



## Síntese Orientada à Diversidade na Preparação de Intermediários Empregando Fontes Renováveis

Lucas P. Fernandes, Henrique M. Marçon, Manoel V. F. Barrionuevo, Miguel A. S. M. Barrera, Julio C. Pastre

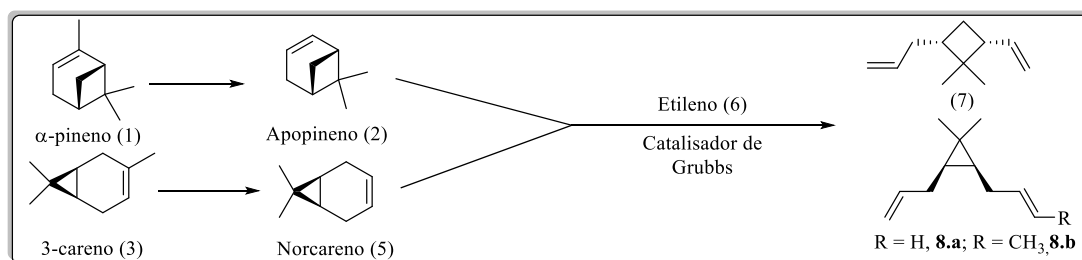
Palavras-Chave: Síntese Orgânica, Química Computacional, Química verde.

- **Motivação e objetivos**

O trabalho teve como motivação explorar a reatividade de compostos de origem renovável, como terpenos e seus derivados, gerando uma vasta biblioteca de compostos, aplicando a metodologia de síntese orientada à diversidade (do inglês, diversity oriented synthesis - DOS). Ao invés de seguir para a síntese direta de uma classe de moléculas com estrutura bem conhecida, a DOS parte de um esqueleto molecular padrão escolhido e permite a experimentação de vasto número de modificações de tal forma a se obter uma ampla gama de possibilidades dentro do campo de topologia, estrutura e variabilidade de grupos funcionais.<sup>1</sup> Isso amplia as fronteiras da química, pois possibilita a obtenção de uma vasta diversidade estrutural e que podem apresentar propriedades até então desconhecidas, sejam em termos de atividades biológicas ou como precursores sintéticos e intermediários avançados.

Partindo de metodologias de destilação reativa já conhecidas na literatura para a conversão do  $\alpha$ -pineno em mirtenal, buscou-se expandir a mesma metodologia para o 3-Careno sendo esses dois compostos nossos substratos iniciais. Em seguida, foi avaliada a reatividade desses terpenos e derivados, frente a reação de metátese de abertura de anel gerando esqueletos base para uma série de transformações levando a diversos compostos monocíclicos com funcionalizações distintas.

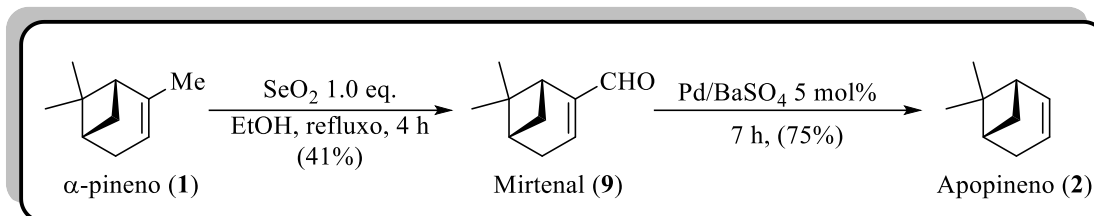
Em paralelo foi realizado o estudo *in silico* para se compreender a viabilidade da realização da reação de metátese com diferentes substratos de origem renovável.



**Esquema 1.** Sistema apresentado no projeto de pesquisa para a produção dos esqueletos de interesse **7** e **8**.

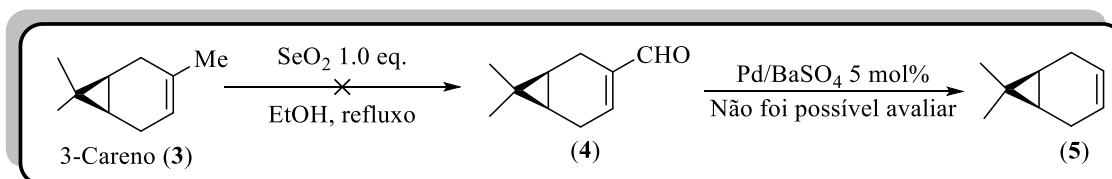
- **Síntese do 3-careno demetilado e do apopineno.**

As condições reacionais e rendimentos de cada uma das reações estão presentes no **esquema 3**. A oxidação do  $\alpha$ -pineno foi realizada com  $\text{SeO}_2$  para formar Mirtenal, o qual foi posteriormente tratado o catalisador de Rosemund para gerar o Apopineno.



**Esquema 3.** Síntese do Mirtenal e do Apopineno desenvolvida por Thomson e colaboradores<sup>2</sup>

Tendo reproduzido os procedimentos reportados na literatura, com bons rendimentos, nossos esforços se direcionaram para o desenvolvimento de um procedimento análogo tendo como substrato o 3-Careno (3) ao invés do  $\alpha$ -pineno.

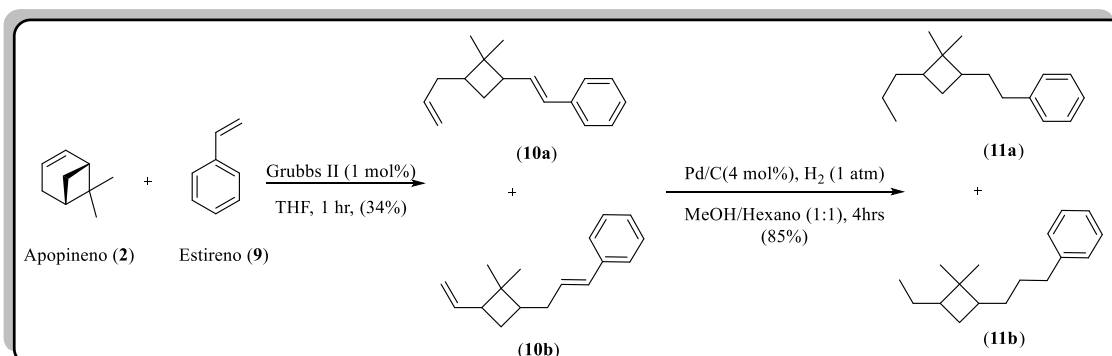


**Esquema 4.** Proposta sintética para a decarbonilação do 3-Careno (3).

Usando o mesmo procedimento oxidativo que se mostrou efetivo para a transformação do  $\alpha$ -pineno, usando o 3-careno, não produziu o produto de interesse, 4. O RMN de  $^1\text{H}$  não apresentou o sinal característico do aldeído 4.

- **Desenvolvimento da reação abertura de anel.**

O trabalho seguiu com a reprodução da metodologia desenvolvida por Thomson e colaboradores, na qual a ROCM (do inglês, *Ring Opening Cross Metathesis*) foi avaliada empregando o estireno (9) como olefina responsável pela abertura do anel do apopineno.<sup>2</sup> As condições reacionais e os rendimentos mássicos obtidos estão descritos no **esquema 5**.

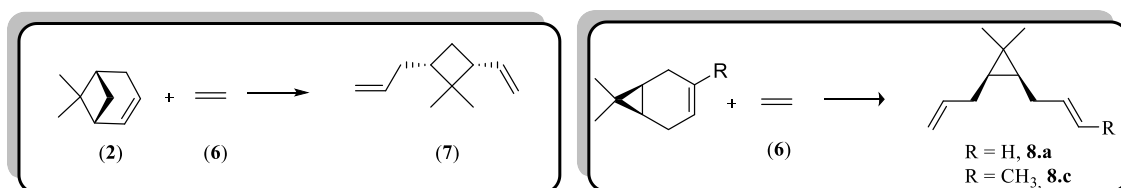


**Esquema 5.** Metodologia empregada na obtenção dos derivados de apopineno.

Como a síntese orientada à diversidade proposta tem como estrutura base o produto de abertura do anel de seis membros do apopineno, um grande acúmulo de massa desse produto seria fundamental. No entanto, o baixo rendimento da metátese de abertura de anel com estireno, (**esquema 5**) dificulta o acúmulo e compromete as próximas etapas do projeto. Dessa forma, a otimização da reação de metátese se mostra necessária para pleno andamento do projeto.

- **Estudos *in silico* de abertura de anel por metátese de olefinas.**

Os cálculos de tensão de anel foram realizados com colaboração do doutorando Manoel Victor Frutuoso Barrionuevo, doutorando sob orientação do Prof. Dr. Miguel Angel San Miguel Barrera. Foram utilizados modelos homodésimicos, com a correção de energia de ponto zero para todos os compostos.<sup>3</sup> A reação modelo utilizada para calcularmos a tensão de anel correspondente ao anel de 6 membros foi a de abertura por etenólise. Avaliamos o uso dos funcionais B3LYP e PBE0 para o cálculo de Entalpia, Entropia e Energia livre de Gibbs a 298 K para as transformações com o apopineno, 3-careno e **6**. Estes cálculos foram realizados usando o programa Orca 4.2.1.<sup>4</sup>



**Esquema 2.** Reações consideradas para os cálculos térmicos envolvendo o apopineno (**2**), o 3-careno (**3**) e seu derivado demetilado (**5**).

**Tabela 1.** Resultados dos cálculos empregando os métodos **B3LYP** e **PBE0**.

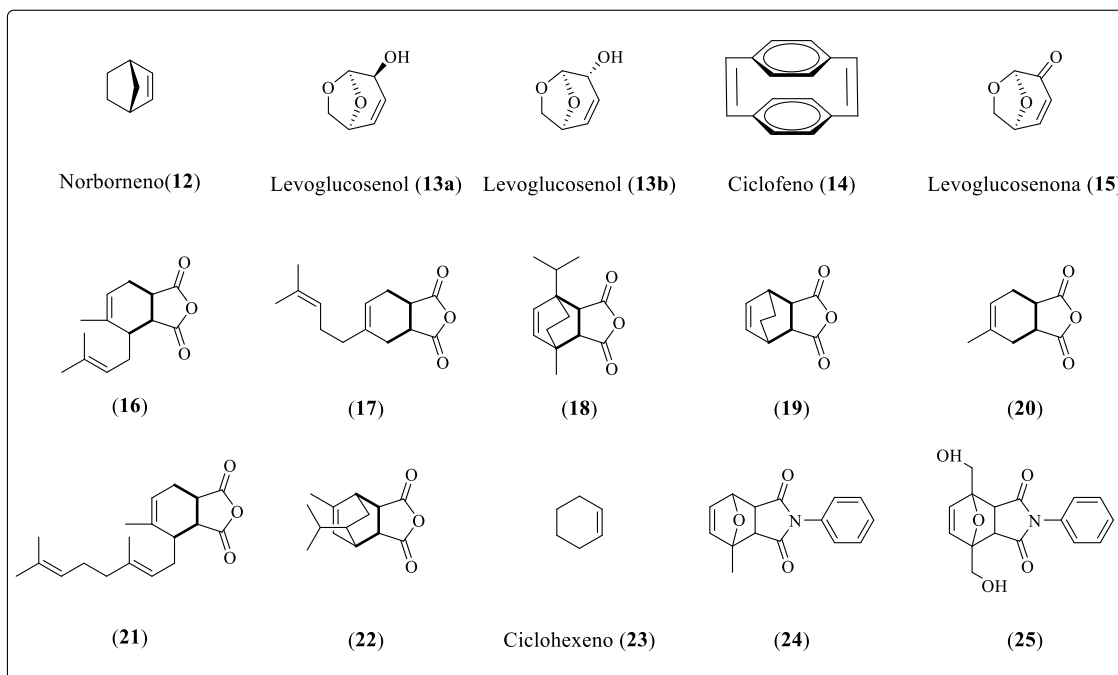
	<b>B3LYP</b>			<b>PBE0</b>		
	H (kcal/mol)	S (kcal/mol)	G (kcal/mol)	H (kcal/mol)	S (kcal/mol)	G (kcal/mol)
( <b>2</b> )	-9.888	-10.863	0.974	-8.459	-10.990	2.532
( <b>5</b> )	2.079	-10.780	12.859	3.021	-10.919	13.940
( <b>3</b> )	2.600	-11.496	14.097	3.072	-11.530	14.602

A partir da análise dos dados obtidos podemos ver que o valor de entalpia para o composto (**2**), por ser negativo, indica uma maior tensão de anel, favorecendo a reação de etenólise para esse substrato. Os valores calculados para os compostos **3** e **5** se mostraram praticamente idênticos e podemos notar também que, ao compararmos os valores obtidos empregando o método PBE0, a abertura de anel para os compostos **3** e **5** não seria termodinamicamente favorecida.

- **Expansão da biblioteca dos estudos *in silico*.**

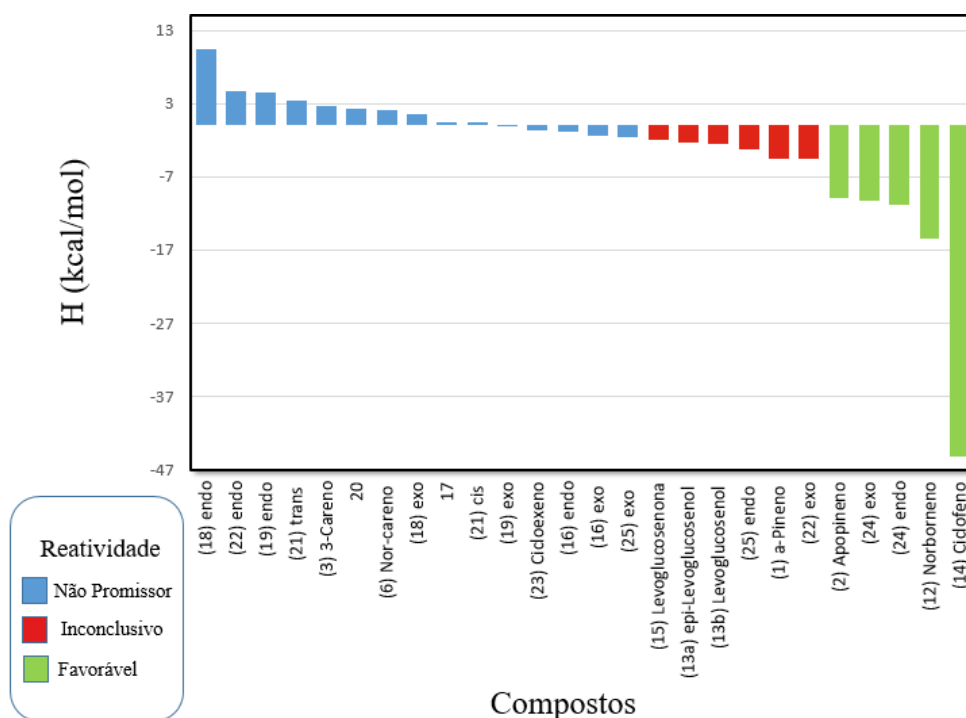
Tendo em vista os resultados obtidos para os compostos **2**, **3** e **5** decidimos realizar um estudo mais amplo sobre a reatividade de olefinas cíclicas frente a reação de etenólise. Para tanto,

uma biblioteca de 15 compostos foi escolhida com base na literatura. Seleccionamos compostos que já obtiveram êxito para a reações de metátese de olefinas – **12**, **13a**, **13b** e **14**<sup>2,5,6</sup> –, olefinas cíclicas ainda não avaliados frente a reações de metátese – **15**, **16-22**<sup>7</sup> e **23**. Os compostos **24** e **25** foram seleccionados, pois são produtos já preparados no laboratório em trabalhos anteriores, assim como os já citados **23-29**<sup>7</sup>. Mais compostos estão sendo avaliados.



**Esquema 6.** Estruturas dos compostos seleccionados para terem seu desempenho frente a etenólise avaliado computacionalmente.

Após a realização dos cálculos, visto que as mesmas tendências são obtidas para ambos os métodos, B3LYP e PBE0, escolheu-se utilizar o B3LYP para compararmos as estruturas. Tal tendência é demonstrada pela correlação dos valores de entalpia utilizando B3LYP e PBE0, com valor de  $R^2 > 0,98$ . Para avaliarmos a susceptibilidade à reação de abertura de anel, o composto **1** foi utilizado como molécula de referência, uma vez que apresenta o maior valor de tensão de anel, avaliado até então, e que não sofre a etenólise.



**Esquema 11.** Gráfico comparativo das entalpias de reação para os compostos avaliados.

A partir da análise do gráfico anterior, pode-se notar que dentre as estruturas selecionadas, apenas 5 (**22-exo**, **24-exo**, **24-endo**, **12** e **14**) possuem energia de tensão de anel na faixa que se considerou como “favorável”, sendo essas as estruturas que apresentaram tensão de anel superior ao apopineno (**2**), estrutura conhecida por ser utilizada em reações de metátese. Cabe reforçar que tanto o norborneno (**12**) quanto o ciclofeno (**14**) já tiveram suas reatividades avaliadas e confirmadas frente a reações de metátese.<sup>2,5</sup> Em “azul” no gráfico, temos as moléculas que apresentaram os valores de entalpia mais positivos, o que indica que a etenólise não deve ser favorecida. Na região central do gráfico, estão localizados os compostos que possuem entalpia de reação similar ao  $\alpha$ -pineno (**25-endo**, **25-exo**, **22-exo**, **15**, **13a** e **13b**) tendo em vista desvios associados aos cálculos. Cabe notar que os compostos **13a** e **13b** já tiveram suas reatividades frente a polimerização por metátese de abertura de anel descritas.<sup>5</sup> Estamos continuando o estudo de tensão de anel em bibliotecas mais amplas e sistemáticas para terpenos e seus derivados.

## • Referências

1. S. L. Schreiber and M. D. Burke.; *Angew.Chem.Int.Ed.* **2004**,43,46–58
2. B. F. Strick, M. Delferro, F. M. Geiger and R. J. Thomson, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2015, 3, 1278–1281.
3. S. E. Wheeler, K. N. Houk, P. V. R. Schleyer, e W. D. Allen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131, 7, 2547-2560
4. F. Neese, *WIREs Comput Mol Sci* 2018, 8:e1327
5. T. Debsharma, F. N. Behrendt, A. Laschewsky, and H. Schlaad *Angew.Chem. Int.Ed.* 2019, **58**,6718 –6721
6. T. Hsu, C. Kim and, Q. Michaudel. *J. Am. Chem. Soc.* 2020, 142, **28**, 11983–11987
7. R. Galaverna, L.P. Fernandes, D.L. Browne and J.C. Pastre. *React. Chem. Eng.*, 2019, **4**, 362-367