

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

Programa de Pós-Graduação em Química

Dissertação de Mestrado

Síntese total do (+)-(*S*)-Floribundano B e determinação da sua estereoquímica absoluta

Amanda Rodrigues Moreira

Orientador: Prof. Dr. Ângelo Henrique de Lira Machado

Brasília, DF

2026



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Programa de Pós-Graduação em Química

Dissertação de Mestrado

Síntese total do (+)-(*S*)-Floribundano B e determinação da sua estereoquímica absoluta

Amanda Rodrigues Moreira

Orientador: Prof. Dr. Ângelo Henrique de Lira Machado

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Química da Universidade de Brasília – UnB, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Química. Orientador: Prof. Dr. Ângelo Henrique de Lira Machado.

Brasília, DF
2026

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, gostaria de expressar minha profunda gratidão à minha família por todo o carinho e apoio dedicados a mim em todas as fases deste trabalho. À minha querida mãe, Gessimar, e à minha irmã, Geovana, que me ensinaram que não há desafio grande o suficiente que não possamos enfrentar nem cruz pesada demais que não consigamos carregar juntas. Ao meu pai, Valdemar, agradeço por todo o tempo dedicado à nossa família; serei eternamente grata por tudo o que fez por nós.

Aos meus amigos do LITMO — Adriana, Adolfo, Ana Gabriela, João, Julia, Kettlen, Lucas, Matheus e Stefane — também dedico este texto. Em especial, gostaria de destacar a importância de Adolfo para a realização prática deste trabalho. Foi ele quem me ensinou a "consertar" uma coluna rachada com algodão e diclorometano, explicou o que é um arroz biodinâmico e compartilhou inúmeros outros truques de mágica da bancada. Ao Lucas, expresso minha grande admiração por sua lealdade em nossa amizade e por sempre ter sido um ponto de apoio nos momentos de maior fragilidade.

Agradeço imensamente aos professores da Divisão de Química Orgânica da Universidade de Brasília, que me influenciaram a percorrer esta rota. Ao querido professor Ângelo Machado, que considero uma das pessoas mais inteligentes com quem já tive a oportunidade de conversar, agradeço por ter me acolhido como aluna desde a graduação até meu ingresso na pós-graduação. Jamais me esquecerei dos ensinamentos e das conversas que compartilhamos.

Concluo o mestrado com uma mentalidade muito diferente daquela com a qual iniciei esta jornada, e devo isso aos meus orientadores, Ângelo Machado e Adolfo Souza. Sou profundamente grata pela orientação, pelos ensinamentos e pela confiança depositada em mim ao longo desse período.

Aos meus amigos e colegas de mestrado, Daniel, Nicolas e Sâmia, também registro minha gratidão. Considero uma grande sorte tê-los conhecido e poder compartilhar com vocês um momento tão único de nossas vidas.

Aos técnicos do Instituto de Química, Alan, Lenine e Luís, agradeço por todas as análises realizadas e pelas explicações das técnicas empregadas. Em especial, agradeço ao mestre da analítica, Alan Mól, que sempre esteve disposto a me ensinar a utilizar o equipamento de GC-MS e a esclarecer minhas dúvidas relacionadas à espectrometria de massas.

Quanto mais envelheço, mais acredito na existência de uma força superior que me guia e coloca pessoas tão especiais em meu caminho. Por isso, agradeço à entidade que me

permitiu trilhar este caminho e ter a oportunidade de conhecer todas essas pessoas em um lugar que considero tão mágico e único quanto o Instituto de Química.

Por fim, agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), à Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAPDF) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro concedido.

Resumo

O (+)-floribundano B e o ácido (-)-floribundanóico, são secoiridoides isolados, respectivamente, da *Hymenodictyon floribundum* B. L. Rob, árvore oriunda da afrotropical, e do extrato aquoso de azeitonas. Apesar da divergência de suas origens, elas apresentam a mesma estrutura química plana, divergindo apenas no estado de oxidação da cadeia etila ligada ao núcleo cíclico de sua estrutura. A síntese total de suas misturas racêmicas foi recentemente comunicada por nosso grupo de pesquisas, e ambas ainda não tiveram a determinação da sua estereoquímica absoluta.

De forma complementar a este trabalho prévio do nosso grupo, que se utilizou do rearranjo de Johnson-Claisen na síntese da mistura racêmica dessas substâncias, esta dissertação de mestrado teve como objetivo investigar o uso dos rearranjos de Hurd–Claisen e Ireland–Claisen na síntese destes secoiridóides. Os resultados obtidos neste trabalho demonstram que apenas a variante de Hurd–Claisen foi capaz de produzir os isômeros (±)-*E*-floribundanal e (±)-*Z*-floribundanal, enquanto o ácido (±)-floribundanóico e seu isômero geométrico não foram observados na reação de Ireland–Claisen. O rearranjo de Hurd–Claisen apresentou razão 2:1 em favor do isômero *E*, o que evidencia uma vantagem em relação ao rearranjo de Johnson–Claisen, que forneceu uma mistura equimolar dos ésteres correspondes *E* e *Z*. O (±)-*E*-floribundanal foi convertido no (±)-floribundano B, pela ação de $NaBH_4$, e no ácido (±)-floribundanóico B, por meio da oxidação de Pinnick.

Após resolução cinética enzimática do álcool de partida, o enatiômero S desse álcool foi convertido nos enantiômeros (+)-(*R*)-floribundanal, pelo rearranjo de Hurd-Claisen. O (+)-(*S*)-floribundano B e o ácido (+)-(*R*)-floribundanóico foram obtidos, respectivamente, pela redução com borohidreto de sódio e a oxidação de Pinnick do (+)-(*R*)-floribundanal. A confirmação da estereoquímica do ácido (+)-(*R*)-floribundanóico se deu pela formação do (+)-(*R*)-floribundanoato de (*S*)-α-metilbenzilamina e a resolução da sua estrutura cristalográfica por difração de raio-x de monocristal.

Desta forma, foi possível afirmar que os produtos naturais são o (+)-(*R*)-floribundano B e ácido (-)-(*S*)-floribundanóico.

Palavras-chave: Diasterosseletividade, Rearranjos de Claisen, Morita-Baylis-Hillman.

Abstract

(+)-Floribundane B and (-)-floribundanic acid are secoiridoids isolated, respectively, from *Hymenodictyon floribundum* B. L. Rob, a tree from the Afrotropical region, and from the aqueous extract of olives. Despite the divergence of their origins, they have highly similar 2D chemical structure, diverging only in the oxidation state of the ethyl chain linked to their cyclic nucleus. The total synthesis of the racemic mixture of these compounds has recently been communicated by our research group, and both have not yet had the determination of their absolute stereochemistry.

In addition to this previous work of our group, which used the Johnson-Claisen rearrangement in the synthesis of the racemic mixture of these substances, this master's thesis aimed to investigate the use of the Hurd–Claisen and Ireland–Claisen rearrangements in the synthesis of these secoiridoids. The results obtained in this work demonstrate that only the Hurd–Claisen variant was able to produce the isomers *E*-(±)-floribundanal and *Z*-(±)-floribundanal, while the (±)-floribundananoic acid and its geometric isomer were not observed in the Ireland–Claisen reaction. The Hurd–Claisen rearrangement presented a 2:1 ratio in favor of the *E* isomer, which shows an advantage over the Johnson–Claisen rearrangement, which provided an equimolar mixture of the corresponding esters *E* and *Z*. *E*-(±)-floribundanal was converted to (±)-floribundane B, by the action of $NaBH_4$, and to the (±)-floribundanoic acid, by means of Pinnick oxidation.

After enzymatic kinetic resolution of the starting alcohol, the S-enatiomer of this alcohol was converted to (+)-(*R*)-floribundanal enantiomer by the Hurd-Claisen rearrangement. (+)-(*S*)-floribundane B and (+)-(*R*)-floribundananoic acid were obtained, respectively, by sodium borohydride reduction and Pinnick oxidation of (+)-(*R*)-floribundanal. The confirmation of the stereochemistry of (+)-(*R*)-floribundananoic acid was due to the formation of (+)-(*R*)-floribundanoate from (*S*)-α-methylbenzylamine and the resolution of its crystallographic structure by single-crystal x-ray diffraction.

In this way, it was possible to conclude that the natural products are (+)-(*S*)-floribundane B and (-)-(*S*)-floribundanoic acid

Keywords: Diasteroselectivity, Claisen Rearrangements, Morita-Baylis-Hillman.

LISTA DE ABREVIAÇÕES

Ac_2O: anidrido acético

AcOH: ácido acético

AMBH: Aduto de Morita-Baylis-Hilman

Ar: argônio

ATR: refletância total atenuada

CCD: cromatografia em camada delgada

CH_2Cl_2: diclorometano

d: dupleto

DABCO: 1,4-diazobiciclo[2.2.2]octano

dd: duplo dupleto

ddd: duplo duplo dupleto

dt: dupleto de tripleto

EI: ionização por elétrons

EM: espectrometria de massas

ET: estado de transição

Et_3N: trietilamina

EtOAc: acetato de etila

EtOH: etanol

eV: elétron volts

EVE: etil vinil éter

GC/MS: cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas

GDE: grupo doador de elétrons

GRE: grupo retirador de elétrons

$Hg(OAc)_2$: acetato de mercúrio

Hz: Hertz

IV: infravermelho

J: constante de acoplamento

LDA: diisopropilamida de lítio

m/z: razão massa-carga

m: multipleto

MBH: Morita-Baylis-Hillman

MeOH: metanol

$NaBH_4$: borohidreto de sódio

NaH: hidreto de sódio

OMF: orbitais moleculares de fronteira

PhSeLi: fenil seleneto de lítio

ppm: partes por milhão

q: quadrupleto

qt: quadrupleto de tripleto

s: simpleto

t: tripleto

TA: temperatura ambiente

THF: tetrahidrofurano

tt: tripleto de tripleto

δ: deslocamento químico

Sumário

Introdução 2

Floribundano 2

Objetivo geral 6

Objetivos específicos 6

Revisão bibliográfica 8

Rearranjo de Claisen 8
Rearranjo de Claisen em adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH) 10

Materiais e Métodos 19

Reagentes Empregados 19
Cromatografia em camada delgada (CCD) 19
Ressonância magnética nuclear (RMN) 19
Cromatógrafo Líquido acoplado a Espectrômetro de Massa (LC-QTOF-MS) 20
Cromatógrafo Gasoso acoplado ao Espectrômetro de Massas (GC-MS) 20

Resultados e Discussão 20

Síntese do Aduto de MBH 20
Rearranjo de Hurd-Claisen sobre o aduto de MBH 25
Estudo da seletividade da reação de Hurd-Claisen sobre o aduto de MBH 33
Rearranjo de Ireland-Claisen sobre o aduto de MBH 42
Reação de Oxidação de Pinnick sobre o aduto acíclico e (2*E*,3*R*)-11, e a síntese enantiosseletiva do ácido floribundanóico 52
Reação de redução do (*2E*,3R)-11 e (2*E*,3S)-11 55

Conclusões 59

Referências Bibliográficas 60

Procedimentos experimentais 62

Síntese do Aduto de MBH racêmico 62
Reação de Hurd-Claisen sobre o aduto de MBH racêmico 63
Rearranjo de Hurd-Claisen sobre o álcool alílico acíclico 64
Reação de Ireland-Claisen sobre o aduto de MBH 65
Oxidação do aduto de MBH acíclico 66
Rearranjo de Hurd Claisen com o álcool alílico (-)-*S*-9 66
Rearranjo de Hurd Claisen com o álcool alílico (+)-*R*-9 68
Oxidação do (*2E*,3R)-11 69
Redução do (*2E*,3R)-11 70
Redução do (*2E*,3S)-11 71

ANEXOS 72

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.Floribundano B como um precursor sintético na produção de secoridóides. 3
Esquema 2. Sintese total do (±)-Floribundano B reportado por Souza e Colaboradores.[8] 4
Esquema 3. Rearranjos de Hurd-Claisen (a) e Ireland-Claisen (b) como alternativa ao de Johnson-Claisen na síntese do floribundano B. 5
Esquema 4. Possibilidade de Síntese estereoespecífica do (S)-floribundano B utilizando rearranjo de Hurd-Claisen de **(S)-9** seguido de redução, e do ácido (S)-floribundanóico a partir rearranjo de Hurd-Claisen de **(S)-9** seguido de oxidação. 5
Esquema 5.Interações entre os orbitais HOMO e LUMO para o alil vinil éter no rearranjo de Claisen. 8
Esquema 6.Rearranjo de Claisen realizado sobre o (-)-fenil alil éter. 9
Esquema 7. Síntese total da (±)-Garsubelina A. 9
Esquema 8. Reação de Morita-Baylis-Hillman.[18] 10
Esquema 9. Rearranjo de Hurd-Claisen. 10
Esquema 10. Síntese total da (+)-pilocarpina.[19] 11
Esquema 11. Influência da estrutura química de adutos de MBH na seletividade E / Z observada para o rearranjo de Hurd-Claisen.[9] 12
Esquema 12.Estado de transição diastereoisomérico proposto para o rearranjo de Hurd-Claisen.[9] 12
Esquema 13. Rearranjo de Eschenmoser-Claisen realizado por Faulkner e Petersen.[20] ... 13
Esquema 14.. Estados de transição diastereoisoméricos para o rearranjo de Johnson-Claisen. 13
Esquema 15.Síntese da (+)-cis-hediona descrita por Büchi.[22] 15
Esquema 16. Rearranjo de Ireland-Claisen.[10]. 16
Esquema 17. Síntese de feromônio **50** secretado pela Borboleta Rainha (Danaus gilippus), sendo Mes = 2,4,6-trimetilbenzoila. 16
Esquema 18.Epímeros formados a partir do rearranjo de Ireland-Claisen por controle da geometria do enolato por quelação.[24] 17
Esquema 19. Ireland-Claisen como uma estratégia para síntese do (-)-Ácido Faseolínico.[25] 18
Esquema 20. Síntese do álcool alílico através da reação de MBH. 20
Esquema 21. Mecanismo proposto para reação de MBH utilizando o fenilseleneto de lítio (**IV**) como nucleófilo. 21

Esquema 22. Mecanismo proposto para reação de MBH utilizando o butilfenilseleno (**III**) como nucleófilo. 21
Esquema 23.Rearranjo de Hurd-Claisen sobre o aduto de MBH **9** e os produtos esperados. 25
Esquema 24. Mecanismos sugeridos de formação do **Acetal-11** e da polimerização do EVE. 27
Esquema 25. Possíveis fragmentações que o acetal **11** pode apresentar. 33
Esquema 26. Rearranjo de Hurd-Claisen para os álcoois alílicos (-)-(R)-9 e (+)-(S)-9. 38
Esquema 27. Rearranjo de Ireland-Claisen sobre o acetato **13**. 42
Esquema 28. Possíveis Mecanismos para degradação da matéria prima. 44
Esquema 29. Reação de acetilação do álcool alílico para formação de seu análogo acetilado 45
Esquema 30. Possível produtos de alquilação para a reação do acetato com o brometo de alila. ..... **Erro! Indicador não definido.**
Esquema 31. Ciclização de Dieckamnn 51
Esquema 32.Reação de Oxidação de Pinnick para o aduto acíclico **62.** 52
Esquema 33. Mecanismo proposto para a oxidação de Pinnick. 52
Esquema 34.Reação de redução do **(2E,3R)-11**. 55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esqueleto básico do (±)-Floribundano B e dos Secoiridóides (**2**) a partir do Iradano (**3**). 2
Figura 2.Contribuição de diferentes componentes da energia total obtida por F-SAPT0/jun-cc-pvDZ com relação a diferença entre os estados de transição para os isômeros Z e E (ΔEeq/ax = ESAPT-componente(eq) − ESAPT-componente(ax)).[9] 14
Figura 3.Espectro de RMN de ^{1}H para a lactona 7 utilizado na preparação do aduto **9**. 22
Figura 4.Espectro de RMN de ^{1}H para o acetaldeído **8** utilizado na preparação do aduto **9**. 23
Figura 5.Espectro de RMN de ^{1}H para o alcool 9. 24
Figura 6.CCD do Rearranjo de Hurd-Claisen analisada com luz ultravioleta e revelado com DNPH. 25
Figura 7.Espectro de RMN de ^{1}H para o bruto da reação de Hurd-Claisen. 26
Figura 8. Espectro de RMN de ^{1}H do bruto reacional com ênfase nas regiões entre 1-2 ppm e 3-4 ppm. 27
Figura 9.Cromatograma total para o álcool alílico 9. 28
Figura 10. Espectro de massa para o pico com tempo de retenção de 10,55 minutos. 28
Figura 11. Cromatograma total para o bruto da reação de Hurd-Claisen após 30 horas. 28
Figura 12. Cromatogramas totais para as diferentes frações coletadas da reação de Hurd-Claisen. 29
Figura 13. Espectro de RMN de ^{1}H para a fração 3 (correspondente ao isômero Z). 30
Figura 14. Cromatograma total para fração 3, no qual o pico em 12,9 minutos corresponde ao isômero Z. 31
Figura 15. Espectro de massas para o pico com tempo de retenção de 12,9 minutos. 31
Figura 16. Cromatograma total para fração 4 no qual o pico em 13,7 minutos. 31
Figura 17. Espectro de massas para o pico com tempo de retenção de 13,7 minutos. 32
Figura 18.Espectro de massas para o sinal com tempo de eluição 13,1 minutos. 32
Figura 19. Espectro de massas para o sinal com tempo de eluição 13,4 minutos. 33
Figura 20. Cromatograma total para o isômero E. 35
Figura 21. Espectro de RMN de ^{1}H para o isômero E. 35
Figura 22.Cromatograma total para o isômero Z. 36
Figura 23. Espectro de RMN de ^{1}H para isômero Z. 37
Figura 24.Espectro de RMN de ^{1}H para o **(2E,3R)-11** 39
Figura 25. Espectro de RMN de ^{1}H para o **(2Z,3S)-11**. 40
Figura 26. Espectro de RMN de ^{1}H para o (2E,3S)-11 41
Figura 27. Espectro de RMN de ^{1}H para o **(2E,3S)-11**. 42

Figura 28.Espectro de RMN de ^{1}H do bruto da reação de Ireland-Claisen do acetato **13**. ... 43
Figura 29.Espectro de RMN de ^{1}H para o rearranjo Ireland-Claisen de 13 empregando-se 0,8 equivalentes de LDA. ... 44
Figura 30. Espectro de RMN de ^{1}H para o acetato **65**. ... 45
Figura 31. Cromatograma total para o bruto reacional da reação descrita no Esquema 29. 46
Figura 32. Espectro de RMN de ^{1}H da DIPA. ... 46
Figura 33. Espectro de RMN de 1H para o brometo de alila. ... 47
Figura 34. Espectro de RMN de ^{1}H comparando as alíquotas ao início e final da reação. ... 49
Figura 35. Espectros de RMN de ^{1}H dio acetato **65** e da alíquota 5 min (-78 °C) e expansão dos sinais que diferem dos sinais de 65 observados no espectro da alíquota 5 min (-78 °C). ... 49
Figura 36. Espectro ESI-HRMS (modo positivo) para as alíquotas retiradas da reação em a) 5 min (-78 °C) e b) 60 min (temperatura ambiente). ... 50
Figura 37. Espectro de massas de alta resolução para a alíquota retirada 5 min (-78 °C). ... 51
Figura 38. Espectro de RMN para a mistura dos isômeros acíclicos colunados. ... 53
Figura 40. Espectro de RMN de ^{1}H para o (2E,3S)-Floribundano B. ... 55
Figura 41.Espectro bidimensional de HSQC para o (2E,3S)-Floribundano B. ... 56
Figura 42 Espectro de RMN de ^{1}H para o (2E,3R)-Floribundano B. ... 57
Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C para o (2E,3R)-Floribundano B. ... 58

Introdução

Floribundano

O (+)-Floribundano B (**1**) é uma substância natural pertencente à classe dos secoiridóides (**2**), uma subclasse de metabólitos secundários derivados dos iridóides, caracterizada pela clivagem da ligação entre os carbonos C7 e C8 da unidade de ciclopentano do esqueleto iridano (**3**).[1]

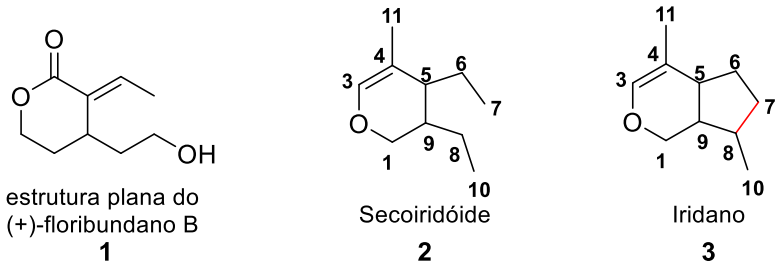
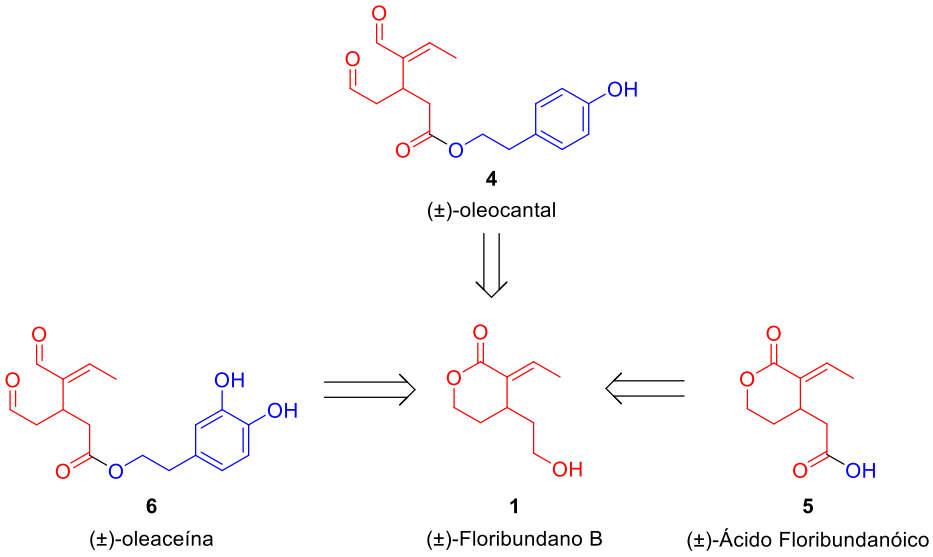


Figura 1. Esqueleto básico do (±)-Floribundano B e dos Secoiridóides (**2**) a partir do Iradano (**3**).

Em 2010, o (+)-floribundano B foi isolado a partir do extrato das folhas da espécie *Hymenodictyon floribundum*, uma planta endêmica da região afrotropical, encontrada na província da Huíla, em Angola. A partir de análises espectroscópicas, incluindo Ressonância Magnética Nuclear (RMN), espectroscopia no infravermelho (IV) e ultravioleta (UV), bem como de técnicas espectrométricas, como HR-TOF-MS-EI, foi estabelecido o esqueleto estrutural dessa molécula, apresentado na Figura 1. Além disso, foi determinado o valor de sua rotação óptica, $[\alpha]_D^{20} = +41{,}66°$ (c 0,048, $CHCl_3$).[2]

A principal função dos secoiridóides em plantas está relacionada à sua atuação como mecanismo de defesa contra predadores, devido ao seu sabor amargo e à sua reatividade química. Essa classe de compostos é caracterizada por apresentar ampla relevância biológica e, em alguns casos, econômica[3]. Diversas moléculas têm sido reportadas na literatura, evidenciando atividades bactericida e antifúngica, dentre outras propriedades farmacológicas.[4],[5],[6]

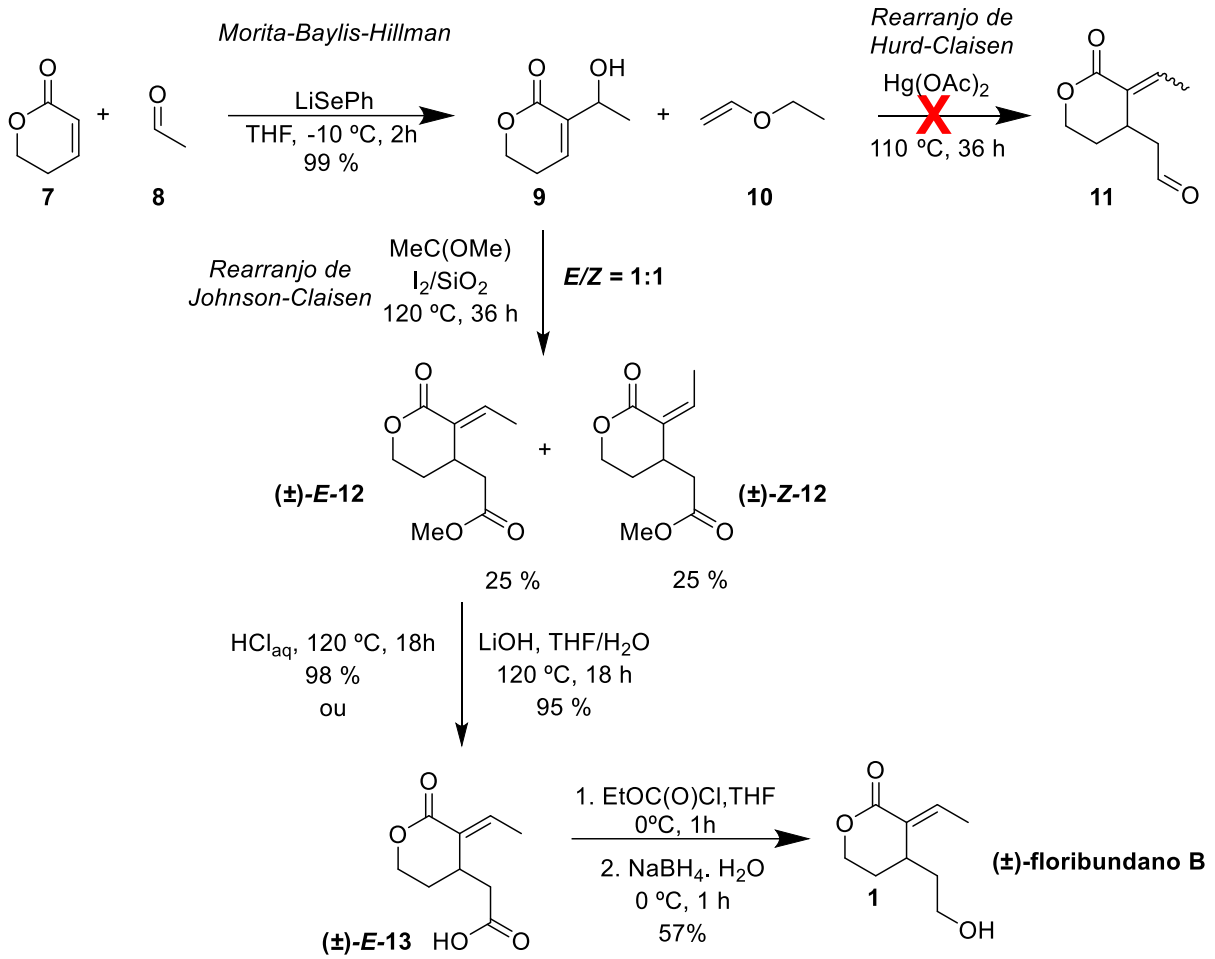
Dada a similaridade estrutural entre os núcleos que caracterizam os secoiridóides e os iridóides, o (±)-floribundano B pode ser considerado um importante intermediário sintético para a obtenção de substâncias dessas classes (Esquema 1). Nesse contexto, o desenvolvimento de abordagens sintéticas que permitam o controle estereoquímico na obtenção do floribundano B torna-se particularmente relevante.



Esquema 1.Floribundano B como um precursor sintético na produção de secoridóides.

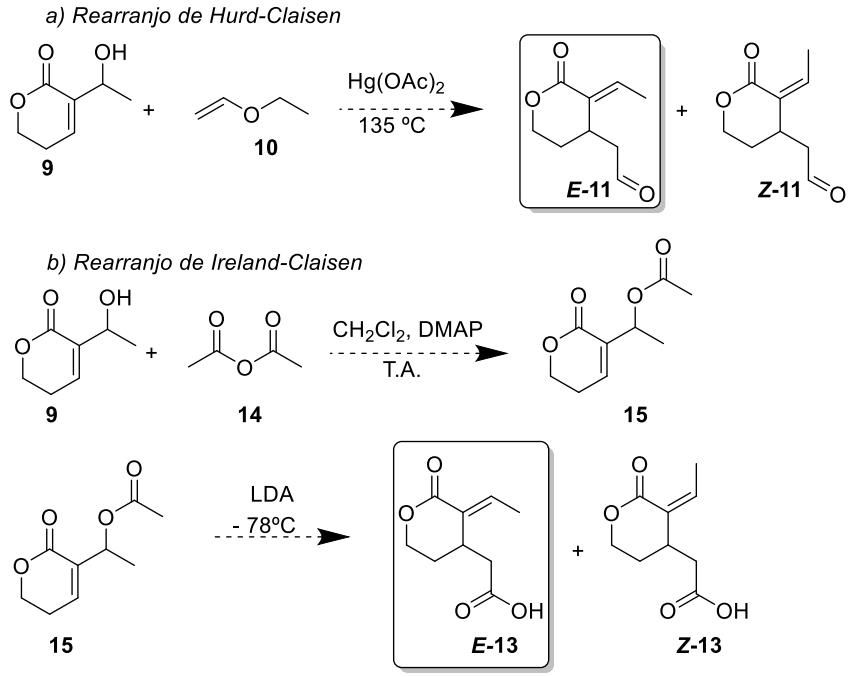
Entre as abordagens sintéticas que permitem o controle da estereoquímica, o rearranjo de Claisen se apresenta como uma transformação eficiente, que possibilita não apenas a formação de novas ligações carbono–carbono, mas também o controle da estereoquímica dos produtos obtidos, tanto em relação à geometria das ligações duplas quanto à configuração dos centros assimétricos presentes na molécula.

Em 2019, nosso grupo de pesquisa publicou a primeira síntese total do (±)-floribundano B (Esquema 2). Nesse estudo, Souza e colaboradores sintetizaram o aduto de Morita–Baylis–Hillman **9**, utilizando o procedimento descrito por Jauch[7], no qual se utiliza o disseleneto de difenila como nucleófilo dessa reação. Esse aduto foi, em uma etapa subsequente, submetido a dois tipos de rearranjo de Claisen: Hurd–Claisen e Johnson–Claisen. Nesse caso, apenas para o rearranjo de Johnson–Claisen foi observada a conversão do material de partida, levando à formação do éster correspondente em uma razão **(*E*)-12** / **(*Z*)-12** de 1:1. Por fim, o éster **(*E*)-12** foi hidrolisado ao ácido **(*E*)-13**, que foi convertido no anidrido misto com cloroformiato de etila, e posteriormente reduzido com borohidreto de sódio, fornecendo o (±)-floribundano B.[8]



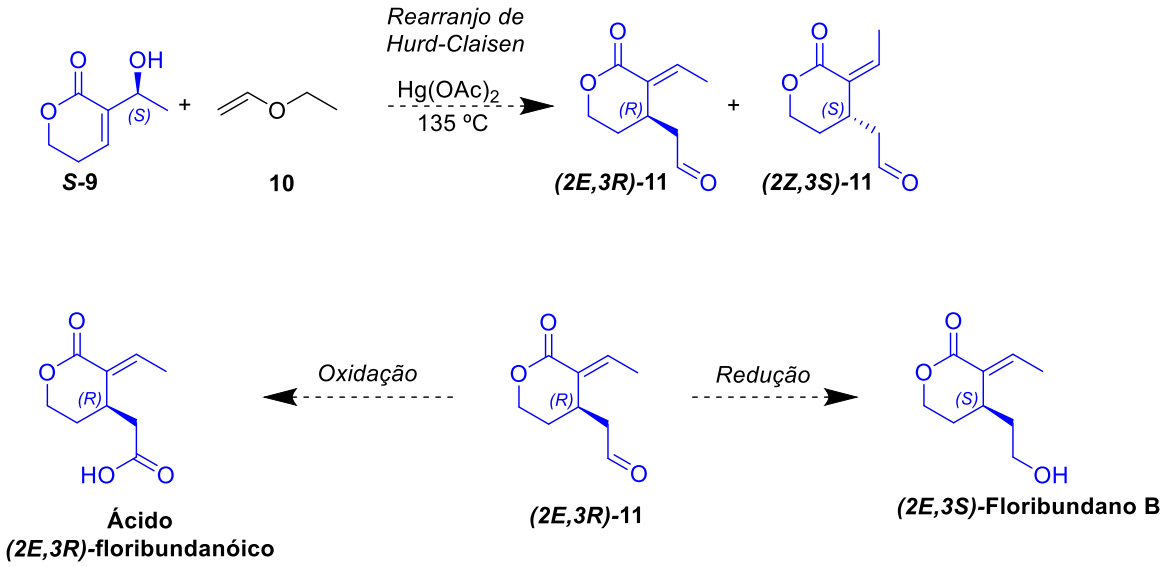
Esquema 2. Sintese total do (±)-Floribundano B reportado por Souza e Colaboradores.[8]

A ausência de diastereosseletividade no rearranjo de Johnson-Claisen descrito acima foi motivador para uma busca mais aprofundada na literatura sobre outras variantes do rearranjo de Claisen e a diastereosseletividade relacionada a essas variantes. Em particular, os rearranjos de Hurd–Claisen e Ireland–Claisen destacaram-se como alternativas promissoras. No caso do rearranjo de Hurd–Claisen, resultados prévios do nosso grupo de pesquisa indicaram sua capacidade de favorecer produtos com geometria *E*, como o composto **(±)-*E*-12**, em maior proporção em relação ao seu isômero ***Z***[9]. Assim, devido a essa característica, decidimos por reinvestigar esse rearranjo no álcool **9**. Por outro lado, o rearranjo de Ireland–Claisen apresenta elevado potencial para a obtenção de produtos com maior seletividade, em função da possibilidade de diferenciação entre estados de transição sob condições de baixa temperatura [10]. Além disso, o rearranjo de Ireland-Claisen permitiria a obtenção do ácido floribundanóico (***E*-13**), cujo enantiômeros levogiro, $[\alpha]_D^{20} = -129º$ (c 1,0, água), é um dos constituintes isolados por J. H. Ford e colaboradores a partir do extrato aquoso de azeitona (Esquema 3)[11].



Esquema 3. Rearranjos de Hurd-Claisen (a) e Ireland-Claisen (b) como alternativa ao de Johnson-Claisen na síntese do floribundano B.

Uma vez que os rearranjos de Claisen são estereoespecíficos, a partir do álcool **9** enantiomericamente enriquecido, por exemplo na sua configuração ***S*-9**, seria possível obter os produtos do rearranjo de Hurd–Claisen: **(2*E*,3*R*)-11** e **(2*Z*,3*S*)-11**. A partir do isômero *E*, a redução do grupo aldeído permitiria a obtenção dos enantiômeros do (*S*)-floribundano B, e a oxidação ao ácido carboxílico levaria à formação do ácido (*R*)-floribundanóico, o que permitiria a determinação da estereoquímica absoluta dos produtos naturais (Esquema 4).



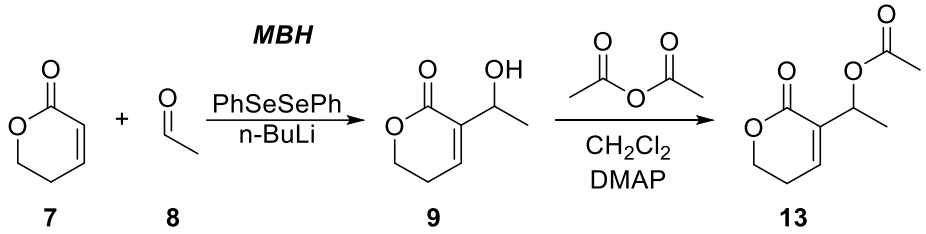
Esquema 4. Possibilidade de Síntese estereoespecífica do (*S*)-floribundano B utilizando rearranjo de Hurd-Claisen de **(*S*)-9** seguido de redução, e do ácido (*S*)-floribundanóico a partir rearranjo de Hurd-Claisen de **(*S*)-9** seguido de oxidação.

Objetivo geral

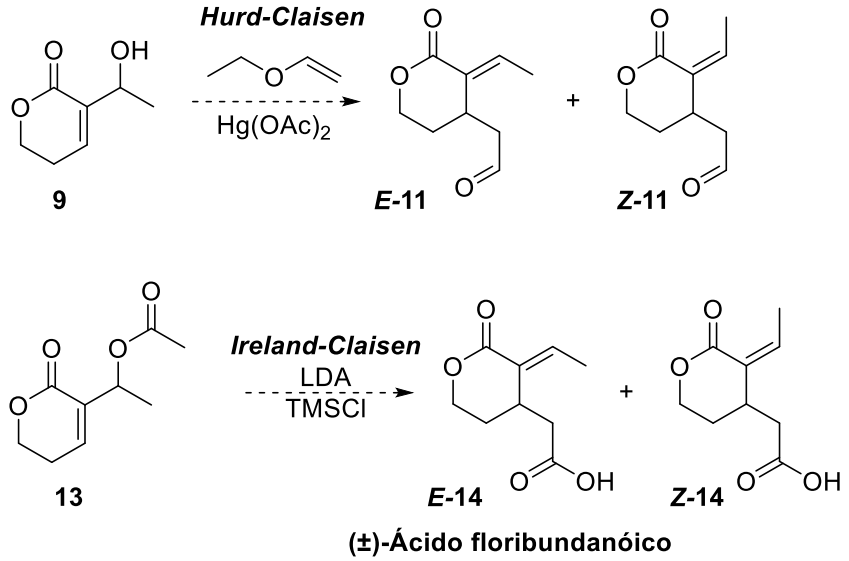
O objetivo geral deste trabalho é investigar os rearranjos de Hurd-Claisen e Ireland-Claisen no álcool alílico **9** e no acetato **13,** respectivamente, como alternativas ao rearranjo de Johnson-Claisen para a síntese do floribundano B e do ácido floribundanóico, com vistas à otimização da diastereoseletividade do rearranjo de Claisen e à viabilização da síntese enantiosseletiva dessas substâncias, como estratégia para determinação da estereoquímica absoluta dos produtos naturais.

Objetivos específicos

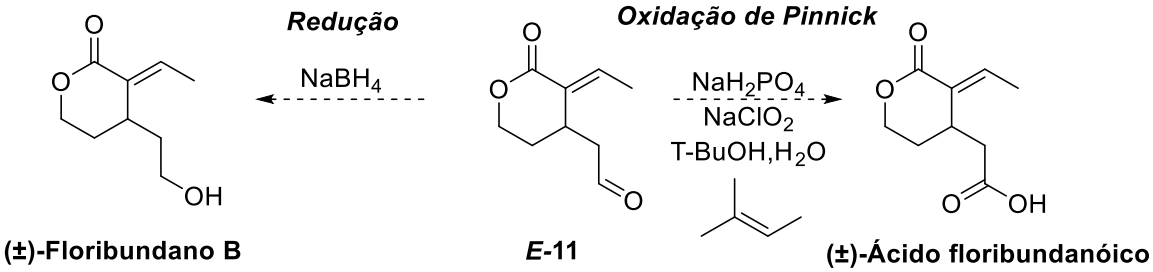
- Sintetizar o aduto de Morita-Baylis-Hillman **9** e do acetato correspondente **13** com o objetivo de formação do álcool alílico necessário para reação de rearranjo de Claisen.



- Realizar os rearranjos de Hurd-Claisen e Ireland-Claisen sobre o álcool **9** de MBH bem como seu análogo acetilado **13** e definir a proporção *E:Z* utilizando técnicas espectroscópicas.



- Obtenção do (±)-ácido floribundanóico e (±)-floribundano B a partir, respectivamente, da oxidação e da redução do aldeído gerado no rearranjo de Hurd-Claisen.



(±)-Floribundano B ***E*-11** **(±)-Ácido floribundanóico**

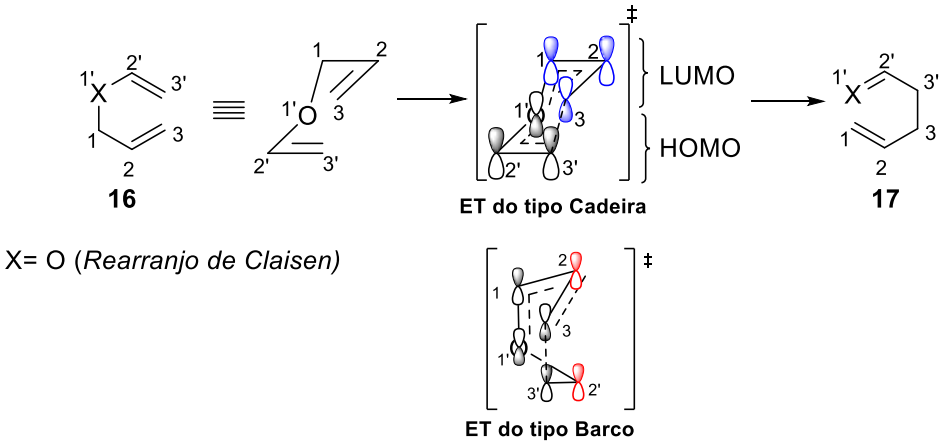
- Realizar a síntese quiral do floribundano B e do ácido floribundanóico a partir dos enantiômeros do álcool **9** para determinar a estereoquímica das substâncias naturais.

Revisão bibliográfica

Rearranjo de Claisen

As reações pericíclicas constituem uma classe especial de transformações químicas caracterizadas por ocorrerem por um mecanismo concertado, no qual há uma reorganização contínua dos elétrons através de uma organização cíclica, sem a formação de intermediários. Esse processo é frequentemente estabilizado por um estado de transição com caráter aromático, conforme descrito pelas regras de Woodward–Hoffmann.[12]

Dentro dessa classe, destacam-se as reações de rearranjo sigmatrópico, que consistem em uma transformação do material de partida por meio da migração de uma ligação σ ao longo de um sistema conjugado, com conservação do número de ligações π. Esses rearranjos são descritos pela notação [i,j], sendo os rearranjos [3,3]-sigmatrópicos um caso particular importante, como exemplificado no esquema 5, no qual temos o rearranjo de Claisen quando o heteroátomo X corresponde ao oxigênio. Nesse esquema temos o alil vinil éter (**16** para X=O) passando por um rearranjo [3,3]-sigmatrópico para formar o 4-pentenal (**17**).



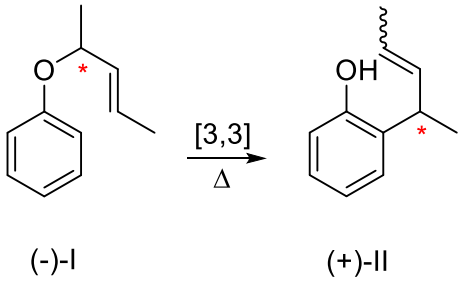
Esquema 5.Interações entre os orbitais HOMO e LUMO para o alil vinil éter no rearranjo de Claisen.

Através do modelo proposto por Rodrigues e Colaboradores (Esquema 5), é visto que no estado de transição do tipo barco os carbonos C2 e C2' apresentam interações secundárias fora de fase, desestabilizando o estado de transição. Dessa maneira, uma explicação utilizando orbitais moleculares de fronteira pode justificar a preferência para a conformação cadeira no estado de transição em razão do melhor alinhamento dos orbitais p.[13]

A primeira descrição deste tipo de reação foi publicada em 1912 por Ludwig Claisen. Em sua publicação descreve uma isomerização de análogos de éteres de alil fenóis sob altas temperaturas. Para investigar a extensão desta transformação, preparou-se éteres alílicos de salicilato de etila, guaiacol e β-Naftol e os submeteu a um aquecimento superior a 200 ºC. Para as três moléculas estudadas foi observada a transformação do material de partida e não

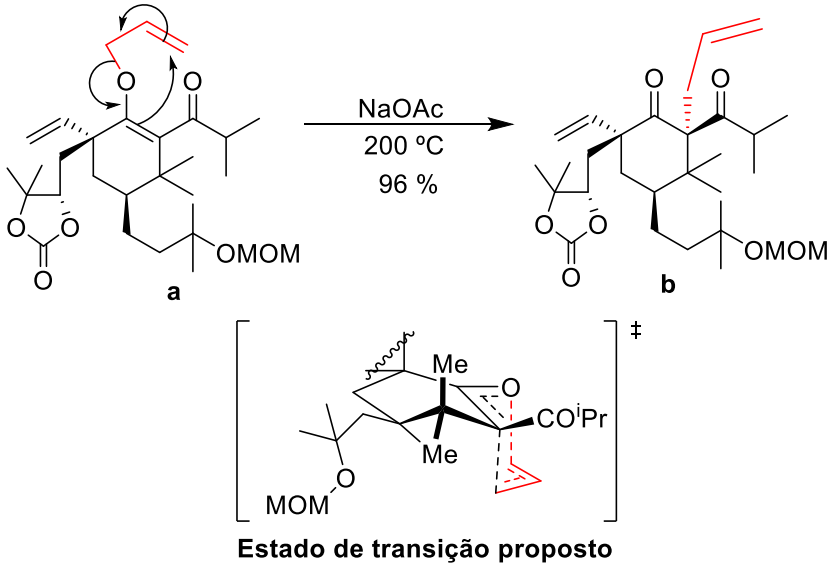
a sua decomposição como era esperado. A reação só foi melhor compreendida anos depois com o surgimento da Teoria dos Orbitais Moleculares e recebeu o nome de rearranjo de Claisen a partir de suas primeiras investigações.[14]

Um indício importante do mecanismo concertado desse tipo de reação surge em 1951 no trabalho de Alexander e Kluiber [15]. Neste artigo, o rearranjo de Claisen é conduzido sobre derivados opticamente ativos de fenil alil éters (Esquema 6). Como resultado, observa-se que os produtos também apresentam atividade óptica, isto é, capacidade de desviar o plano da luz polarizada, assim como os reagentes. Dessa forma, a manutenção da atividade ótica do material de partida indica que a reação não envolve intermediários radicalares ou iônicos livres, mas procede por um mecanismo concertado e é classificada como estereoespecífica.



Esquema 6.Rearranjo de Claisen realizado sobre o (-)-fenil alil éter.

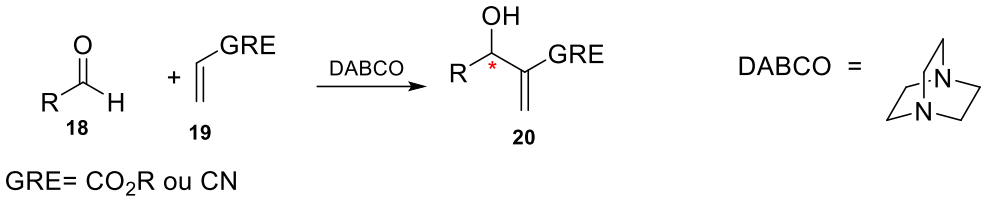
Em vista destas características do rearranjo de Claisen, em 2005, esta metologia foi utilizada por Shibasaki e colaboradores na primeira síntese total da (±)-Garsubelina A, uma importante molécula natural utilizada na pesquisa contra o câncer[16]. Em seu trabalho, o rearranjo de Claisen é utilizado para introdução de um grupo alila em um carbono impedido estericamente em uma face em favor da outra (Esquema 7). [17]



Esquema 7. Síntese total da (±)-Garsubelina A.

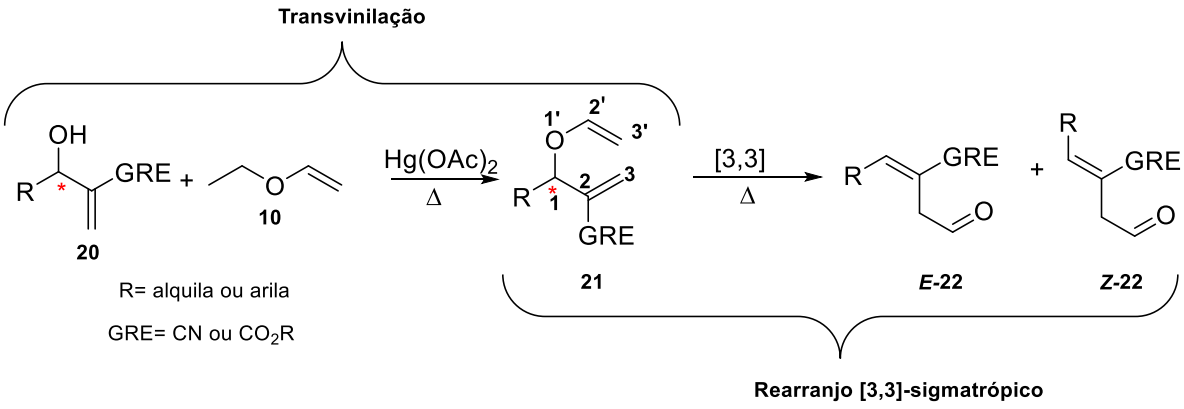
Rearranjo de Claisen em adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH)

O rearranjo de Claisen ocorre em estruturas que apresentam um éter com uma porção vinila ou arila e outra porção alila (Esquema 9, molécula **21**). Nesse contexto, uma estratégia eficiente para a formação de álcoois alílicos (**20**) é a reação de Morita–Baylis–Hillman (MBH) como ilustrado no Esquema 8. Essa reação é caracterizada pela formação de compostos multifuncionalizados a partir da adição entre compostos carbonílicos (**18**), geralmente aldeídos, e olefinas deficientes em elétrons (**19**), sendo tipicamente catalisada por aminas terciárias, como o 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO).[18]



Esquema 8. Reação de Morita-Baylis-Hillman.[18]

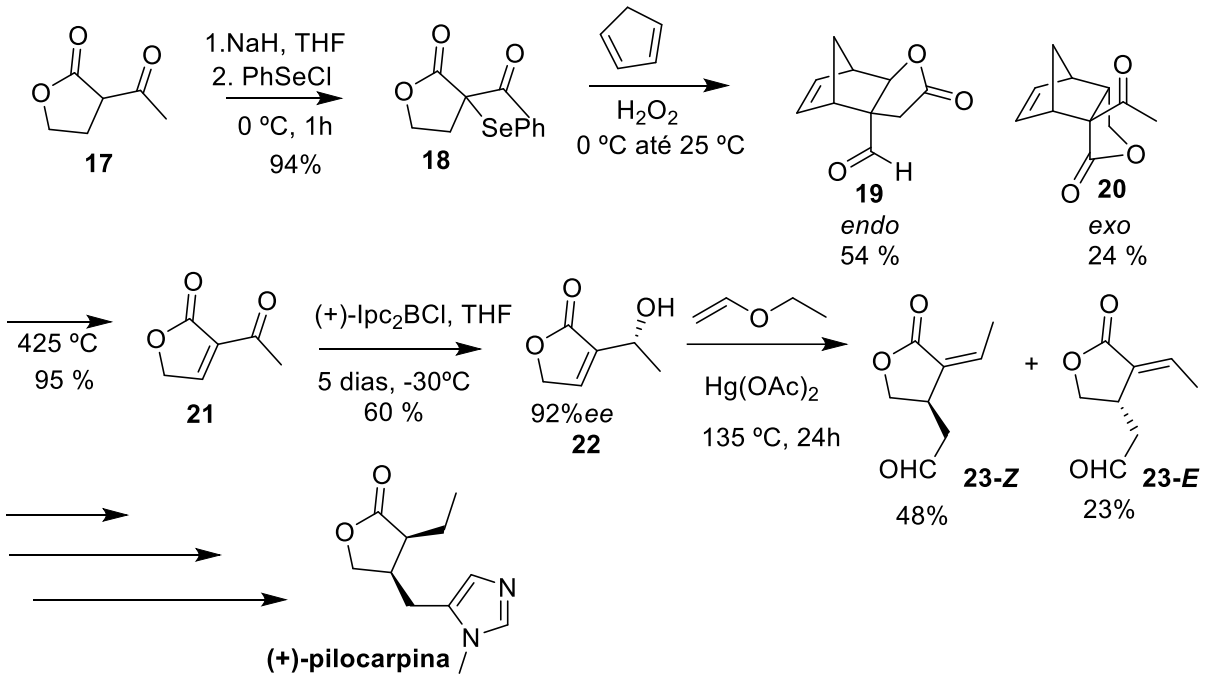
Uma vez formado, o álcool alílico pode ser vinilado, formando o esqueleto de um alil vinil éter (**21**), para posterior etapa de rearranjo. No rearranjo de Hurd–Claisen, emprega-se acetato de mercúrio, $Hg(OAc)_2$, em conjunto com um composto do tipo vinil éter, promovendo a etapa de transvinilação (Esquema 9), formando a molécula **21** que, sob aquecimento, é capaz de gerar os aldeídos ***E*-22** e ***Z*-22**.[9]



Esquema 9. Rearranjo de Hurd-Claisen.

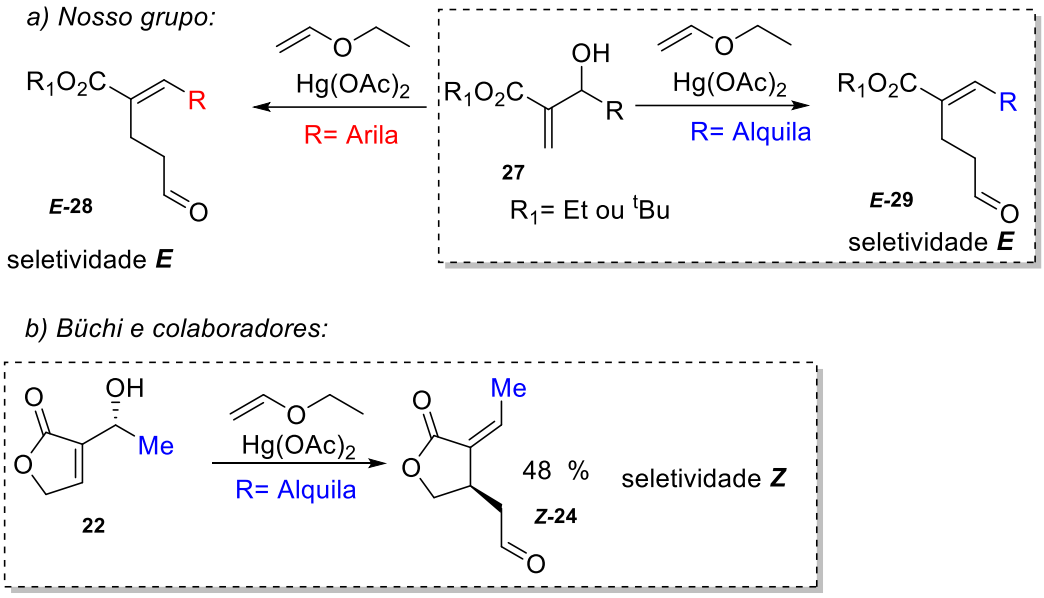
Um dos estudos iniciais envolvendo o rearranjo de Hurd-Claisen em um aduto de MBH foi reportado por Büchi, em 1992, para a síntese da (+)-pilocarpina **26**. Nesse estudo, os autores obtêm o composto **22** por meio de quatro etapas sintéticas, o qual é posteriormente vinilado utilizando acetato de mercúrio entre 135 ºC e 140 ºC. Uma vez formado o

intermediário **23**, este sofre rearranjo, levando à formação dos isômeros ***Z*-24** e ***E*-24** em uma proporção de 2:1, respectivamente (Esquema 10).A obtenção do álcool alílico **22** ocorreu através de uma rota sintética envolvendo uma Diels-Alder e uma retro-Diels Alder para formação do composto **21** a partir do **17** que, por sua vez, é reduzido utilizando o (+)-DIP[19]



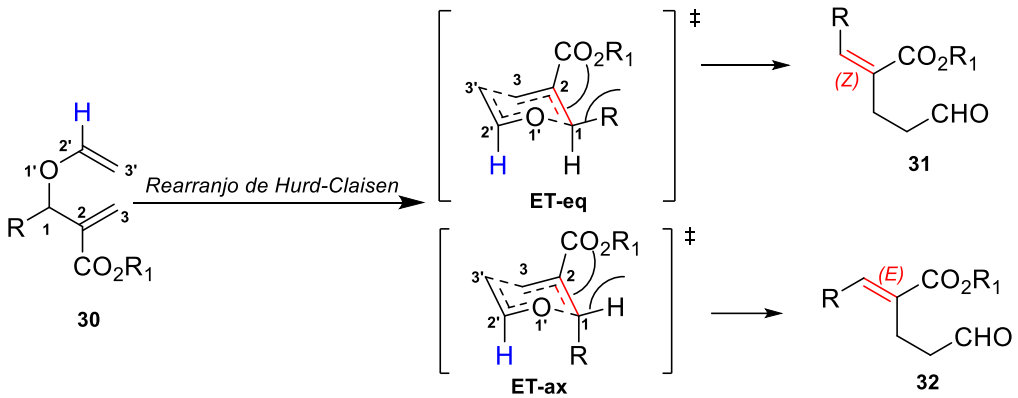
Esquema 10. Síntese total da (+)-pilocarpina.[19]

Vale ressaltar ainda que, no artigo de Büchi, é reportada uma seletividade em favor do isômero ***Z*** para o álcool substituído com grupo alquila. Essa tendência é contrária àquela observada em 2019, em um importante trabalho do nosso grupo de pesquisa, no qual se observou uma seletividade que favorece a formação do isômero ***E***[9], conforme ilustrado no Esquema 11.



Esquema 11. Influência da estrutura química de adutos de MBH na seletividade *E* / *Z* observada para o rearranjo de Hurd-Claisen.[9]

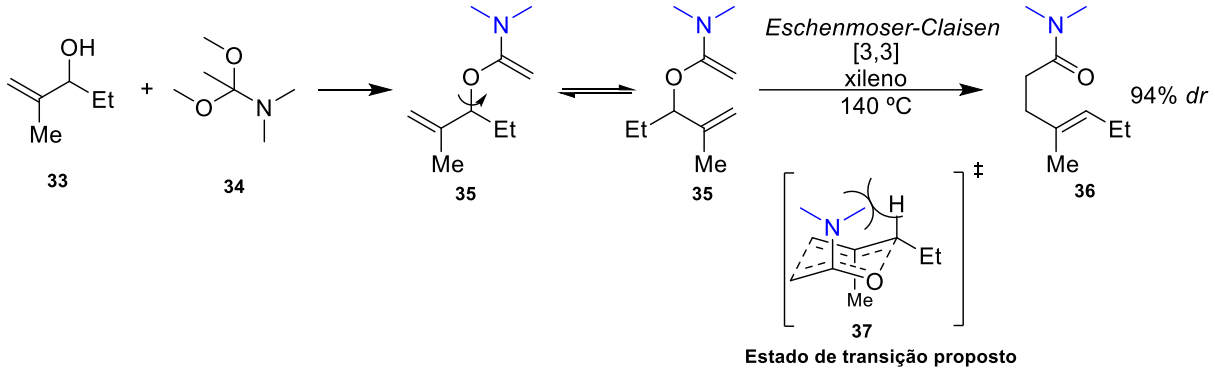
Nesse trabalho de 2019, em uma tentativa de explicar os resultados obtidos, foi proposta a formação de dois estados de transição tipo cadeira diastereoisoméricos (Esquema 12), baseado nos trabalhos de Faulkner e Peteresen, e de Basaiavah [20, 21]. Esses autores propuseram que a seletividade em favor do isômero majoritário é explicada por meio do efeito estéreo entre o grupo R ligado ao carbono 1 e o substituinte ligado ao carbono 2' e de uma tensão alílica entre grupo éster ligado ao carbono 2 e ao grupo R ligado a C1. Para o rearranjo de Hurd-Claisen, há um átomo de hidrogênio ligado ao carbono 2', reduzindo a tensão entre este hidrogênio e o grupo R de C1, favorecendo o **ET-ax** e levando à formação do isômero *E* como majoritário. [9]



Esquema 12.Estado de transição diastereoisomérico proposto para o rearranjo de Hurd-Claisen.[9]

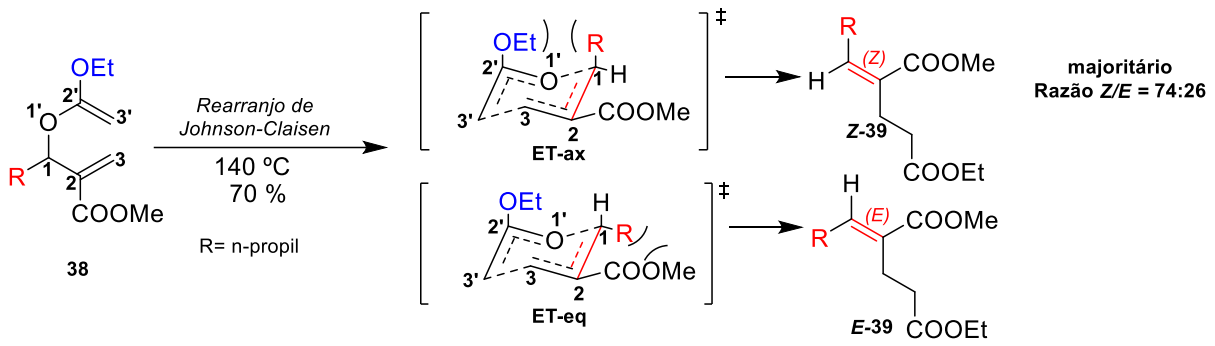
Este modelo de estado de transição foi inicialmente proposto por Faulkner e Petersen para síntese de compostos olefínicos *trans*-substituídos, explicando as razões *E/Z* observadas

no trabalho [20]. Foi formulada uma proposta de estado de transição e então testada sua veracidade ao realizar o rearranjo de Eschenmoser-Claisen para prever a formação majoritária do isômero *E*, como foi observado e reportado no trabalho (Esquema 13). Nesta proposta de estado de transição **37**, foi relatado que o efeito estéreo do tipo 1,3-diaxial (como representado no Esquema 13) é responsável pela seletividade observada favorecendo o composto **36**.



Esquema 13. Rearranjo de Eschenmoser-Claisen realizado por Faulkner e Petersen.[20]

Em 1996, Basavaiah e colaboradores, baseados nos mesmos argumentos de impedimento estéreo entre os grupos substituintes, propuseram um estado de transição semelhante ao proposto por Faulkner e Petersen (Esquema 14) para explicar a razão *E/Z* obtida para os adutos de MBH submetidos ao rearranjo Johnson-Claisen. Entretanto, desta vez, é vista a formação do isômero ***Z*** como majoritário com adutos de MBH substituídos com grupos alquílicos devido à preferência pelo estado de transição **ET-ax**. Essa seletividade observada é justificada por meio da existência da repulsão 1,3-diaxial no estado de transição **ET-ax**, sendo menor que a repulsão vista no estado de transição **ET-eq**, em que há repulsão de natureza 1,2-*trans.* [21]



Esquema 14.. Estados de transição diastereoisoméricos para o rearranjo de Johnson-Claisen.

O modelo proposto por Faulkner e Petersen, e utilizado por Basavaiah, explica qualitativamente maior seletividade para a formação do isômero *E* vista por Silva e colaboradores para o rearranjo de Hurd-Claisen.[9] Entretanto alguns resultados não são explicados diretamente pelo modelo de Basavaiah. No trabalho de Silva, é visto que grupos R arila apresentam uma razão *E/Z* três vezes maior que para o grupo R sendo isopropila e 7 vezes maior que outros grupos alquílicos. Ainda é apresentado que grupos arila substituídos com grupos retiradores de elétrons (*p*-nitro-fenila, *p*-bromo-fenila, *p*-cloro-fenila, entre outros) possuem uma razão *E/Z* similar àquela observada para o grupo isopropila, razão três vezes menor do que aquela observada para grupos arila com grupos doadores de elétrons.

Foram realizados estudos teóricos baseados em DFT pelos autores do trabalho para obtenção das coordenadas de reação para o rearranjo de Hurd-Claisen utilizando como grupo R sendo: metila, fenila e *p*-nitro-fenila.[9] Para avaliar quais componentes da energia total dos estados de transição mais contribuem para a seletividade observada neste rearranjo, foram realizados cálculos com base na teoria F-SAPT0. F-SAPT0 consiste em um método computacional que calcula a energia de interação intermolecular (mais especificamente entre grupos funcionais neste caso) e a divide nas componentes: eletrostática, repulsão, indução e dispersão.[22]

É reportado no trabalho, que as interações estéreas de fato não são o principal componente a governar a razão *E/Z.* Isso porque, a comparação entre o comportamento da curva do componente eletrostático (curva vermelha) com o da curva da energia total (curva preta) apresenta elevada correlação (R^2 = 0.99998), fato que sugere que fatores eletrostáticos têm maior influência na diastereosseletividade observada (Figura 2).

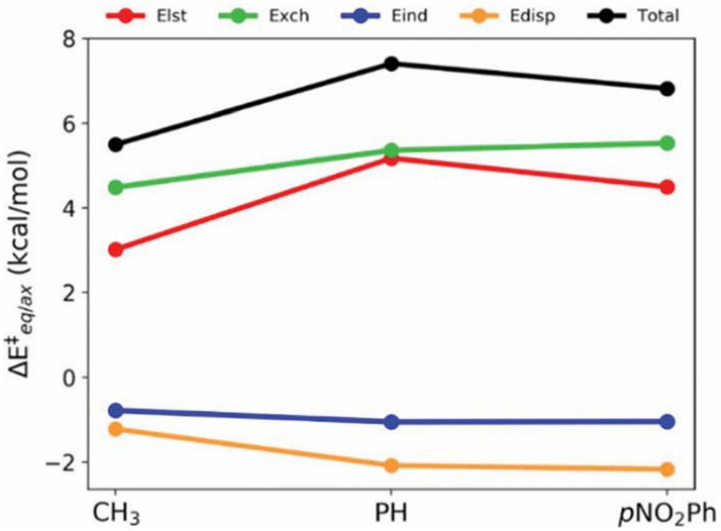
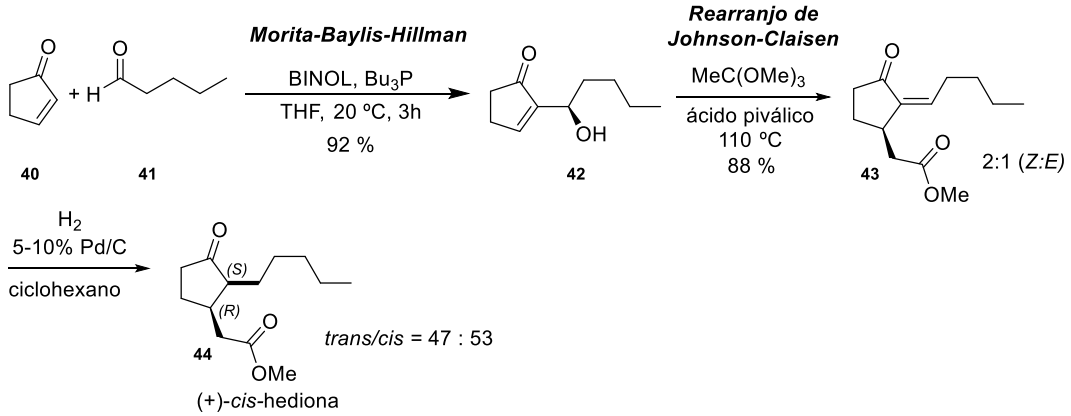


Figura 2.Contribuição de diferentes componentes da energia total obtida por F-SAPT0/jun-cc-pvDZ com relação a diferença entre os estados de transição para os isômeros Z e E (ΔEeq/ax = ESAPT-componente(eq) − ESAPT-componente(ax)).[9]

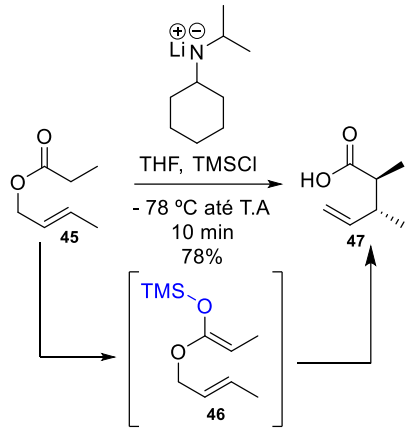
Uma análise do momento de dipolo entre os grupos R e CO_2R_1 revelou que a presença de um grupo R arila aumenta a repulsão eletrostática entre eles em relação ao seu análogo com R sendo uma metila, quando ocupa a posição *pseudo*-equatorial. Nesse sentindo, é reportado que a introdução de um grupo retirador de elétrons causa um alinhamento dos momentos de dipolo quando ocupa posição *pseudo*-equatorial, favorecendo o isômero Z contrabalanceando as forças repulsivas estéreas.[9]

A seletividade obtida por Buchi na síntese da (+)-pilocarpina **26** ainda não é bem compreendida e carece de um modelo adequado para álcoois alílicos cíclicos, que explique a a diastereoseletividade observada neste rearranjo. A pequena quantidade de exemplos na literatura que empregam o rearranjo de Hurd-Claisen em álcoois alílicos em moléculas cíclicas limita a proposição de um modelo confiável para se avaliar que componentes da energia total mais contribuem para a diastereosseletividade dos rearranjos em adutos cíclicos. Destaca-se ainda que o mesmo fenômeno foi reportado por Büchi em 2005, ao descrever a seletividade em favor do isômero Z (2:1) ao se realizar o rearranjo de Johnson-Claisen em um aduto cíclico na síntese da (+)-*cis*-hediona (Esquema 13).[23]



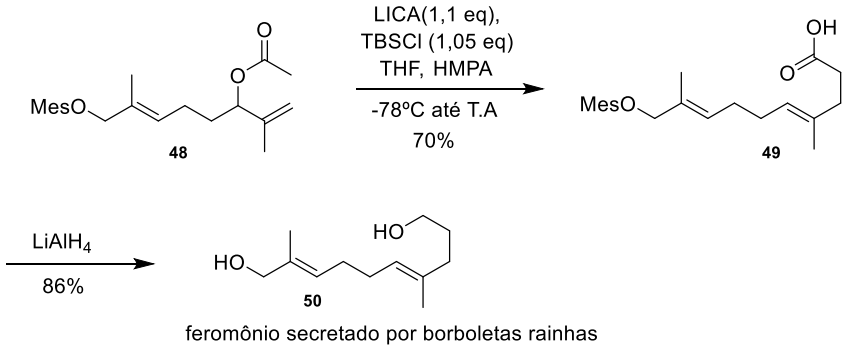
Esquema 15.Síntese da (+)-cis-hediona descrita por Büchi.[23]

Tendo em vista a versatilidade dos rearranjos de Claisen, o rearranjo de Ireland-Claisen é uma alternativa que também pode apresentar diversas vantagens. O rearranjo de Ireland-Claisen foi descrito inicialmente em 1972 por Ireland e Mueller (Esquema 16) e se mostrou uma alternativa aos rearranjos que requerem condições de temperatura superior a 100 ºC, sendo realizado a uma temperatura de -78 ºC e sob condições básicas, em contraste com os rearranjos de Hurd-Claisen e Johnson-Claisen. [10]



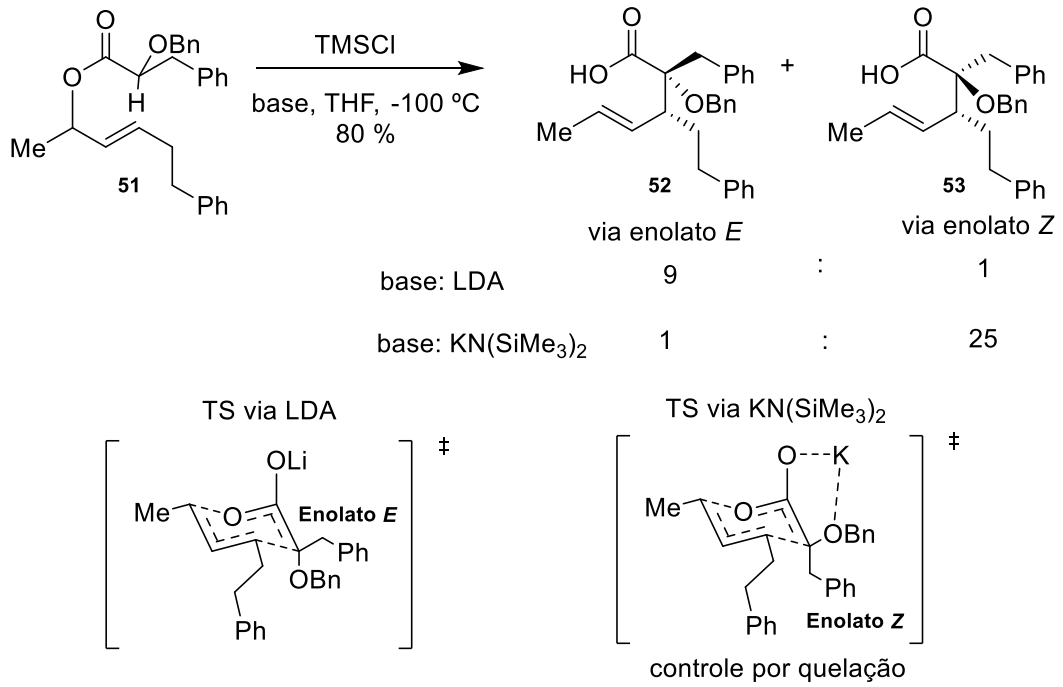
Esquema 16. Rearranjo de Ireland-Claisen.[10]

Uma aplicação do rearranjo de Ireland-Claisen, reportado em 1974, descreve a síntese de uma molécula encontrada na secreção de feromônios pela Borboleta Rainha (*Danaus gilippus*)[24]. Nesse trabalho, foi observada a dependência entre a temperatura da reação e seletividade *E/Z*. Uma vez estabelecidas as condições ótimas, o procedimento do Esquema 18 foi feito com intuito de se formar a molécula alvo com excelente seletividade, haja vista que havia presente apenas 0,7% do isômero *Z*.[24]



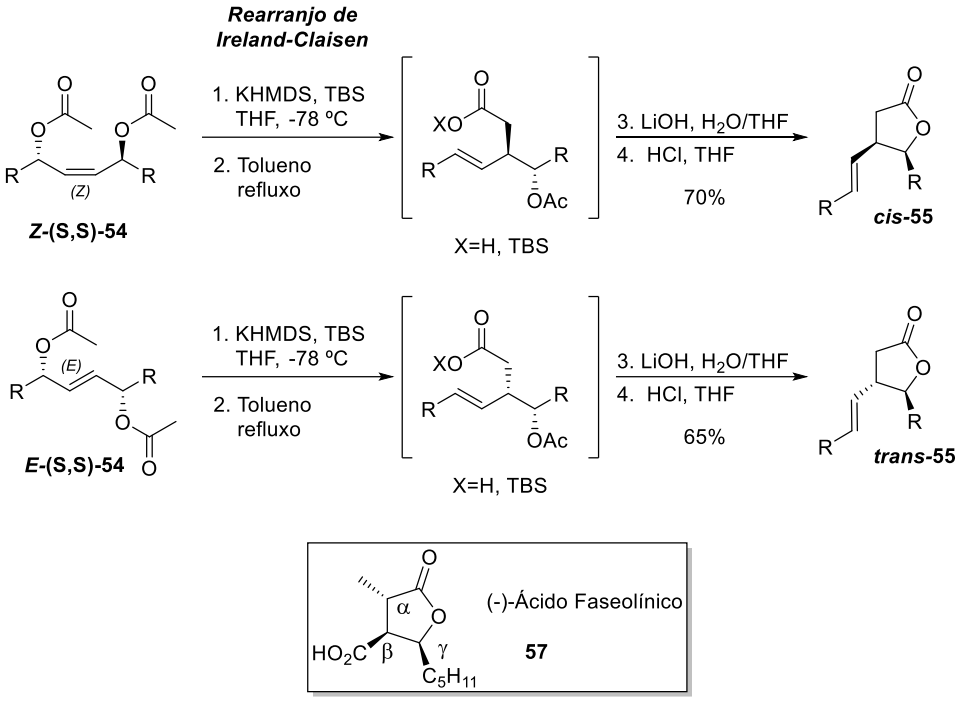
Esquema 17. Síntese de feromônio **50** secretado pela Borboleta Rainha (*Danaus gilippus*), sendo Mes = 2,4,6-trimetilbenzoila.

A facilidade de predição de estereoquímica dos produtos a partir da geometria do enolato formado foi um dos grandes fatores que tornam a Ireland-Claisen uma variante atrativa. Em um trabalho publicado por Zakarian e colaboradores, no qual exploram a síntese diastereodivergente de enolatos α-alcoxi tetra-substituídos por meio do rearranjo de Ireland-Claisen, foi evidenciado esse controle da geometria. A enolização *E* seletiva poderia ser feita a partir de uma escolha de base e solvente adequados, enquanto o enolato *Z* foi formado a partir do efeito de quelação com o cátion de potássio.[25]



Esquema 18.Epímeros formados a partir do rearranjo de Ireland-Claisen por controle da geometria do enolato por quelação.[25]

A possibilidade de formação de centros quirais por meio dessa variante também foi investigado por Ariza e colaboradores para síntese de γ-butirolactonas, em especial o ácido (-)-faseolínico. A Ireland-Claisen surge nesse caso como uma alternativa para formação do composto final substituído de maneira *cis*, algo que não foi alcançado por meio da Johnson-Claisen, que formou majoritariamente o ortoéster cíclico. No esquema 19, é visto que a formação do produto *cis* ou *trans* é formado a partir da geometria da ligação dupla do material de partida.[26],[27]



Esquema 19. Ireland-Claisen como uma estratégia para síntese do (-)-Ácido Faseolínico.[26]

Materiais e Métodos

Reagentes Empregados

Os Reagentes utilizados para a realização deste trabalho foram obtidos por meio das empresas comerciais: Sigma-Aldrich, Fluka (especificamente para o reagente disseleneto de difenila para a etapa de formação do álcool alílico) e Merck com grau de pureza PA. Os solventes utilizados para execução da cromatografia (hexano, acetato de etila e diclometano) foram todos previamente destilados. Para as etapas as quais eram empregados o tetrahidrofurano (THF) como solvente, este foi seco utilizando sódio metálico empregando-se benzofenona como indicador. Para a formação de LDA *in situ* para a reação de rearranjo de Ireland-Claisen, utilizou-se diisopropilamina(DIPA) seco previamente com aparas de sódio metálico e cloreto de trimetilsililo destilado.

Para purificação dos produtos gerados, utilizou-se cromatografia em coluna aberta no qual a fase estacionária era feita de sílica gel por meio de uma malha de 230-240 Mesh, adquirida pela Merck.

Cromatografia em camada delgada (CCD)

As análises realizadas por CCD foram realizadas utilizando diferentes proporções de acetato de etila e hexano ou hexano e acetato de etila com 0,35% de ácido fórmico para composição da fase móvel para uma fase estacionária composta de placas de alumínio depositadas com sílica gel 60 F 254 da Merck. As placas por sua vez foram analisadas em luz ultravioleta e reveladas em uma solução de 10% de ácido fosfomolíbdico ou 2,4-DNPH.

Ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de ^{1}H e de ^{13}C foram obtidos por meio dos equipamentos: Bruker Avance III HD 600 (em 14,1 T em frequências de 600 MHz e 150 MHz) e X-Pulse Broadband 60MHz Analyzer da marca Oxford. Para as amostras analisadas, utilizou-se o clorofórmio deuterado ($CDCl_3$) como solvente. Para processamento dos dados, empregou-se o software MestreNova e o programa Chemdraw Prefessional 16.0 para previsão de deslocamentos químicos.

Cromatógrafo Líquido acoplado a Espectrômetro de Massa (LC-QTOF-MS)

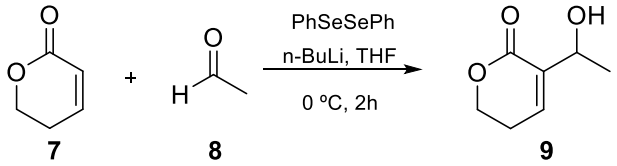
As análises de cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas foram conduzidas em Cromatógrafo Líquido Agilent 1260 Infinity II, usando uma coluna BEH C18 (2,1 mm × 50 mm, 1,7 µm), uma Fonte de íons TurboV DuoSpray (ESI + APCI) e um Espectrômetro AB Sciex TripleTOF 5600+.

Cromatógrafo Gasoso acoplado ao Espectrômetro de Massas (GC-MS)

Para medidas de conversão e pureza de algumas foi empregado o cromatógrafo gasoso acoplado ao espectrômetro de massas (GC-MS) da Shimadzu modelo GC-2010 e detector GCMS-QP2010 Plus utilizando a Coluna Restek Rtx-5MS, 30m, ID 0,25 mm, filme 0,25 µm e Hélio como gás de arraste a 1,0 µm/min. Para os métodos utilizados, escolheu-se uma rampa de temperatura de 50 ºC até 250 ºC com uma taxa de aquecimento linear de aproximadamente 10 ºC/minuto por 20 minutos e 10 minuto à temperatura constante de 250 ºC. Os dados foram processados utilizando o software GCMSsolution

Resultados e Discussão

Síntese do Aduto de MBH

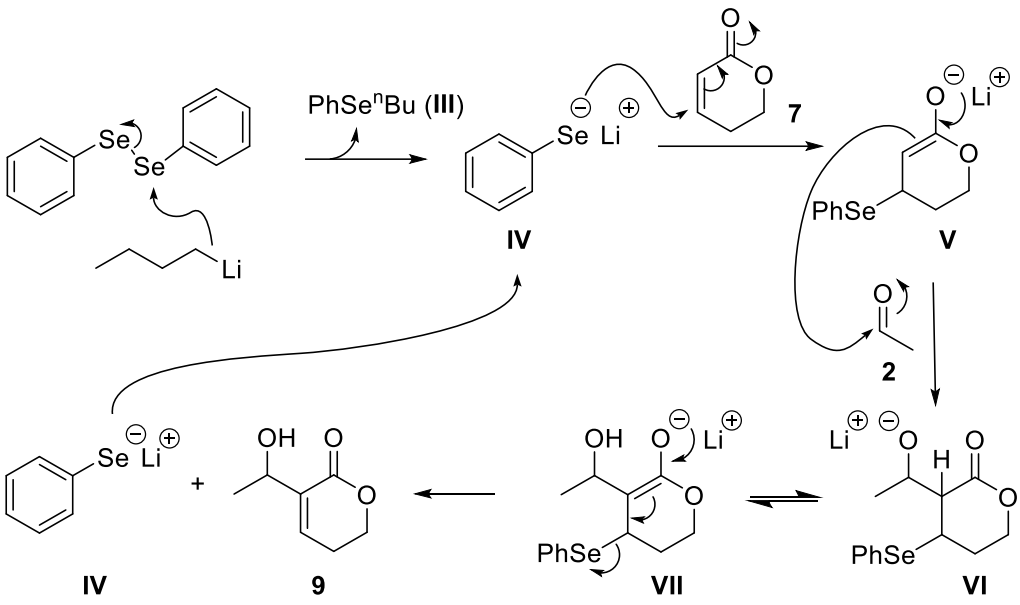


Esquema 20. Síntese do álcool alílico através da reação de MBH.

A primeira etapa para realização deste trabalho foi a reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) sobre a lactona **7**. A primeira descrição encontrada na literatura utilizando o difenil disseleneto como a base para reação de MBH utilizando a lactona **7** acima foi feita por Deck (J.A. Deck, PhD Dissertation, University of Texas at Austin, 2007). Nas sua tese de doutorado, foi obtido rendimento de 71 %, utilizando-se o protocolo elaborado por Jauch e colaboradores, no qual é reportado o uso do fenil seleneto de lítio como base em alternativa ao DABCO utilizado normalmente[7].

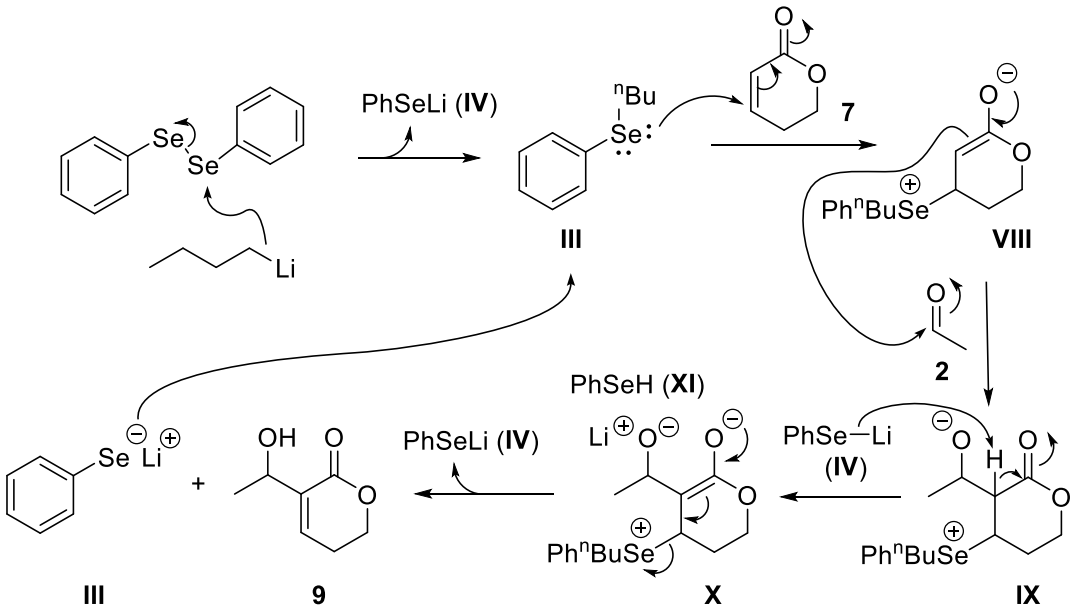
Baseado no artigo de Jauch, dois mecanismos são sugeridos. Em um primeiro momento, o fenil seleneto de lítio (**IV**) atua como nucleófilo em uma adição do tipo 1,4 à lactona **7** α,β-insaturada. O enolato **V** se adiciona ao acetaldeído **2**, gerando o aldol **VI**. Este

intermediário, está em equilíbrio com sua forma enólica **VII** que, por sua vez, forma o aduto **9** por um mecanismo do tipo E1cb.



Esquema 21. Mecanismo proposto para reação de MBH utilizando o fenilseleneto de lítio (**IV**) como nucleófilo.

Por outro lado, o seleneto butilfenilíco (**III**) também pode atuar como um nucleófilo ao se adicionar ao composto **7** formando o intermediário **VIII**. Esse enolato realiza uma adição aldólica ao acetaldeído **2** formando o composto **IX**. A abstração do hidrogênio do composto **IX** forma o seu enolato **X**. A presença do selênio carregado positivamente na molécula **X** é um bom grupo abandonador de tal maneira que é proposta a formação do aduto **9** via um mecanismo E1cb.



Esquema 22. Mecanismo proposto para reação de MBH utilizando o butilfenilseleno (**III**) como nucleófilo.

Na primeira tentativa de realizar esta reação para este trabalho, foi obtido um rendimento de 36%. Este resultado divergia do previamente relatado em nosso artigo da síntese do (±)-floribundano. Nesse momento, duas possibilidades foram consideradas como causa do baixo rendimento da reação: a reação é dependente da escala e/ou a pureza de algum reagente empregado não corresponde ao indicado em seu rótulo. Por meio de experimentos de RMN de ^{1}H quantitativo, verificou-se que a lactona **7**, cujo certificado de análise indicava pureza de 90 %, apresentava uma pureza de 95 %, portanto descartou-se a possibilidade de degradação da lactona (Figura 3).

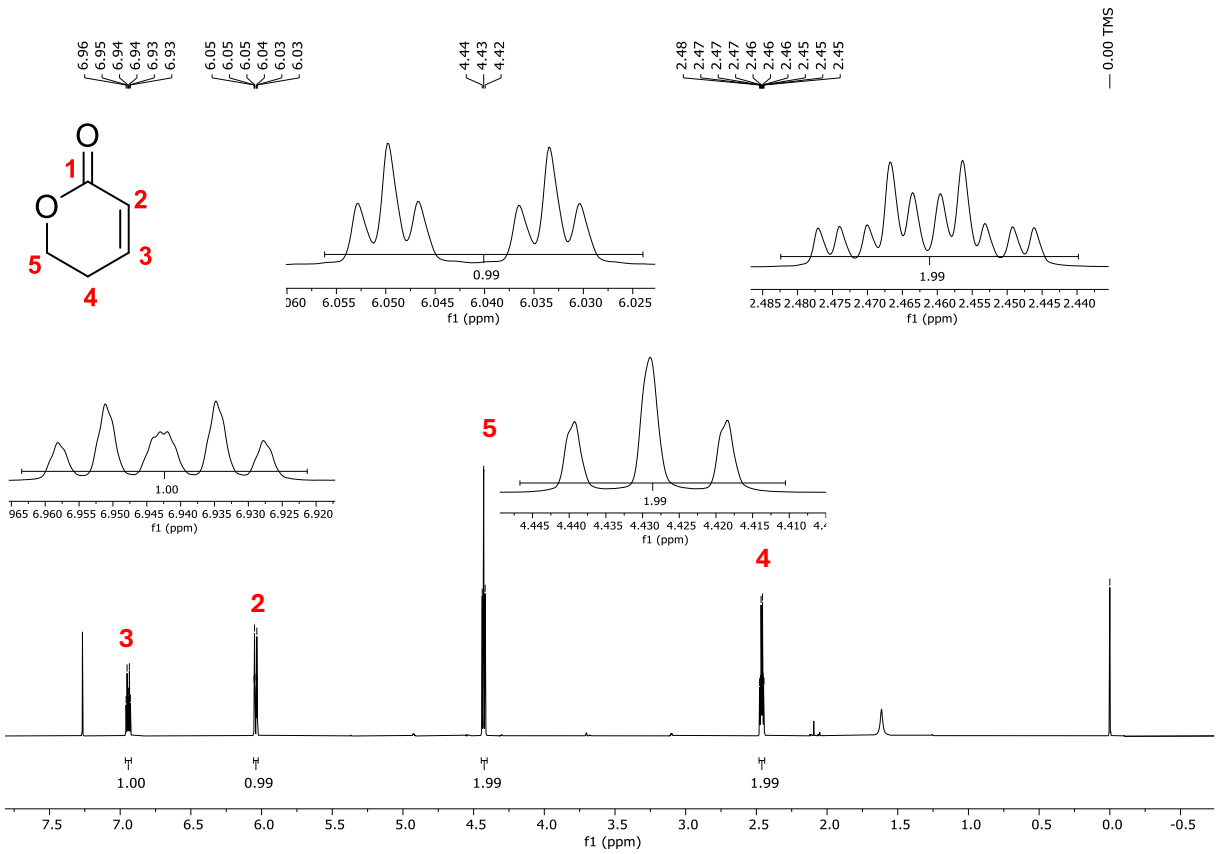


Figura 3.Espectro de RMN de ^{1}H para a lactona 7 utilizado na preparação do aduto **9**.

Os principais sinais para a lactona **7** são mostrados na Figura e a seguir:

i) **^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ:** 6,94 (dt, *J* = 9,8 Hz; 4,2 Hz; 1H); 6,04 (dt, *J* = 9,8; 1,9 Hz; 1H); 4,43 (t, *J* = 6,3 Hz; 2H); 2,46 (tdd, *J* = 6,1; 4,2; 1,9 Hz; 2H).

Num segundo momento, foi verificada a pureza do acetaldeído **8** empregado, utilizando-se novamente o RMN de ^{1}H quantitativo (Figura 4), pelo qual se observou uma pureza de 27% para o acetaldeído, sendo o seu trímero, o 2,4,6-trimetil-1,3,5-trioxano, a impureza presenta naquela amostra. Para realização das análises de RMN ^{1}H quantitativo, a

correlação entre o sinal analítico e a concentração da amostra foi obtida através de um padrão externo de ácido benzóico.

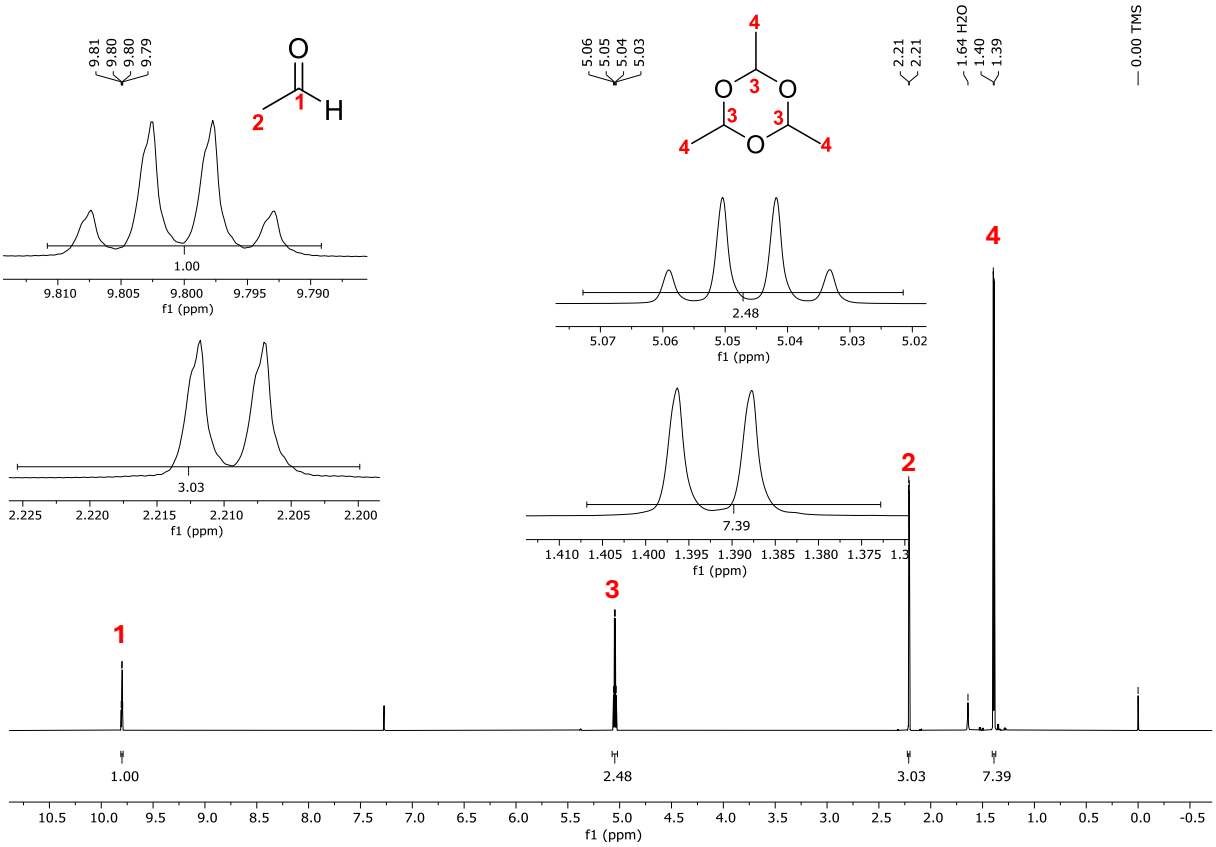


Figura 4.Espectro de RMN de ^{1}H para o acetaldeído **8** utilizado na preparação do aduto **9**.

Para o acetaldeído **8**, os principais sinais estão apresentados na Figura e descritos a seguir:

(i) ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 9,80 (q, *J* = 2,9 Hz; 1H); 5,05 (q, *J* = 5,2 Hz; 2H); 2,21 (d, *J* = 2,9 Hz; 3H); 1,39 (d, *J* = 5,2 Hz; 7H).

Para o acetaldeído, observam-se os sinais característicos para os hidrogênios 2 e 1: quarteto em 9,80 ppm (com integral relativa igual a 1,00) e dupleto em 2,21 ppm (com integral relativa igual a 3,02), respectivamente. Para o 2,4,6-trimetil-1,3,5-trioxano representado, observam-se os sinais característicos para os hidrogênios 3 e 4: quarteto em 5,05 ppm (com integral relativa igual a 2,44) e dupleto em 1,39 ppm (com integral relativa igual a 7,39 ppm).

Para o álcool alílico **9** purificado, foi realizada a caracterização do produto por meio da obtenção do seu espectro de RMN de ^{1}H (Figura 5).

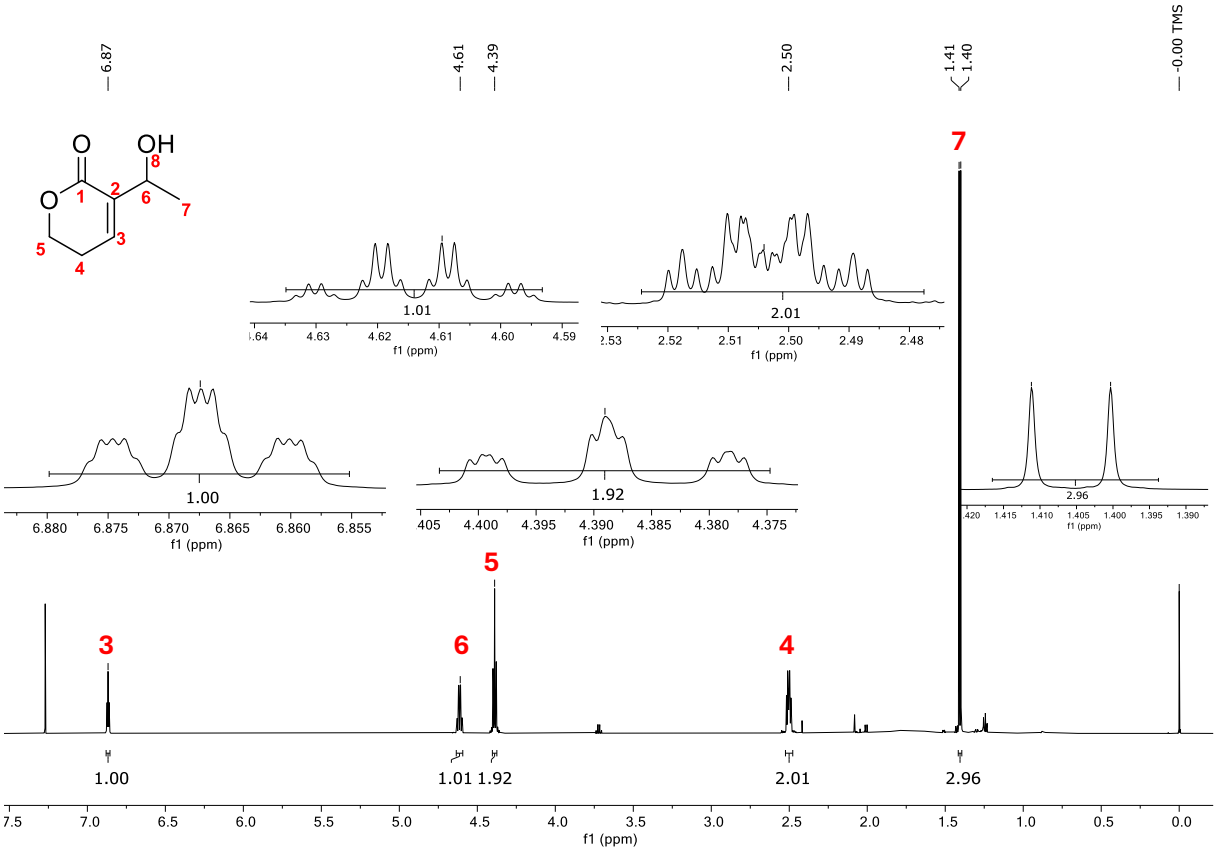


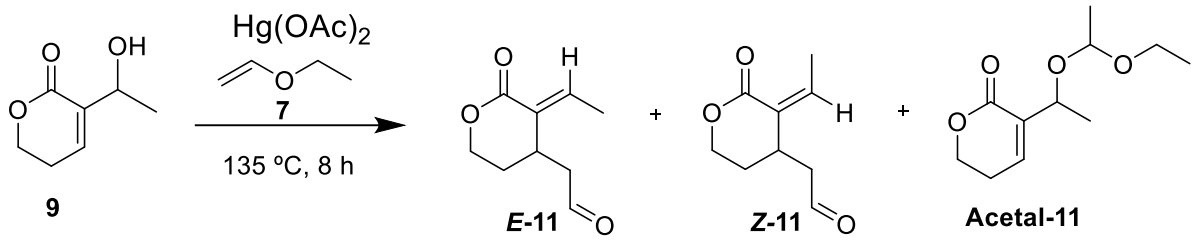
Figura 5.Espectro de RMN de ^{1}H para o álcool 9.

Para o álcool alílico **9**, os principais sinais estão indicados na Figura 5 e descritos a seguir:

(i)^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,87 (tdt, *J* = 4,4; 1,3; 0,6 Hz; 1H); 4,61 (qq, *J* = 6,5; 1,3 Hz; 1,2 Hz; 1H); 4,39 (tt, J=6,4 Hz; 0,9 Hz; 0,7 Hz; 2H), 2.52 – 2.48 (m, 2H), 1,41 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Os sinais que sofrerão alteração na realização das etapas de rearranjo são aqueles correspondentes aos hidrogênios 3 e 6, isto é, os sinais: triplo duplo tripleto em 6,87 ppm e o quarteto de quartetos em 4,61 ppm, respectivamente.

Rearranjo de Hurd-Claisen sobre o aduto de MBH



Esquema 23.Rearranjo de Hurd-Claisen sobre o aduto de MBH **9** e os produtos esperados.

De posse do álcool alílico **9**, o rearranjo de Hurd-Claisen foi realizado. Além dos aldeídos **(±)-*E*-11** e **(±)-*Z*-11**, havia a possibilidade de formação do **Acetal-11** (esquema 24). Para diferenciar entre os aldeídos e os cetais na cromatografia em camada delgada (CCD) das frações obtidas após a coluna cromotográfica, a placa de CCD foi revelada com solução de 2,4-dinitro-fenil-hidrazina (DNPH), substância que reage seletivamente com aldeídos, como pode ser observado para fração 3 (F3 na figura 6).

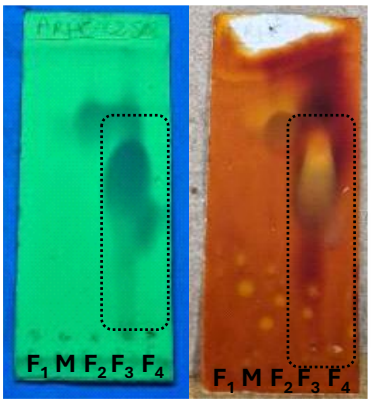


Figura 6.CCD do Rearranjo de Hurd-Claisen analisada com luz ultravioleta e revelado com DNPH.

A confirmação da formação dos isômeros **(±)-*E*-11** e **(±)-*Z*-11** foi feita pela análise de RMN de ^{1}H do bruto reacional (Figura 7) de sinais diagnósticos já descritos, principalmente do hidrogênio vinílico vizinho à carbonila. Devido ao efeito de anisotropia magnética oriundo da carbonila, os hidrogênios vinílicos 6 e 6' são desblindados de maneira diferente nos produtos **(±)-*E*-11** e **(±)-*Z*-11**, respectivamente. Para o isômero *E,* o hidrogênio 6 está numa região mais próxima do plano da carbonila e sofre influência do campo externo aplicado e do campo anisotrópico, portanto, possuirá deslocamento químico em regiões de campo mais baixo quando comparado com seu isômero *Z*, que, por sua vez, apresenta seu hidrogênio vinílico 6' mais afastado da carbonila e cujo efeito anisotrópico será manifestado com menos intensidade. O mesmo efeito se aplica aos hidrogênios das metilas 7 e 7'. Para o isômero *Z*,

o sinal atribuído à metila 7’ estará em deslocamentos de campo mais baixo quando comparado ao sinal da metila do isômero *E*.

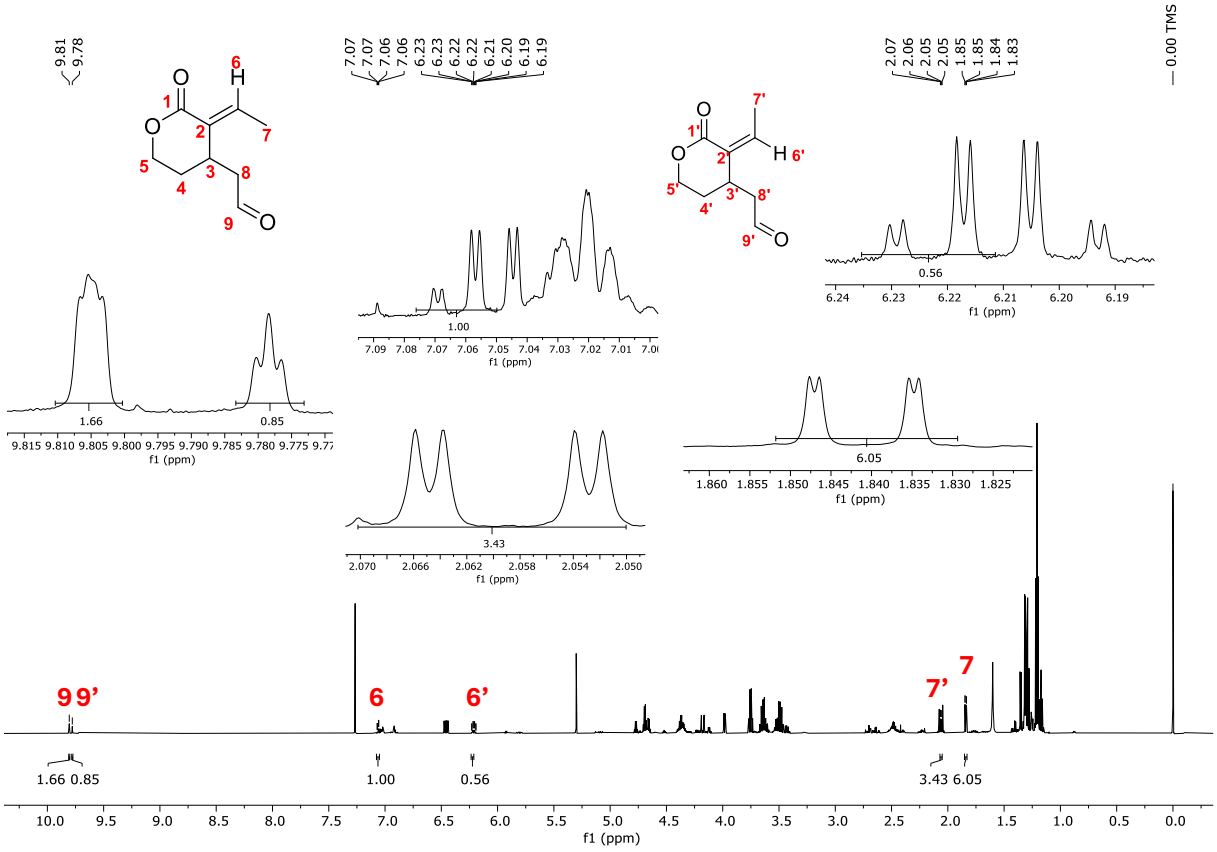


Figura 7.Espectro de RMN de ^{1}H para o bruto da reação de Hurd-Claisen.

Os sinais específicos para os isômeros *E* e *Z* são destacados na figura acima e descritos a seguir:

(i) ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 9,81 – 9,80 (t, 2H); 9,78 (t, *J* = 1,1 Hz; 1H); 7,06 (qd, *J* = 7,4; 1,6 Hz; 1H); 6,22 (dd, *J* = 7,2; 1,5 Hz; 1H); 2,07-2,05 (dd, *J*= 7.2 Hz; 1,3 Hz; 3H); 1,84 (dd, *J* = 7.4, 0.8 Hz, 6H).

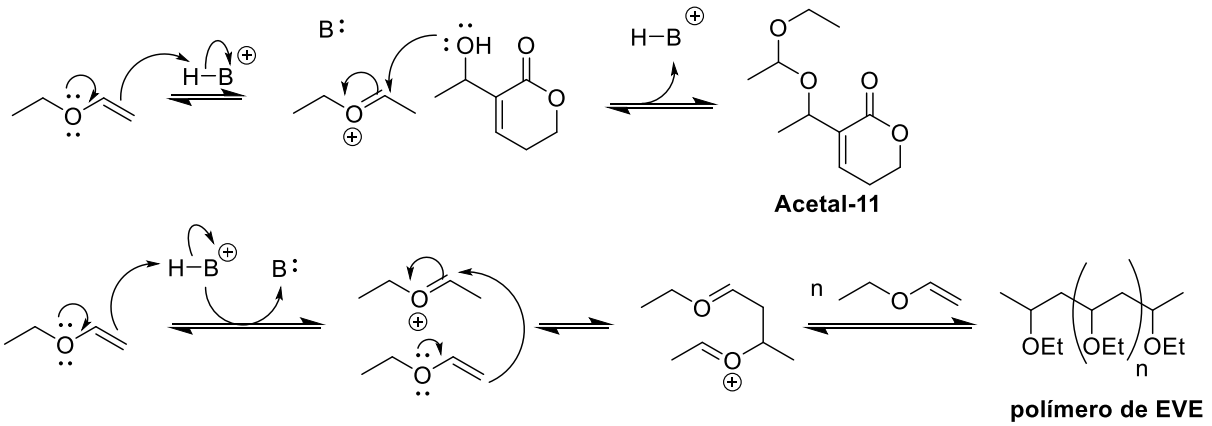
Ao analisar o espectro da Figura 7, foi possível determinar os valores das integrais relativas para os hidrogênios 6 e 6’, o que permitiu calcular a razão *E:Z* da reação realizada por meio da equação 1:

$$E{:}Z = \frac{1{,}00}{0{,}56} = 1{,}81 \qquad (1)$$

Dessa maneira, é visto uma diastereoseletividade na preferência de formação do isômero *E* em detrimento do isômero *Z* em uma razão de aproximadamente 2,0:1,0.

Também, por meio da análise do espectro apresentado na figura 7, foi possível verificar que o rearranjo ocorreu com elevada quimiosseletividade em favor formação dos isômeros **(±)-*E*-11** e **(±)-*Z*-11** desejados, contudo com a observação de sinais atribuídos à formação de

polímeros de éter etilvinílico (EVE), bem como a formação de **Acetais-11**. Uma proposta de mecanismo para a formação desses produtos indesejados está apresentada no esquema 26.



Esquema 24. Mecanismos sugeridos de formação do **Acetal-11** e da polimerização do EVE.

Uma evidência para formação do **Acetal-11** ou do polímero de EVE é a presença, no espectro de RMN de ^{1}H (figura 8), de quartetos com deslocamento entre 3 e 4 ppm, referentes aos hidrogênio ligados ao carbono vizinho ao oxigênio, bem como a presença de tripletos ou dupletos entre 1-2 ppm, representando as metilas terminais, como evidenciado no trabalho de Sobral em sua tese [28]. Este fato é observado no espectro do bruto da reação.

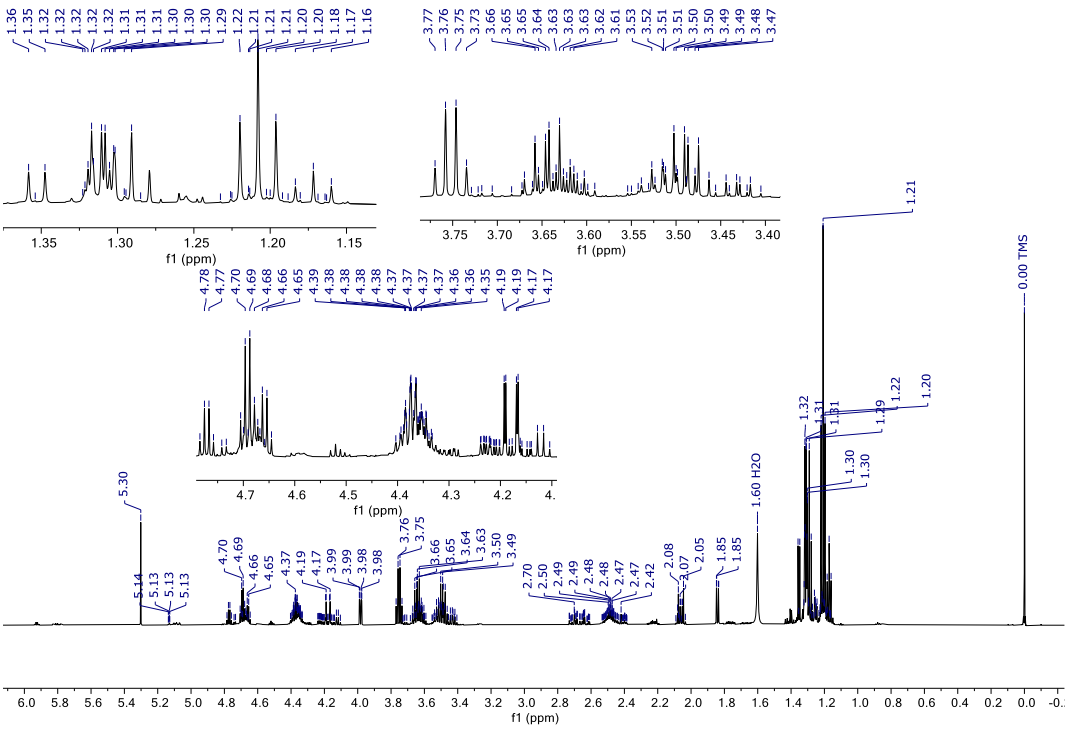


Figura 8. Espectro de RMN de ^{1}H do bruto reacional com ênfase nas regiões entre 1-2 ppm e 3-4 ppm.

Para esta reação, a conversão do álcool alílico **9** e formação dos produtos também foi acompanhada por meio de cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massa (GC-

MS) (Figura 9). No método utilizado, o aduto **9** apresentou-se no tempo de retenção de 10,55 minutos, com a detecção do íon de *m*/*z* 141, correspondente ao $[M\text{-}H]^+$ (Figura 10).

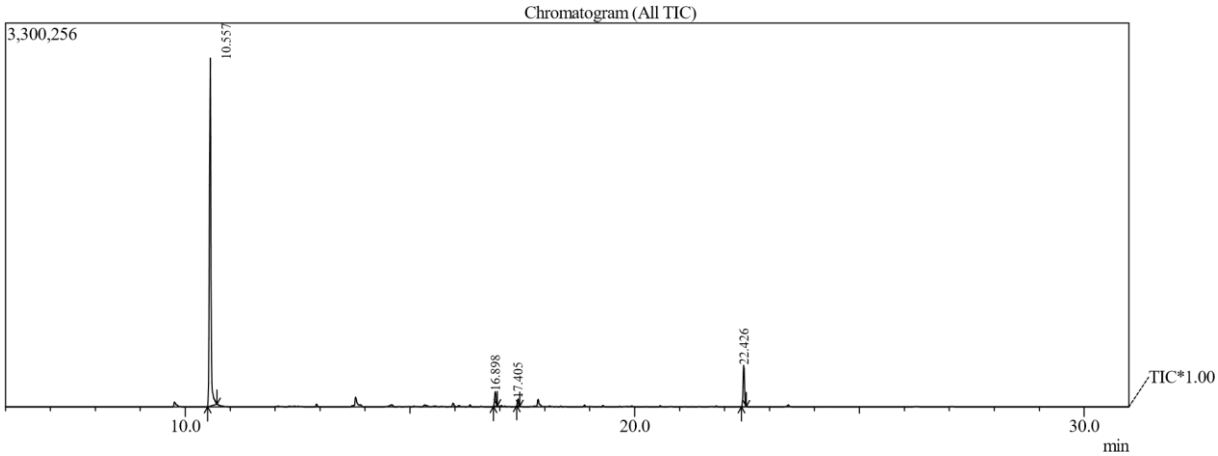


Figura 9.Cromatograma total para o álcool alílico 9.

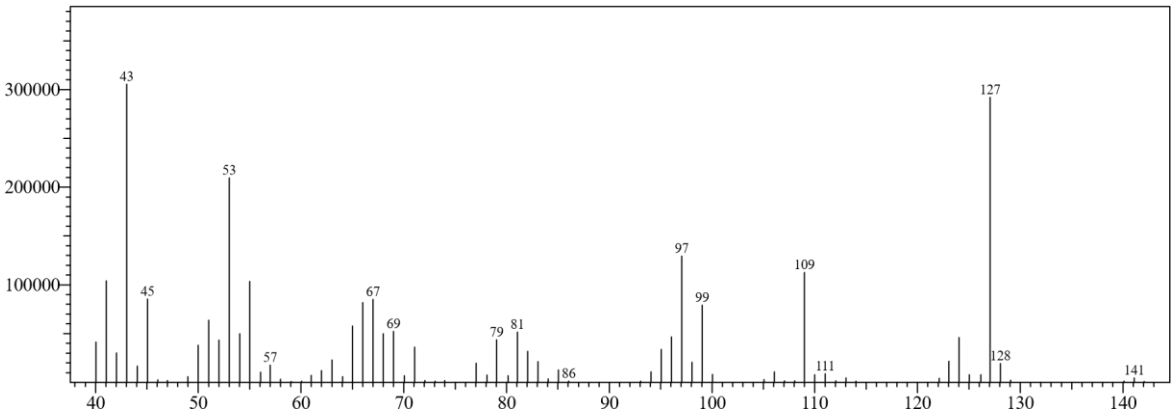


Figura 10. Espectro de massa para o pico com tempo de retenção de 10,55 minutos.

Com base no valor obtido de tempo de retenção para o reagente de partida **9**, após 30 h de reação, uma amostra do meio reacional foi coletada e submetida ao mesmo método para análise de GC-MS (Figura 11).

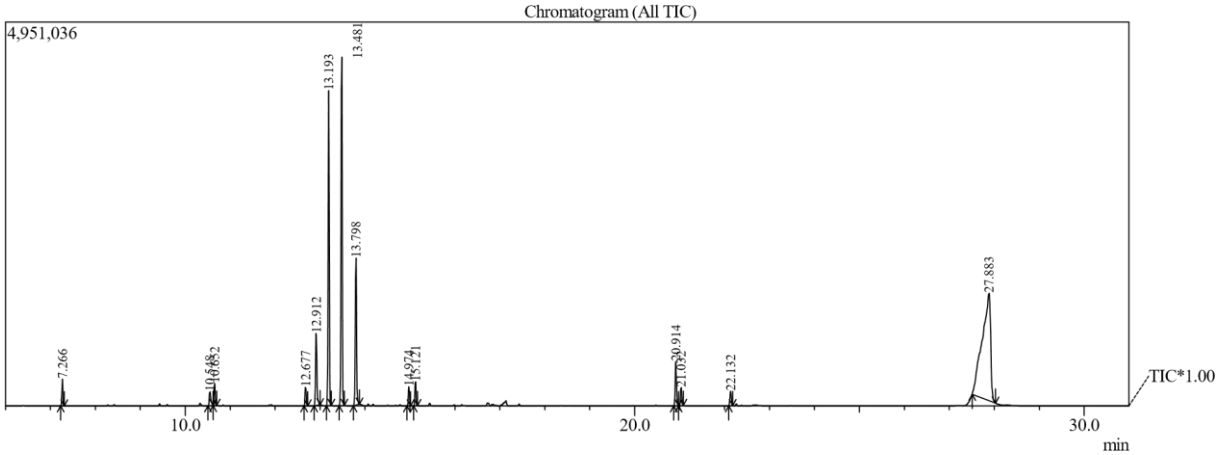


Figura 11. Cromatograma total para o bruto da reação de Hurd-Claisen após 30 horas.

A partir da análise do cromatograma apresentado na Figura 11, observa-se elevada conversão do álcool de partida (cerca de 99%). Entretanto, com baixa seletividade, haja vista a formação de vários picos com diferentes tempos de retenção e baixa formação dos produtos desejados (os quais foram identificados em análises posteriores).

A partir da cromatografia em coluna do bruto da reação, as diferentes frações coletadas foram analisadas por GC-MS seguindo o mesmo método empregado anteriormente para comparação (Figura 19).

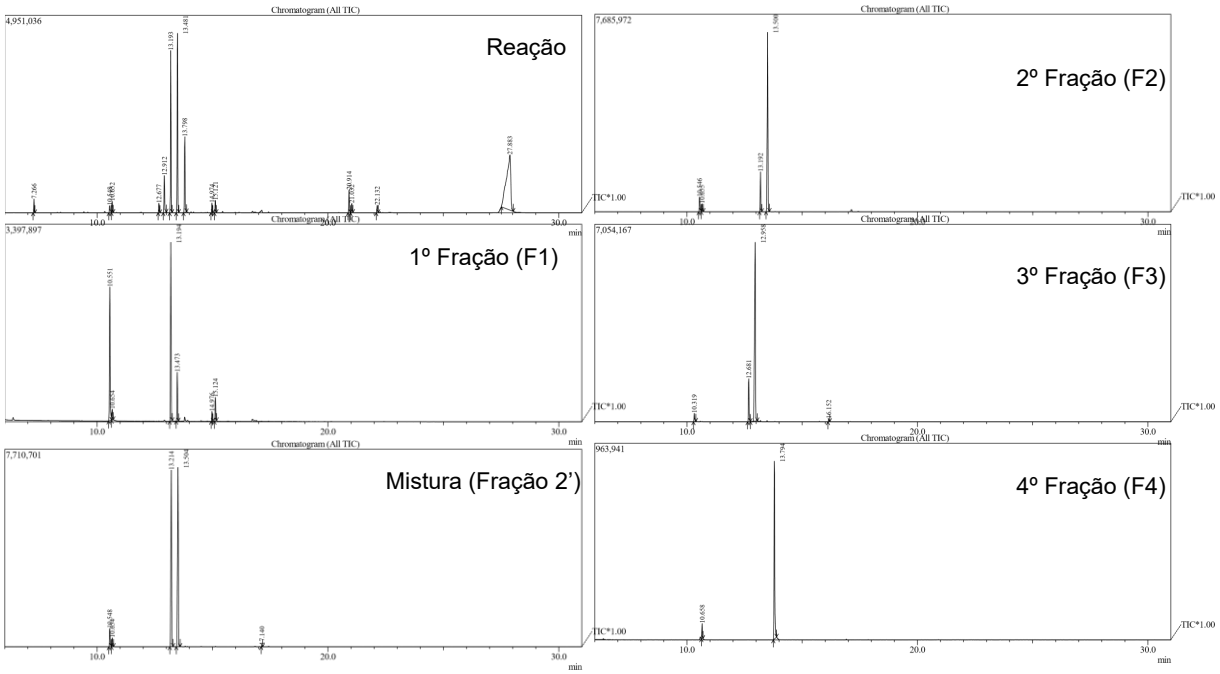


Figura 12. Cromatogramas totais para as diferentes frações coletadas da reação de Hurd-Claisen.

Devido a reação do revelador 2,4-DNPH com a fração 3 indicada pela CCD, como mostrado na figura 6, e relativa pureza do sinal mais intenso presente na fração 3 (correspondendo a cerca de 81% de pureza em relação aos sinais marcados), essa amostra foi então caracterizada inicialmente por RMN de ^{1}H utilizando o equipamento de 60 MHz (Figura 13).

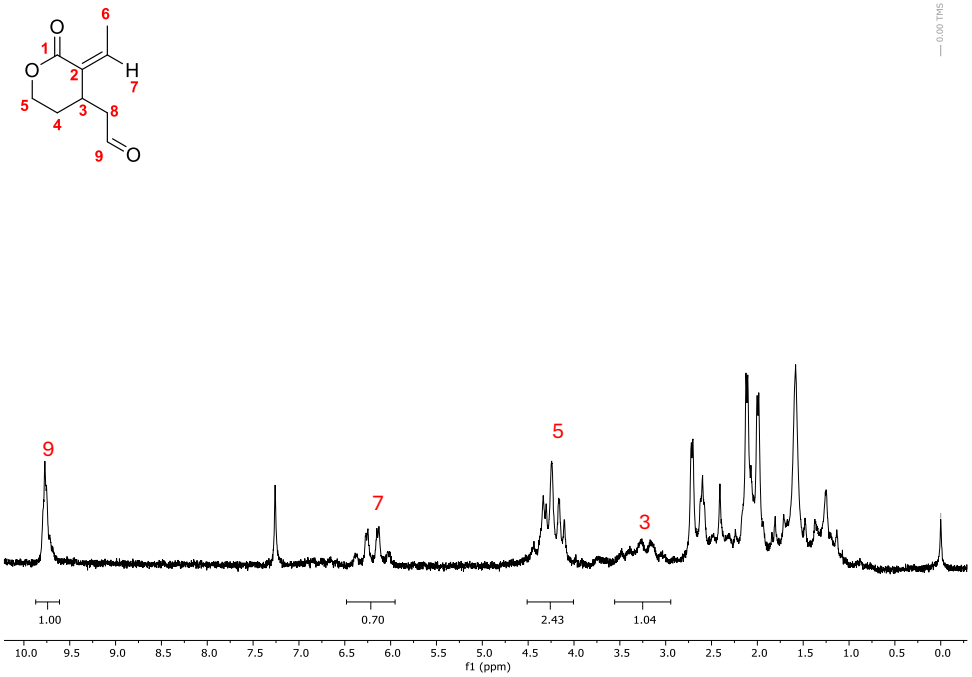


Figura 13. Espectro de RMN de ^{1}H para a fração 3 (correspondente ao isômero Z).

Os principais sinais marcados na figura estão descritos a seguir:

(i) ^{1}H NMR (60 MHz, CDCl3) δ: 9,77 (s, 1H), 6,20 (qd, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,51 – 4,01 (m, 2H), 3,27 (s, 1H).

Vale ressaltar que, devido ao baixo valor de massa da amostra e ao baixo tempo de aquisição durante aquisição do espectro, o valor da razão sinal-ruído foi baixo de forma a prejudicar a determinação da multiplicidade e resolução de alguns hidrogênios da amostra para o espectrômetro de Ressonância Magética de 60 MHz. Entretanto, é possível visualizar os principais sinais da molécula presentes, isto é, o hidrogênio vinílico 7, o hidrogênio 3 ligado ao centro quiral e o hidrogênio 9 do grupo aldeído.

Dessa forma, identifica-se no cromatograma da fração F3 que o principal pico, com tempo de retenção de 12,9 minutos para o método empregado, corresponde ao isômero *Z* (Figura 14).

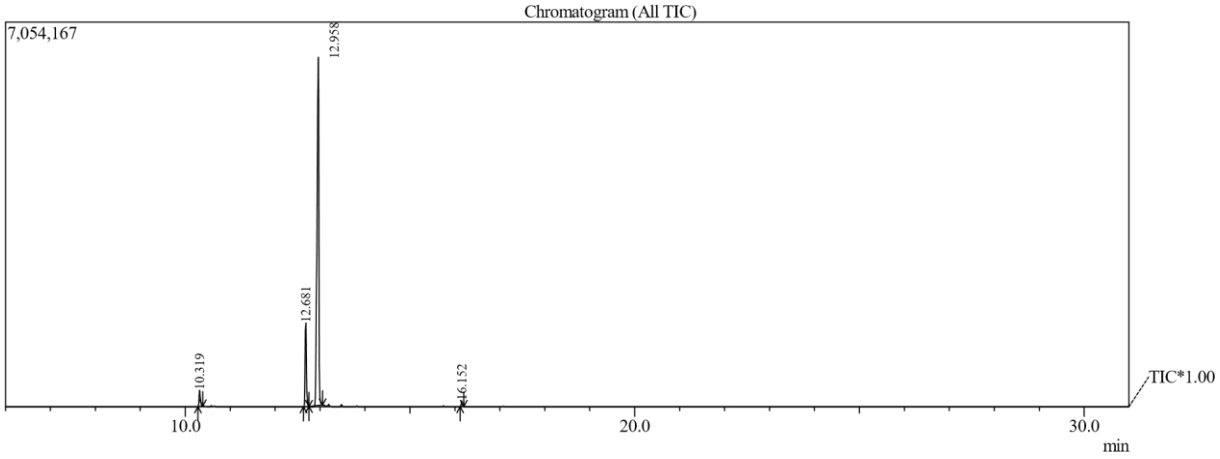


Figura 14. Cromatograma total para fração 3, no qual o pico em 12,9 minutos corresponde ao isômero *Z*.

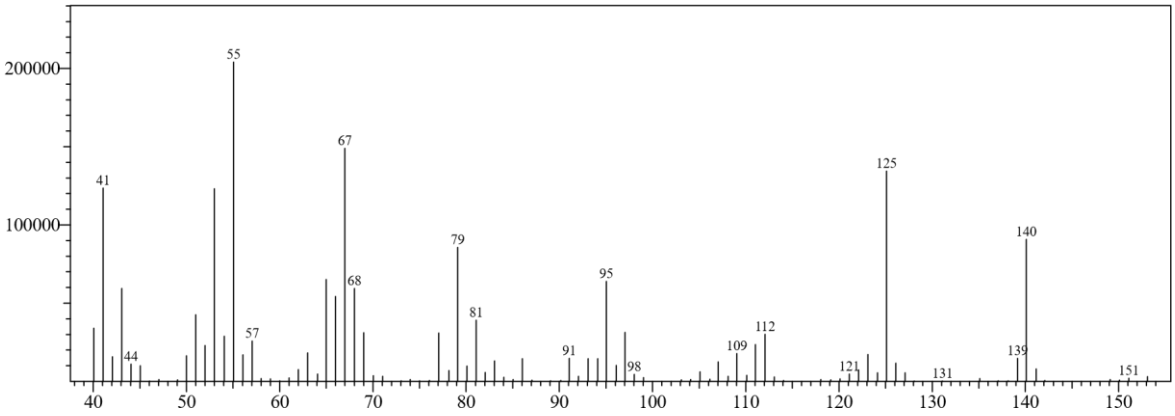


Figura 15. Espectro de massas para o pico com tempo de retenção de 12,9 minutos.

Partindo-se da noção de que, sendo isômeros, devem possuir mesmo ou semelhante padrão de fragmentação indicado pelo detector é, então, procurado um sinal cromatográfico que apresente este mesmo padrão. Desta maneira, foi visto um padrão semelhante ao se analisar a fração F4, com um pico com tempo de retenção de 13,7 minutos (Figura 16 e 17).

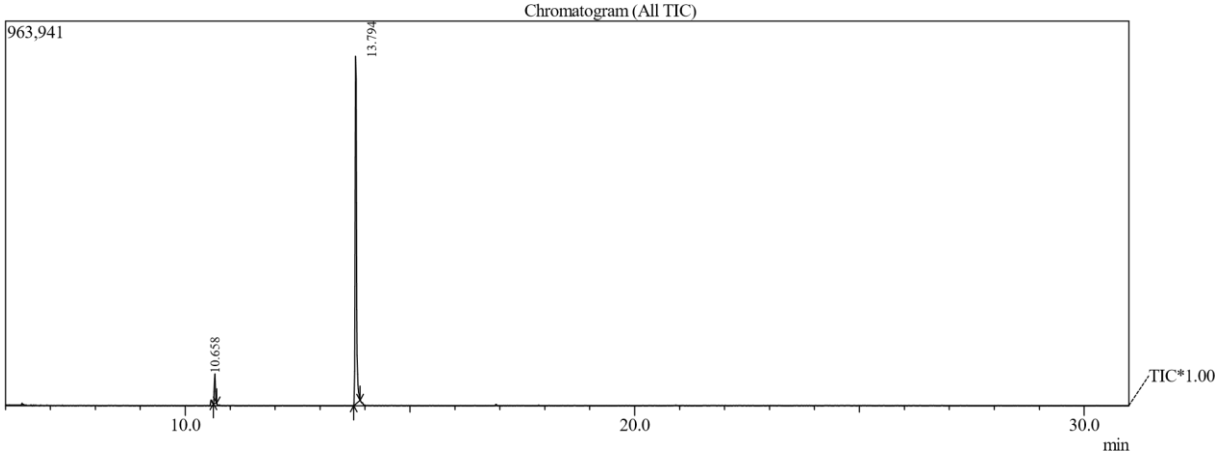


Figura 16. Cromatograma total para fração 4 no qual o pico em 13,7 minutos.

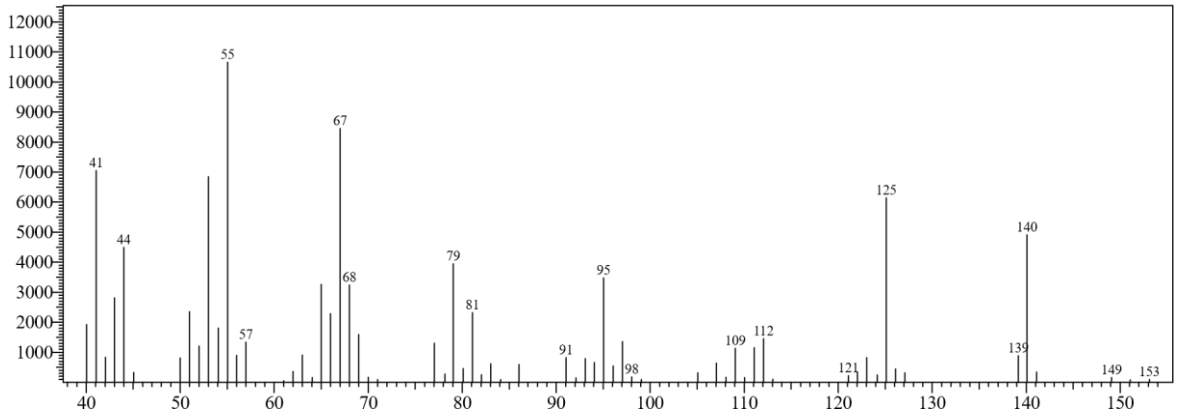


Figura 17. Espectro de massas para o pico com tempo de retenção de 13,7 minutos.

Desta maneira, a razão entre a áreas desses sinais (em 12,9 e 13,7 minutos) do cromatograma do bruto apresentado na Figura 18 foi calculada, revelando uma proporção de 1,9:1,0 entre os sinais, valor próximo a 1,8:1,0 obtido a partir do espectro de RMN de ^{1}H do bruto da reação de rearranjo de Hurd-Claisen do aduto **9**. Portanto, infere-se que o sinal em 13,7 minutos corresponde ao isômero *E*, porém, para este experimento, não foi possível recuperar a massa deste isômero pela realização da coluna cromatográfica.

Da mesma maneira, os sinais com tempo de retenção 13,1 e 13,4 minutos foram atribuídos aos diastereoisômeros do **Acetal-11**, pois apresentaram padrões de fragmentação semelhantes e os íons com m/z 199 e 169, atribuídos a $[M\text{-}EtO]^{+}$ e $[M\text{-}Me]^{+}$, respectivamente, e o pico base m/z 125 atribuído ao cátion alílico formado pela perda do grupo alcoóxi do éter alílico. (Figura 18 e 19 e Esquema 26).

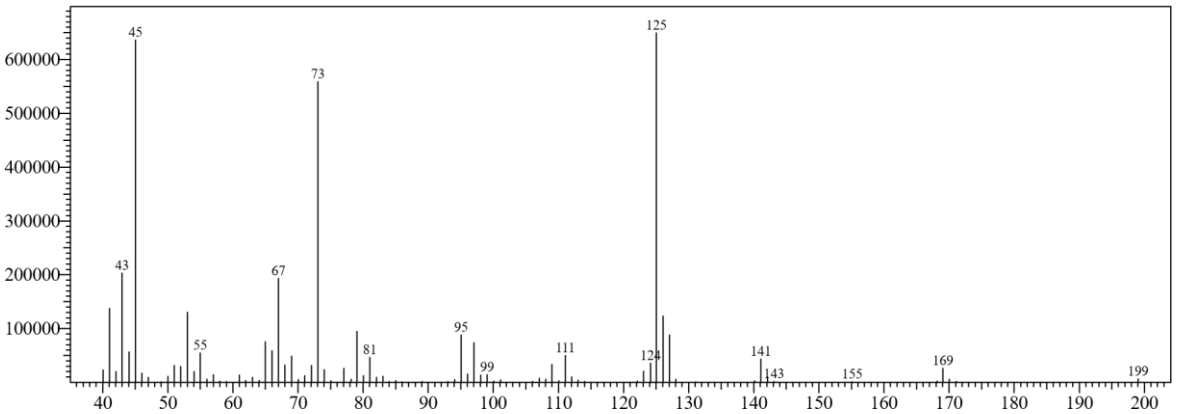


Figura 18.Espectro de massas para o sinal com tempo de eluição 13,1 minutos.

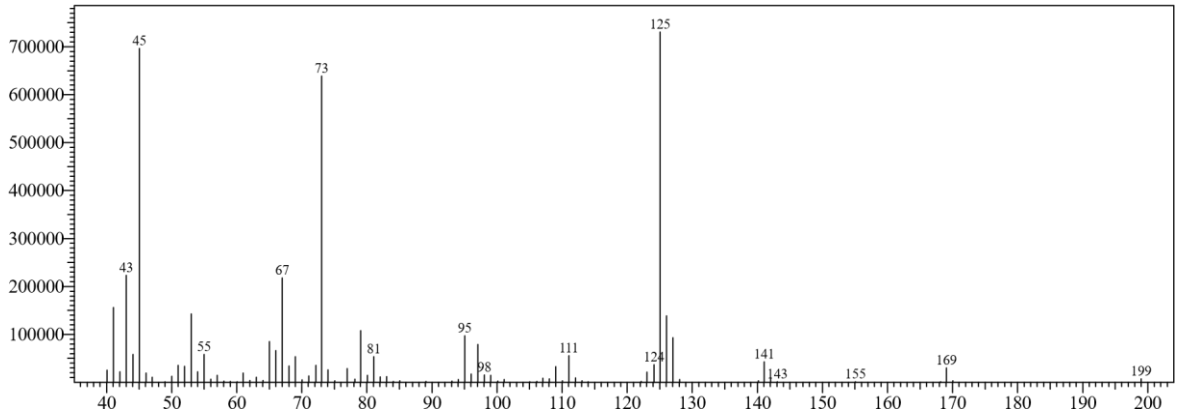
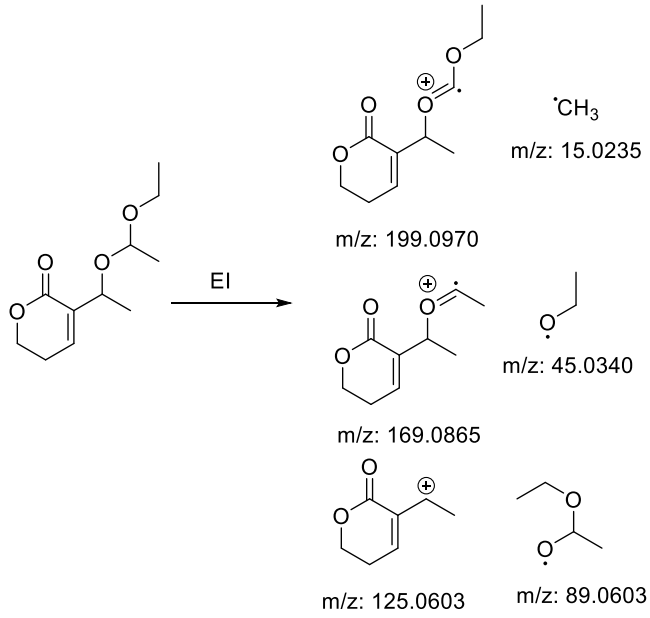


Figura 19. Espectro de massas para o sinal com tempo de eluição 13,4 minutos.



Esquema 25. Possíveis fragmentações que o acetal **11** pode apresentar.

Estudo da seletividade da reação de Hurd-Claisen sobre o aduto de MBH

No intuito de melhorar a seletividade da reação em favor dos produtos de rearranjo **(±)-*E*-11** e **(±)-*Z*-11**, foi realizada uma nova reação, seguindo o mesmo procedimento experimental descrito, porém retirando-se alíquotas em diferentes tempos reacionais para o acompanhamento da formação dos produtos desejados. As alíquotas foram então submetidas a análise por GC-MS para verificar a porcentagem de conversão do aduto **9** e a formação dos sinais com tempos de retenção em 12,9 e 13,7 minutos para os isômeros **(±)-*E*-11** e **(±)-*Z*-11**, a fim de se determinar a seletividade da reação em diferentes tempos reacionais.

Com os dados obtidos, foi possível registrar um gráfico da variação da conversão do aduto **9** em função do tempo, para os momentos 0,5 hora, 1,5 hora, 3,5 horas e 7,5 horas. Analisando-se o gráfico 1, infere-se que a conversão atinge um valor máximo de 64 % com

7,5 horas de reação. A análise do cromatograma deste momento da reação permite calcular uma seletividade de 88 %. Dessa maneira, o rendimento combinado dos aldeídos **(±)-*E*-11** e **(±)-*Z*-11** fica limitado ao valor máximo de 56 %, relativamente próximo aos 44 % obtidos.

$$Rendimento = conversão * \ seletividade = 0{,}64 * 0{,}88 = 56\% \qquad (2)$$

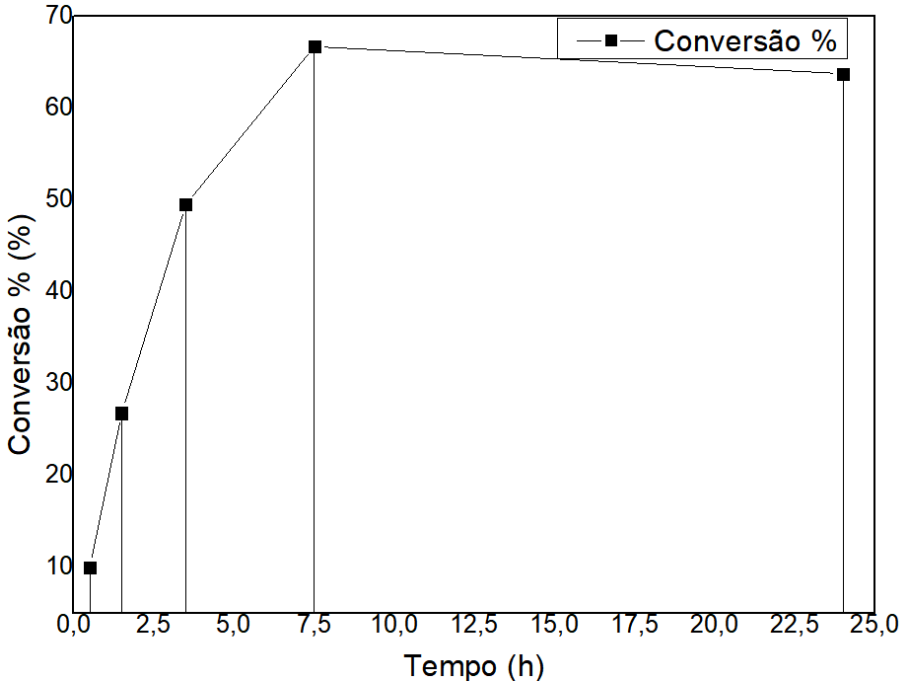


Gráfico 1. Conversão do álcool alílico pelo tempo de reação.

Ao realizar a coluna desta reação, foi possível separar e identificar as frações correspondentes aos isômeros **(±)-*E*-11** e **(±)-*Z*-11** (que apresentavam os tempos de retenção inicialmente indicados como 13,7 e 12,9 minutos, respectivamente). A identificação do isômero *E* foi realizada, constatando que apresentava tempo de retenção 13,7 minutos (Figura 27) e ao analisar o espectro de RMN de ^{1}H para o composto purificado (Figura 21).

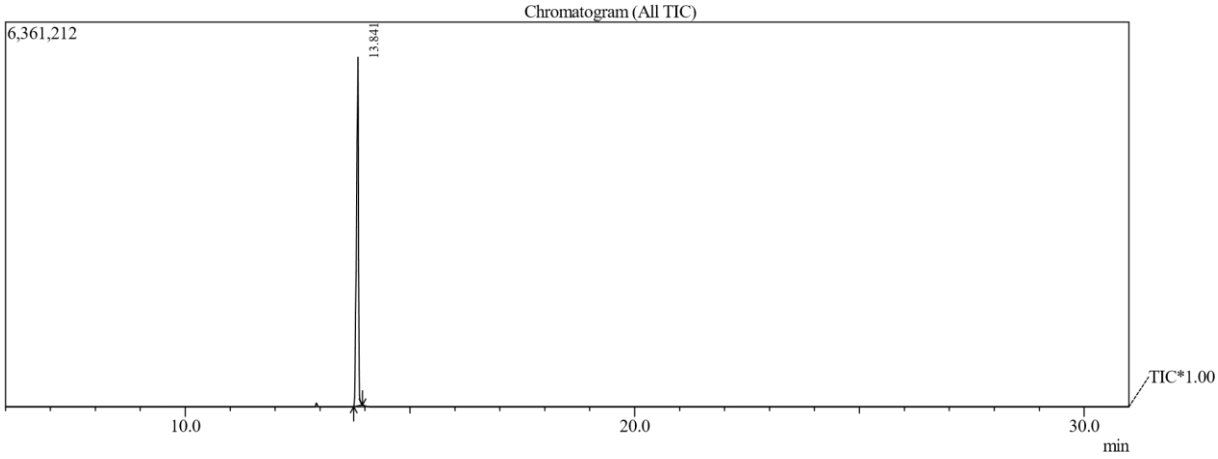


Figura 20. Cromatograma total para o isômero *E*.

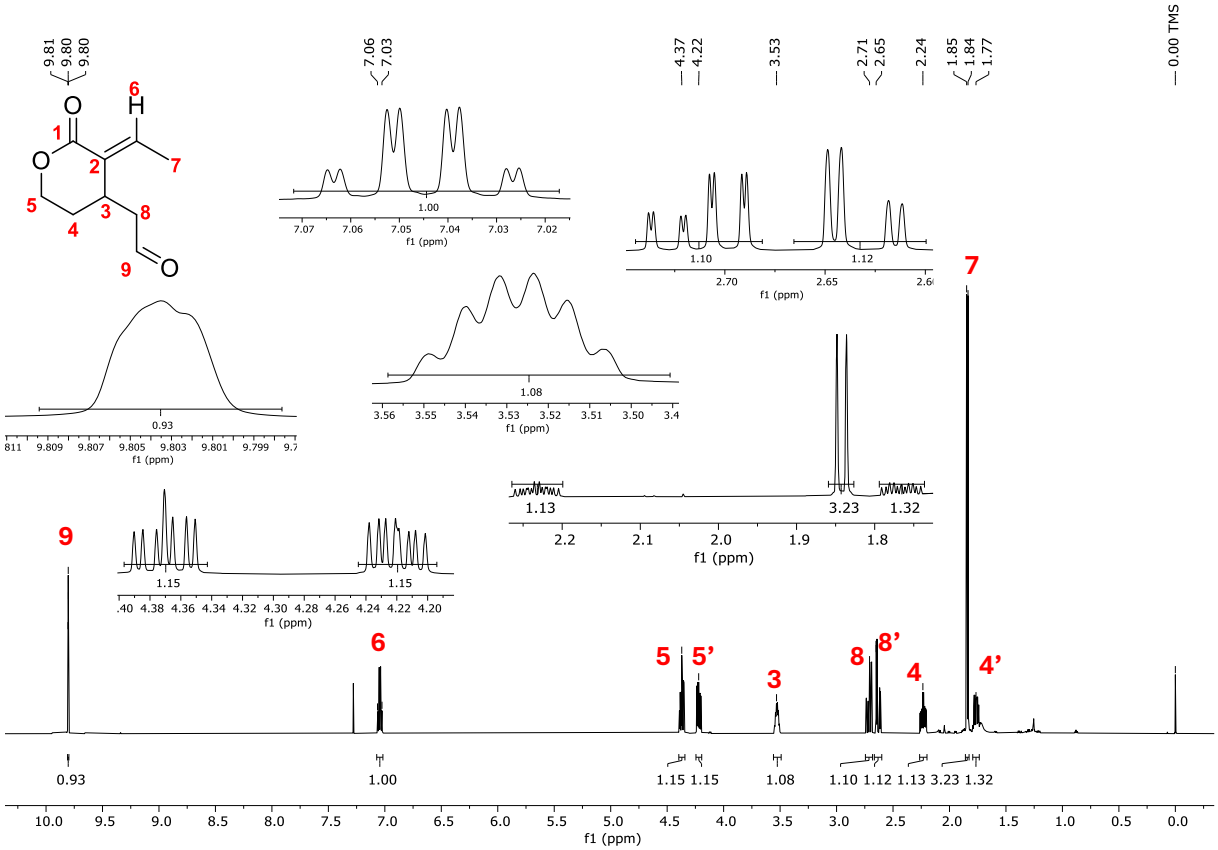


Figura 21. Espectro de RMN de ^{1}H para o isômero *E*.

Os principais sinais marcados na figura estão descritos a seguir:

(i)^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 9,80 (dd, *J* = 1,5; 0,8 Hz; 1H), 7.04 (qd, *J* = 7,4; 1.6 Hz; 1H); 4,37 (dddd, *J* = 11,5; 8,7; 3,4; 0,5 Hz; 1H), 4,22 (dddd, *J* = 11,6; 6,4; 3,8; 0,6 Hz; 1H), 3,56 – 3,50 (m, 1H); 2,75 – 2,68 (m, 1H); 2,66 – 2,61 (m, 1H); 2,23 (dddd, *J* = 14,8; 8,7; 6,2; 3,8 Hz; 1H); 1,84 (dd, *J* = 7,3; 0,8 Hz; 3H); 1,81 – 1,72 (m, 2H).

Um dos principais sinais que indicam a formação desse composto, é a presença do quarteto de dupleto em 7,04 ppm atribuído ao hidrogênio 6, o qual está em campo mais baixo,

quando comparado ao sinal atribuído à metila do isômero *Z*. Vale ressaltar que a presença de um carbono quiral faz com que os hidrogênios metilênicos 8 e 4 sejam diastereotópicos. Os hidrogênios 5 também não são quimicamente equivalentes, como evidenciado pela observação de dois sinais integrando para um hidrogênio. Esta observação pode ser atribuída à baixa liberdade conformacional imposta pelo sistema cíclico, capaz de garantir ambiente químico diferente para hidrogênios ligados a um mesmo carbono.

Da mesma maneira, a identificação do isômero *Z* foi feita com base no valor de seu tempo de retenção de 12,9 minutos e pela análise do espectro de RMN de ^{1}H (Figura 22).

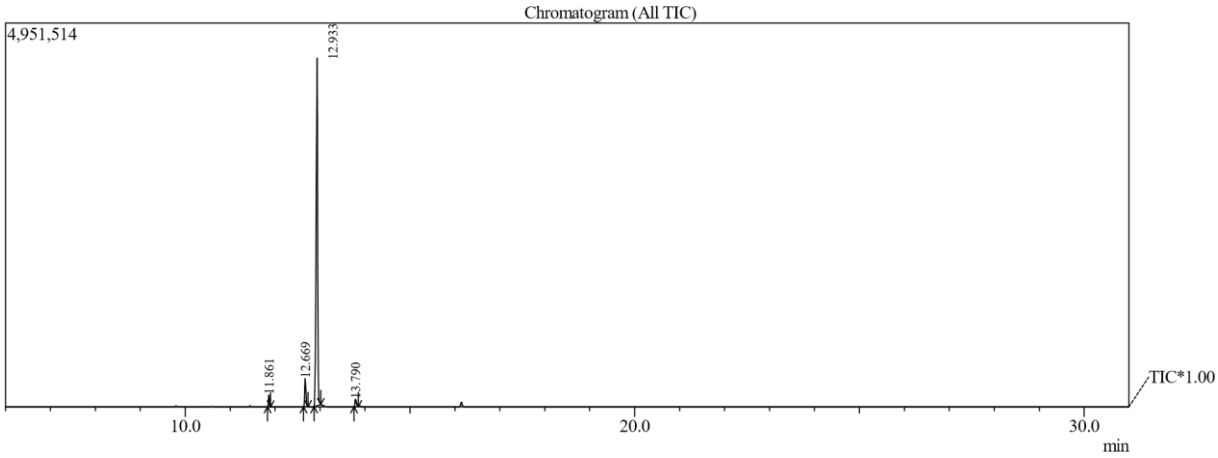


Figura 22.Cromatograma total para o isômero Z

.

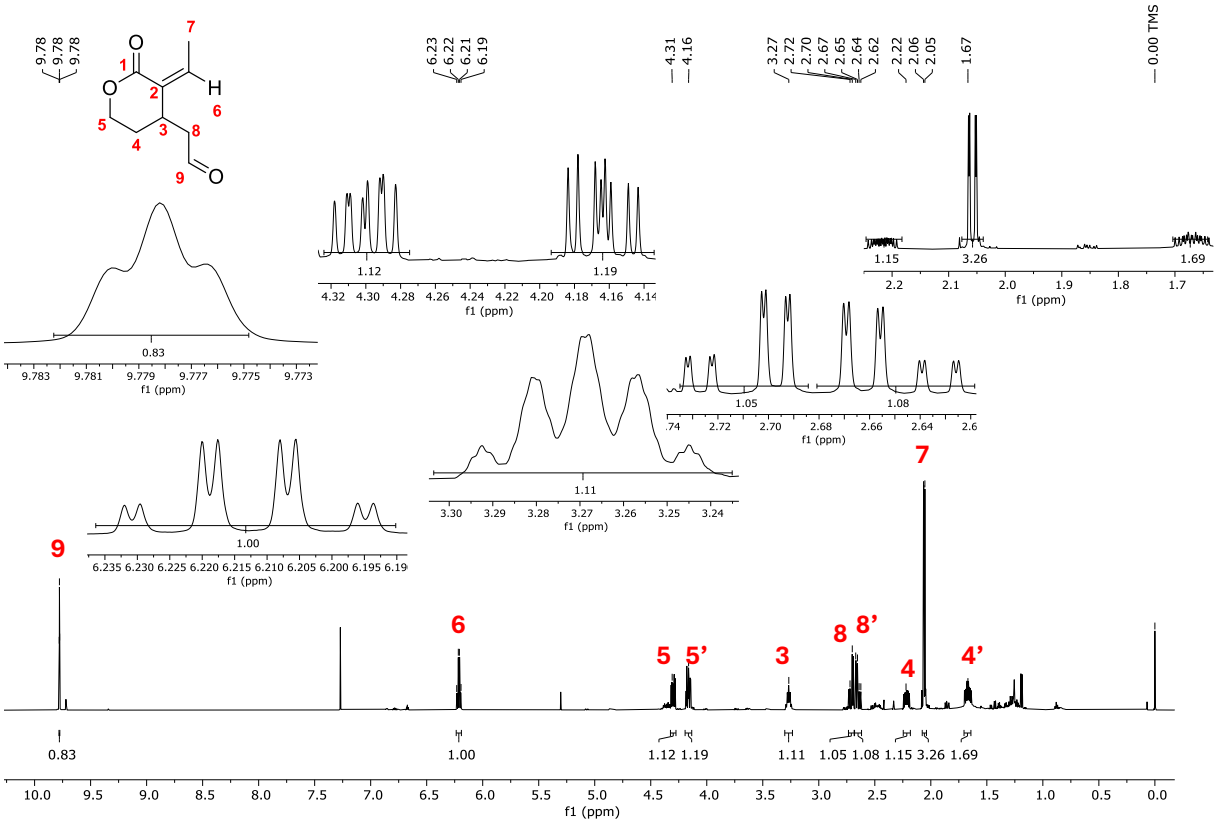


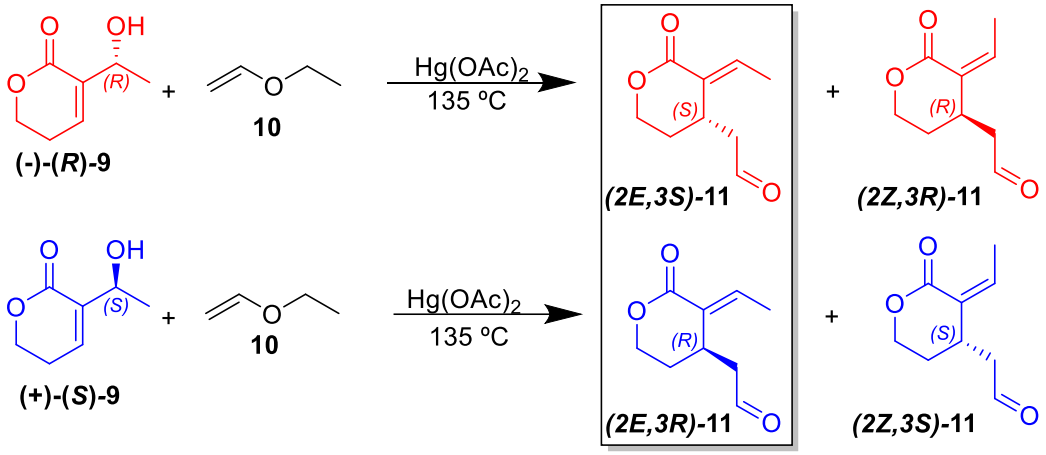
Figura 23. Espectro de RMN de ^{1}H para isômero *Z*.

Os principais sinais marcados na figura estão descritos a seguir:

(i) ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 9,78 (t, *J* = 1,2 Hz; 1H); 6,21 (qd, *J* = 7,2; 1,5 Hz; 1H); 4,30 (ddd, *J* = 11,4; 5,5; 4,2 Hz; 1H); 4,16 (ddd, *J* = 11,4; 9,4; 3,4 Hz; 1H); 3,27 (dtdt, *J* = 8,2; 7,0; 5,7; 1,4 Hz; 1H); 2,71 (ddd, *J* = 18,0; 5,7; 1,0 Hz; 1H); 2,68 – 2,62 (m, 1H); 2,22 (dddd, *J* = 14,3; 7,0; 5,5; 3,4 Hz; 1H); 2,06 (dd, *J* = 7,2; 1,3 Hz; 3H); 1,67 (dddd, *J* = 14,3; 9,4; 7,8; 4,2 Hz; H).

De maneira análoga, o sinal do hidrogênio vinílico 6 agora está deslocado para regiões de campo mais alto (6,21 ppm), pois nesta disposição está mais afastado da ligação dupla e apresenta uma atenuação do efeito anisotópico quando comparado com seu isômero *E.* Dessa forma, os hidrogênios das metilas estão mais próximas do campo elétrico gerado pela movimentação dos elétrons pi da ligação dupla e assim o efeito anisotropia magnética promovida pela carbonila é mais pronunciado e, logo, estão em uma região de campo mais baixo (2,06 ppm, enquanto para o isômero *E* o δ = 1,84 ppm).

Uma vez estabelecidas as condições de rearranjo de Hurd-Claisen para o aduto racêmico **9**, o mesmo procedimento foi aplicado para o álcool alílico ***(+)*-S-9 e *(-)*-R-9**, gentilmente cedidos pelo estudante de doutorado Adolfo Carlos Barros de Souza, que as obteve por hidrólise enzimática promovida por CalB.



Esquema 26. Rearranjo de Hurd-Claisen para os álcoois alílicos (-)-(*R*)-9 e (+)-(*S*)-9.

A razão enantiomérica de cada álcool foi medida através de experimentos utilizando cromatografia gasosa quiral com detector do tipo FID. A razão enantiomérica observada foi de: 95% e 99 %, para os álcoois **(+)-(*S*)-9** e **(-)-(*R*)-9**, respectivamente.

Reação de rearranjo de Hurd-Claisen do álcool **(+)-(*S*)-9** levou à formação dos produtos diastereoisoméricos **(*2E*,3*R*)-11** e **(2*Z*,3*S*)-11** numa proporção 2:1 em favor do isômero *E*, determinada por GC-MS. Os produtos **(*2E*,3*R*)-11** foi purificado por cromatografia em coluna, caracterizado espectroscopicamente (Figura 24) e apresentou $[\alpha]^{25}$ = +76,9° (c = 1.0, $CHCl_3$). O mesmo foi feito para o isômero **(2*Z*,3*S*)-11**, que apresentou $[\alpha]^{25}$ = -62.5° (c = 1.0, $CHCl_3$).

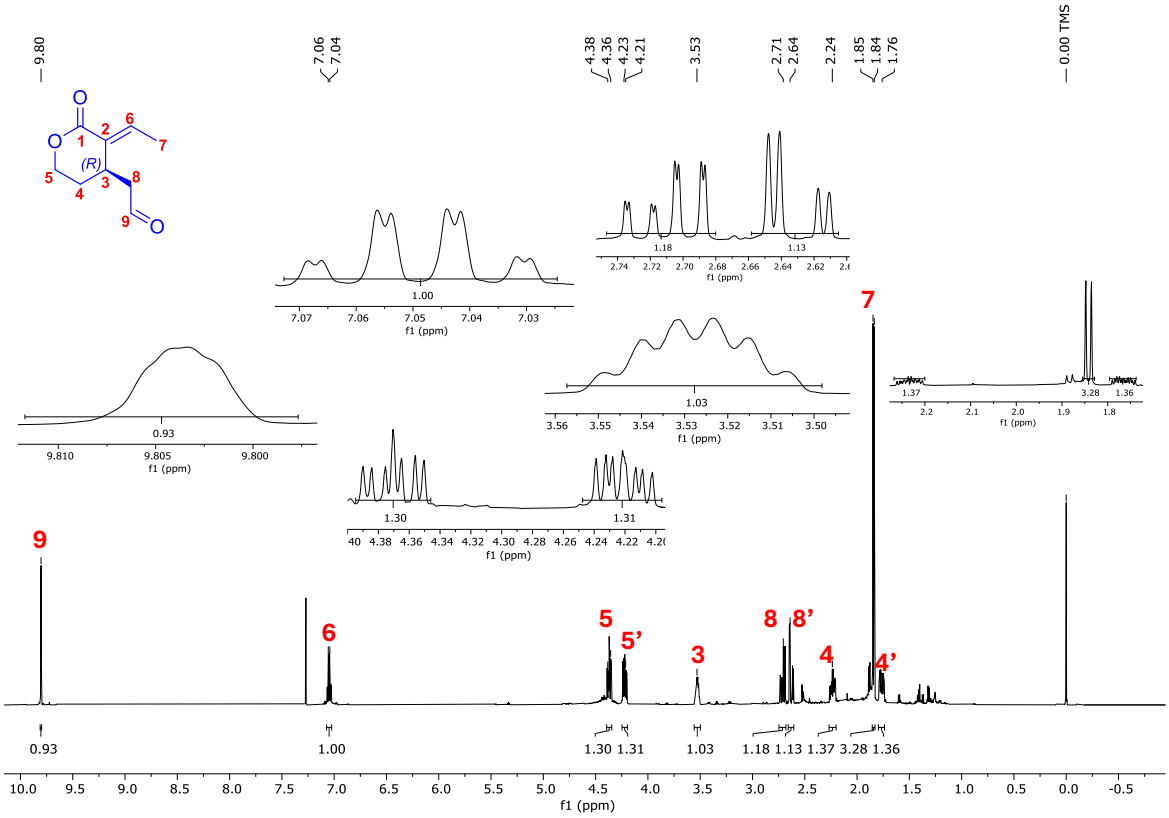


Figura 24.Espectro de RMN de ^{1}H para o **(2*E*,3*R*)-11**

.

Os principais sinais para o aldeído **(*2E*,3*R*)-11** são mostrados na Figura 24 e correspondem em multiplicidade e deslocamento químico aos sinais observados para sua forma racêmica. Isso também se aplica para seu isômero **(*2Z*,3*R*)-11**, em que seu espectro de RMN de ^{1}H é apresentado na Figura 25.

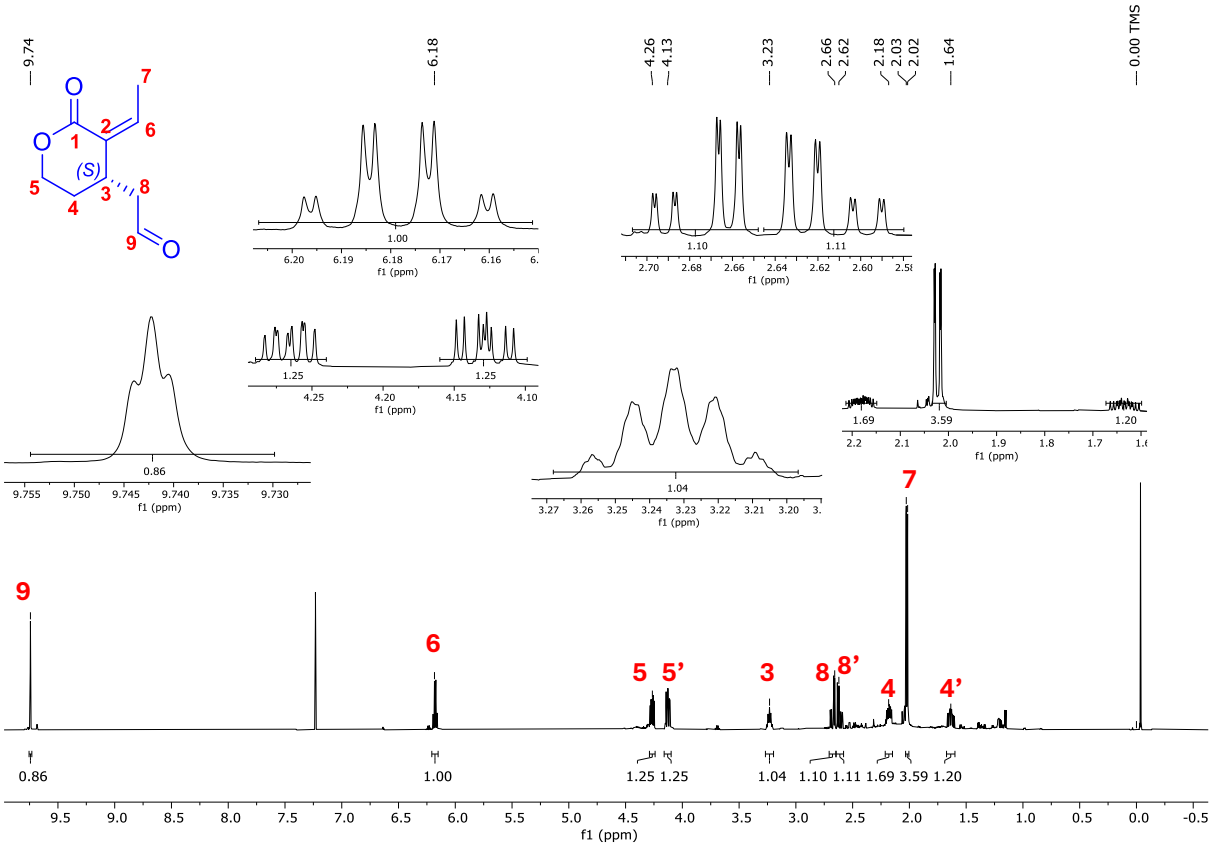


Figura 25. Espectro de RMN de ^{1}H para o **(2Z,3S)-11**.

Da mesma maneira, foi realizado o rearranjo com o enântiomero **(-)-(*R*)-9**, que rendeu os produtos **(2*E*,3*S*)-11** e **(2*Z*,3*R*)-11** numa proporção de 2:1 em favor do isômero *E*. Após purificação e caracterização, foi possível medir a rotação específica para o **(2*Z*,3*R*)-11** de $[\alpha]^{25}$ = +27,4 (c=0,3, $CHCl_3$). Infelizmente, a baixa massa obtida para o isômero **(2*E*,3*S*)-11** não permitiu a realização desta medida.

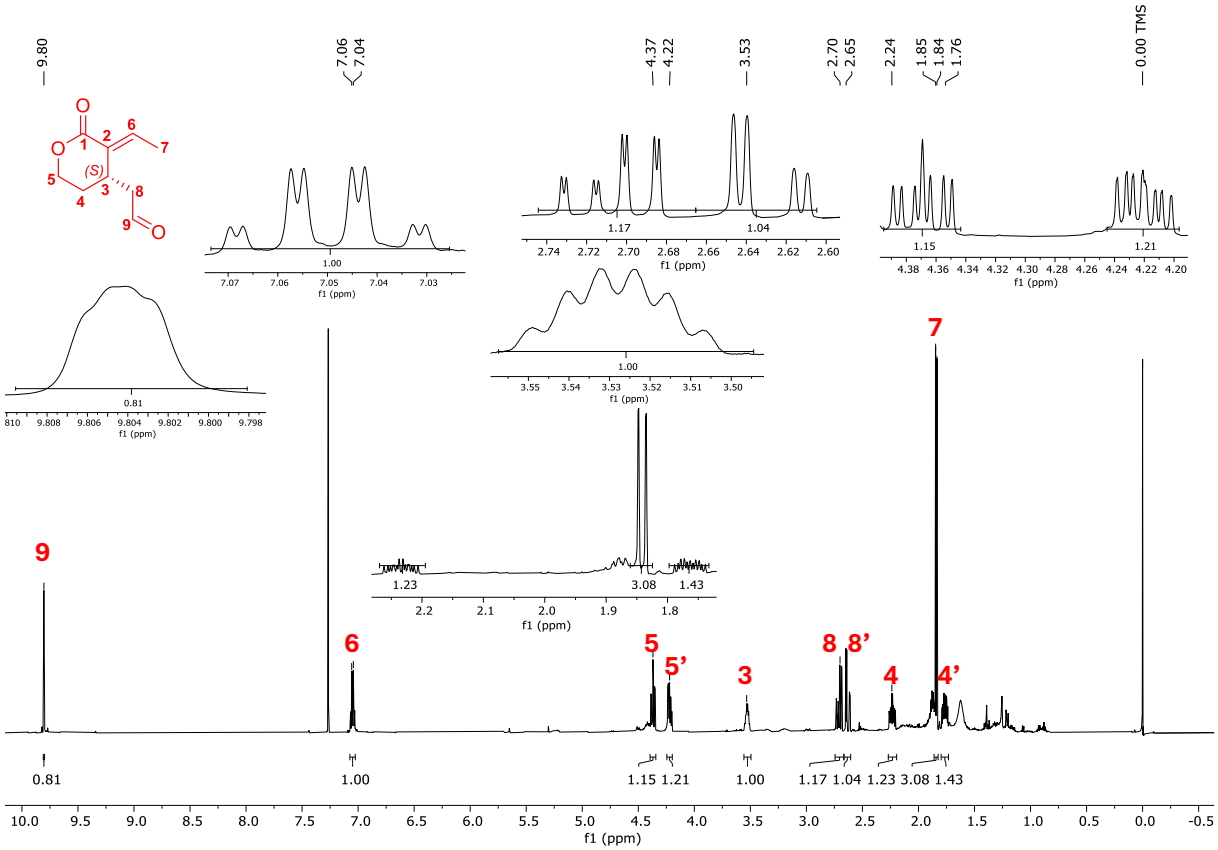


Figura 26. Espectro de RMN de ^{1}H para o (2*E*,3*S*)-11

Os sinais de RMN de ^{1}H para o aldeído **(*2E*,3*S*)-11** são mostrados na Figura e a seguir:

i) **^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ:** δ 9.80 (dd, *J* = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.05 (qd, *J* = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 4.37 (dddd, *J* = 12.1, 8.7, 3.4, 0.5 Hz, 1H), 4.22 (dddd, *J* = 11.6, 6.4, 3.8, 0.6 Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.75 – 2.67 (m, 1H), 2.66 – 2.56 (m, 1H), 2.23 (dddd, *J* = 14.8, 8.7, 6.2, 3.8 Hz, 1H), 1.84 (dd, *J* = 7.4, 0.8 Hz, 3H), 1.76 (dtd, *J* = 14.5, 6.0, 3.4 Hz, 1H).

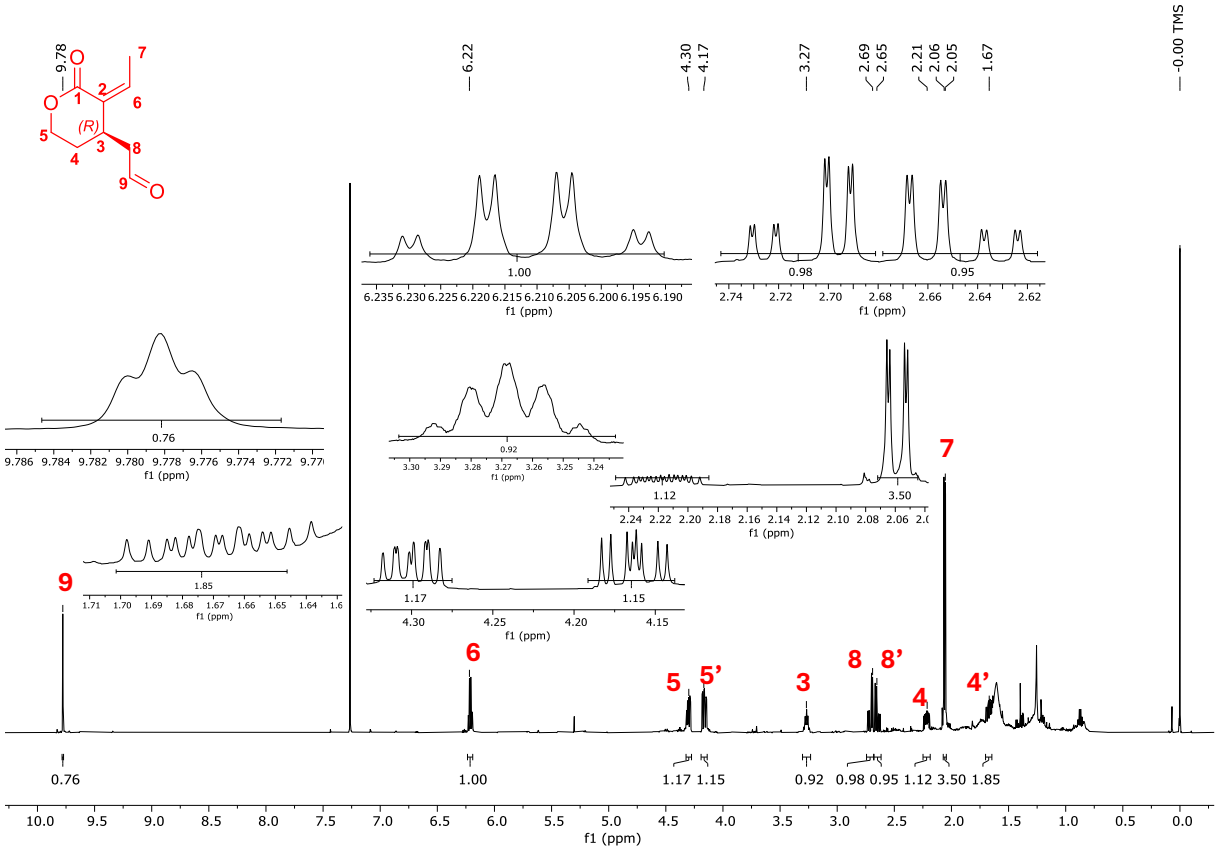
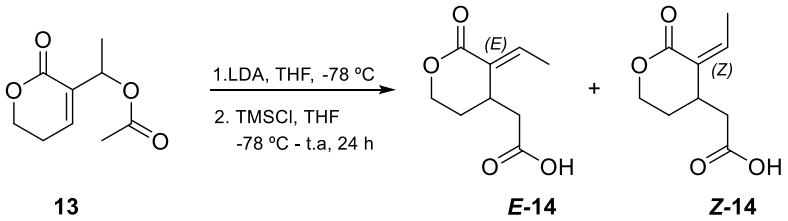


Figura 27. Espectro de RMN de ^{1}H para o **(2E,3S)-11**.

Os sinais de RMN de ^{1}H para o aldeído **(*2E*,3*S*)-11** são mostrados na Figura e a seguir:

i) **^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ:** 9.78 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.21 (qd, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 4.32 – 4.28 (m, 1H), 4.16 (ddd, *J* = 11.4, 9.4, 3.4 Hz, 1H), 3.30 – 3.23 (m, 1H), 2.71 (ddd, *J* = 18.0, 5.7, 1.0 Hz, 1H), 2.65 (ddd, *J* = 18.0, 8.1, 1.3 Hz, 1H), 2.22 (dddd, *J* = 14.3, 7.0, 5.5, 3.4 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 3H), 1.70 – 1.65 (m, 1H).

Rearranjo de Ireland-Claisen sobre o aduto de MBH



13 ***E*-14** ***Z*-14**

Esquema 27. Rearranjo de Ireland-Claisen sobre o acetato **13**.

O acetato **13**, também fornecido pelo estudante de doutorado Adolfo Carlos Barros de Souza, foi utilizado no rearranjo de Ireland-Claisen (Esquema 27). A figura 24 contém o espectro de RMN de ^{1}H obtido pela análise do bruto reacional.

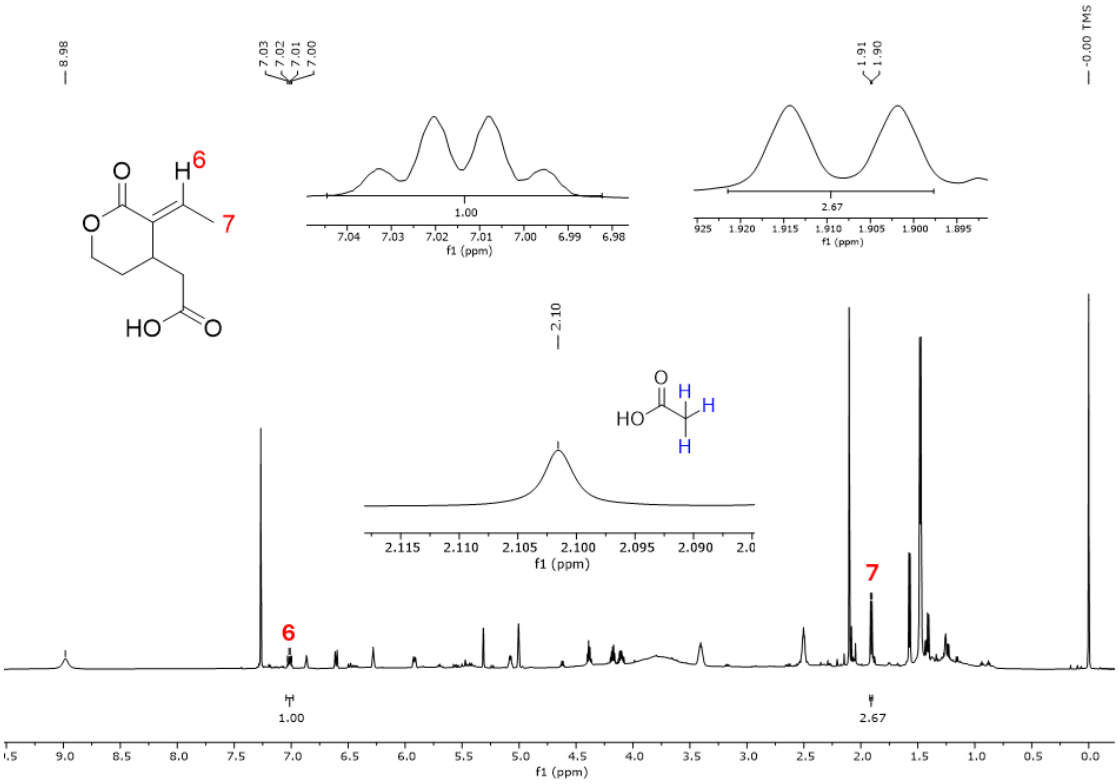


Figura 28.Espectro de RMN de ^{1}H do bruto da reação de Ireland-Claisen do acetato **13**.

Ao analisar o espectro, pode-se verificar que o acetato de partida **13** havia sido consumido. Sobre a formação dos ácidos ***E*-14** e ***Z*-14**, foi observado um único sinal em 7,04 ppm, dentro da região onde se esperava observar os quartetos de dupletos dos hidrogênios vinílicos desses produtos. Em um primeiro momento, esta informação sugeriu uma elevada razão *E/Z* a favor do isômero *E*. Ao mesmo tempo, uma aparente baixa seletividade em favor do rearranjo foi também vista ao se analisar as outras regiões do espectro, uma vez que a intensidade relativa dos sinais marcados como 6 e 7, supostamente pertencentes ao acetato **13**, era baixa. Além disso, o sinal que poderia ser atribuído aos hidrogênios da metila 7 se apresentavam em 1,9 ppm, em deslocamento químico 0,1 ppm superior ao observado para o mesmo hidrogênio dos aldeídos correspondentes, descritos na Figura 21 em 1,8 ppm.

Outras tentativas do rearranjo de Ireland-Claisen do acetato **13** foram realizadas, mas o espectro do bruto reacional desses testes não apresentou uma mudança significativa quando comparada ao espectro da primeira tentativa (Figura 28). Um experimento que nos chamou também a atenção foi a realização de outra tentativa de rearranjo de Ireland-Claisen de 13 empregando-se 0,8 equivalentes de LDA. Isso porque, não foi observada conversão do material de partida (Figura 29) e nem observado sua decomposição.

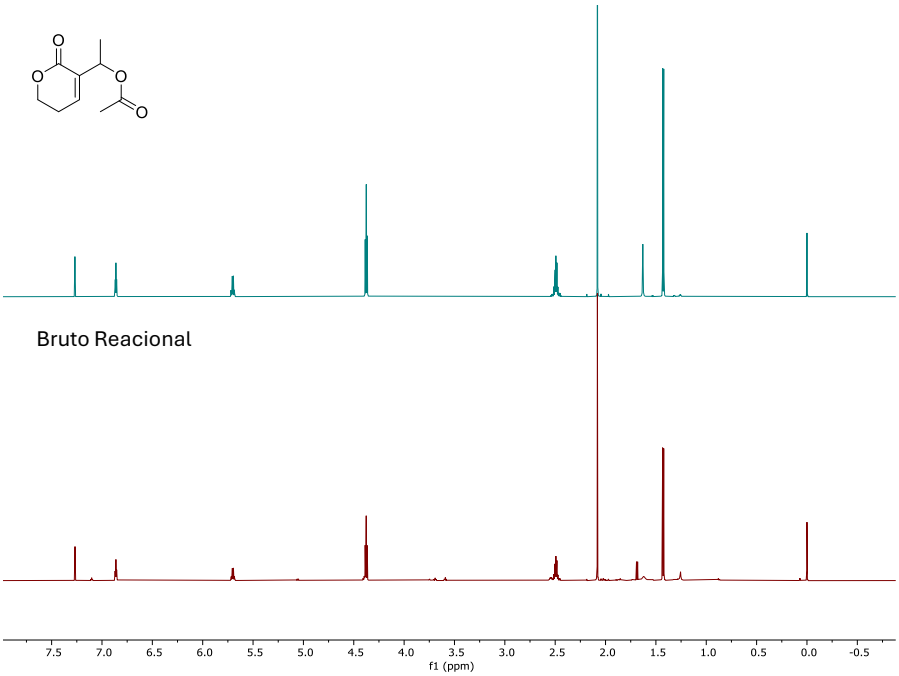
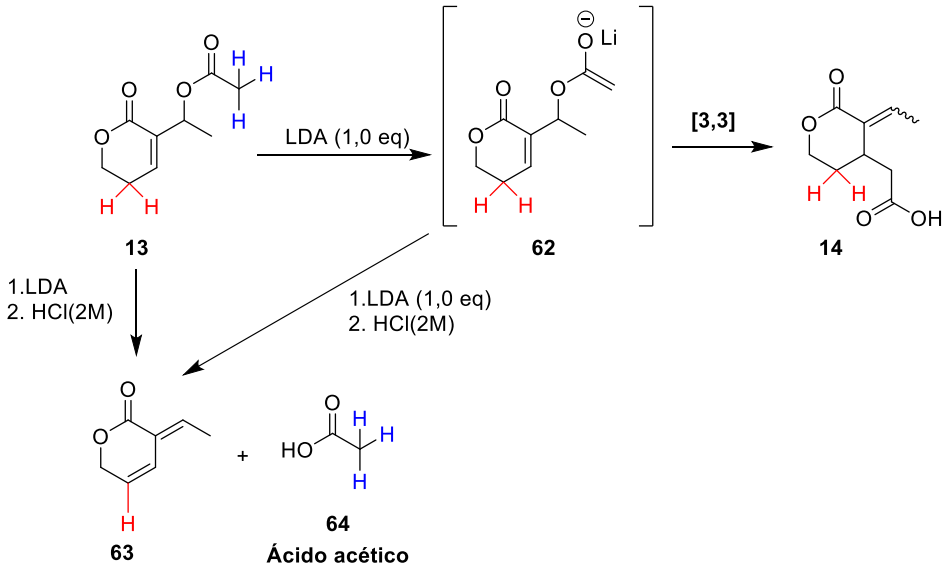


Figura 29.Espectro de RMN de ^{1}H para o rearranjo Ireland-Claisen de 13 empregando-se 0,8 equivalentes de LDA.

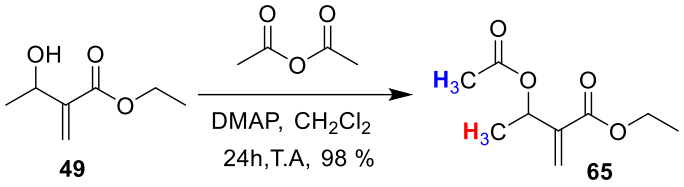
A observação do sinal em 7,04 ppm, região na qual se esperava observar o quarteto de dupletos esperado para o hidrogênio vinílico dos produtos desejados, ***E*-14** e ***Z*-14**, também poderia ser explicado pela abstração dos hidrogêncios alílicos de **13** (vermelho), com concomitante eliminação alílica de acetato e formação do dieno **63** (Esquema 28). Algo que reforça a hipótese de formação desse produto de degradação é a detecção do simpleto em 2,10 ppm, que coincide com o sinal esperado para os hidrogênios da metila do ácido acético. Diante desta possibilidade, ficou ainda a dúvida sobre a formação do enolato intermediário **62** (esquema 28), resultado da retirada de um dos hidrogênios da metila **H**.



Esquema 28. Possíveis Mecanismos para degradação da matéria prima.

Para averiguar se houve a formação do enolato **62**, foi idealizada a realização de uma tentativa de captura do enolato intermediário pela sua reação com brometo de alila, em substituição ao cloreto de trimetil silano. Para realizar este teste, o acetato acíclico **65** foi utilizado no lugar do acetato **13**, tendo em vista a baixa massa disponível deste substrato.

O acetato **65** foi preparado por meio da reação entre o aduto **49**, disponível na quimioteca de reagentes do laboratório, e anidrido acético, na presença de DMAP, em temperatura ambiente, conforme o Esquema 29. A reação de formação do acetato 65 ocorreu e 98% de rendimento, o que foi verificado após purificação por coluna cromatográfica, e caracterização feita por meio do RMN de ^{1}H (Figura 30) e no espectro de massas (GC-MS) do bruto reacional (Figura 31).



Esquema 29. Reação de acetilação do álcool alílico para formação de seu análogo acetilado

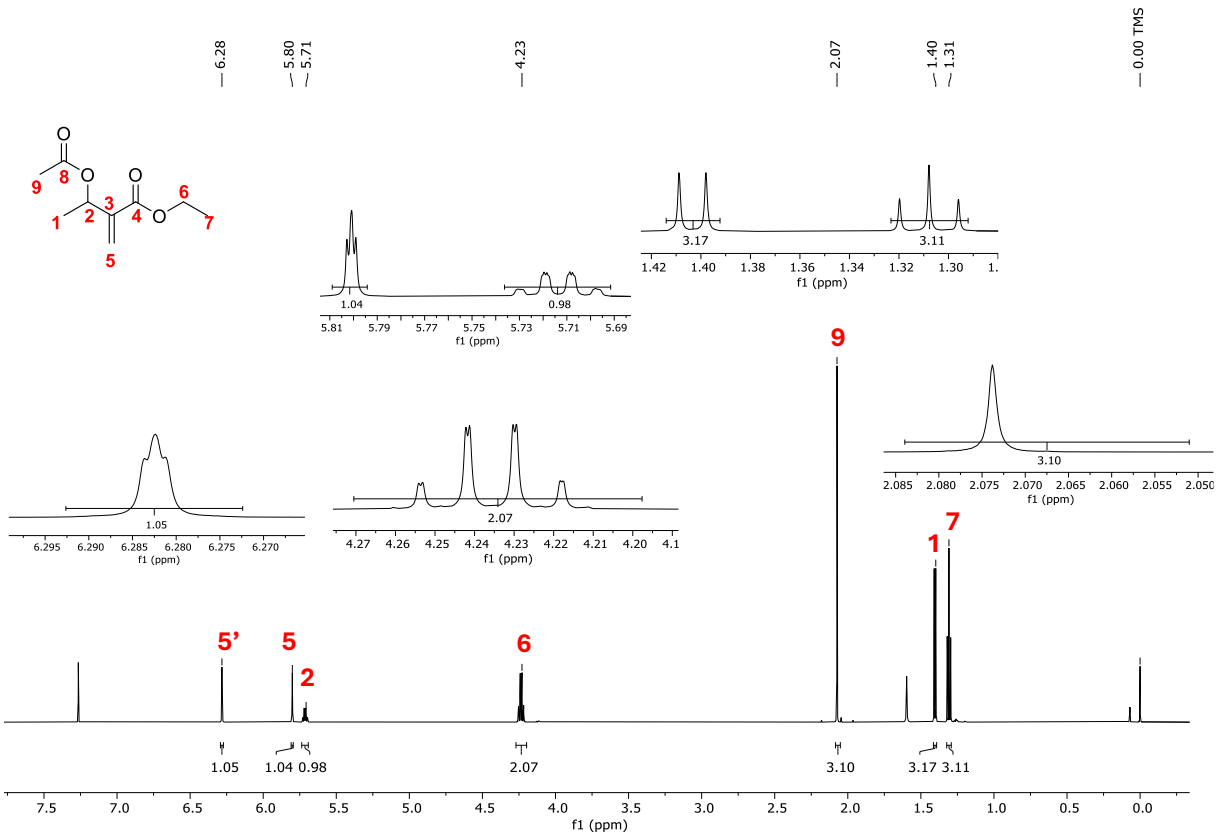


Figura 30. Espectro de RMN de ^{1}H para o acetato **65**.

Os sinais de RMN de ^{1}H para o acetato **65** são mostrados na Figura 31 e a seguir:

i) **^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ:** δ 6.28 (t, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.80 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.71 (qdd, *J* = 6.5, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 4.24 (qd, *J* = 7.1, 0.7 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

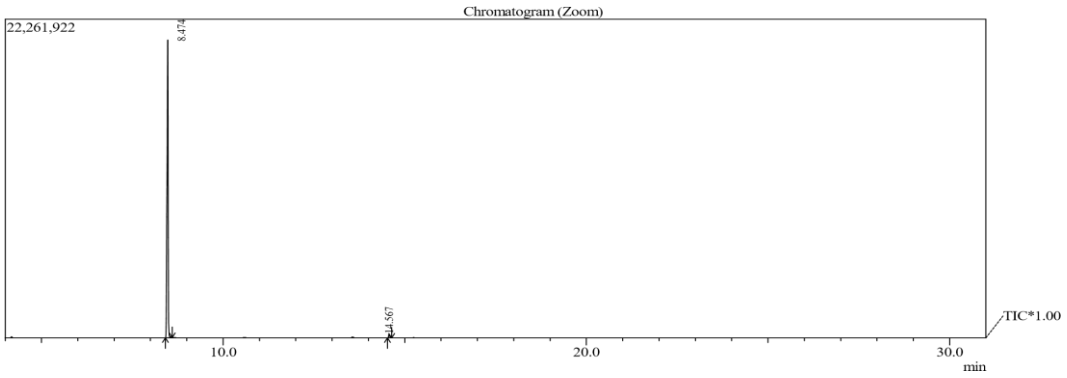


Figura 31. Cromatograma total para o bruto reacional da reação descrita no Esquema 29.

Para caracterização dos reagentes empregados na reação de tentativa de captura do enolato do acetato 65 com brometo de alila, foram adquiridos os espectros de RMN de ^{1}H da diisopropilamina (DIPA) (Figura 32) e do brometo de alila (figura 33)

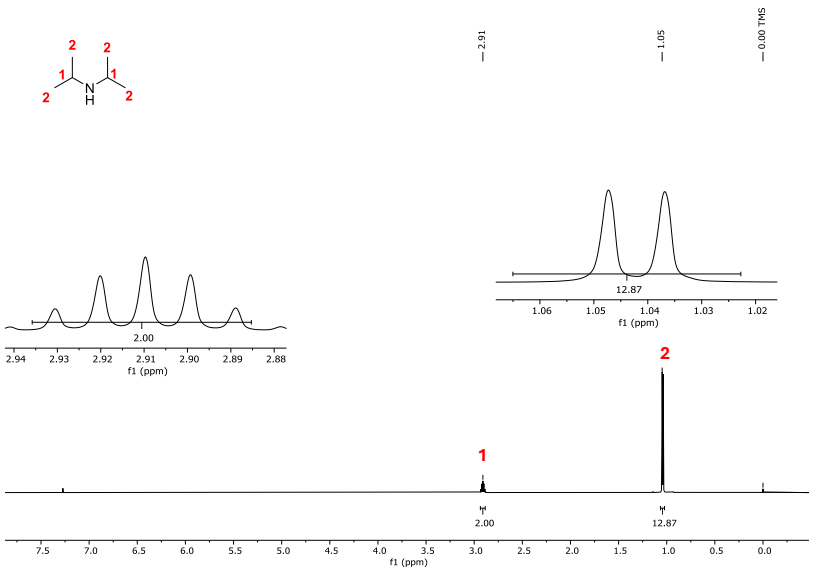


Figura 32. Espectro de RMN de ^{1}H da DIPA.

Os sinais de RMN de ^{1}H para a DIPA são mostrados na Figura 32 e a seguir:

i) **^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ:** 2,91 (p, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,04 (d, *J* = 6,3 Hz, 13H).

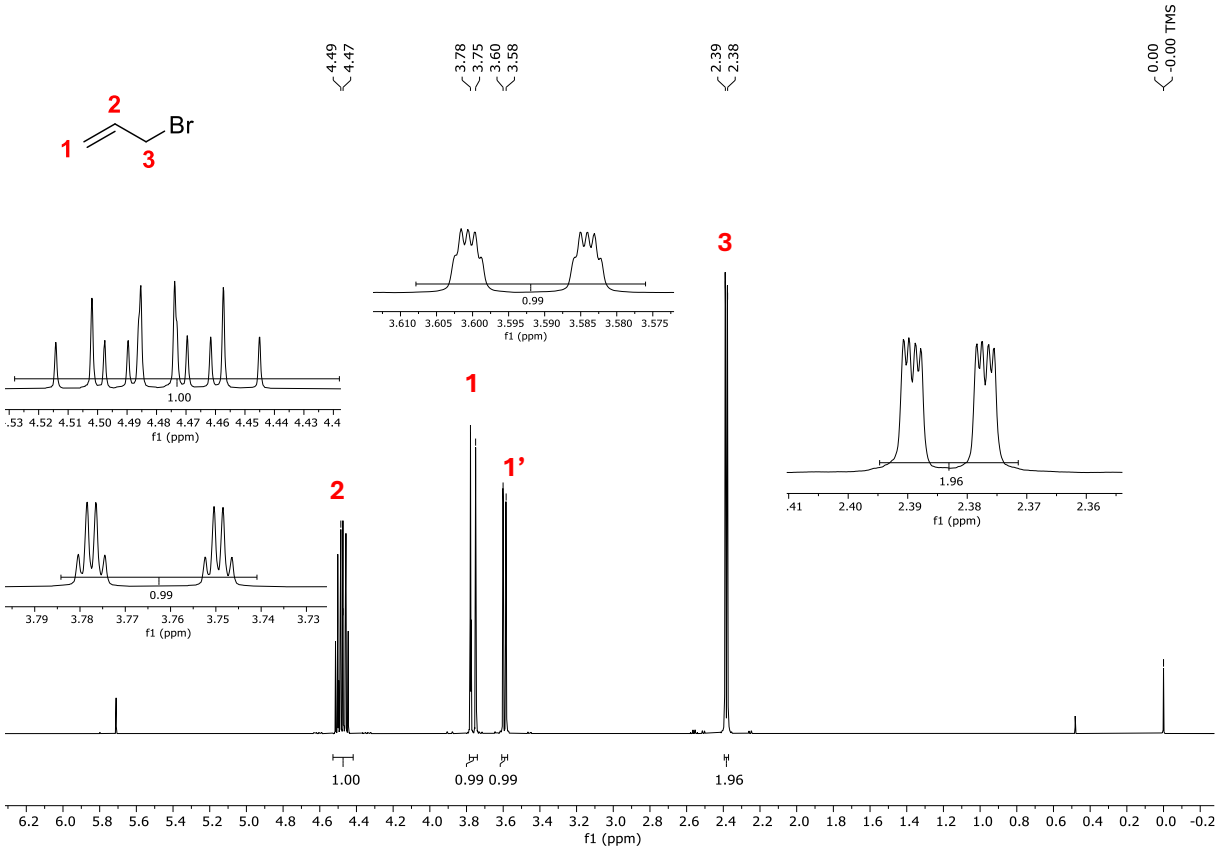


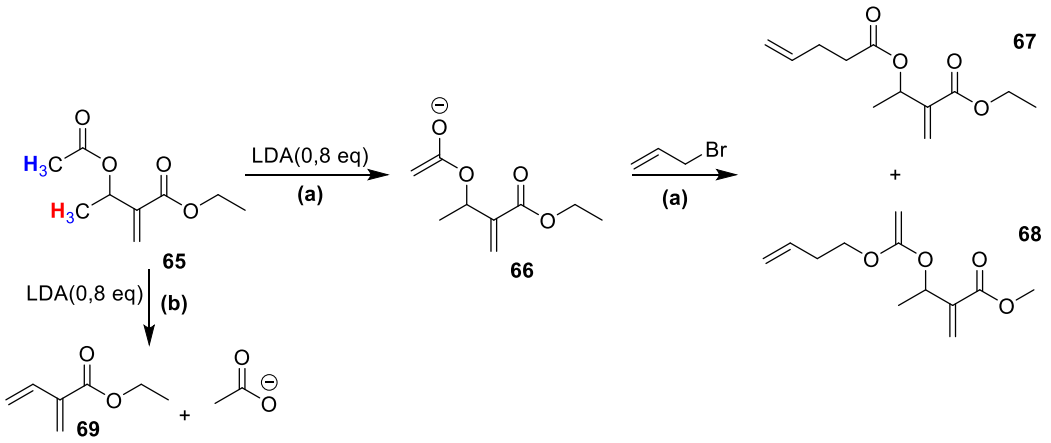
Figura 33. Espectro de RMN de 1H para o brometo de alila.

Os sinais de RMN de ^{1}H para o brometo de alila são mostrados na Figura 33 e a seguir:

i) **^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ:** 4,48 (ddt, *J* = 16,8, 9,9, 7,3 Hz, 1H), 3,76 (dq, *J* = 16,8, 1,2 Hz, 1H), 3,59 (ddt, *J* = 9,9, 1,2, 0,6 Hz, 1H), 2,38 (ddd, *J* = 7,3, 1,2, 0,6 Hz, 2H).

De posse de todos os reagentes, em um balão de 25 mL foi adicionado DIPA e n-Butil lítio sob atmosfera de nitrogênio em um banho de acetona e gelo seco (-78 ºC). O conteúdo do balão foi mantido em agitação por 20 minutos até que se conteúdo foi transferido para um segundo balão contendo o acetato **65** e THF à -78 ºC. Ao fim da adição, a solução foi mantida sob agitação por 20 minutos até a adição do brometo de alila. A reação foi mantida à -78 ºC por 1 hora, sendo que alíquotas foram retiradas em 5, 15, 30 e 60 minutos após a adição do brometo de alila. Após 1 h da adição do brometo de alila, a reação foi aquecida até temperatura ambiente, quando foram retiradas alíquotas em 0, 5, 15, 30 e 60 minutos após atingido temperatura ambiente. Em cada alíquota, adicionou-se HCl 2M para finalização da reação e extraído a fase orgânica com acetato de etila.

Com base nas condições de enolização e tentativa de captura do enolato intermediário com brometo de alila descritas no parágrafo anterior, duas hipóteses foram formuladas inicialmente sobre os possíveis caminhos de reação (Esquema 30): **(a)** através da abstração do hidrogênio alfa ao grupo ester, indicado pela cor azul na estrutura do acetato 65, haveria a formação do enolato **66** que, por sua vez, poderia ser capaz de reagir com o brometo de alila para formar os produtos **67** e **68**; ou, então, **(b)** por meio da reação de eliminação alílica, iniciada pela remoção de um dos hidrogênios indicados pela cor vermelha em 65, ocorreria a formação o dieno **69** e acetato. Vale ressaltar que **69** seria termodinamicamente mais estável quando comparado ao intermediário **66** devido à nova ligação dupla estar conjugada com o enoato.



Esquema 30. Reação de enolização do acetato 65 para a tentativa de captura do enolato 66.

As alíquotas retiradas foram analisadas por RMN de ^{1}H e por massas de alta resolução (ESI-MS modo positivo). Os espectros de RMN de ^{1}H coletados tanto à – 78 °C quanto à temperatura ambiente mostraram-se muito semelhantes (Figura 34), indicando que os eventuais produtos da reação foram formados logo após 5 minutos da adição do brometo de alila. A comparação entre o espectro de de RMN de ^{1}H do acetato **65** e o espectro da alíquota retirada após 5 minutos da adição do bormeto de alila, ainda a -78 °C, revelou a presença de em alguns sinais diferentes daqueles do material de partida **65** (Figura 35), da DIPA e do brometo de alila.

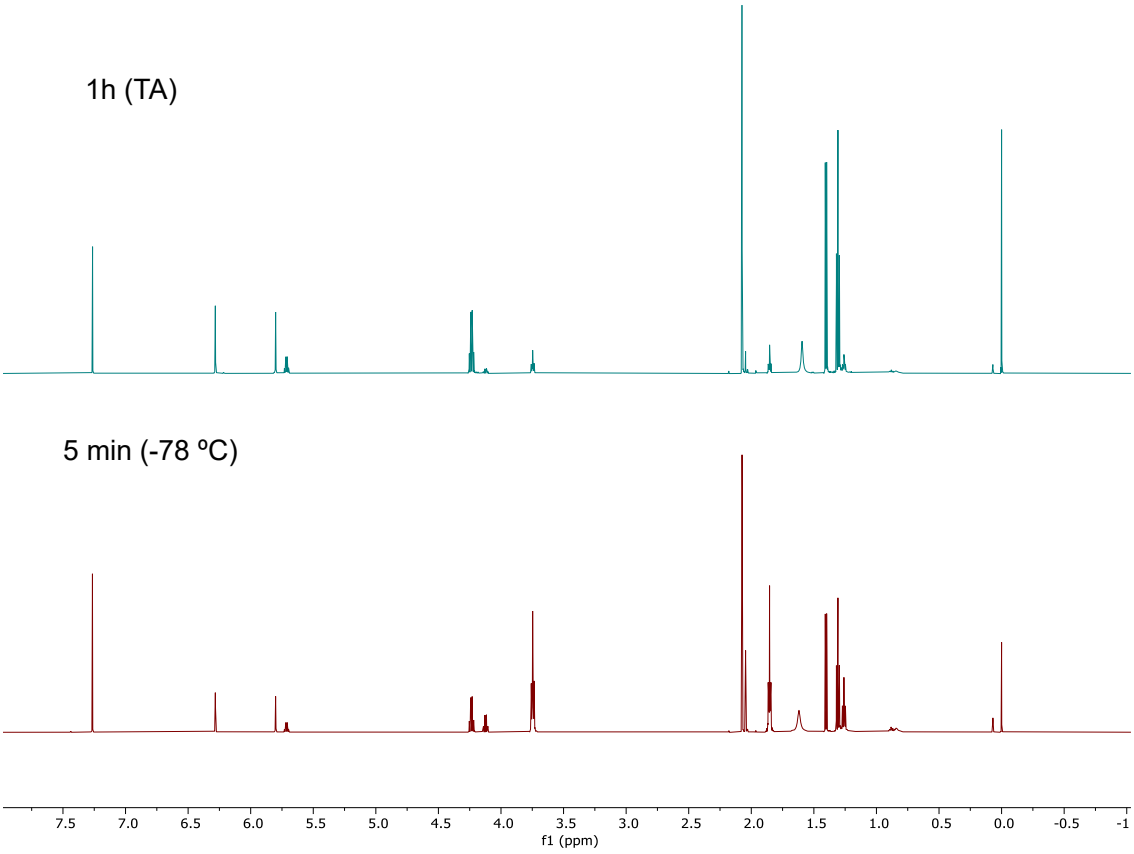


Figura 34. Espectro de RMN de ^{1}H comparando as alíquotas ao início e final da reação.

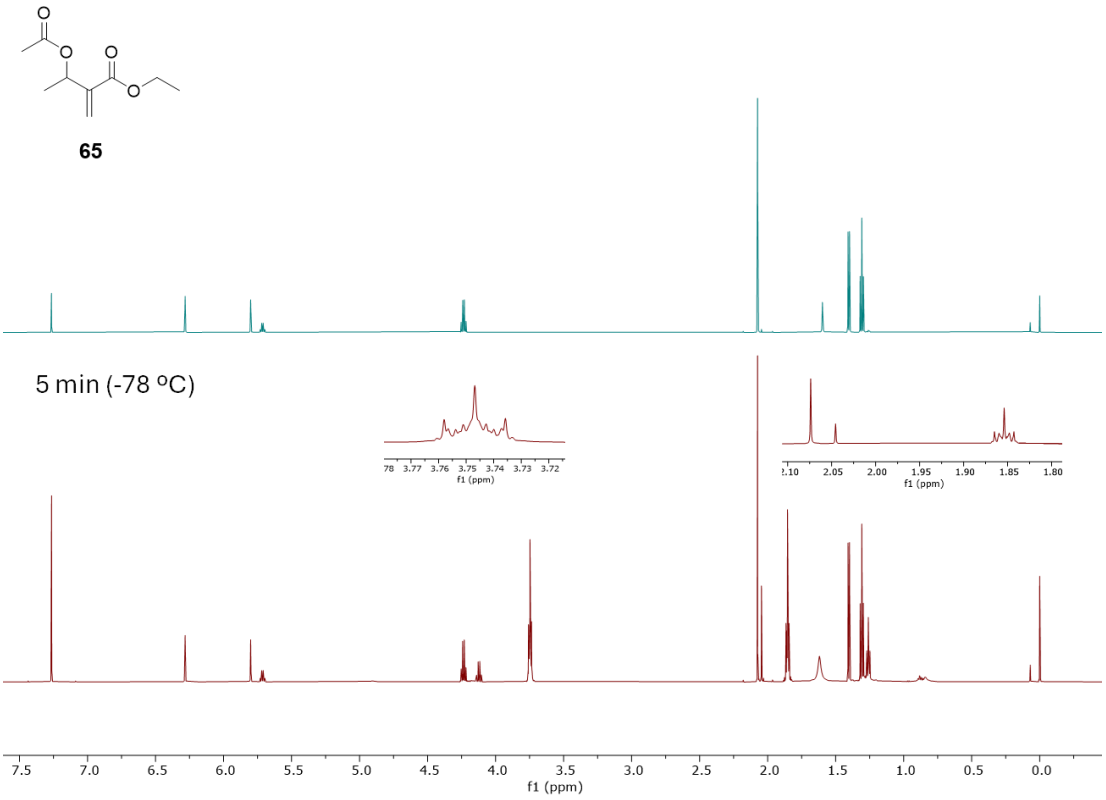


Figura 35. Espectros de RMN de ^{1}H dio acetato **65** e da alíquota 5 min (-78 °C) e expansão dos sinais que diferem dos sinais de 65 observados no espectro da alíquota 5 min (-78 °C).

A análise da alíquota 5 min (-78 °C) por ESI-MS no modo positivo revelou a presença do aduto íon molecular do acetato **65** com sódio (*m*/*z* 209,0784) e com potássio (*m*/*z* 225,0524) (Figura 36a). Íons com *m*/*z* 227,1278, esperados para [**67** + H]$^+$ ou [**68** + H]$^+$, bem como os correspondentes adutos de sódio ou de potássio não foram observados, sugerindo que não houve a captura do enolato intermediário esperado. O íon *m*/*z* 209,0784 também foi observado na última amostra coletada, 60 minutos à temperatura ambiente (Figura 36b).

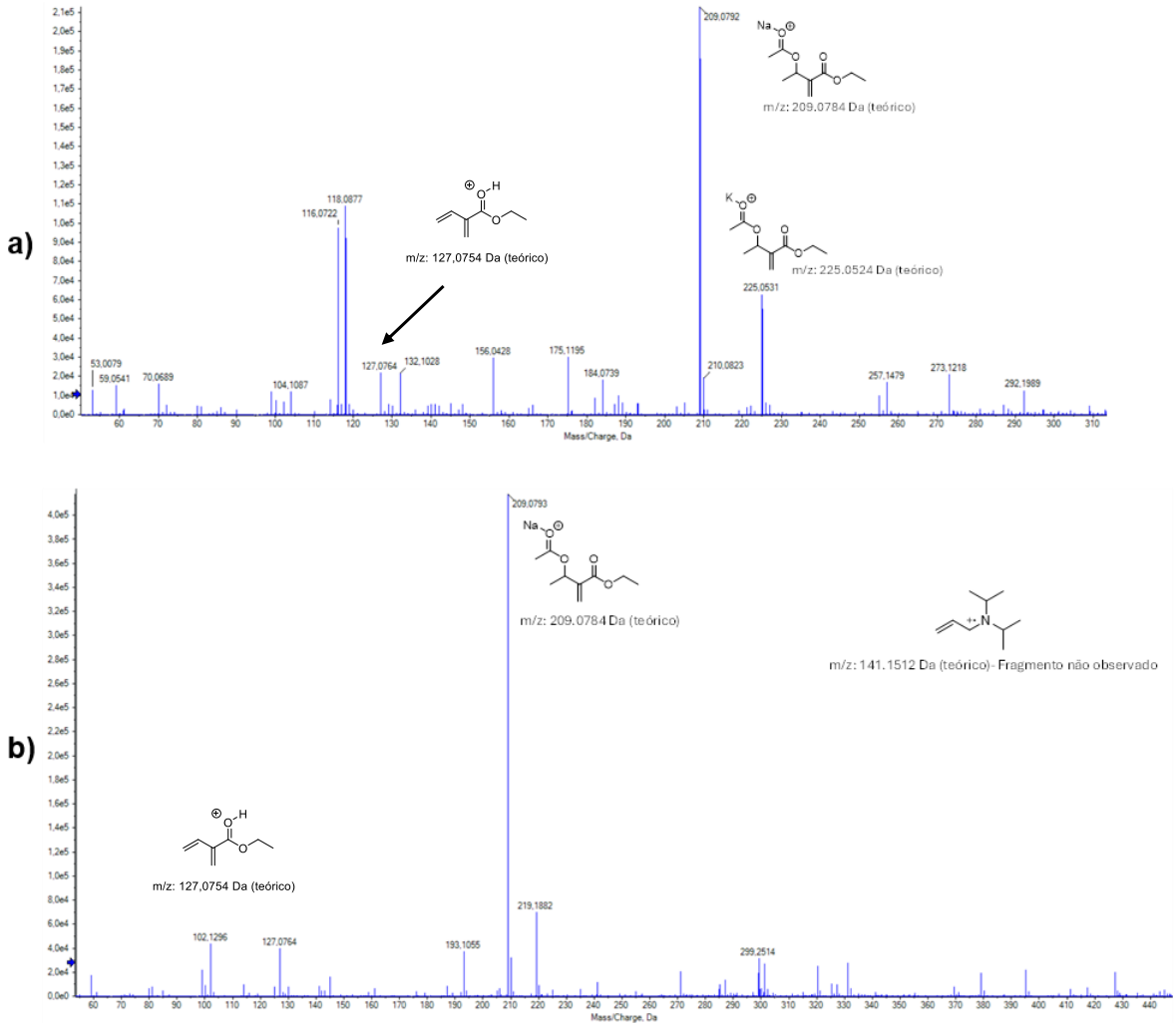


Figura 36. Espectro ESI-HRMS (modo positivo) para as alíquotas retiradas da reação em a) 5 min (-78 °C) e b) 60 min (temperatura ambiente).

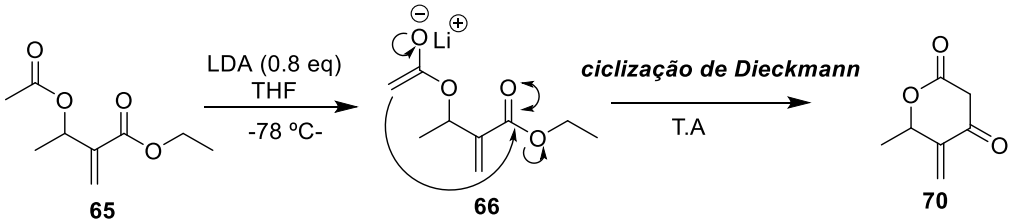
No espectro adquirido para a alíquota 5 min (-78 °C) (Figura 36a) também foram observados os íons com *m*/*z* 116,0722 e *m*/*z* 118,0877, com abundância de 51% e 49% respectivamente, sugerindo ser este íon composto por ^{79}Br e ^{81}Br. Entretanto, não corresponde ao valor teórico para o brometo de alila (*m*/*z* 119,9569), logo, é inferido que esses fragmentos devem advir de alguma impureza que contêm brometo. Os íons *m*/*z* 116,0722 e

m/*z* 118,0877 não foram observados na alíquota retirada em 60 min (temperatura ambiente), sugerindo que eles foram consumidos ao longo da reação (Figura 36a).

Tendo em vista que o brometo de alila é um substrato capaz de passar por uma reação do tipo S_n2 na presença de um nucleófilo como o LDA, ainda foi investigada a presença de um produto resultante dessa reação, com massa de 141,1512 Da (massa teórica), entretanto não foi observado íon com esse valor de *m*/*z*.

Apesar de não ter sido possível identificar, nem na alíquota de 5 min (-78 °C) nem na de 60 min (temperatura ambiente), íons relacionados aos produtos de *O*-alquilação **67** ou *C*-alquilação **68**, vale ressaltar que em ambas as alíquotas foi observado o íon m/z 127,0754 que corresponde ao produto de eliminação alílica de acetato **69**.

Na tentativa de explicar a não observação do enolato **66** e os produtos de *O*-alilação **67** e *C*-alilação **68**, foi postulada a formação da β-cetolactona **70**. Ela seria formada por uma reação de ciclização de Dieckmann, na qual o enolato do grupo acetato de **66** se adicionaria à carbonila do éster etílico e substituiria o grupo etóxi, conforme apresentado no esquema 31. Para tanto, deveria ser observado, nos espectros de ESI-HRMS (modo positivo) um sinal com razão *m*/*z* 141,0546. De fato, a partir da segunda alíquota, retirada com 15 minutos à -78 ºC, foi observado um sinal com valor de *m*/*z* 141,0553 (Figura 37).



*Esquema 31. Porposta de ciclização de Dieckamnn que leva o enolato **66** à β-cetolactona **70**.*

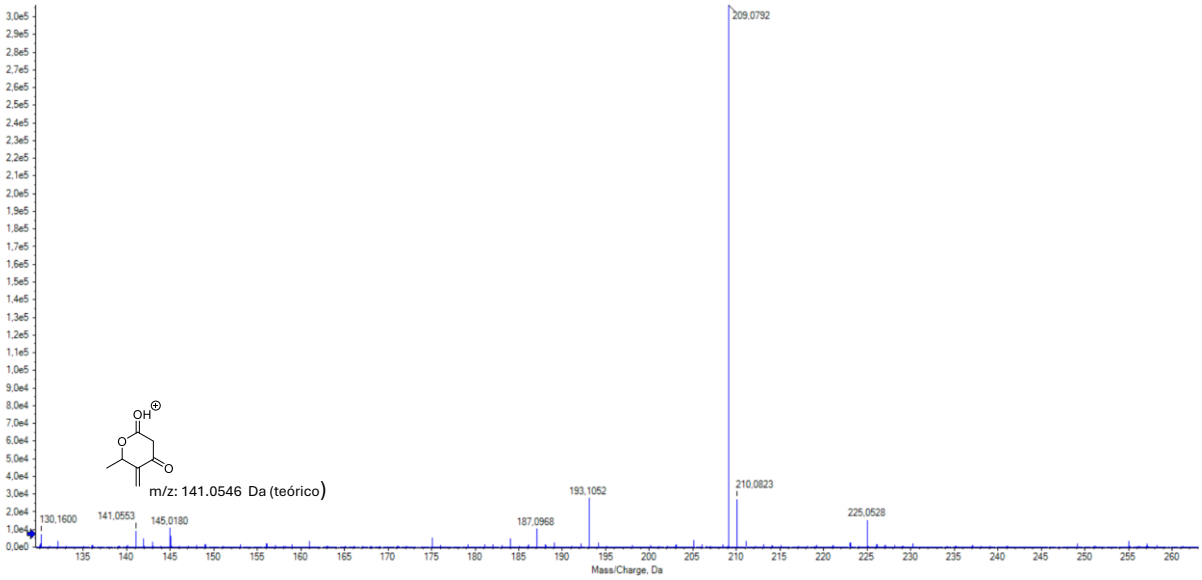
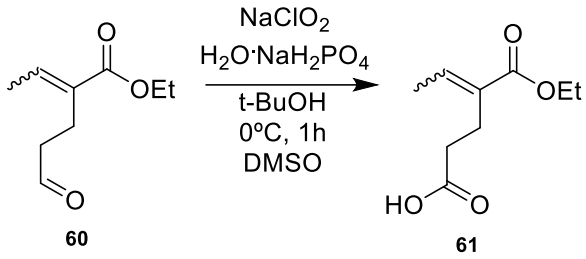


Figura 37. Espectro de massas de alta resolução para a alíquota retirada 15 min (-78 °C).

Dessa maneira, a formação da molécula **70** é a única evidência para a formação do enolato **66**, e se trata de uma coordenada de reação que impede que o rearranjo de Ireland-Claisen desejado seja realizado de forma efetiva. Tendo em vista a baixa formação desse produto de ciclização observada pelo espectro de massas, foi buscado na literatura outras maneiras de obtenção de ácidos carboxílicos, para formação dos produtos de Ireland-Claisen seguindo outra rota sintética.

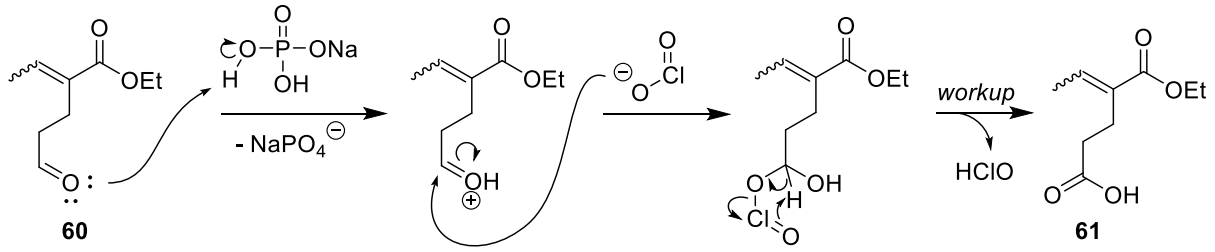
Reação de Oxidação de Pinnick sobre o aduto acíclico e (2*E*,3*R*)-11, e a síntese enantiosseletiva do ácido floribundanóico

A oxidação de Pinnick surge nesta etapa como uma alternativa para oxidação de aldeídos para ácidos carboxílicos em moléculas com grupos sensíveis. Com o intuito de se verificar sua extensão e aplicabilidade, testes iniciais foram feitos a partir dos aldeídos acíclicos obtidos pelo rearranjo de Hurd-Claisen de adutos formados pela reação entre acrilato de etila e acetaldeído, conforme o Esquema 32.



Esquema 32. Reação de Oxidação de Pinnick para o aduto acíclico **62.**

Nesta reação, o NaH_2PO_4 funciona como um ácido de lewis para protonar o aldeído **60**. Em seguida, o clorito se adiciona ao composto **60** e, então, esse intermediário se fragmenta formando, após *work-up,* o ácido carboxílico correspondente e o ácido hipocloroso. Em uma primeira tentativa, foi utilizado DMSO como "*scavenger*" para captura do ácido cloroso gerado, devido à sua disponibilidade reagente no laboratório e devido a descrição de seu uso no artigo de Arcari, em 2024.[29]



Esquema 33. Mecanismo proposto para a oxidação de Pinnick.

Por meio dessa reação foi possível obter a mistura dos produtos (*E* e *Z*) e feita sua identificação e caracterização por RMN de ^{1}H, conforme a Figura 38. Vale ressaltar que o rendimento desta reação foi de 46 %.

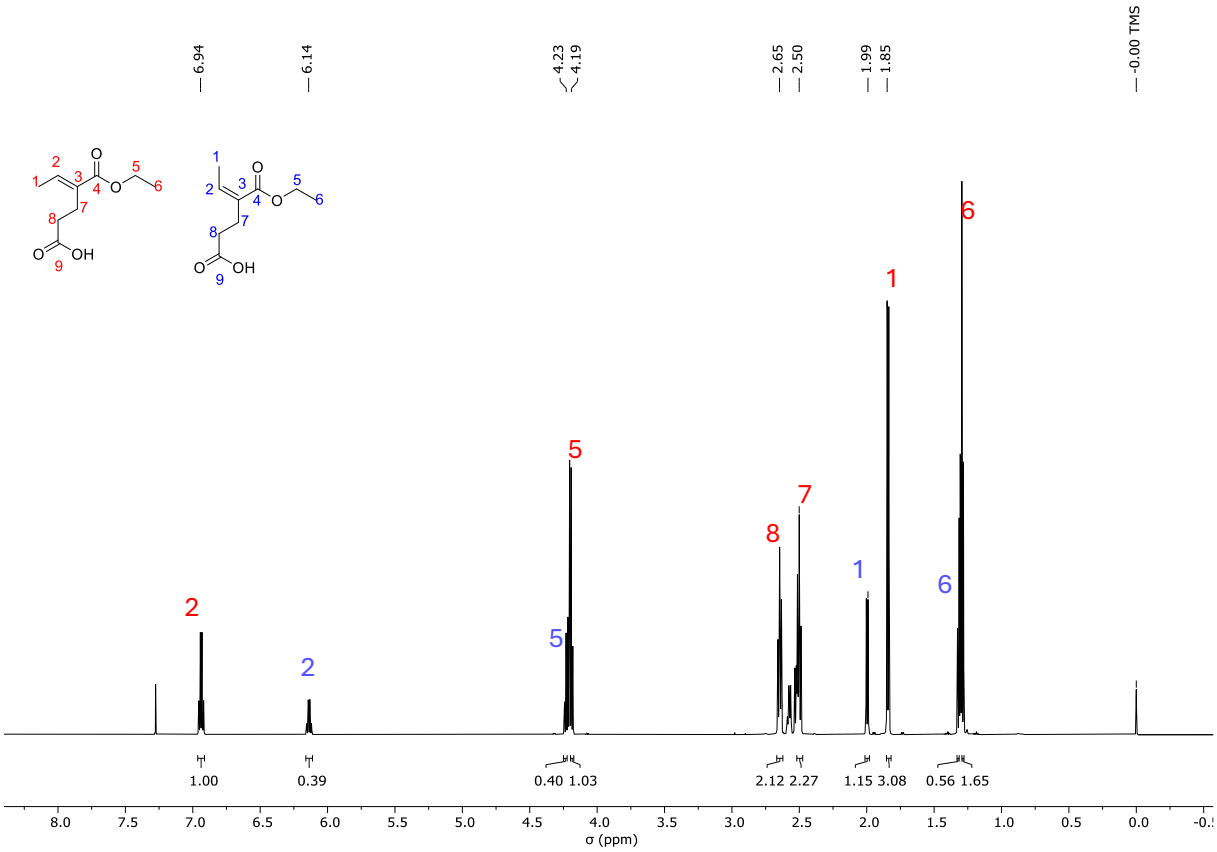
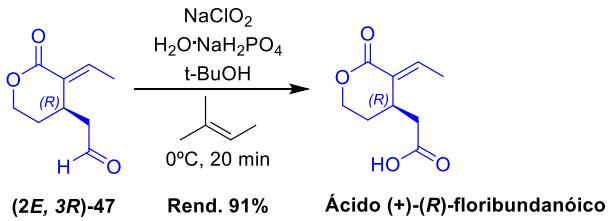


Figura 38. Espectro de RMN para a mistura dos isômeros acíclicos colunados.

Estabelecida uma metodologia branda de oxidação, o mesmo procedimento foi feito com os enantiômeros do aldeído ***E*-11**. Entretanto, dessa vez foi empregado o 2-metil-2-buteno como agente de captura do ácido cloroso, como descrito na maioria das metodologias visitadas. Para essa reação foi utilizado o aldeído **(*2E*,3*R*)-11** como substrato e foi obtido seu ácido carboxílico, o **(+)-(*R*)-ácido floribundanóico** em excelente rendimento de 91%, que apresentou $[\alpha]_D$ = + 109,2º (c = 1.0, H_2O), sentido de rotação contrário ao do produto natural isolado do extrato aquoso de azeitonas, com $[\alpha]_D$ = - 129º (c = 1.0, H_2O), esquema .



Esquema 34. Oxidação de Pinnick sobre o (2E,3R)-47 para obtenção do Àcido-(+)-floribundanóico.

A caracterização inicial do produto foi feita por RMN de ^{1}H, como evidenciado na Figura 39, e comparada com os sinais já descritos na publicação prévia do nosso grupo.[8] Esta é a primeira síntese total enantiosseletiva dessa substância e permitiu determinar que o produto natural tem configuração absoluta *S*.[1]

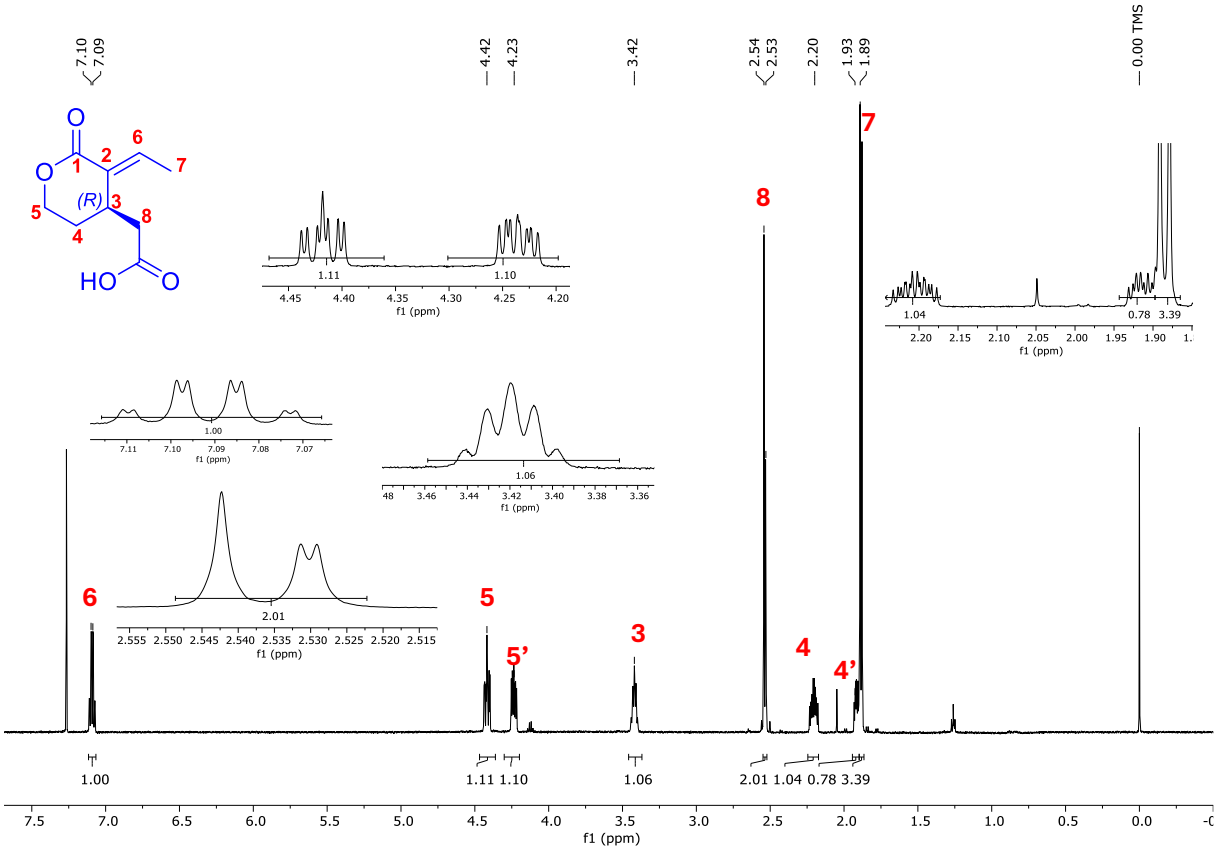


Figura 39. RMN de ^{1}H para (2*E*,3*R*)-Ácido Floribundanóico.

Os sinais específicos para o **(+)-(*R*)-ácido floribundanóico** podem ser observados na Figura 39 e estão descritos a seguir:

(i)^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,09 (qd, *J* = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 4,42 (ddd, *J* = 12,0, 8,9, 3,3 Hz, 1H), 4,24 (dddd, *J* = 11,6, 6,2, 3,9, 0,7 Hz, 1H), 3,42 (p, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2.55 – 2.52 (m, 2H), 2,21 (dddd, *J* = 14,8, 8,9, 6,2, 3,9 Hz, 1H), 1,92 (ddd, *J* = 8,8, 6,1, 3,3 Hz, 1H), 1,89 (dd, *J* = 7,3, 0,7 Hz, 3H).

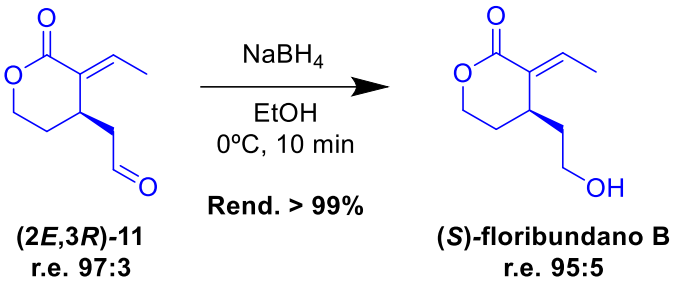
Em comparação com o espectro de RMN ^{1}H do aldeído **(2*E*,3R)-11** (Figura 24), foi visto que uma das principais mudanças no espectro do produto foi o deslocamento dos hidrogênios em **4** e alteração da multiciplicidade de um dos hidrogênios em **8**, sendo

[1] A determinação da estereoquímica absoluta deste ácido foi realizada a partir da resolução da estrutura cristalográfica por análise de difração de raio-x de monocristal do sal formado entre o (+)-(*R*)-ácido floribundanóico e a (S)-α-metilbenzilamina, trabalho que faz parte da tese de doutorado do estudante Adolfo Carlos Barros de Souza, que está em fase final de redação para a defesa.

observado que um dos hidrogênios diastereotópicos se apresenta como um simpleto, isto é, não foi visto seu acoplamento com nenhum outro hidrogênio da estrutura.

Reação de redução do (*2E*,3R)-11 e (2*E*,3S)-11

O aldeído **(2*E*,3R)-11** também foi utilizado na síntese do **(*S*)-floribundano B**. Para isso, ele foi reduzido com borohidreto de sódio, seguindo a metodologia descrita por nosso grupo de pesquisa.[9]



Esquema 35.Reação de redução do **(2E,3R)-11**.

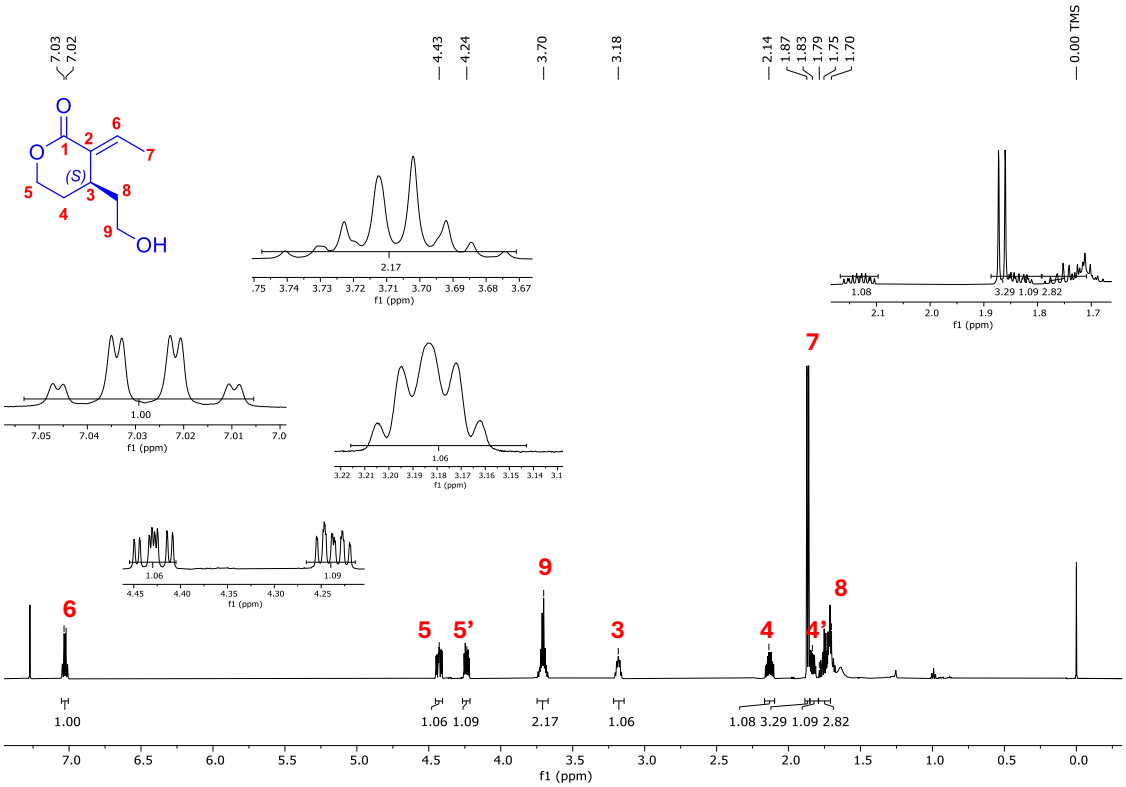


Figura 39. Espectro de RMN de ^{1}H para o (2E,3S)-Floribundano B.

Os sinais observados no espectro de RMN de ^{1}H do **(*S*)-floribundano B** (Figura 40) estão descritos a seguir:

(i)^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,03 (qd, *J* = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 4,43 (dddd, *J* = 11,4, 9,6, 3,5, 0,5 Hz, 1H), 4,24 (dddd, *J* = 11,4, 5,5, 4,2, 0,7 Hz, 1H), 3,75 – 3,67 (m, 2H), 3,18 (p, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,13 (m, *J* = 14,1, 9,9, 5,9, 4,2 Hz, 1H), 1,87 (dd, *J* = 7,3, 0,6 Hz, 3H), 1,85 – 1,79 (m, 1H), 1,79 – 1,71 (m, 2H).

Um dos principais sinais que indicavam o consumo do reagente foi a ausência do hidrogênio ligado à carbonila do aldeído do **(2*E*,3R)-11** e o surgimento do multipleto referente ao do hidrogênio **9** em cerca de 3,70 ppm. E de fato, os sinais correspondem aos indicados na literatura na síntese do (±)-Floribundano, em multiplicidade e deslocamento.

Entretanto, a partir da obtenção do espectro de RMN de ^{13}C em conjunto com os espectros bidimensionais (especialmente HSQC) foi possível esclarecer os deslocamentos referentes aos hidrogênios **9** e **8**, como mostrado na Figura 41, por meio da identificação dos carbonos conectados a estes hidrogênios.

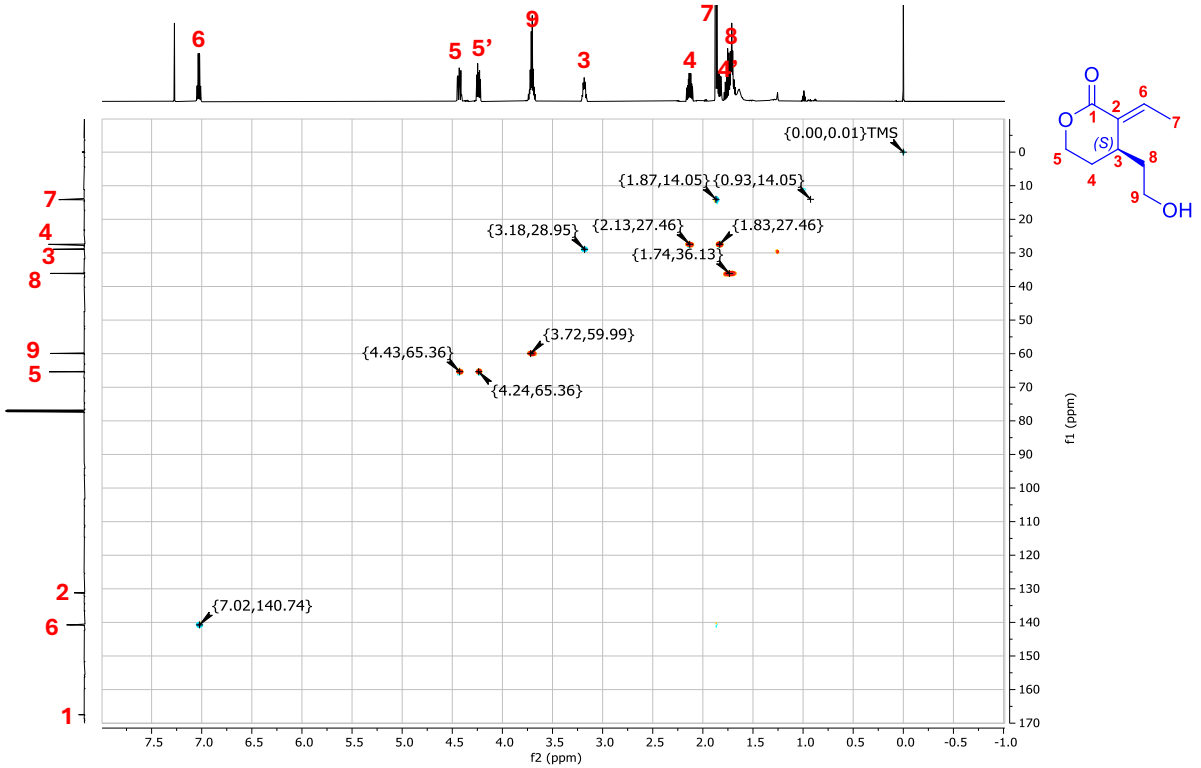


Figura 40.Espectro bidimensional de HSQC para o (2*E*,3*S*)-Floribundano B.

A análise por GC-FID quiral do (*S*)-floribundano revelou razão enantiomérica 95:5 (página 127), elevada pureza enantiomérica, coerente com a razão enantiomérica 97:3 medida para o aldeído **(2*E*,3*R*)-11** (página 120). Todavia, a medida do desvio da luz plano polarizada mostrou $[\alpha]_D$ = + 5,18 º (c=1,0, $CHCl_3$), valor bem inferior do que o valor $[\alpha]_D$ = +41,66 (*c* 0,048, $CHCl_3$), relatado por Mendonça e colaboradores por ocasião do isolamento do produto natural.[2] As análises por RMN e por GC-MS e GC-FID garantem que a amostra

de (+)-(*S*)-floribundano B sintetizada tem elevada pureza, fazendo surgir o questionamento sobre a certeza do valor de rotação específica reportado por ocasião do isolamento do produto natural, inclusive por ser o único reportado na literatura vista até o momento.

O aldeído **(2*E*,3S)-11** foi também reduzido, empregando-se a mesma metodologia descrita acima, para produção do enântiomero (-)-(*R*)-floribundano B. Apesar da pouca massa obtida ao final, ainda foi possível realizar sua caracterização por RMN de ^{1}H e ^{13}C, apresentados nas Figura 42 e 43.

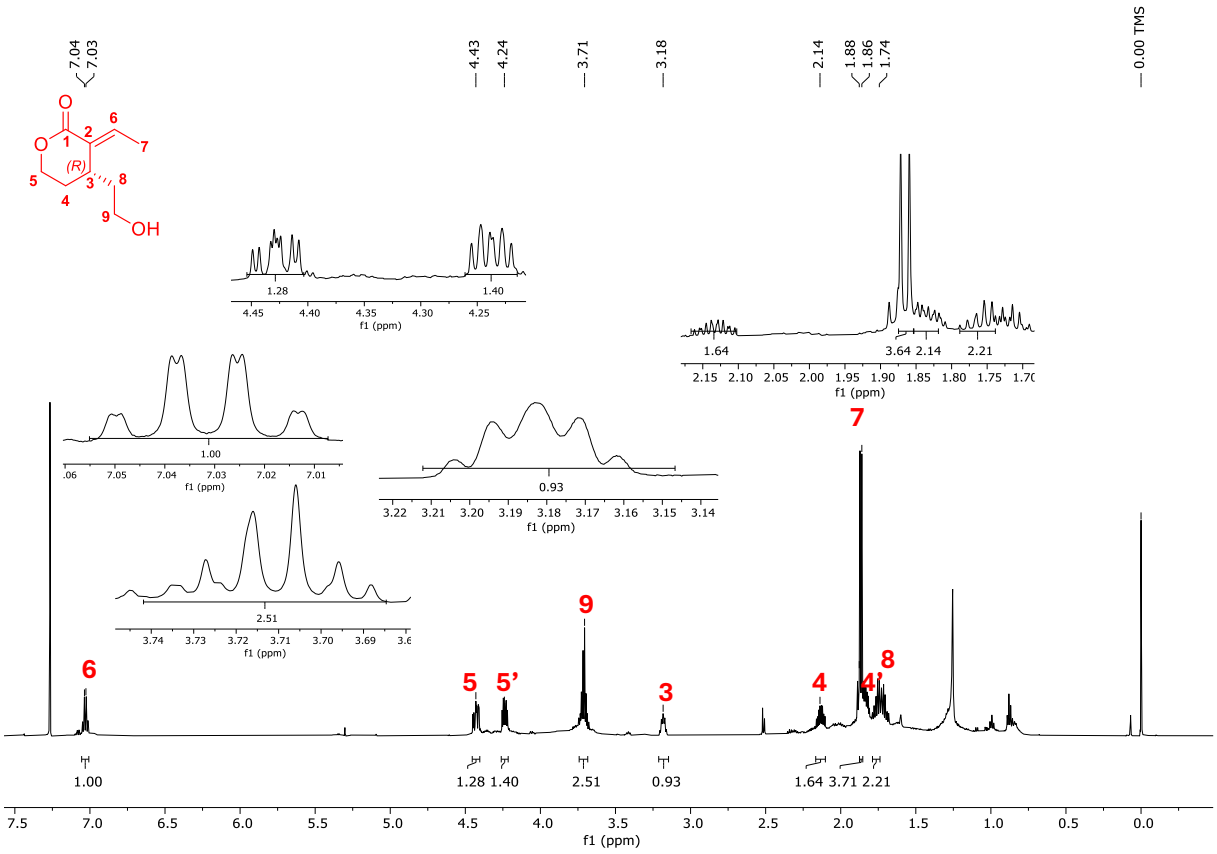


Figura 41. Espectro de RMN de ^{1}H para o (2*E*,3*R*)-Floribundano B.

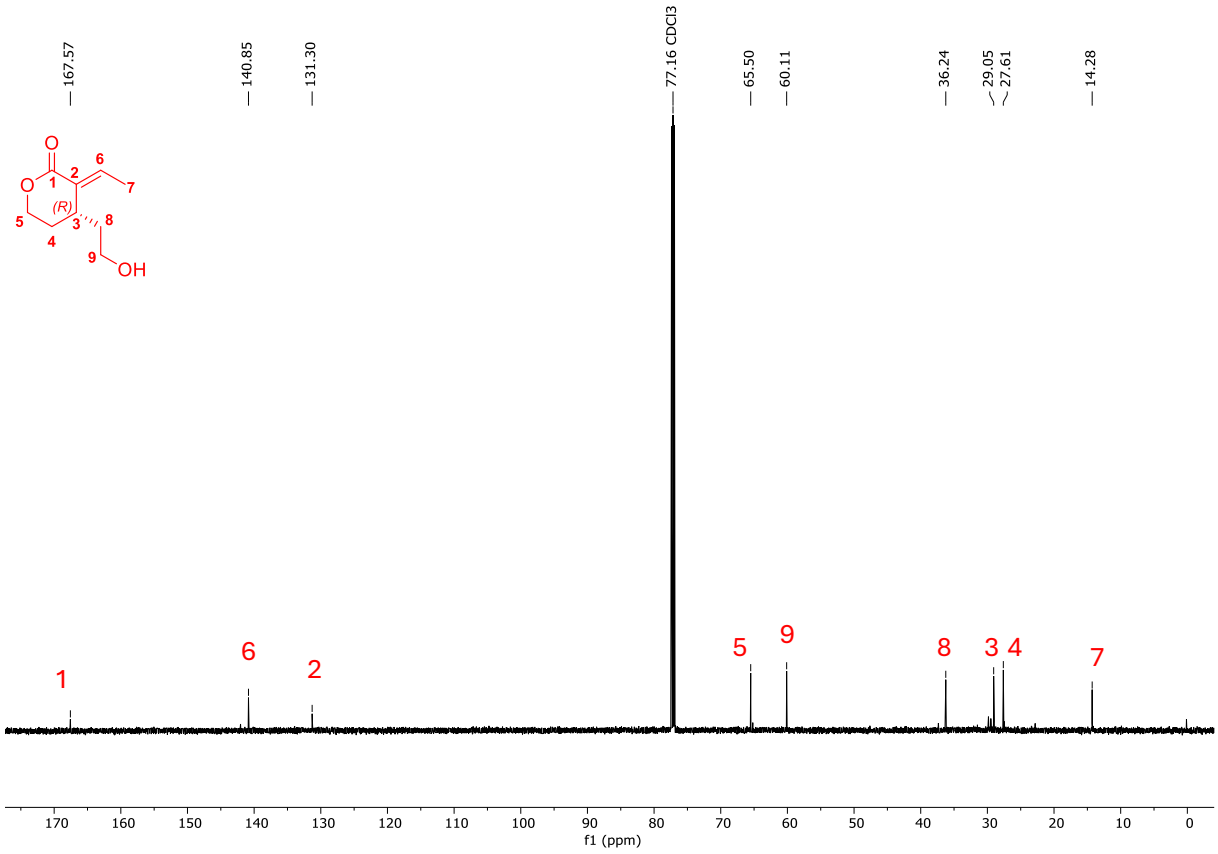
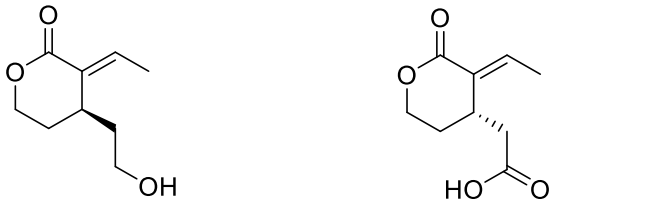


Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C para o (2*E*,3*R*)-Floribundano B.

Conclusões

A partir dos resultados obtidos, foi observado que o rearranjo de Hurd-Claisen se mostrou uma alternativa com melhor diastereseletividade, 2:1 em favor do isômero *E*, em comparação com o rearranjo de Johnson-Claisen, que produziu uma mistura equimolar dos isômeros geométricos. Até o momento, não foi possível obter uma conclusão a respeito do desempenho da Ireland-Claisen em razão de não ter sido encontrado, no curso deste trabalho, uma maneira eficiente de sintetizar os ácidos carboxílicos a partir desse rearranjo. Entretanto, por meio da oxidação de Pinnick, os aldeídos provenientes da Hurd-Claisen podem ser prontamente oxidados aos seus ácidos carboxílicos em bons rendimentos. Ressalta-se ainda a possibilidade de diversas transformações a partir do aldeído gerado, como sua redução e oxidação, permitindo uma síntese divergente de produtos.

Uma vez que os rearranjos sigmatrópico são reações estereoespecíficas, devido ao caráter concertado de seus mecanismos, o uso de um álcool quiral permite a transmissão de quiralidade dos reagente para seus produtos de rearranjo de Claisen. Aproveitando-se dessa característica, através dos adutos quirais foi possível produzir os enantiômeros do floribundano B. Dessa forma, partindo-se do aduto ***R*-9** foi obtido o (+)-(*S*)-floribundano B, com $[\alpha]^{25}$ = +5,18° (c = 1.0, $CHCl_3$), mesmo sentido do desvio da luz plano polarizada, mas inferior ao valor descrito por de Mendonça por ocasião do isolamento do produto natural, $[\alpha]_D$ = +41,66 (*c* 0.048, $CHCl_3$). Entretando, tendo ambas as rotações ópticas o mesmo sentido é concluído neste trabalho que o **(+)-(S)-Floribundano B** corresponde à substância natural relatada por de Mendonça e colaboradores. Da mesma forma, através da oxidação de Pinnick, foi possível se obter o **(+)-(*R*)-ácido floribundanóico** em bons rendimentos e com $[\alpha]^{25}$ = +109,2° (c=1.0, H_2O), sentido do desvio da luz plano polarizada contrário ao do produto natural, $[\alpha]_D$ = - 129º (c = 1.0, H_2O), cujo nome passa a ser **(-)-(*S*)-ácido floribundanóico.**



(+)-(*S*)-Floribundano B **(-)-(*S*)-*ácido* floribundanóico**

Figura 36. Estrutura química dos produtos naturais (+)-(*S*)-Floribundano B e (-)-(*S*)-ácido floribundanóico.

Essa tendência observada na diasterosseletividade que favorece o isômero *E,* observada neste trabalho, segue uma tendência contrária àquela relatada por Buchi para o aduto homólogo inferior utilizado na síntese da (+)-pilocarpina. Um estudo sobre o impacto do tamanho do anel do aduto sobre a diastereosseletividade do rearranho de Hurd-Claisen surge como perspectiva desse trabalho para experimentos computacionais e não-computacionais.

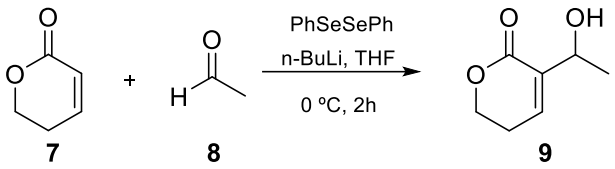
Referências Bibliográficas

1. Pérez, J.A., et al., *Iridoids and secoiridoids from Oleaceae*, in *Studies in Natural Products Chemistry*, R. Atta ur, Editor. 2005, Elsevier. p. 303-363.
2. Borges, C.M.P., C. Diakanawma, and D.I.M.D.d. Mendonça, *Iridoids from Hymenodictyon floribundum.* Journal of the Brazilian Chemical Society, 2010. **21**.
3. Peng, Z., et al., *Biologically active secoiridoids: A comprehensive update.* Medicinal Research Reviews, 2023. **43**(4): p. 1201-1252.
4. Castejón, M.L., et al. *Potential Protective Role Exerted by Secoiridoids from Olea europaea L. in Cancer, Cardiovascular, Neurodegenerative, Aging-Related, and Immunoinflammatory Diseases*. Antioxidants, 2020. **9**, DOI: 10.3390/antiox9020149.
5. El-Naggar, L.J. and J.L. Beal, *Iridoids. A Review.* Journal of Natural Products, 1980. **43**(6): p. 649-707.
6. Boros, C.A. and F.R. Stermitz, *Iridoids. An Updated Review. Part I.* Journal of Natural Products, 1990. **53**(5): p. 1055-1147.
7. Jauch, J., *A New Protocol for Baylis−Hillman Reactions: Chirality Transfer in a Lithium Phenylselenide Induced Tandem-Michael-Aldol−Retro-Michael Reaction.* The Journal of Organic Chemistry, 2001. **66**(2): p. 609-611.
8. Souza, D.M., L.L. Machado, and A.H.L. Machado, *First total synthesis of (±)-floribundane B: An approach based on Johnson-Claisen rearrangement of a Morita-Baylis-Hillman adduct.* Tetrahedron Letters, 2019. **60**(28): p. 1811-1813.
9. Silva, V.S., et al., *Unprecedented E-stereoselectivity on the sigmatropic Hurd–Claisen rearrangement of Morita–Baylis–Hillman adducts: a joint experimental–theoretical study.* Organic & Biomolecular Chemistry, 2019. **17**(18): p. 4498-4511.
10. Ireland, R.E. and R.H. Mueller, *Claisen rearrangement of allyl esters.* Journal of the American Chemical Society, 1972. **94**(16): p. 5897-5898.
11. Ford, J.H., et al., *PREPARATION OF CALCIUM ELENOLATE FROM OLIVE PRESS JUICE.* Organic Preparations and Procedures International, 1972. **4**(2): p. 97-104.
12. Seeman, J.I., *The Ways of Science Through the Lens of the Woodward-Hoffmann Rules. The Stories Begin[].* The Chemical Record, 2022. **22**(1): p. e202100211.
13. Rodrigues, T., W. Silva, and A. Machado, *Recent Advances in the Asymmetric Claisen Rearrangement Promoted by Chiral Organometallic Lewis Acids or Organic Brønsted-Lowry Acids.* Current Organic Synthesis, 2015. **12**: p. 795.
14. Claisen, L., *Über Umlagerung von Phenol-allyläthern in C-Allyl-phenole.* Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 1912. **45**(3): p. 3157-3166.
15. Alexander, E.R. and R.W. Kluiber, *Studies on the Mechanism of the Claisen Rearrangement. The Ortho Rearrangement of (-)α,γ-Dimethylallyl Phenyl Ether and the Para Rearrangement of (-)α,γ-Dimethylallyl 2,6-Xylyl Ether.* Journal of the American Chemical Society, 1951. **73**(9): p. 4304-4306.
16. Estiasih, T., et al., *Indonesian traditional herbal drinks: diversity, processing, and health benefits.* Journal of Ethnic Foods, 2025. **12**(1): p. 7.
17. Kuramochi, A., et al., *Total Synthesis of (±)-Garsubellin A.* Journal of the American Chemical Society, 2005. **127**(41): p. 14200-14201.
18. Coelho, F. and W.P. Almeida, *Reação de Baylis-Hillman: uma estratégia para a preparação de intermediários multifuncionalizados para síntese orgânica.* Química Nova, 2000. **23**.
19. Horne, D.A., et al., *A synthesis of pilocarpine.* The Journal of Organic Chemistry, 1993. **58**(1): p. 62-64.
20. Faulkner, D.J. and M.R. Petersen, *A synthesis of trans-trisubstituted olefins using the claisen rearrangement.* Tetrahedron Letters, 1969. **10**(38): p. 3243-3246.
21. Basavaiah, D., S. Pandiaraju, and M. Krishnamacharyulu, *Unprecedented Stereochemical Reversal from Alkyl to Aryl Substituents in the Johnson-Claisen Rearrangement of Methyl 3-Hydroxy-2-methylenealkanoates.* Synlett, 1996. **1996**(08): p. 747-748.

22. Parrish, R.M., K.C. Thompson, and T.J. Martínez, *Large-Scale Functional Group Symmetry-Adapted Perturbation Theory on Graphical Processing Units.* Journal of Chemical Theory and Computation, 2018. **14**(3): p. 1737-1753.
23. Chapuis, C., G.H. Büchi, and H. Wüest, *Synthesis of cis-Hedione® and Methyl Jasmonate via Cascade Baylis–Hillman Reaction and Claisen Ortho Ester Rearrangement.* Helvetica Chimica Acta, 2005. **88**(12): p. 3069-3088.
24. Katzenellenbogen, J.A. and K.J. Christy, *Stereoselectivity of the rearrangement of allyl siloxyvinyl ethers. Highly stereoselective synthesis of a diol found in the pheromonal secretion of the queen butterfly.* The Journal of Organic Chemistry, 1974. **39**(23): p. 3315-3318.
25. Podunavac, M., et al., *Stereodivergence in the Ireland–Claisen Rearrangement of α-Alkoxy Esters.* Organic Letters, 2018. **20**(16): p. 4867-4870.
26. Amador, M., et al., *A straightforward synthesis of (-)-phaseolinic acid.* Journal of Organic Chemistry, 2004. **69**(23): p. 8172-8175.
27. Ariza, X., et al., *A Concise Synthesis of (-)-Methylenolactocin and (-)-Phaseolinic Acid from (6S,9S)-Tetradec-7-yne-6,9-diol.* Synlett, 2001. **2001**(01): p. 0120-0122.
28. Silva, V.S., *Avaliação do efeito estéreo no rearranjo de Hurd-Claisen em adultos de Morita-Baylis-Hillman*, in *Instituto de Química*. 2017, Universidade de Brasília.
29. Arcari, J.T., et al., *Pinnick Oxidation on Scale: Process Development of a BDK Inhibitor.* Organic Process Research & Development, 2024. **28**(7): p. 2935-2944.

Procedimentos experimentais

Síntese do Aduto de MBH racêmico



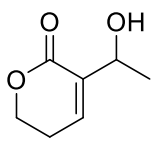
O álcool alílico racêmico **9**, necessário para posterior estudo da reação de rearranjo, foi sintetizado por meio da reação de Morita-Baylis-Hillman utilizando procedimento por Souza e colaboradores no qual se obteve 99 % de rendimento[8]. Entretanto, nesta etapa buscou-se entender o funcionamento da reação em *"gram scale"* com intuito de formar 3,5 g do álcool alílico **3**.

Nesse sentido, em um balão de 3 bocas de 500 mL foi adicionado 4,77 g (15,3 mmol, 0,6 eq) de disseleneto de difenila sob uma atomosfere inerte de N_2 seguido de uma adição de 76 mL de THF anidro. Formou-se uma suspenção amarela que foi imersa em um banho de gelo (0 ºC) e mantida sob agitação. Em seguida, adiciona-se 9,5 mL de uma solução 1,6 M de n-BuLi em hexano (15,3 mmol, 0,6 eq).

Em um segundo balão de 250 mL, adiciona-se 2,4 mL (25,49 mmol, 1,0 eq) da lactona 1 e 95,6 mL de THF anidro sob atmosfera inerte de N_2. Com auxílio de uma cânula, o conteúdo do segundo balão (que contém a lactona) foi transferido para o balão de 3 bocas sob um fluxo lento e constante. Vale ressaltar que os dois balões estão imersos em um banho de gelo e sob agitação para manutenção da temperatura a 0 ºC.

Após 2 horas de reação, adiciona-se uma solução saturada de bicarbonato de sódio com a adição de acetato de etila sob agitação magnética ao segundo balão. As fases aquosas e orgânicas são colocadas em um funil de separação no qual se recolhe a fase orgânica com 10 lavagens de 30 mL de acetato de etila. A fase orgânica recolhida é então seca utilizando $NaSO_4$.

O acetato de etila é removido utilizando um rotaevaporador e purifica-se a amostra por meio de uma coluna cromatográfica aberta em condição isocrática da fase móvel (AcOEt/Hex – 50:50). Apenas 36 % da massa esperada – 1,36 g – é recuperada.



3-(1-hidroxietil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona

Estado físico: óleo incolor

RMN de ^{1}H (600 MHz, CDCl3) δ 6,87 (td, *J* = 4,4; 1,3; 0,6 Hz; 1H); 4,61 (qq, *J* = 6,5; 1,3 Hz; 1,2 Hz; 1H); 4,39 (tdd, J=6,4 Hz; 0,9 Hz; 0,7 Hz; 2H), 2,52 – 2,48 (m, 2H), 1,41 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl3) δ 165,0 (C1); 138,9 (C3); 135,7 (C2); 66,4 (C6); 66,4 (C5); 24,1 (C4); 21,8 (C7).

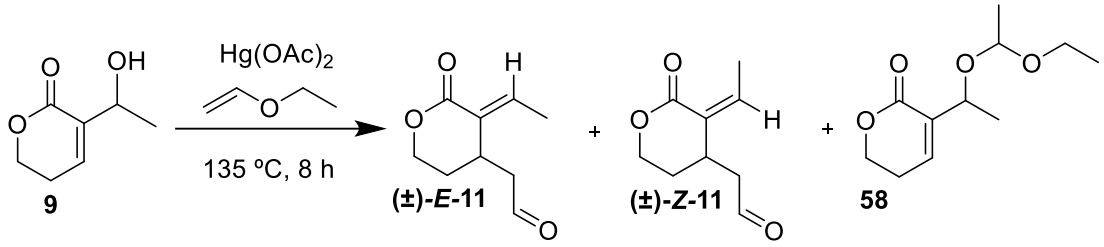
IR: 3398,0; 2974,5; 1702,0; 1403,1; 1275,2; 1086,4.

HRMS (ESI - QTOF): $[M+H]^+$ = 143,127 Da (teórico $C_7H_{10}O_3$ = 143,070 Da).

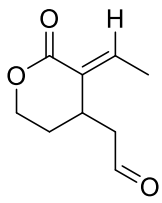
R.f. = 0,33 (AcOEt/Hexano 50:50)

HPLC Quiral 21 - Coluna CHIRALPAK AD - Iscocrático (95% Hexano / 5% Isopropanol) - Tempo de Retenção – 22,35 e 27,80 minutos.

Reação de Hurd-Claisen sobre o aduto de MBH racêmico



Em um frasco schlenk, é adicionado 169,3 mg (1,15 mmol) do álcool racêmico **9,** sob atomosfera inerte de N_2. Sequencialmente, é adicionado 5,9 mg (2,5 mol%) de acetato de mercúrio - $Hg(OAc)_2$ – e 370 µL (3,86 mmol) de etil vinil éter. Após adição dos reagentes, a reação é imersa sob um banho de óleo a 135 ºC. Após decorridos 8 horas de reação o etil vinil éter é retirado utilizando o evaporador rotativo. A massa do bruto foi purificada através da realização de uma coluna cromatográfica em uma proporção de 15:85 de acetato de etila e hexano respectivamente. Por meio do acompanhamento por cromatografia em coluna delgado (CCD) foi separado as frações que fazem parte do bruto. A massa recuperada foi de 70,5 mg ao final para os diastereoisômeros **(±)-*E*-11** e **(±)-*Z*-11**, em uma proporção de cerca 1,8:1. O rendimento total (para uma conversão de 58 %) foi de 44% com recuperação de 40,8 mg do álcool **9**.



(E)-2-(3-etilideno-2-oxotetrahidro-2H-piran-4-il)acetaldeído

Estado físico: óleo incolor

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl3): δ 9,81– 9,77 (dd, *J* = 1,5, 0,8 *Hz*, 1H (10)), 7,07– 6,99 (qd, *J* = 7,4, 1,6 *Hz*, 1H (6)), 4,41 – 4,32 (dddd, *J* = 11,5, 8,7, 3,4, 0,5 *Hz*, 1H (5)), 4,23 – 4,17 (dddd, *J* = 11,6, 6,4, 3,8, 0,6 *Hz*, 1H (5')), 3,55 – 3,47 (q, *J* = 6,5 *Hz*, 1H (3)), 2,73 – 2,65 (ddd, *J* = 18,2, 9,7, 1,5 *Hz*, 1H (8)), 2,64 – 2,58 (ddd, *J* = 18,1, 4,0, 0,8 *Hz*, 1H (8')), 2,25 – 2,17 (dddd, *J* = 14,8, 8,7, 6,2, 3,8 *Hz*, 1H (4)), 1,88 – 1,80 (dd, *J* = 7,4, 0,8 *Hz*, 3H (7)), 1,79 – 1,71 (m, 1H (4)).

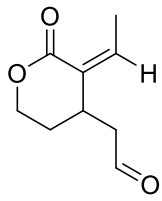
RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl3) δ 199,8 (C9), 167,0 (C1), 141,4 (C6), 130,1 (C2), 65,2 (C5), 47,6 (C8), 27,9 (C4), 27,0 (C3), 14,3 (C7)

IR: 2995, 1753, 1714, 1446, 1407, 1279, 1151, 708.

HRMS (ESI - QTOF): $[M+H]^+$ = 169,0862 Da (teórico $C_9H_{13}O_3$ = 169,0859 Da).

R_f = 0.42 (AcOEt/Hexano 40:60).

Tempo de retenção por GC-FID utilizando uma coluna quiral: **(+)-(2*E*,3*R*)-8:** 58.6 min, **(-)-(2*E*,3S)-8**: 59.8 min.



(Z)-2-(3-etilideno-2-oxotetrahidro-2H-piran-4-il)acetaldeído

Estado físico: óleo incolor

RMN de ^{1}H(600 MHz, $CDCl_3$)**:** δ 9,78 (t, *J* = 1,2 Hz; 1H); 6,21 (qd, *J* = 7,2; 1,5 Hz; 1H); 4,30 (ddd, *J* = 11,4; 5,5; 4,2 Hz; 1H); 4,16 (ddd, *J* = 11,4; 9,4; 3,4 Hz; 1H); 3,27 (dtdt, *J* = 8,2; 7,0; 5,7; 1,4 Hz; 1H); 2,71 (ddd, *J* = 18,0; 5,7; 1,0 Hz; 1H); 2,68 – 2,62 (m, 1H); 2,22 (dddd, *J* = 14,3; 7,0; 5,5; 3,4 Hz; 1H); 2,06 (dd, *J* = 7,2; 1,3 Hz; 3H); 1,67 (dddd, *J* = 14,3; 9,4; 7,8; 4,2 Hz; 1H).

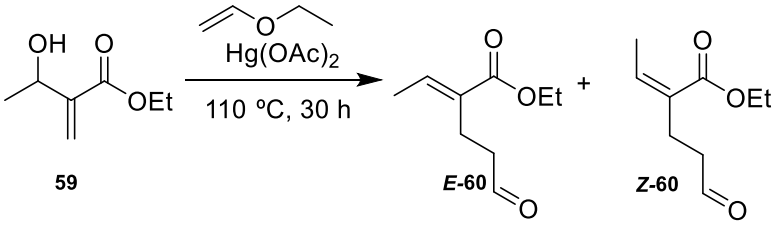
RMN de ^{13}C(150 MHz, $CDCl_3$): δ 200,1 (C9), 166,3 (C1), 141,9 (C6), 129,8 (C2), 66,2 (C5), 50,3 (C8), 33,2 (C4), 29,3 (C3), 16,1 (C7).

IR: 2949, 1714, 1628, 1438, 1142.

HRMS (ESI - QTOF): $[M+H]^+$ = 169,0864 Da (teórico para $C_9H_{13}O_3$ = 169,0859 Da).

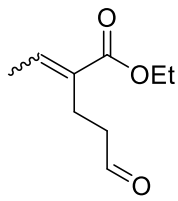
R_f = 0,56 (AcOEt/Hexano 50:50).

Rearranjo de Hurd-Claisen sobre o álcool alílico acíclico



Em um frasco schlenk foi adicionado 309 mg (2,14 mmol) do álcool acíclico **59**, 1,10 mL (11,14 mmol) do etil vinil éter e 17,0 mg (2,5 mol%) de acetato de mercúrio, sequencialmente sob atmosfera inerte de nitrogênio. A reação é, então, imersa em um banho de óleo a 110 ºC por 30 horas. Após 30 horas, o etil vinil éter é removido ao colocar o bruto reacional em um rotaevaporador. A massa do bruto é purificada por meio da realização de uma coluna cromatográfica em uma proporção de 10:90 de acetato de etila e hexano respectivamente. Por meio do acompanhamento por cromatografia em coluna delgado (CCD) foi separado as frações que fazem parte do bruto e se obtém a mistura dos diastereoisômeros

***E*-55** e ***Z*-55** em uma única fração. A massa recuperada foi de 237 mg ao final. O rendimento total foi de 65%.



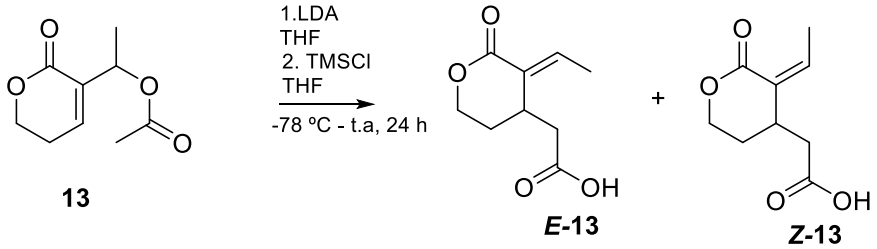
2-etilideno-5-oxopentanoato de etila

Estado físico: óleo amarelado

RMN de ^{1}H(600 MHz $CDCl_3$)**:** δ 9,79 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 9,77 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,92 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,24 – 4,20 (q, *J* = 7,17Hz 1H), 4,17 – 4,20 (q, J = 7,17Hz , 1H), 2,67 – 2,54 (m, 6H), 1,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,84 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,33 – 1,30 (m, 2H), 1,30 – 1,28 (m, 3H).

Rf = 0,78 (AcOEt/Hexano 50:50).

Reação de Ireland-Claisen sobre o aduto de MBH



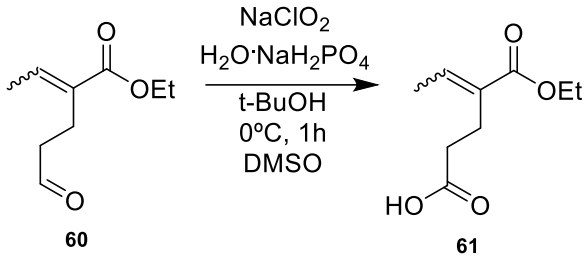
13 ***E*-13** ***Z*-13**

Inicialmente, em um balão de 25 mL secado com uma pistola de ar quente e submetido a uma atmosfera de N_2, é preparado o LDA com a adição de 0,3 mL de diispropilamina (2,6 eq, 2,18 mmol de DIPA) e 11 mL de THF anidro imerso o balão em um banho de acetona e gelo-seco a -78 ºC. É então adicionado 1,26 mL de uma solução 1,6 M em hexano de n-BuLi (2,5 eq, 2,01 mmol) sob um fluxo lento. O balão é mantido em agitação por 20 minutos após o término da adição.

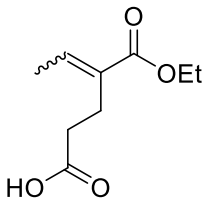
Em um segundo balão de 25 mL, secado com uma pistola de ar quente e submetido a uma atmosfera de N_2, é adicionado 154,4 mg do acetato **13** e 5 mL de THF anidro que é imerso em um banho de acetona e gelo-seco a -78 ºC mantendo-se agitação por 10 minutos.

O conteúdo do primeiro balão, o qual contém LDA, é então gotejado via cânula para o segundo balão contendo o acetato **13** sob um fluxo lento médio de aproximadamente 0,57 mL/min. Após o fim da adição é mantida a agitação no balão por 20 minutos. Em seguida, é realizada a adição lenta de 0,3 mL (2,5 eq, 2,10 mmol) cloreto de trimetilsilano *"freshly distilled"* em um fluxo de aproximadamente 0,04mL/min. A reação é mantida em agitação por uma hora a -78 ºC. Após o fim desse tempo, a reação é imersa em um banho de gelo e sal a -4 ºC e mantida sob agitação por uma hora. Ao final de transcorridos duas horas, a reação é retirada do banho e mantida em temperatura ambiente por cerca de vinte e duas horas. Entretanto, não foi observado a conversão a matéria prima nos produtos desejados.

Oxidação do aduto de MBH acíclico



Em um balão de 25 mL foi adicionado 91,4 mg (0,587 mmol) do aldeído **60,** 4,3 mL de t-BuOH, 0,125 mL de DMSO (1,76 mmol) e, por último, cerca de 6,4 mL do tampão de $NaClO_2$ (1,3 mmol) e H_2O*NaH_2PO_4 (1,16 mmol) a 0ºC em um banho de gelo. A reação seguiu por cerca de 1 hora, entretanto ao acompanhar a reação por CCD ainda foi observado a presença da matéria prima na reação. Ao finalizar a reação, foi utilizado uma solução saturada de $NaHCO_3$ até o meio atingir pH= 10-12. A fase aquosa recolhida foi acidificada com uma solução de HCl 1% até atingir pH=2-3, em que esta fase é lavada 5 vezes com 10 mL acetato de etila. O acetato de etila da fase orgânica é então removido por meio do rotaevaporador, fornecendo 50 mg do produto **61**, isto é, com 46% de rendimento.



ácido 4-(etoxicarbonil)hex-4-enóico

Estado físico: óleo incolor

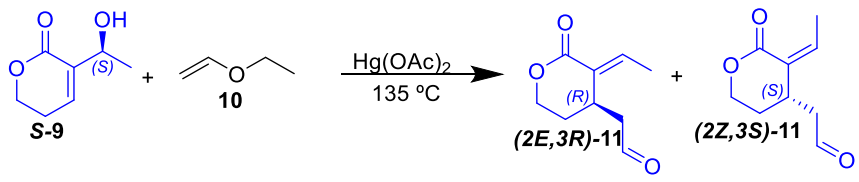
RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ *(E)*6,94 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), *(Z)*6,14 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), *(Z)*4,25 – 4,21 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), *(E)*4,22 – 4,17 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), *(Z)*2,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), *(E)*1,84 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,31 (s, 1H), *(Z)*1,33 – 1,30 (t, *J* = 7,2, 2H), *(E)*1,30 – 1,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl3): δ 179,29 (*E*-C9), 179,18 (*Z*-C9), 167,55(*E*-C2), 167,43 (*Z*-C2), 139,23 (*E*-C4), 139,06(*Z*-C4), 131,33, 130,83, 60,68, 60,37, 33,89, 33,23, 29,82, 21,76, 15,94, 14,37, 14,35.

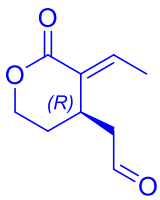
IR: 2921, 1702, 1444

HRMS (ESI - QTOF): $[M+H]^+$ = 187,0975 Da (teórico para $C_9H_{15}O_4$ = 187,0965 Da).

Rearranjo de Hurd Claisen com o álcool alílico (-)-*S*-9



Em frasco schlenk foram adicionados 302 mg (2,12 mmol) do álcool **S-9**, 1,06 mL (11,05 mmol) do etil vinil éter **10** e 20,0 mg (2,5mol%) de acetato de mercúrio. Após a adição dos reagentes, o schlenk é imerso em um banho de óleo a 135 ºC. A reação prosseguiu por 8 horas. Ao final, é removido o etil vinil éter do meio utilizando o rotaevaporador. A massa do bruto reacional foi purificada por coluna aberta em uma condição de 15:85 em acetato de etila e hexano, respectivamente e acompanhada por CCD. A massa recuperada dos **(*2E*,3R)-11** e **(*2Z*,3S)-11** foi de 183,5 mg, em uma razão de cerca de 2:1, fornecendo um rendimento cerca de 48%.



(2*E, 3R*)-2-(3-etllideno-2-oxotetraidro-2H-piran-4-il)acetaldeído

Estado físico: óleo incolor

RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9,81– 9,77 (dd, *J* = 1,5, 0,8 *Hz*, 1H (10)), 7,07–6,99 (qd, *J* = 7,4, 1,6 *Hz*, 1H (6)), 4,41 – 4,32 (dddd, *J* = 11,5, 8,7, 3,4, 0,5 *Hz*, 1H (5)), 4,23 – 4,17 (dddd, *J* = 11,6, 6,4, 3,8, 0,6 *Hz*, 1H (5')), 3,55 – 3,47 (q, *J* = 6,5 *Hz*, 1H (3)), 2,73 – 2,65 (ddd, *J* = 18,2, 9,7, 1,5 *Hz*, 1H (8)), 2,64 – 2,58 (ddd, *J* = 18,1, 4,0, 0,8 *Hz*, 1H (8')), 2,25 – 2,17 (dddd, *J* = 14,8, 8,7, 6,2, 3,8 *Hz*, 1H (4)), 1,88 – 1,80 (dd, *J* = 7,4, 0,8 *Hz*, 3H (7)), 1,79 – 1,71 (m, 1H (4)

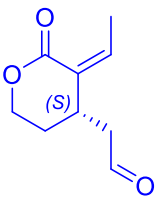
RMN de 13C (150 MHz, $CDCl_3$) δ 199,8 (C9), 167,0 (C1), 141,4 (C6), 130,1 (C2), 65,2 (C5), 47,6 (C8), 27,9 (C4), 27,0 (C3), 14,3 (C7).

IR: 2995, 1753, 1714, 1446, 1407, 1279, 1151, 708.

HRMS (ESI - QTOF) :$[M+H]^+$ = 169,0862 Da (teórico para $C_9H_{13}O_3$ = 169,0859 Da).

R_f = 0,38 (AcOEt/Hexano 50:50

Tempo de retenção por GC-FID utilizando uma coluna quiral: 59,3 min, *er* = 97:3. $[\alpha]^{25}$ = +76,9° (c = 1,0, $CHCl_3$).



(2*E, 3R*)-2-(3-etllideno-2-oxotetraidro-2H-piran-4-il)acetaldeído

Estado físico: óleo incolor

RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9,79 – 9,77 (t, *J* = 1,2 *Hz*, 1H (10)), 6,24 – 6,19 (qd, *J* = 7,2, 1,5 *Hz*, 1H (6)), 4,33 – 4,27, (ddd, *J* = 11,8, 5,5, 4,4 *Hz*, 1H (5)), 4,19 – 4,14 (ddd, *J* = 11,4, 9,4, 3,4 *Hz*, 1H (5')), 3,30 – 3,24 (tddt, *J* = 8,2, 7,0, 5,7, 1,3 *Hz*, 1H (3)), 2,75 – 2,61 (m, 2H (8)), 2,24 – 2,19 (m, 1H (4)), 2,07 – 2,05 (dd, *J* = 7,2, 1,3 *Hz*, 3H (7)), 1,71 – 1,64 (m, 1H (4)). RMN de ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ 200,1 (C9), 166,3 (C1), 141,9 (C6), 129,8 (C2), 66,17 (C5), 50,25 (C8), 33,16 (C4), 29,28 (C3), 16,09 (C7).

IR: 2949, 1714, 1628, 1438, 1142.

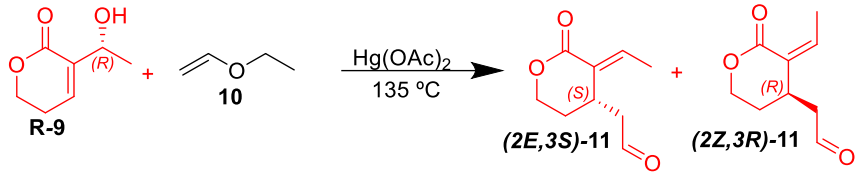
HRMS (ESI - QTOF) :$[M+H]^+$ = 169,0867 Da (teórico para $C_9H_{13}O_3$ = 169,0859 Da).

R_f = 0,50 (AcOEt/Hexano 50:50

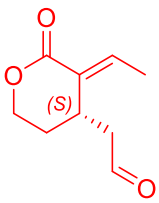
Tempo de retenção por GC-FID utilizando uma coluna quiral: - 48,7 min, *er* = 97:3.

$[\alpha]^{25}$ = -62,5° (c = 1.0, $CHCl_3$).

Rearranjo de Hurd Claisen com o álcool alílico (+)-*R*-9



Em frasco schlenk foram adicionados 138 mg (0,971 mmol) do álcool **R-9**, 0,510 mL (5,304 mmol) do etil vinil éter **10** e 8,13 mg (2,5mol%) de acetato de mercúrio, nesta ordem. Após a adição dos reagentes, o schlenk é imerso em um banho de óleo a 135 ºC. A reação prosseguiu por 8 horas, porém vale ressaltar que ao fim da reação foi visto que o frasco schlenk havia quebrado. O bruto reacional foi transferido para um balão e colocado no rotaevaporador para remoção do etil vinil éter. A massa desse bruto foi, posteriormente, purificada por coluna aberta em uma proporção de 15:85 de Acetato de etila e Hexano, respectivamente e acompanhada por CCD. A massa recuperada dos produtos **(*2E*,3S)-11** e **(*2Z*,3R)-11** foi de 27 mg, gerando um rendimento de 16 %.



(2*E, 3S*)-2-(3-etilideno-2-oxotetraidro-2H-piran-4-il)acetaldeido

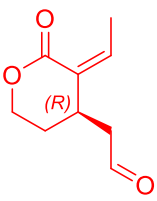
Estado físico: óleo incolor

RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9,80 (dd, *J* = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,05 (qd, *J* = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 4,37 (dddd, *J* = 12,1, 8,7, 3,4, 0,5 Hz, 1H), 4,22 (dddd, *J* = 11,6, 6,4, 3,8, 0,6 Hz, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,75 – 2,67 (m, 1H), 2,66 – 2,56 (m, 1H), 2,23 (dddd, *J* = 14,8, 8,7, 6,2, 3,8 Hz, 1H), 1,84 (dd, *J* = 7,4, 0,8 Hz, 3H), 1,76 (dtd, *J* = 14,5, 6,0, 3,4 Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ 199,75 (C9), 167,03(C1), 141,48(C6), 130,16 (C2), 65,23(C5), 47,66(C8), 27,94(C4), 27,04(C3), 14,35(C7)

HRMS (ESI - QTOF) :$[M+H]^+$ = 169,0867 Da (teórico para $C_9H_{13}O_3$ = 169,0859 Da).

R_f = 0,50 (AcOEt/Hexano 50:50)



(2*Z, 3R*)-2-(3-etilideno-2-oxotetraidro-2H-piran-4-il)acetaldeido

Estado físico: óleo incolor

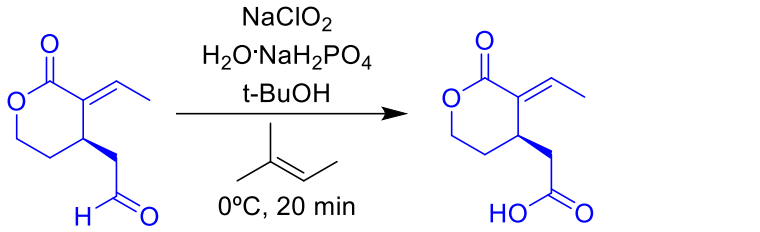
RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9,79 – 9,77 (t, *J* = 1,2 *Hz*, 1H (10)), 6,24 – 6,19 (qd, *J* = 7,2, 1,5 *Hz*, 1H (6)), 4,33 – 4,27, (ddd, *J* = 11,8, 5,5, 4,4 *Hz*, 1H (5)), 4,19 – 4,14 (ddd, *J* = 11,4, 9,4, 3,4 *Hz*, 1H (5')), 3,30 – 3,24 (tddt, *J* = 8,2, 7,0, 5,7, 1,3 *Hz*, 1H (3)), 2,75 – 2,61 (m, 2H (8)), 2,24 – 2,19 (m, 1H (4)), 2,07 – 2,05 (dd, *J* = 7,2, 1,3 *Hz*, 3H (7)),

1,71 – 1,64 (m, 1H (4)). RMN de ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ 200,1 (C9), 166,3 (C1), 141,9 (C6), 129,8 (C2), 66,17 (C5), 50,25 (C8), 33,16 (C4), 29,28 (C3), 16,09 (C7).

HRMS (ESI - QTOF) :$[M+H]^+$ = 169,0867 Da (teórico para $C_9H_{13}O_3$ = 169,0859 Da).

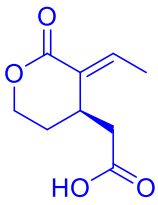
R_f = 0,50 (AcOEt/Hexano 50:50)

Oxidação do (*2E*,3R)-11



(2*E, 3R*)-11 **Rend. 91%** **Ácido (*R*)-floribundanóico**

Em um balão de fundo redondo de 25 mL é colocado 61,5 mg (0,363 mmol) do aldeído **(2*E, 3R*)-11** em 0,43 mL de t-BuOH à 0 ºC, utilizando um banho de gelo. Em seguida, adiciona-se 0,3 mL (2,17 mmol) de 2-metil-2-buteno (2,83 mmol). Por fim, adiciona-se 4 mL do tampão (pH=5,16) de $NaClO_2$ (0,725 mmol) e H_2O•NaH_2PO_4 (0,725 mmol). A reação prossegue por 20 minutos em que o consumo da matéria prima é observado por CCD. Para finalizar a reação, é adicionado uma solução de HCl 1% até pH=2-3. A solução final é extraída com acetato de etila e lavando-se a fase aquosa 5 vezes com 10 mL do solvente. A fase orgânica é recolhida e o acetato de etila é removido por meio de um rotaevaporador. O produto é seco utilizando a bomba de vácuo e recristalizado para purificação. O **(*2E,3R*)-Ácido Floribundanóico** é identificado com um sólido branco e a massa final obtida foi de 62,7 mg, cerca de 91% de rendimento.



Ácido (2*E, 3R*)-2-(3-etllideno-2-oxotetrahidro-2H-piran-4-il) acético

Estado físico: sólido branco

RMN de ^1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,09 (qd, *J* = 7,4, 1,6 *Hz*, 1H (6)); 4,52-4,40 (ddd, *J* = 12,1, 9,0, 3,3 *Hz*, 1H (5)); 4,26-4,20 (ddd, *J* = 11,4, 6,1, 3,9 *Hz,* 1H (5')); 3,42 (m, 1H (3)); 2,59-2,52 (m, 2H (8)); 2,24-2,17 (m, 1H (4)); 1,92-1,86 (m, 1H (4')); 1,87 (d, *J* = 7,67 *Hz*, 3H (7)).

RMN de ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ 176,3 (C9); 167,1 (C1); 142,2 (C6); 129,8 (C2); 65,2 (C5); 37,6 (C8); 29,4 (C3); 27,5 (C4); 14,4 (C7).

IR: 2967, 1718, 1665, 1608, 1393, 1272, 1158, 1069

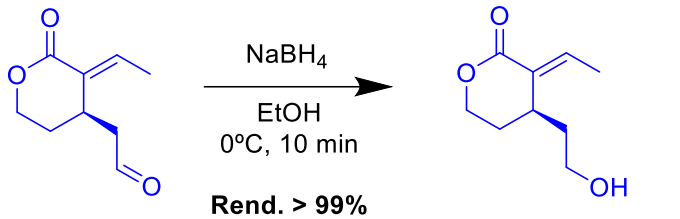
HRMS (ESI - QTOF) :$[M+H]^+$ = 185,0819 Da (teórico para $C_9H_{13}O_4$ = 185,0808 Da).

R_f = 0,50 (AcOEt/Hexano 50:50).

$[\alpha]^{25}$ = +109,23 (c = 1,0, H_2O)

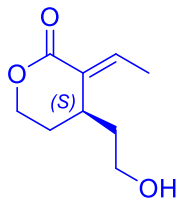
P.F= 139 ºC

Redução do (*2E*,3R)-11



(2*E*,3*R*)-11 **(*S*)-Floribundano B**

Em um balão de fundo redondo de 25 mL com 50 mg (0,297 mmol) do aldeído **(2E,3R)-11** e 2,97 mL de etanol absoluto foi adicionado 22,4 mg (0,594 mmol) de NaBH4 a 0 ºC por meio de um banho de gelo. A reação prossegue por 10 minutos por CCD ao observar consumo do material de partida. A reação é finalizada adicionando-se HCl 1% até pH=2-3. O bruto reacional é colocado no rotaevaporador para remoção da maior parte do etanol. Uma vez retirado, foi adicionado acetato de etila e tartarato de sódio à fase aquosa e realizada a extração da fase orgânica lavando 3 vezes com porções de 10 mL de acetato de etila. Retira-se o acetato de etila utilizando-se o rotaevaporador. Para purificação, realizou-se uma coluna aberta com uma condição de 10:90 de acetato de etila e hexano, respectivamente. A massa total recuperada foi de 38 mg. O rendimento desta etapa foi de 100 %.



(+)-(2*E, 3S*)-3-etilideno-4-(2-hidroxietil)tetrahidro-2H-piran-2-ona

Estado Físico: óleo incolor

RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) δ7,03 (qd, *J* = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 4,43 (dddd, *J* = 11,4, 9,6, 3,5, 0,5 Hz, 1H), 4,24 (dddd, *J* = 11,4, 5,5, 4,2, 0,7 Hz, 1H), 3,75 – 3,67 (m, 2H), 3,18 (p, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,13 (m, *J* = 14,1, 9,9, 5,9, 4,2 Hz, 1H), 1.87 (dd, *J* = 7,3, 0,6 Hz, 3H), 1,85 – 1,79 (m, 1H), 1,79 – 1,71 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ 167,59(C1), 140,84(C6), 131,30(2), 65,51(C5), 60,05(C9), 36,23(C8), 29,04(C3), 27,57(C4), 14,26(C7).

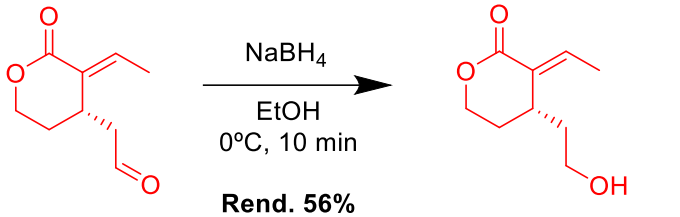
HRMS (ESI - QTOF) :$[M+H]^+$ = 171,1025 Da (teórico para $C_9H_{13}O_3$ = 171,1016 Da).

R_f = 0,36 (AcOEt/Hexano 50:50).

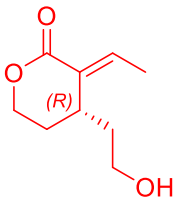
Tempo de retenção por GC-FID utilizando uma coluna quiral: 80,4 min.

er = 95:5, $[\alpha]^{25}$ = +5,18° (c = 1,0, $CHCl_3$).

Redução do (*2E*,3S)-11



Em um balão de fundo redondo de 25 mL com 18 mg (0,107 mmol) do aldeído **(2E,3S)-11** e 1,07 mL de etanol absoluto foi adicionado 8,097 mg (0,214 mmol) de $NaBH_4$ a 0 ºC por meio de um banho de gelo. A reação prossegue por 10 minutos por CCD ao observar consumo do material de partida. A reação é finalizada adicionando-se HCl 1% até pH=2-3. O bruto reacional é colocado no rotaevaporador para remoção da maior parte do etanol. Uma vez retirado, foi adicionado acetato de etila e tartarato de sódio à fase aquosa e realizada a extração da fase orgânica lavando 3 vezes com porções de 10 mL de acetato de etila. Retira-se o acetato de etila utilizando-se o rotaevaporador. Devido ao baixo valor de massa, não foi realizado uma purificação por coluna aberta. A massa recuperada ao final foi de 10 mg, fornecendo um rendimento de cerca de 56%.



(-)-(2*E, 3R*)- 3-etilideno-4-(2-hidroxietil)tetrahidro-2H-piran-2-ona

Estado Físico: óleo incolor

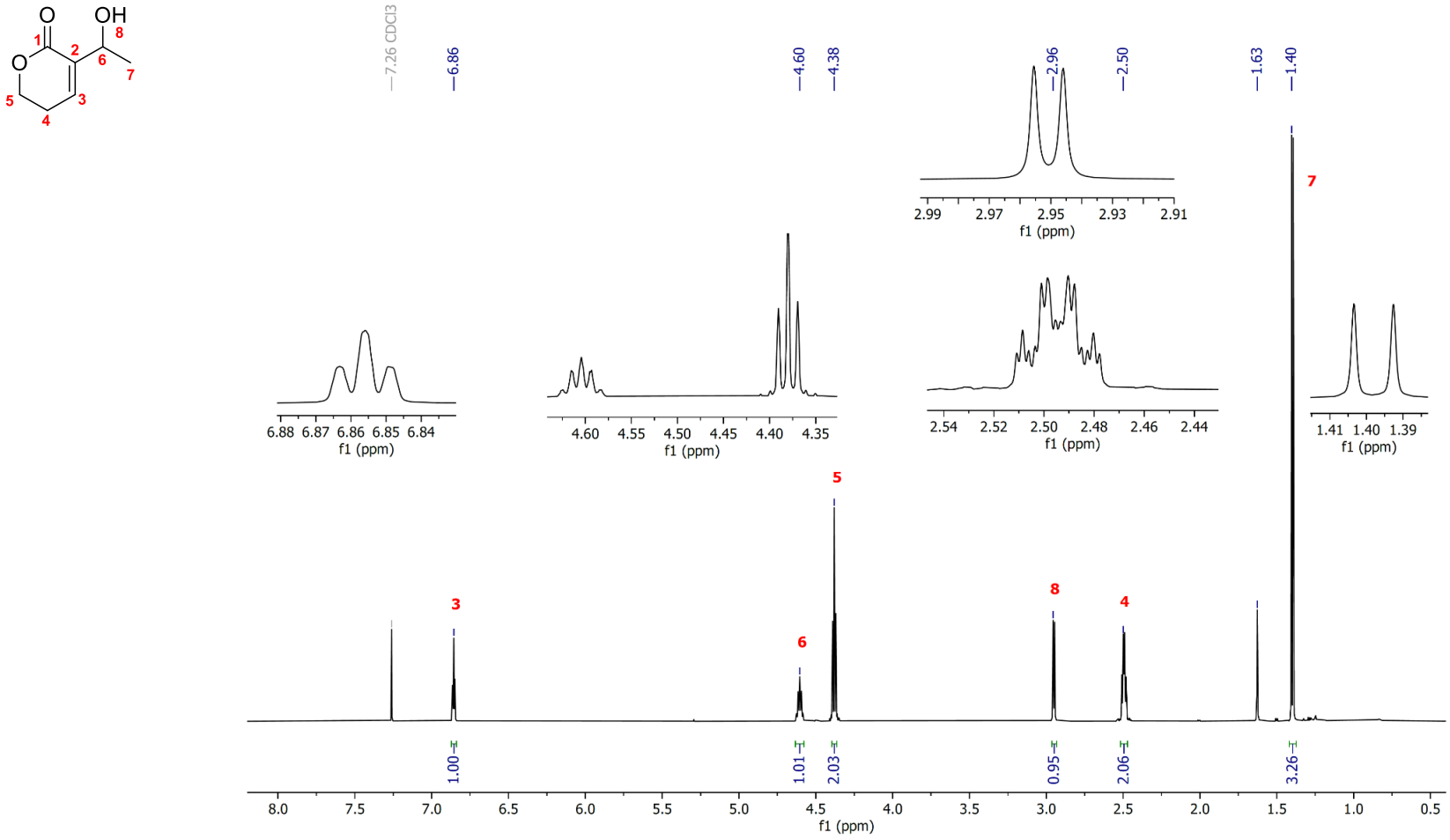
RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,03 (qd, *J* = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 4,43 (ddd, *J* = 11,4, 9,6, 3,6 Hz, 1H), 4,24 (ddd, *J* = 11,6, 5,5, 4,3 Hz, 1H), 3,74 – 3,68 (m, 3H), 3,18 (p, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,13 (dddd, *J* = 14,1, 9,9, 5,9, 4,3 Hz, 2H), 1,87 (d, *J* = 7,3 Hz, 4H), 1,76 (dd, *J* = 13,8, 6,8 Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ 167,57(C1), 140,85(C6), 131,30(C2), 65,50(C5), 60,11(C9), 36,24(C8), 29,05(C3), 27,61(C4), 14,28(C7).

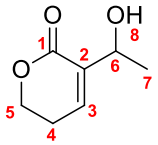
HRMS (ESI - QTOF) :$[M+H]^+$ = 171,1025 Da (teórico para $C_9H_{13}O_3$ = 171,1016 Da).

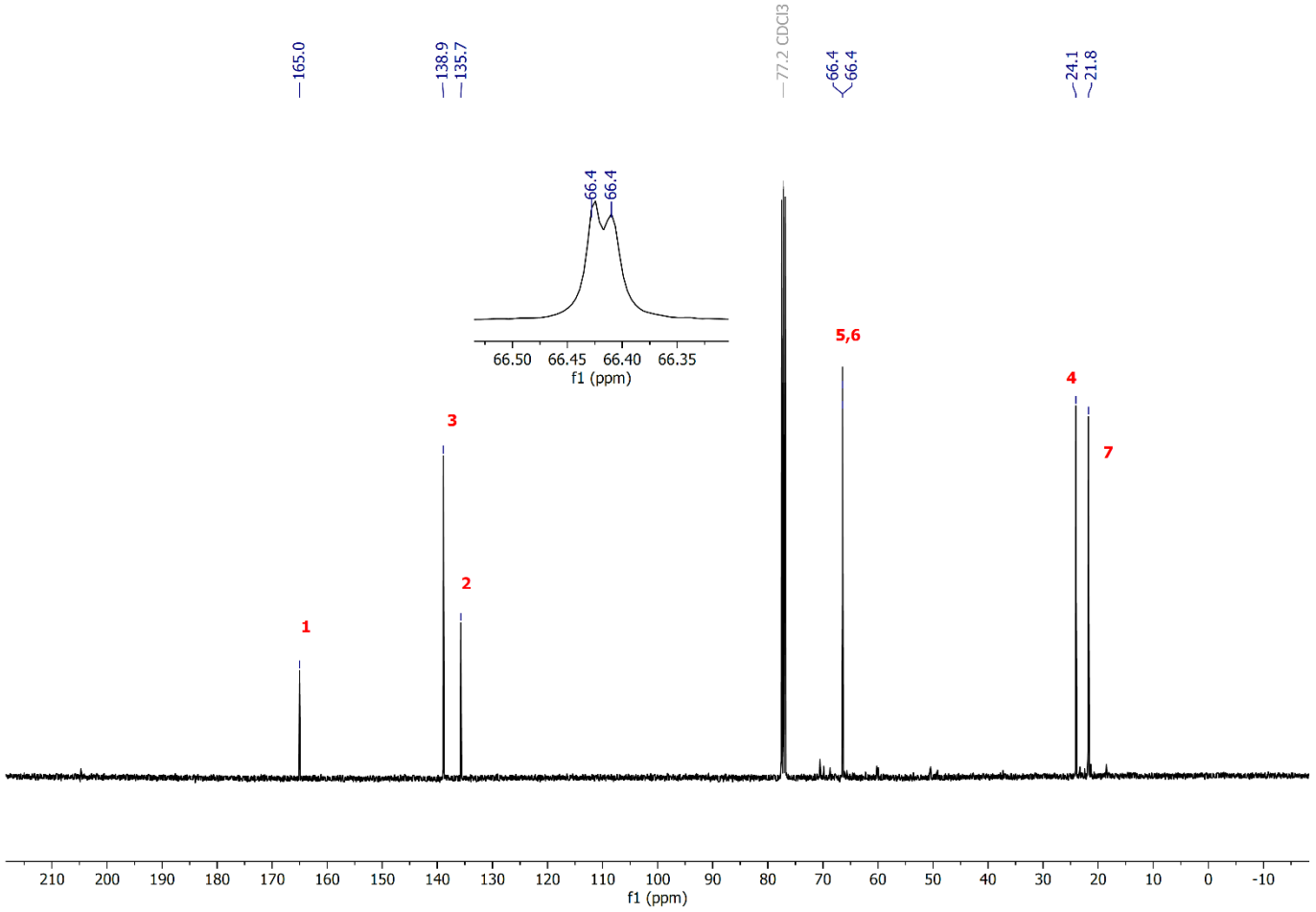
R_f = 0,36 (AcOEt/Hexano 50:50).

ANEXOS

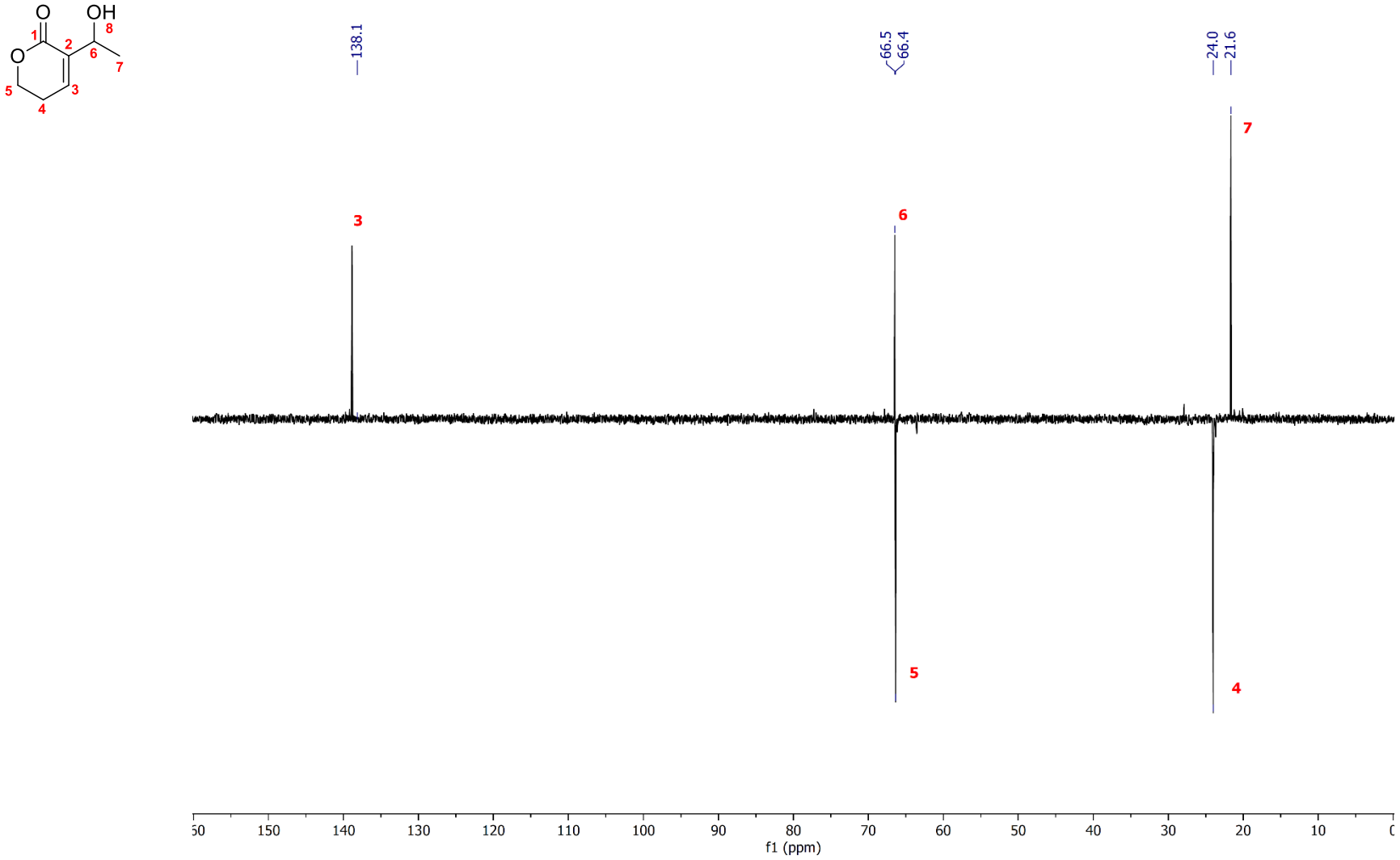


^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$)

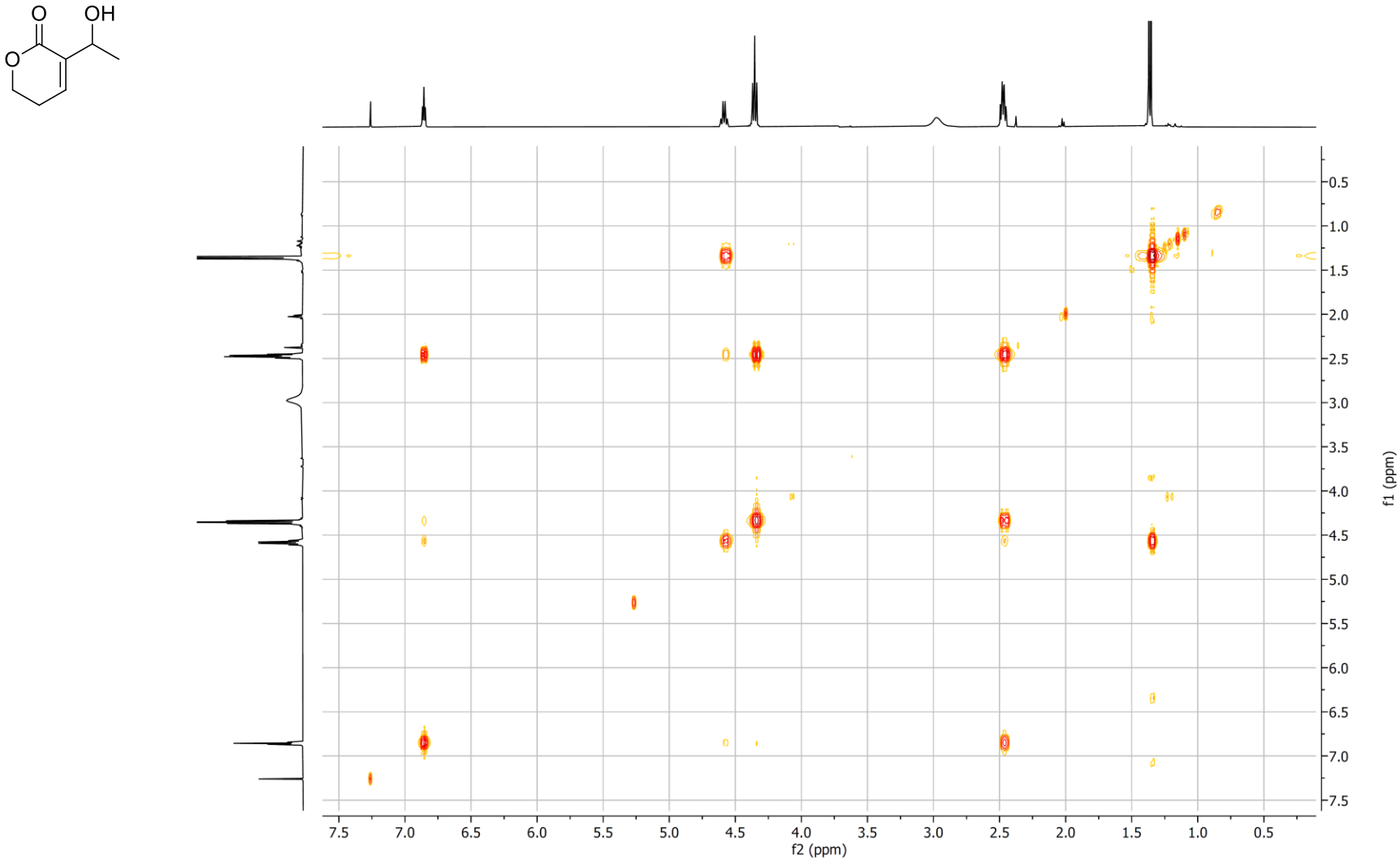




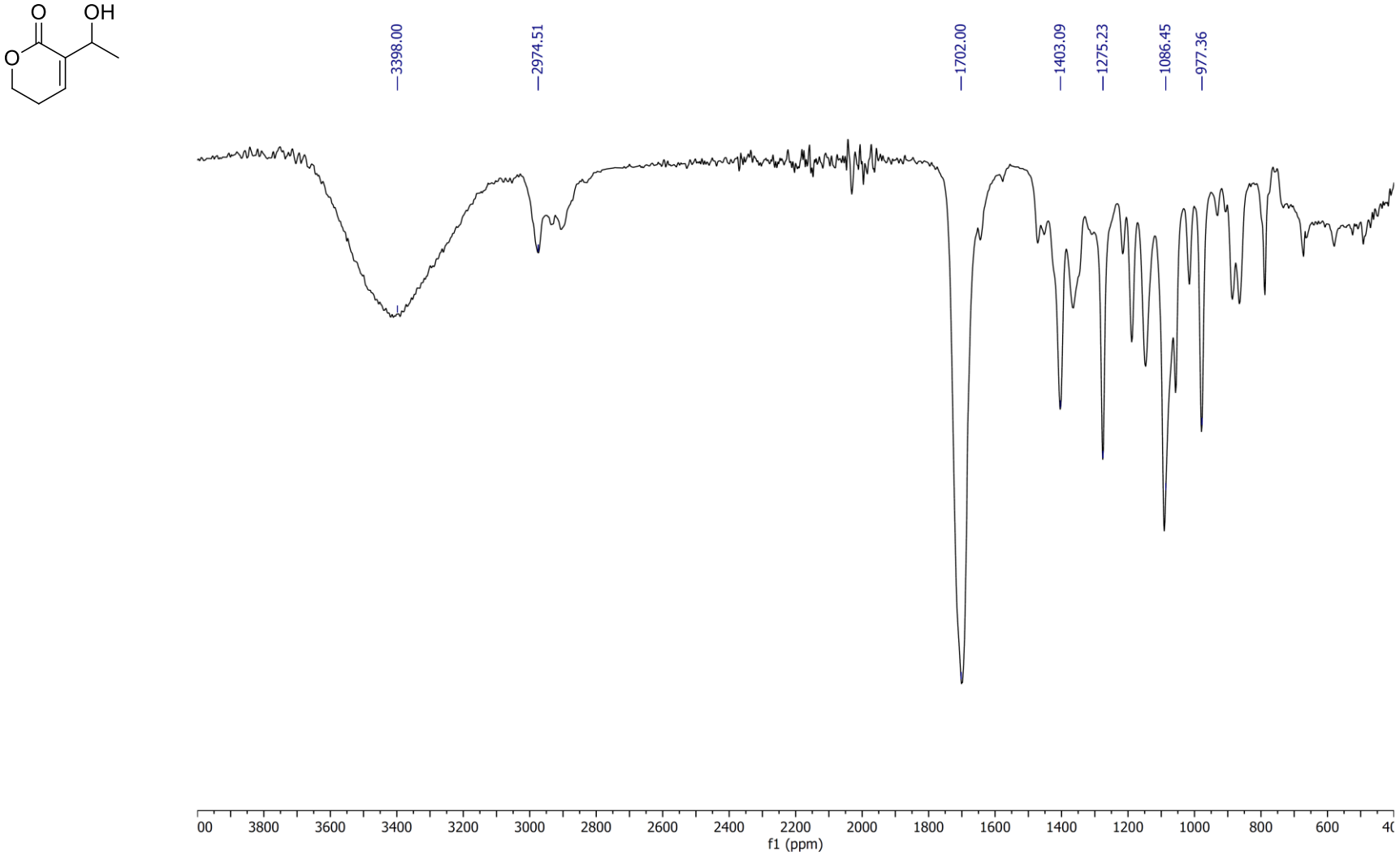
^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$)



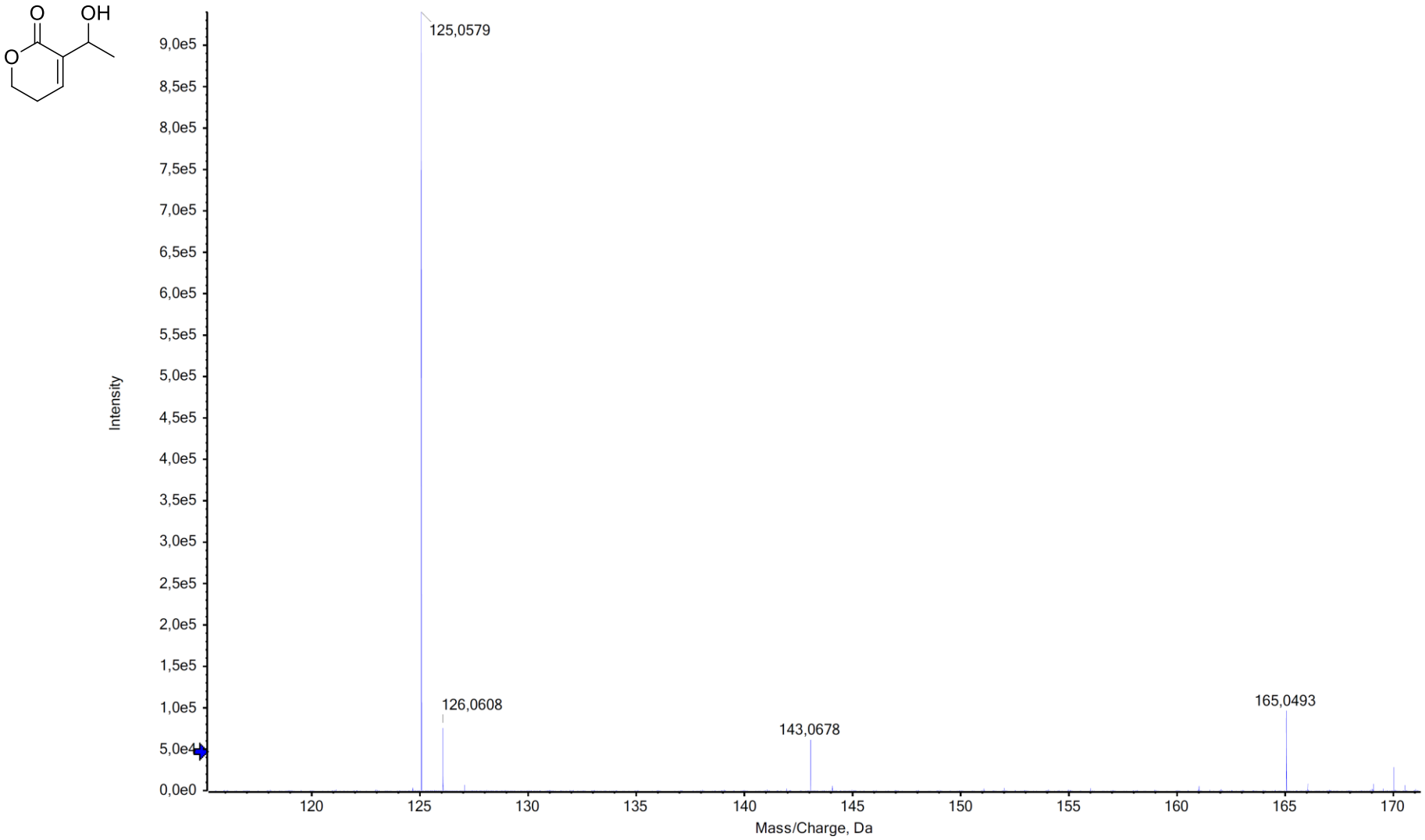
^{13}C DEPT 135 (100 MHz, $CDCl_3$)



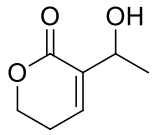
^{1}H COSY (400 MHz, $CDCl_3$)


O
OH
O
3398.00
2974.51
1702.00
1403.09
1275.23
1086.45
977.36
00
3800
3600
3400
3200
3000
2800
2600
2400
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
f1 (ppm)

IR

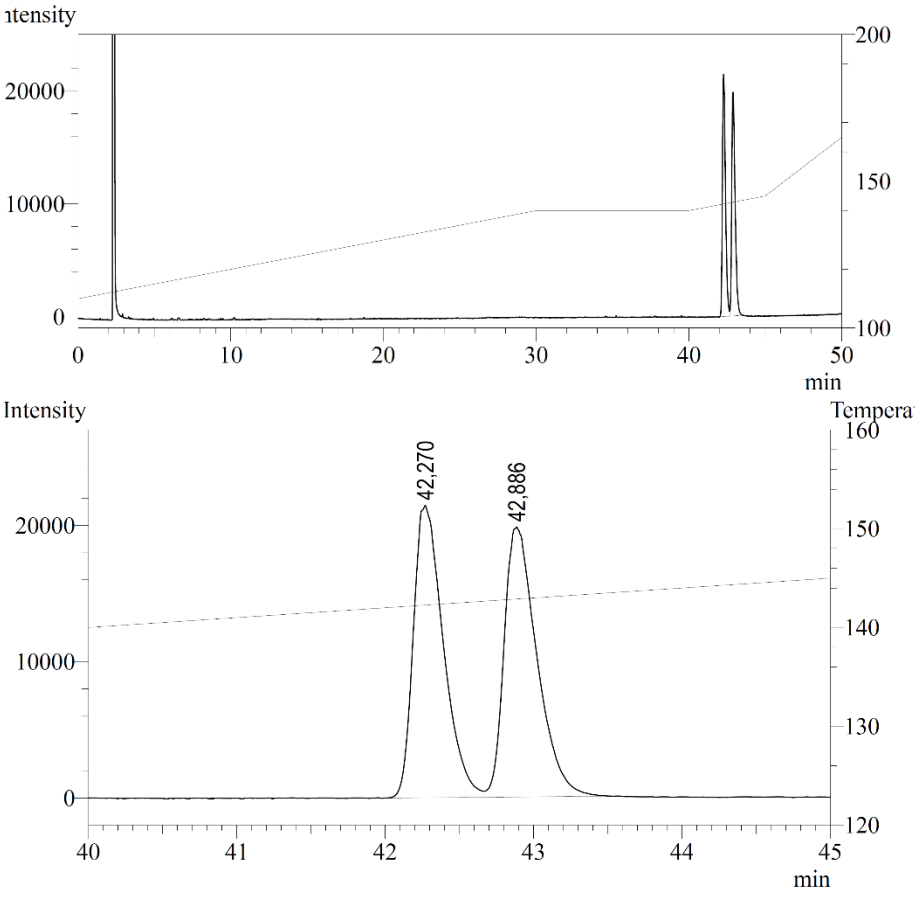


HRMS (ESI - QTOF) – $[M + H]^+$ = 125.0579 Da,



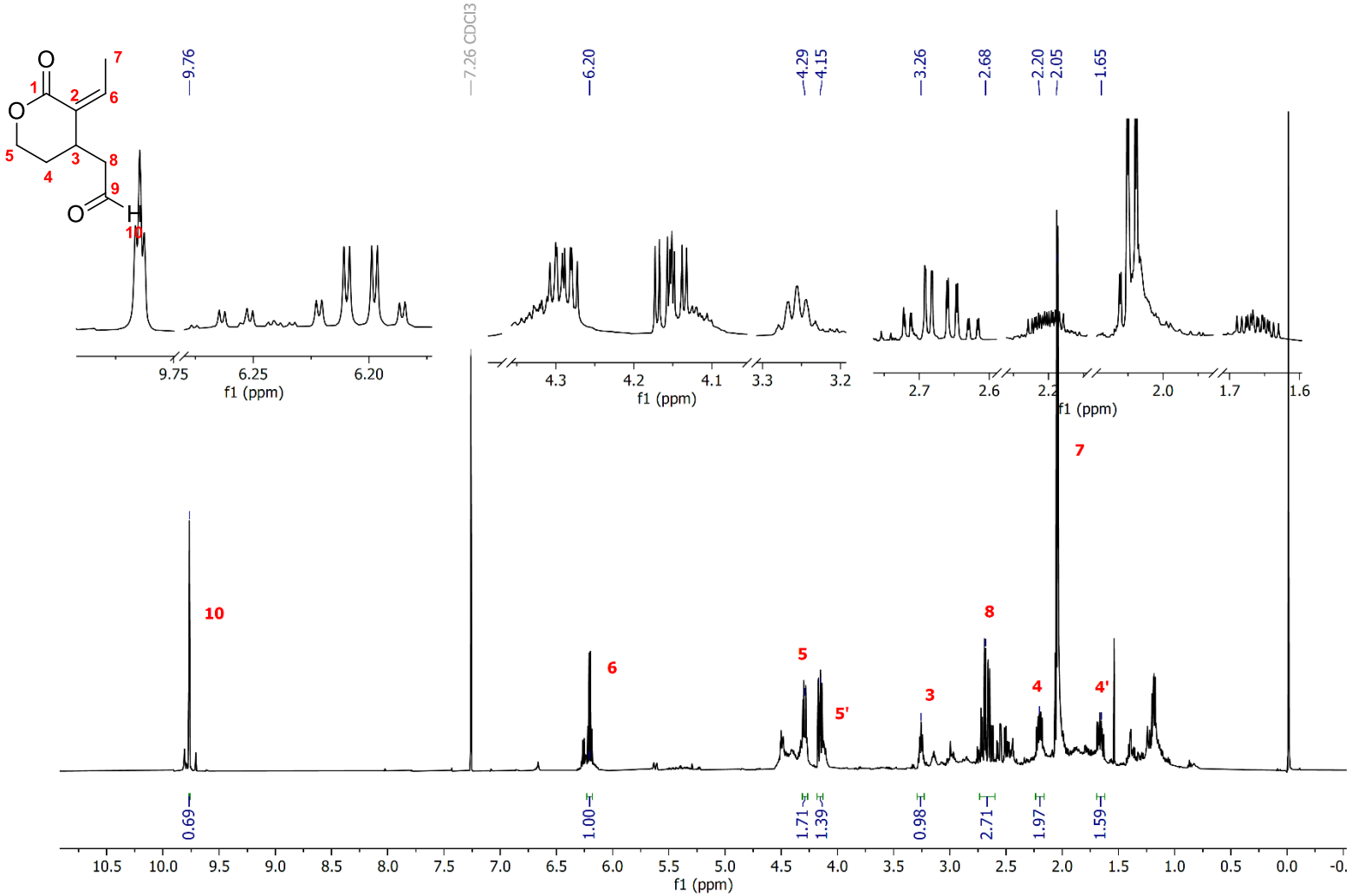
SHIMADZU
GC-FID REPORT

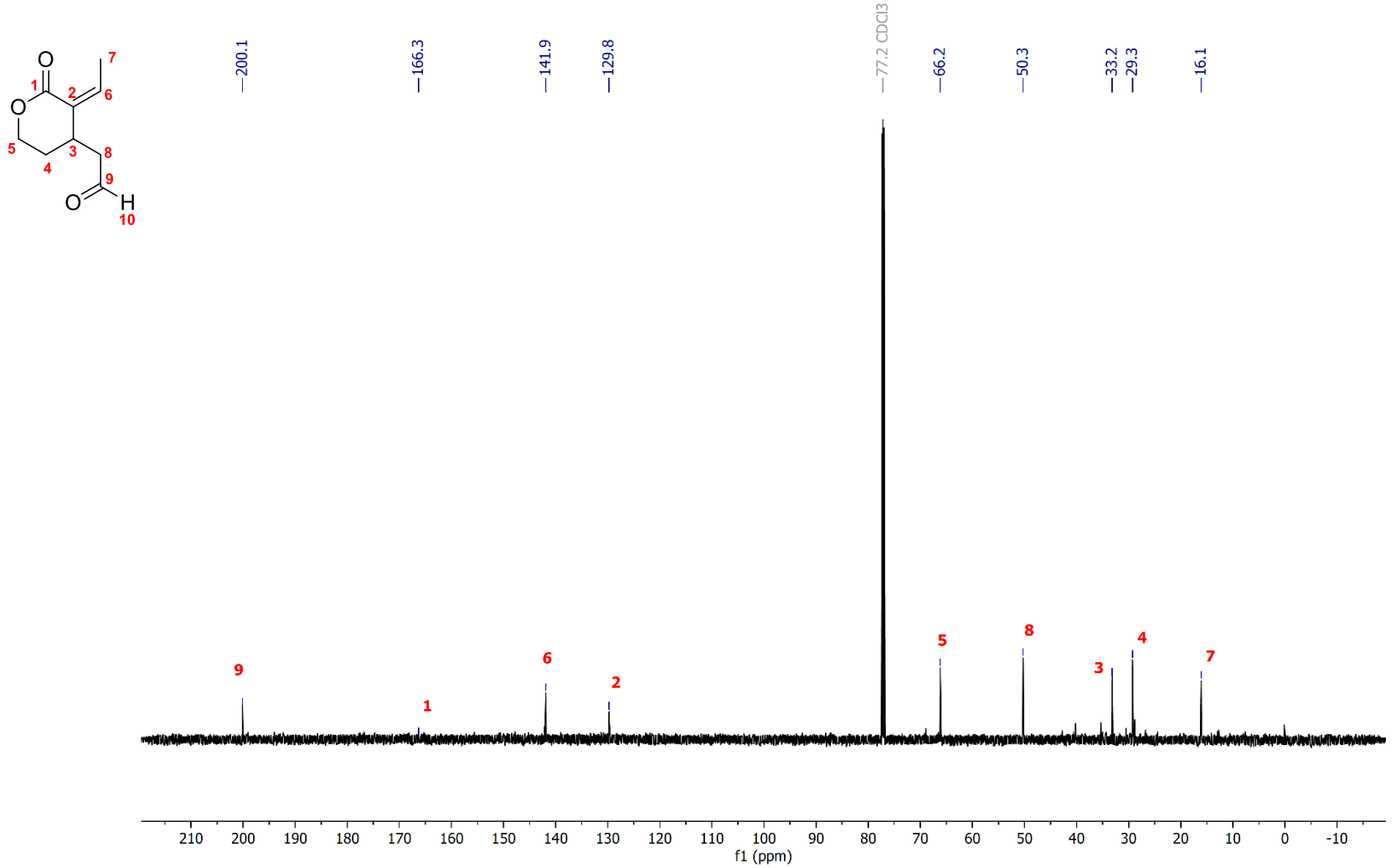
Analysis Date & Time : 28/11/2024 13:35:58
Sample Name : Álcool Alílico MBH Racêmico
Data Name : E:\Backup\Doc - Química\Floribundano B\After Durham\CG-FID\Adolfo_28-05-25
Original Data Name : C:\GCsolution\Data\LITMO\Angelo\Adolfo\Hidrólise Ácida Acetato\Álcool Alílico
Method Name : C:\GCsolution\Data\LITMO\Angelo\Adolfo\Resolução Enzimática\Resolução Enzi



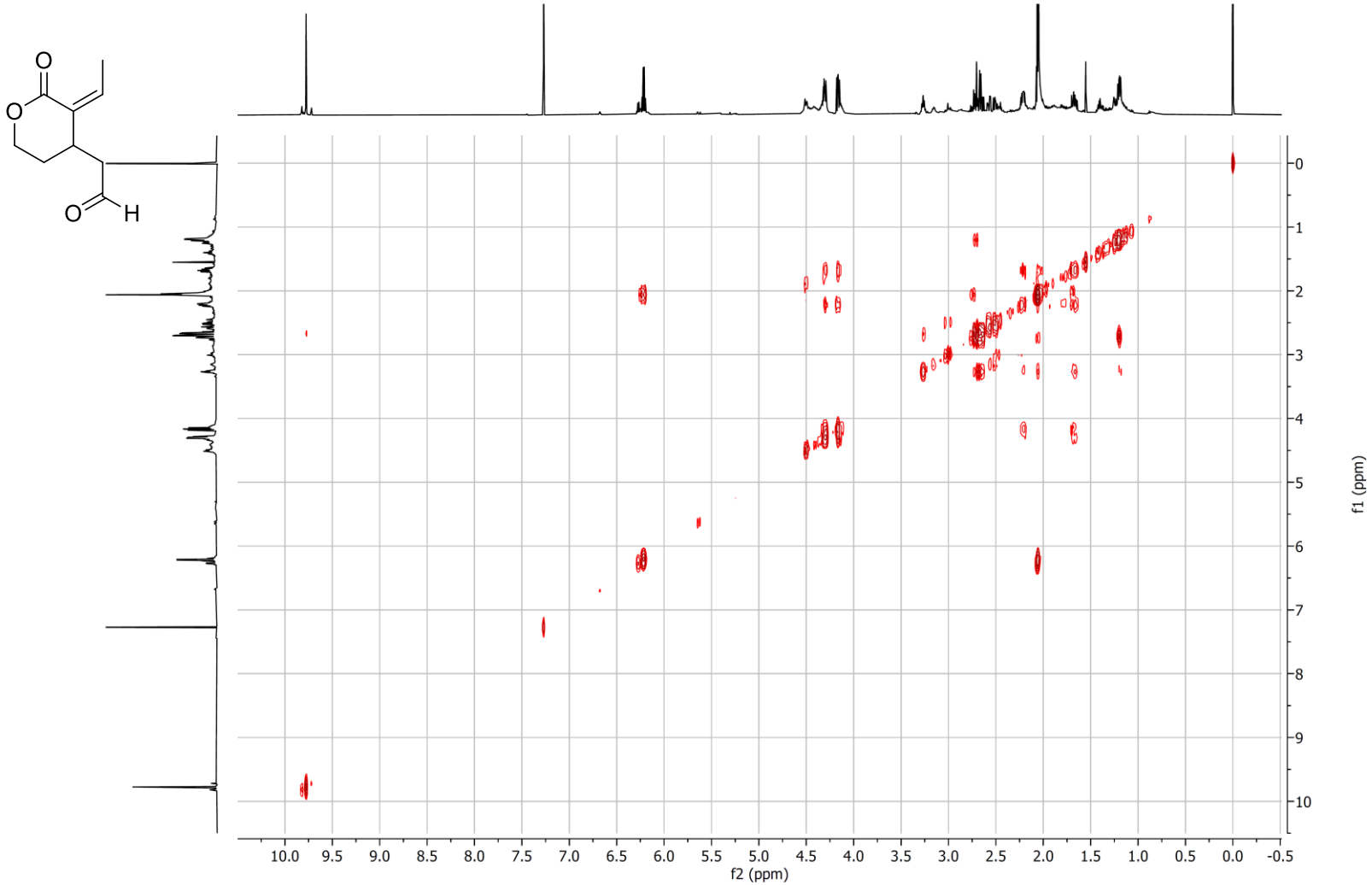
Peak#	Ret.Time	Area	Height	Area%
1	42,270	301478	21433	49,8116
2	42,886	303758	19799	50,1884
Total		605236	41232	00,0000

Chiral GC FID

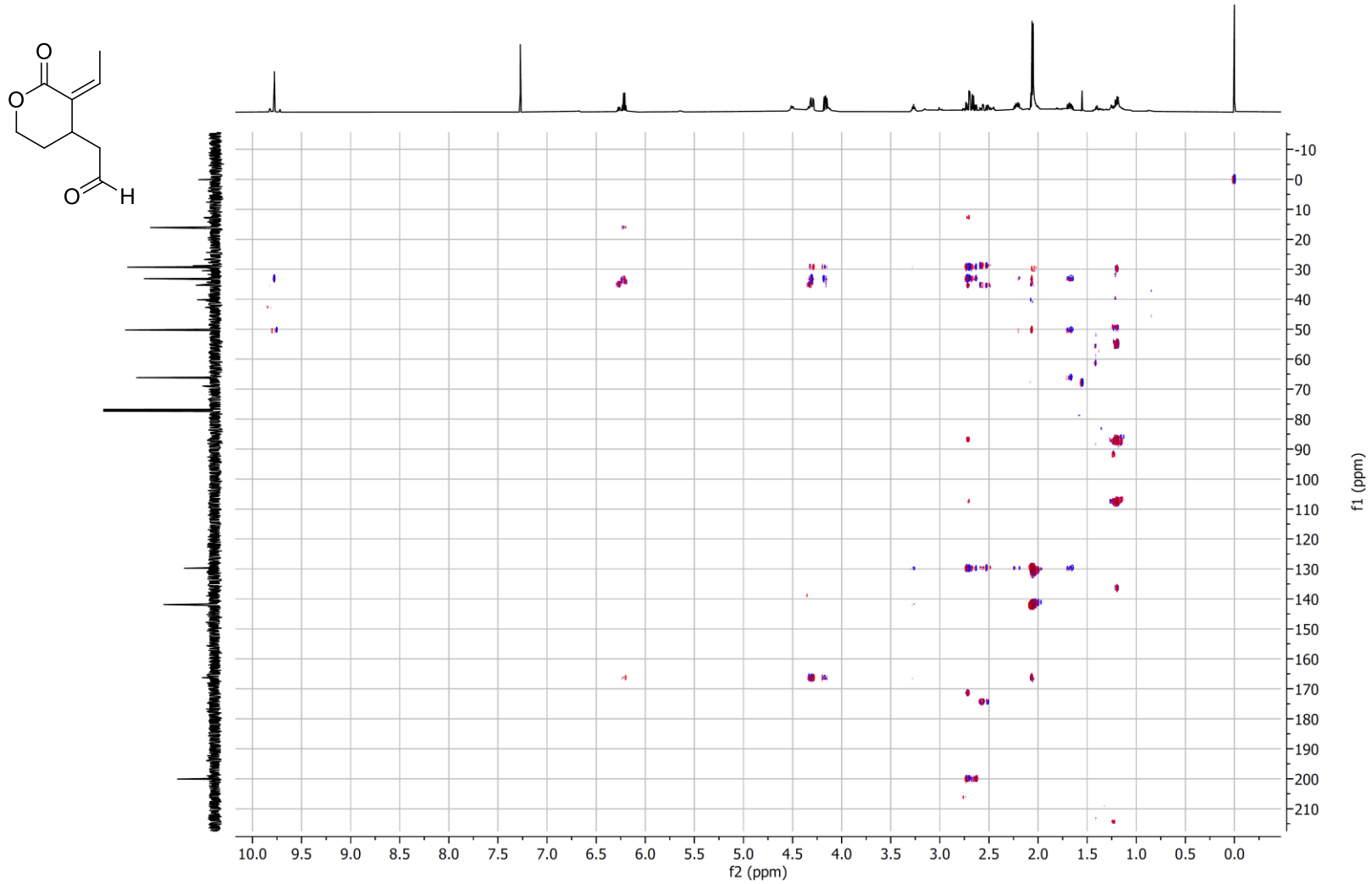

9.76
7.26 CDCl3
6.20
4.29
4.15
3.26
2.68
2.20
2.05
1.65
f1 (ppm)
10
6
5
5'
3
8
4
4'
7
0.69
1.00
1.71
1.39
0.98
2.71
1.97
1.59



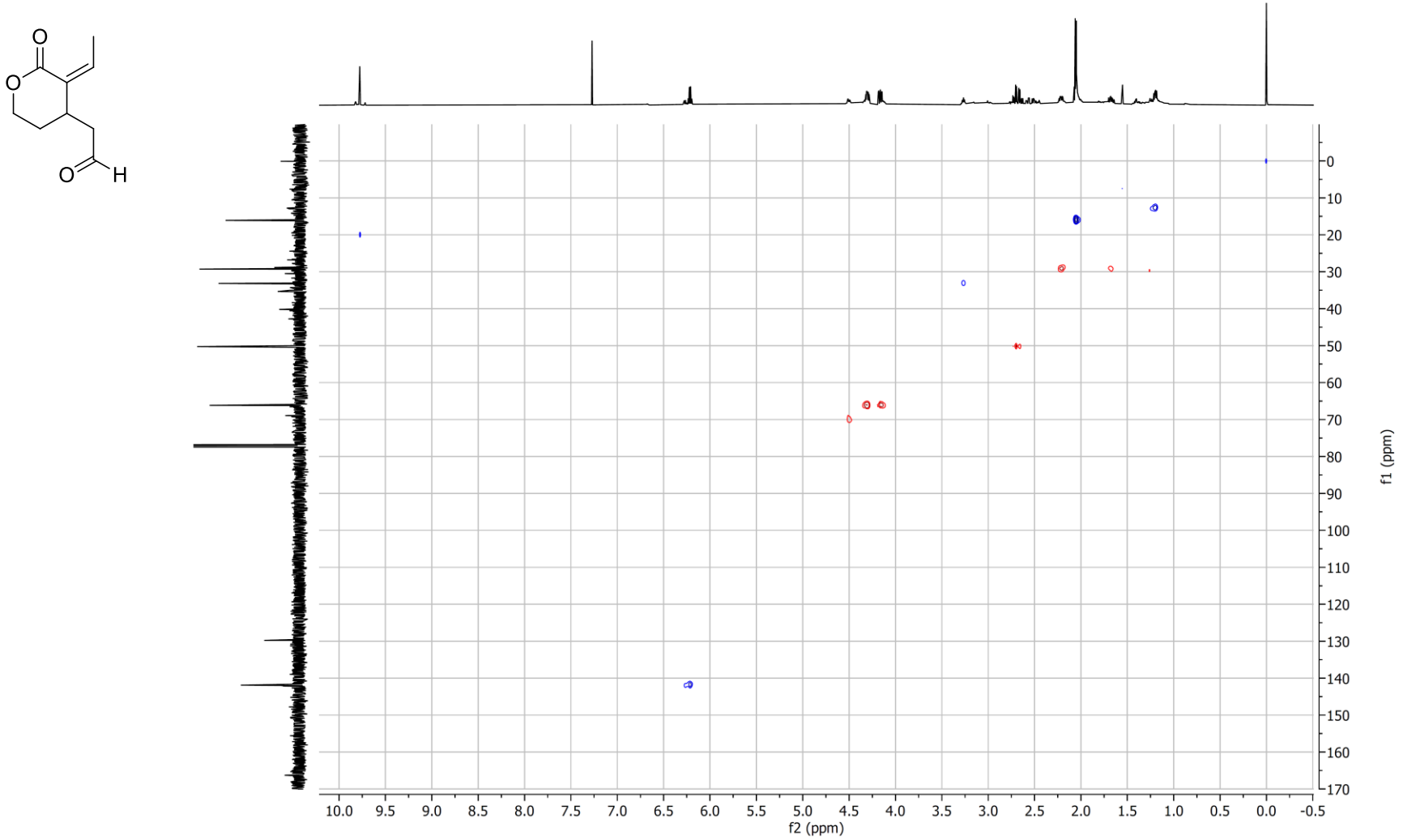
^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) - **(2*Z*)-Floribundanal**



^{1}H COSY (600 MHz, $CDCl_3$) - **(2*Z*)-Floribundanal**



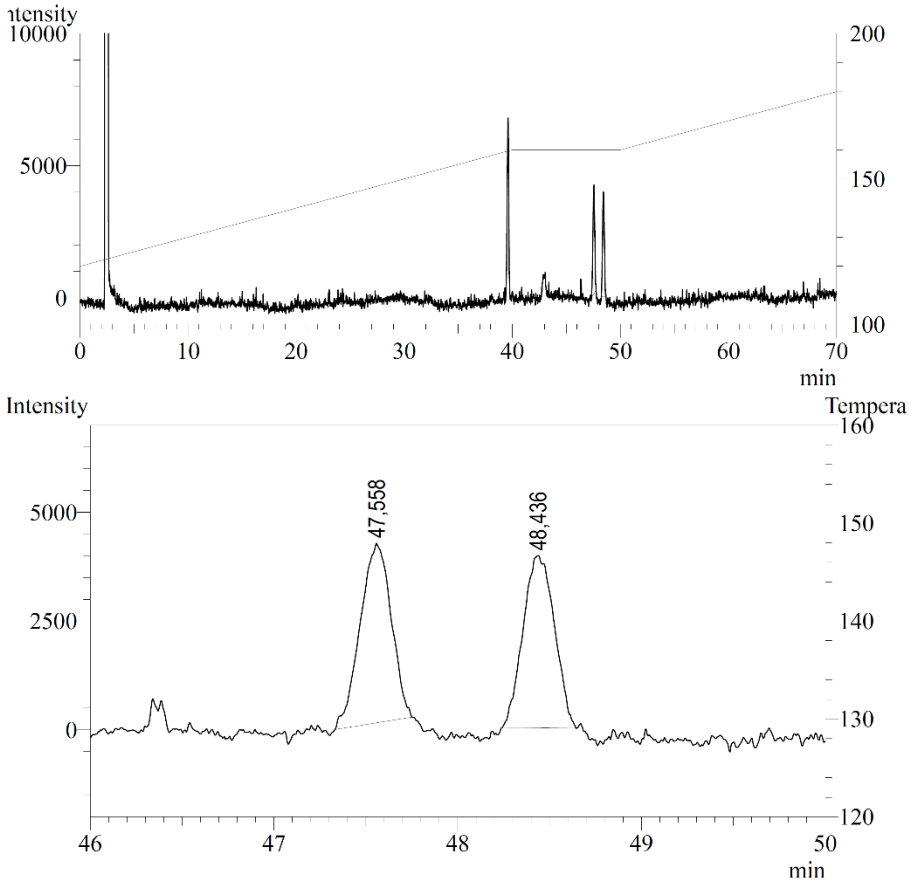
HMBC **(**600 MHz, $CDCl_3$) - **(2*Z*)-Floribundanal**



HSQC (600 MHz, $CDCl_3$) - **(2*Z*)-Floribundanal**

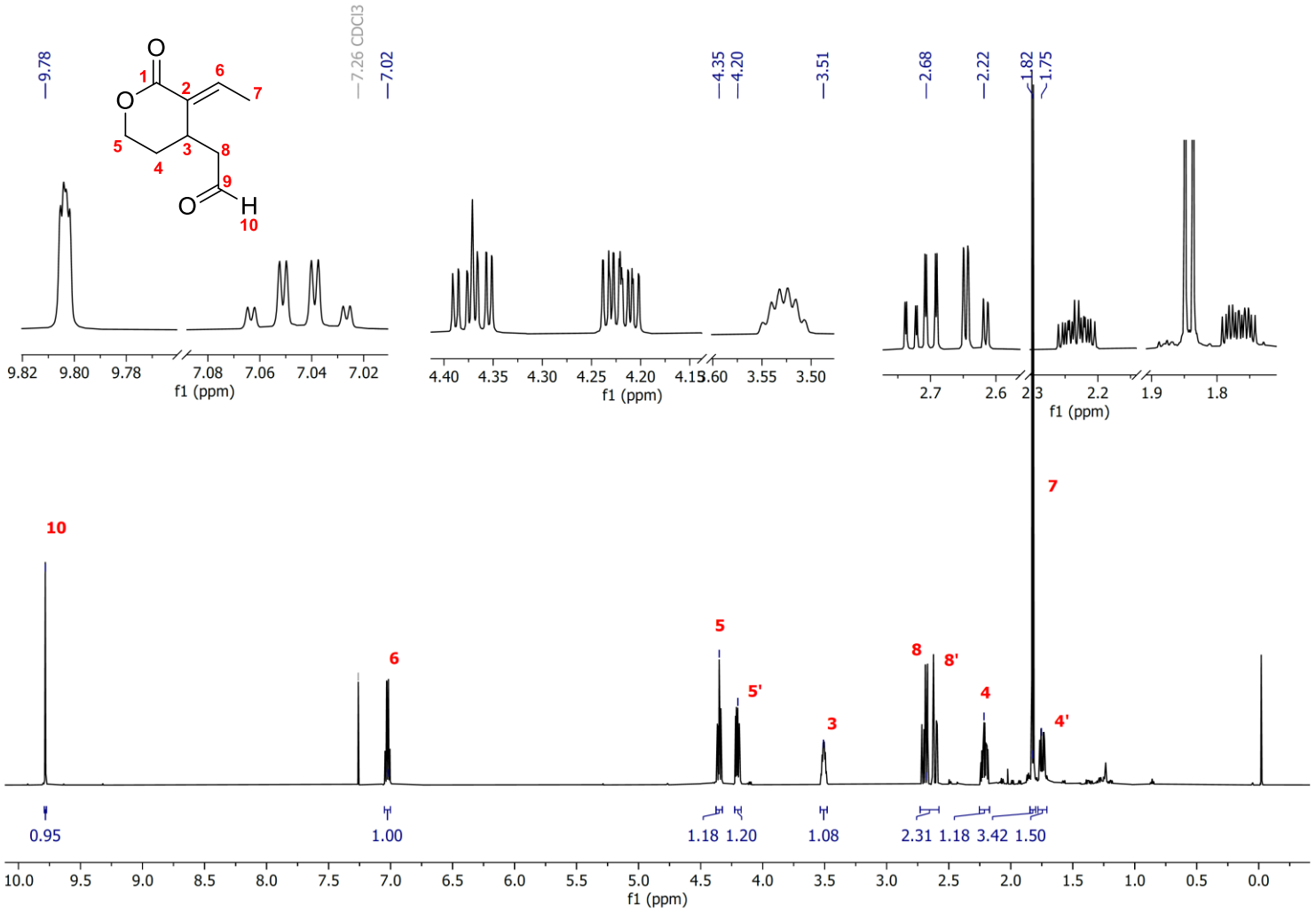
SHIMADZU
GC-FID REPORT

Analysis Date & Time	: 25/03/2026 14:18:49
Sample Name	: AMN - Floribundanal Z Rac 1
Data Name	: E:\Backup\Doc - Química\Floribundano B\After Durham\CG-FID\Adolfo_07_05_2
Original Data Name	: C:\GCsolution\Data\LITMO\Angelo\Adolfo\Oleocantal\AMN - Floribundanal Z Ra
Method Name	: C:\GCsolution\Data\LITMO\Angelo\Adolfo\Ester Claisen\Éster Z-E racêmico - R4-

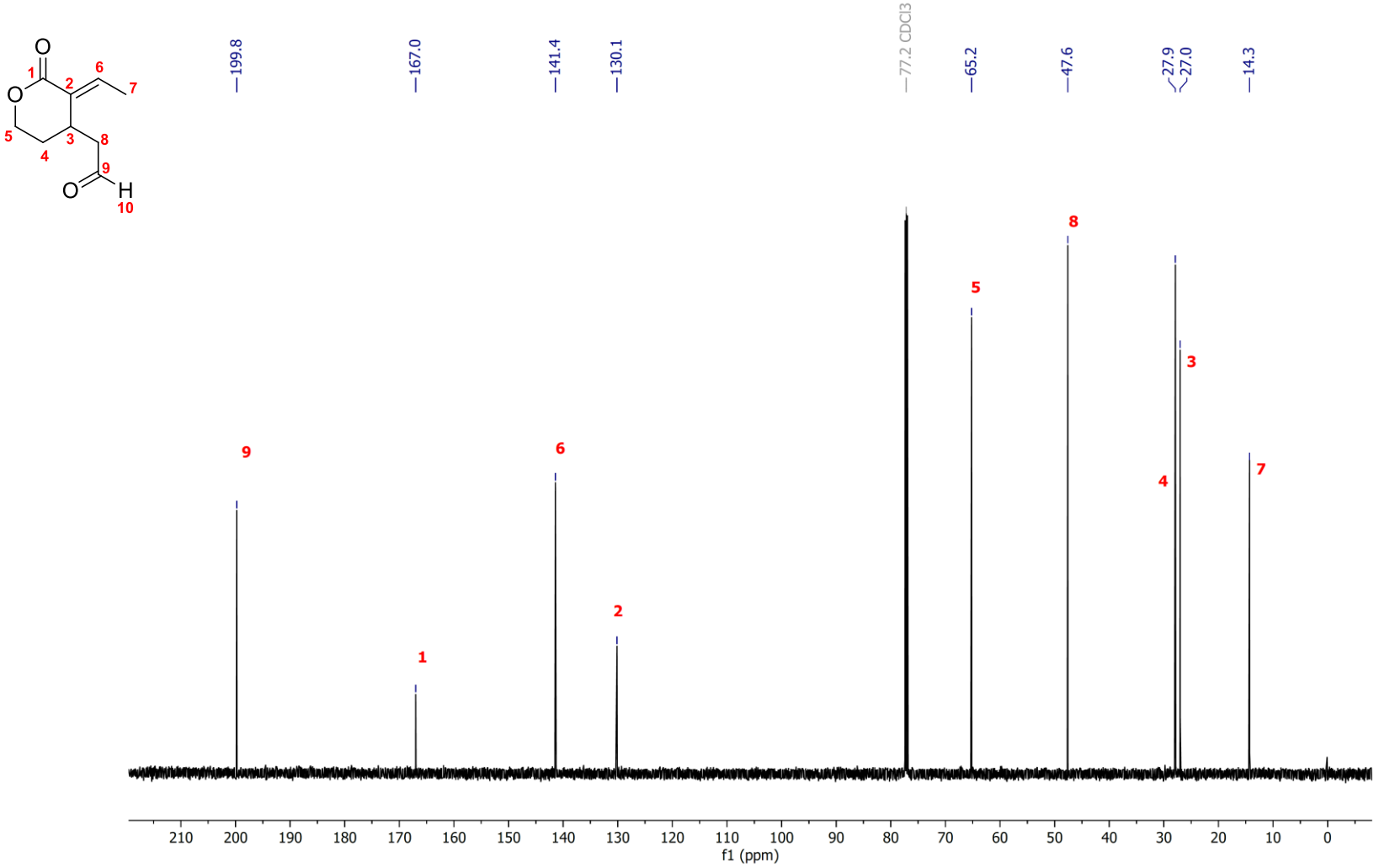


Peak#	Ret.Time	Area	Height	Area%
1	47,558	48331	4111	50,64
2	48,436	47113	3956	49,36
Total		95444	8067	100,00

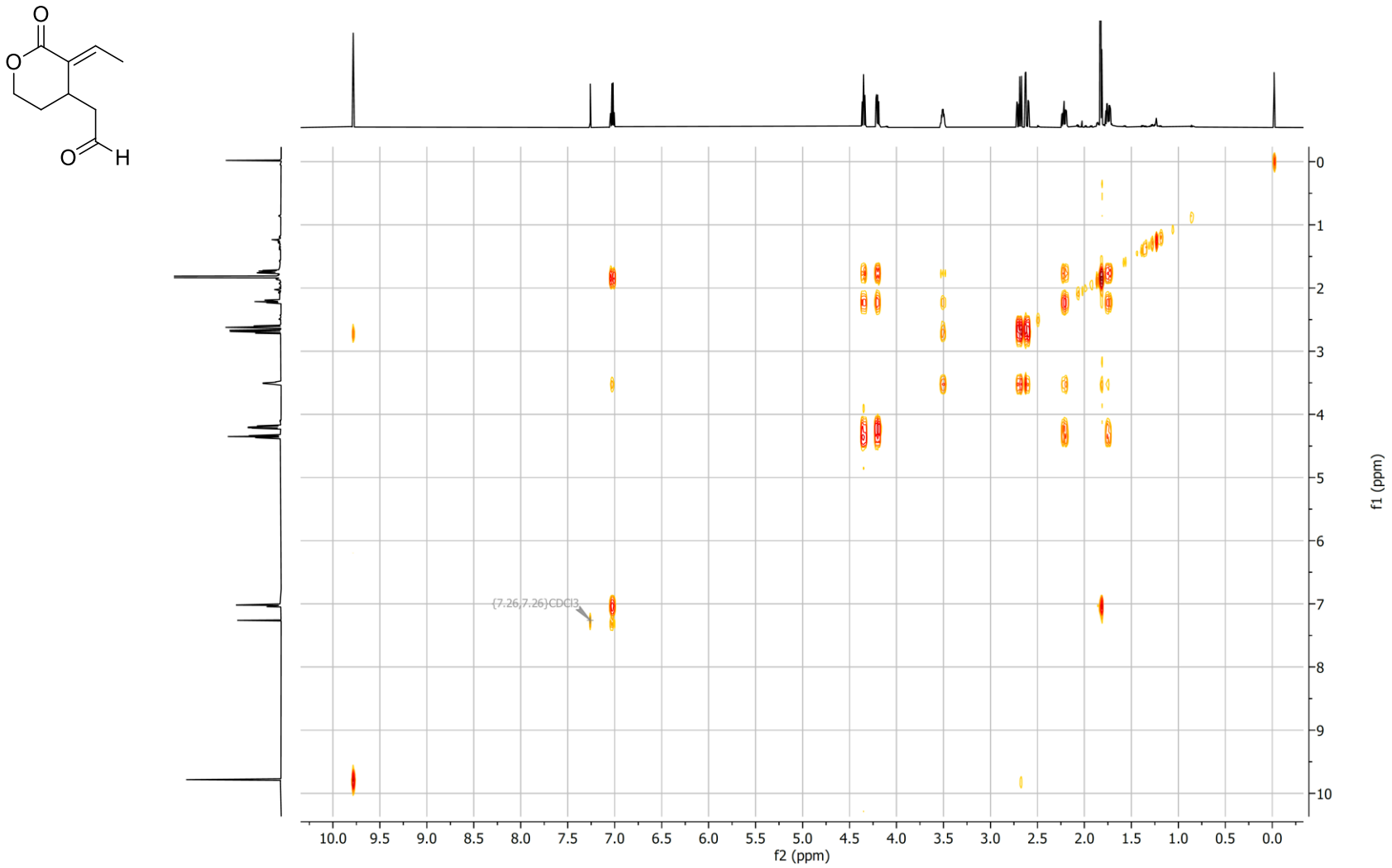
GC-FID – **(2Z) - Floribudanal**



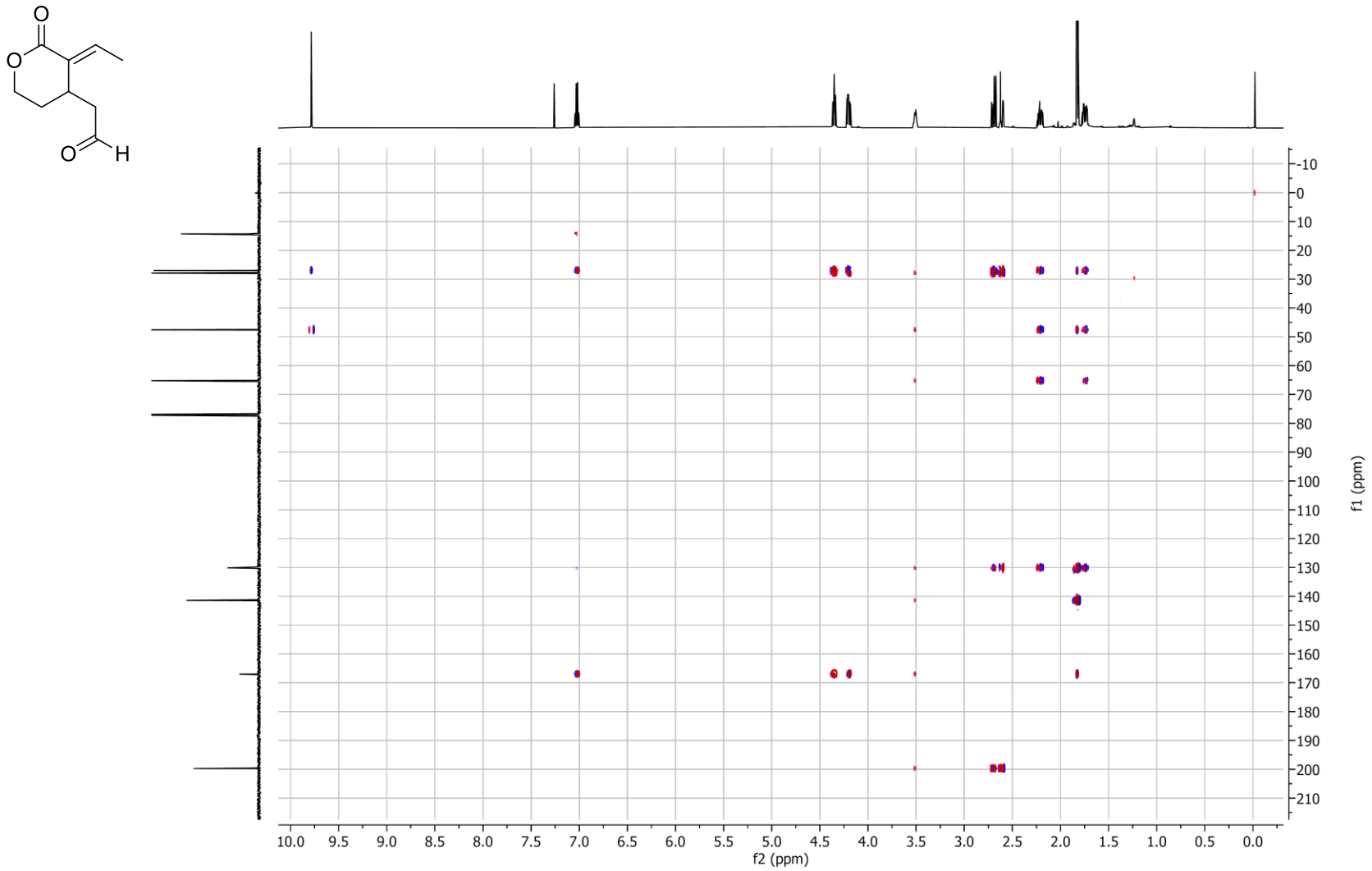
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) – **(2*E*) - Floribundanal**



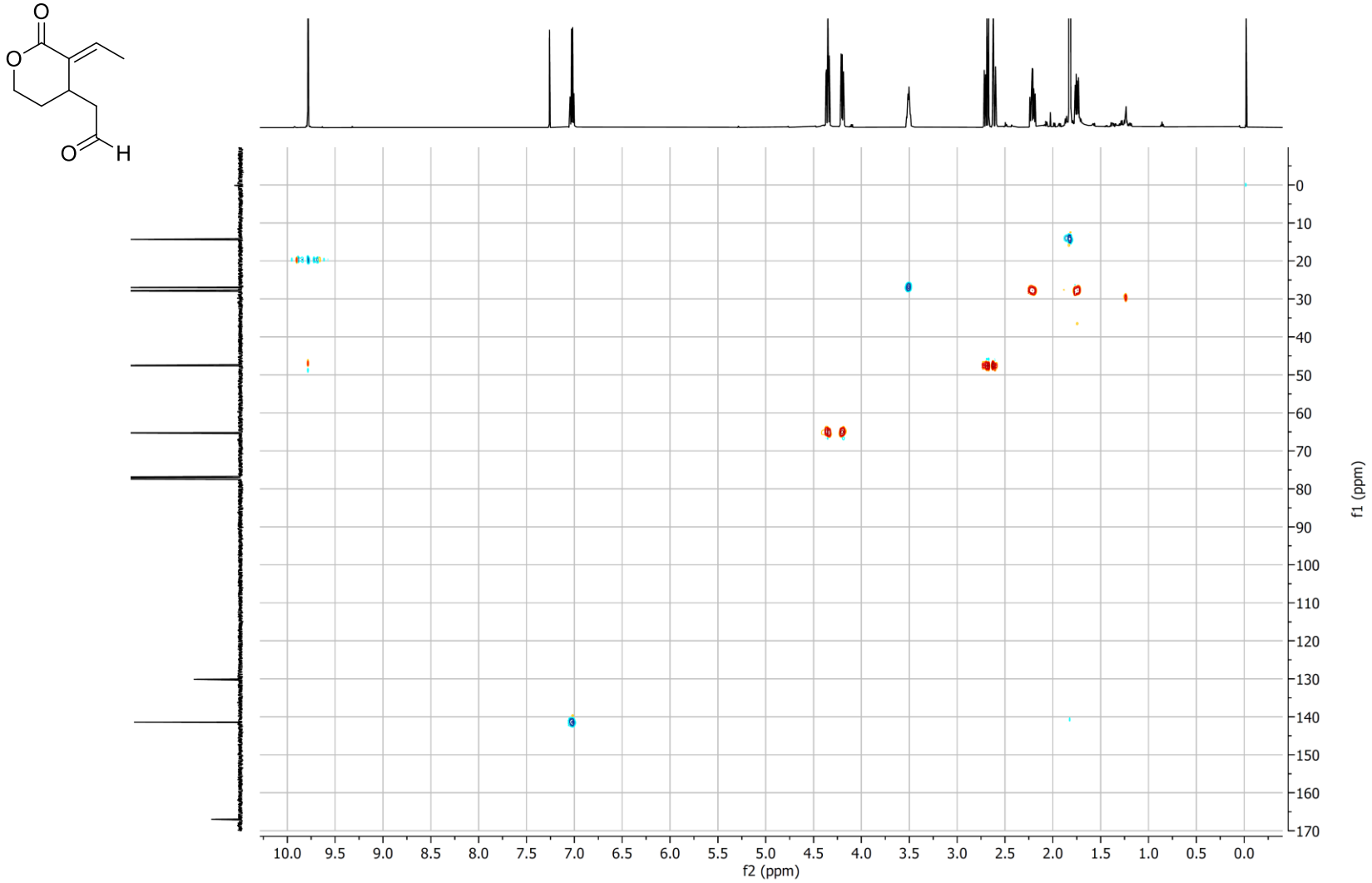
^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) - **(2*E*) - Floribundanal**



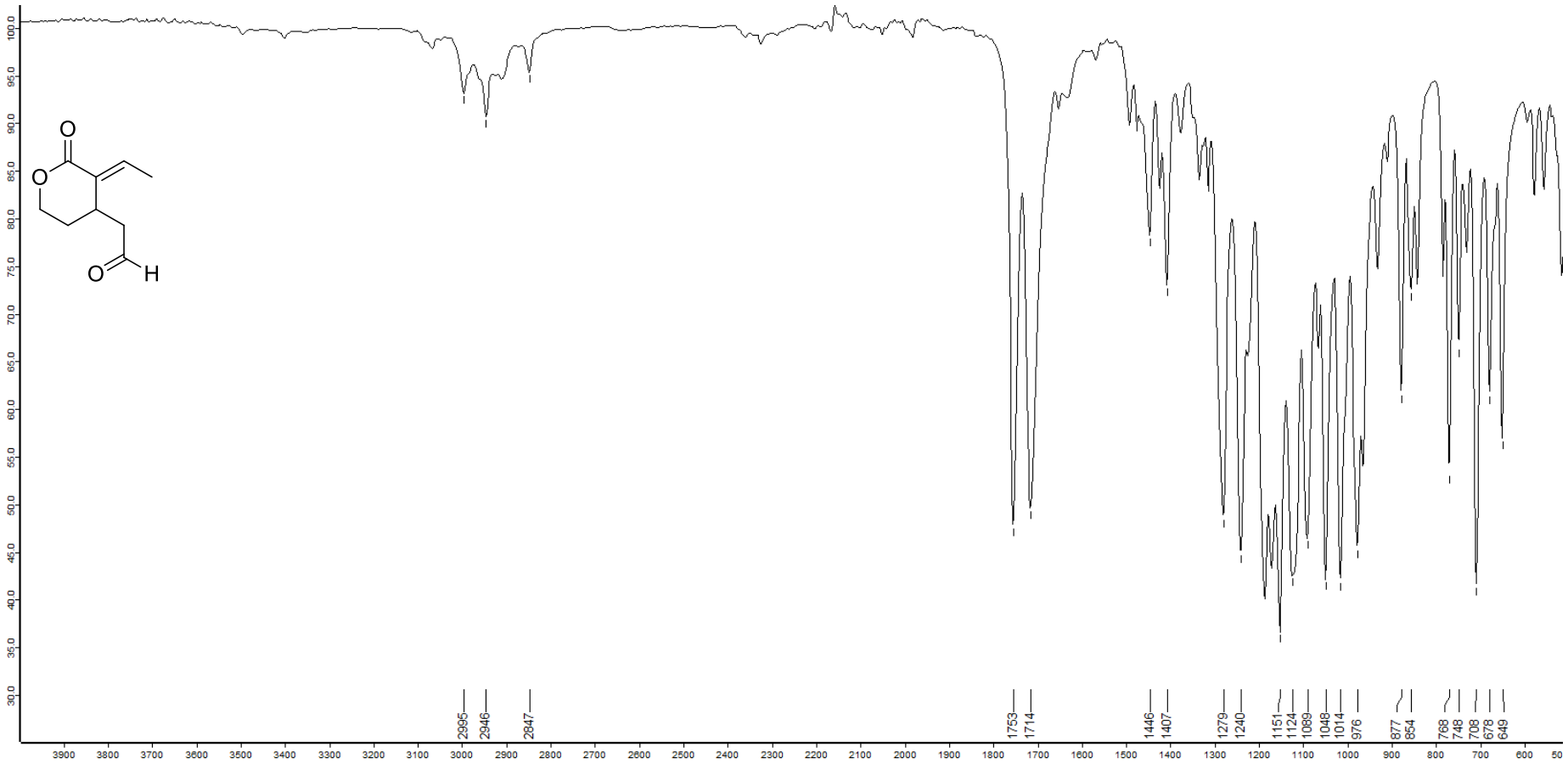
COSY (600 MHz, $CDCl_3$) - **(2*E*) - Floribundanal**



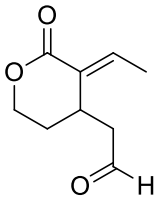
HMBC **(**600 MHz, $CDCl_3$) - **(2*E*) - Floribundanal**



HSQC **(**600 MHz, $CDCl_3$) - **(2*E*) - Floribundanal**

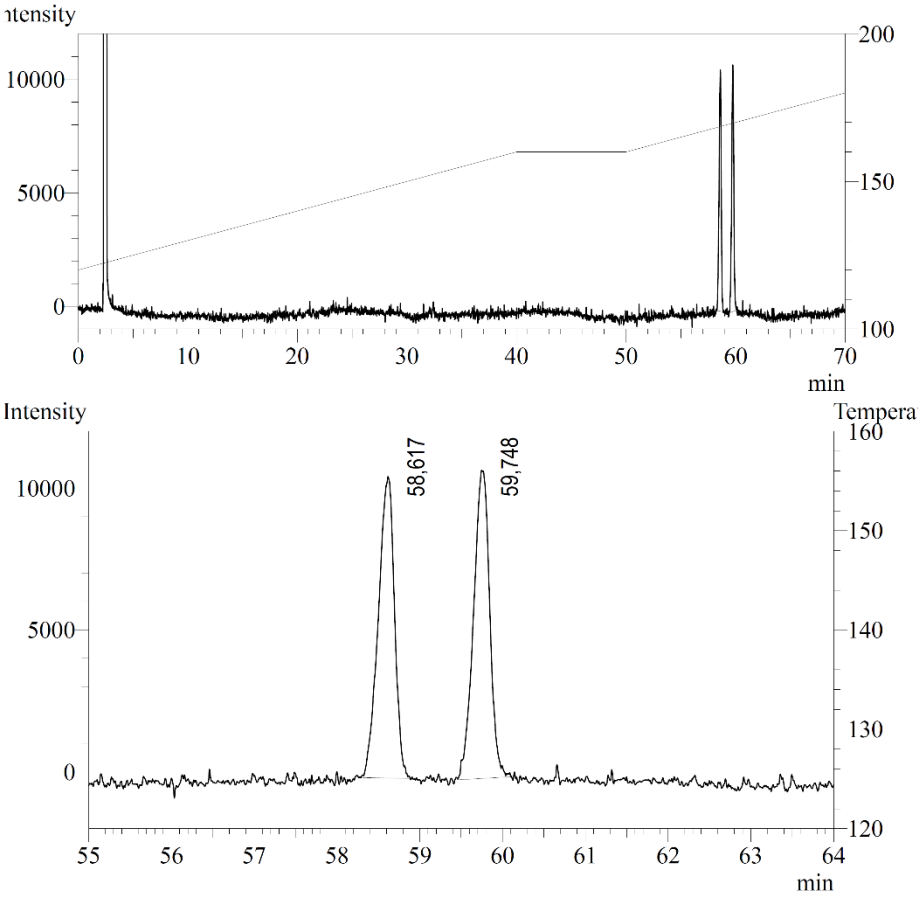


IR - **(2*E*) – Floribundanal**



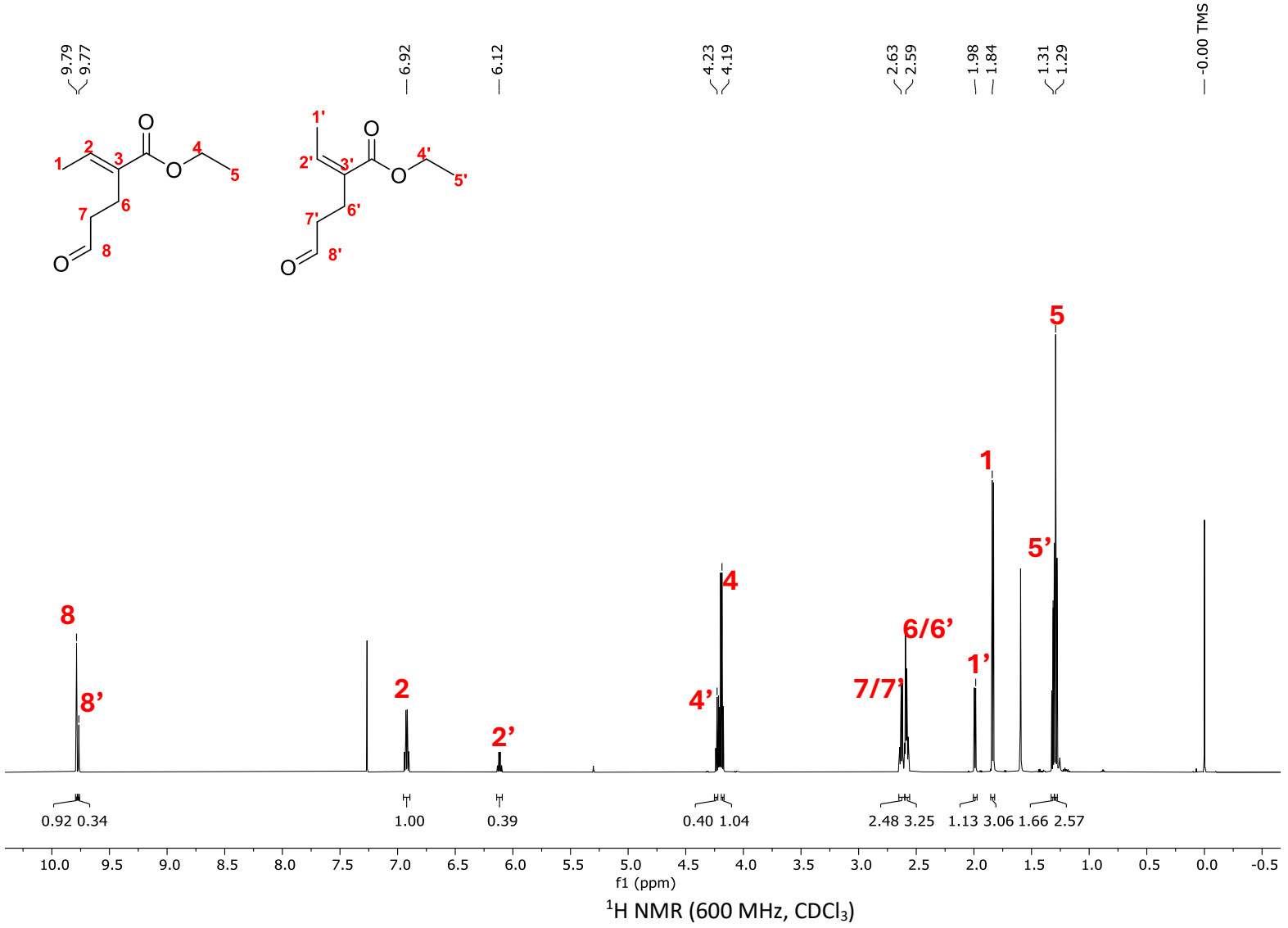
SHIMADZU
GC-FID REPORT

Analysis Date & Time : 25/03/2026 12:24:05
Sample Name : AMN - Floribundanal E Rac 2
Data Name : E:\Backup\Doc - Química\Floribundano B\After Durham\CG-FID\Adolfo_07_05_2
Original Data Name : C:\GCsolution\Data\LITMO\Angelo\Adolfo\Oleocantal\AMN - Floribundanal E Ra
Method Name : C:\GCsolution\Data\LITMO\Angelo\Adolfo\Ester Claisen\Éster Z-E racêmico - R4-

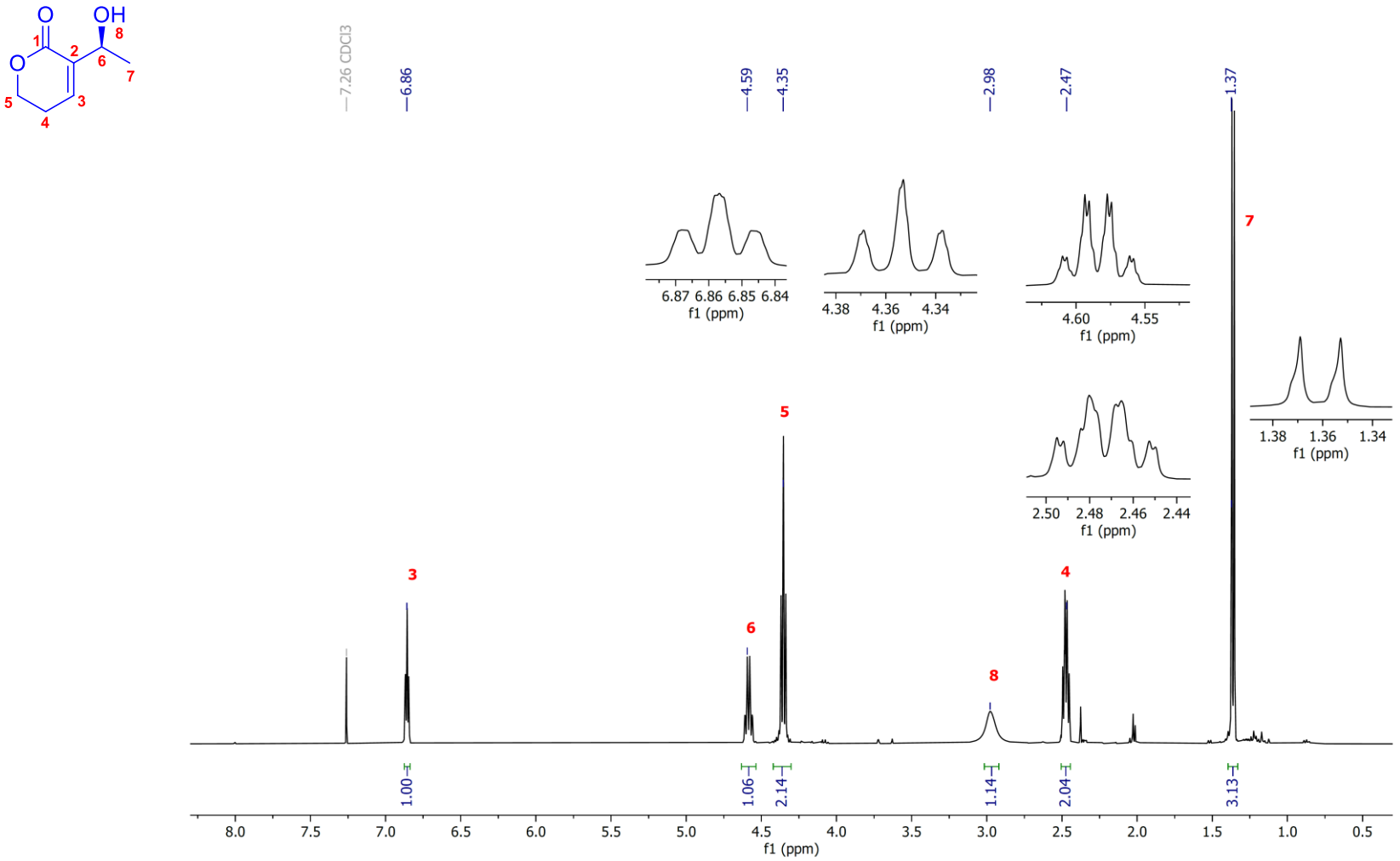


Peak#	Ret.Time	Area	Height	Area%
1	58,617	144329	10621	49,35
2	59,748	148111	10850	50,65
Total		292440	21471	100,00

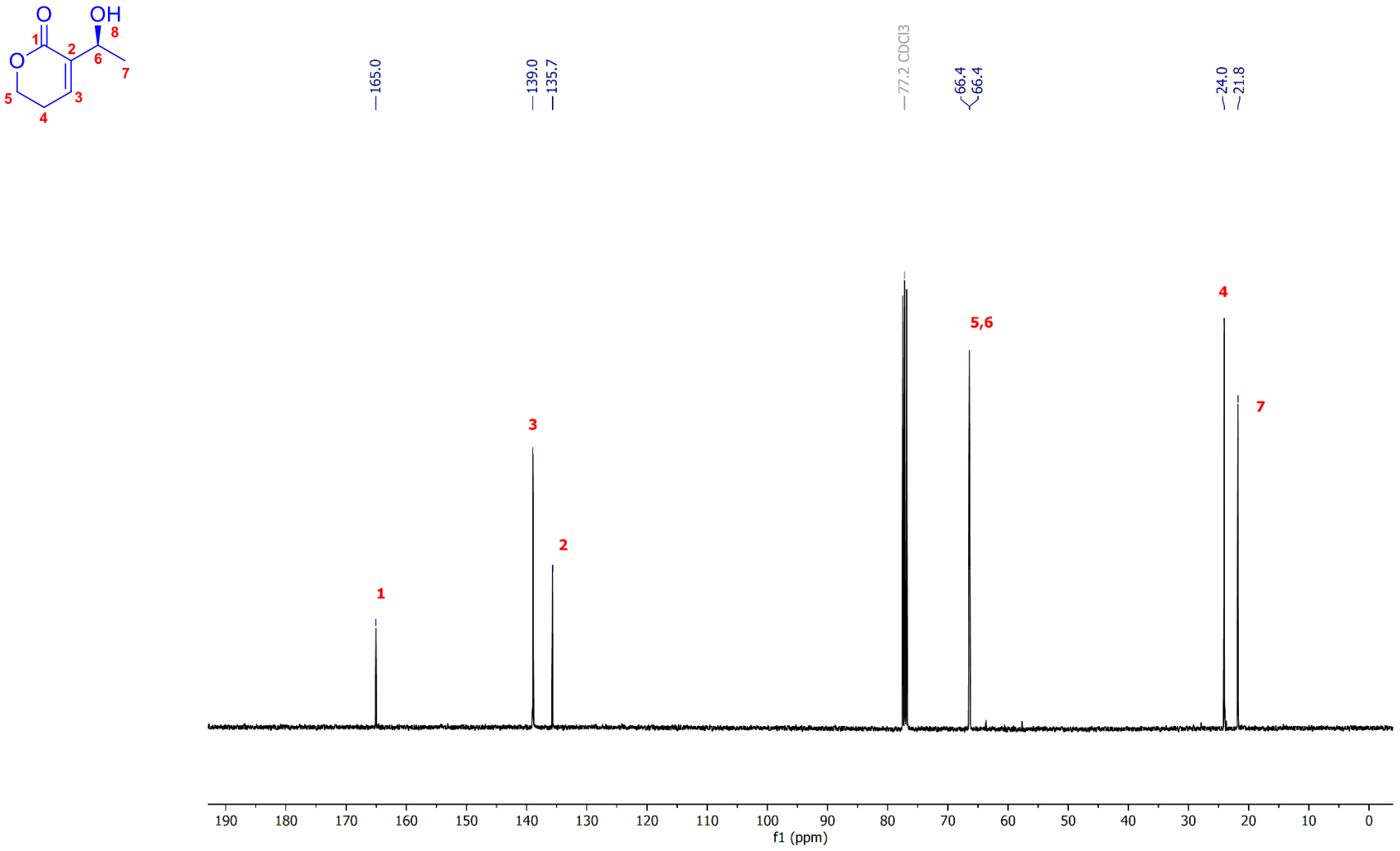
GC-FID – **(2*E*) - Floribundanal**



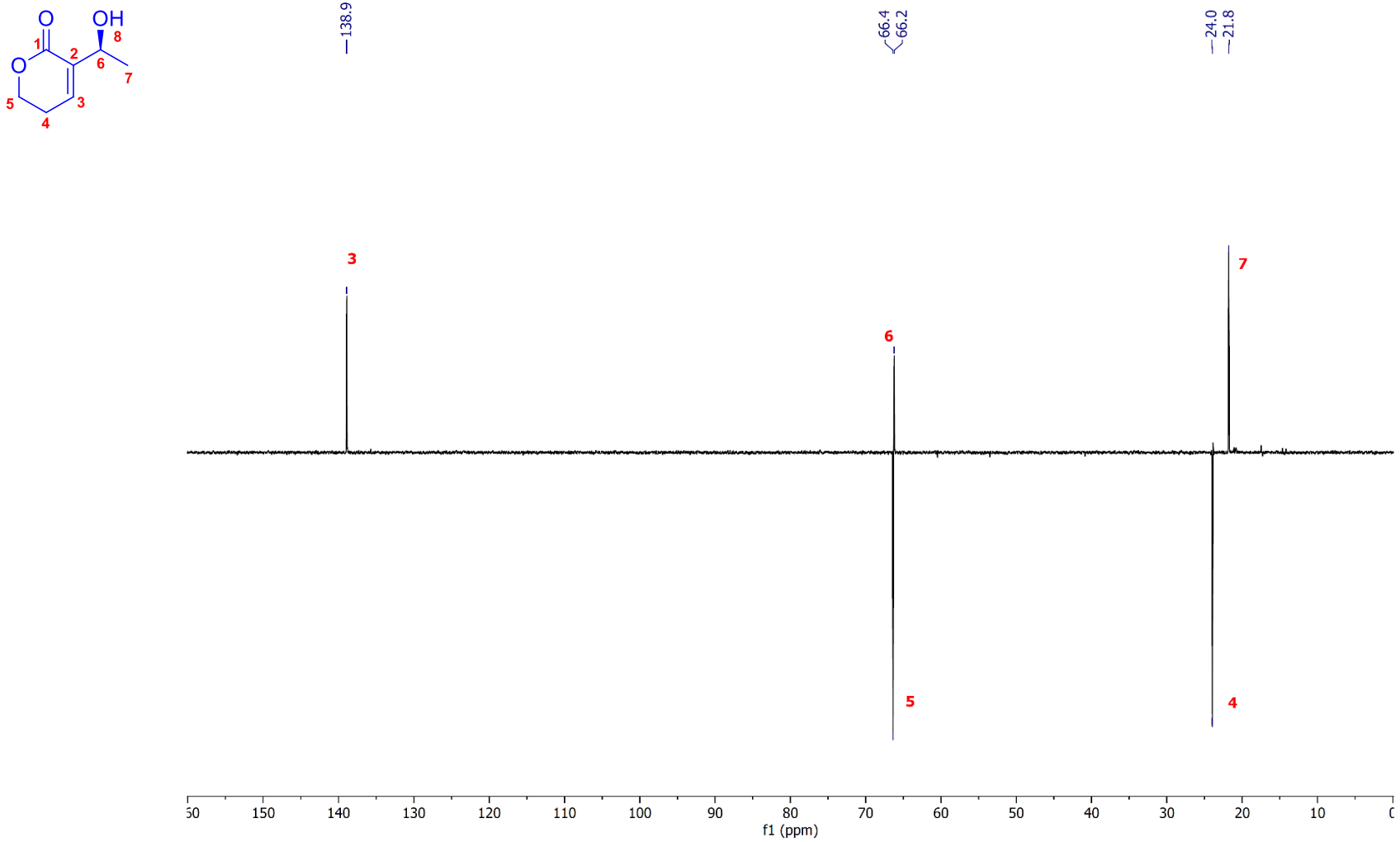
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$)



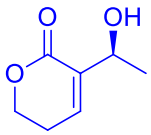
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) - **(–)-(*S*)-9**

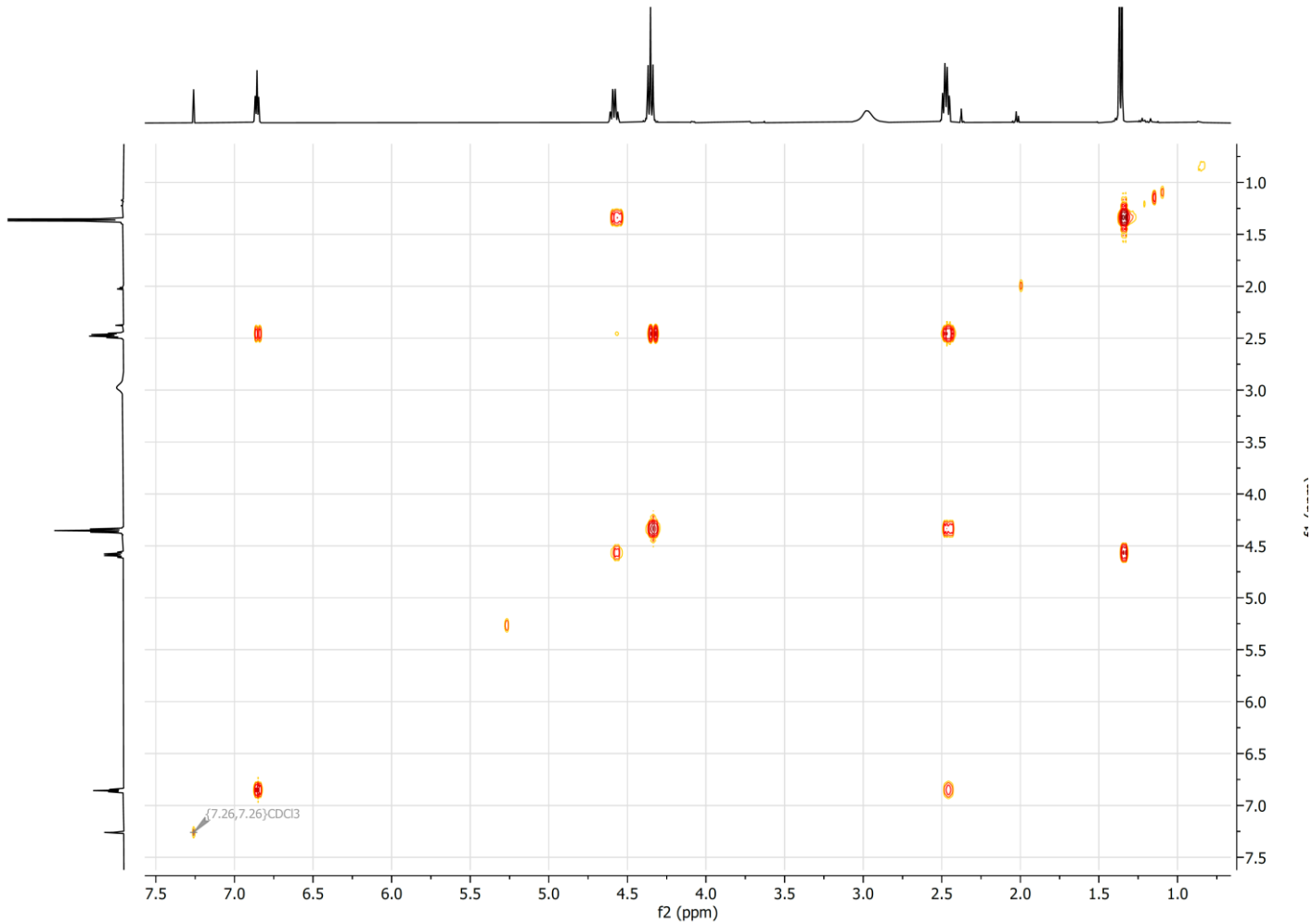


^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) - **(–)-(*S*)-9**

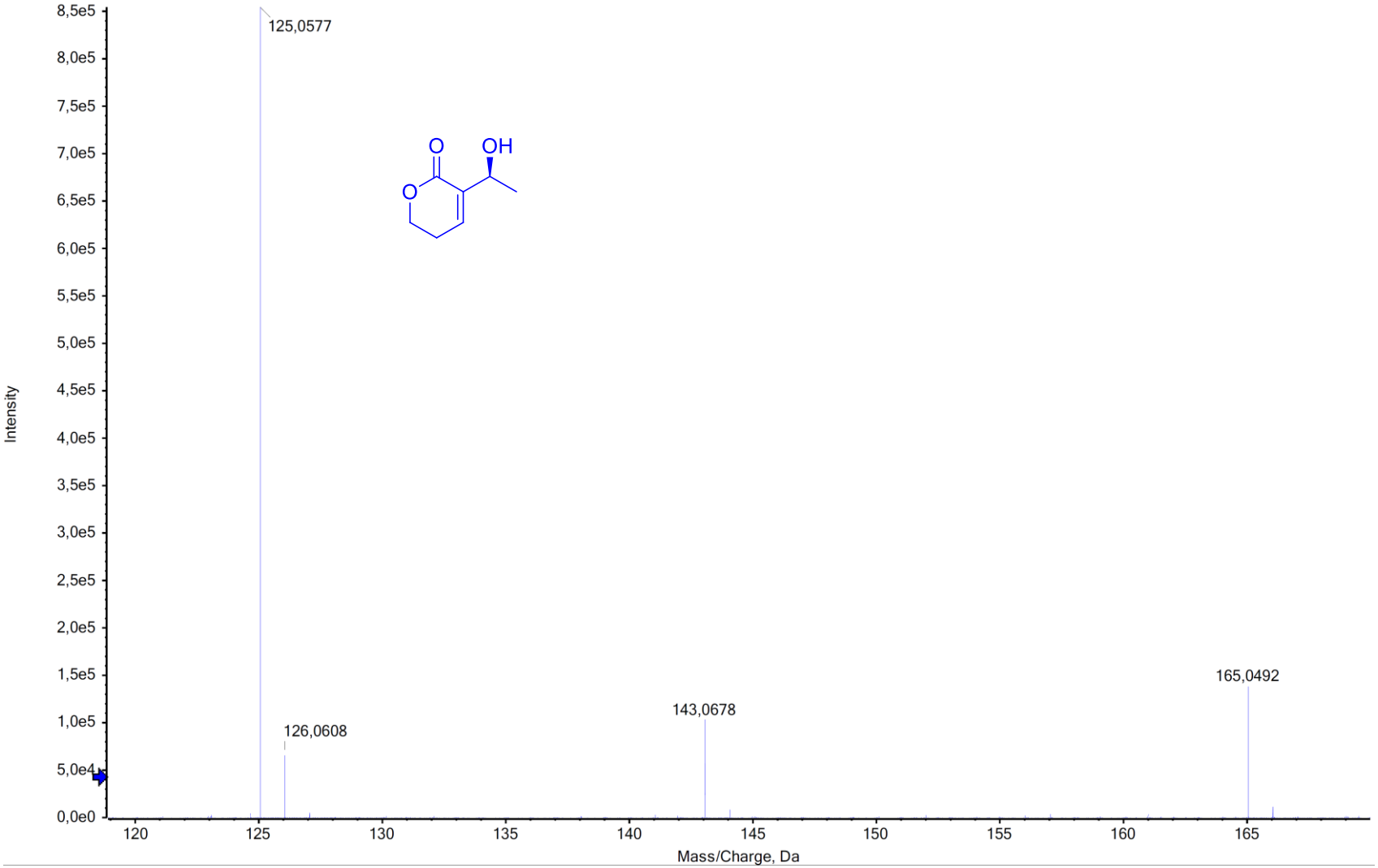


^{13}C DEPT 135 (100 MHz, $CDCl_3$) - **(–)-(*S*)-3**

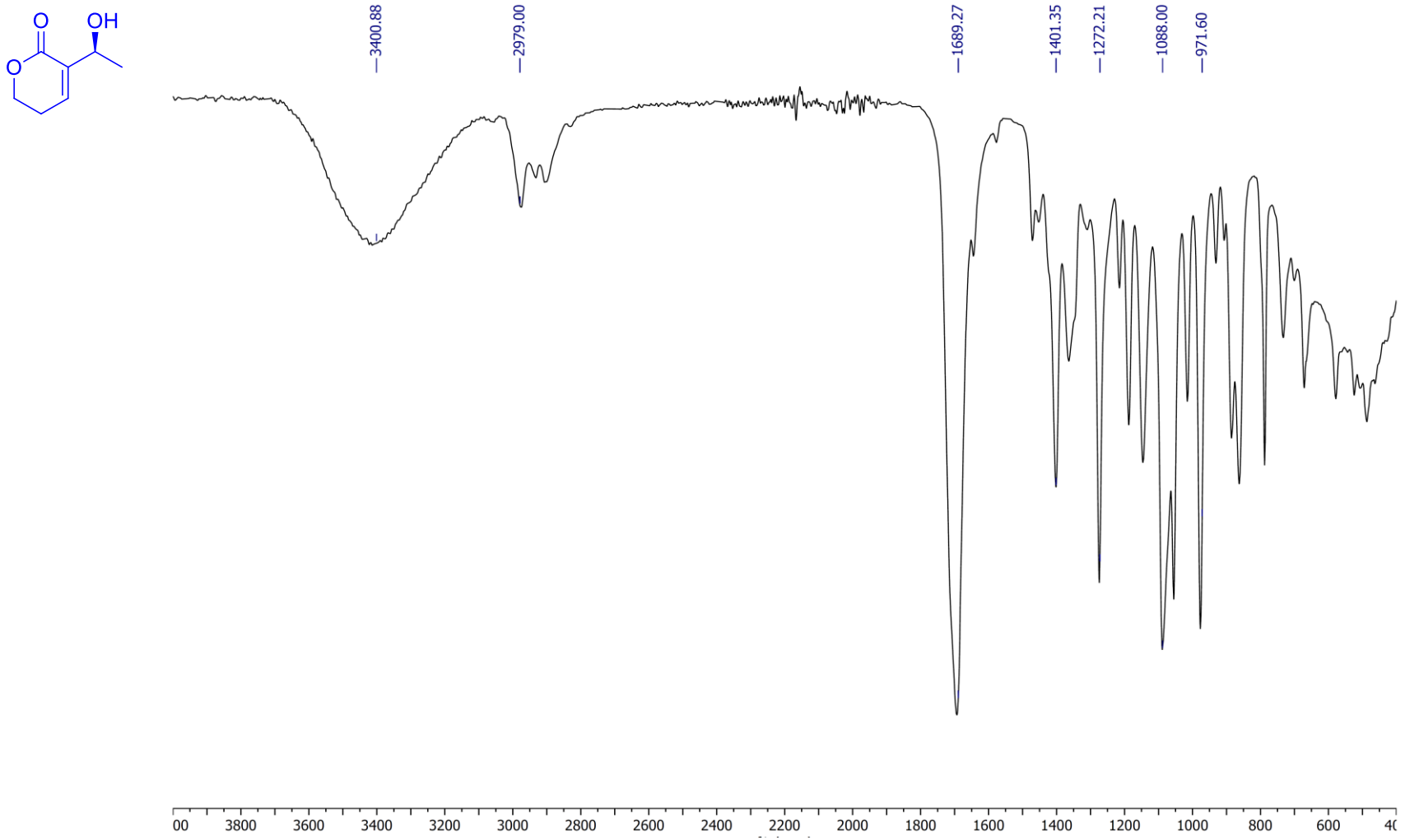




COSY (400 MHz, $CDCl_3$) - **(–)-(*S*)-3**.



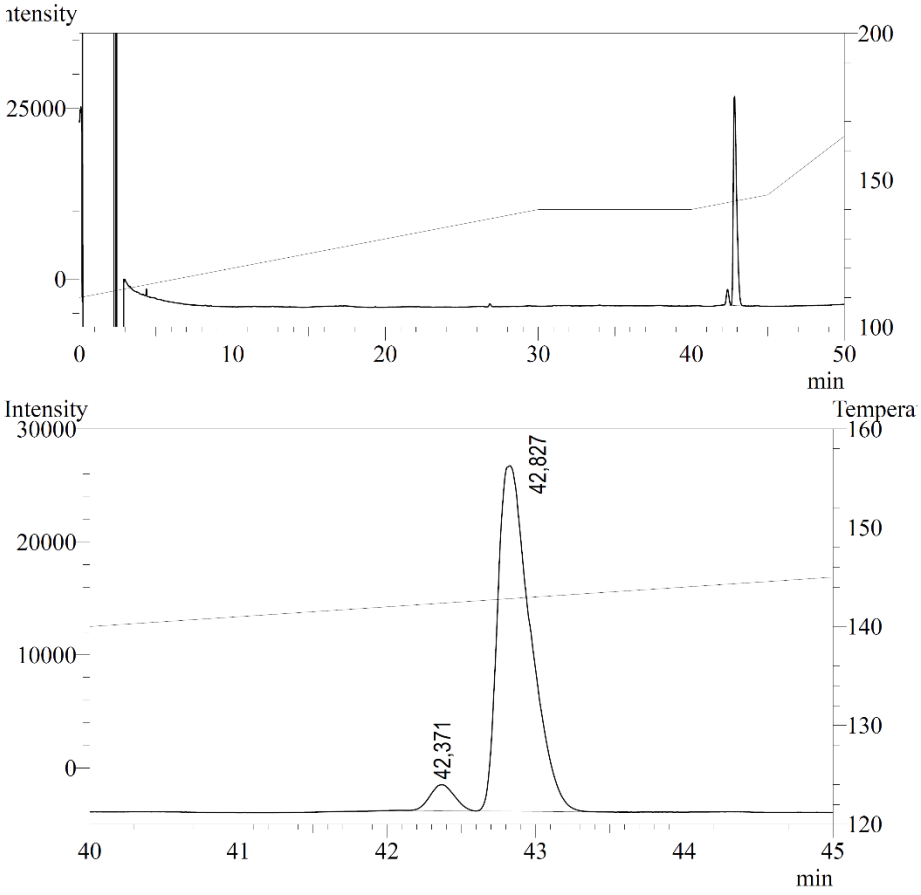
HRMS (ESI - QTOF) – $[M + H]^+$ = 125.0577 Da, **(–)-(*S*)-3**


O
OH
O
3400.88
2979.00
1689.27
1401.35
1272.21
1088.00
971.60
00
3800
3600
3400
3200
3000
2800
2600
2400
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600

IR - **(–)-(*S*)-9**

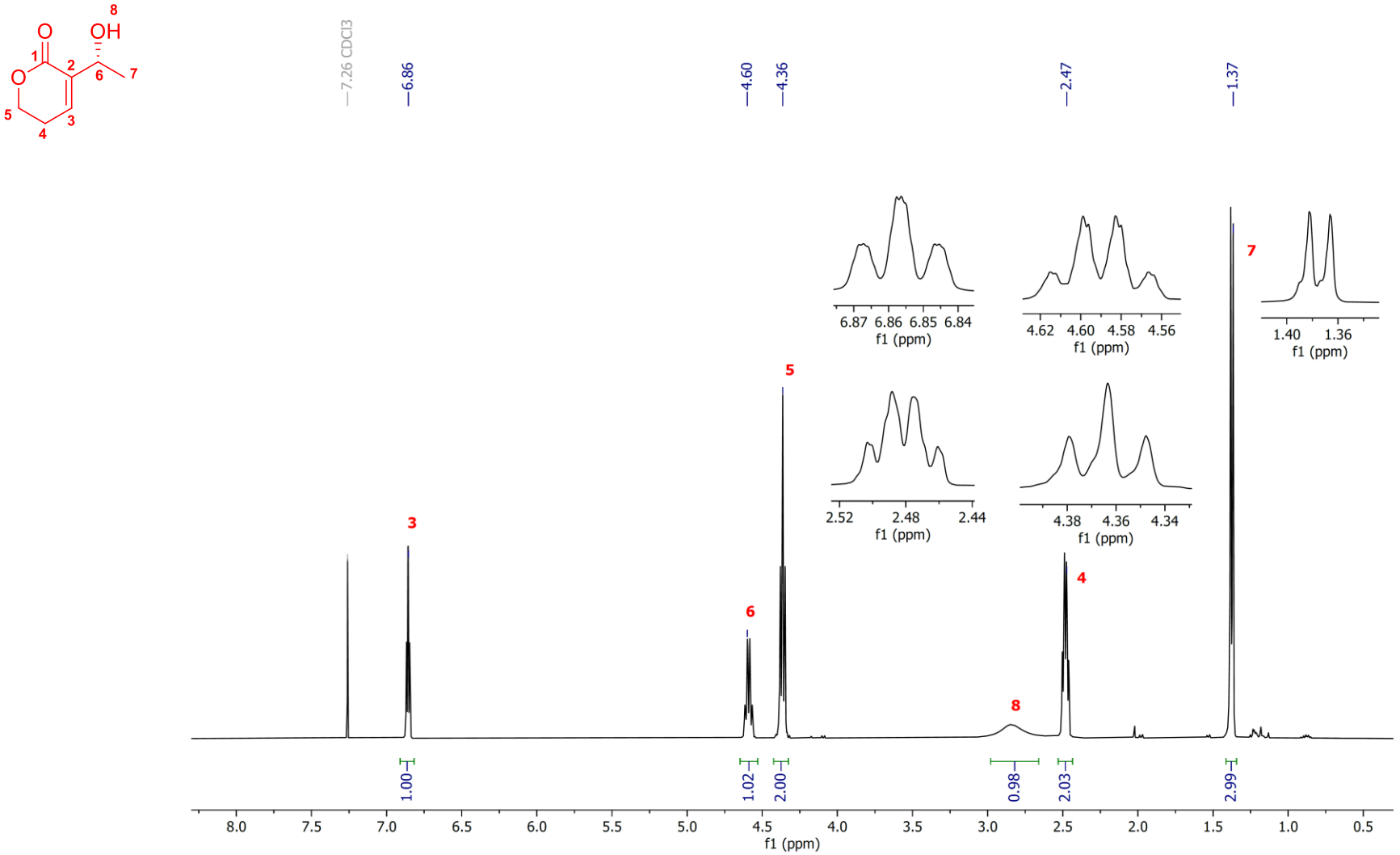
SHIMADZU
GC-FID REPORT

Analysis Date & Time: 27/09/2024 10:30:10
User Name: CAIQ
Sample Name: Resolução Enzimática - AD14-Exp13 - teste 2
Data Name: E:\Backup\Doc - Química\Floribundano B\CG-FID\Adolfo\Resolução Enzimática\Resolução Enz
Method Name :C:\GCsolution\Data\LITMO\Angelo\Adolfo\Resolução Enzimática\Resolução Enzimática - tes

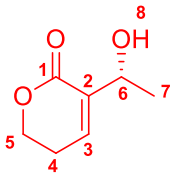


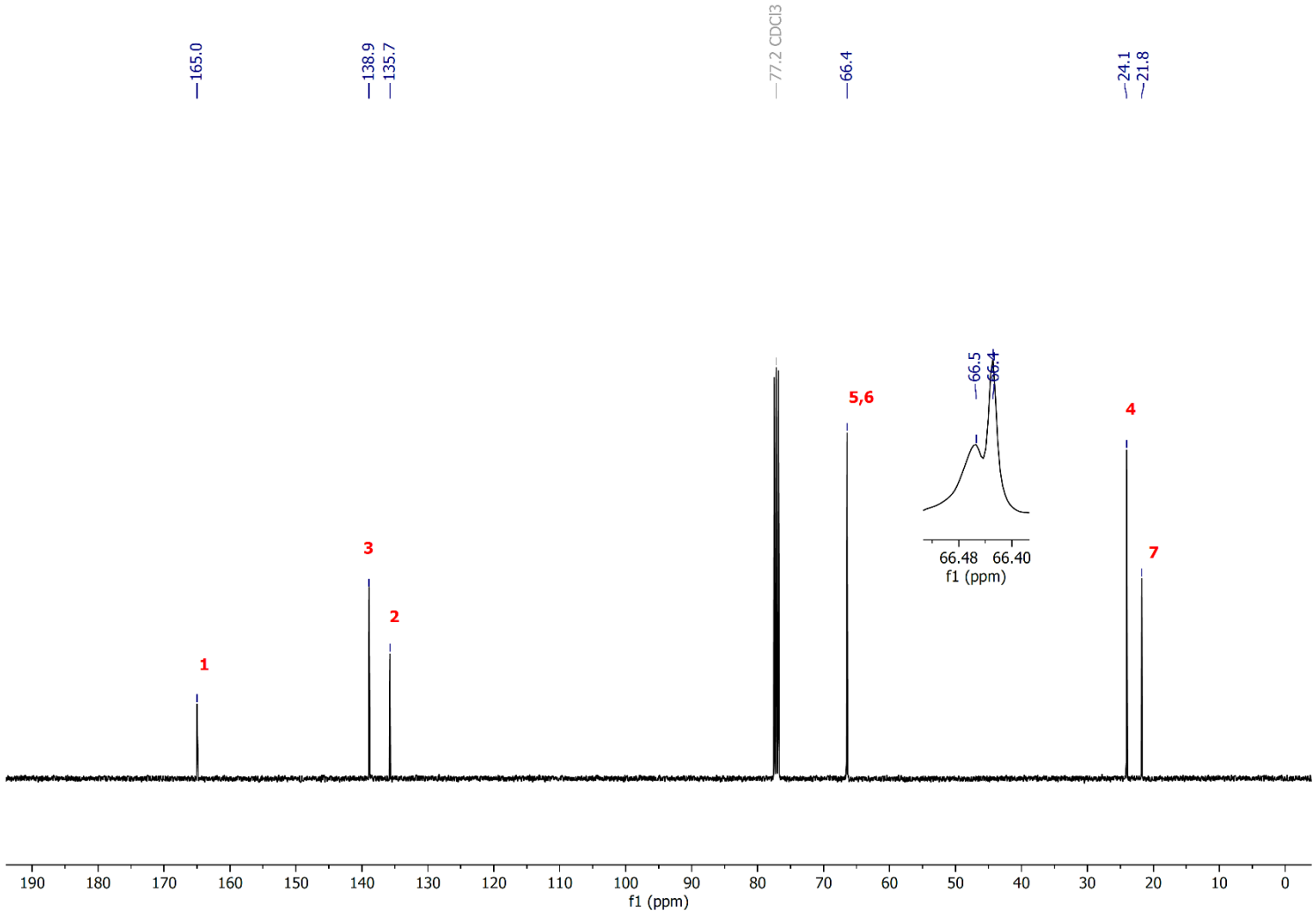
Peak#	Ret.Time	Area	Height	Conc.
1	42,371	26334	2296	5,323
2	42,827	468333	30583	94,677
Total		494667	32879	100,000

Chiral GC FID - **(-)-(*S*)-9**

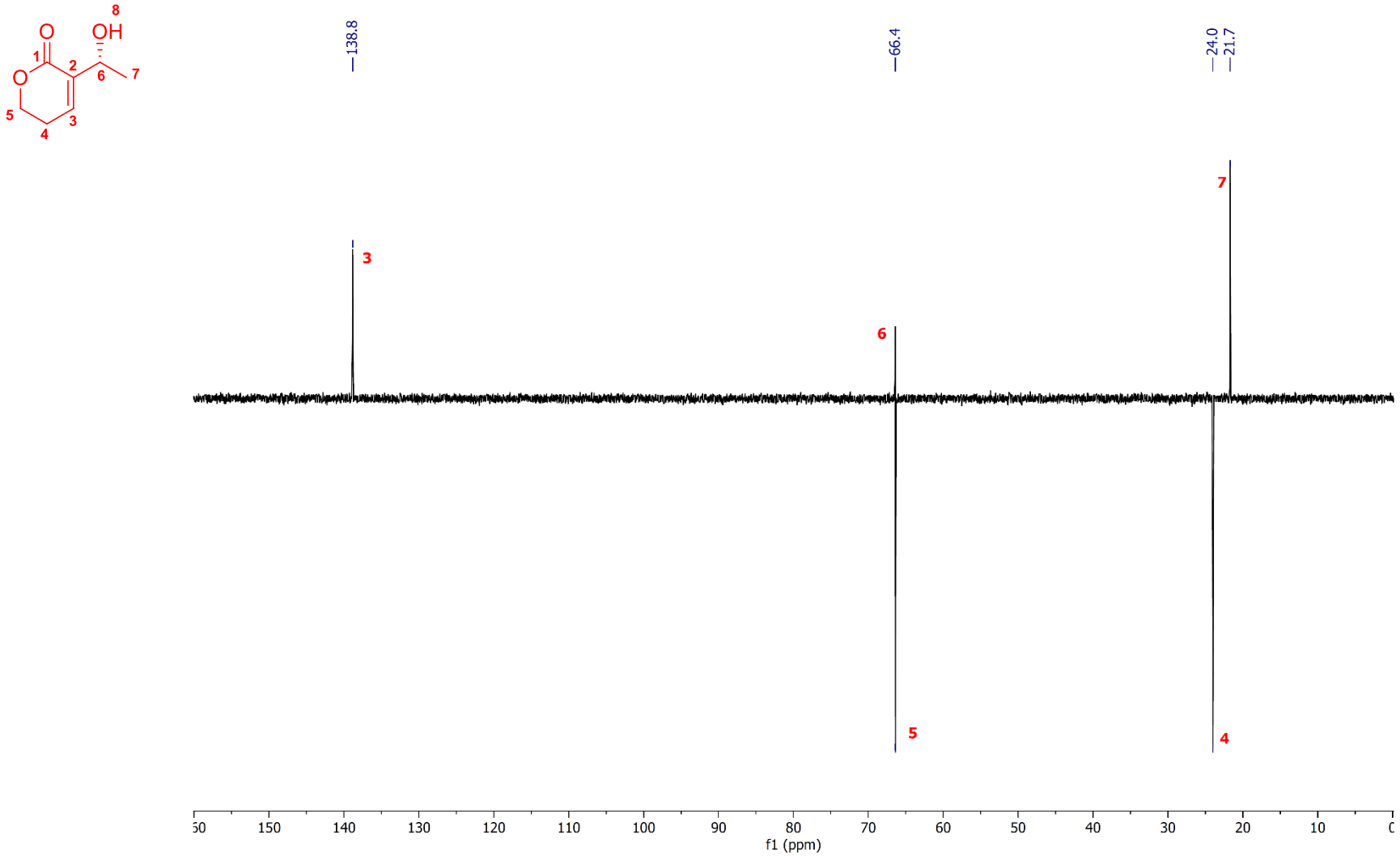


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) - **(+)-(*R*)-9**

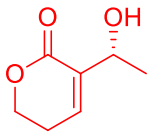


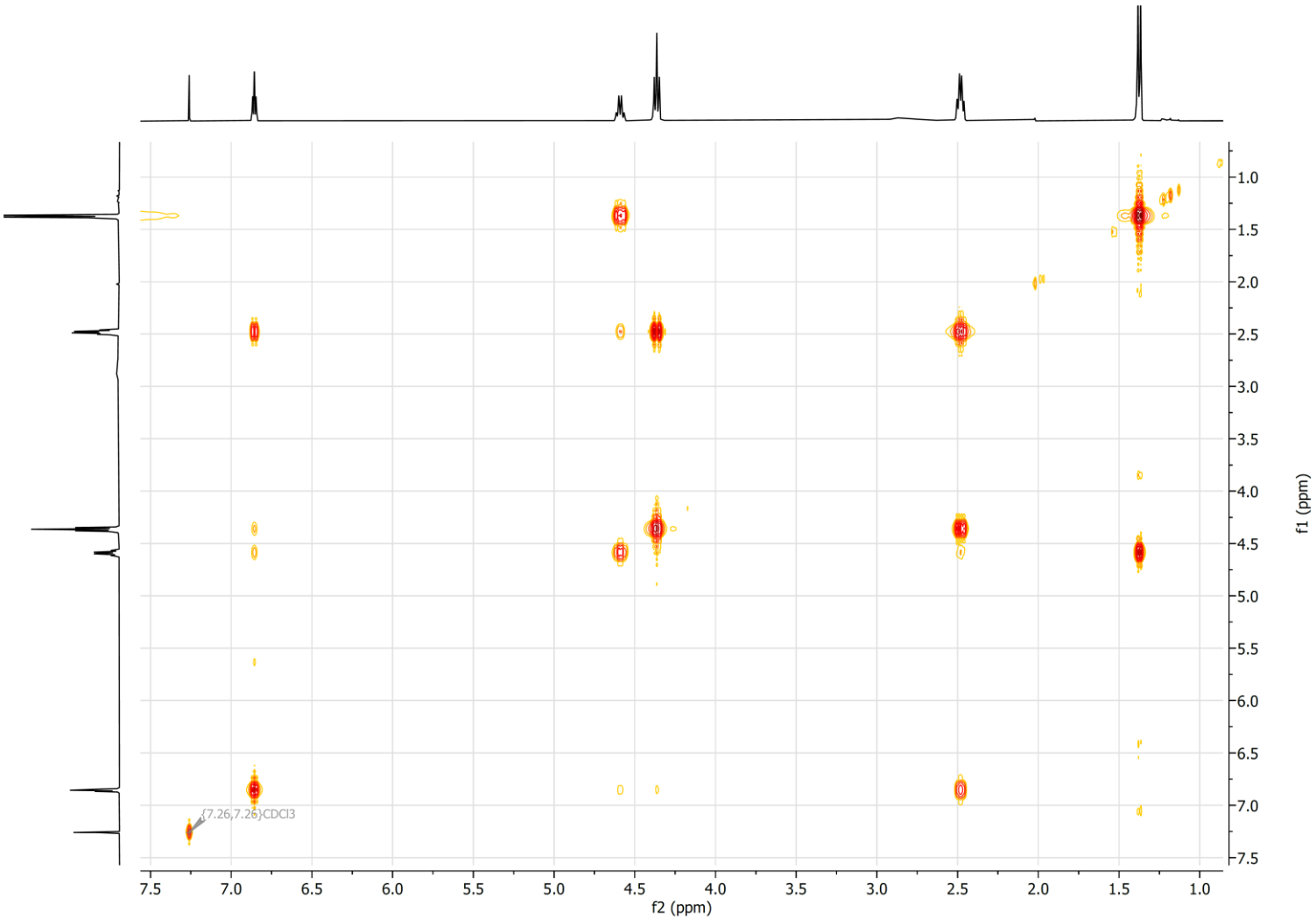


^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) - **(+)-(*R*)-9**

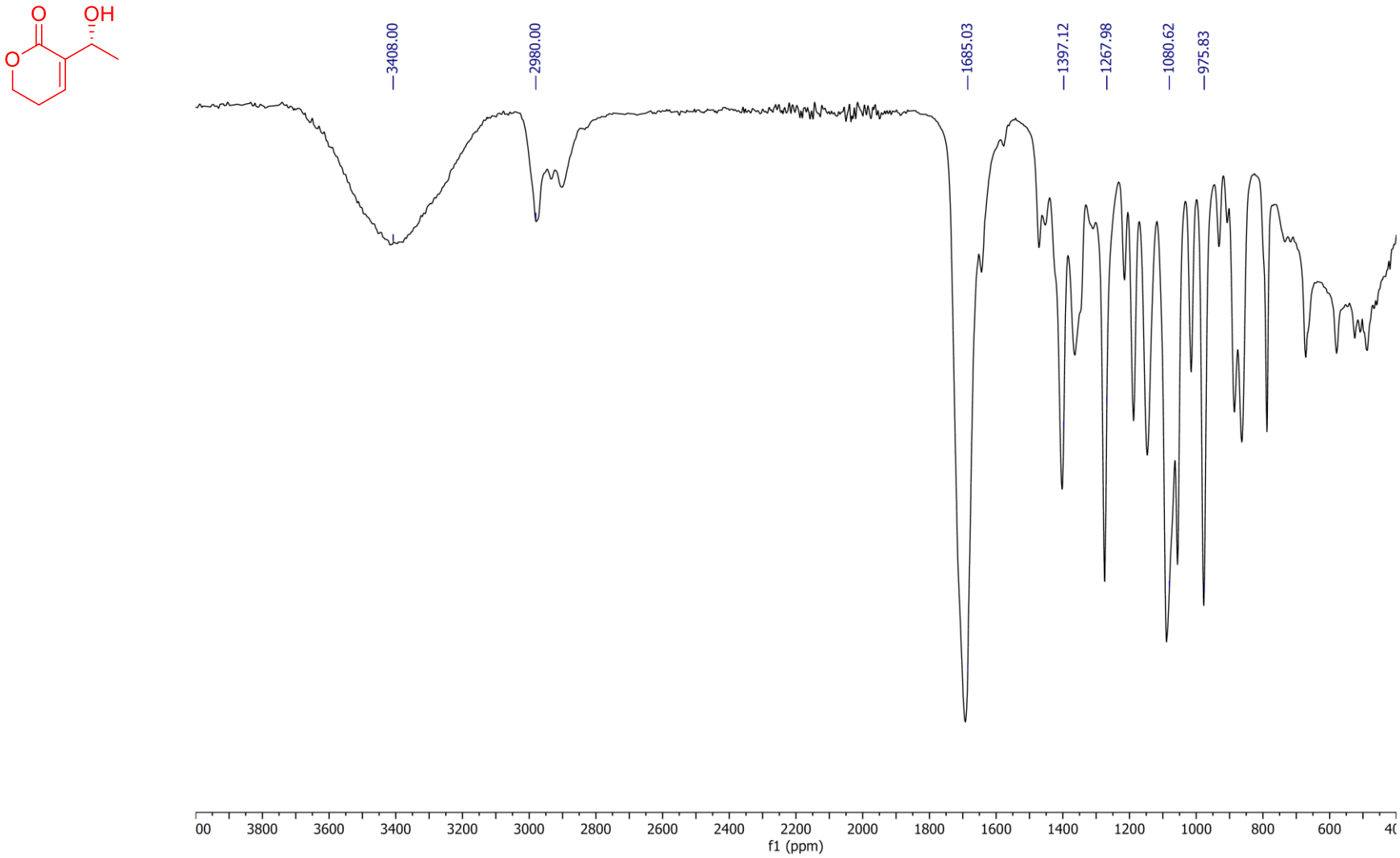


^{13}C DEPT 135 (100 MHz, $CDCl_3$) - **(+)-(*R*)-9**

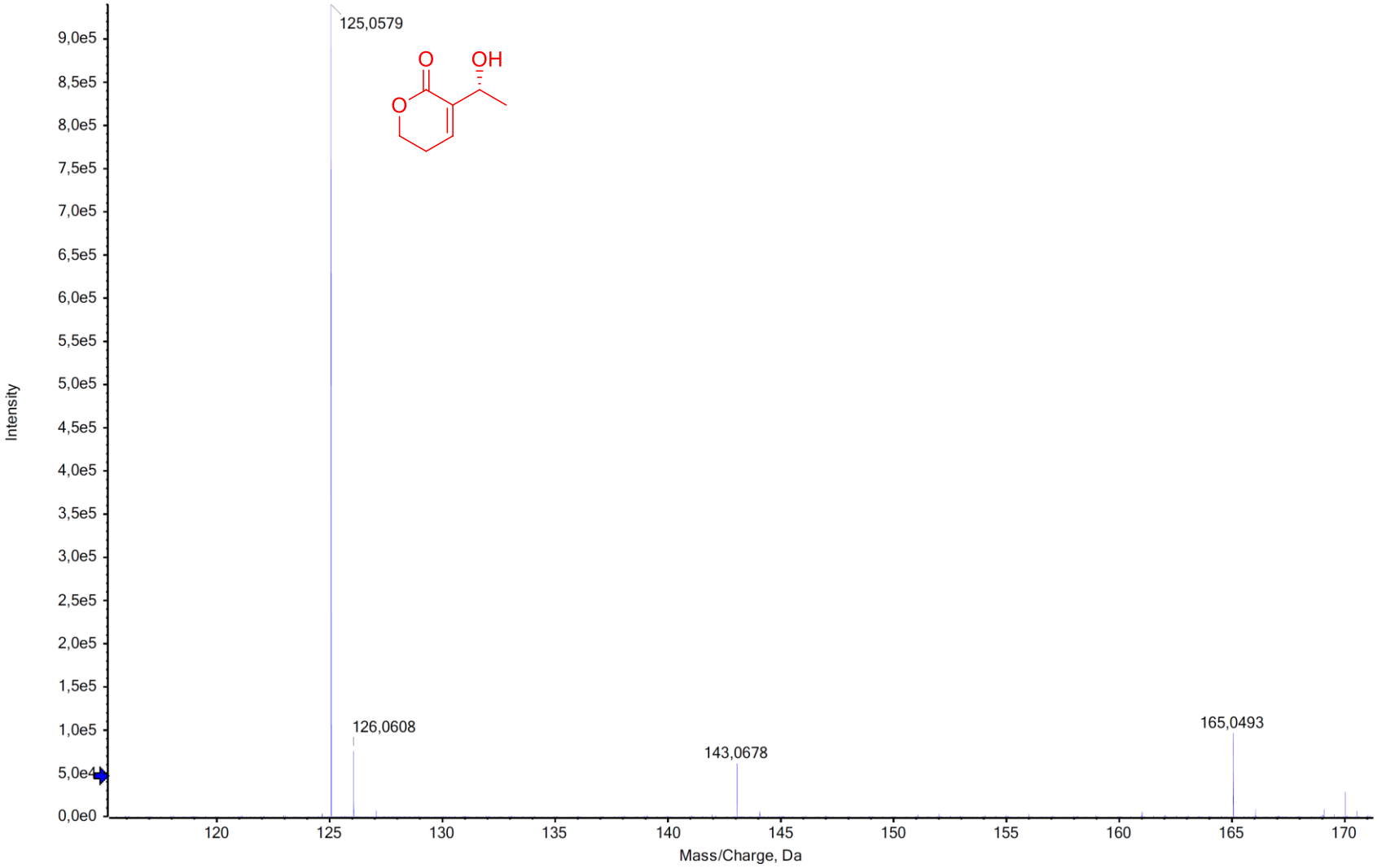




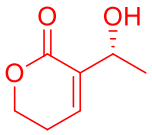
COSY (400 MHz, $CDCl_3$) - **(+)-(*R*)-9**


O
OH
O
3408.00
2980.00
1685.03
1397.12
1267.98
1080.62
975.83
00
3800
3600
3400
3200
3000
2800
2600
2400
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
f1 (ppm)

IR - **(+)-(*R*)-9**

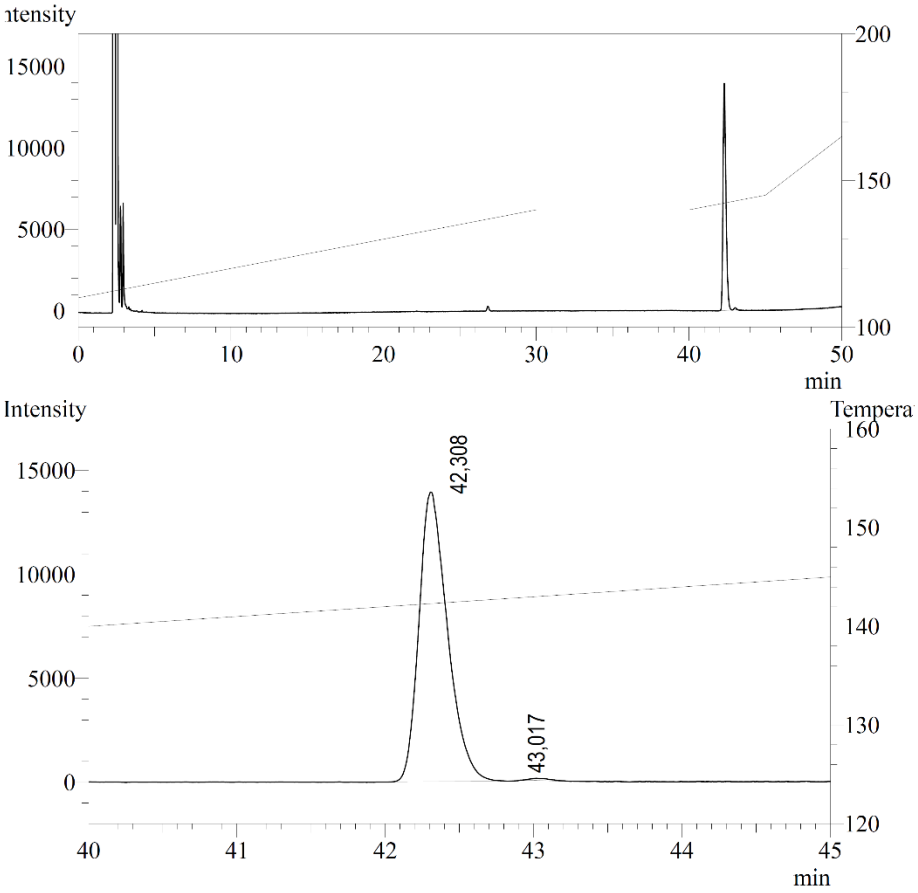


HRMS (ESI - QTOF) – $[M + H]^+$ = 125.0579 Da, **(+)-(*R*)-9**



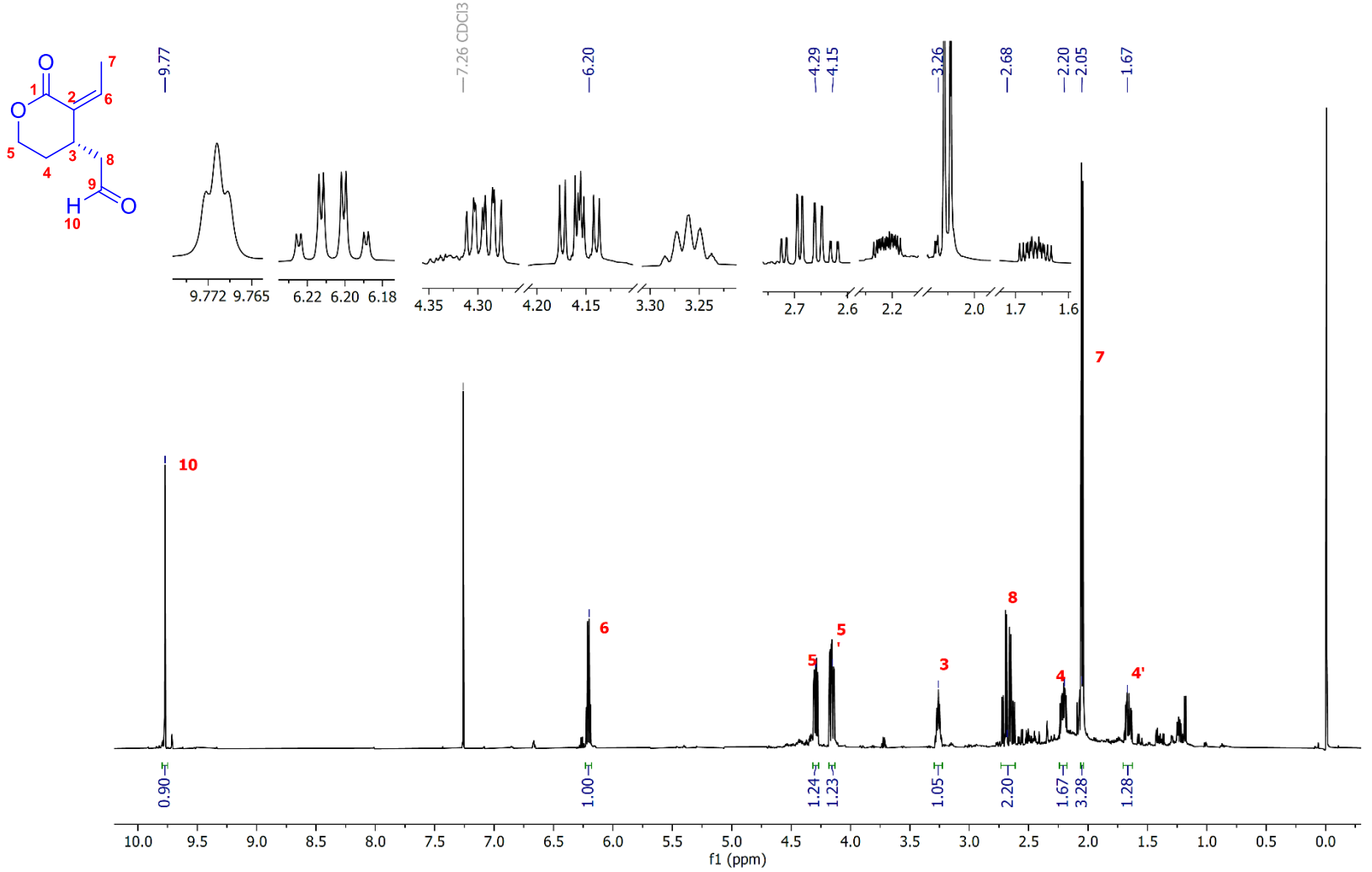
SHIMADZU
GC-FID REPORT

Analysis Date & Time : 20/11/2024 10:11:51
Sample Name : Hidrólise Ácida MP AD15-1 18h
Data Name : E:\Backup\Doc - Química\Floribundano B\After Durham\CG-FID\Adolfo_28-05-25
Original Data Name : C:\GCsolution\Data\LITMO\Angelo\Adolfo\Hidrólise Ácida Acetato\Hidrólise Acic
Method Name : C:\GCsolution\Data\LITMO\Angelo\Adolfo\Resolução Enzimática\Resolução Enzi

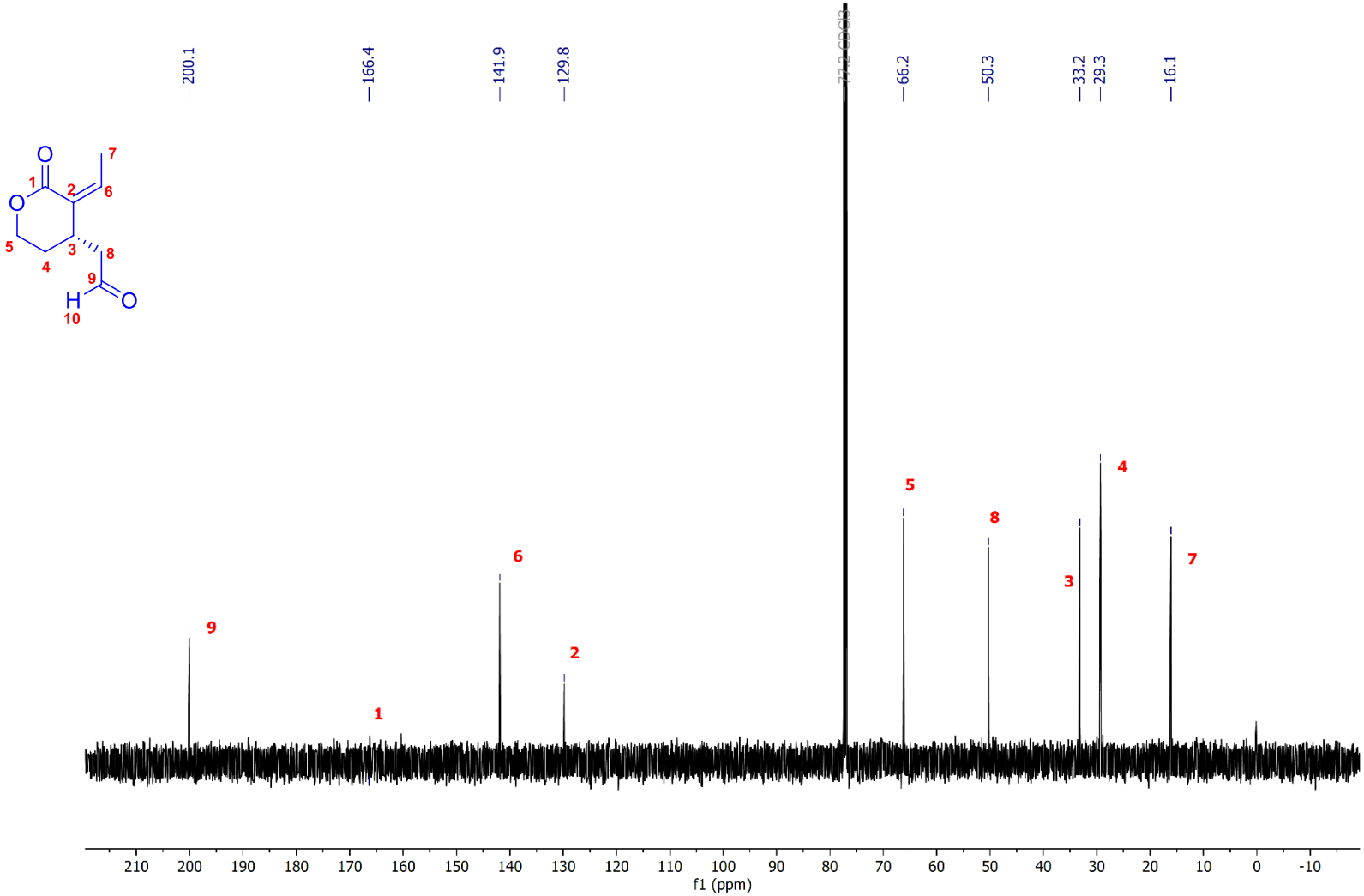


Peak#	Ret.Time	Area	Height	Area%
1	42,308	186519	13926	99,4433
2	43,017	1044	106	0,5567
Total		187563	14032	00,0000

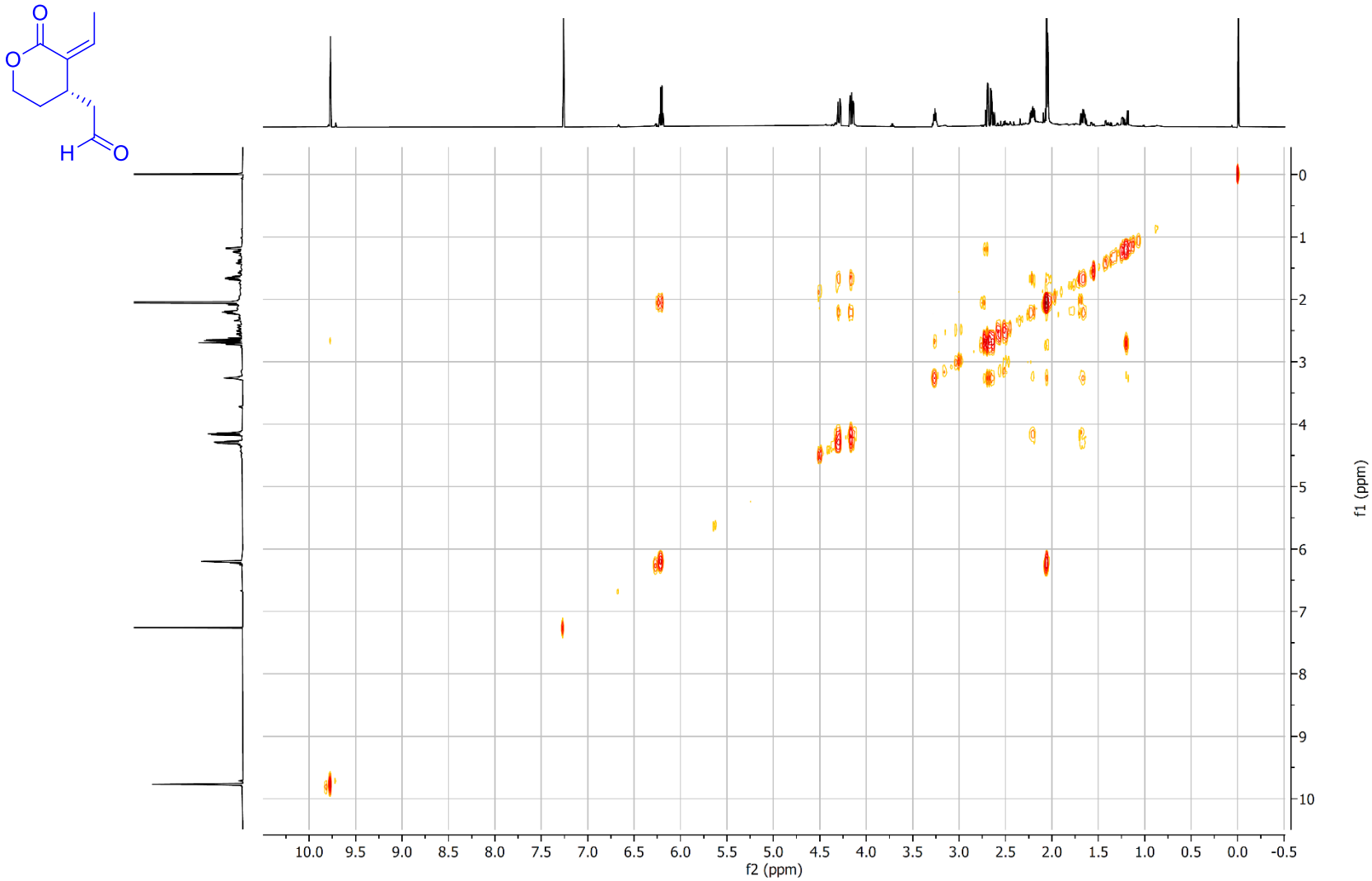
GC FID - **(+)-(*R*)-9**



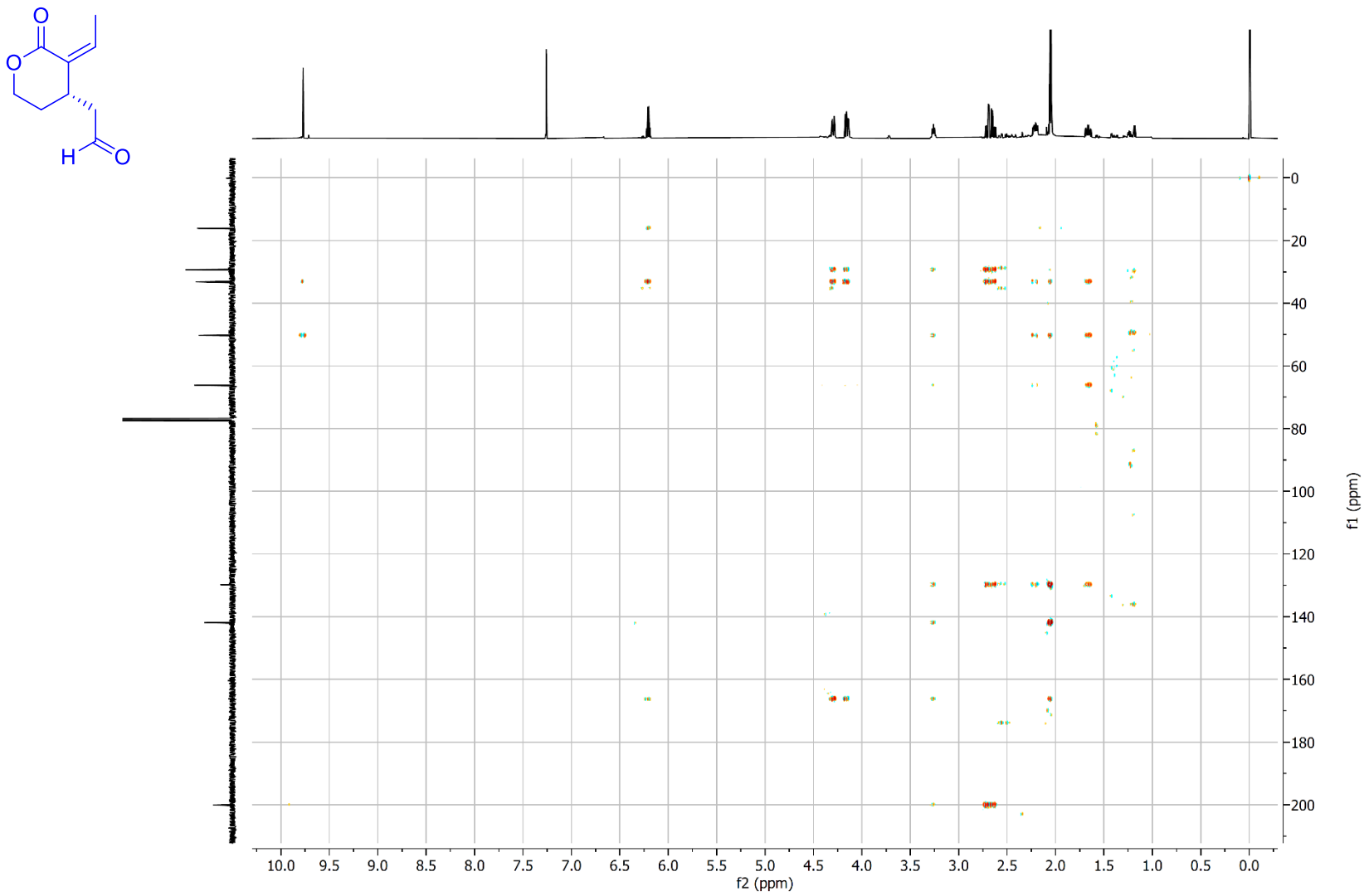
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) - **(2Z,3S) - Floribundanal**



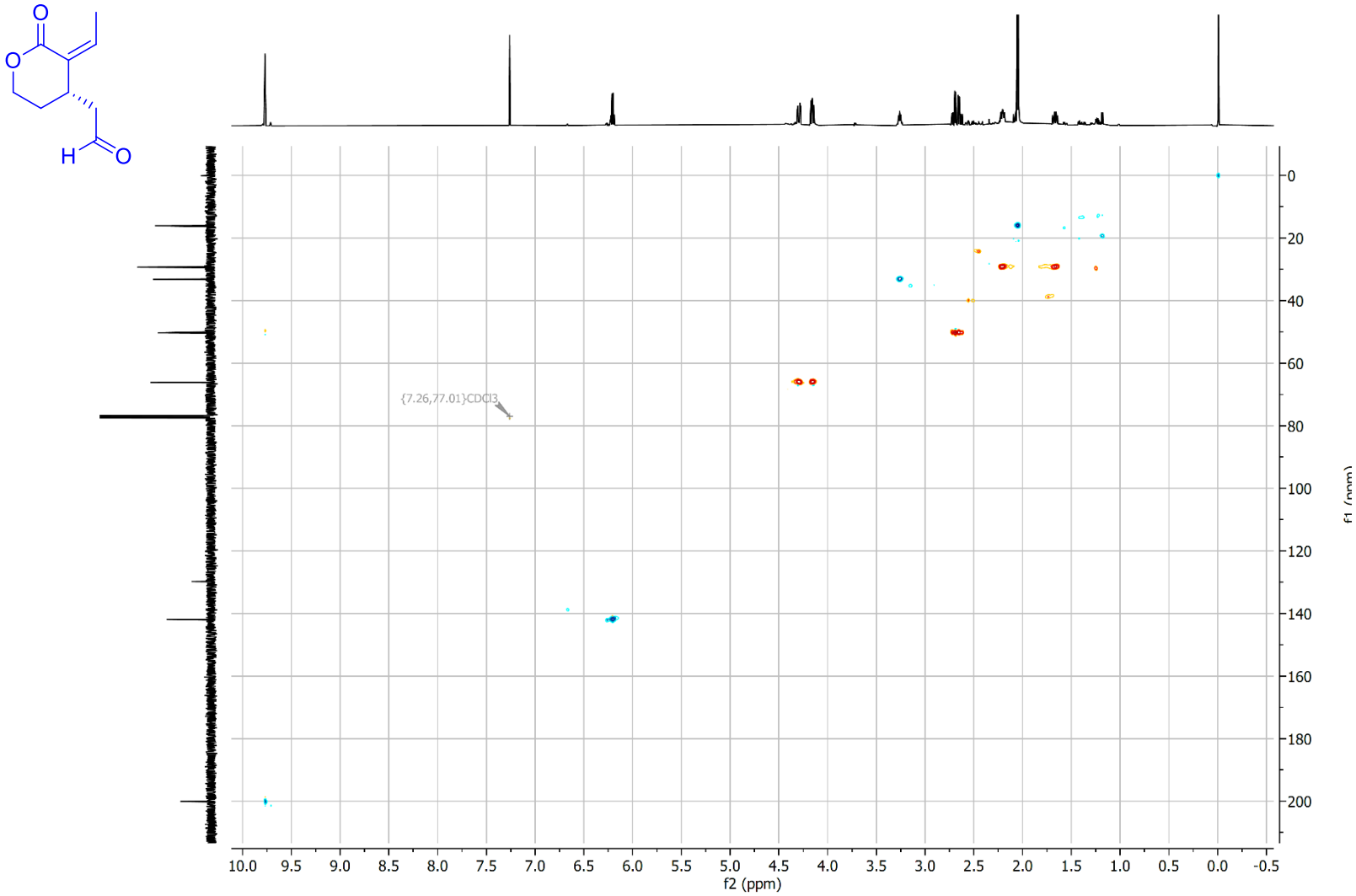
^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) - **(2Z,3S) - Floribundanal**



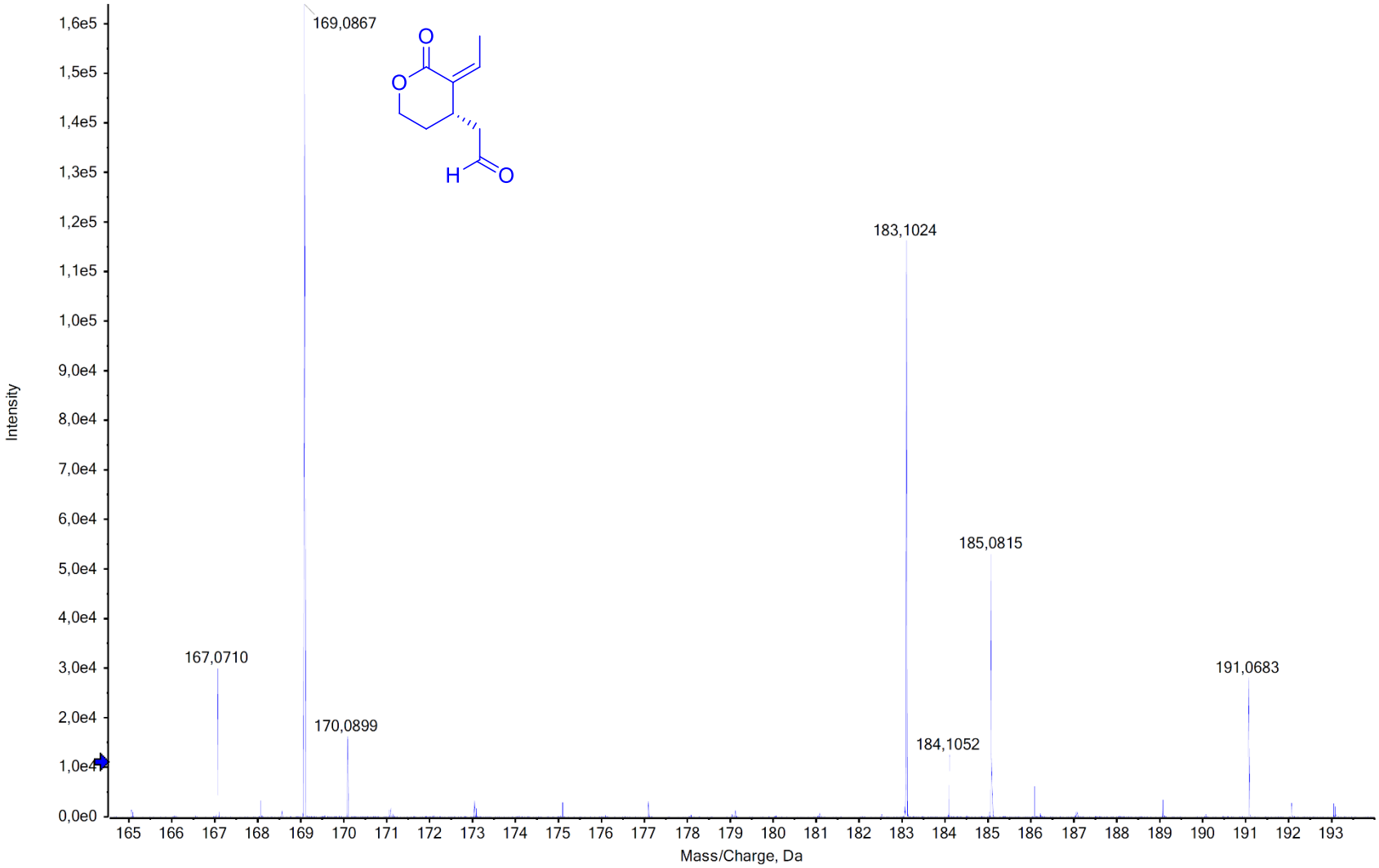
COSY (600 MHz, $CDCl_3$) - **(2Z,3S) - Floribundanal**



HMBC (600 MHz, $CDCl_3$) - **(2Z,3S) – Floribundanal**



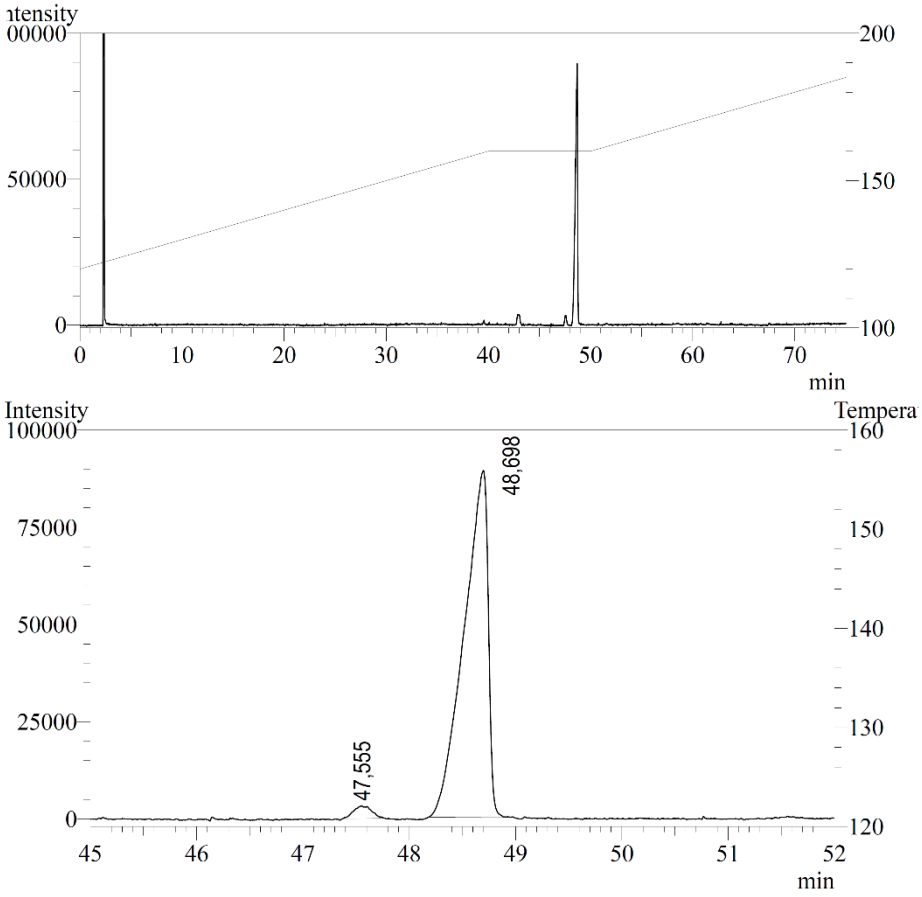
HSQC (600 MHz, $CDCl_3$) - **(2Z,3S) – Floribundanal**



HRMS (ESI - QTOF) - $[M + H]^+$ = 169.0867 Da, **(2Z,3S) – Floribundanal**

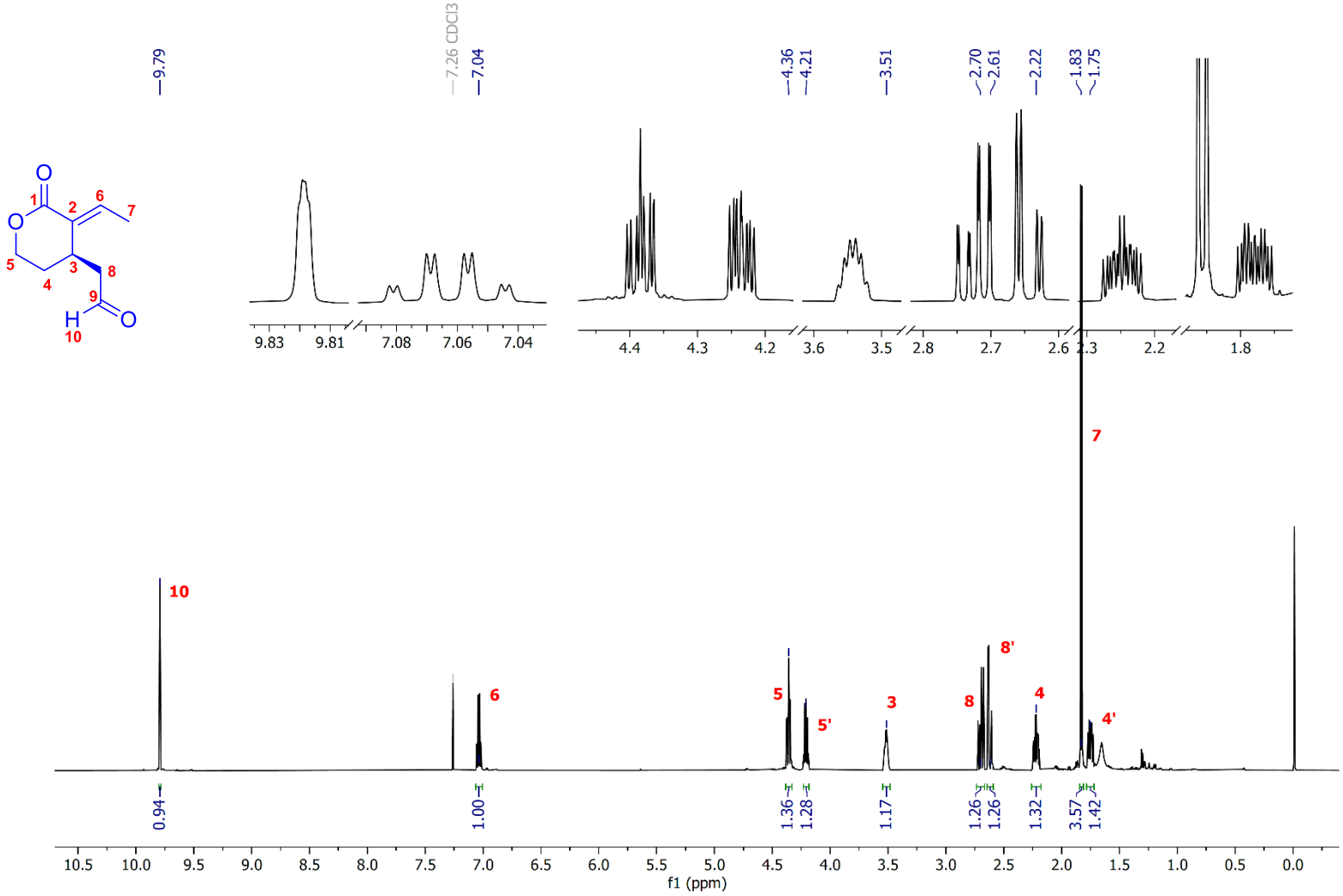
SHIMADZU
GC-FID REPORT

Analysis Date & Time : 26/03/2026 20:02:02
Sample Name : AMN - Floribundanal Z AlQ2
Data Name : E:\Backup\Doc - Química\Floribundano B\After Durham\CG-FID\Adolfo_07_05_2
Original Data Name : C:\GCsolution\Data\LITMO\Angelo\Adolfo\Oleocantal\AMN - Floribundanal Z Al(
Method Name : C:\GCsolution\Data\LITMO\Angelo\Adolfo\Ester Claisen\Éster Z-E racêmico - R4-

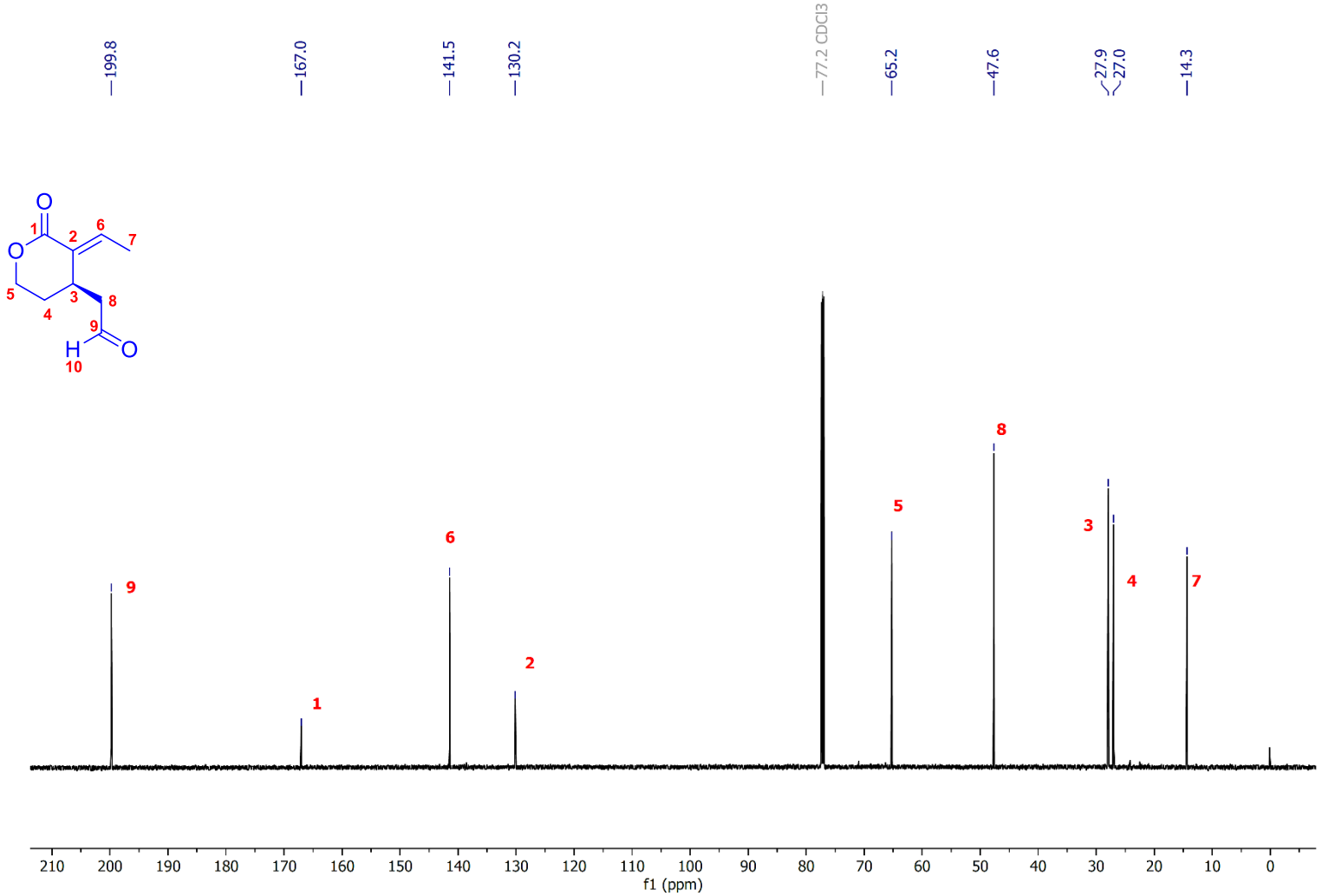


Peak#	Ret.Time	Area	Height	Area%
1	47,555	37956	3158	2,63
2	48,698	1404523	89088	97,37
Total		1442479	92246	100,00

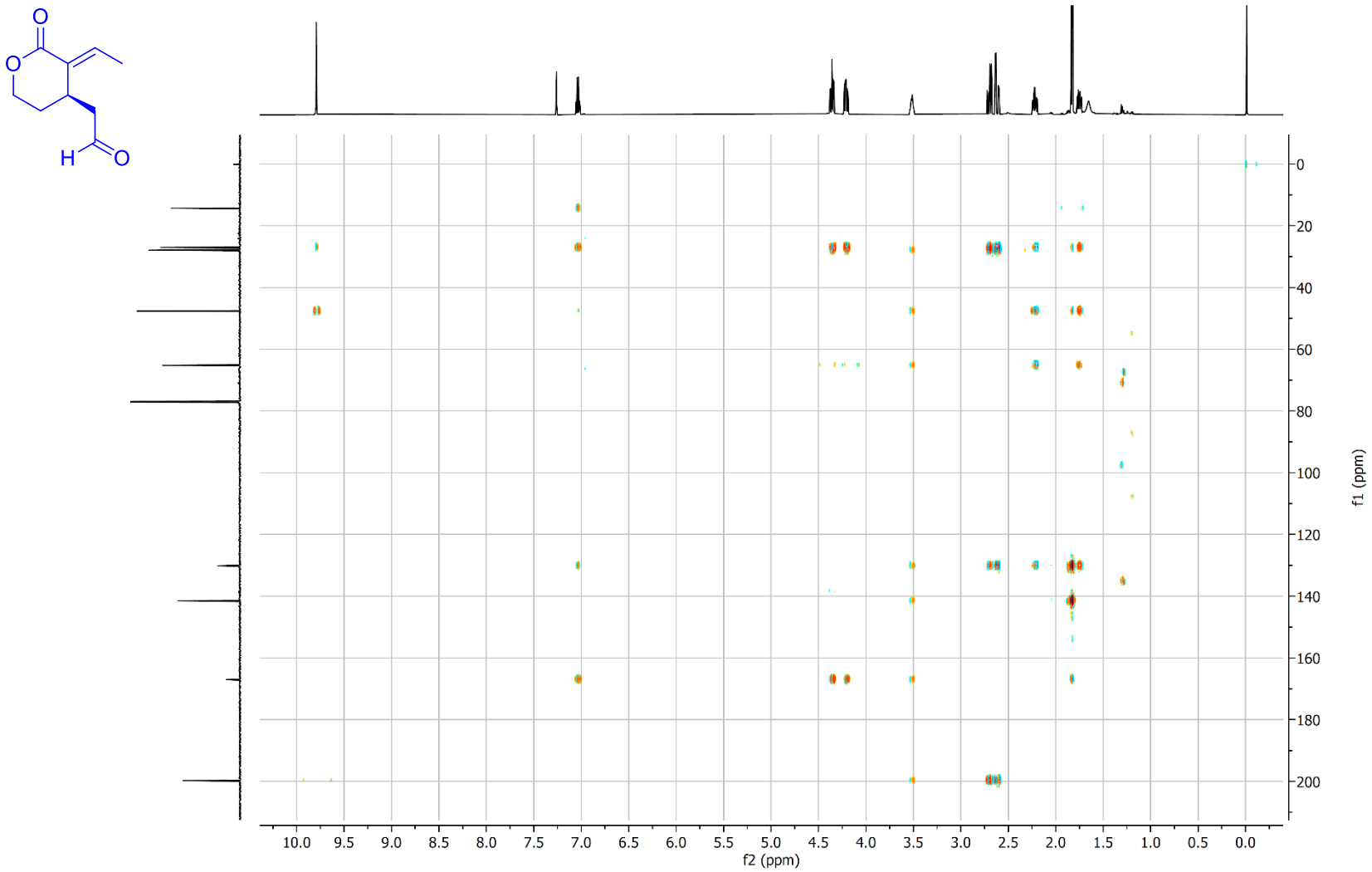
GC-FID - **(2Z,3S) - Floribundanal**



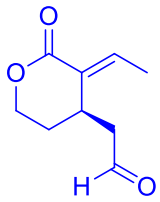
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) - **(2E,3R) - Floribundanal**

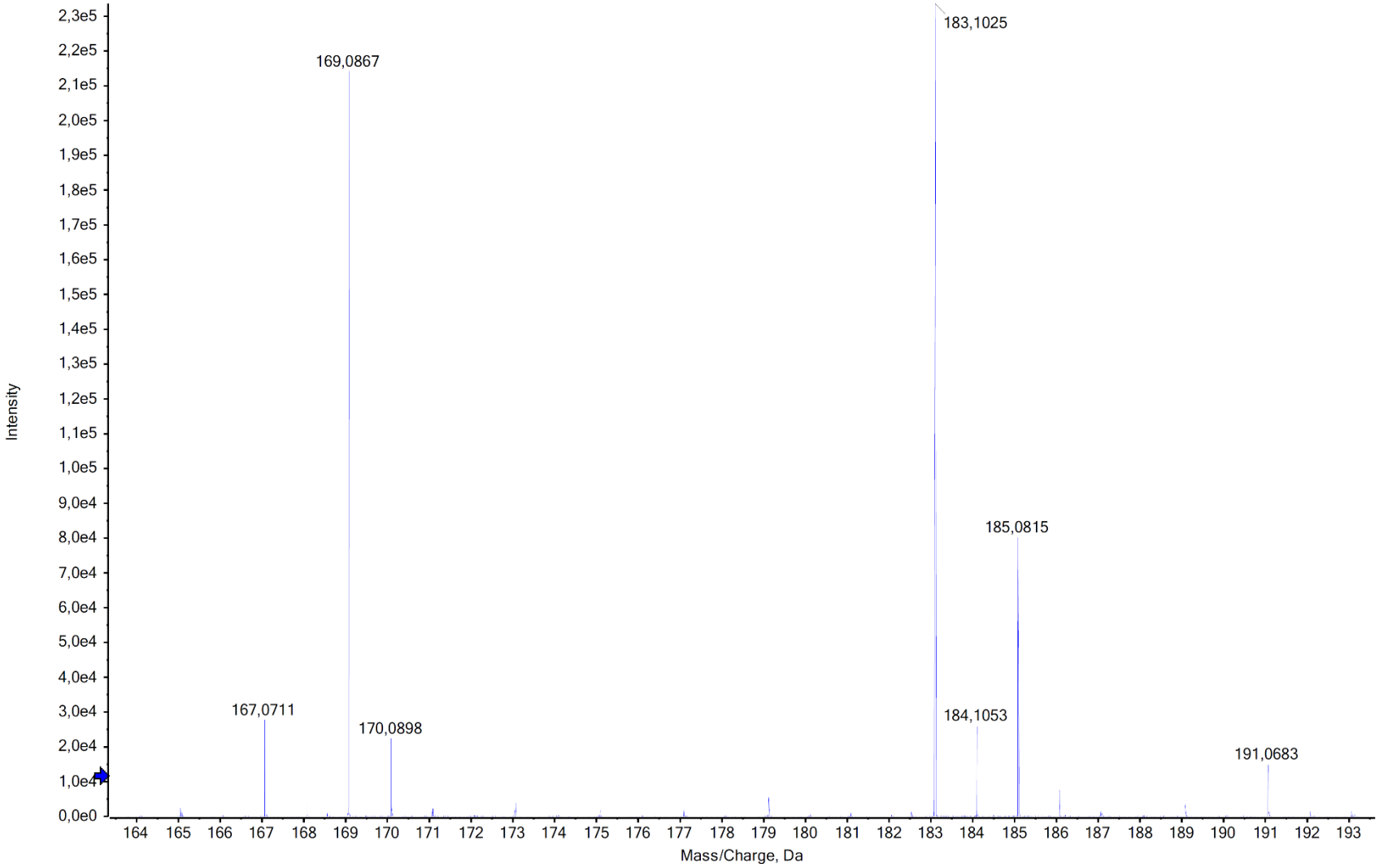


^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) - **(2E,3R) - Floribundanal**



HMBC (600 MHz, $CDCl_3$) - **(2E,3R) - Floribundanal**

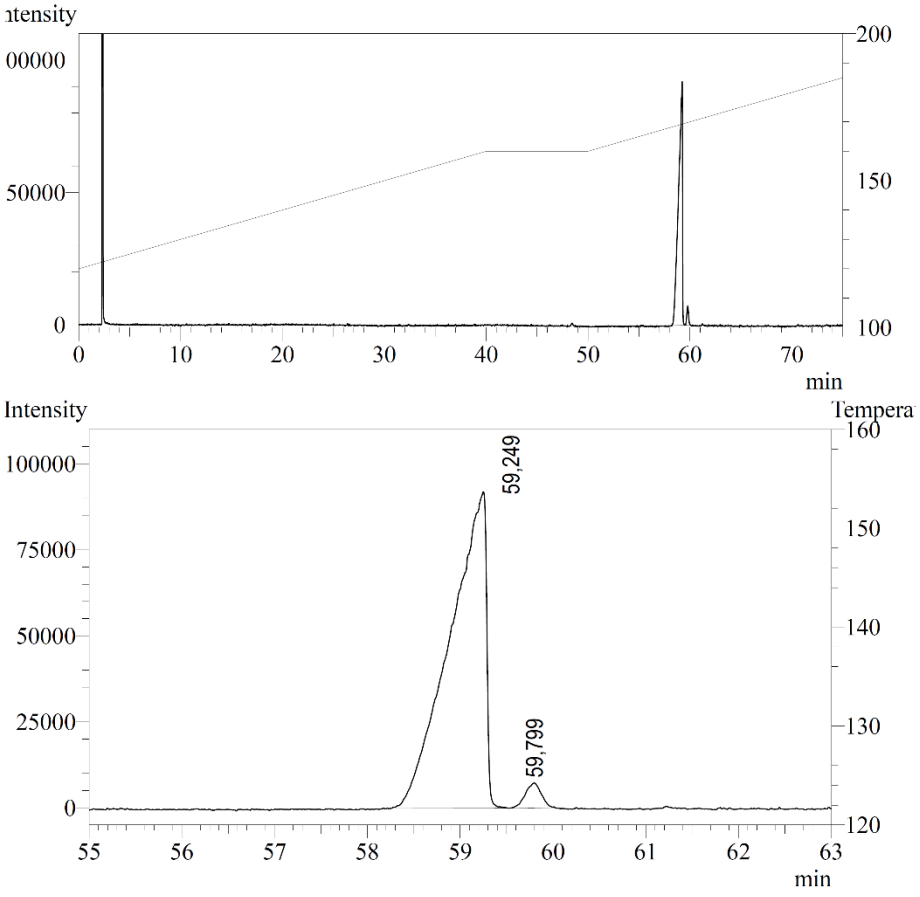




HRMS (ESI - QTOF) - $[M + H]^+$ = 169.0867 Da, **(2E,3R) – Floribundanal**

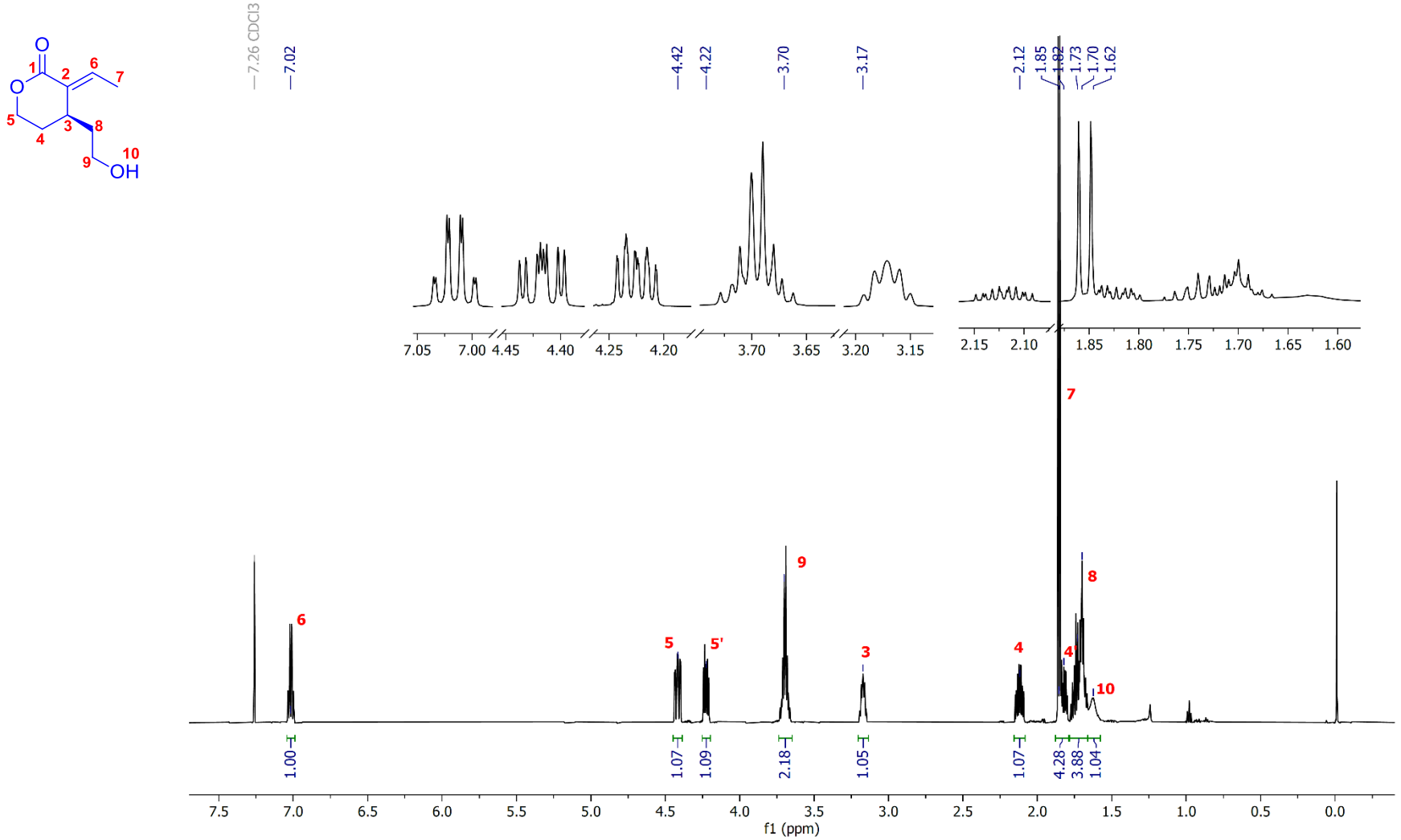
SHIMADZU
GC-FID REPORT

Analysis Date & Time : 26/03/2026 18:32:05
Sample Name : AMN - Floribundanal E AlQ2
Data Name : E:\Backup\Doc - Química\Floribundano B\After Durham\CG-FID\Adolfo_07_05_2
Original Data Name : C:\GCsolution\Data\LITMO\Angelo\Adolfo\Oleocantal\AMN - Floribundanal E Al(
Method Name : C:\GCsolution\Data\LITMO\Angelo\Adolfo\Ester Claisen\Éster Z-E racêmico - R4-

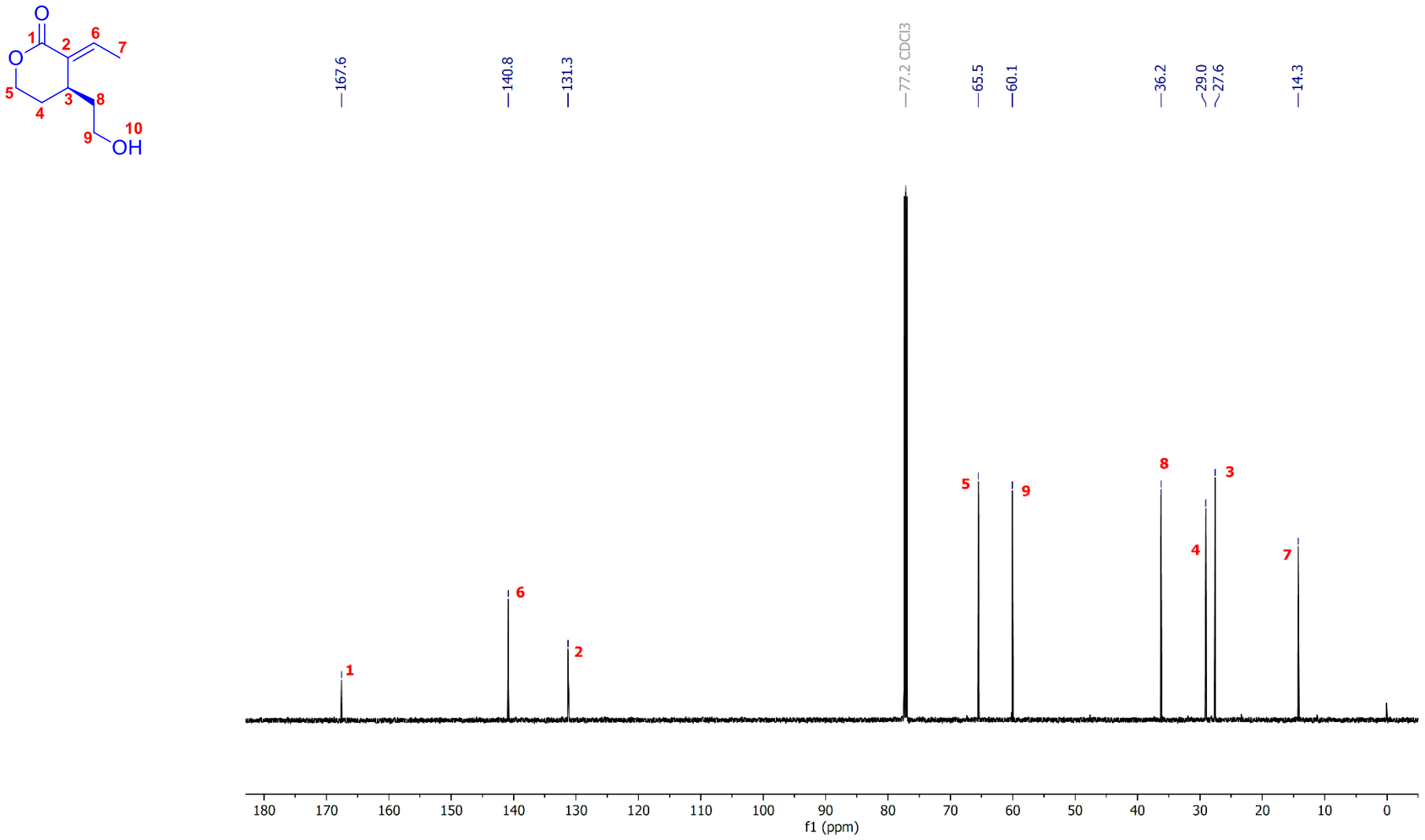


Peak#	Ret.Time	Area	Height	Area%
1	59,249	2500816	91985	96,57
2	59,799	88695	7299	3,43
Total		2589511	99284	100,00

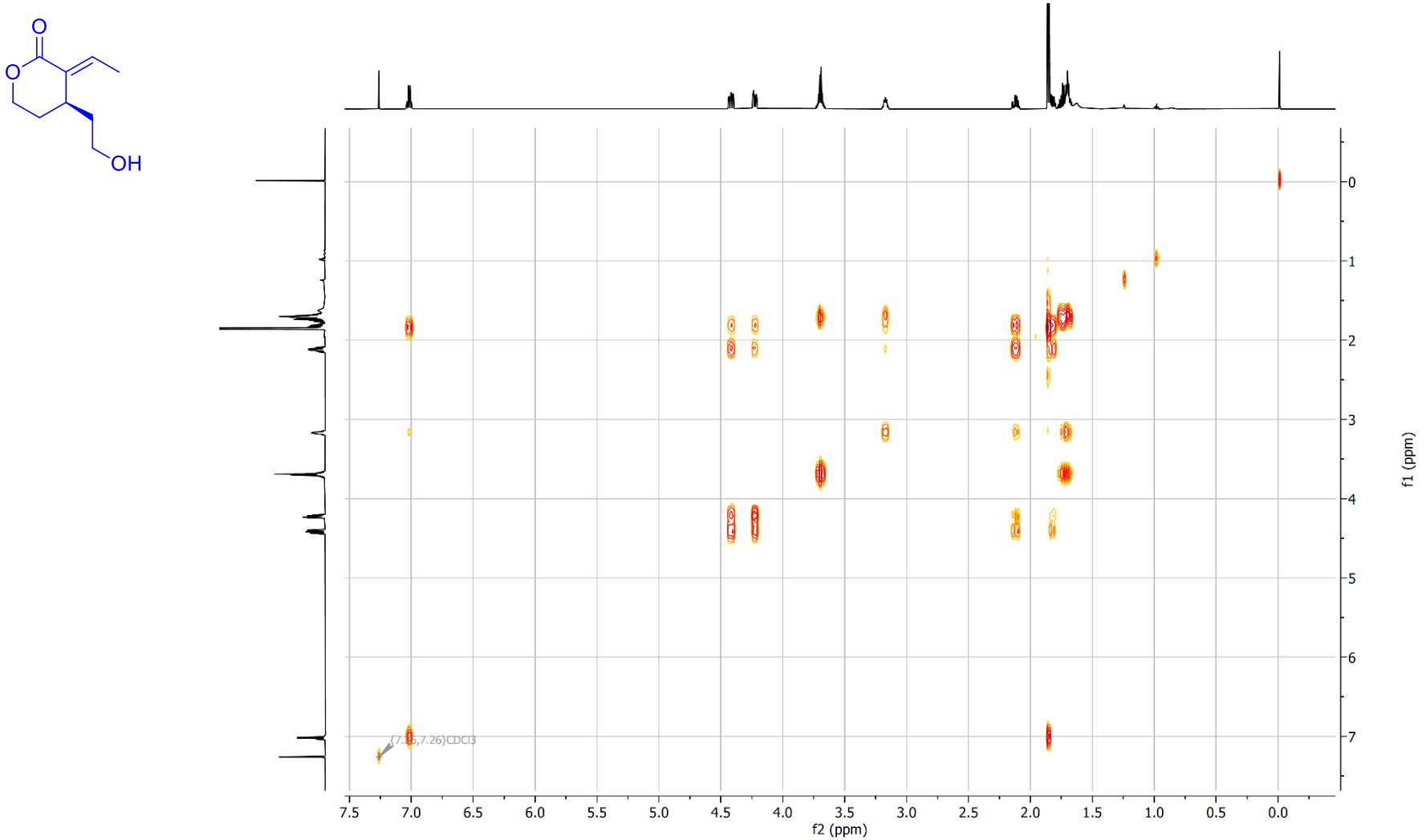
GC-FID – **(2E,3R) - Floribundanal**



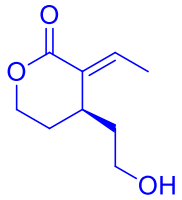
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) – **(2E,3S)** - **Floribundane B**

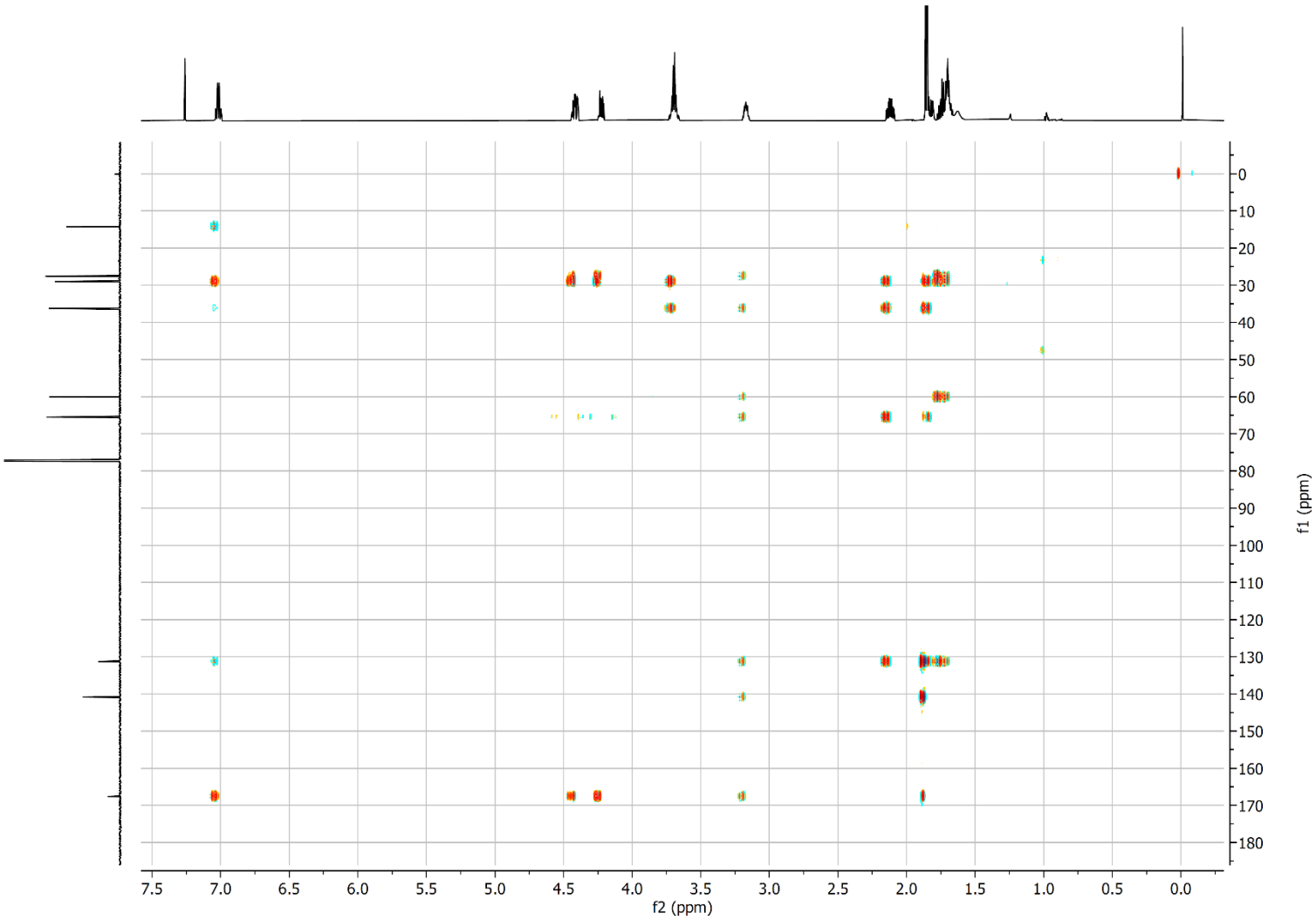


^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) – **(2E,3S)** - **Floribundane B**

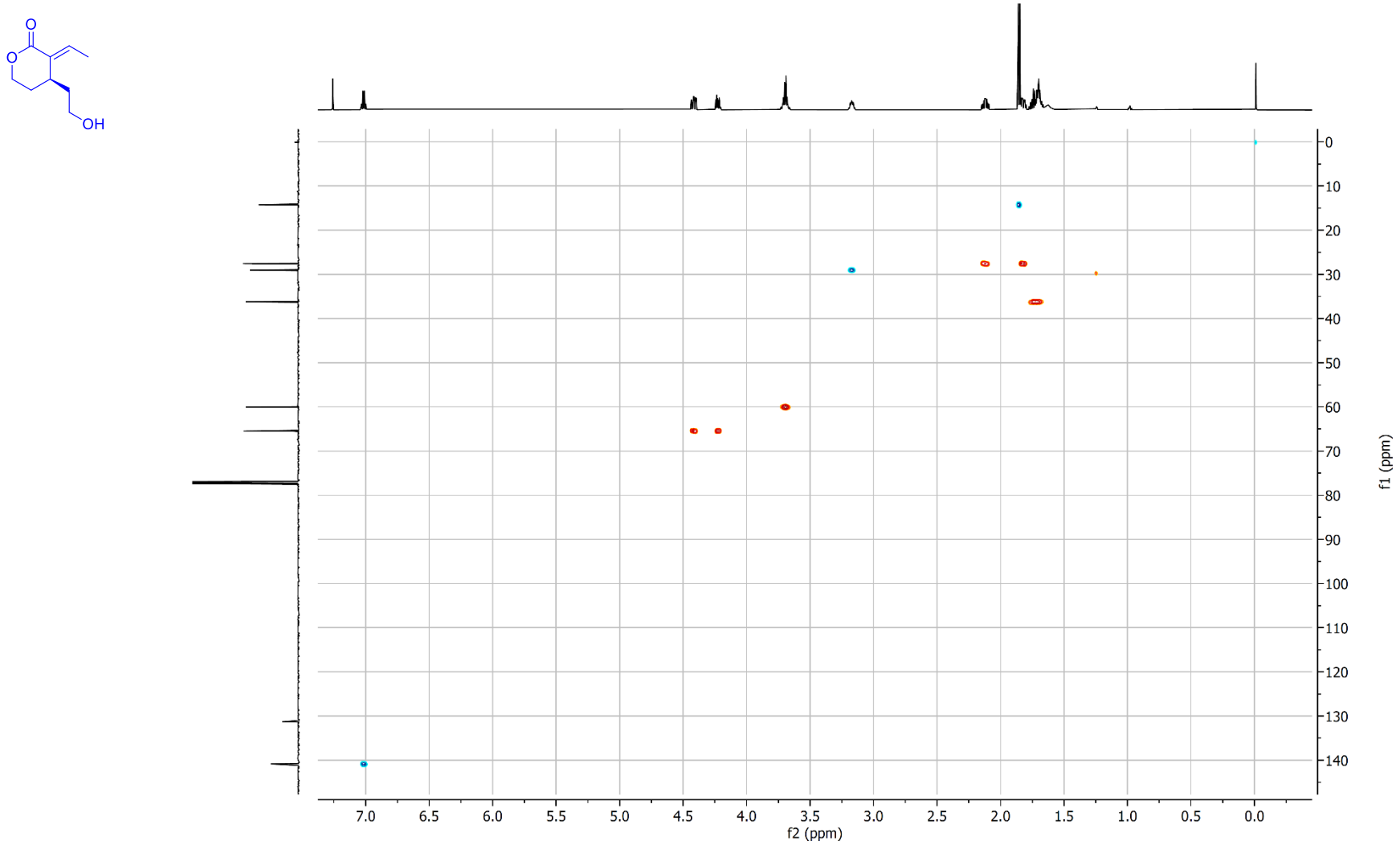


COSY (600 MHz, $CDCl_3$) – **(2E,3S)** - **Floribundane B**

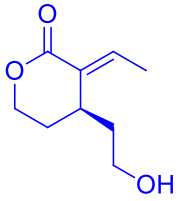


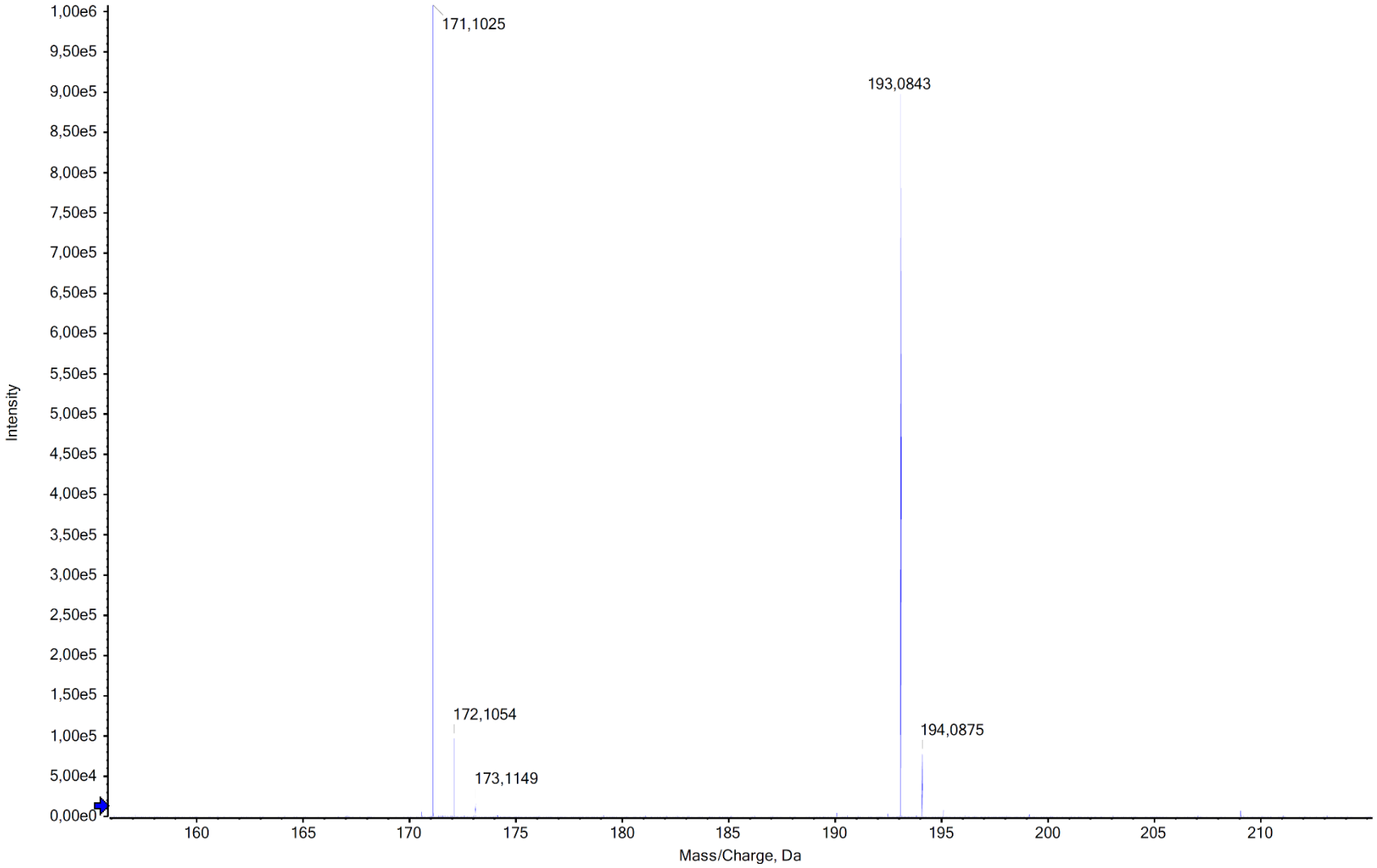


HMBC (600 MHz, $CDCl_3$) – **(2E,3S)** - **Floribundane B**



HSQC (600 MHz, $CDCl_3$) – **(2E,3S)** - **Floribundano B**

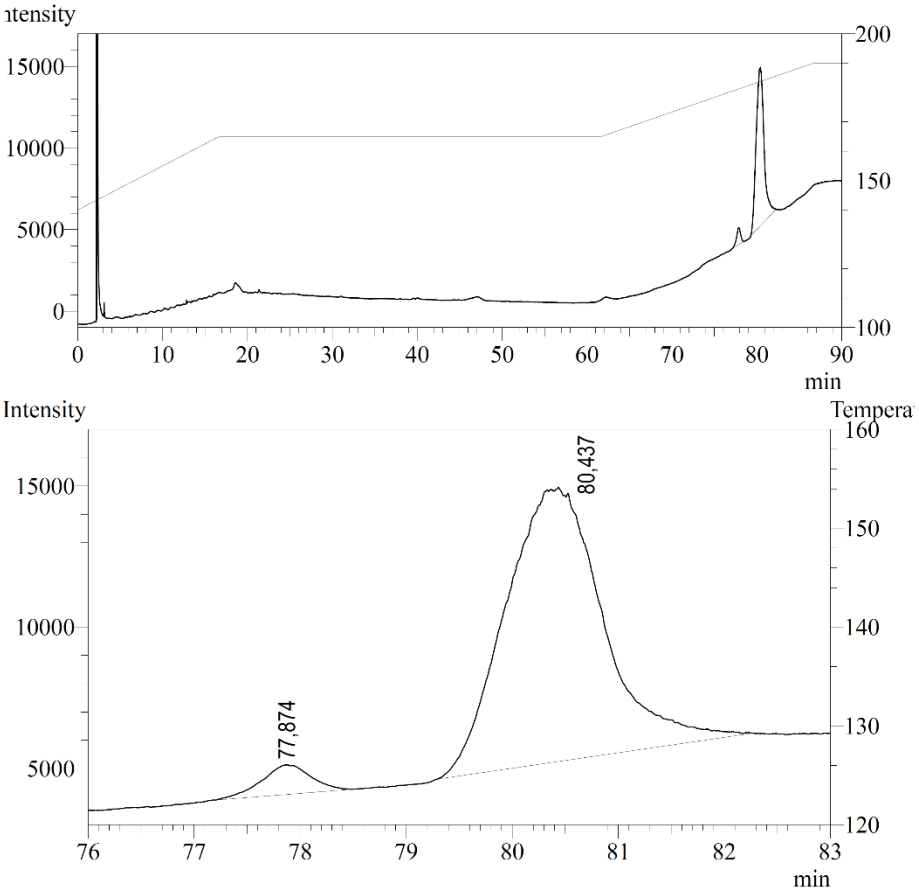




HRMS (ESI - QTOF) - $[M + H]^+$ = 171.1025 Da, **(2E,3S) – Floribundane B**

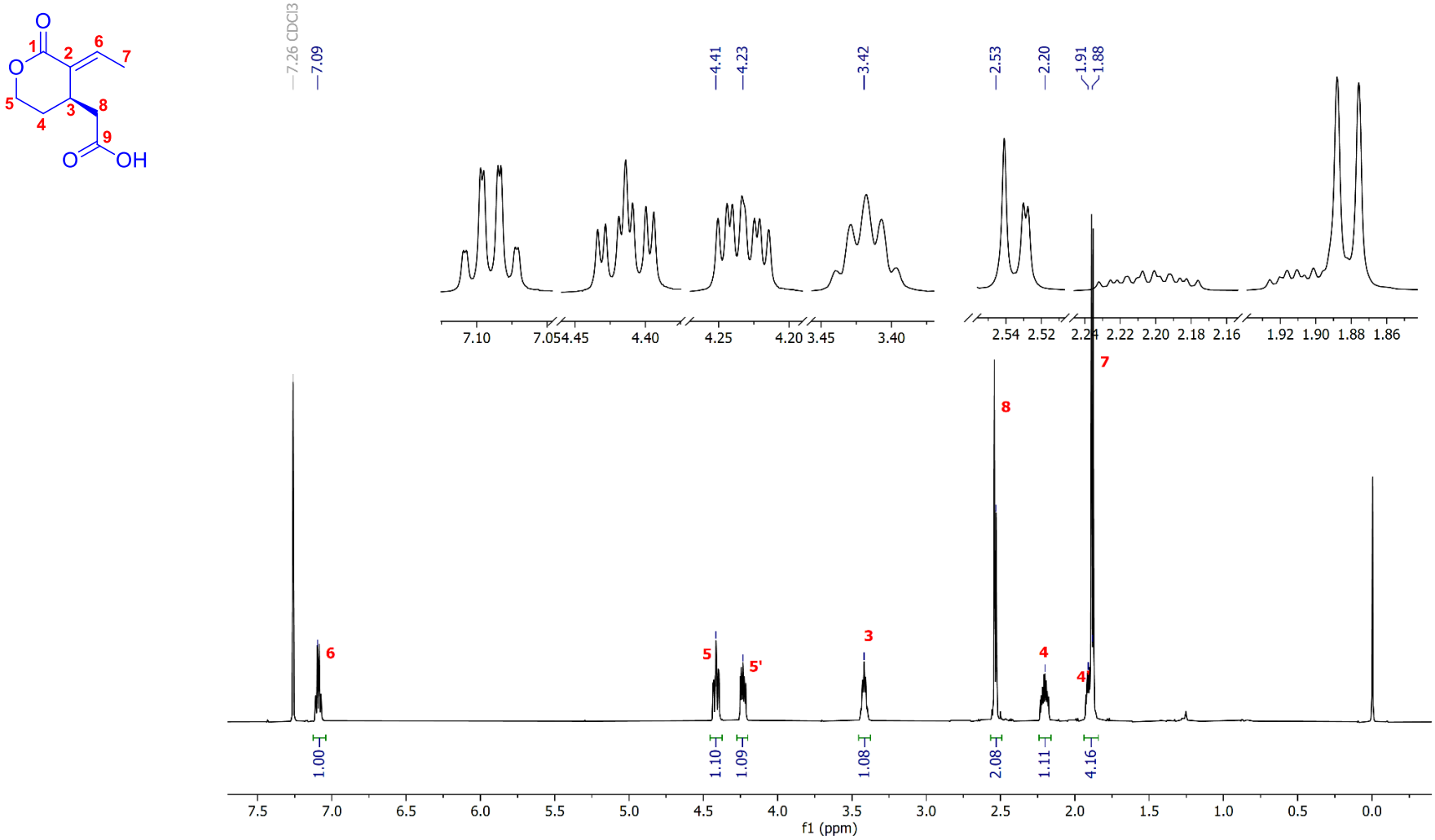
SHIMADZU
GC-FID REPORT

Analysis Date & Time : 13/05/2026 22:08:09
Sample Name : AMN_Floribundano_AlQ2 - ER_b
Data Name : E:\Backup\Doc - Química\Floribundano B\Artigo - Floribundano\GC-FID\Adolfo F
Original Data Name : C:\GCsolution\Data\LITMO\Angelo\Adolfo\Oleocantal\AMN_Floribundano_AlQ2
Method Name : C:\GCsolution\Data\LITMO\Angelo\Vitor\Floribundano\Teste Floribundano_11 - M

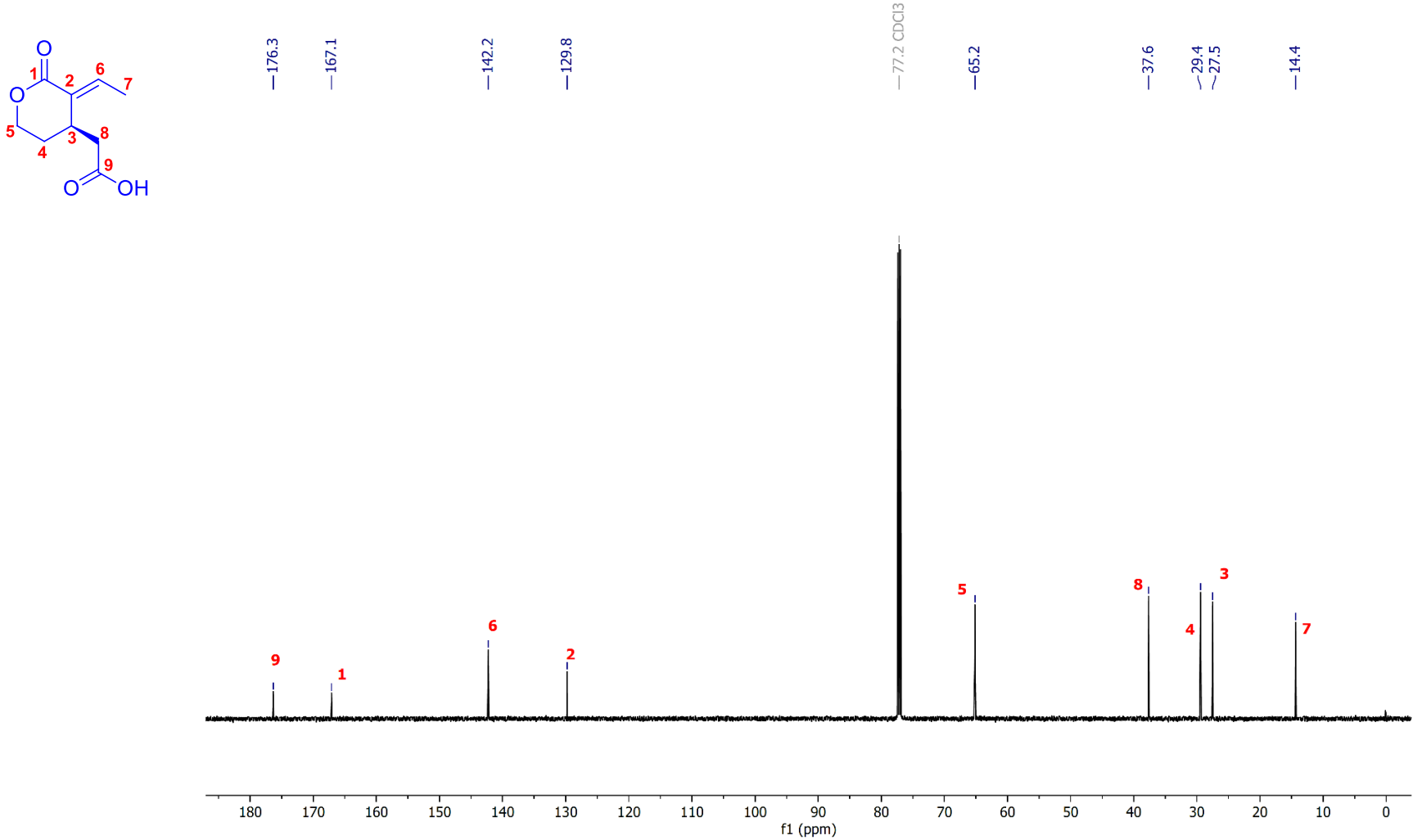


Peak#	Ret.Time	Area	Height	Area%
1	77,874	34072	1049	5,20
2	80,437	621593	9703	94,80
Total		655665	10752	100,00

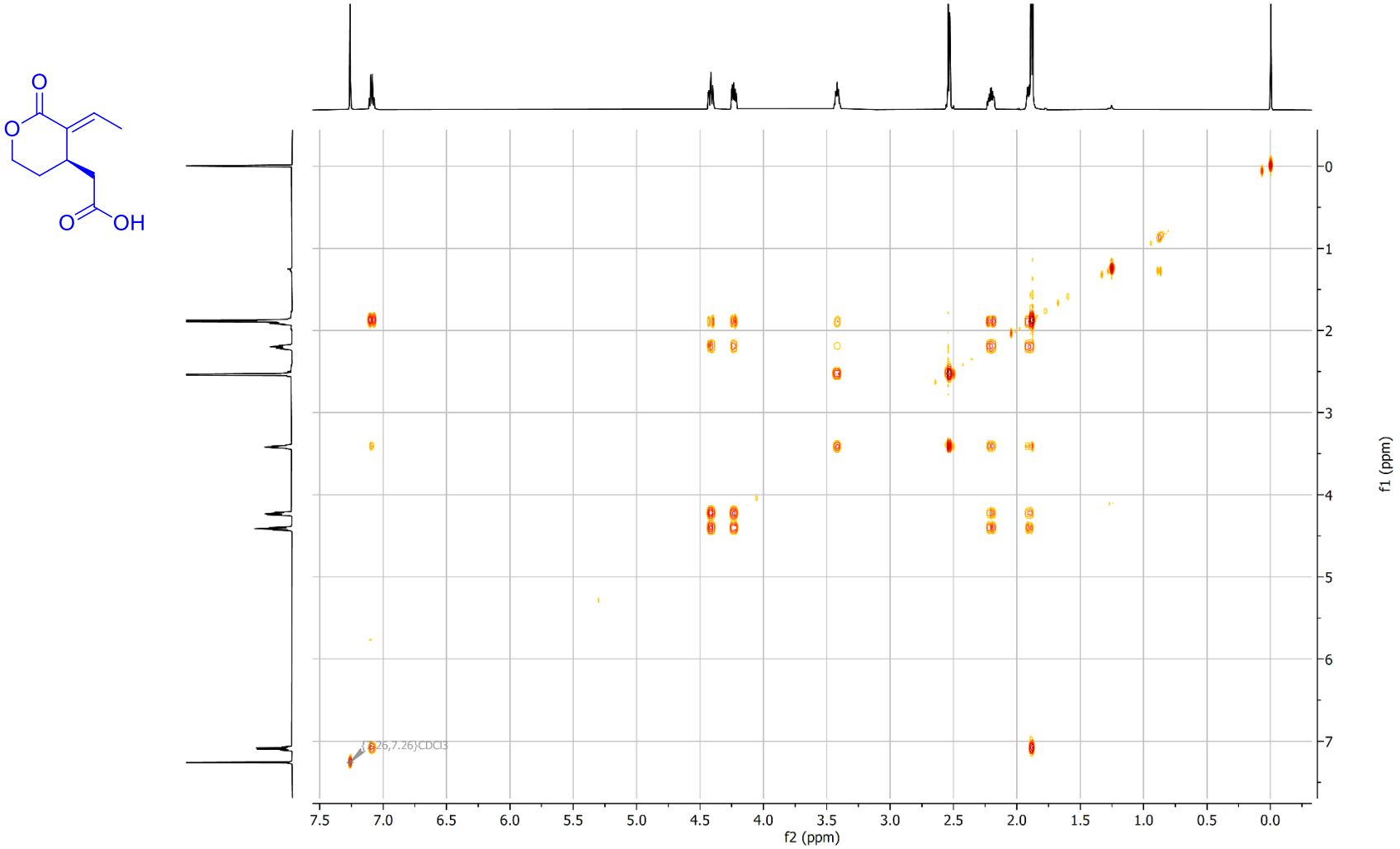
GC-FID – **(2*E*, 3*R*) – Floribundano B**



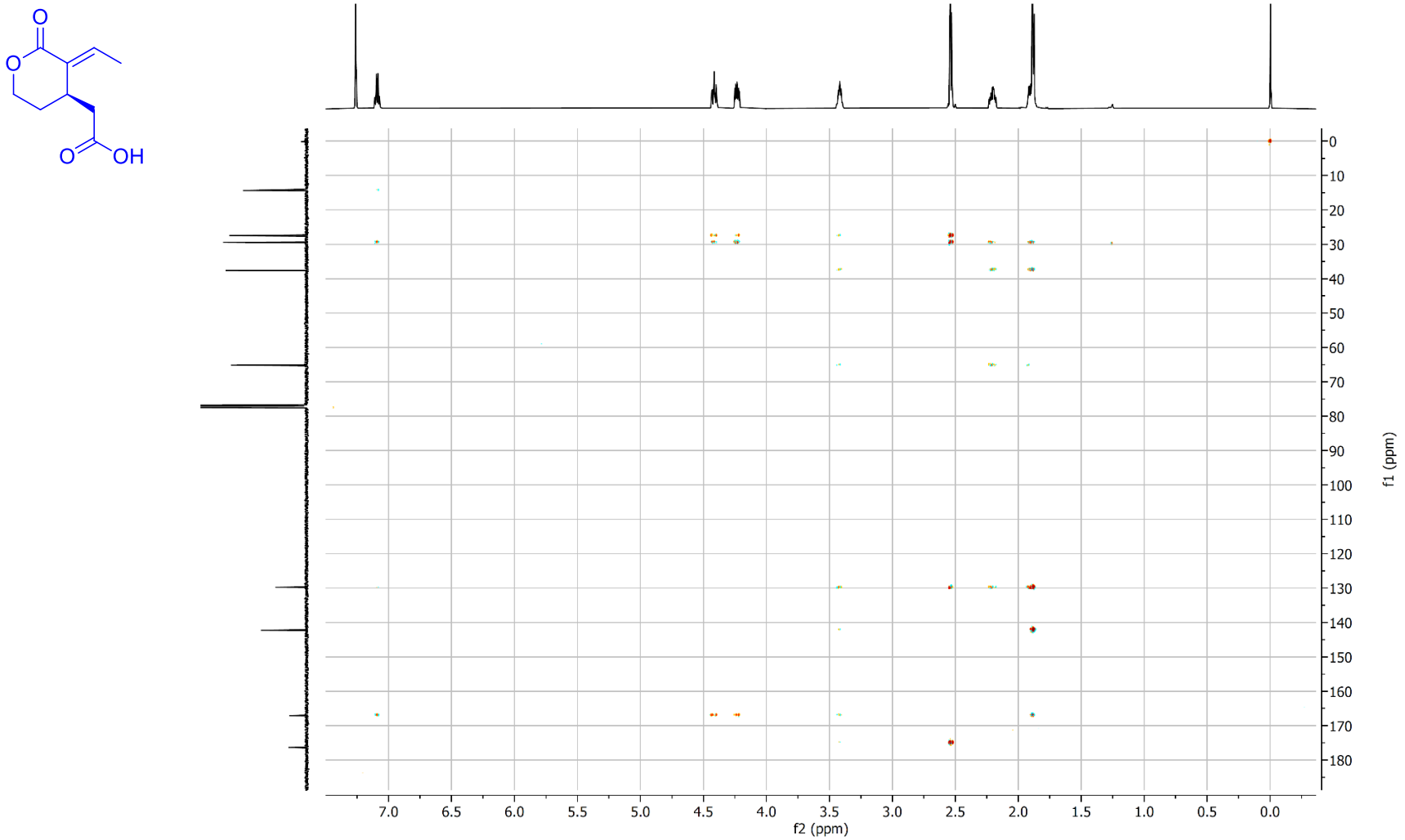
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) – **(2E,3R)** – **Ácido Floribundanóico**



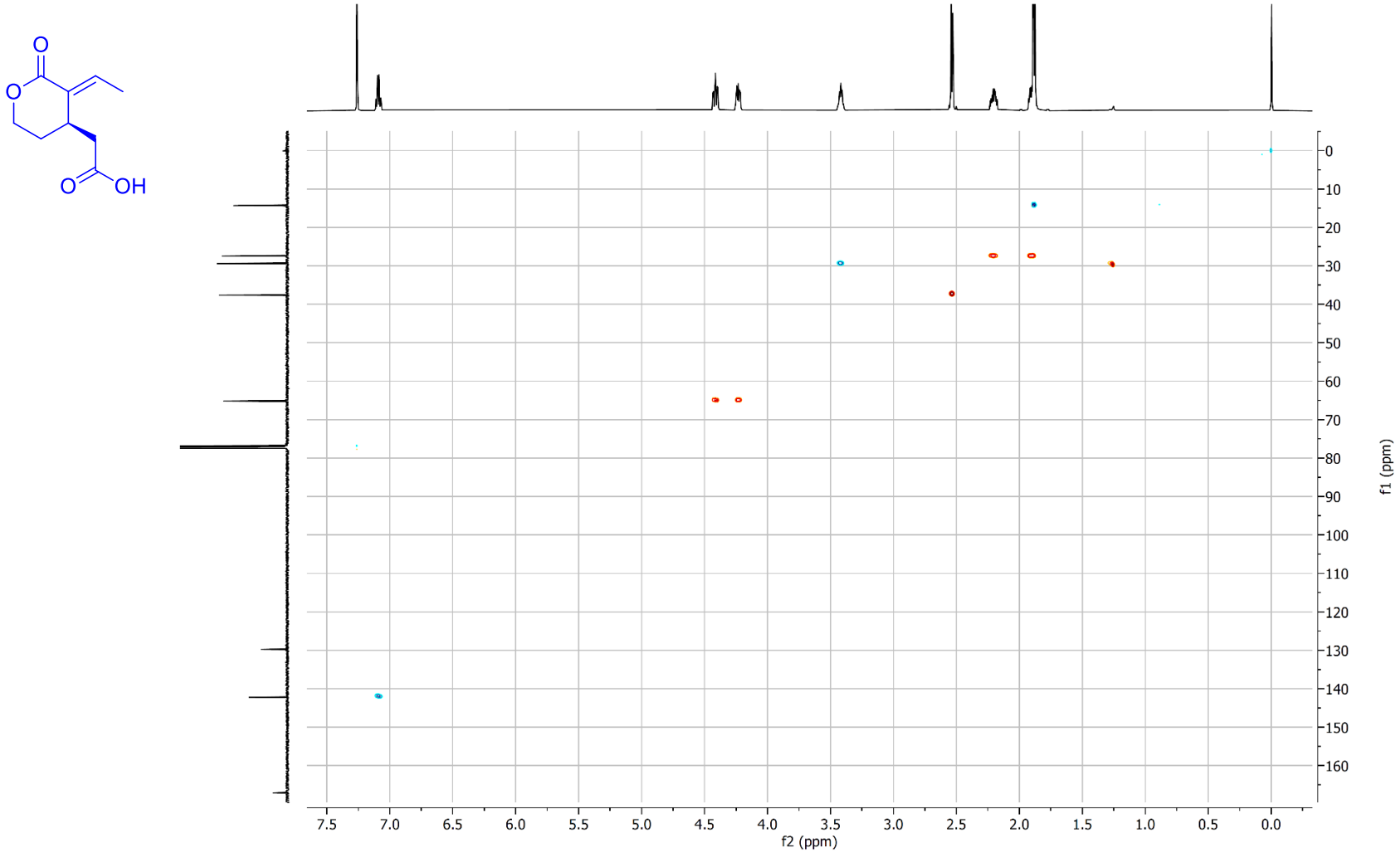
^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) – **(2E,3R)** – **Ácido Floribundanóico**



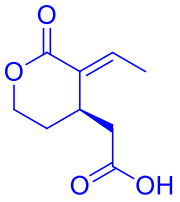
COSY (600 MHz, $CDCl_3$) – **(2E,3R)** – **Ácido Floribundanóico**

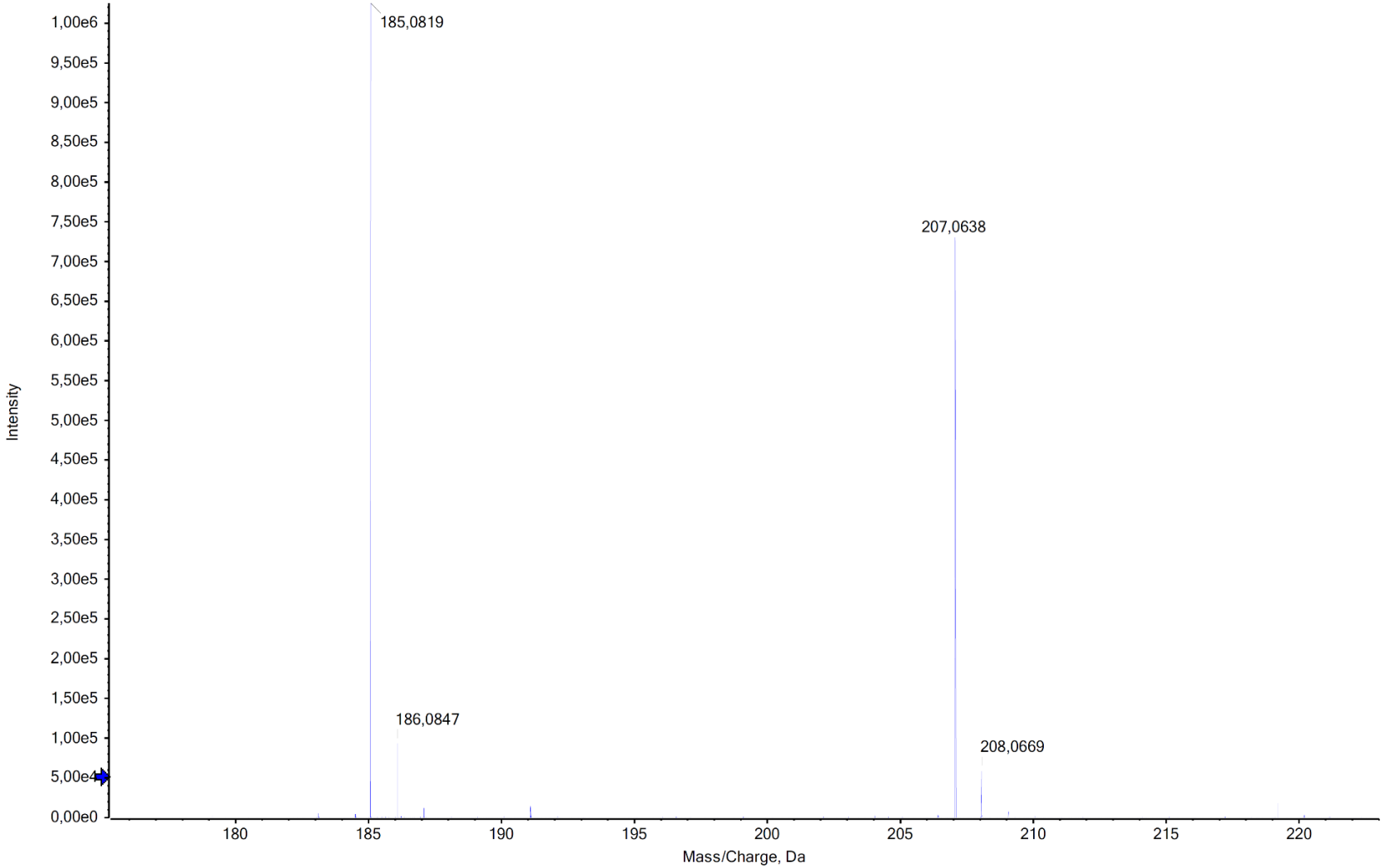


HMBC (600 MHz, $CDCl_3$) – **(2E,3R)** – **Ácido Floribundanóico**

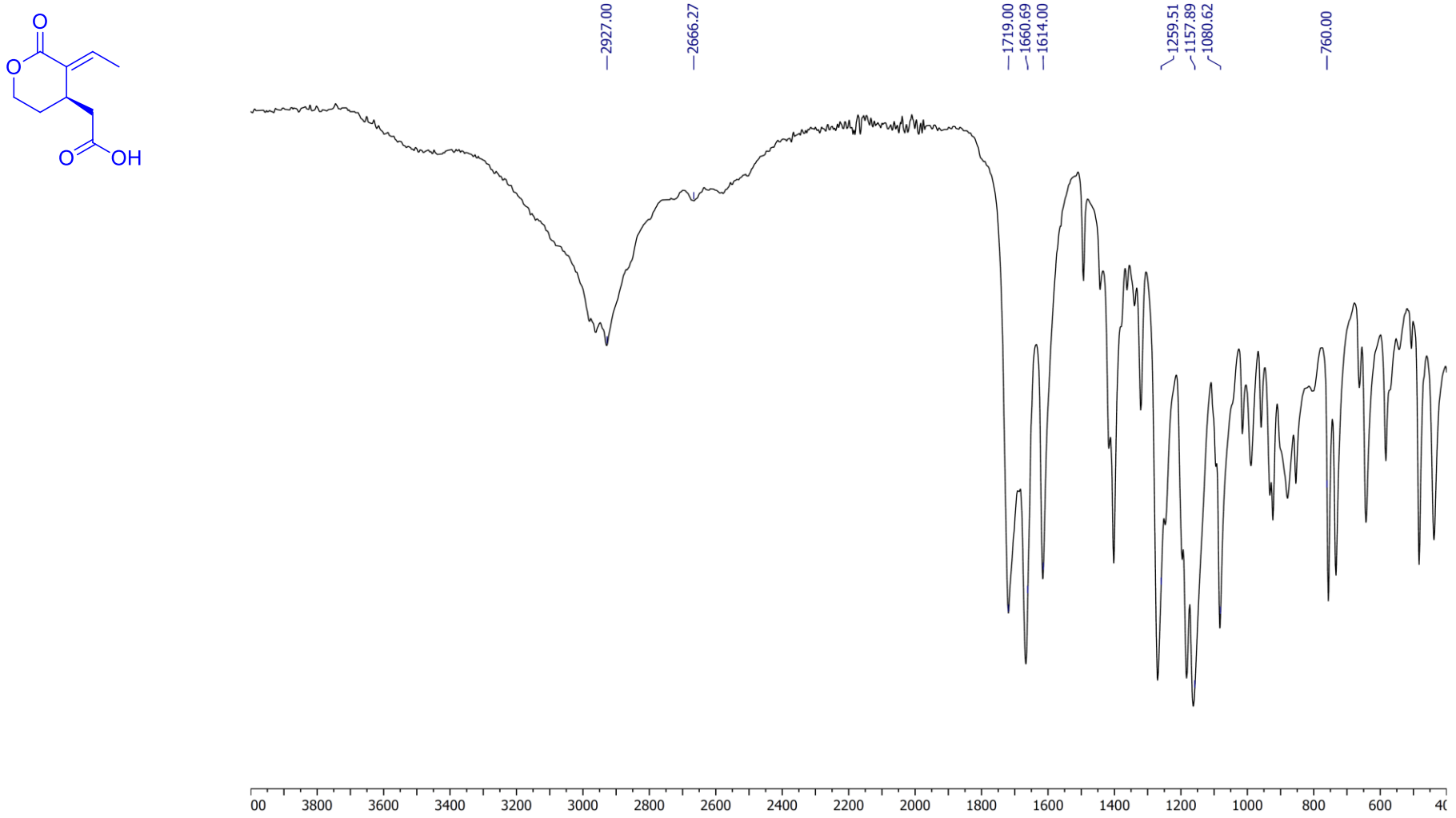


HSQC (600 MHz, $CDCl_3$) – **(2E,3R)** – **Ácido Floribundanóico**

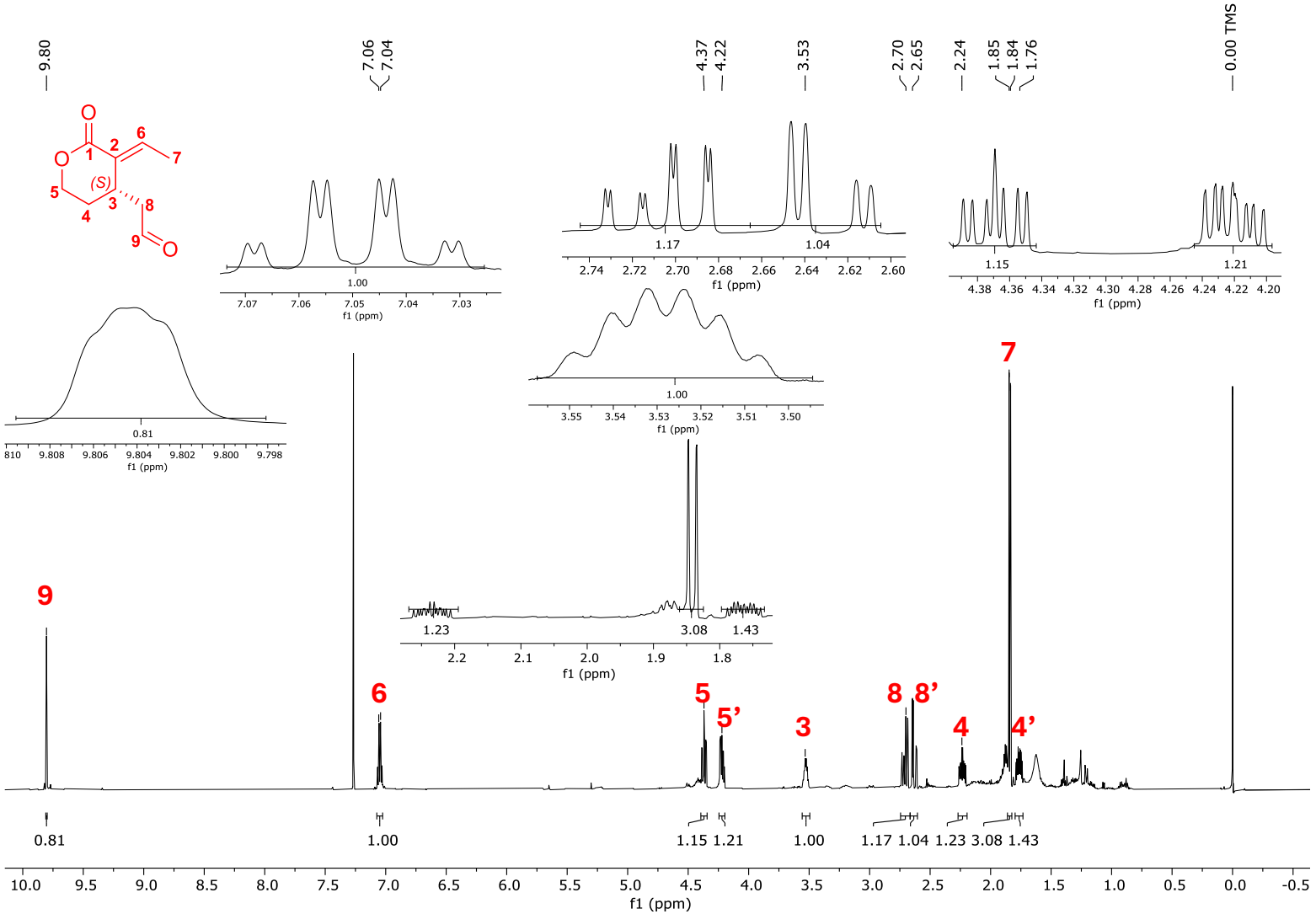




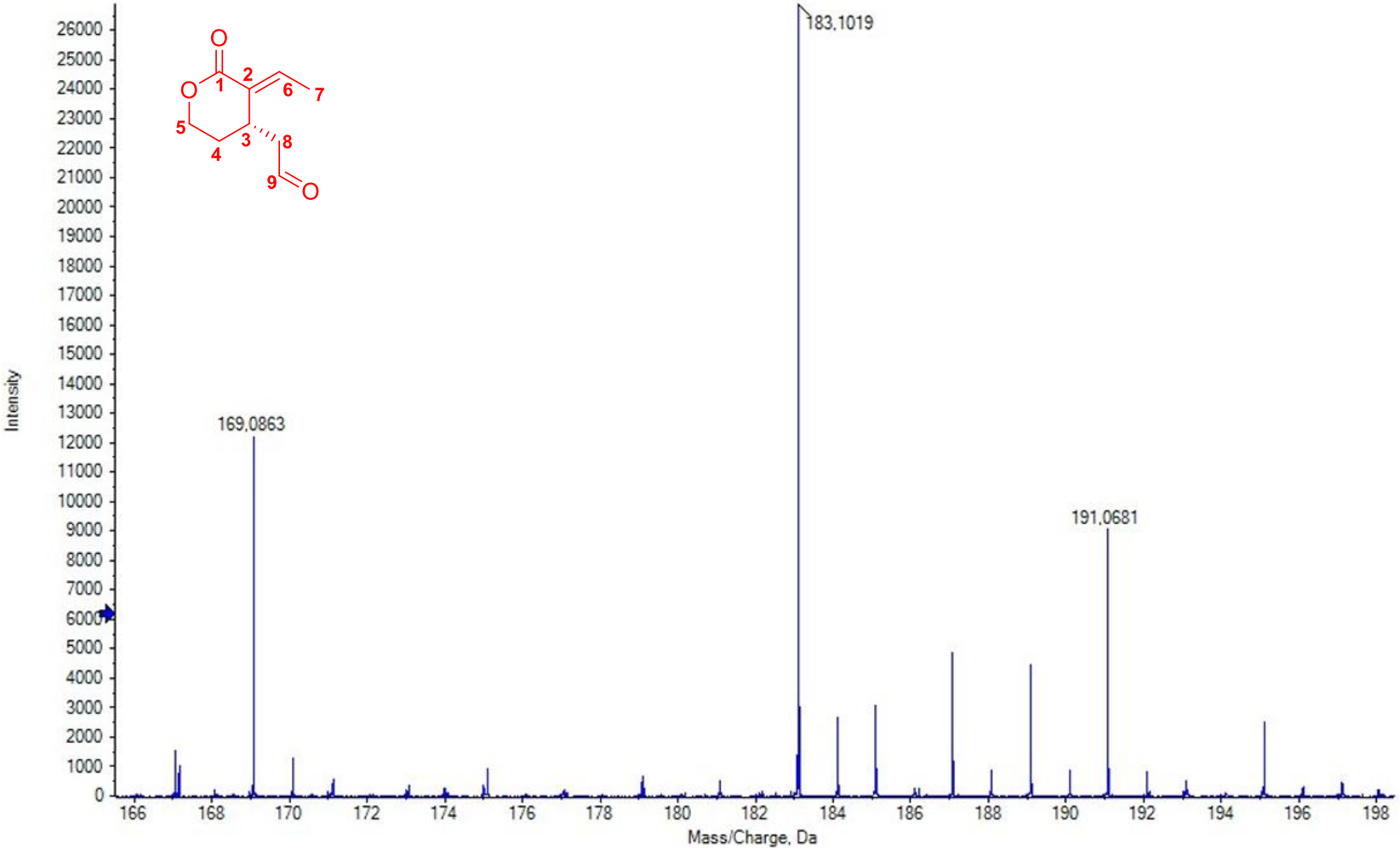
HRMS (ESI - QTOF) - $[M + H]^+$ = 185.0819 Da, **(2E,3R) – Ácido Floribundanóico**



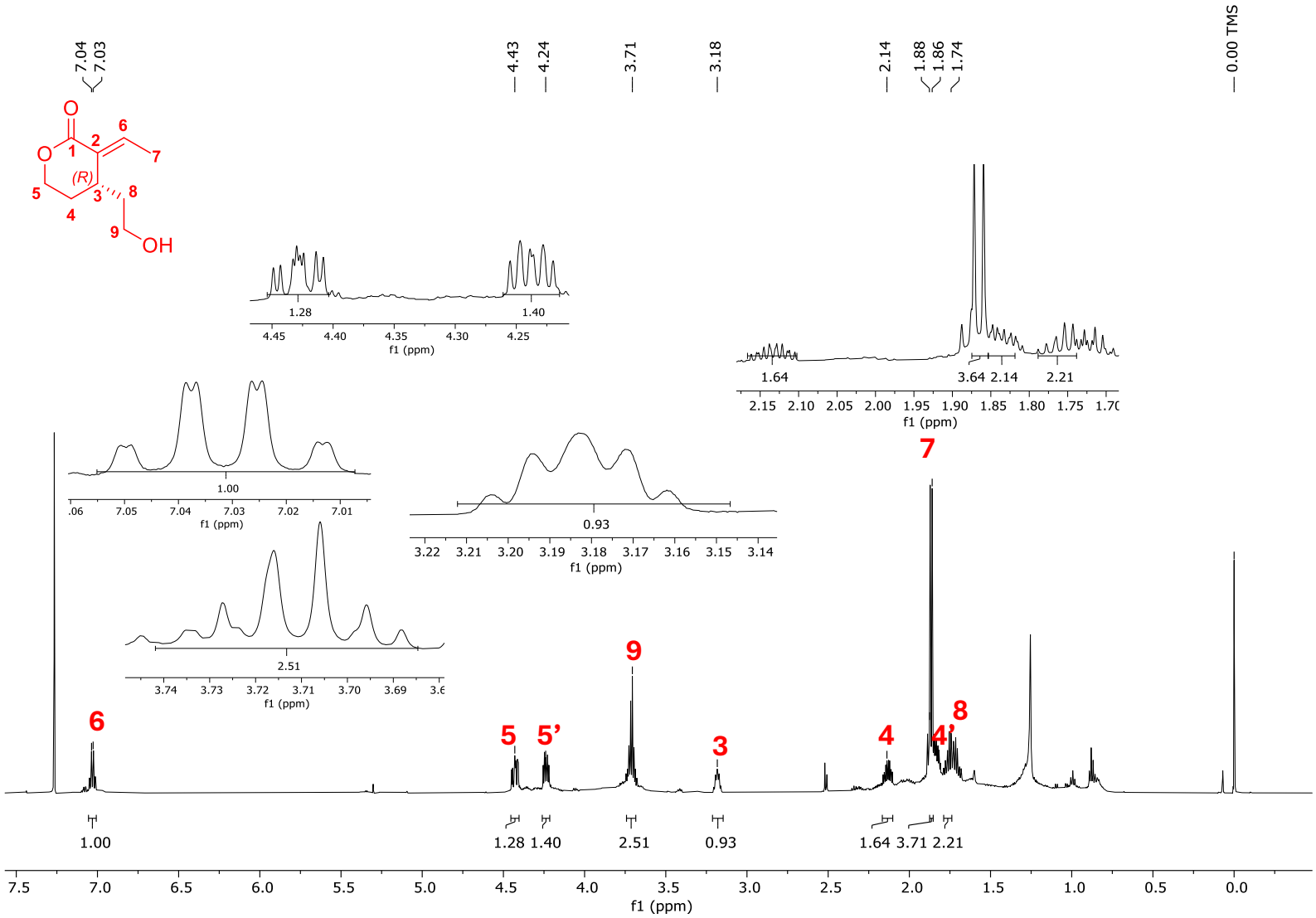
IR - **(2E,3R) – Ácido Floribundanóico**



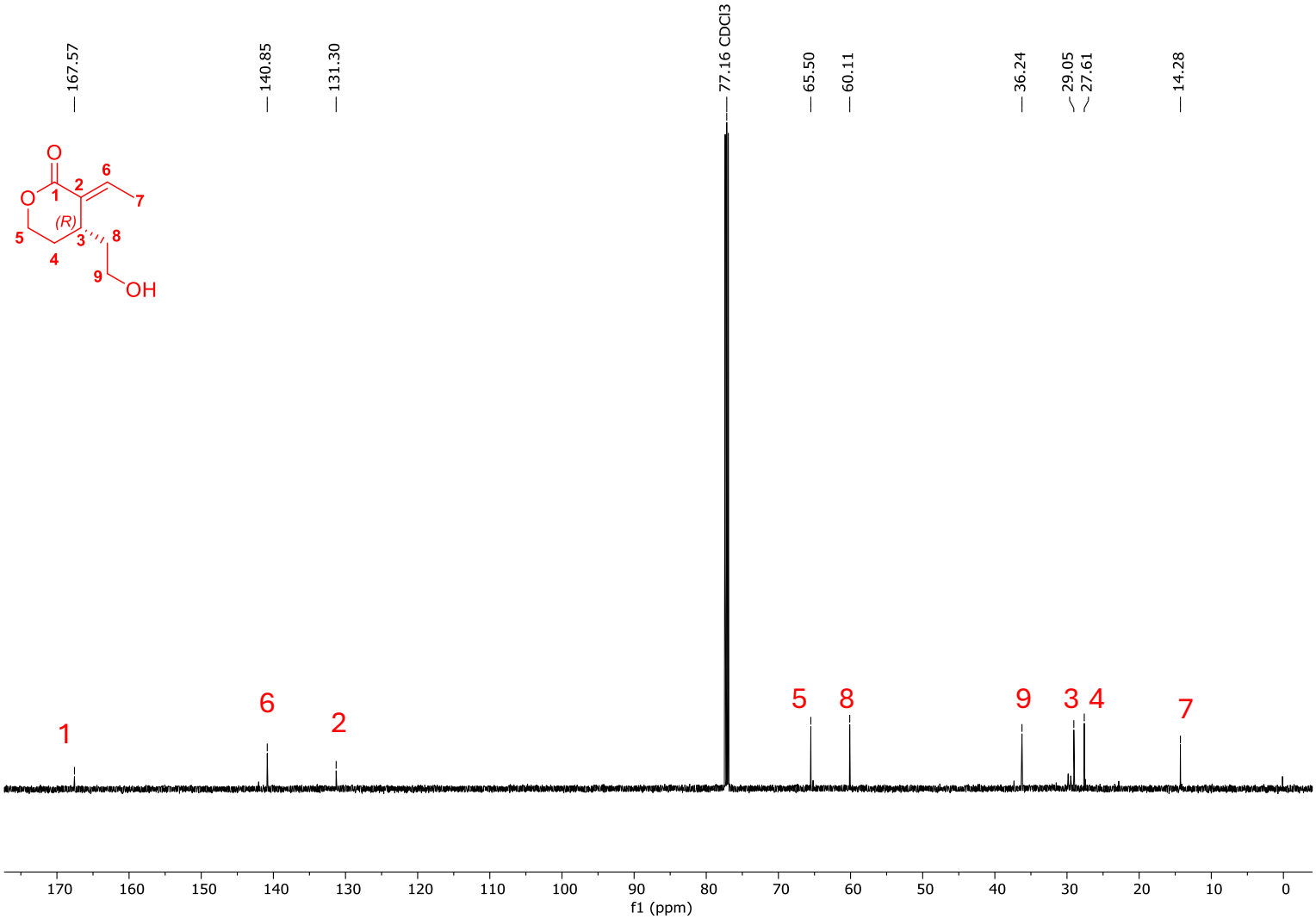
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) – **(2*E*,3*S*) - Floribundanal**



HRMS (ESI - QTOF) - $[M + H]^+$ = 169.0867 Da, **(2E,3S) – Floribundanal**



^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) – **(2*E*,3*R*) – Floribundano B**



^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) - **(2E,3R) – Floribundano B**

DECLARAÇÃO DE ORIGINALIDADE DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO OU TESE DE DOUTORADO

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

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

Brasília, 17 de julho de 2026

Assinatura do/a discente: Documento assinado digitalmente gov.br AMANDA RODRIGUES MOREIRA Data: 17/07/2026 18:16:54-0300 Verifique em https://validar.iti.gov.br

Programa: *Programa de Pós-Graduação em Química Universidade de Brasília*

Nome completo: *Amanda Rodrigues Moreira*

Título do Trabalho: *Síntese do (+)-(S)-Floribundano B e determinação da sua estereoquímica absoluta*

Nível: (*X*) Mestrado ( ) Doutorado

Orientador/a: *Ângelo Henrique de Lira Machado*