado, para o experimento de efeito isotópico.....	131
<b>Figura 52</b> - Monitoração da reação de MBH frente ao sistema DABCO/AcOH para o experimento de efeito isotópico.....	132
<b>Figura 53</b> - Monitoração da reação de MBH frente ao sistema DABCO/AcOH, com o acrilato mono-deuterado, para o experimento de efeito isotópico.....	133
<b>Figura 54</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ das reações da tabela 3, otimização da reação tandem de transesterificação. ....	134
<b>Figura 55</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do metil 2-(hidroxi(2-nitrofenil)metil) acrilato.	135
<b>Figura 56</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do metil 2-(hidroxi(2-nitrofenil)metil) acrilato. ....	136
<b>Figura 57</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do metil 2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil) acrilato.	137
<b>Figura 58</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do metil 2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil) acrilato. ....	138
<b>Figura 59</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do metil 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil) acrilato.	139
<b>Figura 60</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do metil 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil) acrilato. ....	140
<b>Figura 61</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do metil 2-(hidroxi(4-metoxifenil)metil) acrilato. ....	141
<b>Figura 62</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do metil 2-(hidroxi(4-metoxifenil)metil) acrilato. ....	142
<b>Figura 63</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do metil 2-(furanil(hidroxi)metil) acrilato. ....	143
<b>Figura 64</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do metil 2-(furanil(hidroxi)metil) acrilato.....	144
<b>Figura 65</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do metil 2-(hidroxi(p-toluil)metil) acrilato.....	145
<b>Figura 66</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do metil 2-(hidroxi(p-toluil)metil) acrilato.....	146
<b>Figura 67</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do metil 2-(hidroxi(2-fluorofenil)metil) acrilato. ....	147

<b>Figura 68</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do metil 2-(hidroxi(2-fluorofenil)metil) acrilato. .....	148
<b>Figura 69</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do metil 2-((4-clorofenil)((4-metilfenil)sulfonamida)metil) acrilato.....	149
<b>Figura 70</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do metil 2-((4-clorofenil)((4-metilfenil)sulfonamida)metil) acrilato.....	150
<b>Figura 71</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do metil 2-(hidroxi(2-clorofenil)metil) acrilato.	151
<b>Figura 72</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do metil 2-(hidroxi(2-clorofenil)metil) acrilato.	152
<b>Figura 73</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do metil 2-(hidroxi(4-clorofenil)metil) acrilato.	153
<b>Figura 74</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do metil 2-(hidroxi(4-clorofenil)metil) acrilato. .....	154
<b>Figura 75</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do metil 2-(hidroxi(4-bromofenil)metil) acrilato. .....	155
<b>Figura 76</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do metil 2-(hidroxi(4-bromofenil)metil) acrilato. .....	156
<b>Figura 77</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do metil 3-hidroxi-2-metilenoheptanoato. ....	157
<b>Figura 78</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do metil 3-hidroxi-2-metilenoheptanoato. ....	158
<b>Figura 79</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do metil (E) 3-hidroxi-2-metileno-5-fenilpent-4-enoato. ....	159
<b>Figura 80</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do metil (E) 3-hidroxi-2-metileno-5-fenilpent-4-enoato. ....	160
<b>Figura 81</b> - Espectros de RMN de $^1\text{H}$ do bruto de reação das entradas 12 a 18 da tabela 7, otimização da reação de hidrot trifluorometilação. ....	161
<b>Figura 82</b> - Espectros de RMN de $^{19}\text{F}$ do bruto de reação das entradas 12 a 18 da tabela 7, otimização da reação de hidrot trifluorometilação. ....	162
<b>Figura 83</b> - Espectros de RMN de $^1\text{H}$ do bruto de reação das entradas 1 a 11 da tabela 7, otimização da reação de hidrot trifluorometilação. ....	163
<b>Figura 84</b> - Espectros de RMN de $^{19}\text{F}$ do bruto de reação das entradas 1 a 11 da tabela 7, otimização da reação de hidrot trifluorometilação. ....	164
<b>Figura 85</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do etil 2-(etoximetil)-3-oxo-3-fenilpropanoato.	165
<b>Figura 86</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e DEPT-135 do etil 2-(etoximetil)-3-oxo-3-fenilpropanoato.....	166
<b>Figura 87</b> - Espectro de RMN de $^{19}\text{F}$ do etil 2-(etoximetil)-3-oxo-3-fenilpropanoato.	167
<b>Figura 88</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do etil 2-benzoil-4,4,4-trifluorobutanoato. ....	168

<b>Figura 89</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e DEPT-135 do etil 2-benzoil-4,4,4-trifluorobutanoato. ....	169
<b>Figura 90</b> - Espectro de RMN de $^{19}\text{F}$ do etil 2-benzoil-4,4,4-trifluorobutanoato.....	170

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b> - Escopo geral da reação de Morita-Baylis-Hilman.....	21
<b>Esquema 2</b> - Proposta de Morita para o mecanismo da reação. ....	22
<b>Esquema 3</b> – Diagrama da reação de Morita-Baylis-Hilman.....	23
<b>Esquema 4</b> - Reavaliação do mecanismo da reação de MBH proposta por Aggarwal, McQuade e Singleton. ....	24
<b>Esquema 5</b> - Estágios do mecanismo da reação de MBH que apresentam confirmação experimental. ....	27
<b>Esquema 6</b> – Reação de Morita-Baylis-Hillman contendo ácido acético. ....	29
<b>Esquema 7</b> – Resumo do mecanismo da formação da dioxanona a partir do alcóxido oriundo da segunda molécula de aldeído.....	37
<b>Esquema 8</b> - Estudo do efeito isotópico para a reação clássica de MBH e para o sistema DABCO-ácido acético. ....	39
<b>Esquema 9</b> - Proposta do mecanismo da reação de MBH frente a adição de ácido acético. ....	41
<b>Esquema 10</b> - Otimização da metodologia sintética empregada na reação de MBH. ...	43
<b>Esquema 11</b> - Ciclo catalítico para a reação de MBH empregando 4-bromobenzaldeído como eletrófilo e acrilato de etila como alceno ativado. ....	57
<b>Esquema 12</b> - Avaliação do mecanismo de transesterificação frente a diferentes tipos de base de Lewis. ....	61
<b>Esquema 13</b> - Proposta do mecanismo de formação dos intermediários m/z 202, 203, 204, 213, 214 e 215. ....	64
<b>Esquema 14</b> - Formação dos sais de DABCO.....	65
<b>Esquema 15</b> - Proposta de mecanismos de fragmentação dos íons detectados no experimento de ESI-(+)-MS(/MS) dos sais de DABCO referentes aos m/z 379, 365 e 368. I – Quebra homolítica da ligação C-N, II – perda neutra de DABCO via quebra heterolítica da ligação C-N, III – Quebra homolítica da ligação C-Br e IV – Formação do íon m/z 192 via clivagem homolítica ou heterolítica.....	67
<b>Esquema 16</b> - Resumo do estudo do mecanismo da reação “one-pot” de transesterificação/MBH.....	70
<b>Esquema 17</b> - Fotocatalisadores empregados em catálise fotoredox mediada por luz visível. ....	73

<b>Esquema 18</b> - Representação dos orbitais moleculares do complexo de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ durante a ativação fotocatalítica. ....	75
<b>Esquema 19</b> - Ciclo foto-redox para o foto-catalisador de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ .....	77
<b>Esquema 20</b> - Efeito nas propriedades catalíticas dos complexos ao variar os ligantes coordenados ao centro metálico. ....	78
<b>Esquema 21</b> - Estrutura química dos compostos contendo átomos de flúor empregado nas áreas de química de material, agroquímica e farmacêutica.....	79
<b>Esquema 22</b> - Metodologias para a inserção do grupo $\text{CF}_3$ . ....	80
<b>Esquema 23</b> - Reagentes empregados como fonte de $\text{CF}_3$ para reações foto-redox. ....	81
<b>Esquema 24</b> - Ciclo foto-redox genérico para a formação do radical eletrofílico $\cdot\text{CF}_3$ . 81	
<b>Esquema 25</b> - Tentativa de trifluorometilação do aduto de MBH via catálise foto-redox. ....	83
<b>Esquema 26</b> - Oxidação do aduto de MBH empregando a periodinano de Dess-Martin. ....	85
<b>Esquema 27</b> - Hidrotrifluorometilação do aduto de MBH oxidado via catálise foto-redox. ....	87
<b>Esquema 28</b> - Condição reacional empregando etanol como solvente e eosina-Y a 3mol%.....	92
<b>Esquema 29</b> - Mecanismo para a formação do subproduto obtido frente a solvente nucleofílicos prótico. ....	95
<b>Esquema 30</b> - Otimização da reação de hidrotrifluorometilação empregando o catalisador de rutênio, $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ . ....	96
<b>Esquema 31</b> - Proposta 1: Mecanismo para a reação de hidrotrifluorometilação promovida via transferência de energia.....	97
<b>Esquema 32</b> - Proposta 2: Mecanismo para a reação de hidrotrifluorometilação promovida via supressão oxidativa e clivagem homolítica da fonte de $\text{CF}_3$ pela fonte de luz. ....	98
<b>Esquema 33</b> - Proposta 3: Mecanismo para a reação de hidrotrifluorometilação promovida via o ciclo de supressão oxidativa. ....	99

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Condições reacionais para o estudo cinético da reação de Morita-Baylis-Hillman com o sistema DABCO-Ácido acético.....	34
<b>Tabela 2</b> – Deslocamento químico e multiplicidade dos hidrogênios metilênicos H <sub>A</sub> e H <sub>B</sub> nos adutos de Morita – Baylis – Hillman. ....	44
<b>Tabela 3</b> – Influência do DABCO, acrilato de etila e metanol na reação de transesterificação, tabela de otimização. ....	51
<b>Tabela 4</b> – Escopo da reação de transesterificação frente a eletrófilos <sup>1</sup> . ....	52
<b>Tabela 5</b> - Escopo da reação de transesterificação frente a nucleófilos <sup>1</sup> . ....	53
<b>Tabela 6</b> - Avaliação da reação de transesterificação em meio tamponado. ....	56
<b>Tabela 7</b> - Otimização da reação de hidrot trifluorometilação, variação do solvente, catalisador e carga de catalisador empregado.....	90
<b>Tabela 8</b> - Avaliação da melhor condição obtida na otimização da reação de hidrot trifluorometilação com eosina- <b>Y</b> .....	93
<b>Tabela 9</b> - Dados para a cinética da reação clássica de Morita-Baylis-Hillman. ....	101
<b>Tabela 10</b> - Dados para a curva de primeira e segunda ordem da reação clássica de MBH. ....	101
<b>Tabela 11</b> - Dados para cinética da reação com 0,25mmol de tolualdeído frente ao sistema ácido acético:DABCO. ....	102
<b>Tabela 12</b> - Dados para a curva de primeira e segunda ordem da reação com 0,25mmol de tolualdeído. ....	102
<b>Tabela 13</b> – Dados para cinética da reação com 0,50mmol de tolualdeído frente ao sistema ácido acético:DABCO. ....	103
<b>Tabela 14</b> - Dados para a curva de primeira e segunda ordem da reação com 0,50mmol de tolualdeído. ....	103
<b>Tabela 15</b> - Dados para cinética da reação com 0,75mmol de tolualdeído frente ao sistema ácido acético:DABCO. ....	104
<b>Tabela 16</b> - Dados para a curva de primeira e segunda ordem da reação com 0,75mmol de tolualdeído. ....	104
<b>Tabela 17</b> - Dados para cinética da reação com 1,00mmol de tolualdeído frente ao sistema ácido acético:DABCO. ....	105
<b>Tabela 18</b> - Dados para a curva de primeira e segunda ordem da reação com 1,00mmol de tolualdeído. ....	105



<b>Tabela 19</b> - Dados para cinética da reação com 2,00mmol de tolualdeído frente ao sistema ácido acético:DABCO. ....	106
<b>Tabela 20</b> - Dados para a curva de primeira e segunda ordem da reação com 2,00mmol de tolualdeído. ....	106
<b>Tabela 21</b> - Dados para a cinética do experimento de efeito isotópico para a reação clássica de MBH. ....	107
<b>Tabela 22</b> - Dados para o efeito isotópico da reação clássica de MBH. ....	107
<b>Tabela 23</b> - Dados para a cinética do experimento de efeito isotópico para a reação clássica de MBH com o acrilato mono-deuterado. ....	108
<b>Tabela 24</b> - Dados para o efeito isotópico da reação clássica de MBH com acrilato mono-deuterado. ....	108
<b>Tabela 25</b> - Dados para a cinética do experimento de efeito isotópico para a reação de MBH frente ao sistema DABCO/AcOH. ....	109
<b>Tabela 26</b> - Dados para o efeito isotópico da reação de MBH frente ao sistema DABCO/AcOH. ....	109
<b>Tabela 27</b> - Dados para a cinética do experimento de efeito isotópico para a reação de MBH frente ao sistema DABCO/AcOH com o acrilato mono-deuterado. ....	110
<b>Tabela 28</b> - Dados para o efeito isotópico da reação de MBH frente ao sistema DABCO/AcOH com acrilato mono-deuterado. ....	110

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

RMN	Ressonância Magnética Nuclear
$J$	Constante de acoplamento
$\delta$	Deslocamento químico
s	Simpleto
d	Dupleto
t	Tripleto
dd	Dupleto de dupletos
dq	Dupleto de quartetos
qd	Quarteto de dupletos
m	Multipleteo
MHz	Mega Hertz
DEPT	“Distortionless Enhancement of Polarization Transfer”
MeOH- $d_4$	Metanol deuterado
DMSO- $d_6$	Dimetilsulfóxido deuterado
HRMS	“High-resolution mass spectrometry”
ESI	“Electrospray ionization”
CE	“Capillary eletrophoresis”
qMS	“Quadrupole mass analyzer”
GC-MS	“Gas chromatography – mass spectrometry”
MS/MS	“Tandem mass spectrometry”
MBH	“Morita – Baylis – Hillman”
$\alpha$	Alfa
$\beta$	Beta
Å	Ångström
DABCO	“1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane”
ACN	Acetonitrila
LED	“Light Emitting Diode”
SCE	“Saturated calomel electrode”

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO I</b> .....	20
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	21
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	28
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	29
3.1. AVALIAÇÃO DO MECANISMO FRENTE ADIÇÃO DE ÁCIDO ACÉTICO 29	
<b>3.1.1. Conclusões</b> .....	40
3.2. AVALIAÇÃO DO MECANISMO FRENTE A ADIÇÃO DE METANOL..	43
<b>3.2.1. Sistema de spins ABX<sub>3</sub> em adutos de Morita-Baylis-Hilman</b> .....	43
<b>3.2.2. A reação de transesterificação: de um sistema ABX<sub>3</sub> para um simpleto.</b> 50	
<b>3.2.3. Conclusões</b> .....	69
<b>CAPÍTULO II</b> .....	71
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	72
1.1. CATÁLISE FOTO REDOX .....	72
1.2. REAÇÕES DE TRIFLUOROMETILAÇÃO .....	79
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	82
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	83
3.1. CONCLUSÕES .....	96
<b>4. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	100
1.1. MATERIAIS E MÉTODOS .....	100
1.2. CINÉTICA DA REAÇÃO DE MBH FRENTE AO SISTEMA AcOH:DABCO 101	
1.3. PREPARO E CARACTERIZAÇÃO DOS ADUTOS DE MORITA-BAYLIS- HILLMAN FRENTE AO SISTEMA DABCO:MeOH .....	111
<b>1.3.1. Preparo dos adutos de MBH</b> .....	111

1.3.2.	Caracterização dos adutos de MBH.....	111
1.3.3.	Investigação por ESI(+)-MS do mecanismo da reação .....	115
1.3.4.	Investigação da cinética da reação reversa de Morita-Baylis-Hillman 116	
1.4.	PREPARO E CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS OBTIDOS DA REAÇÃO DE HIDROTRIFLUOROMETILAÇÃO.....	116
1.4.1.	Preparo dos produtos obtidos da reação de hidrot trifluorometilação 116	
1.4.2.	Caracterização dos produtos obtidos da reação de hidrot trifluorometilação.....	117
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	118
	REFERÊNCIAS .....	120
	APÊNDICE A .....	124
	SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE $^1\text{H}$ DA REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS- HILLMAN FRENTE AO SISTEMA DABCO:AcOH. ....	124
	SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE $^1\text{H}$ E $^{13}\text{C}$ DA REAÇÃO DE MORITA- BAYLIS-HILLMAN FRENTE AO SISTEMA DABCO:MeOH.....	134
	SEÇÃO DE ESPETROS DE RMN DE $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ , $^{19}\text{F}$ DA REAÇÃO DE HIDROTRIFLUOROMETILAÇÃO MEDIADA POR FOTO-CATÁLISE.....	161

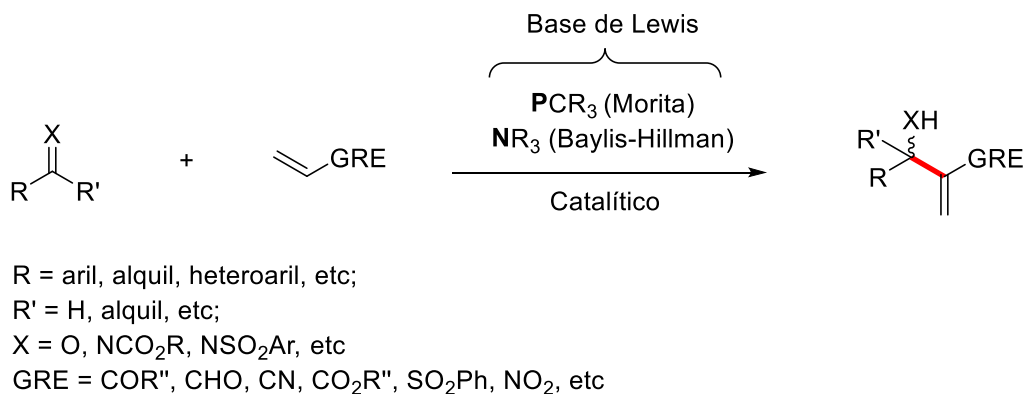
# **CAPÍTULO I**

Estudo mecanístico da reação de Morita-Baylis-Hillman

## 1. INTRODUÇÃO

As reações de formação de ligação C – C estão entre os métodos chave para o desenvolvimento da química, já que essa forma o “*backbone*” de praticamente todas as moléculas orgânicas (Brahmachari, 2016). Dentre os métodos empregados, podemos destacar a reação de Morita – Baylis – Hillman (MBH) que representa uma transformação organocatalisada em que moléculas polifuncionalizadas, denominadas adutos de MBH, são acessadas (Santos, Correia et al., 2016). Rigorosamente, a reação pode ser definida como a condensação de carbonos  $sp^2$  eletrofílicos (em geral aldeídos, cetonas ativadas e iminas) com alcenos deficientes em elétrons sob a catálise de bases de Lewis, via de regra uma amina ou fosfina terciária. Essa reação fornece, portanto, padrões  $\beta$  – hidroxil  $\alpha$  – metileno carbonílicos ou  $\beta$  – amino  $\alpha$  – metileno carbonílicos que consiste em uma disposição contígua de três grupos funcionais, caracterizando substratos únicos (Shi, Wang et al., 2011), esquema 1.

**Esquema 1-** Escopo geral da reação de Morita-Baylis-Hilman.

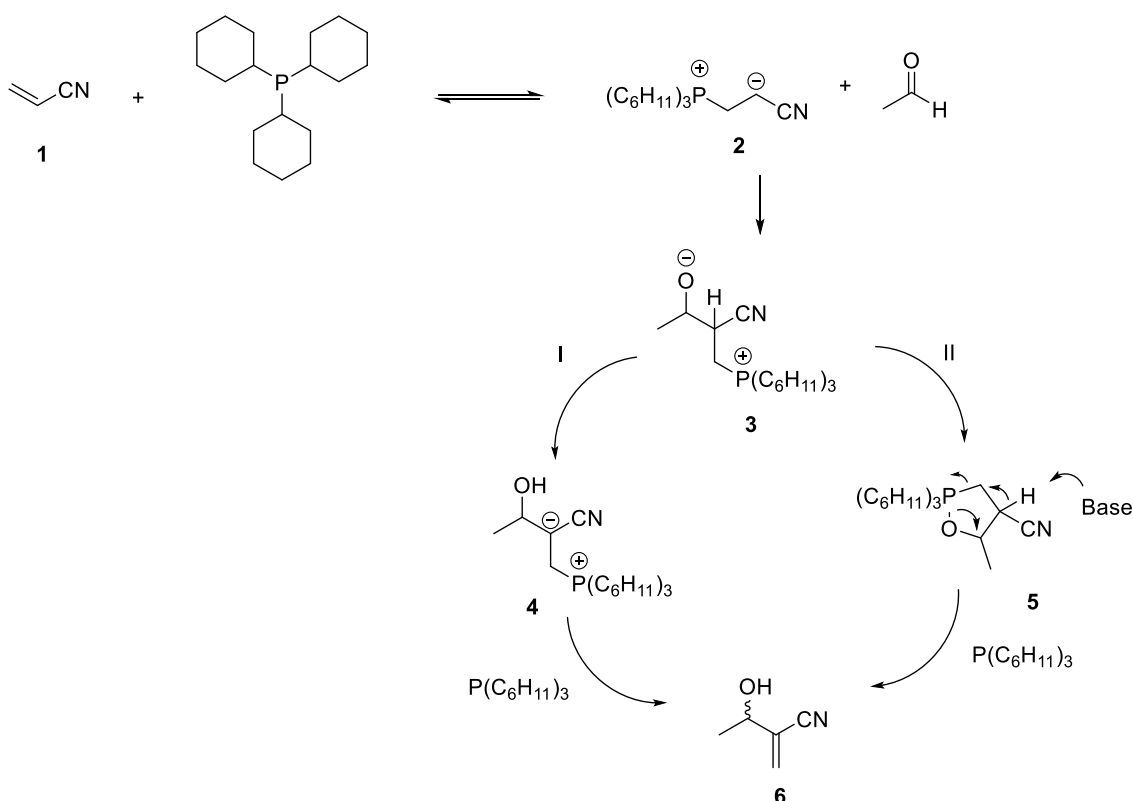


**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

A origem da reação de MBH data de 1968 quando Ken-ichi Morita, pela primeira vez, reporta a condensação de aldeídos alifáticos ou aromáticos com acrilonitrila ou acrilato de metila catalisado por trialquilfosfinas (Ken-ichi, Zennosuke et al., 1968). Em 1972, Anthony B. Baylis e Melville Ernest D. Hillman reavaliaram a reação e substituíram as trialquilfosfinas, sensíveis a ar, por aminas terciárias o que acarretou em um aumento significativo de eficiência e rendimento (Baylis and Hillman, 1972).

A primeira tentativa para explicar o mecanismo da reação foi elaborada por Morita, esquema 2. A proposta inicia-se pelo ataque nucleofílico da fosfina terciária ao carbono da olefina ativada formando o zwitterion, **2**. Esse intermediário reage com um composto carbonílico produzindo o alcóxido **3**. A formação do aduto de MBH a partir do alcóxido foi proposta via uma eliminação E1cb, rota I do esquema 2, ou através de uma reação intramolecular em que a fosforana cíclica formada, **5**, elimina fosfina por intermédio de uma ciclo reversão assistida por base, rota II do esquema 2.

**Esquema 2** - Proposta de Morita para o mecanismo da reação.



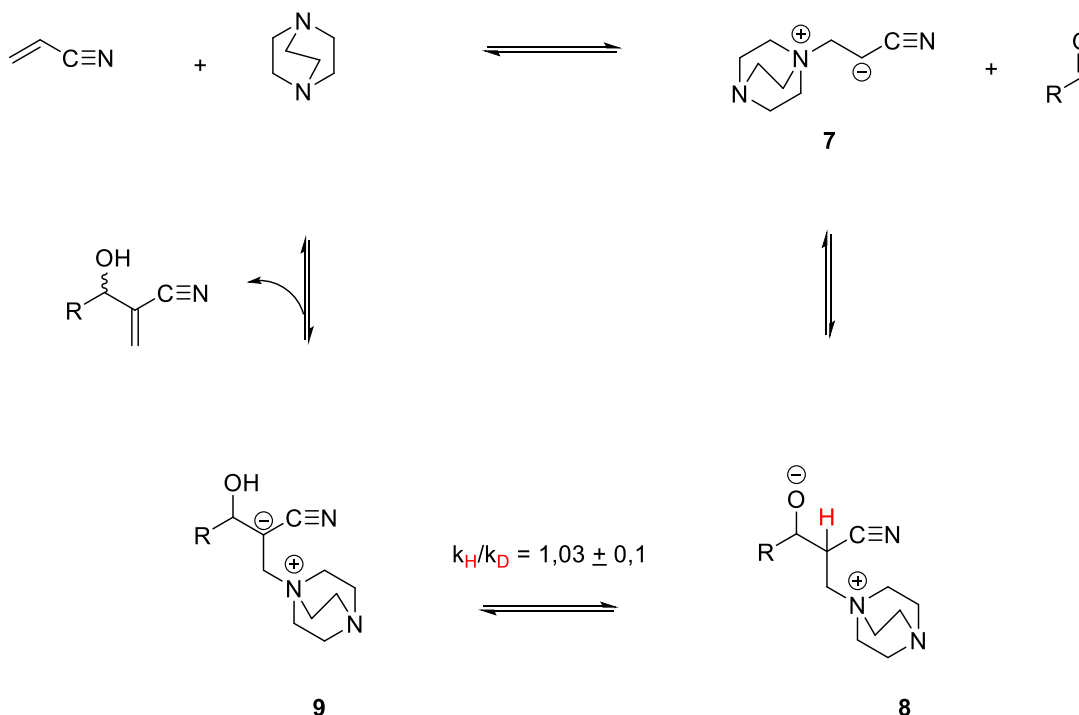
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

A compreensão do mecanismo da reação possibilita o melhor desenho de reagentes e catalisadores que possam atuar de modo mais eficiente no ciclo catalítico. Todavia, apesar das etapas elementares da reação terem sido publicada nos primeiros trabalhos, os detalhes da reação que envolvem, particularmente, o controle do centro estereogênico formado e a abstração do hidrogênio  $\alpha$  ao carbono carbinólico permanecem no centro das discussões do mecanismo da reação.

Em 1990, Hill e Isaacs descrevem um estudo extensivo do mecanismo da reação de MBH envolvendo a avaliação do perfil cinético das etapas (Hill and Isaacs, 1986; Hill

and Isaacs, 1990). A proposta do mecanismo, como idealizado por Morita, inicia-se com uma adição 1,4 da amina terciária ao alceno ativado formando o aza-enolato **7**. Esse participa da adição aldólica ao aldeído formando o segundo intermediário zwitteriônico, **8**, que sofre um deslocamento de hidrogênio intramolecular e subsequente eliminação do aduto de MBH para o meio via um mecanismo E2 ou E1cb o que, conseqüentemente, reintroduz o catalisador no ciclo, esquema 3.

**Esquema 3** – Diagrama da reação de Morita-Baylis-Hilman.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

Os dados cinéticos obtidos por Hill e Isaacs confirmam a etapa de adição de Michael ao carbono  $\beta$  do sistema  $\alpha,\beta$  – insaturado e os estudos de marcação isotópica sugerem que a adição aldólica, do primeiro zwitterion formado, ao carbono  $\text{sp}^2$  eletrofílico é a etapa determinante da velocidade da reação, uma vez que um efeito isotópico secundário foi observado na etapa de eliminação ( $K_{\text{H}}/K_{\text{D}} = 1,03 + 0,1$ ).

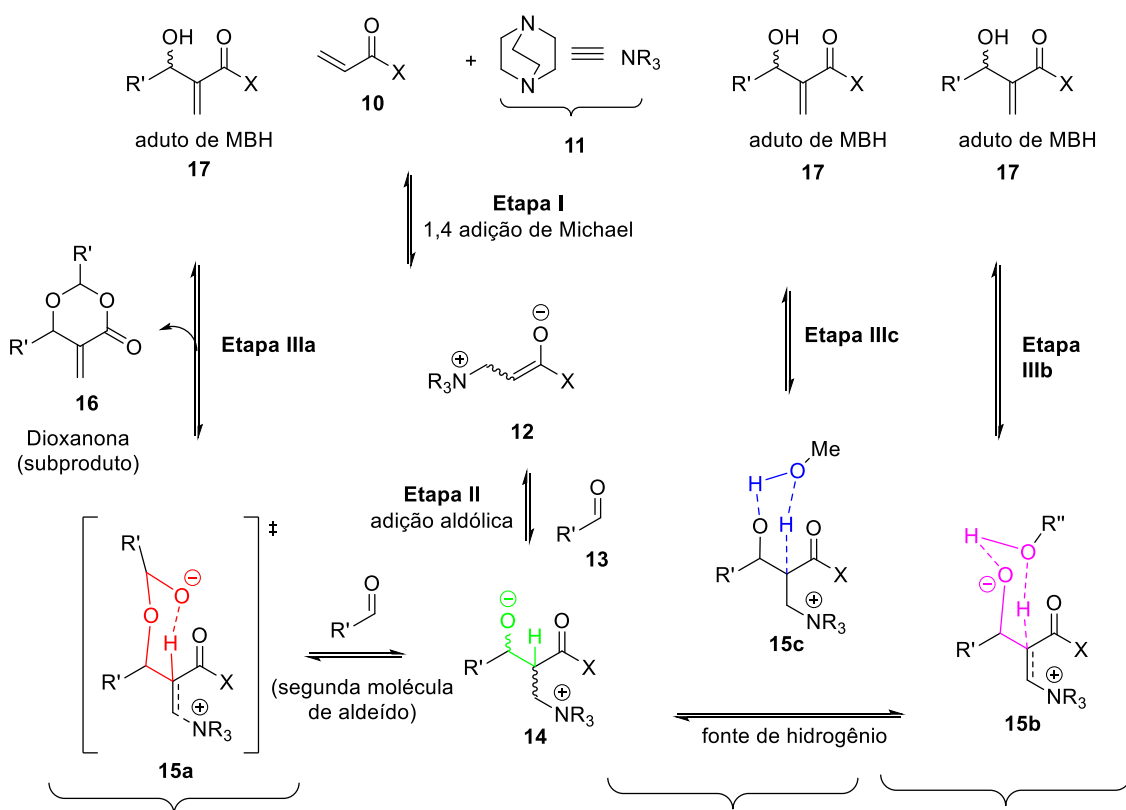
O acúmulo de dados não explicados pelo mecanismo proposto por Hill e Isaacs como elevados tempos de reação (Wei and Shi, 2013), a formação do subproduto dioxanona (Ciganek, 1997; Ciganek, 2004), a aceleração da reação devido ao acúmulo de produto – ou seja, o fenômeno de autocatálise – (Almeida and Coelho, 1998; Masunari, Ishida et al., 2001) ou devido a presença de aditivos prótico no meio (Aggarwal, Dean et al., 2002; Li, Wang et al., 2005; de Souza, Pereira et al., 2008) e principalmente a



dificuldade de racionalizar o controle do estereocentro na reação destacaram os limites do mecanismo aceito até o momento. Em virtude dos fatores que regem a reatividade e seletividade dos catalisadores, na reação de MBH, não estarem completamente entendidos, os aspectos mecanísticos dessa transformação foram extensivamente investigados por de estudos cinéticos, teóricos e pela interceptação de intermediários por ESI-(+)-MS(/MS).

Impulsionados pelas inconsistências do mecanismo aceito para a reação de MBH, Aggarwal (Aggarwal, Fulford et al., 2005; Robiette, Aggarwal et al., 2007) e McQuade (Price, Broadwater et al., 2005; Price, Broadwater et al., 2005) reavaliaram a reação através de estudos teóricos e cinéticos, concentrando-se na etapa da transferência de hidrogênio, esquema 4.

**Esquema 4** - Reavaliação do mecanismo da reação de MBH proposta por Aggarwal, McQuade e Singleton.



**McQuade**

Transferência de hidrogênio via um estado de transição cíclico envolvendo um anel de seis membros com uma segunda molécula de aldeído.

**Singleton**

Etapa de eliminação ocorre através de um processo ácido-base. Nenhum intermediário cíclico esta envolvido na reação de MBH mediada por álcool.

**Aggarwal**

Transferência de hidrogênio ocorre através de um intermediário cíclico de seis membros formado por autocatálise.

**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

Fundamentado em experimentos cinéticos, McQuade propôs uma nova etapa determinante da velocidade da reação, junto com um novo ciclo catalítico. As etapas iniciais estão de acordo com as propostas anteriores em que uma base de Lewis realiza uma adição de Michael a um alceno ativado formando o primeiro intermediário zwitteriônico, **12**. Em seguida, **12** reage com o aldeído **13** formando o segundo intermediário zwitteriônico. Nessa condição, o alcóxido gerado reage com uma segunda molécula de aldeído formando um ânion hemicetálico que auxilia a transferência de hidrogênio intramolecular através de um estado de transição cíclico de seis membros, **15a**, concomitantemente a eliminação de DABCO.

A segunda molécula de aldeído, que atua de modo distinto no mecanismo, é necessária devido à restrição geométrica em uma transferência de hidrogênio via um estado de transição cíclico com um anel de quatro membros, caso a desprotonação ocorresse no intermediário **14**. Os experimentos de marcação isotópica sustentam as propostas de McQuade, em que o efeito isotópico primário ( $k_H/k_D$  variando de 2,2 a 5 dependendo do solvente) observado indica que a clivagem da ligação C – H  $\alpha$  a carbonila ocorre na etapa determinante da velocidade da reação.

Com um conjunto de experimentos cinéticos adicionais, Aggarwal demonstra que na ausência de solventes prótico, a reação ocorre em duas fases com duas etapas distintas determinantes da velocidade da reação, esquema 4. No modelo proposto, a primeira fase da reação, que se estabelece até 20% de conversão, tem como característica a transferência de hidrogênio como etapa determinante da velocidade da reação. Quando a concentração de aduto de MBH torna-se suficiente para promover a autocatálise (estado de transição **15c**), o processo de eliminação começa a ser auxiliado e a reação muda para a segunda fase em que a etapa determinante da velocidade da reação é agora a adição aldólica, como proposto anteriormente por Isaacs e Hills.

Em uma investigação do mecanismo de reação, Kappe e Cantillo (Cantillo and Kappe, 2010) sugerem, baseando-se em dados computacionais, que dependendo da condição reacional ambas as propostas podem coexistir como mecanismos concorrentes para a reação. As primeiras evidências estruturais, obtidas por Coelho (Amarante, Milagre et al., 2009; Galaverna, Camilo et al., 2016) e Eberlin (Amarante, Benassi et al., 2009; Rodrigues, Silva et al., 2014) para o mecanismo da reação de MBH corroboram com a proposta de Kappe. O comportamento dualístico da natureza da etapa de transferência de

hidrogênio foi evidenciado, posto que intermediários previstos em ambos os ciclos foram interceptados e propriamente caracterizados por ESI-(+)-MS(/MS).

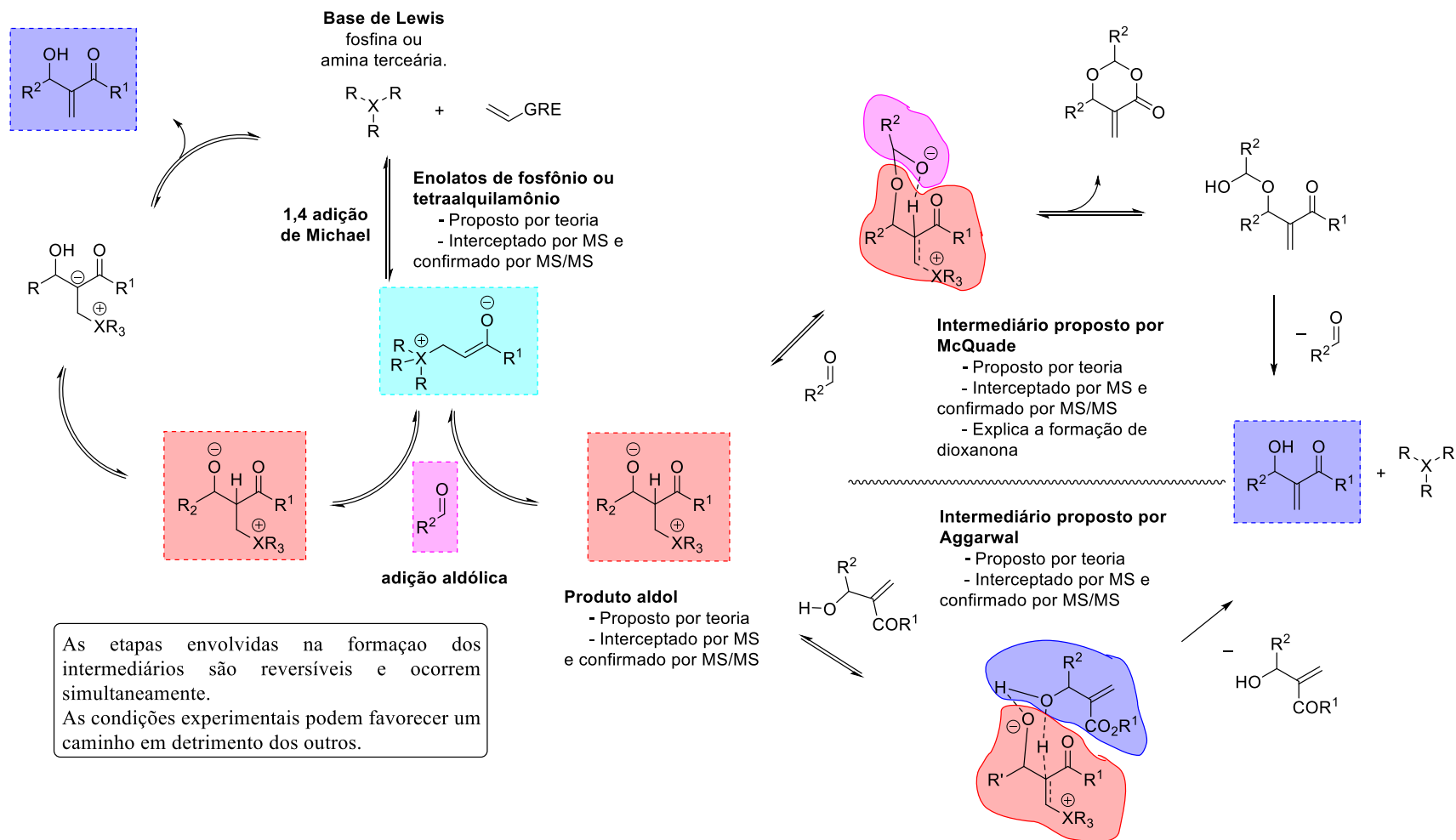
Em 2015, Singleton e Plata (Plata and Singleton, 2015) reavaliam o mecanismo da reação, por meio de um estudo de caso, através de experimentos de RMN e cálculos teóricos. Nesse trabalho, é proposto que a etapa de eliminação da reação, etapa IIIc do esquema 4, pode ser pensada como uma simples reação ácido base. Essa pressuposição não envolve a formação de nenhum intermediário cíclico e é baseada principalmente nas medidas de distância de ligação do modelo avaliado.

A suposta contradição entre os resultados dos estudos mecanísticos da reação de MBH pode ser atribuída a diferenças em como os experimentos foram desenvolvidos. Na primeira avaliação cinética do mecanismo, Isaacs e Hill utilizam como modelo de alceno ativado a acrilonitrila e propõem uma lei de velocidade para a reação. Aggarwal, apesar de não utilizar o mesmo sistema descrito por Hill, emprega sua lei de velocidade e caracteriza uma nova face do mecanismo, que só é possível de se observar quando a reação é monitorada até sua conclusão, e compreende o processo denominado autocatálise. Nos estudos realizados por McQuade, os dados cinéticos obtidos são provenientes da monitoração da reação até 10% de conversão, o que impossibilita a ocorrência do processo de autocatálise. Nesse mesmo trabalho, uma nova lei de velocidade envolvendo a dependência de moléculas de aldeído é descrita. Por fim, em seu estudo de caso, Singleton critica os cálculos teóricos realizados para o estudo da reação de MBH. Segundo ele, as previsões computacionais variam enormemente e apresentam um erro associado que permite a previsão de energias livres absurdas, o que possibilita o acesso a estados de transição que não representam os envolvidos na transformação estudada e sugere um simples mecanismo ácido base como o responsável pela etapa de eliminação.

A complexidade do mecanismo da reação de MBH, que envolve múltiplas etapas reversíveis, combinado com a dependência do mesmo com a condição reacional, dificulta o desenvolvimento de uma versão mais global, em que substratos menos eletrofílicos possam ser empregados na etapa de adição aldólica, e de uma versão enantiosseletiva da mesma, esquema 5.

Para superar essa limitação, metodologias mais abrangentes que empreguem condições e/ou catalisadores capazes de evitar ou minimizar os possíveis equilíbrios, destacados no mecanismo da reação, devem ser desenvolvidas.

**Esquema 5** - Estágios do mecanismo da reação de MBH que apresentam confirmação experimental.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor

## **2. OBJETIVOS**

A presente proposta de trabalho apresenta como objetivo estudar o mecanismo da reação Morita-Baylis-Hillman frente a meios em que aditivos prático estão presentes, como:

- I. Avaliação do mecanismo frente adição de ácido acético
  
- II. Avaliação do mecanismo frente a adição de metanol

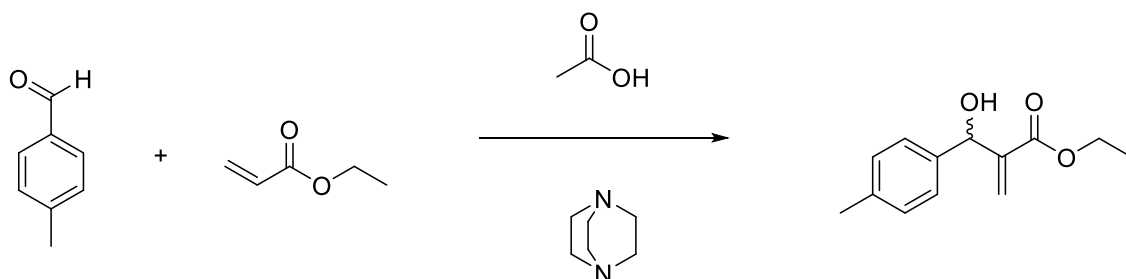
### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1. AVALIAÇÃO DO MECANISMO FRENTE ADIÇÃO DE ÁCIDO ACÉTICO

Considerando o potencial sintético da reação de Morita-Baylis-Hilman, uma série de protocolos são desenvolvidos para contornar algumas de suas principais desvantagens como: o longo tempo de reação e o baixo rendimento quando aldeídos contendo grupos doadores são empregados como eletrófilos. Nesse sentido, o uso de aditivos prótico ou ácidos de Lewis podem impulsionar a reação através da assistência em etapas de transferência de hidrogênio. Nessa perspectiva, Coelho e colaboradores, trabalho ainda não publicado, relataram que a adição de um equivalente de ácido acético ao meio reacional permite o acesso a adutos de MBH com aldeídos considerados pouco reativos quando comparados aos métodos clássicos da reação.

Os efeitos provocados pela adição do ácido acético, esquema 6, na reação de MBH foram avaliados por espectroscopia Raman e estudos cinéticos via RMN de  $^1\text{H}$ .

**Esquema 6** – Reação de Morita-Baylis-Hillman contendo ácido acético.

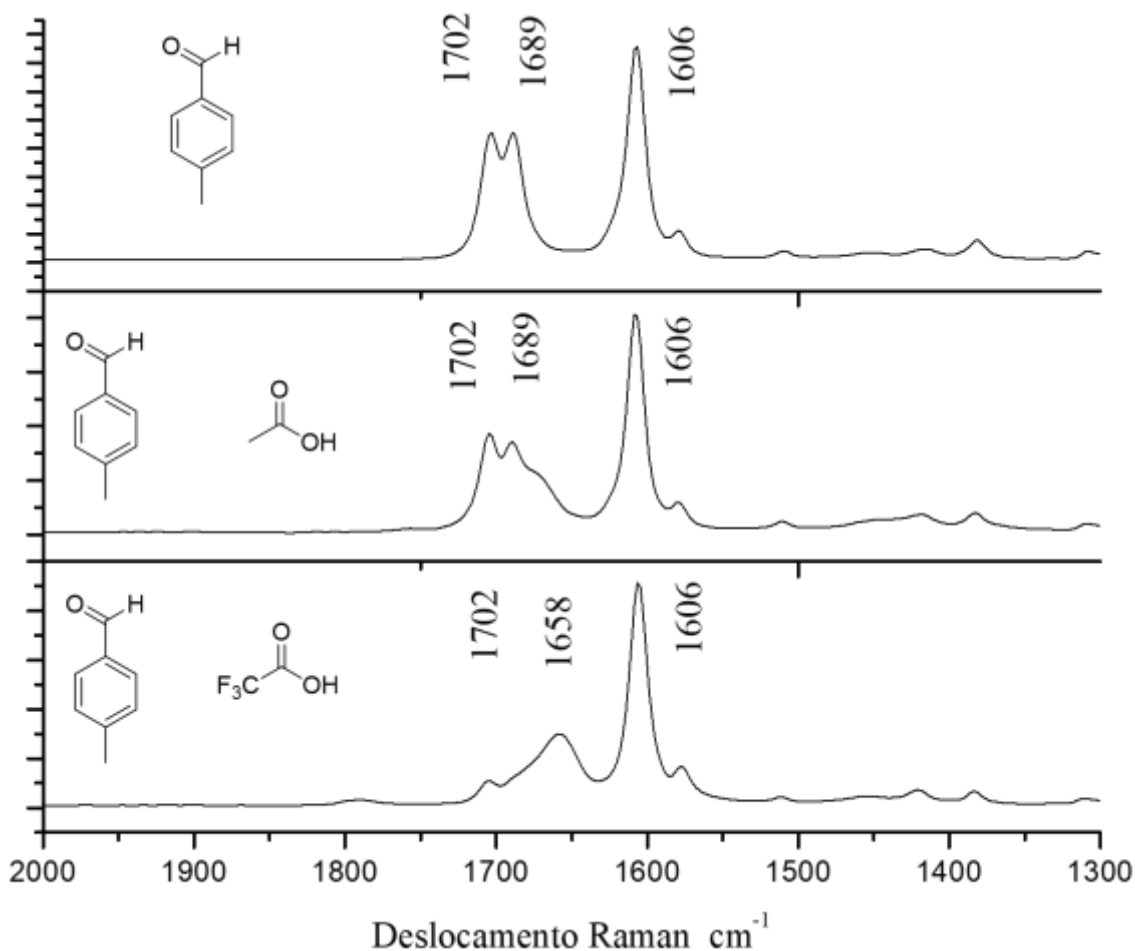


**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

O primeiro cenário avaliado foi a possibilidade de o ácido acético ativar a carbonila do aldeído e dessa maneira torna-la mais susceptível ao ataque nucleofílico, na etapa de adição aldólica, para formação do primeiro intermediário zwitterion. Como controle positivo para este estudo foi utilizado o ácido trifluoroacético. Podemos notar, pelos espectros Raman, figura 1, que o emprego de ácido acético não foi capaz de ativar a carbonila do aldeído, posto que, as frequências de absorção na região da carbonila permanecem inalteradas para o sistema tolualdeído-ácido acético. Já no controle positivo

podemos observar um deslocamento da banda da carbonila para uma região de menor número de onda, figura 1.

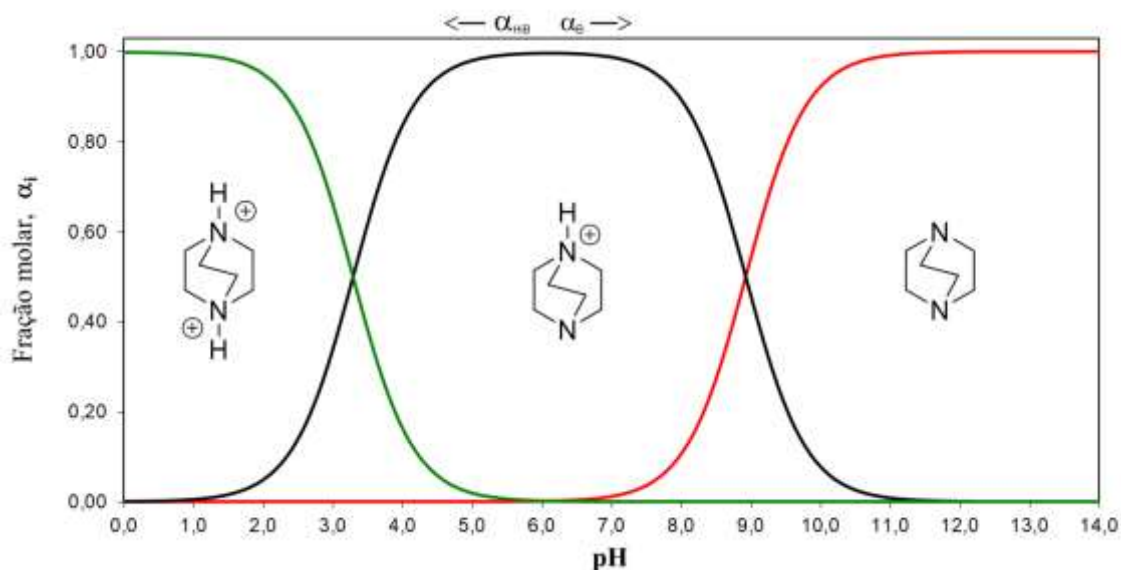
**Figura 1** – Espectro Raman para os sistemas tolualdeído-ácido trifluoroacético, tolualdeído-ácido acético e tolualdeído. Todos os espectros foram obtidos em uma resolução de  $4\text{ cm}^{-1}$ , 1024 scans e uma potência de 150 W com um laser de 1064 nm.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

Concomitante a avaliação da ativação da carbonila pelo ácido acético também investigamos o sistema DABCO-ácido acético, uma vez que o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano,  $pK_{a1} = 2.97$  e  $pK_{a2} = 8.82$ , pode existir em três formas dependendo do pH do meio. O diagrama de distribuição das espécies para uma solução aquosa de DABCO a  $1\text{ mol L}^{-1}$  indica que em determinados valores de pH uma única espécie está presente, figura 2.

**Figura 2** – Diagrama de distribuição das espécies para uma solução aquosa de DABCO a  $1,00 \text{ mol L}^{-1}$ , gerado pelo software CurTIPot com base nos valores de pKa.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

Considerando que a mono ou di-protonação do heterocíclico resultará em uma mudança do centro de massas da molécula e da sua simetria podemos empregar a técnica de espectroscopia vibracional Raman para monitorar tais espécies, visto que, as frequências de absorção sofrerão deslocamentos consideráveis mediante a protonação (Guzonas and Irish, 1988). Dessa forma, soluções a  $1 \text{ mol L}^{-1}$  de DABCO foram preparadas em três valores de pH distintos, 1, 5 e 12, para que todas as três formas possíveis do heterociclo pudessem ser analisadas por espectroscopia Raman, figura 3.

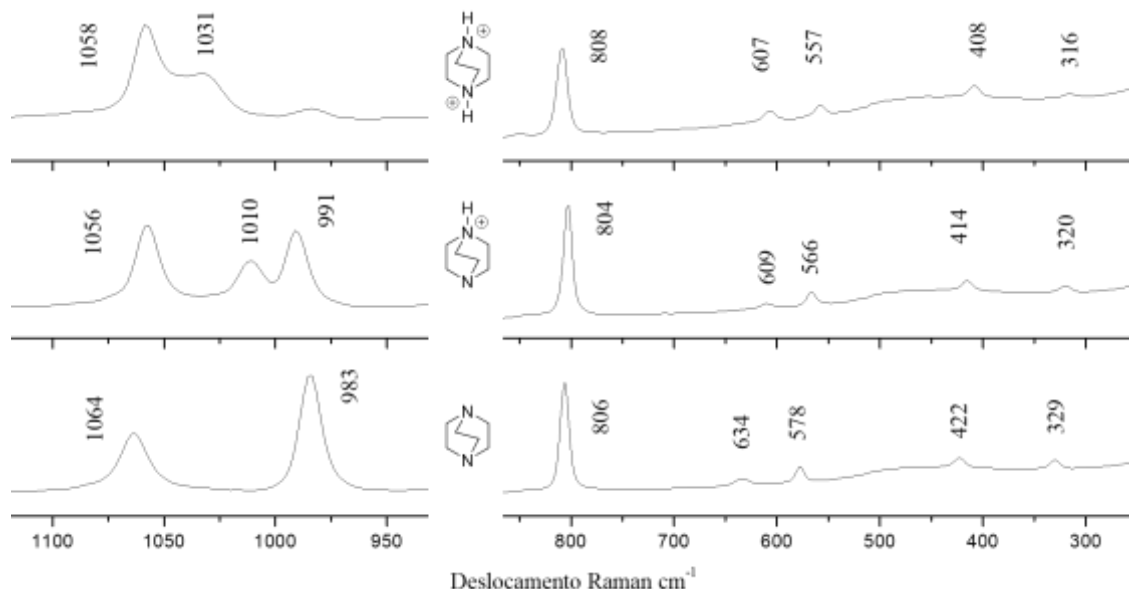
Examinando os espectros vibracionais das três espécies podemos destacar duas regiões com características distintas que apresentam mudanças à medida que a estrutura é protonada. Essas regiões são as janelas espectrais entre  $1100$  a  $900 \text{ cm}^{-1}$  e entre  $700$  a  $300 \text{ cm}^{-1}$ .

A faixa espectral entre  $1100$  a  $900 \text{ cm}^{-1}$  apresenta as mudanças mais perceptíveis e úteis para a identificação do sistema estudado. Uma nova banda, em  $1010 \text{ cm}^{-1}$ , surge no espectro Raman da espécie mono-protonada além do deslocamento das bandas em  $1056$  e  $991 \text{ cm}^{-1}$  que ocorrem em  $1064$  e  $983 \text{ cm}^{-1}$  para a espécie neutra. Já para o sistema di-protonado temos o deslocamento das bandas para os valores de  $1058$  e  $1031 \text{ cm}^{-1}$ . Uma possível explicação seria a perda da sobreposição dos orbitais da ligação  $\sigma_{C-C}$  com o par de elétrons do nitrogênio o que muda drasticamente o comprimento da ligação C-C e/ou



sua força de ligação justificando, portanto, o deslocamento observado (Guzonas and Irish, 1988)

**Figura 3** - Avaliação das espécies neutra, mono e di-protonada do heterocíclico 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

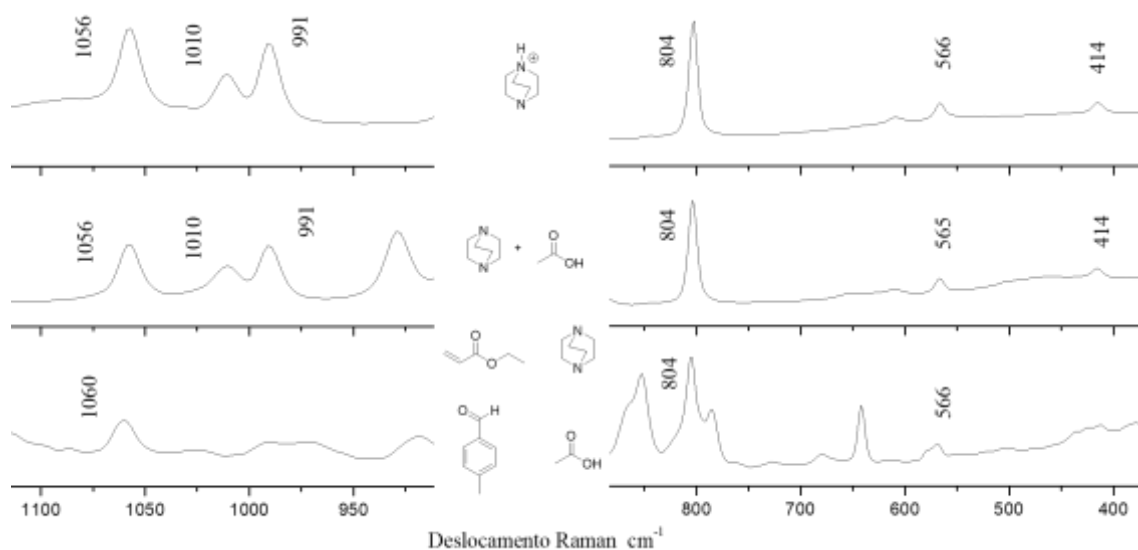
Já a região entre 700 a 300  $\text{cm}^{-1}$  apresenta vibrações associadas com a mudança dos ângulos da ligação  $\text{N-C}_3$  que variam a medida que o DABCO é mono ou di-protonado. A adição de um e depois dois hidrogênios influencia o centro de massa no átomo de nitrogênio e a distribuição dos elétrons na ligação. As absorções em 634, 578, 422 e 329  $\text{cm}^{-1}$  na estrutura neutra deslocam-se para menores números de onda a medida que a molécula é protonada,  $\text{DABCO} > \text{DABCOH}^+ > \text{DABCOH}_2^{2+}$ .

Estabelecido as regiões de interesse do espectro vibracional Raman para a identificação do modo de protonação do heterocíclico 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano partimos para o estudo dos sistemas DABCO – ácido acético e a reação contendo ácido acético, figura 4.

A comparação entre os sistemas DABCO-ácido acético e  $\text{DABCOH}^+$  evidenciam que nas proporções empregadas, um equivalente de cada composto, o heterocíclico encontra-se na forma mono-protonada, dado a presença das absorções características em 1056, 1010 e 991  $\text{cm}^{-1}$ . A faixa de 1100 a 900  $\text{cm}^{-1}$  não pode ser empregada para a caracterização do modo de protonação da base de Lewis devido a sobreposição das bandas

dos outros componentes presentes no meio reacional com as bandas marcadoras do modo de protonação do heterocíclico. Consequentemente, temos de recorrer a região entre 700 a 300  $\text{cm}^{-1}$  onde temos as vibrações angulares do sistema N-C<sub>3</sub>. Nessa faixa temos uma absorção em 566  $\text{cm}^{-1}$  característica da deformação angular do sistema H-N<sup>+</sup>-C<sub>3</sub> que indica a presença da espécie mono-protonada no meio reacional.

**Figura 4** – Avaliação dos sistemas DABCOH<sup>+</sup>, DABCO-Ácido acético e a reação de MBH com ácido acético.



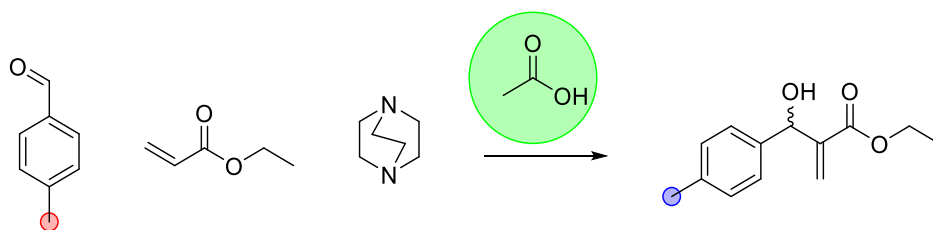
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

Concomitante ao estudo vibracional da reação de MBH com o sistema DABCO/ácido acético também avaliamos o perfil cinético da reação com relação ao aldeído, posto que, na condição descrita, temos a base de Lewis mono-protonada. O estudo cinético da reação foi desenhado de acordo com os dados descritos na tabela 1. Nesse estudo um controle positivo, sem a adição de ácido acético, e quatro pontos com concentrações crescentes de aldeído foram avaliados.

A ordem de reação com relação ao aldeído pode ser avaliada através da monitoração dos sinais do grupo p-metil, no aldeído, e o seu respectivo sinal no aduto de MBH por RMN de <sup>1</sup>H ao longo do tempo, tabela 1. Os dados foram coletados de cinco reações distintas com concentrações iniciais crescentes de aldeído, variando de 0,82 a 3,91  $\text{mol L}^{-1}$ .

O modelo de regressão linear dado pela relação entre o  $\ln[\text{aldeído}]$  em função do tempo consegue explicar 99,6% do sistema estudado para o experimento controle, tabela 1 entrada 1. O resultado indica, portanto, uma dependência de primeira ordem com relação ao aldeído para a reação clássica de MBH, figura 5.

**Tabela 1** – Condições reacionais para o estudo cinético da reação de Morita-Baylis-Hillman com o sistema DABCO-Ácido acético.



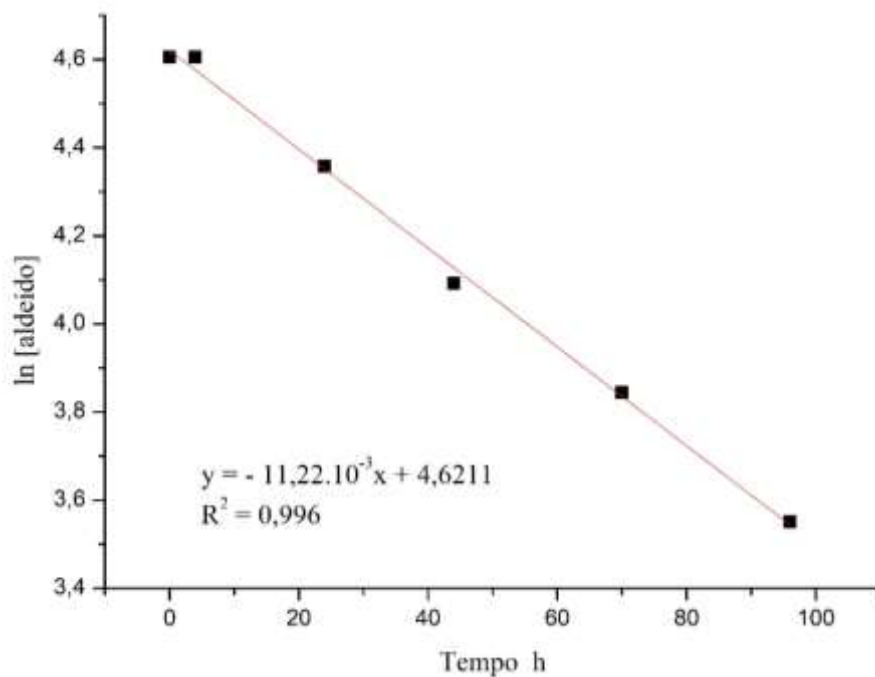
Entrada	Aldeído (mmol)	Acrilato de etila (mmol)	DABCO (mmol)	Ácido acético (mmol)	Volume ( $\mu\text{L}$ )	[Aldeído] ( $\text{mol L}^{-1}$ )
1	1.00	2.00	1.00	***	336.0	2.976
2	0.25	2.00	1.00	1.00	304.5	0.821
3	0.75	2.00	1.00	1.00	363.5	2.063
4	1.00	2.00	1.00	1.00	393.0	2.544
5	2.00	2.00	1.00	1.00	511.0	3.914

\*\*\* Não foi adicionado ácido acético

Definido a ordem de reação com relação ao aldeído, para a reação clássica de MBH, transferimos nossa atenção para o sistema reacional contendo 1,00 mmol de ácido acético.

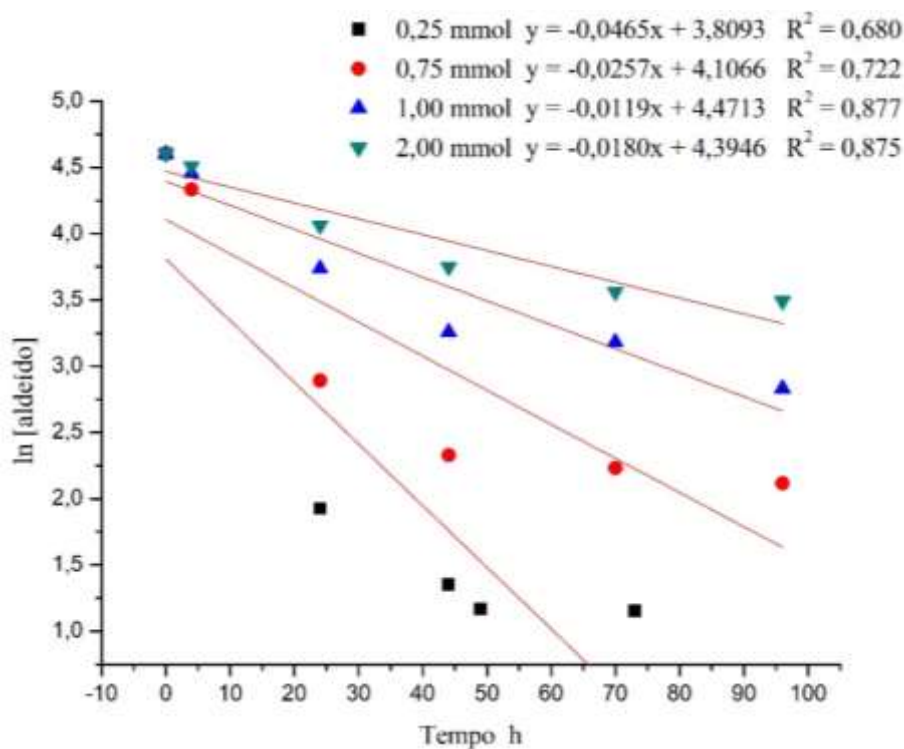
Empregando o mesmo modelo de regressão linear para as quatro reações com concentração inicial de aldeído variando de 0,82 a 3,91  $\text{mol L}^{-1}$  e 1,00 mmol de ácido acético notamos que esse modelo não é capaz de descrever satisfatoriamente a cinética da reação. Ao analisar o  $R^2$  de cada reação, que é uma medida descritiva da qualidade do ajuste obtido, percebemos que o modelo descreve de 68 a 88% a variabilidade dos dados, dependendo da reação estudada, figura 6. Com isso podemos afirmar que a cinética da reação não é de primeira ordem com relação ao aldeído quando o ácido acético está envolvido.

**Figura 5** – Dependência logarítmica da [aldeído] em função do tempo de reação, de 0 a 100 h. Reação de MBH entre *p*-metilbenzaldeído com acrilato de etila sem a adição de ácido acético.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

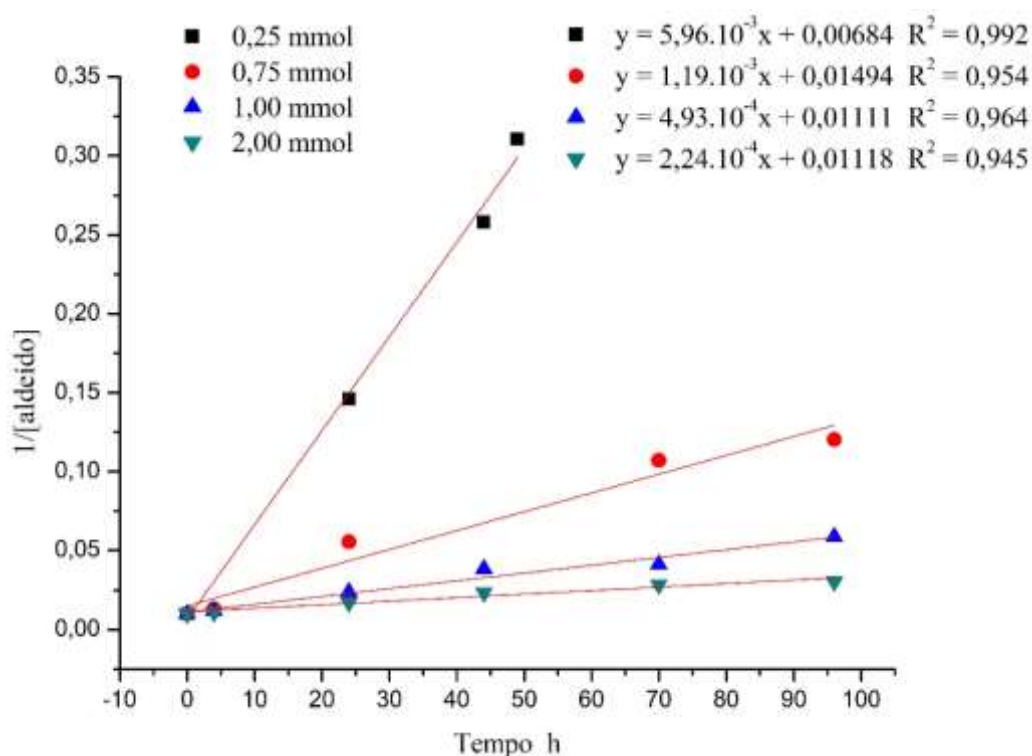
**Figura 6** - Dependência logarítmica da [aldeído] em função do tempo de reação, de 0 a 100 h. Reação de MBH entre *p*-metilbenzaldeído com acrilato de etila e ácido acético.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Um segundo modelo de regressão linear dado pela relação entre a razão  $1/[\text{aldeído}]$  em função do tempo foi investigado na tentativa de descrever o sistema reacional contendo ácido acético. Com esse modelo, que é característico de uma cinética de segunda ordem, conseguimos explicar o sistema estudado com um ajuste variando de 95 a 99%. À vista disso, temos que na condição reacional empregada, entradas 2 a 6 da tabela 1, a cinética da reação é de segunda ordem com relação ao aldeído, figura 7.

**Figura 7** - Dependência da razão da  $1/[\text{aldeído}]$  em função do tempo de reação, de 0 a 100 h. Reação de MBH entre *p*-metilbenzaldeído com acrilato de etila e ácido acético.

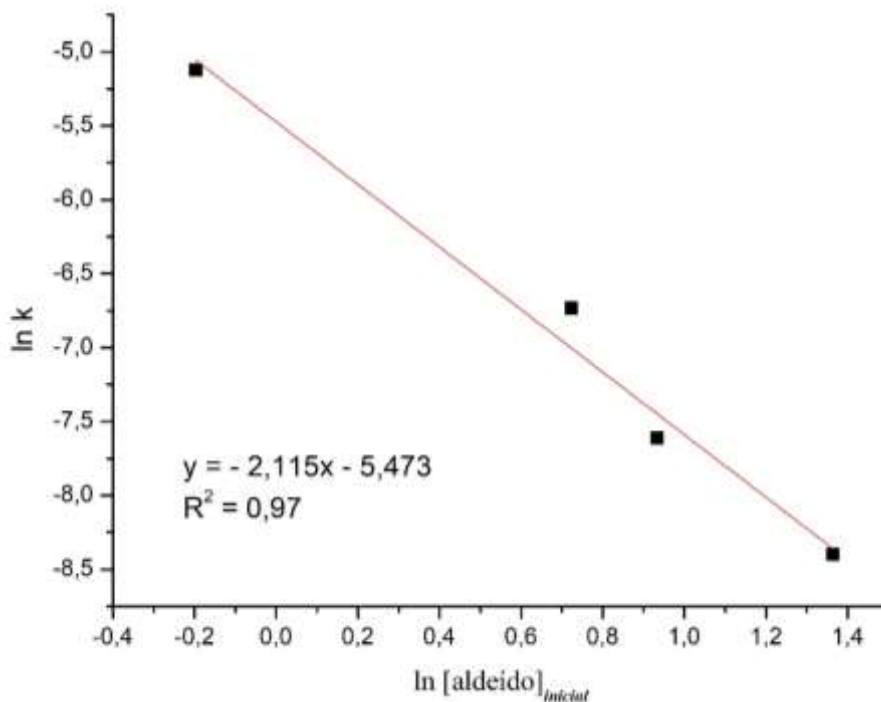


**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

Com a finalidade de corroborar o resultado obtido com o modelo de regressão linear dado pela relação entre a razão  $1/[\text{aldeído}]$  em função do tempo, um gráfico de logaritmo duplo entre o  $\ln$  [coeficiente angular] em função do  $\ln$  [concentração inicial de aldeído] foi construído, figura 8 (Isenegger, Bachle et al., 2016). O resultado obtido,  $R^2 = 0,97$ , ratifica que a reação é de segunda ordem em relação ao aldeído.

O envolvimento de uma segunda molécula de aldeído foi previsto por McQuade (Price, Broadwater et al., 2005; Price, Broadwater et al., 2005), nessa condição o alcóxido formado na etapa de adição aldólica, segundo intermediário zwitteriônico, reage com uma segunda molécula de aldeído formando um ânion hemicetálico que auxilia a transferência de hidrogênio intramolecular através de um estado de transição cíclico de seis membros.

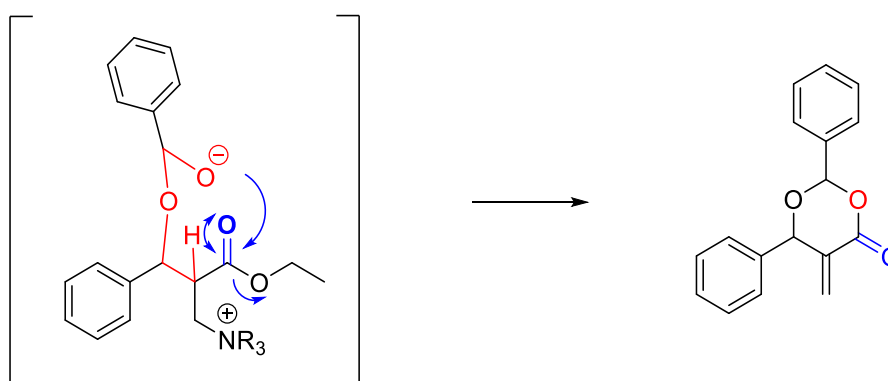
**Figura 8** – Dependência logarítmica dupla da constante da reação em função da concentração inicial de aldeído.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

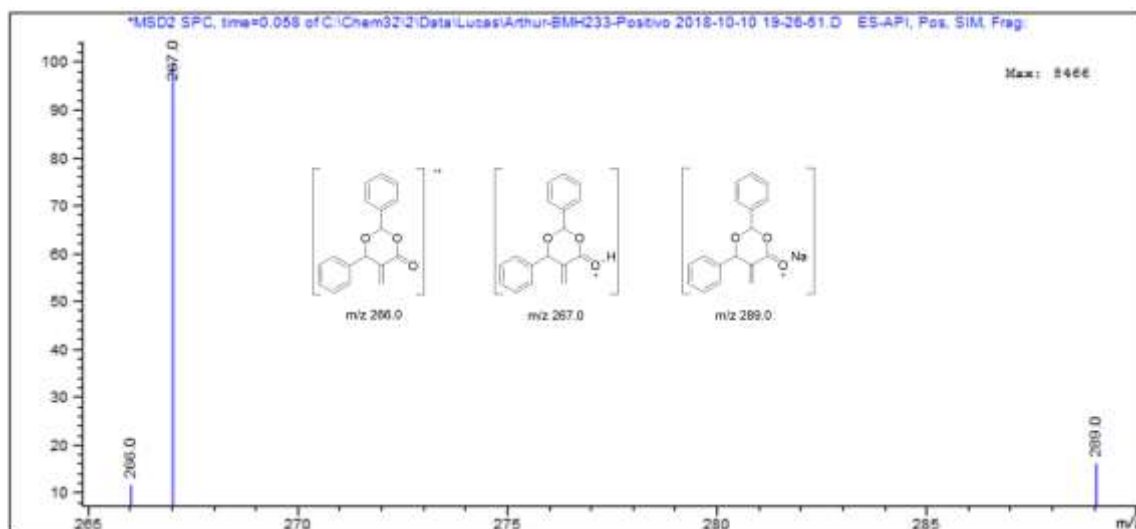
Os subprodutos do meio reacional contendo um equivalente de ácido acético, foram isolados e injetados em um espectrômetro de massas, CE-ESI-QMS. A dioxanona prevista pelo estudo cinético, oriunda do ataque do alcóxido a carbonila do grupamento éster, esquema 7, foi identificada, figura 9.

**Esquema 7** – Resumo do mecanismo da formação da dioxanona a partir do alcóxido oriundo da segunda molécula de aldeído.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 9** – Espectro de massas dos subprodutos formados na reação de MBH quando ácido acético é adicionado ao meio reacional.



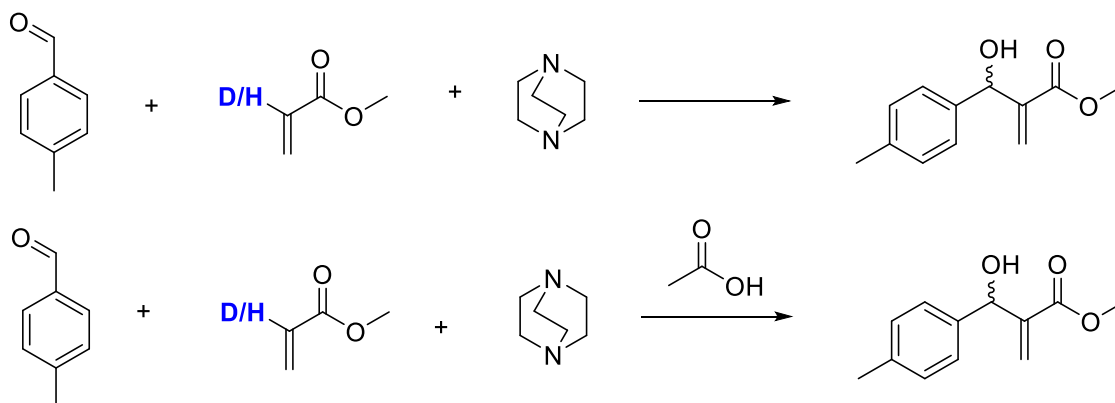
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

A etapa de eliminação na reação de MBH pode ocorrer através de um mecanismo E1cB, em que a carga formada no carbono  $\alpha$  a carbonila é estabilizada por ressonância ou por um mecanismo concertado, E2. Em virtude da presença do ânion hemicetálico, que auxilia a transferência de hidrogênio intramolecular através de um estado de transição cíclico de seis membros, um experimento de efeito isotópico foi elaborado para avaliar o mecanismo da etapa de eliminação no sistema DABCO-ácido acético.

A partir do experimento de efeito isotópico podemos inferir quais ligações estão sendo clivadas, formadas ou re-hibridizadas na etapa determinante da velocidade da reação (Anslyn, Dougherty et al., 2006). Isto posto, quatro reações foram lançadas, esquema 8, e o efeito isotópico foi avaliado tanto para a reação clássica de MBH quanto para o novo sistema estudado.

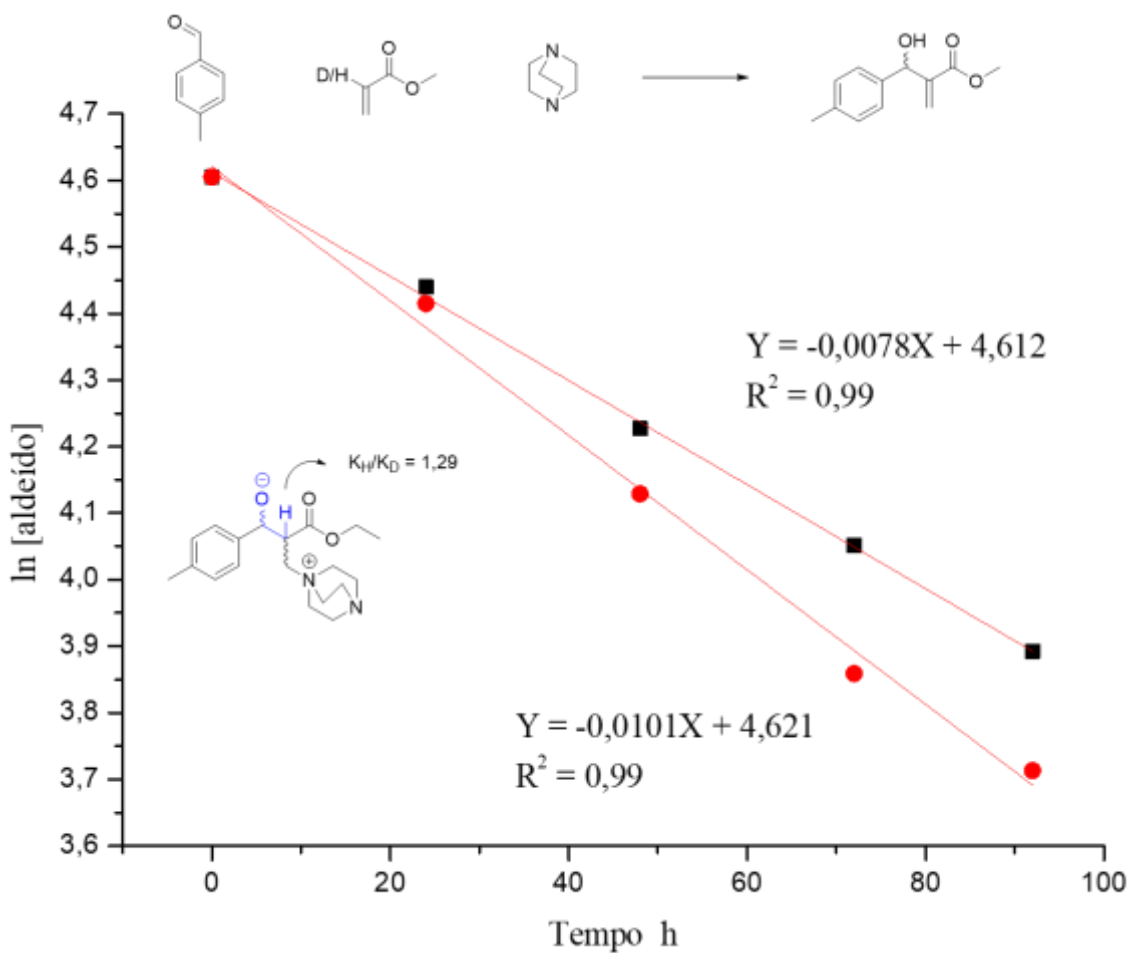
O efeito isotópico observado para a reação clássica de MBH,  $k_H/k_D = 1,29$ , e para a reação de MBH frente ao sistema DABCO-ácido acético,  $k_H/k_D = 1,26$ , é compatível com um efeito secundário  $\beta$ , figuras 10 e 11. Conseqüentemente, a etapa de transferência de hidrogênio, para o sistema DABCO-ácido acético, não está envolvida na etapa determinante da velocidade da reação, visto que, caso a eliminação ocorresse via um mecanismo concertado o efeito isotópico observado seria um efeito primário, já que a clivagem da reação estaria diretamente envolvida na etapa determinante da velocidade da reação.

**Esquema 8** - Estudo do efeito isotópico para a reação clássica de MBH e para o sistema DABCO-ácido acético.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

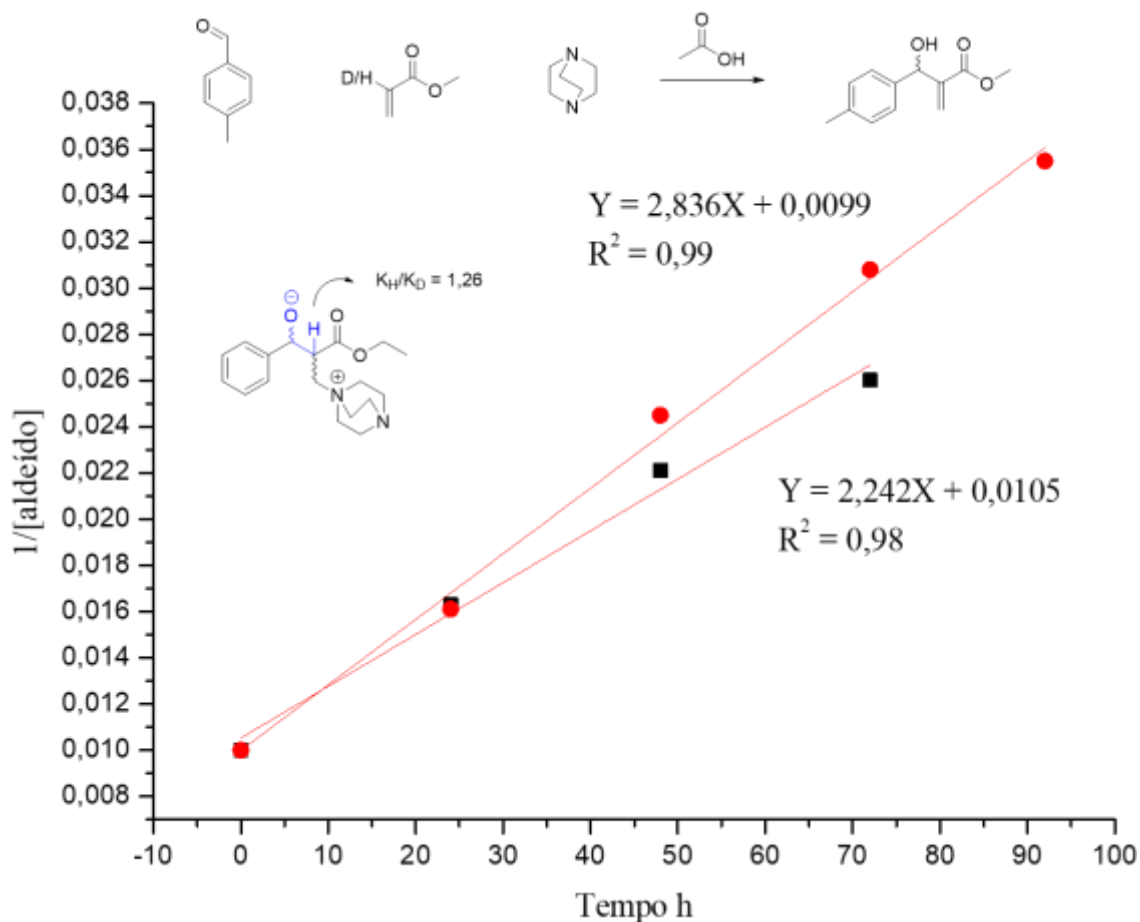
**Figura 10** - Efeito isotópico para a reação clássica de MBH.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.



**Figura 11** - Efeito isotópico para a reação de MBH frente ao sistema DABCO-ácido acético.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

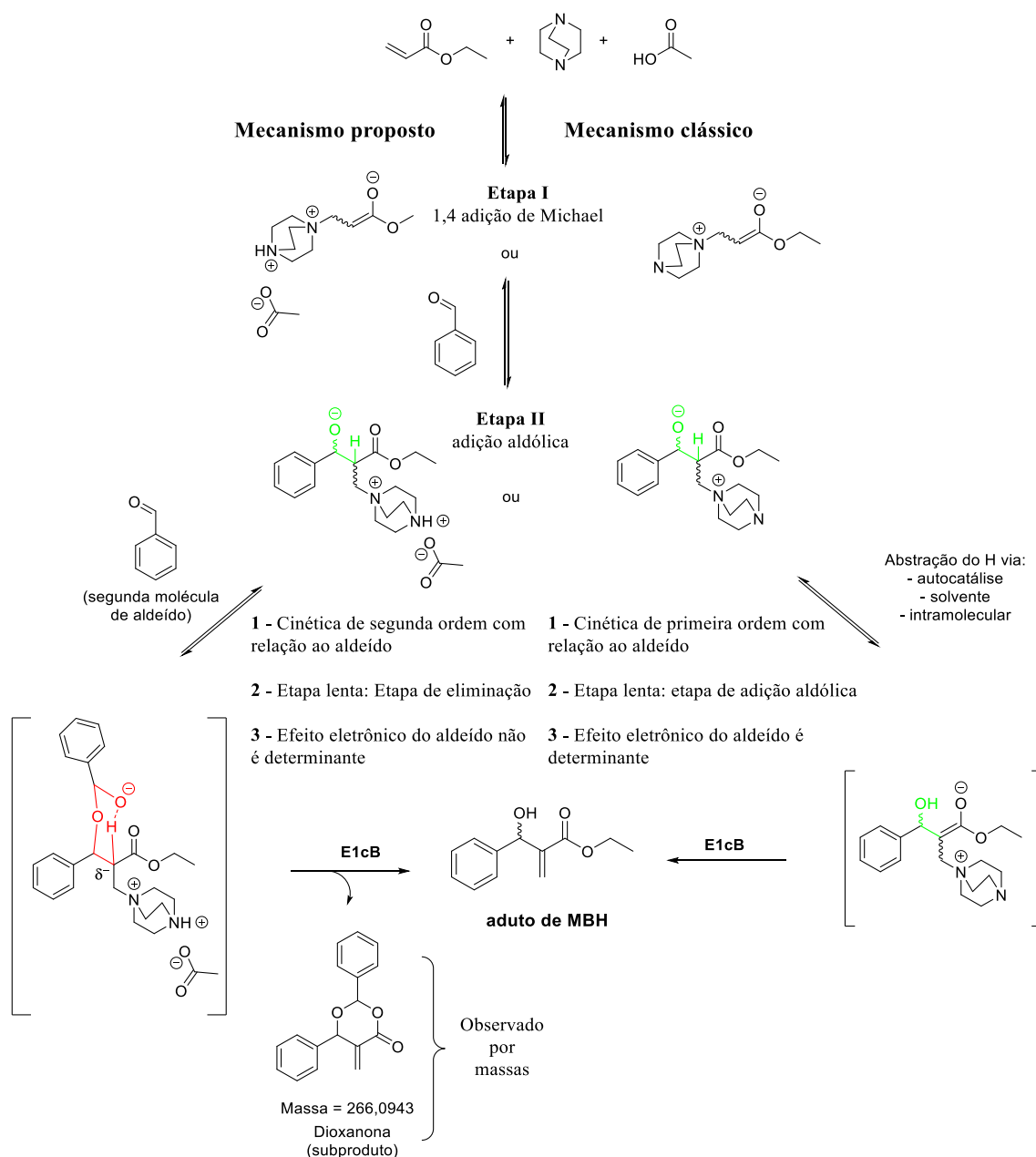
### 3.1.1. Conclusões

A inclusão de um equivalente de ácido acético ao sistema clássico da reação de Morita-Baylis-Hillman mostrou-se como um protocolo universal funcionando tanto com eletrófilos ricos quanto com eletrófilos pobre em elétrons. A investigação por espectroscopia Raman desse sistema não indica um deslocamento da absorção da carbonila do eletrófilo empregado. Portanto, temos que o aumento da velocidade da reação e do rendimento, para eletrófilos ricos em elétrons, não é promovida pela protonação da carbonila do mesmo. Além disso, o uso da espectroscopia Raman também nos permitiu inferir o modo de protonação da base de Lewis empregada, visto que, o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano pode existir em três formas dependendo do pH do meio,  $pK_{a1} = 8,82$  e  $pK_{a2} = 2,97$ . A absorção em  $566 \text{ cm}^{-1}$  característica da deformação angular do

sistema  $H-N^+-C_3$  indica a presença da espécie mono-protonada no meio reacional, o que indica que o ácido acético serve como uma fonte de protons para a protonação da base de Lewis.

A mudança da cinética da reação com relação ao aldeído no sistema estudado, associado a protonação da base de Lewis empregada e a caracterização do subproduto dioxanona nos possibilita afirmar que a etapa de transferência de hidrogênio ocorre via o intermediário cíclico proposto por McQuade, esquema 8.

**Esquema 9-** Proposta do mecanismo da reação de MBH frente a adição de ácido acético.



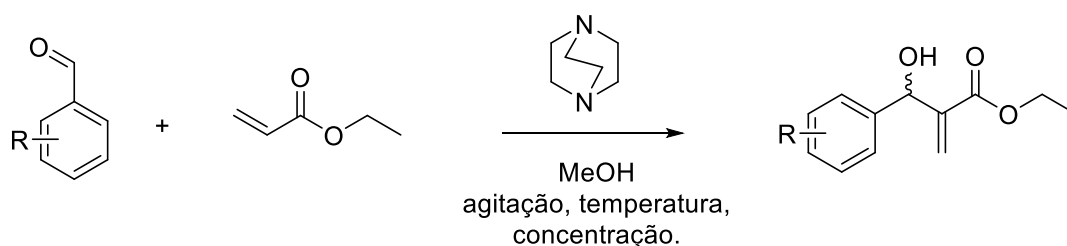
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

O aumento da reatividade de aldeídos ricos em elétrons unido a cinética de segunda ordem com relação ao aldeído e a base de Lewis mono-protonada nos leva a propor que a etapa determinante da velocidade da reação passa a ser a etapa de eliminação e não a etapa de adição aldólica. Consequentemente o efeito eletrônico do aldeído, nessa metodologia, passa a ser pouco expressivo. Os experimentos de efeito isotópico mostram que a eliminação não ocorre de forma concertada, sendo mais provável um mecanismo E1cB.

### 3.2. AVALIAÇÃO DO MECANISMO FRENTE A ADIÇÃO DE METANOL

Orientados pela possibilidade de estabilização da etapa de transferência de hidrogênio, no segundo intermediário zwitteriônico, e visando minimizar os possíveis equilíbrios envolvidos na reação de MBH propomos a adição de uma fonte de hidrogênios no meio, no caso o metanol, para a aceleração da reação. Dessa forma, a otimização das condições reacionais para o sistema estudado foi efetuada, esquema 10.

**Esquema 10** - Otimização da metodologia sintética empregada na reação de MBH.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

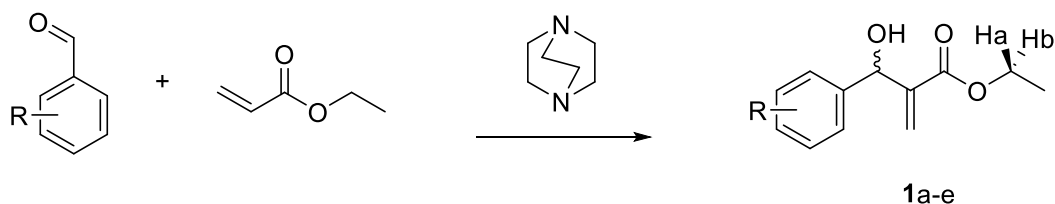
Durante a otimização da metodologia sintética duas condições inesperadas se destacaram: o desenvolvimento de uma multiplicidade distinta no espectro de RMN de <sup>1</sup>H, em determinados adutos de MBH, para os hidrogênios metilênicos diastereotópicos e a obtenção de um produto majoritário contendo a porção éster distinta da do sistema acrílico utilizado como reagente. Tais cenários foram investigados separadamente.

#### 3.2.1. Sistema de spins ABX<sub>3</sub> em adutos de Morita-Baylis-Hilman

O emprego do acrilato de etila, como sistema  $\alpha,\beta$  insaturado na reação de MBH fornece padrões  $\beta$ -hidroxi- $\alpha$ -metileno carbonílico contendo no mínimo um centro estereogênico. Nessa circunstância, o aduto de MBH contém em sua estrutura um grupo metilênico diastereotópico que fornece um padrão de spins específico na ressonância magnética nuclear, classificado como ABX<sub>3</sub>. Entretanto, ao caracterizar o escopo dos adutos de MBH percebemos que dependendo da posição do substituinte ligado ao anel aromático o padrão de linhas do multipletto, referente aos hidrogênios metilênicos, variava entre quarteto, dupletto de quarteto e um multipletto simétrico.

As características destacadas indicam um possível efeito do substituinte na densidade eletrônica dos hidrogênios metilênicos, posto que, à primeira vista, quanto maior o volume do grupo, *orto* ao anel aromático, mais próximo de um padrão de spins ABX<sub>3</sub> completamente resolvido o sistema se revelava, tabela 2.

**Tabela 2** – Deslocamento químico e multiplicidade dos hidrogênios metilênicos H<sub>A</sub> e H<sub>B</sub> nos adutos de Morita – Baylis – Hillman.



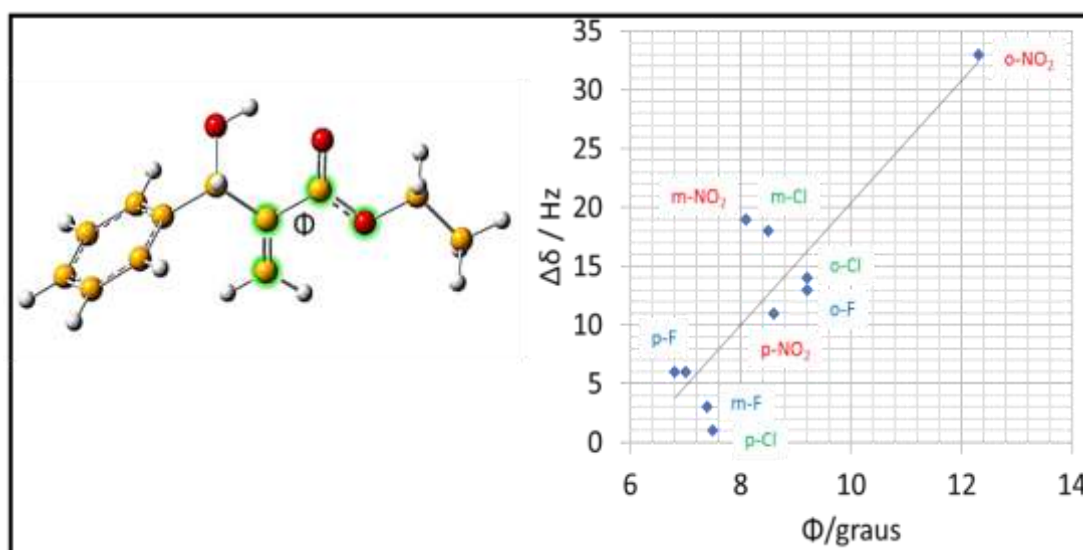
Produto	R	Solvente	Multiplicidade	$\Delta\delta_{\text{Ha-Hb}}$	Rendimento
1a	H	CDCl <sub>3</sub>	q	0 Hz	25
1b	<i>o</i> -(NO <sub>2</sub> )	CDCl <sub>3</sub>	m	**	97
		MeOD	m	**	
		C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	2dq	26,5	
		DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	2dq	16,5	
		CD <sub>3</sub> COOD- <i>d</i> <sub>4</sub>	2dq	17	
1c	<i>m</i> -(NO <sub>2</sub> )	CDCl <sub>3</sub>	q	0 Hz	98
1d	<i>p</i> -(NO <sub>2</sub> )	CDCl <sub>3</sub>	q	0 Hz	98
1e	<i>o</i> -(Cl)	CDCl <sub>3</sub>	dq	**	90
1f	<i>m</i> -(Cl)	CDCl <sub>3</sub>	q	0 Hz	92
1g	<i>p</i> -(Cl)	CDCl <sub>3</sub>	q	0 Hz	96
1h	<i>o</i> -(F)	CDCl <sub>3</sub>	q	0 Hz	88
1i	<i>p</i> -(F)	CDCl <sub>3</sub>	q	0 Hz	70
1j	m(OMe) <i>o</i> -(Br)	CDCl <sub>3</sub>	dq	**	80
1l	<i>p</i> -(Br)	CDCl <sub>3</sub>	q	0 Hz	97

\*\*  $\delta_{\text{Ha}}$  e  $\delta_{\text{Hb}}$  não podem ser calculados; q – quarteto; dq – dupletto de quarteto.

Com base nessas observações, tentamos estabelecer uma relação estrutura versus propriedade objetivando a elaboração de um modelo capaz de prever a blindagem dos hidrogênios metilênicos diastereotópicos e, por consequência, prever a diferença no deslocamento químico entre os núcleos, figura 12.

O ângulo de torção  $\Phi$  é um possível parâmetro estrutural de correlação entre os substituintes ligados ao anel aromático e os hidrogênios metilênicos diastereotópicos. Todavia, ao inserir os pontos, referentes as correlações dos diferentes adutos de MBH sintetizados, não foi possível estabelecer uma linha de tendências capaz de relacionar a posição dos substituintes com o deslocamento diastereotópicos.

**Figura 12** - Relação estrutura – propriedade dos adutos de MBH. O ângulo de torção  $\Phi$ , destacado em verde, correlaciona os hidrogênios metilênicos diastereotópicos com os substituintes do anel aromático.



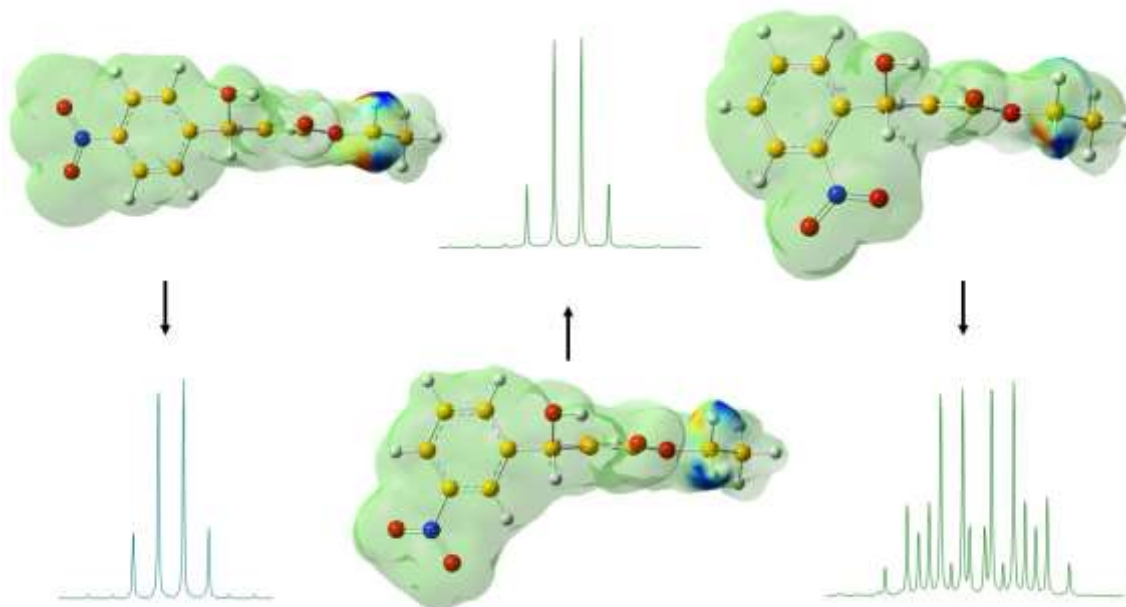
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

Ainda que não exista um modelo, o cálculo da blindagem dos hidrogênios metilênicos para os derivados *nitro* substituídos (compostos **1b**, **1c** e **1d**) ilustra a condição necessária para a resolução de um padrão de spins ABX<sub>3</sub>, figura 13. Quanto maior for a diferença entre a blindagem experienciada por H<sub>A</sub> e H<sub>B</sub>, composto **1b**, mais facilmente a multiplicidade do sistema será completamente resolvida, posto que, o valor da constante de acoplamento  $J_{A,B}$  é pré-determinada.

A atribuição correta do sistema de spins ABX<sub>3</sub> requer que todas as 16 linhas do sinal estejam resolvidas. Nessa condição é possível a extração tanto das constantes de acoplamento geminal e vicinal quanto o deslocamento químico dos hidrogênios H<sub>A</sub> e H<sub>B</sub>. A sobreposição das linhas em um sistema de spins ABX<sub>3</sub>, oriundo de um grupamento etila em moléculas quirais, é muito provável. Isso porque  $J_{A,B} = -11$  Hz é quase duas vezes maior, em módulo, que  $J_{A,X} = 7,1$  Hz. Em vista disso, dependendo do deslocamento diastereotópico entre H<sub>A</sub> e H<sub>B</sub>, que deriva da densidade eletrônica experimentada pelos núcleos, o sinal pode ser erroneamente identificado. Entre as situações mais comuns temos a atribuição dos hidrogênios metilênicos como quartetos (quando,  $\Delta\delta_{H_a-H_b} = 0$  Hz) ou duplete de quartetos (quando,  $\Delta\delta_{H_a-H_b} = 6$  Hz). Por conseguinte, no esforço de impedir a ressonância dos hidrogênios na mesma frequência do espectro, impossibilitando a sobreposição das linhas do sistema de spins, e viabilizar sua correta identificação, o

espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , do aduto de MBH **1b**, foi adquirido em diferentes solventes e temperaturas.

**Figura 13** - Mapa de densidade eletrônica dos hidrogênios metilênicos diastereotópicos para os adutos de MBH o-nitro (**1b**), m-nitro (**1c**) e p-nitro (**1d**). O contorno vermelho indica a desblindagem do núcleo, enquanto que o azul indica a blindagem.



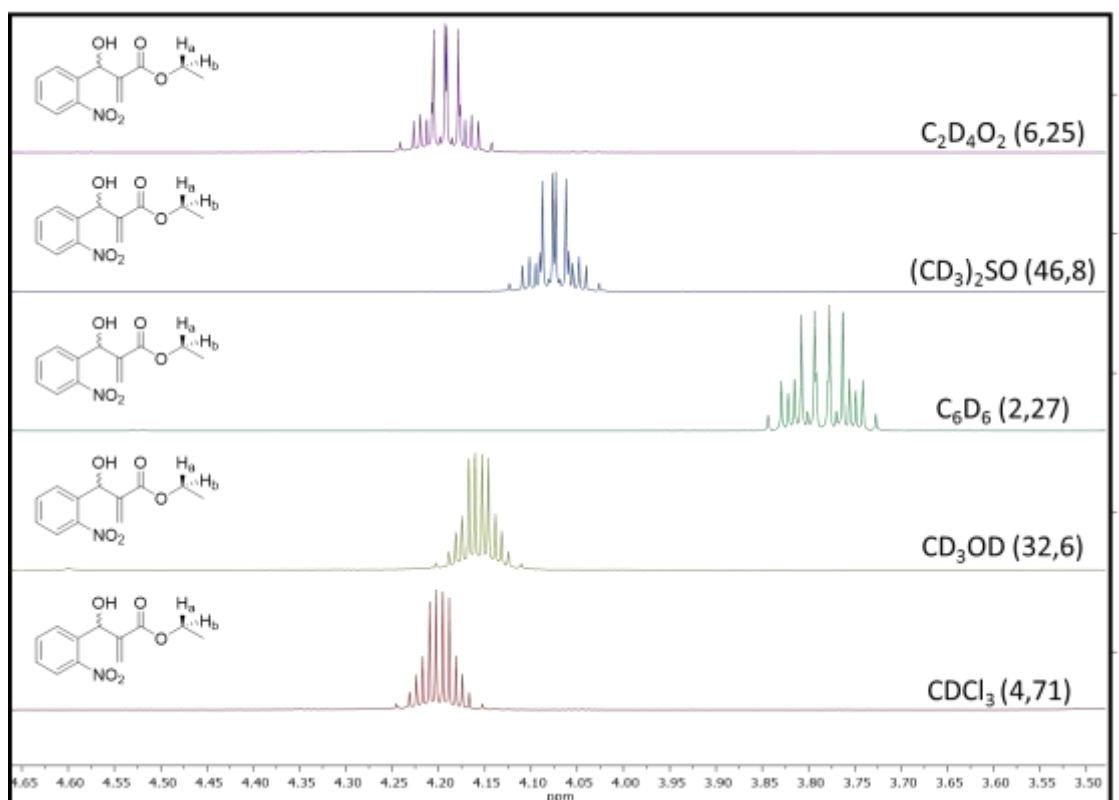
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

O deslocamento químico observado em um experimento de RMN não depende apenas da estrutura a ser analisada, mas também das interações dessa com o solvente empregado. Portanto, a magnitude do deslocamento químico induzido pelo solvente, pode ser da ordem de décimos de ppm (Pavia, Lampman et al., 2008) que quando convertido em Hertz pode ser o suficiente para resolver o sistema de spins de segunda ordem, figura 14.

As propriedades intrínsecas dos solventes, especialmente polaridade e anisotropia, devem ser levadas em consideração ao se escolher um solvente para promover o deslocamento induzido na ressonância magnética nuclear. Caso o solvente selecionado seja polar (como nos espectros 1 –  $\text{CDCl}_3$ , 2 –  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 4 –  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , e 5 –  $\text{C}_2\text{D}_4\text{O}_2$  da figura 14) fortes interações dipolo-dipolo com o soluto serão as responsáveis pelo deslocamento induzido observado, especialmente se a molécula analisada também apresentar ligações polares. Ainda que nos espectros obtidos verificou-se uma mudança do aspecto do sinal de RMN, não foi possível estabelecer uma correlação linear entre a constante dielétrica do meio e a diferença de deslocamento químico,  $\Delta\delta$ , dos hidrogênios

metilênicos do sistema ABX<sub>3</sub>. Uma segunda possibilidade para a indução do deslocamento é o uso de solventes que apresentam anisotropia diamagnética (como o espectro 3 – C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> da figura 14) já que a interação entre o campo anisotrópico criado pelo solvente e o soluto fornece variações significativas de deslocamento.

**Figura 14** - Variação do deslocamento químico dos hidrogênios metilênicos diastereotópicos em: 1 – CDCl<sub>3</sub> (4,71), 2 – CD<sub>3</sub>OD (32,6), 3 – C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> (2,27), 4 – (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO (46,8) e 5 – C<sub>2</sub>D<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (6,25). Os valores da constante dielétrica do meio estão destacados entre parênteses.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

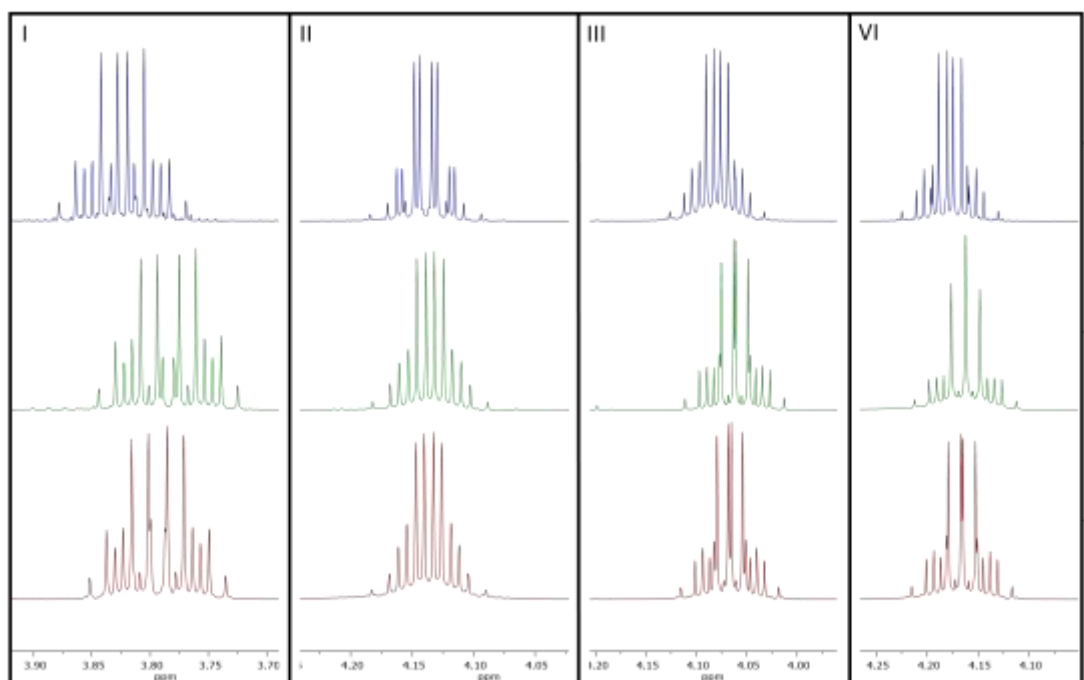
Em uma abordagem complementar, a influência da temperatura no deslocamento químico dos hidrogênios H<sub>A</sub> e H<sub>B</sub> foi avaliada, em diferentes solventes, figura 15.

A alteração da temperatura causa, no composto estudado, uma variação da população dos estados conformacionalmente acessíveis. Visto que o deslocamento químico de cada núcleo também varia de acordo com a conformação adotada, a temperatura influenciará diretamente o espectro de RMN de <sup>1</sup>H. Como resultado, o deslocamento químico observado representará a média ponderada dos deslocamentos de cada conformação.



A indução do deslocamento químico, dos hidrogênios metilênicos, tanto por diferença de temperatura quanto por mudança da característica do solvente deuterado, permitiu a obtenção de um espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de um sistema de spins  $\text{ABX}_3$  completamente desenvolvido. O melhor resultado obtido foi com benzeno deuterado a  $17^\circ\text{C}$ , logo podemos utilizar este espectro para ilustrar a correta caracterização desse sistema de spins fortemente acoplado.

**Figura 15** - Influência da temperatura (1-  $25^\circ\text{C}$ , 2 -  $17^\circ\text{C}$  e 3 -  $50^\circ\text{C}$ ), em diferentes solventes, no deslocamento químico dos hidrogênios metilênicos do sistema de spins  $\text{ABX}_3$ . I -  $\text{C}_6\text{D}_6$  (2,27), II -  $\text{CD}_3\text{OD}$  (32,6), III -  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  (46,8) e IV -  $\text{C}_2\text{D}_4\text{O}_2$  (6,25).



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

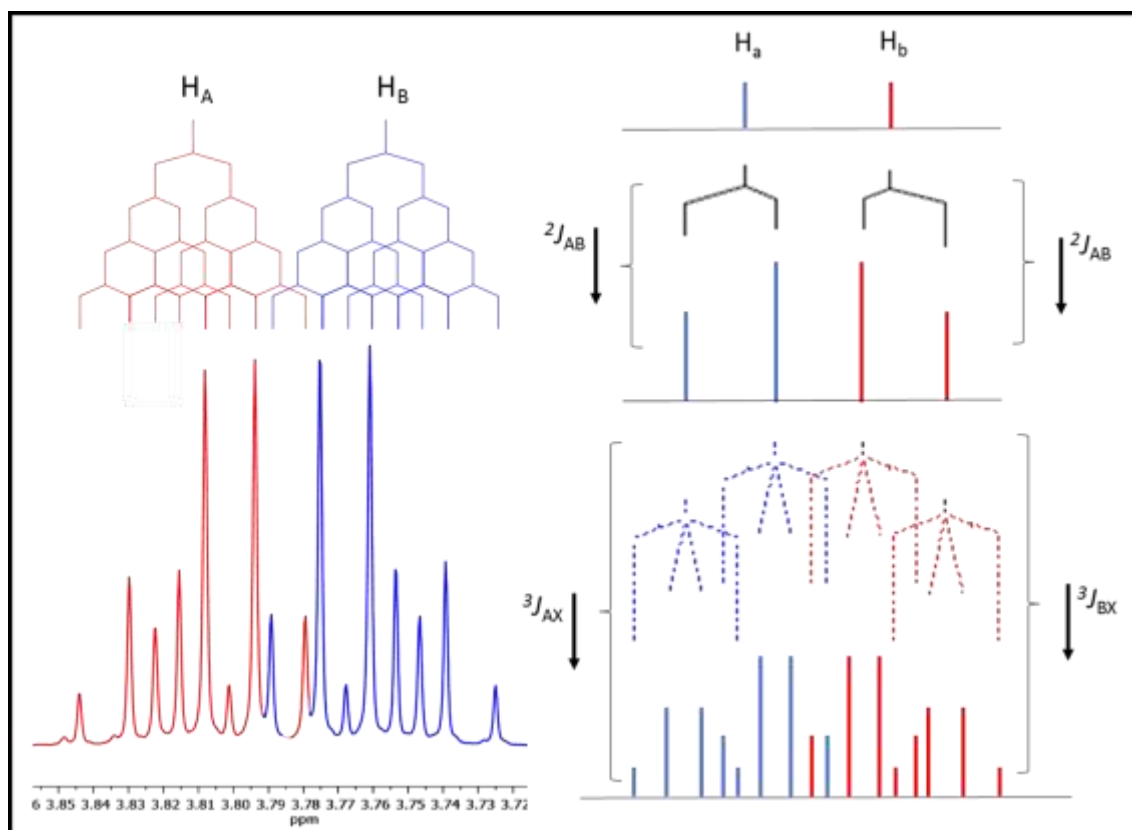
Um sistema é dito fortemente acoplado quando a razão entre o deslocamento químico,  $\Delta\delta$ , e a constante de acoplamento,  $J$ , dos núcleos é menor que 5. Nessa situação, efeitos de segunda ordem começam a se manifestar no espectro de RMN, resultado do surgimento de níveis de energia degenerados ou quase-degenerados, o que torna a análise do espectro mais complexa quando comparado aos espectros de RMN fracamente acoplados (Levitt, 2001).

O sistema estudado, na condição descrita, apresenta os hidrogênios  $\text{H}_A$  e  $\text{H}_B$  apropriadamente separados de forma que o multipletto pode ser resolvido tanto por uma abordagem aproximada, em que o sistema de spins é tratado como um multipletto de

primeira ordem  $AMX_3$ , figura 16, ou em uma abordagem exata na qual o sistema de spins é tratado como um multipletto de segunda ordem,  $ABX_3$ , figuras 17.

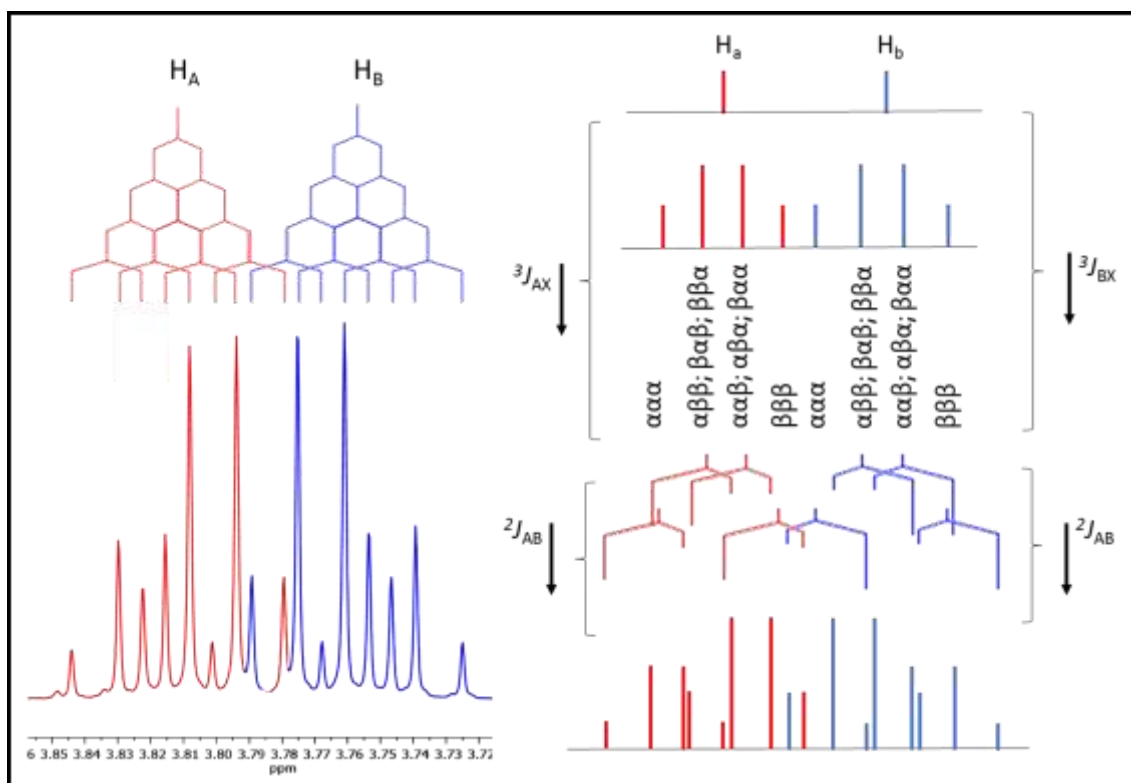
Na abordagem aproximada, o sistema de 4 spins,  $AMX_3$ , é decomposto em um dupletto não binominal, devido à presença do efeito teto, por meio do acoplamento  $^2J_{AB}$ . A magnitude dessa constante de acoplamento é da ordem de +11Hz. Cada linha do dupletto formado é então subdividido em um quarteto de intensidade 1:3:3:1 em virtude do acoplamento  $^3J_{AX}$ . A magnitude do acoplamento vicinal é da ordem de +7Hz. Por fim, o sinal obtido para um dos hidrogênios diastereotópico é um dupletto de quartetos, figura 16. Já na resolução exata, ao tratarmos o sistema como um padrão  $ABX_3$  estabelecemos que o valor da constante de acoplamento geminal,  $^2J_{AB}$ , é da ordem de -11Hz. Conseqüentemente a construção do diagrama de árvore inicia-se com o acoplamento vicinal entre hidrogênios X, fornecendo o quarteto de intensidades 1:3:3:1. Em seguida, cada linha deste quarteto é dividida em um dupletto, não binomial, através do acoplamento geminal, figura 17.

**Figura 16** – Abordagem aproximada para resolução do sistema de spins.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 17** - Abordagem exata para a resolução do sistema de spins.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

A aparência final do espectro é a mesma o que se altera é o rigor com que se analisa o sistema. Em alguns casos essa mudança por implicar em uma diferença nos valores encontrados para deslocamento químico e constante de acoplamento. No caso examinado os valores de deslocamento químico obtidos, para ambos os métodos, foram de 3,81 e 3,76 ppm para  $H_A$  e  $H_B$  respectivamente. Já as constantes de acoplamento foram de ordem de  $|^2J_{AB}| = 10.8\text{Hz}$  e  $|^3J_{AX}| = 7.1\text{Hz} = |^3J_{BX}|$ .

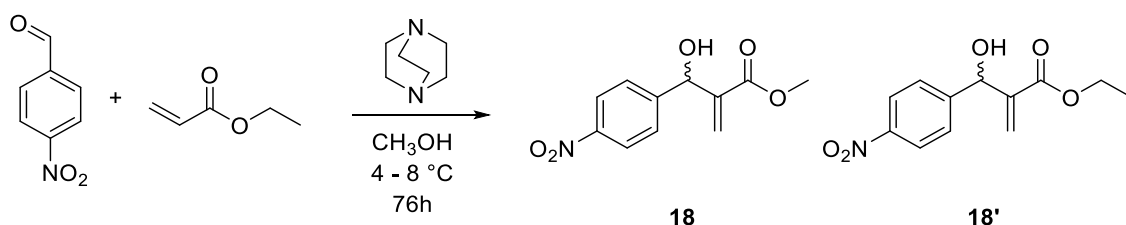
### 3.2.2. A reação de transesterificação: de um sistema $ABX_3$ para um simpleto.

O aumento da velocidade da reação em solventes prótico, como água (Aggarwal, Dean et al., 2002) e álcoois (de Souza, Pereira et al., 2008), na transformação de Morita-Baylis-Hillman pode originar inconvenientes quando acrilatos são empregados como alquenos ativados devido a possibilidade de reações laterais. Esse efeito é mais pronunciado quando o sistema acrílico encontra-se ancorado em um suporte sólido

(Räcker, Döring et al., 2000) devido a possibilidade de hidrólise ou transesterificação do ester. Conseqüentemente, o estudo sistemático da reação de Morita-Baylis-Hillman em seqüência da reação de transesterificação pode fornecer algum esclarecimento sob o mecanismo completo da reação.

Isto posto, um conjunto de condições experimentais foram avaliadas através da modificação das proporções de DABCO, acrilato de etila e metanol com o propósito de mensurar a influência no processo de transesterificação “one-pot” a reação de MBH. A reação entre o 4-nitrobenzaldeído e o acrilato de etila foi escolhida como modelo para estabelecer a melhor condição de reação, tabela 3.

**Tabela 3** – Influência do DABCO, acrilato de etila e metanol na reação de transesterificação, tabela de otimização.



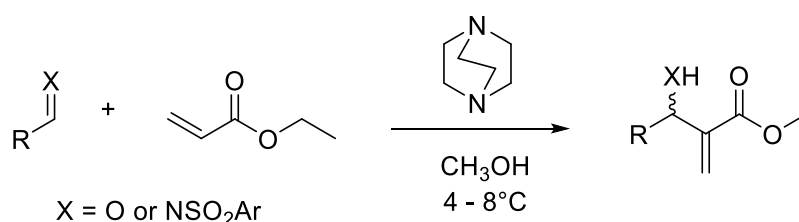
Entrada	DABCO (eq)	Acrilato de etila (eq)	Aldeído (eq)	MeOH (eq)	Proporção 18/18' <sup>1</sup>
1	1	10	1	63	6.8/1
2	2	10	1	63	4.1/1
3	3	10	1	63	2.6/1
4	1	5	1	63	3.8/1
6	1	15	1	63	4.2/1
7	1	10	1	10.5	0.1/1
8	1	10	1	21	0.8/1

1 – A proporção observada, obtida através da análise do bruto de reação por RMN de <sup>1</sup>H, correlaciona o aduto de MBH contendo o ester metílico x o aduto de MBH contendo o ester etílico.

A metodologia de síntese otimizada para obtenção do produto de transesterificação com metanol envolve a reação de 1 equivalente do eletrófilo com 10 equivalentes de acrilato de etila na presença de 1 equivalente de DABCO e um excesso (63 equivalentes) de metanol. O meio reacional é mantido entre 4-8°C por 76h.

Estabelecida a condição de reação, uma série de eletrófilos, envolvendo aldeídos e iminas, foram testados. Para todos os pontos o processo de transesterificação “one-pot” a reação de MBH ocorreu, fornecendo os produtos em rendimentos moderados, tabela 4.

**Tabela 4** – Escopo da reação de transesterificação frente a eletrófilos<sup>1</sup>.



Produto	Eletrófilo	Tempo (h)	Rendimento (%)
19a	4-Nitrobenzaldeído	76	70
19b	3-Nitrobenzaldeído	76	69
19c	2-Nitrobenzaldeído	76	70
19d	2-Clorobenzaldeído	76	45
19e	4-Clorobenzaldeído	76	43
19f	4-Bromobenzaldeído	76	49
19g	2-Fluorobenzaldeído	76	47
19h	4-Metilbenzaldeído	76	30
19i	Cinamaldeído	76	30
19j	4-Metoxibenzaldeído	76	7
19l	2-Furaldeído	76	25
19k	( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-clorobenzilideno)-4-metilbenzenosulfonamida	76	13
19l	Pentanal	720	10

<sup>1</sup> – A reação foi realizada utilizando 1 equivalente de eletrófilo com 10 equivalentes de acrilato de etila na presença de 1 equivalente de DABCO e 63 equivalentes de metanol.

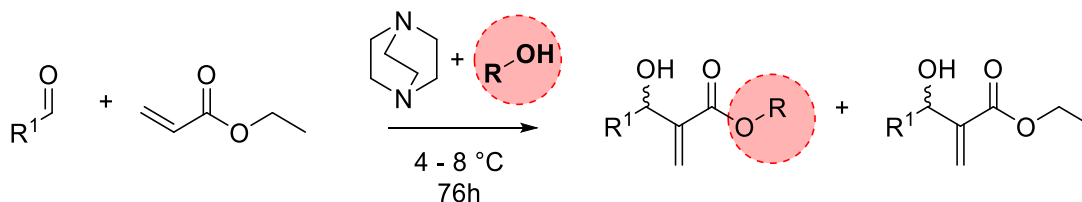
Observando a tabela 4, nota-se que os eletrófilos contendo grupos retiradores de elétrons (produtos **19a** – **19g**) fornecem melhores rendimentos, ao passo que a presença de grupos doadores ou aldeídos alifáticos (produtos **19h** – **19l**) são mais relutantes na formação dos adutos de MBH. O resultado obtido encontra-se de acordo com o mecanismo proposto para a reação, já que quanto menor a densidade eletrônica na carbonila do eletrófilo mais favorecida é a etapa de adição aldólica.

Com base na reação proposta, um segundo escopo foi idealizado, de maneira que a natureza da reação de transesterificação pudesse ser investigada. Assim, nucleófilos com diferentes características foram testados, tabela 5.

Ao passo que o escopo dos eletrófilos mostrou-se extenso, a avaliação dos nucleófilos destacou uma limitação da reação “*one-pot*” de transesterificação, visto que apenas dois pontos do escopo (entradas 2 e 3 da tabela 4) reagiram. Nessa situação é pertinente investigarmos o meio reacional para tentarmos obter alguma informação referente ao mecanismo da reação. Isto posto, a avaliação da reatividade dos diferentes

nucleófilos foi efetuada através da análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do bruto de reação (figura 18) e dos cromatogramas de GC-MS, figura 19.

**Tabela 5** - Escopo da reação de transesterificação frente a nucleófilos<sup>1</sup>.



Entrada	Nucleófilo	Tempo	Rendimento
1	Isopropanol	76h	***
2	Metanol	76h	70
3	Deuterometanol	76h	50
4	2,2,2-trifluoroetanol	76h	***
5	Fenol	76h	***
6	Furfurol	76h	***

1 – A reação foi realizada utilizando 1 equivalente de eletrófilo com 10 equivalentes de acrilato de etila na presença de 1 equivalente de DABCO e 63 equivalentes do respectivo nucleófilo. \*\*\* Não se observou o produto de transesterificação com os nucleófilos empregados.

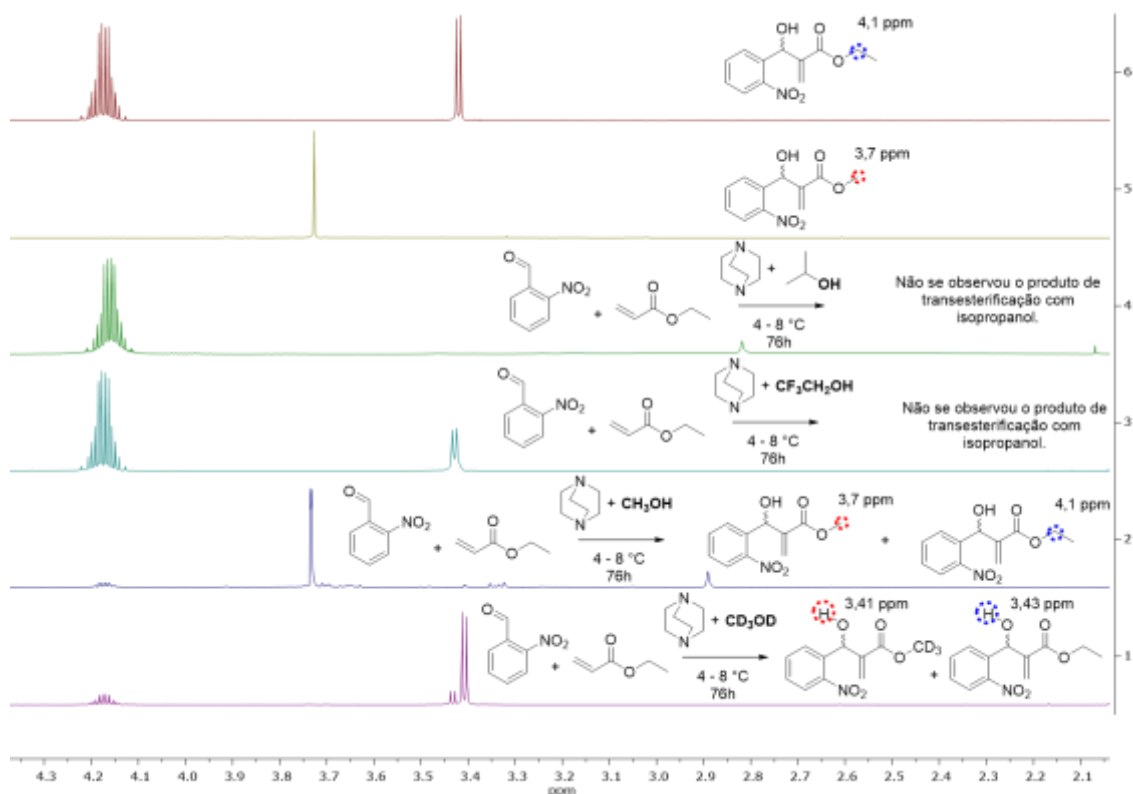
Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do bruto de reação, figura 18 entradas 4 e 5, indicam que tanto o isopropanol quanto o 2,2,2-trifluoroetanol funcionam apenas como solvente da reação, visto que não observamos nenhum sinal referente aos produtos esperados de transesterificação. Nas entradas 1 e 2 podemos identificar nitidamente a ocorrência da reação de transesterificação através do duplete em  $\delta$  3,41, referente ao hidrogênio da hidroxila do aduto transesterificado, e do simpleto em  $\delta$  3,70, referente aos hidrogênios metílicos do grupo ester.

O bruto das reações com fenol e furfurol (entradas 5 e 6 da tabela 4) foram analisados por GC-MS, em virtude da elevada intensidade das absorções desses nucleófilo na RMN de  $^1\text{H}$ , visto que são empregados em excesso na reação.

Os cromatogramas obtidos, figura 19, indicam que os nucleófilos adicionados no meio reacional também funcionam apenas como aditivos e/ou solvente da reação. O fato da reação “one-pot” de transesterificação/MBH funcionar apenas com metanol sugere um efeito de natureza estérea governando a reatividade do processo.

Influenciado pelos resultados obtidos, um experimento controle foi preparado com a finalidade de investigar o comportamento da reação de transesterificação em presença de um segundo nucleófilo não reativo, figura 20.

**Figura 18** - Análise do bruto de reação via RMN de  $^1\text{H}$  para os álcoois de cadeia curta.

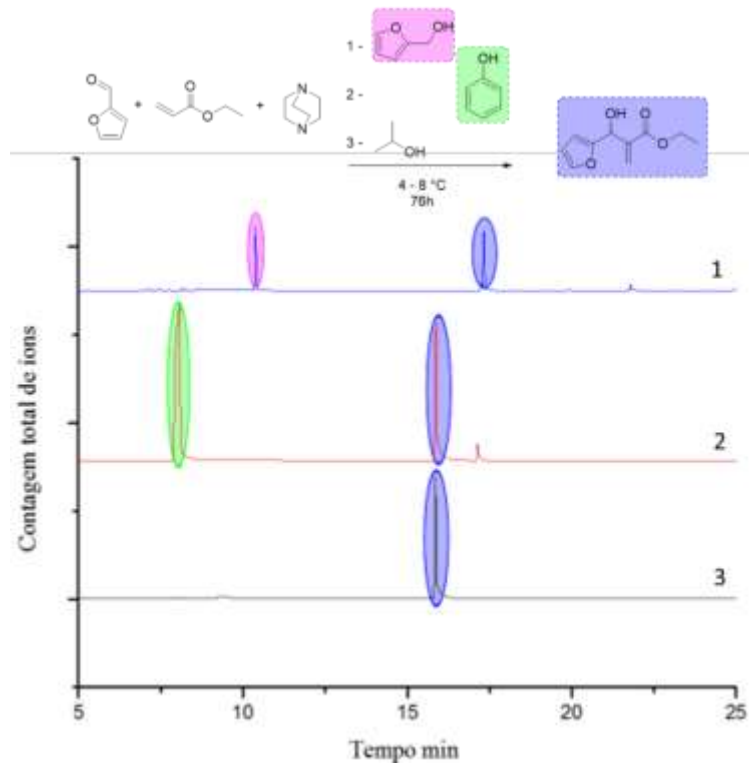


**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

Os cromatogramas obtidos, para as três reações do experimento controle, evidenciam o envolvimento de espécies básicas no processo “one-pot” de transesterificação. Tal alegação pode ser feita devido a inversão da proporção entre os adutos de MBH obtidos quando colocamos um aditivo que serve como uma fonte de hidrogênios, entrada 2 da figura 20.

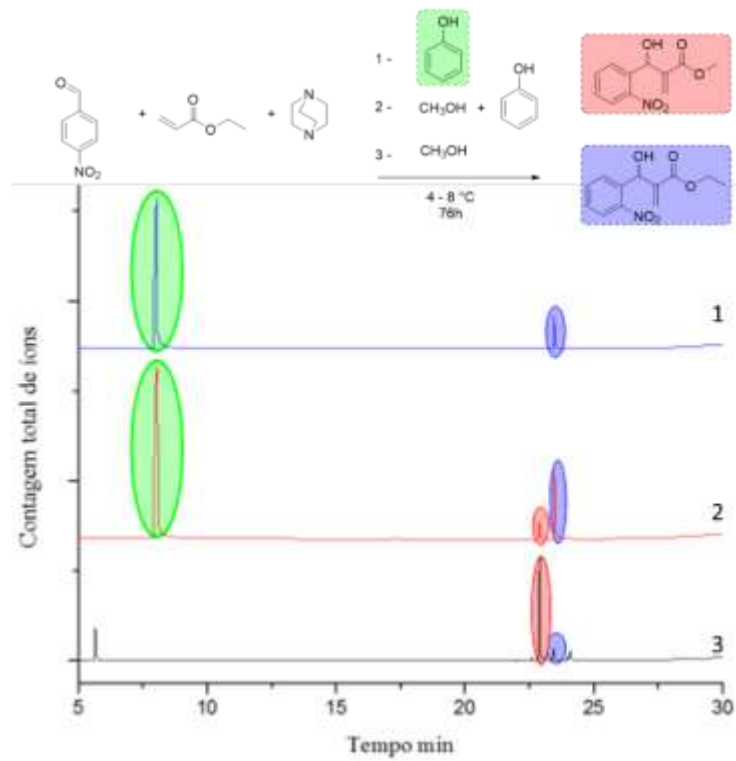
Em uma abordagem complementar, a possibilidade da reação de transesterificação ocorrer diretamente devido ao ataque do ânion metóxido, presente em solução, a carbonila do éster no aduto de MBH foi investigada. Tampões de sais inorgânicos foram empregados para reproduzir o pH aparente da solução de DABCO em metanol. O resultado foi avaliado através da análise por RMN de  $^1\text{H}$  do bruto de reação. Os dados estão resumidos na tabela 6. Com o resultado obtido podemos estabelecer que o ataque direto do ânion metóxido à carbonila do éster não ocorre.

**Figura 19** - Avaliação do escopo dos álcoois via GC-MS.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

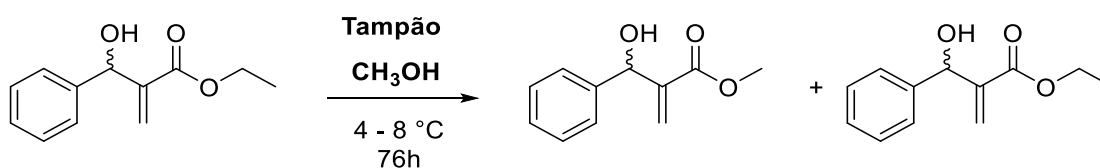
**Figura 20** - Avaliação da reação “one-pot” de transesterificação frente a aditivos não reativos.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.



**Tabela 6** - Avaliação da reação de transesterificação em meio tamponado.



Entrada	Tampão	Concentração (mmol)	pH aparente	Resultado
1	DABCO:H <sub>2</sub> O	0,1mmol	10,98	1,0/0,4
2	Na <sub>2</sub> B <sub>4</sub> O <sub>7</sub> .10H <sub>2</sub> O	1,0mmol	9,92	**
3	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> /Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	1,0mmol	9,90	**
4	NaHCO <sub>3</sub> /Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,0mmol	12,43	**
5	HOAc/NaOAc	1,0mmol	6,90	**

\*\* Não ocorreu o processo de transesterificação.

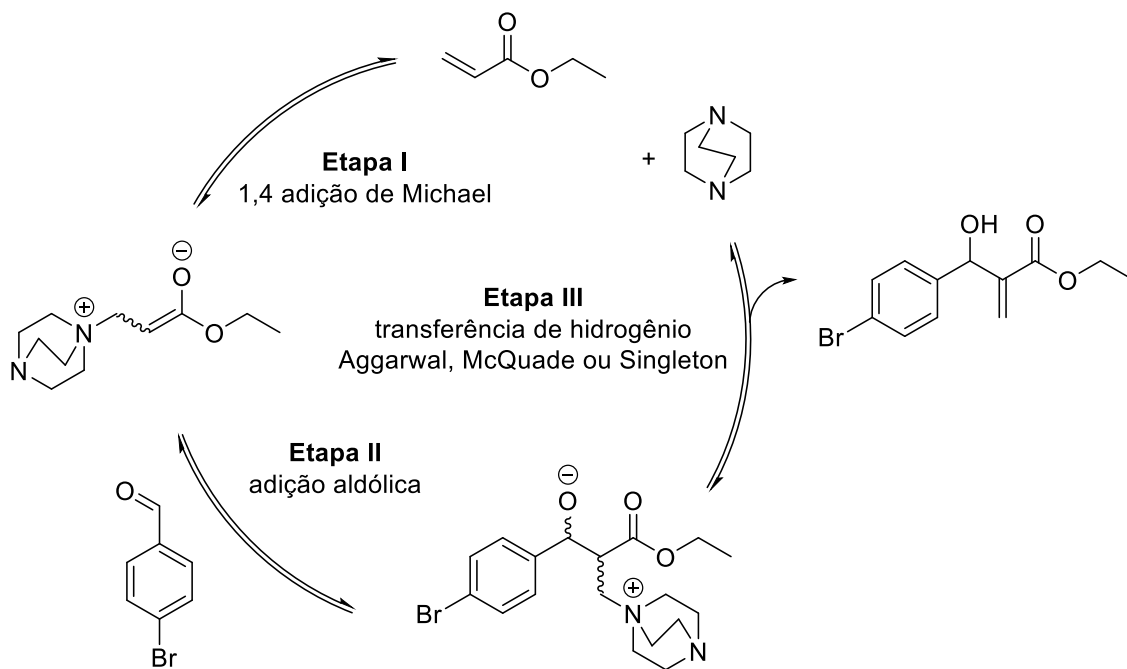
À vista disso, com o intuito de melhor entender o mecanismo da reação “one pot” de transesterificação/MBH, experimentos de monitoramento por ESI(+)-MS(/MS) foram efetuados. Inicialmente, a reação convencional de MBH foi monitorada com a finalidade de estabelecer o padrão de íons detectados. Optamos pelo emprego do 4-bromobenzaldeído como eletrófilo devido ao padrão isotópico do átomo de bromo que servem de marcadores para os intermediários presentes no ciclo catalítico, esquema 11. Alíquotas do meio reacional, após 24h, foram tomadas, diluídas em acetonitrila e injetadas diretamente na fonte de ESI. O espectro de ESI(+)-MS do meio reacional revela intermediários catiônicos diretamente relacionados com o ciclo catalítico da reação de MBH, figura 21.

Estabelecido os parâmetros de análise por ESI(+)-MS com a reação convencional de MBH, a reação “one-pot” de transesterificação/MBH promovida por metanol foi investigada. O espectro de ESI(+)-MS da reação exibe um novo íon de  $m/z$  199. A presença desse novo intermediário pode ser atribuída um novo sistema acrílico ativado proveniente do acrilato de metila, figura 22.

A interceptação do intermediário catiônico de  $m/z$  199 exemplifica o complexo equilíbrio envolvido na reação de MBH quando solventes prótico são usados, o que fornece sólidas evidências de que a reação de transesterificação ocorra no sistema acrílico.

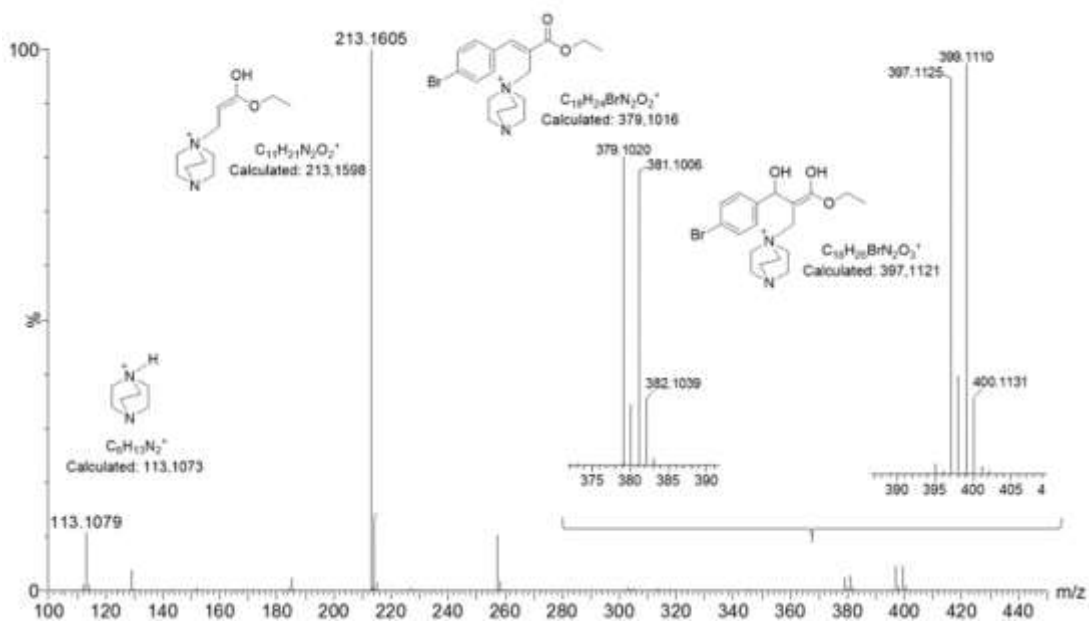
Ainda que os dados obtidos, por ESI(+)-MS, apontem para o processo de transesterificação ocorrendo no sistema acrílico, a estabilidade dos adutos de MBH também foram examinadas.

**Esquema 11** - Ciclo catalítico para a reação de MBH empregando 4-bromobenzaldeído como eletrófilo e acrilato de etila como alceno ativado.



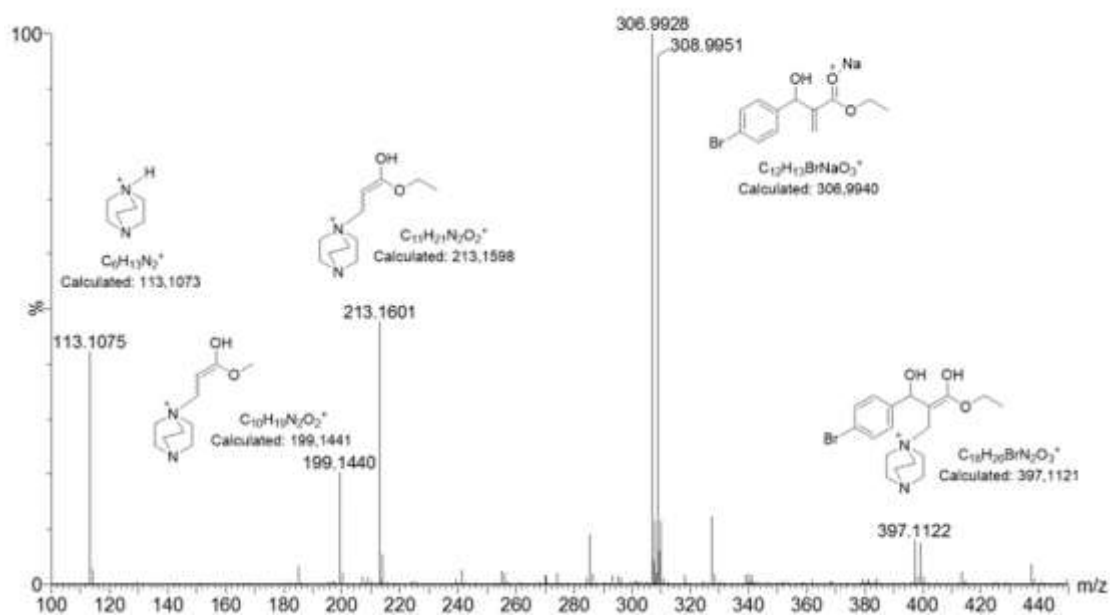
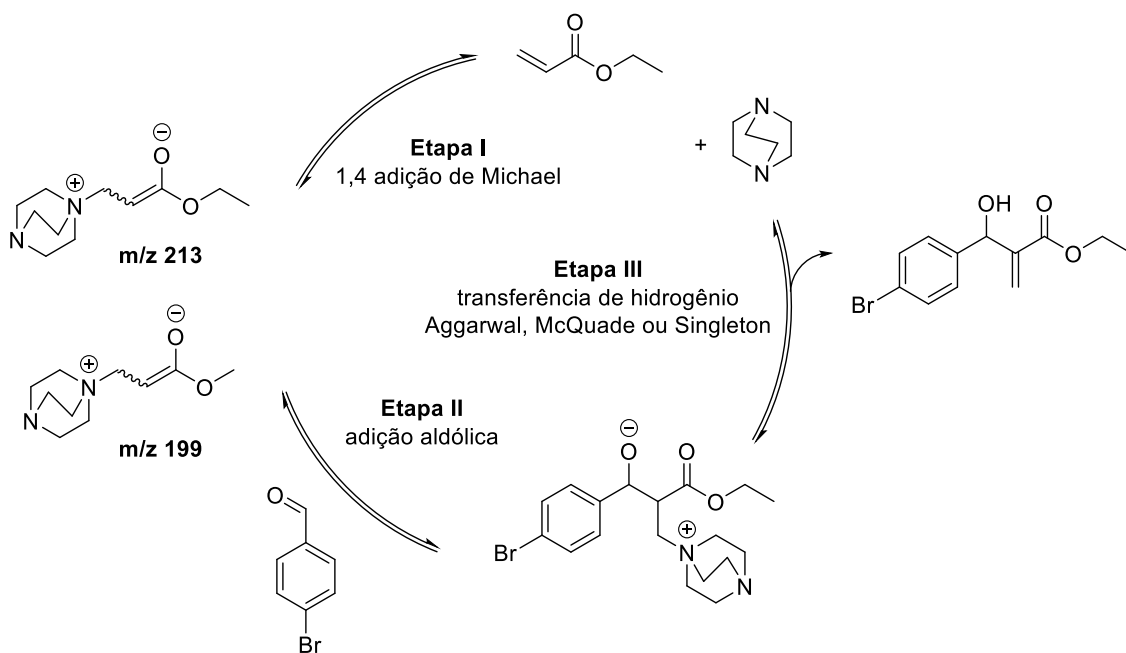
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 21** - Intermediários catiônicos observados no ciclo catalítico da reação convencional de MBH.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

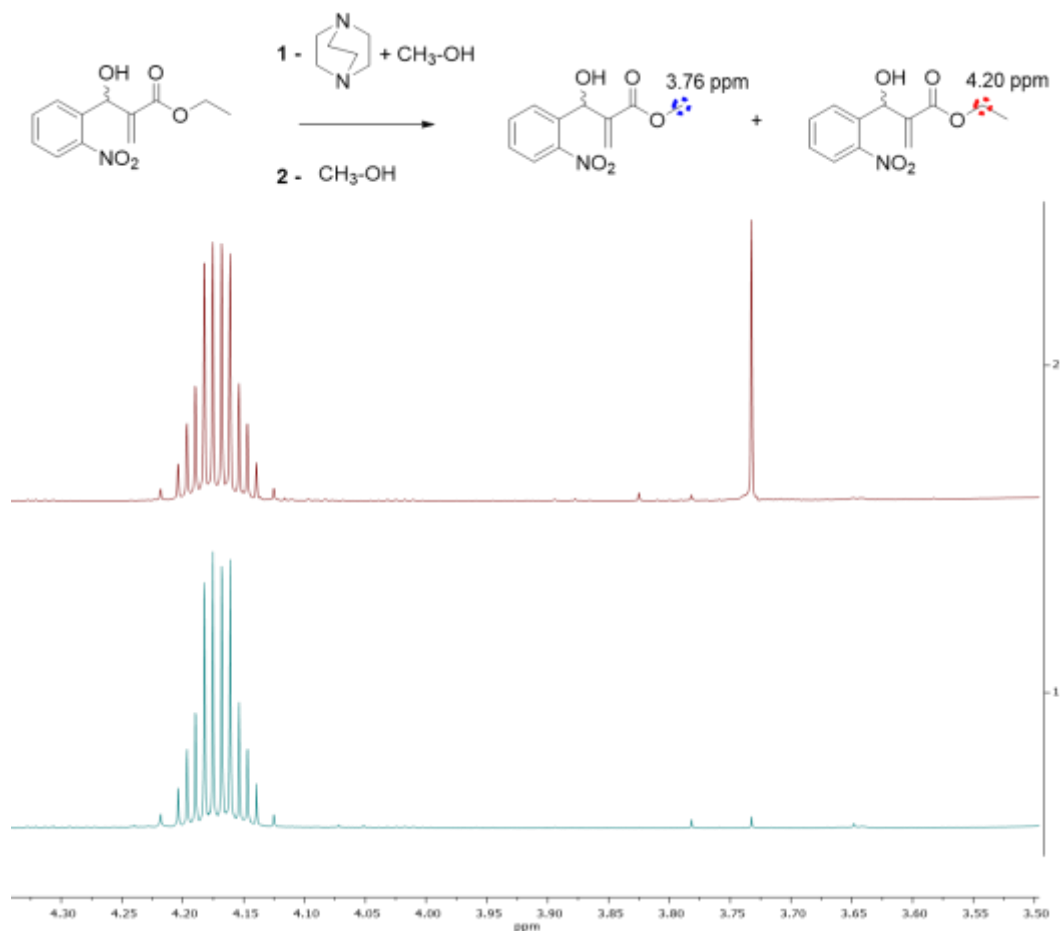
**Figura 22** - Intermediários catiônicos observados no ciclo catalítico da reação de MBH envolvendo a transesterificação.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

O primeiro experimento controle elaborado envolve a investigação da estabilidade do produto frente a base de Lewis empregada na reação. Para isso, duas reações, com e sem DABCO, foram analisadas por RMN de  $^1H$  do bruto de reação, figura 23.

**Figura 23** - Avaliação da estabilidade dos adutos de MBH frente a base de Lewis empregada na reação.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

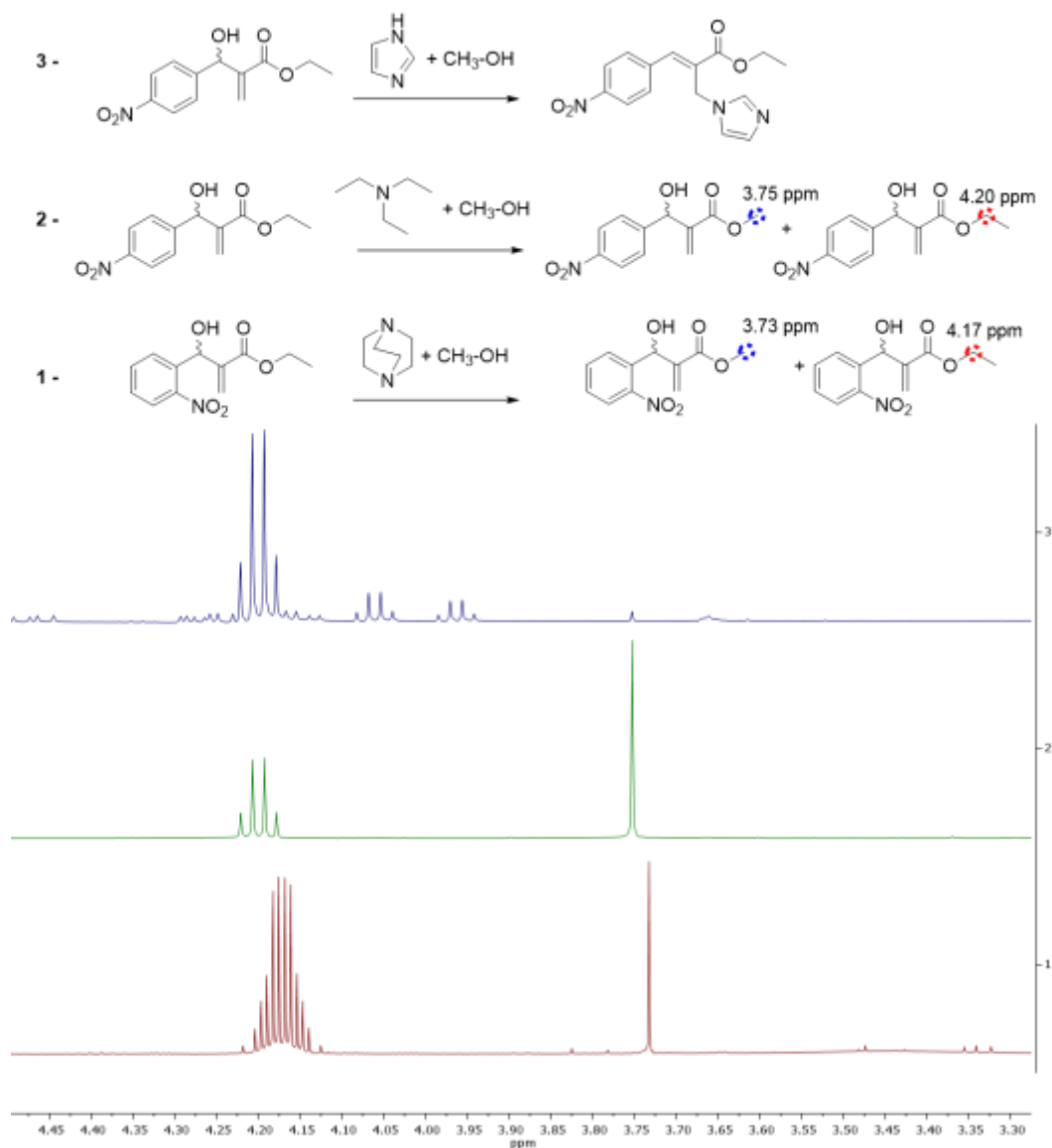
A presença do simpleto em  $\delta$  3,70 indica que o aduto de MBH também está envolvido no processo de transesterificação e que a participação da base de Lewis é indispensável para o processo. Direcionado pelo resultado, optamos por investigar a influência das características da base de Lewis no processo de transesterificação.

Nessa lógica, três bases com características distintas foram empregadas. A escolha fundamentou-se nas características do átomo de nitrogênio de cada espécie. Portanto, uma base terciária nucleofílica, DABCO, uma não nucleofílica, trietilamina e uma aromática, imidazol, foram selecionadas. Os resultados foram avaliados por RMN de <sup>1</sup>H do bruto de reação, figura 24.

A análise dos espectros revela que para ambas as amins terciárias empregadas a reação de transesterificação ocorre, devido a presença do simpleto na região de  $\delta$  3,70. Já

o emprego de uma amina aromática fornece o produto de adição seguida de desidratação, posto que, nesse caso o intermediário formado não apresenta um bom grupo abandonador.

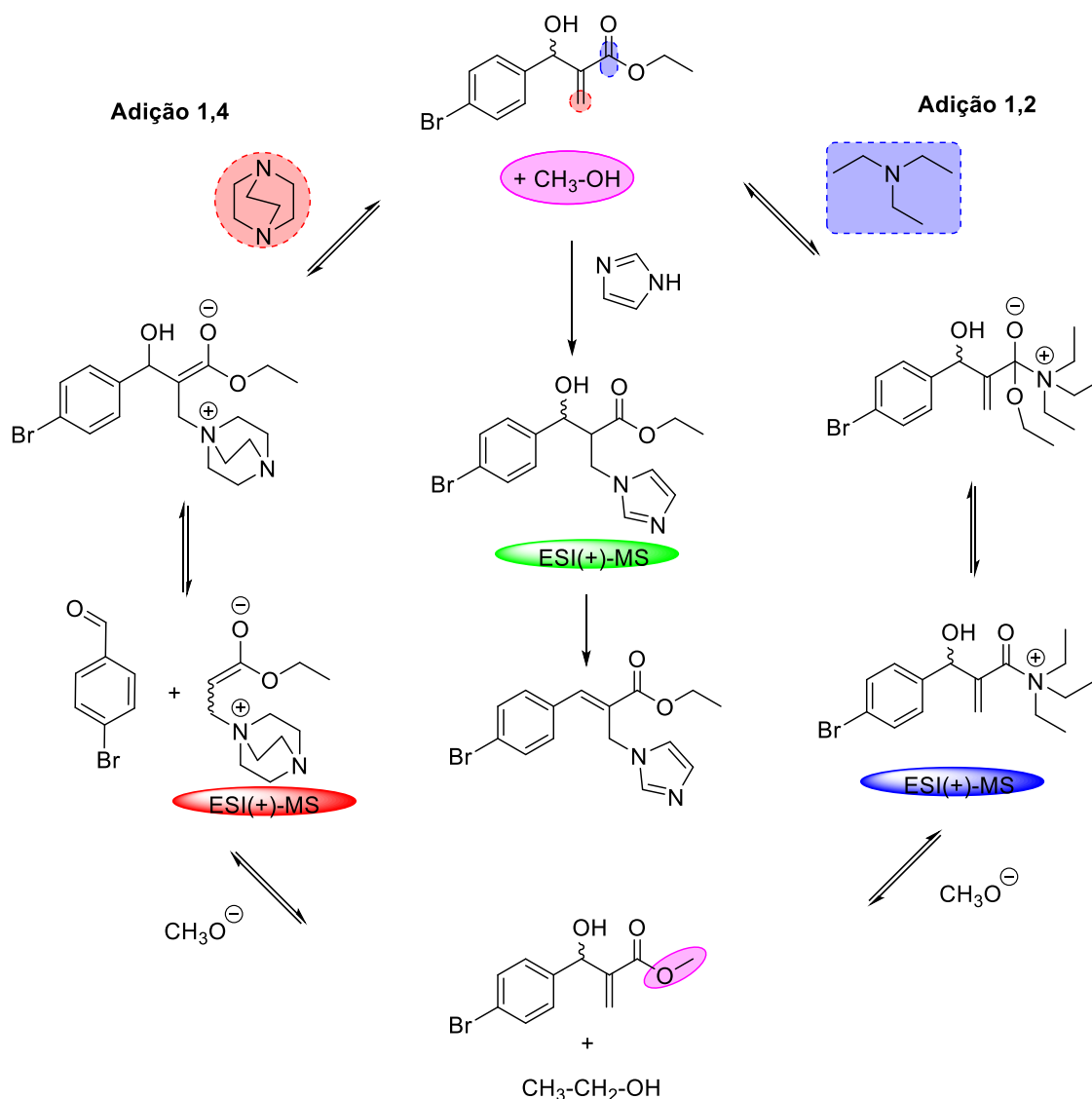
**Figura 24** - Avaliação da influência do tipo de base de Lewis empregada na reação de transesterificação.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

A capacidade da trietilamina em promover a reação de transesterificação dos adutos de MBH não era esperada uma vez que esta base não é empregada como catalisador para esta transformação. Isto posto, o mesmo conjunto de reações foi analisado por ESI(+)-MS na tentativa de melhor compreender o mecanismo envolvido em tais conversões, esquema 12.

**Esquema 12** - Avaliação do mecanismo de transesterificação frente a diferentes tipos de base de Lewis.



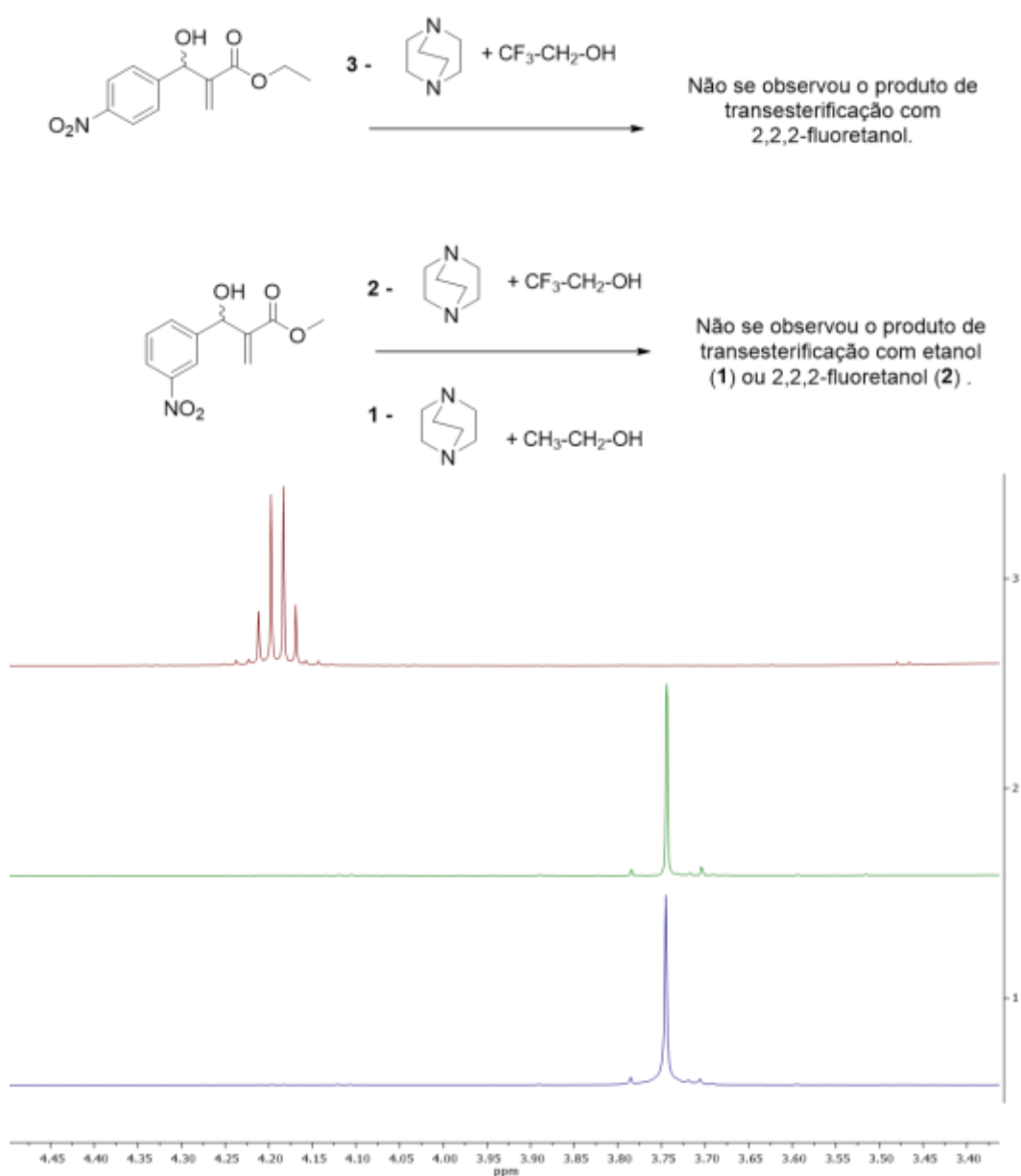
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

Embora o produto de transesterificação seja o mesmo, para ambas reações, o mecanismo ativado por cada base de Lewis é particular e está intimamente relacionado com suas propriedades. A principal diferença entre elas encontra-se na nucleofilicidade relativa dos nitrogênios (Baidya, Kobayashi et al., 2007; Ammer, Baidya et al., 2010). Essa diferença, interfere diretamente na reatividade frente a um aceptor de Michael. Nessa situação, a base de Lewis mais nucleofílica e menos impedida estericamente realizará uma adição 1,4, como observado no caso do DABCO, já a menos nucleofílica e mais impedida tenderá a uma adição 1,2, como observado com a trietilamina.

Os dados obtidos corroboram com o mecanismo aceito da reação de MBH, pois embora a trietilamina seja capaz de realizar a reação de transesterificação está ocorre via um mecanismo de adição 1,2 a carbonila do éster, uma vez que esta não é capaz de ativar o sistema acrílico como observado em bases de Lewis nucleofílicas.

Na ótica da reação reversa de MBH, o escopo dos álcoois foi mais uma vez testado. Todavia, como pode-se observar no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do bruto da reação o resultado ainda permaneceu negativo, corroborando para a hipótese de um efeito estéreo governando o processo de transesterificação, figura 25.

**Figura 25** - Avaliação do escopo de álcoois através da reação reversa de MBH.

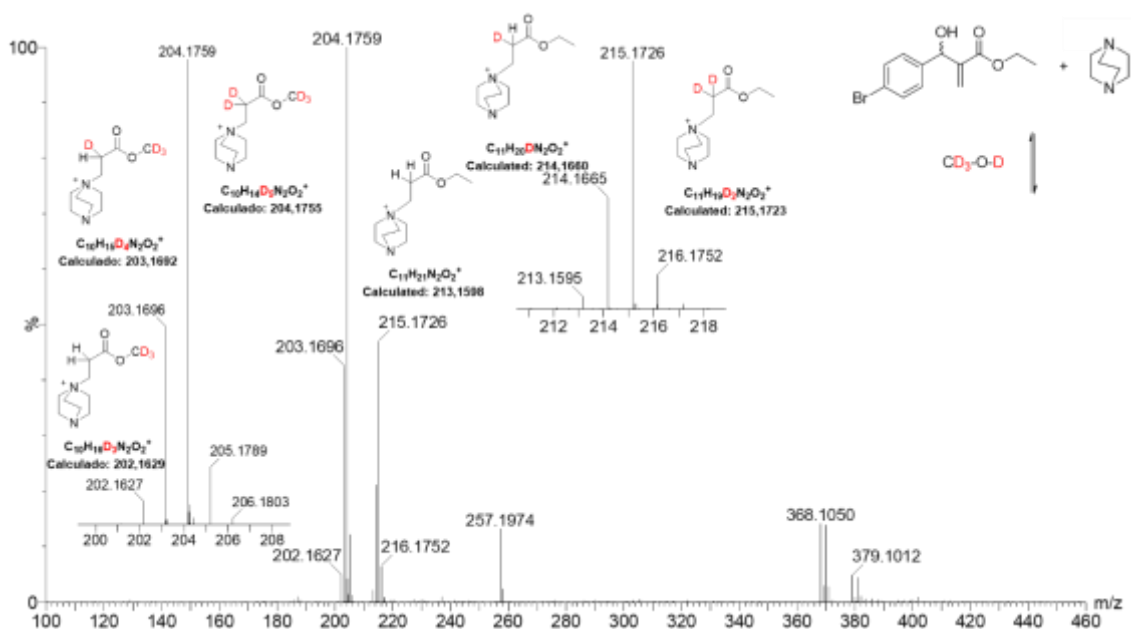


Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

O mecanismo de transesterificação do aduto de MBH em presença de DABCO desenvolve-se via uma *retro*-MBH. Portanto, esta transformação pode ser empregada como uma plataforma de análise dos equilíbrios presentes na reação. Com esse propósito, experimentos com marcação isotópica, empregando metanol deuterado, foram planejados. O principal interesse com esse experimento é melhor compreender o processo de transesterificação, em particular a formação do novo sistema acrílico ativado.

A reação de transesterificação foi, deste modo, executada em metanol deuterado. Surpreendentemente, nesta condição, um novo conjunto de intermediários, *m/z* 202, 203, 204, 213, 214 e 215, foi interceptado e caracterizado por ESI(+)-MS, figura 26.

**Figura 26** - Intermediários catiônicos interceptados no experimento de marcação isotópica.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

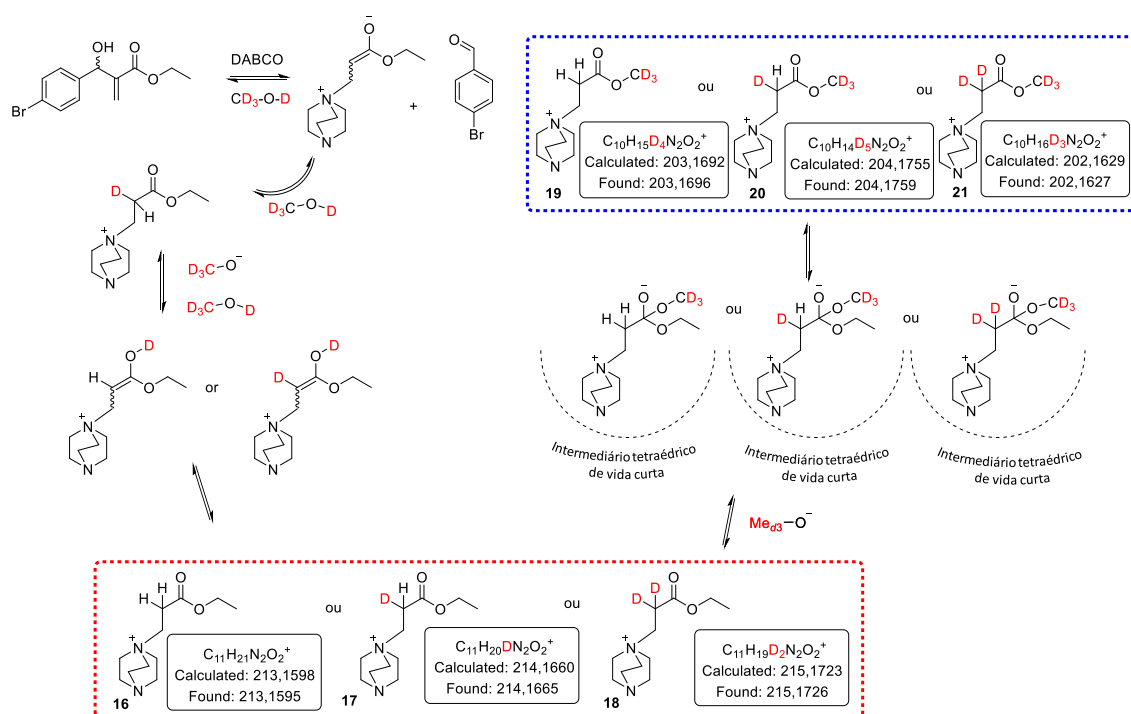
O espectro de ESI(+)-MS, figura 26, revela que durante a formação do primeiro intermediário zwitteriônico da reação de MBH, em meio prótico, o solvente participa ativamente de sua estabilização. Essa desenvolve-se através de um equilíbrio envolvendo a protonação tanto do carbono quanto do oxigênio. À vista disso, a proposta para o mecanismo da formação do novo sistema acrílico envolve a participação de um intermediário tetraédrico de vida curta como a conexão entre os dois produtos de adição de Michael detectados, esquema 13. Esse resultado indica que, mesmo nas primeiras



etapas do mecanismo da reação de MBH, os equilíbrios envolvidos são demasiadamente elaborados.

A fim de estudar o perfil dos intermediários catiônicos envolvidos nos equilíbrios tardios da reação de MBH, alíquotas do meio reacional foram retiradas diluídas em acetonitrila e injetadas, diretamente na fonte de ESI, após oito dias de reação. Tanto para a reação convencional de MBH quanto para a reação “one-pot” de transesterificação/MBH novos intermediários catiônicos foram detectados,  $m/z$  379, 365 e 368, e completamente caracterizados por ESI-(+)-MS(/MS).

**Esquema 13** - Proposta do mecanismo de formação dos intermediários  $m/z$  202, 203, 204, 213, 214 e 215.



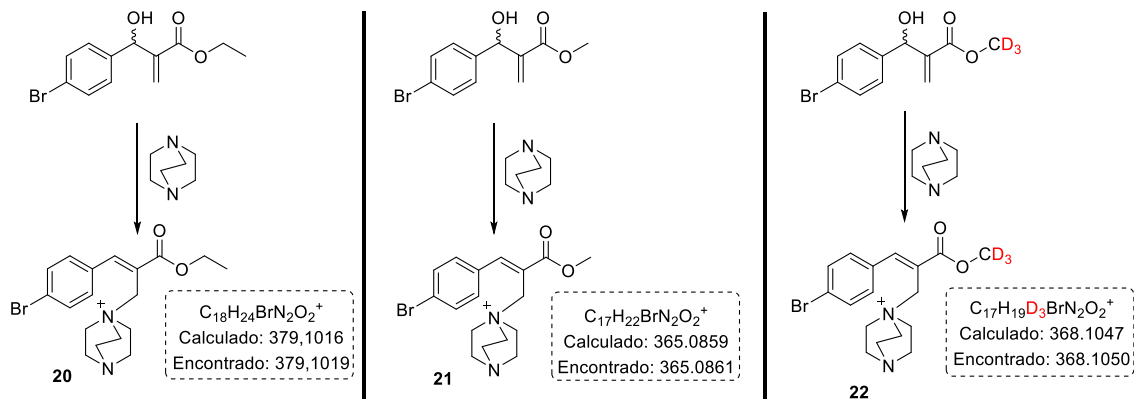
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

A formação desses íons envolve a reação dos adutos de MBH presentes no meio reacional com a base de Lewis, usada como catalisador, conduzindo a formação de sais de DABCO dos adutos de MBH (Yu, Liu et al., 2001; Li, Wang et al., 2005), esquema 14.

A análise do espectro de ESI-(+)-MS(/MS), figura 27, do intermediário catiônico, **20**, inicia-se pela quebra heterolítica da ligação C-N acarretando na perda de DABCO e a formação do fragmento  $m/z$  267. Esse, imediatamente, promove a ressonância da carga

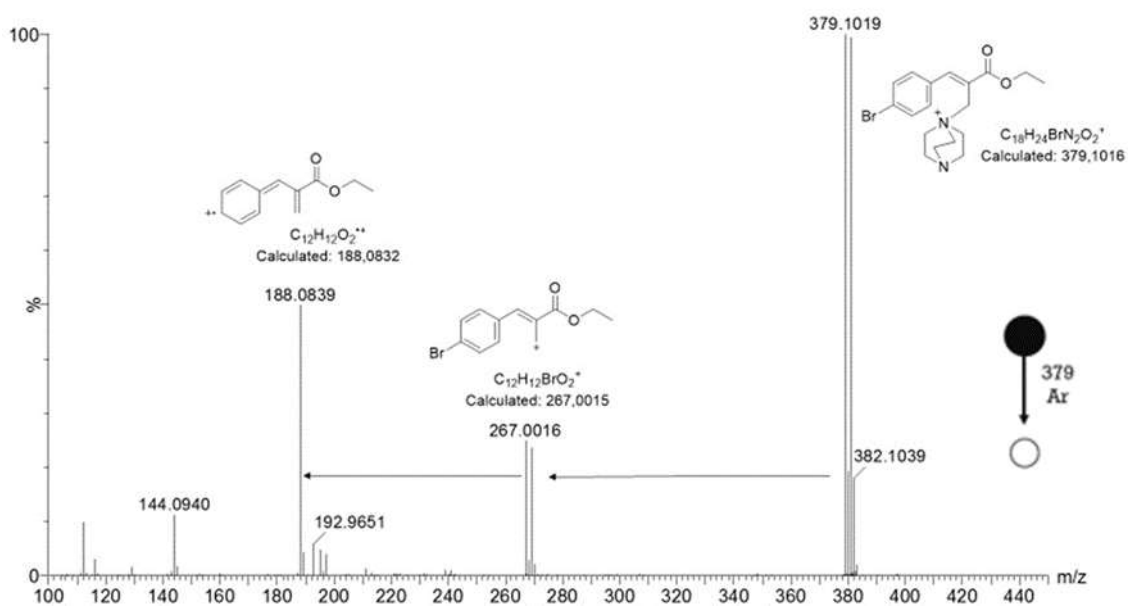
de forma que a quebra homolítica da ligação C-Br, formando o íon-radical  $m/z$  188, seja possível.

**Esquema 14 - Formação dos sais de DABCO.**



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 27 - ESI(+)-MS(/MS) do sal de DABCO,  $m/z$  379, detectado após oito dias de reação.**

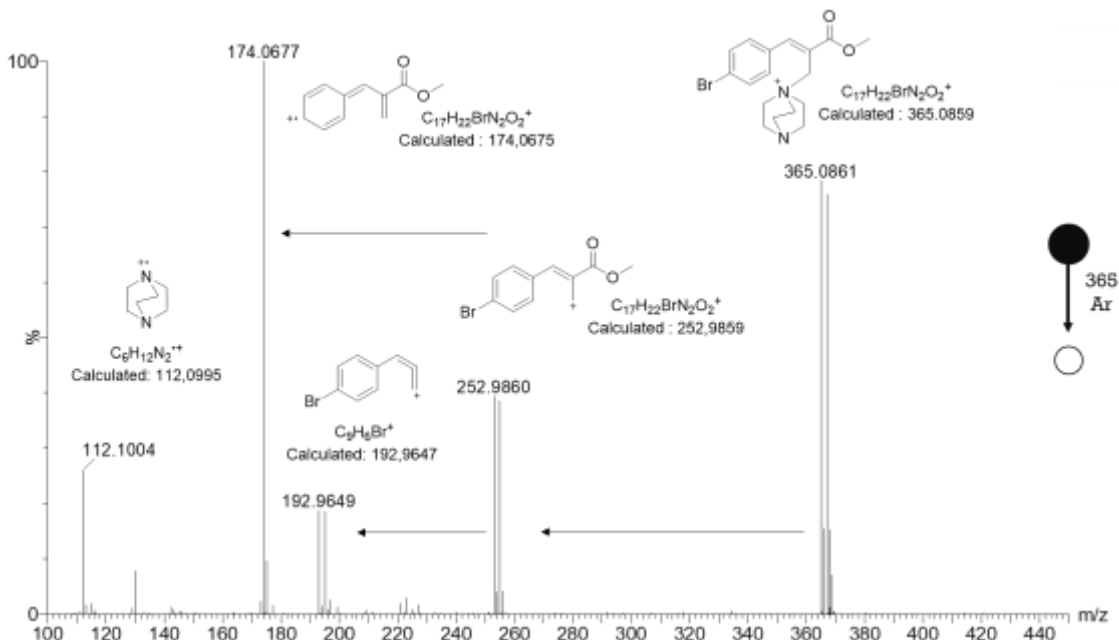


Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

A análise do espectro de ESI(+)-MS(/MS), figura 28, do intermediário catiônico **21** pode ser iniciada pela quebra homolítica da ligação C-N formando um radical não

detectado e o íon/radical com  $m/z$  112 ou pela quebra heterolítica da ligação C-N acarretando na perda neutra de DABCO e formação do fragmento  $m/z$  252.

**Figura 28** - ESI-(+)-MS(/MS) do sal de DABCO,  $m/z$  365, detectado após oito dias de reação.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

O íon  $m/z$  252 dispõe de dois mecanismos para sua clivagem. O primeiro envolve a ressonância da carga positiva seguida da quebra homolítica da ligação C-Br formando o íon/radical com  $m/z$  188. Já o segundo mecanismo requer a abstração do hidrogênio do carbono  $\beta$  a carbonila que pode ser representado através de uma sequência de quebras homolíticas ou heterolíticas, esquema 15/IV.

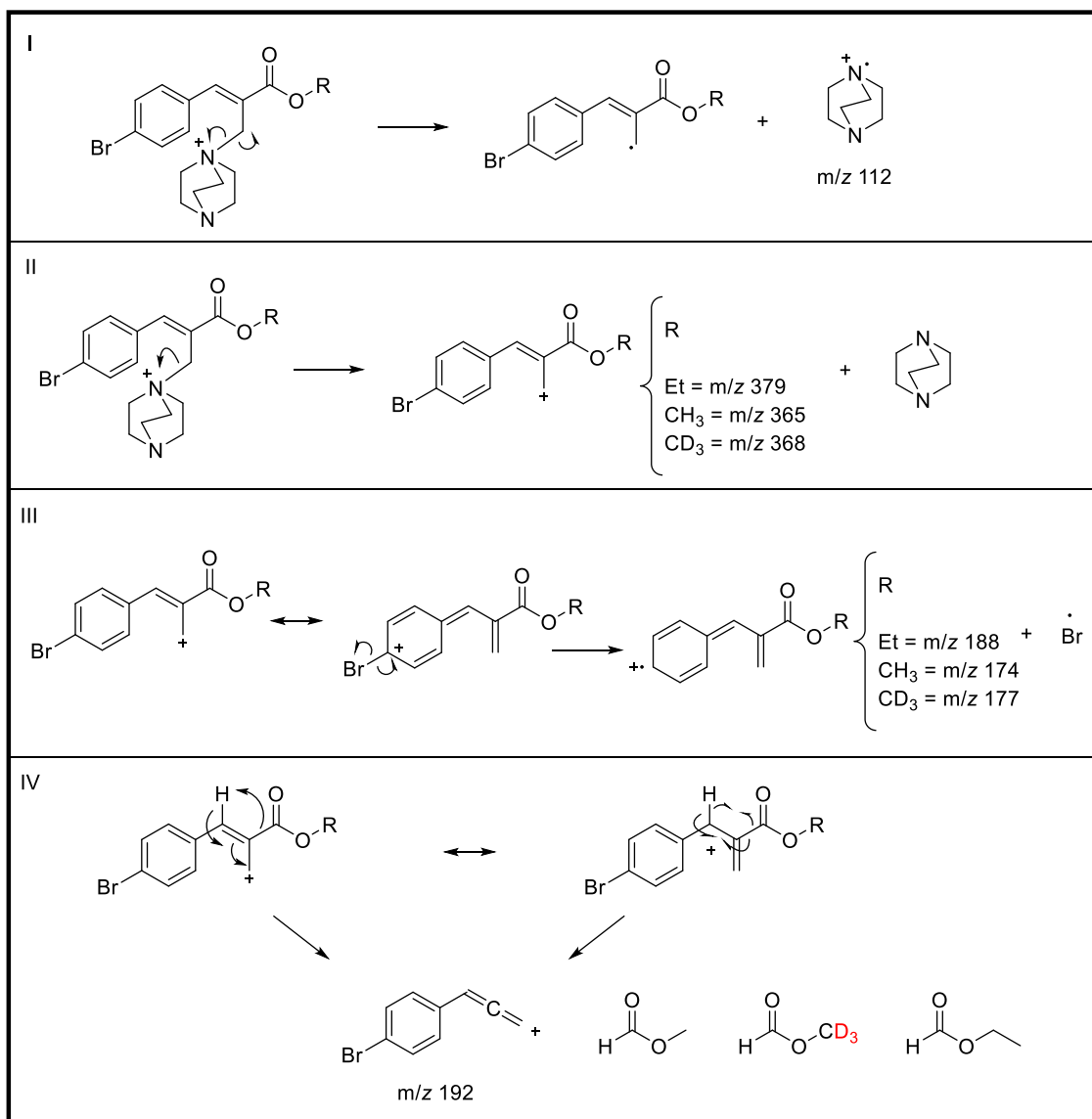
A análise do espectro de ESI-(+)-MS(/MS), figura 29, do intermediário catiônico **22** envolve os mesmos padrões de clivagem do sal de DABCO com  $m/z$  365. Contudo é possível observar o acréscimo de três unidades de massa atômica, devido a presença dos três átomos de deutério, nos produtos de fragmentação que contém a porção éster, confirmando assim, a proposta estrutural dos íons encontrados.

A transformação estudada, reação reversa “one-pot” de transesterificação/MBH, serve também, como uma metodologia para a obtenção de dados cinéticos relativos a decomposição do aduto de MBH assistida por DABCO.

A presença dos hidrogênios diastereotópicos no aduto de MBH fornece um padrão de spins inconfundível, seção 3.2.1, que serve, portanto, como um marcador da

concentração deste produto. Isto posto, a técnica de RMN de  $^1\text{H}$  foi utilizada para análise *in situ* do aduto de MBH ( $\delta$  4,14) e dos hidrogênios metilênicos do etanol ( $\delta$  3,62) formado como subproduto da reação, figura 30.

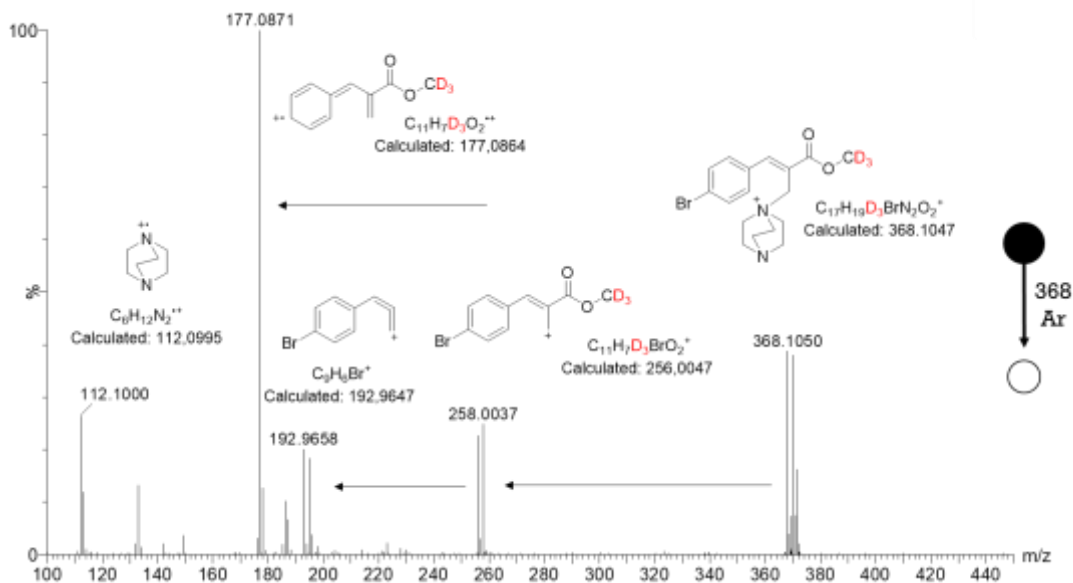
**Esquema 15** - Proposta de mecanismos de fragmentação dos íons detectados no experimento de ESI-(+)-MS(/MS) dos sais de DABCO referentes aos  $m/z$  379, 365 e 368. I – Quebra homolítica da ligação C-N, II – perda neutra de DABCO via quebra heterolítica da ligação C-N, III – Quebra homolítica da ligação C-Br e IV – Formação do íon  $m/z$  192 via clivagem homolítica ou heterolítica.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

O exame do perfil temporal da decomposição do aduto de MBH assistida por DABCO evidencia o atenuamento do padrão de spins  $\text{ABX}_3$ , atribuído aos hidrogênios metilênicos do aduto de MBH, e o desenvolvimento de um quarteto referente aos hidrogênios metilênicos da molécula de etanol.

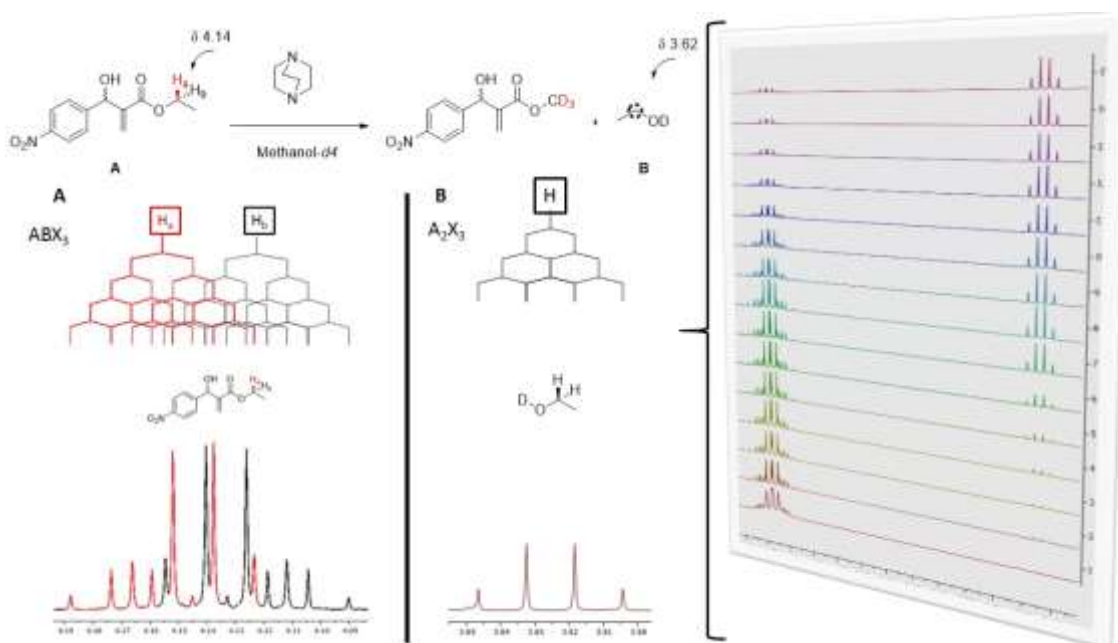
**Figura 29** - ESI(+)-MS(/MS) do sal de DABCO, m/z 368, detectado após oito dias de reação.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

A análise preliminar dos resultados foi realizada através da construção de um gráfico de dispersão entre o  $\ln([\text{MBH}]/[\text{MBH}_0])$  pelo tempo de reação. Para o conjunto de dados obtidos, figura 31-I e 31-II, podemos criar um modelo linear para predizer a relação entre as duas variáveis.

**Figura 30** - Análise cinética da reação retro-MBH por DABCO.

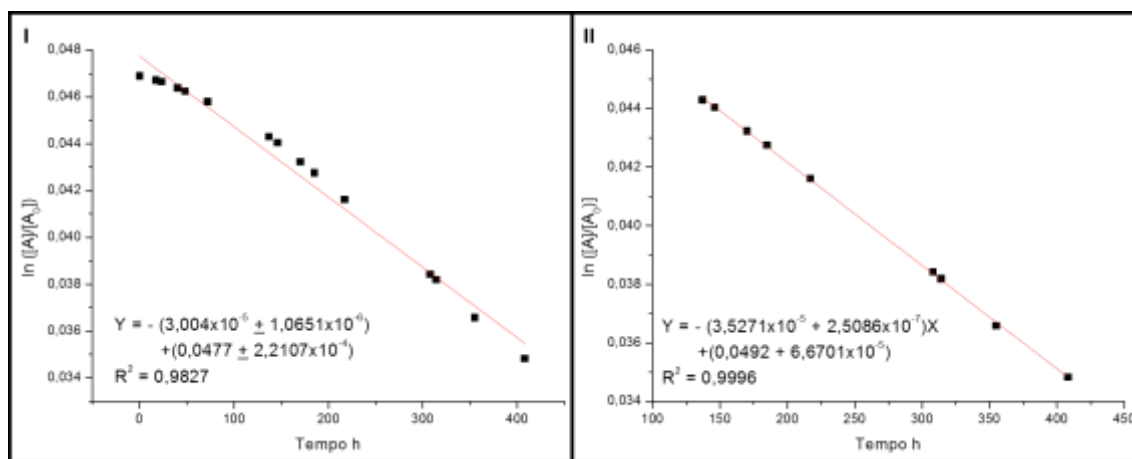


**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

Embora que para ambos os gráficos, figura 31-I e 31-II, temos um modelo para estimar a proporção entre as concentrações do aduto de MBH e etanol, a retirada dos pontos antes das 100 primeiras horas permite um melhor ajuste do modelo estatístico ao conjunto de dados, figura 31-II.

A discrepância no grau com que a variável dependente, do modelo criado, consegue ser explicada, 98,27% - figura 31-I e 99,96% - figura 31-II, reflete a dificuldade em estabelecer a proporção entre os hidrogênios metilênicos do sistema estudado. A definição/intensidade de cada sinal influencia fortemente a medida, de maneira que quanto mais próximo do ruído maior é o erro transferido.

**Figura 31** - Análise cinética da reação retro-MBH assistida por DABCO.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

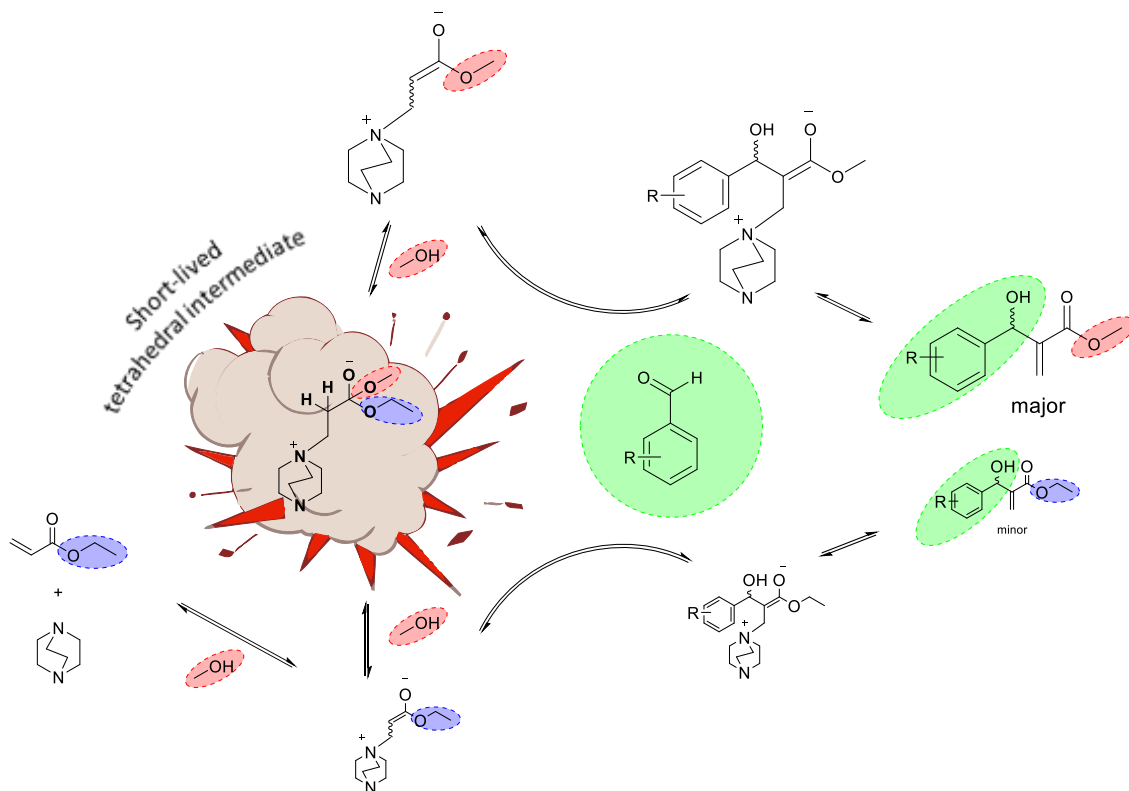
### 3.2.3. Conclusões

Os resultados obtidos forneceram novas interpretações para os equilíbrios envolvidos na reação de MBH em meios prótico. A interceptação e caracterização de intermediários catiônicos consistentes com o processo “one-pot” de transesterificação/MBH revela que mesmo nos primeiros estágios da reação, etapa de adição 1,4 ao sistema acrílico, complexos equilíbrios estão envolvidos.

A proposta para o mecanismo da transesterificação ocorre, segundo os experimentos controle, em um meio básico, esquema 16. O íon metóxido presente

adiciona-se a carbonila do sistema acrílico ativado seguido do deslocamento do íon etóxido.

**Esquema 16** - Resumo do estudo do mecanismo da reação “one-pot” de transesterificação/MBH.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

A interceptação dos sais de DABCO, observados após 8 dias de reação, também indica que os adutos formados se encontram em diferentes equilíbrios. Em razão dos sais serem susceptíveis a ataques nucleofílico, os mesmos podem estar relacionados com a formação de subprodutos da reação.

Já a reação *retro*-MBH possibilitou o estudo cinético da decomposição do aduto de MBH assistida por DABCO e expôs que tal processo é de primeira ordem em relação ao aduto, esquema 16.

## **CAPÍTULO II**

Desenvolvimento de uma metodologia fotocatalítica para a inserção do grupo CF<sub>3</sub> em alcenos terminais.

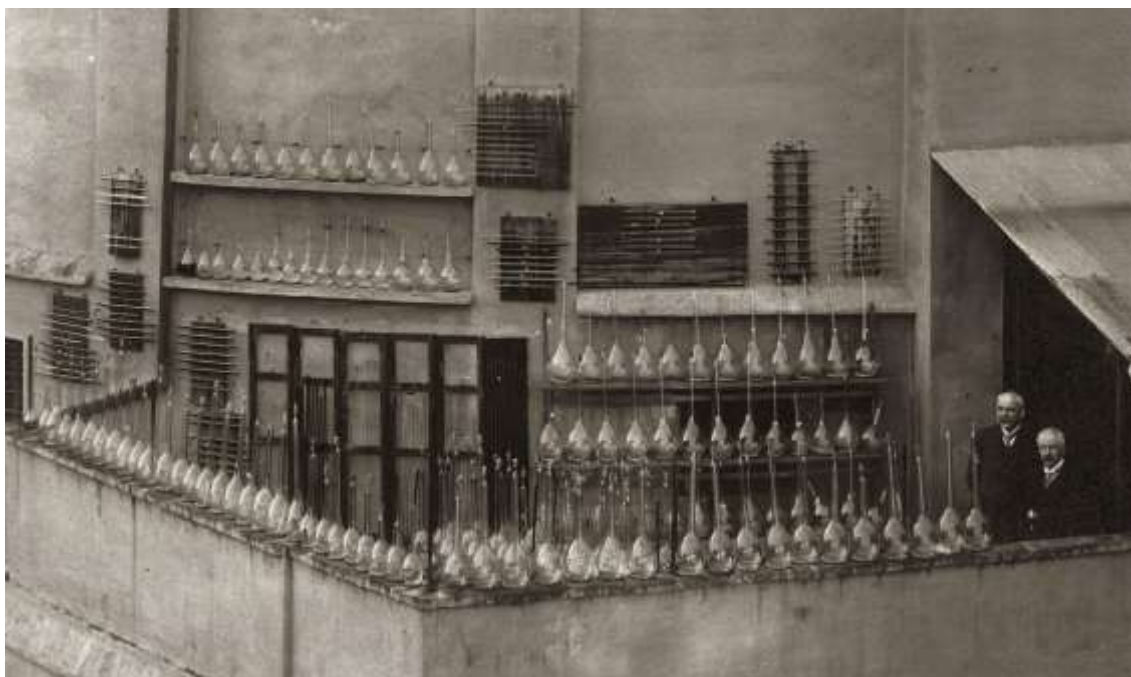


## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. CATÁLISE FOTO REDOX

O desenvolvimento de novos métodos catalíticos para a ativação de pequenas moléculas é um objetivo imprescindível no campo da catálise orgânica (Prier, Rankic et al., 2013). Nesse sentido, uma abordagem catalítica que vem ganhando notoriedade é a catálise foto redox mediada por luz visível. A datar de 1912, Giacomo Luigi Ciamician reconhecia o potencial da luz visível como uma fonte de energia limpa, de baixo custo, abundante para a aplicação em química orgânica, figura 32 (Ciamician, 1912; Ischay, Anzovino et al., 2008).

**Figura 32** – Giacomo Ciamician e Paolo Silber, 1915-1920.

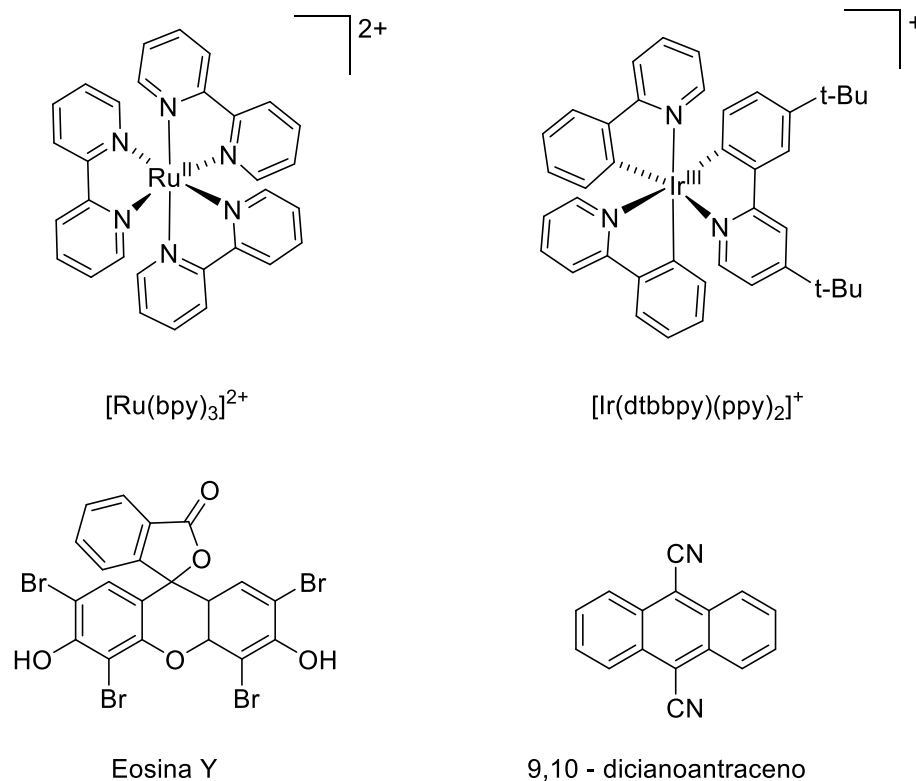


**Fonte:** Retirado do Sistema Museale di Ateneo, Università di Bologna.

Entretanto, um dos principais impedimentos para o emprego dessa fonte de energia, em síntese orgânica, é a inabilidade da maior parte das moléculas orgânicas em absorver na faixa do visível, que é a de maior abundância no espectro solar (Narayanam and Stephenson, 2011). A forma encontrada para solucionar esse empecilho foi o desenvolvimento de foto-catalisadores capazes de absorver a radiação na faixa do visível e formar estados excitados altamente reativos. Portanto, essa abordagem baseia-se na habilidade dos complexos metálicos e corantes orgânicos, esquema 17, em realizarem o

processo de transferência de um elétron com substratos orgânicos sobre a foto excitação com luz visível (Prier, Rankic et al., 2013).

**Esquema 17** - Fotocatalisadores empregados em catálise fotoredox mediada por luz visível.

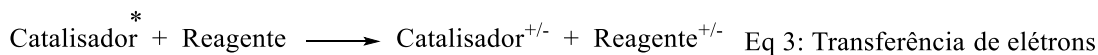
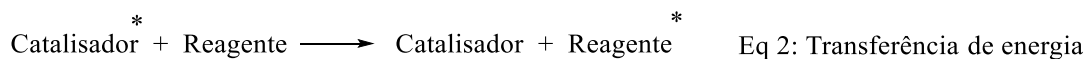


**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

Dos foto-catalisadores comumente empregados em síntese orgânica, uma grande parcela são os complexos polipiridínicos de rutênio e irídio, esquema 17. À vista disso, antes de discutirmos as transformações possibilitadas pela catálise foto-redox é conveniente considerarmos as características fundamentais necessárias para que esses possam ser empregados como catalisadores. Em primeiro lugar, é fundamental que o catalisador empregado tenha uma absorção máxima na região do visível, 400 – 700 nm, podendo assim formar, ao ser irradiado, estados foto-excitados estáveis com tempos de meia vida moderados, da ordem de  $\tau = 1100$  ns. A absorção nessa faixa do espectro também viabiliza um maior ganho de energia potencial sem a possibilidade da excitação direta de substratos orgânicos, que poderia favorecer a reatividade indesejadas (Tucker and Stephenson, 2012).

A formação desses estados foto-excitados estáveis, equação 1, é crucial para viabilizar interações químicas bi-moleculares, que podem ser via transferência de energia,

equação 2, ou elétrons, equação 3, com moléculas não excitadas. Tais interações estão em concorrência com os modos de desativação do estado excitado, como emissão de luz. (Juris, Balzani et al., 1981; Sutin and Creutz, 1983; ALMEIDA, 2015).



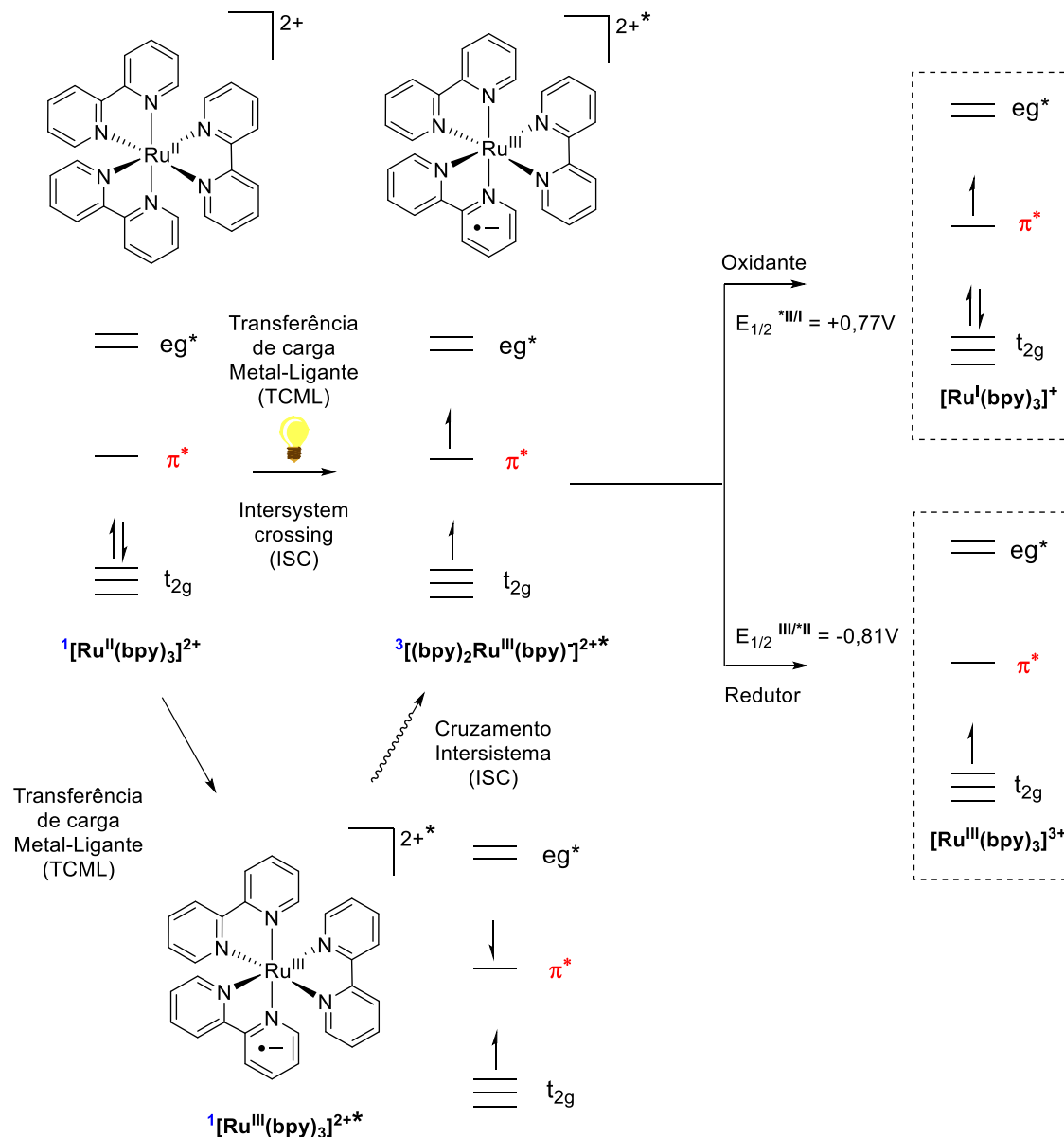
Embora os catalisadores empregados apresentem um baixo potencial de redução ou oxidação de um único elétron em seu estado fundamental, a foto-excitação fornece estados com um elevado potencial de transferência de um único elétron. Essa ativação pode, portanto, induzir processos catalíticos únicos e valiosos (Prier, Rankic et al., 2013).

A interpretação desse processo encontra-se nos termos eletrônicos dos orbitais ocupados e não ocupados do catalisador. Tomemos o complexo  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$  como exemplo, esse apresenta um máximo de absorção em 452 nm e após irradiação na região do visível, um elétron, do orbital  $t_{2g}$ , do centro metálico do catalisador é excitado para o orbital  $\pi^*$  do ligante polipiridínico (Balzani and Campagna, 2007). Esse processo é denominado transferência de carga metal-ligante, TCML, e é o responsável pela foto-oxidação do rutênio a  $\text{Ru}^{\text{III}}$  enquanto o ligante bipyridina sofre uma redução de um único elétron (McCusker, 2003), esquema 18. Desta maneira, a foto-excitação fornece, inicialmente, um estado singlete,  $^1[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+*}$ , que apresenta uma meia vida curta e passa por um rápido cruzamento intersistema fornecendo um estado tripleto de meia vida moderada,  $^3[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+*}$ , que apresenta o potencial de participar de reações de transferências de um único elétron (Kärkäs, Verho et al., 2014; Romero and Nicewicz, 2016). A configuração eletrônica desse estado foto-excitado tripleto pode, portanto, ser descrita como:  $^3[(d\pi)^5(\pi_{\text{bpy}}^*)^1]$  e sua maior meia vida advém do fato de que o decaimento para o estado fundamental singlete é proibido por spin.

O estado foto-excitado,  $^3[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+*}$ , tem a capacidade de ser tanto mais oxidante quanto mais redutor que o estado fundamental,  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ , e esta natureza dualística permite que tais catalisadores desempenhem oxidações ou reduções de um

único elétron em moléculas orgânicas presentes no meio reacional (Prier, Rankic et al., 2013; Thompson, 2013; Kärkäs, Verho et al., 2014).

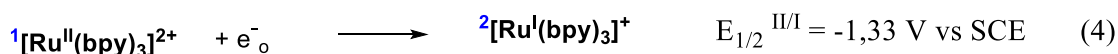
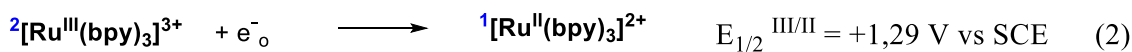
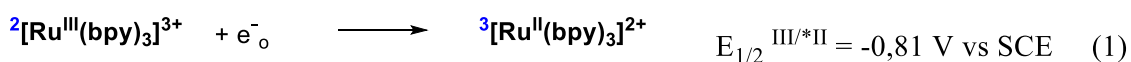
**Esquema 18** - Representação dos orbitais moleculares do complexo de  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$  durante a ativação fotocatalítica.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

A ativação das moléculas orgânicas pode, portanto, ser realizada por intermédio de dois ciclos distintos, sendo esses o ciclo de supressão redutiva ou o ciclo de supressão oxidativa, esquema 19. Para melhor interpretar o processo foto-redox precisamos considerar os potenciais de todas as espécies químicas envolvidas no meio, uma vez que, tais potenciais são os fatores mais importantes a serem considerados quando reações foto-redox são desenhadas. Em vista disso, os potenciais padrões de redução, que descrevem

a meia reação de redução de uma determinada espécie, oferecem uma forma de quantificar tal grandeza. Consideremos a meia reação de formação do foto-catalisador no estado foto-excitado, equação 1, seu potencial de redução é -0,81V vs SCE. Isso significa que essa espécie é um doador de elétrons mais eficiente que o catalisador no estado fundamental, que possui um potencial de +1,29 V vs SCE, equação 2. Ao mesmo tempo, o potencial de redução do estado foto-excitado, + 0.77 V vs SCE, equação 3, indica que esta espécie é um oxidante mais eficiente que o estado fundamental, -1,33 V vs SCE, equação 4.

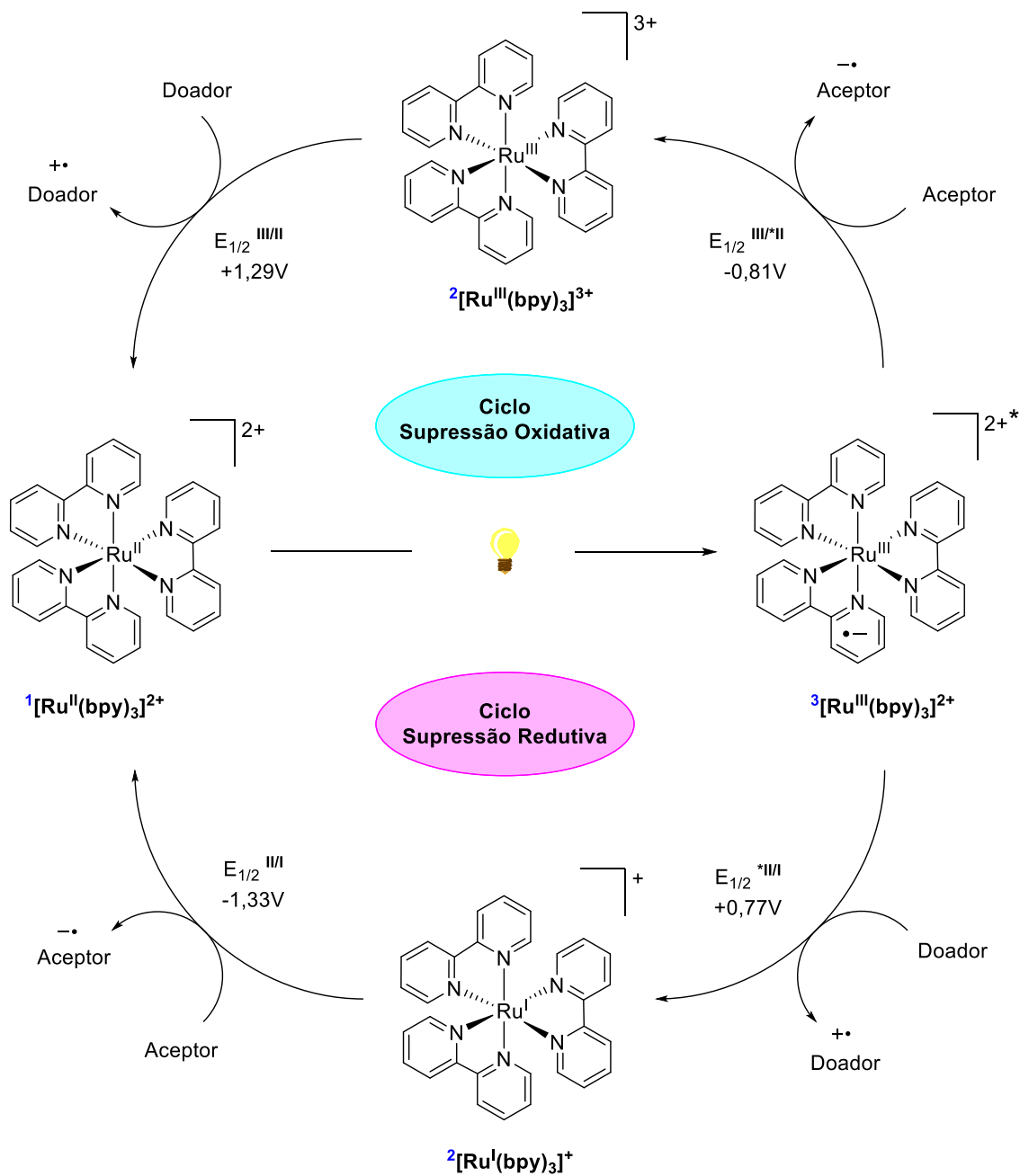


Essa natureza dualística pode ser racionalizada de acordo com os orbitais moleculares descritos no esquema 18 para o foto-catalisador. Assim, no mecanismo de supressão oxidativa, em que a espécie foto-excitada ( ${}^3[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{bpy})_3]^{2+*}$ ) é oxidada concomitante com a redução de uma molécula aceptora de elétrons, temos a transferência do elétron do orbital  $\pi^*$  do foto-catalisador para uma molécula aceptora de elétrons. Formando uma espécie fortemente oxidante,  ${}^2[\text{Ru}^{\text{III}}(\text{bpy})_3]^{3+}$ , que recebe um elétron de uma molécula doadora regenerando o catalisador. Em alternativa, no ciclo de supressão redutiva, em que a espécie foto-excitada ( ${}^3[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{bpy})_3]^{2+*}$ ) é reduzida concomitante com a oxidação de uma molécula doadora de elétrons, temos a transferência de um elétrons da espécie doadora para o orbital  $t_{2g}$  do metal formando um intermediário de  $\text{Ru}^{\text{I}}$ ,  ${}^2[\text{Ru}^{\text{I}}(\text{bpy})_3]^+$ , que, por sua vez, exercerá o papel de agente redutor reduzindo o substrato acceptor de elétrons (Prier, Rankic et al., 2013; Koike and Akita, 2014; Shaw, Twilton et al., 2016).

Os foto-catalisadores também oferecem a possibilidade de ajustar suas reatividades através da regulação dos potenciais de redução que podem ser alcançados

mediante a modificação do caráter eletrônico dos ligantes complexados ao centro metálico.

**Esquema 19** - Ciclo foto-redox para o foto-catalisador de  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ .



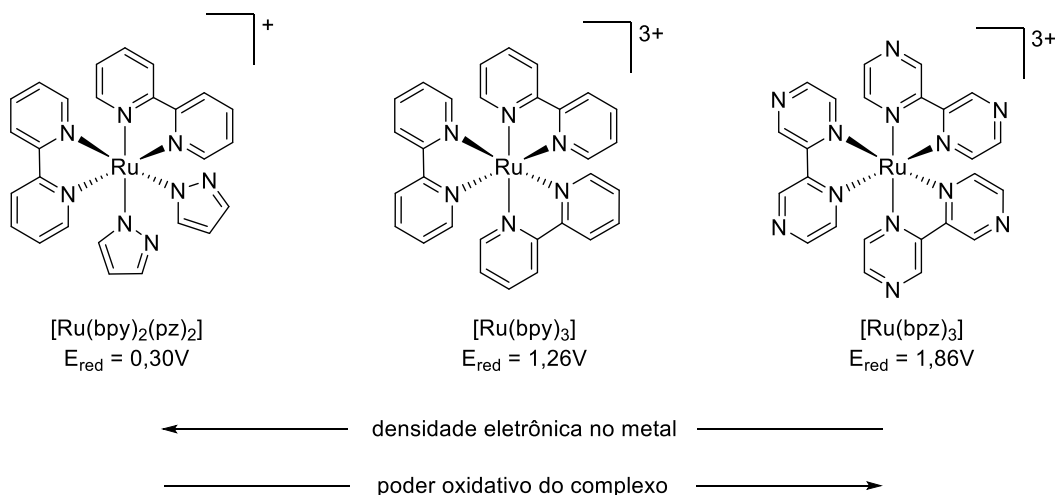
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

Tomemos como exemplo o potencial associado a transformação  $\text{Ru}^{3+}/\text{Ru}^{2+}$ , o quanto mais doador de elétrons for o ligante coordenado ao metal mais fácil é para essa transformação ocorrer. Dessa forma, temos que o potencial de redução do complexo  $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{pz})_2]^+$  possui um potencial menos positivo que o complexo  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ , que por sua vez ao

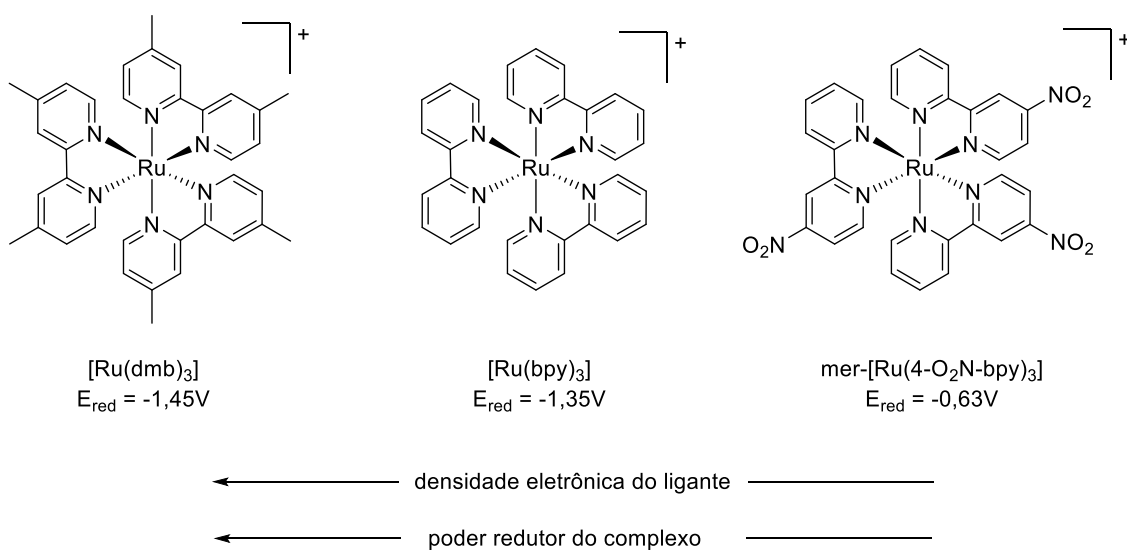
inserirmos um ligante fortemente aceptor  $\pi$ ,  $[\text{Ru}(\text{bpz})_3]^{2+}$  o potencial é deslocado para 1,86V, esquema 20.

**Esquema 20** - Efeito nas propriedades catalíticas dos complexos ao variar os ligantes coordenados ao centro metálico.

#### Complexos oxidados - Oxidação do metal



#### Complexos reduzidos - Redução dos ligantes



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

De forma similar a redução desses complexos também é ligante dependente, isto posto, o potencial de redução do par  $\text{Ru}^{2+}/\text{Ru}^+$  ficará mais negativo a medida que os ligantes coordenados ao metal forem mais ricos em elétrons, esquema 20 (Tucker and Stephenson, 2012). De modo geral, a presença de grupos substituintes doadores de elétrons em ligantes heteroaromáticos dão origem a espécies mais redutoras, enquanto a

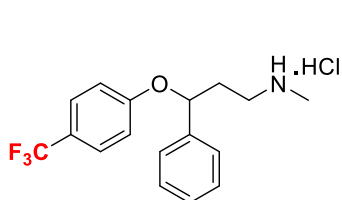
presença de substituintes retiradores de elétrons permitem a formação de catalisadores mais oxidantes (ALMEIDA, 2015).

A catálise foto-redox mediada por luz visível é, portanto, uma abordagem que contrasta com os métodos que requerem oxidantes e/ou redutores em quantidades estequiométricas e que frequentemente são incompatíveis uns com os outros. O modo de ativação dos foto-catalisadores permite, portanto, a indução de processos catalíticos únicos que não são viáveis através do uso de protocolos clássicos (Prier, Rankic et al., 2013; Shaw, Twilton et al., 2016; Wang, Dixneuf et al., 2018).

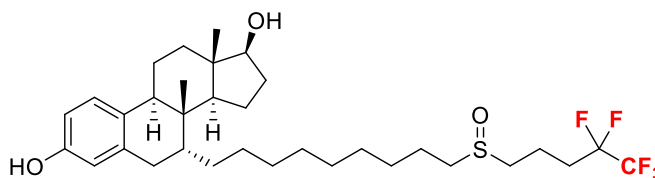
## 1.2. REAÇÕES DE TRIFLUOROMETILAÇÃO

A inserção de flúor em compostos orgânicos, apesar de ser praticamente ausente em produtos naturais, desempenha um papel notável e com cada vez mais prestígio nos produtos farmacêuticos, agroquímicos e na química de materiais, esquema 21 (Yang, Wu et al., 2015).

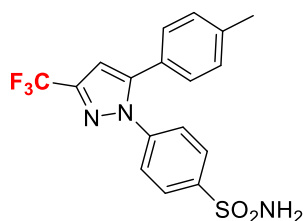
**Esquema 21** - Estrutura química dos compostos contendo átomos de flúor empregado nas áreas de química de material, agroquímica e farmacêutica.



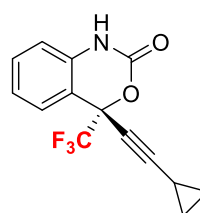
Prozac - antidepressivo



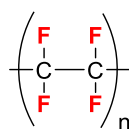
Faslodex - antineoplásico



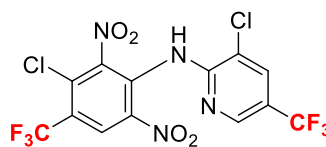
Celebrex - antiinflamatório



Efavirenz - antiviral



Teflon - polímero



Fluazinam -fungicida

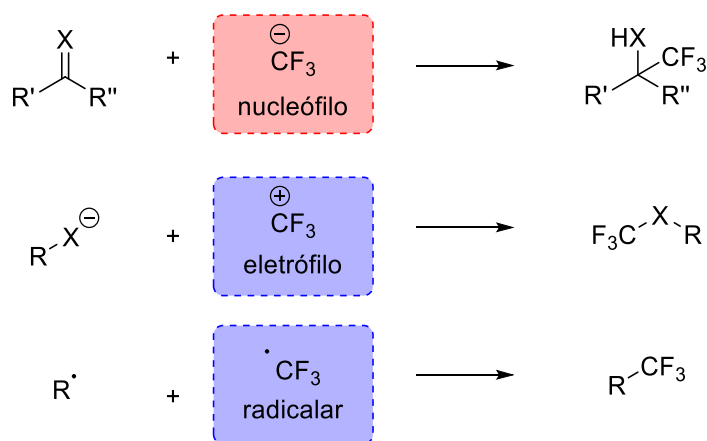
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.



O flúor por ser o elemento mais eletronegativo da tabela periódica,  $\chi_P$  (Pauling) 4,0, e apresentar um raio de van der Waals,  $r_v$  1,47 Å, intermediário ao oxigênio, 1,57 Å, e hidrogênio, 1,20 Å, ao ser inserido em uma molécula orgânica pode proporcionar propriedades físico-químicas específicas. Dentre essas propriedades, cabe ressaltar o efeito na basicidade e acidez dos grupos vizinhos que afeta diretamente os valores de pK da molécula, o momento de dipolo, a lipofilicidade, a estabilidade metabólica e a biodisponibilidade (Purser, Moore et al., 2008). Por essas razões, um empenho contínuo é realizado para o desenvolvimento de novos métodos e/ou reagentes para a incorporação de flúor em moléculas orgânicas (Barata-Vallejo, Lantaño et al., 2014; Yang, Wu et al., 2015).

A introdução do grupo trifluorometil,  $-CF_3$ , pertence, inquestionavelmente, entre as transformações mais relevantes na química do flúor, e as metodologias para trifluorometilação podem ser agrupadas em três classes: a primeira consiste em uma adição ou substituição nucleofílica em que o nucleófilo é o trifluorcarbânion, a segunda o trifluorcarbocátion atua como eletrófilo e a última envolve o radical trifluorometil, esquema 22.

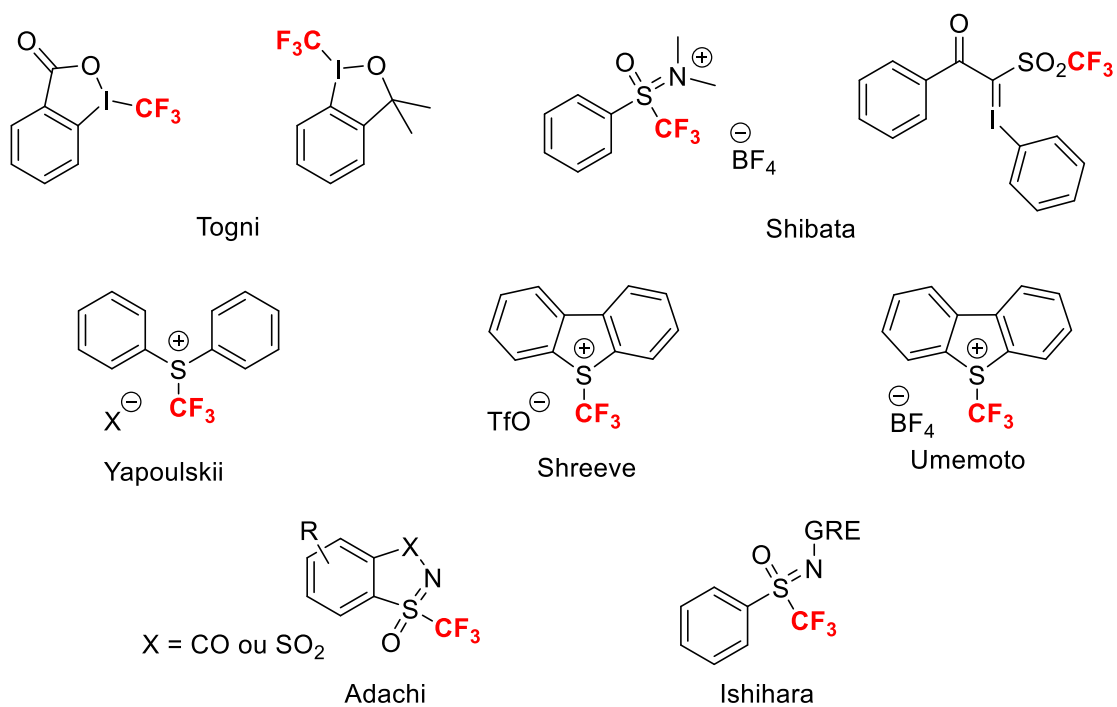
**Esquema 22** - Metodologias para a inserção do grupo  $CF_3$ .



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

Entre os mecanismos para a formação de radicais eletrofílicos, como o  $\cdot CF_3$ , a catálise foto-redox apresenta-se como uma estratégia eficiente que pode ser empregada sob condições brandas e seguras (Nagib and MacMillan, 2011; Pan, Xia et al., 2016). Desta forma, a trifluorometilação via catálise foto-redox experienciou um rápido progresso nos últimos anos com o desenvolvimento de vários reagentes de fluoroalquilação, esquema 23.

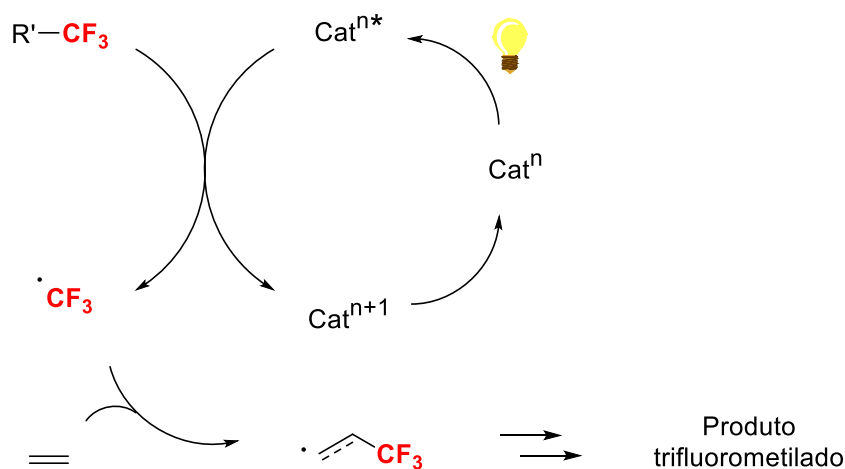
**Esquema 23** - Reagentes empregados como fonte de CF<sub>3</sub> para reações foto-redox.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

Assim, em alguns ciclos fotocatalíticos, os foto-catalisadores empregados, inicialmente irradiados por luz visível, são excitados fornecendo um elétron para o reagente de trifluorometilação que libera o radical  $\cdot\text{CF}_3$ . Esse realizará uma subsequente adição a duplas ligações, como alcenos, alcinos, isocianatos, arenos, etc, produzindo, portanto, os produtos trifluorometilados, esquema 24.

**Esquema 24** - Ciclo foto-redox genérico para a formação do radical eletrofílico  $\cdot\text{CF}_3$ .



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

## 2. OBJETIVOS

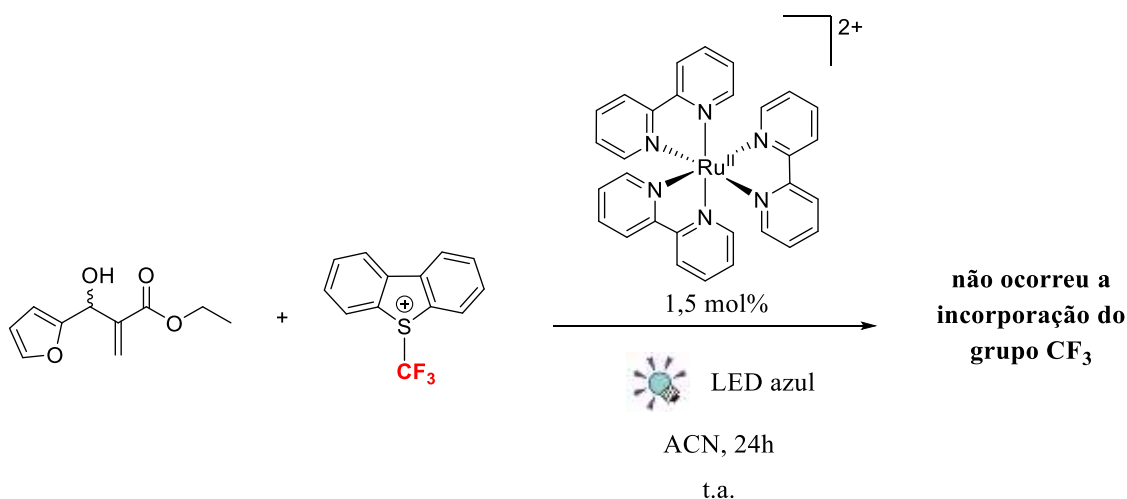
A presente proposta de trabalho apresenta como objetivo o desenvolvimento de uma metodologia de síntese empregando a catálise foto redox mediada por luz visível para a inserção do grupo  $\cdot\text{CF}_3$  em alcenos terminais.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A reação de Morita-Baylis-Hilman, entre o acrilato de etila e aldeídos, fornece padrões  $\beta$  – hidroxí  $\alpha$  – metileno carbonílicos que apresentam, em sua estrutura, uma dupla ligação disponível para a reação com radicais eletrofílicos.

Apesar de ser empregado como uma fonte eletrofílica de  $\text{CF}_3$ ,  $^+\text{CF}_3$ , o reagente de Umemoto, quando associado a metodologias foto-catalíticas, também é uma importante fonte de radicais  $\cdot\text{CF}_3$ ,  $E_{1/2}^{\text{red}} = -0,37\text{V}$  vs SCE, podendo ser obtido via redução frente a foto-catalisadores metálicos ou orgânicos. À vista disso, uma metodologia foto-catalítica para a trifluorometilação de adutos de Morita-Baylis-Hilman foi proposta, esquema 25.

**Esquema 25** - Tentativa de trifluorometilação do aduto de MBH via catálise foto-redox.

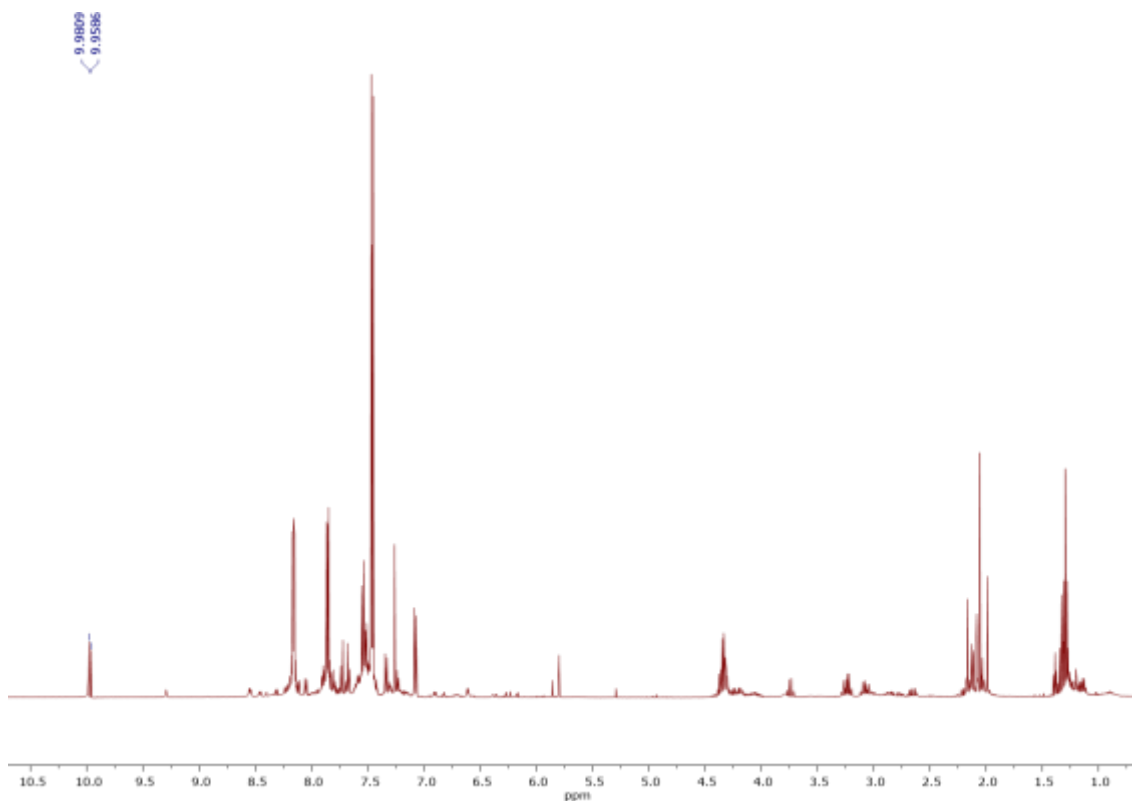


**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

A análise do RMN de  $^1\text{H}$  do bruto reacional, figura 33, exibiu sinais em  $\delta$  9,98 e 9,56 indicando a presença de aldeído, que poderia ser oriundo da decomposição do substrato empregado. Já o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  não apontou a presença de nenhum acoplamento C-F que seria observado caso a inserção do grupo  $\text{CF}_3$  ocorresse.

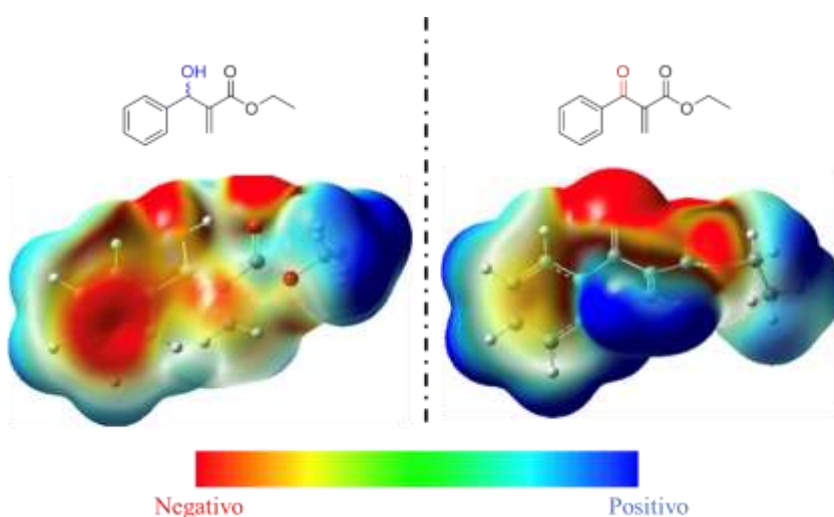
Considerando que os potenciais padrão de redução são os fatores mais importantes a serem considerados para a reatividade das espécies envolvidas em uma reação foto-redox propusemos a oxidação do carbono carbinólico do substrato empregado de maneira a tornar os adutos de MBH mais favorável a reações foto-catalíticas, figura 34.

**Figura 33** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da tentativa de trifluorometilação do aduto de MBH via catálise foto-redox.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

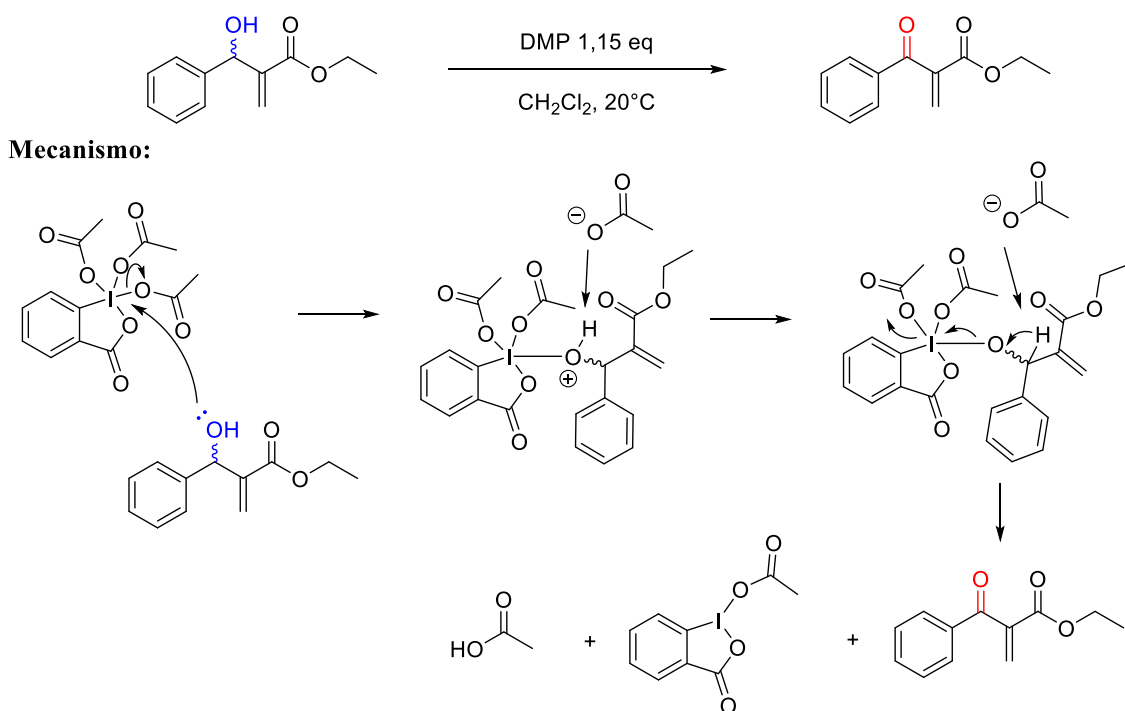
**Figura 34** - Densidade eletrônica total obtida pela densidade total SCF dos substratos empregados na reação foto-redox.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

A metodologia adotada para a oxidação do álcool secundário a cetona emprega o uso de 1,15 equivalente da periodinano de Dess-Martin em diclorometano a  $20^\circ\text{C}$  por 24h (Santos and Coelho, 2012), esquema 26.

**Esquema 26** - Oxidação do aduto de MBH empregando a periodinano de Dess-Martin.

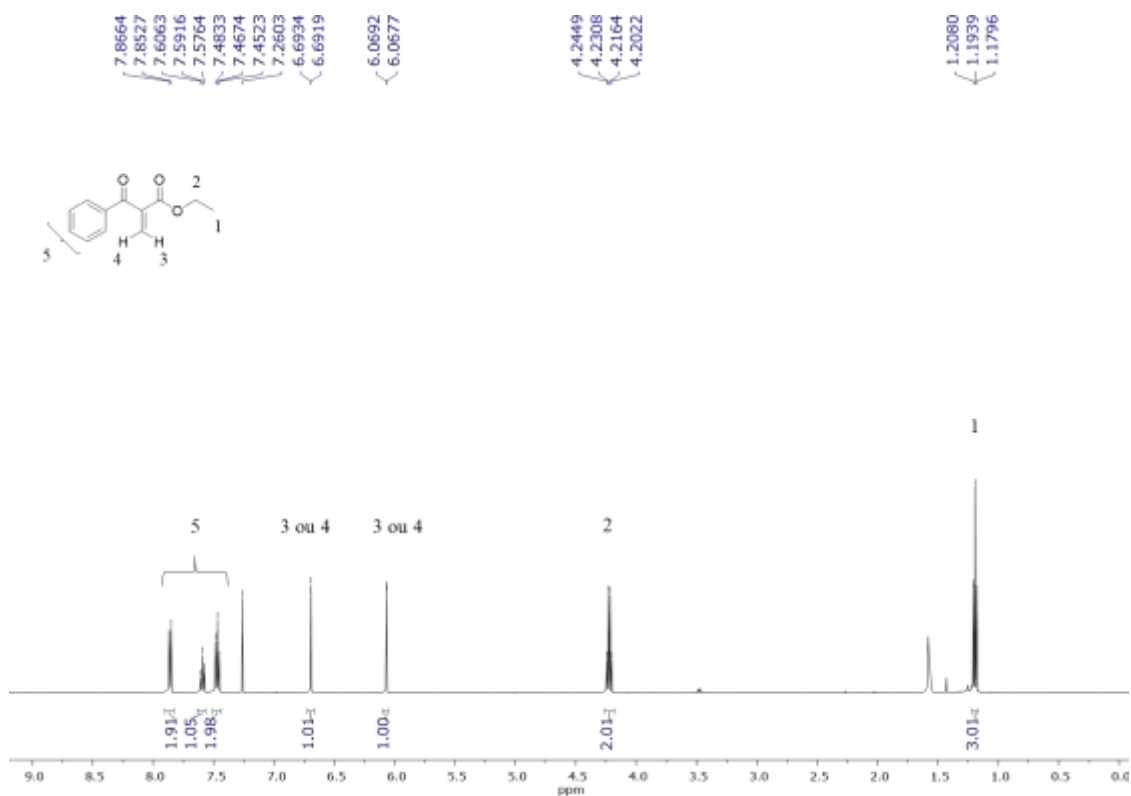


**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

Após conversão total do material de partida, monitorado por TLC, a purificação foi realizada via extração éter etílico/água. A fase orgânica seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e, em seguida, evaporada sob pressão reduzida levando ao produto desejado em rendimentos quantitativos. A formação do produto almejado pode ser comprovada pela análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  constatamos a presença de doze hidrogênios que condiz com a oxidação do álcool secundário a cetona, figura 35. Já no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  podemos notar a presença de um sinal em 193,34 ppm referente a uma carbonila de cetona corroborando, portanto, com a caracterização do produto formado, figura 36.

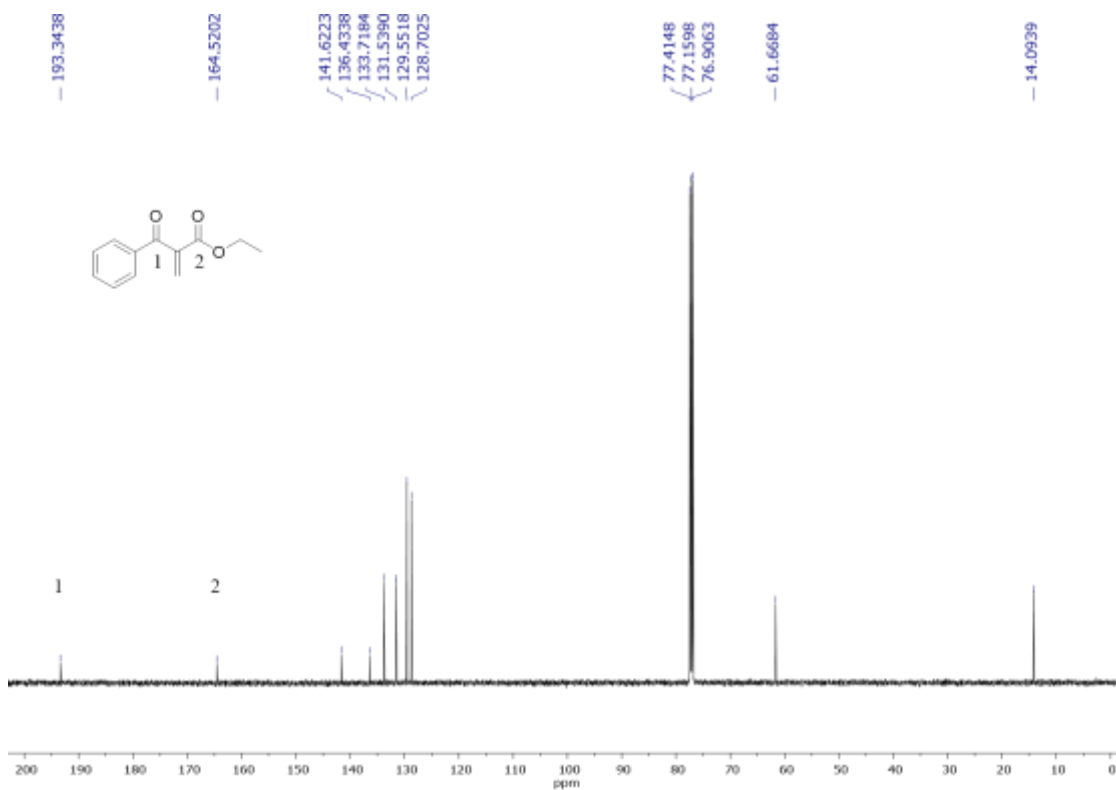
Com o novo substrato preparado e purificado o mesmo foi submetido as mesmas condições foto-catalíticas, empregando 1,1 equivalente do reagente de Umemoto, 1,5mol% do foto-catalisador de rutênio na concentração de  $0,1 \text{ molL}^{-1}$  em acetonitrila, esquema 27. A reação foi mantida sob agitação magnética por 48h frente a uma lâmpada de led azul, 30W, a temperatura ambiente,  $20^\circ\text{C}$ .

**Figura 35** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , 500 MHz em  $\text{CDCl}_3$ , do aduto de MBH oxidado.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

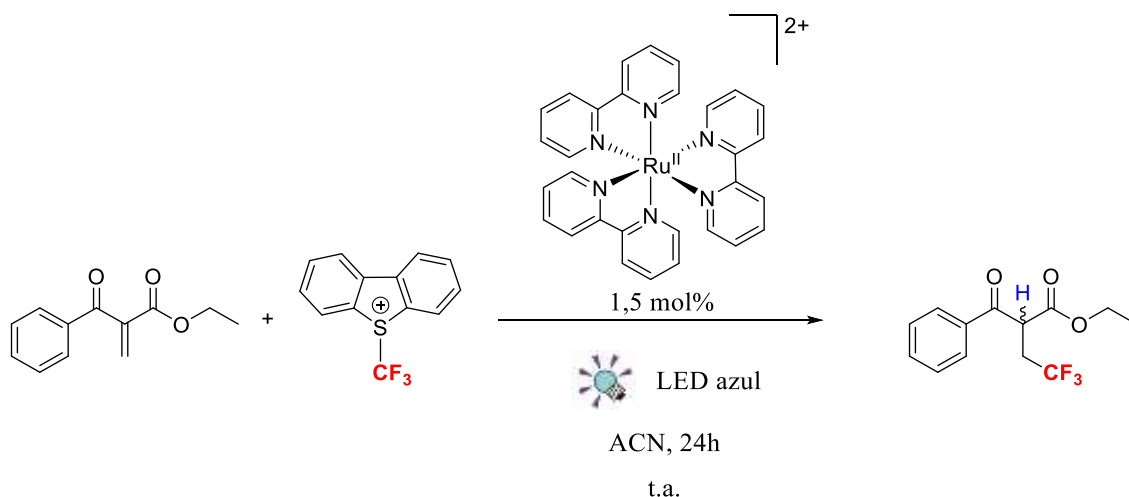
**Figura 36** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , 125 MHz em  $\text{CDCl}_3$ , do aduto de MBH oxidado.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

A monitoração da reação por TLC mostrou a formação de um produto mais apolar que o material de partida que foi purificado por coluna cromatográfica flash, eluente 2:1 n-hexano/diclorometano, obtendo um óleo amarelo com rendimento isolado de 20%.

**Esquema 27** - Hidrotrifluorometilação do aduto de MBH oxidado via catálise foto-redox.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

A análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, DEPT 135 e <sup>19</sup>F e HRMS confirmam a incorporação do grupo CF<sub>3</sub> no substrato estudado, mais especificamente via uma reação de hidrotrifluorometilação.

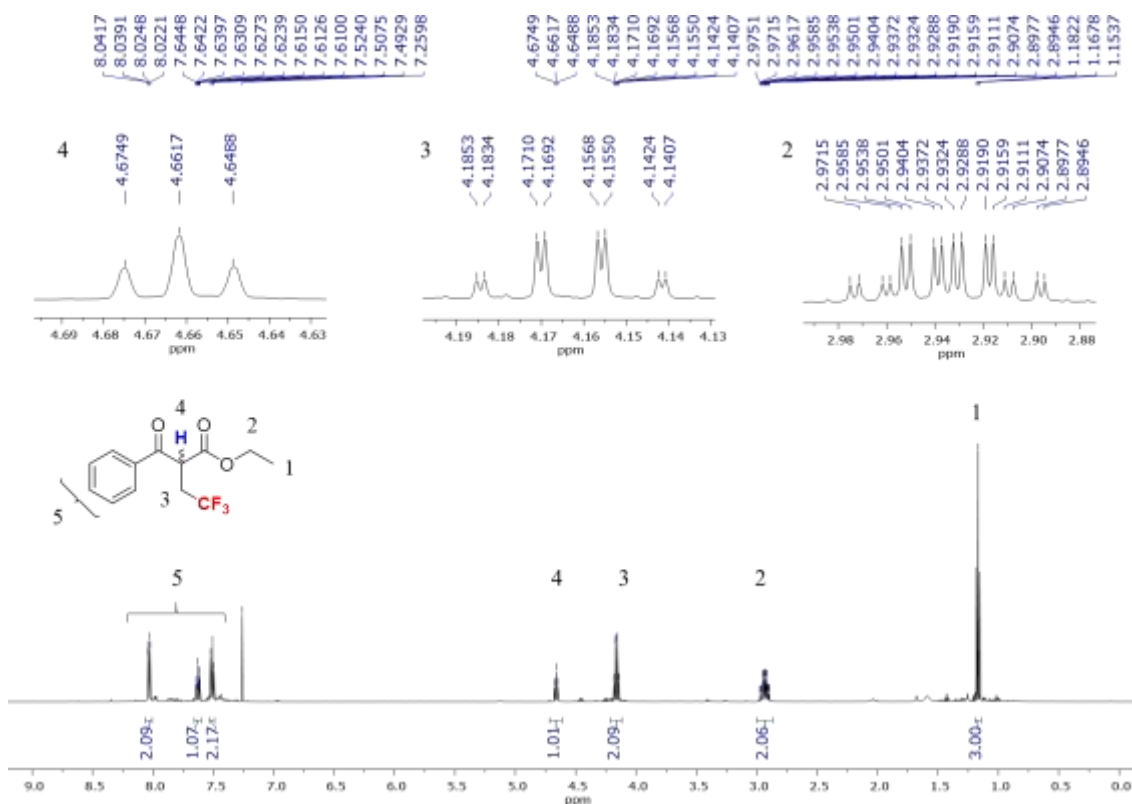
O espectro de RMN de <sup>1</sup>H do produto isolado, figura 37, revela a presença de um tripleto em 4,66 ppm, referente ao hidrogênio metínico inserido na reação de hidrotrifluorometilação, com constante de acoplamento <sup>3</sup>J = 6,6 Hz. Um multipletto centrado em 4,16 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos ligados ao carbono α ao grupo CF<sub>3</sub> inserido, que acoplam a <sup>2</sup>J entre si e a <sup>3</sup>J com os átomos de flúor e com o hidrogênio metínico. Um multipletto centrado em 2,93 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos da porção -OEt, que devido a presença do estereocentro o sistema de spins passa de um quarteto, no material de partida, para um sistema ABX<sub>3</sub> não resolvido.

O espectro de RMN de <sup>13</sup>C, figura 38, corrobora com a estrutura proposta uma vez que podemos observar sinais em 192,54 e 167,79 ppm, referente as carbonilas do grupo cetona e éster respectivamente, e dois quartetos centrados em 126,30 e 33,12 ppm referentes ao carbono diretamente ligado aos átomos de flúor, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 274,0 Hz, e ao carbono a ao grupo CF<sub>3</sub>, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 29,9 Hz, respectivamente. De modo a complementar o



resultado obtido, o espectro de DEPT 135 marca o quarteto centrado em 33,12 ppm como um carbono metilênico, dado que o seu sinal aparece na parte negativa do espectro.

**Figura 37** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto isolado da reação de trifluorometilação.

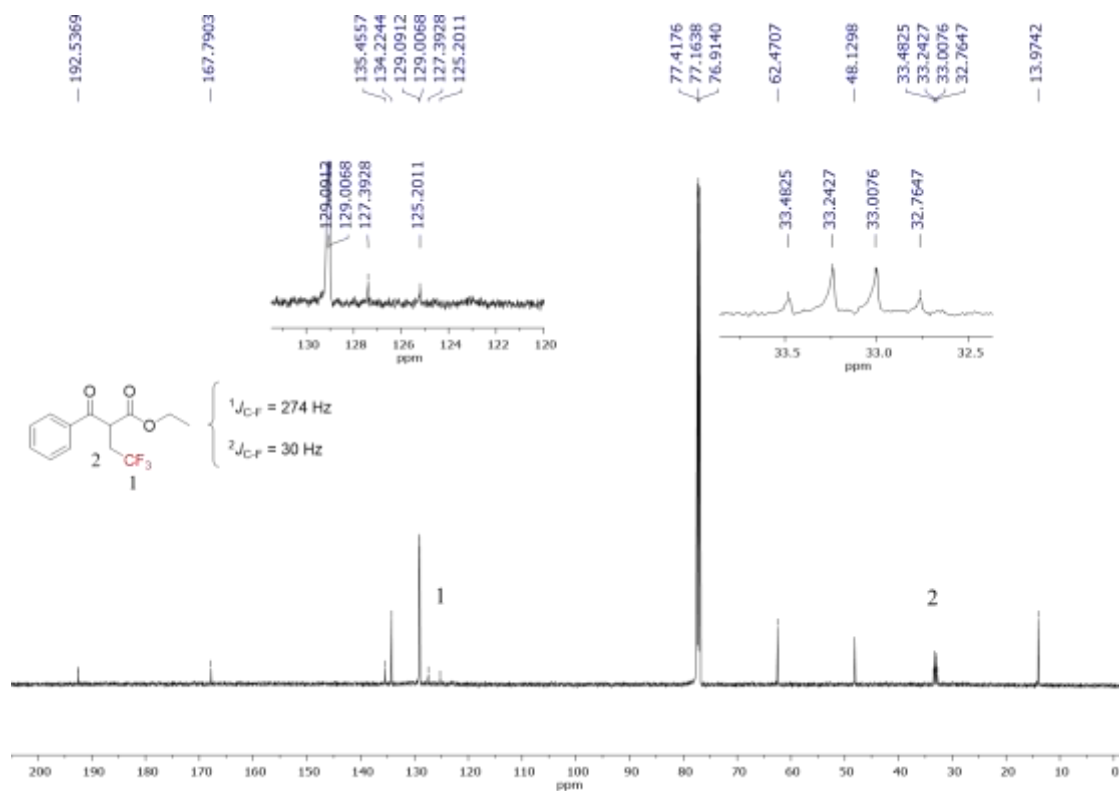


**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

O espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$ , figura 39, exibe um único sinal em -65,29 ppm, referente aos átomos de flúor do grupo  $\text{CF}_3$ , que apresenta um deslocamento compatível com grupos  $\text{CF}_3$  diretamente ligados a carbonos saturados. E, com o objetivo de confirmar a estrutura proposta um espectro de massas de alta resolução, figura 40, foi adquirido. Podemos observar o aduto protonado,  $m/z$  275,0888 (teórico: 275,0890), e sodiado,  $m/z$  297,0708 (teórico: 297,0709) em excelente acordo com o valor teórico esperado para a estrutura proposta.

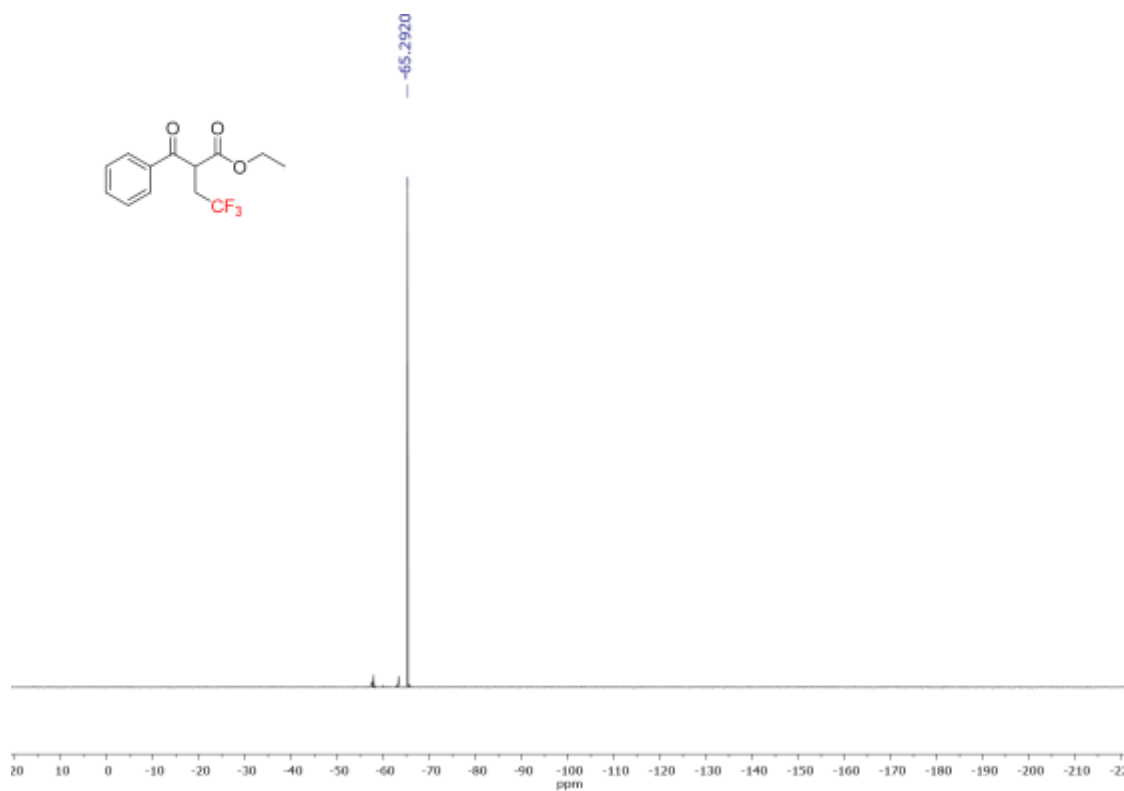
Com o produto da reação de hidrot trifluorometilação caracterizado, esforços foram direcionados para a otimização da reação através da variação do solvente, temperatura, catalisador e fonte de luz empregada, tabela 7.

**Figura 38** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto isolado da reação de trifluorometilação.



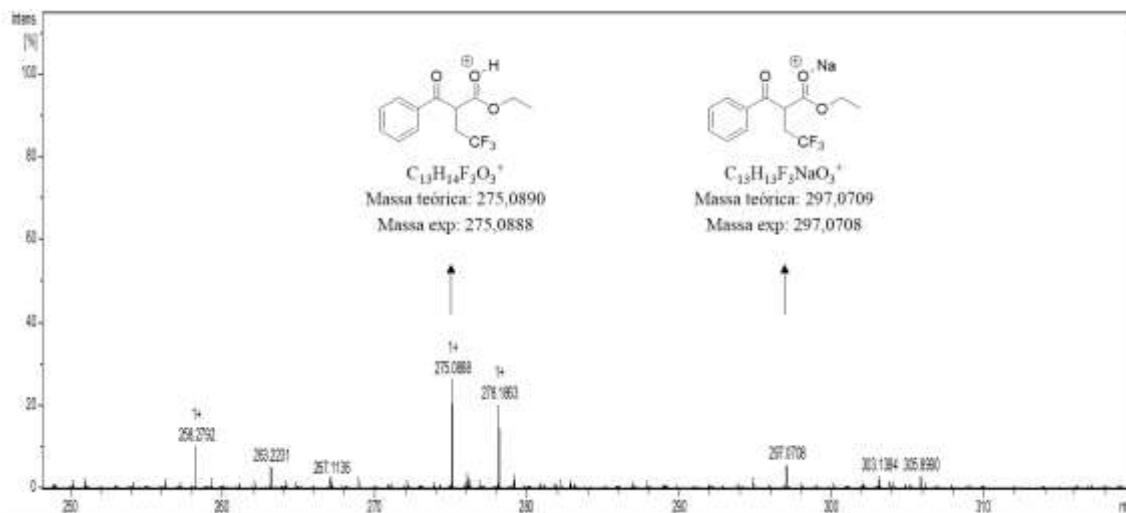
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 39** - Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  do produto isolado da reação de trifluorometilação.



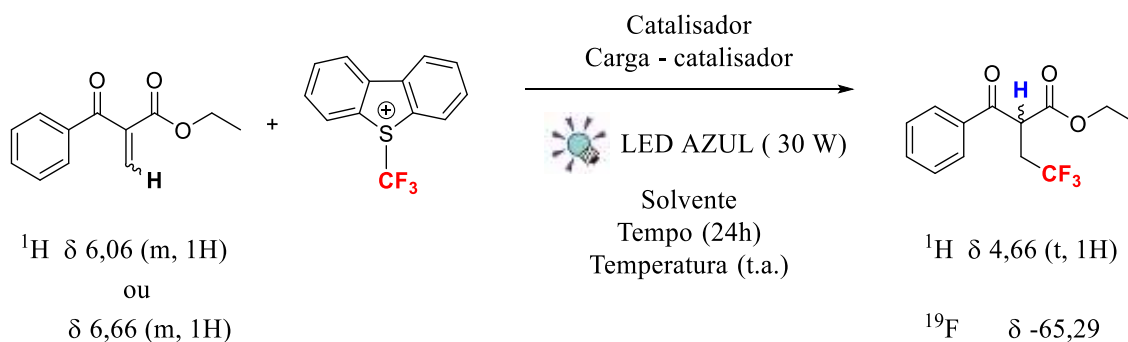
**Fonte:** Elaborado pelo próprio.

**Figura 40** - Espectro de massas de alta resolução do produto isolado da reação de hidrot trifluorometilação.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Tabela 7** - Otimização da reação de hidrot trifluorometilação, variação do solvente, catalisador e carga de catalisador empregado.



Entrada	Solvente	$^1\text{H}_{\text{reg}}/{}^1\text{H}_{\text{pro}}$	$^{19}\text{F}$	Catalisador	Carga
1	ACN	1:4	1:0,7: 0,2	$[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$	3mol%
2	ACN	1:0	0:0:0	sem cat.	0mol%
3	THF	1:3	1:0,1:0,1	$[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$	3mol%
4	THF	1:3	1:0,1:0,2	$[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$	5mol%
4	DMF	1:2	1:5:2	$[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$	3mol%
5	DMSO	1:2	1:8:2	$[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$	3mol%
6	EtOH	1:39	1:0,2:0	$[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$	3mol%
7	MeOH	1:27	1:0,5:0,1	$[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$	3mol%
8*	Et <sub>2</sub> O	--	--	$[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$	3mol%
9	1,4-dioxano	1:0,3	1:0,6:2	$[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$	3mol%

10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1:55	1:0,4:0,2	[Ru(bpy) <sub>3</sub> ](PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	3mol%
11	THF	1:13	1:3:1	[Ir(dtbbpy)(ppy <sub>2</sub> )](PF <sub>6</sub> )	3mol%
12	THF	1:3	1:0:0	Eosina-Y	3mol%
13	THF	1:3	1:0:0	Eosina-Y	9mol%
14	MeOH	1:42	1:0,1:0,1	Eosina-Y	3mol%
15	ACN	1:0,45	1:0,6:0,7	Eosina-Y	3mol%
16	EtOH	1:111	1:0:0	Eosina-Y	3mol%
17	EtOH	1:65	1:0:0	Eosina-Y	1,5mol%
18	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1:0	0:0:0	Eosina-Y	3mol%

\*O solvente da reação evaporou com o calor gerado pelo LED empregado. <sup>1</sup>H<sub>reg</sub>/<sup>1</sup>H<sub>pro</sub> – proporção entre reagente e produto obtido via RMN <sup>1</sup>H. <sup>19</sup>F – proporção entre os produtos fluorados obtidos.

O primeiro teste realizado, entrada 2 da tabela 7, foi a avaliação da reatividade do sistema na ausência do foto-catalisador. A reação, nessa condição, não leva ao produto de hidrot trifluorometilação constatando, portanto, o envolvimento do processo foto-redox.

Estabelecido a necessidade do foto-catalisador para a reação partimos para a otimização do solvente quando o catalisador [Ru(bpy)<sub>3</sub>](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> é utilizado. Dois parâmetros foram utilizados para a avaliação das reações: a conversão da reação, medida pela proporção entre os sinais em δ 6,66 (m, 1H) do reagente e δ 4,66 (t, 1H) do produto, e a proporção entre os produtos contendo flúor, δ -65,29; -63,29 e -57,93, formados. As entradas de 3 a 10 mostram que o melhor resultado para o catalisador [Ru(bpy)<sub>3</sub>](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> é com o solvente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, entrada 10, visto que sua conversão é da ordem de 1:55 e a seletividade para a formação do produto de hidrot trifluorometilação é alta.

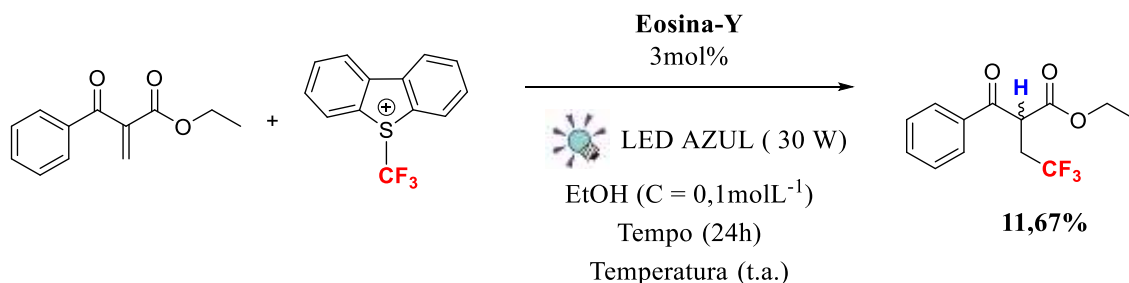
Ao substituímos o catalisador de rutênio pelo [Ir(dtbbpy)(ppy<sub>2</sub>)](PF<sub>6</sub>) notamos uma mudança na seletividade da reação de trifluorometilação. Nessa condição o produto majoritário não é o proveniente da reação de hidrot trifluorometilação. Em vista disso, essa condição não será explorada nesse trabalho.

A possibilidade da ativação do sistema estudado por um foto-catalisador orgânico, eosina-Y, também foi avaliada, entradas 12 a 18. Com a mudança do catalisador, solventes prótico levaram a uma melhor conversão e seletividade para o produto de hidrot trifluorometilação, entrada 16.

Considerando o apelo para o desenvolvimento de metodologias organocatalíticas e a maior conversão/seletividade envolvendo o foto-catalisador eosina-Y, essa condição foi selecionada como o melhor ponto da otimização. Dessa maneira, a condição otimizada que compreende: 3mol% de eosina-Y, etanol como solvente, concentração do meio 0,1 molL<sup>-1</sup>, 1,1 equivalentes do reagente de Umemoto por 24h sob agitação magnética constante frente a uma luz led azul de 30W, esquema 28, foi lançada e o rendimento isolado calculado. Visto que o rendimento isolado, 11,67%, não condiz com a conversão observada na otimização da reação, entrada 16 tabela 7, o meio reacional foi minuciosamente estudado e novos testes realizados para investigar o motivo de tal discordância, tabela 8.

Ao analisarmos o RMN de <sup>1</sup>H do bruto de reação das entradas 3, 4 e 5 da tabela 8, figura 41, podemos perceber que tanto na ausência da ativação do foto-catalisador pela fonte de luz visível, entrada 3, quanto na ausência da ativação do foto-catalisador e da fonte de radicais ·CF<sub>3</sub>, entrada 4, o material de partida, na presença de solventes prótico nucleofílicos, é consumido, entrada 5 da tabela 8.

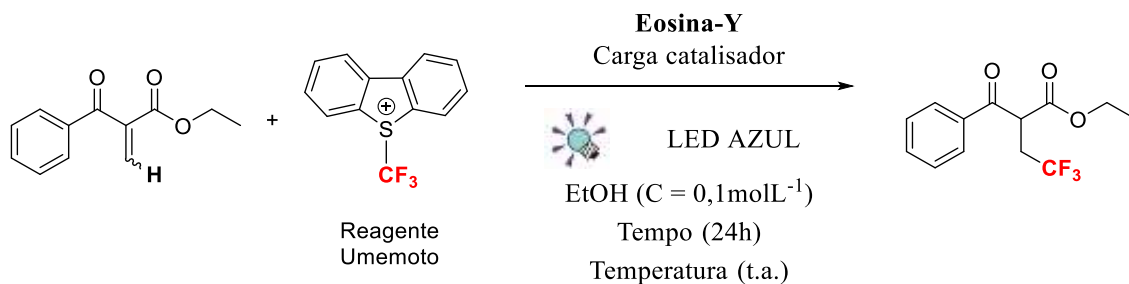
**Esquema 28** - Condição reacional empregando etanol como solvente e eosina-Y a 3mol%.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

Analisando o espectro de RMN de <sup>1</sup>H do aduto de MBH oxidado na presença de etanol, figura 42, podemos identificar a presença de dois sistemas de spins ABX<sub>3</sub> centrados em δ 3,52 e 4,16, característicos de hidrogênios metilênicos diastereotópicos de grupos etila em moléculas quirais, e dois tripletos centrados em δ 1,14, <sup>3</sup>J=7,1 Hz, e δ 1,17, <sup>3</sup>J=7,1 Hz,, característico dos hidrogênios metílicos de grupos etila. Além dos sinais destacados, podemos observar dois dupletos de dupletos centrados em δ 4,06, <sup>2</sup>J=9,5 e <sup>3</sup>J=7,1 Hz, e δ 4,01, <sup>2</sup>J=9,5 e <sup>3</sup>J=7,1 Hz, respectivamente. Esse padrão de acoplamento é característico de um sistema ABX referente aos hidrogênios metilênicos α ao grupo etil inserido que acoplam a <sup>2</sup>J entre si e a <sup>3</sup>J com o hidrogênio metínico.

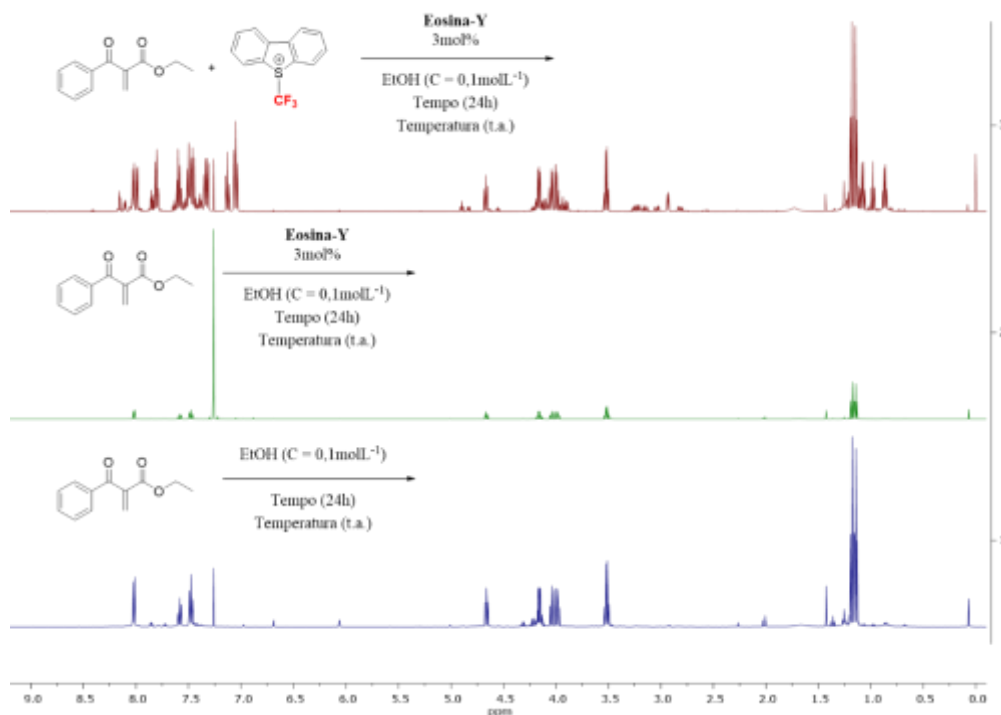
**Tabela 8** - Avaliação da melhor condição obtida na otimização da reação de hidrotrifluorometilação com eosina-Y.



Entrada	Umemoto	Quantidade	LED	<sup>1</sup> H <sub>regente</sub>	Eosina-Y	Rendimento
1	1,1 eq	0,1mmol	30W	consumido	3mol%	12%
2	1,1 eq	0,3mmol	30W	consumido	3mol%	13%
3	1,1 eq	0,1mmol	---	consumido	3mol%	***
4	---	0,1mmol	---	consumido	3mol%	***
5	---	0,1mmol	---	consumido	---	***

---Não usou na reação; \*\*\*rendimento não calculado; #Não se observou sinais de flúor.

**Figura 41** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do bruto reacional para as condições reacionais: (1)- Reação sem ativação do catalisador pela fonte de luz visível, entrada 3 da tabela 8. (2)- Reação sem a fonte de ·CF<sub>3</sub> na presença do foto-catalisador, entrada 4 da tabela 8. (3)- Aduto de MBH oxidado na presença de um solvente prótico nucleofílico, entrada 5 da tabela 8.

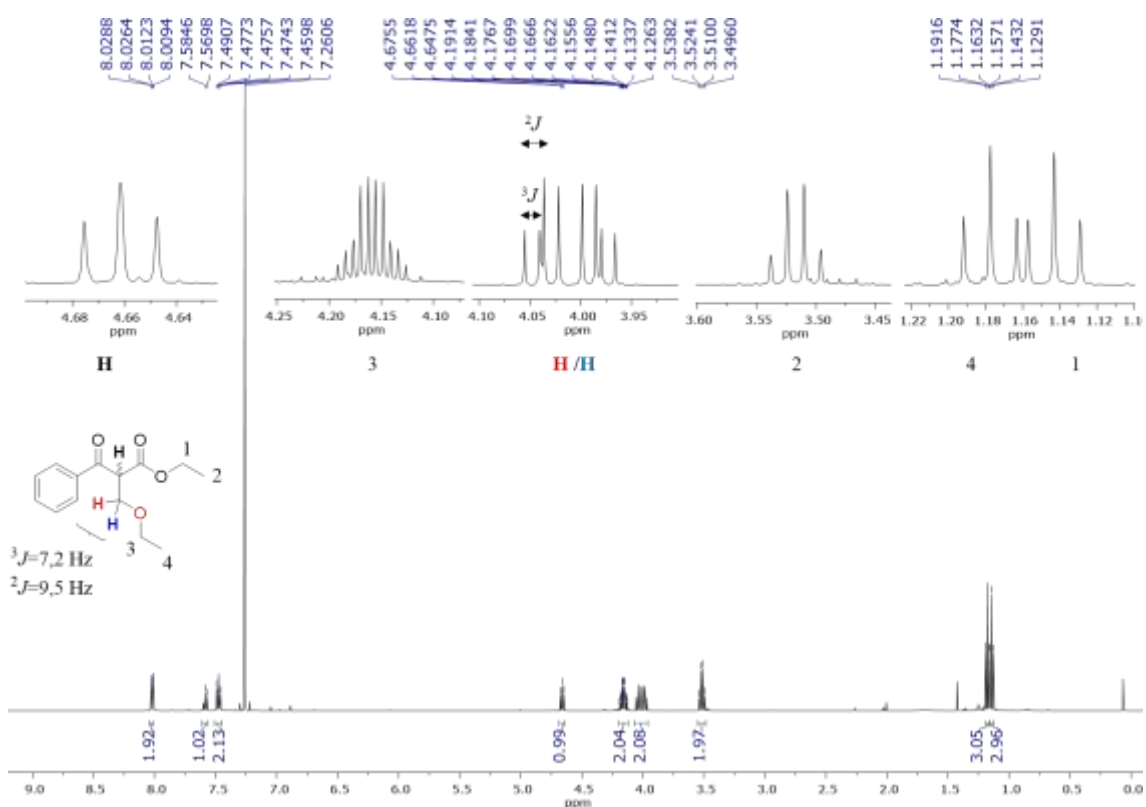


Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , figura 43, mostra a presença de 14 carbonos. Desses podemos destacar os sinais em  $\delta$  193,88 e 168,23 referente as carbonilas de cetona e éster respectivamente, bem como a presença de três carbonos metilênicos com deslocamento químico em  $\delta$  68,56, 67,00 e 61,68 que se apresentam na parte negativa do espectro de DEPT-135. Os dados obtidos nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT-135 corroboram a proposta estrutural, de inserção do grupo -OEt, realizada a partir do espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .

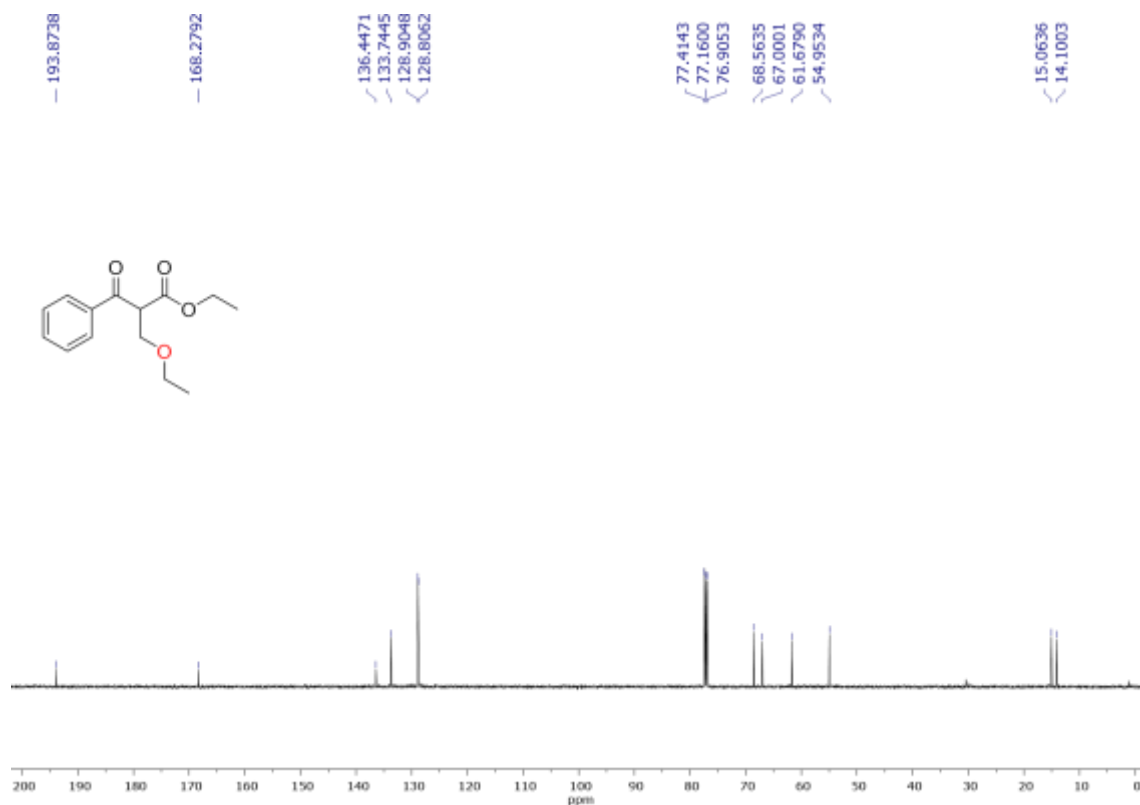
Em virtude de utilizarmos como substrato um sistema altamente reativo, contendo uma dupla ligação  $\alpha$  a duas carbonilas, e empregarmos um solvente nucleofílico prótico, como o etanol, em excesso temos a possibilidade da adição 1,4 do solvente ao aduto de MBH oxidado formando um subproduto estruturalmente próximo ao obtido na reação de hidrot trifluorometilação, esquema 29.

**Figura 42** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto formando quando o substrato empregado, aduto de MBH oxidado, reage com solvente nucleofílicos próticos.



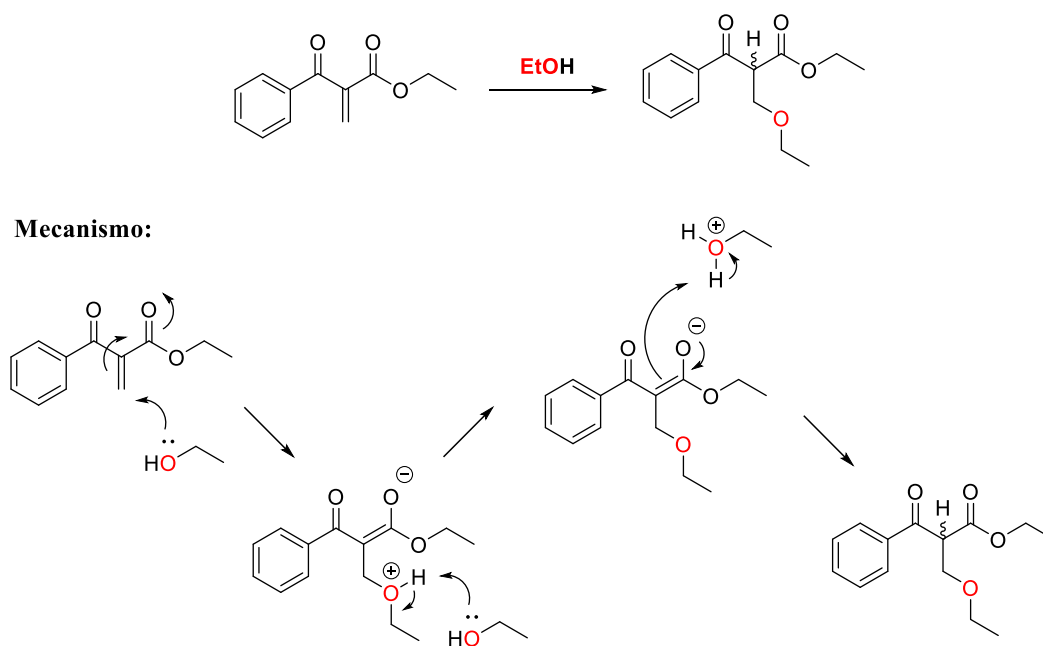
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 43** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto formado quando o substrato empregado, aduto de MBH oxidado, reage com o solvente nucleofílico prótico.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Esquema 29** - Mecanismo para a formação do subproduto obtido frente a solvente nucleofílicos prótico.

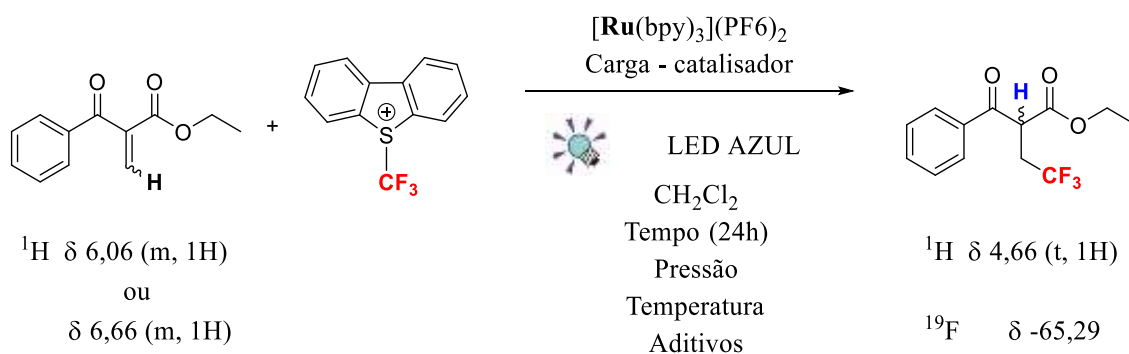


**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.



Em consequência da instabilidade do substrato frente a solventes nucleofílicos prótico, como álcoois, a tabela de otimização, tabela 7, foi revisitada a procura de outras condições que apresentassem boas conversões e seletividade. Visto que o emprego do foto-catalisador eosina-Y com solventes aprótico, entradas 12, 13 e 18, apresentam uma baixa conversão do material de partida retornamos para o emprego de foto-catalisadores metálicos, nesse caso o  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ . A condição reacional com maior conversão e seletividade para esse sistema é o uso de diclorometano como solvente, entrada 10. Conseqüentemente, uma nova otimização está em desenvolvimento pelo nosso grupo de pesquisa em que será avaliado o efeito da temperatura, potência do led, pressão do meio reacional e emprego de aditivos, esquema 30.

**Esquema 30** - Otimização da reação de hidrot trifluorometilação empregando o catalisador de rutênio,  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ .



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

### 3.1. CONCLUSÕES

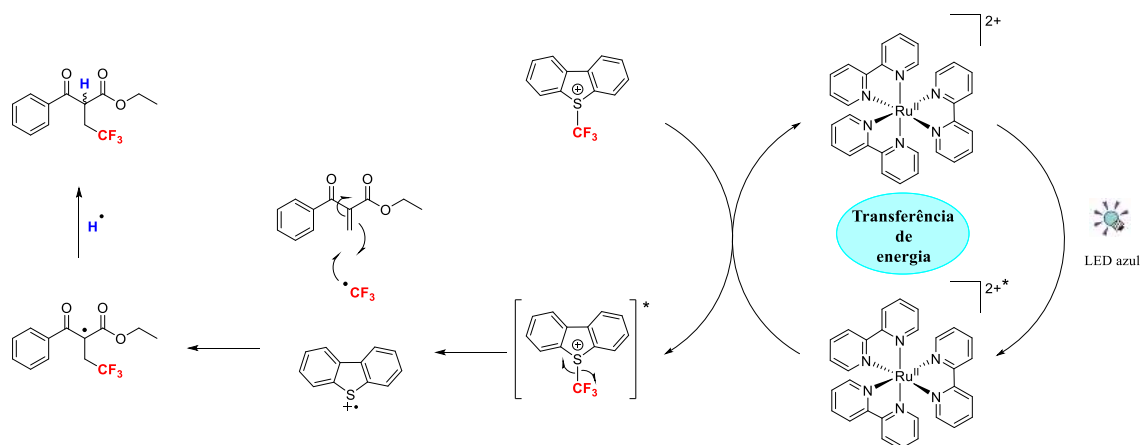
Com os resultados obtidos até o momento e considerando os modos de ativação comumente observados em foto-catálise somos capazes de propor três ciclos catalíticos para o mecanismo da reação estudada. Esses podem ocorrer via transferência de energia ou transferência de elétrons.

O reagente de Umemoto, empregado como fonte eletrofílica de  $\text{CF}_3$ , pode disponibilizar o radical  $\cdot\text{CF}_3$  via dois métodos distintos. No primeiro método, o reagente se comporta como um oxidante de um elétron, no ciclo de supressão oxidativa, reduzindo o foto-catalisador e fornecendo o radical para o meio reacional (Prier, Rankic et al., 2013;

Shaw, Twilton et al., 2016). A segunda possibilidade está relacionada com a energia de dissociação da ligação  $^+S-C$  no reagente de Umemoto,  $\Delta G=82,1 \text{ kJmol}^{-1}$ , que é considerada uma ligação fraca. Consequentemente, a clivagem homolítica dessa ligação pode ser obtida via excitação direta do reagente de Umemoto pela fonte de luz empregada ou pela transferência de energia do foto-catalisador, no estado excitado, para o reagente (Cheng, Yuan et al., 2014).

À vista disso, a primeira proposta para o mecanismo da reação envolve um ciclo de transferência de energia, sem a participação de reações foto-redox, esquema 31. Nesse ciclo, a fonte de luz empregada ativa o catalisador,  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ , que transfere a energia recebida para o reagente de Umemoto e retorna ao estado fundamental. O reagente de Umemoto, no estado excitado, dispõe de energia suficiente para realizar a clivagem homolítica da ligação  $^+S-C$  disponibilizando o radical  $\cdot\text{CF}_3$ . O radical gerado pode então reagir, homoliticamente, com a dupla ligação do substrato empregado formando uma ligação  $\text{Csp}^3-\text{CF}_3$  fornecendo um novo radical que reage com alguma fonte de hidrogênio radicalar do meio.

**Esquema 31** - Proposta 1: Mecanismo para a reação de hidrotrifluorometilação promovida via transferência de energia.

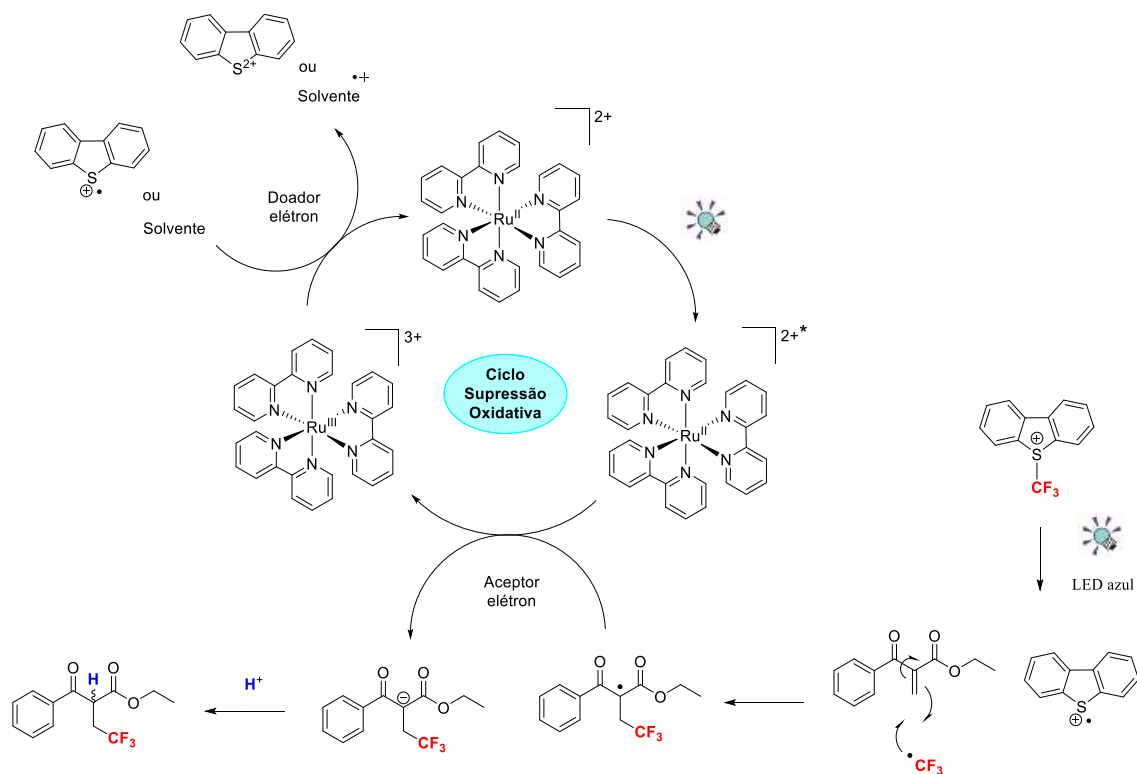


**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

A segunda proposta para o mecanismo da reação de hidrotrifluorometilação, esquema 32, resulta da ativação do foto-catalisador e do reagente de Umemoto pela fonte de luz empregada. Nessa condição ocorre a quebra homolítica da ligação  $^+S-C$  gerando o radical  $\cdot\text{CF}_3$  que reage com a dupla ligação do substrato empregado. A ligação formada,  $\text{Csp}^3-\text{CF}_3$ , fornece um novo radical que serve como um aceptor de elétrons para o ciclo foto-redox ao aceitar um elétron do  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2^*$  gerando o foto-catalisador

oxidado,  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{3+}$ , e um ânion estabilizado que reage com alguma fonte de próton do meio reacional. Para fechar o ciclo foto-redox propomos que o solvente ou o derivado de dibenzotiofeno formado sirva como um doador de um elétron e regenere o fotocatalisador,  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ .

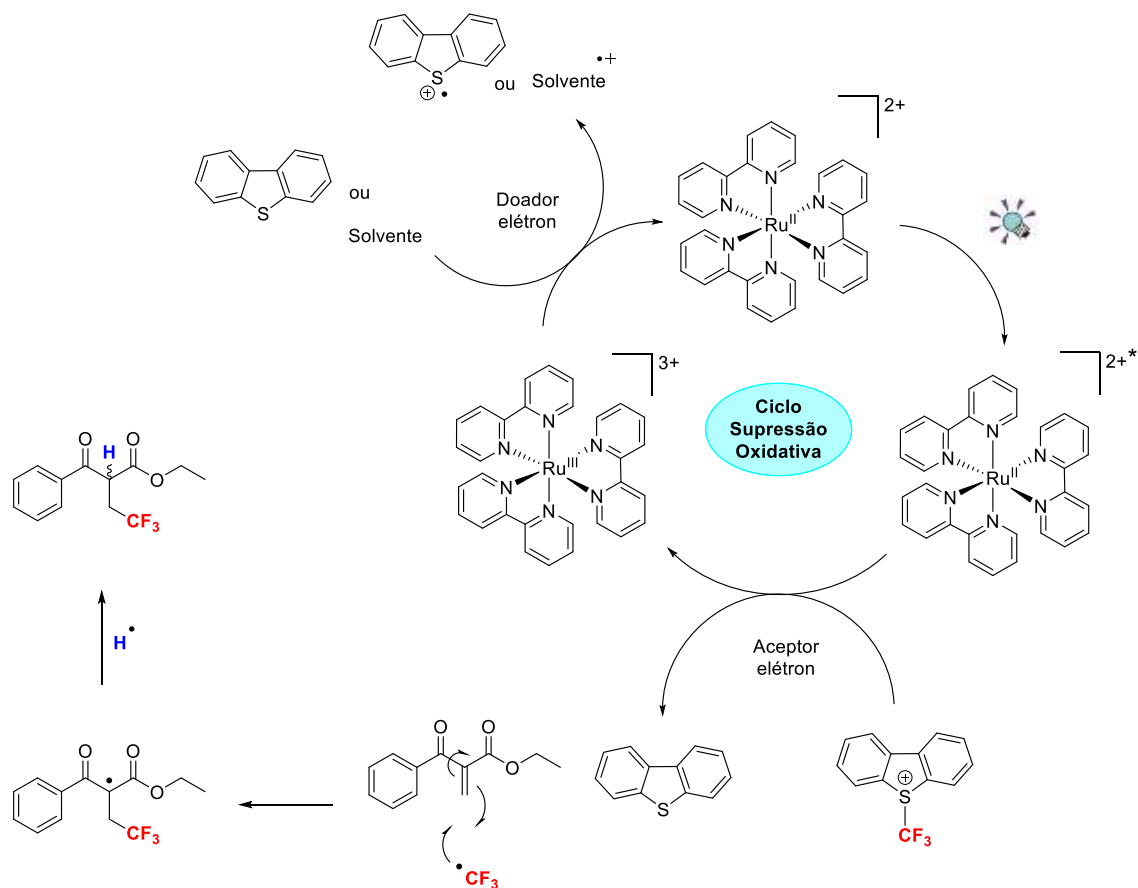
**Esquema 32** - Proposta 2: Mecanismo para a reação de hidrot trifluorometilação promovida via supressão oxidativa e clivagem homolítica da fonte de  $\text{CF}_3$  pela fonte de luz.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

A terceira proposta para a reação de hidrot trifluorometilação, esquema 33, processa-se via um mecanismo de supressão oxidativa em que o reagente de Umemoto atua como um oxidante aceitando um elétron do foto-catalisador  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2^*$ . O produto dessa reação é o radical  $\cdot\text{CF}_3$ , disponibilizado no meio reacional, e a forma oxidada do foto-catalisador,  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{3+}$ . Essa espécie é um oxidante forte que pode aceitar um elétron de moléculas doadoras presentes no meio como o solvente ou o dibenzotiofeno, formado durante a oxidação do foto-catalisador, regenerando, portanto, o catalisador ao seu estado fundamental,  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ . O radical  $\cdot\text{CF}_3$  pode reagir com a dupla ligação presente no aduto de MBH oxidado formando uma ligação  $\text{Csp}^3\text{-CF}_3$  e fornecendo um novo radical que reage com alguma fonte de radicalar de hidrogênio presente no meio, fornecendo, desse modo, o produto de hidrot trifluorometilação.

**Esquema 33** - Proposta 3: Mecanismo para a reação de hidrot trifluorometilação promovida via o ciclo de supressão oxidativa.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

## 4. PARTE EXPERIMENTAL

### 1.1. MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os reagentes obtidos comercialmente foram utilizados sem purificação prévia. O progresso das reações e análise de pureza dos produtos obtidos foi realizada por cromatografia em camada delgada, sílica gel 60F254, empregando como revelador lâmpada de UV-254nm. A purificação dos produtos foi efetuada por cromatografia em coluna por gravidade, sílica gel 70-230 mesh, ou por cromatografia flash, sílica gel 230-400 mesh.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , de  $^{13}\text{C}$ , de DEPT-135, de HMBC e de HSQC foram obtidos em  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\text{CD}_3\text{COOD-}d_4$ ,  $\text{C}_6\text{D}_6$  registrados no espectrômetro BRUKER AVANCE III 500 MHz, operando a 500 MHz para hidrogênio, 125 MHz para Carbono-13 e DEPT135 e 470 MHz para Flúor-19, no Departamento de Química da Universidade Federal de Juiz de Fora.

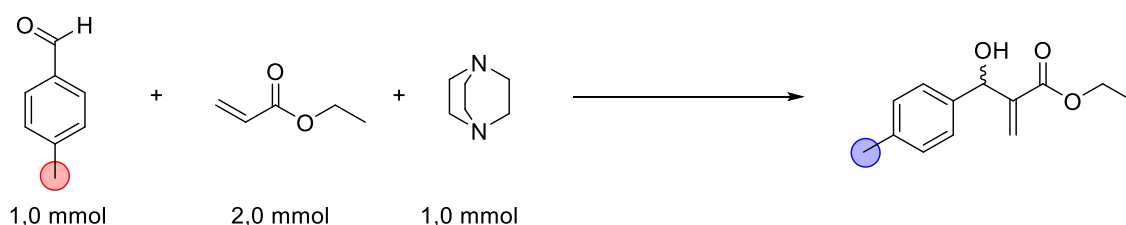
Os espectros de massas de alta resolução foram registrados em um LC-MS ToF XEVO G2- S QToF híbrido contendo um quadrupolo e um analisador por tempo de voo de alta resolução. As condições do ESI-MS foram realizadas em modo positivo com as seguintes especificações: voltagem do cone 40V, capilar 3kV, temperatura de dessolvatação 450°C, fluxo de gás 50L/h, fluxo de infusão 400 $\mu\text{L}/\text{min}$ . Para as análises de MS(/MS) estabeleceu-se uma taxa de variação de m/z entre 100-1000 e a energia de colisão de 15eV. Para garantir a precisão e reprodutibilidade empregou-se a leucina encefalina como massa de referência. As medidas foram realizadas no Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Os espectros de massas de baixa resolução foram registrados em um CE-ESI-QMS modelo 6120 quadrupolo LC-MS Agilent equipado com uma fonte de ionização API-ESI acoplado ao sistema de eletroforese capilar modelo CE 7100 Agilent. As medidas foram realizadas no Departamento de Química da Universidade Federal de Juiz de Fora.

## 1.2. CINÉTICA DA REAÇÃO DE MBH FRENTE AO SISTEMA AcOH:DABCO

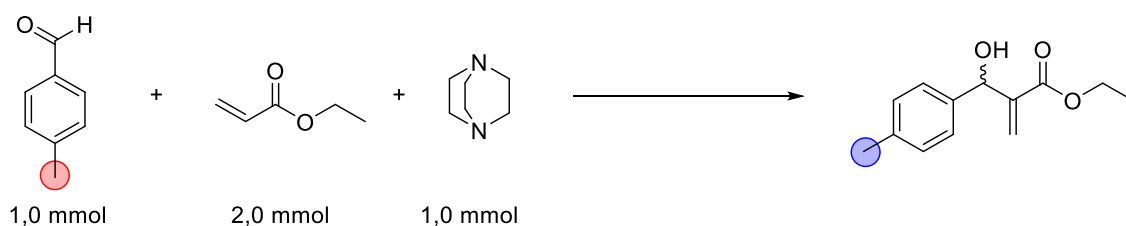
Para a avaliação cinética da reação de Morita-Baylis-Hillman frente ao sistema ácido acético:DABCO alíquotas do meio reacional foram retiradas, diluídas em clorofórmio deuterado e o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  registrado.

**Tabela 9** - Dados para a cinética da reação clássica de Morita-Baylis-Hillman.



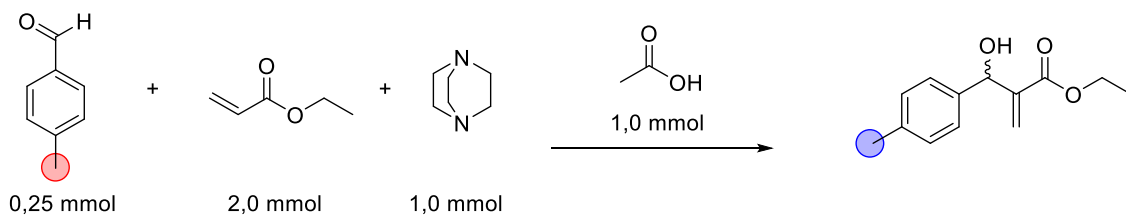
Entrada	Tempo (h)	[aldeído]	[MBH4Me]	Soma	%aldeído	%MBH4Me
1	0	1	0	1	100	0
2	4	1	0	1	100	0
3	24	1	0.28	1.28	78.13	21.88
4	44	1	0.67	1.67	59.88	40.12
5	70	1	1.14	2.14	46.73	53.27
6	96	1	1.87	2.87	34.84	65.16

**Tabela 10** - Dados para a curva de primeira e segunda ordem da reação clássica de MBH.



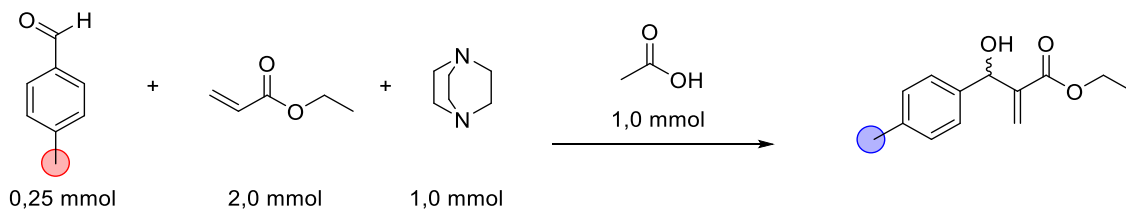
Entrada	Tempo (h)	Primeira Ordem		Segunda ordem	
		ln[%aldeído]	ln[%MBH4Me]	1/[aldeído]	1/[MBH4Me]
1	0	4.61	0,00	0.010	1
2	4	4.61	0,00	0.010	1
3	24	4.36	3.09	0.013	0.046
4	44	4.09	3.69	0.017	0.025
5	70	3.84	3.98	0.021	0.019
6	96	3.55	4.18	0.029	0.015

**Tabela 11** - Dados para cinética da reação com 0,25mmol de tolualdeído frente ao sistema ácido acético:DABCO.



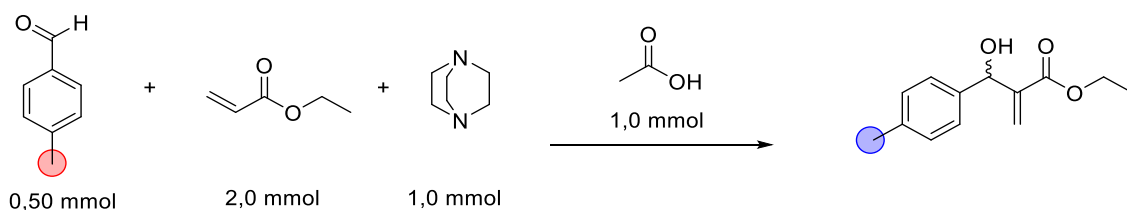
Entrada	Tempo (h)	aldeído	MBH4Me	Soma	%aldeído	%MBH4Me
1	0	1	0	1	100	0
2	24	1	13,59	14,59	6,85	93,15
3	44	1	24,83	25,83	3,87	96,13
4	49	1	30,07	31,07	3,22	96,78
5	73	1	30,59	31,59	3,17	96,83

**Tabela 12** - Dados para a curva de primeira e segunda ordem da reação com 0,25mmol de tolualdeído.



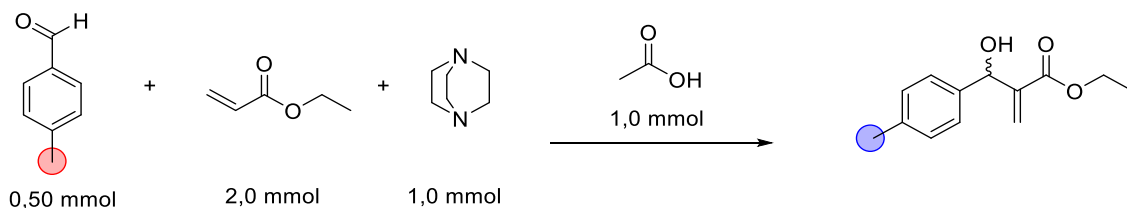
Entrada	Tempo (h)	Primeira Ordem		Segunda Ordem	
		ln[%aldeído]	ln[%MBH4Me]	1/[aldeído]	1/[MBH4Me]
1	0	4,61		0,01	
2	24	1,92	4,53	0,15	0,01
3	44	1,35	4,57	0,26	0,01
4	49	1,17	4,57	0,31	0,01
5	73	1,15	4,57	0,32	0,01

**Tabela 13** – Dados para cinética da reação com 0,50mmol de tolualdeído frente ao sistema ácido acético:DABCO.



Entrada	Tempo (h)	aldeído	[MBH4Me]	Soma	%aldeído	%MBH4Me
1	0	1	0	1	100.00	0.00
2	24	1	6.36	7.36	13.59	86.41
3	44	1	17.65	18.65	5.36	94.64
4	49	1	20.78	21.78	4.59	95.41
5	73	1	21.56	22.56	4.43	95.57

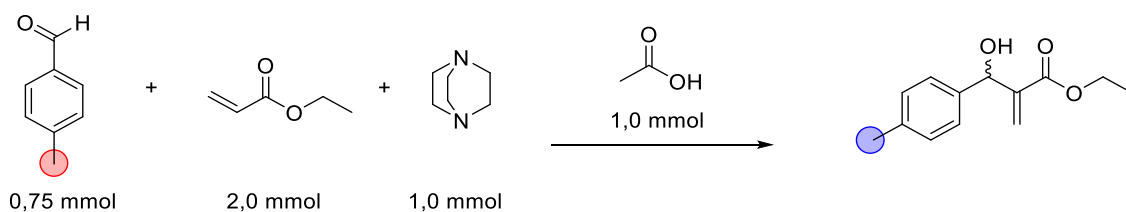
**Tabela 14** - Dados para a curva de primeira e segunda ordem da reação com 0,50mmol de tolualdeído.



Entrada	Tempo (h)	Primeira Ordem		Segunda Ordem	
		ln[%aldeído]	ln[%MBH4Me]	1/[aldeído]	1/[MBH4Me]
1	0	4.61		0.010	
2	24	2.61	4.46	0.074	0.012
3	44	1.68	4.55	0.187	0.011
4	49	1.52	4.56	0.218	0.010
5	73	1.49	4.56	0.226	0.010

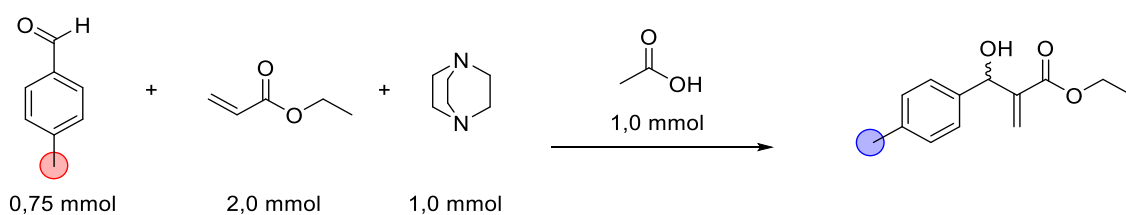


**Tabela 15** - Dados para cinética da reação com 0,75mmol de tolualdeído frente ao sistema ácido acético:DABCO.



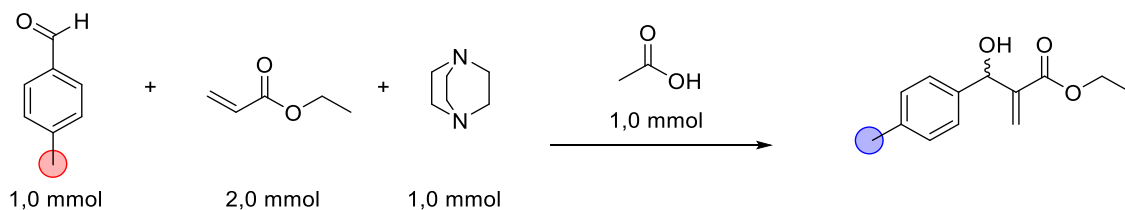
Entrada	Tempo (h)	[aldeído]	[MBH4Me]	Soma	%aldeído	%MBH4Me
1	0	1	0	1	100.0	0.0
2	4	1	0.31	1.31	76.3	23.7
3	24	1	4.55	5.55	18.0	82.0
4	44	1	8.74	9.74	10.3	89.7
5	70	1	9.71	10.71	9.3	90.7
6	96	1	11.04	12.04	8.3	91.7

**Tabela 16** - Dados para a curva de primeira e segunda ordem da reação com 0,75mmol de tolualdeído.



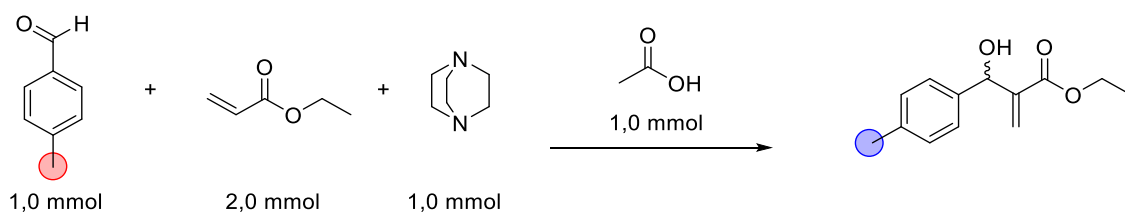
Entrada	Tempo (h)	Primeira Ordem		Segunda Ordem	
		ln[%aldeído]	ln[%MBH4Me]	1/[aldeído]	1/[MBH4Me]
1	0	4.605		0.010	
2	4	4.335	3.164	0.013	0.042
3	24	2.891	4.406	0.056	0.012
4	44	2.329	4.497	0.097	0.011
5	70	2.234	4.507	0.107	0.011
6	96	2.117	4.518	0.120	0.011

**Tabela 17** - Dados para cinética da reação com 1,00mmol de tolualdeído frente ao sistema ácido acético:DABCO.



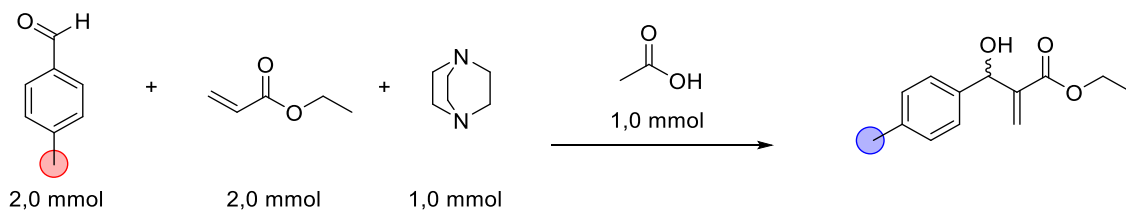
Entrada	Tempo (h)	[aldeído]	[MBH4Me]	Soma	%aldeído	%MBH4Me
1	0	1	0	1	100.0	0.0
2	4	1	0.16	1.16	86.2	13.8
3	24	1	1.38	2.38	42.0	58.0
4	44	1	2.84	3.84	26.0	74.0
5	70	1	4.15	5.15	24.1	100.0
6	96	1	4.88	5.88	17.0	83.0

**Tabela 18** - Dados para a curva de primeira e segunda ordem da reação com 1,00mmol de tolualdeído.



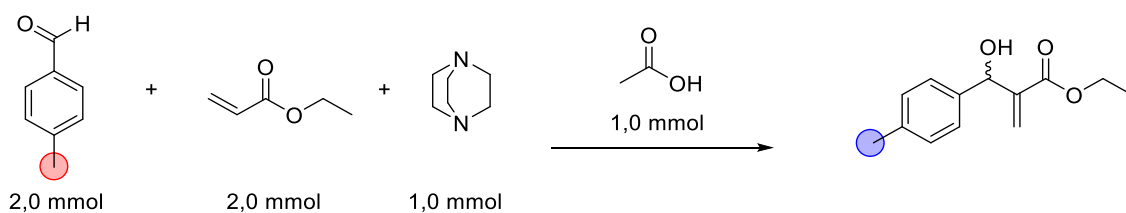
Entrada	Tempo (h)	Primeira Ordem		Segunda Ordem	
		ln[%aldeído]	ln[%MBH4Me]	1/[aldeído]	1/[MBH4Me]
1	0	4.61		0.010	
2	4	4.46	2.62	0.012	0.073
3	24	3.74	4.06	0.024	0.017
4	44	3.26	4.30	0.038	0.014
5	70	3.18	4.61	0.042	0.010
6	96	2.83	4.42	0.059	0.012

**Tabela 19** - Dados para cinética da reação com 2,00mmol de tolualdeído frente ao sistema ácido acético:DABCO.



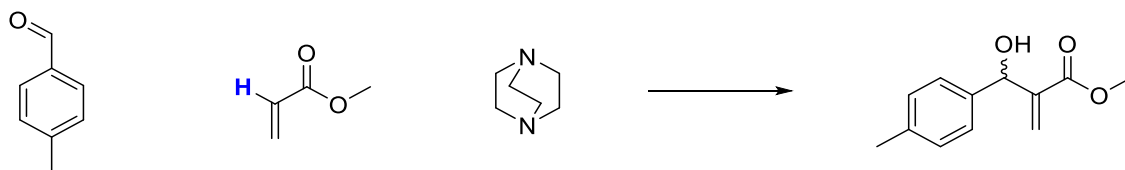
Entrada	Tempo (h)	[aldeído]	[MBH4Me]	Soma	%aldeído	%MBH4Me
1	0	1	0	1	100.0	0
2	4	1	0.1	1.1	90.9	9.1
3	24	1	0.72	1.72	58.1	41.9
4	44	1	1.35	2.35	42.6	57.4
5	70	1	1.84	2.84	35.2	64.8
6	96	1	2.04	3.04	32.9	67.1

**Tabela 20** - Dados para a curva de primeira e segunda ordem da reação com 2,00mmol de tolualdeído.



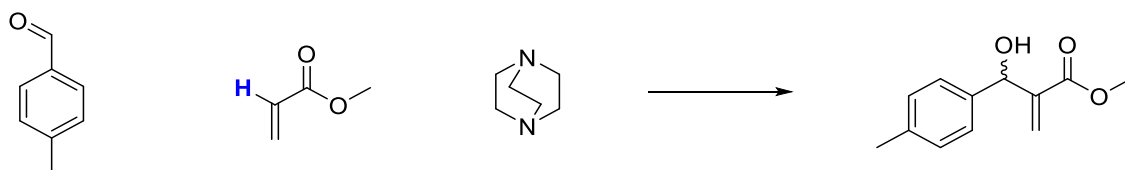
Entrada	Tempo (h)	Primeira Ordem		Segunda Ordem	
		ln[%aldeído]	ln[%MBH4Me]	1/[aldeído]	1/[MBH4Me]
1	0	4.61		0.010	
2	4	4.51	2.21	0.011	0.110
3	24	4.06	3.73	0.017	0.024
4	44	3.75	4.05	0.024	0.017
5	70	3.56	4.17	0.028	0.015
6	96	3.49	4.21	0.030	0.015

**Tabela 21** - Dados para a cinética do experimento de efeito isotópico para a reação clássica de MBH.



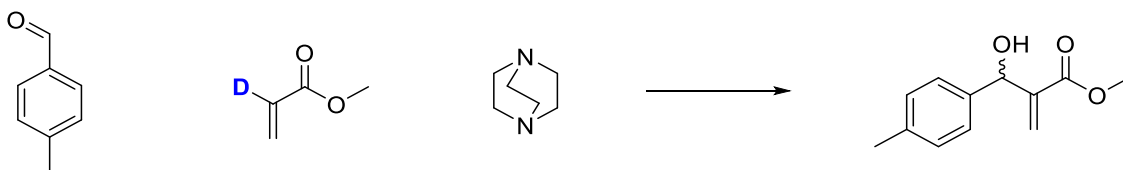
Entrada	Tempo (h)	[aldeído]	[MBH4Me]	Soma	%aldeído	%MBH4Me
1	0	1	0	1	100.00	0.00
2	24	1	0.21	1.21	82.64	17.36
3	48	1	0.61	1.61	62.11	37.89
4	72	1	1.11	2.11	47.39	52.61
5	92	1	1.44	2.44	40.98	59.02

**Tabela 22** - Dados para o efeito isotópico da reação clássica de MBH.



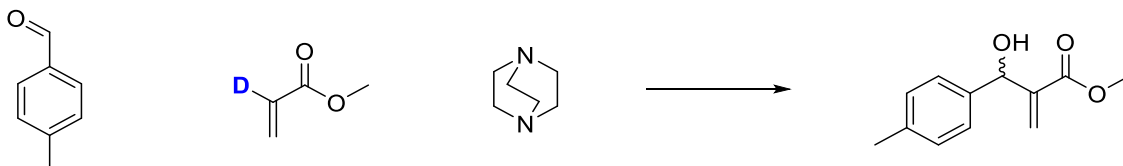
Entrada	Tempo (h)	Primeira Ordem		Segunda Ordem	
		ln[%aldeído]	ln[%MBH4Me]	1/[aldeído]	1/[MBH4Me]
1	0	4.605	0.000	0.010	1.000
2	24	4.415	2.854	0.012	0.058
3	48	4.129	3.635	0.016	0.026
4	72	3.858	3.963	0.021	0.019
5	92	3.713	4.078	0.024	0.017

**Tabela 23** - Dados para a cinética do experimento de efeito isotópico para a reação clássica de MBH com o acrilato mono-deuterado.



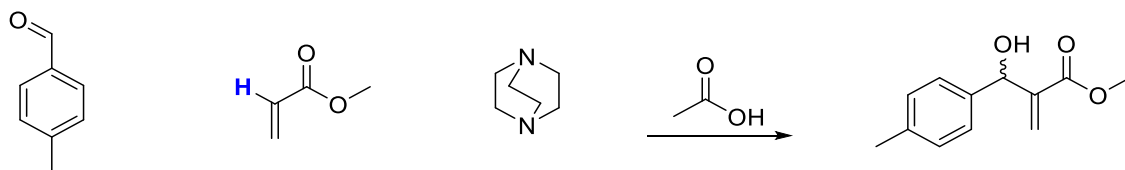
Entrada	Tempo (h)	[aldeído]	[MBH4Me]	Soma	%aldeído	%MBH4Me
1	0	1.00	0.00	1.00	100.00	0.00
2	24	1.00	0.18	1.18	84.75	15.25
3	48	1.00	0.46	1.46	68.49	31.51
4	72	1.00	0.74	1.74	57.47	42.53
5	92	1.00	1.04	2.04	49.02	50.98

**Tabela 24** - Dados para o efeito isotópico da reação clássica de MBH com acrilato mono-deuterado.



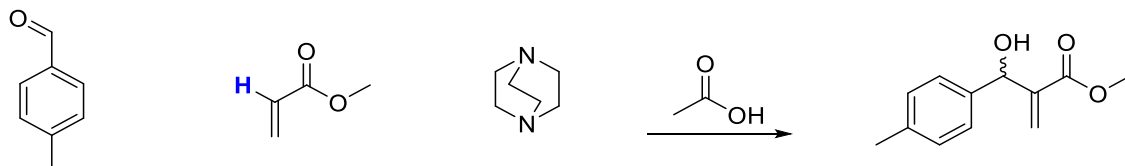
Entrada	Tempo (h)	Primeira Ordem		Segunda Ordem	
		ln[%aldeído]	ln[%MBH4Me]	1/[aldeído]	1/[MBH4Me]
1	0	4.605	0.000	0.010	1.000
2	24	4.440	2.725	0.012	0.066
3	48	4.227	3.450	0.015	0.032
4	72	4.051	3.750	0.017	0.024
5	92	3.892	3.931	0.020	0.020

**Tabela 25** - Dados para a cinética do experimento de efeito isotópico para a reação de MBH frente ao sistema DABCO/AcOH.



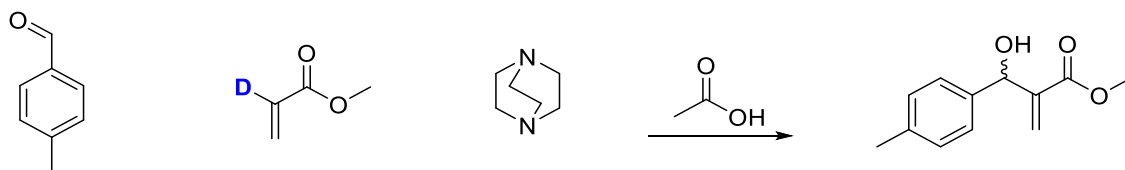
Entrada	Tempo (h)	[aldeído]	[MBH4Me]	Soma	%aldeído	%MBH4Me
1	0	1	0	1	100.00	0.00
2	24	1	0.61	1.61	62.11	37.89
3	48	1	1.45	2.45	40.82	59.18
4	72	1	2.08	3.08	32.47	67.53
5	92	1	2.55	3.55	28.17	71.83

**Tabela 26** - Dados para o efeito isotópico da reação de MBH frente ao sistema DABCO/AcOH.



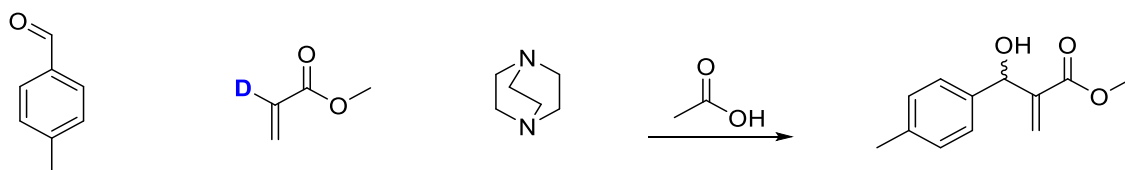
Entrada	Tempo (h)	Primeira Ordem		Segunda Ordem	
		ln[%aldeído]	ln[%MBH4Me]	1/[aldeído]	1/[MBH4Me]
1	0	4.605	0.000	0.010	1.000
2	24	4.129	3.635	0.016	0.026
3	48	3.709	4.081	0.025	0.017
4	72	3.480	4.213	0.031	0.015
5	92	3.338	4.274	0.036	0.014

**Tabela 27** - Dados para a cinética do experimento de efeito isotópico para a reação de MBH frente ao sistema DABCO/AcOH com o acrilato mono-deuterado.



Entrada	Tempo (h)	[aldeído]	[MBH4Me]	Soma	%aldeído	%MBH4Me
1	0	1.00	0.00	1.00	100.00	0.00
2	24	1.00	0.63	1.63	61.35	38.65
3	48	1.00	1.21	2.21	45.25	54.75
4	72	1.00	1.60	2.60	38.46	61.54
5	92	1.00	1.67	2.67	37.45	62.55

**Tabela 28** - Dados para o efeito isotópico da reação de MBH frente ao sistema DABCO/AcOH com acrilato mono-deuterado.



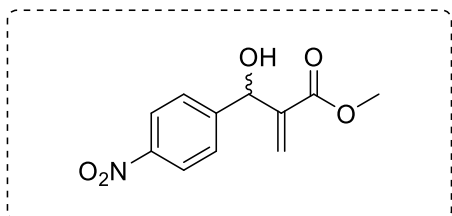
Entrada	Tempo (h)	Primeira Ordem		Segunda Ordem	
		ln[%aldeído]	ln[%MBH4Me]	1/[aldeído]	1/[MBH4Me]
1	0	4.605	0.000	0.010	1.000
2	24	4.117	3.655	0.016	0.026
3	48	3.812	4.003	0.022	0.018
4	72	3.650	4.120	0.026	0.016
5	92	3.623	4.136	0.027	0.016

### 1.3. PREPARO E CARACTERIZAÇÃO DOS ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN FRENTE AO SISTEMA DABCO:MeOH

#### 1.3.1. Preparo dos adutos de MBH

Em um balão de fundo redondo um eletrófilo, 4-nitrobenzaldeído, 3-nitrobenzaldeído, 2-nitrobenzaldeído, 2-clorobenzaldeído, 4-clorobenzaldeído, 4-bromobenzaldeído, 2-fluorobenzaldeído, 4-metilbenzaldeído, cinamaldeído, 4-metoxibenzaldeído, 2-furaldeído, (E)-N-(4-clorobenzilideno)-4-metilbenzenossulfonamida ou pentanal, (1,0 mmol), DABCO (1,0 mmol) e acrilato de etilo (10,0 mmol) foram dissolvidos em metanol (3,0 mL) e a reação foi mantida a 4-8°C durante 76 horas. O bruto reacional foi extraído com acetato de etila e a fase orgânica seca. Os produtos desejados foram então purificados por cromatografia em coluna flash.

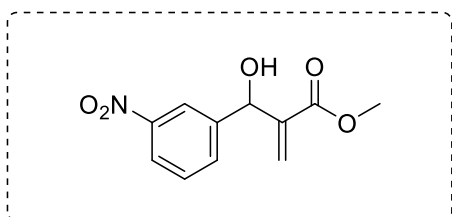
#### 1.3.2. Caracterização dos adutos de MBH



Metil 2-(hidroxi(4nitrofenil)metil)acrilato

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  8.19 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 6.40 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.64 (d, 1H,  $J = 5$  Hz), 3.74 (s, 3H), 3.51 (d, 1H,  $J = 5$  Hz).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  166.39, 148.70, 147.43, 141.03, 127.39, 127.22, 123.61, 72.58, 52.21.

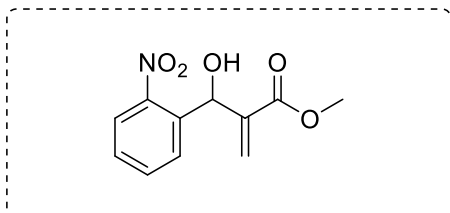


Metil 2-(hidroxi(3nitrofenil)metil)acrilato



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  8.29 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.93 (m, 1H), 5.66 (d, 1H,  $J = 5$  Hz), 3.77 (s, 3H), 3.31 (d, 1H,  $J = 5$  Hz).

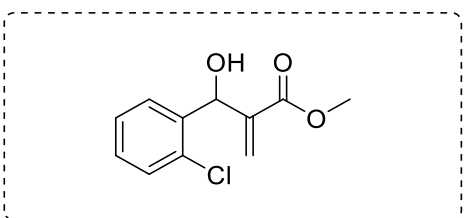
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  166.40, 148.43, 143.60, 140.93, 132.64, 129.38, 127.32, 122.81, 121.56, 72.72, 52.23.



Metil 2-(hidroxi(2nitrofenil)metil)acrilato

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.94 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.73 (m, 1H), 3.73 (s, 3H).

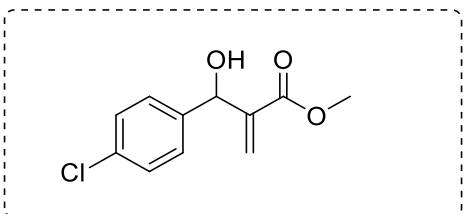
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  166.45, 148.14, 140.69, 136.12, 133.49, 128.91, 129.73, 126.52, 124.62, 67.71, 52.20.



Metil 2-(hidroxi(2clorofenil)metil)acrilato

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.60 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.00 (d, 1H,  $J = 5.0$  Hz), 5.60 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.27 (d, 1H,  $J = 5.0$  Hz).

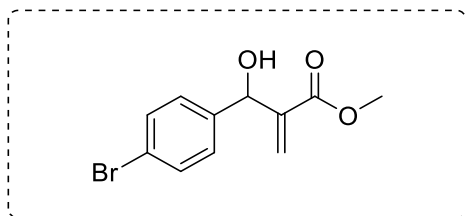
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  167.05, 140.52, 138.21, 132.83, 129.49, 129.07, 128.07, 128.16, 127.07, 69.44, 52.15.



Metil 2-(hidroxi(4clorofenil)metil)acrilato

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.31 (m, 4H), 6.34 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 3.73 (s, 3H).

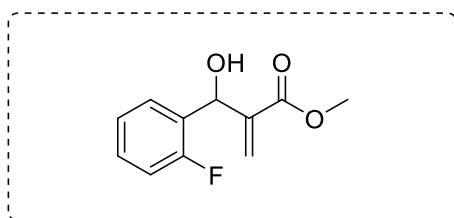
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  166.78, 141.74, 139.91, 133.75, 128.73, 128.10, 126.55, 72.88, 52.19.



Metil 2-(hidroxi(4bromofenil)metil)acrilato

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.49 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 6.37 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.53 (d, 1H,  $J = 5.0\text{Hz}$ ), 3.76 (s, 3H), 3.10 (d, 1H,  $J = 5.0\text{Hz}$ ).

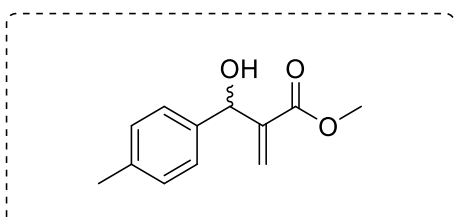
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  166.64, 141.53, 140.31, 131.56, 128.31, 126.31, 121.47, 72.84, 52.07.



Metil 2-(hidroxi(2fluorofenil)metil)acrilato

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.48 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.34 (m, 1H), 5.88 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 3.76 (s, 3H).

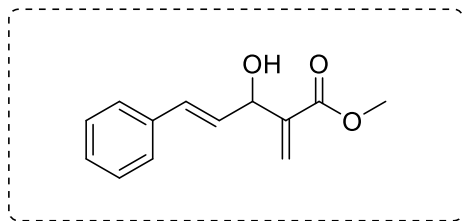
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  166.83, 160.95, 158.99, 140.71, 129.49(d,  $J = 33$  Hz), 128.10 (d,  $J = 15$  Hz), 126.53 (d,  $J = 2.6$  Hz), 115.33 (d,  $J = 86$  Hz), 99.98, 67.17 (d,  $J = 15$  Hz), 52.08.



Metil 2-(hidroxi(p-toluil)metil)acrilato

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.28 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.35 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

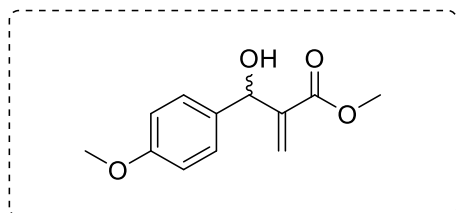
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  166.80, 142.03, 138.33, 137.57, 129.15, 126.51, 125.90, 51.95, 21.14.



Metil (E)-3-hidroxi-2metileno-5-fenilpent-4-enoato

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.42 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.33 (m, 2H), 5.95 (m, 1H), 5.15 (d, 1H,  $J = 5\text{Hz}$ ), 3.82 (s, 3H), 2.95 (s, 1H).

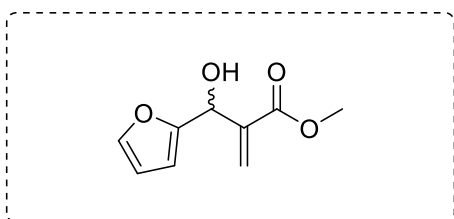
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  166.80, 141.22, 136.46, 131.53, 129.19, 128.58, 127.87, 126.63, 125.93, 72.20, 52.06.



Metil 2-(hidroxi(4-metoxifenil)metil)acrilato

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.32 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 5.87 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 5.55 (d, 1H,  $J = 5\text{ Hz}$ ), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.88 (d, 1H,  $J = 5\text{ Hz}$ ).

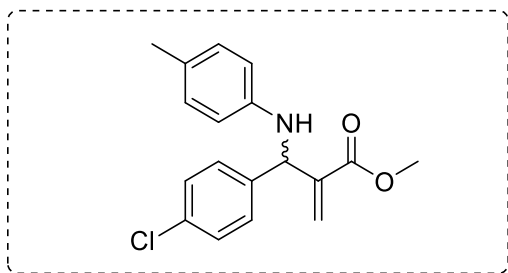
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  166.83, 159.27, 142.14, 133.43, 127.89, 125.70, 113.86, 72.87, 55.27, 51.94.



Metil 2-(2furanil(hidroxi)metil)acrilato

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.38 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.15 (s, 1H).

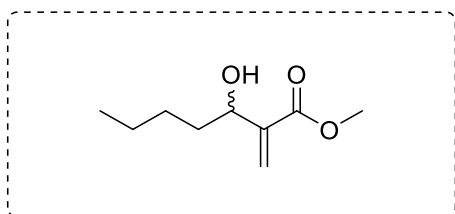
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  166.49, 154.12, 142.40, 139.41, 126.88, 110.44, 107.20, 67.43, 52.09.



Metil 2-((4clorofenil)((4-metilfenil)sulfonamida)metil)acrilato

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7.64 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.91 (d, 1H,  $J = 9.15$  Hz), 5.79 (m, 1H), 5.27 (d, 1H,  $J = 9.15$  Hz), 3.59 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  165.70, 143.66, 138.33, 137.58, 137.32, 133.71, 129.62, 128.74, 128.21, 128.04, 127.25, 58.59, 21.62.



Metil 3-hidroxi-2metilenoheptanoato

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  6.21 (m, 1H), 5.79 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.60 (s, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.32 (m, 4H), 0.99 (t, 2H,  $J = 7.15$  Hz).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  167.09, 142.52, 124.97, 71.80, 51.88, 35.95, 27.98, 22.48, 14.00.

### 1.3.3. Investigação por ESI(+)-MS do mecanismo da reação

Em um balão de fundo redondo 4-bromobenzaldeído (1,0 equiv.), DABCO (1,0 equiv.) e acrilato de etila (10,0 equiv.) foram dissolvidos em metanol ou metanol- $d_4$  e a reação mantida a 4-8°C. Alíquotas do meio reacional foram retiradas, diluídas em acetonitrila e injetadas diretamente na fonte ESI após 24h e 8 dias de reação. Para a análise da reação reversa, em um balão de fundo redondo o 2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)acrilato de etila (1,0 equiv.) foi dissolvido em metanol ou metanol deuterado (63,0 equiv.) na presença de DABCO (1 equiv.) e a reação foi mantida a 4-8°C.

Alíquotas do meio reacional foram retiradas, diluídas em acetonitrila e injetadas diretamente na fonte ESI após 24h e 8 dias de reação.

#### **1.3.4. Investigação da cinética da reação reversa de Morita-Baylis-Hillman**

Para a análise da reação reversa dissolveu-se o 2-(hidroxi(2-nitrofenil)metil)acrilato de etila (1 equiv.) em metanol deuterado (63 equiv.) na presença de DABCO (1 equiv.) e transferiu-se para um tubo de RMN. A reação foi monitorada por RMN de  $^1\text{H}$  ao longo do tempo.

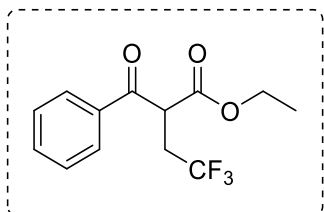
Para o experimento de transesterificação cruzada dissolveram-se o 2-(hidroxi(2-nitrofenil)metil)acrilato de etila (1,0 equiv.) e o 2-(hidroxi-(4-nitrofenil)metil)acrilato de etila (1,0 equiv.) em DMSO- $d_6$  na presença de DABCO (1,0 equiv.) e transferido para um tubo de RMN. A reação foi monitorada por RMN de  $^1\text{H}$  ao longo do tempo.

### **1.4. PREPARO E CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS OBTIDOS DA REAÇÃO DE HIDROTRIFLUOROMETILAÇÃO.**

#### **1.4.1. Preparo dos produtos obtidos da reação de hidrotrifluorometilação**

Em um frasco de 1,5mL, com tampa e selo de vedação novos, adicionou-se 1,0 equivalentes do aduto de MBH oxidado, 1,1 equivalentes do reagente de Umemoto e 3mol% do fotocatalisador empregado,  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$  ou eosina-**Y**. Acrescentou-se um volume de solvente suficiente para trazer a concentração do meio reacional a  $0,1 \text{ molL}^{-1}$ . Esse foi mantido a agitação magnética constante frente a um painel de LED azul com potência de 30W por 24h.

#### 1.4.2. Caracterização dos produtos obtidos da reação de hidrotrifluorometilação

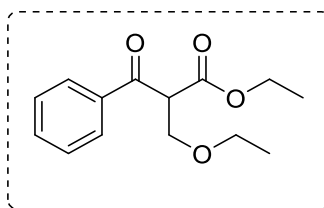


Etil 2-benzoil-4,4,4-trifluorobutanoato

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.03 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 4.66 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 6,6 Hz), 4.16 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 1.17 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 7,2 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz): δ 192.54, 167.79, 135.46, 129.09, 129.00, 126.29 (q, <sup>1</sup>J = 273,96 Hz), 62.47, 48.13, 33.12 (q, <sup>2</sup>J = 29,97 Hz), 13.97.

<sup>19</sup>F RMN (CDCl<sub>3</sub>, 470 MHz): δ -65,29



Etil 2-(etoximetil)-3oxo-3-fenilpropanoato

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8.02 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 4.66 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 6.85 Hz), 4.16 (m, 2H), 4.04 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 9,5 Hz; <sup>3</sup>J = 7,25 Hz), 3.98 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 9,5 Hz; <sup>3</sup>J = 6,7 Hz), 3.52 (m, 2H), 1.18 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7,1 Hz), 1.14 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 6,95 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz): δ 193.75, 168.16, 136.32, 133.62, 128.78, 128.68, 68.44, 66.88, 61.56, 54.83, 14.94, 13.98.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento do presente trabalho possibilitou a investigação de dois protocolos elaborados na tentativa de superar limitações clássicas da reação de Morita-Baylis-Hillman como sua baixa velocidade de reação quando aldeídos ricos em elétrons são empregados como eletrófilos na reação.

O primeiro protocolo examinado foi a influência da adição de um equivalente de ácido acético ao meio reacional. Os resultados obtidos por espectroscopia Raman indicam que o aumento da velocidade da reação frente a aldeídos rico em elétrons não se dá via ativação direta da carbonila pelo ácido acético. O que ocorre é uma mudança do mecanismo clássico da reação de MBH que tem como etapa determinante da velocidade da reação a etapa de adição aldólica seguida de uma eliminação via um mecanismo E1cB. Com a adição de um equivalente de ácido acético temos uma mudança da cinética da reação com relação ao aldeído para segunda ordem. Consequentemente temos uma mudança no mecanismo da reação, nessa condição, a transferência de hidrogênio é assistida por uma segunda molécula de aldeído e a etapa determinante da velocidade da reação passa a ser a etapa de eliminação que também ocorre via um mecanismo E1cB. A mudança da etapa determinante da velocidade da reação está de acordo com os resultados obtidos com aldeídos ricos em elétrons, uma vez que, nessa condição os efeitos eletrônicos do eletrófilo não são expressivos.

O segundo protocolo estudado foi a adição de 63 equivalentes de metanol ao meio reacional, nessa condição o metanol funcionará como uma fonte de hidrogênios e como o solvente da reação. O isolamento de adutos de MBH com a porção éster distinta da do acrilato empregado associado a interceptação e caracterização de intermediários catiônicos consistentes com o processo “*one-pot*” de transesterificação/MBH revela que mesmo nos primeiros estágios da reação, etapa de adição 1,4 ao sistema acrílico, complexos equilíbrios estão envolvidos. O mecanismo proposto para a transesterificação “*one-pot*” da reação de MBH ocorre via o ataque nucleofílico do íon metóxido ao sistema acrílico ativado, primeiro intermediário zwitteriônico, seguido do deslocamento do íon etóxido. O processo de transesterificação “*one-pot*” mostrou-se bastante geral funcionando com uma série de eletrófilos, produtos **19a** a **19l**, com rendimentos variando de 7 a 70%. O mesmo protocolo também possibilitou o estudo cinético da reação de

decomposição do aduto de MBH assistida por DABCO, via a reação *retro*-MBH. Os dados obtidos indicam uma cinética de primeira ordem com relação ao aduto de MBH nessa transformação.

A reação de Morita-Baylis-Hilman, entre o acrilato de etila e aldeídos, fornece padrões  $\beta$  – hidroxil  $\alpha$  – metileno carbonílicos. A oxidação dessa hidroxila fornece substratos que se mostraram reativos frente a metodologias foto-redox para inserção de grupamentos  $CF_3$  via reações de hidrot trifluorometilação. A melhor condição encontrada para a reação emprega o uso de 3mol% do foto-catalisador de  $[Ru(bpy)_3](PF_6)_2$ , 1,1 equivalentes do reagente de Umemoto em 1,0mL de diclorometano sob agitação magnética constante por 24h frente a um painel de LED azul de 30W. Nessa condição o produto de hidrot trifluorometilação pode ser isolado em 20% de rendimento. Considerando os modos de ativação comumente observados em foto-catálise três ciclos catalíticos foram propostos para o mecanismo da reação estudada. Esses podem ocorrer via transferência de energia ou transferência de elétrons.



## REFERÊNCIAS

- Aggarwal, V. K., D. K. Dean, et al. (2002). "Rate Acceleration of the Baylis–Hillman Reaction in Polar Solvents (Water and Formamide). Dominant Role of Hydrogen Bonding, Not Hydrophobic Effects, Is Implicated." The Journal of Organic Chemistry **67**(2): 510-514.
- Aggarwal, V. K., S. Y. Fulford, et al. (2005). "Reevaluation of the Mechanism of the Baylis–Hillman Reaction: Implications for Asymmetric Catalysis." Angewandte Chemie International Edition **44**(11): 1706-1708.
- ALMEIDA, A. M. d. A., Mauro V. de; AMARANTE, Giovanni W. (2015). "Recentes aplicações em síntese orgânica de catálise foto redox mediada por luz visível." Quím. Nova **38**(8): 1080-1092.
- Almeida, W. P. and F. Coelho (1998). "Piperonal as electrophile in the Baylis-Hillman reaction. A synthesis of hydroxy- $\beta$ -piperonyl- $\gamma$ -butyrolactone derivative." Tetrahedron Letters **39**(47): 8609-8612.
- Amarante, G. W., M. Benassi, et al. (2009). "Bronsted acid catalyzed Morita-Baylis-Hillman reaction: a new mechanistic view for thioureas revealed by ESI-MS(/MS) monitoring and DFT calculations." Chemistry **15**(45): 12460-12469.
- Amarante, G. W., H. M. S. Milagre, et al. (2009). "Dualistic Nature of the Mechanism of the Morita–Baylis–Hillman Reaction Probed by Electrospray Ionization Mass Spectrometry." The Journal of Organic Chemistry **74**(8): 3031-3037.
- Ammer, J., M. Baidya, et al. (2010). "Nucleophilic reactivities of tertiary alkylamines." Journal of Physical Organic Chemistry **23**(11): 1029-1035.
- Anslyn, E. V., D. A. Dougherty, et al. (2006). Modern Physical Organic Chemistry, University Science Books.
- Baidya, M., S. Kobayashi, et al. (2007). "DABCO and DMAP—Why Are They Different in Organocatalysis?" Angewandte Chemie International Edition **46**(32): 6176-6179.
- Balzani, V. and S. Campagna (2007). Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds I, Springer Berlin Heidelberg.
- Barata-Vallejo, S., B. Lantaño, et al. (2014). "Recent Advances in Trifluoromethylation Reactions with Electrophilic Trifluoromethylating Reagents." Chemistry – A European Journal **20**(51): 16806-16829.
- Baylis, A. and M. Hillman (1972). German Patent 2155113, 1972. Chem. Abstr.
- Brahmachari, G. (2016). "Design for carbon-carbon bond forming reactions under ambient conditions." RSC Advances **6**(69): 64676-64725.
- Cantillo, D. and C. O. Kappe (2010). "A Unified Mechanistic View on the Morita–Baylis–Hillman Reaction: Computational and Experimental Investigations." The Journal of Organic Chemistry **75**(24): 8615-8626.
- Cheng, Y., X. Yuan, et al. (2014). "Regiospecific Synthesis of 1-Trifluoromethylisoquinolines Enabled by Photoredox Somophilic Vinyl Isocyanide Insertion." Advanced Synthesis & Catalysis **356**(13): 2859-2866.
- Ciamician, G. (1912). "The photochemistry of the future." Science **36**(926): 385-394.
- Ciganek, E. (1997). The Catalyzed proportional to -Hydroxyalkylation and proportional to -Aminoalkylation of Activated Olefins (The Morita-Baylis-Hillman Reaction). Organic Reactions. L. A. Paquette. New York, John Wiley & Sons, Inc. **51**: 201–350.

- Ciganek, E. (2004). The Catalyzed  $\alpha$ -Hydroxyalkylation and  $\alpha$ -Aminoalkylation of Activated Olefins (The Morita–Baylis–Hillman Reaction). Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc.
- de Souza, R. O. M. A., V. L. P. Pereira, et al. (2008). "The Morita–Baylis–Hillman reaction in aqueous–organic solvent system." Tetrahedron Letters **49**(41): 5902-5905.
- Galaverna, R., N. S. Camilo, et al. (2016). "Charge Tags for Most Comprehensive ESI-MS Monitoring of Morita–Baylis–Hillman (MBH)/aza-MBH Reactions: Solid Mechanistic View and the Dualistic Role of the Charge Tagged Acrylate." The Journal of Organic Chemistry **81**(3): 1089-1098.
- Guzonas, D. A. and D. E. Irish (1988). "A Raman and infrared spectroscopic study of triethylenediamine (DABCO) and its protonated forms." Canadian Journal of Chemistry **66**(5): 1249-1257.
- Hill, J. S. and N. S. Isaacs (1986). "Functionalisation of the  $\alpha$  position of acrylate systems by the addition of carbonyl compounds: Highly pressure-dependent reactions." Tetrahedron Letters **27**(41): 5007-5010.
- Hill, J. S. and N. S. Isaacs (1990). "Mechanism of  $\alpha$ -substitution reactions of acrylic derivatives." Journal of Physical Organic Chemistry **3**(5): 285-288.
- Ischay, M. A., M. E. Anzovino, et al. (2008). "Efficient Visible Light Photocatalysis of [2+2] Enone Cycloadditions." Journal of the American Chemical Society **130**(39): 12886-12887.
- Isenegger, P. G., F. Bachle, et al. (2016). "Asymmetric Morita-Baylis-Hillman Reaction: Catalyst Development and Mechanistic Insights Based on Mass Spectrometric Back-Reaction Screening." Chemistry **22**(49): 17595-17599.
- Juris, A., V. Balzani, et al. (1981). "Characterization of the Excited State Properties of Some New Photosensitizers of the Ruthenium (Polypyridine) Family." Helvetica Chimica Acta **64**(7): 2175-2182.
- Kärkäs, M. D., O. Verho, et al. (2014). "Artificial Photosynthesis: Molecular Systems for Catalytic Water Oxidation." Chemical Reviews **114**(24): 11863-12001.
- Ken-ichi, M., S. Zennosuke, et al. (1968). "A Tertiary Phosphine-catalyzed Reaction of Acrylic Compounds with Aldehydes." Bulletin of the Chemical Society of Japan **41**(11): 2815-2815.
- Koike, T. and M. Akita (2014). "Visible-light radical reaction designed by Ru- and Ir-based photoredox catalysis." Inorganic Chemistry Frontiers **1**(8): 562-576.
- Levitt, M. H. (2001). Spin dynamics: basics of nuclear magnetic resonance, John Wiley & Sons.
- Li, J., X. Wang, et al. (2005). "Remarkable rate acceleration of water-promoted nucleophilic substitution of Baylis–Hillman acetate: a facile and highly efficient synthesis of N-substituted imidazole." Tetrahedron Letters **46**(31): 5233-5237.
- Masunari, A., E. Ishida, et al. (2001). "An alternative route to the synthesis of lignans intermediates." Synthetic Communications **31**(14): 2127-2136.
- McCusker, J. K. (2003). "Femtosecond Absorption Spectroscopy of Transition Metal Charge-Transfer Complexes." Accounts of Chemical Research **36**(12): 876-887.
- Nagib, D. A. and D. W. C. MacMillan (2011). "Trifluoromethylation of arenes and heteroarenes by means of photoredox catalysis." Nature **480**: 224.
- Narayanam, J. M. R. and C. R. J. Stephenson (2011). "Visible light photoredox catalysis: applications in organic synthesis." Chemical Society Reviews **40**(1): 102-113.
- Pan, X., H. Xia, et al. (2016). "Recent advances in photoinduced trifluoromethylation and difluoroalkylation." Organic Chemistry Frontiers **3**(9): 1163-1185.

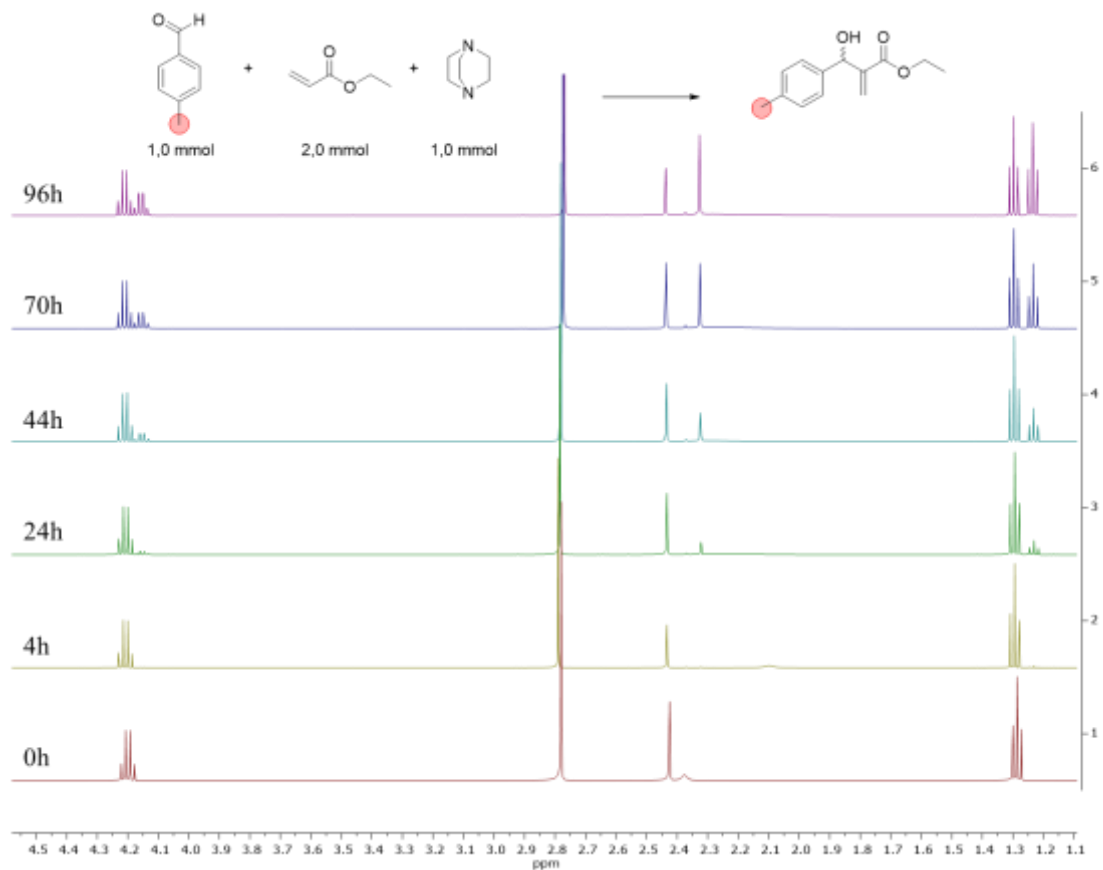
- Pavia, D. L., G. M. Lampman, et al. (2008). Introduction to spectroscopy, Cengage Learning.
- Plata, R. E. and D. A. Singleton (2015). "A Case Study of the Mechanism of Alcohol-Mediated Morita Baylis–Hillman Reactions. The Importance of Experimental Observations." Journal of the American Chemical Society **137**(11): 3811-3826.
- Price, K. E., S. J. Broadwater, et al. (2005). "Baylis–Hillman Mechanism: A New Interpretation in Aprotic Solvents." Organic Letters **7**(1): 147-150.
- Price, K. E., S. J. Broadwater, et al. (2005). "A New Interpretation of the Baylis–Hillman Mechanism." The Journal of Organic Chemistry **70**(10): 3980-3987.
- Prier, C. K., D. A. Rankic, et al. (2013). "Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis." Chemical Reviews **113**(7): 5322-5363.
- Purser, S., P. R. Moore, et al. (2008). "Fluorine in medicinal chemistry." Chemical Society Reviews **37**(2): 320-330.
- Räcker, R., K. Döring, et al. (2000). "Combinatorial Liquid-Phase Synthesis of [1,4]Oxazepine-7-ones via the Baylis–Hillman Reaction." The Journal of Organic Chemistry **65**(21): 6932-6939.
- Robiette, R., V. K. Aggarwal, et al. (2007). "Mechanism of the Morita–Baylis–Hillman Reaction: A Computational Investigation." Journal of the American Chemical Society **129**(50): 15513-15525.
- Rodrigues, T. S., V. H. C. Silva, et al. (2014). "Morita–Baylis–Hillman Reaction: ESI-MS(/MS) Investigation with Charge Tags and Ionic Liquid Effect Origin Revealed by DFT Calculations." The Journal of Organic Chemistry **79**(11): 5239-5248.
- Romero, N. A. and D. A. Nicewicz (2016). "Organic Photoredox Catalysis." Chemical Reviews **116**(17): 10075-10166.
- Santos, M. S. and F. Coelho (2012). "Oxidizing Morita–Baylis–Hillman adducts towards vicinal tricarbonyl compounds." RSC Advances **2**(8): 3237-3241.
- Santos, M. S., J. T. M. Correia, et al. (2016). Mechanistic Options for the Morita–Baylis–Hillman Reaction ( $n \rightarrow \pi^*$ ). Lewis Base Catalysis in Organic Synthesis, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 191-232.
- Shaw, M. H., J. Twilton, et al. (2016). "Photoredox Catalysis in Organic Chemistry." The Journal of Organic Chemistry **81**(16): 6898-6926.
- Shi, M., F. Wang, et al. (2011). The Chemistry of the Morita-Baylis-Hillman Reaction, Royal Society of Chemistry.
- Sutin, N. and C. Creutz (1983). "Electron-transfer reactions of excited states." Journal of Chemical Education **60**(10): 809.
- Thompson, D. W. I., Akitaka ; Meyer, Thomas J. (2013). "[Ru(bpy)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup> and other remarkable metal-to-ligand charge transfer (MLCT) excited states." Pure and Applied Chemistry **85**(7): 1257-1305.
- Tucker, J. W. and C. R. J. Stephenson (2012). "Shining Light on Photoredox Catalysis: Theory and Synthetic Applications." The Journal of Organic Chemistry **77**(4): 1617-1622.
- Wang, C.-S., P. H. Dixneuf, et al. (2018). "Photoredox Catalysis for Building C–C Bonds from C(sp<sup>2</sup>)–H Bonds." Chemical Reviews **118**(16): 7532-7585.
- Wei, Y. and M. Shi (2013). "Recent Advances in Organocatalytic Asymmetric Morita–Baylis–Hillman/aza-Morita–Baylis–Hillman Reactions." Chemical Reviews **113**(8): 6659-6690.

- Yang, X., T. Wu, et al. (2015). "Advances in Catalytic Enantioselective Fluorination, Mono-, Di-, and Trifluoromethylation, and Trifluoromethylthiolation Reactions." Chemical Reviews **115**(2): 826-870.
- Yu, C., B. Liu, et al. (2001). "Efficient Baylis–Hillman Reaction Using Stoichiometric Base Catalyst and an Aqueous Medium." The Journal of Organic Chemistry **66**(16): 5413-5418.

## APÊNDICE A

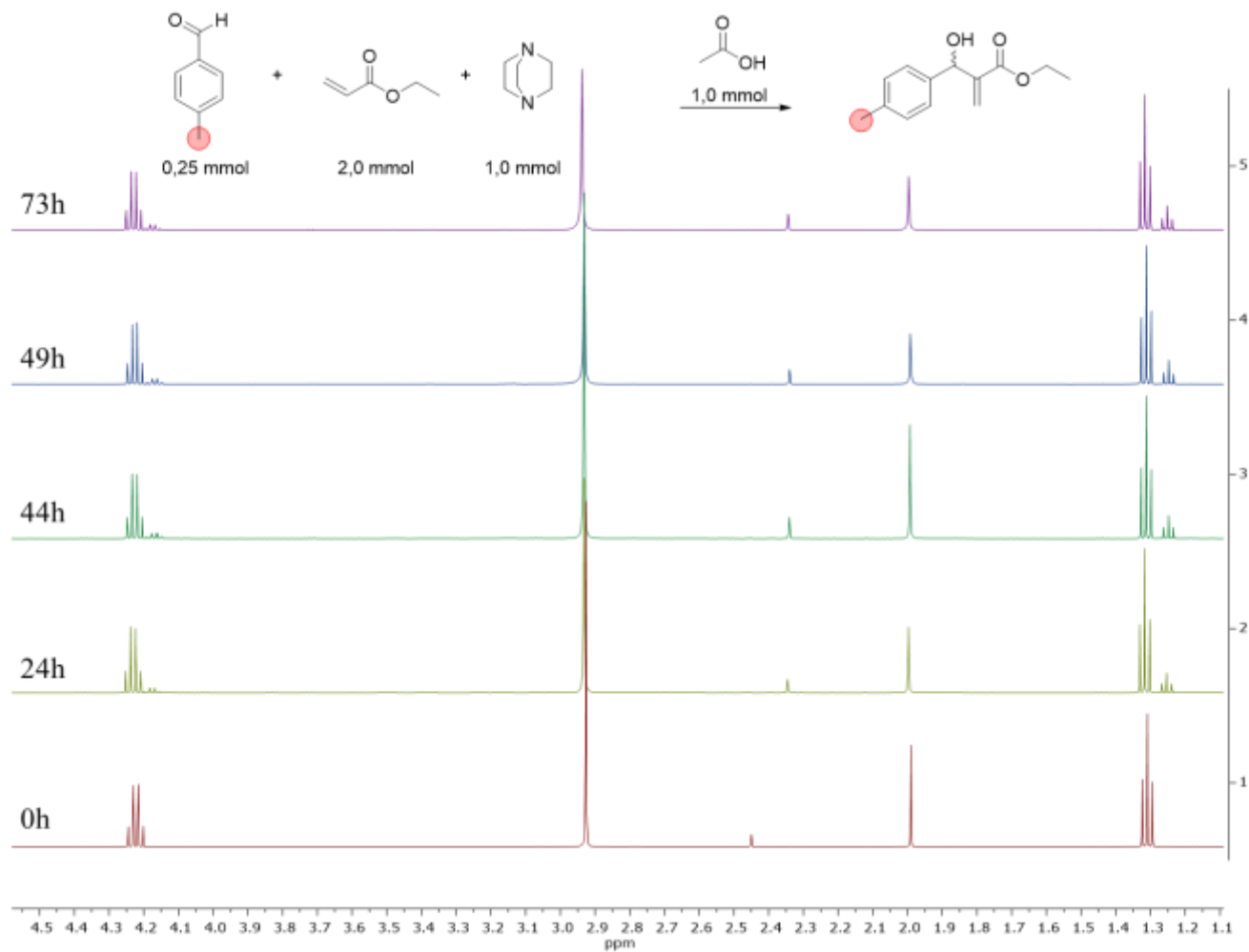
SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE  $^1\text{H}$  DA REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN FRENTE AO SISTEMA DABCO:AcOH.

**Figura 44** – Monitoração da reação controle, sem ácido acético, via RMN de  $^1\text{H}$  para avaliação da cinética de reação.



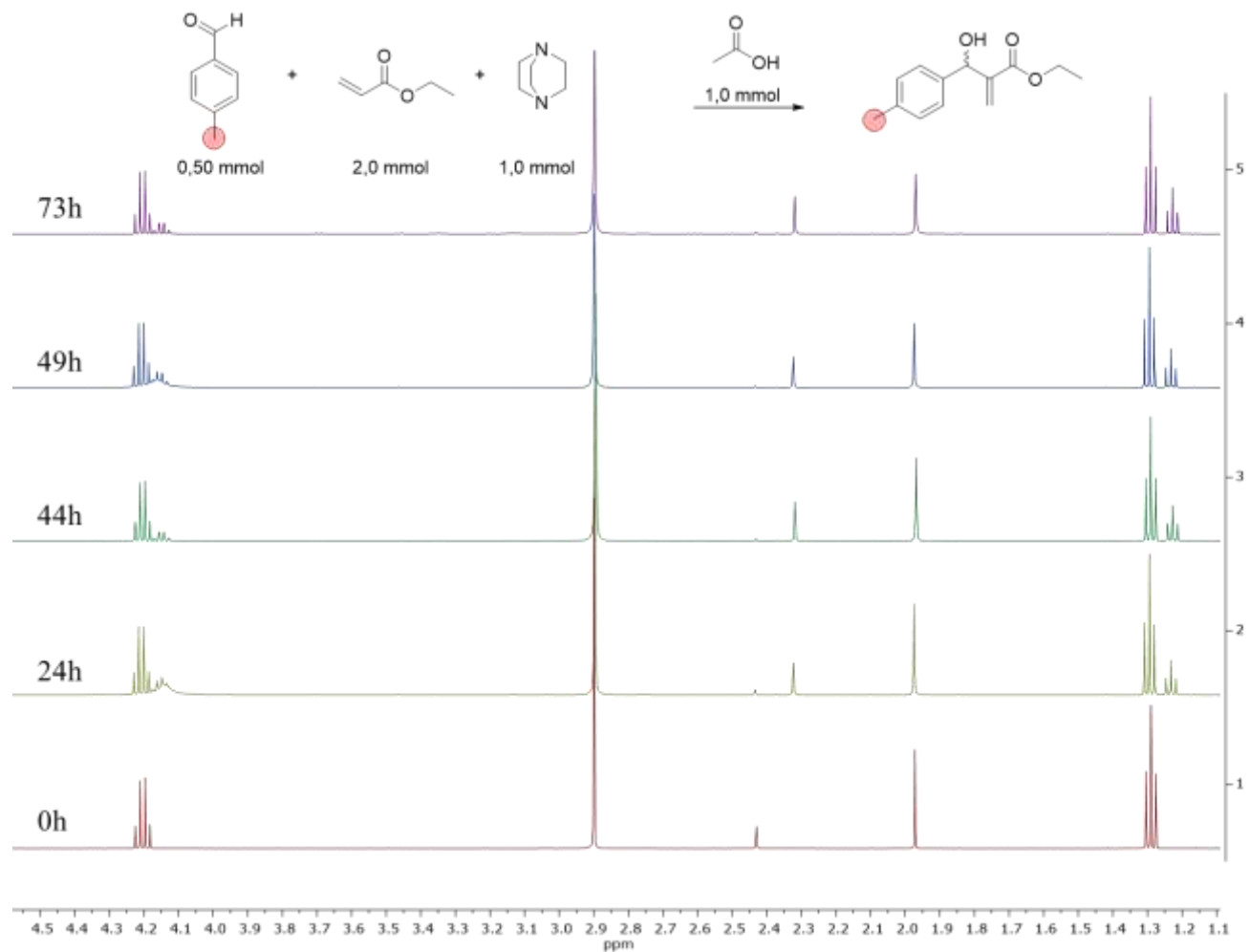
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 45** - Monitoração da reação com 0,25mmol de tolualdeído via RMN de  $^1\text{H}$  para avaliação da cinética de reação.



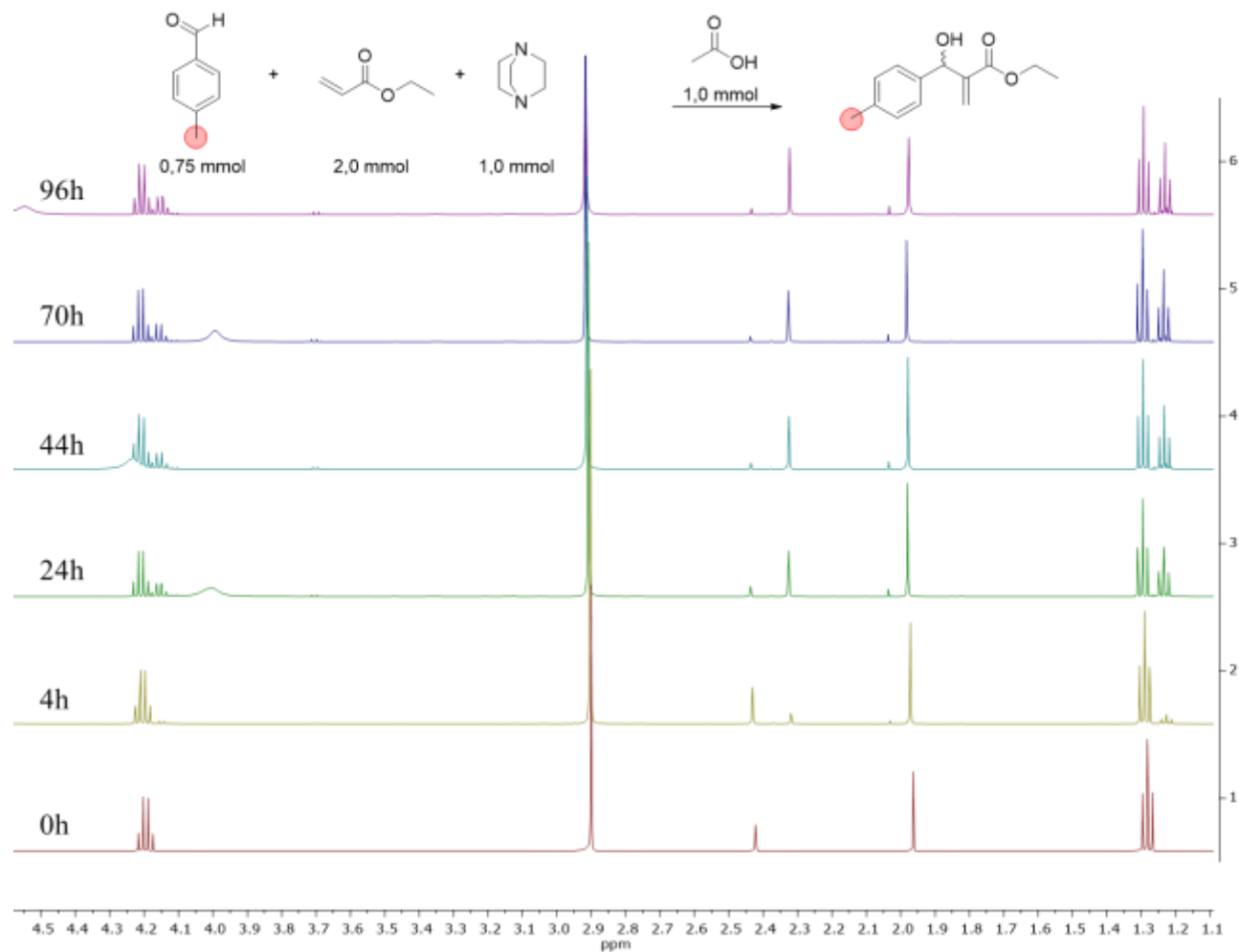
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 46** - Monitoração da reação com 0,50mmol de tolualdeído via RMN de  $^1\text{H}$  para avaliação da cinética de reação.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

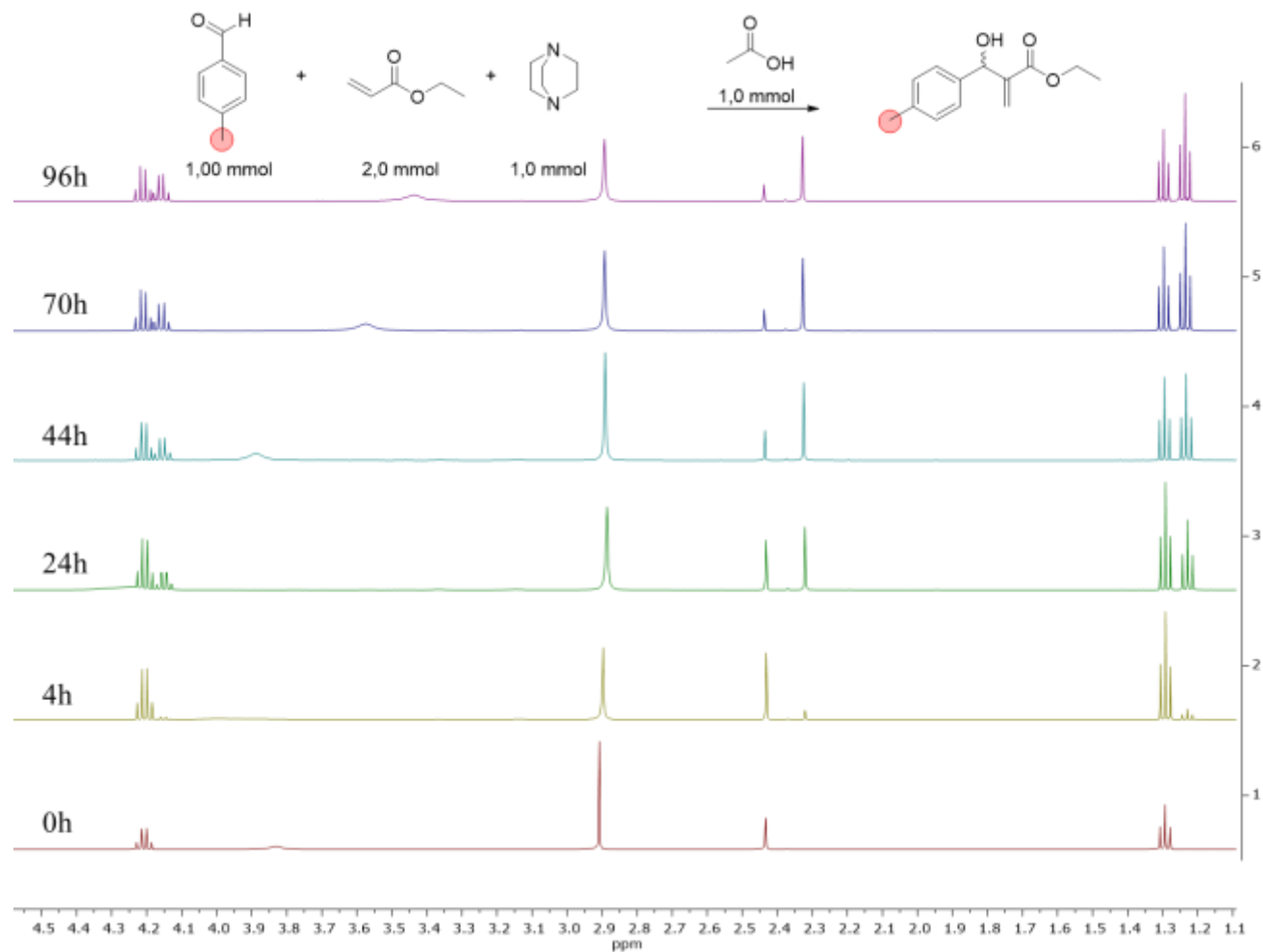
**Figura 47** - Monitoração da reação com 0,75mmol de tolualdeído via RMN de  $^1\text{H}$  para avaliação da cinética de reação.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

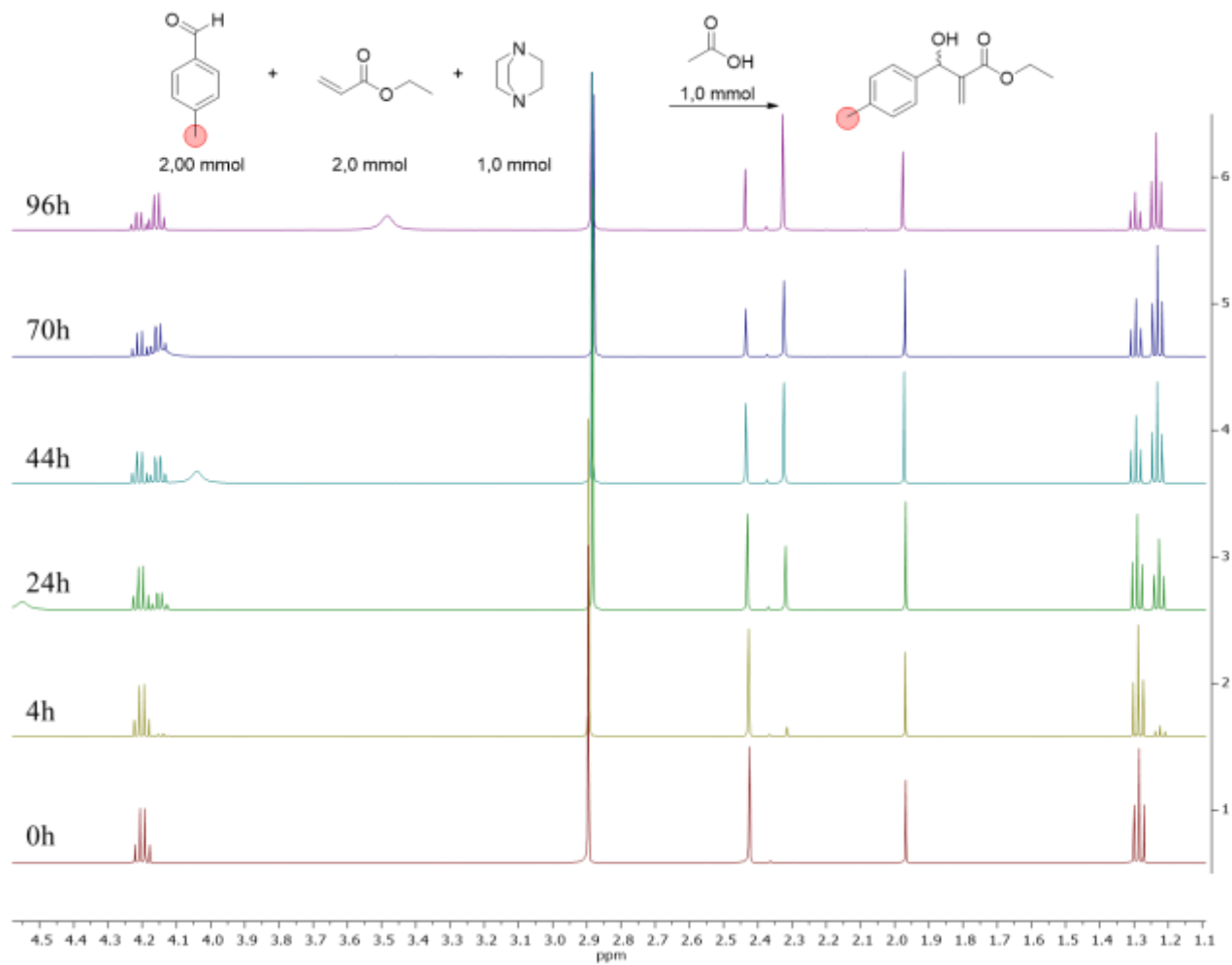


**Figura 48** - Monitoração da reação com 1,00mmol de tolualdeído via RMN de  $^1\text{H}$  para avaliação da cinética de reação.



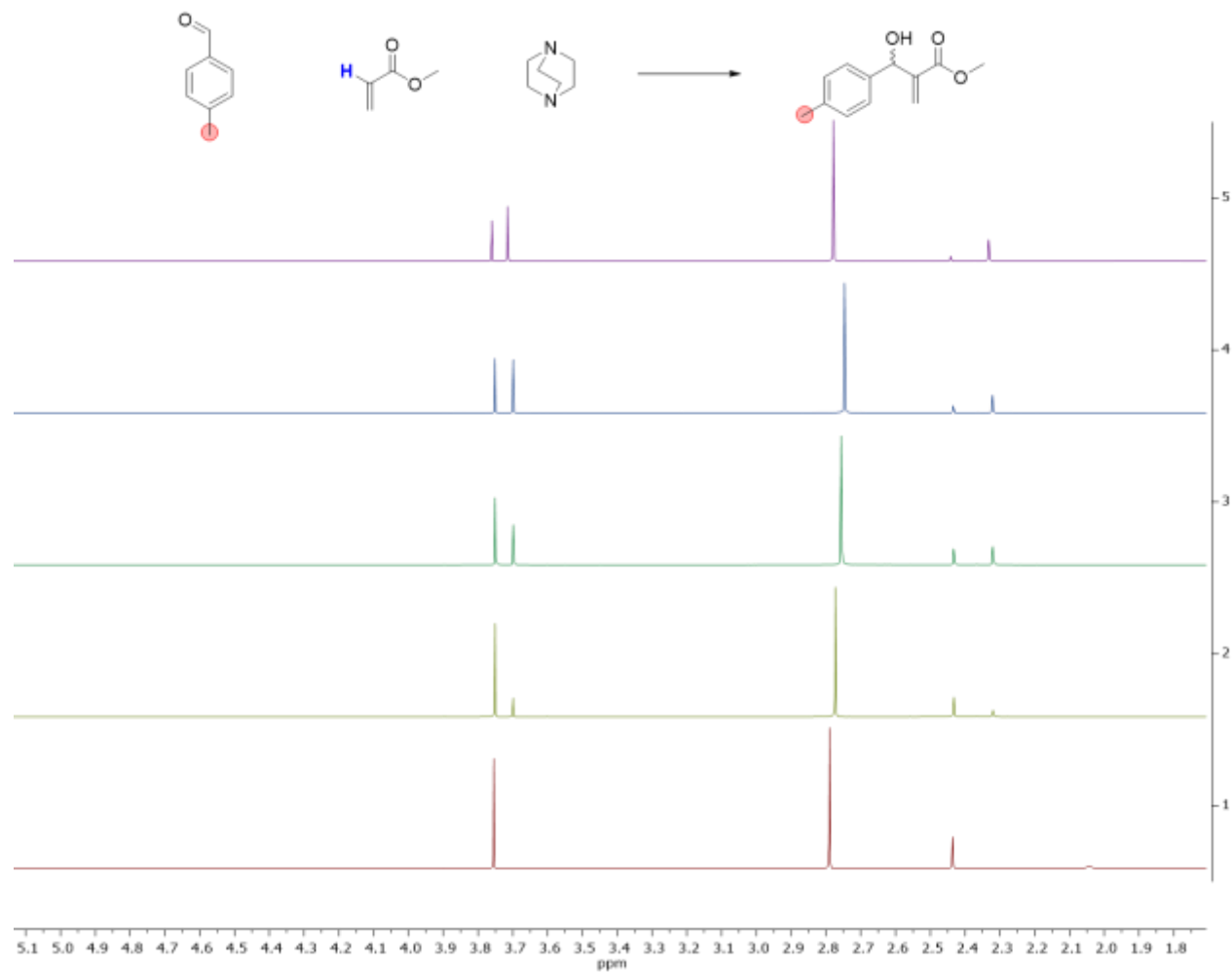
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 49** - Monitoração da reação com 2,00mmol de tolualdeído via RMN de  $^1\text{H}$  para avaliação da cinética de reação.



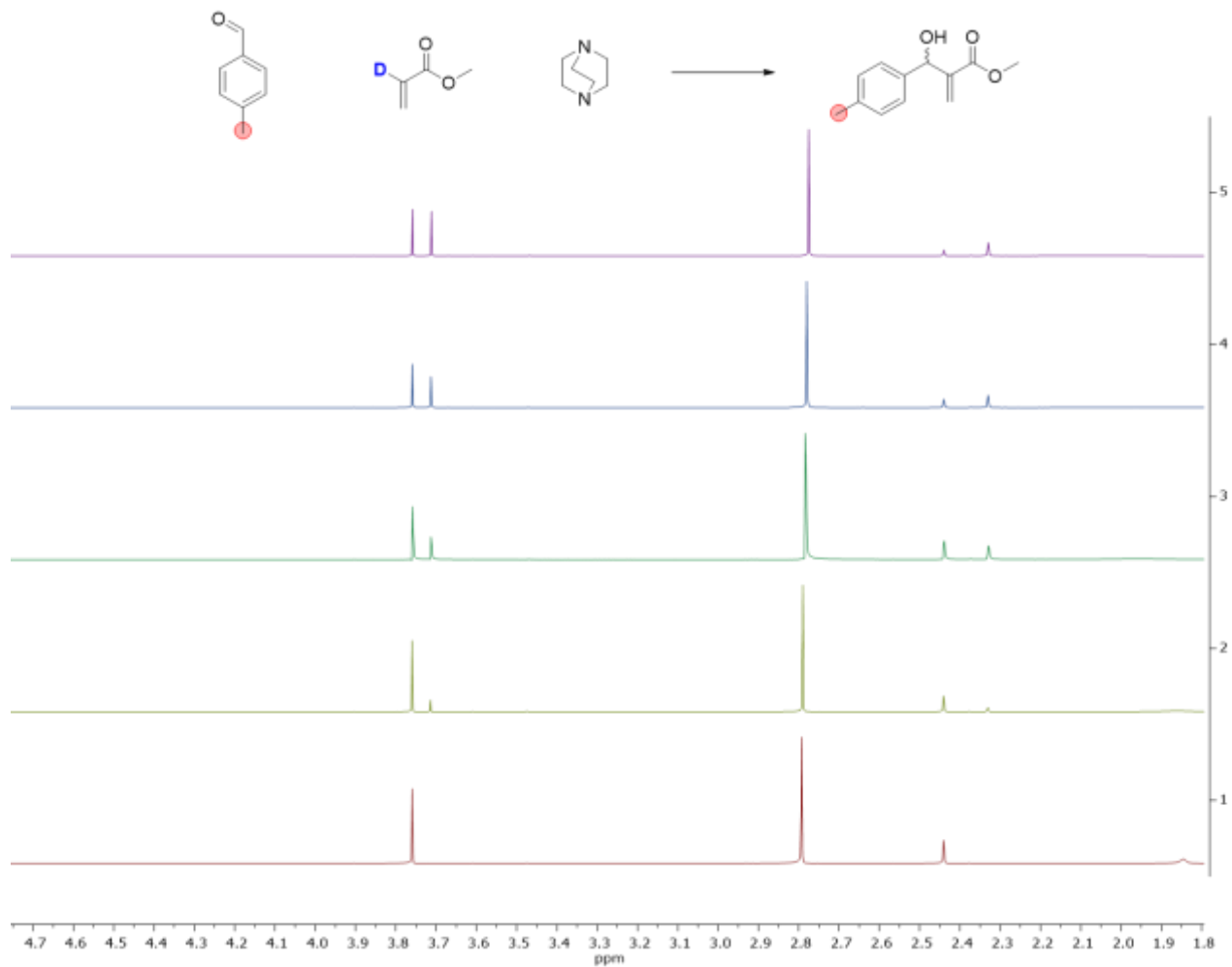
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 50** – Monitoração da reação clássica de MBH para o experimento de efeito isotópico.



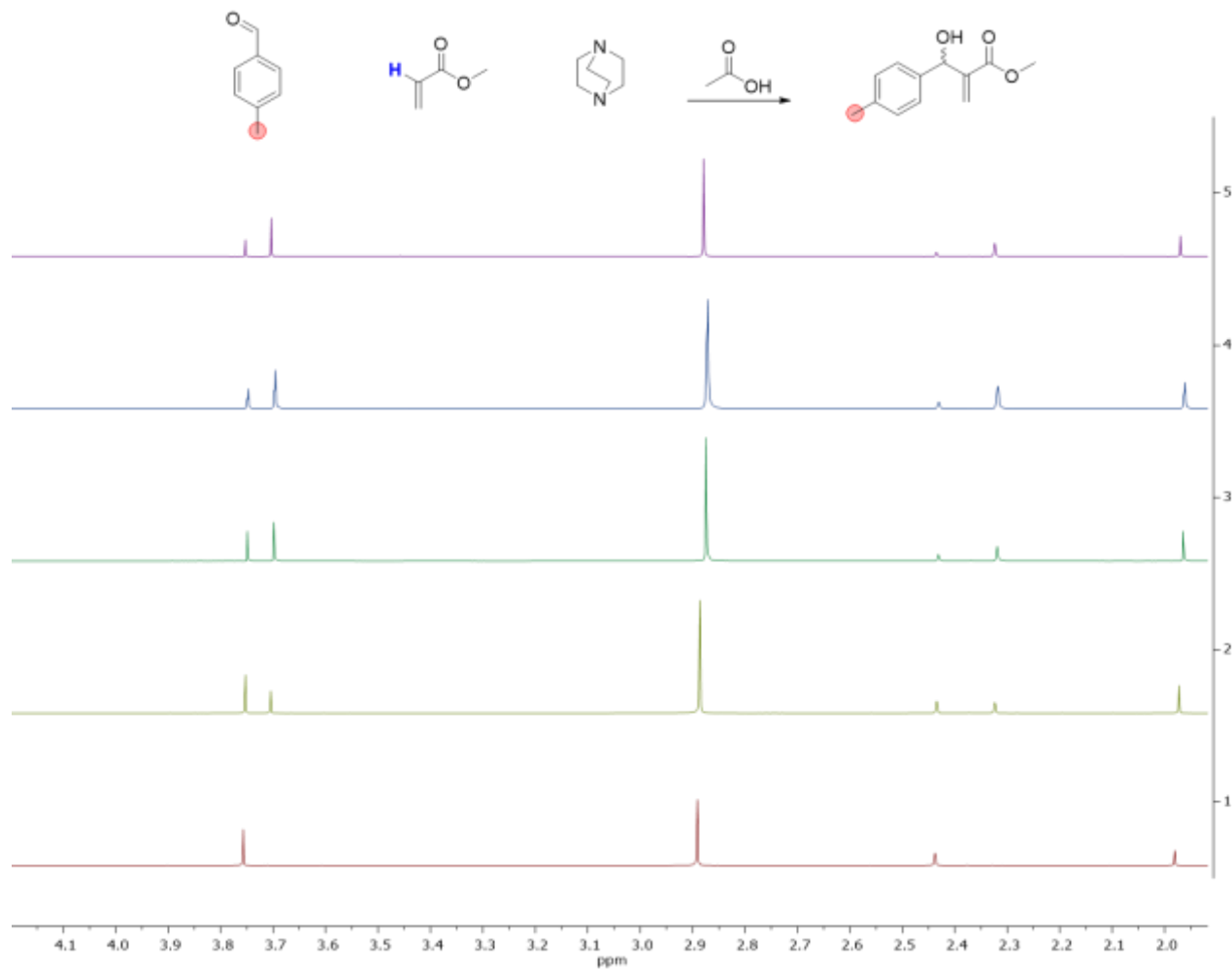
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 51** - Monitoração da reação clássica de MBH, com o acrilato mono-deuterado, para o experimento de efeito isotópico.



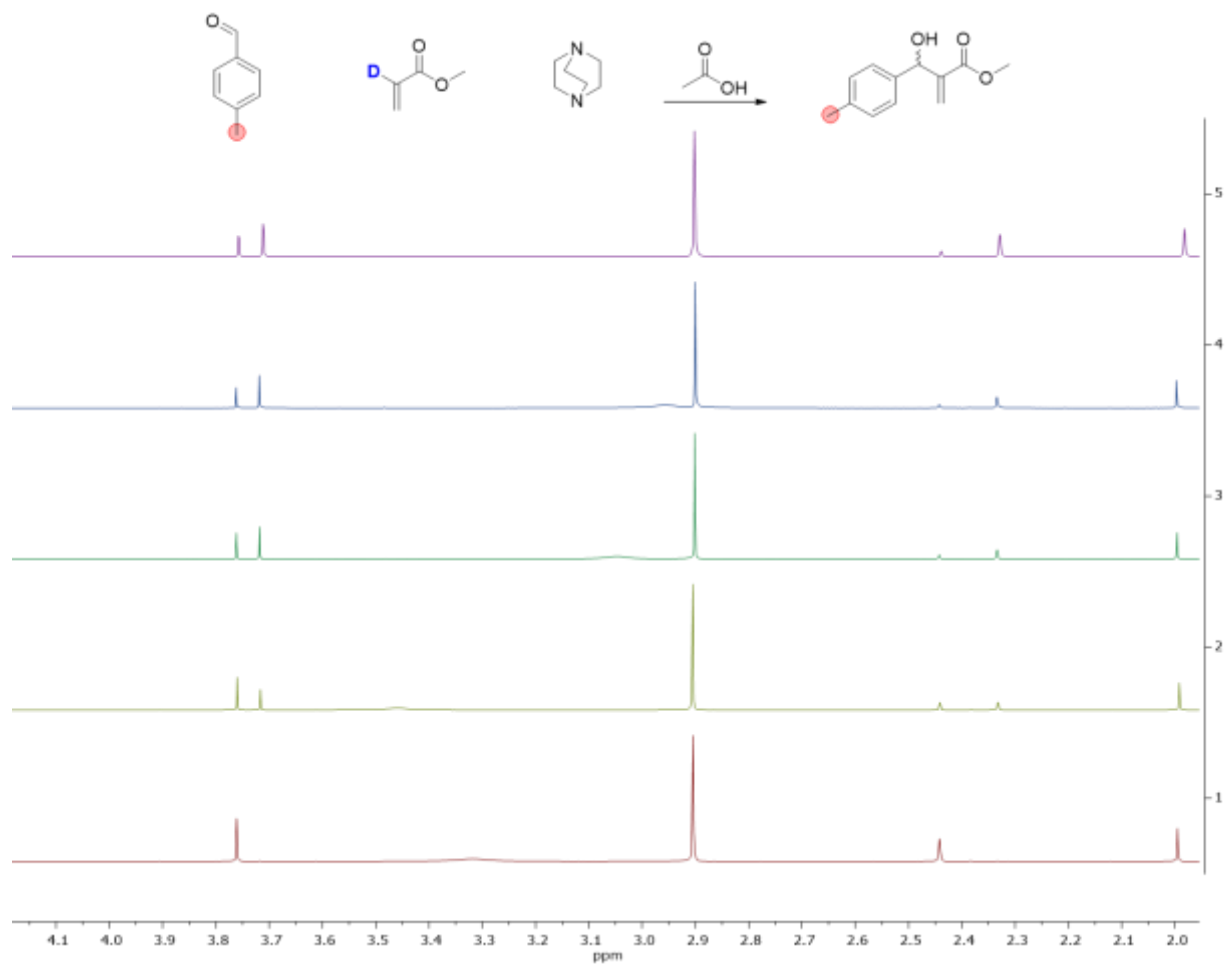
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 52** - Monitoração da reação de MBH frente ao sistema DABCO/AcOH para o experimento de efeito isotópico.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

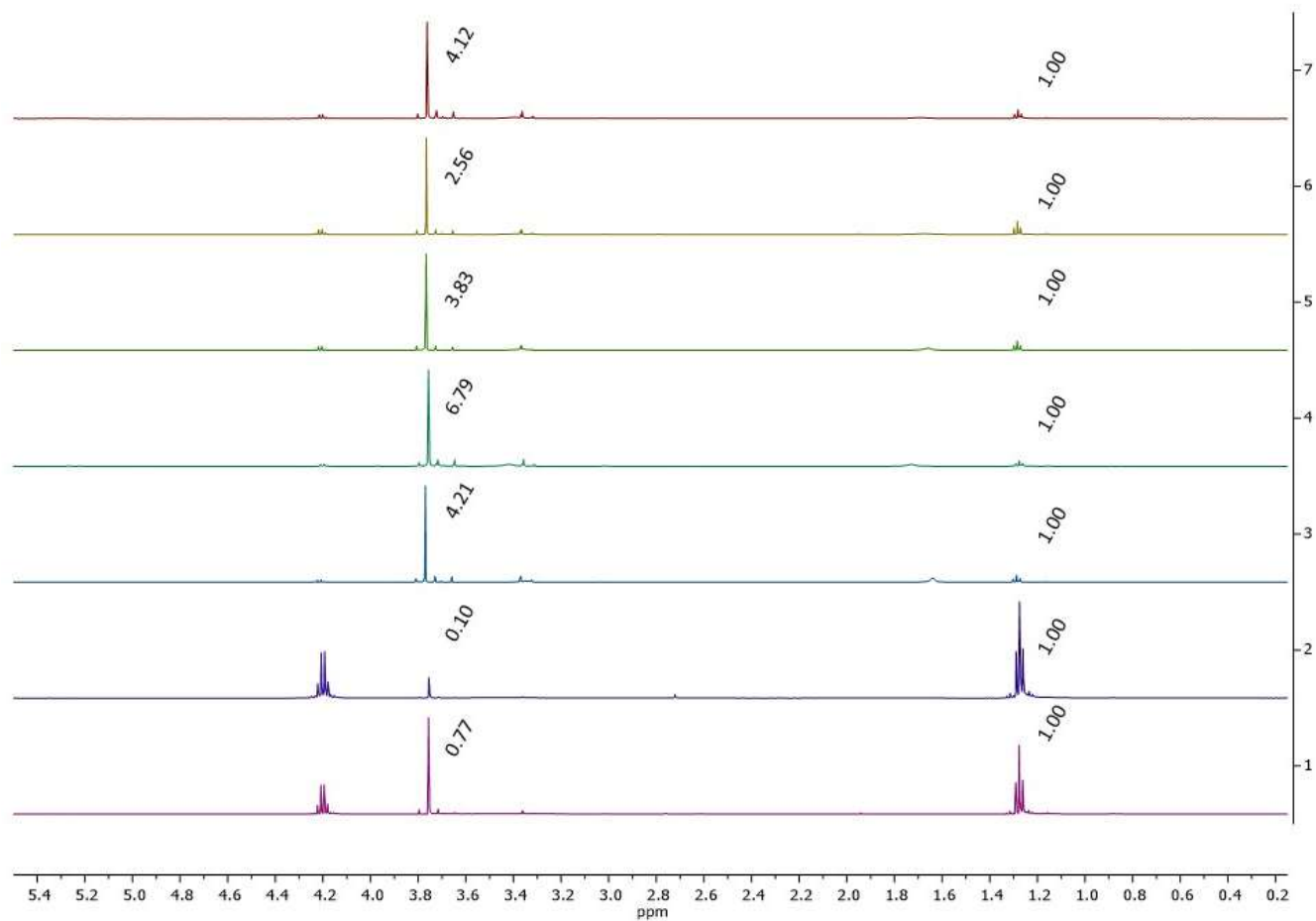
**Figura 53** - Monitoração da reação de MBH frente ao sistema DABCO/AcOH, com o acrilato mono-deuterado, para o experimento de efeito isotópico.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

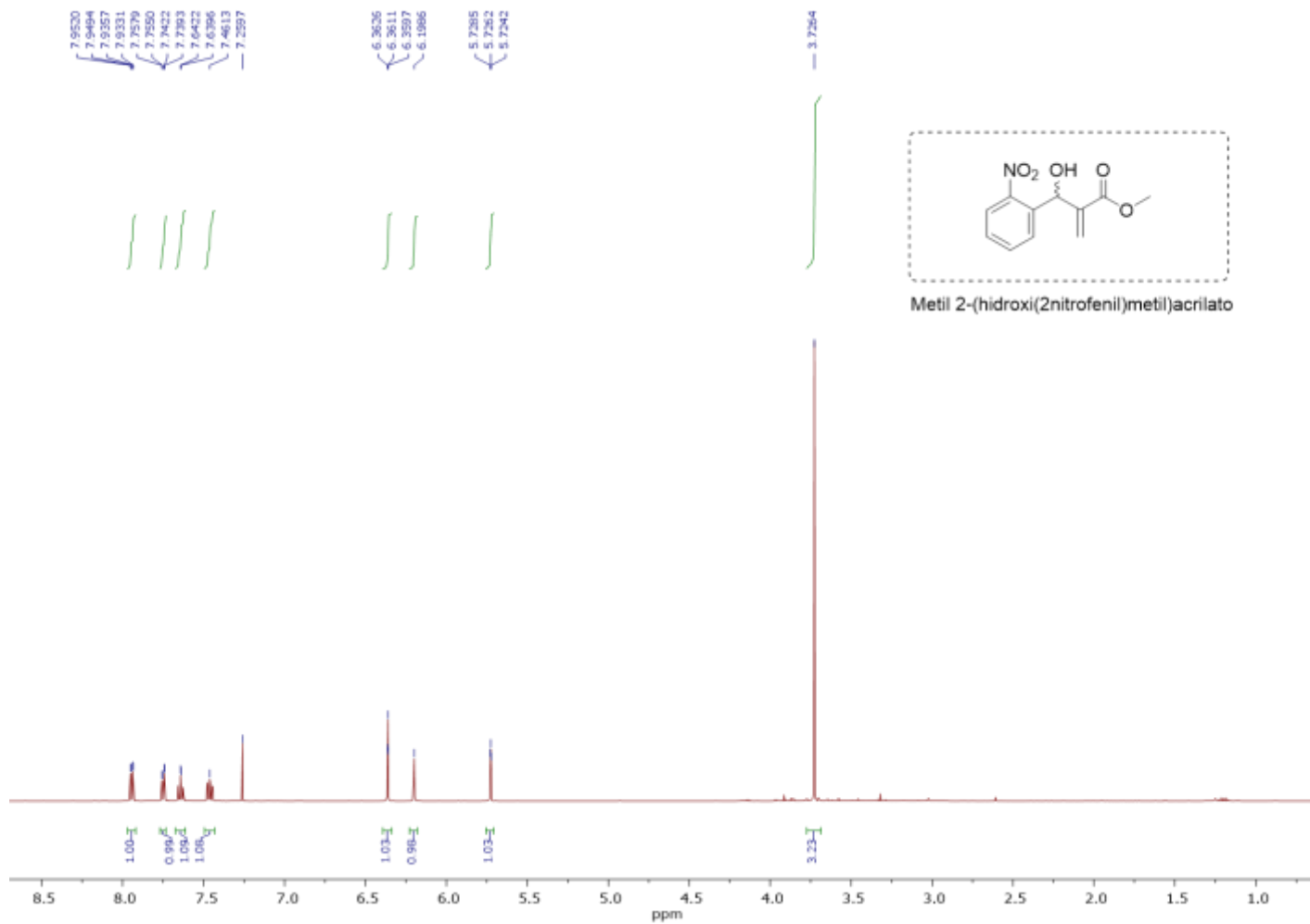
SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE  $^1\text{H}$  E  $^{13}\text{C}$  DA REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN FRENTE AO SISTEMA DABCO:MeOH.

**Figura 54** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  das reações da tabela 3, otimização da reação tandem de transesterificação.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

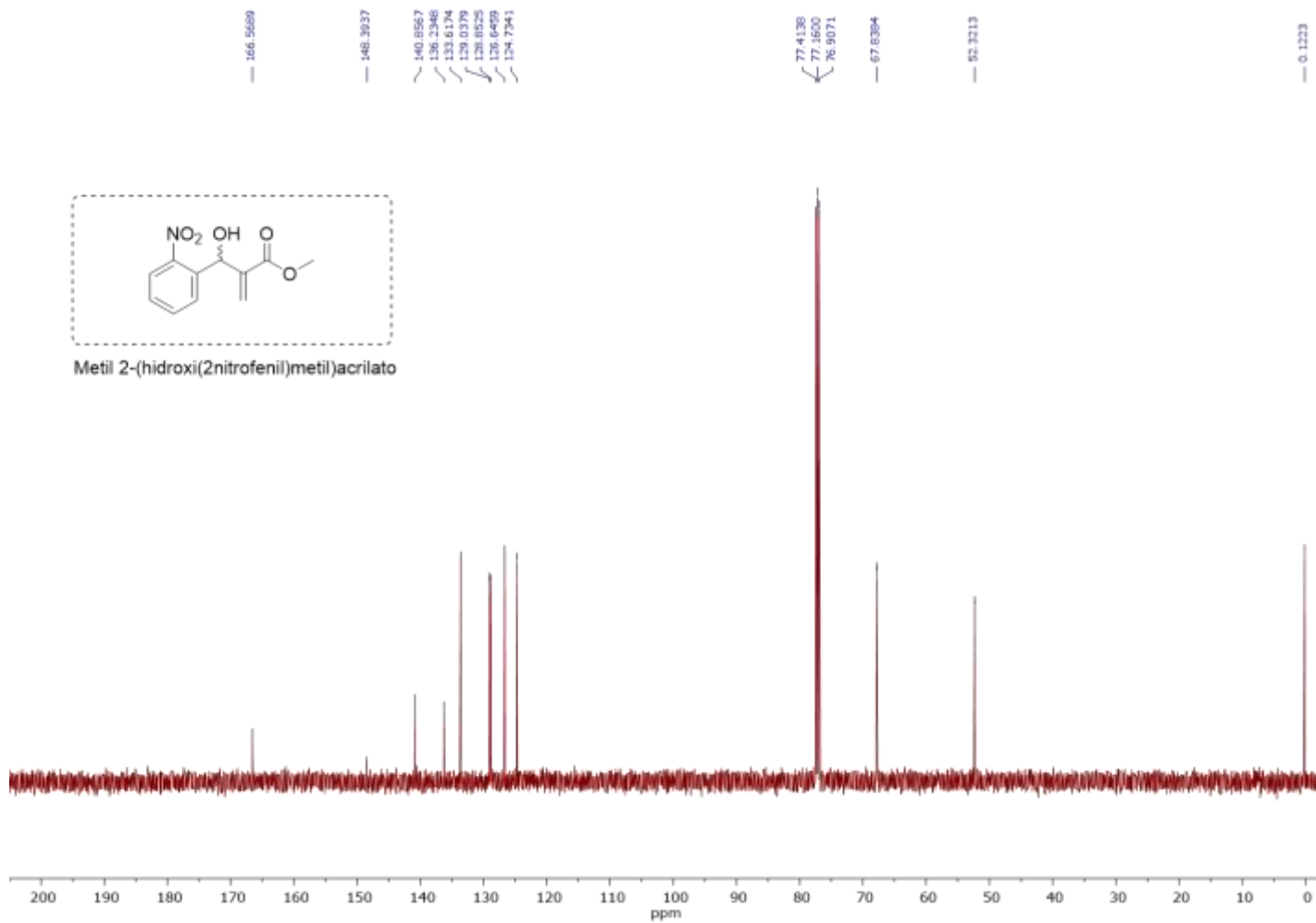
**Figura 55** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do metil 2-(hidroxi(2-nitrofenil)metil) acrilato.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

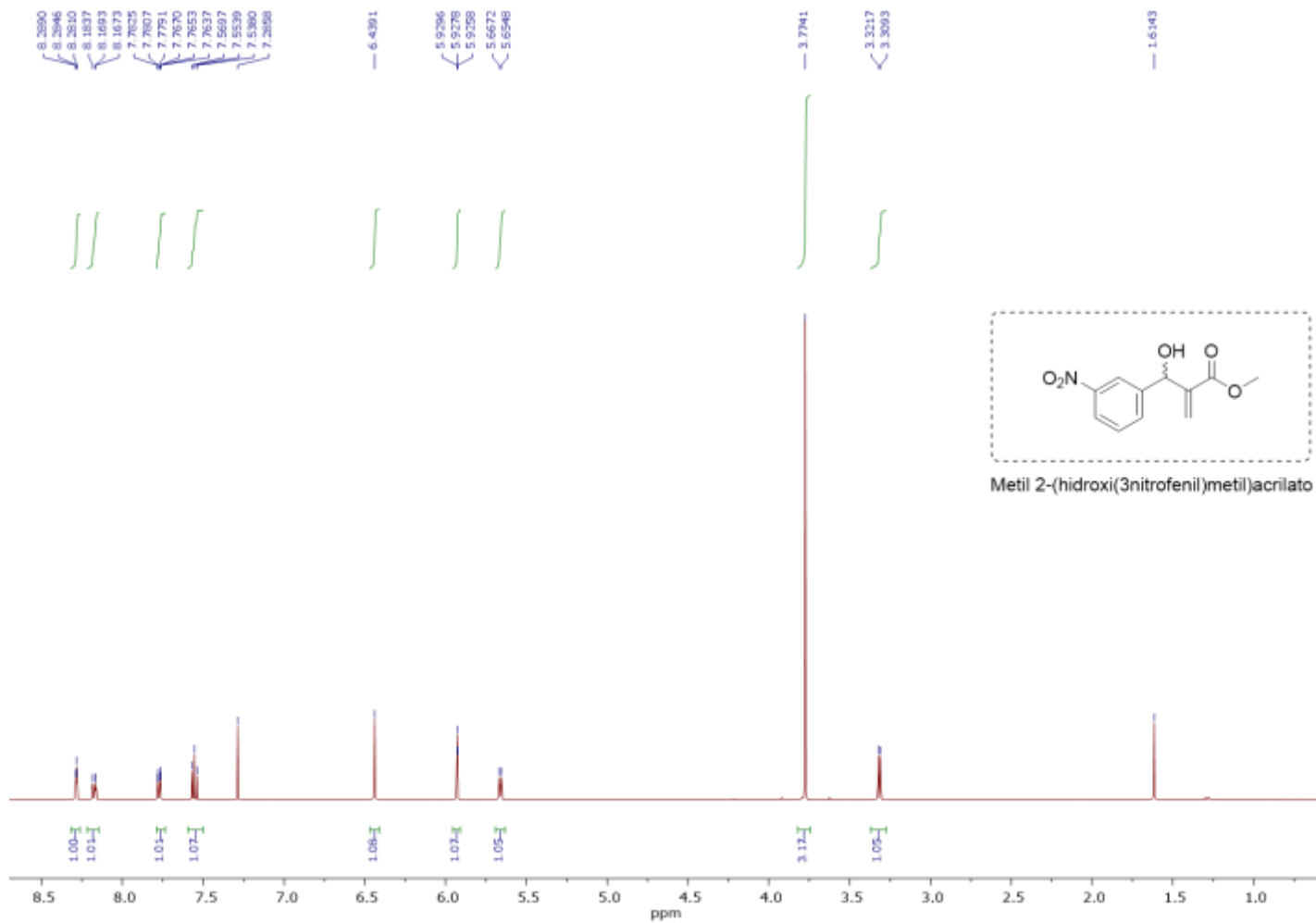


**Figura 56** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do metil 2-(hidroxi(2-nitrofenil)metil) acrilato.



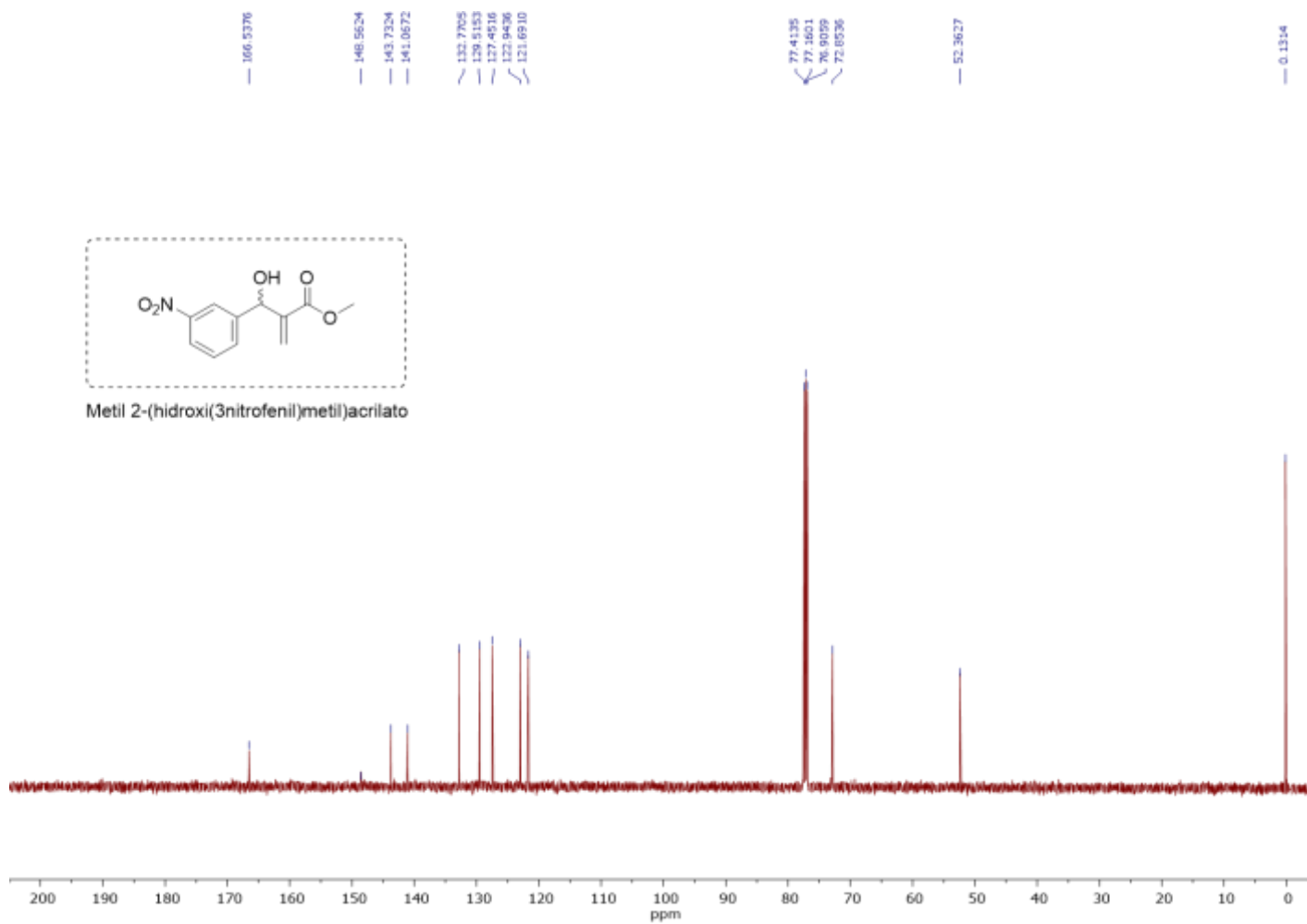
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 57** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do metil 2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil) acrilato.



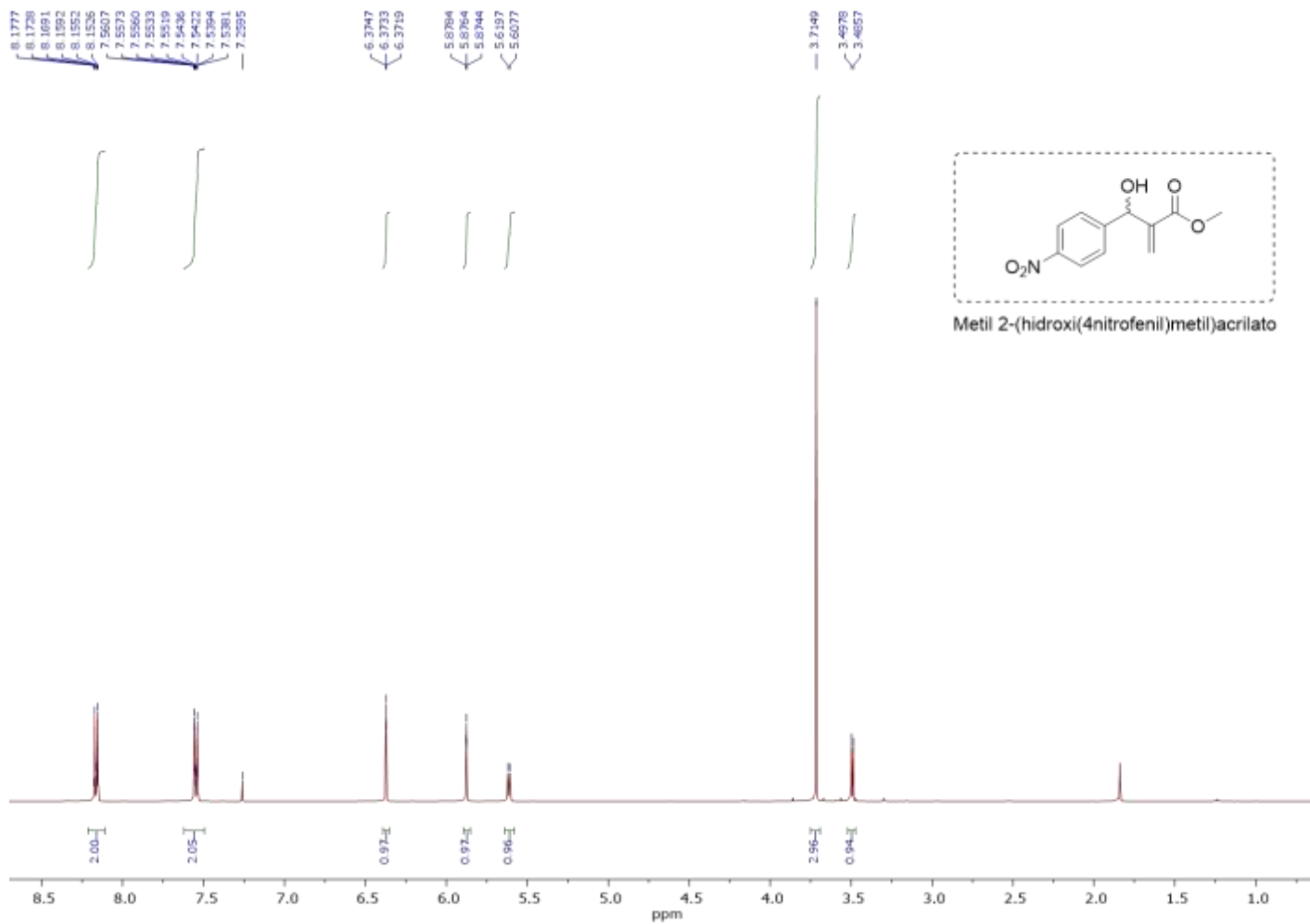
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 58** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do metil 2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil) acrilato.



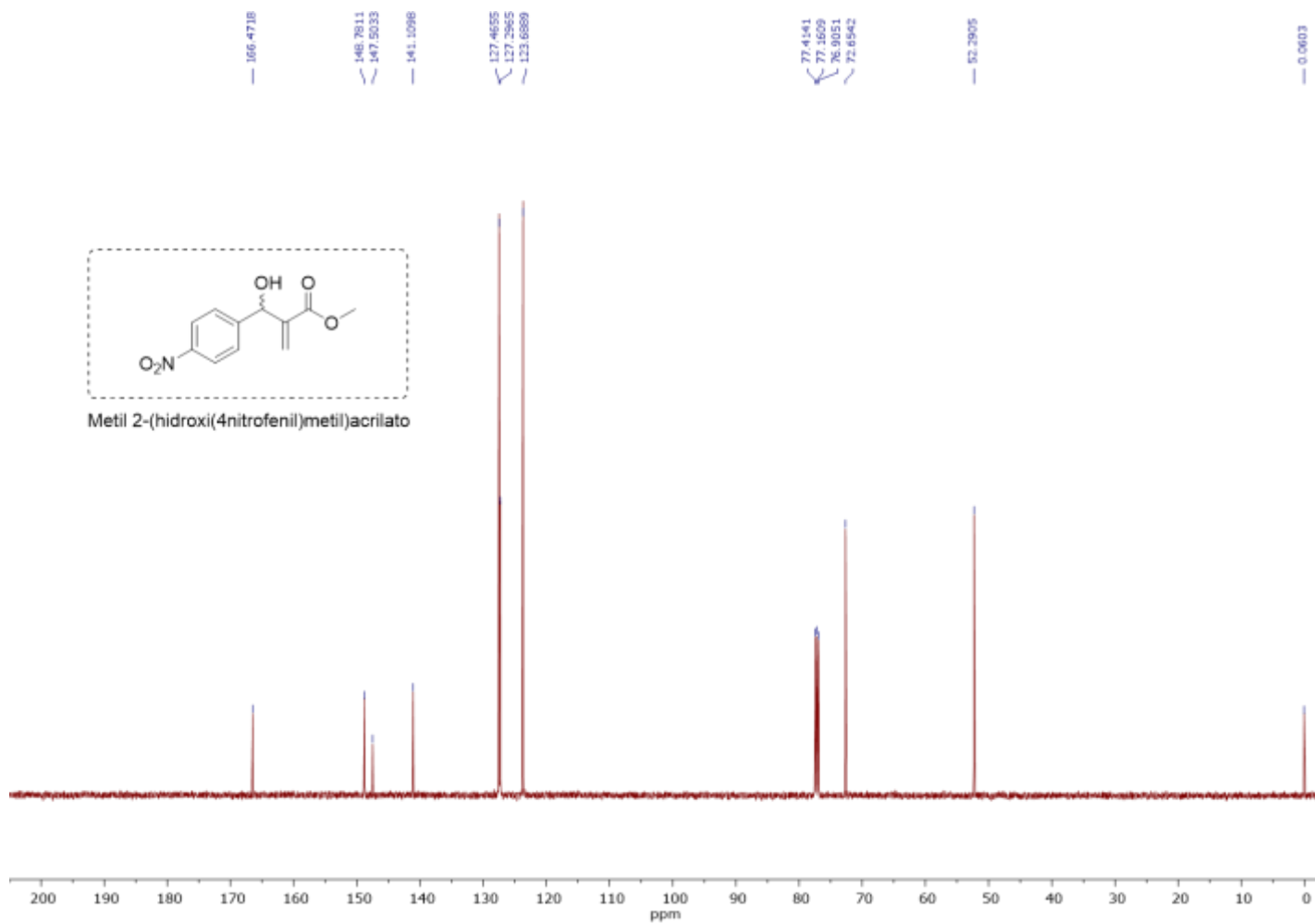
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 59** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do metil 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil) acrilato.



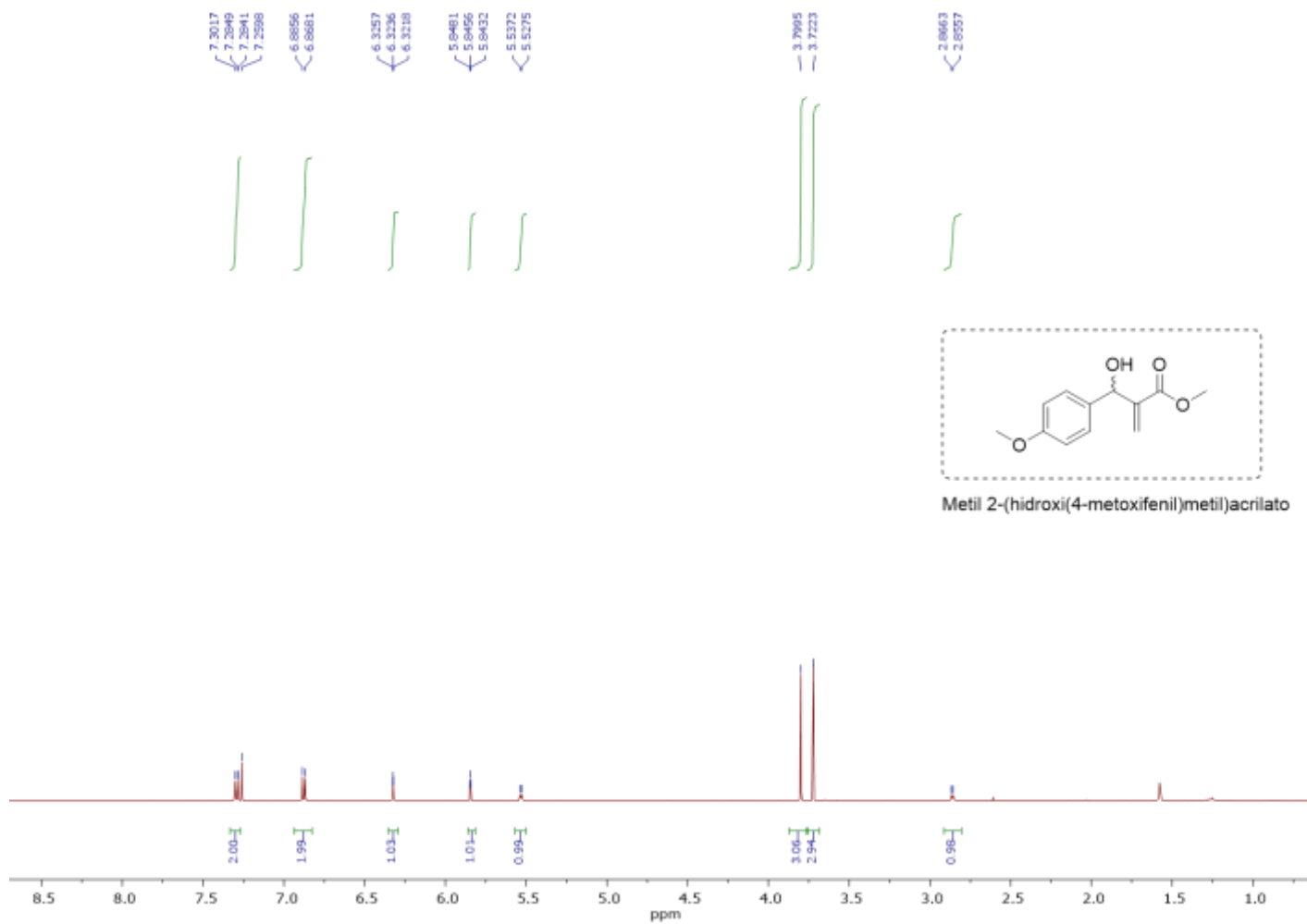
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 60** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do metil 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil) acrilato.



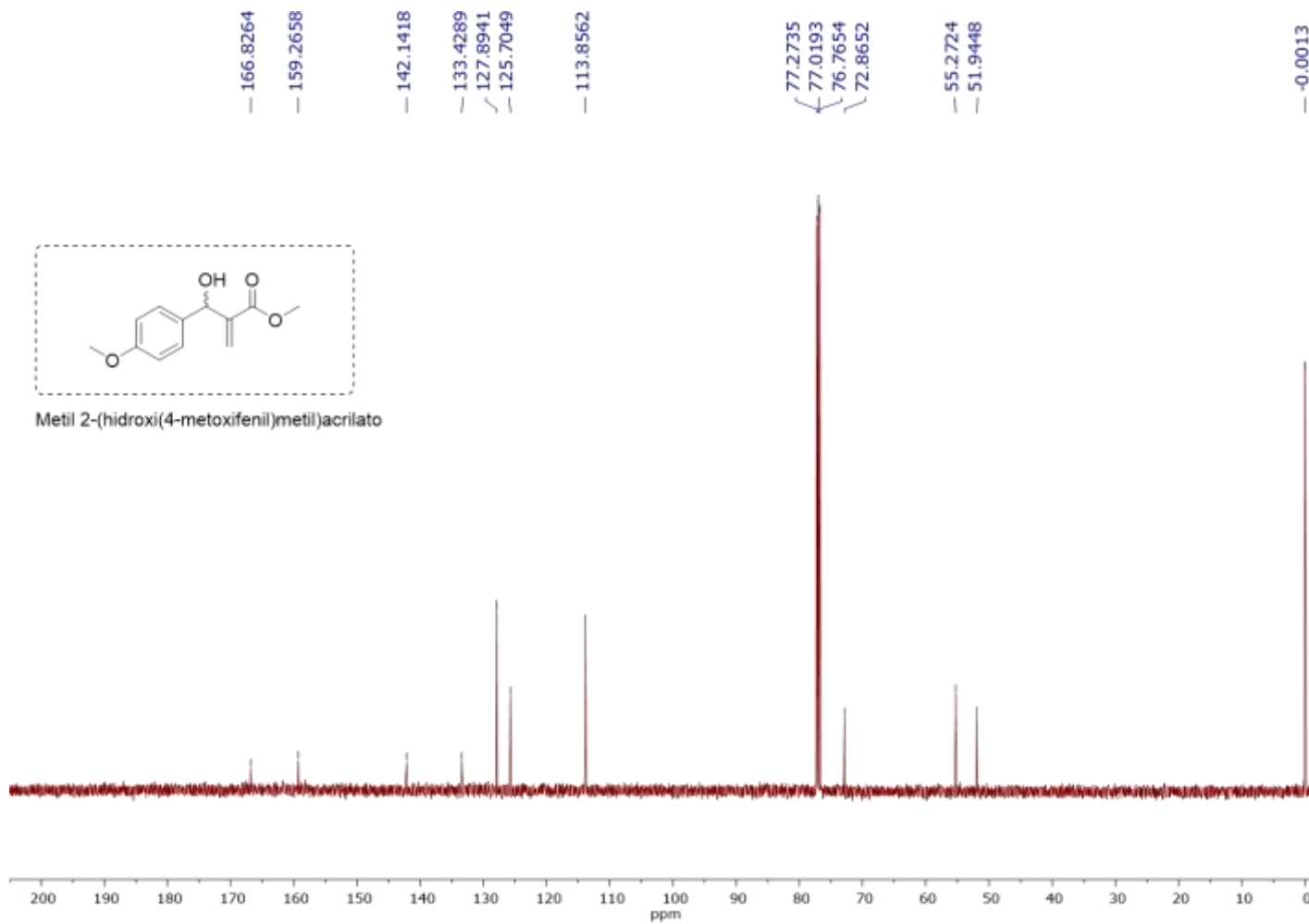
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 61** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do metil 2-(hidroxi(4-metoxifenil)metil) acrilato.



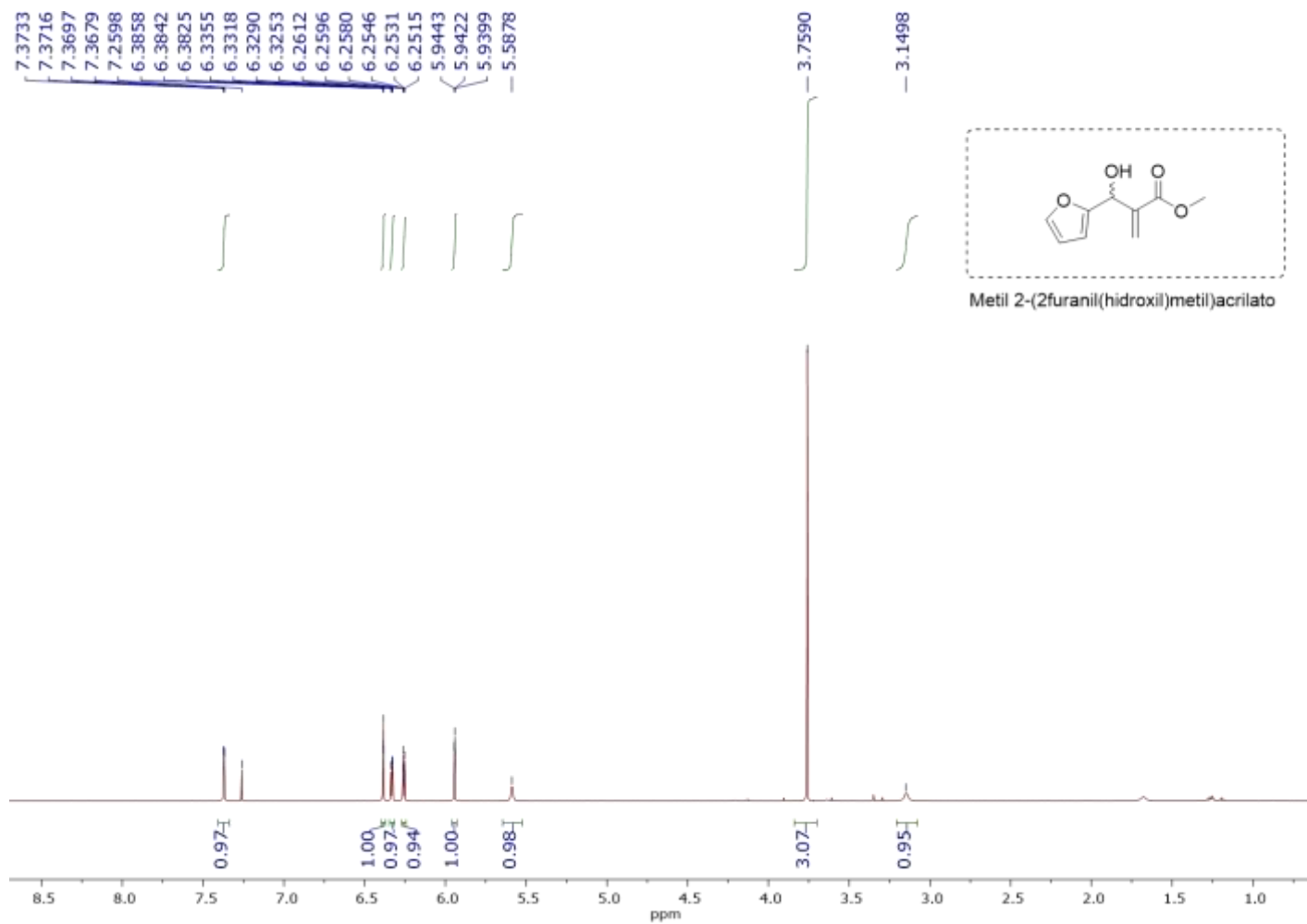
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 62** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do metil 2-(hidroxi(4-metoxifenil)metil)acrilato.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

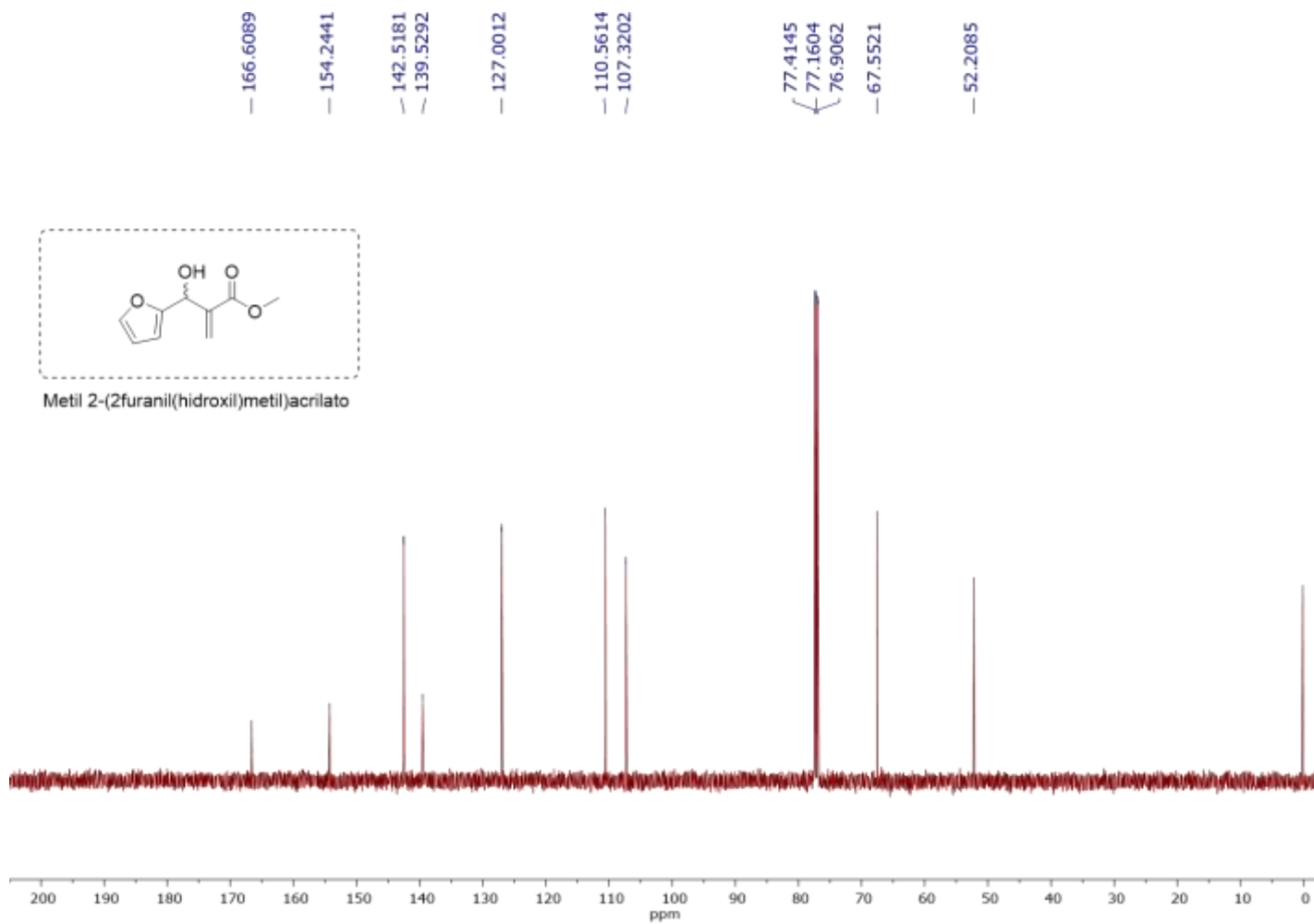
**Figura 63** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do metil 2-(furanil(hidroxi)metil)acrilato.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

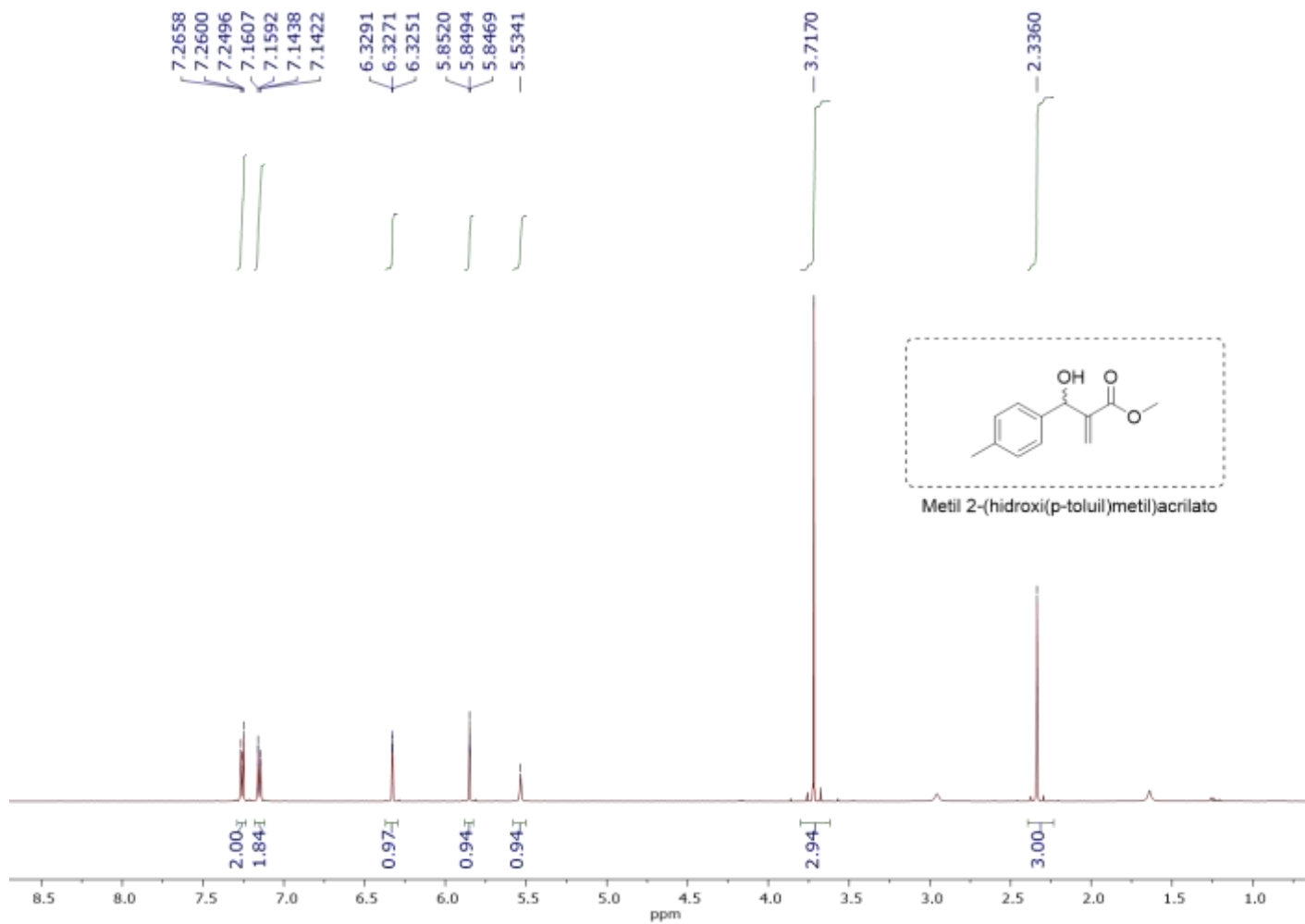


**Figura 64** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do metil 2-(furanil(hidroxi)metil) acrilato.



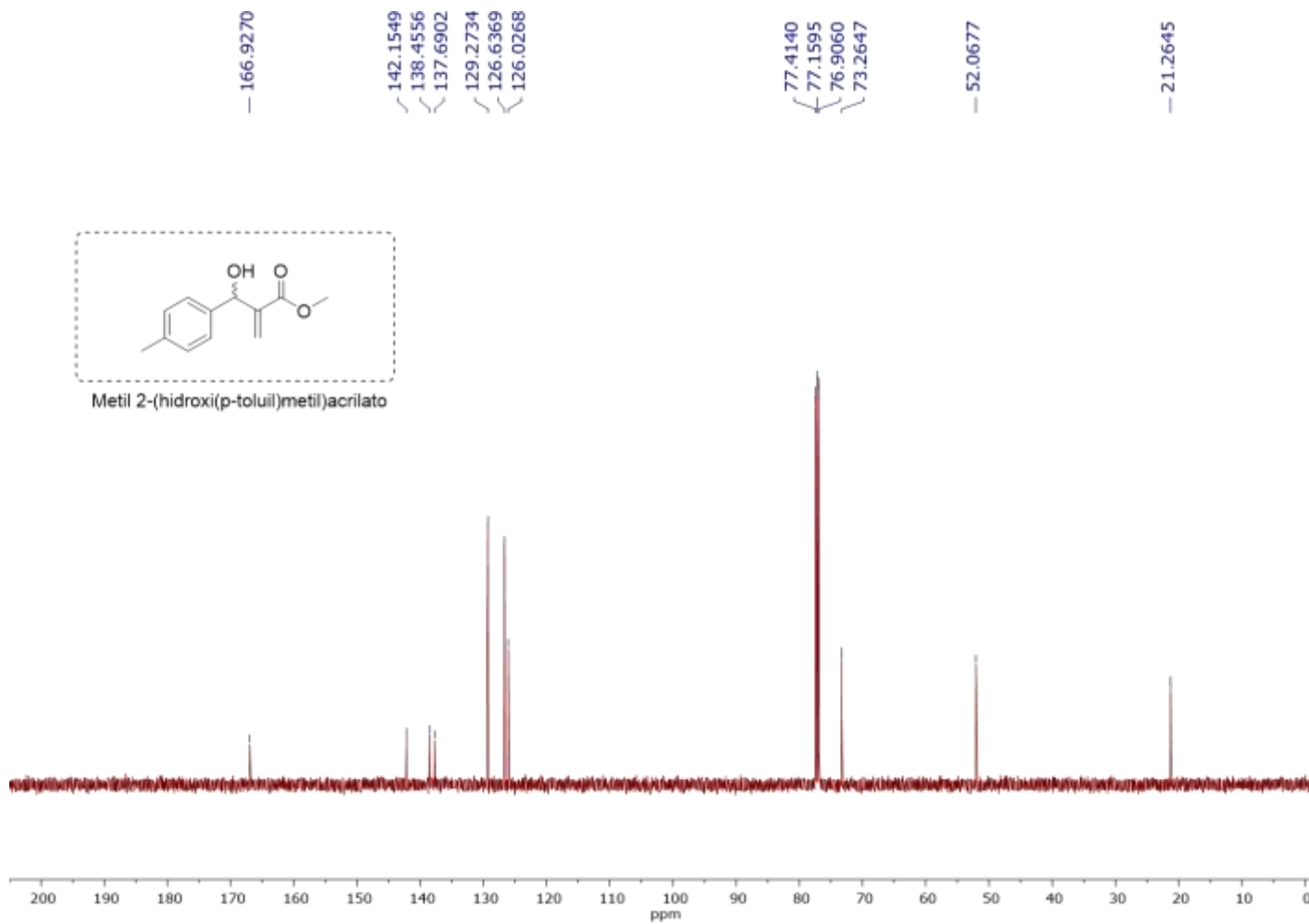
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 65** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do metil 2-(hidroxi(p-toluil)metil) acrilato.



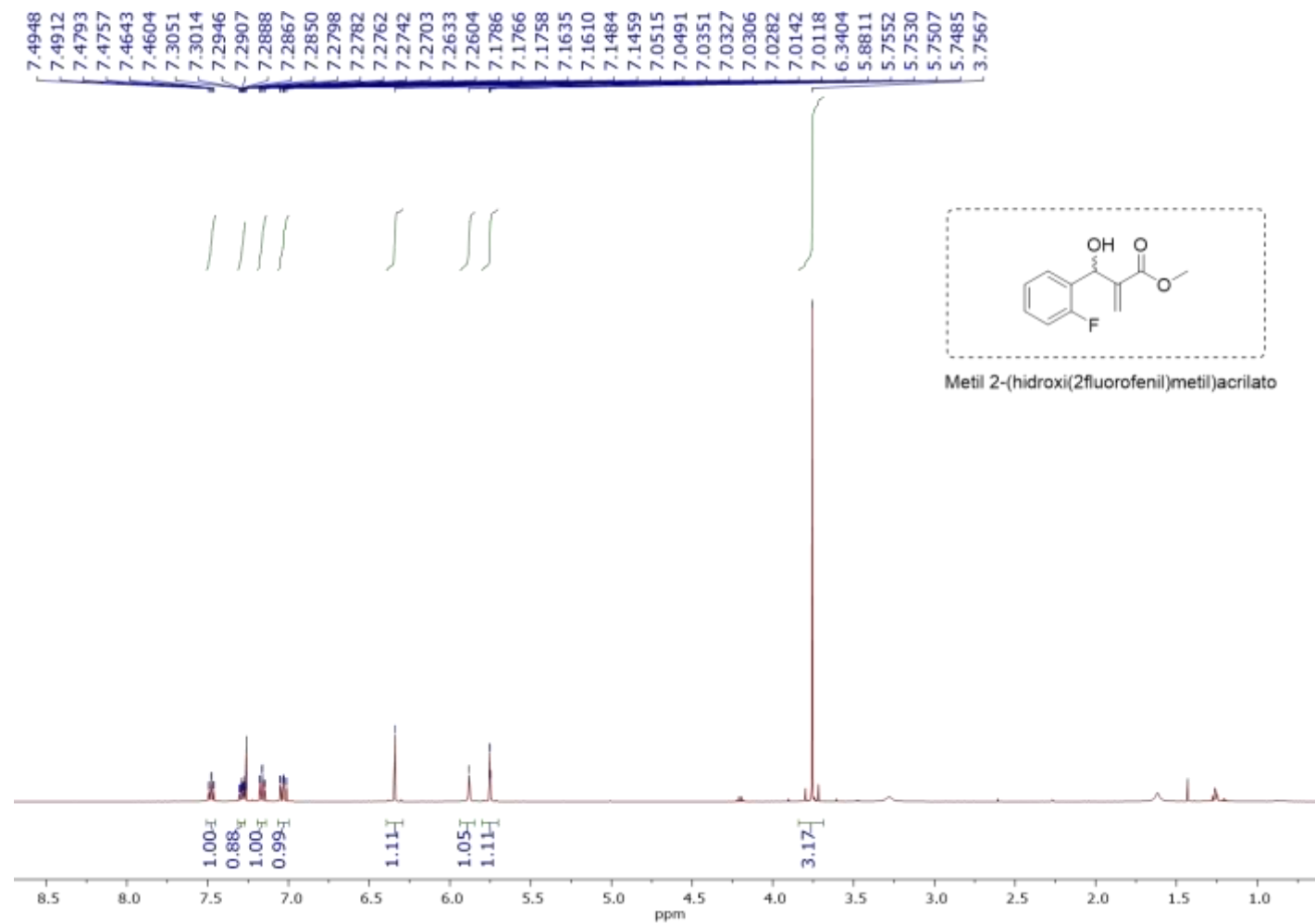
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 66** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do metil 2-(hidroxi(p-toluil)metil) acrilato.



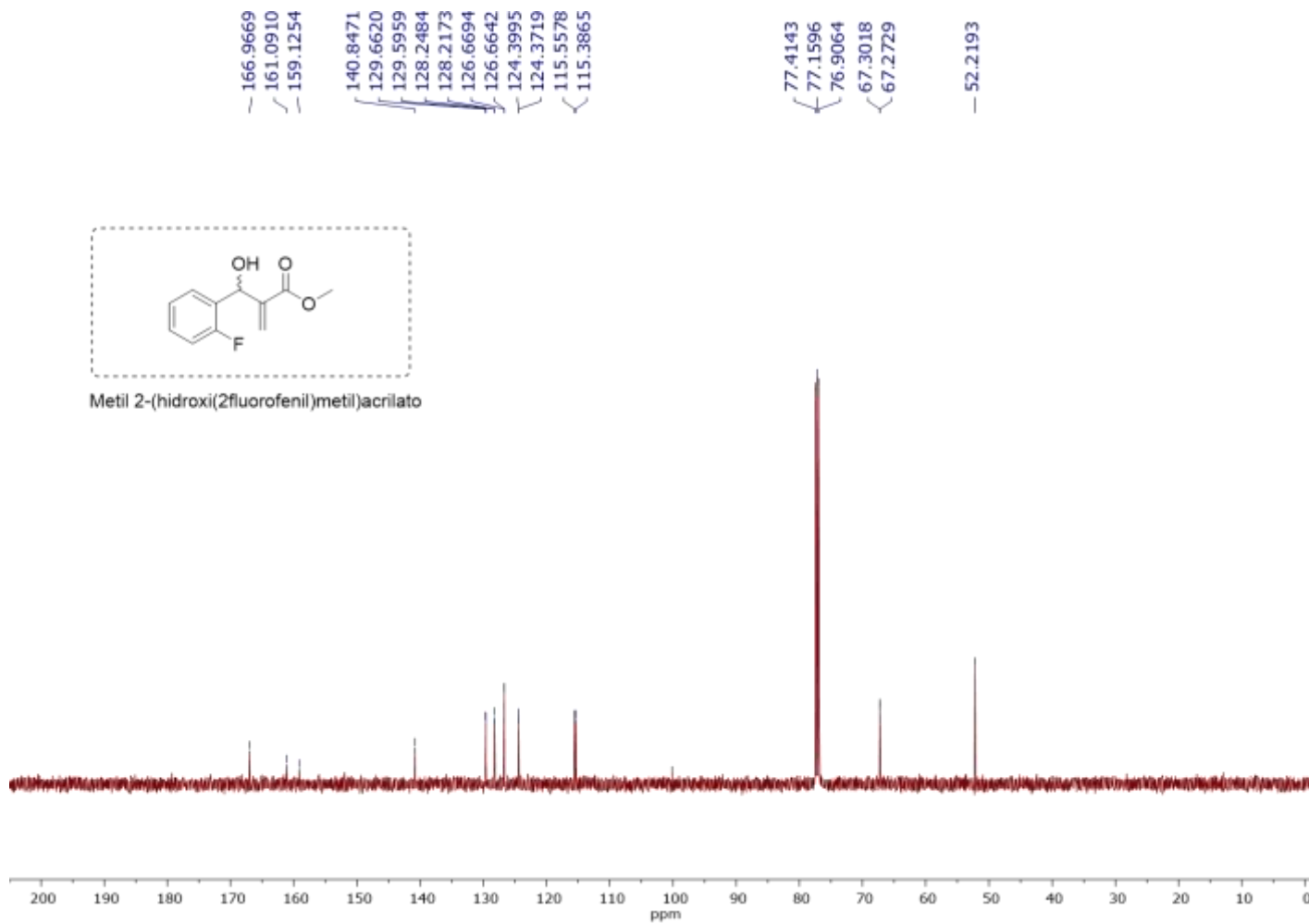
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 67** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do metil 2-(hidroxi(2-fluorofenil)metil) acrilato.



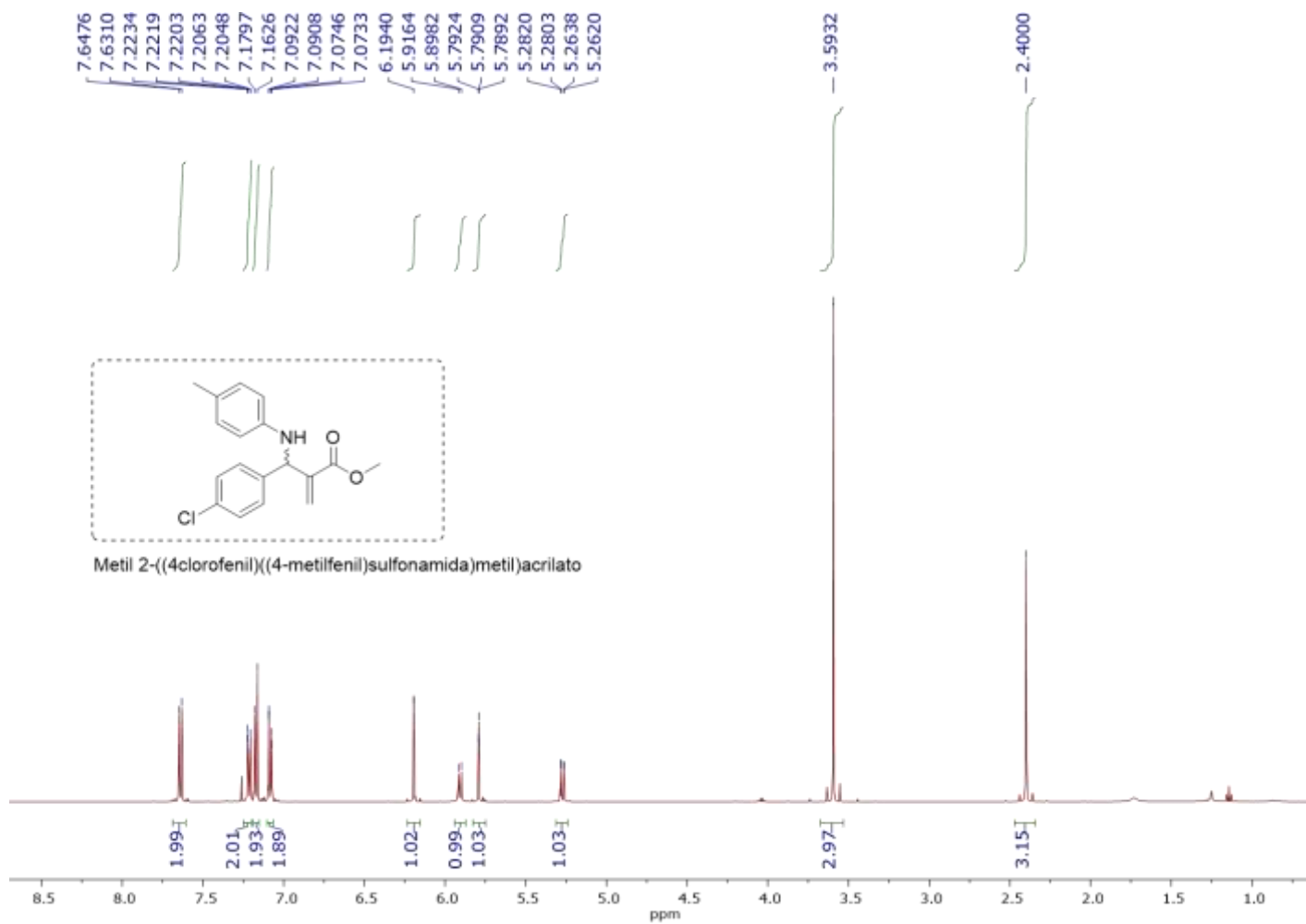
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 68** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do metil 2-(hidroxi(2-fluorofenil)metil) acrilato.



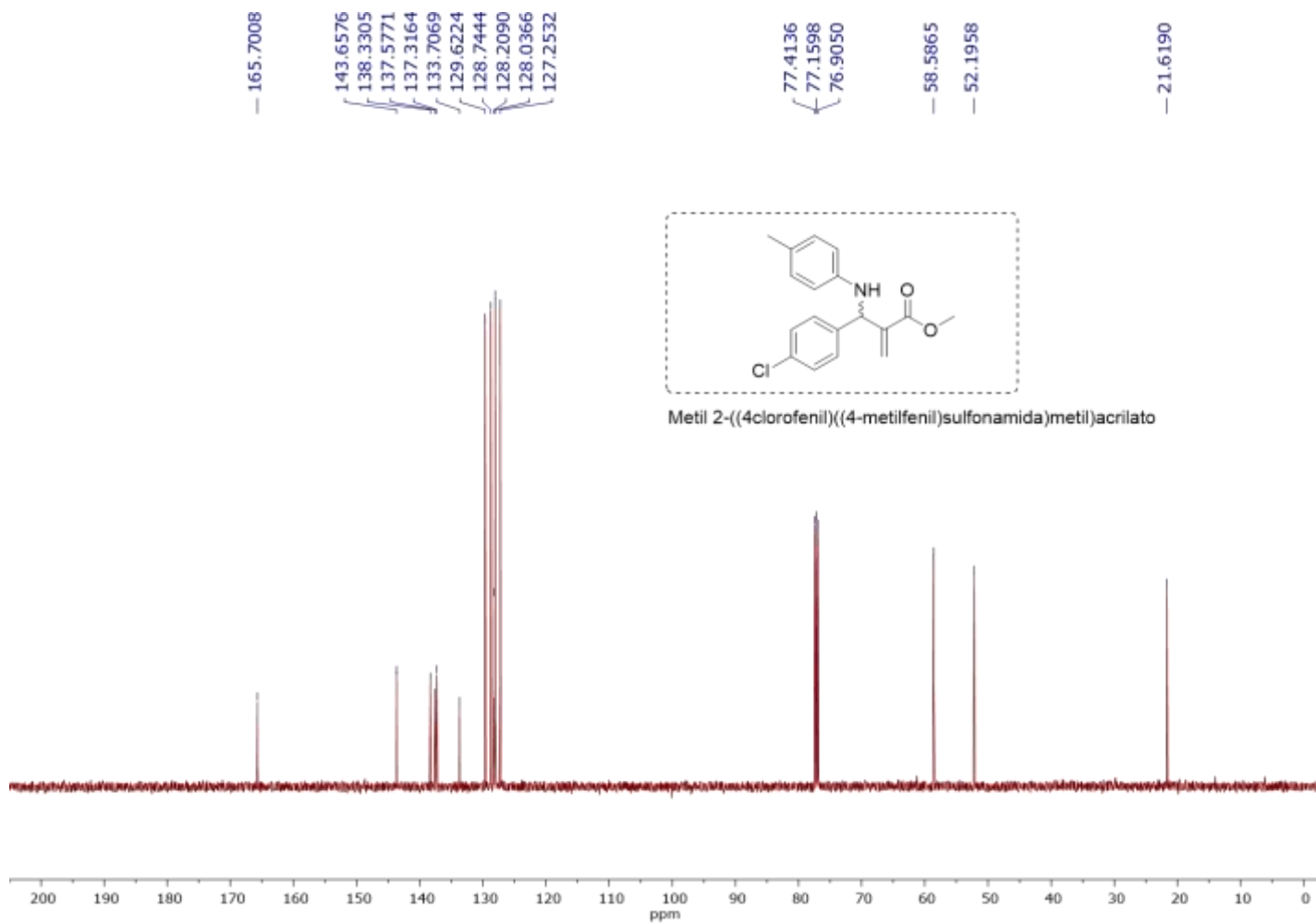
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 69** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do metil 2-((4-clorofenil)((4-metilfenil)sulfonamida)metil) acrilato.



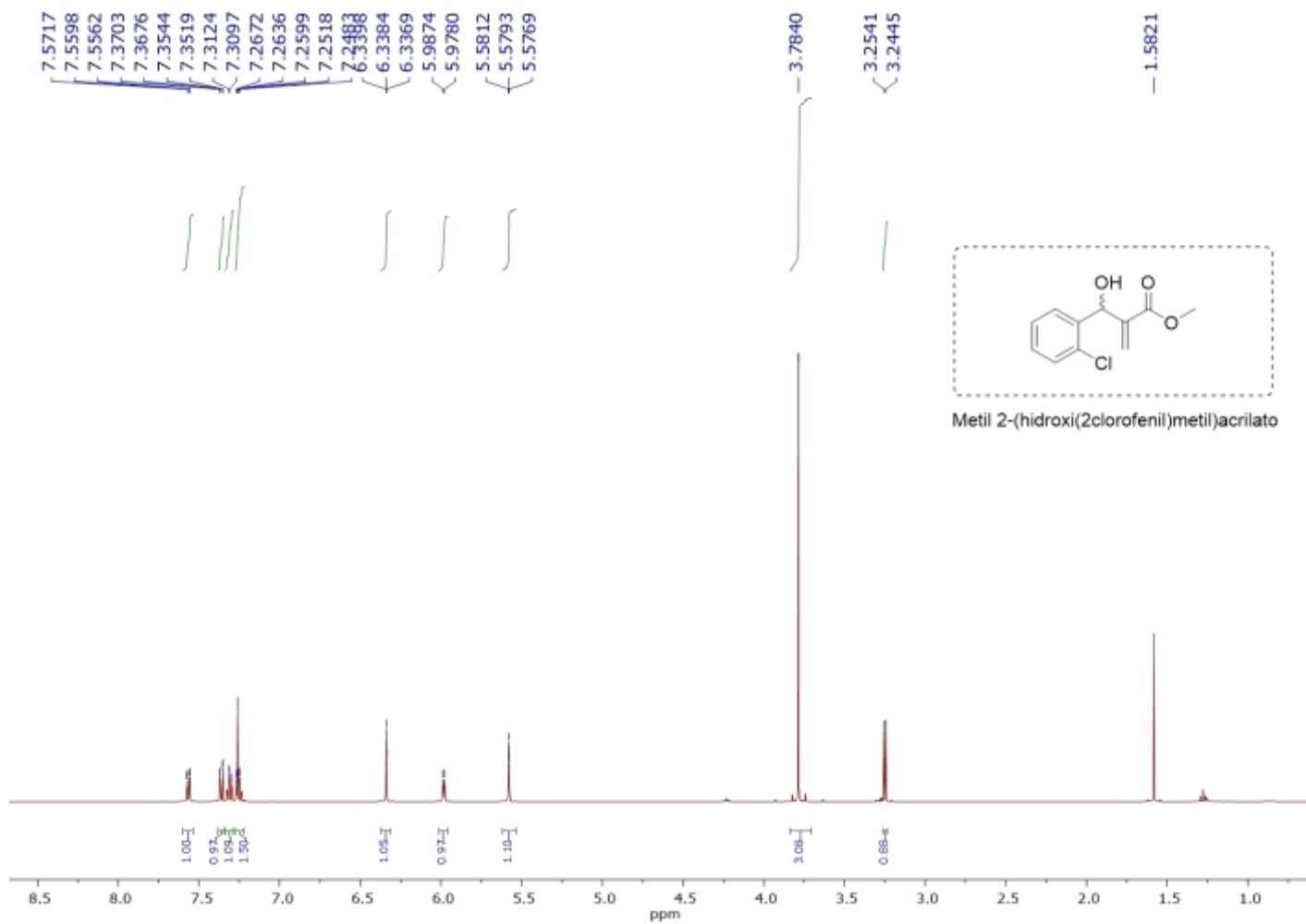
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 70** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do metil 2-((4-clorofenil)((4-metilfenil)sulfonamida)metil)acrilato.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

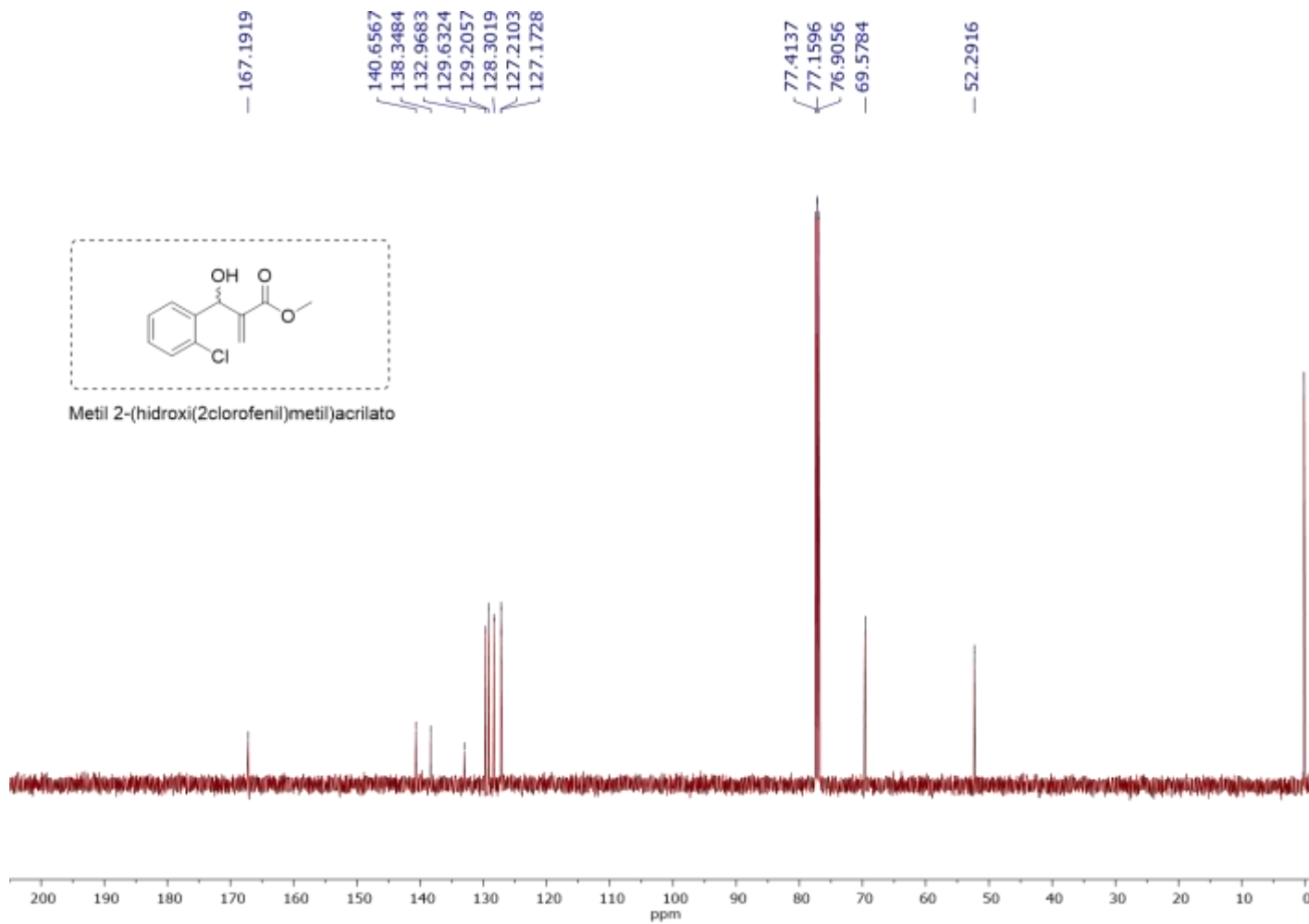
**Figura 71** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do metil 2-(hidroxi(2-clorofenil)metil)acrilato.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

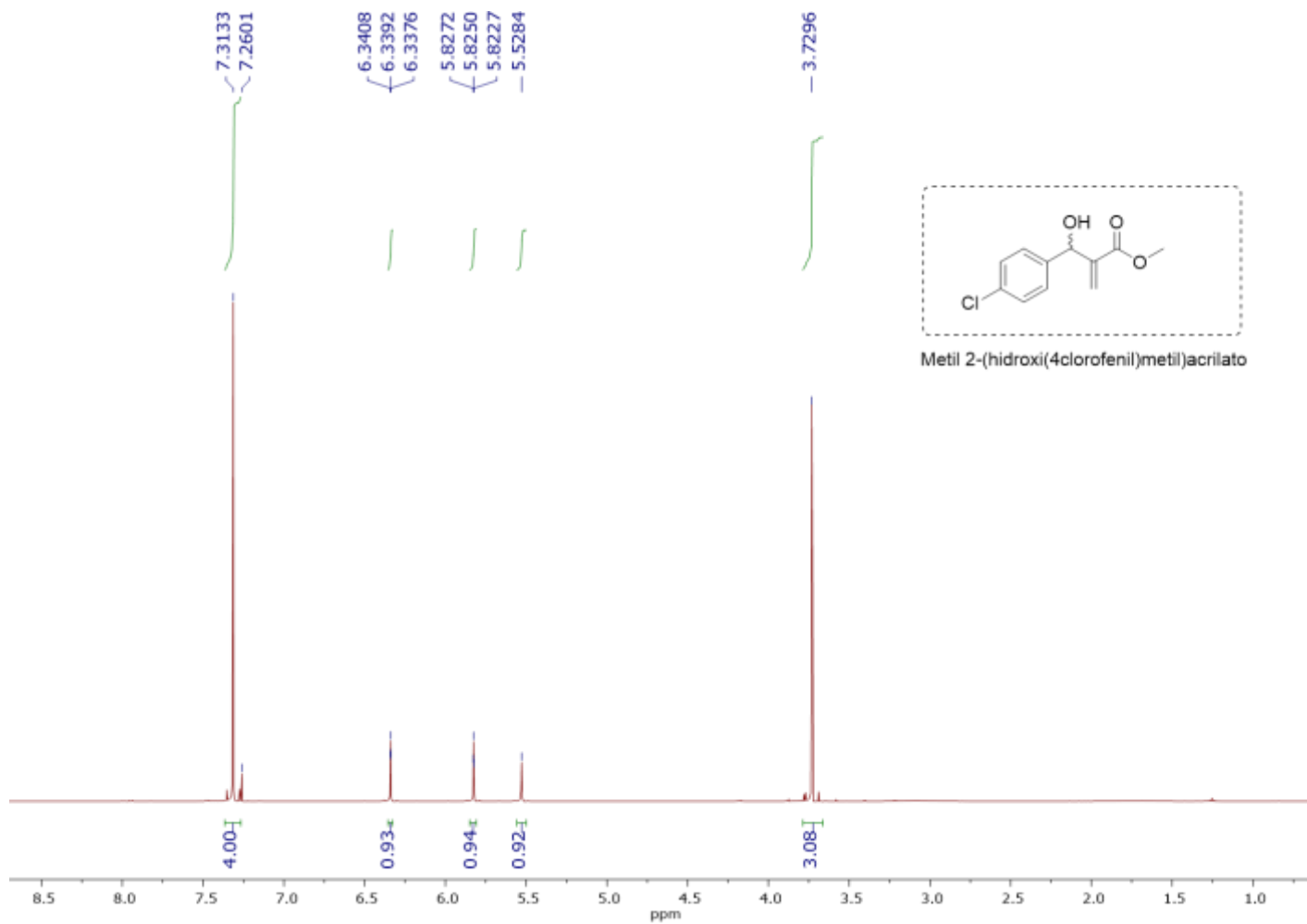


**Figura 72** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do metil 2-(hidroxi(2-clorofenil)metil) acrilato.



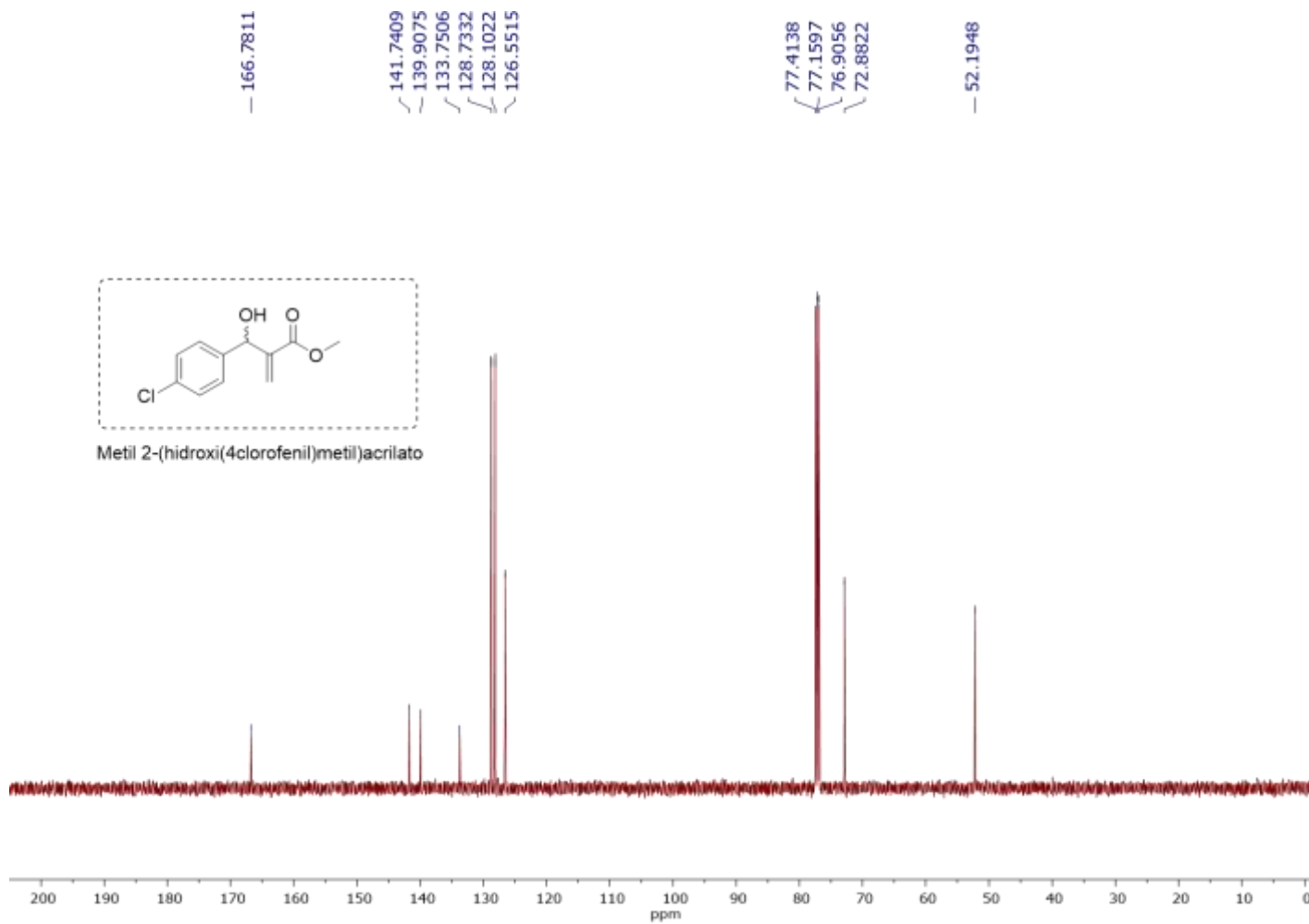
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 73** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do metil 2-(hidroxi(4-clorofenil)metil)acrilato.



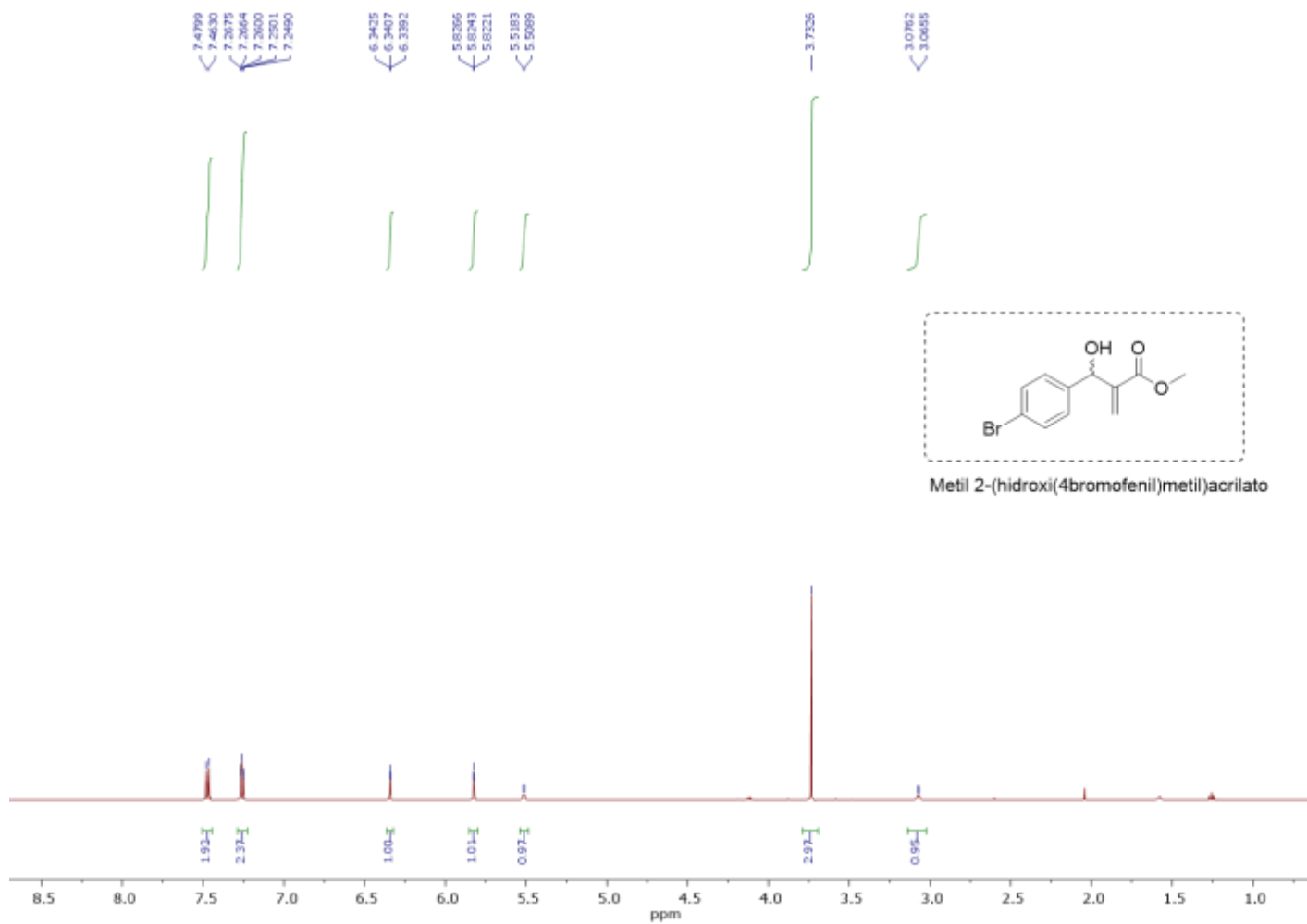
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 74** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do metil 2-(hidroxi(4-clorofenil)metil) acrilato.



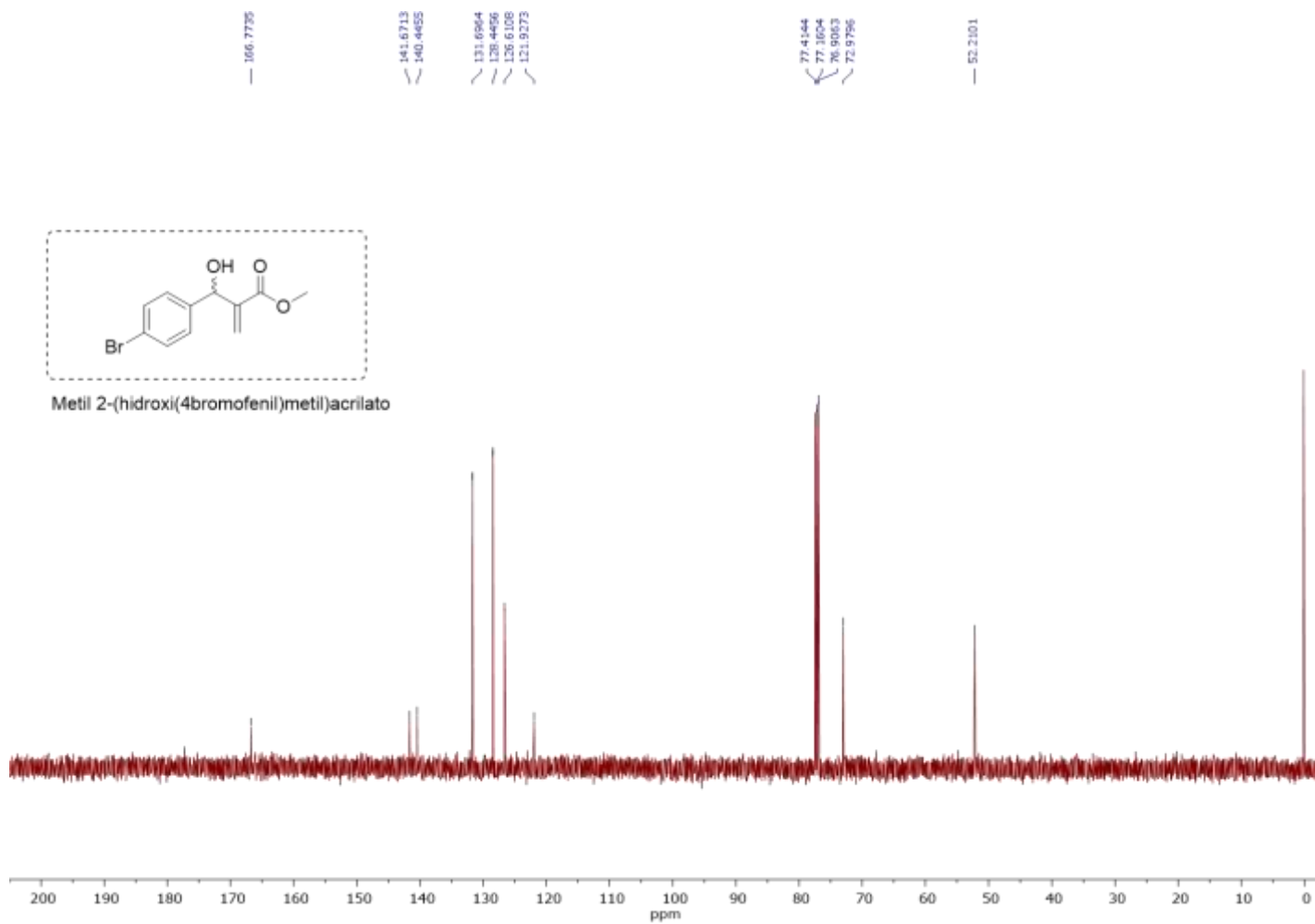
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 75** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do metil 2-(hidroxi(4-bromofenil)metil) acrilato.



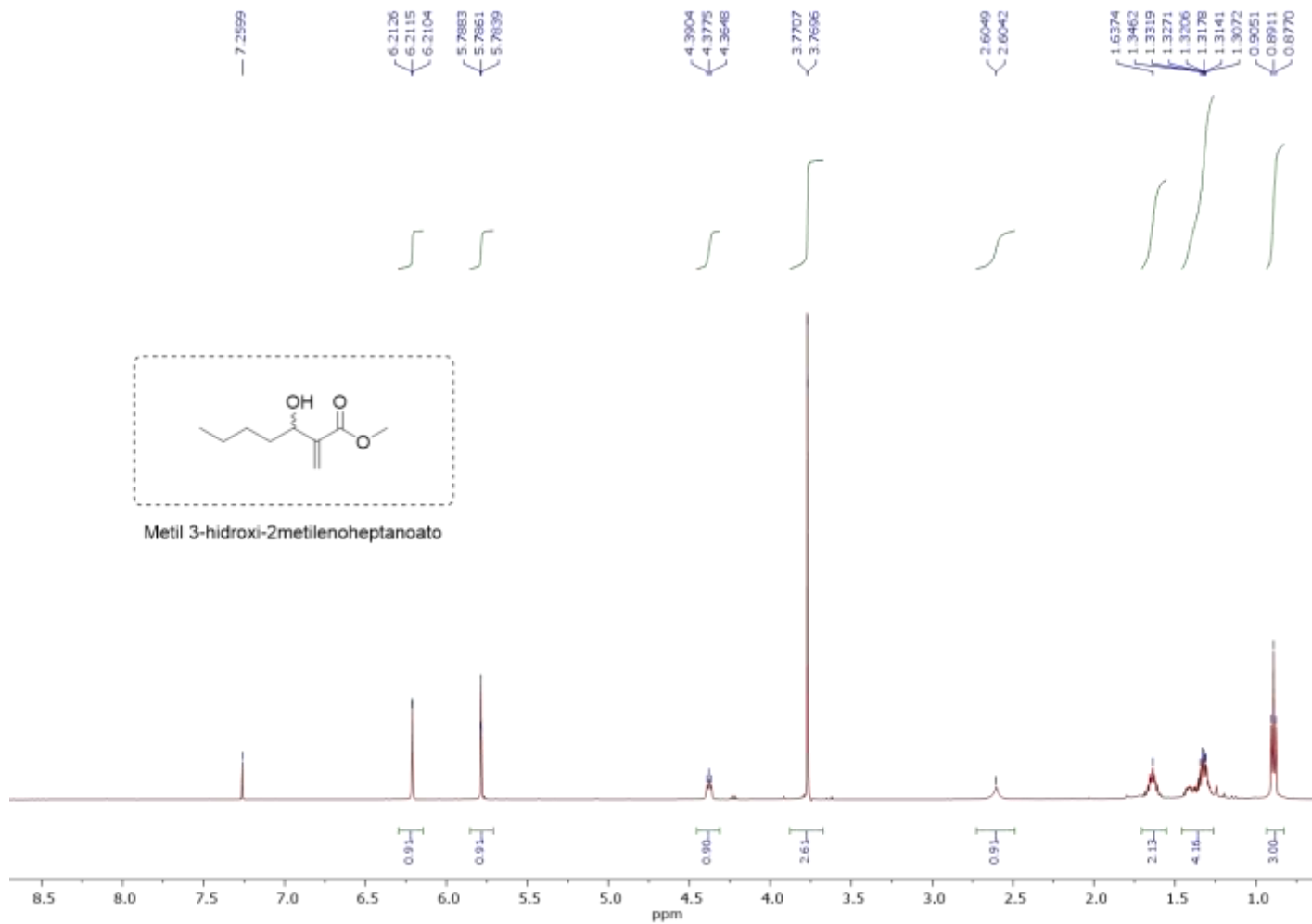
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 76** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do metil 2-(hidroxi(4-bromofenil)metil) acrilato.



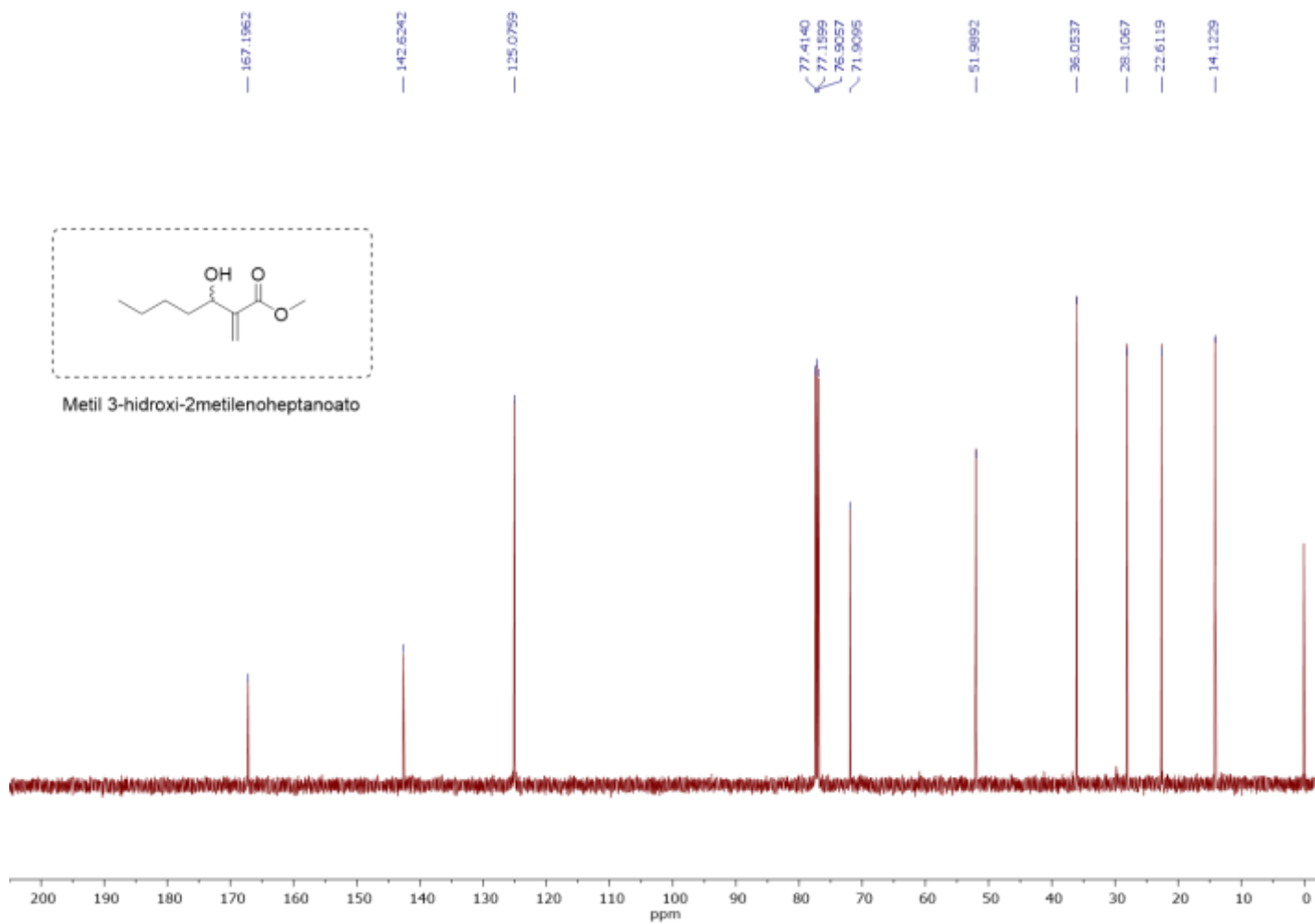
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 77** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do metil 3-hidroxi-2-metilenoheptanoato.



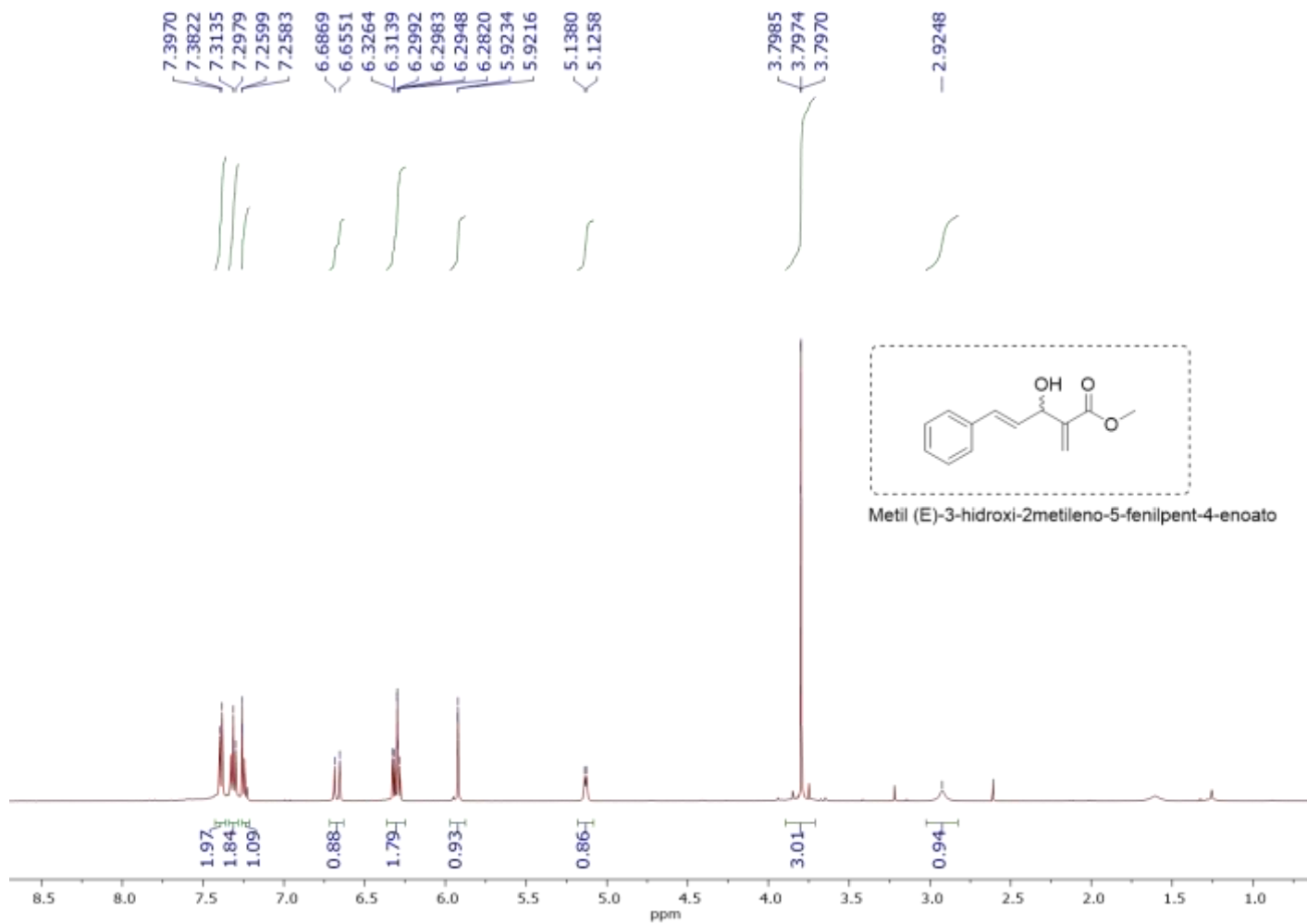
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 78** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do metil 3-hidroxi-2-metilenoheptanoato.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

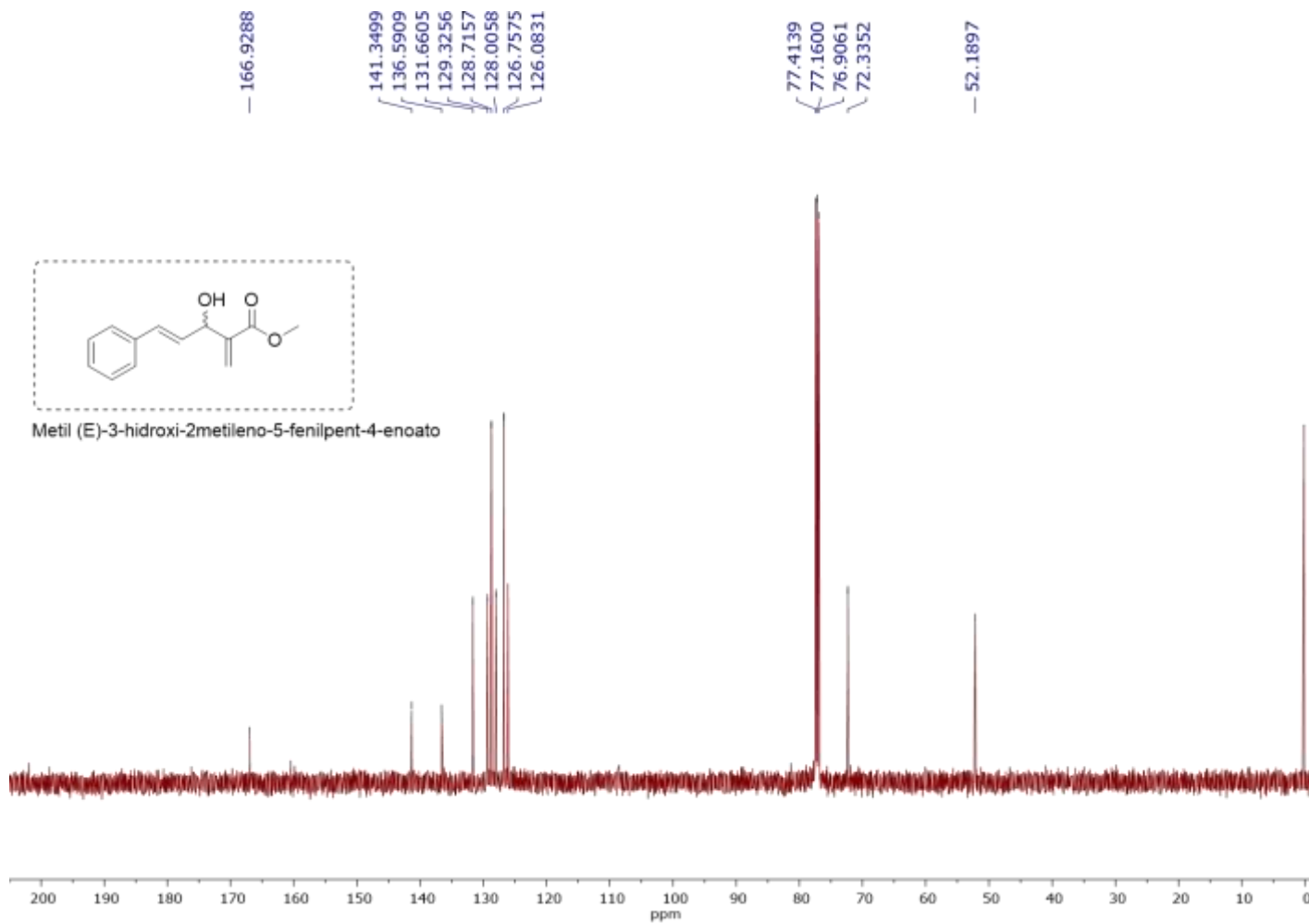
**Figura 79** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do metil (E) 3-hidroxi-2-metileno-5-fenilpent-4-enoato.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.



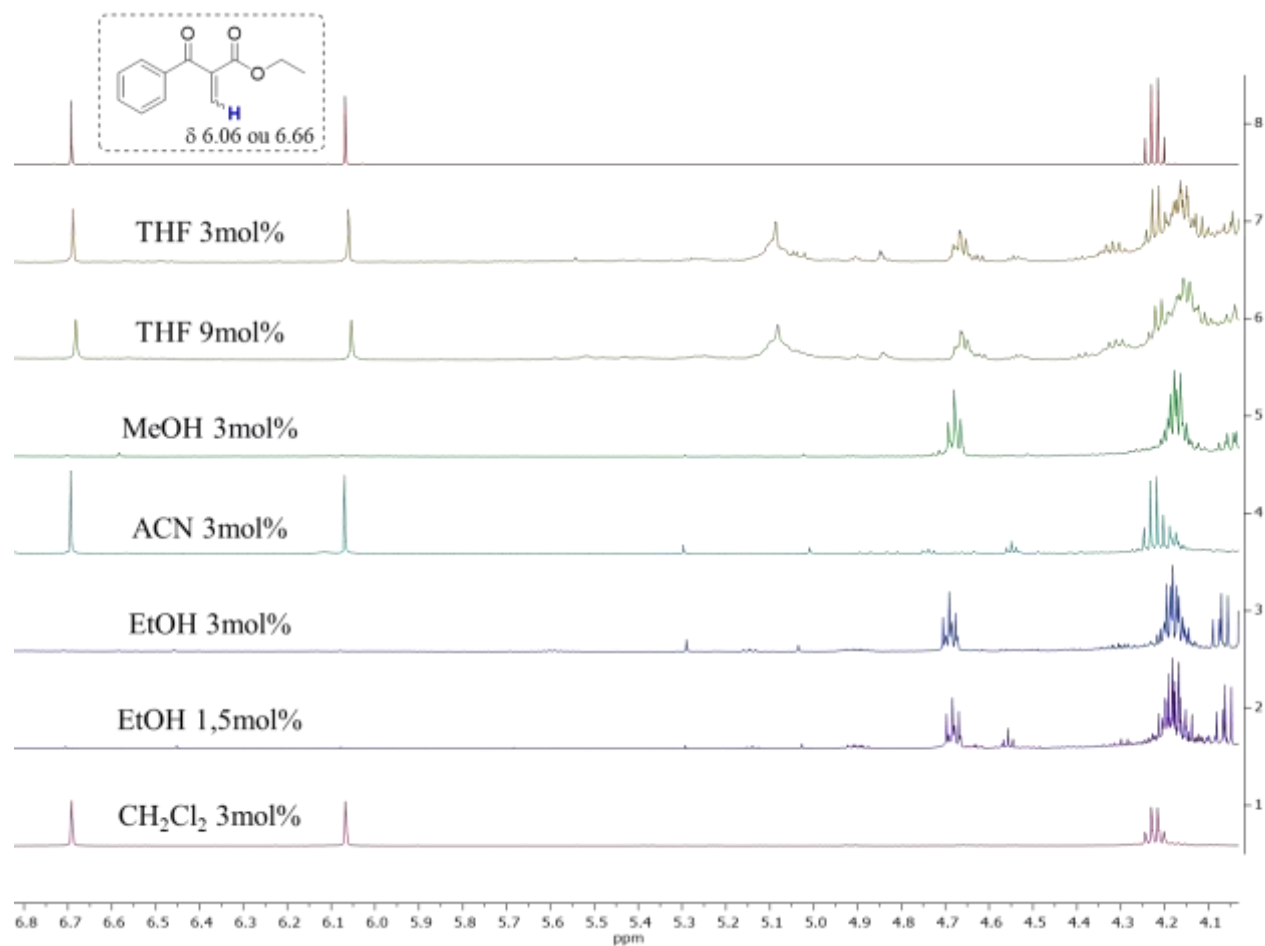
**Figura 80** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do metil (E) 3-hidroxi-2-metileno-5-fenilpent-4-enoato.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

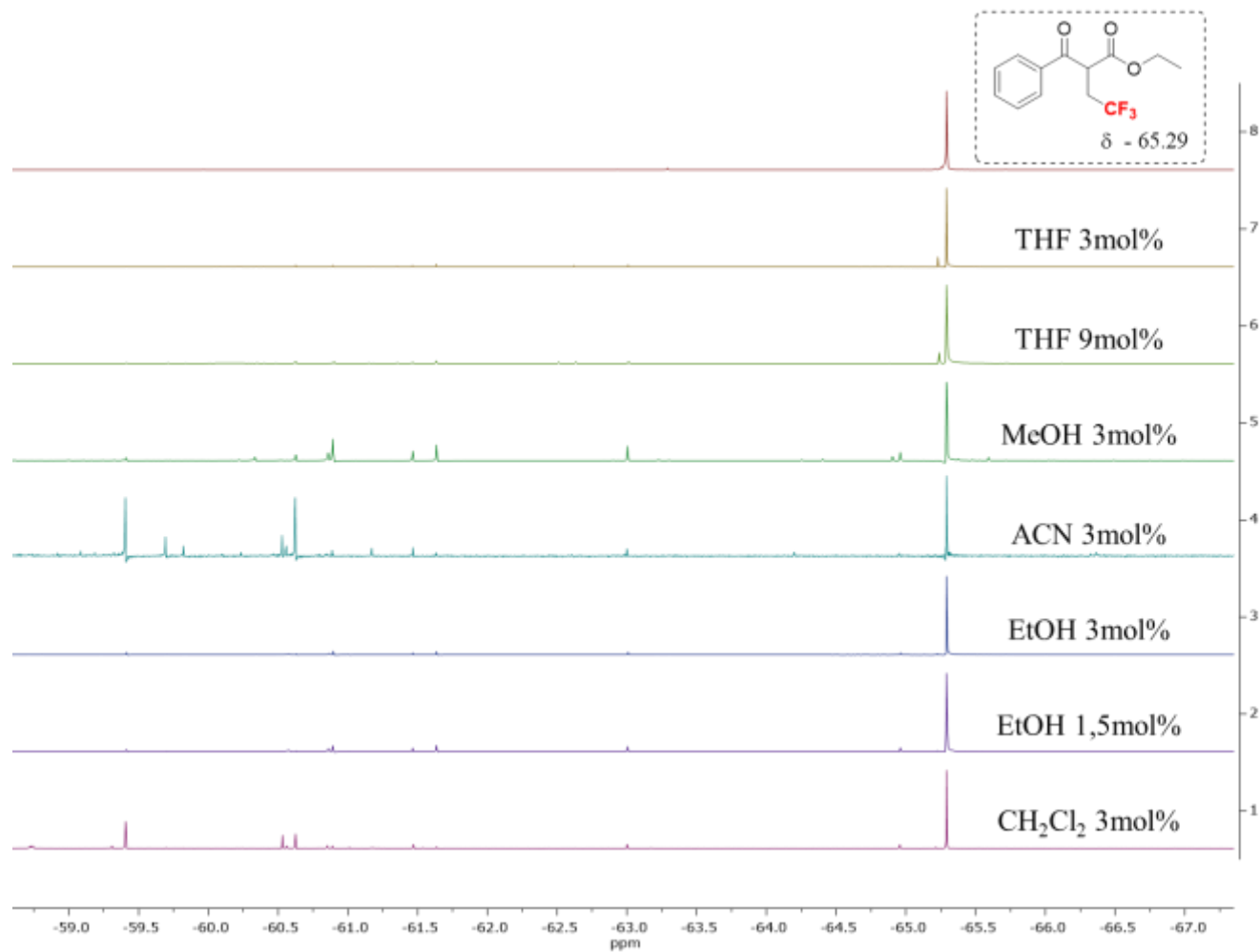
SEÇÃO DE ESPETROS DE RMN DE  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  DA REAÇÃO DE HIDROTRIFLUOROMETILAÇÃO MEDIADA POR FOTO-CATÁLISE.

**Figura 81** - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do bruto de reação das entradas 12 a 18 da tabela 7, otimização da reação de hidrot trifluorometilação.



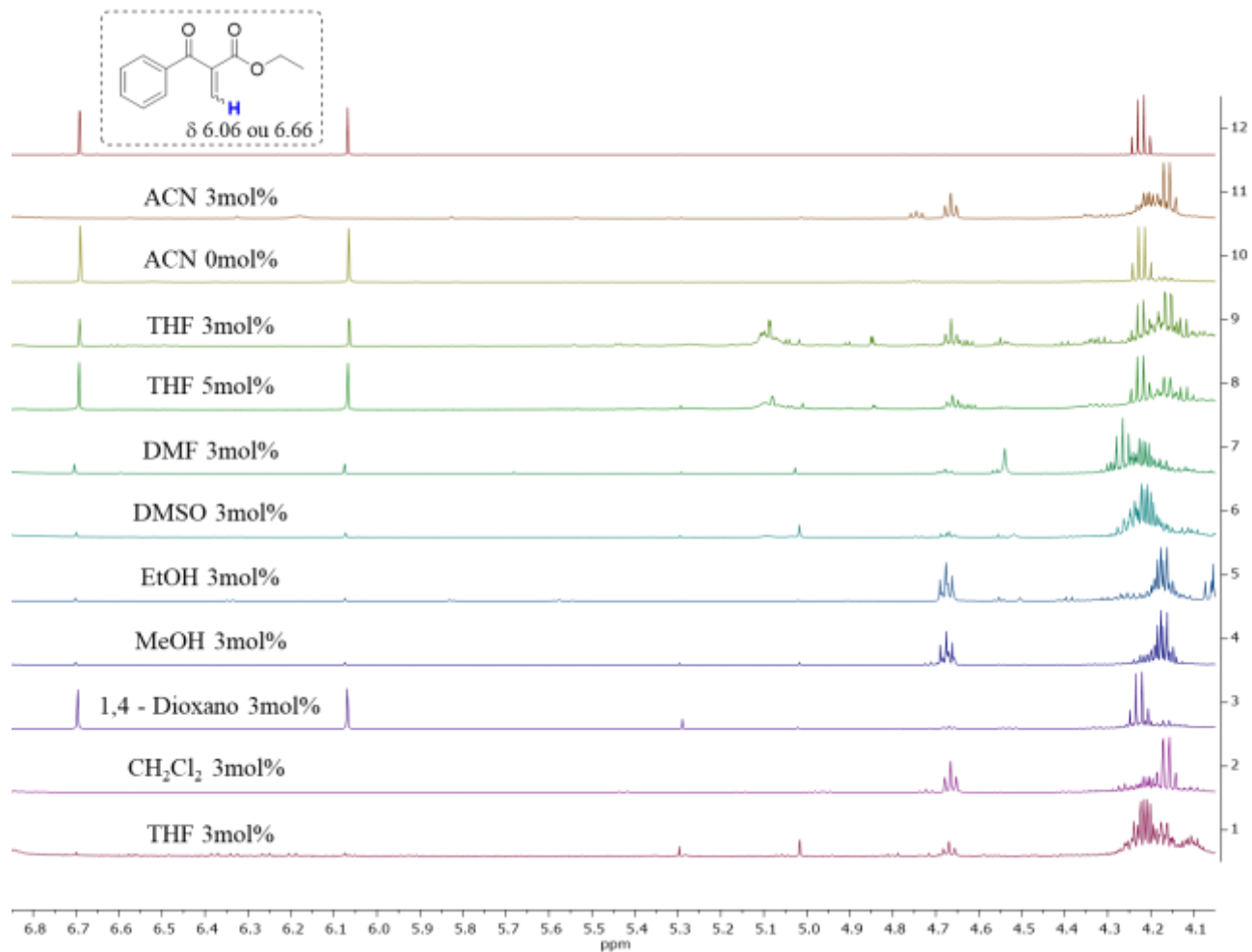
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 82** - Espectros de RMN de  $^{19}\text{F}$  do bruto de reação das entradas 12 a 18 da tabela 7, otimização da reação de hidrot trifluorometilação.



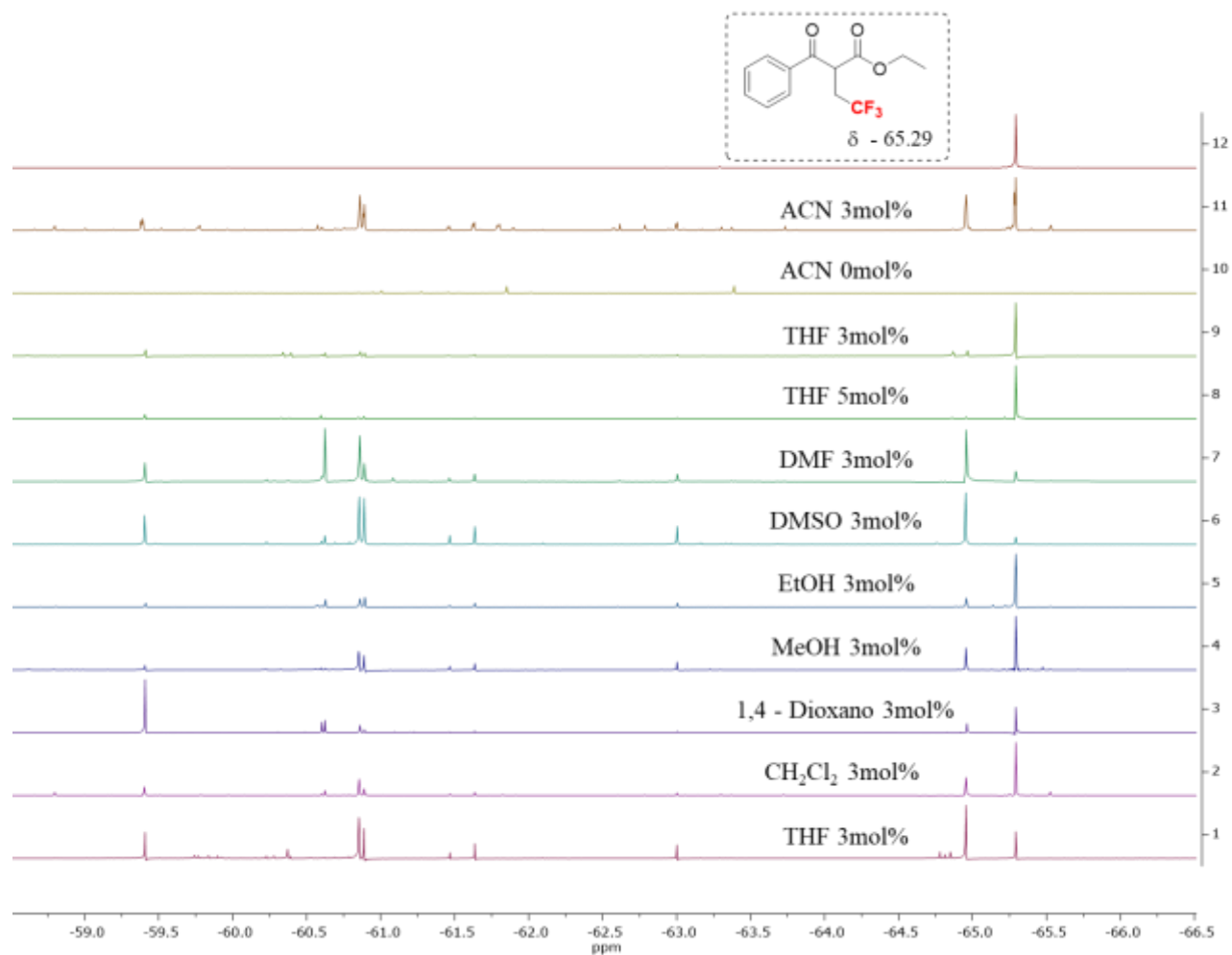
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 83** - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do bruto de reação das entradas 1 a 11 da tabela 7, otimização da reação de hidrot trifluorometilação.



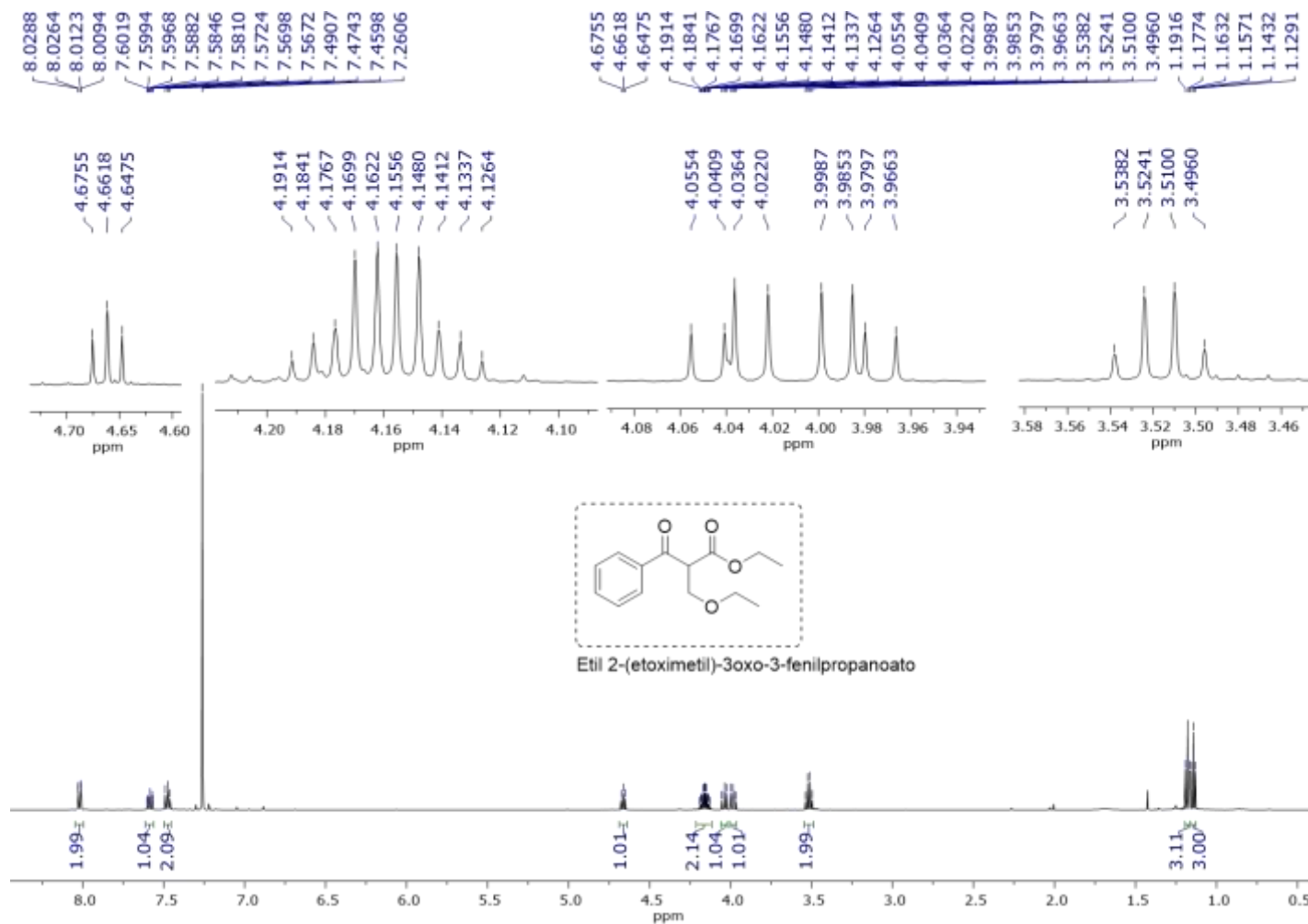
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 84** - Espectros de RMN de  $^{19}\text{F}$  do bruto de reação das entradas 1 a 11 da tabela 7, otimização da reação de hidrot trifluorometilação.



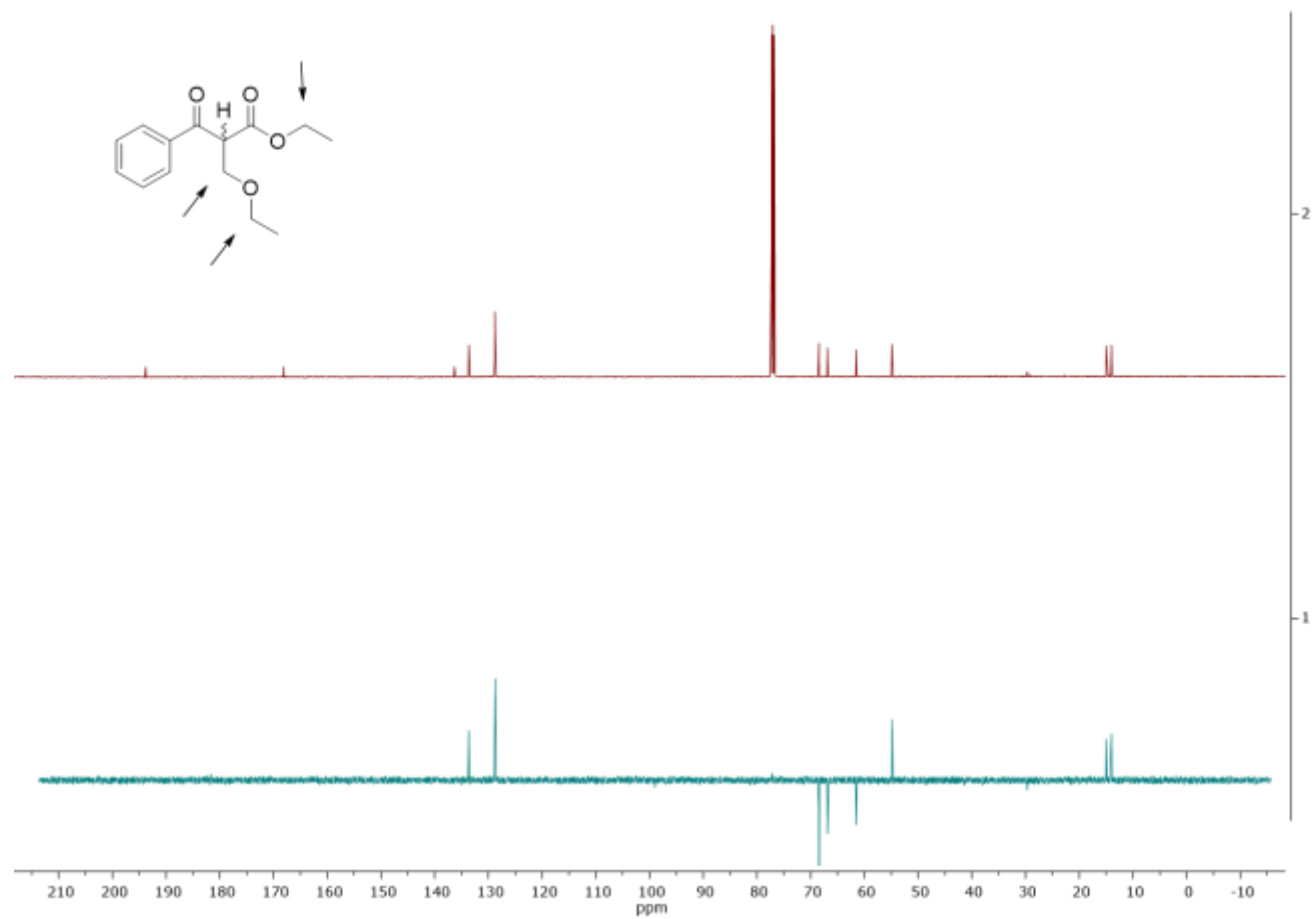
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

Figura 85 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do etil 2-(etoximetil)-3-oxo-3-fenilpropanoato.



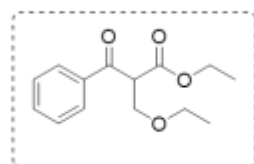
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 86** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT-135 do etil 2-(etoximetil)-3-oxo-3-fenilpropanoato.

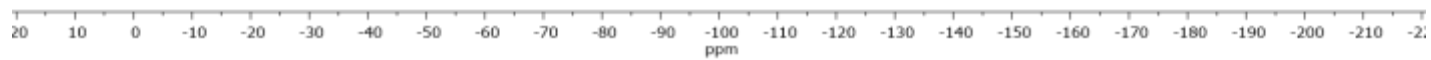


**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 87** - Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  do etil 2-(etoximetil)-3-oxo-3-fenilpropanoato.



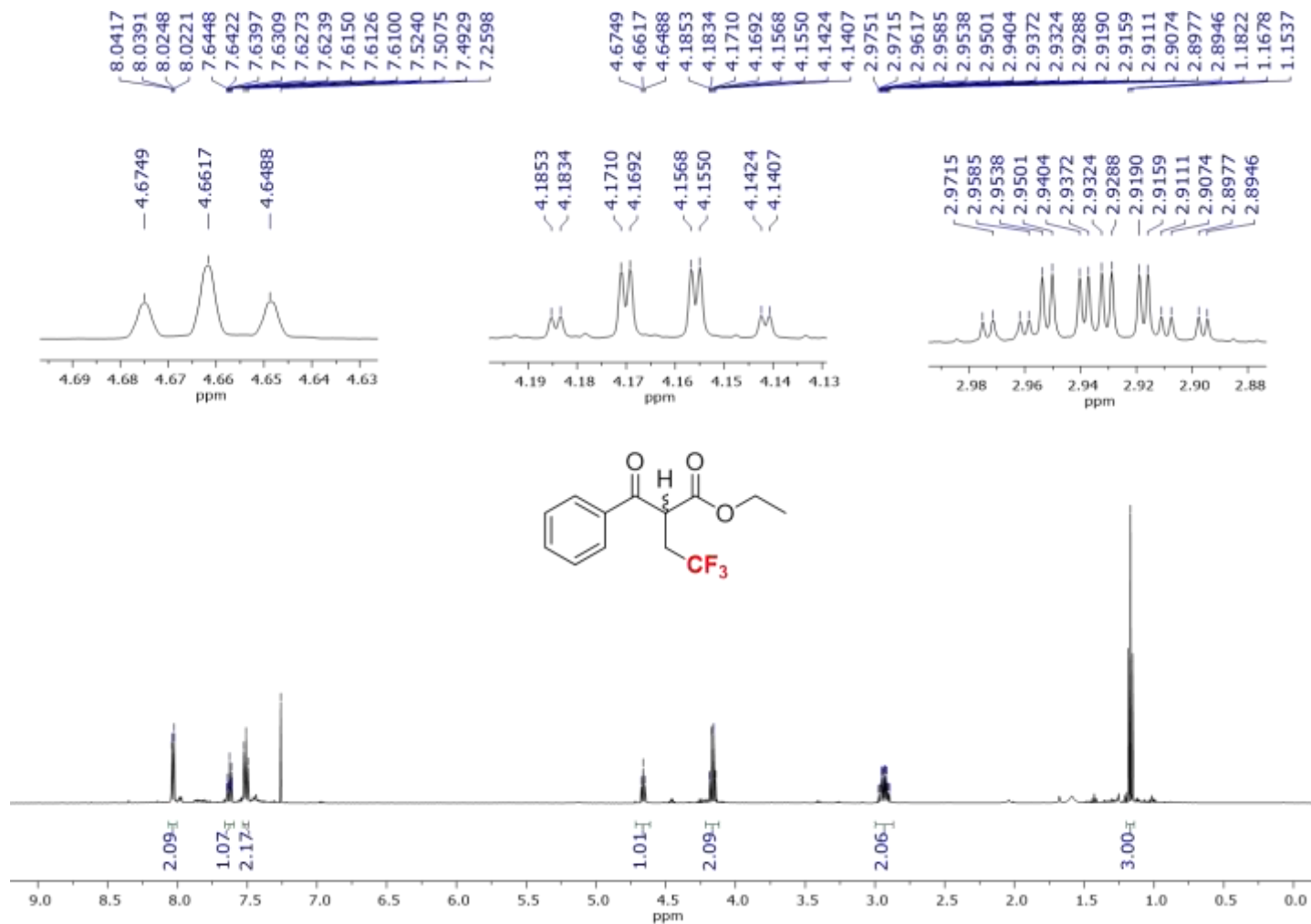
Etil 2-(etoximetil)-3oxo-3-fenilpropanoato



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

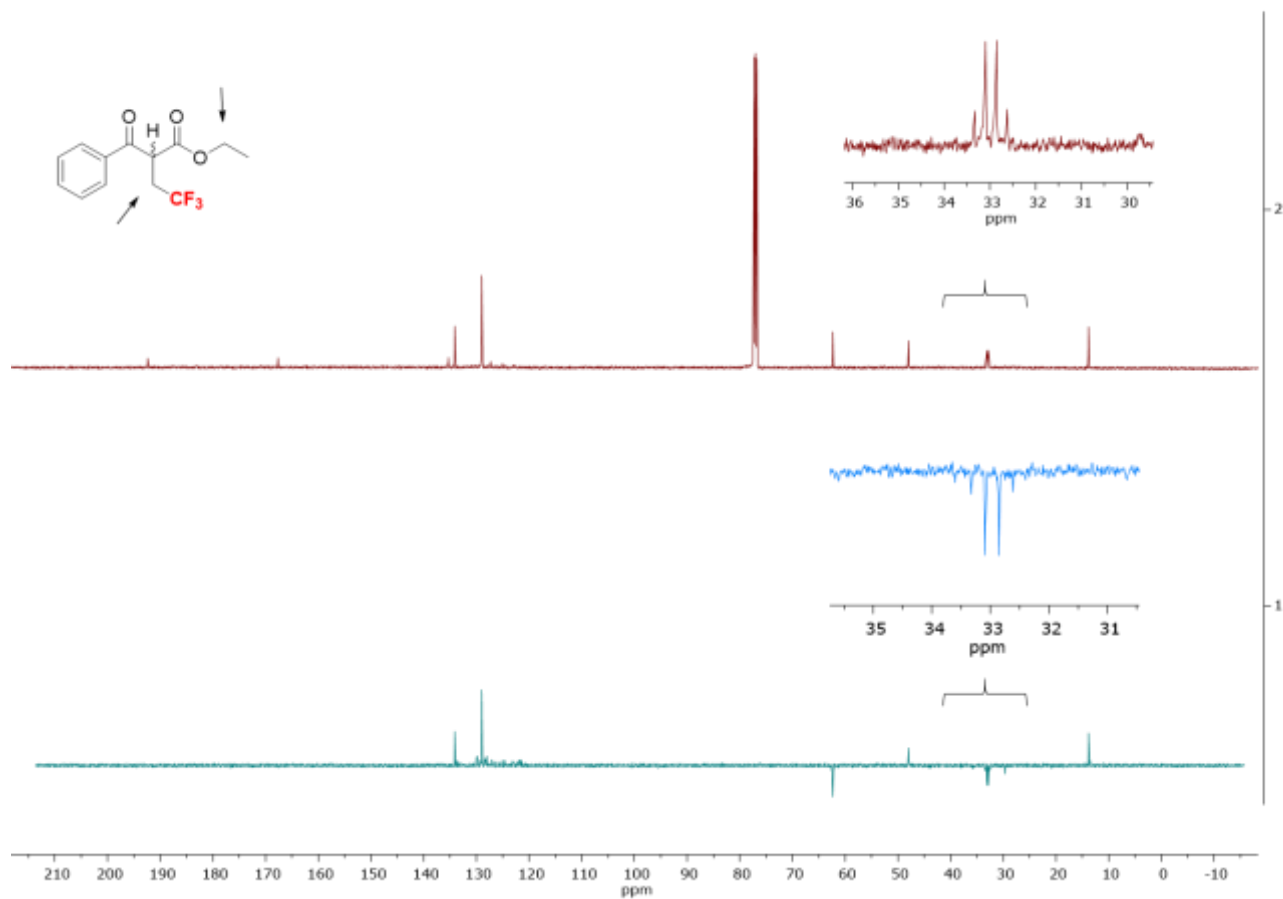


**Figura 88** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do etil 2-benzoil-4,4,4-trifluorobutanoato.



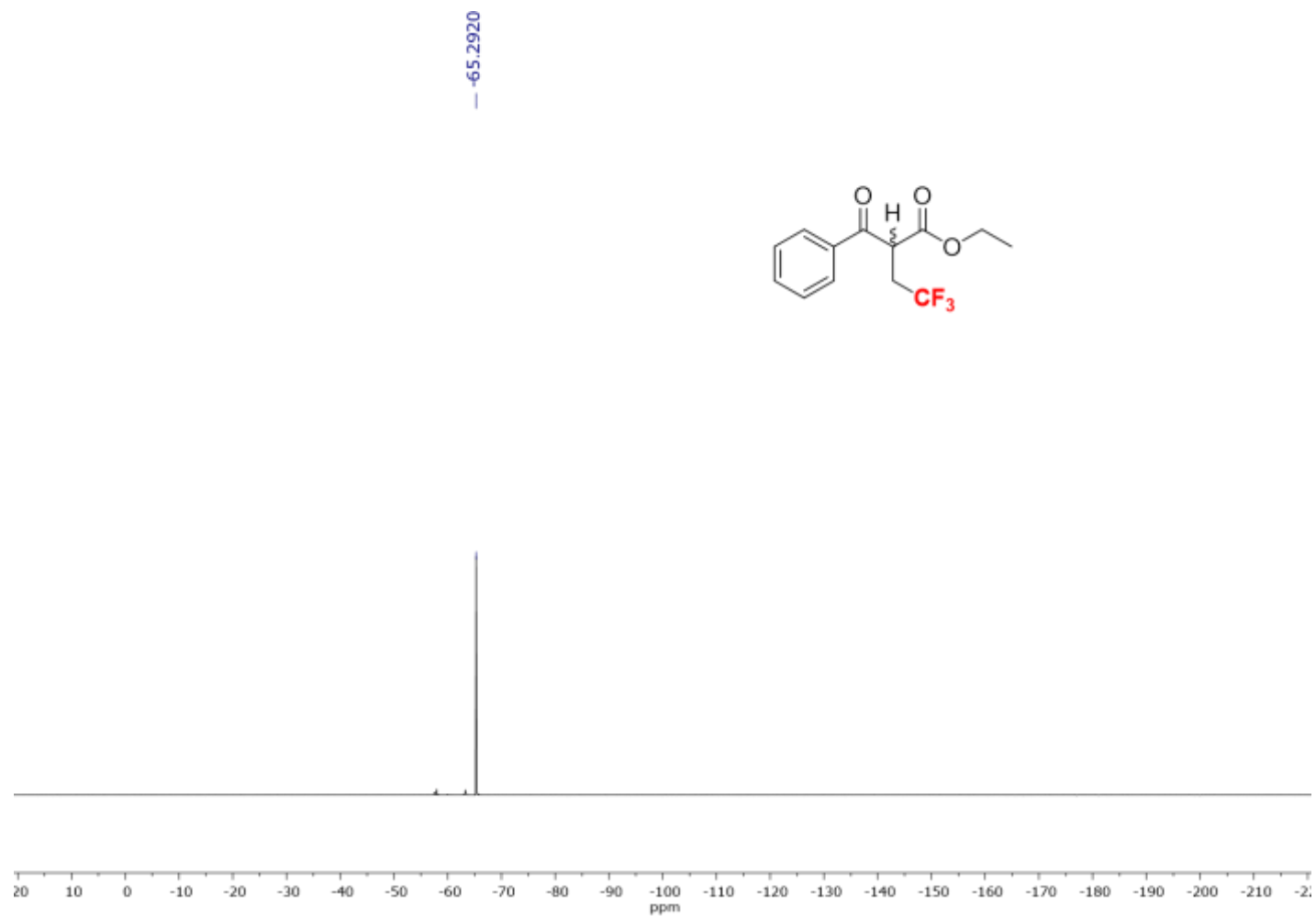
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 89** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT-135 do etil 2-benzoil-4,4,4-trifluorobutanoato.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.

**Figura 90** - Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  do etil 2-benzoil-4,4,4-trifluorobutanoato.



**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor.