

Artigo

Rearranjos de Claisen mais Usados em Síntese Orgânica: Uma Revisão

Freitas, J. J. R.; Avelino, R. A.; Mata, M. M. S.; Santos, C.S.; Almeida, C. L. A.; Freitas, J. C R.*; Freitas Filho, J. R.*

Rev. Virtual Quim., 2017, 9 (4), no prelo. Data de publicação na Web: 29 de agosto de 2017

<http://rvq.sbq.org.br>

The most Used Claisen Rearrangements in Organic Synthesis: A Review

Abstract: This manuscript is a literature review of major [3,3]-sigmatropics rearrangements, but specifically Claisen rearrangement, commonly used in organic synthesis over the past 16 years. Rearranged products result from a thermodynamic stability facet. In pericyclic reactions the term “sigmatropic shift” or “sigmatropic rearrangement” is better suited than rearrangement. Claisen’s rearrangements are among the most well-known pericyclic reactions governed by the Woodward-Hoffmann rules. The principles of Claisen rearrangements and their mechanisms are treated in the present study.

Keywords: Organic synthesis; rearrangements; Claisen rearrangements.

Resumo

Este manuscrito trata-se de uma revisão bibliográfica sobre os principais rearranjos [3,3]-sigmatrópicos, mas especificamente rearranjos de Claisen, mais usados em síntese orgânica nos últimos 16 anos. Produtos rearranjados resultam em uma estabilidade termodinâmica. Em reação pericíclica o termo "deslocamento sigmatrópico" ou "rearranjo sigmatrópico" é mais adequado do que simplesmente rearranjo. Os rearranjos de Claisen são as reações pericíclicas mais conhecidas, dentre as quais obedecem à regra de Woodward-Hoffmann. Neste estudo foram examinadas além dos rearranjos os seus mecanismos.

Palavras-chave: Síntese Orgânica; rearranjos; rearranjos de Claisen.

* Universidade Federal de Rural de Pernambuco, Departamento de Química, Av. Dom Manoel de Medeiros, s/n, CEP 52171-900, Recife-PE, Brasil.

✉ joaoveronice@yahoo.com.br; rufinofreitas@dq.ufrpe.br

* Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Olho D’água da Bica, s/n, CEP 58175-000, Cuité-PB, Brasil.

✉ julianocrufino@yahoo.com.br

DOI:

Rearranjos de Claisen mais Usados em Síntese Orgânica: Uma Revisão

Jucleiton J. Rufino de Freitas,^a Rodrigo A. Avelino,^a Mauricelia M. de Sousa Mata,^a Cosme S. Santos,^a Claudia L. Araújo Almeida,^a Juliano C. Rufino Freitas,^{a,b,*} João R. de Freitas Filho^{a,*}

^a Universidade Federal de Rural de Pernambuco, Departamento de Química, Av. Dom Manoel de Medeiros, s/n, CEP 52171-900, Recife-PE, Brasil.

^b Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Olho D'água da Bica, s/n, CEP 58175-000, Cuité-PB, Brasil.

* joaoveronice@yahoo.com.br; rufinofreitas@dq.ufrpe.br; julianocrufino@yahoo.com.br

Recebido em 3 de outubro de 2016. Aceito para publicação em 25 de agosto de 2017

1. Introdução

2. Prevalência de Rearranjos Claisen em Síntese Orgânica

3. Principais Rearranjos de Claisen Usados em Síntese Orgânica

3.1. Rearranjo de Claisen (oxa-Cope)

3.2. Rearranjo de Claisen alifático

3.3. Aplicação de irradiação de micro-ondas e ultrassom no rearranjo de Claisen alifático

3.4. Rearranjo Diosfenol-Claisen

3.5. Rearranjo Gosteli-Claisen

3.6. Rearranjo de Claisen aromático

3.7. Aplicação de irradiação de micro-ondas e ultrassom no rearranjo de Claisen aromático

3.8. Aplicação de rearranjo de Claisen na Síntese de Produtos Naturais

3.9. Rearranjo de Aza-Cope

3.10. Rearranjo de 2-aza-Cope

3.11. Rearranjo de 1-aza-Cope

3.12. Rearranjo de 3-aza-Cope

3.13. Rearranjos 3-aza-Cope catalisados

3.14. Estudos Computacionais sobre rearranjos 3-aza-Cope

3.15. Influência de grupos substituintes carregados

3.16. Rearranjos de 3-Aza-4-oxi-Cope

3.17. Rearranjos Poli-Hetero-Cope

3.18. Rearranjos Tio-Claisen

3.19. Catálise no rearranjo de tio-Claisen

3.20. Aplicação do rearranjo de tio-Claisen síntese de produtos naturais

3.21. Rearranjos Quelato-Claisen

3.22. Rearranjo de Reformatsky-Claisen

3.23. Aplicação do Reformatsky-Claisen

3.24. Rearranjo Retro-Claisen

3.25. Rearranjo de Claisen na Química dos Carboidratos

4. Considerações Finais

1. Introdução

As reações orgânicas, no geral, levam a produtos preconcebidos também denominados de “produtos normais”. No entanto, algumas reações fornecem mais de um produto que são decorrentes de caminhos mecanísticos distintos. Estes produtos inesperados são denominados de “produtos anormais” ou “produtos de rearranjados”, e apesar de serem inesperados, em algumas situações, correspondem aos produtos majoritários.

Os produtos rearranjados são plausíveis, caso o caminho mecanístico para sua formação obedeça ao princípio do estado mínimo de energia para todo o sistema, em especial o alívio energético do estado de transição, o que leva ao produto mais estável, que neste caso é o produto rearranjado. Alguns fenômenos favorecem o rearranjo, a citar: a) a deslocalização do radical, cátion ou ânion gerado entre os átomos da molécula, a fim de levar ao intermediário termodinâmico mais favorável; b) a mudança ou migração de um átomo ou um grupo de átomos através da estrutura da

molécula via quebra-formação da ligação.

Vale ressaltar que todos esses fenômenos mecanísticos ocorrem intramolecularmente, e que em muitos casos, o rearranjo fornece produtos de isomerização, junto com alguma mudança na estereoquímica da molécula. Além disso, para que o rearranjo aconteça, no geral, faz-se necessário fornecer aquecimento.¹ Dentre os produtos rearranjados, um que se destaca são os rearranjos sigmatrópicos, que podem ser definidos como um processo síncrono, intramolecular não catalisado, envolvendo a migração de uma ligação σ adjacente a um ou mais sistemas π , para uma nova posição na molécula, com a consequente reorganização dos sistemas π intervenientes no rearranjo.

Os rearranjos sigmatrópicos podem ser classificados através da nomenclatura proposta por Woodward e Hoffman² como rearranjos sigmatrópicos de ordem $[i,j]$, em que os números atribuídos a i e a j correspondem ao número de átomos entre a cadeia de átomos migrante (i) e o número de átomos para o qual essa cadeia migra (j). De acordo com esta nomenclatura, o rearranjo de Claisen classificado como rearranjo $[3,3]$ -sigmatrópico, exemplificado na Figura 1.

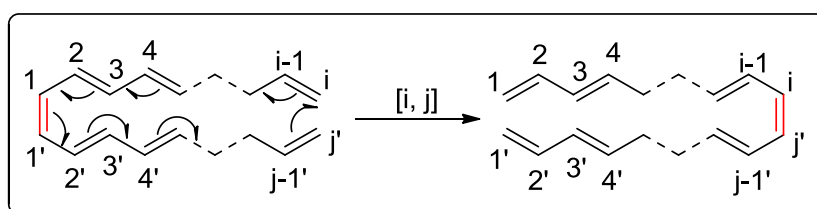


Figura 1. Esquema geral dos rearranjos sigmatrópicos.

Convém destacar que o rearranjo de Claisen é o mais utilizado rearranjo [3,3]-sigmatrópico, devido à facilidade de geração do sistema alil vinílico intermediário, juntamente com a formação suave e irreversível do produto, fazendo com que esta reação tenha larga aplicação em numerosos campos da Síntese Orgânica. Deste modo, este manuscrito trata de uma revisão de literatura acerca dos principais rearranjos de Claisen usados em química orgânica e suas principais aplicações no ramo da Síntese Orgânica.

2. Prevalência de Rearranjos Claisen em Síntese Orgânica

Entre as transformações químicas importantes na síntese orgânica, os rearranjos sigmatrópicos, mais especificamente o rearranjo de Claisen, ocupam uma posição de destaque como um método confiável e bem definido para a construção estereosseletiva de ligações carbono-carbono ou carbono-heteroátomo.³ Enquanto muitos outros tipos de reações podem unir duas subunidades e criar uma

nova ligação, os rearranjos sigmatrópicos permitem a reorganização estrutural de um composto de grande complexidade ou na síntese dos produtos naturais complexos.

Em síntese orgânica a prevalência de rearranjos de Claisen, dar-se-á em reações de contrações de anéis,⁴ reações de expansões de anéis,^{3,5} preparação de compostos diazo carbonílicos,^{6,7} preparação de lactamas,⁸ adutos de Morita-Baylis-Hillman,^{9,10} conversão de alcoóis em cetonas,¹¹ dentre outros.¹²

Desde o primeiro relato de rearranjos de Claisen,¹³ avanços na metodologia de síntese de compostos orgânicos têm aumentado cada vez mais ao longo dos anos. Este crescimento é descrito pelo gráfico estatístico de publicações indexadas na base de dados Web of Science no período de 2000 a 2016, que aborda trabalhos sobre rearranjos descritos, como apresentado na Figura 2. Essa representação foi elaborada pela contagem dos trabalhos que continham no título a palavra chave rearranjos de Claisen, na base de dados Web of Science. Cerca de 3301 artigos científicos foram encontrados entre 2000 e 2016.

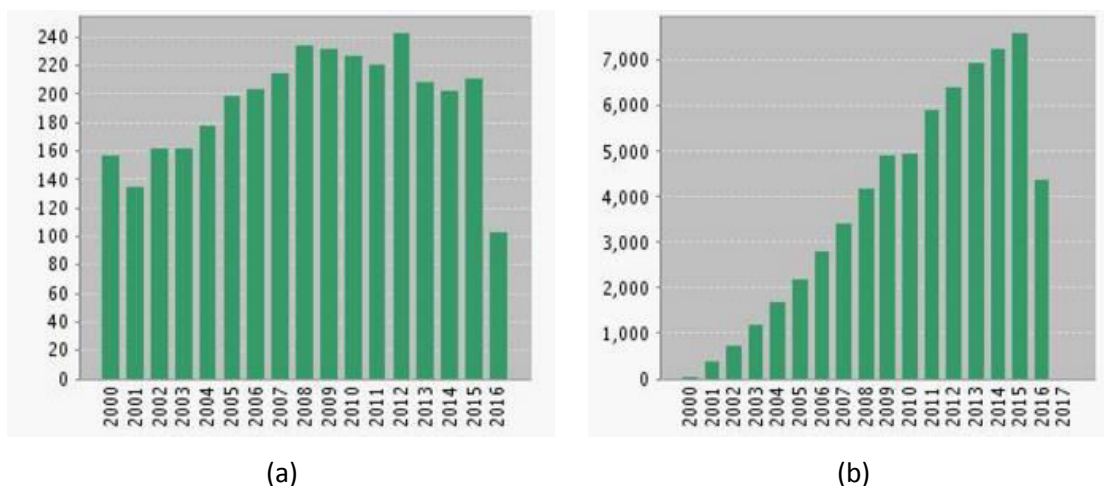


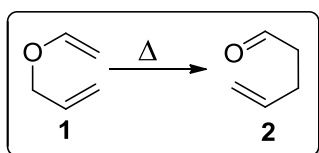
Figura 2. (a) Número de artigos publicados e (b) Número de citações sobre rearranjos de Claisen entre 2000 até 2016

3. Principais Rearranjos de Claisen Usados em Síntese Orgânica

3.1. Rearranjo de Claisen (oxa-Cope)

O rearranjo [3,3]-sigmatrópico de éteres alil vinílicos, ou rearranjo de Claisen (oxa-Cope) como é vulgarmente conhecido, foi publicado por Claisen em 1912 pela primeira vez.¹³ Este tipo de rearranjo permite a preparação de compostos carbonílicos γ,δ -insaturados (Esquema 1).

Estes tipos de reações são caracterizados por rearranjos térmicos com simetria suprafacial e com um estado de transição de seis membros na conformação cadeira (mais baixo estado de energia). Isto permite prever a estereoquímica dos produtos principais obtidos após os rearranjos.¹⁴ Os orbitais representados na Figura 3 não representam orbitais de fronteira, eles servem simplesmente para mostrar que, nesta conformação, a nova ligação σ é formada a partir de dois orbitais π que têm simetria semelhante entre si, e que as novas ligações π são formadas por orbitais que possuem simetrias paralelas.



Esquema 1. Rearranjo de Claisen (Oxa-Cope) proposto por Claisen em 1912

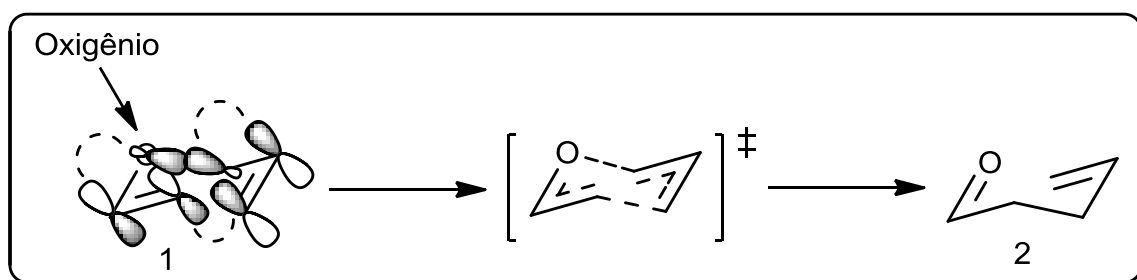
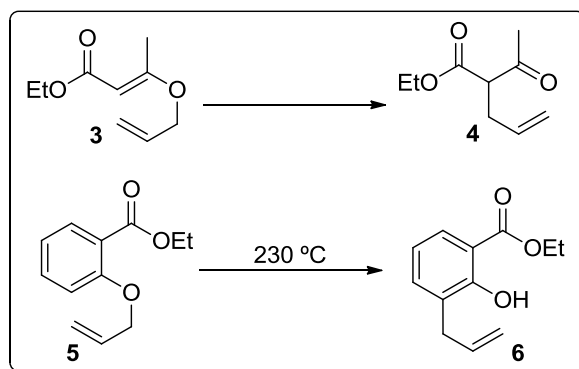


Figura 3. Representação dos orbitais no rearranjo de Claisen

Dependendo da natureza das ligações duplas envolvidas nos rearranjos, estes podem ser classificados em dois grupos distintos: a) rearranjo de Claisen alifático e b) rearranjo de Claisen aromático. Convém destacar que se uma das ligações duplas fizer parte de um grupo vinílico ou acetilênico, trata-se de um rearranjo de Claisen alifático. No caso de uma das ligações duplas fazer parte de um anel aromático, trata-se de um rearranjo de Claisen aromático. Como consequência da importância sintética dos rearranjos de Claisen, foram desenvolvidas inúmeras variações deste tipo de transformações. Normalmente estas

variações são conhecidas pelo nome do seu autor mais a designação Claisen. Como exemplos, podem-se destacar, as Carroll-Claisen,¹⁵⁻¹⁷ as Johnson-Claisen,¹⁸ as Eschenmoser-Claisen,^{19,20} as Saucy-Marbet^{21,22} e as Ireland-Claisen.²³⁻²⁷

Em 1912, Ludwig Claisen¹³ apresentou os primeiros exemplos de rearranjos de Claisen alifáticos e aromáticos. A conversão do (*E*)-3-(aliloxi)-but-2-enoato de etila (**3**) para o 2-acetilpent-4-enoato de etila (**4**) e do 2-(aliloxi)-anisol (**5**) para o 3-alil-2-hidroxianisol (**6**) e do representam a diversidade dos substratos empregados no rearranjo de Claisen (Esquema 2).



Esquema 2. Exemplos de rearranjo pioneiro realizado por L. Claisen em 1912

3.2. Rearranjo de Claisen alifático

O rearranjo de Claisen alifático é um dos mais importantes tipos de rearranjos

sigmatrópicos (Figura 4). Observe que para rearranjos de Claisen alifáticos, nem o grupo alílico nem a ligação dupla vinílica presente no éter é parte de um sistema de π -aromático.

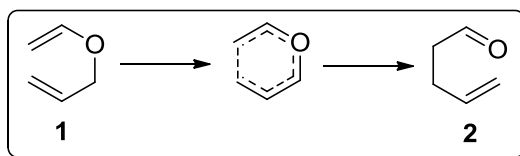
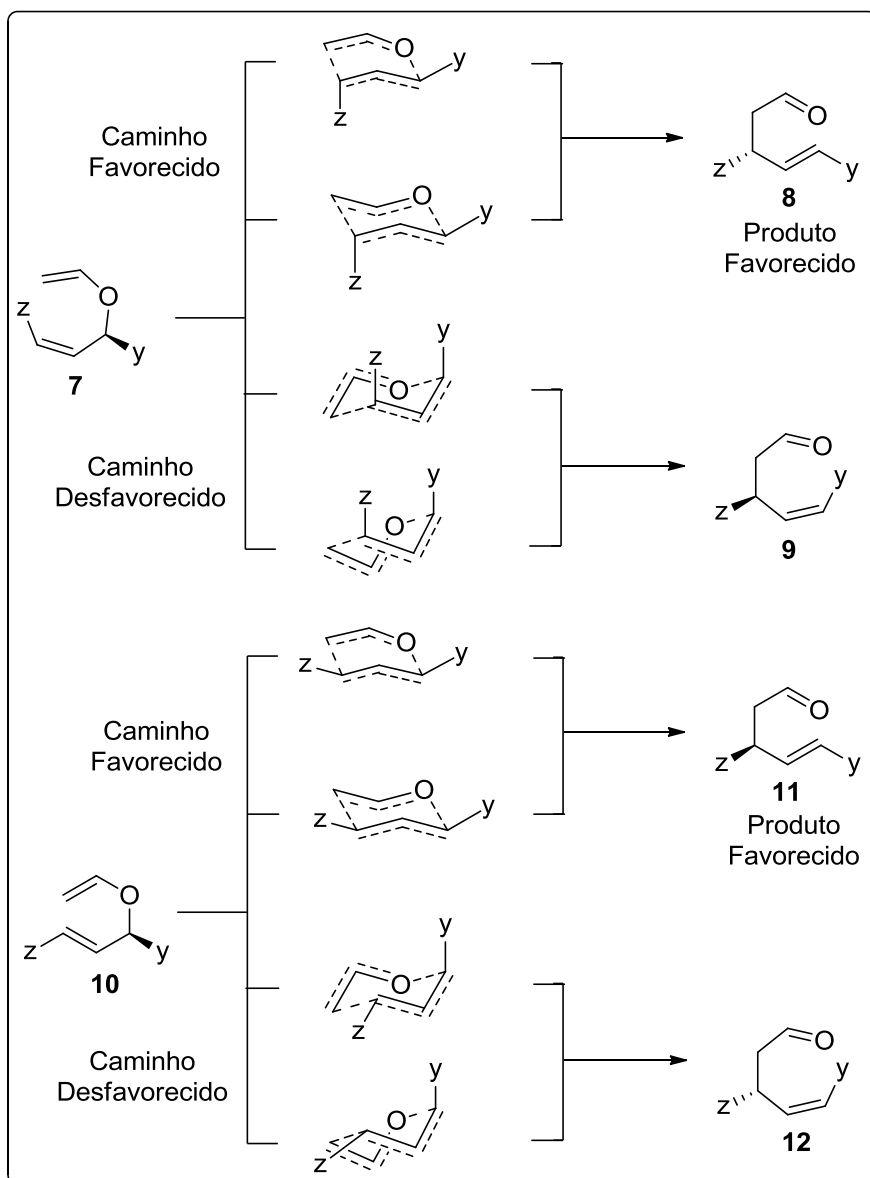


Figura 4. Rearranjo de Claisen alifático

A fim de explicar as observações experimentais da simetria suprafacial no início dos anos setenta do século passado, pode-se supor uma estrutura de estado de

transição do tipo barco ou cadeira em que o substituinte Y adota uma posição pseudo-equatorial (Esquema 3).²⁸

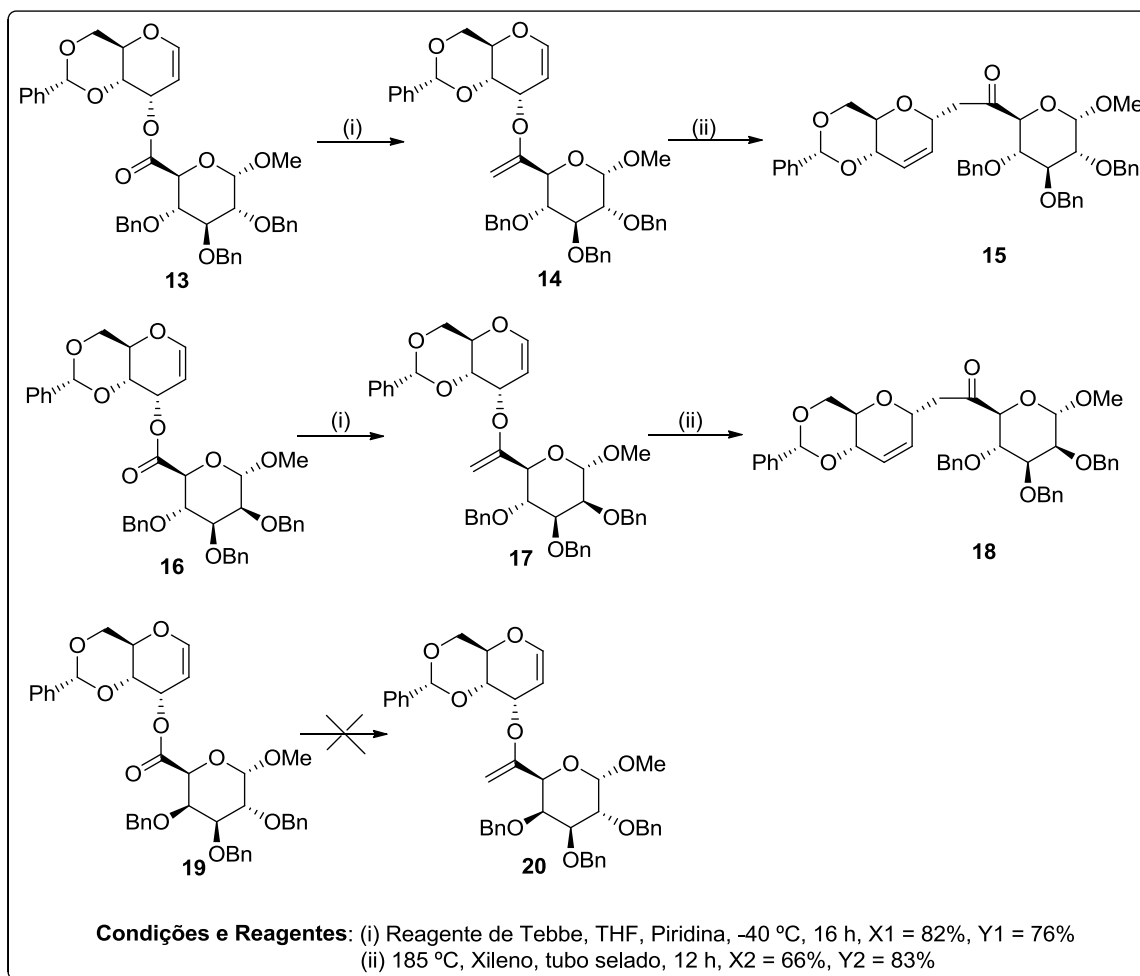


Esquema 3. Estado de transição de seis membros na conformação de cadeira num rearranjo de Claisen

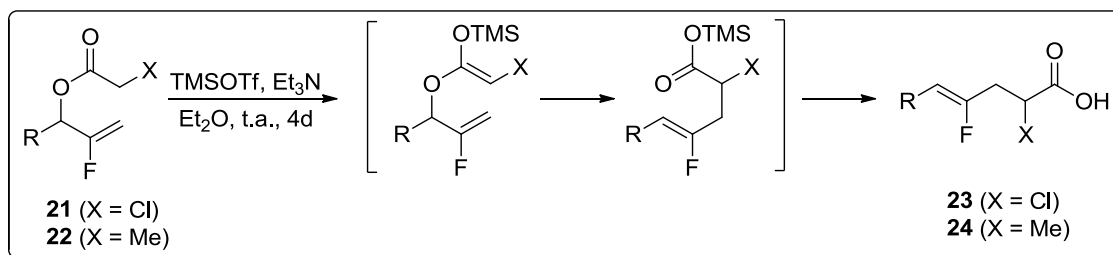
Mediante a grande versatilidade, os rearranjos de Claisen de éteres alil vinílicos continuam a ser frequentemente utilizados, por exemplo, na preparação de centros quaternários em sistemas cíclicos, apesar das reações serem extremamente endotérmicas. Na maioria dos casos, os rearranjos requerem temperaturas elevadas (150-200 °C)²⁹ para ocorrerem, sendo esta a maior limitação da

metodologia. Exemplos de rearranjos a elevadas temperaturas estão representados no esquema 4.

Em alguns casos, como a reação descrita no esquema 5, a ativação da reação, para formação do enol-sililéter com TMSOTf, diminui fortemente a sua energia de ativação, ocorrendo esta à temperatura ambiente.³⁰



Esquema 4. Exemplos de rearranjos de Claisen a alta temperatura



Esquema 5. Exemplo de rearranjos de Claisen a temperatura ambiente

3.3. Aplicação de irradiação de micro-ondas ou ultrassom em rearranjos de Claisen alifático

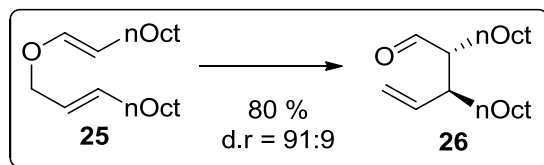
Nos últimos anos, tem-se utilizado a irradiação de micro-ondas ou ultrassom em síntese de compostos orgânicos. Dessa forma, o uso dessas metodologias podem ser

utilizadas para promover reações de rearranjos de Claisen alifáticos, conforme descrevemos em seguida.

Majumdar *et al.*,³¹ demonstraram que a irradiação de micro-ondas acelera o rearranjo de Claisen alifático de vários éteres alil vinílicos ou propargil vinílicos. O rearranjo de Claisen do éter alil vinílico **25** sob irradiação com micro-ondas durante 5 minutos

forneceu o composto **26** em excelente rendimento e elevada diastereoseletividade (Esquema 6),^{32,33} enquanto que sob condições térmicas (temperatura de 120 °C)

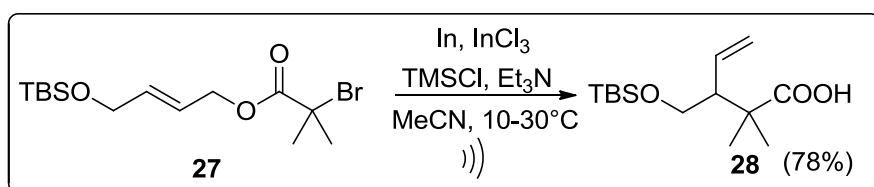
o rearranjo de Claisen ocorreu durante 24 h e rendimento de 90% e diastereoseletividade de 94:6.³⁴



Esquema 6. Uso da irradiação de micro-ondas para produzir rearranjos de Claisen alifáticos

Por outro lado, o rearranjo de Claisen alifático pode ocorrer sobre irradiação de ultrassom.³⁵ Ishihara e Hatakeyam,³⁶ demonstraram que o tratamento do α -bromoéster **27** com In-InCl₃ em presença de

TMSCl e Et₃N em MeCN sob irradiação de ultrassom em um temperatura de 10-30 °C forneceu o composto **28** com um rendimento de 78% (Esquema 7).

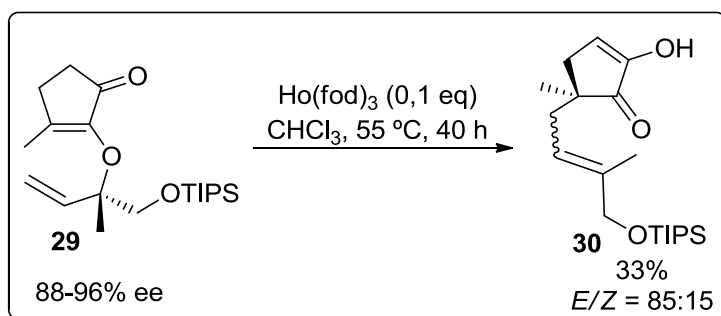


Esquema 7. Uso da irradiação de ultrassom para produzir rearranjos de Claisen alifáticos

3.4. Rearranjo Diosfenol–Claisen

Uma variedade de rearranjos de Claisen utiliza éteres alílicos derivados de diosfenol, com uma ligação dupla vinílica endocíclica, para dar origem a uma ligação entre um radical de carbono funcionalizado e um carbono estericamente impedido, que faz parte de uma estrutura cíclica. O rearranjo diosfenol-Claisen catalisado por Ho(fod)₃ pode ser utilizado para a síntese de blocos de construção do ciclopentanoide altamente

substituídos. No entanto, no contexto da síntese total do produto natural (-)-Terpenstacina, uma limitação no método foi observado.^{37,38} De acordo com Trost *et al.*,³⁹ o catalisador Ho(fod)₃ foi utilizado para promover o rearranjo Diosfenol–Claisen do éter alil vinílico **29** para fornecer o composto rearranjado **30** em uma proporção de 85:15 dos isômeros *E/Z* (Esquema 8). O produto **30** foi obtido com rendimento de 33%. Por outro lado, nesse caso, uma análise cuidadosa do excesso enantiomérico do produto de rearranjo parece ser aconselhável.

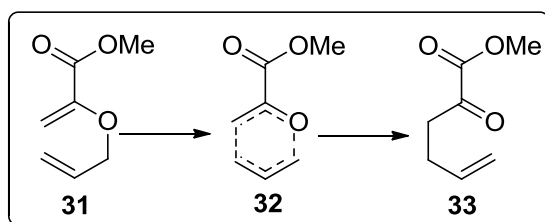


Esquema 8. Rearranjo Diosfenol-Claisen

3.5. Rearranjo Gosteli-Claisen

Em 1972, Gosteli relatou uma variação no rearranjo de Claisen (Esquema 9).³⁹ Nesta reação, o hidrogênio do carbono vinílico alfa

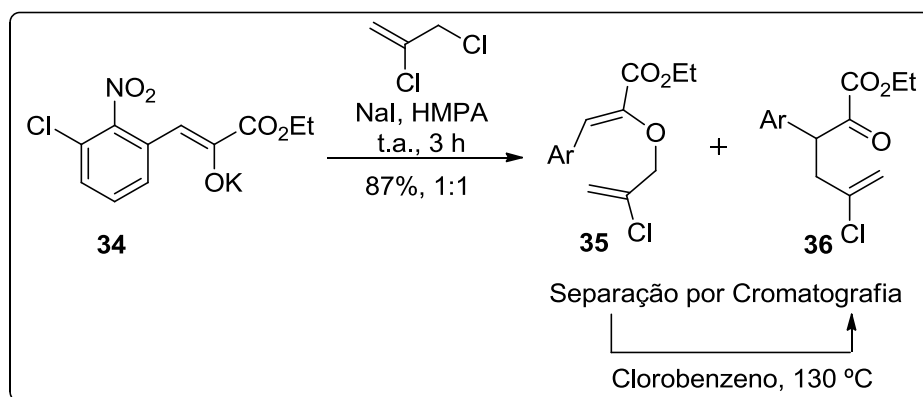
é substituído por um grupo carboalcoxi, com isso permitiu que a transformação ocorresse em condições mais brandas que aquelas observadas em rearranjo convencional. Este rearranjo foi denominado de rearranjo de Gosteli-Claisen.



Esquema 9. Rearranjo de Gosteli-Claisen

No mesmo ano, Gosteli também relatou a *O*-alquilação do enolato de potássio **34** com 2,3-dicloropropeno, em presença de quantidades catalíticas de iodeto de sódio em hexametilfosforamida (HMPA) para fornecer

os compostos **35** e **36** (Esquema 10), os quais foram separados por cromatografia. O aquecimento de uma solução do éter alil vinílico em clorobenzeno a 130 °C forneceu o éster α -ceto em um rendimento elevado.

Esquema 10. *O*-alquilação do enolato de potássio **34** através de Rearranjo de Gosteli-Claisen

Convém destacar, que no rearranjo de Gostetli-Claisen descrito no parágrafo anterior, o cetoéster **36**, que não foi

enolizado em solução, foi então usado como um bloco de construção para a síntese do antibiótico pirrolnitrina (Figura 5).

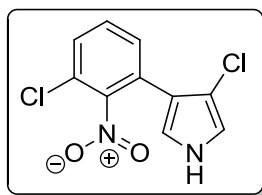


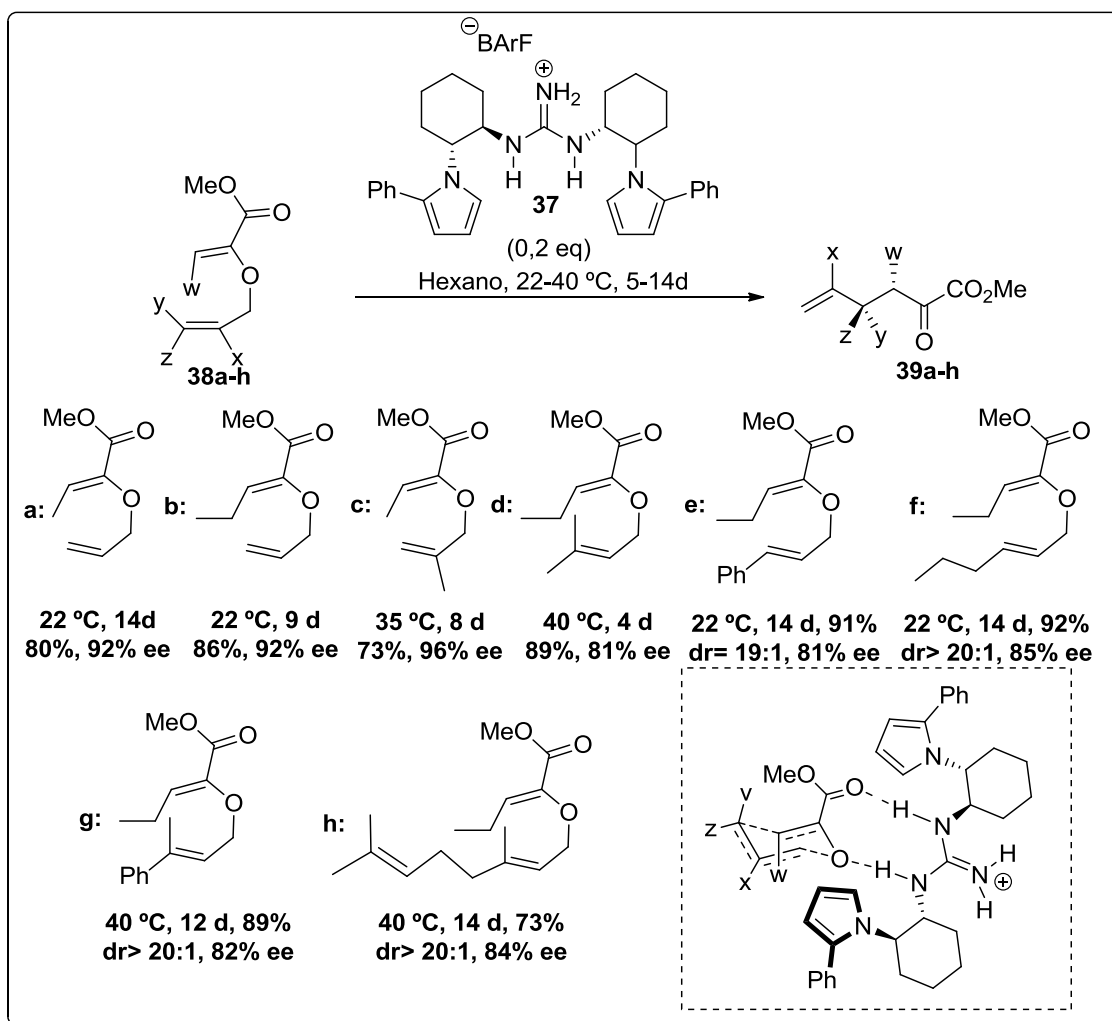
Figura 5. Antibiótico pirrolnitrina obtido a partir do cetoéster **36**

Em 2008, Jacobsen reportou a primeira síntese enantiosseletiva através de rearranjo Gosteli-Claisen organo-catalítico.⁴⁰ Nesta síntese os autores utilizaram 0,5 equivalente de guanidina quiral **37** em hexano a uma temperatura variando de 22-40°C, fornecendo os produtos rearranjados, com elevados rendimentos variando de 79 a 96%. Convém destacar que nas referidas etapas de síntese foram observados diastereosseletividade e enantiosseletividade (Esquema 11). Percebe-se que de acordo com o esquema há uma interação entre o hidrogênio e o átomo de oxigênio da carbonila, e uma ligação de hidrogênio entre o éter, na estrutura do estado de transição em cadeira com a porção de guanidínio do catalisador.

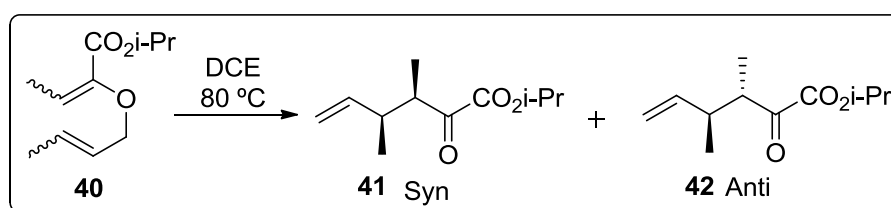
Um estudo cinético não catalisado do rearranjo de Claisen-Gosteli foi relatado por Rehbein *et al.*⁴¹ (Esquema 12). No estudo, excelentes diastereosseletividades foram obtidas e o rearranjo foi caracterizado pelo estado de transição de seis membros na

conformação cadeira, permitindo prever a estereoquímica dos produtos principais obtidos após os rearranjos.

Em 2011, Jacobsen e Uyeda publicaram um estudo teórico e experimental mais aprofundado da organocatálise assimétrica do rearranjo Gosteli-Claisen (Esquema 13)⁴² no qual tomaram como ponto de partida os resultados obtidos e publicados em 2008.⁴⁰ Neste estudo os autores investigaram com detalhes aspectos cinéticos do rearranjo não catalisado e o processo de organocatálise assimétrica do rearranjo Gosteli-Claisen por RMN ¹H em uma solução de clorofórmio (CDCl₃), o qual forneceu informações detalhadas sobre o modo de ação do íon guanidínio derivado diaminociclo-hexano. Além disso, a fim de se obter informação sobre a estrutura e a energia, um ciclo catalítico completo para a organocatálise assimétrica do rearranjo Gosteli-Claisen foi modelado por cálculos de estrutura eletrônica em nível de teoria B3LYP / 6-31G (d).



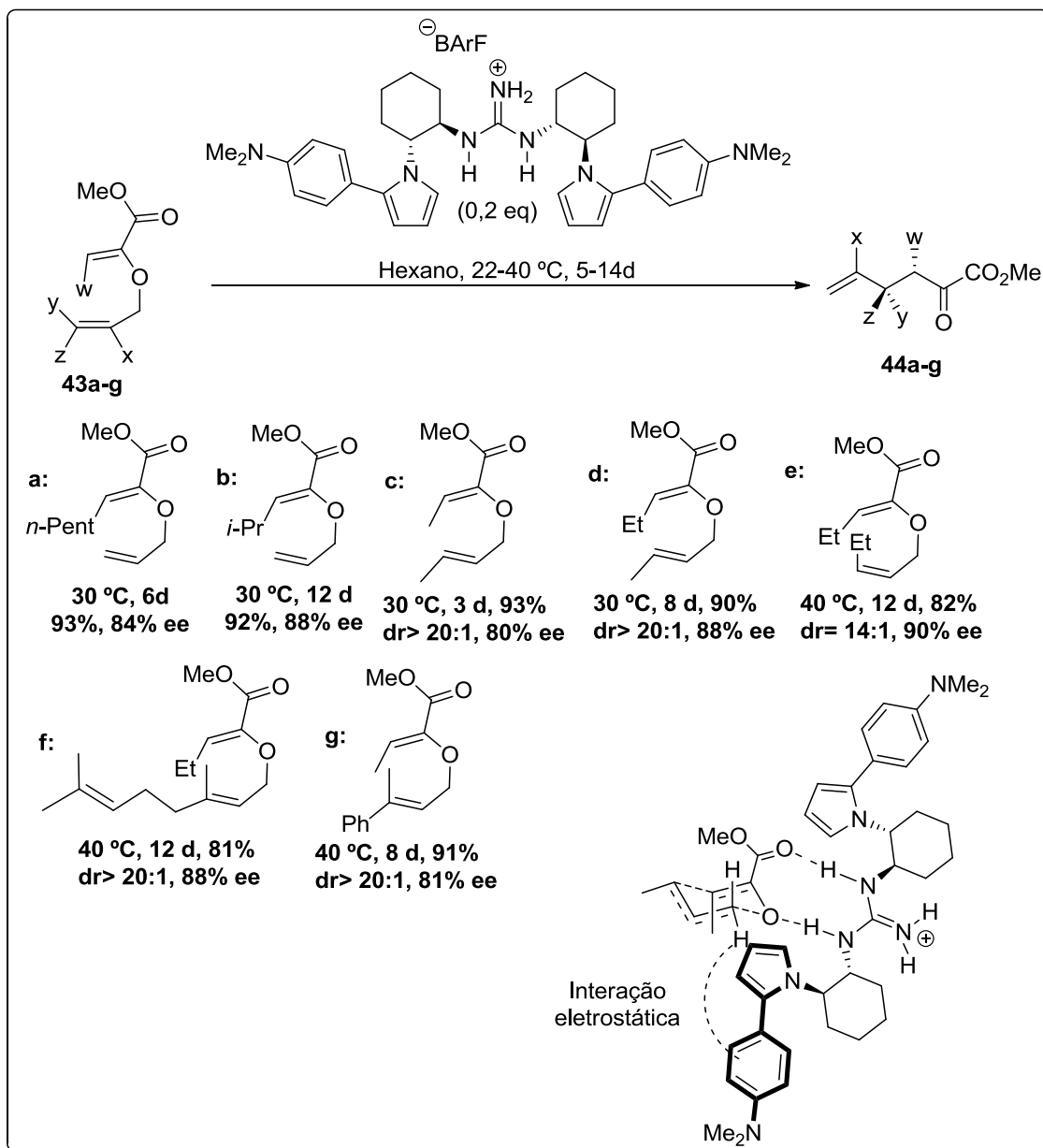
Esquema 11. Síntese enantioselectiva através de rearranjo Gosteli-Claisen organo-catalítico



Substrato	Syn/anti	Rendimento	K_{rel}	ΔG^\ddagger
			(80 °C, DCE)	(80 °C, Kcal/mol)
(E,E)	> 95:5	95%	8,6	26,7
(E,Z)	< 5:95	96%	4,3	27,2
(Z,E)	< 5:95	95%	3,2	27,4
(Z,Z)	> 95:5	90%	1,0	28,2

$$K_{(z,z)} = 32,5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}, 80 \text{ °C}$$

Esquema 12. Rearranjo Gosteli-Claisen do éter alil vinílico



13. Organocatálise assimétrica do rearranjo Gosteli-Claisen

Recentemente, Kiedrowski *et al.*,⁴³ reportaram que o (4*S*,5*S*,6*R*,*E*)-3,5-Dimetil-6-vinil-hept-2-ene-1,4,7-triol (Figura 6) foi obtido a partir de uma transformação assimétrica enantiosseletiva empregando o rearranjo de Claisen-Gosteli catalítico seguido

por uma redução diastereosseletiva. A configuração absoluta do álcool foi determinada através de difração de raios-X. Este álcool segundo os autores foi utilizado como precursor chave na síntese total das curvicolinas A-C.^{44,45}

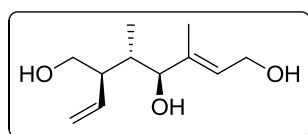


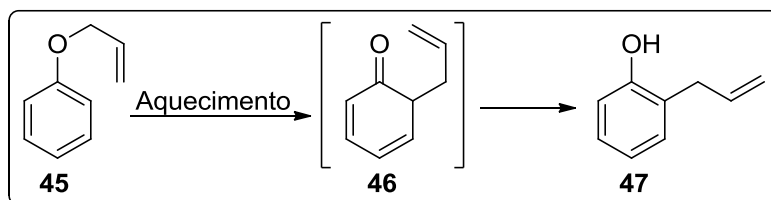
Figura 6. Estrutura do (4*S*,5*S*,6*R*,*E*)-3,5-Dimetil-6-vinilhept-2-ene-1,4,7-triol obtida por rearranjo Gosteli-Claisen

De acordo com análise de difração de raios-X, no cristal, as moléculas estão ligadas através de ligações de hidrogênio (O-H ... O). Todos os grupos OH atuam tanto como doadores, bem como aceitadores para estas ligações. A estrutura absoluta foi confirmada por refinamento do parâmetro de Flack.

3.6. Rearranjo de Claisen aromático

Os rearranjos de Claisen aromáticos são as versões mais utilizadas de todos os rearranjos

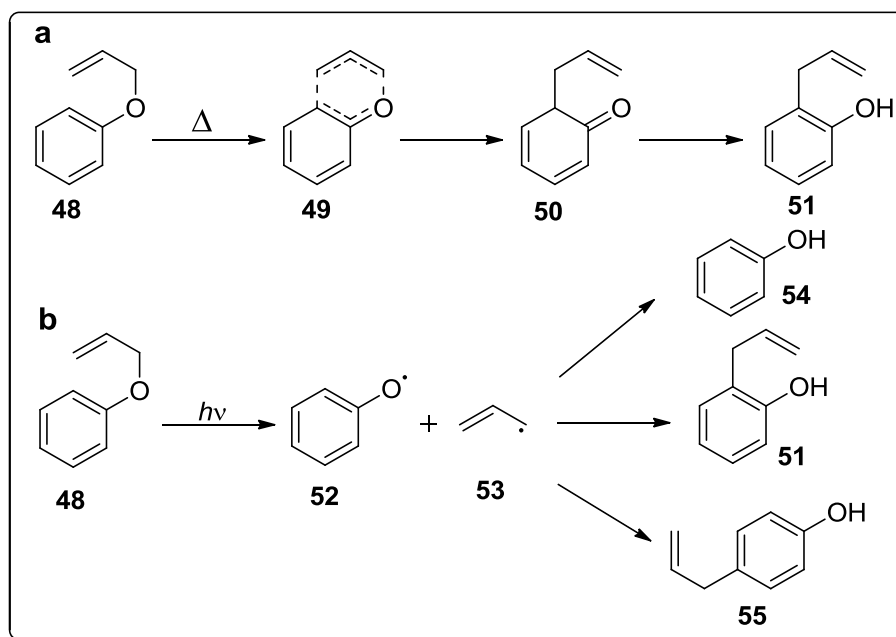
de Claisen. A sua principal característica é a existência de duas (ou mesmo três) posições possíveis para o rearranjo ocorrer. Em outras palavras, as posições *orto* e posição *para* do anel aromático podem ser ocupadas pela cadeia que migra durante o rearranjo.⁴⁶ Pela substituição do anel aromático é possível prever para onde a cadeia irá migrar. Para um anel aromático não substituído em *orto* e *para* (**45**), o rearranjo origina uma *orto*-dienona (**46**) que, posteriormente isomeriza para um *orto*-alilfenol (**47**) (Esquema 14). Este rearranjo é denominado de rearranjo *orto*-Claisen.



Esquema 14. Rearranjos de Claisen aromático não substituído

No ano de 1912, Claisen descobriu o rearranjo [3,3]-sigmatrópico do alil fenil éter, que se tornou uma das reações sigmatrópicas mais populares em sínteses orgânicas. Quando alil fenil éter é aquecido, o rearranjo ocorre para gerar fenol *orto*-substituído seguindo o mecanismo mostrado no esquema **15a**. Este rearranjo foi pensado para gerar um intermediário cetona-enol, através de um estado de transição de seis membros por uma reação suprafacial seguindo as regras de Woodward-Hoffmann e a teoria dos orbitais fronteira.⁴⁷ O intermediário é instável, e o cetona-enol

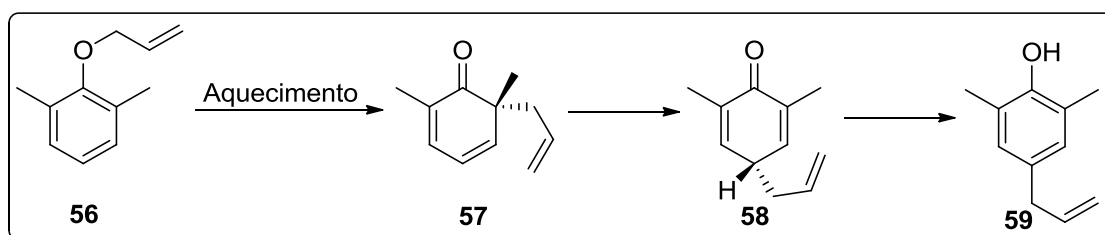
formado ocorre por tautomerização para gerar fenol *orto*-substituído. Por outro lado, Kharasch *et al*,⁴⁸ relataram em 1952 que foto-irradiação desencadeou os rearranjos de fenil alil e éteres benzil fenil nos estados excitados eletrônicos; esta reação foi assim chamada rearranjo de Claisen fotoquímico. O mecanismo proposto pelos autores é mostrado no esquema **15b**. Sobre a reação fotoquímica do alil fenil éter, os radicais intermediários são gerados nos estados excitados eletrônicos, e uma reação do tipo radicalar gera o fenol, bem como fenóis *orto*- e *para*-substituídos.



Esquema 15. Mecanismo da conversão do alil fenil éter em o 2-alil fenol, a) rearranjo clássico e b) rearranjo fotoquímico

Para anéis aromáticos *orto*-substituídos **56**, o rearranjo dar-se-á inicialmente na posição *orto* substituída de **57**.⁴⁹ Devido à substituição, a rearomatização do anel é impossibilitada. Esta impossibilidade é a força motriz para um novo rearranjo [3,3]-sigmatrópico (rearranjo de Cope) para a

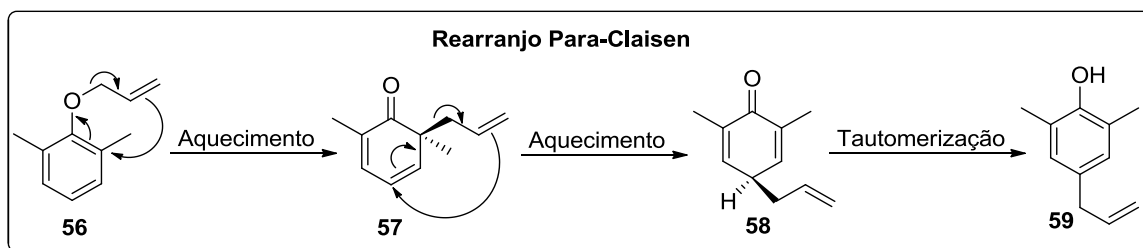
posição *para* do anel aromático, obtendo-se assim uma *p*-dienona **58** que, posteriormente isomeriza para um *p*-alilfenol **59**. Neste caso o rearranjo é denominado de rearranjo *para*-Claisen. Convém destacar que para anéis trissubstituídos não se verificam reações de rearranjos (Esquema 16).



Esquema 16. Rearranjos de Claisen de composto aromático substituído

O mecanismo proposto para este tipo de rearranjo passa por dois estágios: no estágio 1 ocorre o deslocamento do grupo alílico para posição *orto* formando uma dienona **56**; já no estágio 2 o grupo alílico em posição *orto* se desloca para a posição *para* produzindo a

dienona **57**. Em seguida a dienona **58** formada no rearranjo tautomeriza rapidamente, por um mecanismo não concertado, para produzir o composto **59**, que não pode passar por uma reação inversa (Esquema 17).



Esquema 17. Mecanismo do rearranjo de Claisen aromático substituído

As reações acima descritas são caracterizadas por rearranjos térmicos com simetria suprafacial e com um estado de

transição de seis membros na conformação cadeira no primeiro estágio (Figura 7).

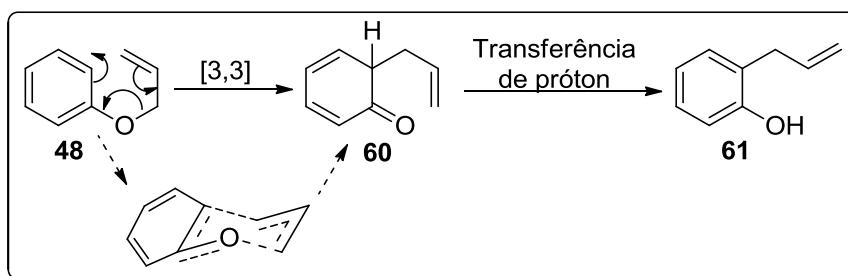


Figura 7. Estado de transição o rearranjo de Claisen aromático não substituído e substituído

A proposta mais aceita para este estado de transição, uma vez que ele é aromático, acontece de forma concertada e não sincronizada. Recentemente, Iwakura *et*

al.,^{50,51} por meio de espectroscopia vibracional, detectaram a formação deste estado de transição aromático, dando ainda mais suporte a esta proposta (Figura 8).

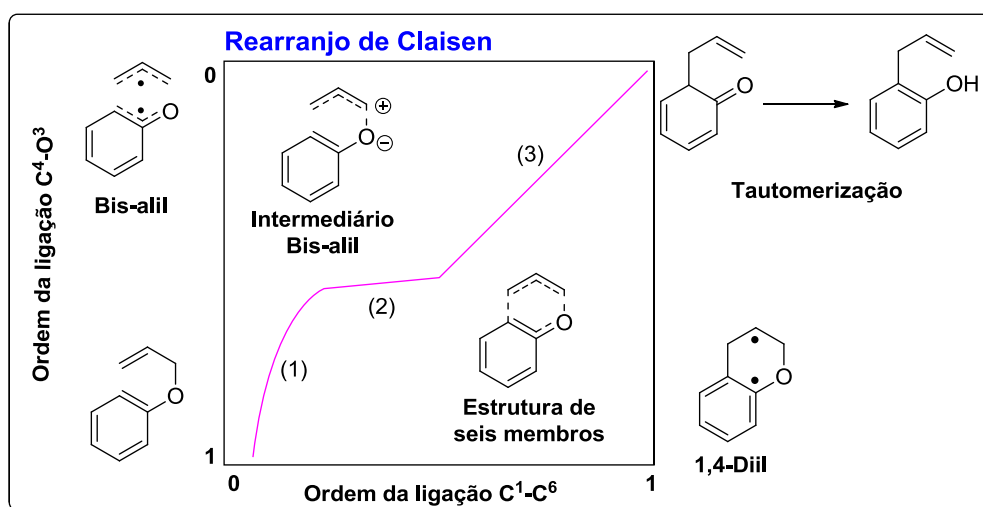
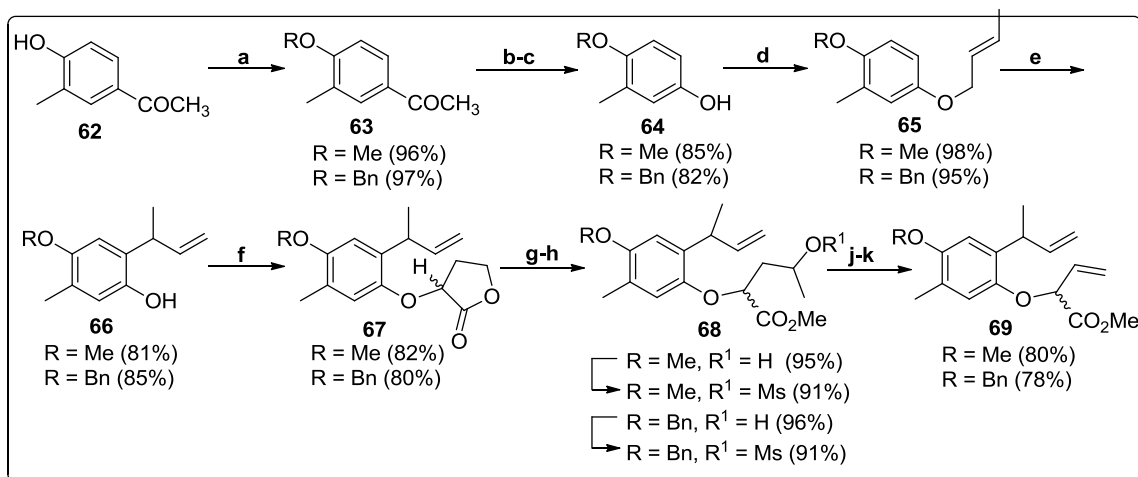


Figura 8. Estado de transição proposto por Iwakura e colaboradores

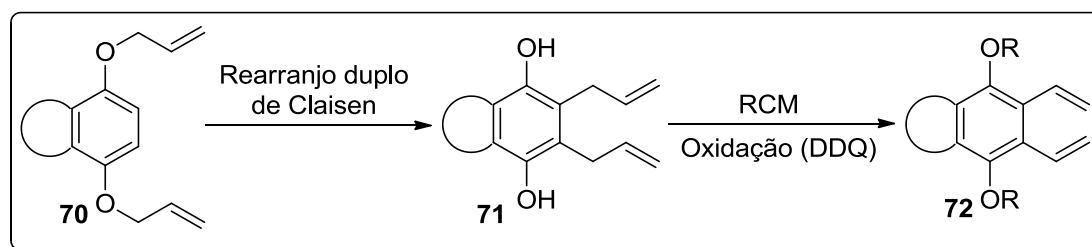
Para elucidar a grande versatilidade desta reação foram escolhidos alguns exemplos representativos das diferentes aplicações destes rearranjos que se encontram representados nos Esquemas 18 e 19. A

reação descrita no esquema 18 representa a síntese de fragmentos do helianuol.⁵²

Já no esquema 19 está ilustrada a reação de duplo rearranjo de Claisen, cujo produto final é precursor da síntese de quinonas benzoanelares.⁵³



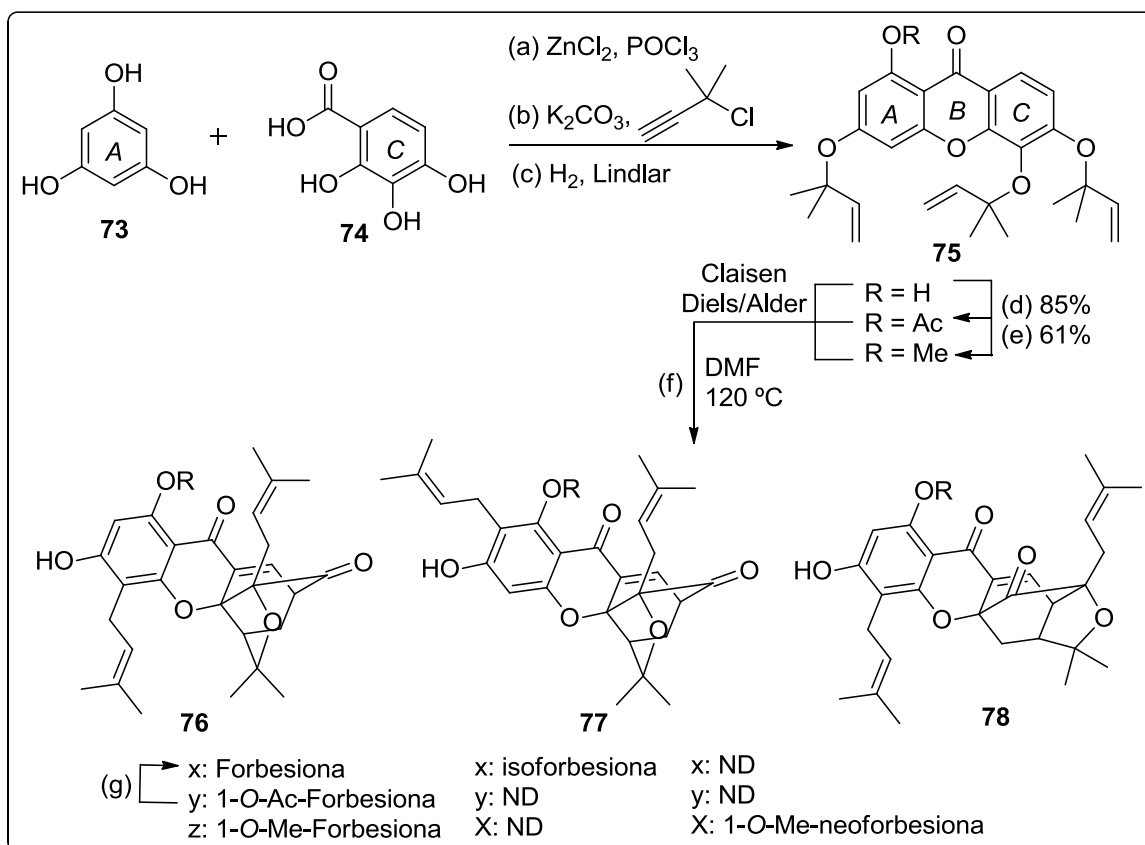
Esquema 18. Síntese de fragmentos do helianuol



Esquema 19. Reação de duplo rearranjo de Claisen

Dando continuidade as reações de duplo rearranjo de Claisen Tisdale *et al.*,⁵⁴ realizaram a síntese de xantonas e esta

síntese representa alguns dos exemplos da diversidade de aplicações destas reações na síntese de produtos naturais (Esquema 20).

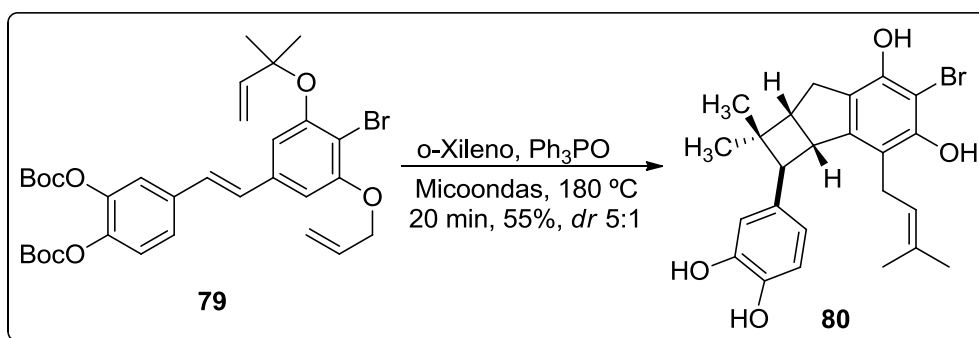


Esquema 20. Rearranjos de Claisen aromáticos: síntese de xantona

3.7. Aplicação de irradiação de micro-ondas ou ultrassom em rearranjos de Claisen aromáticos

Nos dias atuais vem sendo incorporadas metodologias de micro-ondas ou ultrassom em reações de síntese que promovem o rearranjo de Claisen em compostos

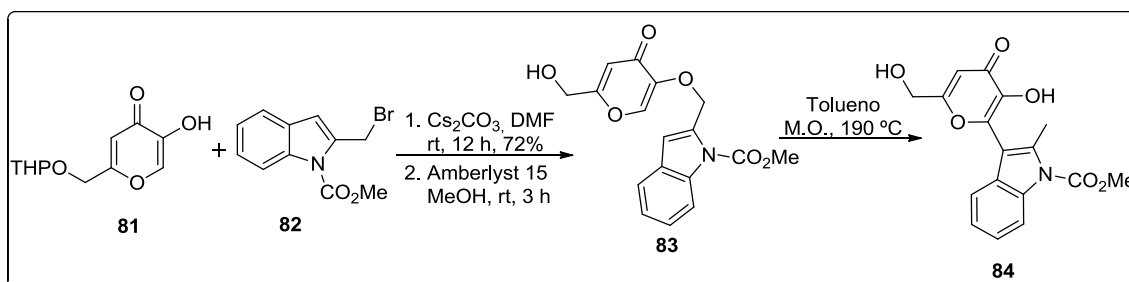
aromáticos. Nicolaou *et al.*,⁵⁵ relataram em 2005 a utilização de irradiação de micro-ondas para o rearranjo de Claisen do composto **79** (Esquema 21). O produto de rearranjo foi submetido a uma reação de cicloadição [2 + 2] e em seguida a perda de grupos protetores Boc para produzir o biciclo [3,2,0]-heptano derivado **80**.



Esquema 21. Uso da irradiação de micro-ondas para promover o rearranjo de Claisen

Xiong *et al.*,⁵⁶ relataram a síntese e atividade antidiabética do composto **84**. A proteção da hidroxila de **81** com THP, seguida por tratamento com **82** na presença de Cs₂CO₃ à temperatura ambiente durante 12 h e, em seguida, com Amberlyst 15 à temperatura ambiente durante 3 h em MeOH forneceu quantitativamente o composto **83**.

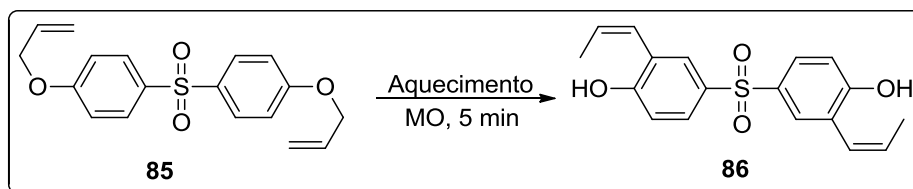
O rearranjo de Claisen do composto **83** em tolueno a 190 °C durante 30 minutos produziu o composto **84** com um rendimento de 87% (Esquema 22). Dando continuidade as etapas de síntese de **84**, outros derivados foram obtidos através de rearranjo de Claisen utilizando de Zn(OTf)₂, como catalisador, sob irradiação com micro-ondas.⁵⁷



Esquema 22. Rearranjo de Claisen promovida por micro-ondas

Outro exemplo de reações de rearranjo de Claisen sob irradiação de micro-ondas (MO) foi descrito por Yamamoto e colaboradores⁵⁸ e envolve o rearranjo de Claisen duplo de bis-(4-aliloxifenil) sulfona para fornecer o bis (3-alil-4-hidroxifenil) sulfona (Esquema 23). De

maneira semelhante a 3-alil-2-hidroxifenona foi obtido com um rendimento quantitativo a partir de 2-aliloxi-acetofenona por Bennett *et al.*⁵⁹ Várias reações de rearranjos foram reportadas utilizando irradiação de micro-ondas.⁶⁰

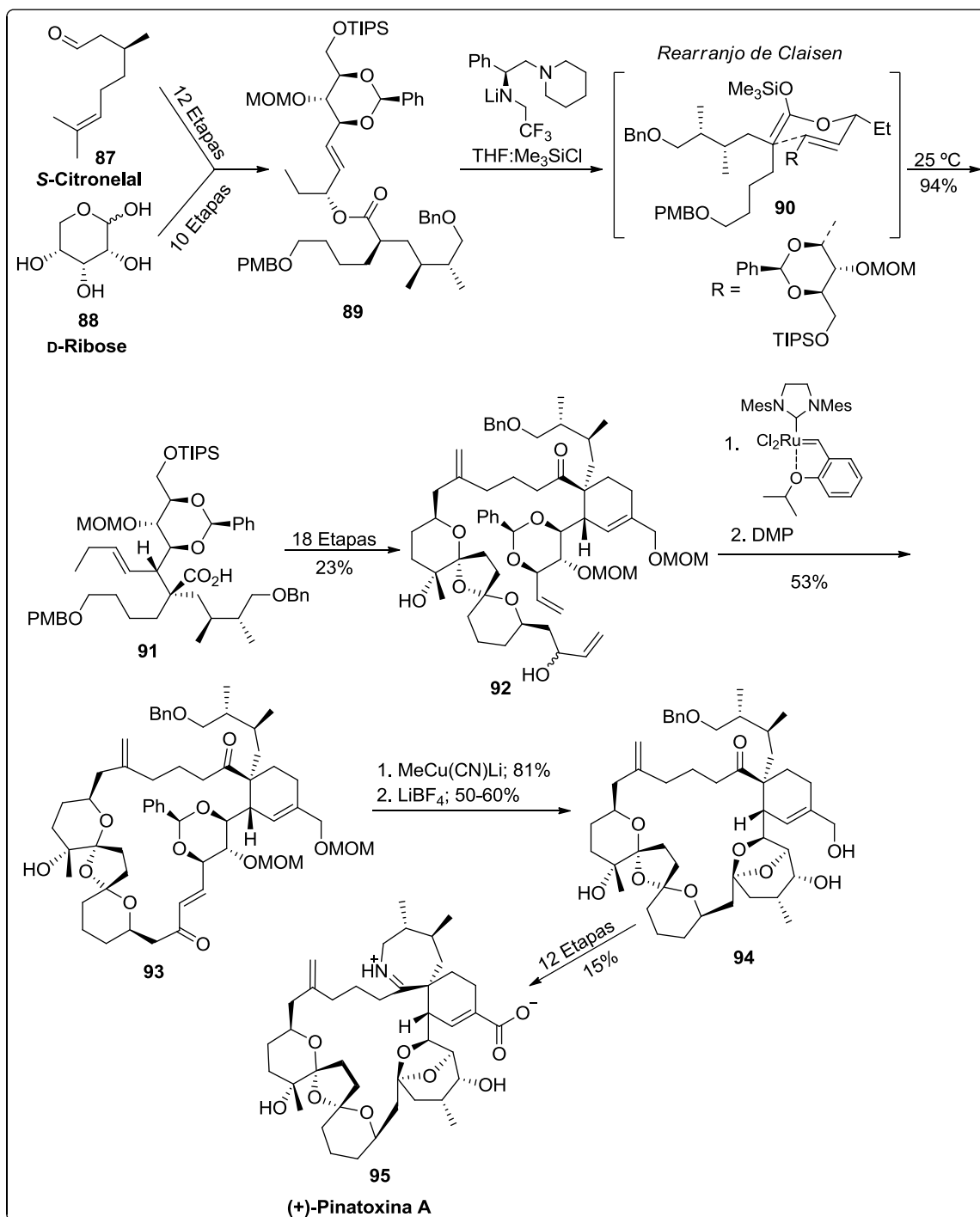


Esquema 23. Rearranjo de Claisen mediado por irradiação de micro-ondas

3.8. Aplicações dos rearranjos de Claisen na Síntese total de Produtos Naturais

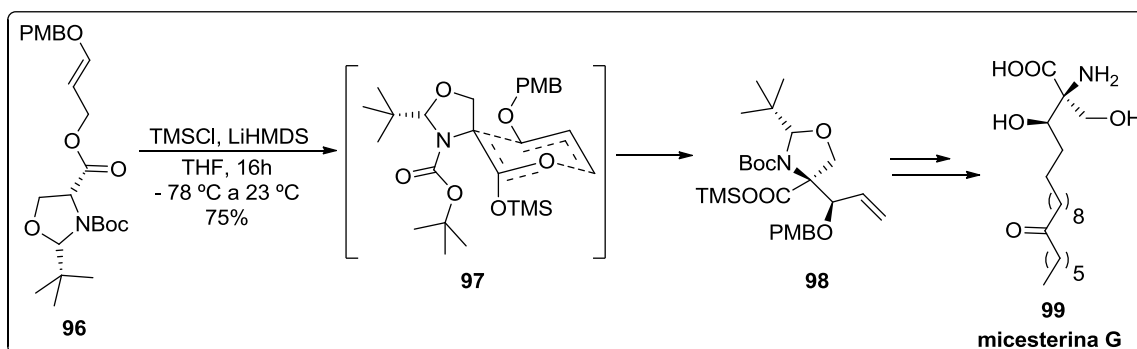
Sabe-se que o rearranjo de Claisen é o rearranjo [3,3]-sigmatrópico mais utilizado, e tem algumas aplicações recentes em síntese total de Produtos Naturais. Por exemplo, a Pinatoxina A, uma toxina isolada a partir de mexilhões comestíveis *Pinna muricata*, foi preparada a partir do (*S*)-citronelal (**87**) e D-ribose (**88**) (Esquema 24). Sua estrutura complexa dispõe de vários anéis de tamanho médio incorporados em um carbociclo de 27

membros. O fragmento espiroimina com um centro quaternário em C5 constitui o mais importante bloco estrutural característico da molécula. Por outro lado, o rearranjo de Claisen pode ser utilizado para a introdução do estereocentro quaternário em C5 numa síntese total enantiosseletiva de pinatoxina A.⁶¹ Após aquecimento até atingir à temperatura ambiente, o rearranjo de Claisen foi efetivado e o ácido carboxílico **91** foi obtido com um rendimento de 94%. A síntese total da pinatoxina foi realizada em 12 etapas.



Carbery *et al.*⁶² relataram uma síntese total do produto natural micesterina G **99** - o qual possui atividade imunossupressora⁶³ promovida por rearranjo de Claisen. O composto **96**, foi tratado com LiHMDS e TMSCl a uma temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ para fornecer o produto rearranjado **98**, como um

único diastereoisômero e com rendimento de 75% (Esquema 25). A estratégia estereocontrolada foi conseguida através de um estado de transição na conformação cadeira semelhante a **97**. O produto final foi obtido a partir de **98** numa sequência de múltiplos passos.

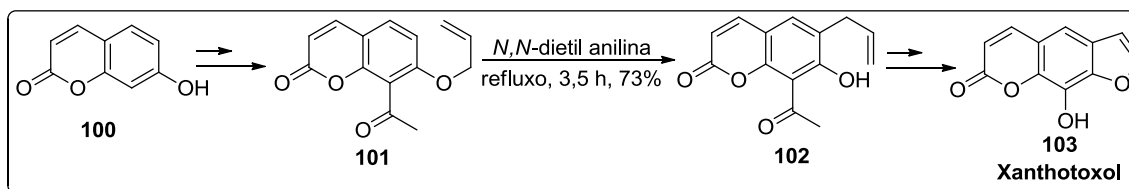


Esquema 25. Rearranjo de Claisen na síntese da micesterina G

O rearranjo de Claisen aromático é uma ferramenta muito importante para a síntese de produtos naturais. Diversos tipos de rearranjos de Claisen aromáticos são descritos na literatura.^{64,65} Em seguida são mostrados alguns rearranjos de Claisen aromáticos.

O produto natural xanthotoxol **103**, exibe atividade antioxidante e efeito antagonista 5-HT.⁶⁶⁻⁶⁸ He *et al.*⁶⁹ relataram a síntese total de xanthotoxol **103** em seis etapas, incluindo o

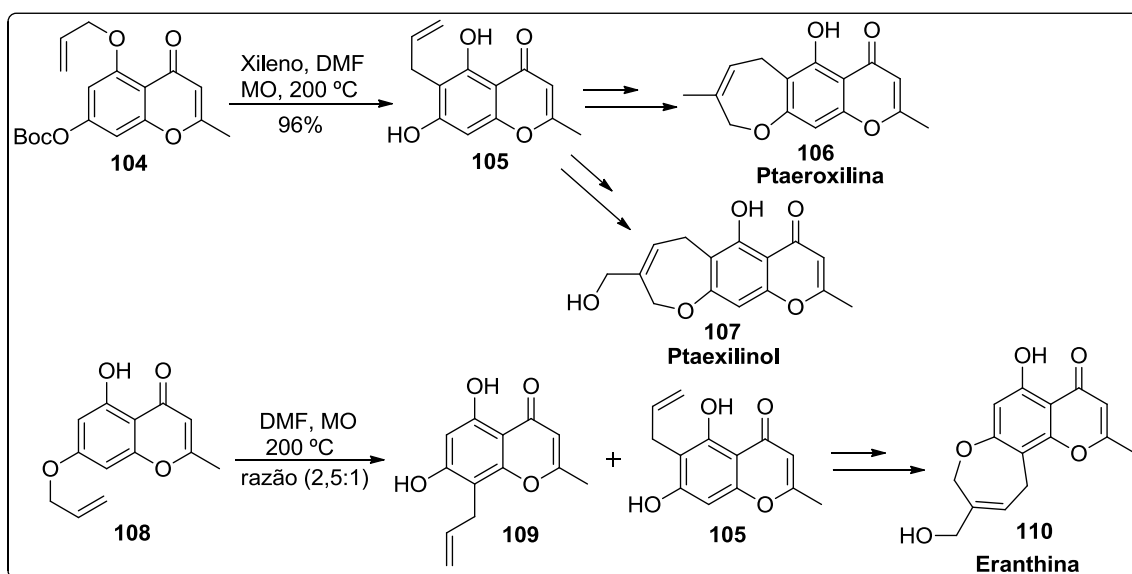
rearranjo de Claisen, como uma etapa chave. A 8-acetil-7-*O*-alil-cumarina **101** foi preparada a partir da 7-hidroxi-cumarina **100**. O éster alílico **101** foi submetido a um rearranjo de Claisen aromático usando *N,N*-dietil-anilina (DEA) durante 3,5 h para fornecer o composto **102** com rendimento de 73 %. O composto **102** depois de algumas etapas forneceu o produto natural xanthotoxol **103** com rendimento global de 29% (Esquema 26).



Esquema 26. Rearranjo de Claisen na síntese do Xanthoxol

O grupo de Moody^{70,71} relatou a síntese dos produtos naturais, ptaeroxilina **106**, ptaexilinol **107** e eranthina **110**. Inicialmente o composto **104**, sob irradiação com micro-ondas sofreu rearranjo de Claisen para fornecer o composto alilado **105**, como uma etapa chave. A reação ocorreu em DMF a 200 °C e forneceu o composto **105** com um

rendimento de 96%. Em seguida o composto **105** foi convertido aos produtos naturais **106** e **107** em poucas etapas (Esquema 27). Da mesma forma o produto natural eranthina **110** foi obtido a partir da mistura de **109** e **105**, o qual foi preparado a partir de **108**, sob irradiação com micro-ondas em DMF.



Esquema 27. Rearranjo de Claisen na síntese de Ptaeroxilina, Ptaexilinol e Eranthina

3.9. Rearranjos de aza-Cope (Rearranjos de amino-Claisen)

Rearranjos, especialmente aqueles que podem participar nas reações em cascata, tais como os rearranjos aza-Cope, são de grande importância na química orgânica, devido à sua capacidade para construir rapidamente moléculas de complexidade estrutural a partir de materiais de partida

simples. Os rearranjos aza-Cope são exemplos de versões heteroátomo do rearranjo de Cope, que é um rearranjo [3,3]-sigmatrópico que desloca ligações simples e duplas entre dois componentes alílicos. Em conformidade com as regras de Woodward-Hoffman, os rearranjos de aza-Cope são rearranjos térmicos com simetria suprafacial.⁷² Os rearranjos aza-Cope são geralmente classificados pela posição do nitrogênio na molécula (Figura 9).

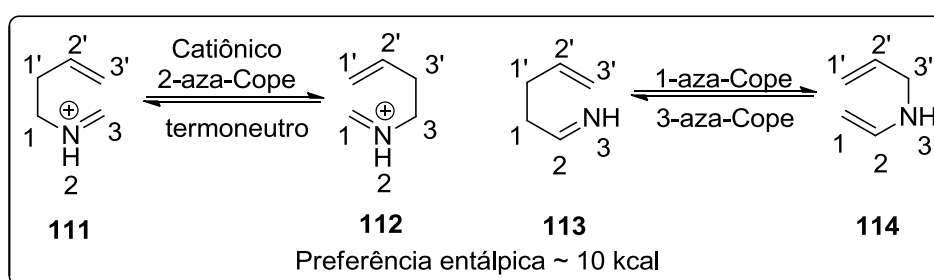


Figura 9. Rearranjos aza-Cope ou amino-Claisen

Tanto os rearranjos aza-Cope alifáticos como os aromáticos necessitam normalmente de condições mais drásticas (200-350 °C) do que os correspondentes rearranjos de Claisen (150-200 °C) devido à menor eletronegatividade do átomo de nitrogênio em relação à do oxigênio. Os

produtos formados por rearranjos aza-Cope aromáticos são as anilinas, ocorrendo de forma análoga ao que acontece com rearranjos de Claisen aromáticos.^{73,74}

A substituição de átomo de oxigênio por nitrogênio no rearranjo de Claisen é

conhecida como rearranjo aza-Claisen⁷⁵ ou rearranjo Hetero-Cope.⁷⁶⁻⁷⁸ Devido à presença de nitrogênio no estado de

transição na conformação cadeira (Figura 10) este pode coordenar com um ácido de Lewis para se obter produto enantiosseletivo.

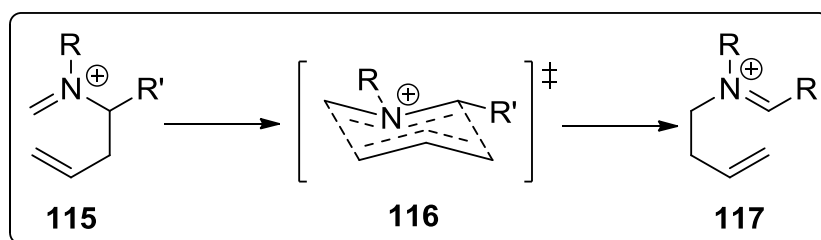
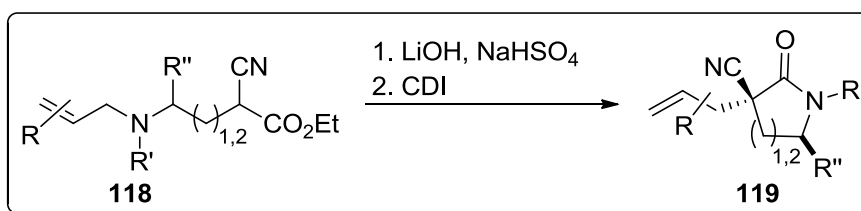


Figura 10. Estado de transição do rearranjo aza-Claisen

Um rearranjo intramolecular aza-Claisen de ceteno foi desenvolvido pela primeira vez por Shen *et al.*⁷⁹ para permitir a síntese estereosseletiva de α -alil- α -ciano-lactamas a partir de *N*-alil-amino ésteres (Esquema 28). De acordo com os autores a reação também

exibiu excelente quimiosseletividade quando o grupo não simétrico, um bis-*N*-alil, estava presente na molécula de partida. A síntese foi realizada para fornecer bicilolactama **119**, opticamente ativa, a partir do aminoácido *L*-prolina.



Esquema 28. Rearranjo intramolecular aza-Claisen de ceteno

O rearranjo aza-Cope é um rearranjo [3,3]-sigmatrópico que pode ocorrer com uma variedade de substratos que contêm um átomo de nitrogênio nas suas estruturas. O rearranjo é identificado como um *n*-aza-Cope (*n* = 1, 2 ou 3), dependendo da posição do átomo de nitrogênio. Em seguida discutiremos os rearranjos de 2-aza-Cope, de 3-aza-Cope e o de 1-aza-Cope.

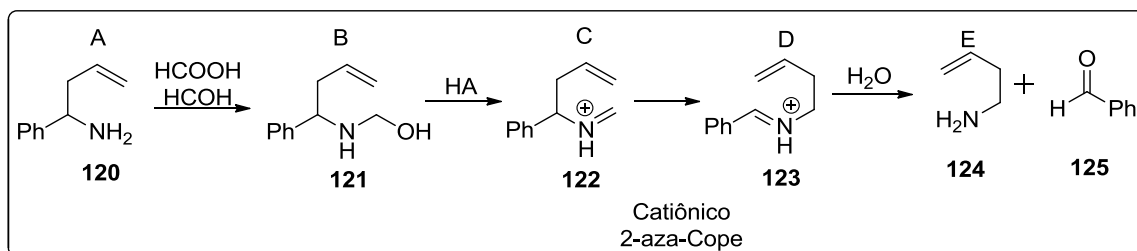
3.10. Rearranjos de 2-aza-Cope

O rearranjo 2-aza-Cope, foi exaustivamente estudado por Overman *et al.*,⁸⁰ é um dos rearranjos mais estudado, devido às condições suaves e suas inúmeras aplicações sintéticas na síntese de alcaloides.

Termodinamicamente, o rearranjo 2-aza-Cope não tem uma tendência à formação do produto. Como as ligações quebradas e formadas são equivalentes em ambos os sentidos da reação, este é semelhante ao rearranjo de Cope. A presença da carga positiva no nitrogênio do intermediário torna o rearranjo 2-aza-Cope mais fácil de ocorrer em comparação com o rearranjo de Cope catiônico.

Em 1950, Horowitz e Geissman⁸¹ relataram o primeiro exemplo de um rearranjo 2-aza-Cope, numa tentativa falha da síntese do aminoálcool **121**. A reação da alilbenzilamina **120** com ácido fórmico e formaldeído levou ao produto **121**. Em seguida o aminoálcool foi convertido em uma imínio **122**, que em seguida sofreu rearranjo

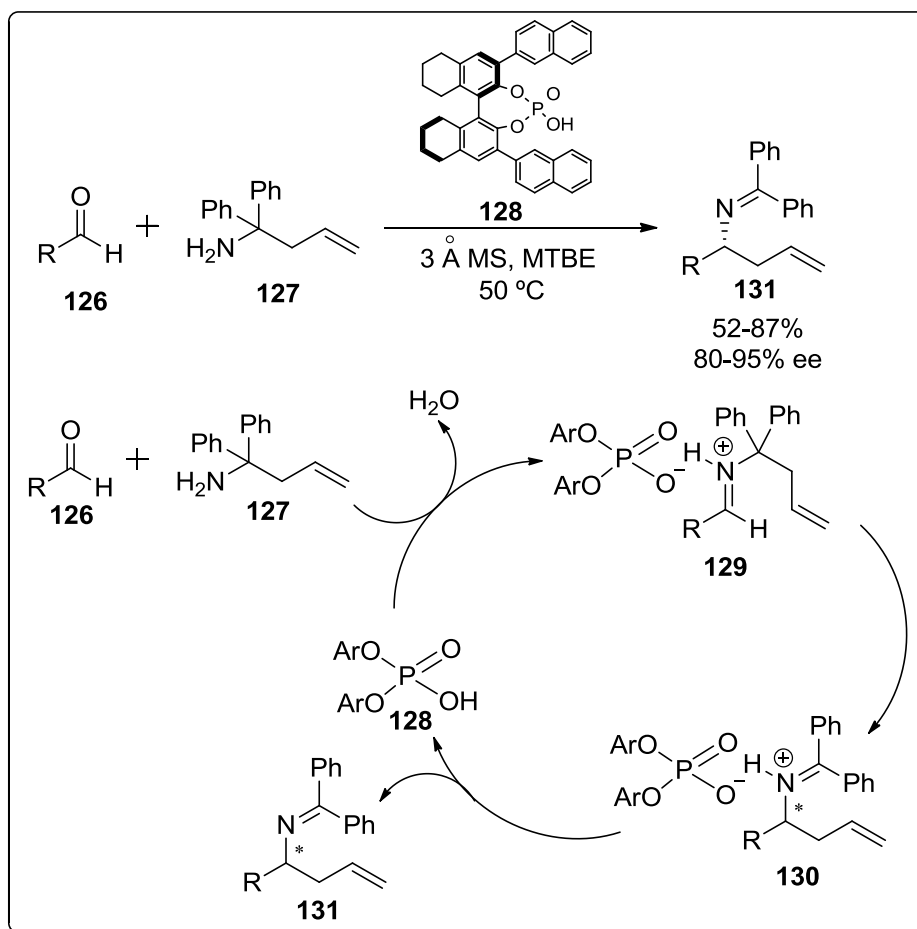
2-aza-Cope para fornecer o composto **123**. Dando continuidade, o composto **123** foi hidrolisado em água para produzir uma amina **124** (Esquema 29).



Esquema 29. Rearranjo 2-aza-Cope da alilbenzilamina

Em 2008, Magnus e Antonchick⁸² decidiram examinar o ácido fosfórico como catalisador no rearranjo 2-aza-Cope (Esquema 30). Os autores realizaram a reação de aminoalquilação do aldeído **126** com uma amina **127** sob a catálise do ácido diéster fosfórico **128** resultando na formação de um

íon imínio **129**, com configuração *R*. A ativação pelo ácido de Brønsted seria forte o suficiente para acelerar rearranjo 2-aza-Cope ao aduto **130**. Em seguida a reprotonação forneceu a amina homoalílica **131** com a regeneração do ácido de Brønsted quiral **128**.



Esquema 30. Rearranjo de 2-aza-Cope catalisado por ácido de Brønsted

3.11. Rearranjos de 1-aza-Cope

A primeira descoberta do rearranjo 1-aza-Cope (Figura 11) exigiu calor intenso para superar a grande barreira de ativação termodinâmica. Em contraste com rearranjo 2-aza-Cope, descrito anteriormente, o rearranjo 1-aza-Cope não é comum.⁸³ Um dos poucos exemplos desta reação é o análogo aza do rearranjo divinilciclopropano,⁸⁴ uma

variação do rearranjo de Cope. A principal razão para os poucos exemplos conhecidos do rearranjo 1-aza-Cope é, sem dúvida, a situação termodinâmica desfavorável que existe para essa reação.

Para 1-aza-1,5-dienos substituídos (R = alquil) simples, os reagentes são calculados para ser de cerca de 7-10 kcal / mol mais estáveis do que os produtos (Figura 12).⁸⁵

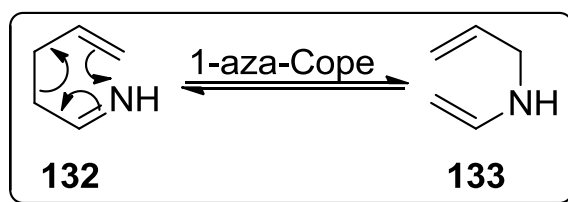


Figura 11. Rearranjo 1-aza-Cope

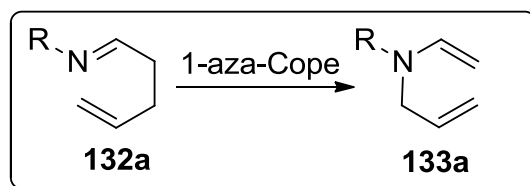
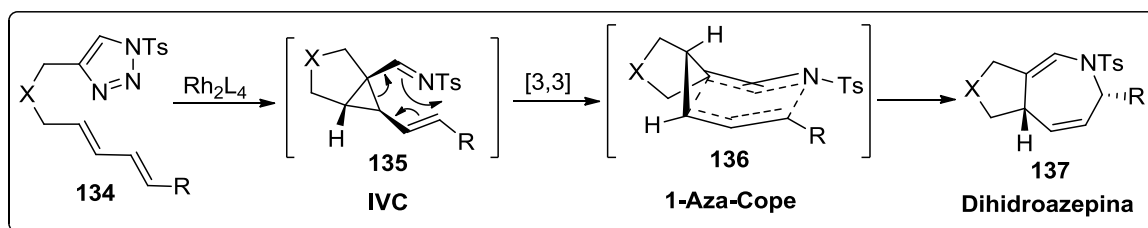


Figura 12. 1-aza-1,5-dienos substituídos

Por causa de um interesse geral em novas reações pericíclicas e suas aplicações em síntese orgânica, pesquisadores começaram a investigar o rearranjo 1-aza-Cope. Supõe-se que a alta energia de estabilização resultante da interação do par de elétrons livres do átomo de nitrogênio seria suficiente para induzir um grupo carbonílico do *N*-acil-1-aza-1,5-dienos (R = acila) e promover o rearranjo de Cope. Além disso, o par de elétrons livres do nitrogênio seria estabilizado com a

participação numa ligação amida e que a eletronegatividade do grupo amida iria diminuir a energia do LUMO do grupo imina, fazendo com que uma interação HOMO-LUMO seja favorável no estado de transição.⁸⁶⁻⁸⁸

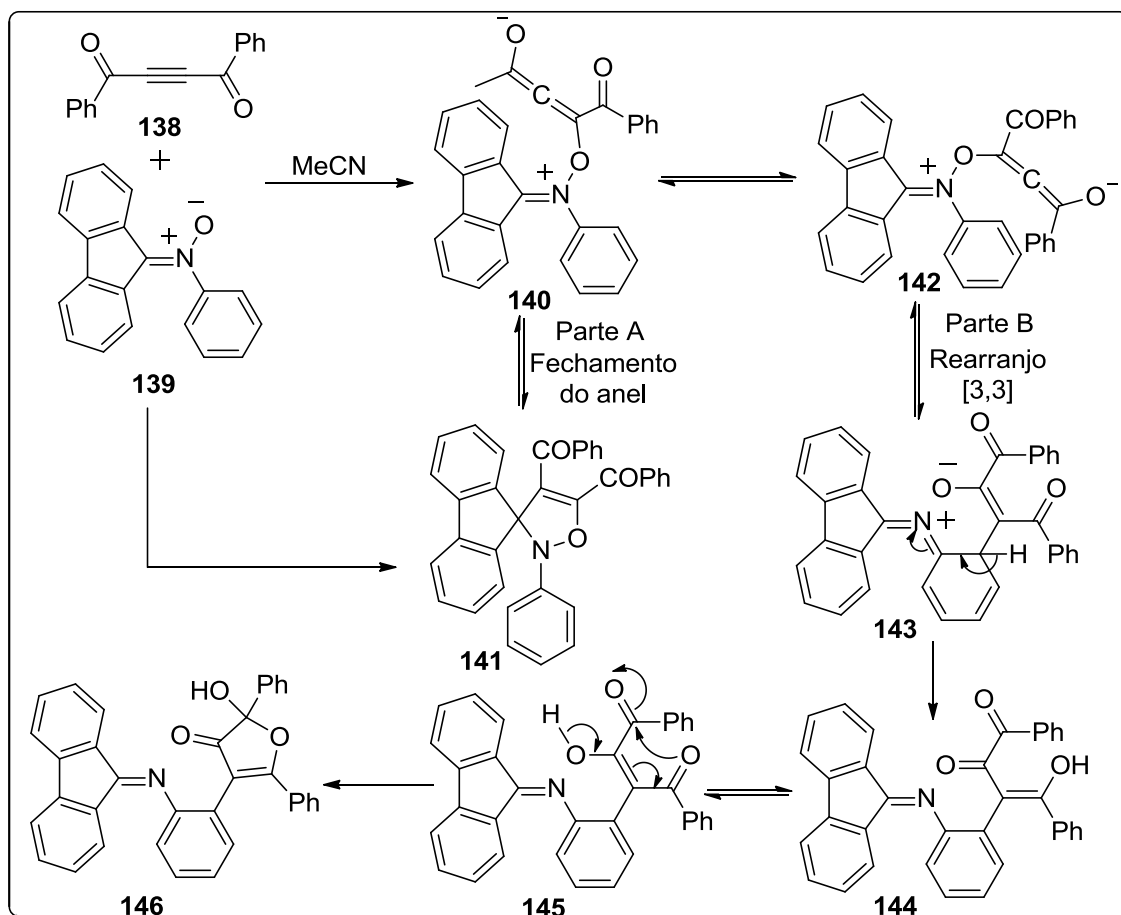
Em 2014, Schultz *et al.*,⁸⁹ relataram a síntese da dihidroazepina **137** a partir de dieniltrazol **134**. Na síntese da dihidroazepina uma das etapas envolveu o rearranjo 1-aza-Cope (Esquema 31).



Esquema 31. Rearranjo 1-aza-Cope da síntese de dihidroazepina

Recentemente, Radhaman *et al.*⁹⁰ descreveram a reação entre o composto **138** dibenzoilacetileno (DBA) em acetonitrila, a temperatura ambiente, para fornecer os compostos **141** e **146** (Esquema 32). Na obtenção do composto **143** houve o envolvimento do intermediário zwitteriônico

que em seguida sofreu rearranjo 1-aza-Cope do composto **146**. Por outro lado, o composto **141** foi identificado como o aduto ciclo-isoxazolina. A estrutura de **141** e **146** foi atribuída com base em dados espectrais e dados de difração de raios-X.



Esquema 32. Reação entre composto **138** e dibenzoilacetileno (DBA) para promover rearranjo de 1-Aza-Cope

3.12. Rearranjos 3-aza-Cope

Dentre os tipos de rearranjos aza-Cope, o rearranjo 3-aza-Cope recebeu a maior atenção na literatura.⁹¹ O rearranjo 3-aza-Cope surgiu pela primeira vez na literatura química durante o início dos anos 1960,⁹² embora o seu análogo de oxigênio, o

rearranjo de Claisen, tenha sido conhecido desde 1912. Este atraso foi atribuído à grande energia de ativação do rearranjo 3-aza-Cope.⁹³ Em 2010, Zahedi *et al.*⁹⁴ fizeram estudos cinéticos e termodinâmicos para o rearranjo de Cope e rearranjo 3-aza-Cope do hexa-1,5-dieno e *N*-vinilprop-2-en-1-amina na fase gasosa (Figura 13).

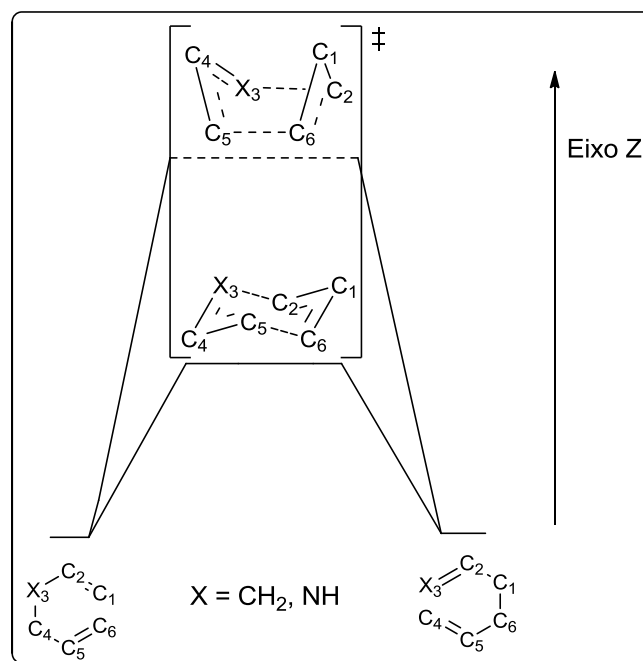


Figura 13. Estudos cinéticos e termodinâmicos dos rearranjos de Cope e 3-aza-Cope do hexa-1,5-dieno e *N*-vinilprop-2-en-1-amina na fase gasosa

3.13. Rearranjos 3-aza-Cope catalisados

Os rearranjos 3-aza-Cope podem ocorrer em condições mais suaves através da utilização de catalisadores⁹⁵ e, no ano de 2008, Lobo *et al.*⁹⁶ mostraram que estes tipos de transformações podem ser assistidas por micro-ondas. Dentre os catalisadores químicos mais utilizados estão os ácidos de Lewis, o paládio (0) e a utilização de eletrófilos para promover a quaternização do átomo de nitrogênio.

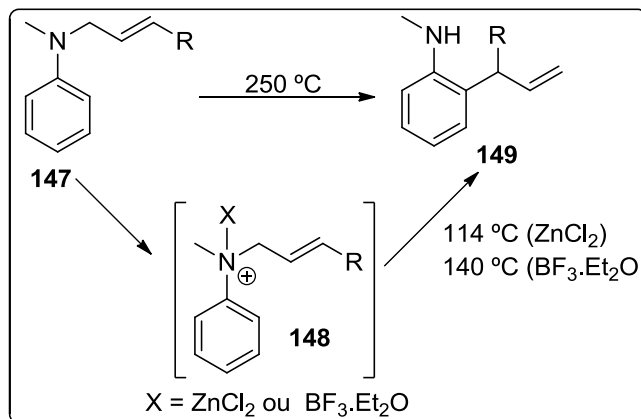
a) Catálise na presença de ácidos de Lewis

O uso de ácidos de Lewis como catalisadores é uma das estratégias mais utilizadas para baixar consideravelmente as energias de ativação deste tipo de reação. Normalmente, *N*-alilaminas aromáticas não são estáveis à alta temperatura e nessa condição quantidades significativas de anilinas são formadas por decomposição térmica. Algumas metodologias modificadas têm sido alcançadas através da utilização de ácidos de Lewis (BF₃-OEt₂, ZnCl₂, AlCl₃) para promover rearranjo de 3-aza-Cope.

O rearranjo da *N*-alil-*N*-metil-anilina (**147**), realizado por Beholz e Stille⁹⁷ é um exemplo elucidativo da diminuição de temperatura necessária para a transformação ocorrer entre a reação puramente térmica (250 °C) e

a reação catalisada por $ZnCl_2$ ou $BF_3 \cdot OEt_2$ (111-140 °C) (Esquema 33). A utilização de $BF_3 \cdot OEt_2$ como catalisador na reação de *N*-

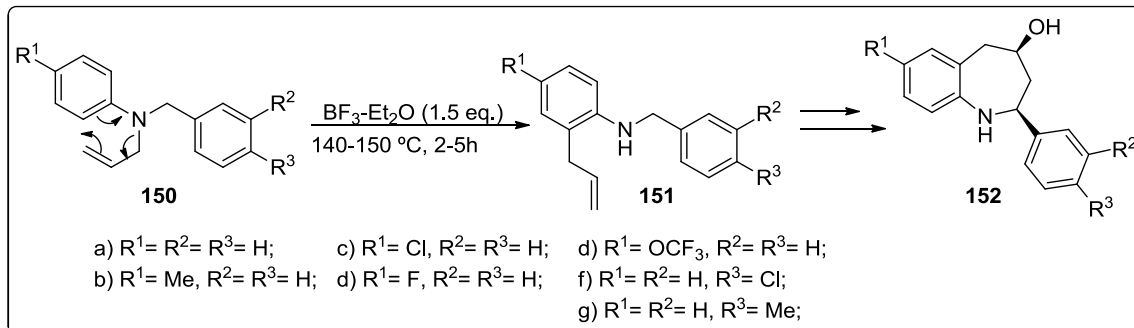
alilanilina foi reportada por Ayala et al. em 2006.⁹⁸



Esquema 33. Rearranjo da *N*-alil-*N*-metil-anilina

Por outro lado, estes compostos na presença de 1,5 eq. do ácido de Lewis a 140 °C sofrem um rearranjo 3-aza-Cope (Esquema

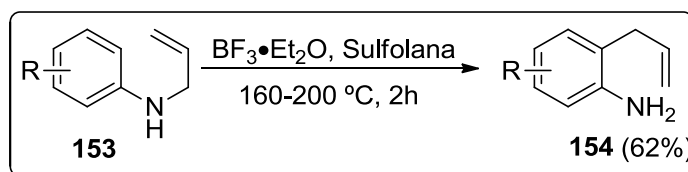
34). Este rearranjo é um dos passos intermediários na síntese de derivados bioativos da tetra-hidro-1-benzazepina (**152**).



Esquema 34. Síntese do derivado da tetra-hidro-1-benzazepina

O rearranjo da *N*-alil-*aryl*-amina **153** descrito por Jain *et al.*⁹⁹ consistiu no uso do catalisador $BF_3 \cdot OEt_2$ para fornecer o composto **154** por rearranjo 3-aza-Cope (Esquema 35). Em uma operação típica, a

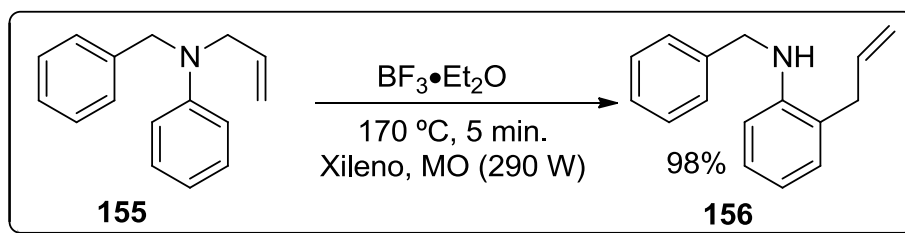
mistura de *N*-alil-*aryl*-amina **153** (0,5 eq) em sulfolana foi aquecida a 160-200 °C sob atmosfera de argônio durante 2 h para produzir o composto **154** em rendimento de 62%.



Esquema 35. Rearranjo de 3-aza-Cope *N*-alil-*aryl*-amina **153**

González *et al.*¹⁰⁰ mostraram que estes tipos de transformações podem ser assistidas por micro-ondas (Esquema 36). A reação foi

catalisada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ e teve duração de 5 minutos, com um rendimento de 98%.



Esquema 36. Rearranjo de 3-aza-Cope *N*-benzilado-*N*-alil anilina

O mecanismo sugerido por *Sharma et al.*¹⁰¹ para o rearranjo de 3-aza-Cope é consistente com o mecanismo proposto para o tradicional rearranjo de Claisen do alil fenil éter. O BF_3 complexa com o átomo de nitrogênio, através da formação de um centro quaternário catiônico no nitrogênio. A

formação do complexo de anilina- BF_3 é um processo lento. No passo subsequente, os complexos de anilina- BF_3 tautomeriza para fornecer o produto **159** que em seguida perde o BF_3 após tratamento com NaOH e fornece o produto final **160** (Esquema 37).

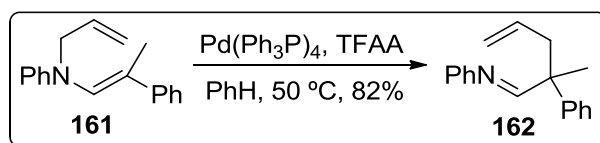


Esquema 37. Mecanismo do rearranjo de 3-aza-Cope catalisado por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

b) Catálise na presença de paládio (0)

catalisados por $\text{Pd}(0)$ utilizando diversos ácidos como ativadores (Esquema 38).¹⁰²⁻¹⁰⁴

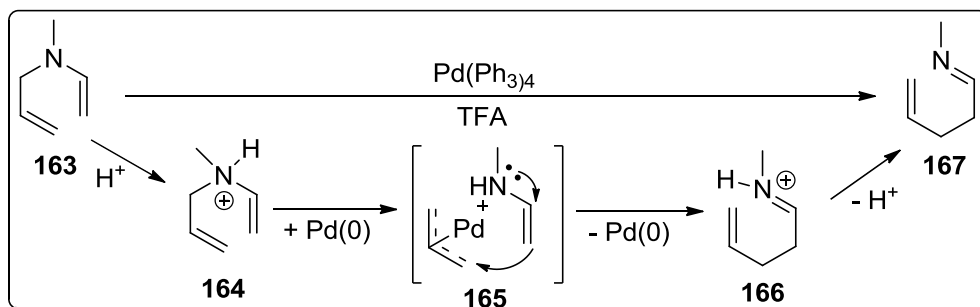
Na literatura encontram-se vários exemplos de rearranjos de 3-aza-Cope



Esquema 38. Rearranjos de 3-aza-Cope catalisados por $\text{Pd}(0)$

O mecanismo desta catálise (Esquema 39) envolve a protonação da enamina **163** para formação do cátion **164**. Em seguida ocorre a inserção de $\text{Pd}(0)$, levando à formação do

complexo π e a enamina **165**. O ataque nucleofílico da enamina ao complexo π , leva à formação de **166** que, por desprotonação, origina a imina **167**.



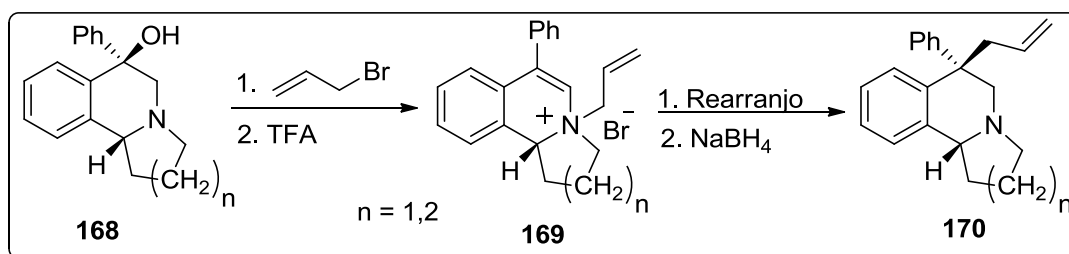
Esquema 39. Mecanismo do Rearranjo de 3-aza-Cope catalisados por Pd(0)

c) Por quaternização do átomo de nitrogênio

Os rearranjos 3-aza-Cope também podem ser catalisados pela quaternização do átomo de nitrogênio presente no sistema de rearranjo. Devido ao seu caráter nucleófilico, o nitrogênio pode ser quaternizado na presença de eletrófilos. Para esta reação são utilizados vários tipos de eletrófilos, desde o simples próton, que irá promover uma catálise ácida, passando por reagentes

metilantes, como é o caso do MeOTf. Por outro lado, exemplos de quaternizações mais elaboradas são descritas na literatura.¹⁰⁵

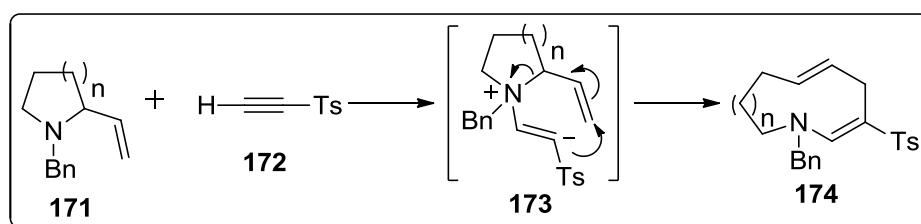
Segundo McComsey e Maryanoff,¹⁰⁶ *N*-alil enaminas pode ser submetida a um rearranjo [3,3]-sigmatrópico, conhecida como uma reação de 3-aza-Cope (ou amino-Claisen). Os autores neste trabalho exploraram uma reação 3-aza-Cope envolvendo a migração 1,3 do grupo alílico do átomo de nitrogênio para o átomo de carbono em sais quaternários *N*-alil enamônio (Esquema 40).



Esquema 40. Rearranjo 3-Aza-Cope catalisado por quaternização do átomo de nitrogênio

Weston *et al.*¹⁰⁷ relataram que a adição do composto **172** a aminas terciárias cíclicas contendo um substituinte vinílico (Esquema

41) segue um rearranjo formal 3-aza-Cope do íon anfotérico **173** resultando na expansão do anel para se obter a amina macrocíclica **174**.



Esquema 41. Rearranjos 3-aza-Cope catalisados por quaternização com expansão do anel

3.14. Estudos Computacionais sobre rearranjos 3-aza-Cope

Estudos teóricos sobre rearranjos [3,3]-sigmatrópicos foram, e continuam sendo, uma ferramenta poderosa para a caracterização do tipo de mecanismos que ocorrem durante este tipo de reações e previsão da reatividade de diversos substratos. No que diz respeito aos rearranjos 3-aza-Cope, um estudo teórico realizado por Zahedi *et al.*,⁹⁴ prevê a energia de ativação dos rearranjos de *N*-vinilprop-2-en-1-amina. Segundo Zahedi e colaboradores, a energia de ativação do estado de transição da conformação cadeira

do *N*-vinilprop-2-en-1-amina é mais elevada do que a energia de ativação do análogo para o rearranjo de Cope do hexa-1,5-dieno. Os cálculos *ab initio* (DFT) foram realizados com os rearranjos [3,3]-sigmatrópicos de hexa-1,5-dieno (rearranjo de Cope) e *N*-vinilprop-2-en-1-amina (3-aza-Cope) na fase gasosa. As alturas das barreiras e calores de reações foram calculadas no B3LYP / 6-311G** e estão em concordância com os dados experimentais. Os resultados obtidos com B3LYP / 6-311G **, com relação aos cálculos dos parâmetros cinéticos e de energia de ativação a 298,15 K para o rearranjo 3-aza-Cope e rearranjo de Cope na fase gasosa estão sumarizados na Tabela 1.

Tabela 1. Cálculos dos parâmetros cinéticos e da energia de ativação a 298,15 K para o rearranjo 3-aza-Cope e rearranjo de Cope na fase gasosa

Reação (TS)	B3LYP/6-31G*			Método BHANDHLYP/6-31 G*			B3LYP/6-311G**		
	ΔS (cal mol ⁻¹ K)	ΔG (Kcal mol ⁻¹)	E_a (Kcal mol ⁻¹)	ΔS (cal mol ⁻¹ K)	ΔG (Kcal mol ⁻¹)	E_a (Kcal mol ⁻¹)	ΔS (cal mol ⁻¹ K)	ΔG (Kcal mol ⁻¹)	E_a (Kcal mol ⁻¹)
Cope (Cadeira)	-8,608	35,798	33,824	-8,735	42,855	40,843	-8,021 (-13,8)	36,235	34,43 (34,09)
Cope (Bote)	-6,63	43,366	41,981	-6,96	51,646	50,164	-6,13	42,455	41,219
3-aza-Cope (Cadeira)	-6,248	35,563	34,292	-6,428	43,156	41,832	-6,24	36,351	35,08 (36,6)
3-aza-Cope (Bote)	-5,637	38,228	37,140	-5,695	46,495	45,389	-5,64	38,795	37,708

Um estudo teórico da cinética e mecanismo do rearranjo 3-aza-Cope em fase gasosa foi realizado também por Zardoost *et al.*,¹⁰⁸ onde os autores utilizaram o DFT em níveis B3LYP. O equilíbrio das geometrias moleculares, as frequências vibratórias harmônicas do reagente, e o estado de transição do produto foram calculados. Em seguida, os parâmetros de ativação termodinâmica foram calculados e os resultados mostraram concordância com os resultados experimentais citadas na literatura.¹⁰⁹ Estes cálculos indicaram que a

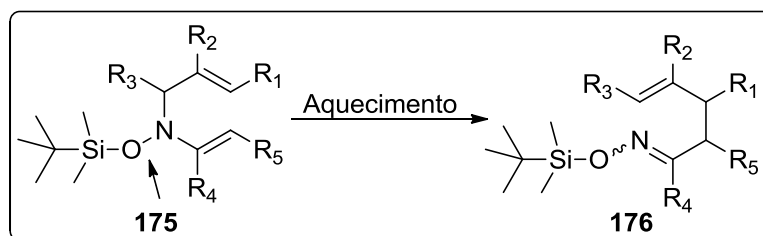
reação prossegue através de um mecanismo concertado assíncrono.

3.15. Influência de grupos substituintes carregados em sistemas 3-aza-Cope

Objetivando uma comprovação experimental dos resultados teóricos obtidos anteriormente, Gomes *et al.*¹¹⁰ estudou o rearranjo de 3-aza-Cope catalisado por oxianion ligado ao átomo de nitrogênio

(rearranjo de 3-oxi-anion-3-aza-Cope). Os compostos de partida escolhidos para realizar tais estudos foram as *N*-alil-*N*-sililoxi-enaminas **175**, que ao sofrerem a dessililação são susceptíveis de rearranjo de 3-oxi-anion-3-aza-Cope e fornecer o composto **176**.

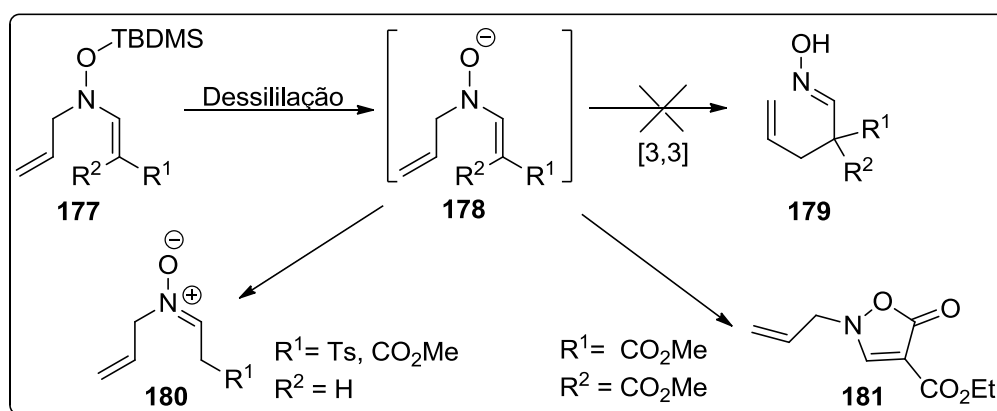
Foram realizados também os rearranjos térmicos dos compostos sintetizados, sendo este o primeiro exemplo descrito na literatura de um rearranjo de 3-sililoxi-3-aza-Cope (Esquema 42).¹¹¹



Esquema 42. Influência de grupos substituintes em Rearranjos 3-aza-Cope

Objetivando verificar o aumento de velocidade da reação de rearranjo, foi realizado um aprofundamento nos estudos de dessililação do átomo de oxigênio das enaminas **177**, que deste modo, conduziram à formação do sistema de rearranjo 3-oxi-anion-3-aza-Cope **178** (Esquema 43). Entretanto, todas as tentativas de remoção do grupo silil com vários agentes de dessililação conduziram apenas à formação

da nitrona correspondente **180**. Logo, conclui-se que esta necessita da presença do sistema [3,3]-sigmatrópico e não conduziu a rearranjo. A exceção foi a dessililação da enamina dissubstituída ($R^1 = R^2 = \text{CO}_2\text{Et}$) que não originou a nitrona mas sim a formação da isoxazolona **181**, por ataque intramolecular do átomo de oxigênio a um dos grupos ésteres terminais.



Esquema 43. Dessililação do átomo de oxigênio das enaminas para formação do rearranjo 3-oxi-anion-3-aza-Cope

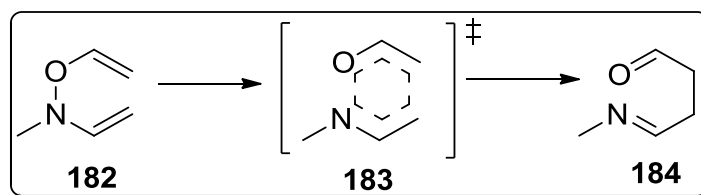
3.16. Rearranjos 3-Aza-4-Oxa-Cope

As hidroxilaminas são conhecidas pelas suas propriedades nucleofílicas. Tais como as

oximas e os ácidos hidroxâmicos, que apresentam as mesmas características estruturais, as hidroxilaminas podem rearranjar em condições adequadas. A força-motriz para este tipo de rearranjo é

simultaneamente a quebra da ligação N-O, de baixa energia, e a formação de ligações mais fortes. O rearranjo mais frequente de

hidroxilaminas substituídas é o rearranjo 3-aza-4-oxa-Cope (Esquema 44).¹¹²

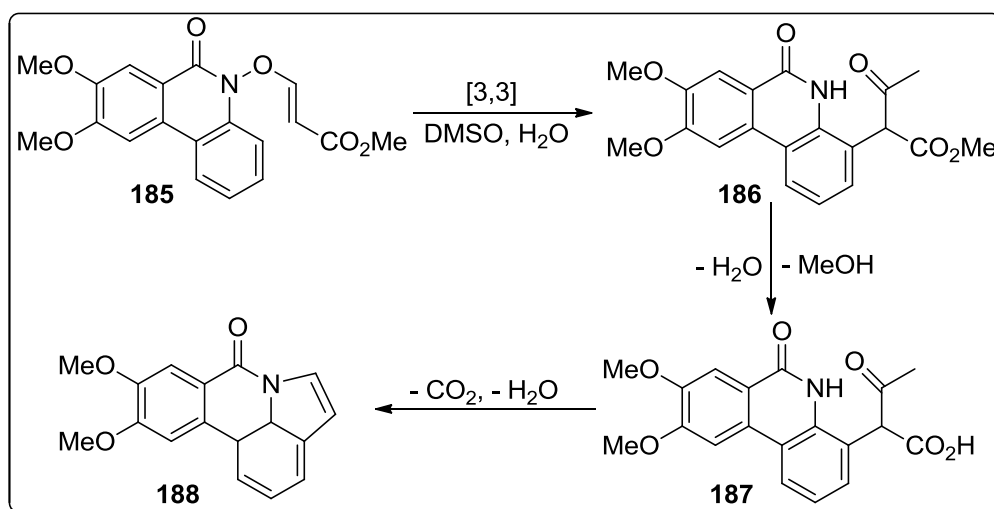


Esquema 44. Rearranjo 3-aza-4-oxa-Cope de hidroxilaminas substituídas

Este tipo de rearranjo, que ocorre geralmente em condições suaves e de temperatura mais baixa, permite a obtenção de compostos heterocíclicos, tais como benzofuranos,¹¹³ imidazóis,¹¹⁴ oxazolidinas,^{115,116} e pirimidinas.¹¹⁷

Existem três formas distintas através das quais o rearranjo 3-aza-4-oxa-Cope pode ocorrer. A primeira forma é através de um sistema 3-aza-4-oxa-1,5-diênico. Um exemplo

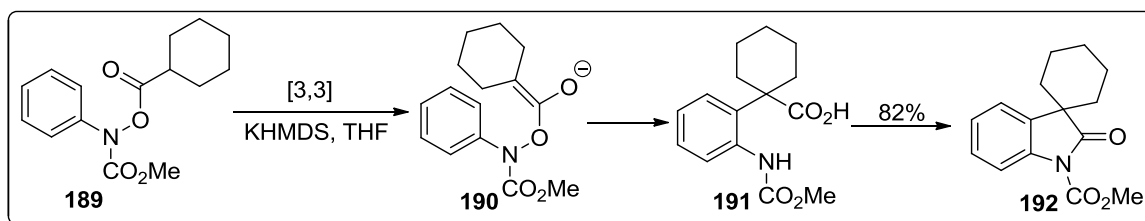
deste tipo de sistema de rearranjo pode ser encontrado na síntese do alcaloide pratosina (**188**), descrita por Prabhakar *et al.*,¹¹⁸ (Esquema 45). Segundo os autores através do aquecimento em DMSO e na presença de água, o rearranjo ocorre, seguido por hidrólise do éster, descarboxilação e ciclização, obtendo-se diretamente o produto natural desejado.



Esquema 45. Rearranjo 3-Aza-4-oxa-1,5-diênico na síntese do alcaloide pratosina

A segunda forma é através de derivados da hidroxilamina-enol. A formação de oxindole spiro-cíclico a partir de um ácido *N*-fenil-*O*-acil-hidroxiâmico é um exemplo deste tipo de sistema de rearranjo no qual, usando

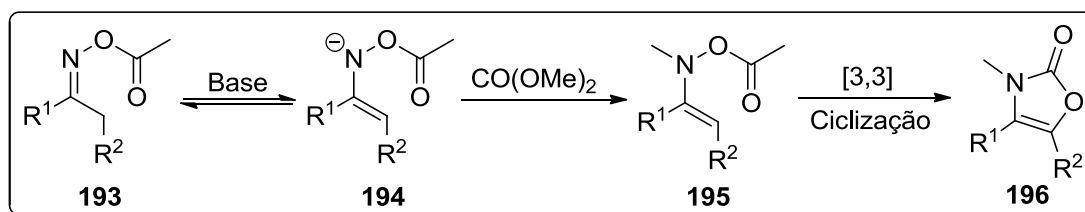
uma base (geralmente forte), é formado o enolato, sendo assim criada a ligação que entra no sistema de rearranjo (Esquema 46).¹¹⁹



Esquema 46. Rearranjo 3-aza-4-oxa-1,5-diênico a partir ácido *N*-fenil-*O*-acil-hidroxicarboxílico

E finalmente, a última forma é através de derivados das oximas. Nestes casos, as oximas de partida sofrem alterações na sua estrutura C=N-OR, de forma que o rearranjo possa ocorrer posteriormente. No Esquema 47, Tundo e Selva¹²⁰ descrevem a síntese de

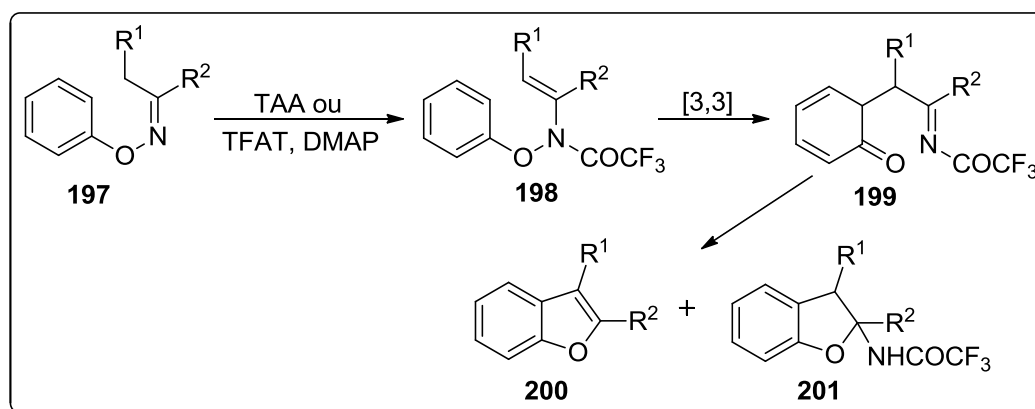
uma 4-oxazoli-2-ona **196** por rearranjo sigmatrópico de um derivado de hidroxilamina; este por sua vez é obtido por reação da ceto-oxima **194** com dimetilcarbonato a altas temperaturas e em meio básico.



Esquema 47. Síntese 4-oxazoli-2-ona através do rearranjo 3-aza-4-oxa-Cope

Ainda através de derivados de oximas, a literatura reporta o rearranjo [3,3]-sigmatrópico de hidroxilaminas (Esquema 48)

que dão origem aos produtos naturais com atividade biológica, tais como coumestano,¹²¹ estemofurano e eupomatenoide.¹²²

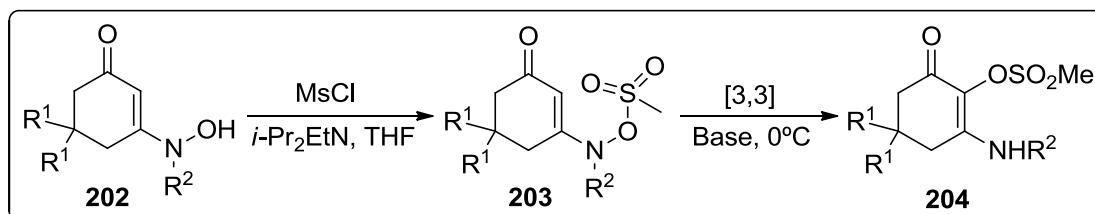


Esquema 48. Rearranjo 3-aza-4-oxa-Cope de hidroxilamina

3.17. Rearranjos Poli-hetero-Cope

A introdução de outros heteroátomos (N, O, P ou S, por exemplo) no sistema diênico produz sistemas poli-hetero-Cope; no caso das hidroxilaminas, oximas e ácidos

hidroxâmicos. Esses sistemas também podem sofrer rearranjos [3,3]-sigmatrópicos, que pode acontecer tanto a temperaturas baixas como a temperaturas altas. No Esquema 49 é mostrado exemplo dessa categoria de rearranjos para fornecer o composto **204**.¹²³



Esquema 49. Rearranjo Poli-hetero-Cope

A possibilidade de obtenção de compostos 1,2,3-trissubstituídos em anéis é uma das características destes rearranjos. Este tipo de rearranjo é bastante empregado na síntese de produtos naturais úteis, como é o caso, dentre inúmeros outros, dos

aminoácidos micosporínicos (Figura 14), produtos naturais com propriedades anti-UV84,¹²⁴⁻¹²⁷ que é obtido biossinteticamente do 3-deidroquinato, um precursor do ácido xiquímico.

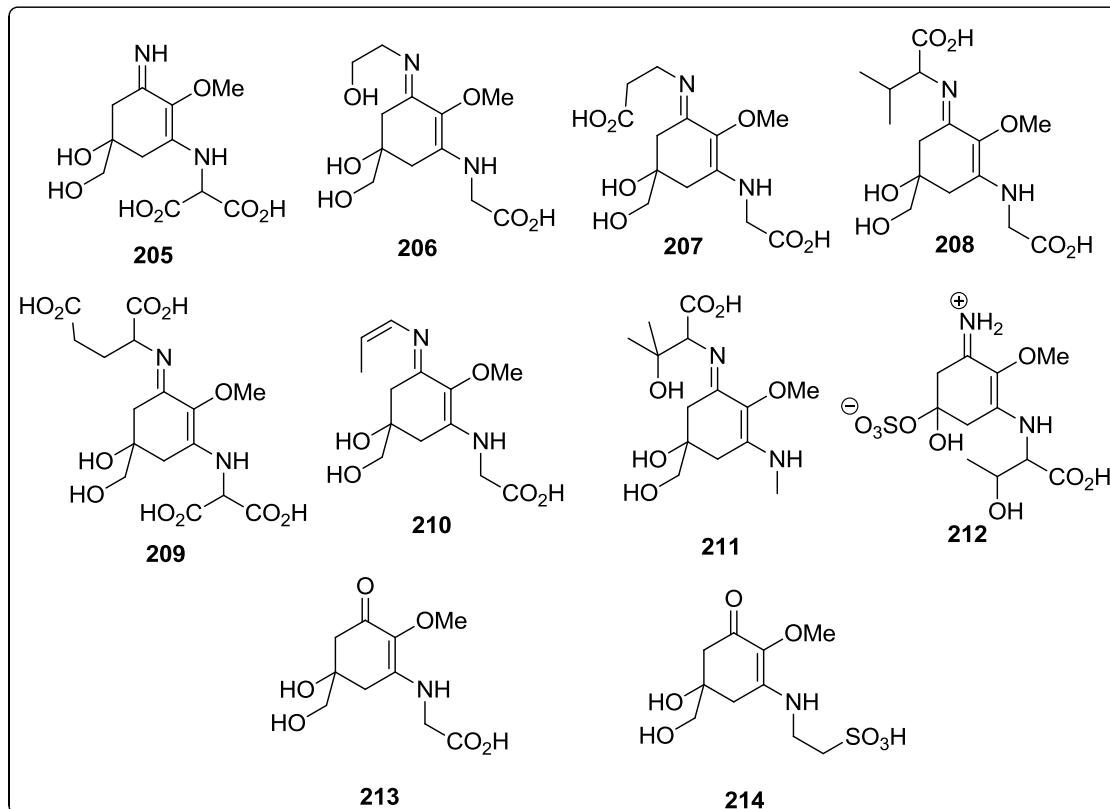


Figura 14. Aminoácidos micosporínicos obtidos por rearranjos Poli-hetero-Cope

Por outro lado, o zanamivir (Relenza) e fosfato de oseltamivir (Tamiflu) (Figura 15), têm papel importante no tratamento da Influenza e tem proporcionado uma visão

abrangente e atualizada das sínteses de duas drogas disponíveis no mercado.¹²⁸⁻¹³² Sua preparação dá-se através de um rearranjo Poli-hetero-Cope.

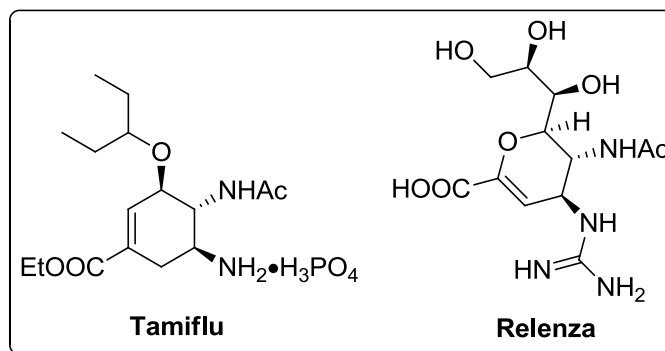
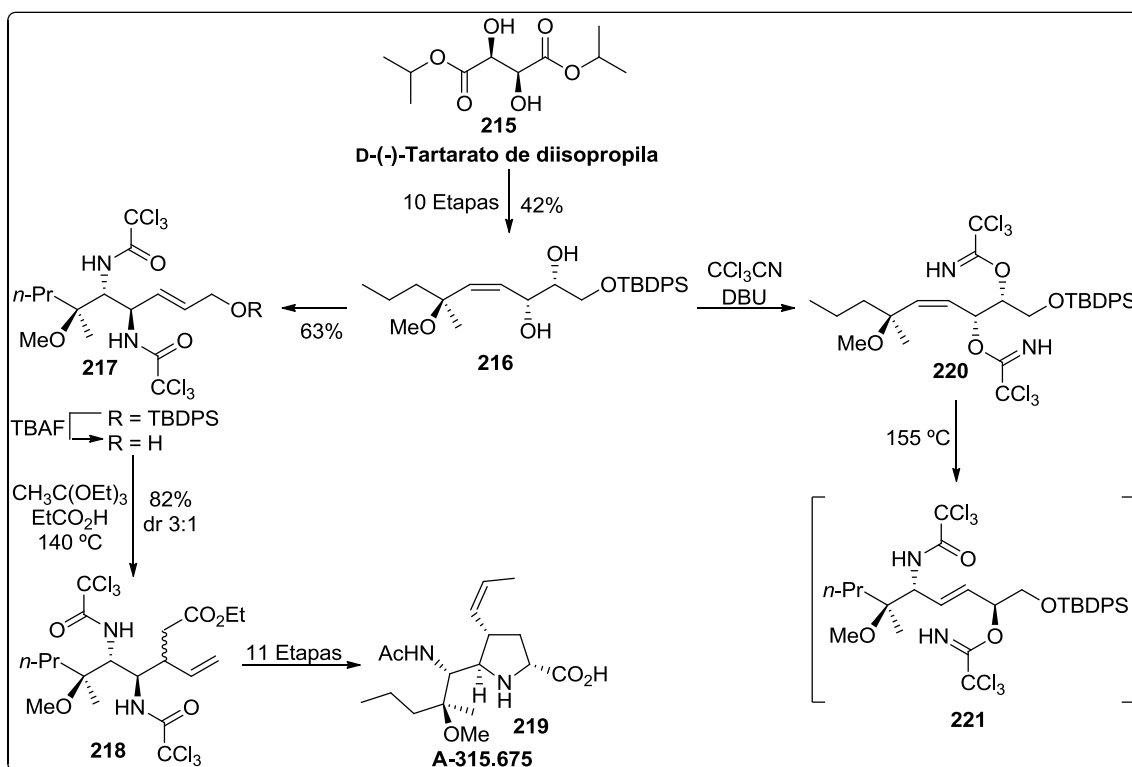


Figura 15. Estruturas do zanamivir (Relenza) e fosfato de oseltamivir (Tamiflu)

A síntese total quiral e estereosseletiva de **A-315675** **1**, um agente anti-influenza, foi descrito por Mormose *et al.*¹³³ Na realização da síntese, o grupo diamino vicinal em **217** foi

estereosseletivamente obtido através do rearranjo de Overman de um diol alílico-homoalílico vicinal derivado do D-tartarato de diisopropila de diisopropila **215** (Esquema 50).



Esquema 50. Síntese do agente anti-influenza **A-315.675**

3.18. Rearranjos de tio-Claisen

Em 1962 foi relatado pela primeira vez por Kwart e Hackett,¹³⁴ o rearranjo [3,3]-

sigmatrópico de sulfetos alil vinílicos, ou rearranjo de tio-Claisen. Este tipo de rearranjo permite preparar compostos carbonílicos tio-homoalílicos (Figura 16).¹³⁵

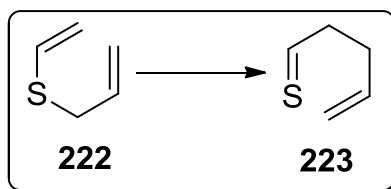
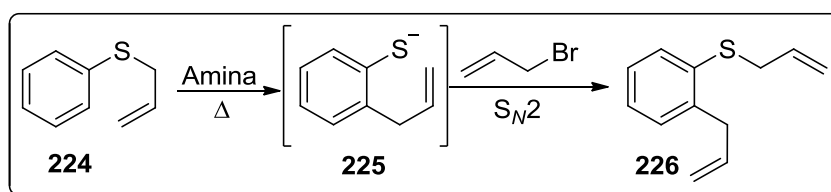


Figura 16. Rearranjo [3,3]-sigmatrópico de sulfetos alil vinílicos, ou rearranjo de tio-Claisen

O aquecimento do sulfeto de alil fenílico (**224**) em presença de amina, a uma alta temperatura, promove um rearranjo tio-Claisen, para produzir o correspondente tiol,

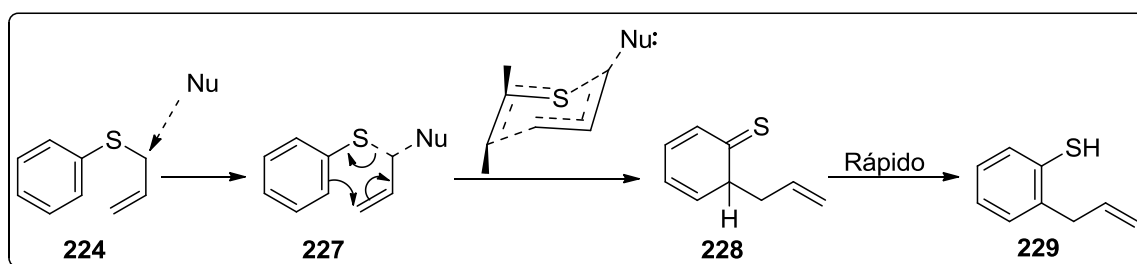
intermediários **225**, que é facilmente isolado e geralmente evolue para fornecer o o composto **226** (Esquema 51).¹³⁶



Esquema 51. Rearranjo tio-Claisen do sulfeto de alil fenílico

Desde o primeiro relato na literatura, os aspectos mecanicistas do rearranjo tio-Claisen, especialmente em relação ao rearranjo oxi-Claisen, receberam atenção

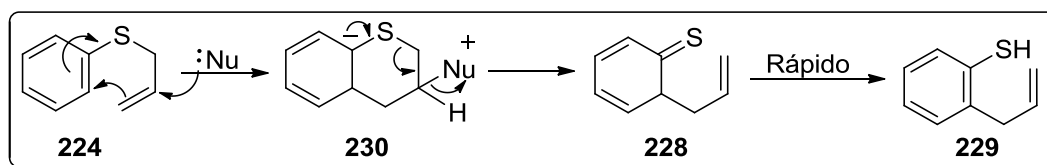
considerável.¹³⁷ O Esquema 52 ilustra o caminho da reação e o estado de transição envolvido no rearranjo tio-Claisen.



Esquema 52. Caminho reacional e estado de transição do rearranjo de tio-Claisen

Por outro lado, Overman *et al.*,¹³⁸ relataram uma proposta mecanística baseada numa catalise induzida por ciclização do

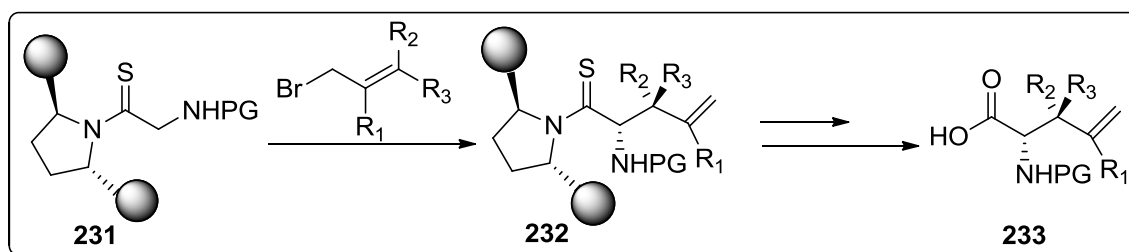
rearranjo [3,3]-sigmatrópico, o qual é ilustrado no Esquema 53.



Esquema 53. Mecanismo via catalise induzida proposta por Overman *et al.*¹³⁸

Liu *et al.*,¹³⁹ utilizaram o rearranjo de tio-Claisen para síntese de aminoácidos multifuncionalizado (Esquema 54), especialmente aminoácidos com insaturação, que são importantes blocos de construção em química de peptídios. As investigações sobre o escopo, limitações,

quimiosseletividade e estereosseletividade sobre uma proposta de alilação catalisada por FeBr_3 se constitui em uma estratégia assimétrica de formação do dianion tioenolato pelo rearranjo tio-Claisen assimétrico.



Esquema 54. Rearranjo de tio-Claisen na síntese de aminoácidos multifuncionalizado

Em artigos de revisão, Krishna *et al.*^{11,140} relataram aspectos mecanísticos, estereosseletividade, síntese de produtos naturais, síntese de heterocíclicos contendo enxofre e catalise no rearranjo de tio-Claisen.

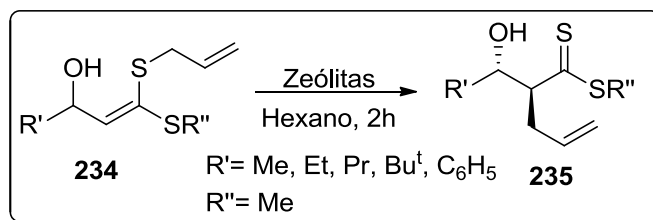
3.19. Catalise no rearranjo de tio-Claisen

Os rearranjos de tio-Claisen podem ocorrer em condições mais suaves através do uso de catalisadores.¹⁴¹ Dentre os catalisadores químicos mais utilizados estão as zeólitas, o paládio (II), o níquel(II), o ácido *p*-toluilsulfônico e o brometo de tetrabutilamônio (TBAB) ou cloreto de benziltriethylamônio (BTEAC).

a) Catalise na presença de Zeólitas

As zeólitas foram usadas para promover rearranjo tio-Claisen em tempo reduzido e bons rendimentos da reação, quando comparado com aqueles que não utilizam catalisadores. Este rearranjo induzido por zeólita dá uma preponderância do isômero *anti*, em contraste com o isômero *sin* obtido predominantemente nas reações não catalisada. A adsorção do composto **235** (Esquema 55) no interior dos canais de zeólitas pode ocorrer de tal forma que os grupos volumosos podem ficar fora da superfície catalítica.¹⁴²

A Figura 17 ilustra o modelo do estado de transição responsável pela diastereosseletividade no rearranjo de tio-Claisen catalisada por Zeólitas.



Esquema 55. Rearranjo tio-Claisen catalisada por Zeólitas

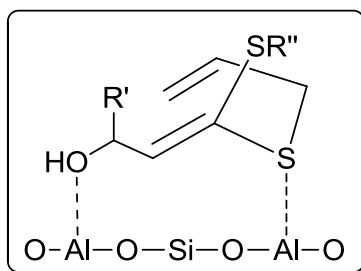
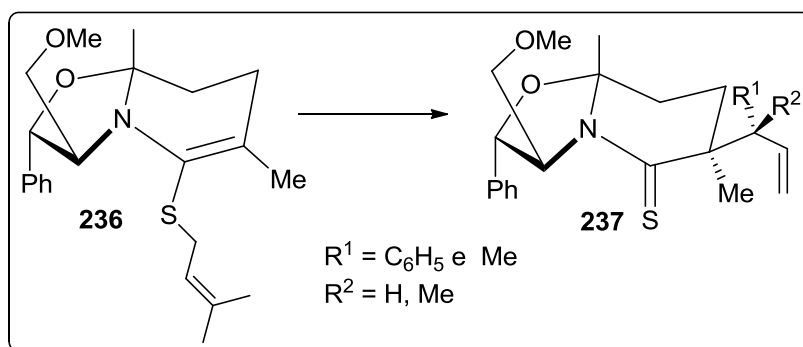


Figura 17. Estado de transição responsável pela diastereosseletividade

b) Catálise na presença de Paládio(II)

Vários complexos de paládio e níquel por exemplos, $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ e $\text{Ni}(\text{COD})_2$ ¹⁴¹ são usados para catalisar o

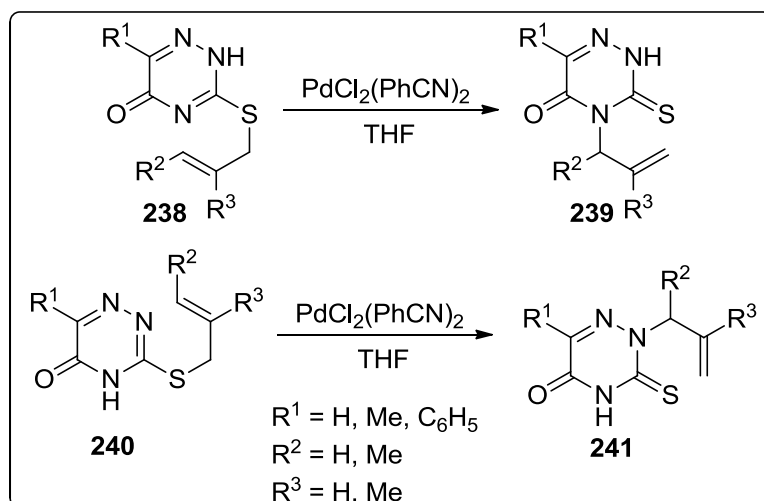
rearranjo de tio-Claisen do *S*-alil-*N,S*-ceteno acetal **236**. Estes catalisadores aceleram a velocidade da reação significativamente, mas com uma acentuada redução da diastereosseletividade (Esquema 56).



Esquema 56. Rearranjo de tio-Claisen por Paládio(II)

Por outro lado, as 3-(alítilio)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-onas **238** e **240** sofrem um rearranjo de tio-Claisen¹⁴³ para produzir **239** e **241**,

respectivamente, na presença do catalisador $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ em condições mais suaves do que o reação não catalisada (Esquema 57).

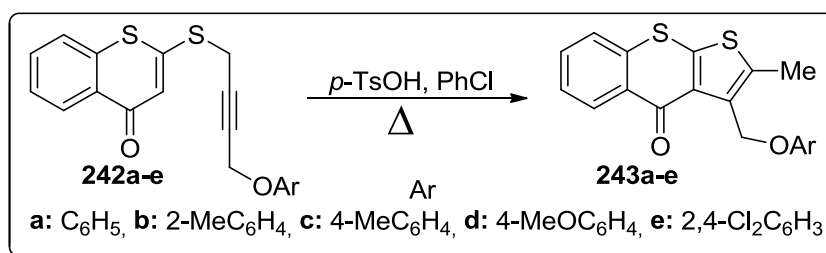


Esquema 57. Rearranjo de tio-Claisen catalisada por Paládio (II)

c) Catálise ácida

A reação induzida por ácido de (1',1'-dimetil-etil)-tio-1-(Z)-alquen-3-óis com ortoacetato de etila ocorre através de um rearranjo de Claisen para fornecer estereosseletivamente o 3-(1',1'-dimetil-etil)tio-4-(E)-alquenoatos.^{144,145} No tratamento térmico de 2-(4'-ariloxi-but-2'-

inilitio)-tiocromen-4-onas **242a-e**, este é refluxado em clorobenzeno na presença de quantidade catalítica do ácido *p*-toluilsufônico para fornecer o composto 3-ariloximetil-2-metiltieno-[2,3-*b*]-tiocromen-4-ona **243a-e** (Esquema 58). Este é um excelente exemplo onde a catálise ácida alterou a arquitetura estrutural do produto do rearranjo tio-Claisen.



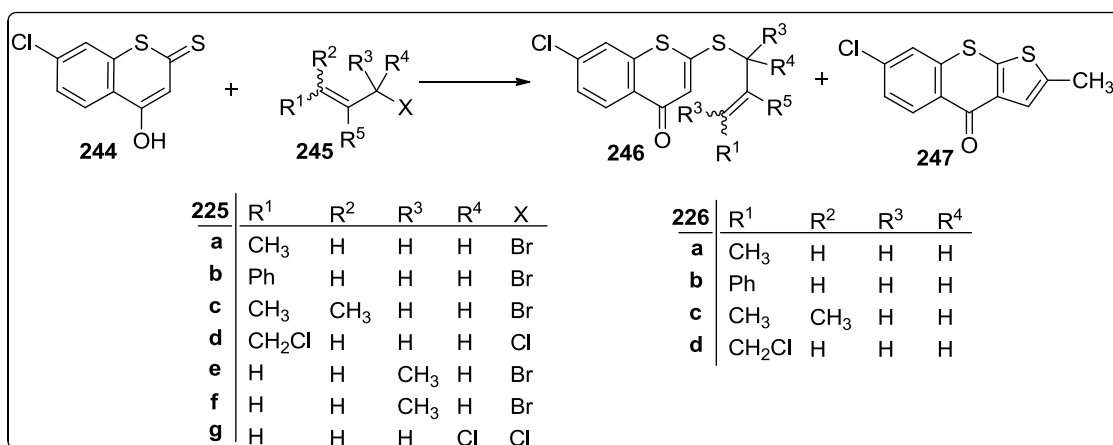
Esquema 58. Rearranjo de tio-Claisen catalisada por ácido

d) Catálise por Transferência de Fase

Majumdar e Bandyopadhyay¹⁴⁶ relataram a síntese de 7-cloro-2,3-di-hidrotieno-[2,3-*b*]-tiocromen-4-onas ou 7-cloro-2,3,4-trihidrotiopirano-[2,3-*b*]-tiocromen-5-onas ou 7-cloro-2,3-di-hidro-3-viniltien-[2,3-*b*]-tiocromen-4-ona (Esquema 59). Em uma das etapas de síntese a 7-cloro-4-hidroxi-ditio-

cumarina **244** foi alquilada usando halogenetos alílicos sob condições de catálise de transferência de fase na presença de brometo de tetrabutilamônio ou cloreto de benziltriethylamônio em clorofórmio e NaOH aquoso (1%) à temperatura ambiente. O 2,3-dicloroprop-2-eno em tratamento semelhante com 7-cloro-4-hidroxi-ditio-cumarina originou 2-metiltieno-[2,3-*b*]-tiocromen-4-ona com um rendimento de

65%. As tiocromen-4-onas *S*-alquiladas foram então submetidos a refluxo em quinolina para fornecer os compostos desejados.

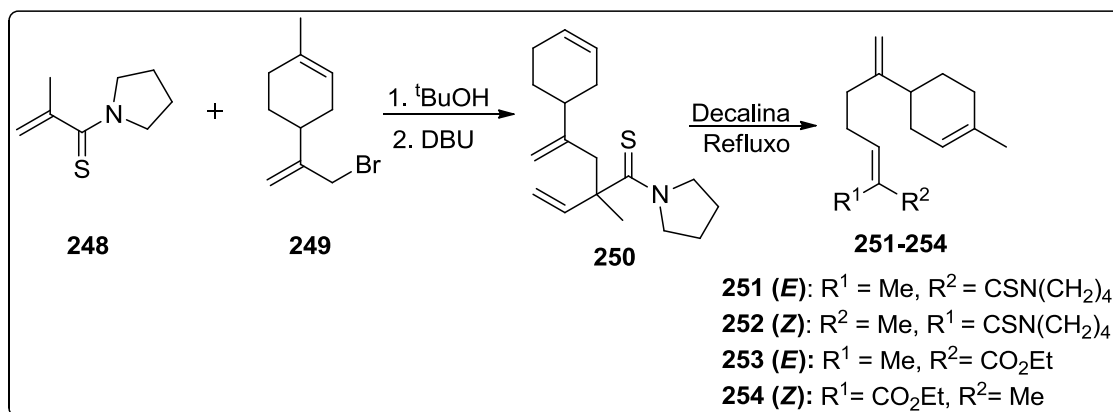


Esquema 59. Rearranjo de tio-Claisen por agente de transferência de fase

3.20. Aplicações dos rearranjos de tio-Claisen na Síntese Produtos Naturais

Um número de compostos que ocorrem naturalmente é sintetizado através de rearranjo tio-Claisen. Por exemplo, a 3-butenioltiopirrolidina **248**¹⁴⁷ reage com 9-

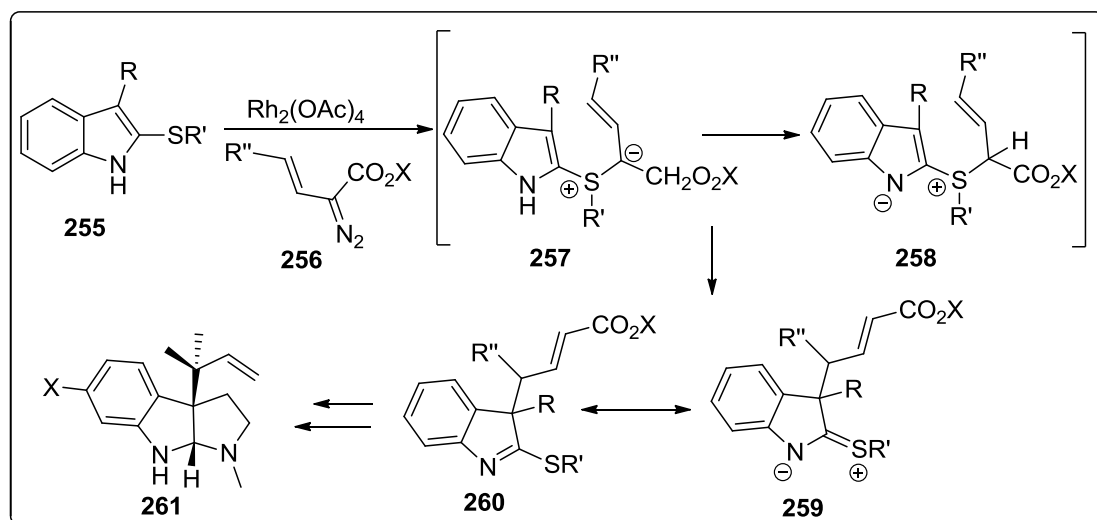
bromolimoneno **249** em *t*-butanol na presença de DBU para fornecer a tioamida **250** através de rearranjo tio-Claisen. A ocorrência de um rearranjo de Cope em **250** conduz a uma mistura diastereoisomérica de lanceoil tiopirrolidina **251-252**, que em seguida são convertidos em misturas (*E/Z*) do lanceolato de etila **253-254** (Esquema 60).



Esquema 60. Rearranjo de tio-Claisen

Rainier e Sabah,¹⁴⁸ relataram uma forma eficiente de sintetizar o anel funcionalizado da pirroloindolina presente numa variedade de produtos naturais e não-naturais.¹⁴⁹ A síntese do composto **261**, análogo do dihidroflustramina C, foi iniciada utilizando o ileto de enxofre para que ocorresse o

rearranjo de tio-Claisen (Esquema 61). Segundo a literatura,¹⁵⁰ o composto **260** foi obtido através do rearranjo [3,3]-sigmatrópico do composto iônico **257-258**, o qual foi preparado a partir do ileto de enxofre **255** por uma subsequente transferência de próton.

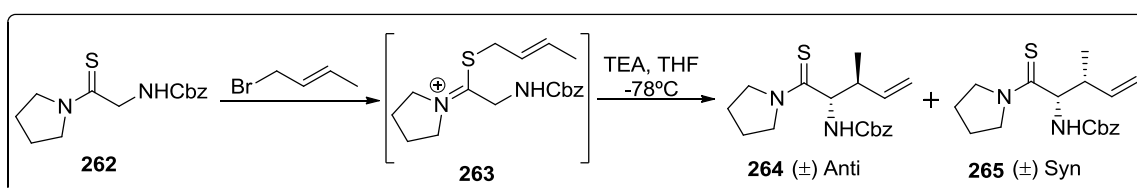


Esquema 61. Rearranjo de tio-Claisen aplicado na síntese de produtos naturais

Finalmente, o composto **261** foi sintetizado a partir do composto **260** em seis etapas. Este protocolo sintético é útil para a síntese de indol, presente em produtos naturais.¹⁵¹⁻¹⁵⁴

Em 2012, em outro artigo de revisão Krishna *et al.*,¹⁴⁰ relataram os recentes progressos na utilização do rearranjo de tio-Claisen em síntese orgânica. Conforme os autores, o rearranjo de tio-Claisen tem sido utilizado para a síntese de diversos heterocíclicos de significância biológica. Por outro lado, neste artigo a estereosseletividade do rearranjo de tio-Claisen, também foi discutida.

Liu *et al.*¹⁵⁵ descreveram a síntese envolvendo o rearranjo de tio-Claisen para preparação de aminoácidos γ,δ -insaturados *anti*- β -funcionalizados. A reação ocorreu entre a tioamida **262** e o 1-bromo-but-2-eno em MeCN seco, à temperatura ambiente. Após a adição de trietilamina (TEA) como base para desprotonar o cátion tíoimínio **263**, houve o rearranjo deste e os produtos finais **264-265** foram isolados com sucesso (Esquema 62). Dependendo do catalisador utilizado e do tempo de reação, o rendimento variou de 32 a 76%.



Esquema 62. Rearranjo de tio-Claisen de aminoácidos γ,δ -insaturados

3.21. Rearranjos quelato-Claisen

Os enolatos são excelentes nucleófilos para alquilações alílicas catalisada por metal de transição para fornecer aminoácidos γ,δ -insaturados.¹⁵⁶⁻¹⁶⁰

Christian e Kazmaier¹⁶¹ mostraram que o rearranjo quelato-Claisen é um excelente método para a síntese estereosseletiva de aminoácidos, e uma ferramenta importante para a síntese de produtos naturais. Aplicações voltadas para síntese de clamidocinas modificadas e outros membros

desta classe de peptídeos cíclicos estão atualmente sobre investigação pelos autores. Conforme descrito no artigo os autores planejaram uma retrossíntese da clamidocina **282**, no qual o composto de partida **266** foi submetido a uma clivagem catalisada do anel originando o dialdeído correspondente, o qual foi submetido diretamente à adição de Grignard, para fornecer o álcool de dialílico **267** (Esquema 63).

3.22. Rearranjo Reformatsky-Claisen

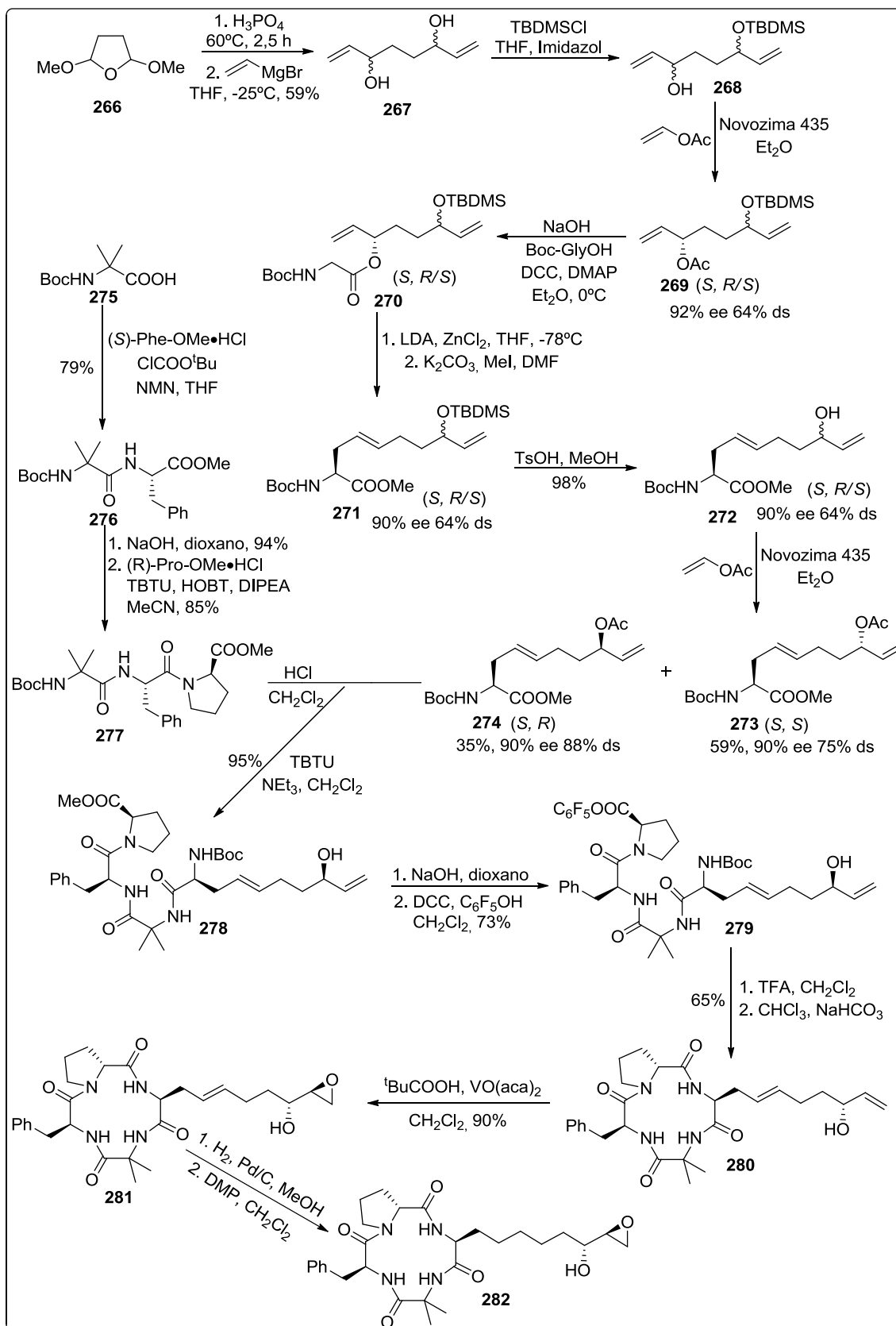
O desenvolvimento de novos métodos para a formação de ligação carbono-carbono estereosseletiva tem sido importante para a criação de moléculas úteis, tais como drogas e outras espécies químicas. Os rearranjos [3,3]-sigmatrópicos são de confiança para a formação de ligação carbono-carbono seletiva, em particular, o rearranjo de Claisen é um dos métodos mais importantes para proporcionar blocos de construção úteis para a síntese de produtos naturais.^{3,162-163} A utilidade sintética da reação levou ao desenvolvimento de um número considerável de variantes do rearranjo de Claisen clássico.¹⁶⁴ Por exemplo, os rearranjos [3,3]-sigmatrópicos de haloésteres mediados por zinco, inicia através de enolatos de Zn, e são denominados rearranjo de Reformatsky-Claisen. Em comparação com o rearranjo de Ireland-Claisen, que foi amplamente utilizado na síntese de diversos produtos naturais, o rearranjo de Reformatsky-Claisen tem a

vantagem de ser realizada sob condições não básicas.

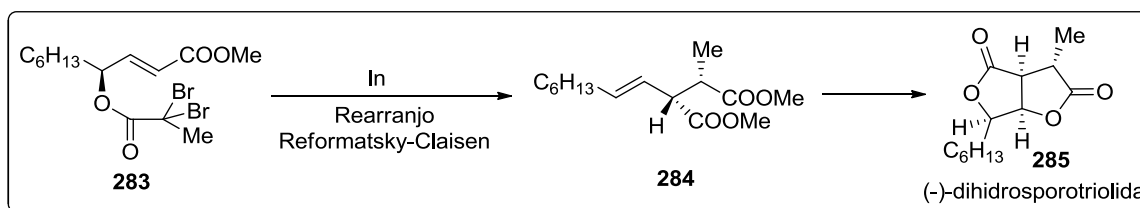
A síntese assimétrica do (-)-dihidrosporotriolida (**285**), uma bis- γ -butirolactona biologicamente ativa, foi descrito por Tsuru, Hatakeyama e Ishihara,¹⁶⁵ Neste trabalho os autores realizaram a síntese assimétrica do composto **285** a partir do composto **283** via rearranjo Reformatsky-Claisen catalisada por índio para fornecer o composto **284** e em seguida o composto desejado. A síntese foi realizada em quatro etapas a partir de *n*-octanal (Esquema 64).

3.23. Aplicações do rearranjo Reformatsky-Claisen

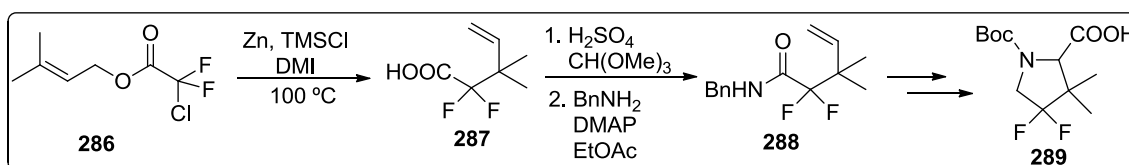
Uma das aplicações do rearranjo Reformatsky-Claisen é a síntese dos derivados 2,2-difluoroprolina, compostos biologicamente ativos. Uma extensão desta metodologia pode ser encontrada na síntese de um bloco de construção para uma série de inibidores da protease de HIV de segunda geração, conforme reportados pelo grupo de Chen *et al.*¹⁶⁶ Esses autores realizaram a reação do composto **286** com Zn e TMSCl em 1,3-dimetilimidazolidin-2-ona (DMI) para a preparação de ácido difluorocarboxílico **287**. O produto **287** foi então convertido na amida **288**, e em seguida no composto **289**. Convém destacar que o composto **289**, é um fragmento dos inibidores da protease do HIV (Esquema 65).



Esquema 63. Rearranjo de quelato-Claisen na síntese da Clamidocina



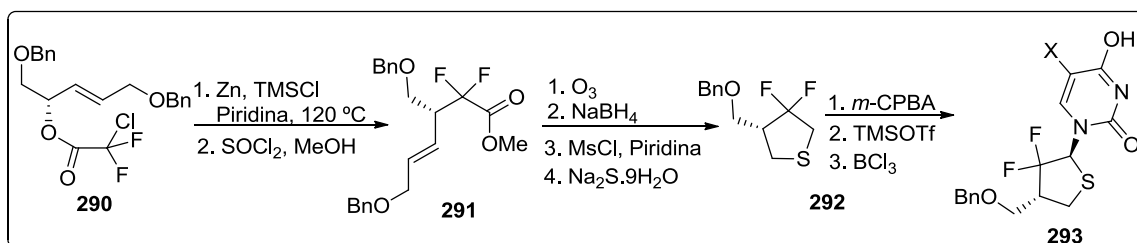
Esquema 64. Rearranjo Reformatsky-Claisen catalisada por índio



Esquema 65. Síntese de derivados de 2,2-difluorprolina através de rearranjo Reformatsky-Claisen

Qing *et al.*¹⁶⁷ relataram a síntese de tionucleosídeos através de rearranjo Reformatsky-Claisen. Segundo os autores, o rearranjo Reformatsky-Claisen de **290** foi realizada em condições convencionais (Zn, e TMSCl), para obtenção do produto desejado. Por outro lado, a adição de piridina promoveu efetivamente este rearranjo. Logo,

o tratamento de **290** com Zn e TMSCl na presença de piridina a 120 °C, levou ao produto final com rendimento de 43%. O composto **291** foi então transformada na tiofuranose **292** em 4 etapas, em seguida este submetido a reação de regiosseletiva de Pummerer utilizando a pirimidina para fornecer nucleosídeos de **293** (Esquema 66).



Esquema 66. Síntese de tionucleosídeos através de rearranjo Reformatsky-Claisen

O grupo de Qing propuseram a síntese de outros nucleosídeos carbocíclicos fluorados usando estratégia sintética similar.^{168,169}

3.24. Rearranjo retro-Claisen

O rearranjo de Claisen, como em qualquer outro rearranjo [3,3]-sigmatrópico, ocorre sobre controle termodinâmico. A reação é irreversível para a formação dos compostos carbonílicos devido à sua maior estabilidade termodinâmica. No entanto, algumas

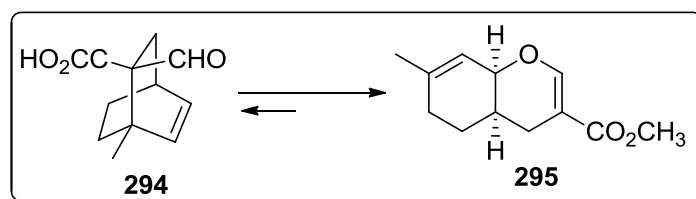
características estruturais são identificadas como sendo responsáveis pela inversão da situação normal, favorecendo a transformação do composto carbonílico no éter vinílico. Neste sentido, a presença de qualquer substituinte na cabeça da ponte do anel e nos carbonos quaternários vicinais do composto carbonílico, desloca o equilíbrio para o isômero retro-Claisen, como resultado de uma torção (Esquema 67).¹⁷⁰ Este efeito se deve ao uso de uma quantidade catalítica de ácido de Lewis (BF₃.OEt₂). Por fim o rearranjo retro-Claisen é geral para um certo número de substratos que contêm centros

quaternários, onde o substituinte R-carbonílico não é um grupo liberador de elétrons.

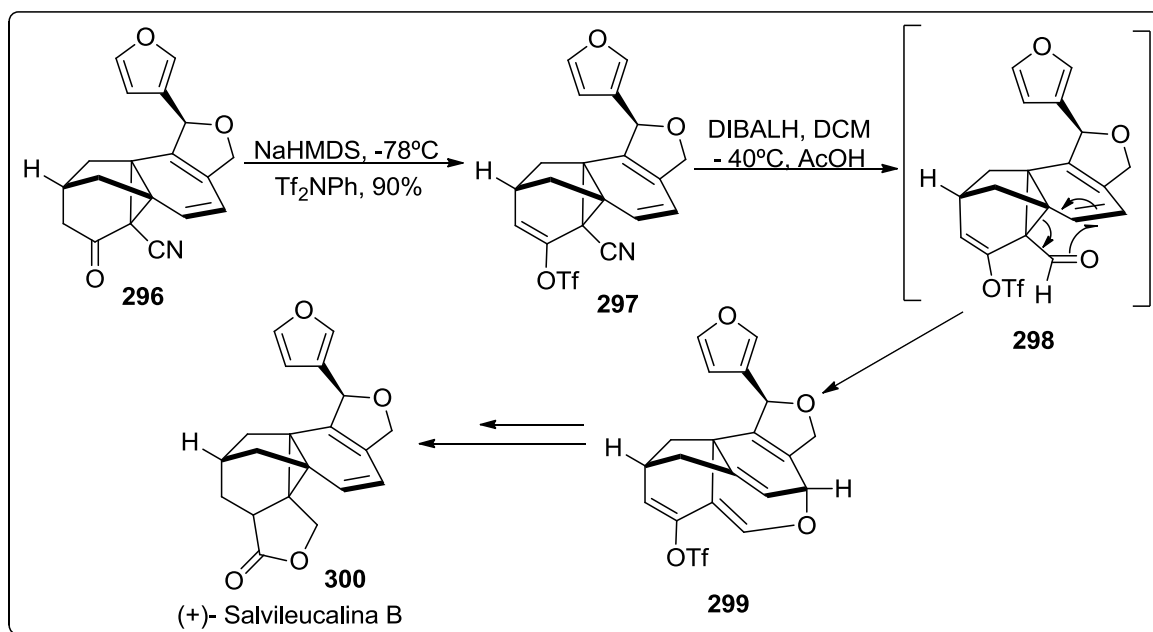
Em 2011, Reisman *et al.*,¹⁷¹ relataram o rearranjo retro-Claisen na síntese enantiosseletiva da salvileucalina B **300**, produto natural isolado a partir da planta *Salvia leucantha*.¹⁷² A reação do composto **296** com *N*-fenil-bis-(trifluorometanosulfonimida) na presença de

NaHMDS a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ forneceu o composto **297** com rendimento de 90%. O tratamento de **297** com excesso de DIBALH a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ e ácido acético aquoso forneceu o composto **298** que sofreu rearranjo retro-Claisen para produzir o composto **299** (Esquema 68).

Recentemente, Majundar e Nandi, reportaram a síntese e aplicação de produtos naturais bioativos através dos diferentes tipos de rearranjos de Claisen.¹⁷³



Esquema 67. Rearranjo retro-Claisen



Esquema 68. Síntese da (+)- Salvileucalina B **303** por rearranjo de retro-Claisen

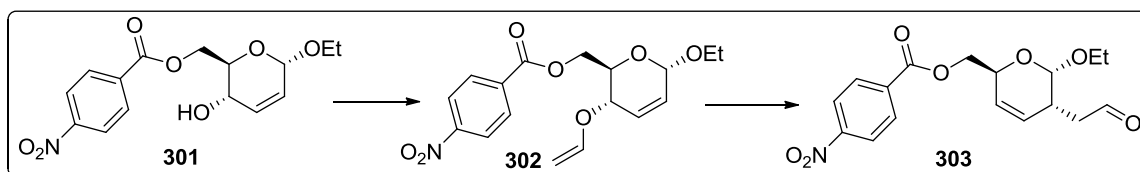
3.25. Rearranjo de Claisen na química dos carboidratos

A aplicação do rearranjo de Claisen na química dos carboidratos provou ser um método valioso para a realização de reações de síntese complexas.¹⁷⁴ Derivados de açúcar

insaturados são precursores ideais para participar de rearranjos [3,3]-sigmatrópicos, pois permitem a construção de ligações carbono-carbono ou carbono-heteroátomo. No ano de 1973, Ferrier e Vethaviyasar,¹⁷⁵ relataram a síntese 2,3,4-tridesoxi-2-C-(formilmetil)-hex-3-enopiranosídeo **303**, através de rearranjo de Claisen, a partir de

derivados de 2,3-didesoxi-4-*O*-vinilhex-2-enopiranosídeo **301** por aquecimento a 185 °C (Esquema 69). O rearranjo [3,3]-

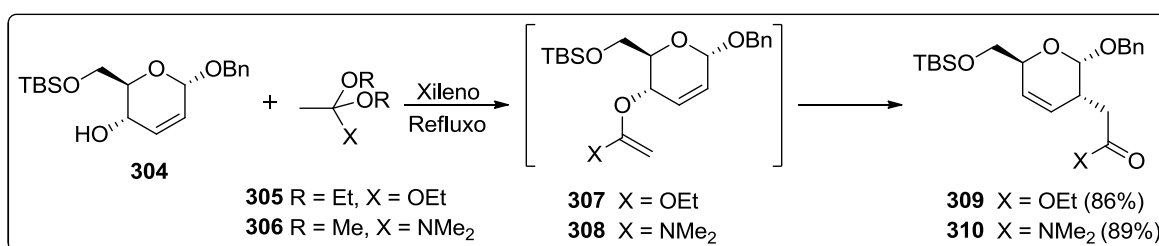
sigmatrópico foi suprafacial e a integridade estereoquímica nos centros alílicos foi mantida.



Esquema 69. Síntese 2,3,4-tridesoxi-2-C-(formilmetil)-hex-3-enopiranosídeo, através de rearranjo de Claisen

Krohn *et al.*¹⁷⁶ descreveram a síntese dos compostos **309** e **310** a partir do glicosídeo **304** e dos alcoóis **305** e **306** em seguida os compostos **307** e **308** sofreram rearranjo de

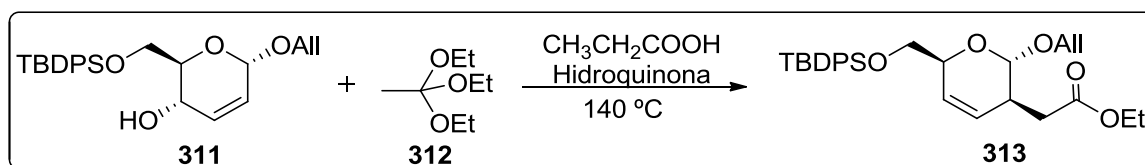
Claisen para fornecer os produtos rearranjados **309** e **310** com rendimento de 86% para o composto **309** e 89% para o composto **310** (Esquema 70).



Esquema 70. Rearranjo de Claisen na síntese de glicosídeos

Por outro lado, a epimerização de **311**, ocorreu através de um rearranjo Claisen-Johnson, de maneira estereosseletiva

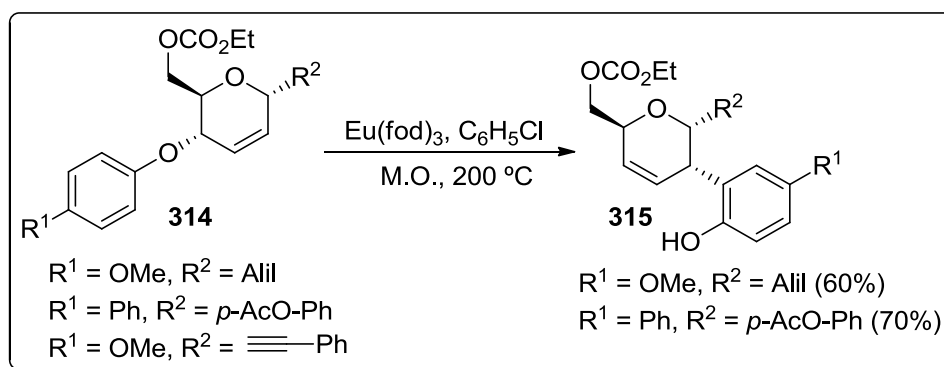
levando a ramificação para C-2 fornecendo o composto **313**, com rendimento de 85% (Esquema 71).¹⁷⁷



Esquema 71. Epimerização do glicosídeo **311**

Porco e colaboradores¹⁷⁸ avaliaram o Eu (III) como catalisador para promover rearranjo de Claisen dos compostos **314** e fornecer os compostos **315** (Esquema 72). A reação necessitou de aquecimento por micro-ondas a temperaturas elevadas (200

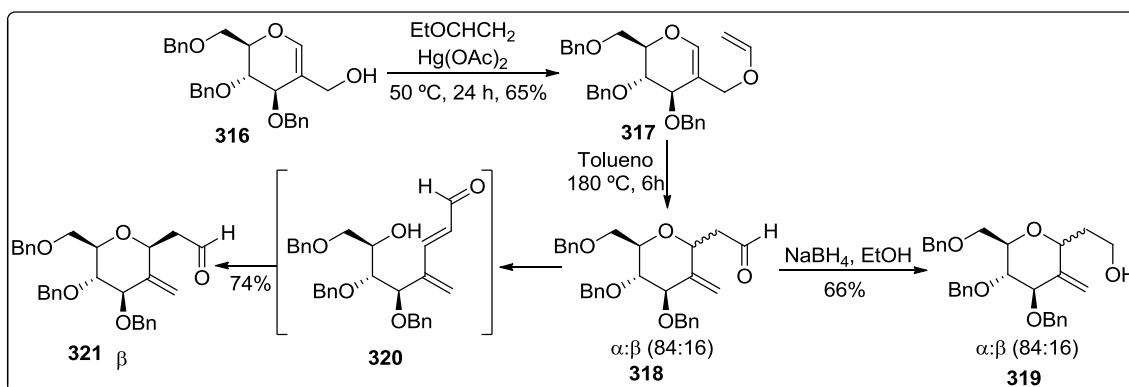
°C) e os produtos foram obtidos com rendimentos de 60% e 70%. No entanto, estudos preliminares demonstraram que esta reação depende do substituinte na parte aglicônica dos C-glicosídeos **314**.¹⁷⁹



Esquema 72. Rearranjo de Claisen catalisada por Eu (III)

Sridha e Sudharan¹⁸⁰ propuseram um protocolo eficiente para a síntese estereosseletiva de α e β -C-2-metileno-C-glicosídeos **319** e **321** através de rearranjo de

Claisen de 2-viniloximetil glicosídeo **317** (Esquema 73). Os autores também propuseram um mecanismo plausível para a formação de **319** e **321**.



Esquema 73. Protocolo para a síntese estereosseletiva de glicosídeos através de rearranjo de Claisen

A formação do isômero α pode ser explicada considerando os seguintes fatores: (a) devido ao efeito anomérico, a formação de íon oxocarbenium pode ser visualizado ao longo do rearranjo; (b) a estabilização eletrostática do íon oxocarbenium pelos grupos em C-4 e C-3 e leva este a assumir uma conformação em posições pseudo-axiais; (c) o ataque nucleofílico no anel de seis membros do íon oxocarbenium ocorrer através de uma meia cadeira como estado de transição **323**. Logo, para ambas as

conformações possíveis, 5H_4 **327** e 4H_5 **322**, o rearranjo de Claisen com a quebra de ligação levando à formação de estruturas de ressonância **328** e **323** (Figura 18). Devido às interações, em **327** via 5H_4 o estado de transição é desestabilizado em comparação com o estado de transição em **322** via 4H_5 , no percurso reacional. Como resultado, a formação de α -C-2-metileno-C-glicosídeos é majoritária através do estado de transição de menor energia, ou seja, via 4H_5 .

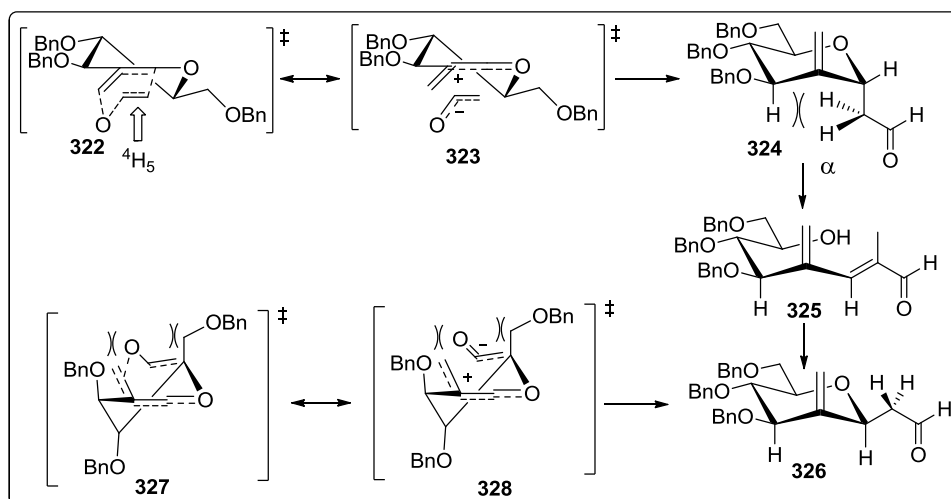
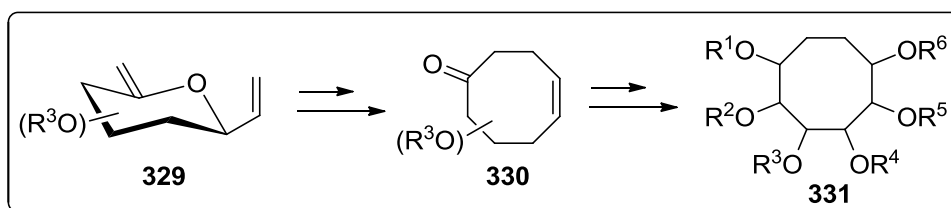


Figura 18. Proposta mecânica para formação do α -C-2-metileno-C-glicosídeos

Thiem e colaboradores¹⁸¹ relataram a transformação da D-Glicose e D-manose em precursores incorporando alil venil éter em suas estruturas. Ambas as reações foram realizadas termicamente e cataliticamente. Os éteres alil vinil cíclicos **329** (Esquema 74)

foram convertidos nos correspondentes produtos **330** e **331** através de rearranjo de Claisen. As conformações das 5-ciclooctenonas foram confirmadas por espectroscopia de RMN e cristalografia de raios-X, pelos os autores.

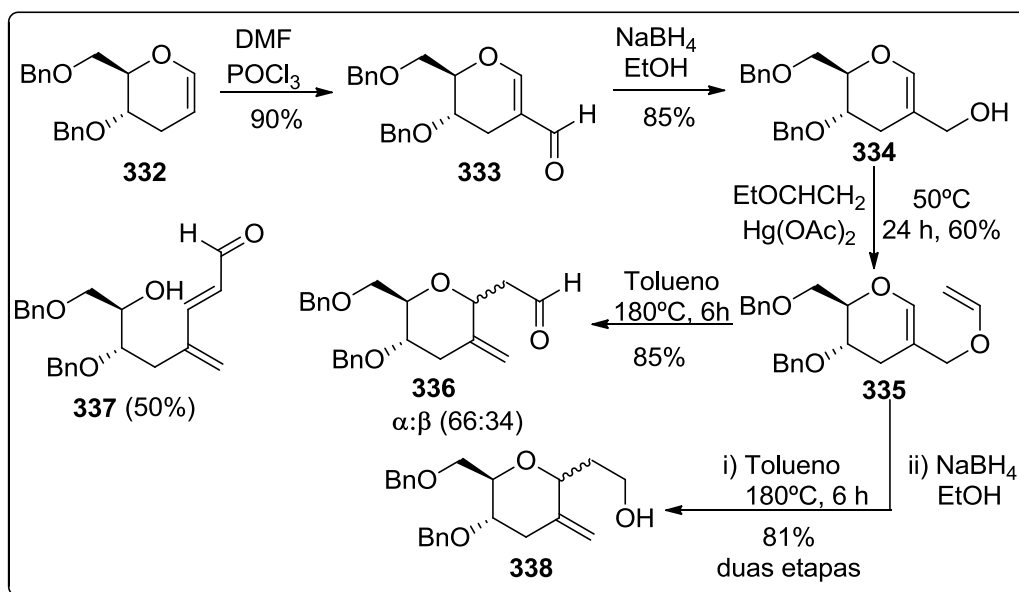


Esquema 74. Transformação da D-glicose e D-manose nos éteres alil vinil cíclicos

A síntese estereosseletiva de derivados de desoxi-C-glicosídeos contendo grupo metileno ou grupo metila na posição C-2 foi investigada por Sudharan *et al.*¹⁸² através do rearranjo de Claisen de 2-viniloxi-metil-deoxiglicial **335** como precursor sintético (Esquema 75). Os compostos finais foram obtidos com alta diastereosseletividade (5α : 5β - 66:34). Protocolo complementar para anomerização de α -C-glicosídeos para fornecer o correspondente β -C-glicosídeos mediada

por Zn(II), também foi utilizado pelos autores, de modo a obter diastereomericamente puro os C-2-metileno- β -C-glicosídeos.

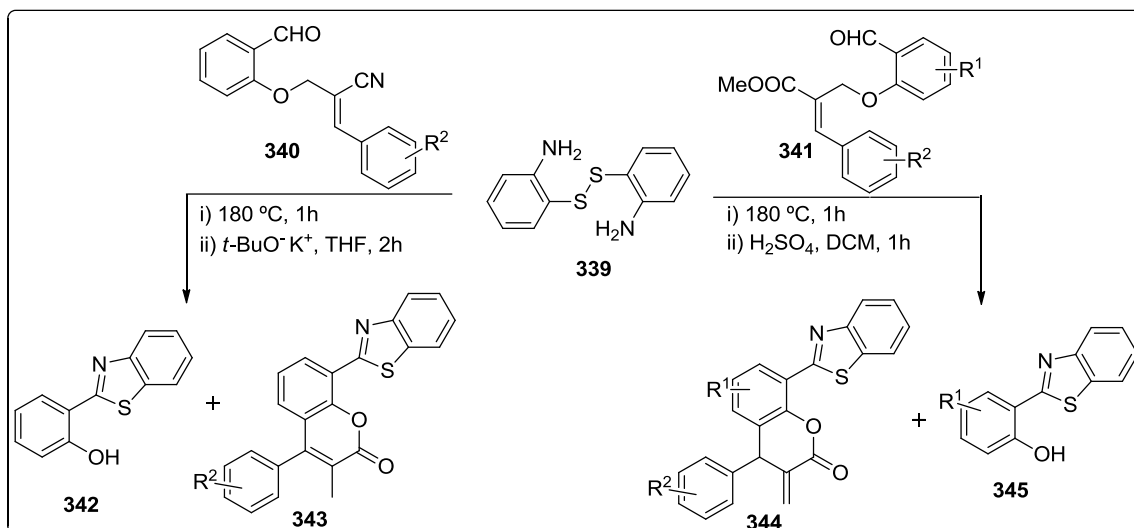
Recentemente, Gomez *et al.*¹⁸³ relataram em um trabalho de revisão que os carboidratos não saturadas são intermediários úteis na transformações sintéticas que conduzem a uma variedade de compostos. Um dos objetivos da revisão foi relatar à síntese de glicosídeos através de rearranjo de Claisen.



Esquema 75. Síntese de derivados de 3-desoxi-C-metileno-C-glicosídeos através de rearranjo de Claisen

Bakthadoss e Selvakumar¹⁸⁴ propuseram um novo protocolo (Esquema 76) para a síntese eficiente de cumarina benzotiazol via rearranjo de Claisen. A reação foi realizada segundo metodologia one-pot e a formação

da benzotiazole envolveu a clivagem das ligações S-S e C-S e a formação de C-S, C=N e ligações C-C, numa única operação, sem o uso de catalisador ou solvente.



Esquema 76. Novo protocolo para a síntese eficiente de cumarina benzotiazol via rearranjo de Claisen

4. Considerações Finais

Entre as transformações químicas fundamentais usadas em síntese orgânica, os rearranjos [3,3]-sigmatrópicos ocupam uma posição de destaque como um método poderoso, confiável e bem definido na construção de ligações carbono-carbono ou carbono-heteroátomo. Por outro lado, os rearranjos [3,3]-sigmatrópicos, do tipo Claisen são provavelmente, as reações pericíclicas mais usadas em síntese orgânica depois das reações de Diels-Alder. Os rearranjos de Claisen normalmente requerem temperaturas de 150 °C ou maior para prosseguir, embora certos tipos de substituição possuam menor barreira da energia de ativação. Nesta revisão relatamos: a) a prevalência dos rearranjos de Claisen; b) os principais rearranjos de Claisen usados em síntese orgânica; c) rearranjos de Claisen aplicados a Química de Produtos Naturais e Química dos Carboidratos.

Agradecimentos

Os autores deste trabalho agradecem a todas as agências de fomento que financiaram a nossa pesquisa: CAPES, CNPq e FACEPE pelas bolsas concedidas aos estudantes de Iniciação Científica e Pós-Graduação.

Referências Bibliográficas

- ¹ Moulay, S. The Most Well-Known Rearrangements in Organic Chemistry at Hand. *Chemistry Education Research and Practice* **2002**, *3*, 33. [[CrossRef](#)]
- ² Woodward, R. B.; Hoffmann, R. The Conservation of Orbital Symmetry. *Angewandte Chemie International Edition English* **1969**, *8*, 781. [[CrossRef](#)]
- ³ Ilardi, E. A.; Stivala, C. A.; Zakarian, A. [3,3]-Sigmatropic rearrangements: recent applications in the total synthesis of natural products. *Chemical Society Reviews*. **2009**, *38*, 3133. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴ Macé, A.; Touchet, S.; Andres, P.; Cossío, F. P.; Dorcet, V.; Carreaux, F.; Carboni, B. [3,3]-Sigmatropic Rearrangement/Allylboration/Cyclization Sequence: Enantioenriched Seven-Membered-Ring Carbamates and Ring Contraction to Pyrrolidines. *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵ Heo, Y. M.; Paek, S. M. Ring Expansion of Vinylaziridines through the Strain-Release Pericyclic Reaction: Recent Developments and Applications. *Molecules* **2013**, *18*, 9650. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶ Pacheco, J. C. O.; Opatz, T. Ring Expansion of 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolines to Dibenzo[*c,f*]azonines. An Unexpected [1,4]-Sigmatropic Rearrangement of Nitrile-Stabilized Ammonium Ylides. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79*, 5182. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷ Hodgson, D. M.; Man, S.; Powell, K. J.; Perko, Z.; Zeng, M.; Clavijo, E. M.; Thompson, A. L.; Moore, M. D. Intramolecular Oxonium Ylide Formation—[2,3] Sigmatropic Rearrangement of Diazocarbonyl-Substituted Cyclic Unsaturated Acetals: A Formal Synthesis of Hyperolactone C. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79*, 9728. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸ Ford, A.; Miel H.; Ring, A.; Slattery, C. N.; Maguire, A. R.; McKervey, M. A. Modern Organic Synthesis with α -Diazocarbonyl Compounds. *Chemical Reviews* **2015**, *115*, 9981. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹ Kamath, A.; Ojima, I. Advances in the chemistry of β -lactam and its medicinal applications. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10640. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁰ Ramesh, C.; Lei, P. M.; Janreddy, D.; Kavala, V.; Kuo, C. W.; Yao, C. F. Synthesis of Indolylquinolines, Indolylacridines, and Indolylcyclopenta[*b*]quinolines from the Baylis–Hillman Adducts: An in Situ [1,3]-Sigmatropic Rearrangement of an Indole Nucleus To Access Indolylacridines and Indolylcyclopenta[*b*]quinolones. *The Journal*

- of *Organic Chemistry* **2012**, *77*, 8451. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹¹ Zhong, F.; Han, X.; Wang, Y.; Lu, Y. Highly Enantioselective [3+2] Annulation of Morita–Baylis–Hillman Adducts Mediated by L-Threonine-Derived Phosphines: Synthesis of 3-Spirocyclopentene-2-oxindoles having Two Contiguous Quaternary Centers. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50*, 7837. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹² Majumdar, K. C.; Ghosh, S.; Ghosh, M. The thio-Claisen rearrangement 1980–2001. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7251. [[CrossRef](#)]
- ¹³ Claisen, L. Über Umlagerung von Phenolallyläthern in C-Allyl-phenole. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. **1912**, *45*, 3157. [[CrossRef](#)]
- ¹⁴ Meyer, M. P.; DelMonte, A. J.; Singleton, D. A. Reinvestigation of the Isotope Effects for the Claisen and Aromatic Claisen Rearrangements: The Nature of the Claisen Transition States. *Journal of The American Chemical Society*. **1999**, *121*, 10865. [[CrossRef](#)]
- ¹⁵ Sorgi, K. L.; Scott, L.; Maryanoff, C. A. The Carroll Rearrangement: Substituted Arylacetones and Related Derivatives. *Tetrahedron Letters*. **1995**, *36*, 3597.
- ¹⁶ Kuwano, R.; Ishida N.; Murakami, M. Asymmetric Carroll rearrangement of allyl α -acetamido- β -ketocarboxylates catalysed by a chiral palladium complex. *Chemical Communications*. **2005**, *31*, 3951. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁷ You, S. L.; Dai, L. X. Enantioselective Palladium-Catalyzed Decarboxylative Allylic Alkylations. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45*, 5246. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁸ Fernandes, R. A.; Chowdhury, A. K.; Kattanguru, P. The Orthoester Johnson–Claisen Rearrangement in the Synthesis of Bioactive Molecules, Natural Products, and Synthetic Intermediates – Recent Advances. *European Journal of Organic Chemistry*. **2014**, *14*, 2833–2871. [[CrossRef](#)]
- ¹⁹ Linton, E. C.; [Kozłowski, M. C.](#); Catalytic Enantioselective Meerwein–Eschenmoser Claisen Rearrangement: Asymmetric Synthesis of Allyl Oxindoles. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 16162. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁰ Booker-Milburn, K. I.; Fedouloff, M.; Paknoham, S. J.; Strachan, J. B.; Melville, J. L.; Voyle, M. A new Claisen sequence for the synthesis of 3-substituted-2-oxindoles. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 4657. [[CrossRef](#)]
- ²¹ Cao, T.; Deitch, J.; Linton, E. C.; Kozłowski, M. C. Asymmetric synthesis of allenyl oxindoles and spirooxindoles by a catalytic enantioselective Saucy–Marbet–Claisen rearrangement. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51*, 2448. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²² Tang, Y.; Shen, L.; Dellaria, B. J.; Hsung, R. P. Saucy–Marbet rearrangements of alkynyl halides in the synthesis of highly enantiomerically enriched allenyl halides. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 6404. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²³ Miller, S. P.; Morken, J. P. Catalytic Diastereoselective Reductive Claisen Rearrangement *Organic Letters* **2002**, *4*, 2743. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁴ Kallmerten, J.; Gould, T. J. Auxiliary-directed diastereoselectivity in the Claisen rearrangement of glycolate esters. *The Journal of Organic Chemistry* **1986**, *51*, 1152. [[CrossRef](#)]
- ²⁵ Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Souleymanou, M. Y.; Thomson, J. E.; Zammit, C. M. Diastereoselective Ireland–Claisen rearrangements of substituted allyl β -amino esters: applications in the asymmetric synthesis of C(5)-substituted transpentacins. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2014**, *12*, 2702. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁶ Anugu, R. R.; Mainkar, P. S.; Sridhar, B.; Chandrasekhar, S. The Ireland–Claisen rearrangement strategy towards the synthesis of the schizophrenia drug, (+)-asenapine. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2016**, *14*, 1332. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁷ Chai, Y.; Hong, S.; Lindsay, H. A.; McFarland, C.; McIntosh, M. C. New aspects of the Ireland and related Claisen rearrangements. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2905. [[CrossRef](#)]

- ²⁸ Rehbein, J.; Hiersemann, M. Claisen Rearrangement of Aliphatic Allyl Vinyl Ethers from 1912 to 2012: 100 Years of Electrophilic Catalysis. *Synthesis* **2013**; *45*, 1121. [[CrossRef](#)]
- ²⁹ Chambers, D. J.; Evans, G. R.; Fairbanks, A. J. An approach to the synthesis of α -(1-6)-C-disaccharides by tandem Tebbe methylenation and Claisen rearrangement. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7184. [[CrossRef](#)]
- ³⁰ Tranel, F.; Haufe, G. Claisen rearrangements based on vinyl fluorides. *Journal of Fluorine Chemistry* **2004**, *125*, 1593. [[CrossRef](#)]
- ³¹ Majumdar, K. C.; Alam, S.; Chattopadhyay, B. Catalysis of the Claisen rearrangement. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 597. [[CrossRef](#)]
- ³² Perreux, L.; Loupy, A. A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium, and mechanistic considerations. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199. [[CrossRef](#)]
- ³³ Lidstrom, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. Microwave assisted organic synthesis—a review. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225. [[CrossRef](#)]
- ³⁴ Nordmann, G.; Buchwald, S. L. A Domino Copper-Catalyzed C–O Coupling–Claisen Rearrangement Process. *Journal of The American Chemical Society* **2003**, *125*, 4978. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁵ Ge, S. Q.; Hua, Y. Y.; Xia, M. Ultrasound-promoted synthesis of novel dispirocyclic frameworks from aza-Claisen rearrangements of Baylis–Hillman amines. *Ultrasonics Sonochemistry* **2009**, *16*, 232. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁶ Ishihara, J.; Hatakeyama, S. Recent Developments in the Reformatsky–Claisen Rearrangement. *Molecules* **2012**, *17*, 14249. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁷ Trost B.M.; Dong, G.; Vance, J. A. A Diosphenol-Based Strategy for the Total Synthesis of (–)-Terpestacin. *Journal of The American Chemical Society* **2007**; *129*, 4540. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁸ Trost, B. M.; Dong, G.; Vance, J. A. Cyclic 1,2-Diketones as Core Building Blocks: A Strategy for the Total Synthesis of (–)-Terpestacin. *Chemistry A European Journal* **2010**; *16*, 6265. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁹ Gosteli, J. Eine neue Synthese des Antibiotikums Pyrrolnitrin. *Helvetica Chimica Acta* **1972**, *55*, 451. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁰ Uyeda, C.; Jacobsen, E. N. Enantioselective Claisen Rearrangements with a Hydrogen-Bond Donor Catalyst. *Journal of The American Chemical Society* **2008**; *130*, 9228. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴¹ Rehbein, J.; Leick, S.; Hiersemann, M. Gosteli–Claisen Rearrangement: Substrate Synthesis, Simple Diastereoselectivity, and Kinetic Studies. *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74*, 1531. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴² Uyeda, C.; Jacobsen, E. N.; Transition-State Charge Stabilization through Multiple Non-covalent Interactions in the Guanidinium-Catalyzed Enantioselective Claisen Rearrangement. *Journal of The American Chemical Society* **2011**; *133*, 5062. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴³ Kiedrowski, V. V.; Quentin, F.; Golz, C.; Strohmann, C.; Preut, H.; Hiersemann, M. (4*S*,5*S*,6*R*,*E*)-3,5-Dimethyl-6-vinylhept-2-ene-1,4,7-triol. *IUCrData* **2016**, *1*, x160697. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁴ Che, Y.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T. Curvicollides A–C: New Polyketide-Derived Lactones from a Sclerotium-Colonizing Isolate of *Podospora curvicolla* (NRRL 25778). *Organic Letters* **2004**, *6*, 1249. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁵ Körner, M.; Hiersemann, M. Enantioselective Synthesis of the C8–C20 Segment of Curvicollide C. *Organic Letters* **2007**, *9*, 4979. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁶ Hoffmann, R.; Woodward, R. B. The Conservation of orbital symmetry. *Accounts of Chemical Research* **1968**, *1*, 17. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁷ Fukui, K. Recognition of stereochemical paths by orbital interaction *Accounts of Chemical Research* **1971**, *4*, 57. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁸ Kharasch, M. S.; Stampa, G.; Nudenberg, W. Photochemical para Rearrangement of Phenyl Ethers. *Science* **1952**, *116*, 309. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁹ Castro, A. M. M. Claisen Rearrangement over the Past Nine Decades. *Chemical Reviews* **2004**, *104*, 2939. [[CrossRef](#)]

[PubMed]

- ⁵⁰ Iwakura, I.; Yabushita, A.; Kobayashi, T. Direct Observation of the Molecular Structural Changes during the Claisen Rearrangement Including the Transition State. *Chemistry Letters* **2010**, *39*, 374. [CrossRef]
- ⁵¹ Iwakura, I.; Kaneko, Y.; Hayashi, S.; Yabushita, A.; Kobayashi, T. The Reaction Mechanism of Claisen Rearrangement Obtained by Transition State Spectroscopy and Single Direct-Dynamics Trajectory. *Molecules* **2013**, *18*, 1995. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵² Roy, A.; Biswas, B.; Sen, P. K.; Venkateswaran, R. V. Total synthesis of heliannuol B, an allelochemical from *Helianthus annuus*. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 6933-6936. [CrossRef]
- ⁵³ Kotha, S.; Mandal, K. A new protocol for benzoannulation by double Claisen rearrangement and ring-closing metathesis reactions as key steps. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 2585. [CrossRef]
- ⁵⁴ Tisdale, E. J.; Slobodov, I.; Theodorakis, E. A. Unified synthesis of caged *Garcinia* natural products based on a site-selective Claisen/Diels–Alder/Claisen rearrangement. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2004**, *101*, 12030. [CrossRef]
- ⁵⁵ Nicolaou, K. C.; Xu, H.; Wartmann, M. Biomimetic total synthesis of gambogin and rate acceleration of pericyclic reactions in aqueous media. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44*, 756. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁶ Xiong, X.; Pirrung, M. C. Modular Synthesis of Candidate Indole-based Insulin Mimics by Claisen Rearrangement. *Organic Letters* **2008**, *10*, 1151. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁷ Pirrung, M. C.; Nalbandian, J. N. Catalyzed Claisen rearrangements of *O*-allyl kojates. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 3752. [CrossRef]
- ⁵⁸ Yamamoto, T.; Wada, Y.; Enokida, H.; Fujimoto, M.; Nakamura, K.; Yanagida, S. Microwave-assisted solvent-free instantaneous Claisen rearrangement for synthesis of bis(3-allyl-4-hydroxyphenyl) sulfone. *Green Chemistry* **2003**, *5*, 690. [CrossRef]
- ⁵⁹ Bennett, C. J.; Caldwell, S. T.; McPhail, D. B.; Morrice, P. C.; Duthie, G. G.; Hartley, R. C. Potential therapeutic antioxidants that combine the radical scavenging ability of myricetin and the lipophilic chain of vitamin E to effectively inhibit microsomal lipid peroxidation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, *12*, 2079. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶⁰ Bai, R. B. N.; Varma, R. S. Alternative energy input: mechanochemical, microwave and ultrasound-assisted organic synthesis. *Chemical Society Reviews* **2012**, *41*, 1559. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶¹ Stivala, C. E.; Zakarian, A. Total Synthesis of (+)-Pinnatoxin A *Journal of The American Chemical Society* **2008**, *130*, 3774. [CrossRef]
- ⁶² Fairhurst, N. W. G.; Mahon, M. F.; Munday, R. H.; Carbery, D. R. Remote Stereocontrol in [3,3]-Sigmatropic Rearrangements: Application to the Total Synthesis of the Immunosuppressant Mycostericin G. *Organic Letters* **2012**, *14*, 756. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶³ Mann, J. Natural products as immunosuppressive agents. *Natural Product Reports* **2001**, *18*, 417. [CrossRef]
- ⁶⁴ Majumdar, K. C. New Variation of the Aromatic *ortho*-Claisen Rearrangement: Synthesis of Fused Thiophenes and Pyrroles. *Synlett* **2008**, *16*, 2400. [CrossRef]
- ⁶⁵ Hiratani, K.; Albrecht, M. The tandem Claisen rearrangement in the construction of building blocks for supramolecular chemistry. *Chemical Society Reviews* **2008**, *37*, 2413. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶⁶ Murphy, E. M.; Nahar, L.; Byres, M.; Shoeb, M.; Siakalima, M.; Rahman, M. M.; Gray, A. I.; Sarker, S. Coumarins from the seeds of *Angelica sylvestris* (Apiaceae) and their distribution within the genus *Angelica*. *Biochemical Systematics Ecology* **2004**, *32*, 203. [CrossRef]

- ⁶⁷ Wei, Y.; Zhang, T. Y.; Ito, Y. Preparative isolation of osthol and xanthotoxol from Common Cnidium Fruit (Chinese traditional herb) using stepwise elution by high-speed counter-current chromatography. *Journal of Chromatography A* **2004**, *1033*, 373. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁸ Reisch, J.; Hussain, R. A.; Szendrei, K.; Adesina, S. K. Extractives from *Evodia hupehensis* fruit hull, peduncle, twig and leaf. *Pharmazie* **1985**, *40*, 812. [[Link](#)]
- ⁶⁹ Ng, T. B.; Liu, F.; Wang, Z. T. Antioxidative activity of natural products from plants. *Life Sciences* **2000**, *66*, 709. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁰ He, W.; Zhang, B.-L.; Zhou, S.-Y.; Sun, X.-L.; Zhang, S.-Y. Facile Total Synthesis of Xanthotoxol. *Synthetic Communications* **2007**, *37*, 361. [[CrossRef](#)]
- ⁷¹ Muscarella, M.; Kimber, M. C.; Moody, C. J. Synthesis of Ptaeroxylin (Desoxykarenin): An Unusual Chromone from the Sneezewood Tree *Ptaeroxylon obliquum*. *Synlett* **2008**, *14*, 2101. [[CrossRef](#)]
- ⁷² Bruder, M.; Haseler, P. L.; Muscarella, M.; Lewis, W.; Moody, C. J. Synthesis of the Oxepinochromone Natural Products Ptaeroxylin (Desoxykarenin), Ptaeroxylinol, and Eranthin. *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 353. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷³ Horowitz, R. M.; Geissman, T. A. A Cleavage Reaction of α -Allylbenzylamines. (1950). *Journal of The American Chemical Society* **1950**, *72*, 1518. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁴ Rueping, M.; Antonchick, A. P. Catalytic Asymmetric Aminoallylation of Aldehydes: A Catalytic Enantioselective Aza-Cope Rearrangement. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47*, 10090. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁵ Nubbemeyer, U. Recent Advances in Charge-Accelerated aza-Claisen Rearrangements. *Topics in Current Chemistry*. **2005**, *244*, 149. [[Link](#)]
- ⁷⁶ Majumdar, K. C.; Bhattacharyya, T.; Chattopadhyay, B.; Sinha, B. Recent Advances in the Aza-Claisen Rearrangement. *Synthesis* **2009**, *13*, 2117. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁷ Khavani, M.; Izadyar, M.; Rezaeian, M. A DFT study of solvent effects on the kinetics and mechanism of the [3,3] hetero-Cope rearrangement of 1-butene thiobenzoate. *Progress in Reaction Kinetics and Mechanism* **2016**, *41*, 153. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁸ Majumdar, K. C.; Bhattacharyya, T. Aza-Claisen rearrangement. *Journal of the Indian Chemical Society* **2002**, *79*, 112.
- ⁷⁹ Shen, M. H.; Han, M.; Xu, H. D. One-Pot Conversion of *N*-Allyl- α -cyano Esters to α -Allyl- α -cyano Lactams through a Hydrolysis/Ketene Formation/Cyclization/Claisen Rearrangement Sequence. *Organic Letters* **2016**, *18*, 889. [[CrossRef](#)]
- ⁸⁰ Denmark, S. E. The Aza-Cope/Mannich Reaction. *Organic Reactions Overman, L. E., Humphreys, P. G., Welmaker, G. S. eds.; Wiley, cap.4.*
- ⁸¹ Horowitz, R. M.; Geissman, T. A. A Cleavage Reaction of α -Allylbenzylamines. *Journal of The American Chemical Society* **1950**, *72*, 1518. [[CrossRef](#)]
- ⁸² Rueping, M.; Antonchick, A. P. Catalytic Asymmetric Aminoallylation of Aldehydes: A Catalytic Enantioselective Aza-Cope Rearrangement. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47*, 10090. [[CrossRef](#)]
- ⁸³ Lipowitz, K. B.; Scarpone, S.; McCullough, D.; Barney, C. The synthesis of *N*-substituted tetrahydropyridines using the hetero-cope rearrangement. *Tetrahedron Letters*, **1979**, *20*, 2241. [[CrossRef](#)]
- ⁸⁴ Brown, J. M.; Golding, B. T.; Stofko, J. J. Isolation and characterization of *Cis*-divinylcyclopropane. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1973**, *9*, 319. [[CrossRef](#)]
- ⁸⁵ Doering, W. V. E.; Birladeanu, L.; Andrews, D. W.; Pagnotta, M. Conjugative interaction in the orthogonal enamine, 1-azabicyclo[3.2.2]non-2-ene. *Journal of The American Chemical Society* **1985**, *107*, 428. [[CrossRef](#)]
- ⁸⁶ Delbecq, F.; Anh, N. T. *Nouv. J. Chim.*, **1983**, *7*, 505.
- ⁸⁷ Su, J. T.; Sarpong, R.; Stoltz, B. M.; Goddard, W. A. Substituent effects and nearly degenerate transition states: rational

- design of substrates for the tandem Wolff-Cope reaction. *Journal of The American Chemical Society* **2004**, *126*, 24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁸ Osler, J. D.; Unsworth, W. P.; Taylor, R. J. K. The Cope rearrangement of *gem*-dimethyl substituted divinylcyclopropanes. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2013**, *11*, 7587. [[CrossRef](#)]
- ⁸⁹ Schultz, E. E.; Lindsay, V. N. G.; Sarpong, R. Expedient Synthesis of Fused Azepine Derivatives using a Sequential Rh(II)-Catalyzed Cyclopropanation/1-Aza-Cope Rearrangement of Dienyltriazaoles. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53*, 9904. [[CrossRef](#)]
- ⁹⁰ Radhamani, S.; Natarajan, R.; Unnikrishnan, P. A.; Prathapan, S.; Rappai, J. P. Diverse reactivity of nitrones towards electron deficient acetylenes. *New Journal of Chemistry* **2015**, *39*, 5580. [[CrossRef](#)]
- ⁹¹ Merino, P.; Tejero, T.; Mannucci, V. Experimental and theoretical evidences of 2-aza-Cope rearrangement of nitrones. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 3385. [[CrossRef](#)]
- ⁹² Hill, R. K.; Gilman, N. W. A nitrogen analog of the Claisen rearrangement. *Tetrahedron Letters* **1967**, *8*, 1421. [[CrossRef](#)]
- ⁹³ Jolidon, S.; Hansen, H. J. Untersuchungen über aromatische Amino-Claisen-Umlagerungen. *Helvetica Chimica Acta* **1977**, *60*, 978. [[CrossRef](#)]
- ⁹⁴ Zahedi, E.; Asgari, S. A.; Keley, V.. NBO and NICS analysis of the allylic rearrangements (the Cope and 3-aza-Cope rearrangements) of hexa-1,5-diene and N-vinylprop-2-en-1-amine: A DFT study. *Central European Journal of Chemistry* **2010**, *8*, 1097. [[CrossRef](#)]
- ⁹⁵ Majumdar, K. C.; Alam, S.; Chattopadhyay, B. Catalysis of the Claisen rearrangement. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 597. [[CrossRef](#)]
- ⁹⁶ Glória, P. M. C.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M. Studies in *N*-amino-3-aza-Cope rearrangements. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 7355. [[CrossRef](#)]
- ⁹⁷ Beholz, L. G.; Stille, J. R. Lewis acid-promoted 3-aza-Cope rearrangement of *N*-alkyl-*N*-allylanilines. *The Journal of Organic Chemistry* **1993**, *58*, 5095. [[CrossRef](#)]
- ⁹⁸ Ayala, S. L. G.; Stashenko, E.; Palma, A.; Bahsas, A.; Amaro-Luis, J. M. Sequential Amino-Claisen Rearrangement/Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition/Reductive Cleavage Approach to the Stereoselective Synthesis of *cis*-4-Hydroxy-2-aryl-2,3,4,5-tetrahydro-1(1*H*)-benzazepines. *Synlett* **2006**, *14*, 2275. [[CrossRef](#)]
- ⁹⁹ Jain, S.; Pandey, N.; Kishore, D. Lewis acid catalyzed amino-Claisen rearrangement: A facile one pot synthesis of 2-allylarylamines from *N*-allylarylamines. *Indian Journal of Chemistry* **2007**, *46B*, 529. [[Link](#)]
- ¹⁰⁰ González, I.; Bellas, I.; Souto, A.; Rodríguez, R.; Cruces, J. Microwave-assisted aza-Cope rearrangement of *N*-allylanilines. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 2002. [[CrossRef](#)]
- ¹⁰¹ Sharma, P.; Navjeet, K.; Jain, S.; Kishore, D. Amino-Claisen Rearrangement of *N*-Allyl Aryl Amines: A Versatile Precursor in the Palladium Catalyzed Hetroannulation to Indoles. *Journal of Current Chemical & Pharmaceutical Sciences* **2003**, *3*, 80. [[Link](#)]
- ¹⁰² Hiroi, K.; Abe, J. Palladium-catalyzed asymmetric allylations of chiral enamines bearing phosphine functionality. Effects of anionic counterparts of allylating reagents on asymmetric induction. *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 3623. [[CrossRef](#)]
- ¹⁰³ Murahashi, S.; Makabe, Y.; Kunita, K. Palladium(0)-catalyzed rearrangement of *N*-allyl enamines. Synthesis of δ -unsaturated imines and γ - δ -unsaturated carbonyl compounds. *The Journal of Organic Chemistry* **1988**, *53*, 4489. [[CrossRef](#)]
- ¹⁰⁴ Murahashi, S.; Makabe, Y. Palladium(0) catalyzed 3-aza-cope rearrangement of *N*-allylenamines *Tetrahedron Letters* **1985**, *26*, 5563. [[CrossRef](#)]
- ¹⁰⁵ Weston, M. H.; Parvez, M.; Back, T. G. Conjugate Additions, Aza-Cope, and

Dissociative Rearrangements and Unexpected Electrocyclic Ring Closures in the Reactions of 2-(2-Pyrrolidinyl)-Substituted Heteroaromatic Systems with Acetylenic Sulfones. *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 5402. [[CrossRef](#)]

¹⁰⁶ McComsey, D. F.; Maryanoff, B. E. 3-Aza-Cope Rearrangement of Quaternary *N*-Allyl Enammonium Salts. Stereospecific 1,3 Allyl Migration from Nitrogen to Carbon on a Tricyclic Template. *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 4938. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

¹⁰⁷ Weston, M. H.; Nakajima, K.; Parvez, M.; Back, T. G. Ring-expansion of tertiary cyclic α -vinylamines by tandem conjugate addition to (*p*-toluenesulfonyl)ethyne and formal 3-aza-Cope rearrangement. *Chemical Communications* **2006**, *37*, 3903. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

¹⁰⁸ Zardoost, M. R.; Siadati, S. A; Davoudi, H.; Gholami, M. R.; Aghaie, H. A Theoretical Investigation of Kinetics and Mechanism of Aza-Cope Rearrangement. *Journal of Physical & Theoretical Chemistry* **2010**, *6*, 253. [[Link](#)]

¹⁰⁹ Fiedler, D.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. Supramolecular Catalysis of a Unimolecular Transformation: Aza-Cope Rearrangement within a Self-Assembled Host. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43*, 6748. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

¹¹⁰ Gomes, M. J.; Pinto, L. F.; Glória, P. M.; Rzepa, H. S.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M. *N*-heteroatom substitution effect in 3-aza-cope rearrangements. *Chemistry Central Journal* **2013**, *7*, 94. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

¹¹¹ Gomes, M. J. S.; Sharma, L.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M.; Glória, P. M. C. Studies in 3-oxy-assisted 3-aza Cope rearrangements. *Chemical Communications* **2002**, *7*, 746. [[CrossRef](#)]

¹¹² Endo, Y.; Uchida, T.; Hizatate, S.; Shudo, K. J. Anionic Hetero[3,3] and [3,5] Rearrangements of Hydroxylamine Derivatives Accompanied with N-O Bond Cleavage. *Synthesis* **1994**, *10*, 1096. [[CrossRef](#)]

¹¹³ Guzzo, P. R.; Buckle, R. N.; Chou, M.; Dinn, S. R.; Flaugh, M. E.; Kiefer, A. D.; Ryter, K. T.; Sampognaro, A. J.; Tregay, S. W.; Xu, Y. C. Preparation of 8-Amido-2-dimethylamino-1,2,3,4-tetrahydro-2-dibenzofurans and Several Fluorinated Derivatives via [3,3]-Sigmatropic Rearrangement of *O*-Aryloximes. *The Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 770. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

¹¹⁴ Varlamov, A. V.; Voskresenkii, L. G.; Borisova, T. N.; Chernyshev, A. I.; Levov, A. N. Heterocyclization of tropinone oximes and 3-methyl-3-azabicyclo[3.3.1]-nonan-9-one with acetylene in a superbasic medium. *Chemistry Heterocyclic Compounds* **1999**, *35*, 613. [[CrossRef](#)]

¹¹⁵ Pennicott, L.; Lindell, S. The Preparation of 2-Isoxazolines from *O*-Propargylic Hydroxylamines via a Tandem Rearrangement-Cyclisation Reaction. *Synlett* **2006**, *3*, 463. [[CrossRef](#)]

¹¹⁶ Rodriguez-Franco, M. I.; Dorronsoro, I.; Martinez, A. *O*-Pyrazolylpropynyl-Hydroxylamines as Versatile Intermediates in the Synthesis of Compounds of Pharmacological Interest. *Synthesis* **2001**, *11*, 1711. [[CrossRef](#)]

¹¹⁷ Koch, U.; Attenni, B.; Malancona, S.; Colarusso, S.; Conte, I.; Di Filippo, M.; Harper, S.; Pacini, B.; Giomini, C.; Thomas, S.; Incitti, I.; Tomei, L.; De Francesco, R.; Altamura, S.; Matassa, V.G., Narjes, F. 2-(2-Thienyl)-5,6-dihydroxy-4-carboxypyrimidines as Inhibitors of the Hepatitis C Virus NS5B Polymerase: Discovery, SAR, Modeling, and Mutagenesis. *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *49*, 1693. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

¹¹⁸ Pereira, M. M. A.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M. A Synthesis of the Amaryllidaceae Alkaloid Pratosine. *Journal of Natural Products* **1996**, *59*, 744. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

¹¹⁹ Mao, Z.; Baldwin, S. W. New Spirocyclic Oxindole Synthesis Based on a Hetero Claisen Rearrangement. *Organic Letters* **2004**, *6*, 2425. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

¹²⁰ Tundo, P.; Selva, M. The Chemistry of Dimethyl Carbonate. *Accounts of Chemical Research* **2002**, *35*, 706. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

¹²¹ Takeda, N.; Miyata, O.; Naito, T. Efficient

- Synthesis of Benzofurans Utilizing [3,3]-Sigmatropic Rearrangement Triggered by *N*-Trifluoroacetylation of Oxime Ethers: Short Synthesis of Natural 2-Arylbzofurans. *European Journal of Organic Chemistry* **2007**, 9, 1491. [CrossRef]
- ¹²² Miyata, O.; Takeda, N.; Naito, T. Highly Effective Synthetic Methods for Substituted 2-Arylbzofurans Using [3,3]-Sigmatropic Rearrangement: Short Syntheses of Stemofuran A and Eupomatenoid 6. *Organic Letters* **2004**, 6, 1761. [CrossRef] [PubMed]
- ¹²³ Reis, L. V.; Lobo, A. M.; Prabhakar, S.; Duarte, M. P. 3,3-Sigmatropic Rearrangements Involving N–O Bond-Cleavage of Enehydroxylamine Derivatives. *European Journal of Organic Chemistry* **2003**, 1, 190. [CrossRef]
- ¹²⁴ Yadav, S.; Sinha, R.P.; Tyagi, M. B.; Kumar, A. Cyanobacterial Secondary Metabolites. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. **2011**, 2, B144. [Link]
- ¹²⁵ Coba, F.; Aguilera, J.; Figueroa, F. L.; Gálvez, M. V.; Herrera, E. Antioxidant activity of mycosporine-like amino acids isolated from three red macroalgae and one marine lichen. *Journal of Applied Phycology* **2009**, 21, 161. [CrossRef]
- ¹²⁶ Sinha, R. P.; Singh, S. P.; Häder, D. P. Database on mycosporines and mycosporine-like amino acids (MAAs) in fungi, cyanobacteria, macroalgae, phytoplankton and animals. *Journal of Photochemistry and Photobiology. B, Biology* **2007**, 89, 29. [CrossRef] [PubMed]
- ¹²⁷ Llewellyn, C. A.; Airs, R. L. Distribution and abundance of MAAs in 33 species of microalgae across 13 classes. *Marine Drugs* **2010**, 8, 1273. [CrossRef] [PubMed]
- ¹²⁸ Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Hayashi, Y. High-yielding synthesis of the anti-influenza neuramidase inhibitor (-)-oseltamivir by three "one-pot" operations. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, 48, 1304. [CrossRef] [PubMed]
- ¹²⁹ Karpf, M.; Trussardi, R. Efficient Access to Oseltamivir Phosphate (Tamiflu) via the *O*-Trimesylate of Shikimic Acid Ethyl Ester. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, 48, 5760. [CrossRef] [PubMed]
- ¹³⁰ Farina, V.; Brown, J. D. Tamiflu: The Supply Problem. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, 45, 7330. [CrossRef] [PubMed]
- ¹³¹ Shibasaki, M.; Kanai, M. Synthetic Strategies for Oseltamivir Phosphate. *European Journal of Organic Chemistry* **2008**, 11, 1839. [CrossRef]
- ¹³² Magano, J. Synthetic Approaches to the Neuraminidase Inhibitors Zanamivir (Relenza) and Oseltamivir Phosphate (Tamiflu) for the Treatment of Influenza. *Chemical Reviews* **2009**, 109, 4398. [CrossRef] [PubMed]
- ¹³³ Momose, T.; Hama, N.; Higashino, C.; Sato H, Chida, N. Total synthesis of A-315675 based on the cascade Overman rearrangement. *Tetrahedron Letters* **2008**, 49, 1376. [CrossRef]
- ¹³⁴ Kwart, H.; Hackett, C. M. The Claisen Rearrangement of Allyl Aryl Sulfides. *Journal of The American Chemical Society* **1962**, 84, 1754. [CrossRef]
- ¹³⁵ Schuijl, P. J. W.; Bos, H. J. T.; Brandsma, L. [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)0165-0513](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)0165-0513)Rearrangements of substituted propargyl vinyl sulfides: Formation of allenic dithioesters and their conversion into derivatives of 2H-thiopyran and thiopene. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* **1969**, 88, 597. [CrossRef]
- ¹³⁶ Kwart, H.; Schwartz, J. L. Mechanism of the catalyzed thio-Claisen reaction. Triggering of concerted rearrangement processes. *The Journal of Organic Chemistry* **1974**, 39, 1575. [CrossRef]
- ¹³⁷ Kwart, H.; George, T. J. The thio-Claisen and thiopropynyl rearrangements of prop-2-ynyl and allenyl phenyl sulphides. *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications* **1970**, 7, 413. [CrossRef]
- ¹³⁸ Overman, L. E.; Campbell, C. B.; Knoll, F. M. Mild procedures for interconverting allylic oxygen functionality. Cyclization-induced [3,3] sigmatropic rearrangement of allylic

- carbamates. *Journal of The American Chemical Society* **1978**, *100*, 4822. [CrossRef]
- ¹³⁹ Liu, Z.; Mehta, S. J.; Lee, K. S.; Grossman, B.; Qu, H.; Gu, X.; Nichol, G. S.; Hruby, V. J. Thio-Claisen Rearrangement Used in Preparing Anti- β -Functionalized γ,δ -Unsaturated Amino Acids: Scope and Limitations. *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, *77*, 1289. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁴⁰ Majumdar, K. C.; Samanta, S.; Chattopadhyay, B.; Pal, N. Recent Advancement of the thio-Claisen Rearrangement. *Current Organic Synthesis* **2012**, *9*, 851. [CrossRef]
- ¹⁴¹ Watson, D. J.; Devine, P. N.; Meyers, A. I. Palladium and nickel catalyzed thio-Claisen rearrangements of chiral bicyclic thiolactams (via *N,S*-ketene acetals). *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 1363. [CrossRef]
- ¹⁴² Sreekumar, R.; Padmakumar, R. Diastereoselective Asymmetric Induction in the Thio-Claisen Rearrangement Over Zeolites. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 2413. [CrossRef]
- ¹⁴³ Mizutani, M.; Sanemitsu, Y.; Tamaru, Y.; Yoshida, Z. Palladium-catalyzed polyhetero-Claisen rearrangement of 3-(allylthio)-1,2,4-triazin-5(4H)-ones *The Journal of Organic Chemistry* **1983**, *48*, 4585. [CrossRef]
- ¹⁴⁴ Lorne, R.; Julia, S. A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, *2*, 317.
- ¹⁴⁵ Majumdar, K. C.; Ghosh, S. K. Studies in Sigmatropic Rearrangement: Regioselective Synthesis of Thieno[2,3-*b*]-Thiochromen-4-one Derivatives. *Synthetic Communications* **2002**, *32*, 1271. [CrossRef]
- ¹⁴⁶ Majumdar, K. C.; Bandyopadhyay, A. Synthesis of Sulfur Heterocycles by Thio-Claisen Rearrangement. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly* **2004**, *135*, 581. [CrossRef]
- ¹⁴⁷ Tamaru, Y.; Harada, T.; Yoshida, Z. Thio-Claisen and Cope rearrangements. A general method for the synthesis of $\alpha,\beta,\alpha,\zeta$ -unsaturated thioamides. *Journal of The American Chemical Society* **1980**, *102*, 2392. [CrossRef]
- ¹⁴⁸ Sabahi, A.; Rainier, J. D. Synthesis of the debrominated analog of dihydroflustramine C utilizing a sulfur ylide-initiated thio-Claisen rearrangement. *ARKIVOC* **2010**, *viii*, 116. [Link]
- ¹⁴⁹ May, J. A.; Stoltz, B. M. Non-Carbonyl-Stabilized Metallocarbenoids in Synthesis: The Development of a Tandem Rhodium-Catalyzed Bamford-Stevens/Thermal Aliphatic Claisen Rearrangement Sequence. *Journal of The American Chemical Society* **2002**, *124*, 12426. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁵⁰ Hodgson, D. M.; Pierard, F. Y. T. M.; Stuppel, P. A. Catalytic enantioselective rearrangements and cycloadditions involving ylides from diazo compounds. *Chemical Society Reviews* **2001**, *30*, 50. [CrossRef]
- ¹⁵¹ Rochfort, S. J.; Moore, S.; Craft, C.; Martin, N. H.; Van Wagoner, R. M.; Wright, J. L. C. Further Studies on the Chemistry of the Flustra Alkaloids from the Bryozoan *Flustra foliacea*. *Journal of Natural Products* **2009**, *72*, 1773. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁵² Morales-Rios, M.S.; Suarez-Castillo, O. R.; Joseph-Nathan, P. First total syntheses of dihydroflustramine C and flustramine E, alkaloids from the marine bryozoan *Flustra foliacea*. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1479. [CrossRef]
- ¹⁵³ Fuchs, J. R.; Funk, R. L. Indol-2-one Intermediates: Mechanistic Evidence and Synthetic Utility. Total Syntheses of (\pm)-Flustramines A and C. *Organic Letters* **2005**, *7*, 677. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁵⁴ Lindel, T.; Bräuchle, L.; Golz, G.; Böhrer, P. Total Synthesis of Flustramine C via Dimethylallyl Rearrangement. *Organic Letters* **2007**, *9*, 283. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁵⁵ Liu, Z.; Qu, H.; Gu, X.; Lee, K. S.; Grossman, B.; Kumirov, V. K.; Hruby, V. J. Novel anti- β -functionalized γ,δ -unsaturated amino acids via a thio-Claisen rearrangement. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 3518. [CrossRef]
- ¹⁵⁶ Kazmaier, U.; Zumpe, F. L. Chelated Enolates of Amino Acid Esters – New and Efficient Nucleophiles for Isomerization-Free, Stereoselective Palladium-Catalyzed Allylic Substitutions. *European Journal of Organic Chemistry* **2001**, *21*, 4067. [CrossRef]

- ¹⁵⁷ Weiß, T. D.; Helmchen, G.; Kazmaier, U. Synthesis of amino acid derivatives via enantio- and diastereoselective Pd-catalyzed allylic substitutions with a non-stabilized enolate as nucleophile. *Chemical Communications* **2002**, *12*, 1270. [CrossRef]
- ¹⁵⁸ Bauer, M.; Kazmaier, U. Synthesis of γ,δ -unsaturated amino acids via palladium-catalyzed allylic alkylation of chelated glycine ester enolates. *Recent Research Developments in Organic Chemistry* **2005**, *9*, 49. [Link]
- ¹⁵⁹ (a) Kazmaier, U.; Stolz, D. Regio- und stereoselektive Rhodium-katalysierte allylische Alkylierungen chelatisierter Enolate. *Angewandte Chemie International Edition*. **2006**, *118*, 3143. [CrossRef]; (b) Kazmaier, U.; Stolz, D. Regio- and Stereoselective Rhodium-Catalyzed Allylic Alkylations of Chelated Enolates. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45*, 3072. [CrossRef]
- ¹⁶⁰ Deska, J.; Kazmaier, U. Highly Stereoselective Peptide Modifications through Pd-Catalyzed Allylic Alkylations of Chelated Peptide Enolates. *Chemistry A European Journal* **2007**, *13*, 6204. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁶¹ Quirin, C.; Kazmaier, U. Synthesis of Chlamydocin by Chelate-Claisen Rearrangement. *European Journal of Organic Chemistry* **2009**, *3*, 371. [CrossRef]
- ¹⁶² Kotha, S.; Krishna, N. G.; Halder, S.; Misra, S. A synergistic approach to polycyclics via a strategic utilization of Claisen rearrangement and olefin metathesis. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2011**, *9*, 5597. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁶³ Hiersemann, M. Nubbemeyer, U.; The Claisen Rearrangement: Methods and Applications; 1st ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2007.
- ¹⁶⁴ Pereira, S.; Srebnik, M. The Ireland-Claisen rearrangement. *Aldrichimica Acta* **1993**, *26*, 17. [Link]
- ¹⁶⁵ Ishihara, J.; Tsuru, H.; Hatakeyama, S. Total Synthesis of (-)-Dihydrosporothriolide Utilizing an Indium-Mediated Reformatsky-Claisen Rearrangement. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79*, 5908. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁶⁶ Chen, L.; Kim, Y. M.; Kucera, D. J.; Harrison, K. E.; Bahmanyar, S.; Scott, J. M.; Yazbeck, D. Fluorination-Free Synthesis of a 4,4-Difluoro-3,3-Dimethylproline Derivative. *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 5468. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁶⁷ Zheng, F.; Zhang, X.; Qing, F.-L. Stereoselective Reformatsky-Claisen rearrangement: synthesis of 2',3'-dideoxy-6',6'-difluoro-2'-thionucleosides. *Chemical Communications* **2009**, *12*, 1505. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁶⁸ Yang, Y.-Y.; Xu, J.; You, Z.-W.; Xu, X.-H.; Qiu, X.-L.; Qing, F.-L. Synthesis of 3',3'-Difluoro-2'-hydroxymethyl-4',5'-Unsaturated Carbocyclic Nucleosides. *Organic Letters* **2007**, *9*, 5437. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁶⁹ Yang, Y.; Zheng, F.; Qing, F.-L. Synthesis of 2',3'-dideoxy-6'-fluorocarbocyclic nucleosides via Reformatsky-Claisen rearrangement *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3388. [CrossRef]
- ¹⁷⁰ Boeckman Jr., R. K.; Flann, C. J.; Poss, K. M. Synthetic and mechanistic studies of the retro-Claisen rearrangement: an example of cation acceleration of a [3,3]-sigmatropic rearrangement. *Journal of The American Chemical Society* **1985**, *107*, 4359. [CrossRef]
- ¹⁷¹ Levin, S.; Nani, R. R.; Reisman, S. E. Enantioselective Total Synthesis of (+)-Salvileucalin B. *Journal of The American Chemical Society* **2011**, *133*, 774. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁷² Aoyagi, Y.; Yamazaki, A.; Nakatsugawa, C.; Fukaya, H.; Takeya, K.; Kawachi, S.; Izumi, H. Salvileucalin B, A Novel Diterpenoid with an Unprecedented Rearranged Neoclerodane Skeleton from *Salvia leucantha* Cav. *Organic Letters* **2008**, *10*, 4429. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁷³ Majumdar, K. C.; Nandi, R. K. The Claisen rearrangement in the syntheses of bioactive natural products. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6921. [CrossRef]
- ¹⁷⁴ Werschkun, B.; Thiem, J. Claisen Rearrangements in Carbohydrate

- Chemistry. *Topics in Current Chemistry* **2001**, 215, 293. [[CrossRef](#)]
- ¹⁷⁵ Ferrier, R. J.; Vethaviasar, N. Unsaturated carbohydrates. Part XVII. Synthesis of branched-chain sugar derivatives by application of the Claisen rearrangement *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1973**, 1791. [[CrossRef](#)]
- ¹⁷⁶ Krohn, K.; Flörke, U.; Gehle, D. Highly Deoxygenated sugars. I. C2-Branched Glucose Derivatives and Carbon Linked Deoxygenated Disaccharide. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **2002**, 21, 431. [[Link](#)]
- ¹⁷⁷ Montero, A.; Mann, E.; Herradón, B. Preparation of Sugar Amino Acids by Claisen-Johnson Rearrangement: Synthesis and Incorporation into Enkephalin Analogues. *European Journal of Organic Chemistry* **2004**, 14, 3063. [[CrossRef](#)]
- ¹⁷⁸ Yeager, A. R.; Min, G. K.; Porco, J. A. Jr; Schaus, S. E. Exploring Skeletal Diversity via Ring Contraction of Glycal-Derived Scaffolds. *Organic Letters* **2006**, 8, 5065. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁷⁹ Sridhar, P. R.; Sudharani, C. Stereoselective synthesis of C-2-methylene and C-2-methyl-C-glycosides by Claisen rearrangement of 2-vinyloxymethyl glycals. *RSC Advances* **2012**, 2, 8596. [[CrossRef](#)]
- ¹⁸⁰ Jürs, S.; Werschkun, B.; Thiem, J. Claisen Rearrangement of Carbohydrate-Derived Precursors Towards Highly Functionalized Cyclooctenones with L-**xylo**, D-**arabino** and L-**lyxo** Configuration and Their Diastereoselective Transformations. *European Journal of Organic Chemistry* **2006**, 19, 4451. [[CrossRef](#)]
- ¹⁸¹ Sudharani, C.; Venukumar, P.; Sridhar, P. R. Stereoselective Synthesis of C-2-Methylene and C-2-Methyl α - and β -C-Glycosides from 2-C-Branched Glycals: Formal Total Synthesis of (-)-Brevisamide. *European Journal of Organic Chemistry* **2014**, 36, 8085. [[CrossRef](#)]
- ¹⁸² Gomez, A. M.; Lobo, F.; Miranda, S.; Lopez, J. C. A Survey of Recent Synthetic Applications of 2,3-Dideoxy-Hex-2-enopyranosides. *Molecules* **2015**, 20, 8357. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁸³ Bakthadoss, M.; Selvakumar, R. One-Pot Synthesis of Benzothiazole-Tethered Chromanones/Coumarins via Claisen Rearrangement Using the Solid State Melt Reaction. *The Journal of Organic Chemistry* **2016**, 81, 3391. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]