



UnB

Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

TESE DE DOUTORADO

Síntese e resolução cinética de adutos de Morita-Baylis-Hillman e primeira síntese total do (\pm) floribundano B

Diana de Meneses Souza

Orientador: Prof. Dr. Ângelo Henrique de Lira Machado

Coorientadora: Profa. Dra. Luciana Lucas Machado

Brasília, DF

2019



UnB

Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

TESE DE DOUTORADO

Síntese e resolução cinética de adutos de Morita-Baylis-Hillman e primeira síntese total do (\pm) floribundano B

Diana de Meneses Souza

Tese de doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade de Brasília – UnB, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Doutor em Química.

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

Coorientadora: Profa. Dra. Luciana Lucas Machado

Brasília, DF

2019

Folha de Aprovação

Comunicamos a aprovação da Defesa de Tese do (a) aluno (a) **Diana de Meneses Souza**, matrícula nº **14/0191950**, intitulada “**Síntese e resolução cinética de adutos de Morita-Baylis-Hillman e primeira síntese total do (+/-)-floribundano B**”, apresentada no (a) Sala de vídeo conferência do IREL da Universidade de Brasília (UnB) em 4 de julho de 2019.

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

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

Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade
Membro Titular (IQ/UnB)

Prof. Dr. Marcus Cesar Mandolesi Sá
Membro Titular (UFSC)

Prof.^a Dra. Vanda Maria de Oliveira
Membro Suplente (UCB)

Em 4 de julho de 2019.

Não vim até aqui pra desistir agora

Engenheiros do Hawaií

Dedico esta tese à minha mãe e à minha sogra. A primeira, Rosangela, aquela que sempre esteve presente, celebrando comigo todas as bênçãos e vitórias recebidas, sempre me aconselhando e me apioando. A segunda, Dona Ninha, que sempre teve um coração gigante e que me acolheu como filha, mas infelizmente não está mais entre nós. Ambas foram fundamentais nesse processo de formação.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, que me permitiu a vida, que sempre me protegeu a cada ida e vinda à Brasília e que me deu forças para chegar até aqui. Só Ele sabe de todas as coisas.

À minha mãe, meu exemplo de garra, coragem e determinação. Agradeço por ser quem a senhora é, por ser tão protetora e amiga. Agradeço pelas orações, por abençoar o meus caminhos e minha trajetória, por torcer por mim, por me apoiar e me incentivar. Pelas palavras de conforto, pelo colo, pelo carinho. Por tudo. Te amo.

Ao meu orientador Dr. Angelo Henrique, que me aceitou em seu grupo de pesquisa, que acreditou no meu potencial, que tanto me ensina e que eu tanto admiro. Sua inteligência, humildade, dedicação e comprometimento com o que faz, me estimula a ser uma pessoa e professora melhor. Obrigada pela paciência e pelos momentos de discussão acerca dos resultados.

A minha coorientadora, Luciana Machado, pela colaboração, ensinamentos e amizade.

A meu irmão Sérgio e sua família (Magda, Pedro e Mateus) que me acolheu por todo esse período, uma família maravilhosa que tive o privilégio de conviver. Eu aprendo muito com vocês a cada dia. Agradeço pelos momentos de risada que vocês arrancavam mesmo estando tão cansada, vocês tornaram minha rotina mais leve. Obrigada pelas palavras de incentivo, por tudo. Que um dia eu possa retribuir o que fizeram por mim.

Ao meu companheiro e parceiro de todas as horas, Juliano, obrigada por ser meu porto seguro, por estar ao mesmo tempo, longe e ao meu lado durante todo esse período, me incentivando, me apoiando, me dando puxões de orelha, me fazendo sorrir e me permitindo amadurecer com você. Presentinho que Deus me deu, te amo!

Agradeço também a todos os meus irmãos: a Juliana que compreende bem o que é e o que significa a pós graduação, que nunca mediu esforços para me ajudar, que sempre torceu para que meus experimentos dessem certo. A Dico, Rodrigo e Ninha não só pela torcida mas pelos momentos de distração. Agradeço também a família de cada um deles, meus cunhados e sobrinhos. Obrigada por sermos tão unidos, formando uma só família.

Agradeço a família que me acolheu: Minha sogra (*in memoriam*) pelas palavras doces, por toda atenção, carinho e cuidado comigo. Dona Maristela e Dão pelas orações e apoio, a Cleriston, que não mede esforços pra nos ajudar, bem como Vânia e Evilásio.

À amiga Terezinha, que me encorajou a fazer a seleção para o doutorado e que desde então tem me ajudado e me apoiado. Obrigada pelas altas horas de laboratório, pelos lanches saudáveis, pelas risadas mais gostosas, pelos vários espectros, pela torcida, pelas orações. Agradeço a Saulo e Fernanda pela obtenção dos espectros e juntamente com todos os colegas de laboratório: José, Robson, Charley, Leandro e Tiago, agradeço pela aprendizagem e companhia.

À Cristiane, aluna de IC que tanto me ajudou no período em que esteve comigo, obrigada pela confiança, apoio e amizade.

Agradeço ao amigo Eri por sempre me aconselhar e me apoiar em cada decisão. Aos amigos Marla e Mauro por estarem sempre presentes durante essa fase. Enoc e Raquel pelas palavras de incentivo e amizade.

A todos os professores de química orgânica da UnB, especialmente Rafael e Murta que tive o prazer de conviver e aprender. Obrigada pelos ensinamentos e pelo carinho. Aos professores e alunos do LAQMOS e LAQMET pelo auxílio com equipamentos e reagentes. Agradeço também a colaboração dos professores Peter, Carlos Kleber e Mauro no exame de qualificação.

À professora Fernanda Vasconcelos que me cedeu o equipamento de cromatografia gasosa para a realização da pesquisa. Obrigada pela confiança. Aproveito para agradecer também aos integrantes do laboratório de química analítica como o professor Jez e os alunos Arthur, Gabriel, Jaqueline e Radassa pela pré-disposição em ajudar.

À central analítica pela disponibilização dos equipamentos, bem como aos funcionários e estagiários. Agradeço em especial ao Bruno e ao Alan, pelas realizações das análises no CG-MS.

Ao IFBA, que me permitiu um período de afastamento para a conclusão dos estudos. Às colegas de área: Ana Célia, Jacqueline e Nina que aceitaram absorver minha carga horária durante este período. O apoio de vocês foi fundamental. Agradeço também a Dícíola e Maria Perpétua que procuraram viabilizar o referido afastamento.

Meus agradecimentos à Universidade Federal do Oeste da Bahia, campus Barreiras e campus Luiz Eduardo Magalhães, pelo acolhimento e concessão dos laboratórios e equipamentos para realização dos experimentos.

A toda equipe da empresa Catedral turismo, que durante este período tem viabilizado a compra e troca de passagens de forma menos burocrática.

À Novozymes A/S por ter cedido a Cal B

À Capes

Ao CNPq

Resumo

Foram sintetizados adutos e acetatos de Morita-Baylis-Hillman (MBH) provenientes de aldeídos alifáticos e aromáticos com acrilato de etila, bem como adutos e acetatos oriundos de enonas cíclicas. Os rendimentos dos adutos variaram de 15 a 91% enquanto os acetatos foram obtidos em rendimentos quantitativos. *Candida antarctica* Lipase B (Cal B) foi utilizada na transesterificação e hidrólise enzimática dos adutos e acetatos sintetizados, tendo a enzima demonstrado atividade apenas para substratos contendo grupo metila. Em ambos os procedimentos, foi possível obter (*S*)- álcoois e (*R*)- acetatos com 50% de conversão e excelente excesso enantiomérico. A primeira síntese total do (\pm) floribundano B foi alcançada em sete etapas reacionais com 10% de rendimento global. A rota sintética adotada contemplou, além da reação de MBH, reações interessantes como a metátese de olefinas, usando o catalisador de Grubbs I, que ocorreu com 50% de rendimento e a reação de Johnson-Claisen que forneceu dois ésteres de α -alquenil- δ -lactonas com estereosseletividade *E:Z* de 1:1, sendo o isômero *E*, um intermediário presente na rota de síntese do anti-inflamatório (\pm)-oleocantal. Além disso, a rota de síntese logrou a obtenção de um dos constituintes químicos do suco de azeitonas prensadas.

Palavras chave: resolução cinética, Cal B, floribundano B, síntese total

Abstract

The synthesis of Morita-Baylis-Hillman (MBH) adducts and acetates from aliphatic and aromatic aldehydes with ethyl acrylate, as well as adducts and acetates from cyclic enones were synthesized. The adducts yields varied from 15 to 91% while acetates were obtained in quantitative yields. Lipase B from *Candida antarctica* (Cal B) was used in the transesterification and enzymatic hydrolysis of adducts and acetates synthesized, where the enzyme showed activity only for substrates containing methyl group. In both procedures, it was possible to obtain (*S*)-alcohols and (*R*)-acetates with 50% conversion and excellent enantiomeric excess. The first total synthesis of (±)-floribundane B was achieved in seven reaction steps with 10% overall yield. The synthetic route used, in addition to the MBH reaction, interesting reactions such as the metathesis of olefins with the Grubbs I catalyst, which occurred in 50% yield and the Johnson-Claisen reaction which provided two α -alkenyl- δ -lactones esters with *E:Z* stereoselectivity of 1:1; the *E* isomer is an intermediate present in the (±)-oleocanthal synthesis route, an anti-inflammatory compound. Also, the synthetic route allows to obtain one of the chemical constituents of pressed olive juice.

Keywords: kinetic resolution, Cal B, Floribundane B, total synthesis

Lista de abreviações

ATR: Refletância Total Atenuada

BINOL: 1,1'-binaftaleno-2,2'-diol

c: conversão

Cal B: lipase de *Candida antarctica* B

CCD: cromatografia em camada delgada

CG-DIC: Cromatografia Gasosa com detector de Ionização em chamas

CHP: hidroperóxido de cumenila

DIPT: *N,N*-diisopropiltriptamina

d: duplete

DABCO: 1,4-diazobicyclo[2.2.2]octano

dd: duplo duplete

DCC: *N,N'*-Diciclohexilcarbodiimida

DCM: diclorometano

DIPEA: *N,N*-diisopropiletilamina

DMF: dimetilformamida

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

DMSO: dimetilsulfóxido

dt: duplete de tripleto

E: enantiosseletividade

ee: excesso enantiomérico

ees: excesso enantiomérico do substrato

eep: excesso enantiomérico do produto

ESI/MS: espectrometria de massa com ionização por EletroSpray

EM: Espectro de massa

EMAR: Espectro de massa de alta resolução

ET: Estado de Transição

FB: floribundano B

GRE: Grupo retirador de elétrons

GTSO: Grupo de Pesquisas em Síntese Orgânica

h: hora

HPLC: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

HRP: horseradish peroxidase

Hz: Hertz

IBX: Ácido 2-iodoxibenzóico

IR: Infravermelho

J: constante de acoplamento

LDA: diisopropilamido de lítio

m: multipeto

MBH: Morita-Baylis-Hillman

mCPBA: ácido meta cloro peróxibenzóico

MOM-Cl: Clorometil metil éter

m/z: massa/carga

PLAP: placentar alkaline phosphatase

PSL: *Pseudomonas* sp. lipase

PEO: óxido de poli etileno

ppm: partes por milhão

q: quarteto

qt: quarteto de triplete

r: rendimento

RCM: Ring Closing metathesis (reação de metátese de olefinas)

RMN ¹³C: ressonância magnética nuclear de carbono 13

RMN ¹H: ressonância magnética nuclear de hidrogênio

rpm: rotações por minuto

s: simpleto

SDS: Dodecil sulfato de sódio

t: tripleto

t.a: temperatura ambiente

TBDMS-Cl: cloreto de tert-butildimetilsilila

TFAA: anidrido trifluoroacético

THF: Tetrahidrofurano

TMEDA: tetrametiletilidenodiamina

TsOH: ácido p-toluenossulfônico

tt: tripleto de tripleto

δ: deslocamento químico

Sumário

1	Introdução	1
2	Objetivos.....	2
2.1	Objetivo Geral.....	2
2.2	Objetivos específicos.....	2
3	Revisão Bibliográfica	3
3.1	Adutos de Morita-Baylis-Hillman	3
3.1.1	Mecanismo reacional	5
3.1.2	Aplicações da reação de MBH.....	11
3.1.3	Resolução cinética enzimática em Adutos de Morita-Baylis-Hillman.....	18
3.2	Adutos de MBH na síntese de Lactonas.....	25
4	Resultados e discussão	32
4.1	Síntese dos Adutos de Morita-Baylis-Hillman	32
4.2	Reações de acetilação dos adutos de Morita-Baylis-Hillman.....	41
4.3	Reações de Resolução Cinética Enzimática de Adutos de Morita-Baylis-Hillman.....	45
4.4	Aplicação dos adutos de Morita-Baylis-Hillman na síntese do floribundano B	53
5	Conclusões e perspectivas	78
6	Materiais e Métodos	79
6.1	Materiais utilizados	79
6.2	Técnicas de análise.....	79
6.2.1	Cromatografia em Camada Delgada.....	80
6.2.2	Ressonância Magnética Nuclear	80
6.2.3	Cromatografia Gasosa com Espectrometria de Massas	80
6.2.4	Cromatografia Gasosa com Detector de Ionização de Chamas	80
6.3	Parte Experimental	81
6.3.1	Síntese de adutos de Morita-Baylis Hillman alifáticos.....	81

6.3.2	Síntese dos Adutos de Morita-Baylis-Hillman aromáticos.....	82
6.3.3	Síntese de adutos de Morita-Baylis-Hillman oriundos de enonas cíclicas.....	84
6.3.4	Reações de acetilação	89
6.3.5	Dados dos compostos obtidos pela reação de acetilação	89
6.3.6	Obtenção do catalisador 16	96
6.3.7	Transesterificação enzimática com Cal B.....	97
6.3.8	Hidrólise enzimática com Cal B.....	98
6.3.9	Hidrólise do aduto de MBH	98
6.3.10	Proteção do aduto de MBH	99
6.3.11	Reação de ácido acrílico com PCl_5	99
6.3.12	Reação de cloreto de acrilóila com but-3-en-1-ol	100
6.3.13	Reação de Metátese de olefinas para formação da lactona 35	101
6.3.14	Reação de formação da hidroxilactona 37	101
6.3.15	Rearranjo de Johnson-Claisen	102
6.3.16	Reação de hidrólise de (<i>E</i>)-38	103
6.3.17	Reação de formação do (+)-floribundano B.....	104
7	Bibliografia	106
8	Anexos	111

Lista de Esquemas

Esquema 1: Equação geral da reação de Morita, publicada em 1968	3
Esquema 2: Formação de α -hydrazinonitroalcenos a partir da reação de MBH... 4	4
Esquema 3: Proposta mecanística feita por Hoffmann e Rabe	6
Esquema 4: Proposta mecanística feita por McQuade e colaboradores	6
Esquema 5: Proposta mecanística feita por Aggarwal e colaboradores	7
Esquema 6: Proposta de mecanismo ácido-base na etapa de transferência de prótons por Plata e Singleton.....	8
Esquema 7: Estudo da reação inversa à transesterificação com metanol deuterado, contendo os possíveis intermediários tetraédricos de vida curta.....	10
Esquema 8: Estrutura dos homodímeros de adutos de Morita-Baylis-Hillman obtidos por Vasconcelos e colaboradores.	11
Esquema 9: Obtenção de 4-metilpirazolonas por Coelho e colaboradores	12
Esquema 10: Reação intramolecular de MBH com produção do sal de cumarina, feito por Drewes e colaboradores	13
Esquema 11: Obtenção do Neplanocin A e do 3' epímero por meio da reação de MBH intramolecular, realizado por Tam e colaboradores	13
Esquema 12: Reação entre ciclohexenona e formaldeído realizada por Resgui e El Gaied	14
Esquema 13: Moléculas obtidas por Williams e colaboradores na reação de aldeídos com enonas cíclicas.....	14
Esquema 14: Reação de MBH com enonas cíclicas utilizando o álcool imidazolil bicíclico (r.40).	16
Esquema 15: Rota sintética para a produção do jasmonato de metila.....	17
Esquema 16: Exemplos adutos de MBH obtidos por Sanhu e colaboradores com o uso de mistura eutética como meio reacional.	17
Esquema 17: Abordagens metodológicas para a reação de resolução cinética de álcoois	18
Esquema 18: Resolução cinética de AMBH usando <i>Pseudomonas</i> AK	19
Esquema 19: Resolução cinética usando PLAP n obtenção de álcoois enantiopuros	20
Esquema 20: Hidrólise enzimática dos AMBH utilizando Esterase de fígado de porco.....	21
Esquema 21: Resolução cinética enzimática usando PSL/PEO.....	22

Esquema 22: Resolução cinética utilizando Cal B	22
Esquema 23: Resolução cinética de 3(<i>RS</i>)-Hidroxi-2-metilenobutanonitrila usando Cal B.....	23
Esquema 24: Hidrólise enzimática de acetatos de MBH com o uso de Cal B....	24
Esquema 25: Álcoois enantiopuros obtidos por meio de resolução cinética dinâmica	25
Esquema 26: Reação intramolecular de MBH na formação de lactona bicíclica	26
Esquema 27: Obtenção de bis-arilideno-lactonas a partir da reação de MBH....	27
Esquema 28: Rota de síntese de α -metilideno-valerolactonas e alguns exemplos obtidos	27
Esquema 29: Síntese de α -ilideno δ -valerolactonas a partir de derivados de adutos de MBH.....	28
Esquema 30: Conversão de adutos de MBH a 2-alquenil δ -valerolactonas	29
Esquema 31: Tentativa de obtenção de um intermediário do floribundano B por Silva e colaboradores.	30
Esquema 32: Adutos alifáticos de Morita-Baylis-Hillman sintetizados e os rendimentos obtidos.....	33
Esquema 33: Adutos aromáticos sintetizados e os rendimentos obtidos.....	35
Esquema 34: Tentativa de formação de aduto de MBH a partir de ciclopentenona e benzaldeído.	37
Esquema 35: Reação empregando o álcool imidazoli bicíclico (16) como catalisador.....	38
Esquema 36: Substratos utilizados na formação de adutos de MBH a partir de enonas cíclicas	40
Esquema 37: Reações de acetilação dos adutos alifáticos e aromáticos.	42
Esquema 38: Obtenção de acetatos de MBH a partir dos adutos de MBH de enonas cíclicas.....	44
Esquema 39: Reação entre 1a e Cal B usando acetato de vinila como agente acilante e o próprio solvente da reação.	46
Esquema 40: Reação de resolução cinética de adutos de MBH nas condições otimizadas.....	50
Esquema 41: Resolução cinética de 30a com Cal B utilizando solução tampão.	51
Esquema 42: Hidrólise enzimática de 1b com Cal B em tampão	52
Esquema 43: Análise retrossintética do Floribundano B.....	53

Esquema 44: Tentativas de obtenção de um intermediário do floribundano B. .	54
Esquema 45: Formação de um intermediário do floribundano B	54
Esquema 46: Reação de metátese, segundo procedimento de D' Annibale	58
Esquema 47: Obtenção da hidroxilactona usando difenilseleneleto de lítio.....	60
Esquema 48: Reação de Johnson Claisen usando os dois catalisadores de acordo com a literatura	61
Esquema 49: Modelo de Estado de Transição que explica a baixa estereosseletividade na reação de Jonhson-Claisen.....	63
Esquema 50: Síntese do Oleocanthal, publicada por English and Williams, com produção de duas moléculas análogas ao floribundano B	66
Esquema 51: Hidrólise do composto E-38.....	67
Esquema 52: Formação de anidrido misto e posterior redução com NaBH ₄ para formação do (+)-floribundano B de acordo com metodologia de Zoutani e colaboradores	69
Esquema 53: Rota de síntese do (+) floribundano B realizada neste trabalho....	73
Esquema 54: Reação de acetilação química do intermediário do FB.	73
Esquema 55: Reação de acetilação enzimática do intermediário do FB com Cal B, levando à conversão de 50% e <i>ee</i> > 99%	75
Esquema 56: Resultados obtidos nas reações de resolução cinética enzimática neste trabalho.....	76

Lista de Figuras

Figura 1: Estrutura molecular do 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, mais conhecido como DABCO.	3
Figura 2: Estruturas de moléculas naturais em que a reação de MBH foi utilizada como etapa intermediária em sua preparação.....	5
Figura 3: Ampliação da estrutura XV por Singleton e Plata	8
Figura 4: Íon observado em experimento de ESI/MS por Amarante e colaboradores, que evidencia a reação de transesterificação nas reações de MBH em metanol.....	9
Figura 5: Estrutura do álcool imidazolil bicíclico r.40 utilizado por Coelho e colaboradores para catalisar a reação de MBH entre aldeídos e enonas cíclicas e uma proposta de atuação deste catalisador na etapa de transferência de próton.....	15
Figura 6: Estruturas gerais de α -alquilideno γ -lactonas e α -alquilideno δ -lactonas	26
Figura 7: Vernolepina e vernomenina, α -alquilideno lactonas isoladas de <i>Vernonia hymenolepis</i>	26
Figura 8: Estrutura do floribundano B.....	29
Figura 9: Imagem da árvore <i>Hymenodictyon floribundum</i> B. L. Rob.....	30
Figura 10: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) do composto 1a.....	34
Figura 11: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 151 MHz) do composto 1a.....	35
Figura 12: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) do composto 6a.....	36
Figura 13: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 151 MHz) do composto 6a.....	37
Figura 14: Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) -15.....	38
Figura 15: Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) -15.....	39
Figura 16: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 1b.	43
Figura 17: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 1b.	43
Figura 18: Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) -15a.....	44
Figura 19: Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) -15a.....	45
Figura 20: Cromatograma obtido em CG-DIC quiral para a separação dos enantiômeros do aduto 1a e do produto acetilado 1b com utilização de coluna CP-Chirasil DEX CB.	46
Figura 21: cromatograma obtido após quatro horas de reação de resolução cinética usando 30 mg de 1a, 30 mg de Cal B, 5 equivalentes de acetato de vinila em 2mL de hexano.	48

Figura 22: Cromatograma obtido na resolução cinética do composto 30a.....	51
Figura 23: Cromatograma da hidrólise enzimática de 1b com Cal B após 24 horas de reação.....	52
Figura 24: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)- cloreto de acrilóila	55
Figura 25: Espectro de Infravermelho (ATR)-cloreto de acrilóila.....	56
Figura 26: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)-34	56
Figura 27: Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3)-34.....	57
Figura 28: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)-35.....	58
Figura 29: Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3)-35	59
Figura 30: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)-37.....	60
Figura 31: Espectro de RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3)-37.....	61
Figura 32: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – mistura reacional da formação de 38	62
Figura 33: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)- Z-38	64
Figura 34: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)- Z-38.....	64
Figura 35: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)- E-38.....	65
Figura 36: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)- E-38	65
Figura 37: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) - mistura reacional da formação do ácido, precursor do floribundano B	67
Figura 38: Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) – E-42.....	68
Figura 39: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)- E-42.....	69
Figura 40: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) - mistura reacional de formação do (+)-floribundano B. Seta aponta sinal atribuído ao metileno carbinólico formado na reação de redução de E-42.....	70
Figura 41: Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) - (+)-floribundano B	71
Figura 42: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - (+)-floribundano B	71
Figura 43: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz)-43	74
Figura 44: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz)-43.....	74
Figura 45: Cromatograma obtido após 24 h de acetilação enzimática do intermediário do FB com Cal B.....	75
Figura 46: Obtenção do composto acetilado na forma enantiopura.....	76
Figura 47: Obtenção do intermediário do FB na forma enantiopura	76

Lista de Tabelas

Tabela 1: Produtos e rendimentos obtidos na formação de adutos de MBH a partir de enonas cíclicas.....	40
Tabela 2: Quantidade de enzima, tempo (t), conversão (c), excesso enantiomérico do substrato (<i>ees</i>) e enantiosseletividade (E) de Cal B nas reações de acetilação enzimática descritas no esquema acima	47
Tabela 3: Avaliação da quantidade de agente acilante com relação ao substrato, tempo, conversão, excesso enantiomérico e enantiosseletividade de Cal B na reação de acetilação enzimática de 1a em diferentes solventes	47
Tabela 4: Valores de conversão, excesso enantiomérico e enantiosseletividade para a reutilização de Cal B na reação de acetilação enzimática em 4 horas de reação. 49	
Tabela 5: Comparação dos valores de conversão e excesso enantiomérico obtidos na resolução cinética de 30a neste trabalho e no trabalho de Juma e colaboradores.....	51
Tabela 6: Comparação dos dados espectrais do (+)-floribundano B obtidos neste trabalho e no trabalho de Mendonça	72

1 INTRODUÇÃO

A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) é uma importante transformação capaz de converter substâncias simples em compostos polifuncionalizados, por meio da introdução de uma ligação carbono-carbono. Possui grandes vantagens que vão desde a fácil manipulação dos reagentes à produção de moléculas com centro estereogênico.

Muitos trabalhos têm investigado essa reação na perspectiva de aumentar a utilização de substratos, catalisadores e meios reacionais, além da preocupação em produzir compostos na forma enantiomericamente pura, devido à possibilidade de utilização destes nas indústrias farmacêuticas, agroquímicas, de fragrâncias, entre outras. Nesse sentido, a reação de resolução cinética tem se mostrado uma alternativa viável na produção de compostos com elevada pureza óptica, uma vez que utilizam enzimas como catalisadores. As enzimas além de serem capazes de aceitar uma ampla gama de substratos, são relativamente baratas quando comparadas com outras metodologias que utilizam auxiliares e catalisadores quirais para a mesma finalidade.

Com base neste reconhecido potencial, o presente trabalho buscou a síntese de adutos de Morita-Baylis-Hillman (AMBH) oriundos de ésteres e enonas cíclicas, bem como a resolução cinética destes. Tal estudo é base para aplicação na síntese de substâncias químicas de interesse de nosso grupo de pesquisa, como é o caso do floribundano B, uma α -alquilideno δ -lactona isolada das folhas e das cascas do tronco de *Hymenodictyon floribundum* B. L. Rob.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O presente trabalho tem como objetivo geral a resolução enzimática de adutos de Morita-Baylis-Hillman e a primeira síntese total do floribundano B.

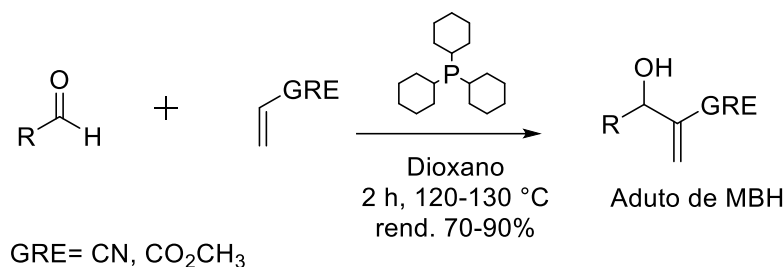
2.2 Objetivos específicos

- Sintetizar adutos de Morita-Baylis-Hillman;
- Realizar reações de acetilação nos adutos como forma de obtenção dos padrões para a resolução cinética;
- Obter a resolução cinética dos adutos de Morita-Baylis-Hillman via transesterificação.
- Alcançar a síntese do floribundano B empregando, na rota, a reação de Morita-Baylis-Hillman

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

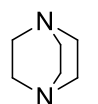
3.1 Adutos de Morita-Baylis-Hillman

O primeiro relato da reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) ocorreu em 1968 quando Morita¹ utilizou um aldeído, um alceno ativado para adição nucleofílica contendo um grupo retirador de elétrons (GRE) e triciclohexilfosfina como catalisador, resultando numa molécula polifuncionalizada, como mostra o Esquema 1.²



Esquema 1: Equação geral da reação de Morita, publicada em 1968¹

Mais tarde, em 1972, Baylis e Hillman³ publicaram uma patente utilizando, entre outros catalisadores, uma amina terciária bicíclica, o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, mais conhecido como DABCO (Figura 1), um catalisador menos tóxico, cujos resultados foram superiores aos relatados por Morita.^{4,5,6,7} Assim, a reação leva em consideração o nome desses três pesquisadores.



DABCO

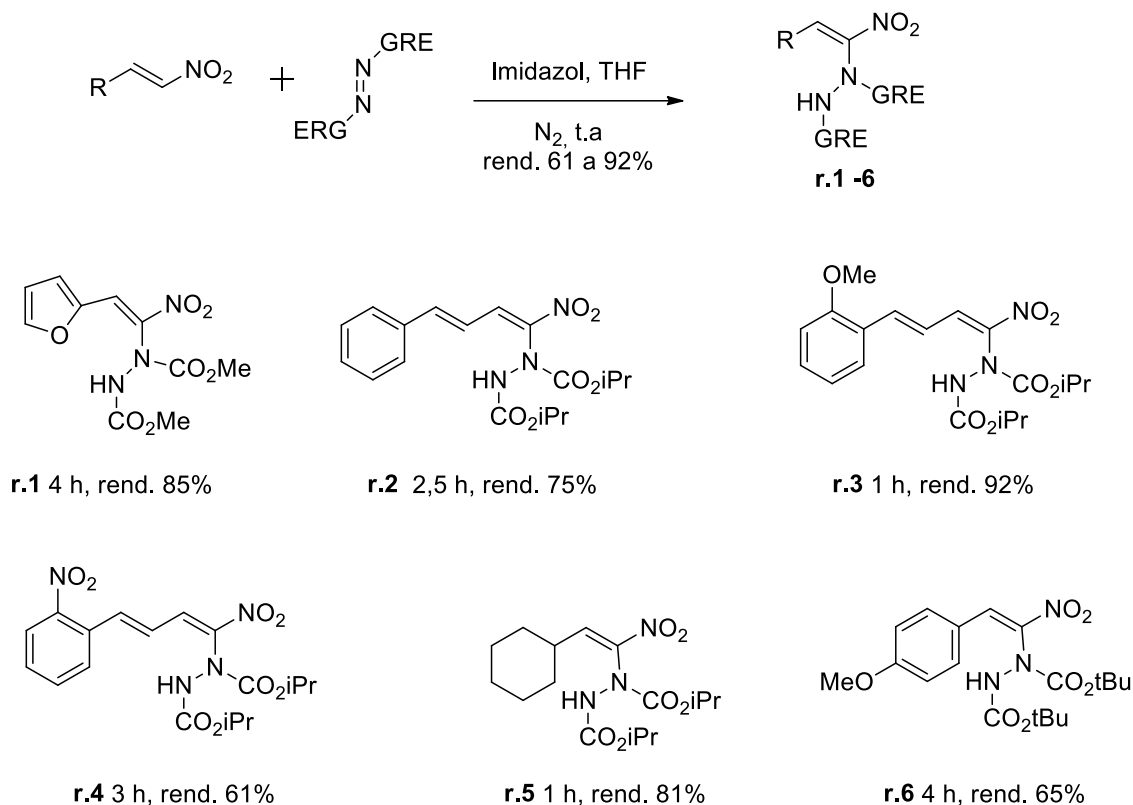
Figura 1: Estrutura molecular do 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, mais conhecido como DABCO.

Essa reação pode ser melhor definida como a transformação química entre a posição α de alceno ou alcino ativado por grupos retiradores de elétrons e um eletrófilo na presença de um organocatalisador, comumente amina terciária ou fosfina.^{6,8}

Os componentes químicos envolvidos nessa reação são o alceno ativado, o eletrófilo carbonílico e a amina terciária. Compostos como acroleína, vinilcetonas, ésteres acrílicos, acrilonitrila, fenil vinil sulfonas, vinil sulfonatos e vinil fosfonatos têm sido empregados na reação na forma de alceno ativado, enquanto uma variedade de aldeídos alifáticos, aromáticos, heteroaromáticos, aldeídos α,β -insaturados e funcionalizados têm sido utilizados como eletrófilos carbonílicos nesta reação. O DABCO é, sem dúvida, o

catalisador mais utilizado, mas podem também ser usadas outras aminas terciárias e fosfinas.^{6,7,8}

Mais recentemente, nitroalcenos e nitrodienos têm sido utilizados na forma de alcenos ativados juntamente com azodicarboxilatos (eletófilos) e imidazol nas reações de MBH, gerando α -hidrazinonitroalcenos (**r.1-6**) em bons rendimentos,⁹ como mostra o esquema 2.



Esquema 2: Formação de α -hidrazinonitroalcenos a partir da reação de MBH⁹

Por se tratar de uma reação que usa compostos de partida relativamente simples para a formação de substâncias complexas, essa reação tem recebido atenção por parte de muitos grupos de pesquisa em química orgânica, pois configura-se como uma metodologia eficiente na formação de uma ligação carbono-carbono, com produção de compostos de forma quimio-, regio- e estereosseletivas¹⁰. Essas características a tornam bastante requerida, uma vez que as reações que envolvem formação de ligação carbono-carbono possuem papel único na construção de várias classes de estruturas de carbono,¹¹ e que podem servir como intermediários versáteis para manipulações futuras.¹²

Outras vantagens dessa reação são a formação de centro estereogênico, a economia atômica e a utilização de condições brandas, ou seja, temperatura ambiente, geralmente sem a necessidade de solventes nem atmosfera inerte. No entanto, algumas

limitações são o tempo reacional, que pode variar de poucos minutos a vários dias,¹³ além da restrição de substratos e a indução da quiralidade no carbono β dos produtos.¹²

Apesar das grandes vantagens, essa reação só recebeu notória visibilidade quando foi utilizada, pela primeira vez, na síntese dos ácidos **r.7**¹⁴ e **r.8**¹⁵ (Figura 2), momento em que começaram a ser publicados os primeiros reviews.²

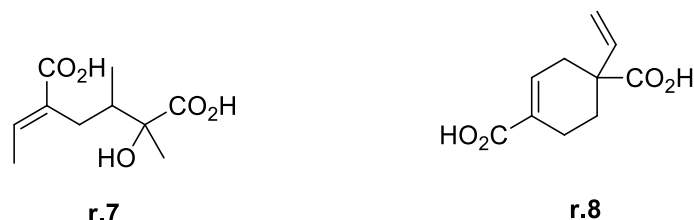


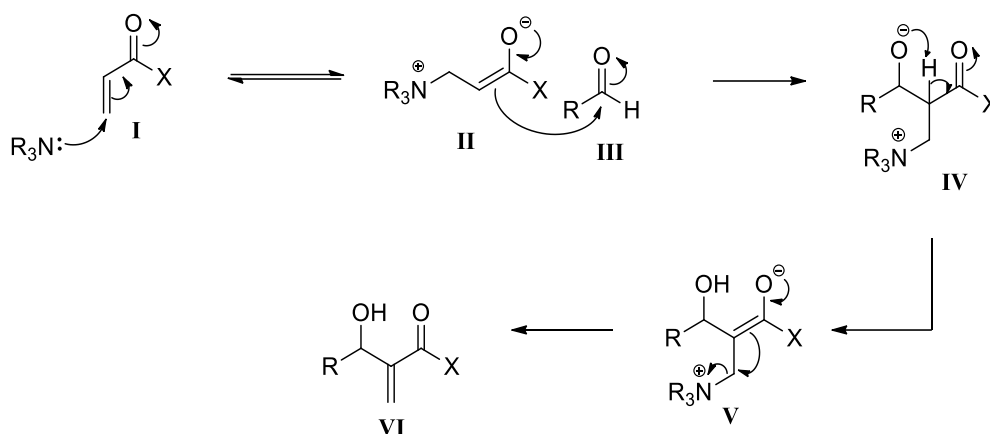
Figura 2: Estruturas de moléculas naturais em que a reação de MBH foi utilizada como etapa intermediária em sua preparação.^{14,15}

A partir de então, houve um crescimento exponencial na quantidade de trabalhos publicados, enfatizando o desenvolvimento em relação aos três componentes essenciais, meios reacionais, bem como com relação às versões assimétrica e intramoleculares, aplicações sintéticas e aspectos mecanísticos,¹¹ o que evidencia a versatilidade dessa reação.

3.1.1 Mecanismo reacional

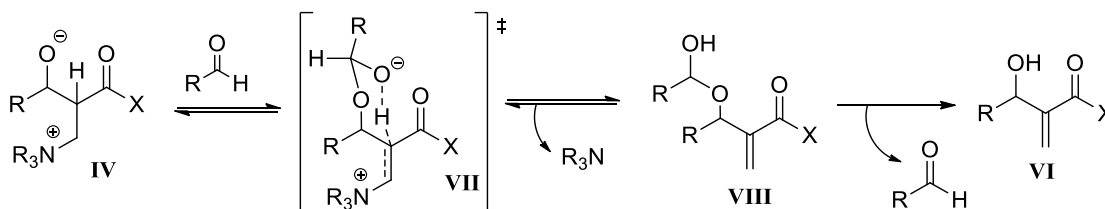
Embora a reação de Morita-Baylis-Hillman seja uma metodologia, via de regra, experimentalmente simples, seu mecanismo reacional tem sido bastante estudado, mostrando que a interação das substâncias não ocorre de modo tão trivial.

A primeira tentativa de elucidação do mecanismo foi feita por Hoffmann e Rabe¹⁵ e alguns anos mais tarde, corroborada por Hill e Isaacs,¹⁶ os quais apontaram que a primeira etapa envolve uma adição de Michael entre o catalisador e o acrilato, formando uma espécie zwitteriônica (**II**), seguida de uma adição aldólica à **III** que produz outro intermediário zwitteriônico (**IV**). Os autores consideram que essa etapa é determinante da velocidade da reação, pois sugerem que a lei de velocidade é de primeira ordem com relação aos três componentes. Após a etapa de protonação, levando ao intermediário **V** (etapa rápida), ocorre a eliminação do catalisador para a formação do aduto (**VI**), como mostra o Esquema 3.



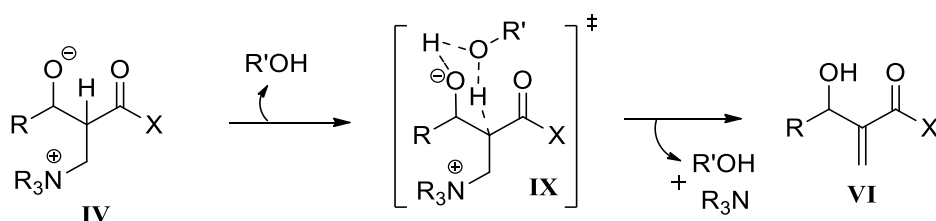
Esquema 3: Proposta mecanística feita por Hoffmann e Rabe¹⁵

Oposto à proposta de Hoffmann e Rabe, McQuade e colaboradores¹⁷ assumiram que, na presença de solventes **apróticos**, a lei de velocidade da reação é de segunda ordem com relação ao aldeído e de primeira ordem com relação ao catalisador e ao acrilato. Embora ambas as propostas assumam a primeira etapa como uma adição de Michael, elas divergem após a formação do intermediário (**IV**), onde, segundo McQuade, ocorre reação com um segundo equivalente do aldeído levando a transferência de prótons via estado de transição (ET) de seis membros (**VII**), cuja eliminação da amina leva ao intermediário (**VIII**). Após a saída da molécula de aldeído, o aduto (**VI**) é então formado (Esquema 4).



Esquema 4: Proposta mecanística feita por McQuade e colaboradores¹⁷

Aggarwal e colaboradores,¹⁸ por meio de estudo teóricos, concordam com a proposta acima no sentido de que a lei de velocidade é de segunda ordem com relação ao aldeído e que a transferência de prótons ocorre com um estado de transição cíclico, desde que seja na presença de solventes **apróticos**. No caso de solventes **próticos**, a proposta é que a transferência de prótons ocorra num mecanismo concertado, com formação de ligação de hidrogênio com a molécula do solvente (**IX**), como mostra o Esquema 5. Os autores ressaltam que a formação da ligação de hidrogênio na etapa de transferência de prótons (**IX**) contribui para a estabilização do estado de transição e, portanto acelera a velocidade da reação.¹⁸



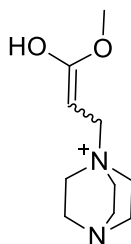
Esquema 5: Proposta mecanística feita por Aggarwal e colaboradores¹⁸

Embora essas três propostas tenham contribuído na elucidação do mecanismo da reação, outros estudos ainda visaram a esclarecer tais observações, de forma que não existe ainda um mecanismo definitivo. Nesse sentido, Cantillo e Kappe,¹⁹ após um estudo computacional detalhado, sugeriram que a depender do progresso e das condições de reação, ambos os mecanismos de transferência de prótons propostos por McQuade e Aggarwal, são caminhos reacionais concorrentes, por terem aproximadamente a mesma barreira energética, sendo que, qualquer uma das duas vias pode ser favorecida. Porém, a ocorrência do estado de transição de quatro membros, como proposto por Hoffman e Rabe, levaria a uma barreira energética relativamente mais alta. Os resultados obtidos por Neto e colaboradores²⁰ usando monitoramento por espectrometria de massa acoplado à técnica de Ionização Eletro Spray (ESI/MS) e utilizando um acrilato marcado com cátion imidazólico também corroboraram com as conclusões de Cantillo e Kappe.

Plata e Singleton²¹ realizaram um estudo de caso utilizando *p*-nitrobenzaldeído e acrilato de metila (**X**) como substratos na reação de MBH na presença de metanol como solvente. Os cálculos teóricos obtidos por meio de medidas termodinâmicas e cinéticas das reações, incorporação isotópica do solvente e efeitos isotópicos cinéticos permitiram definir o mecanismo e traçar um perfil experimental de energia livre que apontam para um simples mecanismo ácido-base na etapa de transferência de prótons (intermediários **XIV** e **XV**) ao invés dos mecanismos envolvendo intermediários hemiacetais ou autocatalíticos. A proposta desse mecanismo pode ser observada no Esquema 6 e a Figura 3 traz uma ampliação da estrutura **XV** proposta por Singleton e Plata, evidenciando as ligações de hidrogênio na molécula.

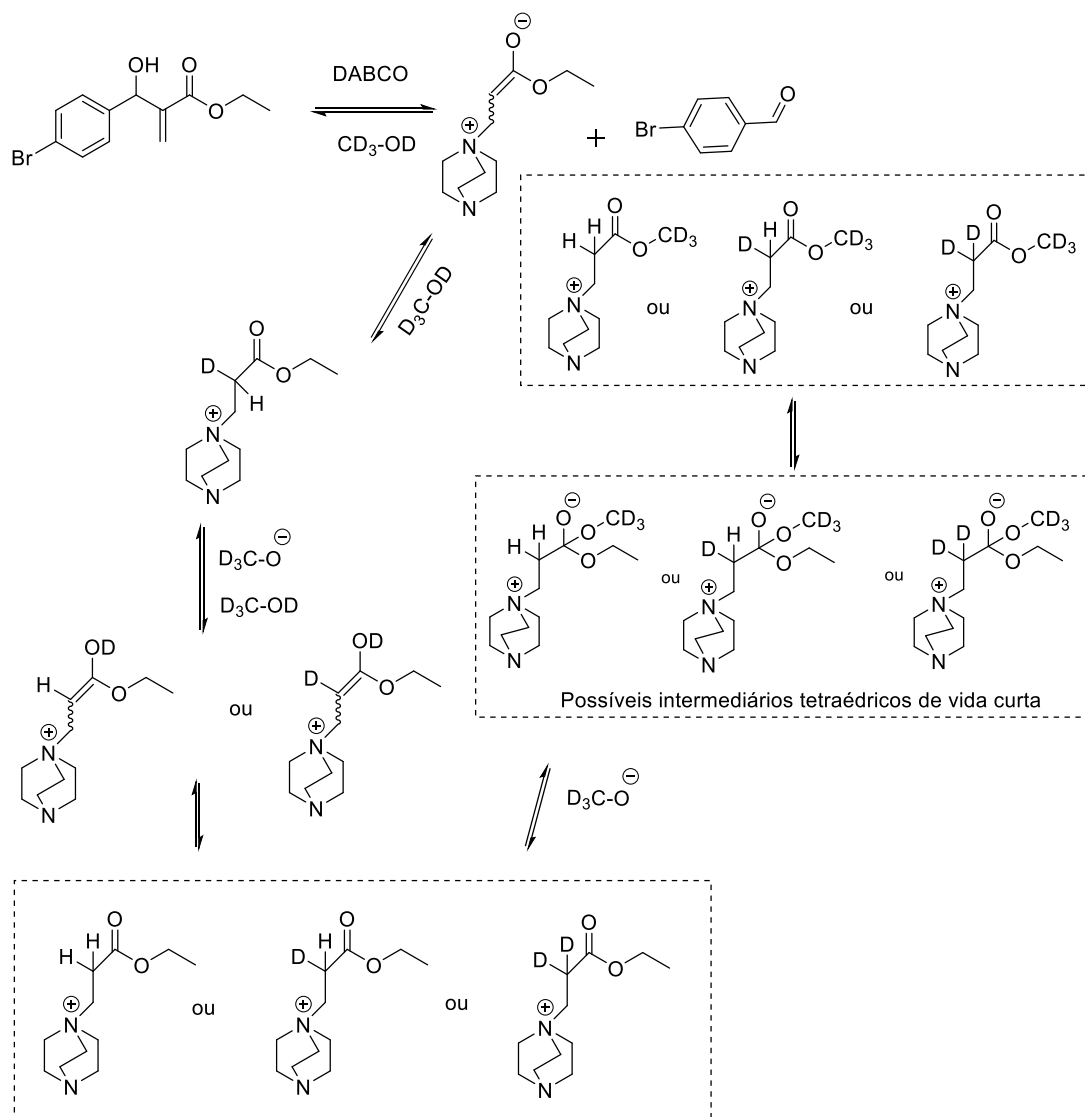
também é suportada, pois os cálculos de energia livre de ativação encontrados são consistentes com as constantes de velocidade observadas experimentalmente.

Amarante²⁴ e colaboradores realizaram estudos mecanísticos entre 4-nitrobenzaldeído, acrilato de etila, DABCO e metanol, focando na reação de transesterificação promovida pelo uso de metanol como solvente e, encontraram como evidência mecanística a presença do íon **r.9** com relação massa/ carga (m/z) 199 (Figura 4), com a técnica de ESI/MS, que foi atribuído a um novo sistema acrílico derivado da reação de transesterificação. Segundo os autores, este intermediário ilustra o complexo equilíbrio envolvido na reação de MBH quando um solvente prótico é usado e fornece fortes evidências de que a reação de transesterificação ocorre no sistema. Logo, estudando a reação no caminho inverso, como mostra o Esquema 7, o equilíbrio observado indica que o processo de transesterificação ocorre durante a etapa de adição do tipo Michael, possivelmente por meio de algum intermediário tetraédrico de vida curta, que passou a ser considerado no mecanismo de reação. O estudo mostrou ainda evidências de C-protonação e/ou O-protonação durante a reação.



r.9 Massa exata: 199,1441
m/z: 199,1442 (100.0%)

Figura 4: Íon observado em experimento de ESI/MS por Amarante e colaboradores, que evidencia a reação de transesterificação nas reações de MBH em metanol²⁴



Esquema 7: Estudo da reação inversa à transesterificação com metanol deuterado, contendo os possíveis intermediários tetraédricos de vida curta²⁴

Outro tipo de mecanismo que vem sendo investigado é aquele na presença de catalisadores heterogêneos, com o uso de líquido iônico por exemplo. Nesse sentido, Zobeydi e Setayesh²⁵ estudaram, por meio de cálculos teóricos, o mecanismo da reação de MBH na presença de CaO e CaO modificado com líquido iônico bissulfato de piridínio, ou seja, um catalisador de base sólida. Os autores usaram como modelo a reação entre acrilonitrila e acetaldeído catalisada pelo cluster de CaO e CaO modificado com líquido iônico. Segundo os autores, a adição de líquido iônico prótico ao catalisador de base sólida pode melhorar a afinidade do próton e a basicidade do catalisador, além do líquido iônico atuar como um meio de transporte para a transferência de prótons.

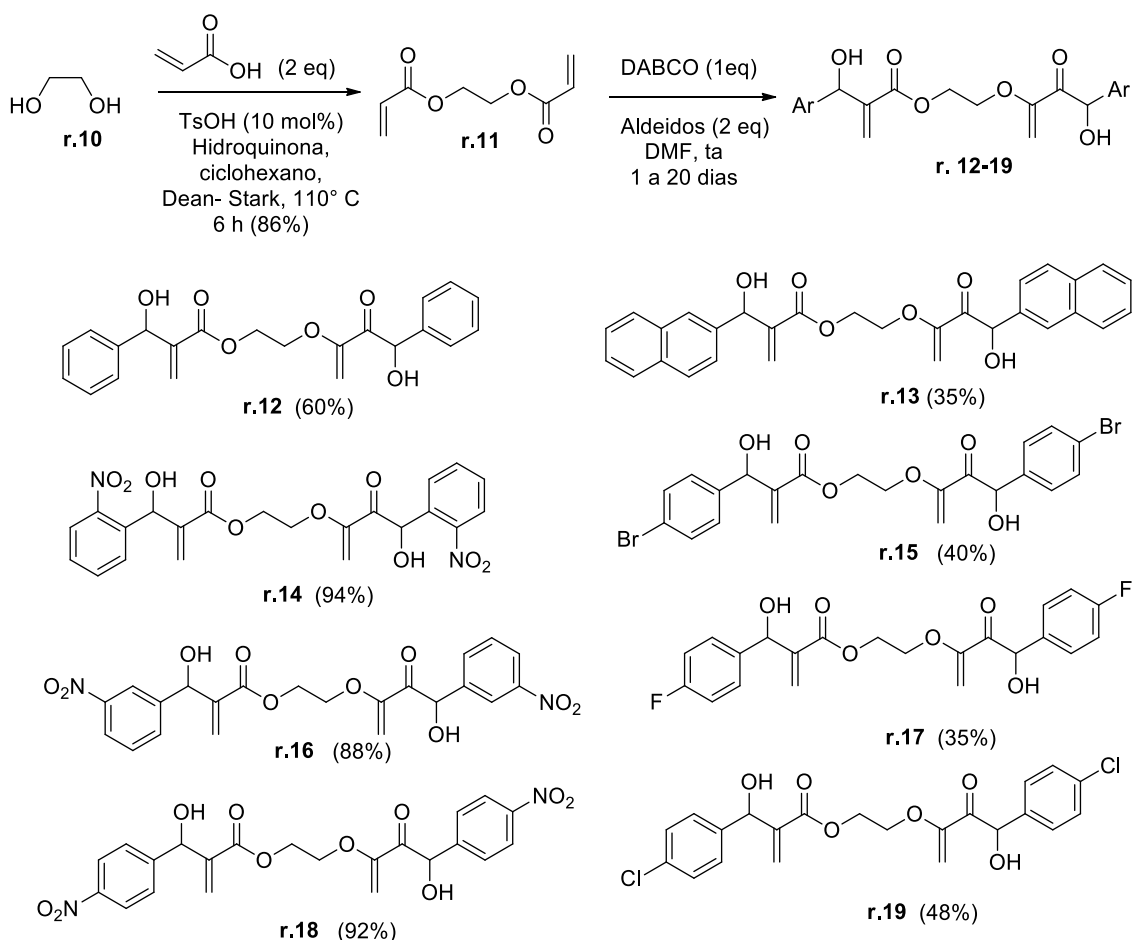
Tão logo se vê que não existe ainda um mecanismo definitivo para a reação de MBH, motivo que impulsiona vários grupos de pesquisa a trabalhar na elucidação do mesmo. No entanto, as contribuições dos diferentes autores fornecem uma maior

compreensão da forma como a reação é promovida e quais fatores podem interferir na sua velocidade.

3.1.2 Aplicações da reação de MBH

Assim que foi percebida a aplicabilidade sintética da reação, muitos pesquisadores concentraram esforços na tentativa de aumentar a possibilidade de utilização de substratos, bem como novos catalisadores ou meios reacionais. Atualmente, a reação de MBH é usada para alcançar diversas moléculas, muitas vezes com potencial atividade biológica.

Vasconcelos e colaboradores²⁶ sintetizaram homodímeros de MBH com interesse em moléculas que possuam atividade antiparasítica (Esquema 8).

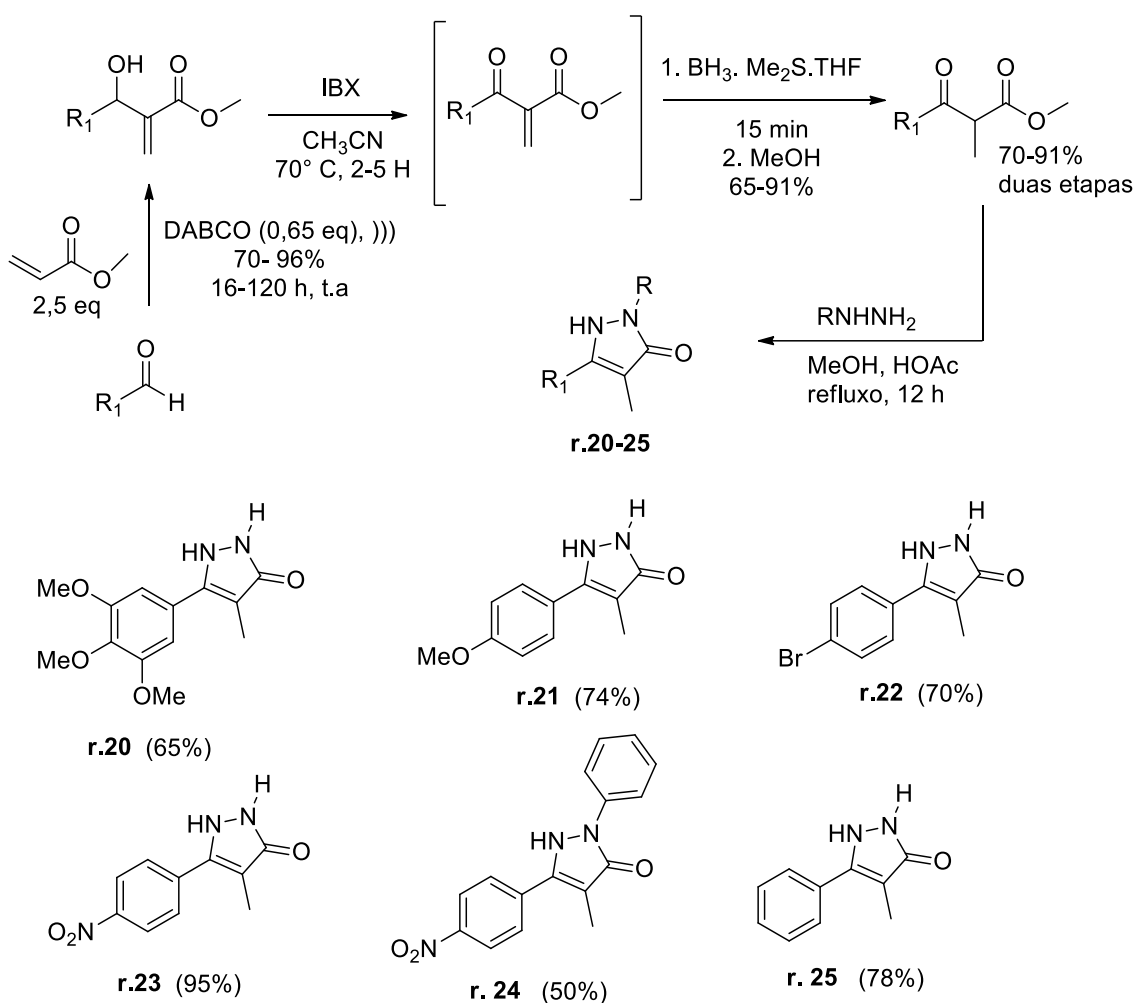


Esquema 8: Estrutura dos homodímeros de adutos de Morita-Baylis-Hillman obtidos por Vasconcelos e colaboradores.²⁶

Dentre as moléculas produzidas, percebeu-se que o homodímero **r.15** é o mais ativo contra formas promastigotas de *Leishmania donovani* e ainda é mais potente (1,24

vezes) que o atual medicamento de segunda linha utilizado, a anfotericina B. O composto também não exibiu toxicidade contra glóbulos vermelhos, podendo ser uma vertente viável na produção de drogas leishmanicidas.

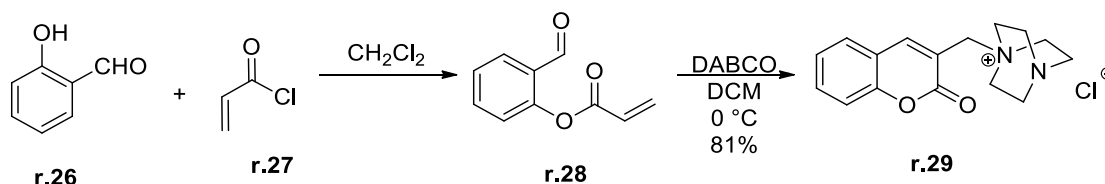
Coelho e colaboradores⁵ utilizaram quatro etapas reacionais para sintetizar pirazolonas que são comumente usadas como analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios. A rota sintética consistiu na reação de MBH com diferentes aldeídos, seguida de oxidação do álcool alílico e posterior redução da ligação dupla com um complexo borana dimetilsulfeto. A subsequente ciclização com hidratos de hidrazina levou à produção de 4-metilpirazolonas, conforme o Esquema 9.



Esquema 9: Obtenção de 4-metilpirazolonas por Coelho e colaboradores⁵

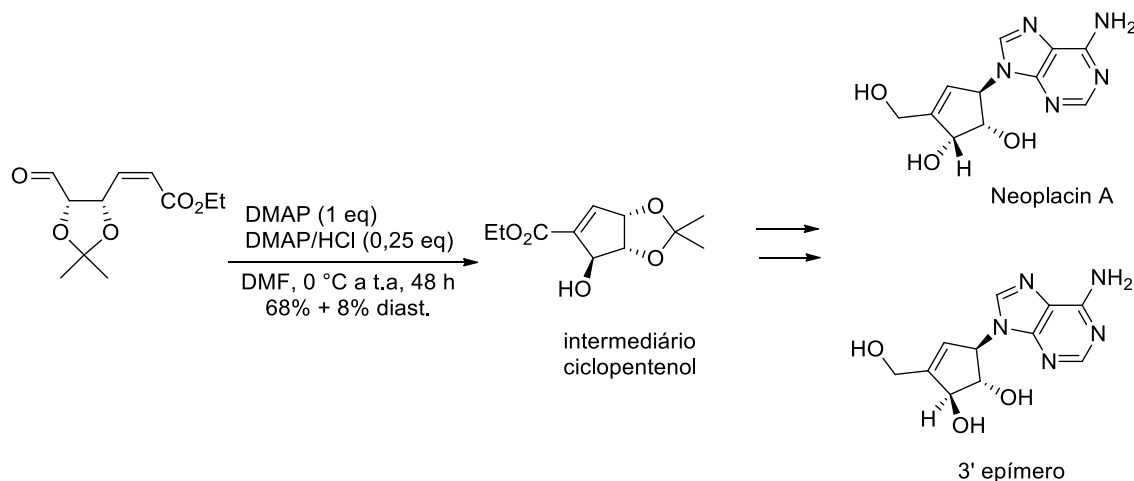
A abordagem intramolecular das reações de MBH também tem recebido atenção. Reações desse tipo ocorrem quando o alceno e o eletrófilo estão presentes na mesma molécula. Essa reação foi confirmada por Drewes e colaboradores²⁷ quando puseram o

DABCO em contato com o composto **r.28** e isolaram um sal de cumarina **r.29** em 81% de rendimento, como mostra o Esquema 10. Este fato foi importante, na época, para a especulação da ocorrência da adição de Michael no mecanismo da reação, como já discutido anteriormente.



Esquema 10: Reação intramolecular de MBH com produção do sal de cumarina, feito por Drewes e colaboradores²⁷

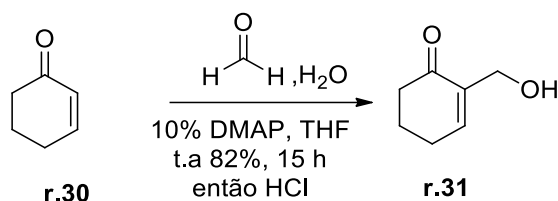
Tam e colaboradores²⁸ utilizaram a reação intramolecular de MBH em uma das etapas de síntese do Neplanocin A (antiviral) e do 3'-epímero, conforme o Esquema 11. Os autores apontaram que a reação intramolecular foi interessante para a produção do intermediário ciclopentenol, que é um importante material de partida capaz de dar acesso a novos nucleosídeos carbocíclicos. A síntese total foi alcançada com 11 etapas sintéticas, fornecendo ambos os produtos com 17% de rendimento total.



Esquema 11: Obtenção do Neplanocin A e do 3' epímero por meio da reação de MBH intramolecular, realizado por Tam e colaboradores²⁸

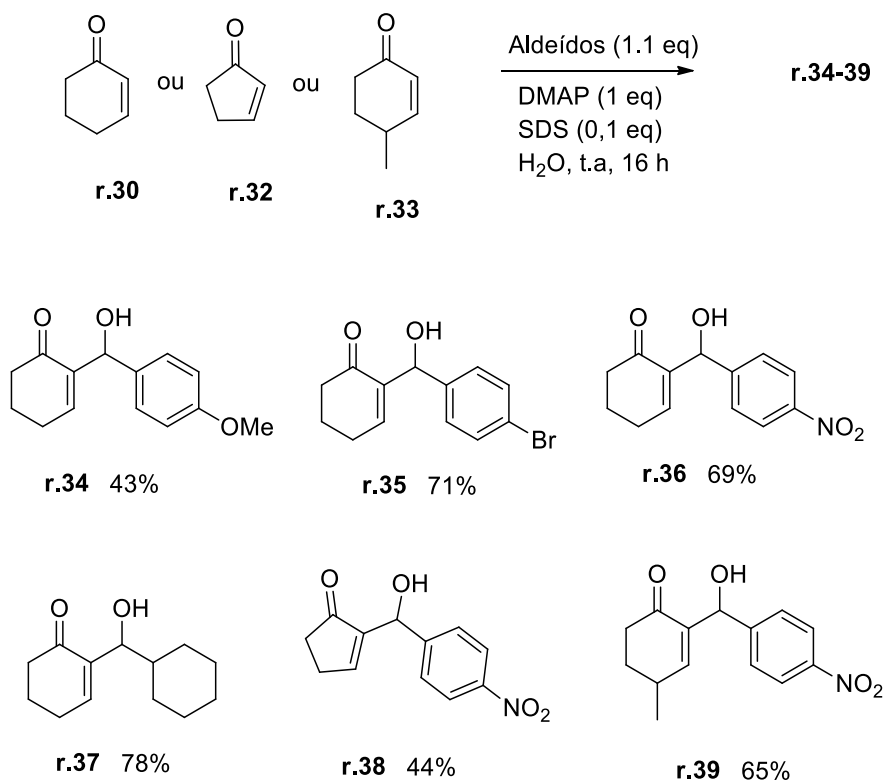
Adutos de Morita-Baylis-Hillman capazes de serem convertidos em compostos policíclicos são igualmente requeridos. Para tanto, componentes nucleofílicos como ciclopentenonas e ciclohexenonas se configuram como estratégias atraentes para tal.²⁹ Rezgui e El Gaied³⁰ comentam que a reação entre este tipo de enonas e aldeídos, usando

DABCO como catalisador, não leva aos produtos desejados, sendo possível recuperar os reagentes de partida. Desse modo, verificaram que a utilização de DMAP como catalisador na reação entre **r.30** e formaldeído levou ao composto **r.31** com rendimento de 82%, como mostra o Esquema 12.



Esquema 12: Reação entre ciclohexenona e formaldeído realizada por Resgui e El Gaied³⁰

Williams e colaboradores³¹ também utilizaram DMAP como catalisador e investigaram a influência de diferentes surfactantes no percurso da reação. O dodecilsulfato de sódio (SDS) apresentou-se como um aditivo interessante nas reações entre enonas cíclicas e diferentes aldeídos, obtendo as seguintes moléculas **r.34-39** em bons rendimentos, como mostra o Esquema 13.



Esquema 13: Moléculas obtidas por Williams e colaboradores³¹ na reação de aldeídos com enonas cíclicas.

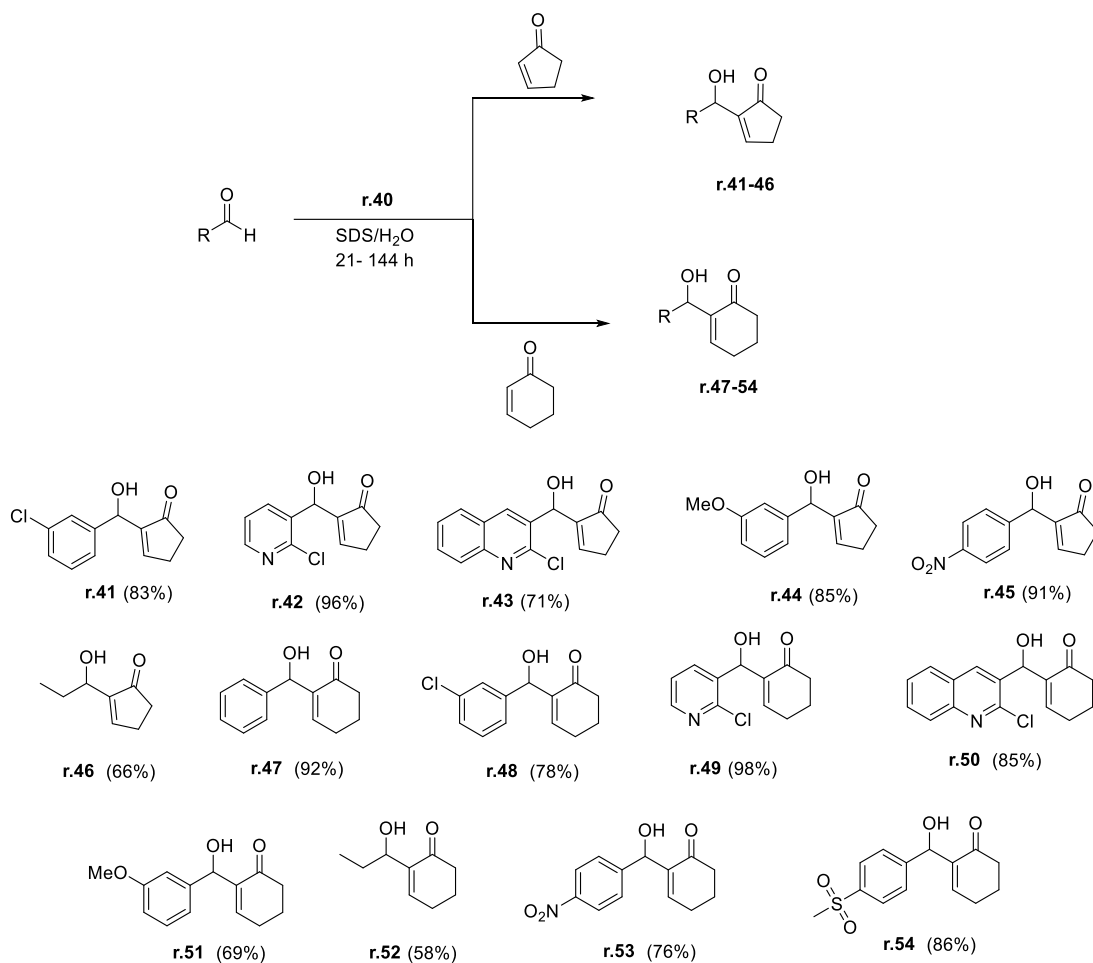
Os autores ressaltam que o uso de surfactantes pode acelerar a velocidade da reação além de não haver necessidade da utilização de co-solventes. Também já foi

reportado o uso de fosfinas,³² imidazol,³³ e o álcool imidazolil bicíclico **r.40**^{34, 29} nessas reações. Este último (Figura 5) é um catalisador interessante por possuir, na mesma molécula, um centro que pode atuar tanto como base de Lewis quanto como ácido de Bronsted.



Figura 5: Estrutura do álcool imidazolil bicíclico r.40 utilizado por Coelho e colaboradores²⁹ para catalisar a reação de MBH entre aldeídos e enonas cíclicas e uma proposta de atuação deste catalisador na etapa de transferência de próton.

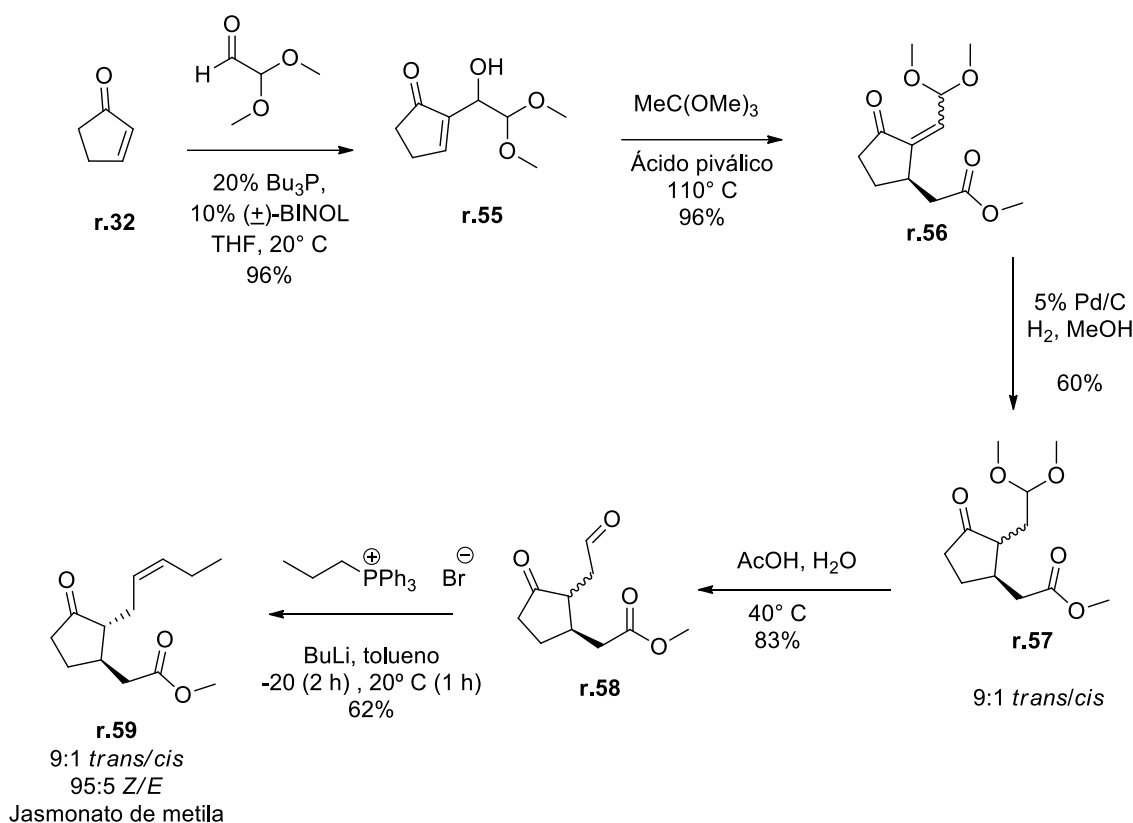
O arranjo estrutural de **r.40** favorece a etapa de adição de Michael e a etapa de transferência de prótons no mecanismo de formação de adutos, além de melhorar a solubilidade e consequentemente aumentar a velocidade da reação.²⁹ Usando este catalisador, Coelho e colaboradores²⁹ obtiveram uma gama de adutos de enonas cíclicas com rendimentos bons e moderados (Esquema 14), mostrando que o mesmo é uma ótima alternativa ao uso de DABCO, que não apresenta bons resultados nessas reações.



Esquema 14: Reação de MBH com enonas cíclicas utilizando o álcool imidazolil bicíclico (r.40).²⁹

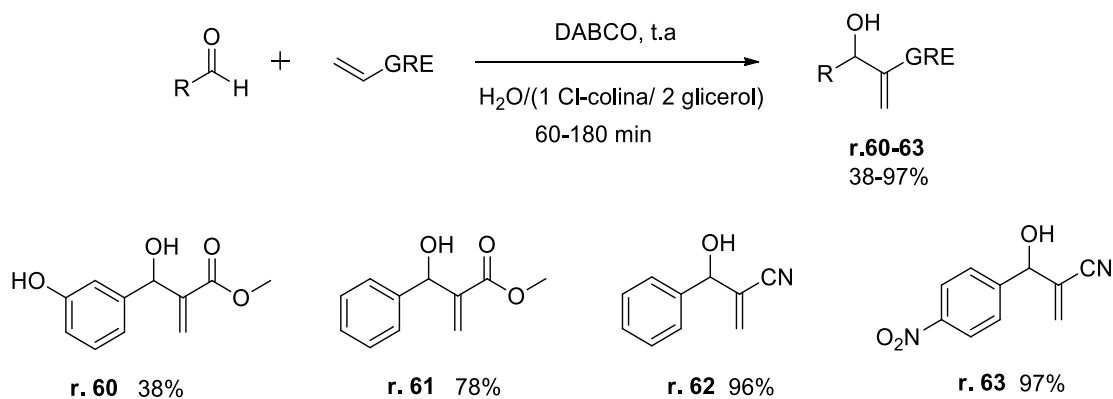
Coelho e colaboradores³⁵ usaram cálculos teóricos para justificar a eficiência de **r.40** quando comparado com imidazol e verificaram que a presença da hidroxila no catalisador contribui para a estabilização da carga negativa no enolato devido ao efeito doador de ligação de hidrogênio. Na etapa de transferência de próton do carbono para o oxigênio, a hidroxila também desencadeia um mecanismo ácido-base que corrobora com o mecanismo proposto por Plata e Singleton. Além disso, a ligação de hidrogênio intramolecular no catalisador compete favoravelmente com a ligação de hidrogênio entre o substrato e a água em uma reação aquosa, levando a perfis energéticos mais baixos e consequentemente a uma reação eficiente.

Uma síntese interessante usando enonas cíclicas nas reações MHB foi realizada por Chapuis e colaboradores³⁶ na obtenção do jasmonato de metila (**r.59**) que é utilizado na indústria de fragrâncias, devido apresentar o odor característico de flores (Esquema 15).



Esquema 15: Rota sintética para a produção do jasmonato de metila³⁶

Outra vertente bastante investigada nas reações de MBH é a procura por novos meios reacionais. Zhao³⁷ e colaboradores investigaram o uso de vários solventes eutéticos em meio aquoso e verificaram que uma mistura contendo cloreto de colina (Cl-colina), glicerol e água é capaz de fornecer um meio adequado para a produção de adutos de MBH com rendimentos razoáveis a excelentes, como mostra o Esquema 16 contendo alguns dos compostos formados.



Esquema 16: Exemplos adutos de MBH obtidos por Sanhu³⁷ e colaboradores com o uso de mistura eutética como meio reacional.

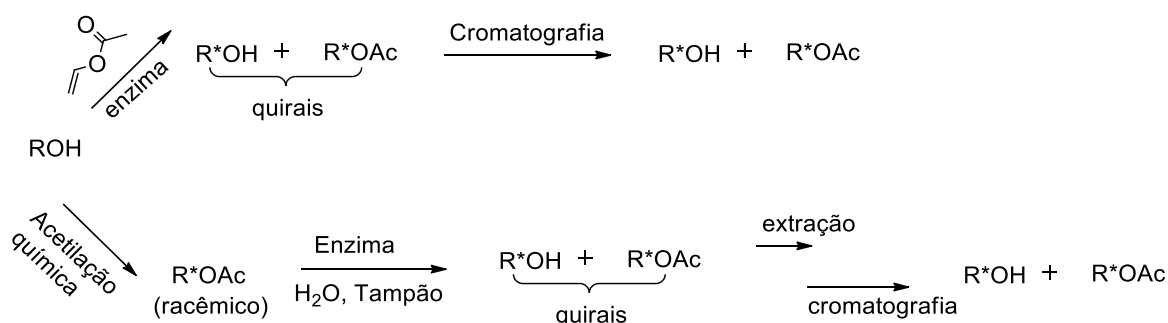
Outro líquido iônico baseado na utilização de cloreto de 1-(2-hidroxi-etil)-piridínio e água também foi desenvolvido por Sanhu e colaboradores,³⁸ fornecendo rendimentos de 56 a 99%. Segundo os autores, o uso dos referidos meios reacionais fornece boas vantagens, como o baixo custo de eliminação, a facilidade de processamento e reutilização dos mesmos por até 6 ciclos, sem perda da eficiência.

Esses exemplos ilustram a versatilidade da reação de Morita-Baylis-Hillman na obtenção de compostos polifuncionalizados que podem servir como blocos de construção para diversas etapas de síntese.

3.1.3 Resolução cinética enzimática em Adutos de Morita-Baylis-Hillman

Além da aplicabilidade já mencionada, há ainda interesse em alcançar a versão assimétrica dos adutos de MBH, no intuito de obtê-los com elevado grau de pureza óptica. Nesta perspectiva, os métodos mais utilizados são baseados em reações que utilizam substratos quirais ou catalisadores quirais,³⁹ hidrogenação enantiosseletiva,⁴⁰ epoxidação,⁴¹ peroxidação,⁴² acilação enzimática,⁴³ hidrólise enzimática do aduto acilado⁴⁴ e resolução cinética dinâmica nucleofílica de adutos acilados.⁴⁵

A resolução cinética enzimática tem se mostrado promissora na obtenção dos adutos enantiopuros. Essas reações são geralmente realizadas com lipases, acetato de vinila como agente acilante e realizadas em solventes orgânicos. Basicamente, existem duas abordagens para as reações de resolução cinética de álcoois racêmicos. A primeira consiste em realizar a transesterificação de álcoois por via enzimática, obtendo tanto o álcool quanto o éster na forma enantiopura. A segunda consiste em realizar a esterificação por via química com subsequente hidrólise enzimática, como mostra o Esquema 17.⁴⁶

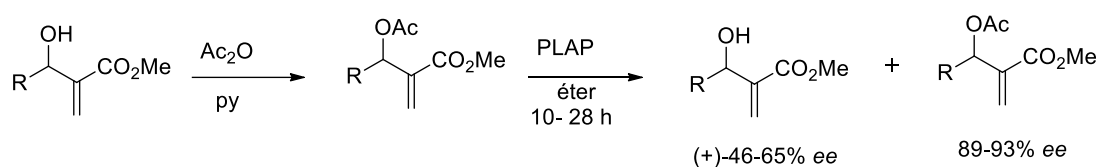


Esquema 17: Abordagens metodológicas para a reação de resolução cinética de álcoois⁴⁶

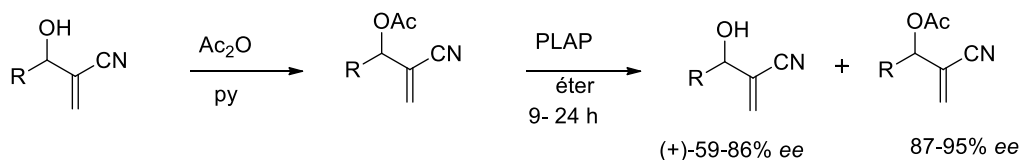
transesterificados, o que corrobora com as restrições observadas por Burgess e Jennings para o tamanho dos grupos R₁.

Outra estratégia explorada por Tsuboi e Hayashi, neste mesmo trabalho, foi avaliar a hidrólise de acetatos de AMBH pela ação das lipases PS e AK. Ambas as enzimas conseguiram realizar a hidrólise, todavia, as reações catalisadas pela lipase AK levaram a melhores resultados de *ee*, porém, em longos períodos reacionais, cerca de duas semanas.

Basavaiah e Rao⁴⁴ realizaram a acetilação dos adutos de MBH com posterior resolução cinética utilizando a enzima placentar alcalina fosfatase (PLAP) para obter os respectivos (+)- álcoois com excessos enantioméricos de 46 a 86%, como mostra o Esquema 19. Embora a pureza enantiomérica dos álcoois tenha sido moderada, o método também forneceu uma boa possibilidade na obtenção dos adutos enantiopuros, no entanto os autores não determinaram as configurações absolutas dos produtos obtidos.



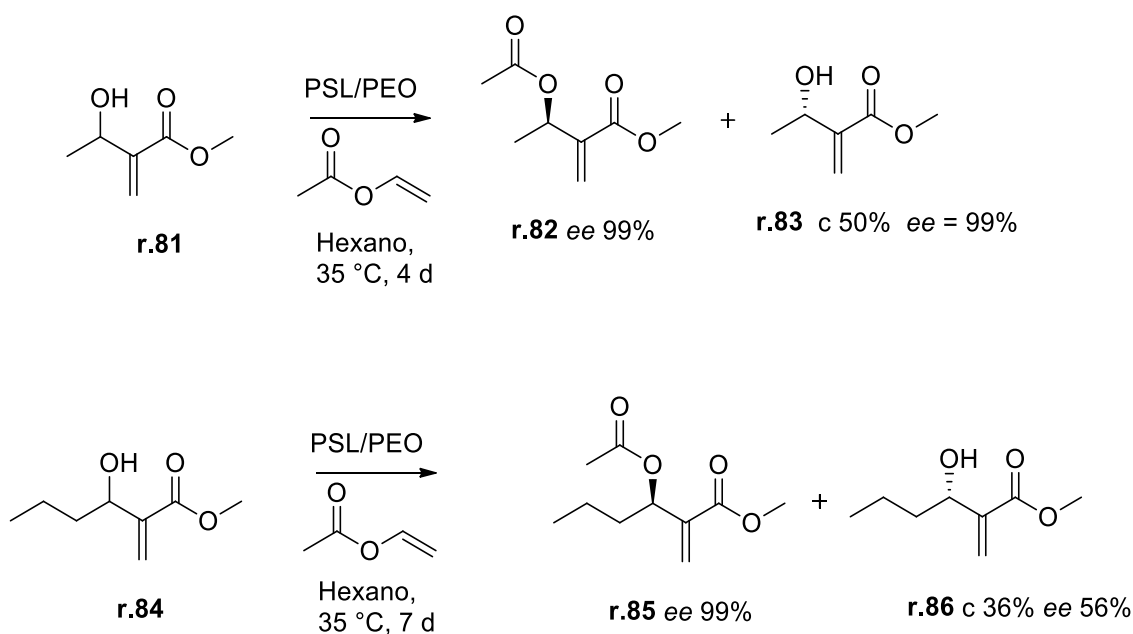
R= fenila, toliila, 4-clorofenila, 2-anisila



R= fenila, toliila, 4-clorofenila, 2-anisila, 4-isopropilfenila, 1-naftila

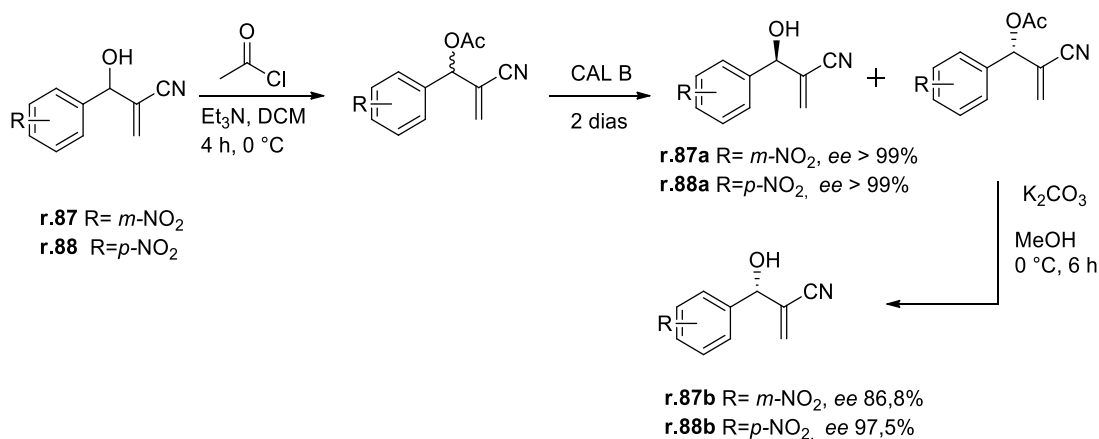
Esquema 19: Resolução cinética usando PLAP n obtenção de álcoois enantiopuros⁴⁴

Bhuniya e colaboradores⁴⁸ realizaram hidrólise enzimática da porção éster dos AMBH usando esterase do fígado de porco (PSL) em tampão fosfato e DMSO a 36 °C. Para os substratos utilizados, a resolução do éster ocorreu com valores de *ee* variando de 92 a > 99%, como mostra o Esquema 20.



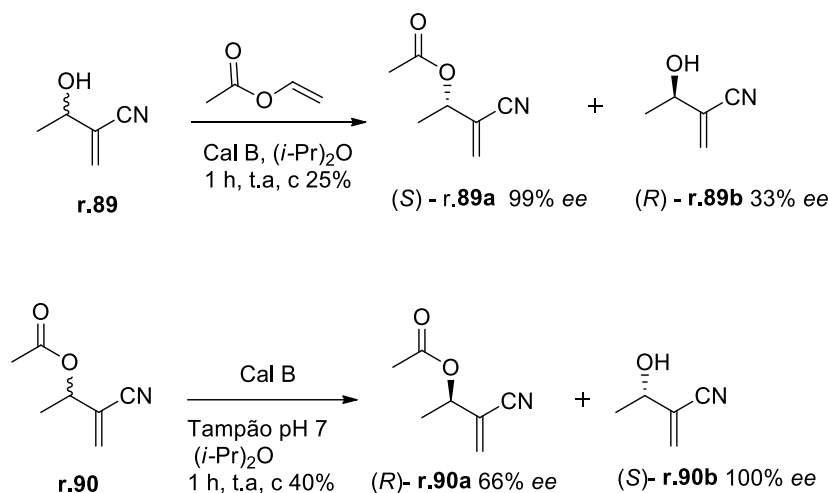
Esquema 21: Resolução cinética enzimática usando PSL/PEO⁴⁹

Vasconcellos e colaboradores⁵⁰ prepararam os adutos **r.87** e **r.88** por possuírem atividades biológicas como antiparasítica, antileishmania e anticâncer. Com a finalidade de verificar a atividade desses compostos na forma enantioenriquecida na inibição do promastigoto da *Leishmania*, os adutos produzidos foram acetilados e posteriormente hidrolisados com a *Candida antarctica* Lipase B (Cal B), fornecendo **r.87a** e **r.88a** com $ee > 99\%$. A porção éster foi então hidrolisada com carbonato de potássio para fornecer **r.87b** e **r.88b** com ee 86,8% e 97,5 %, respectivamente (Esquema 22). Após a obtenção dos álcoois nas formas enantiopuras foram realizados testes biológicos *in vitro*, nos quais percebeu-se que a inibição do promastigoto da *Leishmania* foi evidenciada em diferentes concentrações. No entanto, os autores evidenciaram que o álcool racêmico contendo o grupo nitro na posição meta é mais ativo que os seus enantiômeros puros.



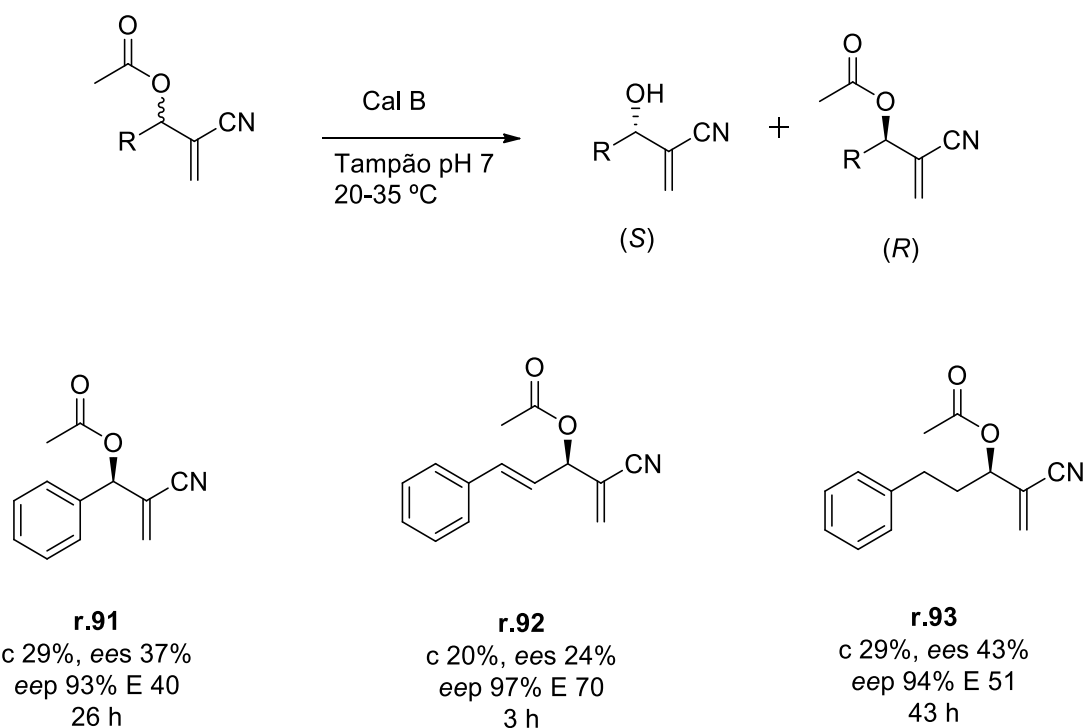
Esquema 22: Resolução cinética utilizando Cal B⁵⁰

Strub e colaboradores⁵¹ realizaram a síntese de **r.89** por meio da reação de MBH e realizaram a resolução cinética tanto por transesterificação quanto por hidrólise enzimática com o uso de 10 enzimas diferentes, incluindo a Cal B. A partir da estratégia de transesterificação enzimática, a Cal B forneceu 25% de conversão e o álcool de configuração *R* com *ee* 33% em uma hora de reação. A hidrólise enzimática de **r.90** forneceu 40% de conversão e obtenção do respectivo álcool com *ee* 100% com o mesmo tempo de reação, como mostra o Esquema 23. Os autores realizaram a confirmação das configurações pelo método de Mosher.⁵²



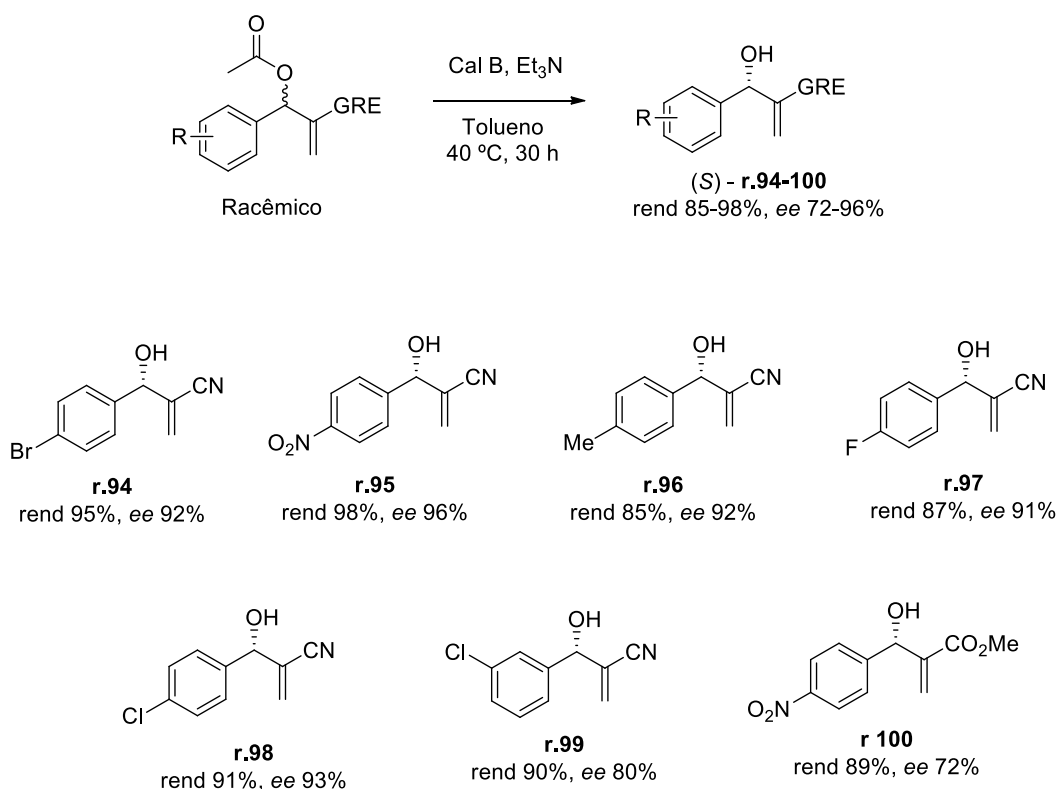
Esquema 23: Resolução cinética de 3(RS)-Hidroxi-2-metilenobutanonitrila usando Cal B⁵¹

Juma e colaboradores⁵³ realizaram a hidrólise enzimática de três acetatos de MBH usando diferentes enzimas. Das enzimas testadas, somente a Cal B foi capaz de resolver todos os substratos, com valores de conversão entre 20 e 29% e obtenção dos respectivos álcoois com *ee* 93 a 97%, como pode ser visto no Esquema 24.



Esquema 24: Hidrólise enzimática de acetatos de MBH com o uso de Cal B⁵³

Devido a desvantagem de se obter produtos de resolução cinética limitados a 50% de conversão, Xia e colaboradores⁵⁴ investigaram a resolução cinética dinâmica (ou seja, resolução cinética com racemização *in situ* dos enantiômeros, levando à conversão teórica de 100%) de adutos de MBH com a intenção de encontrar uma metodologia capaz de fornecer um único produto enantiomérico. Dessa forma, testaram várias bases como catalisadores de racemização e observaram que na presença de trietilamina e Cal B foi possível alcançar a completa conversão de acetatos racêmicos de MBH em (*S*)- acetatos sem qualquer formação de subprodutos. Apenas com o acetato de MBH contendo cloro na posição *orto* não foi possível observar a resolução cinética dinâmica. Os demais compostos obtidos estão expostos no Esquema 25.



Esquema 25: Álcoois enantiopuros obtidos por meio de resolução cinética dinâmica.⁵⁴

Embora as conversões dos substratos racêmicos aos produtos enantiopuros sejam limitadas a 50% quando não há racemização *in situ*, os resultados apontados aqui afirmam que a resolução cinética enzimática é uma metodologia pouco dispendiosa, eficiente e ambientalmente aceitável na produção de compostos com elevado grau de pureza óptica. É possível notar também que esforços já estão sendo concentrados na tentativa de aumentar o rendimento e as conversões dessas reações, levando a resultados ainda mais interessantes na utilização de enzimas. No entanto, o tempo reacional ainda configura-se como um desafio a ser superado, visto que são requeridos tempos relativamente longos para a obtenção de bons valores de conversão e excesso enantiomérico.

3.2 Adutos de MBH na síntese de Lactonas

Lactonas são moléculas comumente descritas na literatura como “estruturas privilegiadas” não só por estarem presente em sistemas de comunicação química por diferentes organismos⁵⁵ mas também por terem reatividade eletrofílica e agir como intermediários sintéticos versáteis.⁵⁶ As α -alquilideno lactonas são estruturas que têm uma porção exo-alquilideno conjugada com o grupo carbonila, a qual é considerada crucial para suas atividades biológicas, como mostra a Figura 6.⁵⁷

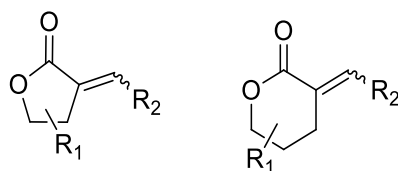


Figura 6: Estruturas gerais de α -alquilideno γ -lactonas e α -alquilideno δ -lactonas⁵⁷

De forma geral, as α -alquilideno lactonas exibem potentes atividades biológicas como anticâncer, anti-inflamatória, antialérgica, antibacteriana e antifúngica.⁵⁷ As primeiras α -alquilideno lactonas (Figura 7) foram isoladas na década de 1960 a partir de *Vernonia hymenolepis* e ambas as estruturas apresentaram atividade *in vitro* significativa contra células derivadas de carcinoma humano da nasofaringe.⁵⁸

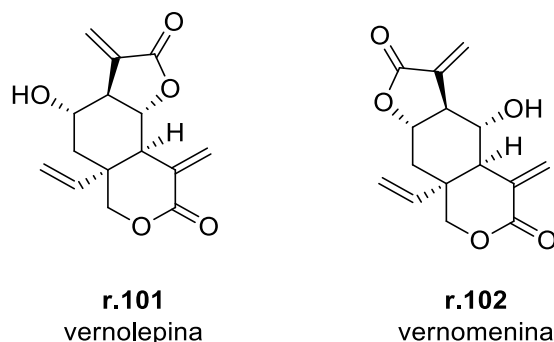
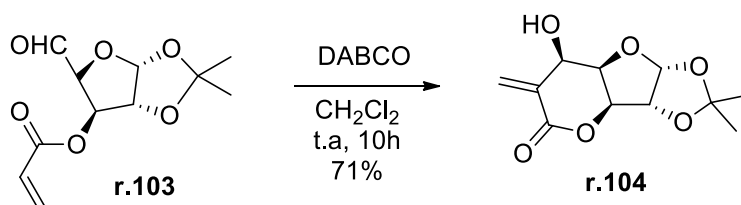


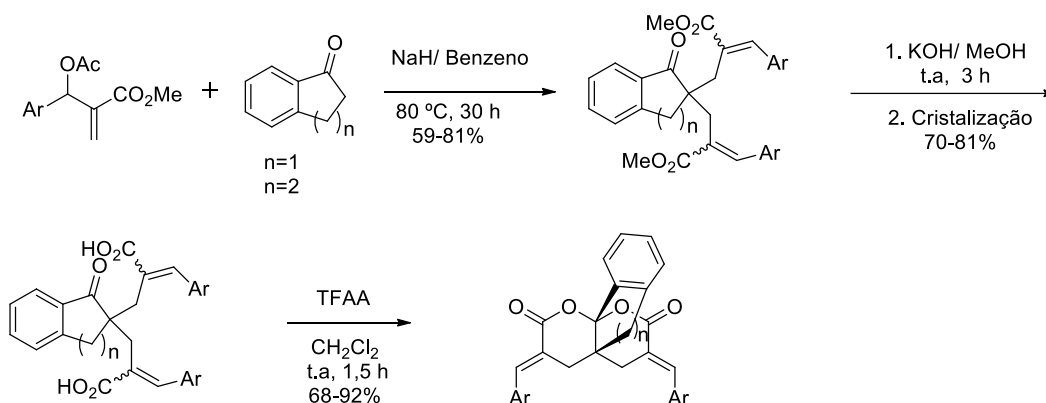
Figura 7: Vernolepina e vernomenina, α -alquilideno lactonas isoladas de *Vernonia hymenolepis*.⁵⁸

Visando à produção de lactonas, o uso da reação de MBH tem recebido notória aplicabilidade e eficiência na obtenção de intermediários sintéticos. Krishna e colaboradores⁵⁹ realizaram a ciclização intramolecular de um aduto de MBH derivado de açúcar quiral **r.103** e alcançaram a lactona bicíclica **r.104**, como pode ser visto no Esquema 26. Os autores perceberam também que é possível obter lactonas com grupos alcóxi usando o álcool correspondente como co-solvente.



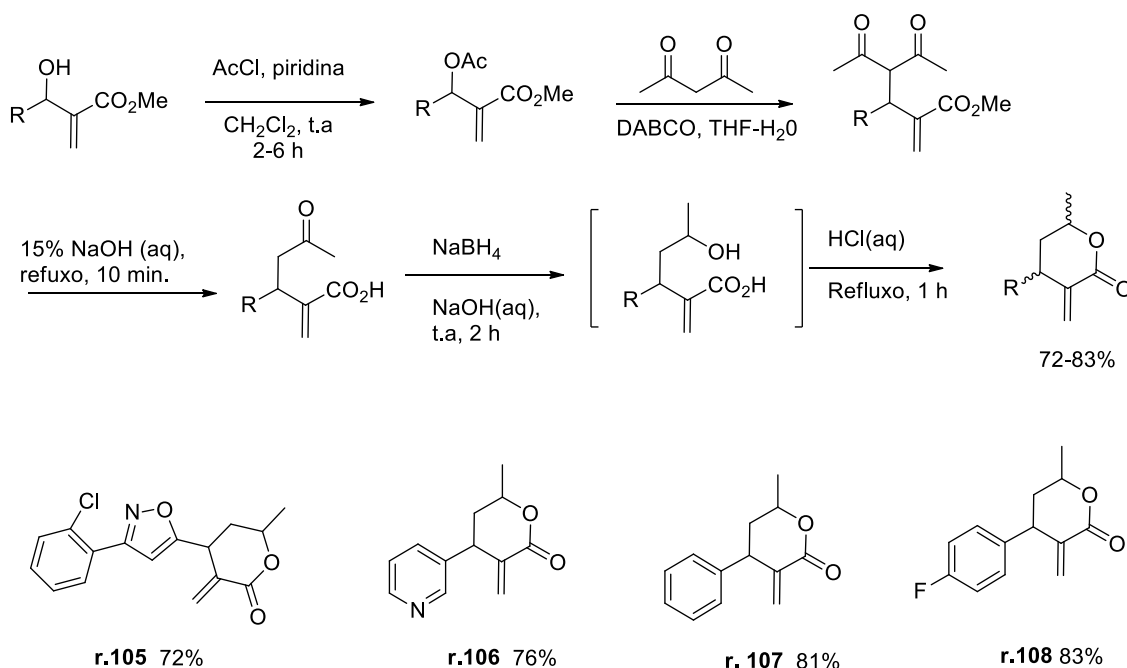
Esquema 26: Reação intramolecular de MBH na formação de lactona bicíclica⁵⁹

Basavaiah e Satyanarayana⁶⁰ empregaram acetatos de MBH na síntese de bis-arilideno-lactonas obtendo-se bons rendimentos, como mostra o Esquema 27.



Esquema 27: Obtenção de bis-arilideno-lactonas a partir da reação de MBH.⁶⁰

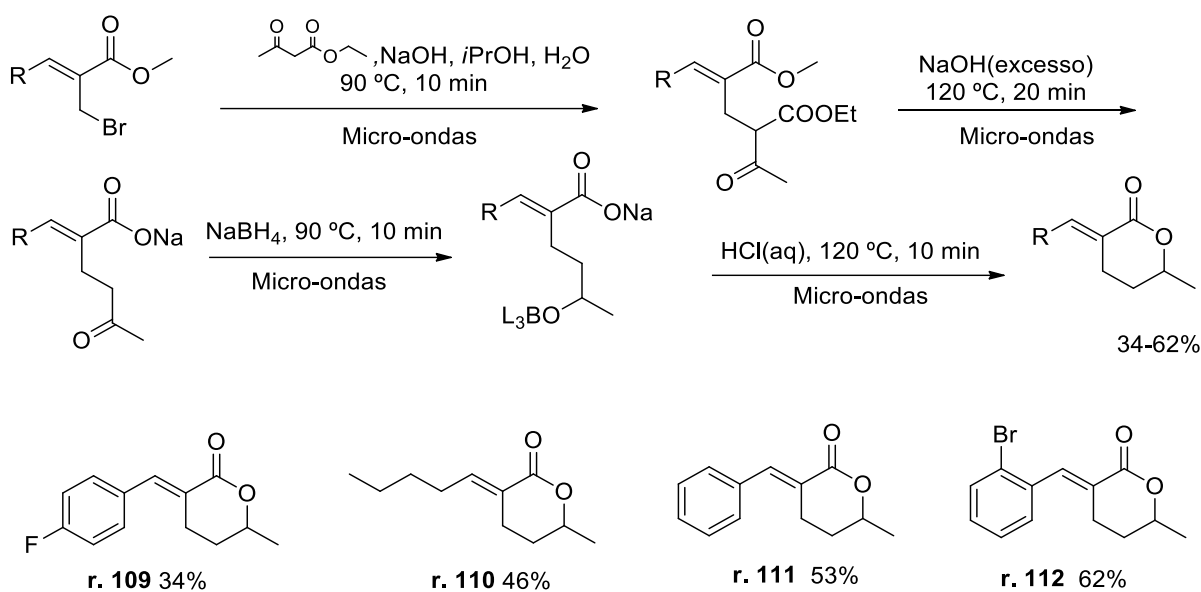
Singh e Batra⁶¹ produziram adutos e acetatos de MBH que foram usados como intermediários para alcançar a síntese de 20 α -metilideno- δ -valerolactonas com rendimentos que variaram de 72 a 83%, como mostra o Esquema 28.



Esquema 28: Rota de síntese de α -metilideno-valerolactonas e alguns exemplos obtidos⁶¹

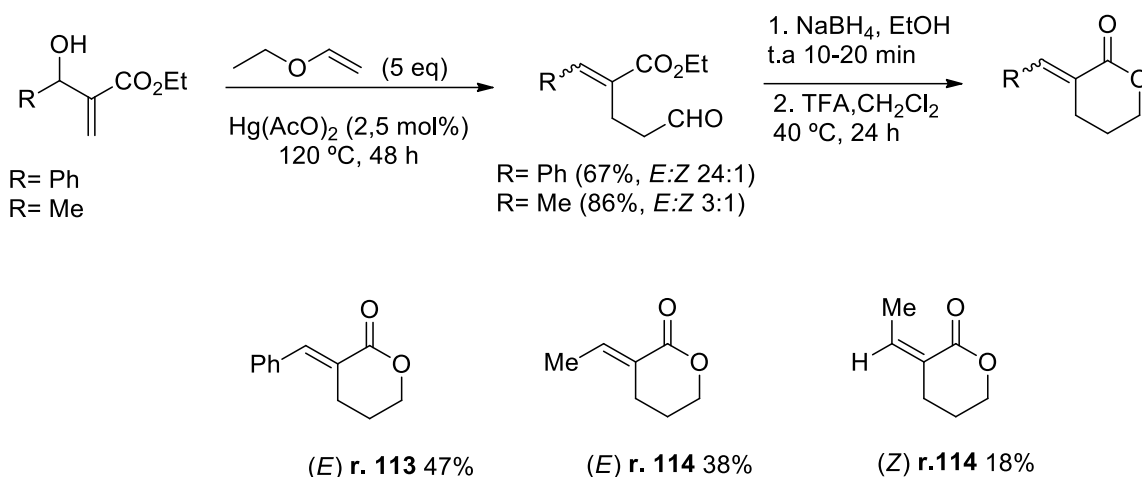
Sá e colaboradores⁶² realizaram a síntese de onze α -ilideno- δ -valerolactonas em uma metodologia one-pot com aquecimento assistido por micro-ondas. Os autores partiram de (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos (derivados da reação de MBH), conseguiram isolar todos os compostos envolvidos nas etapas das reações que foram

realizadas separadamente e em seguida realizaram a metodologia one-pote sem, necessariamente isolar os intermediários. As referidas lactonas foram obtidas com rendimentos de 34 a 62%, como mostra o Esquema 29, que apresenta os intermediários de cada etapa reacional.



Esquema 29: Síntese de α -ilideno δ -valerolactonas a partir de derivados de adutos de MBH⁶²

Mais recentemente Silva e colaboradores⁶³ publicaram um trabalho envolvendo vários adutos de MBH que foram transformados a aldeídos a partir do rearranjo de Hurd-Claisen. Nos produtos de rearranjo com substituintes aromáticos houve uma predominância da configuração *E*, enquanto nos substituintes alifáticos a razão *E:Z* foi encontrada numa menor proporção. Dois dos produtos de rearranjo foram convertidos a 2-alquenil δ -valerolactonas, mostrando o alto valor sintético dessas reações, como mostra o Esquema 30.



Esquema 30: Conversão de adutos de MBH a 2-alkenil δ -valerolactonas⁶³

Isolado das folhas e das cascas do tronco de *Hymenodictyon floribundum* B. L. Rob o **floribundano B** (Figura 8) é uma α -alquilideno δ -lactona e estima-se que possua atividade biológica devido o tronco da espécie ser utilizado na forma de chá em Angola, para o tratamento de febre.⁶⁴

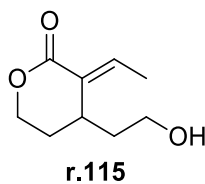


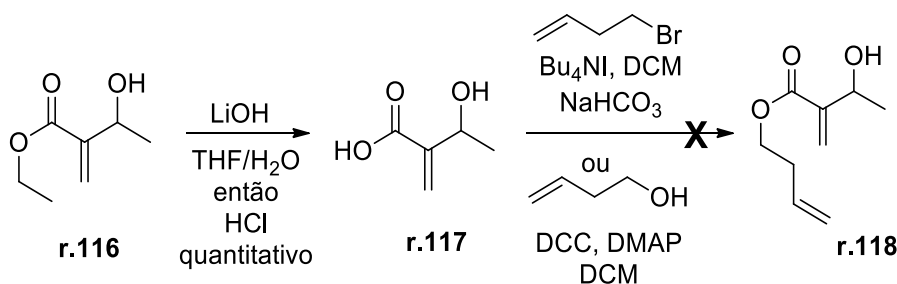
Figura 8: Estrutura do floribundano B

O gênero *Hymenodictyon* compreende 22 espécies, sendo 11 endêmicas de Madagascar, 4 da Ásia e 7 da África Tropical. *Hymenodictyon floribundum* B.L. Rob. endêmica da África Tropical é uma pequena árvore que cresce nas montanhas da província da Huíla,⁶⁴ e possui aparência da imagem a seguir (Figura 9).



Figura 9: Imagem da árvore *Hymenodictyon floribundum* B. L. Rob.
https://www.mozambiqueflora.com/speciesdata/image-display.php?species_id=155120&image_id=5

Interessados em sintetizar lactonas e atentando para o fato de até o presente não constar na literatura nenhuma rota de síntese logrando a obtenção do floribundano B, nosso grupo de pesquisa vem se empenhando na possibilidade de sua obtenção. A primeira tentativa de alcançar um intermediário do floribundano B foi realizada por Silva e colaboradores⁶⁵ que partiram do aduto de MBH **r.116**, hidrolisando-o e buscando sua esterificação, sem sucesso, como mostra o Esquema 31. Desde então, outras tentativas também foram realizadas, embora não constem na literatura.



Esquema 31: Tentativa de obtenção de um intermediário do floribundano B por Silva e colaboradores.⁶⁵

A eficiência da reação de MBH, o reconhecido potencial biológico das lactonas e os trabalhos envolvendo a síntese dessas moléculas nos encorajaram a dar seguimento à proposta de síntese total do floribundano B. Além disso, também é de grande interesse a

realização da síntese assimétrica, uma vez que não se sabe ainda a configuração absoluta e qual é o isômero ativo do referido composto.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

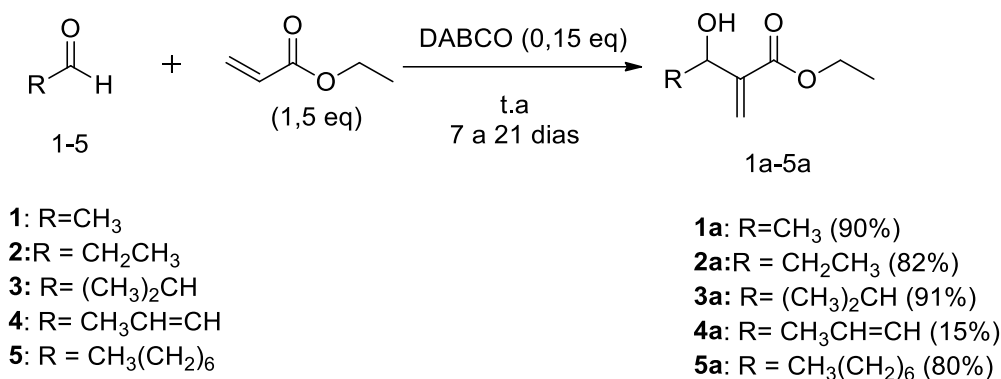
De acordo com os objetivos já mencionados, a primeira etapa do trabalho consistiu em sintetizar adutos de MBH a partir de aldeídos alifáticos e aromáticos com acrilato de etila. A síntese de adutos de MBH oriundos de enonas cíclicas também constitui um dos objetivos, porém, antes de sua obtenção foi necessário adquirir um catalisador adequado para promover a adição da amina na porção alceno das enonas, uma vez que estas moléculas são pobres aceptoras de Michael. Assim, foi sintetizado o catalisador imidazolil bicíclico, que em seguida, foi submetido às reações de MBH com enonas cíclicas e aldeídos aromáticos.

A obtenção de acetatos de MBH via tratamento com anidrido acético configurou-se como uma etapa prévia importante às reações de resolução cinética, pois foi necessário obter os padrões dessas moléculas para avaliar a evolução das reações usando a Cal B como catalisador.

Após algumas tentativas frustradas, a primeira síntese total do floribundano B foi alcançada em sete etapas reacionais com 10% de rendimento total, partindo do ácido acrílico e alcançando interessantes intermediários, como uma molécula presente na síntese do oleocantal (um poderoso anti-inflamatório) e um produto natural obtido a partir do extrato aquoso de azeitonas.

4.1 Síntese dos Adutos de Morita-Baylis-Hillman

Como o grupo de pesquisa GTSO (Grupo de Pesquisas em Síntese Orgânica) aborda, de forma geral, a reação de Morita-Baylis-Hillman, os adutos foram preparados em colaboração com colegas de laboratório, seguindo protocolos da literatura.^{66,67} O Esquema 32 traz os adutos alifáticos sintetizados e os rendimentos alcançados.



Esquema 32: Adutos alifáticos de Morita-Baylis-Hillman sintetizados e os rendimentos obtidos.

De forma geral, foram obtidos bons rendimentos para todos os adutos alifáticos, exceto para o aduto 4a, cuja presença da ligação dupla no composto provocou um decréscimo nos valores de rendimento (apenas 15%), porém um pouco superior ao obtido por Rodrigues,⁶⁸ que foi de 9%. De acordo com o autor, a presença da ligação dupla diminui a eletrofilicidade do carbono da carbonila e dificulta a adição nucleofílica para a formação do aduto, o que justifica os baixos rendimentos.

Uma vez que a formação do aduto envolve a reação entre um aldeído e o acrilato, no espectro de RMN ¹H do aduto deve estar ausente o pico do hidrogênio ligado à carbonila (de aldeído) e, ao invés disso, o aparecimento dos sinais característicos do hidrogênio carbinólico, bem como dos hidrogênios da olefina e do grupo éster. Usando como modelo de análise os espectros de RMN ¹H do composto **1a** (Figura 10), esses sinais característicos puderam ser facilmente identificados e a atribuição pôde ser extrapolada para os demais adutos alifáticos.

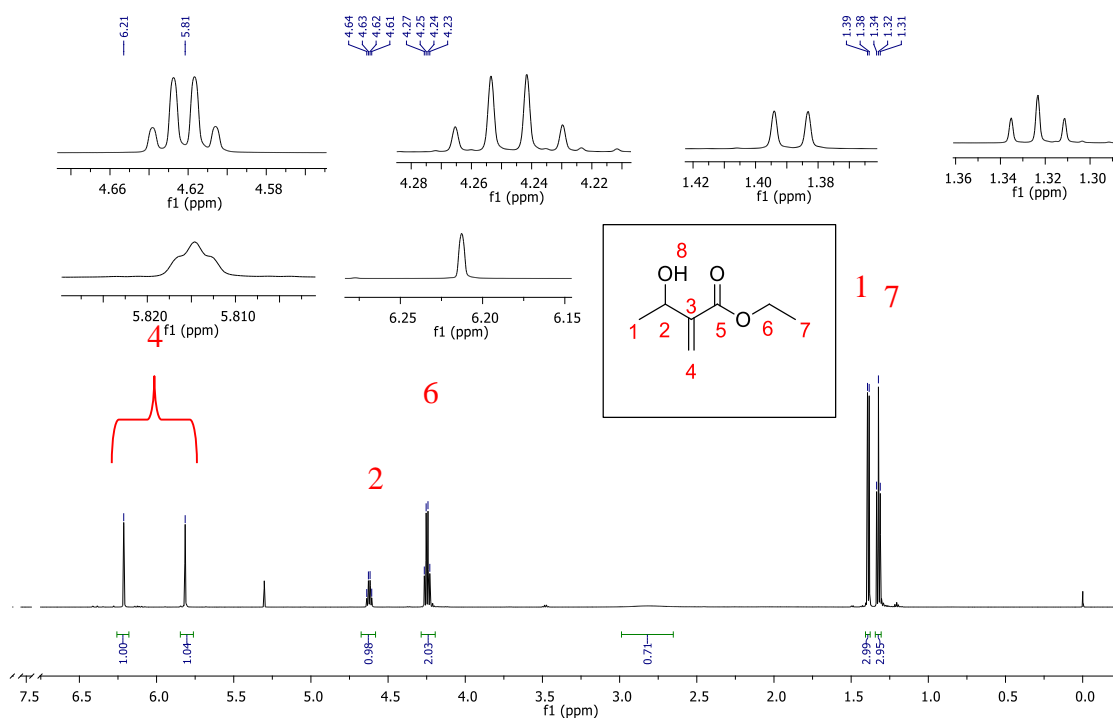


Figura 10: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) do composto 1a.

Foram observados, na região de campo alto do espectro, um duplete e um triplete na região diagnóstica de hidrogênios ligados a carbonos saturados, ou seja, das metilas. O triplete em 1,33 ppm foi relacionado à metila do grupo éster e o duplete foi relacionado à metila adjacente ao carbono carbinólico, pois está um pouco mais desblindada. Em 4,24 ppm, o quarteto integrando para dois hidrogênios indica a presença do metileno (CH_2) do grupo éster.

Outros sinais característicos da formação do aduto estão presentes na forma de um quarteto (1H) em 4,62 ppm, referente ao hidrogênio carbinólico, um simpleto largo em 6,21 ppm e um triplete em 5,81 ppm, referentes aos hidrogênios vinílicos (o primeiro foi relacionado com o hidrogênio *cis* ao grupo éster, pois está num deslocamento inferior devido ao efeito de anisotropia magnética) e, na região de 2,89 ppm um sinal mais alargado (1H) indica a presença do hidrogênio do grupo hidroxila.

A análise do espectro de RMN ^{13}C (Figura 11) permite observar a presença dos carbonos das metilas em 14,1 e 22,0 ppm (do éster e da metila ligada ao carbono contendo o grupo hidroxila, respectivamente), bem como do carbono do metileno do grupo etóxi (60,8 ppm), do carbono ligado a OH (67,1 ppm), dos carbonos sp^2 da porção vinila (123,8 e 143,7 ppm) e do carbono característico da carbonila de éster em 166,0 ppm.

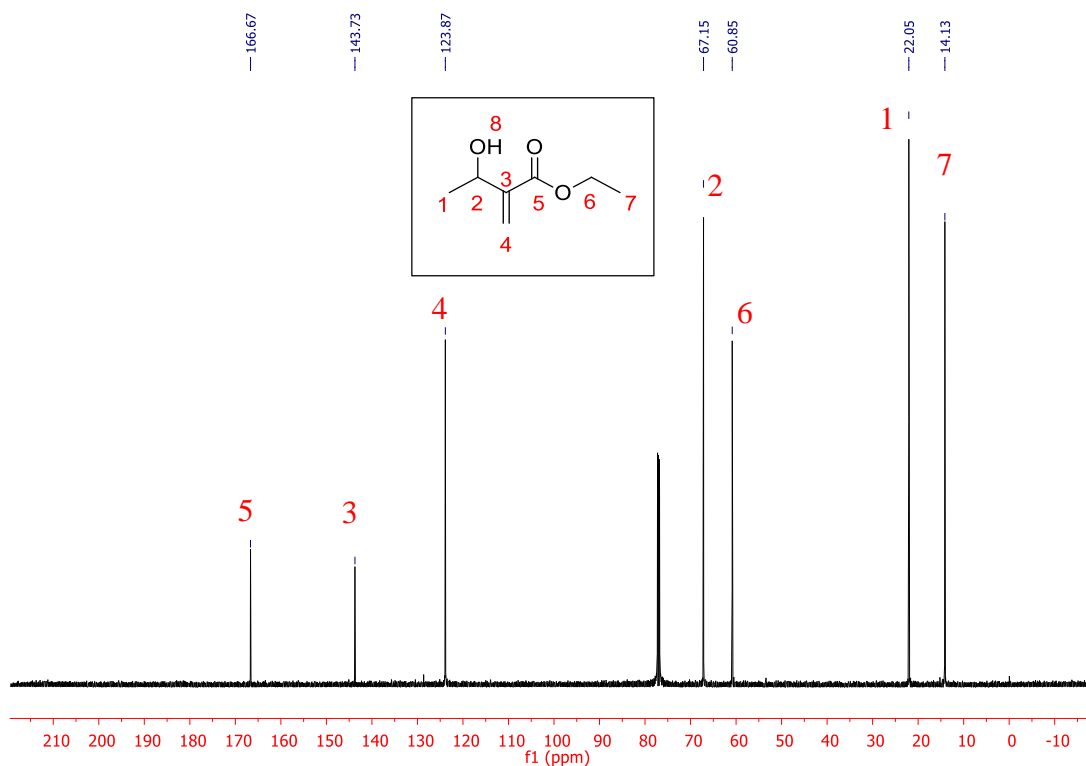
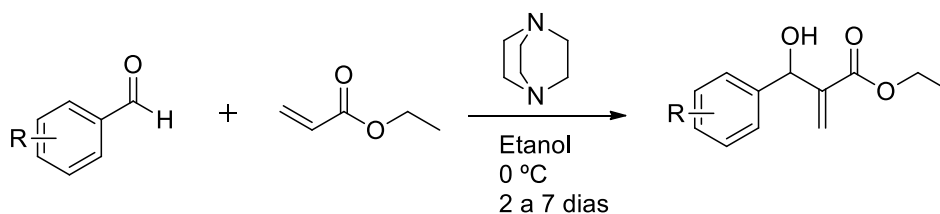


Figura 11: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 151 MHz) do composto **1a**.

Para os adutos aromáticos, os rendimentos variaram entre 50 a 99% (Esquema 33). Os rendimentos para ambos os substituintes halogenados (**7a** e **8a**) foram bons, 90% e 91%, porém um pouco inferiores aos obtidos por Rodrigues (97 e 98%, respectivamente).⁶⁸



- 6: R= H
- 7: R= *p*-Br
- 8: R= *p*-Cl
- 9: R= *p*-NO₂*
- 10: R= 3,4-OCH₂O**

- 6a: R= H (99%)
- 7a: R= *p*-Br (90%)
- 8a: R= *p*-Cl (91%)
- 9a: R= *p*-NO₂ (99%)
- 10a: R= 3,4-OCH₂O (50%)

*Etanol, 80°C, microondas, 1 h.

**Etanol, ultrassom, 96 h

Esquema 33: Adutos aromáticos sintetizados e os rendimentos obtidos.

O resultado para o aduto contendo o grupo nitro (**9a**) afirma o que normalmente se observa para as reações de MBH, pois grupos retiradores de elétrons tendem a

aumentar a eletrofilicidade do aldeído e levam a melhores tempos e rendimentos. Com o metilenodióxi, grupo doador, o rendimento foi moderado e a utilização de ultrassom mostrou-se interessante, pois forneceu valor de rendimento superior ao de Rodrigues (17%), que realizou a reação a 0 °C usando como solvente uma mistura de DMSO e água.

A análise de RMN ^1H do composto 6a (Figura 12) confirmou a obtenção do aduto desejado, por meio dos picos e regiões diagnósticos. Nas regiões de 1,21 ppm e 4,14 ppm estão o tripleto e o quadrupeto referentes à metila e ao metileno do grupo éster, ambos com constante de acoplamento igual a 7,1 Hz. Em 5,56 ppm observa-se um simpleto largo (1 H) indicativo do hidrogênio carbinólico. Os hidrogênios vinílicos aparecem em 6,31 e 5,78 ppm. Os sinais na região entre 7,22 a 7,37 ppm são característicos de compostos aromáticos (5 H) e o sinal largo em 3,05 ppm indica o hidrogênio do grupo hidroxila.

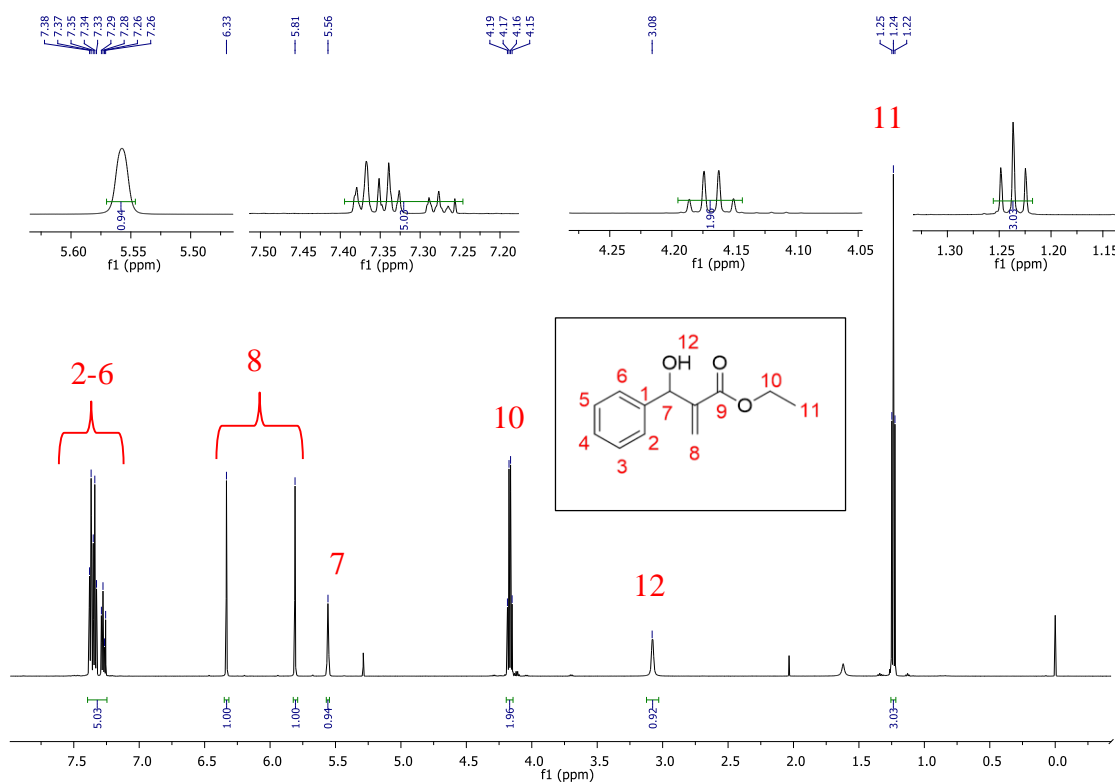


Figura 12: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) do composto 6a.

O espectro de RMN ^{13}C (Figura 13) mostra claramente os picos referentes aos carbonos da metila e do metileno em 14,0 e 60,9 ppm, respectivamente, bem como os picos do carbono ligado ao grupo hidroxila (73,37 ppm), aqueles da região aromática (entre 125,9 e 142 ppm) e da carbonila de éster em 166,4 ppm.

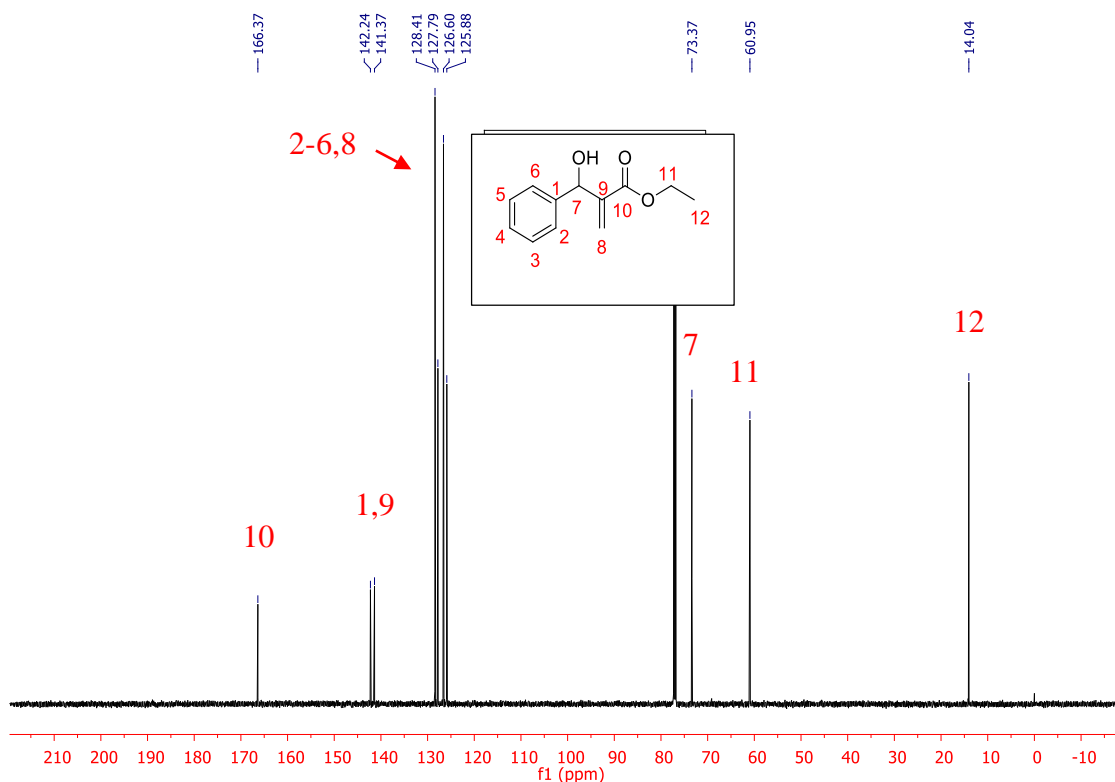
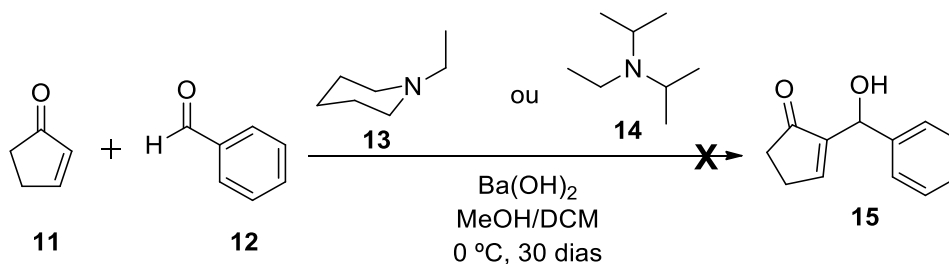


Figura 13: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 151 MHz) do composto 6a

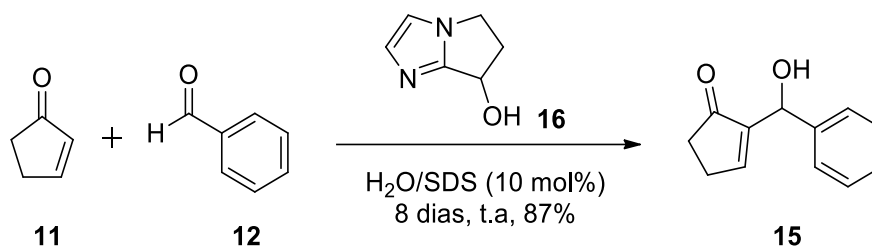
Também procurou-se sintetizar adutos de MBH oriundos de enonas cíclicas visando à produção de compostos policíclicos. Como já era sabido que o DABCO não possui nucleofilicidade suficiente para catalisar a reação de MBH com as enonas cíclicas e que estas, por sua vez, são pobres aceptoras de Michael, procurou-se encontrar o catalisador mais adequado para esta reação.

Inicialmente foram testadas duas metodologias na forma adaptada para o procedimento descrito por Afonso e Guerra,⁶⁹ onde etil piperidina (**13**) e DIPEA (**14**) foram empregados como catalisadores no lugar de *N*-metilpirrolidina, devido à disponibilidade destas no laboratório. As reações estão apresentadas no Esquema 34.



Esquema 34: Tentativa de formação de aduto de MBH a partir de ciclopentenona e benzaldeído.

Embora as reações tenham permanecido por um longo período, as análises de RMN de ^1H realizadas mostraram apenas uma pequena evolução. Como alternativa, buscou-se a síntese do álcool imidazolil bicíclico (**16**), cuja utilização por Coelho e colaboradores²⁹ forneceu resultados favoráveis. Seguindo a metodologia dos autores para a preparação do catalisador, o mesmo foi alcançada com 72% de rendimento. Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C confirmaram a obtenção do mesmo. Os dados espectrais foram comparados com aqueles obtidos por Chang e colaboradores⁷⁰ e se encontram no anexo do trabalho. O referido catalisador foi empregado na reação entre **11** e **12**, segundo metodologia adotada por Coelho e colaboradores,²⁹ como mostra o Esquema 35.



Esquema 35: Reação empregando o álcool imidazolil bicíclico (16**) como catalisador**

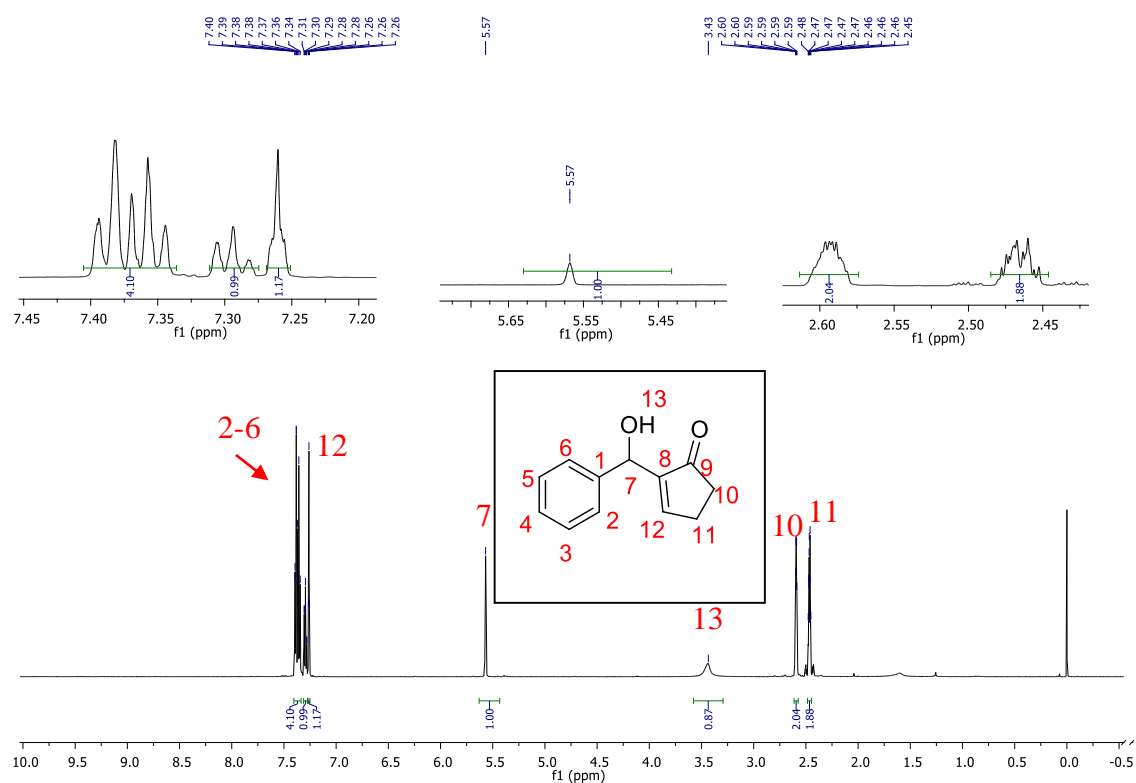


Figura 14: Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) -15

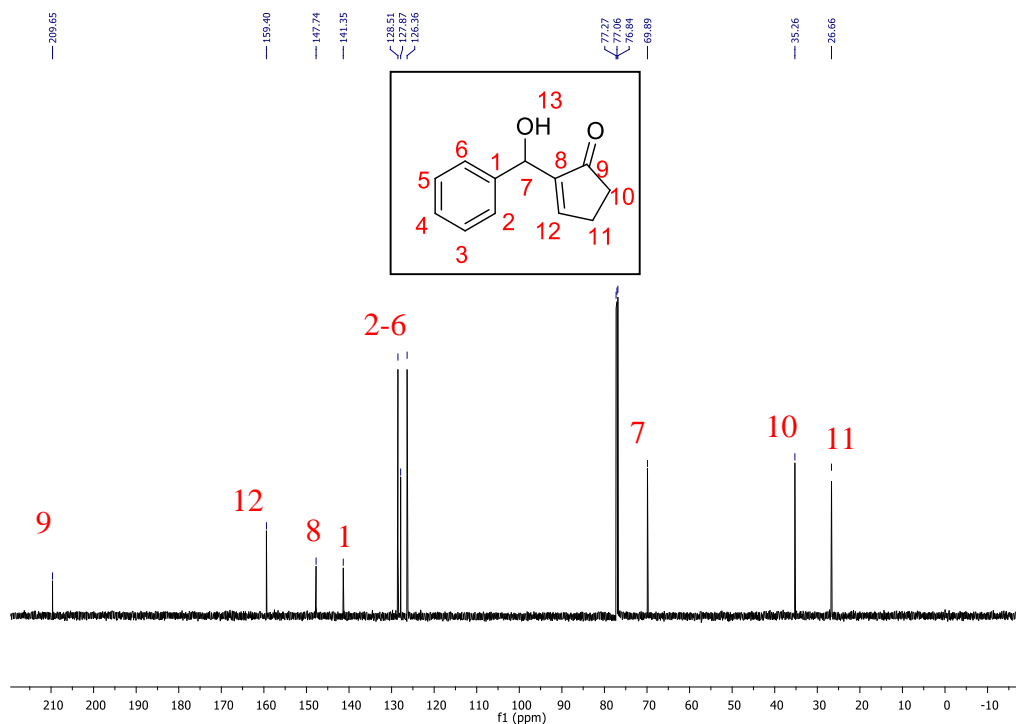
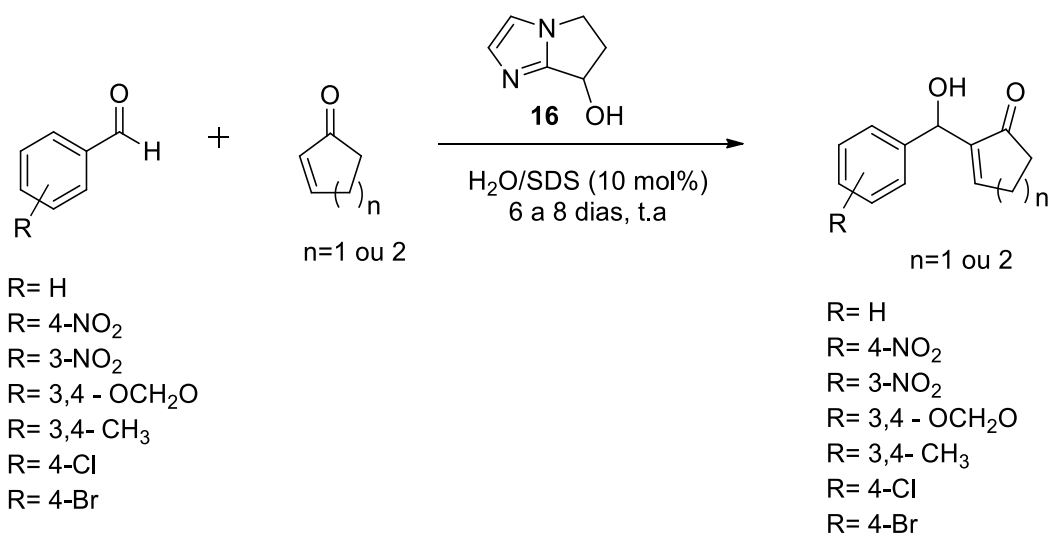


Figura 15: Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) -15

A Figura 14 mostra o espectro de RMN ^1H deste aduto. Na região de hidrogênios aromáticos (7,27-7,41 ppm), há dois multipletos referentes aos cinco hidrogênios do anel benzênico. Em 7,26 ppm, um sinal com aspecto de um tripleto, que foi relacionado ao hidrogênio da porção olefínica do anel de 5 membros e em 5,52 ppm um simpleto que corresponde ao hidrogênio carbinólico. Também é possível observar dois multipletos nas regiões entre 2,45-2,61 ppm que correspondem aos quatro hidrogênios saturados da ciclopentenona. Além disso, o sinal mais largo em 3,43 ppm mostra a formação do álcool, cujo sinal foi correlacionado ao hidrogênio da hidroxila.

A Figura 15 mostra 10 picos de carbono no espectro de RMN ^{13}C , sendo 3 na região de aromáticos, entre 126 e 128 ppm, dois desses picos estão sobrepostos devido à equivalência química. Observa-se ainda a ausência do sinal em 190 ppm referente ao carbono da carbonila do aldeído de partida e a presença de um sinal em 209,6 ppm correspondente à carbonila da cetona, bem como um sinal em 69,8 ppm referente ao carbono carbinólico (CH-OH).

Devido à eficiência do catalisador e o resultado satisfatório obtido na formação do aduto **15**, outros adutos foram obtidos seguindo o mesmo protocolo. Os substratos utilizados podem ser vistos no Esquema 36 e os rendimentos podem ser visualizados na Tabela 1 a seguir.



Esquema 36: Substratos utilizados na formação de adutos de MBH a partir de enonas cíclicas

Tabela 1: Produtos e rendimentos obtidos na formação de adutos de MBH a partir de enonas cíclicas.

Produto	R	n	Rend (%)
15	H	1	87
17	H	2	80
18	4-NO ₂	1	68
19	4-NO ₂	2	79
20	3- NO ₂	1	63
21	3- NO ₂	2	76
22	3,4- (OCH ₂ O)	1	30
23	3,4- (OCH ₂ O)	2	32
24	3,4-OCH ₃	1	50
25	3,4-OCH ₃	2	50
26	4-Cl	1	85
27	4-Cl	2	85
28	4-Br	1	93
29	4-Br	2	74

De acordo com a Tabela 1, foi possível observar que os rendimentos das reações não foram muito destoantes com relação à enona utilizada, pois tanto o anel de 5 quanto o de 6 membros forneceram rendimentos comparáveis ao se utilizar o mesmo aldeído. Já a presença do substituinte no anel aromático mostrou-se um fator mais decisivo no rendimento das referidas reações.

A presença do átomo de halogênio, assim como nas reações com DABCO acima mencionadas, favoreceu maiores rendimentos. Da mesma forma, a presença de grupos

nitro e átomos de oxigênio promoveram uma reação menos eficiente, principalmente no caso de **22** e **23**, devido ao efeito do par de elétrons.

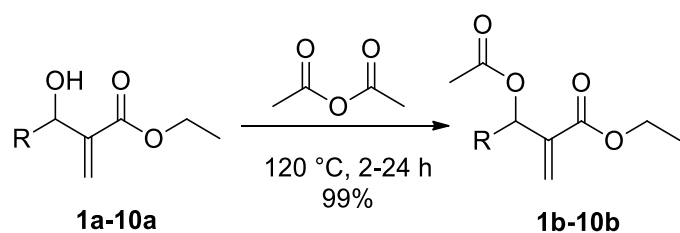
Coelho e colaboradores²⁹ usaram o mesmo catalisador na produção dos adutos **17**, **18** e **19**. De forma geral, encontraram valores de rendimentos um pouco maiores, exceto para o aduto **19** (76%).

O rendimento para o aduto **15** foi um pouco inferior ao obtido no trabalho de Bugarin e Connell⁷¹ com o uso de TMEDA, DMAP e MgI₂ em metanol, onde alcançaram rendimento de 94% em apenas 5 horas de reação. Essa combinação de catalisador também forneceu maiores rendimentos para os adutos **17** e **18**. Já o uso de pirrolidina por Innocenti e colaboradores⁷² forneceu menores valores de rendimentos tanto para o aduto **15** quanto para **14** e **28** (75%, 37% e 80%, respectivamente) mas apresentou rendimento de 95% para o aduto **20**.

Os adutos **17**, **19**, **23** e **27** também foram preparados por Xueling e colaboradores⁷³ usando quinuclidina em líquido iônico e, os rendimentos mostraram-se comparáveis. O uso de ácido de Lewis como TiCl₄ em diclorometano foi realizado por Yang e colaboradores⁷⁴ para os adutos contendo grupo nitro e o grupo cloreto, mas o catalisador preparado em nosso trabalho apresentou-se mais eficiente. Além disso, todos os adutos pretendidos foram formados com rendimentos moderados a bons, envolvendo uma metodologia simples, (exceto pelo preparo do catalisador), ambientalmente aceitável e com a produção de duas moléculas inéditas: **22** e **25**.

4.2 Reações de acetilação dos adutos de Morita-Baylis-Hillman

As reações de acetilação foram realizadas tratando-se os adutos com anidrido acético sob refluxo por 2 a 24 horas, segundo o procedimento descrito por Tsuboi e colaboradores,⁴⁷ como mostra o Esquema 37.



1a: R=CH ₃	1b: R=CH ₃
2a: R= CH ₂ CH ₃	2b: R= CH ₂ CH ₃
3a: R= (CH ₃) ₂ CH	3b: R= (CH ₃) ₂ CH
4a: R= CH ₃ CH=CH	4b: R= CH ₃ CH=CH
5a: R= CH ₃ (CH ₂) ₆	5b: R= CH ₃ (CH ₂) ₆
6a: R= Ph	6b: R= Ph
7a: R= 4-Br-Ph	7b: R= 4-Br-Ph
8a: R= 4-Cl-Ph	8b: R= 4-Cl-Ph
9a: R= 4-NO ₂ -Ph	9b: R= 4-NO ₂ -Ph
10a: R= (3,4-OCH ₂ O)- Ph	10b: R= (3,4-OCH ₂ O)- Ph

Esquema 37: Reações de acetilação dos adutos alifáticos e aromáticos.

As conversões foram excelentes, 99% para todas as reações e não houve necessidade de purificação prévia para obtenção dos espectros. Admitindo como base os dados espectrais do composto **1b**, a evidência da formação do produto acetilado pode ser justificada em função de um simpleto com integração para três hidrogênios na região de 2,0 ppm, que corresponde à metila do grupo acetila. Quando comparado com o espectro do composto **1a**, observa-se também o desaparecimento do sinal referente ao hidrogênio da hidroxila. Os demais picos são similares, exceto pelo fato de o quarteto indicativo de hidrogênio carbinólico se encontrar mais deslocado, de 4,6 para 5,7 ppm, como mostra o espectro de RMN ¹H da Figura 16.

O espectro de RMN ¹³C da Figura 17 também evidencia a formação do produto, com o aparecimento de dois novos picos, um em 170 ppm referente a carbono da carbonila do grupo acetila e outro em 21 ppm relacionado à metila do grupo acetila que foi introduzido. O mesmo raciocínio pode ser extrapolado para a análise dos demais compostos (**1b** a **10b**).

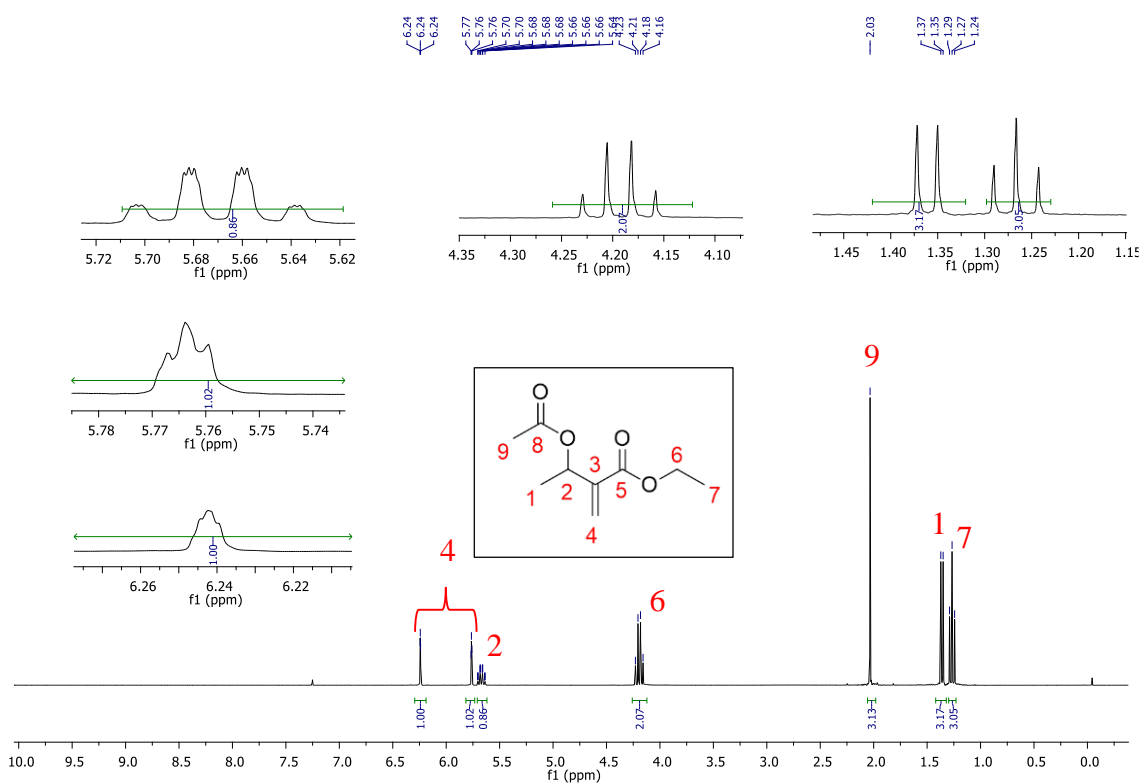


Figura 16: Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 1b.

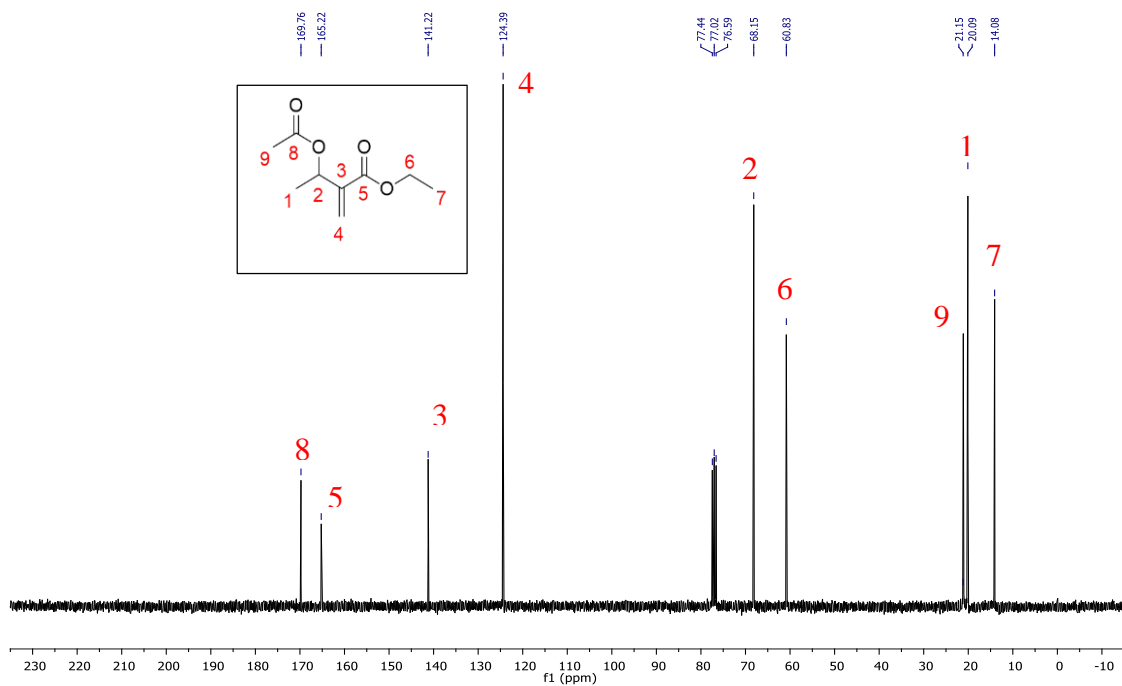
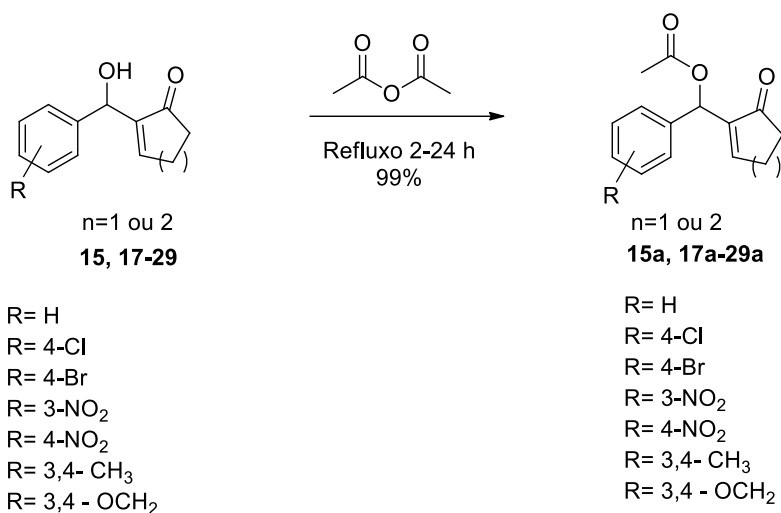


Figura 17: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) do composto 1b.

Do mesmo modo, os adutos de enonas cíclicas também foram acetilados com excelentes rendimentos, como sugere o Esquema 38 abaixo:



Esquema 38: Obtenção de acetatos de MBH a partir dos adutos de MBH de enonas cíclicas

Novamente, a observação do simpleto próximo 2,1 ppm no espectro de RMN ¹H é o sinal mais característico na formação do aduto acetilado, como pode ser observado na Figura 18 para o acetato **15a**. Já no espectro de RMN ¹³C (Figura 19), observamos a presença de dois carbonos adicionais quando comparado com o espectro do aduto de partida, aqueles em 20,7 e 169,5 ppm, que correspondem, respectivamente, à metila e ao carbono da carbonila do grupo acetila introduzido.

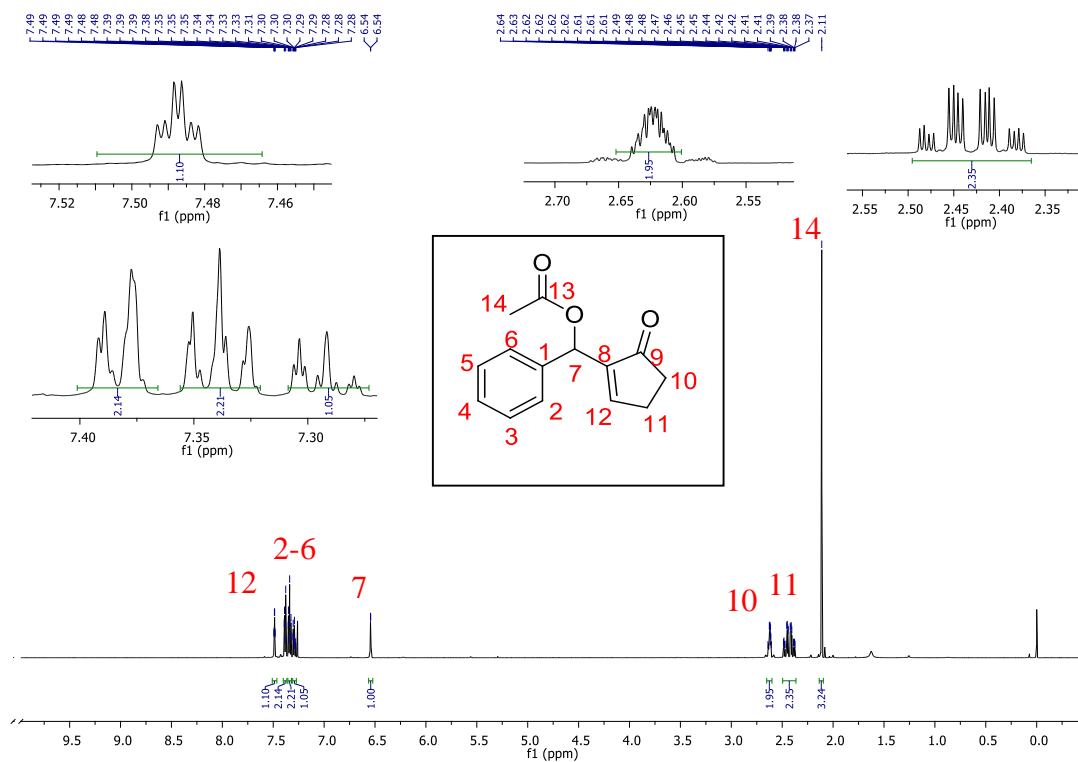


Figura 18: Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) -15a

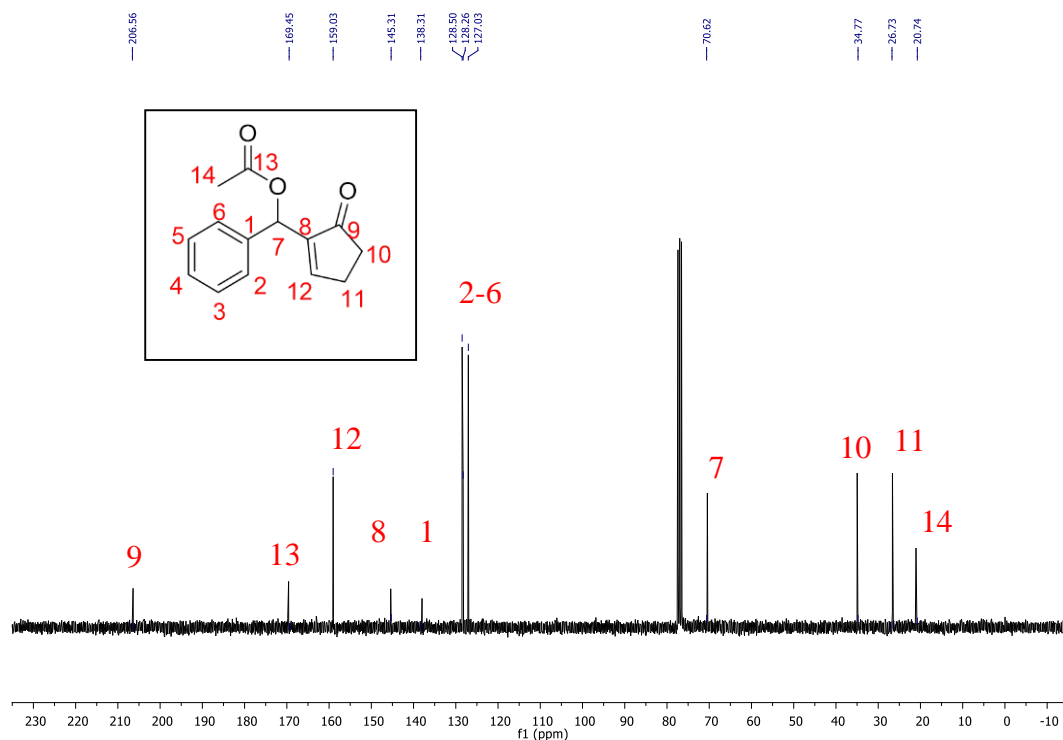


Figura 19: Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) -15a

A preparação dos adutos e acetatos de MBH configura-se como uma importante etapa prévia às reações de resolução cinética, com a obtenção das moléculas-padrão para confecção dos métodos de separação em equipamento de cromatografia gasosa com detecção de ionização em chama (GC-DIC).

4.3 Reações de Resolução Cinética Enzimática de Adutos de Morita-Baylis-Hillman

De posse dos padrões dos adutos e acetatos de MBH, o passo seguinte foi determinar os métodos cromatográficos para a separação dos enantiômeros *R* e *S*. Iniciando pelos compostos **1a** e **1b**, os primeiros esforços consistiram em desenvolver um método via HPLC com coluna quiral (Chiralpack AD-H 250 x 4,6 mm) capaz de separar esses quatro enantiômeros, mas infelizmente, não foi possível a separação por defeitos na coluna utilizada, pois a mesma não proporcionou a separação. Posteriormente, após sucessivas tentativas de estabelecer um método por CG-DIC, a separação dos enantiômeros pôde ser concluída, fornecendo o seguinte cromatograma, como mostra a Figura 20.

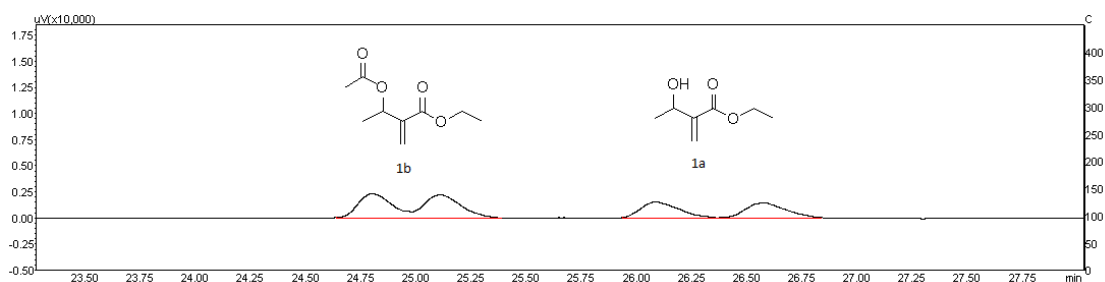
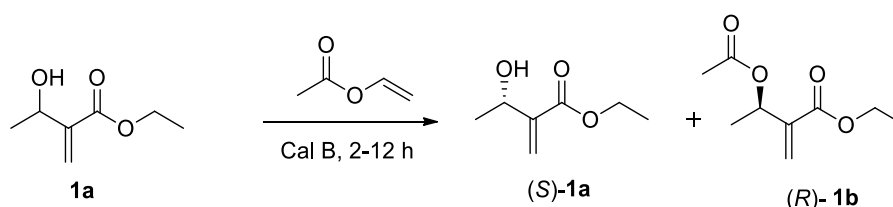


Figura 20: Cromatograma obtido em CG-DIC quiral para a separação dos enantiômeros do aduto **1a** e do produto acetilado **1b** com utilização de coluna CP-Chirasil DEX CB.

O mesmo procedimento foi realizado para as demais moléculas e, alcançados os métodos de separação (vide Anexos, Tabela 1), os estudos preliminares de resolução cinética foram iniciados com o composto etil 3-hidroxi-2-metilenobutanoato (**1a**), que foi utilizado como substrato modelo por ser uma molécula simples, relativamente pequena e bastante acessível em nosso grupo de pesquisa (Esquema 40). A resolução cinética desta molécula também foi realizada por Tsuboi e colaboradores⁴⁷ usando lipase PS, o que nos permitiu a avaliação comparativa do desempenho da resolução do aduto MBH catalisado pela Cal B.

Inicialmente buscou-se a quantidade ideal entre a enzima Cal B e o substrato modelo. Os testes iniciaram com 30 mg do substrato e variou-se a massa da enzima, recolhendo alíquotas a cada duas horas a fim de verificar também o melhor tempo reacional, como mostra o Esquema 39 e a Tabela 2.

Foi observado que quantidades iguais entre a massa do substrato e da enzima permitiram uma resposta mais rápida (8 horas) com excelente excesso enantiomérico e enantiosseletividade. Resultado equivalente foi observado por 12 horas usando 20 mg de enzima. Estudos utilizando outras enzimas como biocatalisadores para a resolução de adutos de MBH requerem tempos superiores para produção de moléculas enantiopuras.^{44,47,48,49} O valor de enantiosseletividade descreve, numericamente, o quanto a enzima é seletiva para um substrato.



Esquema 39: Reação entre **1a** e Cal B usando acetato de vinila como agente acilante e o próprio solvente da reação.

Tabela 2: Quantidade de enzima, tempo (t), conversão (c), excesso enantiomérico do substrato (*ees*) e enantiosseletividade (*E*) de Cal B nas reações de acetilação enzimática descritas no esquema acima.^a

Massa de Cal B (mg)	Tempo (h)	c ^b (%)	<i>ees</i> (%)	<i>E</i> ^b
10	2	17	21	242
	4	27	36	285
	6	34	52	331
	8	39	64	383
	10	43	75	449
	12	45	82	500
20	2	34	52	331
	4	36	56	349
	6	42	73	429
	8	46	86	573
	10	48	92	645
	12	50	>99	1057
30	2	35	54	340
	4	45	81	500
	6	48	93	645
	8	50	>99	1057
	10	50	>99	1057
	12	50	>99	1057

^a Condições: 30 mg de **1a**, 30 ° C, 200 rpm. Acetato de vinila foi usado tanto como agente acilante quanto como solvente da reação (2 mL). Em todos os casos, o excesso enantiomérico do produto foi maior que 99%.

^b Conversões e excessos enantioméricos foram calculados como:

$c = ees/(ees + eep)$ e $E = \{\ln[1 - c(1 + eep)]\}/\{\ln[1 - c(1 - eep)]\}$, onde *ees* e *eep* são o álcool resolvido e o acetato, respectivamente.

Tendo estabelecido a melhor razão equivalente entre a massa do aduto e a massa da enzima, também foi verificado o efeito do solvente, a quantidade de agente acilante e a temperatura na atividade enzimática (Tabela 3).

Tabela 3: Avaliação da quantidade de agente acilante com relação ao substrato, tempo, conversão, excesso enantiomérico e enantiosseletividade de Cal B na reação de acetilação enzimática de **1a em diferentes solventes.^a**

Solvente	Acetato de vinila (eq _{mol})	Temp. (°C)	Tempo (h)	c ^b (%)	<i>ees</i> (%)	<i>eep</i> (%)	<i>E</i> ^b
MeCN	5	30	12	49	97	>99	751
MeCN	10	30	12	50	>99	>99	1057
Hexano	5	30	4	50	>99	>99	1057
Hexano	10	30	10	50	>99	>99	1057
Hexano	5	40	4	0	0	0	0
Hexano	5	40	40	31	45	>99	309
iPrOH	5	30	12	9	10	>99	219
iPrOH	10	30	12	8	9	>99	217
Eter	5	30	12	8	9	>99	217
Eter	10	30	12	7	8	>99	214

^aCondições: 30 mg de **1a**, 30 mg de Cal B, 30 °C, 200 rpm. Alíquotas retiradas a cada 2 h e analisadas em CG-DIC.

^bConversões e excessos enantioméricos foram calculados como:

$c = ee_S / (ee_S + ee_P)$ e $E = \{\ln[1 - c(1 + ee_P)]\} / \{\ln[1 - c(1 - ee_P)]\}$, onde ee_S e ee_P são o álcool resolvido e o acetato, respectivamente.

O uso de acetonitrila proporcionou excelente enantiosseletividade em 12 horas. Curiosamente, o uso de hexano, um solvente apolar, com 5 equivalentes de acetato de vinila levou à enantiosseletividade superior a 1000 em apenas 4 horas de reação. Interessante que usando o mesmo solvente com uma quantidade maior do agente acilante (10 equivalente molar), a velocidade da reação reduziu, aumentando o tempo de 4 para 10 horas. O aumento da temperatura de reação para 40 °C com hexano também não apresentou bons resultados, diminuindo a atividade enzimática do Cal B, na qual não houve conversão observada em até 4 h de reação.

Mesmo após 40 horas a 40 °C, nenhum aumento significativo na conversão e no excesso enantiomérico puderam ser avaliados. Os solventes isopropanol e éter etílico apresentaram resultados semelhantes, com baixos valores de conversão e excesso enantiomérico. O cromatograma resultante da acetilação enzimática de **1a** obtido por meio da otimização dos parâmetros pode ser observado na Figura 21:

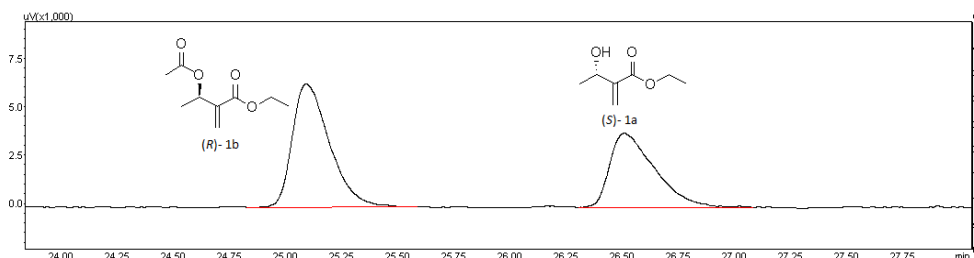


Figura 21: cromatograma obtido após quatro horas de reação de resolução cinética usando 30 mg de **1a**, 30 mg de Cal B, 5 equivalentes de acetato de vinila em 2mL de hexano.

Os compostos obtidos foram então separados por coluna cromatográfica e a configuração absoluta do álcool **1a** foi atribuída como *S* por comparação de nossos dados de polarimetria ($[\alpha]_D^{24} -19,5$ (c 0,003; CHCl₃)) com os relatados na literatura: $[\alpha]_D^{21} -18,2$ (c 7,19; CHCl₃),⁴⁷ $[\alpha]_D^{25} -18,0$ (c 0,51; CHCl₃).⁷⁵

Embora estudos anteriores tenham tentado evidenciar o efeito do solvente nas reações catalisadas pela Cal B,⁷⁶ a melhor maneira de prever a enantiosseletividade das enzimas é testar vários solventes para ter certeza de qual deles será o mais adequado. Segundo Otosson,⁷⁷ a influência dos solventes está mais relacionada às questões de entropia e solvatação no estado de transição, mas um dos parâmetros que irá determinar

o sucesso na reação enzimática é o tamanho das moléculas do solvente e, como o hexano tem o maior volume entre os solventes utilizados, sugere-se que este foi um fator preponderante.

A reutilização do catalisador para proporcionar acetilação enzimática foi também avaliada. Observamos que, conforme a utilização, há uma queda significativa nos valores de conversão e enantiosseletividade, como pode ser visto na Tabela 4.

Tabela 4: Valores de conversão, excesso enantiomérico e enantiosseletividade para a reutilização de Cal B na reação de acetilação enzimática em 4 horas de reação.

Ciclo ^a	c ^b (%)	ees (%)	E ^b
1	50	99	1057
2	46	86	536
3	38	61	371
4	30	42	302

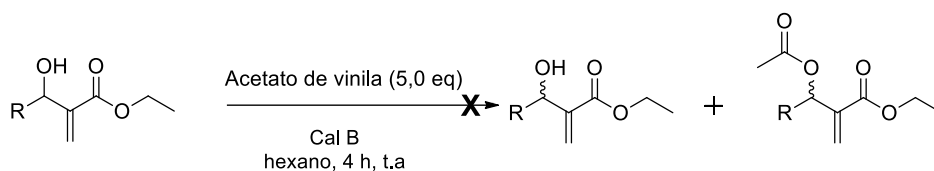
^aCondições: 30 mg de **1a**, 30 mg de Cal B, 30 °C, 200 rpm, 4 h em 2 mL de hexano. A cada ciclo, a enzima foi lavada com diclorometano e seca sob atmosfera de argônio e utilizada em seguida. Em todos os casos, o excesso enantiomérico do produto foi maior que 99%.

^b Conversão e enantiosseletividade foram calculados como:

$c = ee_S / (ee_S + ee_P)$ e $E = \{\ln[1 - c(1 + ee_P)]\} / \{\ln[1 - c(1 - ee_P)]\}$, onde ee_S e ee_P são o álcool resolvido e o acetato, respectivamente.

O primeiro ciclo de uso da enzima, sob condições ideais, produz uma eficiência de 100%, proporcionando excelentes valores de conversão e *ee*. No entanto, à medida em que a enzima é reutilizada, há uma diminuição gradual na eficiência enzimática, como pode ser visto na terceira reutilização, na qual menos de 1/3 do valor de enantiosseletividade foi obtido. Comparado à PSL,⁷⁸ pode-se observar que Cal B possui menor estabilidade catalítica, uma vez que não continuou a fornecer o álcool com *ee* 99% após sucessivas reutilizações.

Uma vez atingidas as melhores condições de reação para **1a** na acilação enantiosseletiva, a resolução cinética para outros adutos de MBH catalisados pela Cal B foi testada, como mostrado no Esquema 40.



- 2a:** R= CH₂CH₃
3a: R= (CH₃)₂CH
4a: R= CH₃CH=CH
5a: R= CH₃(CH₂)₆
6a: R= Ph
7a: R= 4-Br-Ph
8a: R= 4-Cl-Ph
9a: R= 4-NO₂-Ph
10a: R= (3,4-OCH₂O)- Ph

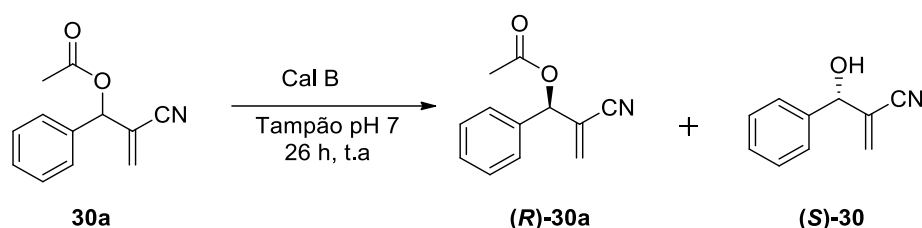
Esquema 40: Reação de resolução cinética de adutos de MBH nas condições otimizadas.

Surpreendentemente, a resolução cinética não ocorreu para nenhum dos demais substratos. Foram realizadas tentativas de aumentar tanto o tempo de reação para até 48 horas quanto a temperatura para 40 e 50 °C, mas essas mudanças também não influenciaram os resultados. Esses dados corroboram com as observações acerca do aumento da temperatura para a resolução cinética do composto **1a**, que não forneceu melhoria nos valores de conversão e excesso enantiomérico.

Considerando a baixa eficiência enzimática da Cal B em contato com os demais adutos, pensamos que a inatividade poderia estar relacionada à presença do grupo éster na estrutura, provavelmente o motivo da falta de resultados quanto à resolução desses adutos. A troca da porção éster por nitrila parece ser mais tolerável para a atividade enzimática da Cal B. Strub⁵¹ alcançou 25% de conversão e 99% de excesso enantiomérico com o uso de Cal B na resolução do aduto de MBH preparado com acetaldeído e acrilonitrila em apenas uma hora de reação.

Com o objetivo de contribuir para o estudo de resolução enzimática envolvendo a Cal B, selecionamos o grupo de adutos oriundos de enonas cíclicas. Reetz⁷⁹ e Kapoor⁸⁰ evidenciaram a formação desses adutos com o uso de lipases. Da mesma forma, imaginamos que a Cal B poderia resolver esses adutos. Logo, as mesmas condições reacionais para proporcionar a resolução enzimática do aduto **1a** foram utilizadas com esse grupo de moléculas e, infelizmente não foi observada qualquer reação, mesmo aumentando-se o tempo reacional. Isso indica uma limitação adicional no uso de Cal B, uma vez que observamos que, além da presença do grupo éster, os adutos preparados a partir de enonas cíclicas e aldeídos aromáticos também não são susceptíveis a reações com a enzima mencionada.

Não satisfeitos com os resultados, decidimos investigar a resolução cinética dos acetatos de MBH. Essa intenção foi reforçada pelos resultados relatados recentemente por Juma e colaboradores⁵³ na resolução cinética de acetatos de MBH contendo nitrilas. Para iniciar este estudo, o acetato de 2-ciano-1-fenilalila (**30a**) foi preparado de acordo com o procedimento descrito pelos autores. Sua resolução cinética foi então reproduzida, sob as mesmas condições, com excesso enantiomérico e valores de conversão muito próximos aos relatados, como pode ser observado pela análise cromatográfica exibida na Figura 22 (Esquema 41 e Tabela 5)



Esquema 41: Resolução cinética de 30a com Cal B utilizando solução tampão.

Tabela 5: Comparação dos valores de conversão e excesso enantiomérico obtidos na resolução cinética de 30a neste trabalho e no trabalho de Juma e colaboradores.⁵³

	c^b (%)	ee_S (%)	ee_P (%)	E^b
Juma ⁵³	29	37	93	40
Neste trabalho ^a	17	19	94	39

^a Reação realizada com 7 mg de **30a**, 7 mg de Cal B, 200 rpm, tampão fosfato pH 7,0 (1 mL).

^b Conversão e excesso enantiomérico foram calculados como:

$c = ee_S / (ee_S + ee_P)$ e $E = \{\ln[1 - c(1 + ee_P)]\} / \{\ln[1 - c(1 - ee_P)]\}$, onde ee_S e ee_P são o acetato resolvido e o álcool, respectivamente.

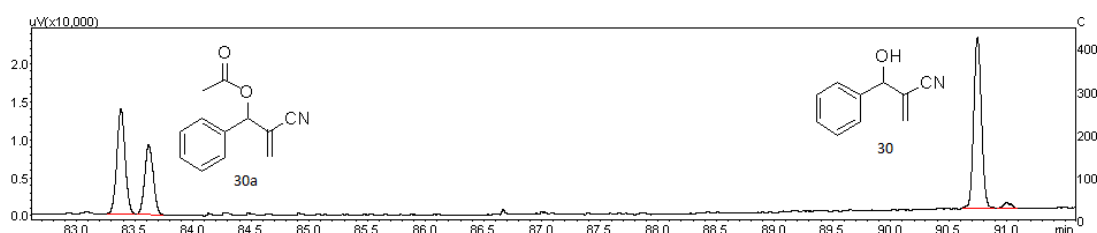


Figura 22: Cromatograma obtido na resolução cinética do composto 30a.

Este resultado levou-nos a testar os acetatos dos adutos de MBH contendo ésteres na estrutura na reação de hidrólise catalisada pela Cal B. De acordo com os dados obtidos, o 3-acetoxi-2-metilenobutanoato de etila (**1b**) foi o único substrato hidrolisado pela enzima. Essa reação ocorreu com 50% de conversão e excelentes valores de ee (> 99%)

e E (> 1000) em apenas 24 horas, conforme evidenciado no Esquema 42 e Figura 23. Vale ressaltar que no trabalho de Tsuboi,⁴⁷ que utilizou lipase AK, a respectiva hidrólise de **1b** levou 13 dias, o que significa que em nosso trabalho o tempo de reação foi significativamente reduzido.

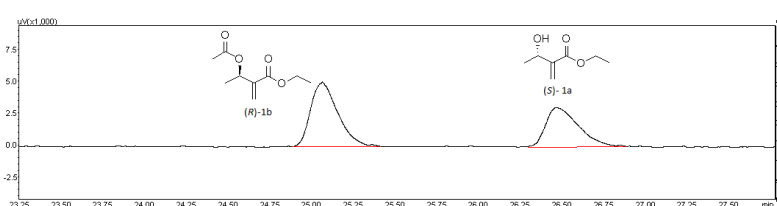
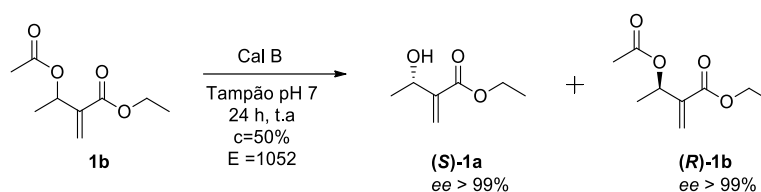


Figura 23: Cromatograma da hidrólise enzimática de **1b com Cal B após 24 horas de reação**

Enquanto os resultados de acetilação enzimática mostraram que a enzima interage com o enantiômero *R* do aduto **1a**, acetilando-o para produzir (*R*)-**1b** e deixando o isômero *S* intacto, parece ocorrer interação enzimática com o enantiômero *S* do acetato **1b**, hidrolisando-o para produzir o respectivo álcool (*S*)-**1a**. Ou seja, independentemente de realizar a resolução cinética partindo do álcool ou acetato racêmico, os produtos obtidos são os mesmos. Estas observações sugerem que o Cal B parece agir por mecanismos diferentes nas situações mencionadas e contraria a regra de Kazlauskas.⁸¹

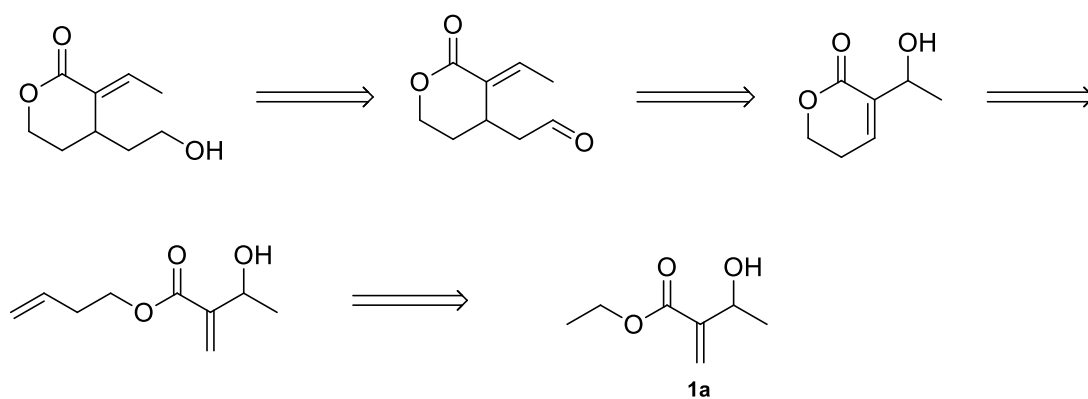
Para ampliar o escopo deste resultado, o substrato **1b** também foi submetido ao protocolo de resolução cinética dinâmica recentemente descrito por Xia e colaboradores⁵⁴ para propiciar a hidrólise dos adutos acetilados de MBH. Esses autores observaram a influência do uso de uma base e, após uma triagem orientada pelo pKa, combinaram a trietilamina como o melhor co-catalisador básico para proporcionar essa transformação. Entre os adutos de MBH, aqueles contendo nitrila foram os mais explorados. Apenas um exemplo de acetatos de adutos de MBH contendo ésteres foi relatado, preparado a partir de 4-nitrobenzaldeído e metilacrilato. Apesar de nossas tentativas, nenhuma resolução cinética dinâmica foi observada para a hidrólise de **1b**.

Embora as tentativas de transesterificação e hidrólise enzimática tenham ocorrido para apenas um dos substratos utilizados, este resultado é muito significativo, uma vez

que o uso de outras lipases tem apresentado tempos de reação superiores. Cabe salientar que há apenas um relato do uso da Cal B na resolução enzimática de AMBH, feito por Vasconcellos e colaboradores,⁵⁰ que trata da hidrólise de acetatos de adutos de MBH cujo tempo necessário para a conversão dos compostos foi de 48 h.

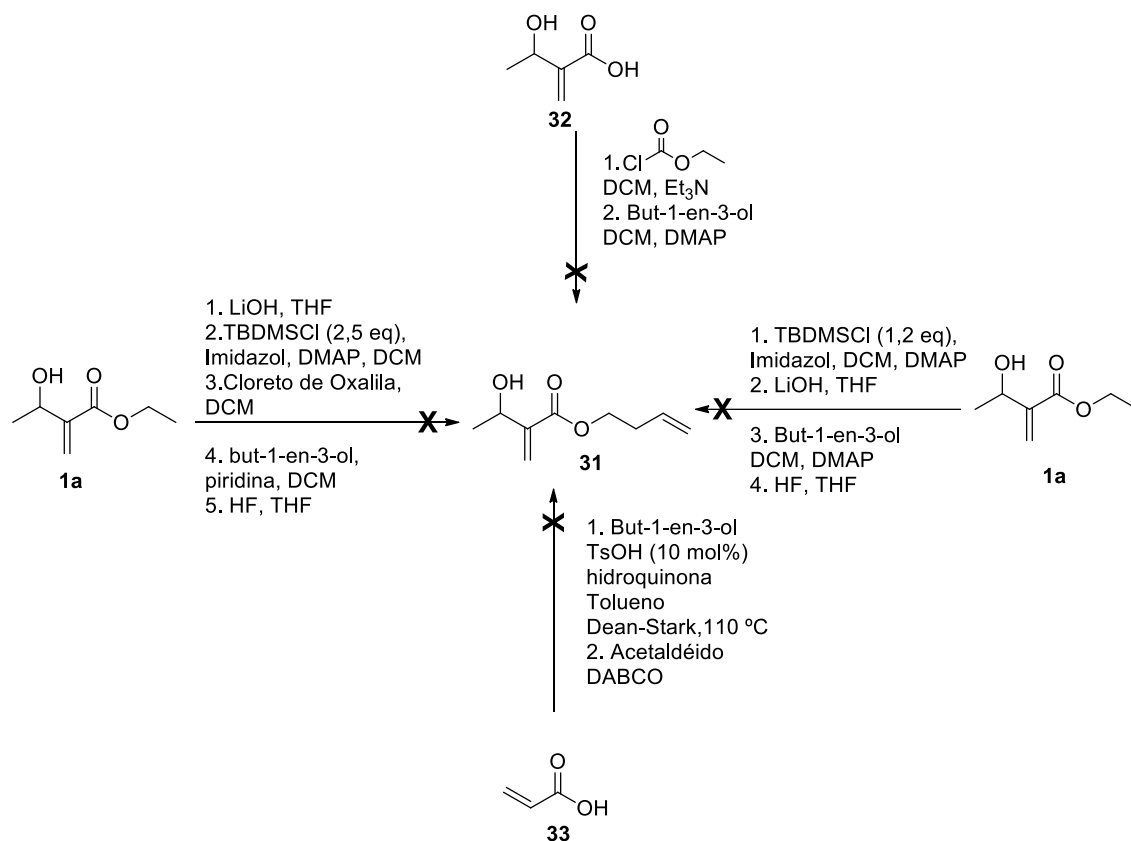
4.4 Aplicação dos adutos de Morita-Baylis-Hillman na síntese do floribundano B

Inicialmente visamos a síntese do floribundano B a partir do aduto de MBH (**1a**), como mostra a análise retrossintética no Esquema 43:



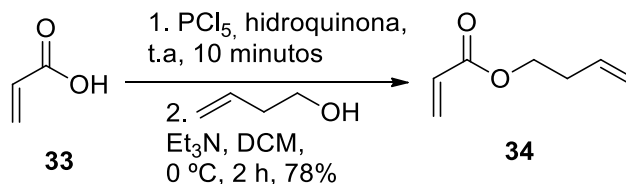
Esquema 43: Análise retrossintética do Floribundano B

Embora algumas metodologias tenham sido realizadas no intuito de sintetizar o intermediário do floribundano B a partir do aduto de MBH (**1a**), usando estratégias de hidrólise, proteção/desproteção e esterificação com but-1-en-3-ol, essas estratégias não foram bem-sucedidas. Além disso, ao notar que a tentativa de partir do aduto de MBH não foi exitosa, tentamos também realizar a esterificação do ácido acrílico com but-1-en-3-ol com posterior formação do aduto de MBH, porém sem sucesso. Essas tentativas estão sumarizadas no Esquema 44.



Esquema 44: Tentativas de obtenção de um intermediário do floribundano B.

Diante dos insucessos obtidos e da dificuldade em alcançar a esterificação do aduto de MBH, outra rota de síntese foi planejada visando à obtenção do acrilato de butenila **34** para, a partir dele, alcançar os intermediários necessários à síntese do floribundano B. O tratamento do ácido acrílico com PCl_5 , forneceu o cloreto de acrilóila e a reação posterior com but-1-en-3-ol logrou a formação do referido acrilato, como pode ser visto no Esquema 45.



Esquema 45: Formação de um intermediário do floribundano B

O tratamento do ácido acrílico com PCl_5 , segundo metodologia de Mahajan⁸² levou à formação do cloreto de acrilóila, como confirmado por espectro de RMN ¹H

(Figura 24), que mostra apenas os três hidrogênios entre 6,1 e 6,7 ppm na forma de 3 duplos dupletos (região característica de ligações duplas) e por técnica de infravermelho (Figura 25), que fornece uma banda característica de ligação C-Cl em 646 cm^{-1} e não possui banda larga, característica do estiramento da ligação O-H do grupo ácido carboxílico na região de $3400\text{-}2400\text{ cm}^{-1}$.

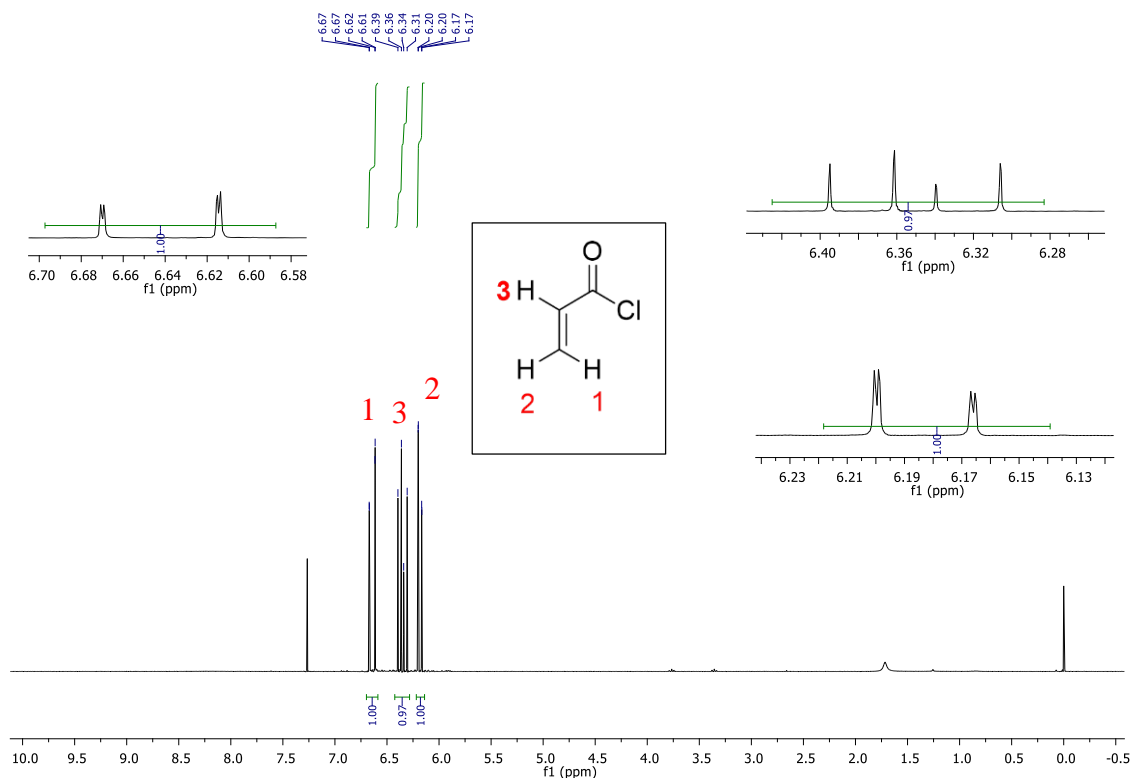


Figura 24: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)- cloreto de acrilóila

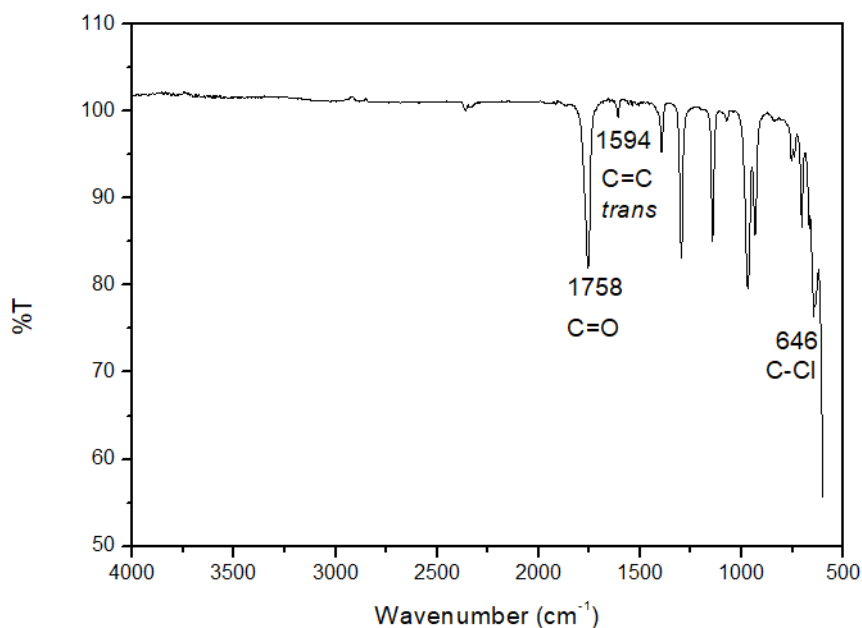


Figura 25: Espectro de Infravermelho (ATR)-cloreto de acrilóila

O tratamento subsequente com but-3-en-1-ol, de acordo com a metodologia de Annibale⁸³ forneceu o acrilato de butenila (**34**) com rendimento de 78%, superior ao obtido pelos autores, possivelmente devido a maior escala de reação. A estrutura está evidenciada nos espectros de RMN ¹H e ¹³C abaixo (Figuras 26 e 27).

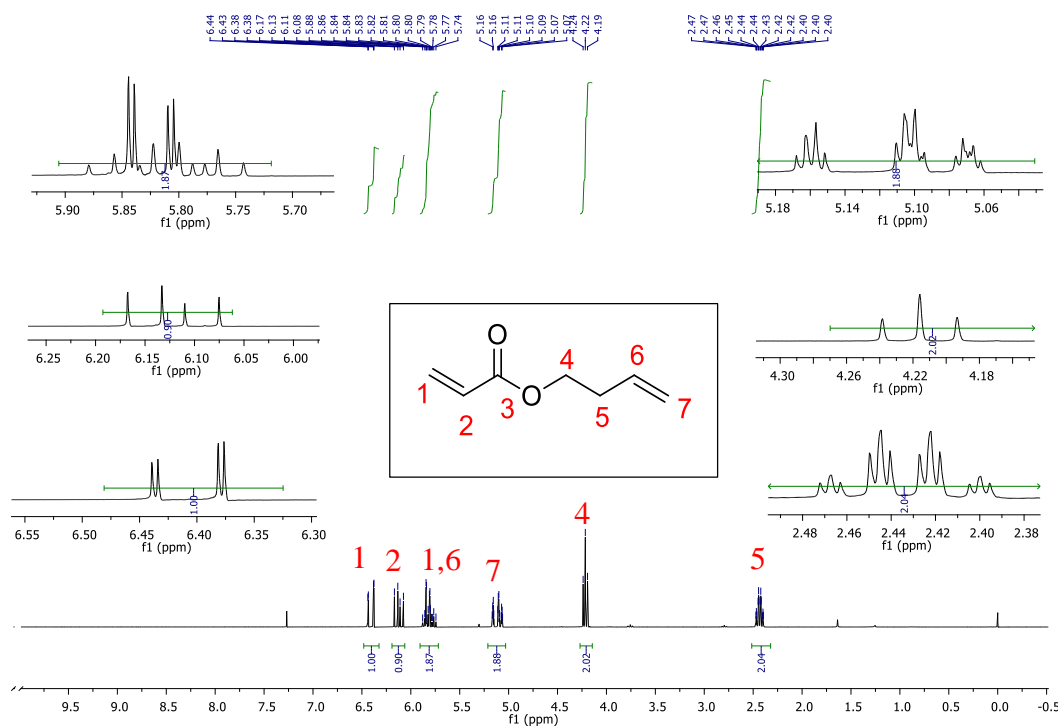


Figura 26: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)-34

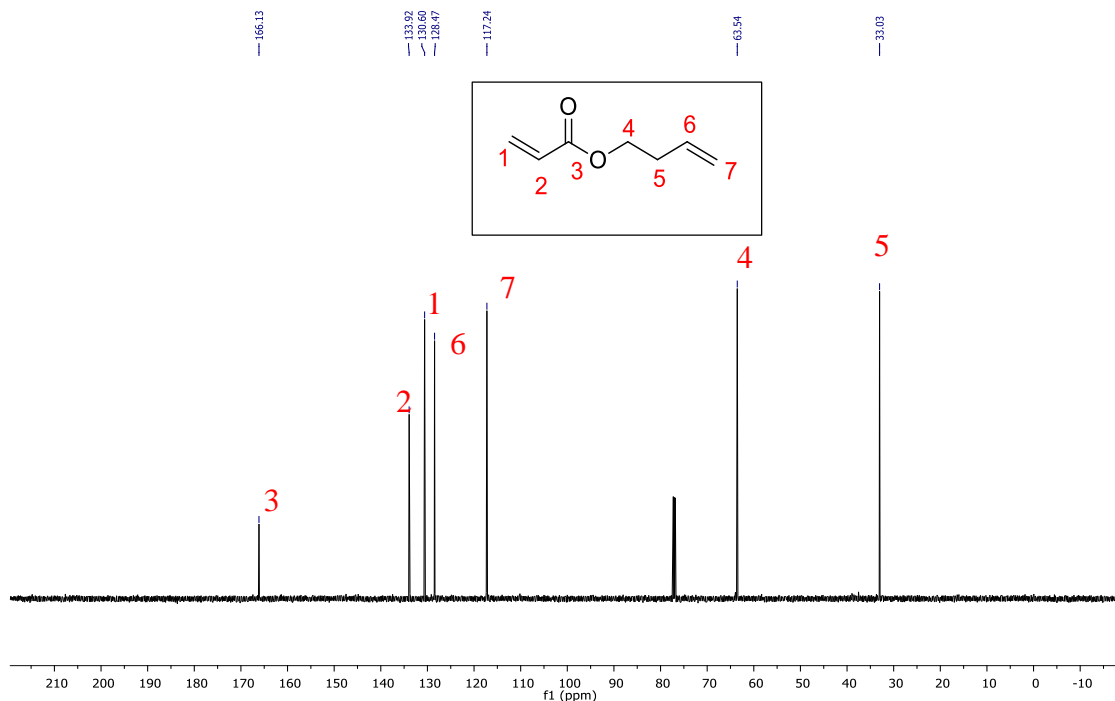
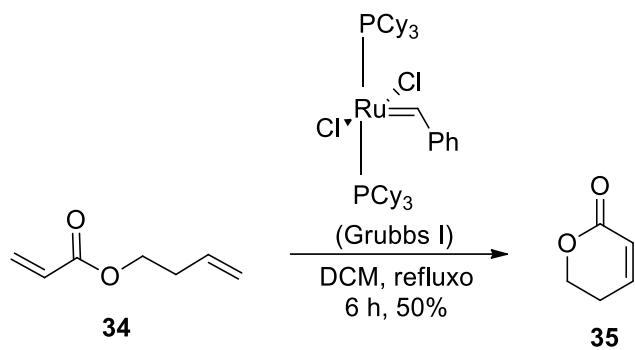


Figura 27: Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3)-34

No espectro de RMN ^1H da Figura 26, podemos notar um quarteto de triplete na região de 2,40-2,48 ppm referente aos hidrogênios do C5 que acoplam com os hidrogênios H4 e H6 vizinhos, bem como o triplete em 4,22 referente aos hidrogênios do C4. Os demais sinais estão na região entre 5,0 e 6,4 ppm, característicos de ligações duplas, condizendo com os 6 hidrogênios olefínicos presentes na molécula. O espectro de RMN ^{13}C da Figura 27 permite identificar 7 sinais de carbonos, inclusive aquele típico de carbonila de éster conjugado, em 166,1 ppm.

Após a obtenção do acrilato, procedemos com a metodologia usual para a formação do aduto de MBH, porém 15 dias após, notamos que nenhuma reação havia acontecido. Como alternativa, foi realizada a reação de metátese para a formação da lactona **35**, seguindo metodologia de D'Annibale⁸³ (Esquema 46), a qual foi obtida com 50% de rendimento, inferior ao obtido pelos autores, que foi de 65%. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C podem ser visualizados nas Figuras 28 e 29.



Esquema 46: Reação de metátese, segundo procedimento de D' Annibale.⁸³

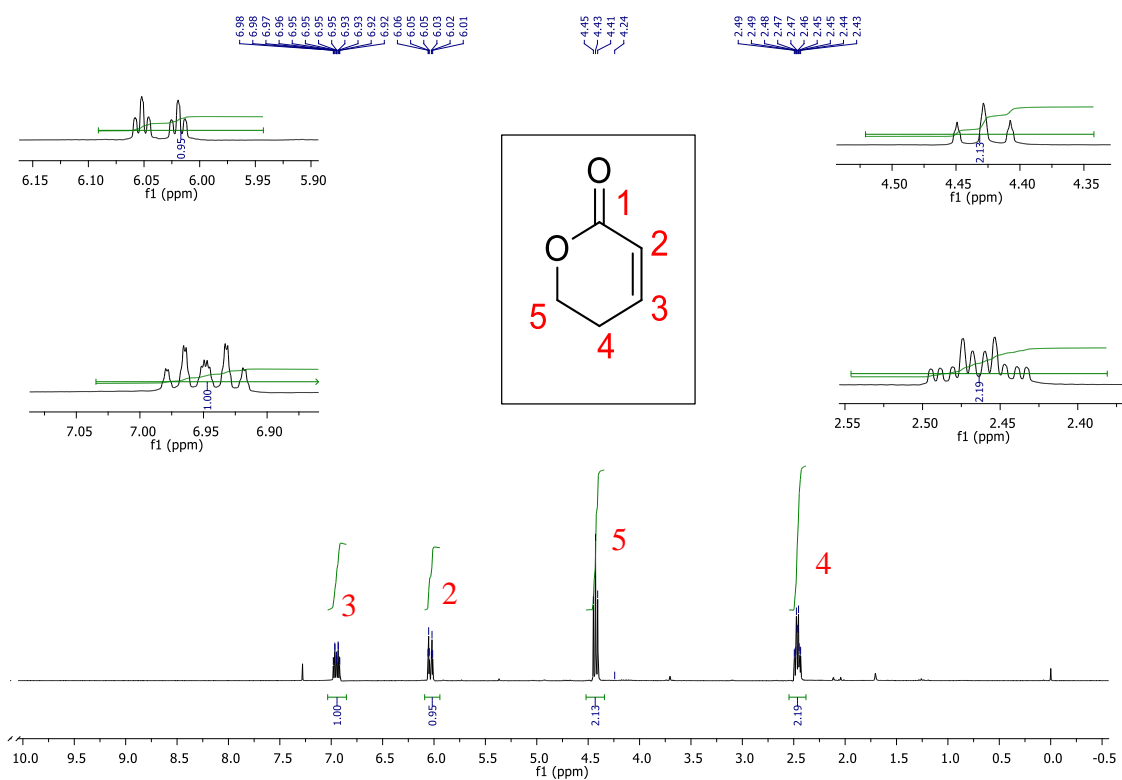


Figura 28: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)-35

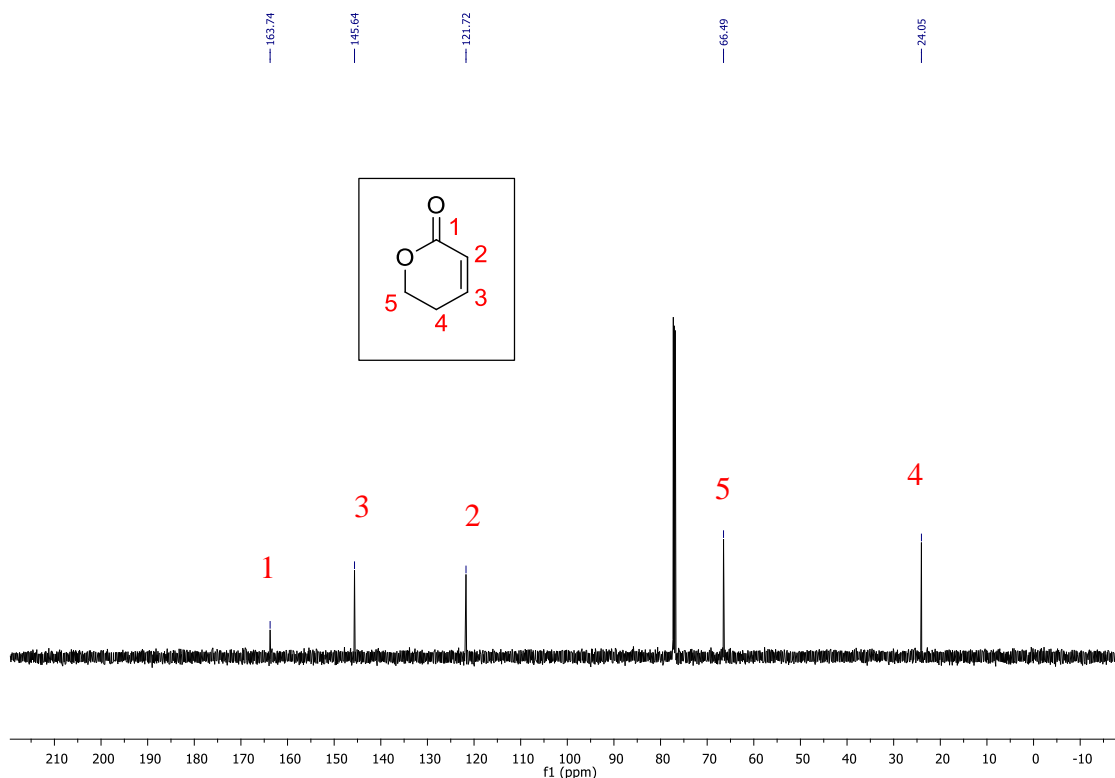
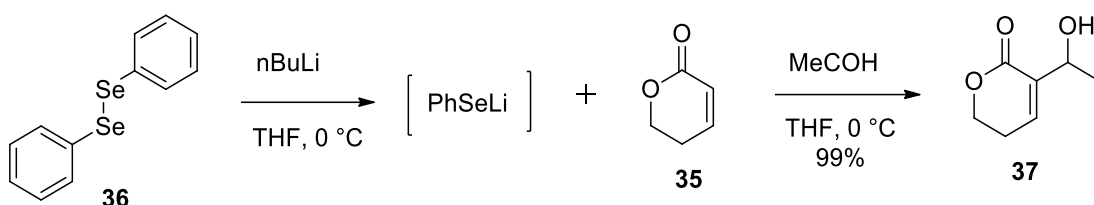


Figura 29: Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3)-35

No espectro de RMN ^1H da Figura 28, notamos 2 sinais de hidrogênios olefínicos com integração para 1 hidrogênio, cada, referentes aos hidrogênios H2 e H3, um tripleto na região de 4,4 ppm indicativo de hidrogênio carbinólico (H5) e um multipletto entre 2,43 e 2,49 ppm correspondente ao H4. No espectro de RMN ^{13}C da Figura 29, é possível notar a presença de 5 picos de carbonos, incluindo o carbono da carbonila em 163 ppm.

Neste momento da síntese, foi percebido que financeiramente compensava-se comprar a lactona **35**, uma vez que esta é comercialmente disponível (1g = R\$ 559,00) do que realizar a reação de metátese de olefinas, cujo catalisador de Grubbs é mais dispendioso (1g = R\$ 1171,00). Maiores custos estariam então envolvidos na síntese de quantidades razoáveis da referida lactona.

O desafio da etapa seguinte consistiu na obtenção da hidroxilactona (**37**), uma vez que na literatura constam relatos de que a utilização de DABCO não favorece a reação. Inspirados nos trabalhos de Deck e Jauch, submetemos a reação de formação do aduto com a utilização de fenilseleneleto de lítio,^{84,85} de acordo com o Esquema 47.



Esquema 47: Obtenção da hidroxilactona usando difenilseleneleto de lítio

A reação foi obtida em excelente rendimento (>99%) superior ao obtido por Deck⁸⁵ (71%) provavelmente devido às adaptações realizadas na metodologia, pois o autor utiliza temperatura de $-78\text{ }^\circ\text{C}$, enquanto nós a realizamos na temperatura entre 0 e $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Os sinais mais evidentes da formação do aduto são o duplete na região de $1,5\text{ ppm}$ com integração para 3 hidrogênios (H7) referente à metila e o multiplete na região de $4,6\text{ ppm}$ referente ao hidrogênio carbinólico H6, como podemos observar na Figura 30. O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 31) evidencia 7 sinais de carbono, condizentes com aqueles presentes na molécula, sendo possível distinguir os dois carbonos C6 e C7 que foram adicionados.

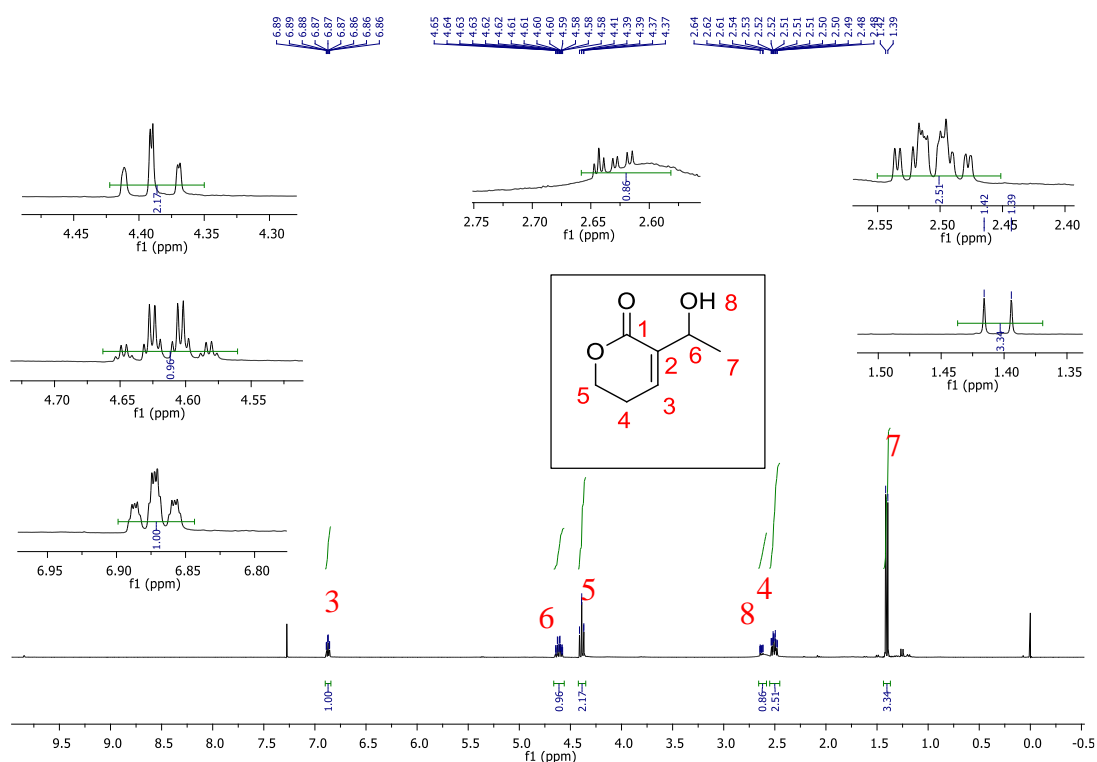


Figura 30: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)-37

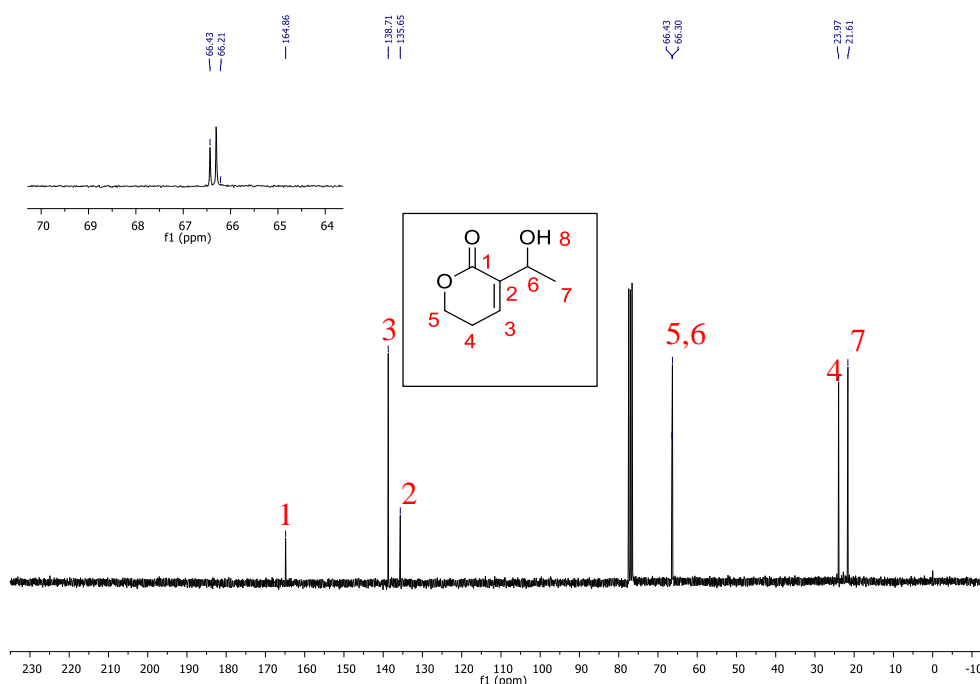
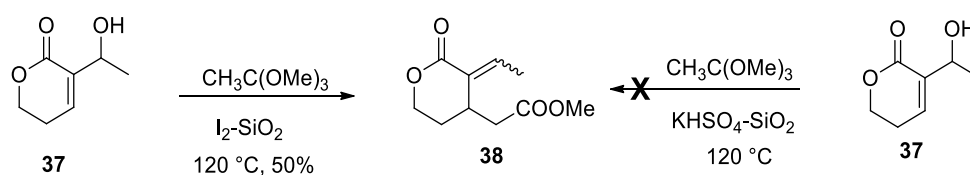


Figura 31: Espectro de RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃)-37

Com o aduto em mãos, foi realizada a reação de Hurd-Claisen, porém sem sucesso. Essa reação utiliza o etil vinil éter como agente de vinilação e acetato de mercúrio como catalisador. Embora realizada como um procedimento usual em nosso grupo de pesquisa,⁶³ o produto de rearranjo não foi obtido como se esperava, ao invés disso, uma mistura de produtos acetais fora obtido por análise em CG-MS.

Foram testados também dois catalisadores fundamentados na reação de Johnson-Claisen (Esquema 48),^{86,87} porém a utilização de KHSO₄ não forneceu resultado favorável, o que possivelmente pode estar associado à troca do átomo de sódio pelo átomo de potássio. Diferentemente, a utilização de I₂-SiO₂ forneceu alta conversão, pois pode-se observar no espectro da mistura reacional (Figura 32), na região de ligações duplas, os dois sinais referentes aos hidrogênios de ambos os isômeros, com razão *E:Z* igual a 1:1 e pouca quantidade (10%) do sinal em (6,90-6,84 ppm) indicativo do hidrogênio do aduto de partida.



Esquema 48: Reação de Johnson Claisen usando os dois catalisadores de acordo com a literatura^{86,87}

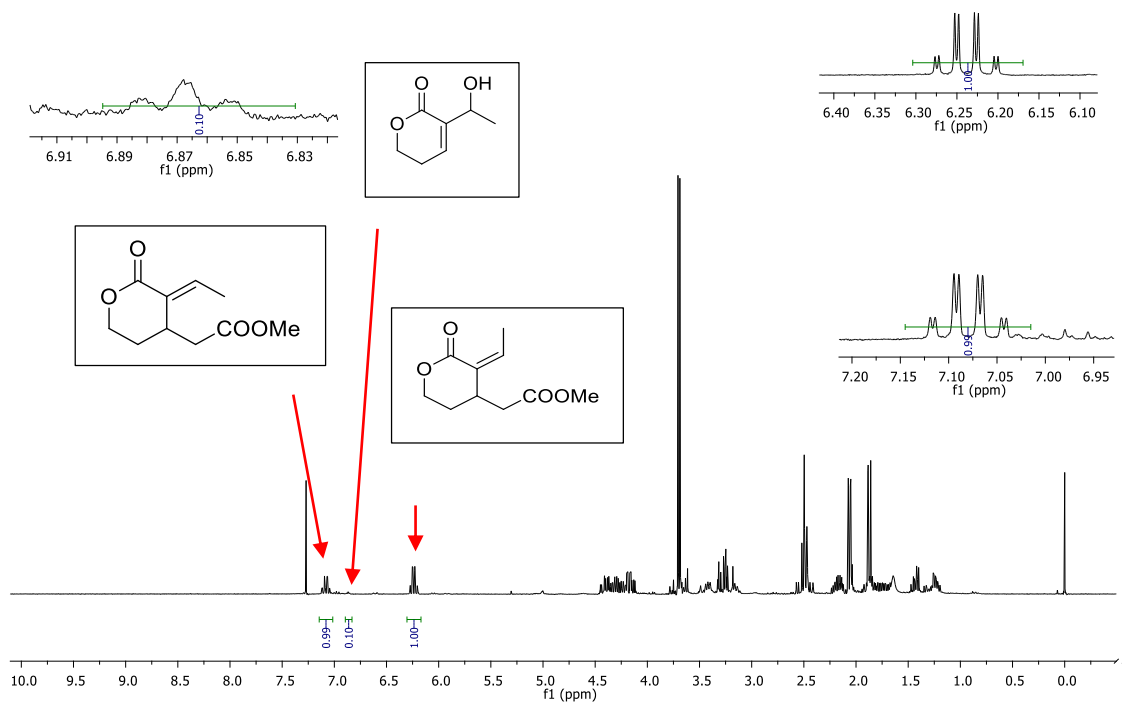
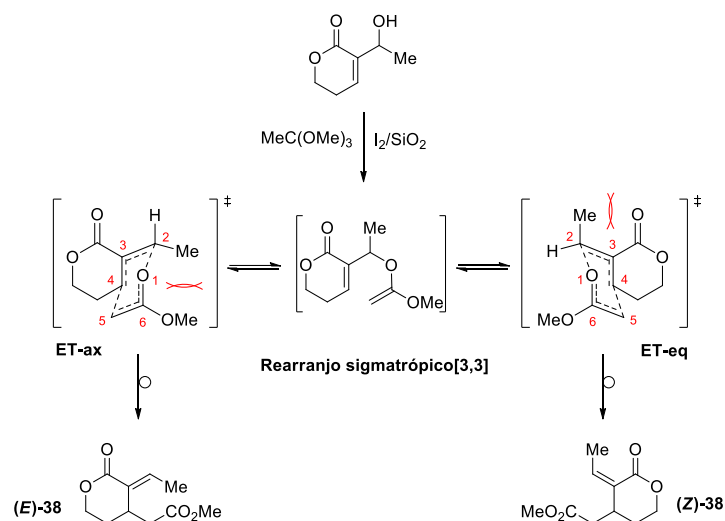


Figura 32: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – mistura reacional da formação de 38

A baixa estereosseletividade observada na reação de Johnson-Claisen pode ser explicada com base no modelo de Estado de Transição (ET) de Basavaiah⁸⁸ (Esquema 49). Assumindo um equilíbrio químico envolvendo a conformação cadeira como estado de transição, TS-ax *versus* TS-eq, pode-se supor a competição entre o impedimento estéreo 1,3-diaxial entre Me e o substituinte MeO no ET-ax e a tensão 1,3-alfíca entre Me e a porção carbonila que se desenvolve no ET-eq. A razão *E/Z* experimental sugere um forte equilíbrio entre estes efeitos desestabilizadores, não favorecendo um ET em detrimento do outro.



Esquema 49: Modelo de Estado de Transição que explica a baixa estereosseletividade na reação de Johnson-Claisen.⁸⁸

A purificação por coluna cromatográfica forneceu os isômeros puros *E*-38 e *Z*-38 com rendimento total de 50%. Pode-se observar em ambos os espectros de RMN de ^1H (Figuras 33 e 35) a presença do simpleto em 3,71 ppm sugestivo da metila do grupo éster. Nota-se ainda a diferença nos deslocamentos dos sinais dos hidrogênios *cis-trans*, que ocorrem em 6,2 e 7,1 ppm, respectivamente. Já os espectros de RMN de ^{13}C (Figuras 34 e 36) não fornecem diferenças pontuais, mas confirmam a presença de 10 átomos de carbono, de acordo com as estruturas das moléculas.

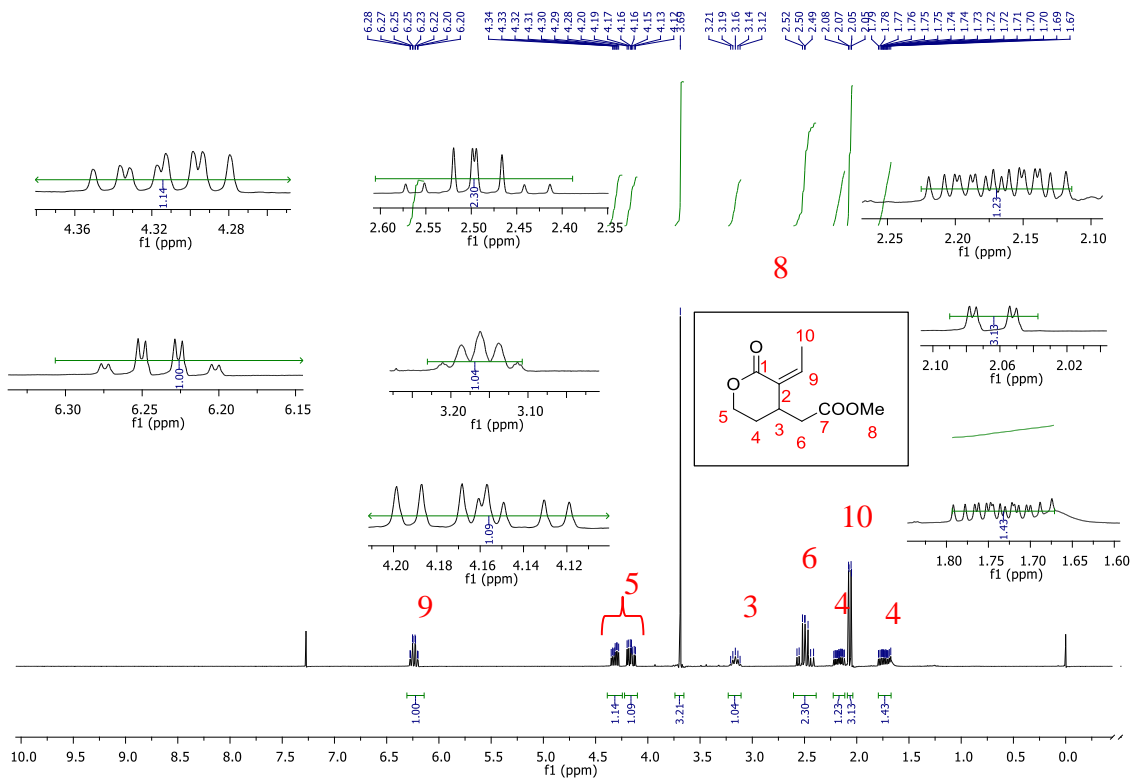


Figura 33: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)- Z-38

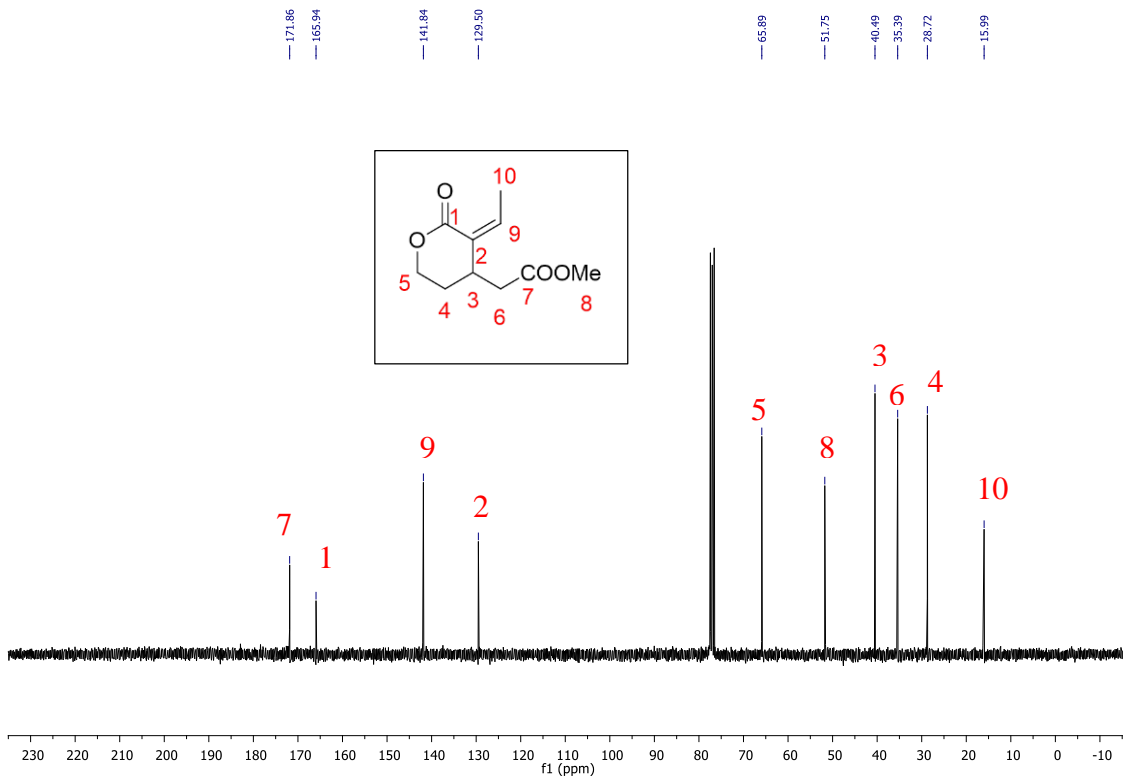
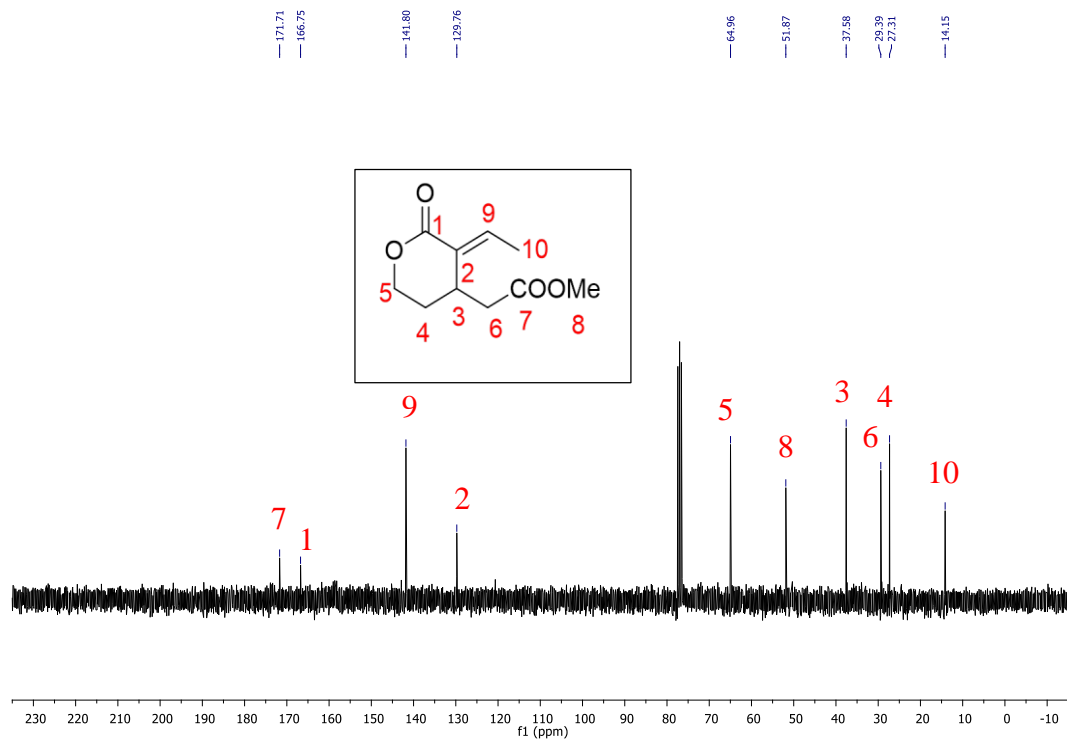
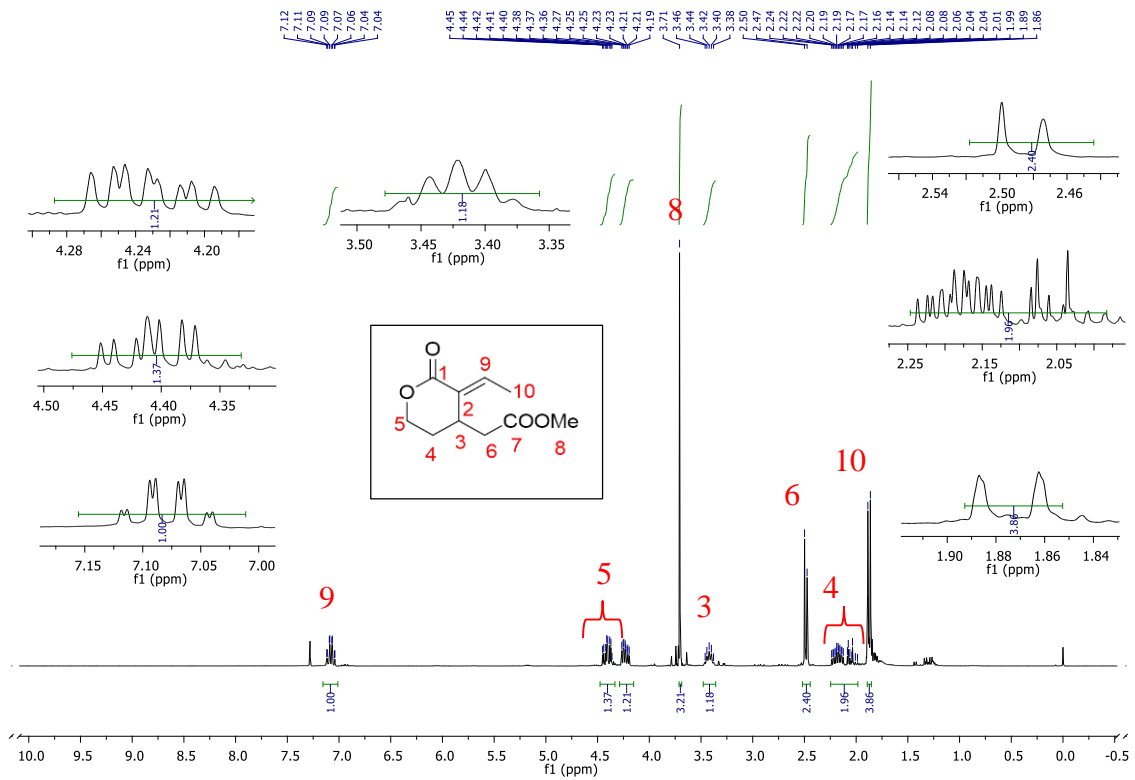
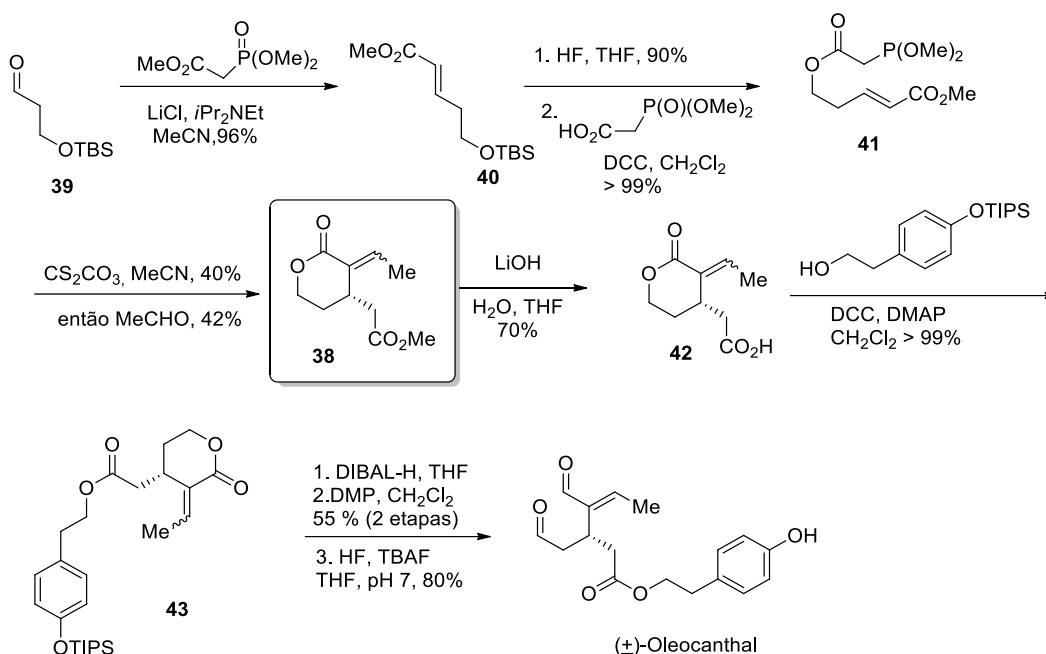


Figura 34: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)- Z-38



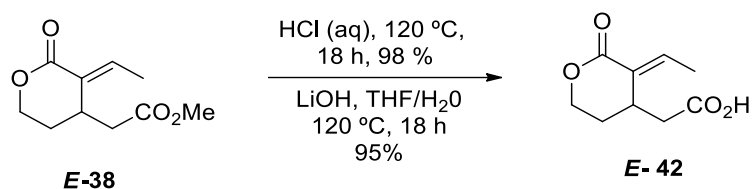
Interessante notar que o éster da lactona na conformação *E* é um precursor na síntese formal do (\pm)-oleocantal⁸⁹ (Esquema 50). Os autores obtiveram a mistura isomérica numa razão *E:Z* de 1,6:1 com 42% de rendimento, enquanto neste trabalho obtivemos razão *E:Z* de 1:1 com rendimento de 50%.



Esquema 50: Síntese do Oleocantal, publicada por English and Williams, com produção de duas moléculas análogas ao floribundano B.⁸⁹

Ao considerarmos que a lactona **35** é comercialmente disponível, a obtenção do análogo do floribundano B na forma de éster foi obtida em apenas duas etapas reacionais neste trabalho, com 75% de rendimento total, mostrando a importância das reações de Morita-Baylis-Hillman e do rearranjo Johnson-Claisen, capazes de transformar compostos relativamente simples em estruturas complexas e polifuncionalizadas em bons rendimentos.

Com a obtenção dos isômeros na forma enriquecida, o desafio seguinte foi reduzir o grupo éster do isômero *E*, sem que houvesse a ruptura da lactona. Estratégias utilizando NaBH_4 e DIBAL-H ⁹⁰ foram realizadas sem êxito. Logo, pensamos em hidrolisar o éster ao ácido carboxílico por meio de catálise básica, a princípio usando LiOH sem aquecimento,⁸⁹ que ocorreu sem sucesso e, finalmente com HCl ⁹¹ ou LiOH sob aquecimento. Ambas as reações forneceram o ácido desejado em excelentes rendimentos (98% e 95%, respectivamente), como mostra o Esquema 51.



Esquema 51: Hidrólise do composto E-38

O espectro de RMN ^1H da mistura reacional (Figura 37) não evidencia o sinal do hidrogênio da metila do éster em 3,71 ppm, apontando para uma hidrólise completa.

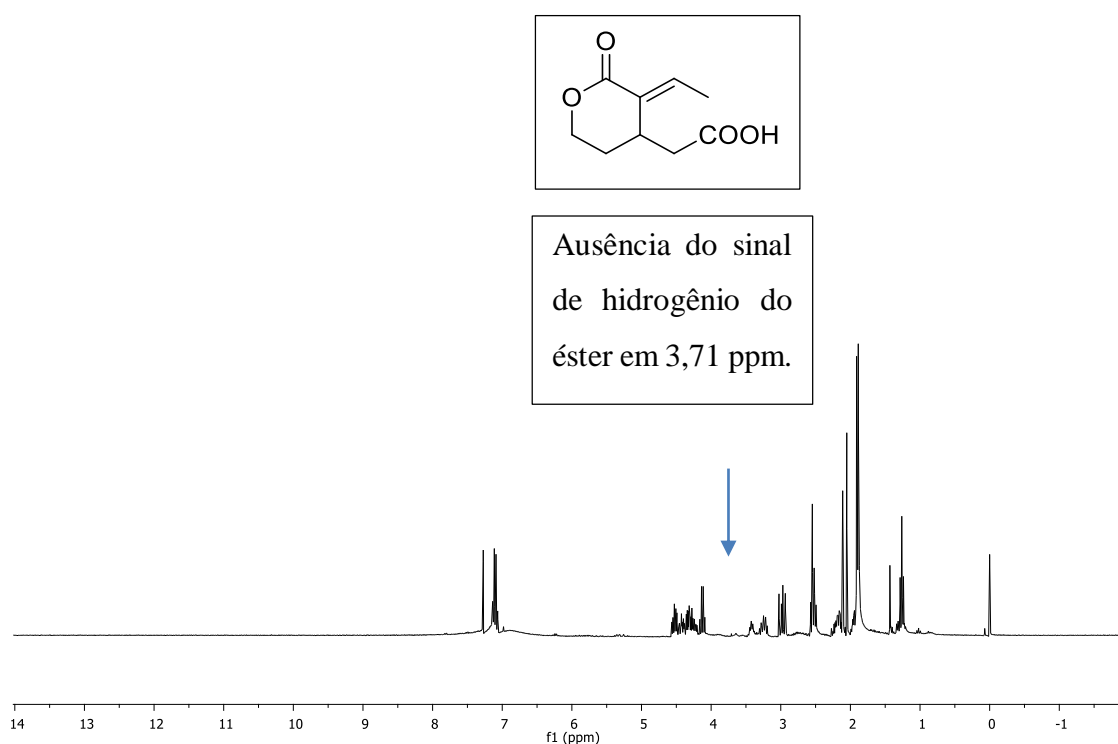


Figura 37: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) - mistura reacional da formação do ácido, precursor do floribundano B

Uma pequena fração do bruto reacional foi separada para purificação a fim de isolar o ácido e obter o espectro da molécula, porém somente cerca de 5% da massa foi isolada, devido a perdas na coluna cromatográfica. Lactonas por si só são compostos difíceis de serem isolados e, a presença do grupo ácido dificultou ainda mais o processo de purificação, pois ficou extremamente retido na mesma, ainda que alta porcentagem de acetato de etila em hexano tenha sido utilizada como fase móvel. Metanol também foi usado como eluente, porém parece ter havido uma reação/decomposição durante o período em que a mistura ficou aderida à coluna. A massa obtida foi suficiente para

termos certeza da formação do produto desejado. De acordo com a literatura, as reações de hidrólise de éster, com a qual nos baseamos tiveram rendimentos de 70 a 99%.^{89, 91,92}

Pode-se notar a ausência do sinal indicativo do hidrogênio do éster no espectro de RMN¹H em 3,71 ppm (Figura 38) e a diminuição de um átomo de carbono na estrutura por meio do espectro de RMN¹³C (Figura 39).

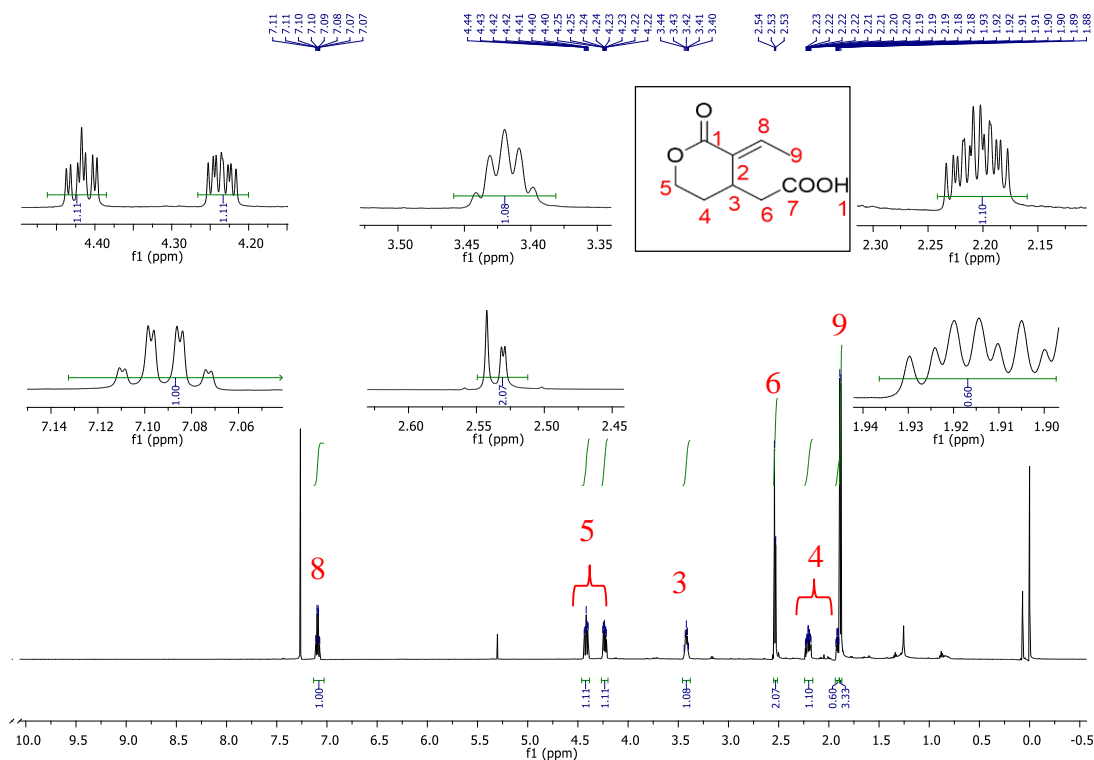


Figura 38: Espectro de RMN¹H (600 MHz, CDCl₃) – E-42

No espectro de RMN¹H da Figura 38 pode-se notar o duplete com integração para 3 hidrogênios em 1,89 ppm alusivo aos hidrogênios H9 da metila, os sinais de H3, H4 e H5 que são os hidrogênios da lactona, bem como o multiplete relacionado ao H6 e o quarteto de duplete em 7,09 ppm confirmando a obtenção da molécula na conformação *E* (H8). O espectro de RMN¹³C da Figura 39 corrobora com os dados, apresentando 9 sinais de átomos de carbono, incluindo dois sinais de carbonila, um em 175,9 ppm, do grupo ácido carboxílico e outro em 166,8 ppm, da lactona.

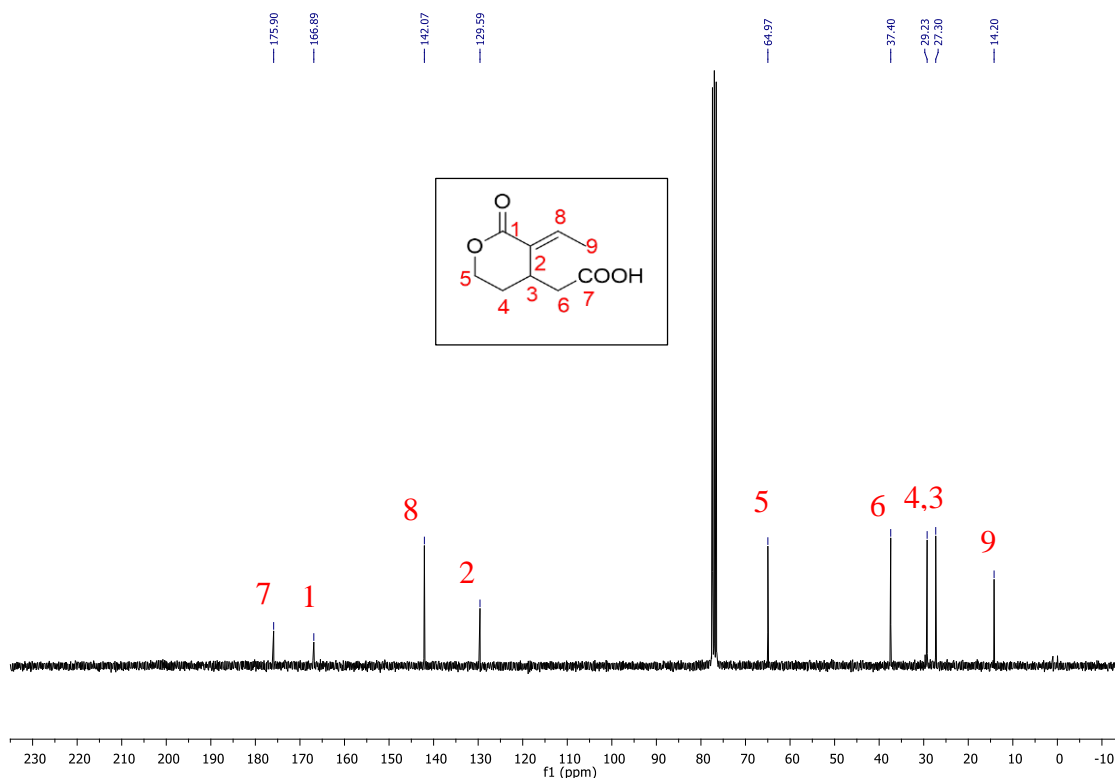
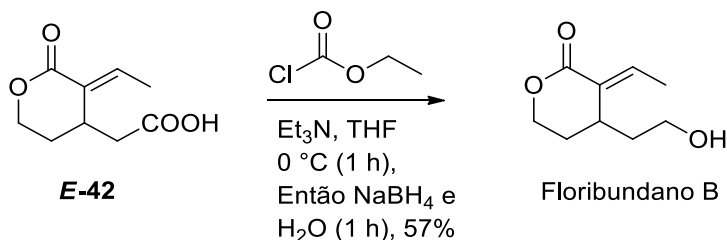


Figura 39: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)- E-42

A produção dessa molécula é bastante interessante do ponto de vista sintético porque é um produto natural, isolado na purificação do ácido elenólico obtido na fração aquosa da prensa de azeitonas maduras.⁹³

Devido às dificuldades no isolamento da molécula, a reação de redução do ácido foi realizada na forma impura, evitando assim a perda de massa durante o processo. Logo, a etapa seguinte consistiu em transformar o grupo ácido num grupo mais susceptível a redução. Para tanto, foi usada a metodologia de Zoutani e colaboradores,⁹² que obtém um anidrido misto como intermediário reacional, cuja reação de redução posterior levou à formação da molécula desejada, como mostra o Esquema 52.



Esquema 52: Formação de anidrido misto e posterior redução com NaBH_4 para formação do (+)-floribundano B de acordo com metodologia de Zoutani e colaboradores.⁹²

O espectro de RMN ^1H da mistura reacional da formação do floribundano B (Figura 40) aponta para a conversão ao produto desejado devido ao surgimento dos picos na região de 3,71 ppm indicando os sinais do grupo CH_2 dos hidrogênios vizinhos ao grupo álcool.

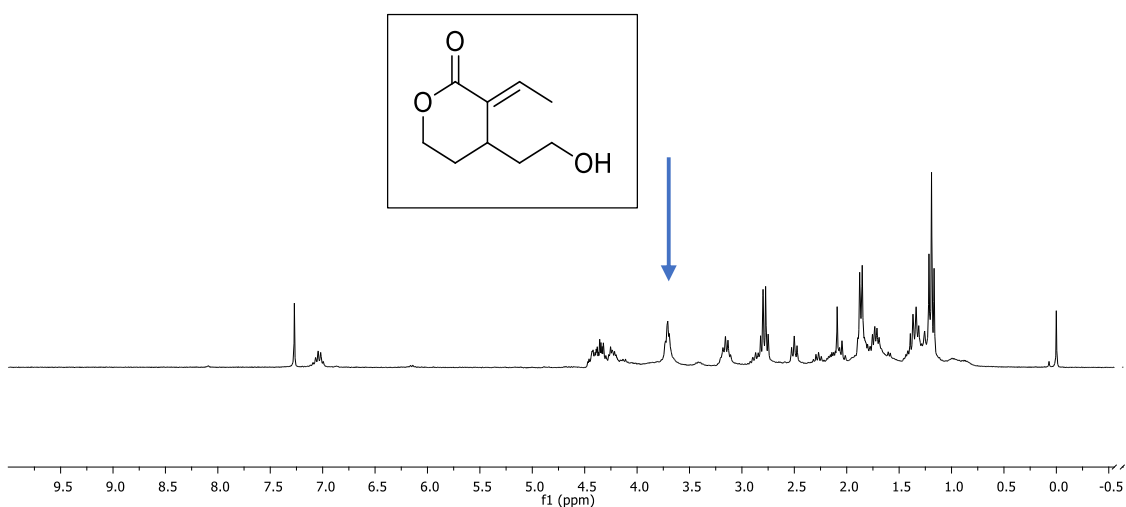


Figura 40: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) - mistura reacional de formação do (+)-floribundano B. Seta aponta sinal atribuído ao metileno carbinólico formado na reação de redução de *E*-42.

A purificação da mistura reacional confirmou o alcance da estrutura almejada por meio dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C (Figuras 41 e 42). No primeiro, além dos sinais já previstos dos hidrogênios da lactona (H3, H4, H5), nota-se a presença de um multiplete em 3,80-3,61 ppm sugestivo de H7, bem como um simpleto largo com integração para 1 hidrogênio indicativo de grupo álcool. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 42) há 9 sinais de carbonos, sendo que apenas 1 deles é indicativo de carbono de carbonila, confirmando a redução do grupo ácido na molécula de partida.

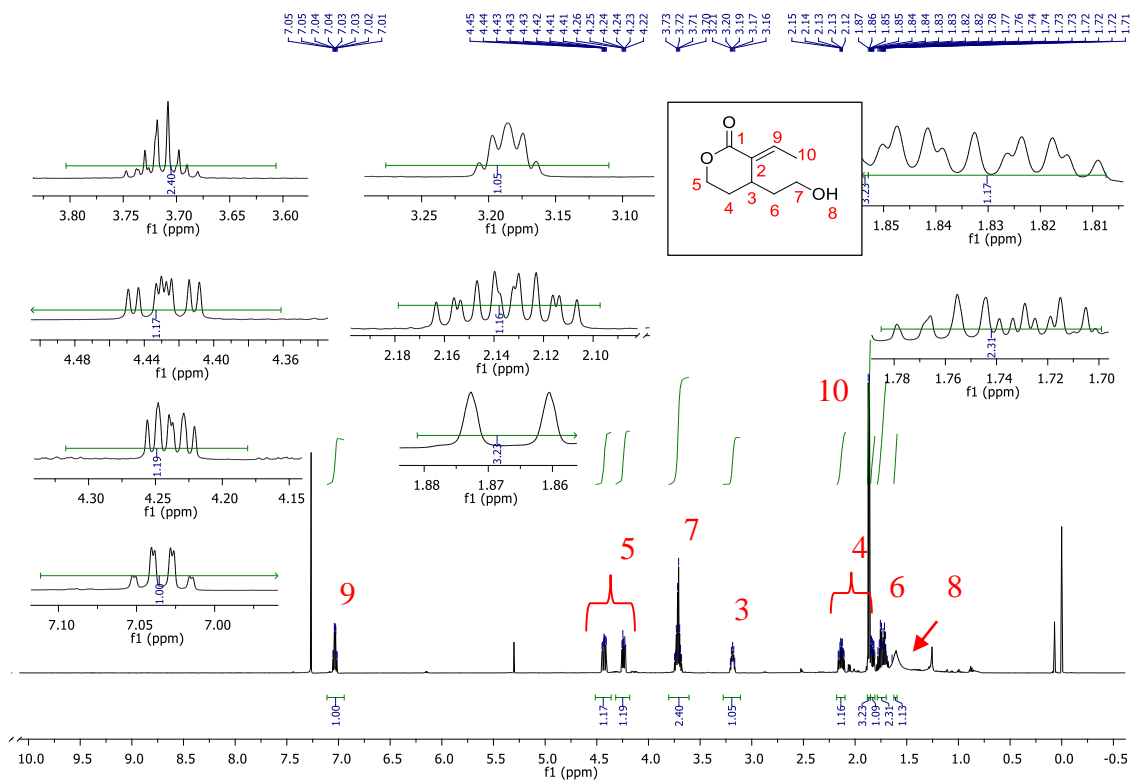


Figura 41: Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) - (+)-floribundano B

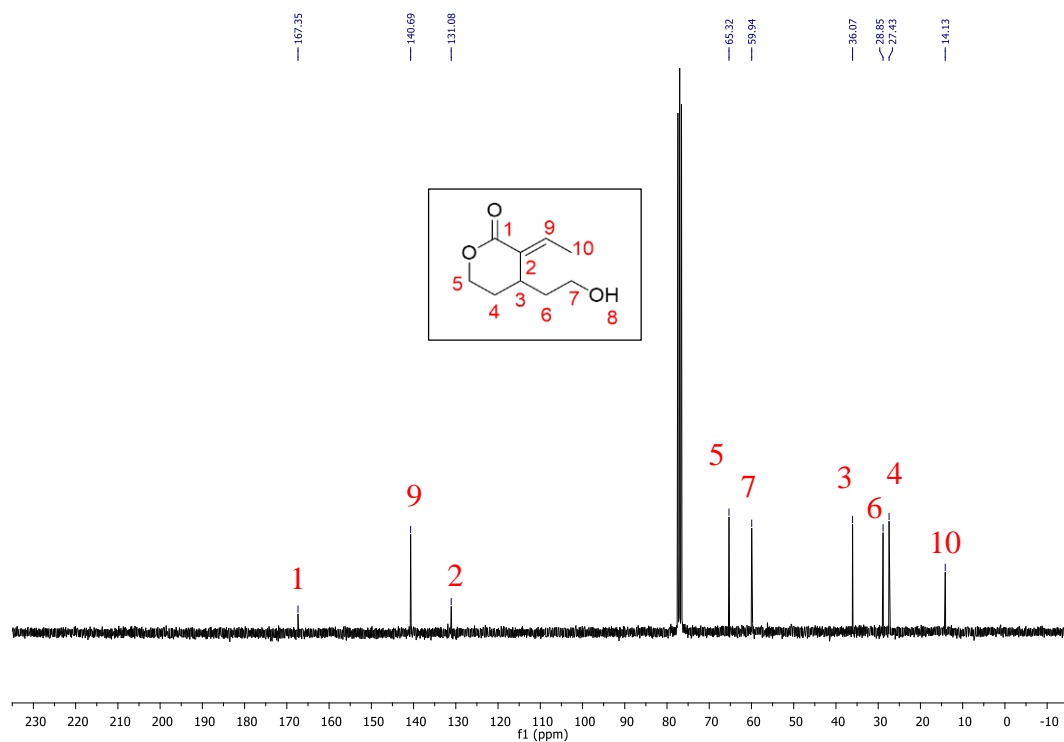


Figura 42: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - (+)-floribundano B

Os dados espectrais foram então comparados com aqueles obtidos por Mendonça e colaboradores⁶⁴ para a mesma molécula. Por meio da Tabela 6 é possível notar que os sinais de carbonos estão condizentes com aqueles já descritos e que neste trabalho foi

encontrado um sinal de hidrogênio a mais, referente ao hidrogênio da hidroxila, que não apareceu nos dados dos autores, o que confirma a obtenção do floribundano B.

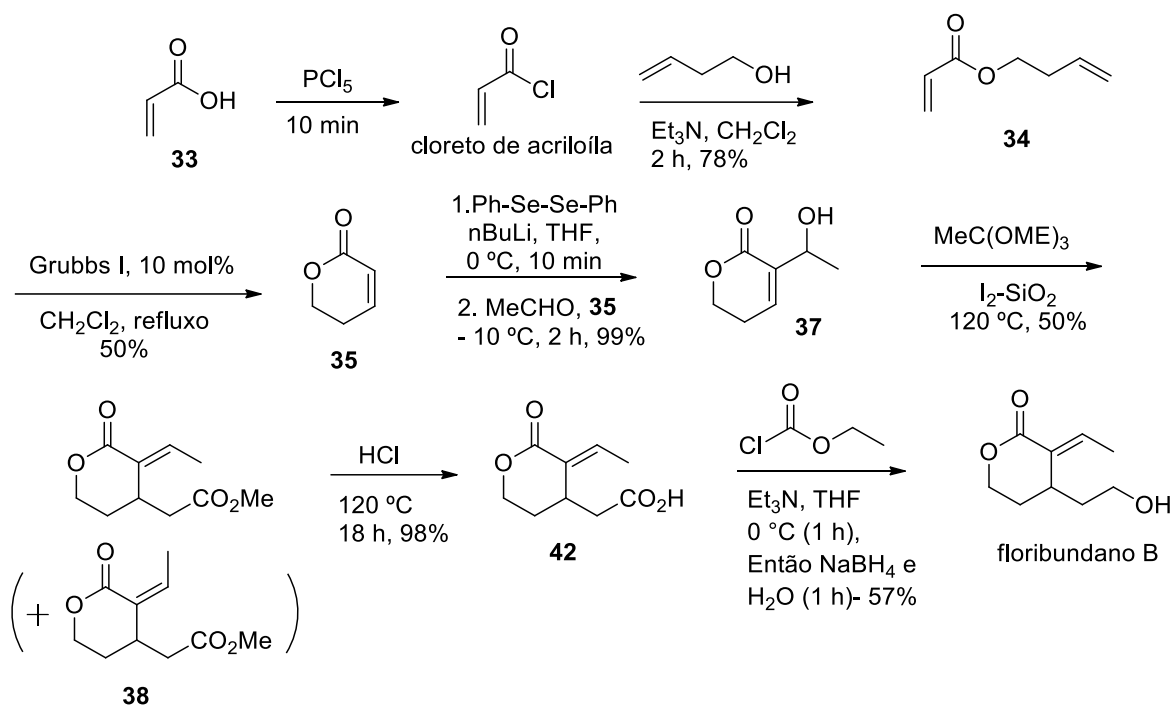
Tabela 6: Comparação dos dados espectrais do (+)-floribundano B obtidos neste trabalho e no trabalho de Mendonça.⁶⁴

^a RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃)	^a J (Hz)	^b RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃)	^b J (Hz)	^a RMN ¹³ C (150 MHz, CDCl ₃)	^b RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃)
7.02 qd	7.4, 1.2	7.03 qd	7.3, 1.2	167.38	167.35
4.42 ddd	11.3, 9.5, 3.6	4.43 ddd	11.4, 9.6, 3.5	140.67	140.69
4.23 ddd	11.3, 9.1, 4.4	4.24 ddd	11.5, 9.7, 4.5	131.16	131.08
3.71 m		3.80-3.61 m		65.35	65.32
3.18 m		3.19 quint	6.5	59.97	59.94
2.12 m		2.18-2.10 m		36.11	36.07
1.86 d	7.4	1.87 d	7.3	28.93	28.85
1.83 m		1.85-1.81 m		27.51	27.43
1.74 m		1.79-1.70 m		14.18	14.13
		1.60 s			

^aBorges, C. M. P.; Diakanawma, C.; Mendonça, D. I. M. D. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 1121.

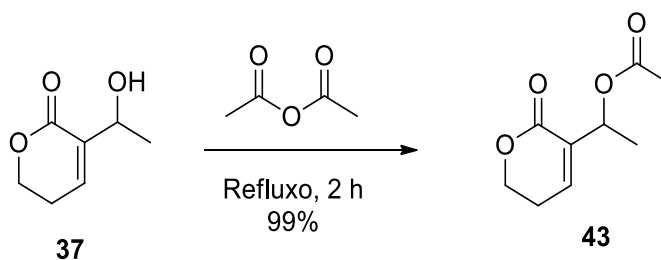
^bNeste trabalho

Vale ressaltar que além de essa ser a primeira rota de síntese do floribundano B, foi possível isolar os compostos ácido acético (*E*)- **42**, um constituinte químico do azeite de oliva e também o composto (*E*)- **38** um precursor do oleocantal, o que demonstra a eficiência e a elegância da rota, que partiu de composto simples, como mostra o Esquema 53.



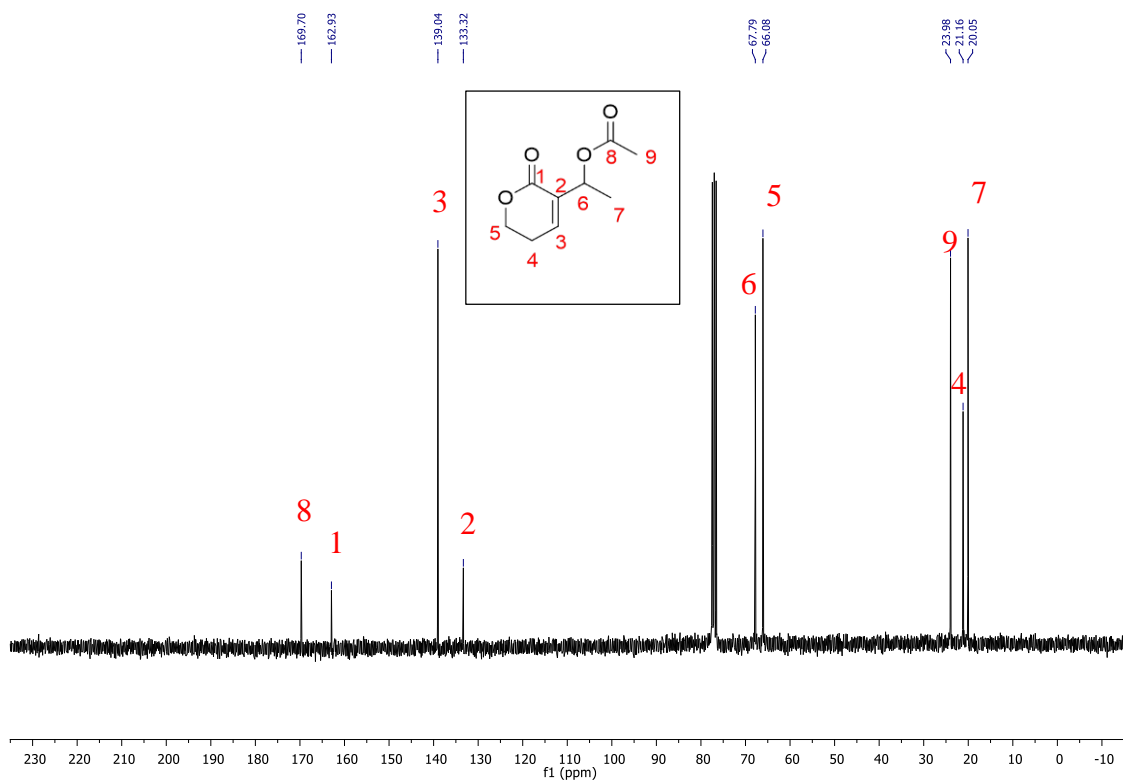
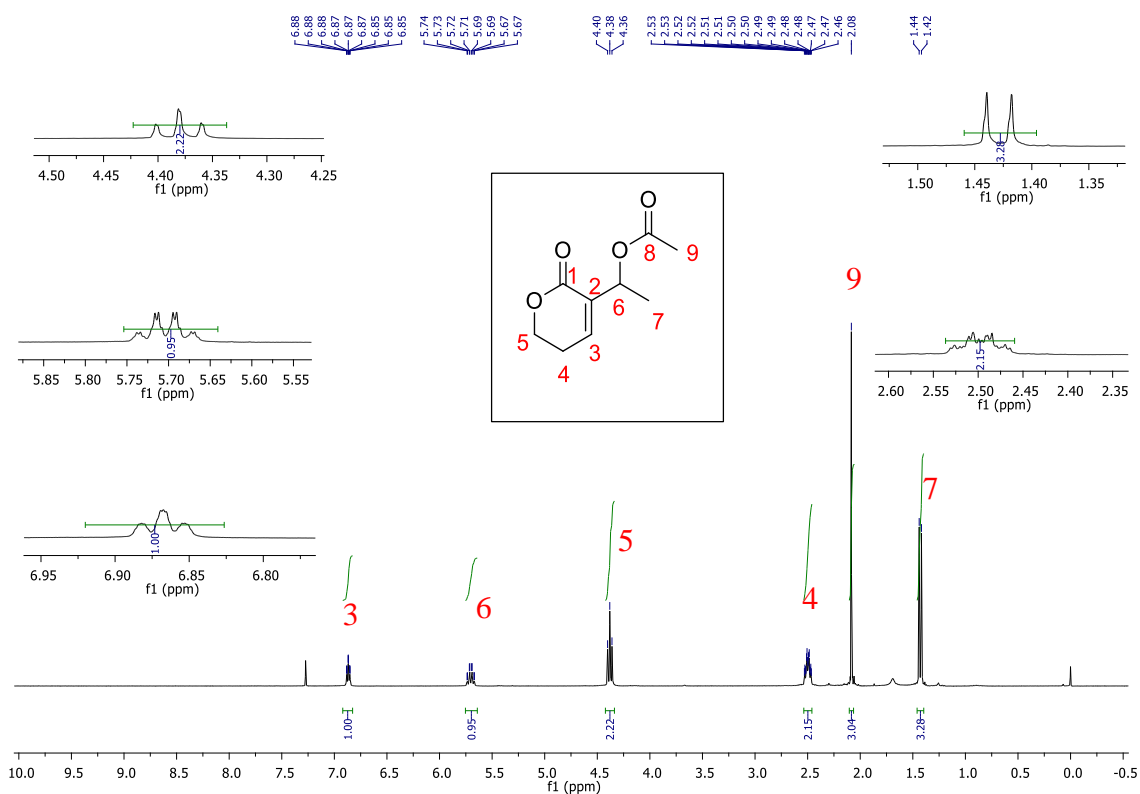
Esquema 53: Rota de síntese do (+/-) floribundano B realizada neste trabalho.

Para complementar a síntese do floribundano B, a hidroxilactona **37** foi acetilada no intuito de obter um padrão de separação no CG-DIC e posteriormente submeter o aduto a reação de resolução cinética com a Cal B. O acetato **43** foi obtido por meio da reação com anidrido acético sob aquecimento, conforme o Esquema 54.



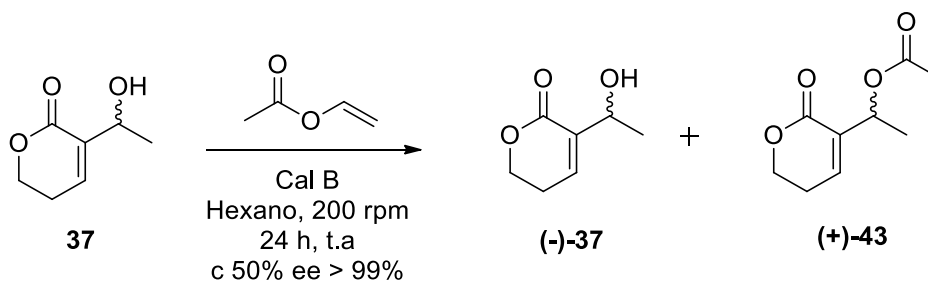
Esquema 54: Reação de acetilação química do intermediário do FB.

A obtenção da molécula foi confirmada por meio dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C , que podem ser visualizados nas Figuras 43 e 44. Assim como todos os outros adutos acetilados, a principal característica da formação da molécula no espectro de RMN ^1H é o simpleto com integração para 3 hidrogênios em 2,08 ppm e, no espectro de RMN ^{13}C podemos relacionar os carbonos em 169 e 20 ppm, referentes ao carbono da carbonila e ao carbono metilênico do grupo acetila introduzido.



Após a confirmação da estrutura e confecção do método de separação em CG-DIC, **37** foi submetida à reação de resolução cinética com a Cal B e após 24 h, foi notada

uma conversão de 50%, com excesso enantiomérico maior que 99%, como sumarizado no Esquema 55 e na Figura 45 a seguir.



Esquema 55: Reação de acetilação enzimática do intermediário do FB com Cal B, levando à conversão de 50% e *ee* > 99%

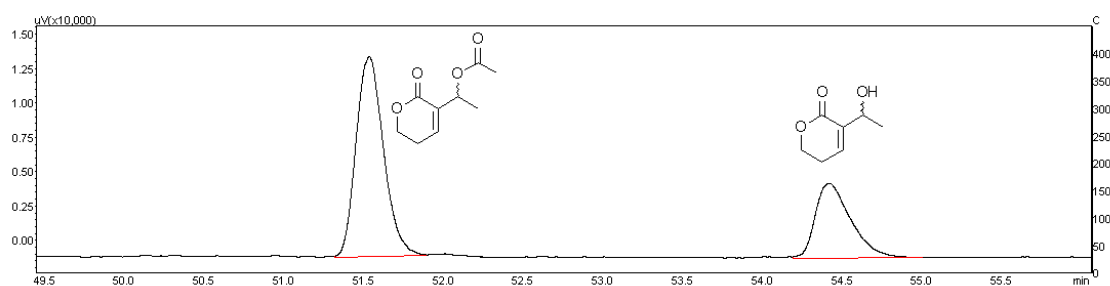
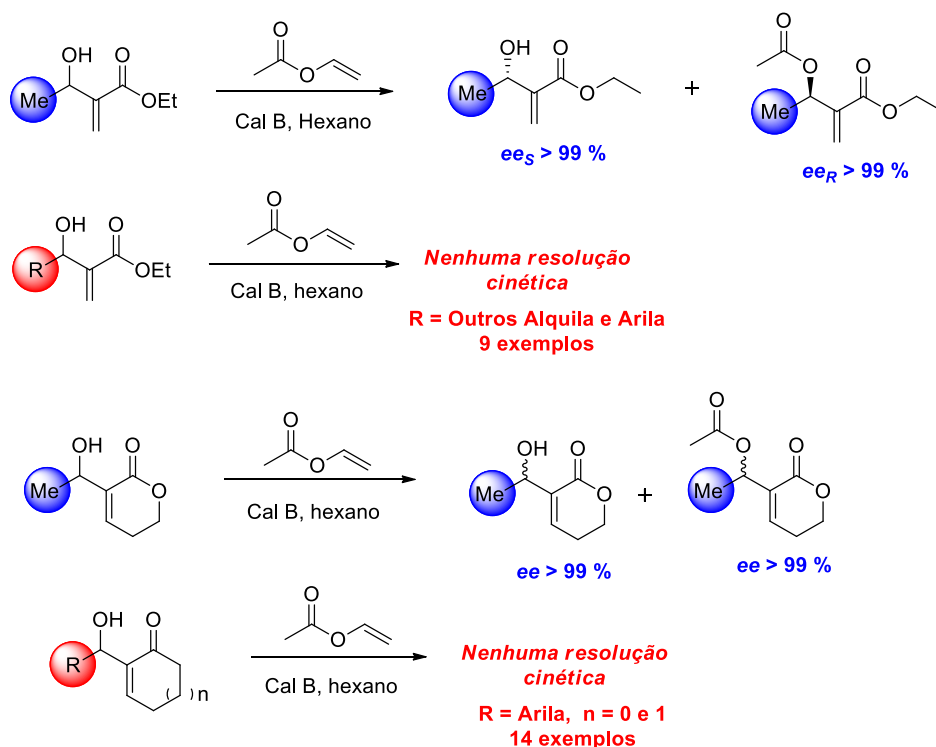


Figura 45: Cromatograma obtido após 24 h de acetilação enzimática do intermediário do FB com Cal B

A resolução cinética dessa molécula corrobora com os resultados da atuação de Cal B na resolução cinética dos demais adutos de MBH previamente discutidos neste trabalho, pois confirma o reconhecimento enzimático das estruturas quando R= metila, como evidenciado no Esquema 56b. Assumindo a estrutura do aduto da lactona similar à estrutura dos adutos de enonas cíclicas, podemos inferir que a metila possui um encaixe perfeito no sítio ativo da enzima, o que provoca a resolução de moléculas contendo esse substituinte.



Esquema 56: Resultados obtidos nas reações de resolução cinética enzimática neste trabalho.

A mistura proveniente da resolução cinética do aduto da lactona foi purificada em coluna cromatográfica, obtendo-se ambos os compostos na forma enantiopura, com os quais foram realizados experimentos de polarimetria, sendo possível obter os dados de rotação específica das moléculas, como podem ser vistos nas Figuras 46 e 47.

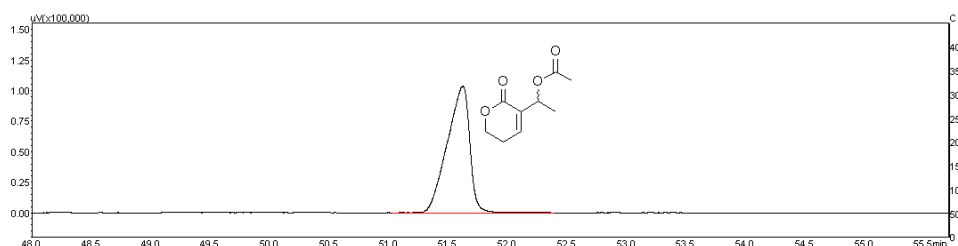


Figura 46: Obtenção do composto acetilado na forma enantiopura. $[\alpha]_D^{23} \text{ } ^\circ\text{C} = + 36,7$

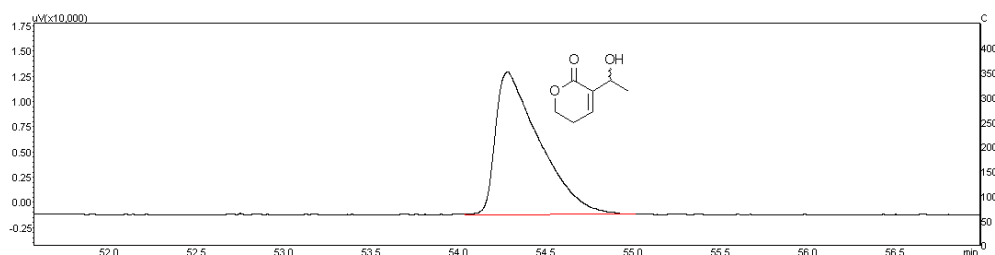


Figura 47: Obtenção do intermediário do FB na forma enantiopura. $[\alpha]_D^{23} \text{ } ^\circ\text{C} = - 14,4$

Como não constam na literatura os dados de rotação específica e configuração absoluta dessas moléculas, não foi possível comparar os dados e estabelecer as configurações *R/S*, como realizado para as moléculas **1a** e **1b**.

O resultado da atuação de Cal B na resolução de **37** em especial é animador porque todos os esforços concentrados na tentativa de resolução cinética dos distintos adutos de MBH tinham, como finalidade primeira, a resolução de um intermediário do floribundano B para então seguir com a síntese enantiosseletiva do mesmo. Infelizmente, a síntese do floribundano B e a resolução cinética do referido aduto foram alcançadas já findando o prazo para a defesa da tese, de forma que impossibilitou a continuidade do trabalho visando a essa perspectiva. Porém, uma vez elucidadas todas as etapas de síntese do floribundano B e o método utilizado para a resolução cinética, a síntese assimétrica do floribundano B tornar-se-á possível e ficará como uma sugestão de projeto para próximos alunos do GTSO.

5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A reação de Morita Baylis Hillman se mostrou bastante satisfatória na síntese dos adutos pretendidos. Os rendimentos foram de moderados a bons, exceto para o aduto oriundo do crotonaldeído, que forneceu rendimento de 15%. Nos demais casos, o rendimento alcançado foi de até 91%. A síntese do álcool imidazolil bicíclico (**16**) foi alcançada com êxito e o produto foi utilizado na reação de MBH para obtenção de adutos a partir de enonas cíclicas, cujos rendimentos variaram de 30 a 93%. As reações de acetilação por via química foram todas bem-sucedidas, com rendimento quantitativo e sem necessidade de purificação para obtenção dos espectros.

Embora a resolução cinética e as reações de hidrólise enzimática catalisadas pela Cal B tenham sido observadas apenas para três dos substratos testados, o excesso enantiomérico observado e a enantiosseletividade foram excelentes. Assim, o presente trabalho traz três resultados interessantes com o uso da Cal B: (1) a resolução cinética via transesterificação do 3-hidroxi-2-metilenobutanoato de etila (**1a**) em apenas quatro horas, (2) a resolução cinética enzimática do 3-(1-hidroxietil)-5,6-diidro-2H-piran-2-ona (**37**) em 24 horas, (3) a hidrólise enzimática do acetato **1b** em apenas 24 horas. Esse tempo de reação, para a acetilação enzimática, está entre os mais baixos já descritos na literatura para as reações de resolução cinética e é inferior ao tempo de 48 horas obtido por Vasconcellos para a mesma enzima na resolução de adutos por meio da hidrólise dos acetatos dos AMBH. A reutilização de Cal B não se mostrou vantajosa, visto que a mesma diminui sua atividade catalítica com as sucessivas reutilizações.

Foi realizada a primeira síntese total do (\pm) floribundano B partindo do ácido acrílico em sete etapas reacionais. Ao considerarmos a lactona comercialmente disponível, o floribundano B pôde ser obtido em apenas 4 etapas, com 25% de rendimento total. A rota de síntese contemplou reações interessantes como a reação de MBH, metátese de olefinas e a reação de Johnson Claisen. Esse conjunto de reações permitiu lograr a formação de um intermediário importante na síntese do (\pm)-oleocantal e um produto natural obtido a partir da prensa de azeitonas verdes, o que confirma a importância dessas reações.

A síntese assimétrica do floribundano B não pôde ser realizada, mas mostrou uma perspectiva bastante interessante quando a Cal B resolveu o aduto de MBH usado na rota sintética. Uma vez que os protocolos para a síntese já estão estabelecidos, a versão assimétrica poderá ser rapidamente realizada e será uma perspectiva em nosso grupo de pesquisa.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Materiais utilizados

Os reagentes utilizados nesse trabalho (acetaldeído, acroleína, crotonaldeído, propanaldeído, isobutiraldeído, benzaldeído, *p*-cloro-benzaldeído, *p*-bromo-benzaldeído, *p*-nitro-benzaldeído, piperonal, 3,4-dimetóxi-benzaldeído, ácido acrílico, nBuLi, difenilseleneleto de lítio, hidroquinona, cloroformiato de etila, reagente de Grubbs, imidazol, dimetilaminopiridina, but-3-en-1-ol, 1,1,1-trimetoxietano, borohidreto de sódio e acetato de vinila), bem como os solventes utilizados foram obtidos de fontes comerciais (Aldrich, Merck e Vetec) com grau de pureza PA.

Acetato de etila, hexano, diclorometano, dioxano, acetaldeído, crotonaldeído, propanaldeído, isobutiraldeído, benzaldeído, acroleína e cloroformiato de etila foram destilados antes da utilização. Cloreto de acrilóila foi obtido por meio da reação de ácido acrílico com PCl₅. Quando necessário, diclorometano e trietilamina foram secos com hidreto de cálcio para remover o residual de água nessas substâncias. A secagem de etanol foi realizada com magnésio, enquanto a secagem de tetrahydrofurano foi realizada com sódio metálico. A Cal B foi gentilmente doada pela empresa Novozymes A/S.

Para cromatografia de adsorção em coluna (CC), utilizou-se gel de sílica 60 (230-240 Mesh) adquirida da Merck. Variou-se o comprimento e diâmetro da coluna de acordo com a quantidade de amostra a ser purificada e com a quantidade de adsorvente utilizado. Os solventes usados para a eluição foram hexano, acetato de etila e metanol (geralmente na forma de mistura binária, como acetato de etila e hexano ou acetato de etila e metanol). Os primeiros foram de qualidade PA e destilados antes da utilização, já o metanol não necessitou de destilação prévia.

A reação realizada em ultrassom utilizou o aparelho da Quimis 03350 e o reator de microondas utilizado, foi da marca CEM Discover.

6.2 Técnicas de análise

Os espectros e cromatogramas foram adquiridos em aparelhos pertencentes à Central de Analítica do Instituto de Química da UnB.

6.2.1 Cromatografia em Camada Delgada

As análises de CCD foram realizadas utilizando placas de alumínio com sílica gel 60 F 254 da Merck. Os sistemas de polaridade de solvente foram feitos em hexano/acetato de etila. Os compostos sintetizados foram observados em luz ultravioleta e revelados em solução 5% de ácido fosfomolibdico ou revelador de vanilina.

6.2.2 Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H (600 MHz) e de ^{13}C (150 MHz) foram obtidos em equipamento Bruker Ascend 14,1T, enquanto os espectros de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) foram obtidos em equipamento Varian. Em ambos os equipamentos, foi usado como referência interna o tetrametilsilano TMS (0,00 ppm) para espectros de RMN ^1H e clorofórmio deuterado CDCl_3 (77,0 ppm) para experimentos de RMN ^{13}C . O programa MestreNova foi usado para processamento dos dados e as moléculas foram desenhadas com a utilização do programa ChemDraw Ultra 8.0.

6.2.3 Cromatografia Gasosa com Espectrometria de Massas

Cromatógrafo Shimadzu 7890 A, equipamento de cromatografia em fase gasosa acoplado à espectrometria de massa, GC-EM, com coluna capilar 5%-fenil-95%-metilsiloxano (HP5, 30 mm x 0,32 mm x 0,25 μm) e hélio como gás carreador (1,0 $\mu\text{m}/\text{min}$) foi utilizado para experimentos de quantificação de massa. A temperatura do forno foi programada de 100 a 200 $^\circ\text{C}$, a uma taxa de aquecimento de 3 $^\circ\text{C}/\text{min}$. Os dados foram processados através do programa GCMSsolution.

6.2.4 Cromatografia Gasosa com Detector de Ionização de Chamas

Para a detecção de pureza óptica e valores de conversão das reações de resolução cinética foi utilizado o cromatógrafo Shimadzu com detector de ionização em chama equipado com uma coluna da CP-Chirasil DEX de CB (30 m x 0.25 mm ID x $df = 0.25 \mu\text{m}$). Temperatura do Injetor: 200 $^\circ\text{C}$, modo Split (30:1), com injeção manual, volume de 1 μl . Gás de corrida: He com fluxo constante de 0,69 mL/min. Temperatura do detector: 250 $^\circ\text{C}$. Fluxos dos gases: $\text{H}_2 = 40,0 \text{ mL}/\text{min}$; Ar sintético = 400,0 mL/min e $\text{N}_2 = 30,0$

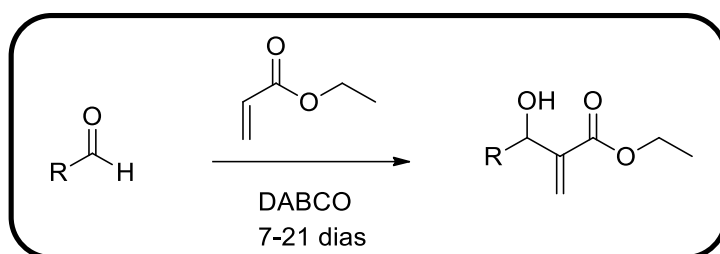
mL/min). As rampas de aquecimento foram específicas para cada composto e a tabela com esses dados se encontram no anexo deste trabalho.

A conversão foi calculada de acordo com a expressão: $c = ees/(ees + eep)$ e a enantiosseletividade foi calculada como: $E = \{\ln[1 - c(1 + eep)]\}/\{\ln[1 - c(1 - eep)]\}$, onde *ees* e *eep* são o álcool resolvido e o acetato, respectivamente.

Os valores de excessos enantioméricos foram determinados segundo a expressão: $ee = [(área\ pico\ maior) - (área\ pico\ menor) / (área\ pico\ maior) + (área\ pico\ menor)] \times 100$.

6.3 Parte Experimental

6.3.1 Síntese de adutos de Morita-Baylis Hillman alifáticos



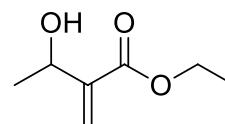
Em um balão de 50 mL de fundo redondo, adicionou-se 33,33 mmol do aldeído, 50 mmol do acrilato de etila (5,5 mL, 1,5 eq) e 4,67 mmol do DABCO (524 mg, 0,15 eq) e a mistura foi agitada durante 7 a 15 dias à temperatura ambiente. Posteriormente, o acrilato de etila foi removido em rotaevaporador e ao resíduo foram adicionados 30 mL de acetato de etila. A solução resultante foi lavada com solução aquosa de ácido clorídrico 10% (2 x 10 mL) e em seguida extraída com água destilada (2 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada em evaporador rotatório. Nos casos onde a análise preliminar do óleo resultante por cromatografia em camada delgada revelou a presença de impurezas, o óleo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (acetato de etila/hexano em 10% de acetato de etila).

(1a) 3-hidroxi-2-metilenobutanoato de etila, 7 dias, 90%.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 6,21 (s, 1H); 5,81 (t, 1H); 5,84 – 5,80 (m, 1H); 4,62 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H); 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,38 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); 1,32 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz).

RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 166,7; 143,7; 123,9; 67,1; 60,8; 22,0; 14,1.

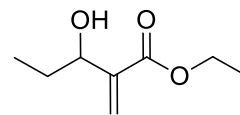
EM (m/z (%)): 144 [M⁺], 129 ([M-CH₃)⁺], 43 (100).



(2a) 3-hidroxi-2-metilenopentanoato de etila, 21 dias, 90%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,24 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H); 5,78 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H); 4,33 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H); 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,04 (s, 1H); 1,77 – 1,60 (m, 2H); 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 161,8; 137,5; 120,0; 68,2; 56,0, 24,2; 9,3; 5,2.

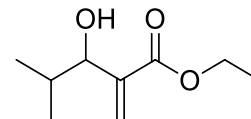


(3a) 3-hidroxi-4-metil-2-metilenopentanoato de etila, 15 dias,

91%

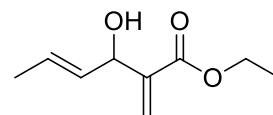
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 6,25 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H); 5,74 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H); 4,23 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 4,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 2,57 (s, 1H); 1,93 (oct, *J* = 13,6, 6,8 Hz, 1H); 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 0,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 166,7; 141,5; 125,7; 77,8; 60,7; 32,7; 19,5; 17,6; 14,1.



(4a) (E) 3-hidroxi-2-metilenohex-4-enoato de etila, 15 dias, 15%.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 6,23 (s, 1H); 5,81 (s, 1H); 5,80 – 5,73 (m, 1H); 5,65 – 5,55 (m, 1H); 4,89 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H); 4,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,79 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H); 1,72 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H); 1,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

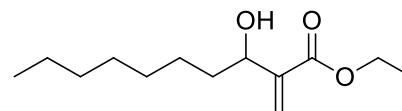


(5a) 3-hidroxi-2-metilenodecanoato de etila, 15 dias,

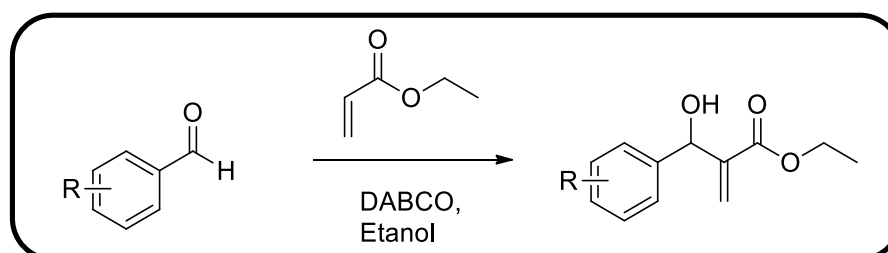
46%

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 6,21 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H); 5,77 (t, 1H); 4,46 – 4,32 (m, 1H); 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 2,75 – 2,43 (m, 1H); 1,76 – 1,55 (m, 2H); 1,36 – 1,13 (m, 12H); 0,88 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 166,6; 142,8; 124,5; 71,8; 60,7; 36,2; 31,8; 29,3; 29,2; 25,8; 22,6; 14,1; 14,0.



6.3.2 Síntese dos Adutos de Morita-Baylis-Hillman aromáticos



Em um balão de 100 mL de fundo redondo, adicionou-se 25 mmol do aldeído aromático, 25 mmol do 1,4-diazobicyclo[2.2.2]octano (2,8 g, 1 eq) e 270 mmol do acrilato de etila (29,3 mL, 10,8 eq), sem agitação a 0 °C durante 2 a 15 dias. Nos casos do benzaldeído, 4-clorobenzaldeído e 4-bromobenzaldeído foram adicionados 4,0 mL de etanol seco. O sistema permaneceu a 0 °C durante 2 a 15 dias. Em seguida, o acrilato de etila foi removido em rotaevaporador e a purificação em coluna cromatográfica foi realizada com solução eluente de 20 % acetato de etila em hexano.

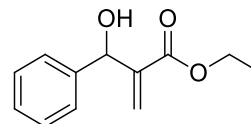
Um banho ultrassônico foi utilizado para formação do aduto do piperonal. Em um frasco de Schlenk, foram adicionados 26,6 mmol de piperonal (4,0 g), 34,6 mmol de acrilato de etila (3,7 mL, 1,3 eq), 17,3 mmol de DABCO (1,93 g, 0,65 eq), 20 mL de etanol seco, sonificado por 96 horas e concentrado em rotaevaporador. Em seguida, o produto foi purificado em coluna cromatográfica com solução eluente de 30% acetato de etila em hexano.

A reação de MBH com nitrobenzaldeído foi realizada em micro-ondas. Em um vial foram adicionados 15,9 mmol de aldeído (2,4 g), 23 mmol de acrilato de etila (2,5 mL, 1,5 eq), 2,22 mmol de DABCO (0,25 g 0,14 eq) e irradiado durante 1 hora a 80 °C. A mistura foi concentrada e purificada em coluna cromatográfica com solução de 20% acetato de etila em hexano.

(6a) 2-(hidroxi(fenil)metil)acrilato de etila, 15 dias, 99%.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,39 – 7,25 (m, 5H); 6,33 (d, 1H); 5,81 (t, 1H); 5,56 (s, 1H); 4,17 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,08 (s, 1H); 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

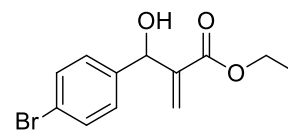
RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 166,4; 142,2; 141,4; 128,4; 127,8; 126,6; 125,9; 73,4; 61,0; 14,0.



(7a) 2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)acrilato de etila, 2 dias, 90%.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 7,48 – 7,45 (m, 2H); 7,27 – 7,23 (m, 2H); 6,33 (s, 1H); 5,80 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H); 5,51 (s, 1H); 5,50 (s, 1H); 4,18 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,14 (s, 1H); 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 166,2; 141,8; 140,4; 131,5; 128,3; 126,2; 121,7; 72,9; 61,1; 14,1.



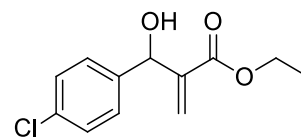
(8a) 2-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)acrilato de etila, 3 dias,

91%

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (s, 4H); 6,30 (t, *J* = 1,2

Hz, 1H); 5,80 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H); 5,51 (s, 1H); 4,17 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 166,2; 141,9; 13,9; 133,6; 128,6; 128,0; 126,1; 72,8; 61,1; 14,1.



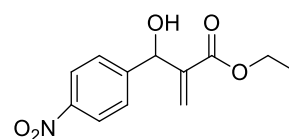
(9a) 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)acrilato de etila, 1 hora,

99%.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,23 – 8,18 (m, 2H); 7,60 –

7,54 (m, 2H); 6,40 (s, 1H); 5,85 (t, *J* = 0,9 Hz, 1H); 5,62 (s, 1H); 4,22 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,39 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H); 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

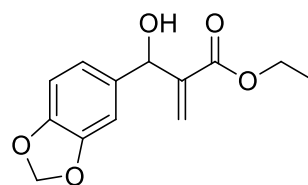
RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 166,0; 148,7; 147,5; 141,2; 127,3; 127,0; 123,6; 72,8; 61,3; 14,0.



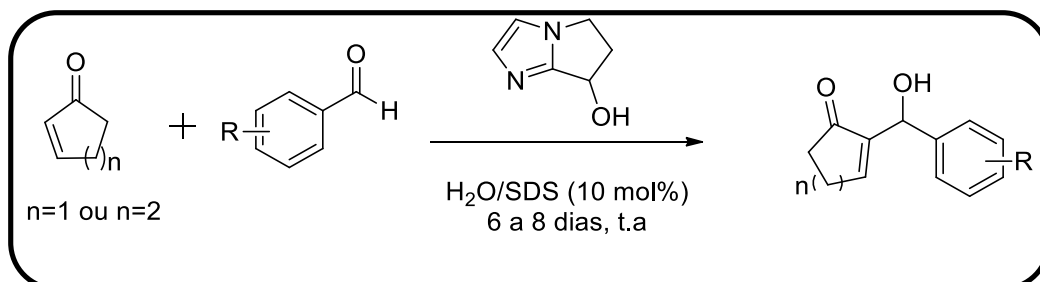
(10a) 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)(hidroxi)metil)acrilato de etila, 96 horas, 50%.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 6,85 – 6,70 (m, 2H); 6,31 – 6,24 (m, 1H); 5,94 (s, 2H); 5,83 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H); 5,48 (s, 1H); 4,22 – 4,14 (m, 2H); 2,97 (s, 1H); 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 166,3; 147,8; 147,2; 142,2; 135,4; 125,6; 120,2; 108,1; 107,2; 101,1; 73,1; 61,0; 14,1.



6.3.3 Síntese de adutos de Morita-Baylis-Hillman oriundos de enonas cíclicas



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 1,42 mmol do aldeído, 2 equivalentes da enona, 0,92 mmol do álcool imidazolil bicíclico (0,65 eq), 2 mL de uma solução de dodecil sulfato de sódio 10% em água e agitado por 6 a 8 dias à temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionados 30 mL de água destilada e realizadas três extrações com 30 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, rotaevaporada e purificada em coluna cromatográfica, usando como eluente uma mistura 20% de acetato de etila em hexano.

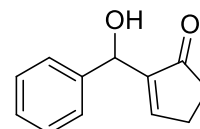
(15) 2-(hidroxi(fenil)metil)ciclopent-2-enona, 7 dias, 87%

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,41 – 7,34 (m, 4H); 7,31 – 7,27 (m, 1H); 7,26 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H); 5,57 (s, 1H); 3,43 (s, 1H); 2,61 – 2,57 (m, 2H); 2,48 – 2,45 (m, 2H).

RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 209,6; 159,4; 147,7; 141,3; 128,5; 127,8; 126,3; 69,8; 35,2; 26,6.

EM (m/z (%)): 188(M⁺), 128(100)

IR (ATR, cm⁻¹): 3216, 1675, 687



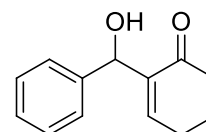
(17) 2-(hidroxi(fenil)metil)ciclohex-2-enona, 7 dias, 80%

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,38 – 7,31 (m, 4H); 7,29-7,24 (m, 1H); 6,74 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H); 5,55 (s, 1H); 3,48 (s, 1H); 2,47 – 2,42 (m, 2H); 2,39 (q, *J* = 10,4; 5,8 Hz, 2H); 2,08 – 1,91 (m, 2H).

RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 200,4; 147,4; 140,8; 140,3; 133,1; 128,4; 127,8; 71,8; 38,5; 25,7; 22,4.

EM (m/z (%)): 202(M⁺), 201(100), 77(100)

IR (ATR, cm⁻¹): 3234, 1675, 695



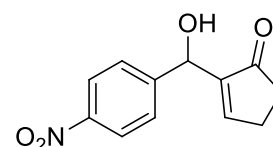
(18) 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclopent-2-enona, 6 dias, 68%

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,24 - 8,20 (m, 2H); 7,62 – 7,56 (m, 2H); 7,31- 7,28 (m, 1H); 5,68 (s, 1H); 2,66- 2,63 (m, 2H); 2,51 – 2,47 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 209,2; 159,8; 148,4; 147,4; 146,6; 127,0; 123,6; 68,9; 35,1; 26,8.

EM (m/z (%)): 233(M⁺), 115(100)

IR (ATR, cm⁻¹): 3322, 1684, 1515, 1346



(19) 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohex-2-enona, 6 dias,

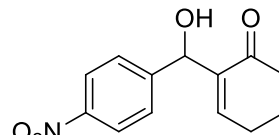
79%

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,83 (t, *J* = 4,1 Hz, 1H); 5,61 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H); 3,57 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H); 2,52 – 2,39 (m, 4H); 2,08 – 1,96 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 200,0; 149,4; 148,1; 147,1; 140,1; 127,4; 123,4; 71,8; 38,3; 25,7; 22,5.

EM (m/z (%)): 246(M⁺), 230(100).

IR (ATR, cm⁻¹): 3394, 1657, 1515, 1346



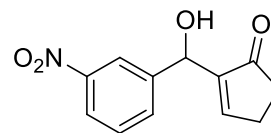
(20) 2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)ciclopent-2-enona, 7 dias, 63%

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H); 8,15 (ddd, *J* = 8,2; 1,8; 0,8 Hz, 1H); 7,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,54 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,34 (td, *J* = 2,7; 0,8 Hz, 1H); 5,67 (s, 1H); 3,70 (s, 1H); 2,65 (ddd, *J* = 4,6; 3,5; 2,7 Hz, 2H); 2,49 (dd, *J* = 8,2; 3,5 Hz, 2H).

RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 209,3; 159,8; 148,4; 146,7; 143,5; 132,5; 129,4; 122,8; 121,3; 69,0; 35,2; 26,8.

EM (m/z (%)): 233(M⁺), ([M-(OH)]⁺), 109(100).

IR (ATR, cm⁻¹): 3475, 1666, 1524, 1355, 704



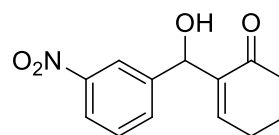
(21) 2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)ciclohex-2-enona, 7 dias, 87%

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H); 8,13 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,52 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,85 (t, *J* = 4,1 Hz, 1H); 5,60 (s, 1H); 3,60 (s, 1H); 2,50 – 2,41 (m, 4H); 2,06 – 1,98 (m, 2H).

RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 200,1; 148,2; 148,1; 144,3; 140,8; 132,6; 129,2; 122,4; 121,3; 71,7; 38,4; 25,7; 22,4.

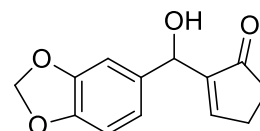
EM (m/z (%)): 247(M⁺), 246 ([M-H]⁺), 230([M-(OH)]⁻)

IR (ATR, cm⁻¹): 3414, 1664, 1527, 1342, 682



(22) 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il(hidroxi)metil)ciclopent-2-enona, 8 dias, 30%

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (td, *J* = 2,7; 1,7 Hz, 1H); 6,88 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H); 6,84 (ddd, *J* = 8,0; 1,7; 0,5 Hz, 1H); 6,77 (d,



$J = 8,0$ Hz, 1H); 5,95 (s, 2H); 5,46 (s, 1H); 3,42 (s, 1H); 2,62-2,58 (m, 2H); 2,48- 2,44 (m, 2H).

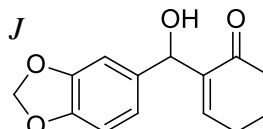
RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 209,5; 159,3; 147,7; 147,7; 147,2; 135,3; 119,9; 108,1; 107,0; 101,0; 69,8; 35,2; 26,6.

EM (m/z (%)): 232(M^+), 65(100)

IR (ATR, cm^{-1}): 3412, 1684, 1247

(23) 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il(hidroxi)metil)ciclohex-2-enona, 8 dias, 32%

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 6,85 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H); 6,81 (ddd, $J = 8,0; 1,7; 0,6$ Hz, 1H); 6,79- 6,75 (m, 2H); 5,97 – 5,89 (m, 2H); 5,47 (s, 1H); 2,45 (td, $J = 6,4; 1,9$ Hz, 2H); 2,40 (q, $J = 6,4; 3,0$ Hz, 2H); 2,02 – 1,97 (m, 2H).



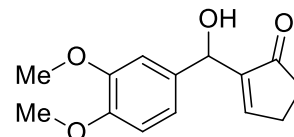
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 200,3; 147,6; 147,1; 146,8; 140,9; 119,8; 107,9; 107,0; 100,9; 72,1; 38,5; 25,7; 22,4.

EM (m/z (%)): 246(M^+), 65(100)

IR (ATR, cm^{-1}): 3430, 1666, 1479, 1229, 1033, 740

(24) 2-((3,4-dimethoxifenil)(hidroxi)metil)ciclopent-2-enona, 8 dias, 50%

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 7,27 (td, $J = 2,7; 1,9$ Hz, 1H); 6,97 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H); 6,90 (dd, $J = 8,2; 2,7$ Hz, 1H); 6,86 – 6,83 (m, 1H); 5,52 (s, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 3,46 (sl, 1H); 2,60- 2,58 (m, 2H); 2,50-2,45 (m, 2H).



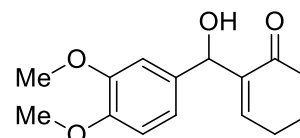
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 209,6; 159,2; 149,0; 148,5; 147,8; 133,9; 118,5; 110,9; 109,5; 69,6; 55,8; 35,2; 26,5.

EM (m/z (%)): 248(M^+), 115(100)

IR (ATR, cm^{-1}): 3457, 1702, 1515, 1269, 1141, 1015, 731

(25) 2-((3,4-dimethoxifenil)(hidroxi)metil)ciclohex-2-enona, 8 dias, 50%

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 6,94 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H); 6,86 – 6,81 (m, 2H); 6,72 (t, $J = 4,1$ Hz, 1H); 5,52 (s, 1H); 3,89 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 2,46 (td, $J = 6,3; 1,7$ Hz, 2H); 2,39 (dt, $J = 6,3; 4,6$ Hz, 2H); 2,03 – 1,96 (m, 2H).



RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 200,4; 148,8; 148,2; 147,2; 141,1; 134,2; 118,6; 110,8; 109,7; 72,0; 55,8; 38,5; 25,7; 22,5.

EM (m/z (%)): 262(M^+), 55(100)

IR (ATR, cm^{-1}): 3493, 1657, 1506, 1265, 1150, 1033

(26) 2-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)ciclopent-2-enona, 6 dias,

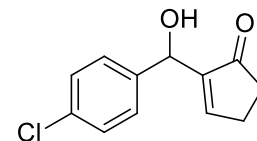
85%

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,32 (s, 4H); 7,27 (s, 1H); 5,52 (s, 1H); 3,59 (s, 1H); 2,61 – 2,57 (m, 2H); 2,45 (dd, $J = 8,9; 4,4$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 209,5; 159,5; 147,4; 139,9; 133,6; 128,5; 69,2; 35,3; 26,5.

EM (m/z (%)): 222(M^+), 77(100)

IR (ATR, cm^{-1}): 3358, 1684, 1015, 784



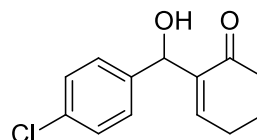
(27) 2-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)ciclohex-2-enona, 6 dias, 85%

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,32 – 7,28 (m, 4H); 6,74 (td, $J = 4,1; 0,8$ Hz, 1H); 5,51 (s, 1H); 3,47 (s, 1H); 2,48 – 2,43 (m, 2H); 2,40 (dd, $J = 10,3; 5,9$ Hz, 2H); 2,03 – 1,96 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 200,2; 147,4; 140,7; 140,2; 133,1; 128,3; 127,8; 71,7; 38,4; 25,7; 22,4.

EM (m/z (%)): 236(M^+), 77(100)

IR (ATR, cm^{-1}): 3403, 1666, 1497, 1087, 1015, 731



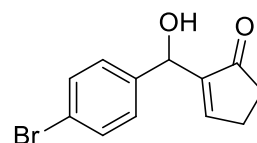
(28) 2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)ciclopent-2-enona, 7 dias, 93%

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,52 – 7,44 (m, 2H); 7,27 (dd, $J = 6,6; 1,6$ Hz, 3H); 5,52 (s, 1H); 3,51 (s, 1H); 2,61-2,59 (m, 2H); 2,47-2,45 (m, 2H).

RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 209,7; 159,6; 147,5; 140,1; 131,8; 121,8; 60,0; 34,9; 27,2.

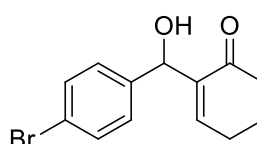
EM (m/z (%)): 266(M^+), 77(100)

IR (ATR, cm^{-1}): 3358, 1684, 1015, 784



(29) 2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)ciclohex-2-enona, 7 dias, 74%

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,24 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 6,74 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H); 5,50 (s, 1H); 3,45 (s, 1H); 2,52 – 2,31 (m, 4H); 2,11 – 1,81 (m, 2H).

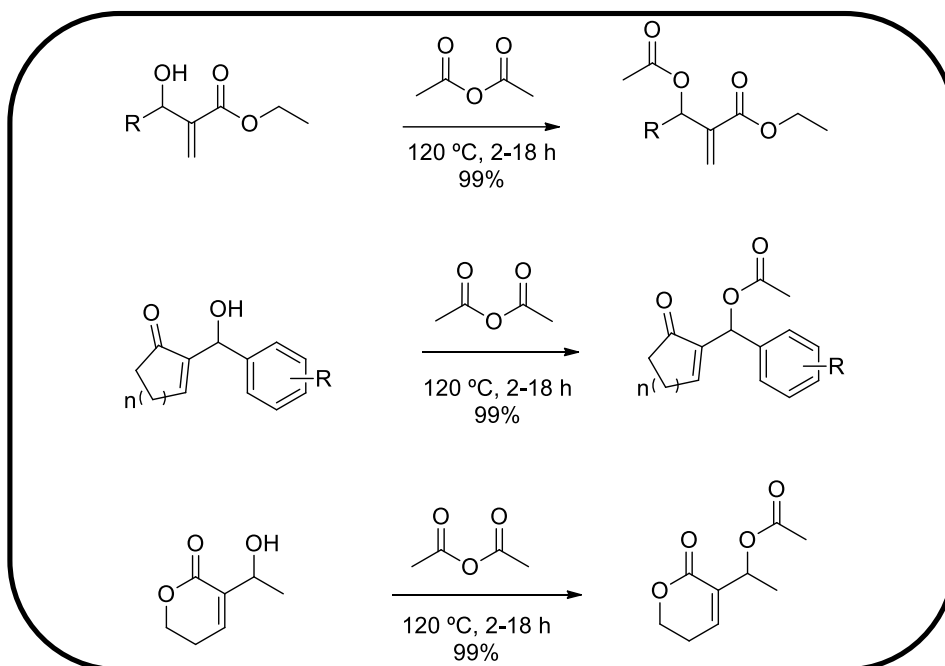


RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 200,3; 147,4; 140,8; 140,6; 131,3; 128,1; 121,2; 71,8; 38,4; 25,7; 22,4.

EM (m/z (%)): 280(M^+), 77(100)

IR (ATR, cm^{-1}): 3403, 1657, 1015, 731

6.3.4 Reações de acetilação



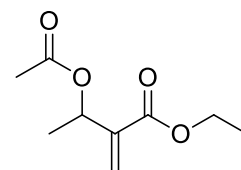
Em um tubo de Schlenk, foram adicionados 0,35 mmol do aduto e 2 mL de anidrido acético e agitado a 120 °C por duas a 18 horas. Em seguida, foram adicionados 10 mL de água destilada e realizadas extrações (3 x 10 mL) com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada de 3 a 5 vezes com 10 mL de solução saturada de NaHCO_3 , até que se observasse a ausência do cheiro de ácido acético da porção. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e rotaevaporada. Os produtos não necessitaram de purificação.

6.3.5 Dados dos compostos obtidos pela reação de acetilação

(1b) 3-acetoxi-2-metilenobutanoato de etila

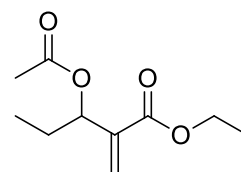
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,24 (t, $J = 0,7$ Hz, 1H); 5,76 (t, $J = 0,7$ Hz, 1H); 5,66 (qd, $J = 0,7$; 6,5 Hz; 1H); 4,19 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 2,03 (s, 3H); 1,36 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 169,7; 165,2; 141,2; 124,3; 68,1; 60,8; 21,1; 20,0; 14,0.



(2b) 3-acetoxi-2-metilenopentanoato de etila

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,29 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H); 5,74 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H); 5,58 (ddd, *J* = 7,4; 4,8; 1,0 Hz, 1H); 4,23 (qd, *J* = 7,1; 1,5 Hz, 2H); 2,09 (s, 3H); 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 0,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

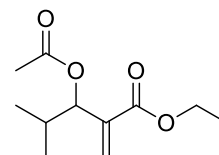


RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 169,9; 165,3; 140,0; 124,8; 72,8; 60,8; 27,1; 21,0; 14,0; 9,4.

EM (m/z (%)): 200 [M⁺], 171([M-CH₂CH₃)⁺], 157 ([M-AcO]⁺), 43 (100)- 2b

(3b) 3-acetoxi-4-metil-2-metilenopentanoato de etila

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 6,31 (s, 1H); 5,69 (s, 1H); 5,48 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H); 4,27 – 4,19 (m, 2H); 2,08 (s, 3H); 2,09-2,05 (m, 1H); 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 0,92 (d, *J* = 7,7 Hz, 3H); 0,90 (d, *J* = 7,7 Hz, 3H).

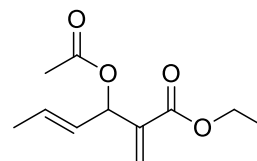


RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 170,0; 165,5; 139,7; 125,5; 76,1; 61,0; 31,3; 20,8; 18,9; 16,9; 14,0.

EM (m/z (%)): 214 [M⁺], 171([M-CH₂CH₃)⁺], 129 ([C₆H₁₀O₂)⁺], 43 (100)- 3b

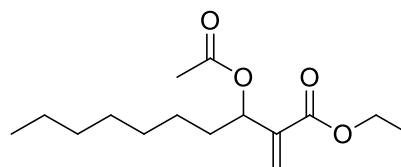
(4b) (E)-3-acetoxi-2-metilenohex-4-enoato de etila

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,31 (s, 1H); 6,06 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 5,87 – 5,75 (m, 2H); 5,52 (ddd, *J* = 15,4; 7,2; 1,5 Hz, 1H); 4,23 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 2,08 (s, 3H); 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).



(5b) 3-acetoxi-2-metilenodecanoato de etila

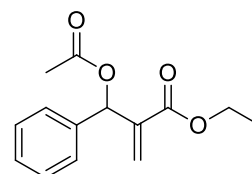
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,27 (dd, *J* = 0,5; 1,1 Hz, 1H); 5,74 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H); 5,61 (ddd, *J* = 7,8; 4,6; 0,9 Hz, 1H); 4,23 (qd, *J* = 7,1; 2,1 Hz, 2H); 2,08 (s, 3H); 1,34- 1,25 (m, 12H); 0,88 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).



RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 169,9; 165,3; 140,4; 124,6; 71,8; 60,8; 34,2; 31,7; 29,2; 29,1; 25,2; 22,6; 21,0; 14,1; 14,0.

EM (m/z (%)): 270 [M⁺], 227 ([M-AcO]⁺), 43 (100)

(6b) 2-(acetoxi(fenil)metil)acrilato de etila



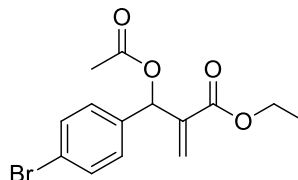
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39 – 7,29 (m, 5H); 6,68 (s, 1H); 6,40 (s, 1H); 5,83 (s, 1H); 4,16 (qd, *J* = 0,5; 7,6 2H); 2,10 (s, 3H); 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 169,4; 164,9; 139,9; 137,8; 128,4; 128,3; 127,7; 125,5; 73,2; 60,9; 21,1; 14,0.

EM (m/z (%)): 248 [M⁺], 205 ([M-AcO]⁺), 43 (100).

(7b) 2-(acetoxi(4-bromofenil)metil)acrilato de etila

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,52 – 7,42 (m, 2H); 7,29 – 7,22 (m, 2H); 6,62 (s, 1H); 6,40 (s, 1H); 5,85 (s, 1H); 4,27 – 4,03 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

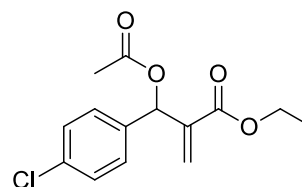


RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 169,2; 164,9; 139,9; 136,9; 132,3; 129,3; 125,7; 122,7; 72,5; 61,3; 21,1; 14,4.

EM (m/z (%)): 326 [M⁺], 283 ([M-AcO]⁺), 43 (100).

(8b) etil 2-(acetoxi(4-clorofenil)metil)acrilato de etila

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (s, 4H); 6,64 (s, 1H); 6,40 (s, 1H); 5,86 (s, 1H); 4,23 – 4,08 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

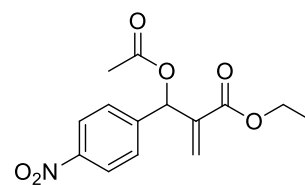


RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 169,3; 164,8; 139,6; 36,5; 134,3; 129,1; 128,7; 125,6; 72,5; 61,2; 21,0; 14,0.

EM (m/z (%)): 282 [M⁺], 239([M-AcO]⁺), 43 (100)

(9b) 2-(acetoxi(4-nitrofenil)metil)acrilato de etila

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 6,72 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 5,95 (s, 1H); 4,23 – 4,12 (m, 2H); 2,14 (s, 3H); 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

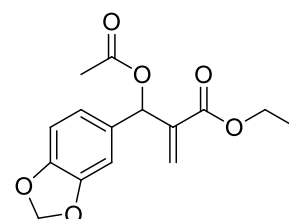


¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 169,1; 164,4; 147,6; 145,1; 138,7; 128,4; 126,5; 123,6; 72,1; 61,2; 20,9; 13,9.

EM (m/z (%)): 293 [M⁺], 250([M-AcO]⁺), 43 (100)

(10b) acrilato de 2-(acetoxi(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metila

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 6,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,84 (s, 1H); 6,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,37 (s, 1H); 5,95 (s, 2H); 5,84 (s, 1H); 4,21 – 4,11 (m, 2H); 2,09 (s, 3H); 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

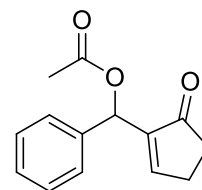


RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 169,4; 164,9; 147,7; 139,9; 131,7; 125,1; 121,8; 108,2; 101,2; 73,0; 61,0; 21,1; 14,0.

EM (m/z (%)): 290 [M⁺], 43 (100)

(15a) acetato de (5-oxociclopent-1-en-1-il)(fenil)metila

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (td, *J* = 2,8; 1,2 Hz, 1H); 7,39 (m, 2H); 7,36 – 7,32 (m, 2H); 7,31 – 7,27 (m, 1H); 6,54 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 2,65 – 2,60 (m, 2H); 2,47 (qd, *J* = 19,0; 6,0; 2,6 Hz, 1H); 2,40 (ddd, *J* = 19,0; 6,0; 2,6 Hz, 1H); 2,11 (s, 3H).



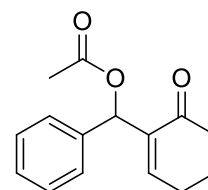
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 206,5; 169,5; 159,0; 145,3; 138,3; 128,5; 128,2; 127,0; 70,6; 34,7; 26,6; 20,7.

EM (m/z (%)): 230(M⁺), 187 ([M-AcO]⁺), 141(100), 44 (100)

IR (ATR, cm⁻¹): 1728, 1693, 1238, 695

(17a) acetato de (6-oxociclohex-1-en-1-il)(fenil)metila

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,37 – 7,30 (m, 4H); 7,26 (m, 1H); 6,96 – 6,92 (m, 1H); 6,73 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H); 2,49 – 2,36 (m, 4H); 2,09 (s, 3H); 2,03 – 1,94 (m, 2H).



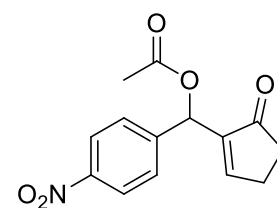
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 194,3; 166,8; 143,2; 136,2; 125,7; 125,3; 124,5; 69,0; 35,7; 23,3; 19,7; 18,4.

EM (m/z (%)): 244(M⁺), 201([M-AcO]⁺), 44 (100)

IR (ATR, cm⁻¹): 1737, 1666, 1220, 695

(18a) acetato de (4-nitrofenil) (5-oxociclopent-1-en-1-il)metila

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,22 – 8,17 (m, 2H); 7,60 – 7,55 (m, 3H); 6,59 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H); 2,69 – 2,65 (m, 2H); 2,48 (ddd, *J* = 19,0; 6,3; 2,8 Hz, 1H); 2,41 (ddd, *J* = 19,0; 6,3; 2,8 Hz, 1H); 2,15 (s, 3H).



RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 203,4; 166,8; 157,2; 145,0; 142,5; 141,7; 125,1; 121,1; 66,9; 32,4; 24,1; 18,2.

EM (m/z (%)): 275(M⁺), 232 ([M-AcO]⁺), 43(100)

IR (ATR, cm⁻¹): 1755, 1693, 1533, 1364, 1202

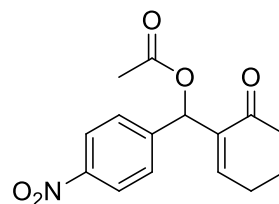
(19a) acetato de (4-nitrofenil)(6-oxociclohex-1-en-1-il)metila

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,21 – 8,14 (m, 2H); 7,58 – 7,51 (m, 2H); 7,05 (td, *J* = 4,2; 1,0 Hz, 1H); 6,75 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H); 2,50 – 2,37 (m, 4H); 2,13 (s, 3H); 2,07 – 1,94 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 196,7; 169,2; 147,3; 146,9; 146,3; 137,8; 127,8; 123,5; 70,7; 38,1; 25,7; 22,3; 21,0.

EM (m/z (%)): 289(M⁺), 246 ([M-AcO]⁺), 43(100)

IR (ATR, cm⁻¹): 1746, 1675, 1506, 1355, 1220, 1024



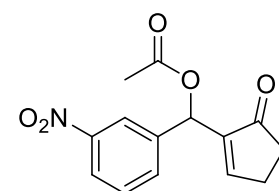
(20a) acetato de (3-nitrofenil)(5-oxociclopent-1-en-1-il)metila

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H); 8,16 (ddd, *J* = 8,2; 2,3; 1,0 Hz, 1H); 7,81 – 7,77 (m, 1H); 7,62 (td, *J* = 2,8; 1,3 Hz, 1H); 7,53 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,59 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H); 2,70 – 2,66 (m, 2H); 2,48 (ddd, *J* = 19,3; 5,9; 3,1 Hz, 1H); 2,41 (ddd, *J* = 19,3; 5,9; 3,1 Hz, 1H); 2,16 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 203,6; 166,8; 157,0; 145,7; 141,6; 137,5; 131,0; 126,9; 120,6; 119,1; 67,0; 32,3; 24,2; 18,3.

EM (m/z (%)): 275(M⁺), 232 ([M-AcO]⁺), 43(100)

IR (ATR, cm⁻¹): 1737, 1711, 1524, 1355, 1211, 722



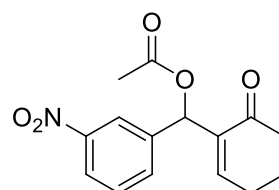
(21a) acetato de (3-nitrofenil)(6-oxociclohex-1-en-1-il)metila

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H); 8,13 (ddd, *J* = 8,2; 2,3; 1,1 Hz, 1H); 7,76 (dd, *J* = 6,7; 1,0 Hz, 1H); 7,50 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,09 (td, *J* = 4,2; 1,0 Hz, 1H); 6,75 (s, 1H); 2,50 – 2,36 (m, 4H); 2,14 (s, 3H); 2,07 – 1,95 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 196,8; 169,2; 148,2; 146,6; 141,2; 137,8; 133,8; 129,3; 122,9; 121,7; 70,7; 38,1; 25,7; 22,3; 21,0.

EM (m/z (%)): 289(M⁺), 246 ([M-AcO]⁺), 43(100)

IR (ATR, cm⁻¹): 1737, 1657, 1524, 1355, 1229, 740



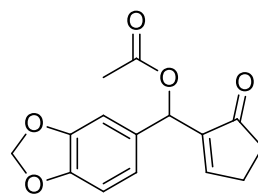
(22a) acetato de benzo[d][1,3]dioxol-5-il(5-oxociclopent-1-en-1-il)metila

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (td, *J* = 2,7; 1,3 Hz, 1H); 6,87 (dd, *J* = 8,0; 1,7 Hz, 1H); 6,85 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H); 6,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,45 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H); 5,94 (s, 2H); 2,66 – 2,60 (m, 2H); 2,46 (ddd, *J* = 19,2; 5,7; 3,3 Hz, 1H); 2,40 (ddd, *J* = 19,2; 5,7; 3,3 Hz, 1H); 2,10 (s, 3H).

RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 206,4; 169,5; 158,7; 147,7; 147,6; 145,3; 131,9; 121,1; 108,2; 107,6; 101,2; 70,5; 35,0; 26,6; 21,0.

EM (m/z (%)): 274(M⁺), 128(100)

IR (ATR, cm⁻¹): 1728, 1693, 1488, 1220, 1033



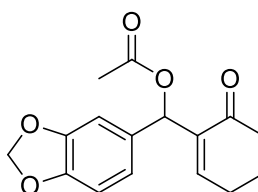
(23a) acetato de benzo[d][1,3]dioxol-5-il(6-oxociclohex-1-en-1-il)metila

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 6,96 (td, *J* = 4,2; 1,0 Hz, 1H); 6,87 – 6,83 (m, 1H); 6,82 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H); 6,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,63 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H); 5,93 (s, 2H); 2,46 – 2,36 (m, 4H); 2,08 (s, 3H); 2,04 – 1,93 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 196,9; 169,4; 147,5; 147,2; 145,6; 138,6; 132,5; 121,0; 108,1; 107,7; 101,0; 71,4; 38,2; 25,7; 22,4; 21,1.

EM (m/z (%)): 288(M⁺), 245 ([M-AcO]⁺), 123(100)

IR (ATR, cm⁻¹): 1737, 1657, 1479, 1220, 1042



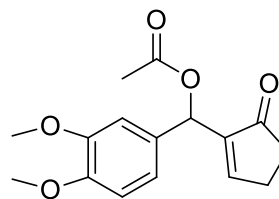
(24a) acetato de (3,4-dimetoxifenil) (5-oxociclopent-1-en-1-il)metila

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (s, 1H); 7,14 (dd, *J* = 8,4; 1,9 Hz, 1H); 7,02 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H); 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 6,32 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 2,65 – 2,56 (m, 1H); 2,41 (ddd, *J* = 18,2; 8,3; 2,7 Hz, 1H); 2,29 – 2,19 (m, 2H); 2,10 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 205,3; 171,3; 151,7; 149,0; 138,9; 130,7; 126,4; 112,2; 111,0; 72,6; 55,9; 55,8; 34,8; 28,4; 21,2.

EM (m/z (%)): 290(M⁺), 247 ([M-AcO]⁺), 109(100)

IR (ATR, cm⁻¹): 1711, 1639, 1229, 1024



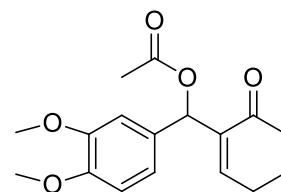
(25a) acetato de (3,4-dimetoxifenil)(6-oxociclohex-1-en-1-il)metila

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,95 (t, *J* = 3,9 Hz, 1H); 6,89 (s, 1H); 6,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 2,47-2,39 (m, 4H); 2,09 (s, 3H); 2,06-1,98 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 197,0; 169,5; 148,7; 145,6; 138,7; 131,2; 119,4; 110,8; 71,4; 55,8; 38,3; 25,7; 22,4; 21,2.

EM (m/z (%)): 304(M⁺), 261 ([M-AcO]⁺), 123 (100)

IR (ATR, cm⁻¹): 1737, 1666, 1515, 1229, 1024



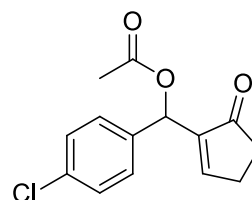
(26a) acetato de (4-clorofenil)(5-oxociclopent-1-en-1-il)metila

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (td, *J* = 2,7; 1,2 Hz, 1H); 7,34 – 7,29 (m, 4H); 6,50 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H); 2,66-2,61 (m, 2H); 2,46 (ddd, *J* = 19,5; 6,4; 3,1 Hz, 1H); 2,39 (ddd, *J* = 19,5; 6,4; 3,1 Hz, 1H); 2,11 (s, 3H).

RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 206,5; 169,5; 159,1; 145,0; 136,5; 134,2; 128,7; 128,5; 70,0; 35,0; 26,9; 20,9.

EM (m/z (%)): 264(M⁺), 109(100)]

IR (ATR, cm⁻¹): 1746, 1702, 1211, 11015, 740



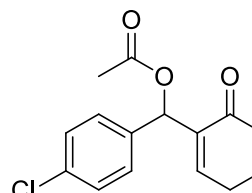
(27a) acetato de (4-clorofenil)(6-oxociclohex-1-en-1-il)metila

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,31 – 7,27 (m, 4H); 6,97 (t, *J* = 3,9 Hz, 1H); 6,67 (s, 1H); 2,50 – 2,33 (m, 4H); 2,09 (s, 3H); 2,07 – 1,93 (m, 2H).

RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 196,9; 169,4; 146,1; 138,4; 138,78; 137,7; 133,7; 128,6; 128,5; 71,0; 38,2; 25,7; 22,4; 21,1.

EM (m/z (%)): 278(M⁺), 123(100)

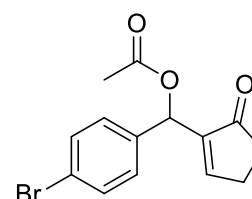
IR (ATR, cm⁻¹): 1737, 1675, 1497, 1373, 1224, 1015



(28a) acetato de (4-bromofenil)(5-oxociclopent-1-en-1-il)metila

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (td, *J* = 2,7; 1,2 Hz, 1H); 7,48 – 7,45 (m, 2H); 7,29 – 7,24 (m, 2H); 6,49 (s, 1H); 2,66 – 2,58 (m, 2H); 2,46 (ddd, *J* = 19,2; 6,1; 3,0 Hz, 1H); 2,40 (ddd, *J* = 19,2; 6,1; 3,0 Hz, 1H); 2,11 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 206,3; 169,4; 159,1; 144,9; 137,0; 131,6; 128,7; 122,3; 69,9; 34,9; 26,7; 21,0.



EM (m/z (%)): 308(M⁺), 265 ([M-AcO]⁺), 109(100)

IR (ATR, cm⁻¹): 1755, 1693, 1229, 731

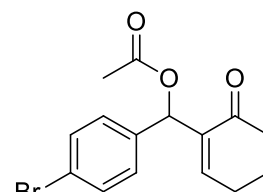
(29a) acetato de (4-bromofenil)(6-oxociclohex-1-en-1-il)metila

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,45 – 7,43 (m, 2H); 7,23 (m, 2H); 6,97 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H); 6,65 (s, 1H); 2,49 – 2,35 (m, 4H); 2,09 (s, 3H); 2,05 – 1,92 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 196,8; 169,3; 146,0; 138,3; 137,9; 131,4; 128,8; 121,9; 71,0; 38,2; 25,7; 22,4; 21,1.

EM (m/z (%)): 322(M⁺), 279 ([M-AcO]⁺)123(100)

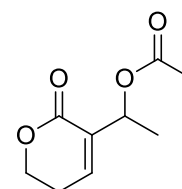
IR (ATR, cm⁻¹): 1755, 1675, 1256, 1015, 731



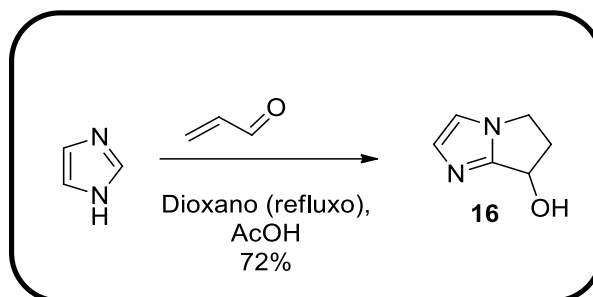
(43) acetato de 1-(2-oxo-5,6-diidro-2H-piran-3-il)etila

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,92 – 6,83 (m, 1H); 5,75-5,67 (m, 1H); 4,38 (t, *J* = 6;3 Hz, 2H); 2,54 – 2,46 (m, 2H); 2,08 (s, 3H); 1,43 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 169,7; 162,9; 139,0; 133,3; 67,7; 66,0; 23,9; 21,1; 20,0.



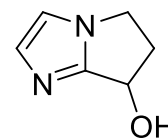
6.3.6 Obtenção do catalisador **16**.



Em um balão de 250 mL contendo 5,45 g (80 mmol) de imidazol comercial dissolvido em 1,4-dioxano (80 mL), foram adicionados 0,33 mL de ácido acético (5,6 mmol, 7 mol%) e 8,0 mL (1,5 equiv., 0,12 mol) de acroleína e a mistura reacional foi agitada por 36 h, sob refluxo. O solvente foi removido e o bruto redissolvido em metanol quente. Sílica (1g) foi adicionada à mistura e o solvente foi evaporado. O resíduo bruto com sílica foi aplicado na coluna cromatográfica e purificado utilizando como sistema eluente acetato de etila: metanol (3:1), obtendo-se 8,2 g de um sólido amarelo. Logo após, foi realizada uma cristalização adicionando acetona quente numa quantidade suficiente para dissolver o material. A mistura resultante foi levada à geladeira para a formação dos

crystalline and then the mixture was filtered under vacuum adding cold acetone and recovering 7,14 g of a white crystalline solid, in 72% yield.

(16)- 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazol-7-ol

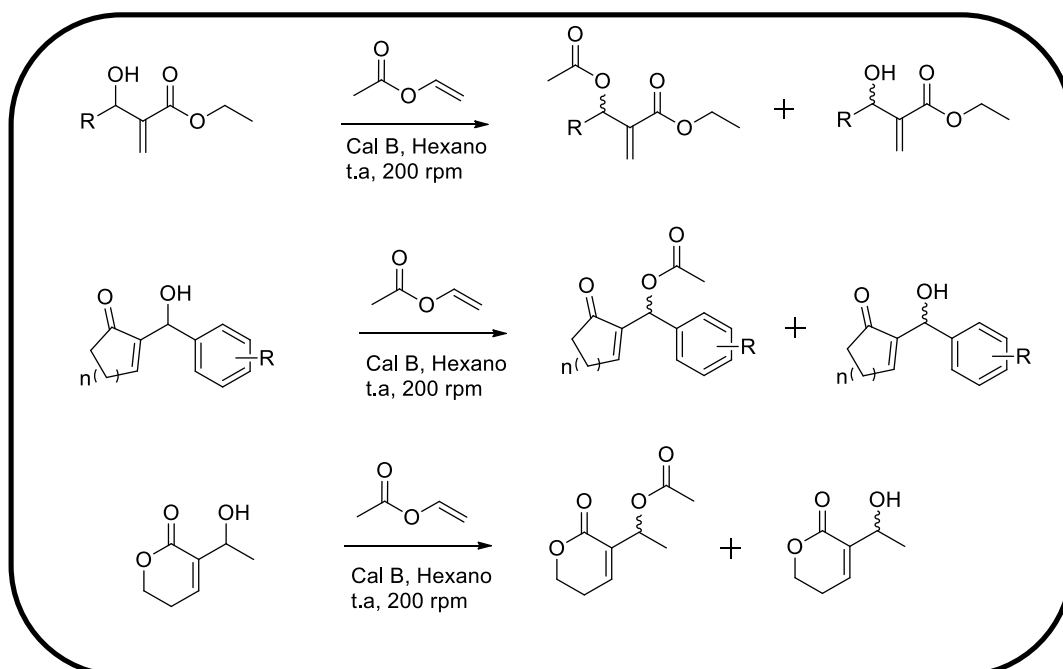


$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7,07 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H); 6,84 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H); 5,20 (dd, $J = 7,3; 3,1$ Hz, 1H); 4,22 – 4,16 (m, 1H); 3,93 – 3,89 (m, 1H); 2,97 – 2,90 (m, 1H); 2,61 – 2,55 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 156,6; 132,8; 114,4; 63,8; 43,3; 36,5.

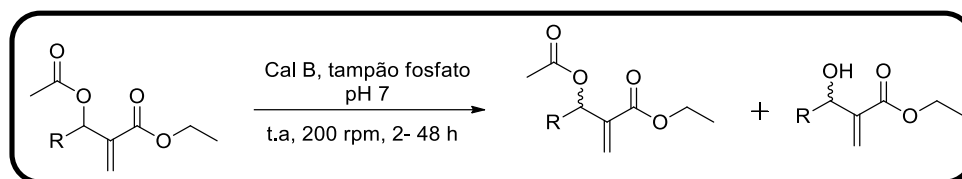
IR (ATR, cm^{-1}): 3099, 1586, 1515, 1087, 722

6.3.7 Transesterificação enzimática com Cal B



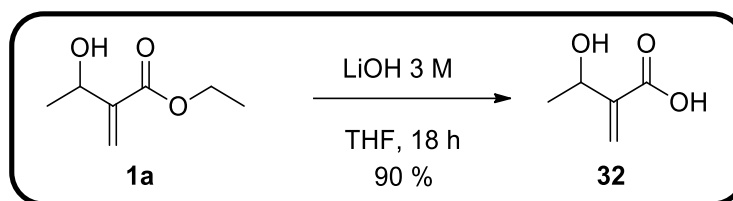
The kinetic resolution reaction was performed according to the procedure adopted by Tsuboi and collaborators.⁴⁷ In a 50 mL Erlenmeyer flask, 30 mg of the substrate (1a), 30 mg of Cal B (1 eq), 5 equivalents of vinyl acetate, 2 mL of HPLC grade hexane and agitated at 200 rpm at 30 °C for 2 - 48 h. The mixture was filtered to remove the enzymes and concentrated in a rotary evaporator.

6.3.8 Hidrólise enzimática com Cal B



Em um Erlenmeyer de 25 mL, foram adicionados 30 mg do aduto, 2 mL de tampão fosfato pH = 7 e 30 mg de Cal B. A reação ficou sob agitação a 200 rpm por 2 – 48 h à temperatura ambiente. Em seguida, a reação foi filtrada e o meio reacional foi extraído com acetato de etila (3 x 2 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

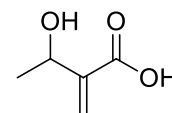
6.3.9 Hidrólise do aduto de MBH



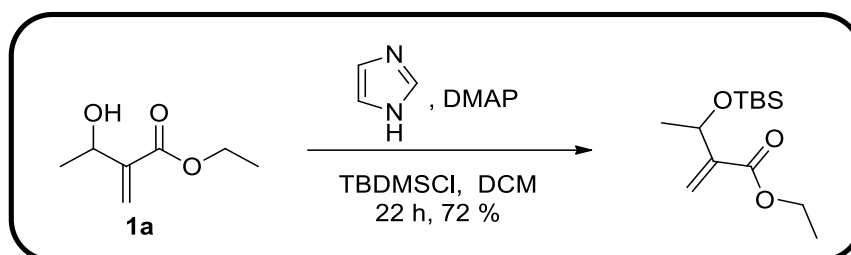
A uma solução contendo 1,44 g do aduto (10 mmol) e 40 mL de THF em banho de gelo foram adicionados lentamente 16 mL de uma solução 3 mol/L de LiOH (48 mmol). O banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada por 18 horas. O pH do meio reacional foi corrigido para 1 com solução de HCl (10%). A fase orgânica foi extraída (3 x 50 mL) com acetato de etila, lavada com (3x 50 mL) de solução saturada de NaCl, seca com sulfato de sódio e concentrada em rotaevaporador, fornecendo o produto com 90% de rendimento.

(**32**)-**Ácido 3-hidroxi-2-metilenobutanóico**, óleo viscoso incolor, 90%.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,38 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H); 5,95 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H); 4,66 (qd, *J* = 6,5; 1,0 Hz, 1H); 1,42 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).



6.3.10 Proteção do aduto de MBH

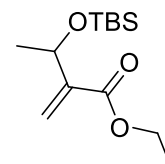


A uma solução do aduto **1a** (0,1g, 0,69 mmol) em 2 mL de diclorometano seco, à temperatura ambiente, foram adicionados imidazol (0,07 g, 1,03 mmol, 1,5 eq), DMAP (8 mg, 0,07 mmol), TBDMSCl (0,13 g, 0,83 mmol, 1,2 eq) e a mistura reacional foi agitada por 22 h. Diclorometano (5mL) foi adicionado e a fase líquida foi extraída com auxílio de uma pipeta de Pasteur, lavada com água destilada (2 x 5 mL), seca com sulfato de sódio, concentrada em rotaevaporador e purificada em coluna cromatográfica com solução 10% de acetato de etila em hexano, fornecendo o produto com 72% de rendimento.

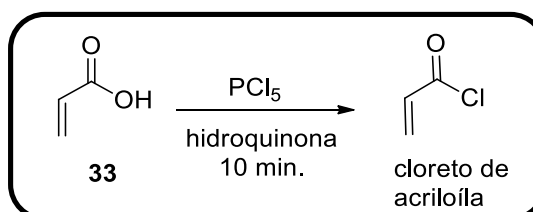
3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2-metilenobutanoato de etila

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 6,19 – 6,17 (t, 1H); 5,93 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 4,69 (m, 1H); 4,27 – 4,16 (m, 2H); 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 1,28 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H); 0,90 (s, 9H); 0,07 (s, 3H); 0,04 (s, 3H).

RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 166,3; 145,5; 123,1; 66,8; 60,6; 25,8; 24,4; 18,2; 14,2; -5,1.



6.3.11 Reação de ácido acrílico com PCl₅

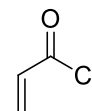


Em um balão de fundo redondo de três bocas com volume de 150 mL acoplado a um funil de adição e um sistema de destilação, em condições anidras, foram adicionados 37,5 g de PCl₅ (0,18 mol). Cuidadosamente, uma mistura contendo 25 mL de ácido acrílico (26,2 g; 0,36 mol) e 198 mg de hidroquinona foram adicionados gota a gota

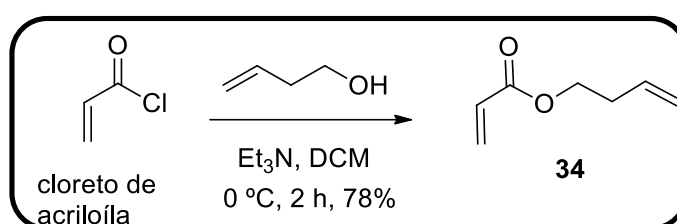
durante 25 minutos ao PCl_5 sob agitação, havendo desprendimento de HCl , que foi levado ao trap com água. Após o término da adição, a reação ficou sob agitação por mais 10 minutos, consumindo o sólido amarelo e produzindo um líquido incolor, que em seguida foi destilado (ponto de ebulição entre 70-88 °C), fornecendo 24,5 mL do cloreto de ácido em 90% de rendimento.

Cloreto de acrilóila

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,64 (dd, $J = 16,7; 0,5$ Hz, 1H); 6,35 (dd, $J = 16,7; 10,1$ Hz, 1H); 6,18 (dd, $J = 10,1; 0,5$ Hz, 1H).



6.3.12 Reação de cloreto de acrilóila com but-3-en-1-ol

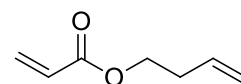


A uma solução contendo 150 mL de diclorometano seco, 5 mL de but-3-en-1-ol (58,5 mmol) e 16,3 mL de trietilamina (117 mmol, 2 eq), foram adicionados gota a gota, em banho de gelo, 7,3 mL de cloreto de acrilóila (90 mmol, 8,1 g) dissolvidos em 50 mL de diclorometano seco e a mistura reacional foi agitada a 0 °C por duas horas. A mistura foi lavada (3 x 150 mL) com água destilada gelada, (1 x 150 mL) com solução saturada de NaHCO_3 , (1 x 150 mL) com solução saturada de NaCl e a fase orgânica foi extraída (3 x 150 mL) com diclorometano, seca com sulfato de sódio, rotaevaporada e purificada em coluna cromatográfica usando CH_2Cl_2 como eluente, fornecendo 5,8 g de acrilato de butenila (78%).

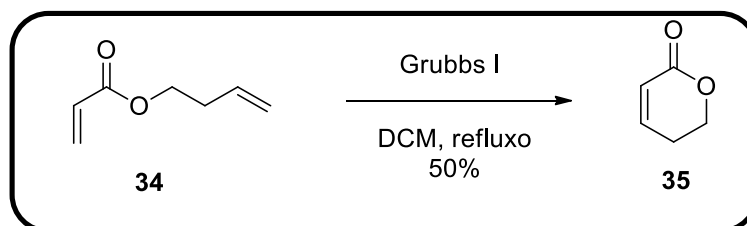
(34) acrilato de but-3-en-1-ila

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,41 (dd, $J = 17,3; 1,6$ Hz, 1H); 6,12 (dd, $J = 17,3; 10,4$ Hz, 1H); 5,89 – 5,73 (m, 1H); 5,83 (dd, $J = 10,5; 1,5$ Hz, 1H); 5,18 – 5,05 (m, 2H); 4,22 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H); 2,54 – 2,28 (qt, $J = 6,6; 1,4$; 2H).

RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 166,1; 133,9; 130,6; 128,4; 117,24; 63,5; 33,0.



6.3.13 Reação de Metátese de olefinas para formação da lactona **35**



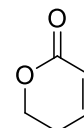
O catalisador de Grubbs de 1ª geração (0,08 g; 10 mol%, 0,1 mmol) foi dissolvido em 10 mL de diclorometano seco e adicionado gota a gota a uma solução de acrilato de but-3-en-1-ila (0,170 g; 1 mmol) em 100 mL de diclorometano seco, que permaneceu em agitação e refluxo por 6 horas, em condições anidras. O solvente foi removido por meio de rotaevaporador e o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica usando como eluente uma mistura de 5% de éter etílico em diclorometano, fornecendo 65 mg da referida lactona (50%).

(**35**)- 5,6-dihydro-2H-pyran-2-one

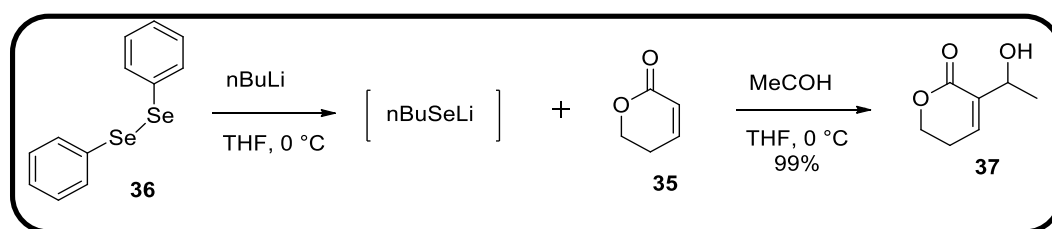
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,95 (dt, *J* = 9,8; 4,2 Hz, 1H); 6,04 (dt, *J* = 9,8; 1,8 Hz, 1H); 4,43 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H); 2,46 (tdd, *J* = 6,1; 4,2; 1,8 Hz, 2H).

RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 163,7; 145,6; 121,7; 66,5; 24,0.

Massa teórica: M⁺ (99,0441), encontrado: 99,0442.



6.3.14 Reação de formação da hidroxilactona **37**



Em um balão de 150 mL de 3 bocas de fundo redondo conectado a um funil de adição, foi preparada a solução de fenilseleneleto de lítio adicionando-se 1,9 g de difenilseleneleto (6 mmol), 30 mL de THF anidro e 3,0 mL de uma solução de BuLi em ciclohexano (2 mol/L) e deixou-se agitar a -10 °C por 10 minutos sob atmosfera de argônio.

Enquanto isso, adicionam-se ao funil de adição, 35 mL de THF anidro, 1,0 g da lactona **35** (10,2 mmol) e 0,86 mL de acetaldeído recém destilado (15,3 mmol). Após os

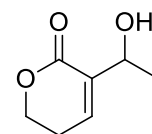
10 minutos, a solução contendo a lactona **35** e o acetaldeído foi adicionada gota a gota na solução inicial e a reação permaneceu sob agitação a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ por duas horas, até observar o consumo da lactona. Logo após, foram adicionados 50 mL de solução saturada de NaHCO_3 e 50 mL de acetato de etila. As fases foram separadas e a fase aquosa foi lavada com acetato de etila (10 x 50 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com Na_2SO_4 e concentradas em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica eluindo com AcOEt / hexano (40-75%), fornecendo 1,4 g (99%) do produto **37**.

(37)-3-(1-hidroxietil)-5,6-diidro-2H-piran-2-ona.

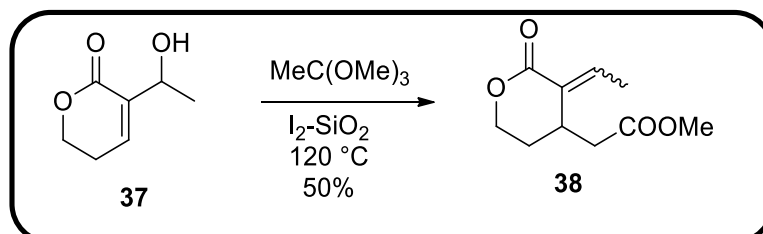
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,90 – 6,84 (m, 1H); 4,66 – 4,56 (m, 1H); 4,39 (td, $J = 6,3; 3,2$ Hz, 2H); 2,66 – 2,58 (m, 1H); 2,55-2,47 (m, 2H); 1,41 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 164,8; 138,7; 135,6; 66,4; 66,2; 23,9; 21,6

Massa teórica: M^+ (143, 0703), Massa encontrada: 143, 0704.



6.3.15 Rearranjo de Johnson-Claisen

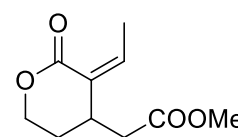


O catalisador $\text{I}_2\text{-SiO}_2$ foi preparado de acordo com a metodologia de Das e colaboradores.⁸⁶ Posteriormente, em um tubo de Schlenk, foram adicionados 426 mg de 3-(1-hidroxietil)-5,6-diidro-2H-piran-2-ona (3 mmol), 90 mg de $\text{I}_2\text{-SiO}_2$, 1,8 mL de MeC(OMe)_3 (15 mmol) e colocou-se sob agitação magnética a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 36 h. Em seguida, a mistura foi filtrada e concentrada a vácuo. A purificação ocorreu por coluna cromatográfica em 25% de acetato de etila em hexano com 50% de rendimento, fornecendo 135 mg de cada isômero na forma enriquecida.

acetato de (Z)- 2-(3-etilideno-2-oxotetraidro-2H-piran-4-il) metila

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,24 (qd, $J = 7,2; 1,4$ Hz, 1H), 4,32

(ddd, $J = 11,4; 5,7; 4,2$ Hz, 1H); 4,16 (ddd, $J = 11,4; 9,1; 3,5$ Hz, 1H); 3,69 (s, 3H), 3,16

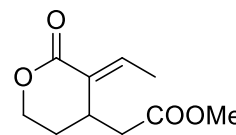


(quint, $J = 6,3$ Hz, 1H); 2,61 – 2,39 (m, 2H); 2,17 (dddd, $J = 14,3; 6,8; 5,8; 3,5$ Hz, 1H); 2,06 (dd, $J = 7,2; 1,2$ Hz, 3H); 1,73 (dddd, $J = 14,3; 9,1; 7,7; 4,2$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 171,8; 165,9; 141,8; 129,5; 65,8; 51,7; 40,4; 35,3; 28,7; 15,9.

Massa teórica: M^+ (199,0965), Massa encontrada: 199, 0966.

acetato de(*E*)- 2-(3-etilideno 2-oxotetraidro-2H-piran-4-il)metila

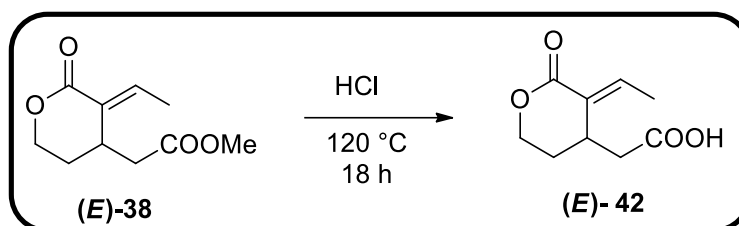


RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,08 (qd, $J = 7,3; 1,5$ Hz, 1H); 4,48 – 4,33 (m, 1H); 4,23 (ddd, $J = 11,6; 5,9; 4,0$ Hz, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,48 – 3,36 (m, 1H); 2,49 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H); 2,25 – 1,98 (m, 2H); 1,87 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 171,7; 166,7; 141,8; 129,7; 64,9; 51,8; 37,5; 29,3; 27,3; 14,1.

Massa teórica: M^+ (199,0965), Massa encontrada: 199, 0966.

6.3.16 Reação de hidrólise de (*E*)-38



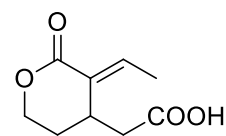
De acordo com a metodologia de Heine, em um tubo de Schlenk foram adicionados 100 mg de acetato de (*E*)- **38** (0,5 mmol) e 1 mL de HCl (2 M) e deixou sob agitação magnética a 120 °C por 18 h. Em seguida foram adicionados 10 mL de acetato de etila e 10 mL de solução saturada de NaHCO_3 . As fases foram separadas e a fase aquosa foi lavada com acetato de etila (5 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com Na_2SO_4 e concentrada em evaporador rotatório. Uma pequena fração foi retirada para purificação em coluna cromatográfica usando como eluente uma mistura partindo de 80 % de acetato de etila em hexano. Embora a reação tenha ocorrido com grande conversão, a purificação não foi bem sucedida devido à alta polaridade da molécula, fornecendo o composto com 5% de rendimento.

ácido (*E*)-2-(3-etilideno-2-oxotetrahidro-2H-piran-4-il)acético

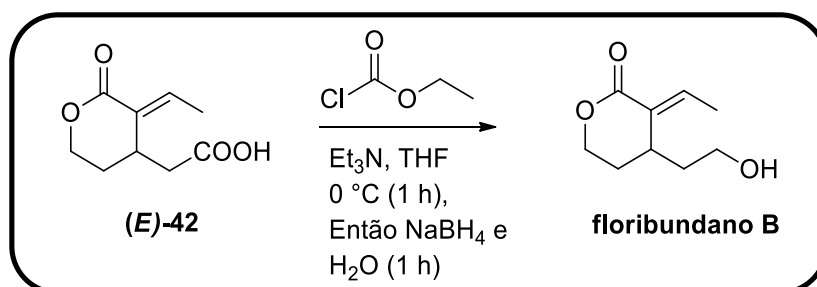
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,09 (qd, *J* = 7,3; 1,4 Hz, 1H); 4,42 (ddd, *J* = 12,0; 9,0; 3,3 Hz, 1H); 4,23 (ddd, *J* = 11,3; 6,2; 3,9 Hz, 1H); 3,46 – 3,38 (m, 1H); 2,55 – 2,51 (m, 2H); 2,24 – 2,16 (m, 1H); 1,94 – 1,90 (m, 1H); 1,89 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 175,9; 166,8; 142,0; 129,5; 64,9; 37,4; 29,23; 27,30; 14,2.

Massa teórica: M⁺ (185, 0808), Massa encontrada: 185, 0808.



6.3.17 Reação de formação do (±)-floribundano B.



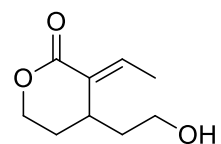
A uma solução contendo 100 mg de (*E*)-42 (0,5 mmol) na forma impura e 8 mL de THF anidro a 0 °C, foram adicionados 0,1 mL de trietilamina (0,68 mmol, 1, 3 eq) e 0,064 mL de cloroformiato de etila (0,68 mmol, 1,3 eq) sob atmosfera de argônio. A reação ficou sob agitação a 0 °C por 1 hora e posteriormente foram adicionados, vagorosamente, uma mistura de água destilada (1 mL) e 60 mg de NaBH₄ (1,56 mmol, 3 eq) e a reação permaneceu sob agitação a 0 °C por uma hora. Logo após, o pH foi corrigido para 1 com adição de HCl 2 mol/L e em seguida, 10 mL de acetato de etila foram adicionados e a mistura foi lavada com solução saturada de NaCl (5 x 10 mL). As fases orgânicas foram secas com Na₂SO₄ e concentradas em evaporador rotatório. A purificação ocorreu por meio de coluna cromatográfica usando como eluente uma mistura de 90% acetato de etila em hexano. A concentração do produto foi realizada por meio de evaporador rotatório (sem aquecimento para evitar decomposição da lactona), fornecendo o (±)-floribundano B em 57% de rendimento.

(*E*)-3-etilideno-4-(2-hidroxi-etil)tetrahidro-2H-piran-2-ona) - (±)-floribundano B

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,03 (qd, *J* = 7,3; 1,2 Hz, 1H); 4,43 (ddd, *J* = 11,4; 9,6; 3,5 Hz, 1H); 4,24 (ddd, *J* = 11,5; 9,7; 4,5 Hz, 1H); 3,80 – 3,61 (m, 2H); 3,19 (quint, *J* = 6,5 Hz, 1H); 2,18 – 2,10 (m, 1H); 1,87 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H); 1,85 – 1,81 (m, 1H); 1,79 – 1,70 (m, 2H); 1,60 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 167,3; 140,6; 131,0; 65,3; 59,9; 36,0; 28,8; 27,4; 14,1.

Massa teórica: M⁺ (171, 1016), Massa encontrada: 171, 1018.



7 BIBLIOGRAFIA

1. Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815.
2. Drewes, S. E.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653.
3. Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. **1972**, Patent BE774989 (A).
4. Singh, V.; Batra, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4511.
5. Barcelos, R. C.; Zeoly, L. A.; Jr, M. R. R.; Bruno, R. V. F.; Eberlin, M. N.; F. Coelho. *Monatsh. Chem. Chem. Mon.* **2015**, *146*, 1557.
6. Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6659.
7. Liu, T. Y.; Xie, M.; Chen, Y. C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4101.
8. Santos, M.; Coelho, F.; Lima-Junior, C.; Vasconcellos, M. *Curr. Org. Synth.* **2015**, *12*, 830.
9. Mane, V.; Pandey, J.; Ayyagari, N.; Dey, C.; Kale, R.; Namboothiri, I. N. N. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2427.
10. Basavaiah, D.; Rao, K. V; Reddy, R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1581.
11. Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447.
12. Huang, W. Y.; Anwar, S.; Chen, K. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 1.
13. Coelho, F.; Almeida, W. P. *Quím. Nova* **2000**, *23*, 98.
14. Drewes, S. E; Emslie, N. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans* **1982**, 2079.
15. Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 795.
16. Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 285.
17. Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 147.
18. Robiette, R.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15513.
19. Cantillo, D.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8615.
20. Rodrigues, T. S.; Silva, V. H. C.; Lalli, P. M.; Oliveira, H. C. B. De; Silva, W. A.; Coelho, F.; Eberlin, M. N.; Neto, B. A. D. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5239.
21. Plata, R. E.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3811.
22. Galaverna, R.; Camilo, N. S.; Godoi, M. N.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. *J. Org.*

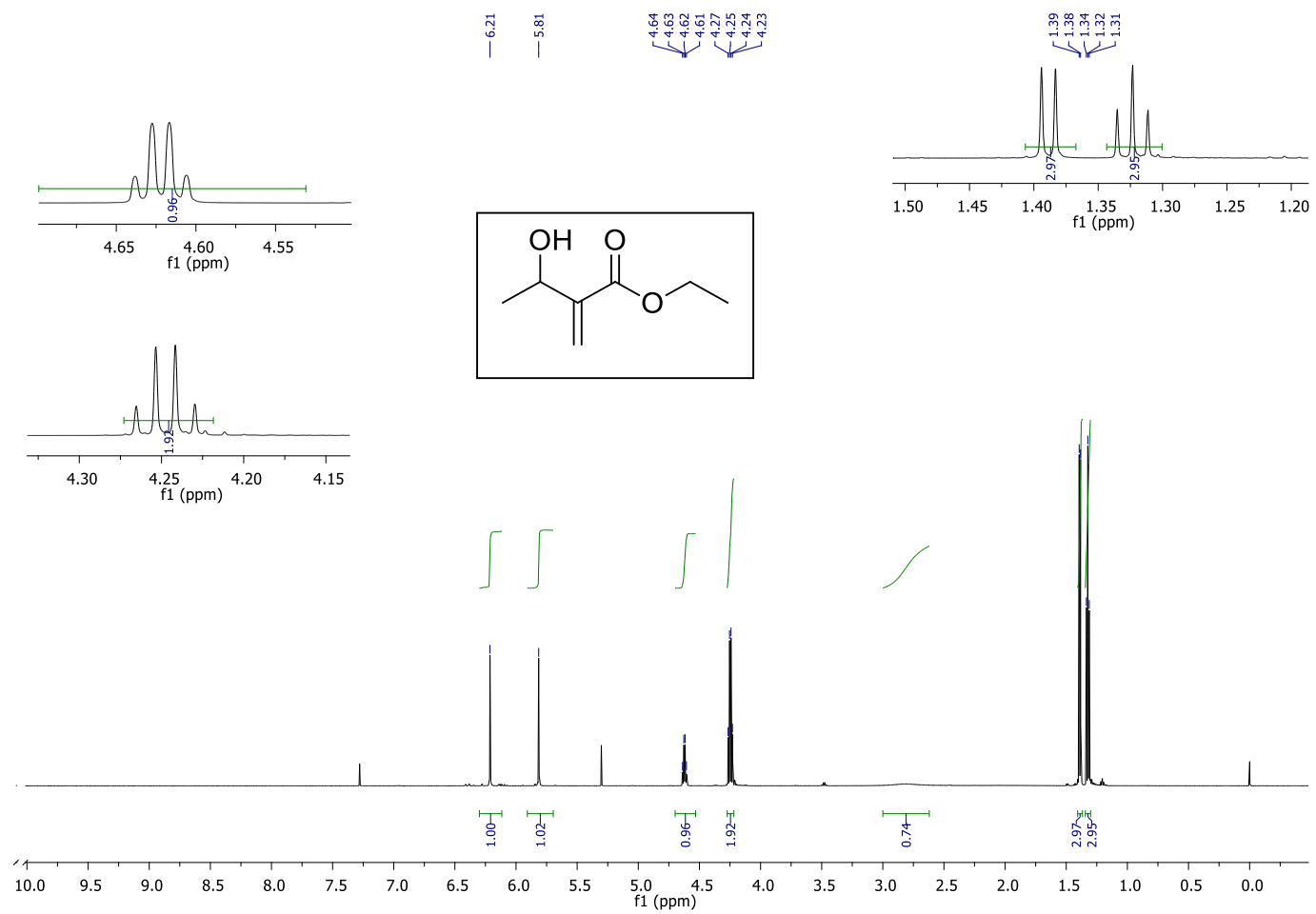
- Chem.* **2016**, *81*, 1089.
23. Liu, Z.; Patel, C.; Harvey, J. N.; Sunoj, R. B. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19*, 30647.
 24. Carpanez, A. G.; Coelho, F.; Amarante, G. W. *J. Mol. Struct.* **2018**, *1154*, 83.
 25. Zobeydi, R.; Rahman Setayesh, S. *Theor. Chem. Acc.* **2018**, *137*, 1.
 26. da Silva, W. A. V.; Rodrigues, D. C.; de Oliveira, R. G.; Mendes, R. K. S.; Olegário, T. R.; Rocha, J. C.; Keesen, T. S. L.; Lima-Junior, C. G.; Vasconcellos, M. L. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 4523.
 27. Drewes, S. E.; Njamela, O. L.; Emslie, N. D.; Ramesar, N.; Field, J. S. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2807.
 28. Tan, Y. X.; Santhanakrishnan, S.; Yang, H. Y.; Chai, C. L. L.; Kwok, E.; Tam, W. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8059.
 29. Gomes, J. C.; Rodrigues, M. T.; Moyano, A.; Coelho, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 6861.
 30. Rezgui, F.; Gaied, M. M. El. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5965.
 31. Schwartz, B. D.; Porzelle, A.; Jack, K. S.; Faber, J. M.; Gentle, I. R.; Williams, C. M. *Adv.Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1148.
 32. Ito, H.; Takenaka, Y.; Fukunishi, S.; Iguchi, K. *Synthesis* **2005**, *18*, 3035.
 33. Gatri, R.; El Gaïed, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7835.
 34. Weintraub, P. M.; Tiernan, P. L. *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 561.
 35. Raich, L.; Santos, H.; Gomes, J. C.; Rodrigues, M. T.; Galaverna, R.; Eberlin, M. N.; Coelho, F.; Rovira, C.; Moyano, A. *ACS Catalysis* **2018**, *8*, 1703.
 36. Chapuis, C.; Büchi, G. H.; Wüest, H. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 3069.
 37. Zhao, S.; Zhi, H.; Zhang, M.; Yan, Q.; Fan, J.; Guo, J. *RSC Advances* **2016**, *6*, 62778.
 38. Zhao, S.; He, M.; Guo, Z.; Zhou, N.; Wang, D.; Li, J.; Zhang, L. *RSC Advances* **2015**, *5*, 32839.
 39. Du, F.; Yin, L.; Ning, Y.; Peng, Y. *Adv.Synth. Catal* **2016**, *358*, 2280.
 40. Brown, J. M.; Cutting, I. *J. Chem. Soc. Commun.* **1985**, 578, 578.
 41. Bailey, M.; Staton, I.; Ashton, P. R.; Mark, E.; Ollis, W. D. *Tetrahedron Asymm.*

- 1991**, 2, 495.
42. Adam, W.; Hoch, U.; Chantu, R.; Saha-Moller; Schreier, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1737.
 43. Burgess, K.; Jennings, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 55, 1138.
 44. Basavaiah, D.; Rao, P. D. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 917.
 45. Dalaigh, C. O.; Connon, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 72, 7066.
 46. Costa, V. E. U.; De Amorim, H. L. N. *Quim. Nova* **1999**, 22, 863.
 47. Hayashi, N.; Tsuboi, S. *Tetrahedron Asymm.* **1998**, 9, 3825.
 48. Bhuniya, D.; Narayanan, S.; Lamba, T. .; Reddy, K. K. S. R. K. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 3717.
 49. Nascimento, M. G.; Zanotto, S. P.; Melegari, S. P.; Fernandes, L.; Sá, M. M. *Tetrahedron Asymm.* **2003**, 14, 3111.
 50. Xavier, F. J. S.; Neto, J. S. S.; Néris, P. L. N.; Oliveira, M. R.; Vale, J. A.; Vasconcellos, M. L. A. A. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2014**, 108, 7.
 51. Strub, D. J.; Garbós, A.; Lochynski, S. *Arkivoc* **2017**, ii, 313.
 52. Allenmark, S.; Gawronski, J. *Chirality* **2008**, 20, 606.
 53. Juma, W. P.; Chhiba, V.; Brady, D.; Bode, M. L. *Tetrahedron: Asymm.* **2017**, 28, 1169.
 54. Xia, B.; Xu, J.; Xiang, Z.; Cen, Y.; Hu, Y.; Lin, X.; Wu, Q. *ACS Catalysis* **2017**, 7, 4542.
 55. Schulz, S.; Hötling, S. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, 32, 1042.
 56. Robinson, S. L.; Christenson, J. K.; Wackett, L. P. *Nat. Prod. Rep.* **2019**, 36, 458.
 57. Albrecht, A.; Albrecht, Ł.; Janecki, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2747.
 58. Kupchan, S. M.; Hemingway, R. J.; Werner, D.; Karim, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 3596.
 59. Krishna, P. R.; Kannan, V.; Sharma, G. V. M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6467.
 60. Basavaiah, D.; Satyanarayana, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 3, 3619.
 61. Singh, V.; Batra, S. *Synthesis* **2006**, 63.
 62. Ferreira, M.; Bisol, T. B.; Da Conceição, H. P.; Russo, T. V. C.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M. *Synthesis* **2017**, 49, 667.

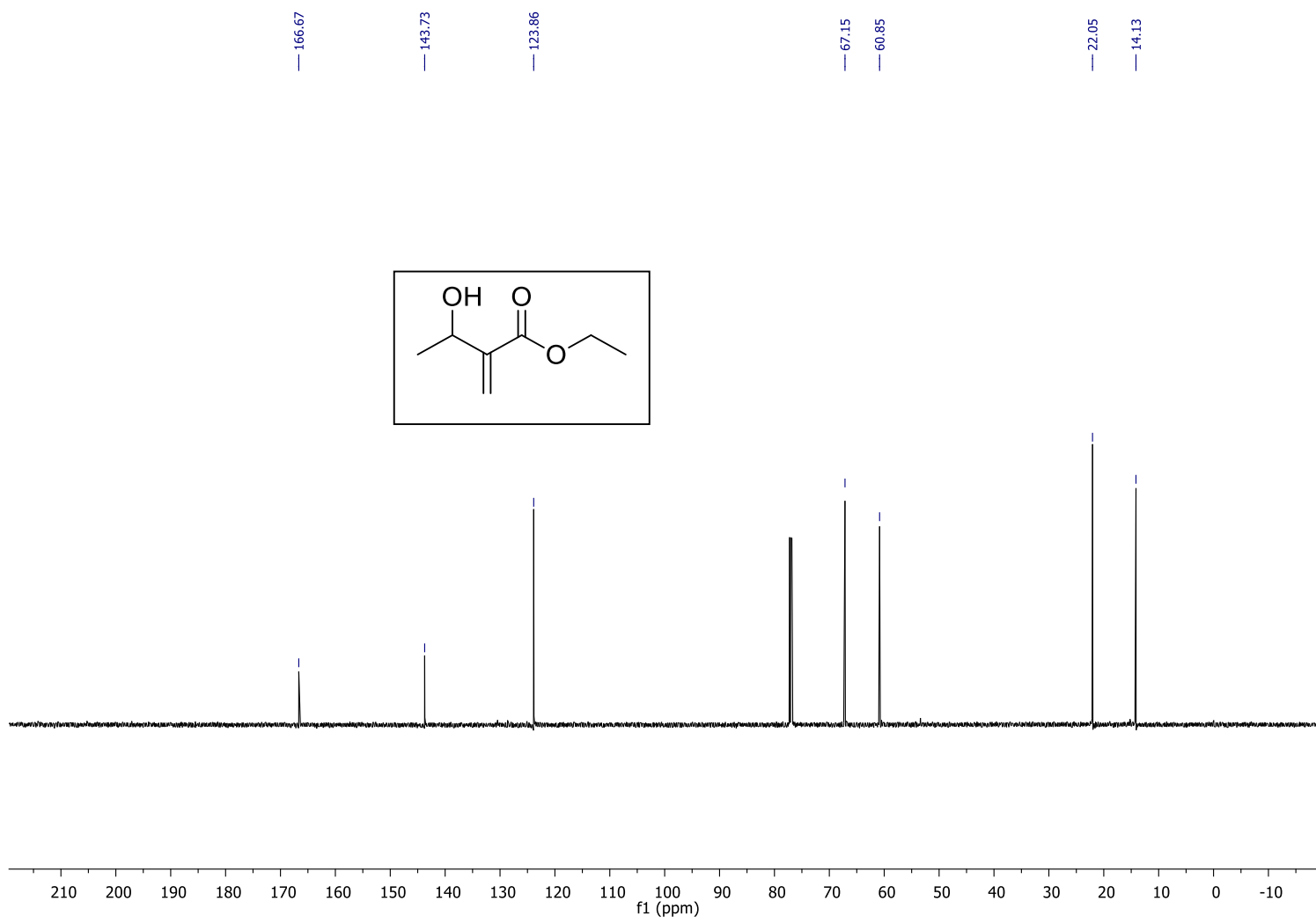
63. Silva, V. S.; Tolentino, T. A.; Rodrigues, T. C. A. F.; Santos, F. F. M.; Machado, D. F. S.; Silva, W. A.; Oliveira, H. C. B. de; Machado, A. H. L. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 4498.
64. Borges, C. M. P.; Diakanawma, C.; Mendonça, D. I. M. D. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 1121.
65. Silva, J. V. S.; Resck, I. S.; Machado, A. H. L. *Orbital Elec. J. Chem.* **2012**, *4*, 98.
66. Junior, C. G. L.; Silva, F. P. L.; Oliveira, R. G.; Subrinho, F. L.; Andrade, N. G.; Vasconcellos, M. . A. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 2220.
67. Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Silva Lopes, E. C.; Rossi, R. C.; Silveira, G. P. C.; Pavam, C. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7437.
68. Rodrigues, T. C. A. F. Rearranjo de Claisen Clássico em Adutos de Morita-Baylis-Hillman, 2014, 108 f. Dissertação (Mestrado em química) Instituto de Química, Universidade de Brasília- Brasília, 2014.
69. Guerra, K. P.; Afonso, C. A. M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2562.
70. Zhang, Z.; Xie, F.; Jia, J.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15939.
71. Bugarin, A.; Connell, B. T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4638.
72. Innocenti, R.; Menchi, G.; Trabocchi, A. *Synlett* **2018**, *29*, 820.
73. Mi, X.; Luo, S.; Cheng, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2338.
74. Yang, J.; Chatelet, B.; Dufaud, V.; Héroult, D.; Michaud-Chevallier, S.; Robert, V.; Dutasta, J. P.; Martinez, A. *Angew. Chem. Int.* **2018**, *57*, 14212.
75. Krishna, P. R.; Kadiyala, R. R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4981.
76. Léonard-Nevers, V.; Marton, Z.; Lamare, S.; Hult, K.; Graber, M. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2009**, *59*, 90.
77. Ottosson, J.; Fransson, L.; King, J. W.; Hult, K. *Biochim. Biophys. Acta - Protein Struct. Mol. Enzymol.* **2002**, *1594*, 325.
78. Mittersteiner, M.; Linshalm, B. L.; Vieira, A. P. F.; Brondani, P. B.; Scharf, D. R.; Jesus, P. C. *Chirality* **2018**, *30*, 106.
79. Reetz, M. T.; Mondière, R.; Carballeira, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1679.
80. Kapoor, M.; Majumder, A. B.; Gupta, M. N. *Catal. Lett.* **2015**, *145*, 527.
81. Kazlauskas, R. J.; Weissfloch, A. N. E.; Rappaport, A. T.; Cuccia, L. A. *J. Org.*

- Chem.* **1991**, *56*, 2656.
82. Mahajan, J. R.; Araújo, H. C. *Can. J. Chem* **1987**, *65*, 224.
 83. D'Annibale, A.; Ciaralli, L.; Bassetti, M.; Pasquini, C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6067.
 84. Jauch, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 609.
 85. Deck, J. A. Studies Towards the Total Synthesis of Condylocarpine and Studies Towards the Enantioselective Synthesis of (+) -Methyl Lysergate, 2007, 188 f. Dissertation (Doctor of Philosophy). Faculty of the Graduate School. The University of Texas at Austin, 2007.
 86. Das, B.; Majhi, A.; Reddy, K. R.; Venkateswarlu, K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *263*, 273.
 87. Das, B.; Majhi, A.; Banerjee, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7619.
 88. Basavaiah, D.; Pandiaraju, S.; Krishnamacharyulu, M. *Synlett* **1996**, 747.
 89. English, B. J.; Williams, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2713.
 90. Quideau, S.; Ralph, J. *J. Agric. Food Chem.* **1992**, *40*, 1108.
 91. Heine, D.; Sundaram, S.; Bretschneider, T.; Hertweck, C. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9872.
 92. Zoutani, M. N.; Pancrazi, A.; Ardisson, J. *Synlett* **2001**, *6*, 769.
 93. Ford, J. H.; Mackellar, F. A.; Meulman, P. A.; Wnuk, R. J.; Prescott, G. C. *Org. Prep. Proced. Int.* **1972**, *4*, 97.

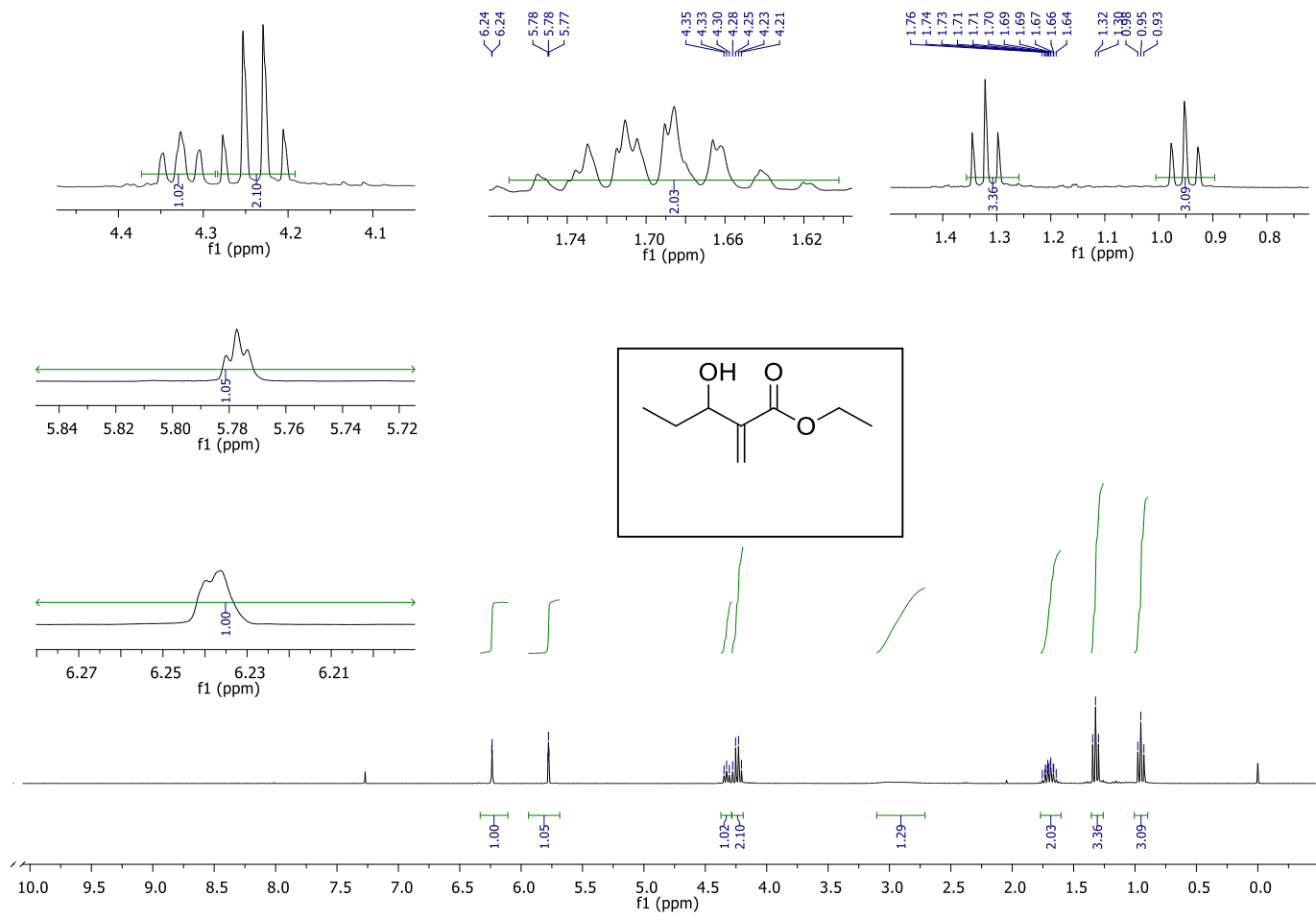
8 ANEXOS



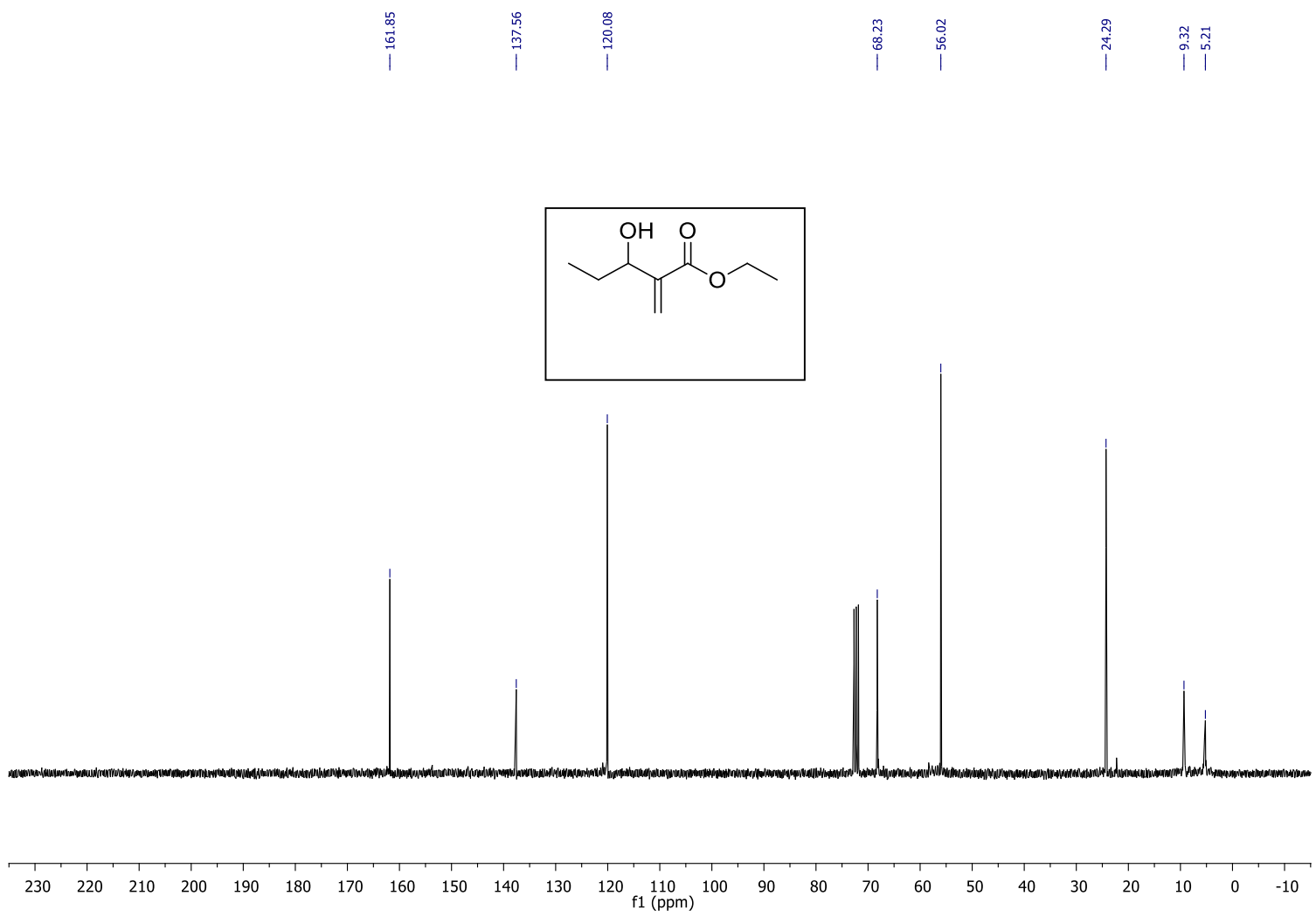
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) - 1a



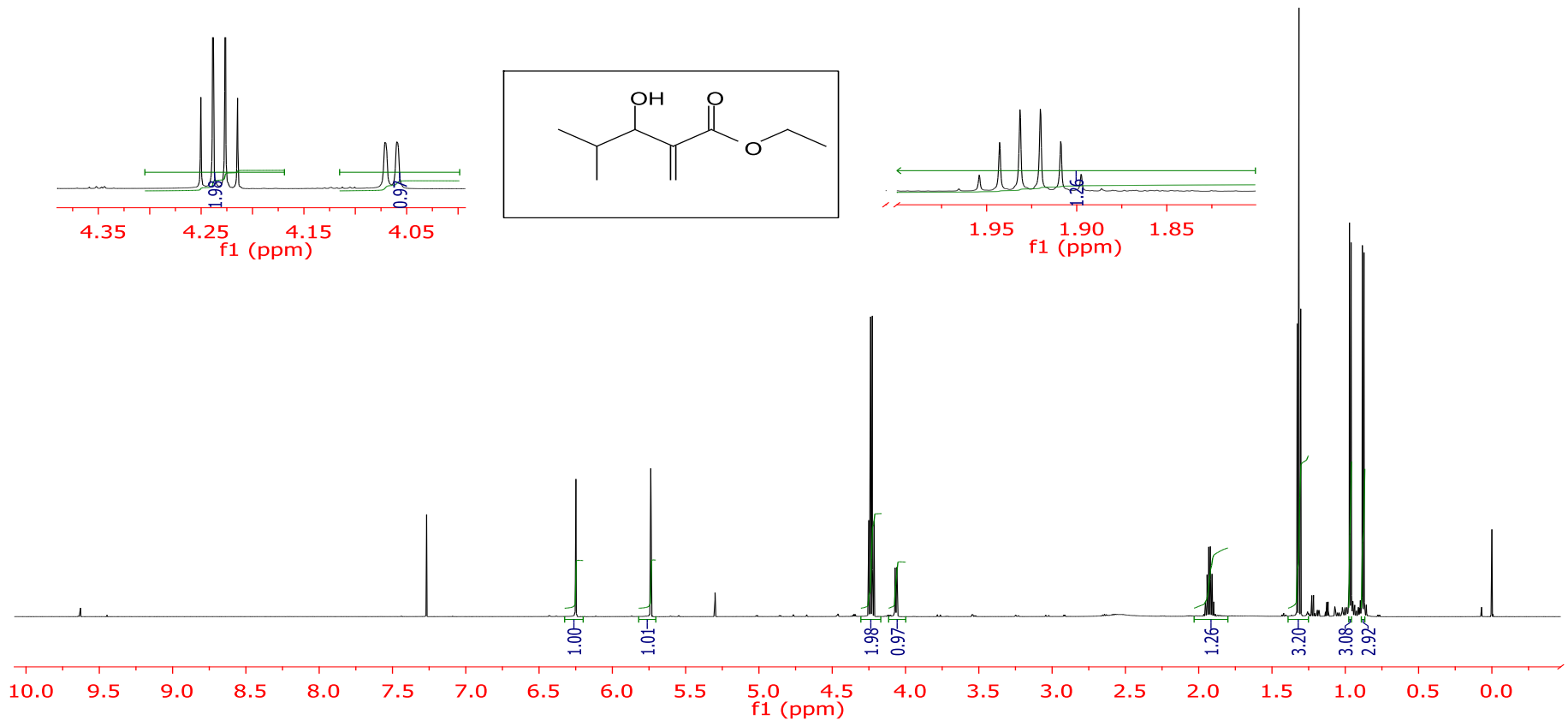
RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) -1a



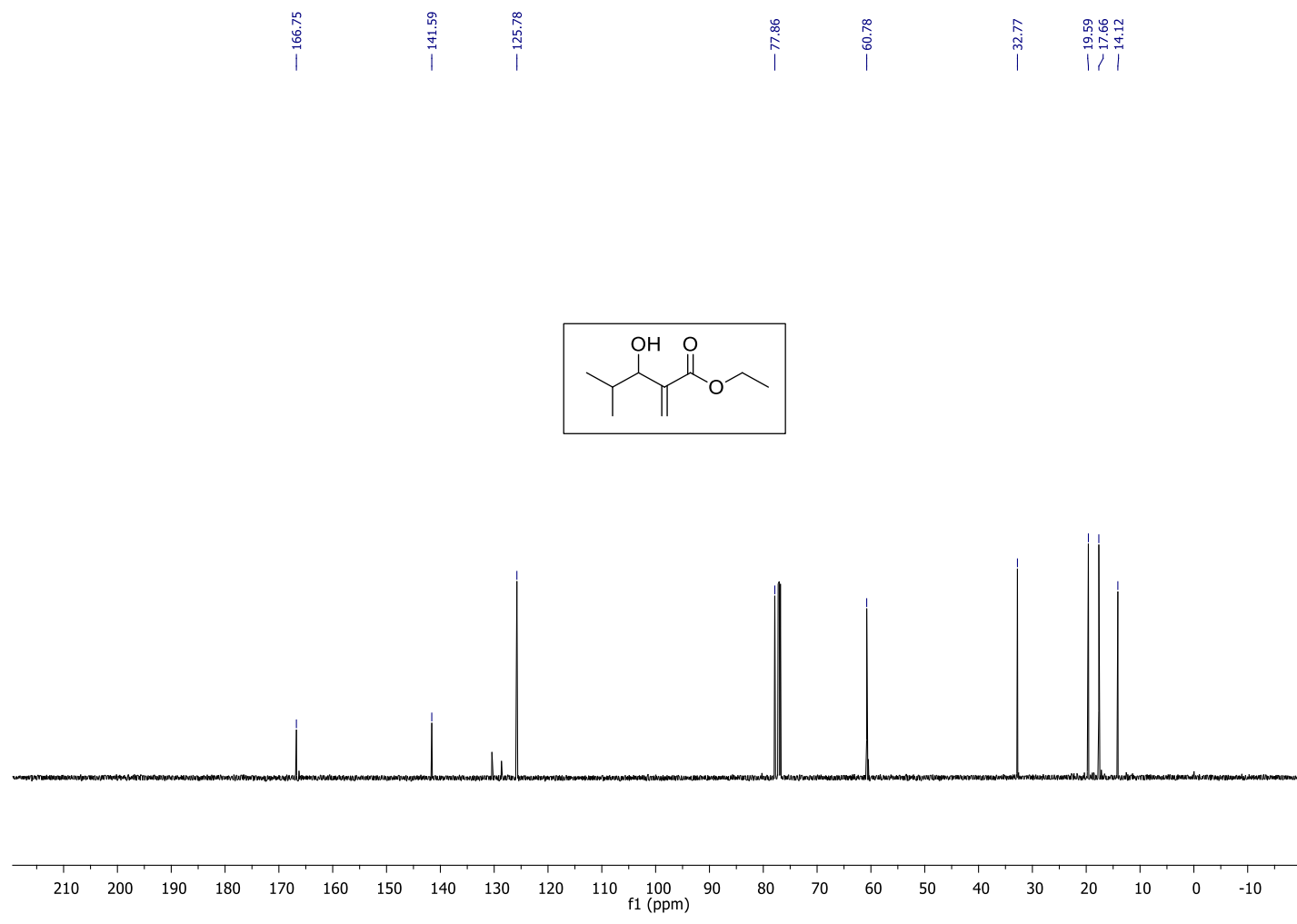
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) -2a



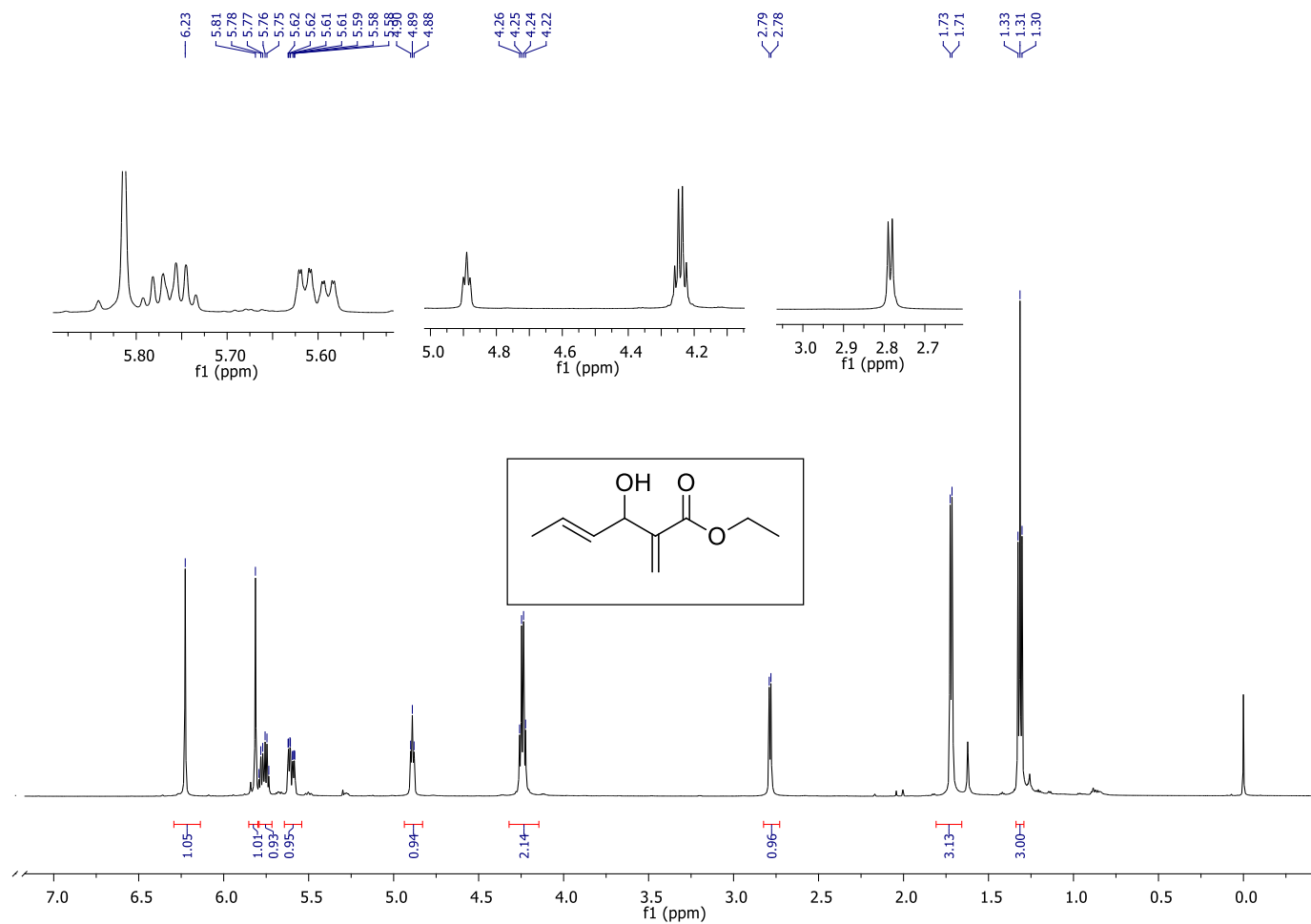
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) -2a



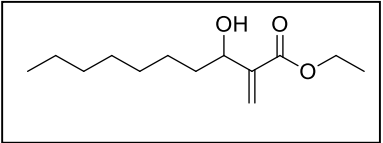
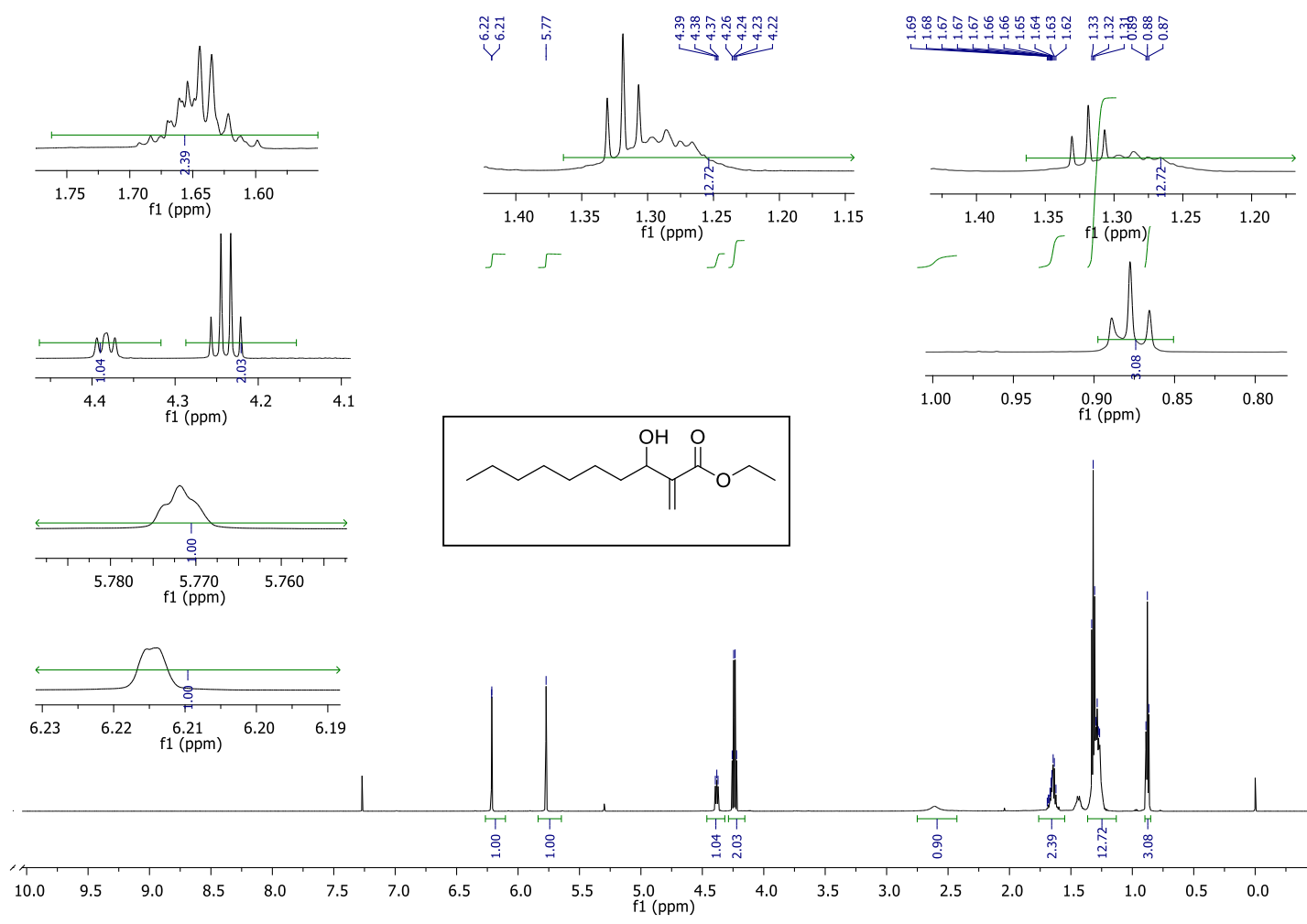
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) -3a



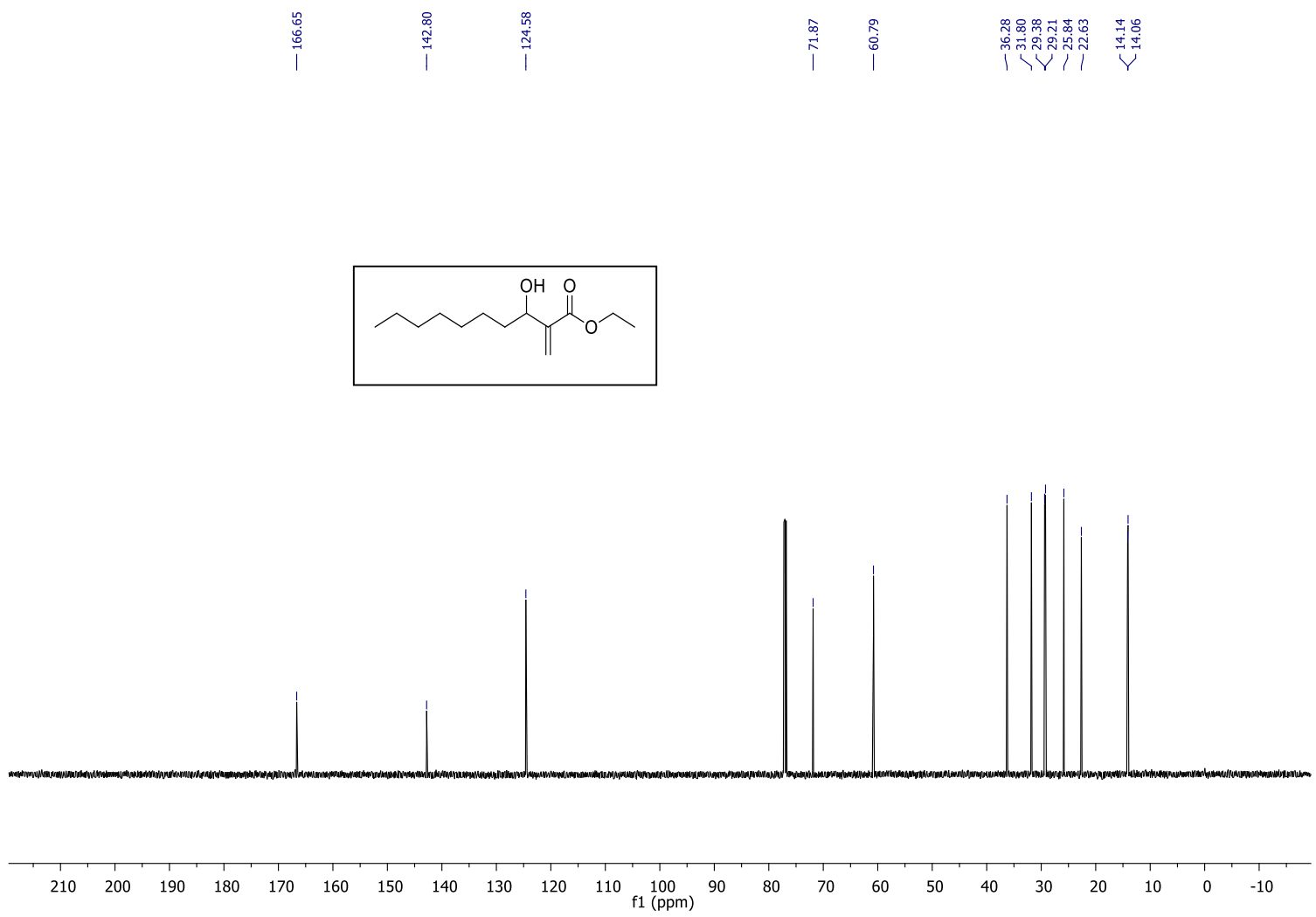
RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) -3a



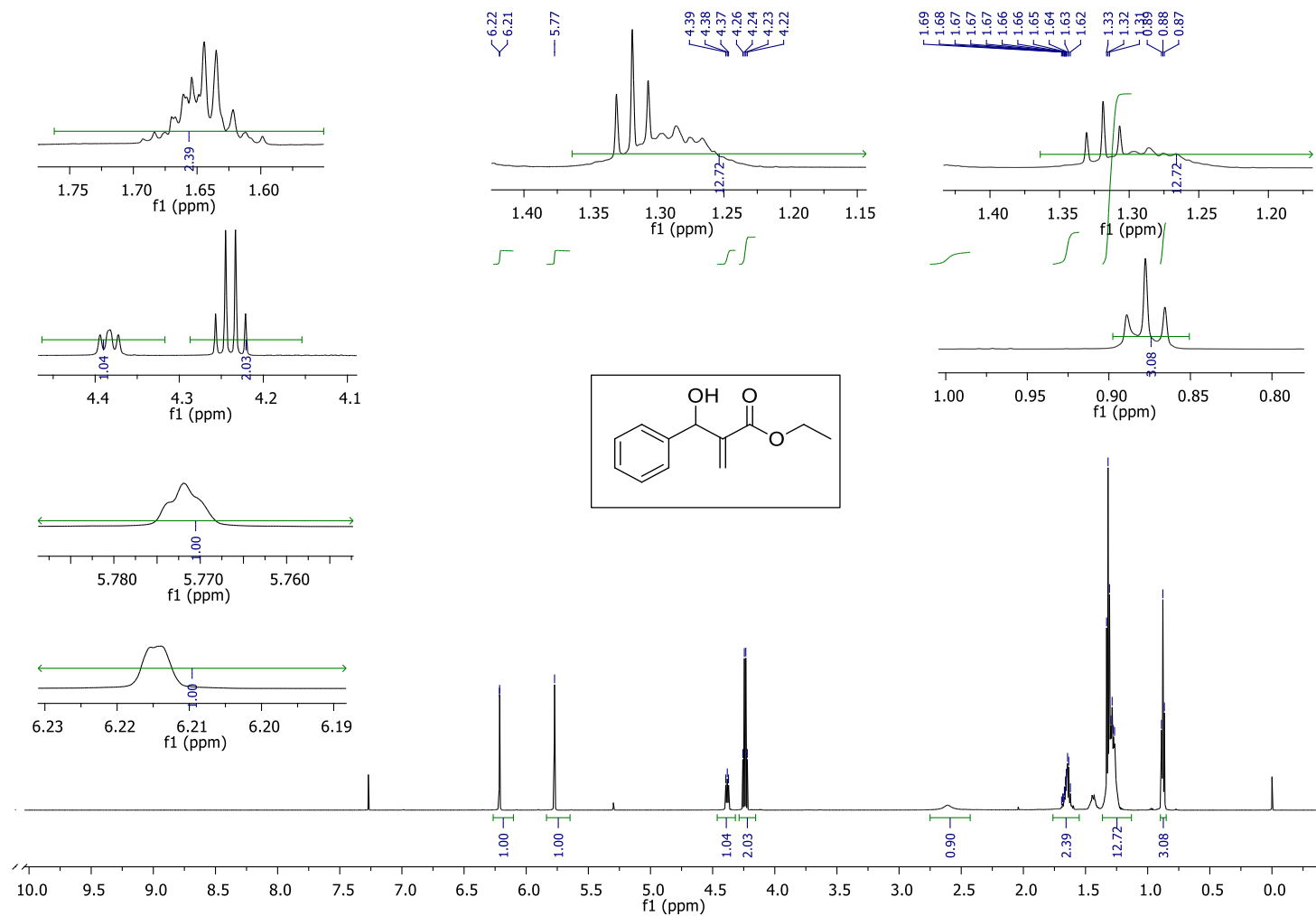
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) -4a



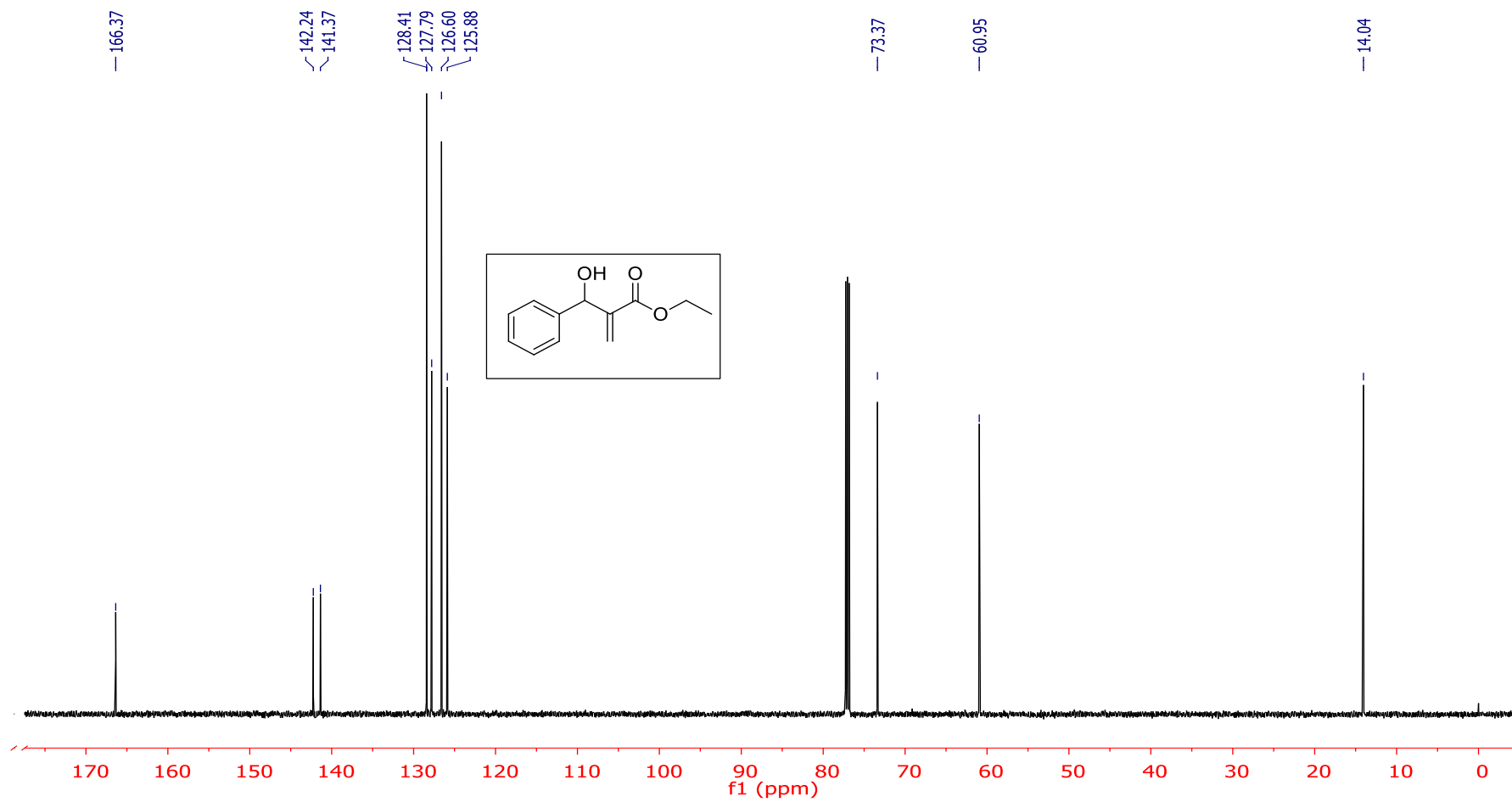
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) -5a



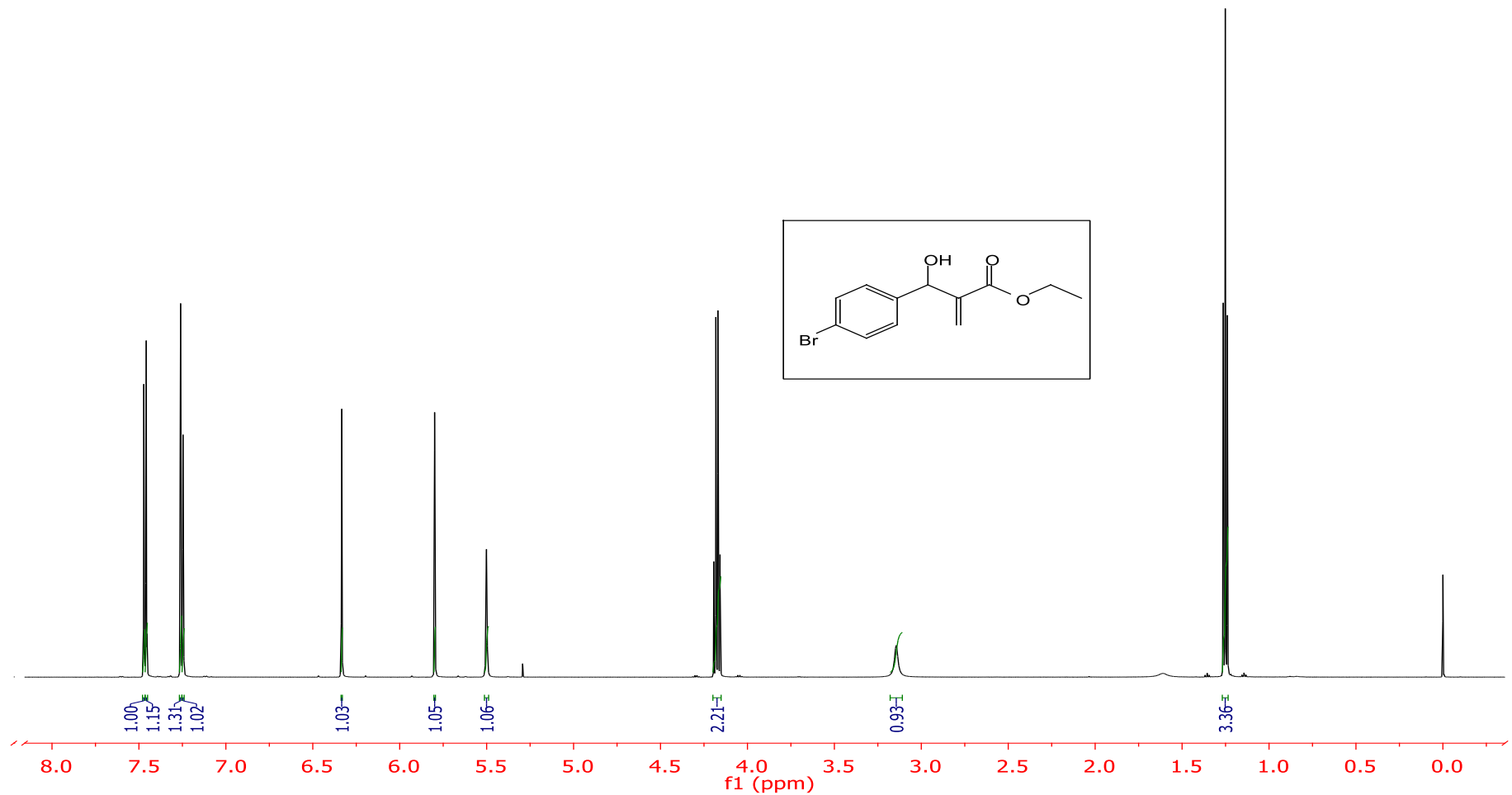
RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃)



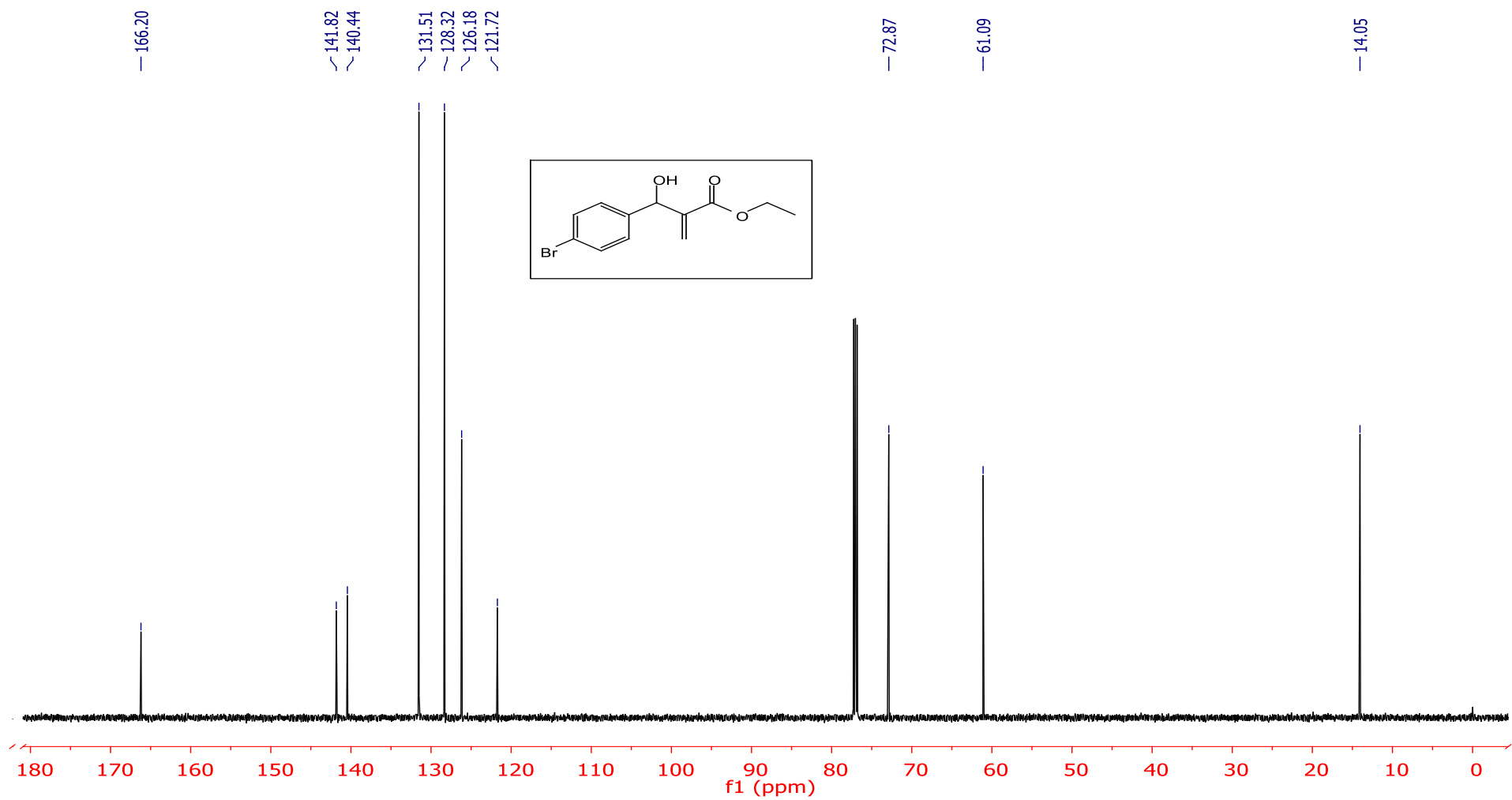
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) -6a



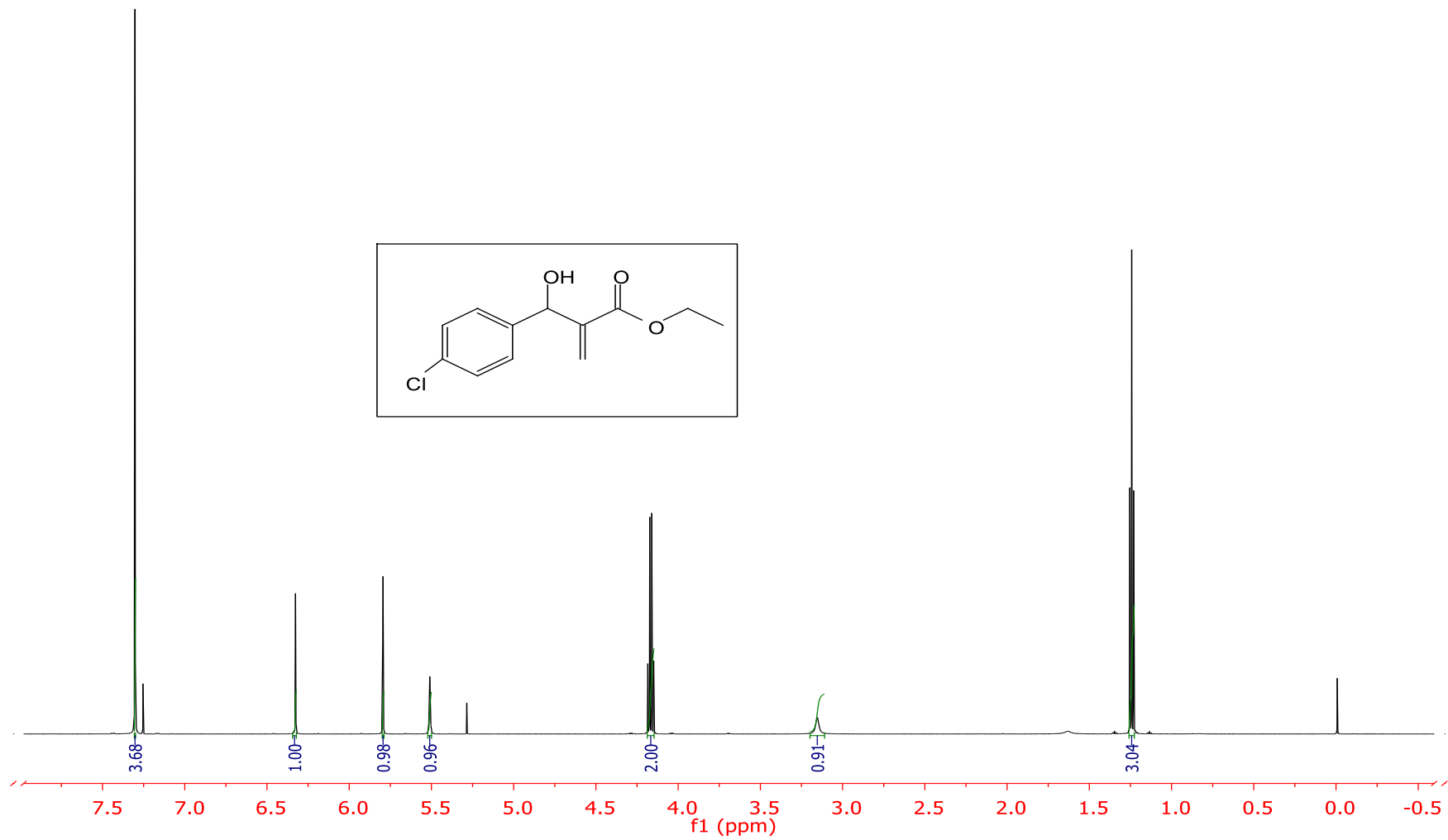
RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) -6a



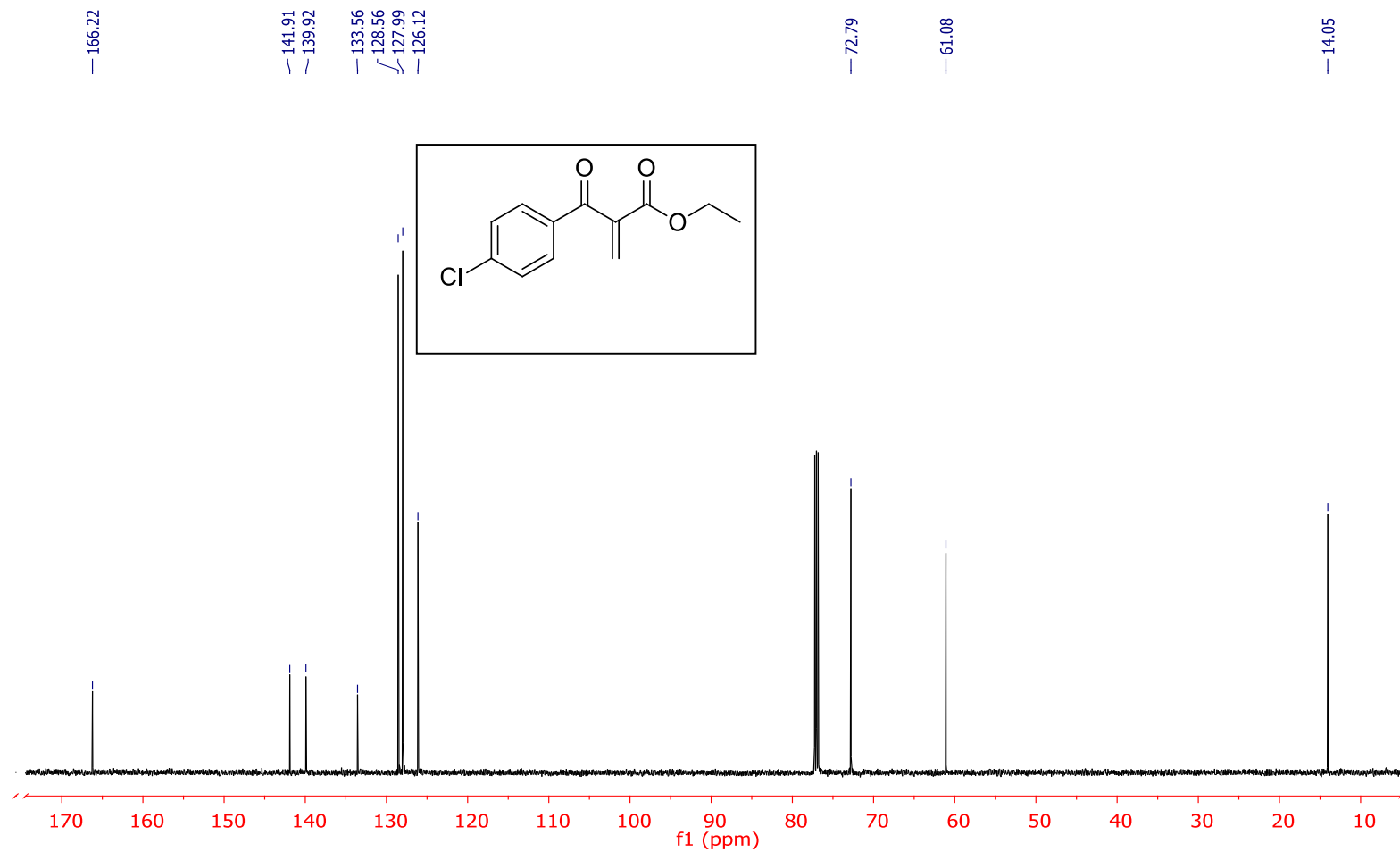
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) -7a



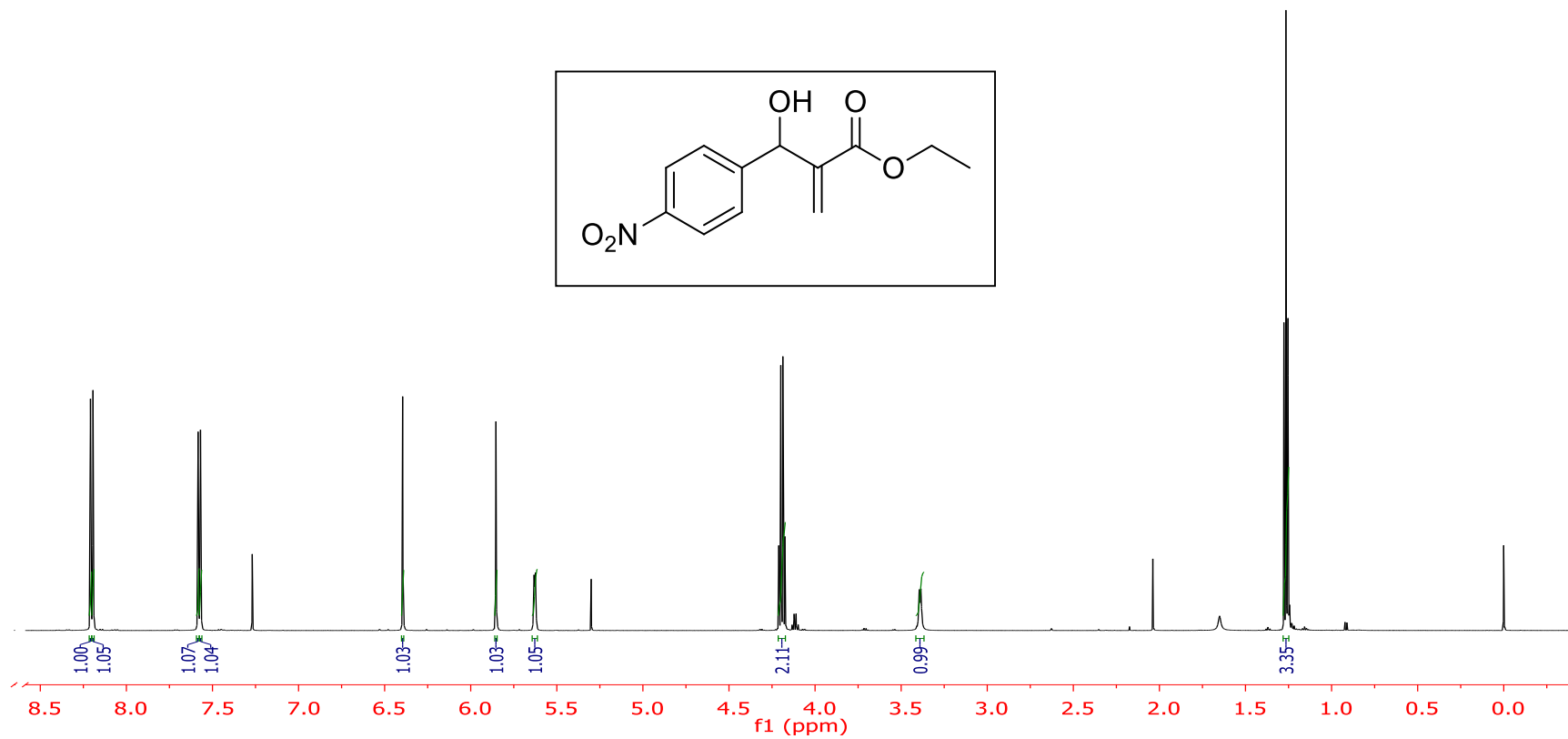
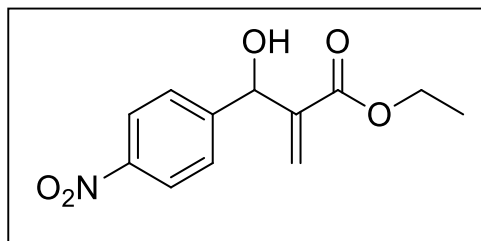
RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) -7a



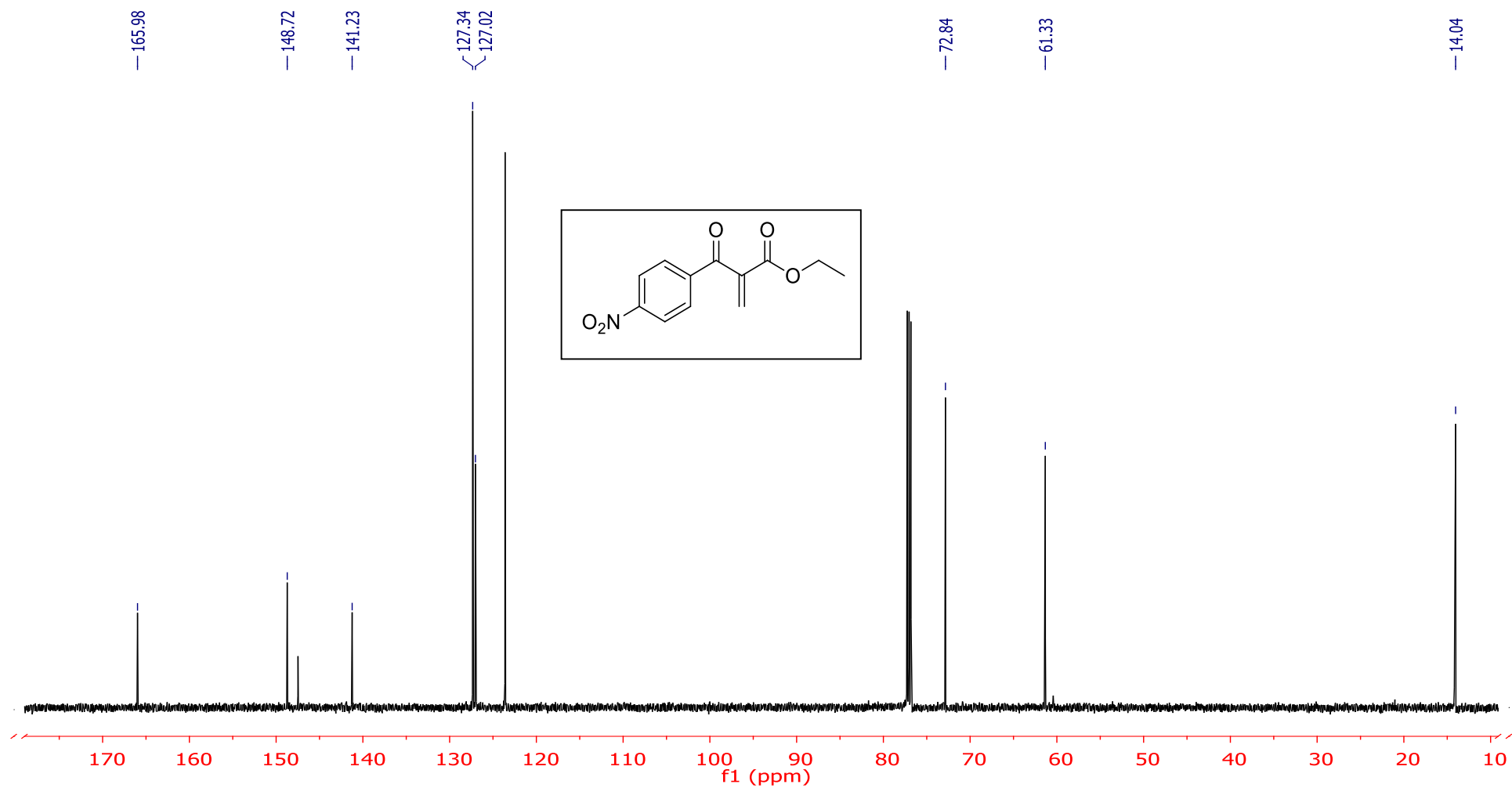
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) -8a



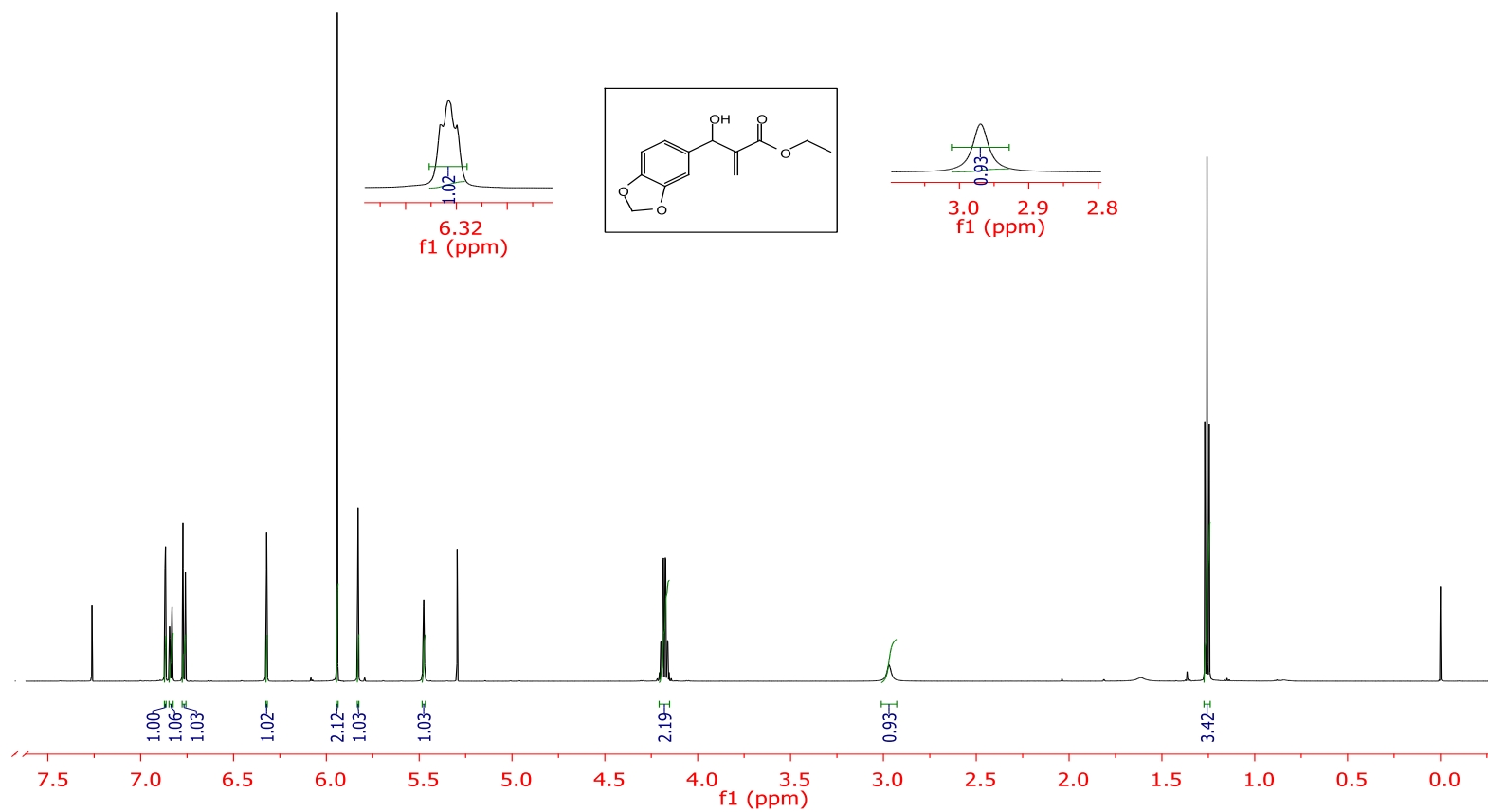
RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) -8a



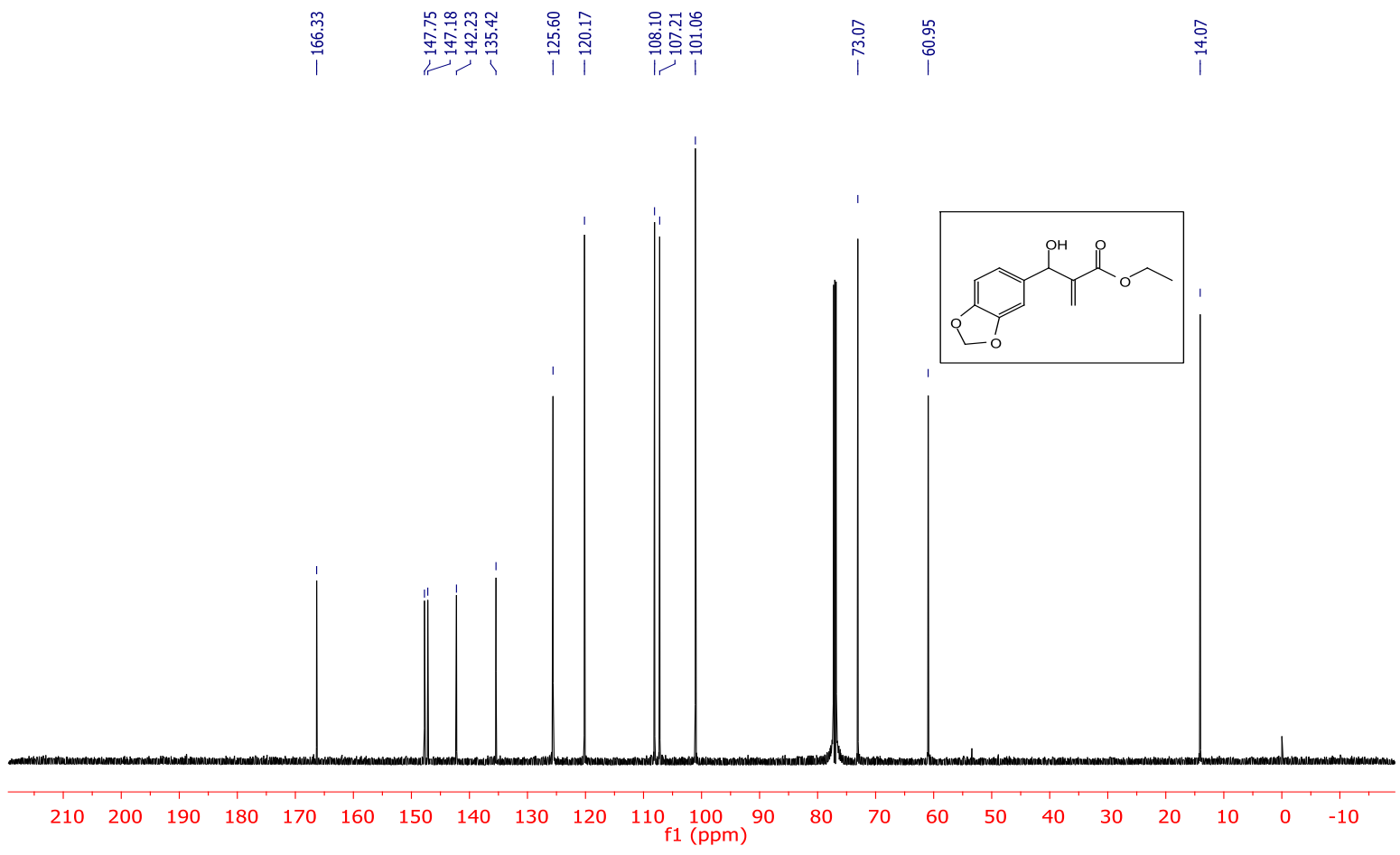
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) -9a



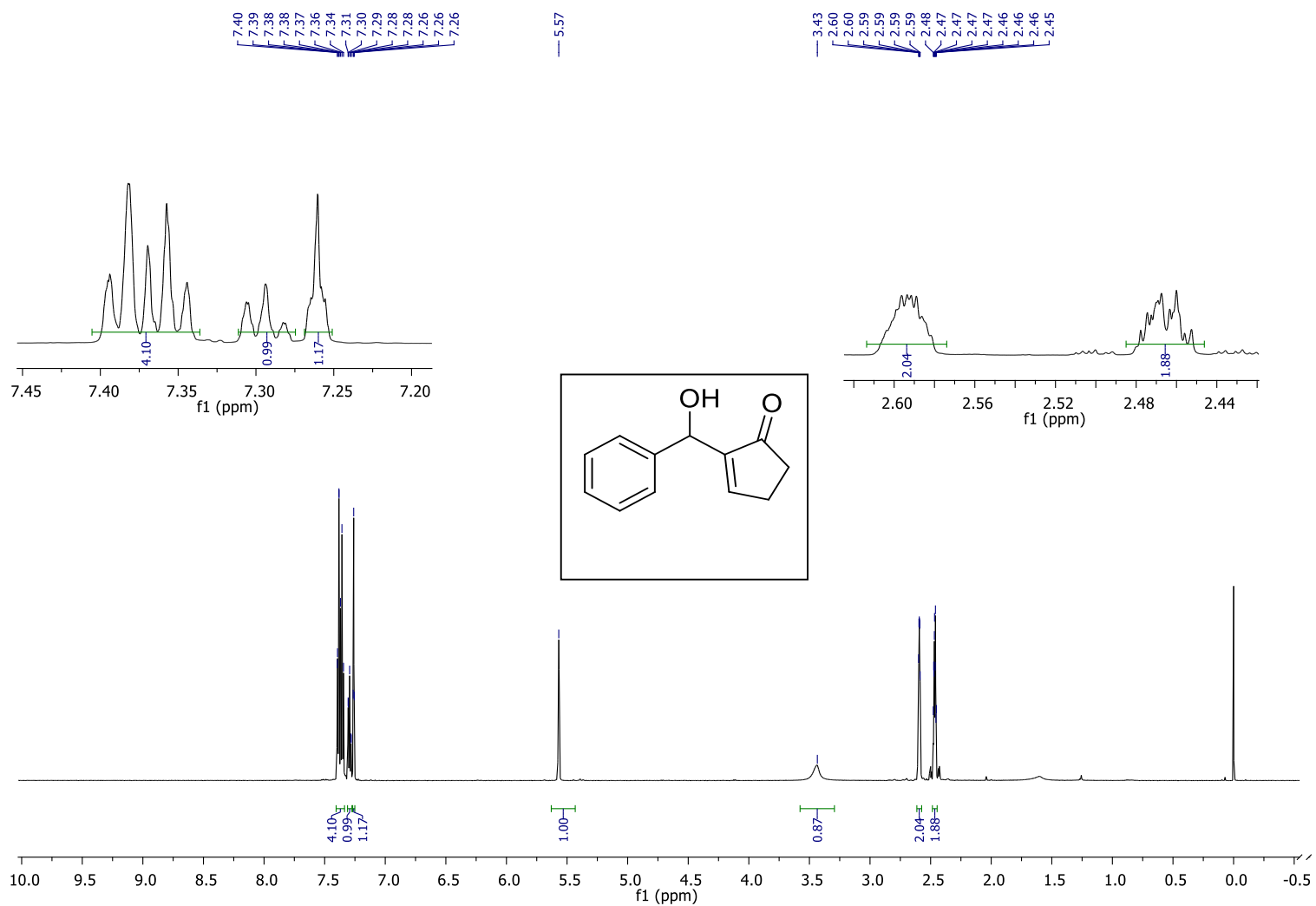
RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) -9a



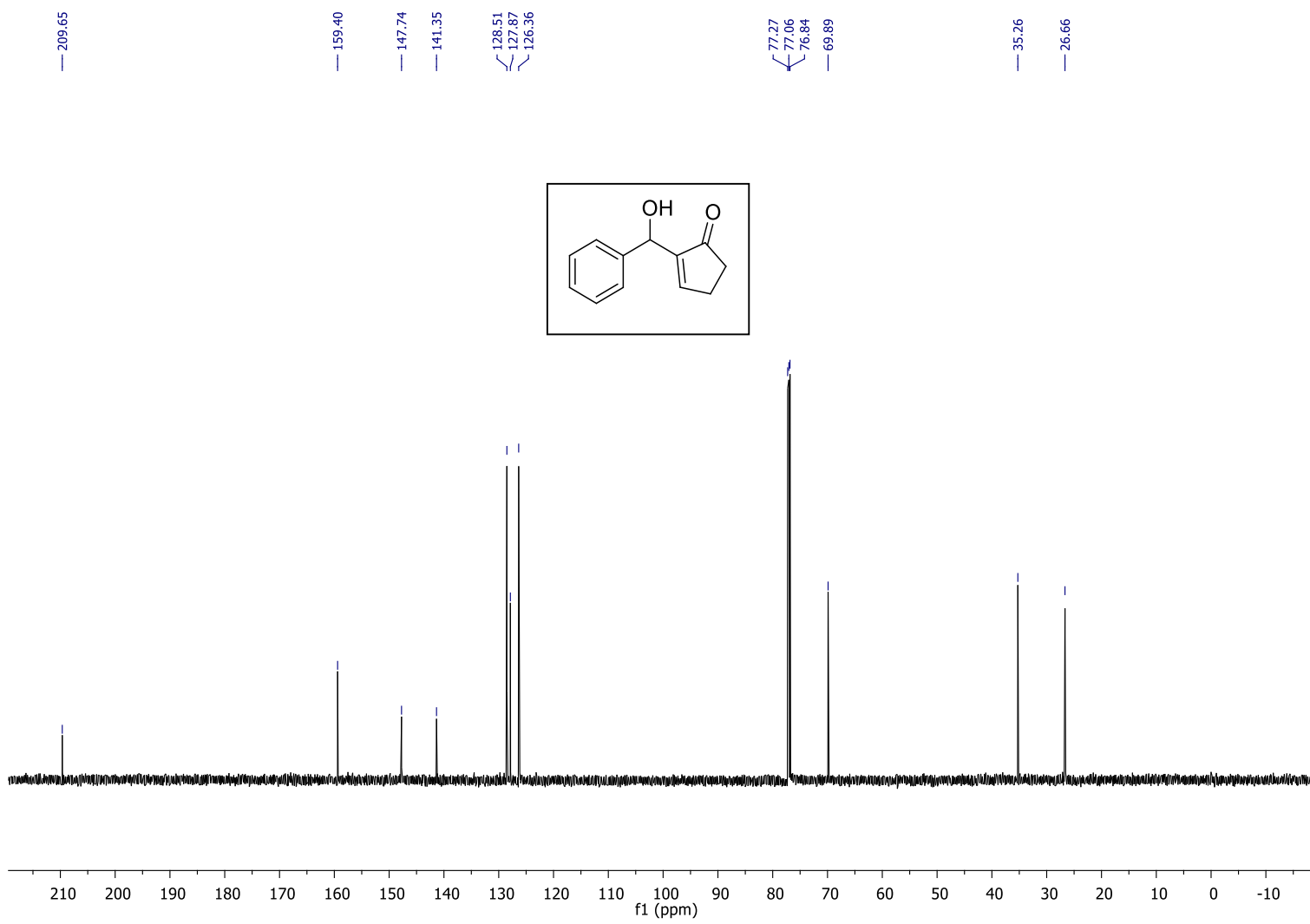
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) -10a



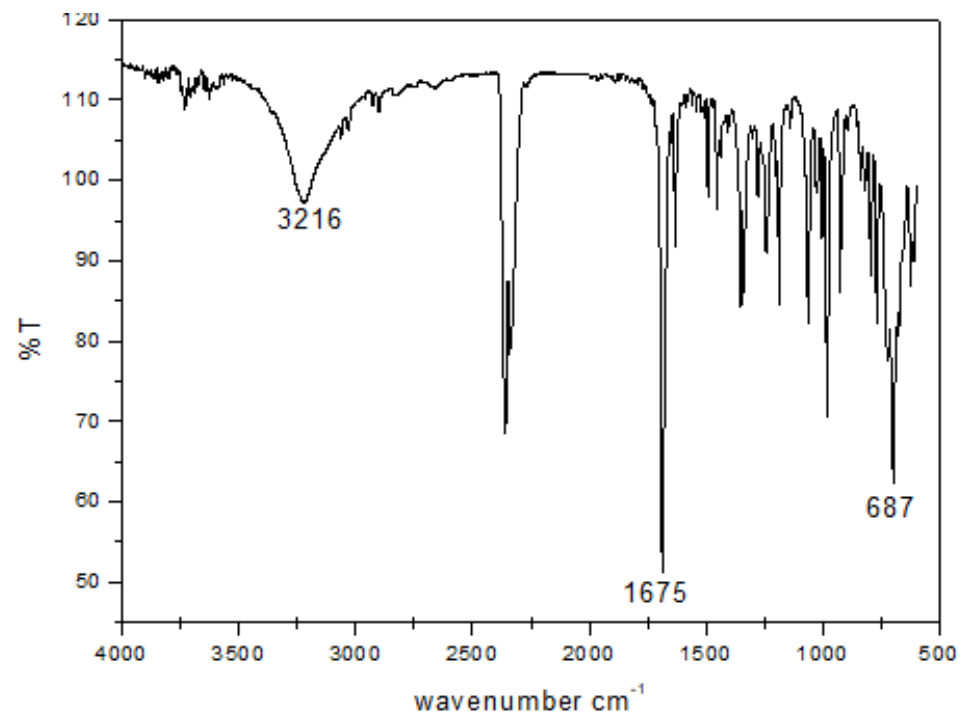
RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) -10a



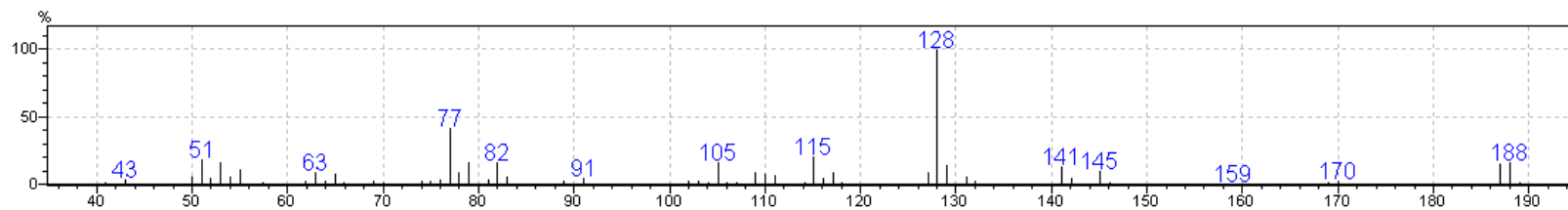
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) -15



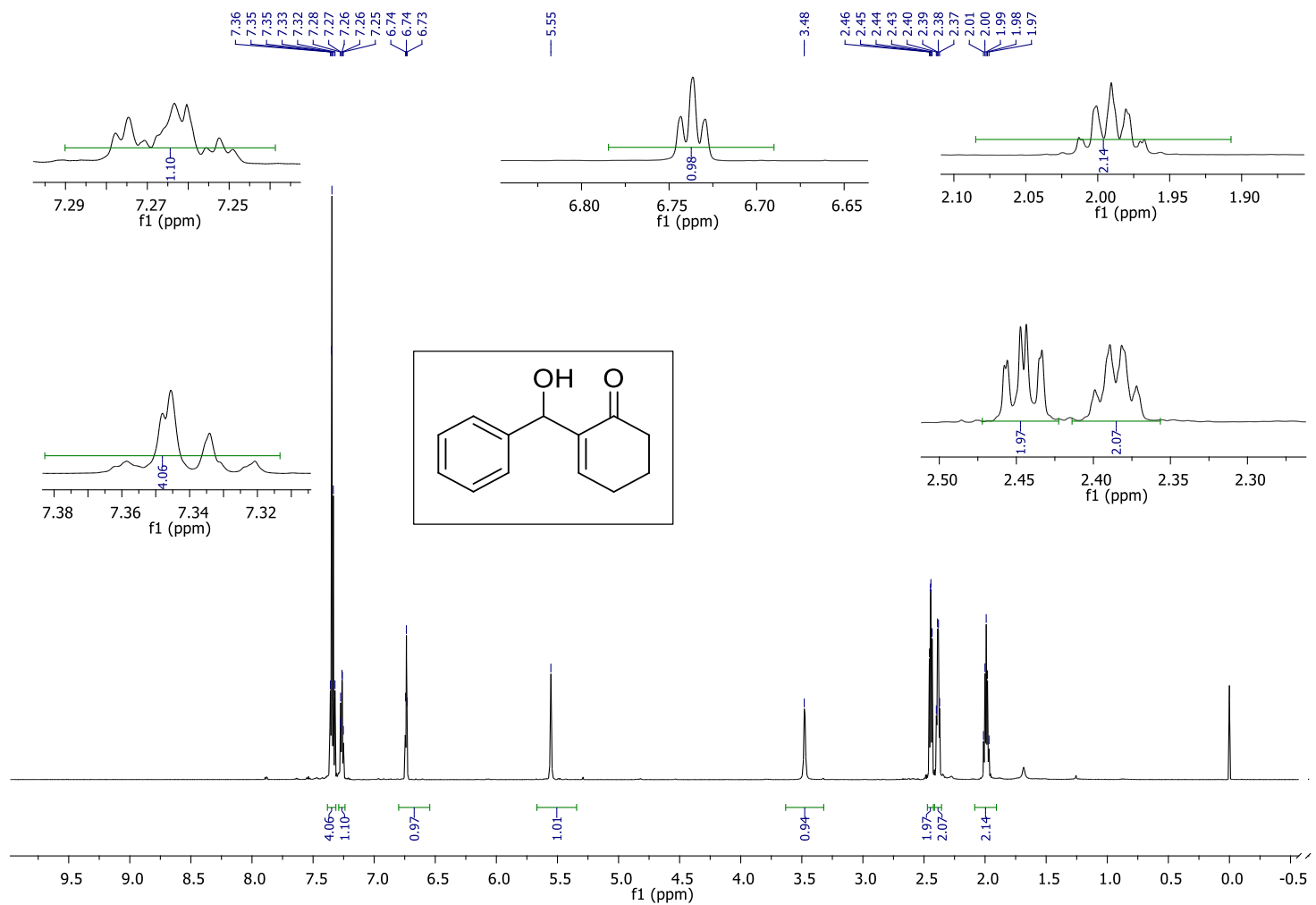
RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) -15



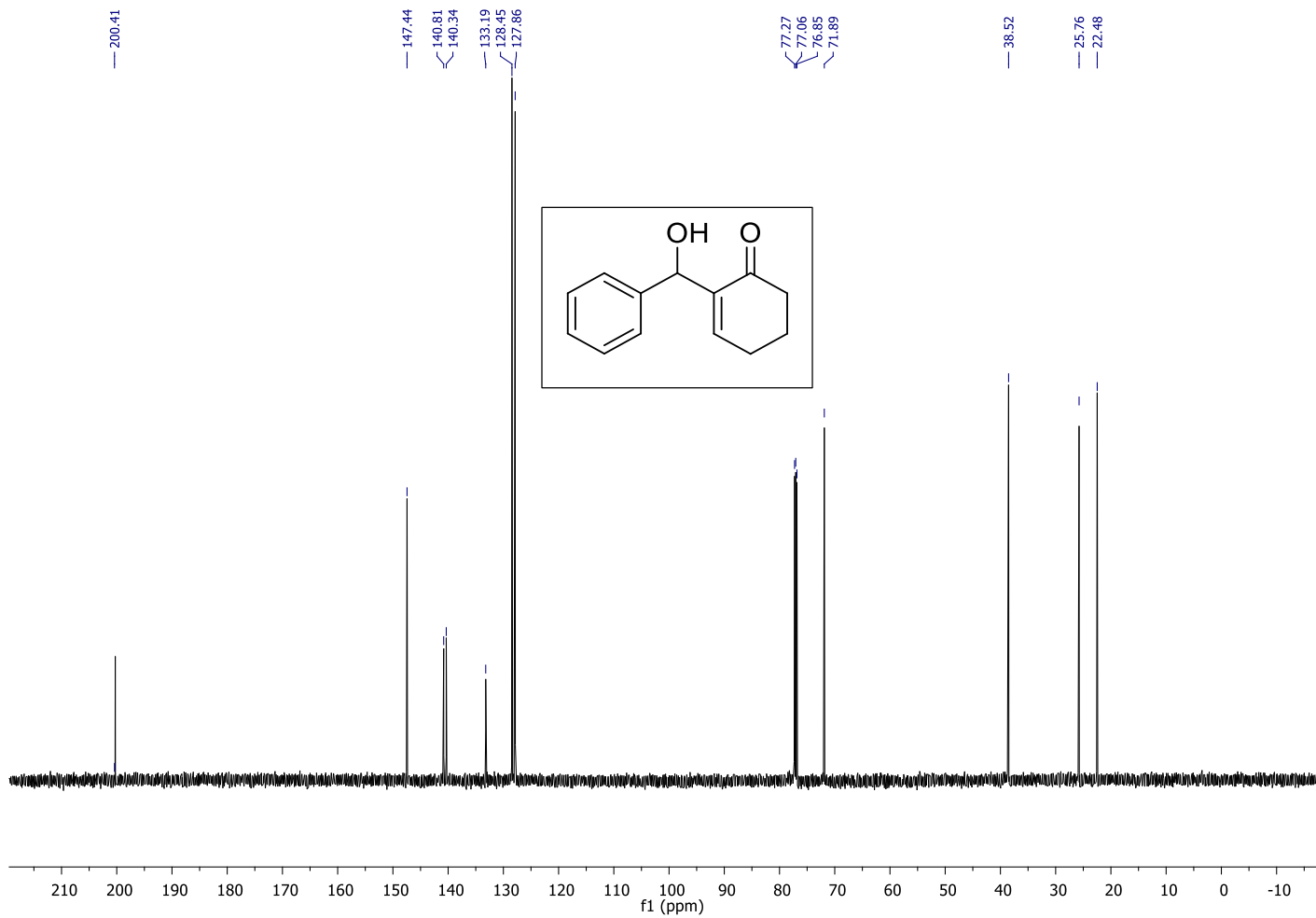
IR (ATR)-15



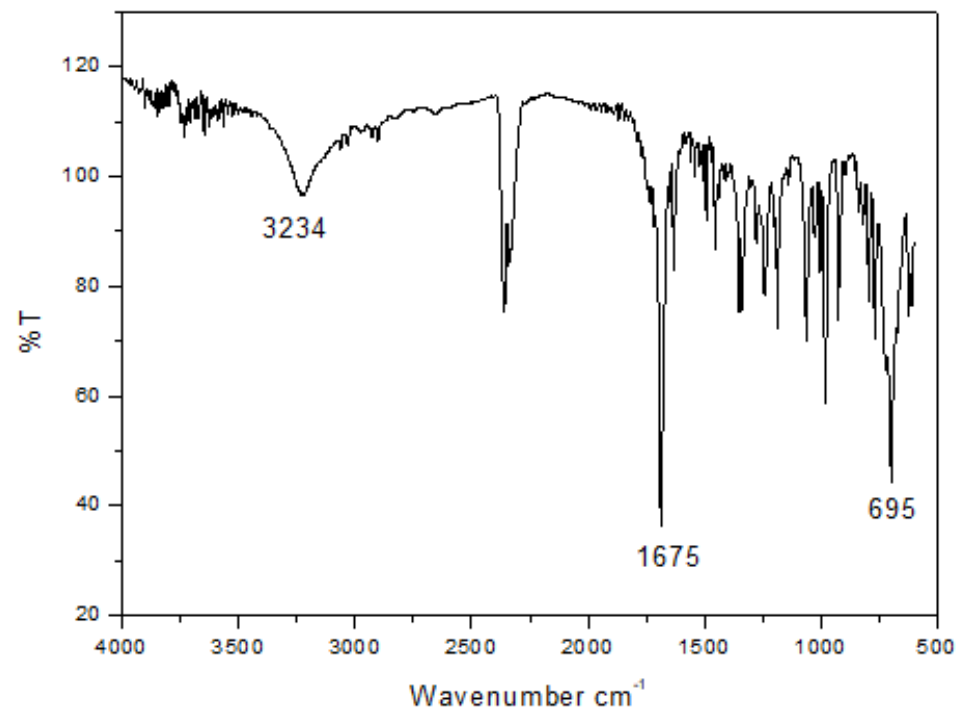
EM (m/z (%)): 188(M⁺), 128(100) -15



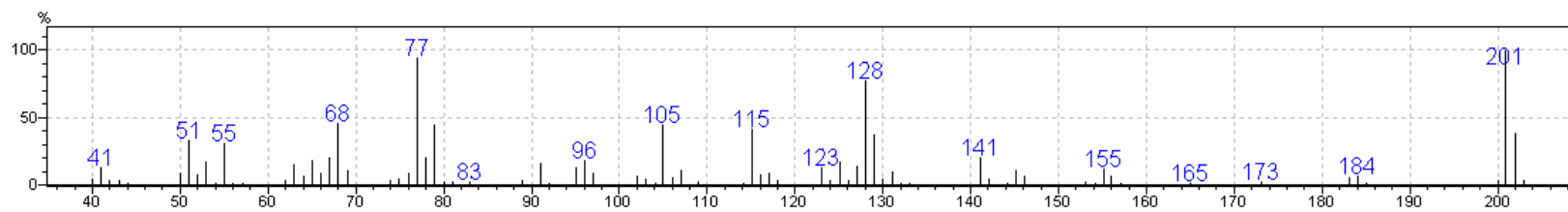
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) -17



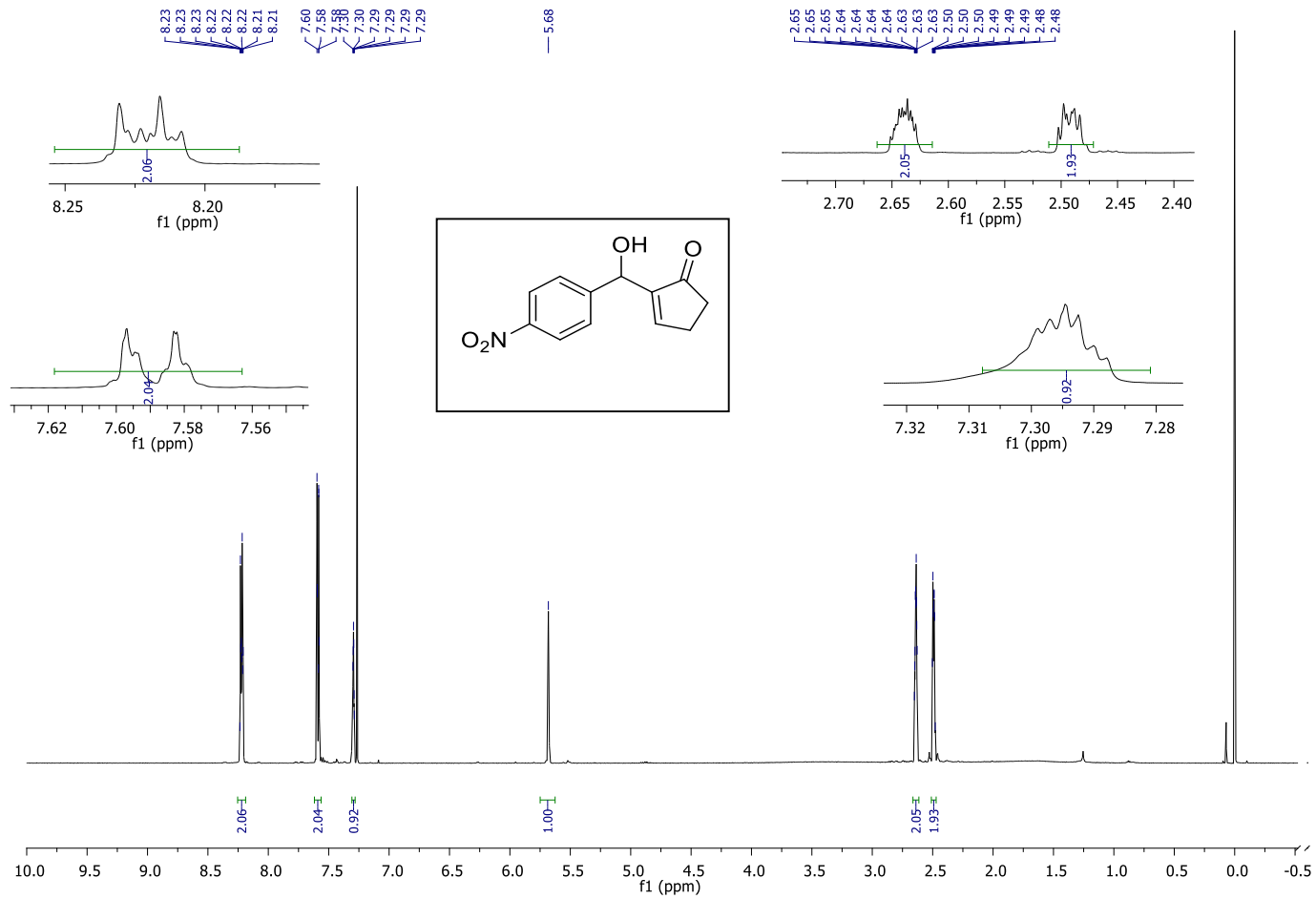
RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) -17

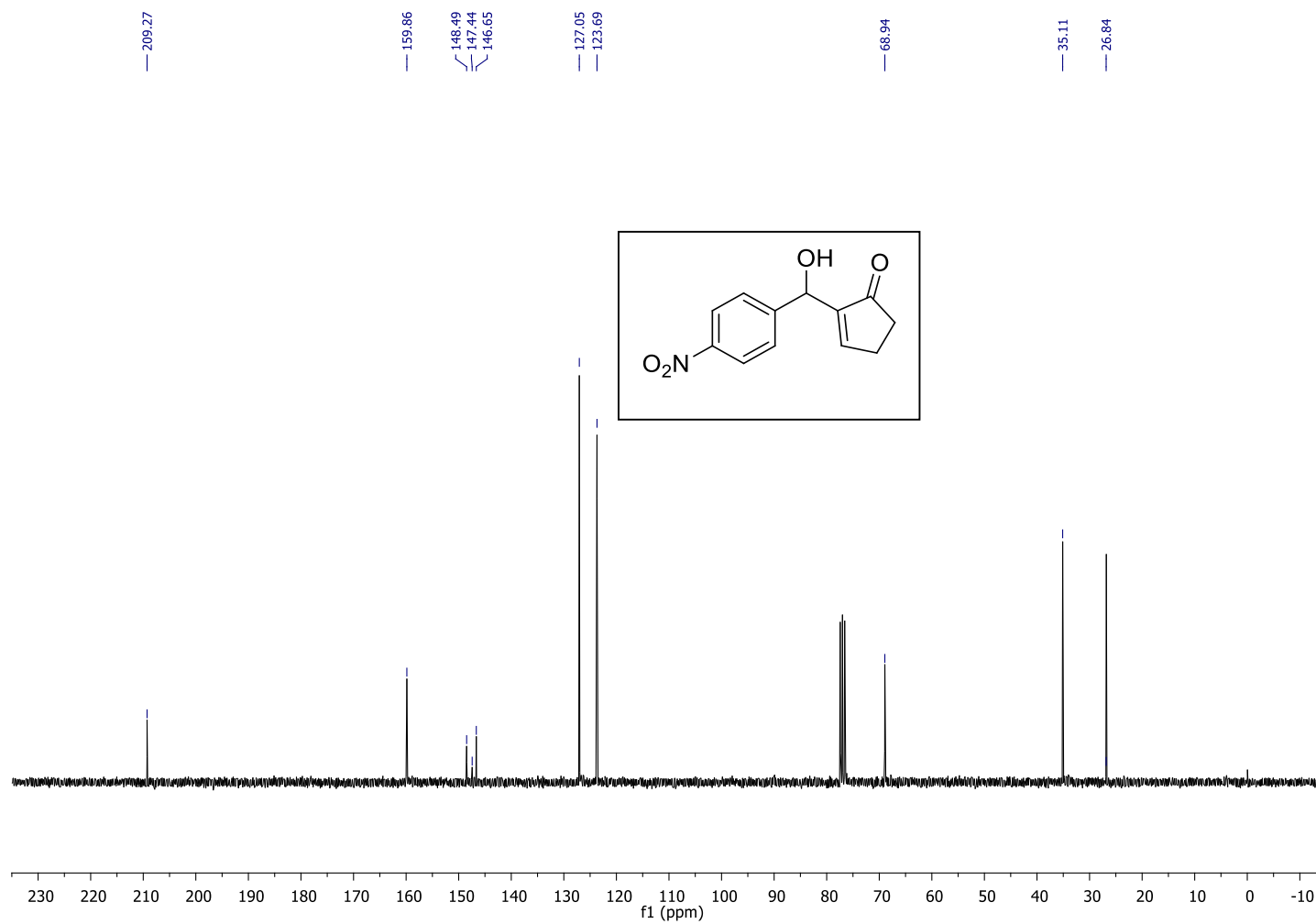


IR (ATR)-17

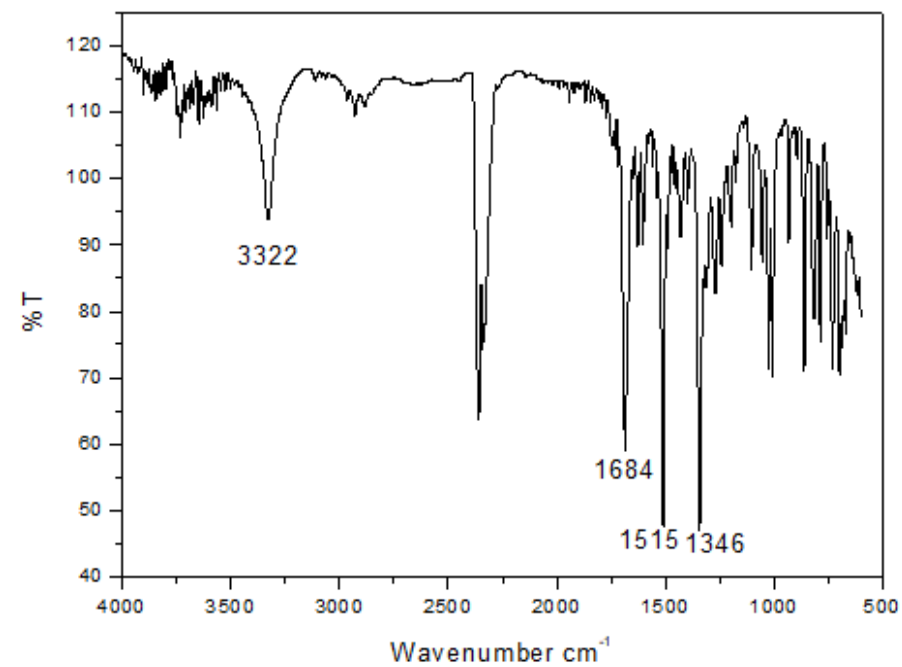


EM (m/z (%)): 202(M⁺), 201(100), 77(100) - 17

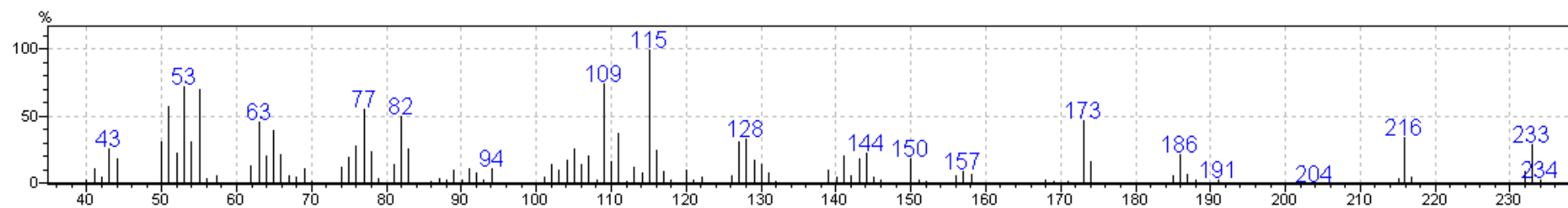




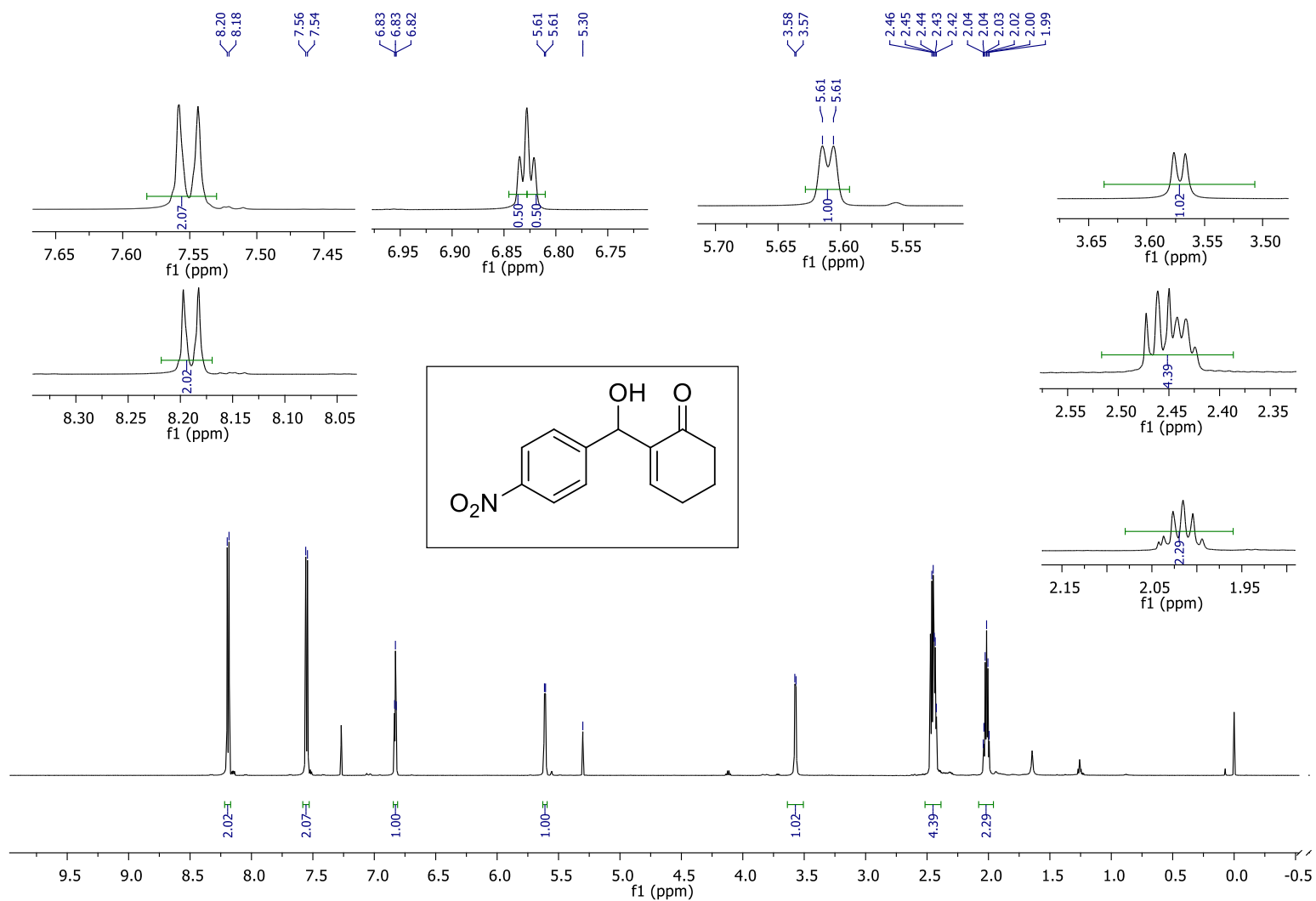
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) -18



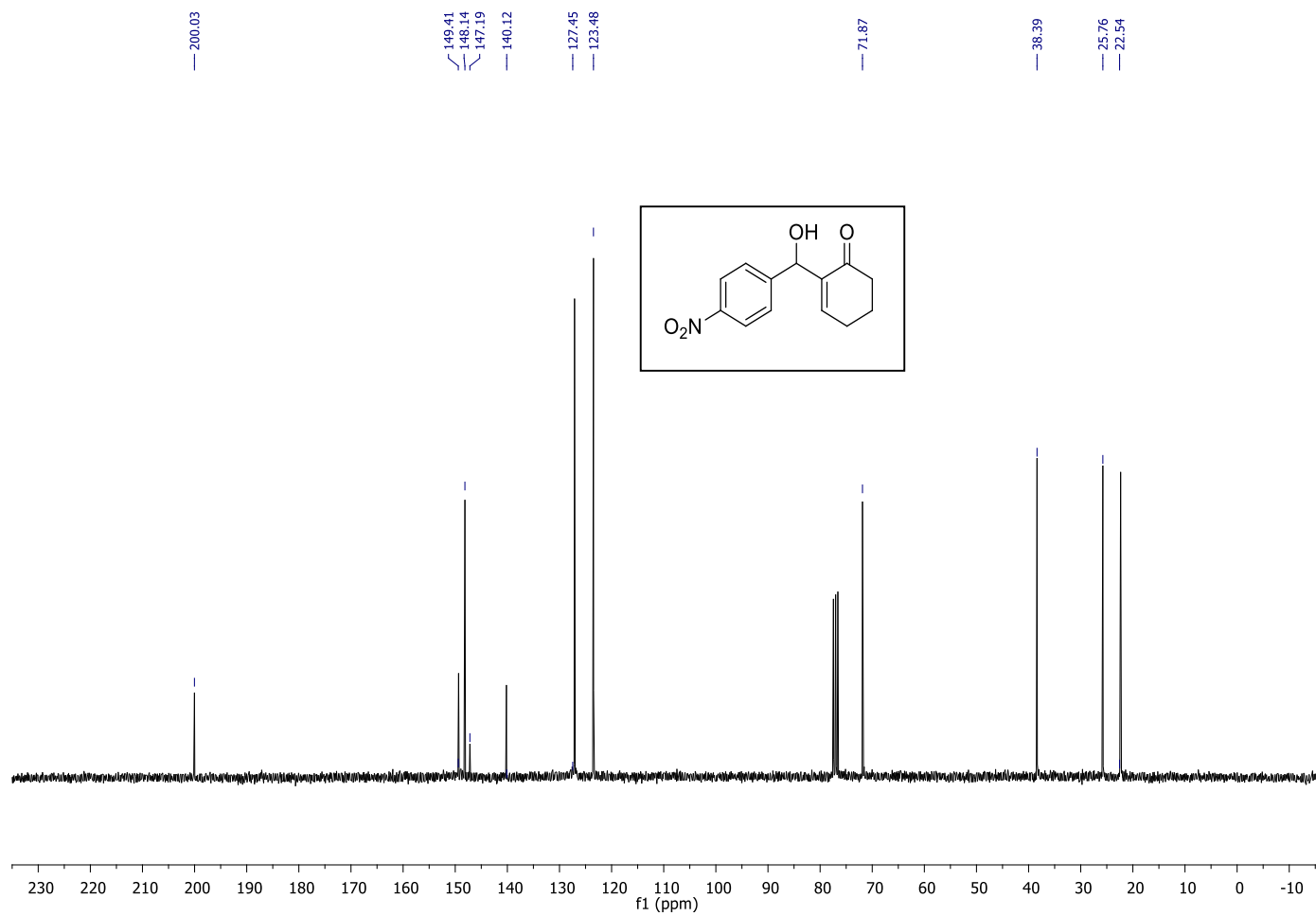
IR (ATR)-18



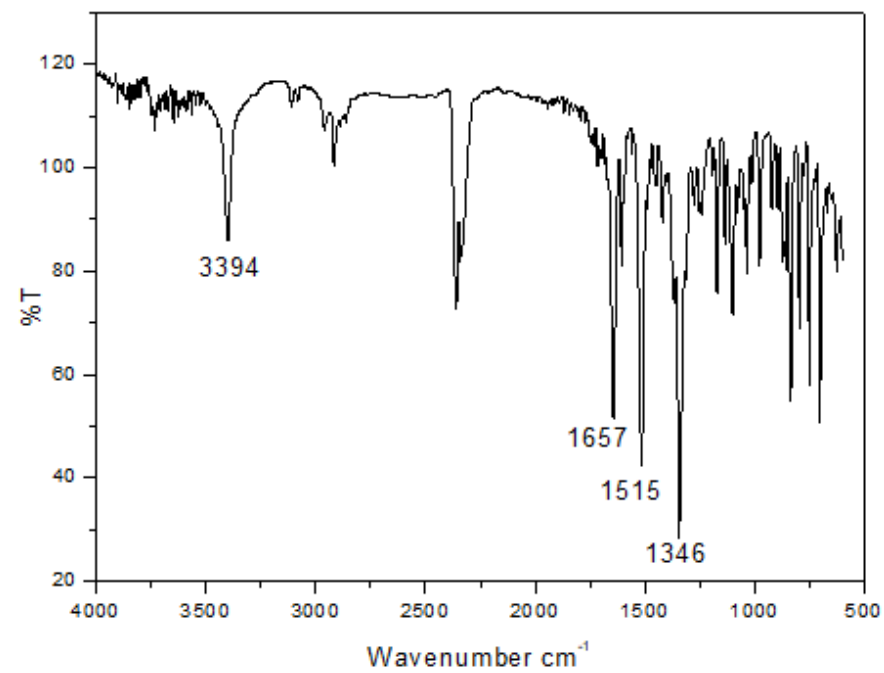
EM (m/z (%)): 233(M⁺), 115(100). -18



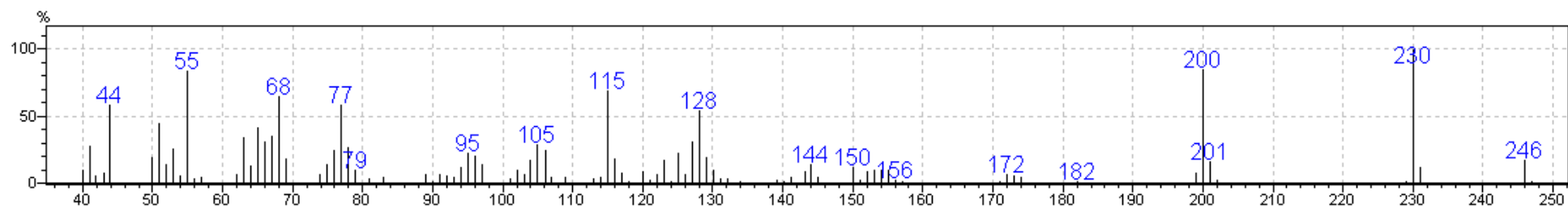
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) -19



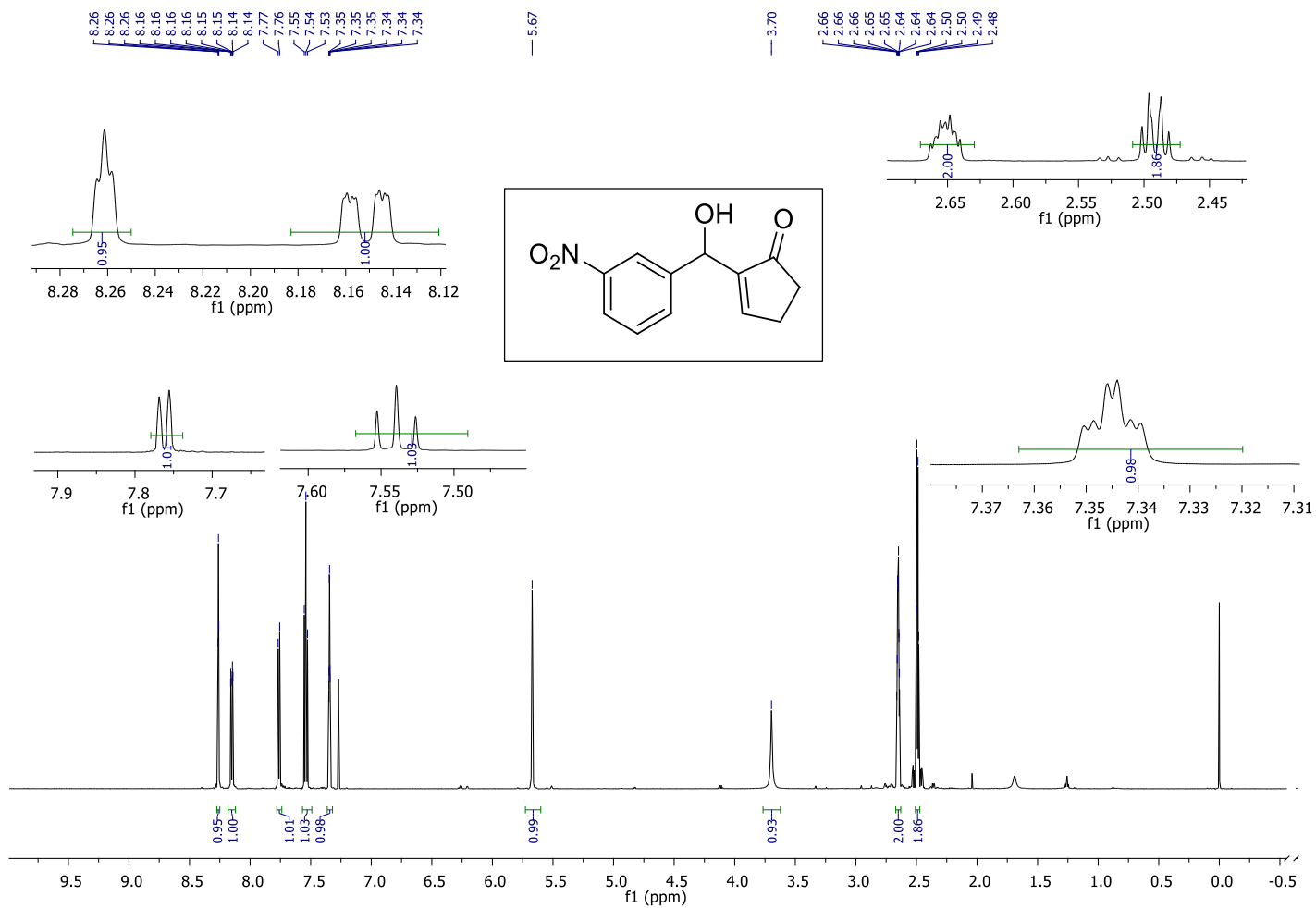
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) -19



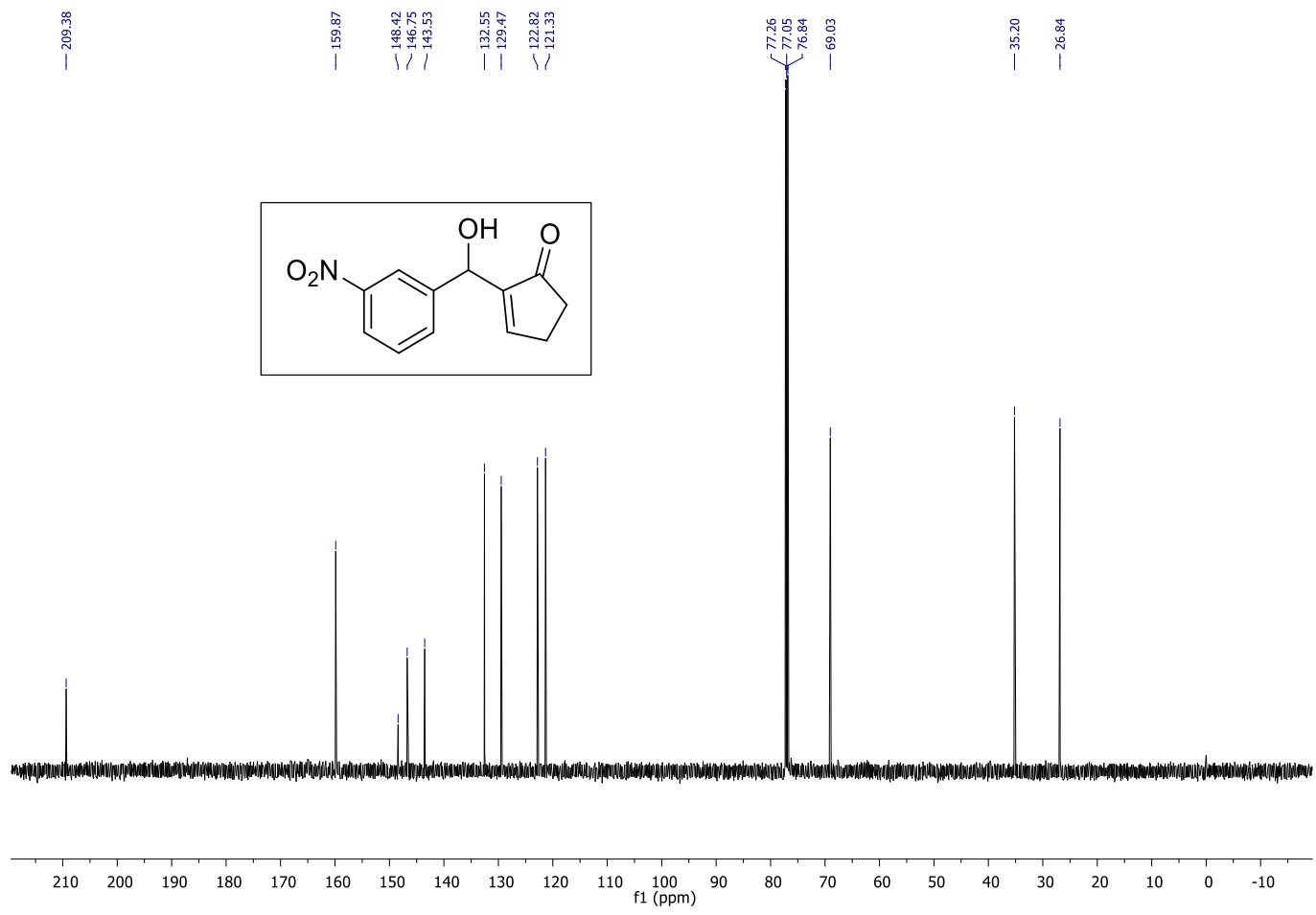
IR (ATR)-19



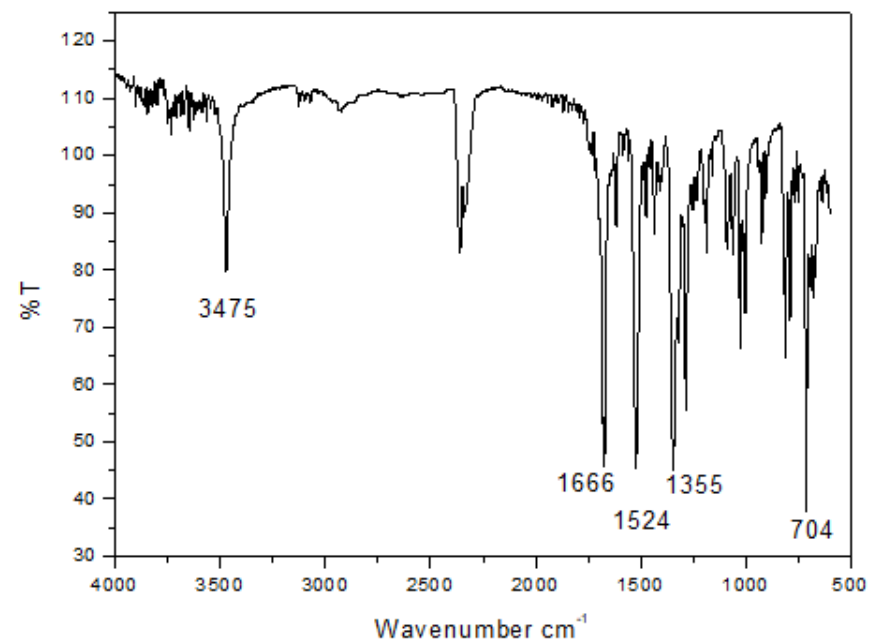
EM (m/z (%)): 246(M⁺), 230(100). -19



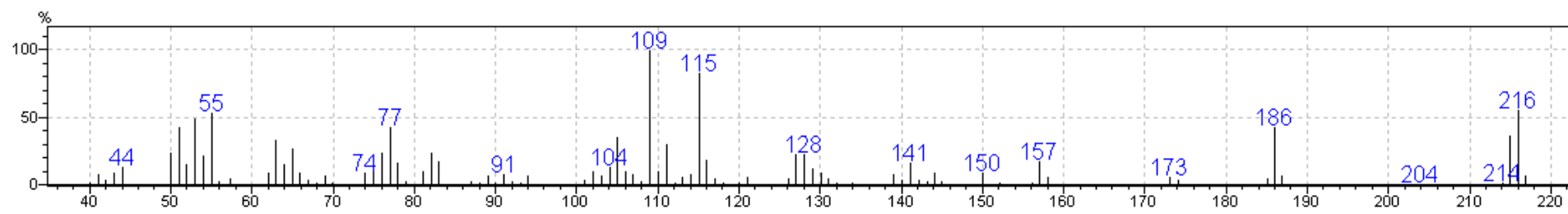
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) -20



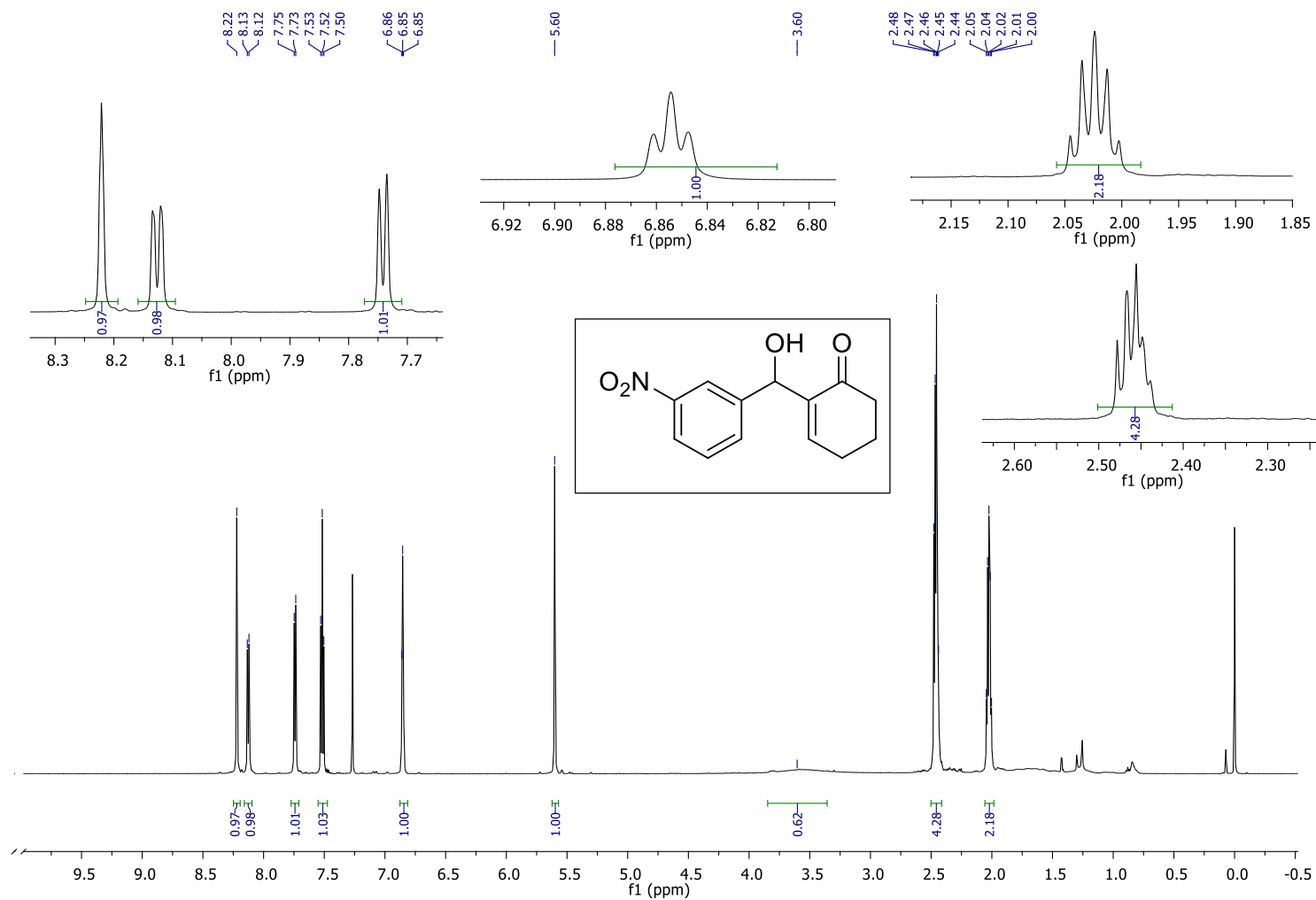
RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) -20



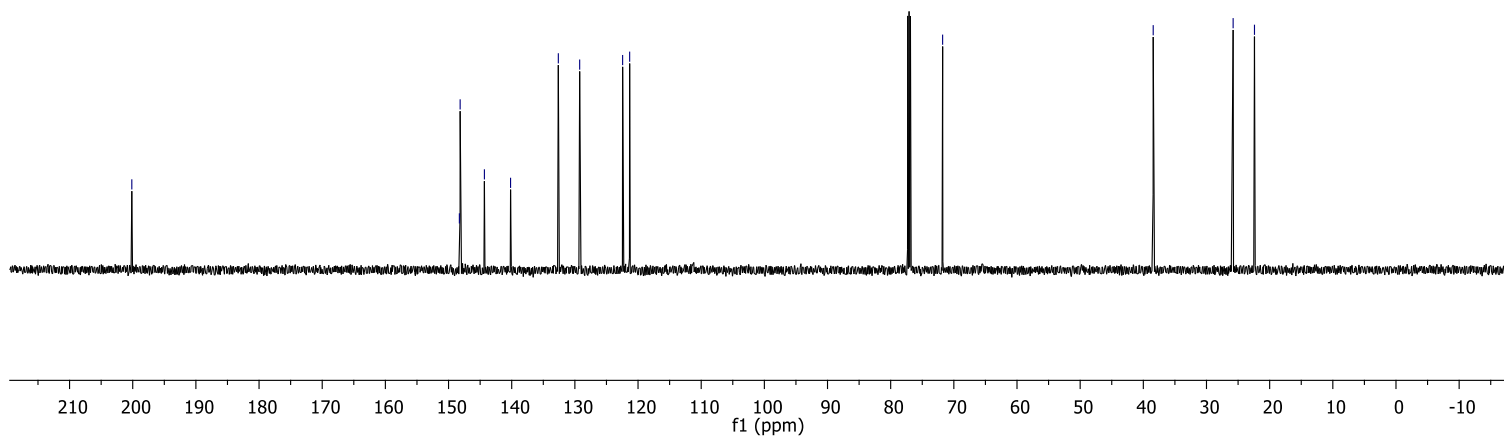
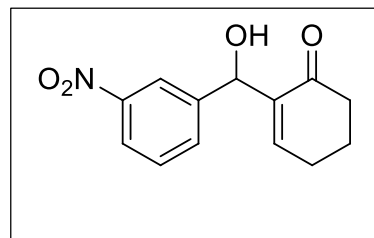
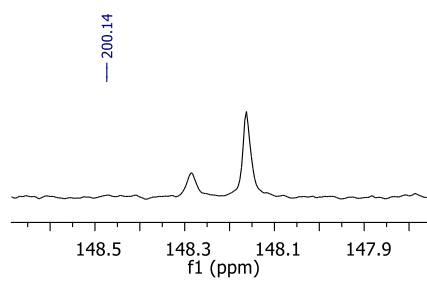
IR (ATR)-20



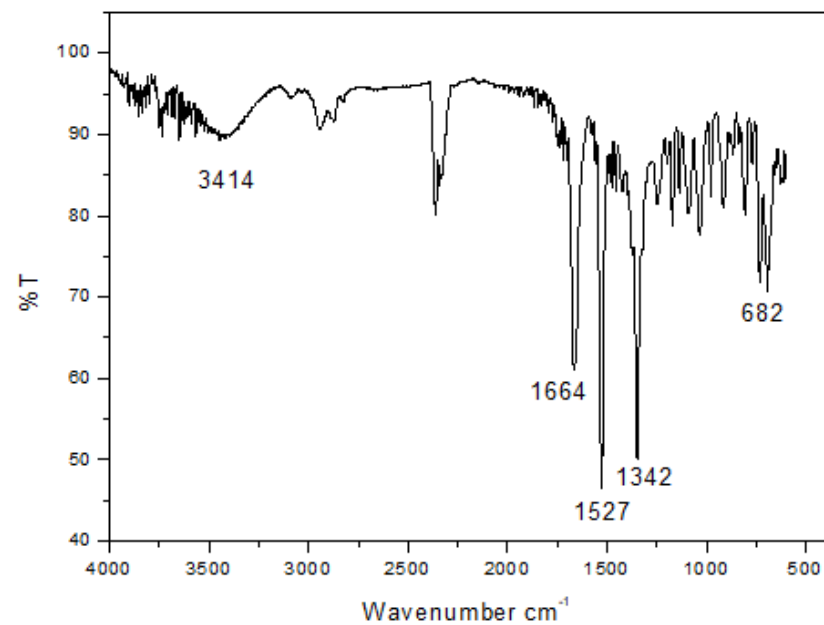
EM (m/z (%)): 233(M⁺), ([M-(OH)]⁺), 109(100). -20



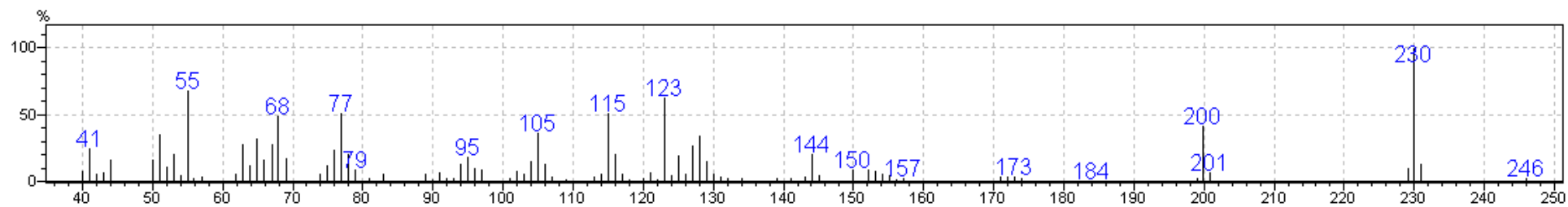
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) -21



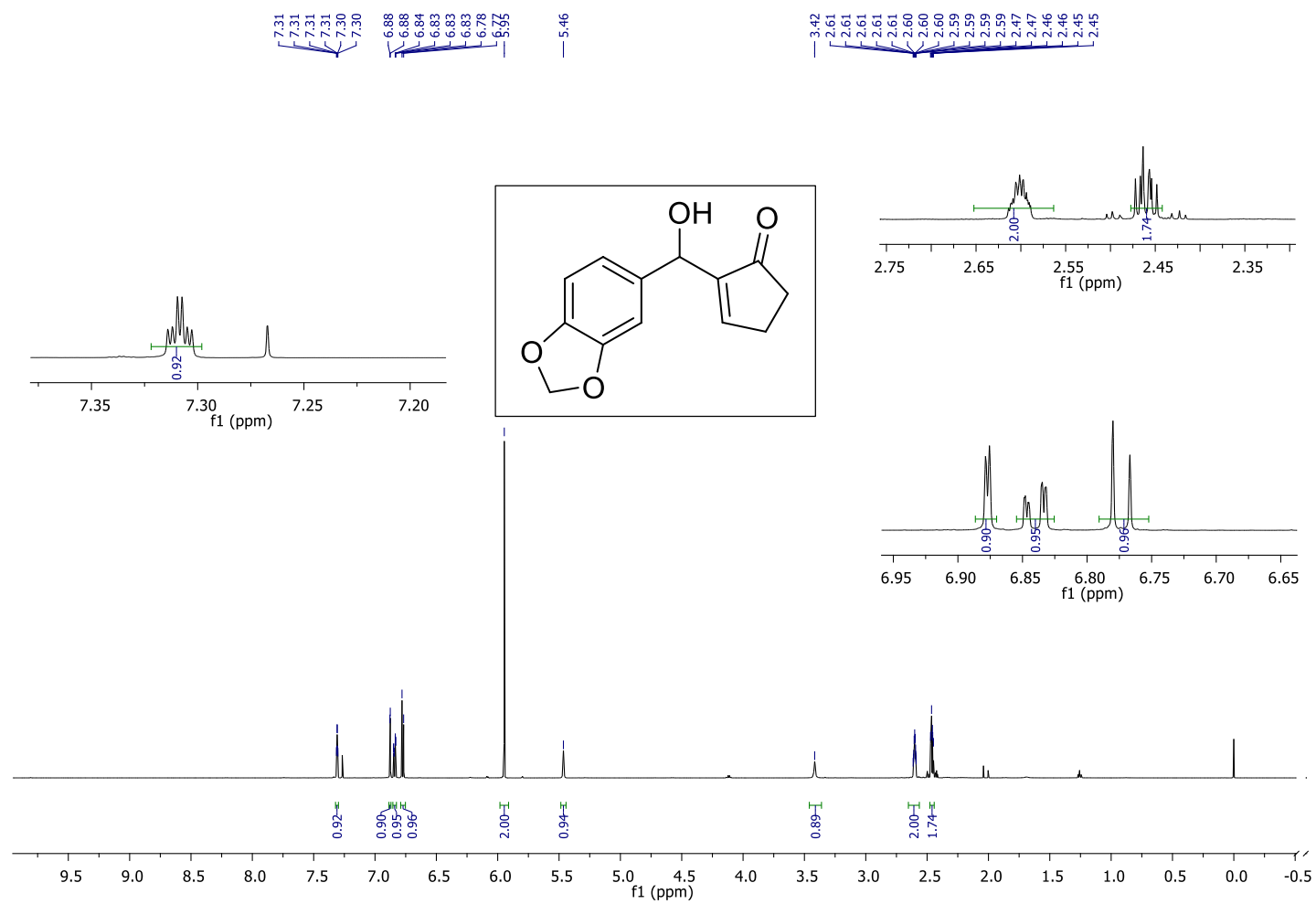
RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) -21



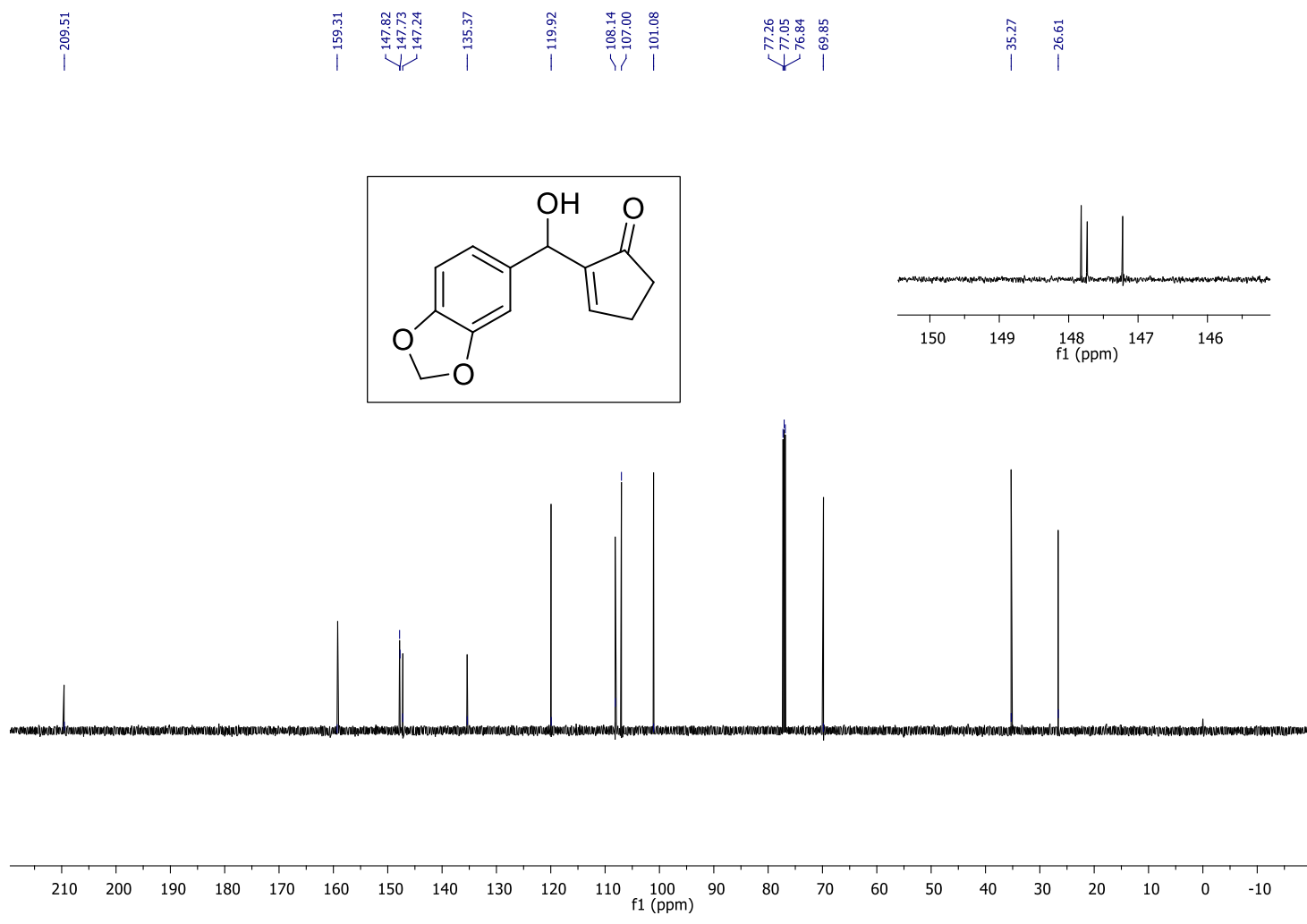
IR (ATR)-21



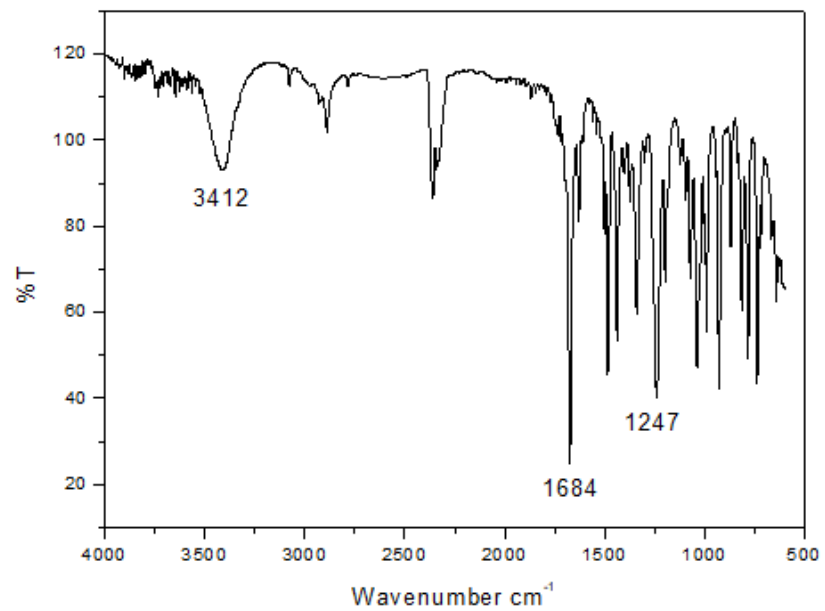
EM (m/z (%)): 247(M⁺), 246 ([M-H]⁺), 230([M-(OH)]⁻). -21



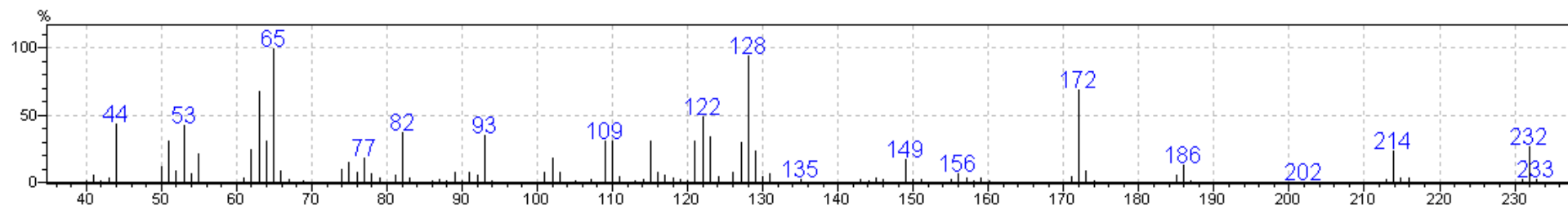
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) -22



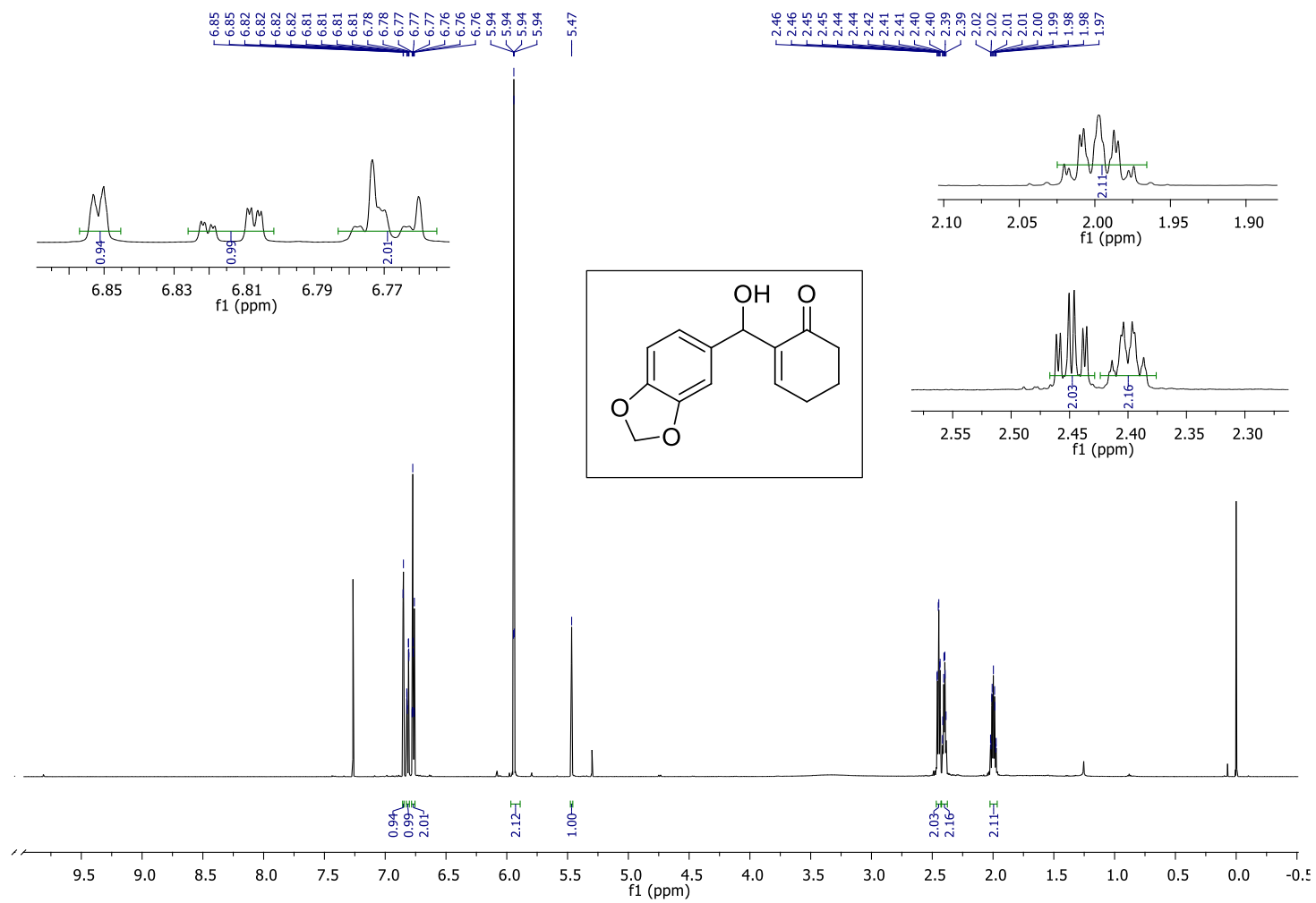
RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) -22



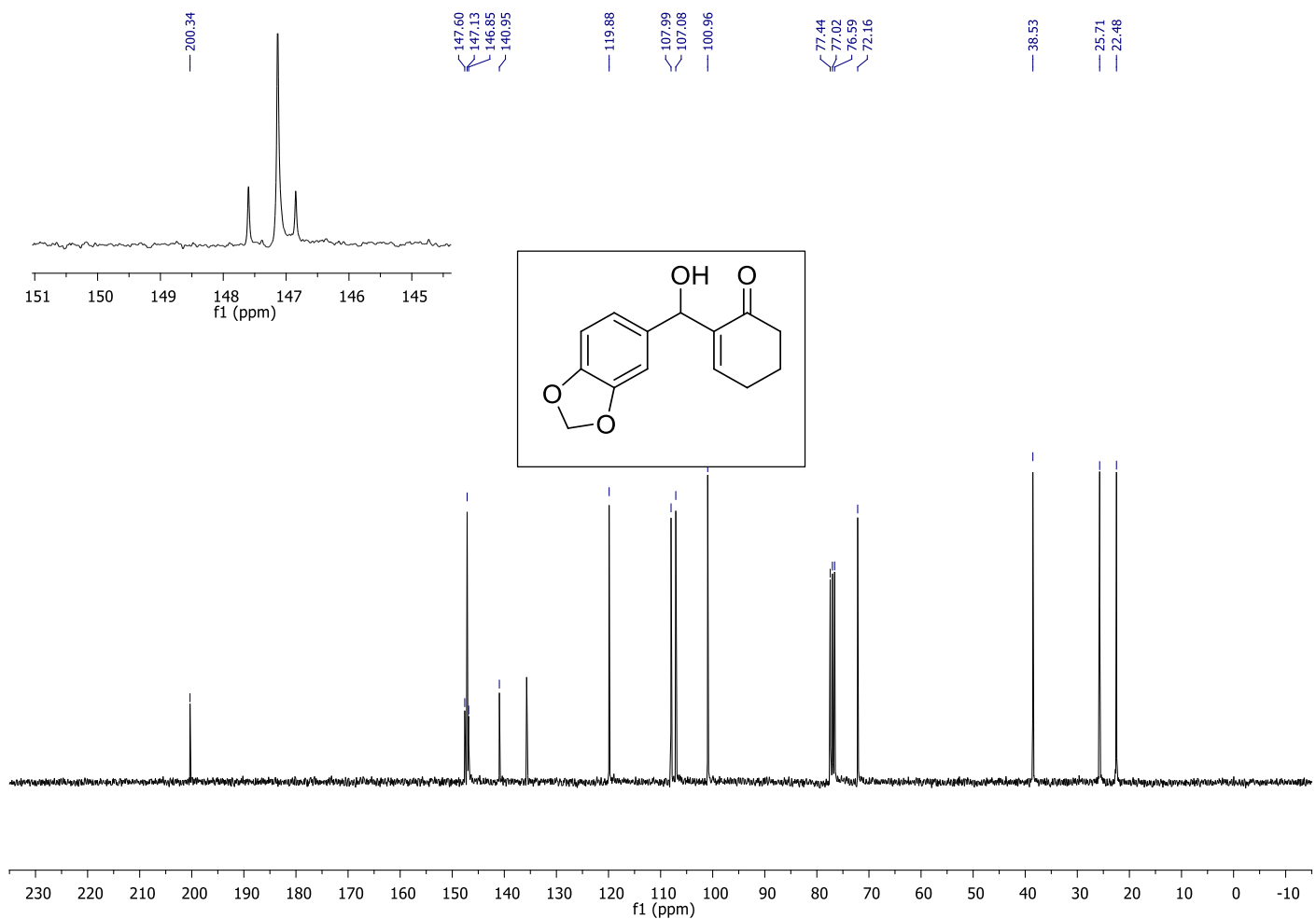
IR (ATR)-21



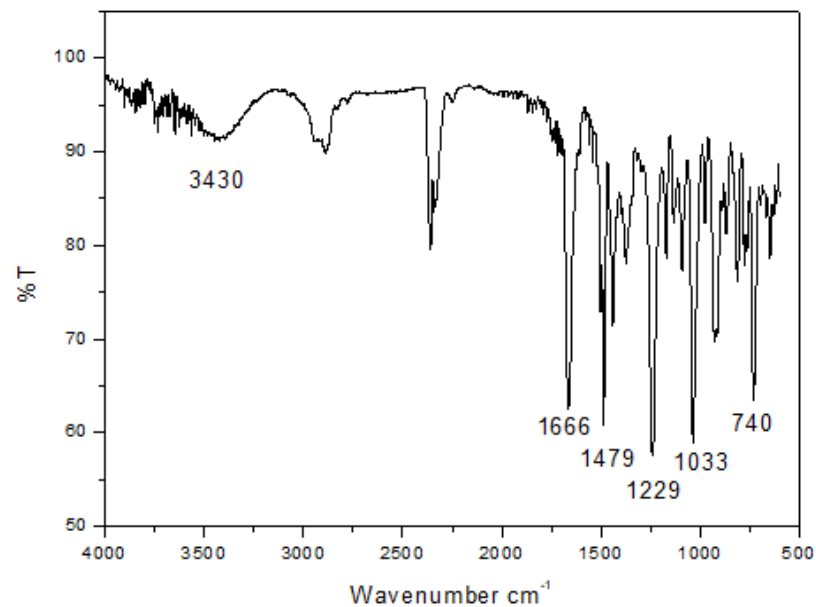
EM (m/z (%)): 232(M^+), 65(100). -22



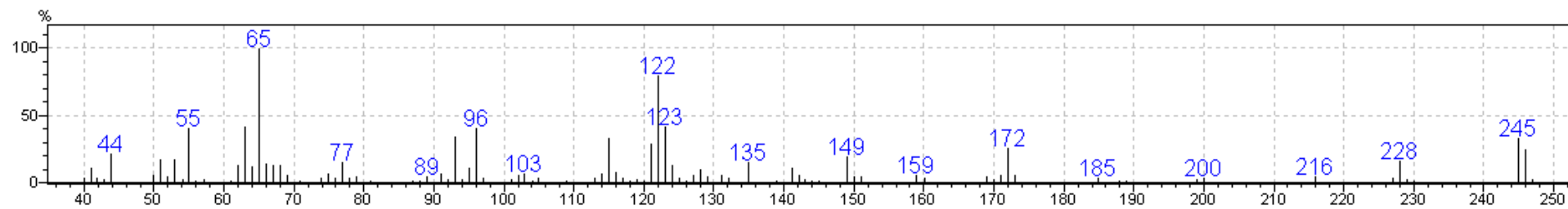
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) -23



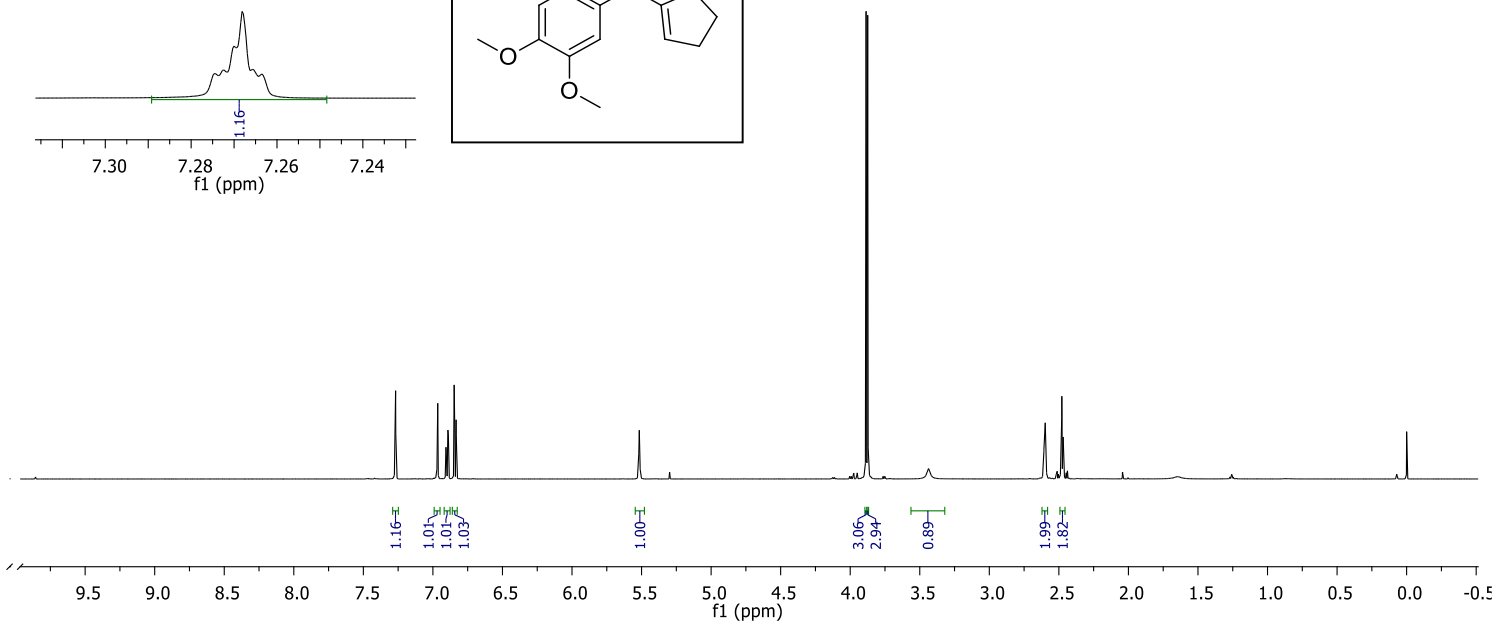
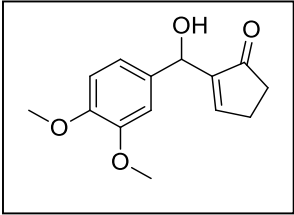
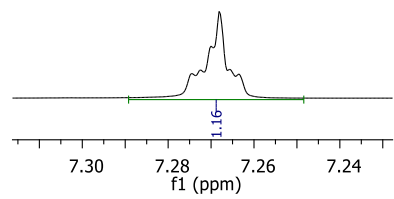
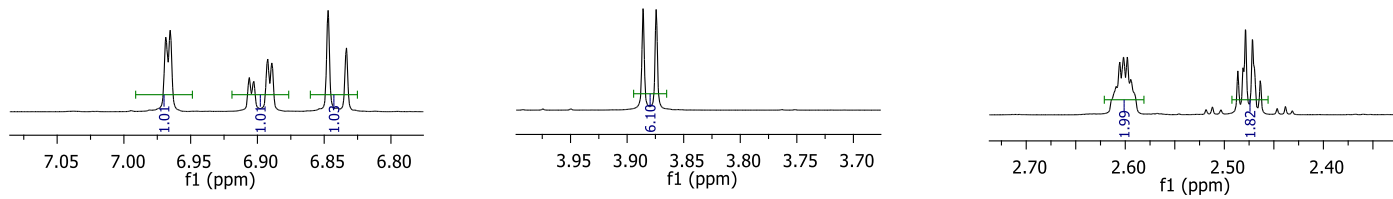
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) -23



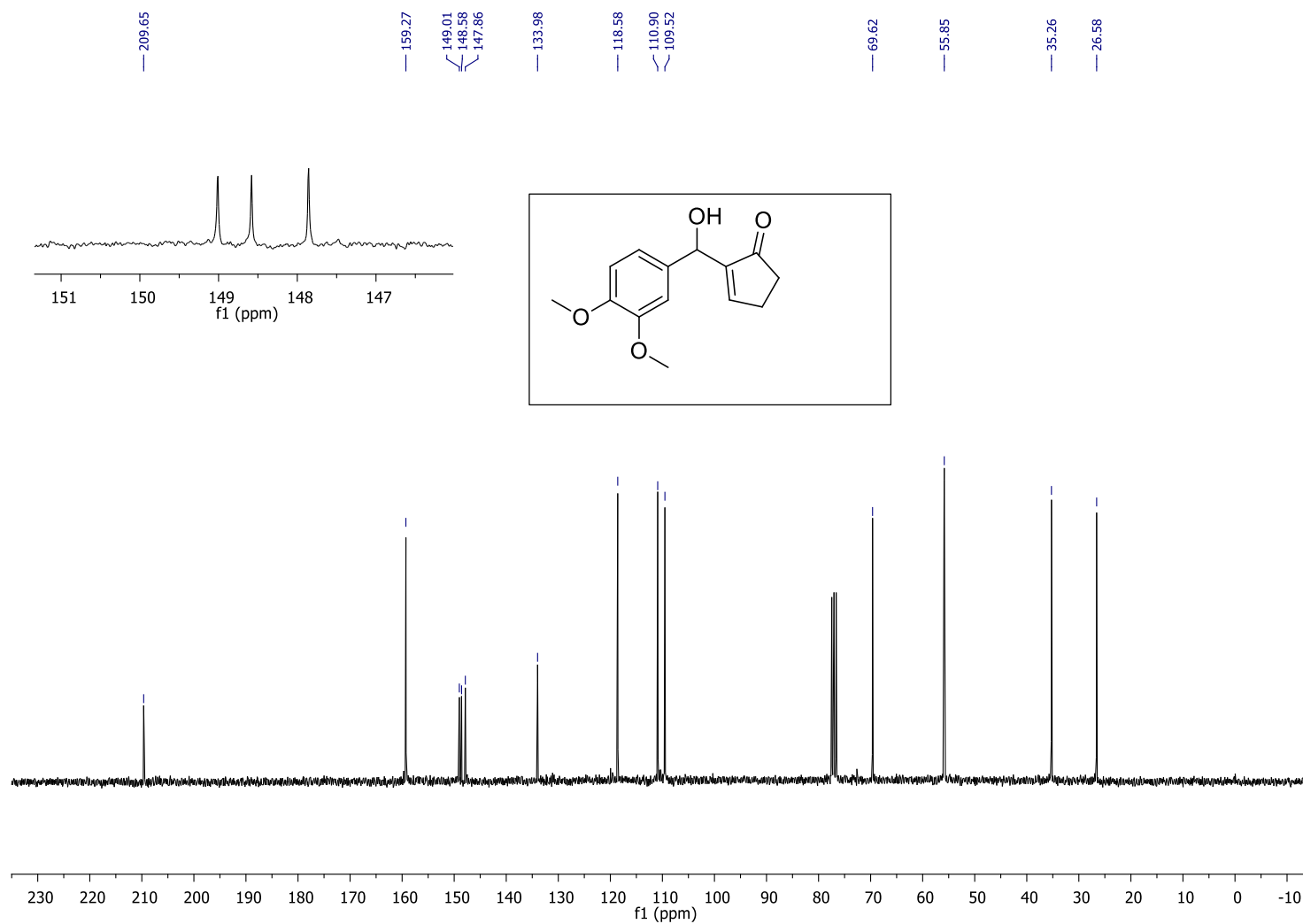
IR (ATR)-23



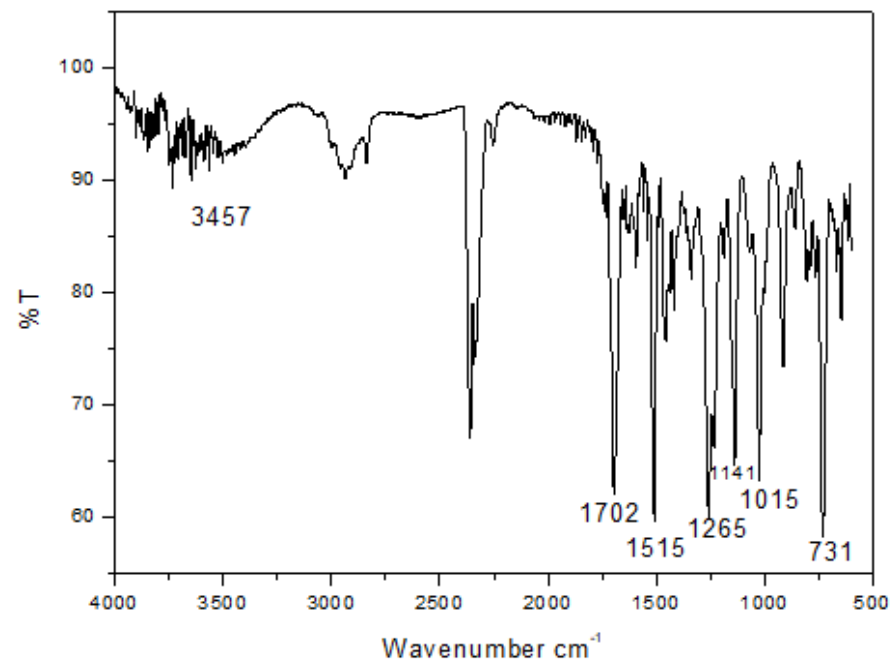
EM (m/z (%)):246(M^+), 65(100). -23



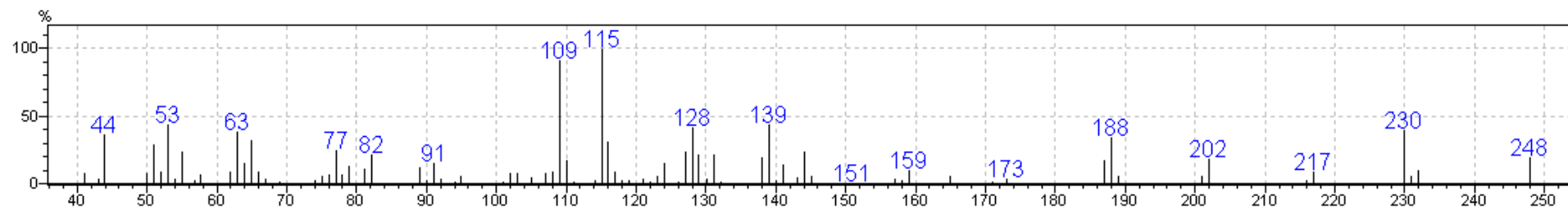
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) -24



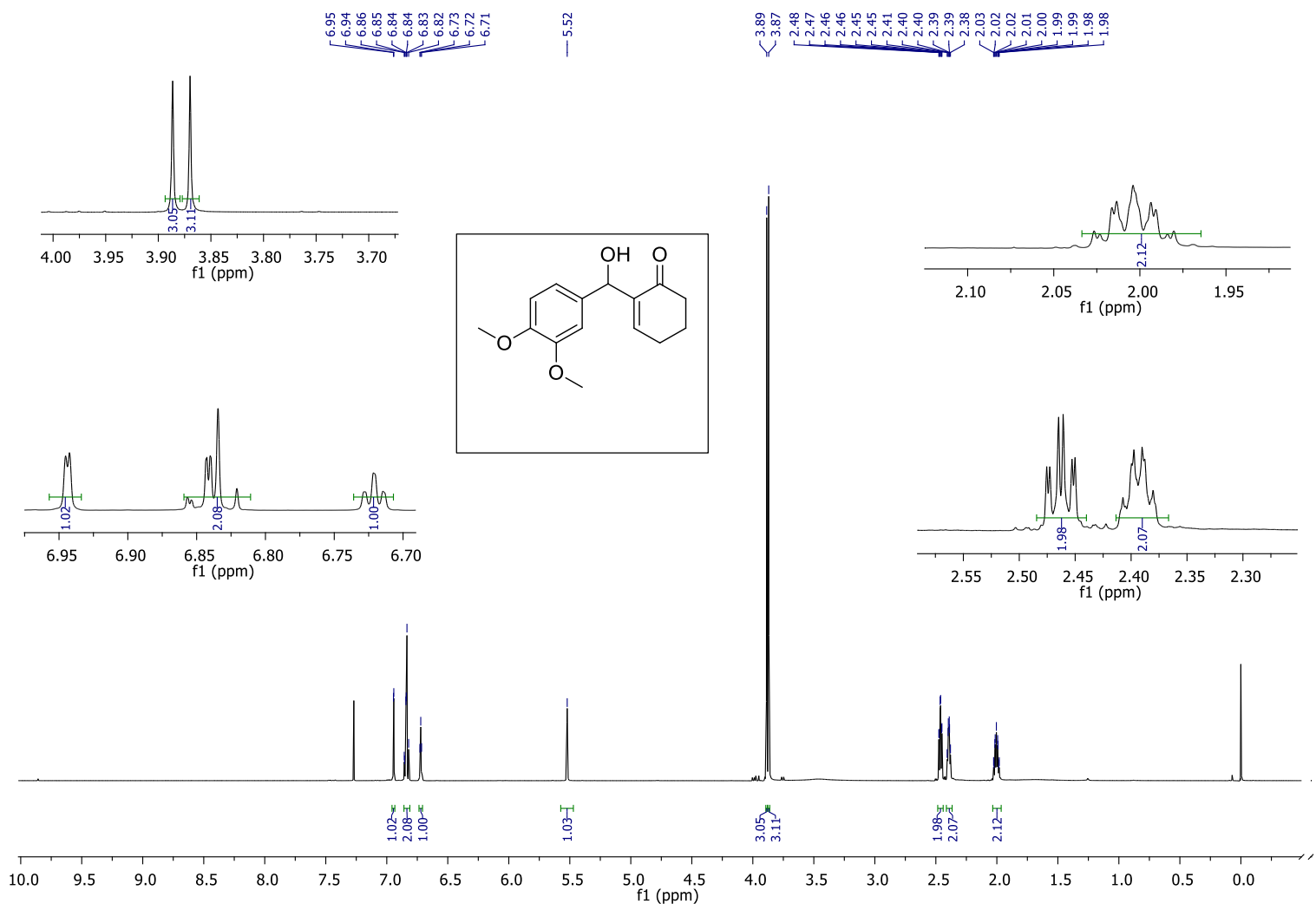
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) -24



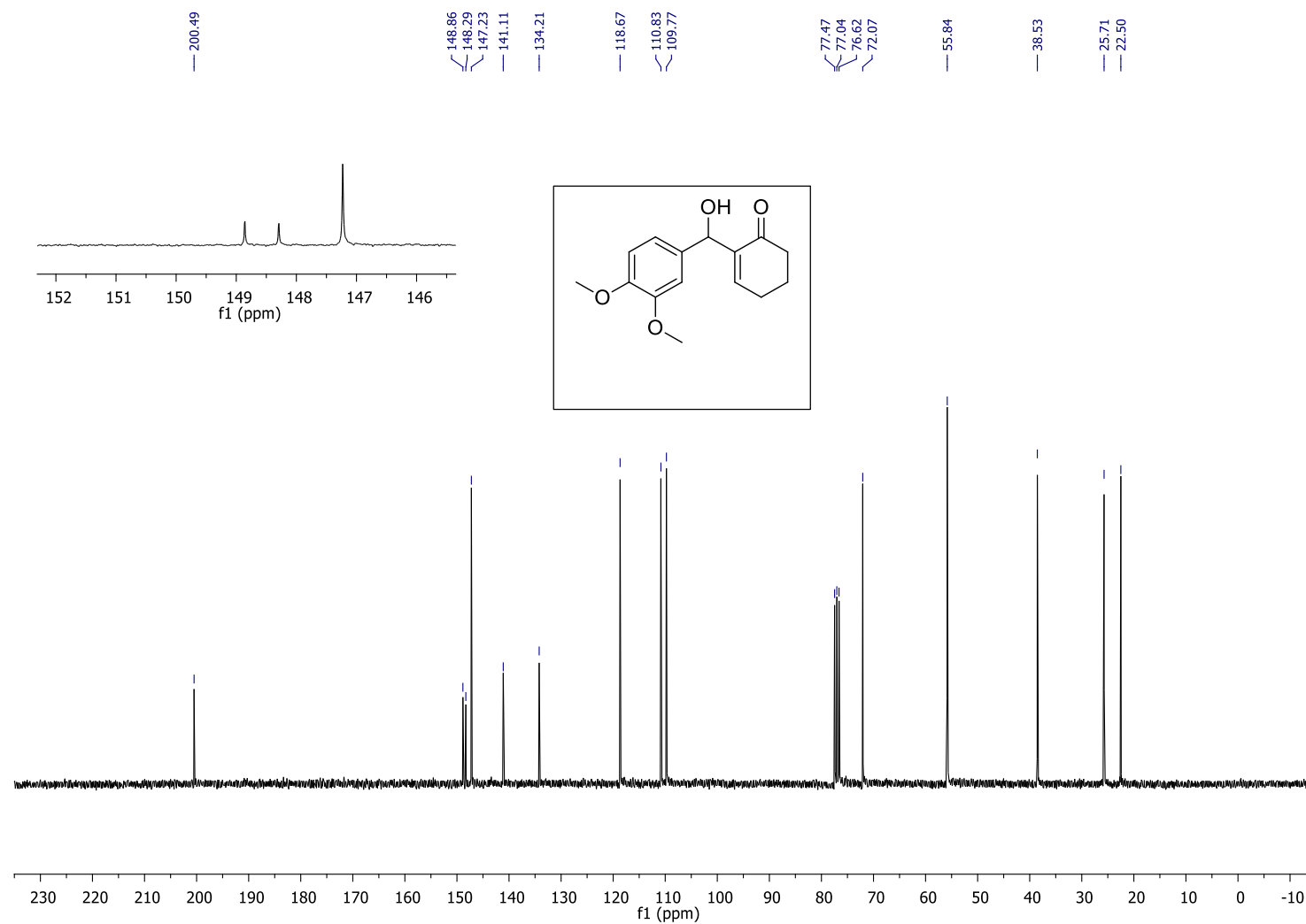
IR (ATR)-24



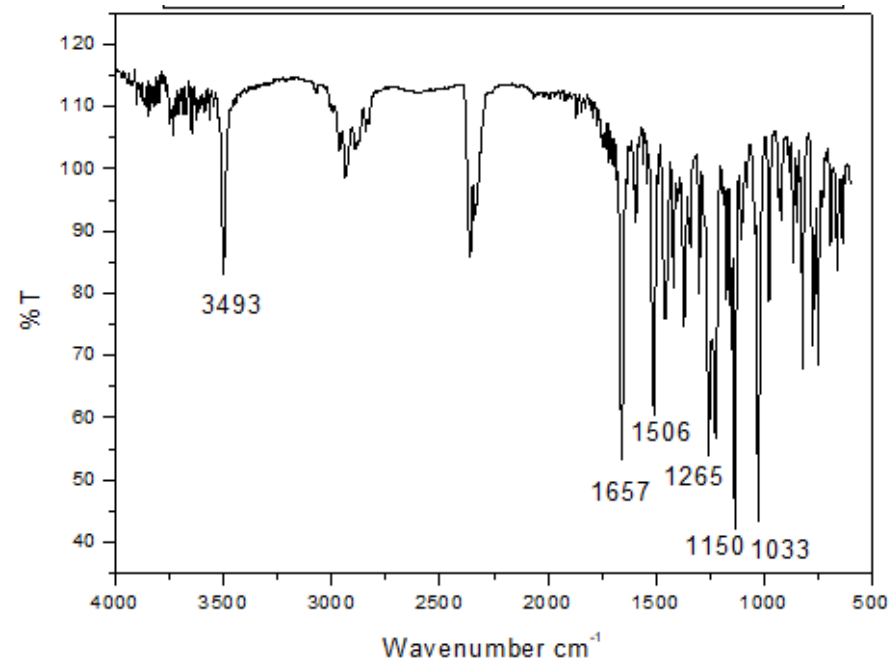
EM (m/z (%)): 248(M⁺), 115(100). -24



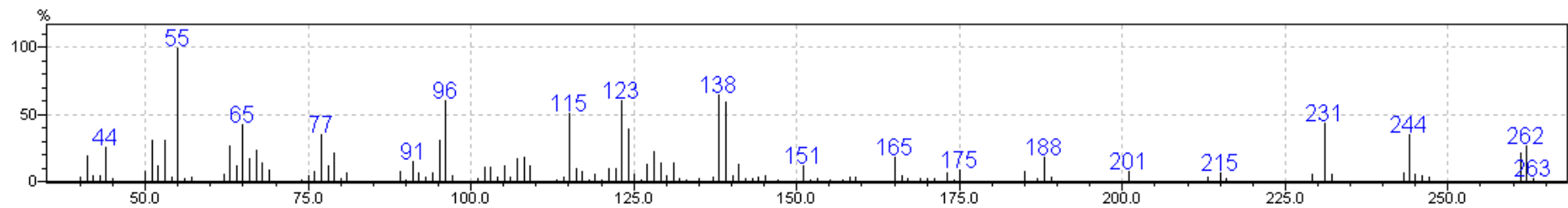
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) -25



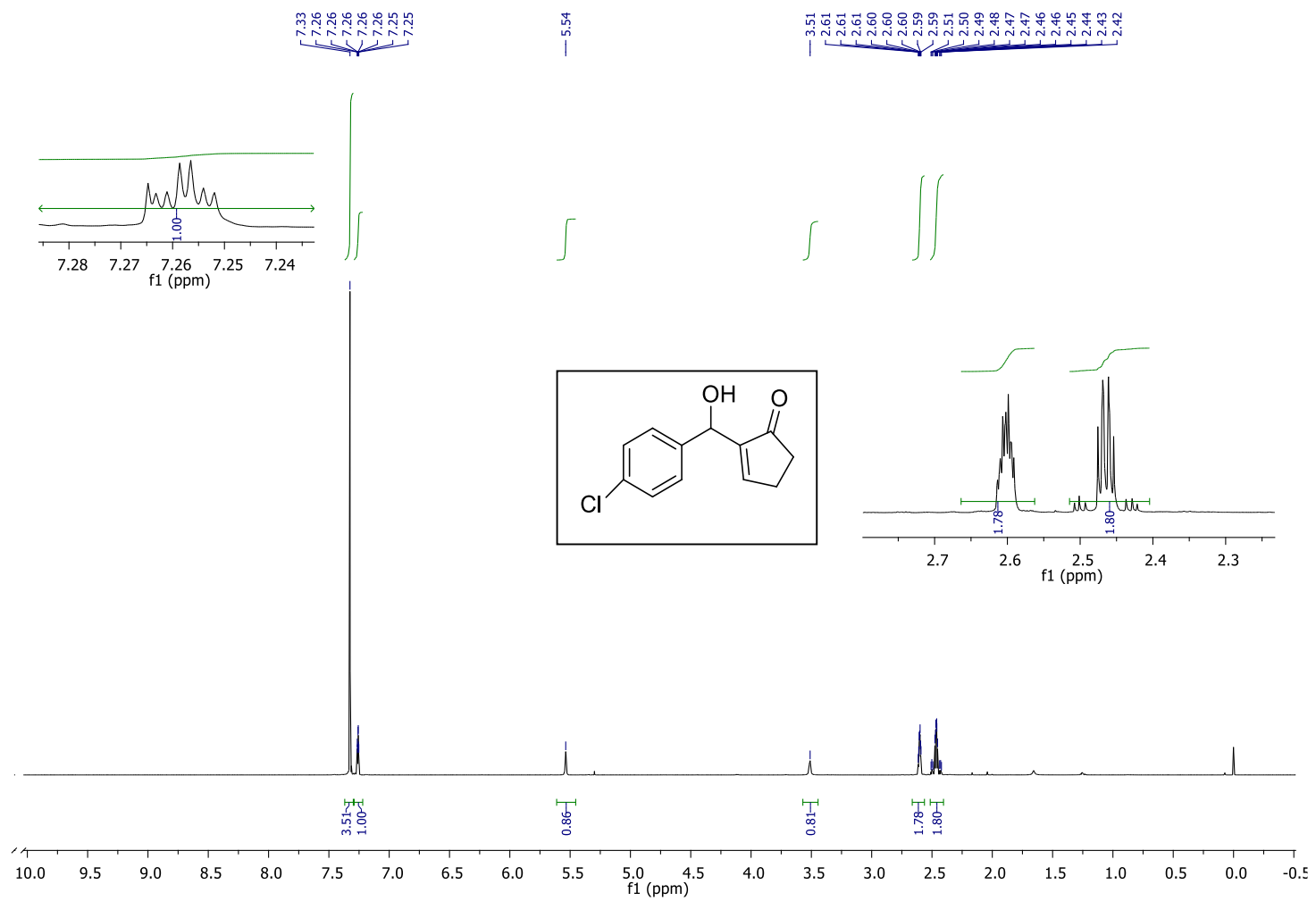
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) -25



IR (ATR)-25

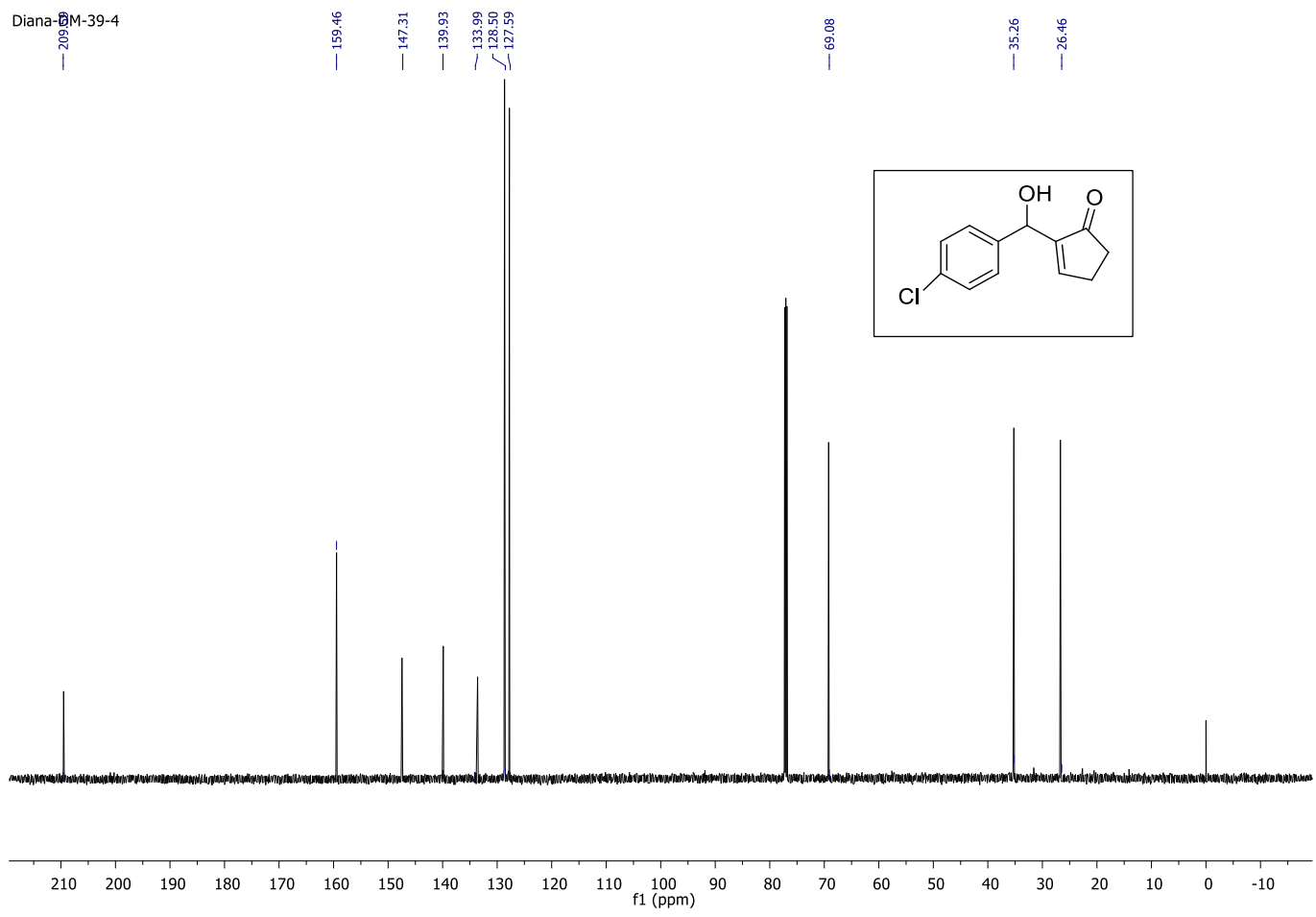


EM (m/z (%)): 262(M⁺), 55(100). -25

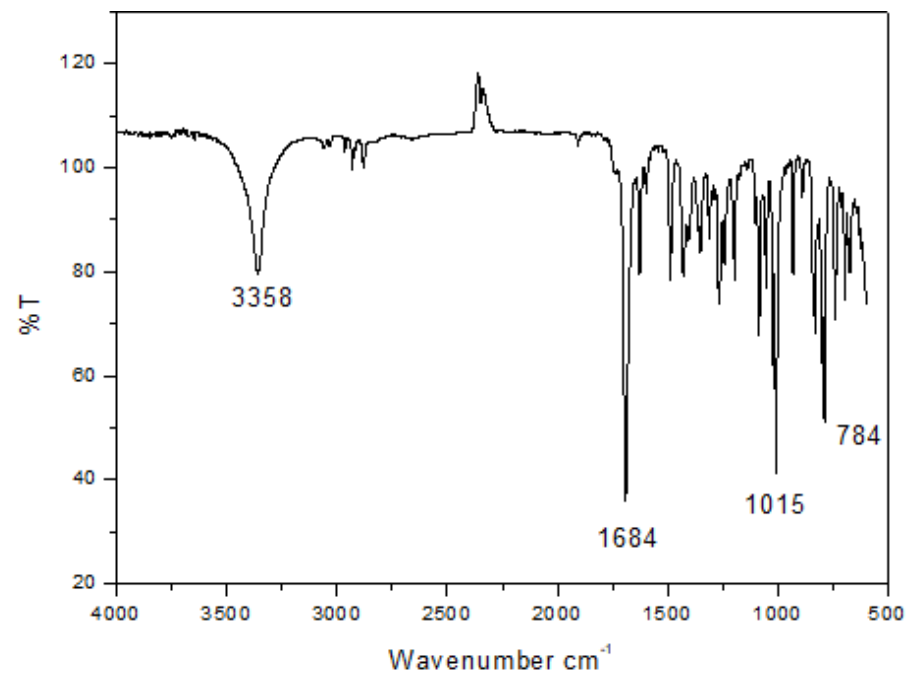


RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) -26

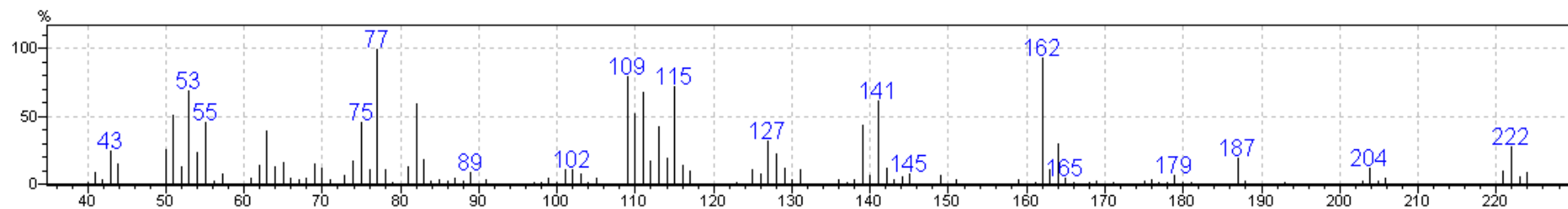
Diana-M-39-4



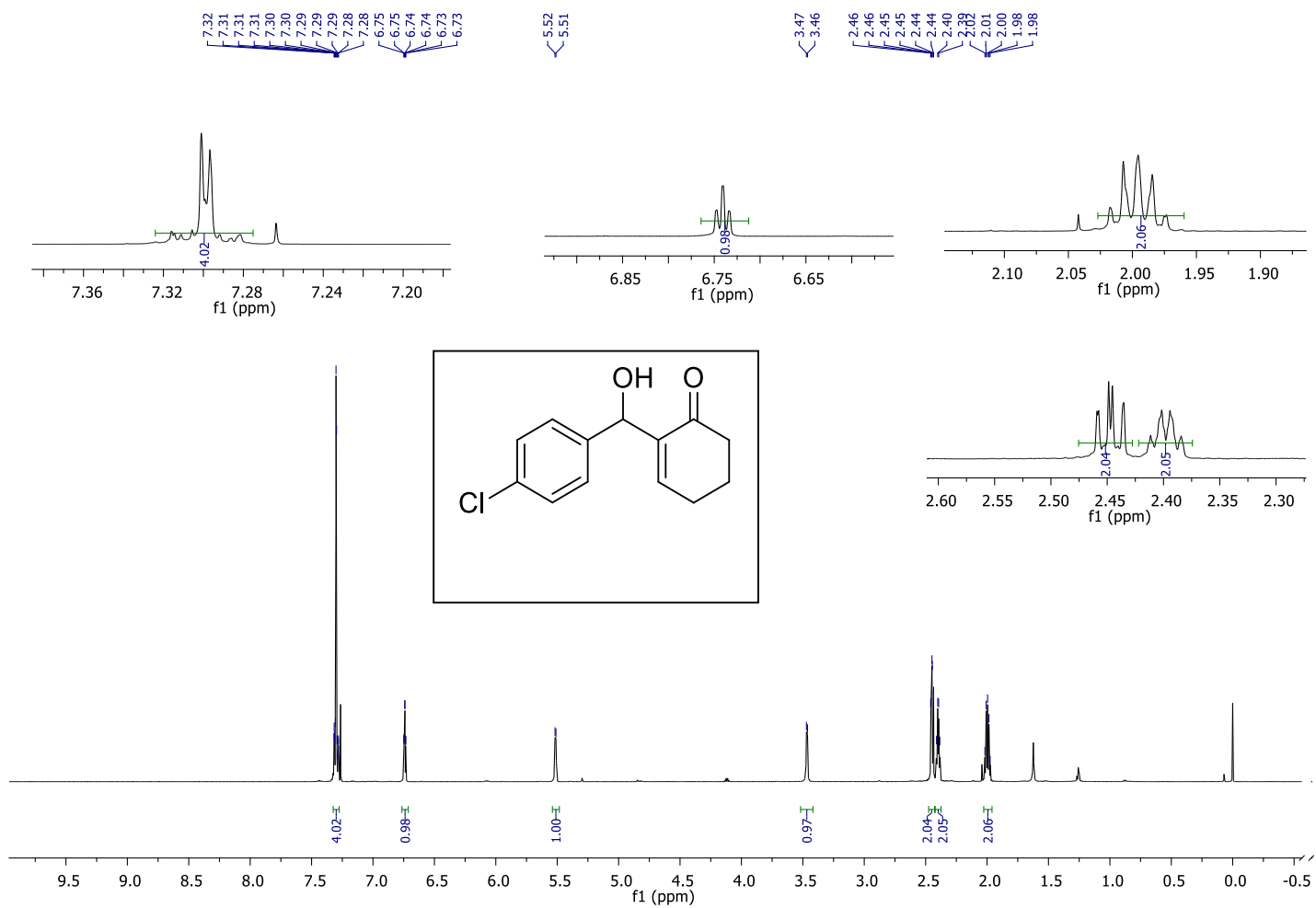
RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) -26



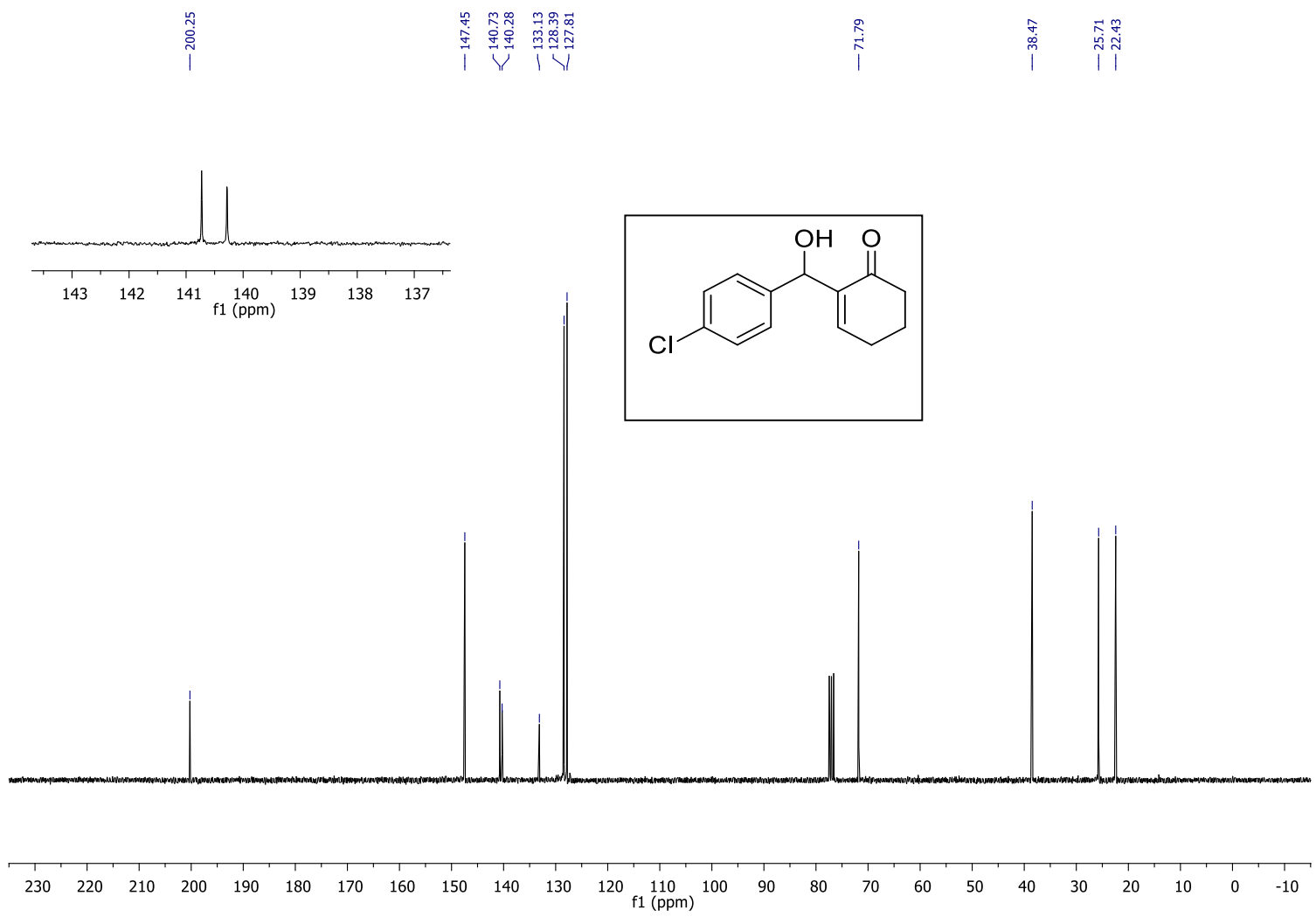
IR (ATR)-26



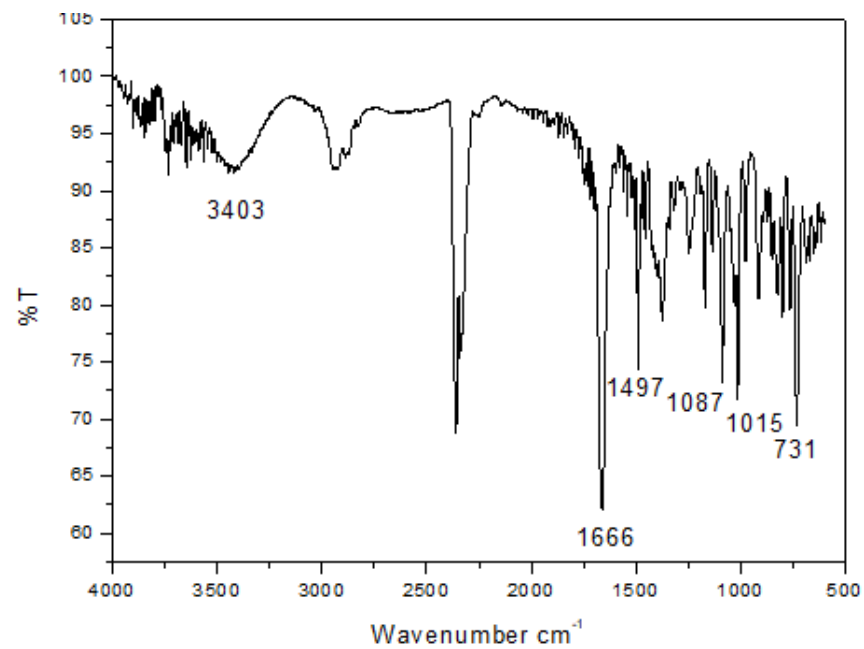
EM (m/z (%)): 222(M⁺), 77(100). -26



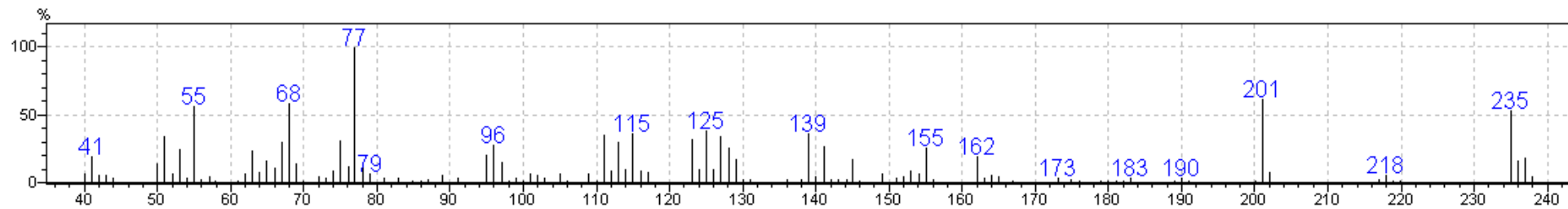
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) -27



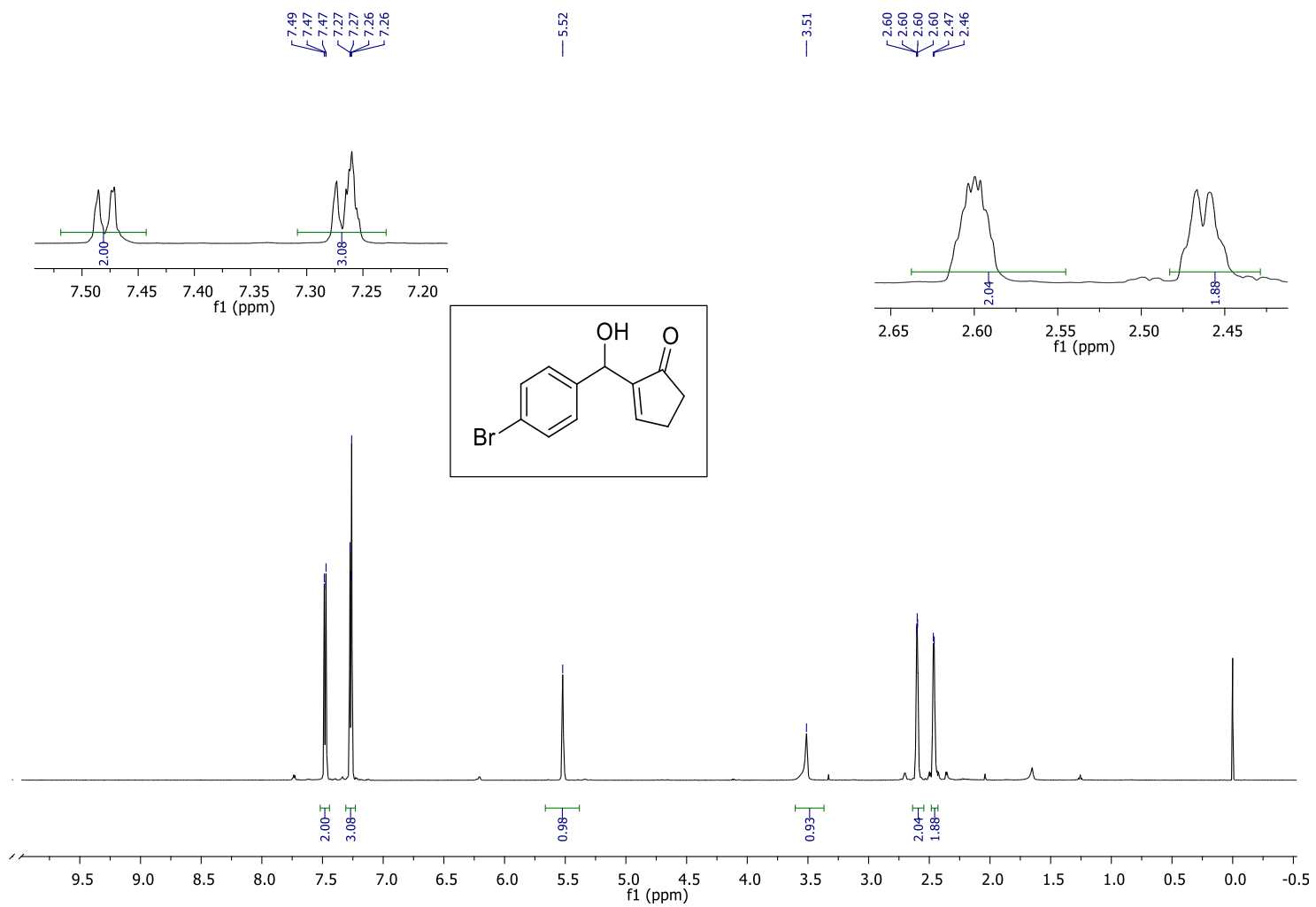
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) -27



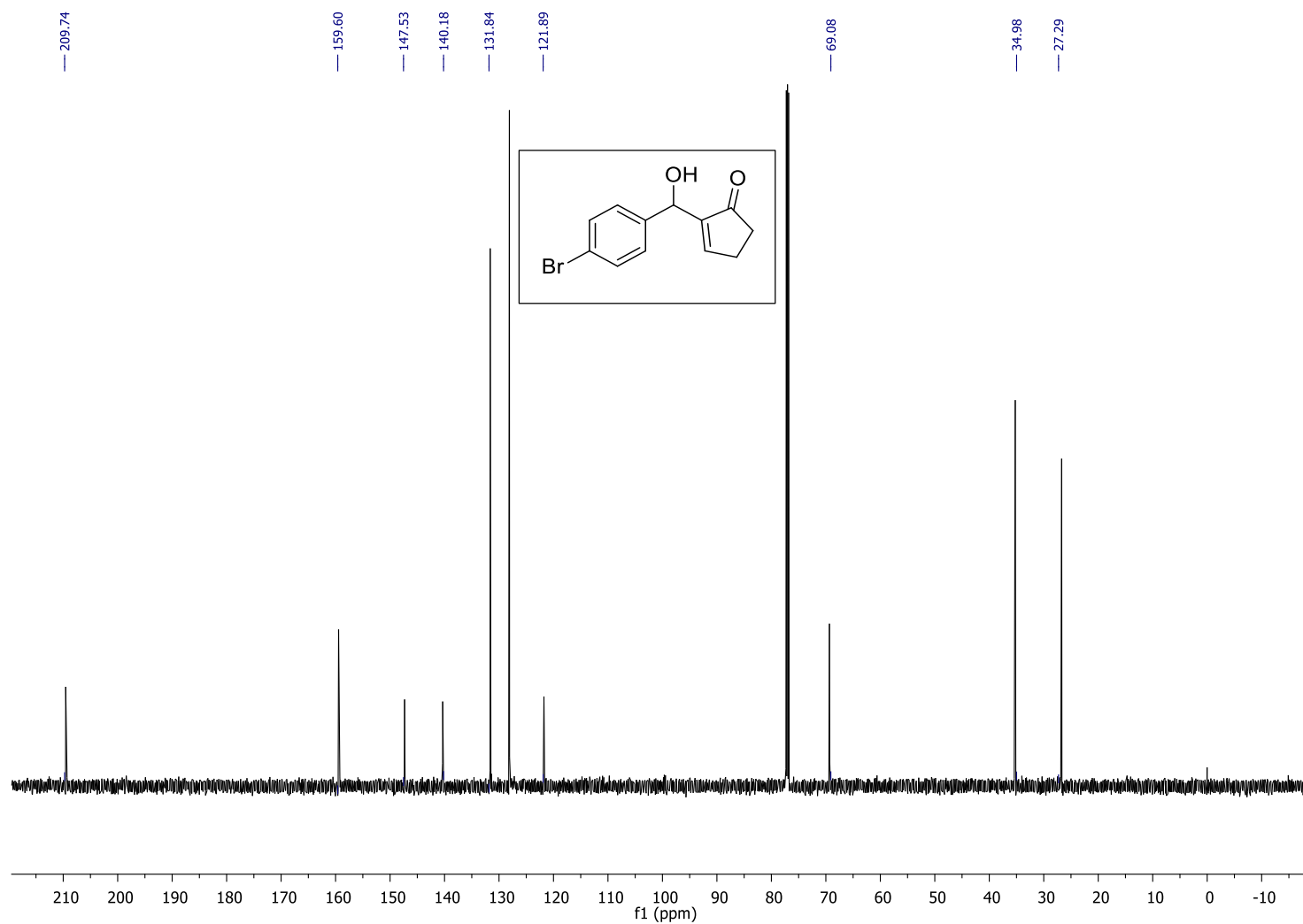
IR (ATR)-27



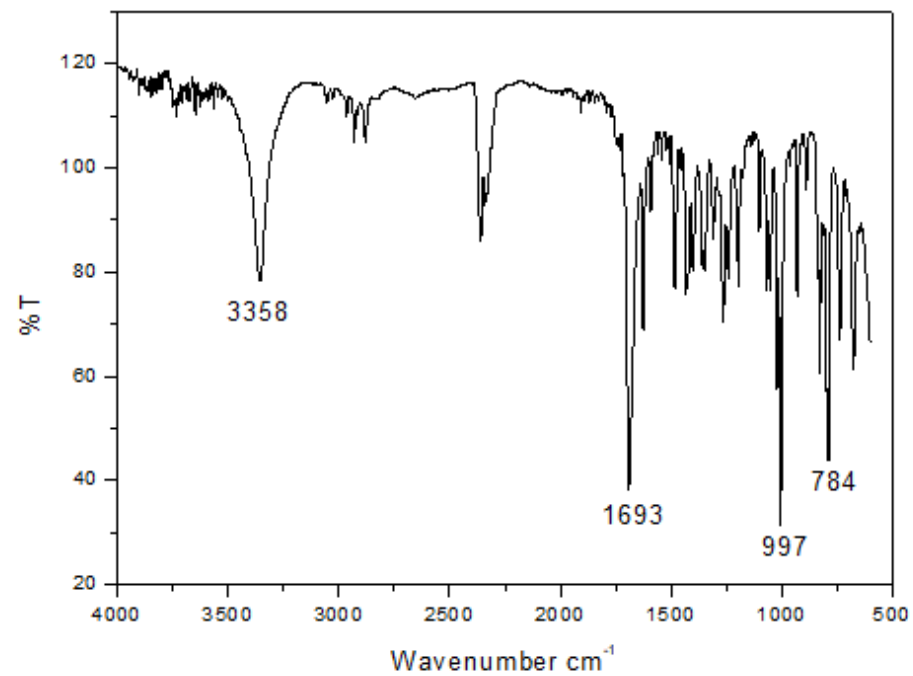
EM (m/z (%)): 236(M⁺), 77(100). -27



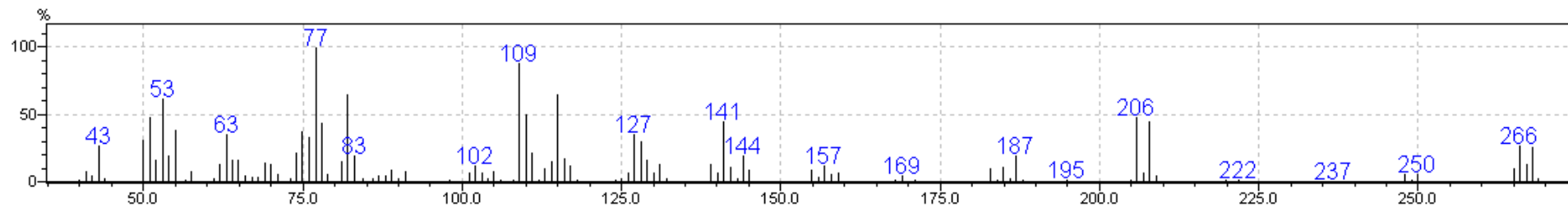
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) -28



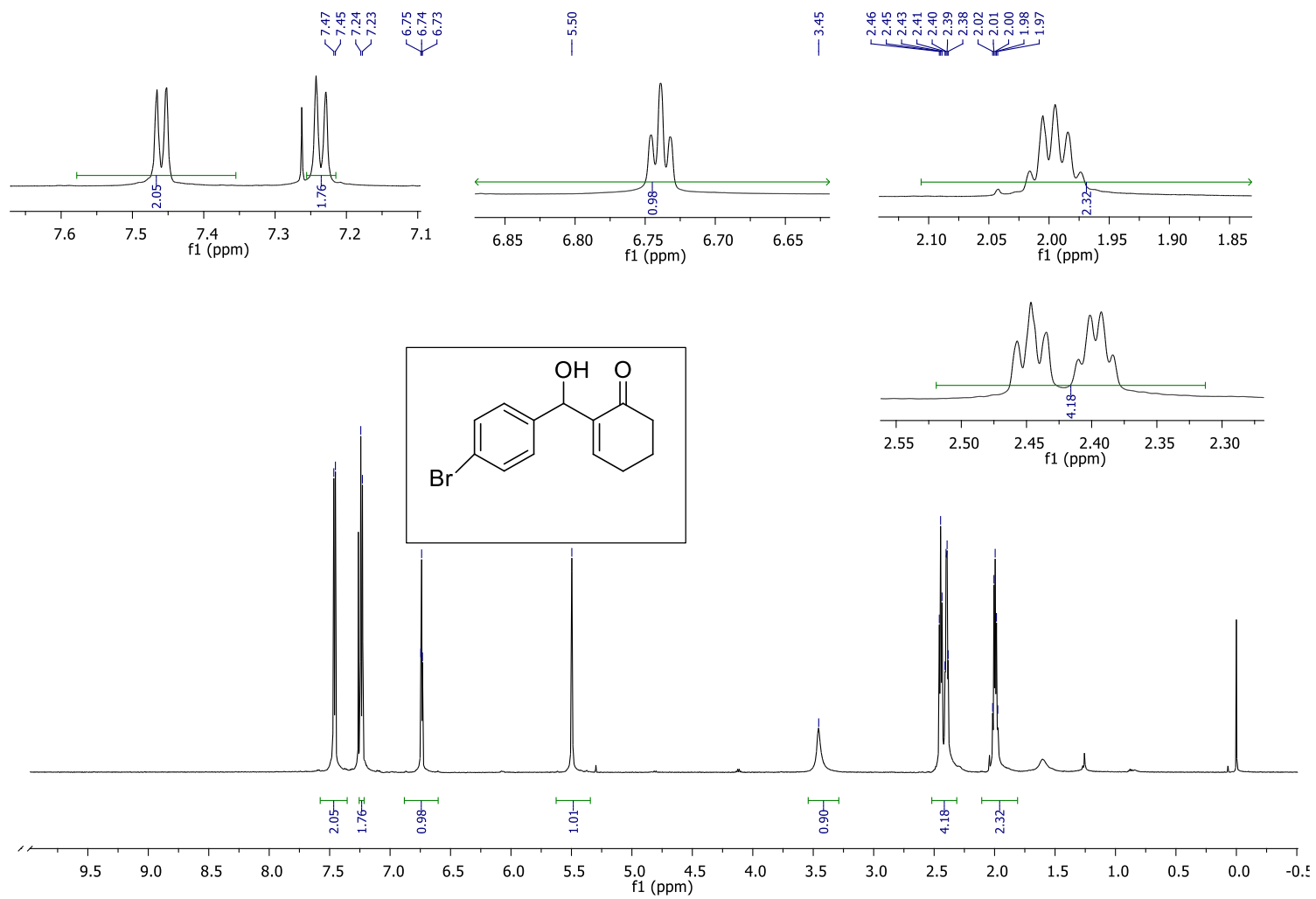
RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) -28



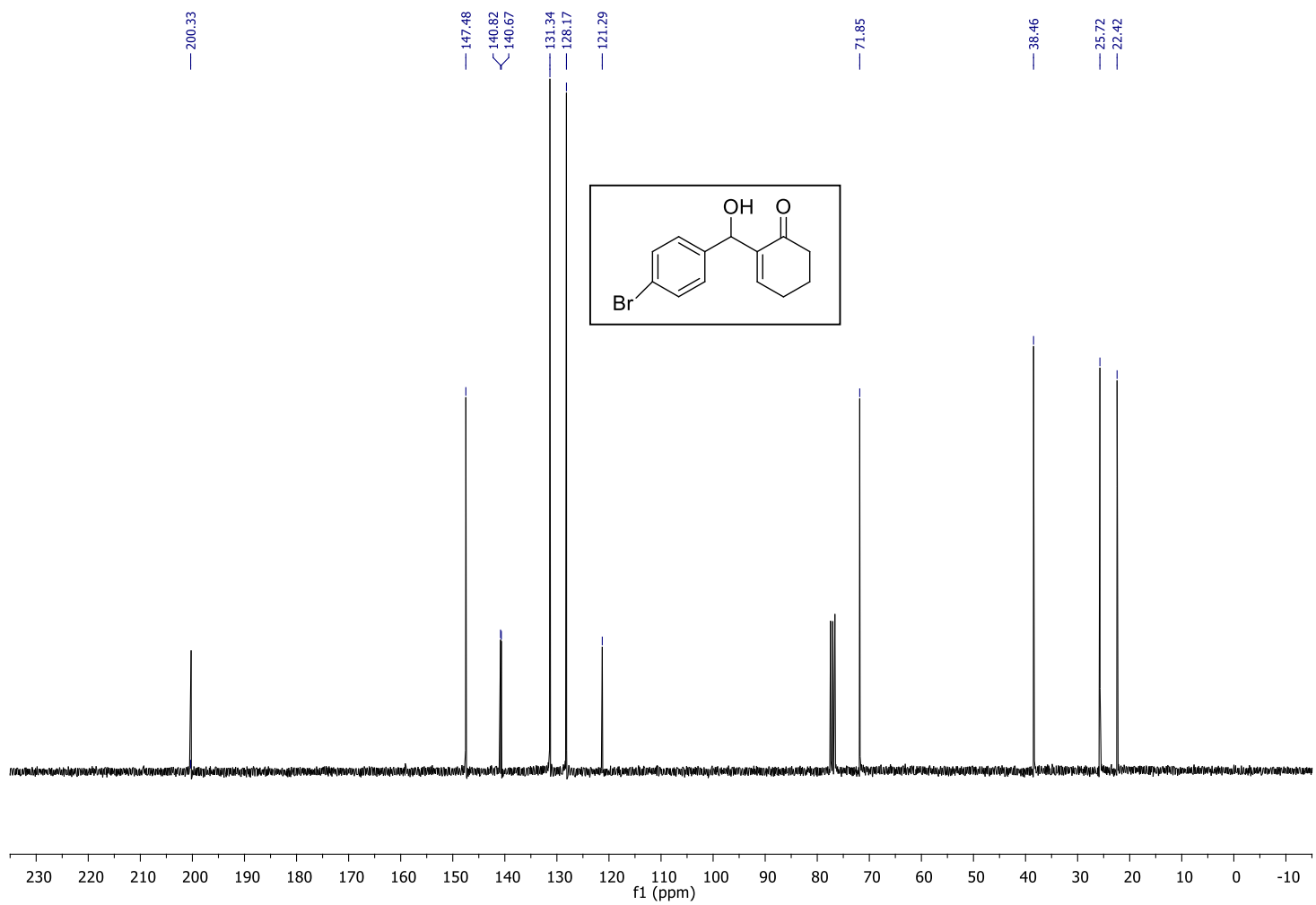
IR (ATR)-28



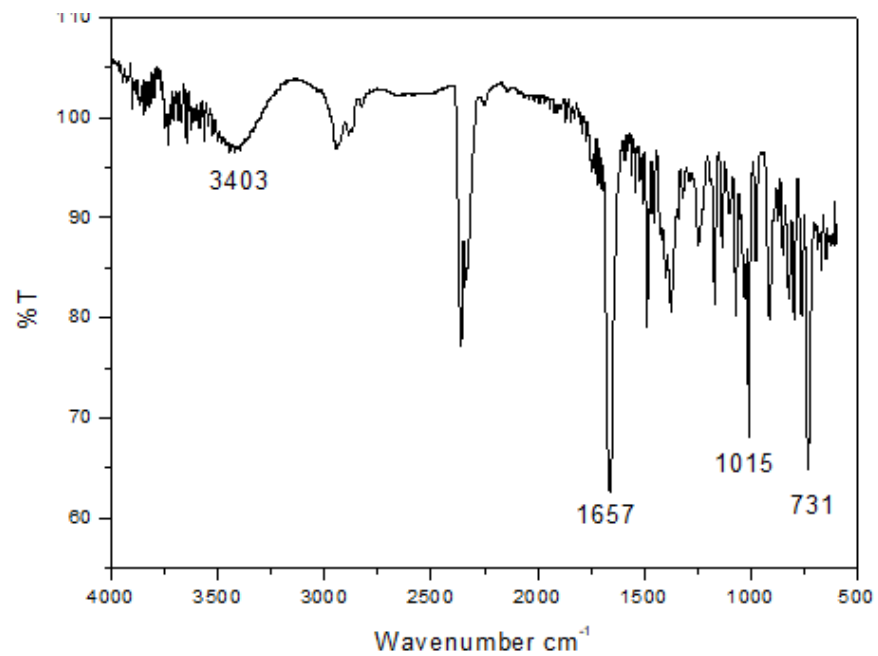
EM (m/z (%)): 266(M⁺), 77(100). -28



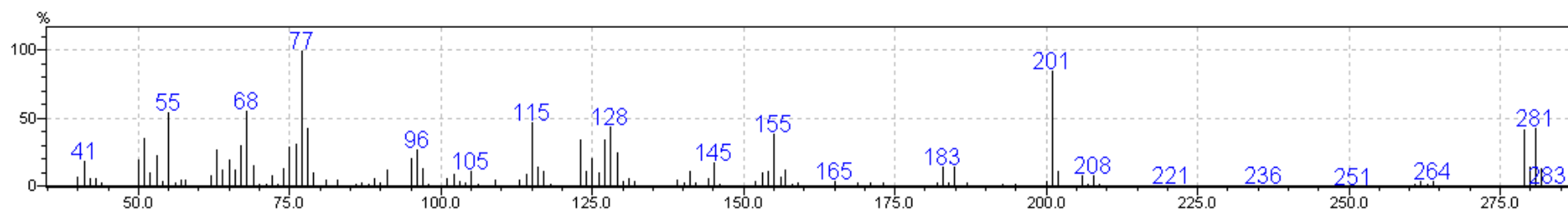
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) -29



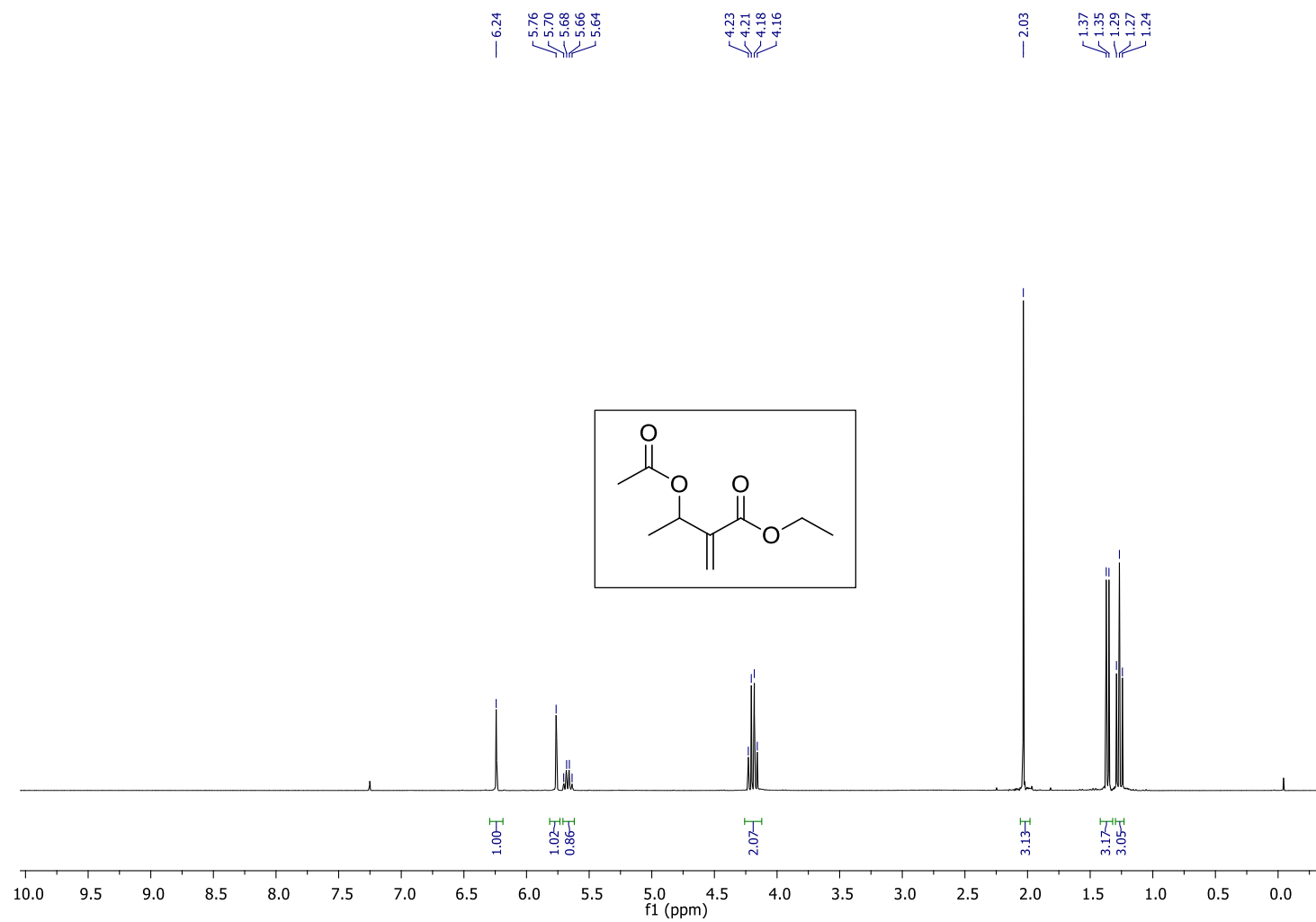
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) -29



IR (ATR)-29

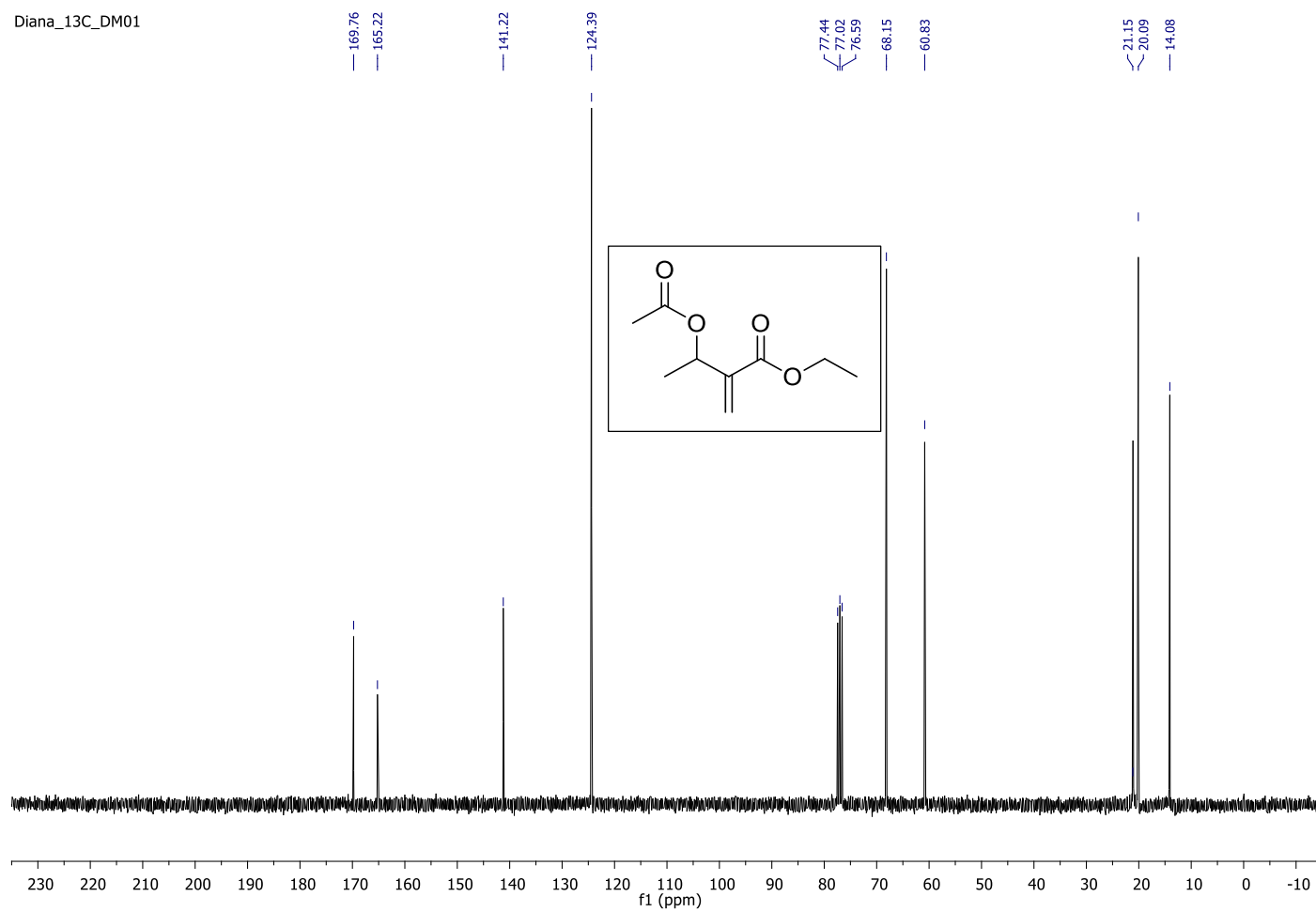


EM (m/z (%)): 280(M⁺), 77(100). -29

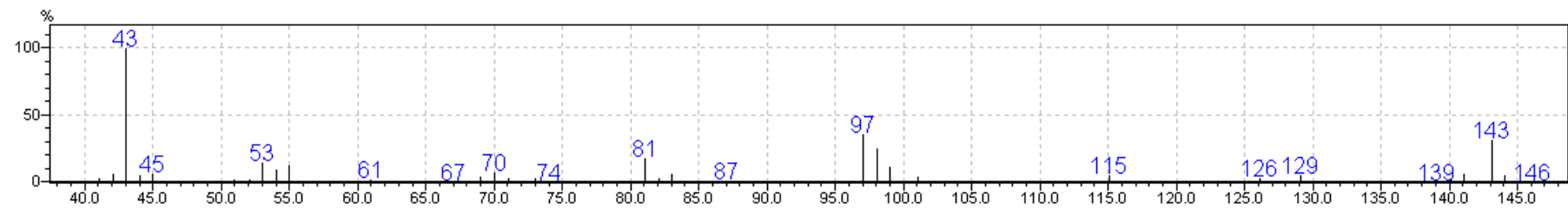


RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) -1b

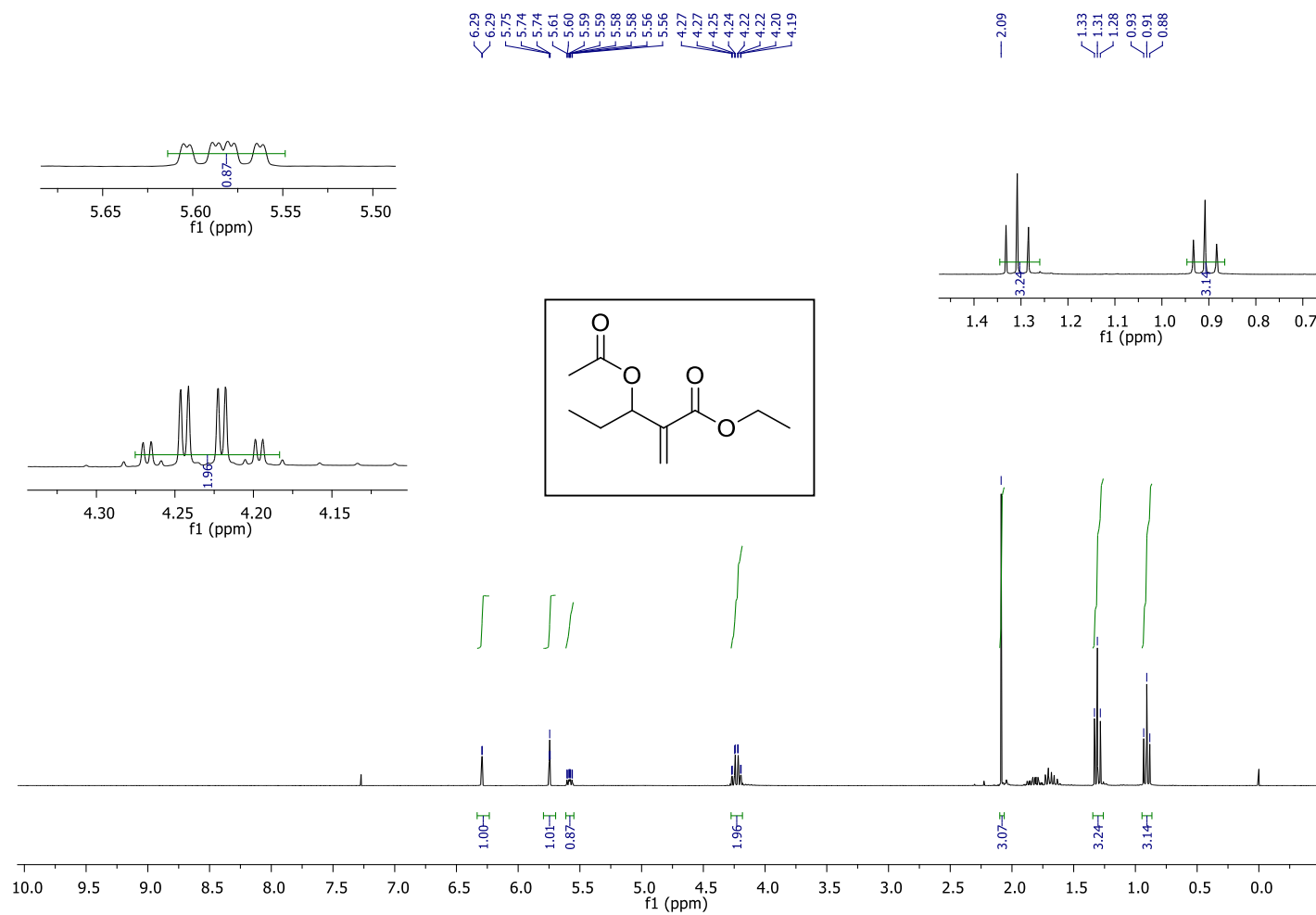
Diana_13C_DM01



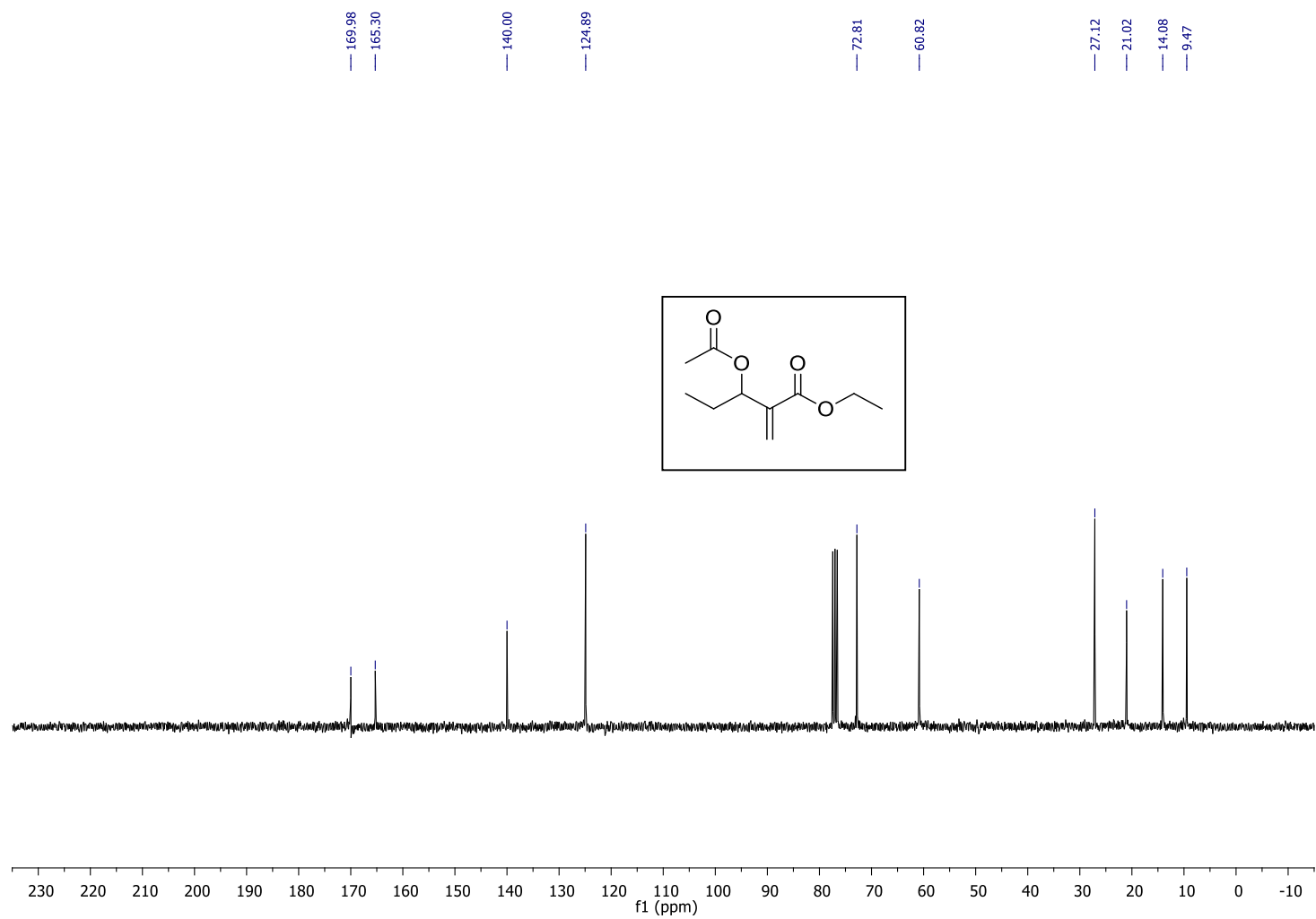
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) -1b



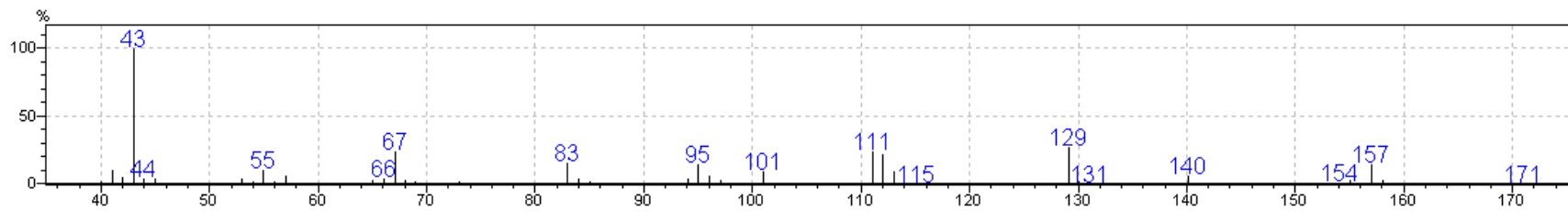
EM (m/z (%)): 186 [M⁺], 143 ([Maço]⁺), 43 (100) - **1b**



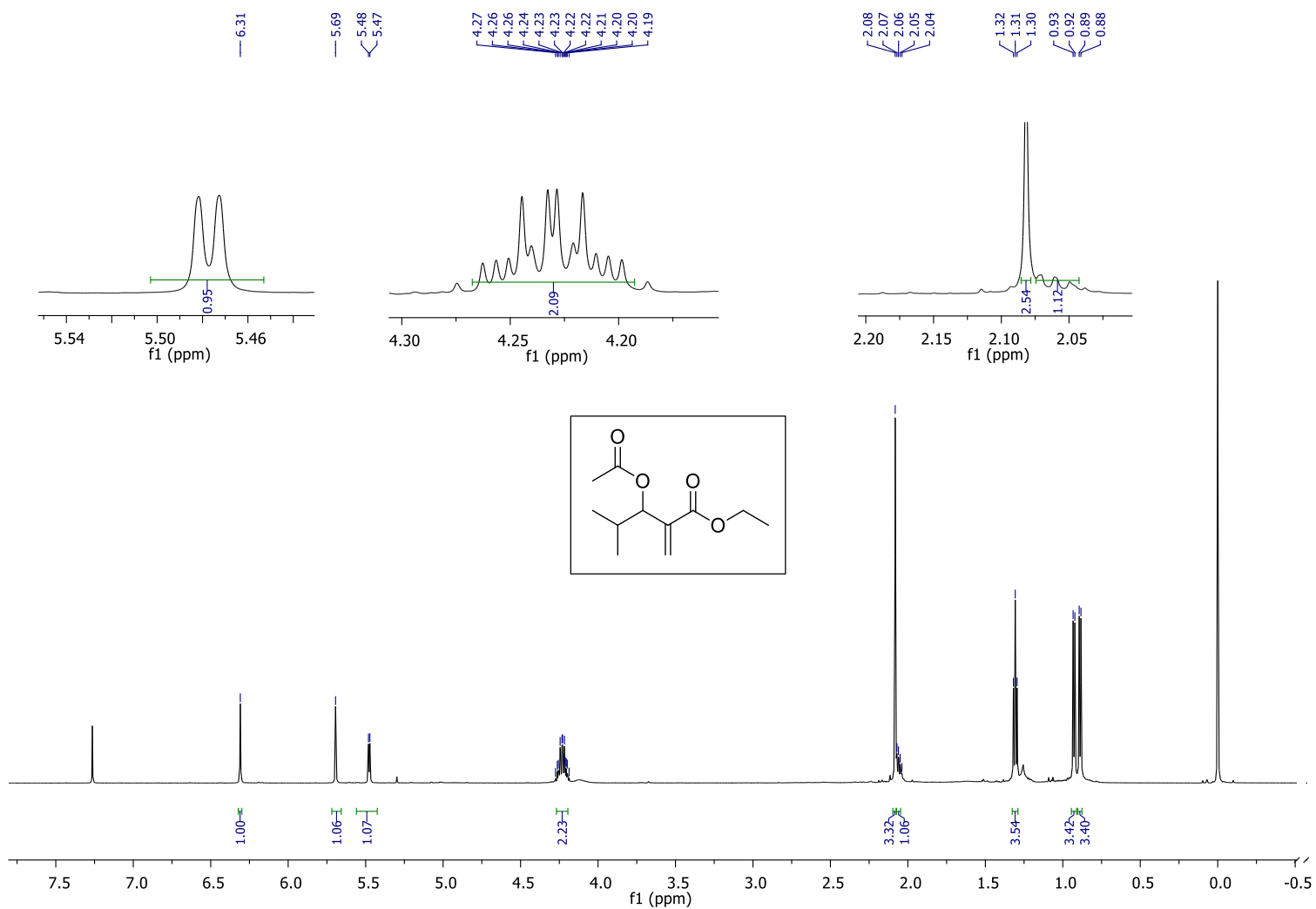
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) -2b



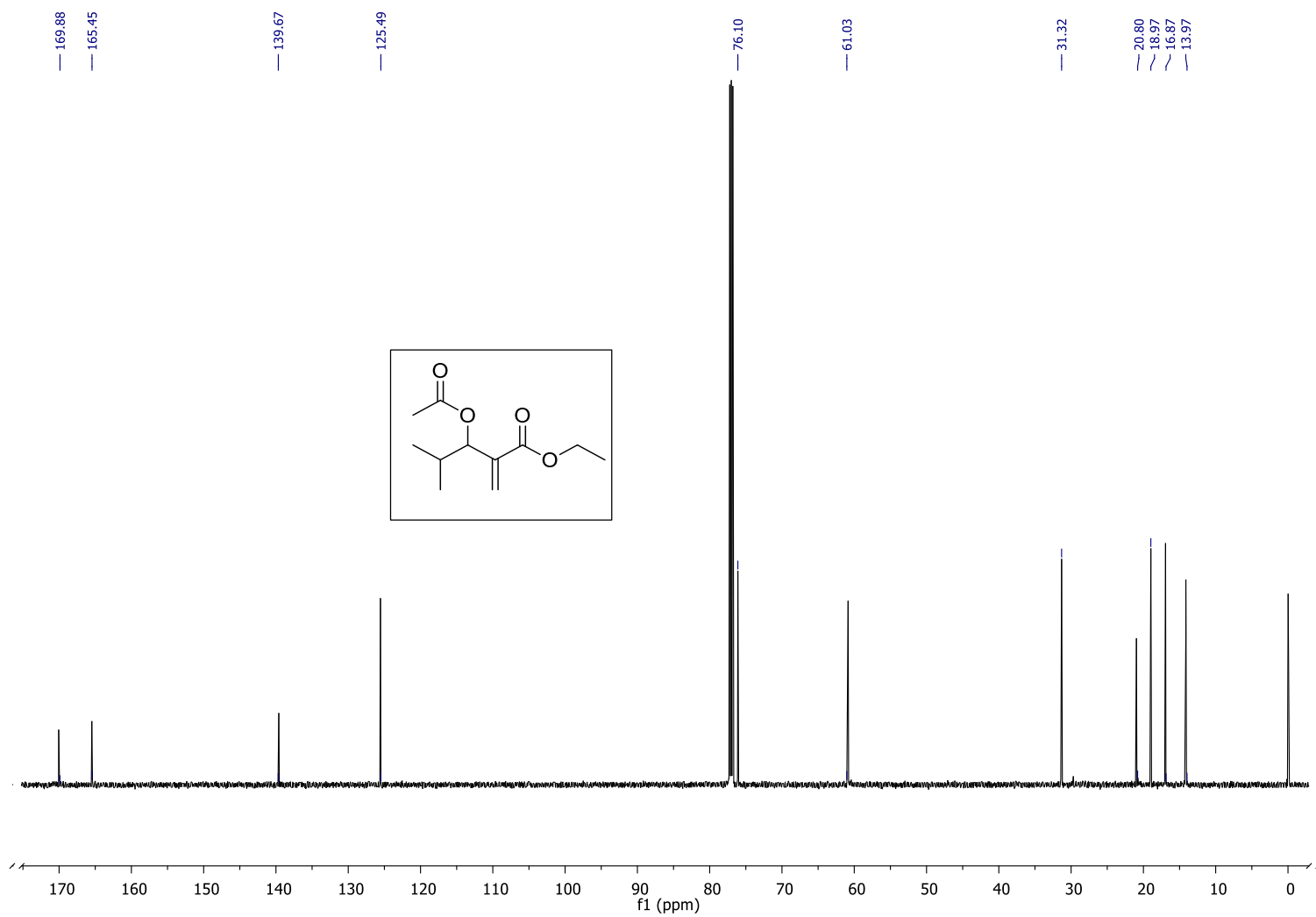
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) -2b



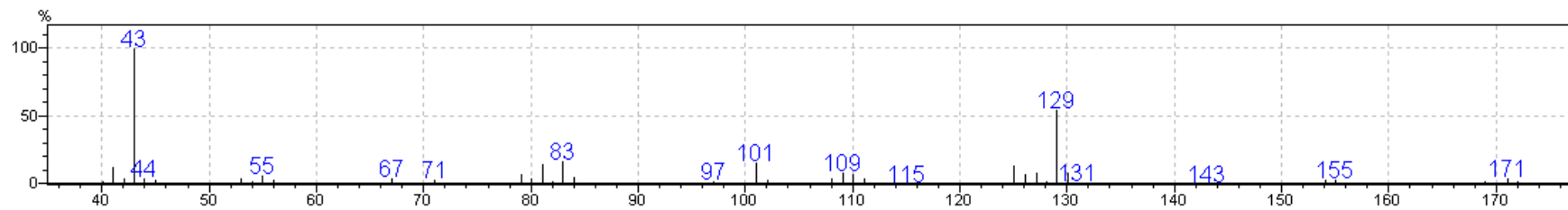
EM (m/z (%)): 200 [M⁺], 171([M-CH₂CH₃)⁺], 157 ([M-AcO)⁺], 43 (100) - **2b**



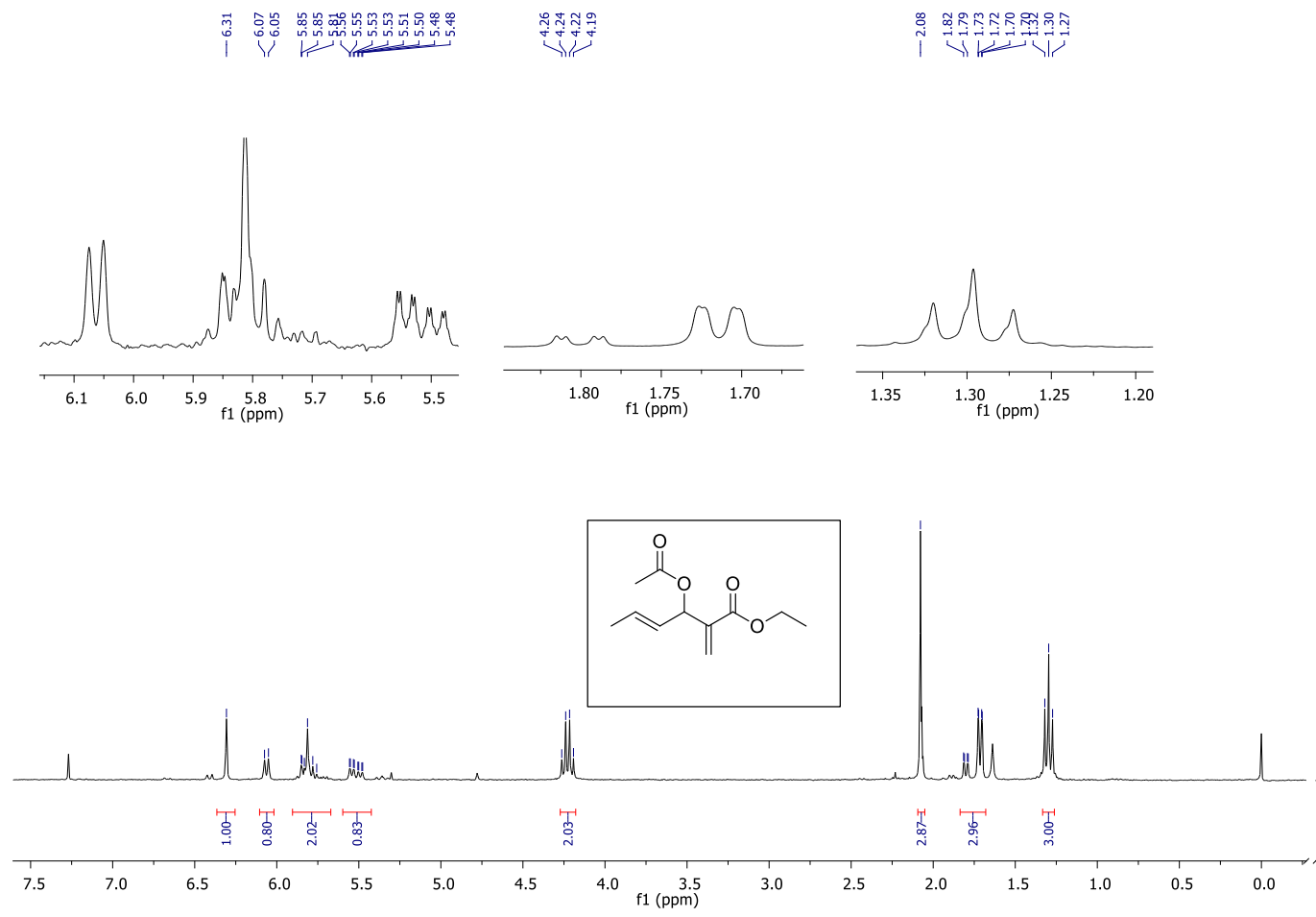
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) -3b



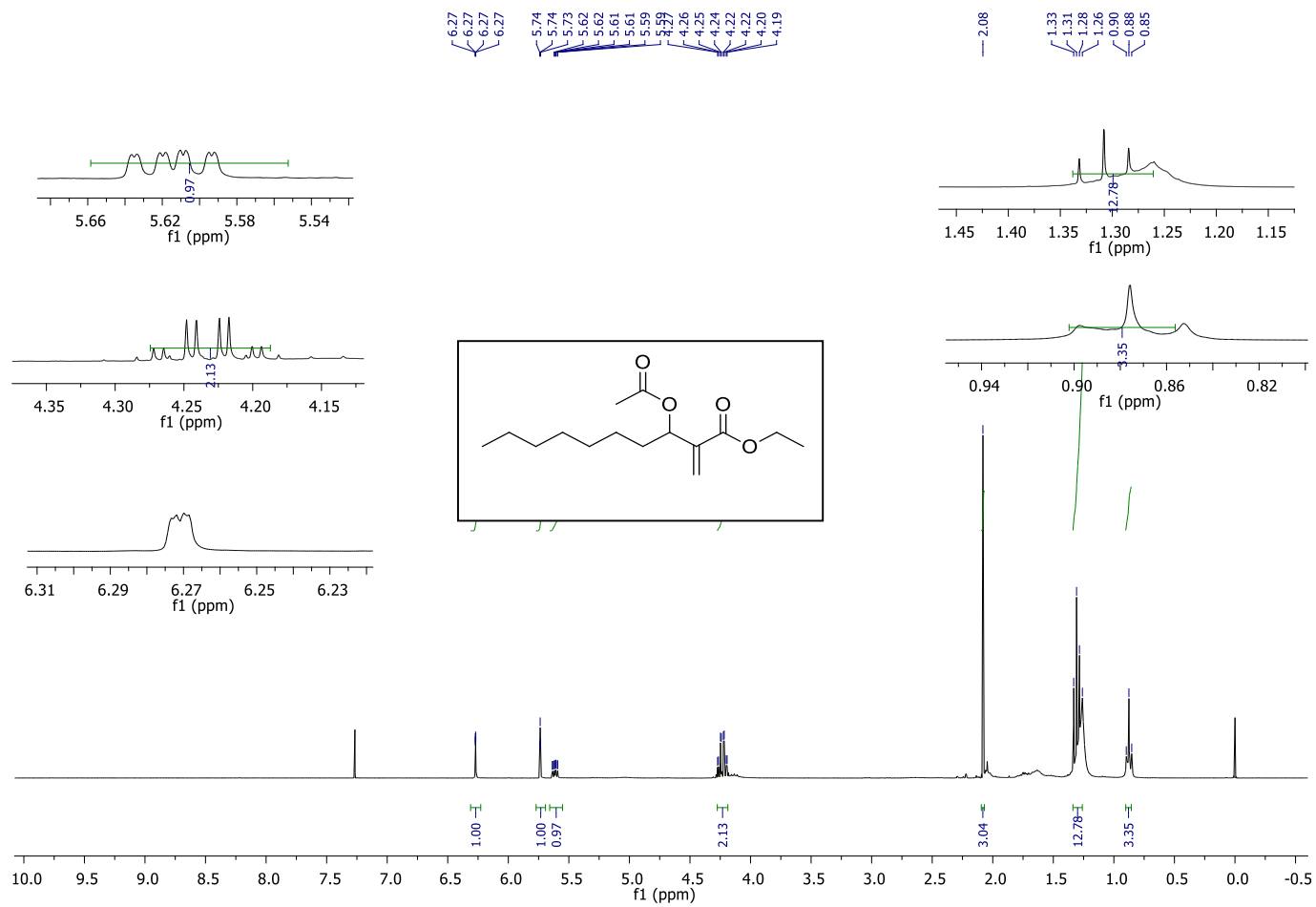
RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) -3b



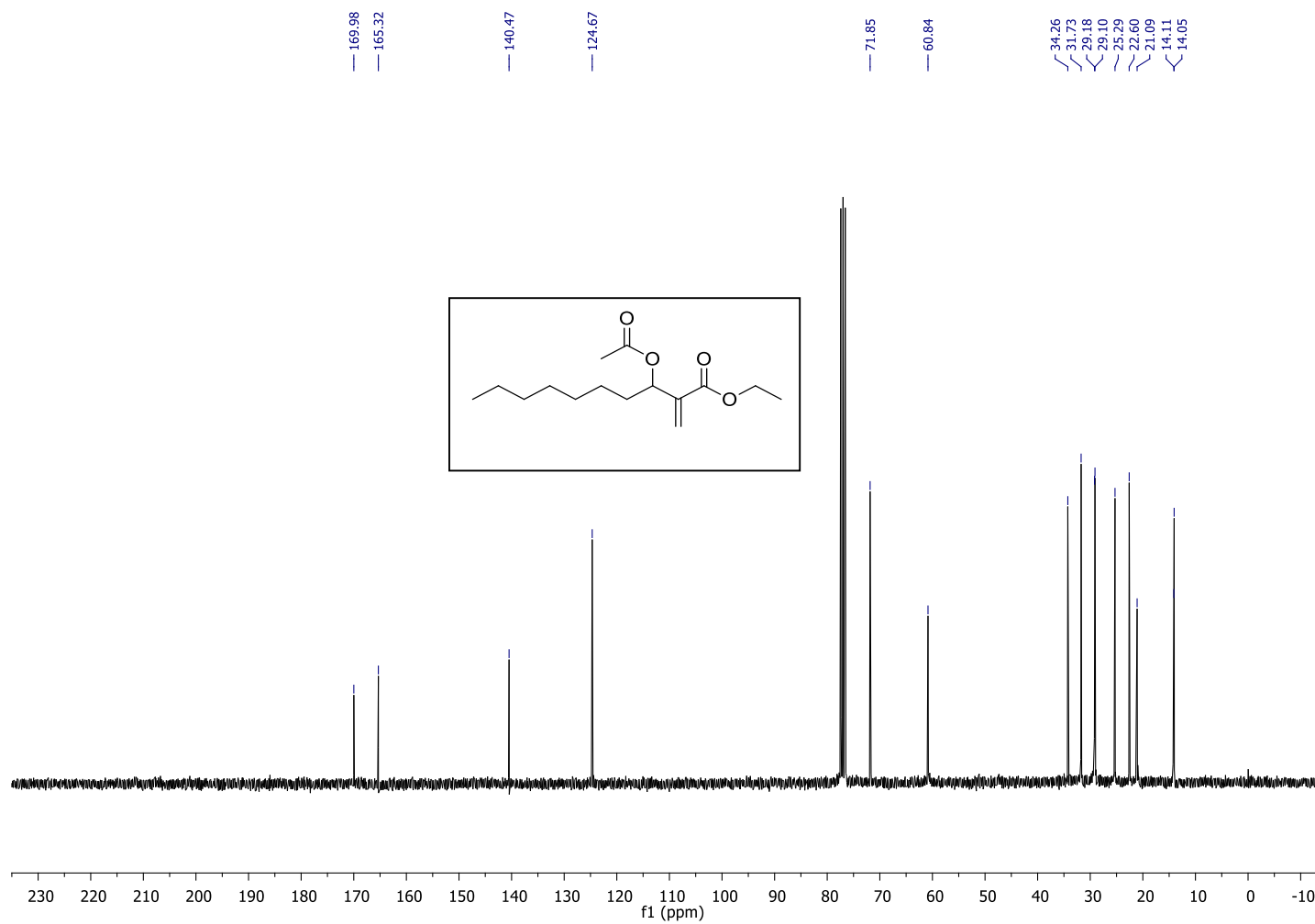
EM (m/z (%)): 214 [M^+], 171([$M-CH_2CH_3$) $^+$], 129 ([$C_6H_{10}O_2$) $^+$], 43 (100) - **3b**



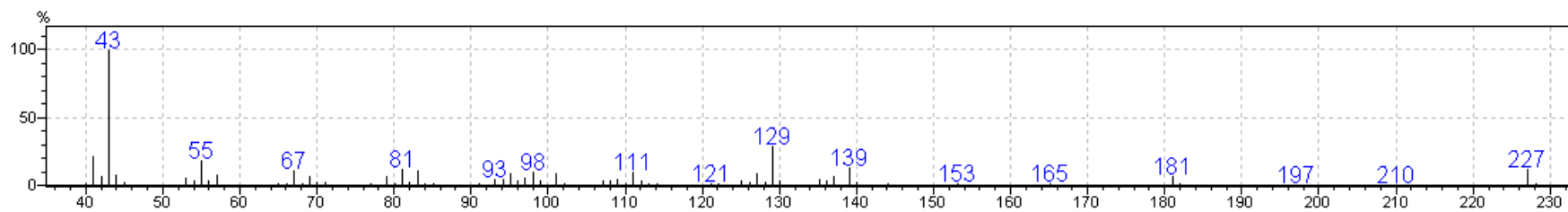
RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃) -4b



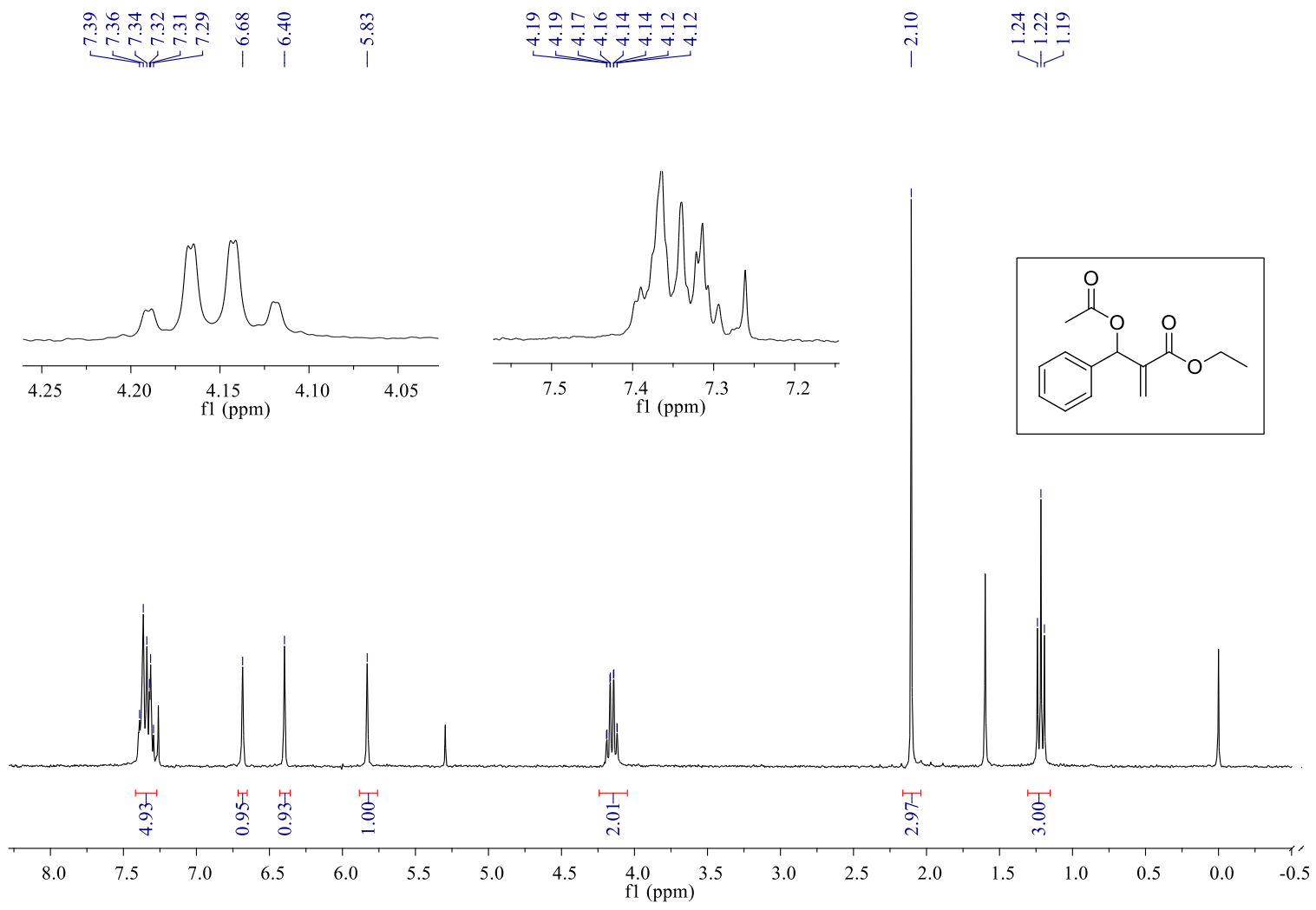
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) -5b



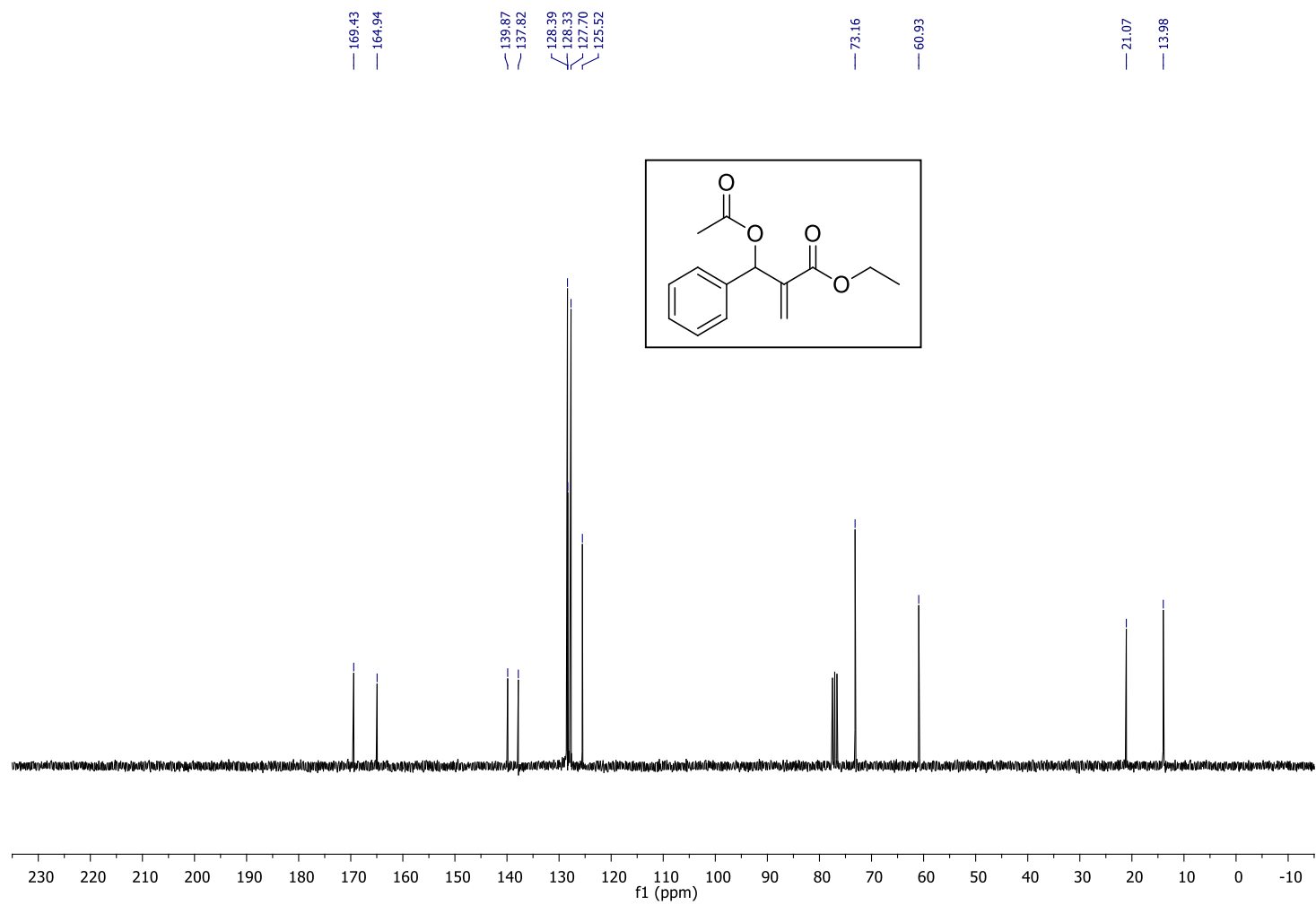
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) -5b



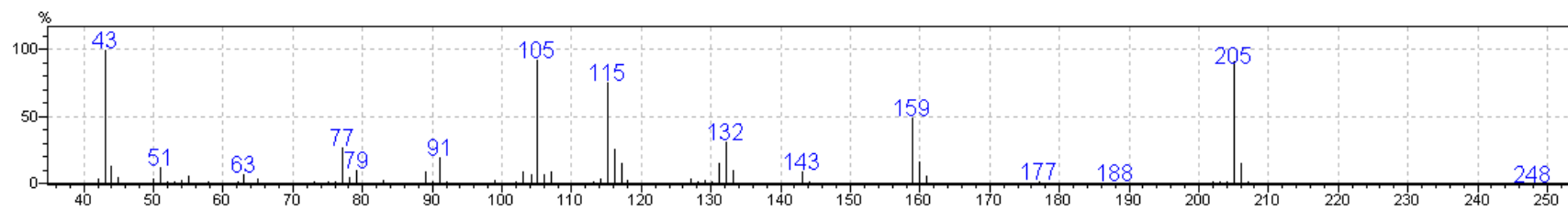
EM (m/z (%)): 270 [M^+], 227 ([M -AcO] $^+$), 43 (100) - **5b**



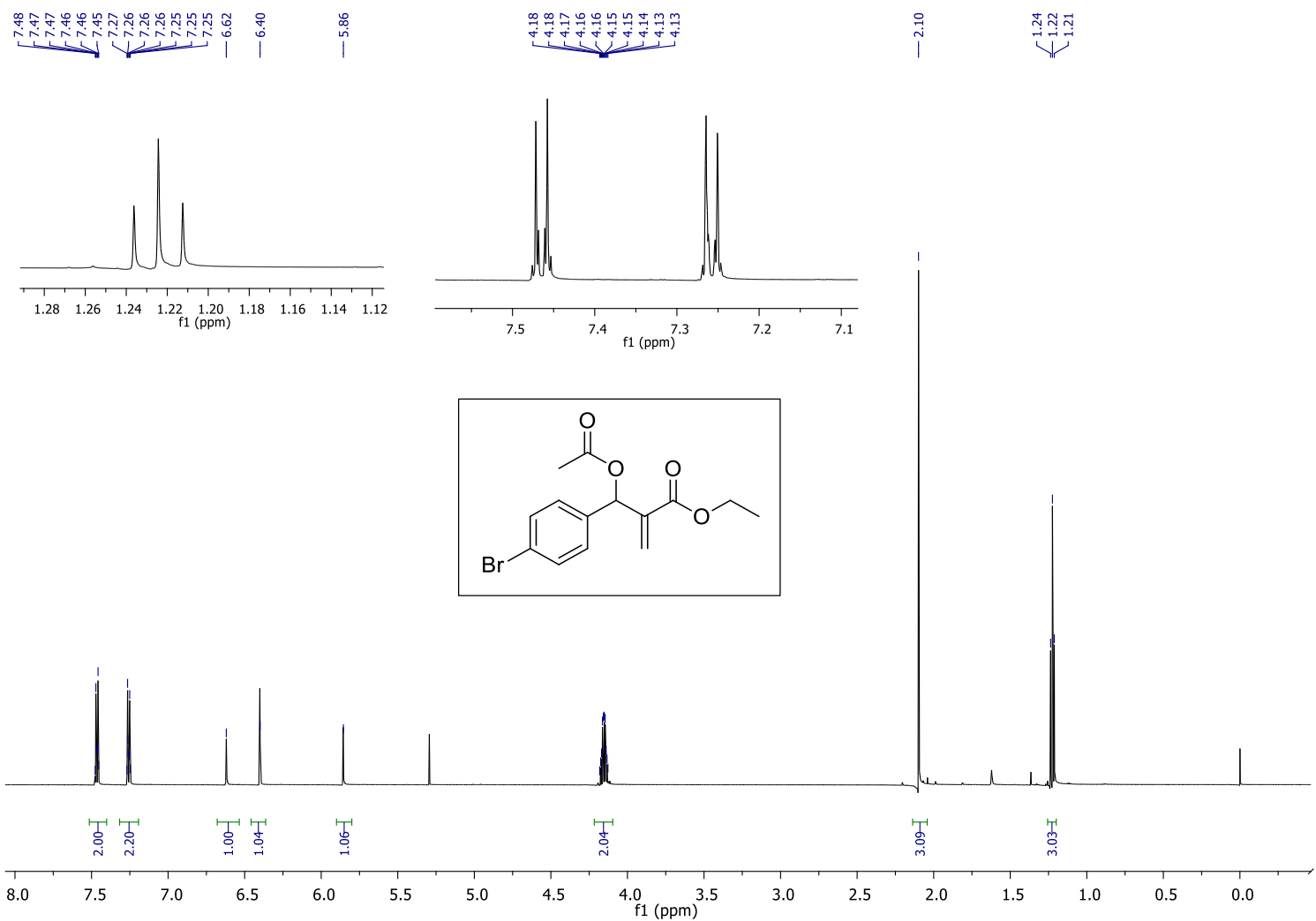
RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃) -6b



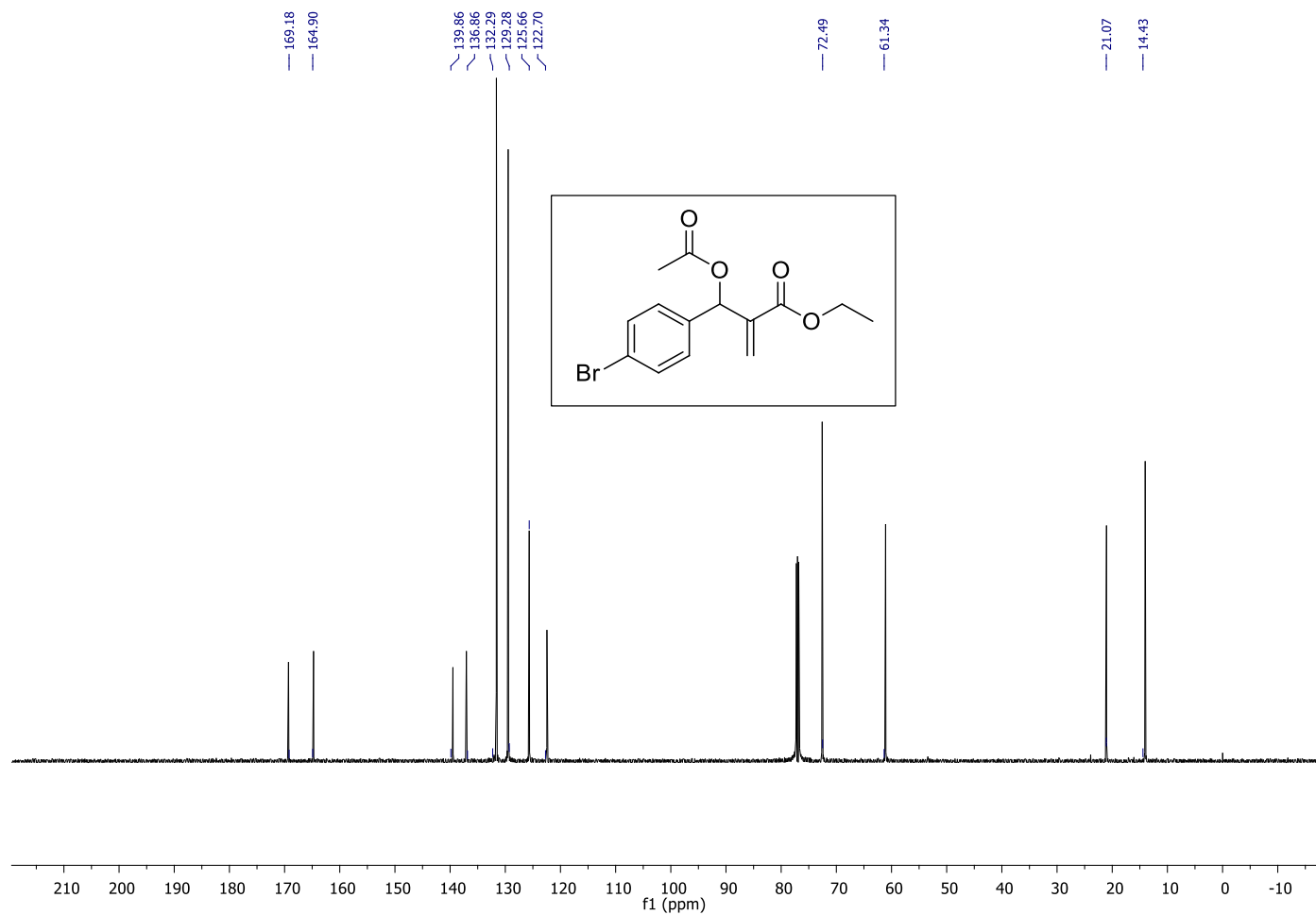
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) -6b



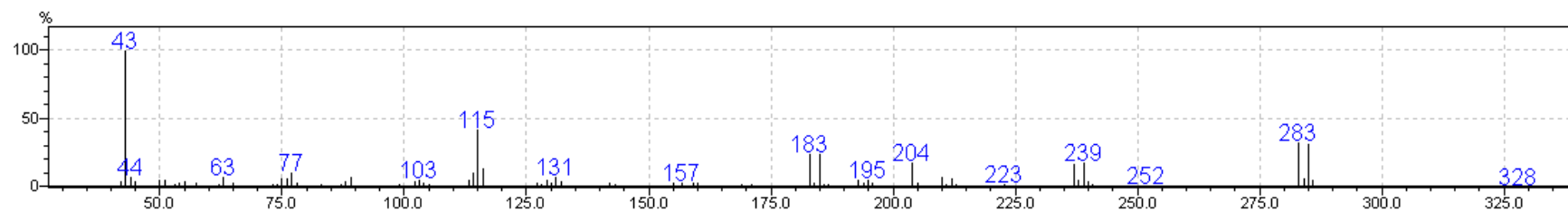
EM (m/z (%)): 248 [M^+], 205 ($[M-AcO]^+$), 43 (100) - **6b**



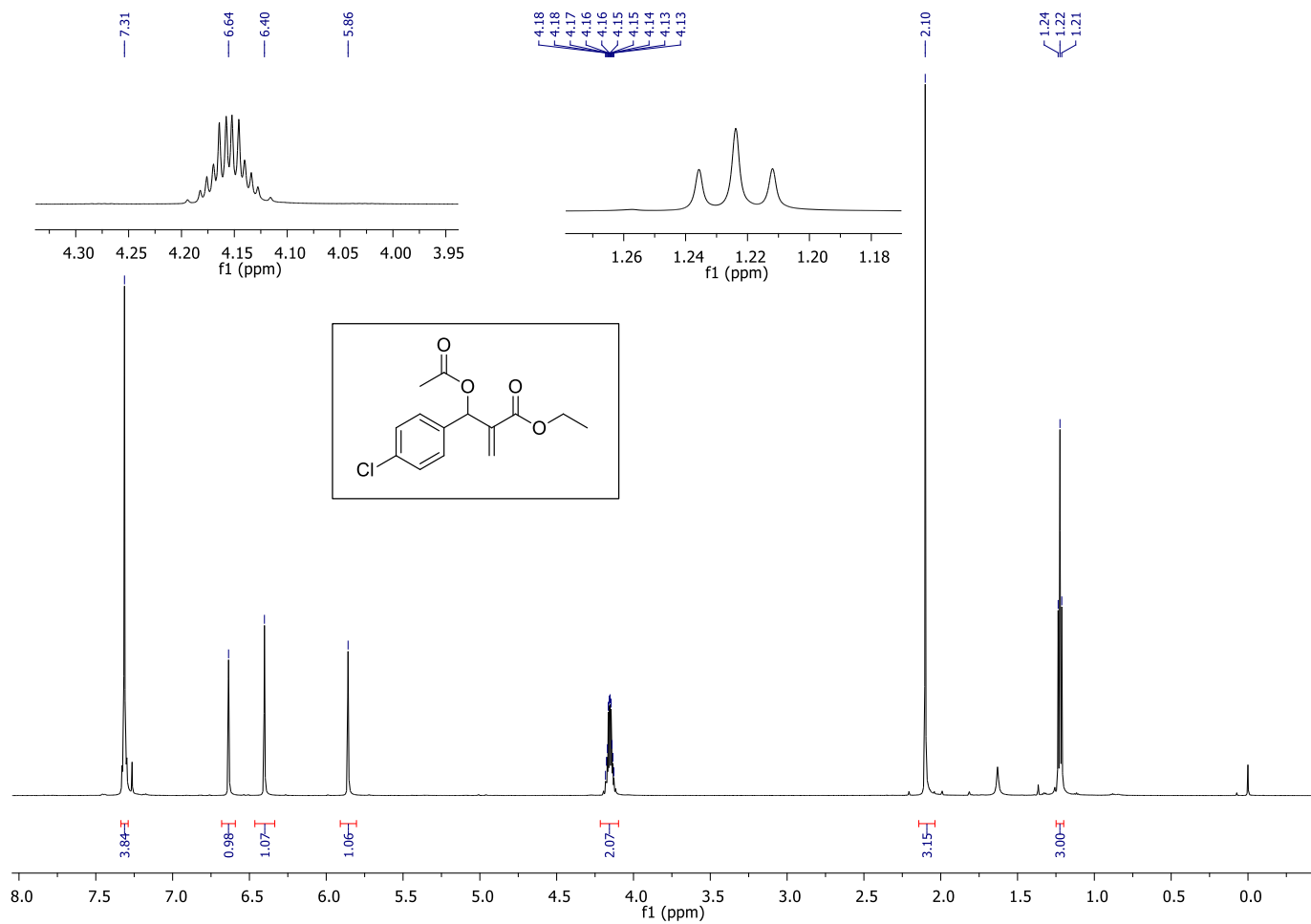
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) -7b



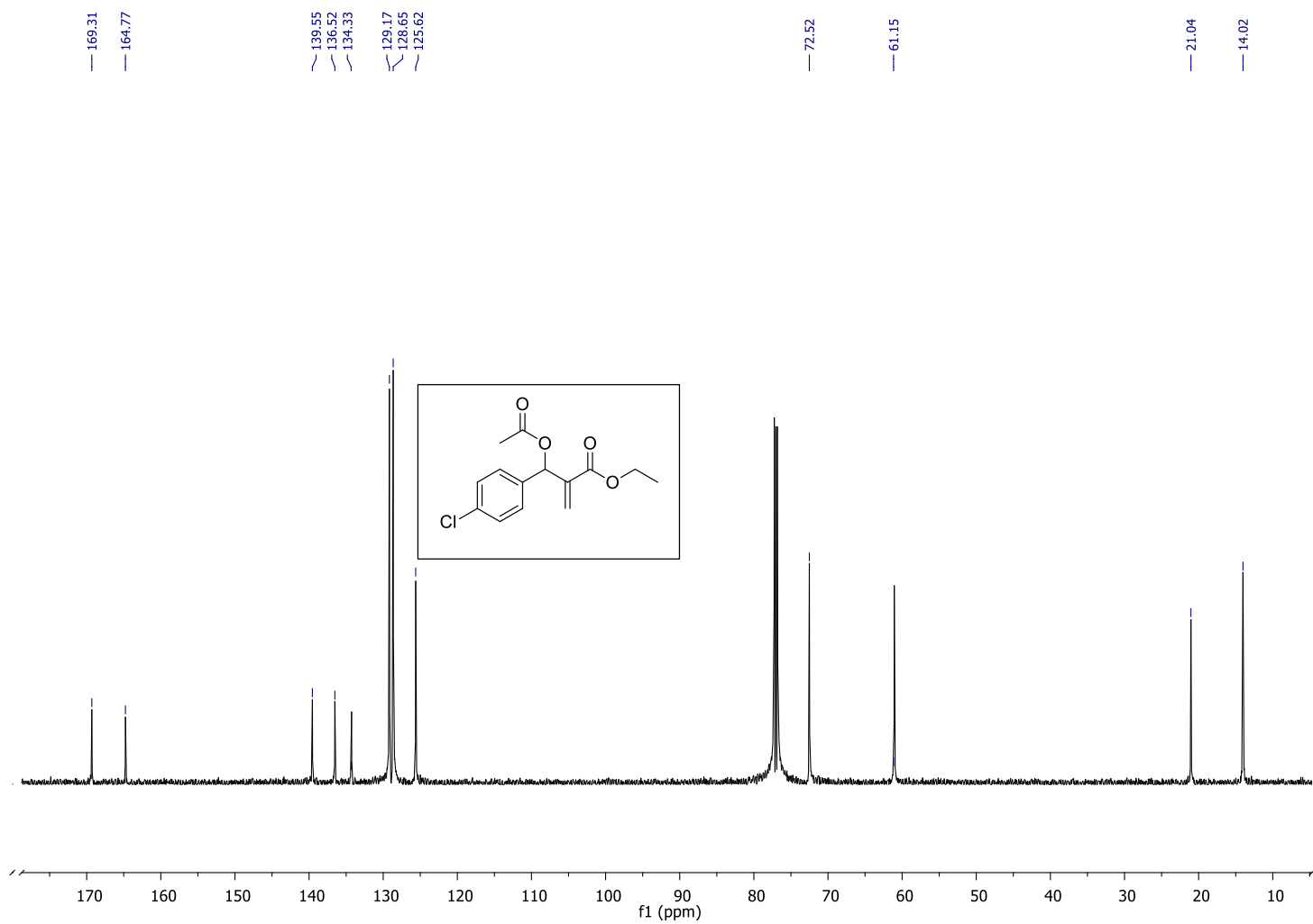
RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) -7b



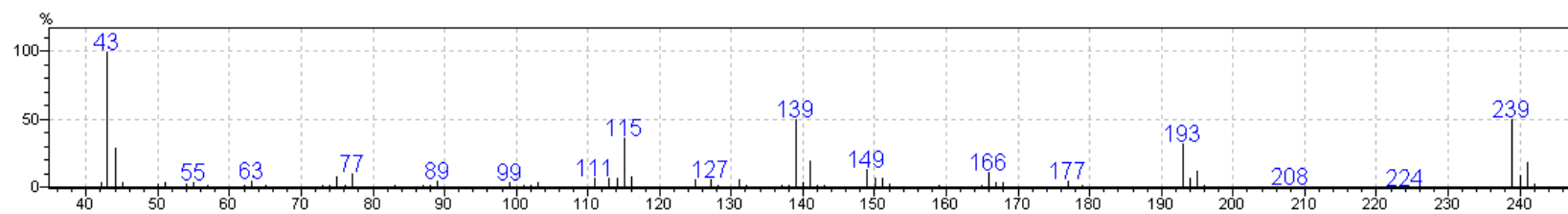
EM (m/z (%)): 326 [M⁺], 283 ([M-AcO]⁺), 43 (100) - **7b**



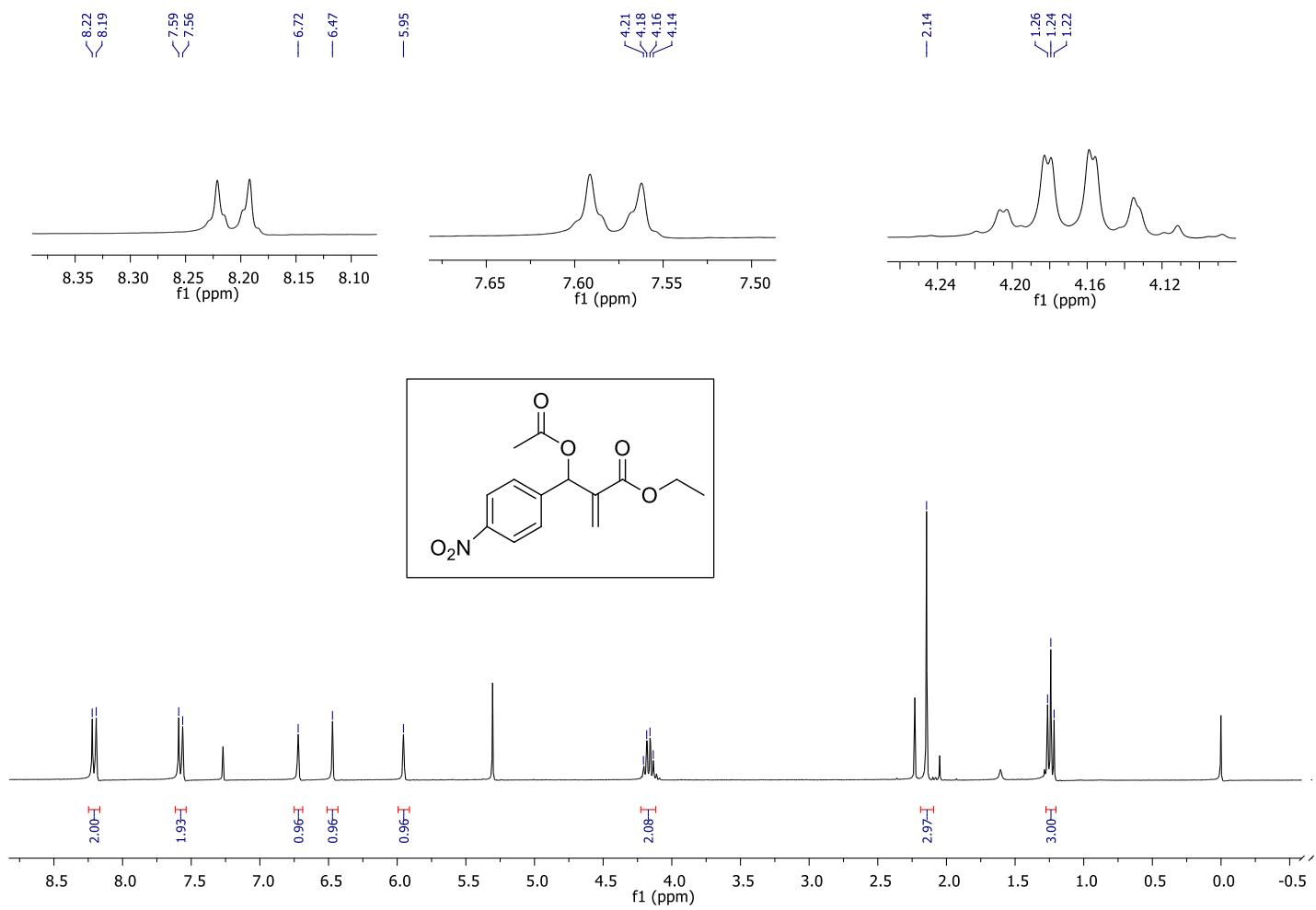
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) -8b



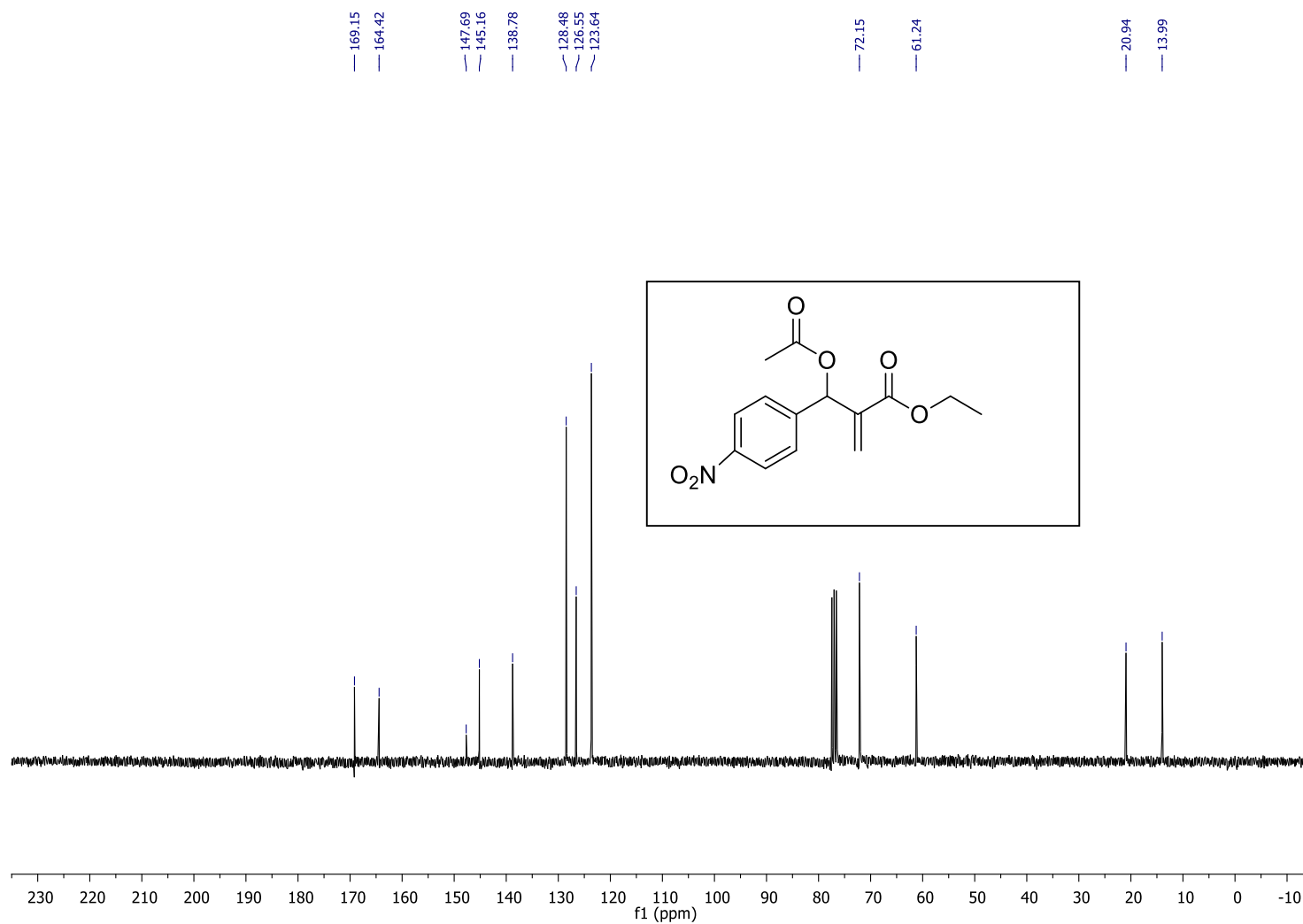
RMN ¹³C (151 MHz; CDCl₃) -8b



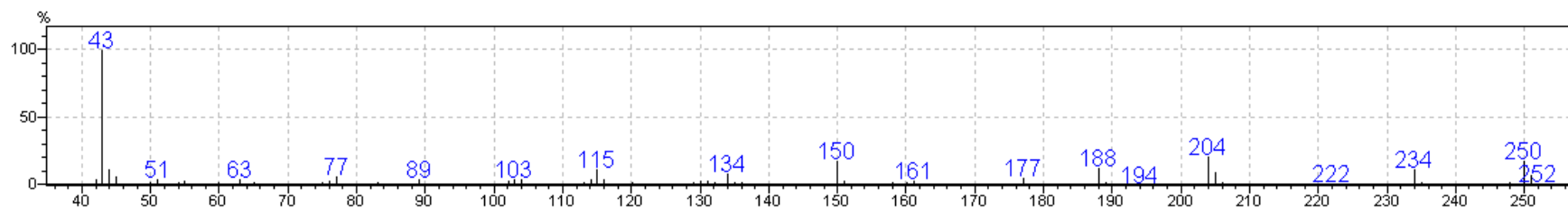
EM (m/z (%)): 282 [M⁺], 239([M-AcO]⁺), 43 (100) - **8b**



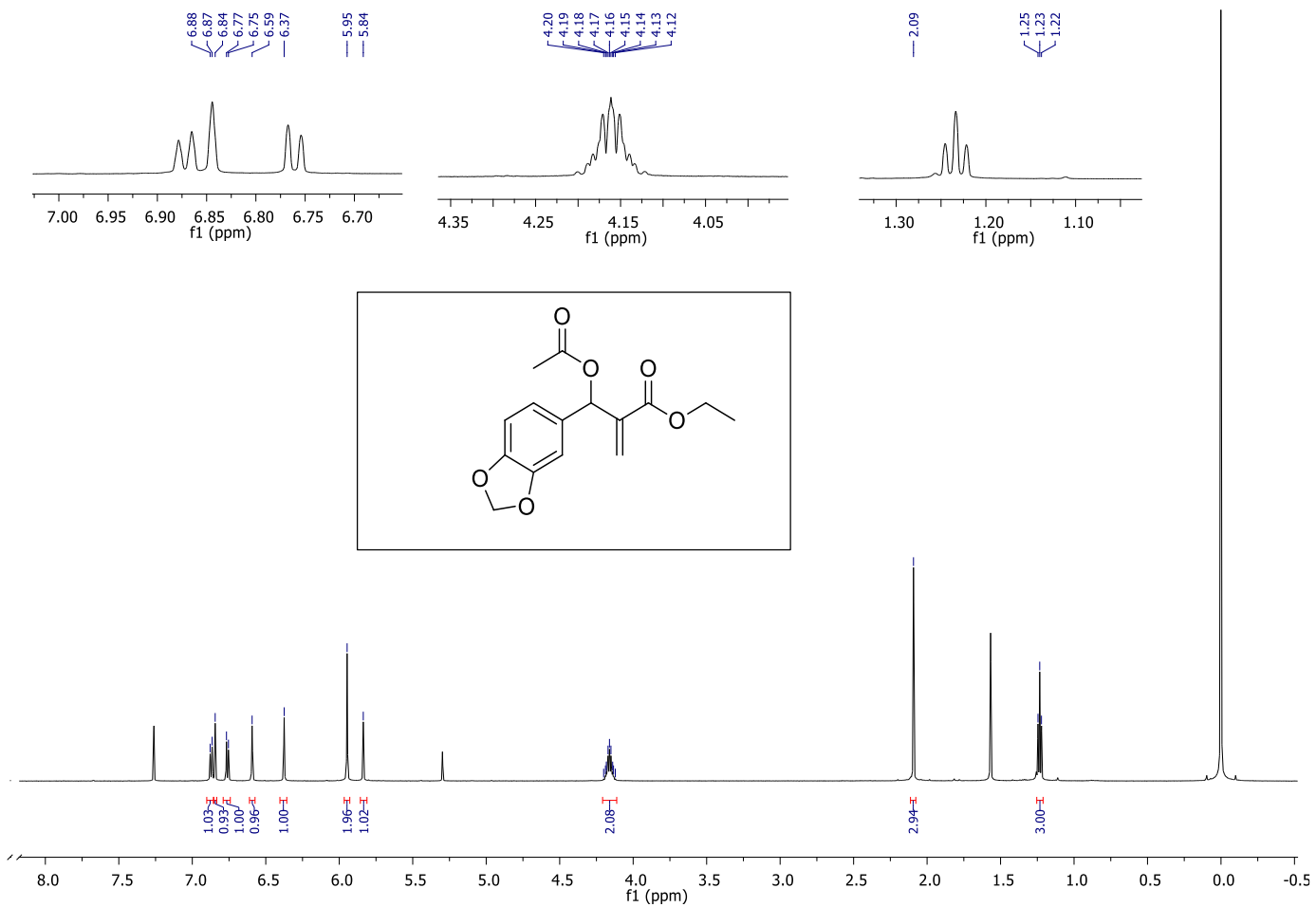
RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃) - **9b**



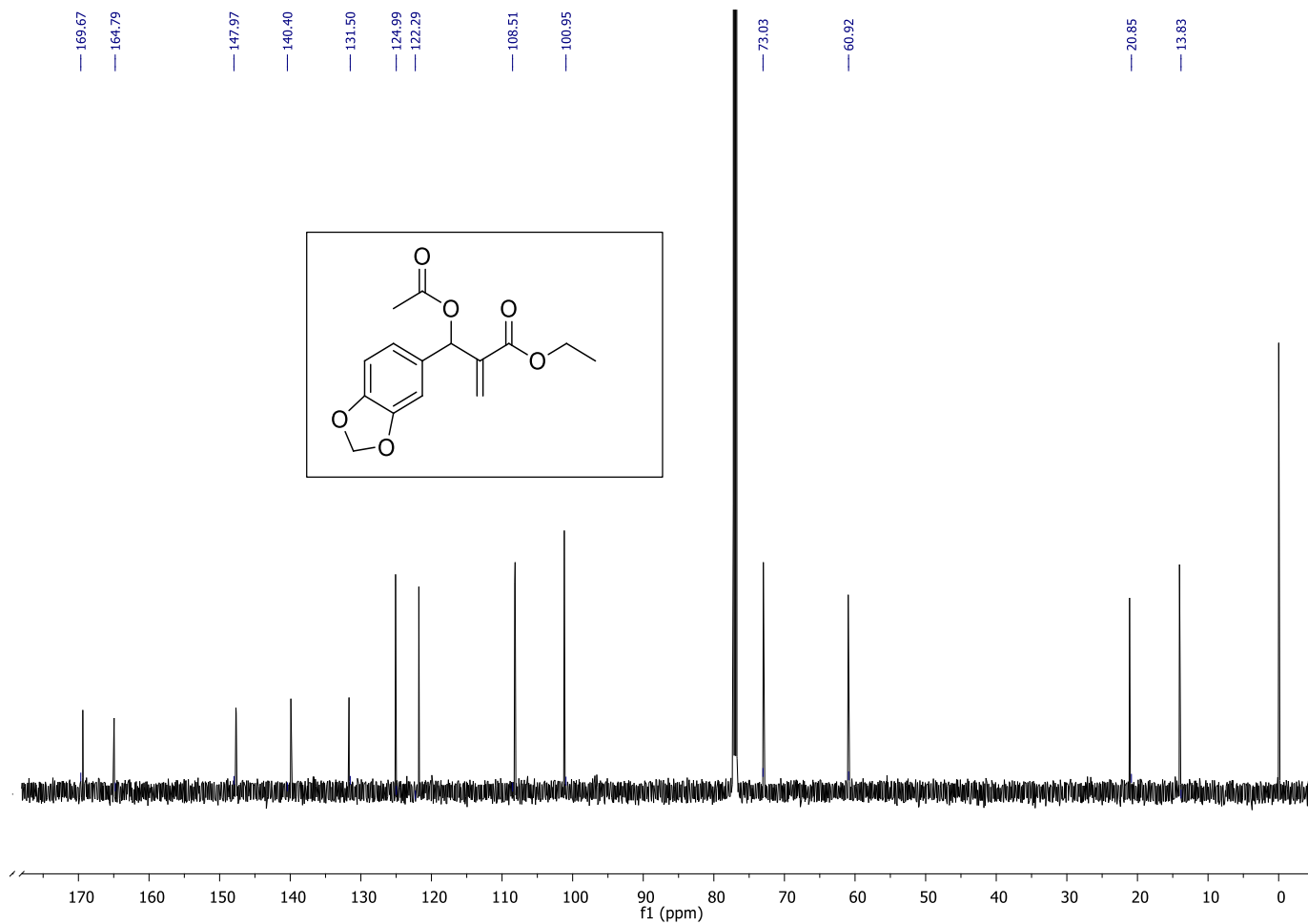
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) -9b



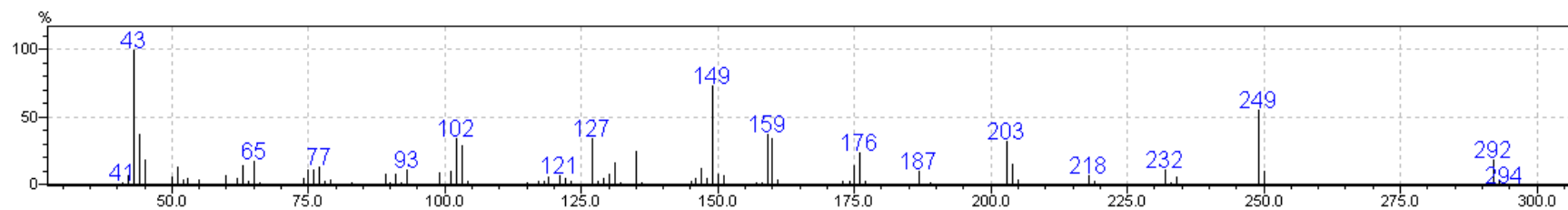
EM (m/z (%)): 293 [M⁺], 250([M-AcO]⁺), 43 (100) - **9b**



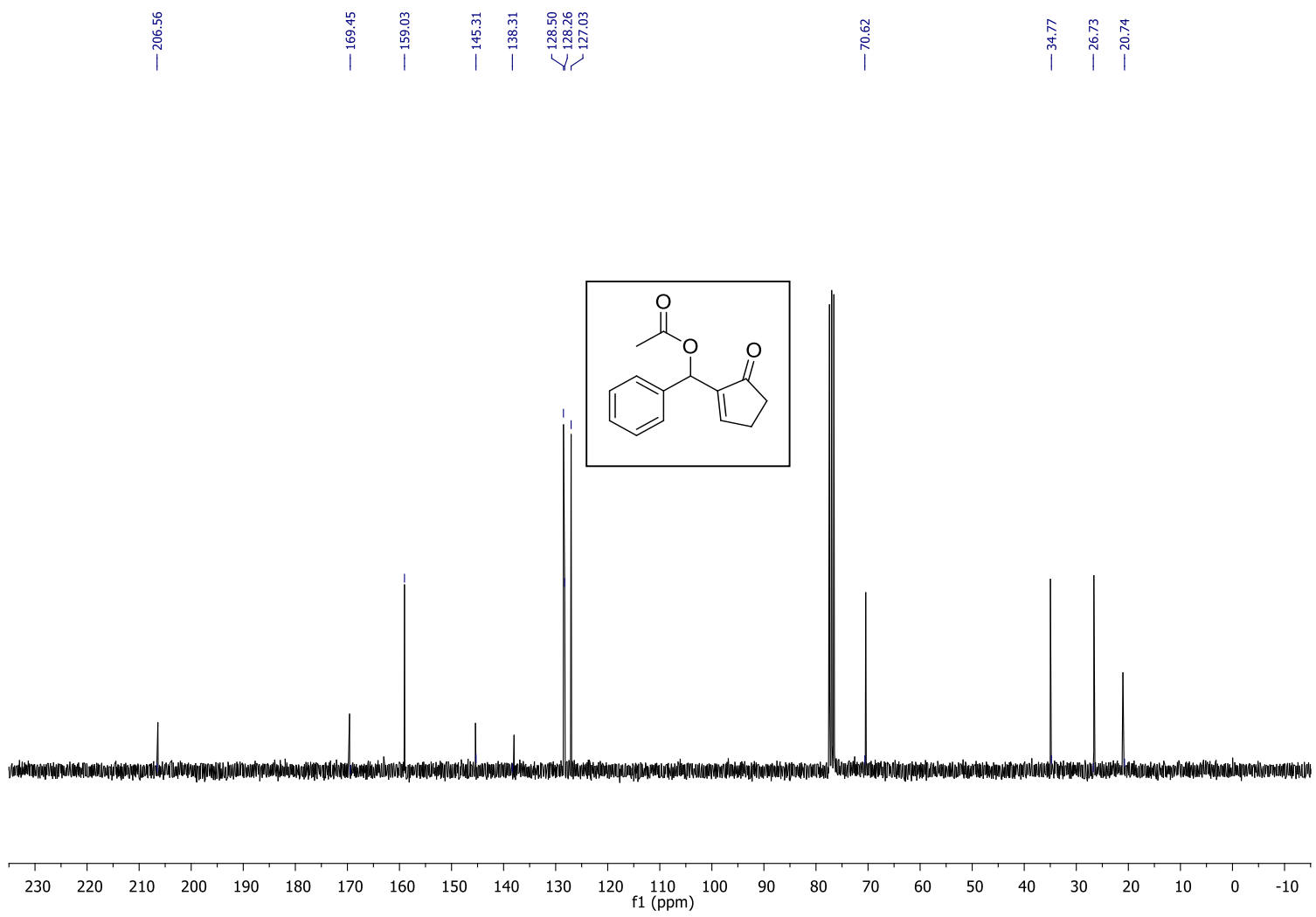
RMN ^1H (600 MHz; CDCl_3) - 10b



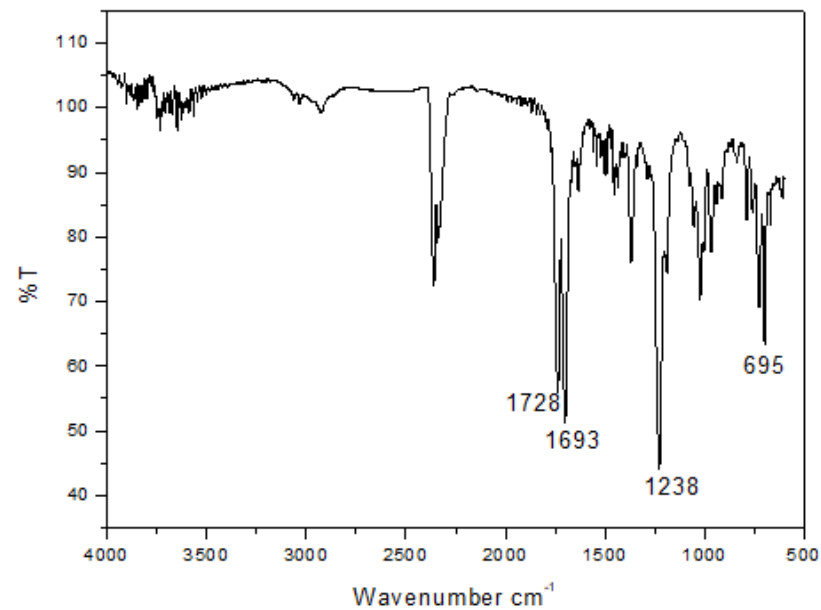
RMN ^{13}C (151 MHz; CDCl_3) -10b



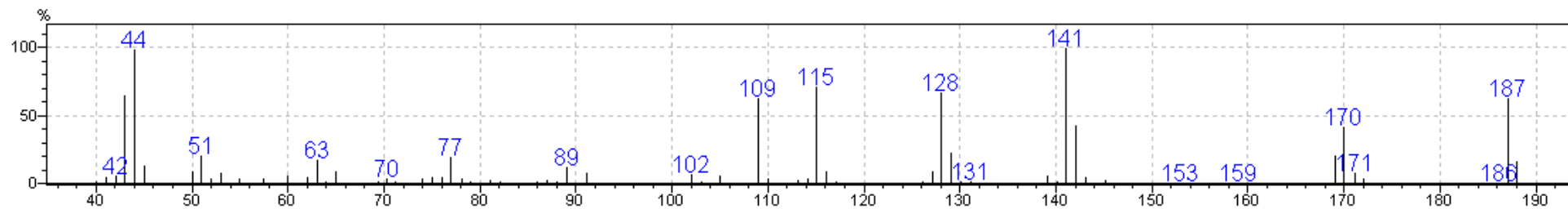
EM (m/z (%)): 290 [M⁺], 43 (100) - **10b**



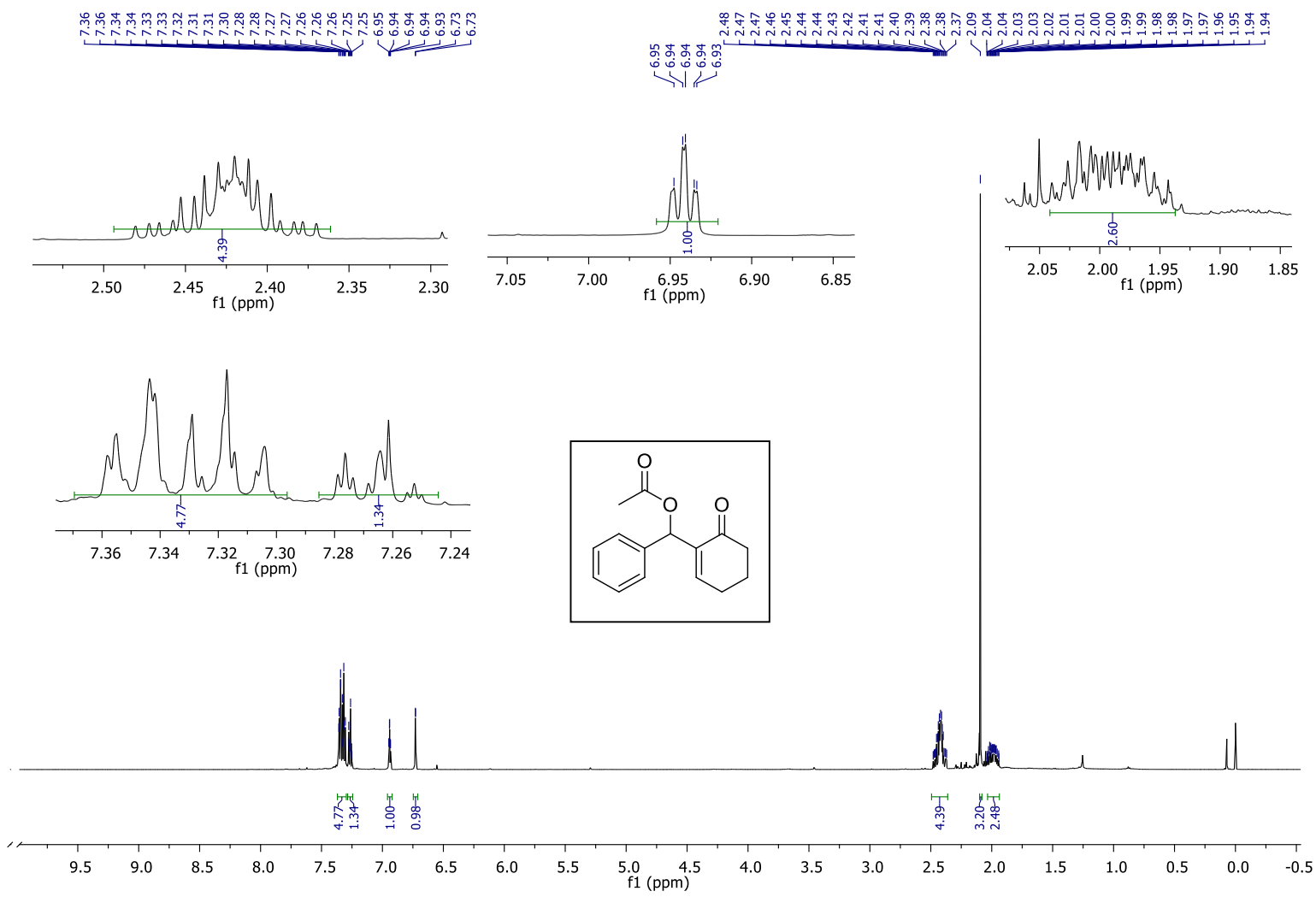
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) -15a



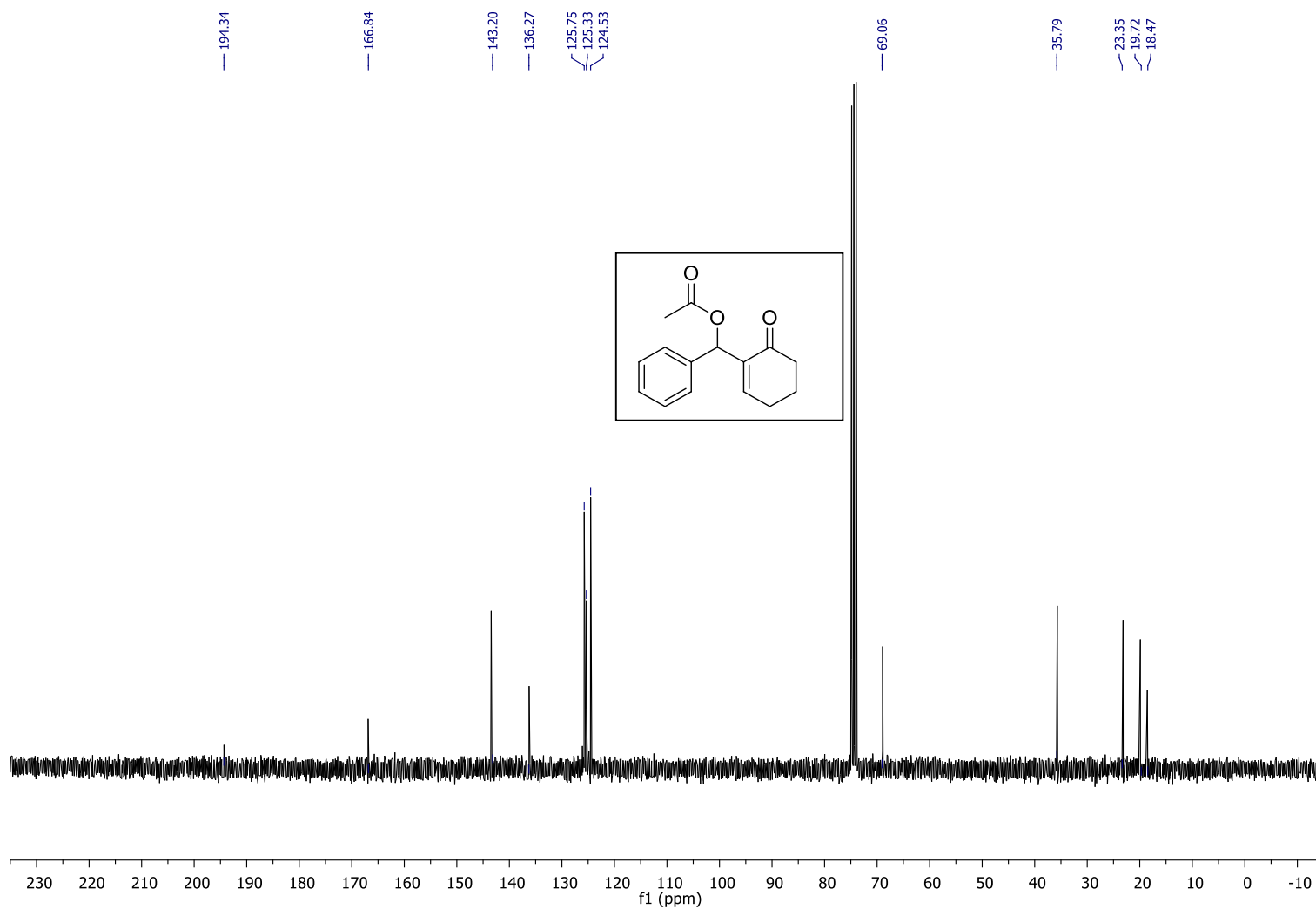
IR (ATR)-15a



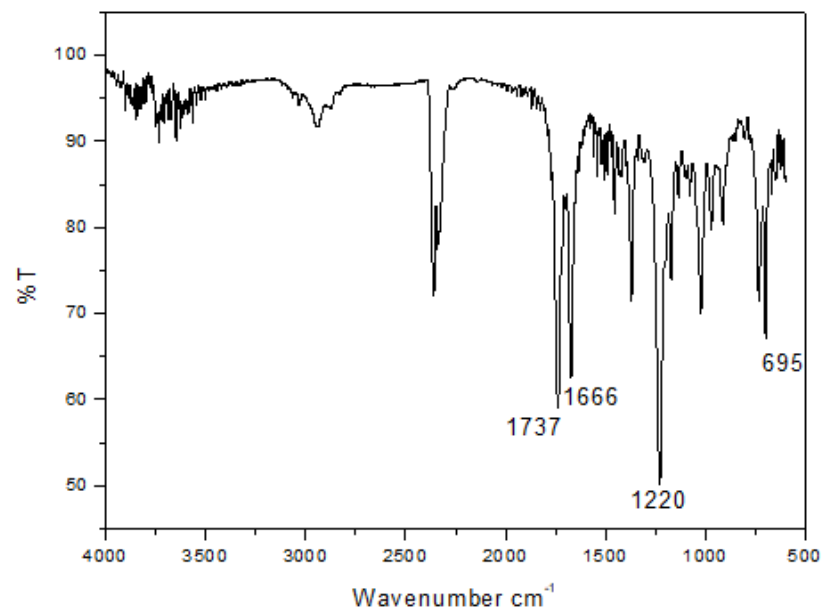
EM (m/z (%)): 230(M⁺), 187 ([M-AcO]⁺), 141(100), 44 (100) -15a



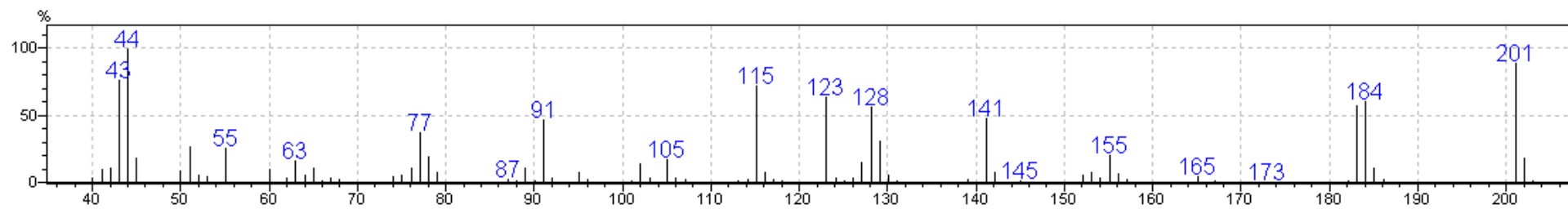
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) -17a



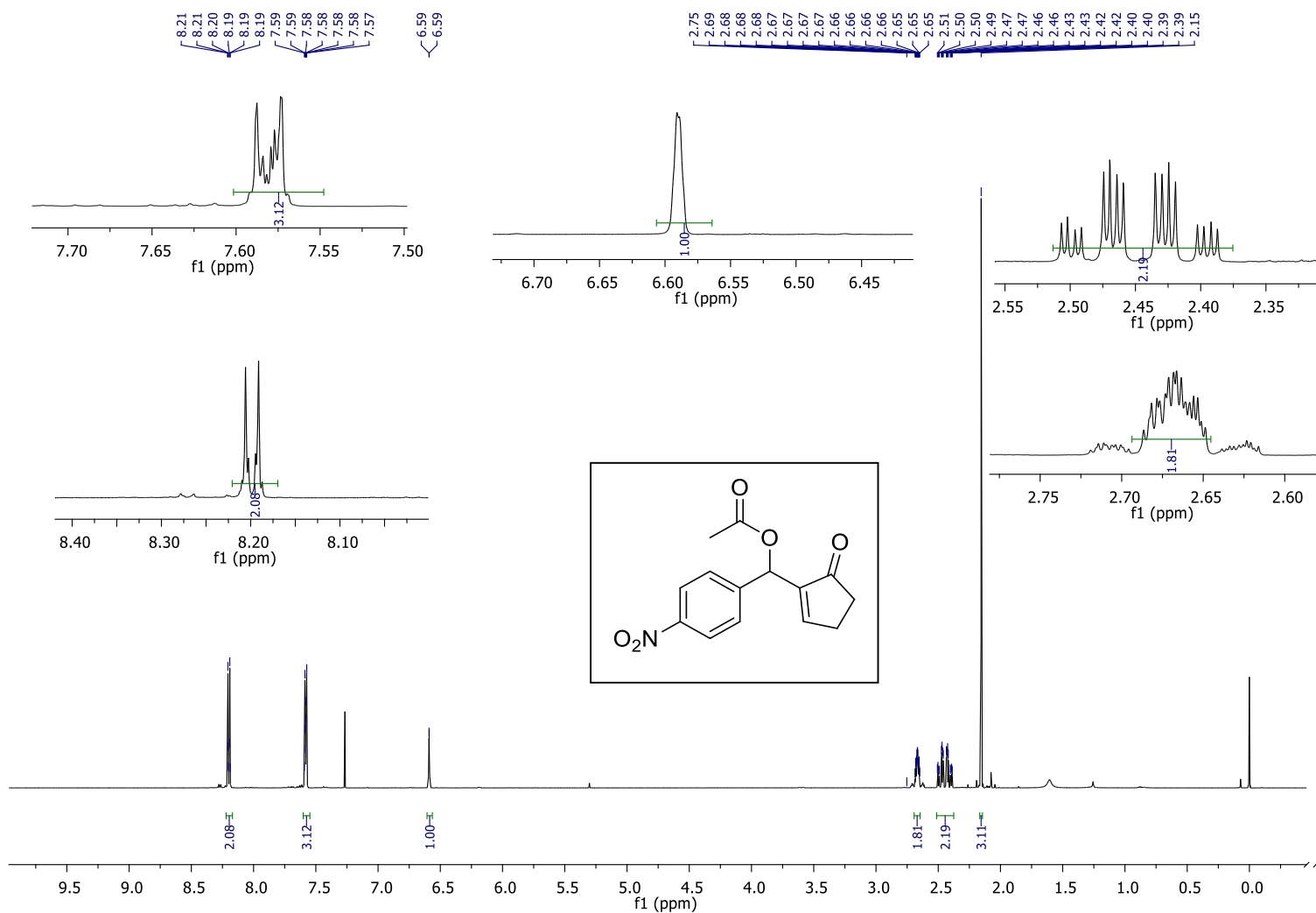
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) -17a



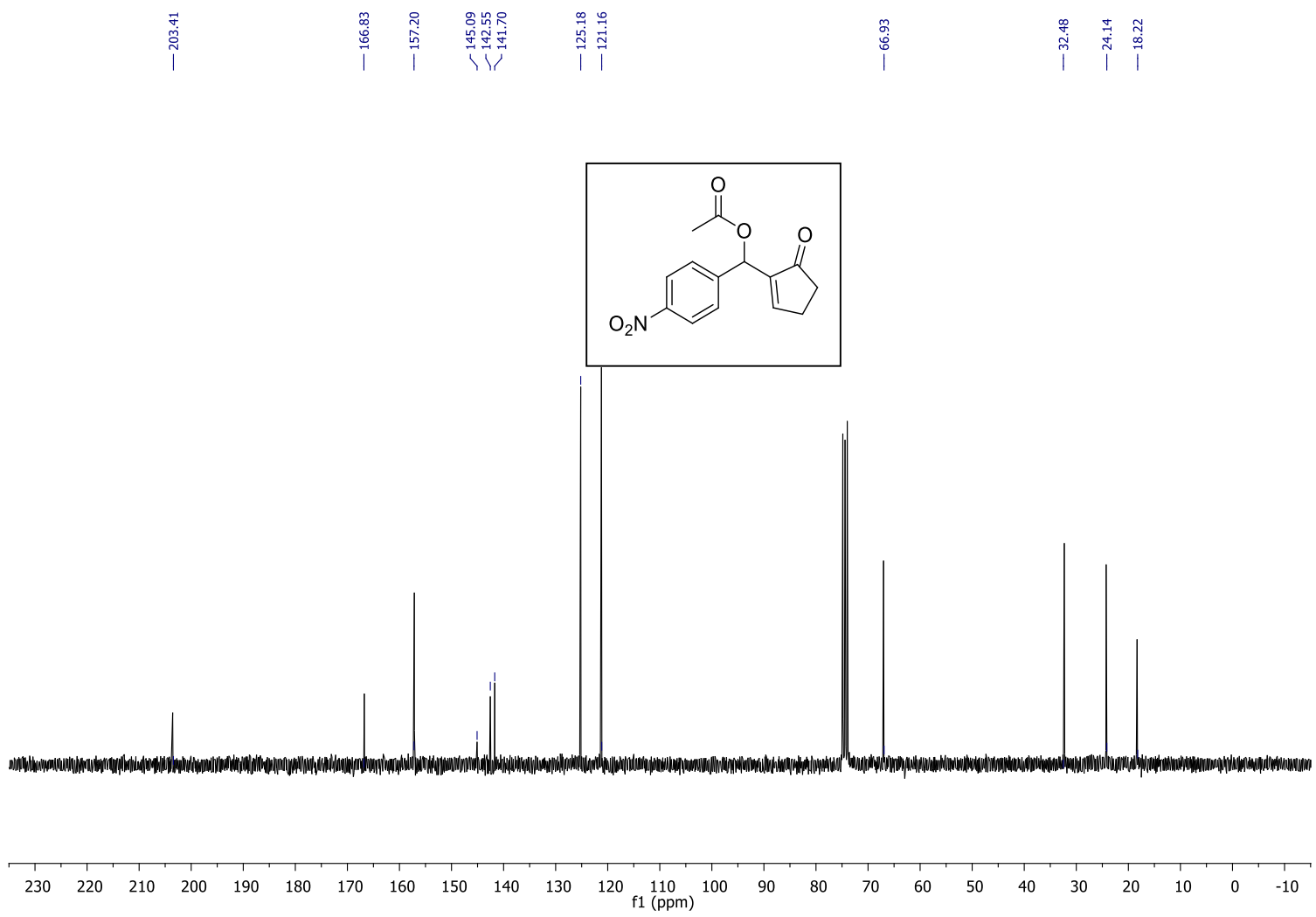
IR (ATR)-17a



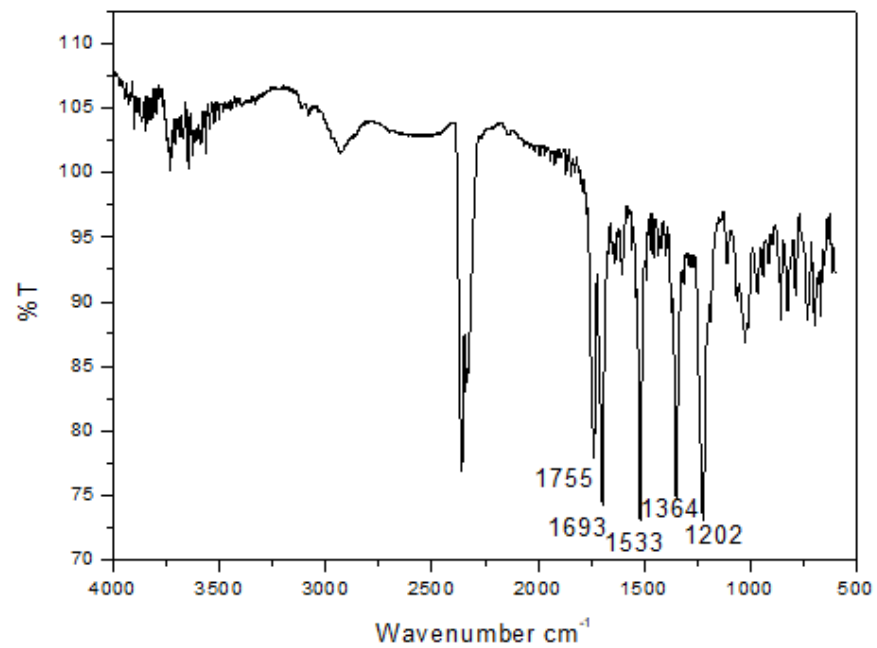
EM (m/z (%)): 244(M⁺), 201([M-AcO]⁺), 44 (100) -17a



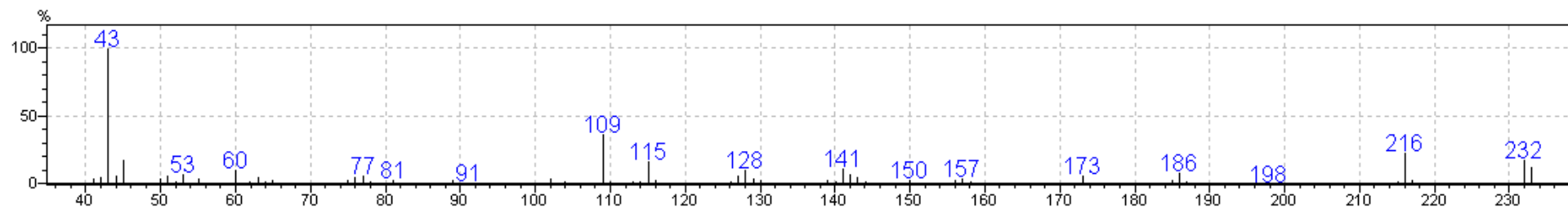
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) -18a



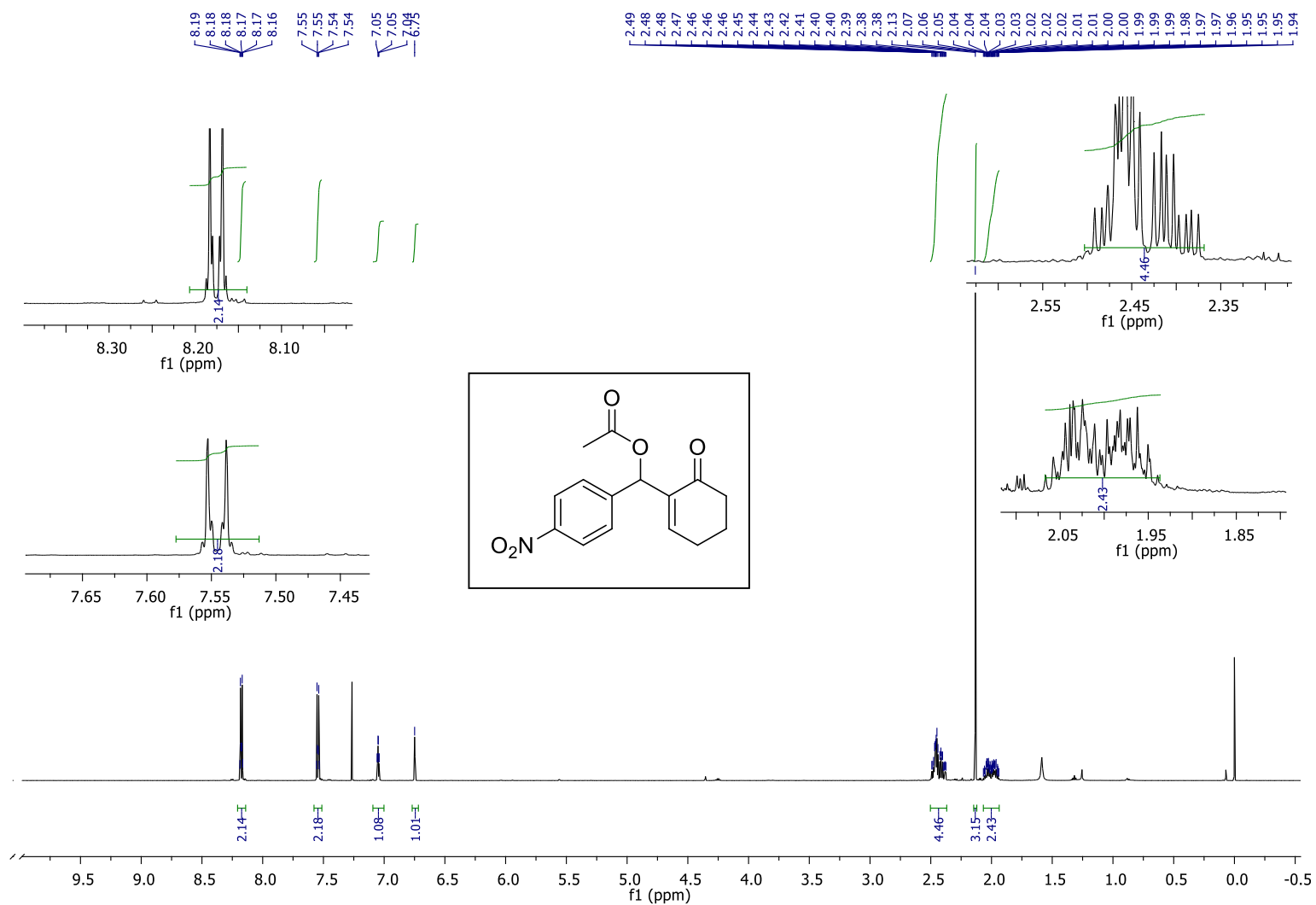
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) -18a



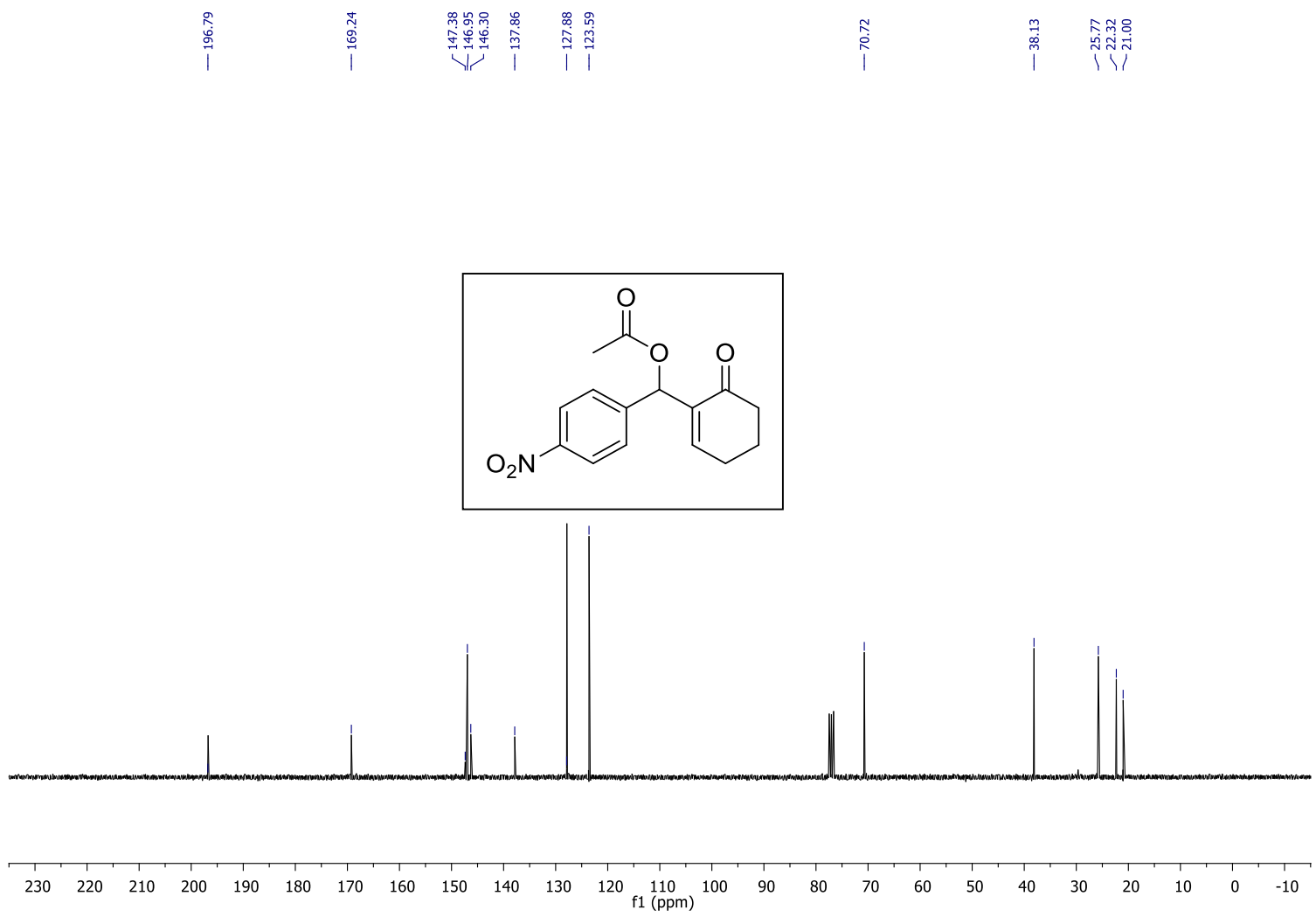
IR (ATR)-18a



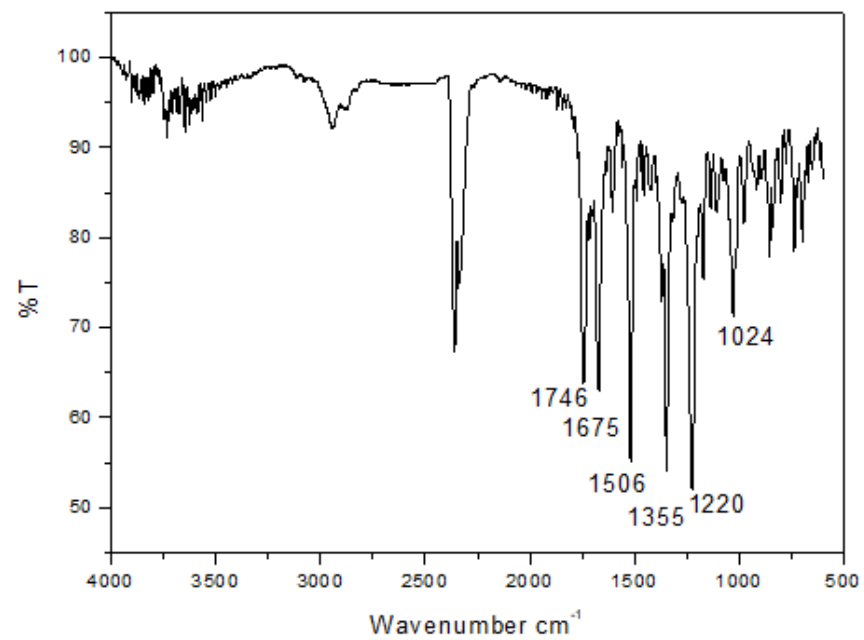
EM (m/z (%)): 275(M⁺), 232 ([M-AcO]⁺), 43(100). -18a



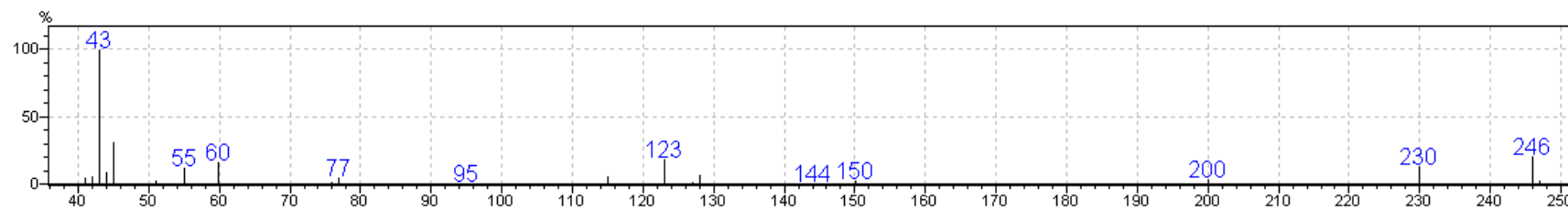
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) -19a



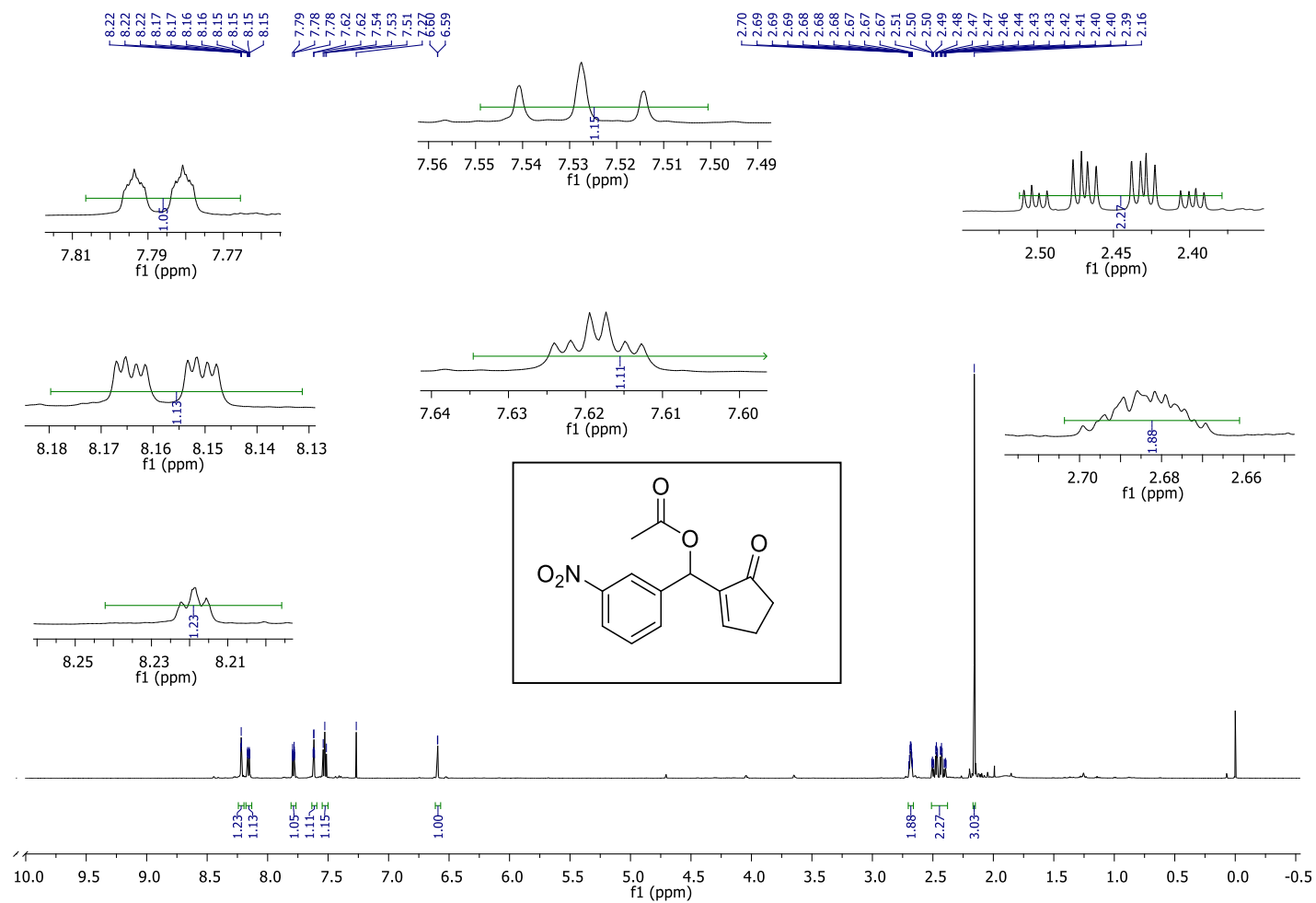
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) -19a



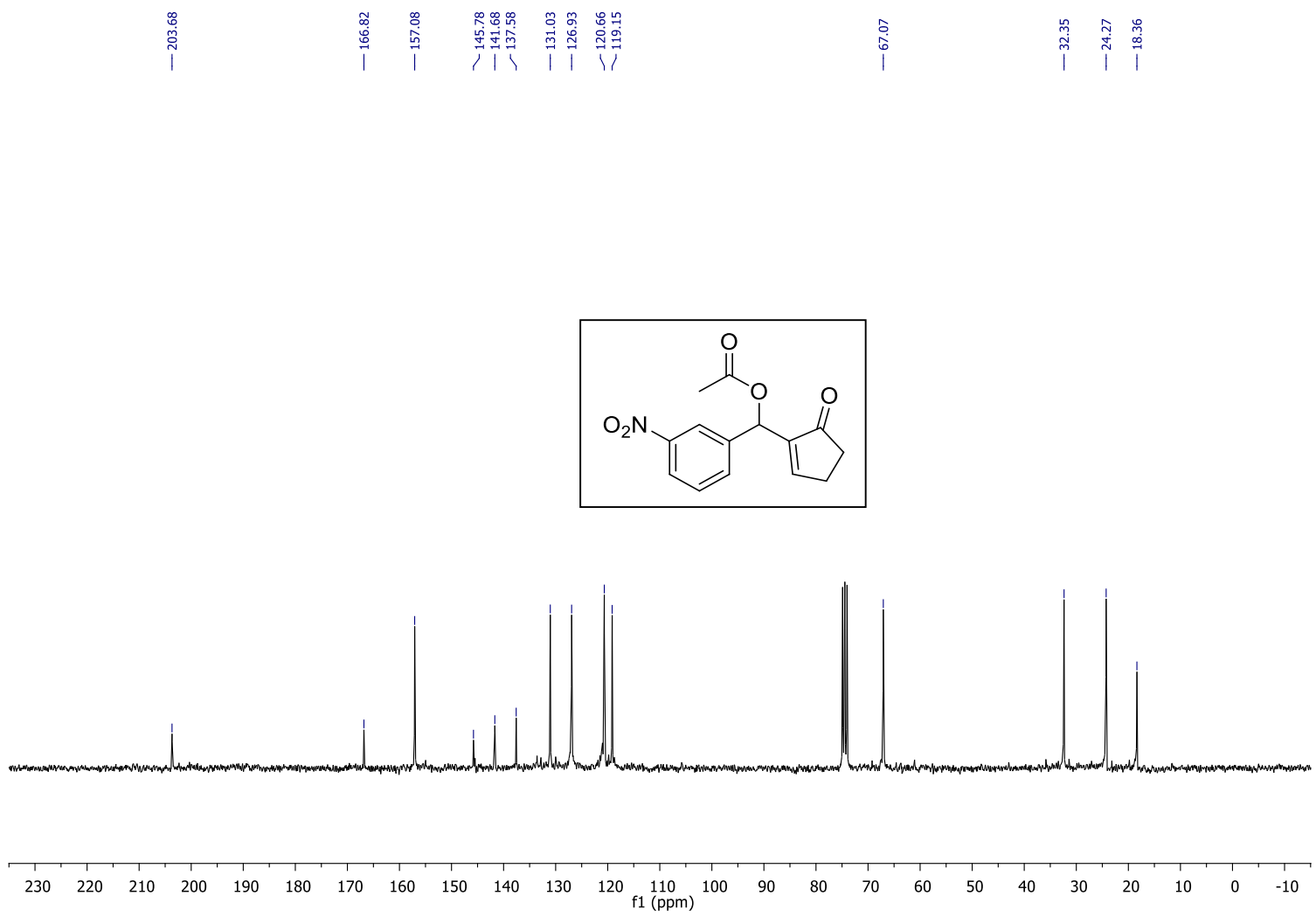
IR (ATR)-19a



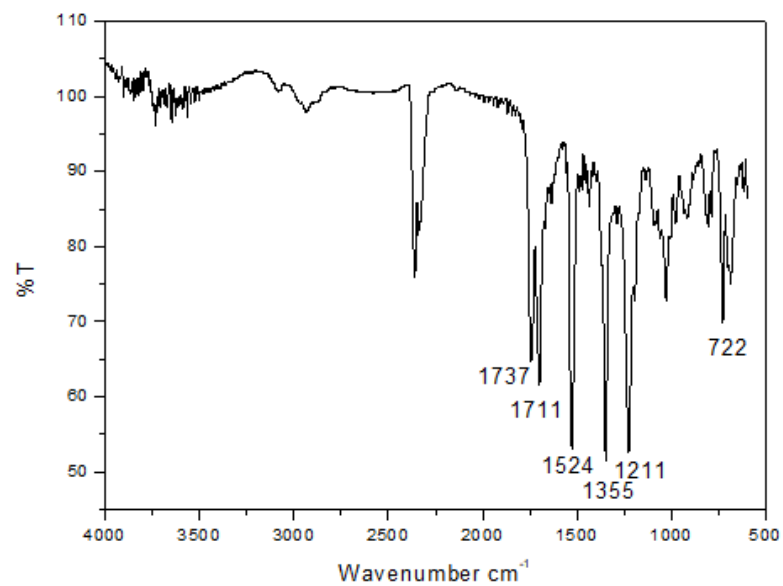
EM (m/z (%)): 289(M^+), 246 ($[M-AcO]^+$), 43(100). -19a



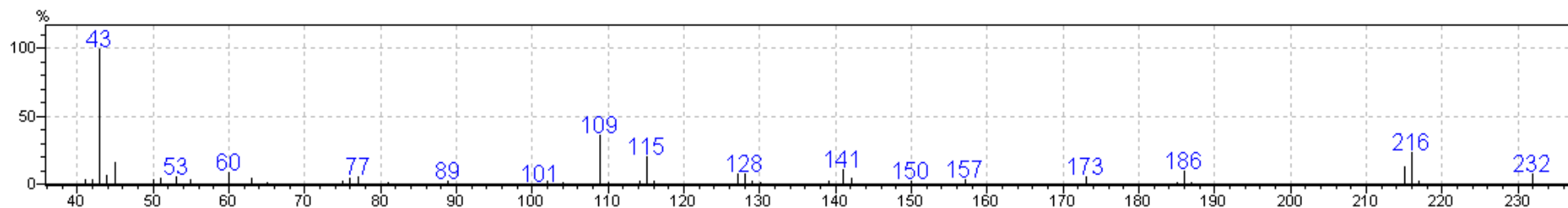
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) -20a



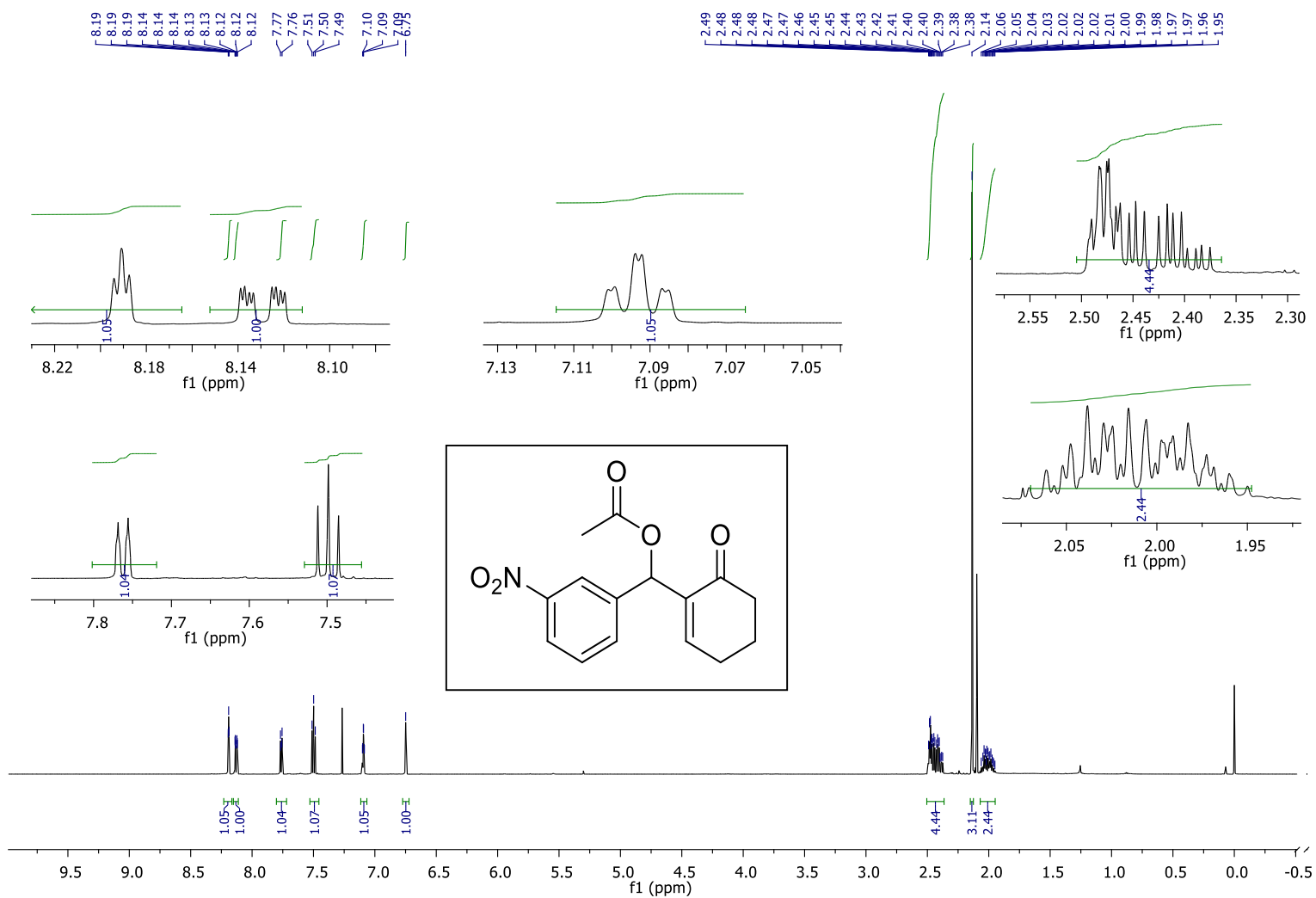
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) -20a



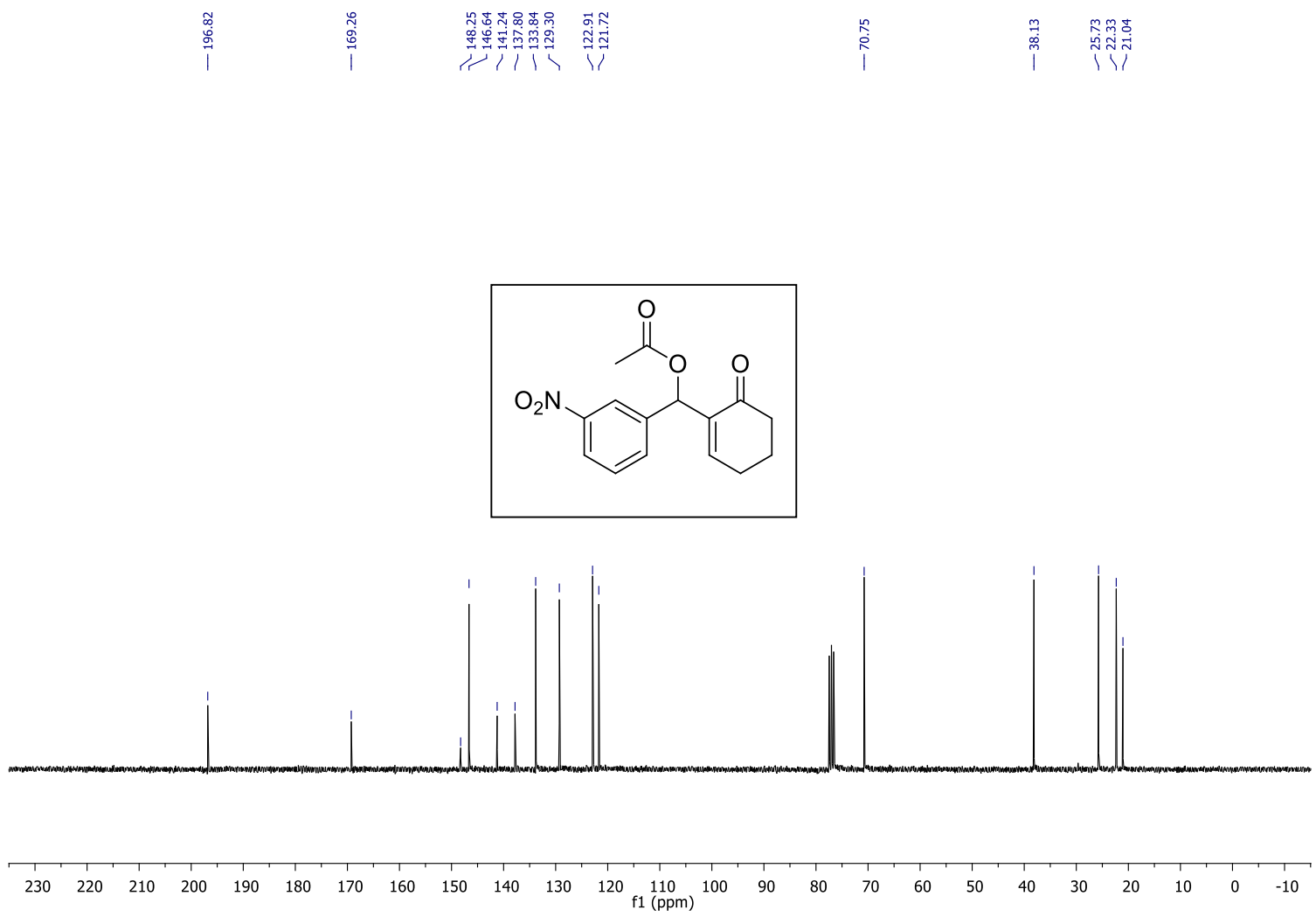
IR (ATR)-20a



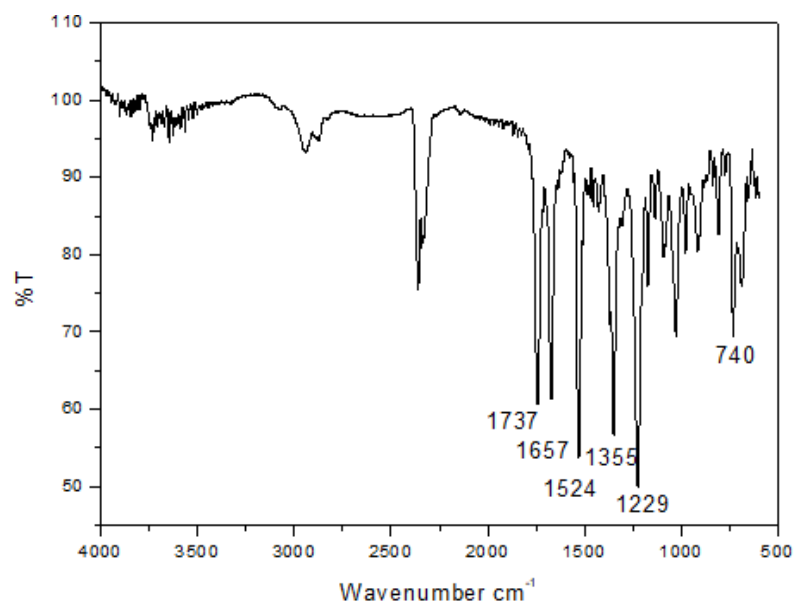
EM (m/z (%)): 275(M⁺), 232 ([M-AcO]⁺), 43(100). -20a



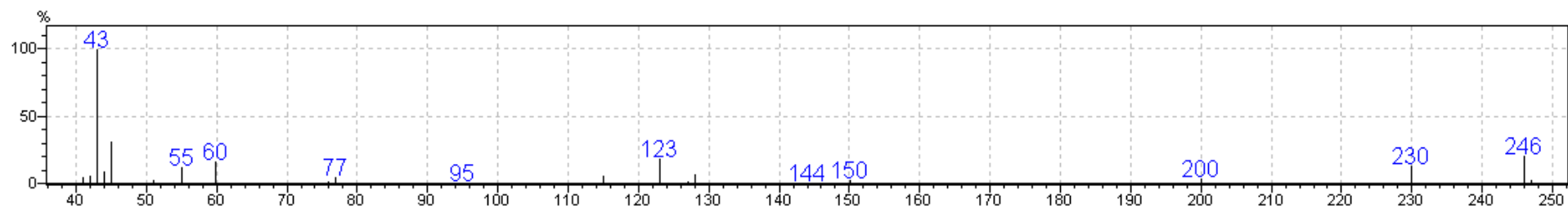
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) -21a



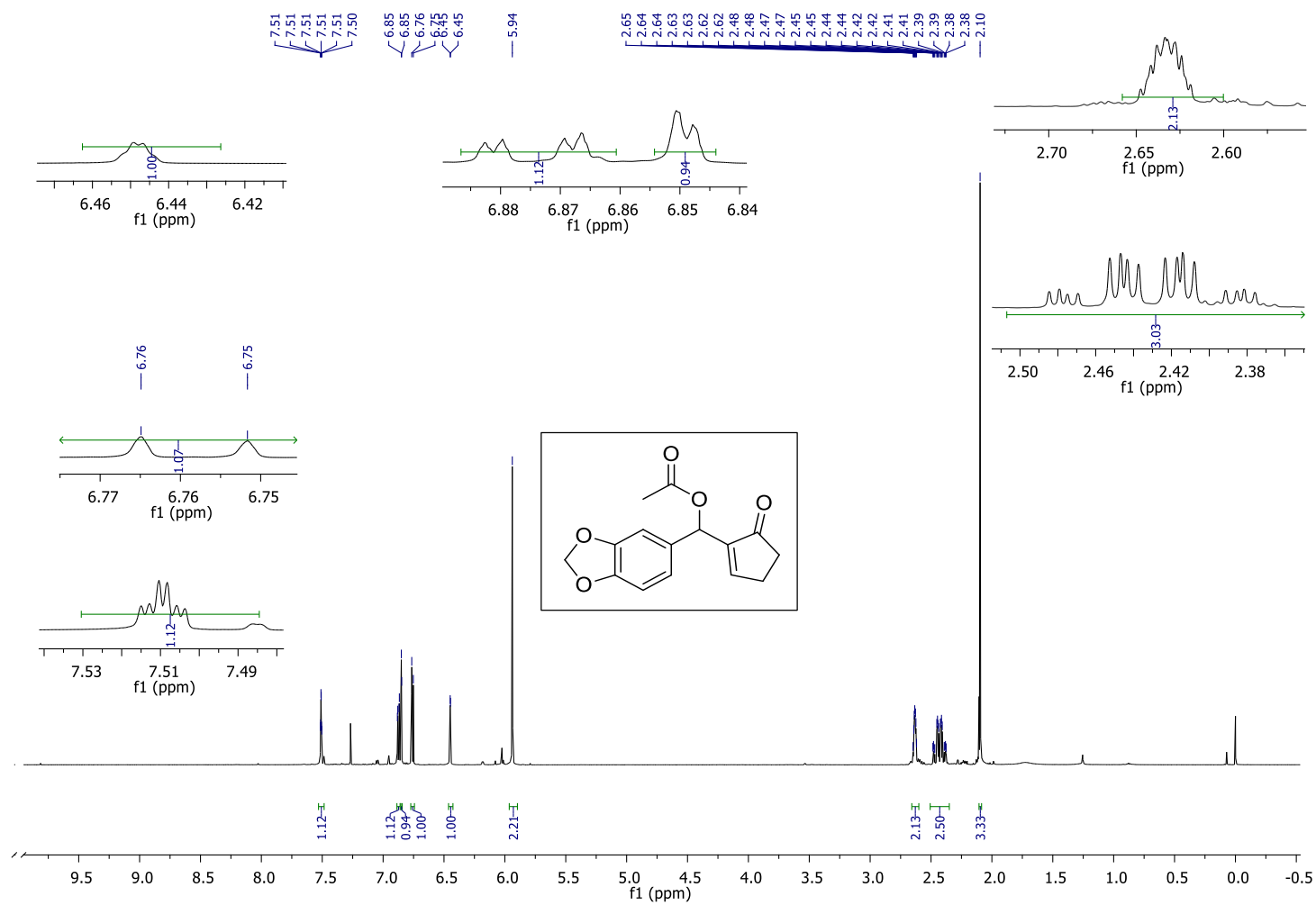
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) -21a



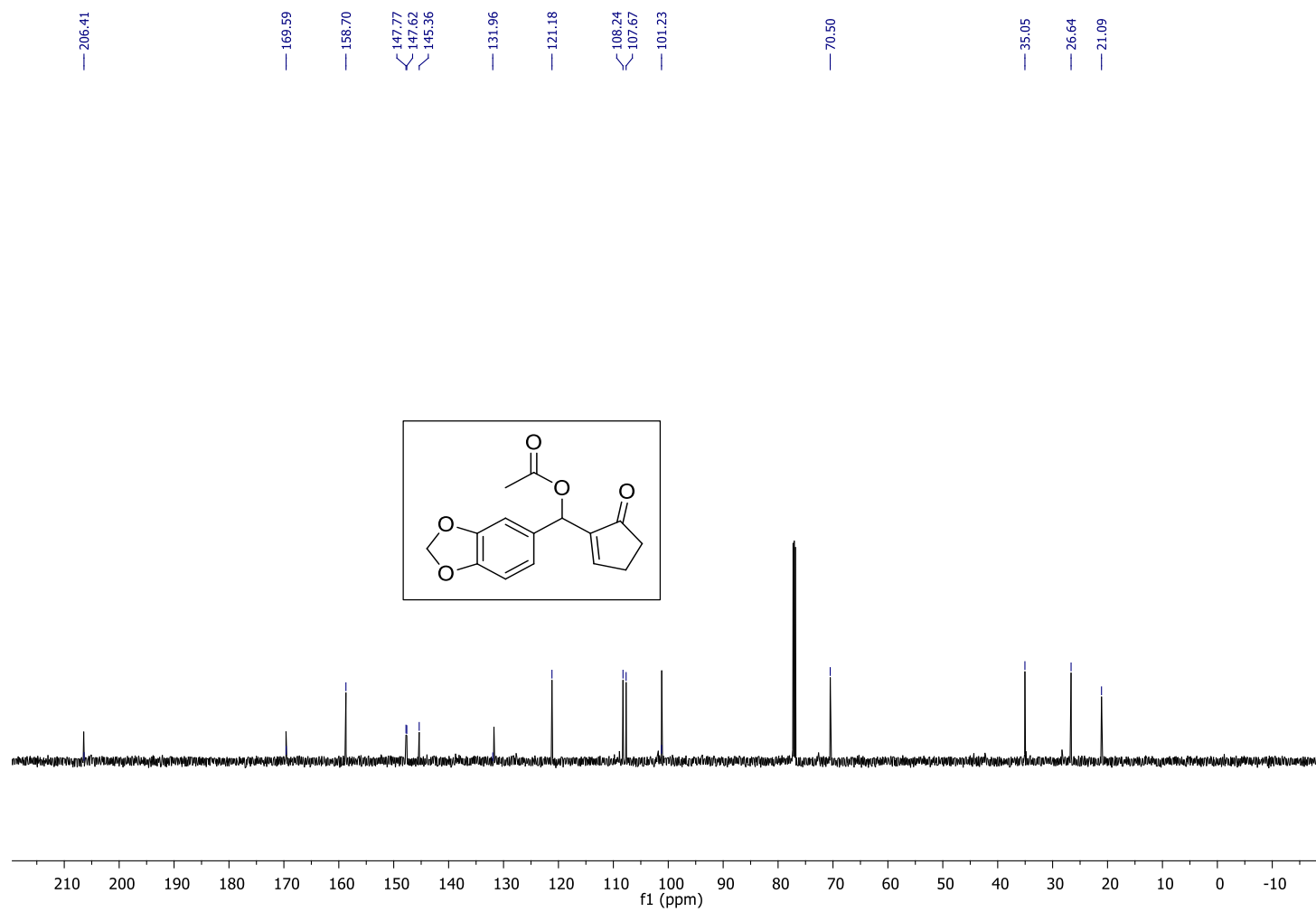
IR (ATR)-21a



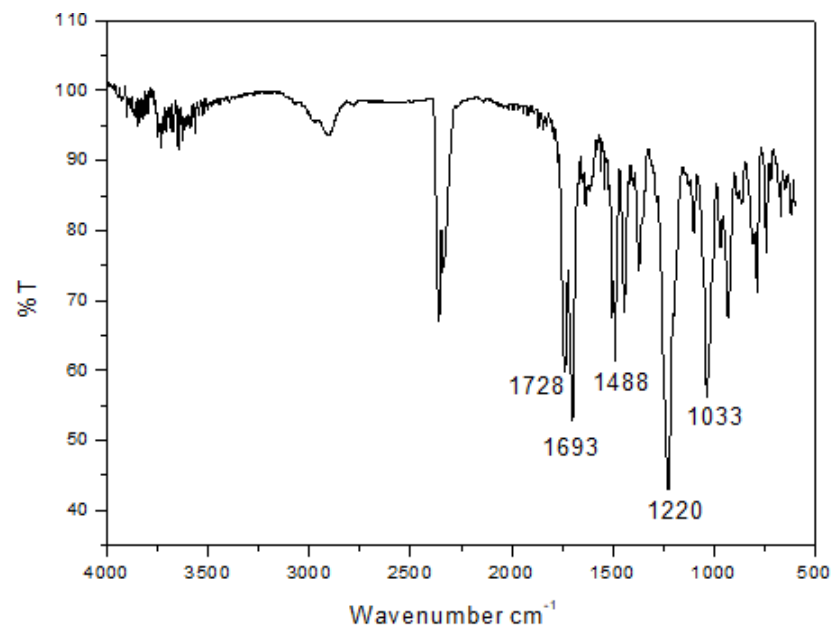
EM (m/z (%)): 289(M⁺), 246 ([M-AcO]⁺), 43(100).- **21a**



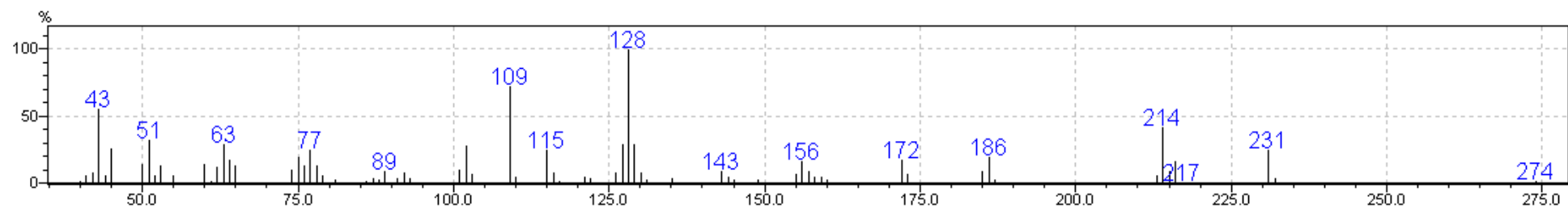
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) -22a



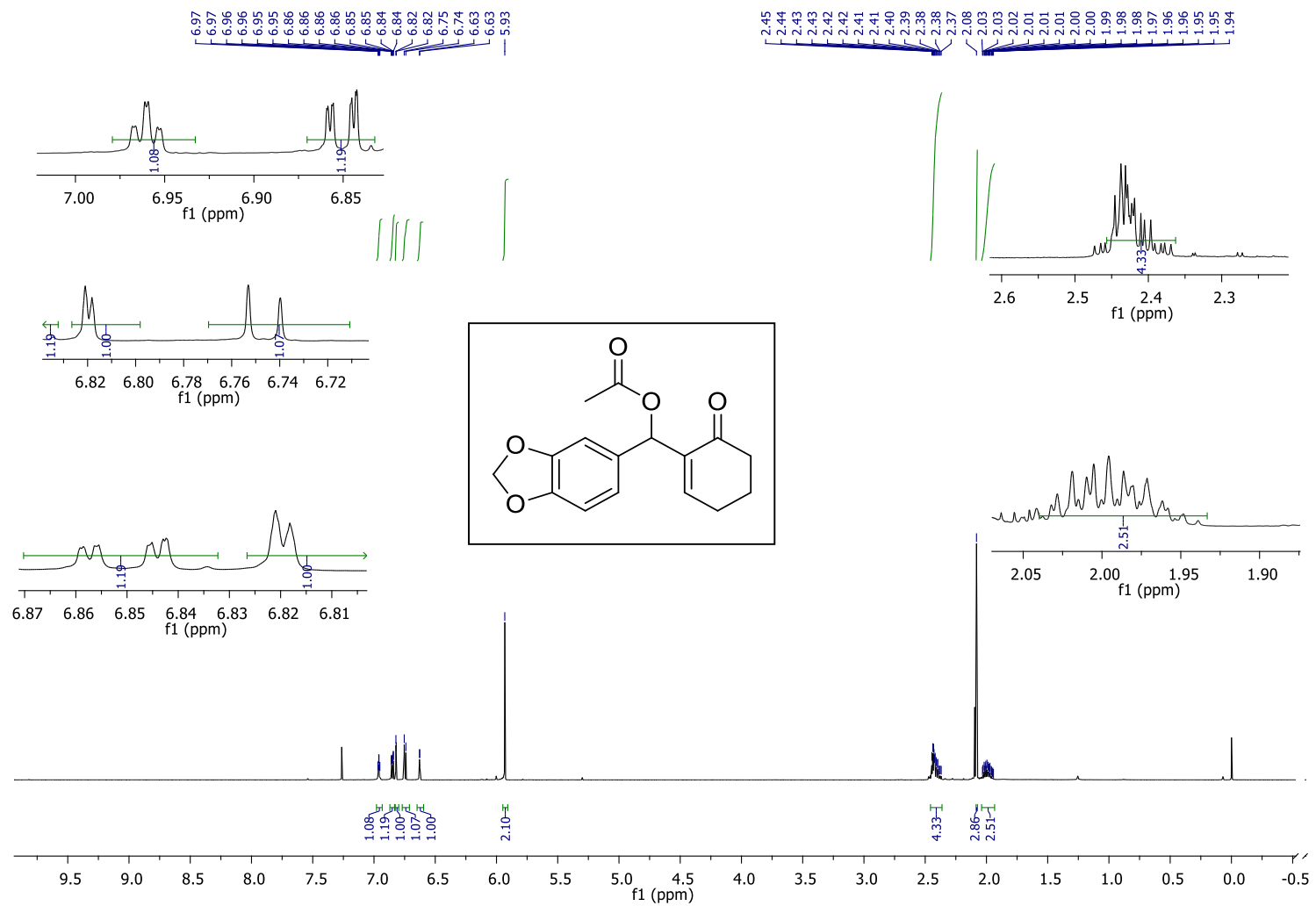
RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) -22a



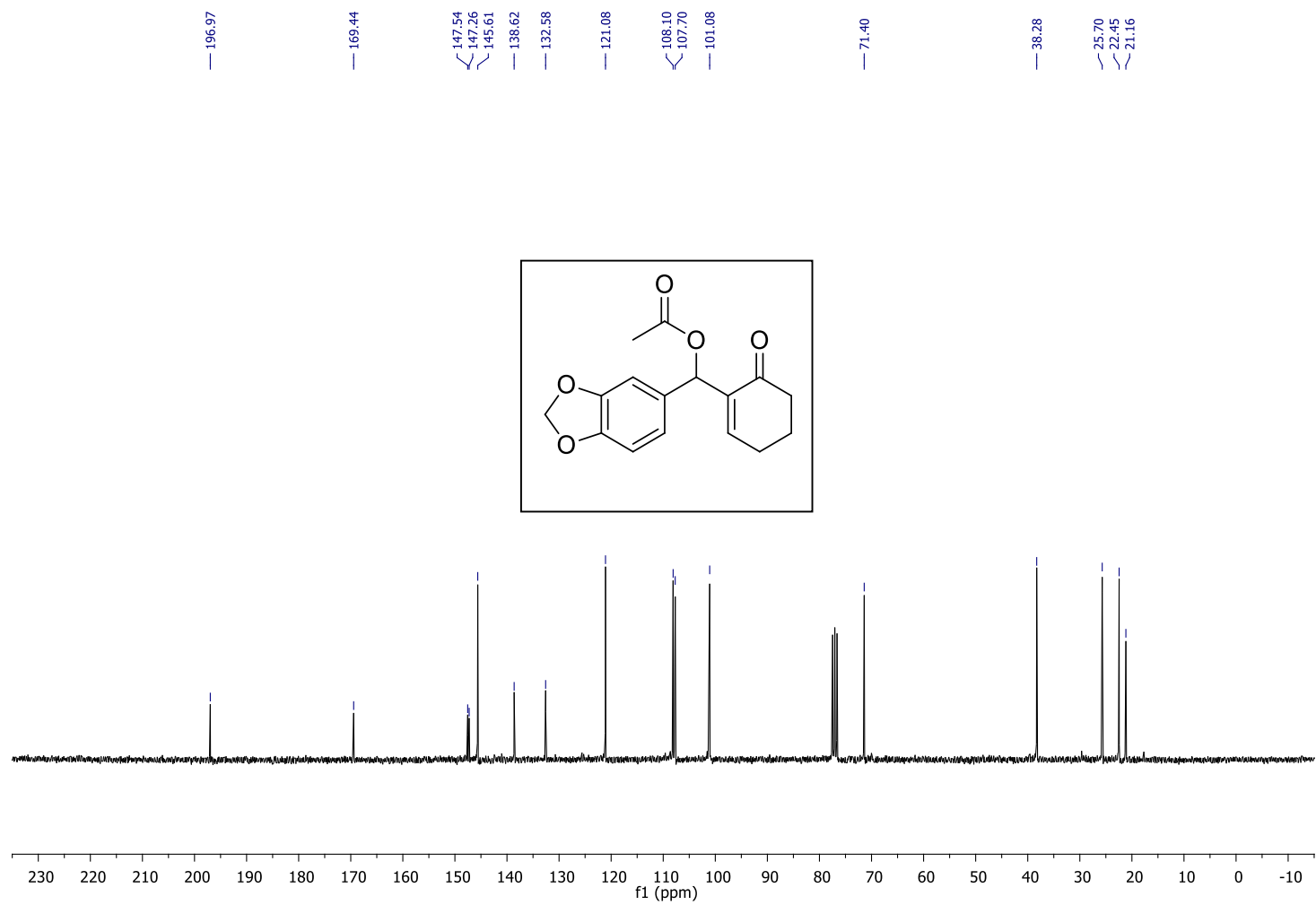
IR (ATR)-22a



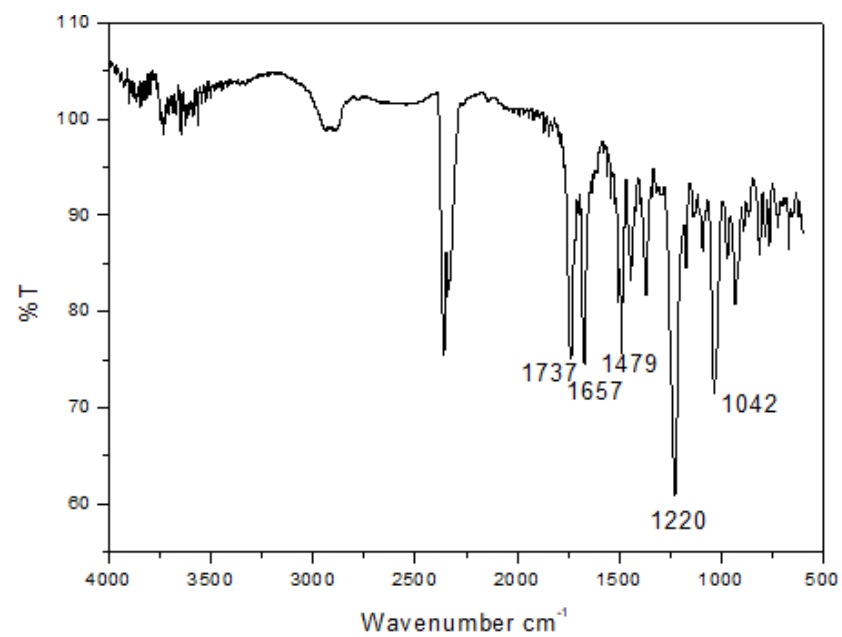
EM (m/z (%)): 274(M⁺), 128(100). -22a



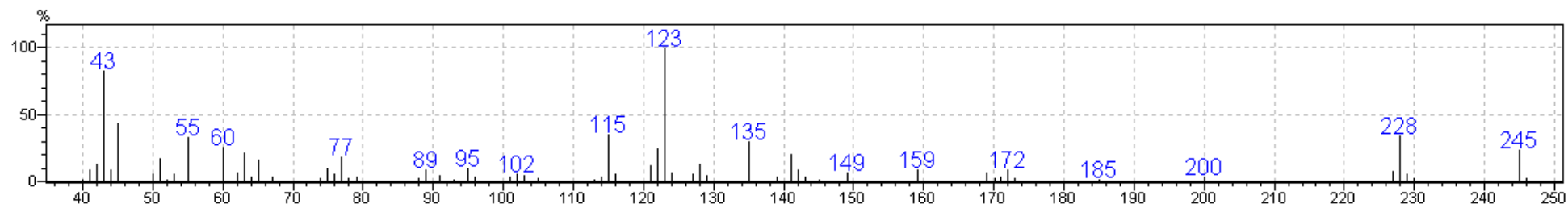
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) -23a



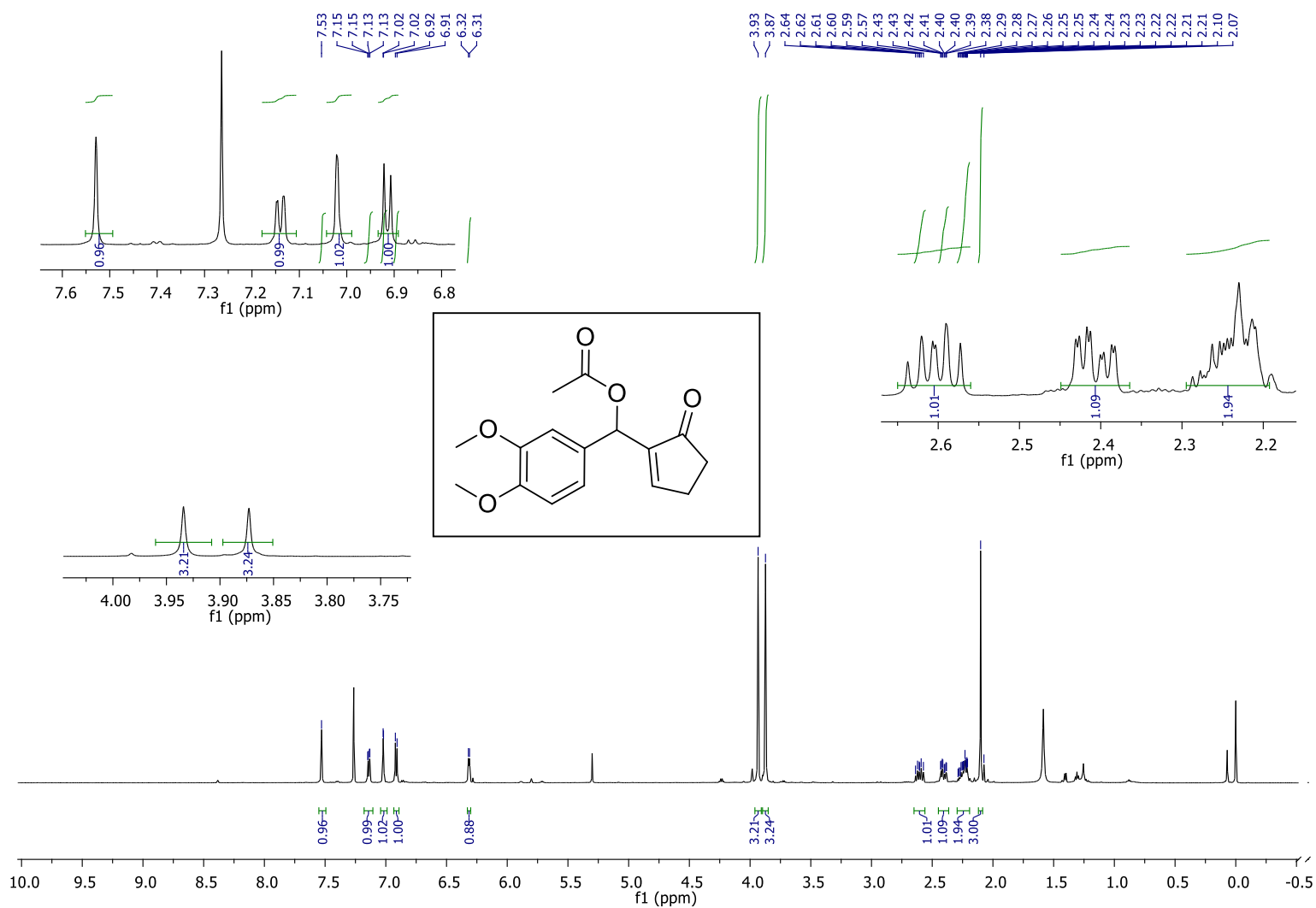
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) -23a



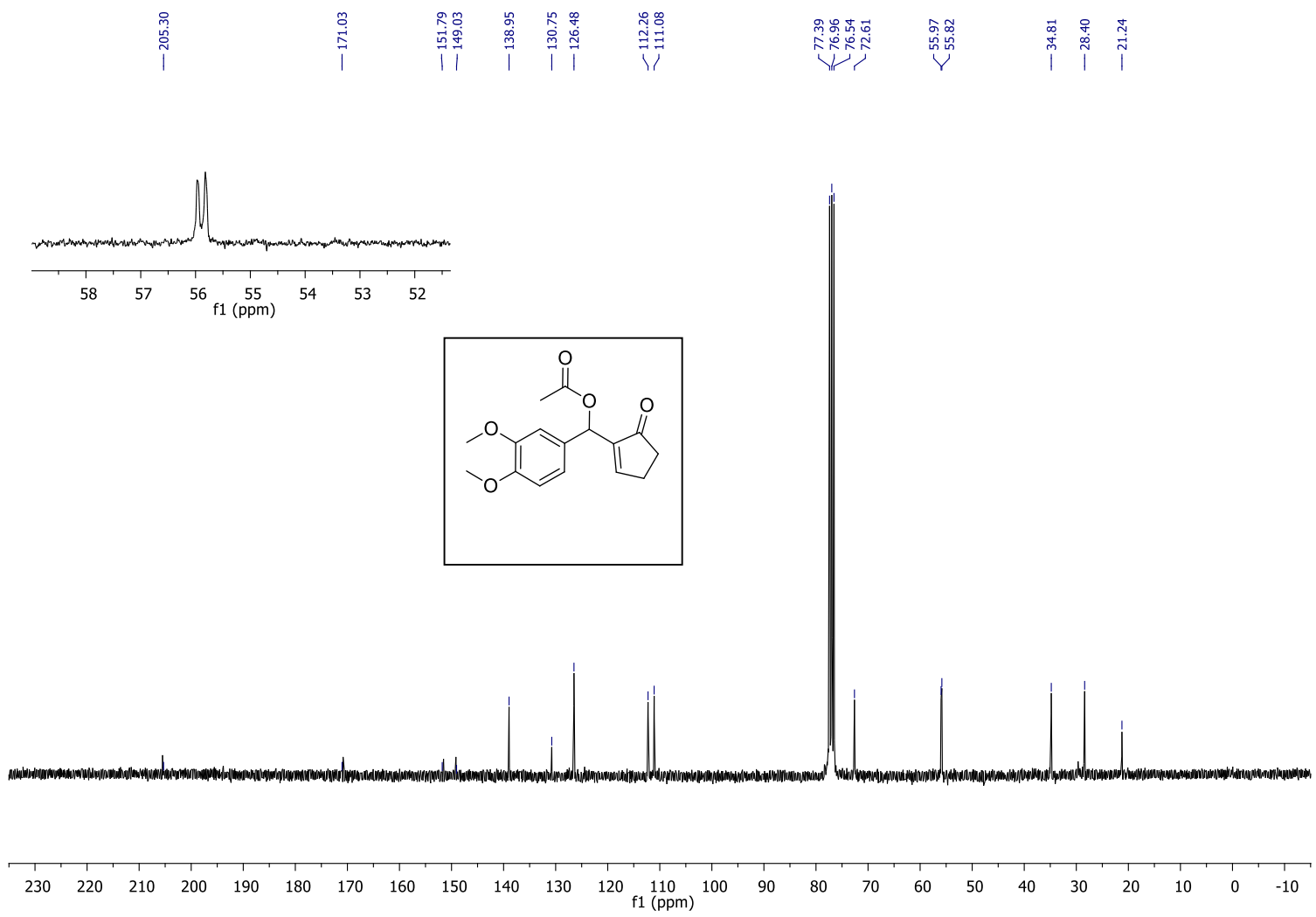
IR (ATR)-23a



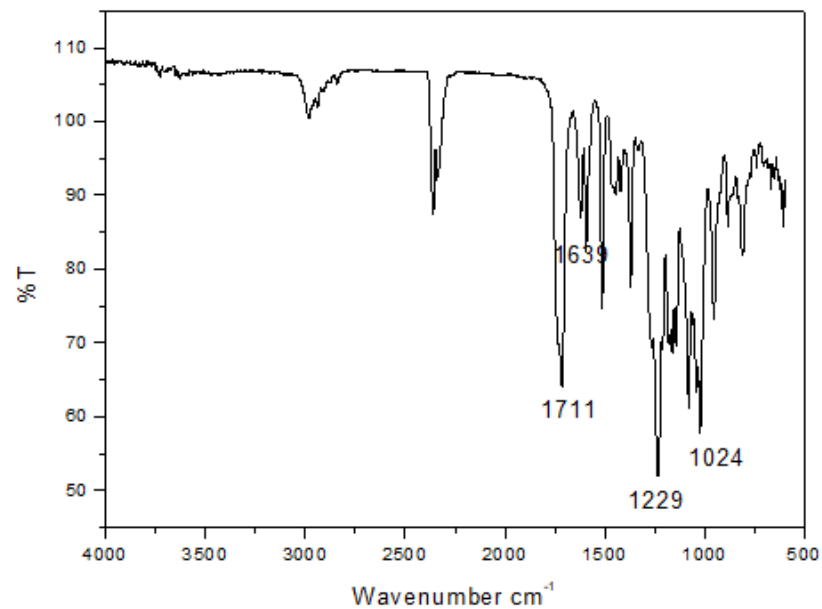
EM (m/z (%)): 288(M⁺), 245 ([M-AcO]⁺), 123(100). -23a



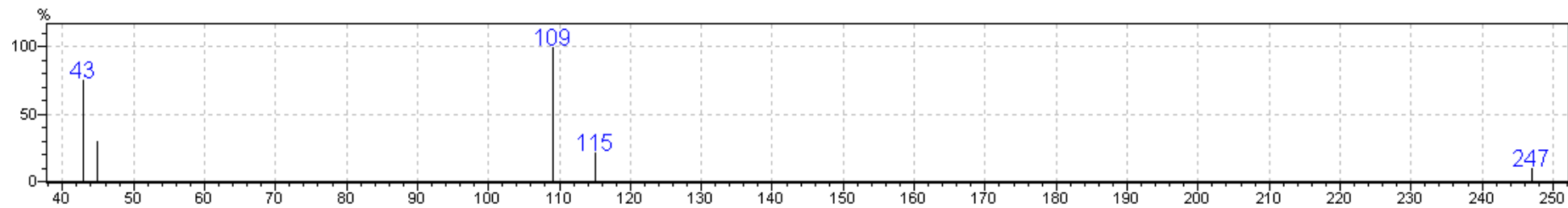
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) -24a



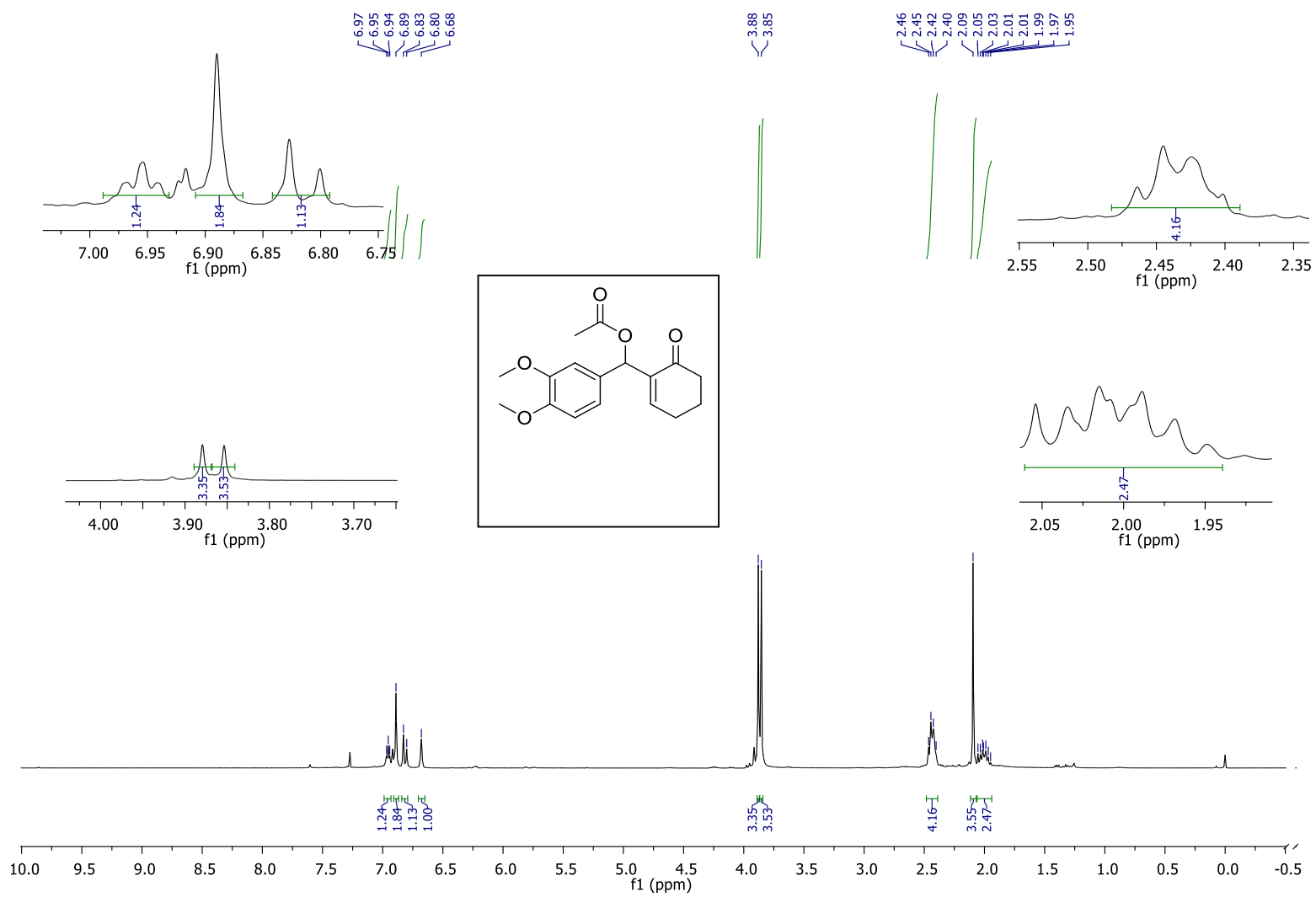
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) -24a



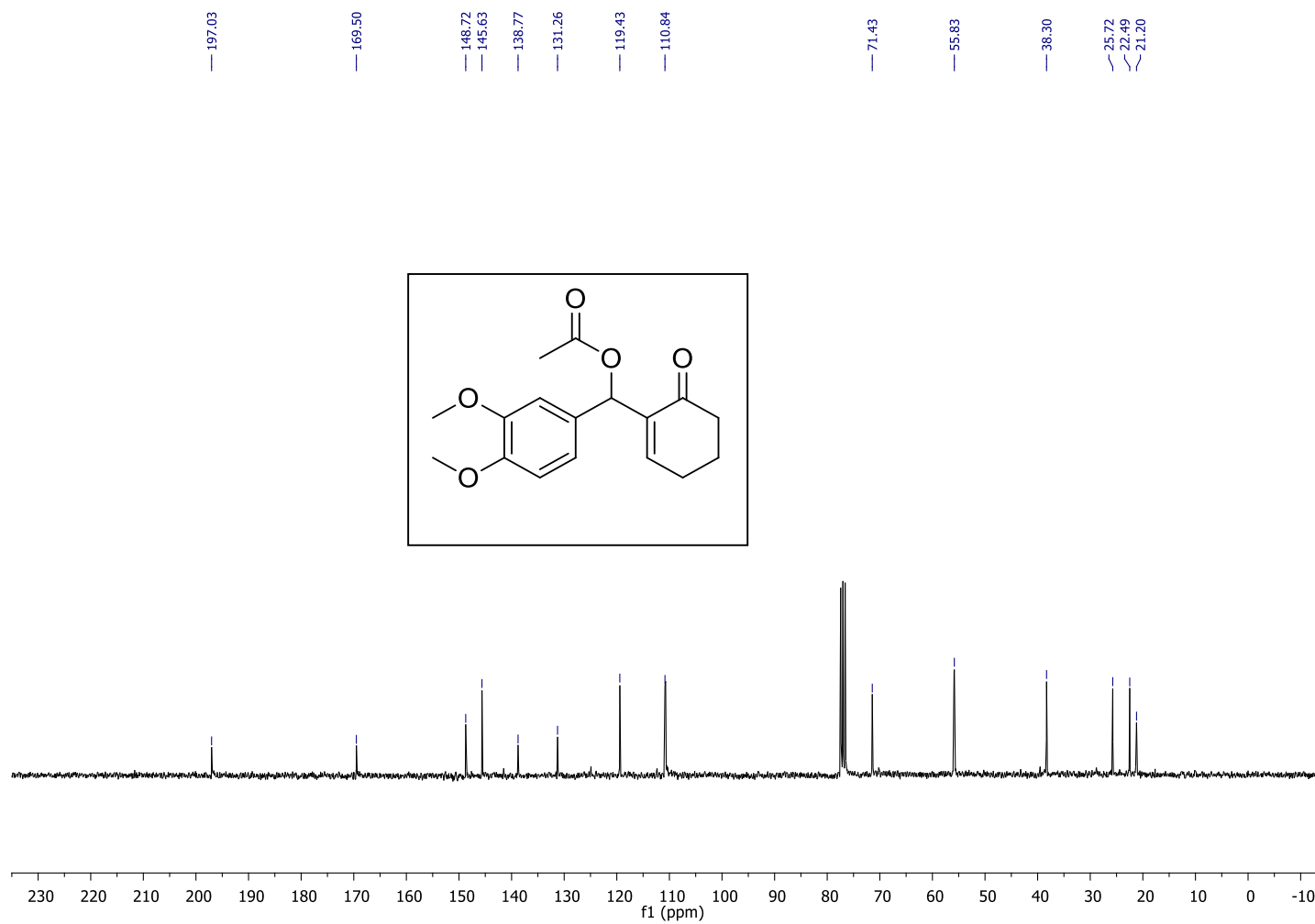
IR (ATR)-24a



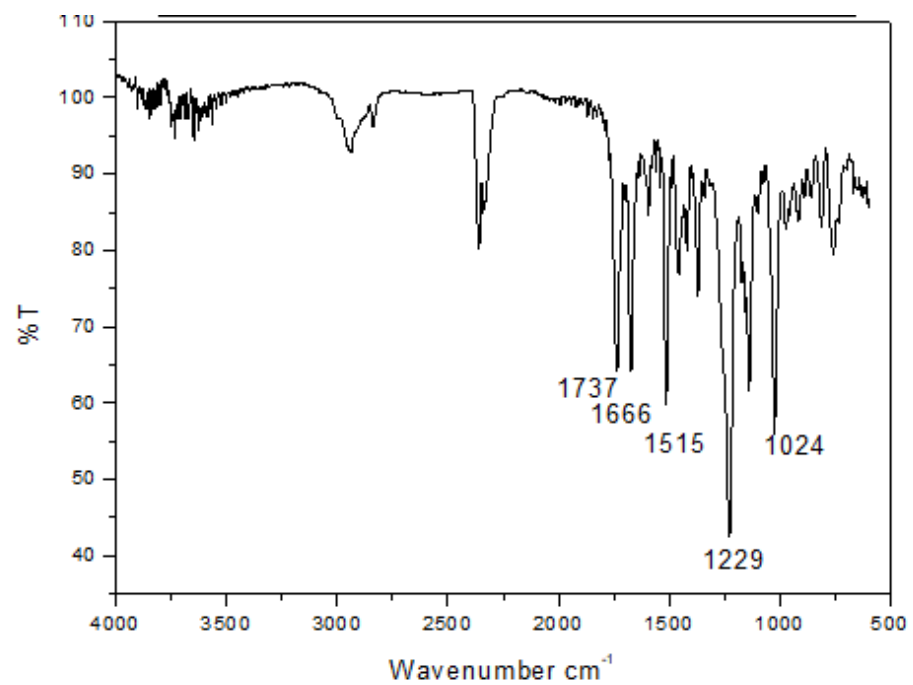
EM (m/z (%)): 290(M⁺), 247 ([M-AcO]⁺), 109(100). -24a



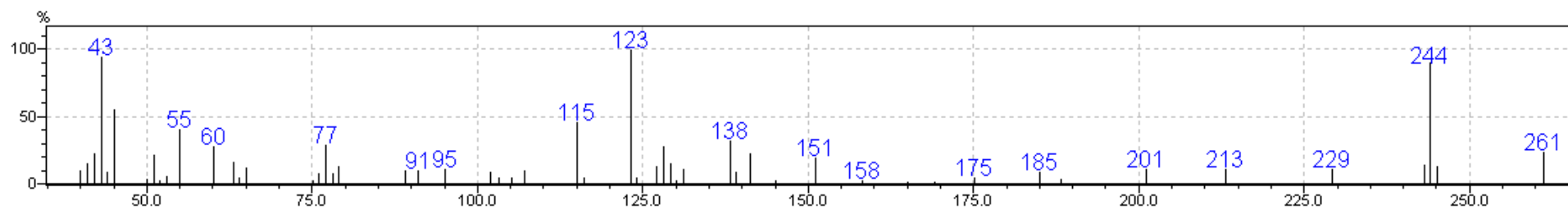
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) -25a



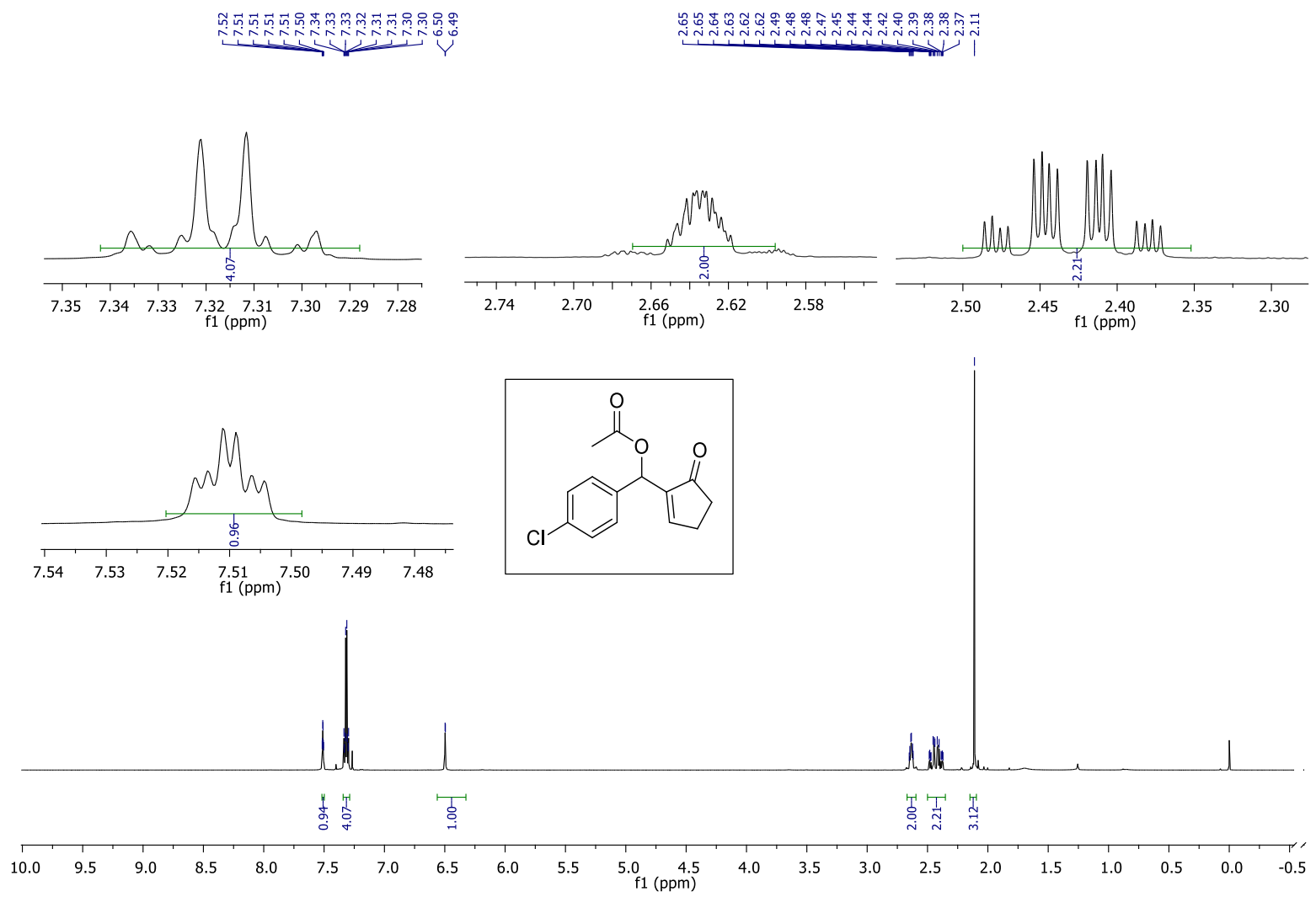
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) -25a



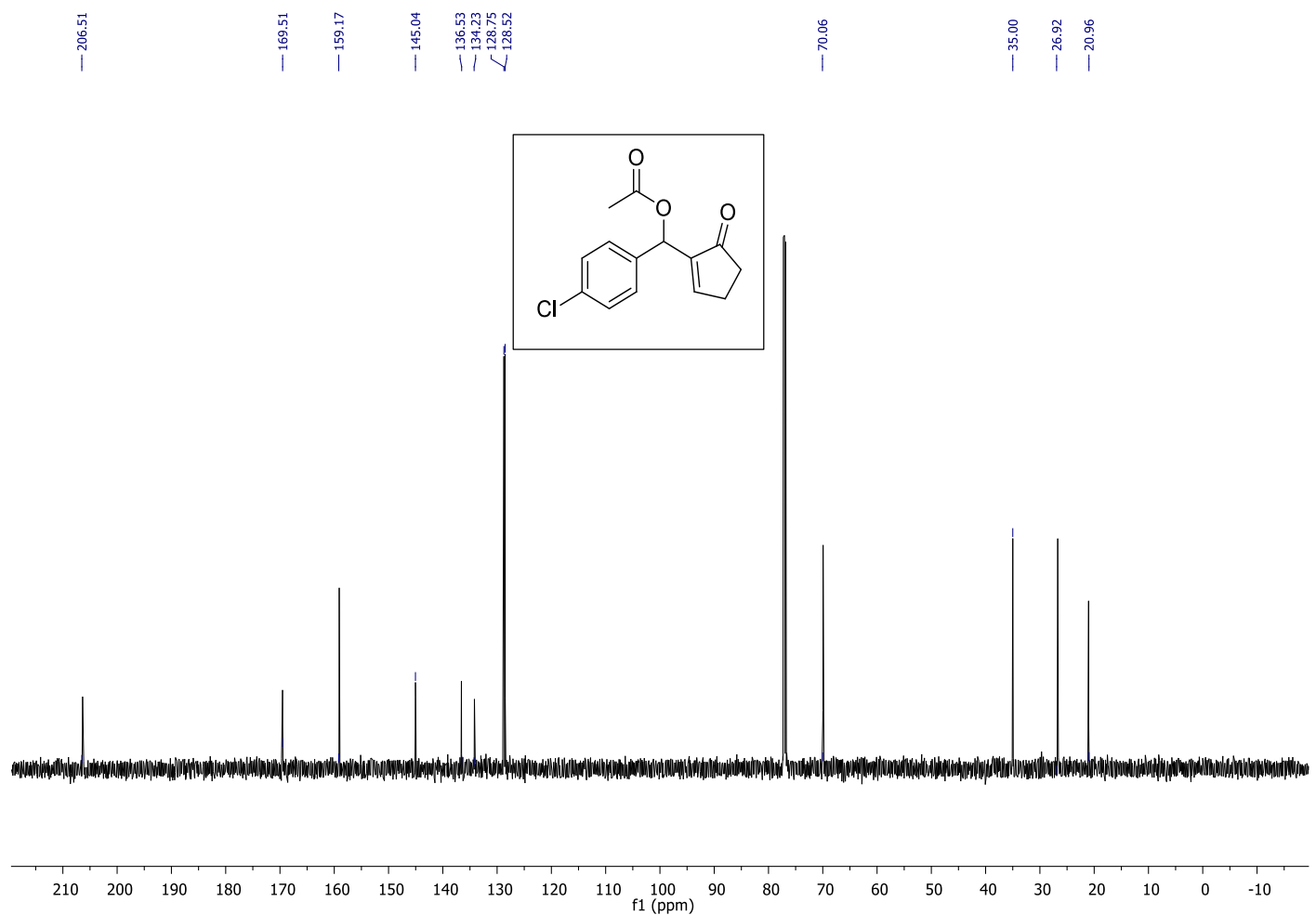
IR (ATR)-25a



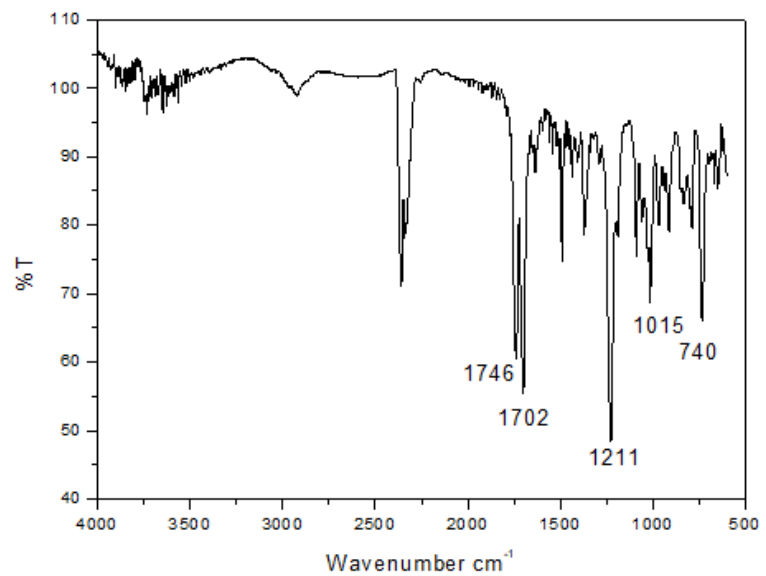
EM (m/z (%)): 304(M⁺), 261 ([M-AcO]⁺), 123 (100) -25a



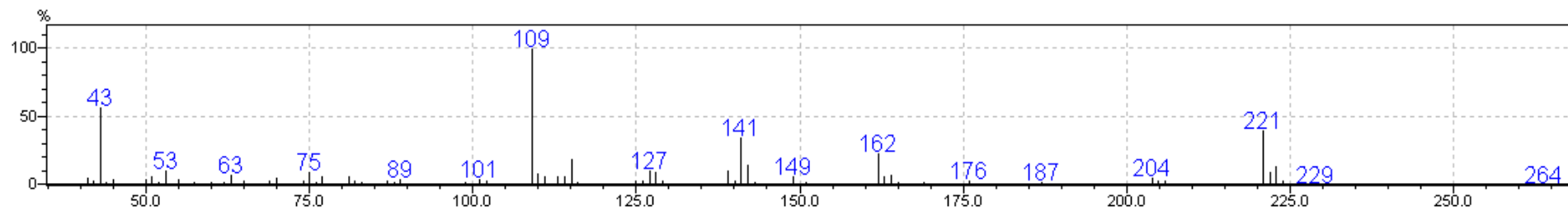
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) -26a



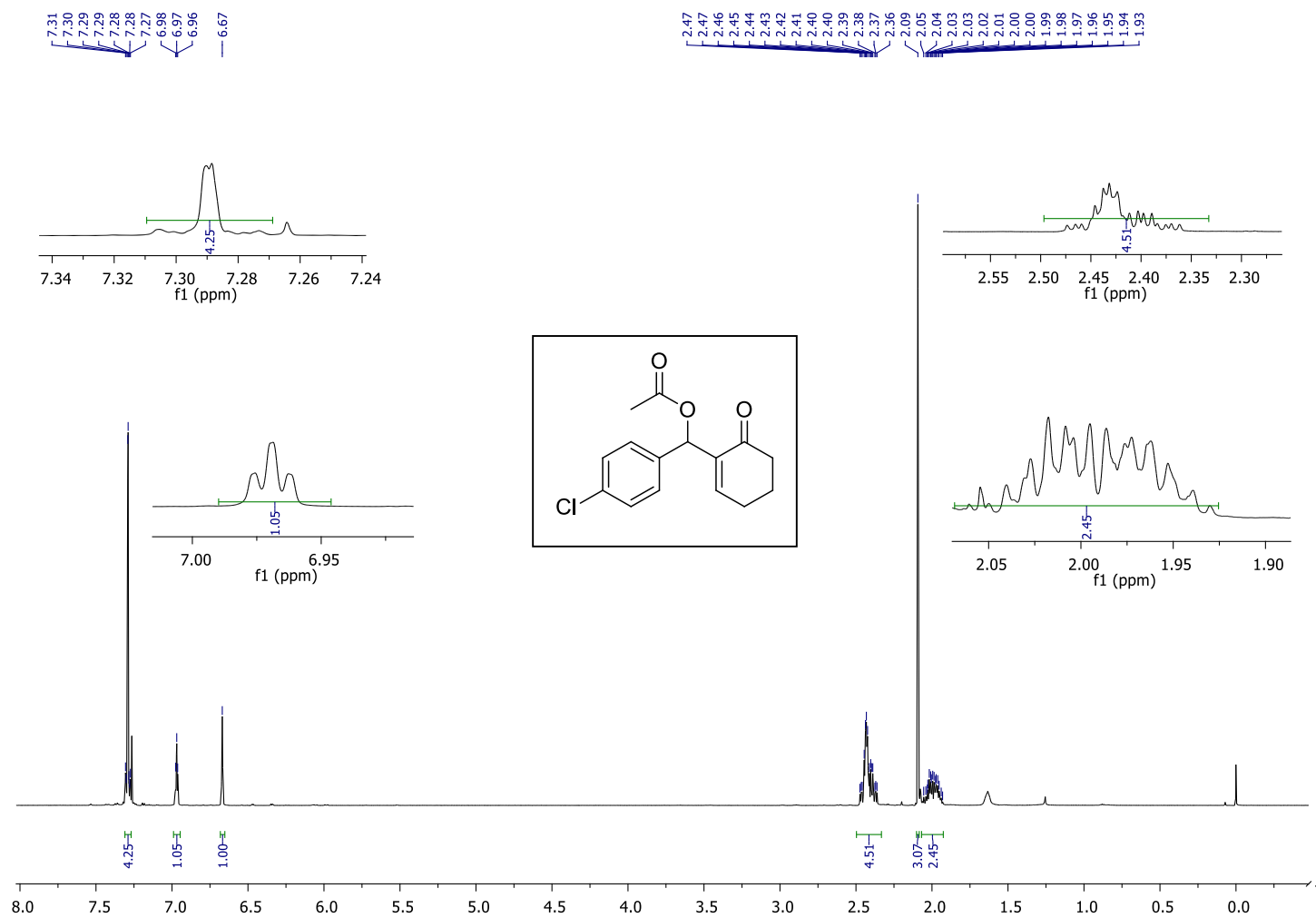
RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) -26a



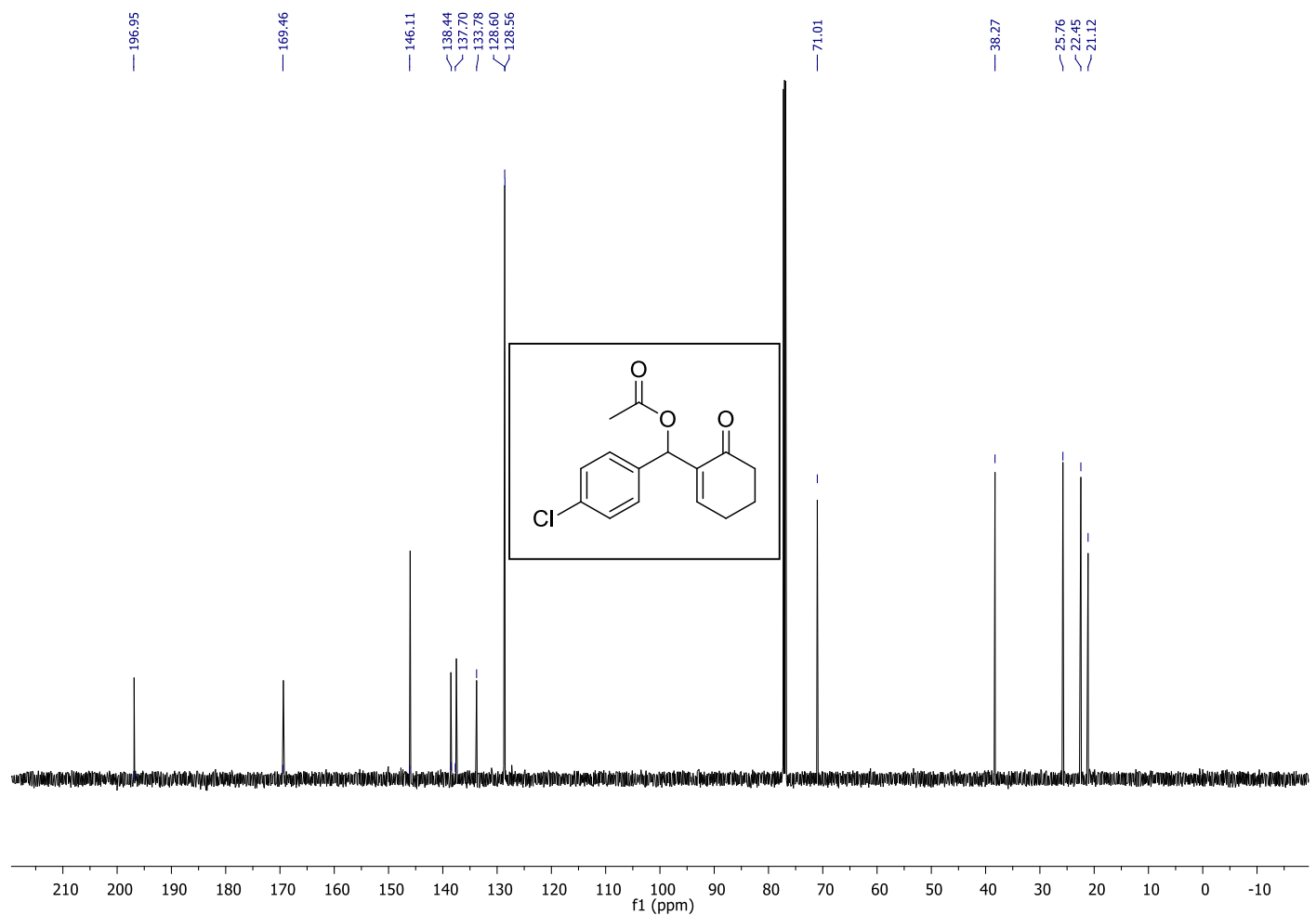
IR (ATR)-26a



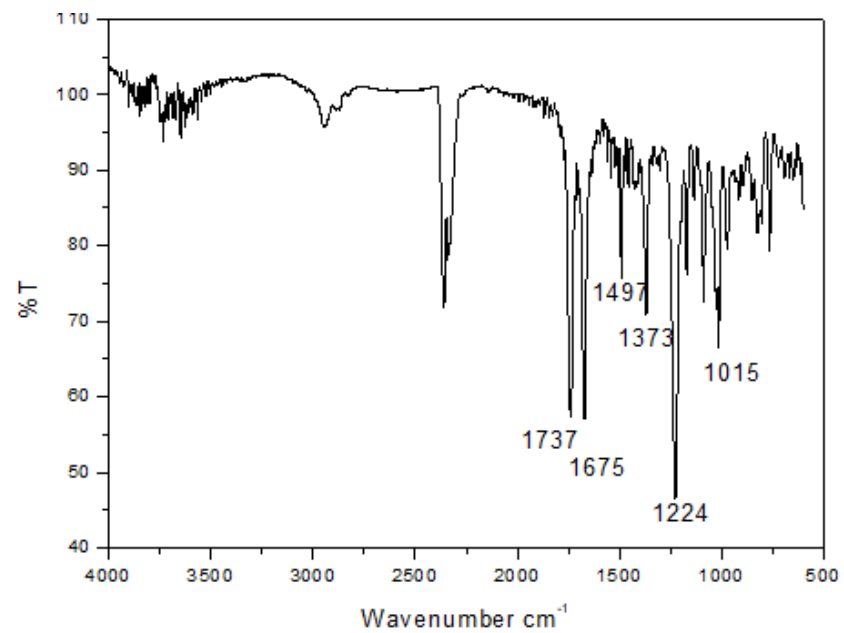
EM (m/z (%)): 264(M⁺), 109(100). -26a



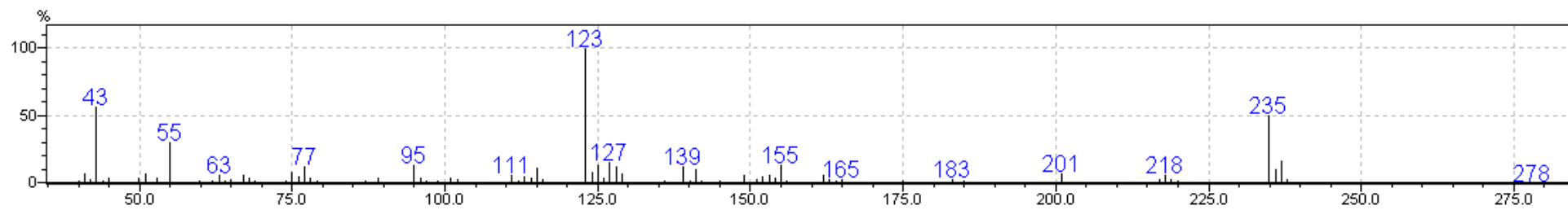
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) -27a



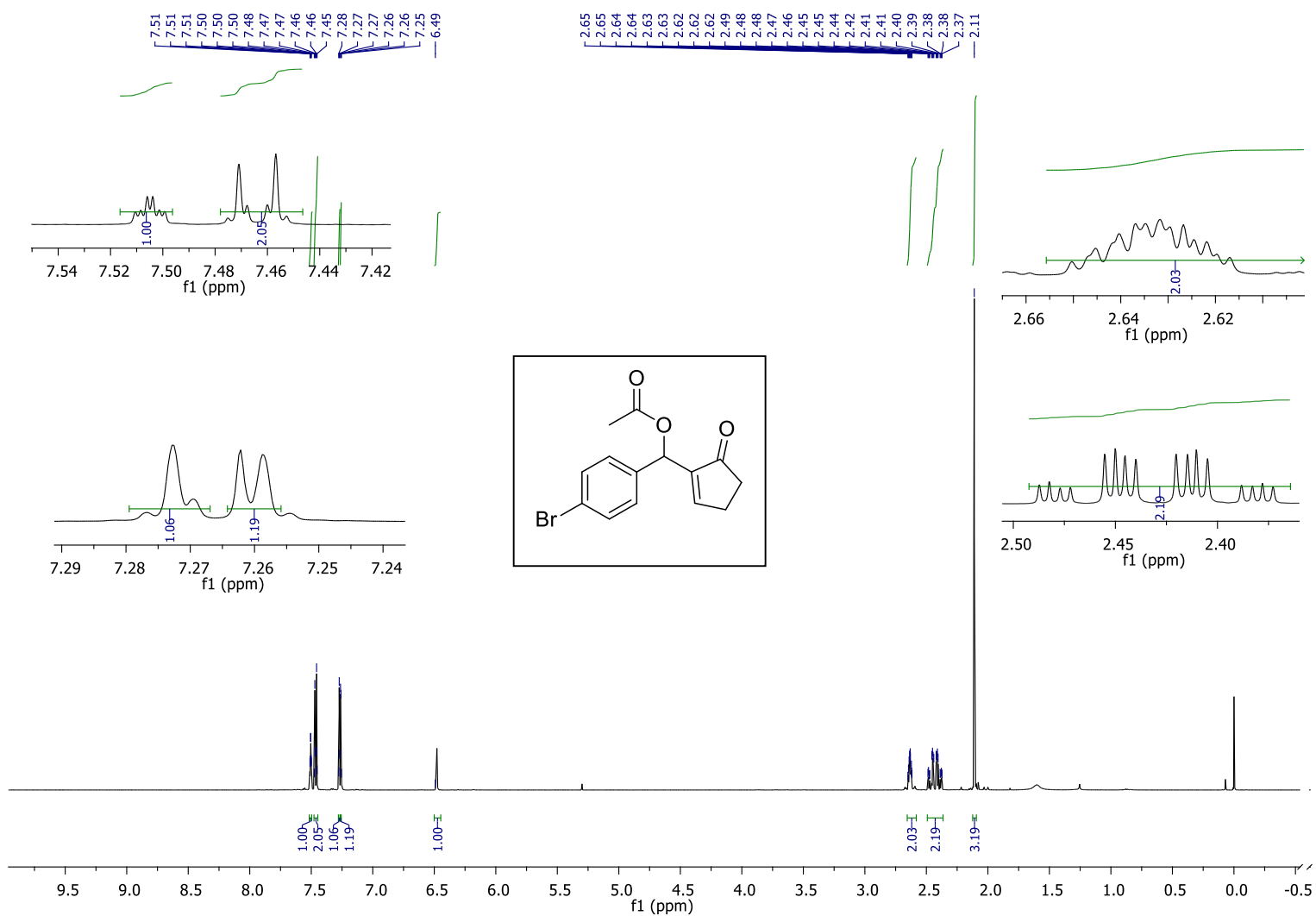
RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) -27a



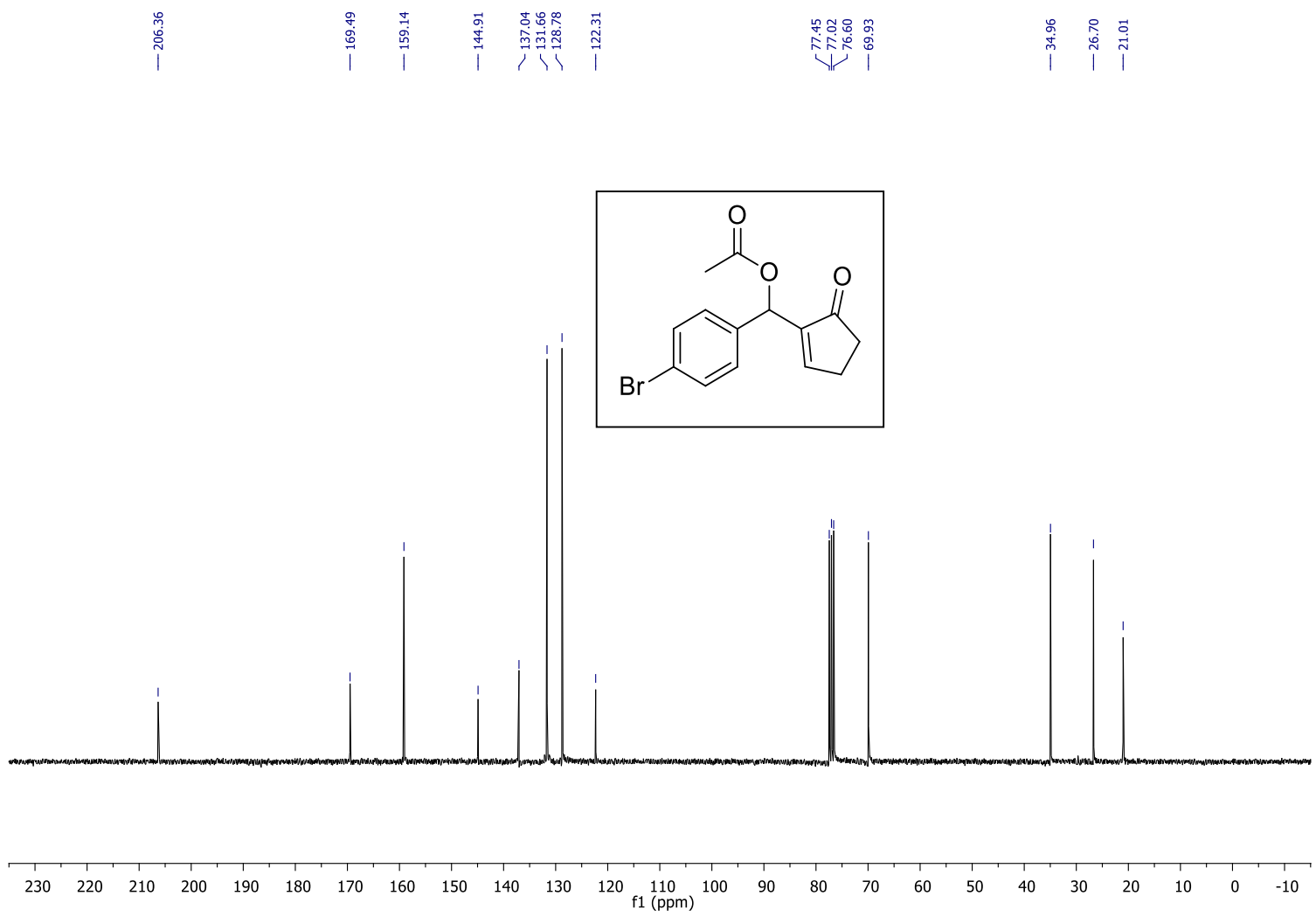
IR (ATR)-27a



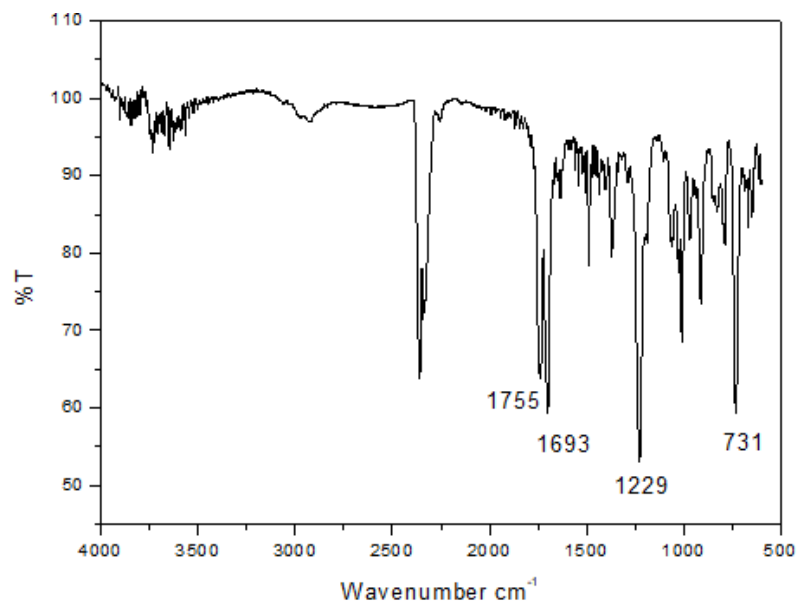
EM (m/z (%)): 278(M⁺), 123(100). -27a



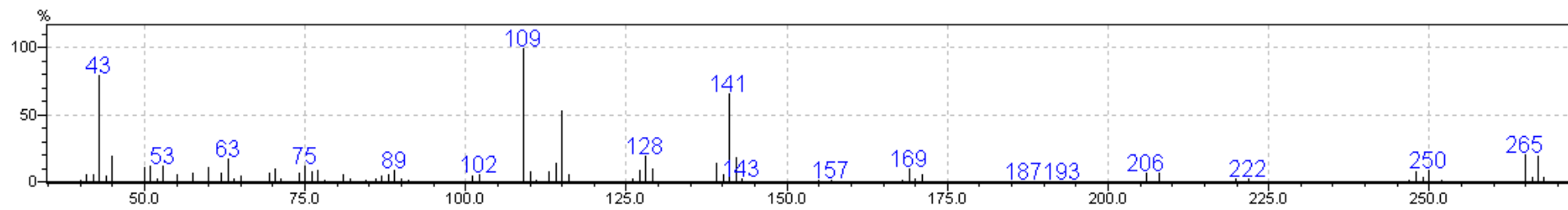
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) -28a



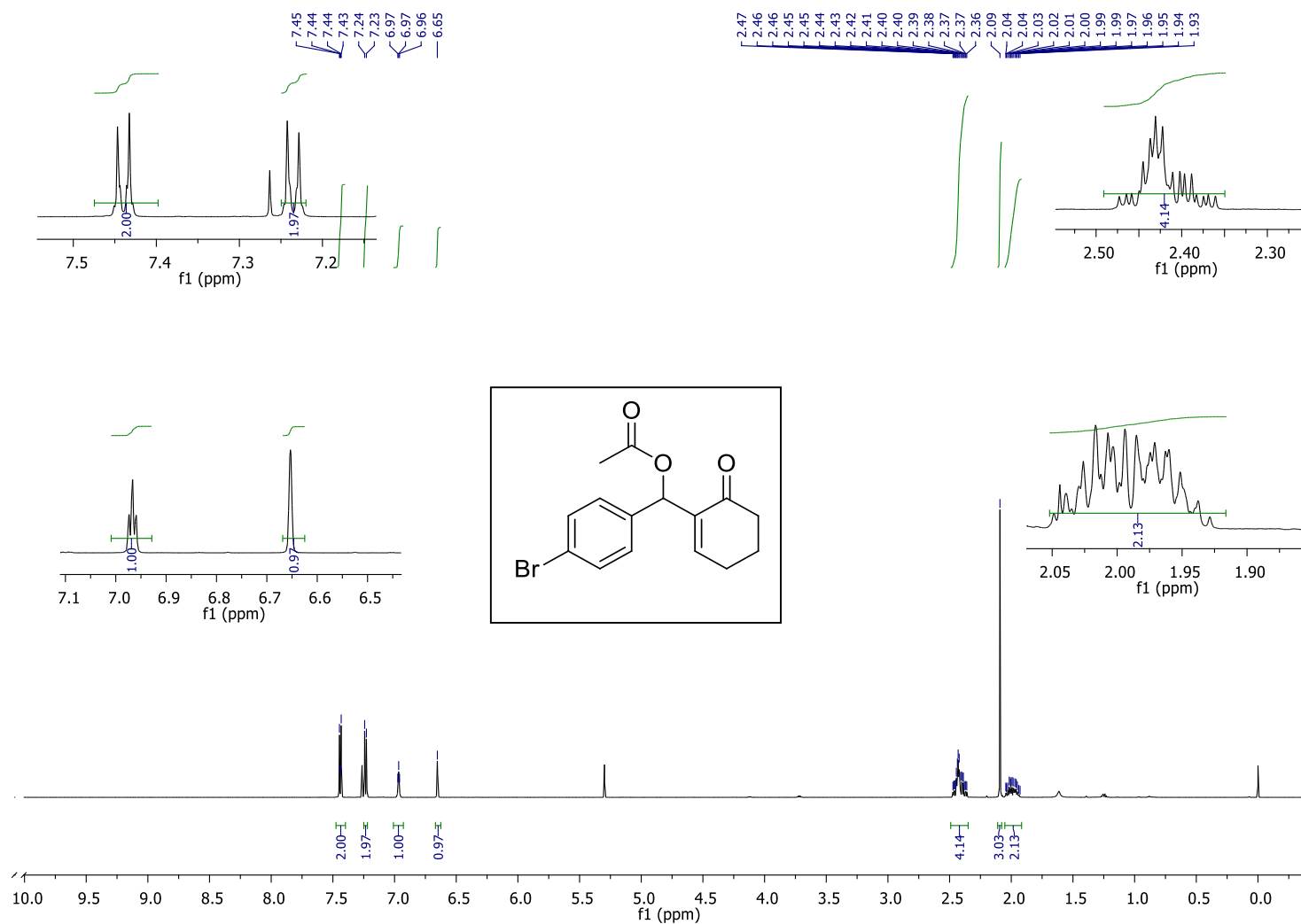
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) -28a



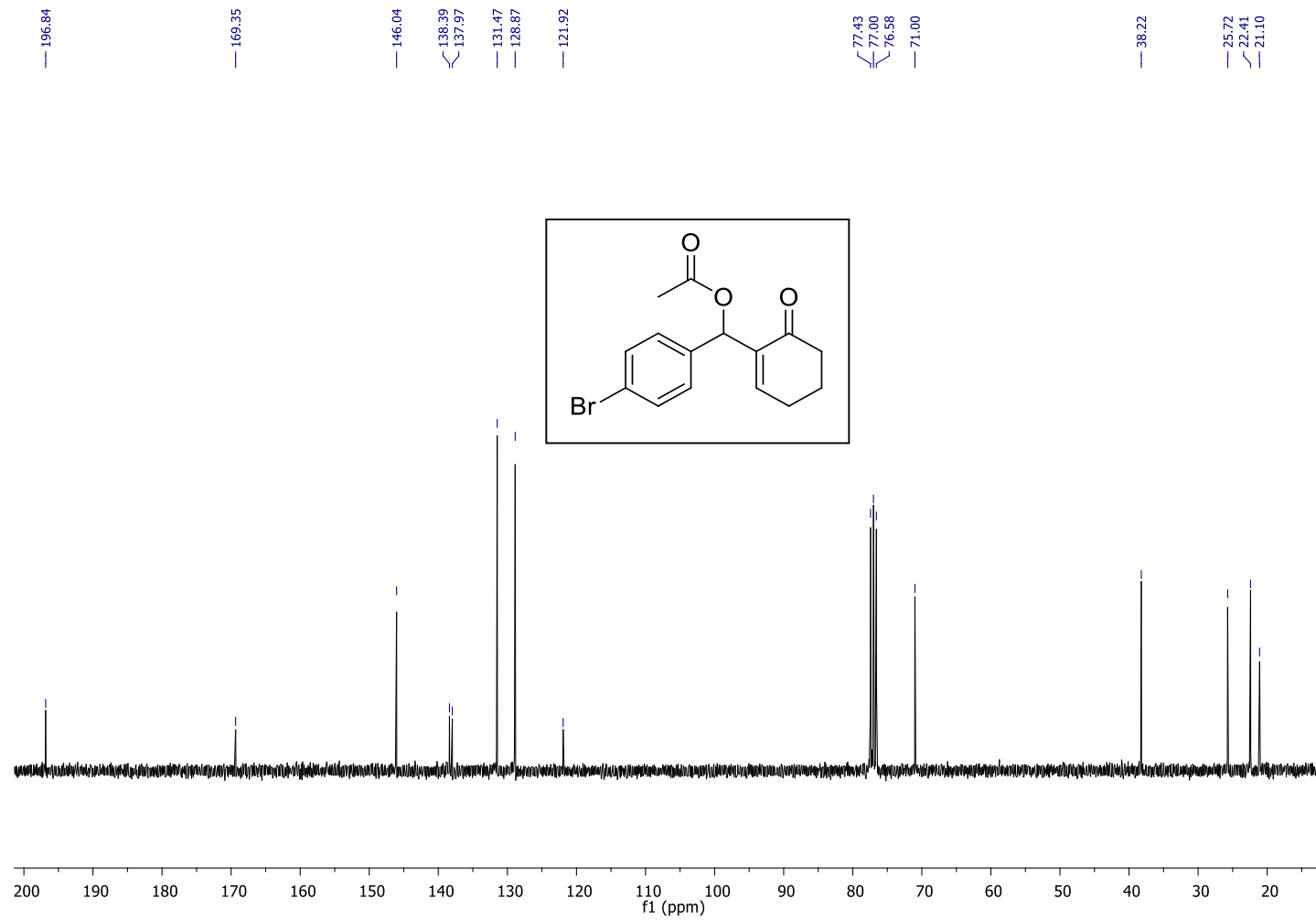
IR (ATR)-28a



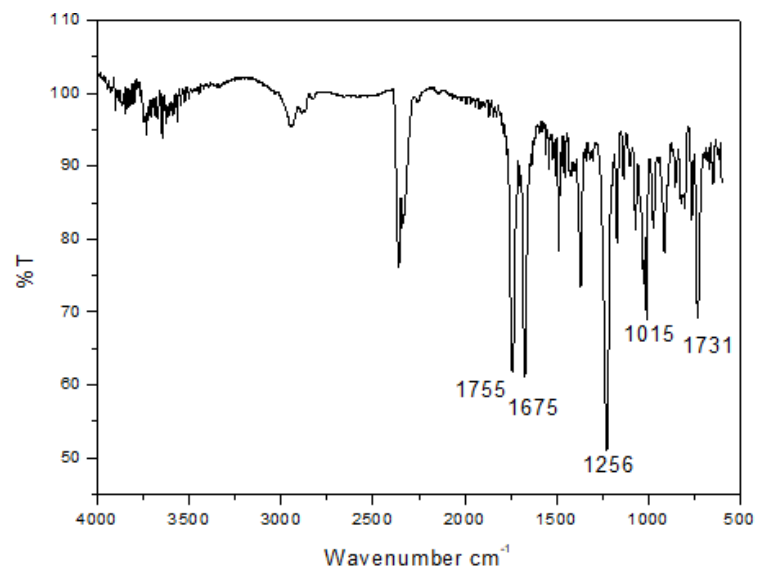
EM (m/z (%)): 308(M⁺), 265 ([M-AcO]⁺), 109(100). **-28a**



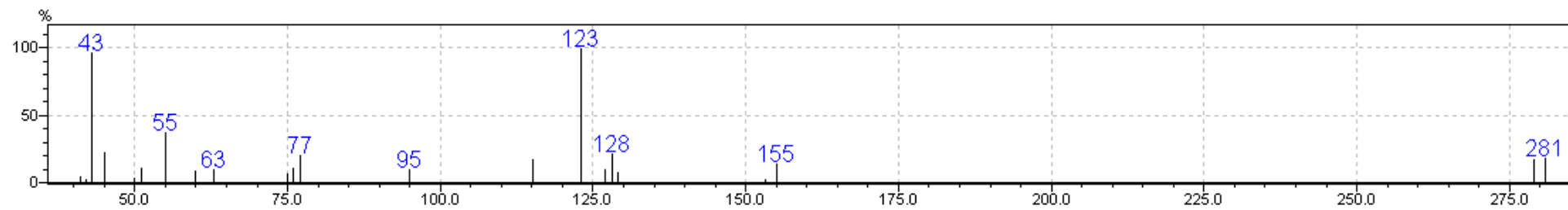
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) -29a



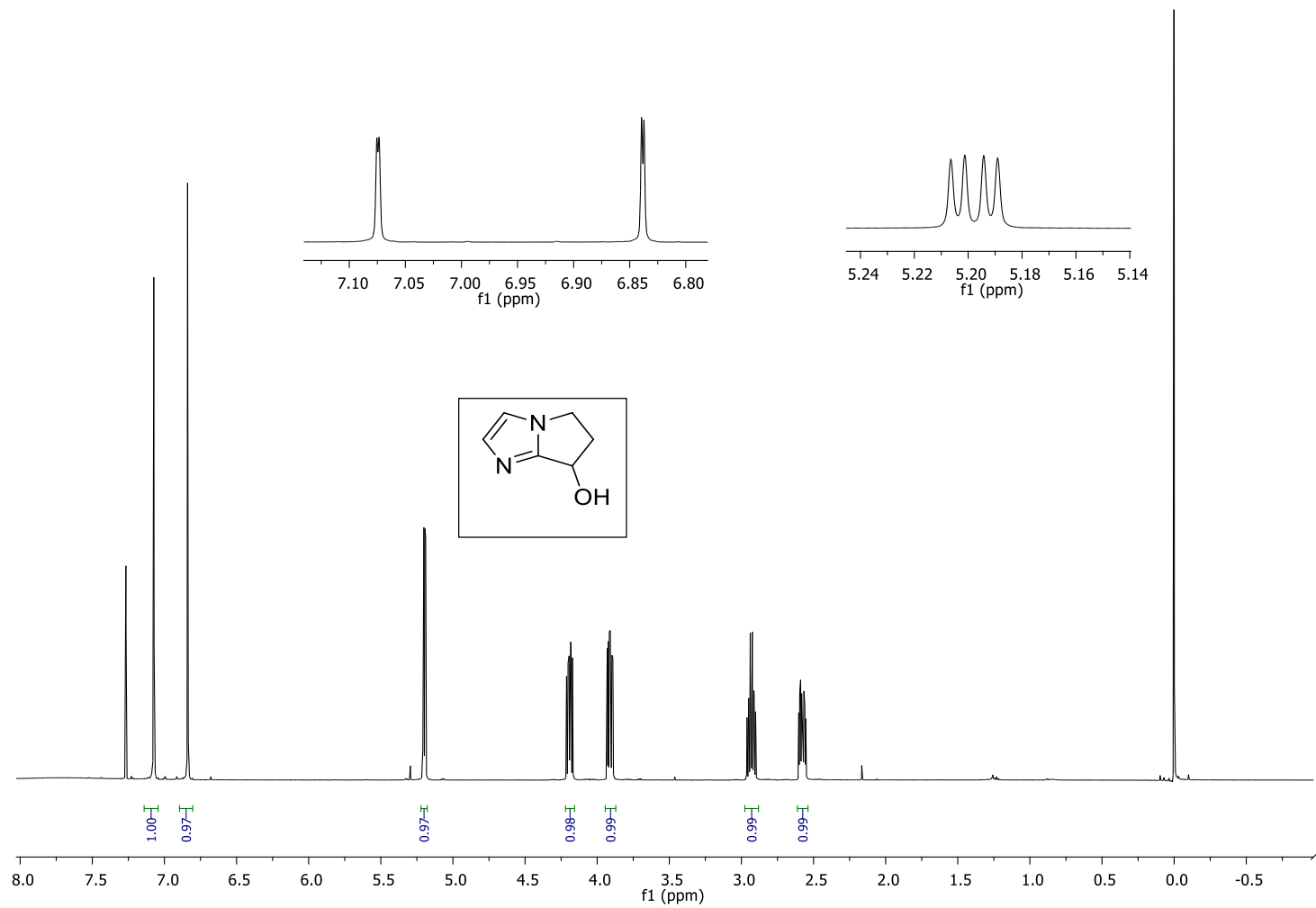
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) -29a



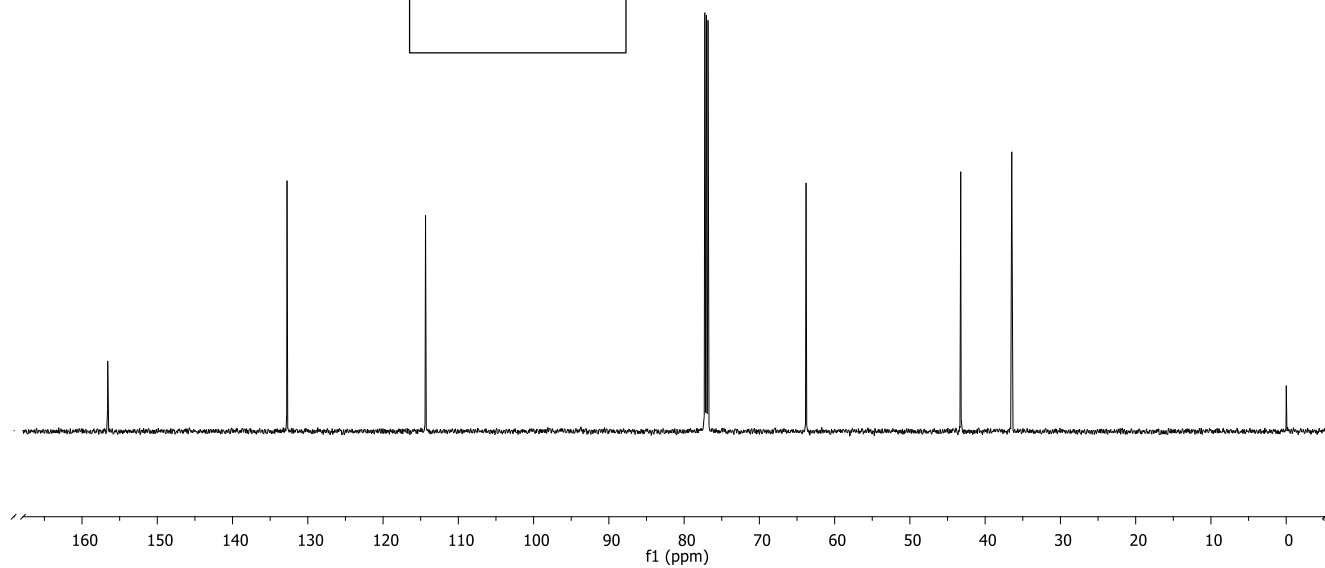
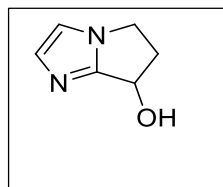
IR (ATR)-29a



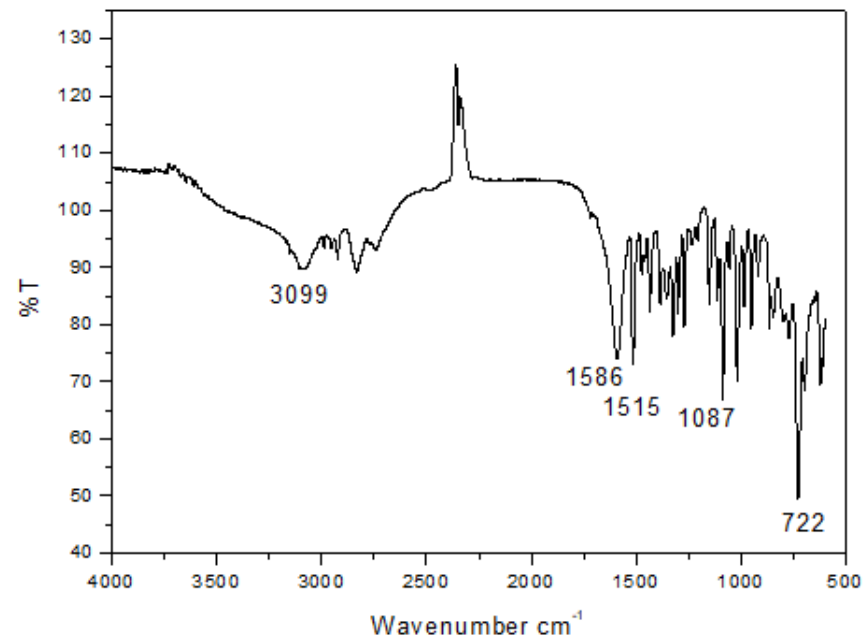
EM (m/z (%)): 322(M⁺), 279 ([M-AcO]⁺), 123(100). -29a



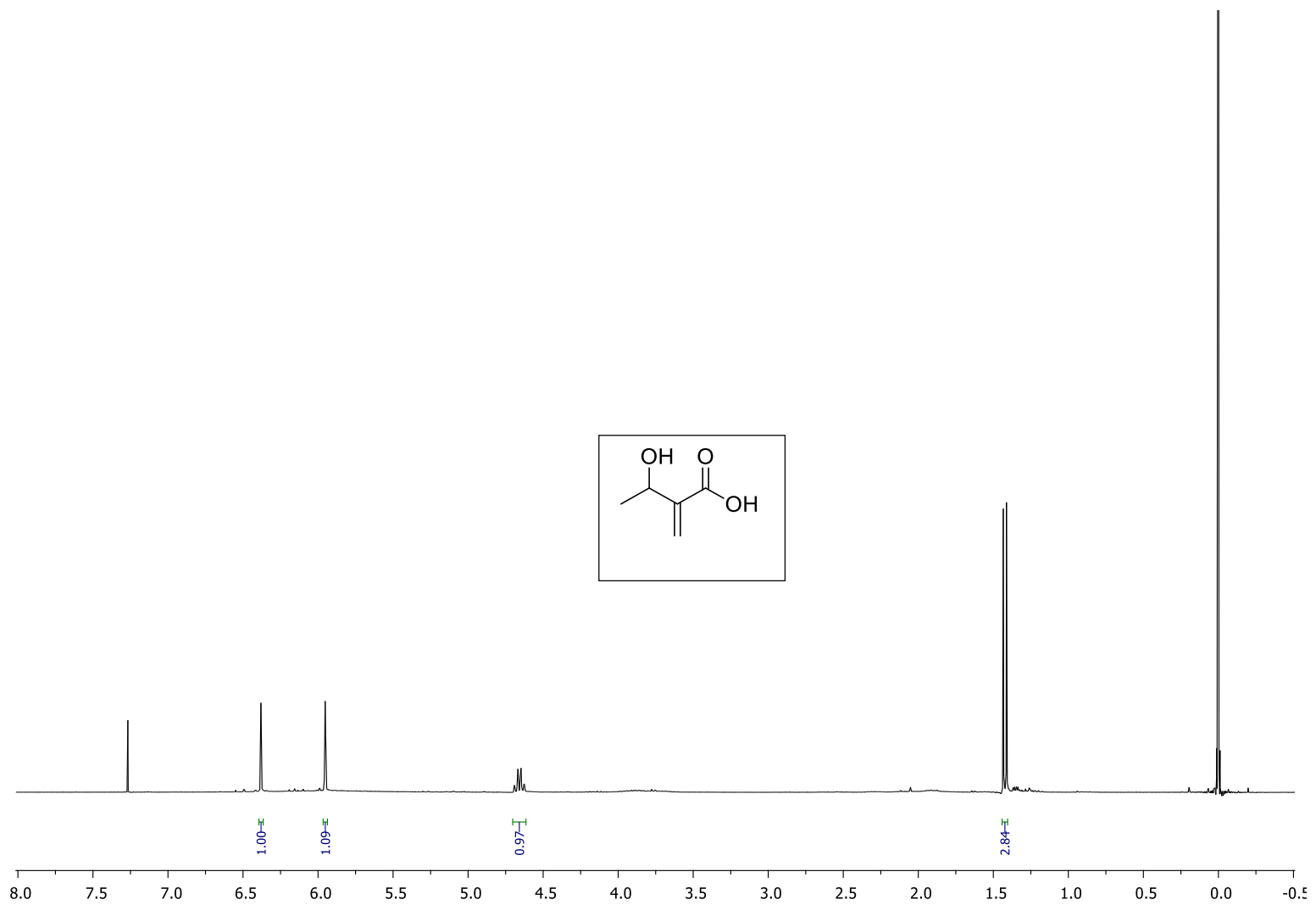
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃)- 16



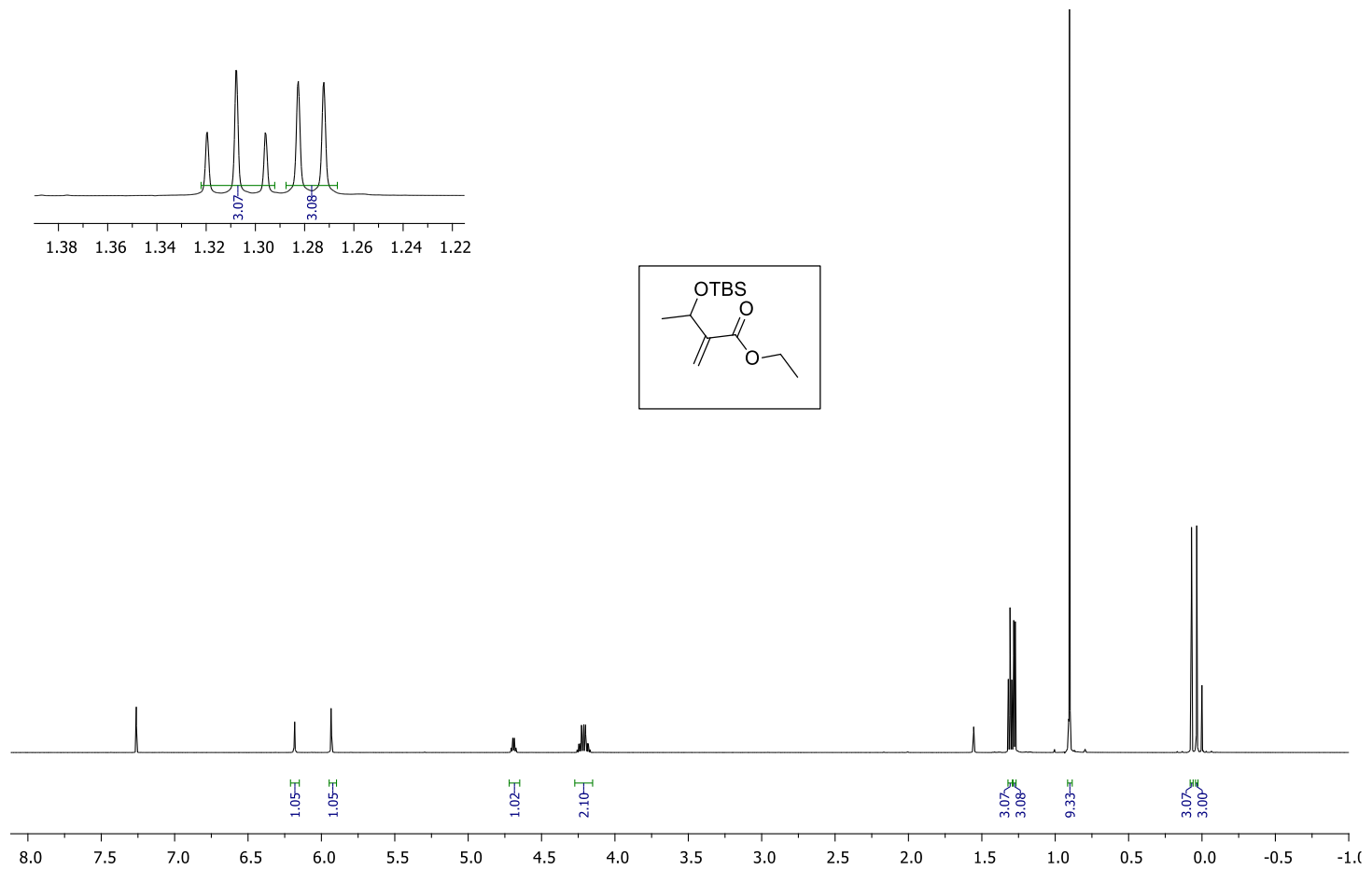
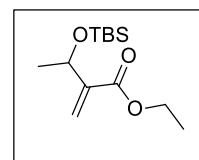
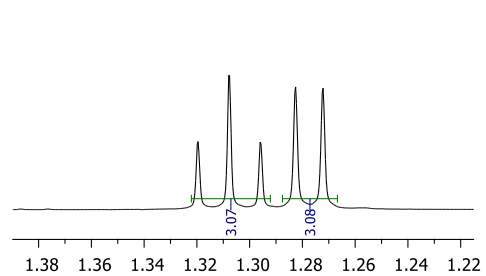
RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃)-16



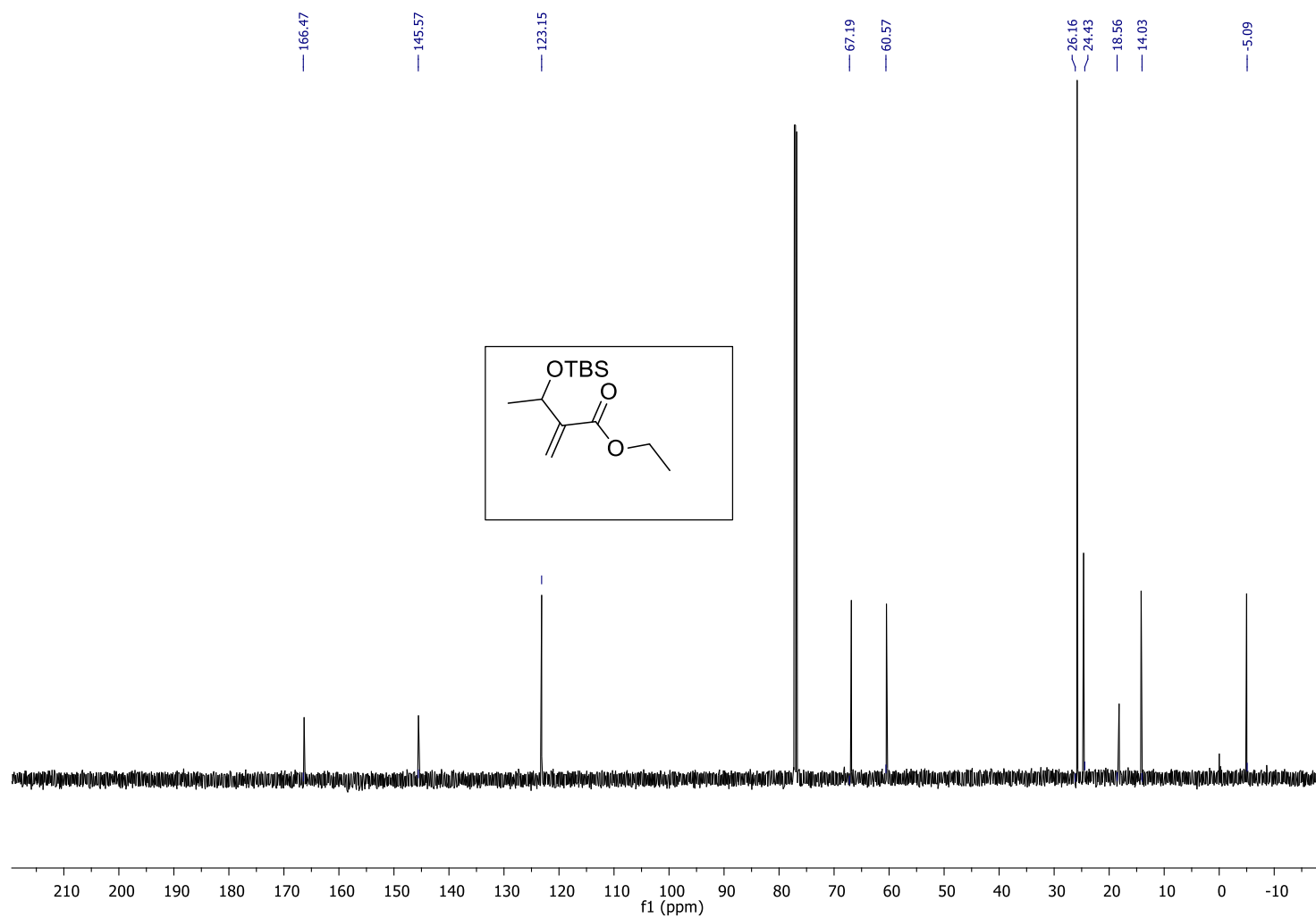
IR (ATR)-16



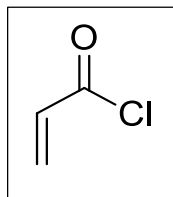
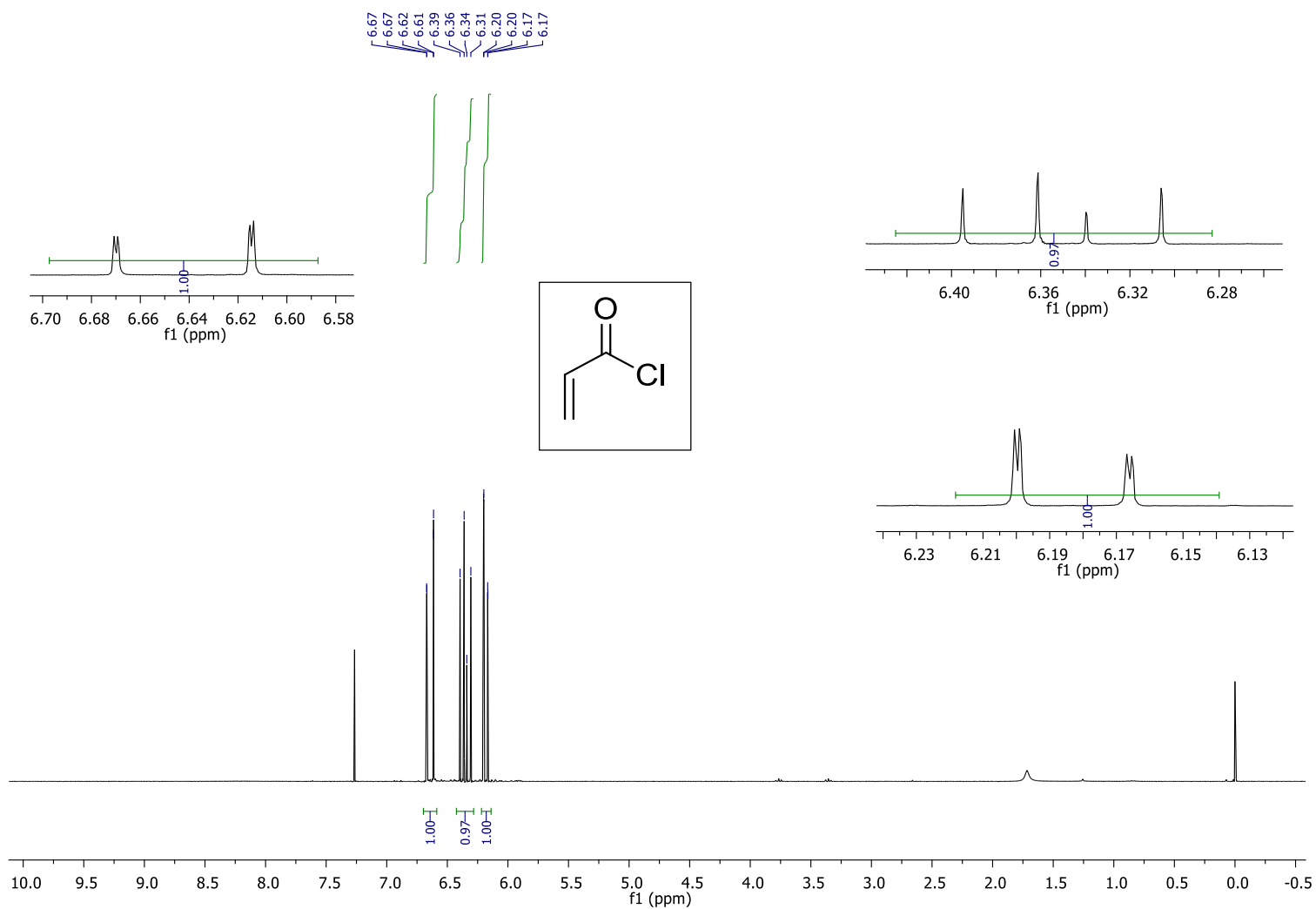
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)- 32



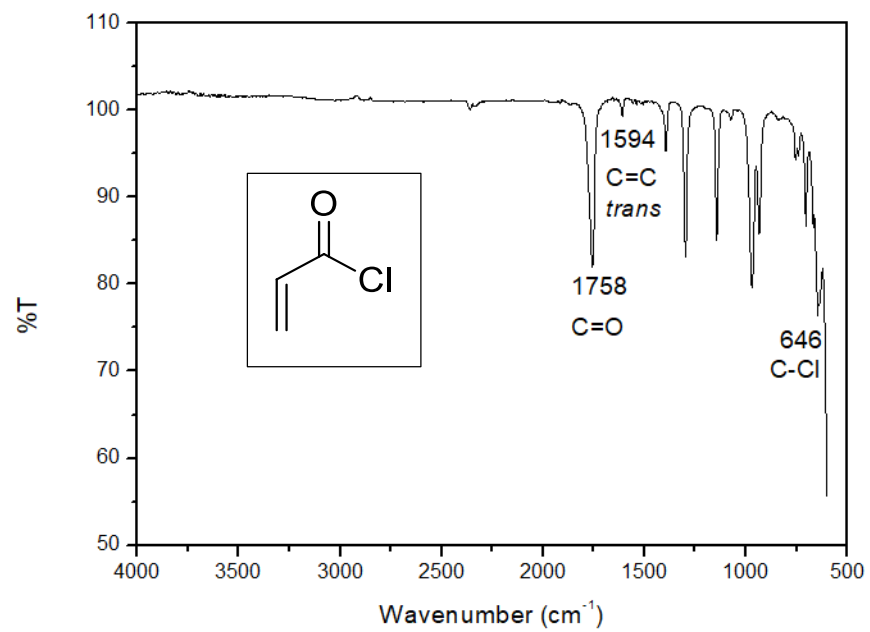
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃)- etil 3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2-metilenobutanoato



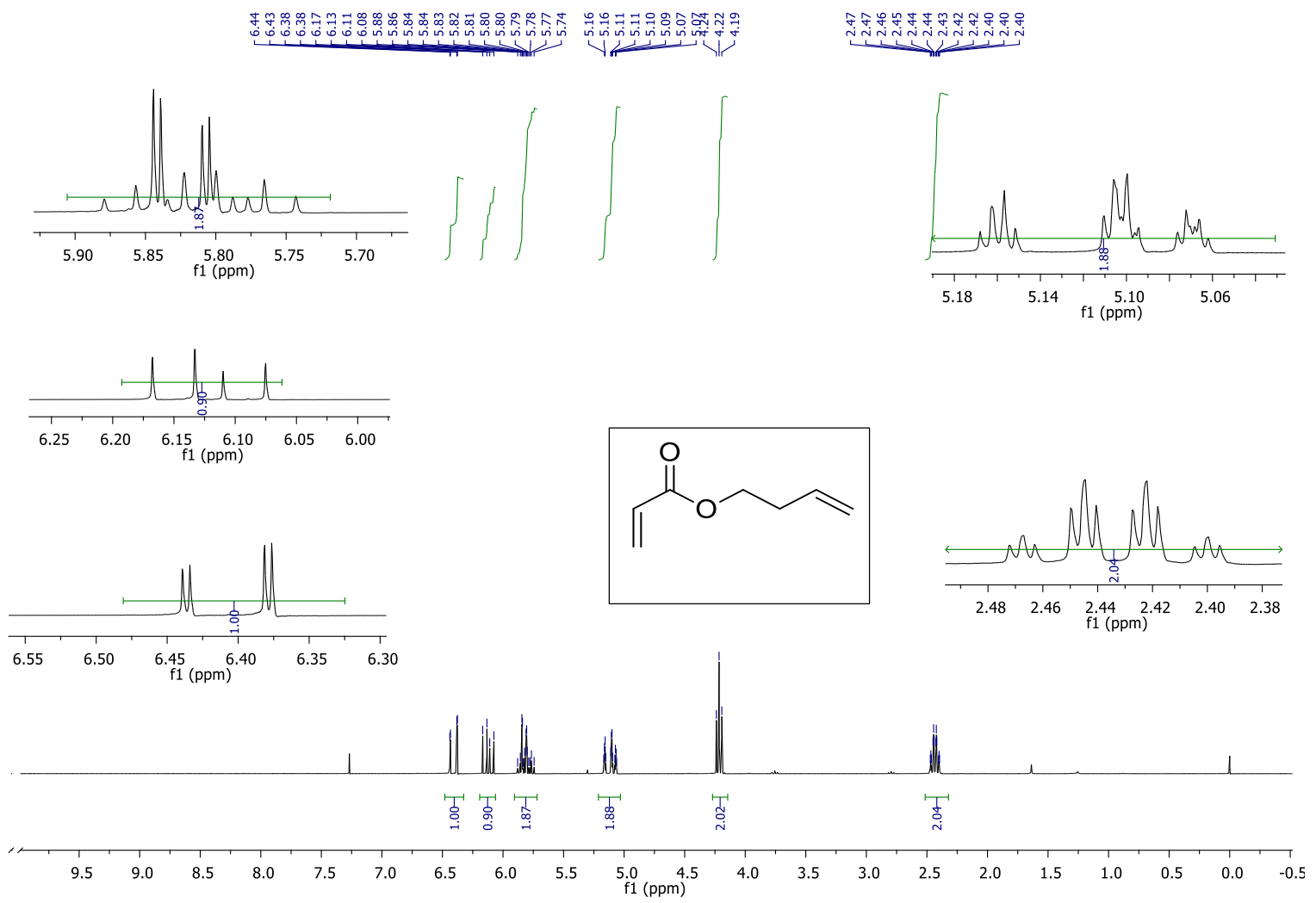
RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3)- etil 3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2-metilenobutanoato



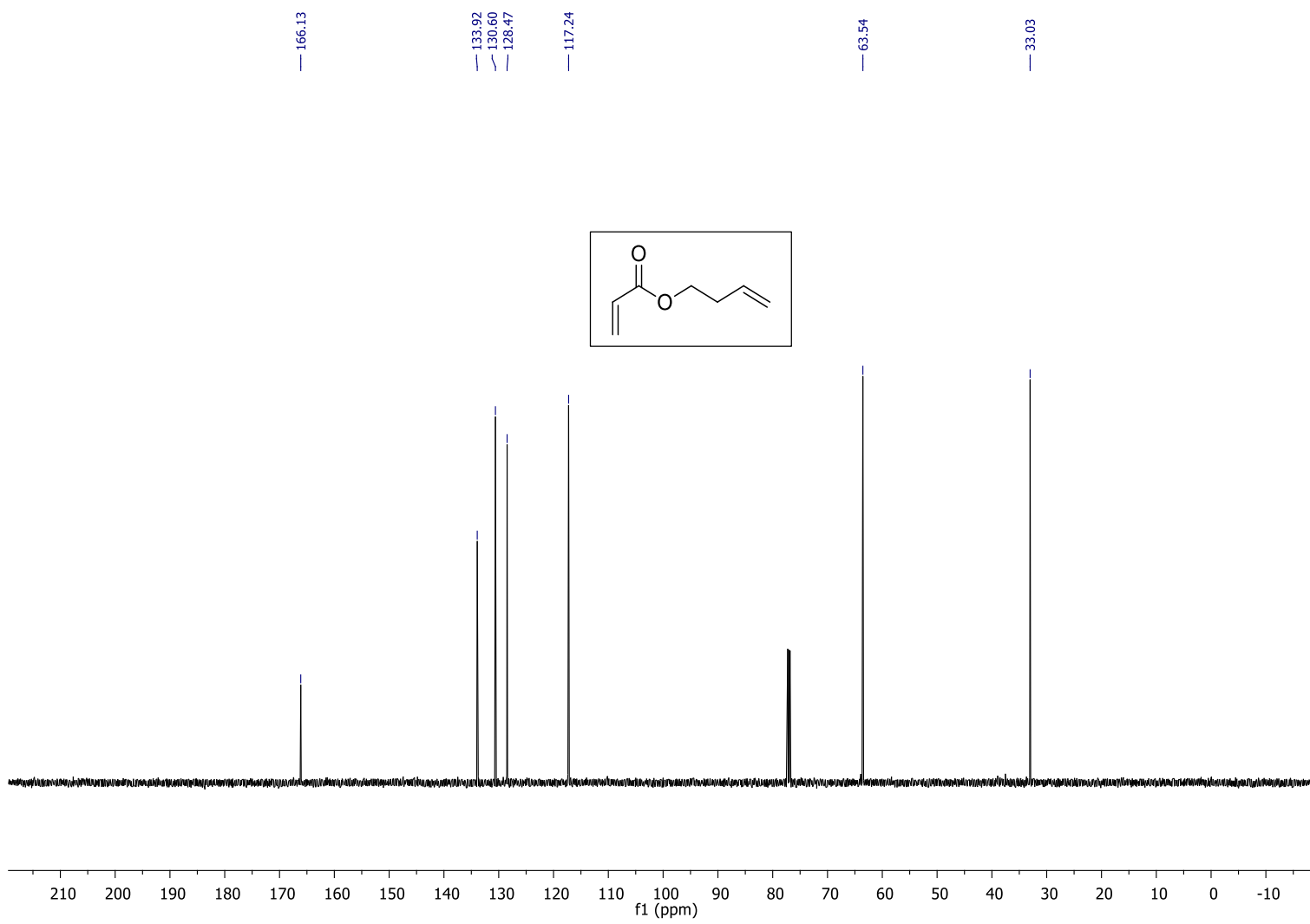
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)- cloreto de acrilóila



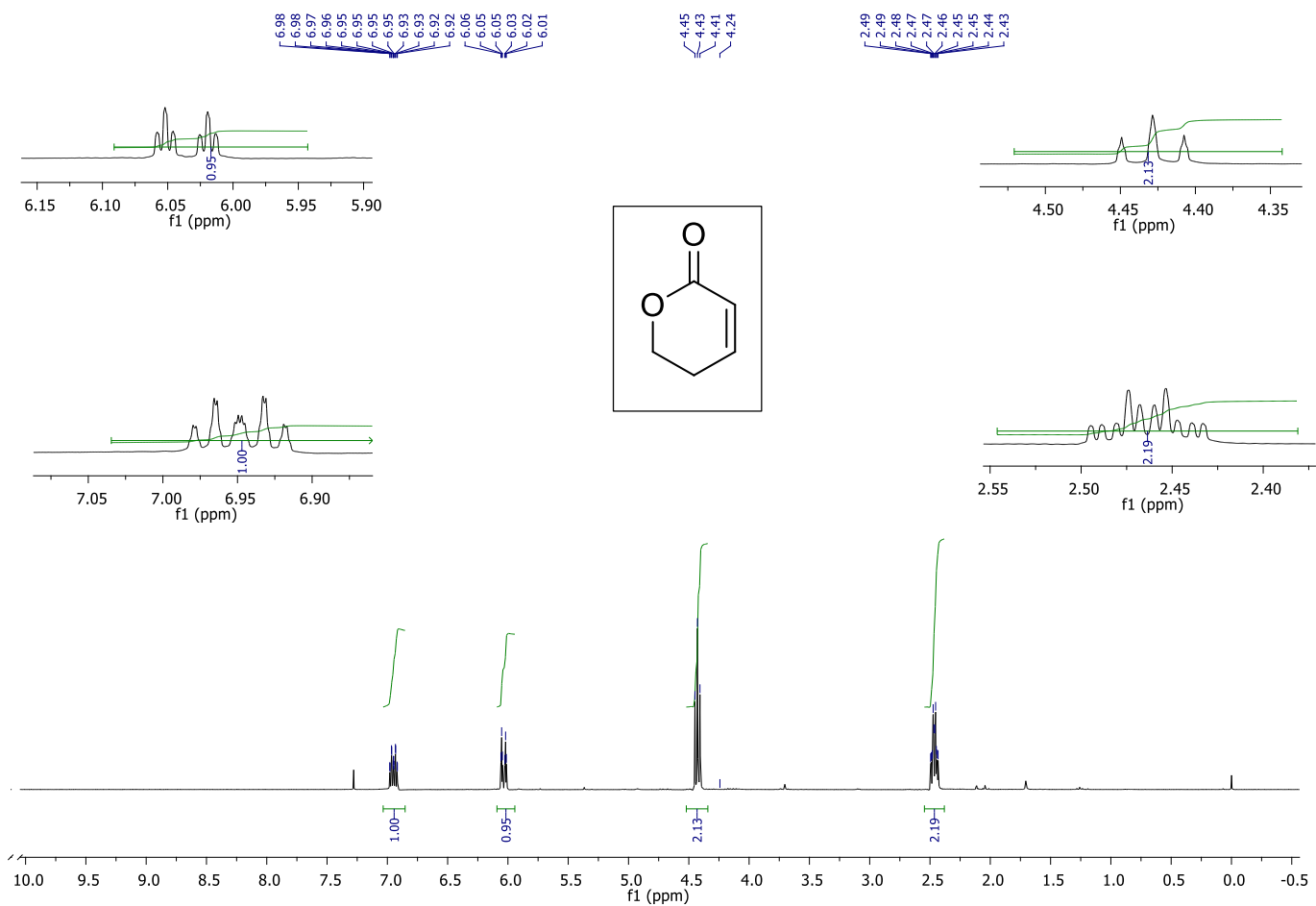
IR (ATR)- Cloreto de acrilóila



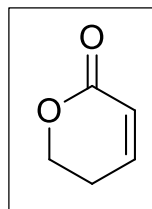
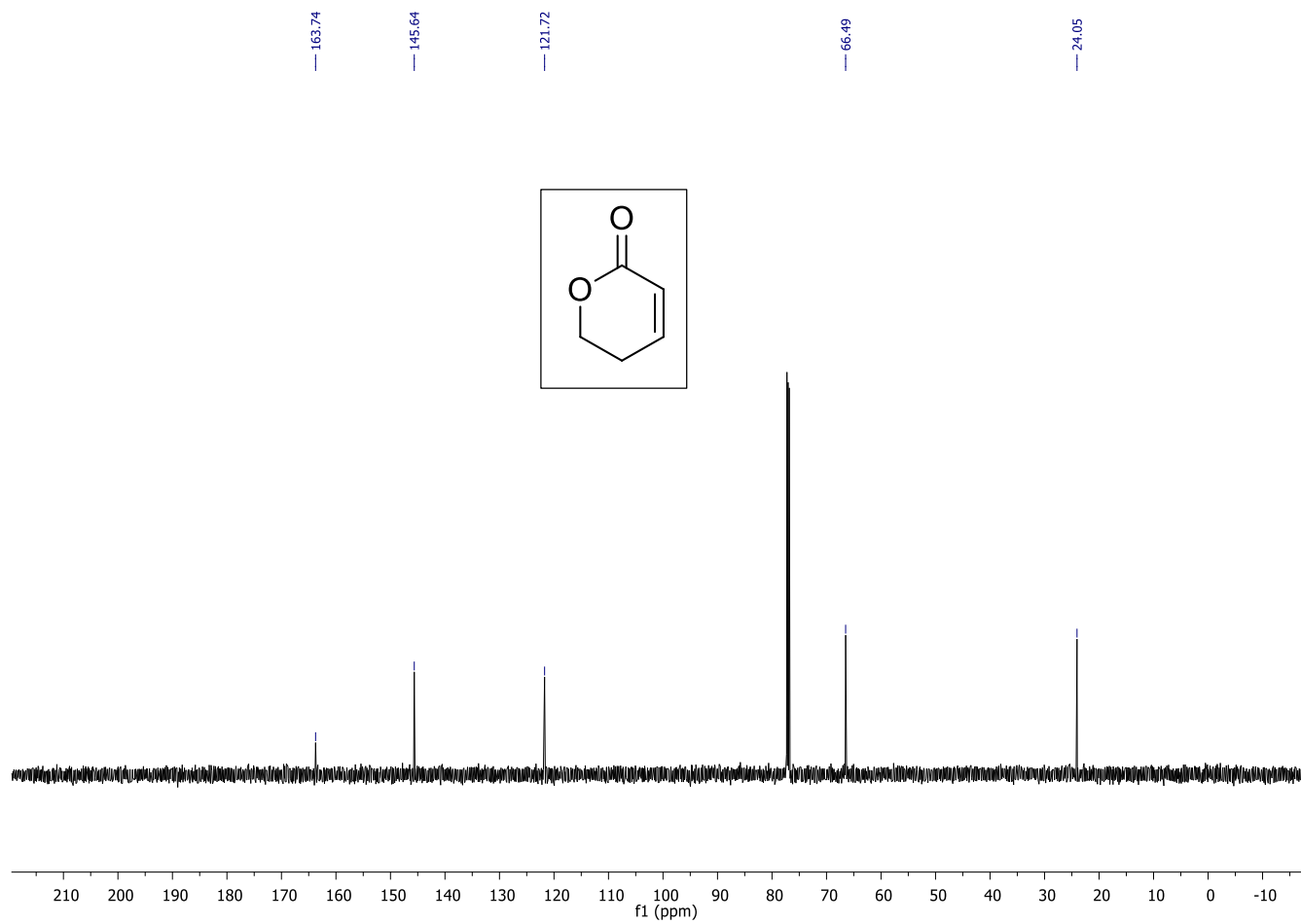
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)-34



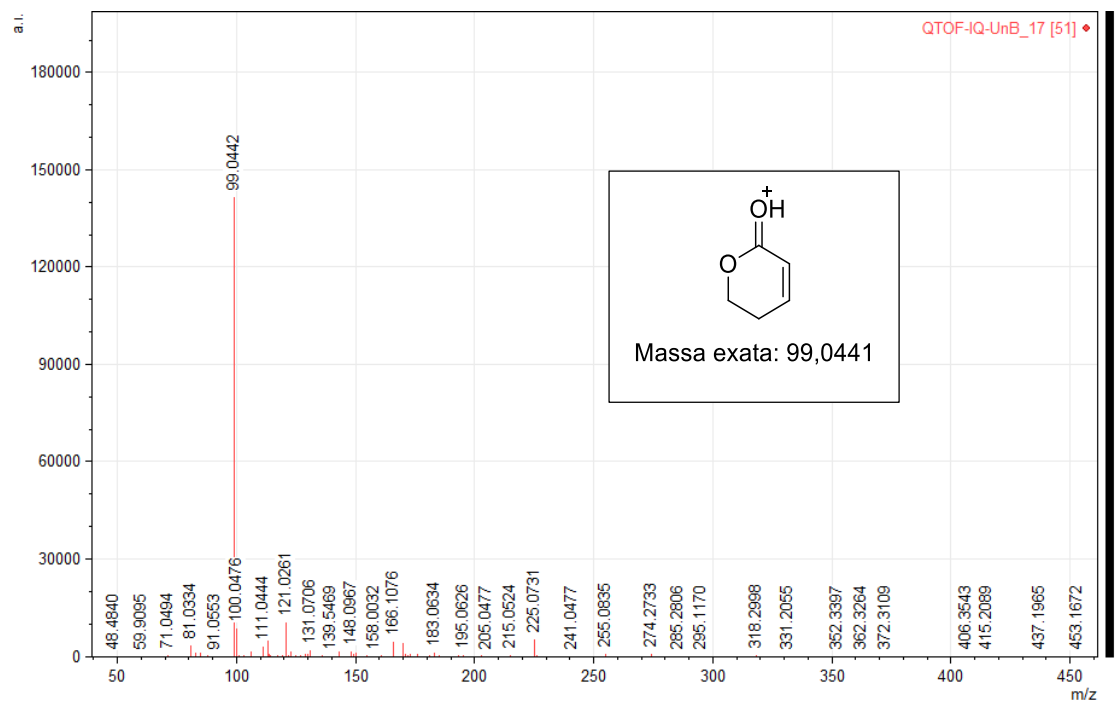
RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3)-34



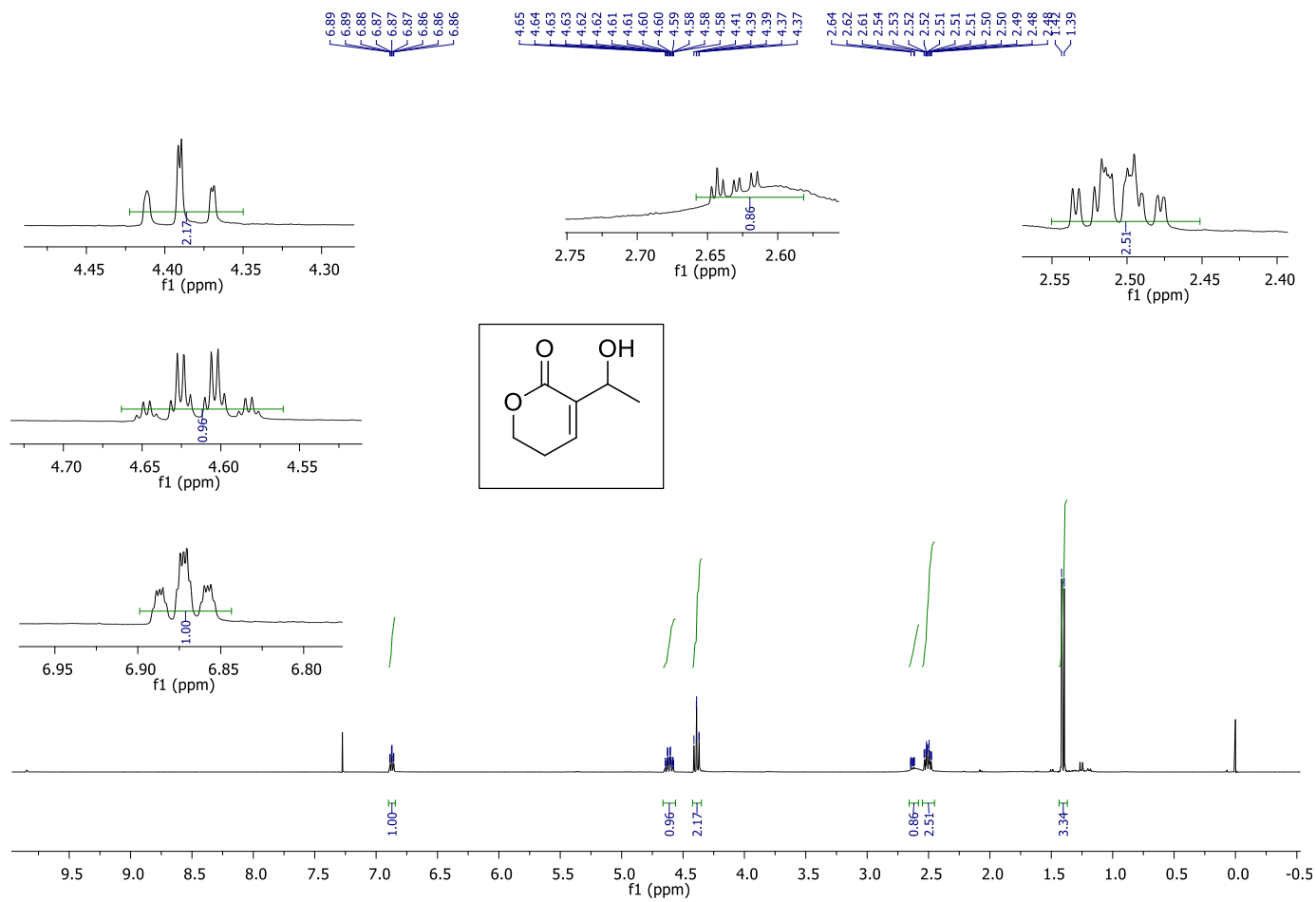
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)-35



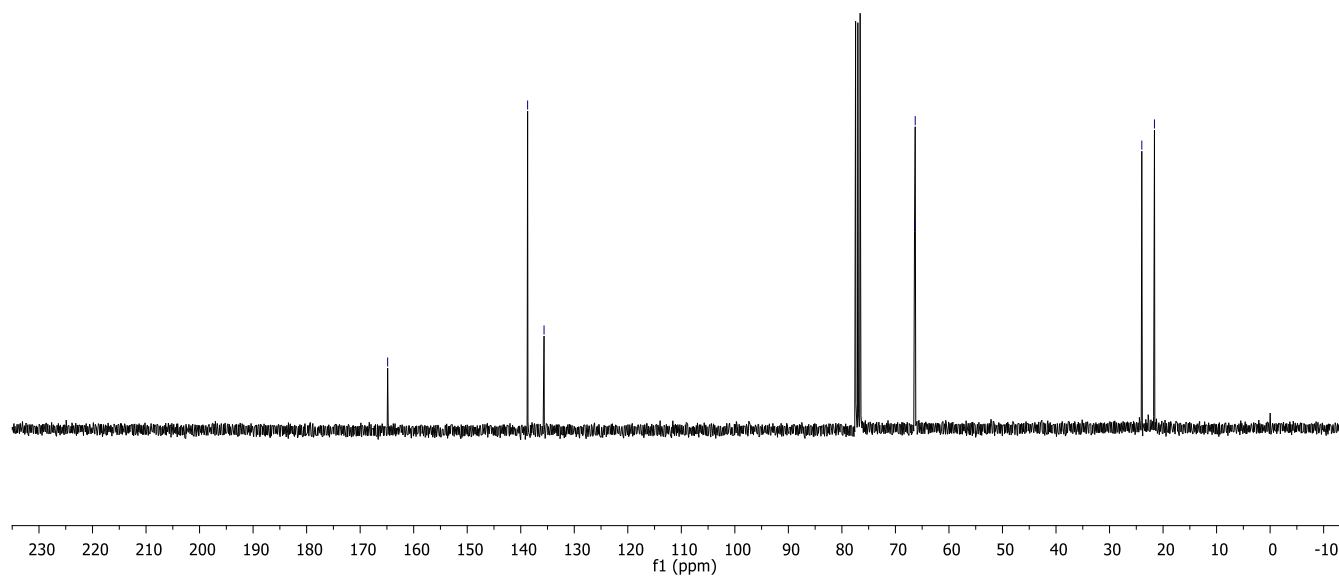
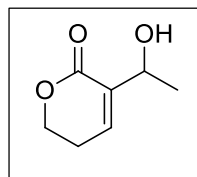
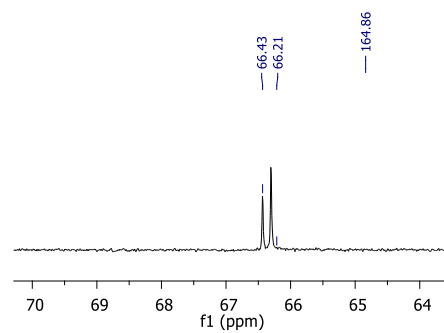
RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3)-35



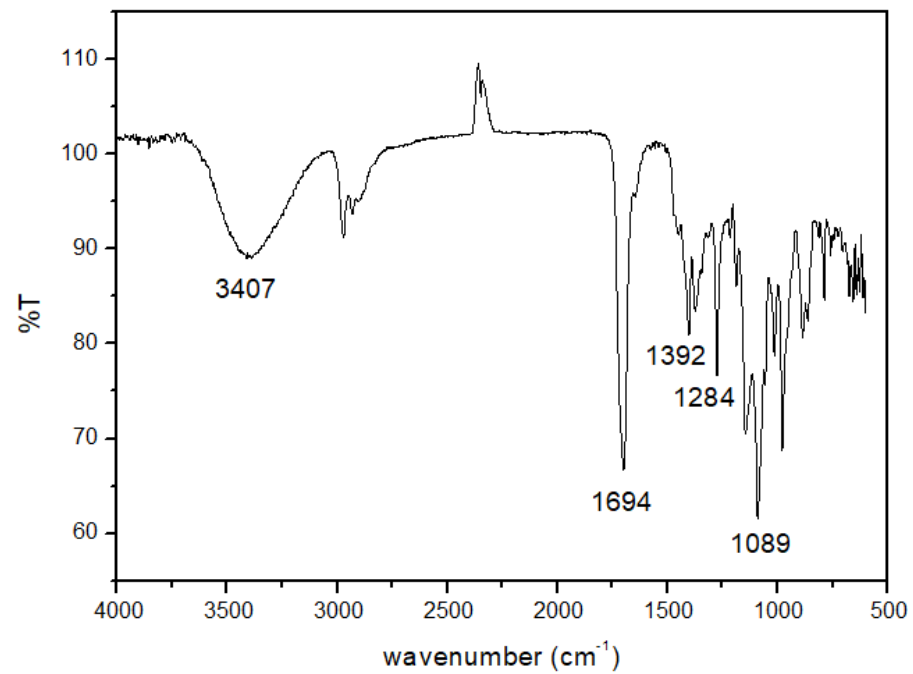
EMAR- 35



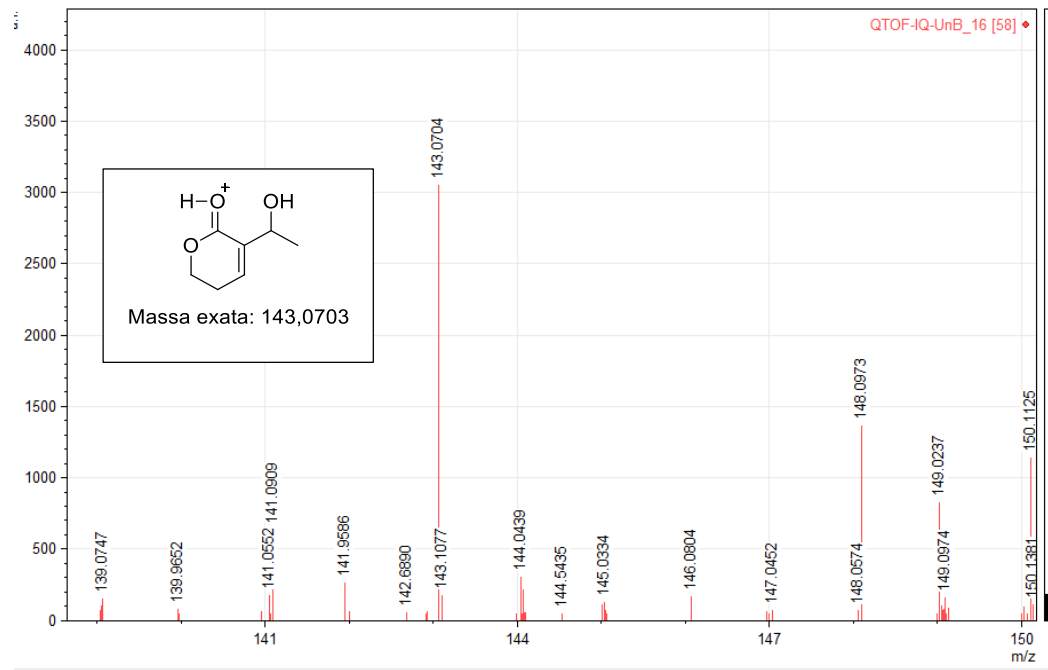
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)-37



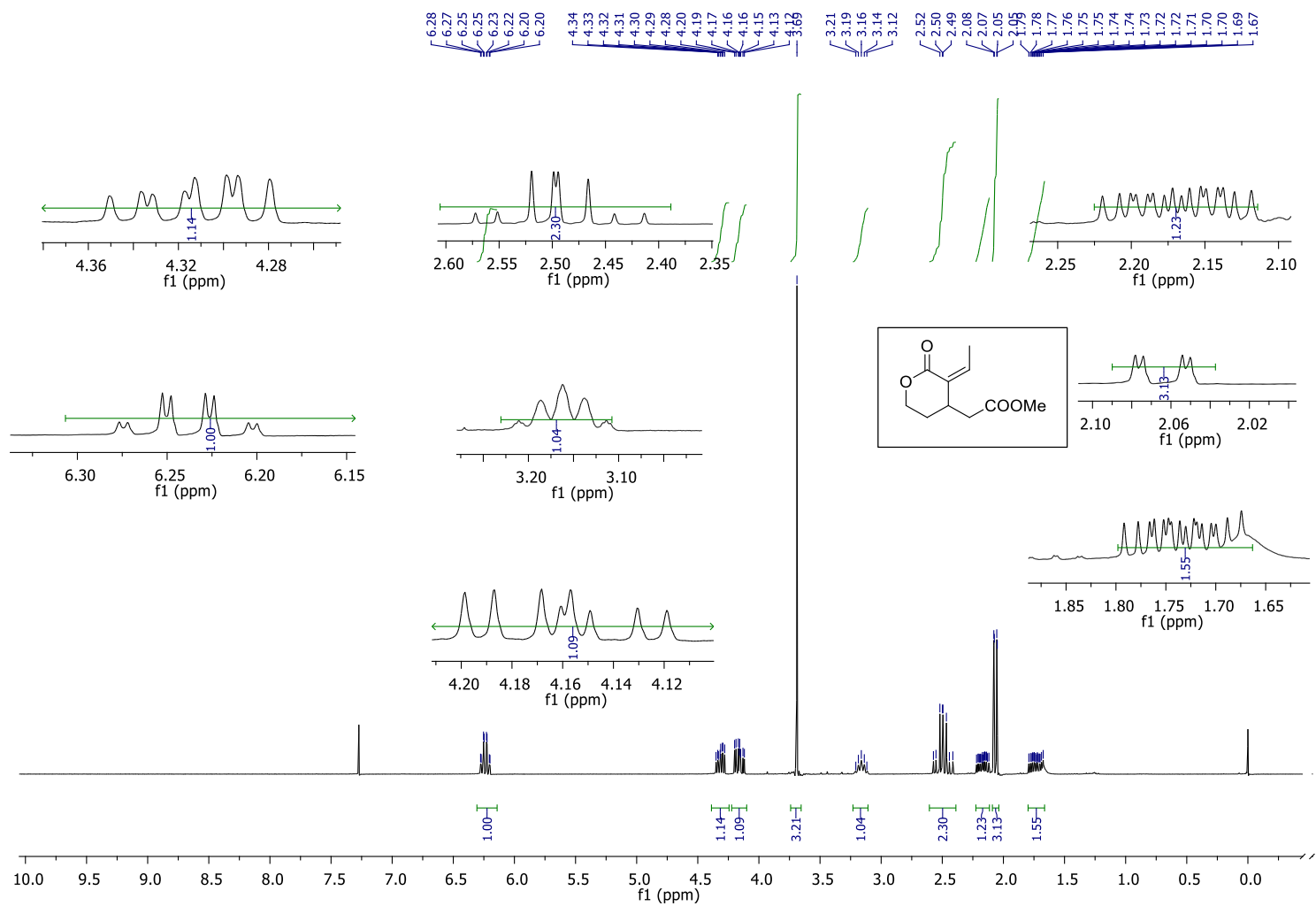
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)-37



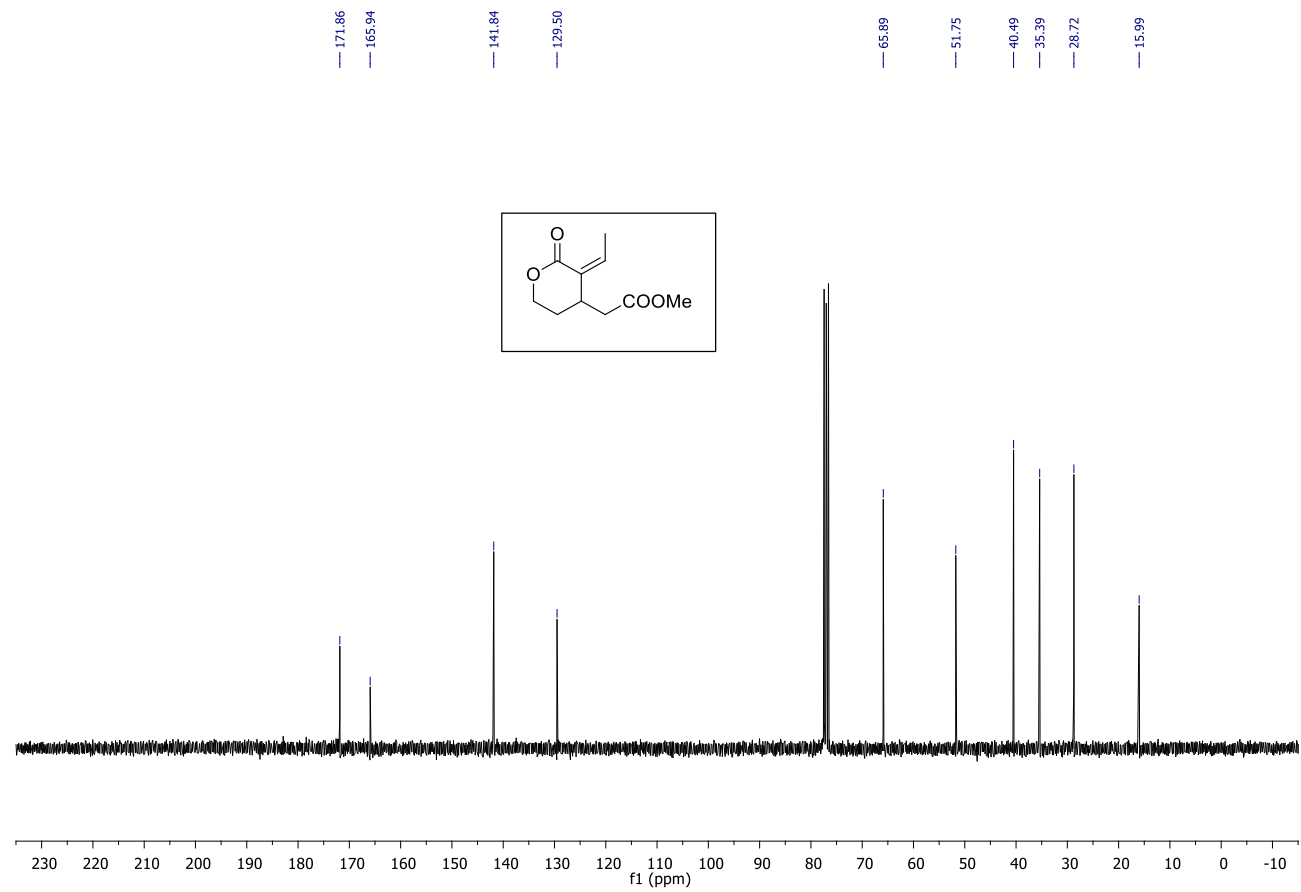
IR (ATR)- 37



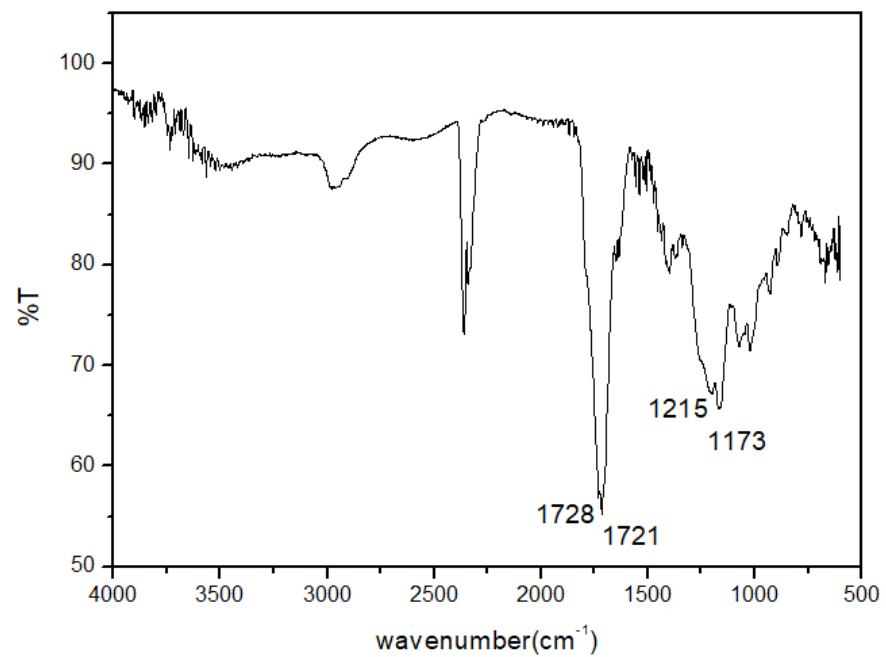
EMAR- 37



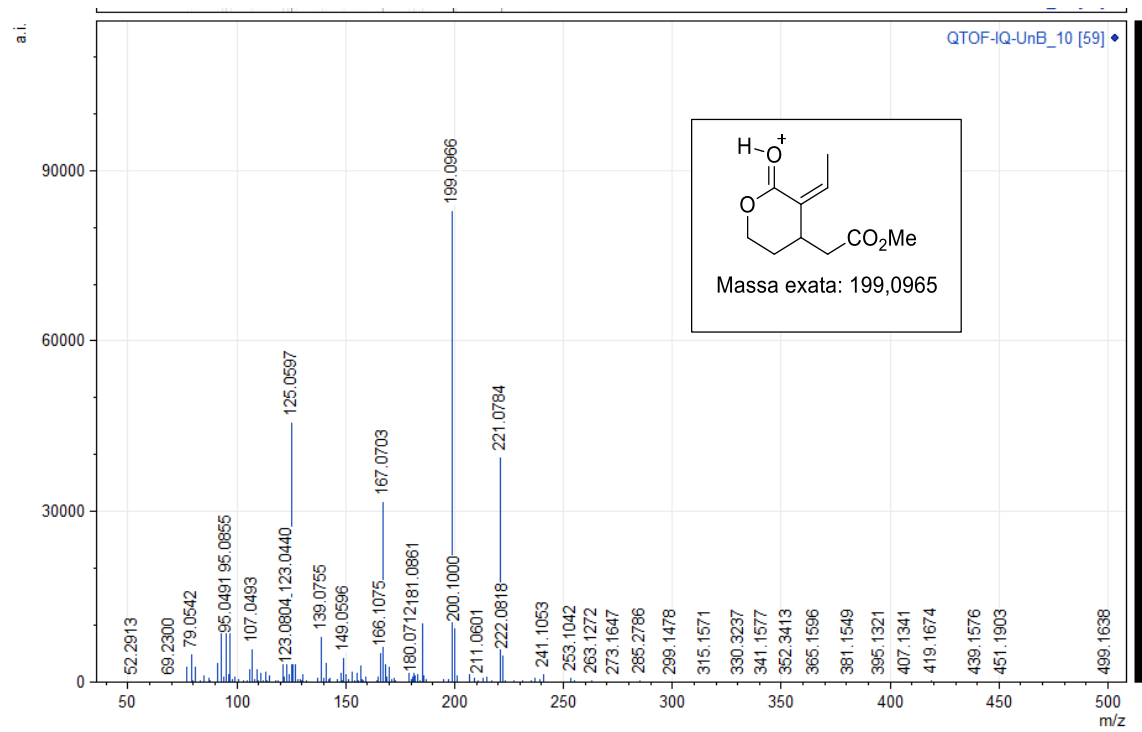
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – (Z)-38



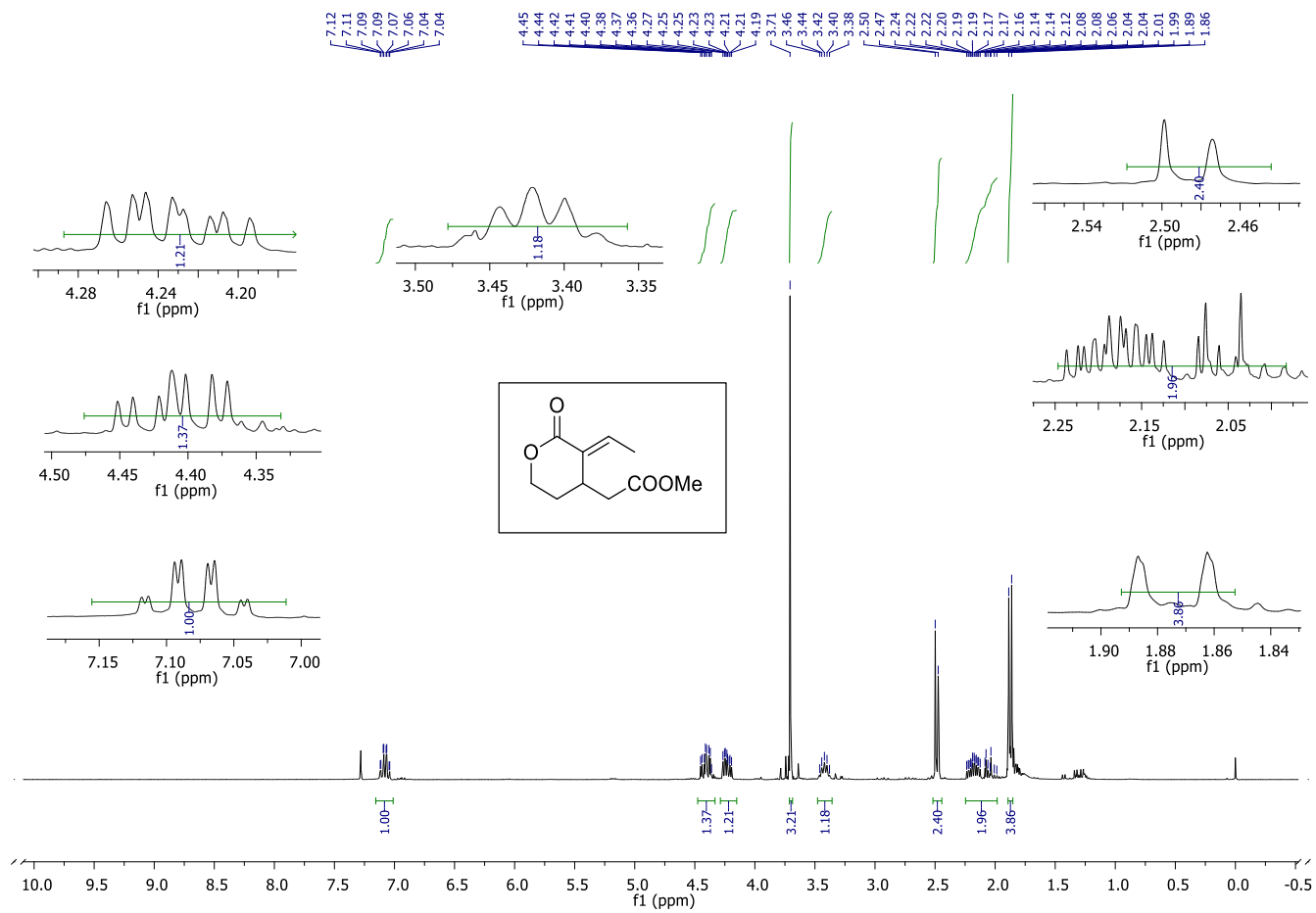
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)- (Z)-38



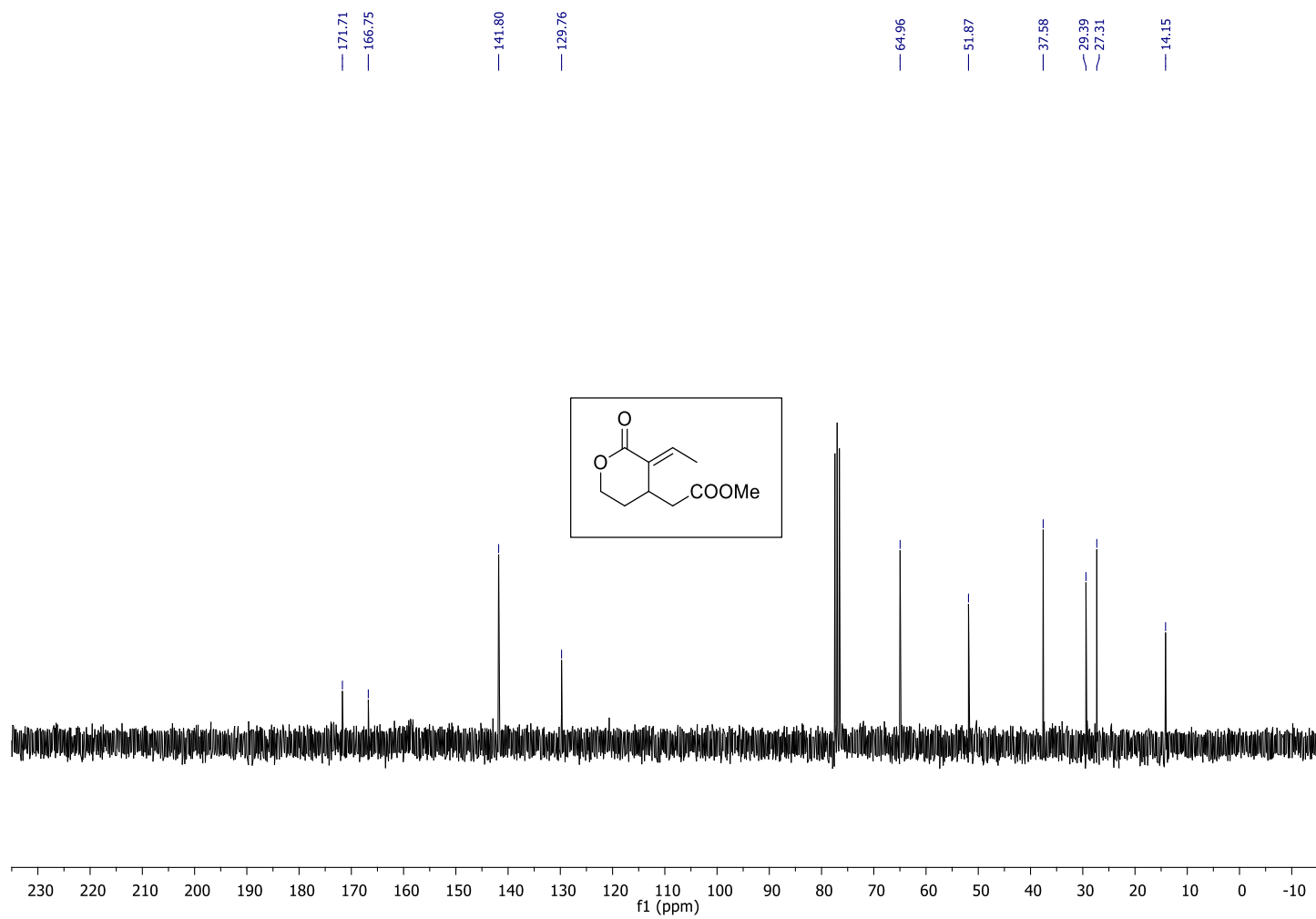
IR (ATR)-Z-38



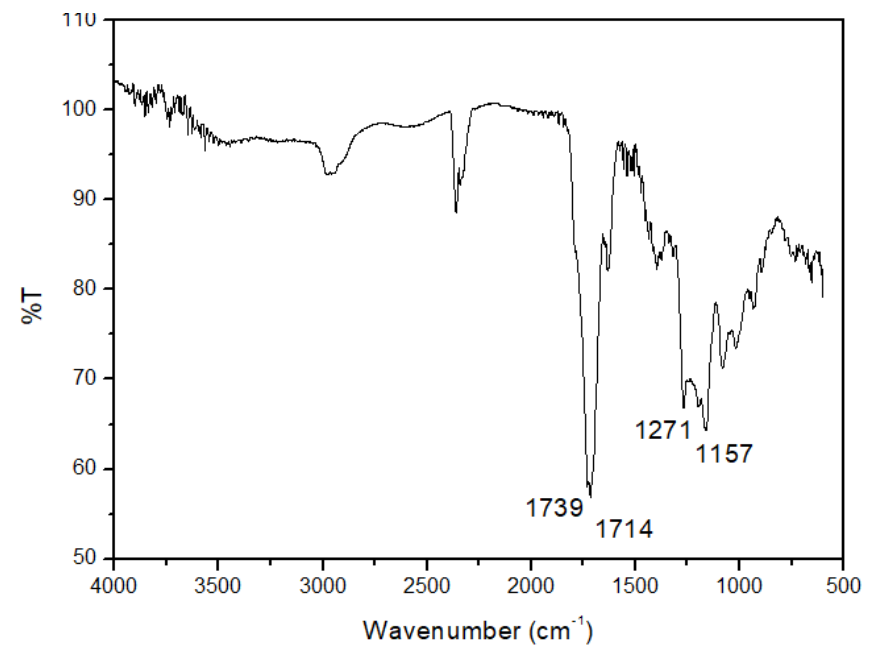
EMAR - (Z)-38



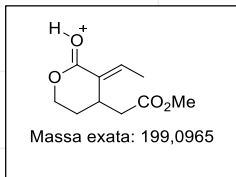
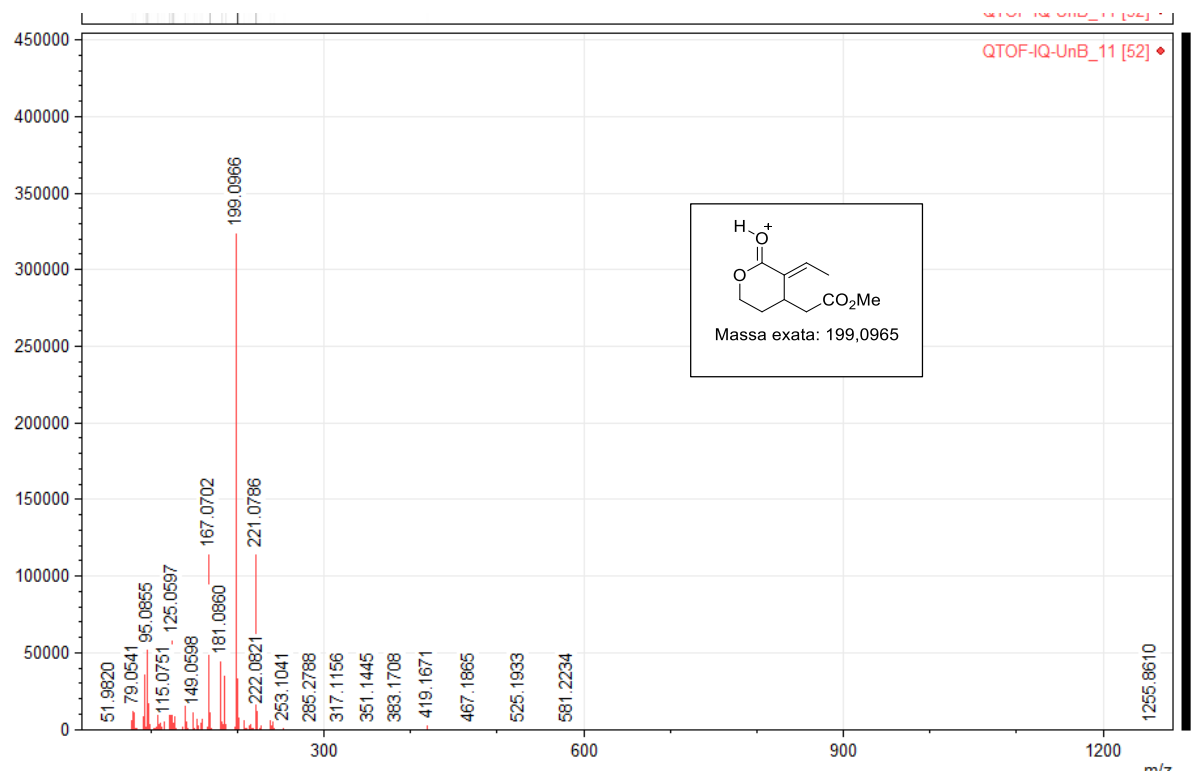
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)- (E)- 38



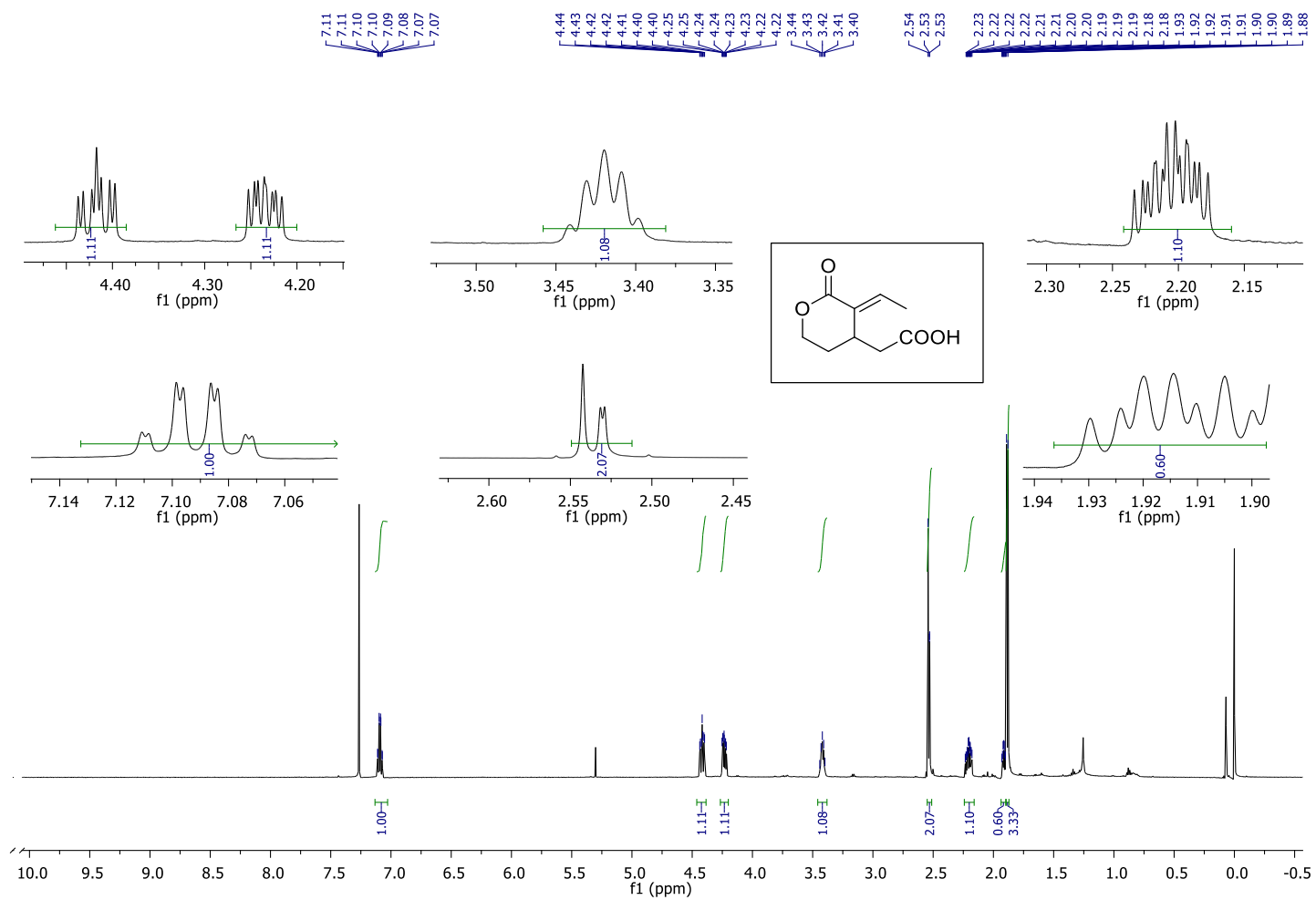
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)- (E)- 38



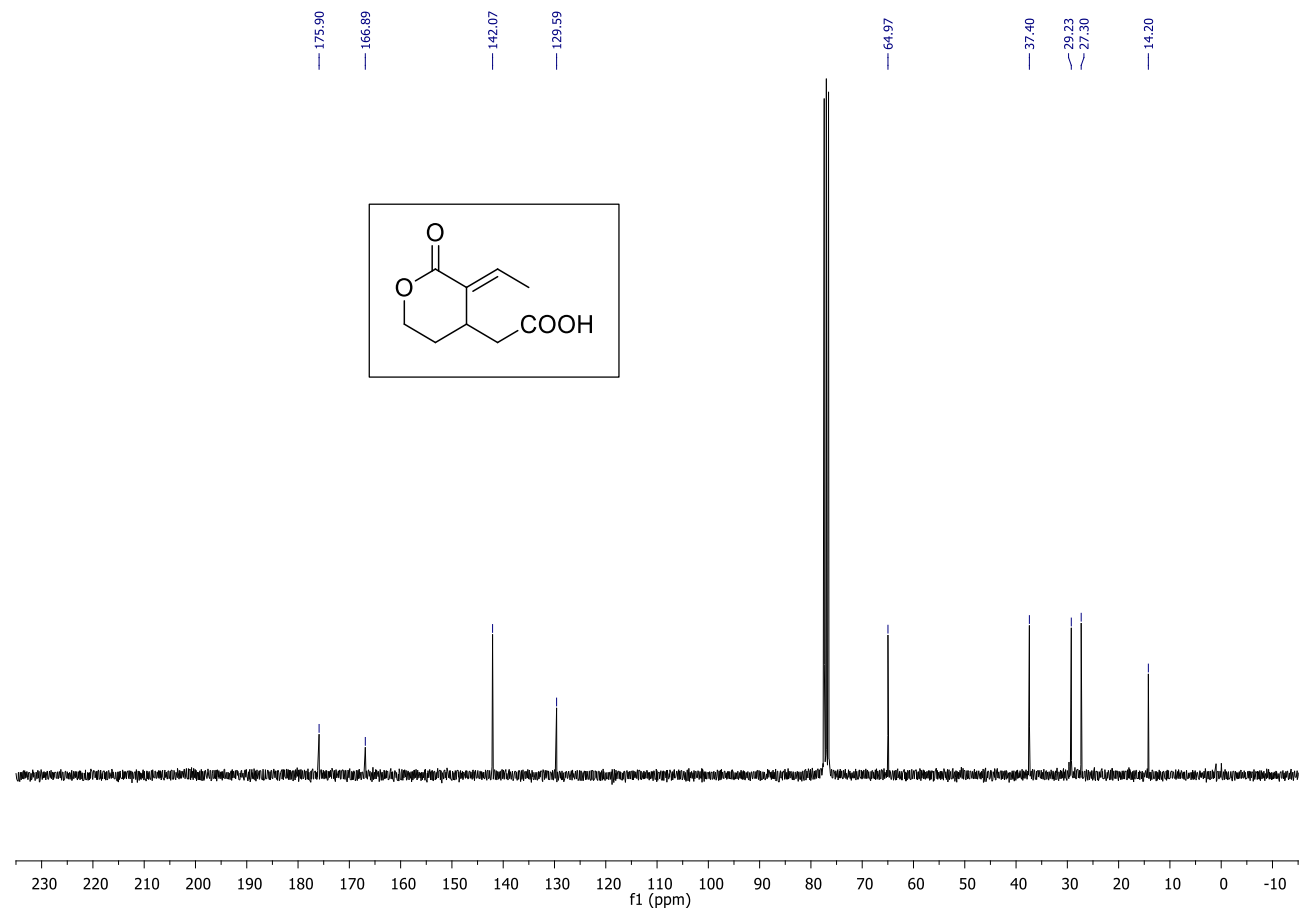
IR (ATR)- (E)- 38



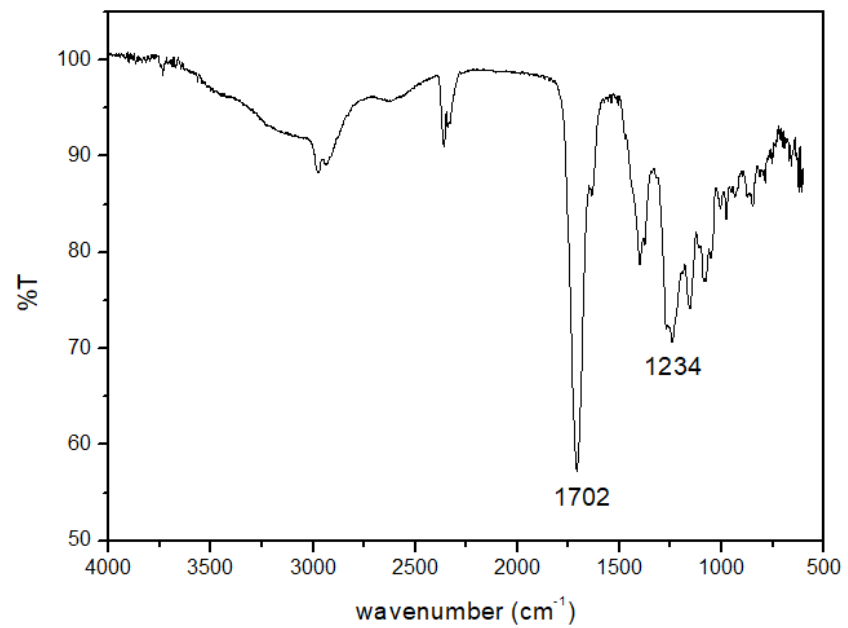
EMAR (E)- 38



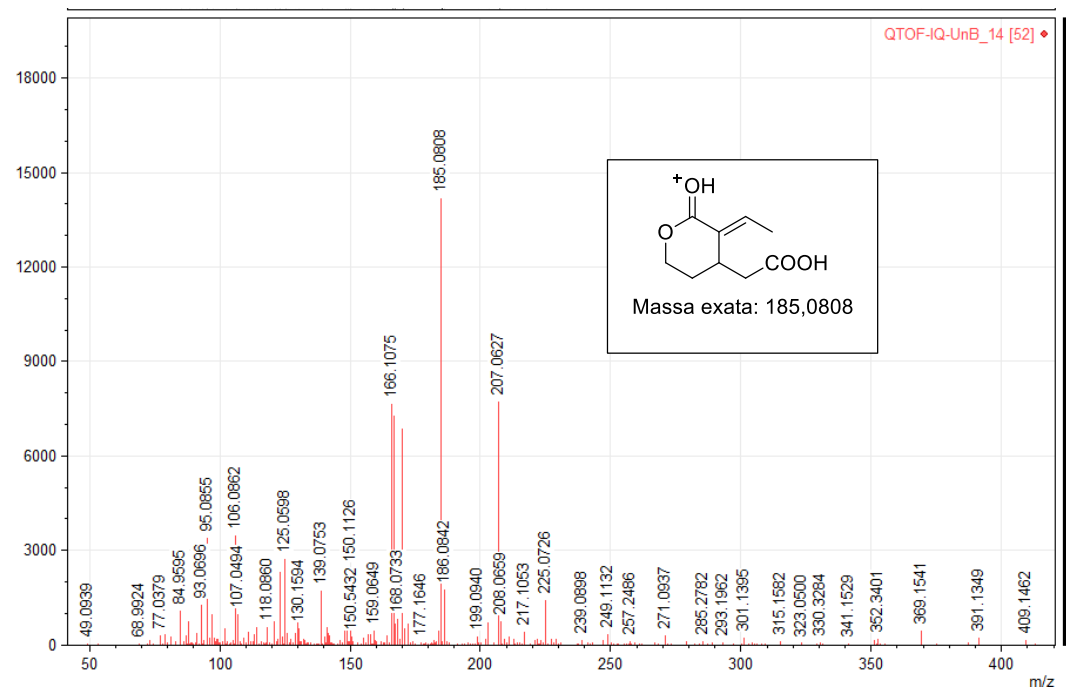
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃)- (E)-42



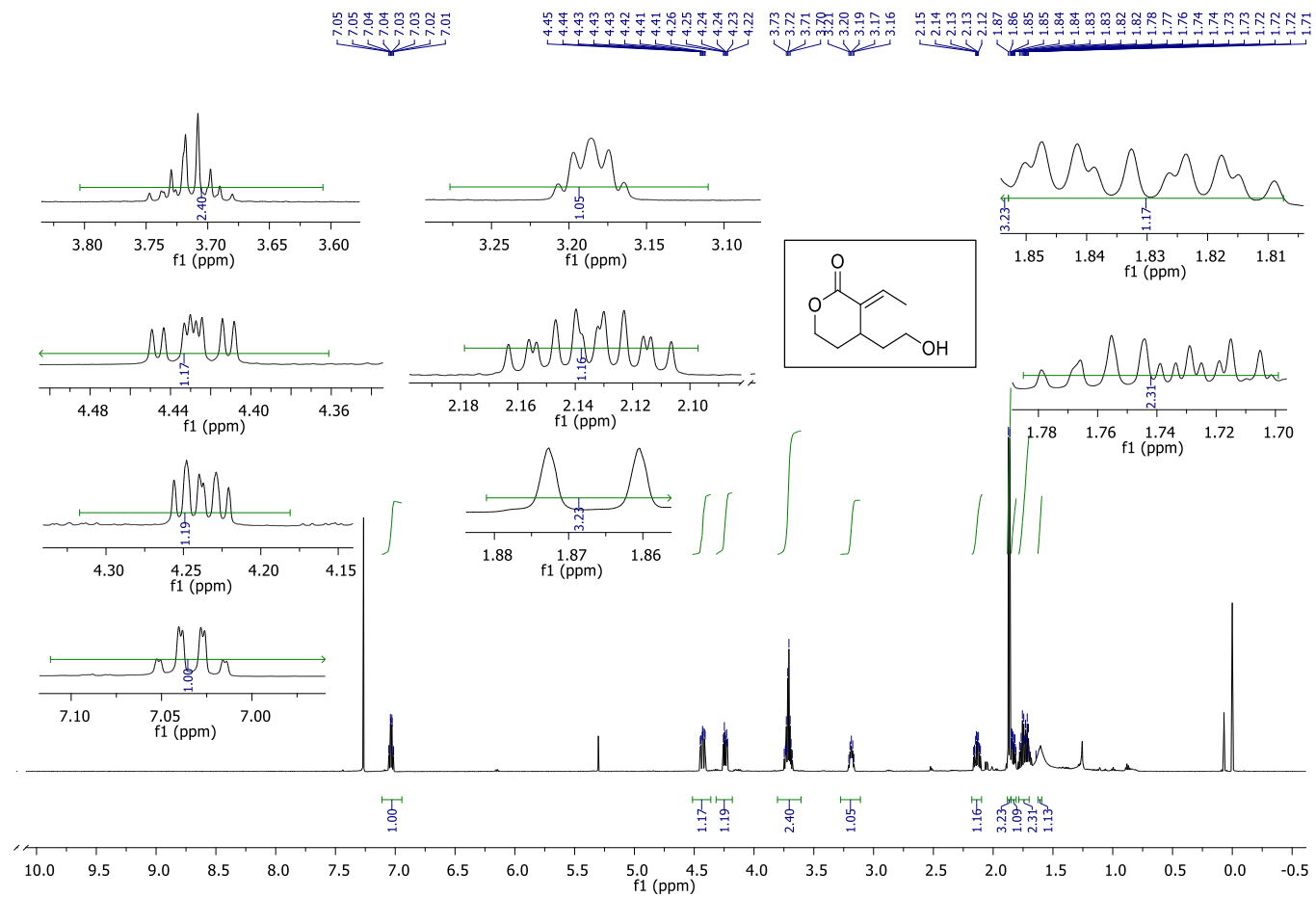
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)- (E)-42



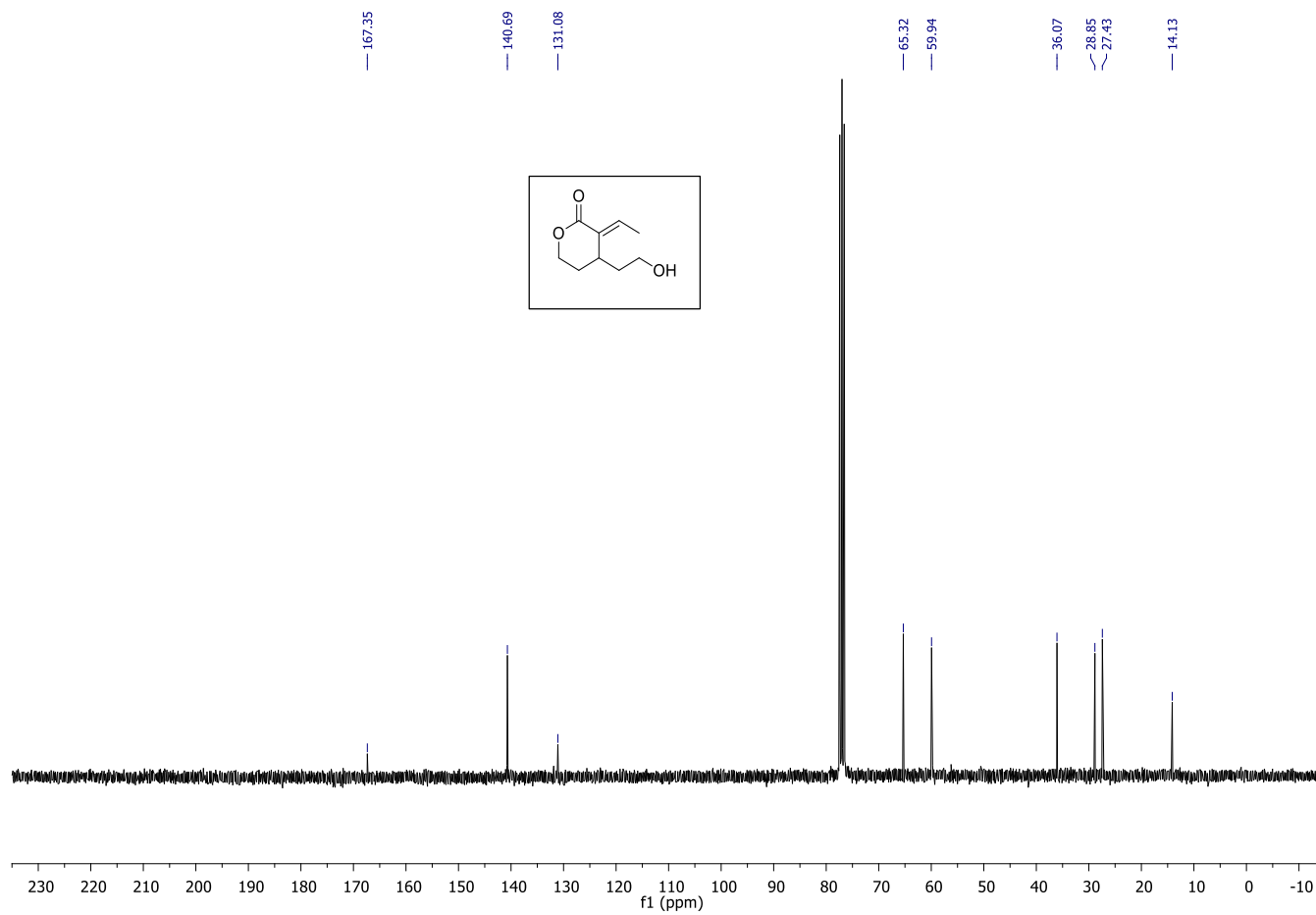
IR (ATR)- (*E*)-42



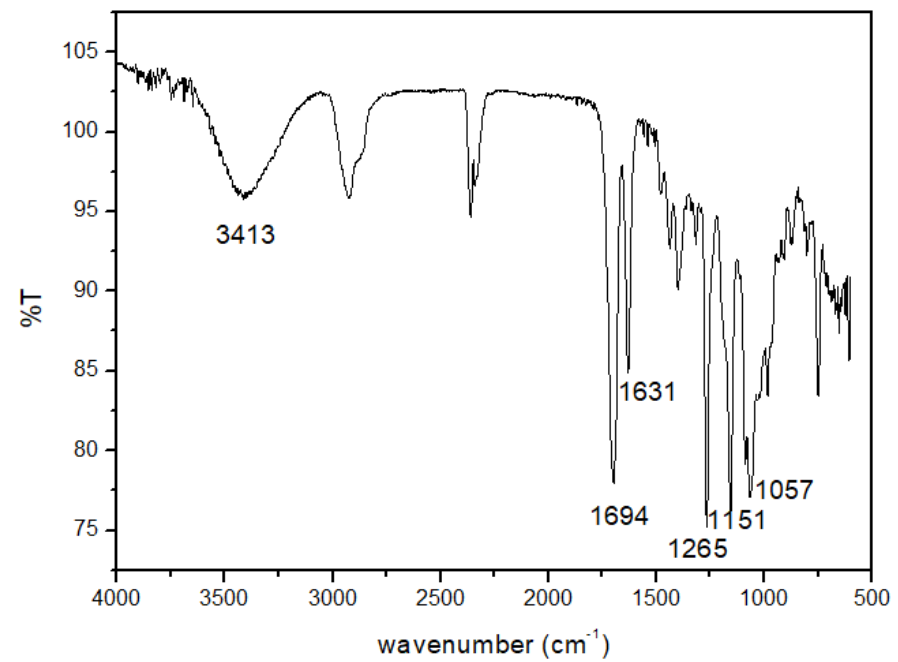
EMAR- (E)-42



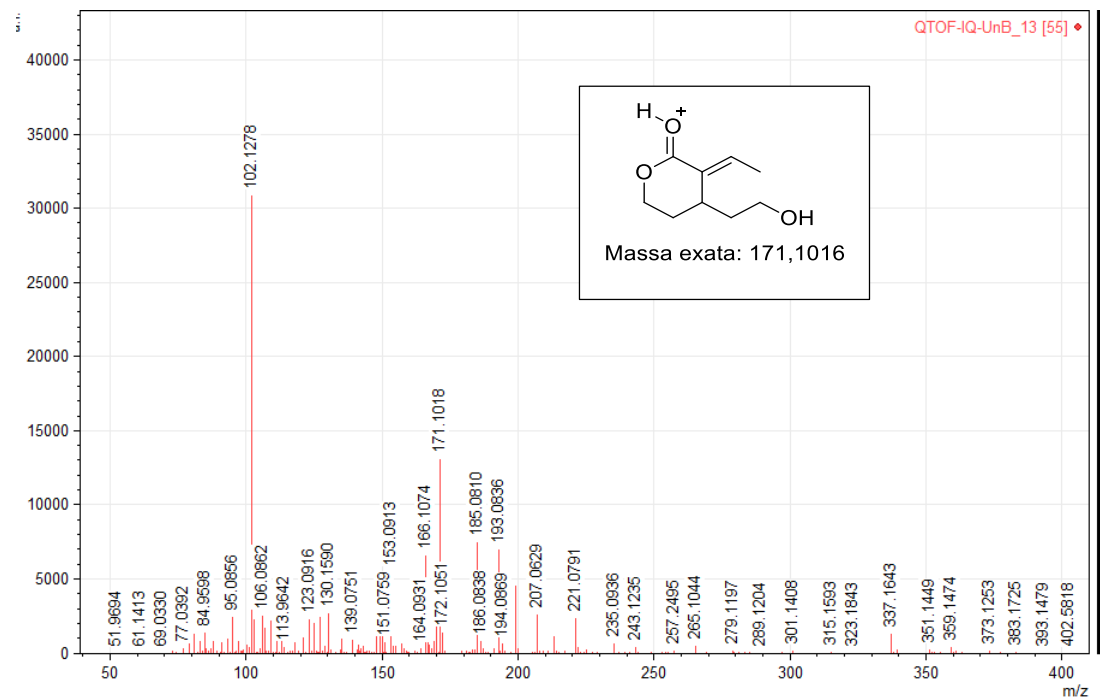
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3)- floribundano B



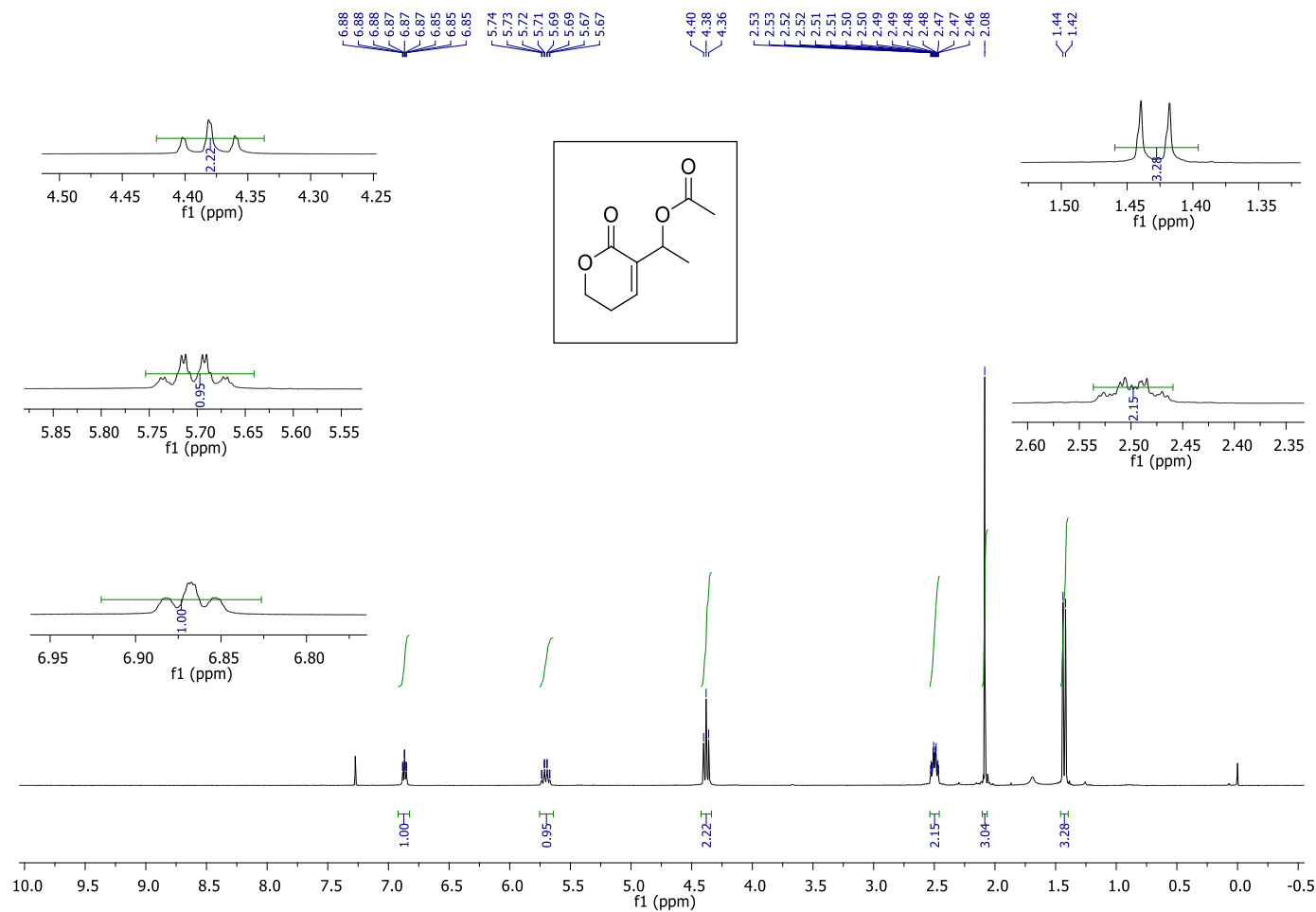
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)- floribundano B



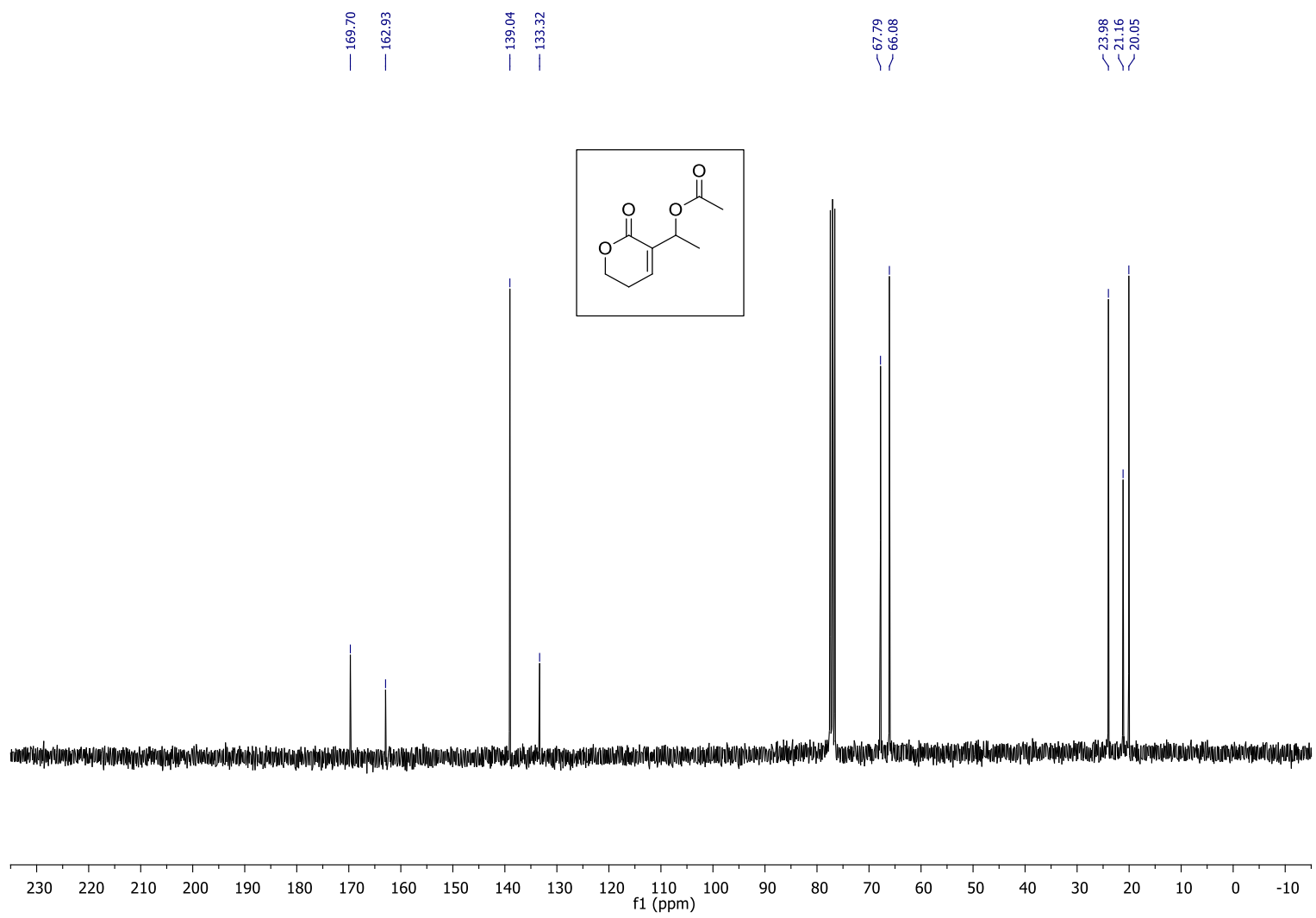
IR (ATR) – floribundano B



EMAR – floribundano B



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHZ)-43



RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz)-43

Moléculas	Método CG-DIC (coluna CP-Chirasil DEX CB (30 m x 0.25 mm ID x df = 0.25 µm). Temperatura do Injetor: 200 °C, modo Split (30:1), com injeção manual, volume de 1 µl. Gás de corrida: He com fluxo constante de 0,69 mL/min. Temperatura do detector: 250 °C. Fluxos dos gases: H ₂ = 40,0 mL/min; Ar sintético = 400,0 mL/min e N ₂ = 30,0 mL/min).	Tempo de retenção aduto (min)	Tempo de retenção aduto acetilado (min)
1a e 1b	Ti: 60 °C, 5 °C/ min- 98 °C; 1 °C/min- 100 °C (15 min)	26,0-26,5/ 26,5-27,0	24,7-24,1/ 24,1- 24,5
2a e 2b	Ti: 60 °C, 0,5 °C/ min- 105 °C	86,1-86,5/ 86,5-87,0	74,5-75,0/75,0-75,5
3a e 3b	Ti: 60 °C, 2 °C/ min- 100 °C (10 min); 0,5 °C/min- 105 °C (10 min); 0,1 °C/ min- 107 °C	60,3-60,7/61,0-61,5	44,3-44,7/ 44,7-45,0
4a e 4b	Ti: 60 °C, 2 °C/ min- 100 °C (10 min); 0,5 °C/min- 105 °C (10 min); 0,1 °C/ min- 107 °C	62,7-63,5/63,5-64,0	60,1-60,5
5a e 5b	Ti: 60 °C, 2 °C/ min- 100 °C (10 min); 0,5 °C/min- 105 °C (10 min); 0,1 °C/ min- 107 °C; 5 °C/min-210 °C	88,0-88,2/88,25-88,45	87,9-88,1
6a e 6b	Ti: 60 °C, 3 °C/ min- 150 °C; 2 °C/min- 220 °C (10 min)	45,0-45,3/45,7-46,0	43,1-43,4
7a e 7b	Ti: 60 °C, 3 °C/ min- 150 °C; 2 °C/min- 200 °C (5 min)	54,4-54,6/ 54,5- 54,9	51,8- 52,1

8a e 8b	Ti: 80 °C, 2 °C/ min- 140 °C (10 min); 0,2 °C/min- 150 °C (10 min); 10 °C/ min- 200 °C	50,2-50,4/ 50,5-50,7	47,4-47,7
9a e 9b	Ti: 60 °C, 3 °C/ min- 150 °C; 2 °C/min- 200 °C (15 min)	67,9-68,3/68,4-68,9	60,5-60,9
10a e 10b	Ti: 80 °C, 3 °C/ min- 150 °C (10 min); 2 °C/min- 180 °C (10 min); 1 °C/ min- 185 °C (5 min); 0,5 °C/min- 187 °C	64,2-64,6/64,6-65,1	60,8-61,2
15 e 15a	Ti: 60 °C, 3 °C/ min- 150 °C; 2 °C/min- 225 °C (15 min)	49,3-49,6/49,9-50,2	48,0-48,4
17 e 17a	Ti: 60 °C, 3 °C/ min- 150 °C; 2 °C/min- 225 °C (15 min)	58,1-58,5/58,6-59,0	51,4-51,8
18 e 18a	Ti: 60 °C, 3 °C/ min- 150 °C; 2 °C/min- 225 °C (15 min)	75,7-76,2/76,7-77,2	70,6-70,9
19 e 19a	Ti: 60 °C, 3 °C/ min- 150 °C; 2 °C/min- 225 °C (15 min)	78,9-79,4/79,8-80,3	74,0-74,6
20 e 20a	Ti: 60 °C, 3 °C/ min- 150 °C; 2 °C/min- 225 °C (15 min)	72,0-72,4/72,6-73,0	66,7-67,0
21 e 21a	Ti: 60 °C, 3 °C/ min- 150 °C; 2 °C/min- 225 °C (15 min)	74,4-74,8/74,9-75,3	69,2-69,7
22 e 22a	Ti: 60 °C, 3 °C/ min- 150 °C; 2 °C/min- 225 °C (15 min)	66,1-66,4/66,5-66,8	65,5-65,9
23 e 23a	Ti: 60 °C, 3 °C/ min- 150 °C; 2 °C/min- 225 °C (15 min)	69,7-70,0/70,0-70,3	68,7-69,1
24 e 24a	Ti: 60 °C, 3 °C/ min- 150 °C; 2 °C/min- 225 °C (15 min)	67,2-67,5/67,7-68,0	66,8-67,1
25 e 25a	Ti: 60 °C, 3 °C/ min- 150 °C; 2 °C/min- 225 °C (15 min)	70,0-70,3/70,4-70,6	69,0-69,3
26 e 26a	Ti: 60 °C, 3 °C/ min- 150 °C; 2 °C/min- 225 °C (15 min)	59,4-59,7/60,2-60,5	63,5-63,9
27 e 27a	Ti: 60 °C, 3 °C/ min- 150 °C; 2 °C/min- 225 °C (15 min)	61,8-62,1/62,4-62,7	67,1-67,4
28 e 28a	Ti: 60 °C, 3 °C/ min- 150 °C; 2 °C/min- 225 °C (15 min)	63,8-64,1/64,6-64,8	62,0- 62,4
29 e 29a	Ti: 60 °C, 3 °C/ min- 150 °C; 2 °C/min- 225 °C (15 min)	66,3-66,5/66,8-67,0	65,1-65,5

